

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica**



**SÍNTESIS DE TERPENIL INDOLES BIOACTIVOS: 12-  
EPI-ENT-POLYALTHENOL, 12-EPI-ENT-  
PENTACYCLINDOL Y ANÁLOGOS**

**M<sup>a</sup> ISABEL COSTALES GONZÁLEZ**

**DICIEMBRE 2012**

# **SÍNTESIS DE TERPENIL INDOLES BIOACTIVOS: 12-EPI-*ENT*-POLYALTHENOL, 12-EPI-*ENT*-PENTACYCLINDOL Y ANÁLOGOS**

Trabajo para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

M<sup>a</sup> Isabel Costales González  
Salamanca, Diciembre 2012

Visado en Salamanca  
Diciembre 2012

**Fdo. Isidro Sánchez Marcos**  
Catedrático de Química Orgánica

**Fdo. Rosalina Fernández Moro**  
Prof. Titular de Química Orgánica



Me gustaría aprovechar estas primeras páginas para agradecer a mis directores, los Dres. D. Isidro Sánchez Marcos y Dña. Rosalina Fernández Moro toda su dedicación, ayuda y apoyo y por todo lo que he aprendido de vosotros durante estos cinco años. Ha sido un auténtico placer poder trabajar aquí, y haber tenido la oportunidad de hacer algo que me gusta. Aquí es donde realmente he aprendido química, más que durante la carrera.

También quiero agradecer a los Dres. D. Julio González Urones, Dña. Pilar Basabe Barcala, Dña. María José Sexmero Cuadrado, D. David Díez Martín y D. Narciso Martín Garrido los consejos y la ayuda que me han prestado en todo momento.

Y por supuesto, muchísimas gracias a la Dra. Dña. Anna Lithgow del Servicio de RMN, al Dr. D. César Raposo del Servicio de Espectrometría de Masas, a la Dra. Dña. Francisca Sanz del Servicio de Difracción de Rayos-X, por la ayuda con la caracterización de las muestras y por todos vuestros buenos consejos, y a M<sup>a</sup> José Pérez y a Marisa Maldonado por toda vuestra ayuda; sin vosotras habría sido imposible.

A mi Familia, y permitidme que lo escriba con mayúscula porque os lo merecéis. Esta tesis también es vuestra, por todo el tiempo que a veces os he robado, por todos los rollos químicos que me habéis tenido que escuchar, porque habéis aguantado mis caras largas cuando las cosas no iban del todo bien y por alegraros conmigo cuando las reacciones funcionaban.

A mis compañeros del lab, porque, con todo el tiempo que hemos pasado juntos, creo que hemos llegado a ser algo más que compañeros; algo así como otra pequeña gran familia. He aprendido mucho de vosotros, y no sólo de química. ¿Qué os puedo decir? Que sois de lo bueno, lo mejor; de lo mejor, lo superior; que me ha encantado conoceros, que ha sido un auténtico placer poder estar con vosotros todo este tiempo y tener vuestra amistad ¡cómo os voy a echar de menos! ¡Se os quiere!

Especialmente a Ana G y Juan, los mejores compañeros que se puedan pedir. ¿Cuántas horas hemos pasado aquí juntos? Incontables, pero vosotros habéis hecho que parezcan pocas. Muchas gracias por haber sido un apoyo en los malos momentos y porque me habéis dado ánimo y vuestro cariño cuando más lo necesitaba. Gracias a vosotros los lunes no eran tan duros, los jueves-viernes eran una fiesta, y cada mañana al pensar “bueno, me voy al lab” se me ponía el corazón alegre. Para mí sois de las personas más importantes que he conocido.

Magda, mi guapichula, mi imagen especular (¿te acuerdas?), muchísimas gracias por todos los buenos ratos, chistes, bromas, risas y viajes a la “cámara secreta” ¡eres estupenda!; Carlos, el químico más loco que he conocido, muchas gracias por ofrecer siempre tu ayuda para todo ¡eres un fuera de serie!; Aitor, uno de los chicos más majos del mundo, y todo un ejemplo de paciencia y perseverancia; Merce, ¡qué bien haber podido coincidir contigo, aunque fuera por poco tiempo; Ana B, la chica más simpática que he conocido, de ti he aprendido a tener una sonrisa permanente, ¡no cambies nunca!; Cheli, se te echa un montón de menos; María, M<sup>a</sup>Fe, Javi, Carlos R. muchas gracias por todo; a Carmen, Mateo y Sara, que aunque ya no estés aquí, no puedo separarte de los otros dos, gracias por la vidilla que le habéis dado al laboratorio este último año y por todo vuestro cariño. ¡Sois geniales!

No me puedo olvidar de mis “sempai”, Almu, la persona más buena y trabajadora del mundo, Álvaro, un auténtico crack y Lourdes, que me iniciasteis en el “oficio”; gracias por vuestro tiempo y vuestra paciencia, especialmente en los comienzos. Ahora que ya he podido comprobar que no es nada fácil enseñar bien, tengo que decir que nunca me pusisteis ninguna mala cara y nunca os importó perder tiempo para explicarme lo que no entendía; fuisteis los mejores maestros, y eso no se olvida.

Y tampoco me olvido de todos los que estabais allí cuando llegué: Marta, Mónica, Olga, Patri y M<sup>a</sup>Rosa; cada una de vosotras me ha aportado mucho.

Índice

---

	Pág.
<b>Abreviaturas y acrónimos</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	7
<b>Antecedentes</b> .....	22
Indol sesquiterpenos.....	23
Inhibidores fosfolipasa A <sub>2</sub> .....	35
<b>Objetivos</b> .....	41
<b>Discusión de Resultados</b> .....	51
1. Estudio de la reacción de 3-(but-3-enil)-indoles en medio ácido .....	52
1.1 Preparación del intermedio <b>8</b> .....	54
1.2 Preparación de 3-(but-3-enil)-indoles.....	56
1.3 Reacción de 3-(but-3-enil)-indoles en medio ácido.....	62
1.4 Obtención de análogos de thiersindol C.....	68
2. Síntesis de polyalthenol y análogos .....	71
2.1 Síntesis de <b>46</b> .....	73
2.2 Funcionalización en C-3 .....	75
2.3 Indolización .....	84
2.4 Preparación de un intermedio avanzado en la síntesis de suaveolindol .....	88
2.5 Síntesis de análogos de <b>72</b> .....	90
3. Síntesis de pentacyclindol y análogos.....	96
3.1 Síntesis de pentacyclindol.....	98
3.2 Síntesis de análogos de pentacyclindol .....	102
4. Síntesis de inhibidores de fosfolipasa A <sub>2</sub> .....	109
4.1 Formación de compuestos indolesquiterpénicos .....	111
4.2 Funcionalización del metilo en C-2 .....	116
4.3 Alargamiento de la cadena lateral.....	121
5. Valoración de actividad biológica .....	128
5.1 Análogos de thiersindol C.....	130
5.2 12-epi-ent-polyalthenol y análogos.....	131
5.3 12-epi-ent-pentacyclindol y análogos .....	133
5.4 Inhibidores de fosfolipasa A <sub>2</sub> .....	135

	Pag.
<b>Parte experimental</b> .....	136
Técnicas generales.....	137
Desarrollo experimental .....	147
<b>Tablas de RMN de <sup>13</sup>C</b> .....	256
<b>Tablas bidimensionales</b> .....	291
<b>Espectroscopía</b> .....	319
<b>Datos cristalográficos</b> .....	503
<b>Conclusiones</b> .....	509
<b>Numeración de compuestos</b> .....	512

## Abreviaturas y acrónimos

**$[\alpha]_D^{22}$** : rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del Na) y a 22°C

**Ac**: acilo

**AcO**: acetoxilo

**Ac<sub>2</sub>O**: anhídrido acético

**AcOEt**: acetato de etilo

**AcOH**: ácido acético

**atm**: atmósfera

***n*-BuLi**: *n*-butillitio

***t*-BuOH**: *tert*-butanol

***t*-BuOK**: *tert*-butóxido potásico

**c**: cuartete

**C**: concentración

**CC**: cromatografía de columna

**CCF**: cromatografía de capa fina

**col.**: colaboradores

**COSY**: COrrrelation Spectroscopy

***m*-CPBA**: ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H)

**cPLA<sub>2</sub>**: fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica

**c/u**: cada uno

**δ**: desplazamiento químico

**d**: doblete

**dd**: doble doblete

**ddd**: doble doblete de dobletes

**dt**: doble triplete

**DABCO**: 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)-octano

**DCC**: dicitlohexilcarbodiimida

**DCM**: diclorometano

**DEPT**: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer

**DIPEA**: diisopropiletilamina

**DMAP**: dimetilaminopiridina

**DME**: dimetoxietano

**DMF**: *N,N*-dimetilformamida

**DMSO**: dimetilsulfóxido

**EMIEAR**: Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución

**Et**: etilo

**Et<sub>2</sub>O**: éter dietílico

**Et<sub>3</sub>N**: trietilamina

**FT**: transformada de Fourier

**g**: gramo

**Hex**: hexano

**HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity

**HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence

**Hz**: Hertzio

**IPLA<sub>2</sub>**: Inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub>

**IR**: Espectroscopía Infrarroja

***J***: constante de acoplamiento

**λ**: longitud de onda

**LAH**: hidruro de aluminio y litio, LiAlH<sub>4</sub>

**LDA**: diisopropilamiduro de litio

**m:** multiplete

**M:** molaridad (mol/L)

**Me:** metilo

**mg:** miligramos

**mL:** mililitros

**mmol:** milimoles

**m/z:** relación masa/carga

**NaHMDS:** hexametildisilazida de sodio

**NBS:** *N*-bromosuccinimida

**NMO:** óxido de *N*-metil morfolina

**nOe:** efecto nuclear Overhauser

**pf:** punto de fusión

**Ph:** fenilo

**Pi:** piridina

**PLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub>

**ppm:** partes por millón

**<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH:** diisopropilamina

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**ROESY:** Rotating frame Overhauser  
Enhancement Spectroscopy

**s:** singlete

**sat. :** saturado

**sPLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub> secretada

**t:** triplete

**t.a. :** temperatura ambiente

**THF:** tetrahidrofurano

**TMS:** trimetilsilil

**TMSCN<sub>2</sub>:** trimetilsilildiazometano

**TMSCl:** cloruro de trimetilsililo

**TPAP:** tetrapropilamonio perrutenato

***p*-TsCl:** cloruro de tosilo

***p*-TsOH:** ácido *para*-toluensulfónico

**UV:** ultravioleta





Los productos naturales han sido y son actualmente uno de los grandes objetivos del estudio de la Química Orgánica.<sup>1</sup> Por un lado, su complejidad estructural supone un aliciente a la imaginación del químico sintético, pero sin lugar a dudas es su destacado papel como fármacos o como fuente de inspiración para el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos<sup>2</sup> donde los productos naturales destacan, y constituyen un reto en el que participan disciplinas como la Química Orgánica, la Química Biológica y la Química Médica.<sup>3</sup>

Es un hecho fehaciente que, a lo largo de la historia, el hombre ha sido capaz de aprovechar los recursos que la Naturaleza le ofrece, principalmente el reino vegetal y el medio marino, para combatir enfermedades. Las grandes farmacopeas de la antigüedad son ejemplo claro de la variedad y cantidad de productos naturales que se utilizan en medicina de forma eficaz; de hecho, gran parte de las referencias más antiguas que tenemos se siguen utilizando hoy día en medicinas tradicionales.<sup>4</sup>

Sin embargo el hombre constantemente busca mejorar y tratar de obtener agentes terapéuticos más potentes, evitar los nocivos efectos secundarios que a veces causan y avanzar en el estudio de la Naturaleza, afinando cada vez más las técnicas de extracción, purificación y determinación estructural. En este campo de desarrollo de nuevos fármacos o en la modificación de los ya conocidos el químico orgánico juega un papel cada vez mayor.

En las últimas décadas ha quedado demostrado con datos estadísticos<sup>5</sup> que los productos naturales continúan siendo la principal y más eficaz fuente en la búsqueda de nuevos principios activos, pues se ha observado que, de los nuevos fármacos que se han

---

<sup>1</sup>Kingston, D. G. I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3975.

<sup>2</sup>Banwell, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4669.

<sup>3</sup>Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224.

<sup>4</sup>Cragg, G. M., Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012.

<sup>5</sup>(a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311. (b) Danishefsky, S. J. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114. (c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. (d) Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329. (e) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162.

sintetizado en los últimos años, los que están inspirados en un producto natural han tenido un porcentaje de éxito más elevado. Es ésta una idea razonable si se considera que los productos naturales son el resultado de lentas evoluciones biogenéticas llevadas a cabo en organismos vivos. Al haberse sintetizado en un medio biológico complejo, coexistiendo con grandes biomoléculas, no es de extrañar que la Naturaleza haya diseñado dichos productos naturales con el fin de unirse a un receptor concreto y producir un efecto, de la misma manera que se encajan las piezas de un puzle. Es precisamente esta característica la que los hace aptos para servir como modelo en el diseño de nuevas moléculas bioactivas, pues se puede inferir que un nuevo compuesto con una estructura similar a la de un producto natural tiene altas probabilidades de manifestar algún tipo de actividad biológica.<sup>5b</sup>

La “Química Combinatoria” y otros métodos alternativos<sup>6</sup> como la “Síntesis Orientada a la Diversidad”<sup>7</sup> no han logrado proporcionar los resultados esperados (en aproximadamente 30 años solamente se ha comercializado un fármaco procedente de estas vías), por lo que los productos naturales han recuperado el gran interés que una vez despertaron.<sup>8</sup>

Este hecho cambia la forma de entender la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos y la Química Médica. Actualmente se está desarrollando la “Síntesis Orientada a la Biología”,<sup>9</sup> en la que trabaja el Prof. Waldmann. Esta nueva metodología parte de la hipótesis de que sería posible encontrar moléculas pequeñas (definidas como moléculas orgánicas formadas por aproximadamente 40 átomos que no sean H) capaces de unirse a un receptor concreto<sup>10</sup> de una macromolécula, como una proteína. Dicha proteína funcionaría a modo de molde para diseñar un esqueleto objetivo que “encaje” en la misma y pueda producir una perturbación en ella.

En la búsqueda de mejores principios activos es fundamental tratar de optimizar los que la propia Naturaleza ofrece. Aunque, en algunos casos, el propio producto natural presenta bioactividad y una alta selectividad, a menudo ocurre que no es posible extraerlo de las fuentes naturales en cantidades suficientes para su uso terapéutico,<sup>4</sup> y por tanto, se hace necesaria la síntesis total de los mismos a partir de sus componentes más elementales, o a veces resulta más ventajoso para acceder al compuesto deseado utilizar otro producto natural fácilmente accesible, abundante y con unas propiedades químicas convenientes que permitan realizar la síntesis en menor número de pasos.<sup>11</sup> Esta metodología que posibilita la síntesis enantioselectiva de nuevos agentes terapéuticos

---

<sup>6</sup>Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141.

<sup>7</sup>Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

<sup>8</sup>Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589.

<sup>9</sup>(a) Bon, R. S.; Waldmann, H. *Accounts of Chemical Research* **2010**, *43*, 1103. (b) Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6284.

<sup>10</sup>Reymond, J-L., Awale, M. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 649.

<sup>11</sup>(a) Hagiwara, H.; Takenchi, F.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2305. (b) Jung, M.; Lee, S.; Yoon, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2871.

mediante transformación de productos naturales es un recurso ampliamente utilizado en Química Orgánica.<sup>12</sup>

Ejemplos paradigmáticos de este tipo de síntesis son la obtención de **esteinascidin 743** (ET-743) comúnmente conocido como **Yondelis**<sup>®13</sup> y de **paclitaxel** o **Taxol**<sup>®14</sup>. El primero de ellos es un potente agente anticancerígeno utilizado en el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos, que se aísla en pequeñas proporciones del tunicado *Ecteinascidia turbinata* y se obtiene por síntesis desde **cianosafrafin B** (Figura 1), el cual se consigue mediante procedimientos biotecnológicos<sup>15</sup> de agentes microbianos; el **taxol** es utilizado ampliamente en terapia antitumoral se consigue por síntesis desde **baccatin III**, un compuesto de esqueleto taxano abundante en la Naturaleza.

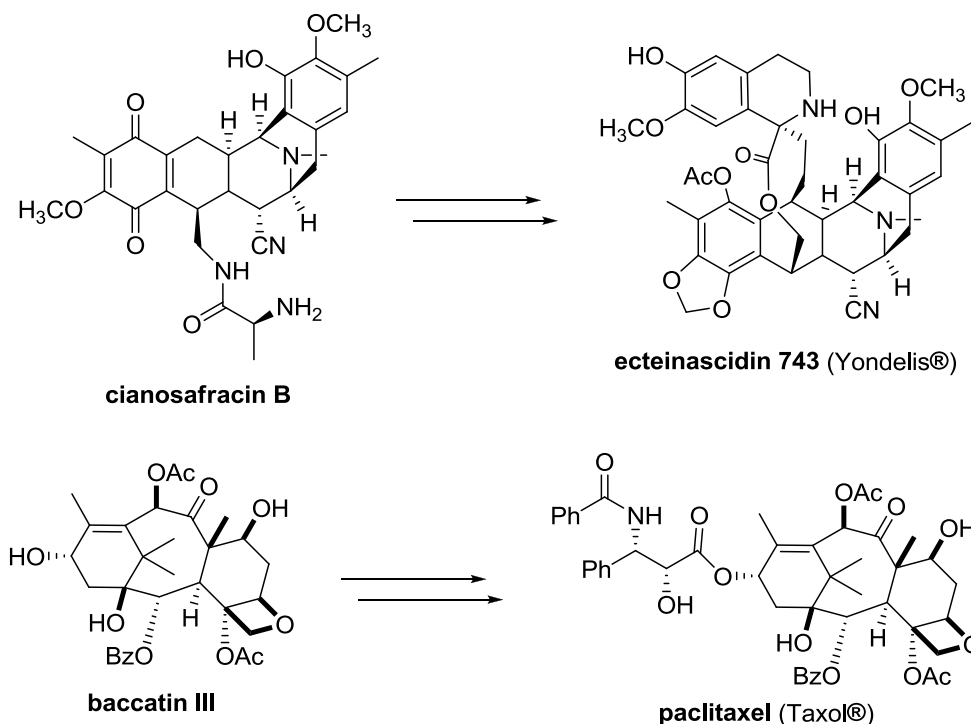


Figura 1

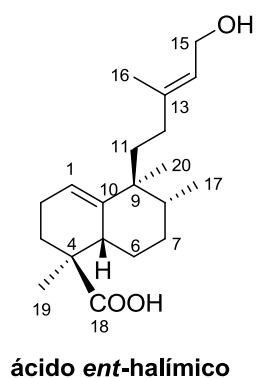
<sup>12</sup>(a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996. (b) Shing, T. K. M.; Zhu, X. Y.; Yeung, Y. Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489. (c) Nicolau, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661. (d) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480. (e) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Ablanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750. (f) Basabe, P.; Martín, M.; Boderó, O.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6008. (g) Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Blanco, A.; Boderó, O.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258. (h) Basabe, P.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Boderó, O.; Martín, M.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649.

<sup>13</sup>Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545.

<sup>14</sup>(a) Gennari, C.; Vulpetti, A.; Donghi, M.; Mongeki, N.; Vanotti, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1723. (b) Kingston, D. G. I.; Jagtap, P. G.; Uan, H.; Samala, L. "The Chemistry of taxol and related taxoids" In: *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe* **2002**, *84*, 56.

<sup>15</sup>Goss, R. J. M.; Shankar, S.; Fayad, A. A. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 870.

Nuestro grupo de investigación lleva varios años desarrollando proyectos dirigidos a la síntesis enantioselectiva de moléculas bioactivas utilizando como productos de partida compuestos naturales, diterpenos, que aparecen como componentes mayoritarios de plantas muy abundantes en nuestro entorno geográfico. Actualmente disponemos de un método muy rápido y eficaz que permite el aislamiento del producto de partida utilizado en este trabajo, ácido *ent*-halímico (Figura 2), que se encuentra en *Halimium viscosum*.<sup>16</sup>

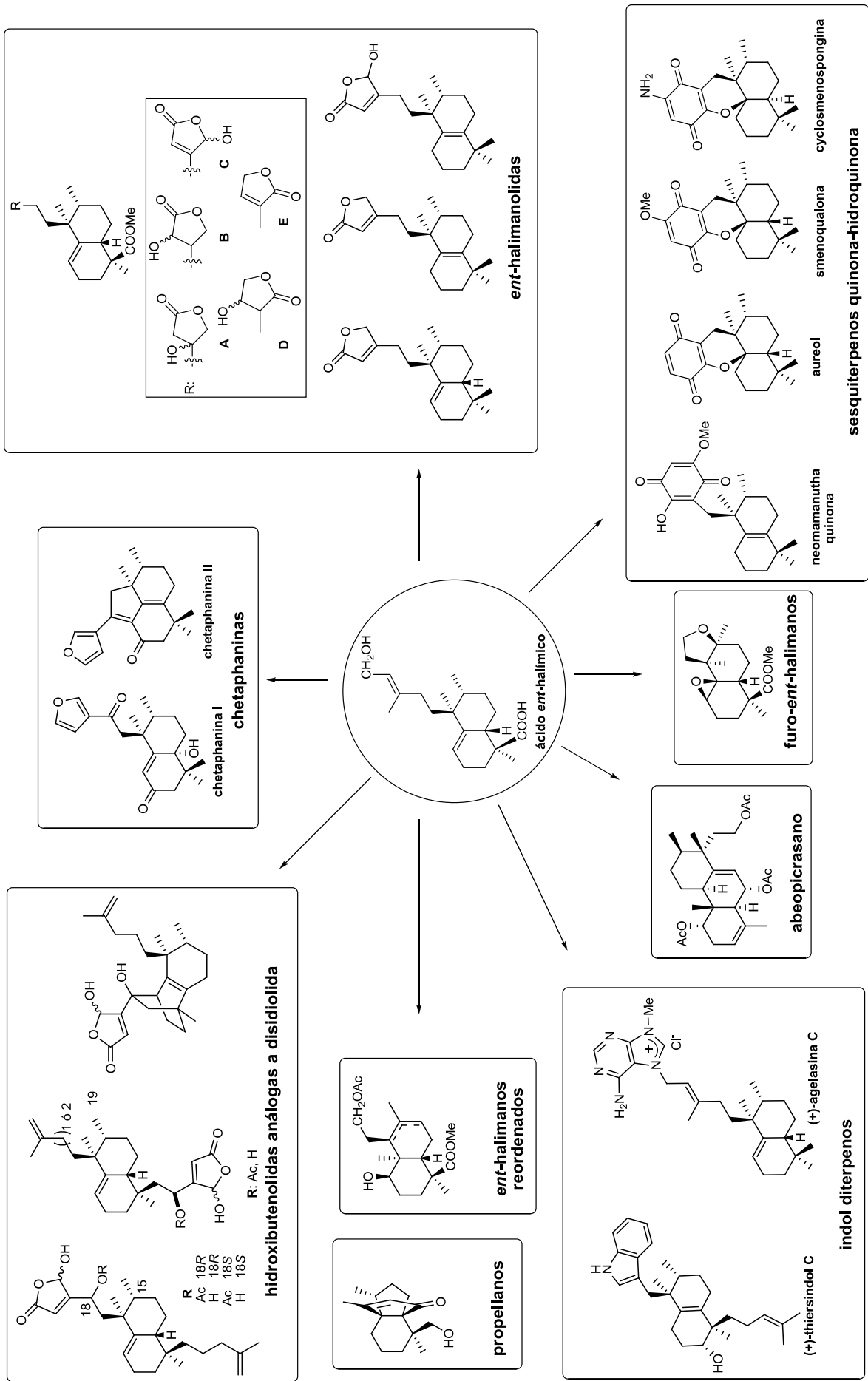


*Halimium viscosum*

**Figura 2**

Este compuesto posee una cadena lateral insaturada,  $\Delta^{13}$  y funcionalizada en C-15, un grupo carboxilo en C-18 y un doble enlace 1(10). Esto hace del ácido *ent*-halímico una molécula versátil, apropiada como producto de partida para la síntesis de gran variedad de compuestos, como se refleja en el Esquema 1 y que se comentará a continuación.

<sup>16</sup>Urones, J. G.; Pascual Teresa, J. de; Marcos, I. S.; Díez, D.; Garrido, N. M.; Alfayate, R. *Phytochemistry* **1987**, 26, 1077.



Esquema 1

❖ Síntesis de *ent*-halimanolidas

Partiendo de ácido *ent*-halímico se han sintetizado las butenolidas **I**, **II** y **III**, que son las primeras *ent*-halimanolidas naturales<sup>17</sup> conocidas (Figura 3). Ésto ha permitido corroborar su estructura y probar su actividad citotóxica y antiviral.<sup>18</sup> Asimismo, diferentes manipulaciones de la cadena lateral de ácido *ent*-halímico posibilitaron la síntesis de una serie de  $\alpha$  y  $\beta$ -hidroxibutenolidas **IV**, que presentan gran actividad antiapetente.<sup>19</sup>

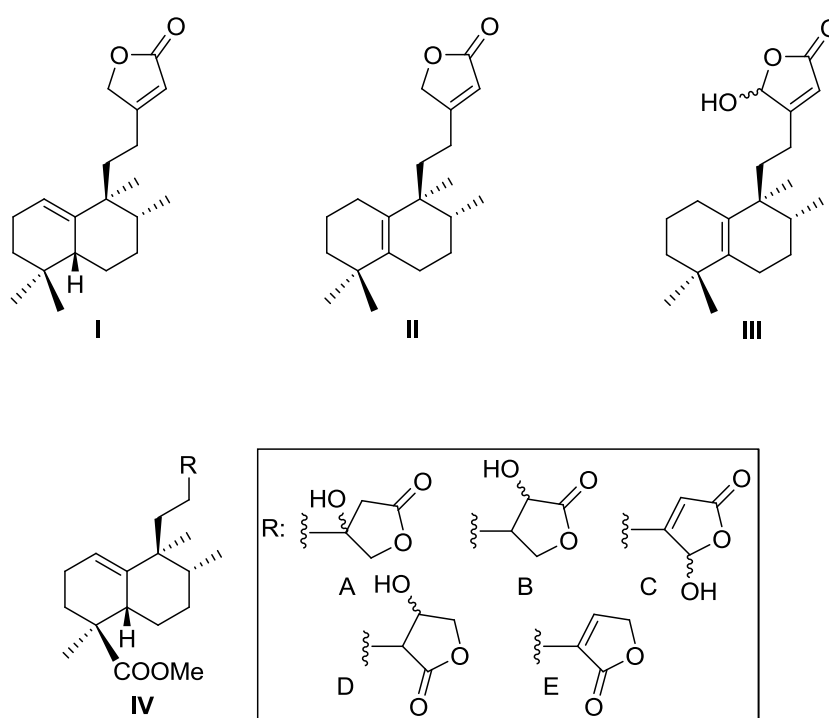


Figura 3

<sup>17</sup>Hara, N.; Asaki, H.; Fujimoto, Y.; Gupta, Y. K.; Singh, A. K.; Sahai, M. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 189.

<sup>18</sup>(a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F.A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369. (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Escola, M. A.; Conde, A.; Moro, R. F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2005**, *19*, 3301.

<sup>19</sup>Marcos, I. S.; González, J. L.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Williams, D. J.; Simmonds, M. S. J.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2553.

### ❖ Síntesis de chettaphanin I y II

Chettaphanin I y II son los primeros *ent*-halimanos conocidos, aislados de extractos de *Adenochlaena siamensis* Ridl. (Euphorbiaceae),<sup>20</sup> utilizados desde antiguo por los nativos tailandeses como remedio para trastornos estomacales. La estructura de estos compuestos se determinó espectroscópicamente y por Rayos X, pero no se pudo resolver su configuración absoluta. Por síntesis a partir de ácido *ent*-halímico, se han corroborado sus estructuras y se han establecido sus configuraciones absolutas,<sup>21,22</sup> que corresponden a las que aparecen en la Figura 4.

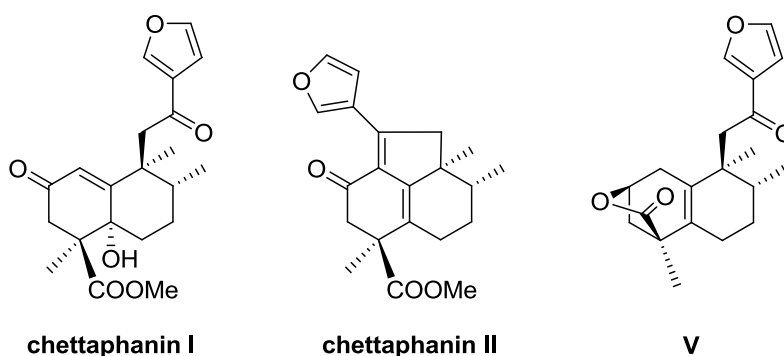


Figura 4

En un trabajo posterior se ha sintetizado un nuevo furo-*ent*-halimano **V**,<sup>23</sup> comprobando de este modo la estructura del producto natural y estableciendo su configuración absoluta.

### ❖ Síntesis de sesterterpenolidas

Se han sintetizaron una serie de sesterterpenolidas análogas a la disidiolida<sup>24</sup> (Figura 5): 15,18-bis-*epi-ent*-cladocorán A y B, **VI** y **VII**, y 15-*epi-ent*-cladocorán A y B, **VIII** y

<sup>20</sup>(a) Sato, A.; Kurabayashi, M.; Nagahori, H.; Omiso, A.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 13, 1095.

(b) Sato, A.; Kurabayashi, M.; Nagahori, H.; Omiso, A.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 13, 839.

<sup>21</sup>Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1243.

<sup>22</sup>Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 59, 685.

<sup>23</sup>Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Molecules* **2008**, 13, 1120.



IX,<sup>25</sup> lo que permitió corregir la estructura original propuesta para los productos naturales cladocorán A y B.<sup>26</sup>

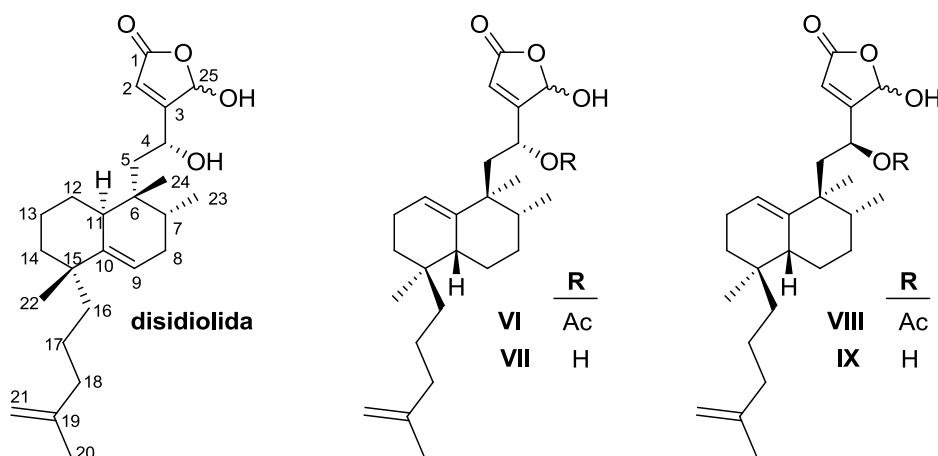


Figura 5

Estas  $\gamma$ -hidroxibutenolidas, **VI-IX**, inhiben la proliferación de varias líneas de tumores sólidos y leucemias humanas.<sup>27</sup> Concretamente, se han probado dichas lactonas frente a líneas celulares HL-60 (leucemia mieloide aguda humana), HeLa (carcinoma de cerviz humano), HT-29 (carcinoma de colon humano), A-549 (carcinoma de pulmón humano), y han resultado ser tan potentes como la disidiolida.

En vista a los buenos resultados obtenidos con este tipo de compuestos, se procedió a sintetizar nuevas sesterterpenolidas (**X-XVIII**) análogos de disidiolida,<sup>28</sup> (Figura 6) con modificaciones tanto en la cadena norte como en la cadena sur, y que también mostraron actividad antitumoral.

<sup>24</sup>(a) Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Nelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759. (b) Millar, J. B. A.; Russell, P. *Cell* **1992**, *68*, 407. (c) Baratte, B.; Meijer, L.; Galaktionov, K.; Beach, D. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 873. (d) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425. (e) Brohm, D.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 307. (f) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171.

<sup>25</sup>Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, 105.

<sup>26</sup>Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

<sup>27</sup>Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

<sup>28</sup>Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; Iglesia-Vicente, J. de la; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719.

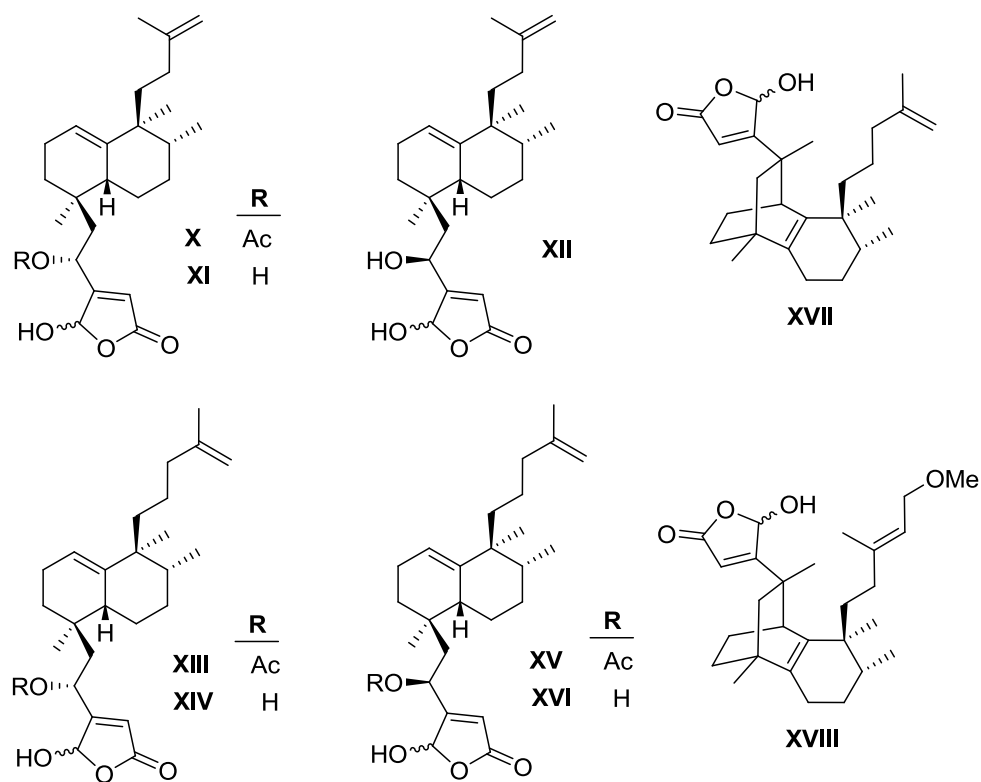


Figura 6

### ❖ Síntesis de propellanos

Los [4,3,3] propellanos pueden ser considerados objetivos sintéticos interesantes para perfumería debido a sus características organolépticas.<sup>29</sup> Por reordenamiento del esqueleto *ent*-halimano se han conseguido sintetizar los propellanos **XIX** y **XX**<sup>30</sup> (Figura 7). La funcionalización en C-18 tal vez permita acceder a otros derivados de mayor interés organoléptico.

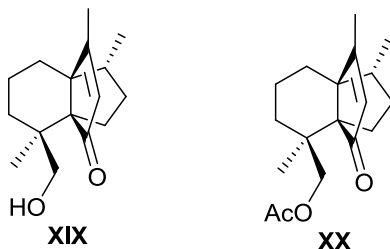


Figura 7

<sup>29</sup>(a) Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980. (b) Pihko, A. J.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8769. (c) Fráter, G.; Helminger, D.; Kraft, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 678.

<sup>30</sup>Marcos, I. S.; Martínez, B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2006**, 3865.

### ❖ Aproximación sintética a *ent*-labdanos y sacculatanos por reordenamiento del esqueleto *ent*-halimano

Hasta el momento no son muchos los diterpenos bioactivos que presentan función en C-1 (Figura 8), si bien se conocen labdanos de la serie normal, cuyo ejemplo más representativo es forskolin,<sup>31</sup> así como *ent*-labdanos<sup>32</sup> y sacculatanos<sup>33</sup> como **XXII** y **XXIII**, con dicha posición funcionalizada. Mediante el reordenamiento del esqueleto *ent*-halimano utilizando ácidos de Lewis se ha conseguido el intermedio clave **XXI** para la síntesis de *ent*-labdanos o sacculatanos bioactivos.<sup>34</sup>

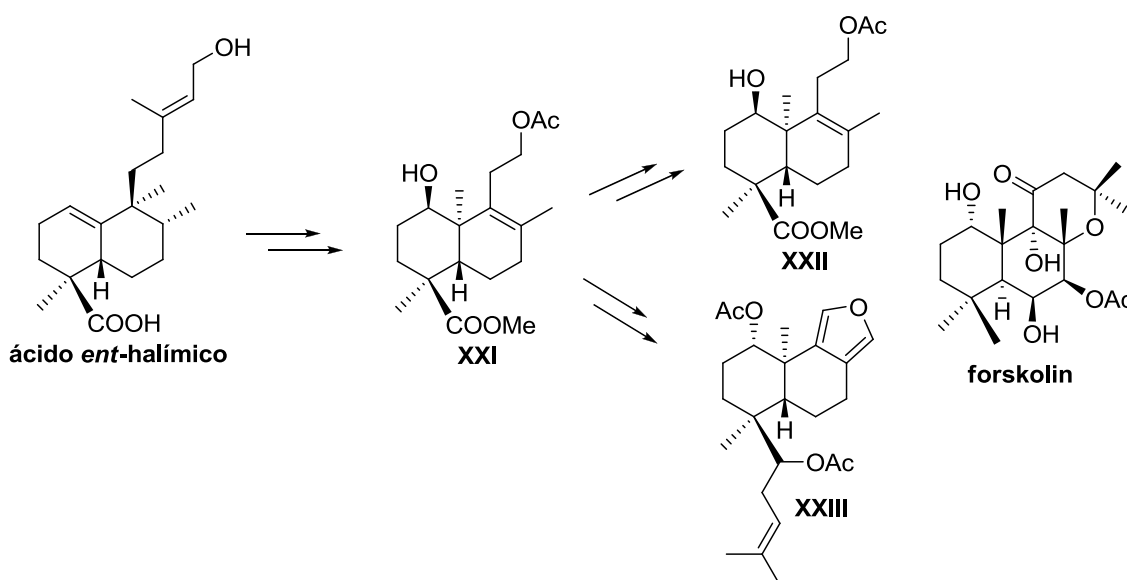


Figura 8

### ❖ Síntesis de quassinoides y diterpenos tricíclicos de esqueleto abeo picrasano

A partir de ácido *ent*-halímico se ha sintetizado un intermedio tricíclico de esqueleto seco-picrasano **XXIV** (Figura 9), a partir del cual se puede realizar una aproximación a la síntesis de triterpenos degradados con esqueleto picrasano **XXV**. Estos compuestos presentan actividad antiinflamatoria, antitumoral y antiviral.<sup>35</sup>

<sup>31</sup> Behnke, D.; Henning, L.; Findeisen, M.; Wenzel, P.; Müller, D.; Thormann, M.; Hofmann, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1081.

<sup>32</sup> Feld, H.; Zapp, J.; Connolly, J. D.; Becker, H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2357.

<sup>33</sup> Feld, H.; Hertewich, U. M.; Zapp, J.; Connolly, J. D.; Becker, H. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1094.

<sup>34</sup> Marcos, I. S.; Sexmero, M. J.; Hernández, F. A.; Corrales, M.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, *11*, 792.

<sup>35</sup> Marcos, I. S.; Martínez, B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2006**, 3865.

Esta es la primera vez que se ha utilizado un diterpeno de la serie antípoda en la síntesis de triterpenos.

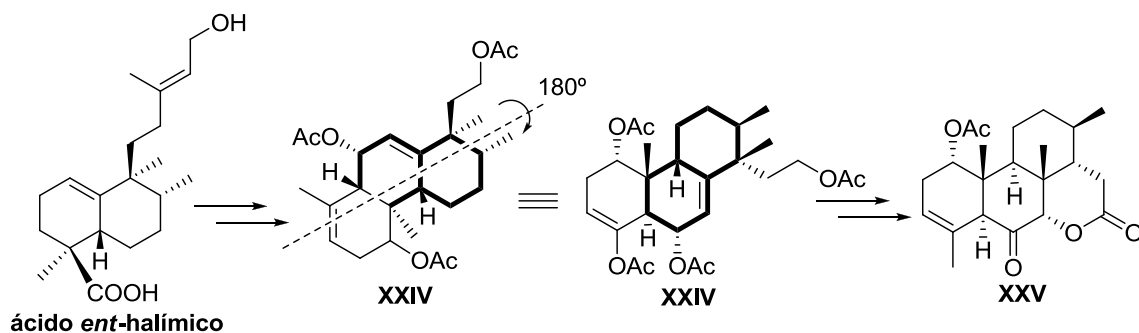


Figura 9

#### ❖ Síntesis de furo-*ent*-halimanos

A partir de ácido *ent*-halímico, utilizando el tetranorderivado **XXVI** como intermedio, se ha sintetizado el furo-derivado **XXVII**<sup>36</sup> (Figura 10).

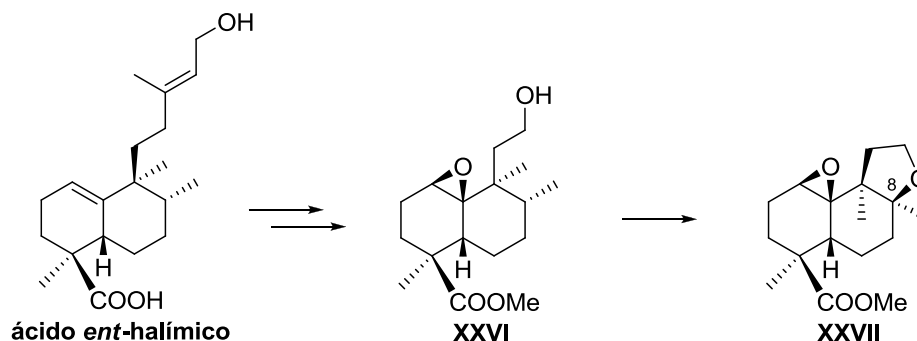


Figura 10

La etapa clave de esta síntesis es una reacción radicalaria de funcionalización a larga distancia. De este modo, se consiguió, por primera vez, funcionalizar la posición 8 del sistema bicíclico de derivados de ácido *ent*-halímico.

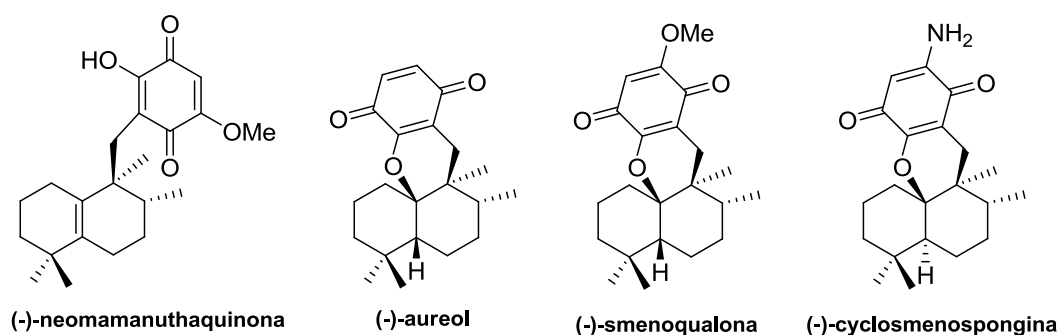
Dicha transformación se utilizará en el futuro para conseguir 8-*epi-ent*-halimanos.

<sup>36</sup> Ana Gil Mesón. Grado de Salamanca. Universidad de Salamanca, enero 2010.

### ❖ Síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona

Los sesquiterpenos quinona/hidroquinona son compuestos de biogénesis mixta en los que la unidad terpénica está asociada a un anillo de quinona o de quinol.<sup>37</sup> Estos compuestos presentan gran variedad de propiedades biológicas<sup>38</sup> y se aíslan principalmente de esponjas marinas, aunque también se han encontrado en algas marrones<sup>39</sup> y en hongos.<sup>40</sup>

A partir de ácido *ent*-halímico se han sintetizado los sesquiterpenos quinona/hidroquinona<sup>41</sup> (-)-neomamanuthaquinona, (-)-aureol y (-)-smenoqualona, y se ha desarrollado una síntesis formal de (-)-cyclosmenospongina. (Figura 11). Estos compuestos presentan un esqueleto drimano reordenado.



**Figura 11**

Algunos de los compuestos intermedios de la síntesis de neomamanuthaquinona, aureol y smenoqualona, así como el propio aureol son activos como antitumorales a concentraciones de  $10^{-5}$ M.

<sup>37</sup>(a) Capon, R.J. *Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry* (Part C), Atta-Ur Rahman, Ed. Elsevier, Amsterdam, **1995**, Vol. 15, pp. 289-326. (b) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2010**, *7*, 230.

<sup>38</sup>Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 1180.

<sup>39</sup>Blunt, J. W.; Copp, B.R.; Hu, W-P.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 174.

<sup>40</sup>(a) Fujimoto, H.; Nakamura, E.; Kim, Y. P.; Okuyama, E.; Ishibashi, M.; Sassa, T. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 123. (b) Zhi-Hui, D.; Ze-Jun, D.; Ji-Kai, L. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 259. (c) Kono, K.; Tanaka, T.; Ogita, T.; Hosoya, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459.

<sup>41</sup>Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8280.

### ❖ Síntesis de terpeno-alcaloides

Hace unos años nuestro grupo comenzó el estudio sintético de una serie de terpeno-alcaloides, campo en el que globalmente podría encuadrarse el presente trabajo. En un primer trabajo, se completó la síntesis del terpeno alcaloide (+)-agelasina C, lo que ha permitido establecer correctamente la estructura del producto natural (-)-agelasina C y proponer la estructura del producto natural epi-agelasina.<sup>42</sup> (Figura 12).

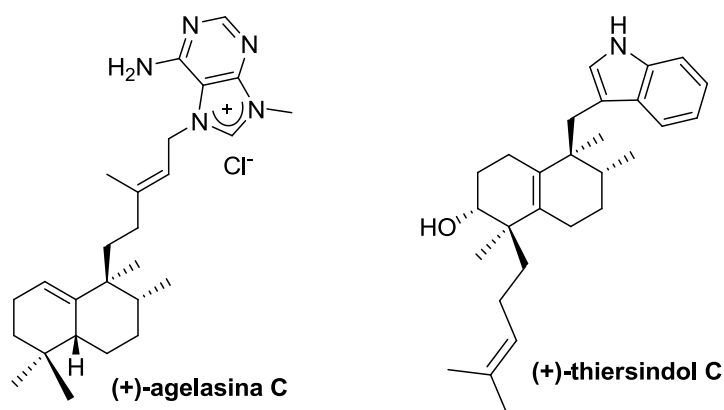


Figura 12

Más recientemente nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo la síntesis un diterpeno-alcaloide, (+)-thiersindol C,<sup>43</sup> (Figura 12) con un rendimiento global del 14%, lo que ha permitido corroborar la estructura y establecer la configuración absoluta del producto natural (-)-thiersindol C.

El compuesto sintetizado (+)-thiersindol C resulta interesante porque presenta, además, actividad antitumoral frente a varias líneas celulares de tumores humanos.

<sup>42</sup>Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.

<sup>43</sup>Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017-2033.

Siguiendo con esta línea de estudio de terpeno-alcaloides, uno de los propósitos generales del trabajo que aquí se presenta es la síntesis de sesquiterpeno-indoles, por lo que a continuación se realiza una revisión de los compuestos de este tipo conocidos hasta el momento.

Del mismo modo, en el siguiente apartado se realizará una pequeña introducción sobre inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>, debido a que se conocen una serie de compuestos de este tipo de estructura indólica y en este trabajo se realizará una aproximación sintética a los mismos.

Antecedentes

---



### Sesquiterpenil indoles

Los sesquiterpenil indoles son un grupo de compuestos que, aunque poco numerosos, resultan muy interesantes por su complejidad estructural. Se han aislado principalmente de plantas, aunque también se han encontrado más recientemente, en hongos y bacterias.<sup>44</sup> A pesar de que en su gran mayoría han sido bien caracterizados, y que muchos de ellos presentan interesantes propiedades biológicas como antibióticos, anticancerígenos e incluso anti VIH, tan sólo se ha publicado la síntesis total de dos de dichos compuestos (Figura 13): 3-farnesilindol<sup>45</sup> y suaveolindol,<sup>46</sup> y la síntesis, por separado, de los fragmentos terpénico e indólico de sespindol.<sup>47</sup> También se han comunicado avances hacia la síntesis total de polyalthenol.<sup>48</sup>

---

<sup>44</sup>Ding, L.; Maier, A.; Fiebig, H-H.; Lin, W-H.; Hertweck, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4029.

<sup>45</sup>Zhu, X.; Ganesan, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2705.

<sup>46</sup>Velthuisen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10641.

<sup>47</sup>(a) Suguino, K.; Nakazaki, K.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *Synlett* **2011**, 647. (b) Adachi, M.; Higuchi, K.; Thasana, N.; Yamada, H.; Nishikawa, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 114.

<sup>48</sup>Reichenberg, E. W.; Madar, D. J. *Abstracts of Papers, 242<sup>nd</sup> ACS National Meeting & Exposition*, Denver, CO, USA, 28 ago-1 sept **2011**, pags ORGN-687.

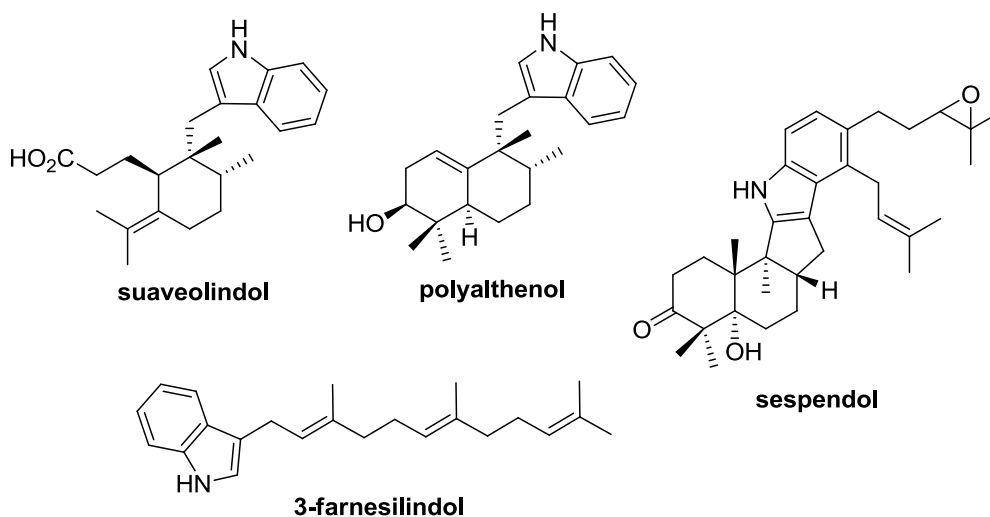


Figura 13

Debido a sus actividades biológicas y su novedad estructural, nuestro grupo de trabajo se ha interesado por este tipo de compuestos, considerándolos como objetivos sintéticos plausibles y viendo también la posibilidad de preparar series de compuestos análogos.

A continuación se recoge una revisión de productos naturales indolesesquiterpénicos aislados y caracterizados hasta el momento, que hemos clasificado atendiendo al esqueleto sesquiterpénico (Figura 14) que presentan, y la forma en que se une al sistema indólico. Se indica también la fuente natural de la que fueron aislados (que aparece bajo el nombre de cada compuesto en letra cursiva), así como la bioactividad que manifiestan (reflejado con letra normal).

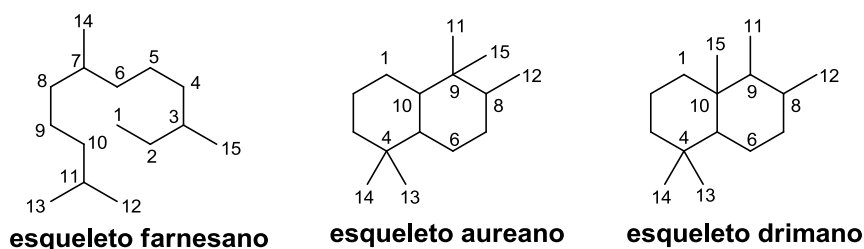


Figura 14

De este modo, las estructuras recogidas en bibliografía se clasifican en tres grupos principales: farnesil, aureanil<sup>49</sup> y drimanil indoles.

- El grupo de farnesil indoles (Figura 15) está formado por tres compuestos solamente, aislados de *Uvaria pandensis*, una planta de la familia de las Annonáceas natural de Tanzania.
- En el grupo de aureanil indoles (Figura 16) se encuentra el polyalthenol, que es el primer sesquiterpenil indol conocido, aislado por primera vez en 1976, y sus isómeros iso y neopolyalthenol. También se incluyen en este grupo compuestos seco-derivados en el anillo A del sesquiterpeno, entre ellos suaveolindol; y también el único compuesto pentacíclico conocido con este tipo de esqueleto, pentacyclindol, aislado recientemente y que procede biogénicamente de polyalthenol.
- Los drimanil indoles forman el grupo más numeroso de sesquiterpenil-indoles. Dentro de ellos, sólo se conoce un drimanil indol sencillo, indosespeno (Figura 17); los demás compuestos de este grupo son derivados pentacíclicos que se distinguen por el modo de unión del drimano con el sistema indólico; así, aparecen las siguientes subdivisiones:
  - driman[11,8-*b*]indoles (Figura 18)
  - driman[8,11-*a*]indoles (Figura 19)
  - driman[9,12-*b*]indoles (Figura 20)
  - driman[12,9-*b*]indoles (Figura 21)
  - driman[12,11-*b*]indoles (Figura 22)

Muy recientemente se han aislado y caracterizado compuestos dímeros pertenecientes al grupo de los drima[12,11-*b*]indoles, dixyamincinas A y B<sup>50</sup> (Figura 22), únicos atropisómeros naturales conocidos que presentan quiralidad axial debido a un enlace N-N y que manifiestan actividad antitumoral y antibacteriana más potente que sus correspondientes monómeros.

Los compuestos correspondientes a este último grupo se pueden considerar como alcaloides derivados del carbazol. Éstos constituyen un

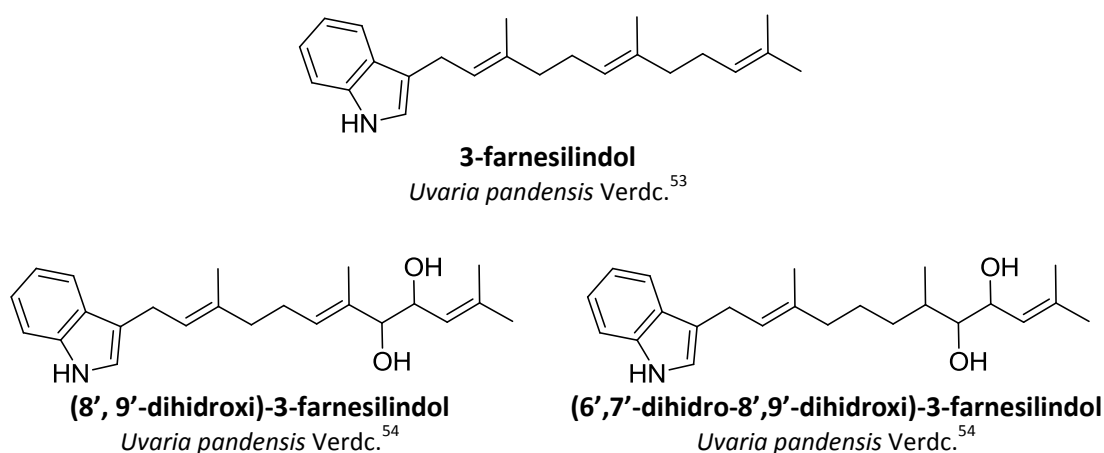
<sup>49</sup>Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2010**, *7*, 230.

<sup>50</sup>Zhang, Q.; Mándil, A.; Li, S.; Chen, Y.; Zhang, W.; Tian, X.; Zhang, H.; Li, H.; Zhang, W.; Zhang, S.; Ju, J.; Kurtán, T.; Zhang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256.

importante grupo de agentes anticancerígenos e inhibidores de las enzimas topoisomerasa I/II, telomerasa y quinasa.<sup>51</sup> Debido a estas interesantes actividades biológicas, se han desarrollado muchas estrategias sintéticas<sup>52</sup> para obtener carbazoles sintéticos y derivados.

- Finalmente se recogen una serie de drimano-indoles que se caracterizan porque conservan completa una unidad de triptófano unida a un segundo aminoácido, valina, leucina o prolina, formando una dicetopiperazina (Figura 23).

- Farnesil indoles**



**Figura 15**

<sup>51</sup>(a) Asche, C.; Demeunynck, M. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 247. (b) Routier, S.; Peixoto, P.; Mérour, J-Y.; Coudert, G.; Dias, N.; Bailly, C.; Pierré, A. Léonce, S.; Caignard, D-H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1401. (c) Bourderioux, A.; Routier, S.; Bénéteau, V.; Mérour, J-Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6071. (d) Bergman, H.; Williams, D. S.; Atilla, G. E.; Carroll, P. J.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13594.

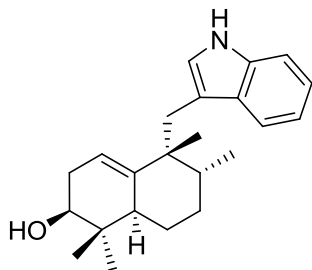
<sup>52</sup>(a) Duval, E.; Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5411. (b) Pathak, R.; Nhalpo, J, M.; Govender, S.; Michael, J. P.; Otterlo, W. A. L. van; Koning, C. B. de *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2820. (c) Knölker, H-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303. (d) Bergman, J.; Pelcman, B. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1967.

<sup>53</sup>Nkunya, M. H. H.; Weenen, H.; Koyi, N. J. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2402.

<sup>54</sup>Nkunya, M. H. H.; Weenen, H. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 2217.

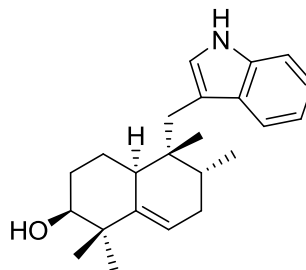
- Aureanil indoles

**3-aureanil indoles**



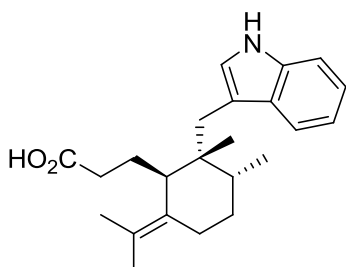
**polyalthenol**

*Polyalthia oliveri* Engl. (*Greenwayodendron oliveri* Verd.) y *Polyalthia suaveolens*<sup>55</sup>  
*Staphylococcus aureus*<sup>55d</sup>



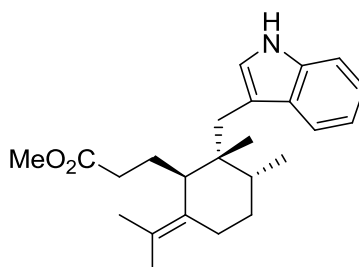
**isopolyalthenol**

*Greenwayodendron suaveolens*<sup>55c</sup>



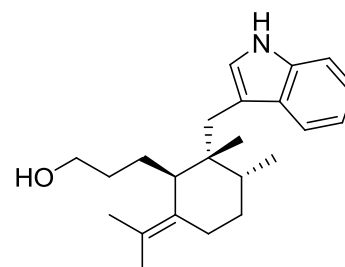
**suaveolindol**

*G. suaveolens*<sup>56</sup>  
*Bacillus subtilis* y  
*Staphylococcus aureus*<sup>56a</sup>



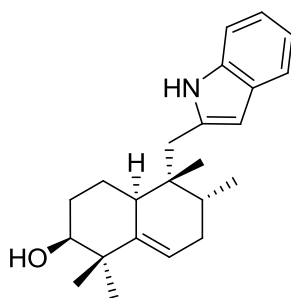
**suaveolindol metiléster**

*G. suaveolens*<sup>56b</sup>



*G. suaveolens*<sup>56b</sup>  
*S. aureus*<sup>56b</sup>

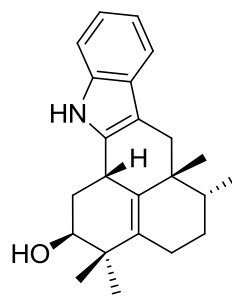
**2-aureanil indol**



**neopolyalthenol**

*G. suaveolens*<sup>55c</sup>

**aurean[1,11-b]indol**



**pentacyclindol**

*G. suaveolens*<sup>56b</sup>  
*S. aureus*<sup>56b</sup>

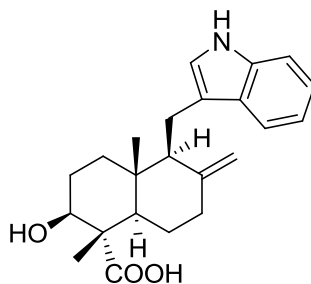
**Figura 16**

<sup>55</sup>(a) Leboeuf, M.; Hammonière, M.; Cavé, A.; Gottlieb, H. E.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3359. (b) Hammonière, M.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1029. (c) Kunesch, N.; Cavé, A. Leboeuf, M.; Hocquemiller, R.; Guittet, E.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4937. (d) Williams, R. B.; Hu, J-F.; Olson, K. M.; Norman, V. L.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1008.

<sup>56</sup>(a) Yoo, H-D.; Cremin, P. A.; Zeng, L.; Garo, E.; Williams, C. E.; Lee, C. M.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Hu, J-F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 122. (b) Williams, R. B.; Hu, J-F.; Olson, K. M.; Norman, V. L.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1008.

- **Drimanil indoles**

**3-drimanil indol**

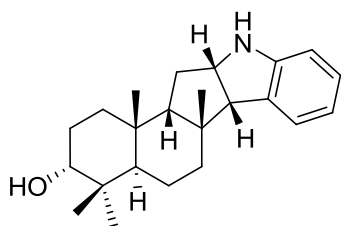


**indosespeno**

*Streptomyces* sp. HKI 0595<sup>57</sup>  
Antibacteriana<sup>57</sup>

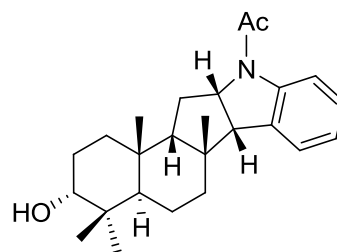
**Figura 17**

**Driman[11, 8-b]indoles**



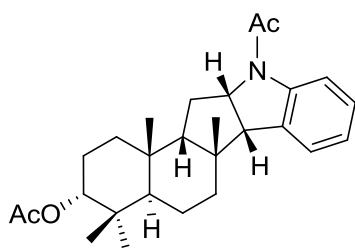
**poliveolin**

*Greenwayodendron suaveolens*<sup>58</sup>  
*Trypanosoma brucei*<sup>58d</sup>



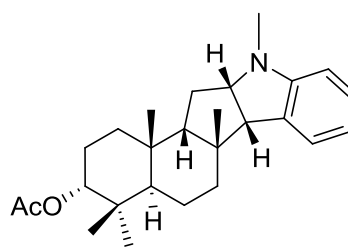
**N-acetilpoliveolin**

*G. suaveolens*<sup>58d</sup>  
*T. brucei*<sup>58d</sup>



**O,N-diacetilpoliveolin**

*G. suaveolens*<sup>58c</sup>



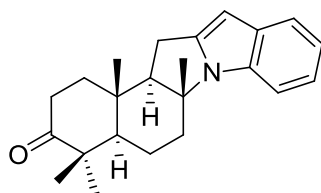
**O-acetil-N-metilpoliveolin**

*G. suaveolens*<sup>58c</sup>

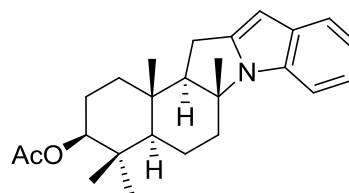
**Figura 18**

<sup>57</sup> Ding, L.; Maier, A.; Fiebig, H-H.; Lin, W-H.; Hertweck, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4029.

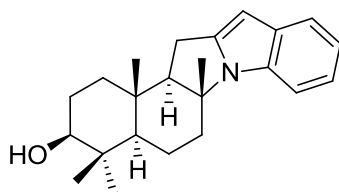
<sup>58</sup> (a) Cavé, A.; Guinaudeau, H.; Leboeuf, M.; Ramahatra, A.; Razafindrazaka, J. *Planta Med.* **1978**, 33, 243. (b) Riche, C.; Chiaroni, A.; Dubois, G.; Hocquemiller, R.; Kunesch, N.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Planta Med.* **1980**, 39, 206. (c) Hocquemiller, N.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5057. (d) Ngantchou, I.; Nyasse, B.; Denier, C.; Blonski, C.; Hannaert, V.; Schneider, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3495.

**Driman[8,11- $\alpha$ ]indoles**

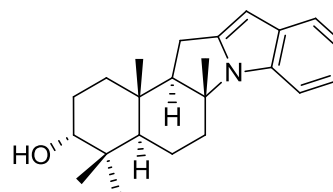
**greenwayodendrin-3-ona**  
*Greenwayodendron suaveolens*<sup>59</sup>  
*Trypanosoma brucei*<sup>59b</sup>



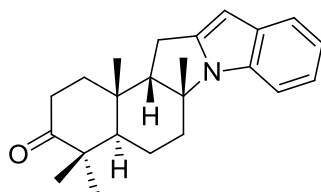
**3-O-acetylgreenwayodendrin**  
*G. suaveolens*<sup>59,60</sup>  
*T. brucei*<sup>59b</sup>



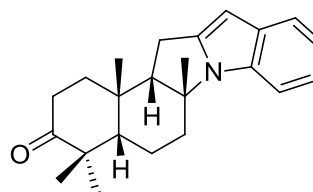
**greenwayodendrin-3 $\beta$ -ol**  
*G. suaveolens*<sup>59a</sup>



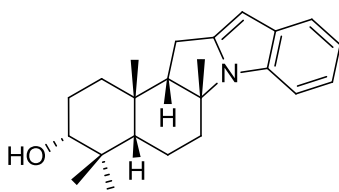
**greenwayodendrin-3 $\alpha$ -ol**  
*G. suaveolens*<sup>59a</sup>



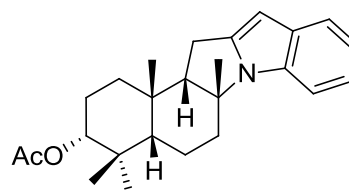
**polisín**  
*G. suaveolens*<sup>59b</sup>  
*T. brucei*<sup>59b</sup>



**poliavolensinona**  
*G. suaveolens*<sup>61</sup>



**poliavolensinol**  
*G. suaveolens*<sup>61</sup>



**poliavolensina**  
*G. suaveolens*<sup>60,61</sup>

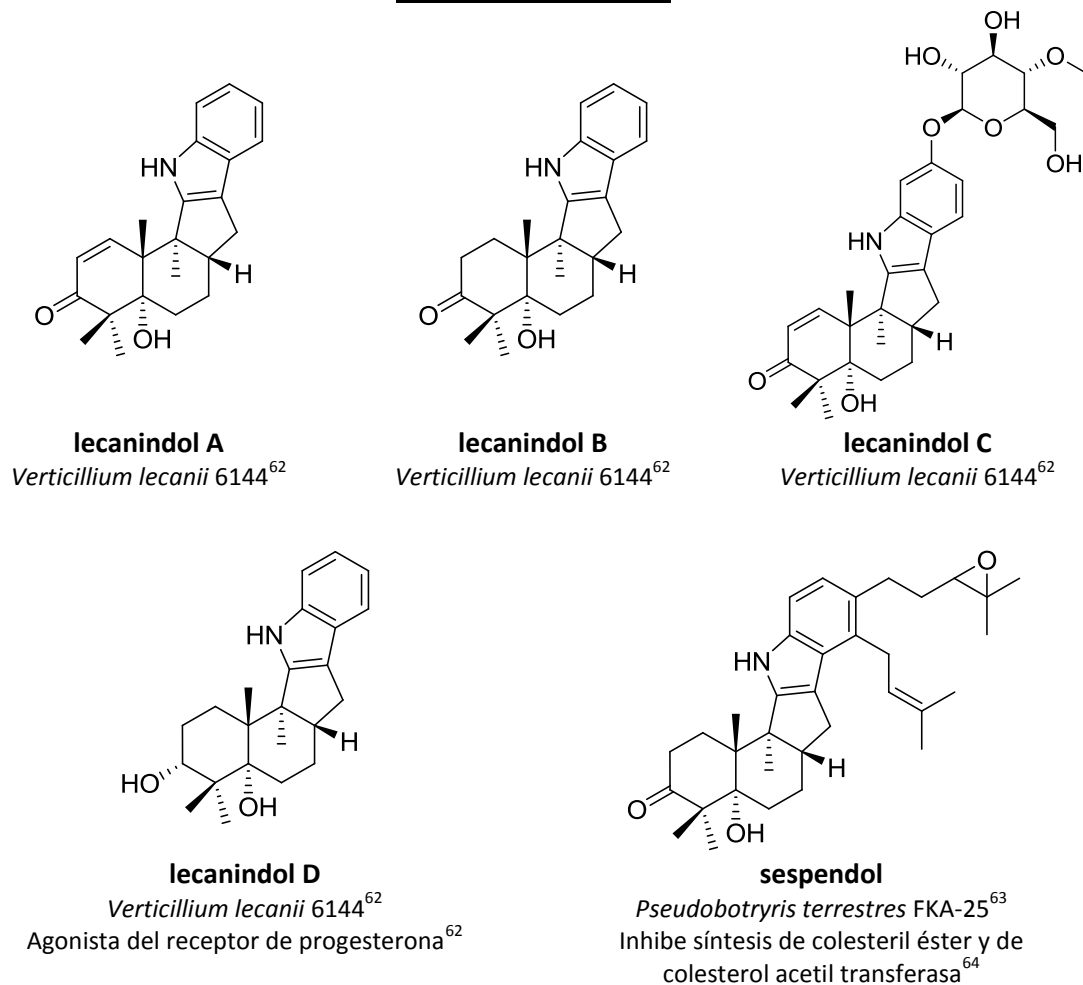
**Figura 19**

<sup>59</sup>(a) Hasan, C. M.; Healey, T. M.; Waterman, P. G.; Schwalbe, C. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2807. (b) Ngantchou, I.; Nyasse, B.; Denier, C.; Blonski, C.; Hannaert, V.; Schneider, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3495.

<sup>60</sup>Kunesch, N.; Cavé, A. Leboeuf, M.; Hocquemiller, R.; Guittet, E.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4937.

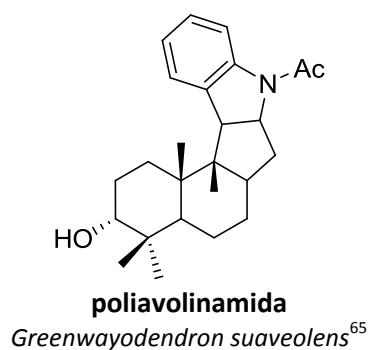
<sup>61</sup>(a) Falshaw, C. P.; King, T. J.; Okorie, D. A. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2311. (b) Okorie, D. A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2005.

**Driman[9,12-*b*]indoles**



**Figura 20**

**Driman[12,9-*b*]indoles**



**Figura 21**

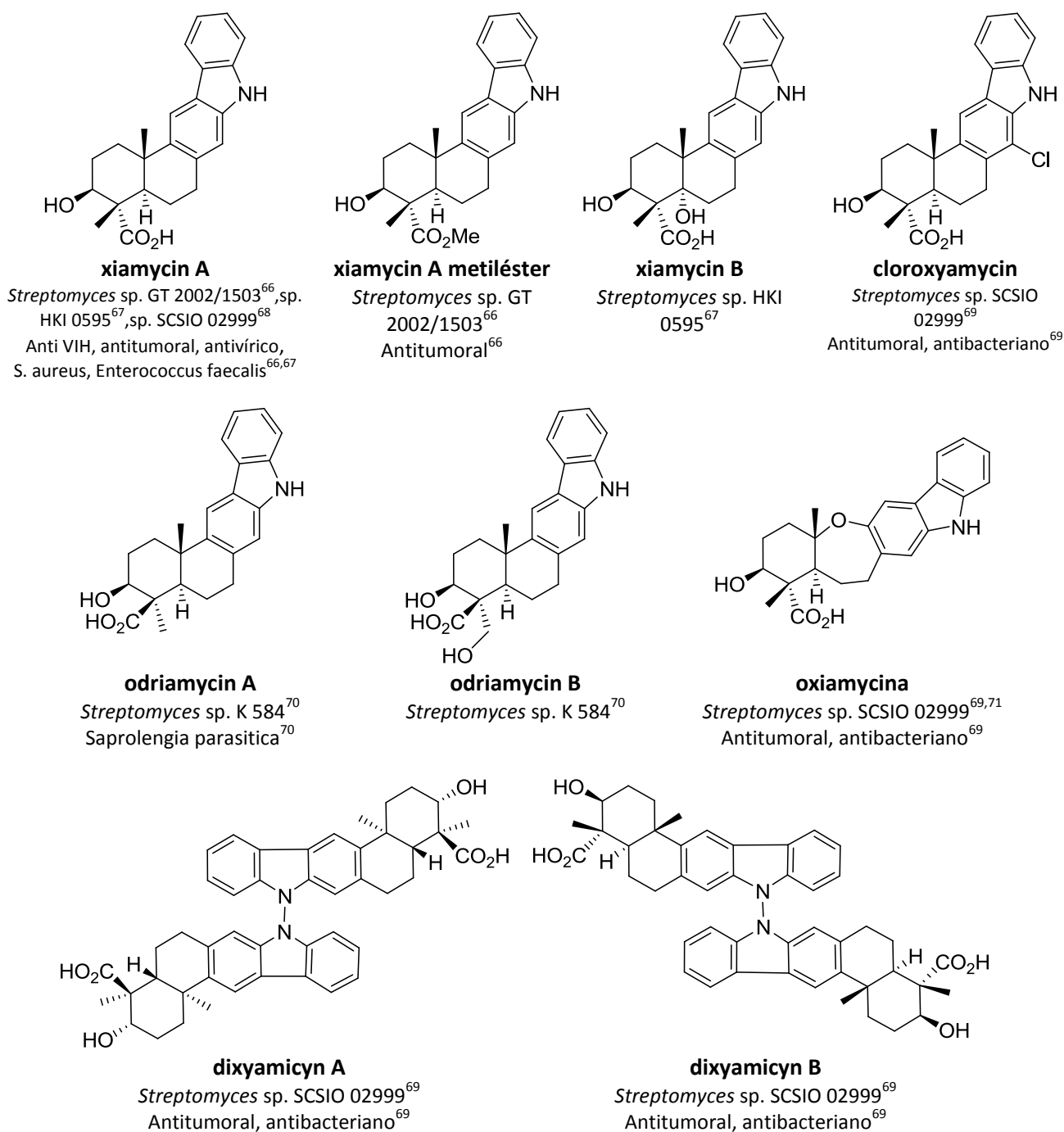
<sup>62</sup>Roll, D. M.; Barbieri, L. R.; Bigelis, R.; McDonald, L. A.; Aries, D. A.; Chang, L-P.; Singh, M. P.; Luckman, S. W.; Berrodin, T. J.; Yudit, M. R. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1944.

<sup>63</sup>Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Kim, Y-P.; Uchida, R.; Tomoda, H.; Omura, S. *Mycoscience* **2004**, *45*, 9.

<sup>64</sup>(a) Uchida, R.; Kim, Y-P.; Namatame, I.; Tomoda, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 93. (b) Ohshiro, T.; Rudel, L. L.; Omura, S.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 43.

<sup>65</sup>Okorie, D. A. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2575.



**Driman[12,11-b]indoles****Figura 22**

<sup>66</sup>Ding, L.; Münch, J.; Goerls, H.; Maier, A.; Fiebig, H.-H.; Lin, W.-H.; Hertweck, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6685.

<sup>67</sup>Ding, L.; Maier, A.; Fiebig, H.-H.; Lin, W.-H.; Hertweck, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4029.

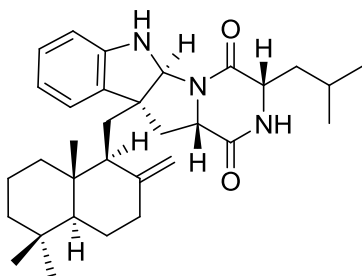
<sup>68</sup>Li, H.; Zhang, Q.; Li, S.; Zhu, Y.; Zhang, G.; Zhang, H.; Tian, X.; Zhang, S.; Ju, J.; Zhang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8996.

<sup>69</sup>Zhang, Q.; Mándil, A.; Li, S.; Chen, Y.; Zhang, W.; Tian, X.; Zhang, H.; Li, H.; Zhang, W.; Zhang, S.; Ju, J.; Kurtán, T.; Zhang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5256.

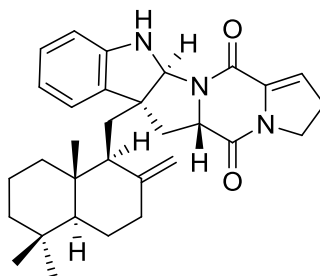
<sup>70</sup>Takada, K.; Kajiwara, H.; Imamura, N. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 698.

<sup>71</sup>Li, H.; Zhang, Q.; Li, S.; Zhu, Y.; Zhang, G.; Zhang, H.; Tian, X.; Zhang, S.; Ju, J.; Zhang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8996.

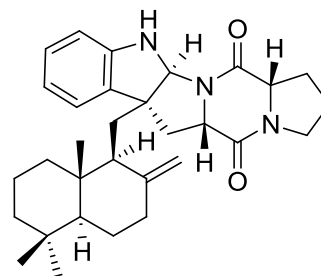
**Drimanil indoles dicetopiperazínicos**



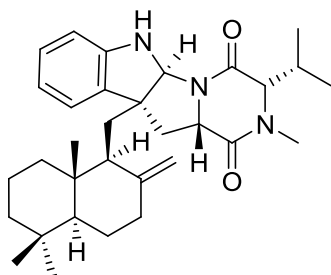
**drimentina A**  
*Actyniomycetes* MST-8561<sup>72</sup>  
Antibiótico, antifúngico,  
anticancerígeno<sup>72</sup>



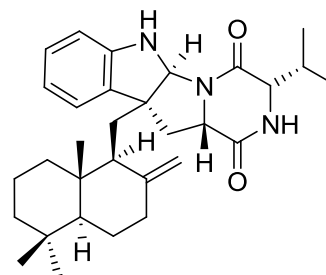
**drimentina B**  
*Actyniomycetes* MST-8561<sup>72</sup>  
Antibiótico, antifúngico,  
anticancerígeno<sup>72</sup>



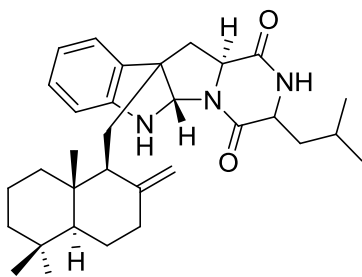
**drimentina C**  
*Actyniomycetes* MST-8561<sup>72</sup>  
Antibiótico, antifúngico,  
anticancerígeno<sup>72</sup>



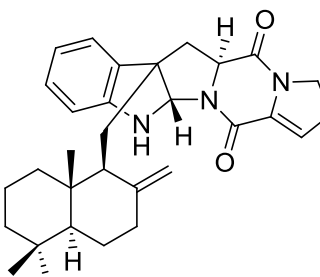
**drimentina F**  
*Streptomyces* sp. CHQ-64<sup>73</sup>



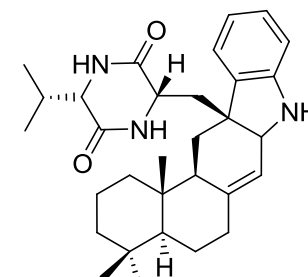
**drimentina G**  
*Streptomyces* sp. CHQ-64<sup>73</sup>  
Anticancerígeno<sup>73</sup>



**drimentina D**  
*Actyniomycetes* MST-8561<sup>72</sup>  
Antibiótico, antifúngico,  
anticancerígeno<sup>72</sup>



**drimentina E**  
*Actyniomycetes* MST-8561<sup>72</sup>  
Antibiótico, antifúngico,  
anticancerígeno<sup>72</sup>



**indotertina A**  
*Streptomyces* sp. CHQ-64<sup>73</sup>

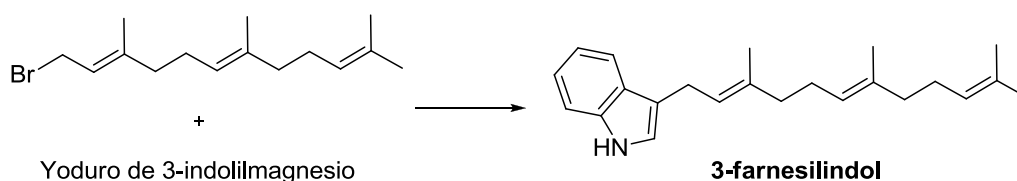
**Figura 23**

<sup>72</sup>Lacey, E.; Power, M.; Zemin, W.; Rickards, R. W. PCT Int. Appl. 49 pp. Patent, **1998**, CODEN: PIXXD2.

<sup>73</sup>Che, Q.; Zhu, T.; Qi, X.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Mo, X.; Li, J.; Gu, Q.; Li, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3438.

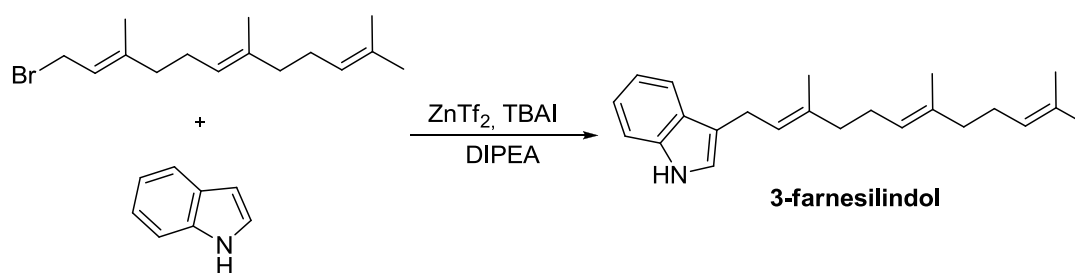
A continuación se comentará brevemente las síntesis totales de sesquiterpenilindoles publicadas hasta el momento.

La primera síntesis descrita data de 1985,<sup>74</sup> dos años antes de que se aísle y caracterice el producto natural, y se trata de la síntesis del indol sesquiterpeno más sencillo, 3-farnesilindol. Esta primera síntesis total (Esquema 2) consiste en una reacción de alquilación directa de yoduro de indolilmagnesio con bromuro de *E,E*-farnesilo.



**Esquema 2**

Posteriormente, en 2002<sup>75</sup> se publica una nueva síntesis de 3-farnesilindol (Esquema 3) que proporciona mejores rendimientos. En este caso, se preparan una serie de alquilindoles, entre los que se encuentra el 3-farnesilindol, también por alquilación directa de indoles en posición 3 con haluros de alquilo y triflato de cinc, en presencia de yoduro de tetrabutilamonio y *N,N*-diisopropilamina.

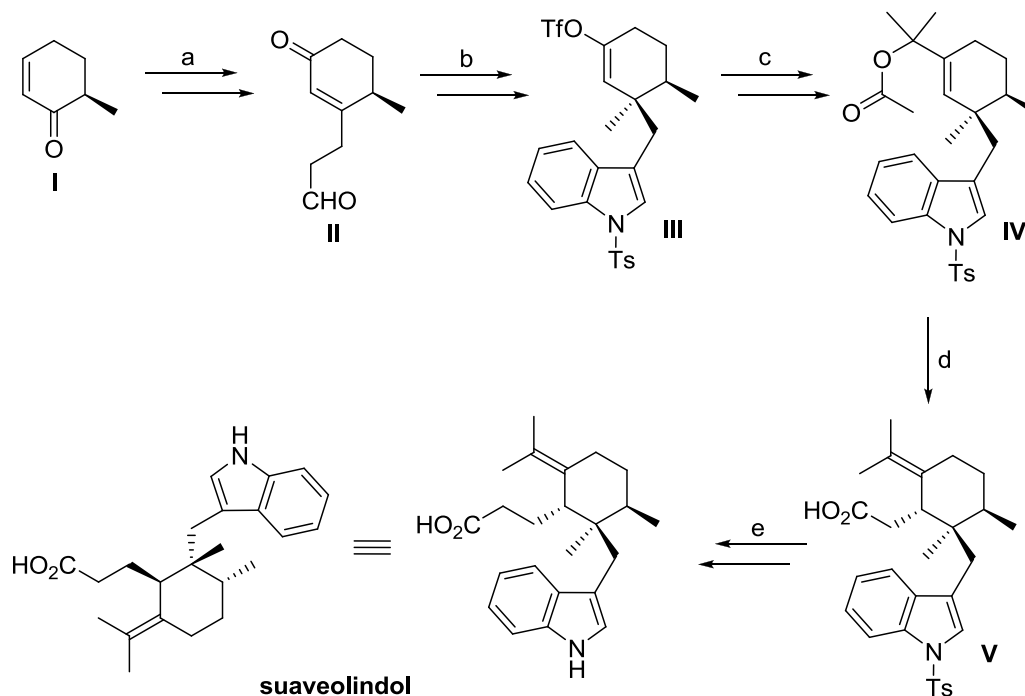


**Esquema 3**

<sup>74</sup> Mirand, C.; de Mainderville, M. D.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3985.

<sup>75</sup> Zhu, X.; Ganesan, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2705.

En 2007 Danishefsky y colaboradores publican la síntesis total de suaveolindol.<sup>76</sup> En esta síntesis se utiliza un reordenamiento de Ireland como paso clave para sintetizar la parte terpénica de suaveolindol (Esquema 4).



a) 1. 4-bromo-1-buteno, Mg; 2. PCC; 3. O<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>S. b) 1. 2-iodoanilina, Pd(OAc)<sub>2</sub>, DABCO; 2. TsCl; 3. CuI, MeLi; PhNTf. c) 1. CO, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>; 2. MeLi; 3. Ac<sub>2</sub>O. d) LiHMDS, TMSCl. e) 1. cloruro de oxalilo, DMF; 2. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>EtN; 3. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag; 4. Na, naftaleno

Esquema 4

La síntesis parte de la 6-metil-2-ciclohexen-1-ona, la cual, por adición de un magnesiano adecuado y posterior ozonolisis del doble enlace terminal permite obtener el intermedio II. La formación del indol por tratamiento de II con 2-yodoanilina y Pd(OAc)<sub>2</sub>, protección del indol como tosil-derivado, adición 1,4 de metillitio y captura del enolato formado en forma de triflato conducen al intermedio III.

A partir de III se preparará el sustrato adecuado para el reordenamiento de Ireland. Para ello se lleva a cabo una reacción de carbonilación haciendo reaccionar III en atmósfera de CO y en presencia de Pd<sup>0</sup>. El posterior tratamiento con exceso de MeLi y acetilación del hidroxiderivado resultante dan lugar al intermedio IV.

El tratamiento del acetato alílico IV con LiHMDS y TMSCl permite obtener el intermedio V, el cual, por homologación de un carbono, según la metodología de Arndt-Eistert y desprotección del indol proporciona el producto natural (+)-suaveolindol.

<sup>76</sup> Velthuisen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10640.

### Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>

La fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) es una enzima que ha sido exhaustivamente estudiada<sup>77</sup> desde su aislamiento por primera vez, a finales del siglo XIX, a partir de veneno de serpiente. En los años 70, al desarrollarse los métodos de secuenciación de proteínas, se pudo determinar la secuencia de aminoácidos que la componen. Posteriormente se pudo aislar también de extractos pancreáticos de mamíferos.

Los primeros estudios realizados sobre PLA<sub>2</sub> sirvieron para descubrir su función como enzimas digestivas, y como proteínas capaces de interactuar con membranas y micelas. Sin embargo, no fue hasta mediados de la década de 1980 cuando se descubrió el importante papel que juegan las PLA<sub>2</sub> en procesos inflamatorios, y que también se encuentra implicada en enfermedades como la artritis reumatoide o el asma. Prueba de ello es que se ha encontrado grandes cantidades de esta enzima en pacientes con dichas enfermedades.<sup>78</sup>

A finales de los 80, gracias al desarrollo de técnicas de aislamiento y caracterización, se han identificado y clasificado un gran número de PLA<sub>2</sub>: secretada (sPLA<sub>2</sub>), citosólica (cPLA<sub>2</sub>), independiente de Ca<sup>2+</sup> (iPLA<sub>2</sub>), acetilhidrolasa de PAF (PAF-AH), lisosómica (LPLA<sub>2</sub>) y fosfolipasa del tejido adiposo (AdPLA<sub>2</sub>). Los tipos más estudiados han sido la sPLA<sub>2</sub> y cPLA<sub>2</sub>. Cada uno de estos grupos presenta aún más subdivisiones, cada uno de ellos con características estructurales, bioactividad y mecanismos de acción diversos. Es a principios de la década de 1990 cuando se logra identificar a fosfolipasa A<sub>2</sub>α citosólica (cPLA<sub>2</sub>α) como la responsable de la liberación del ácido araquidónico en la célula, y se publica su estructura de Rayos X. Este tipo particular de PLA<sub>2</sub> manifiesta una gran

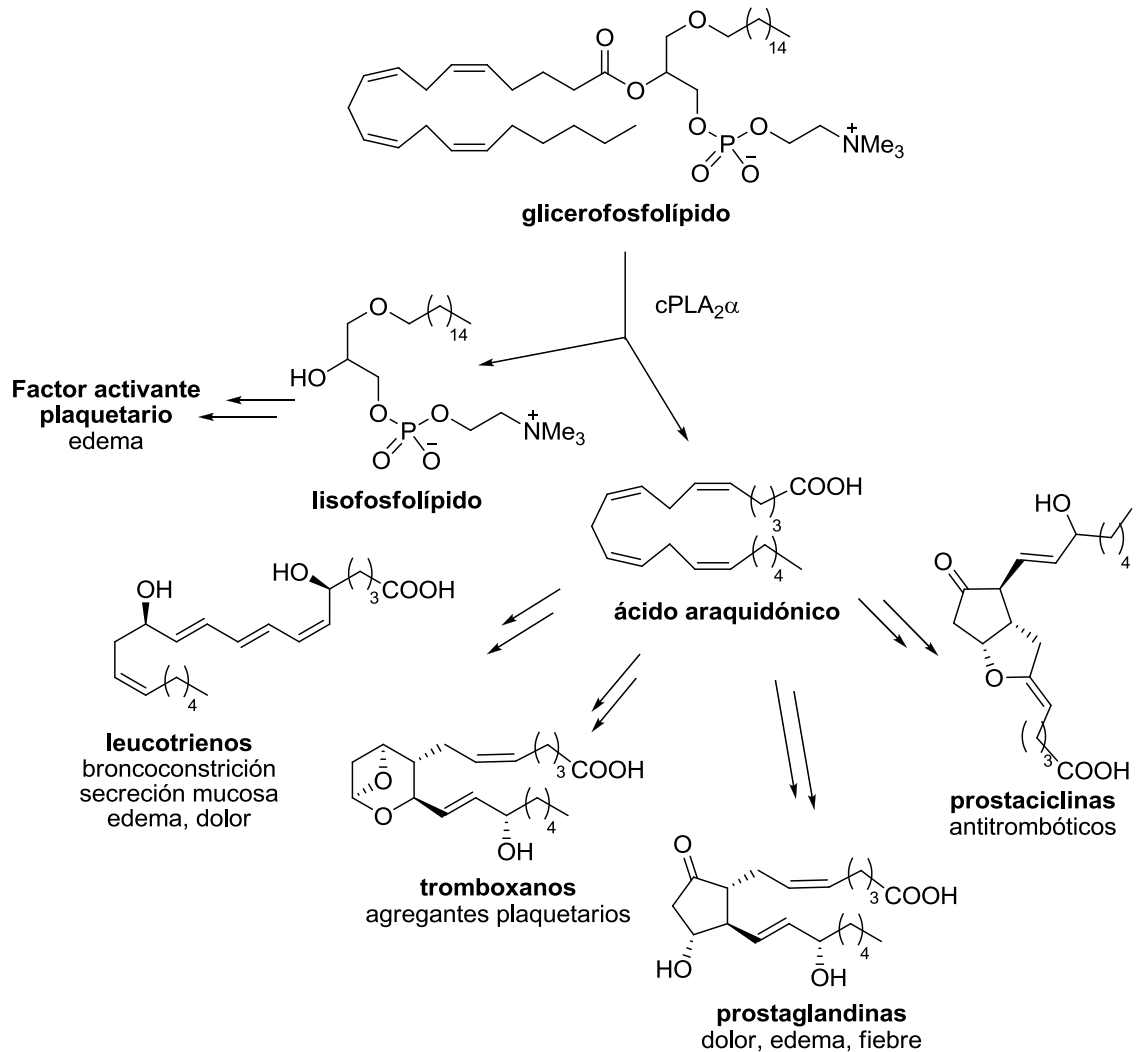
---

<sup>77</sup> Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y-H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6130.

<sup>78</sup> Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, M.; Ueno, M.; Chikazawa, Y.; Yamada, K.; Ono, T.; Teshirogi, I.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636.

selectividad hacia los fosfolípidos que contienen ácido araquidónico; por tanto, desempeña un papel fundamental en los procesos biológicos.<sup>79</sup>

Efectivamente, esta enzima cataliza la ruptura selectiva de glicerofosfolípidos en los organismos vivos, produciendo la liberación de ácido araquidónico (Esquema 5). El metabolismo de dicho ácido da lugar a múltiples compuestos mediadores de inflamación<sup>80</sup> como tromboxanos, prostaglandinas, prostaciclina y leucotrienos. Cada uno de estos mediadores está a su vez implicado en una gran variedad de enfermedades.



<sup>79</sup> Glaser, K. B.; Mobilio, D.; Chang, J. Y.; Senko, N. *Trends in Pharmacological Sciences*, **1993**, *14*, 92.

<sup>80</sup> McKew, J. C.; Foley, M. A.; Thakker, P.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Sum, F.-W.; Tam, S.; Wu, K.; Shen, M. W. H.; Zhang, W.; Gonzalez, M.; Liu, S.; Mahadevan, A.; Sard, H.; Khor, S.-P.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 135.

Todo ello hace de la cPLA<sub>2</sub> $\alpha$  un interesante objetivo para la investigación biomédica, pues disponer de un inhibidor selectivo de estas enzimas supondría ser capaces de detener los procesos inflamatorios y disponer, de este modo, de agentes terapéuticos adecuados para tratar los síntomas de enfermedades como artritis reumatoide, osteoartritis e incluso asma.

Se conocen gran cantidad de compuestos químicos,<sup>81</sup> con estructuras muy diferentes, que manifiestan actividad como inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> (IPLA<sub>2</sub>): carbamatos, benzoatos, aminas, sulfonas, cetonas electrofílicas, etc. Entre ellos también existen compuestos de estructura indólica, los cuales comentaremos con mayor detenimiento.

En 1995 investigadores de la compañía farmacéutica Lilly<sup>82</sup> publicaron la síntesis del primer inhibidor potente y selectivo de sPLA<sub>2</sub>. Dicho compuesto, de estructura indólica, surge como fruto de un intenso screening en librerías de compuestos (Figura 24).

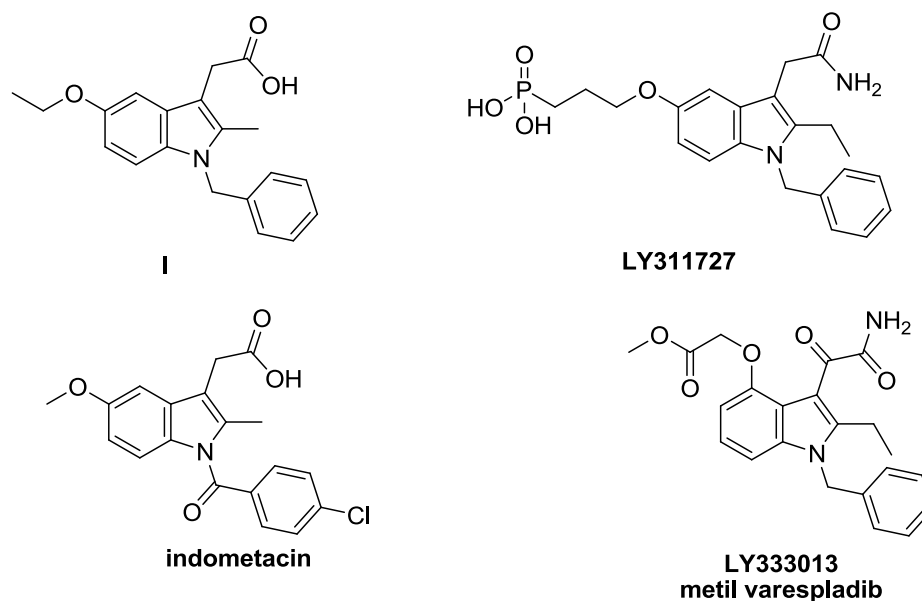


Figura 24

Con el fin de comprender mejor el modo en que interactúan estos inhibidores con la enzima, se hicieron cocrystalizar el inhibidor I y una serie de derivados con la sPLA<sub>2</sub> y se

<sup>81</sup>(a) Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y-H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6130. (b) Hagishita, S.; Yamada, M.; Shirahase, K.; Okada, T.; Murakami, Y.; Ito, Y.; Matsuura, T.; Wada, M.; Kato, T.; Ueno, M.; Chikazawa, Y.; Yamada, K.; Ono, T.; Teshirogi, I.; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3636.

<sup>82</sup>Schevitz, R. W.; Bach, N. J.; Carlson, D. G.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dillard, R. D.; Draheim, S. E.; Hartley, L. W.; Jones, N. D.; Mihelich, E. D.; Olkowski, J. L.; Snyder, D. W.; Sommers, C.; Wery, J-P. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **1995**, *2*, 458.

estudiaron las estructuras obtenidas. De este modo, se consigue obtener información importante, como que el núcleo de indol encaja perfectamente con el centro activo de la proteína. A partir de estos estudios se consiguen obtener derivados de **I** más potentes como LY311727, LY333013 también conocido como metil varespladib (Figura 24), que llegó hasta la fase II de ensayos clínicos, o su derivado varespladib. Estos compuestos están estructuralmente relacionados con Indometacin, un potente inhibidor de ciclooxigenasa que también había manifestado una débil actividad como inhibidor de sPLA<sub>2</sub>. Metil varespladib y su derivado varespladib han sido utilizados también para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, la sPLA<sub>2</sub> no manifiesta ningún tipo de selectividad hacia glicerofosfolípidos que contienen ácido araquidónico, por lo que, una vez descubiertas las cPLA<sub>2</sub>α, su selectividad por el ácido araquidónico y la ruta metabólica de éste, muchos grupos de investigación y compañías farmacéuticas se han orientado a sintetizar inhibidores específicos de esta fosfolipasa.

Lehr también desarrolla una serie de indoles<sup>83</sup> **II**, **III** y **IV** (Figura 25) inhibidores selectivos de cPLA<sub>2</sub> que presentan valores de IC<sub>50</sub> de 8, 0.5 y 0.52 μM.

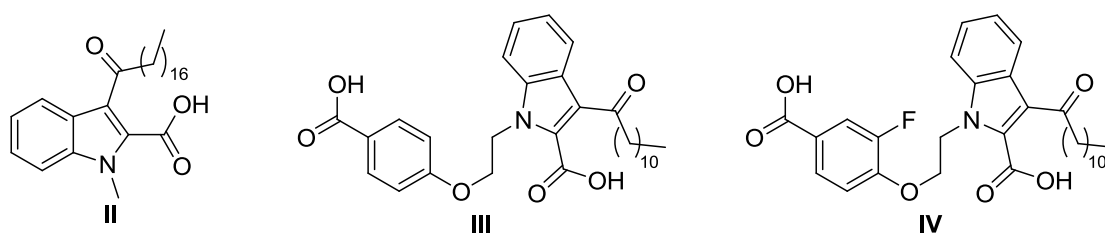


Figura 25

La compañía Wyeth (hoy parte de la compañía farmacéutica Pfizer) ha estudiado extensamente este tipo de compuestos haciendo un exhaustivo estudio de estructura-actividad<sup>84</sup> con el fin de mejorar la actividad y selectividad, para llegar a potentes IPLA<sub>2</sub> como ecopladib, epifladib, giripladib y WAY-196025 (Figura 26).

<sup>83</sup>(a) Lehr, M. *Arch. Pharm.* **1996**, *329*, 386. (b) Lehr, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2694. (c) Lehr, M.; Klimt, M.; Elfringhoff, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2569. (d) Ghasemi, A.; Elfringhoff, A. S.; Lehr, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 429.

<sup>84</sup>(a) McKew, J. C.; Lovering, F.; Clark, J. D.; Bemis, J.; Xiang, Y-B.; Shen, M.; Zhang, W.; Alvarez, J.; Joseph-McCarthy, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4501. (b) McKew, J. C.; Foley, M. A.; Thakker, P.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Sum, F-W.; Tam, S.; Wu, K.; Shen, M. W. H.; Zhang, W.; Gonzalez, M.; Liu, S.; Mahadevan, A.; Sard, H.; Khor, S-P.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 135. (c) Lee, K. L.; Foley, M. A.; Chen, L.; Behnke, M. L.; Lovering, M. L.; Kirincich, S, J.; Wang, W.; Shim, J.; Shen, M. W. H.; Khor, S-P.; Xu, X.; Goodwin, D. G.; Ramarao, M. K.; Nickerson-Nutter, C.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Clark, J. D.; McKew, J. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380. (d) McKew, J. C.; Lee, K. L.; Shen, M. W. H.; Thakker, P.;



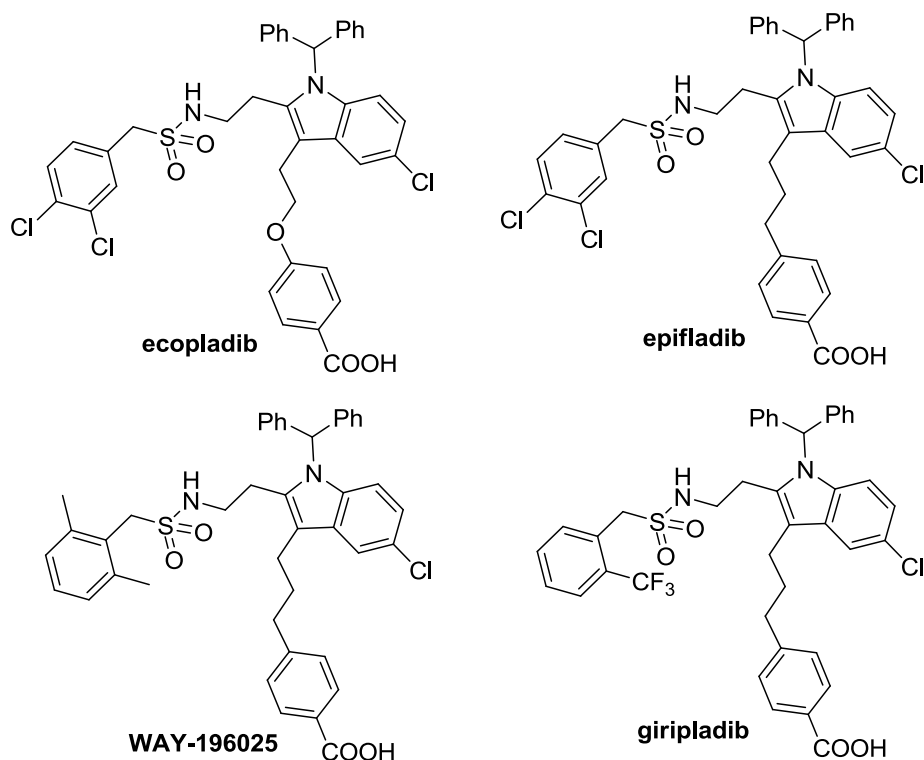


Figura 26

De estos estudios pueden extraerse importantes conclusiones para determinar qué modificaciones son necesarias para mejorar la actividad de la molécula:

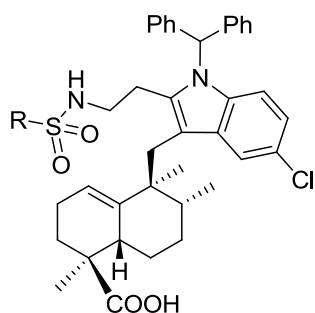
1. La presencia de un ácido benzoico. Resulta claro que la presencia del ácido benzoico es fundamental para la bioactividad de la molécula, y además debe estar en posición *para*- respecto a su punto de anclaje con la unidad de indol. Además la introducción de otros grupos funcionales o el uso de otros sistemas aromáticos disminuye la actividad.
2. La cadena que une la posición 3 del indol con el ácido benzoico ha de tener una longitud determinada. Lo ideal es que la longitud sea de 2 ó 3 átomos de carbono. También se observa que la presencia de un grupo funcional no influye demasiado en la actividad del compuesto.

---

Foley, M. A.; Behnke, M. L.; Hu, B.; Sum, F.-W.; Tam, S.; Hu, Y.; Chen, L.; Kirincich, S. J.; Michalak, R.; Thomason, J.; Ipek, M.; Wu, K.; Wooder, L.; Ramarao, M. K.; Murphy, E. A.; Goodwin, D. G.; Albert, L.; Xu, X.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Keith, J.; Nickelson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Hegen, M.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3388. (e) Lee, K. L.; Behnke, M. L.; Foley, M. A.; Chen, L.; Wang, W.; Vargas, R.; Nunez, J.; Tam, S.; Mollova, N.; Xu, X.; Shen, M. W. H.; Ramarao, M. K.; Goodwin, D. G.; Nickerson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Clark, J.; McKew, J. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1345. (f) Chen, L.; Wang, W.; Lee, K. L.; Shen, M. W. S.; Murphy, E. A.; Zhang, W.; Xu, X.; Tam, S.; Nickerson-Nutter, C.; Goodwin, D. G.; Clark, J. D.; McKew, J. C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1156.

3. La presencia de función en la posición 2 del indol también es un factor que influye en la actividad del compuesto, siempre que éste no sea demasiado voluminoso. Los mejores resultados se obtienen cuando este sustituyente es una bencenosulfonamida. Y aún se obtienen inhibidores más potentes cuando esta bencenosulfonamida presenta una funcionalidad adecuada.
4. La funcionalización en el indol también contribuye a la actividad de la molécula. Los inhibidores más potentes son los que tienen un cloro en la posición 6.
5. El N del indol ha de tener un sustituyente. Cuanto más voluminoso sea dicho sustituyente, se consiguen inhibidores más potentes, ya que aumenta la lipofilia de la molécula. Los grupos más eficaces son un grupo bifenilo o bencidrilo.

Debido a la importancia de estos compuestos para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, nuestro grupo de investigación pretende sintetizar análogos de inhibidores de PLA<sub>2</sub> con estructura indólica, que contengan un fragmento sesquiterpénico quiral (Figura 27).



**Figura 27**

## Objetivos

---

El objetivo general de este trabajo puede encuadrarse dentro de la línea de investigación que viene desarrollando nuestro grupo, dirigido hacia la síntesis de productos naturales bioactivos o análogos de los mismos. Hace unos años se inició el estudio y síntesis de una serie de terpeno-alcaloides, y es en este campo en el que se sitúa este trabajo.

El interés que despiertan actualmente los terpenil-indoles determina nuestro propósito de realizar la síntesis de compuestos de este tipo, utilizando como producto de partida ácido *ent*-halímico. Los objetivos concretos a desarrollar se exponen a continuación:

1. Estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles. Síntesis de análogos de tubingensin A y análogos de thiersindol C.
2. Síntesis de sesquiterpeno indoles: polyalthenol y análogos.
3. Síntesis de sesquiterpeno indoles pentacíclicos: pentacyclindol y análogos.
4. Síntesis de inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>.
5. Valoración de la actividad biológica de algunos de los compuestos sintetizados.

## 1. Estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles. Síntesis de análogos de tubingensin A y thiersindol C.

Durante el trabajo que realizó nuestro grupo sobre la síntesis de (+)-thiersindol C<sup>85</sup> se entrevió la posibilidad de abordar la síntesis de compuestos con estructura carbazólica y/o hexahidrocarbazólica.<sup>86</sup>

Entre los alcaloides del carbazol<sup>87</sup> se encuentran tubingensin A y B (Figura 28), aislados del hongo *Aspergillus tubingensis* y que presentan actividad antiviral y antitumoral.<sup>88</sup> Estos compuestos pueden considerarse formalmente dentro de la familia de los indol-diterpenos.

Dichos indol-diterpenos forman un grupo de productos naturales que se aíslan fundamentalmente de hongos. Estos compuestos resultan interesantes tanto por su diversidad estructural,<sup>89</sup> como por sus interesantes propiedades biológicas como tremorgénicos,<sup>90</sup> insecticidas,<sup>91</sup> inhibidores del crecimiento del polen,<sup>92</sup> antivirales<sup>93</sup> y antitumorales.<sup>94</sup>

<sup>85</sup> Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017-2033.

<sup>86</sup> Miguel Ángel Escola. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca, **2007**.

<sup>87</sup> (a) Duval, E.; Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5411. (b) Bergman, J.; Pelcman, B. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1967.

<sup>88</sup> TePaske, M. R.; Gloer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5965. (b) Te Paske, M. R.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743.

<sup>89</sup> (a) Huang, X. H.; Tomoda, H.; Nishida, H.; Masura, R.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1. (b) Tomoda, H.; Tabata, N.; Yang, D. J.; Takayanagi, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 793. (c) Sings, H.; Singh, S. "The Alkaloids", Elsevier, Academic: **2003**, Vol. *60*, p. 51. (d) González, M. C.; Llull, C.; Moya, P.; Ayala, I.; Primo, J.; Yufera, E.P.; *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2156. (e) Smith, A. B. III; Davulku, A. H.; KUrti, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1668. (f) Smith, A. B. III; Davulku, A. H.; KUrti, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1672. (g) Xu, M.; Gessner, G.; Groth, I.; Lange, C.; Christner, A.; Bruhn, T.; Deng, Z.; Li, X.; Heinemann, S. H.; Grabley, S.; Bringmann, G.; Sattlerb, I.; Lina, W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 435.

<sup>90</sup> (a) Springer, J. P.; Clardy, J.; Wells, J. M.; Cole, L. J.; Kirksey, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2531. (b) Cole, R. J.; Dorner, J. W.; Lamsden, J. A.; Cox, R. H.; Pape, C.; Cunfer, B.; Nicolson, S. S.; Bedell, D. M. *J. Agric. Food Chem.* **1977**, *25*, 1197. (c) Smith, A. B. III; Cui, H. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3908.

<sup>91</sup> (a) Gloer, J. B.; Rinderkmecht, B. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2530. (b) Belofsky, G. N.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3959.

<sup>92</sup> Kimura, Y.; Nishibe, M.; Nakajima, H.; Hamasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6987.

<sup>93</sup> (a) TePaske, M. R.; Gloer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5965. (b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743.

<sup>94</sup> Gatenby, W. A.; Munday-Finch, S. C.; Wilkins, A. L.; Miles, C. O. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1092.

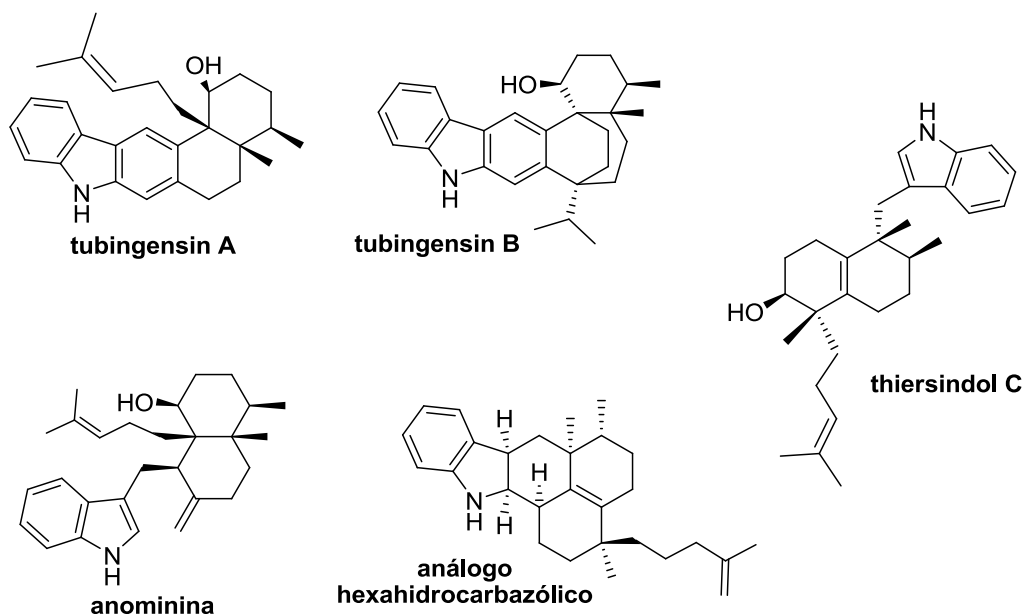
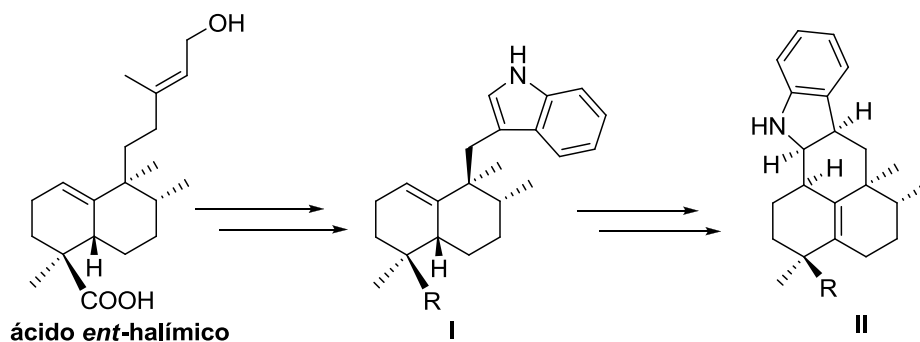


Figura 28

Actualmente se conocen más de 100 derivados de este grupo, entre ellos, thiersindol C y anominina,<sup>95</sup> (Figura 28) cuya estructura y biosíntesis están perfectamente establecidas. Sin embargo, muy pocos presentan el sistema carbazólico de tubingsin A y B, cuya ruta biogenética no es conocida.

Como primer objetivo, se realizará un estudio de la reacción en medio ácido (Esquema 6) de 3-(but-3-enil)-indol derivados tipo I, dirigido a la síntesis de hexahidrocarbazoles II, que pueden considerarse análogos de tubingsin A. Dicha ciclación podría apoyar la hipótesis de que anominina (Figura 29) es la precursora biogenética de tubingsin A. A los terpenil-indoles intermedios se accede desde ácido *ent*-halímico.



Esquema 6

<sup>95</sup> Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardí, G.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5966.

Del mismo modo, considerando las interesantes actividades biológicas que presentan los indol diterpenos, se pretende elaborar una serie de análogos de (+)-thiersindol C (Figura 29) y estudiar la incidencia estructural en la actividad. Las principales modificaciones se centran en la posición 17 y en la cadena lateral.

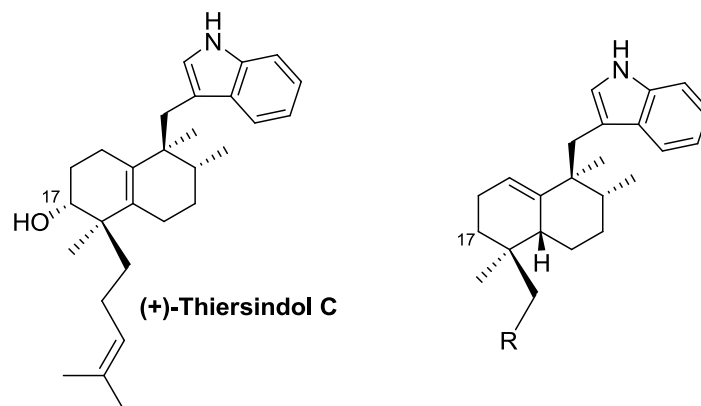


Figura 29

## 2. Síntesis de sesquiterpeno indoles: polyalthenol y análogos

Polyalthenol (Figura 30) es el primer indol-sesquiterpeno conocido. Se aisló<sup>96</sup> por primera vez en 1976 de *Polyalthia oliveri* Engl. Diels. (= *Greenwayodendron oliveri* Vedic.). También se ha encontrado en *Polyalthia suaveolens* Engl. Diels. (= *Greenwayodendron suaveolens* Verd.) junto con otros sesquiterpeno-indoles como isopolyalthenol, neopolyalthenol y suaveolindol.

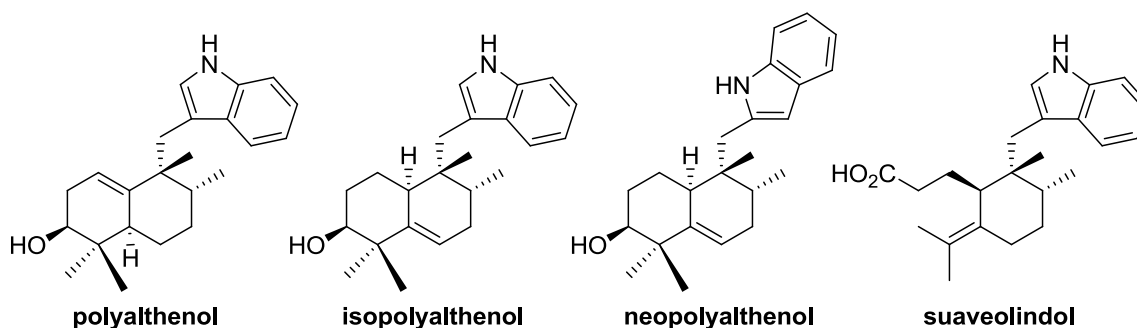


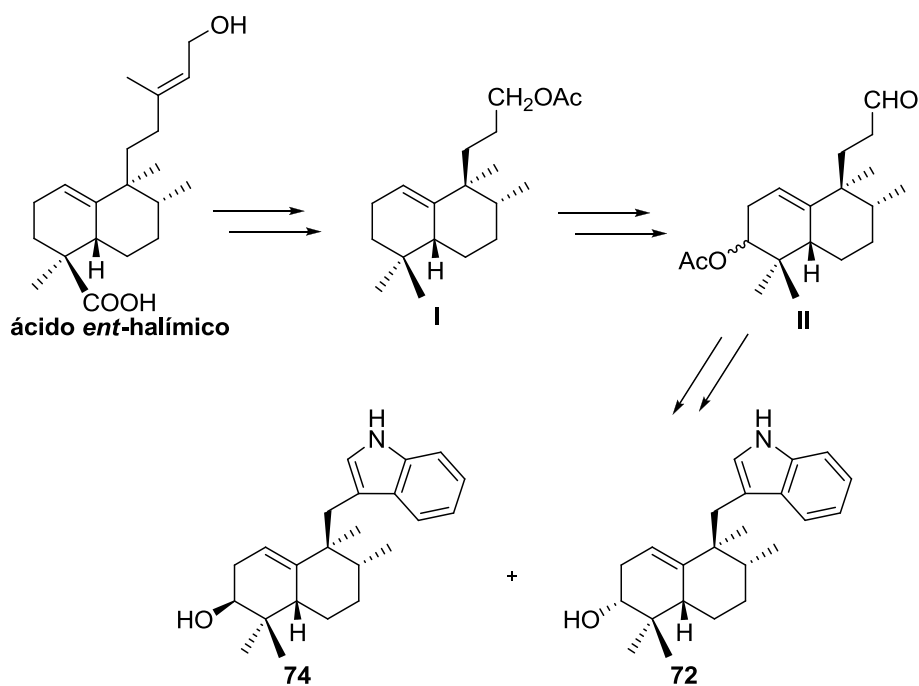
Figura 30

<sup>96</sup> Kunesch, N.; Cavé, A. Leboeuf, M.; Hocquemiller, R.; Guittet, E.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4937.

Tras su aislamiento y caracterización, no se prestó mucha atención a este tipo de compuestos, hasta que hace pocos años se ha podido comprobar que polyalthenol presenta fuerte actividad antibiótica contra *Staphylococcus aureus* (MIC<sub>90</sub> 4µg/mL).<sup>97</sup>

La estructura de polyalthenol se determinó por vía espectroscópica, y su configuración absoluta por consideraciones biogenéticas. La configuración relativa se estableció mediante estudios de RMN, utilizando adiciones de complejos de Eu e Yb: Eu(dpm)<sub>3</sub> y Yb(dpm)<sub>3</sub>.

Uno de los propósitos de este trabajo es confirmar la estructura de polyalthenol y determinar su configuración absoluta. Para ello, a partir de ácido *ent*-halímico se realizará la síntesis de los compuestos **72** y **74** (Esquema 7), que transcurre a través de los intermedios **I** y **II**. Dicha síntesis requiere tres transformaciones fundamentales: 1) reducción de C-18 y degradación de la cadena lateral, 2) funcionalización de C-3, 3) indolización de la cadena.

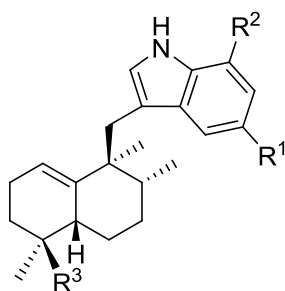


Esquema 7

Debido a la actividad biológica que recientemente se ha encontrado en este tipo de compuestos sesquiterpeno-indoles, se sintetizarán una serie de análogos de polyalthenol, **80-86** y **88-90** (Figura 31) y se realizará la valoración biológica de los mismos.

<sup>97</sup> Williams, R. B.; Hu, J-F.; Olson, K. M.; Norman, V. L.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1008.





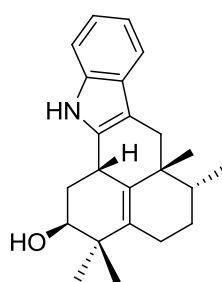
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
80	H	H	Me
81	Me	H	COOMe
82	Br	H	COOMe
83	Cl	H	COOMe
84	F	H	COOMe
85	OMe	H	COOMe
86	CF <sub>3</sub>	H	COOMe
88	H	Me	COOMe
89	H	Br	COOMe
90	H	Cl	COOMe

Figura 31

### 3. Síntesis de pentacyclindol y análogos

Recientemente, en las raíces de *Polyalthia suaveolens*, junto a polyalthenol se ha encontrado pentacyclindol (Figura 32), un indol-sesquiterpeno que presenta un nuevo esqueleto heterocíclico natural. Dicho compuesto pentacíclico fue identificado por primera vez en 2010 por Williams y *col.*<sup>98</sup>

Pentacyclindol es el único compuesto que se encuentra clasificado en el apartado de aurean[1,11-b] indoles, según la clasificación de productos naturales indol-sesquiterpenos que se ha hecho en el apartado previo de esta memoria.



pentacyclindol

Figura 32

En un estudio exhaustivo del registro CAS<sup>98</sup> analizando el sistema pentacíclico I (Figura 33) y el heterocíclico II se han encontrado, hasta el momento, 213 compuestos con

<sup>98</sup> Williams, R. B.; Hu, J-F.; Olson, K. M.; Norman, V. L.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1008.

el mismo sistema pentacíclico **I**, y únicamente **7** que contienen el mismo heterociclo **II**. Si se considera el sistema con los dobles enlaces del pentacyclindol (**III**), no se encuentra ningún compuesto de este tipo.

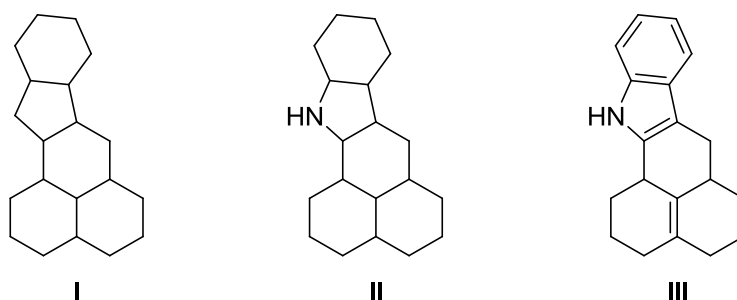
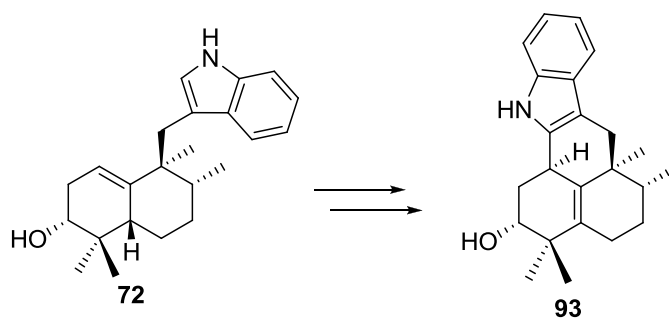


Figura 33

Pentacyclindol, al igual que polyalthenol presenta actividad biológica frente a *Staphylococcus aureus*, con un valor de MIC<sub>90</sub> de 4 µg/mL.

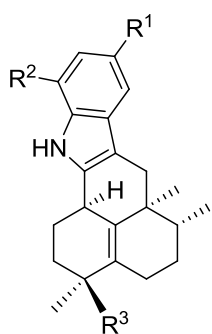
La estructura de pentacyclindol se determinó espectroscópicamente. Formalmente, se podría considerar pentacyclindol como un derivado tetrahydrocarbazólico, estructural y biogenéticamente relacionado con polyalthenol.

Como objetivo concreto de este trabajo, se pretende confirmar la estructura de pentacyclindol realizando la síntesis de **93**, utilizando el sesquiterpenil indol **72** como intermedio (Esquema 8)



Esquema 8

Al igual que en el caso de polyalthenol, se sintetizarán también una serie de análogos (Figura 34) con diferente funcionalización en el sistema indólico, con el fin de valorar su actividad biológica.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>95</b>	H	H	Me
<b>103</b>	H	H	COOMe
<b>104</b>	Me	H	COOMe
<b>105</b>	Br	H	COOMe
<b>106</b>	F	H	COOMe
<b>107</b>	OMe	H	COOMe
<b>111</b>	H	Me	COOMe
<b>112</b>	H	Br	COOMe
<b>113</b>	H	Cl	COOMe
<b>114</b>	H	H	CH <sub>2</sub> OAc

Figura 34

#### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>

Se conocen gran cantidad de compuestos químicos, con estructuras muy diferentes, que manifiestan actividad como inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>.<sup>99</sup> Entre ellos existen compuestos con estructura indólica, resultantes de estudios de modelización molecular a partir de la estructura de Rayos X de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, y de estudios intensivos de relación estructura actividad.<sup>100</sup>

McKew y colaboradores han estudiado extensamente este tipo de compuestos, encontrando que para que resulten eficaces como fármacos inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> es fundamental, entre otras exigencias, la presencia de un ácido carboxílico, y que éste se encuentre a cierta distancia respecto a la unidad de indol y la presencia de una bencilsulfonamida en la posición C-2 del indol. De esta manera, han logrado sintetizar medicamentos como epifladib y giripladib entre otros (Figura 35)

<sup>99</sup> Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y-H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6130.

<sup>100</sup> McKew, J. C.; Lee, K. L.; Shen, M. W. H.; Thakker, P.; Foley, M. A.; Behnke, M. L.; Hu, B.; Sum, F-W.; Tam, S.; Hu, Y.; Chen, L.; Kirincich, S. J.; Michalak, R.; Thomason, J.; Ipek, M.; Wu, K.; Wooder, L.; Ramarao, M. K.; Murphy, E. A.; Goodwin, D. G.; Albert, L.; Xu, X.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Keith, J.; Nickelson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Hegen, M.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3388.

## Objetivos

En este trabajo se pretende realizar la síntesis de análogos, tipo **I**, de estos compuestos partiendo de ácido *ent*-halímico. La distancia entre el grupo carboxilo y el indol en los inhibidores mencionados y en los indolesquiterpenos que pretendemos sintetizar a partir de ácido *ent*-halímico es similar. Además, sería interesante observar el efecto que tiene sobre la actividad de dichos compuestos la introducción de un fragmento que aporte quiralidad a la molécula.

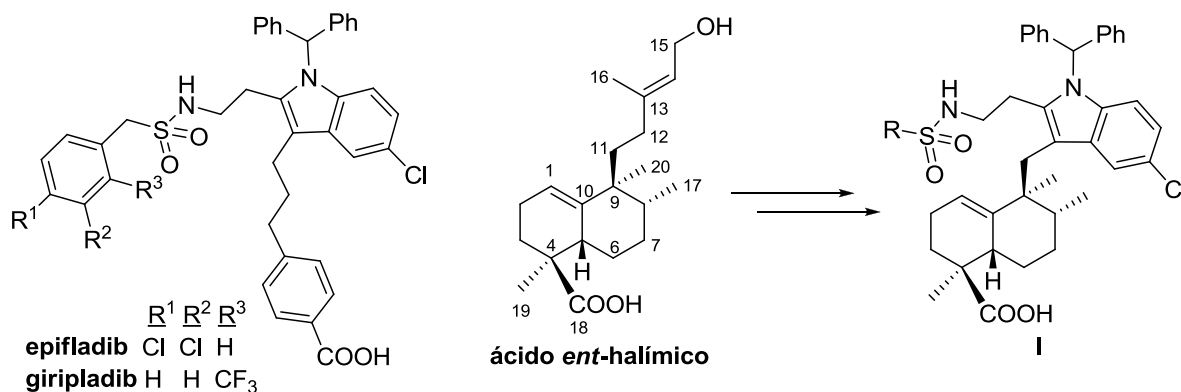


Figura 35

## 5. Valoración biológica de los compuestos sintetizados

Los compuestos sintetizados en este trabajo se enviarán para su valoración biológica como antitumorales, antimaláricos y antituberculosos.

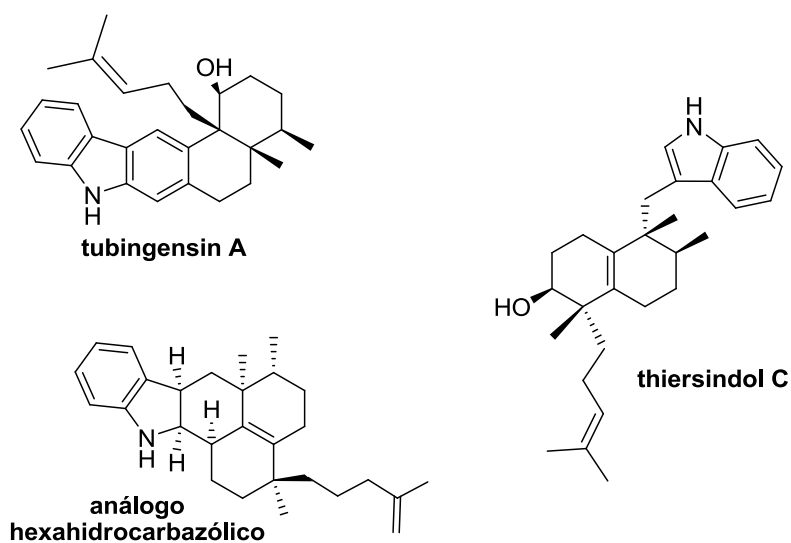
Discusión de resultados

---

1. Estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles

**1. Estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles Síntesis de análogos de tuingensin A y thiersindol C.**

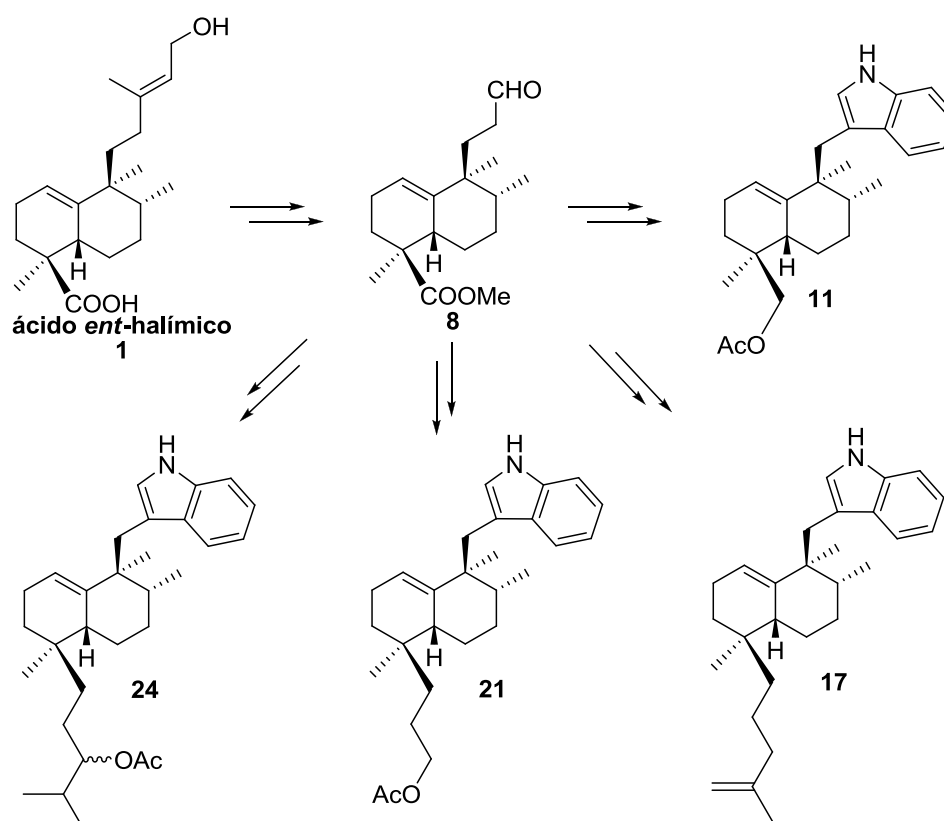
En este primer apartado se realizará un estudio de la reacción en medio ácido de terpenil-indoles, con el propósito de conseguir compuestos de estructura hexahidrocarbazólica que pueden considerarse análogos de tuingensin A, y al mismo tiempo, considerando las interesantes actividades biológicas de los diterpeno-indoles, se prepara una serie de derivados de (+)-thiersindol C (Figura 36).



**Figura 36**

Se comienza con el estudio de la reacción de 3-(but-3-enil)-indol derivados en medio ácido, dirigida a la síntesis de compuestos hexahidrocarbazólicos.

Para llevar a cabo dicho estudio se preparan una serie de terpenil-indoles **11**, **17**, **21** y **24**, con los que se ensayará la reacción en medio ácido (Esquema 9). Los terpenil-indoles necesarios se preparan a partir de ácido *ent*-halímico, utilizando el trinorhalimano **8** como intermedio común a todos ellos.

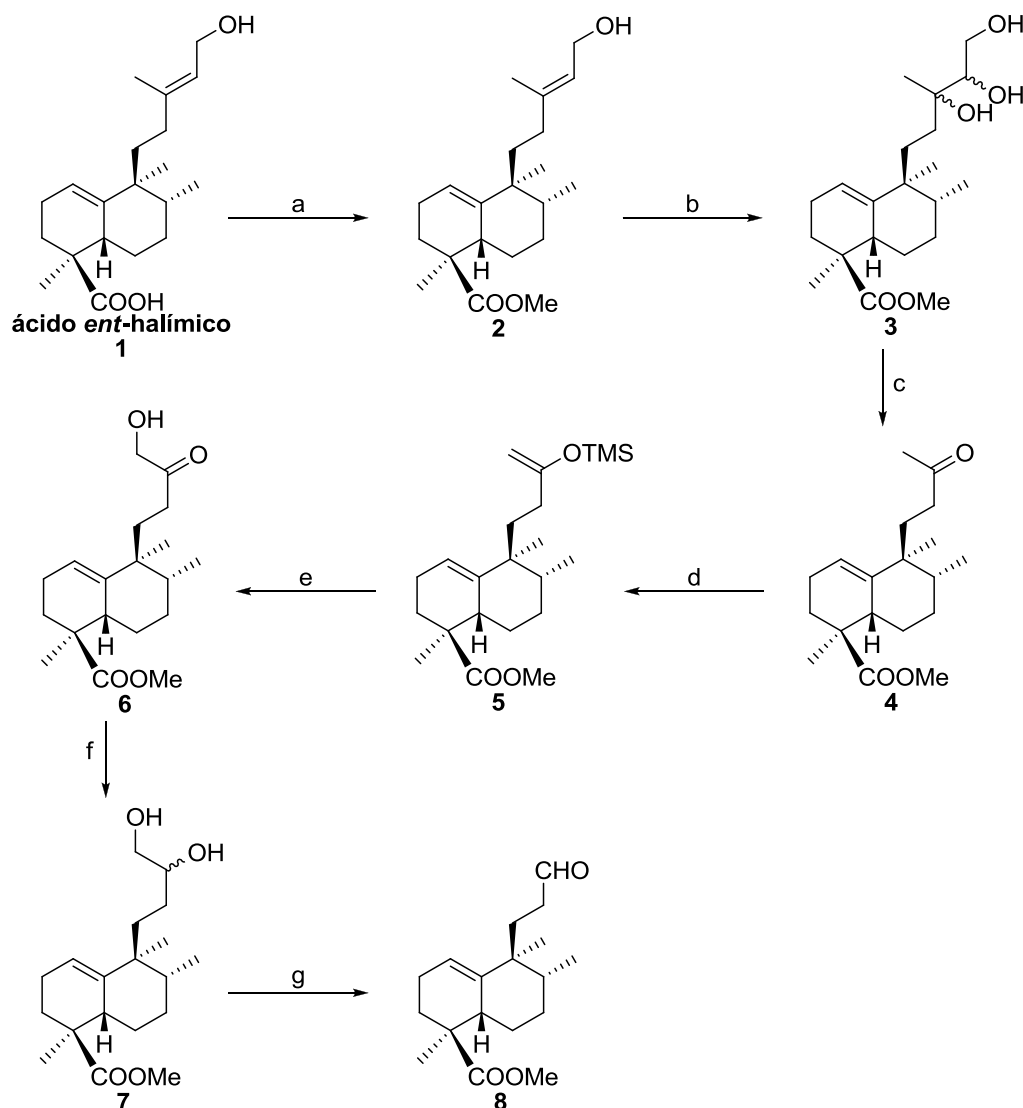


**Esquema 9**

### 1.1 Obtención del trinorderivado 8

El compuesto **8** se sintetiza a partir ácido *ent*-halímico **1** (Esquema 10) mediante una secuencia sintética en 7 etapas y con un rendimiento global de 75%.





a) TMSCHN<sub>2</sub>, 97%. b) OsO<sub>4</sub>, NMO, 98%. c) Pb(OAc)<sub>4</sub>, 97%. d) LDA/TMSCl, -78°C, 96%. e) OsO<sub>4</sub>, NMO, 97%. f) NaBH<sub>4</sub>, 93%. g) Pb(OAc)<sub>4</sub>, 98%.

### Esquema 10

En la síntesis aparece como intermedio clave la metilcetona **4**, a la que se accede, con excelente rendimiento, mediante una secuencia puesta a punto por nuestro grupo.<sup>100</sup>

La degradación de la cadena lateral del éster metílico del ácido *ent*-halímico **2**, obtenido por esterificación de **1** con trimetilsilildiazometano, se realiza por reacción de *cis*-hidroxilación quimioselectiva<sup>101</sup> con OsO<sub>4</sub>, seguida de ruptura oxidativa de **3** con Pb(OAc)<sub>4</sub>.<sup>102</sup> De esta forma se obtiene la metilcetona **4**.

<sup>100</sup> Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Pedrero, A. B.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1245.

<sup>101</sup> Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996.

<sup>102</sup> Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *4*, 541.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

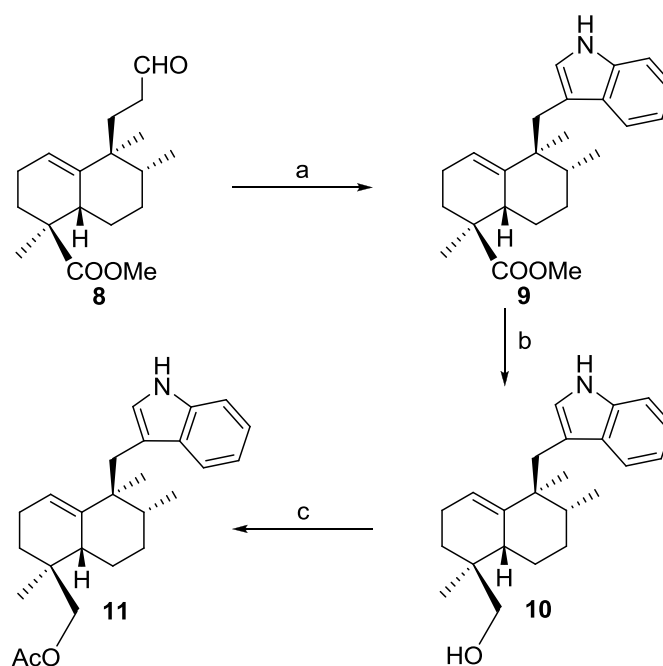
La transformación de **4** en el aldehído **8** se lleva a cabo mediante un proceso en cuatro etapas. Por reacción de **4** con LDA en presencia de cloruro de trimetilsililo<sup>103</sup> se captura el enolato cinético, obteniendo el sililenoléter **5**. Por oxidación de **5** con OsO<sub>4</sub> en presencia de NMO se obtiene la  $\alpha$ -hidroxicetona **6**, cuya reducción con borohidruro sódico, conduce al diol **7**. Una nueva ruptura oxidativa con Pb(OAc)<sub>4</sub> conduce al aldehído **8**, con un rendimiento global del 78%.

#### 1.2 Preparación de los 3-(but-3-enil)-indoles

La transformación de **8** en los terpenil indoles intermedios **11**, **17**, **21** y **24** sobre los que efectuar la reacción en medio ácido se describe a continuación.

- Síntesis de **11**

La síntesis del terpenil-indol **11**, primero de los sustratos que pretendemos sintetizar, se desarrolla de acuerdo con el Esquema 11.



a) PhNHNH<sub>2</sub>, AcOH, 2h t.a., luego 2h 130°C, 95%.  
b) LAH, 97%. c) Ac<sub>2</sub>O, Pi, 95%.

Esquema 11

<sup>103</sup> (a) Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1.; (b) Corey, E. J.; Gross, A. W.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 495.; (c) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017.

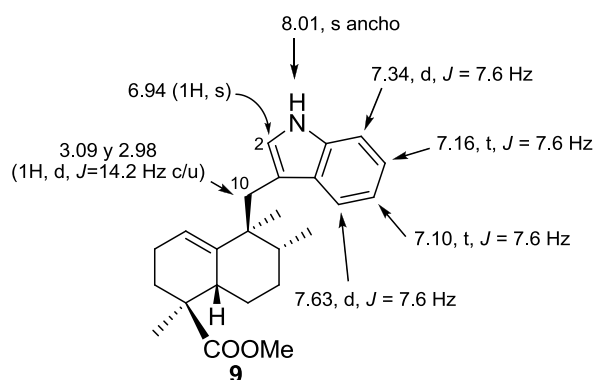
**1. Estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles**

La reacción de indolización de Fischer de **8** con fenilhidrazina en ácido acético proporciona **9** con excelente rendimiento. Es preciso dejar agitando durante 2h a temperatura ambiente para que el aldehído se transforme en hidrazona, y a continuación se calienta a 130°C durante 2 horas más, provocando el reordenamiento [3,3]-sigmatrópico que conduce finalmente a **9**. Por reducción del éster metílico **9** con LAH se obtiene el hidroxiderivado **10**. La acetilación de **10** con anhídrido acético proporciona el acetilderivado **11** con un rendimiento global del 90% en las tres etapas.

La reacción de indolización se ensaya también mediante una reacción de anelación por tratamiento de **8** con ortoyodoanilina y Pd(OAc)<sub>2</sub><sup>104</sup> en presencia de DABCO. Esta metodología permite también acceder a **9**, sin embargo, el rendimiento es menor que el obtenido con el método de Fischer, por lo que se decide emplear el método clásico para las reacciones de indolización de ahora en adelante.

La estructura de **9** se corrobora espectroscópicamente. Su espectro de masas muestra un ion molecular de *m/z* de 365 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>) que corresponde al éster metílico de un sesquiterpenil-indol.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 37) aparecen las señales de hidrógenos de anillos aromáticos correspondientes a un 3-alkilindol derivado y también se observan dos dobletes de un sistema AB a 3.09 y 2.98 ppm (1H, d, *J*=14.2 Hz cada una) correspondientes a los hidrógenos del metileno bencílico C-10.



**Figura 37**

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C aparecen 6 señales correspondientes a metinos sp<sup>2</sup>, una de ellas pertenece al doble enlace de la parte terpénica, y el resto pertenecen al indol. También se observan 4 señales de carbono tetrasustituído sp<sup>2</sup>.

El compuesto **9** es un sesquiterpenil-indol, concretamente un aureanindol, atendiendo a la clasificación que se ha propuesto anteriormente. La numeración de los

<sup>104</sup>Jia, X.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

compuestos de este tipo que aparecen a continuación en este trabajo, se corresponderán con la Figura 38:

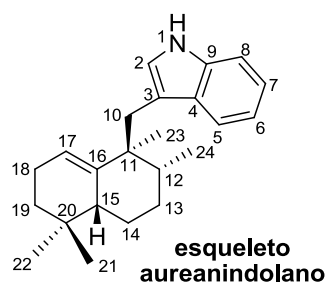
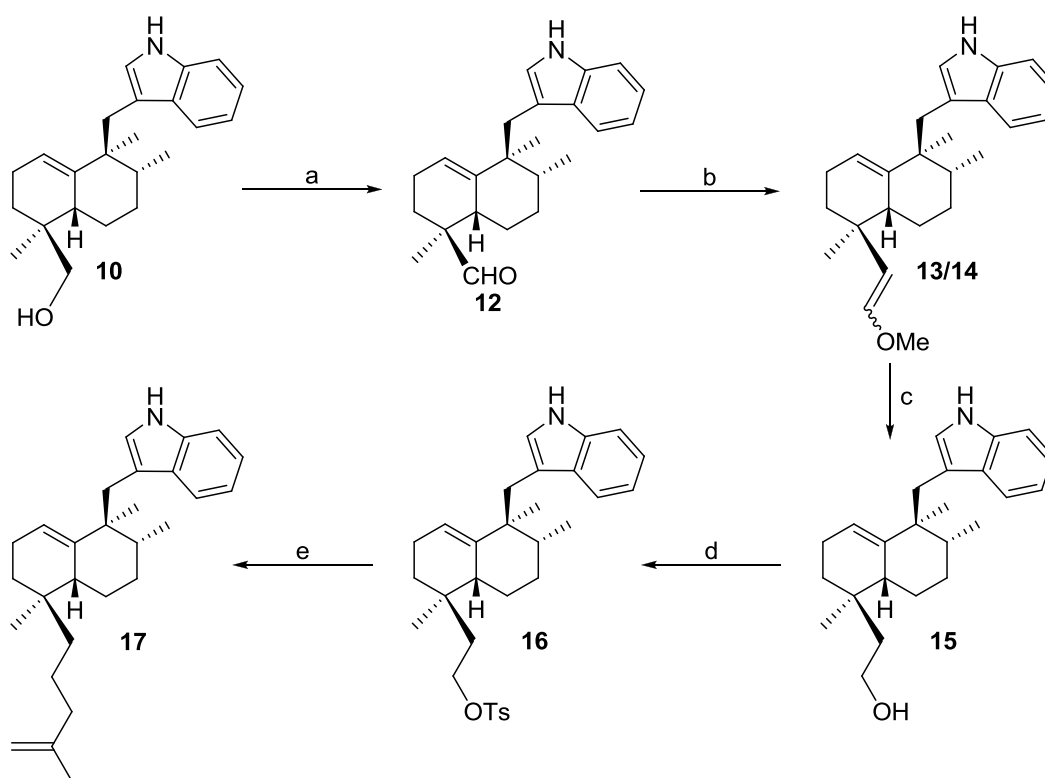


Figura 38

- Síntesis de 17

En la preparación del terpenil indol **17** se utilizará el compuesto **10** como intermedio. Para conseguir dicho compuesto es necesario efectuar una serie de modificaciones en la cadena, tal como se observa en el Esquema 12.

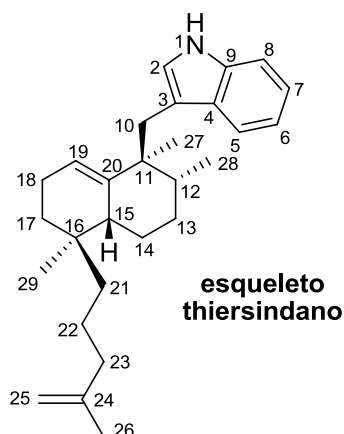


a) TPAP, NMO, 95%. b)  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ , NaHMDS, 50%. c) 1. *p*-TsOH, 2.  $\text{NaBH}_4$ , 36%. d) *p*-TsCl, Pi, 80%. e) cloruro de 2-metilalilmagnesio, 58%.

Esquema 12

La oxidación de **10** con TPAP en presencia de NMO conduce al aldehído **12** con excelente rendimiento y por reacción de Wittig con  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  en presencia de NaHMDS se obtiene la mezcla de compuestos *cis/trans* **13/14**.

Todos los compuestos que se sintetizan en adelante y que contengan, como **13** y **14**, un mayor número de átomos de carbono en su esqueleto que los aureano indoles se considerarán como derivados de un esqueleto thiersindano, cuya estructura y numeración puede verse en la Figura 39



**Figura 39**

Para introducir los 4 carbonos restantes en la cadena se lleva a cabo la hidrólisis<sup>105</sup> de la mezcla **13/14** con ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 12). El aldehído intermedio resultó altamente inestable, por lo que se procedió a su inmediata reducción con borohidruro sódico para obtener el hidroxiderivado **15**. Por tratamiento de **15** con cloruro de tosilo se genera el derivado **16**. La reacción de este compuesto con cloruro de 2-metilalilmagnesio<sup>106</sup> genera el indol-diterpeno **17**.

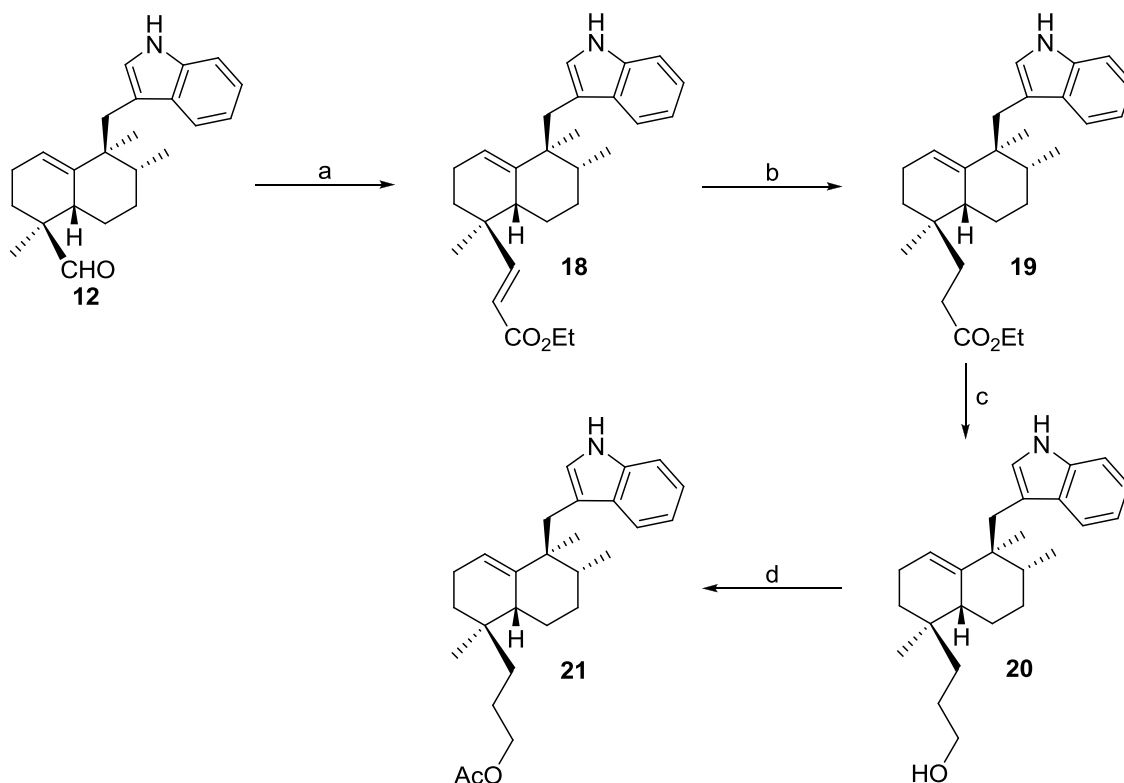
La estructura del compuesto **17** fue corroborada espectroscópicamente por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . La presencia en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una señal a 5.27 ppm corresponde a la olefina  $\Delta^{19}$  y la presencia de dos señales singletes a 4.71 y 4.68 ppm muestran que el compuesto posee una olefina terminal. Del mismo modo, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  indica la presencia de 5 carbonos cuaternarios  $\text{sp}^2$  y una señal correspondiente a un  $\text{CH}_2$  de una olefina terminal a 109.6 ppm.

<sup>105</sup> Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, 105.

<sup>106</sup> (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. (b) Taber, D. F.; Green, J. H.; Geremia, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9342.

• Síntesis de 21

La síntesis del siguiente sustrato, **21**, se desarrolla de acuerdo con el Esquema 13, partiendo del aldehído **12** previamente obtenido.



a)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , NaH, 73%. b)  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 99%. c) LAH, 93%. d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{PI}$ , 94%.

**Esquema 13**

Por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del aldehído **12** con  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  en presencia de hidruro sódico<sup>107</sup> se obtiene el éster **18**. La hidrogenación quimioselectiva de éste con el catalizador de Wilkinson  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ <sup>108</sup> y HCl conduce a **19**.

<sup>107</sup> Murata, T.; Ishikawa, M.; Nishimaki, R.; Tadano, K. *Synlett* **1997**, 1291.

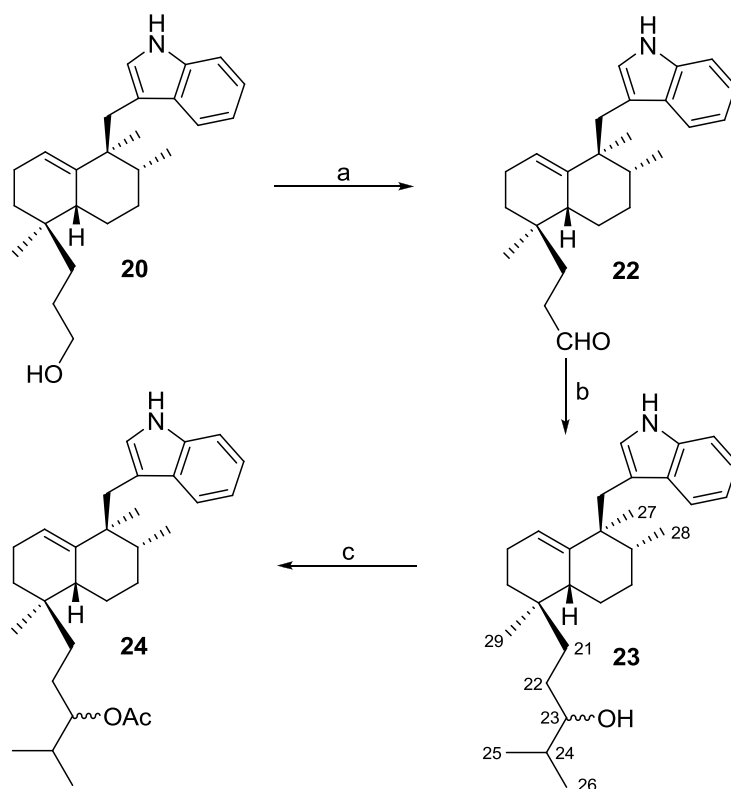
<sup>108</sup> (a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon Press, Oxford, **1991**, 8, 555. (b) Ojima, I. Kogure, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5035. (c) Hecker, S. J.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4586.; (d) Rosen, T.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 13731.; (e) Marcos, I. S.; Oliva, I. M.; Díez, D.; Basabe, P.; Lithgow, A. M.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12403.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **19** aparecen señales correspondientes a 8 metilenos, lo que confirma la hidrogenación del doble enlace conjugado al éster.

El éster **19** genera **20** por reducción con LAH. Su acetilación con anhídrido acético en piridina proporciona el acetoxiderivado **21**.

- Síntesis de **24**

Finalmente, la síntesis de **24**, el último de los indol-sesquiterpenos que utilizaremos en este estudio de ciclación, procede de acuerdo al Esquema 14, utilizando como intermedio el hidroxiderivado **20**. La oxidación de éste con TPAP en presencia de NMO para dar el aldehído **22**, seguida de la adición de cloruro de isopropilmagnesio conduce al hidroxiderivado **23**, que ya posee una cadena carbonada análoga a la de tubingensin A. La acetilación **23** proporciona el compuesto **24**.

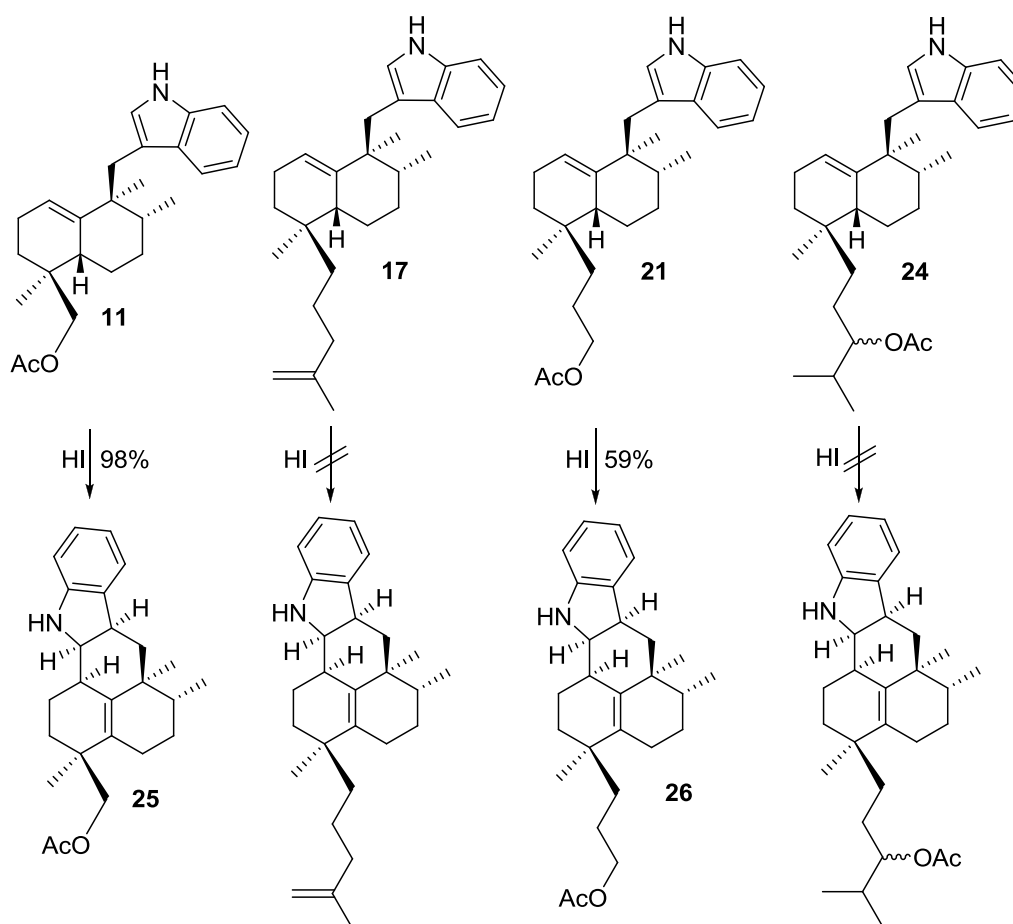


a) TPAP, NMO, 90%. b) cloruro de isopropilmagnesio, 44%.  
c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pi, 98%.

**Esquema 14**

### 1.3 Reacción en medio ácido de los 3-(but-3-enil)-indol derivados

Una vez que los sustratos **11**, **17**, **21** y **24** han sido preparados, se efectuaron las reacciones en presencia de HI<sup>109</sup> en benceno calentando a 85°C (Esquema 15)



**Esquema 15**

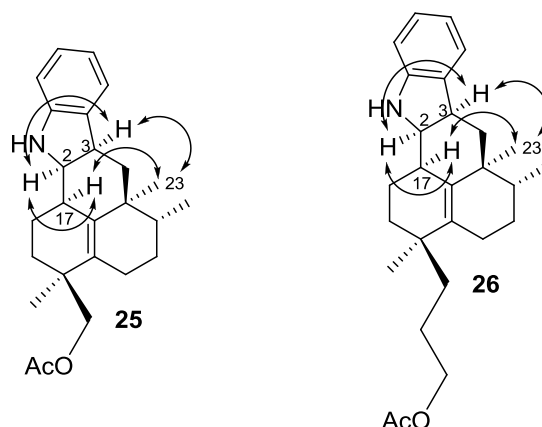
Las reacciones de **11** y **21** con HI en benceno a ebullición proporcionan los compuestos hexahidrocarbazólicos **25** y **26**. En cambio, los intentos de ciclación de **17** y **24** únicamente proporcionaron mezclas complejas, de las que no fue posible aislar ningún producto de ciclación. Parece que la reacción de ciclación no es compatible con la presencia en el sustrato de grupos funcionales que pueden verse involucrados en la reacción.

<sup>109</sup> (a) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Costales, I.; Escola, M. A.; Basabe, P. Díez, D.; Urones, J. U. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10235. (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369.



La estructura de los hexahidrocarbazoles **25** y **26** se determinó mediante experimentos bidimensionales de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  de cada uno de ellos. El gran apantallamiento de las señales de H-2 y H-10 en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **25** manifiesta la intervención del sistema indólico en la reacción. El apantallamiento de la señal correspondiente a H-17, así como la correlación a 3 enlaces de C-2 con H-18 indica que ha tenido lugar una reacción entre el doble enlace anular y el sistema indólico, formándose un nuevo sistema carbocíclico entre C-2 y C-17. Además, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **25** se observan dos carbonos cuaternarios a 133.3 y 135.3 ppm que presentan correlación a 3 enlaces con H-22 y H-23 respectivamente, confirmando la ciclación en C-17 y la presencia de una olefina tetrasustituída  $\Delta^{15}$ . El compuesto **26** presenta correlaciones similares a las del compuesto **25**.

Se trata además de una reacción de ciclación altamente estereoselectiva, pues se generan tres nuevos estereocentros en un solo paso. La configuración de estos estereocentros se determinó mediante experimentos nOe de los compuestos **25** y **26** (Figura 40). Los nOe existentes entre H-2 con H-3 y H-17, así como los del Me-23 con H-3 y H-17, en cada compuesto, permiten establecer la estereoquímica *2R*, *3R*, *17R* para los estereocentros formados. En consecuencia, los hidrógenos H-2, H-3 y H-17 se encuentran por la cara  $\alpha$  de cada una de las moléculas.

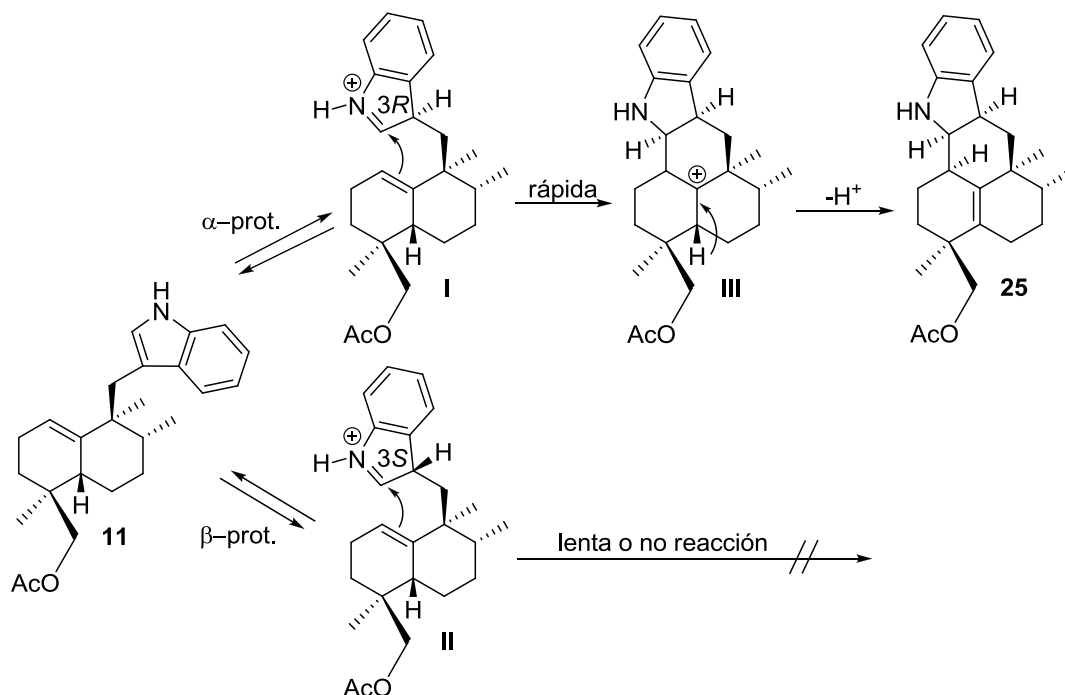


**Figura 40**

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

Los resultados de la reacción de 3-(but-3-enil)-indoles se pueden explicar mediante el mecanismo que se propone a continuación. La primera etapa en el proceso de ciclación sería la protonación en C-3 del indol, que generaría dos estereoisómeros, 3*R* y 3*S*, consecuencia de que la protonación se produzca por la cara  $\alpha$  o  $\beta$  de la molécula, respectivamente (Esquema 16).

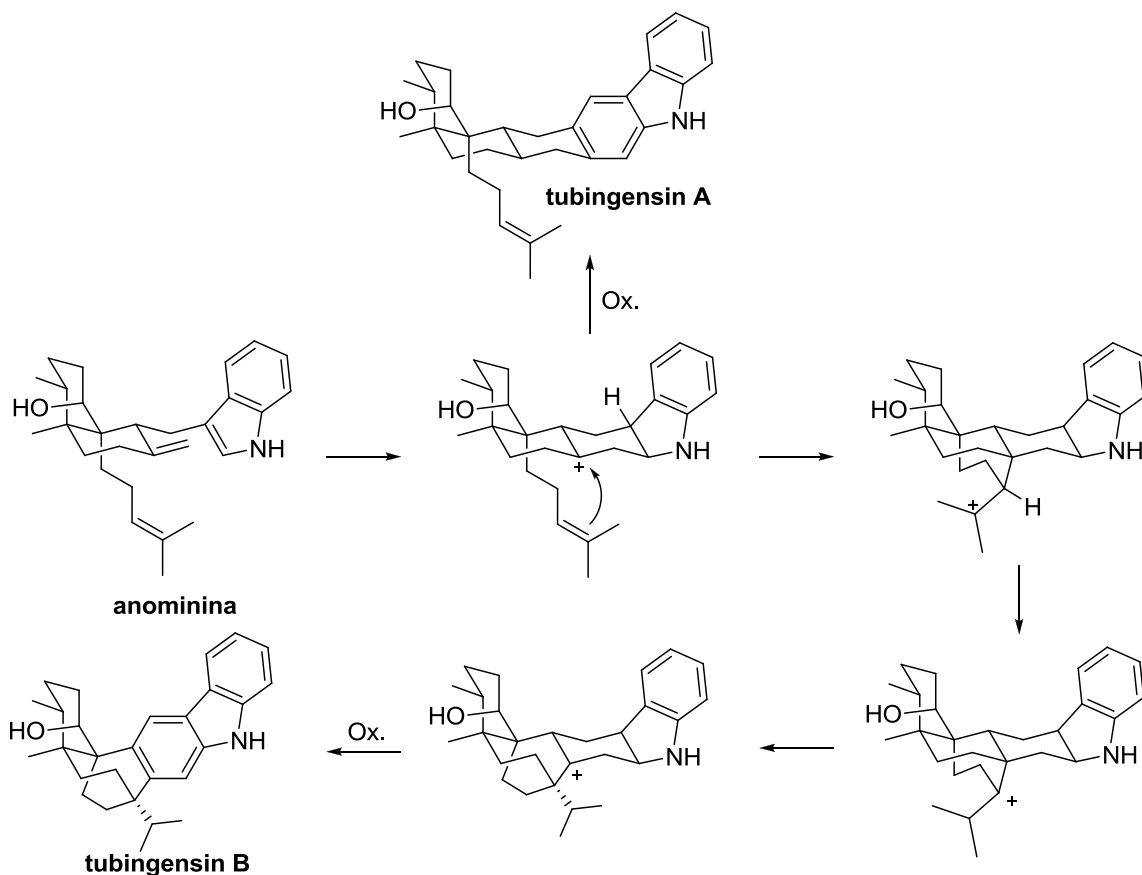


Esquema 16

Ambos intermedios I y II generados en la reacción están en equilibrio con el material de partida (Esquema 16). Parece que el intermedio I adopta una conformación más favorable para permitir el ataque del doble enlace terpénico que el intermedio II, de esta forma, únicamente el intermedio I es el que da lugar a la ciclación. Así se explica que se obtenga un único estereoisómero en esta reacción. Una vez que la ciclación ha tenido lugar, se obtiene un carbocatión pentacíclico III, que por pérdida de un protón da lugar al compuesto 25.

La reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles aquí descrita nos ha permitido proponer la hipótesis de que anominina es el precursor biogénico de tuingensin A y B (Esquema 17).

Del mismo modo, esta reacción puede abrir nuevas rutas para la síntesis de tuingensin desde anominina.<sup>110</sup>



**Esquema 17**

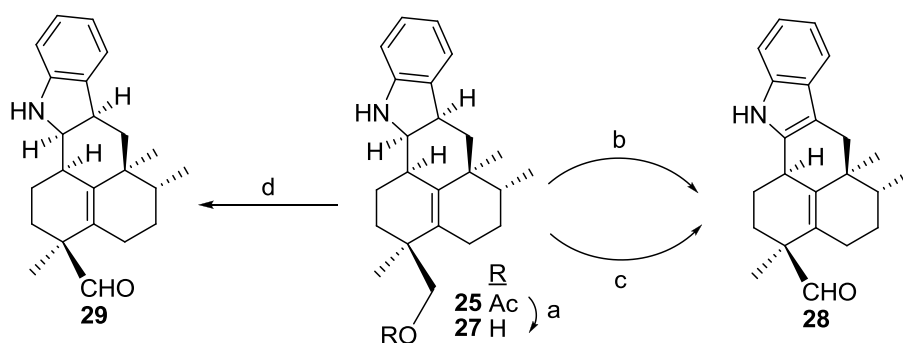
<sup>110</sup>(a) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardí, G.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5966. (b) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardí, G.; Bonjoch, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 772.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

En un estudio preliminar dirigido hacia la síntesis de diterpeno-indoles partiendo de análogos de tubingensin de cadena corta **25** y **26** se realizaron transformaciones en dichos hexahidrocarbazoles.

- La hidrólisis alcalina de **25** proporciona el hidroxiderivado **27** (Esquema 18). Sobre este compuesto se llevaron a cabo distintas oxidaciones para obtener el correspondiente aldehído y alargar la cadena por reacción de Wittig.



a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ , 76%. b) TPAP, NMO, 95%. c)  $\text{CrO}_3$ , Pi, 29%.  
d)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMSO, 91%.

Esquema 18

Por oxidación del hidroxiderivado **27** con TPAP<sup>111</sup> en presencia de NMO se obtiene el aldehído **28**, muy inestable, en el que además de oxidarse el grupo hidroxilo, se ha aromatizado el sistema indólico. En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C de dicho aldehído aparecen 6 señales correspondientes a carbonos sp<sup>2</sup> tetrasustituídos, 2 señales más que las que aparecerían en el espectro del compuesto **27**, lo que indica la formación de un tetrahidrocarbazol. La oxidación de **27** con el reactivo de Collins,<sup>112</sup>  $\text{CrO}_3$  en piridina, también proporciona **28** pero con peor rendimiento.

El aldehído **28** se sometió a una reacción de Wittig con  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  en presencia de NaHMDS,<sup>113</sup> sin embargo, la reacción no conduce al resultado deseado, debido a la gran inestabilidad del aldehído.

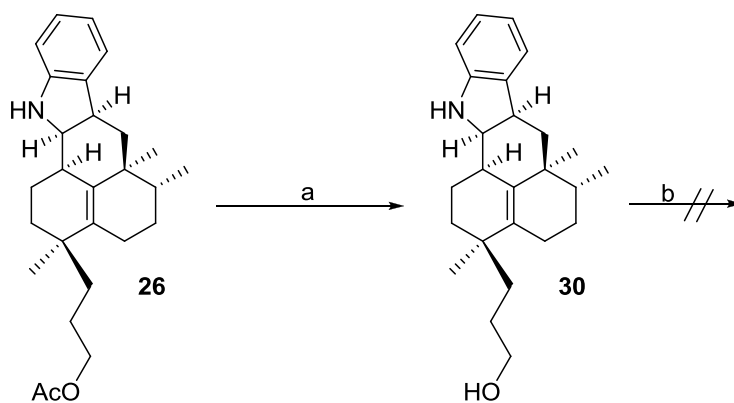
<sup>111</sup>(a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639. (b) Díez Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. H.; White, A. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899. (c) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

<sup>112</sup> Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000.

<sup>113</sup>(a) Bestmann, H. J.; Stransky, W.; Vostrowsky, O. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1694.; (b) Sreekuma, C.; Darst, K. P.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260.; (c) Cazelles, J.; Camuzat-Dedenis, B.; Provot, O.; Robert, A.; Mayrargue, J.; Meunier, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1265.

La oxidación de **27** utilizando la metodología de Swern<sup>114</sup> conduce al aldehído hexahidrocarbazólico **29**. Al igual que **28**, el aldehído **29** resultó ser muy inestable, y la reacción de oxidación fue difícilmente repetitiva.

- También se intentan sintetizar análogos de tubingensin A a partir del compuesto **26**, que se transforma en el hidroxiderivado **30** por reducción con LAH (Esquema 19).



a) LAH, 89%. b) 1. *p*-TsOH, 2. NaI, 3. metilvinilmagnesio

**Esquema 19**

El compuesto **30** resultó ser bastante inestable, por lo que se procede rápidamente a completar la secuencia sintética de la cadena lateral por adición de bromuro de metilvinilmagnesio, previa transformación del alcohol **30** en el correspondiente tosilato y yoduro, pero solamente se obtienen productos de degradación.

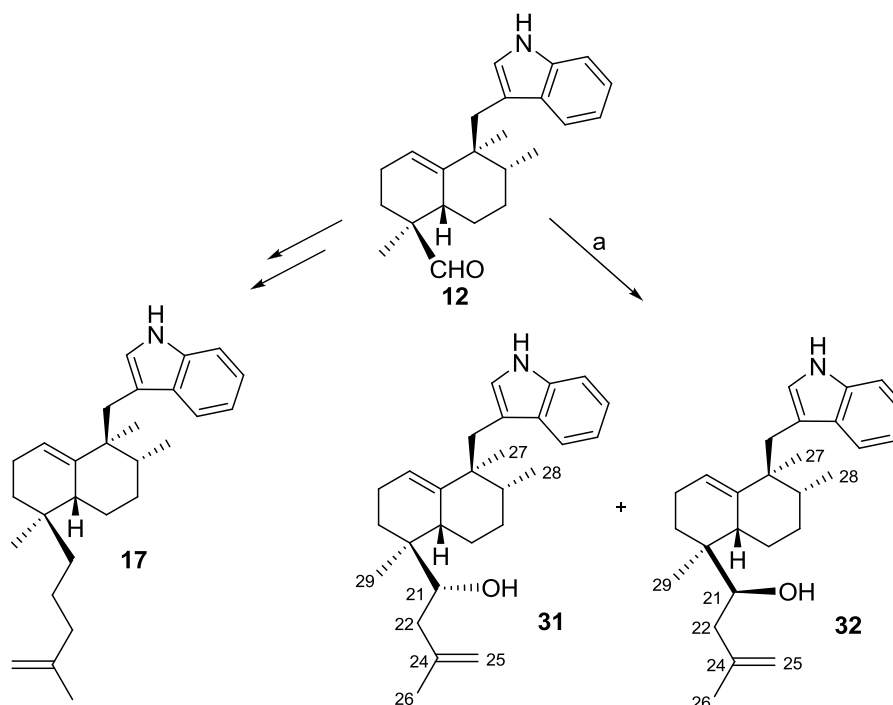
Los resultados obtenidos con los hexahidrocarbazoles **25** y **26** indican que dichos compuestos no son los más adecuados para llevar a cabo su transformación en diterpeno-indoles. En un estudio más completo, que rebasaría los objetivos de este trabajo, sería conveniente utilizar derivados que tengan protegido el sistema indólico.

<sup>114</sup> (a) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.; (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

### 1.4 Obtención de análogos de thiersindol C

A partir de diferentes terpenil-indoles intermedios conseguidos hasta el momento, **12** y **22**, se preparan distintos análogos de (+)-thiersindol C con el fin de llevar a cabo estudios de su actividad biológica. Estos análogos difieren en la longitud de la cadena. Se ha planeado sintetizar análogos con el mismo número de átomos de la cadena lateral, análogos con un átomo de carbono menos en dicha cadena, y análogos con un átomo más.

- Partiendo de **12**, por reacción con cloruro de 2-metil-alilmagnesio, se obtienen los análogos con un átomo menos en la cadena lateral **31** y **32** (Esquema 20), separables por cromatografía de columna sobre gel de sílice, y se obtiene también el compuesto **17**, de cadena con el mismo número de carbonos, cuya síntesis ya se ha descrito anteriormente.



a) cloruro de 2-metil-alil magnesio, 44%.

**Esquema 20**

Para **31** y **32** se propone la configuración *R* y *S* en C-21 respectivamente, considerando el desplazamiento de los hidrógenos H-21 geminales a los grupos hidroxilos en estas moléculas y en otras análogas **I**, **II**, **III** y **IV**, en las que se estableció la configuración en dicho centro de forma inequívoca<sup>115</sup> (Figura 41).

<sup>115</sup>Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Hernández, F. A.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2335.

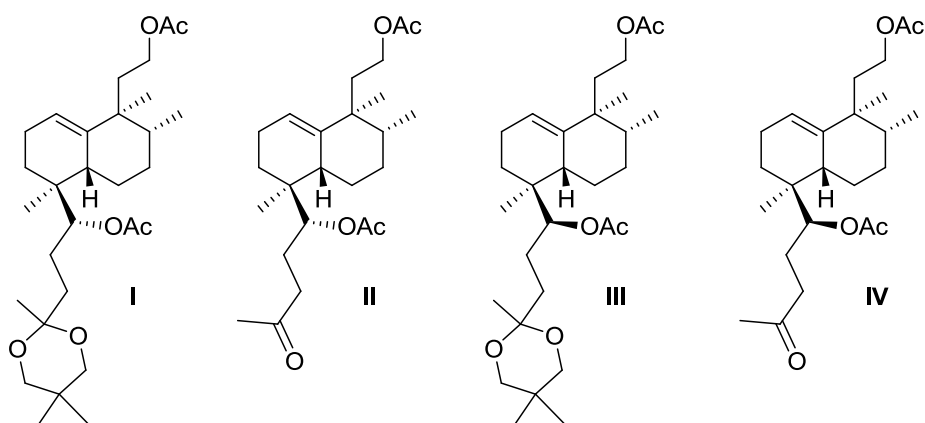
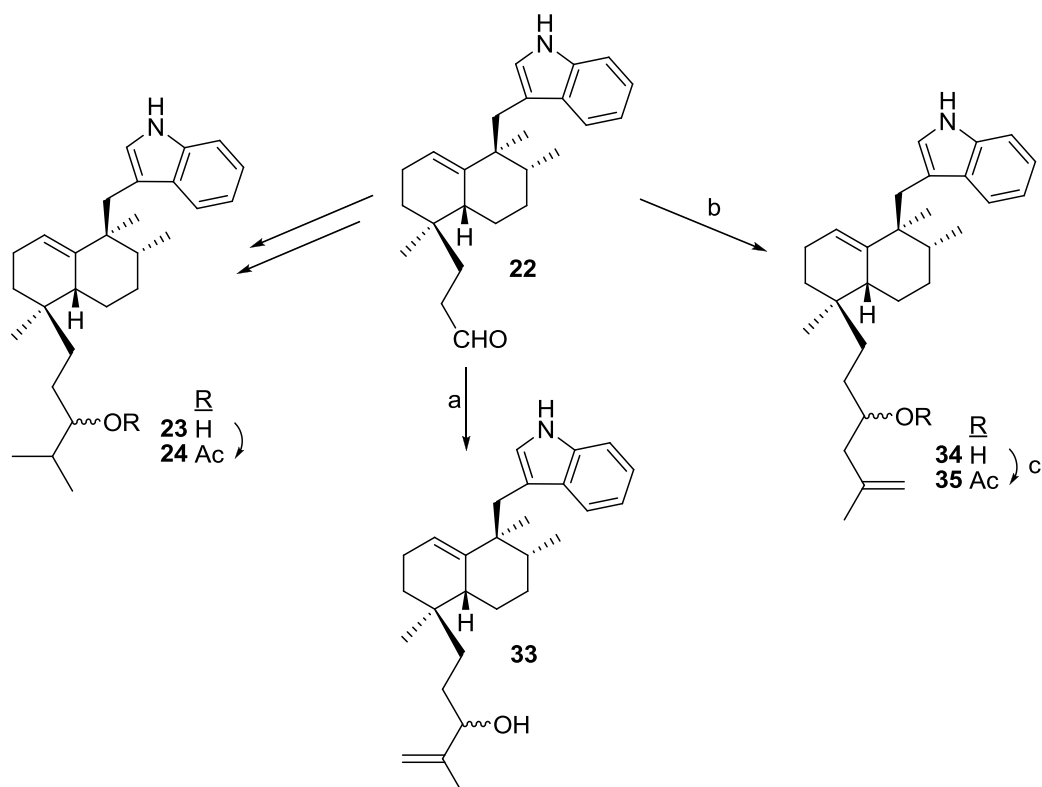


Figura 41

- A partir de **22** (Esquema 21) se preparan análogos con el mismo número de átomos de carbono en la cadena lateral, como son **33**, que se obtiene por adición de bromuro de isopropenilmagnesio al aldehído **22**, y los ya descritos **23** y **24**.



a) bromuro del isopropenilmagnesio, 18%. b) cloruro de 2-metil-alil magnesio, 43%. c)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pi}$ , 95%

Esquema 21

## ***Discusión de resultados***

### ***2.Síntesis de polyalthenol y análogos***

También se obtienen a partir de **22** los análogos **34** y **35** por reacción con cloruro de 2-metil-alilmagnesio y posterior acetilación. Estos análogos poseen un átomo de carbono más que thiersindol C en su cadena lateral. La mezcla de acetatos epímeros **35** no resultó ser separable por cromatografía de columna.

Los compuestos **17, 23, 31, 32, 33** y **34** han sido enviados al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca para ser evaluados como agentes antitumorales.

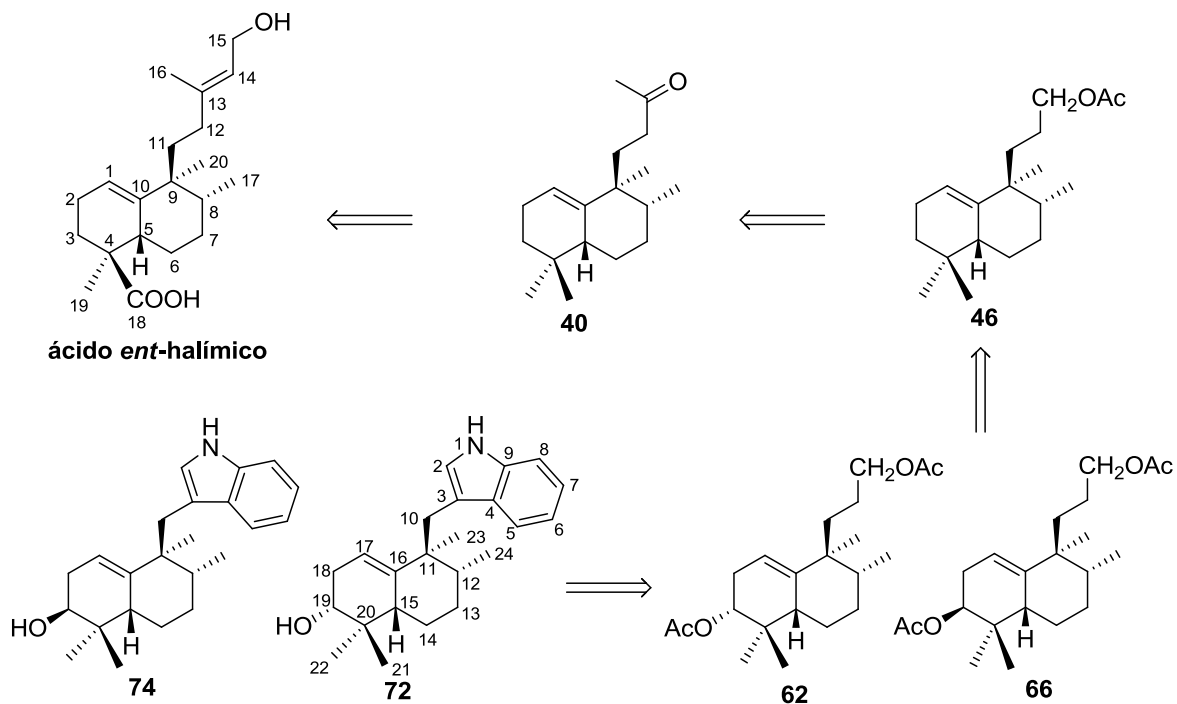


## 2.Síntesis de polyalthenol y análogos

---

**2. Síntesis de polyalthenol y análogos**

Para confirmar la estructura del indol-sesquiterpeno polyalthenol se pretende realizar la síntesis de **72** y **74**, desarrollando el siguiente esquema retrosintético (Esquema 22).



**Esquema 22**

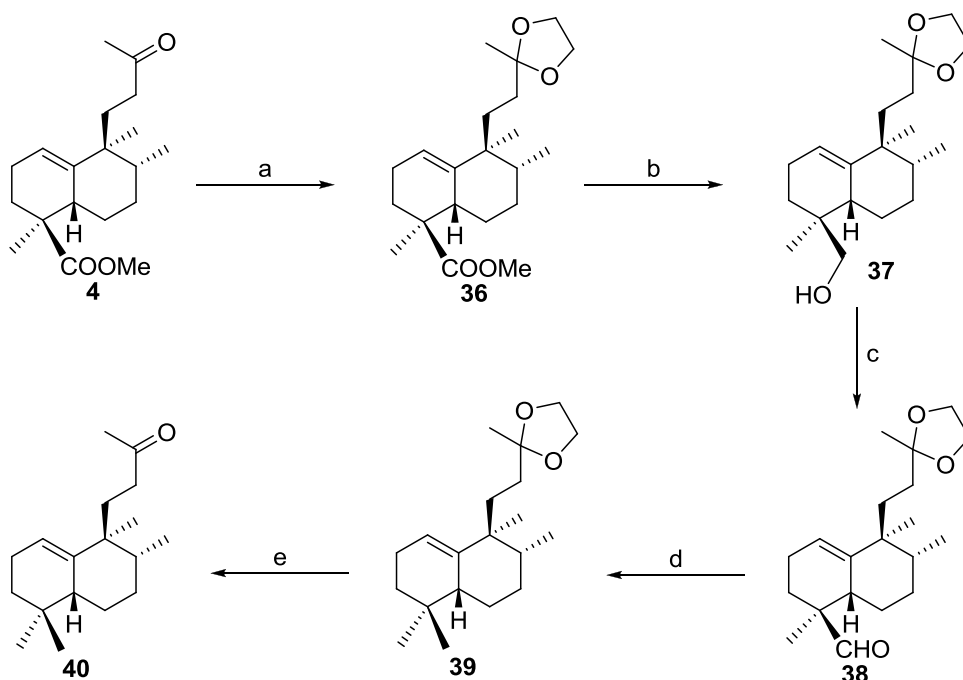
La síntesis de los sesquiterpenil indoles **72** y **74** a partir de ácido *ent*-halímico se desarrolla en tres etapas fundamentales: 1) reducción de C-18 y degradación de la cadena lateral del ácido *ent*-halímico para obtener el intermedio **46**, pasando por el intermedio **40** 2) funcionalización en C-3 del trinorderivado **46** y 3) indolización en la cadena lateral de los derivados adecuados de **62** y **66**.

### 2.1 Síntesis de 46

La síntesis de **46** se realiza desde la metilcetona **4**, utilizada anteriormente en la preparación de análogos de tubingensin A y thiersindol C, y requiere de dos etapas clave: reducción de C-18 y degradación a trinorderivado.

- Reducción de C-18: Obtención de 40

La reducción del C-18 de **4** conduce al intermedio **40**, y se desarrolla de acuerdo al Esquema 23, en el que la transformación clave es la reducción de Huang-Minlon, con las condiciones puestas a punto previamente en nuestro grupo.<sup>116</sup>



a) *p*-TsOH, dietilenglicol, 130°C, 99%. b) LAH, 98%. c) TPAP, NMO, 97%.  
d) hidrazina, KOH, 175-230°C, 97%. e) *p*-TsOH, 97%.

**Esquema 23**

<sup>116</sup> Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8280.

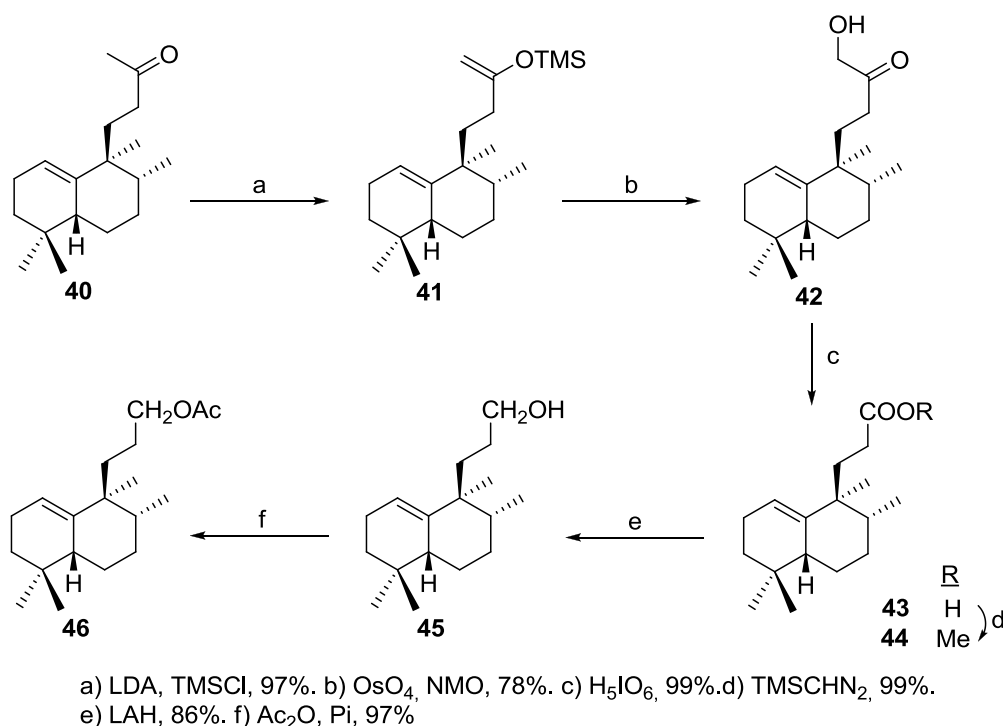
## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

En primer lugar, se procede a la protección de la metilcetona **4** en forma de su correspondiente dioxolano derivado **36**, mediante tratamiento con etilenglicol<sup>117</sup> en medio ácido. Por reducción de **36** con LAH se obtiene el hidroxiderivado **37**, cuya oxidación con TPAP en presencia de NMO proporciona el aldehído **38**, sustrato de la reducción de Huang-Minlon. Así, al calentar **38** en presencia de monohidrato de hidrazina y KOH<sup>118</sup> a 175°C durante 20h 30min, y posteriormente a 230°C durante otras 3h 30min, habiendo retirado el exceso de agua formada, se obtiene con muy buen rendimiento el producto de reducción **39**, que por desprotección en medio ácido, permite obtener la metilcetona **40**, con un rendimiento global del 89%.

- Degradación de la cadena lateral: obtención del trinorderivado **46**

La degradación de la cadena lateral de **40** en un átomo de carbono se realiza de acuerdo con el Esquema 24, en el que se sigue una secuencia sintética semejante a la desarrollada en el primer apartado de esta memoria para la síntesis de **8**.



Esquema 24

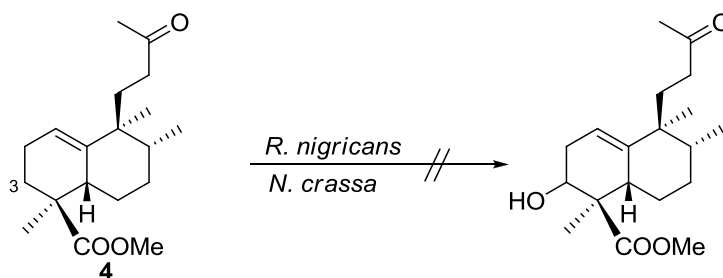
<sup>117</sup>(a) Greene, T. "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley, New York, 1981. (b) Daignault, R. A.; Eliel, E. L. *Org. Synth.* **1973**, V, 303. (c) Kwu, J. R.; Wetzl, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 52, 3946. (d) Kwu, R.; Leu, L. C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzl, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 188. (e) Sakayane, K.; Otsuji, Y.; Imoto, E.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 2410. (f) Johnson, W. S.; Rogier, E. R.; Szmuszkovicz, J.; Hadler, H. I.; Ackerman, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6289.

<sup>118</sup>(a) Pascual-Teresa, J. de, Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Bermejo, F.; Basabe, P.; Queimadelos, P. *An. Quim.* **1983**, 79, C, 451. (b) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2487. (c) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3301. (d) Desmaële, D.; Mekouar, K.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3890. (e) Toyota, M.; Wada, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4916. (f) Toyota, M.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4656. (g) Hsu, D-S.; Liao, C-C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4741. (h) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5436. (i) Bredenkötter, B.; Flörke, U.; Kuck, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3387.

El tratamiento de **40** con LDA en presencia de cloruro de trimetilsililo conduce al sililenoléter **41**. Éste, por oxidación con OsO<sub>4</sub> en presencia de NMO da lugar a la hidroxicetona **42**. Dicho compuesto, por oxidación con ácido peryódico,<sup>119</sup> proporciona el ácido trinorderivado **43**, que se esterifica con trimetilsilildiazometano, generando el éster metílico **44**. Su posterior reducción con LAH proporciona el hidroxiderivado **45**, cuya acetilación da lugar al intermedio **46** con buen rendimiento global.

## 2.2 Funcionalización en C-3

Para acceder de forma rápida a compuestos de esqueleto aureanindolano oxidados en la posición 19 (equivalente a la posición 3 del esqueleto *ent*-halimano) se han realizado ensayos de biohidroxilación (Esquema 25) del compuesto **4** mediante incubaciones durante 4 días con dos microorganismos: *Rhizopus nigricans* y *Neurospora crassa*.<sup>\*</sup> Sin embargo, hasta el momento no se ha conseguido ningún producto de biotransformación en dicha posición, aunque en el futuro se ensayarán otros sustratos y otros microorganismos.



Esquema 25

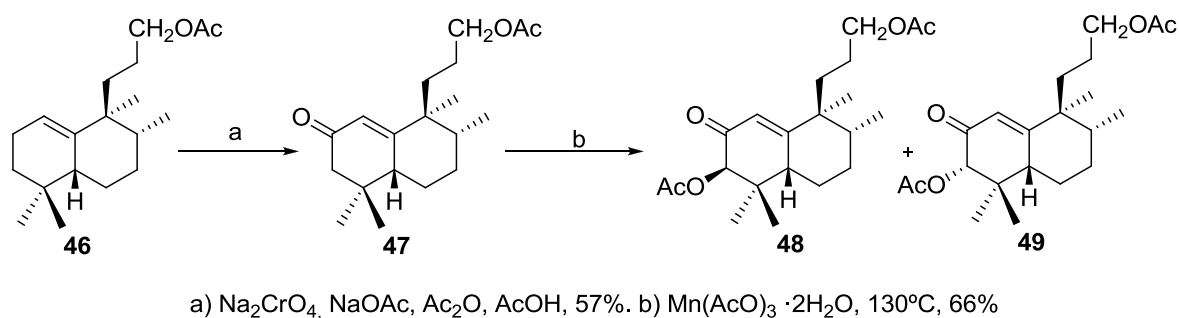
Se ve, por tanto, que la funcionalización de la posición 3 del esqueleto *ent*-halimano no es fácil, y ha de hacerse de manera indirecta, previa funcionalización de la posición C-2, tal como aparece en el Esquema 26.

<sup>119</sup>(a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599. (b) Rubottom, G. M. Vázquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49*, 4319. (c) Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. (d) Thomas, A. F.; Vial, C.; Ozainne, M.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2270. (e) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballeas, S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 713.

\* Agradecemos a los Prof. Dres. D. Andrés García-Granados y D. Antonio Martínez del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada la realización de los procesos de incubación de las biotransformaciones.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos



Esquema 26

Por oxidación de **46** utilizando  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$ <sup>120</sup> se obtiene la enona **47** (IR: 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$ : 5.86 ppm (1H, s, H-1)). A continuación se lleva a cabo la acetoxilación directa en  $\alpha$  al carbonilo formado. Esto se consigue por tratamiento de **47** con triacetato de manganeso,<sup>121</sup> que proporciona la mezcla de los diacetatos  $\alpha$  y  $\beta$  **48** y **49**, separables por cromatografía. En los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  aparecen los singletes a 5.32 y 5.11 ppm correspondientes a los H geminales a los grupos acetoxilos en C-3 de **48** y **49** (1:1) respectivamente. La estructura de estos compuestos se comprobó por experimentos de RMN de correlación bidimensional HMQC y HMBC.

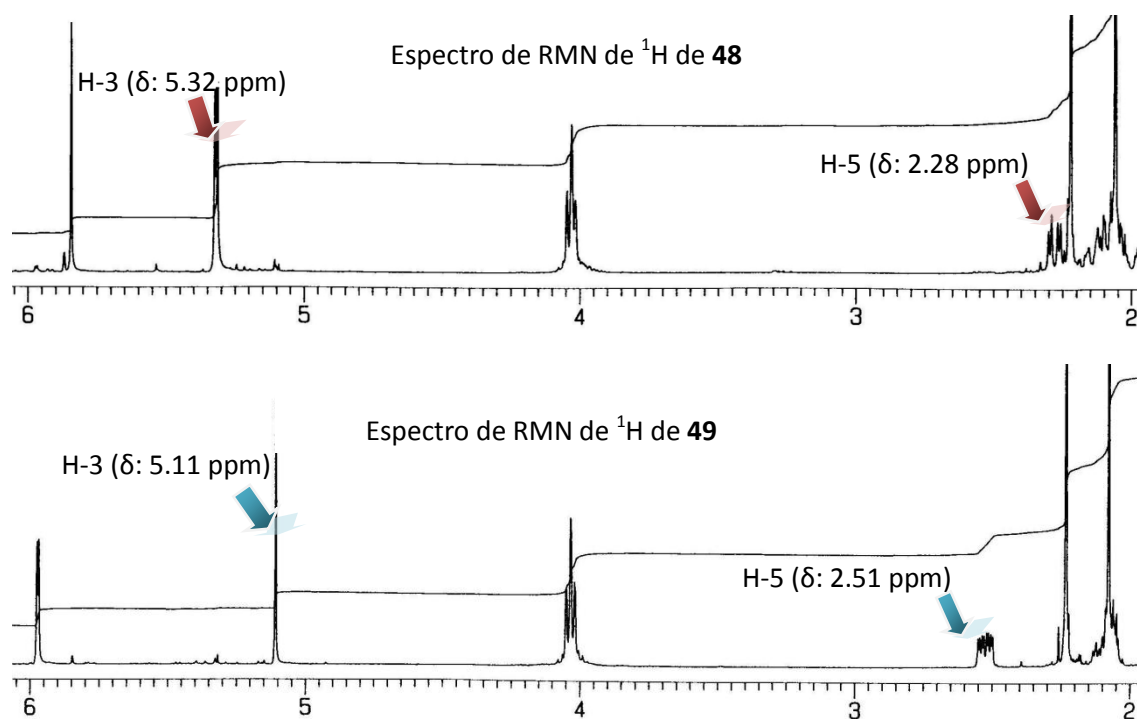


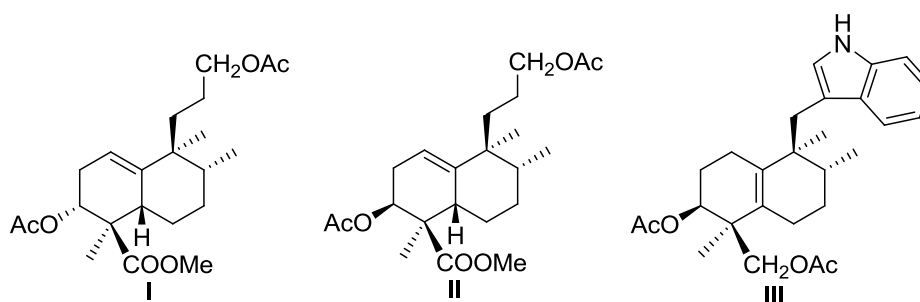
Figura 42

<sup>120</sup> Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 685.

<sup>121</sup> (a) Demir, A. S.; Jeganathan, A. *Synthesis* **1992**, 235. (b) Sing, T. K. M.; Zhu, X. Y.; Yeung, Y. Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489. (c) Sing, T. K. M.; Yeung, Y. Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8367. (d) Sing, T. K. M.; Yeung, Y. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7981. (e) Tanyeli, C.; Sezen, B.; IYigün, Ç.; Elmali, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6397. (f) Tanyeli, C.; Turkut, E.; Sezen, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 1055. (g) Tanyeli, C.; Iyigün, Ç. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *59*, 7135.

La configuración de C-3 de **48** y **49** se determina mediante experimentos nOe. Al irradiar la señal de RMN  $^1\text{H}$  de **49** correspondiente a H-5 (Figura 42) se observa nOe con la señal de H-3, hidrógeno geminal al grupo acetoxilo del anillo, lo que señala que ambos hidrógenos se encuentran por la misma cara de la molécula, en  $\beta$ . En el compuesto **48** no se observa dicho nOe. En consecuencia, el grupo acetoxilo se encuentra en  $\alpha$  en **49** y en  $\beta$  en **48**.

Dicha configuración de C-3 se corrobora por comparación de los espectros de RMN de **48** y **49** con los de los compuestos **I** y **II**<sup>122</sup> de la Figura 43. La estructura de **II** fue confirmada por análisis de Rayos X de su derivado **III**.



**Figura 43**

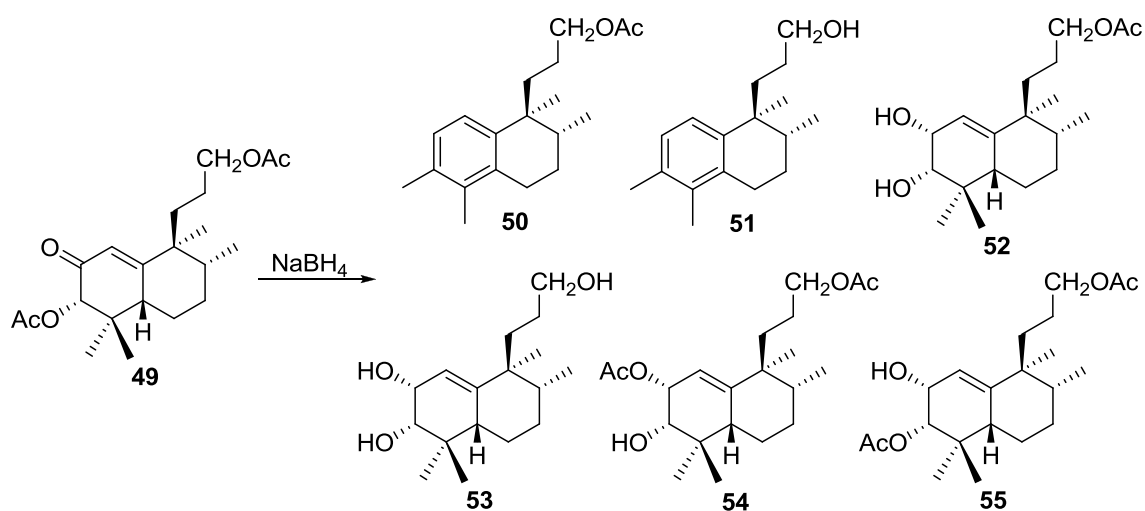
Antes de continuar con las transformaciones que aún faltan en la cadena lateral se hace necesaria la reducción del grupo carbonilo de la posición C-2, para lo cual se ensayaron diferentes estrategias con el compuesto **49**. En primer lugar se intentó llevar a cabo reducciones en presencia de complejos de Pd<sup>0</sup>.<sup>123</sup> Para ello, hay que transformar previamente la enona **49** en su correspondiente acetato alílico. Se intenta esto por reducción con borohidruro sódico, ensayando diferentes condiciones (Esquema 27). Los resultados obtenidos en estas reducciones se recogen en la Tabla 1.

<sup>122</sup> Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017.

<sup>123</sup> (a) Hutchins, R. O.; Learn, K.; Fulton, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 27. (b) Carpino, L. A.; Cohen, B, J.; Stephens, K. E.; Sadat-Aalae, S. Y.; Tien, J.-H.; Langridge, D. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3734.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos



Esquema 27

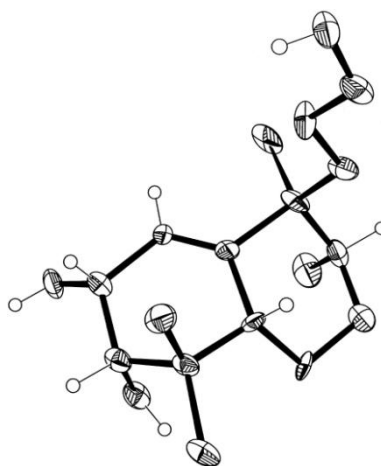
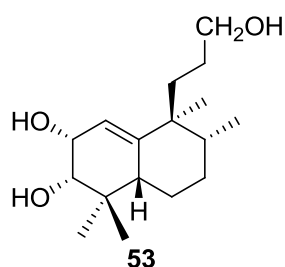
	NaBH <sub>4</sub> (eq)	HCl	t con HCl	Compuesto obtenido %					
				50	51	52	53	54	55
1	3	2M	8 h	31	15	-	-	-	-
2	2	2M	30min	-	10	20	53	-	-
3	1.5	2M	5 min	-	-	40	-	10	39
4	1	0.5M	5 min	-	-	30	-	-	-

Tabla 1

Cuando se reduce **49** con 3 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> (Tabla 1, entrada 1), se detiene la reacción añadiendo HCl 2M y se mantiene agitando durante 8h, se obtiene una mezcla de **50** y **51**. La caracterización de estos compuestos indica la presencia de un anillo aromático tetrasustituído (RMN <sup>1</sup>H: 7.06 ppm y 6.98 ppm, dobletes de *J*=8.0 Hz para **50** y 7.07 ppm y 6.98 ppm, dobletes de *J*=8.1 Hz para **51**), con dos metilos sobre dicho anillo (2.26 y 2.12 ppm, 3H, s, c/u para **50** y 2.56 y 2.12 ppm, 3H, s c/u para **51**).

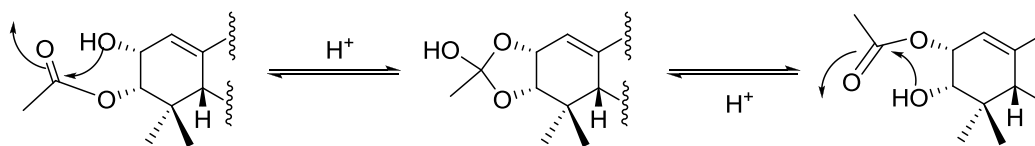
Al reducir con 2 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> (entrada 2) y después utilizar HCl 2M durante 30min, se obtiene un menor porcentaje de **51**, y los compuestos correspondientes a la reducción del carbonilo en C-2 **52** y **53**. Dichos compuestos se correlacionan como un triol y su monoacetilderivado correspondiente. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **52** y **53** a 4.27 ppm aparece la señal correspondiente al hidrógeno geminal de un grupo hidroxilo alílico. La multiplicidad de la señal, s ancho para **52** y d, *J*=3.8 Hz para **53** está de acuerdo con que dicho grupo hidroxilo esté alojado por la cara α de la molécula. Además, la configuración *R* en C-2 de **53** se ha confirmado por difracción de Rayos X (Figura 44)





**Figura 44**

Cuando la reducción de **49** se realiza con 1.5 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  y se mantiene con HCl 2M 5 minutos (entrada 3) se obtienen los compuestos **52**, **54** y **55** y no se observan compuestos aromáticos. Los acetilderivados **54** y **55** se relacionan como isómeros de posición según se encuentre el acetoxilo en posición 2 ó 3. Estos compuestos aparecen como consecuencia del intercambio del grupo acetoxilo en medio ácido, a una u otra posición, a través del ortoéster intermedio (Esquema 28).



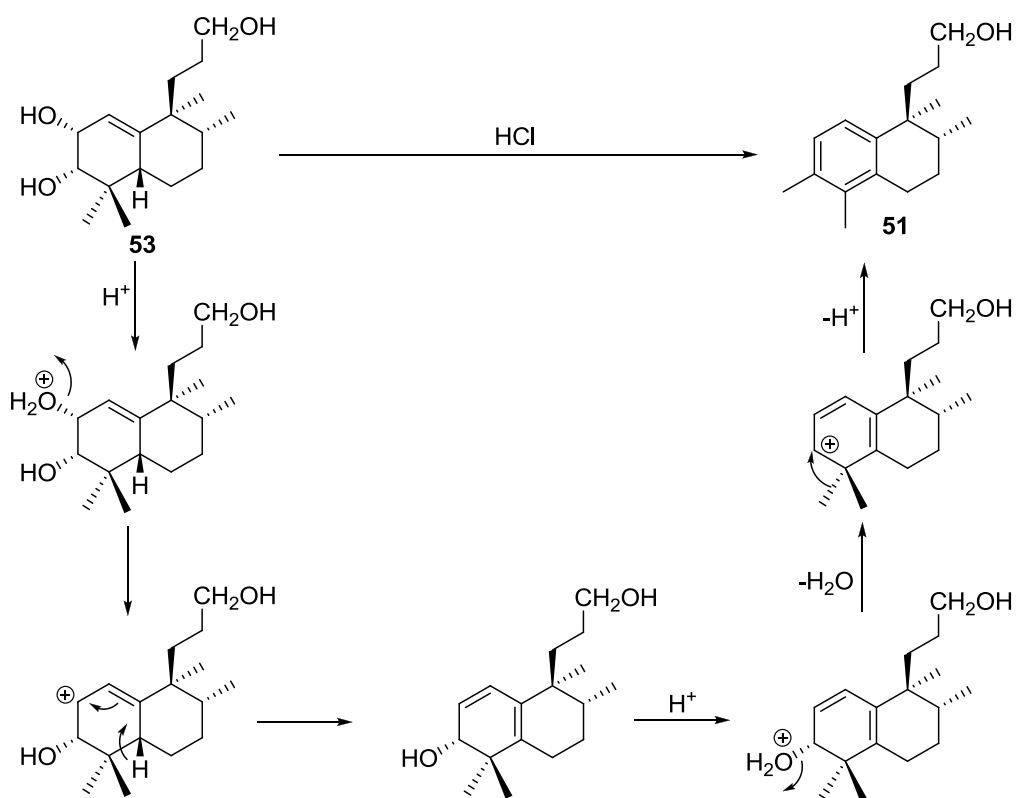
**Esquema 28**

Cuando la reducción de **49** se lleva a cabo en condiciones más suaves (entrada 4), con 1 equivalente de  $\text{NaBH}_4$  y deteniendo la reacción con una acidulación muy cuidadosa con HCl 0.5M, se obtiene el diol **52** como único producto de reacción con rendimiento moderado (30%).

La aparición de los compuestos aromáticos entre los productos de reacción puede explicarse por deshidratación de los productos de reducción durante el tratamiento con HCl 2M. Esto se comprueba al dejar agitar el triol **53** en una disolución de MeOH con exceso de HCl 2M (Esquema 29) durante toda la noche, obteniendo como único producto de reacción el alcohol **51**.

## Discusión de resultados

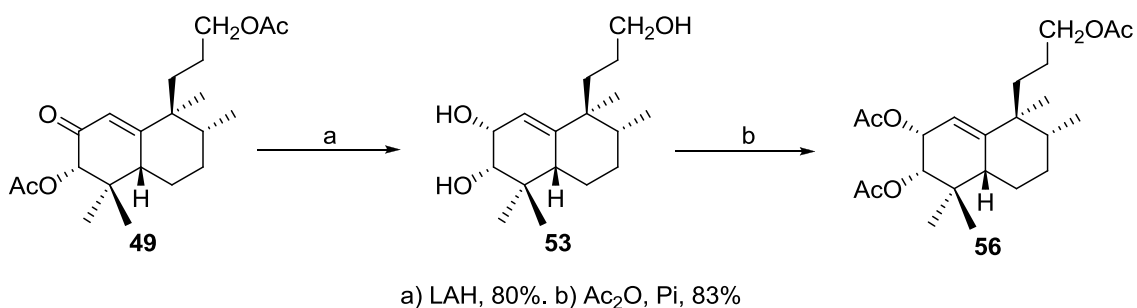
### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos



Esquema 29

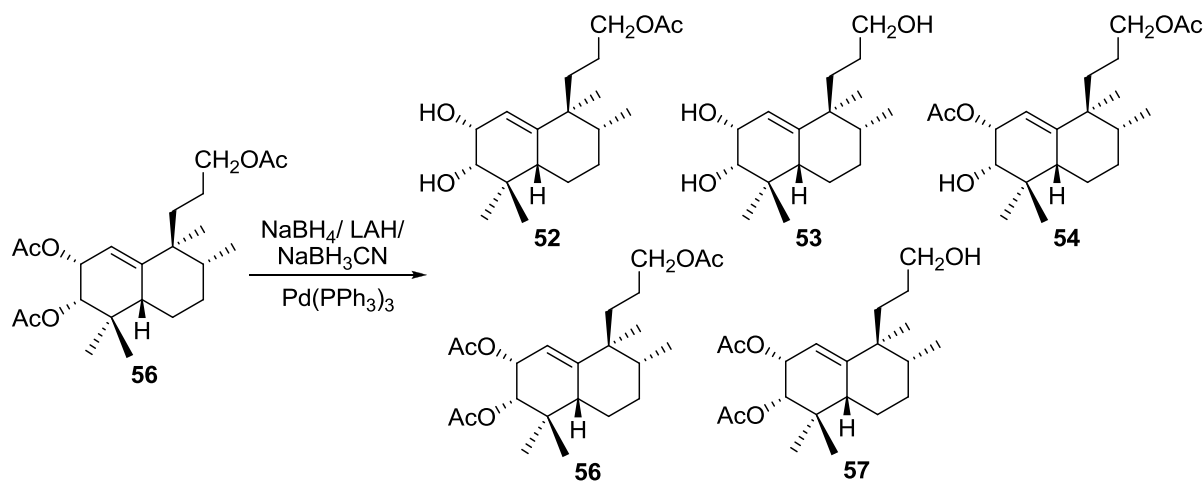
Parece claro que un exceso de ácido provoca que los productos de reducción obtenidos deshidraten y se favorezca la aromatización del anillo A del esqueleto *ent*-halimano.

Dadas las dificultades que plantea esta reducción con borohidruro se decide llevarla a cabo en otras condiciones, utilizando hidruro de aluminio y litio, (Esquema 30) que proporciona como producto único el triol **53**. La acetilación de este compuesto conduce al triacetato **56**



Esquema 30

El compuesto **56** es un sustrato adecuado para realizar ensayos de reducción de acetatos alílicos con complejos de Pd<sup>0</sup>, utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en presencia de trifenilfosfina y de cantidades catalíticas de un donador de hidruro (NaBH<sub>4</sub>,<sup>124</sup> NaBH<sub>3</sub>CN<sup>125</sup> y LAH) (Esquema 31). Los compuestos obtenidos en cada caso aparecen recogidos en la Tabla 2



**Esquema 31**

	Donador H	Compuesto obtenido %				
		52	53	54	56	57
1	NaBH <sub>4</sub>	23	50	-	20	7
2	NaBH <sub>3</sub> CN	-	-	-	95	-
3	LAH	-	75	5	10	5

**Tabla 2**

Si se utiliza NaBH<sub>4</sub> (entrada 1) o LAH (entrada 3) como donador de H se obtienen mezclas de productos de reducción de los grupos acetoxilo; en cambio, al efectuar la reacción con NaBH<sub>3</sub>CN, sólo se recupera material de partida.

A la vista de que ninguna de las alternativas probadas proporcionó los resultados esperados, se decide variar la estrategia de reducción en C-2.

<sup>124</sup>Jung, M. E.; Trifunovich, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2921.

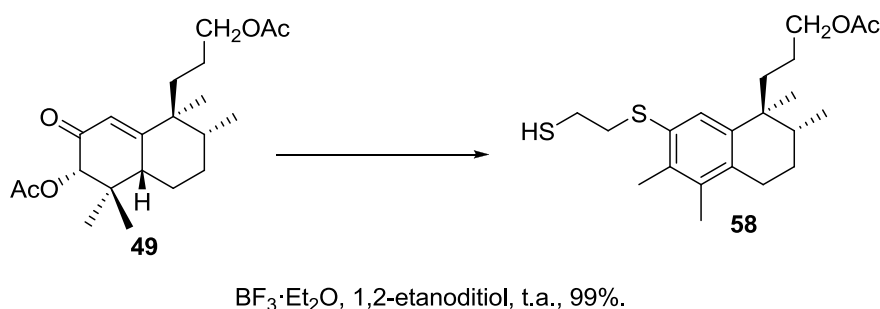
<sup>125</sup>Forsyth, D. A.; Estes, M. R.; Lucas, P. J. *Org.Chem.* **1982**, 47, 4380.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

A continuación se ensayará la formación de derivados 1,3-ditiolanos<sup>126</sup> y posterior reducción.

En primer lugar, se prueba la reacción de **49** con 1,2-etanoditiol en presencia de trifluoruro de boro<sup>127</sup> a t.a. (Esquema 32), sin embargo, en lugar de formarse en 1,3-ditiolano derivado, se obtiene el compuesto aromático **58** (E.M.  $m/z$ : 380  $C_{21}H_{32}O_2S_2$ ). En el espectro de RMN  $^1H$  de **58** aparece un singlete a 7.28 ppm, correspondiente a un anillo aromático pentasustituído, y las señales de dos metilos (2.42 y 2.15 ppm) sobre dicho anillo.



Esquema 32

Para explicar la formación de este compuesto aromático se propone que, una vez que el ácido de Lewis se ha coordinado con el oxígeno del grupo carbonilo, tiene lugar un proceso semejante al que se ha descrito para el compuesto **51** (ver Esquema 29).

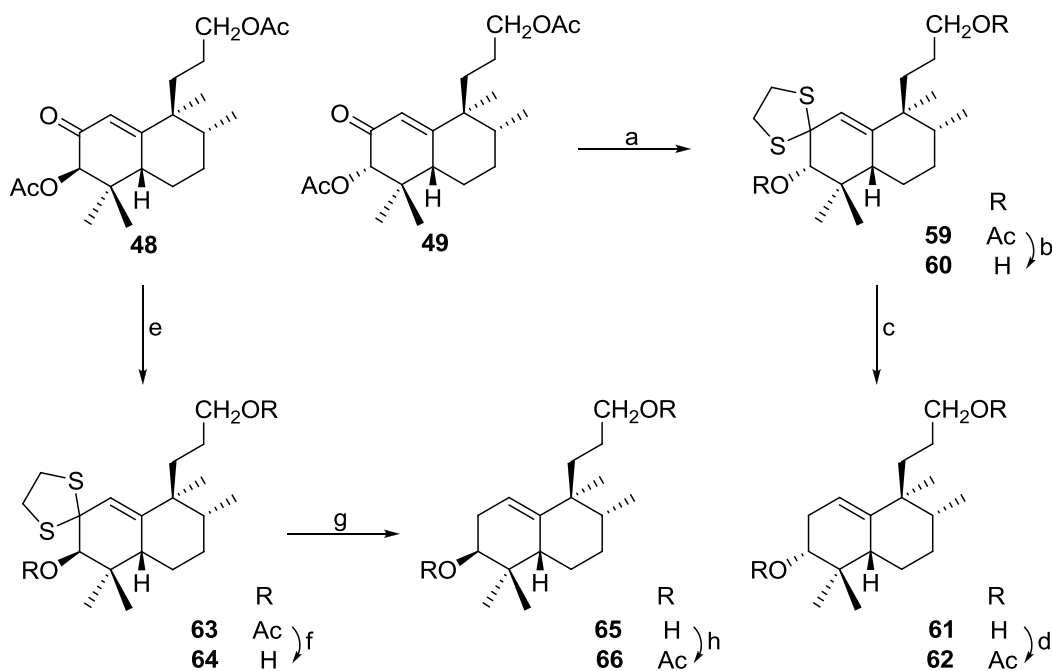
Cuando la reacción de **49** se realiza con trifluoruro de boro manteniendo la temperatura a 0°C se consigue obtener el compuesto deseado **59** (Esquema 33). La reacción con el epímero **48** en las mismas condiciones proporciona **63**.

Para tratar de evitar el incómodo manejo de 1,2-etadoditiol se realiza la reacción de **49** con el reactivo de Evans, 1,2-bistrimetilsilil-etanoditiol, en presencia de yoduro de cinc,<sup>128</sup> sin embargo el rendimiento de esta reacción resultó ser drásticamente más bajo.

<sup>126</sup>Green, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" Wiley-Interscience, New York, **1999**, 724-727.

<sup>127</sup>(a) Hatch, R. P.; Shringarpure, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4172. (b) Sondheimer, F.; Rosenthal, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3995.

<sup>128</sup>(a) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G.; Nesbitt, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5009. (b) Majetich, G.; Defauw, J.; Ringold, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 50. (c) Tsuda, M.; Hatakeyama, A.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 149. (d) Smith III, A. B.; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011.



a)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 1,2-etanoditiol,  $0^\circ\text{C}$ , 90%. b)  $\text{KOH}/\text{MeOH}$  10%, 95%. c)  $\text{Ni}$  (Raney), 98%. d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Pi}$ , 97%. e)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 1,2-etanoditiol,  $0^\circ\text{C}$ , 85%. f)  $\text{KOH}/\text{MeOH}$  10%, 94%. g)  $\text{Ni}$  (Raney), 97%. h)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Pi}$ , 91%.

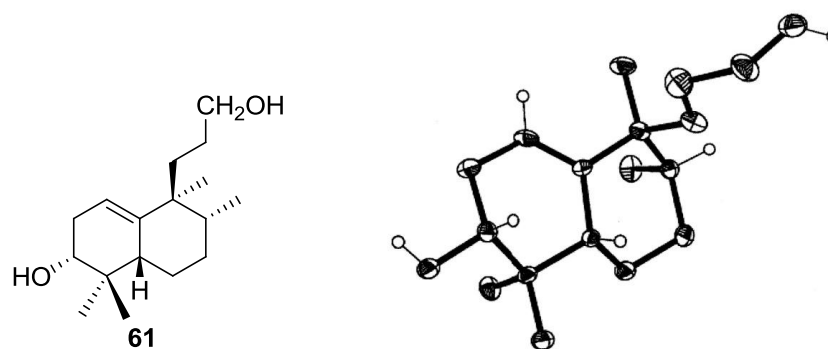
**Esquema 33**

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **59** y **63** (E.M.  $m/z$ : 440  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}_2$  c/u) se aprecia un apantallamiento de la señal correspondiente a H-1 (de 5.97 y 5.84 ppm en **48** y **49** a 5.52 y 5.49 ppm en **59** y **63** respectivamente), así como la presencia de un multiplete correspondiente a 4H entre 3.27-3.20 y 3.35-3.10 ppm de los hidrógenos del ditiolano. En los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se aprecia también un fuerte apantallamiento de la señal correspondiente a C-2, que ahora aparece a 68.4 y 68.7 ppm.

La reducción de los ditiolanos formados **59** y **63** en presencia de  $\text{Ni}$  (Raney)<sup>129</sup> a  $50^\circ\text{C}$  proporciona bajos rendimientos, sin embargo, es posible aumentarlos si la reducción se lleva a cabo sobre los correspondientes dioles en lugar de reducir los diacetatos.

La hidrólisis de **59** y **63** con  $\text{KOH}$  en  $\text{MeOH}$  al 10% proporciona los dioles **60** y **64** (Esquema 33). Dichos dioles, por tratamiento con  $\text{Ni}$ (Raney) en  $\text{EtOH}$  a  $50^\circ\text{C}$  dan lugar a **61** y **65**, productos de reducción en C-2, que se acetilan y proporcionan los acetil derivados **62** y **66**. La estructura del diol **61** ha sido corroborada por análisis de difracción de Rayos X (Figura 45).

<sup>129</sup>(a) Matoba, M.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Node, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 141. (b) Bull, J. R.; Sickie, E. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 4476. (c) Paquette, L. A. "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, **1995**, *6*, 4401. (d) Kawabata, T.; Grieco, P. A.; Shaam, H-L.; Kim, H.; Tu, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3346. (de) Mazingo, R.; Wolf, D. E.; Harris, S. A.; Folkers, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *65*, 1013. (f) Wolfrom, M.; Karabinos, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 909. (g) Sondheimer, F.; Wolfe, S. *Can. J. Chem.* **1959**, *53*, 1870. (h) Augustine, R. L. "Reduction", Dekker, New York, **1968**, 194.

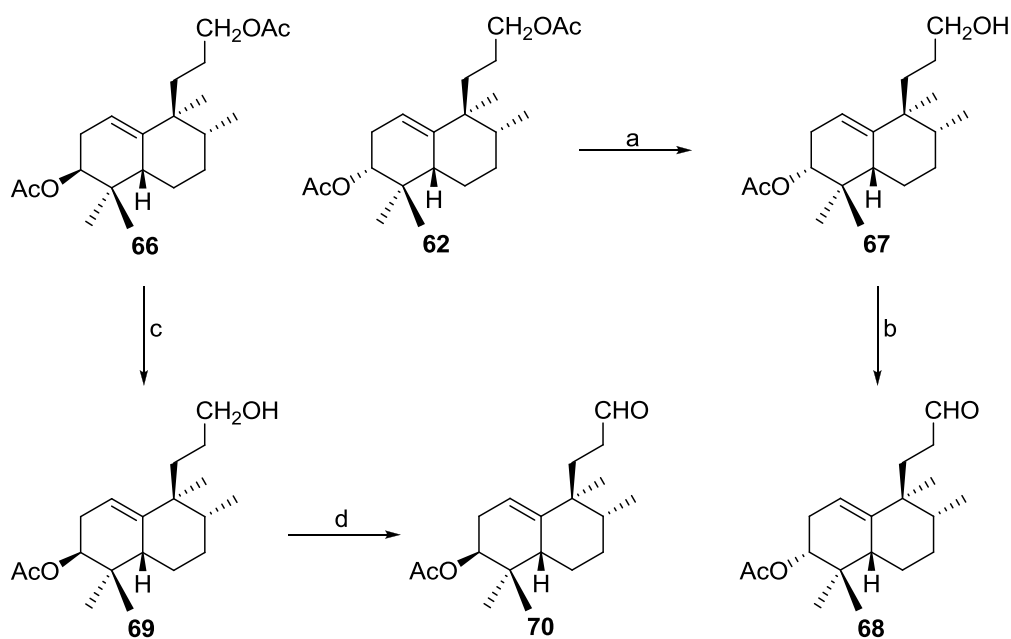


**Figura 45**

Los dioles **61** y **65**, como se verá más adelante, además de utilizarse en la síntesis de polyalthenol, se utilizarán en la preparación de compuestos seco-derivados, que pueden considerarse intermedios avanzados en la síntesis de suaveolindol.

### 2.3 Indolización

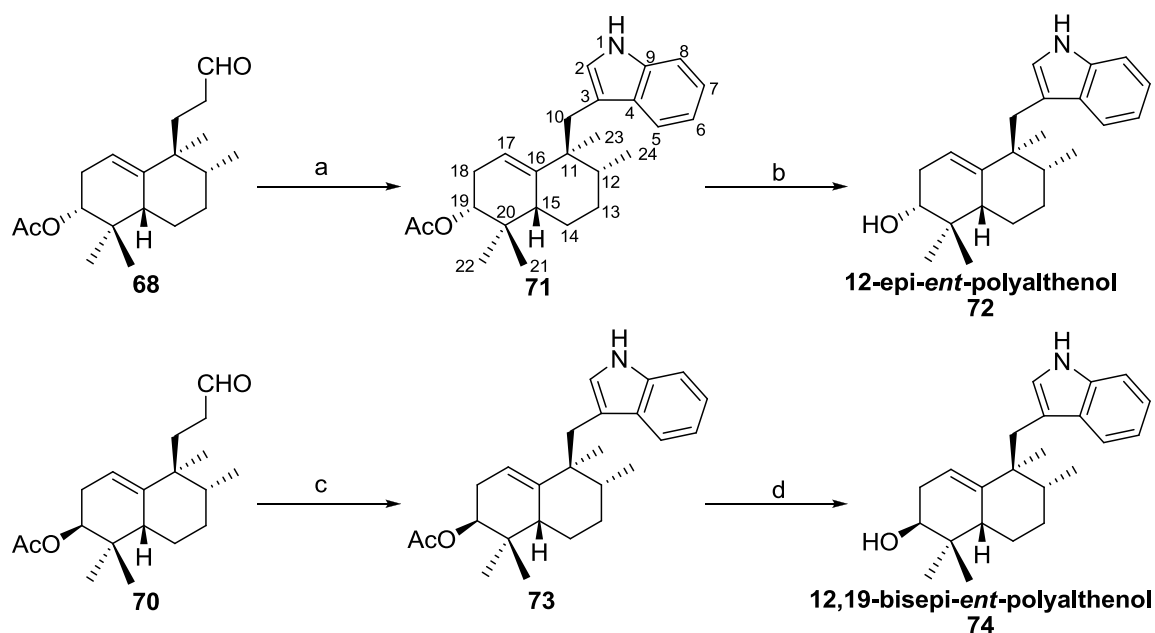
La preparación de los aldehídos **68** y **70** necesarios en la indolización requiere desarrollar el esquema retrosintético siguiente (Esquema 34). Una hidrólisis selectiva del acetato primario de **62** y **66** permite obtener los monoacetildrivados **67** y **69**, con buen rendimiento para **67** y con un rendimiento más moderado para **69**, ya que en el caso de **69** aparece algo del diol **65** como subproducto. La oxidación de estos alcoholes proporciona los aldehídos **68** y **70**.



a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0.7%, 78%. b) TPAP, NMO, 50%. c)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0.7%, 45%. d) TPAP, NMO, 92%.

**Esquema 34**

La última etapa de la síntesis de polyalthenol es la introducción del indol en el esqueleto sesquiterpénico (Esquema 35). Los aldehídos **68** y **70** se someten a las condiciones de indolización de Fischer. De este modo se obtiene los compuestos con esqueleto aureanindolano **71** y **73**, precursores inmediatos de **72** y **74**, a los cuales se accede por hidrólisis con carbonato potásico. La reacción de indolización también se llevó a cabo también con yodoanilina en presencia de diacetato de paladio,<sup>130</sup> pero el rendimiento resultó ser más bajo que con el método clásico.



a) fenilhidrazina, AcOH, 44%. b)  $K_2CO_3$  3%, 65%. c) fenilhidrazina, AcOH, 57%. d) KOH/MeOH 10%, 92%.

**Esquema 35**

Los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  no coinciden totalmente con los valores que aparecen en bibliografía<sup>131</sup> para el producto natural, cuya estructura ha sido corroborada recientemente.<sup>132</sup> Ésto sugiere que el producto natural debe ser epímero de uno de los productos sintetizados **72** y **74** (Figura 46).

<sup>130</sup> Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826.

<sup>131</sup> Leboeuf, M.; Hammonière, M.; Cavé, A.; Gottlieb, H. E.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3359

<sup>132</sup> Williams, R. B.; Hu, J-F.; Olson, K. M.; Norman, V. L.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1008.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

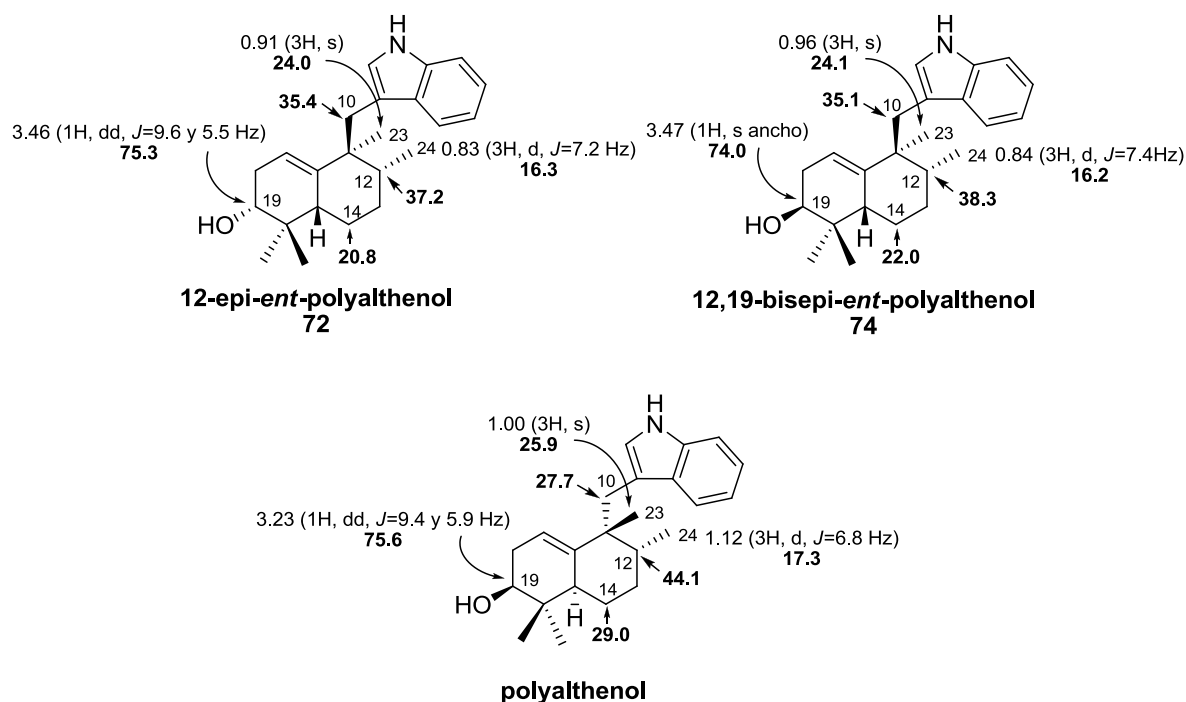


Figura 46

Los hidrógenos geminales al grupo hidroxilo de C-19 tanto de polyalthenol como de **72** resuenan como dd de  $J=9$  y  $5$  Hz; mientras que en **74** dicho hidrogeno aparece como singlete a  $3.47$  ppm. En consecuencia polyalthenol y **72** presentan la misma disposición en C-19 y serán epímeros en otra posición de la decalina. Las diferencias más notables entre los espectros de polyalthenol y **72** son que los Me-23 y Me-24 de **72** resuenan a  $0.91$  y  $0.83$  ppm respectivamente, mientras que en polyalthenol estos desplazamientos son  $1.00$  y  $1.12$  ppm, es decir, los metilos de **72** están más apantallados que los de polyalthenol. Estas diferencias se han encontrado también en otros compuestos como cladocoran A y B y sus 15-epi<sup>133</sup> derivados (Figura 47), y en compuestos *ent*-halimanos y 8-epi-halimanos (Figura 48).<sup>134</sup> El estudio de dichos compuestos ha permitido confirmar que cuando los metilos están en disposición *cis*, están más apantallados que si se encuentran en disposición *trans*.

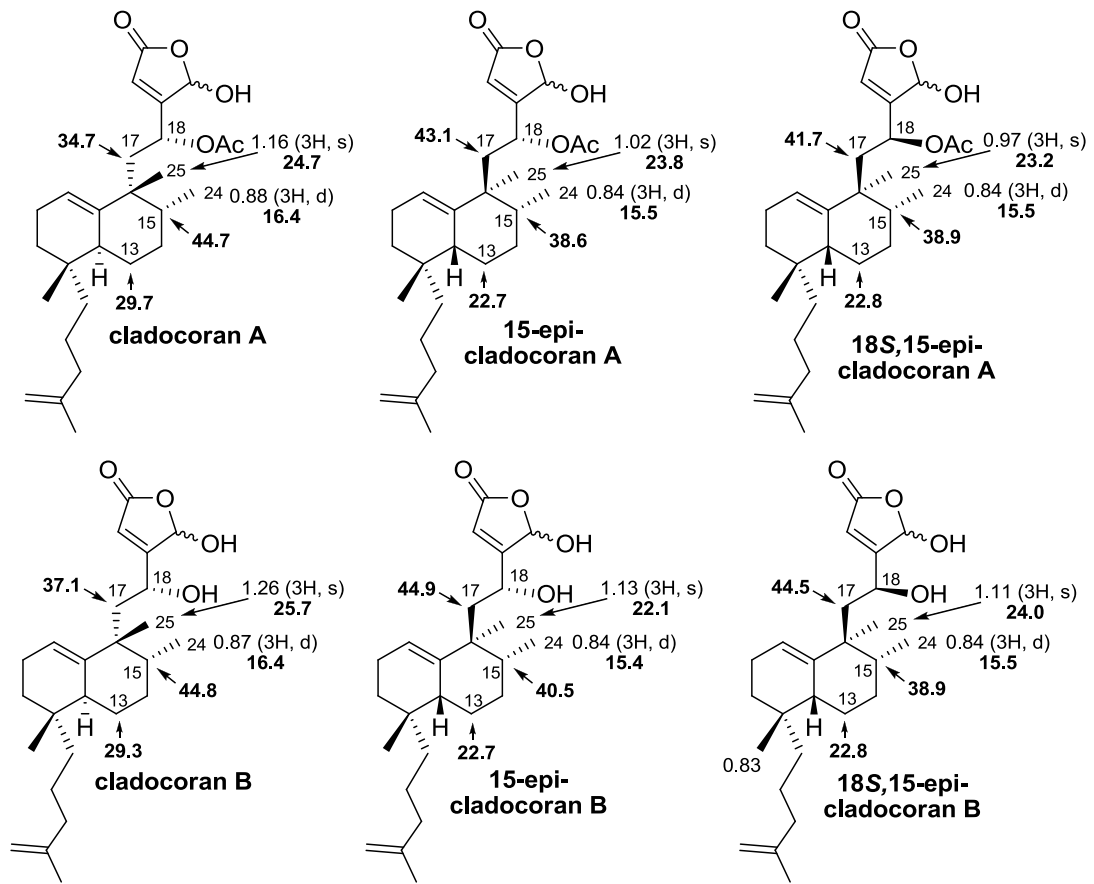
Los espectros de RMN <sup>13</sup>C de **72** y polyalthenol se diferencian fundamentalmente en las señales correspondientes a C-12 y su entorno, por causa del efecto  $\gamma$ -gauche.<sup>135</sup> Así el  $\Delta\delta$  en C-10 y C-14 son de  $7.7$  y  $8.2$  ppm respectivamente. En C-12 las diferencias de desplazamiento es de  $6.9$  ppm, diferencias que coinciden también en los derivados de cladocoran y *ent*-halimanos mencionados.

<sup>133</sup>(a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. (b) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3479.

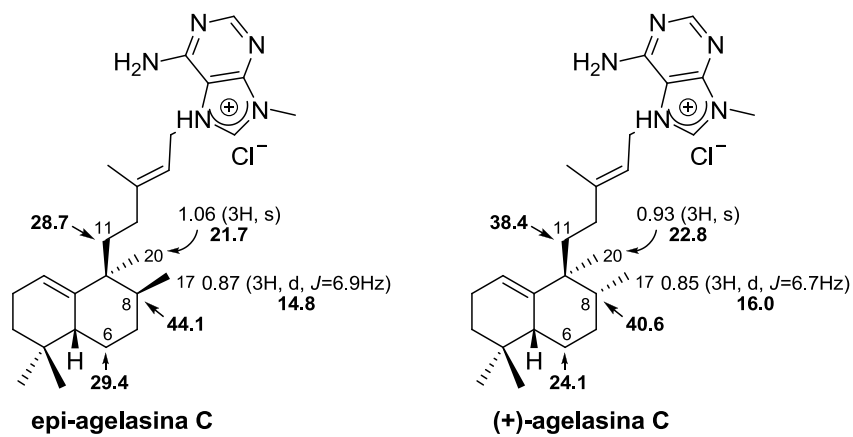
<sup>134</sup>Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.

<sup>135</sup>Breitmaier, E.; Voelher, W. "<sup>13</sup>C NMR Spectroscopy". Ed. Verlag Chemie. Weinheim. 1978. Pg. 74, 316.





**Figura 47**



**Figura 48**

Por todo ello, puede concluirse que efectivamente **72** es epímero en el carbono 12 respecto a polyalthenol, y por tanto, los metilos 23 y 24 se encuentran en *trans* en el producto natural.

Del mismo modo, la diferencia del valor absoluto del poder rotatorio de **72** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -66 (c 0.17, EtOH) y de polyalthenol [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +50 (c 0.40, EtOH),<sup>136</sup> es de 16°, lo que está de acuerdo con los datos bibliográficos mencionados.<sup>137</sup> Además, su signo es contrario, lo que indica que polyalthenol y **72** pertenecen a una serie diferente. Dado que **72** (-)-12-epi-*ent*-polyalthenol se ha obtenido a partir de ácido *ent*-halímico, pertenecerá, como éste, a la serie antípoda, mientras que el producto natural pertenece a la serie normal.

#### 2.4 Preparación de un intermedio avanzado en la síntesis de suaveolindol

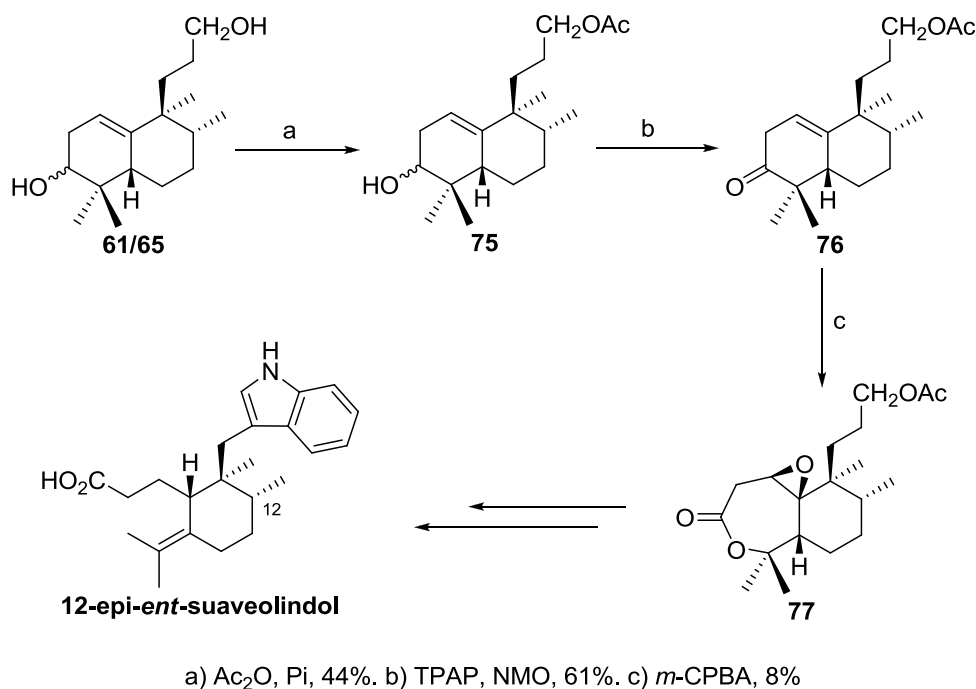
Con la mezcla de isómeros **61/65** (Esquema 36) se ha realizado un estudio para determinar la posibilidad de utilizar este tipo de compuestos, halimanos funcionalizados en C-3, en la síntesis de productos naturales seco-derivados, tipo suaveolindol.

La transformación de los dioles **61/65** mediante acetilación quimioselectiva del hidroxilo primario, seguido de la oxidación con TPAP de la mezcla de hidroxiderivados **75** permite obtener el carbonilo **76**. Por reacción de Baeyer-Villiger<sup>138</sup> de **76** con ácido *meta*-cloroperbenzoico se obtiene la lactona **77**.

<sup>136</sup> Leboeuf, M.; Hamonnière, M.; Cavé, A.; Gottlieb, H. E.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3559.

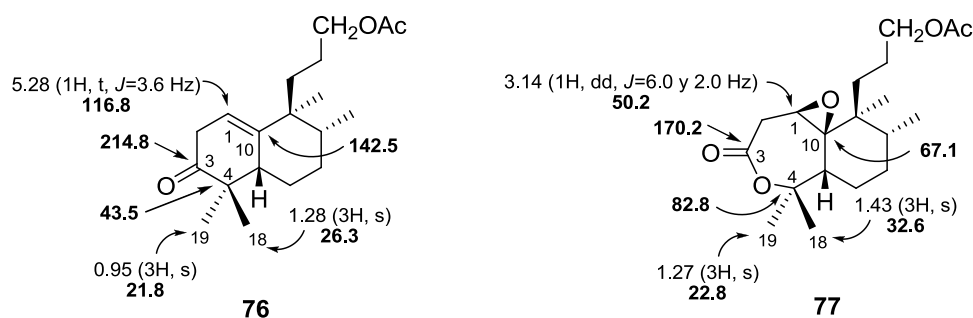
<sup>137</sup> (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. (b) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3479. (c) Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.

<sup>138</sup> (a) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 713. (b) Paquette, L. A. "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York, **1995**, *2*, 1192. (c) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Martín, D. D.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4051. (d) Chai, K. B.; Sampson, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 585. (e) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Díez, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4547. (f) Imuta, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1351. (g) Anderson, W.K.; Veysoglu, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2267.



**Esquema 36**

La estructura de **77** se confirma espectroscópicamente. El espectro de masas de **77** (EMIEAR C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 361.1988) corresponde a un compuesto que contiene 5 átomos de oxígeno, lo que indica que además de la epoxidación del doble enlace ha tenido lugar una oxidación de Baeyer-Villiger. Esto se corrobora con el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **77**, en el que aparecen dos metilos fuertemente desapantallados (1.43 y 1.27 ppm), geminales a la función oxigenada; y con el espectro de RMN <sup>13</sup>C, en el que la señal correspondiente al carbono carbonílico del anillo aparece ahora a campo más alto, 170 ppm, y la señal correspondiente al carbono cuaternario C-4 aparece más desapantallada, a 82.8 ppm (Figura 49).



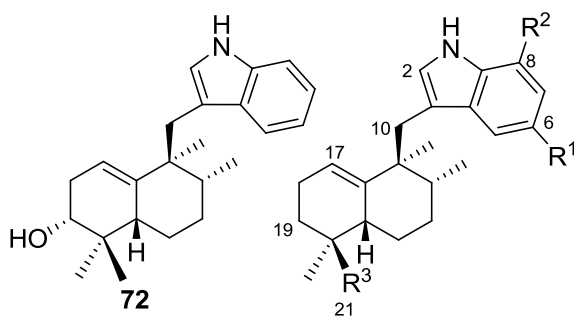
**Figura 49**

En consecuencia, tal como se podía esperar, los derivados halimanos funcionalizados en C-3 son intermedios adecuados para la síntesis de seco-derivados, y concretamente, la lactona **77** puede considerarse un intermedio avanzado en la síntesis de suaveolindol.

### 2.5 Síntesis de análogos de 72

Con el objetivo de estudiar la influencia que pueden tener, en este tipo de indol-sesquiterpenos, la presencia de diferentes sustituyentes en la bioactividad, se decide sintetizar una serie de análogos (Figura 50) de **72** a partir de precursores más simples, en los que no se ha funcionalizado C-3. Los análogos que a sintetizar son de dos tipos:

- Uno de ellos, **80**, corresponde al 19-desoxi-12-epi-*ent*-polyalthenol, un compuesto más simple, que contiene únicamente el esqueleto sesquiterpénico aureano y la unidad de indol. A partir de aquí se pretende ver cómo afecta a la actividad la presencia de determinados grupos funcionales.
- El resto de análogos a sintetizar **90-86** y **88-90** son compuestos funcionalizados en C-21, con el grupo éster procedente del ácido *ent*-halímico. A este segundo grupo de compuestos se accede de forma más directa, y esto permite ensayar un buen número de variantes funcionales en el sistema indólico, tal como se observa en la Figura 49.



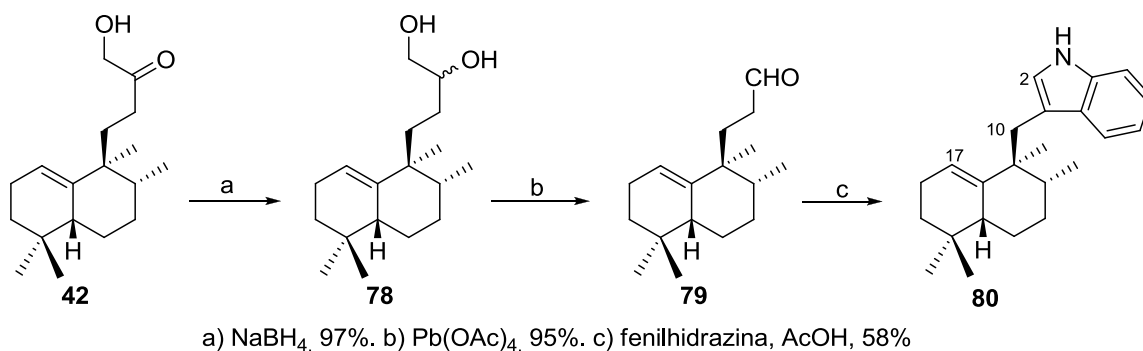
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>80</b>	H	H	Me
<b>81</b>	Me	H	COOMe
<b>82</b>	Br	H	COOMe
<b>83</b>	Cl	H	COOMe
<b>84</b>	F	H	COOMe
<b>85</b>	OMe	H	COOMe
<b>86</b>	CF <sub>3</sub>	H	COOMe
<b>88</b>	H	Me	COOMe
<b>89</b>	H	Br	COOMe
<b>90</b>	H	Cl	COOMe

**Figura 50**

La valoración biológica de estos compuestos se describirá en apartados posteriores de esta memoria.

### 2.5.1 Síntesis del 19-desoxi-derivado 80: Aureanindol-16-eno

Para lograr la síntesis del análogo de 12-*epi-ent*-polyalthenol **80** (Esquema 37) se parte de la hidroxicetona **42**. Dicho compuesto se reduce al correspondiente diol **78** por reacción con borohidruro sódico. El tratamiento de **78** con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  proporciona el trinorderivado **79** ( $\text{RMN } ^1\text{H}$ : 9.69 ppm, 1H, s ancho; IR: 2926 y 1726  $\text{cm}^{-1}$ ) cuya indolización de Fischer permite obtener **80**.



Esquema 37

El espectro de  $\text{RMN } ^1\text{H}$  de **80** está de acuerdo con la estructura sesquiterpeno-indólica esperada. La señal correspondiente a H-2 aparece como singlete a 6.94 ppm, y se aprecian claramente las señales aromáticas características de los indoles, es decir, dos dobletes a 7.66 y 7.33 ppm y dos tripletes a 7.20 y 7.15 ppm; todos ellos con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz. Se observa también un sistema AB correspondiente a H-10 a 3.12 y 2.98 ppm, y la señal correspondiente al H-17 olefínico a 5.32 ppm.

### 2.5.2 Análogos de polyalthenol funcionalizados en C-21 y en el indol y reducidos en C-19

Se conoce una gran variedad de compuestos indólicos diferentemente funcionalizados que presentan diversas bioactividades; algunos de estos derivados se utilizan como agentes terapéuticos.<sup>139</sup>

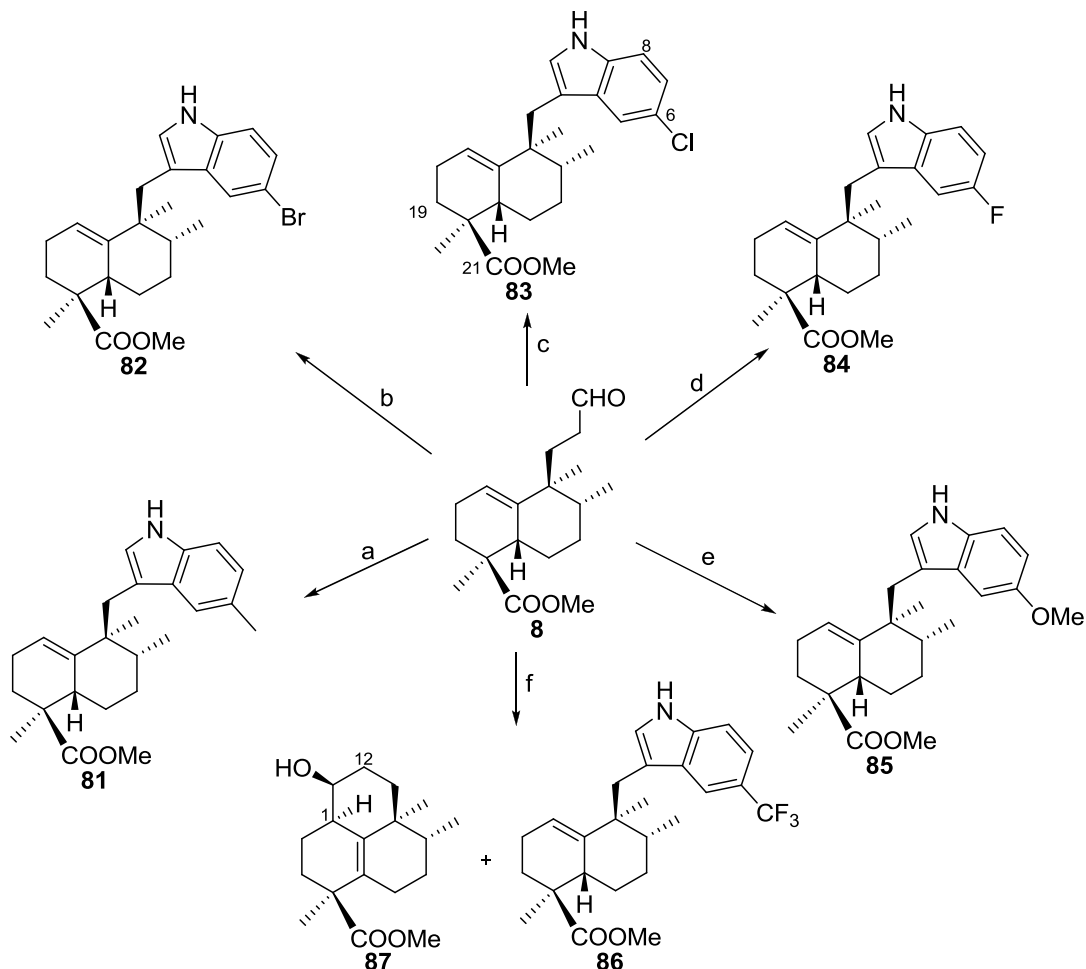
La posibilidad de acceder a este tipo de derivados de polyalthenol mediante procesos que requieren pocas etapas es una buena oportunidad para conseguir una serie de análogos funcionalizados en las posiciones 6 ó 8 del indol, e iniciar estudios de relación estructura-actividad.

<sup>139</sup>(a) Dennis, E. A.; Cao, J.; Hsu, Y-H.; Magrioti, V.; Kokotos, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6130 y bibliografía allí citada. (b) McKew, J. C.; Lovering, F.; Clark, J. D.; Bemis, J.; Xiang, Y. B.; Shen, M.; Zhang, W.; Alvarez, J. C.; Joseph-McCarthy, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4501.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

Para obtener los análogos funcionalizados en posición 6, **81-86** (Esquema 38), el aldehído **8** se hace reaccionar con diferentes fenilhidrazinas<sup>140</sup> en las condiciones de indolización de Fischer, consiguiendo sesquiterpenil indoles con diferente sustitución en la parte aromática. En las reacciones se utilizan los clorhidratos de 4-metil, 4-bromo, 4-cloro, 4-fluoro, 4-metoxi fenilhidrazina, y la 4-trifluorometilhidrazina.



a) clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina, AcOH, 45%. b) clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina, AcOH, 40%. c) clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina, AcOH, 50%. d) clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina, AcOH, 53%. e) clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina, AcOH, 44%. f) 4-trifluorometilfenilhidrazina, AcOH, **86** (20%) y **87** (5%).

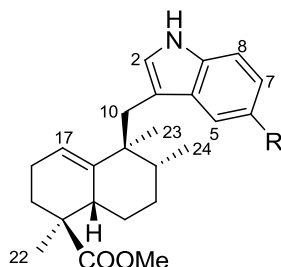
### Esquema 38

En estas reacciones, en primer lugar es preciso liberar las aminas de los clorhidratos correspondientes por tratamiento de cada una de ellas con una disolución equimolar de NaOH 1M. A continuación, se hace reaccionar con aldehído **8** disuelto en AcOH, tal como se ha realizado en anteriores reacciones de indolización. Los rendimientos son moderados en todos los casos, si bien no se ha realizado ningún ensayo de optimización.

<sup>140</sup> (a) Sheng, R.; Shen, L.; Chen, Y-Q.; Hu, Y-Z. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1120. (b) Luzina, O. A.; Polovinka, M. P.; Salakhutdinov, N. F.; Toltikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *45*, 1783.

La obtención del trifluorometil derivado **86** se realiza por reacción directa de **8** con la 4-trifluorometilfenil hidrazina. En este caso, el rendimiento del indolderivado **86** es bajo, y se obtiene además, en mayor porcentaje, el hidroxiderivado **87** (IR: 3368  $\text{cm}^{-1}$ ). La estructura tricíclica de **87** se corrobora por experimentos bidimensionales de RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ : HMQC y HMBC, en los que aparece el acoplamiento del carbono alílico C-1 con H-12. La presencia de **87** entre los productos de reacción se explica porque tiene lugar un proceso énico intramolecular<sup>141</sup> entre el carbonilo y el doble enlace anular. En este caso, parece que la formación de la hidrazona se produce más lentamente que en el resto de compuestos sintetizados, y ello da lugar a que durante el proceso de calentamiento se active la reacción énica.

La estructura de los análogos **81** a **86** se corroboró espectroscópicamente. En la Tabla 3 aparecen recogidas las señales más significativas de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de dichos compuestos. Los valores de los desplazamientos se dan en ppm y la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento  $J$ , en Hz, aparecen entre paréntesis.



RMN $^1\text{H}$ nº H	Compuesto/R					
	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	<b>85</b>	<b>86</b>
	Me	Br	Cl	F	OMe	CF $_3$
<b>2</b>	6.89 (d, 2.2)	6.91 (s)	6.95 (d, 2.2)	6.98 (m)	6.91 (d, 2.2)	7.01 (s)
<b>5</b>	7.41 (s)	7.72 (s)	7.56 (d, 1.8)	7.23 (m)	7.06 (d, 2.2)	7.90 (s)
<b>7</b>	6.99 (dd, 8.0 y 1.0)	7.17 (d, 8.3)	7.09 (dd, 8.4 y 1.8)	6.89 (m)	6.83 (dd, 8.8 y 2.2)	7.41 (s)
<b>8</b>	7.22 (d, 8.0)	7.21 (d, 8.3)	7.23 (d, 8.0)	7.22 (m)	7.20 (d, 8.8)	7.41 (s)
<b>10</b>	3.07 (d, 14.4)	3.06 (d, 14.5)	3.07 (d, 13.8)	3.04 (d, 14.2)	3.02 (d, 14.4)	3.18 (d, 14.4)
	2.94 (d, 14.4)	2.82 (d, 14.4)	2.85 (d, 13.8)	2.88 (d, 14.2)	2.95 (d, 14.4)	2.94 (d, 14.4)
<b>17</b>	5.25 (br s)	5.20 (br s)	5.21 (br s)	5.23 (br s)	5.27 (br s)	5.24 (br s)
<b>22</b>	1.19 (s)	1.17 (s)	1.16 (s)	1.17 (s)	1.18 (s)	1.16 (s)
<b>23</b>	0.90 (s)	0.84 (s)	0.85 (s)	0.86 (s)	0.89 (s)	0.85 (s)
<b>24</b>	0.85 (d, 7.0)	0.83 (d, 6.8)	0.83 (d, 6.6)	0.83 (d, 7.2)	0.83 (d, 7.0)	0.84 (d, 6.8)
<b>Me<math>_{\text{C-6}}</math></b>	2.48 (s)	-	-	-	-	-
<b>-OMe</b>	-	-	-	-	3.88 (s)	-

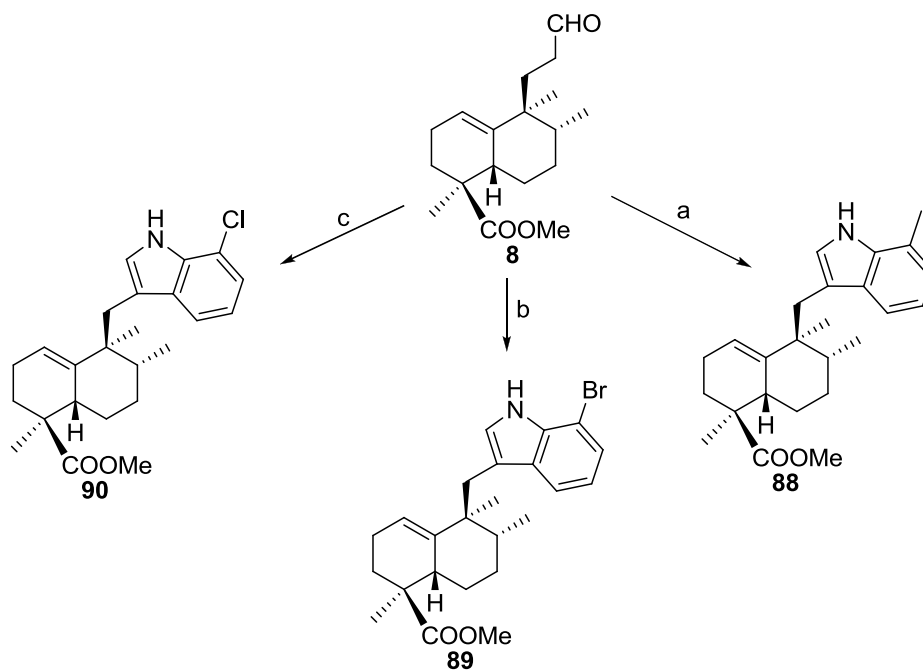
**Tabla 3**

<sup>141</sup>Trost, B. M.; Fleming, I. "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1991**, 2, 527.

## Discusión de resultados

### 2. Síntesis de polyalthenol y análogos

Para la síntesis de los análogos funcionalizados en posición 8, **88-90**, se utilizan los clorhidratos de 2-metil, 2-bromo y 2-cloro fenilhidrazina (Esquema 39). En este caso, los rendimientos obtenidos son más modestos. Las estructuras de dichos compuestos se corroboran con los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

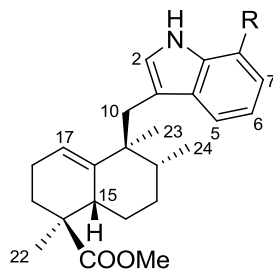


a) clorhidrato de 2-metilfenilhidrazina, AcOH, 34%. b) clorhidrato de 2-bromofenilhidrazina, AcOH, 34%. c) clorhidrato de 2-clorofenilhidrazina, AcOH, 27%.

### Esquema 39

Al igual que se hizo con los análogos anteriores, en la Tabla 4 se recogen las señales más significativas de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos mencionados.

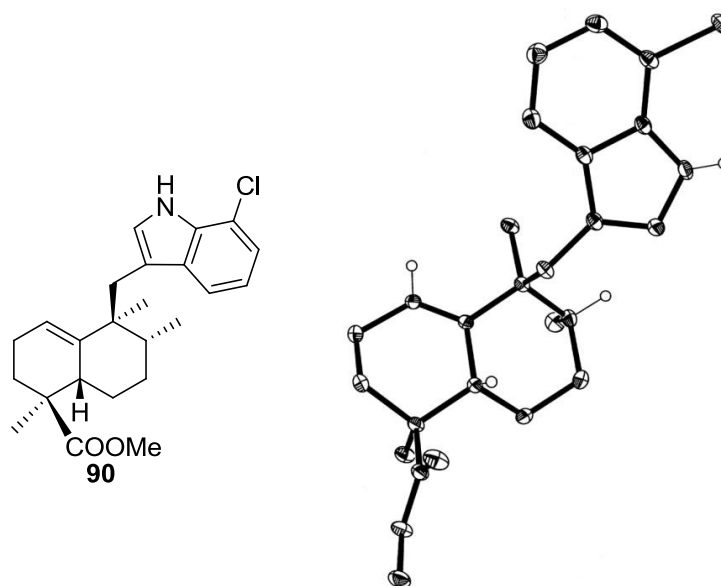




RMN <sup>1</sup> H nº H	Compuesto/R		
	88	89	90
	Me	Br	Cl
<b>2</b>	6.96 (s)	7.00 (s)	7.00 (s)
<b>5</b>	7.49 (d, 7.4)	7.55 (d, 8.0)	7.51 (d, 8.0)
<b>6</b>	7.04 (dd, 8.0 y 7.4)	6.98 (dd, 8.0 y 7.2)	7.02 (t, 8.0)
<b>7</b>	6.97 (d, 8.0)	7.30 (d, 7.2)	7.15 (d, 8.0)
<b>10</b>	3.07 (d, 14.1) 3.03 (d, 14.1)	3.08 (d, 14.2) 2.91 (d, 14.2)	3.09 (d, 14.2) 2.91 (d, 14.2)
<b>15</b>	3.08 (m)	3.03 (m)	3.03 (m)
<b>17</b>	5.27 (br s)	5.21 (br s)	5.22 (br s)
<b>22</b>	1.19 (s)	1.18 (s)	1.18 (s)
<b>23</b>	0.89 (s)	0.90 (s)	0.85 (s)
<b>24</b>	0.84 (d, 7.0)	0.84 (d, 6.2)	0.83 (d, 6.6)
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	2.49 (s)	-	-

**Tabla 4**

La estructura de **90** se confirma por difracción de Rayos X (Figura 51)



**Figura 51**

### 3.Síntesis de pentacyclindol y análogos

### 3. Síntesis de pentacyclindol y análogos

En 2010 Williams y col<sup>142</sup> aislaron de la planta africana *Polyalthia suaveolens* Engl. (*Greenwayodendron suaveolens* Verd.) tres nuevos sesquiterpeno-indoles, junto a los ya conocidos polyalthenol y suaveolindol. Entre los nuevos sesquiterpeno-indoles aislados destaca **pentacyclindol**, cuya estructura fue determinada por métodos espectroscópicos (Figura 52) encontrándose que este compuesto presenta un novedoso esqueleto pentacíclico, no encontrado, hasta la fecha, en ningún otro producto natural.

Un estudio de actividad biológica de estos sesquiterpeno indoles reveló que pentacyclindol posee actividad antibiótica, ya que es activo frente a *Staphylococcus aureus*.

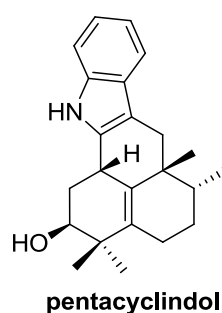


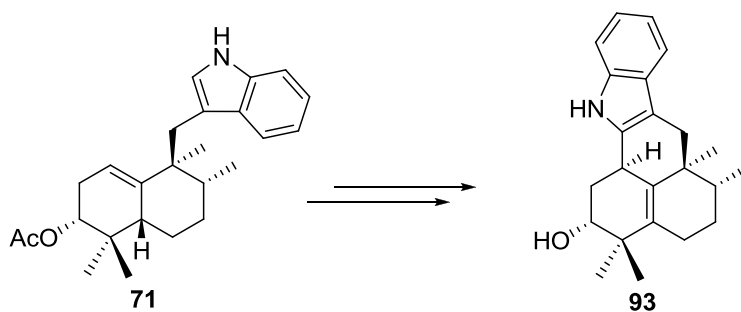
Figura 52

<sup>142</sup>Williams, R.B.; Hu, J-F.; Olson, K.M.; Norman, V. L.; Goering, M.G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldridge, G. R.; Starks, C.M. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1008.

## Discusión de resultados

### 3. Síntesis de pentacyclindol y análogos

Para confirmar dicha estructura se realizará la síntesis de **93** utilizando el acetato **71** como intermedio sintético (Esquema 40).

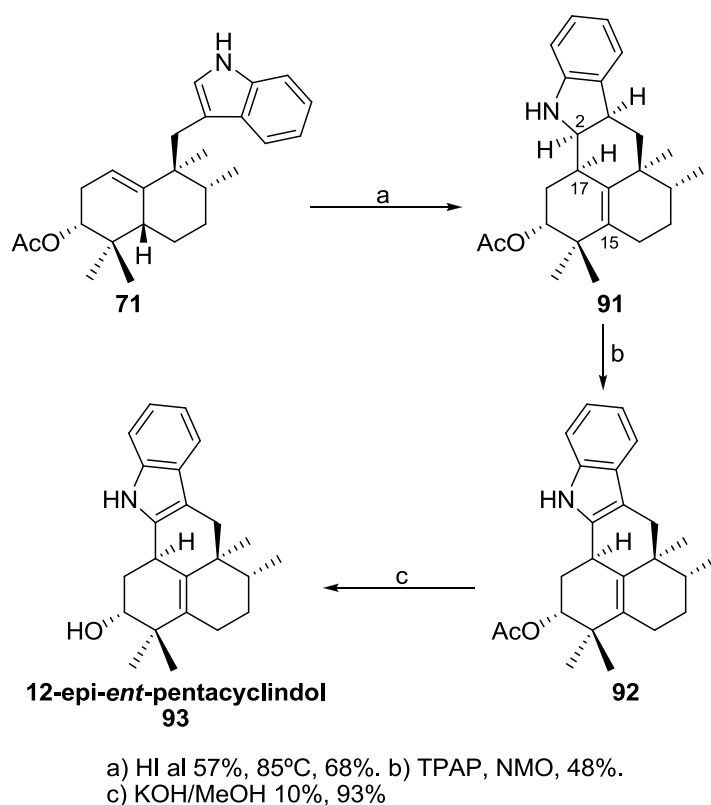


Esquema 40

#### 3.1 Síntesis de pentacyclindol

La síntesis se realiza utilizando la metodología puesta a punto en la síntesis de hexahidrocarbazoles por ciclación de 3-(but-3-enil) indol derivados, descritos en la primera parte de esta sección de la memoria. De este modo, se pretende aportar evidencias acerca de la ruta biogénica que conduce a este novedoso heterociclo natural. Dicho procedimiento puede considerarse como una síntesis biomimética del esqueleto pentacíclico del producto natural.

La reacción en medio ácido de **71** (Esquema 41) proporciona un compuesto **91** cuyo espectro de masas presenta un ion molecular de  $m/z$  igual que el de **71**. La desaparición en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **91** de la señal correspondiente a H-2 y de la señal del hidrógeno olefínico H-17, así como la desaparición en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de dos señales correspondientes a CH  $\text{sp}^2$  ponen de manifiesto que ha tenido lugar la reacción de ciclación entre C-2 y C-17, generando así un compuesto con estructura hexahidrocarbazólica **91**. En dicho compuesto aparecen dos carbonos cuaternarios a 136.6 and 131.9 ppm confirmando la presencia de una olefina tetrasustituída  $\Delta^{15}$ .



Esquema 41

La estereoquímica de los nuevos estereocentros generados en **91**, C-2, C-3 y C-17, se determinó mediante experimentos nOe: el efecto nuclear Overhauser (Figura 53) observado de H-2 con H-3 y H-17 indican que estos tres hidrógenos se encuentran por el mismo lado de la molécula y el nOe del Me-23 con H-3 y H-17 permite determinar la estereoquímica como 2*R*, 3*R*, 17*R*. En consecuencia, se comprueba que la reacción de ciclación procede con excelente estereoselección, tal como se esperaba.

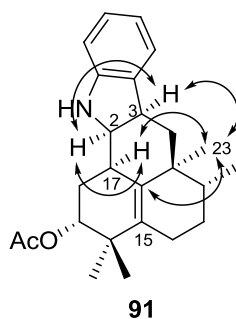


Figura 53

## Discusión de resultados

### 3. Síntesis de pentacyclindol y análogos

A continuación es necesario incorporar un doble enlace entre C-2 y C-3 para recuperar la estructura indólica. Para ello se utilizan oxidantes suaves como oxidación con  $O_2$ ,<sup>143</sup> con TPAP,<sup>144</sup> con  $CrO_3/Pi$ <sup>145</sup> o la oxidación de Swern.<sup>146</sup> Estos dos últimos métodos conducen a productos de degradación, y la oxidación al aire o con  $O_2$  proporciona el compuesto buscado **92**, pero requiere tiempos de reacción muy largos. El método que proporcionó mejores resultados fue la oxidación con TPAP en presencia de NMO, con tiempos de reacción cortos (entre 5-10 min), pudiendo de este modo acceder al acetilderivado **92** con buen rendimiento. El HREIMS de **92** presente un ion molecular de  $m/z$  400 dos unidades de masa menos que **91** lo que indica que efectivamente se ha oxidado el sistema indólico. En este caso H-17 en el espectro de RMN  $^1H$  aparece desapantallado a 3.65 ppm por ocupar una posición bencílica.

Finalmente, la hidrólisis alcalina de **92** con KOH en MeOH permite obtener el hidroxiderivado **93**.

Los espectros RMN  $^1H$  en  $CD_3OD$  de **93** y de **pentacyclindol** son muy semejantes diferenciándose fundamentalmente en el desplazamiento de los grupos metilos Me-23 y Me-24 (RMN  $^1H$ : 1.13 y 1.10 ppm en pentacyclindol y 0.99 y 1.05 ppm en **93**) (Figura 54). El resto de las señales de dichos espectros son equivalentes incluso la señal del hidrógeno geminal al grupo hidroxilo en C-19 que Williams y *col.* describen como *d* aparente de 1.8 Hz y en nuestro caso aparece como *dd* de 5.6 y 1.8 Hz. En consecuencia pentacyclindol y **93** deben guardar una relación de epimería en alguna posición del sistema bicíclico procedente de la parte terpénica.

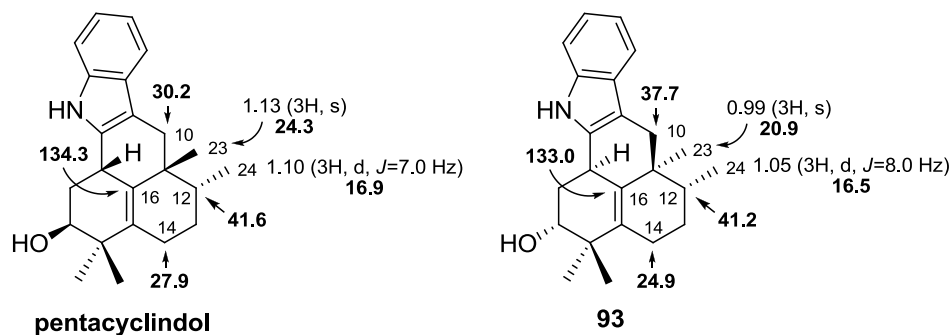


Figura 54

<sup>143</sup> Sommer, K.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3246.

<sup>144</sup> (a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639. (b) Díez Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. H.; White, A. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899. (c) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

<sup>145</sup> Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4000.

<sup>146</sup> (a) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.; (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de pentacyclindol y **93** (Figura 54) se diferencian fundamentalmente en el desplazamiento de los carbonos que se encuentran en posición  $\gamma$  con respecto a C-12.<sup>147</sup> Los  $\delta$  de los C-10, C-14, C-16 and C-23 para los compuestos pentacyclindol y **93** son 30.2, 27.9, 134.3 y 24.3 ppm para pentacyclindol y 37.7, 24.9, 133.0 y 20.9 ppm para **93**. Estos datos están de acuerdo con que pentacyclindol y **93** sean epímeros en C-12. Efectivamente, así puede explicarse que al situarse el Me-24 en posición ecuatorial en *ent*-pentacyclindol (Figura 55) se observe efecto  $\gamma$ -gauche con C-10 y este aparezca apantallado (30.2 ppm), mientras que cuando dicho Me-24 aparece axial en **93** los carbonos que aparecen apantallados son C-14 (24.9 ppm), C-16 (133.0 ppm) y C-23 (20.9 ppm) que se encuentran en  $\gamma$  respecto a C-12. Este tipo de epimería ya se ha encontrado en otros productos naturales, como los mencionados anteriormente en la síntesis de 12-*epi-ent*-polyalthenol: cladocoran y agelasinas.<sup>148</sup>

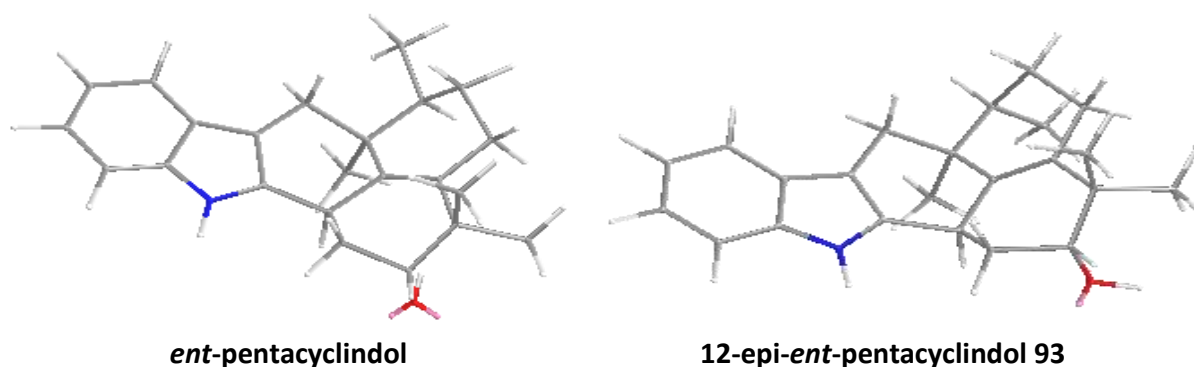


Figura 55

Dado que **93** procede de ácido *ent*-halímico, los metilos Me-23 y Me-24 se encuentran en disposición *cis*, y en consecuencia, dichos metilos estarán en *trans* en el producto natural pentacyclindol.

Los valores absolutos de la rotación óptica del producto natural  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +69$  (c 0.3, EtOH) y del compuesto de síntesis **93**  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -96$  (c 0.1, EtOH) están en la línea de los encontrados en compuestos epímeros, cladocoran y agelasinas mencionados anteriormente. Dado que la rotación óptica de pentacyclindol y **93** son de diferente signo, dichos compuestos deben corresponder a series distintas. Considerando la procedencia de **93** desde ácido *ent*-halímico, este compuesto se corresponde con 12-*epi-ent*-pentacyclindol y de este modo se corrobora que el compuesto natural pentacyclindol pertenece a la serie normal tal como se representa en la Figura 56.

<sup>147</sup> Breitmaier, E.; Voelher, W. " $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy". Ed. Verlag Chemie. Weinheim. 1978. Pg. 74, 316.

<sup>148</sup> (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. (b) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3479. (c) Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.

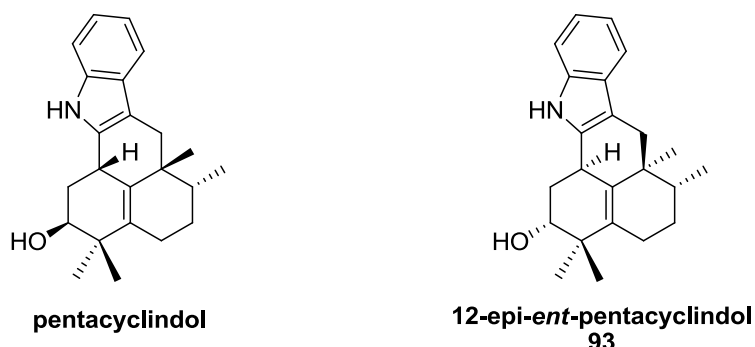
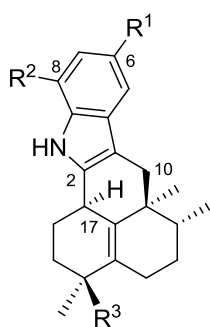


Figura 56

### 3.2 Síntesis de análogos de 12-epi-ent-pentacyclindol 93

De igual modo que se sintetizaron una serie de compuestos análogos de polyalthenol, se pueden sintetizar análogos de pentacyclindol para realizar estudios de estructura-actividad. Dado que ha quedado demostrado que 12-epi-ent-polyalthenol **72** se puede utilizar en la síntesis del sistema pentacíclico de pentacyclindol, los análogos de polyalthenol **80-86** y **88-90** pueden utilizarse como intermedios para la síntesis de los nuevos análogos de **93**: **95**, **103-107** y **111-114** (Figura 57). Este estudio puede resultar muy interesante, ya que el producto natural pentacyclindol presenta una fuerte actividad como antibiótico, especialmente frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, con MIC= 4 µg/mL.



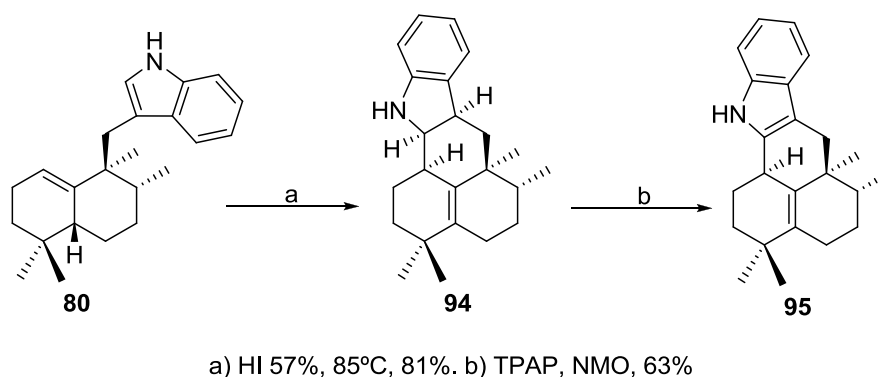
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>95</b>	H	H	Me
<b>103</b>	H	H	COOMe
<b>104</b>	Me	H	COOMe
<b>105</b>	Br	H	COOMe
<b>106</b>	F	H	COOMe
<b>107</b>	OMe	H	COOMe
<b>111</b>	H	Me	COOMe
<b>112</b>	H	Br	COOMe
<b>113</b>	H	Cl	COOMe
<b>114</b>	H	H	CH <sub>2</sub> OAc

Figura 57



### 3.2.1 Síntesis del 19-desoxi-derivado de 12-*epi-ent*-polyalthenol (**95**)

A partir del análogo desoxigenado **80** se puede obtener un análogo de pentacyclindol desoxigenado en la posición C-19, desarrollando el siguiente esquema (Esquema 42)



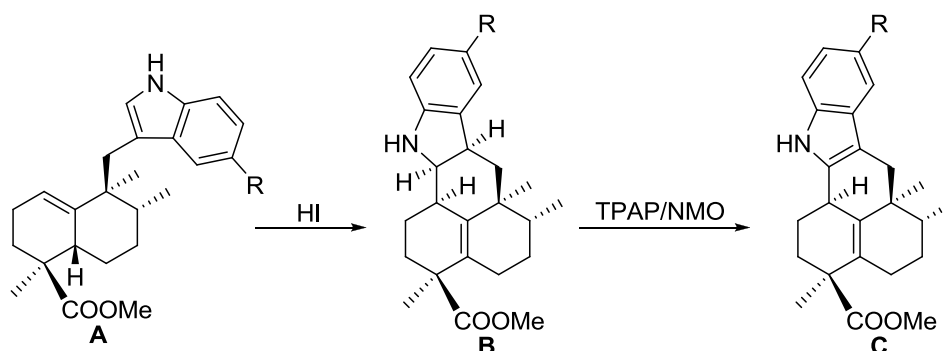
**Esquema 42**

La ciclación en medio ácido de **80** da lugar al compuesto hexahidrocarbazólico **94**. El espectro de masas de **94** se caracteriza por presentar un ión molecular de  $m/z$  igual que el de **80**, lo que indica que **80** y **94** deben ser compuestos isómeros. Las diferencias más representativas de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de ambos compuestos son el apantallamiento que sufren las señales correspondientes a H-2 y a H-17 en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **94**, en que aparecen a 3.76 (1H, dd) y 2.66 (1H, m) ppm respectivamente. En el experimento bidimensional de RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC aparece, entre otras, la correlación entre H-2 y C-16, lo que permite concluir que ha tenido lugar la ciclación entre C-2 y C-17.

La posterior oxidación de **94** con TPAP en presencia de NMO permite obtener **95**, análogo 19-desoxigenado de pentacyclindol. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **95** se aprecia la desaparición de las señales correspondientes a H-2 y H-3. Se observa también la presencia de dos nuevos carbonos cuaternarios aromáticos en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (136.8 y 108.8 ppm). Todo ello prueba que se ha formado un doble enlace entre C-2 y C-3, regenerándose de este modo la estructura indólica aromática.

### 3.2.2 Análogos de pentacyclindol funcionalizados en C-21 y en el indol

También se pueden preparar (Esquema 43), de manera similar a la anteriormente descrita, análogos **B** y **C** de pentacyclindol funcionalizados en C-21 y en el sistema indólico por ciclación y oxidación de los correspondientes análogos de polyalthenol previamente sintetizados, **A**.



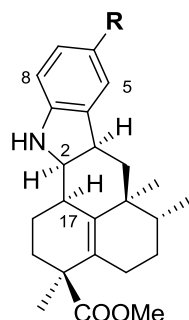
R	A	B (%)	C (%)
H	<b>9</b>	<b>96</b> (97)	<b>103</b> (36)
Me	<b>81</b>	<b>97</b> (99)	<b>104</b> (66)
Br	<b>82</b>	<b>98</b> (92)	<b>105</b> (50)
Cl	<b>83</b>	<b>99</b> (91)	-
F	<b>84</b>	<b>100</b> (93)	<b>106</b> (59)
OMe	<b>85</b>	<b>101</b> (90)	<b>107</b> (79)
CF <sub>3</sub>	<b>86</b>	<b>102</b> (87)	-

**Esquema 43**

Se comienza por preparar el análogo más sencillo, **103**, que no posee ningún grupo funcional en el anillo. A continuación se prepara el compuesto funcionalizado en la posición 6 con metilo, bromo, cloro, flúor, metoxilo o trifluorometil.

En todos los casos se obtienen derivados hexahidrocarbazólicos tipo **B** con excelente rendimiento, generándose tres centros estereogénicos en el proceso de ciclación, de forma estereoselectiva.

La estructura de estos derivados **B**, **96-102**, se comprobó espectroscópicamente. Los espectros de masas de cada uno de estos compuestos presentan un ion molecular de  $m/z$  idéntica a la del compuesto del que procede. En la Tabla 5 aparecen las señales más significativas de los espectros de RMN <sup>1</sup>H. Entre ellas se observan, además de las señales correspondientes al sistema indólico, las señales de H-2, H-3 y H-17, que son los hidrógenos correspondientes a los tres nuevos estereocentros que se generan en la reacción, y que, lógicamente, en todos los compuestos aparecen aproximadamente al mismo campo.



RMN <sup>1</sup> H nº H	Compuesto/R						
	96	97	98	99	100	101	102
	H	Me	Br	Cl	F	OMe	CF <sub>3</sub>
2	3.80 (dd, 6.0, 4.8)	3.77 (dd, 5.8, 4.8)	3.79 (dd, 6.0, 4.6)	3.80 (dd, 5.8, 4.6)	3.80 (t, 5.3)	3.77 (m)	3.87 (dd, 6.2, 4.8)
3	3.14 (dt, 12.0, 6.0)	3.09 (dt, 12.2, 5.8)	3.11 (dt, 12.2, 6.0)	3.11 (dt, 12.0, 5.8)	3.11 (dt, 12.0, 4.0)	3.10 (dt, 12.0, 6.0)	3.18 (dt, 12.0, 6.2)
5	7.08 (d, 7.4)	6.91 (s)	7.16 (d, 2.0)	7.01 (d, 2.2)	6.80 (dd, 8.2, 2.4)	7.23 (d, 2.3)	7.28 (s)
6	6.71 (t, 7.4)	-	-	-	-	-	-
7	7.02 (dd, 7.8, 7.4)	6.83 (d, 7.8)	7.09 (dd, 8.2, 2.0)	6.95 (dd, 8.2, 2.2)	6.69 (dt, 9.1, 2.4)	6.58 (dd, 8.3, 2.3)	7.25 (s)
8	6.67 (d, 7.8)	6.60 (d, 7.8)	6.52 (d, 8.2)	6.65 (d, 8.2)	6.58 (dd, 8.2, 4.3)	6.34 (d, 8.3)	6.63 (d, 8.8)
17	2.69 (m)	2.67 (m)	2.66 (m)	-	2.67 (m)	2.68 (m)	2.69 (m)
Me <sub>C-6</sub>	-	2.26 (s)	-	-	-	-	-
-OMe	-	-	-	-	-	3.74 (s)	-

Tabla 5

En los espectros correspondientes a los compuestos **100** y **102**, se pueden observar algunas señales desdobladas por presentar acoplamiento con el F.

Por reacción de oxidación (Esquema 43) de los derivados **96-102** con cantidad catalítica de TPAP, utilizando NMO como cooxidante, se obtienen los correspondientes análogos **C**: **103-107**.

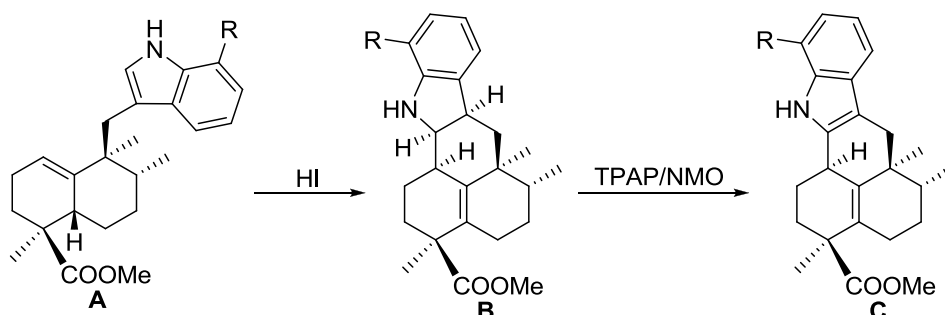
Los análogos **C** presentan espectros de masas con ion molecular dos unidades menos que los correspondientes compuestos **B** de los que proceden. Del mismo modo, es sus espectros de RMN <sup>13</sup>C aparecen señales de dos nuevos carbonos cuaternarios sp<sup>2</sup> correspondientes a los carbonos C-2 y C-3 del sistema indólico. Todo ello, junto con la desaparición de las señales correspondientes a H-2 y H-3 en los espectros de RMN <sup>1</sup>H, prueba que esta secuencia de reacciones, tal como se esperaba, ha dado lugar a compuestos con el mismo esqueleto de pentacyclindol.

## Discusión de resultados

### 3. Síntesis de pentacyclindol y análogos

Sorprendentemente, en el caso del derivado clorado **99** y del compuesto **102** con el grupo  $\text{CF}_3$ , los intentos de oxidación llevados a cabo no producen los compuestos deseados, aún variando las condiciones de reacción, como tiempos de reacción más cortos y menores proporciones de oxidantes. En todos los intentos se observan productos de descomposición.

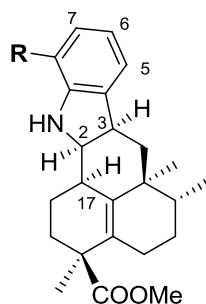
En el caso de los análogos de polyalthenol **A** sustituidos en la posición 8, **88-90** (Esquema 44), la secuencia de reacciones de ciclación y oxidación conduce a los derivados **B (108-110)** y **C (111-113)** respectivamente



R	A	B (%)	C (%)
Me	<b>88</b>	<b>108</b> (93)	<b>111</b> (85)
Br	<b>89</b>	<b>109</b> (99)	<b>112</b> (46)
Cl	<b>90</b>	<b>110</b> (99)	<b>113</b> (47)

Esquema 44

El análisis espectroscópico de los derivados **B** y **C** confirman las estructuras representadas en el Esquema 44. En la Tabla 6 aparecen las señales más significativas de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ .



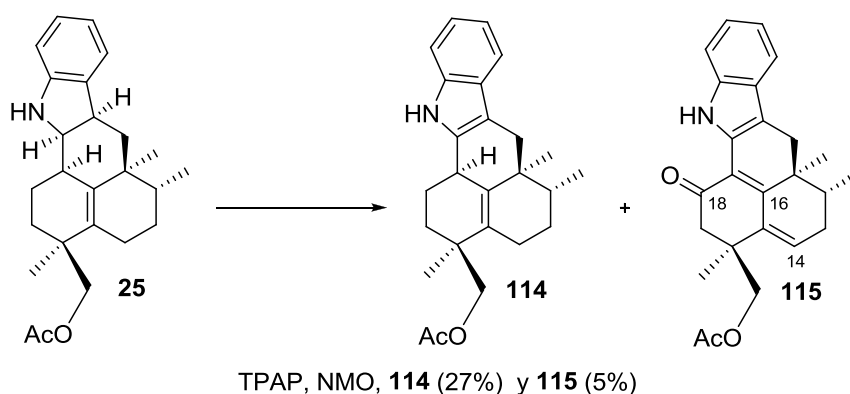
RMN <sup>1</sup> H nº H	Compuesto/R		
	Me	Br	Cl
	108	109	110
<b>2</b>	3.81 (dd, 6.0 y 4.8)	3.85 (t, 5.5)	3.84 (dd, 6.0 y 4.8)
<b>3</b>	3.16 (dt, 12.0 y 6.0)	3.25 (dt, 12.2 y 6.0)	3.22 (dt, 12.0 y 6.0)
<b>5</b>	6.95 (d, 7.0)	7.14 (d, 8.0)	7.01 (dd, 7.8 y 1.0)
<b>6</b>	6.66 (dd, 7.4 y 7.0)	6.56 (dd, 8.0 y 6.8)	6.62 (t, 7.8)
<b>7</b>	6.87 (d, 7.4)	6.97 (d, 6.8)	6.95 (dd, 7.8 y 1.0)
<b>17</b>	2.70 (m)	2.68 (m)	2.68 (m)
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	2.15 (s)	-	-

Tabla 6

Como en el caso de los derivados en C-6, de nuevo, las reacciones de ciclación se producen con rendimientos prácticamente cuantitativos, lo que indica la facilidad de transformación de los derivados de polyalthenol en compuestos pentacíclicos de esqueleto de pentacyclindol. Este hecho reafirma la propuesta de que el producto natural pentacyclindol procede biogenéticamente de polyalthenol. La oxidación, aunque lenta, de derivados de estructura hexahidrocarbazólica **B** con O<sub>2</sub> atmosférico para dar compuestos tipo **C** no hace más que reforzar dicha propuesta.

### 3.2.3 Análogos funcionalizados en C-21

En la síntesis de análogos de tubingensin A y thiersindol C aparecen algunos compuestos con estructura hexahidrocarbazólica, que también son análogos de pentacyclindol, como **25**. Con este compuesto se puede llevar a cabo la reacción de oxidación y así obtener análogos de pentacyclindol desoxigenados en C-19 y funcionalizados en C-21 (Esquema 45).



**Esquema 45**

La oxidación de **25** con cantidades catalíticas de TPAP en presencia de NMO da lugar a dos compuestos, **114** y **115**.

El espectro de masas de **114** presenta un ion molecular con 2 unidades de masa menos que el compuesto del que procede **25**, por lo que a **114** le corresponde la estructura esperada, aromatizada en el sistema indólico.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **115** presenta señales correspondientes a 14 carbonos  $\text{sp}^2$ , una de ellas característica de un grupo carbonilo conjugado (198.1 ppm). Únicamente aparecen 4 señales correspondientes a metilenos  $\text{sp}^3$ . El espectro UV presenta un máximo de absorción a 434 nm, lo que indica la presencia de un sistema altamente conjugado con el sistema indólico ( $\Delta^{14}$ ,  $\Delta^{16}$ ) y el carbonilo en posición 18. La estructura y disposición de los dobles enlaces están de acuerdo con las reglas de Woodward-Fieser.<sup>149</sup>

Efectivamente, el estudio de los experimentos RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  permite observar la correlación existente entre el carbonilo en C-18 y el sistema AB correspondiente a H-19.

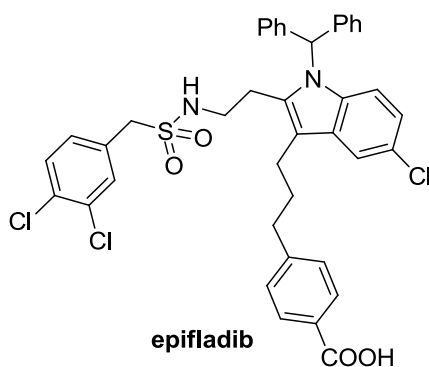
Todos los análogos de polyalthenol y pentacyclindol sintetizados han sido enviados para ser evaluados biológicamente.

<sup>149</sup> Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. "Determinación estructural de compuestos orgánicos", Masson, Barcelona, **2005**, 387-392.

#### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

#### **4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib**

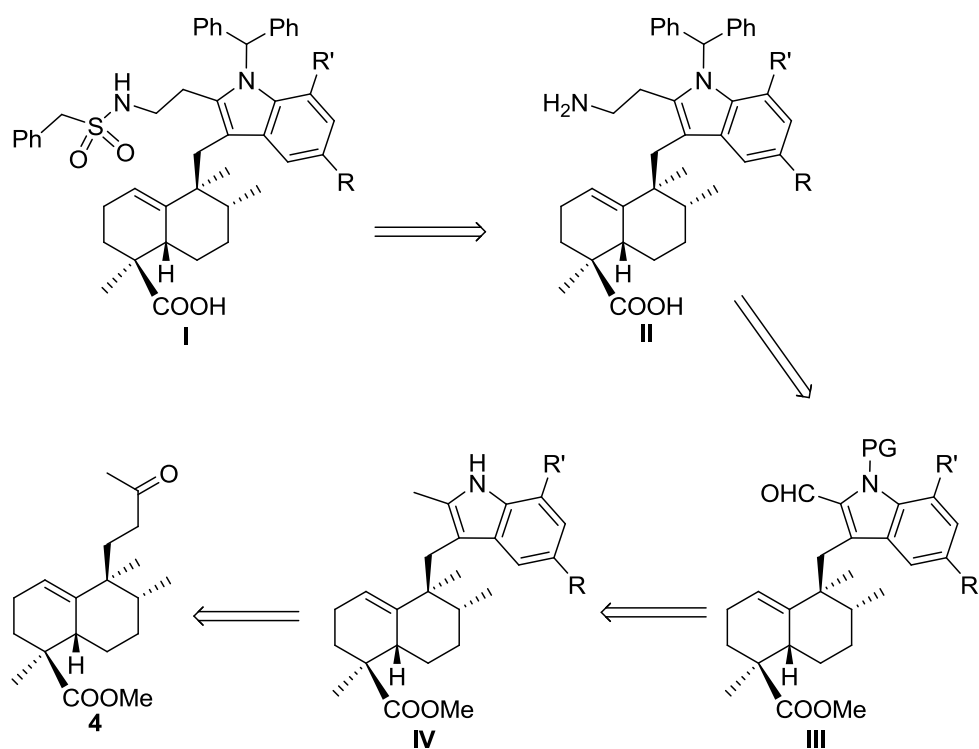
Entre la gran variedad de compuestos indólicos inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>, y que, por tanto, presentan actividad antiinflamatoria, se encuentra epifladib (Figura 58).



**Figura 58**

En este apartado se describen las aproximaciones realizadas hacia la síntesis de I (Esquema 46) y otros análogos de epifladib. Estos compuestos presentan la particularidad de que el sustituyente en C-3 del sistema indólico, que contiene el ácido carboxílico, es un ácido sesquiterpénico procedente de ácido *ent*-halímico, en lugar de un ácido benzoico, como ocurre en epifladib.





Esquema 46

Dicha síntesis se desarrollará de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético. A la sulfonamida **I** se accede desde la amina intermedia **II**, que procede del aldehído **III** por condensación con nitrometano y reducción, con el indol libre o protegido. La funcionalización del metilo de la posición 2 del indol **IV** permite acceder a **III**. A **IV** se accede desde la metilcetona **4** mediante indolización por reacción con la fenilhidrazina adecuada.

En el desarrollo de la síntesis se pueden destacar cuatro etapas fundamentales: formación de compuestos indolesquiterpénicos **IV** a partir de la metilcetona **4**, funcionalización del metilo en posición 2 para dar intermedios tipo **III**, formación de la amina **II** e introducción de la bencilsulfonamida.

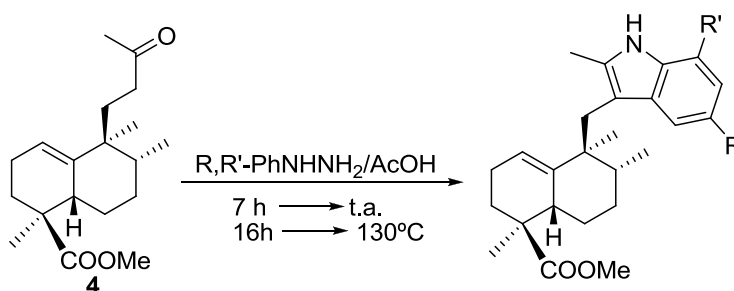
#### 4.1 Formación de compuestos indolesquiterpénicos

La misma metodología utilizada para la formación de diversos análogos de polyalthenol funcionalizados en el indol se puede utilizar para preparar el esqueleto fundamental de estos análogos de epifladib, si bien ahora la reacción se lleva a cabo sobre

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

la metilcetona **4**. Por reacción de **4** con la fenilhidrazina adecuada, sustituida en C-6 o C-8 con Me, Br, Cl, F, CF<sub>3</sub> ó OMe (Esquema 47), se obtiene la serie de 2-metilindoles **116-125**.



	R	R'	Transformación (%)	Rendimiento (%*)
<b>116</b>	H	H	60	90
<b>117</b>	Me	H	55	78
<b>118</b>	Br	H	40	95
<b>119</b>	Cl	H	60	94
<b>120</b>	F	H	80	63
<b>121</b>	OMe	H	60	47
<b>122</b>	CF <sub>3</sub>	H	20	27
<b>123</b>	H	Me	75	62
<b>124</b>	H	Br	30	87
<b>125</b>	H	Cl	30	95

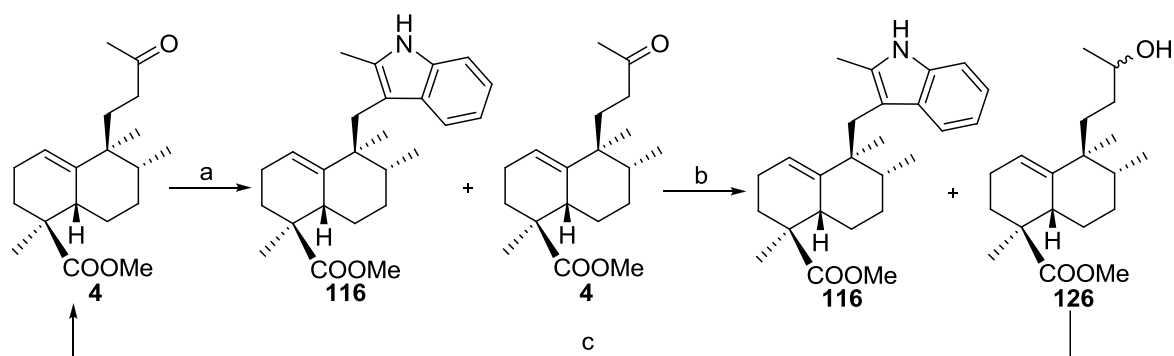
\*Calculado respecto al producto transformado

### Esquema 47

En todos los casos se recupera parte de producto sin transformar. Al repetir la reacción variando tiempos de calentamiento a t.a. y a 130°C no se aprecia ninguna mejora en el grado de transformación de la cetona en indol.

Los 2-metilindoles obtenidos se pueden separar del material de partida por cromatografía en columna, excepto en el caso del compuesto **116**.

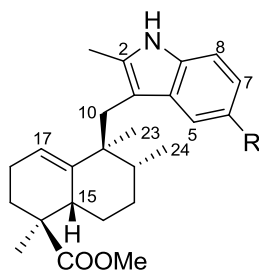
El R<sub>f</sub> de **116** y el de **4** coinciden, por lo que la mezcla de reacción se hace reaccionar con exceso de NaBH<sub>4</sub> (Esquema 48), de este modo la metilcetona que no ha reaccionado se transforma en el correspondiente hidroxiderivado **126**. Después de separar **116** y **126** por cromatografía, este último se oxida con TPAP para recuperar la metilcetona **4**



a) fenilhidrazina, AcOH. b) NaBH<sub>4</sub>. c) 1.cromatografía; 2.TPAP, NMO

### Esquema 48

Las señales de RMN <sup>1</sup>H más representativas de los análogos **116-122** se recogen en la Tabla 7. Los desplazamientos aparecen en ppm y la multiplicidad de cada señal así como el valor de la constante de acoplamiento en Hertzios aparecen entre paréntesis, y están de acuerdo con los valores esperados para este tipo de estructuras.



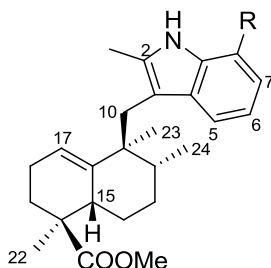
RMN <sup>1</sup> H nº H	Compuesto/R						
	116 H	117 Me	118 Br	119 Cl	120 F	121 OMe	122 CF <sub>3</sub>
5	7.53 (d, 7.0)	7.37 (s)	7.62 (d, 1.6)	7.47 (d, 2.0)	7.17 (d, 8.8)	7.10 (d, 2.0)	7.78 (s)
6	7.07 (t, 7.0)	-	-	-	-	-	-
7	7.08 (t, 7.0)	6.89 (d, 8.1)	7.13 (dd, 8.2 y 1.6)	6.99 (dd, 8.4 y 2.0)	6.80 (dt, 8.8 y 2.2)	6.74 (dd, 8.4 y 2.0)	7.29 (m)
8	7.22 (d, 7.0)	7.11 (d, 8.1)	7.06 (d, 8.2)	7.09 (d, 8.4)	7.10 (d, 8.8)	7.12 (d, 8.4)	
10	3.01 (d, 14.6)	2.99 (d, 14.4)	2.99 (d, 14.6)	2.99 (d, 14.4)	2.94 (d, 14.6)	2.93 (d, 14.4)	3.05 (d, 14.4)
	2.92 (d, 14.6)	2.83 (d, 14.4)	2.74 (d, 14.6)	2.75 (d, 14.4)	2.83 (d, 14.6)	2.86 (d, 14.4)	2.86 (d, 14.4)
15	3.15 (m)	3.15 (m)	3.12 (m)	3.14 (m)	3.11 (m)	3.10 (m)	-
17	5.22 (s br)	5.21 (s br)	5.17 (s br)	5.17 (s br)	5.22 (s br)	5.28 (s br)	5.19 (s br)
Me <sub>C-2</sub>	2.34 (s)	2.32 (s)	2.31 (s)	2.30 (s)	2.32 (s)	2.32 (s)	2.37 (s)
Me <sub>C-6</sub>	-	2.43 (s)	-	-	-	-	-
-OMe	-	-	-	-	-	3.86 (s)	-

Tabla 7

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

En la Tabla 8 aparecen las señales más significativas de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de los análogos **123-125**, que están de acuerdo con la estructura representada a continuación:



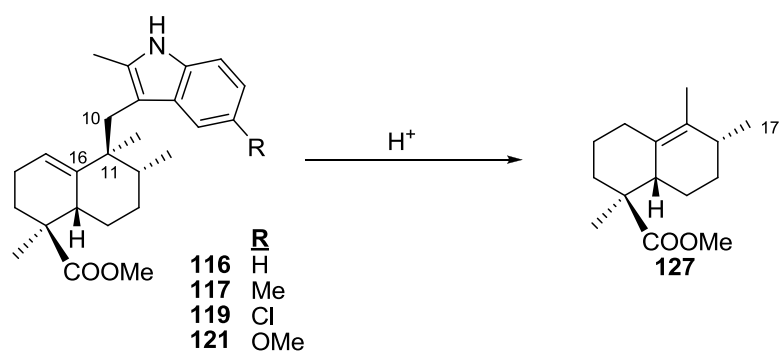
RMN <sup>1</sup> H nº H	Compuesto/R		
	123	124	125
	Me	Br	Cl
5	7.40 (d, 7.4)	7.45 (d, 7.8)	7.41 (d, 7.4)
6	6.91 (dd, 7.4 y 7.0)	6.91 (t, 7.8)	6.97 (t, 7.4)
7	6.99 (d, 7.0)	7.22 (d, 7.8)	7.07 (d, 7.4)
10	2.95 (br)	2.98 (d, 14.8) 2.86 (d, 14.8)	2.98 (d, 14.4) 2.86 (d, 14.4)
15	3.17 (m)	3.11 (m)	3.12 (t, 7.8)
17	5.25 (s br)	5.20 (s br)	5.20 (s br)
Me <sub>C-2</sub>	2.37 (s)	2.37 (s)	2.37 (s)
Me <sub>C-8</sub>	2.46 (s)	-	-

Tabla 8

#### 4.1.1 Estudio de la reacción 2-metilindoles, **116** y análogos, en medio ácido

Disponer de la serie de 2-metilindoles **116-125**, sugiere la posibilidad de ensayar con dichos compuestos reacciones en medio ácido para promover la ciclación de los mismos hacia compuestos pentacíclicos, análogos a los obtenidos anteriormente en este trabajo.

Así pues, se llevan a cabo las reacciones de algunos de estos compuestos en las condiciones de ciclación descritas anteriormente. En este caso, además de HI se prueban otros ácidos. De este modo, se ensaya la reacción de **116** y **117** (Esquema 49) con HI, la de **117** con *p*-TsOH y la de **116**, **119** y **121** con AcOH, pero en todos los casos, en lugar de obtener los productos de ciclación se obtiene como único producto de reacción el compuesto **127**.



Esquema 49

El compuesto **127** corresponde al éster metílico (IR: 1730 cm<sup>-1</sup>) de un ácido nor-sesquiterpénico (EMIEAR C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 259.1685). En su espectro de RMN <sup>13</sup>C aparecen señales de 15 carbonos; entre ellas, 2 correspondientes a una olefina tetrasustituída (132.7 y 127.8 ppm) y 5 correspondientes a metilenos. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H aparece una señal de un metilo sobre doble enlace a 1.65 ppm. En los experimentos bidimensionales <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C aparece una correlación entre el Me-17 (0.99 ppm, 3H, d, J=7.0 Hz) y uno de los carbonos de la olefina tetrasustituída (132.7).

Del estudio espectroscópico se deduce que en el fragmento sesquiterpénico ha tenido lugar una isomerización de Δ<sup>16</sup> a Δ<sup>11(16)</sup>, con fragmentación del enlace C-10/C-11 del indol-sesquiterpeno de partida, dando lugar al nor-sesquiterpeno **127** que aparece representado en la Figura 59.

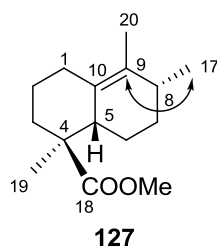


Figura 59

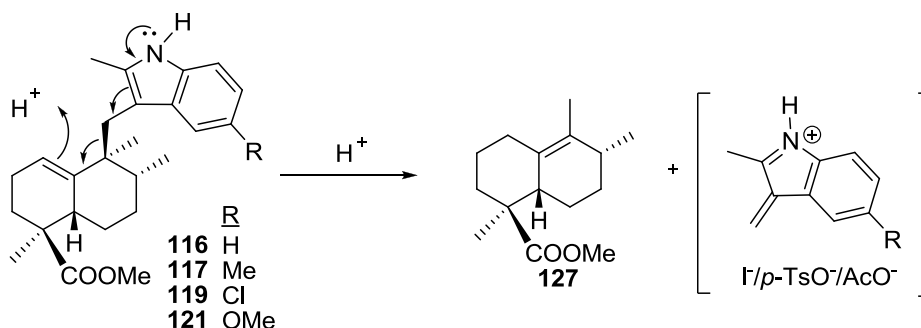
Al igual que sucede en las ciclaciones en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indol derivados para obtener análogos de tubingensin, en estas reacciones ocurre, en primer lugar, la protonación del indolderivado en la posición 3; sin embargo, la presencia de un metilo en posición 2 impide que se produzca la ciclación, por lo que la reacción transcurre por otra vía. Como es frecuente en compuestos 3-alkilindólicos,<sup>150</sup> en los que se producen fácilmente reacciones de eliminación, la reacción de los 2-metilindoles **116**, **117**, **119** y **121** debe transcurrir mediante una eliminación de la parte terpénica dando lugar a

<sup>150</sup>(a)Chakrabarty, M.; Ghos, N.; Basak, R.; Harigaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4075. (b) Leete, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6023. (c) Burr, G. O.; Gortner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 1224. (d) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. "*Heterocyclic Chemistry*" Chapman & Hall, London, **1995**, pags. 312 y 326. (e) Gilchrist, T. L. "*Heterocyclic Chemistry*" Longman Scientific & Technical, 2<sup>nd</sup> edition, pags. 234-235.

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

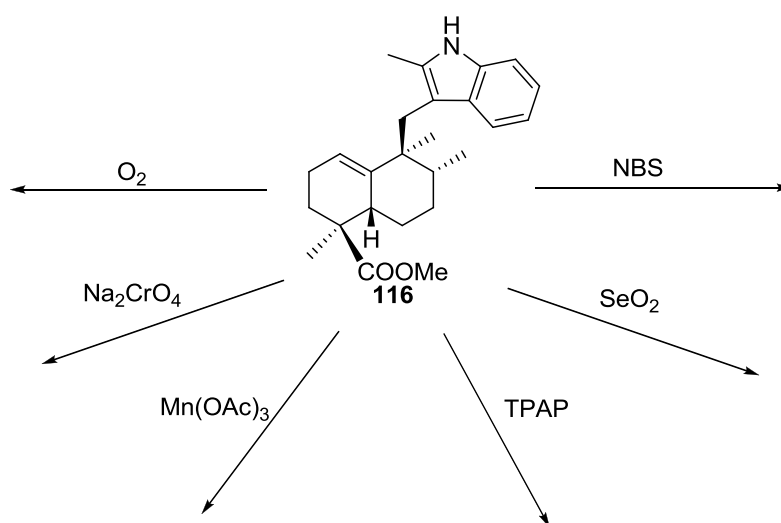
**127**, tal como aparece en el Esquema 50. No obstante, no se descarta la posibilidad de que la reacción transcurra en una primera etapa a través de un reordenamiento [3,3] sigmatrópico, muy frecuentes en 2,3-alkilindoles. El fragmento correspondiente al indol, que debe separarse en forma de sal, no se aisló.



Esquema 50

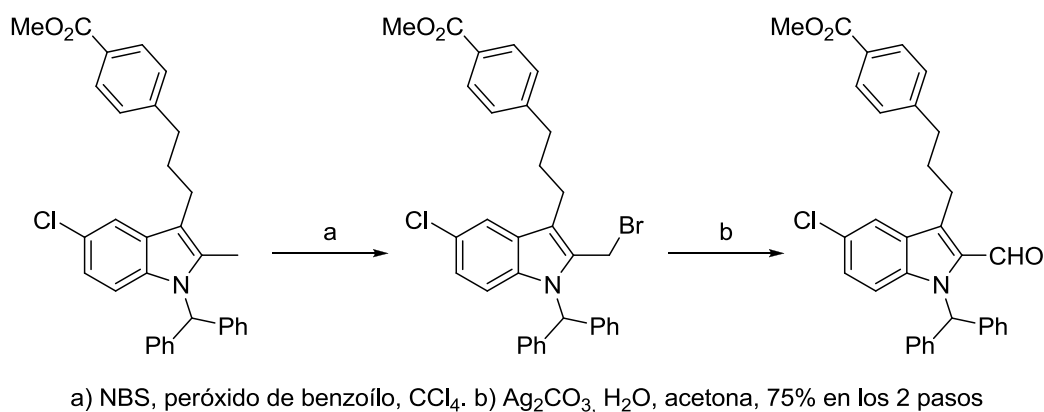
### 4.2 Funcionalización del metilo en C-2

Una de las etapas clave para la síntesis que se propone en este capítulo es conseguir la funcionalización selectiva del metilo que ocupa la posición C-2 en el indol. Para poner a punto esta reacción se elige el compuesto **116** como sustrato para realizar las diferentes pruebas de funcionalización. Así pues, se ensayan diferentes condiciones de reacción (Esquema 51)



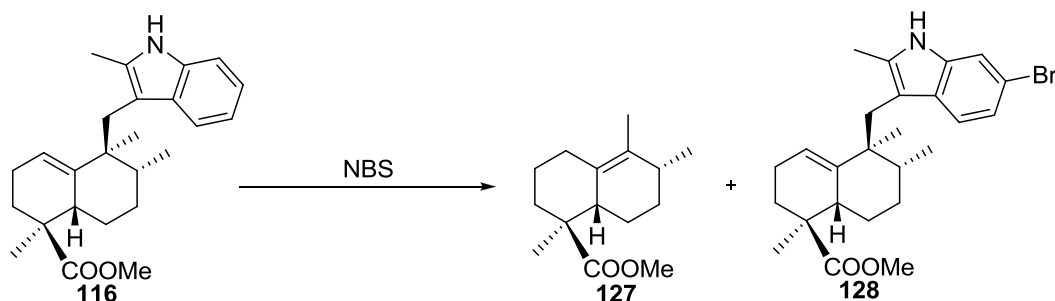
Esquema 51

- En la síntesis del inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub> epifladib se han utilizado 2-metilindoles como intermedios sintéticos<sup>151</sup> (Esquema 52). La funcionalización del grupo metilo se realiza mediante una reacción radicalaria con NBS en presencia de peróxido de benzoílo como iniciador.



Esquema 52

La reacción del 2-metilindol **116** con NBS (Esquema 53) se ha ensayado en diferentes condiciones (Tabla 9).



Esquema 53

Disolvente	NBS (eq)	Peróxido de benzoílo	127	128
CCl <sub>4</sub>	1.2	sí	77%	-
DCM	1.2	no	-	30%
1,4-dioxano	1.1	no	-	-

Tabla 9

<sup>151</sup> McKew, J. C.; Lee, K. L.; Shen, M. W. H.; Thakker, P.; Foley, M. A.; Behnke, M. L.; Hu, B.; Sum, F-W.; Tam, S.; Hu, Y.; Chen, L.; Kirincich, S. J.; Michalak, R.; Thomason, J.; Ipek, M.; Wu, K.; Wooder, L.; Ramarao, M. K.; Murphy, E. A.; Goodwin, D. G.; Albert, L.; Xu, X.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Keith, J.; Nickelson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Hegen, M.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3388.

En primer lugar, **116** se hace reaccionar con NBS en presencia de peróxido de benzoílo, según las condiciones descritas anteriormente para la síntesis de epifladib, pero en lugar de obtener el producto deseado, lo que se aísla es **127**. En este caso podemos suponer que la reacción de eliminación del indol ha ocurrido por una fragmentación radicalaria del enlace C-10/C-11.<sup>152</sup>

Cuando la reacción con NBS se realiza en 1,4-dioxano<sup>153</sup> y en ausencia de peróxido de benzoílo conduce a mezclas de reacción, y en el caso de la reacción realizada en DCM y en ausencia de iniciador radicalario,<sup>154</sup> en lugar de conseguir la funcionalización del grupo metilo en C-2, lo que se aísla es **128** (EM C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Br *m/z* : 457 y 459) (Esquema 53, Tabla 9) En el espectro de RMN <sup>1</sup>H del bromoderivado **128** aparece una señal a 2.32 ppm (3H, s), que corresponde al metilo sobre C-2 y no presenta ningún triplete en la parte aromática, por lo tanto, la bromación ha debido tener lugar en C-6 o en C-7. Dado que el producto bromado en C-6, **118**, ya se había obtenido previamente, se compara su espectro de RMN <sup>1</sup>H con el de **128** y se observa que son diferentes, de lo que se deduce que **128** es el producto de bromación en C-7.

Tras los intentos de bromación se han ensayado diferentes reactivos y condiciones de reacción con el objetivo de conseguir la oxidación del metilo en C-2:

- Como primer intento, se ensayan una serie de oxidaciones con SeO<sub>2</sub> en diferentes condiciones: en ausencia de piridina y calentando a 90°C,<sup>155</sup> o en presencia de piridina a t.a. y calentando progresivamente hasta 90°C,<sup>156</sup> también calentando a 100°C<sup>157</sup> en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano-agua, o llevando a cabo la reacción en AcOH a 100°C;<sup>158</sup> sin embargo, en todos los casos se recupera el material de partida

<sup>152</sup> Jovanovic, S. V.; Steenken, S. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6674.

<sup>153</sup> Bartoli, S.; Cipollone, A.; Squarcia, A.; Madami, A.; Fattori, D. *Synthesis* **2009**, *8*, 1305.

<sup>154</sup> (a) Zhang, P.; Kern, J. C.; Terefenko, E. A.; Fensome, A.; Unwalla, R.; Zhang, Z.; Cohen, J.; Berrodin, T. J.; Yudt, M. R.; Winneker, R. C.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6589. (b) Mohanakrishnan, A. K.; Srinivasan, P. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1939.

<sup>155</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. "Comprehensive Organic Synthesis" Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 7, pag. 84.

<sup>156</sup> Marcos, I. S.; Oliva, I. M.; Moro, R. F.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12655.

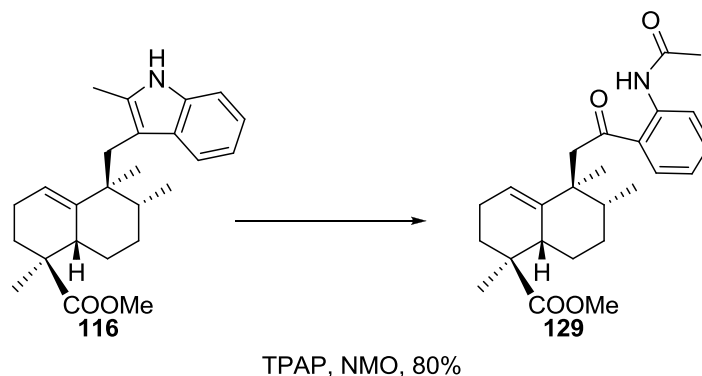
<sup>157</sup> Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183.

<sup>158</sup> (a) Paulmier, C. "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1986**. (b) Arigoni, D.; Vasella, A.; Sharpless, K. B.; Jensen, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7917. (c) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.



- Se prueba también una oxidación con Mn(OAc)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O,<sup>159</sup> sin embargo, sólo se obtienen productos de degradación.

- Cuando se lleva a cabo la oxidación de **116** con TPAP en presencia de NMO se obtiene como único producto de reacción el compuesto **129** (Esquema 54).



**Esquema 54**

En el espectro de RMN <sup>13</sup>C de **129** aparece una señal a 206.0 ppm, característica de un grupo carbonílico en posición bencílica, y otra señal a 169.4 ppm, que indica la presencia de una amida, y en el espectro de RMN <sup>1</sup>H se puede apreciar un singlete de 3H a 2.21 ppm, correspondiente al metilo de una acetamida. Se conocen antecedentes de este tipo de ruptura oxidativa en indoles,<sup>160</sup> y producidos por TPAP en otro tipo de compuestos,<sup>161</sup> lo que está de acuerdo con la estructura propuesta para **129**.

- Se efectúa también la reacción de oxidación alílica con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> en las mismas condiciones utilizadas en la síntesis de 12-epi-*ent*-polyalthenol, aunque con menor tiempo de reacción para evitar la oxidación de la posición C-18, obteniendo así el producto de oxidación en el metilo sobre C-2, **130** (Esquema 55) con un rendimiento moderado (30%).

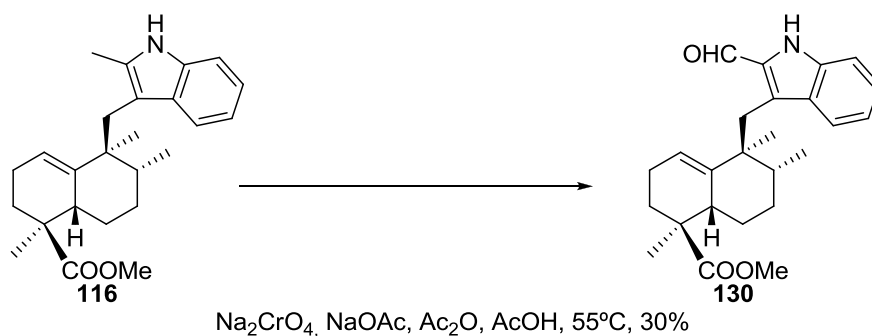
<sup>159</sup> Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl Jr, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 138.

<sup>160</sup> (a) Schofield, K.; Theobald, R. S. *J. Chem. Soc.* **1949**, 796. (b) Schofield, K.; Theobald, R. S. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1505.

<sup>161</sup> Schmidt, A-K. C.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5788.

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

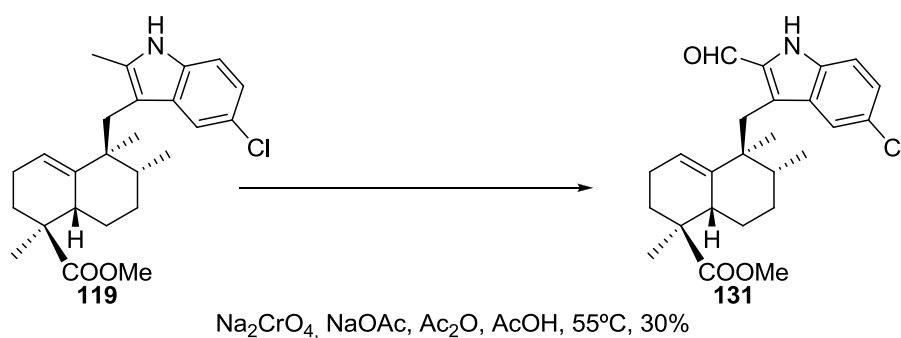


Esquema 55

La oxidación del metilo en C-2 de **116** se confirma por la presencia en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **130** de las señales correspondientes a un grupo formilo, a 9.71 ppm (1H, s) y 181.9 ppm respectivamente.

- Por último, se llevó a cabo la oxidación de **116** con O<sub>2</sub>, obteniéndose el aldehído **130**, sin embargo, esta oxidación requiere un tiempo de reacción largo (6 días), transcurre con baja transformación y el rendimiento no mejora respecto a la oxidación con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>.

La reacción con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> se ensayó también en el análogo clorado en C-6, **119**, obteniendo resultados similares (Esquema 56)



Esquema 56

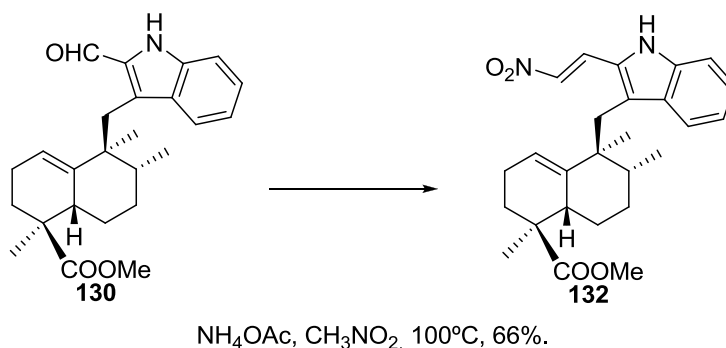
La presencia de las señales en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **131** a 9.70 (1H, s) y 181.8 ppm correspondientes al hidrógeno y carbono de un aldehído confirman la estructura del producto de oxidación.

En el futuro se ensayarán otros métodos de oxidación, previa protección del indol, como el tratamiento con peroxofosfatos<sup>162</sup> o con peroxomonosulfato,<sup>163</sup> con acetato de plata en ácidos carboxílicos<sup>164</sup> o con anhídrido trifluoroacético en medio ácido.<sup>165</sup>

### 4.3 Alargamiento de la cadena lateral

Una vez conseguida la funcionalización del metilo sobre C-2 se procede a completar la cadena lateral en los compuestos oxidados **130** y **131**.

La reacción de **130** con nitrometano (Esquema 57) en presencia de exceso de acetato amónico<sup>166</sup> a 100°C, permite obtener el nitroderivado **132**, que ya contiene el carbono y el nitrógeno necesarios para completar la cadena lateral del análogo de epifladib que se pretende.



**Esquema 57**

<sup>162</sup> Ghanem, R.; Carmona, C.; Muñoz, M. A.; Guardado, P.; Balón, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2197.

<sup>163</sup> Balón, M.; Muñoz, M.; Guardado, P.; Hidalgo, J.; Carmona, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7469.

<sup>164</sup> Itahara, T.; Ouya, H.; Kozono, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3861.

<sup>165</sup> Bailey, A. S.; Haxby, J. B.; Hilton, A. N.; peach, J. M.; Vandervala, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 382.

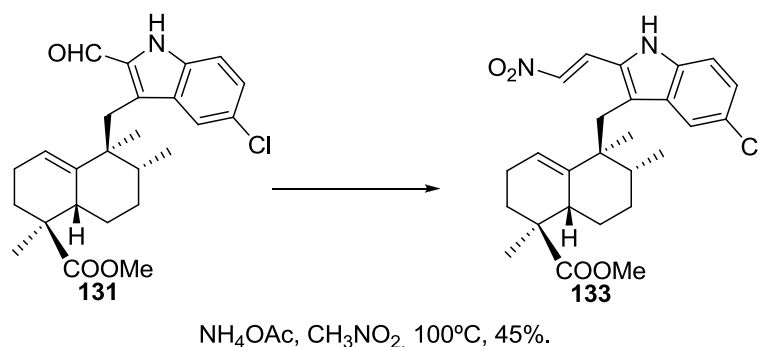
<sup>166</sup> McKew, J. C.; Lee, K. L.; Shen, M. W. H.; Thakker, P.; Foley, M. A.; Behnke, M. L.; Hu, B.; Sum, F-W.; Tam, S.; Hu, Y.; Chen, L.; Kirincich, S. J.; Michalak, R.; Thomason, J.; Ipek, M.; Wu, K.; Wooder, L.; Ramarao, M. K.; Murphy, E. A.; Goodwin, D. G.; Albert, L.; Xu, X.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Keith, J.; Nickelson-Nutter, C. L.; Abraham, W. M.; Williams, C.; Hegen, M.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3388.

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

La presencia de dos dobletes en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **132** a 8.00 y 7.51 ppm (1H, J=13.4 Hz c/u) permite comprobar que efectivamente ha tenido lugar la reacción de adición del anión del nitrometano seguida de la eliminación de agua.

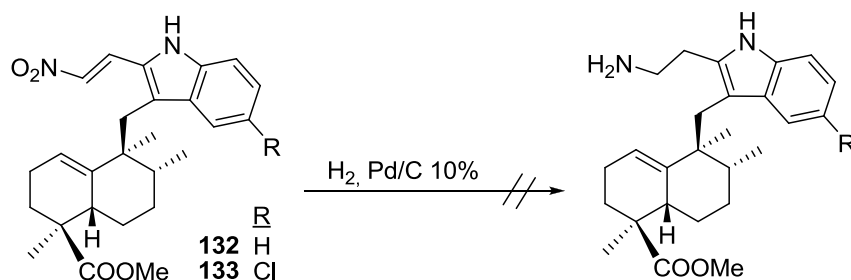
El alargamiento de la cadena se ensayó también con el aldehído **131** clorado en C-6. La reacción de **131** en las mismas condiciones proporciona el nitroderivado **133** (Esquema 58).



Esquema 58

La transformación de los nitroderivados **132** y **133** en los derivados de indol-etilamina necesarios se intenta realizar mediante hidrogenación catalítica.<sup>167</sup>

Cuando la reacción se realiza con H<sub>2</sub> en presencia de Pd/C 10% se obtuvieron mezclas complejas de difícil separación (Esquema 59).



Esquema 59

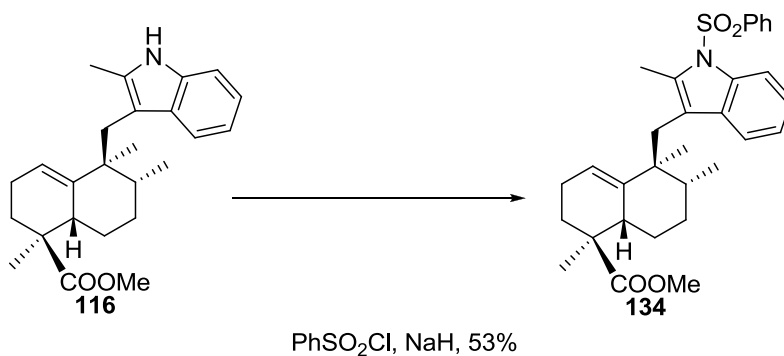
La escasa cantidad de compuestos disponible no fue suficiente para probar otras vías de reducción, que se intentarán en un futuro, cuando se disponga de una mayor cantidad.

<sup>167</sup> (a) Carrión, M. D.; Camacho, M. E.; León, J.; Escames, G.; Tapias, V.; Acuña-Castroviejo, D.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4051. (b) Esteves, M. A.; Narender, N.; Marcelo-Curto, M. J.; Gigante, B. J. *Nat. Prod.* **2001**, *64*, 761. (c) Cui, Y.-M.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Ohwada, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5201.

Con el fin de explorar otras vías que permitan acceder a análogos de inhibidores de PLA<sub>2</sub> se ensayan procesos de protección y alquilación del indol de **116**, **119** y **125**, pensando en llevar a cabo las reacciones de oxidación del metilo de C-2 en otras condiciones, e invertir el orden de algunos de los procesos necesarios para la síntesis.

- Con **116** se ensayan reacciones de protección en forma de sulfonamida o acetamida.

Por reacción de **116** con PhSO<sub>2</sub>Cl en presencia de NaH<sup>168</sup> se obtiene el derivado **134** (Esquema 60).



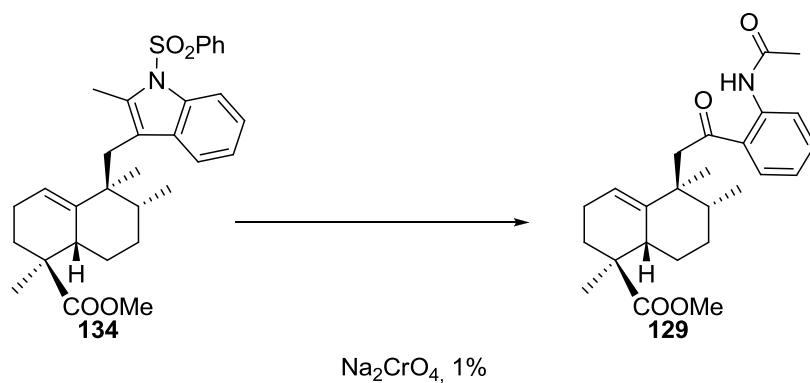
**Esquema 60**

Con la sulfonamida **134** se ensayan reacciones de oxidación con SeO<sub>2</sub> y con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>. La reacción de **134** con SeO<sub>2</sub> conduce a mezclas complejas, y en la reacción con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, en lugar de tener lugar la oxidación del grupo metilo en C-2, se produce una ruptura oxidativa del sistema indólico, obteniéndose de nuevo el compuesto **129** (Esquema 61).

<sup>168</sup>Mohanakrishnan, A. K.; Srinivasan, C. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1939.

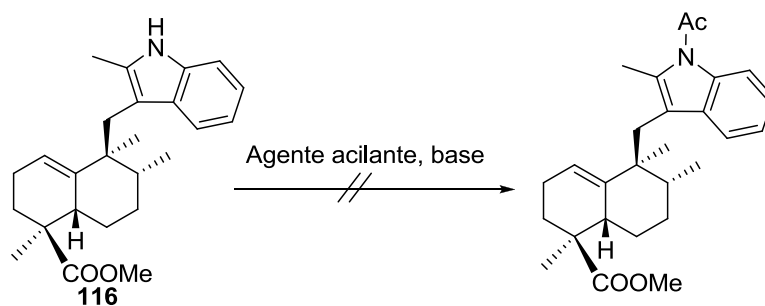
## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib



**Esquema 61**

Pensando que un grupo protector más pequeño, como el acetilo, podría facilitar la posterior oxidación del metilo en C-2, se intentó la acilación de **116** con diferentes reactivos, condiciones y temperaturas (Esquema 62, Tabla 10). En ninguno de los intentos realizados se consigue la acetamida buscada.

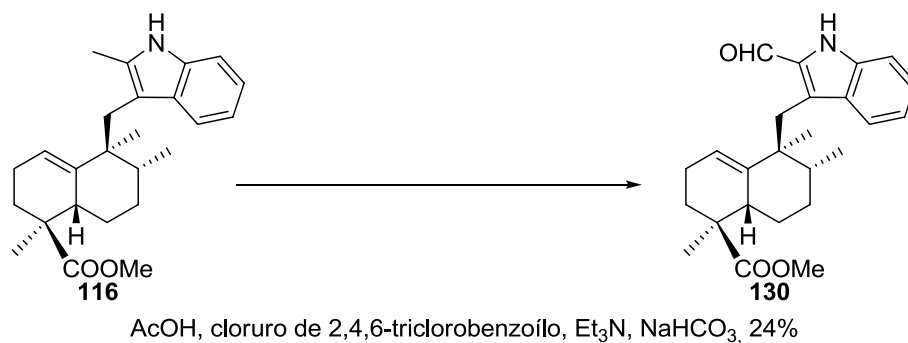


**Esquema 62**

Agente acilante	Base/Auxiliar	T (°C)	tiempo
Ac <sub>2</sub> O	DMAP, DIPEA	ta-100	48h
Ac <sub>2</sub> O	NaH	ta-100	48h
CH <sub>3</sub> COCl	Et <sub>3</sub> N	ta-100	24h
CH <sub>3</sub> COCl	DMAP, DIPEA	50-75	72h
CH <sub>3</sub> COCl	NaH	ta-100	48h
AcOH/AcONa	-	ta-100	48h
AcOH	DMAP/ DCC	ta-100	96h

**Tabla 10**

Por reacción de **116** con el anhídrido mixto resultante de la reacción de ácido acético con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, condiciones de Yamaguchi,<sup>169</sup> en lugar de obtener el producto de acilación se obtiene el aldehído **130**, con rendimiento similar al de la oxidación con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (Esquema 63).



**Esquema 63**

- Del mismo modo, la reacción de **119** en las condiciones de Yamaguchi proporciona el producto de oxidación **131** (Esquema 64)



**Esquema 64**

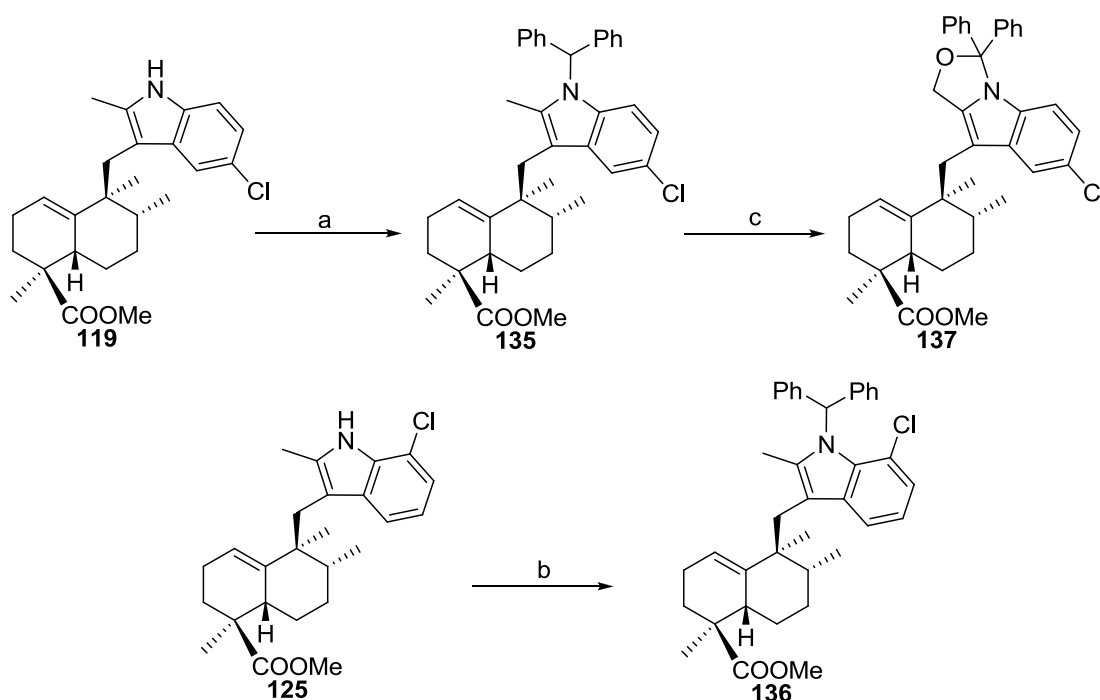
En bibliografía no se han encontrado precedentes de esta reacción, que se estudiará más detenidamente en el futuro.

<sup>169</sup>Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2009**, *9*, 663.

## Discusión de resultados

### 4. Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib

- Las reacciones de alquilación de **119** y **125** con bromodifenilmetano en presencia de NaH<sup>170</sup> proporciona los derivados **135** (E.M. C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Cl *m/z* : 579) y **136** (E.M. C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Cl *m/z* : 579) respectivamente (Esquema 65)



a) bromodifenilmetano, NaH, 38%. b) bromodifenilmetano, NaH, 21%. c) Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, 6%

#### Esquema 65

Cuando se lleva a cabo un ensayo de oxidación en el metilo de C-2 por reacción de **135** con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> únicamente se recupera el derivado **137**, (Esquema 65).

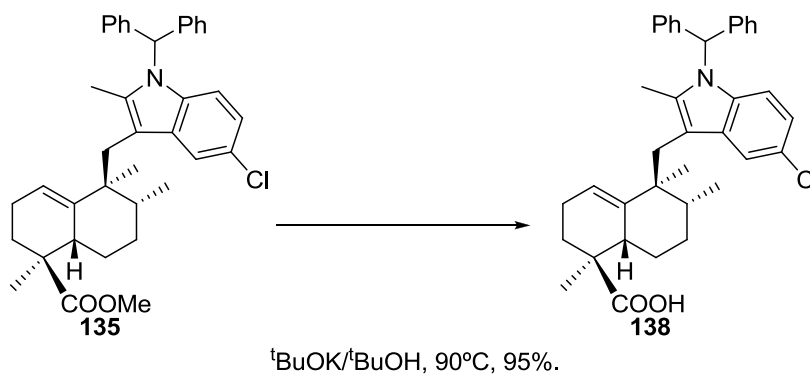
En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **137** no aparece ninguna señal correspondiente a metilo en C-2, lo que indica que ha habido reacción en esa posición; sin embargo, no se aprecia ninguna señal correspondiente a aldehído. Tampoco aparece la señal característica del grupo Ph<sub>2</sub>CH a 6.89 ppm (1H, s) en el espectro de **135**. Sin embargo, sí aparece una

<sup>170</sup> (a) Lee, K. L.; Foley, M. A.; Chen, L.; Behnke, M. L.; Lovering, M. L.; Kirincich, S. J.; Wang, W.; Shim, J.; Shen, M. W. H.; Khor, S-P.; Xu, X.; Goodwin, D. G.; Ramarao, M. K.; Nickerson-Nutter, C.; Donahue, F.; Ku, M. S.; Clark, J. D.; McKew, J. C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380. (b) McKew, J. C.; Foley, M. A.; Thakker, P.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Sum, F-W.; Tam, S.; Wu, K.; Shen, M. W. H.; Zhang, W.; Gonzalez, M.; Liu, S.; Mahadevan, A.; Sard, H.; Khor, S-P.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 135.



señal a 5.50 ppm (2H, s) de un grupo metileno bencílico unido a oxígeno. En el espectro de RMN <sup>13</sup>C aparecen dos señales correspondientes a un metileno (69.8 ppm) y a un carbono cuaternario (98.3 ppm) unidos a átomos de oxígeno. Estos datos están de acuerdo con la formación de un sistema heterocíclico como el representado en el Esquema 66, que se forma por oxidación y ciclación.

Una de las características estructurales de los inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> tipo epifladib es la presencia de un ácido carboxílico al final de la cadena lateral en C-3. Como paso final en este trabajo se ensaya la hidrólisis del éster metílico de **135**. Los intentos de hidrólisis del mismo con KOH/EtOH 10% y KOH/<sup>t</sup>BuOH 10%<sup>171</sup> sólo proporcionan el material de partida. Únicamente utilizando una disolución 1.0M de <sup>t</sup>BuOK en <sup>t</sup>BuOH y calentando a 90°C durante 16h se obtiene el ácido **138** (Esquema 66) con muy buen rendimiento.



**Esquema 66**

El ácido **138** puede considerarse un intermedio avanzado en la síntesis de inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> y un análogo de epifladib de cadena corta.

<sup>171</sup> Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918.

5.Valoraciones biológicas

---

## 5. Valoraciones biológicas de algunos de los compuestos sintetizados

En este capítulo se recogen las valoraciones biológicas realizadas con algunos de los compuestos sintetizados durante el desarrollo de este trabajo, y se comentarán los resultados obtenidos.

Las actividades antitumorales\* *in vitro* dichos compuestos han sido determinadas mediante la medida de su capacidad citotóxica y citoestática frente a varias líneas celulares humanas: HeLa (carcinoma de cérvix), A549 (carcinoma de pulmón), HT-29 (carcinoma de colon), HL-60 (leucemia mieloide aguda) y MCF-7 (cáncer de mama).

Dichas medidas se han hecho por ensayos XTT (actividad mitocondrial) en los que se determina la actividad metabólica de las células viables. Las células fueron incubadas utilizando medios de cultivo DMEM conteniendo un 10% de suero fetal bovino en ausencia y presencia de los compuestos indicados en un rango de concentraciones de  $10^{-4}$  a  $10^{-8}$  M en una placa de 96 pocillos, dejándolas un periodo de incubación de 72 h a 37°C en una atmósfera de aire/CO<sub>2</sub> (19/1) humidificada. Las medidas se realizaron por triplicado, determinándose los valores de IC<sub>50</sub> (concentración del compuesto requerida para causar el 50% de inhibición en la proliferación celular con respecto a los cultivos de control no infectados). Los datos indicados son valores medios  $\pm$  S.E. de tres determinaciones independientes.<sup>172</sup>

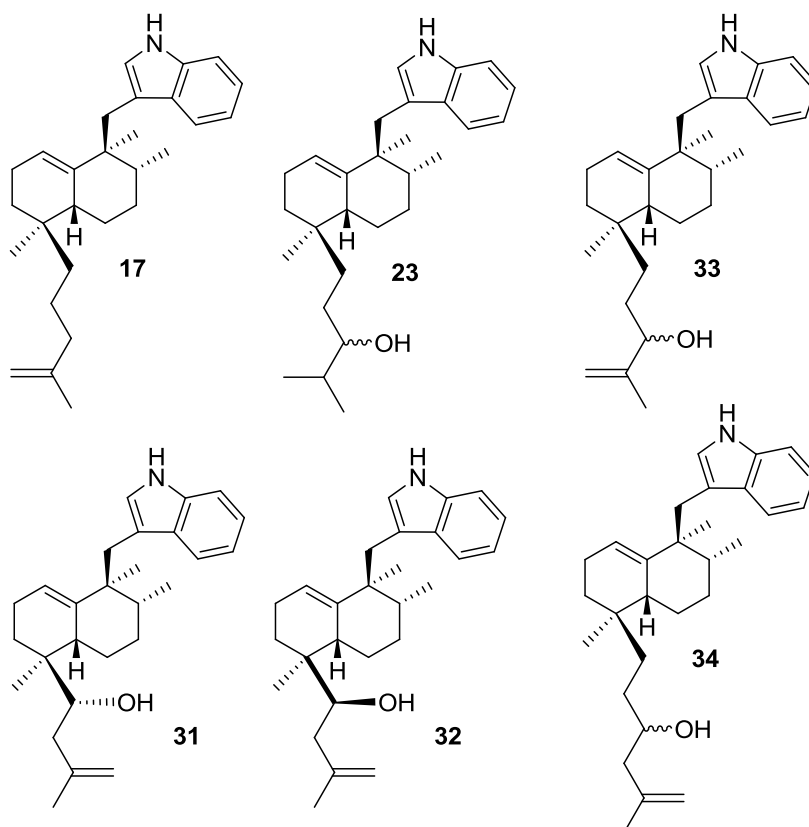
---

\* Agradecemos al Dr. D. Faustino Mollinedo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca la realización de los estudios de actividad antitumoral.

<sup>172</sup> TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5965; b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743.

**5.1 Análogos de thiersindol C.**

Los compuestos **17**, **23**, **31**, **32**, **33** y **34** (Figura 60) han sido testados como antitumorales frente a cuatro líneas tumorales humanas (Tabla 11): HeLa, A549, HT-29 y HL-60.



**Figura 60**

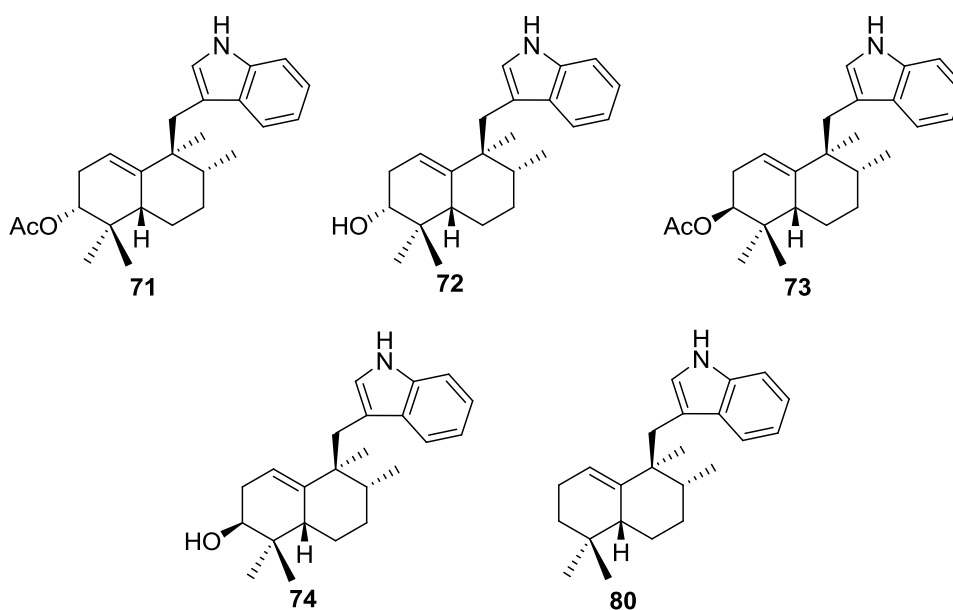
	<b>IC<sub>50</sub> (μM)</b>			
	<b>HeLa</b>	<b>A549</b>	<b>HT-29</b>	<b>HL-60</b>
<b>17</b>	27.0±1.0	32.0±1.0	>100	29.0±2.0
<b>23</b>	30.0±1.0	31.0±1.0	29.0±1.0	31.0±1.0
<b>31</b>	28.0±1.0	31.0±1.0	28.0±1.0	31.0±1.0
<b>32</b>	30.0±1.0	>100	>100	32.0±1.0
<b>33</b>	31.0±1.0	30.0±2.0	30.0±2.0	32.0±1.0
<b>34</b>	30.0±1.0	32.0±1.0	30.0±2.0	32.0±1.0

**Tabla 11**

Como se muestra en la Tabla 11, estos compuestos presentan una moderada actividad como antitumorales.

### 5.2 12-*epi-ent*-polyalthenol y análogos

- Se ha probado la actividad antitumoral de los compuestos **71-74** y **80** (Figura 61) frente a tres líneas tumorales: A549, HL-60 y MCF-7, obteniéndose los resultados recogidos en la Tabla 12:



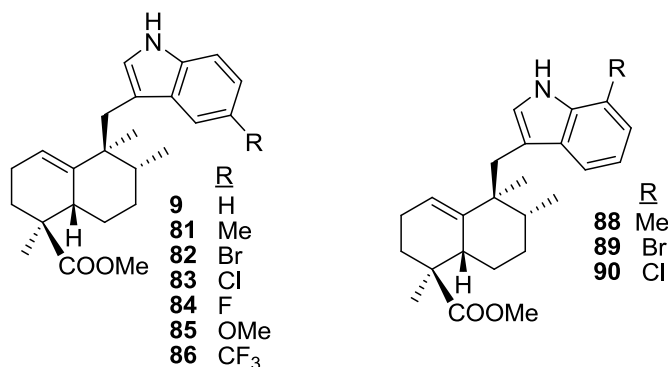
**Figura 61**

	IC <sub>50</sub> (μM)		
	A549	HL-60	MCF-7
<b>71</b>	28.1±4.0	2.60±2.0	22.8±19.0
<b>72</b>	13.9±15.7	16.5±7.8	35.8±20.9
<b>73</b>	50.6±9.1	19.0±8.5	20.8±6.6
<b>74</b>	21.9±4.4	10.5±6.4	20.7±10.9
<b>80</b>	29.5±2.1	20.0±8.5	60.8±4.9

**Tabla 12**

Al igual que los compuestos anteriores, los indol sesquiterpenos ensayados han mostrado una moderada actividad antitumoral frente a las líneas tumorales ensayadas. Merece destacarse el caso del compuesto **71**, que es 10 veces más potente que el resto frente a la línea tumoral HL-60.

Los compuestos **9**, **81-86** y **88-90** (Figura 62) están siendo evaluados como antitumorales en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.



**Figura 62**

- Los compuestos **71**, **72** y **80** también se han probado como agentes antimaláricos\* frente a la cepa de *Plasmodium falciparum* 3D7A y como antituberculosos en *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Desafortunadamente, todos ellos presentan un valor de IC<sub>50</sub> superior a 5 µM (Tabla 13.)

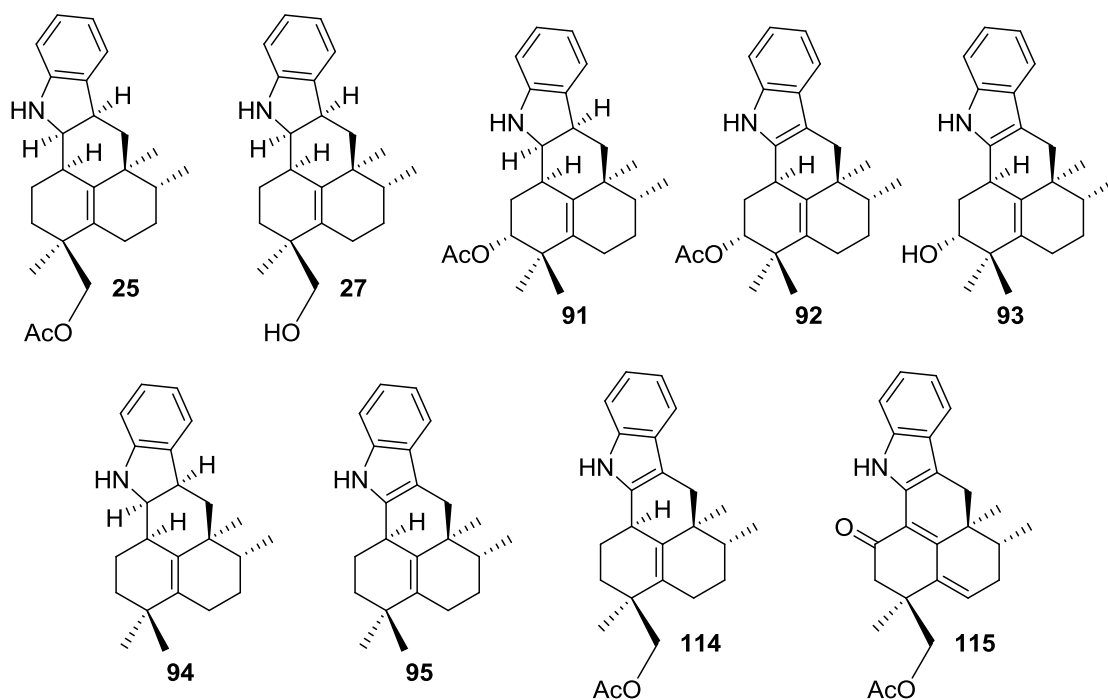
	IC <sub>50</sub> (µM)	
	3D7A	H3Rv
<b>71</b>	>5.0	>5.0
<b>72</b>	>5.0	>5.0
<b>80</b>	>10.0	>5.0

**Tabla 13**

\* Agradecemos a la compañía GlaxoSmithKline la realización de los estudios de actividad antimalárica y antituberculosa.

### 5.3 12-*epi-ent*-pentacyclindol y análogos

- La actividad antitumoral de los compuestos **25**, **27**, **91-95**, **114** y **115** (Figura 63) frente a las líneas tumorales A549, HL-60 y MCF-7, ha proporcionado los siguientes resultados (Tabla 14)



**Figura 63**

	IC <sub>50</sub> (μM)		
	A549	HL-60	MCF-7
<b>25</b>	32.0±2.8	31.7±2.8	-
<b>27</b>	26.5±14.8	9.80±0.3	32.7±30.3
<b>91</b>	59.5±14.0	23.0±8.5	38.0±26.9
<b>92</b>	51.1±43.2	21.0±9.9	52.5±19.8
<b>93</b>	47.1±6.9	15.0±7.1	22.1±9.8
<b>94</b>	39.1±7.2	50.0±47.0	83.8±3.1
<b>95</b>	41.9±14.7	5.1±5.7	36.0±14.1
<b>114</b>	29.8±0.4	7.2±6.8	18.3±8.0
<b>115</b>	40.0±9.1	2.8±1.7	32.8±7.3

**Tabla 14**

## Discusión de resultados

### 5. Valoraciones biológicas

Los análogos de pentacyclindol ensayados hasta el momento presentan moderada actividad antitumoral. Destaca, en este caso, los tetrahydrocarbazoles **95**, **114** y **115** en su actividad frente a la línea celular HL-60.

Los compuestos **96-113** (Figura 64) han sido enviados al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca para su valoración biológica como agentes antitumorales.

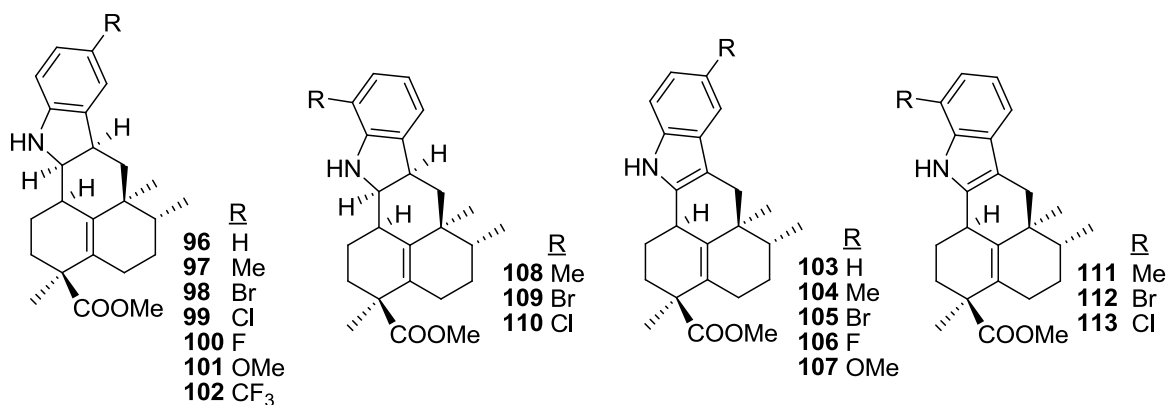


Figura 64

- Se ha probado la actividad de estos compuestos como antimaláricos (Tabla 15) frente a *Plasmodium falciparum* 3D7A. Todos ellos presentan actividad a concentraciones de IC<sub>50</sub> superiores a 5 μM, excepto el compuesto **94**, que tiene una IC<sub>50</sub> de 6.7±0.37 μM.

También se han probado todos estos compuestos, frente a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv para evaluar su actividad como agentes antituberculosos (Tabla 16); todos los resultados han dado valores superiores a 5 μM.

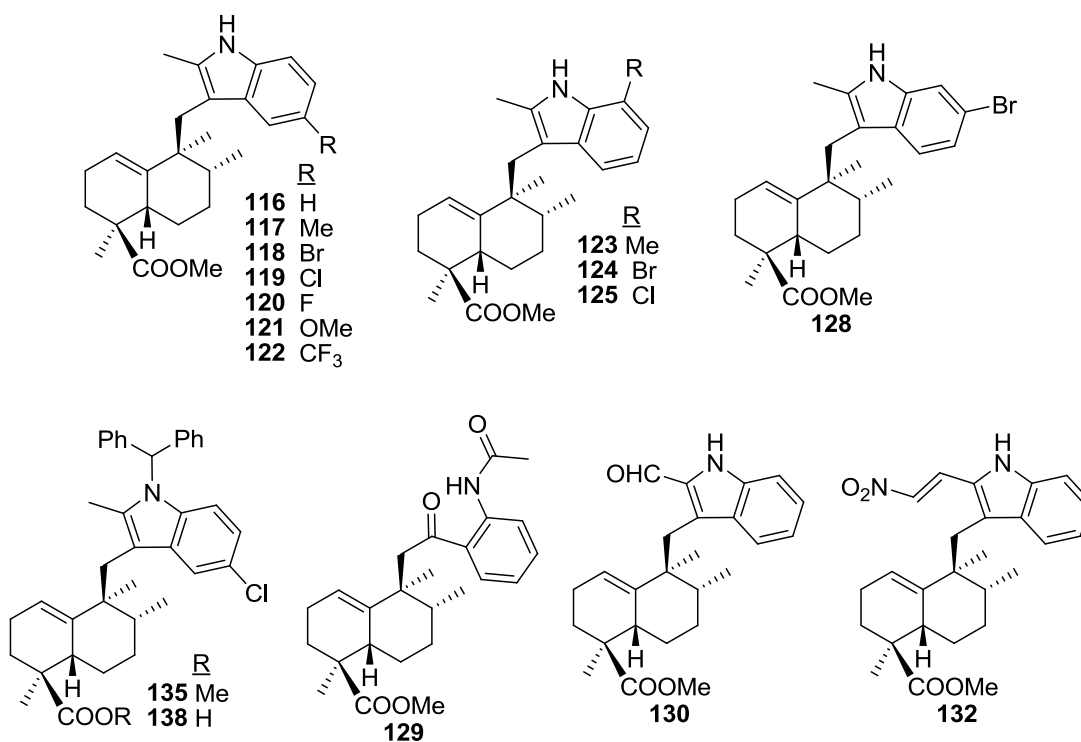
	IC <sub>50</sub> (μM)	
	3D7A	H3Rv
<b>25</b>	>10.0	>5.0
<b>27</b>	>10.0	>5.0
<b>91</b>	>10.0	>5.0
<b>92</b>	>5.0	>5.0
<b>93</b>	>5.0	>5.0
<b>94</b>	6.70±0.4	>5.0
<b>95</b>	>10.0	>5.0
<b>114</b>	>10.0	>5.0
<b>115</b>	>5.0	>5.0

Tabla 15



**5.4 Inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Análogos de epifladib.**

Los compuestos **116-125**, **128-130**, **132**, **135** y **138** (Figura 65) también han sido enviados al Centro de Investigación del Cáncer para su valoración biológica.



**Figura 65**

Parte experimental

---

Técnicas generales

---

## 1. Instrumentación

### Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241 (Figura 66), en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo o metanol. La concentración a la que se realizó la medida y el disolvente empleado se especifican en cada caso.

### Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) (Figura 67) y están sin corregir.



Figura 66



Figura 67

### Espectroscopía de IR

Las medidas se realizaron en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Figura 68) y en un espectrofotómetro Shimadzu IRAffinity-1, en película capilar sobre cristales de NaCl.



AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet



Shimadzu IRAffinity-1

Figura 68

### Espectroscopía de RMN

#### $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz  $^1\text{H}$  y 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 69) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz  $^1\text{H}$  y 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 70), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ .



Figura 69

Los espectros se realizaron en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm en  $^1\text{H}$  y 77.0 ppm en  $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a  $90^\circ$  y  $135^\circ$ .



Figura 70

#### nOe (nuclear Overhauser effect)

El fundamento de esta técnica consiste en que la irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos  $1/r^6$ . Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Además, se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia. Se restan ambos y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal. La secuencia utilizada permite irradiar todos los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

#### HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1.5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes c/u. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para  $^1J_{H,C} = 145$  Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en  $^{13}C$  en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 ( $^1H$ ) y una función sinusoidal en F1 ( $^{13}C$ ). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/pt en F2 y 45.2 Hz/pt en F1.

#### HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslprnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{H,C} = 145$  Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución (función  $^1J_{H,C}$  cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4.5 Hz)) antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes c/u.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.8 Hz/pt en  $^1H$  y 45.2 Hz/pt en  $^{13}C$ .

#### COSY (COrrrelation Spectroscopy)

La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de  $90^\circ$  y un tiempo de evolución. Para el procesamiento se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

En general se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

#### **Espectrometría de masas**

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 de alta resolución (Figura 71). Las técnicas empleadas fueron, Impacto Electrónico (EI), FAB (Xenon, 10 KV), empleando como

matriz alcohol *m*-nitrobencílico, o Ionización Química (CI), utilizando  $\text{NH}_3$  como gas ionizado. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm. También se ha utilizado el espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied Biosystems QSTAR XL. Dispone de sondas de electrospray, A. P. C. I. y fotospray, pudiendo trabajar en modo positivo y negativo. Es capaz de determinar la masa exacta de un compuesto, o de uno de sus fragmentos mediante espectrometría de masas bidimensional, con un margen de error de 0.0005%.



VG TS-250



Applied Biosystems QSTAR XL

Figura 71

### Difracción de Rayos-X

La determinación de estructuras cristalinas se ha realizado mediante la utilización de un equipo de difracción de Rayos X en monocristal SEIFERT XRD 3003 SC (Figura 72). El equipo lleva adaptado un dispositivo de baja temperatura OXFORD CRYOSYSTEMS que utiliza flujo de nitrógeno para mantener el cristal a una temperatura controlada. El operar a baja temperatura disminuye la agitación térmica de los átomos, con lo que se determinan con mayor precisión sus propiedades y se evitan fenómenos de desnaturalización, deshidratación, etc.





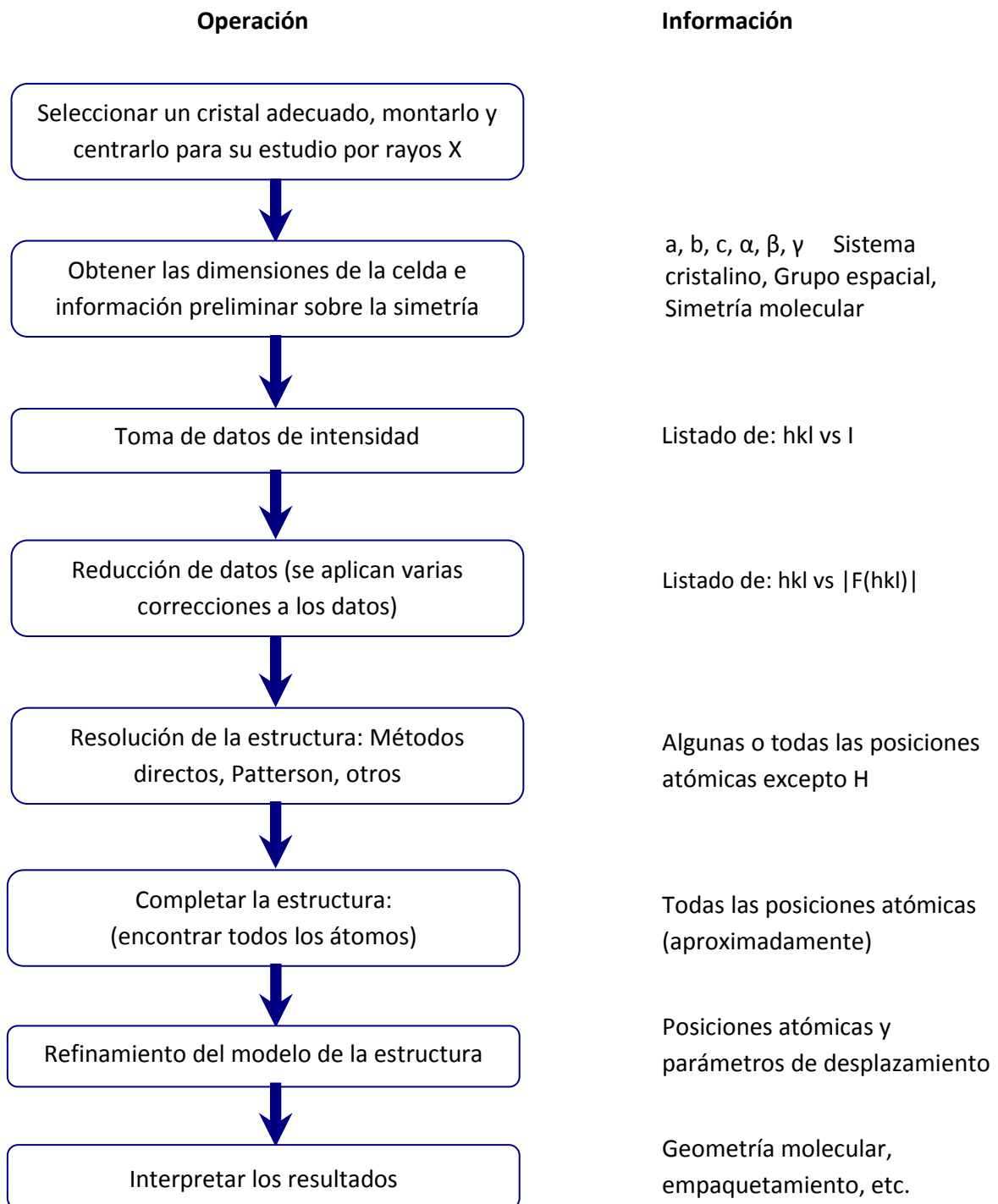
**Figura 72**

El proceso de resolución de estructuras cristalinas que se ha representado en el esquema 1 consta de varias etapas:

1. La obtención de las dimensiones de la celda unidad y la toma de datos de intensidades de difracción.
2. La reducción de datos consiste en realizar una serie de correcciones de las intensidades medidas, para convertirlas en valores útiles para su aplicación a la resolución de estructuras. Este proceso permite obtener unas cantidades positivas  $|F_{hkl}|$  denominadas “Módulo del Factor de Estructura”. Estas cantidades se pueden calcular teóricamente a partir de un modelo. Las intensidades medidas se relacionan con los módulos de los factores de estructura  $|F_{hkl}|$  por la siguiente relación:  $|F_{hkl}| = (K I_{hkl} / L \cdot p)^{1/2} A$ , donde:
  - L: Factor de Lorenz
  - p: Factor de polarización
  - K: Factor de escala
  - A: Factor de absorción
3. La resolución estructural consiste en obtener unas coordenadas atómicas a partir de unos factores de estructura medidos experimentalmente, para ello se aplican los métodos directos o el método de Patterson. Una vez que se dispone de un modelo, sucesivas síntesis de Fourier y cálculos de factores de estructura, permitirán localizar el resto de los átomos para poder obtener un modelo completo.
4. El refinamiento del modelo se realiza ajustando en una primera etapa, las tres coordenadas (x, y, z) posicionales de cada átomo y un parámetro térmico que da cuenta de su estado de vibración térmica isotrópica (esférica) alrededor de su posición de equilibrio. En la segunda etapa, es posible llevar a cabo un

refinamiento asignando un tensor (6 variables) a cada posición atómica que expresa el estado de vibración de un modo anisotrópico, es decir, distinguiendo entre diferentes direcciones de vibración en forma de elipsoide. El proceso de refinamiento finaliza cuando se alcanza el mejor acuerdo entre los valores del espectro calculado ( $F_c$ ) con el modelo (coordenadas + factores de vibración) y el espectro observado ( $F_o$ ). El factor de acuerdo se define como:

$$R = \frac{\sum [ |F_o| - |F_c| ]}{\sum |F_c|}$$



## Técnicas cromatográficas

### Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F254). Para su revelado se utilizaron disoluciones de  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a  $120^\circ$  durante unos segundos (Figura 73)

Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de  $\lambda = 254$  y  $306$  nm antes de ser reveladas.

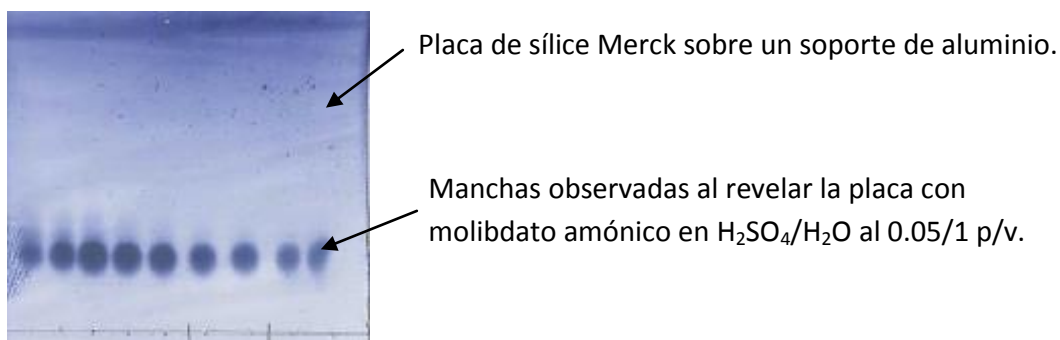


Figura 73

### Cromatografía en columna

Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice Merck-60 o con una papilla preparada con el mismo gel y el eluyente inicial, agitando suavemente para eliminar el aire. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: 0.200-0.063  $\mu\text{m}$ , llamada sílice normal, y 0.063-0.040  $\mu\text{m}$ , llamada sílice flash, que necesita la aplicación de presión adicional. Se emplea normalmente la proporción de 20 g de gel de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar, aunque dependiendo del caso, esta proporción puede variar hasta 100g de gel de sílice por gramo de sustancia.

La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas *n*-hexano/AcOEt o *n*-hexano/éter) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

### Purificación de reactivos y disolventes

- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H): Se lava con disolución tampón de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>): Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl<sub>3</sub>): Se destila.
- Cloruro de trimetilsililo: Se destila.
- Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Se destila sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera de argón.
- Diisopropilamina ( *i* Pr<sub>2</sub>NH): Se destila y almacena con KOH.
- Éter (Et<sub>2</sub>O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>): Se destila y almacena con CaCl<sub>2</sub>.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N): Se destila.
- Tetrahidrofurano (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et<sub>3</sub>N): Se somete a ebullición sobre CaH<sub>2</sub>, se destila y almacena con KOH.

Desarrollo experimental

---

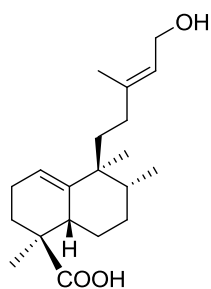
### Extracción de ácido *ent*-halímico

La planta *Halimium viscosum* se recogió en Villarino de los Aires, Salamanca, en junio de 2008, se dejó secar al aire durante 14 días y se troceó lo más finamente posible.

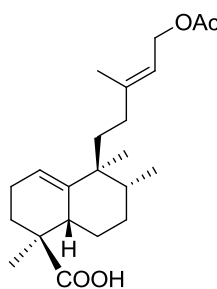
Para realizar la extracción de ácido *ent*-halímico se pesan 1,2 kg de la planta así preparada, se introducen en un Erlenmeyer y se deja con 6L de AcOEt a temperatura ambiente durante 72 h. Tras ese tiempo, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 8.6 g de extracto bruto, lo que representa un 7.2 % respecto al peso de planta seca.

Se toman 150 g de extracto bruto y se cromatografían sobre 700 g de del de sílice, comenzando la elución con una mezcla de Hex/AcOEt 9:1 y se aumenta la polaridad progresivamente. De este modo, se obtienen 71 g de una mezcla de ácido *ent*-halímico y ácido acetil *ent*-halímico en una proporción aproximada de 1:1, lo que representa un 51 % del extracto bruto de la planta.

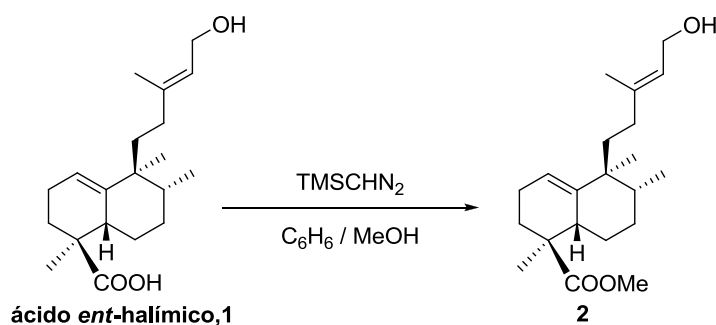
Estos ácidos se han empleado como material de partida en las síntesis descritas en este trabajo.



ácido *ent*-halímico



ácido acetil *ent*-halímico

**Esterificación de ácido *ent*-halímico 1: 2**

A una disolución de ácido *ent*-halímico (14.35 g, 45.27 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH (1:1) (90.5 mL), se añade gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M en Et<sub>2</sub>O (25.0 mL, 50.0 mmol). Se agita durante 2 h a t.a. y se evapora el disolvente para obtener **2** (14.79 g, 97 %).

**15-hidroxi-*ent*-halima-1(10), 13*E*-dien-18-oato de metilo (2)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 6/4): 0.41

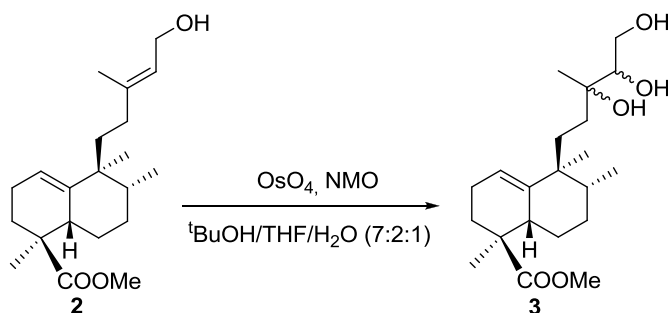
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +57.8 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3405, 1732, 1462, 1381, 1258, 1196, 1115, 1082, 1001

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.45 (1H, t, *J*=6.9 Hz, H-14), 5.35 (1H, s ancho, H-1), 4.13 (2H, d, *J*=6.9 Hz, H-15), 3.63 (3H, s, -COOMe), 2.73-2.58 (1H, m, H-5), 1.67 (3H, s, Me-16), 2.35-1.11 (13H, m), 1.09 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, *J*=6.8 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 178.4 (C-18), 141.2 (C-10), 140.6 (C-13), 122.8 (C-14), 119.6 (C-1), 59.2 (C-15), 51.5 (-COOMe), 44.8 (C-4), 42.7 (C-9), 38.3 (C-5), 38.3 (C-8), 37.7 (C-11), 33.8 (C-12), 30.6 (C-3), 30.0 (C-7), 22.9 (C-6), 22.7 (C-2), 22.3 (C-20), 19.9 (C-19), 16.4 (C-16), 15.4 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>-HOH): 316.2402, observado: 316.2412

**Cis-hidroxilación de 2: 3**

El compuesto **2** (2.43 g, 7.28 mmol) se disuelve en *t*-BuOH/THF/H<sub>2</sub>O (7/2/1, 100.0 mL) y se le añaden NMO (4.12 g, 30.48 mmol) y OsO<sub>4</sub> (*t*-BuOH 25%, 0.6 mL) y se deja agitar a t.a. durante 15 h. Tras ese tiempo se añaden 100 mL de una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. y

se deja agitar 30 min más. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava sucesivamente con 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HCl 2M y H<sub>2</sub>O. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice para dar **3** (2.62 g, 98 %).

**13,14,15-trihidroxi-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (3)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 6/4): 0.16

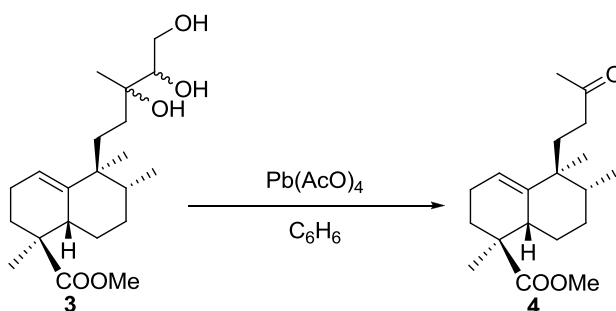
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +101.6 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3439, 2945, 1728, 1458, 1379, 1244, 1198, 1169, 1117, 1082

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.30-5.19 (2H, m), 3.74 y 3.61 (6H, m), 3.61 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.06 (6H, s), 1.04 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.75 (6H, d, J=6.8 Hz)

EMIEAR: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 382.2719, observado: 382.2724

**Ruptura oxidativa de 3 con Pb(OAc)<sub>4</sub>: 4**



A una disolución de **3** (7.60 g, 20.60 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (140 mL), se añade Pb(OAc)<sub>4</sub> (16.44 g, 37.13 mmol) y se agita durante 30 min a t.a. El crudo se filtra a través de una placa filtrante empaquetada con celita, eluyendo con AcOEt. La fase orgánica se lava con 6% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Después de evaporar el disolvente, el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna obteniéndose **4** (5.65 g, 97 %).

**13-oxo-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (4)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.39

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +101.6 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>)

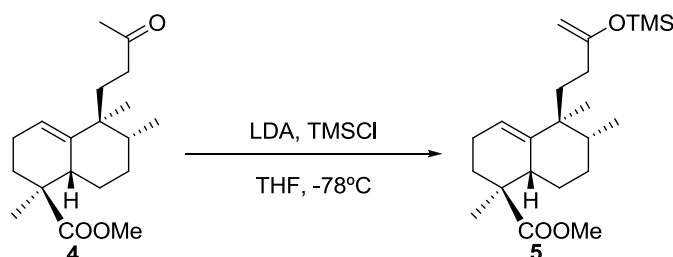
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3050, 2947, 1726, 1480, 1379, 1354, 1256, 1184, 1117, 1082, 1001

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.18 (1H, t, J=3.4 Hz, H-1), 3.50 (3H, s, -COOMe), 2.57-2.43 (1H, m, H-5), 2.01 (3H, s, Me-16), 2.31-1.09 (13H, m), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.73 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, d, J = 7.0 Hz, Me-17).



$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 209.5 (C-13), 178.1 (C-18), 141.3 (C-10), 120.2 (C-1), 51.5 (-COOMe), 44.9 (C-4), 42.7 (C-9), 39.0 (C-8), 38.9 (C-12), 38.2 (C-5), 32.6 (C-11), 29.8 (C-3), 29.8 (C-16), 28.6 (C-7), 23.3 (C-6), 23.1 (C-2), 22.1 (C-20), 21.0 (C-19), 15.6 (C-17)

#### Reacción de 4 con LDA/TMSCl: 5



Sobre una disolución de isopropilamina (12.0 mL, 85.81 mmol) y biperidina (1mg, 0.006 mmol) en THF (50.0 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar se añade lentamente *n*-BuLi 1.6 M en THF (47.0 mL, 75.20 mmol). La disolución se agita 30 min. a temperatura ambiente. Se enfría de nuevo a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade TMSCl destilado (6.5 mL, 51.29 mmol) seguido de **4** (3.29 g, 10.75 mmol) en THF (30.0 mL) y la mezcla se agita durante otros 30 min. Se añade  $\text{NaHCO}_3$  6 % y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lava con  $\text{NaCl}$  sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y tras evaporar el disolvente se obtiene **5** (3.90 g, 96 %).

#### 13-trimetilsililoxi-14,15-dinor-*ent*-halima-1(10),13(16)-dien-18-oato de metilo (5)

$[\alpha]_D^{22}$ : +52.5 (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ )

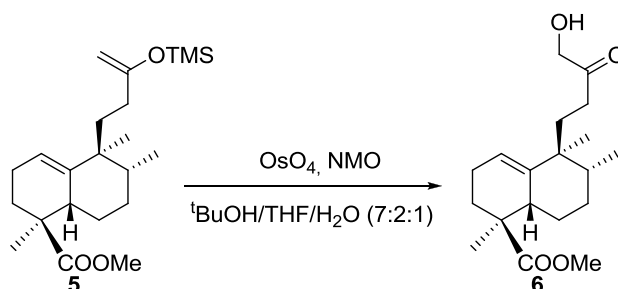
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3110, 3050, 2953, 1732, 1634, 1458, 1379, 1298, 1252, 1163, 1116, 1018, 845

RMN  $^1\text{H}$ : (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.25 (1H, t,  $J=3.4$  Hz, H-1), 4.00 y 3.94 (1H, s c/u, H-16), 3.56 (3H, s, -COOMe), 2.69-2.54 (1H, m, H-5), 2.12-0.90 (13H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.74 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17), 0.13 (9H, s, -OSiMe<sub>3</sub>)

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 178.4 (C-18), 160.7 (C-13), 141.3 (C-10), 119.9 (C-1), 89.6 (C-16), 51.7 (-COOMe), 45.0 (C-4), 42.8 (C-9), 38.8 (C-8), 38.4 (C-5), 36.7 (C-11), 31.4 (C-12), 30.7 (C-3), 28.6 (C-7), 23.1 (C-6), 23.0 (C-2), 22.5 (C-20), 20.2 (C-19), 15.8 (C-17), 0.3 (-OSiMe<sub>3</sub>)

EMIE [ $m/z$  (%): 288 ( $\text{M}^+$ -HOSiMe<sub>3</sub>, 39), 235 (45), 175 (100), 105 (11).

**Reacción de 5 con OsO<sub>4</sub>: 6**



Sobre una disolución de **5** (2.69 g, 7.12 mmol) en *t*-BuOH/THF/H<sub>2</sub>O (7:2:1, 71 mL) se añade NMO (2.89 g, 21.38 mmol) y OsO<sub>4</sub> 2.5 % en *t*-BuOH (0.5 mL). Al cabo de 18 horas de agitación a temperatura ambiente se añade una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. (100 mL) y se deja agitando durante 30 minutos más. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 %, HCl 2M, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **6** (2.25 g, 97 %).

**16-hidroxi-13-oxo-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (6)**

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +91.5 (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>)

pf: 65-67 °C

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3479, 3049, 2948, 1724, 1456, 1379, 1255, 1195, 1165, 1117, 1082, 844

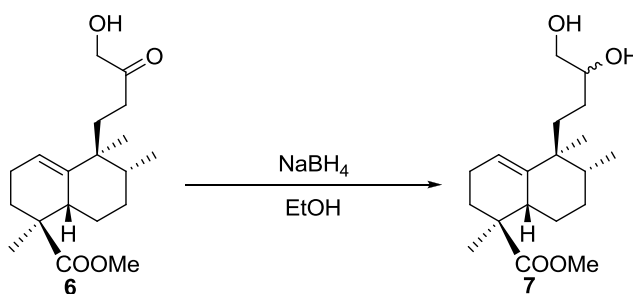
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.18 (1H, t, *J*=3.2 Hz, H-1), 4.22 (1H, d, *J*=19.2 Hz, H<sub>A</sub>-16), 4.08 (1H, d, *J* = 19.2 Hz, H<sub>B</sub>-16), 3.52 (3H, s, -COOMe), 2.55-2.40 (1H, m, H-5), 2.39-0.97 (13H, m), 1.14 (3H, s, Me-19), 0.76 (3H, s, Me-20), 0.70 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 211.3 (C-13), 178.4 (C-18), 141.1 (C-10), 120.7 (C-1), 68.1 (C-16), 51.7 (-COOMe), 45.0 (C-4), 43.0 (C-9), 39.4 (C-8), 38.2 (C-5), 33.7 (C-12), 32.3 (C-11), 29.4 (C-3), 28.8 (C-7), 23.6 (C-6), 23.3 (C-2), 22.1 (C-20), 21.8 (C-19), 15.7 (C-17)

EMIE [m/z (%)] 322 (M<sup>+</sup>, 3), 291 (6), 274 (54), 235 (52), 175 (100), 105 (37)

EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 322.2144, observado: 322.2137

**Reducción de 6 con NaBH<sub>4</sub>: 7**



Sobre una disolución de **6** (1.52 g, 4.72 mmol) en EtOH absoluto (50.0 mL) enfriada a 0°C se añade NaBH<sub>4</sub> (300 mg, 7.93 mmol). Al cabo de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente se enfría de nuevo a 0°C y se añaden unas gotas de HCl 2M. Se añade H<sub>2</sub>O, se extrae con AcOEt y se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y tras evaporar el disolvente se obtiene **7** (1.42 g, 93 %).

#### 13,16-dihidroxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (**7**)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3414, 3049, 2948, 1728, 1456, 1379, 1256, 1196, 1166, 1116, 844

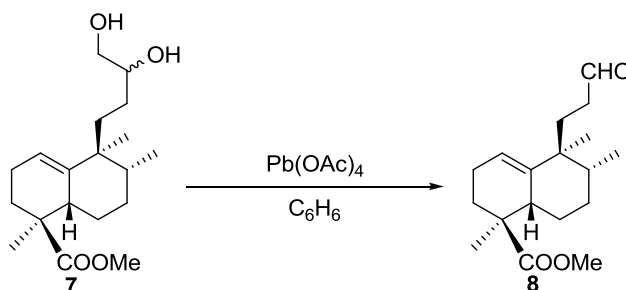
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.13 (2H, s ancho c/u, H-1 y H-1'), 4.08 (2H, s ancho, -OH), 3.49 (6H, s c/u, -COOMe y -COOMe'), 3.48-3.16 (6H, m, H-13, H-13', H-16, H-16'), 2.61-2.43 (2H, m, H-5 y H-5'), 2.18-0.97 (26H, m), 0.96 (6H, s, Me-19 y Me-19'), 0.73 (6H, s, Me-20 y Me-20'), 0.64 (6H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17 y Me-17')

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.1 y 178.9 (C-18), 141.6 (C-10), 119.9 (C-1), 73.1 (C-13), 67.2 y 66.6 (C-16), 52.1 y 51.9 (-COOMe), 45.0 (C-4), 43.3 y 43.1 (C-9), 39.3 y 39.1 (C-8), 38.1 (C-5), 34.6 (C-11), 29.8 y 29.3 (C-3), 28.9 (C-7), 27.8 (C-12), 23.6 (C-6), 23.3 (C-2), 22.2 (C-20), 21.9 (C-19), 15.7 (C-17)

EMIE [m/z (%)] 324 (M<sup>+</sup>, 5), 235 (100), 175 (76), 105 (21)

EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 324.2306, observado: 324.2298

#### Reacción de **7** con Pb(OAc)<sub>4</sub> : **8**



Sobre una disolución de **7** (3.41 g, 10.52 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (100 mL) a temperatura ambiente se añade Pb(OAc)<sub>4</sub> (10.26 g, 23.165 mmol). A los 20 minutos la mezcla de reacción se filtra sobre celita utilizando AcOEt como disolvente. El filtrado se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6 % y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **8** (3.01 g, 98 %).

#### 13-oxo-14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (**8**)

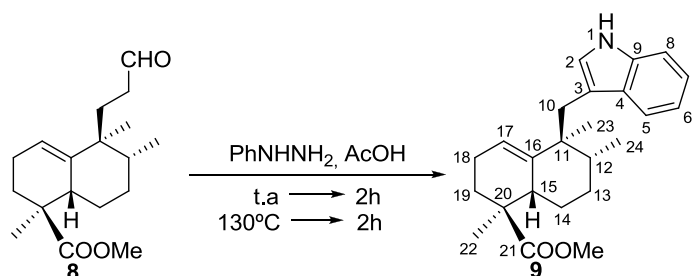
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +80.7 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3049, 2948, 2713, 1727, 1459, 1380, 1254, 1195, 1165, 1116

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.75 (1H, t, *J*=3.0 Hz, H-13), 5.30 (1H, t, *J*=4.2 Hz, H-1), 3.60 (3H, s, -COOMe), 2.65-2.52 (1H, m, H-5), 2.42-1.03 (13H, m), 1.07 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 203.7 (C-13), 178.5 (C-18), 140.9 (C-10), 120.9 (C-1), 51.9 (-COOMe), 45.1 (C-4), 42.9 (C-9), 39.7 (C-12), 39.3 (C-8), 38.4 (C-5), 30.8 (C-11), 29.9 (C-3), 28.8 (C-7), 23.5 (C-6), 23.3 (C-2), 22.4 (C-20), 21.3 (C-19), 15.9 (C-17)  
 EMIE [m/z (%)] 292 ( $\text{M}^+$ , 2), 274 (21), 215 (100), 175 (78), 145 (18), 105 (35)  
 EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 292.2038, observado: 292.2043

### Reacción de **8** con $\text{PhNHNH}_2/\text{AcOH}$ : **9**



Sobre una disolución de **8** (1.54 g, 5.27 mmol) en ácido acético (20 mL) se añade fenilhidrazina (0.6 mL, 6.10 mmol) y se agita 2 h a temperatura ambiente y otras 2 h a  $130^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  6 % y NaCl sat. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) se separa **9** (1.83 g, 95 %).

### Aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**9**)

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.58

$[\alpha]_D^{22}$ : -45.7 (c 0.81,  $\text{CHCl}_3$ )

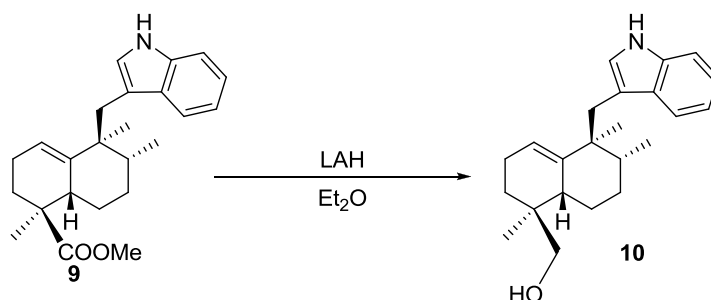
pf: 129-132  $^\circ\text{C}$

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 3052, 2949, 1727, 1457, 1434, 1379, 1255, 1232, 1198, 1112, 739

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.01 (1H, s ancho, H-1), 7.63 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-5), 7.34 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.16 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.10 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, H-6), 6.94 (1H, s, H-2), 5.25 (1H, s, H-17), 3.72 (3H, s, -COOMe), 3.09 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.98 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 1.18 (3H, s, Me-22), 2.39-1.04 (10H, m), 0.88 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2 (C-21), 141.4 (C-16), 135.6 (C-9), 129.5 (C-4), 123.3 (C-2), 121.5 (C-7), 120.2 (C-6), 119.7 (C-5), 119.2 (C-17), 113.6 (C-3), 111.0 (C-8), 52.1 (-COOMe), 45.4 (C-20), 44.7 (C-11), 38.9 (C-15), 37.9 (C-12), 35.2 (C-10), 31.9 (C-19), 28.7 (C-13), 23.6 (C-23), 23.0 (C-18), 22.9 (C-14), 18.8 (C-22), 16.3 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 365.2353, observado: 365.2355

**Reducción de 9 LAH: 10**

Sobre una disolución de **9** (316 mg, 0.87 mmol) en Et<sub>2</sub>O (9 mL) enfriada a 0°C se añade LAH (33 mg, 0.87 mmol). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 45 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente Et<sub>2</sub>O húmedo. Se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y tras evaporar el disolvente se obtiene **10** (283 mg, 97 %).

**Aureanindol-16-en-21-ol (10)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.39

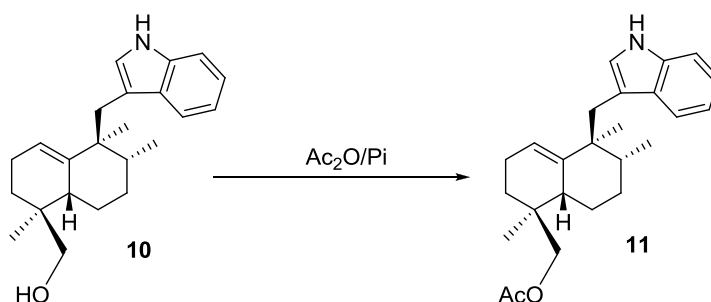
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -4.7 (c 0.94, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3415, 3052, 2925, 1457, 1378, 1040, 908, 737, 665

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.99 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, dd, *J*=6.8 y 1.6 Hz, H-5), 7.33 (1H, dd, *J*=6.8 y 1.6 Hz, H-8), 7.15 (1H, dt, *J*=6.8 y 1.6 Hz, H-7), 7.06 (1H, dt, *J*=6.8 y 1.6 Hz, H-6), 6.95 (1H, d, *J*=2.2, H-2), 5.27 (1H, dd, *J*=4.0 y 3.0 Hz, H-17), 3.47 (1H, d, *J*=10.8 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.31 (1H, d, *J*=10.8 Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.17 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.86 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.36-1.02 (10H, m), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.86 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 142.0 (C-16), 135.8 (C-9), 129.4 (C-4), 123.1 (C-2), 121.5 (C-7), 120.5 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-17), 113.5 (C-3), 111.1 (C-8), 70.1 (C-21), 44.9 (C-11), 38.4 (C-15), 37.5 (C-12), 36.9 (C-20), 34.9 (C-10), 29.6 (C-19), 29.5 (C-13), 23.9 (C-23), 23.2 (C-18), 22.7 (C-14), 20.3 (C-22), 16.2 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 360.2298, observado: 360.2296

**Reacción de acetilación de 10: 11**

Sobre una disolución de **10** (890 mg, 2.64 mmol) en piridina (3.3 mL) a temperatura ambiente se añade Ac<sub>2</sub>O (3.3 mL). Después de 1 h y 30 min. de agitación se añade hielo. La fase orgánica se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6 %, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) se separa **11** (293 mg, 95 %).

**Acetato de aureanindol-16-en-21-ol (11)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.49

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> : -15.2 (c 0.97, CHCl<sub>3</sub>)

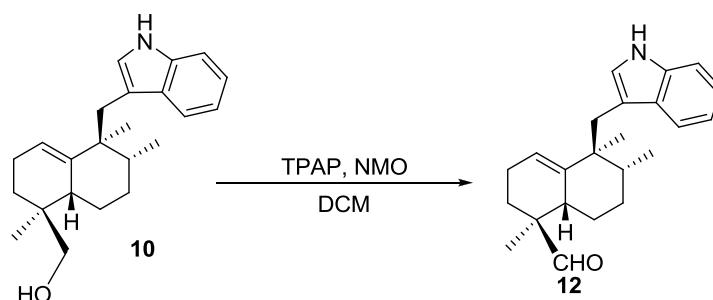
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3409, 3052, 2926, 1740, 1458, 1376, 1242, 1035, 739, 666

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.10 (1H, s ancho, H-1), 7.59 (1H, dd, J=7.0 y 1.6 Hz, H-5), 7.30 (1H, dd, J=7.0 y 1.6 Hz, H-8), 7.14 (1H, dt, J=7.0 y 1.6 Hz, H-7), 7.08 (1H, dt, J=7.0 y 1.6 Hz, H-6), 6.89 (1H, d, J=2.2, H-2), 5.29 (1H, dd, J=3.8 y 2.6 Hz, H-17), 3.93 (1H, d, J=10.6 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.78 (1H, d, J=10.6 Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.12 (1H, d, J=14.8 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.89 (1H, d, J=14.8 Hz, H<sub>B</sub>-10), 1.97 (3H, s, -COOMe), 2.33-1.01 (10H, m), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.8 (-COOMe), 141.8 (C-16), 135.9 (C-9), 129.4 (C-4), 122.9 (C-2), 121.6 (C-7), 120.4 (C-6), 119.5 (C-5), 119.2 (C-17), 113.4 (C-3), 111.1 (C-8), 71.3 (C-21), 44.8 (C-11), 38.4 (C-15), 38.1 (C-12), 35.4 (C-20), 34.9 (C-10), 29.6 (C-19), 29.2 (C-13), 23.7 (C-23), 23.2 (C-18), 22.6 (C-14), 21.1 (-OOCMe), 20.7 (C-22), 16.1 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 402.2404, observado: 402.2403

**Oxidación de 10 con TPAP: 16**



A una disolución de **10** (167 mg, 0.49 mmol) en DCM seco (1.1 mL) se añade moléculas sieves (248 mg), NMO (232 mg, 1.72 mmol) y TPAP (9 mg, 0.025 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar durante media hora. Tras ese tiempo, se diluye con DCM y se filtra el bruto de reacción a través de una columna de sílice y celita, empleando DCM y AcOEt como eluyentes. Evaporando el disolvente se obtiene **12** (157 mg, 95 %).

**aureanindol-16(17)-en-21-al (12)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.39

$[\alpha]_D^{22}$ : - 23.5 (c 0.026, CHCl<sub>3</sub>)

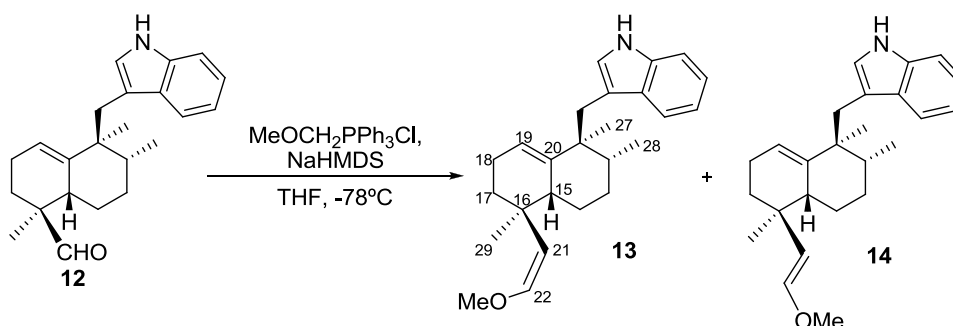
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3415, 2922, 1718, 1457, 1093, 739

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.46 (1H, s, H-21), 8.01 (1H, s ancho, H-1), 7.63 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-8), 7.17 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-7), 7.11 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-6), 6.94 (1H, s, H-2), 5.32 (1H, t, *J*=1.5 Hz, H-17), 3.13 (1H, d, *J*=17.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.00 (1H, d, *J*=17.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.80 (1H, t, *J*=8.4 Hz, H-15), 2.20-1.18 (9H, m), 1.04 (3H, s, Me-22), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 207.2 (C-21), 141.5 (C-16), 135.8 (C-9), 129.4 (C-4), 123.3 (C-2), 119.6 (C-5), 119.3 (C-17), 121.7 (C-7), 120.7 (C-6), 113.9 (C-3), 111.2 (C-8), 48.5 (C-20), 44.8 (C-11), 38.0 (C-15), 36.2 (C-12), 35.1 (C-10), 28.8 (C-19), 28.2 (C-13), 23.6 (C-23), 23.3 (C-18), 22.4 (C-14), 16.9 (C-22), 16.2 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 358.2141, observado: 358.2143

### Reacción de Wittig de **12**: **13** y **14**



Sobre una suspensión de MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl (812 mg, 2.36 mmol) en THF (4.7 mL), bajo atmósfera de Ar y enfriada a -78°C se añade 4.0 mL de NaHMDS (0.6M en tolueno). La disolución adquiere un color anaranjado. Se deja agitar durante media hora en esas condiciones, y se le añade, tras ese tiempo, una disolución de **12** (263 mg, 0.78 mmol) en THF (4.0 mL) vía cánula. Se deja agitando otra media hora, manteniendo las mismas condiciones. Después, se añade NH<sub>4</sub>Cl sat. y se deja agitar hasta que alcance temperatura ambiente. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava la fase orgánica con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) y se separa **13** (33 mg) y **14** (57 mg) 50%.

### **23,24,25,26-tetranor-thiersinda-19,21Z-dien-22-il metil éter (13)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.34

$[\alpha]_D^{22}$ : - 282.5 (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3415, 2929, 1649, 1455, 1379, 1210, 1097, 740

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.95 (1H, s ancho, H-1), 7.63 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-8), 7.16 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-7), 7.10 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-6), 6.98 (1H, s

ancho, H-2), 5.74 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-22), 5.25 (1H, t,  $J=1.8$  Hz, H-19), 4.22 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-21), 3.53 (3H, s, -OMe), 3.06 (1H, d,  $J=14.6$  Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.96 (1H, d,  $J=14.6$  Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.57 (1H, m, H-15), 2.15-1.10 (9H, m), 1.10 (3H, s, Me-24), 0.89 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 145.6 (C-22), 142.2 (C-20), 135.8 (C-9), 123.2 (C-2), 129.6 (C-4), 121.5 (C-7), 120.7 (C-6), 119.7 (C-5), 119.2 (C-19), 117.1 (C-21), 113.9 (C-3), 111.0 (C-8), 59.8 (-OMe), 44.7 (C-11), 42.8 (C-15), 38.4 (C-12), 36.8 (C-16), 34.9 (C-10), 32.6 (C-17), 29.3 (C-13), 23.5 (C-18), 23.4 (C-14), 23.1 (C-27), 22.4 (C-29), 16.3 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 386.2454, observado: 386.2456

### 23,24,25,26-tetranor-thiersinda-19,21E-dien-22-il metil éter (14)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.30

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 47.4 (c 0.03, CHCl<sub>3</sub>)

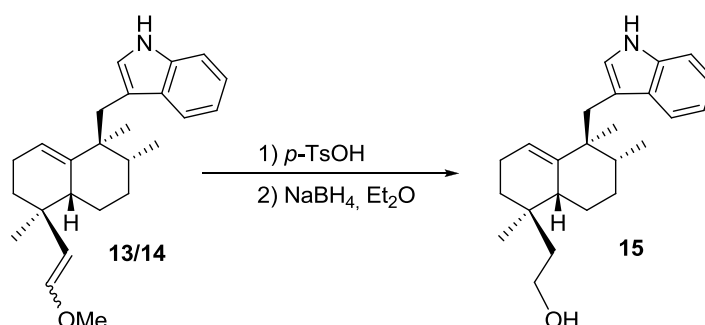
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3415, 2929, 1649, 1455, 1379, 1210, 1097, 740

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.01 (1H, s ancho, H-1), 7.62 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=7.2$  Hz, H-8), 7.17 (1H, t,  $J=7.2$  Hz, H-7), 7.10 (1H, t,  $J=7.2$  Hz, H-6), 6.93 (1H, s ancho, H-2), 6.30 (1H, d,  $J=12.8$  Hz, H-22), 5.30 (1H, s ancho, H-19), 4.91 (1H, d,  $J=12.8$  Hz, H-21), 3.54 (3H, s, -OMe), 3.02 (1H, d,  $J=14.0$  Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.96 (1H, d,  $J=14.0$  Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.57 (1H, m, H-15), 2.15-1.12 (9H, m), 0.98 (3H, s, Me-24), 0.91 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 145.9 (C-22), 141.8 (C-20), 135.8 (C-9), 129.5 (C-4), 123.2 (C-2), 121.6 (C-7), 120.6 (C-6), 119.7 (C-5), 119.2 (C-19), 115.1 (C-21), 113.7 (C-3), 111.1 (C-8), 56.4 (-OMe), 44.6 (C-11), 43.4 (C-15), 37.8 (C-12), 36.9 (C-16), 35.5 (C-10), 29.0 (C-17), 28.7 (C-13), 23.9 (C-27), 23.2 (C-18), 22.2 (C-14), 20.7 (C-29), 16.3 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 386.2454, observado: 386.2456

### Hidrólisis y reducción de 13/14: 15



A una disolución de **13/14** (39 mg, 0.11 mmol) en acetona/H<sub>2</sub>O 98/2 (3.6 mL) se añade *p*-TsOH (7 mg, 0.035 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Tras ese tiempo, se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con abundante Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava



con  $\text{NaHCO}_3$  6 %,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$  sat., se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 35 mg de producto de reacción.

A continuación se disuelven 0.079 mmol en EtOH absoluto (1.0 mL) se añade  $\text{NaBH}_4$  (18 mg, 0.475 mmol) y se deja agitar 30 min. a t.a. Tras ese tiempo se enfría a  $0^\circ\text{C}$  con un baño de hielo y se añade lentamente  $\text{HCl}$  2M y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$  sat. y se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Posteriormente se filtra y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 8/2) y se obtiene **15** (14 mg, 36%).

### **23,24,25,26-tetranor-thiersinda-19-en-22-ol (15)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.21

$[\alpha]_D^{22}$ : - 8.21 (c 0.03,  $\text{CHCl}_3$ )

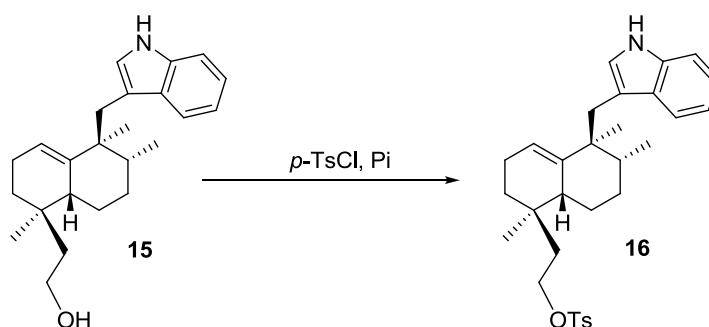
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3583, 3414, 2925, 1456, 1380, 1092

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.98 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, dd,  $J=7.0$  y 1.8 Hz, H-5), 7.34 (1H, dd,  $J=7.0$  y 1.8 Hz, H-8), 7.17 (1H, dt,  $J=7.0$  y 1.8 Hz, H-7), 7.10 (1H, dt,  $J=7.0$  y 1.8 Hz, H-6), 6.96 (1H, d,  $J=2.6$  Hz, H-2), 5.32 (1H, s ancho, H-19), 3.68 (1H, ddd,  $J=11.0$ , 7.0 y 7.0 Hz,  $\text{H}_A$ -22), 3.64 (1H, ddd,  $J=11.0$ , 7.0 y 7.0 Hz,  $\text{H}_B$ -22), 3.08 (1H, d,  $J=14.6$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.92 (1H, d,  $J=14.6$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.15-1.05 (12H, m), 0.93 (3H, s, Me-27), 0.87 (3H, s, Me-29), 0.82 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-28)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 142.2 (C-20), 135.8 (C-9), 129.5 (C-4), 123.0 (C-2), 121.7 (C-7), 120.3 (C-6), 119.7 (C-5), 119.3 (C-19), 113.7 (C-3), 111.1 (C-8), 59.9 (C-22), 44.7 (C-11), 42.9 (C-21), 41.9 (C-15), 38.1 (C-12), 35.0 (C-10), 33.9 (C-16), 32.3 (C-17), 29.3 (C-13), 23.8 (C-27), 23.1 (C-18), 23.0 (C-29), 22.8 (C-14), 16.2 (C-28)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NONa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 374.2454, observado: 374.2467

### **Tosilación de 15: 16**



Se añaden 29 mg (0.152 mmol) de  $p\text{-TsCl}$  a una disolución de **15** (16 mg, 0.045 mmol) en piridina (0.22 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 h y 30 min. A continuación se añade hielo y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lava con  $\text{HCl}$  2M,  $\text{NaHCO}_3$  6 %,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$  sat., se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **16** (19 mg, 80 %).

**p-toluensulfonato de 23,24,25,26-tetranor-thiersinda-19-en-22-ilo (16)**

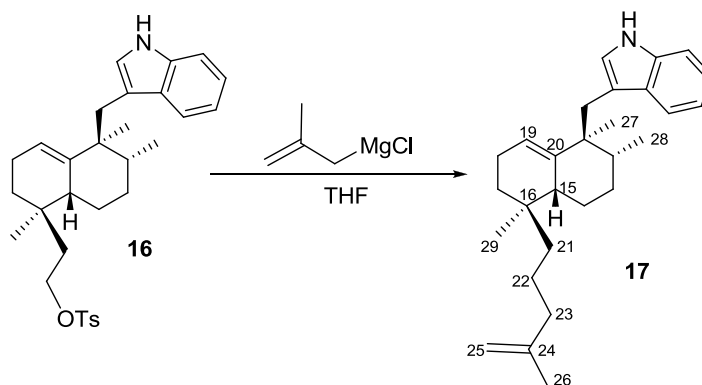
R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.41

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 21.1 (c 0.01, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3422, 1655

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.00 (1H, s, H-1), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz, H-2' y H-6'), 7.57 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.34 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz, H-3' y H-4'), 7.16 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 7.09 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 6.91 (1H, d, J=2.0 Hz, H-2), 5.29 (1H, t, J=2.8 Hz, H-19), 4.08 (2H, m, H-22), 2.97 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.88 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.38 (3H, s, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 2.18-1.03 (12H, m), 0.90 (3H, s, Me-27), 0.81 (3H, s, Me-29), 0.79 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-28)

**Adición a 16 de cloruro de 2-metil-alilmagnesio: 17**



Sobre una disolución de **16** (23 mg, 0.045 mmol) en THF (0.22 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Ar se añade cloruro de 2-metil-alilmagnesio (0.5M en THF) (3.15 mL, 1.55 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar durante 16 h. Tras ese tiempo se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) y se obtiene **17** (10 mg, 58 %).

**Thiersinda-19,24-dieno (17)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 95/5): 0.74

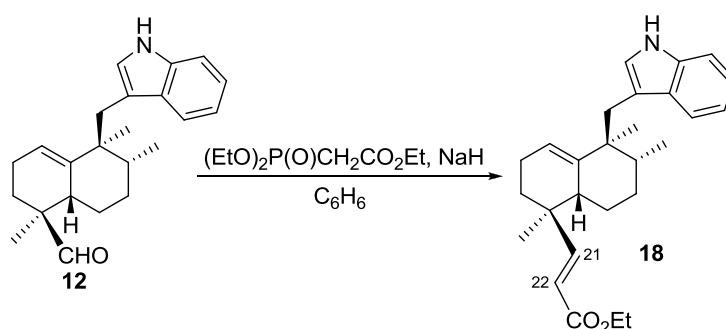
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 22.6 (c 0.01, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3412, 2958, 1458, 1383, 1261, 1094

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.95 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.15 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.11 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 6.93 (1H, s, H-2), 5.27 (1H, s, H-19), 4.71 (1H, s, H-25<sub>A</sub>), 4.68 (1H, s, H-25<sub>B</sub>), 3.05 (1H, d, J=14.5 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.93 (1H, d, J=14.5 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.18-1.10 (14H, m), 1.98 (2H, t, J=6.6 Hz, H-23), 1.71 (3H, s, Me-26), 0.88 (3H, s, Me-27), 0.83 (3H, s, Me-29), 0.81 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-28)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 146.3 (C-24), 143.2 (C-20), 135.5 (C-9), 129.3 (C-4), 122.7 (C-2), 121.3 (C-7), 120.2 (C-6), 119.4 (C-5), 118.9 (C-19), 113.6 (C-3), 110.9 (C-8), 109.6 (C-25), 44.4 (C-11), 41.7 (C-15), 40.0 (C-21), 38.7 (C-23), 38.0 (C-12), 34.2 (C-16), 34.1 (C-10), 31.5 (C-17), 29.0 (C-13), 23.4 (C-27), 22.8 (C-14), 22.6 (C-18), 22.4 (C-26), 22.2 (C-29), 21.5 (C-22), 15.9 (C-28)

### Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **12**: **18**



Sobre una disolución de NaH (60 % dispersión en aceite mineral) (365 mg, 15.22 mmol) en benceno (6.0 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera inerte se añade despacio 1.8 mL (9.07 mmol) de  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  y se deja agitando durante 15 min. a 0°C y bajo atmósfera de Ar. A continuación se añade una disolución de **12** (298 mg, 0.89 mmol) en benceno (3.0 mL) y se deja agitar otros 30 min. a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Tras ese tiempo se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con NaCl sat. Se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **18** (265 mg, 73 %)

### **24,25,26-trinor-thiersinda-19,21E-dien-23-oato de etilo (18)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.47

$[\alpha]_D^{22}$ : -66.2 (c 0.06,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 3054, 2925, 1702, 1644, 1456, 1379, 1307, 1184, 1095, 1036, 739

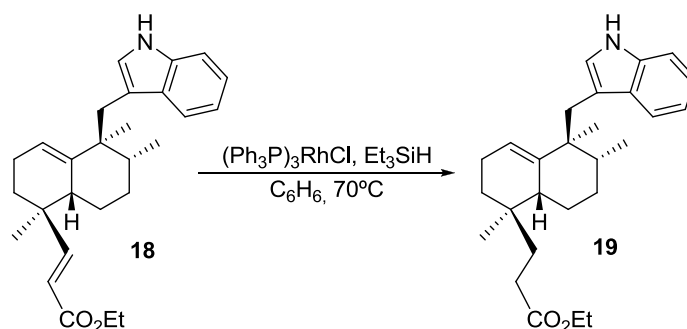
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.19 (1H, s ancho, H-1), 7.63 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-5), 7.32 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-8), 7.12 (1H, d,  $J=14.0$  Hz, H-21), 7.12 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, H-7), 7.08 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, H-7), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H-2), 5.87 (1H, d,  $J=14.0$  Hz, H-22), 5.32 (1H, s ancho, H-19), 4.28 (2H, c,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.06 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.93 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.40-1.08 (10H, m), 1.34 (3H, t,  $J=7.0$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (3H, s, Me-29), 0.91 (3H, s, Me-27), 0.85 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-28)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 167.8 (C-23), 159.5 (C-21), 141.2 (C-20), 135.9 (C-9), 129.5 (C-4), 123.5 (C-2), 121.5 (C-7), 120.7 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-19), 118.2 (C-22), 113.3 (C-3), 111.2 (C-8), 60.6 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 44.9 (C-11), 41.6 (C-15), 38.9 (C-16), 37.9 (C-12),

35.3 (C-10), 33.4 (C-17), 28.9 (C-13), 23.9 (C-27), 22.9 (C-14), 22.9 (C-18), 20.0 (C-29), 16.3 (C-28), 14.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 428.5600, observado: 428.2568.

### Hidrogenación de 18: 19



A una disolución de **18** (147 mg, 0.36 mmol) y (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl (53 mg, 0.057 mmol) en benceno (3.6 mL). Se añaden, bajo atmósfera de Ar Et<sub>3</sub>SiH (0.6 mL, 3.60 mmol) y se calienta a 70°C durante 17 h. Tras ese tiempo se deja enfriar y se añade MeOH y unas gotas de HCl 2M. Después se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> 6 % y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido **19** se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) y se separan 145 mg (99 %).

### **24,25,26-trinor-thiersind-19-en-23-oato de etilo (19)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.51

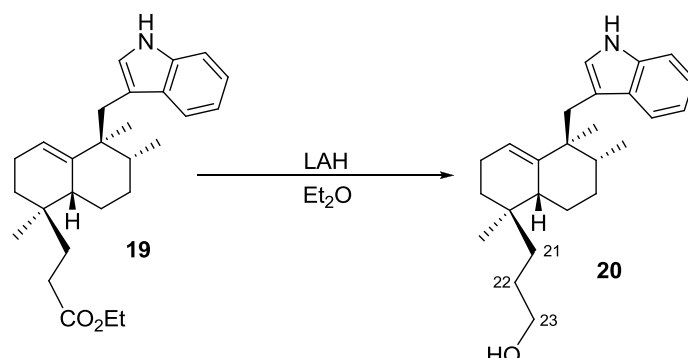
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 22.9 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3412, 2922, 1718, 1457, 1096

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.07 (1H, s ancho, H-1), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.31 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.16 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.10 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 6.93 (1H, d, J=2.0 Hz, H-2), 5.31 (1H, s ancho, H-19), 4.17 (2H, c, J=7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.93 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.38-1.08 (14H, m), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.85 (3H, s, Me-27), 0.83 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-28)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 175.0 (C-23), 142.1 (C-20), 135.9 (C-9), 129.5 (C-4), 123.2 (C-2), 121.6 (C-7), 120.4 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-19), 113.6 (C-3), 111.1 (C-8), 60.6 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.8 (C-11), 41.6 (C-15), 38.2 (C-12), 35.0 (C-10), 35.0 (C-21), 34.2 (C-16), 31.5 (C-17), 29.4 (C-22), 29.2 (C-13), 23.7 (C-27), 23.1 (C-18), 22.9 (C-14), 22.2 (C-29), 16.2 (C-28), 14.5 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 430.2717, observado: 430.2700

**Reducción de 19: 20**

A una disolución de **19** (116 mg, 0.285 mmol) en Et<sub>2</sub>O (2.9 mL) enfriada a 0°C se añaden lentamente 50 mg (1.31 mmol) de LAH, y se deja agitando a temperatura ambiente 45 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade Et<sub>2</sub>O húmedo. Se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo **20** (97 mg, 93 %).

**24,25,26-trinor-thiersind-19-en-23-ol (20)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.36

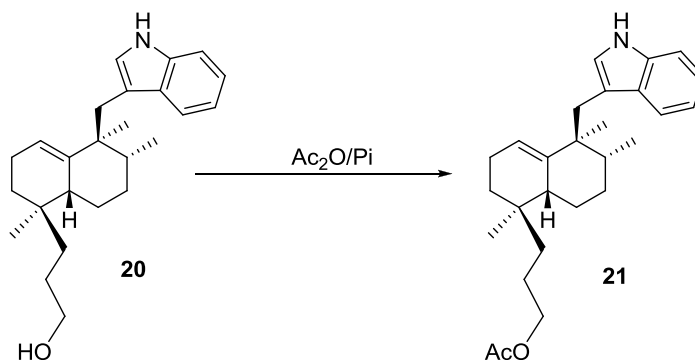
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 3.3 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3416, 2954, 1456, 1060, 739

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.18 (1H, s ancho, H-1), 7.63 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-5), 7.32 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-8), 7.17 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-7), 7.10 (1H, t, *J*=7.0 Hz, H-6), 6.94 (1H, s ancho, H-2), 5.32 (1H, s ancho, H-19), 3.55 (2H, t, *J*=7.0 Hz, H-23), 3.10 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.91 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.28-1.10 (15H, m), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.84 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-28), 0.83 (3H, s, Me-27)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 142.3 (C-20), 135.8 (C-9), 129.5 (C-4), 123.1 (C-2), 121.6 (C-7), 120.3 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-19), 113.6 (C-3), 111.1 (C-8), 64.2 (C-23), 44.7 (C-11), 41.9 (C-15), 38.4 (C-12), 36.1 (C-21), 34.5 (C-10), 34.1 (C-16), 31.5 (C-17), 29.5 (C-13), 27.2 (C-22), 23.8 (C-18), 23.3 (C-27), 23.0 (C-29), 22.8 (C-14), 16.2 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 388.2611, observado: 388.2595

**Acetilación de 20: 21**

A una disolución de **20** (41 mg, 0.113 mmol) en piridina (0.3 mL) a temperatura ambiente se añade Ac<sub>2</sub>O (0.3 mL). Después de 24 h de agitación se añade hielo. La fase orgánica se extrae con AcOEt. Se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6 %, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **21** (43 mg, 94 %).

**Acetato de 24,25,26-trinor-thiersind-19-en-23-ilo (21)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.36

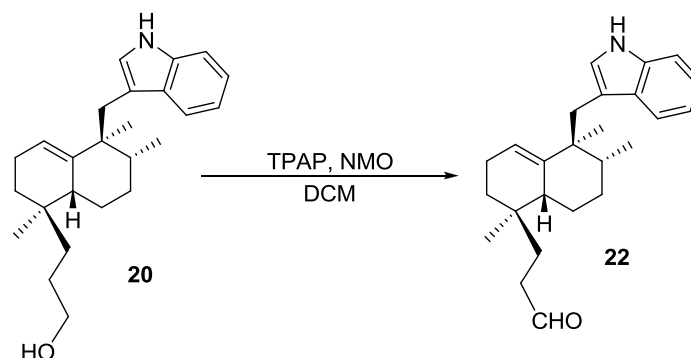
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -3.3 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3413, 2927, 1735, 1457, 1383, 1244, 1052, 739

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.06 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.34 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.17 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 7.12 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 7.05 (1H, s, H-2), 5.29 (1H, s ancho, H-19), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz, H-23), 3.11 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.90 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.15-1.20 (14H, m), 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-), 0.94 (3H, s, Me-29), 0.84 (3H, s, Me-27), 0.82 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-28)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.6 (MeCOO-), 142.2 (C-20), 135.8 (C-9), 129.5 (C-4), 123.0 (C-2), 121.6 (C-7), 120.4 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-19), 113.6 (C-3), 111.1 (C-8), 65.6 (C-23), 44.8 (C-11), 42.0 (C-15), 38.5 (C-12), 36.1 (C-21), 34.9 (C-10), 34.2 (C-16), 31.2 (C-22), 29.9 (C-17), 29.4 (C-13), 23.7 (C-27), 23.3 (C-18), 23.0 (C-14), 22.6 (MeCOO-), 21.3 (C-29), 16.2 (C-28)

**Oxidación de 20 con TPAP: 22**



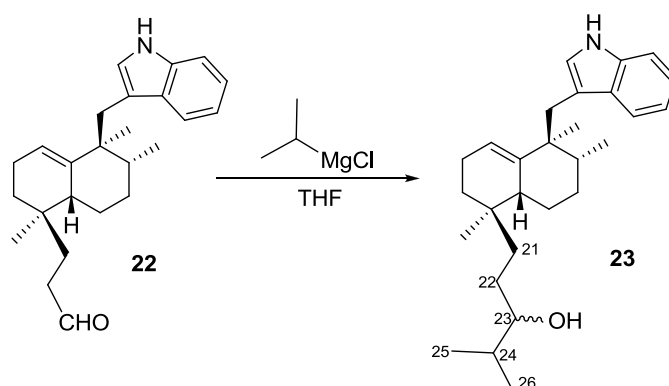
A una disolución de **20** (63 mg, 0.173 mmol) en DCM seco (0.4 mL) se añade moléculas sieves (110 mg), NMO (69 mg, 0.51 mmol) y TPAP (3 mg, 0.01 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar durante 20 min. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre una columna de sílice y celita, empleando DCM y AcOEt como eluyentes. Evaporando el disolvente se obtiene **22** (56 mg, 90 %).

**24,25,26-trinor-thiersind-19-en-23-al (22)**

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.67 (1H, s, H-23), 8.07 (1H, s ancho, H-1), 7.60 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.32 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.15 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 7.09 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 6.94 (1H, s ancho, H-2), 5.33 (1H, s ancho, H-19), 3.12 (1H, d, J=14.0 Hz, H<sub>A</sub>-

10), 2.90 (1H, d,  $J=14.0$  Hz,  $H_B-10$ ), 2.40-1.10 (14H, m), 0.95 (3H, s, Me-29), 0.82 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, Me-28), 0.81 (3H, s, Me-27)

### Adición a 22 de cloruro de isopropilmagnesio: 23



Se disuelve **22** (25 mg, 0.07 mmol) en THF (0.4 mL) y a 0°C y bajo atmósfera de Ar, se añaden 1.8 mL (3.6 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (2.0M en THF) y se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16 h. Se enfría a 0°C y se añade lentamente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. Se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con NaCl sat. Se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) se obtiene **23** (13 mg, 44 %).

### **Thiersind-19-en-23-ol (23)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 75/25): 0.29

$[\alpha]_D^{22}$ : - 10.9 (c 0.04,  $\text{CHCl}_3$ )

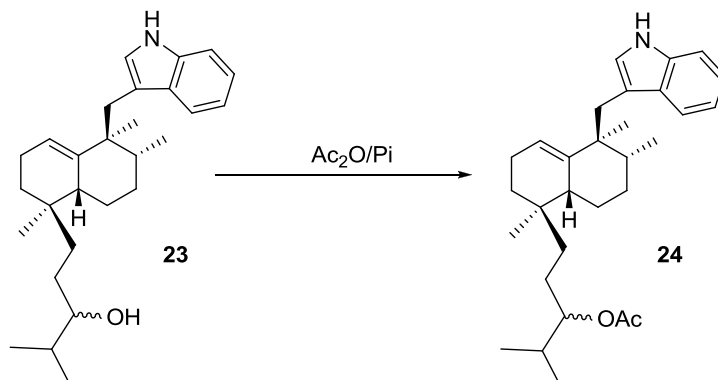
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 2927, 1458, 1384, 1092

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.03 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d,  $J=7.0$ Hz, H-5), 7.32 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-8), 7.19 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, H-6), 7.13 (1H, t,  $J=7.0$  Hz, H-7), 6.97 (1H, s, H-2), 5.31 (1H, s ancho, H-19), 3.25 (1H, m, H-23), 3.10 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $H_A-10$ ), 2.92 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $H_B-10$ ), 2.15-1.10 (14H, m), 0.93 (3H, s, Me-29), 0.89 (6H, d,  $J=6.6$  Hz, Me-25 y Me-26), 0.83 (3H, s, Me-29), 0.83 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-28)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 142.3 (C-20), 135.8 (C-9), 129.5 (C-4), 123.1 (C-2), 121.6 (C-7), 120.4 (C-6), 119.6 (C-5), 119.2 (C-19), 113.8 (C-3), 111.0 (C-8), 77.9 (C-23), 44.7 (C-11), 42.1 (C-15), 38.3 (C-12), 36.3 (C-21), 34.9 (C-10), 34.2 (C-16), 33.3 (C-24), 31.5 (C-17), 29.4 (C-22), 28.3 (C-13), 23.8 (C-27), 23.3 (C-18), 23.0 (C-14), 22.7 (C-29), 19.3 (C-25), 17.2 (C-26), 16.2 (C-28)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NONa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 430.3080, observado: 430.3083

**Acetilación de 23: 24**



A una disolución de **23** (19 mg, 0.05 mmol) en piridina (1.0 mL) a temperatura ambiente se añade Ac<sub>2</sub>O (1.0 mL). Tras 13 h de agitación se añade hielo. La fase orgánica se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6 %, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **24** (22 mg, 98 %).

**Acetato de thiersind-19-en-23-ilo (24)**

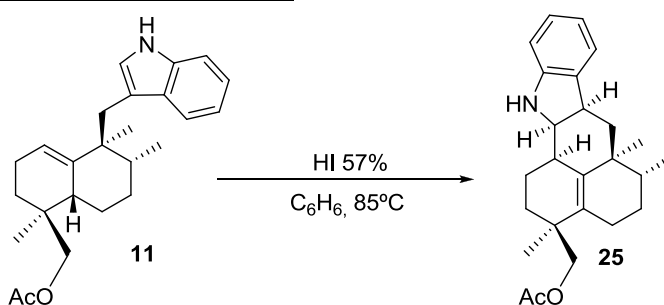
R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.47

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3399, 2923, 1720, 1459, 1384, 1246, 1093

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.37 (1H, s ancho, H-1), 7.59 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.14 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 7.08 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 6.90 (1H, s ancho, H-2), 5.21 (1H, s ancho, H-19), 4.81 (1H, m, H-23), 4.65 (1H, m, H-23'), 3.30 (1H, d, J=14.4 Hz, H-10<sub>A</sub>), 2.74 (1H, d, J=14.4 Hz, H-10<sub>B</sub>), 2.15-1.10 (14H, m), 2.09 (3H, s, -OOCMe), 2.00 (3H, s, -OOCMe'), 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-25), 0.90 (3H, s, Me-29), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-26), 0.84 (3H, s, Me-27), 0.83 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 472.3186, observado: 472.3171

**Reacción de 11 con HI/benceno: 25**



Sobre una disolución de **11** (920 mg, 2.43 mmol) en benceno (140 mL) se añade HI 57 % (0.5 mL) y se agita 45 min. a 85 °C. La mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10 %, NaHCO<sub>3</sub> 6 % y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **25** (910 mg, 98 %).



**Acetato de (2R,3R,17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-ol (25)**

$[\alpha]_D^{22}$ : +51.3 (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>)

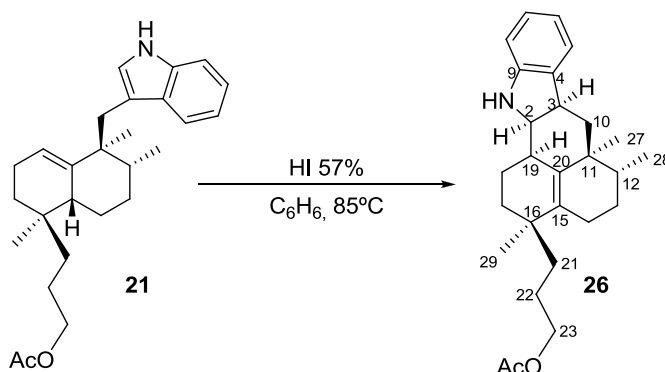
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2929, 1739, 1610, 1464, 1371, 1242, 1036, 738, 667

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.07 (1H, d, *J*=7.4 Hz, H-5), 7.01 (1H, t, *J*=7.4 Hz, H-7), 6.70 (1H, t, *J*=7.4 Hz, H-6), 6.64 (1H, d, *J*=7.4 Hz, H-8), 4.08 (1H, d, *J*=10.8 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.99 (1H, d, *J*=10.8 Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.77 (1H, dd, *J*=6.0 y 4.6 Hz, H-2), 3.11 (1H, dt, *J*=12.2 y 6.0 Hz, H-3), 2.71-2.64 (1H, m, H-17), 2.03 (3H, s, -OOCMe), 2.15-1.18 (11H, m), 1.03 (3H, s, Me-23), 1.02 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, d, *J*=6.4 Hz, Me-24).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.4 (-OOCMe), 149.9 (C-9), 135.7 (C-4), 135.3 (C-16), 133.3 (C-15), 127.1 (C-7), 123.1 (C-5), 118.7 (C-6), 110.0 (C-8), 70.0 (C-21), 66.6 (C-2), 41.8 (C-10), 40.2 (C-12), 38.5 (C-3), 38.5 (C-20), 38.0 (C-11), 33.6 (C-17), 31.7 (C-19), 27.0 (C-13), 25.7 (C-14), 23.5 (C-18), 23.0 (C-22), 21.0 (-OOCMe), 18.1 (C-23), 16.2 (C-24).

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+H): 380.2584, observado: 380.2574

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

**Ciclación de 21 con HI: 26**

Sobre una disolución de **21** (43 mg, 0.106 mmol) en benceno (7.0 mL) se añade HI 57% (0.02 mL) y se agita 2 h a 85 °C. La mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10 %, NaHCO<sub>3</sub> 6 % y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) se obtiene **26** (25 mg, 59 %).

**Acetato de (2R,3R,19R)-2,3-dihidro-2,19-ciclo-24,25,26-trinor-thiersind-15(20)-en-23-ilo (26)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.61

$[\alpha]_D^{22}$ : + 80.3 (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2924, 1736, 1482, 1383, 1244, 1040

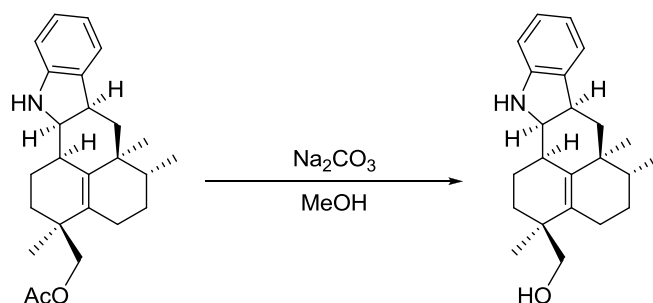
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ ppm): 7.21 (1H, s ancho, H-1), 7.13 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-5), 7.12 (1H, t, *J*=7.2 Hz, H-7), 6.87 (1H, t, *J*=7.2 Hz, H-6), 6.60 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-8), 4.05 (2H, m, H-23), 3.47 (1H, dd, *J*=6.0 y 4.0 Hz, H-2), 3.00 (1H, dt, *J*=12.0 y 6.0 Hz, H-3), 2.46 (1H, s

ancho, H-19), 2.10-1.10 (15H, m), 1.73 (3H, s, MeCOO-), 1.00 (3H, s, Me-29), 0.96 (3H, s, Me-27), 0.82 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, Me-28)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\delta$  ppm): 169.9 (MeCOO-), 150.5 (C-9), 135.9 (C-20), 135.1 (C-4), 134.0 (C-15), 127.1 (C-7), 123.3 (C-5), 118.2 (C-6), 110.2 (C-8), 67.2 (C-2), 65.0 (C-23), 42.5 (C-10), 40.6 (C-12), 39.0 (C-3), 38.1 (C-16), 37.0 (C-11), 36.1 (C-21), 33.1 (C-19), 32.3 (C-17), 27.2 (C-13), 25.8 (C-14), 25.8 (C-27), 23.7 (C-22), 23.5 (C-18), 20.3 (MeCOO-), 17.6 (C-29), 16.2 (C-28)

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

### Hidrólisis de 25: 27



Sobre una disolución de **25** (920 mg, 2.43 mmol) en MeOH (17.0 mL) se añade  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (540 mg, 5.09 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Tras ese tiempo se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Et}_2\text{O}$  y se deja agitar 20 min. Luego, se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y la fase orgánica de lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8/2) se obtiene **27** (620 mg, 76 %).

### **(2R,3R,17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-ol (27)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.36.

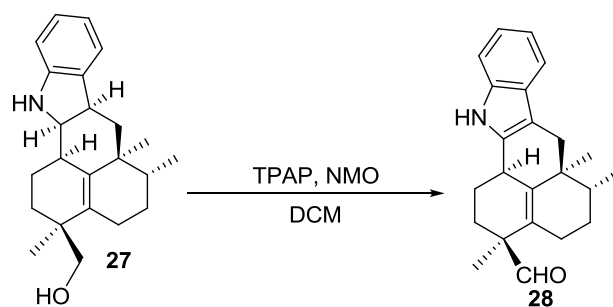
$[\alpha]_D^{22}$  : + 9.5 (c 0.07,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3358, 2919, 1610, 1463, 1379, 1246, 1036, 738

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.08 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-5), 7.01 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, H-7), 6.72 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, H-6), 6.67 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-8), 3.78 (1H, dd,  $J=6.2$  y 4.0 Hz, H-2), 3.63 (1H, d,  $J=10.4$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.28 (1H, d,  $J=10.4$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.15 (1H, dt,  $J=12.4$  y 6.2 Hz, H-3), 2.70 (1H, m, H-17), 2.18-1.15 (11H, m), 1.04 (3H, s, Me-23), 0.97 (3H, s, Me-22), 0.86 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 150.2 (C-9), 137.6 (C-4), 135.8 (C-16), 133.2 (C-15), 127.1 (C-7), 123.4 (C-5), 119.2 (C-6), 110.7 (C-8), 69.7 (C-21), 67.3 (C-2), 42.5 (C-10), 40.7 (C-20), 40.3 (C-12), 38.9 (C-3), 38.6 (C-11), 33.6 (C-17), 32.3 (C-19), 27.2 (C-13), 25.5 (C-14), 24.1 (C-18), 23.4 (C-22), 18.4 (C-23), 16.5 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 338.2478, observado: 338.2482

**Oxidación de 27 con TPAP: 28**

A una disolución de **27** (110 mg, 0.33 mmol) en DCM seco (0.7 mL) se le añade moléculas sieves (222 mg), NMO (148 mg, 1.10 mmol) y TPAP (6 mg, 0.016 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar durante media hora. El crudo de reacción se filtra sobre una columna de sílice y celita, empleando DCM y AcOEt como eluyentes. Tras evaporar se obtiene **28** (105 mg, 95 %).

**17R -2, 17-ciclo-aureanindol-15-en-21-al (28)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.63

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> : - 214.0 (c 0.025, CHCl<sub>3</sub>)

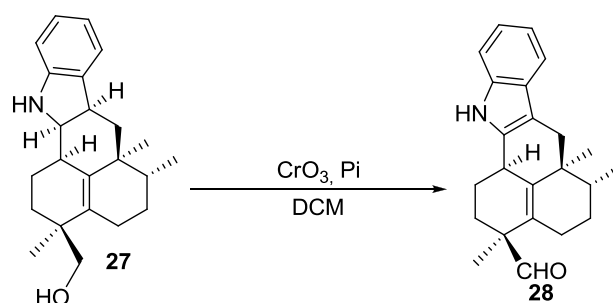
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3578, 3409, 2925, 1710, 1459, 1111

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.55 (1H, s, -CHO), 7.75 (1H, s ancho, N-H), 7.46 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.30 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.09 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 3.55 (1H, m, H-17), 2.69 (2H, s, H-10), 2.25-1.15 (9H, m), 1.21 (3H, s, Me-22), 1.06 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-24), 1.06 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 203.6 (C-21), 138.7 (C-16), 136.3 (C-9), 135.5 (C-2), 128.6 (C-15), 127.8 (C-4), 121.1 (C-7), 119.2 (C-6), 117.9 (C-5), 110.5 (C-8), 108.8 (C-3), 50.3 (C-20), 38.7 (C-12), 38.4 (C-11), 36.2 (C-10), 33.4 (C-17), 31.8 (C-19), 26.7 (C-13), 25.7 (C-14), 24.0 (C-18), 21.5 (C-23), 21.3 (C-22), 15.7 (C-24)

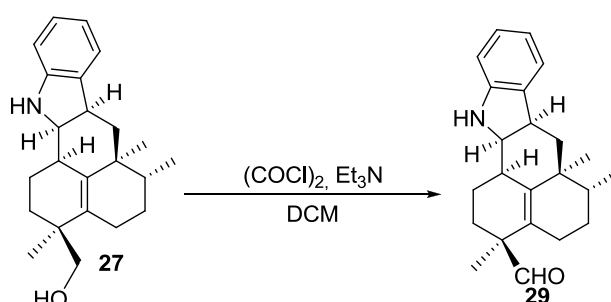
EMIEAR: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 356.1985, observado: 356.1981

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

**Oxidación de 27 con CrO<sub>3</sub> / Pi : 28**

Sobre una disolución de Pi (0.35 mL) en DCM seco (1.2 mL) se añade despacio  $\text{CrO}_3$  (246 mg, 2.46 mmol) y se deja agitar durante 30 min. a temperatura ambiente. En un balón aparte se disuelve **27** (27 mg, 0.08 mmol) en DCM (1.1 mL) y se le va añadiendo con una pipeta la disolución de  $\text{CrO}_3$  y se deja agitando otros 30 min. Se evapora el disolvente y se disuelve el bruto de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 0.1M,  $\text{NaHCO}_3$  10% y  $\text{H}_2\text{O}$ . Tras dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **28** (8 mg, 29 %).

### Oxidación de Swern de **27**: **29**



Sobre 1.5 mL de DCM seco, enfriado a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera inerte se añade  $(\text{COCl})_2$  (30  $\mu\text{L}$ ) y DMSO (40  $\mu\text{L}$ ) y se deja agitar durante 5 min. A continuación se añade una disolución de **27** (48 mg, 0.143 mmol) en 1.4 mL de DCM, y se deja agitando 1 h en las mismas condiciones. Se añaden 200  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  destilada y se deja que alcance temperatura ambiente. Entonces se añade  $\text{NaHCO}_3$  6 %, se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y NaCl sat. Tras dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **29** (44 mg, 91 %).

### **(2R,3R,17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-al (**29**)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.31

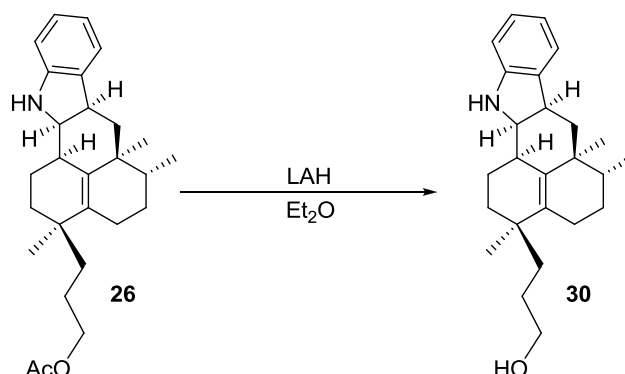
$[\alpha]_D^{22}$ : + 26.1 (c 0.02,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3579, 3368, 2928, 2244, 1721, 1610, 1463, 1380, 1247, 1104, 1072, 1018, 910, 736

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.45 (1H, s, H-21), 7.09 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, H-5), 7.03 (1H, t,  $J=7.5$  Hz, H-7), 6.73 (1H, t,  $J=7.5$  Hz, H-6), 6.68 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, H-8), 3.82 (1H, t,  $J=5.8$  Hz, H-2), 3.18 (1H, dt,  $J=11.6$  y 5.8 Hz, H-3), 2.73 (1H, m, H-17), 2.12-1.15 (11H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 1.06 (3H, s, Me-23), 0.86 (3H, d,  $J=5.2$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 205.0 (C-21), 150.1 (C-9), 138.3 (C-4), 135.6 (C-16), 129.8 (C-15), 127.5 (C-7), 123.5 (C-5), 119.3 (C-6), 110.5 (C-8), 67.0 (C-2), 51.6 (C-20), 42.1 (C-10), 40.5 (C-3), 38.8 (C-12), 38.5 (C-11), 33.2 (C-17), 29.3 (C-19), 27.3 (C-13), 27.1 (C-14), 23.5 (C-18), 19.1 (C-22), 18.3 (C-23), 16.4 (C-24)

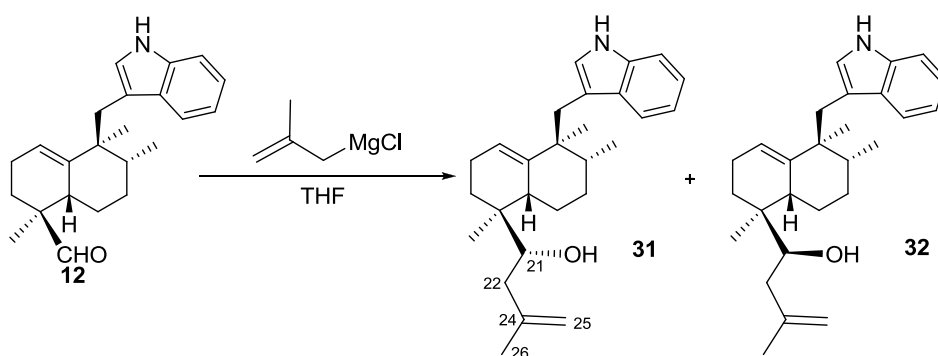
EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NONa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 358.2141, observado: 358.2136

**Reducción de 26 con LAH: 30**

Se disuelven 22.6 mg (0.056 mmol) de **26** en Et<sub>2</sub>O seco y se enfría a 0°C con un baño de hielo. Se añaden 5.1 mg (0.134 mmol) de LAH y se deja agitar a t.a. durante 1 h. A continuación se enfría de nuevo a 0°C y se añade Et<sub>2</sub>O saturado de H<sub>2</sub>O. Se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo **30** (18 mg, 89 %).

**(2R,3R,19R)-2,3-dihidro-2,19-ciclo-24,25,26-trinor-thiersind-15(20)-en-23-ol (30)**

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.21 (1H, s ancho, H-1), 7.09 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-5), 7.01 (1H, t, *J*=7.2 Hz, H-7), 6.72 (1H, t, *J*=7.2 Hz, H-6), 6.67 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-8), 3.75 (2H, m, H-23), 3.62 (1H, dd, *J*=6.0 y 4.0 Hz, H-2), 3.15 (1H, dt, *J*=12.0 y 6.0 Hz, H-3), 2.65 (1H, s ancho, H-19), 1.73 (3H, s, MeCOO-), 2.10-1.10 (15H, m), 1.00 (3H, s, Me-29), 0.96 (3H, s, Me-27), 0.82 (3H, d, *J*=6.8 Hz, Me-28)

**Adición a 12 de cloruro de 2-metil-ailmagnesio: 31 y 32**

Sobre una disolución de **12** (36 mg, 0.079 mmol) en THF (0.4 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Ar se añade cloruro de 2-metil-ailmagnesio (0.5M en THF) (5.53 mL, 2.76 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16h. Tras ese tiempo se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) se separan **31** (7 mg) y **32** (6 mg) (44%).

**23-nor-thiersinda-19,24-dien-21R-ol (31)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.41

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> : - 8.0 (c 0.01, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3394, 2923, 1458, 1384, 1093

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.91 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.16 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.12 (1H, s, H-2), 7.09 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 5.28 (1H, t, J=2.4 Hz, H-19), 4.91 (1H, s, H<sub>A</sub>-25), 4.82 (1H, s, H<sub>B</sub>-25), 3.70 (1H, dd, J=6.8 y 1.6 Hz, H-21), 3.28 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.83 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.71 (1H, m, H-15), 2.25-1.01 (11H, m), 1.77 (3H, s, Me-26), 0.86 (3H, s, Me-29), 0.85 (3H, s, Me-27), 0.84 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-28)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 143.8 (C-24), 142.0 (C-20), 135.6 (C-9), 129.2 (C-4), 122.8 (C-2), 121.3 (C-7), 120.2 (C-6), 119.5 (C-5), 118.9 (C-19), 113.7 (C-3), 113.4 (C-25), 110.7 (C-8), 70.5 (C-21), 45.1 (C-11), 40.1 (C-22), 38.9 (C-15), 38.3 (C-16), 37.9 (C-12), 34.5 (C-10), 29.4 (C-17), 27.8 (C-13), 24.0 (C-18), 23.5 (C-27), 22.6 (C-14), 22.3 (C-26), 18.1 (C-29), 15.9 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 414.2767, observado: 414.2770

**23-nor-thiersinda-19,24-dien-21S-ol (32)**

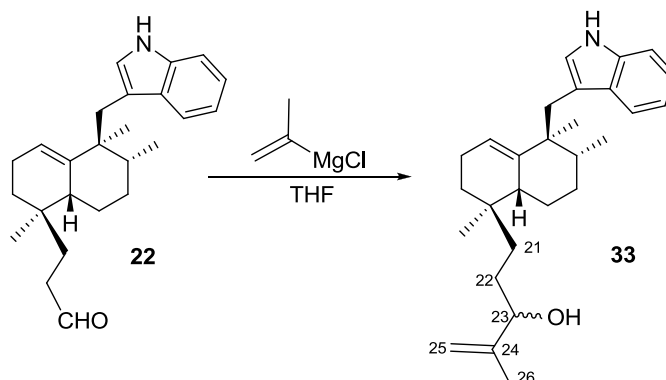
R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.39

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3394, 2923, 1458, 1384, 1093

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.95 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.11 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz, H-2), 5.31 (1H, s ancho, H-19), 4.90 (1H, s, H<sub>A</sub>-25), 4.83 (1H, s, H<sub>B</sub>-25), 3.74 (1H, dd, J=8.8 y 2.0 Hz, H-21), 3.02 (1H, d, J=14.0 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.97 (1H, d, J=14.0 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.70 (1H, m, H-15), 2.25-1.01 (11H, m), 1.77 (3H, s, Me-26), 0.89 (3H, s, Me-29), 0.82 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-28), 0.81 (3H, s, Me-27)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 144.0 (C-24), 141.7 (C-20), 135.5 (C-9), 129.2 (C-4), 123.0 (C-2), 121.3 (C-7), 120.5 (C-6), 119.5 (C-5), 118.9 (C-19), 114.4 (C-3), 113.4 (C-25), 110.9 (C-8), 70.7 (C-21), 44.4 (C-11), 40.1 (C-22), 38.5 (C-16), 37.4 (C-15), 37.3 (C-12), 34.9 (C-10), 28.9 (C-17), 27.0 (C-13), 23.7 (C-27), 22.3 (C-18), 22.2 (C-26), 21.8 (C-14), 18.2 (C-29), 15.9 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 414.2767, observado: 414.2770

**Adición a 22 de bromuro de isopropenilmagnesio: 33**

A una disolución de **22** (35 mg, 0.098 mmol) en THF (0.5 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Ar se añade bromuro de isopropenilmagnesio (0.5M en THF) (4.0 mL, 2.0 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 17 h. Tras ese tiempo se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) y se obtiene **33** (7 mg, 18 %).

**Thiersinda-19,24-dien-23-ol (33)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 75/25): 0.55

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 110.6 (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>)

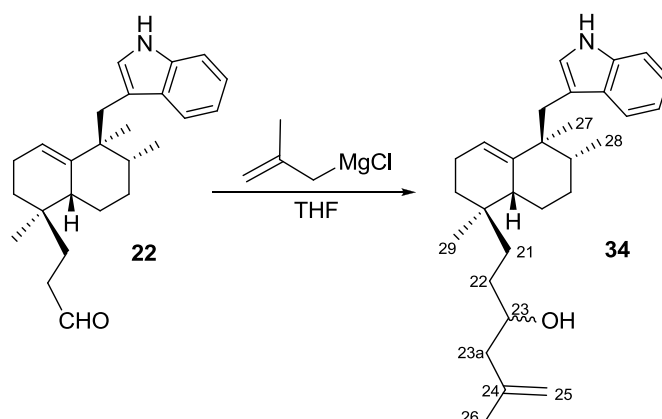
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3388, 2927, 1442, 1384, 1094

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.97 (1H, s ancho, H-1), 7.60 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-8), 7.15 (1H, t, *J*=7.6 Hz, H-6), 7.10 (1H, t, *J*=7.6 Hz, H-7), 6.94 (1H, d, *J*=3.2 Hz, H-2), 5.29 (1H, t, *J*=2.5 Hz, H-19), 4.93 (1H, s, H<sub>A</sub>-25), 4.84 (1H, m, H<sub>B</sub>-25), 3.95 (1H, m, H-23), 3.09 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.06 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10'), 2.92 (1H, d, *J* 4.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.90 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10'), 2.20-1.10 (14H, m), 1.71 (3H, s, Me-26), 0.90 (3H, s, Me-29), 0.84 (3H, s, Me-27), 0.82 (3H, d, *J*=6.8 Hz, Me-28)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 147.5 (C-24), 141.9 (C-20), 135.5 (C-9), 129.2 (C-4), 122.8 (C-2), 121.3 (C-7), 120.2 (C-6), 119.4 (C-5), 118.9 (C-19), 113.5 (C-3), 111.2 y 111.1 (C-25), 110.7 (C-8), 77.3 (C-23), 44.5 (C-11), 41.8 y 41.6 (C-15), 38.1 y 38.0 (C-12), 35.6 (C-21), 34.7 (C-10), 33.9 (C-16), 31.3 (C-17), 29.1 (C-13), 28.9 (C-22), 23.4 (C-27), 22.8 (C-14), 22.7 (C-18), 22.2 (C-29), 17.5 y 17.3 (C-26), 15.9 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 428.2924, observado: 428.2918.

**Adición a 22 de cloruro de 2-metil-alilmagnesio: 34**



Sobre una disolución de **22** (30 mg, 0.072 mmol) en THF (0.45 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Ar se añade cloruro de 2-metil-alilmagnesio (0.5M en THF) (3.6 mL, 1.8 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 16 h. Tras ese tiempo se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) y se obtiene **34** (13 mg, 43 %).

**23a-homo-thiersinda-19,24-dien-23-ol (34)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 75/25): 0.56

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 16.9 (c 0.025, CHCl<sub>3</sub>)

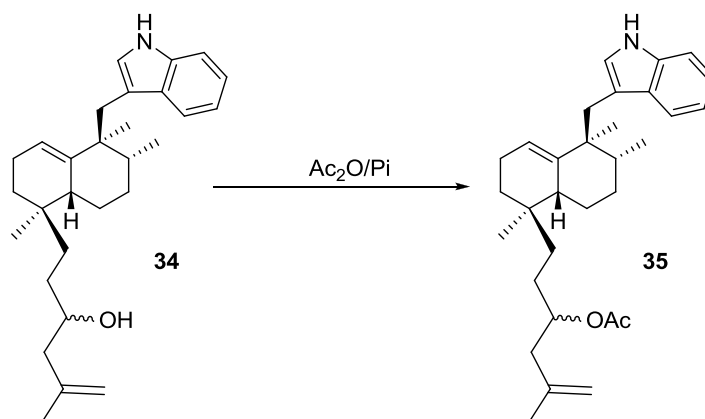
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3412, 2923, 1654, 1559, 1541, 1457, 1384, 1093

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.98 (1H, s ancho, H-1), 7.61 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.15 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 7.09 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 6.96 (1H, d, J=2.8 Hz, H-2), 5.30 (1H, s ancho, H-19), 4.89 (1H, s, H<sub>A</sub>-25), 4.80 (1H, s, H<sub>B</sub>-25), 3.63 (1H, m, H-23), 3.08 (1H, dd, J=14.4 y 2.8 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.91 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.20-1.18 (16H, m), 1.76 (3H, d, J=3.2 Hz, Me-26), 0.92 (3H, s, Me-29), 0.84 (3H, s, Me-27), 0.82 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-28)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 142.9 (C-24), 142.0 (C-20), 135.5 (C-9), 129.2 (C-4), 122.8 (C-2), 121.3 (C-7), 120.1 (C-6), 119.4 (C-5), 118.9 (C-19), 113.5 (C-3), 113.4 (C-25), 110.8 (C-8), 69.5 (C-23), 46.2 (C-23a), 44.3 (C-11), 41.6 (C-15), 37.9 (C-12), 35.9 (C-21), 34.7 (C-10), 34.0 (C-16), 31.3 (C-17), 31.1 (C-22), 29.1 (C-13), 23.5 (C-27), 22.7 (C-14), 22.7 (C-18), 22.4 (C-26), 22.3 (C-29), 15.9 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NONa (M<sup>+</sup>+Na): 442.3080, observado: 442.3080



**Acetilación de 34: 35**

Sobre una disolución de **34** (10 mg, 0.024 mmol) en piridina (1.0 mL) a temperatura ambiente se añade Ac<sub>2</sub>O (1.0 mL). Tras 16 h de agitación se añade hielo. La fase orgánica se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6 %, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **35** (11 mg, 95 %).

**Acetato de 23a-homo-thiersinda-19,24-dien-23-ilo (35)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.48

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: - 35.6 (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>)

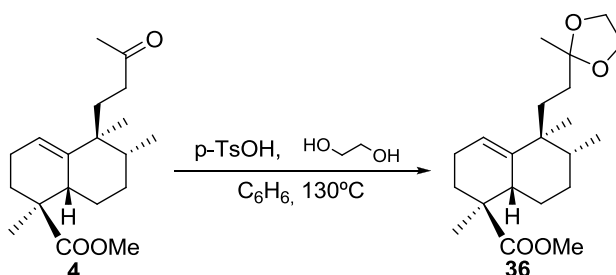
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3399, 2925, 1735, 1458, 1376, 1244, 1094, 1027, 740

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.28 (1H, s ancho, H-1), 7.58 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.14 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 7.08 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 6.90 (1H, s ancho, H-2), 5.21 (1H, t, H-19), 5.07 (1H, m, H-23), 4.78 (1H, s ancho, H-25<sub>A</sub>), 4.71 (1H, s ancho, H-25<sub>B</sub>), 3.27 (1H, d, J=14.5 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.75 (1H, d, J=14.5 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.74-1.32 (16H, m), 2.04 (3H, s, MeCOO-), 1.98 (3H, s, Me'COO-), 1.76 (3H, s, Me-26), 1.73 (3H, s, Me-26'), 0.90 (3H, s, Me-29), 0.84 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-28), 0.82 (3H, s, Me-27)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.4 y 171.2 (-OOCMe), 141.8 y 141.6 (C-24), 141.7 (C-20), 135.5 (C-9), 129.3 (C-4), 123.0 (C-2), 121.2 (C-7), 120.2 (C-6), 119.3 (C-5), 118.8 (C-19), 113.2 (C-3), 113.1 (C-25), 110.9 (C-8), 73.0 y 72.8 (C-23), 45.0 (C-11), 43.5 (C-23a), 42.9 (C-15), 39.0 (C-12), 35.3 (C-21), 35.0 (C-22), 34.5 (C-10), 33.9 (C-16), 29.2 (C-17), 28.5 (C-13), 23.4 (C-18), 22.8 (C-27), 22.6 (C-14), 22.4 (C-26), 22.6 (C-29), 21.2 (-OOCMe), 15.9 (C-28)

EMIEAR: calculado para C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 484.3186, observado: 484.3184

**Protección de 4 con etilenglicol: 36**



A una disolución de **4** (1.33 g, 4.30 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (45 mL) se añade dietilenglicol (2.8 mL, 50.30 mmol) y *p*-TsOH (8 mg, 0.04 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18h en un sistema “Dean-Stark”. Después de dejarlo enfriar a t.a. se diluye con AcOEt y se lava con 6% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para dar **36** (1.5 g, 99%).

**13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo (36)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.39

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +49.4 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

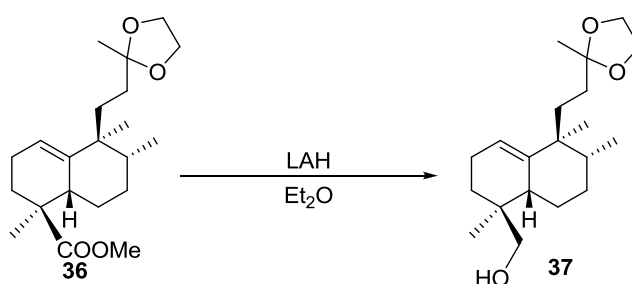
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3073, 2932, 1732, 1458, 1379, 1252, 1165, 1115

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.26 (1H, t, *J*=3.6 Hz, H-1), 3.86 (4H, s, -O C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-), 3.57 (3H, s, -COOMe), 2.69-2.52 (1H, m, H-5), 1.25 (3H, s, Me-16), 2.10-1.03 (13H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20), 0.73 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 178.3 (C-18), 141.2 (C-10), 119.6 (C-1), 110.4 (C-13), 64.4 (-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-), 51.5 (-COOMe), 44.8 (C-4), 22.8 (C-2), 42.4 (C-9), 38.5 (C-5), 38.3 (C-8), 33.2 (C-12), 30.7 (C-3), 30.7 (C-11), 28.3 (C-7), 23.6 (C-16), 22.7 (C-6), 22.3 (C-20), 19.8 (C-19), 15.5 (C-17);

EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>): 350.2457, observado: 350.2452.

**Reducción de 36 con LAH: 37**



Sobre una disolución de **36** (3.67 mg, 10.50 mmol), en Et<sub>2</sub>O (10.5 mL) enfriada a 0°C se añade LiAlH<sub>4</sub> (195 mg, 5.14 mmol). Se agita a t.a. durante 45 min, entonces, se enfría de nuevo a 0°C y el exceso de LiAlH<sub>4</sub> se descompone añadiendo lentamente Et<sub>2</sub>O saturado de

agua. Se añade  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y el disolvente se evapora para dar el alcohol **37** (3.31 g, 98%).

**13-etilendioxi-14,15-dinor-ent-halim-1(10)-en-18-ol (37)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 1/1): 0.35

$[\alpha]_D^{22}$ : +80.9 (c 0.63,  $\text{CHCl}_3$ )

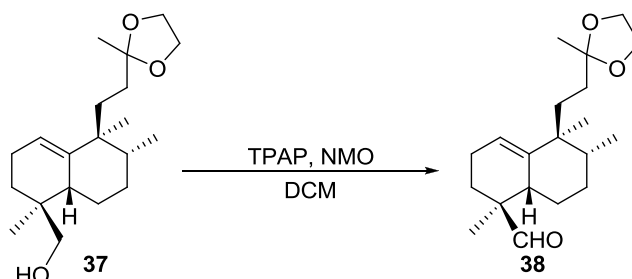
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447, 3074, 2934, 1456, 1379, 1045

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.30 (1 H, t,  $J=3.4$  Hz, H-1), 3.95 (4 H, s,  $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ ), 3.45 (1 H, dd,  $J=10.6, 5.8$  Hz,  $\text{H}_A$ -18), 3.25 (1 H, dd,  $J=10.6, 7.6$  Hz,  $\text{H}_B$ -18), 2.26–1.87 (5 H, m), 1.28 (3 H, s, Me-16), 1.74–1.05 (9 H, m), 0.89 (3 H, s, Me-19), 0.87 (3 H, s, Me-20), 0.82 (3 H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141.4 (C-10), 120.0 (C-1), 110.6 (C-13), 69.3 (C-18), 64.6–64.4 ( $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ ), 43.1 (C-9), 39.7 (C-5), 36.8 (C8), 36.3 (C-4), 33.8 (C-12), 32.4 (C-3), 32.4 (C-11), 28.6 (C-7), 23.8 (C-16), 22.6 (C-6), 22.6 (C-2), 21.9 (C-19), 21.7 (C-20), 15.6 (C17)

EMIEAR:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 322.2508; observado: 322.2515

**Oxidación de 37 con TPAP: 38**



A una mezcla de **37** (1.98 g, 6.15 mmol), NMO (2.47 g, 18.27 mmol) y moléculas sieves (3.02 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL) a t.a. se añade TPAP. Se agita durante 20 min y se filtra a través de una columna empaquetada con sílice y celita eluyendo con AcOEt. La evaporación del disolvente proporciona el aldehído **38** (1.90 g, 97%).

**13-etilendioxi-14,15-dinor-ent-halim-1(10)-en-18-al (38)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 1/1): 0.64

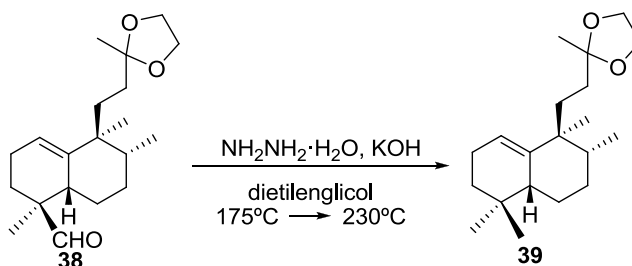
$[\alpha]_D^{22}$ : +54.69 (c 0.90,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 2936, 2693, 1724, 1458, 1379, 1262, 1221, 1109, 1059, 949, 864

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.40 (1 H, s, H-18), 5.33 (1 H, t,  $J=3.6$  Hz, H-1), 3.91 (4 H, s,  $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$ ), 2.49–2.35 (1 H, m, H-5), 2.18–2.82 (4 H, m), 1.30 (3 H, s, Me-16), 1.64–1.03 (9 H, m), 0.95 (3 H, s, Me-19), 0.87 (3 H, s, Me-20), 0.79 (3 H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 206.7 (C-18), 141.1 (C-10), 120.7 (C-1), 110.7 (C-13), 64.7 ( $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$ ), 48.1 (C-4), 42.9 (C-9), 39.1 (C-5), 36.1 (C-8), 33.7 (C-12), 33.2 (C-11), 28.7 (C-3), 27.8 (C-7), 23.9 (C-16), 23.2 (C-6), 22.5 (C-20), 22.5 (C-2), 17.6 (C-19), 15.8 (C-17)  
 EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (M) $^+$ : 320.2351, observado: 320.2341

### Reacción de Huang-Minlon de **38**: **39**



Una disolución de **38** (2.00 g, 6.25 mmol), KOH (2.11 g, 37.60 mmol),  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  85% (8.2 mL, 169.20 mmol) en dietilenglicol (63 mL) se calienta a 175°C durante 20h 30 min. Se retira el refrigerante durante 20 min y la reacción se calienta a 230°C durante otras 3.5h. Tras ese tiempo se deja enfriar a t.a. y se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (80 mL) y 2M HCl (30 mL). Se extrae con AcOEt y se lava con NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtra. Se evapora el disolvente y se obtiene **39** (1.94 g, 97%).

### 13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-eno (**39**)

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.68

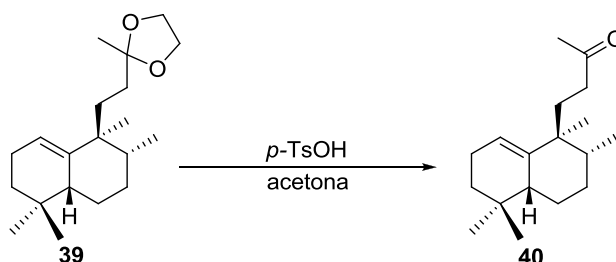
$[\alpha]_D^{22}$ : +61.5 (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3047, 2929, 2872, 1452, 1378, 1358, 1218, 1130, 1060

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.28 (1H, t;  $J=3.6$  Hz, H-1), 3.93-3.88 (4H, m,  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}-$ ), 2.10-1.90 (3H, m), 1.80-0.90 (11H, m), 1.30 (3H, s, Me-16), 0.86 (6H, s, Me-20 y Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141.7 (C-10), 120.0 (C-1), 110.8 (C-13), 64.7 ( $-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}-$ ), 43.3 (C-5), 42.8 (C-9), 39.5 (C-8), 33.7 (C-3), 33.5 (C-12), 33.2 (C-11), 31.6 (C-4), 29.3 (C-7), 28.3 (C-16), 26.4 (C-19), 23.9 (C-18), 23.3 (C-2), 23.3 (C-6), 22.5 (C-20), 15.9 (C-17)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$  (M) $^+$ : 306.2559, observado: 306.2554

**Desprotección de 39 con ácido *p*-toluensulfónico 40**

Sobre una disolución de **39** (1.63g, 5.33 mmol) en acetona (27 mL) se añade *p*-TsOH (103.7 mg, 0.54 mmol) y se agita 7h a t.a. Se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt, se lava con 6% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **40** (1.35g, 97%).

**14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ona (40)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.68;

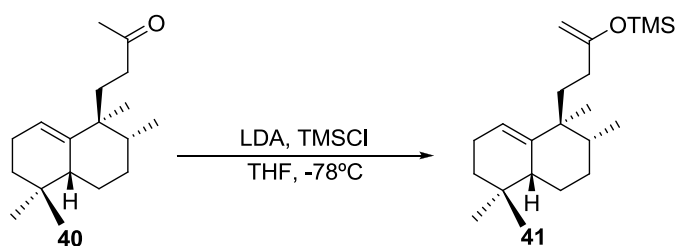
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +65.1 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2928, 1721, 1466, 1379

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.31 (1H, t; *J*=3.8 Hz, H-1), 2.11 (3H, s, Me-16), 2.30-1.05 (14H, m), 0.85 (6H, s, Me-20 y Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 209.7 (C-13), 141.1 (C-10), 120.2 (C-1), 43.2 (C-5), 43.2 (C-9), 39.0 (C-8), 38.9 (C-12), 33.2 (C-11), 32.2 (C-3), 31.3 (C-4), 29.9 (C-16), 28.9 (C-7), 28.0 (C-19), 25.7 (C-18), 23.4 (C-6), 23.0 (C-2), 22.2 (C-20), 15.6 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O (M)<sup>+</sup>:262.2297, observado: 262.2262

**Reacción de 40 con TMSCl/LDA: 41**

A una disolución de *i*-Pr<sub>2</sub>NH (11 mL, 83.90 mmol), en THF (45 mL) con trazas de 2,2'-dipyridine y enfriada a -78°C se añade *n*-BuLi (1.6M in THF, 43 mL, 68.8 mmol) bajo atmósfera inerte. La disolución se agita 30 min a t.a. Se enfría de nuevo a -78°C y se añade TMSCl (7 mL, 55.40 mmol) seguido de una disolución de **40** (2.55 g, 9.73 mmol) en THF (30 mL) vía cánula. La mezcla se agita a -78°C durante 30 min. Tras ese tiempo, se añade NaHCO<sub>3</sub> 6% y se deja que alcance t.a. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con

H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora para obtener **41** (2.47 g, 97%).

**13-trimetilsililoxi-14,15-dinor-ent-halima-1(10),13(16)-dieno (41)**

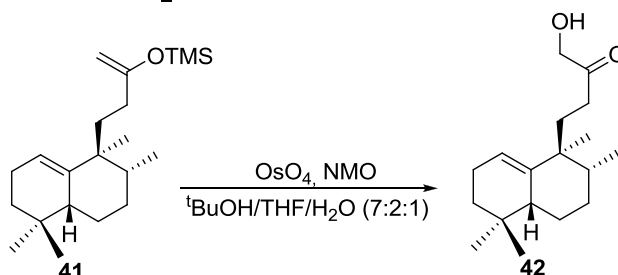
R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 95/5): 0.84

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3078, 3050, 2959, 1634, 1379, 1300, 1252, 1123, 1017, 847

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 4.03 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.01 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 2.15-1.15 (14H, m), 0.88 (6H, s, Me-20 y Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-17), 0.20 (9H, s, Me<sub>3</sub>Si)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 160.8 (C-13), 141.6 (C-10), 119.7 (C-1), 89.4 (C-16), 43.2 (C-5), 42.8 (C-9), 39.1 (C-8), 38.6 (C-12), 33.5 (C-3), 31.5 (C-11), 31.4 (C-4), 29.1 (C-7), 28.2 (C-19), 25.8 (C-18), 23.6 (C-6), 23.1 (C-2), 22.2 (C-20), 15.3 (C-17), 0.2 (-OTMS)

**Oxidación de 41 con OsO<sub>4</sub>: 42**



El compuesto **41** (2.47 g, 7.40 mmol) se disuelve en *t*-BuOH/THF/H<sub>2</sub>O (7:2:1, 101 mL) y se le añade NMO (4.11 g, 30.40 mmol) y una disolución de OsO<sub>4</sub> en *t*-BuOH (4%, 0.7 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar durante toda la noche a t.a. Entonces se le añaden 100 mL de una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se deja agitar durante 30 min. Se extrae con AcOEt y se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10%, HCl 2M, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9/1) para dar la hidroxiketona **42** (1.66 g, 78%).

**16-hidroxi-14,15-dinor-ent-halim-1(10)-en-13-ona (42)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.36

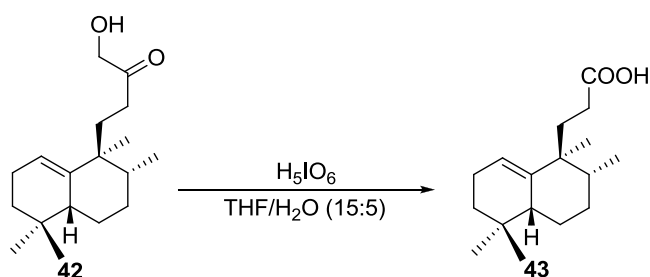
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +77.0 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3462, 3048, 2928, 1721, 1456, 1379, 1285, 1115, 1067, 849

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.32 (1H, t, J=3.2 Hz, H-1), 4.20 (2H, s, H-16), 2.45-1.02 (14H, m), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 210.3 (C-13), 140.7 (C-10), 120.7 (C-1), 68.0 (C-16), 43.4 (C-5), 42.7 (C-9), 39.1 (C-8), 33.7 (C-12), 33.2 (C-11), 32.3 (C-3), 31.4 (C-4), 29.0 (C-7), 28.2 (C-19), 25.7 (C-18), 23.5 (C-6), 23.1 (C-2), 22.3 (C-20), 15.7 (C-17)

EMIEAR: calc. para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>: 278.2246, observado: 278.2231

**Ruptura de 42 con H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>: 43**

A una disolución de **42** (1.20 g, 4.32 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (15/5, 35.0 mL) se añade H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> (2.49 g, 10.92 mmol) y se agita durante 3 h y 30 min. Entonces se añade HCl 2M hasta pH=1, se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava con H<sub>2</sub>O. Tras dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro se evapora el disolvente, obteniéndose el ácido **43** (1.16 g, 99%).

**Ácido 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-oico (43)**

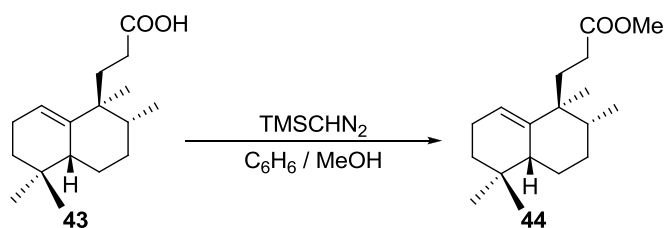
$[\alpha]_D^{22}$ : +72.9 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3700-3400 (banda ancha), 2953, 1709, 1456, 1381, 1287

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.33 (1H, m, H-1), 2.40-1.05 (14H, m), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 180.0 (C-13), 140.8 (C-10), 120.7 (C-1), 43.3 (C-5), 42.6 (C-9), 39.0 (C-8), 33.6 (C-11), 33.5 (C-3), 31.4 (C-4), 29.2 (C-12), 29.0 (C-7), 28.2 (C-19), 25.5 (C-18), 23.3 (C-6), 23.1 (C-2), 22.1 (C-20), 15.5 (C-17)

EMARIE: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 287.1982; observado: 287.1964

**Esterificación de 43: 44**

A una disolución de **43** en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH (1:1) (12.0 mL), se añade gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M en Et<sub>2</sub>O (2.2 mL, 4.4 mmol). Se agita durante 45 min a t.a., y se evapora el disolvente para dar **44** (1.29 g, 99%).

**14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-oato de metilo (44)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.69

$[\alpha]_D^{22}$ : +64.6 (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>)

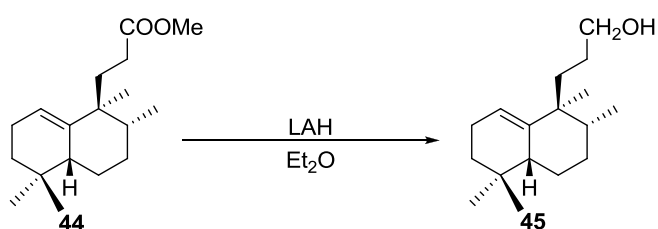
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2951, 2873, 1741, 1459, 1436, 1381, 1197, 1299, 1166.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.23 (1H, m, H-1), 3.56 (3H, s,  $-\text{COOMe}$ ), 2.15-1.93 (3H, m), 1.50-1.07 (11H, m), 0.79 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.74 (3H, s, Me-18), 0.73 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, Me-17).

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 174.4 (C-13), 140.3 (C-10), 119.9 (C-1), 50.8 ( $-\text{COOMe}$ ), 42.6 (C-9), 42.0 (C-5), 38.4 (C-8), 33.1 (C-3), 32.8 (C-11), 30.7 (C-4), 28.7 (C-12), 28.4 (C-7), 27.5 (C-19), 25.1 (C-18), 22.8 (C-2), 22.5 (C-6), 21.5 (C-20), 15.1 (C-17)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 301.2138; observado: 301.2152

### Reducción de 44: 45



A una disolución de **44** (1.67 g, 6.01 mmol) en Et<sub>2</sub>O (60.0 mL) enfriada a 0°C, se añade LiAlH<sub>4</sub> (833 mg, 2.19 mmol) y se agita a t.a. 45 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade despacio Et<sub>2</sub>O húmedo. Se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para secar y se filtra. Al evaporar el disolvente se obtiene **45** (1.30 g, 86%).

### 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ol (45)

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.36

$[\alpha]_D^{22}$ : +52.4 (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ )

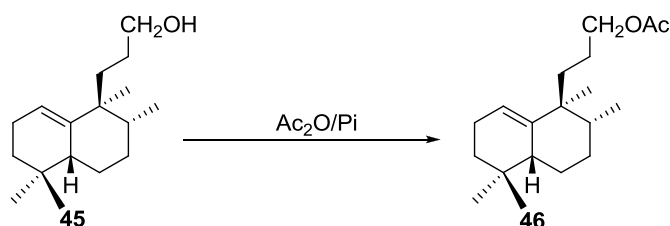
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3337, 2926, 1464, 1456, 1379, 1057, 1019

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 3.58 (2H, t,  $J=6.6$  Hz, H-13), 2.15-1.93 (3H, m), 1.60-1.07 (11H, m), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141.6 (C-10), 119.6 (C-1), 63.8 (C-13), 43.2 (C-5), 42.6 (C-9), 39.0 (C-8), 35.0 (C-11), 33.4 (C-3), 31.3 (C-4), 29.0 (C-7), 28.2 (C-19), 27.5 (C-12), 25.8 (C-18), 23.4 (C-2), 23.0 (C-6), 22.4 (C-20), 15.6 (C-17)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ): 273.2189; observado: 273.2192



**Acetilación de 45: 46**

A una disolución de **45** (1.30 g, 5.20 mmol) en piridina (20.0 mL), se añade Ac<sub>2</sub>O (20.0 mL). Después de agitar 2 h se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6 %, H<sub>2</sub>O y NaCl sat. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **46** (1.47 g, 97%).

**Acetato de 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ilo (46)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.63

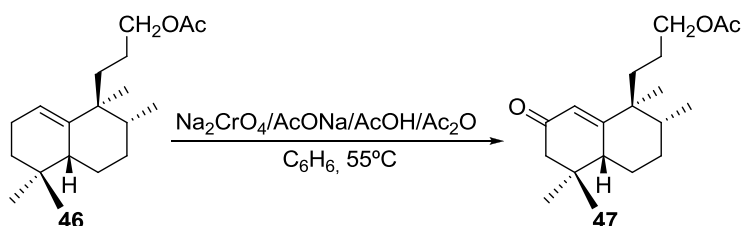
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +45.4 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2927, 1742, 1466, 1379, 1365, 1239, 1032

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 3.99 (2H, t, *J*=6.6 Hz, H-13), 2.03 (3H, s, MeCOO-), 2.01-1.93 (3H, m), 1.63-1.02 (11H, m), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, *J*=7.4 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.5 (MeCOO-), 141.6 (C-10), 120.2 (C-1), 65.7 (C-13), 43.6 (C-5), 43.0 (C-9), 39.3 (C-8), 35.3 (C-11), 33.6 (C-3), 31.6 (C-4), 21.6 (MeCOO-), 29.9 (C-12), 29.3 (C-7), 28.4 (C-19), 26.1 (C-18), 23.8 (C-2), 23.3 (C-6), 21.3 (C-20), 15.9 (C-17)

EMARIE.: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 315.2295; observado: 315.2317

**Oxidación de 46 con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>: 47**

Una disolución de **46** (1.02 g, 3.5 mmol), Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (1.02 g, 6.30 mmol), AcONa fundido (761 mg, 9.28 mmol), Ac<sub>2</sub>O (10 mL, 105.79 mmol) y AcOH (5.0 mL, 87.59 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (25.0 mL) se calienta a 55°C durante 19h. Tras ese tiempo se añade hielo y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 85/15) para dar **47** (610 mg, 57%).

**13-acetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-2-ona (47)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.43

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +88.5 (c 1.27, CHCl<sub>3</sub>)

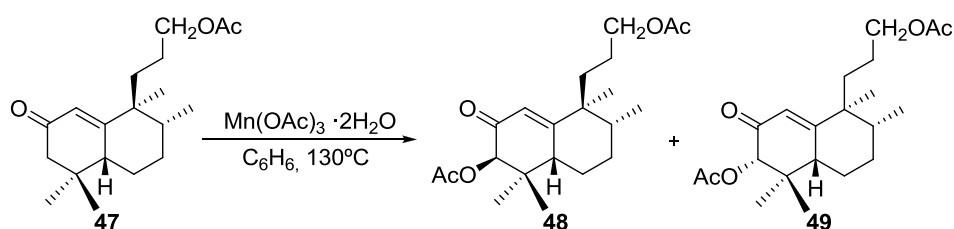
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2961, 2876, 1740, 1670, 1467, 1384, 1241, 1043

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.86 (1H, s, H-1), 4.01 (2H, t, J=6.2 Hz, H-13), 2.30 (1H, d, J=15.6 Hz, H<sub>A</sub>-3), 2.08 (1H, d, J=15.6 Hz, H<sub>B</sub>-3), 2.05 (3H, s, MeCOO-) 1.90-1.10 (12H, m), 1.01 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.98 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 199.8 (C-2), 171.1 (MeCOO-), 169.6 (C-10), 124.6 (C-1), 64.8 (C-13), 48.5 (C-3), 45.3 (C-5), 44.9 (C-9), 40.3 (C-8), 35.6 (C-11), 34.7 (C-4), 28.6 (C-19), 28.5 (C-7), 25.9 (C-18), 23.9 (C-6), 23.7 (C-12), 21.6 (C-20), 21.1 (MeCOO-), 15.8 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+H): 307.2268, observado: 307.2267

**Acetoxilación de 47 con Mn(OAc)<sub>3</sub>: 48/49**



Una mezcla de **47** (510 mg, 1.67 mmol) y Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.26 g, 8.43 mmol) in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (65mL) se calienta a ebullición en un sistema “Dean-Stark” durante toda la noche. Se deja enfriar a t.a. y se filtra a través de una columna empaquetada con sílice, utilizando AcOEt como eluyente. Tras evaporar el disolvente se cromatografía (sílice flash, Hex/Et<sub>2</sub>O 8/2) para separar **48** (30%) y **49** (33%). También se recupera material de partida (8%).

**3R,13-diacetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-2-ona (48)**

R<sub>f</sub> (Hex/Et<sub>2</sub>O 1/1): 0.25

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +124 (c 0.70, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2966, 2873, 1742, 1689, 1371, 1238, 1050.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.84 (1H, s, H-1), 5.32 (1H, s, H-3), 4.03 (2H, t, J=6.7 Hz, H-13), 2.28 (1H, dd, J=8.8 y 4.2 Hz, H-5), 2.22 (3H, s, MeCOO- anillo), 2.06 (3H, s, MeCOO- cadena), 2.00-1.10 (8H, m), 1.69 (1H, m, H-8), 1.04 (3H, s, Me-18), 1.03 (3H, s, Me-20), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, d, J=6.9 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 193.2 (C-2), 171.0 (MeCOO- cadena), 170.7 (MeCOO- anillo), 168.7 (C-10), 122.9 (C-1), 77.6 (C-3), 64.6 (C-13), 47.7 (C-5), 45.2 (C-9), 41.2 (C-8), 38.4 (C-4), 34.7 (C-11), 28.8 (C-7), 24.9 (C-6), 24.0 (C-18), 23.5 (C-12), 22.4 (C-19), 21.2 (C-20), 20.9 (MeCOO- cadena), 20.7 (MeCOO- anillo), 15.5 (C-17)

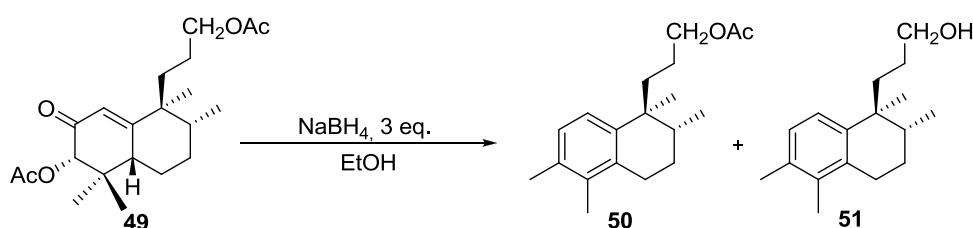
EMIEAR: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 387.2142, observado: 387.2144.

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**3S,13-diacetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-2-ona (49)**R<sub>f</sub> (Hex/Et<sub>2</sub>O 1/1): 0.22[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -12.0 (c 1.37, CHCl<sub>3</sub>)IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3367, 2971, 1743, 1691, 1466, 1384, 1235, 1068

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.97 (1H, s ancho, H-1), 5.11 (1H, s, H-3), 4.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.51 (1H, m, H-5), 2.23 (3H, s, MeCOO- anillo), 2.08 (3H, s, MeCOO- cadena), 1.70-1.50 (9H, m), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.07 (3H, s, Me-20), 0.90 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 193.5 (C-2), 171.3 (MeCOO- anillo), 170.7 (MeCOO- cadena), 168.2 (C-10), 123.7 (C-1), 81.5 (C-3), 64.8 (C-13), 45.5 (C-5), 44.0 (C-9), 39.8 (C-4), 37.1 (C-8), 36.9 (C-11), 27.2 (C-7), 24.9 (C-18), 23.5 (C-12), 23.0 (C-20), 21.2 (MeCOO- anillo), 21.0 (MeCOO-cadena), 20.1 (C-6), 16.1 (C-19), 15.6 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 387.2142, observado: 387.2137**Reducción de 49 con 3 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>: 50 y 51**

Se disuelven 25 mg (0.07 mmol) de **49** en EtOH (0.7 mL), se enfría a 0°C, se añaden 8 mg (0.21 mmol) de NaBH<sub>4</sub> y se deja agitar 3h a t.a. y atm. inerte. Se enfría de nuevo y se añaden 2 mL de HCl 2M. Se deja durante toda la noche en medio ácido y se extrae con AcOEt, se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl sat. se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9:1) para dar **50** (6 mg, 31%) y **51** (15%).

**Compuesto 50**R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.77[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +8.75 (c 0.48, CHCl<sub>3</sub>)IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3369, 2960, 2929, 1740, 1458, 1383, 1238, 1036

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.06 (1H, d, J= 8.0 Hz, H-1), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz, H-2), 3.95 (2H, dt, J=7.0 y 6.6 Hz, H-13), 2.80-2.40 (2H, m, H-6), 2.26 (3H, s, Me-19), 2.12 (3H, s, Me-18), 2.02 (3H, s, MeCOO-), 1.90-1.20 (7H, m), 1.14 (3H, s, Me-20), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.4 (MeCOO-), 142.0 (C-10), 135.6 (C-5), 134.7 (C-4), 133.4 (C-3), 127.7 (C-2), 124.1 (C-1), 65.3 (C-13), 40.4 (C-9), 36.5 (C-11), 33.2 (C-8),

27.4 (C-12), 27.1 (C-7), 26.0 (C-20), 23.8 (C-6), 21.2 (MeCOO-), 20.7 (C-19), 16.2 (C-17), 15.4 (C-18)

EMIEAR: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 311.1982, observado: 311.1995

### Compuesto 51

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.59

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +17.7 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3364, 2925, 2871, 1458, 1384, 1093, 1058

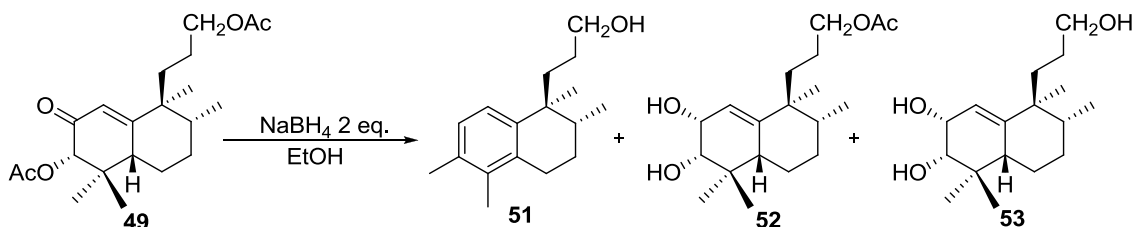
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.07 (1H, d, J=8.1 Hz, H-1), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz, H-2), 3.53 (2H, t, J=6.7 Hz, H-13), 2.71-2.56 (2H, m, H-6), 2.56 (3H, s, Me-19), 2.12 (3H, s, Me-18), 1.85-1.20 (7H, m), 1.15 (3H, s, Me-20), 0.95 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 142.0 (C-10), 135.4 (C-5), 134.4 (C-4), 133.1 (C-3), 127.4 (C-2), 123.9 (C-1), 63.6 (C-13), 40.1 (C-9), 36.3 (C-11), 33.0 (C-8), 27.6 (C-12), 27.2 (C-7), 26.9 (C-6), 25.8 (C-20), 20.4 (C-19), 16.0 (C-17), 15.2 (C-18)

EMIEAR: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ONa (M<sup>+</sup>+Na): 269.1876, observado: 269.1885

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

### Reducción de 49 con 2 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>: 51, 52, 53



Se disuelven 56 mg (0.15 mmol) de **49** en 1.5 mL de EtOH y se enfría la disolución a 0°C. Se añade entonces despacio el NaBH<sub>4</sub> (11 mg, 0.30 mmol) y se deja agitar a t.a. 16h. Se enfría a continuación a 0°C y se añade despacio 1 mL de HCl 2M. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se separa por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 8:2) para dar **51** (3 mg, 10%), **52** (8 mg, 20%) y **53** (22 mg, 53%).

### Acetato de 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-2,3-diol-13-ilo (**52**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1:1): 0.48

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +15.6 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3390 (ancha), 2927, 2872, 1741, 1656, 1384, 1240, 1094

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.24 (1H, s ancho, H-1), 4.27 (1H, s ancho, H-2), 4.00 (2H, t, J=6.0 Hz, H-13), 3.43 (1H, s ancho, H-3), 2.05 (3H, s, MeCOO-), 2.00-1.10 (10H, m), 1.05 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.4 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 145.2 (C-10), 120.3 (C-1), 76.5 (C-3), 67.7 (C-2), 65.4 (C-13), 43.2 (C-9), 43.2 (C-5), 39.6 (C-8), 36.8 (C-4), 35.0 (C-11), 29.7 (C-7), 27.3 (C-19), 25.3 (C-12), 23.8 (C-20), 23.7 (C-6), 22.7 (C-18), 21.3 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 15.9 (C-17)  
EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 347.2193, observado: 347.2207

#### 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-2,3,13-triol (53)

$R_f$  (Hex/AcOEt 1/1): 0.18

$[\alpha]_D^{22}$ : +7.13 (c 0.75,  $\text{CHCl}_3$ )

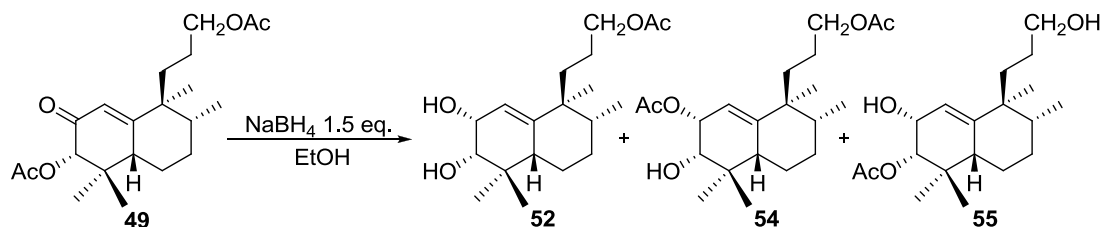
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374 (ancha), 2955, 2872, 1459, 1381, 1122, 1051

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.24 (1H, s ancho, H-1), 4.27 (1H, s ancho, H-2), 3.60 (2H, t,  $J=6.2$  Hz, H-13), 3.42 (1H, d,  $J=3.8$  Hz, H-3), 2.20-1.10 (10H, m), 1.05 (3H, s, Me-19), 0.98 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, d,  $J=8.2$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 145.5 (C-10), 120.1 (C-1), 76.3 (C-3), 67.7 (C-2), 63.9 (C-13), 43.2 (C-5), 43.2 (C-9), 36.5 (C-8), 36.8 (C-4), 35.1 (C-11), 29.6 (C-7), 27.7 (C-12), 27.3 (C-19), 23.7 (C-6), 23.7 (C-20), 22.8 (C-18), 15.6 (C-17)

EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 305.2087, observado: 305.2080

#### Reducción de 49 con 1.5 equivalentes de $\text{NaBH}_4$ : 52, 54, 55



Se disuelven 57mg (0.16 mmol) de **49** en 1.6 mL de EtOH y se enfría la disolución a  $0^\circ\text{C}$ . Se añade entonces despacio el  $\text{NaBH}_4$  (9 mg, 0.24 mmol) y se deja agitar a t.a. y bajo atm inerte 19h. Se enfría a continuación a  $0^\circ\text{C}$  y se añaden despacio 0.5 mL de HCl 2M. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se separa por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 8:2) para dar **52** (26 mg, 39%), **54** (9 mg, 10%) y **55** (18 mg, 39%).

#### 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3-ol-2,13-diacetato (54)

$R_f$  (Hex/AcOEt 6/4): 0.64

$[\alpha]_D^{22}$ : -13.0 (c 0.79,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3367, 2957, 2873, 1740, 1458, 1384, 1240, 1094

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.45 (1H, s ancho, H-2), 5.15 (1H, s ancho, H-1), 4.00 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, H-13), 3.55 (1H, d,  $J=4.0$  Hz, H-3), 2.14 y 2.05 (3H, s,  $\text{MeCOO}^-$  c/u),

2.00-1.10 (10H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.4 y 170.9 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 147.4 (C-10), 116.2 (C-1), 74.8 (C-3), 71.8 (C-2), 65.3 (C-13), 43.6 (C-9), 43.4 (C-5), 39.5 (C-8), 36.9 (C-4), 35.1 (C-11), 29.5 (C-7), 27.3 (C-19), 24.8 (C-12), 23.7 (C-6), 23.0 (C-20), 22.7 (C-18), 21.6 y 21.3 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 16.0 (C-17)

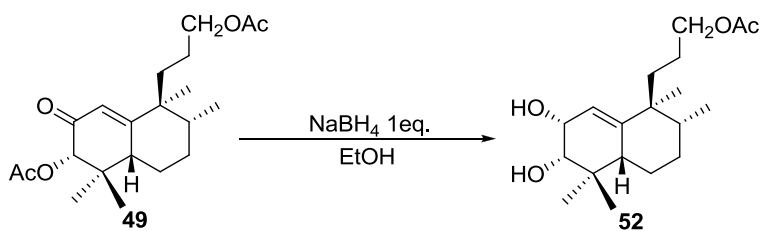
EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 389.2298, observado: 389.2292

#### 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-2-ol-3,13-diacetato (55)

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.22

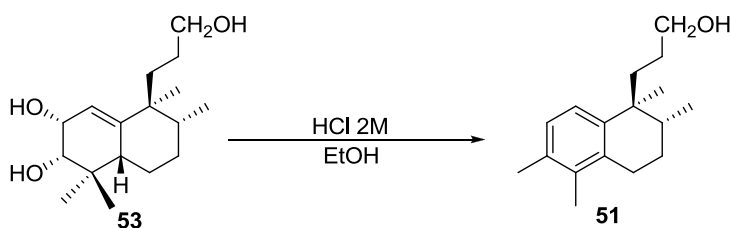
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.24 (1H, s, H-1), 4.90 (1H, d,  $J=5.7$  Hz, H-3), 4.42 (1H, m, H-2), 4.00 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, H-13), 2.10 (3H, s,  $\text{MeCOO}^-$  anillo), 2.04 (3H, s,  $\text{MeCOO}^-$  cadena), 2.00-1.00 (10H, m), 0.98 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

#### Reducción de 49 con 1 equivalente de $\text{NaBH}_4$ : 52



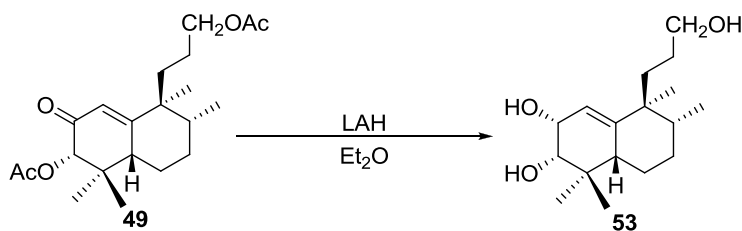
Se disuelven 48 mg (0.13 mmol) de **49** en 1.3 mL de EtOH y se enfría la disolución a  $0^\circ\text{C}$ . Se añade el  $\text{NaBH}_4$  (6 mg, 0.15 mmol) y se deja agitar a t.a. y bajo atm inerte 8h. Se vuelve a enfriar a  $0^\circ\text{C}$  y se añade despacio 1 mL de HCl 0.5 M. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El bruto se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 85:15) para dar **52** (12 mg, 30%).

#### Reacción de 53 con HCl 2M: 51



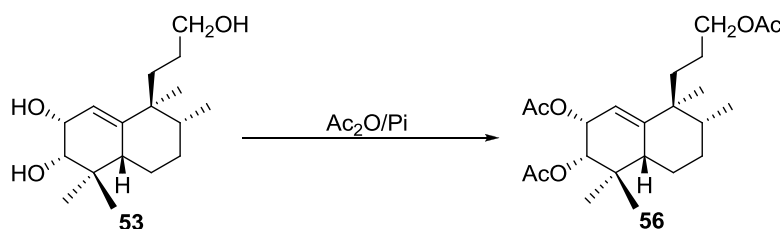
15 mg de **53** (0.05 mmol) disueltos en EtOH (0.8 mL) se dejan durante 24h agitando con HCl 2M (1 mL). Se extrae con AcOEt y se lava con H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener **51** (12 mg, 96%).

#### Reducción de 49 con LAH: 53



A una disolución de **49** (30 mg, 0.08 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1 mL) se añade LAH (5 mg, 0.13 mmol) y se deja agitar a t.a. 20 min. Tras ese tiempo se añade Et<sub>2</sub>O saturado de H<sub>2</sub>O, se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra a través de placa filtrante. Tras evaporar el disolvente se obtienen 18 mg (80%) de **53**.

#### Acetilación de 53: 56



El compuesto **53** (17 mg, 0.06 mmol) se disuelve en exceso de piridina y se le añade exceso de Ac<sub>2</sub>O, y se deja agitar la mezcla durante 3 h. Tras ese tiempo, se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para dar el triacetato **56** (20 mg, 83%).

#### **14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-2,3,13-triacetato (56)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.61

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -22.1 (c 1.77, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2962, 2875, 1742, 1371, 1246, 1044, 669.

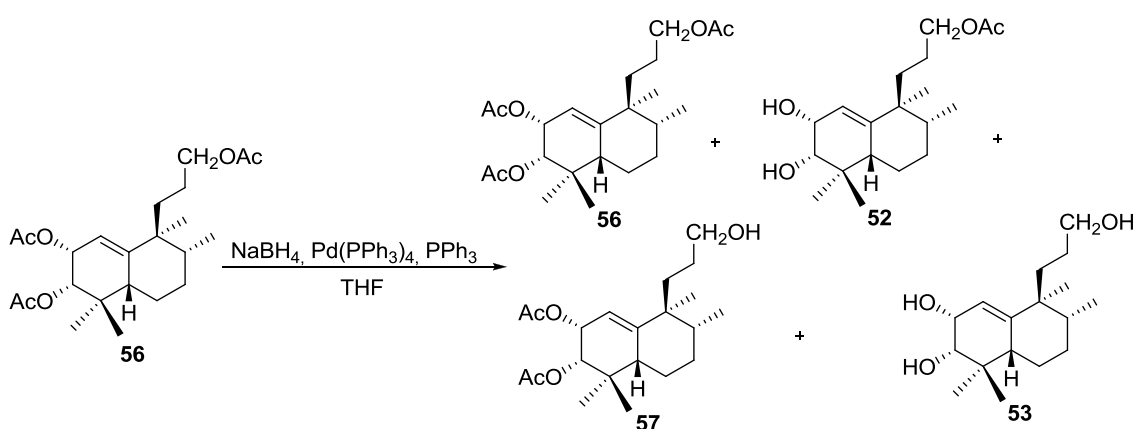
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.53 (1H, s ancho, H-2), 5.15 (1H, s ancho, H-1), 4.93 (1H, d, J=4.0 Hz, H-3), 4.00 (2H, t, J=4.0 Hz, H-13), 2.05 (6H, s, MeCOO- anillo y

cadena), 2.03 (3H, s, MeCOO- anillo), 2.00-1.00 (10H, m), 0.97 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.4 (MeCOO- cadena), 170.9 (MeCOO- anillo x2), 146.4 (C-10), 117.1 (C-1), 75.2 (C-3), 68.6 (C-2), 65.3 (C-13), 43.6 (C-9), 43.4 (C-5), 39.5 (C-8), 36.1 (C-4), 35.0 (C-11), 29.4 (C-7), 27.5 (C-19), 24.4 (C-12), 23.7 (C-6), 23.3 (C-20), 22.7 (C-18), 21.4 (MeCOO- anillo), 21.3 (MeCOO- cadena), 21.1 (MeCOO- anillo), 15.8 (C-17)

EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ): 431.2404, observado: 431.2400

### Reducción de **56** con $\text{NaBH}_4$ y $\text{Pd}^0$ : **52**, **53**, **56**, **57**



A una disolución de **56** (22 mg, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL) se añade  $\text{NaBH}_4$  (2 mg),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (catalítico) y  $\text{PPh}_3$  (10 mg, 0.04 mmol) y se deja agitar a t.a. y protegido de la luz durante 4 días. Se añade entonces  $\text{NaCl}$  sat. y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se lava la fase orgánica con  $\text{NaHCO}_3$  6% y  $\text{NaCl}$  sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna en gel de sílice se separan **56** (5mg, 20%), **52** (4 mg, 23%), **57** (2 mg, 7%) y **53** (12 mg, 50%).

### 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ol-2,3-diacetato (**57**)

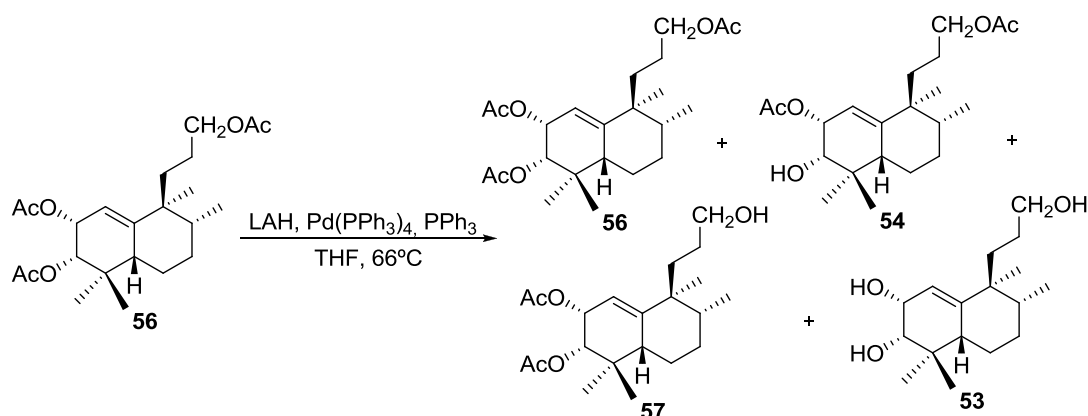
$R_f$  (Hex/ $\text{AcOEt}$  6/4): 0.42

$[\alpha]_D^{22}$ : -22.5 (c 0.44,  $\text{CHCl}_3$ )

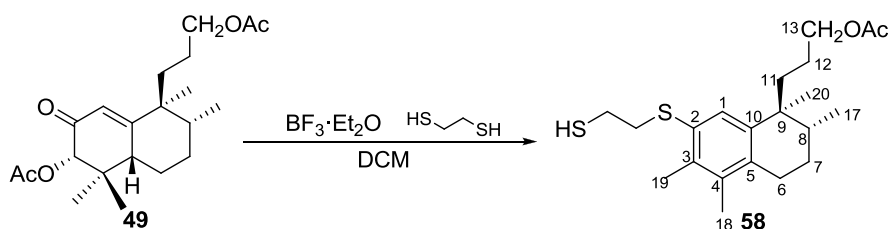
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2927, 2873, 1742, 1618, 1460, 1384

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.53 (1H, s ancho, H-2), 5.15 (1H, s ancho, H-1), 4.93 (1H, d,  $J=4.4$  Hz, H-3), 3.61 (2H, t,  $J=6.2$  Hz, H-13), 2.05 (3H, s, MeCOO- sobre H-2), 2.03 (3H, s, MeCOO- sobre H-3), 2.00-1.00 (10H, m), 0.98 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)



**Reducción de 56 con LAH y Pd<sup>0</sup>: 53, 54, 56, 57**

Se disuelve **56** (64 mg, 0.16 mmol) en THF (1.6 mL) y se añade PPh<sub>3</sub> (31 mg, 0.12 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0.03 mmol) y LAH (14 mg, 0.36 mmol), y se calienta a 66°C bajo atm inerte y 32h. Se enfría, se añade NaOH 10% y se diluye con NaCl sat.; se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaOH 10% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. Por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9:1) se separan **56** (6 mg, 10%), **54** (3 mg, 5%), **57** (3 mg, 5%), y **53** (35 mg, 75%).

**Reacción de 49 con 1,2-etanoditiol/BF<sub>3</sub> a t.a.: 58**

Bajo atm inerte se disuelve **49** (37 mg, 0.10 mmol) en DCM (2.0 mL), se enfría a 0°C y se añade el etanoditiol (0.09 mL, 1.07 mmol) y el BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (25 µL, 0.2 mmol) y se deja agitar a t.a. durante 24h. Tras ese tiempo se añade NaHCO<sub>3</sub> 6% y se extrae con Et<sub>2</sub>O, se lava la fase orgánica con NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y se obtiene el compuesto **58** (60 mg, 99%).

**Compuesto 58**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.36

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2959, 2924, 1738, 1459, 1383, 1367, 1240, 1035

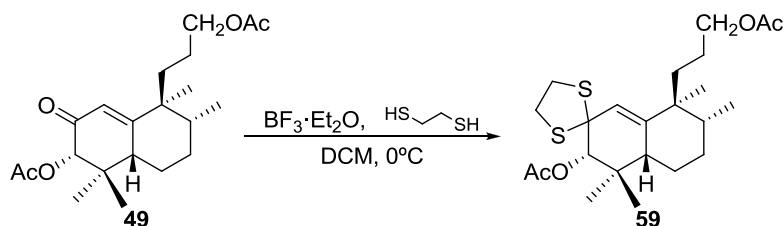
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.28 (1H, s, H-1), 3.97 (2H, dt, J=6.8 y 6.6 Hz, H-13), 2.98-2.50 (6H, m, H-6 y -SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 2.42 (3H, s, Me-19), 2.15 (3H, s, Me-18), 2.04 (3H, s, MeCOO-), 1.80-1.40 (7H, m), 1.14 (3H, s, Me-20), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.8 (MeCOO-), 142.3 (C-10), 136.1 (C-5), 135.8 (C-4), 135.6 (C-3), 130.6 (C-2), 129.4 (C-1), 65.2 (C-13), 40.4 (C-9), 39.3 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 36.4 (C-

11), 33.1 (C-8), 27.7 (C-12), 27.0 (C-7), 26.0 (C-20), 24.5 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 23.8 (C-6), 21.3 (MeCOO-), 17.7 (C-19), 16.4 (C-17), 16.2 (C-18)

EMIEAR: Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+Na): 403.1736, observado: 403.1730

**Reacción de 49 con 1,2-etanoditiol/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O a 0°C: 59**



A una disolución de **49** (72 mg, 0.20 mmol) en DCM (4 mL) enfriada a 0°C se añade BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (30 µL, 2.03 mmol) bajo atmósfera de argón y se agita a esa temperatura durante 1h 10 min. Entonces se añade 1,2-etanoditiol (30 µL, 0.24 mmol) y se agita a 0°C y bajo atmósfera de Argón para 20h. Tras ese tiempo se añade NaHCO<sub>3</sub> 6% y cuando alcance temperatura ambiente se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con NaCl sat. y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9/1) para obtener **59** (30%) y recuperar **49** (68%).

**Diacetato de 2-etilenditio-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-3α,13-diol (59)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.43

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +45.8 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>)

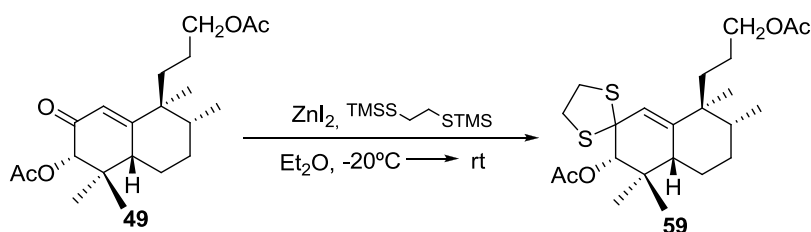
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3432, 2962, 1740, 1618, 1384, 1232, 1036

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.52 (1H, s, H-1), 5.14 (1H, s, H-3), 4.02 (2H, m, H-13), 3.27-3.20 (4H, m, -SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 2.12 y 2.06 (3H, s, MeCOO- c/u), 1.95 (1H, m, H-5), 1.01 (3H, s, Me-18), 1.00 (3H, s, Me-20), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-17)

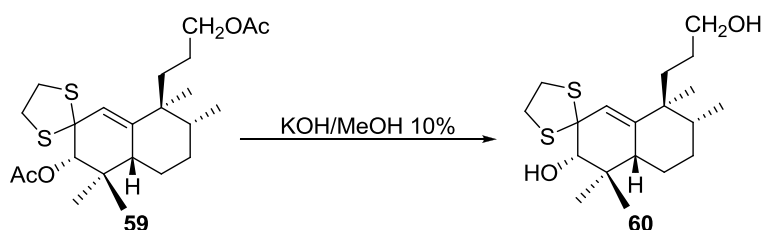
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.2 y 170.5 (MeCOO-), 140.6 (C-10), 125.9 (C-1), 81.0 (C-3), 68.4 (C-2), 65.1 (C-13), 42.8 (C-5), 42.5 (C-9), 40.3 y 39.9 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 38.3 (C-8), 37.5 (C-4), 35.6 (C-11), 29.6 (C-7), 28.6 (C-12), 27.4 (C-18), 23.3 (C-6), 22.7 (C-20), 21.1 y 21.0 (MeCOO) 20.9 (C-19) 15.6 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+Na): 463.1947, observado: 463.1938

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Reacción de 49 con bis(trimetilsilil)etanoditiol: 59**

Se disuelve **49** (134.6 mg, 0.37 mmol) en Et<sub>2</sub>O (3.75 mL) y se añade ZnI<sub>2</sub> (8.3 mg, 0.026 mmol) bajo atmósfera de Argon. Se enfría a -20°C y se añade el 1,2-distrimetilsilil-etanoditiol y se deja agitar a temperatura ambiente 10h. Se añade entonces H<sub>2</sub>O, se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaCl sat. Después de secarla sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **59** (15 mg, 1%).

**Hidrólisis de 59: 60**

El compuesto **59** (108 mg, 0.25 mmol), se disuelve en una disolución de 10% KOH en MeOH (4 mL) y se deja agitar 24h. Se diluye con H<sub>2</sub>O y se añade HCl 2M hasta pH=7. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Al evaporar el disolvente se obtiene **60** (84 mg, 95%).

**2-etilenditio-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-3α,13-diol (60)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1/1): 0.55

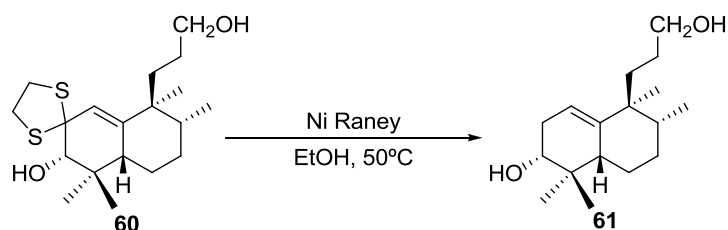
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3425, 2924, 2872, 1466, 1381, 1060, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.60 (1H, m, H-1), 3.59 (2H, t, J=5.9 Hz, H-13), 3.59 (4H, m, -SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 3.29 (1H, m, H-3), 1.90-1.20 (12H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-17), 0.76 (3H, s, Me-18)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 141.3 (C-10), 126.8 (C-1), 80.9 (C-3), 72.6 (C-2), 63.8 (C-13), 43.6 (C-5), 42.2 (C-9), 40.2 y 38.7 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 39.1 (C-4), 37.2 (C-8), 36.6 (C-11), 29.8 (C-7), 27.7 (C-12), 25.7 (C-19), 23.4 (C-18), 20.4 (C-6), 16.3 (C-20), 15.9 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 379.1736, observado: 379.1724

**Reducción de 60 con Ni(Raney): 61**



Una disolución del diol **60** (84 mg, 0.23 mmol) en EtOH (11.5 mL) se añade sobre Ni Raney (1.87g, 31.86 mmol), previamente lavado con EtOH hasta que desaparezcan todas las trazas de H<sub>2</sub>O, y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 1h. Se deja enfriar a t.a. y se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice, eluyendo con EtOH y AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtiene **61** (61 mg, 98%).

**14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3 $\alpha$ ,13-diol (61)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1/1): 0.42

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3356, 2917, 2870, 2849, 1458, 1383, 1054

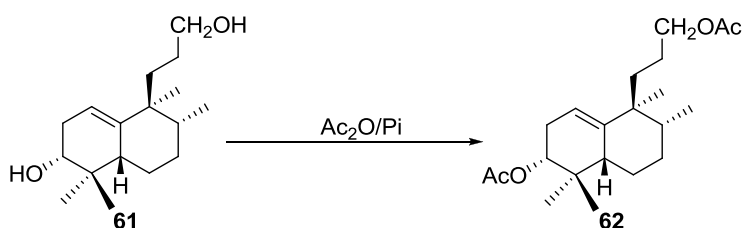
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.28 (1H, m, H-1), 3.60 (2H, m, H-13), 3.38 (1H, m, H-3), 2.20-1.04 (12H, m), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 142.0 (C-10), 117.5 (C-1), 75.4 (C-3), 64.0 (C-13), 44.0 (C-5), 42.5 (C-9), 38.0 (C-8), 37.3 (C-4), 35.7 (C-11), 31.7 (C-2), 29.9 (C-7), 28.6 (C-6), 28.5 (C-19), 27.7 (C-12), 25.5 (C-20), 23.3 (C-18), 15.9 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 289.2138, observado: 289.2121

Rayos X

**Acetilación de 61: 62**



A una disolución del diol **61** (111 mg, 0.41 mmol) en piridina (6 mL) se añade Ac<sub>2</sub>O (6 mL) y se deja agitar toda la noche a t.a. Se añade hielo, se extrae con AcOEt y la fase orgánica le lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener el diacetato **62** (140 mg, 97%).

**Diacetato de 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3 $\alpha$ ,13-diol (62)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.51

$[\alpha]_D^{22}$ : +5.51 (c 1.20, CHCl<sub>3</sub>)

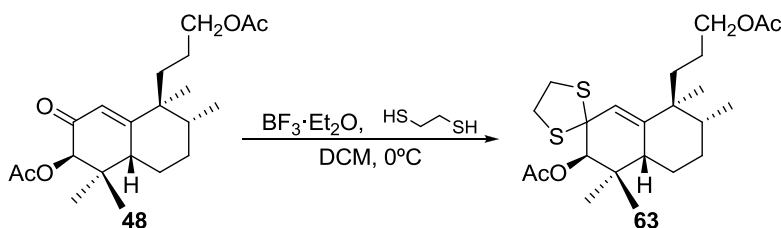
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2958, 2926, 2872, 1740, 1375, 1243, 1031

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.21 (1H, s ancho, H-1), 4.63 (1H, dd, *J*=7.6 y 5.4 Hz, H-3), 4.00 (2H, t, *J*=6.6 Hz, H-13), 2.40-1.20 (12H, m), 2.05 y 2.04 (3H, s, MeCOO- c/u), 0.92 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.5 y 171.2 (MeCOO-), 141.7 (C-10), 117.0 (C-1), 77.2 (C-3), 65.5 (C-13), 43.9 (C-5), 42.6 (C-9), 38.2 (C-8), 36.0 (C-4), 35.6 (C-11), 29.9 (C-7), 28.6 (C-2), 28.6 (C-12), 25.8 (C-18), 23.7 (C-6), 23.1 (C-20), 21.5 (MeCOO-), 21.3 (C-19), 15.8 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na): 373.2349, observado: 373.2346

### Reacción de 48 con 1,2-etanoditiol/BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O a 0°C: 63



A una disolución de **48** (977.5 mg, 2.69 mmol) en DCM (50 mL) enfriada a 0°C se añade BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O recién abierto (400 µL, 3.24 mmol) bajo atmósfera de argón y se agita a esa temperatura durante 1h 10 min. Entonces se añade 1,2-etanoditiol (2.2 mL, 26.23 mmol) y se agita a 0°C y bajo atmósfera de Argón durante 14h. Tras ese tiempo se añade NaHCO<sub>3</sub> 6% y cuando alcance temperatura ambiente se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con NaCl sat. y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9/1) para obtener **63** (8%) y recuperar **48** (82%).

### Acetato de 2-etilenditio-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-3β,13-diol (**63**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.50

$[\alpha]_D^{22}$ : +33.2 (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>)

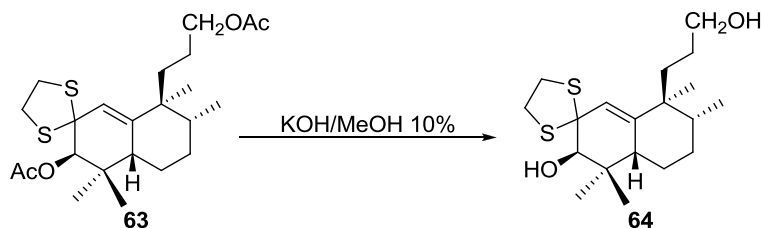
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2874, 1739, 1369, 1236, 1036

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.46 (1H, s, H-1), 5.24 (1H, s, H-3), 4.01 (2H, t, *J*=6.6 Hz, H-13), 3.35-3.10 (4H, m, -SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 2.10 (3H, s, MeCOO- anillo), 2.04 (3H, s, MeCOO- cadena), 2.00-1.10 (10H, m), 0.98 (9H, s ancho, Me-18, Me-19, Me-20), 0.84 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.4 (MeCOO- anillo), 170.8 (MeCOO- cadena), 140.9 (C-10), 126.2 (C-1), 80.0 (C-3), 68.7 (C-2), 65.4 (C-13), 43.0 (C-9), 40.3 y 40.2 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 39.5 (C-5), 39.3 (C-8), 37.4 (C-4), 35.5 (C-11), 29.9 (C-7), 28.7 (C-12), 25.4 (C-18), 23.9 (C-20), 23.5 (C-6), 22.6 (C-19), 21.2 (MeCOO- anillo), 21.1 (MeCOO- cadena), 15.9 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+Na): 463.1947, observado: 463.1926

### Hidrólisis de 63: 64



El compuesto **63** (250 mg, 0.57 mmol) se deja agitar durante 20 h en una disolución del 10% de KOH en MeOH (8 mL). Tras ese tiempo, se añade HCl 2M hasta pH ácido, y se diluye con abundante H<sub>2</sub>O. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener el diol **64** (190 mg, 94%).

### **2-etilenditio-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-3β,13-diol (64)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1/1): 0.46

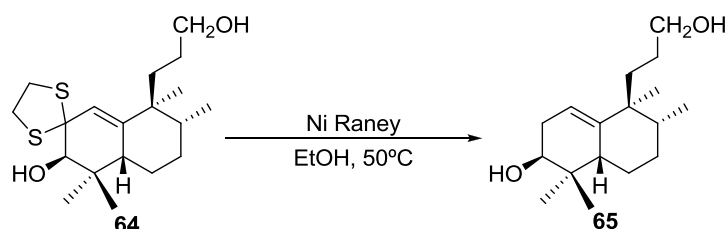
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3412 (ancho), 2926, 1872, 1448, 1381, 1051, 910, 732

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.47 (1H, s, H-1), 3.58 (2H, t, *J*=6.2 Hz, H-13), 3.40-3.20 (5H, m, -SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S- y H-3), 2.10-1.10 (12H, m), 0.99 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 141.9 (C-10), 126.1 (C-1), 77.8 (C-3), 72.6 (C-2), 63.8 (C-13), 45.0 (C-5), 43.4 (C-9), 43.0 (C-15), 41.9 y 39.0 (-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-), 40.3 (C-8), 37.9 (C-4), 34.9 (C-11), 29.4 (C-7), 27.7 (C-12), 24.8 (C-18), 24.2 (C-6), 23.3 (C-19), 23.0 (C-14), 22.1 (C-20), 15.9 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>NaS<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+Na): 379.1736, observado: 379.1726

### Reducción de 64 con Ni (Raney): 65

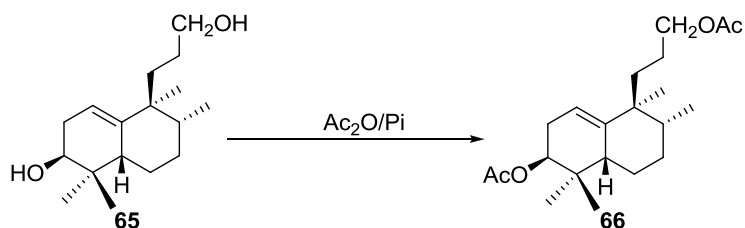


Una disolución del diol **64** (190 mg, 0.53 mmol) en EtOH (26.5 mL) se añade sobre Ni Raney (3.29 g, 56.06 mmol), previamente lavado con EtOH hasta que desaparezcan todas las trazas de H<sub>2</sub>O, y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 1h. Se deja enfriar a t.a. y se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice, eluyendo con EtOH y AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtiene **65** (137 mg, 97%).

**14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3 $\beta$ ,13-diol (65)**R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1/1): 0.40IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3356, 2937, 2872, 2849, 1452, 1379, 1049, 906, 734

<sup>1</sup>H RMN 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.20 (1H, s, H-1), 3.61-3.50 (3H, m, H-3 y H-13), 2.50-1.10 (12H, m), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 142.0 (C-10), 116.9 (C-1), 73.4 (C-3), 63.5 (C-13), 43.0 (C-9), 39.3 (C-5), 39.2 (C-8), 36.4 (C-4), 35.1 (C-11), 31.8 (C-2), 29.0 (C-7), 27.6 (C-12), 23.4 (C-6), 23.2 (C-18), 23.1 (C-20), 22.7 (C-19), 15.9 (C-17)

EMIEAR: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 289.2138, observado: 289.2132**Acetilación de 65: 66**

A una disolución de **60** (138 mg, 0.51 mmol), en piridina (5 mL) se le añade Ac<sub>2</sub>O en exceso (5 mL) y la mezcla se deja agitar toda la noche a temperatura ambiente. Se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener el diacetato **66** (169 mg, 91%).

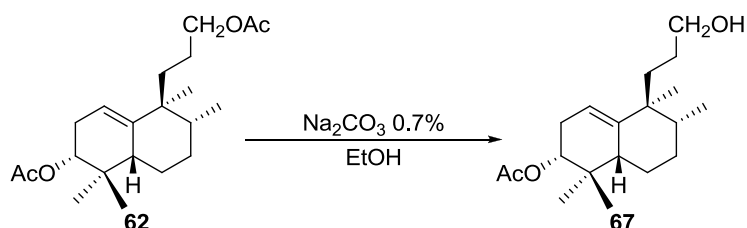
**Diacetato de 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3 $\beta$ ,13-diol (66)**R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.58IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2960, 1739, 1375, 1246, 1031

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.14 (1H, t ancho,  $J=3.6$  Hz, H-1), 4.71 (1H, dd,  $J=6.2$  y  $5.2$  Hz, H-3), 4.01 (2H, t,  $J=7.0$  Hz, H-13), 2.50-1.00 (12H, m), 2.04 y 2.01 (3H, s, MeCOO c/u), 0.91 (6H, s; Me-19 y Me-20), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, d,  $J=7.4$  Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 171.3 y 171.1 (MeCOO- cadena), 141.7 (C-10), 116.8 (C-1), 75.5 (C-3), 65.5 (C-13), 43.0 (C-5 y C-9), 39.3 (C-8), 35.4 (C-4), 35.1 (C-11), 29.1 (C-7), 28.7 (C-12), 28.0 (C-2), 23.6 (C-6), 23.5 (C-18), 23.0 (C-20), 22.6 (C-19), 21.4 y 21.2 (MeCOO-), 15.8 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 373.2349, observado: 373.2341

### Hidrólisis selectiva de 62: 67



A una disolución de **62** (12 mg, 0.35 mmol) en MeOH (0.8 mL), se añade  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0.7% (67 mg) y se deja agitar 2h a t.a. Se evapora el disolvente y se añade  $\text{H}_2\text{O}$ . Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **67** (8 mg, 78%).

### **3 $\alpha$ -acetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-ol (67)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.20

$[\alpha]_D^{22}$ : +1.87 (c 0.97,  $\text{CHCl}_3$ )

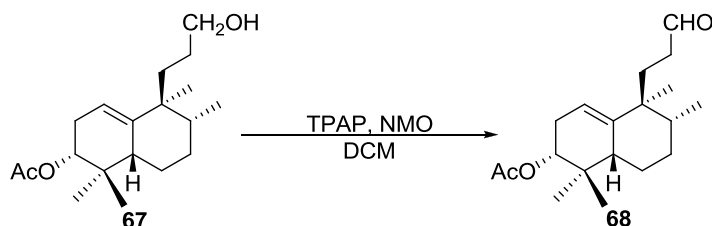
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2926, 2872, 1736, 1465, 1377, 1247, 1056, 1036

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.25 (1H, s ancho, H-1), 4.63 (1H, dd,  $J=7.8$  y 5.4 Hz, H-3), 3.60 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, H-13), 2.04 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 0.94 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.2 ( $\text{MeCOO-}$ ), 142.0 (C-10), 116.8 (C-1), 77.2 (C-3), 64.0 (C-13), 43.5 (C-5), 42.6 (C-9), 38.2 (C-8), 36.0 (C-4), 35.6 (C-11), 29.9 (C-7), 28.6 (C-2), 27.8 (C-12), 25.8 (C-18), 23.5 (C-6), 23.2 (C-20), 22.9 (C-19), 21.5 ( $\text{MeCOO-}$ ), 15.8 (C-17)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 331.2244, observado: 331.2234

### Oxidación de 67 con TPAP: 68



Una mezcla de **67** (20 mg, 0.07 mmol), NMO (25 mg, 0.19 mmol), TPAP (1 mg, 0.003 mmol) y moléculas sieves (28 mg, 500mg/mmol) en DCM (1.0 mL) se agita bajo atmósfera inerte durante 10 min. El crudo de reacción se filtra a través de una columna empaquetada con gel de sílice y celita, usando AcOEt como eluyente. La evaporación del disolvente proporciona el aldehído **68** (10 mg, 50%)

### **3 $\alpha$ -acetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-al (68)**

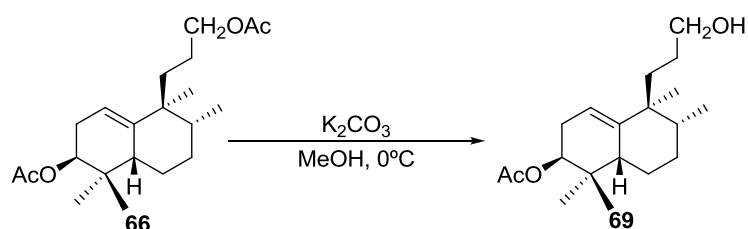
$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.43

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 1726, 1383, 1246, 1030



$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.78 (1H, s, -CHO), 5.28 (1H, s ancho, H-1), 4.60 (1H, dd,  $J=5.4$  y  $2.0$  Hz, H-3), 2.04 (MeCOO-), 0.91 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

### Hidrólisis selectiva de 66: 69



A una disolución de **66** (163 mg, 0.46 mmol) en MeOH (7.5 mL), enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (81 mg) y se deja agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 2h. Tras ese tiempo se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  y se añade HCl 2M hasta pH ácido. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se separa por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 75/25) para dar **66** (28%), **69** (45%) y el diol **65** (7%).

### **3 $\beta$ -acetoxi-14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ol (69)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 1/1): 0.60

$[\alpha]_D^{22}$ : +75.3 (c 1.30,  $\text{CHCl}_3$ )

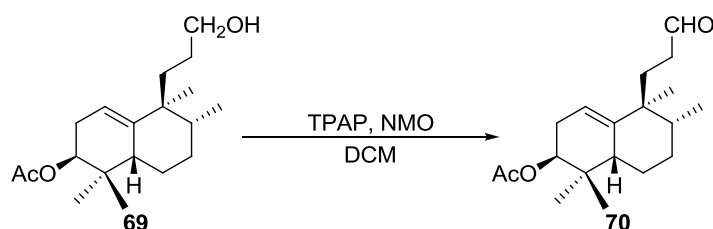
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412 (ancha), 2951, 2872, 1736, 1375, 1246, 1030

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.16 (1H, t,  $J=3.3$  Hz, H-1), 4.74 (1H, dd,  $J=6.6$  y  $5.2$  Hz, H-3), 3.58 (2H, t,  $J=6.4$  Hz, H-13), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 2.50-1.00 (13H, m), 0.90 (6H, s, Me-18 y Me-20), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.3 (MeCOO-), 142.0 (C-10), 116.6 (C-1), 75.5 (C-3), 64.0 (C-13), 43.0 (C-9), 39.4 (C-5), 35.4 (C-4), 35.2 (C-11), 29.1 (C-7), 28.7, 27.7 (C-12), 23.4 (C-18), 23.1 (C-20), 22.6 (C-19), 21.5 (MeCOO-), 15.9 (C-17)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 331.2244, observado: 331.2242

### Oxidación de 69 con TPAP: 70



Una mezcla de **69** (80 mg, 0.26 mmol), NMO (100 mg, 0.74 mmol), TPAP (5 mg, 0.012 mmol) y molecular sieves (134 mg, 500mg/mmol) en DCM (1.0 mL) se agita bajo atmósfera inerte durante 15 min. El crudo de reacción se filtra a través de una columna empaquetada con gel de sílice y celita, usando AcOEt como eluyente. La evaporación del disolvente proporciona el aldehído **70** (73 mg, 92%).

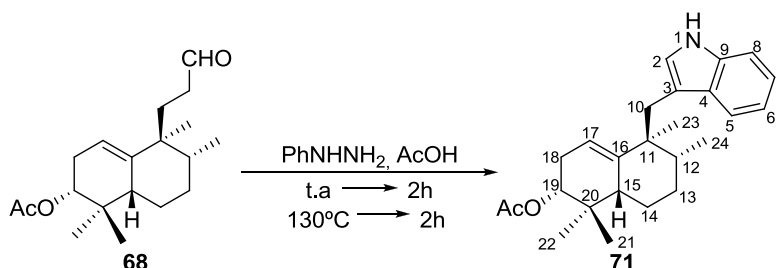
**3β-acetoxi-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-al (70)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.54

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2925, 1728, 1240, 1030

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.77 (1H, s, -CHO), 5.21 (1H, s, H-1), 4.75 (2H, t, J=5.5 Hz, H-3), 2.50-1.15 (11H, m), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 0.90 (6H, s, Me-18 y Me-20), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-17)

**Indolización de 68 con PhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 71**



A una disolución del aldehído **68** (10 mg, 0.03 mmol) en AcOH (0.5 mL) se le añade fenilhidrazina (8 μL, 0.08 mmol). Se agita 2h a t.a. y luego se calienta a 130°C durante otras 2h. Se deja enfriar, se diluye con AcOEt, y la fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **71** (6 mg, 44%).

**Acetato de aureanindol-16-en-19α-ol (71)**

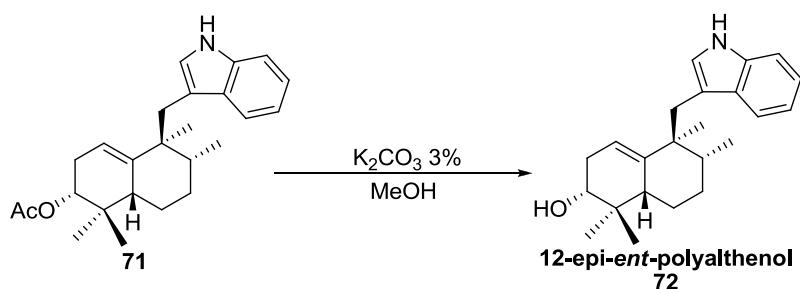
R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.40

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3420, 3054, 2926, 1735, 1718, 1458, 1376, 1246, 1030

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.02 (1H, s ancho, NH), 7.60 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.34 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.13 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 7.10 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 6.91 (1H, s, H-2), 5.16 (1H, s, H-17), 4.73 (1H, dd, J=8.8 y 5.8 Hz, H-19), 2.90 (2H, s ancho, H-10), 2.07 (3H, s, MeCOO-), 0.98 (3H, s, Me-22), 0.89 (6H, s, Me-21 y Me-23), 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.3 (MeCOO-), 142.2 (C-16), 135.8 (C-9), 129.4 (C-4), 123.0 (C-2), 121.7 (C-7), 119.7 (C-5), 119.3 (C-6), 117.7 (C-17), 113.4 (C-3), 111.1 (C-8), 72.2 (C-19), 44.6 (C-11), 44.2 (C-15), 37.4 (C-12), 36.4 (C-20), 35.5 (C-10), 29.6 (C-13), 28.8 (C-18), 28.6 (C-14), 28.5 (C-22), 25.4 (C-21), 24.2 (C-23), 21.6 (MeCOO-), 16.2 (C-24)

EMARIE.: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 402.2403, observado: 402.2416

**Hidrólisis de 71: 12-*epi-ent*-polyalthenol, 72**

Se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3% (16 mg) a una disolución de **71** (5.2 mg, 0.014 mmol) en MeOH (0.6 mL) y se agita durante 24h a t.a. Tras ese tiempo se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. La purificación del crudo por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9/1) da lugar a **72** (2.2 mg, 65%).

**12-*epi-ent*-polyalthenol (72)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.29

$[\alpha]_D^{22}$ : -66.0 (c 0.17, EtOH)

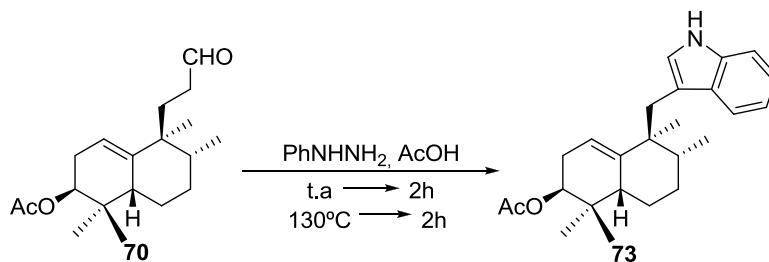
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2924, 2854, 1458, 1383, 1094

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.95 (1H, s ancho, N-H), 7.59 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, H-5), 7.33 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, H-8), 7.15 (1H, t,  $J=7.9$  Hz, H-7), 7.09 (1H, t,  $J=7.9$  Hz, H-6), 6.87 (1H, s, H-2), 5.16 (1H, m, H-17), 3.67 (1H, s, -OH), 3.46 (1H, dd,  $J=9.6$  y 5.5 Hz, H-19), 2.98 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.91 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.40-1.47 (8H, m), 1.07 (3H, s, Me-21), 0.91 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-24), 0.82 (3H, s, Me-22)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141.8 (C-16), 135.6 (C-9), 129.2 (C-4), 122.7 (C-2), 121.4 (C-7), 119.4 (C-5), 119.0 (C-6), 118.0 (C-17), 113.4 (C-3), 110.8 (C-8), 75.3 (C-19), 44.2 (C-11), 44.0 (C-15), 37.6 (C-20), 37.2 (C-12), 35.4 (C-10), 31.6 (C-18), 29.6 (C-13), 24.9 (C-21), 24.0 (C-23), 20.8 (C-14), 16.3 (C-24), 15.1 (C-22)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NONa}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ): 360.2298, observado: 360.2317

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Indolización de 70 con  $\text{PhNHNH}_2/\text{AcOH}$ : 73**

A una disolución del aldehído **70** (73 mg, 0.24 mmol) en AcOH (0.5 mL) se le añade fenilhidrazina (100  $\mu$ L, 1.02 mmol) bajo atmósfera inerte. Se agita 2h a t.a. y luego se calienta a 130°C durante otras 2h. Se deja enfriar, se diluye con AcOEt, y la fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98/2) y se obtiene **73** (46 mg, 57%).

**Acetato de aureanindol-16-en-19 $\beta$ -ol (**73**)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.42

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +6.9 (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

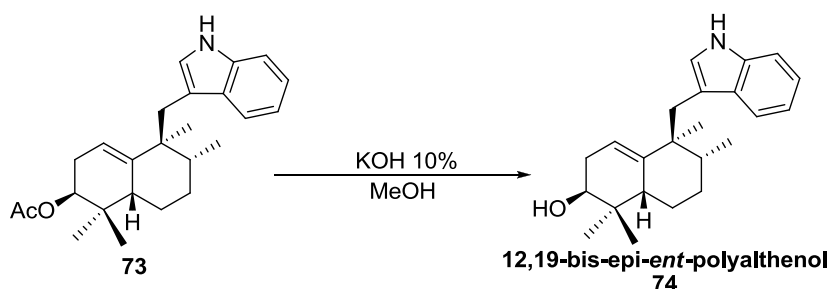
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3404, 2962, 2872, 1718, 1458, 1375, 1249, 1028, 730

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.96 (1H, s ancho, NH), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz, H-8), 7.16 (1H, t, J=7.3 Hz, H-7), 7.10 (1H, t, J=7.3 Hz, H-6), 7.00 (1H, s, H-2), 5.15 (1H, s ancho, H-17), 4.83 (1H, t, J=5.5 Hz, H-19), 3.04 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.96 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.08 (3H, s, MeCOO-), 2.00-1.00 (8H, m), 0.96 (3H, s, Me-21), 0.90 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 171.3 (MeCOO-), 142.6 (C-16), 135.9 (C-9), 129.5 (C-4), 123.1 (C-2), 121.7 (C-7), 119.6 (C-5), 119.3 (C-6), 116.8 (C-17), 113.6 (C-3), 111.1 (C-8), 75.8 (C-19), 44.7 (C-11), 38.3 (C-12), 35.7 (C-20), 34.8 (C-10), 29.2 (C-18), 28.9 (C-13), 23.6 (C-21), 23.5 (C-23), 22.9 (C-22), 21.6 (MeCOO-), 16.2 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 402.2427, observado: 402.2418

**Hidrólisis de **73**: 12,19-bis-epi-ent-polyalthenol, **74****



El compuesto **73** (8 mg, 0.02 mmol) se deja agitar durante 16h en una disolución del 10% de KOH en MeOH (1 mL). Tras ese tiempo, se diluye con abundante H<sub>2</sub>O se añade HCl 2M. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener **12,19-bis-epi-ent-polyalthenol 74** (6 mg, 92%).

**12,19-bis-epi-ent-polyalthenol (**74**)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.44

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +6.9 (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2958, 2928, 1379, 906, 739

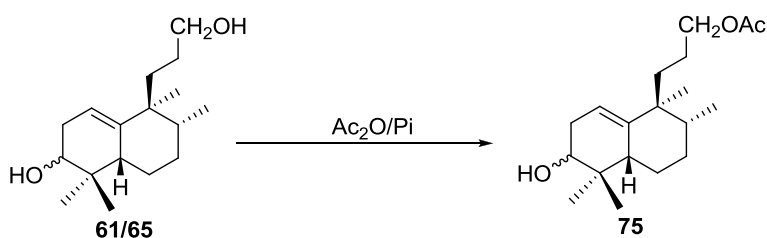
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.99 (1H, s ancho, N-H), 7.61 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-5), 7.33 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-8), 7.16 (1H, t,  $J=7.8$  Hz, H-7), 7.10 (1H, t,  $J=7.8$  Hz, H-6), 7.05 (1H, s, H-2), 5.11 (1H, s ancho, H-17), 3.47 (1H, s ancho, H-19), 3.12 (1H, d,  $J=14.5$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.88 (1H, d,  $J=14.5$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.10-1.00 (8H, m), 0.99 (3H, s, Me-21), 0.96 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, d,  $J=7.4$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 142.3 (C-16), 135.9 (C-9), 129.3 (C-4), 123.5 (C-2), 121.7 (C-7), 119.6 (C-5), 119.3 (C-6), 117.0 (C-17), 113.6 (C-3), 111.1 (C-8), 74.0 (C-19), 44.8 (C-11), 40.9 (C-15), 38.3 (C-12), 36.7 (C-20), 35.1 (C-10), 31.6 (C-18), 29.1 (C-13), 24.1 (C-23), 23.9 (C-21), 22.9 (C-22), 22.0 (C-14), 16.2 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NONa}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 360.2298, observado: 360.2299

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

### Acetilación selectiva de 61/65: 75



A una disolución de la mezcla de dioles **61/65** (8 mg, 0.30 mmol) en Pi (3 mL) se añaden 0.34 mL de una disolución 0.9 M de  $\text{Ac}_2\text{O}$  en Pi y se deja agitar a t.a. 13h. Tras ese tiempo, se añaden otros 0.1 mL de esa disolución y se deja agitar 30 min más. Se añade hielo y se extrae con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lava con  $\text{HCl}$  2M,  $\text{NaHCO}_3$  6%,  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$  sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (Hex/ $\text{AcOEt}$  95:5) para obtener **75** (41 mg, 44%).

### **13-acetoxi-14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3-ol (75)**

$R_f$  (Hex/ $\text{AcOEt}$  7/3): 0.45

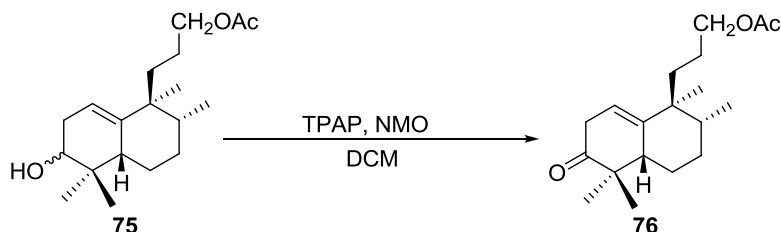
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 3049, 2958, 1739, 1465, 1379, 1365, 1242, 1035, 983

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.27 (1H, m, H-1 isómero  $\alpha$ ), 5.20 (1H, m, H-1 isómero  $\beta$ ), 4.00 (2H, t,  $J=6.6$  Hz, H-13), 3.54 (1H, dd,  $J=6.6$  y 5.2 Hz, H-3 isómero  $\beta$ ), 3.38 (1H, dd,  $J=8.8$  y 5.0 Hz, H-3 isómero  $\alpha$ ), 2.04 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-18 isómero  $\beta$ ), 0.91 (3H, s, Me-20 isómero  $\beta$ ), 0.86 (3H, d,  $J=7.4$  Hz, Me-17 isómero  $\alpha$ ), 0.81 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-17 isómero  $\beta$ ), 0.80 (3H, s, Me-18 isómero  $\alpha$ )

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.5 ( $\text{MeCOO-}$ ), 142.0 (C-10 isómero  $\beta$ ), 141.7 (C-10 isómero  $\alpha$ ), 117.7 (C-1 isómero  $\alpha$ ), 117.2 (C-1 isómero  $\beta$ ), 75.3 (C-3 isómero  $\alpha$ ), 73.0 (C-3 isómero  $\beta$ ), 65.5 (C-13), 44.0 (C-5), 43.0 (C-9 isómero  $\beta$ ), 42.5 (C-9 isómero  $\alpha$ ), 39.1 (C-8 isómero  $\beta$ ), 38.2 (C-8 isómero  $\alpha$ ), 37.2 (C-4 isómero  $\alpha$ ), 36.5 (C-4 isómero  $\beta$ ), 35.6 (C-11 isómero  $\alpha$ ), 35.3 (C-11 isómero  $\beta$ ), 31.9 (C-2 isómero  $\beta$ ),

31.7 (C-2 isómero  $\alpha$ ), 29.2 (C-12 isómero  $\beta$ ), 28.6 (C-12 isómero  $\alpha$ ), 25.5 (C-18), 23.7 (C-6 isómero  $\alpha$ ), 23.4 (C-6 isómero  $\beta$ ), 23.2 (C-20), 22.6 (C-19), 21.3 (MeCOO-), 15.9 (C-17 isómero  $\alpha$ ), 15.8 (C-17 isómero  $\beta$ )  
 EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 331.2244, observado: 331.2244

### Oxidación de 75 con TPAP: 76



A una disolución de **75** (39 mg, 0.13 mmol) en DCM (1.2 mL) se añade NMO (54 mg, 0.40 mmol), moléculas sieves (74 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (6 mg, 0.017 mmol) y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 30 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 95:5) para separar **76** (24 mg, 61%).

### **13-acetoxi-14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-3-ona (76)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.39

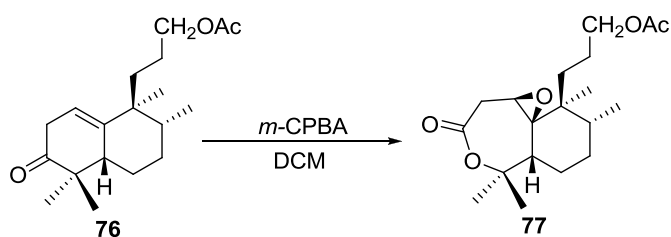
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +81.7 (c 1.62, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2961, 2932, 2874, 1734, 1717, 1466, 1383, 1366, 1240, 1042, 802

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.28 (1H, t, *J*=3.6 Hz, H-1), 4.03 (2H, t, *J*=6.6 Hz, H-13), 3.04 (1H, dd, *J*=20.8 y 3.6 Hz, H<sub>A</sub>-2), 2.81 (1H, dd, *J*=21.0 y 3.6 Hz, H<sub>B</sub>-2), 2.05 (3H, s, MeCOO-), 1.28 (3H, s, Me-19), 1.03 (C-20), 0.95 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 214.8 (C-3), 171.4 (MeCOO-), 142.5 (C-10), 116.8 (C-1), 65.3 (C-13), 49.6 (C-5), 46.9 (C-9), 43.5 (C-4), 39.5 (C-8), 38.2 (C-2), 35.0 (C-11), 29.2 (C-7), 26.3 (C-19), 25.2 (C-12), 23.8 (C-6), 21.8 (C-18), 21.3 (MeCOO-), 20.8 (C-20), 15.7 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 329.2087, observado: 329.2069

**Oxidación de 76 con *m*-CPBA: 77**

A una disolución de **76** (35 mg, 0.11 mmol) en DCM (1 mL) enfriada a 0°C se añade *m*-CPBA y se deja agitar a t.a. y atm. inerte durante 17 h. Tras ese tiempo se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10% y se deja agitar 30 min. Se extrae con AcOEt, se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y H<sub>2</sub>O hasta pH neutro, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. El crudo se purifica por columna (Hex/AcOEt 97:3) y se separa **77** (3 mg, 9%).

**Compuesto 77**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.21

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +50.9 (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>)

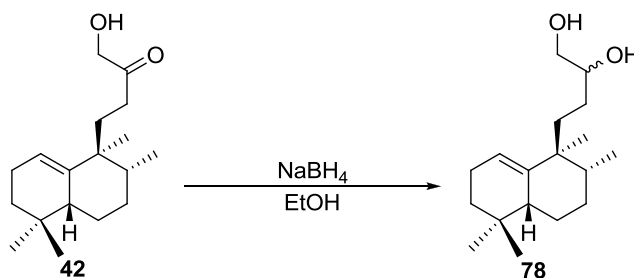
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2957, 2926, 1728, 1244

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4.03 (2H, m, H-13), 3.26 (1H, dd, *J*=16.0 y 2.0 Hz, H<sub>A</sub>-2), 3.18 (1H, dd, *J*=16.0 y 6.8 Hz, H<sub>B</sub>-2), 3.14 (1H, dd, *J*=6.8 y 2.0 Hz, H-1), 2.32 (1H, dd, *J*=12.3 y 1.9 Hz, H-5), 2.07 (3H, s, MeCOO-), 1.49 (3H, s, Me-18), 1.27 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17), 0.70 (3H, s, Me-20)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.4 (MeCOO-), 170.2 (C-3), 82.8 (C-4), 67.1 (C-10), 64.9 (C-13), 50.2 (C-1), 43.5 (C-5), 41.3 (C-9), 38.8 (C-8), 35.3 (C-11), 35.1 (C-12), 32.6 (C-18), 28.9 (C-7), 23.6 (C-2), 23.1 (C-6), 22.8 (C-19), 21.2 (MeCOO-), 17.5 (C-20), 16.2 (C-17)

EMIEAR: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 361.1985, observado: 361.1988

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Reducción de 42 con NaBH<sub>4</sub>: 78**

A una disolución de **42** (630 mg, 2.27 mmol) en EtOH (22 mL) enfriada a 0°C se añade NaBH<sub>4</sub> (145 mg, 3.85 mmol) y se agita 1h 30 min a t.a. Se evapora el disolvente y se añade

H<sub>2</sub>O y 2M HCl. Se extrae con AcOEt, se lava con NaCl sat. y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene el compuesto **78** (617 mg, 97%).

**14,15-dinor-ent-halim-1(10)-en-13,16-diol (78)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 1/1): 0.43

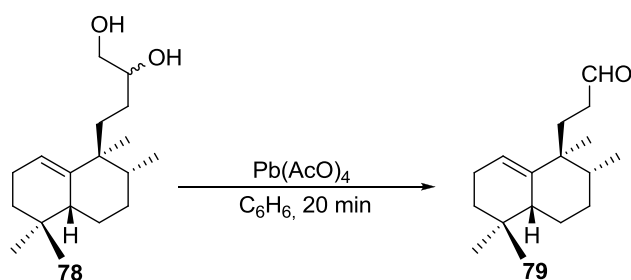
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3373, 3043, 2929, 2871, 1456, 1379, 1065

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.27 (1H, t, *J*=3.4 Hz, H-1), 3.57 (2H, m, H-16), 3.41-3.30 (1H, m, H-13), 2.10-1.00 (16H, m), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, d, *J*=7.6 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 141.7 (C-10), 120.0 (C-1), 73.4 (C-13), 67.1 (C-16), 43.6 (C-9), 43.0 (C-5), 39.2 (C-8), 35.0 (C-11), 33.6 (C-12), 31.6 (C-4), 29.3 (C-3), 28.4 (C-19), 27.9 (C-7), 26.2 (C-18), 23.8 (C-6), 23.3 (C-2), 22.6 (C-20), 15.9 (C-17)

EMARIE.: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 303.2295, observado: 303.2298

**Oxidación de 78 con Pb(AcO)<sub>4</sub>: 79**



A una mezcla de **69** (648 mg, 2.31 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (21 mL) se añade Pb(AcO)<sub>4</sub> (2.55g, 5.76 mmol) y se agita a t.a. durante 20 min. El crudo de reacción se filtra a través de una placa filtrante empaquetada con celita, eluyendo con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora para dar **70** (544 mg, 95%).

**14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-al (70)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.62

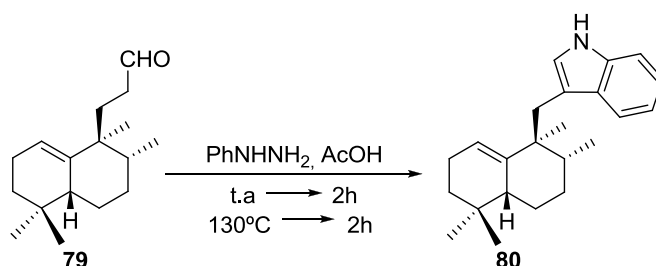
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +73.5 (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2872, 2703, 1726, 1465, 1380

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.69 (1H, s ancho, -CHO), 5.30 (1H, s ancho, H-1), 2.30-1.00 (14H, m), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.78 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-17), 0.77 (3H, s, Me-18)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 203.4 (C-13), 141.0 (C-10), 121.0 (C-1), 43.5 (C-9), 42.7 (C-5), 39.8 (C-12), 39.3 (C-8), 33.6 (C-4), 31.6 (C-3), 30.7 (C-11), 29.2 (C-7), 28.4 (C-19), 25.9 (C-18), 23.6 (C-6), 23.3 (C-2), 22.6 (C-20), 16.0 (C-17)



**Indolización de 79 con PhNHNH<sub>2</sub>/AcOH : 80**

A una disolución de **79** (314 mg, 1.26 mmol) en AcOH (13 mL), se añade fenilhidrazina (0.15 mL, 1.52 mmol) y la mezcla se agita a t.a. durante 2h, luego, se calienta a 130°C durante otras 2h. Se deja enfriar a t.a., se diluye con AcOEt, se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat.; se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (Hex/ AcOEt 99:1) permite obtener **80** (233 mg, 58%).

**Aureanindol-16-eno (80)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.51.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -59.1 (c 0.23, EtOH)

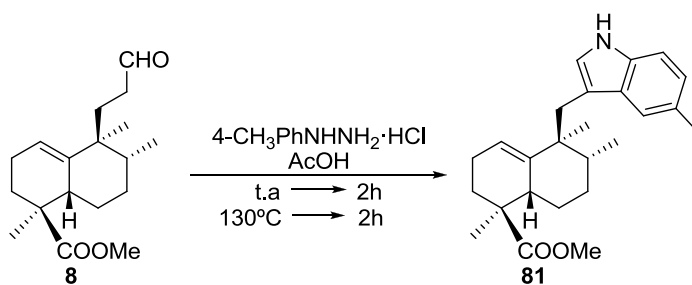
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3400, 3043, 2947, 2913, 1456, 1383, 746

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.92 (1H, s ancho, -NH), 7.66 (1H, d, J=7.8 Hz, H-5), 7.33 (1H, d, J=7.8 Hz, H-8), 7.20 (1H, t, J=7.8 Hz, H-7), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz, H-6), 6.94 (1H, s, -), 5.32 (1H, s ancho, H-17), 3.12 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.98 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 1.02 (3H, s, Me-21), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.92 (3H, s, Me-24), 0.88 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 142.0 (C-16), 135.6 (C-9), 129.3 (C-4), 122.8 (C-2), 121.3 (C-7), 120.2 (C-17), 119.5 (C-5), 119.0 (C-6), 113.6 (C-3), 110.8 (C-8), 44.5 (C-11), 43.3 (C-15), 38.1 (C-12), 34.9 (C-10), 34.8 (C-19), 31.8 (C-20), 29.1 (C-13), 28.9 (C-22), 24.6 (C-21), 23.5 (C-23), 23.1 (C-14), 23.0 (C-18), 16.0 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N (M<sup>+</sup>+H): 322.5229, observado: 322.2512

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Indolización de 8 con 4-CH<sub>3</sub>PhNHNH<sub>2</sub>: 81**

A 149 mg (0.94 mmol) de clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina en atmósfera de Ar se añaden 0.95 mL de una disolución de NaOH 1M. Se deja agitando durante 10 min y se añade una disolución de **8** (226 mg 0.77 mmol) disuelto en AcOH (7.7 mL) y se deja agitar a t.a. durante 2h. Seguidamente se calienta a 130°C otras 2h. Se deja que alcance t.a. y se diluye con AcOEt. Se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 97:3) para separar **81** (131 mg, 45%).

**6-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (81)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.52

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -47.6° (c 0.34, CHCl<sub>3</sub>)

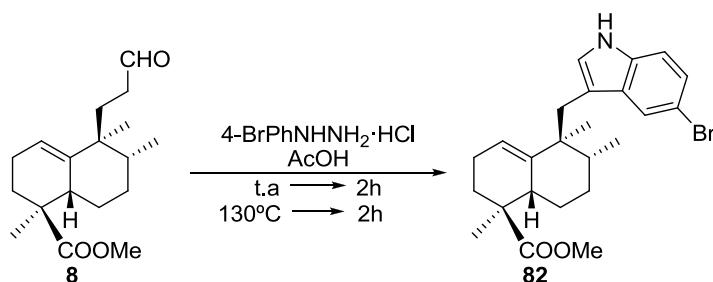
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3408, 2949, 2924, 2872, 1701, 1431, 1256, 1232, 1113

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.91 (1H, s ancho, H-1), 7.41 (1H, s, H-5), 7.22 (1H, d, J=8.0 Hz, H-8), 6.99 (1H, dd, J=8.0 y 1.0 Hz, H-7), 6.89 (1H, d, J=2.2 Hz, H-2), 5.25 (1H, s ancho, H-17), 3.72 (3H, s, MeCOO-), 3.07 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.94 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.48 (3H, s, Me<sub>C-6</sub>), 2.30-1.20 (10H, m), 1.19 (3H, s, Me-22), 0.90 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.3 (C-21), 141.4 (C-16), 134.2 (C-9), 129.8 (C-4), 128.3 (C-6), 123.6 (C-2), 123.2 (C-7), 120.2 (C-17), 119.3 (C-5), 113.1 (C-3), 110.7 (C-8), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.6 (C-11), 38.9 (C-15), 38.0 (C-12), 35.2 (C-10), 31.9 (C-19), 28.7 (C-13), 23.7 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 21.8 (Me<sub>C-6</sub>), 18.7 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 402.2403, observado: 402.2385

**Indolización de 8 con 4-BrPhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 82**



A 229 mg (1.03 mmol) de clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina en atm. de Ar, se añade 1 mL de disolución de NaOH 1M. Se deja agitar 10 min. y se añade una disolución de **8** (250 mg, 0.85 mmol) en AcOH (8.5 mL) y se deja agitar a t.a. 2h, y luego otras 2h más aumentando la temperatura a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar y se diluye el crudo de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido

se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **82** (148 mg, 40%).

### 6-bromo-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**82**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.38

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -44.5 (c 0.38, CHCl<sub>3</sub>)

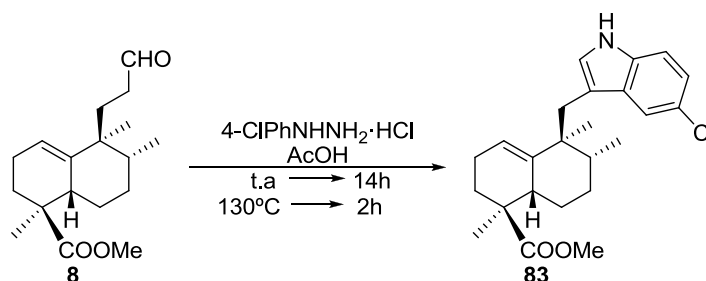
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3421, 3373, 2949, 2928, 2872, 1709, 1458, 1379, 1251, 1113, 739

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.17 (1H, s ancho, N-H), 7.72 (1H, s, H-5), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz, H-8), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz, H-7), 6.91 (1H, s, H-2), 5.20 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s, MeCOO-), 3.06 (1H, d, J=14.5 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.01 (1H, s ancho, H-15), 2.82 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.20-1.20 (9H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.3 (C-21), 141.0 (C-16), 134.5 (C-9), 131.3 (C-4), 124.7 (C-2), 124.3 (C-7), 122.2 (C-5), 120.5 (C-17), 113.4 (C-3), 112.6 (C-8), 112.5 (C-6), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.5 (C-11), 38.8 (C-15), 38.2 (C-12), 35.1 (C-10), 31.8 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 22.9 (C-14), 22.8 (C-18), 18.9 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>NaBr (M<sup>+</sup>+Na): 466.1352, observado: 466.1368

### Indolización de **8** con 4-ClPhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: **83**



A 221 mg (1.23 mmol) de clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 1.20 mL de una disolución de NaOH 1M. Se deja agitando durante 10 min, se añade una disolución de **8** (268 mg, 0.92 mmol) en AcOH (9 mL) y se deja agitar 14h a t.a. tras ese tiempo se calienta la mezcla a 130°C otras 2h. Se deja que alcance t.a. y se diluye con AcOEt. Se lava con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 97:3) para separar **83** (179 mg, 50%).

### 6-cloro-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**83**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.40

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -46.9 (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>)

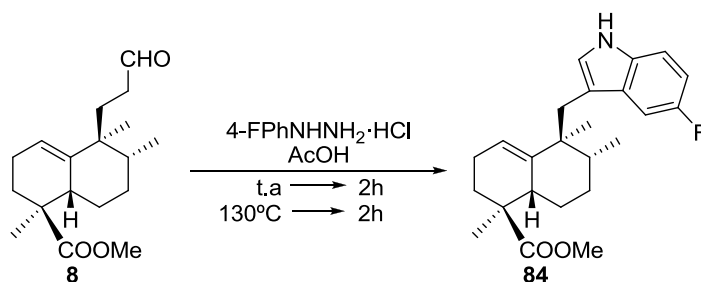
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 2949, 1708, 1458, 1251, 1113, 733

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.06 (1H, s ancho, N-H), 7.56 (1H, d,  $J=1.8$  Hz, H-5), 7.23 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-8), 7.09 (1H, dd,  $J=8.4$  y  $1.8$  Hz, H-7), 6.95 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, H-2), 5.21 (1H, s ancho, H-17), 3.70 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 3.07 (1H, d,  $J=13.8$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.85 (1H, d,  $J=13.8$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.30-1.25 (10H, m), 1.16 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2 (C-21), 141.0 (C-16), 134.2 (C-9), 130.7 (C-4), 125.1 (C-6), 124.8 (C-2), 121.8 (C-17), 120.5 (C-7), 119.2 (C-5), 113.6 (C-3), 112.0 (C-8), 52.1 ( $\text{MeCOO-}$ ), 45.4 (C-20), 44.5 (C-11), 38.8 (C-15), 38.2 (C-12), 35.1 (C-10), 31.8 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 18.9 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{NaCl}$  (M+Na): 422.1857, observado: 422.1843

### Indolización de 8 con 4-FPhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 84



A 161 mg (0.99 mmol) de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina, en atm de Ar, se añade 1 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 10 min. Se añade una disolución de **8** (230 mg, 0.79 mmol) en AcOH (8 mL) y se deja agitar a t.a. inerte 2h, y luego otras 2h más aumentando la temperatura a  $130^\circ\text{C}$ . Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat., se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para dar **84** (160 mg, 53%)

### **6-fluoro-aureanindol-16(17)-en-21-oato de metilo (84)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.36

$[\alpha]_D^{22}$ : -45.1 (c 0.34,  $\text{CHCl}_3$ )

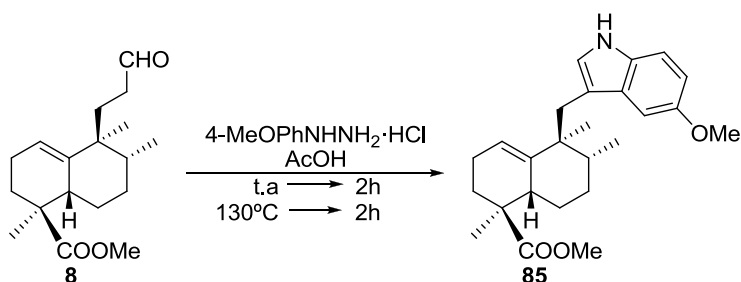
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 2949, 1712, 1485, 1456, 1251, 1114, 910, 733

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.97 (1H, s ancho, N-H), 7.25-7.20 (2H, m, H-5 y H-8), 6.98 (1H, s, H-2), 6.89 (1H, m, H-7), 5.23 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 3.08-3.06 (1H, m, H-15); 3.04 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 3.03 (1H, m), 2.88 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.30-1.25 (9H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.86 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.0 (C-21), 158.8/156.5 (C-6), 141.0 (C-16), 132.1 (C-9), 129.7/129.6 (C-4), 125.0 (C-2), 120.1 (C-17), 113.5 (C-3), 111.4 (C-8), 111.3/111.1 (C-7), 104.3/104.1 (C-5), 51.8 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 45.2 (C-20), 44.4 (C-11), 38.6 (C-15), 37.7 (C-12), 35.0 (C-10), 31.5 (C-19), 28.4 (C-13), 23.3 (C-23), 22.8 (C-14), 22.6 (C-18), 18.6 (C-22), 16.0 (C-24)

EMARIE.: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{F}$  ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ): 384.2333, observado: 384.2336

### Indolización de 8 con 4-OMePhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 85



A 229 mg (1.32 mmol) de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 1.3 mL de una disolución de NaOH 1M. Se agita durante 10 min, se añade una disolución de **8** (317 mg, 1.08 mmol) en AcOH (10 mL) y se deja agitar a t.a. durante 2h. Seguidamente se calienta la mezcla a 130°C otras 2h. Se deja que alcance t.a. y se diluye con AcOEt. Se lava la fase orgánica con abundante  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat., se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95:5) para separar **85** (187 mg, 44%).

### **6-metoxi-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (85)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.32

$[\alpha]_D^{22}$ : -52.6 (c 0.27,  $\text{CHCl}_3$ );

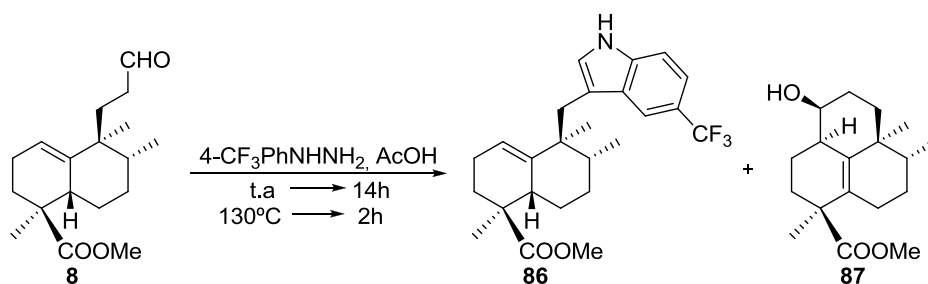
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 3949, 2872, 1718, 1485, 1256, 1213, 1113, 910, 733

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.97 (1H, s ancho, N-H), 7.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-8), 7.06 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H-5), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H-2), 6.83 (1H, dd,  $J=8.8$  y 2.2 Hz, H-7), 5.27 (1H, s ancho, H-17), 3.88 (3H, s, -OMe), 3.71 (3H, s,  $\text{MeCOO}^-$ ), 3.02 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.95 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.30-1.25 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.89 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2(C-21), 154.0(C-6), 141.5 (C-16), 131.1 (C-9), 130.0 (C-4), 124.3 (C-2), 120.1 (C-17), 113.4 (C-3), 111.7 (C-8), 111.6 (C-7), 101.8 (C-5), 56.2 (-OMe), 52.1 ( $\text{MeCOO}^-$ ), 45.4 (C-20), 44.8 (C-11), 38.9 (C-15), 37.8 (C-12), 35.3 (C-10), 31.9 (C-19), 28.7 (C-13), 23.7 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 18.9 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 418.2364, observado: 418.2351

**Indolización de 8 con 4-CF<sub>3</sub>PhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 86 y 87**



Sobre 249 mg (1.42 mmol) de 4-trifluorometilfenihidrazina, en atm de Ar, se añade una disolución de **8** (330 mg, 1.13 mmol) en AcOH (10 mL) y la mezcla de reacción se deja agitar primero 14h a t.a. y luego durante otras 2h a 130°C. Se deja enfriar y se diluye con AcOEt. Se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para dar **87** (15 mg, 5%) y **86** (65 mg, 20%).

**6-trifluorometil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (86)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.31

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -26.9 (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2928, 2874, 1699, 1329, 1258, 1159, 1113

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.20 (1H, s, N-H), 7.90 (1H, s, H-5), 7.41 (2H, s, H-7 y H-8), 7.01 (1H, s, H-2), 5.24 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s, MeCOO-), 3.18 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.04 (1H, m, H-15), 2.94 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.25 (9H, m), 1.16 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.1 (C-21), 141.0 (C-16), 137.1 (C-9), 128.9 (C-4), 124.9 (C-2), 122.1/121.5 (C-6), 120.6 (C-17), 118.4 (C-7), 115.3 (C-5), 114.8 (C-3), 111.3 (C-8), 52.1 (MeCOO-), 45.4 (C-20), 44.6 (C-11), 38.8 (C-15), 38.4 (C-12), 34.9 (C-10), 31.7 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 19.0 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Na (M+Na): 456.2121, observado: 456.2112

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

**13-hidroxi-1R,13-ciclo-14,15,16-trinor-ent-halim-5(10)-en-18-oato de metilo (87)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.24

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +6.8 (c 0.94, CHCl<sub>3</sub>)

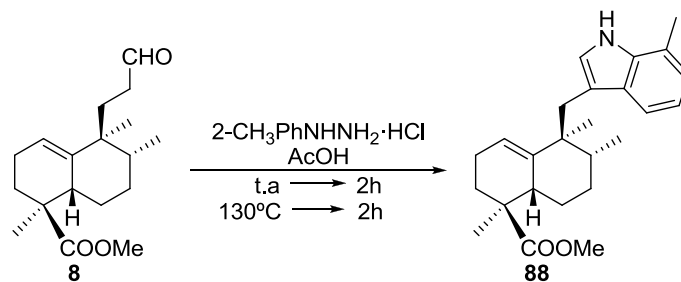
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3458, 2928, 1728, 1459, 1379, 1252, 1195, 1166, 1105, 983

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.78 (1H, s ancho, H-13), 3.66 (3H, s, MeCOO-), 2.48 (1H, s ancho, H-1), 2.22-1.08 (13H, m), 1.26 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, d, J=6.7 Hz, Me-17)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.9 (C-18), 134.9 (C-5), 134.2 (C-10), 73.4 (C-13), 52.0 (MeCOO-), 47.0 (C-4), 40.8 (C-8), 37.9 (C-9), 37.7 (C-1), 33.6 (C-11), 33.5 (C-3), 29.7 (C-12), 26.8 (C-2), 26.4 (C-7), 23.6 (C-6), 23.1 (C-19), 18.3 (C-20), 16.0 (C-17)

EMARIE.: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 292.2038, observado: 292.2029

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

**Indolización de 8 con 2-MePhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 88**

A 184 mg (1.16 mmol) de clorhidrato de 2-metilfenilhidrazina, en atm de Ar, se añade 1.1 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 10 min. Se añade entonces una disolución de **8** (278 mg, 0.95 mmol) en AcOH (9.5 mL) y se deja agitar 2h, y luego otras 2h más aumentando la temperatura a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para dar **88** (121 mg, 34%)

**8-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (88)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.46

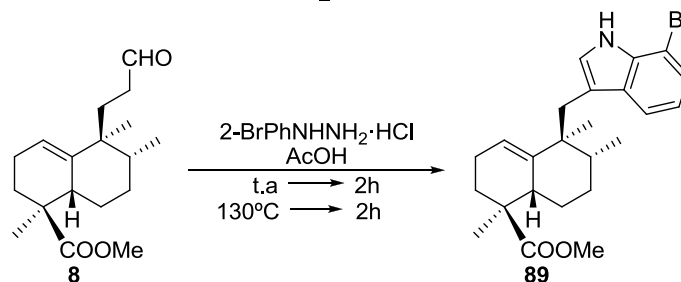
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -34.6 (c 0.28, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3408, 2951, 2872, 1699, 1448, 1379, 1255, 1115, 735

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.97 (1H, s, N-H), 7.49 (1H, d, J=7.4 Hz, H-5), 7.04 (1H, dd, J=8.0 y 7.4 Hz, H-6), 6.97 (1H, d, J=8.0 Hz, H-7), 6.96 (1H, s, H-2), 5.27 (1H, s ancho, H-17), 3.72 (3H, s, MeCOO-), 3.08 (1H, m, H-15), 3.07 (1H, d, J=14.1 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.03 (1H, d, J=14.1 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.49 (3H, s, Me<sub>C-8</sub>), 2.40-1.25 (9H, m), 1.19 (3H, s, Me-22), 0.89 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.2 (C-21), 141.5 (C-16), 135.4 (C-9), 129.1 (C-8), 123.1 (C-2), 122.1 (C-7), 120.1 (C-17), 119.4 (C-6), 117.5 (C-5), 114.2 (C-4), 114.1 (C-3), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.7 (C-11), 38.9 (C-15), 37.8 (C-12), 35.4 (C-10), 31.9 (C-19), 28.7 (C-13), 23.7 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 18.8 (C-22), 16.8 (C-24), 16.3 (Me<sub>C-8</sub>)

EMARIE.: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>H): 380.2584, observado: 380.2590

**Indolización de 8 con 2-BrPhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 89**

A 332 mg (1.48 mmol) de clorhidrato de 2-bromofenilhidrazina, en atm de Ar, se añade 1.5 mL de disolución de NaOH 1M, se deja agitar 10 min. y se añade una disolución de **8** (356 mg, 1.22 mmol) en AcOH (11 mL). Se deja agitar a t.a. 2h, y luego otras 2h más aumentando la temperatura a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar y se diluye el crudo de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 95:5) para obtener **89** (145 mg, 34%)

**8-bromo-iaureanindol-16-en-21-oato de metilo (89)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.44

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -37.9 (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3372, 2949, 2872, 1716, 1435, 1379, 1336, 1259, 1196, 1113, 733

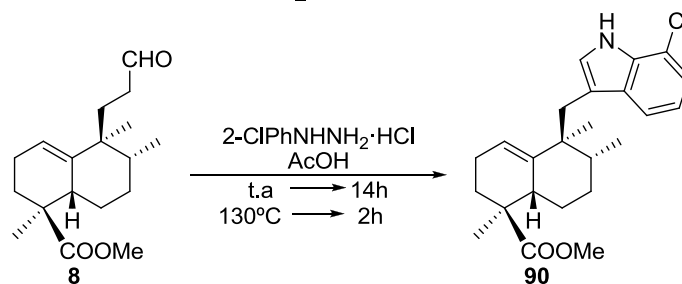
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.16 (1H, s ancho, N-H), 7.55 (1H, d, J=8.0 Hz, H-5), 7.30 (1H, d, J=7.2 Hz, H-7), 7.00 (1H, s, H-2), 6.98 (1H, dd, J=8.0 y 7.2 Hz, H-6), 5.21 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s, MeCOO-), 3.08 (1H, d, J=14.2 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.03 (1H, m, H-15), 2.91 (1H, d, J=14.2 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.25 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.90 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=6.2 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.2 (C-21), 141.1 (C-16), 134.5 (C-9), 130.8 (C-4), 124.0 (C-2), 123.9 (C-7), 120.5 (C-17), 120.4 (C-6), 119.0 (C-5), 114.9 (C-3), 104.8 (C-8), 52.1 (MeCOO-), 45.4 (C-20), 44.7 (C-11), 38.8 (C-15), 38.2 (C-12), 35.3 (C-10), 31.8 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 19.0 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>NaBr (M<sup>+</sup>+Na): 466.1352, observado: 466.1365

HMQC y HMBC ver tablas bidimensionales

**Indolización de 8 con 2-ClPhNHNH<sub>2</sub>/AcOH: 90**



A 185 mg (1.03 mmol) de clorhidrato de 2-clorofenilhidracina, en atm de Ar, se añade 1.1 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 10 min. Se añade una disolución de **8** (243 mg, 0.83 mmol) en AcOH (8 mL) y se deja agitar a t.a. 14h, y luego otras 2h más aumentando la temperatura a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98:2) para dar **90** (91 mg, 27%).



**8-cloro-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (90)**R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.62

pf: 134-136°C

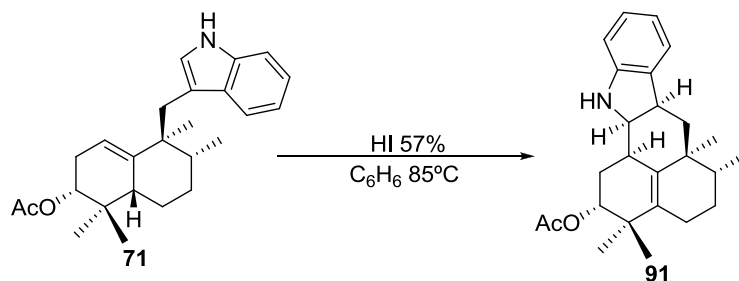
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -37.7 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3373, 2951, 2872, 1716, 1436, 1259, 1198, 1113, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.29 (1H, s ancho, N-H), 7.51 (1H, d, J=8.2 Hz, H-5), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz, H-7), 7.02 (1H, t, J=8.0 Hz, H-6), 7.00 (1H, s, H-2), 5.22 (1H, s ancho, H-17), 3.72 (3H, s, MeCOO-), 3.09 (1H, d, J=14.2 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.03 (1H, m, H-15), 2.91 (1H, d, J=14.2 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.25 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.2 (C-21), 141.1 (C-16), 133.1 (C-9), 131.1 (C-4), 124.1 (C-2), 120.9 (C-7), 120.5 (C-17), 119.9 (C-6), 118.4 (C-5), 116.6 (C-8), 114.8 (C-3), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.6 (C-11), 38.8 (C-15), 38.2 (C-12), 35.2 (C-10), 31.8 (C-19), 28.7 (C-13), 23.5 (C-23), 23.0 (C-14), 22.9 (C-18), 19.0 (C-22), 16.3 (C-24)

EMARIE.: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 422.1857, observado: 422.1849

Rayos X

**Ciclación de 71 con HI: 91**

A una disolución de **71** (19 mg, 0.05 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (2.5 mL) se añade HI 57% (9.5 μL, 0.042 mmol) y se calienta a 85°C durante 1h 15 min. Después de dejarlo enfriar, el crudo de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/ AcOEt 98:2) para dar **91** (13 mg, 68%).

**Acetato de (2R, 3R, 17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-19α-ol (91)**R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.49[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +191.1 (c 0.36, CHCl<sub>3</sub>)IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3350, 2926, 1718, 1375, 1247, 1037, 1018, 738

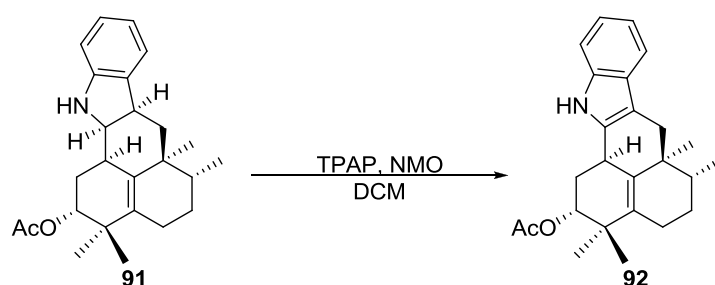
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.04 (1H, d, J=7.3 Hz, H-5), 7.01 (1H, dd, J=7.6 y 7.3 Hz, H-7), 6.70 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 6.67 (1H, t, J=7.3 Hz, H-6), 4.97 (1H, dd, J=12.2 y 3.8 Hz, H-19), 4.62 (1H, s ancho, N-H), 3.77 (1H, dd, J=6.4 y 4.4 Hz, H-2), 3.12 (1H, dt,

$J=12.4$  y  $6.2$  Hz, H-3), 2.84 (1H, m, H-17), 2.11 (3H, s, MeCOO-), 1.05 (3H, s, Me-23), 1.02 (6H, s, Me-21 y Me-22), 0.85 (3H, d,  $J=6.2$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.2 (MeCOO-), 150.5 (C-9), 136.6 (C-15), 135.2 (C-4), 131.9 (C-16), 127.5 (C-7), 123.3 (C-5), 118.4 (C-6), 110.2 (C-8), 77.3 (C-19), 67.6 (C-2), 42.6 (C-10), 40.8 (C-12), 38.5 (C-3 y C-11), 38.4 (C-20), 33.8 (C-17), 28.3 (C-13), 27.5 (C-18), 26.4 (C-14), 24.5 (C-21), 21.6 (C-22), 20.5 (MeCOO-), 17.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^++\text{H}$ ): 380.2584, observado: 380.2577

### Oxidación de 91 con TPAP: 92



A una disolución de **91** (6 mg, 0.016 mmol) en DCM (0.5 mL) se añade NMO (6 mg, 0.044 mmol), moléculas sieves (19 mg) y TPAP (1.5 mg). Se deja agitar 15 min a t.a. y atm inerte y se filtra a través de una columna empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/ AcOEt 98:2) para dar **92** (3 mg, 48%).

### **Acetato de (17R)-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-19 $\alpha$ -ol (92)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.52

$[\alpha]_D^{22}$ : -168.0 (c 0.03, EtOH)

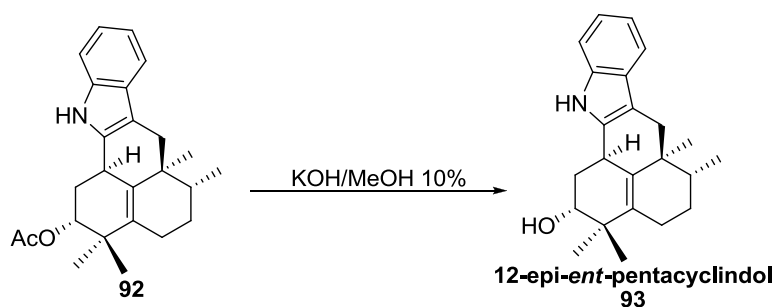
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 2964, 1926, 1718, 1452, 1375, 1246, 1035, 736

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.75 (1H, s ancho, N-H), 7.44 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-5), 7.30 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-8), 7.12 (1H, dd,  $J=7.6$  Hz, H-7), 7.07 (1H, t,  $J=7.4$  Hz, H-6), 4.86 (1H, m, H-19), 3.65 (1H, s ancho, H-17), 2.74 (1H, d,  $J=15.2$  Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.64 (1H, d,  $J=15.2$  Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.11 (3H, s, MeCOO-), 1.05 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, Me-24), 1.04 (6H, s, Me-21 y Me-22), 1.00 (3H, s, Me-23)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.2 (MeCOO-), 136.2 (C-9), 135.6 (C-2), 132.8 (C-15), 131.3 (C-16), 127.3 (C-4), 121.1 (C-7), 119.9 (C-6), 117.7 (C-5), 110.5 (C-8), 108.6 (C-3), 77.0 (C-19), 39.4 (C-12), 38.0 (C-20), 38.0 (C-11), 36.2 (C-10), 29.7 (C-18), 28.9 (C-17), 27.6 (C-21), 27.0 (C-13), 23.4 (C-22), 23.0 (C-14), 21.2 (MeCOO-), 20.8 (C-23), 15.9 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^++\text{Na}$ ): 400.2236, observado: 400.2236

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Hidrólisis de 92: 12-*epi-ent*-pentacyclindol, 93**

Una disolución de **92** (3 mg, 0.007 mmol) en 10% KOH/MeOH (2 mL) se agita 3h a t.a. Se diluye con abundante H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica le lava con NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener **12-*epi-ent*-pentacyclindol, 93** (2.2 mg, 93%).

**12-*epi-ent*-pentacyclindol (93)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.45

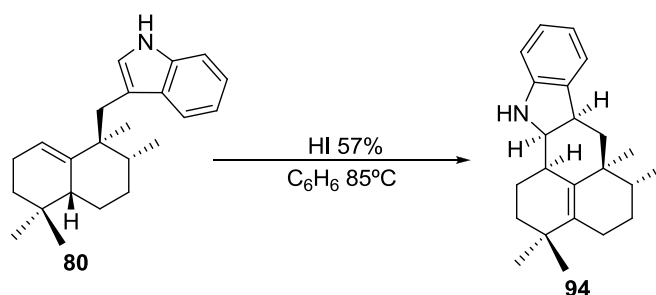
$[\alpha]_D^{22}$ : -96.0 (c 0.1, EtOH)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3356, 2924, 2852, 1452, 1379, 1261, 1060, 738

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 7.30 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, H-5), 7.25 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-8), 6.98 (1H, dd,  $J=8.0$  y 7.2 Hz, H-7), 6.91 (1H, dd,  $J=7.6$  y 7.2 Hz, H-6), 4.61 (1H, s ancho, -OH), 3.77 (1H, m, H-17), 3.57 (1H, dd,  $J=5.6$  y 2.0 Hz, H-19), 2.70 (1H, d,  $J=14.8$  Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.58 (1H, d,  $J=14.8$  Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.39 (1H, ddd,  $J=12.4, 6.8$  y 5.6 Hz, H<sub>A</sub>-18), 2.04 (2H, m, H-14), 1.98 (1H, m, H<sub>B</sub>-18), 1.68 (1H, m, H-12), 1.59 (1H, m, H<sub>A</sub>-13), 1.46 (1H, m, H<sub>B</sub>-13), 1.10 (3H, s, Me-22), 1.05 (3H, d,  $J=8.0$  Hz, Me-24), 1.00 (3H, s, Me-21), 0.99 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 138.3 (C-9), 137.9 (C-2), 135.1 (C-15), 133.0 (C-16), 129.1 (C-4), 121.2 (C-7), 119.3 (C-6), 118.1 (C-5), 111.5 (C-8), 108.6 (C-3), 75.3 (C-19), 41.1 (C-12), 40.2 (C-20), 39.3 (C-11), 37.7 (C-10), 32.7 (C-18), 30.5 (C-17), 28.5 (C-21), 28.4 (C-13), 24.9 (C-14), 23.9 (C-22), 20.9 (C-23), 16.5 (C-24)

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Ciclación de 80 con HI 57%: 94**

A una disolución de **80** (191 mg, 0.59 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (30 mL) se añade HI 57% (50 µL, 0.50 mmol) y se calienta 85°C durante 3h 30 min. Se deja enfriar a t.a. y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 96:4) para obtener **94** (154 mg, 81%).

**(2R, 3R, 17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-eno (94)**

R<sub>f</sub> (Hex/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1/1): 0.50

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +137.1 (c 0.28, MeOH)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3359, 2920, 2868, 1310, 1481, 1458, 1382, 1245, 738

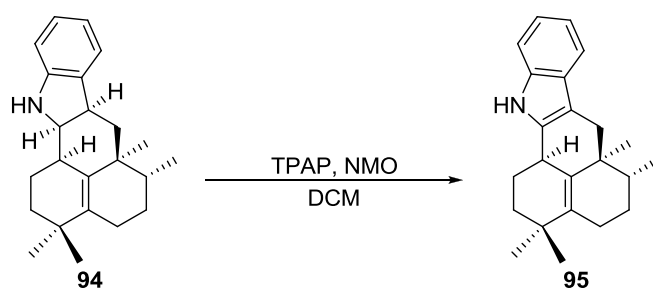
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.26 (1H, s ancho, N-H), 7.08 (1H, d, J=7.2 Hz, H-5), 7.00 (1H, dt, J=7.6 y 7.2 Hz, H-7), 6.71 (1H, t, J=7.2, H-6), 6.67 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 3.76 (1H, dd, J=6.0 y 4.8 Hz, H-2), 3.11 (1H, m, H-3), 2.66 (1H, m, H-17), 2.10-1.10 (10H, m), 1.04 (3H, s, Me-21), 1.01 (3H, s, Me-23), 1.00 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, d, J=6.3 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 149.9 (C-9), 137.6 (C-15), 135.8 (C-4), 131.4 (C-16), 127.0 (C-7), 123.1 (C-5), 118.7 (C-6), 110.1 (C-8), 67.0 (C-2), 41.7 (C-10), 40.3 (C-12), 38.5 (C-3), 37.8 (C-11), 37.4 (C-19), 34.7 (C-20), 33.5 (C-17), 28.3 (C-21), 27.7 (C-22), 27.2 (C-13), 25.6 (C-18), 24.3 (C-14), 18.2 (C-23), 16.3 (C-24)

EMARIE.: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N (M+H): 322.2529, observado: 322.2407

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Oxidación de 94 con TPAP: 95**



A una disolución de **94** (22 mg, 0.07 mmol) en DCM (1.3 mL) se añade NMO (37 mg, 0.27 mmol), moléculas sieves (45 mg) y TPAP (2.0 mg, 0.006 mmol) y se agita a t.a. y bajo atmósfera inerte 25 min. El crudo de reacción se filtra a través de una columna empaquetada con gel de sílice y celita, y se eluye con AcOEt. Tras evaporar el disolvente el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 98:2) obteniéndose **95** (14 mg, 63%).

**(17R)-2,17-ciclo-aureanindol-15-eno (95)**

R<sub>f</sub> (Hex/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1/1): 0.53

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -53.1 (c 0.04, CHCl<sub>3</sub>)

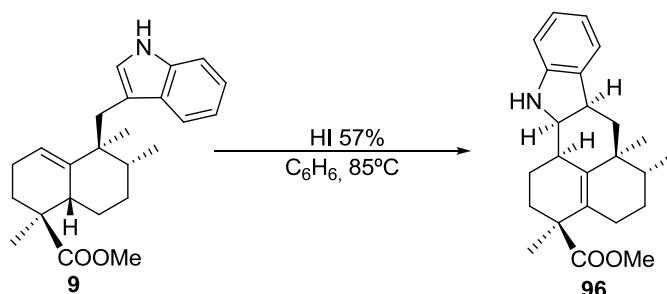
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2962, 2927, 1460, 1384, 1093, 739

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.74 (1H, s ancho, N-H), 7.44 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-5), 7.30 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-8), 7.15-7.02 (2H, m, H-6 y H-7), 2.66 (2H, s ancho, H-10), 1.04 (3H, s, Me-23), 0.99 (6H, s, Me-21 y Me-22), 0.98 (3H, d,  $J=8.8$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 137.1 (C-9), 136.8 (C-2), 136.4 (C-15), 131.7 (C-16), 128.2 (C-4), 121.1 (C-7), 119.3 (C-6), 118.1 (C-5), 110.6 (C-8), 108.8 (C-3), 39.3 (C-12), 38.6 (C-19), 38.1 (C-11), 36.4 (C-10), 34.9 (C-20), 34.1 (C-17), 29.0 (C-21), 27.3 (C-13), 26.7 (C-22), 26.0 (C-18), 23.0 (C-14), 21.8 (C-23), 16.1 (C-24)

EMARIE.: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 320.2373, observado: 320.2391

### Ciclación de 9 con HI: 96



A una disolución de **9** (35 mg, 0.096 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (5 mL) se añade HI 57% (17  $\mu\text{L}$ , 0.096 mmol) y la mezcla se calienta a  $85^\circ\text{C}$  durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **96** (34 mg, 97%).

### **(2R,3R,17R)-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aurean indol-15-en-21-oato de metilo (96)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.68.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : +49.2 (c 0.17,  $\text{CHCl}_3$ )

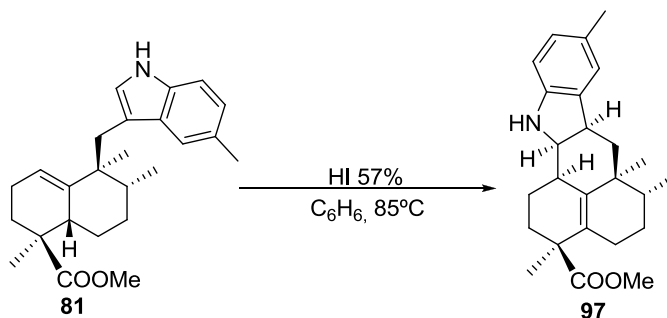
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3367, 2924, 2873, 1724, 1610, 1456, 1379, 1251, 1132, 910, 736

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.08 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-5), 7.02 (1H, dd,  $J=7.8$  y 7.4 Hz, H-7), 6.71 (1H, t,  $J=7.4$  Hz, H-6), 6.67 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-8), 3.80 (1H, dd,  $J=6.0$  y 4.8 Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.14 (1H, dt,  $J=12.0$  y 6.0 Hz, H-3), 2.69 (1H, m, H-17), 2.30-1.25 (11H, m), 1.30 (3H, s, Me-22), 1.02 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d,  $J=6.2$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 178.0 (C-21), 150.2 (C-9), 136.0 (C-4), 135.0 (C-16), 132.5 (C-15), 127.3 (C-7), 123.4 (C-5), 119.0 (C-6), 110.5 (C-8), 66.9 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.6 (C-20), 41.6 (C-10), 40.2 (C-12), 38.9 (C-3), 38.2 (C-11), 33.3 (C-17), 33.3 (C-19), 27.3 (C-13), 26.7 (C-14), 24.1 (C-18), 23.7 (C-22), 18.5 (C-23), 16.4 (C-24)

EMARIE.: Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 366.2428, observado: 366.2416

**Ciclación de 81 con HI: 97**



A una disolución de **81** (30 mg, 0.079 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (4 mL) se añade HI 57% (14 µL, 0.079 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **97** (30 mg, 99%).

**(2R,3R,17R)-6-metil-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (97)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.45

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +63.1 (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>)

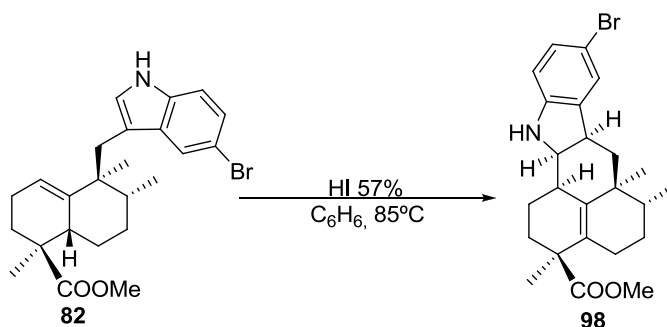
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3365, 2922, 2872, 1726, 1491, 1431, 1379, 1250, 1130, 735

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 6.91 (1H, s, H-5), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz, H-7), 6.60 (1H, d, J=7.8 Hz, H-8), 3.77 (1H, dd, J=5.8 y 4.8 Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.09 (1H, dt, J=12.2 y 5.8 Hz, H-3), 2.67 (1H, m, H-17), 2.00-1.25 (11H, m), 2.26 (3H, s, Me<sub>C-6</sub>), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.09 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=6.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 178.0 (C-21), 147.7 (C-9), 136.6 (C-4), 135.0 (C-16), 132.5 (C-15), 128.6 (C-6), 127.7 (C-7), 124.2 (C-5), 110.7 (C-8), 67.1 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.6 (C-20), 41.7 (C-10), 40.2 (C-12), 39.0 (C-3), 38.3 (C-11), 33.4 (C-17), 33.4 (C-19), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.1 (C-14), 23.7 (C-22), 21.1 (Me<sub>C-6</sub>), 18.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMARIE.: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+H): 380.2584, observado: 380.2602

**Ciclación de 82 con HI: 98**



A una disolución de **82** (48 mg, 0.11 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5.5 mL) se añade HI 57% (20 µL, 0.11 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye

con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **98** (44 mg, 92%).

**(2R,3R,17R)-6-bromo-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (98)**

R<sub>f</sub>(Hex/AcOEt 8/2): 0.53

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +93.1 (c 0.15, CHCl<sub>3</sub>)

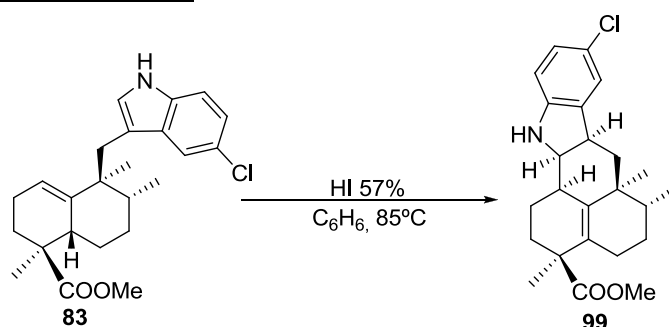
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2924, 2873, 1718, 1451, 1379, 1254, 1379, 1254, 808, 737

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.16 (1H, d, J=2.0 Hz, H-5), 7.09 (1H, dd, J=8.2 y 2.0 Hz, H-7), 6.52 (1H, d, J=8.2 Hz, H-8), 3.79 (1H, dd, J=6.0 y 4.6 Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.11 (1H, dt, J=12.2 y 6.0 Hz, H-3), 2.66 (1H, m, H-17), 2.30-1.25 (11H, m), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.00 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=6.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.9 (C-21), 149.2 (C-9), 138.3 (C-4), 134.6 (C-16), 132.8 (C-15), 129.9 (C-7), 126.5 (C-5), 111.8 (C-8), 110.6 (C-6), 67.0 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.5 (C-20), 41.4 (C-10), 40.2 (C-12), 38.9 (C-3), 38.2 (C-11), 33.3 (C-19), 33.2 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.0 (C-14), 23.7 (C-22), 18.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Br (M<sup>+</sup>+H): 444.1533, observado: 444.1528

**Ciclación de 83 con HI: 99**



A una disolución de **83** (45 mg, 0.112 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5.4 mL) se añade HI 57% (20 μL, 0.11 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **99** (41 mg, 91%).

**(2R,3R,17R)-6-cloro-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (99)**

R<sub>f</sub>(Hex/AcOEt 8/2): 0.55

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +54.9 (c 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

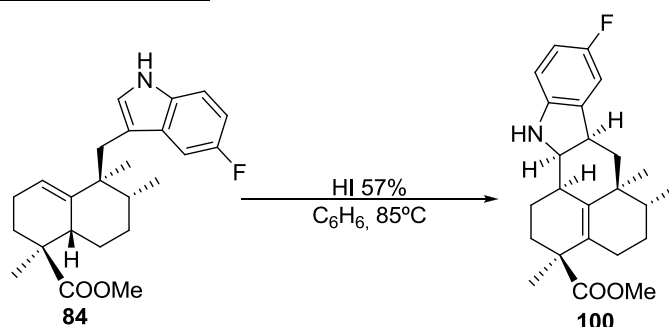
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2926, 2873, 1719, 1477, 1431, 1254, 908, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.01 (1H, d, J=2.2 Hz, H-5), 6.95 (1H, dd, J=8.2 y 2.2 Hz, H-7), 6.65 (1H, d, J=8.2 Hz, H-8), 3.80 (1H, dd, J=5.8 y 4.6 Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.11 (1H, dt, J=12.0 y 5.8 Hz, H-3), 2.30-1.25 (11H, m), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.00 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d, J=6.0 Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.9 (C-21), 148.8 (C-9), 137.8 (C-4), 134.6 (C-16), 132.7 (C-15), 127.0 (C-7), 123.7 (C-5), 123.4 (C-6), 111.2 (C-8), 67.1 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.5 (C-20), 41.4 (C-10), 40.2 (C-12), 39.0 (C-3), 38.2 (C-11), 33.3 (C-19), 33.2 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.1 (C-14), 23.7 (C-22), 18.5 (C-23), 16.4 (C-24)

EMARIE.: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Cl}$  ( $\text{M}^+\text{+H}$ ): 400.2038, observado: 400.2023

### Ciclación de 84 con HI: 100



A una disolución de **84** (39 mg, 0.102 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (5 mL) se añade HI 57% (20  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) y la mezcla se calienta a  $85^\circ\text{C}$  durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **100** (36 mg, 93%).

### **(2R,3R,17R)-6-fluoro-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (100)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.45

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : +40.8 (c 0.26,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3366, 2926, 2873, 1719, 1485, 1379, 1253, 1219, 1123, 808, 737

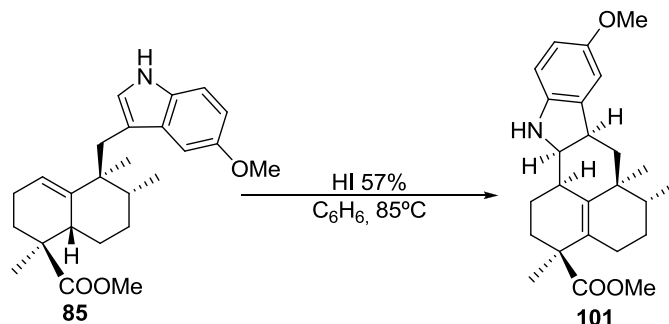
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.80 (1H, dd,  $J=8.2$  y  $2.4$  Hz, H-5), 6.69 (1H, dt,  $J=8.2$  y  $2.4$  Hz, H-7), 6.58 (1H, dd,  $J=8.2$  y  $4.3$  Hz, H-8), 3.80 (1H, t,  $J=5.3$  Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.11 (1H, dt,  $J=12.0$  y  $4.0$  Hz, H-3), 2.67 (1H, m, H-17), 2.30-1.25 (9H, m), 1.76-1.71 (2H, dd,  $J=13.3$  y  $5.7$  Hz, H-10), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.01 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d,  $J=5.7$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.7 (C-21), 158.3/155.9 (C-6), 145.6 (C-9), 137.7/137.6 (C-4), 134.5 (C-16), 132.5 (C-15), 113.0/112.8 (C-7), 110.8 (C-8), 110.5 (C-5), 67.0 (C-2), 51.8 (MeCOO-), 47.3 (C-20), 41.0 (C-10), 39.9 (C-12), 39.1 (C-3), 38.0 (C-11), 33.4 (C-19), 33.0 (C-17), 26.9 (C-13), 26.4 (C-18), 23.8 (C-14), 23.4 (C-22), 18.4 (C-23), 16.1 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{F}$  ( $\text{M}^+\text{+H}$ ): 384.2333, observado: 384.2337

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales



**Ciclación de 85 con HI: 101**

A una disolución de **85** (34 mg, 0.086 mmol) en  $C_6H_6$  (2.5 mL) se añade HI 57% (15  $\mu$ L, 0.09 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con  $NaHSO_3$  10%,  $NaHCO_3$  6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **101** (31 mg, 90%).

**(2R,3R,17R)-6-metoxi-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (101)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.36

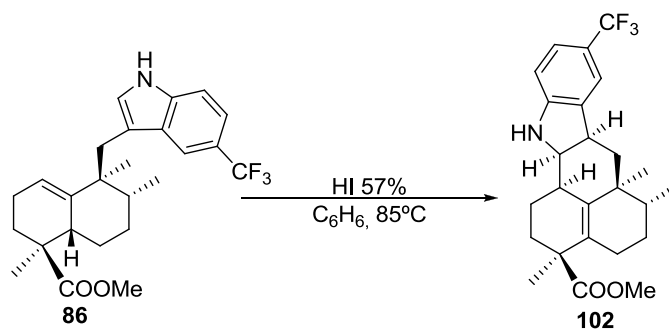
$[\alpha]_D^{22}$ : +71.2 (c 0.16,  $CHCl_3$ )

IR (película,  $cm^{-1}$ ): 3360, 2934, 1719, 1491, 1225, 733

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.23 (1H, d,  $J=2.3$  Hz, H-5), 6.34 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, H-8), 6.58 (1H, dd,  $J=8.3$  y 2.3 Hz, H-7), 3.77 (1H, m, H-2), 3.74 (3H, s, MeO-), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.10 (1H, dt,  $J=12.0$  y 6.0 Hz, H-3), 2.68 (1H, m, H-17), 2.30-1.30 (11H, m), 1.28 (3H, s, Me-22), 1.01 (3H, s, Me-23), 0.84 (3H, d,  $J=6.1$  Hz, Me-24)

$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 178.0 (C-21), 153.9 (C-6), 143.8 (C-9), 138.3 (C-4), 134.9 (C-16), 132.6 (C-15), 112.0 (C-5), 111.6 (C-7), 110.5 (C-8), 67.3 (C-2), 56.1 (MeO-), 52.1 (MeCOO-), 47.6 (C-20), 41.5 (C-10), 40.2 (C-12), 39.6 (C-3), 38.3 (C-11), 33.4 (C-19), 33.3 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.1 (C-14), 23.7 (C-22), 18.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMIEAR: Calculado para  $C_{25}H_{34}NO_3$  ( $M^+ + H$ ): 396.2533, observado: 396.2538

**Ciclación de 86 con HI: 102**

A una disolución de **86** (20 mg, 0.046 mmol) en  $C_6H_6$  (2.5 mL) se añade HI 57% (10  $\mu$ L, 0.05 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye

con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **102** (17 mg, 87%).

**(2R,3R,17R)-6-trifluoro-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (102)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.68

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: + 1.9 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>)

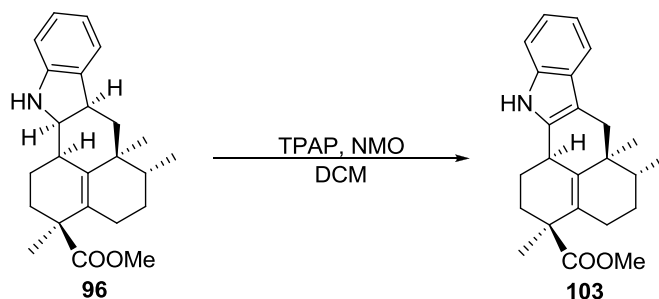
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2926, 1717, 1618, 1466, 1327, 1265, 1157, 1109

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.28 (1H, s, H-5), 7.25 (1H, s, H-7), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 3.87 (1H, dd, J=6.2 y 4.8 Hz, H-2), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.18 (1H, dt, J=12.0 y 6.2 Hz, H-3), 2.69 (1H, m, H-17), 2.40-1.30 (11H, m), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.01 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d, J=5.8 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.9 (21), 153.1 (C-6), 143.0 (C-9), 135.8 (C-4), 132.9 (C-16), 132.4 (C-15), 126.3 (C-5), 125.2 (C-7), 120.6 (C-8), 66.9 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.5 (C-20), 41.3 (C-10), 40.1 (C-12), 38.3 (C-3), 38.2 (C-11), 33.0 (C-19), 33.0 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.0 (C-14), 23.6 (C-22), 18.5 (C-23), 16.4 (C-24)

EMIEAR: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>+H): 434.2301, observado: 434.2297

**Oxidación de 96 con TPAP: 103**



A una disolución de **96** (34 mg, 0.093 mmol) en DCM (9.3 mL) se añade NMO (35 mg, 0.26 mmol), moléculas sieves (46 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg), y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 7min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 99:1) para obtener **103** (12 mg, 36%).

**17R-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (103)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.51

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -189.0 (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3393, 2932, 1699, 1450, 739

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.70 (1H, s ancho, N-H), 7.45 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.30 (1H, d, J=7.6 Hz, H-8), 7.12 (1H, t, J=7.6 Hz, H-7), 7.09 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 3.57 (3H, s, MeCOO-), 3.47 (1H, m, H-17), 2.76 (1H, d, J=15.2 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.67 (1H, d, J=15.2 Hz,

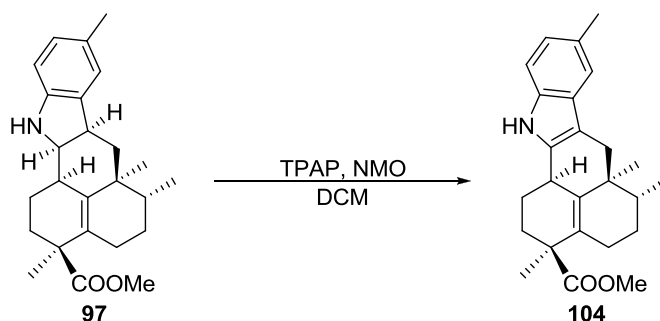
H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.35 (9H, m), 1.33 (3H, s, Me-22), 1.03 (3H, d, *J*=6.8 Hz, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.3 (C-21), 136.2 (C-9), 136.0 (C-2), 135.1 (C-16), 131.1 (C-15), 127.9 (C-4), 121.0 (C-7), 119.1 (C-6), 117.8 (C-5), 110.4 (C-8), 108.8 (C-3), 51.9 (MeCOO-), 46.9 (C-20), 38.6 (C-12), 38.1 (C-11), 36.0 (C-10), 35.1 (C-19), 33.5 (C-17), 26.8 (C-13), 26.1 (C-18), 25.2 (C-22), 24.5 (C-14), 21.7 (C-23), 15.7 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+H): 364.2271, observado: 364.2256

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

### Oxidación de 97 con TPAP: 104



A una disolución de **97** (24 mg, 0.06 mmol) en DCM (6 mL) se añade NMO (23 mg, 0.17 mmol), moléculas sieves (30 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 15 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empacada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 99:1) para obtener **104** (15 mg, 66%).

### **17R-6-metil-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (104)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8:2): 0.56

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -136.7 (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3397, 2930, 1713, 1452, 1240, 1204, 733

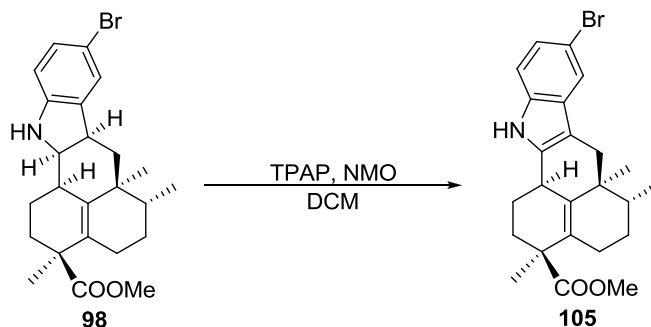
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.61 (1H, s ancho, N-H), 7.24 (1H, d, *J*=1.6 Hz, H-5), 7.18 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-8), 6.94 (1H, dd, *J*=8.2 y 1.6 Hz, H-7), 3.57 (3H, s, MeCOO-), 2.74 (1H, dd, *J*=15.0 y 1.8 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.62 (1H, d, *J*=15.0 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.44 (3H, s, Me<sub>C-6</sub>), 2.30-1.35 (9H, m), 1.33 (3H, s, Me-22), 1.03 (3H, d, *J*=5.6 Hz, Me-24), 1.01 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.7 (C-21), 136.4 (C-2), 135.4 (C-16), 134.8 (C-9), 131.2 (C-15), 128.6 (C-4), 128.4 (C-6), 122.6 (C-7), 117.9 (C-5), 110.4 (C-8), 108.6 (C-3), 52.1 (MeCOO-), 47.2 (C-20), 38.8 (C-12), 38.3 (C-11), 36.3 (C-10), 35.4 (C-19), 33.8 (C-17), 27.1 (C-13), 26.3 (C-18), 25.5 (C-22), 24.7 (C-14), 22.0 (C-23), 21.7 (Me<sub>C-6</sub>), 16.0 (C-24)

EMIEAR: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 400.2247, observado: 400.2248

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Oxidación de 98 con TPAP: 105**



A una disolución de **98** (32 mg, 0.072 mmol) en DCM (7.2 mL) se añade NMO (28 mg, 0.21 mmol), moléculas sieves (60 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 15 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98:2) para separar **105** (16 mg, 50%).

**17R-6-bromo-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (105)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.48

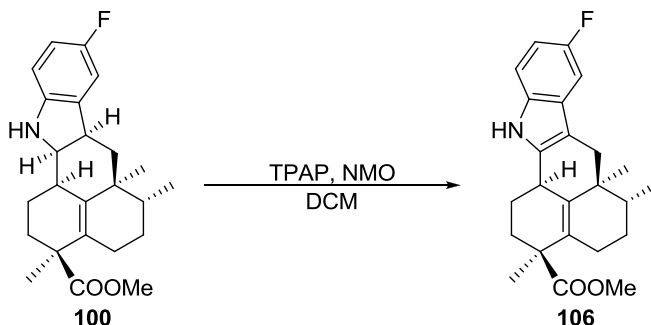
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -91.2 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3372, 2928, 1719, 1431, 1204, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.77 (1H, s ancho, N-H), 7.56 (1H, s, H-8), 7.17 (2H, s, H-5 y H-6), 3.58 (3H, s, MeCOO-), 3.48 (1H, m, H-17), 2.66 (1H, d, J=16.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.60 (1H, d, J=16.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.20-1.40 (8H, m), 1.33 (3H, s, Me-23), 1.02 (3H, d, J=7.2 Hz, Me-24), 1.00 (3H, s, Me-22)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.5 (C-21), 137.7 (C-9), 135.1 (C-2), 134.9 (C-15), 131.7 (C-16), 130.0 (C-4), 123.9 (C-7), 120.8 (C-5), 112.8 (C-8), 112.6 (C-6), 108.9 (C-3), 52.2 (MeCOO-), 47.2 (C-20), 38.8 (C-12), 38.3 (C-11), 36.1 (C-10), 35.3 (C-19), 33.5 (C-17), 27.0 (C-13), 26.3 (C-18), 25.4 (C-22), 24.7 (C-14), 21.9 (C-23), 16.0 (C-24)

**Oxidación de 100 con TPAP: 106**



A una disolución de **100** (86 mg, 0.22 mmol) en DCM (11 mL) se añade NMO (87 mg, 0.64 mmol), moléculas sieves (112 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg), se agita a t.a. y

en atm de Ar durante 10 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Después de evaporar el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98:2) para obtener **106** (51 mg, 59%).

**17R-6-fluoro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (106)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.42

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -110.8 (c 0.043, CHCl<sub>3</sub>)

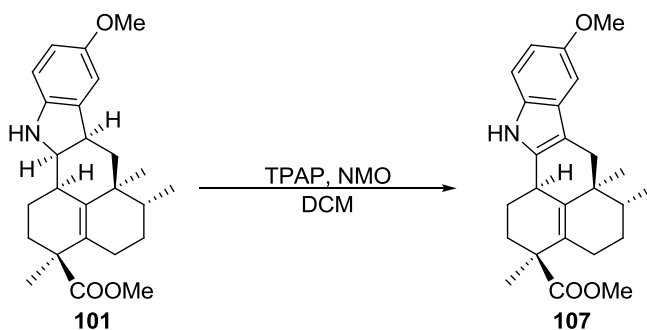
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3379, 2931, 1699, 1450, 735

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.71 (1H, s, N-H), 7.18 (1H, dd, J=8.8 y 4.4 Hz, H-8), 7.08 (1H, dd, J=9.4 y 2.6 Hz, H-5), 6.84 (1H, dt, J=9.2 y 2.6 Hz, H-7), 3.58 (3H, s, MeCOO-), 2.73 (1H, dd, J=15.0 y 1.8 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.60 (1H, d, J=15.0 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.35 (9H, m), 1.33 (3H, s, Me-23), 1.03 (3H, d, J=6.2 Hz, Me-24), 1.01 (3H, s, Me-22)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.5 (C-21), 160.3/157.5 (C-6), 144.9 (C-9), 138.3 (C-2), 135.0 (C-15), 132.9 (C-16), 128.7/128.5 (C-4), 125.2 (C-3), 111.2/111.0 (C-7), 109.4/108.8 (C-8), 103.5/103.0 (C-5), 52.2 (MeCOO-), 46.9 (C-20), 38.8 (C-12), 38.3 (C-11), 36.2 (C-10), 35.3 (C-19), 33.8 (C-17), 27.0 (C-13), 26.3 (C-18), 25.5 (C-22), 24.7 (C-14), 22.0 (C-23), 16.0 (C-24)

EMIEAR: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>FNa (M<sup>+</sup>+Na): 404.1996, observado: 404.1978

**Oxidación de 101 con TPAP: 107**



A una disolución de **101** (30 mg, 0.076 mmol) en DCM (7.5 mL) se añade NMO (27 mg, 0.20 mmol), moléculas sieves (38 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 7 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para separar **107** (24 mg, 79%).

**17R-6-metoxi-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (107)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.45

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -105.5 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>)

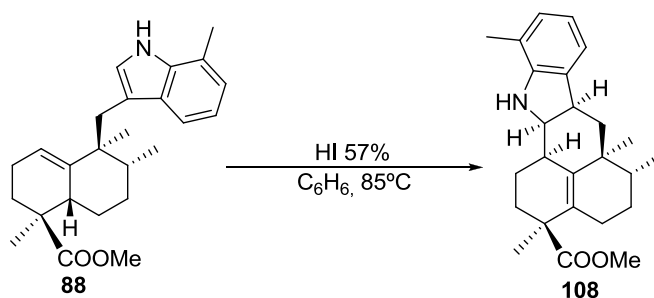
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 2936, 1726, 1711, 1458, 1217

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.59 (1H, s ancho, N-H), 7.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-8), 6.92 (1H, d,  $J=2.6$  Hz, H-5), 6.77 (1H, dd,  $J=8.8$  y 2.6 Hz, H-7), 3.85 (3H, s,  $\text{MeO-}$ ), 3.57 (1H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A\text{-10}$ ), 2.60 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B\text{-10}$ ), 2.30-1.35 (9H, m), 1.33 (3H, s, Me-22), 1.03 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, Me-24), 1.02 (3H, s, Me-23)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.6 (C-21), 154.1 (C-6), 137.3 (C-2), 135.3 (C-16), 131.6 (C-9), 131.3 (C-15), 128.5 (C-4), 111.3 (C-7), 110.9 (C-5), 109.0 (C-3), 100.6 (C-8), 56.2 ( $\text{MeO-}$ ), 52.2 ( $\text{MeCOO-}$ ), 47.2 (C-20), 38.9 (C-12), 38.3 (C-11), 36.3 (C-10), 35.4 (C-19), 33.9 (C-17), 27.0 (C-13), 26.3 (C-18), 25.5 (C-22), 24.7 (C-14), 22.0 (C-23), 16.0 (C-24)

EMIEAR: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 394.2377, observado: 394.2377

### **Ciclación de 88 con HI: 108**



A una disolución de **88** (34 mg, 0.09 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (4.5 mL) se añade HI 57% (16  $\mu\text{L}$ , 0.09 mmol) y la mezcla se calienta a  $85^\circ\text{C}$  durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con  $\text{AcOEt}$  y se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  6% y  $\text{NaCl}$  sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **108** (32 mg, 93%).

### **(2R,3R,17R)-8-metil-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (108)**

$R_f$  (Hex/ $\text{AcOEt}$  8/2): 0.58

$[\alpha]_D^{22}$ : +11.5 (c 0.27,  $\text{CHCl}_3$ )

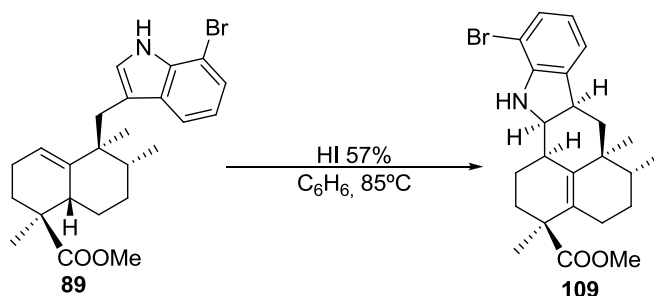
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3366, 2924, 2872, 1719, 1449, 1232, 733

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.95 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-5), 6.87 (1H, d,  $J=7.4$  Hz, H-7), 6.66 (1H, dd,  $J=7.4$  y 7.0 Hz, H-6), 3.81 (1H, dd,  $J=6.0$  y 4.8 Hz, H-2), 3.67 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 3.16 (1H, dt,  $J=12.0$  y 6.0 Hz, H-3), 2.70 (1H, m, H-17), 2.40-2.20 (2H, m, H-19), 2.15 (3H, s,  $\text{Me}_{\text{C-8}}$ ), 2.00-1.40 (8H, m), 1.80-1.71 (2H, dd,  $J=13.3$  y 5.5 Hz, H-10), 1.30 (3H, s, Me-22), 1.02 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d,  $J=5.8$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.8 (C-21), 148.5 (C-9), 135.1 (C-4), 135.0 (C-16), 132.4 (C-15), 128.1 (C-7), 121.0 (C-5), 119.9 (C-8), 118.8 (C-6), 66.3 (C-2), 51.7 ( $\text{MeCOO-}$ ), 47.3 (C-20), 41.4 (C-10), 39.8 (C-12), 38.8 (C-3), 37.9 (C-11), 33.3 (C-19), 33.2 (C-17), 27.0 (C-13), 26.4 (C-18), 23.9 (C-14), 23.5 (C-22), 18.3 (C-23), 16.8 ( $\text{Me}_{\text{C-8}}$ ), 16.1 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+\text{H}$ ): 380.2584, observado: 380.2584

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Ciclación de 89 con HI: 109**

A una disolución de **89** (36 mg, 0.081 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (4 mL) se añade HI 57% (14 µL, 0.082 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **109** (36 mg, 99%).

**(2R,3R,17R)-8-bromo-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (109)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.48

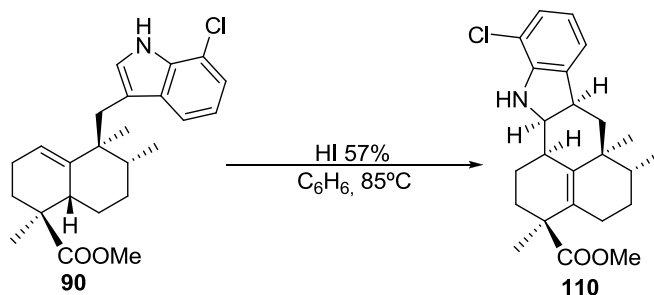
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -91.2 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3385, 2924, 1717, 1452, 1234, 1103, 737

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.14 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-5), 6.97 (1H, d, *J*=6.8 Hz, H-7), 6.56 (1H, dd, *J*=8.0 y 6.8 Hz, H-6), 3.85 (1H, t, *J*=5.5 Hz, H-2), 3.68 (3H, s, MeCOO-), 3.25 (1H, dt, *J*=12.2 y 6.0 Hz, H-3), 2.68 (1H, m, H-17), 2.30-1.30 (11H, m), 1.29 (3H, s, Me-22), 1.01 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d, *J*=5.8 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.9 (C-21), 148.8 (C-9), 137.0 (C-4), 134.5 (C-16), 132.8 (C-15), 129.9 (C-7), 122.2 (C-6), 120.0 (C-5), 104.1 (C-8), 66.2 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.5 (C-20), 41.3 (C-10), 40.1 (C-12), 39.9 (C-3), 38.1 (C-11), 33.4 (C-19), 33.2 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.0 (C-14), 23.8 (C-22), 18.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Br (M<sup>+</sup>+H): 444.1533, observado: 444.1520

**Ciclación de 90 con HI: 110**

A una disolución de **90** (41 mg, 0.103 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (5 mL) se añade HI 57% (20 µL, 0.1 mmol) y la mezcla se calienta a 85°C durante 1h. Se deja que alcance t.a., se diluye con

AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **110** (40 mg, 99%).

**(2R,3R,17R)-8-cloro-2,3-dihidro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (110)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8:2): 0.77

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -10.7 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>)

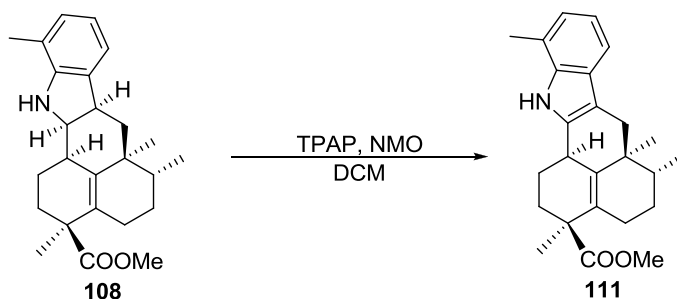
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3356, 2924, 1726, 1611, 1458, 1236, 1105, 735

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.01 (1H, dd, J=7.8 y 1.0 Hz, H-5), 6.95 (1H, dd, J=7.8 y 1.0 Hz, H-7), 6.62 (1H, t, J=7.8 Hz, H-6), 3.84 (1H, dd, J=6.0 y 4.8 Hz, H-2), 3.68 (3H, s, MeCOO-), 3.22 (1H, dt, J=12.0 y 6.0 Hz, H-3), 2.68 (1H, m, H-17), 2.30-1.30 (11H, m), 1.30 (3H, s, Me-22), 1.01 (3H, s, Me-23), 0.85 (3H, d, J=6.2 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.9 (C-21), 147.3 (C-9), 137.2 (C-4), 134.5 (C-16), 132.8 (C-15), 127.1 (C-7), 121.7 (C-6), 119.6 (C-5), 115.6 (C-8), 66.6 (C-2), 52.1 (MeCOO-), 47.5 (C-20), 41.3 (C-10), 40.1 (C-12), 39.7 (C-3), 38.2 (C-11), 33.4 (C-19), 33.2 (C-17), 27.2 (C-13), 26.7 (C-18), 24.0 (C-14), 23.8 (C-22), 18.6 (C-23), 16.4 (C-24)

EMIEAR: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Cl (M<sup>+</sup>+H): 400.2038, observado: 400.2030

**Oxidación de 108 con TPAP: 111**



A una disolución de **108** (30 mg, 0.079 mmol) en DCM (7.8 mL) se añade NMO (28 mg, 0.21 mmol), moléculas sieves (40 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) se agita a t.a. y en atm de Ar durante 7 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 99:1) para dar **111** (25 mg, 85%).

**17R-8-metil-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (111)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.51

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -125.6 (c 0.09, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3393, 2965, 2934, 1699, 1452, 1202

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.58 (1H, s, N-H), 7.30 (1H, d, J=7.4 Hz, H-5), 7.00 (1H, t, J=7.4 Hz, H-6), 6.92 (1H, d, J=7.4 Hz, H-7), 3.57 (3H, s, MeCOO-), 3.40 (1H, m, H-17),



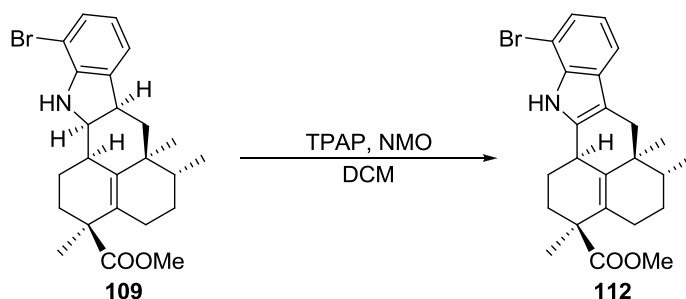
2.77 (1H, dd,  $J=15.5$  y  $2.2$  Hz,  $H_{A-10}$ ), 2.65 (1H, d,  $J=15.5$  Hz,  $H_{B-10}$ ), 2.47 (3H, s,  $Me_{C-8}$ ), 2.30-1.35 (9H, m), 1.34 (3H, s,  $Me-22$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.9$  Hz,  $Me-24$ ), 1.02 (3H, s,  $Me-23$ )

$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.3 (C-21), 135.7 (C-9), 135.6 (C-16), 135.2 (C-2), 131.0 (C-15), 127.4 (C-4), 121.7 (C-7), 119.5 (C-8), 119.3 (C-6), 115.6 (C-5), 109.4 (C-3), 51.9 ( $MeCOO^-$ ), 46.9 (C-20), 38.6 (C-12), 38.1 (C-11), 36.1 (C-10), 35.1 (C-19), 33.5 (C-17), 26.8 (C-13), 26.2 (C-18), 25.2 (C-22), 24.5 (C-14), 21.7 (C-23), 16.6 ( $Me_{C-8}$ ), 15.7 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $C_{25}H_{32}NO_2$  ( $M^+ + H$ ): 378.2428, observado: 378.2435

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

### Oxidación de 109 con TPAP: 112



A una disolución de **109** (30.0 mg, 0.068 mmol) en DCM (6.8 mL) se añade NMO (25.4 mg, 0.19 mmol), moléculas sieves (35 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) y se agita a t.a. y en atm de Ar durante 7 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 99:1) para obtener **112** (14 mg, 46%).

### **17R-8-bromo-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (112)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.71

$[\alpha]_D^{22}$ : -163.3 (c 0.06,  $CHCl_3$ )

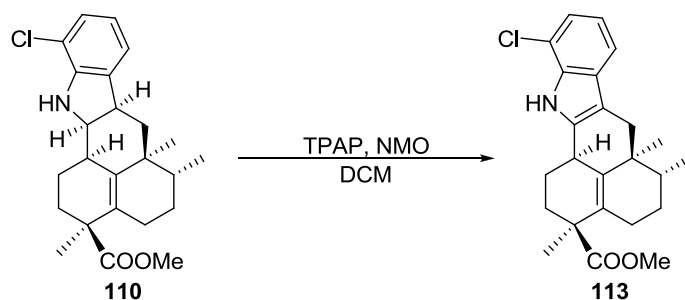
IR (película,  $cm^{-1}$ ): 3356, 2928, 1719, 1452, 1196, 733

$^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.83 (1H, s ancho, N-H), 7.38 (1H, d,  $J=8.2$  Hz, H-5), 7.25 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, H-7), 6.95 (1H, dd,  $J=8.2$  y  $6.6$  Hz, H-6), 3.58 (3H, s,  $MeCOO^-$ ), 2.75 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $H_{A-10}$ ), 2.63 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $H_{B-10}$ ), 2.30-1.35 (9H, m), 1.34 (3H, s,  $Me-22$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $Me-24$ ), 1.01 (3H, s,  $Me-23$ )

$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 177.5 (C-21), 137.1 (C-2), 134.9 (C-9), 134.8 (C-16), 131.8 (C-15), 129.4 (C-4), 123.5 (C-7), 120.5 (C-6), 117.3 (C-5), 110.4 (C-8), 104.5 (C-3), 52.2 ( $MeCOO^-$ ), 47.2 (C-20), 41.6 (C-11), 38.8 (C-12), 36.4 (C-10), 35.3 (C-19), 33.8 (C-17), 27.0 (C-13), 26.3 (C-18), 25.4 (C-22), 24.7 (C-14), 21.9 (C-23), 16.0 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $C_{24}H_{28}NO_2BrNa$  ( $M^+ + Na$ ): 442.1376, observado: 442.1363

**Oxidación de 110 con TPAP: 113**



A una disolución de **110** (44 mg, 0.11 mmol) en DCM (11 mL) se añade NMO (40 mg, 0.30 mmol), moléculas sieves (39 mg, 500 mg/mmol) y TPAP (1.5 mg) se agita a t.a. y en atm de Ar durante 5 min. Tras ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a través de una columna cromatográfica empaquetada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna (Hex/Et<sub>2</sub>O 97:3) para obtener **113** (21 mg, 47%).

**17R-8-cloro-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-oato de metilo (113)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.36

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -186.0 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>)

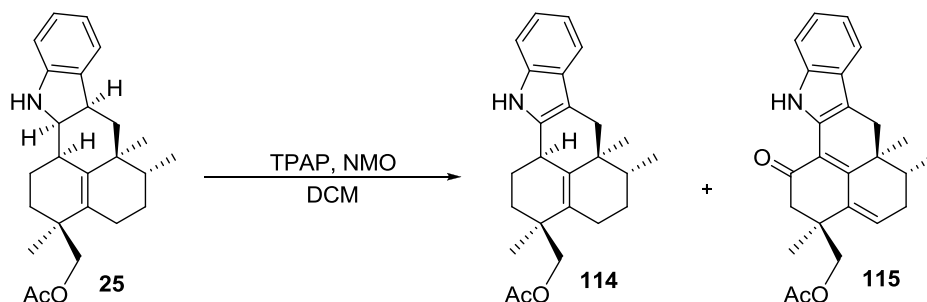
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3356, 2931, 1719, 1452, 1198, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.89 (1H, s ancho, N-H9), 7.34 (1H, d, J=7.4 Hz, H-5), 7.12 (1H, d, J=7.4 Hz, H-7), 7.00 (1H, t, J=7.4 Hz, H-6), 3.58 (3H, s, MeCOO-), 2.76 (1H, dd, J=15.4 y 2.2 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.64 (1H, d, J=15.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30-1.35 (9H, m), 1.34 (3H, s, Me-22), 1.03 (3H, d, J=6.4 Hz, Me-24), 1.01 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 177.5 (C-21), 137.1 (C-9), 134.9 (C-16), 133.6 (C-2), 131.7 (C-15), 129.7 (C-4), 120.6 (C-7), 120.1 (C-6), 116.7 (C-5), 116.2 (C-8), 110.3 (C-3), 52.2 (MeCOO-), 47.2 (C-20), 39.0 (C-12), 38.8 (C-11), 36.3 (C-10), 35.3 (C-19), 33.8 (C-17), 27.0 (C-13), 26.3 (C-18), 25.4 (C-22), 24.7 (C-14), 21.9 (C-23), 16.0 (C-24)

EMIEAR: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>ClNa (M<sup>+</sup>+Na): 420.1701, observado: 420.1694

**Oxidación de 25 con TPAP: 114 y 115**



A una disolución de **25** (38 mg, 0.10 mmol) en DCM (1.0 mL) se añade NMO (42 mg, 0.31 mmol), moléculas sieves (77 mg) y TPAP (2 mg, 0.006 mmol) y se deja agitar a t.a. y bajo atmósfera inerte 45 min. El crudo de reacción se filtra a través de una columna empacada con gel de sílice y celita, y se eluye con AcOEt. Tras evaporar el disolvente el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 98:2) y se separan **114** (10 mg, 27%) y **115** (2 mg, 5%).

**Acetato de 17R-2,17-ciclo-aureanindol-15-en-21-ol (114):**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.45

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -183.0 (c 0.03, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3388, 2925, 1720, 1461, 1384, 1241, 1094, 1034, 738

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.72 (1H, s ancho, NH), 7.44 (1H, d, J=7.6 Hz, H-5), 7.28 (1H, d, J=7.5 Hz, H-8), 7.15-7.05 (2H, m, H-6 y H-7), 4.05 (1H, d, J=11.0 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.88 (1H, d, J=11.0 Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.95 (1H, d, J=15.6 Hz, H<sub>A</sub>-17), 2.73 (1H, d, J=15.2 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.65 (1H, d, J=15.6 Hz, H<sub>A</sub>-19), 2.60 (1H, d, J=15.2 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.49 (1H, d, J=15.2 Hz, H<sub>B</sub>-17), 2.41 (1H, d, J=15.2 Hz, H<sub>B</sub>-19), 1.93 (3H, s, MeCOO-), 1.07 (3H, s, Me-22), 1.03 (3H, d, J=6.9 Hz, Me-24), 0.99 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 171.0 (MeCOO-), 136.4 (C-9), 136.2 (C-2), 135.9 (C-15), 132.1 (C-16), 127.8 (C-4), 120.4 (C-7), 119.1 (C-6), 117.8 (C-5), 110.4 (C-8), 108.4 (C-3), 69.1 (C-21), 39.0 (C-11), 38.7 (C-12), 38.0 (C-20), 36.0 (C-10), 33.6 (C-17), 33.0 (C-19), 27.0 (C-13), 25.4 (C-18), 24.4 (C-22), 23.8 (C-14), 21.0 (MeCOO-), 20.8 (C-23), 15.9 (C-24)

EMARIE.: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 400.2247, observado: 400.2260

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**21-acetoxi-2,17-ciclo-aureanindol-14,16-dien-18-ona (115):**

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -180.0 (c 0.03, CHCl<sub>3</sub>)

UV<sub>λmax</sub> (nm): 434, 343, 299, 280, 195

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3398, 2958, 2927, 1735, 1655, 1459, 1384, 1271, 1122, 1074, 1042.

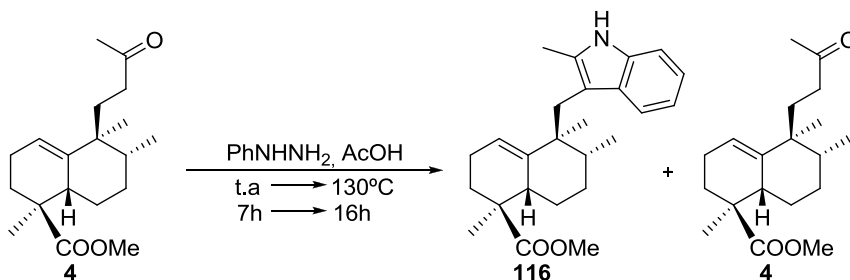
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.51 (1H, d, J=7.2 Hz, H-5), 7.38 (1H, d, J=7.2 Hz, H-8), 7.16 (1H, t, J=7.2 Hz, H-6), 7.12 (1H, t, J=7.2 Hz, H-7), 6.21 (1H, dd, J=6.4 y 3.2 Hz, H-14), 4.23 (1H, d, J=11.2 Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.01 (1H, d, J=11.2 Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.08 (1H, d, J=16.0 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.76 (1H, d, J=16.0 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.76 (1H, d, J=16.0 Hz, H<sub>A</sub>-19), 2.50 (1H, d, J=16.0 Hz, H<sub>B</sub>-19), 2.02 (3H, s, MeCOO-), 1.16 (3H, s, Me-22), 1.10 (3H, d, J=6.8 Hz, Me-24), 1.04 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 198.1 (C-18), 182.8 (C-17), 170.1 (MeCOO-), 152.7 (C-16), 136.8 (C-9), 135.9 (C-15), 132.1 (C-14), 129.3 (C-2), 126.3 (C-4), 121.9 (C-7), 120.0 (C-6), 118.2 (C-5), 111.4 (C-8), 108.9 (C-3), 70.6 (C-21), 46.8 (C-19), 40.1 (C-11), 40.1 (C-20), 37.9 (C-12), 32.5 (C-13), 32.3 (C-10), 24.1 (C-22), 20.7 (MeCOO-), 15.3 (C-24), 14.9 (C-23)

EMARIE.: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 412.1883, observado: 412.1901

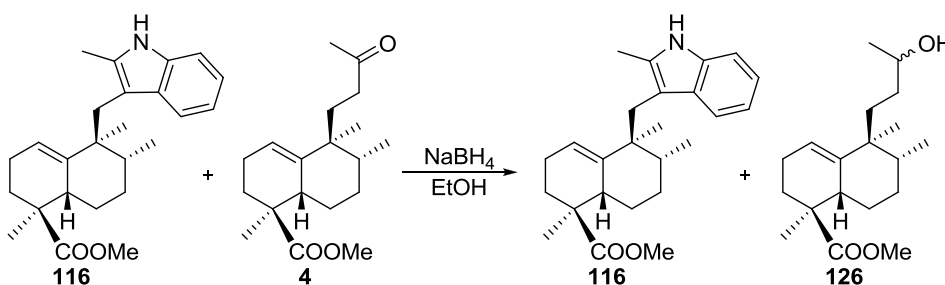
HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

### Indolización de **4** con PhNHNH<sub>2</sub>: **4** y **116**



Sobre una disolución de **4** (622 mg, 2.03 mmol), en AcOH (20 mL) se añade fenilhidrazina (0.45 mL, 4.57 mmol) en atm. de Ar y la mezcla se deja agitando durante 7h a t.a.; luego se aumenta la temperatura a 130°C durante 16h. Tras ese tiempo se deja enfriar y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y se obtienen 1.09 g de una mezcla inseparable de **116** y **4**.

### Reducción de la mezcla **4/116**



La mezcla **116/4** (1.09 g) se disuelve en EtOH (15 mL) y se enfría a 0°C. Se añade despacio NaBH<sub>4</sub> (50 mg, 1.32 mmol) y se deja agitar a t.a. y atm. de Ar durante 40 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade lentamente HCl 2M, hasta que desaparezca el burbujeo. Se diluye entonces con abundante H<sub>2</sub>O y se añade NaOH 1M hasta pH neutro. Se extrae con AcOEt, se lava con NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía (Hex/AcOEt 96:4) para separar **116** (364 mg, 90% calculado respecto al producto transformado), y **126** (86 mg, 14%).

### 2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**116**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.43

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -33.7 (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>)

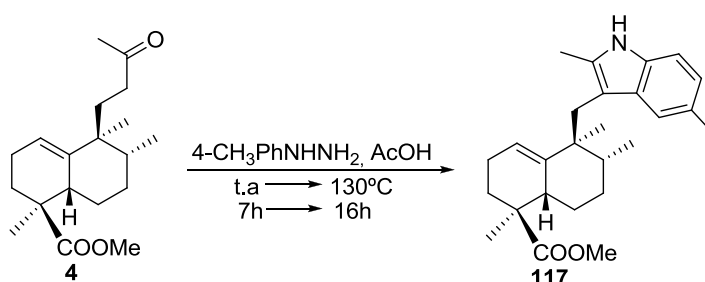
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3398, 2926, 1709, 1460, 1437, 1251, 1113

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.84 (1H, s ancho, N-H), 7.53 (1H, d, J=7.0 Hz, H-5), 7.22 (1H, d, J=7.0 Hz, H-8), 7.08 (1H, t, J=7.0 Hz, H-7), 7.07 (1H, t, J=7.0 Hz, H-6), 5.22 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, MeCOO-), 3.15 (1H, m, H-15), 3.01 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.92 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.34 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.25 (9H, m), 1.19 (3H, s, Me-22), 0.87 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.4 (C-21), 141.7 (C-16), 135.3 (C-9), 133.0 (C-2), 130.8 (C-4), 120.7 (C-7), 119.8 (C-17), 119.7 (C-6), 118.9 (C-5), 110.4 (C-3), 110.1 (C-8), 52.2 ( $\text{MeCOO-}$ ), 45.6 (C-20), 45.2 (C-11), 39.1 (C-15), 38.6 (C-12), 35.2 (C-10), 32.1 (C-19), 28.7 (C-13), 23.6 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.1 (C-22), 16.6 (C-24), 13.2 ( $\text{Me}_{\text{C-2}}$ )

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ): 402.2404, observado: 402.2412

### Indolización de 4 con 4- $\text{CH}_3$ -PhNHNH $_2$ : 117



A 73 mg (0.46 mmol) de clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.46 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 10 min. Se añade entonces una disolución de **4** (111 mg, 0.36 mmol) en AcOH (3.6 mL) y se deja agitar a t.a. 7h y luego otras 16h más aumentando la temperatura a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat., se deja secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 95:5) para separar **117** (58 mg, 78% calculado respecto al producto transformado).

### **2,6-dimetil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (117)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.45

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -40.3 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 2922, 2872, 1713, 1449, 1437, 1254, 1238, 1113, 735

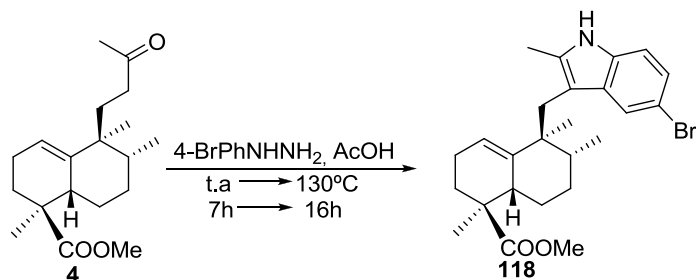
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.65 (1H, s ancho, N-H), 7.37 (1H, s, H-5), 7.11 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H-8), 6.89 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H-7), 5.21 (1H, s ancho, H-17), 3.74 (3H, s,  $\text{MeCOO-}$ ), 3.15 (1H, m, H-15), 2.99 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.83 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.43 (3H, s,  $\text{Me}_{\text{C-6}}$ ), 2.32 (3H, s,  $\text{Me}_{\text{C-2}}$ ), 1.91-1.31 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.87 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d,  $J=6.9$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.0 (C-21), 141.2 (C-16), 133.3 (C-9), 132.7 (C-2), 130.8 (C-4), 127.7 (C-6), 121.9 (C-7), 119.6 (C-17), 119.1 (C-5), 109.8 (C-3), 109.4 (C-8), 51.8 ( $\text{MeCOO-}$ ), 45.3 (C-20), 44.9 (C-11), 38.9 (C-15), 38.7 (C-12), 35.0 (C-10), 31.8 (C-19), 28.4 (C-13), 23.4 (C-23), 22.5 (C-18), 22.3 (C-14), 21.5 ( $\text{Me}_{\text{C-6}}$ ), 17.6 (C-22), 16.3 (C-24), 12.9 ( $\text{Me}_{\text{C-2}}$ )

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_2$  ( $\text{M}^+\text{+H}$ ): 394.2741, observado: 394.2740

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Indolización de 4 con 4-Br-PhNHNH<sub>2</sub>: 118**



A 104 mg (0.46 mmol) de clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.46 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 30 min. Se añade entonces una disolución de **4** (108 mg, 0.35 mmol) en AcOH (3.5 mL) y se deja agitar 7h a t.a. y luego otras 16h más aumentando la temperatura hasta 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98:2) y se recupera **4** (14mg, 13%) y se separa **118** (74 mg, 95% calculado respecto al producto transformado).

**6-bromo-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (118)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.34

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -27.5 (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>)

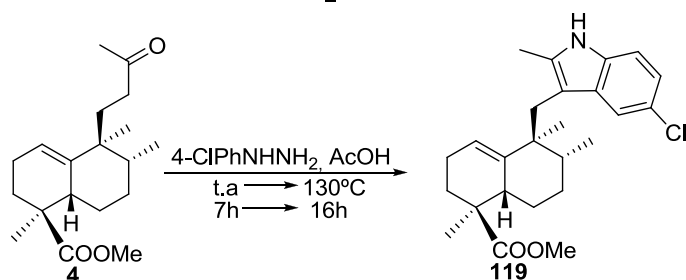
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3397, 2949, 2926, 2872, 1709, 1449, 1379, 1250, 1113

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.94 (1H, s ancho, N-H), 7.62 (1H, d, J=1.6 Hz, H-5), 7.13 (1H, dd, J=8.2 y 1.6 Hz, H-7), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz, H-8), 5.17 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, MeCOO-), 3.12 (1H, m, H-15), 2.99 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.74 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.31 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.20 (9H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24), 0.82 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.4 (C-21), 141.0 (C-16), 134.4 (C-4), 133.9 (C-9), 132.5 (C-2), 123.4 (C-7), 122.1 (C-17), 120.3 (C-5), 112.3 (C-6), 111.5 (C-8), 110.4 (C-3), 52.2 (MeCOO-), 45.6 (C-20), 45.0 (C-11), 39.3 (C-15), 39.0 (C-12), 35.2 (C-10), 32.2 (C-19), 28.5 (C-13), 23.6 (C-23), 22.7 (C-18), 22.4 (C-14), 17.9 (C-22), 16.6 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaBr (M<sup>+</sup>+Na): 480.1509, observado: 480.1510

**Indolización de 4 con 4-Cl-PhNHNH<sub>2</sub>: 119**



Sobre 352 mg (1.97 mmol) de clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 2 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 30 min. Se añade una disolución de **4** (497 mg, 1.62 mmol) en AcOH (12 mL) y se deja agitar a t.a. durante 7h y luego otras 16h más aumentando la temperatura hasta 130°C. Se deja enfriar, se diluye con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía (Hex/AcOEt 98:2) para recuperar **4** (71 mg, 14%) y separar **119** (352 mg, 94% calculado respecto al producto transformado).

### 6-cloro-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**119**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.40

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -39.4 (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>)

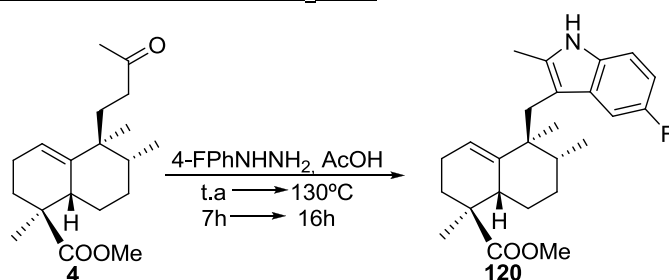
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3372, 2953, 2872, 1719, 1449, 1263, 1113, 737

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.05 (1H, s ancho, N-H), 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz, H-5), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz, H-8), 6.99 (1H, dd, J=8.4 y 2.0 Hz, H-7), 5.17 (1H, s ancho, H-17), 3.76 (3H, s, MeCOO-), 3.14 (1H, m, H-15), 2.99 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.75 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.30 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.20 (9H, m), 1.19 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.4 (C-21), 141.1 (C-16), 134.7 (C-9), 133.7 (C-2), 131.9 (C-4), 124.6 (C-6), 120.7 (C-7), 120.3 (C-17), 119.0 (C-5), 111.1 (C-8), 110.4 (C-3), 52.2 (MeCOO-), 45.6 (C-20), 45.0 (C-11), 39.2 (C-15), 39.0 (C-12), 35.2 (C-10), 32.1 (C-19), 28.5 (C-13), 23.5 (C-23), 22.7 (C-18), 22.5 (C-14), 17.9 (C-22), 16.5 (C-24), 13.1 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 436.2014, observado: 436.1995

### Indolización de **4** con 4-F-PhNHNH<sub>2</sub>: **120**



A 101 mg (0.62 mmol) de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.62 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 20 min. Se añade entonces una disolución de **4** (127 mg, 0.42 mmol) en AcOH (4.2 mL) y se deja agitar a t.a. 7h, y posteriormente otras 16 h a 130°C. Se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 95:5) se recupera **4** (17 mg, 13%) y se separa **120** (91 mg, 63% calculado respecto al producto transformado).

**6-fluoro-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (120)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.44

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -44.5 (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>)

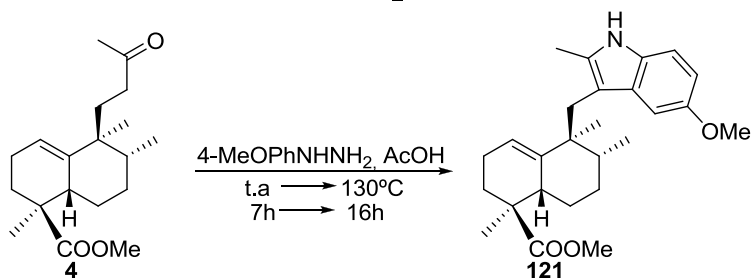
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3377, 2951, 2932, 2872, 1709, 1487, 1450, 1252, 1115, 910, 735

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.87 (1H, s ancho, N-H), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz, H-5), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 6.80 (1H, dt, J=8.8 y 2.2 Hz, H-7), 5.22 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, MeCOO-), 3.11 (1H, m, H-15), 2.94 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.83 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.32 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d, J=8.4 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.4 (C-21), 155.5 (C-6), 141.5 (C-16), 135.0 (C-4), 131.8 (C-9), 131.1 (C-2), 120.0 (C-17), 110.5/110.3 (C-8), 110.9/110.8 (C-3) 108.9/108.4 (C-7), 104.9/104.4 (C-5), 52.2 (MeCOO-), 45.6 (C-20), 45.2 (C-11), 39.0 (C-15), 38.8 (C-12), 35.2 (C-10), 32.0 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.1 (C-22), 16.5 (C-24), 13.3 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaF (M<sup>+</sup>+Na):420.2309, observado: 420.2313

**Indolización de 4 con 4-OMe-PhNHNH<sub>2</sub>: 121**



A 115 mg (0.67 mmol) de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.65 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 15 min. Se añade entonces una disolución de **4** (133 mg, 0.44 mmol) en AcOH (4.4 mL) y se deja agitar a t.a. 7h. Se aumenta la temperatura a 130°C y se deja agitar otras 16 h. Tras ese tiempo, se deja que alcance t.a., y el crudo de reacción se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por columna para separar **121** (51 mg, 47% calculado respecto al producto transformado).

**2-metil-6-metoxi-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (121)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.33

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -53.4 (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3401, 2949, 2872, 1713, 1485, 1452, 1254, 1215, 1113, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.71 (1H, s, N-H), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz, H-8), 7.10 (1H, d, J=2.0 Hz, H-5), 6.74 (1H, dd, J=8.4 y 2.0 Hz, H-7), 5.28 (1H, s ancho, H-17), 3.86 (3H, s, -OMe), 3.73 (3H, s, MeCOO-), 3.10 (1H, m, H-15), 2.93 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.86 (1H,

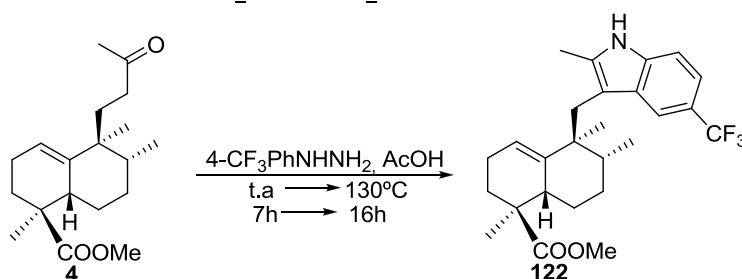


d,  $J=14.4$  Hz,  $H_B-10$ ), 2.32 (3H, s,  $Me_{C-2}$ ), 2.15-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.87 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, Me-24)

$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.3 (C-21), 153.9 (C-6), 142.0 (C-16), 134.0 (C-4), 131.3 (C-9), 130.5 (C-2), 119.6 (C-17), 110.6 (C-7), 110.4 (C-3), 110.2 (C-8), 102.5 (C-5), 56.3 ( $MeO^-$ ), 52.1 ( $MeCOO^-$ ), 45.5 (C-20), 45.4 (C-11), 39.1 (C-15), 38.3 (C-12), 35.3 (C-10), 32.0 (C-19), 28.8 (C-13), 23.7 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.2 (C-22), 16.5 (C-24), 13.4 ( $Me_{C-2}$ )

EMIEAR: calculado para  $C_{26}H_{35}NO_3Na$  ( $M^+Na$ ): 432.2509, observado: 432.2516

### Indolización de 4 con 4- $CF_3$ -PhNHNH $_2$ : 122



Sobre 114 mg (0.65 mmol) de 4-trifluorometilfenilhidrazina en atm de Ar se añade una disolución de **4** (129 mg, 0.42 mmol) en AcOH (4.2 mL) y se deja agitar a t.a. 7h y 16h a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante  $NaHCO_3$  6% y NaCl sat., se deja secar sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para separar **122** (103 mg, 27% calculado respecto al producto transformado).

### **6-trifluoro-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (122)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 7/3): 0.49

$[\alpha]_D^{22}$ : -31.5 (c 0.31,  $CHCl_3$ )

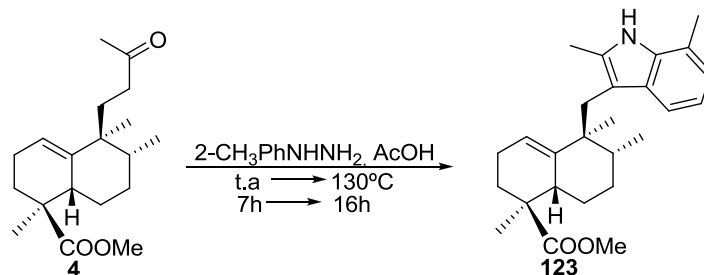
IR (película,  $cm^{-1}$ ): 3367, 2926, 2872, 1701, 1449, 1331, 1256, 1157, 1111

$^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.95 (1H, s ancho, N-H), 7.78 (1H, s, H-5), 7.29 (2H, m, H-7 y H-8), 5.19 (1H, s ancho, H-17), 3.74 (3H, s,  $MeCOO^-$ ), 3.05 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $H_A-10$ ), 2.86 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $H_B-10$ ), 2.37 (3H, s,  $Me_{C-2}$ ), 2.15-1.30 (9H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, Me-24)

$^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2 (C-21), 141.2 (C-16), 138.0 (C-6), 136.7 (C-9), 134.7 (C-2), 130.2 (C-4), 120.2 (C-17), 117.7 (C-7), 117.2 (C-5), 111.6 (C-3), 110.2 (C-8), 52.1 ( $MeCOO^-$ ), 45.5 (C-20), 45.0 (C-11), 39.2 (C-15), 39.0 (C-12), 35.1 (C-10), 32.0 (C-19), 28.5 (C-13), 23.6 (C-23), 22.7 (C-18), 22.4 (C-14), 17.9 (C-22), 16.5 (C-24), 14.3 ( $-CF_3$ ), 13.2 ( $Me_{C-2}$ )

EMIEAR: calculado para  $C_{26}H_{32}NO_2NaF_3$  ( $M^+Na$ ): 470.2277, observado: 470.2281

**Indolización de 4 con 2-Me-PhNHNH<sub>2</sub>: 123**



Sobre 129 mg (0.81 mmol) de clorhidrato de 2-metilfenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.81 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 15 min., se añade una disolución de **4** (119 mg, 0.39 mmol) en AcOH (3.9 mL) y se agitar a t.a. 7h y otras 16h a 130°C. Tras ese tiempo, se deja enfriar a t.a., se diluye con AcOEt, y la fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por columna para separar y **123** (67 mg, 62% calculado respecto al producto transformado).

**2,8-dimetil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (123)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.48

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -28.4 (c 0.62, CHCl<sub>3</sub>)

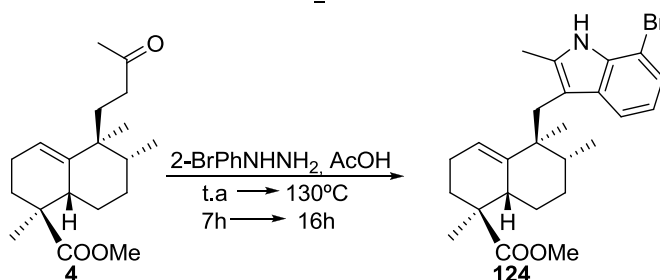
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3393, 2926, 2872, 1701, 1431, 1379, 1248, 1113, 1103

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.76 (1H, s ancho, N-H), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz, H-5), 6.99 (1H, d, J=7.0 Hz, H-7), 6.91 (1H, dd, J=7.4 y 7.0 Hz, H-6), 5.25 (1H, s ancho, H-17), 3.74 (3H, s, MeCOO-), 3.17 (1H, m, H-17), 2.95 (2H, s ancho, H-10), 2.46 (3H, s, Me<sub>C-8</sub>), 2.37 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.15-1.20 (9H, m), 1.19 (3H, s, Me-22), 0.87 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.4 (C-21), 141.8 (C-16), 134.8 (C-4), 132.6 (C-9), 130.4 (C-2), 121.5 (C-7), 119.7 (C-17), 119.2 (C-6), 119.1 (C-8), 117.5 (C-5), 111.0 (C-3), 52.1 (MeCOO-), 45.6 (C-20), 45.2 (C-11), 39.1 (C-15), 38.6 (C-12), 35.4 (C-10), 32.1 (C-19), 28.7 (C-13), 23.6 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.1 (C-22), 16.8 (Me<sub>C-8</sub>), 16.5 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 416.2560, observado: 416.2566

**Indolización de 4 con 2-Br-PhNHNH<sub>2</sub>: 124**



A 203 mg (0.91 mmol) de clorhidrato de 2-bromofenilhidrazina, en atm de Ar, se añaden 0.9 mL de disolución de NaOH 1M, se deja agitar 15 min. y se añade una disolución de **4** (138 mg, 0.45 mmol) en AcOH (4.5 mL), se deja agitar a t.a. 7 h, y posteriormente otras 16h a 130°C. Se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con abundante NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 98:2) se recupera **4** (40 mg, 29%) y se separa **124** (54 mg, 87%).

#### 8-bromo-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**124**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.56

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -41.2 (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>)

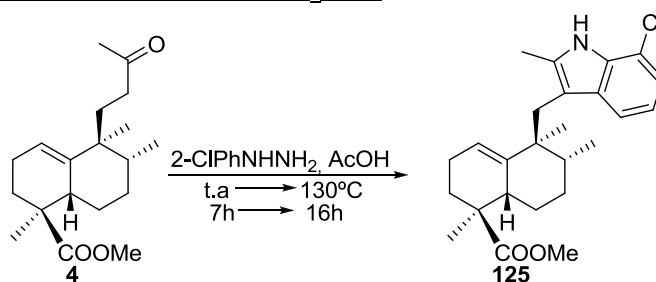
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3367, 2949, 2872, 1716, 1446, 1247, 1112, 908, 738

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.98 (1H, s, N-H), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz, H-5), 7.22 (1H, d, J=7.8 Hz, H-7), 6.91 (1H, t, J=7.8 Hz, H-6), 5.20 (1H, s ancho, H-17), 3.74 (3H, s, MeCOO-), 3.11 (1H, m, H-15), 2.98 (1H, d, J=14.8 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.86 (1H, d, J=14.8 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.37 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.30-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d, J=7.2 Hz, Me-24).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.3 (C-21), 141.4 (C-16), 133.9 (C-9), 133.8 (C-2), 132.0 (C-4), 123.1 (C-7), 120.1 (C-17), 120.0 (C-6), 118.9 (C-5), 111.9 (C-3), 103.8 (C-8), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 45.1 (C-11), 39.0 (C-15), 38.9 (C-12), 35.4 (C-10), 32.1 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 22.8 (C-18), 22.5 (C-14), 18.1 (C-22), 16.5 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaBr (M<sup>+</sup>+Na): 480.1509, observado: 480.1510

#### Indolización de **4** con 2-Cl-PhNHNH<sub>2</sub>: **125**



Sobre 347 mg (1.94 mmol) de clorhidrato de 2-clorofenilhidracina, en atm de Ar, se añaden 2 mL de disolución de NaOH 1M y se deja agitar 30 min. Se añade una disolución de **4** (481 mg, 1.52 mmol) en AcOH (12 mL) y se agita a t.a. 7h y luego otras 16h más calentando a 130°C. Se deja enfriar, se diluye el crudo de reacción con AcOEt y se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica por columna (Hex/AcOEt 98:2) para recuperar **4** (112 mg, 23%) y separar **125** (179 mg, 95% calculado respecto al producto transformado).

**8-cloro-2-metil-iaureanindol-16-en-21-oato de metilo (125)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.64

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -44.0 (c 0.47, CHCl<sub>3</sub>)

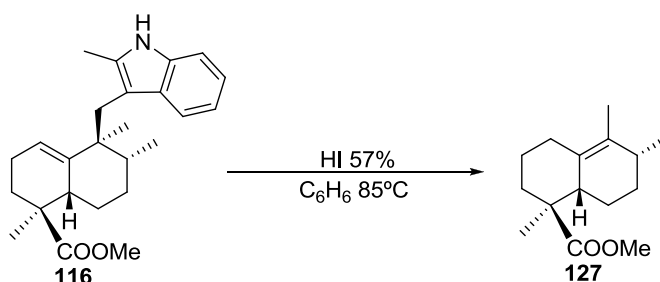
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2949, 2922, 1717, 1449, 1250, 1200, 1113, 908, 733

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.05 (1H, s ancho, N-H), 7.41 (1H, d, J=7.4 Hz, H-5), 7.07 (1H, d, J=7.4 Hz, H-7), 6.97 (1H, t, J=7.4 Hz, H-6), 5.20 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, MeCOO-), 3.12 (1H, t, J=7.8 Hz, H-15), 2.98 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.86 (1H, d, J=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.37 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, d, J=7.4 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.3 (C-21), 141.4 (C-16), 133.9 (C-9), 132.5 (C-2), 132.3 (C-4), 120.1 (C-7), 120.0 (C-17), 119.7 (C-6), 118.3 (C-5), 115.6 (C-8), 111.9 (C-3), 52.2 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 45.1 (C-11), 39.0 (C-15), 38.8 (C-12), 35.3 (C-10), 32.1 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.1 (C-22), 16.5 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 436.2014, observado: 436.1999

**Reacción de 116 con HI: 127**



Se disuelven 57 mg de **116** (0.15 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (7.5 mL), se añade HI 57% (25 μL, 0.14 mmol) y se calienta a 85°C durante 1h. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (26 mg, 75%).

**15-nor-aurean-9-en-11-oato de metilo (127)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.65

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +151.9 (c 0.29, CHCl<sub>3</sub>)

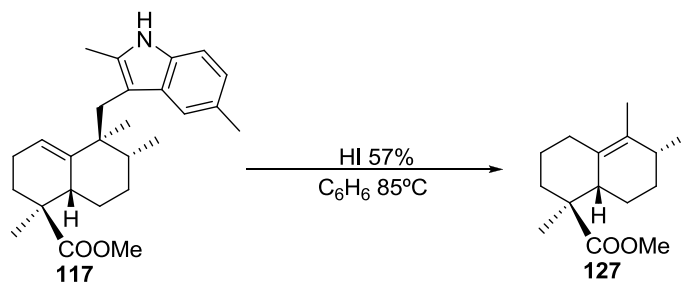
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2947, 2866, 1730, 1431, 1244, 1101

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.68 (3H, s, MeCOO-), 2.70-2.65 (1H, m, H-1<sub>A</sub>), 2.47 (1H, t, J=4.2 Hz, H-5), 1.96 (1H, m, H-8), 1.65 (3H, s, Me-20), 1.62-1.58 (1H, m, H<sub>B</sub>-1), 1.55-1.20 (8H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-17)

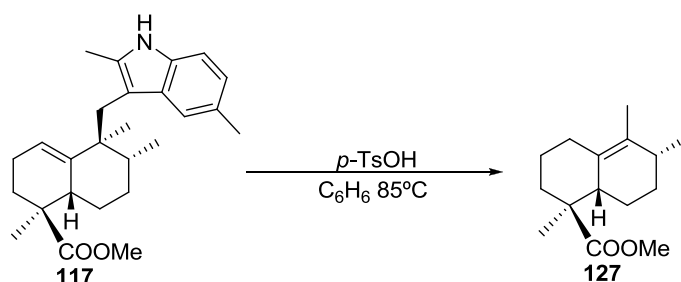
<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 178.8 (C-18), 132.7 (C-9), 127.8 (C-10), 51.9 (MeCOO-), 47.7 (C-4), 43.8 (C-5), 37.6 (C-3), 34.9 (C-8), 29.0 (C-7), 28.9 (C-1), 21.5 (C-6), 20.5 (C-2), 18.9 (C-17), 18.4 (C-20), 16.0 (C-19)

EMIEAR: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 259.1669, observado: 259.1685

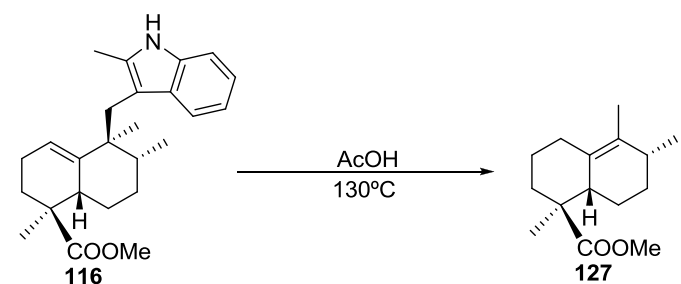
HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Reacción de 117 con HI: 127**

Se disuelven 42 mg de **117** (0.11 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (5 mL), se añade HI 57% (18  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) y se calienta a  $85^\circ\text{C}$  durante 40 min. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (20 mg, 79%).

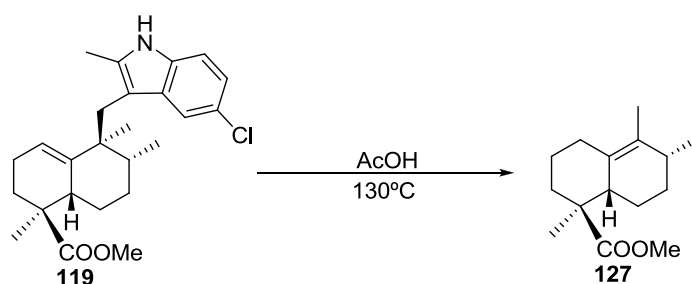
**Reacción de 117 con *p*-TsOH: 127**

Se disuelven 20 mg de **117** (0.05 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (2.5 mL), se añade *p*-TsOH (7 mg, 0.04 mmol) y se calienta a  $85^\circ\text{C}$  durante 45 min. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (7 mg, 62%).

**Reacción de 116 con AcOH: 127**

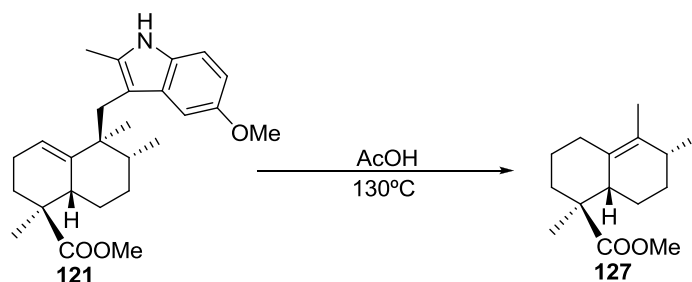
Se disuelven 103 mg de **116** (0.27 mmol) en AcOH (3 mL) y se calienta a 130°C durante 1h. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (46 mg, 72%).

**Reacción de 119 con AcOH: 127**

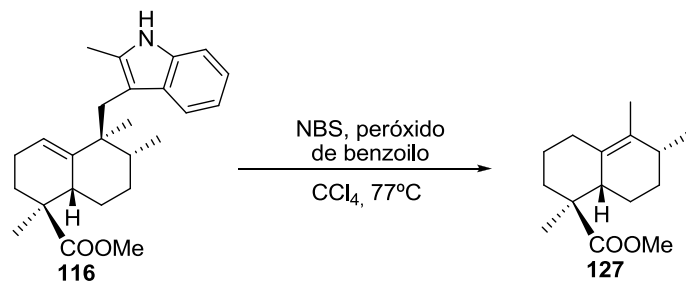


Se disuelven 226 mg de **119** (0.55 mmol) en AcOH (5.5 mL) y se calienta a 130°C durante 45 min. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (113 mg, 87%).

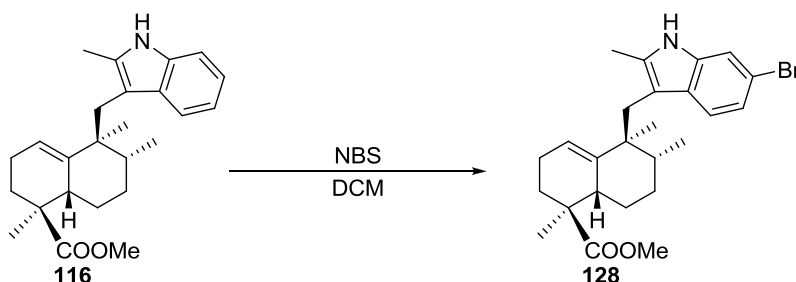
**Reacción de 121 con AcOH: 127**



Se disuelven 193 mg de **121** (0.47 mmol) en AcOH (5 mL) y se calienta a 130°C durante 35 min. Se deja enfriar y el crudo de reacción se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Después de dejar secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **127** (99 mg, 89%).

**Bromación de 116 con NBS y peróxido de benzoílo: 127**

Se añade a una disolución de **116** (15 mg, 0.04 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (0.3 mL) se añade NBS (8 mg, 0.04 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo, y se calienta a  $77^\circ\text{C}$  bajo atmósfera inerte 5h. Tras ese tiempo, se filtra, se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  6% y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **127** (13 mg, 77%).

**Bromación de 116 con NBS en DCM: 128**

A una disolución de **116** (32 mg, 0.085 mmol) en DCM (0.5 mL) se añade NBS (18 mg, 0.101 mmol) y se deja agitar a t.a. y en atm. de Ar durante 16h. La disolución toma inmediatamente un color pardo. El crudo de reacción se diluye entonces con AcOEt y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  6% (al lavar con bicarbonato la disolución se vuelve amarilla) y NaCl sat., se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se purifica por cromatografía (Hex/AcOEt 98:2) para obtener **128** (12 mg, 30%).

**7-bromo-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (128)**

$R_f$  (Hex/AcOEt 8/2): 0.42

$[\alpha]_D^{22}$ : -30.0 (c 0.36,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2924, 2872, 1699, 1460, 1252, 1113, 739

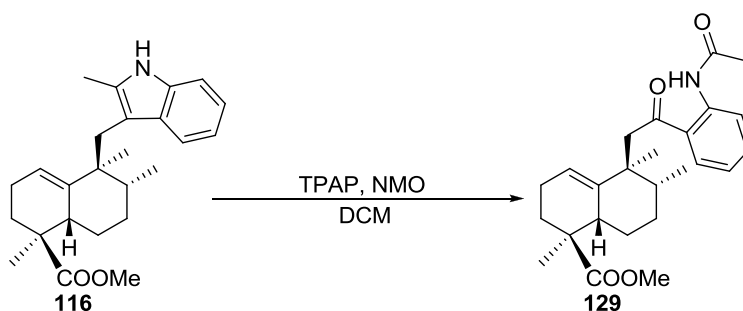
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.74 (1H, s ancho, N-H), 7.36 (1H, d,  $J=1.6$  Hz, H-8), 7.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz, H-5), 7.11 (1H, dd,  $J=8.4$  y 1.6 Hz, H-6), 5.19 (1H, s ancho,  $\text{MeCOO}$ -), 3.09 (1H, m, H-15), 2.96 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 2.84 (1H, d,  $J=14.4$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.00-1.20 (9H, m), 2.32 (3H, s,  $\text{Me}_{C-2}$ ), 1.16 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, d,  $J=5.8$  Hz, Me-24)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2 (C-21), 141.4 (C-16), 136.1 (C-4), 133.6 (C-9), 129.7 (C-2), 122.1 (C-17), 120.9 (C-6), 120.0 (C-5), 114.1 (C-7), 112.9 (C-8), 110.8 (C-3),

52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 45.1 (C-11), 39.0 (C-15), 38.8 (C-12), 35.1 (C-10), 32.0 (C-19), 28.6 (C-13), 23.5 (C-23), 22.8 (C-18), 22.6 (C-14), 18.1 (C-22), 16.5 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>NaBr (M<sup>+</sup>+Na): 480.1509, observado: 480.1521

### Oxidación de 116 con TPAP: 129



A una disolución de **116** (32 mg, 0.084 mmol) en DCM (0.8 mL) se añaden molecular sieves (42 mg, 500 mg/mmol), NMO (34 mg, 0.25 mmol) y TPAP (2 mg) y la mezcla se deja agitar 45 min a t.a. y atm. de Ar. Después se filtra a través de una columna empacada con sílice y celita, eluyendo con AcOEt. Tras evaporar el disolvente se obtiene **129** (27 mg, 80%).

### **2,3-dioxo-2-metil-2-seco-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (129)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.31

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -51.1 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>)

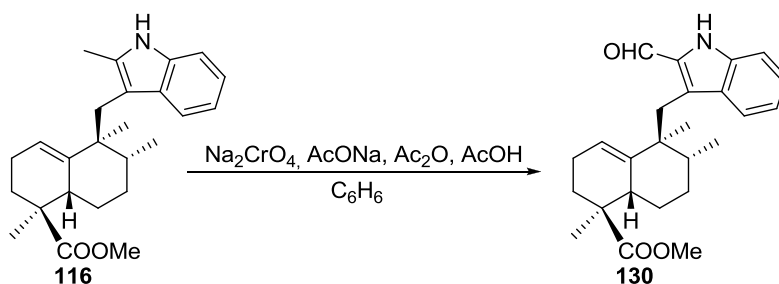
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3310, 2928, 1728, 1522, 1450, 1298, 1254, 1232, 1111

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11.3 (1H, s ancho, N-H), 8.62 (1H, d, J=8.0 Hz, H-8), 7.85 (1H, dd, J=8.0 y 1.4 Hz, H-5), 7.50 (1H, dt, J=8.0 y 1.4 Hz, H-7), 7.10 (1H, dt, J=8.0 y 1.4 Hz, H-6), 5.33 (1H, s ancho, H-17), 3.65 (3H, s, MeCOO-), 3.55 (1H, d, J=13.5 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.87 (1H, d, J=13.5 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.21 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 1.08 (3H, s, Me-22), 1.07 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, d, J=7.0 Hz, Me-24)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 206.0 (C-3), 178.6 (C-21), 169.4 (C-2), 140.2 (C-16), 140.0 (C-9), 134.4 (C-7), 131.2 (C-5), 124.8 (C-4), 122.5 (C-8), 121.2 (C-6), 120.7 (C-17), 52.0 (MeCOO-), 48.0 (C-10), 45.1 (C-20), 44.0 (C-11), 39.0 (C-15), 38.2 (C-12), 31.2 (C-19), 28.7 (C-13), 25.7 (Me<sub>C-2</sub>), 23.5 (C-23), 22.8 (C-18), 22.4 (C-14), 18.7 (C-22), 15.7 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 434.2302, observado: 434.1200



**Oxidación de 116 con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>: 130**

A una disolución de **116** (92 mg, 0.245 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.4 mL) se añade Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (45 mg, 0.273 mmol), AcONa fundido (41.5 mg, 0.5 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.55 mL, 5.81 mmol) y AcOH (270 μL, 4.90 mmol) y se calienta a 55°C durante 30 min. Se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía (Hex/AcOEt 98:2) para obtener **130** (30 mg, 30%).

**2-formil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (130)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.35

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +6.5 (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>)

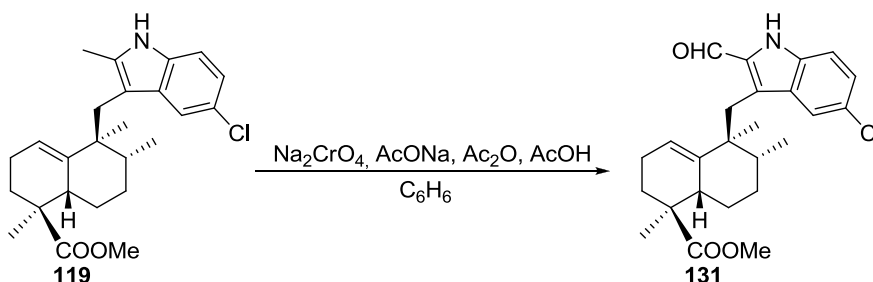
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3312, 2926, 1872, 1724, 1630, 1458, 1250, 1233, 1113, 745

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.71 (1H, s, -CHO), 8.86 (1H, s ancho, N-H), 7.72 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-5), 7.37 (2H, m, H-7 y H-8), 7.13 (1H, t, *J*=8.0 Hz, H-6), 5.07 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, MeCOO-), 3.44 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.14 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 3.02 (1H, m, H-15), 2.25-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.89 (3H, d, *J*=6.6 Hz, Me-24), 0.72 (3H, s, Me-23).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 181.9 (-CHO), 179.0 (C-21), 139.4 (C-16), 137.2 (C-9), 133.8 (C-3), 129.7 (C-4), 127.2 (C-7), 126.5 (C-2), 122.6 (C-5), 122.0 (C-17), 120.4 (C-6), 112.3 (C-8), 52.3 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.5 (C-11), 40.1 (C-12), 38.8 (C-15), 34.2 (C-10), 32.0 (C-19), 28.2 (C-13), 23.5 (C-23), 22.7 (C-18), 22.3 (C-14), 18.0 (C-22), 16.8 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>Na (M<sup>+</sup>+Na): 416.2196, observado: 416.2182

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Oxidación de 119 con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>: 131**

A una disolución de **119** (212 mg, 0.515 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (2.9 mL) se añade Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (94 mg, 0.572 mmol), AcONa fundido (85.5 mg, 1.03 mmol), Ac<sub>2</sub>O (1.16 mL, 12.9 mmol) y AcOH (0.53 mL, 10.3 mmol) y se calienta a 55°C durante 30 min. Se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6%, H<sub>2</sub>O y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía (Hex/AcOEt 98:2) para obtener **131** (69 mg, 30%).

**6-cloro-2-formil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (131)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 75/25): 0.45

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3314, 2951, 2872, 1724, 1647, 1450, 1381, 1246, 1113, 739

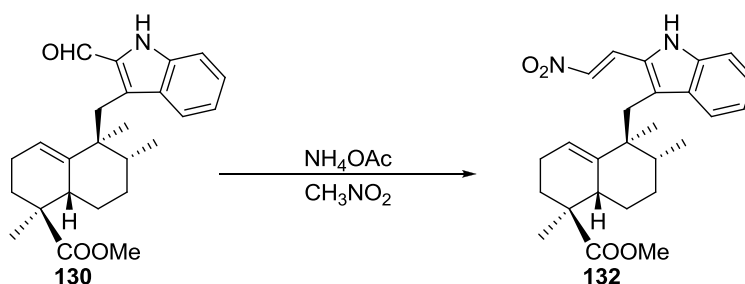
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 9.70 (1H, s, -CHO), 9.18 (1H, s ancho, N-H), 7.68 (1H, s, H-5), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 7.28 (1H, dd, J=8.8 y 1.7 Hz, H-7), 5.06 (1H, s ancho, H-17), 3.75 (3H, s, -COOMe), 3.42 (1H, d, J=14.1 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.03 (1H, d, J=14.1 Hz, H<sub>B</sub>-10), 3.02 (1H, m, H-15), 2.10-1.20 (9H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.90 (3H, d, J= 6.9 Hz, Me-24), 0.71 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 181.8 (-CHO), 178.7 (C-21), 138.9 (C-16), 135.4 (C-9), 134.4 (C-2), 130.2 (C-4), 127.5 (C-7), 126.0 (C-6), 125.8 (C-3), 122.0 (C-17), 121.5 (C-5), 113.3 (C-8), 51.9 (-COOMe), 45.2 (C-20), 44.1 (C-11), 40.0 (C-12), 38.5 (C-15), 33.9 (C-10), 31.7 (C-19), 27.8 (C-13), 23.2 (C-23), 22.4 (C-14), 22.0 (C-18), 17.7 (C-22), 16.5 (C-24)

EMIEAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>ClNa (M<sup>+</sup>+Na): 450.1806; observado: 450.1800

HMQC y HMBC: ver tablas bidimensionales

**Reacción de 130 con nitrometano: 132**



Se disuelve el aldehído **130** (16 mg, 0.041 mmol) en nitrometano (0.5 mL), se añade exceso de NH<sub>4</sub>OAc y la mezcla se calienta a 100°C durante 3h. Tras ese tiempo se deja enfriar, se añade H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **132** (15 mg, 66%).

**2-(2-nitro-vinil)-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (132)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 8/2): 0.53

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -13.8 (c 0.04, CHCl<sub>3</sub>)

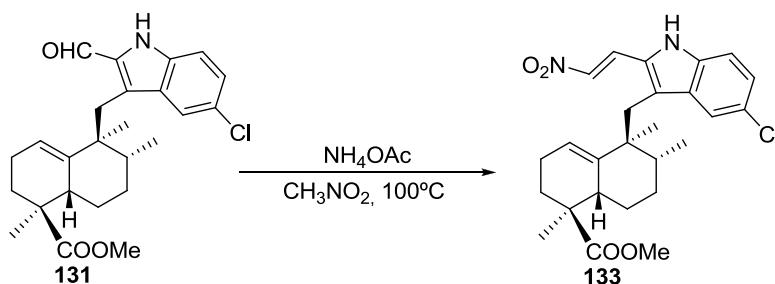
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356, 2651, 2926, 1719, 1701, 1609, 1448, 1317, 966, 739

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.53 (1H, s ancho, N-H), 8.00 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, H-26), 7.59 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, H-5), 7.51 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, H-25), 7.31 (2H, m, H-7 y H-8), 7.09 (1H, t,  $J=7.8$  Hz, H-6), 5.16 (1H, s ancho, H-17), 3.77 (3H, s, -COOMe), 3.10 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 3.07 (1H, m, H-15), 3.03 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.10-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, d,  $J=6.9$  Hz, Me-24), 0.74 (3H, s, Me-23)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.3 (C-21), 140.5 (C-16), 138.6 (C-9), 132.9 (C-26), 130.1 (C-2), 128.4 (C-25), 128.0 (C-4), 127.6 (C-3), 126.8 (C-7), 122.1 (C-5), 121.1 (C-17), 120.6 (C-6), 111.5 (C-8), 53.3 (-COOMe), 45.6 (C-20), 44.5 (C-11), 39.1 (C-15), 39.0 (C-12), 35.1 (C-10), 31.7 (C-19), 28.5 (C-13), 23.9 (C-23), 22.8 (C-18), 22.4 (C-14), 18.3 (C-22), 16.5 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 459.2254, observado 459.2271

### Reacción de 131 con nitrometano: 133



Se disuelve el aldehído **131** (24 mg, 0.056 mmol) en nitrometano (1 mL), se añade exceso de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  y la mezcla se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 3h. Tras ese tiempo se deja enfriar, se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lava con  $\text{NaCl}$  sat. se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/ $\text{AcOEt}$  95:5) para dar **133** (11 mg, 45%).

### **6-cloro-2(2-nitro-vinil)-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (133)**

$R_f$  (Hex/ $\text{AcOEt}$  75/25): 0.51

$[\alpha]_D^{22}$ : -36.5 (c 0.18,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 2951, 2873, 1724, 1622, 1450, 1319, 1271, 1113, 970, 739

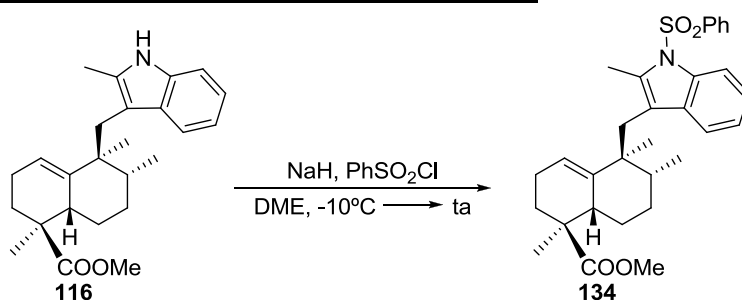
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60 (1H, s ancho, N-H), 8.00 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, H-26), 7.54 (1H, s, H-5), 7.50 (1H, d,  $J=13.4$  Hz, H-25), 7.25 (2H, s ancho, H-7 y H-8), 5.13 (1H, s ancho, H-17), 3.77 (3H, s, -COOMe), 3.13 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -10), 3.08 (1H, m, H-15), 2.90 (1H, d,  $J=14.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -10), 2.10-1.20 (9H, m), 1.18 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, Me-24), 0.73 (3H, s, Me-23)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 179.2 (C-21), 140.1 (C-16), 136.6 (C-9), 133.6 (C-26), 131.0 (C-2), 128.6 (C-4), 128.3 (C-3), 128.0 (C-25), 127.0 (C-7), 126.4 (C-6), 121.5 (C-5), 121.3 (C-17), 112.6 (C-8), 52.4 (-COOMe), 45.6 (C-20), 44.3 (C-11), 39.6 (C-12), 39.0 (C-15),

35.1 (C-10), 31.8 (C-19), 28.4 (C-13), 23.9 (C-23), 22.8 (C-14), 22.3 (C-18), 18.2 (C-22), 16.5 (C-24)

EMIEAR: calculado para  $C_{26}H_{31}N_2O_4ClNa$  ( $M^+ + Na$ ): 493.1865; observado: 493.1862

**Reacción de **116** con cloruro de fenilsulfonilo: **134****



Sobre una disolución de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 571 mg, 14.3 mmol) en DME (0.6 mL) enfriada a 0°C se añade bajo atm de Ar una disolución de **116** (185 mg, 0.49 mmol) en DME (2.3 mL), y se deja agitar a t.a. 3h. Tras ese tiempo, se enfría a -10°C y se añade PhSO<sub>2</sub>Cl (0.59 mL, 4.62 mmol), y se deja agitar 18h a t.a. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade AcOEt húmedo; se extrae con AcOEt y se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Hex/AcOEt 95:5) para dar **134** (100 mg, 53%).

**N-fenilsulfonil-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (134)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 85/15): 0.35

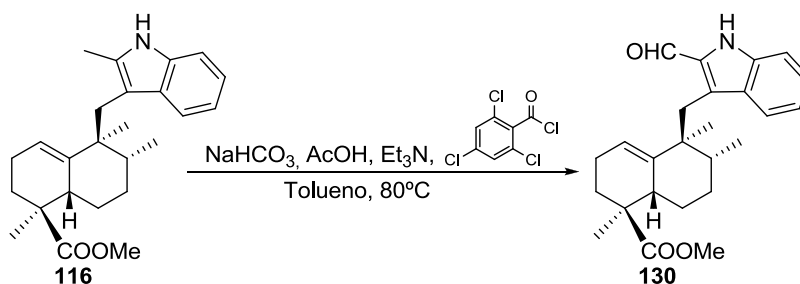
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -17.8 (c 1.23, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3431, 2951, 2872, 1724, 1449, 1371, 1236, 1177, 1113, 750, 725, 689, 573

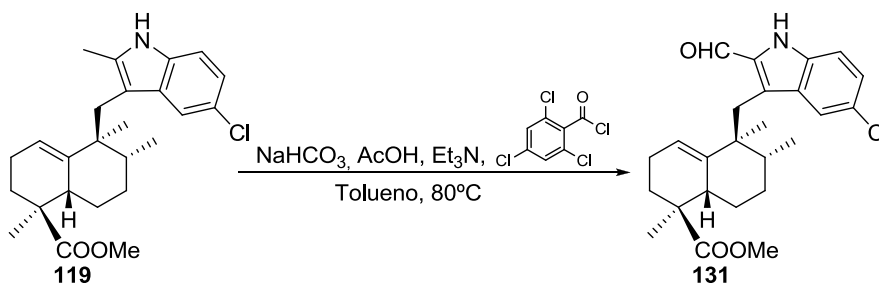
<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.21-8.16 (1H, m, -Ph), 7.93-7.89 (1H, m, -Ph), 7.50 (3H, m, -Ph), 7.63 (1H, dd, *J*=7.0 y 1.4 Hz, H-5), 7.36 (1H, d, *J*=7.6 Hz, H-8), 7.23 (1H, t, *J*=6.9 Hz, H-7), 7.21 (t, *J*=6.0 Hz, H-6), 4.84 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s, -COOMe), 2.99 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.63 (1H, d, *J*=14.2 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.42 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.15 (10H, m), 1.12 (3H, s, Me-22), 0.77 (3H, d, *J*=6.6 Hz, Me-24), 0.58 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.1 (C-21), 140.4 (C-16), 139.1 (-Ph), 136.8 (C-9), 134.6 (C-2), 133.7 (-Ph), 133.0 (C-4), 129.2 (-Ph), 128.0 (C-3), 126.3 (-Ph), 124.0 (C-7), 123.5 (C-6), 120.5 (C-5), 119.9 (C-17), 115.1 (C-8), 52.2 (-COOMe), 45.4 (C-20), 44.5 (C-11), 39.9 (C-15), 38.9 (C-12), 34.5 (C-10), 31.9 (C-19), 28.2 (C-13), 23.0 (C-23), 22.7 (C-18), 22.3 (C-14), 17.8 (C-22), 16.5 (C-24), 15.0 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para  $C_{31}H_{37}NO_4NaS$  ( $M^+ + Na$ ): 542.2336, observado 542.2334

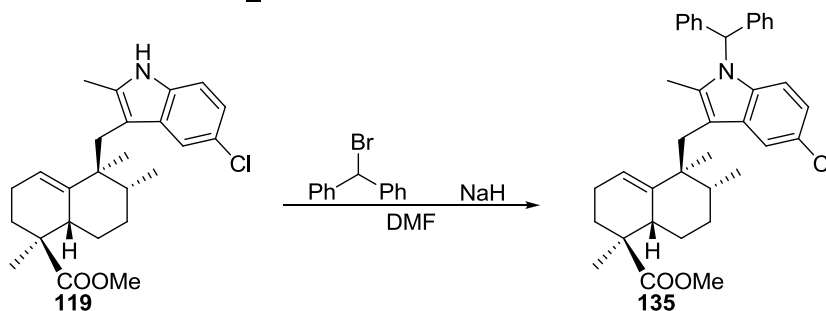
**Reacción de Yamaguchi de 116: 130**

Una disolución de AcOH (42  $\mu$ L, 0.736 mmol), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (114  $\mu$ L, 0.730 mmol) y Et<sub>3</sub>N (101  $\mu$ L, 0.725 mmol) en tolueno (1.4 mL) se agita 2h a t.a. y bajo atm de Ar. Se prepara, también bajo atm de Ar, una disolución de **116** (69 mg, 0.182 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0.900 mmol) en tolueno (1.2 mL). Tras las 2h se añade la primera disolución sobre la de **116** vía cánula, y la mezcla de reacción de calienta a 80°C durante 22h. Después de ese tiempo, se deja enfriar hasta t.a. y se filtra, se diluye con AcOEt y se lava la fase orgánica con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar, el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 97:3) para obtener **130** (17 mg, 24%).

**Reacción de Yamaguchi de 119: 131**

Se prepara, en atm de Ar, una disolución de AcOH (30  $\mu$ L, 0.526 mmol), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (82  $\mu$ L, 0.525 mmol) y Et<sub>3</sub>N (75  $\mu$ L, 0.538 mmol) en tolueno (1 mL) y se agita 2h a t.a. Se prepara, también en atm de Ar, una disolución de **119** (55 mg, 0.132 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (74 mg, 0.881 mmol) en tolueno (1.3 mL). Tras las 2h se añade la primera disolución sobre la de **119** vía cánula, y la mezcla de reacción de calienta a 80°C durante 36h. Después de ese tiempo, se deja que enfrie hasta t.a. y se filtra, se diluye con AcOEt y se lava la fase orgánica con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat. Tras dejarlo secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar, el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 9:1) para obtener **131** (25 mg, 44%).

**Reacción de 119 con Ph<sub>2</sub>HBr/NaH: 135**



Una disolución **119** (80 mg, 0.194 mmol) en DMF (0.7 mL) se añade en atm de Ar a una mezcla de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 16 mg, 0.41 mmol) en DMF (0.1 mL) enfriada a 0°C y se agita 30 min. Se añade una disolución de bromodifenilmetano (109 mg, 0.44 mmol) en DMF (0.5 mL) y se deja agitar a t.a. durante 1h 15 min. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade cuidadosamente H<sub>2</sub>O. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar, se cromatografía el residuo (Hex/AcOEt 99:1) para obtener **135** (43 mg, 38%), y recuperar **119** (28 mg, 35%).

**6-cloro-N-difenilmetil-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (135)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.49

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -42.4 (c 0.82, CHCl<sub>3</sub>)

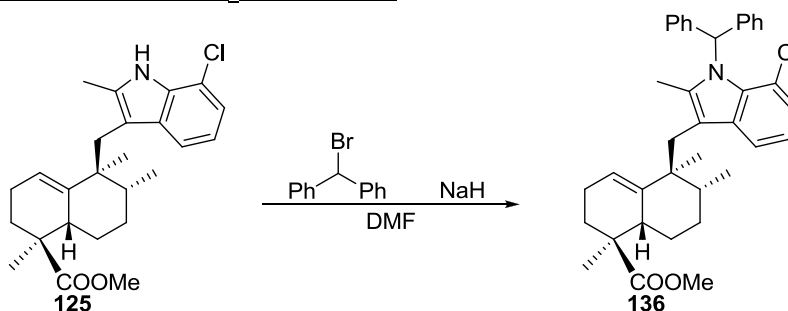
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2949, 2872, 1719, 1449, 1248, 1111, 908, 733, 698

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz, H-5), 7.31 (6H, m, -Ph), (4H, m, -Ph), 6.89 (1H, s, Ph<sub>2</sub>CH-), 6.76 (1H, dd, J=8.8 y 2.0 Hz, H-7), 6.51 (1H, d, J=8.8 Hz, H-8), 5.10 (1H, s ancho, H-17), 3.71 (3H, s, MeCOO-), 3.09 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.77 (1H, d, J=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.17 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.00-1.20 (10H, m), 0.84 (3H, d, J=6.6 Hz, Me-24), 0.81 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.2 (C-21), 140.7 (C-16), 139.4 y 139.3 (-Ph), 137.0 (C-2), 134.9 (C-9), 131.7 (C-4), 128.8, 128.5, 128.4, 128.0 (-Ph), 124.6 (C-6), 120.5 (C-7), 120.4 (C-17), 119.0 (C-5), 112.3 (C-8), 111.2 (C-3), 62.7 (Ph<sub>2</sub>CH-), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 44.9 (C-11), 39.8 (C-15), 39.1 (C-12), 35.3 (C-10), 32.0 (C-19), 28.4 (C-13), 23.6 (C-23), 22.7 (C-18), 22.3 (C-14), 17.7 (C-22), 16.7 (C-24), 13.2 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 602.2796, observado: 602.2798

**Reacción de 125 con Ph<sub>2</sub>Br/NaH: 136**



Una disolución de **125** (99 mg, 0.24 mmol) en DMF (1 mL) se añade sobre una mezcla de NaH (60% dispersión en aceite mineral, 38 mg, 0.94 mmol) en DMF (0.1 mL), enfriada a 0°C y en atm de Ar, y la mezcla se deja agitar 30 min a 0°C y otros 30 min a t.a. A continuación se enfría a 0°C y se añade una disolución de bromodifenilmetano (105 mg, 0.42 mmol) en DMF (1 mL) y se agita a t.a. 2h 30 min. Se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente H<sub>2</sub>O. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava con H<sub>2</sub>O. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, filtrar y evaporar, se cromatografía el residuo (Hex/AcOEt 99:1) para dar **136** (29 mg, 21%), y recuperar **125** (43 mg, 43%).

### 8-cloro-*N*-difenilmetil-2-metil-aureanindol-16-en-21-oato de metilo (**136**)

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 9/1): 0.43

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -37.0 (c 0.70, CHCl<sub>3</sub>)

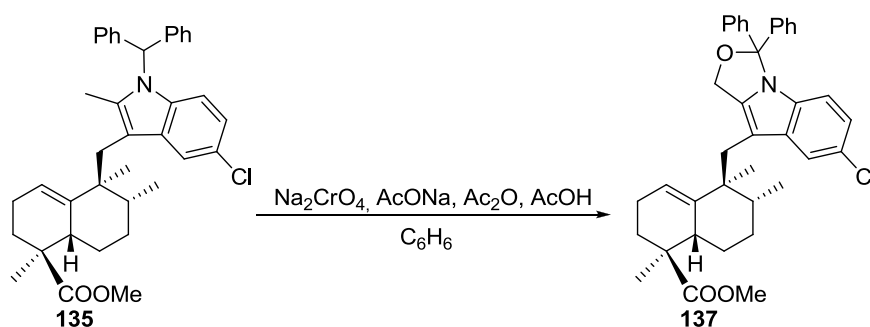
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2949, 1726, 1661, 1449, 1317, 1277, 702

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.11 (1H, s ancho, H-17), 3.67 (3H, s, MeCOO-), 3.08 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>A</sub>-10), 3.02 (1H, m, H-15), 2.76 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.20-1.20 (9H, m), 1.68 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 1.14 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-24), 0.78 (3H, s, Me-23)

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.1 (C-21), 140.8 (C-16), 140.3 (-Ph), 138.0 (C-9), 137.9 (C-2), 133.4 (C-9), 132.4 (C-4), 130.3, 128.5, 128.4, 128.0 (-Ph), 123.6 (C-7), 120.3 (C-17), 119.5 (C-6), 118.6 (C-5), 116.0 (C-8), 113.2 (C-3), 61.6 (Ph<sub>2</sub>CH-), 52.1 (MeCOO-), 45.5 (C-20), 45.0 (C-11), 40.2 (C-15), 39.0 (C-12), 34.9 (C-10), 32.0 (C-19), 28.2 (C-13), 23.4 (C-23), 22.7 (C-18), 22.3 (C-14), 17.7 (C-22), 16.6 (C-24), 15.3 (Me<sub>C-2</sub>)

EMIEAR: calculado para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 602.2796, observado: 602.2794

### Oxidación de **135** con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>: **137**



Una mezcla de **135** (23 mg, 0.04 mmol), Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (7 mg, 0.042 mmol), AcONa fundido (9 mg, 0.113 mmol), Ac<sub>2</sub>O (0.1 mL, 1.06 mmol), AcOH (57 μL, 1.0 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (0.4 mL) se calientan a 55°C durante 17h. Se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 6% y NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía para obtener **137** (56 mg, 6%).

**Compuesto 137**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 85/15): 0.51

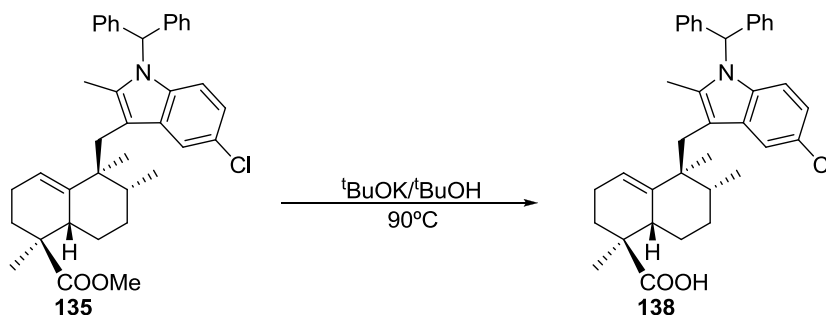
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2953, 2933, 1724, 1450, 1325, 1250, 1238, 1200, 756, 733, 698.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.55 (1H, d, *J*=1.8 Hz, H-5), 7.50-7.15 (10H, m, -Ph), 6.75 (1H, dd, *J*=8.8 y 1.8 Hz, H-7), 6.16 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-8), 5.50 (2H, s, H-25), 5.25 (1H, s ancho, H-17), 3.72 (3H, s, -COOMe), 3.05 (1H, m, H-15), 3.02 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H-10<sub>A</sub>), 2.81 (1H, d, *J*=14.6 Hz, H-10<sub>B</sub>), 2.00-1.20 (8H, m), 1.16 (3H, s, Me-22), 0.90 (3H, s, Me-23), 0.86 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-24).

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 179.0 (C-21), 141.1 (C-16), 138.1 (C-2), 134.3 (C-9), 131.0 (C-4), 130.3, 129.0, 128.9, 128.6 (-Ph), 125.5 (C-6), 121.8 (C-7), 120.8 (C-17), 119.7 (C-5), 113.1 (C-8), 108.7 (C-3), 98.3 (C-26), 69.8 (C-25), 52.2 (MeCOO-) 45.5 (C-20), 44.9 (C-11), 39.2 (C-15), 38.7 (C-12), 34.8 (C-10), 31.8 (C-19), 28.5 (C-13), 23.7 (C-22), 22.7 (C-18), 22.6 (C-14), 18.4 (C-22), 16.7 (C-24).

EMIEAR: calculado para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>NaCl (M<sup>+</sup>+Na): 632.2538, observado: 632.2550.

**Hidrólisis de 135 con <sup>t</sup>BuOK/<sup>t</sup>BuOH: 138**



Una disolución de **135** (30 mg, 0.052 mmol) en <sup>t</sup>BuOK/<sup>t</sup>BuOH (1.0 M, 2 mL) se calienta a 90°C durante 16h. Tras ese tiempo se deja enfriar y se añade HCl 3M hasta pH=1. Luego se añade NaOH 3M hasta pH neutro. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl sat., se deja secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **138** (28 mg, 95%).

**Ácido 6-cloro-N-difenilmetil-2-metil-aureanindol-16-en-21-oico (138)**

R<sub>f</sub> (Hex/AcOEt 7/3): 0.48

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -27.3 (c 0.37, CHCl<sub>3</sub>)

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3500-2750 banda ancha, 2926, 2872, 1701, 1449, 908, 735, 698

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.46 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-5), 7.31 (6H, m, -Ph), 7.07 (4H, m, -Ph), 6.87 (1H, s ancho, Ph<sub>2</sub>CH-), 6.75 (1H, dd, *J*=8.8 y 2.0 Hz, H-7), 6.50 (1H, d, *J*=8.8 Hz, H-8), 5.10 (1H, s ancho, H-17), 3.09 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H<sub>A</sub>-10), 2.77 (1H, d, *J*=14.4 Hz, H<sub>B</sub>-10), 2.16 (3H, s, Me<sub>C-2</sub>), 2.10-1.30 (10H, m), 1.17 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, d, *J*=7.0 Hz, Me-24), 0.81 (3H, s, Me-23)

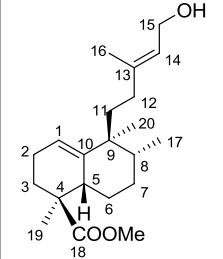
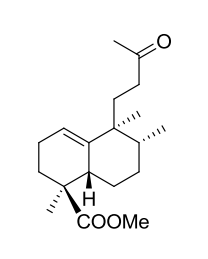
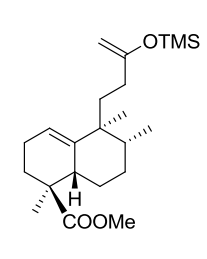
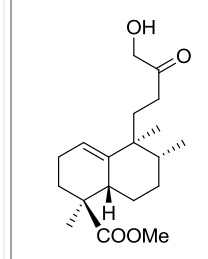
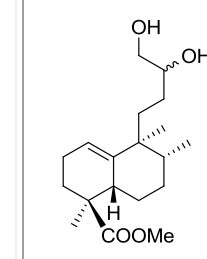


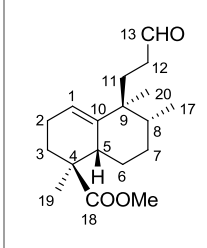
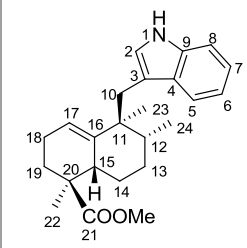
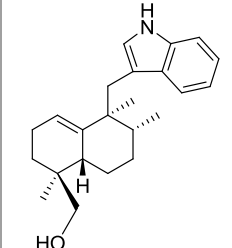
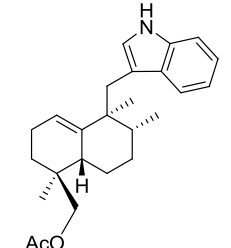
$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 184.4 (C-21), 140.6 (C-16), 139.4 y 139.3 (-Ph), 137.0 (C-2), 134.9 (C-9), 131.7 (C-4), 128.8, 128.5, 128.3 y 127.9 (-Ph), 124.6 (C-6), 120.5 (C-7), 120.5 (C-17), 119.0 (C-5), 112.3 (C-8), 111.1 (C-3), 62.7 ( $\text{Ph}_2\text{CH-}$ ), 45.3 (C-20), 45.0 (C-11), 39.7 (C-15), 38.8 (C-12), 35.2 (C-10), 32.0 (C-19), 28.3 (C-13), 23.6 (C-23), 22.6 (C-18), 22.3 (C-14), 17.6 (C-22), 16.7 (C-24), 13.2 ( $\text{Me}_{\text{C-2}}$ )

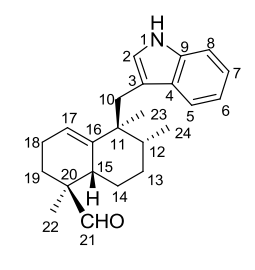
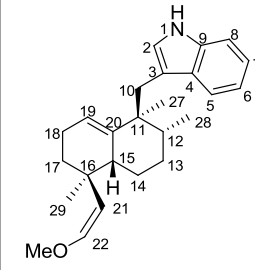
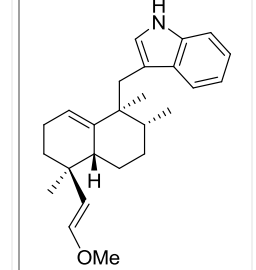
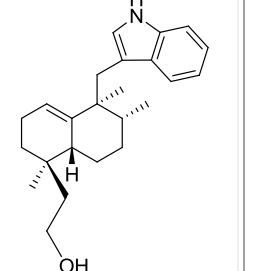
EMIEAR: calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{NO}_2\text{NaCl}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 588.2940, observado: 588.2645

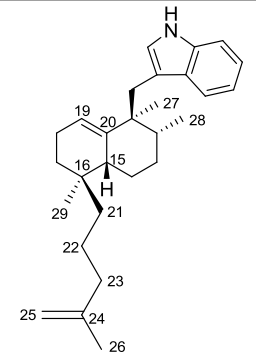
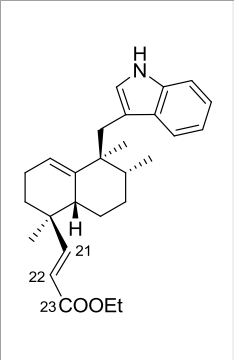
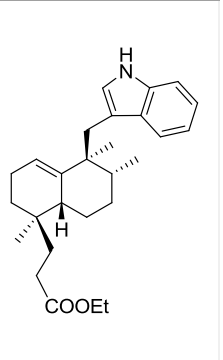
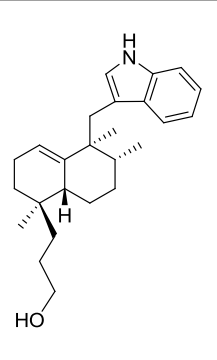
Tablas de carbono

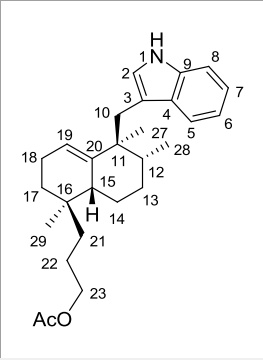
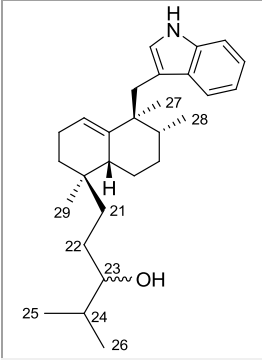
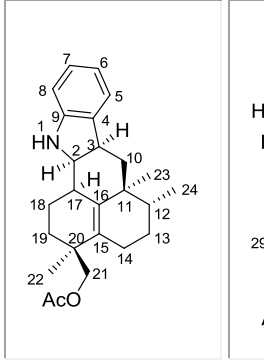
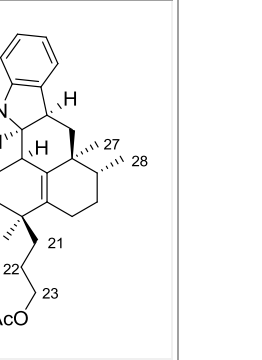
---

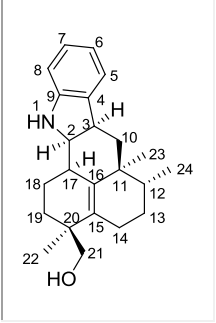
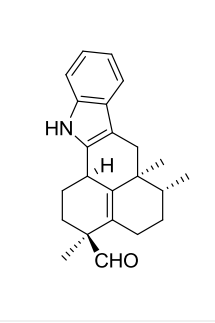
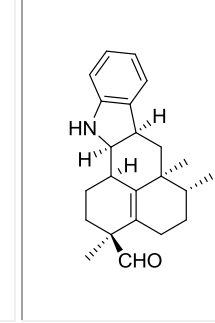
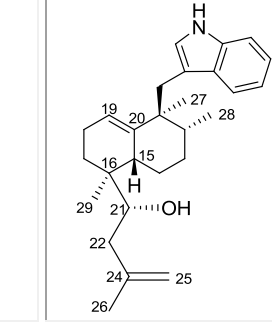
					
<b>C/nº</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>1</b>	119.6	120.2	119.9	120.7	119.9
<b>2</b>	22.7	23.1	23.0	23.3	23.3
<b>3</b>	30.6	29.8	30.7	29.4	29.8 y 29.3
<b>4</b>	44.8	44.9	45.0	45.0	45.0
<b>5</b>	38.3	38.2	38.4	38.2	38.1
<b>6</b>	22.9	23.3	23.1	23.6	23.6
<b>7</b>	30.0	28.6	28.6	28.8	28.9
<b>8</b>	38.3	39.0	38.8	39.4	39.3 y 39.1
<b>9</b>	42.7	42.7	42.8	43.0	43.3 y 43.1
<b>10</b>	141.2	141.3	141.3	141.1	141.6
<b>11</b>	37.7	32.6	36.7	32.3	34.6
<b>12</b>	33.8	38.9	31.4	33.7	27.8
<b>13</b>	140.6	209.5	160.7	211.3	73.1
<b>14</b>	122.8	-	-	-	-
<b>15</b>	59.2	-	-	-	-
<b>16</b>	16.4	29.8	89.6	68.1	67.2 y 66.6
<b>17</b>	15.4	15.6	15.8	15.7	15.7
<b>18</b>	178.4	178.1	178.4	178.4	179.1 y 178.9
<b>19</b>	19.9	21.0	20.2	21.8	21.9
<b>20</b>	22.3	22.1	22.5	22.1	22.2
<b>-COOMe</b>	51.5	51.5	51.7	51.7	52.1 y 51.9
<b>-OSiMe<sub>3</sub></b>	-	-	0.3	-	-

				
<b>C/nº</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>1</b>	120.9	-	-	-
<b>2</b>	23.3	123.3	123.1	122.9
<b>3</b>	29.9	113.6	113.5	113.4
<b>4</b>	45.1	129.5	129.4	129.4
<b>5</b>	38.4	119.7	119.6	119.5
<b>6</b>	23.5	120.2	120.5	120.4
<b>7</b>	28.8	121.5	121.5	121.6
<b>8</b>	39.3	111.0	111.1	111.1
<b>9</b>	42.9	135.6	135.8	135.9
<b>10</b>	140.9	35.2	34.9	34.9
<b>11</b>	30.8	44.7	44.9	44.8
<b>12</b>	39.7	37.9	37.5	38.1
<b>13</b>	203.7	28.7	29.5	29.2
<b>14</b>	-	22.9	22.7	22.6
<b>15</b>	-	38.9	38.4	38.4
<b>16</b>	-	141.4	142.0	141.8
<b>17</b>	15.9	119.2	119.2	119.2
<b>18</b>	178.5	23.0	23.2	23.2
<b>19</b>	21.3	31.9	29.6	29.6
<b>20</b>	22.4	45.4	36.9	35.4
<b>21</b>	-	179.2	70.1	71.3
<b>22</b>	-	18.8	20.3	20.7
<b>23</b>	-	23.6	23.9	23.7
<b>24</b>	-	16.3	16.2	16.1
<b>-COOMe</b>	51.9	52.1	-	-
<b>MeCOO-</b>	-	-	-	171.8
<b>MeCOO-</b>	-	-	-	21.1

				
C/nº	12	13	14	15
1	-	-	-	-
2	123.3	123.2	123.2	123.0
3	113.9	113.9	113.7	113.7
4	129.4	129.6	129.5	129.5
5	119.6	119.7	119.7	119.7
6	120.7	120.7	120.6	120.3
7	121.7	121.5	121.6	121.7
8	111.2	111.0	111.1	111.1
9	135.8	135.8	135.8	135.8
10	35.1	34.9	35.5	35.0
11	44.8	44.7	44.6	44.7
12	36.2	38.4	37.8	38.1
13	28.2	29.3	28.7	29.3
14	22.4	23.4	22.2	22.8
15	38.0	42.8	43.4	41.9
16	141.5	36.8	36.9	33.9
17	119.3	32.6	29.0	32.3
18	23.3	23.5	23.2	23.1
19	28.8	119.2	119.2	119.3
20	48.5	142.2	141.8	142.2
21	207.2	117.1	115.1	42.9
22	16.9	145.6	145.9	59.9
23	23.6	-	-	-
24	16.2	-	-	-
27	-	23.1	23.9	23.8
28	-	16.3	16.3	16.2
29	-	22.4	20.7	23.0
<b>-OMe</b>	-	59.8	56.4	-

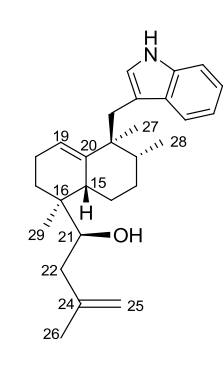
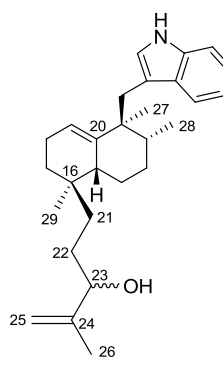
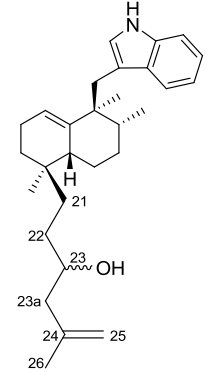
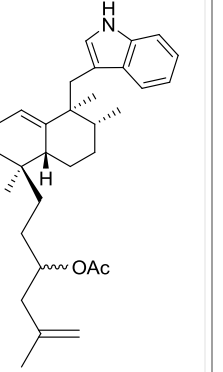
				
C/nº	17	18	19	20
1	-	-	-	-
2	122.7	123.5	123.2	123.1
3	113.6	113.3	113.6	113.6
4	129.3	129.5	129.5	129.5
5	119.4	119.6	119.6	119.5
6	120.2	120.7	120.4	120.3
7	121.3	121.5	121.6	121.6
8	110.9	111.2	111.1	111.1
9	135.5	135.9	135.9	135.9
10	34.1	35.3	35.0	34.5
11	44.4	44.9	44.8	44.7
12	38.0	37.9	38.2	38.4
13	29.0	28.9	29.2	29.5
14	22.8	22.9	22.9	22.8
15	41.7	41.6	41.6	41.9
16	34.2	38.9	34.2	34.1
17	31.5	33.4	31.5	31.5
18	22.6	22.9	23.1	23.8
19	118.9	119.2	119.2	119.2
20	143.2	141.2	142.1	142.3
21	40.0	159.5	35.0	36.1
22	21.5	118.2	29.4	27.2
23	38.7	167.8	175.0	64.2
24	146.3	-	-	-
25	109.6	-	-	-
26	22.4	-	-	-
27	23.4	23.9	23.7	23.3
28	15.9	16.3	16.2	16.2
29	22.2	20.0	22.2	23.0
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	60.6	60.6	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	14.6	14.5	-

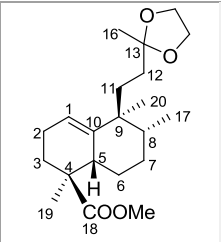
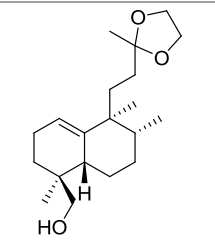
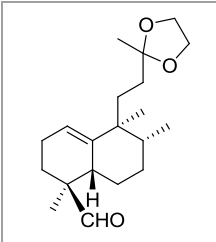
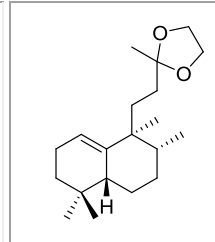
				
C/nº	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>25*</b>	<b>26*</b> C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	123.0	123.1	66.6	67.2
<b>3</b>	113.6	113.8	38.5	39.0
<b>4</b>	129.5	129.4	135.7	135.1
<b>5</b>	119.6	119.6	123.1	123.3
<b>6</b>	120.4	120.4	118.7	118.2
<b>7</b>	121.6	121.6	127.1	127.1
<b>8</b>	111.1	111.0	110.0	110.2
<b>9</b>	135.8	135.8	149.9	150.5
<b>10</b>	34.9	34.9	41.8	42.5
<b>11</b>	44.8	44.7	38.0	37.0
<b>12</b>	38.5	38.3	40.2	40.6
<b>13</b>	29.4	28.3	27.0	27.2
<b>14</b>	23.0	23.0	25.7	25.8
<b>15</b>	42.0	42.1	133.3	134.0
<b>16</b>	34.2	34.2	135.3	38.1
<b>17</b>	29.9	31.5	33.6	32.3
<b>18</b>	23.3	23.3	23.5	23.5
<b>19</b>	119.2	119.2	31.7	33.1
<b>20</b>	142.2	142.3	38.5	135.9
<b>21</b>	36.1	36.3	70.0	36.1
<b>22</b>	31.2	29.4	23.0	23.7
<b>23</b>	65.6	77.9	18.1	65.0
<b>24</b>	-	33.3	16.2	-
<b>25</b>	-	19.3	-	-
<b>26</b>	-	17.2	-	-
<b>27</b>	23.7	23.8	-	25.8
<b>28</b>	16.2	16.2	-	16.2
<b>29</b>	21.3	22.9	-	17.6
<b>MeCOO-</b>	171.6	-	171.4	169.9
<b>MeCOO-</b>	22.6	-	21.0	20.3

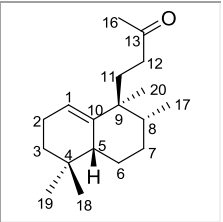
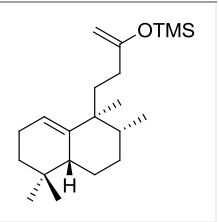
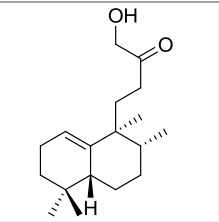
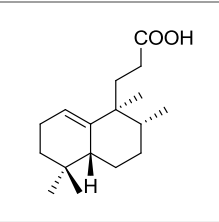
				
<b>C/nº</b>	<b>27</b>	<b>28*</b>	<b>29</b>	<b>31</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	67.3	135.5	67.0	122.8
<b>3</b>	38.9	108.8	40.5	113.7
<b>4</b>	137.6	127.8	138.3	129.2
<b>5</b>	123.4	117.9	123.5	119.5
<b>6</b>	119.2	119.2	119.3	120.2
<b>7</b>	127.1	121.1	127.5	121.3
<b>8</b>	110.7	110.5	110.5	110.7
<b>9</b>	150.2	136.3	150.1	135.6
<b>10</b>	42.5	36.2	42.1	34.5
<b>11</b>	38.6	38.4	38.5	45.1
<b>12</b>	40.3	38.7	38.8	37.9
<b>13</b>	27.2	26.7	27.3	27.8
<b>14</b>	25.5	25.7	27.1	22.6
<b>15</b>	133.2	128.6	129.8	38.9
<b>16</b>	135.8	138.8	135.6	38.3
<b>17</b>	33.6	33.4	33.2	29.4
<b>18</b>	24.1	24.0	23.5	24.0
<b>19</b>	32.3	31.8	29.3	118.9
<b>20</b>	40.7	50.3	51.6	142.0
<b>21</b>	69.7	203.6	205.0	70.5
<b>22</b>	23.4	21.3	19.1	40.1
<b>23</b>	18.4	21.5	18.3	-
<b>24</b>	16.5	15.7	16.4	143.8
<b>25</b>	-	-	-	113.4
<b>26</b>	-	-	-	22.3
<b>27</b>	-	-	-	23.5
<b>28</b>	-	-	-	15.9
<b>29</b>	-	-	-	18.1

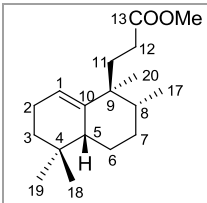
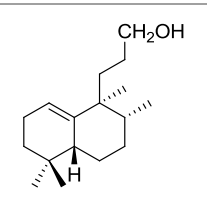
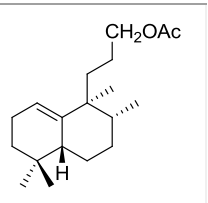
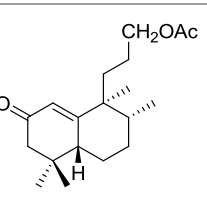
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

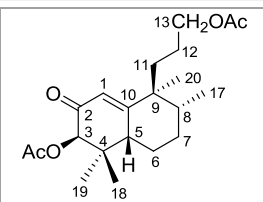
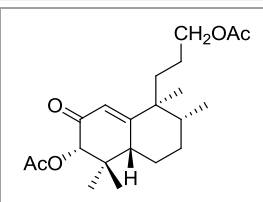
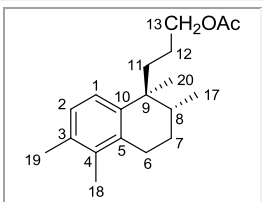
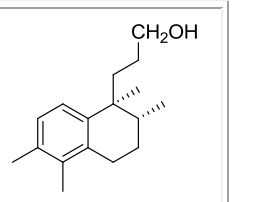


				
<b>C/nº</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>
<b>2</b>	123.0	122.8	122.8	123.0
<b>3</b>	114.4	113.5	113.5	113.2
<b>4</b>	129.2	129.2	129.2	129.3
<b>5</b>	119.5	119.4	119.4	119.3
<b>6</b>	120.5	120.2	120.1	120.2
<b>7</b>	121.3	121.3	121.3	121.2
<b>8</b>	110.9	111.1	110.8	110.9
<b>9</b>	135.5	135.5	135.5	135.5
<b>10</b>	34.9	34.7	34.7	34.5
<b>11</b>	44.4	44.5	44.3	45.0
<b>12</b>	37.3	38.1 y 38.0	37.9	39.0
<b>13</b>	27.0	29.1	29.1	28.5
<b>14</b>	21.8	22.8	22.7	22.6
<b>15</b>	37.4	41.8 y 41.6	41.6	42.9
<b>16</b>	38.5	33.9	34.0	33.9
<b>17</b>	28.9	31.3	31.3	29.2
<b>18</b>	22.3	22.7	22.7	23.4
<b>19</b>	118.9	118.9	118.9	118.8
<b>20</b>	141.7	141.9	142.0	141.7
<b>21</b>	70.7	35.6	35.9	35.3
<b>22</b>	40.1	28.9	31.3	35.0
<b>23</b>	-	77.3	69.5	73.0 y 72.8
<b>23a</b>	-	-	46.2	43.5
<b>24</b>	144.0	147.5	142.9	141.8 y 141.6
<b>25</b>	113.4	111.2 y 111.1	113.4	113.1
<b>26</b>	22.2	17.5 y 17.3	22.4	22.4
<b>27</b>	23.7	23.4	23.5	22.8
<b>28</b>	15.9	15.9	15.8	15.9
<b>29</b>	18.2	22.2	22.3	22.6
<b>-COOMe</b>	-	-	-	171.4 y 171.2
<b>-COOMe</b>	-	-	-	21.2

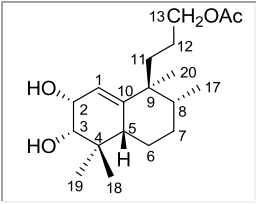
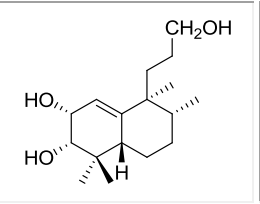
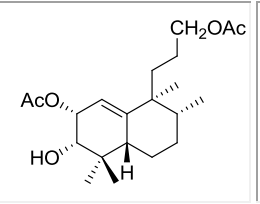
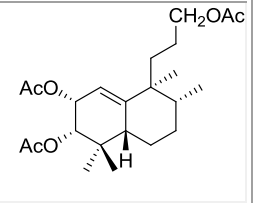
				
<b>C/nº</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>
<b>1</b>	119.6	120.0	120.7	120.1
<b>2</b>	22.8	22.6	22.5	23.3
<b>3</b>	30.7	32.4	28.7	33.7
<b>4</b>	44.8	36.3	48.1	31.6
<b>5</b>	38.5	39.7	39.1	43.3
<b>6</b>	22.7	22.6	23.2	23.3
<b>7</b>	28.3	28.6	27.8	29.3
<b>8</b>	38.3	36.8	36.1	39.5
<b>9</b>	42.4	43.1	42.9	42.8
<b>10</b>	141.2	141.1	141.1	141.7
<b>11</b>	30.7	32.4	33.2	33.2
<b>12</b>	33.2	33.8	33.7	33.5
<b>13</b>	110.4	110.6	110.7	110.8
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	23.6	23.8	23.9	28.3
<b>17</b>	15.5	15.6	15.8	15.9
<b>18</b>	178.3	69.3	206.7	23.9
<b>19</b>	19.8	21.9	17.6	26.4
<b>20</b>	22.3	21.7	22.5	22.5
<b>-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-</b>	64.4	64.6 y 64.4	64.7	64.7
<b>-COOMe</b>	51.5	-	-	-

				
<b>C/nº</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>
<b>1</b>	120.2	119.7	120.7	120.7
<b>2</b>	23.0	23.1	23.1	23.1
<b>3</b>	32.2	33.5	32.3	33.5
<b>4</b>	31.4	31.4	31.4	31.4
<b>5</b>	43.2	43.2	43.4	43.3
<b>6</b>	23.4	23.6	23.5	23.3
<b>7</b>	28.9	29.1	29.0	29.0
<b>8</b>	39.0	39.1	39.1	39.0
<b>9</b>	43.2	42.8	42.7	42.6
<b>10</b>	141.1	141.6	140.7	140.8
<b>11</b>	33.2	31.5	33.2	33.6
<b>12</b>	38.9	38.6	33.7	29.2
<b>13</b>	209.7	160.8	210.3	180.0
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	29.9	89.4	68.0	-
<b>17</b>	15.6	15.3	15.7	15.5
<b>18</b>	25.7	25.8	25.7	25.5
<b>19</b>	28.0	28.2	28.2	28.2
<b>20</b>	22.2	22.2	22.3	22.1
<b>-OSiMe<sub>3</sub></b>	-	0.20	-	-

				
<b>C/nº</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>
<b>1</b>	119.9	119.6	120.2	124.6
<b>2</b>	22.8	23.4	23.8	199.8
<b>3</b>	33.1	33.4	33.6	48.5
<b>4</b>	30.7	31.3	31.6	34.7
<b>5</b>	42.0	43.2	43.6	45.3
<b>6</b>	22.5	23.0	23.3	23.9
<b>7</b>	28.4	29.0	29.3	28.5
<b>8</b>	38.4	39.0	39.3	40.3
<b>9</b>	42.6	42.6	43.0	44.9
<b>10</b>	140.3	141.6	141.6	169.6
<b>11</b>	32.8	35.0	35.3	35.6
<b>12</b>	28.7	27.5	29.9	23.7
<b>13</b>	174.4	63.8	65.7	64.8
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	15.1	15.6	15.9	15.8
<b>18</b>	25.1	25.8	26.1	25.9
<b>19</b>	27.5	28.2	28.4	28.6
<b>20</b>	21.5	22.4	21.3	21.6
<b>-COOMe</b>	50.8	-	-	-
<b>-OOCMe</b>	-	-	171.5	171.1
<b>-OOCMe</b>	-	-	21.6	21.1

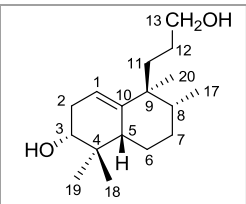
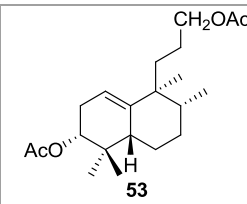
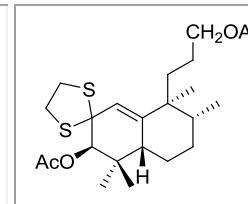
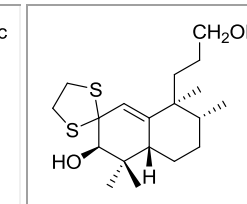
				
<b>C/nº</b>	<b>48*</b>	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>51*</b>
<b>1</b>	122.9	123.7	124.1	123.9
<b>2</b>	193.2	193.5	127.7	127.4
<b>3</b>	77.6	81.5	133.4	133.1
<b>4</b>	38.4	39.8	134.7	134.4
<b>5</b>	47.7	45.5	135.6	135.4
<b>6</b>	24.9	20.1	23.8	26.9
<b>7</b>	28.8	27.2	27.1	27.2
<b>8</b>	41.2	37.1	33.2	33.0
<b>9</b>	45.2	44.0	40.4	40.1
<b>10</b>	168.7	168.2	142.0	142.0
<b>11</b>	34.7	36.9	36.5	36.3
<b>12</b>	23.5	23.5	27.4	27.6
<b>13</b>	64.6	64.8	65.3	63.6
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	15.5	15.6	16.2	16.0
<b>18</b>	24.0	24.9	15.4	15.2
<b>19</b>	22.4	16.1	20.7	20.4
<b>20</b>	21.2	23.0	26.0	25.8
<b>-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-</b>	-	-	171.4	-
<b>MeCOO-</b>	171.0 y 170.7	171.3 y 170.7	21.2	-
<b>MeCOO-</b>	20.9 y 20.7	21.2 y 21.0	-	-

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

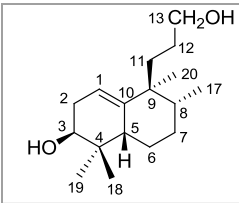
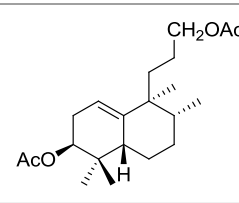
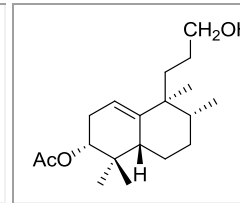
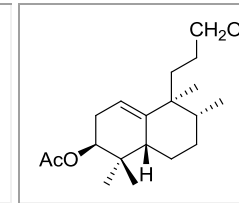
				
<b>C/nº</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>56</b>
<b>1</b>	120.3	120.1	116.2	117.1
<b>2</b>	67.7	67.7	71.8	68.6
<b>3</b>	76.5	76.3	74.8	75.2
<b>4</b>	36.8	36.8	36.9	36.1
<b>5</b>	43.2	43.2	43.4	43.4
<b>6</b>	23.7	23.7	23.7	23.7
<b>7</b>	29.7	29.6	29.5	29.4
<b>8</b>	39.6	36.5	39.5	39.5
<b>9</b>	43.2	43.2	43.6	43.6
<b>10</b>	145.2	145.5	147.4	146.4
<b>11</b>	35.0	35.1	35.1	35.0
<b>12</b>	25.3	27.7	24.8	24.4
<b>13</b>	65.4	63.9	65.3	65.3
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	15.9	15.6	16.0	15.8
<b>18</b>	22.7	22.8	22.7	22.7
<b>19</b>	27.3	27.3	27.3	27.5
<b>20</b>	23.8	23.7	23.0	23.3
<b>MeCOO-</b>	171.4	-	171.4 y 170.9	-
<b>MeCOO-</b>	21.3	-	21.6 y 21.3	171.4,170.9 y 170.9
				21.4, 21.3 y 21.1

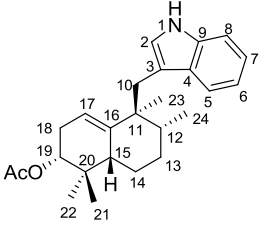
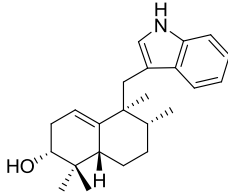
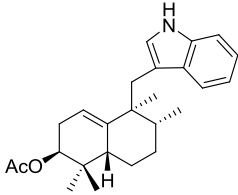
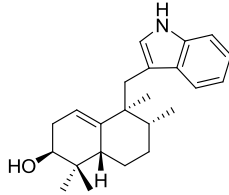
<b>C/nº</b>	<b>58</b>	<b>59*</b>	<b>60</b>
<b>1</b>	129.4	125.9	126.8
<b>2</b>	130.6	68.4	72.6
<b>3</b>	135.6	81.0	80.9
<b>4</b>	135.8	37.5	39.1
<b>5</b>	136.1	42.8	43.6
<b>6</b>	26.8	23.3	20.4
<b>7</b>	27.0	29.6	29.8
<b>8</b>	33.1	38.3	37.2
<b>9</b>	40.4	42.5	42.2
<b>10</b>	142.3	140.6	141.3
<b>11</b>	36.4	35.6	36.6
<b>12</b>	27.7	28.6	27.7
<b>13</b>	65.2	65.1	63.8
<b>14</b>	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-
<b>17</b>	16.4	15.6	16.3
<b>18</b>	16.2	27.4	25.7
<b>19</b>	17.7	20.9	15.9
<b>20</b>	26.0	22.7	23.4
<b>-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-</b>	39.3 y 24.5	40.3 y 39.9	40.2 y 38.7
<b>MeCOO-</b>	171.8	170.5 y 171.2	-
<b>MeCOO-</b>	21.3	21.1 y 21.0	-

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

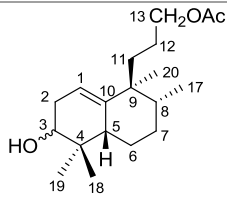
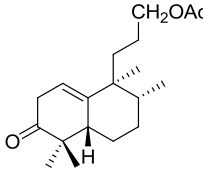
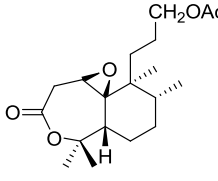
				
<b>C/nº</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>63</b>	<b>64</b>
<b>1</b>	117.5	117.0	126.2	126.1
<b>2</b>	31.7	28.6	68.7	72.6
<b>3</b>	75.4	77.2	80.0	77.8
<b>4</b>	37.3	36.0	37.4	37.9
<b>5</b>	44.0	43.9	39.5	45.0
<b>6</b>	28.6	23.7	23.5	24.2
<b>7</b>	29.9	29.9	29.9	29.4
<b>8</b>	38.0	38.2	39.3	40.3
<b>9</b>	42.5	42.6	43.0	43.9
<b>10</b>	142.0	141.7	140.9	141.9
<b>11</b>	35.7	35.6	35.5	34.9
<b>12</b>	27.7	28.6	28.7	27.7
<b>13</b>	64.0	65.5	65.4	63.8
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	16.1	15.8	15.9	15.9
<b>18</b>	25.5	25.8	25.4	24.8
<b>19</b>	15.9	21.3	22.6	23.3
<b>20</b>	23.3	23.1	23.9	22.1
<b>-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-</b>	-	-	40.3 y 40.2	41.9 y 39.0
<b>MeCOO</b> -	-	171.5 y 171.2	171.4 y 170.8	-
<b>MeCOO</b> -	-	21.5	21.2 y 21.1	-



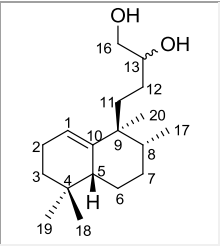
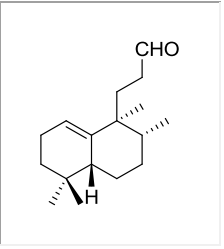
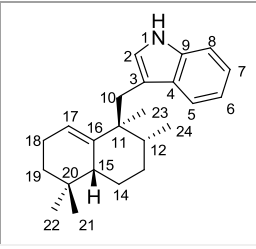
				
<b>C/nº</b>	<b>65</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>69</b>
<b>1</b>	116.9	116.8	116.8	116.6
<b>2</b>	31.8	28.0	28.6	
<b>3</b>	73.4	75.5	77.2	75.5
<b>4</b>	36.4	35.4	36.0	35.4
<b>5</b>	39.3	43.0	43.5	39.4
<b>6</b>	23.4	23.6	23.5	
<b>7</b>	29.0	29.1	29.9	29.1
<b>8</b>	39.2	39.3	38.2	
<b>9</b>	43.0	43.0	42.6	43.0
<b>10</b>	142.0	141.7	142.0	142.0
<b>11</b>	35.1	35.1	35.6	35.2
<b>12</b>	27.6	28.7	27.8	28.7/27.7
<b>13</b>	63.5	65.5	64.0	64.8
<b>14</b>	-	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-	-
<b>17</b>	15.9	15.8	15.8	15.9
<b>18</b>	23.2	23.5	25.8	23.4
<b>19</b>	22.7	22.6	22.9	22.6
<b>20</b>	23.1	23.0	23.2	23.1
<b>COOMe</b>	-	171.3 y 171.1	171.2	171.3
<b>COOMe</b>	-	21.4 y 21.2	21.5	21.5

				
C/nº	<b>71</b>	<b>72*</b> 12- <i>epi-ent</i> -polyalthenol	<b>73</b>	<b>74*</b> 12,19-bisepi- <i>ent</i> -polyalthenol
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	123.0	122.7	123.1	123.5
<b>3</b>	113.4	113.4	113.6	113.6
<b>4</b>	129.4	129.2	129.5	129.3
<b>5</b>	119.7	119.4	119.6	119.6
<b>6</b>	119.3	119.0	119.3	119.3
<b>7</b>	121.7	121.4	121.7	121.7
<b>8</b>	111.1	110.8	111.1	111.1
<b>9</b>	135.8	135.6	135.9	135.9
<b>10</b>	35.5	35.4	34.8	35.1
<b>11</b>	44.6	44.2	44.7	44.8
<b>12</b>	37.4	37.2	38.3	38.3
<b>13</b>	29.6	29.6	28.9	29.1
<b>14</b>	28.6	20.8	23.0	22.0
<b>15</b>	44.2	44.0	43.0	40.9
<b>16</b>	142.2	141.8	142.6	142.3
<b>17</b>	117.7	118.0	116.8	117.0
<b>18</b>	28.8	31.6	29.2	31.6
<b>19</b>	72.2	75.3	75.8	74.0
<b>20</b>	36.4	37.6	35.7	36.7
<b>21</b>	25.4	24.9	23.6	23.9
<b>22</b>	28.5	15.1	22.9	22.9
<b>23</b>	24.2	24.0	23.5	24.1
<b>24</b>	16.2	16.3	16.2	16.2
<b>MeCOO-</b>	171.3	-	171.3	-
<b>MeCOO-</b>	21.6	-	21.6	-

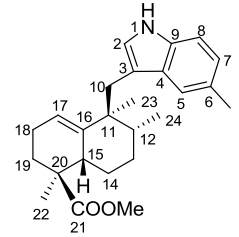
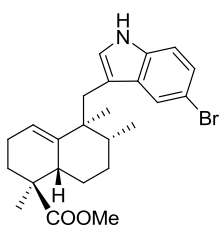
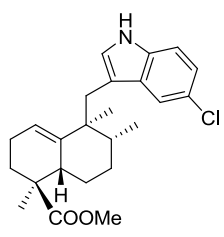
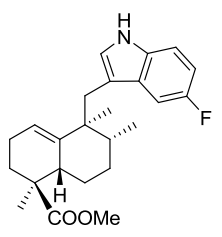
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

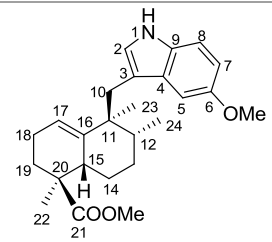
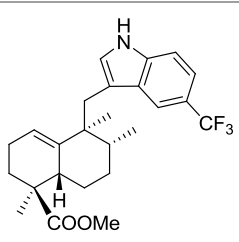
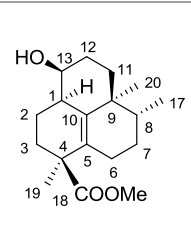
				
<b>C/nº</b>	<b>75</b>		<b>76</b>	<b>77*</b>
	<u>3R</u>	<u>3S</u>		
<b>1</b>	117.7	117.2	116.8	50.2
<b>2</b>	31.7	31.9	38.2	23.6
<b>3</b>	75.3	73.0	214.8	170.2
<b>4</b>	37.2	36.5	43.5	82.8
<b>5</b>	44.0		49.6	43.5
<b>6</b>	23.7	23.4	23.8	23.1
<b>7</b>	-		29.2	28.9
<b>8</b>	38.2	39.1	39.5	38.8
<b>9</b>	42.5	43.0	46.9	41.3
<b>10</b>	142.0	141.7	142.5	67.1
<b>11</b>	35.6	35.3	35.0	35.3
<b>12</b>	28.6	29.2	25.2	35.1
<b>13</b>	65.5		65.3	64.9
<b>14</b>	-		-	-
<b>15</b>	-		-	-
<b>16</b>	-		-	-
<b>17</b>	15.9	15.8	15.7	16.2
<b>18</b>	25.5		21.8	32.6
<b>19</b>	22.6		26.3	22.8
<b>20</b>	23.2		20.8	17.5
<b>MeCOO-</b>	171.5		171.4	171.4
<b>MeCOO-</b>	21.3		21.3	21.2

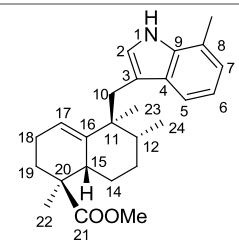
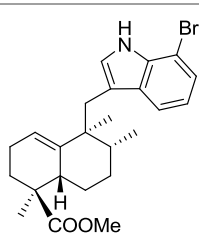
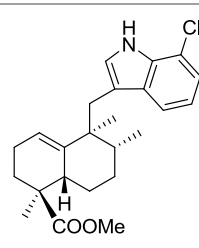
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

			
<b>C/nº</b>	<b>78</b>	<b>79</b>	<b>80*</b>
<b>1</b>	120.0	121.0	-
<b>2</b>	23.3	23.3	122.8
<b>3</b>	29.3	31.6	113.6
<b>4</b>	31.6	33.6	129.3
<b>5</b>	43.0	42.7	119.5
<b>6</b>	23.8	23.6	119.0
<b>7</b>	27.9	29.2	121.3
<b>8</b>	39.2	39.3	110.8
<b>9</b>	43.6	43.5	135.6
<b>10</b>	141.7	141.0	34.9
<b>11</b>	35.0	30.7	44.5
<b>12</b>	33.6	39.8	38.1
<b>13</b>	73.4	203.4	29.1
<b>14</b>	-	-	23.1
<b>15</b>	-	-	43.3
<b>16</b>	67.1	-	142.0
<b>17</b>	15.9	16.0	120.2
<b>18</b>	26.2	25.9	23.0
<b>19</b>	28.4	28.4	34.8
<b>20</b>	22.6	22.6	31.8
<b>21</b>	-	-	24.6
<b>22</b>	-	-	28.9
<b>23</b>	-	-	23.5
<b>24</b>	-	-	16.0

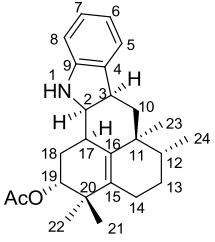
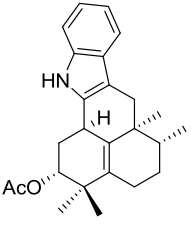
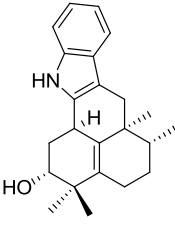
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

				
<b>C/nº</b>	<b>81</b>	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	123.6	124.7	124.8	125.0
<b>3</b>	113.1	113.4	113.6	113.5
<b>4</b>	129.8	131.3	130.7	129.7/129.6
<b>5</b>	119.3	122.2	119.2	104.3/104.1
<b>6</b>	128.3	112.5	125.1	158.8/156.5
<b>7</b>	123.2	124.3	120.5	111.3/111.1
<b>8</b>	110.7	112.6	112.0	111.4
<b>9</b>	134.2	134.5	134.2	132.1
<b>10</b>	35.2	35.1	35.1	35.0
<b>11</b>	44.6	44.5	44.5	44.4
<b>12</b>	38.0	38.2	38.2	37.7
<b>13</b>	28.7	28.6	28.6	28.4
<b>14</b>	23.0	22.9	23.0	22.8
<b>15</b>	38.9	38.8	38.8	38.6
<b>16</b>	141.6	141.0	141.0	141.0
<b>17</b>	120.2	120.5	121.8	120.1
<b>18</b>	22.9	22.8	22.9	22.6
<b>19</b>	31.9	31.8	31.8	31.5
<b>20</b>	45.5	45.5	45.4	45.2
<b>21</b>	179.3	179.3	179.2	179.0
<b>22</b>	18.7	18.9	18.9	18.6
<b>23</b>	23.7	23.5	23.5	23.3
<b>24</b>	16.3	16.3	16.3	16.0
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	21.8	-	-	-
<b>CO<sub>2</sub>Me</b>	52.1	52.1	52.1	51.8

			
<b>C/nº</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>87*</b>
<b>1</b>	-	-	37.7
<b>2</b>	124.3	124.9	26.8
<b>3</b>	113.4	114.8	33.5
<b>4</b>	130.0	128.9	47.0
<b>5</b>	101.8	115.3	134.9
<b>6</b>	154.0	122.1/121.5	23.6
<b>7</b>	111.6	118.4	26.4
<b>8</b>	111.7	111.3	40.8
<b>9</b>	131.9	137.1	37.9
<b>10</b>	35.3	34.9	134.2
<b>11</b>	44.8	44.6	33.6
<b>12</b>	37.8	38.4	29.7
<b>13</b>	28.7	28.6	73.4
<b>14</b>	23.0	23.0	-
<b>15</b>	38.9	38.8	-
<b>16</b>	141.5	141.0	-
<b>17</b>	120.1	120.6	16.0
<b>18</b>	22.9	22.9	177.9
<b>19</b>	31.9	31.7	23.1
<b>20</b>	45.4	45.4	18.3
<b>21</b>	179.2	179.1	-
<b>22</b>	18.9	19.0	-
<b>23</b>	23.7	23.5	-
<b>24</b>	16.3	16.3	-
<b>-COOMe</b>	52.1	52.1	52.0
<b>-OMe</b>	56.2	-	-

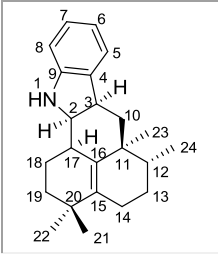
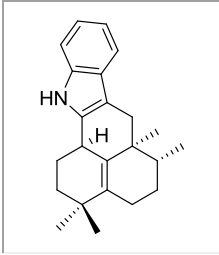
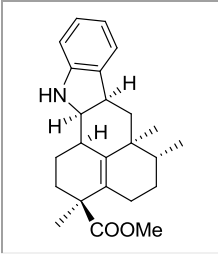
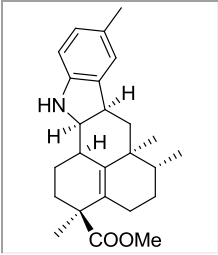
			
<b>C/nº</b>	<b>88</b>	<b>89*</b>	<b>90</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	123.1	124.0	124.1
<b>3</b>	114.1	114.9	114.8
<b>4</b>	114.2	130.8	131.1
<b>5</b>	117.5	119.0	118.4
<b>6</b>	119.4	120.4	119.9
<b>7</b>	122.1	123.9	120.9
<b>8</b>	129.1	104.8	116.6
<b>9</b>	135.4	134.5	133.1
<b>10</b>	35.4	35.3	35.2
<b>11</b>	44.7	44.7	44.6
<b>12</b>	37.8	38.2	38.2
<b>13</b>	28.7	28.6	28.7
<b>14</b>	23.0	23.0	23.0
<b>15</b>	38.9	38.8	38.8
<b>16</b>	141.5	141.1	141.1
<b>17</b>	120.1	120.5	120.5
<b>18</b>	22.9	22.9	22.9
<b>19</b>	31.9	31.8	31.8
<b>20</b>	45.5	45.4	45.5
<b>21</b>	179.2	179.2	179.2
<b>22</b>	18.8	19.0	19.0
<b>23</b>	23.7	23.5	23.5
<b>24</b>	16.8	16.3	16.3
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	16.3	-	-
<b>-COOMe</b>	52.1	52.1	52.1

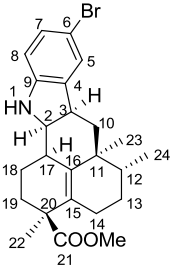
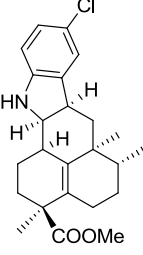
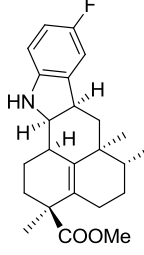
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

			
C/nº	<b>91</b>	<b>92*</b>	<b>93*</b> (CD <sub>3</sub> OD) <b>12-epi-ent-</b> <b>pentacyclindol</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	67.6	135.6	137.9
<b>3</b>	38.5	108.6	108.6
<b>4</b>	135.2	127.3	129.1
<b>5</b>	123.3	117.7	118.1
<b>6</b>	118.6	119.9	119.3
<b>7</b>	127.5	121.1	121.2
<b>8</b>	110.2	110.5	111.5
<b>9</b>	150.5	136.2	138.3
<b>10</b>	42.6	36.2	37.7
<b>11</b>	38.5	38.0	39.3
<b>12</b>	40.8	39.4	41.1
<b>13</b>	28.3	27.0	28.4
<b>14</b>	26.4	23.0	24.9
<b>15</b>	136.6	132.8	135.1
<b>16</b>	131.9	131.3	133.0
<b>17</b>	33.8	28.9	30.5
<b>18</b>	27.5	29.7	32.7
<b>19</b>	77.3	77.0	75.3
<b>20</b>	38.4	38.0	40.2
<b>21</b>	24.5	27.6	28.5
<b>22</b>	21.6	23.4	23.9
<b>23</b>	17.6	20.8	20.9
<b>24</b>	16.4	15.9	16.5
<b>-COOMe</b>	172.2	171.2	-
<b>-COOMe</b>	20.5	21.2	-

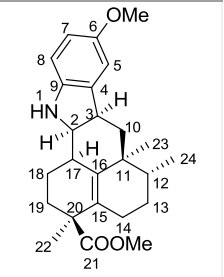
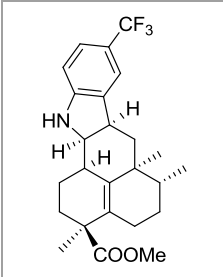
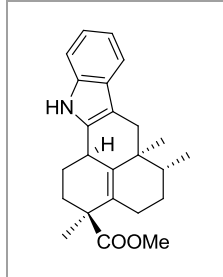
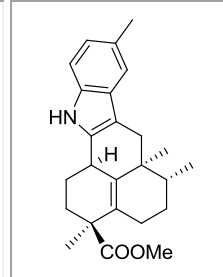
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC



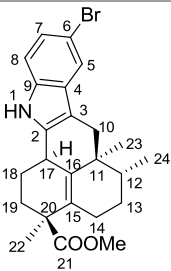
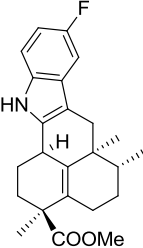
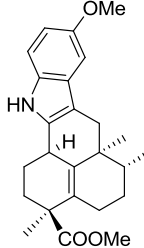
				
<b>C/nº</b>	<b>94*</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>97</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	67.0	136.8	66.9	67.1
<b>3</b>	38.5	108.8	38.9	39.0
<b>4</b>	135.8	128.2	136.0	136.6
<b>5</b>	123.1	118.1	123.4	124.2
<b>6</b>	118.7	119.3	119.0	128.6
<b>7</b>	127.0	121.1	127.3	127.7
<b>8</b>	110.1	110.6	110.5	110.7
<b>9</b>	149.9	137.1	150.2	147.7
<b>10</b>	41.7	36.4	41.6	41.7
<b>11</b>	37.4	38.1	38.2	38.3
<b>12</b>	40.3	39.3	40.2	40.2
<b>13</b>	27.2	27.3	27.3	27.2
<b>14</b>	24.3	23.0	26.7	24.1
<b>15</b>	137.6	136.4	132.5	132.5
<b>16</b>	131.4	131.7	135.0	135.0
<b>17</b>	33.5	34.1	33.3	33.4
<b>18</b>	25.6	26.0	24.1	26.7
<b>19</b>	34.7	38.6	33.3	33.4
<b>20</b>	37.8	34.9	47.6	47.6
<b>21</b>	28.3	29.0	178.0	178.0
<b>22</b>	27.7	26.7	23.7	23.7
<b>23</b>	18.2	21.8	18.5	18.6
<b>24</b>	16.3	16.1	16.4	16.4
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	-	-	-	21.1
<b>MeCOO-</b>	-	-	52.1	52.1

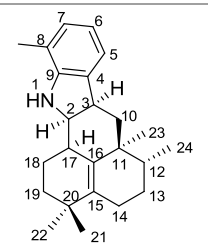
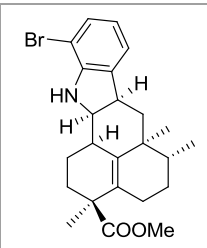
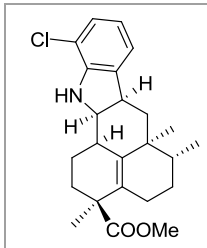
			
<b>C/nº</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>100*</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	67.0	67.1	67.0
<b>3</b>	38.9	39.0	39.1
<b>4</b>	138.3	137.8	137.7/137.6
<b>5</b>	126.5	123.7	110.8/110.7
<b>6</b>	110.6	123.4	158.3/155.6
<b>7</b>	129.9	127.0	113.0/112.8
<b>8</b>	111.8	111.2	110.5
<b>9</b>	149.2	148.8	145.6
<b>10</b>	41.4	41.4	41.0
<b>11</b>	38.2	38.2	38.0
<b>12</b>	40.2	40.2	39.9
<b>13</b>	27.2	27.2	26.9
<b>14</b>	24.0	24.1	23.8
<b>15</b>	132.8	132.7	132.5
<b>16</b>	134.6	134.6	134.5
<b>17</b>	33.2	33.2	33.0
<b>18</b>	26.7	26.7	26.4
<b>19</b>	33.3	33.3	33.4
<b>20</b>	47.5	47.5	47.3
<b>21</b>	177.9	177.9	177.7
<b>22</b>	23.7	23.7	23.4
<b>23</b>	18.6	18.5	18.4
<b>24</b>	16.4	16.4	16.1
<b>-COOMe</b>	52.1	52.1	51.8

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

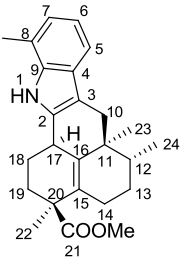
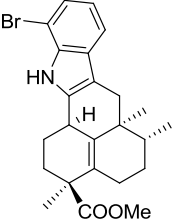
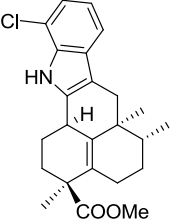
				
<b>C/nº</b>	<b>101</b>	<b>102</b>	<b>103*</b>	<b>104*</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	67.3	66.9	136.0	136.4
<b>3</b>	39.6	38.3	108.8	108.6
<b>4</b>	138.3	135.8	127.9	128.6
<b>5</b>	112.0	126.3	117.8	117.9
<b>6</b>	156.9	153.1	119.1	128.4
<b>7</b>	111.6	125.2	121.0	122.6
<b>8</b>	110.5	120.6	110.4	110.4
<b>9</b>	143.8	143.0	136.2	134.8
<b>10</b>	41.5	41.3	36.0	36.3
<b>11</b>	38.3	38.2	38.1	38.3
<b>12</b>	40.2	40.1	38.6	38.8
<b>13</b>	27.2	27.2	26.8	27.1
<b>14</b>	24.1	24.0	24.5	24.7
<b>15</b>	132.6	132.4	131.1	131.2
<b>16</b>	134.6	132.9	135.1	135.4
<b>17</b>	33.3	33.0	33.5	33.8
<b>18</b>	26.7	26.7	26.1	26.3
<b>19</b>	33.4	33.0	35.1	35.4
<b>20</b>	47.6	47.5	46.9	47.2
<b>21</b>	178.0	177.9	177.3	177.7
<b>22</b>	23.7	23.6	25.2	25.5
<b>23</b>	18.6	18.5	21.7	22.0
<b>24</b>	16.4	16.4	15.7	16.0
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	-	-	-	21.7
<b>-COOMe</b>	52.1	52.1	51.9	52.1
<b>-OMe</b>	56.1	-	-	-

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

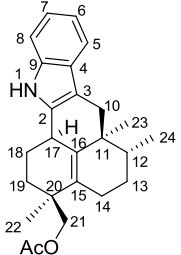
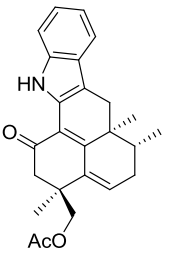
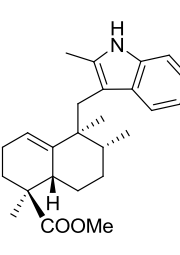
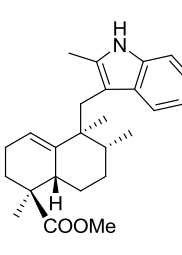
			
<b>C/nº</b>	<b>105</b>	<b>106</b>	<b>107</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	135.1	138.3	137.3
<b>3</b>	108.9	125.2	109.0
<b>4</b>	130.0	128.7/128.5	128.5
<b>5</b>	120.8	103.5/103.0	110.9
<b>6</b>	112.6	160.3/157.5	154.1
<b>7</b>	123.9	111.2/111.0	111.3
<b>8</b>	112.8	109.4/108.8	100.6
<b>9</b>	137.7	144.9	131.6
<b>10</b>	36.1	36.2	36.3
<b>11</b>	38.3	38.3	38.3
<b>12</b>	38.8	38.8	38.9
<b>13</b>	27.0	27.0	27.0
<b>14</b>	24.7	24.7	24.7
<b>15</b>	134.9	135.0	131.3
<b>16</b>	131.7	132.9	135.3
<b>17</b>	33.5	33.8	33.9
<b>18</b>	26.3	26.3	26.3
<b>19</b>	35.3	35.3	35.4
<b>20</b>	47.2	46.9	47.2
<b>21</b>	177.5	177.5	177.6
<b>22</b>	25.4	25.5	25.5
<b>23</b>	21.9	22.0	22.0
<b>24</b>	16.0	16.0	16.0
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	-	-	-
<b>-COOMe</b>	52.2	52.2	52.2
<b>-OMe</b>	-	-	56.2

			
<b>C/nº</b>	<b>108*</b>	<b>109</b>	<b>110</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	66.3	66.2	66.6
<b>3</b>	38.8	39.9	39.7
<b>4</b>	135.1	137.0	137.2
<b>5</b>	121.0	120.0	119.6
<b>6</b>	118.8	122.2	121.7
<b>7</b>	128.1	129.9	127.1
<b>8</b>	119.9	104.1	115.6
<b>9</b>	148.5	148.8	147.3
<b>10</b>	41.4	41.3	41.3
<b>11</b>	37.9	38.1	38.2
<b>12</b>	39.8	40.1	40.1
<b>13</b>	27.0	27.2	27.2
<b>14</b>	23.9	24.0	24.0
<b>15</b>	132.4	132.8	132.8
<b>16</b>	135.0	134.5	134.5
<b>17</b>	33.2	33.2	33.2
<b>18</b>	26.4	26.7	26.7
<b>19</b>	33.3	33.4	33.4
<b>20</b>	47.3	47.5	47.5
<b>21</b>	177.8	177.9	177.9
<b>22</b>	23.5	23.8	23.8
<b>23</b>	18.3	18.6	18.6
<b>24</b>	16.1	16.4	16.4
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	16.8	-	-
<b>-COOMe</b>	51.7	52.1	52.1

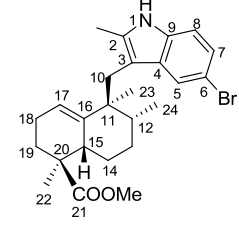
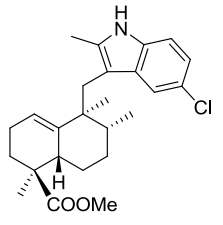
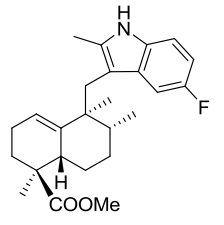
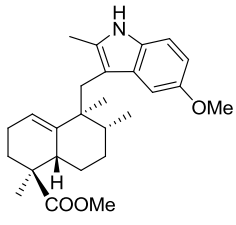
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

			
<b>C/nº</b>	<b>111*</b>	<b>112</b>	<b>113</b>
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	135.2	137.1	133.6
<b>3</b>	109.4	104.5	110.3
<b>4</b>	127.4	129.4	129.7
<b>5</b>	115.6	117.3	116.7
<b>6</b>	119.3	120.5	120.1
<b>7</b>	121.7	123.5	120.6
<b>8</b>	119.5	110.4	116.2
<b>9</b>	135.7	134.9	137.1
<b>10</b>	36.1	36.4	36.3
<b>11</b>	38.1	41.6	38.8
<b>12</b>	38.6	38.8	39.0
<b>13</b>	26.8	27.0	27.0
<b>14</b>	24.5	24.7	24.7
<b>15</b>	131.0	131.8	131.7
<b>16</b>	135.6	134.8	134.9
<b>17</b>	33.5	33.8	33.8
<b>18</b>	26.2	26.3	26.3
<b>19</b>	35.1	35.3	35.3
<b>20</b>	46.9	47.2	47.2
<b>21</b>	177.3	177.5	177.5
<b>22</b>	25.2	25.4	25.4
<b>23</b>	21.7	21.9	21.9
<b>24</b>	15.7	16.0	16.0
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	16.6	-	-
<b>-COOMe</b>	51.9	52.2	52.2

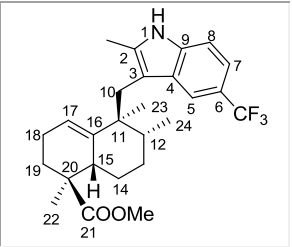
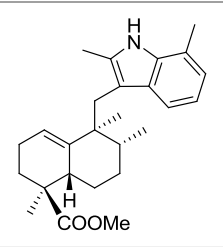
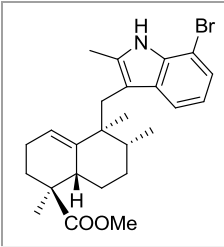
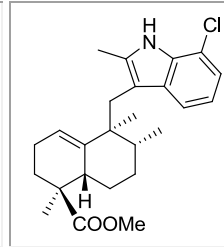
\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

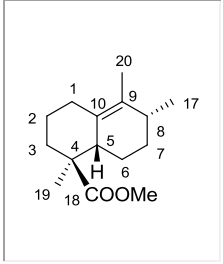
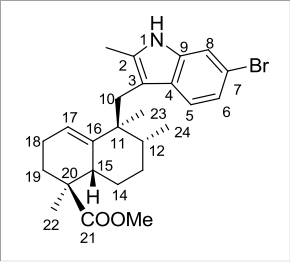
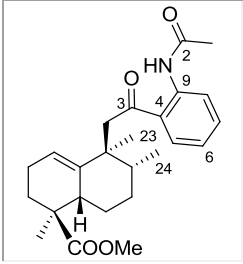
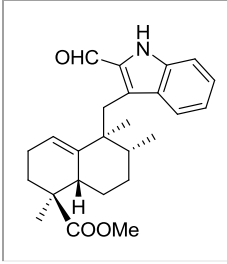
				
<b>C/nº</b>	<b>114*</b>	<b>115*</b>	<b>116</b>	<b>117*</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	136.2	129.3	133.0	132.7
<b>3</b>	108.4	108.9	110.4	109.8
<b>4</b>	127.8	126.3	130.8	130.8
<b>5</b>	117.8	118.2	118.9	119.1
<b>6</b>	119.1	120.0	119.7	127.7
<b>7</b>	120.4	121.9	120.7	121.9
<b>8</b>	110.4	111.4	110.1	109.4
<b>9</b>	136.4	136.8	135.3	133.3
<b>10</b>	36.0	32.3	35.2	35.0
<b>11</b>	39.0	40.1	45.2	44.9
<b>12</b>	38.7	37.9	38.6	38.7
<b>13</b>	27.0	32.5	28.7	28.4
<b>14</b>	23.8	132.1	22.6	22.3
<b>15</b>	135.9	135.9	39.1	38.9
<b>16</b>	132.1	152.7	141.7	141.2
<b>17</b>	33.6	182.8	119.8	119.6
<b>18</b>	25.4	198.1	22.8	22.5
<b>19</b>	33.0	46.8	32.1	31.8
<b>20</b>	38.0	40.1	45.6	45.3
<b>21</b>	69.1	70.6	179.4	179.0
<b>22</b>	24.4	24.1	18.1	17.6
<b>23</b>	20.8	14.9	23.6	23.4
<b>24</b>	15.9	15.3	16.6	16.3
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	-	-	13.2	12.9
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	171.0	170.1	-	21.5
<b>-COOMe</b>	21.0	20.7	52.2	51.8

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

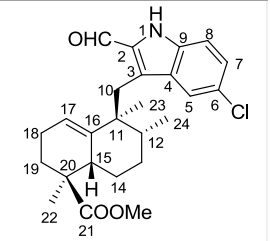
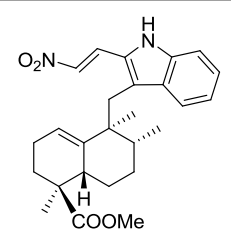
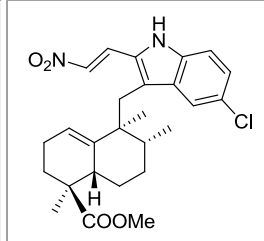
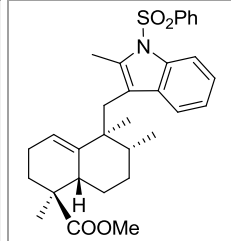
				
<b>C/nº</b>	<b>118</b>	<b>119</b>	<b>120</b>	<b>121</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	132.5	133.7	131.1	130.5
<b>3</b>	110.4	110.4	110.9/110.8	110.4
<b>4</b>	134.4	131.9	135.0	134.0
<b>5</b>	120.3	119.0	104.9/104.4	102.5
<b>6</b>	112.3	124.6	155.5	153.9
<b>7</b>	123.4	120.7	108.9/108.4	110.6
<b>8</b>	111.5	111.1	110.5/110.3	110.2
<b>9</b>	133.9	134.7	131.8	131.3
<b>10</b>	35.2	35.2	35.2	35.3
<b>11</b>	45.0	45.0	45.2	45.4
<b>12</b>	39.0	39.0	38.8	38.3
<b>13</b>	28.5	28.5	28.6	28.8
<b>14</b>	22.4	22.5	22.6	22.6
<b>15</b>	39.3	39.2	39.0	39.1
<b>16</b>	141.0	141.1	141.5	142.0
<b>17</b>	122.1	120.3	120.0	119.6
<b>18</b>	22.7	22.7	22.8	22.8
<b>19</b>	32.2	32.1	32.0	32.0
<b>20</b>	45.6	45.6	45.6	45.5
<b>21</b>	179.4	179.4	179.4	179.3
<b>22</b>	17.9	17.9	18.1	18.2
<b>23</b>	23.6	23.5	23.5	23.7
<b>24</b>	16.6	16.5	16.5	16.5
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	13.2	13.1	13.3	13.4
<b>-CF<sub>3</sub></b>	-	-	-	-
<b>-CO<sub>2</sub>Me</b>	52.2	52.2	52.2	52.1
				56.3



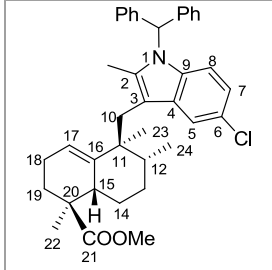
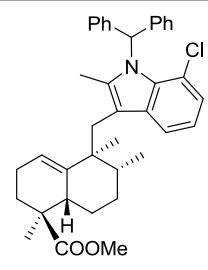
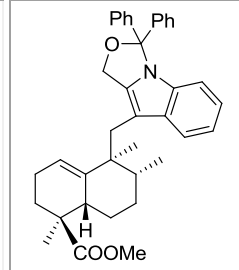
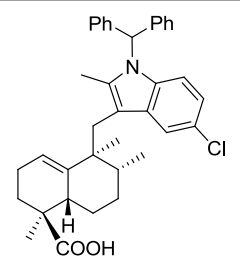
				
<b>C/nº</b>	<b>122</b>	<b>123</b>	<b>124</b>	<b>125</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	134.7	130.4	133.8	132.5
<b>3</b>	111.6	111.0	111.9	111.9
<b>4</b>	130.2	134.8	132.0	132.3
<b>5</b>	117.2	117.5	118.9	118.3
<b>6</b>	138.0	119.2	120.0	119.7
<b>7</b>	117.7	121.5	123.1	120.1
<b>8</b>	110.2	119.1	103.8	115.6
<b>9</b>	136.7	132.6	133.9	133.9
<b>10</b>	35.1	35.4	35.4	35.3
<b>11</b>	45.0	45.2	45.1	45.1
<b>12</b>	39.0	38.6	38.9	38.8
<b>13</b>	28.5	28.7	28.6	28.6
<b>14</b>	22.4	22.6	22.5	22.6
<b>15</b>	39.2	39.1	39.0	39.0
<b>16</b>	141.2	141.8	141.4	141.4
<b>17</b>	120.2	119.7	120.1	120.0
<b>18</b>	22.7	22.8	22.8	22.8
<b>19</b>	32.0	32.1	32.1	32.1
<b>20</b>	45.5	45.6	45.5	45.5
<b>21</b>	179.2	179.4	179.3	179.3
<b>22</b>	17.9	18.1	18.1	18.1
<b>23</b>	23.6	23.6	23.5	23.5
<b>24</b>	16.5	16.5	16.5	16.5
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	13.2	13.2	13.2	13.2
<b>Me<sub>C-8</sub></b>	14.3	16.8	-	-
<b>-CO<sub>2</sub>Me</b>	52.1	52.1	52.1	52.2
<b>-OMe</b>		-	-	-

				
<b>C/nº</b>	<b>127*</b>	<b>128</b>	<b>129</b>	<b>130*</b>
<b>1</b>	28.9	-	-	-
<b>2</b>	20.5	129.7	169.4	126.5
<b>3</b>	37.6	110.8	206.0	133.8
<b>4</b>	47.7	136.1	124.8	129.7
<b>5</b>	43.8	120.0	131.2	122.6
<b>6</b>	21.5	120.9	121.2	120.4
<b>7</b>	29.0	114.1	134.4	127.2
<b>8</b>	34.9	112.9	122.5	112.3
<b>9</b>	132.7	133.6	140.0	137.2
<b>10</b>	127.8	35.1	48.0	34.2
<b>11</b>	-	45.1	44.0	44.5
<b>12</b>	-	38.8	38.2	40.1
<b>13</b>	-	28.6	28.7	28.2
<b>14</b>	-	22.6	22.4	22.3
<b>15</b>	-	39.0	39.0	38.8
<b>16</b>	-	141.4	140.2	139.4
<b>17</b>	18.9	122.1	120.7	122.0
<b>18</b>	178.8	22.8	22.8	22.7
<b>19</b>	16.0	32.0	31.2	32.0
<b>20</b>	18.4	45.5	45.1	45.5
<b>21</b>	-	179.2	178.6	179.0
<b>22</b>	-	18.1	18.7	18.0
<b>23</b>	-	23.5	23.5	23.5
<b>24</b>	-	16.5	15.7	16.8
<b>25</b>	-	13.2	-	-
<b>26</b>	-	-	-	-
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	-	-	25.7	-
<b>-CHO</b>	-	-	-	181.9
<b>-COOMe</b>	51.9	-	52.0	52.3

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC.

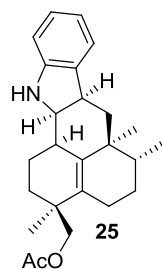
				
<b>C/nº</b>	<b>131*</b>	<b>132</b>	<b>133</b>	<b>134</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	134.4	130.1	131.0	134.6
<b>3</b>	125.8	127.6	128.3	128.0
<b>4</b>	130.2	128.0	128.6	133.0
<b>5</b>	121.5	122.1	121.5	120.5
<b>6</b>	126.0	120.6	126.4	123.5
<b>7</b>	127.5	126.8	127.0	124.0
<b>8</b>	113.3	111.5	112.6	115.1
<b>9</b>	135.4	138.6	136.6	136.8
<b>10</b>	33.9	35.1	35.1	34.5
<b>11</b>	44.1	44.5	44.3	44.5
<b>12</b>	40.0	39.0	39.6	38.9
<b>13</b>	27.8	28.5	28.4	28.2
<b>14</b>	22.4	22.4	22.8	22.3
<b>15</b>	38.5	39.1	39.0	39.9
<b>16</b>	138.9	140.5	140.1	140.4
<b>17</b>	122.0	121.1	121.3	119.9
<b>18</b>	22.0	22.8	22.3	22.7
<b>19</b>	31.7	31.7	31.8	31.9
<b>20</b>	45.2	45.6	45.6	45.4
<b>21</b>	178.7	179.3	179.2	179.1
<b>22</b>	17.7	18.3	18.2	17.8
<b>23</b>	23.2	23.9	23.9	23.0
<b>24</b>	16.5	16.5	16.5	16.5
<b>O<sub>2</sub>NCH=C</b> <b>H</b>	-	128.4	128.0	-
<b>O<sub>2</sub>NCH=C</b> <b>H</b>	-	132.9	133.6	-
<b>-CHO</b>	181.8	-	-	-
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	-	-	-	15.0
<b>-COOMe</b>	51.9	53.3	52.4	52.2
<b>-Ph</b>	-	-	-	139.1, 133.7, 129.2, 126.3

\* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

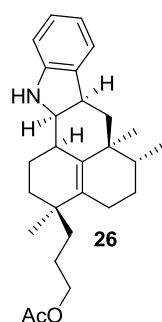
				
<b>C/nº</b>	<b>135</b>	<b>136</b>	<b>137</b>	<b>138</b>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	137.0	137.9	138.1	137.0
<b>3</b>	111.2	113.2	108.7	111.1
<b>4</b>	131.7	132.4	131.0	131.7
<b>5</b>	119.0	118.6	119.7	119.0
<b>6</b>	124.6	119.5	125.5	124.6
<b>7</b>	120.5	120.4	121.8	120.5
<b>8</b>	112.3	116.0	113.1	112.3
<b>9</b>	134.9	138.0	134.3	134.9
<b>10</b>	35.3	34.9	34.8	35.2
<b>11</b>	44.9	45.0	44.9	45.0
<b>12</b>	39.1	39.0	38.7	38.8
<b>13</b>	28.4	28.2	28.5	28.3
<b>14</b>	22.3	22.3	22.6	22.3
<b>15</b>	39.8	40.2	39.2	39.7
<b>16</b>	140.7	140.8	141.1	140.6
<b>17</b>	120.4	120.3	120.8	120.5
<b>18</b>	22.7	22.7	22.7	22.6
<b>19</b>	32.0	32.0	31.8	32.0
<b>20</b>	45.5	45.5	45.5	45.3
<b>21</b>	179.2	179.1	179.0	184.4
<b>22</b>	17.7	17.7	18.4	17.6
<b>23</b>	23.6	23.4	23.7	23.6
<b>24</b>	16.7	16.6	16.7	16.7
<b>25</b>	-	-	69.8	-
<b>26</b>	-	-	98.3	-
<b>Me<sub>C-2</sub></b>	13.2	15.3	-	13.2
<b>-Ph<sub>2</sub>CH</b>	62.7	61.6	-	62.7
<b>-CO<sub>2</sub>Me</b>	52.1	52.1	52.2	-
<b>-Ph</b>	139.4, 139.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.0	140.3, 130.3, 128.5, 128.4, 128.0	130.3, 129.0, 128.9, 128.6	139.4, 139.3, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9

Tablas bidimensionales

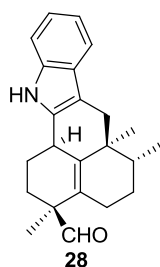
---



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
<b>1</b>	-	-	-
<b>2</b>	66.6	3.77 (1H, dd, $J=6.0$ y $4.6$ Hz)	18
<b>3</b>	38.5	3.11 (1H, dt, $J=12.2$ y $6.0$ Hz)	5, 10
<b>4</b>	135.7	-	6, 8, 10
<b>5</b>	123.1	7.07 (1H, d, $J=7.4$ Hz)	7
<b>6</b>	118.7	6.70 (1H, t, $J=7.4$ Hz)	8
<b>7</b>	127.1	7.01 (1H, t, $J=7.4$ Hz)	5
<b>8</b>	110.0	6.64 (1H, d, $J=7.4$ Hz)	6
<b>9</b>	149.9	-	5, 7
<b>10</b>	41.8	-	23
<b>11</b>	38.0	-	10, 13, 23, 24
<b>12</b>	40.2	-	10, 23, 24
<b>13</b>	27.0	-	24
<b>14</b>	25.7	-	-
<b>15</b>	133.3	-	19, 21, 22
<b>16</b>	135.3	-	18, 23
<b>17</b>	33.6	2.71-2.64 (1H, m)	19
<b>18</b>	23.5	1.80 (1H, m) 1.65 (1H, m)	-
<b>19</b>	31.7	1.78 (1H, m) 1.35 (1H, m)	21, 22
<b>20</b>	38.5	-	18, 21, 22
<b>21</b>	70.0	4.08 (1H, d, $J=10.8$ Hz) 3.99 (1H, d, $J=10.8$ Hz)	19, 22
<b>22</b>	23.0	1.02 (3H, s)	19, 21
<b>23</b>	18.1	1.03 (3H, s)	-
<b>24</b>	16.2	0.84 (3H, d, $J=6.4$ Hz)	-
<b>MeCOO-</b>	171.4	-	-COOMe
<b>MeCOO-</b>	21.0	2.03 (3H, s)	-

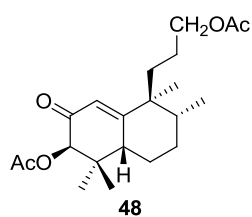


C/nº	$\delta^{13}\text{C}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	$\delta^1\text{H}_{\text{C}_6\text{D}_6}$	HMBC
1	-	7.21 (1H, s ancho)	-
2	67.2	3.47 (1H, dd, $J=6.0$ y $4.0$ Hz)	-
3	39.0	3.00 (1H, dt, $J=12.0$ y $6.0$ Hz)	5
4	135.1	-	6, 8
5	123.3	7.13 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	7
6	118.2	6.87 (1H, t, $J=7.2$ Hz)	8
7	127.1	7.12 (1H, t, $J=7.2$ Hz)	5
8	110.2	6.60 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	6
9	150.5	-	5, 7
10	42.5	-	27
11	37.0	-	-
12	40.6	-	27, 28
13	27.2	-	28
14	25.8	-	-
15	134.0	-	27
16	38.1	-	29
17	32.3	-	29
18	23.5	-	-
19	33.1	2.46 (1H, s ancho)	-
20	135.9	-	29
21	36.1	-	23
22	23.7	-	-
23	65.0	4.05 (2H, m)	-
27	25.8	0.96 (3H, s)	28
28	16.2	0.82 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
29	17.6	1.00 (3H, s)	-
MeCOO-	169.9	-	-COOMe
MeCOO-	20.3	1.73 (3H, s)	-

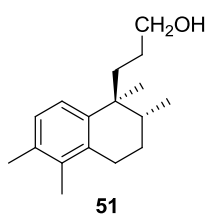


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.75 (1H, s ancho)	-
2	135.5	-	1, 10
3	108.8	-	5, 10
4	127.8	-	1, 6, 8
5	117.9	7.46 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	-
6	119.2	7.09 (1H, t, $J=7.6$ Hz)	-
7	121.1	7.14 (1H, t, $J=7.6$ Hz)	-
8	110.5	7.30 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	-
9	136.3	-	5, 7
10	36.2	2.69 (2H, s)	-
11	38.4	-	-
12	38.7	-	-
13	26.7	-	12
14	25.7	-	12
15	128.6	-	22
16	138.8	-	10, 23
17	33.4	3.55 (1H, m)	-
18	24.0	-	-
19	31.8	-	22
20	50.3	-	22
21	203.6	9.55 (1H, s)	20, 22
22	21.3	1.21 (3H, s)	-
23	21.5	1.06 (3H, s)	10
24	15.7	1.06 (3H, d, $J=6.6$ Hz)	-

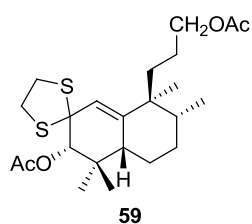




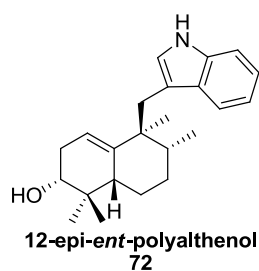
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
<b>1</b>	122.9	5.84 (1H, s)	-
<b>2</b>	193.2	-	3
<b>3</b>	77.6	5.32 (1H, s)	1, 5, 19
<b>4</b>	38.4	-	3, 18, 19
<b>5</b>	47.7	2.28 (1H, dd, $J=8.8$ y $4.2$ Hz)	1, 19
<b>6</b>	24.9	-	-
<b>7</b>	28.8	-	17
<b>8</b>	41.2	1.69 (1H, m)	17, 20
<b>9</b>	45.2	-	1, 17, 20
<b>10</b>	168.7	-	1, 20
<b>11</b>	34.7	-	13, 20
<b>12</b>	23.5	-	13
<b>13</b>	64.6	4.03 (2H, t, $J=6.7$ Hz)	-
<b>14</b>	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-
<b>17</b>	15.5	0.84 (3H, d, $J=6.9$ Hz)	-
<b>18</b>	24.0	1.04 (3H, s)	3, 19
<b>19</b>	22.4	0.99 (3H, s)	3, 18
<b>20</b>	21.2	1.03 (3H, s)	-
<b>MeCOO-</b>	171.0 170.7	-	13, -COOMe 3, -COOMe
<b>MeCOO-</b>	20.9 20.7	2.22 (3H, s) 2.06 (3H, s)	-



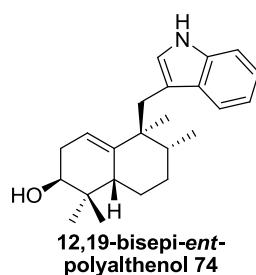
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	123.9	7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz)	
2	127.4	6.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz)	19
3	133.1	-	1
4	134.4	-	2
5	135.4	-	1, 6, 7
6	26.9	2.71-2.56 (2H, m)	-
7	27.2	-	6
8	33.0	-	6, 20
9	40.1	-	1, 17, 20
10	142.0	-	2, 20
11	36.3		13
12	27.6		13
13	63.6	3.53 (2H, t, $J=6.7$ Hz)	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	16.0	0.95 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
18	15.2	2.12 (3H, s)	-
19	20.4	2.56 (3H, s)	2
20	25.8	1.15 (3H, s)	-



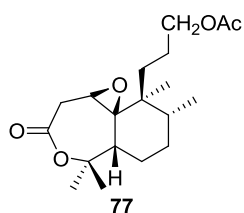
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
<b>1</b>	125.9	5.52 (1H, s)	3, 5
<b>2</b>	68.4	-	3, -SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> S-
<b>3</b>	81.0	5.14 (1H, s)	1, 19
<b>4</b>	37.5	-	3, 5, 18, 19
<b>5</b>	42.8	1.95 (1H, m)	1, 3, 18, 19
<b>6</b>	23.3	-	-
<b>7</b>	29.6	-	17
<b>8</b>	38.3	-	17, 20
<b>9</b>	42.5	-	17
<b>10</b>	140.6	-	5, 20
<b>11</b>	35.6	-	-
<b>12</b>	28.6	-	-
<b>13</b>	65.1	4.02 (2H, m)	-
<b>14</b>	-	-	-
<b>15</b>	-	-	-
<b>16</b>	-	-	-
<b>17</b>	15.6	0.83 (3H, d, J=7.0 Hz)	-
<b>18</b>	27.4	1.01(3H, s)	19
<b>19</b>	20.9	0.96 (3H, s)	18
<b>20</b>	22.7	1.00 (3H, s)	-
<b>-SC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S-</b>	40.3 39.9	3.27-3.20 (4H, m)	-
<b>-COOMe</b>	170.5 171.2	-	3, -COOMe
<b>-COOMe</b>	21.1 21.0	2.06 (3H, s) 2.12 (3H, s)	-



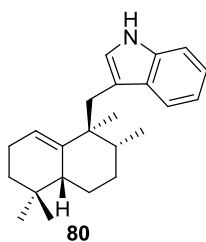
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.95 (1H, s ancho)	-
2	122.7	6.87 (1H, s)	10
3	113.4	-	-
4	129.2	-	2, 6, 10
5	119.4	7.59 (1H, d, $J=7.9$ Hz)	7
6	119.0	7.09 (1H, t, $J=7.9$ Hz)	8
7	121.4	7.15 (1H, t, $J=7.9$ Hz)	5
8	110.8	7.33 (1H, d, $J=7.9$ Hz)	-
9	135.6	-	2, 5, 7
10	35.4	2.98 (1H, d, $J=14.2$ Hz) 2.91 (1H, d, $J=14.2$ Hz)	23
11	44.2	-	10
12	37.2	-	23, 24
13	29.6	-	24
14	20.8	-	-
15	44.0	-	21, 22
16	141.8	-	10, 23
17	118.0	5.16 (1H, m)	-
18	31.6	-	-
19	75.3	3.46 (1H, dd, $J=9.6$ y $5.5$ Hz)	-
20	37.6	-	21, 22
21	24.9	1.07 (3H, s)	22
22	15.1	0.82 (3H, s)	21
23	24.0	0.91 (3H, s)	10
24	16.3	0.83 (3H, d, $J=7.2$ Hz)	-



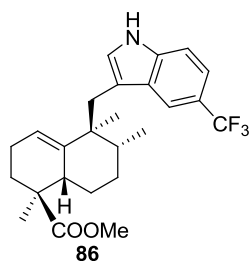
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.99 (1H, s ancho)	-
2	123.5	7.05 (1H, s)	10
3	113.6	-	2, 5, 10
4	129.3	-	6, 8, 10
5	119.6	7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz)	7
6	119.3	7.10 (1H, t, $J=7.8$ Hz)	8
7	121.7	7.16 (1H, t, $J=7.8$ Hz)	5
8	111.1	7.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz)	6
9	135.9	-	2, 5, 7
10	35.1	3.12 (1H, d, $J=14.5$ Hz) 2.88 (1H, d, $J=14.5$ Hz)	23
11	44.8	-	10, 23, 24
12	38.3	-	10, 23, 24
13	29.1	-	24
14	22.0	-	-
15	40.9	-	21, 22
16	142.3	-	10, 23
17	117.0	5.11 (1H, s ancho)	-
18	31.6	-	-
19	74.0	3.47 (1H, s ancho)	21, 22
20	36.7	-	21, 22
21	23.9	0.99 (3H, s)	-
22	22.9	0.85 (3H, s)	21
23	24.1	0.96 (3H, s)	10
24	16.2	0.84 (3H, d, $J=7.4$ Hz)	-



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	50.2	3.14 (1H, dd, $J=6.8$ y $2.0$ Hz)	2
2	23.6	3.26 (1H, dd, $J=16.0$ y $2.0$ Hz) 3.18 (1H, dd, $J=16.0$ y $6.8$ Hz)	-
3	170.2	-	1, 2
4	82.8	-	18
5	43.5	2.32 (1H, dd, $J=12.3$ y $1.9$ Hz)	18
6	23.1	-	-
7	28.9	-	17
8	38.8	-	17, 20
9	41.3	-	17, 20
10	67.1	-	20
11	35.3	-	20
12	35.1	-	-
13	64.9	4.03 (2H, m)	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	16.2	1.03 (3H, d, $J=7.0$ Hz)	-
18	32.6	1.49 (3H, s)	19
19	22.8	1.27 (3H, s)	18
20	17.5	0.70 (3H, s)	-
-COOMe	171.4	-	-COOMe
-COOMe	21.2	2.07 (3H, s)	-

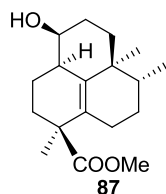


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.92 (1H, s ancho)	-
2	122.8	6.94 (1H, s)	10
3	113.6	-	1, 2, 5, 10
4	129.3	-	1, 2, 5, 6, 10
5	119.5	7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz)	7
6	119.0	7.15 (1H, t, $J=7.8$ Hz)	8
7	121.3	7.20 (1H, t, $J=7.8$ Hz)	5
8	110.8	7.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz)	6
9	135.6	-	2, 5, 7
10	34.9	3.12 (1H, d, $J=14.4$ Hz) 2.98 (1H, d, $J=14.4$ Hz)	23
11	44.5	-	10, 23, 24
12	38.1	-	23, 24
13	29.1	-	-
14	23.1	-	-
15	43.3	-	17, 21, 22
16	142.0	-	10, 23
17	120.2	5.32 (1H, s ancho)	19
18	23.0	-	-
19	34.8	-	17, 21, 22
20	31.8	-	21, 22
21	24.6	0.92 (3H, s)	22
22	28.9	1.02 (3H, s)	21
23	23.5	0.94 (3H, s)	-
24	16.0	0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz)	-

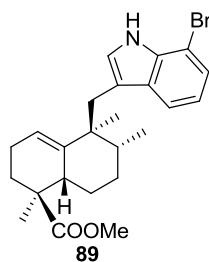


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	8.20 (1H, s)	-
2	124.9	7.01 (1H, s)	10
3	114.8	-	2, 10
4	128.9	-	1, 2,10
5	115.3	7.90 (1H, s)	-
6	122.1/121.5	-	5, 8
7	118.4	7.41 (2H, s)	5
8	111.3		-
9	137.1	-	2, 5, 7
10	34.9	3.18 (1H, d, $J=14.4$ Hz) 2.94 (1H, d, $J=14.4$ Hz)	23
11	44.6	-	10, 23, 24
12	38.4	-	10, 23, 24
13	28.6	-	24
14	23.0	-	15
15	38.8	3.04 (1H, m)	22
16	141.0	-	10, 15, 23
17	120.6	5.24 (1H, s ancho)	-
18	22.9	-	-
19	31.7	-	22
20	45.4	-	22
21	179.1	-	22- COOMe
22	19.0	1.16 (3H, s)	-
23	23.5	0.85 (3H, s)	10
24	16.3	0.84 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
-COOMe	52.1	3.71 (3H, s)	-

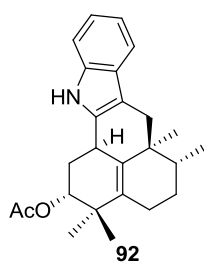




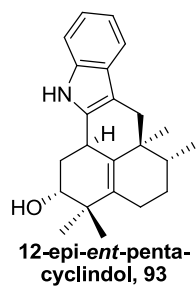
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	37.7	2.48 (1H, s ancho)	12
2	26.8	2.03 (1H, m) 1.55 (1H, m)	-
3	33.5	2.14 (1H, m) 1.47 (1H, m)	2, 19
4	47.0	-	6, 19
5	134.9	-	1, 7, 19
6	23.6	1.73 (2H, m)	8
7	26.4	2.08 (1H, m) 1.80 (1H, m)	17
8	40.8	1.44 (1H, m)	17, 20
9	37.9	-	8, 12, 17, 20
10	134.2	-	6, 20
11	33.6	1.65 (2H, m)	12, 13, 20
12	29.7	2.14 (1H, m) 1.47 (1H, m)	11
13	73.4	3.78 (1H, s ancho)	11, 12
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	16.0	0.88 (3H, d, $J=6.7$ Hz)	-
18	177.9	-	19, -COOMe
19	23.1	1.26 (3H, s)	3
20	18.3	0.94 (3H, s)	-
-COOMe	52.0	3.66 (3H, s)	-



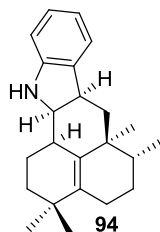
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	8.16 (1H, s ancho)	-
2	124.0	7.00 (1H, s)	10
3	114.9	-	2, 5, 10
4	130.8	-	5, 6, 10
5	119.0	7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz)	7
6	120.4	6.98 (1H, dd, $J=8.0$ y $7.2$ Hz)	-
7	123.9	7.30 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	5, 6
8	104.8	-	5, 6, 7
9	134.5	-	5, 7
10	35.3	3.08 (1H, d, $J=14.2$ Hz) 2.91 (1H, d, $J=14.2$ Hz)	23
11	44.7	-	10, 23, 24
12	38.2	-	10, 23, 24
13	28.6	-	24
14	23.0	-	-
15	38.8	-	22
16	141.1	-	10, 23
17	120.5	5.21 (1H, s ancho)	-
18	22.9	-	-
19	31.8	-	22
20	45.4	-	22
21	179.2	-	22, -COOMe
22	19.0	1.18 (3H, s)	-
23	23.5	0.90 (3H, s)	10
24	16.3	0.84 (3H, d, $J=6.2$ Hz)	-
-COOMe	52.1	3.71 (3H, s)	-



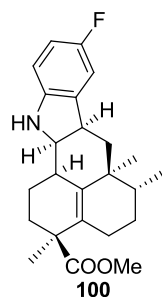
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.75 (1H, s ancho)	-
2	135.6	-	1, 10
3	108.6	-	5, 10
4	127.3	-	6, 8, 10
5	117.7	7.44 (1H, d, $J=7.4$ Hz)	7
6	119.9	7.07 (1H, t, $J=7.4$ Hz)	8
7	121.1	7.12 (1H, dd, $J=7.6$ y $7.4$ Hz)	5
8	110.5	7.30 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	-
9	136.2	-	-
10	36.2	2.74 (1H, d, $J=15.2$ Hz) 2.64 (1H, d, $J=15.2$ Hz)	23
11	38.0	-	23, 24
12	39.4	-	23
13	27.0	-	-
14	23.0	-	-
15	132.8	-	21, 22
16	131.3	-	10, 23
17	28.9	3.65 (1H, s ancho)	-
18	29.7	-	-
19	77.0	4.86 (1H, m)	21, 22
20	38.0	-	21, 22
21	27.6	1.04 (3H, s)	22
22	23.4	1.04 (3H, s)	21
23	20.8	1.00 (3H, s)	10
24	15.9	1.05 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
-COOMe	171.2	-	MeCOO-
MeCOO-	21.2	2.11 (3H, s)	-



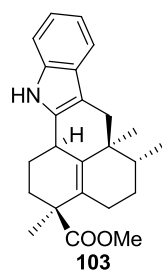
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$ (CD <sub>3</sub> OD)	HMBC
1	-	-	-
2	137.9	-	10
3	108.6	-	5, 10
4	129.1	-	6, 8, 10
5	118.1	7.30 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	7
6	119.3	6.91 (1H, dd, $J=7.6$ y $7.2$ Hz)	8
7	121.2	6.98 (1H, dd, $J=8.0$ y $7.2$ Hz)	5
8	111.5	7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz)	6
9	138.3	-	5, 7
10	37.7	2.70 (1H, d, $J=14.8$ Hz) 2.58 (1H, d, $J=14.8$ Hz)	23
11	39.3	-	23, 24
12	41.1	1.68 (1H, m)	23
13	28.4	1.59 (1H, m) 1.46 (1H, m)	24
14	24.9	2.04 (2H, m)	-
15	135.1	-	21, 22
16	133.0	-	10, 23
17	30.5	3.77 (1H, m)	-
18	32.7	2.39 (1H, ddd, $J=12.4$ , $6.8$ y $5.6$ Hz) 1.98 (1H, m)	-
19	75.3	3.57 (1H, dd, $J=5.6$ y $2.0$ Hz)	18, 21, 22
20	40.2	-	21, 22
21	28.5	1.00 (3H, s)	22
22	23.9	1.10 (3H, s)	21
23	20.9	0.99 (3H, s)	-
24	16.5	1.05 (3H, d, $J=8.0$ Hz)	-



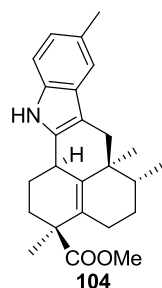
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.26 (1H, s ancho)	-
2	67.0	3.76 (1H, dd, $J=6.0$ y $4.8$ Hz)	10
3	38.5	3.11 (1H, m)	2, 5, 10
4	135.8	-	3, 6, 8
5	123.1	7.08 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	7
6	118.7	6.71 (1H, t, $J=7.2$ )	8
7	127.0	7.00 (1H, dt, $J=7.6$ y $7.2$ Hz)	5, 6
8	110.1	6.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	6
9	149.9	-	3, 5, 7
10	41.7	-	2, 3, 23
11	37.8	-	24
12	40.3	-	23, 24
13	27.2	-	24
14	24.3	-	-
15	137.6	-	21, 22
16	131.4	-	2, 10
17	33.5	2.66 (1H, m)	-
18	25.6	-	-
19	37.4	-	-
20	34.7	-	21, 22
21	28.3	1.04 (3H, s)	22
22	27.7	1.00 (3H, s)	21
23	18.2	1.01 (3H, s)	-
24	16.3	0.84 (3H, d, $J=6.3$ Hz)	-



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	-	-
2	67.0	3.80 (1H, t, $J=5.3$ Hz)	10
3	39.1	3.11 (1H, dt, $J=12.0$ y $4.0$ Hz)	5
4	137.7/137.6	-	3, 8
5	110.8/110.7	6.80 (1H, dd, $J=8.2$ y $2.4$ Hz)	-
6	158.3/155.6	-	5, 7, 8
7	113.0/112.8	6.69 (1H, dt, $J=9.1$ y $2.3$ Hz)	5
8	110.5	6.58 (1H, dd, $J=8.2$ y $4.3$ Hz)	-
9	145.6	-	3, 5, 7
10	41.0	1.76-1.71 (2H, dd, $J=13.3$ y $5.7$ Hz)	-
11	38.0	-	10,23, 24
12	39.9	-	23, 24
13	26.9	-	24
14	23.8	-	-
15	132.5	-	22
16	134.5	-	2, 10, 23
17	33.0	-	19
18	26.4	-	-
19	33.4	2.67 (1H, m)	-
20	47.3	-	19, 22
21	177.7	-	22, -COOMe
22	23.4	1.29 (3H, s)	-
23	18.4	1.01 (3H, s)	24
24	16.1	0.84 (3H, d, $J=5.7$ Hz)	-
-COOMe	51.8	3.67 (3H, s)	-

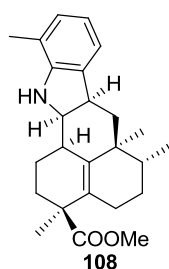


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
<b>1</b>	-	7.70 (1H, s ancho)	-
<b>2</b>	136.0	-	1
<b>3</b>	108.8	-	1, 5, 10
<b>4</b>	127.9	-	1, 6, 8, 10
<b>5</b>	117.8	7.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	7
<b>6</b>	119.1	7.09 (1H, t, $J=7.6$ Hz)	8
<b>7</b>	121.0	7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz)	5
<b>8</b>	110.4	7.30 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	6
<b>9</b>	136.2	-	5, 7
<b>10</b>	36.0	2.76 (1H, d, $J=15.2$ Hz) 2.67 (1H, d, $J=15.2$ Hz)	23
<b>11</b>	38.1	-	10
<b>12</b>	38.6	-	23
<b>13</b>	26.8	-	24
<b>14</b>	24.5	-	-
<b>15</b>	131.1	-	22
<b>16</b>	135.1	-	10, 23
<b>17</b>	33.5	3.47 (1H, m)	-
<b>18</b>	26.1	-	-
<b>19</b>	35.1	-	-
<b>20</b>	46.9	-	22
<b>21</b>	177.3	-	22, -COOMe
<b>22</b>	25.2	1.33 (3H, s)	-
<b>23</b>	21.7	1.02 (3H, s)	10
<b>24</b>	15.7	1.03 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
<b>-COOMe</b>	51.9	3.57 (3H, s)	-

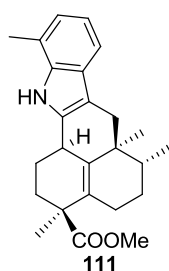


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
<b>1</b>	-	7.61 (1H, s ancho)	-
<b>2</b>	136.4	-	1, 10
<b>3</b>	108.6	-	1, 5
<b>4</b>	128.6	-	1, 10
<b>5</b>	117.9	7.24 (1H, d, $J=1.6$ Hz)	7, Me <sub>C-6</sub>
<b>6</b>	128.4	-	8, Me <sub>C-6</sub>
<b>7</b>	122.6	6.94 (1H, dd, $J=8.2$ y $1.6$ Hz)	5, Me <sub>C-6</sub>
<b>8</b>	110.4	7.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz)	-
<b>9</b>	134.8	-	1, 5, 7
<b>10</b>	36.3	2.74 (1H, dd, $J=15.0$ y $1.8$ Hz) 2.62 (1H, d, $J=15.0$ Hz)	23
<b>11</b>	38.3	-	10
<b>12</b>	38.8	-	23
<b>13</b>	27.1	-	24
<b>14</b>	24.7	-	-
<b>15</b>	131.2	-	22
<b>16</b>	135.4	-	23
<b>17</b>	33.8	-	-
<b>18</b>	26.3	-	-
<b>19</b>	35.4	-	-
<b>20</b>	47.2	-	22
<b>21</b>	177.7	-	22- -COOMe
<b>22</b>	25.5	1.33 (3H, s)	-
<b>23</b>	22.0	1.01 (3H, s)	10
<b>24</b>	16.0	1.03 (3H, d, $J=5.6$ Hz)	-
<b>Me<sub>C-6</sub></b>	21.7	2.44 (3H, s)	7
<b>-COOMe</b>	52.1	3.57 (3H, s)	-

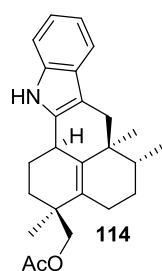




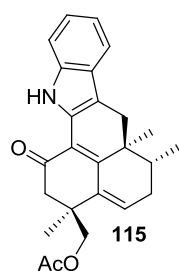
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	-	-
2	66.3	3.81 (1H, dd, $J=6.2$ y $4.8$ Hz)	10
3	38.8	3.16 (1H, dt, $J=12.0$ y $6.0$ Hz)	10
4	135.1	-	6
5	121.0	6.95 (1H, d, $J=7.0$ Hz)	7
6	118.8	6.66 (1H, dd, $J=7.4$ y $7.0$ Hz)	-
7	128.1	6.87 (1H, d, $J=7.4$ Hz)	5, Me <sub>C-8</sub>
8	119.9	-	6
9	148.5	-	5, 7, Me <sub>C-8</sub>
10	41.4	1.80-1.71 (2H, m)	23
11	37.9	-	23, 24
12	39.8	-	23, 24
13	27.0	-	24
14	23.9	-	-
15	132.4	-	22
16	135.0	-	23
17	33.2	2.70 (1H, m)	-
18	26.4	-	-
19	33.3	2.40-2.20 (1H, m)	22
20	47.3	-	22
21	177.8	-	22, -COOMe
22	23.5	1.30 (3H, s)	-
23	18.3	1.02 (3H, s)	10
24	16.1	0.85 (3H, d, $J=5.8$ Hz)	-
Me <sub>C-8</sub>	16.8	2.15 (3H, s)	-
-COOMe	51.7	3.67 (3H, s)	-



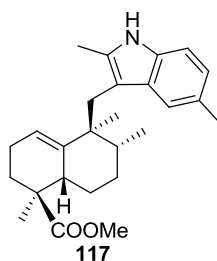
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.58 (1H, s)	-
2	135.2	-	-
3	109.4	-	1, 5, 10
4	127.4	-	1, 6, 10
5	115.6	7.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz)	7
6	119.3	7.00 (1H, t, $J=7.4$ Hz)	-
7	121.7	6.92 (1H, d, $J=7.1$ Hz)	5, Me <sub>C-8</sub>
8	119.5	-	6, Me <sub>C-8</sub>
9	135.7	-	1, 5, 7, Me <sub>C-8</sub>
10	36.1	2.77 (1H, dd, $J=15.5$ y $2.2$ Hz) 2.65 (1H, d, $J=15.5$ Hz)	23
11	38.1	-	10, 23
12	38.6	-	23
13	26.8	-	24
14	24.5	-	-
15	131.0	-	22
16	135.6	-	23
17	33.5	3.40 (1H, m)	-
18	26.2	-	-
19	35.1	-	22
20	46.9	-	22
21	177.3	-	22, -COOMe
22	25.2	1.34 (3H, s)	-
23	21.7	1.02 (3H, s)	10
24	15.7	1.03 (3H, d, $J=6.9$ Hz)	-
Me <sub>C-8</sub>	16.6	2.47 (3H, s)	7
-COOMe	51.9	3.57 (3H, s)	-



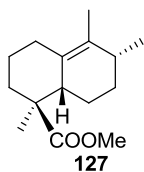
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.72 (1H, s ancho)	-
2	136.2	-	10
3	108.4	-	10, 17
4	127.8	-	1, 6, 8
5	117.8	7.44 (1H, d, $J=7.6$ Hz)	7
6	119.1	7.15-7.05 (2H, m)	8
7	120.4		5
8	110.4	7.28 (1H, d, $J=7.5$ Hz)	6
9	136.4	-	5, 7
10	36.0	2.73 (1H, d, $J=15.2$ Hz) 2.60 (1H, d, $J=15.2$ Hz)	23
11	39.0	-	-
12	38.7	-	23
13	27.0	-	24
14	23.8	-	-
15	135.9	-	22
16	132.1	-	23
17	33.6	2.95 (1H, d, $J=15.6$ Hz) 2.49 (1H, d, $J=15.2$ Hz)	-
18	25.4	-	-
19	33.0	2.65 (1H, d, $J=15.6$ Hz) 2.41 (1H, d, $J=15.2$ Hz)	21
20	38.0	-	22
21	69.1	4.05 (1H, d, $J=11.0$ Hz) 3.88 (1H, d, $J=11.0$ Hz)	22
22	24.4	1.07 (3H, s)	21
23	20.8	0.99 (3H, s)	10
24	15.9	1.03 (3H, d, $J=6.9$ Hz)	-
MeCOO-	171.0	-	21, -COOMe
MeCOO-	21.0	1.93 (3H, s)	-



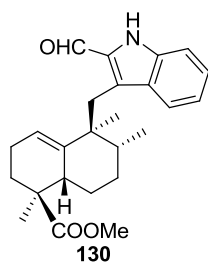
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	-	-
2	129.3	-	10
3	108.9	-	10
4	126.3	-	6, 8, 10
5	118.2	7.51 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	7
6	120.0	7.16 (1H, t, $J=7.2$ Hz)	8
7	121.9	7.12 (1H, t, $J=7.2$ Hz)	5
8	111.4	7.38 (1H, d, $J=7.2$ Hz)	7
9	136.8	-	5, 7
10	32.3	3.08 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 2.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz)	23
11	40.1	-	23, 24
12	37.9	-	23, 24
13	32.5	-	24
14	132.1	6.21 (1H, dd, $J=6.4$ y $3.2$ Hz)	-
15	135.9	-	19, 21
16	152.7	-	10, 14, 23
17	182.8	-	-
18	198.1	-	19
19	46.8	2.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 2.50 (1H, d, $J=16.0$ Hz)	21, 22
20	40.1	-	21, 22
21	70.6	4.23 (1H, d, $J=11.2$ Hz) 4.01 (1H, d, $J=11.2$ Hz)	19, 22
22	24.1	1.16 (3H, s)	19, 21
23	14.9	1.04 (3H, s)	10
24	15.3	1.10 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	-
-COOMe	170.1	-	-COOMe
-COOMe	20.7	2.02 (3H, s)	-



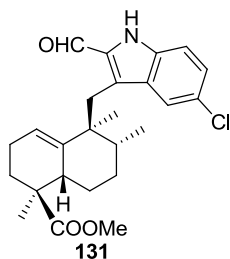
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	7.65 (1H, s ancho)	-
2	132.7	-	10, Me <sub>C-2</sub>
3	109.8	-	1, 5, 10, Me <sub>C-2</sub>
4	130.8	-	1, 8, 10
5	119.1	7.37 (1H, s)	7, Me <sub>C-6</sub>
6	127.7	-	8, Me <sub>C-6</sub>
7	121.9	6.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz)	5, Me <sub>C-6</sub>
8	109.4	7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz)	7
9	133.3	-	5, 7
10	35.0	2.99 (1H, d, $J=14.4$ Hz) 2.83 (1H, d, $J=14.4$ Hz)	23
11	44.9	-	10, 24
12	38.7	-	10, 23, 24
13	28.4	-	24
14	22.3	-	15
15	38.9	3.15 (m)	22
16	141.2	-	10, 15, 23
17	119.6	5.21 (1H, s ancho)	-
18	22.5	-	-
19	31.8	-	22
20	45.3	-	22
21	179.0	-	22, -COOMe
22	17.6	1.18 (3H, s)	-
23	23.4	0.87 (3H, s)	10
24	16.3	0.82 (3H, d, $J=6.9$ Hz)	-
Me <sub>C-2</sub>	12.9	2.32 (3H, s)	-
Me <sub>C-6</sub>	21.5	2.43 (3H, s)	5, 7
-COOMe	51.8	3.74 (3H, s)	-



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	28.9	2.70-2.65 (1H, m) 1.62-1.58 (1H, m)	-
2	20.5	-	-
3	37.6	-	1, 19
4	47.7	-	19
5	43.8	2.47 (1H, t, $J=4.2$ Hz)	1, 19
6	21.5	-	-
7	29.0	-	17
8	34.9	1.96 (1H, m)	17, 20
9	132.7	-	5, 17, 20
10	127.8	-	1, 5, 20
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	18.9	0.99 (3H, d, $J=7.0$ Hz)	-
18	178.8	-	19, -COOMe
19	16.0	1.04 (3H, s)	5
20	18.4	1.65 (3H, s)	-
-COOMe	51.9	3.68 (3H, s)	-



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	8.86 (1H, s ancho)	-
2	126.5	-	1, 10
3	133.8	-	10, -CHO
4	129.7	-	1, 6, 10
5	122.6	7.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz)	7
6	120.4	7.13 (1H, t, $J=8.0$ Hz)	7
7	127.2	7.37 (2H, m)	5, 6
8	112.3		6
9	137.2	-	5
10	34.2	3.44 (1H, d, $J=14.4$ Hz) 3.14 (1H, d, $J=14.4$ Hz)	23
11	44.5	-	10, 23, 24
12	40.1	-	10, 23, 24
13	28.2	-	24
14	22.3	-	15
15	38.8	3.02 (1H, m)	22
16	139.4	-	10, 15, 23
17	122.0	5.07 (1H, s ancho)	-
18	22.7	-	-
19	32.0	-	22
20	45.5	-	15, 22
21	179.0	-	22, -COOMe
22	18.0	1.18 (3H, s)	-
23	23.5	0.72 (3H, s)	10
24	16.8	0.89 (3H, d, $J=6.6$ Hz)	23
-CHO	181.9	9.71 (1H, s)	-
-COOMe	52.3	3.75 (3H, s)	-

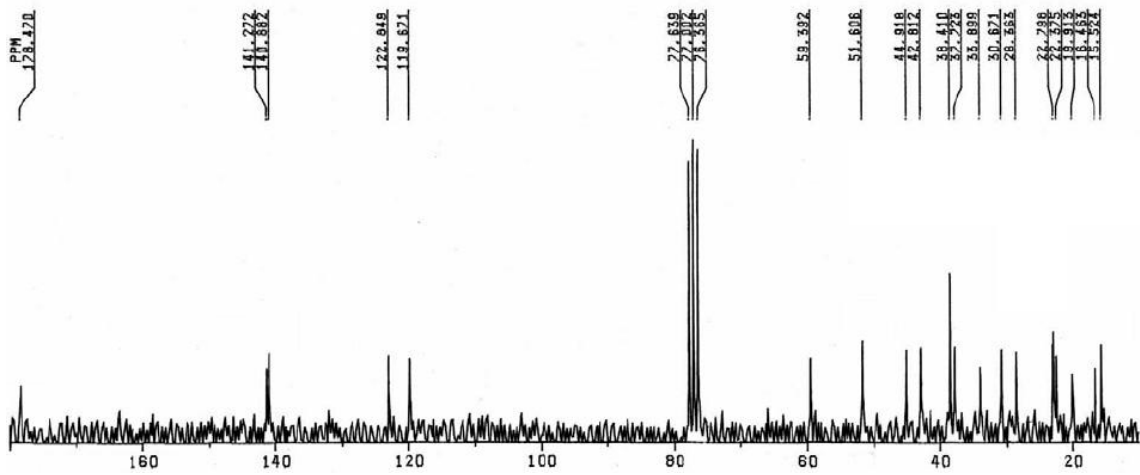
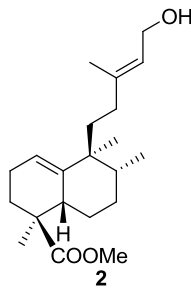
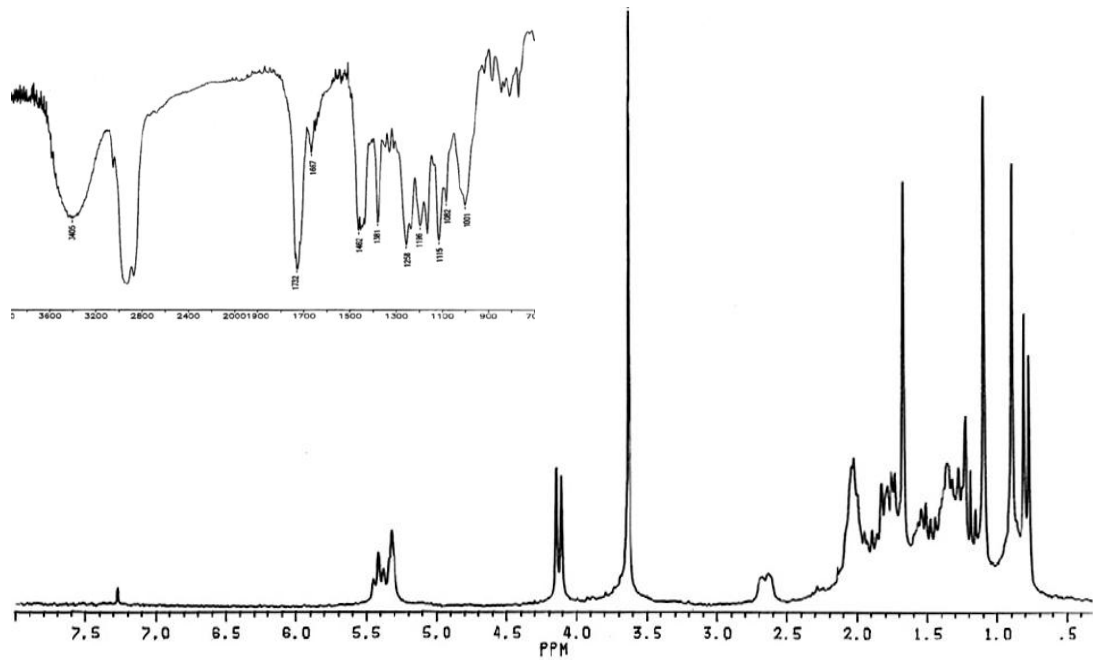


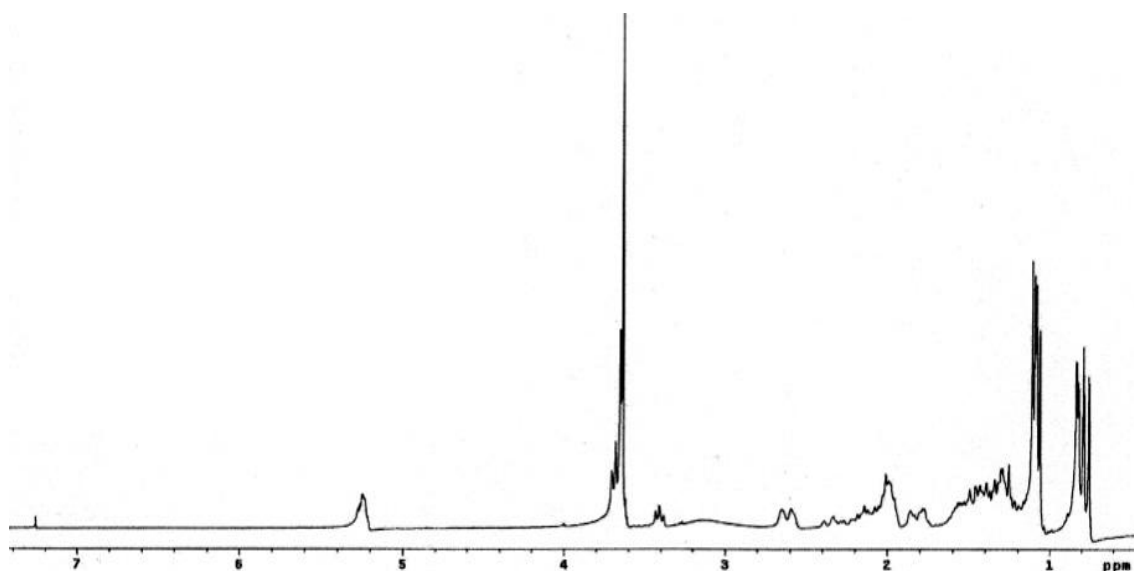
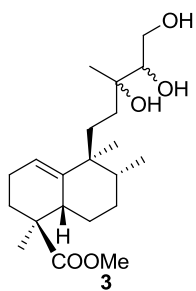
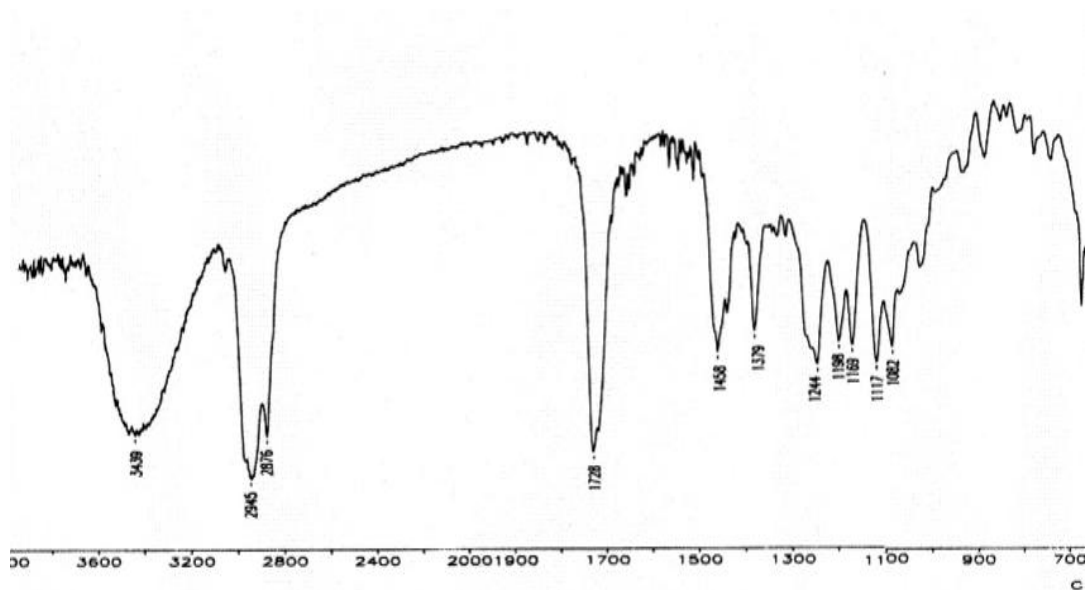
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	-	9.18 (1H, s ancho)	-
2	134.4	-	10, -CHO
3	125.8	-	1, 5, 10
4	130.2	-	1, 8, 10
5	121.5	7.68 (1H, s)	7
6	126.0	-	7, 8
7	127.5	7.28 (1H, dd, $J=8.8$ y $1.7$ Hz)	
8	113.3	7.31 (1H, d, $J=8.8$ Hz)	-
9	135.4	-	5
10	33.9	3.42 (1H, d, $J=14.1$ Hz) 3.03 (1H, d, $J=14.1$ Hz)	23
11	44.1	-	10, 17, 23, 24
12	40.0	-	10, 23, 24
13	27.8	-	24
14	22.4	-	15
15	38.5	3.02 (1H, m)	17, 22
16	138.9	-	10, 23
17	122.0	5.06 (1H, s ancho)	-
18	22.0	-	-
19	31.7	-	17, 22
20	45.2	-	22
21	178.7	-	22, -COOMe
22	17.7	1.17 (3H, s)	-
23	23.2	0.71 (3H, s)	10
24	16.5	0.90 (3H, d, $J=6.9$ Hz)	-
-CHO	181.8	9.70 (1H, s)	-
-COOMe	51.9	3.75 (3H, s)	-

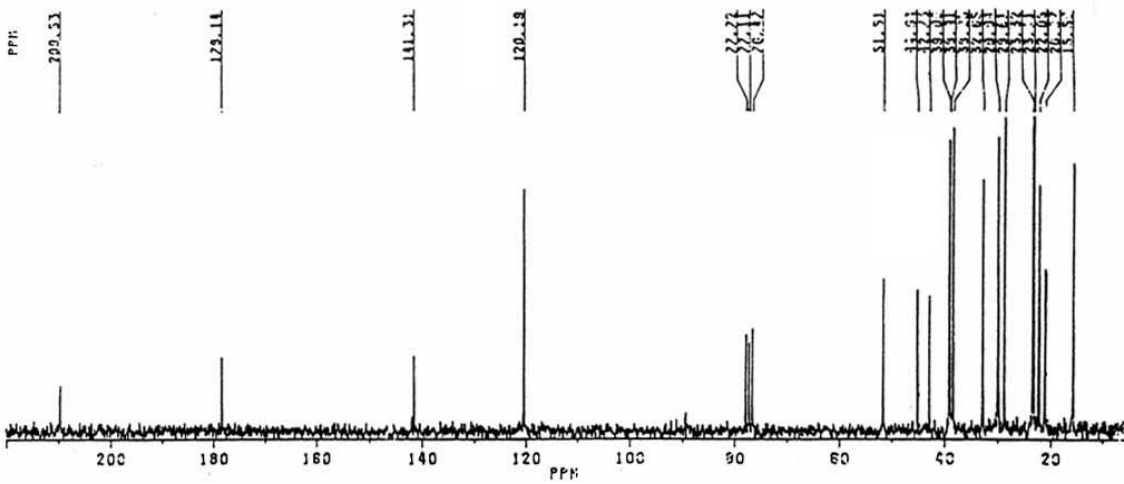
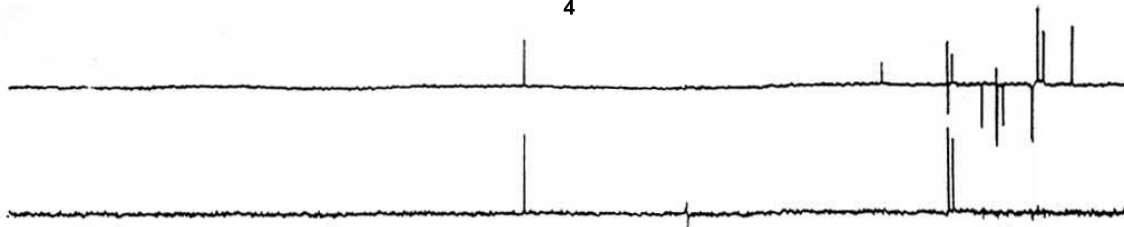
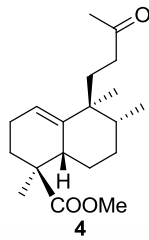
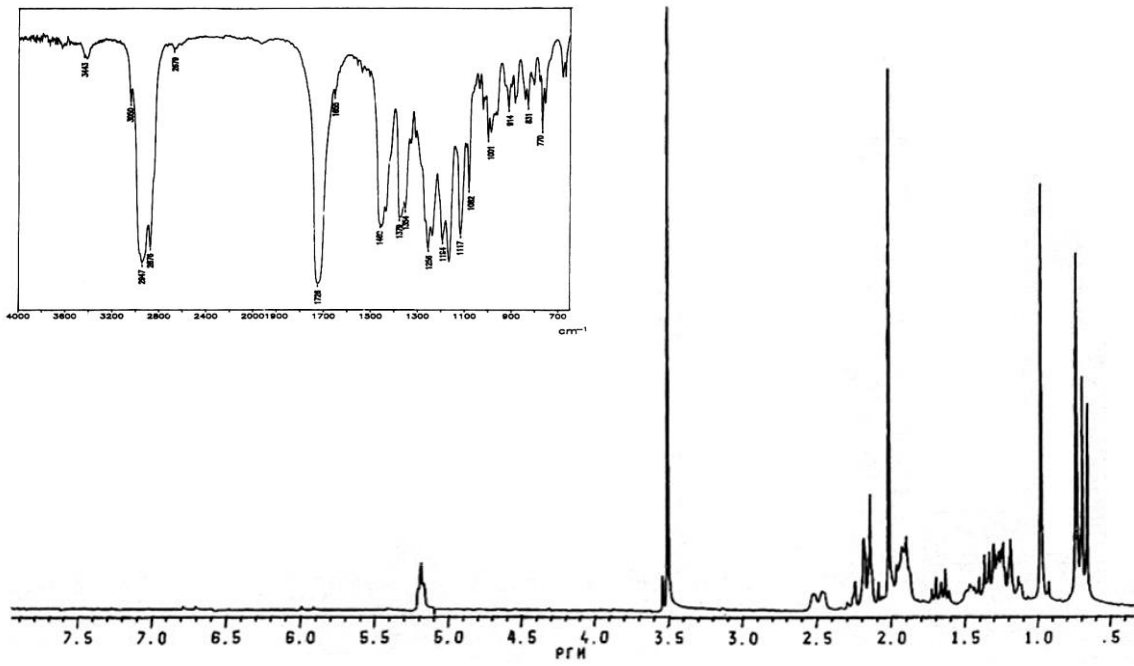


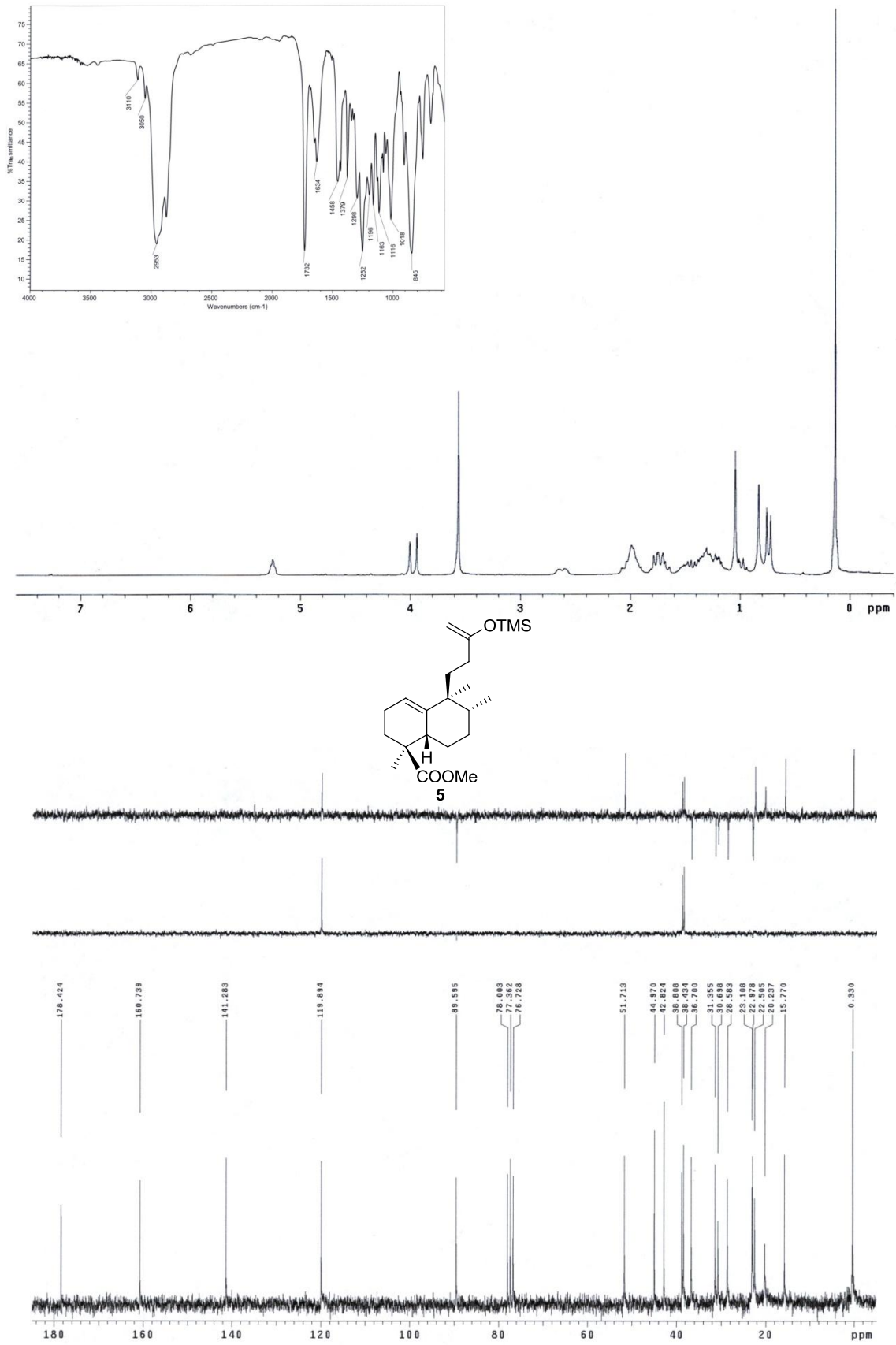
Espectroscopía

---

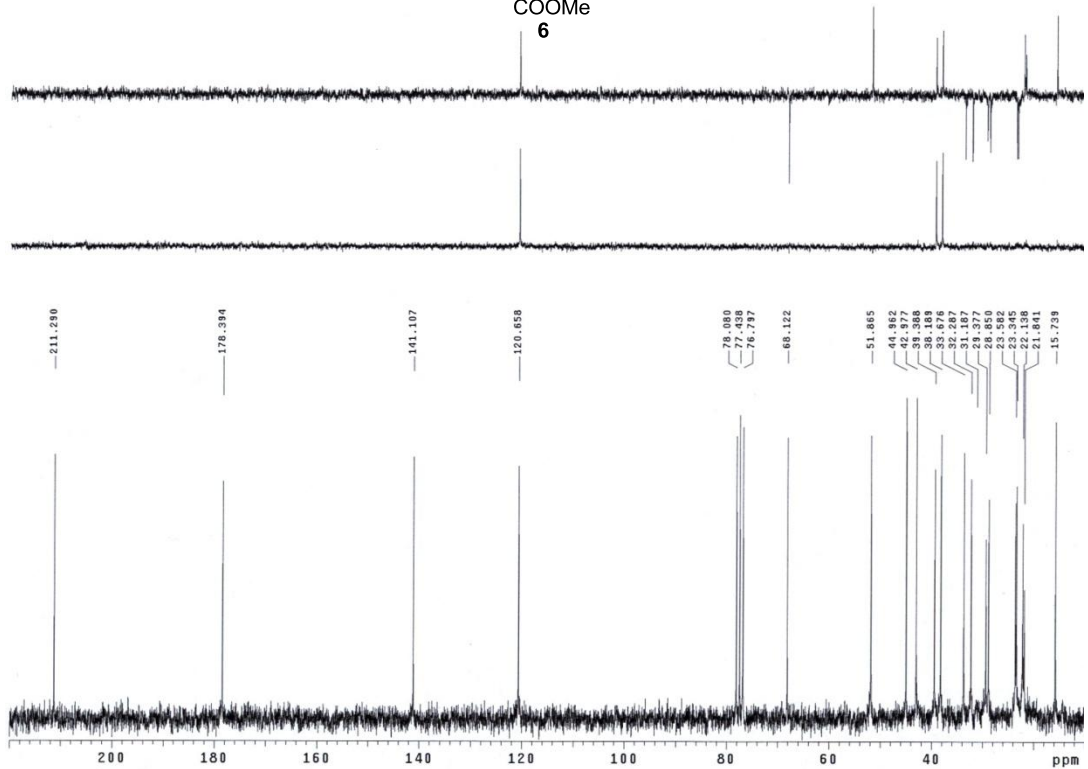
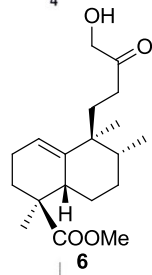
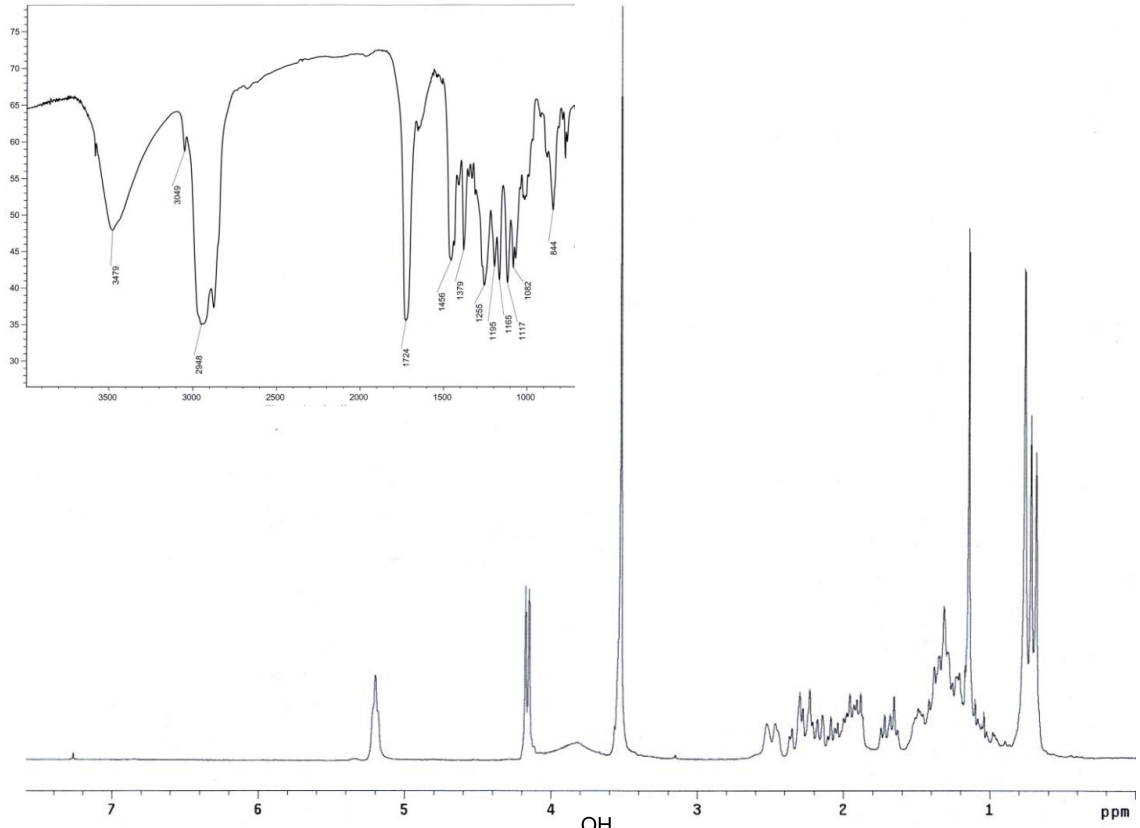


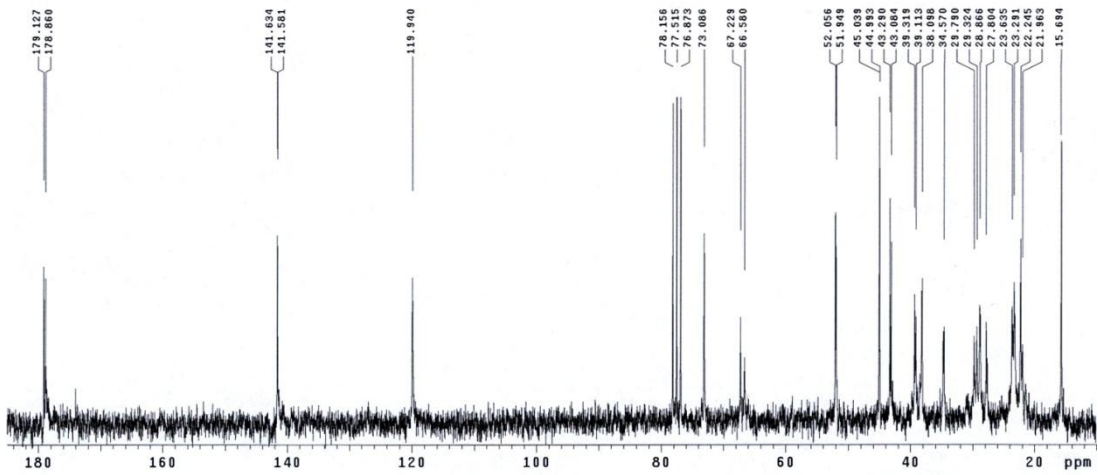
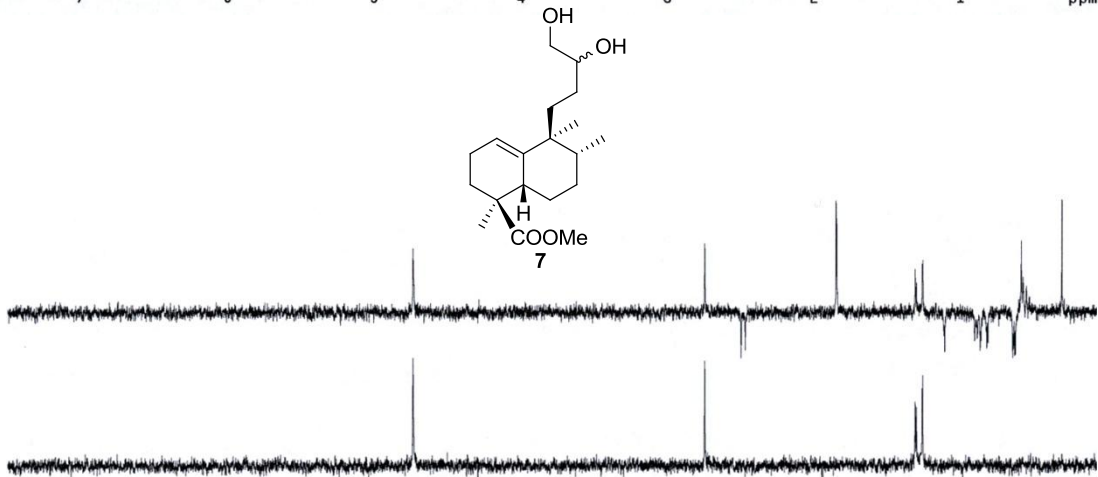
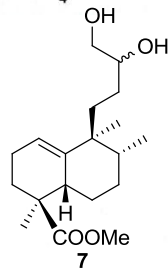
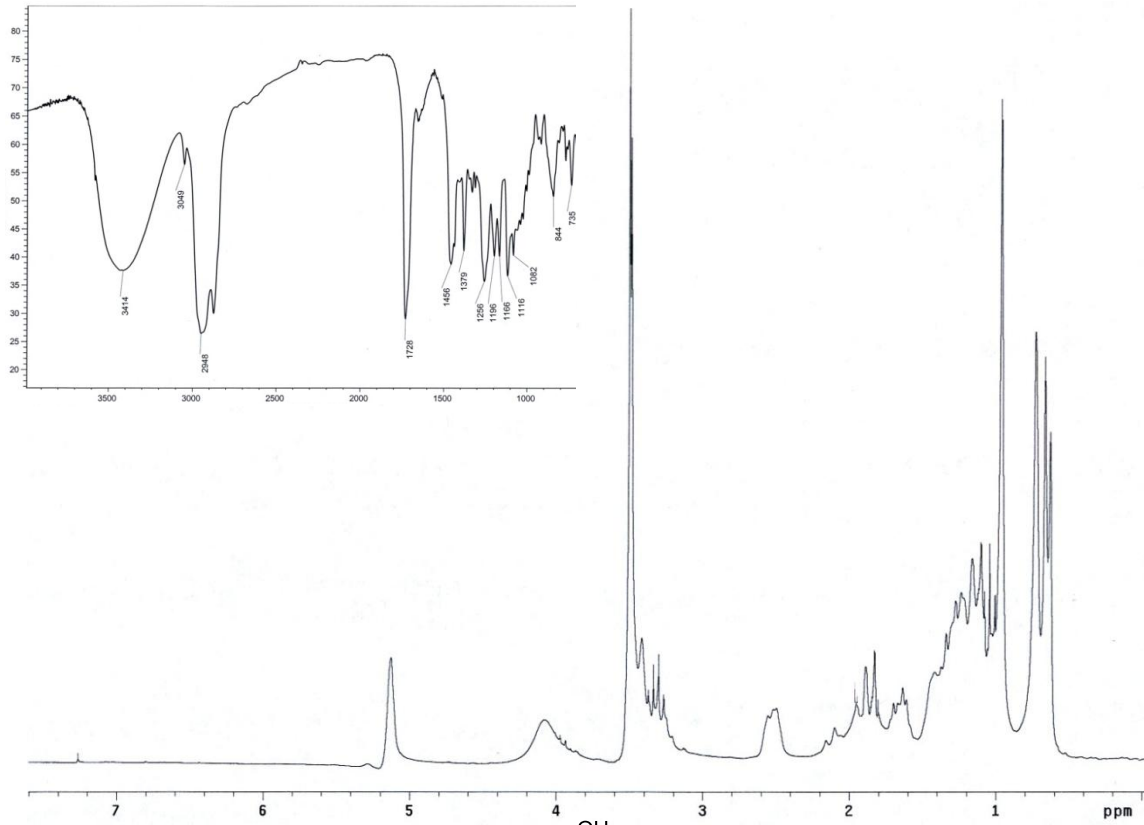


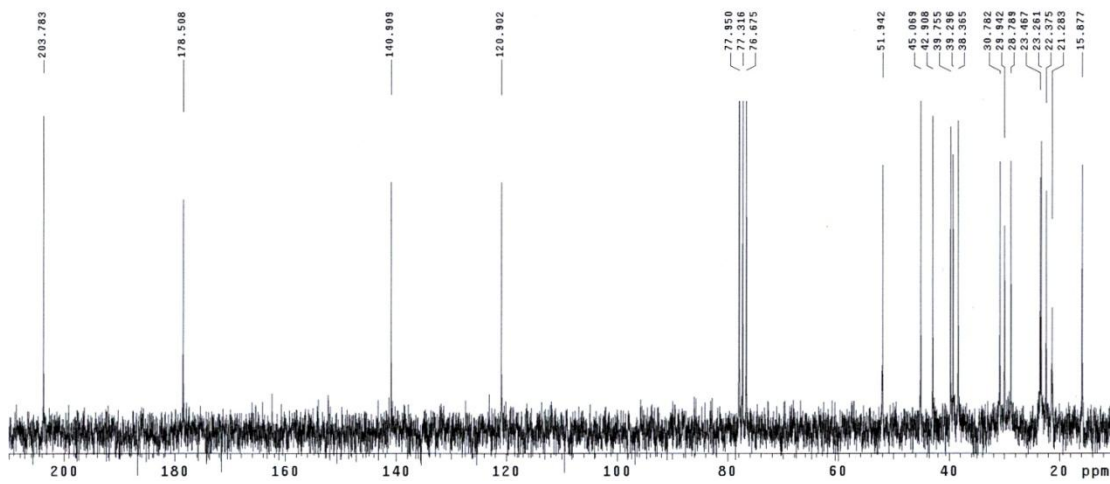
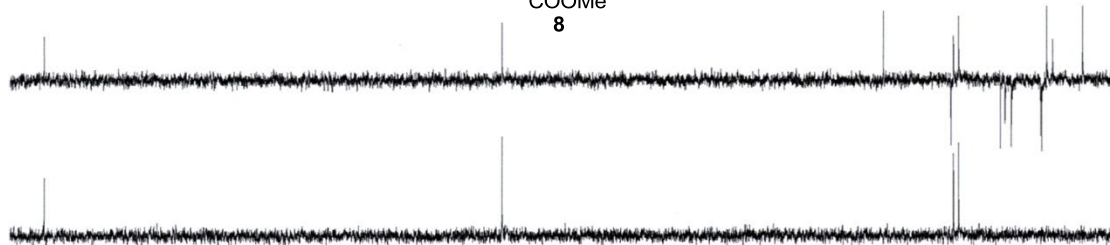
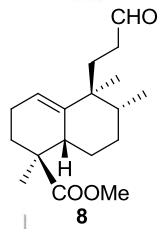
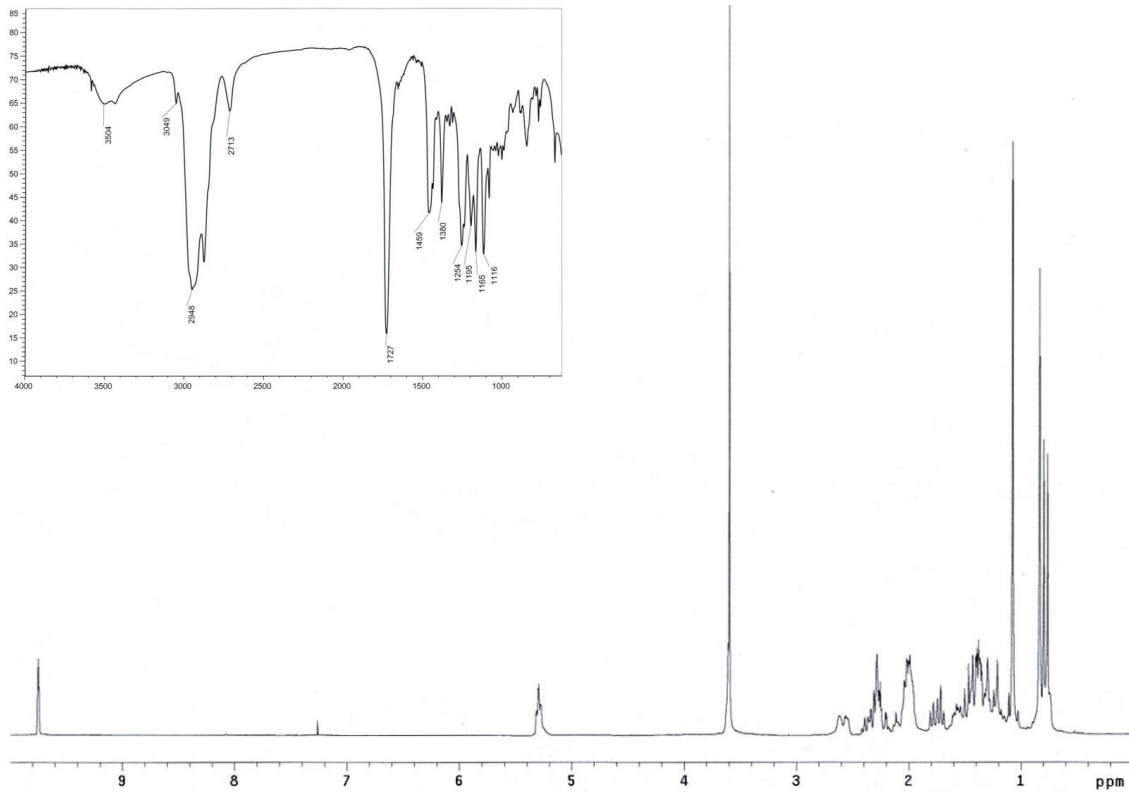




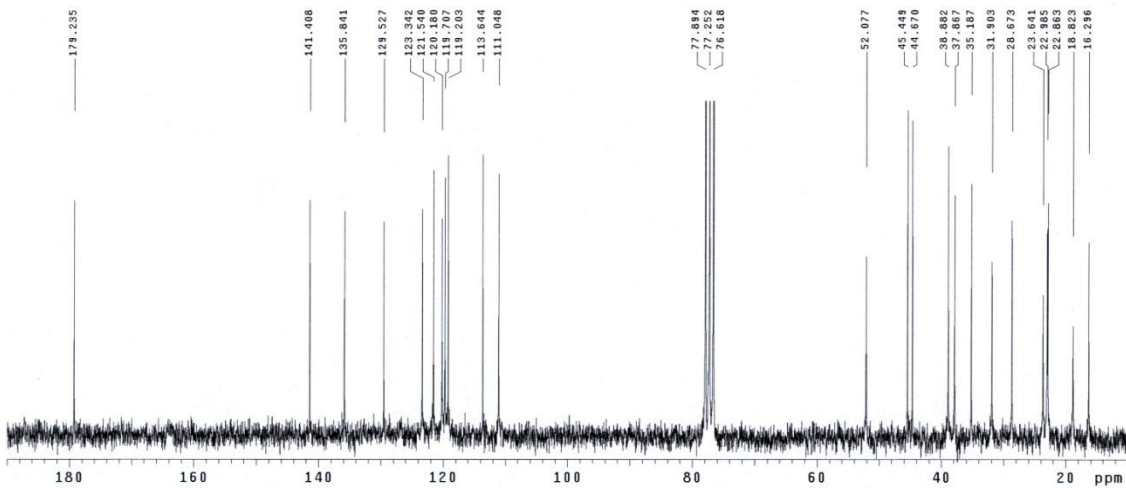
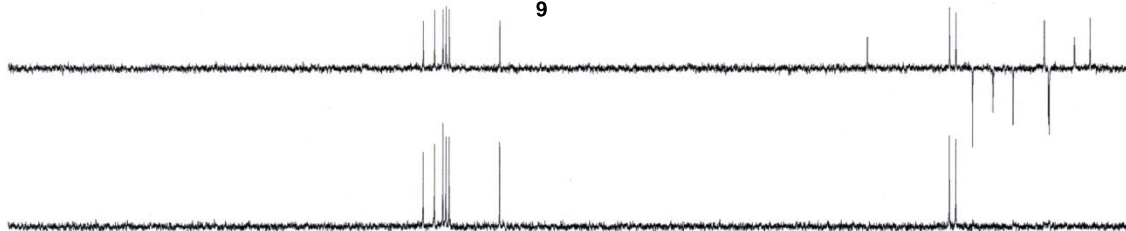
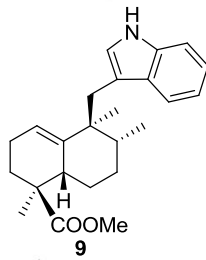
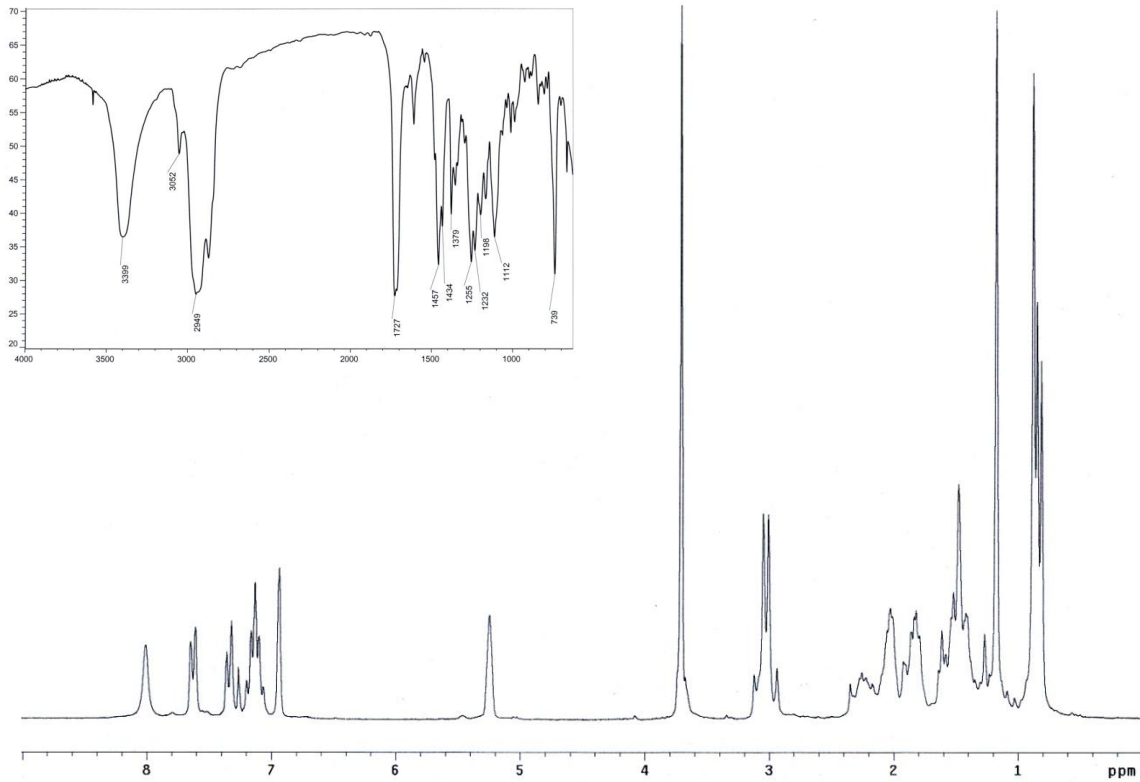
Espectroscopía



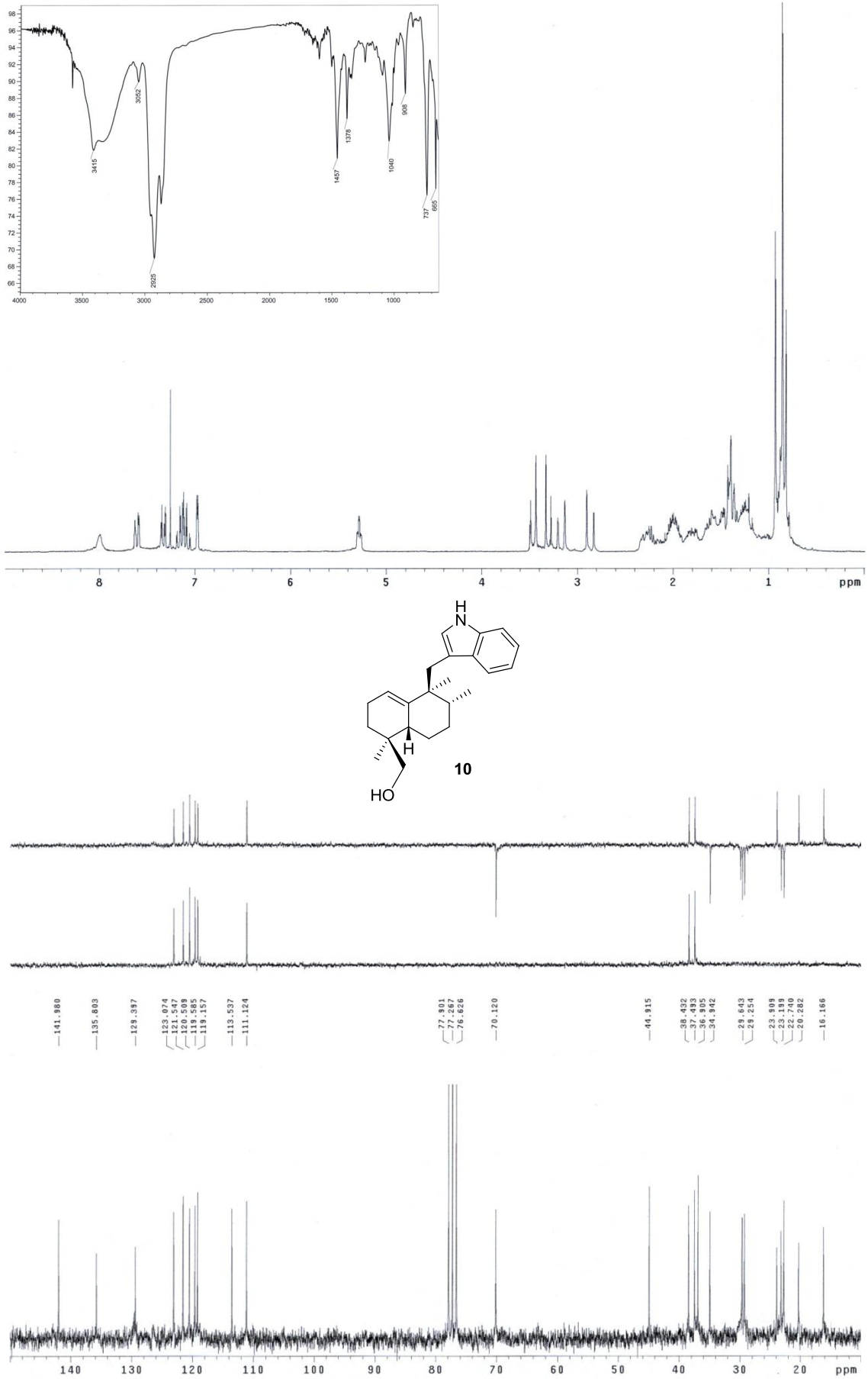


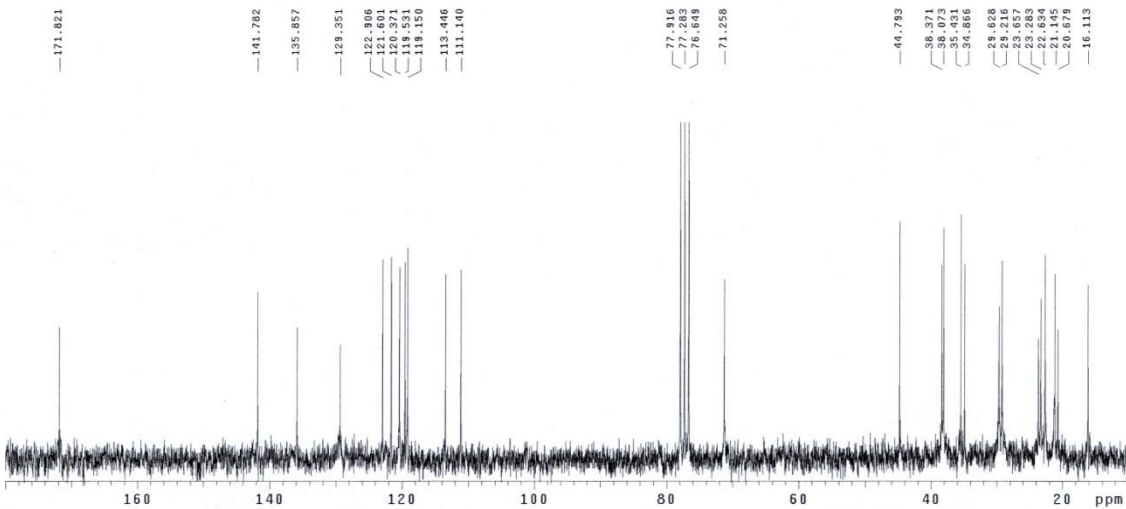
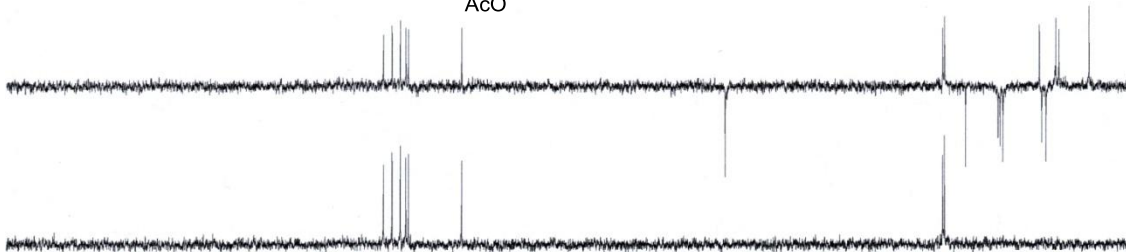
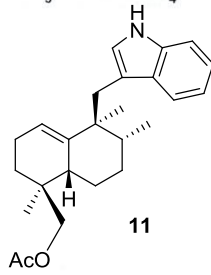
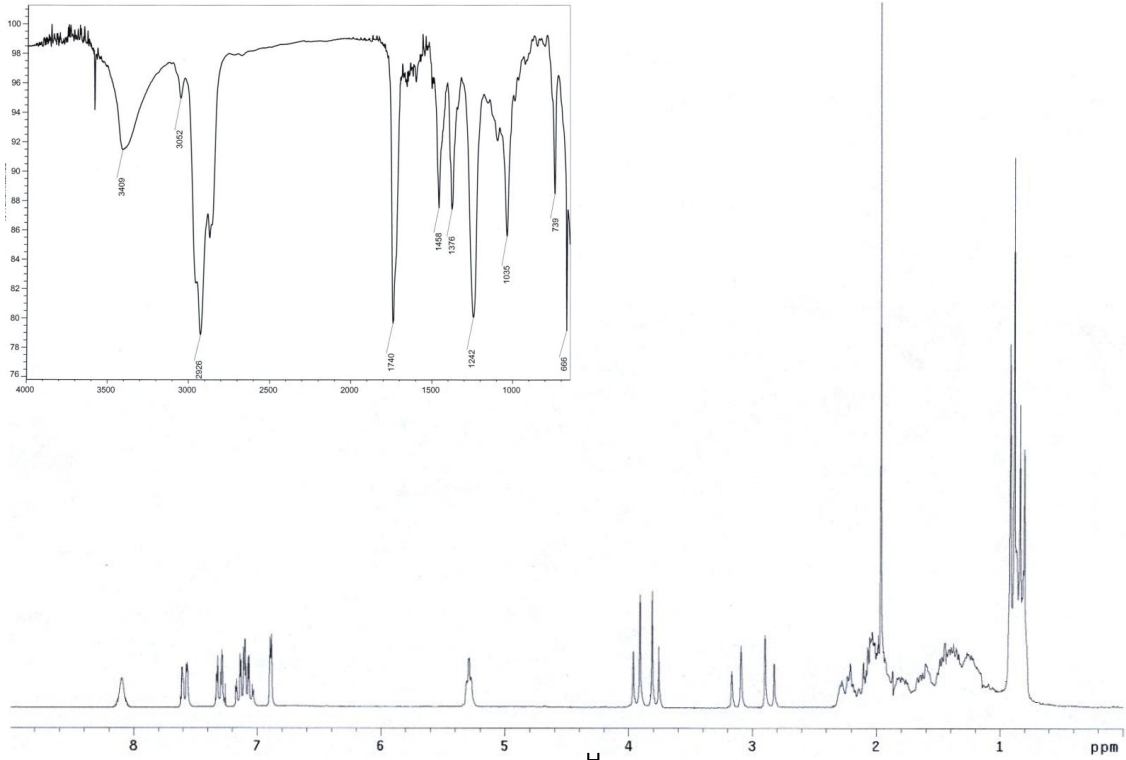


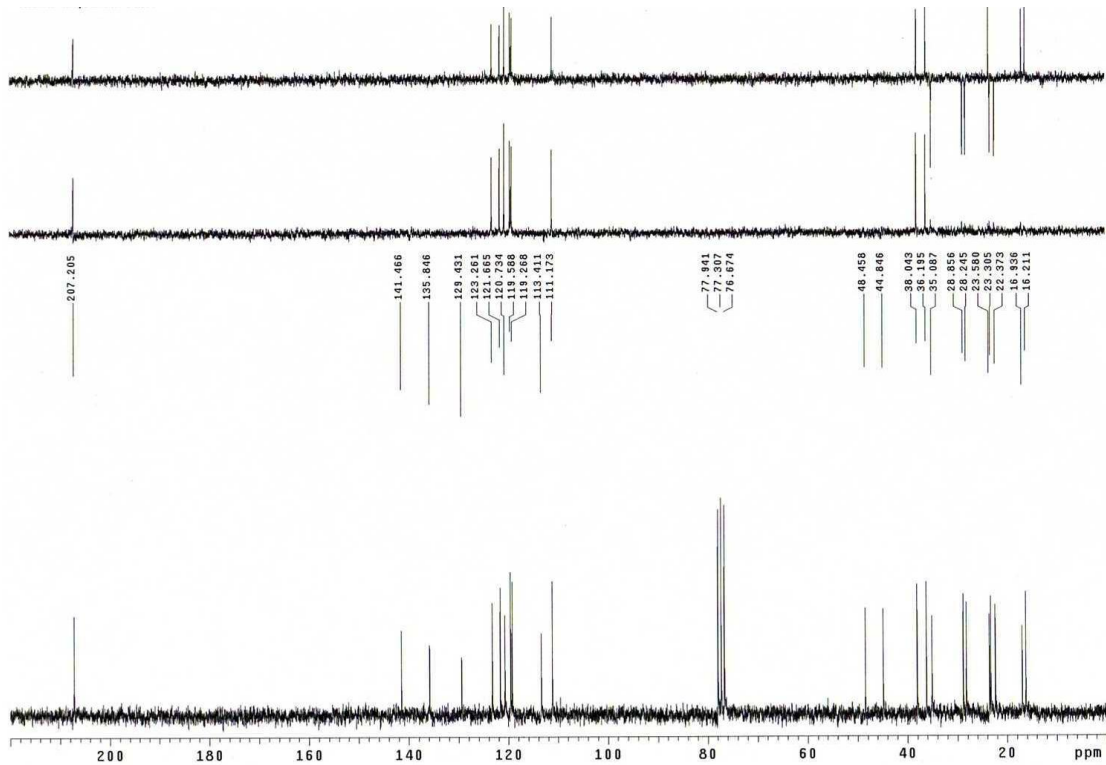
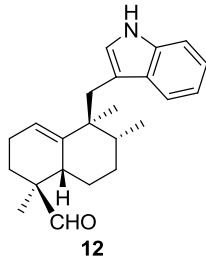
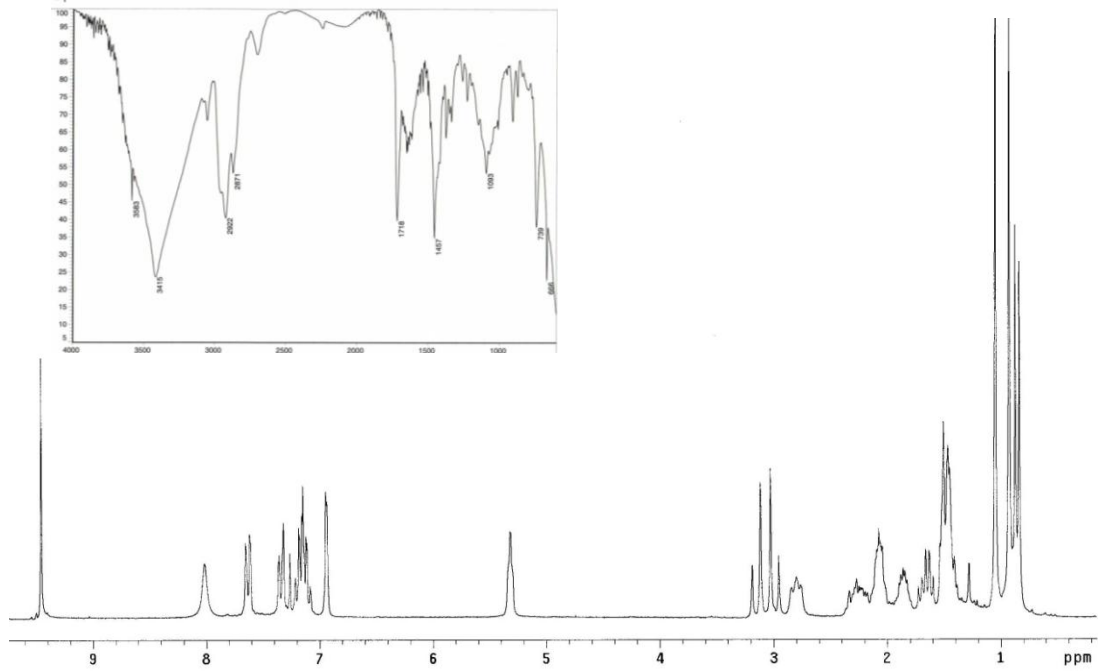


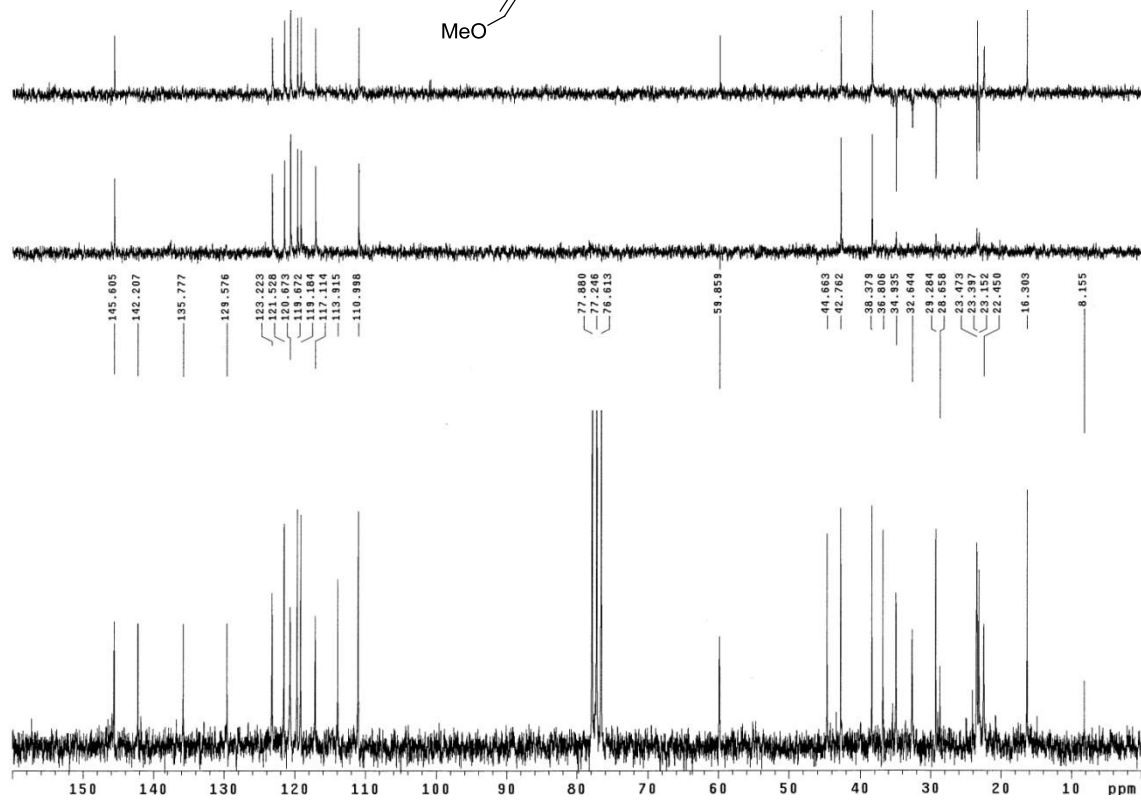
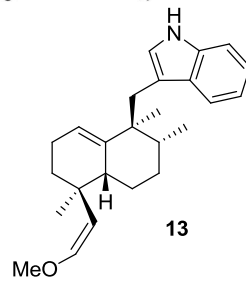
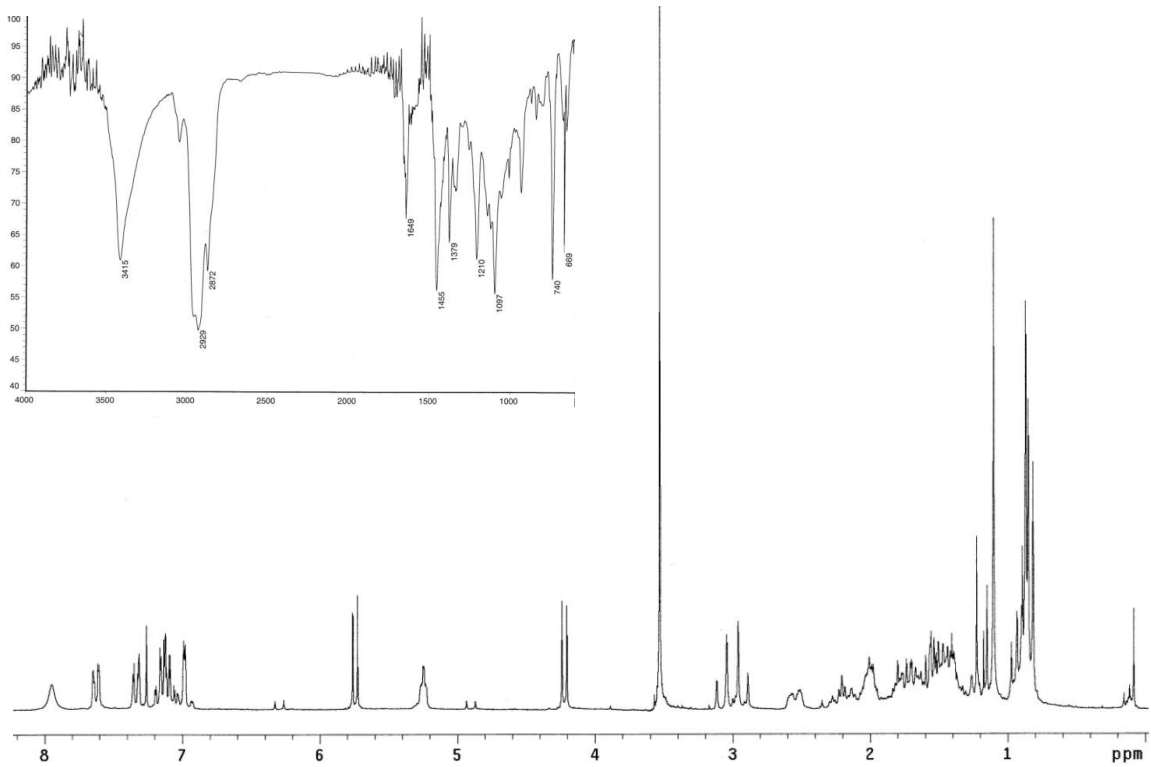


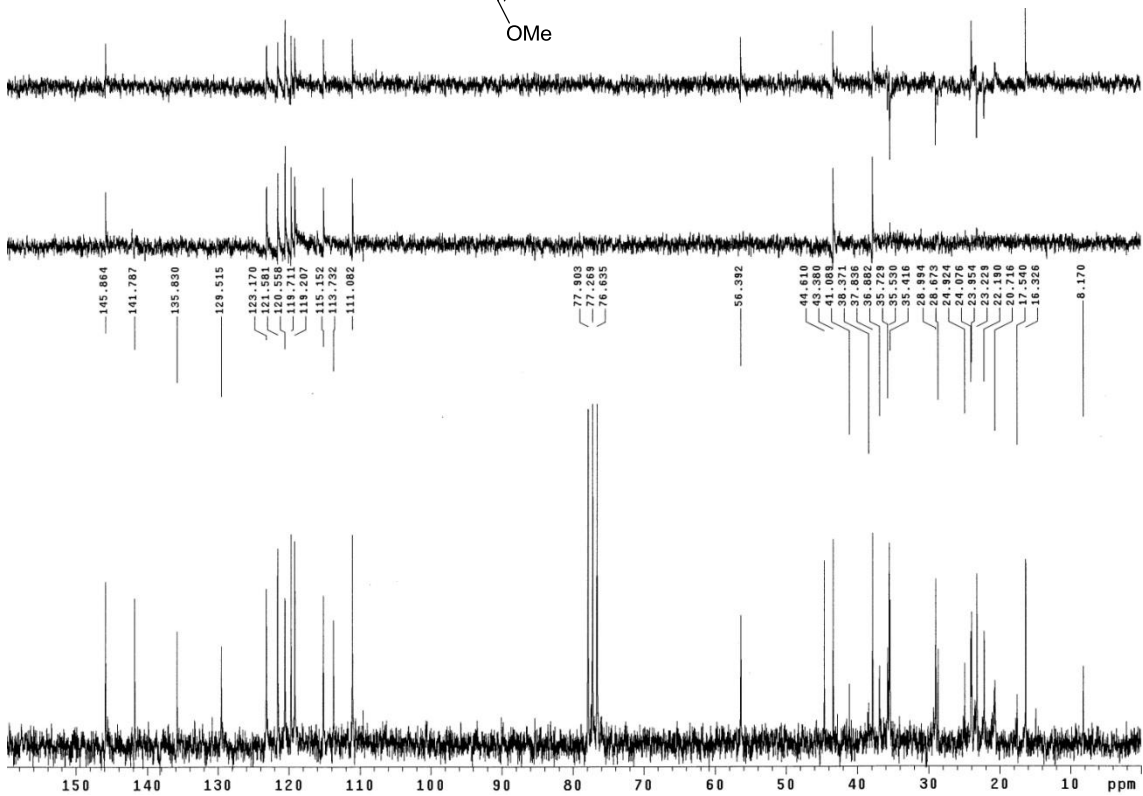
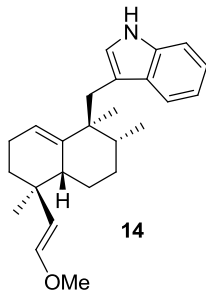
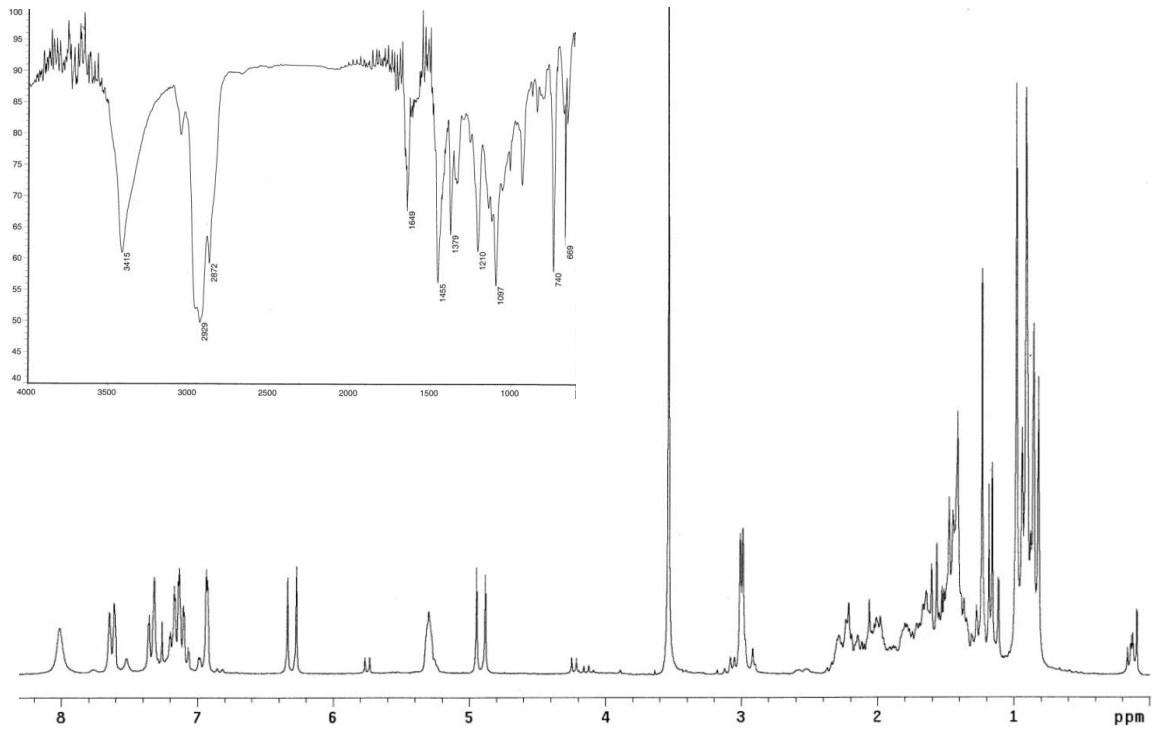
Espectroscopía

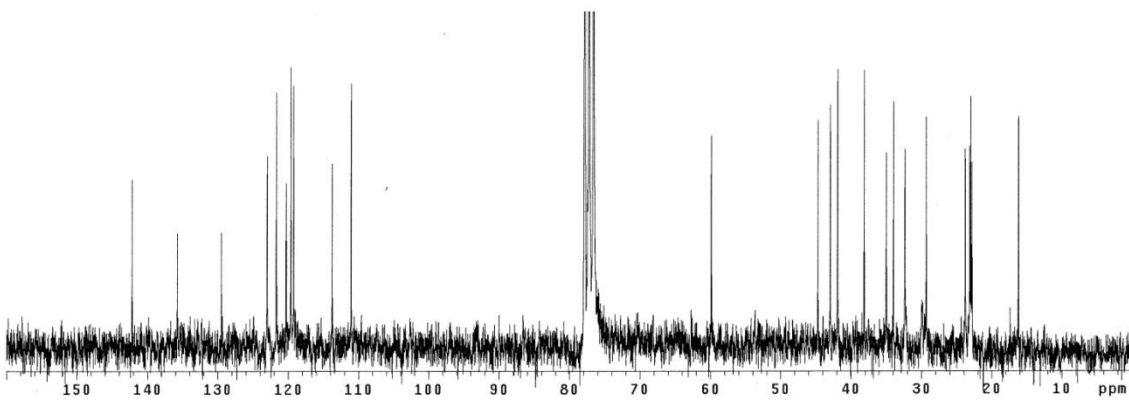
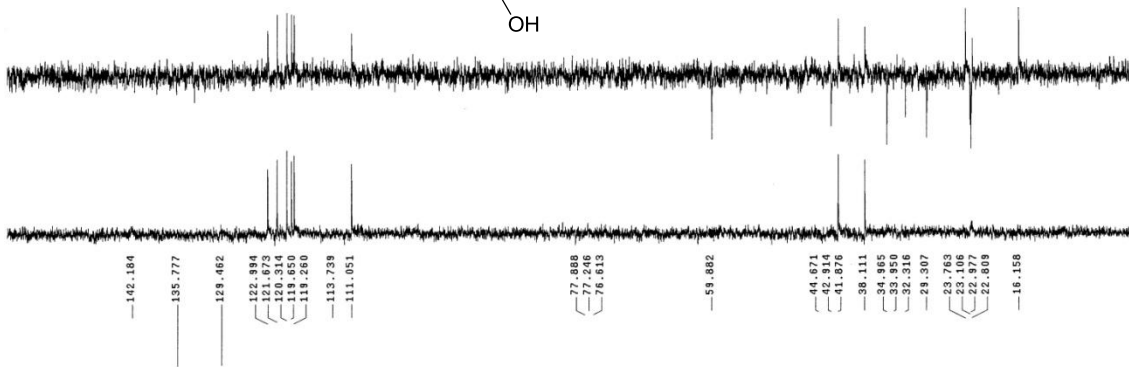
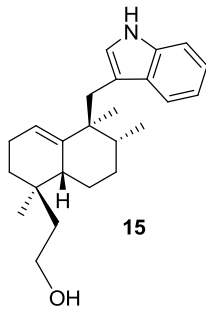
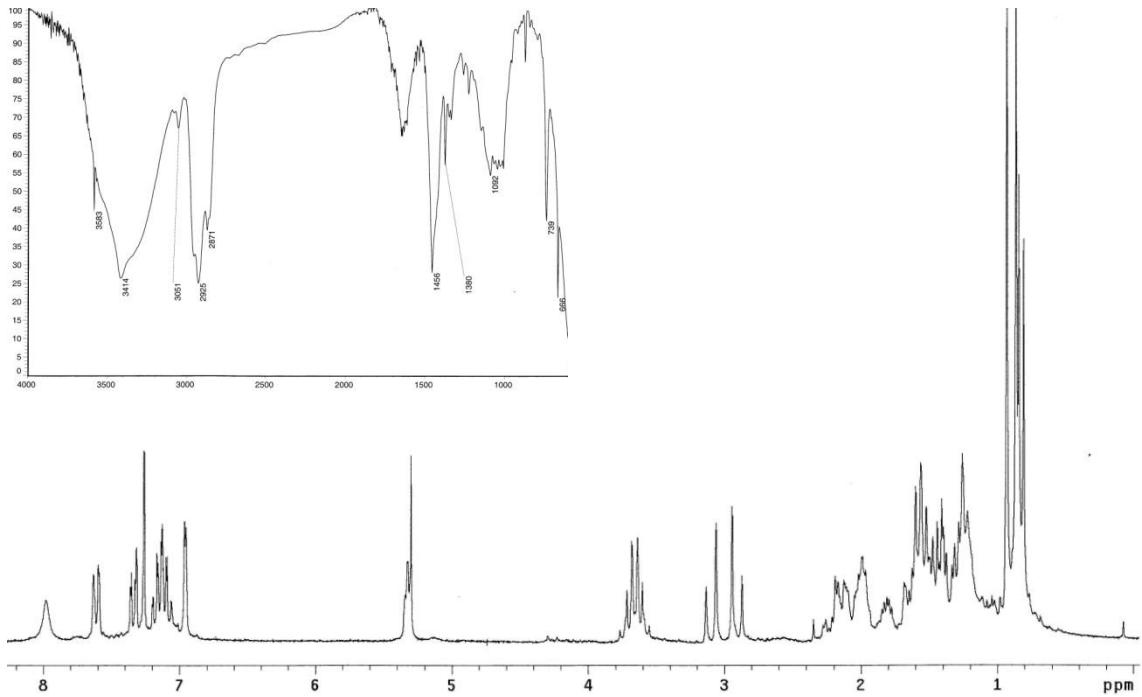


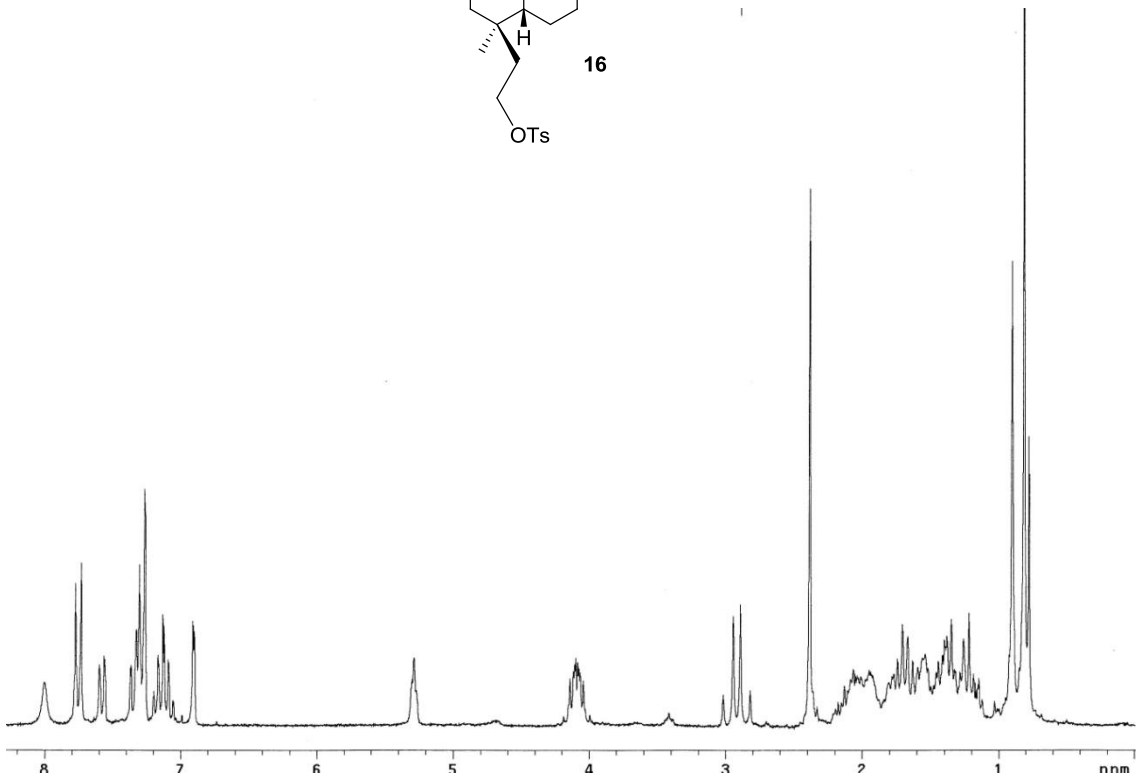
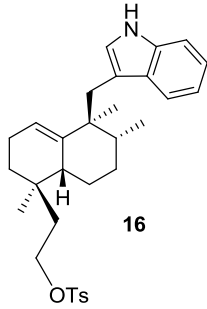
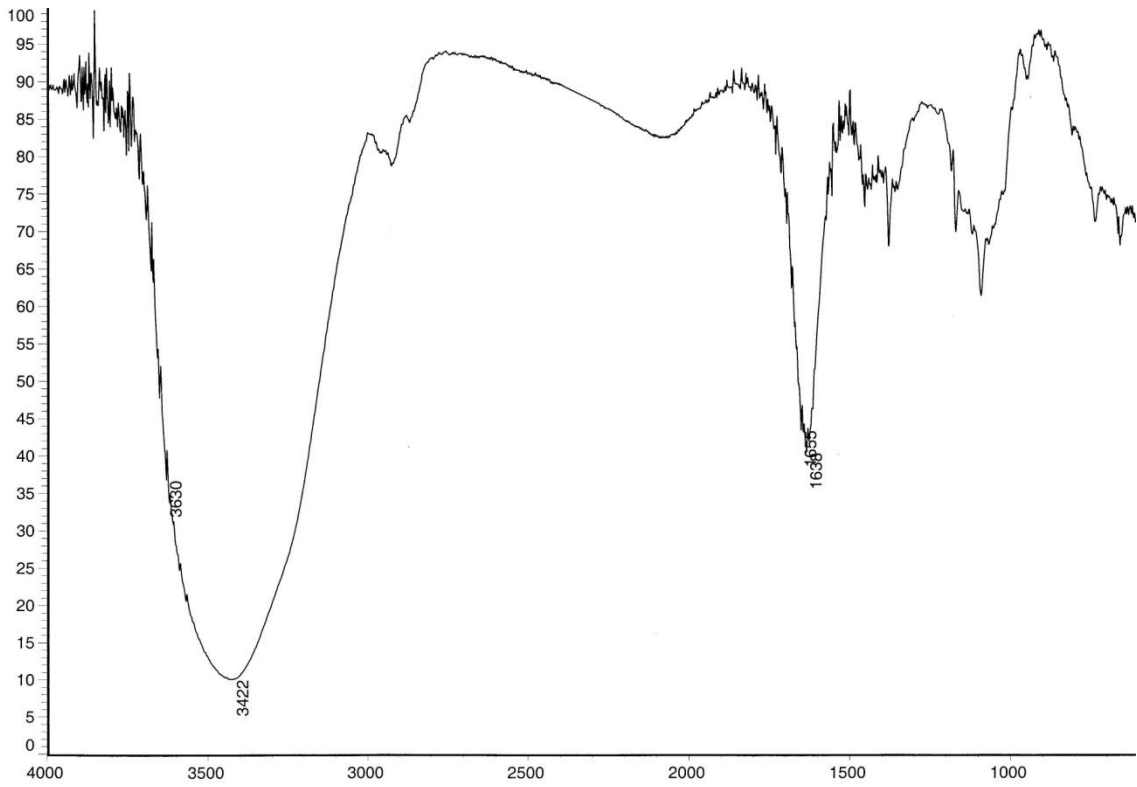




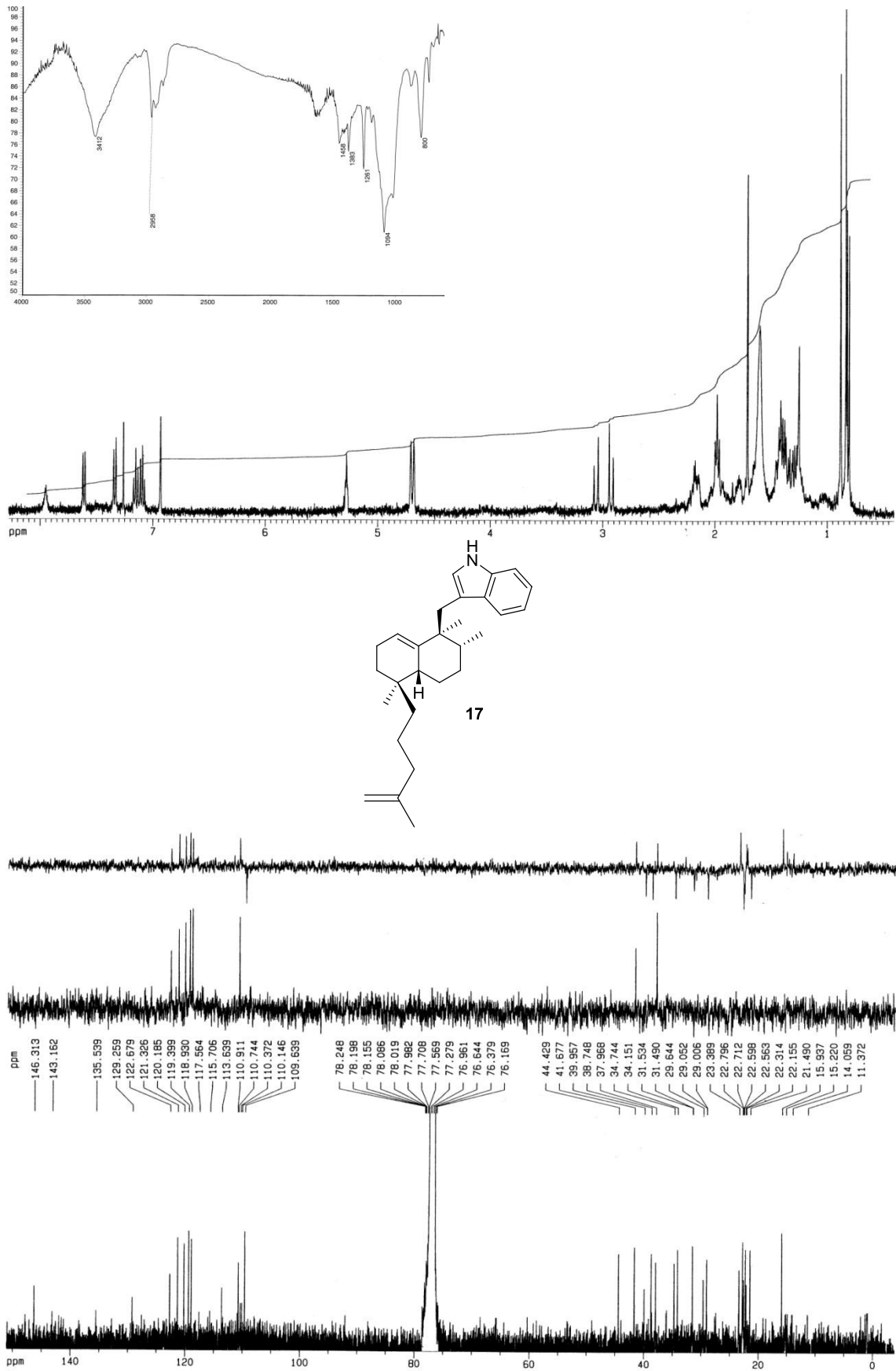


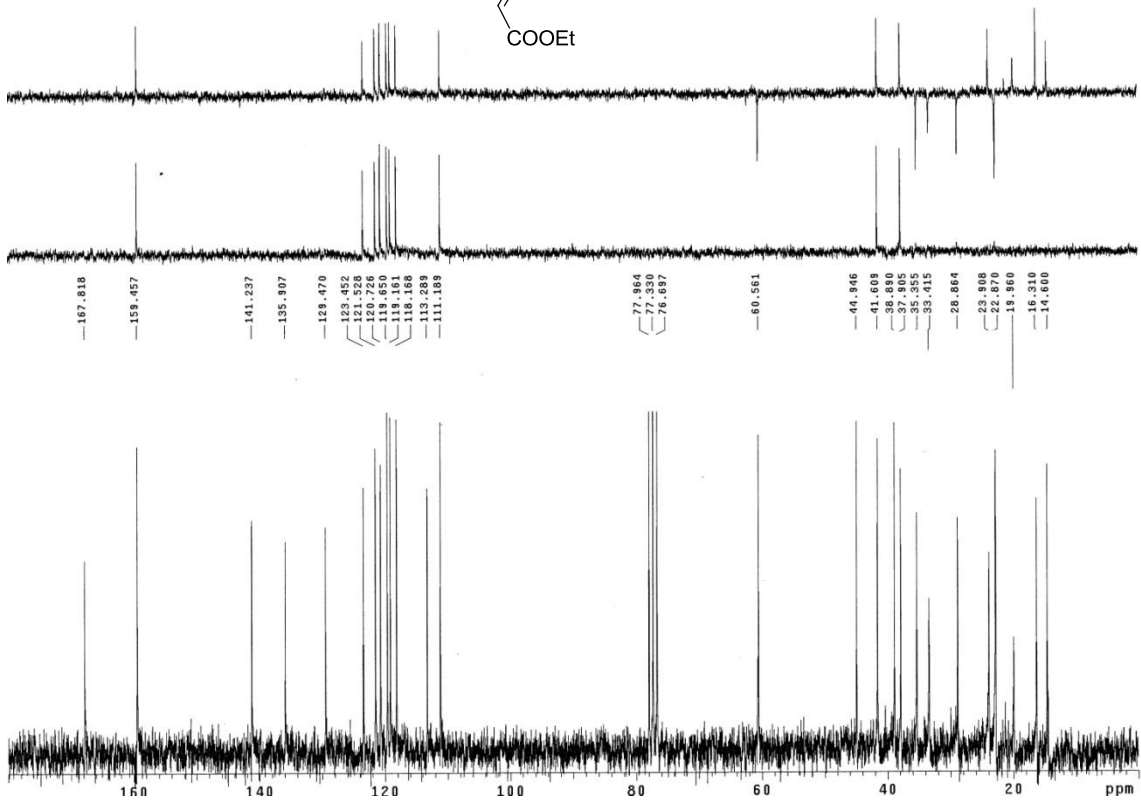
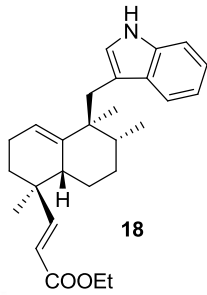
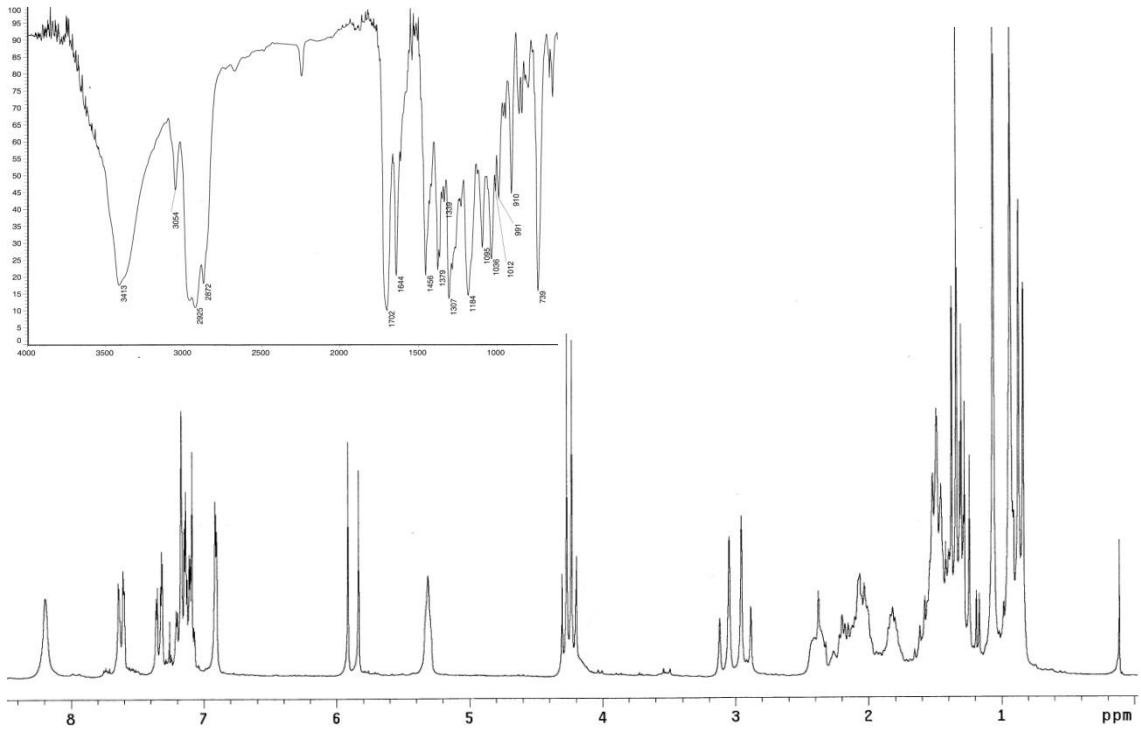


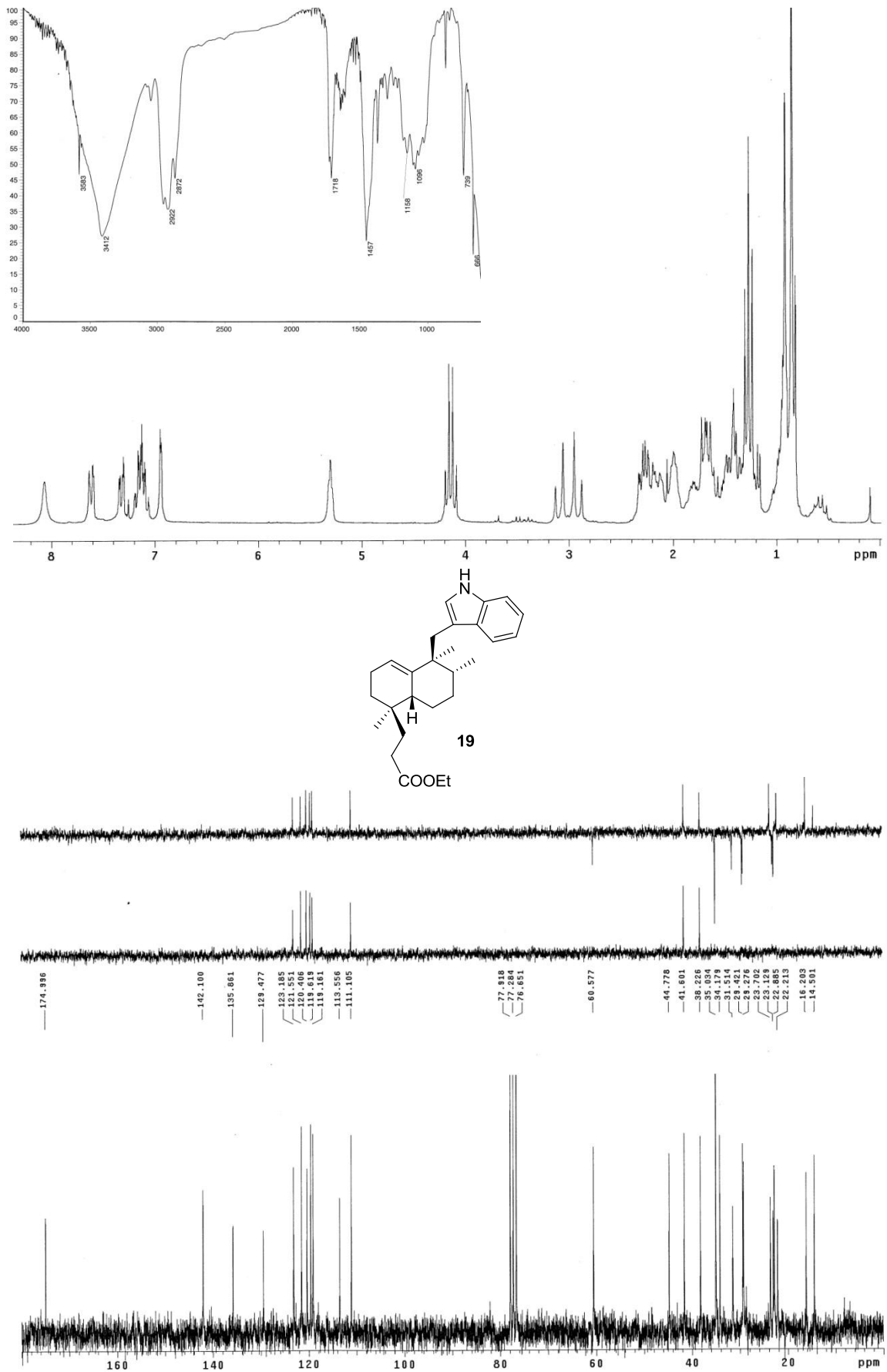




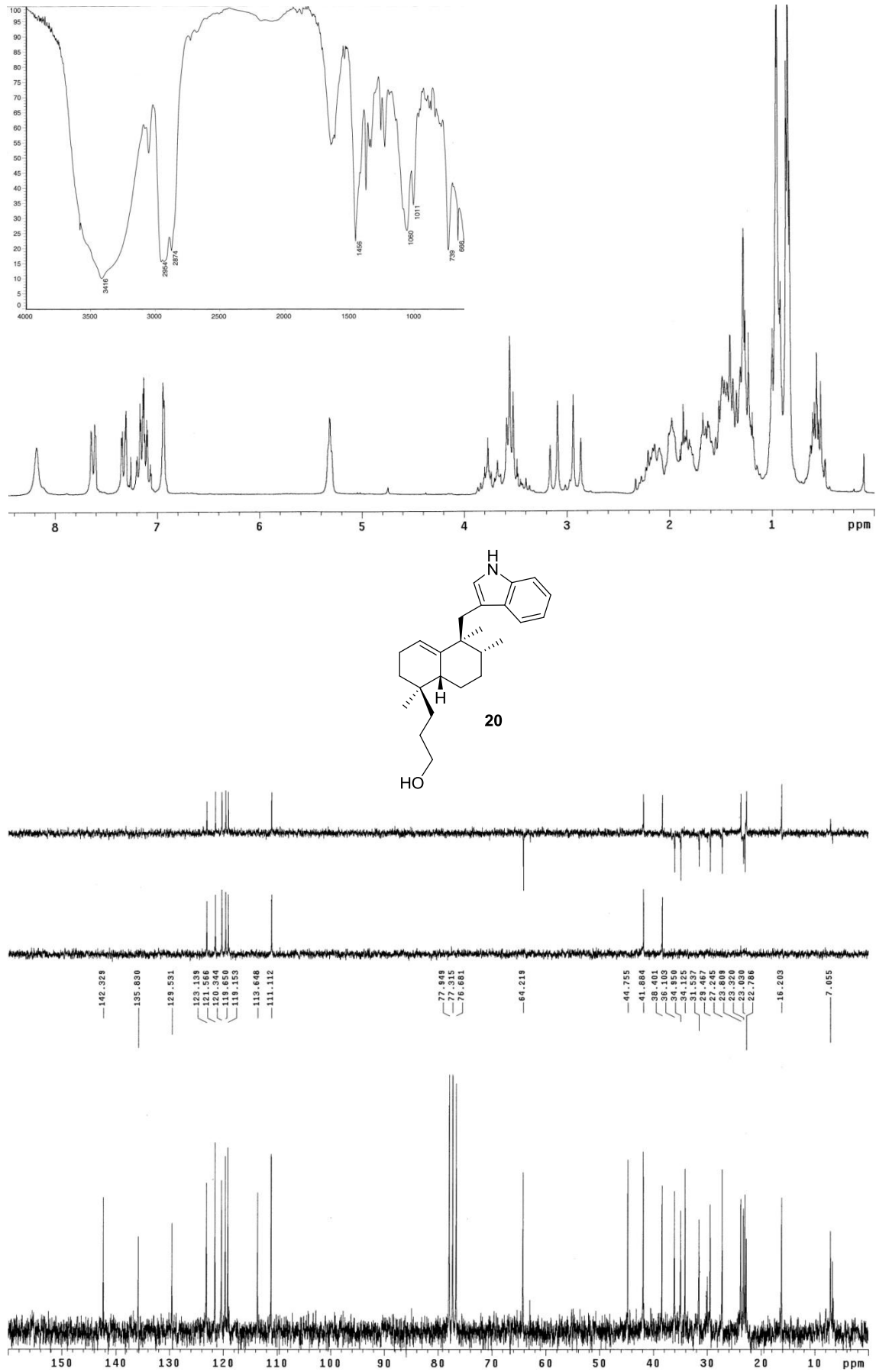


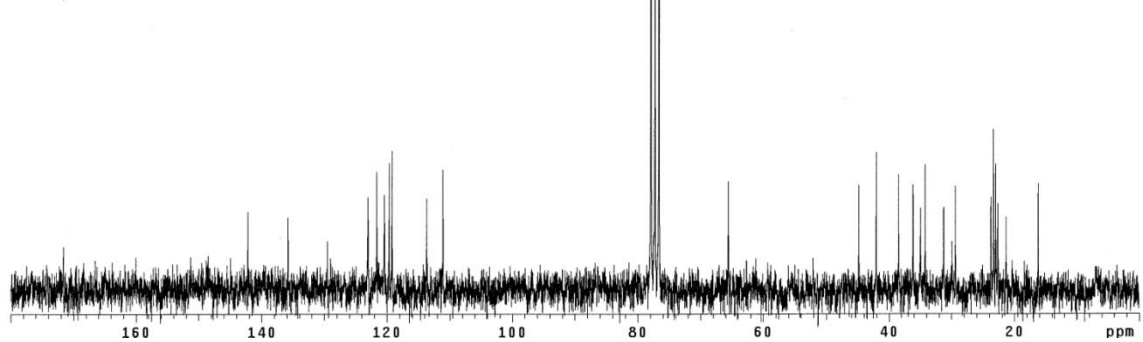
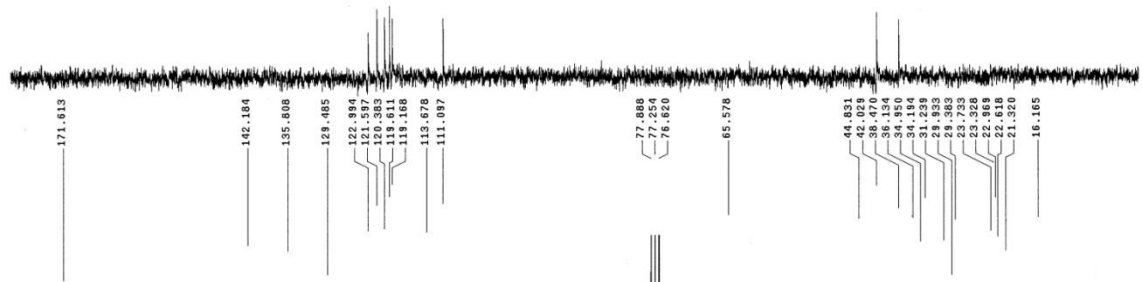
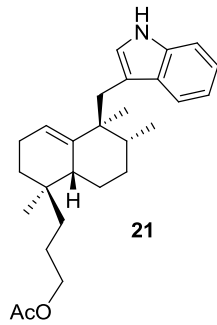
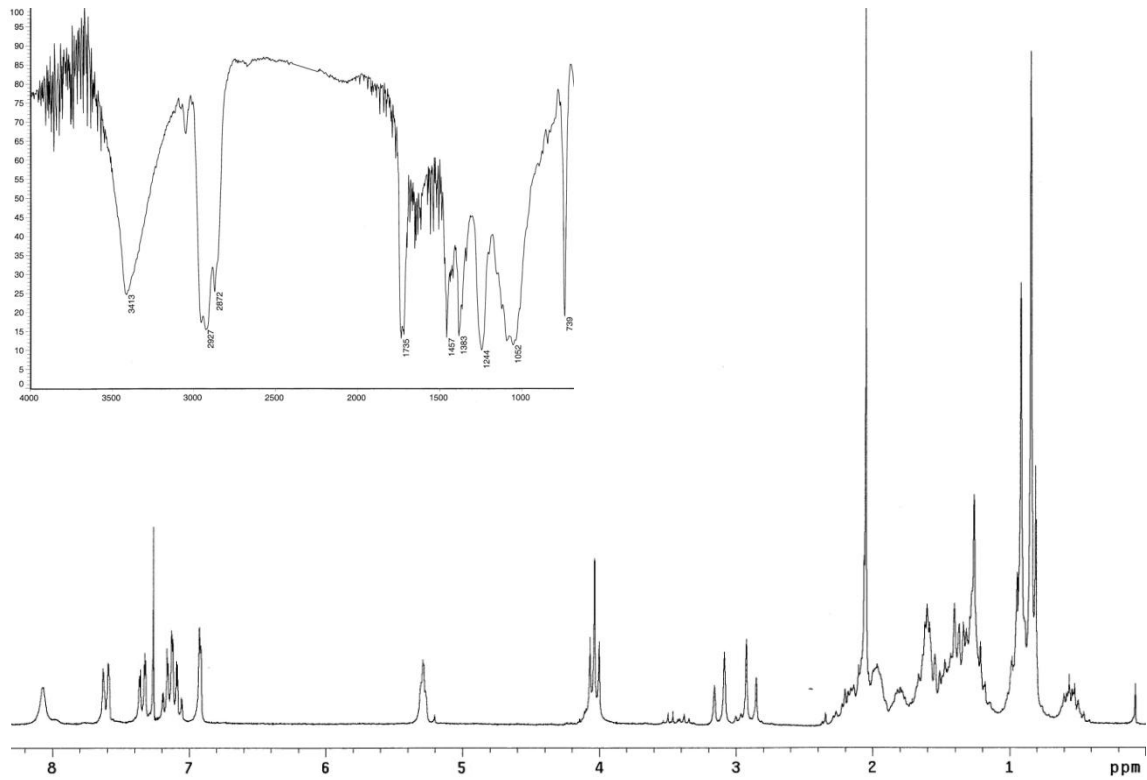


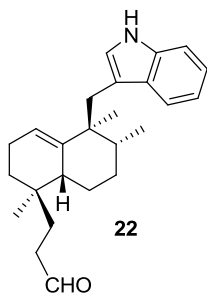
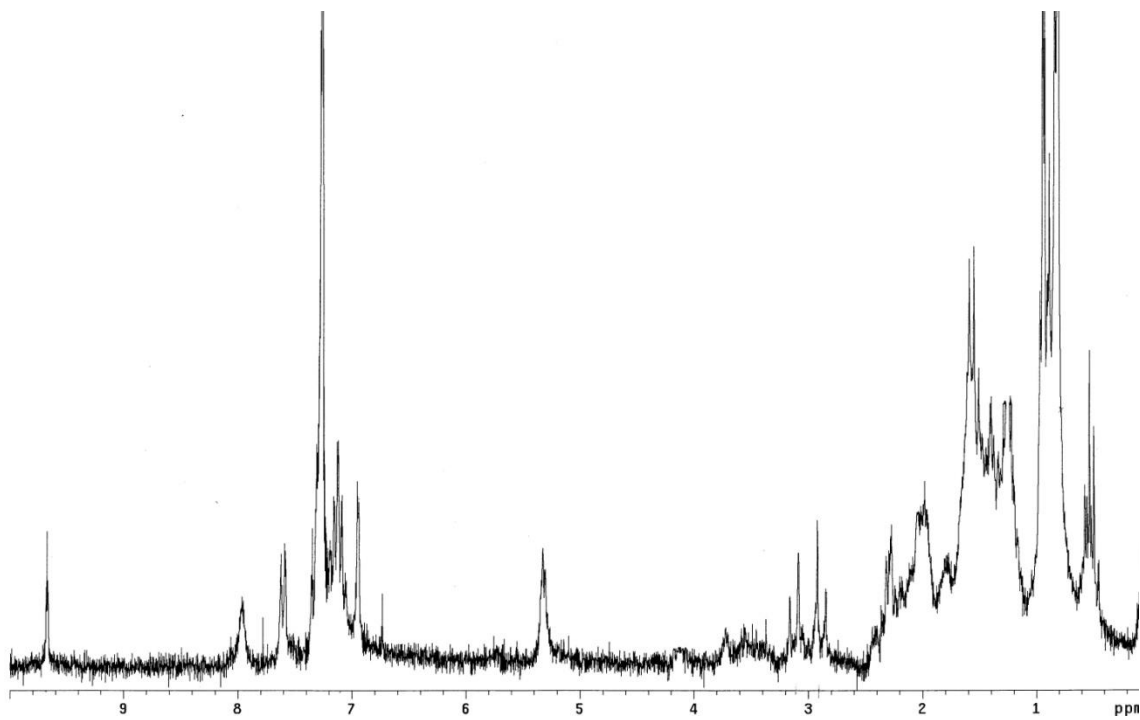


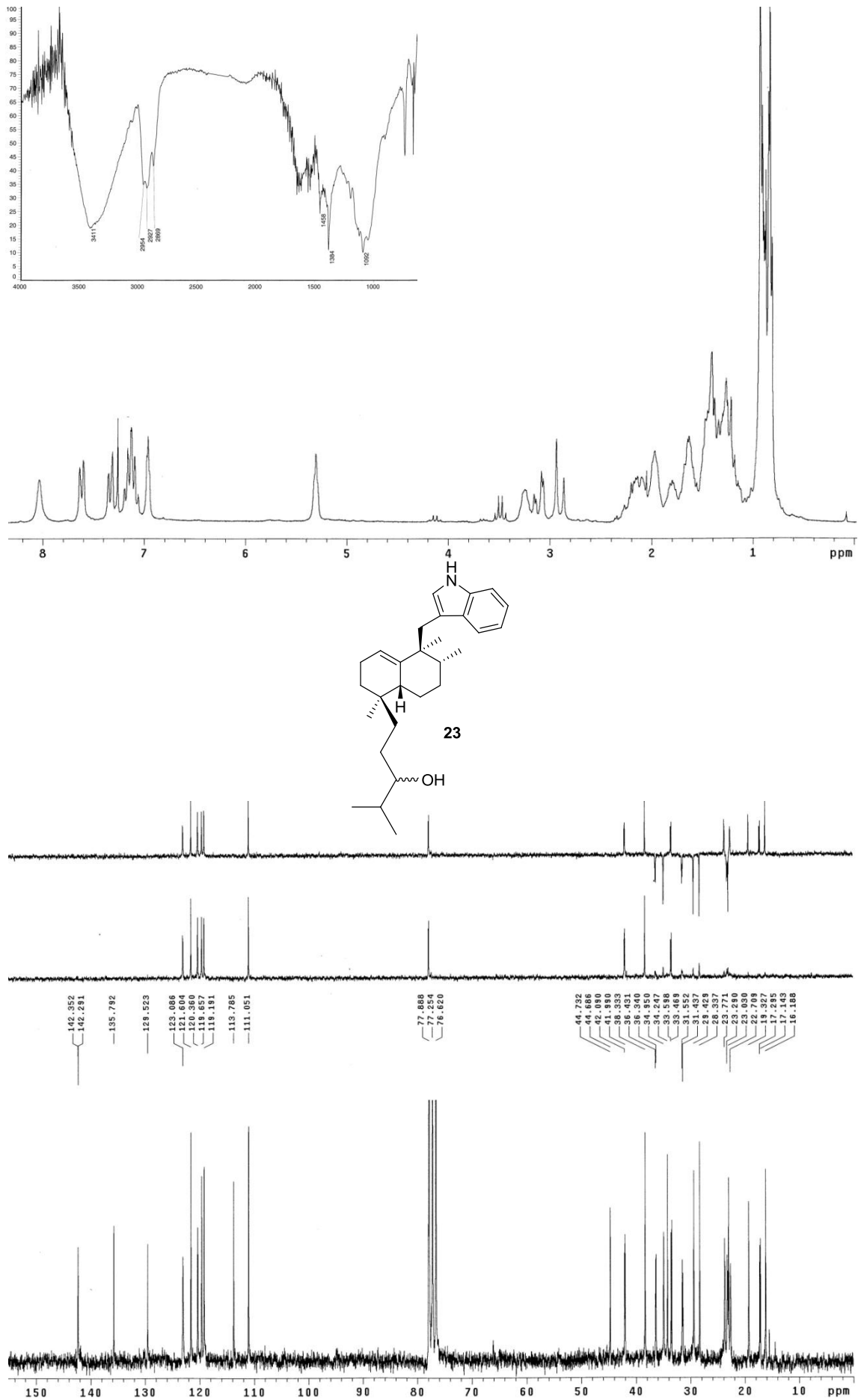


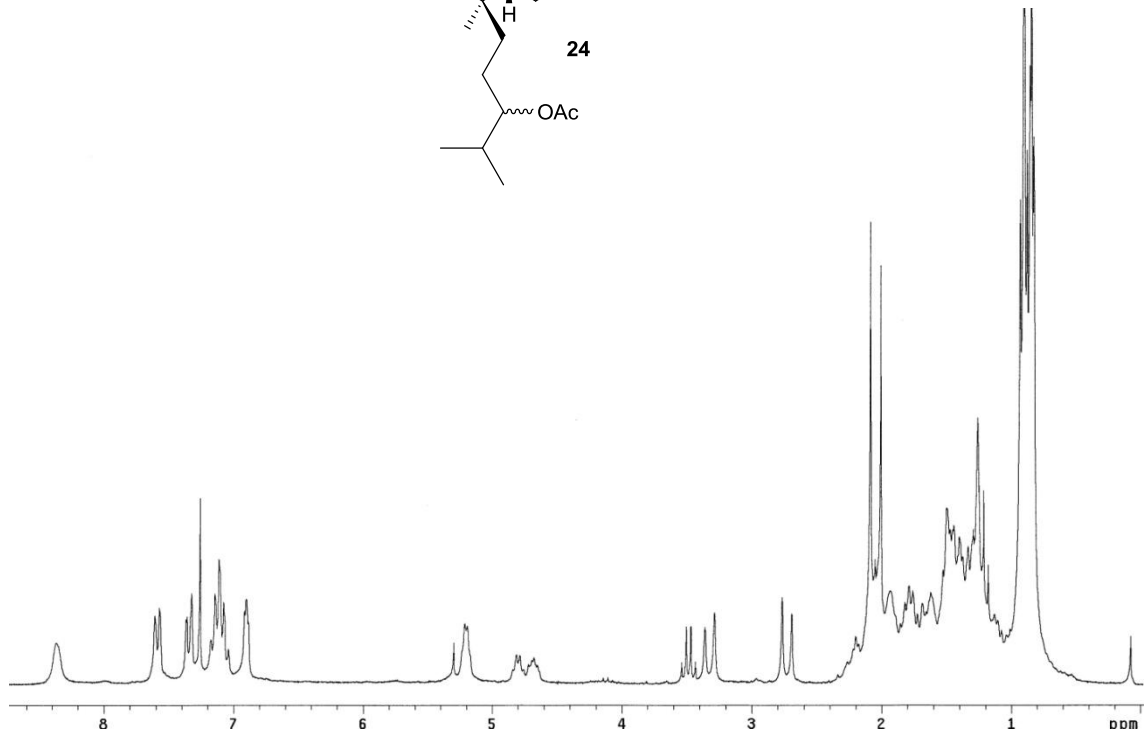
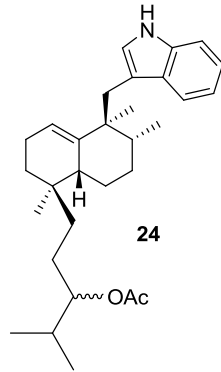
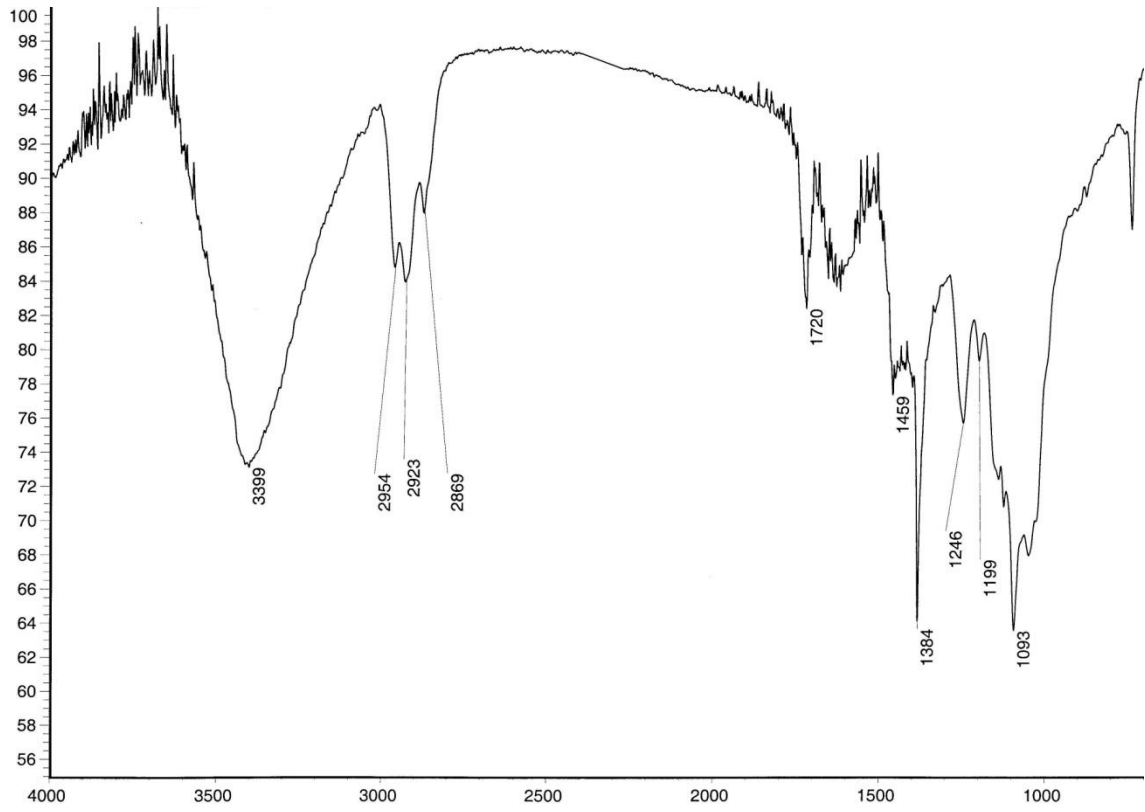
Espectroscopía



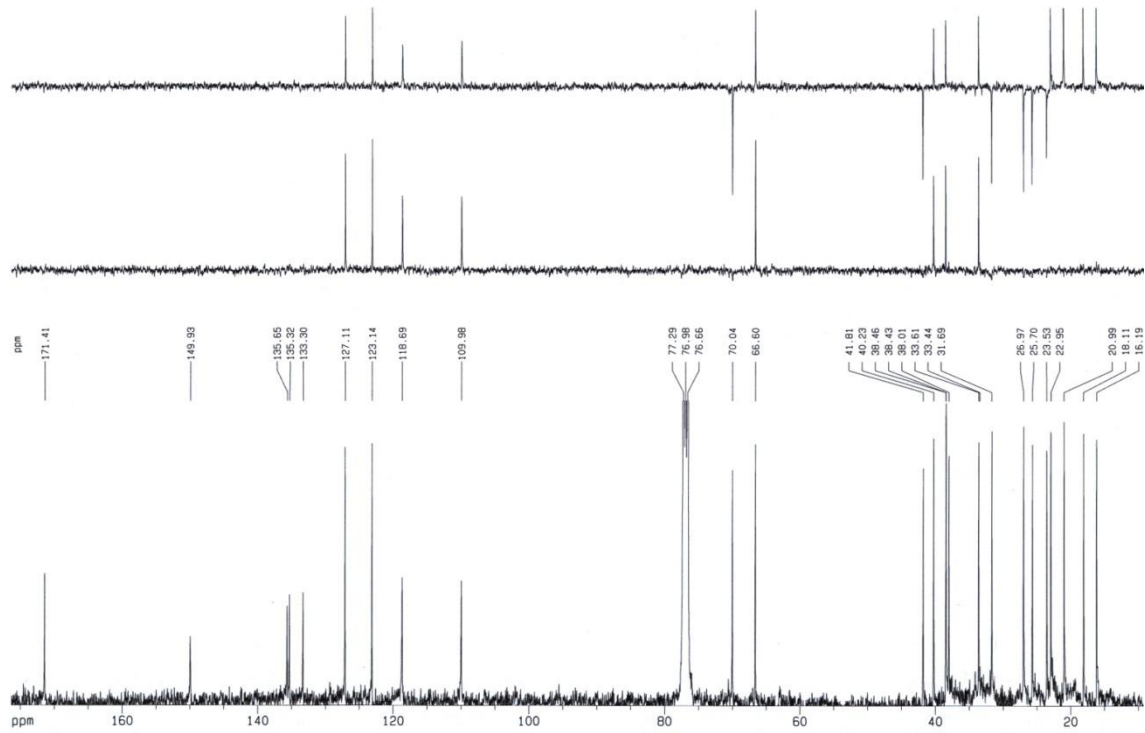
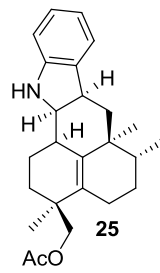
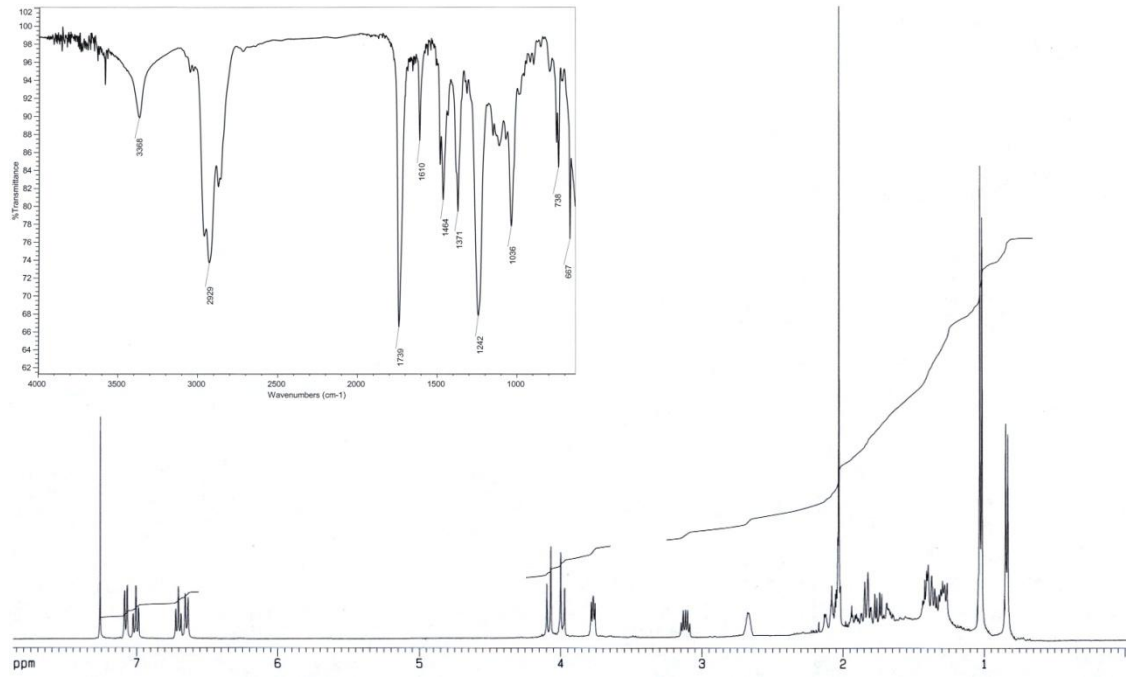


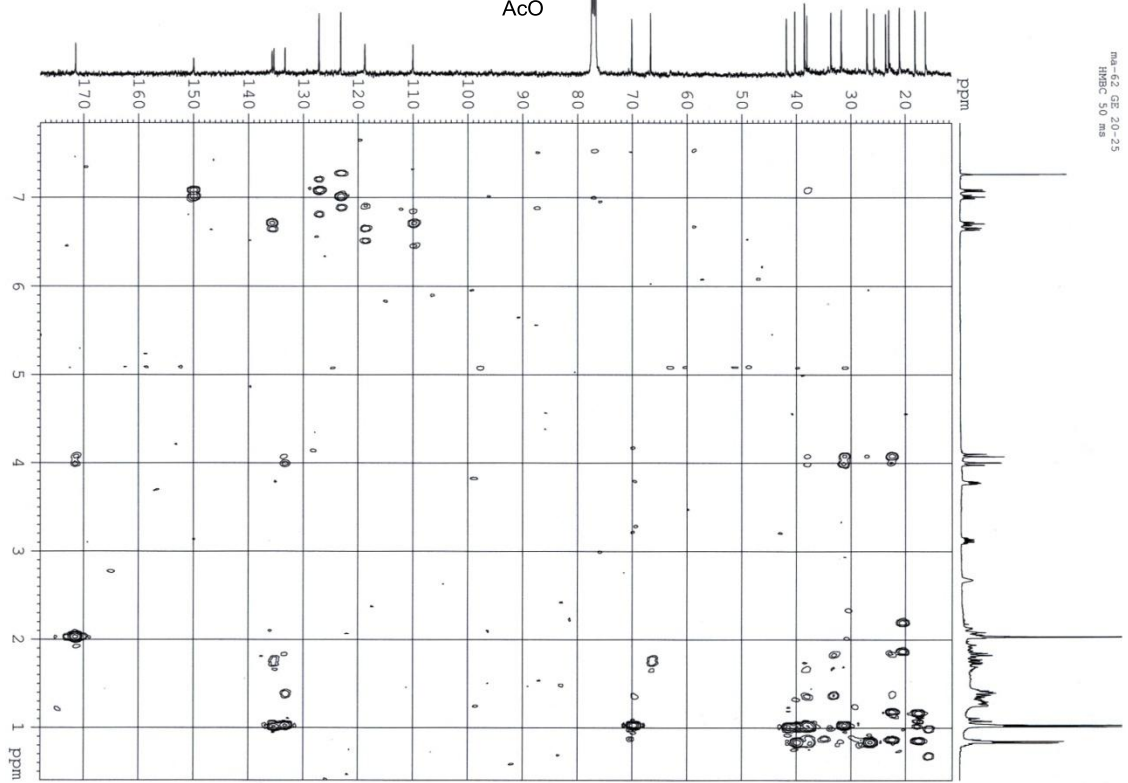
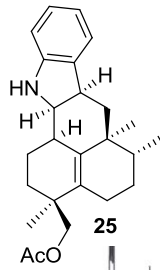
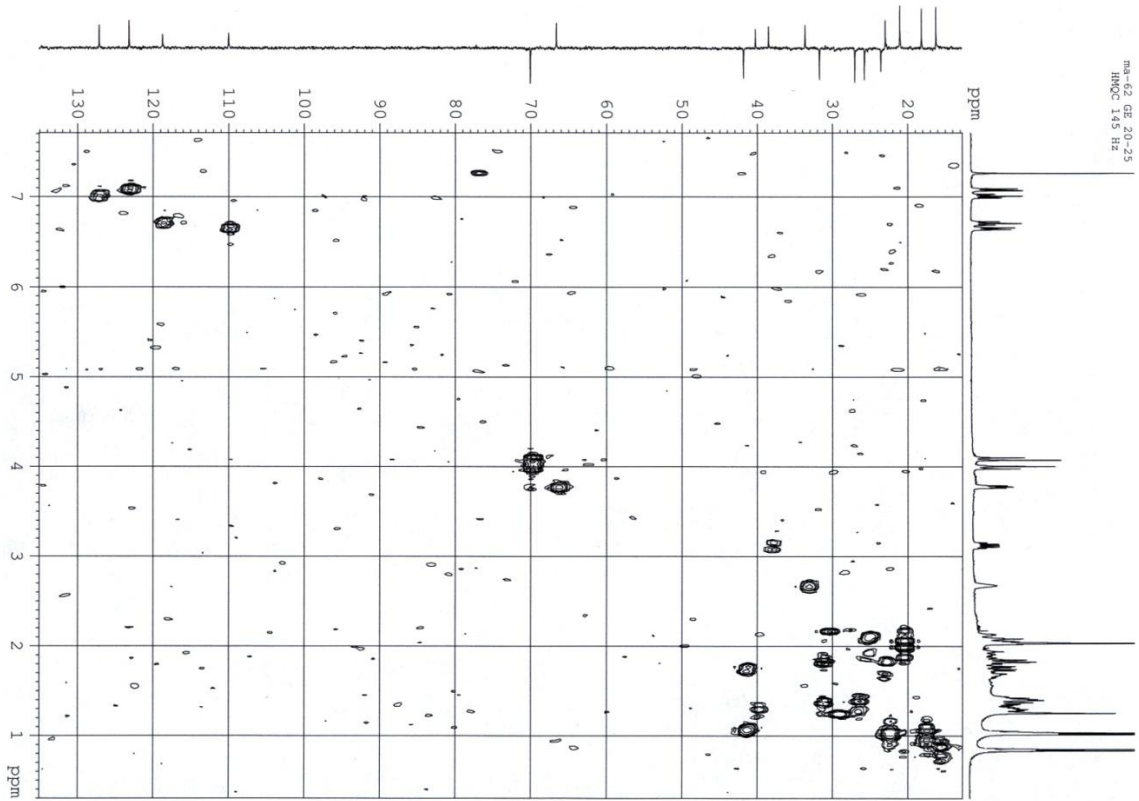


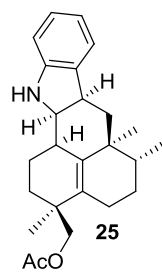
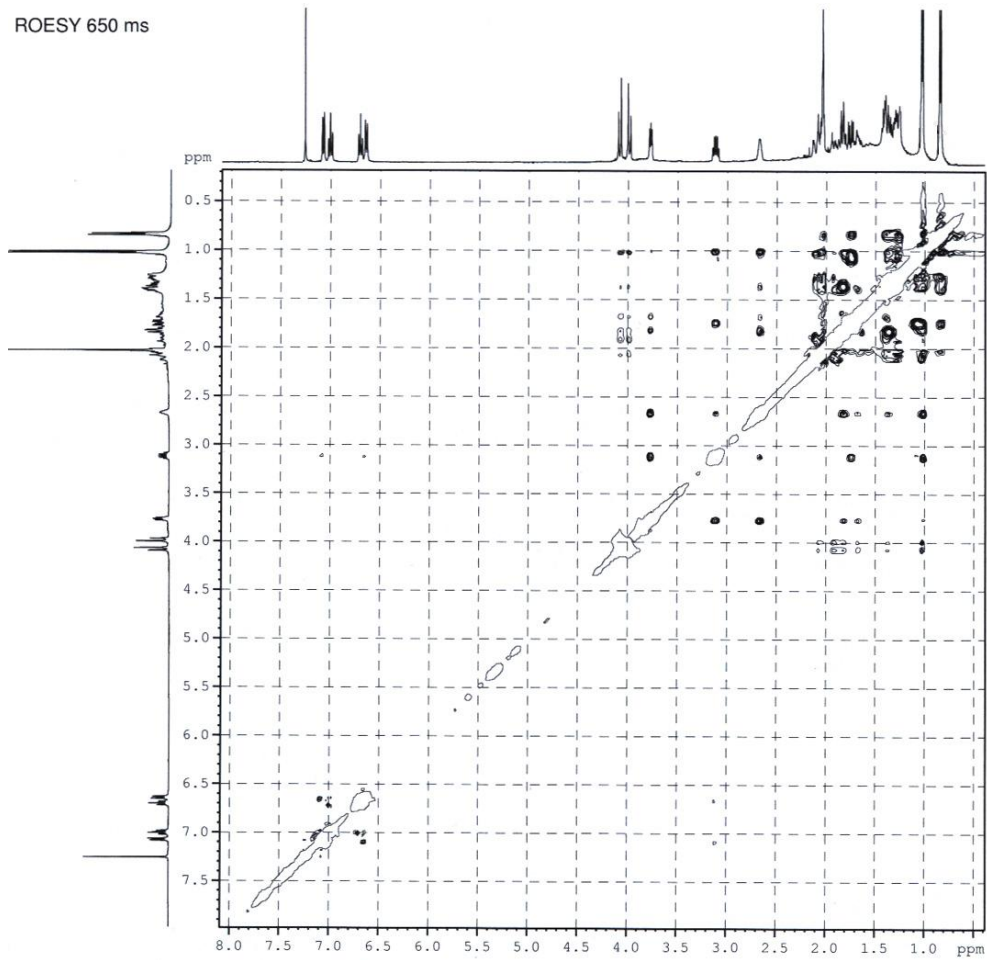


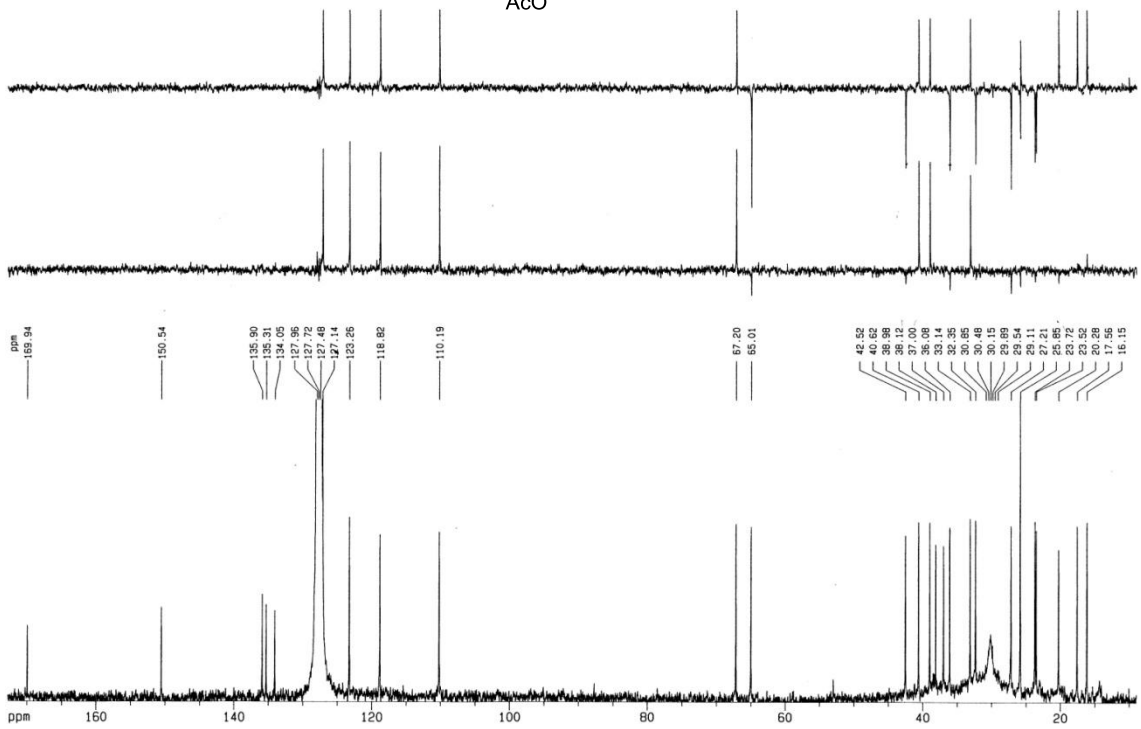
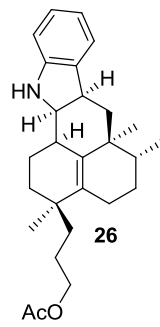
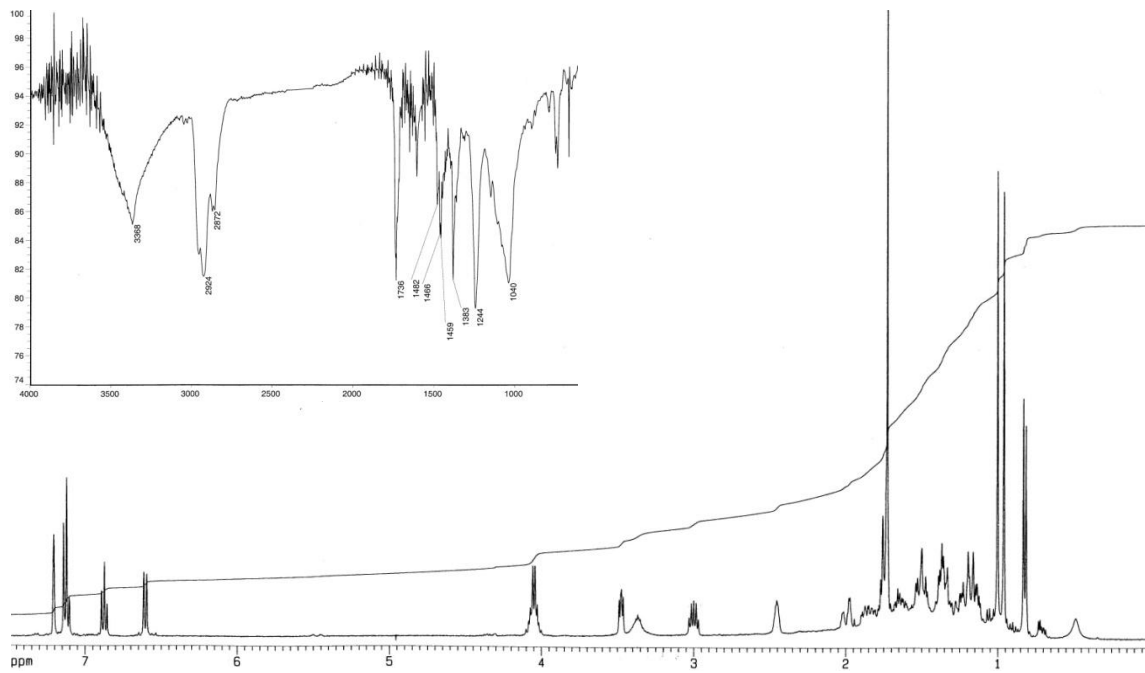


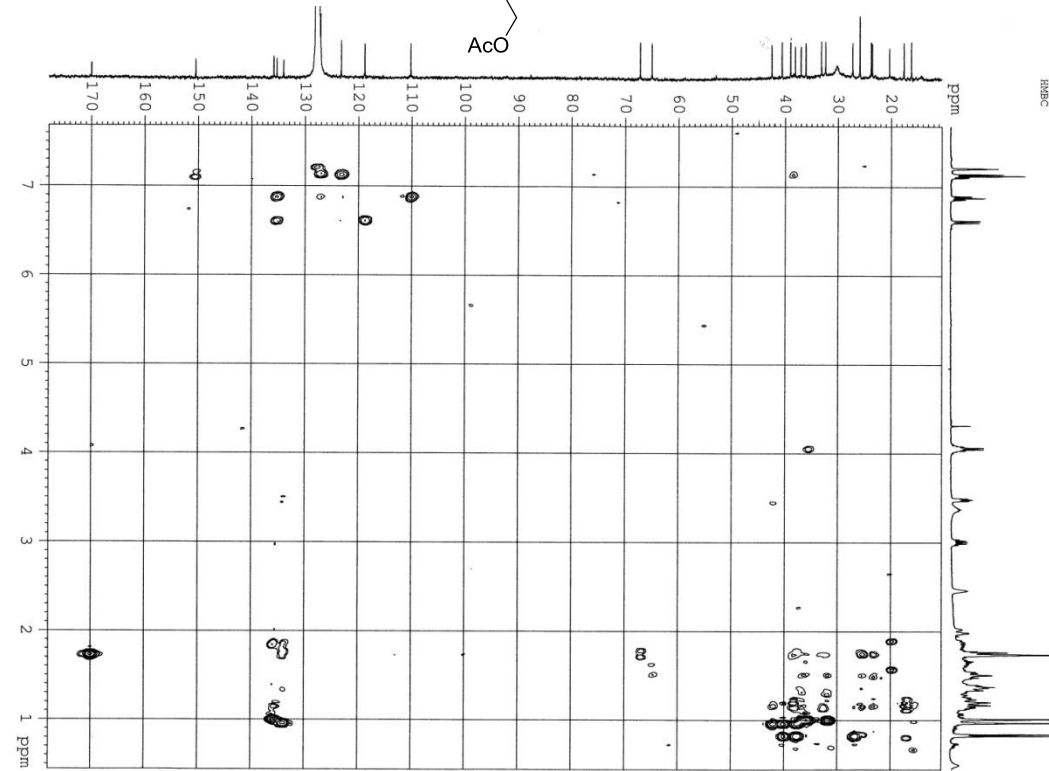
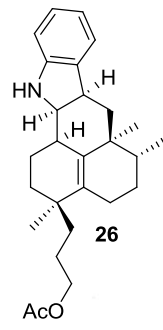
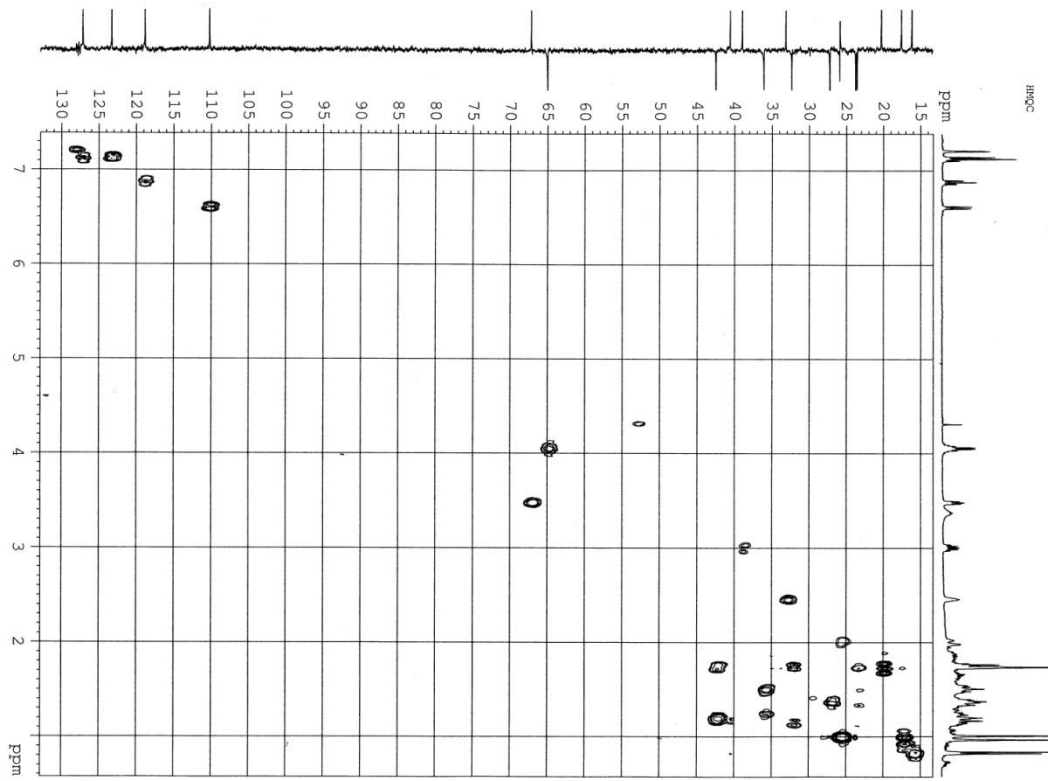


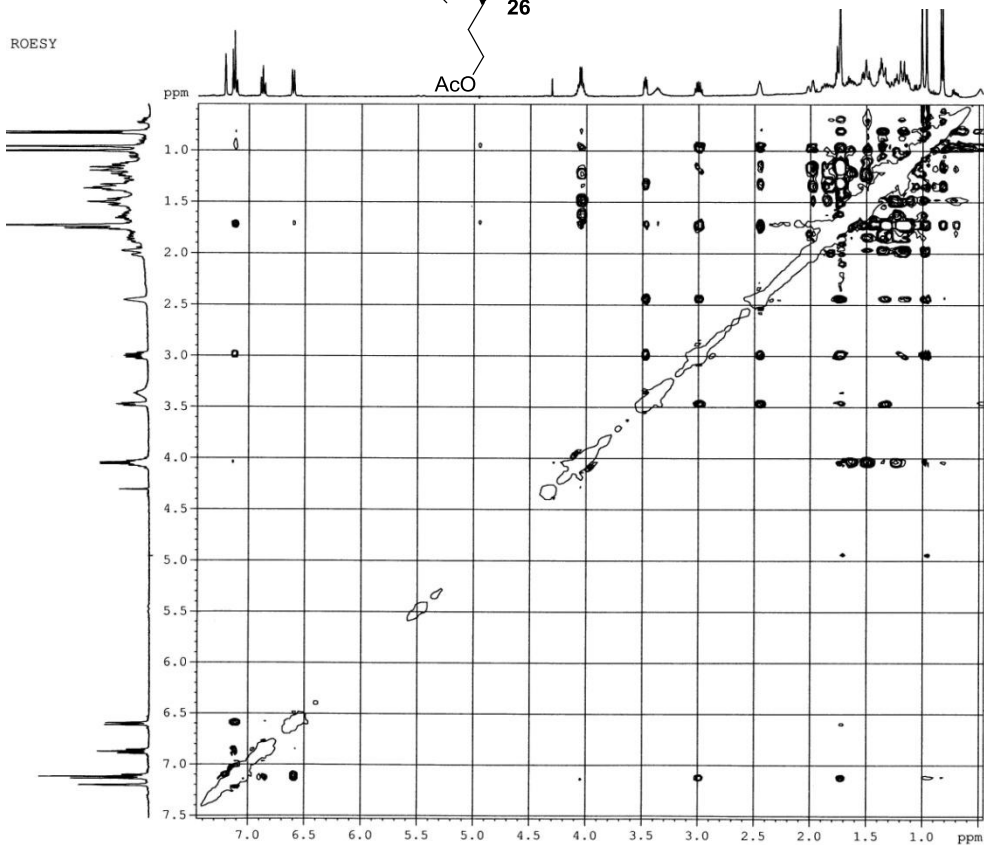
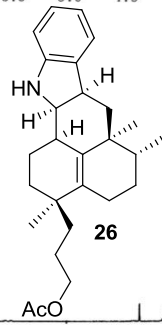
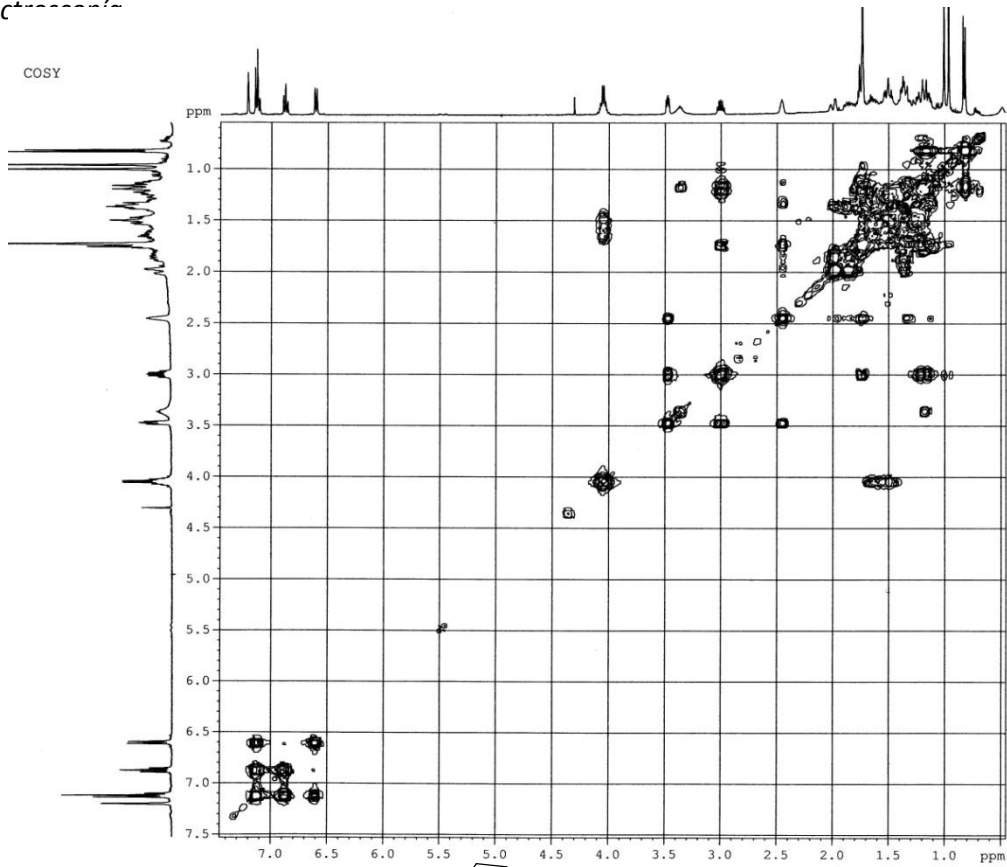


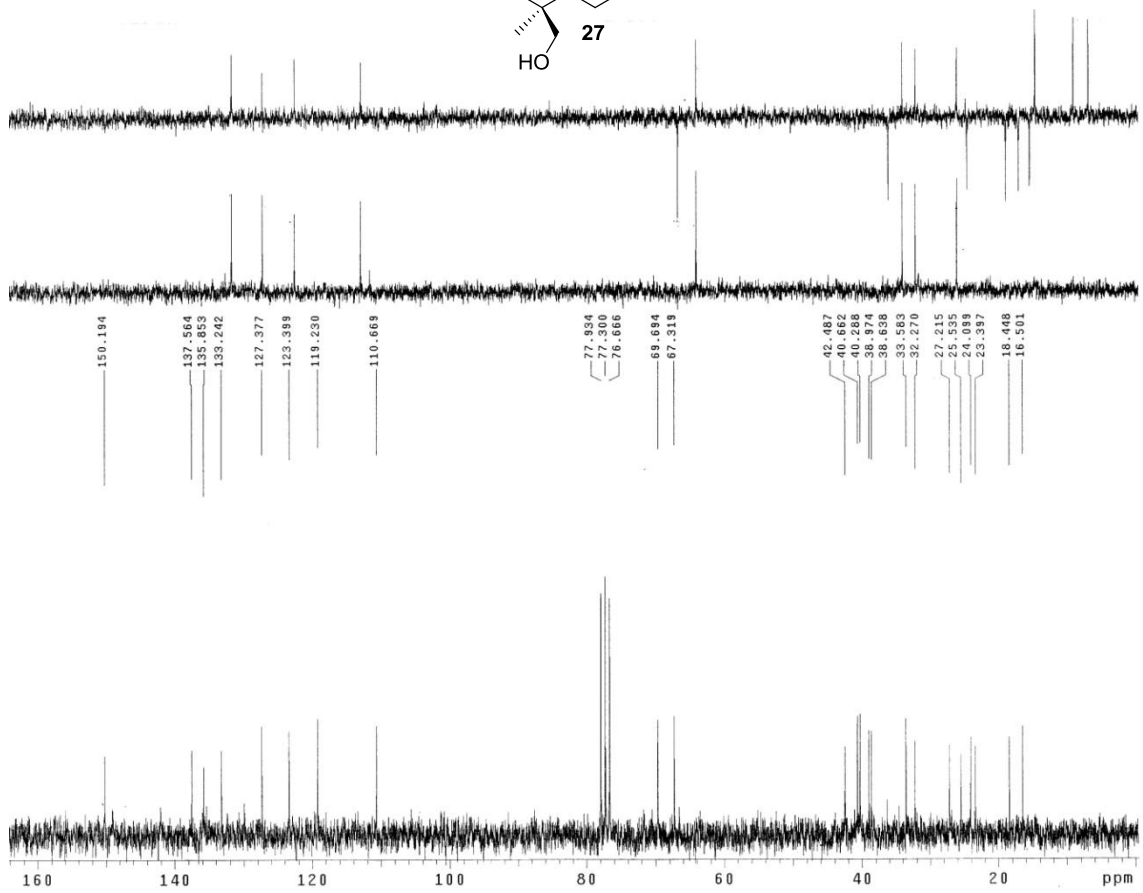
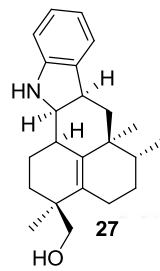
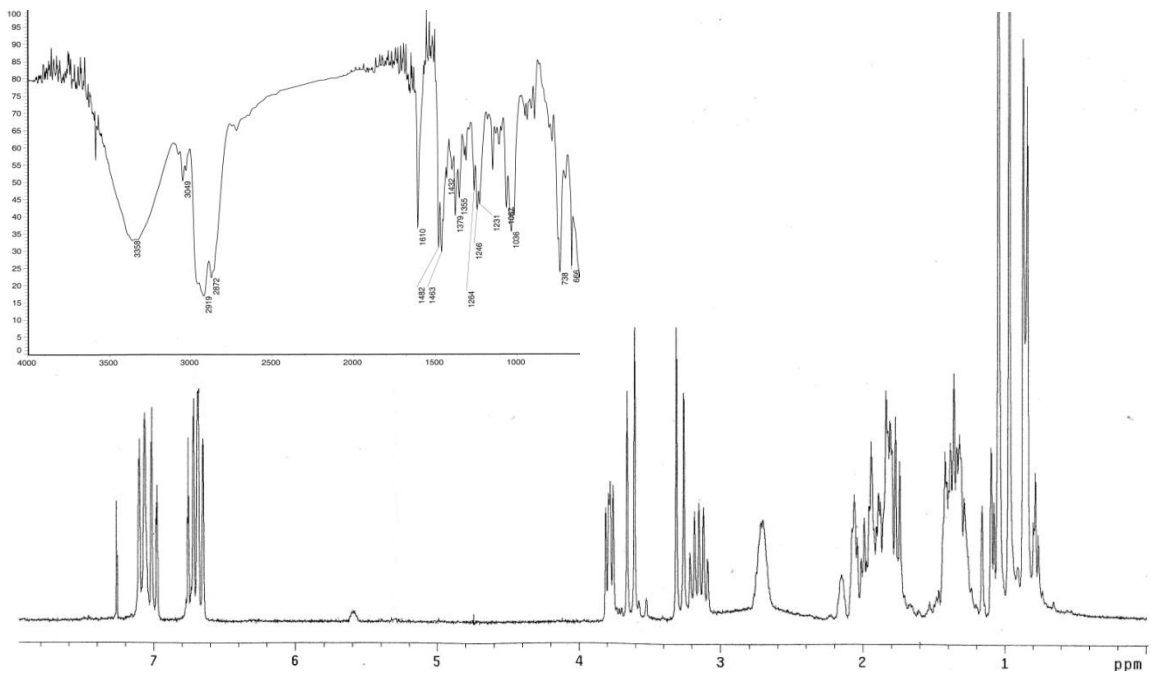


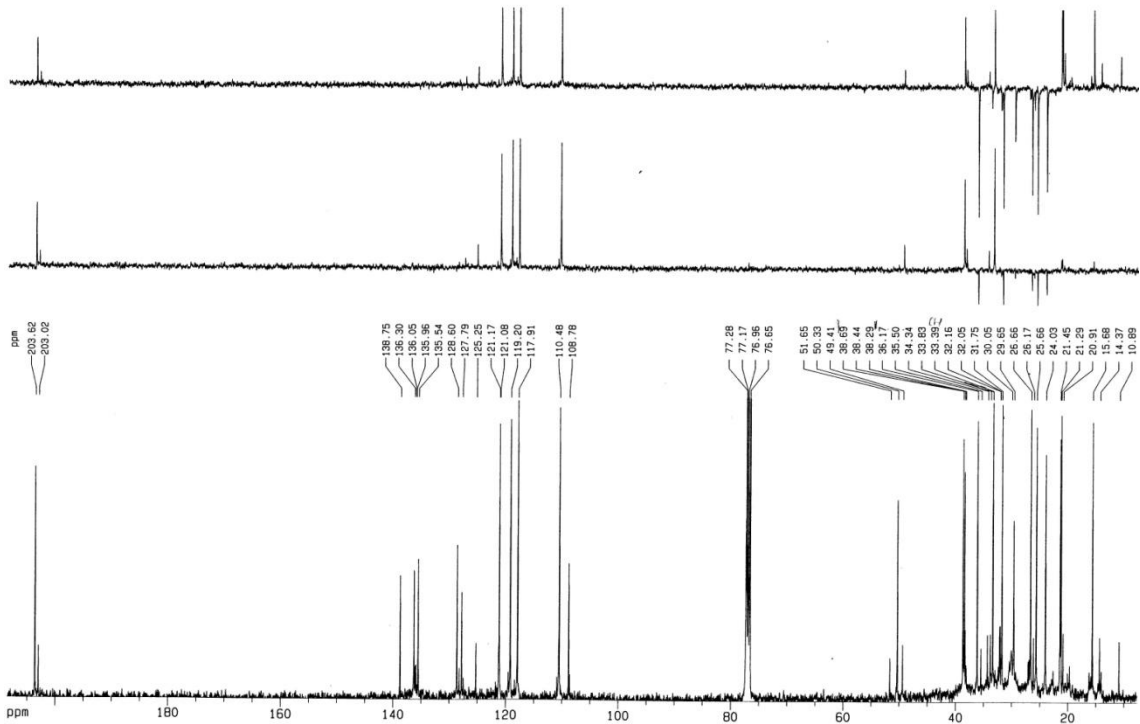
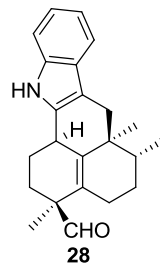
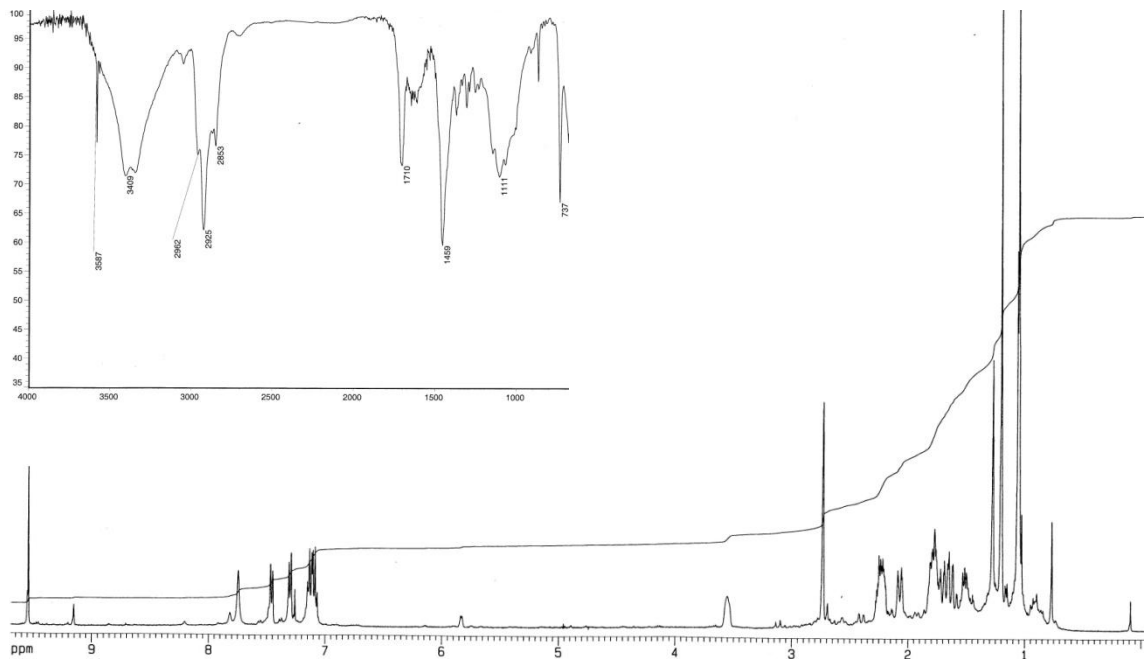




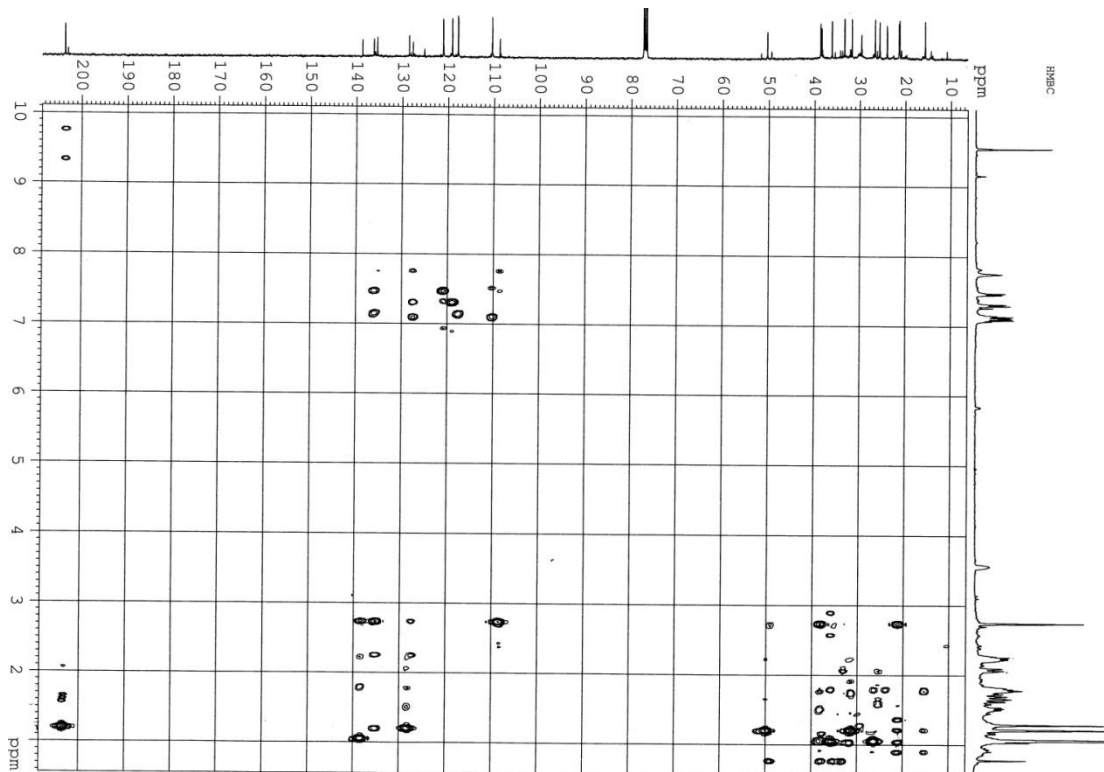
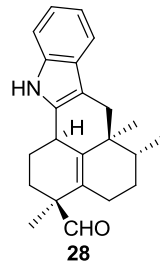
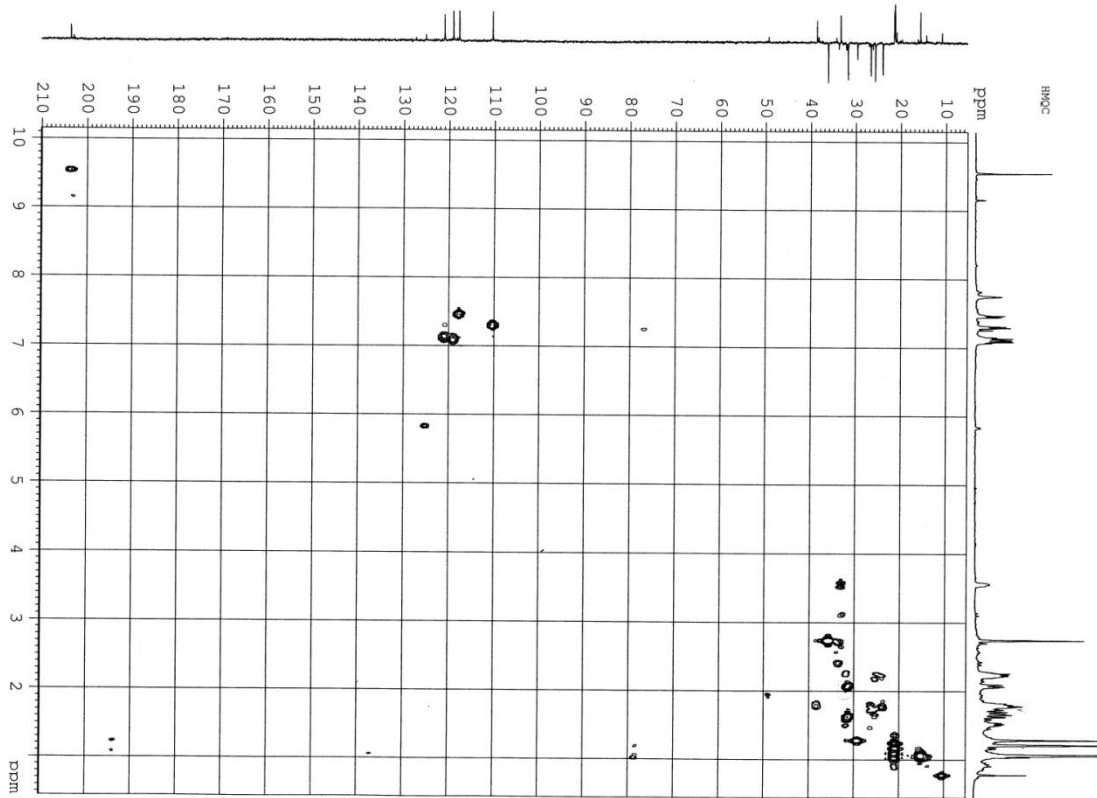




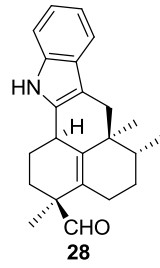
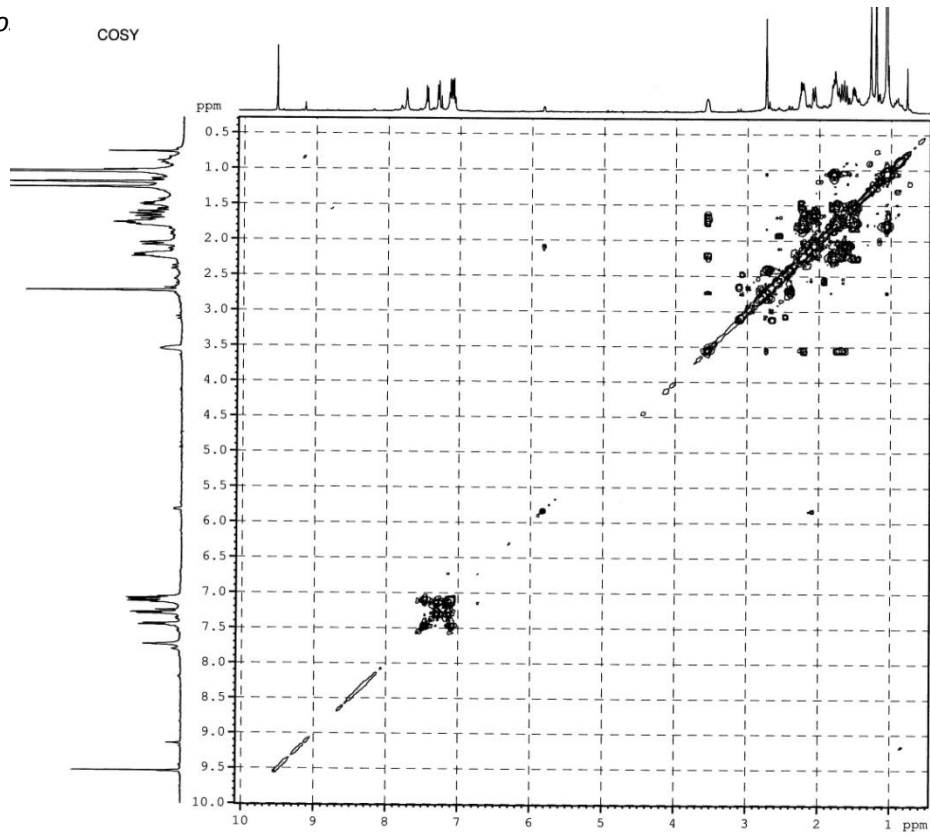




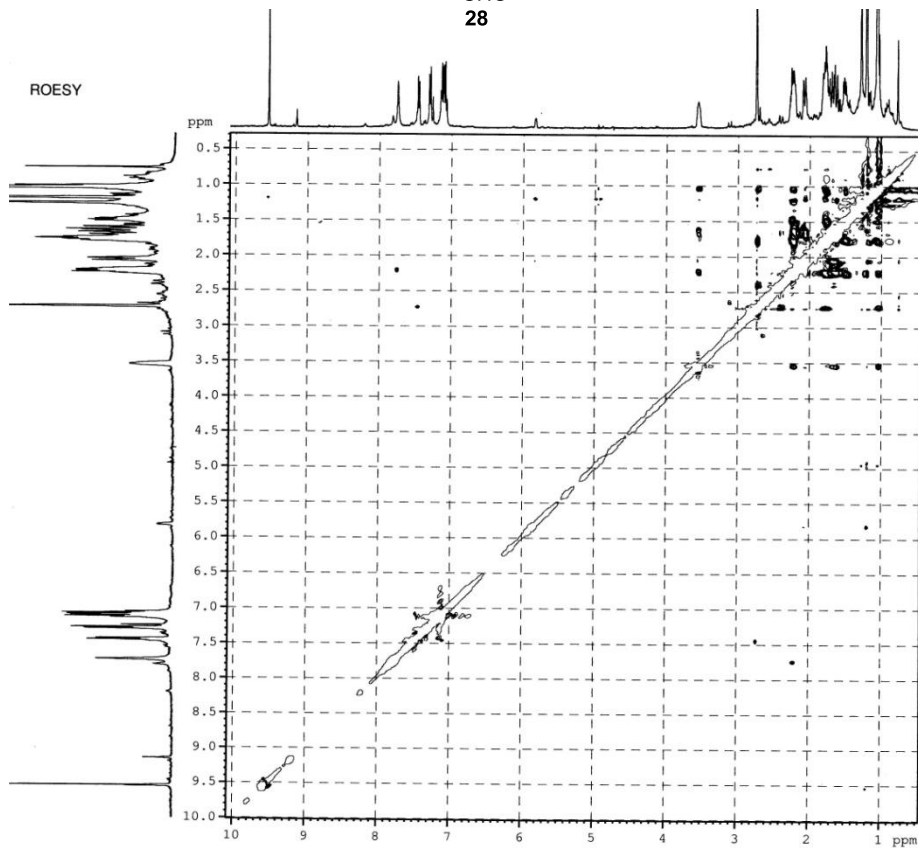


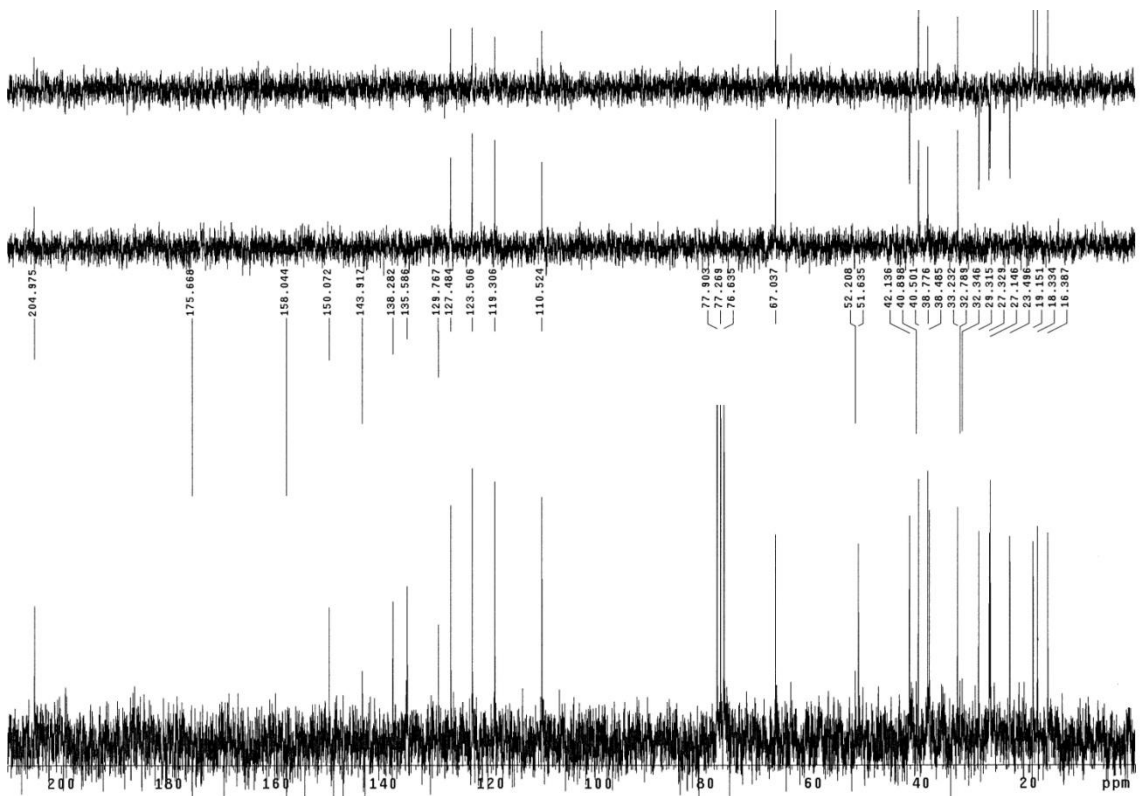
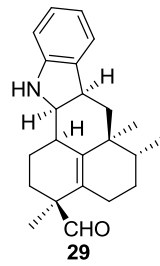
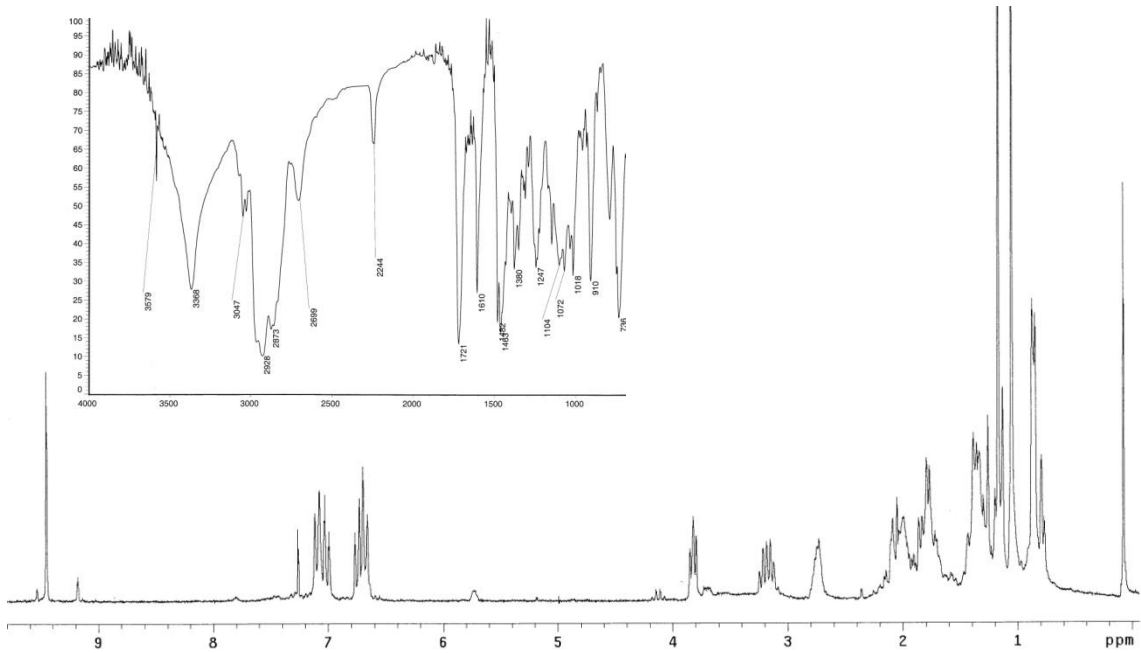


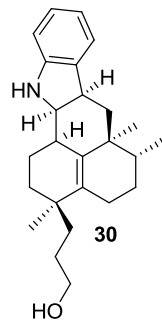
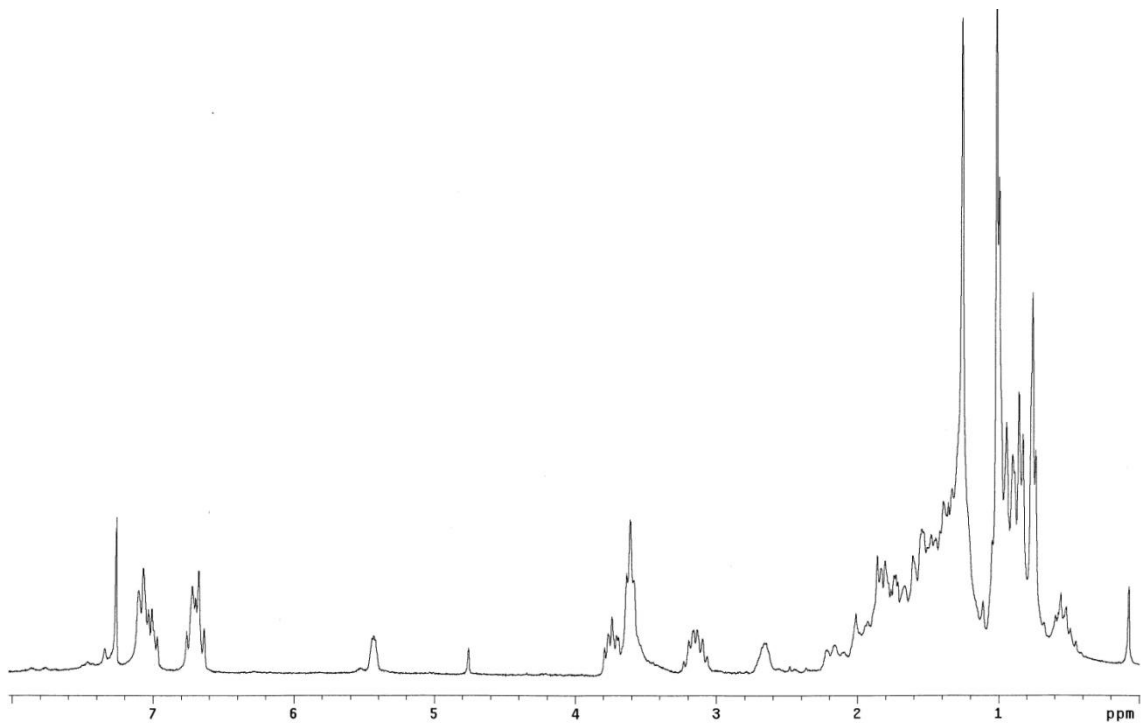
COSY

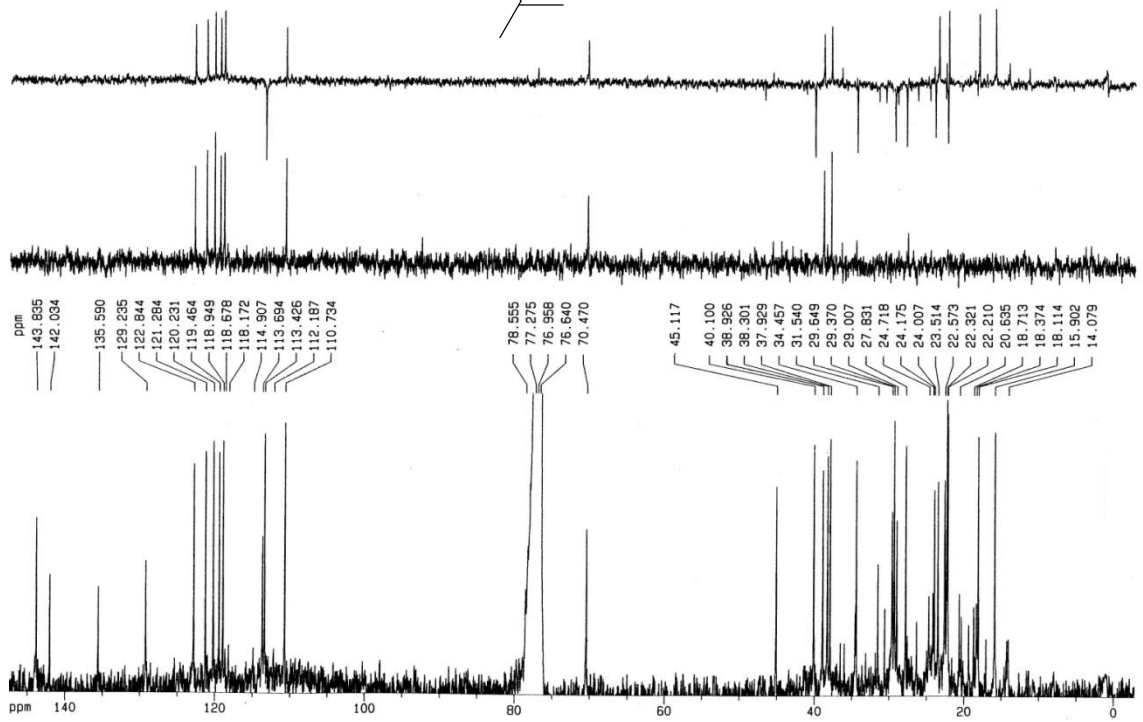
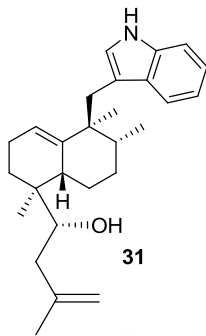
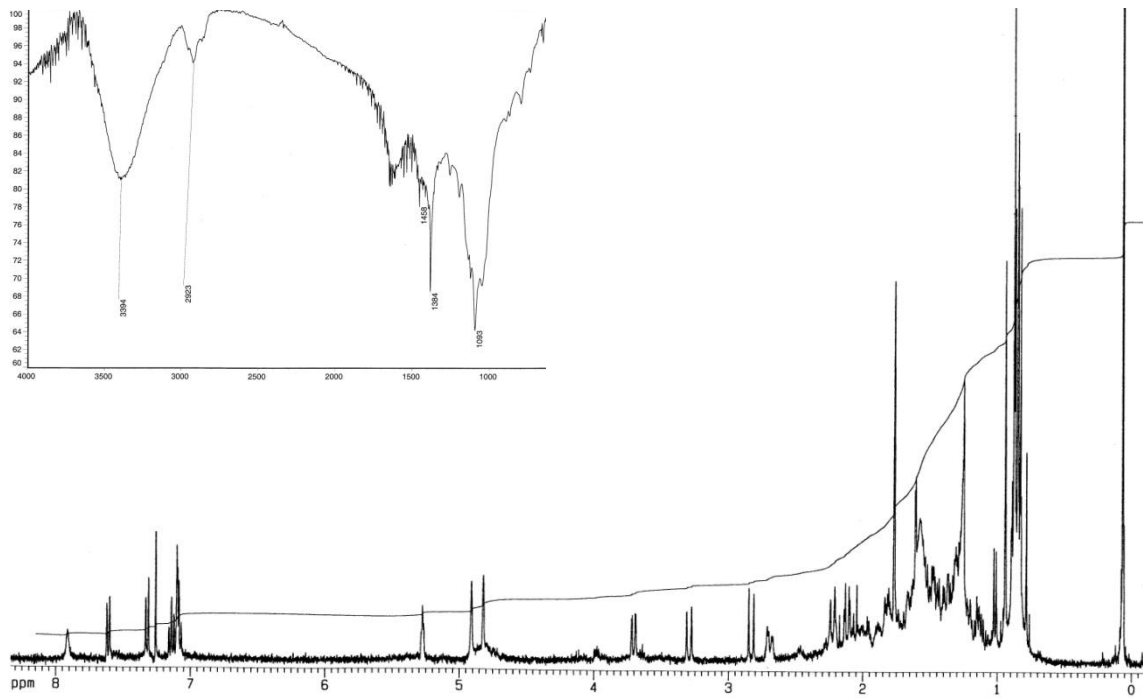


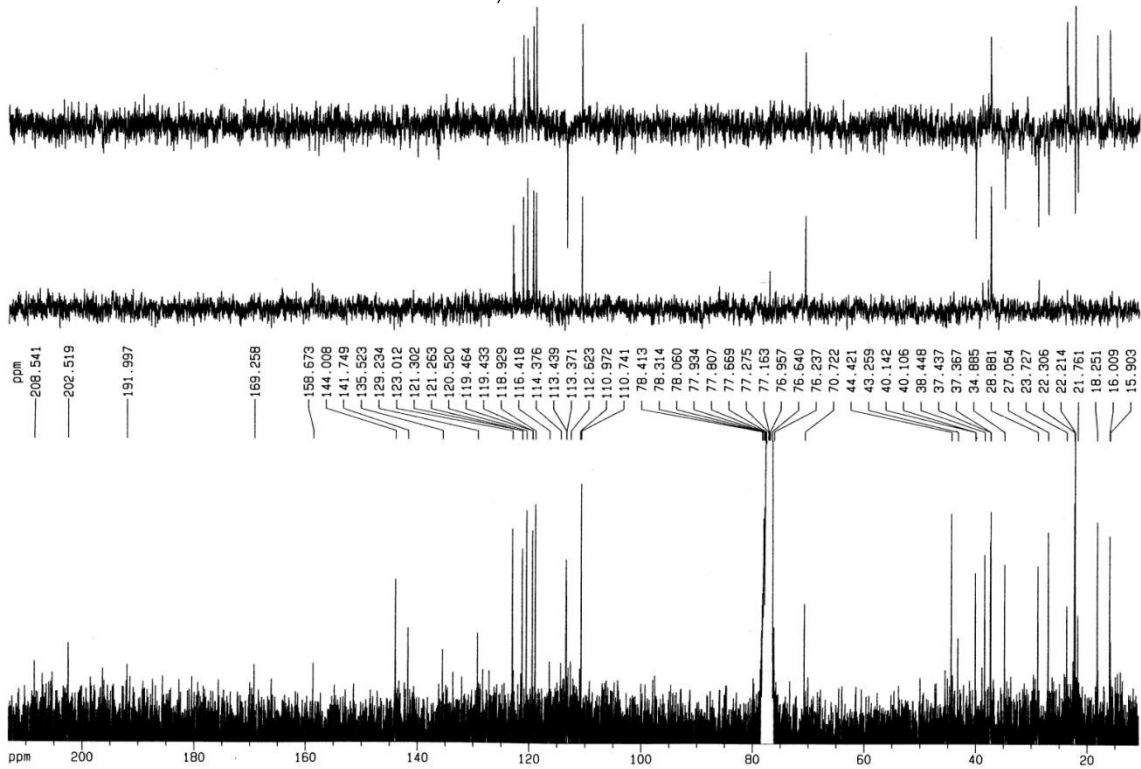
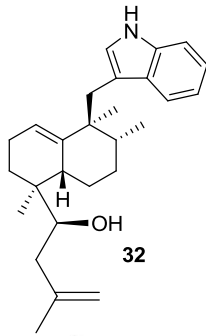
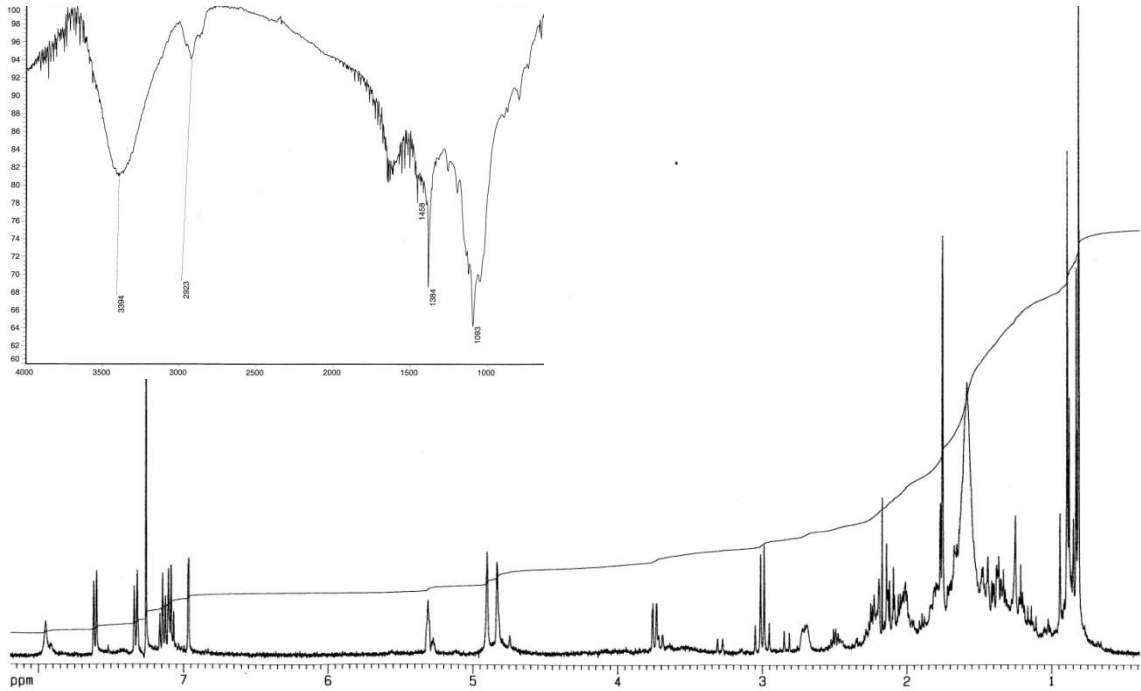
ROESY

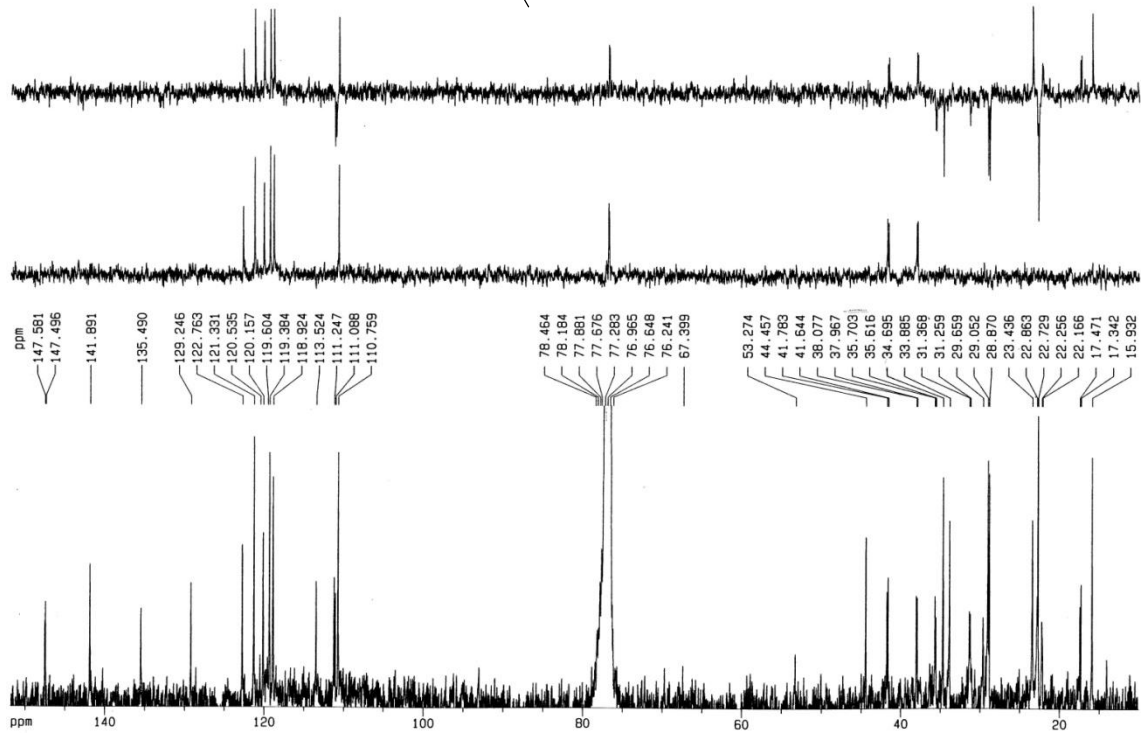
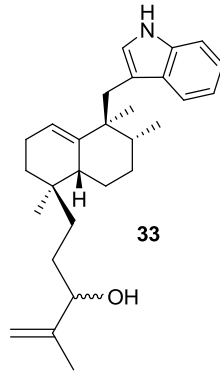
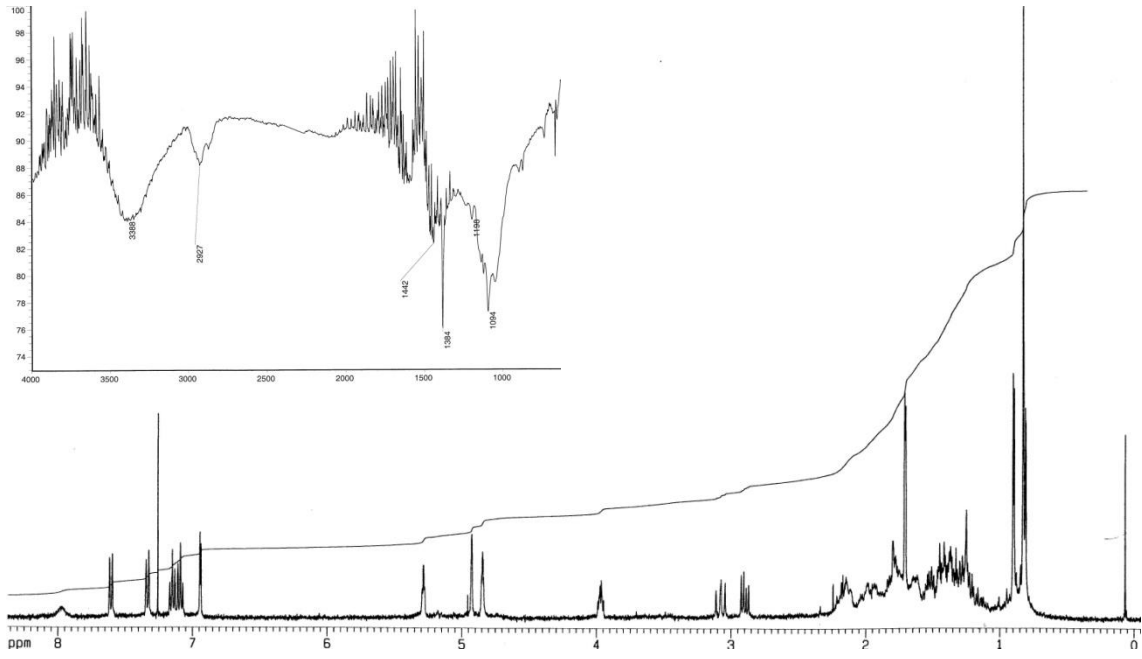


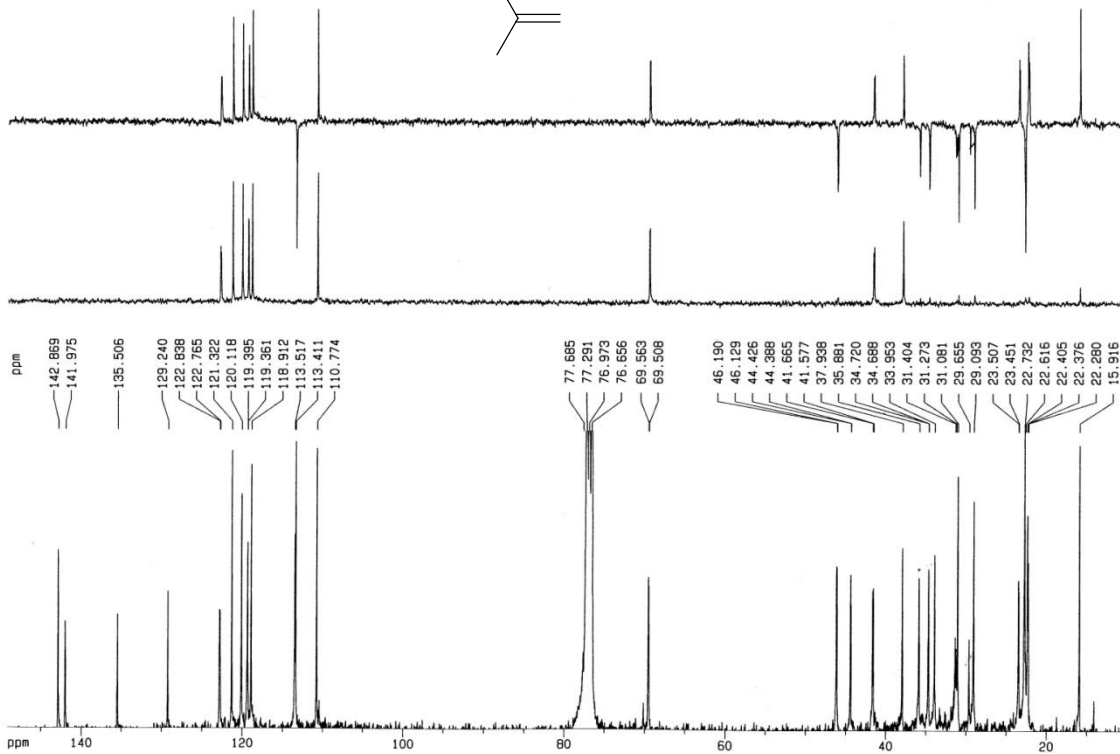
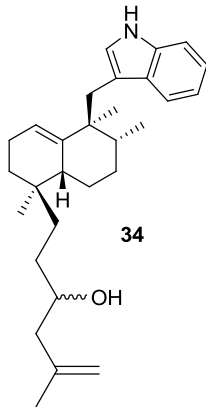
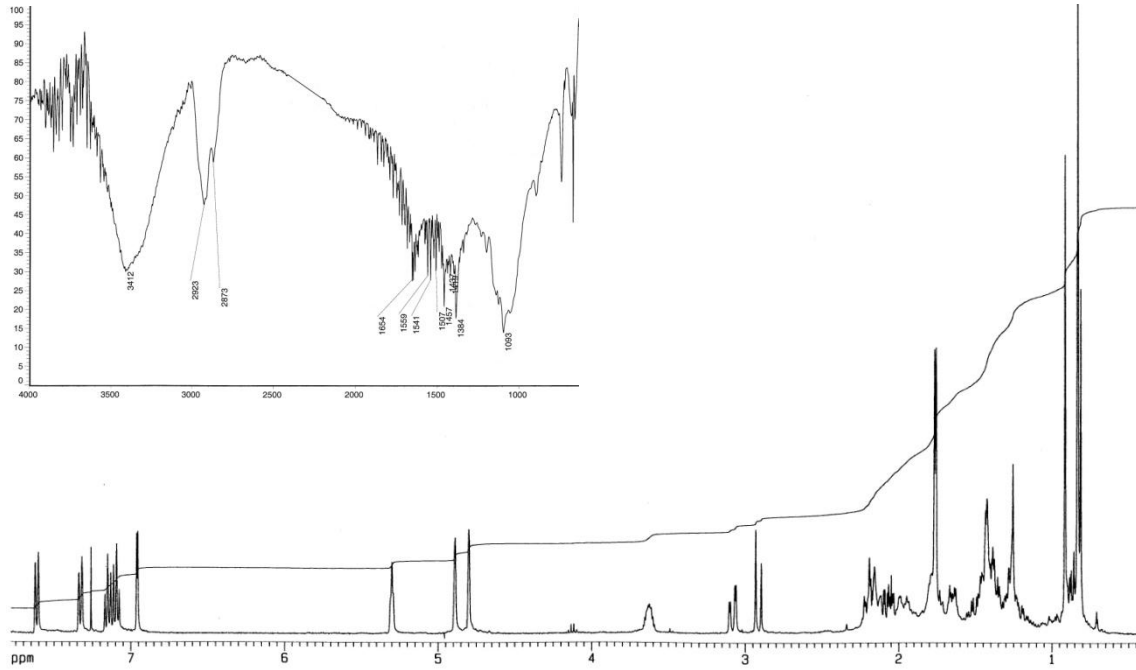




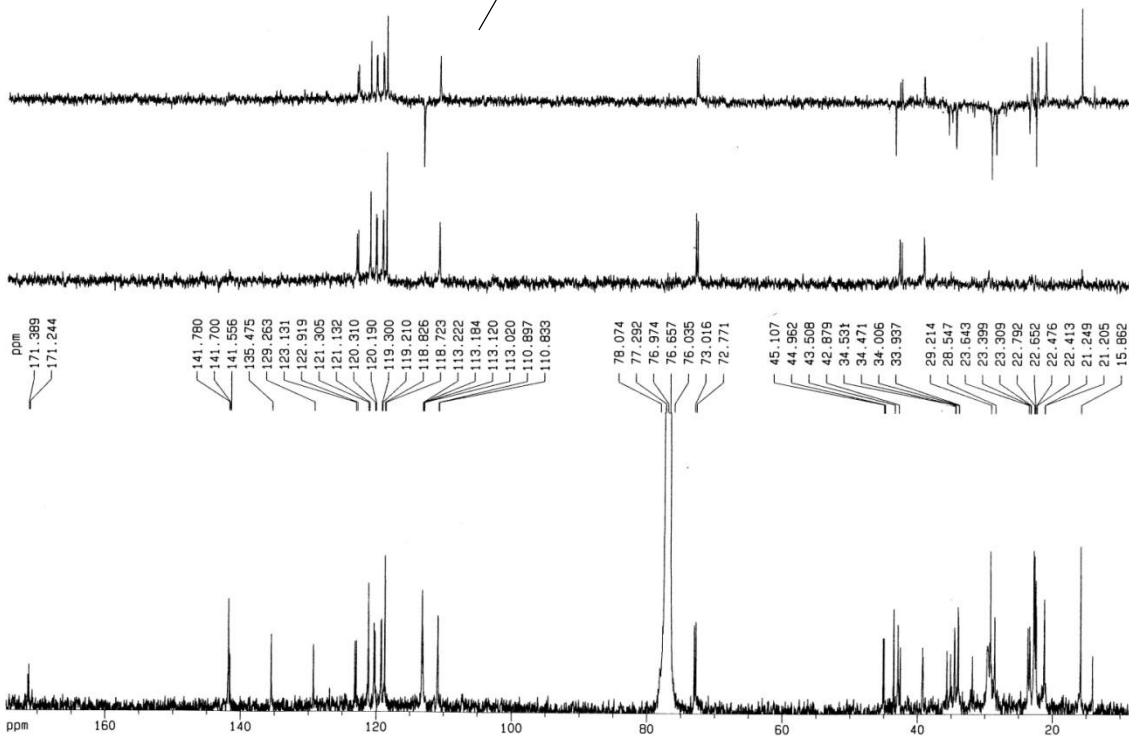
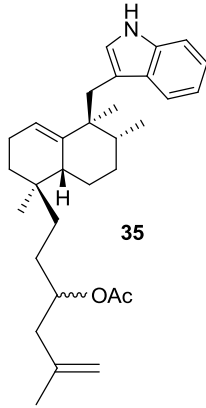
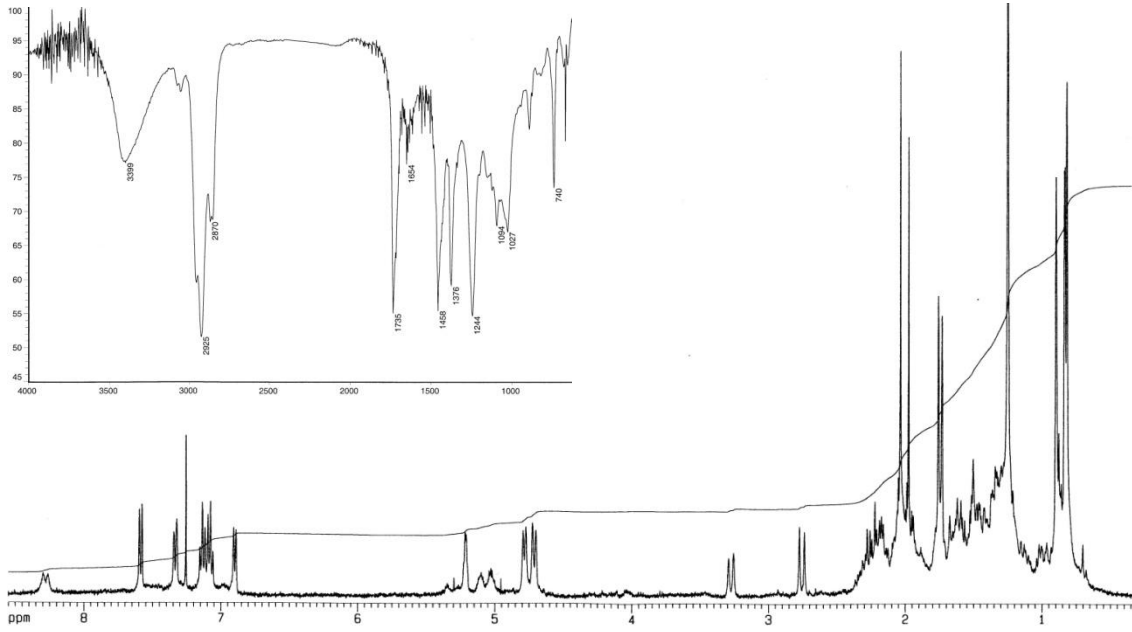


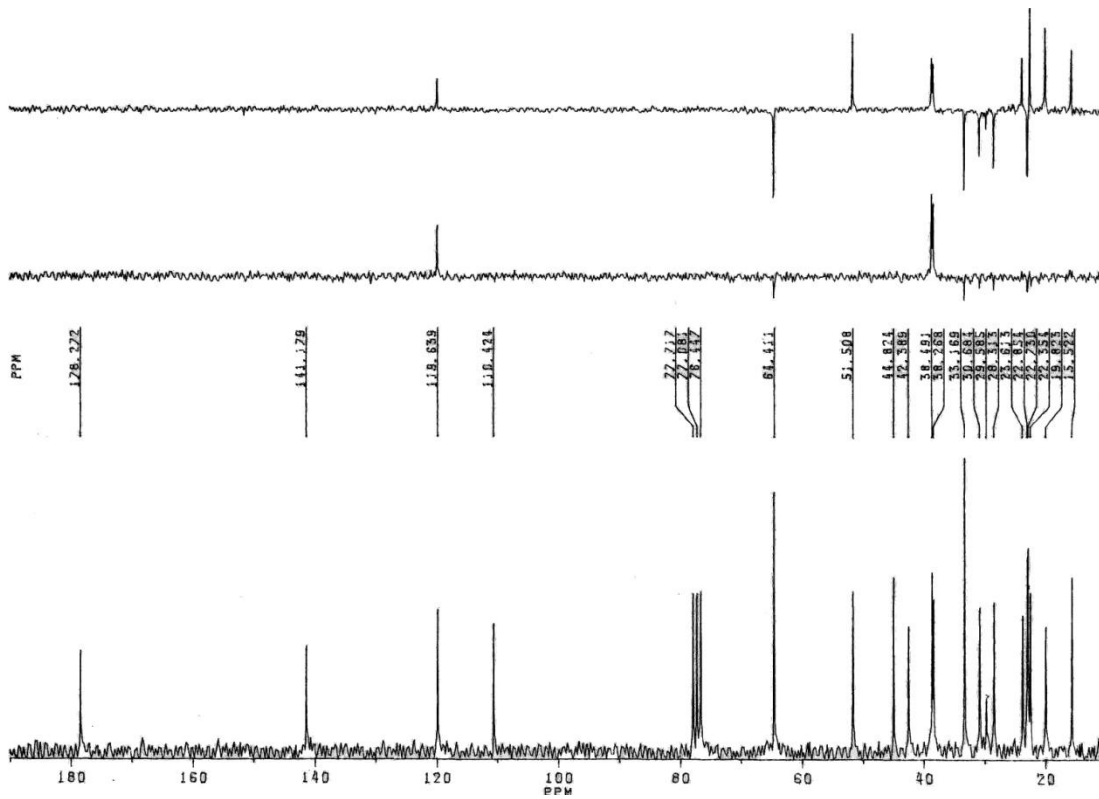
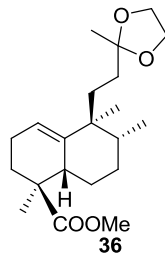
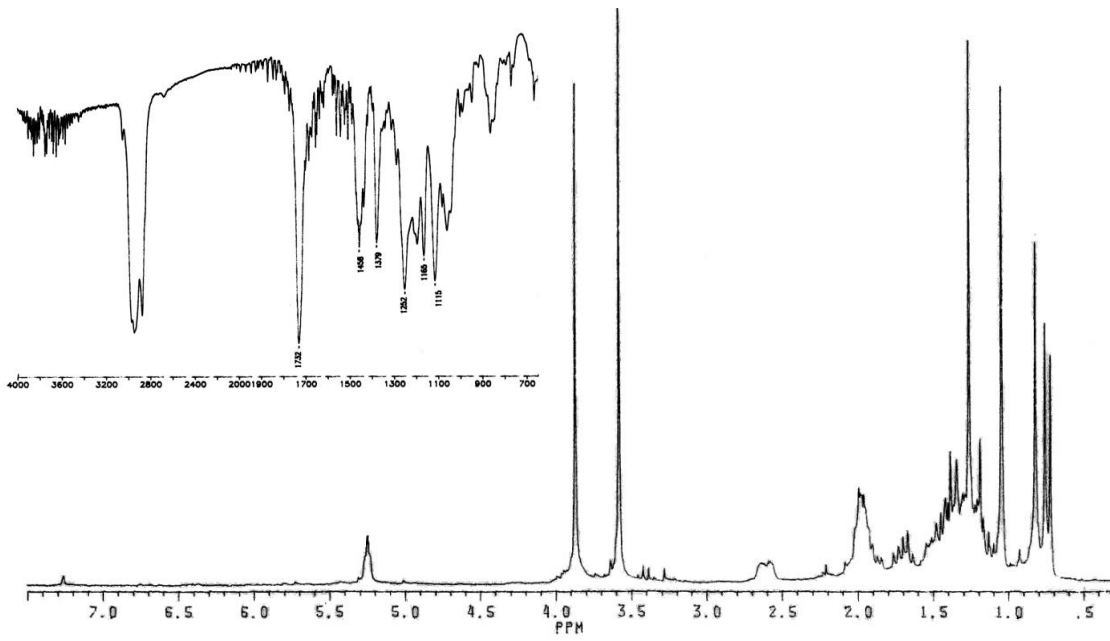


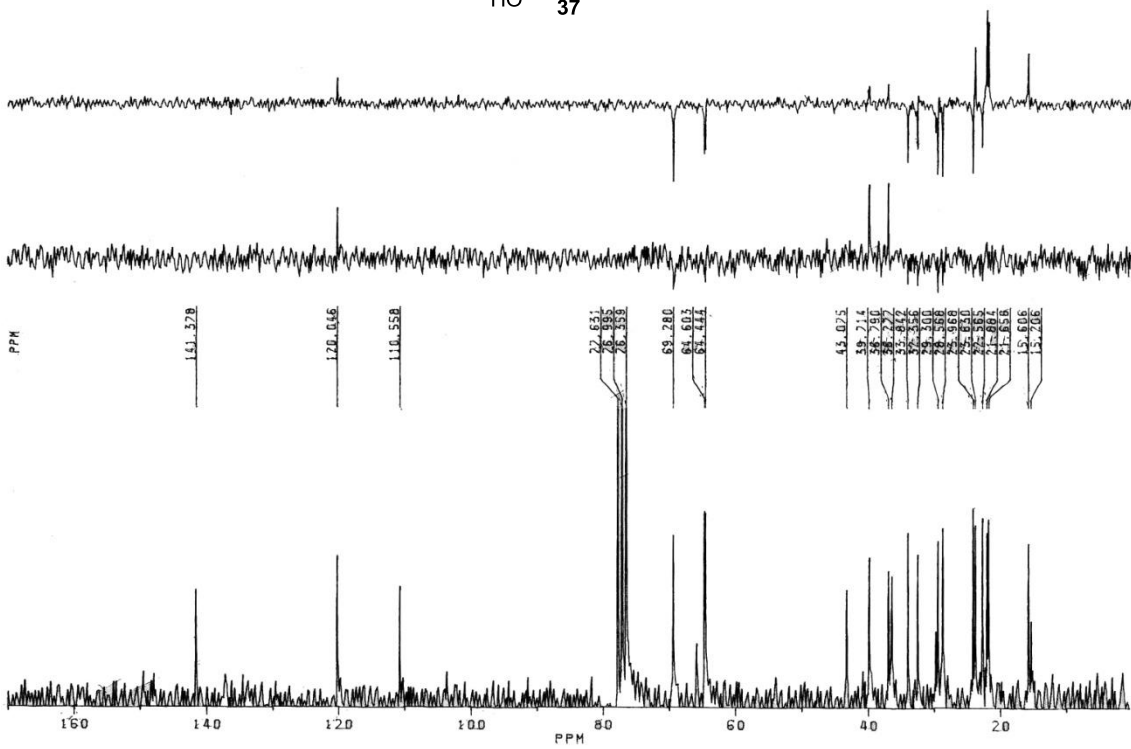
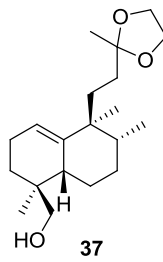
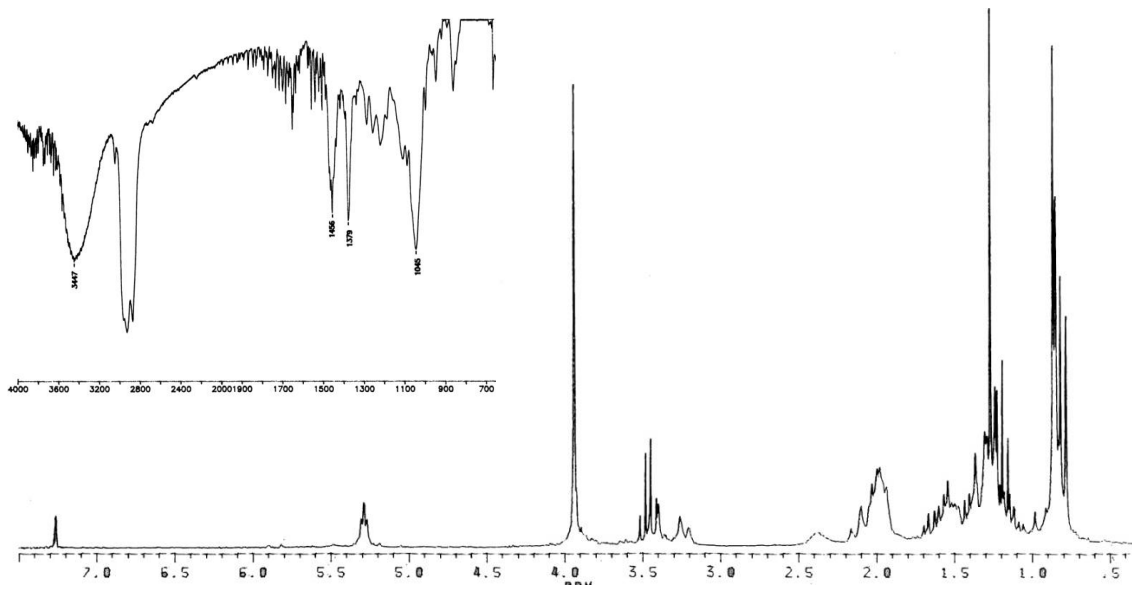


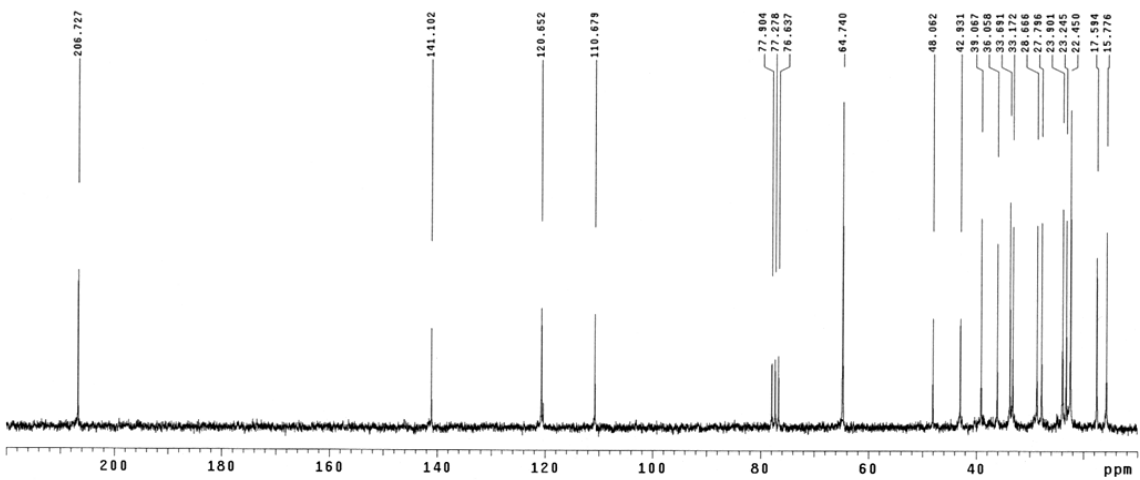
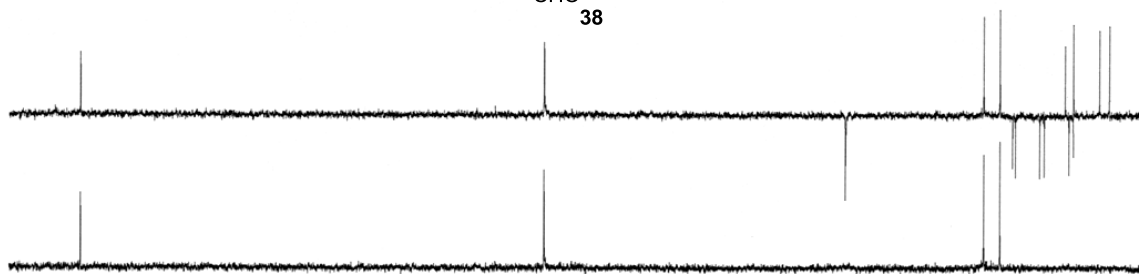
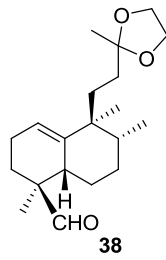
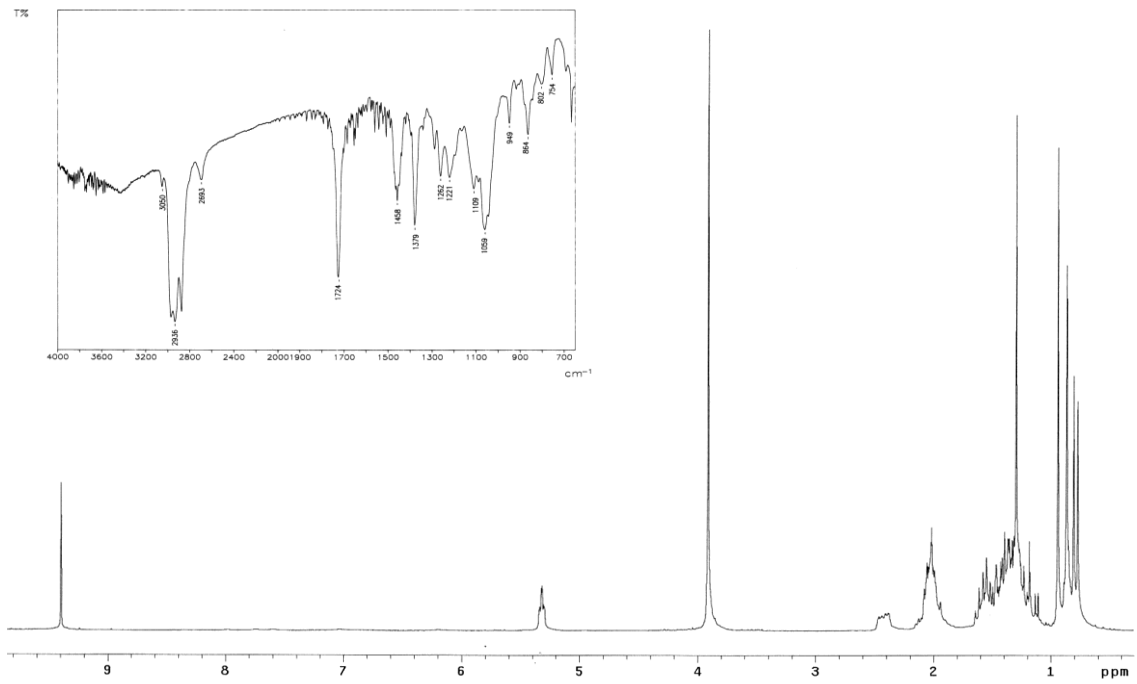


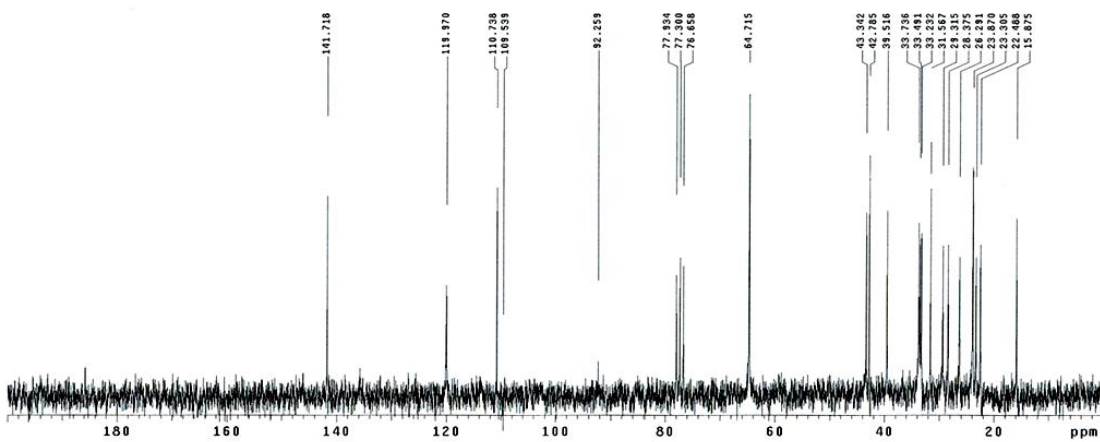
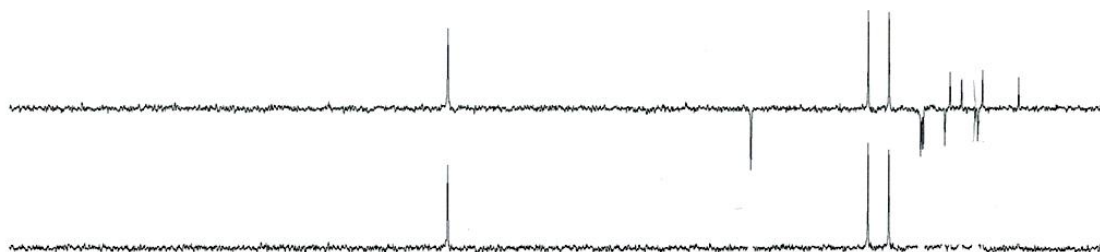
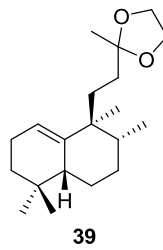
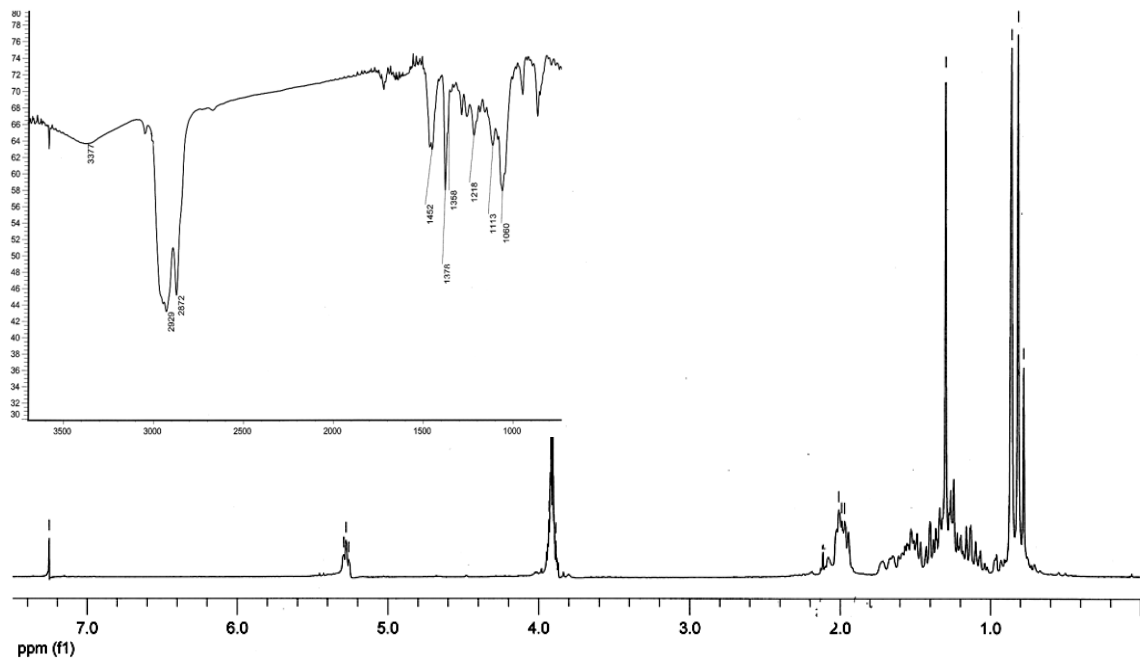


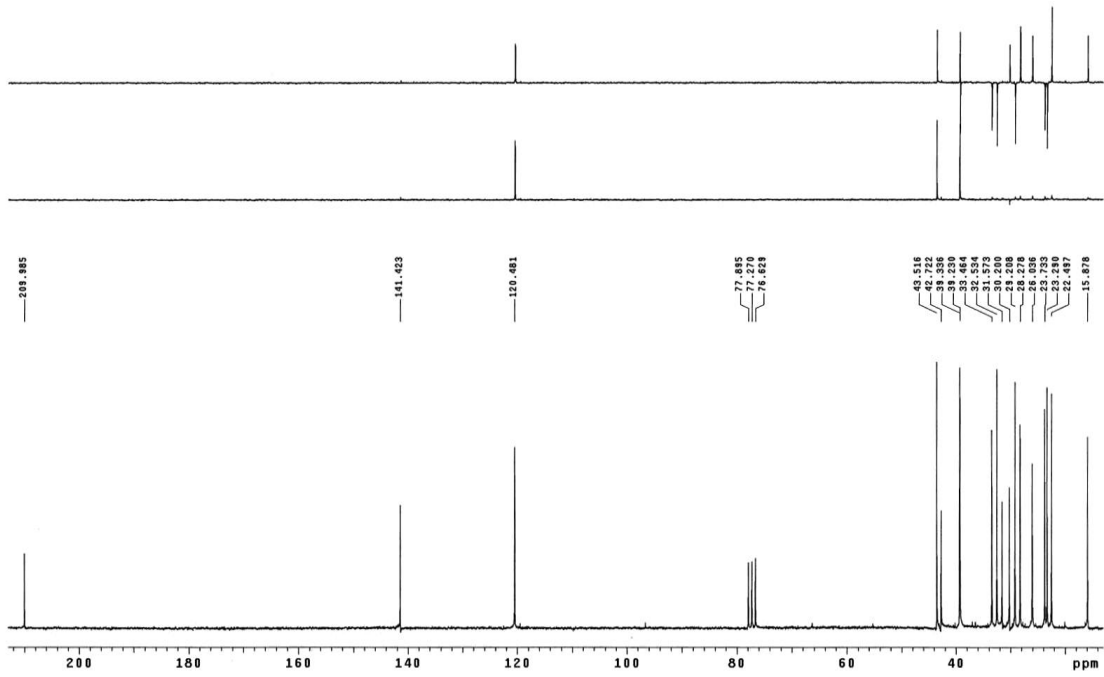
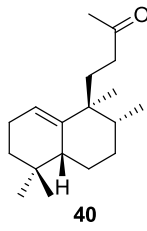
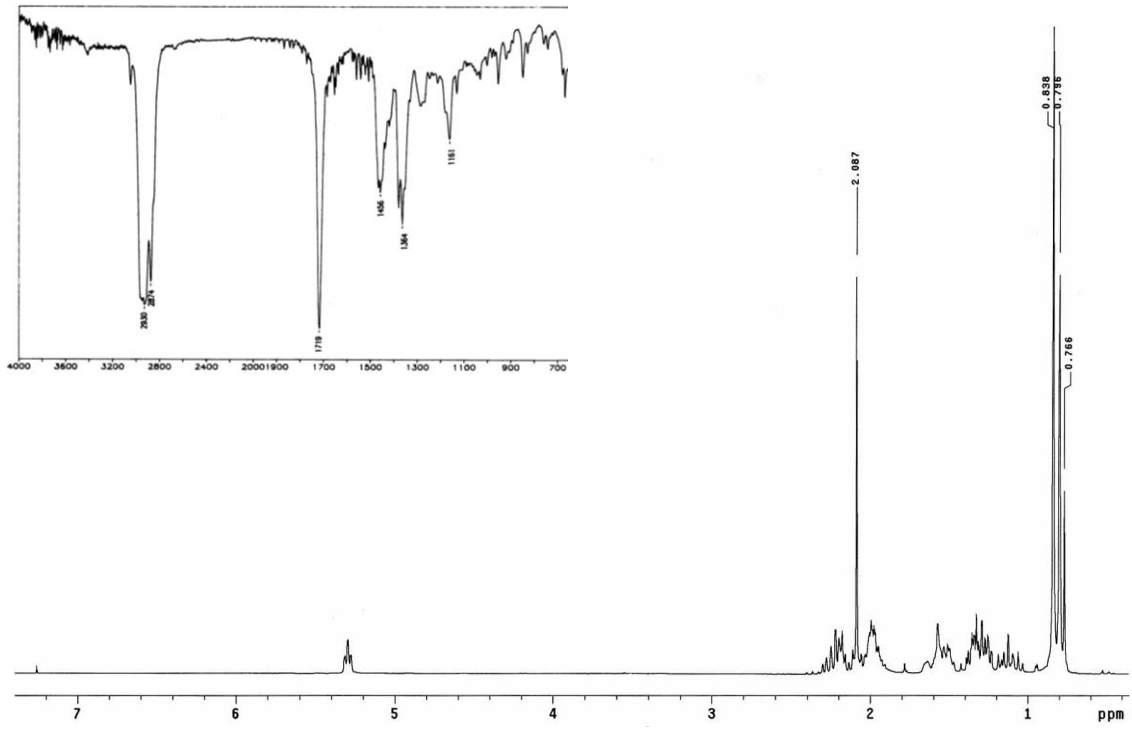


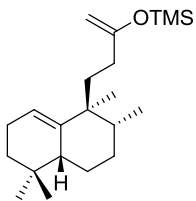
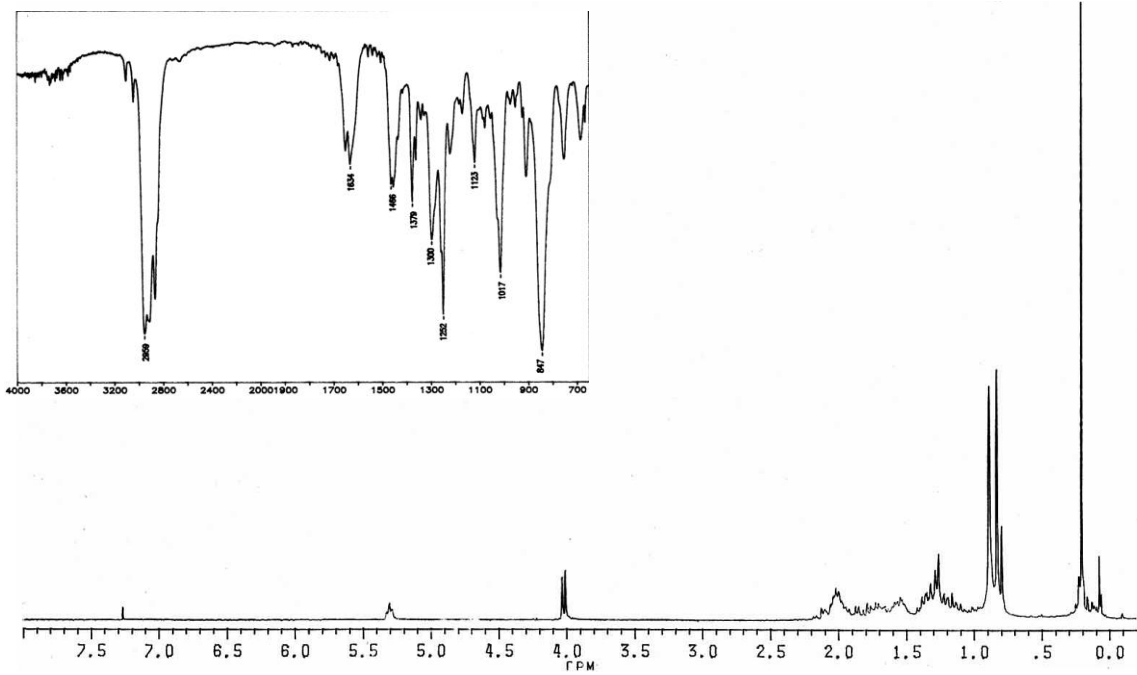




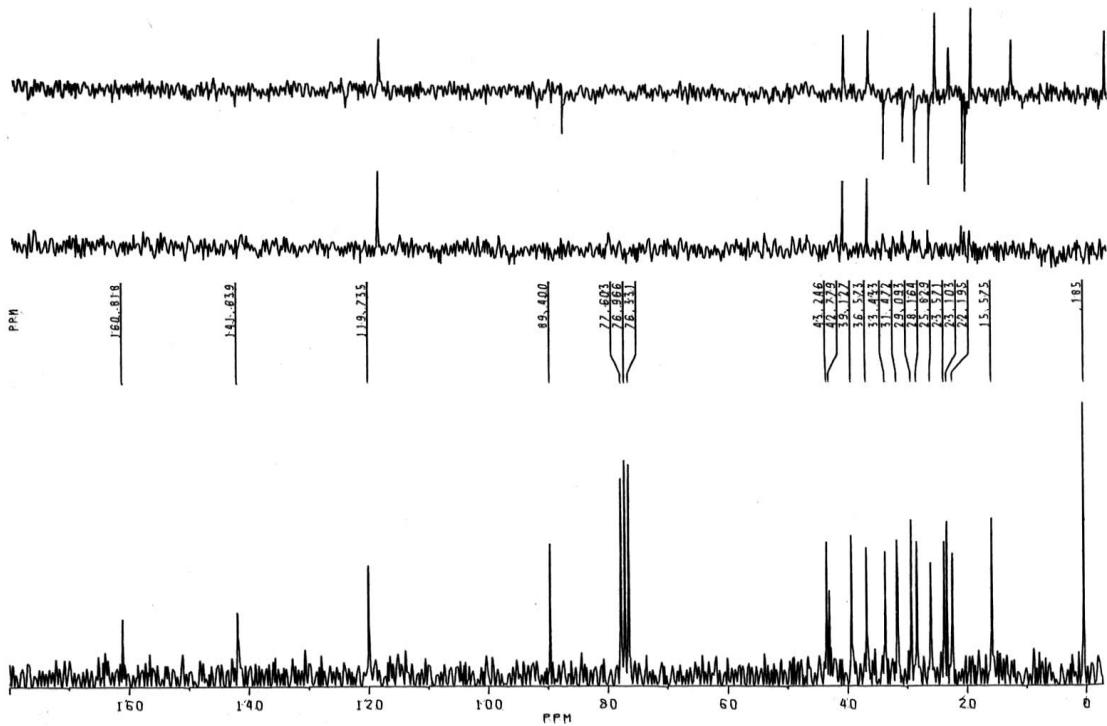


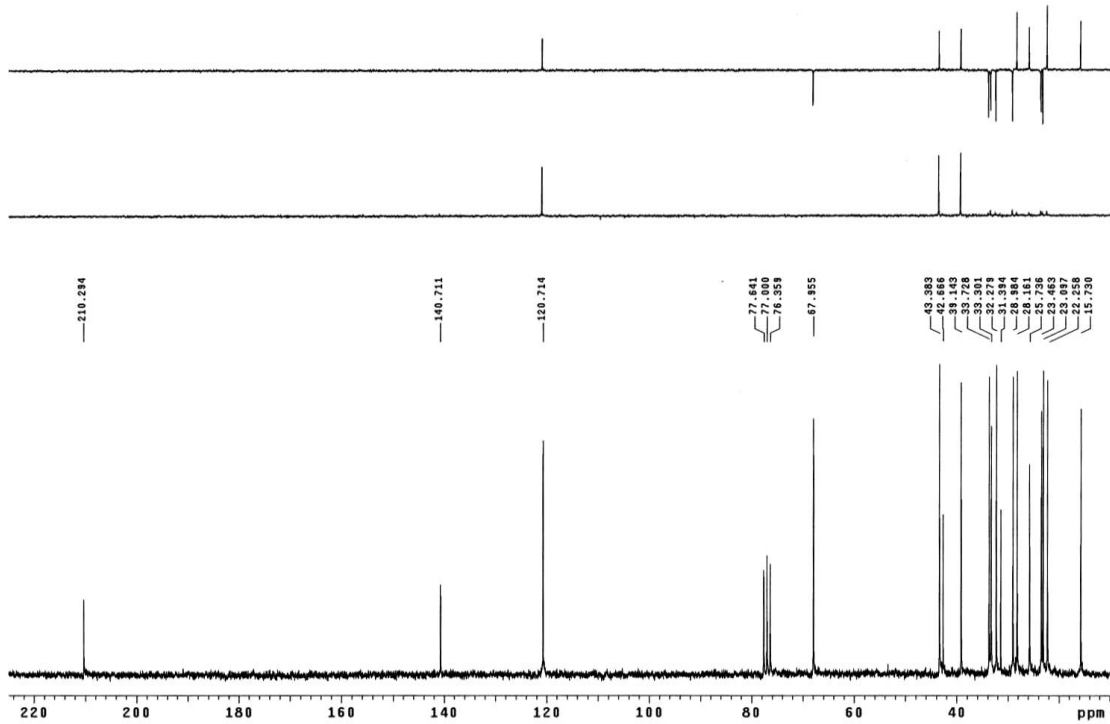
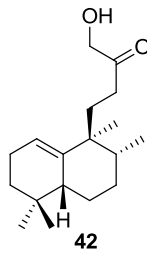
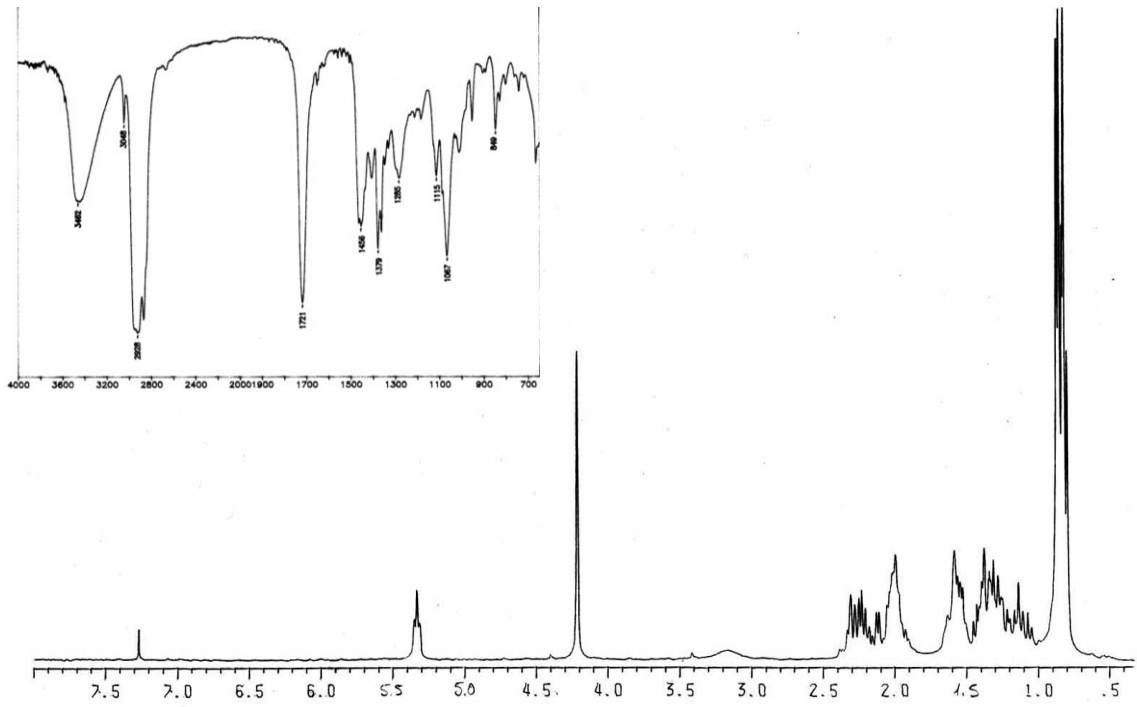




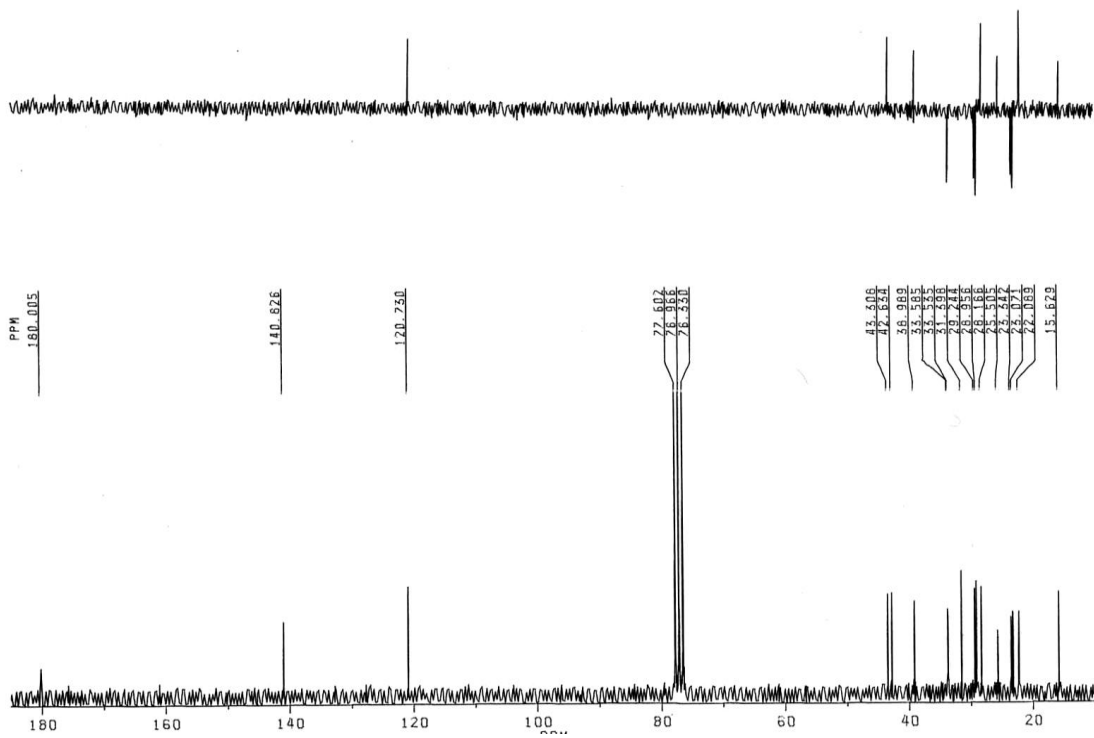
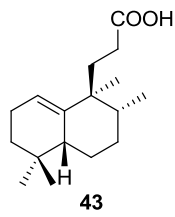
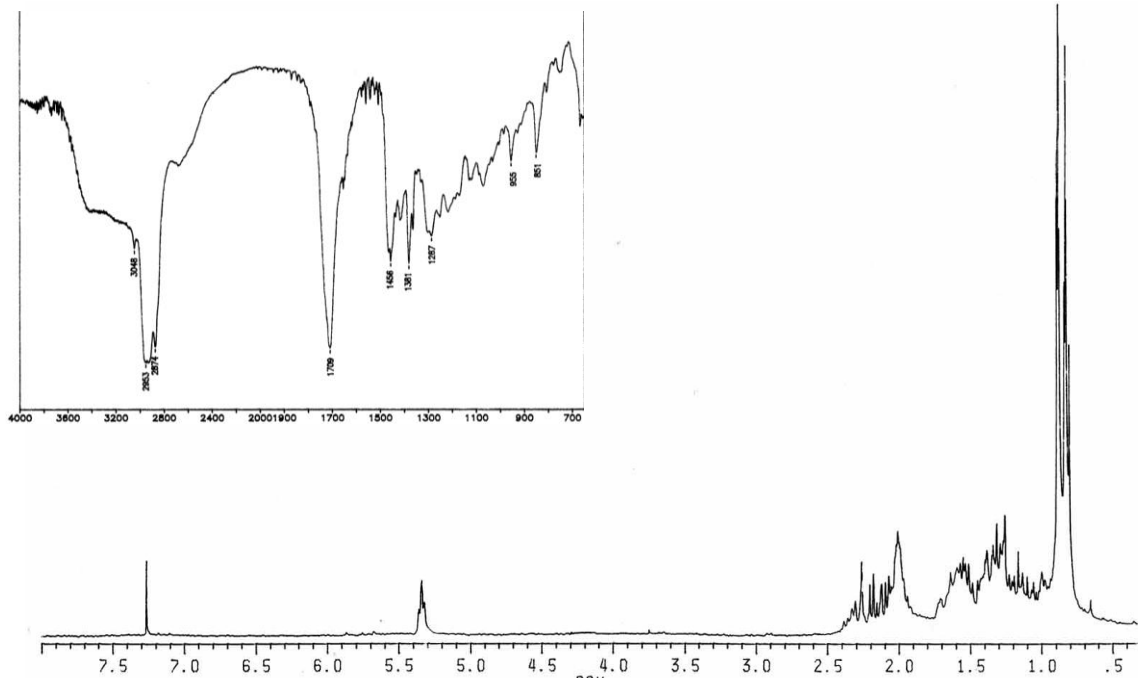


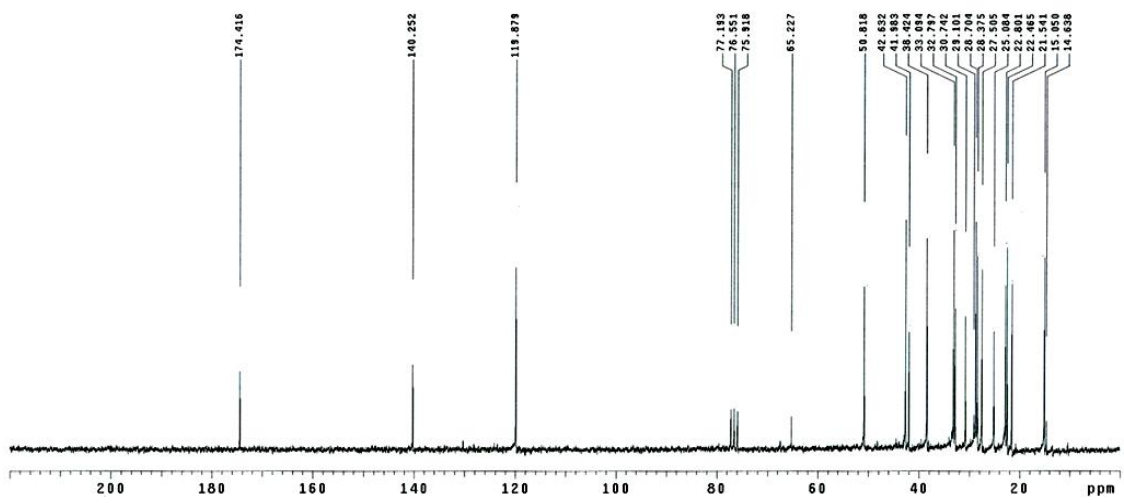
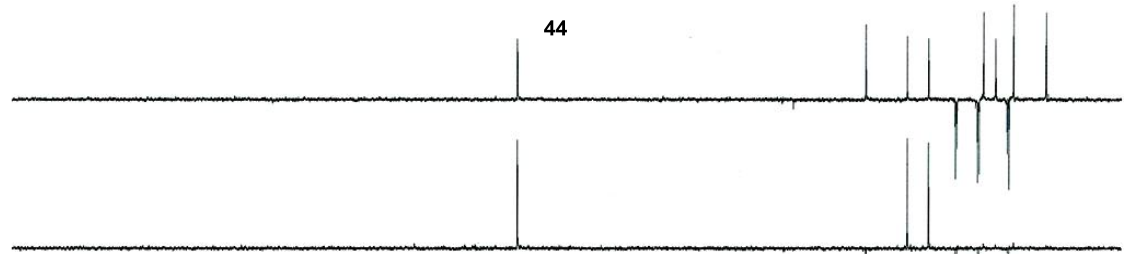
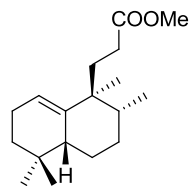
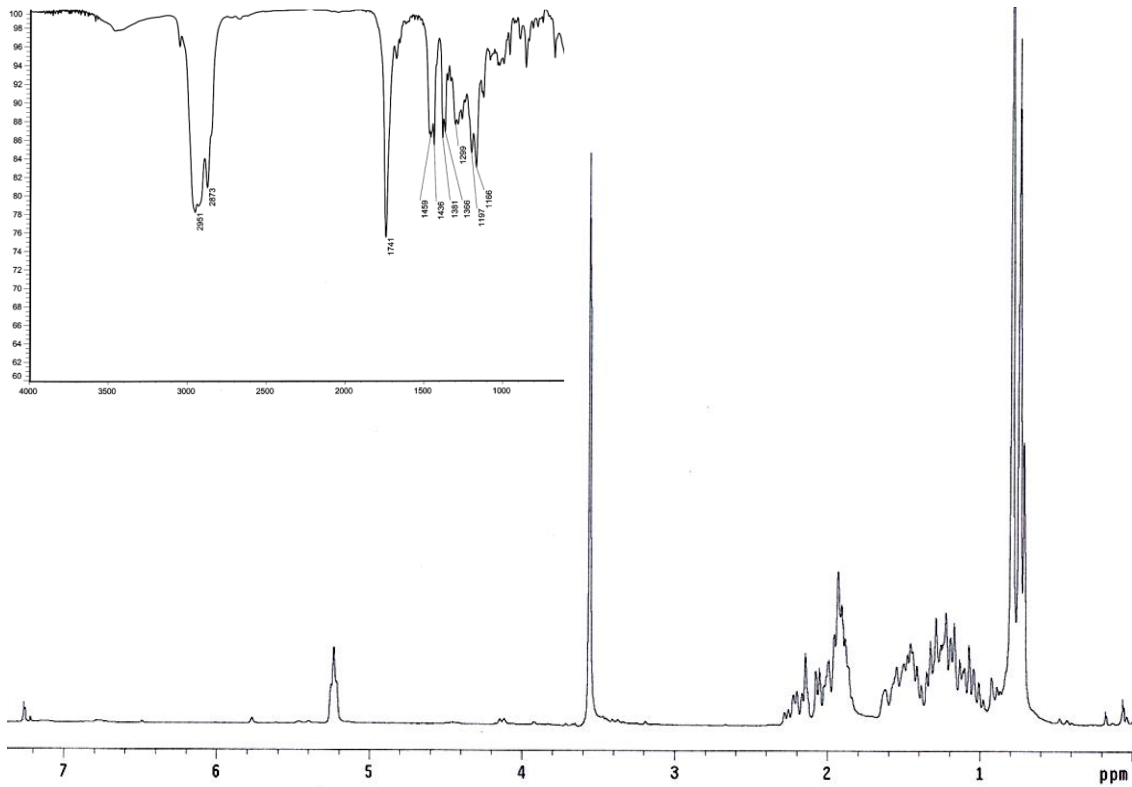
41

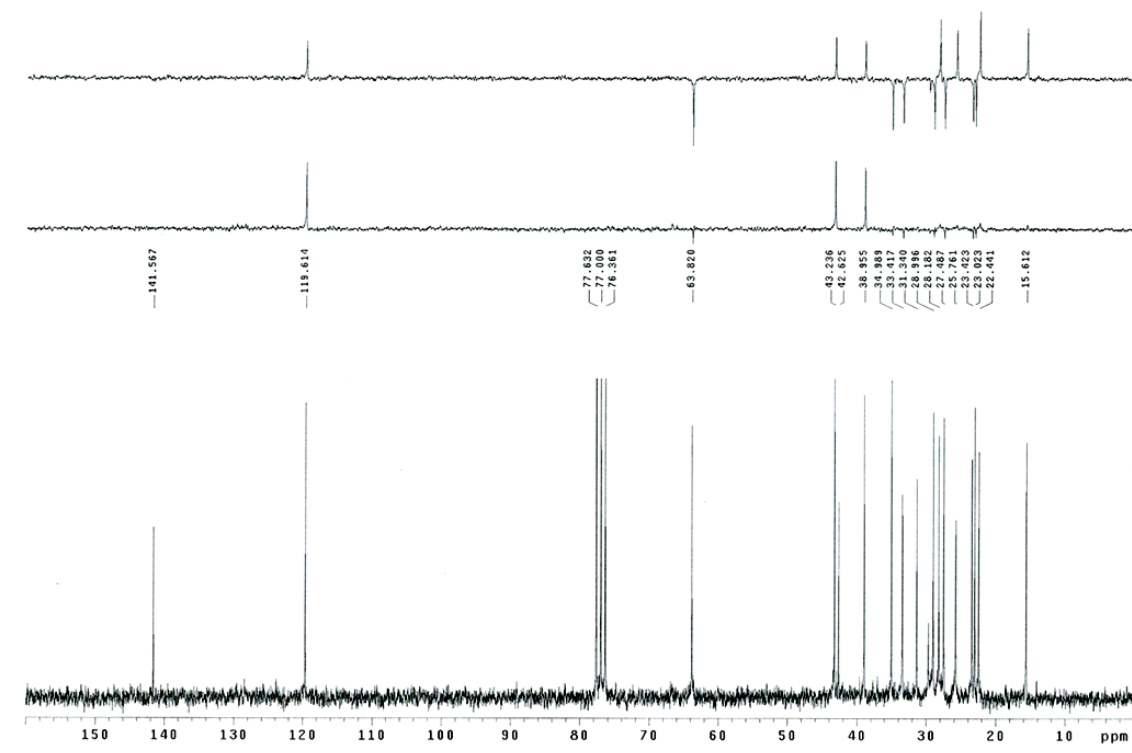
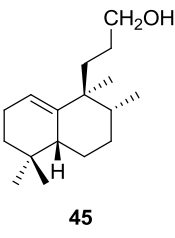
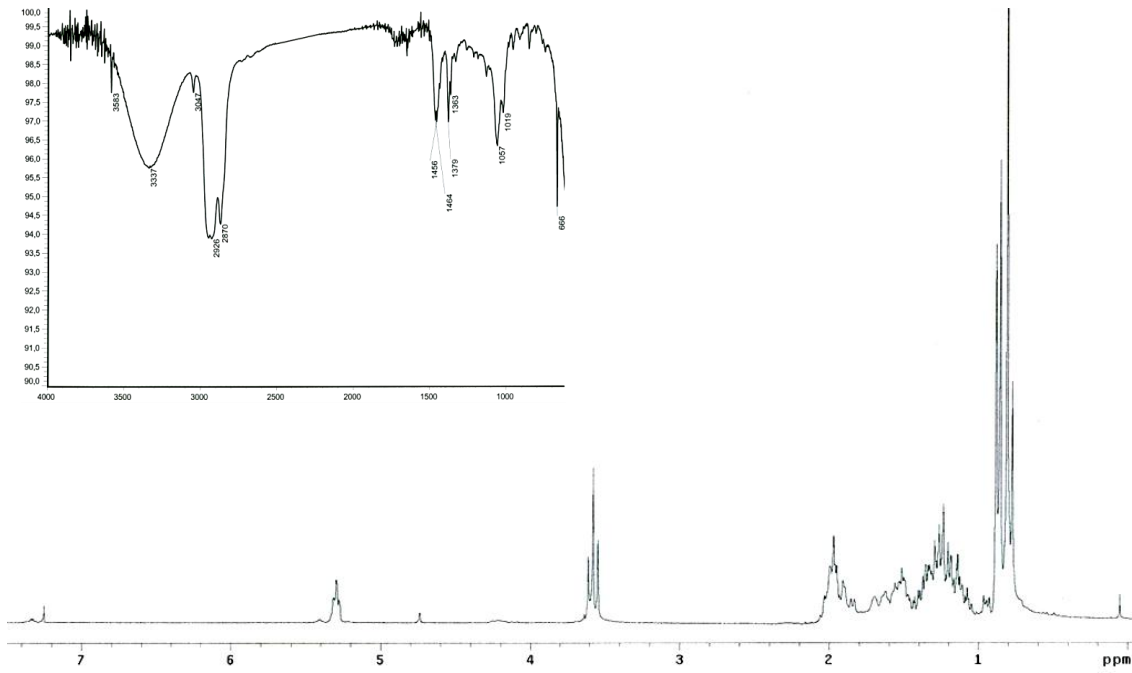


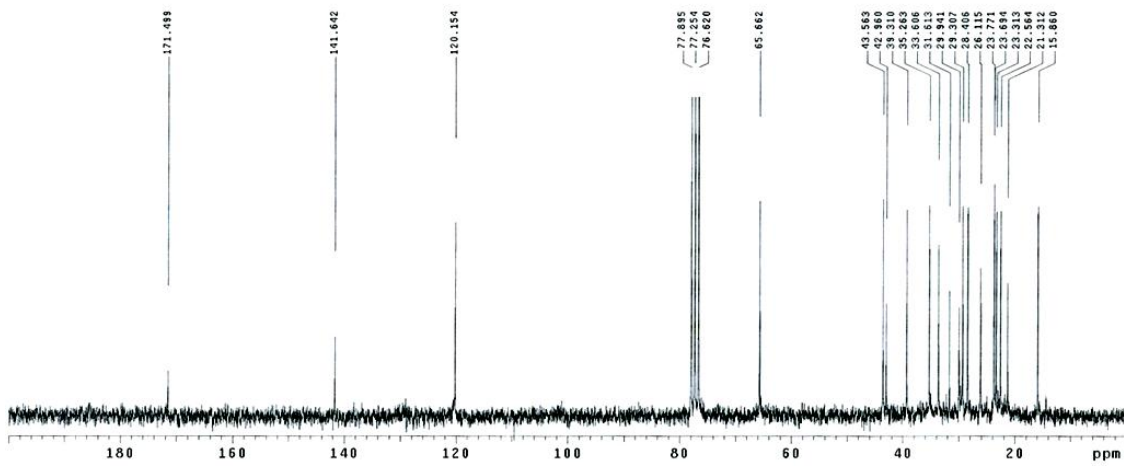
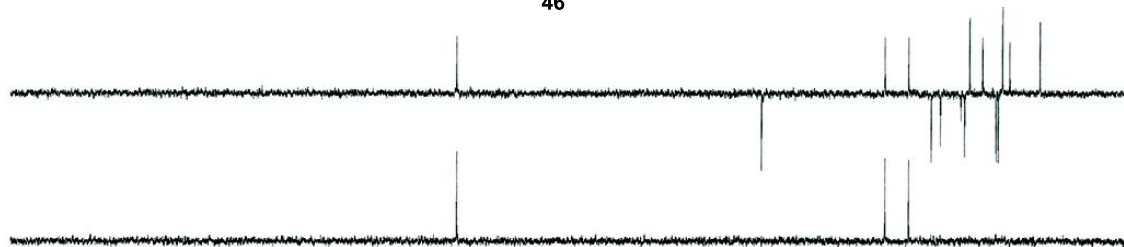
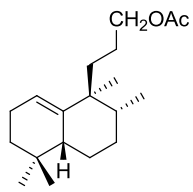
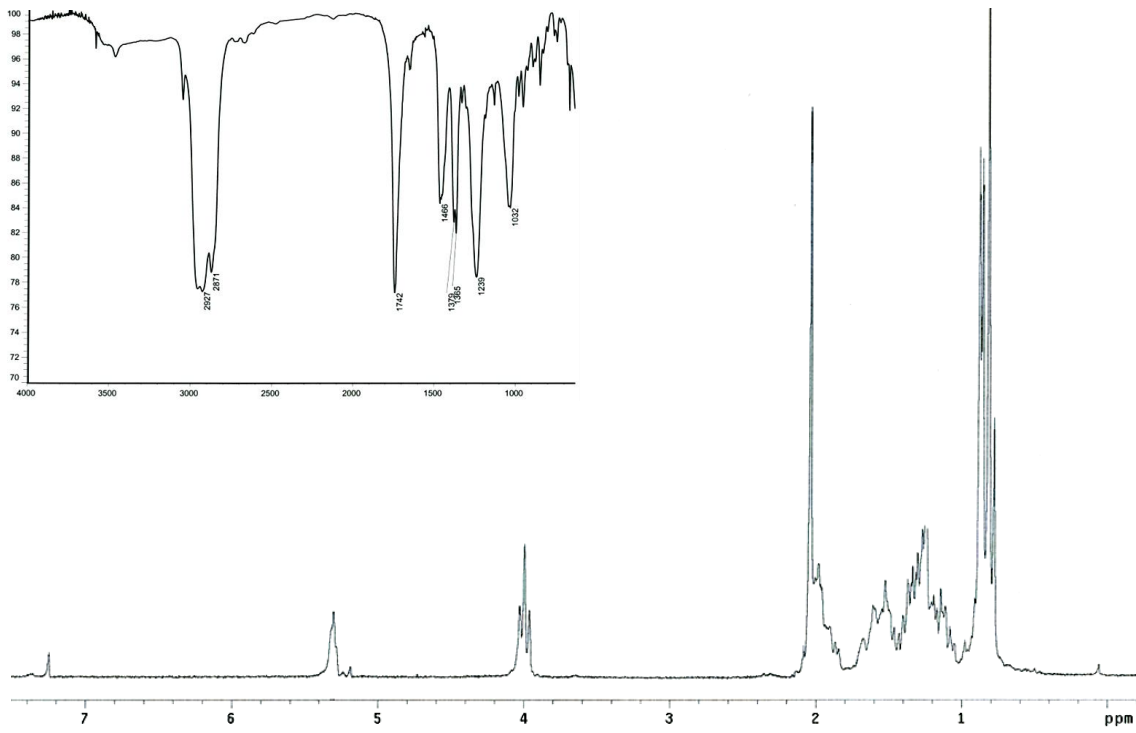


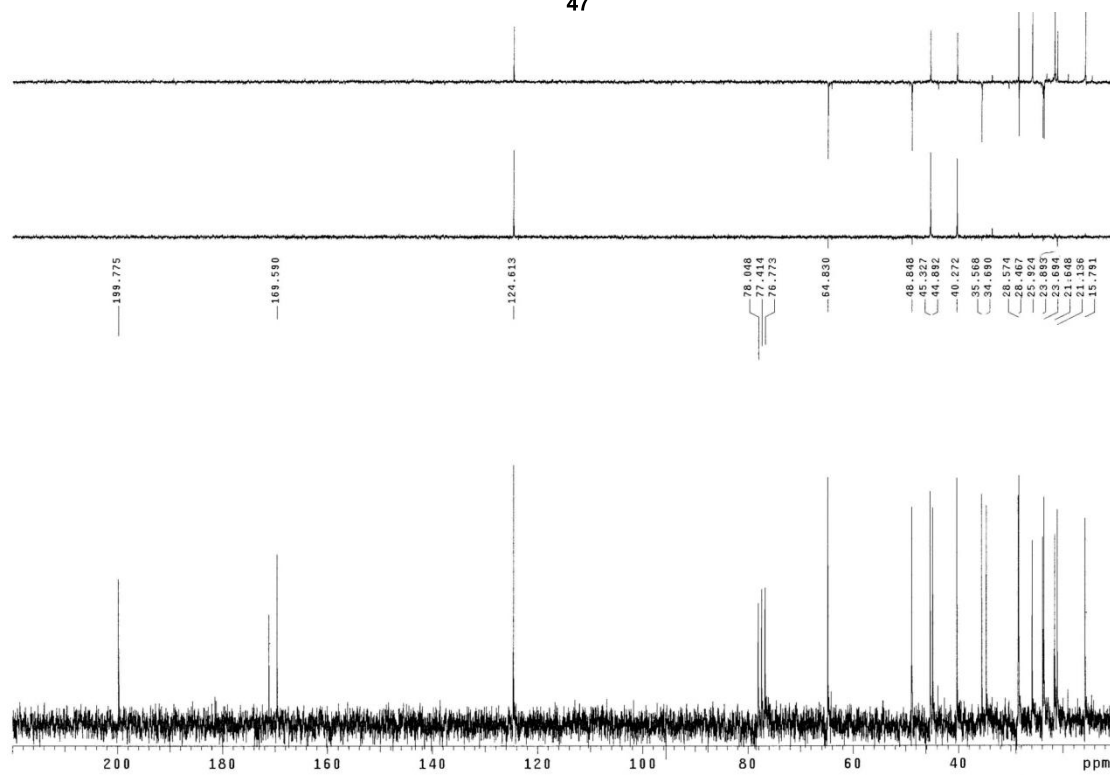
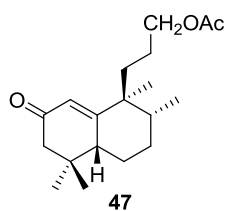
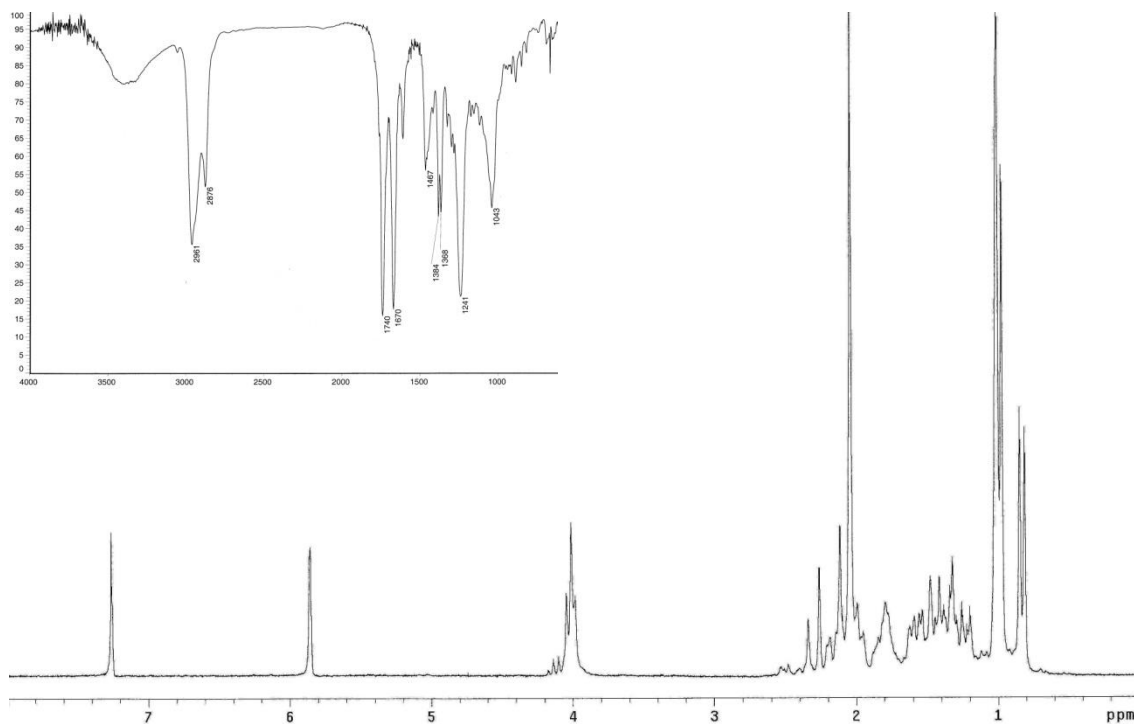


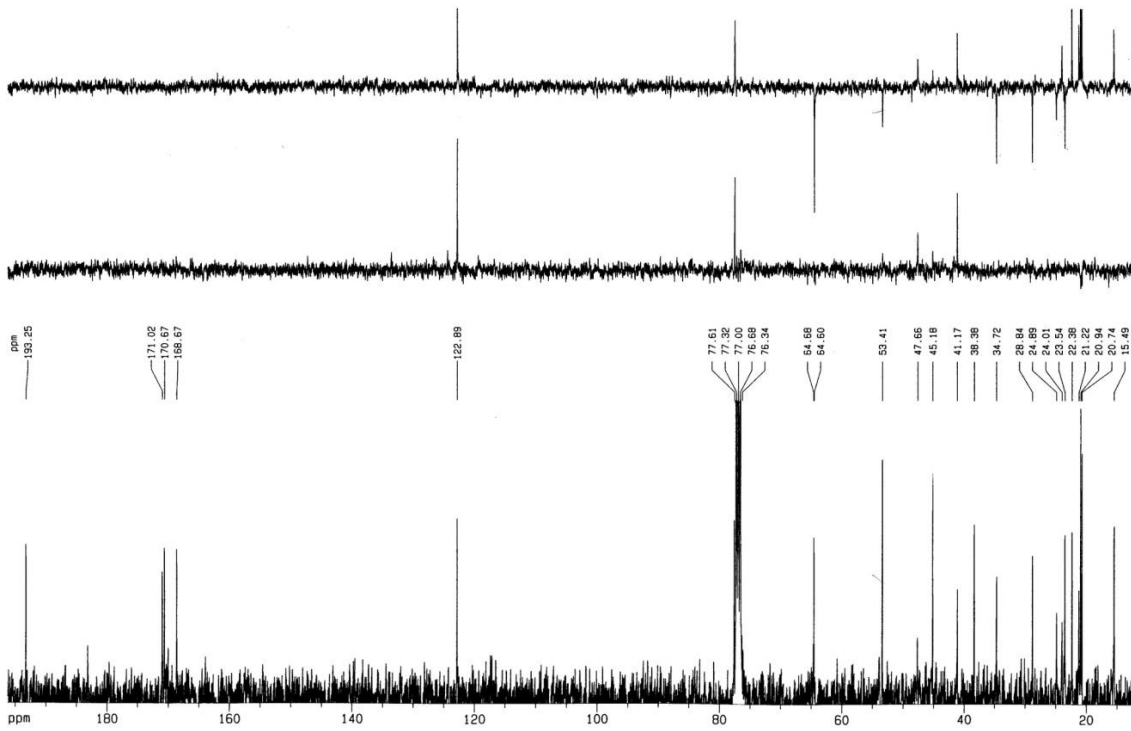
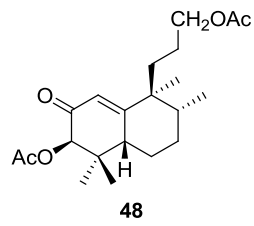
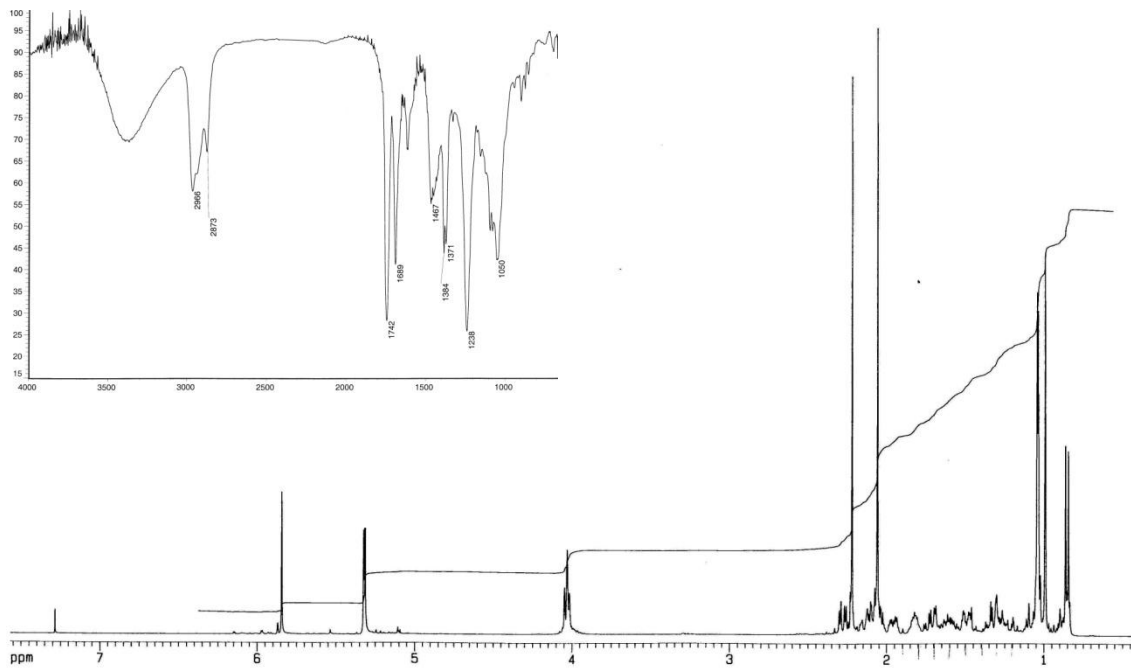


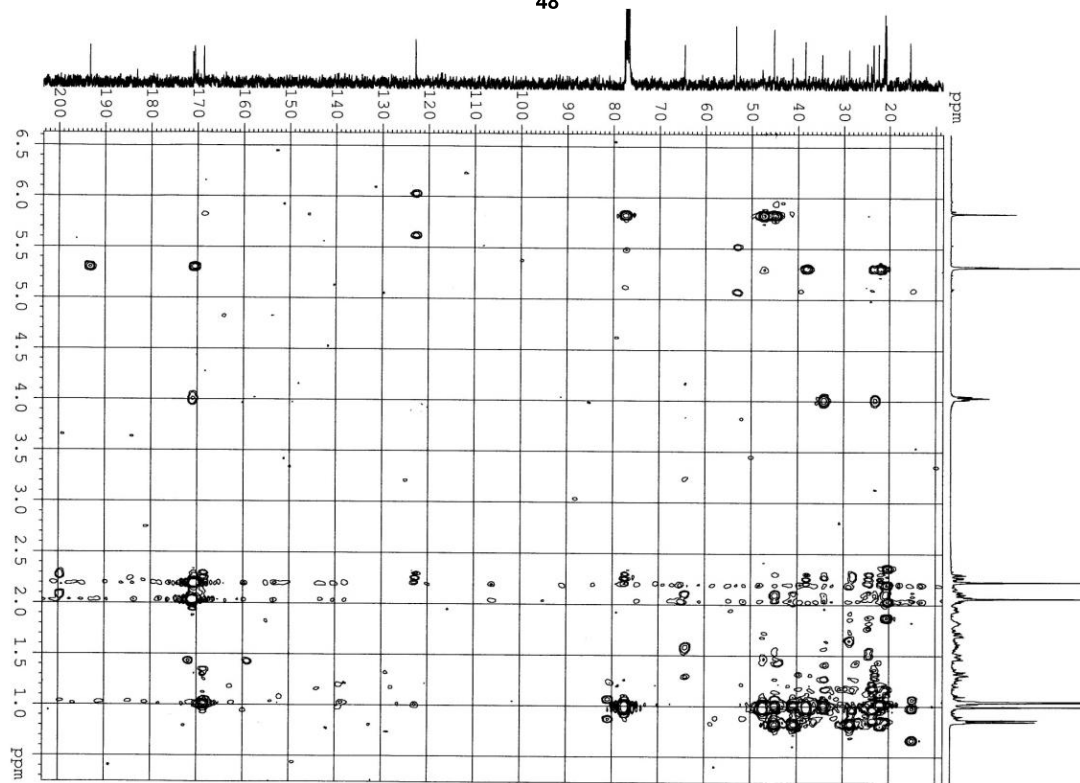
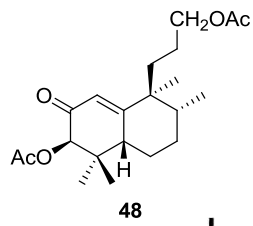
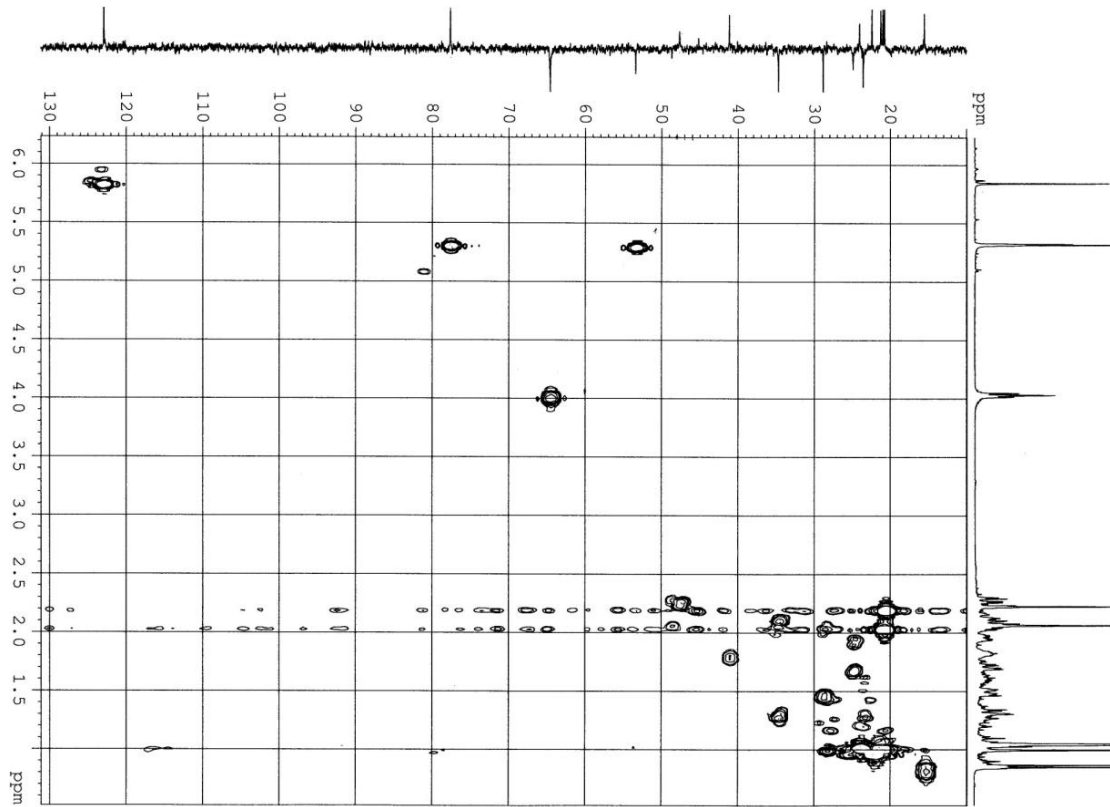


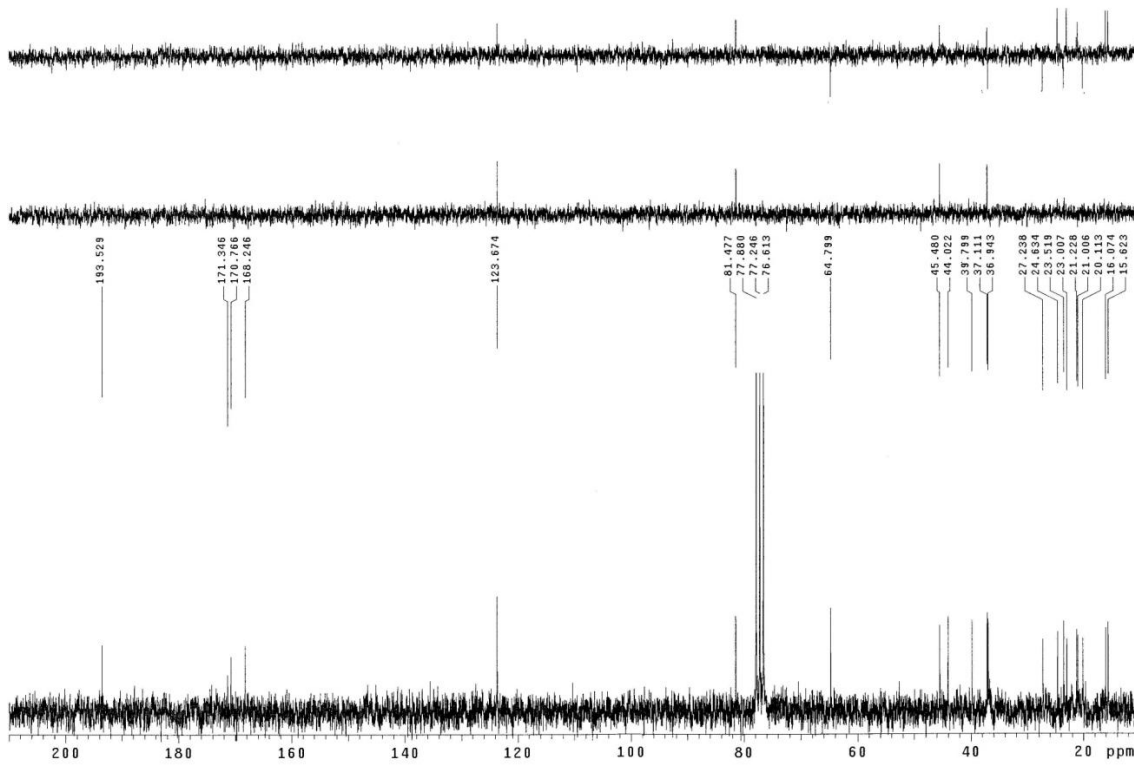
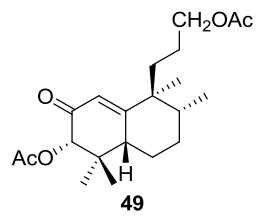
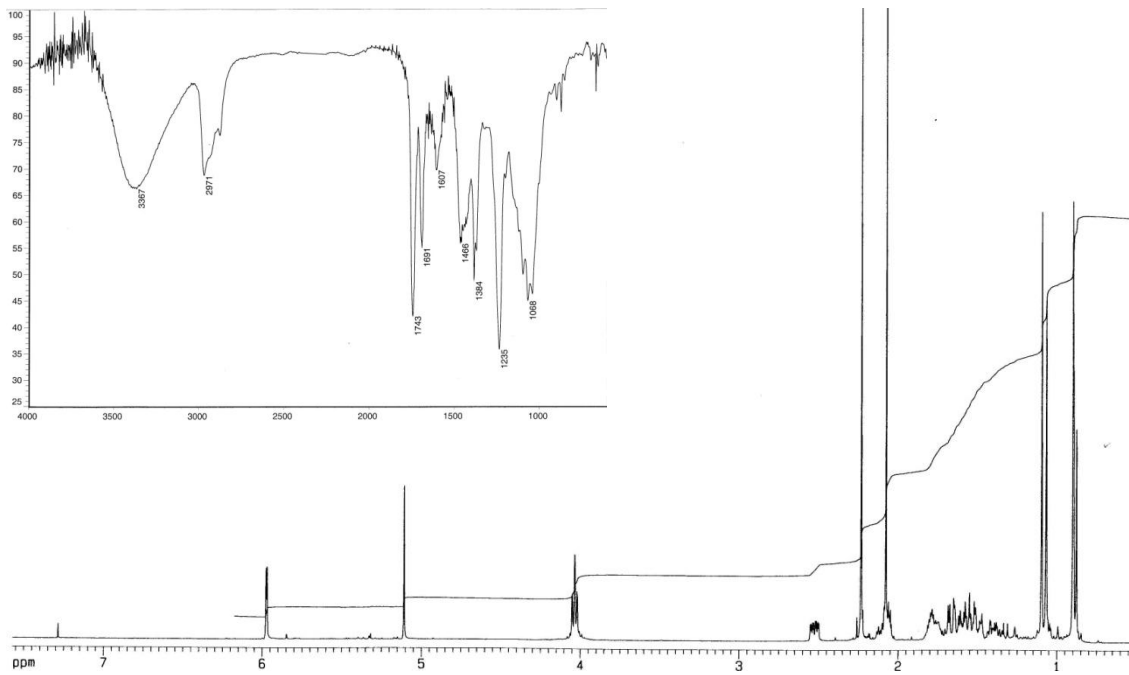




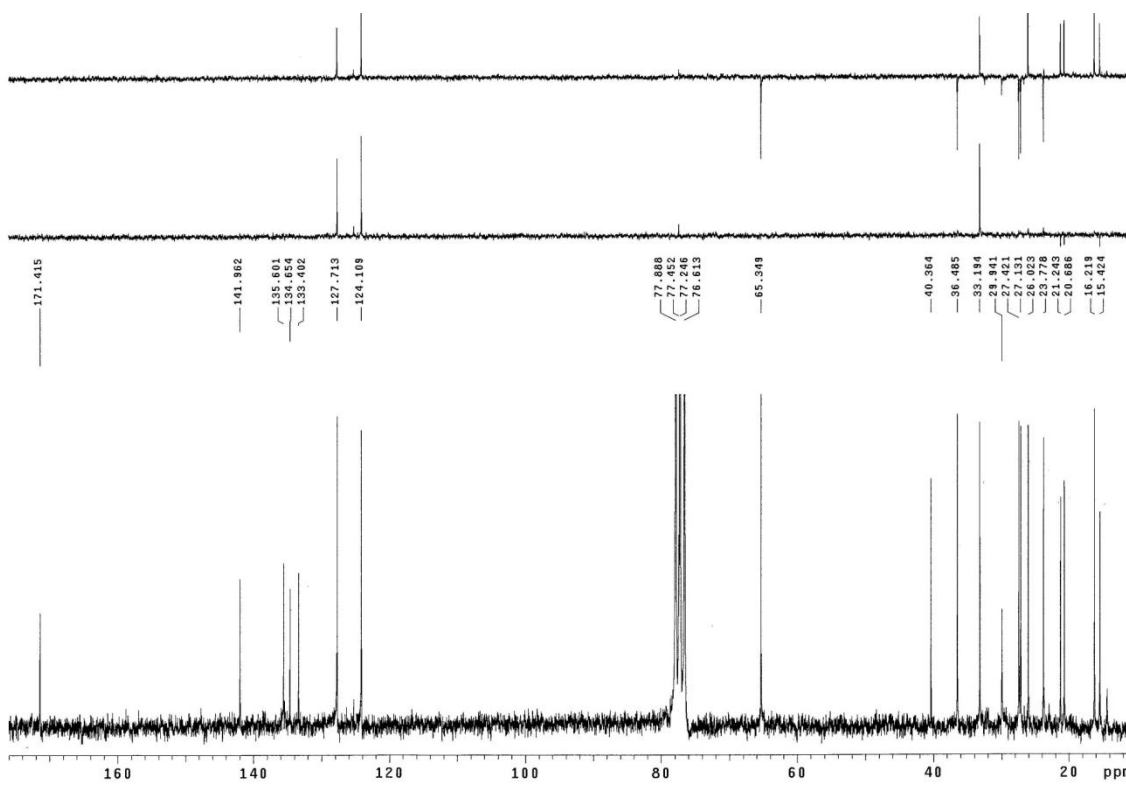
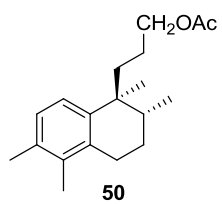
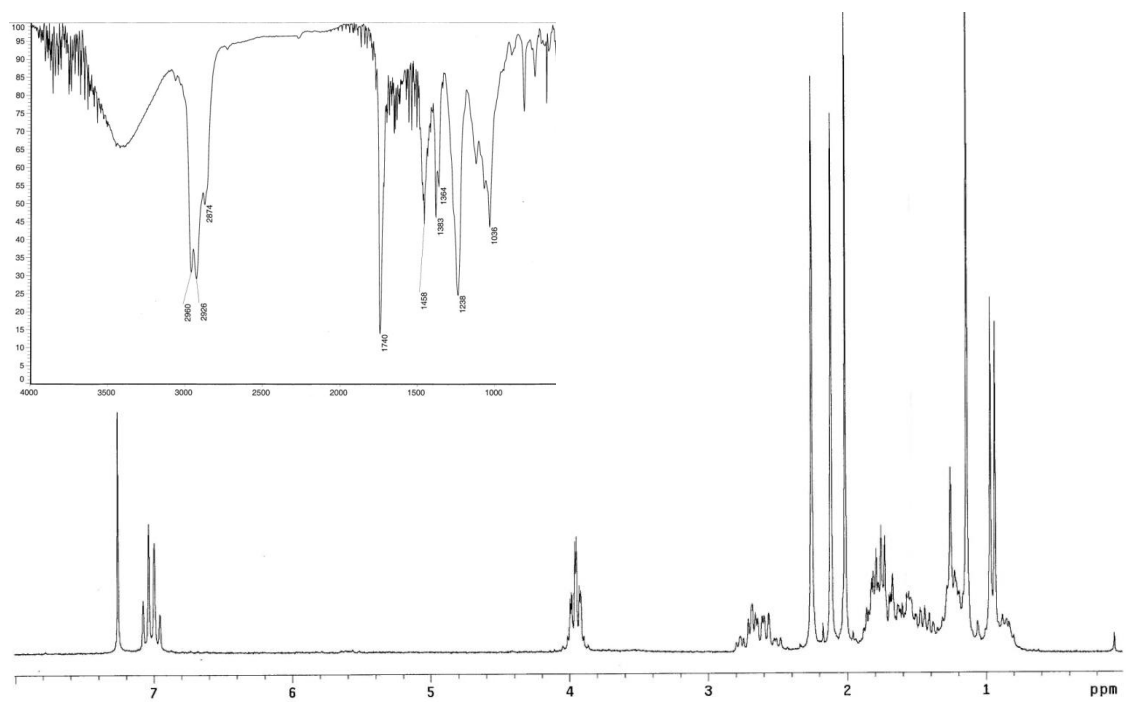


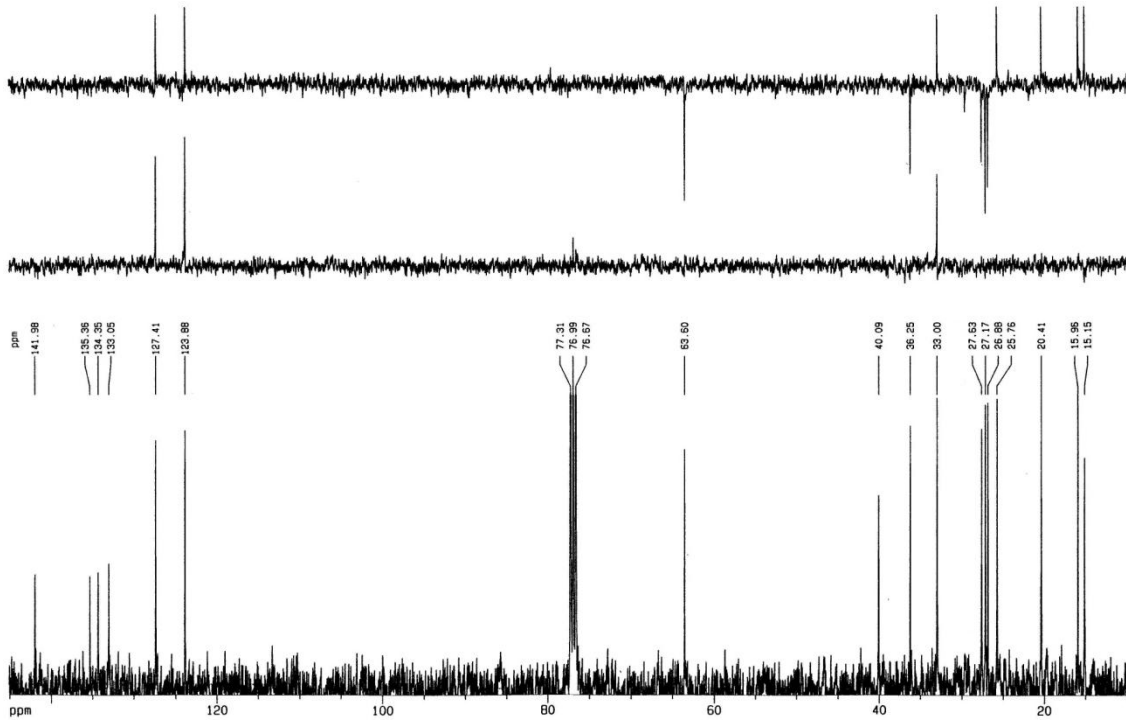
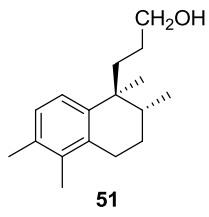
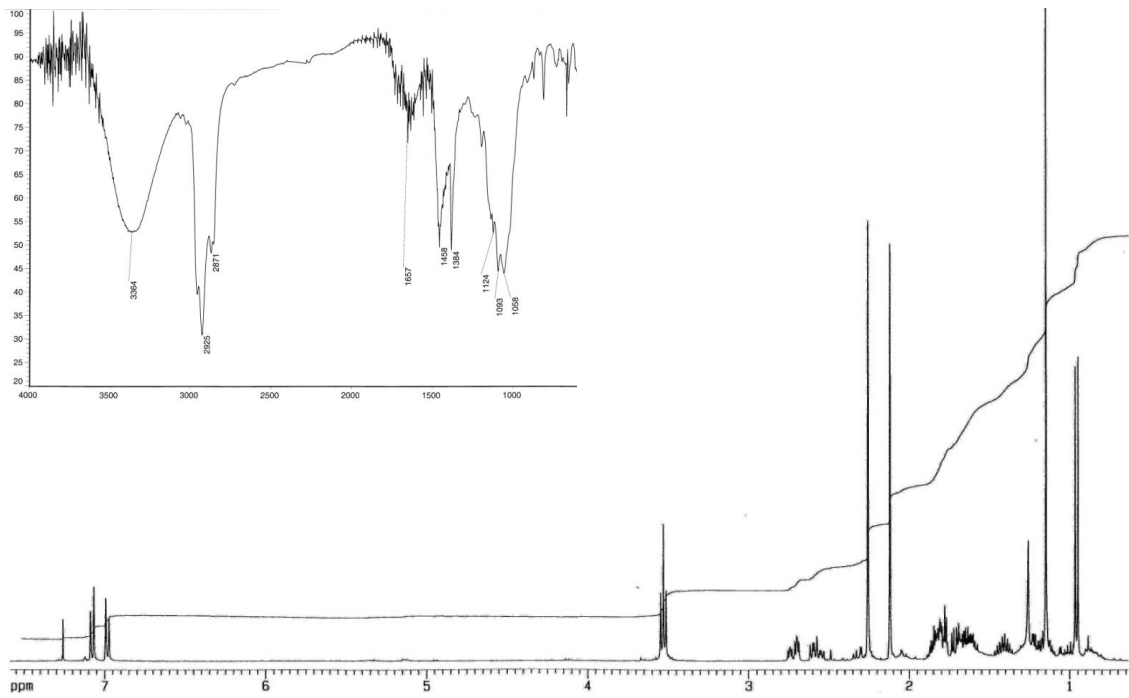


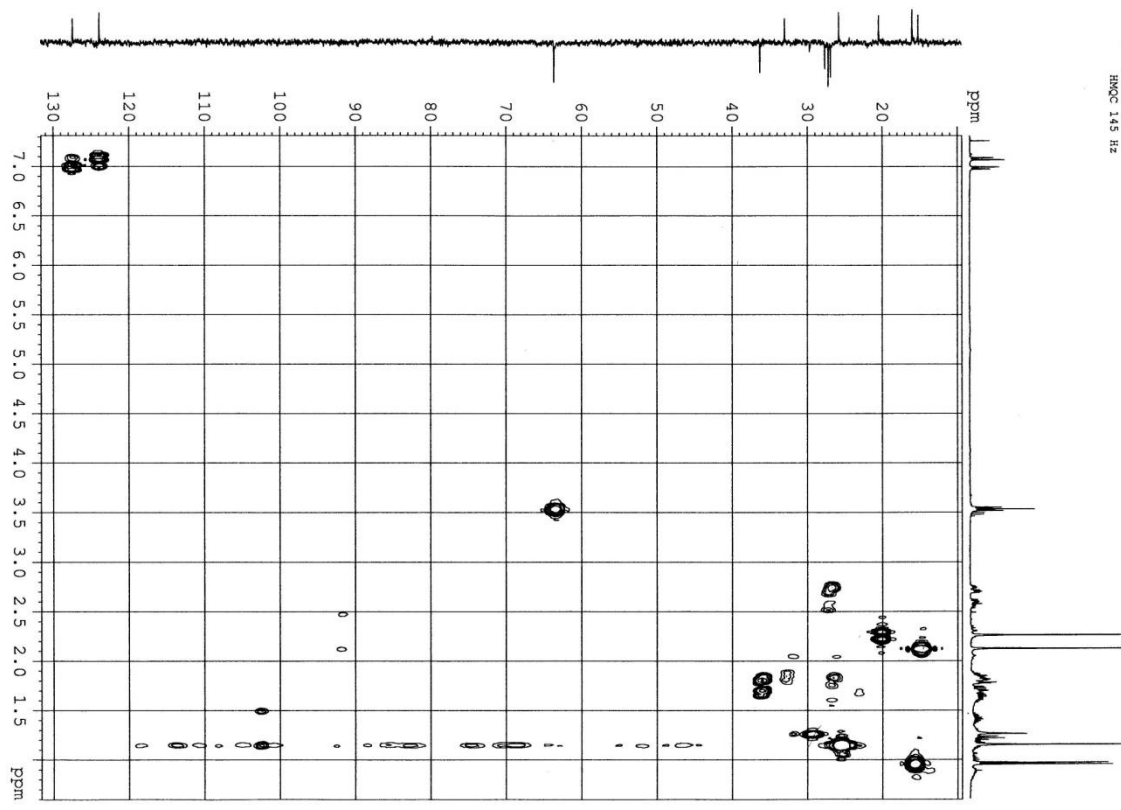
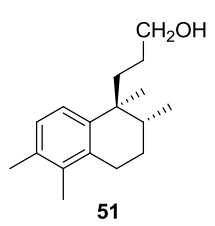
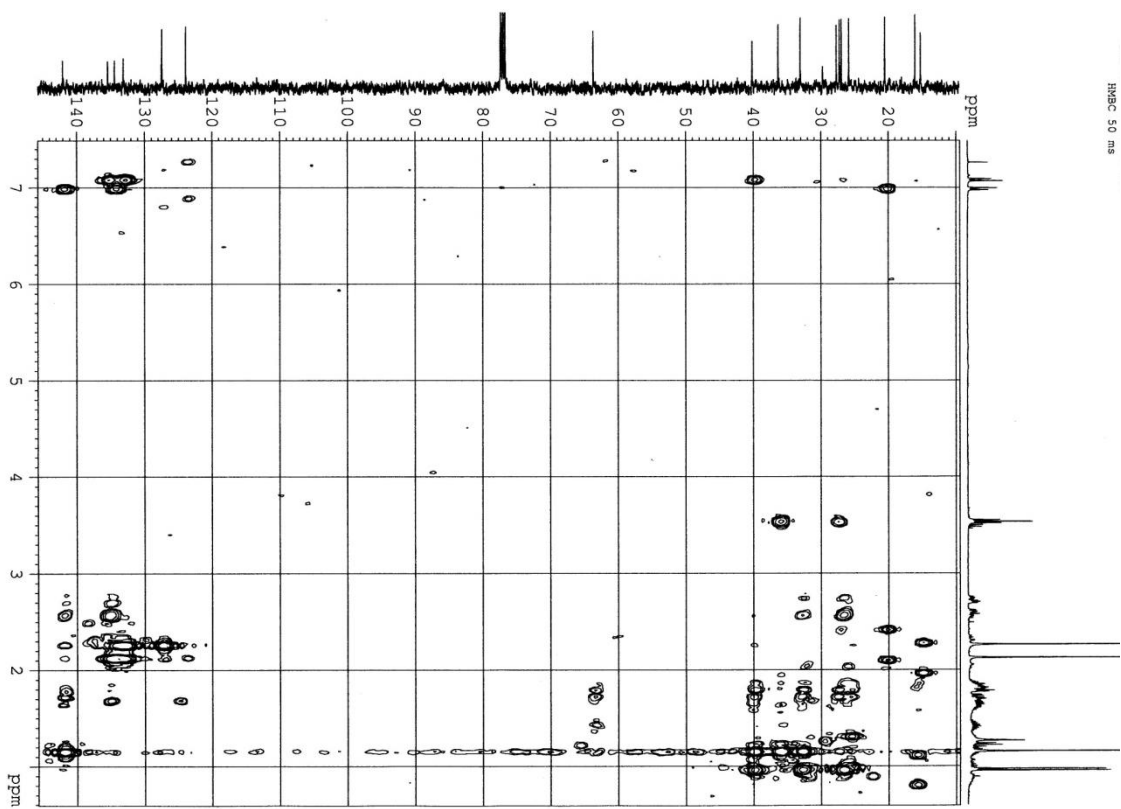




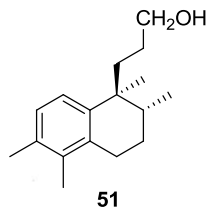
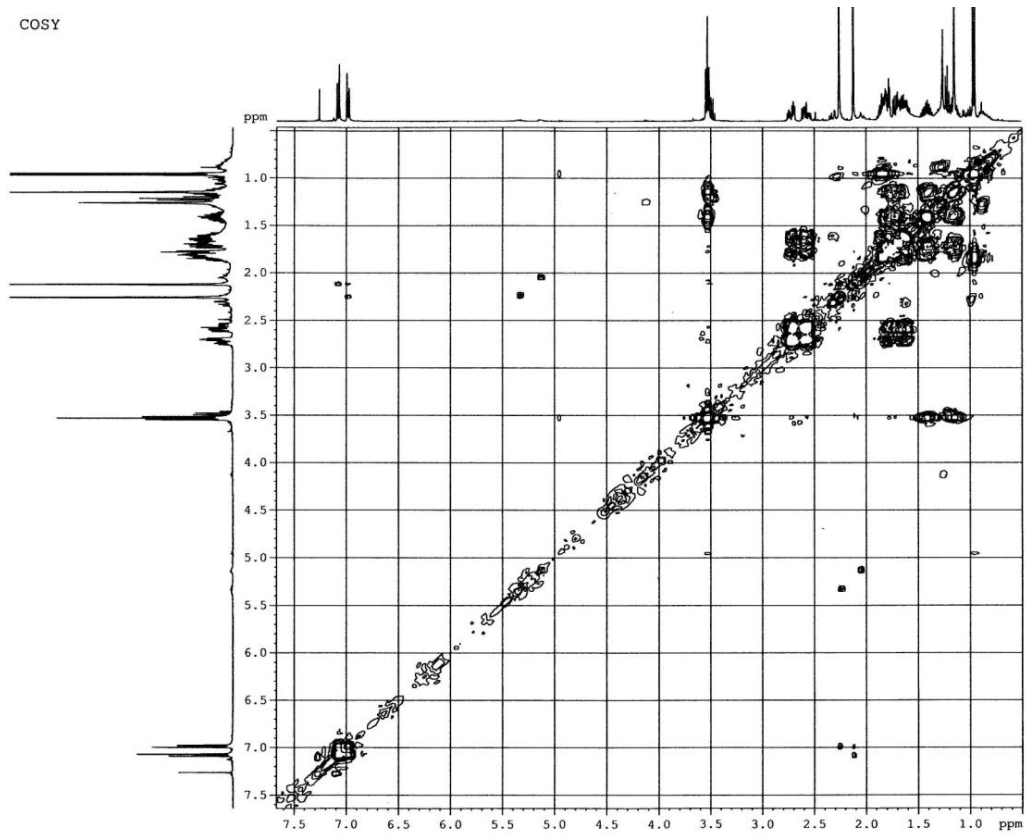




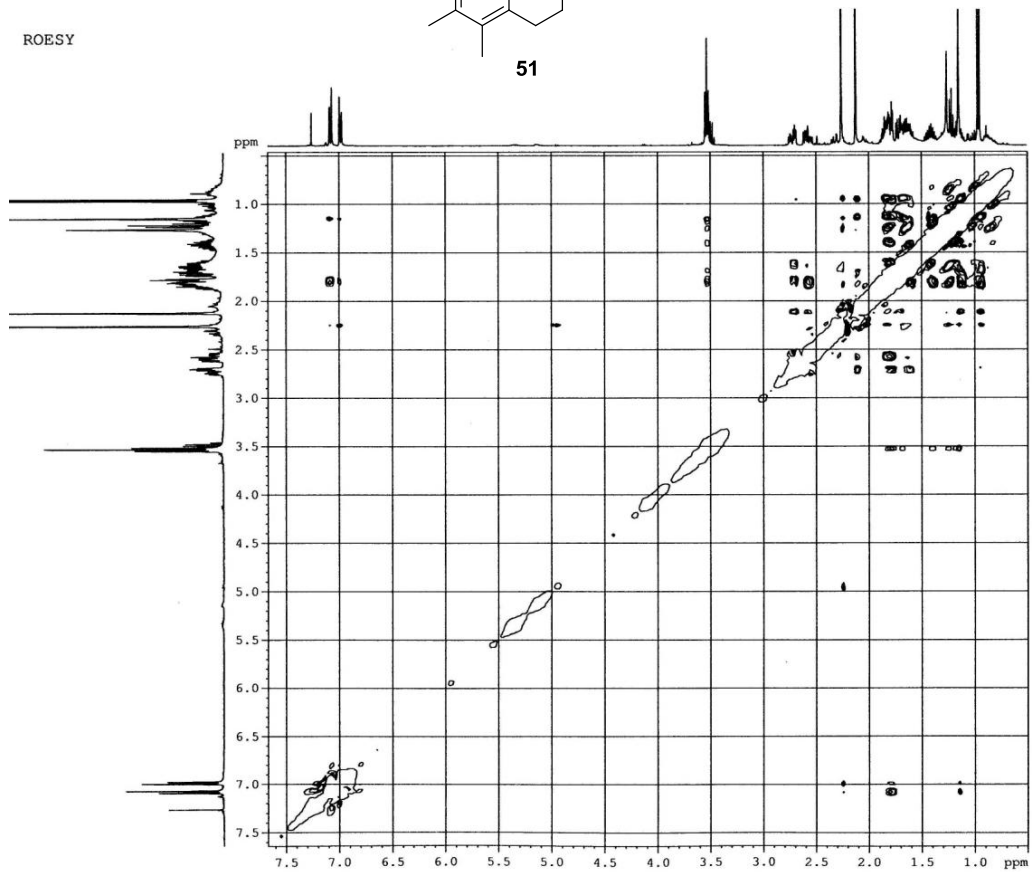


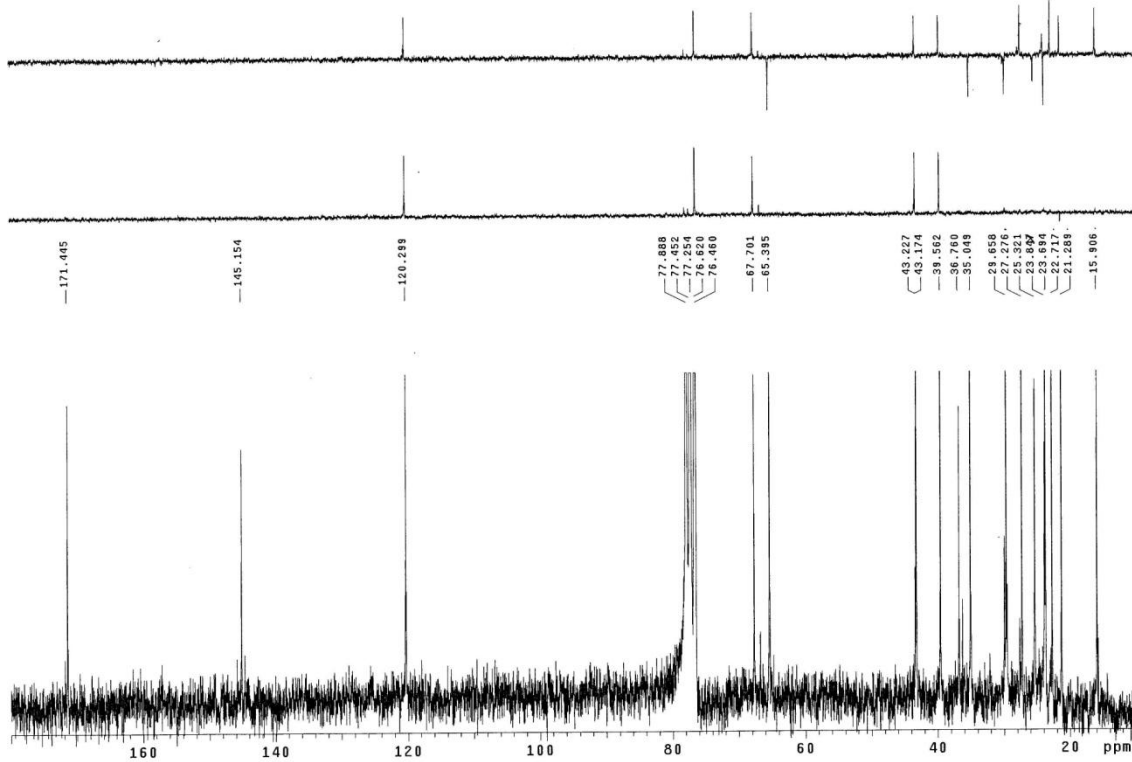
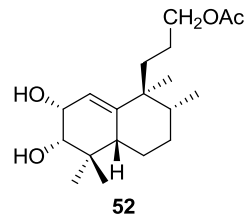
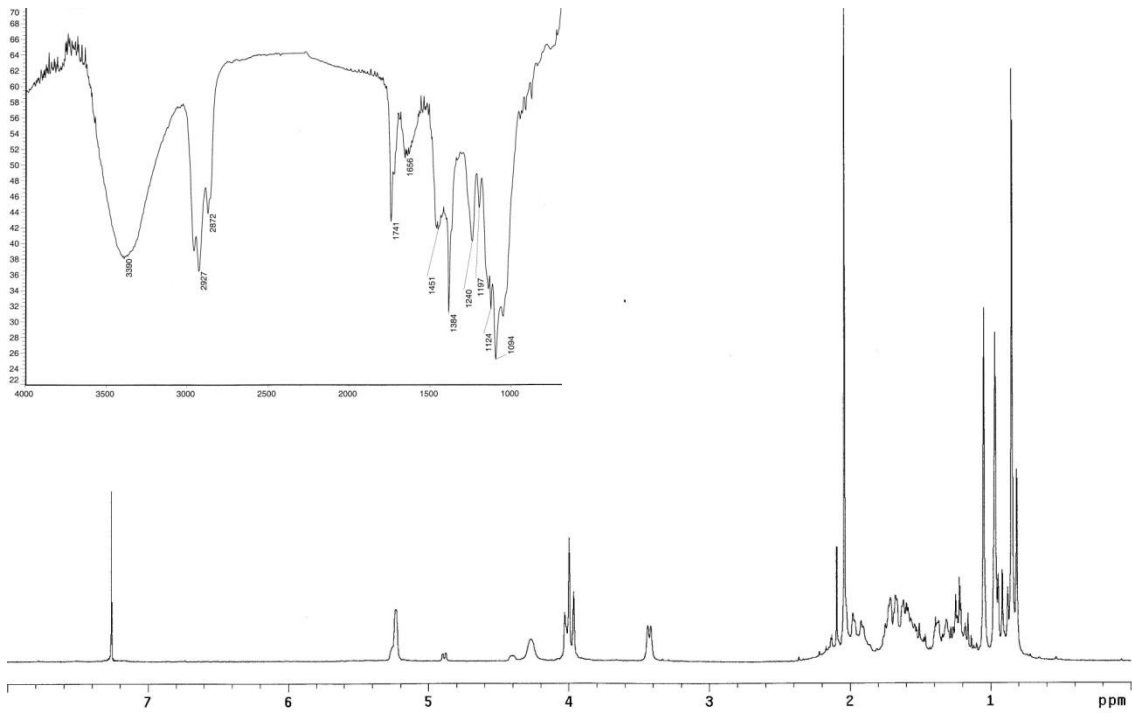


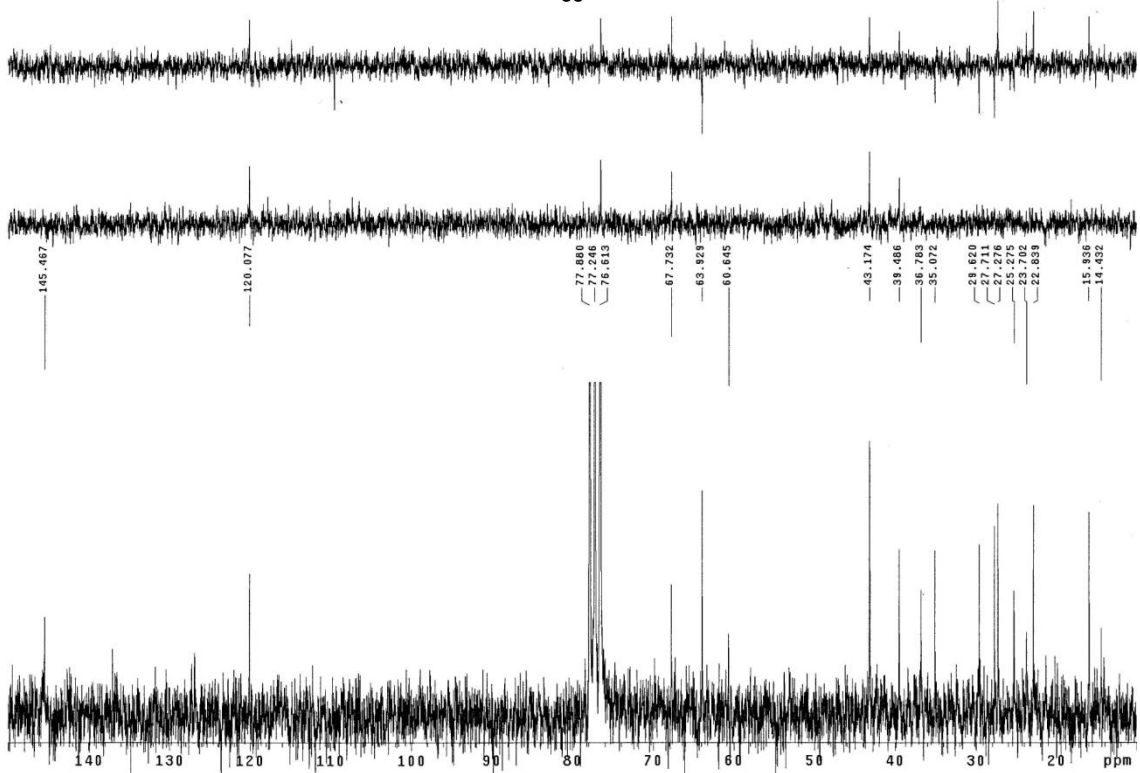
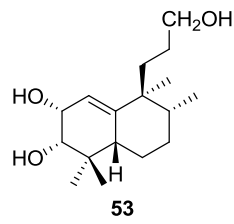
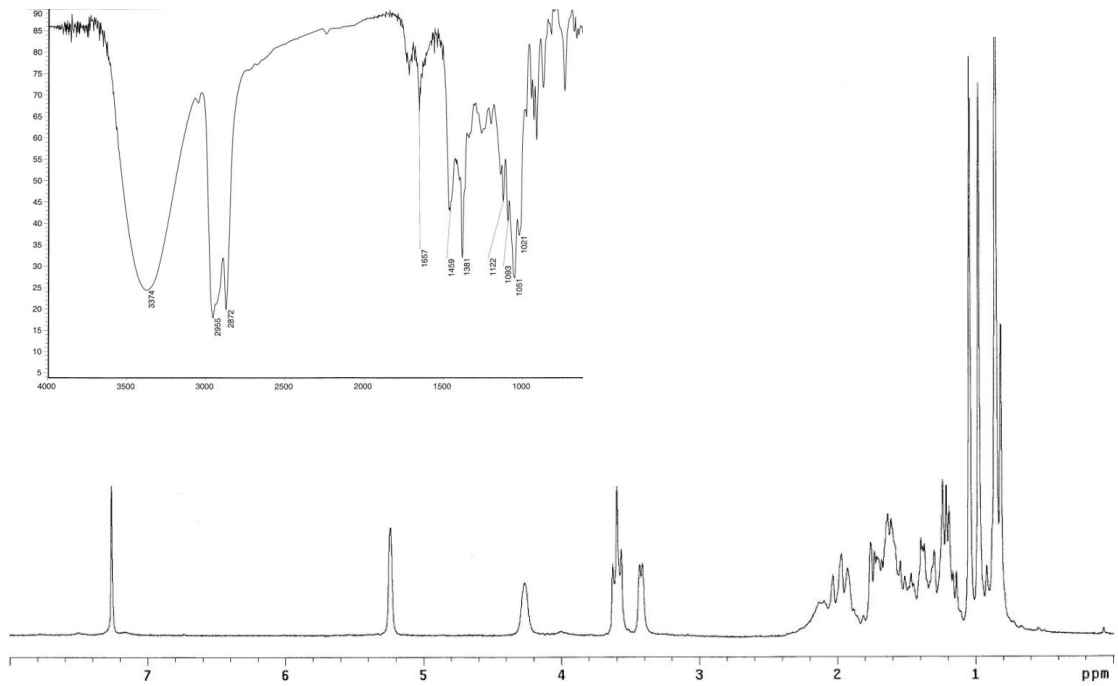
COSY

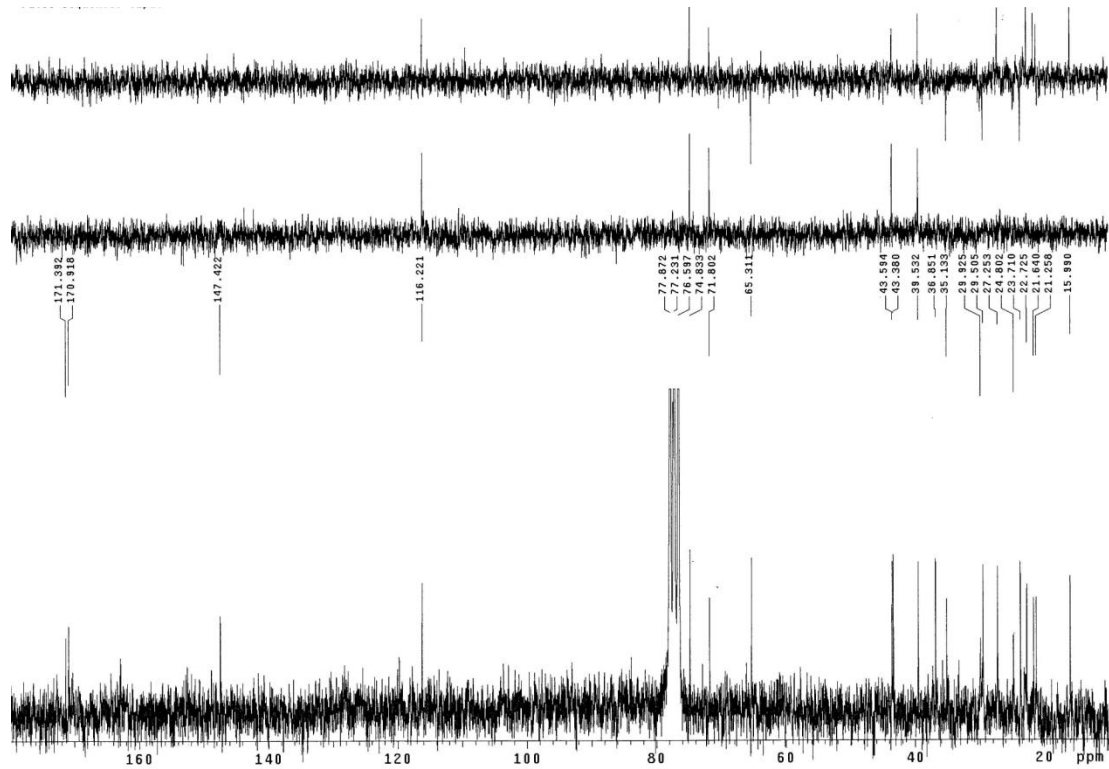
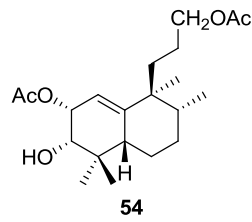
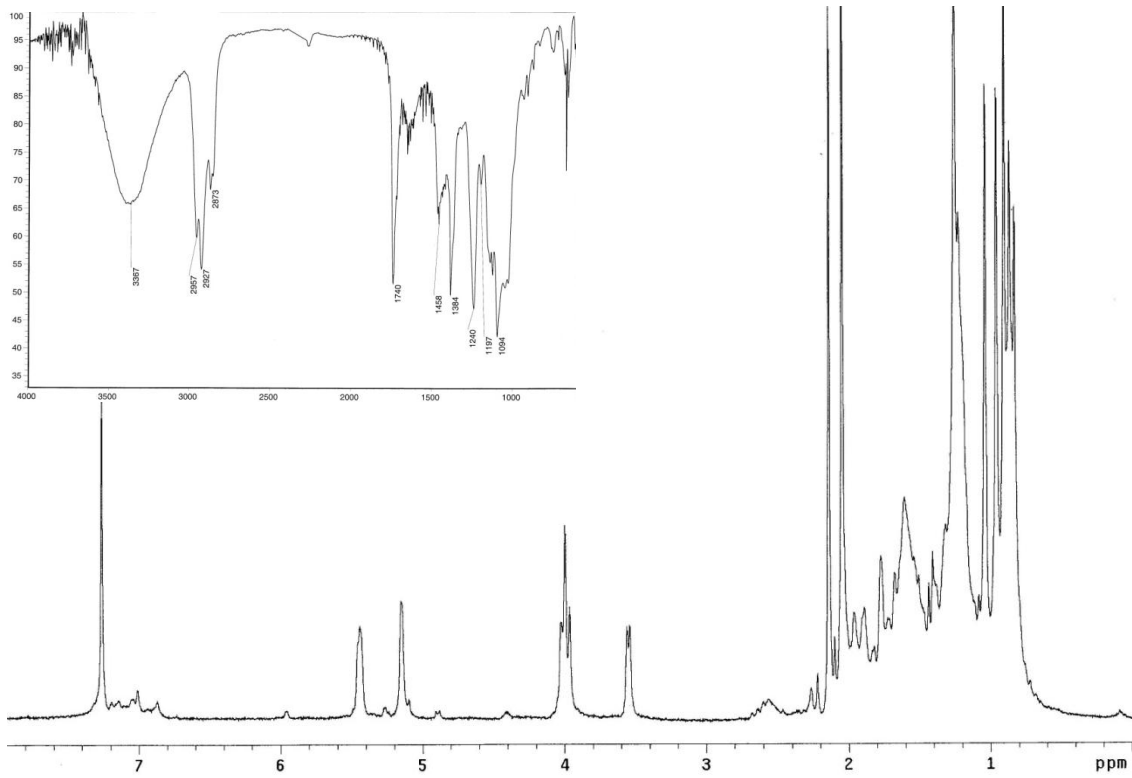


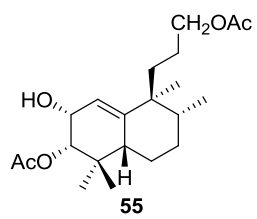
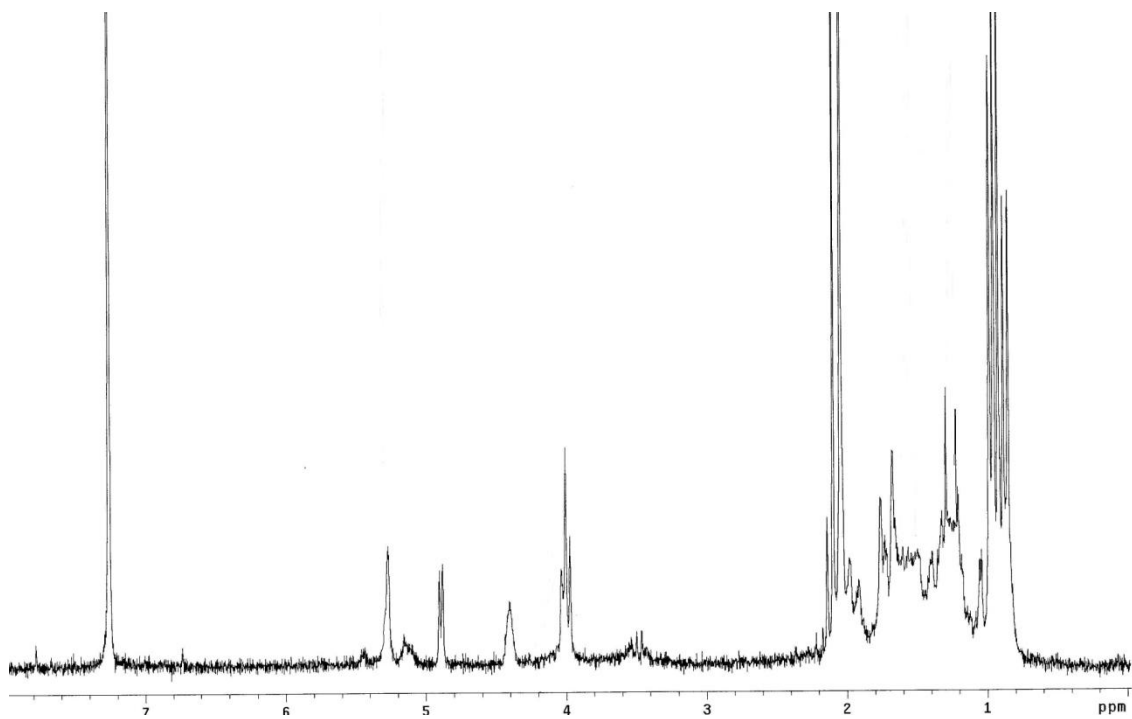
ROESY



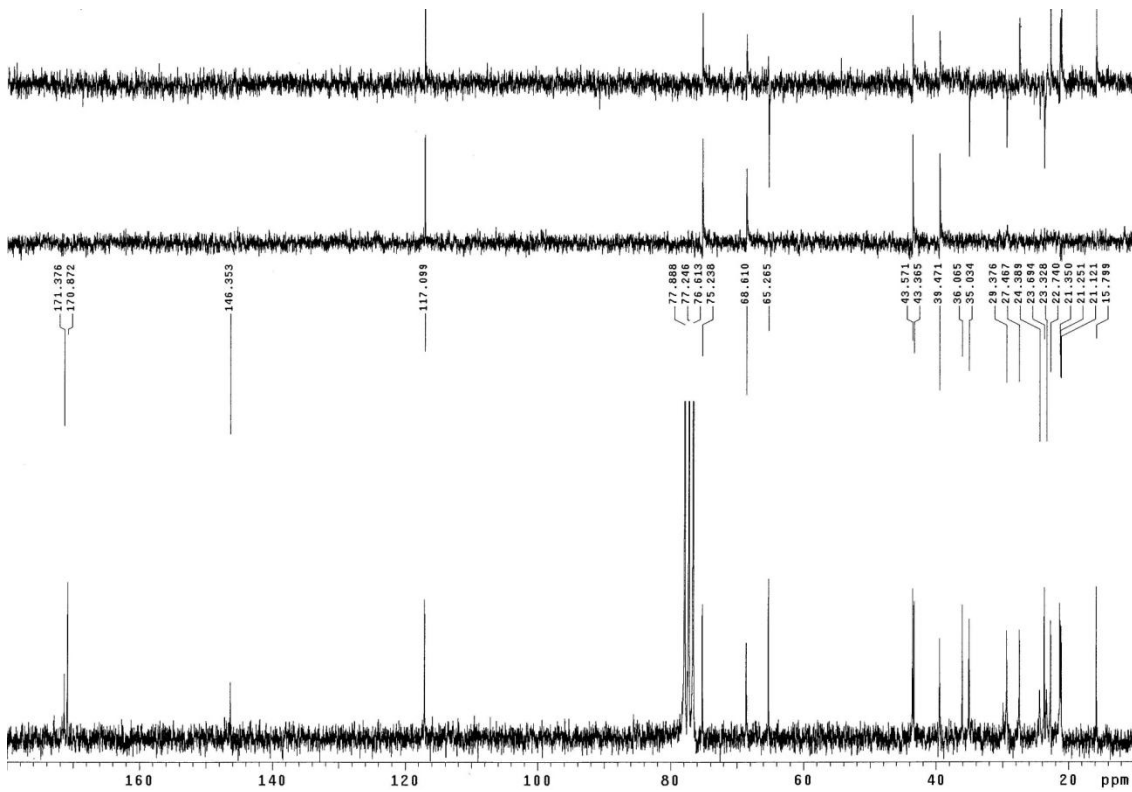
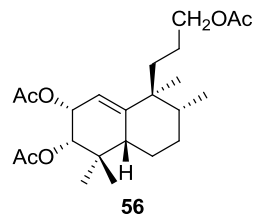
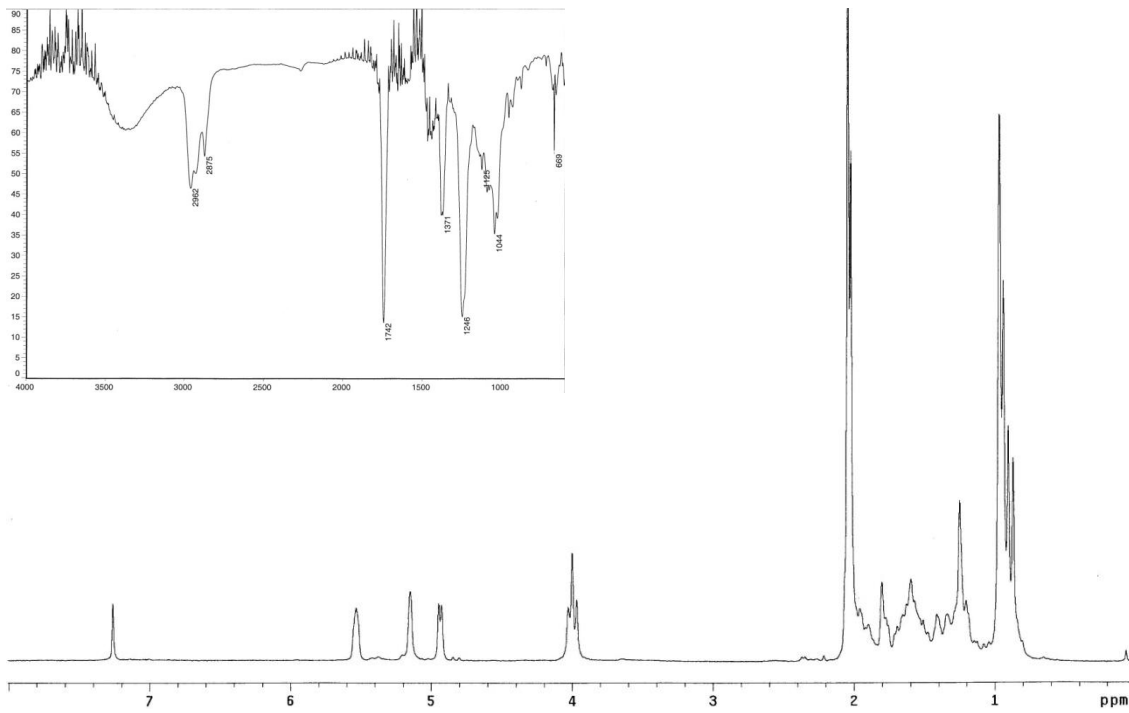


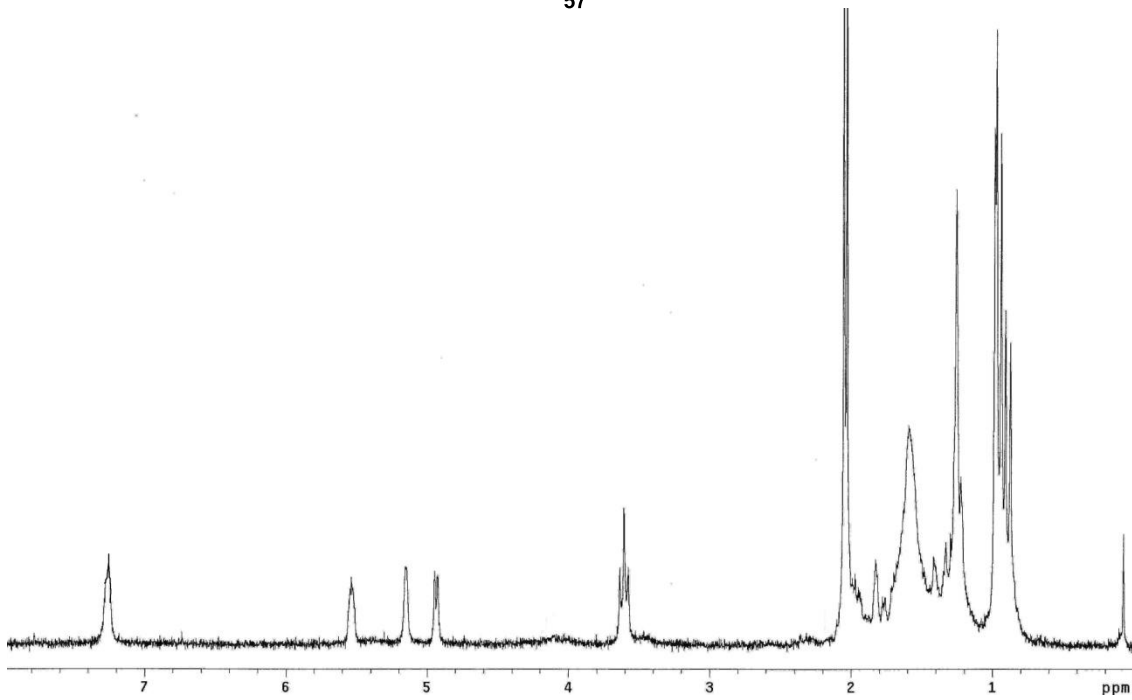
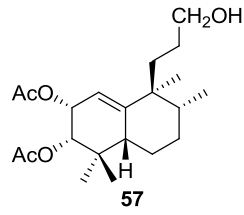
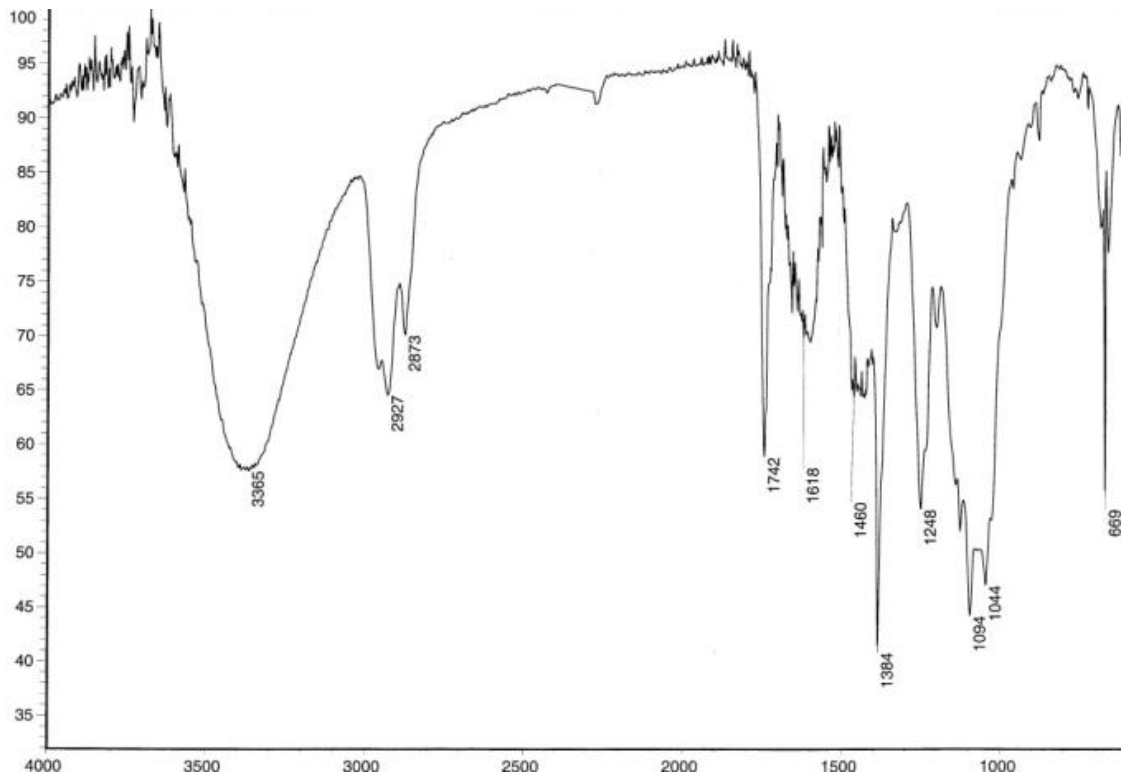


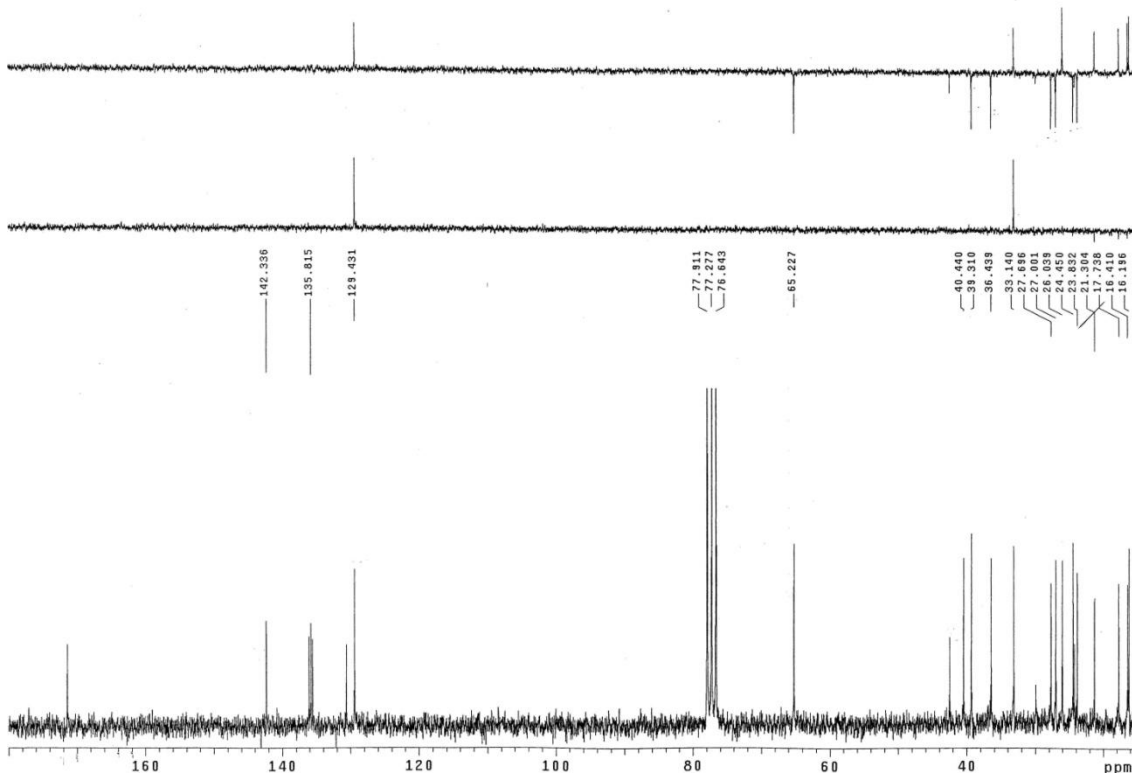
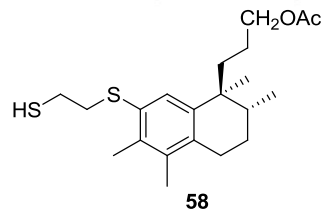
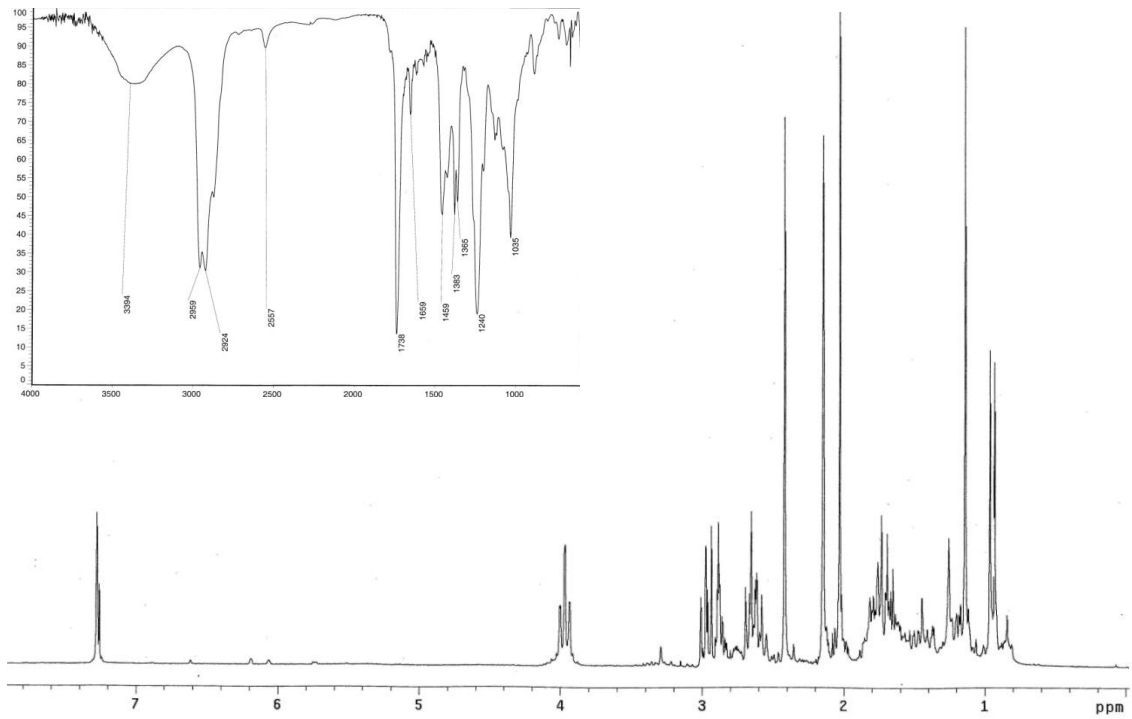


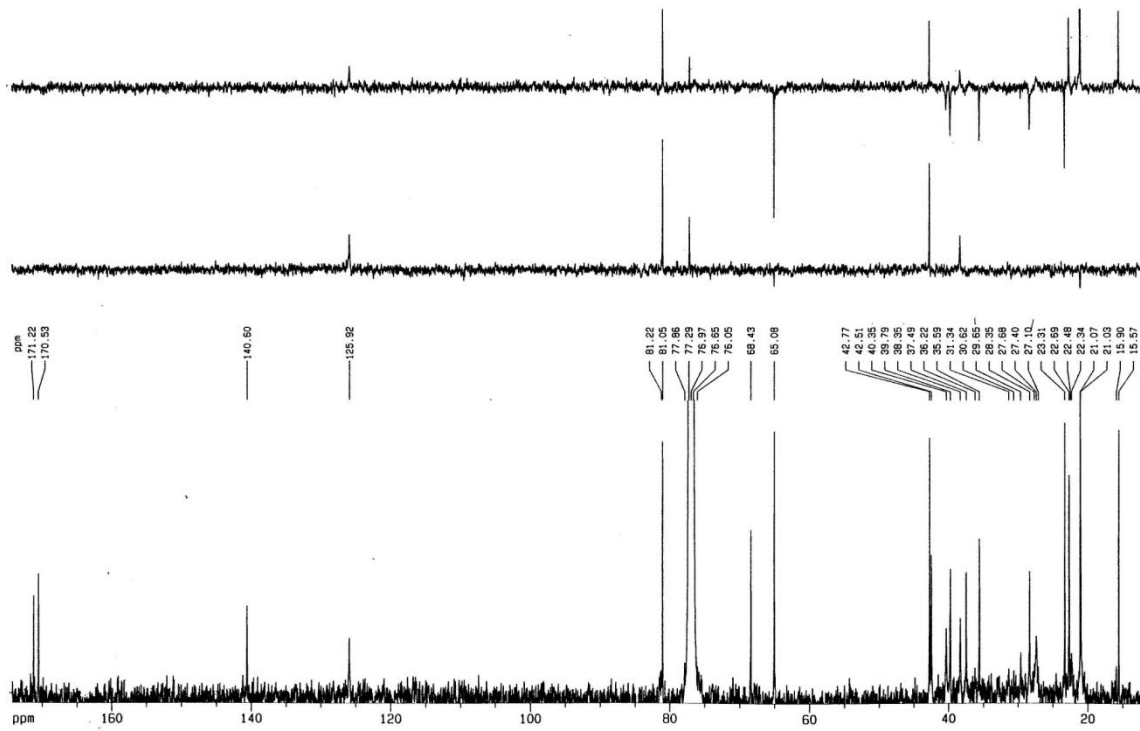
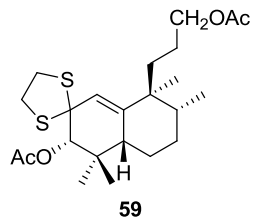
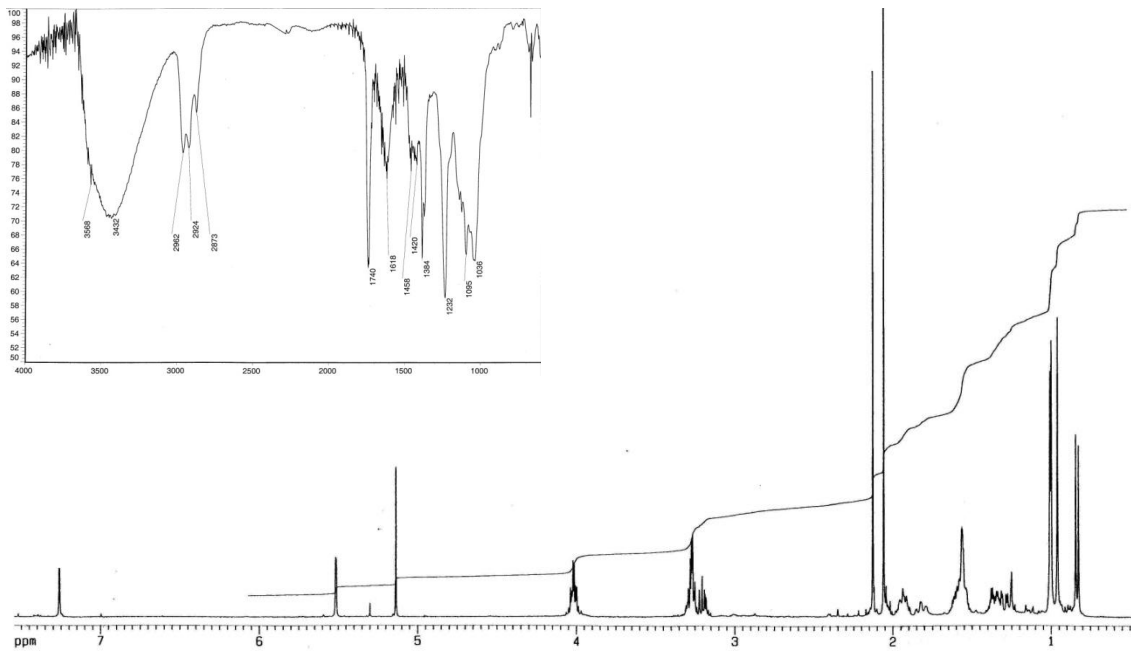


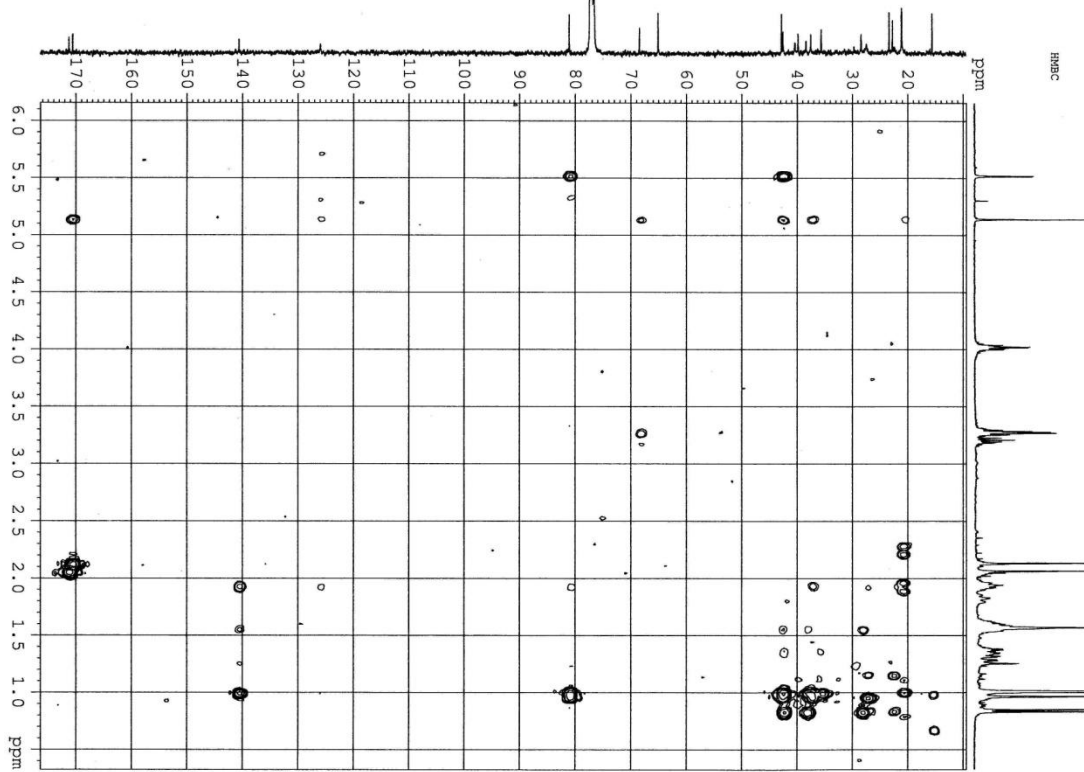
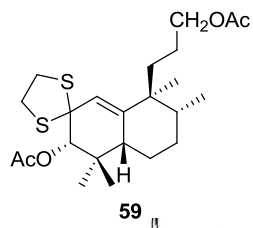
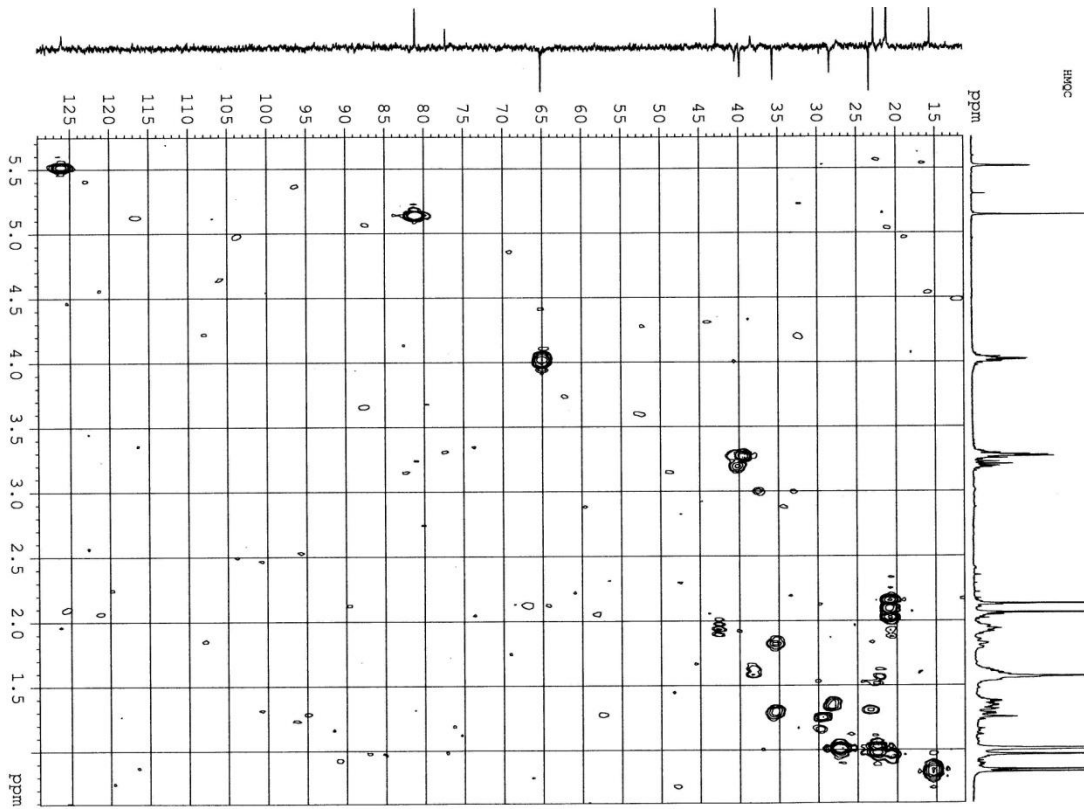


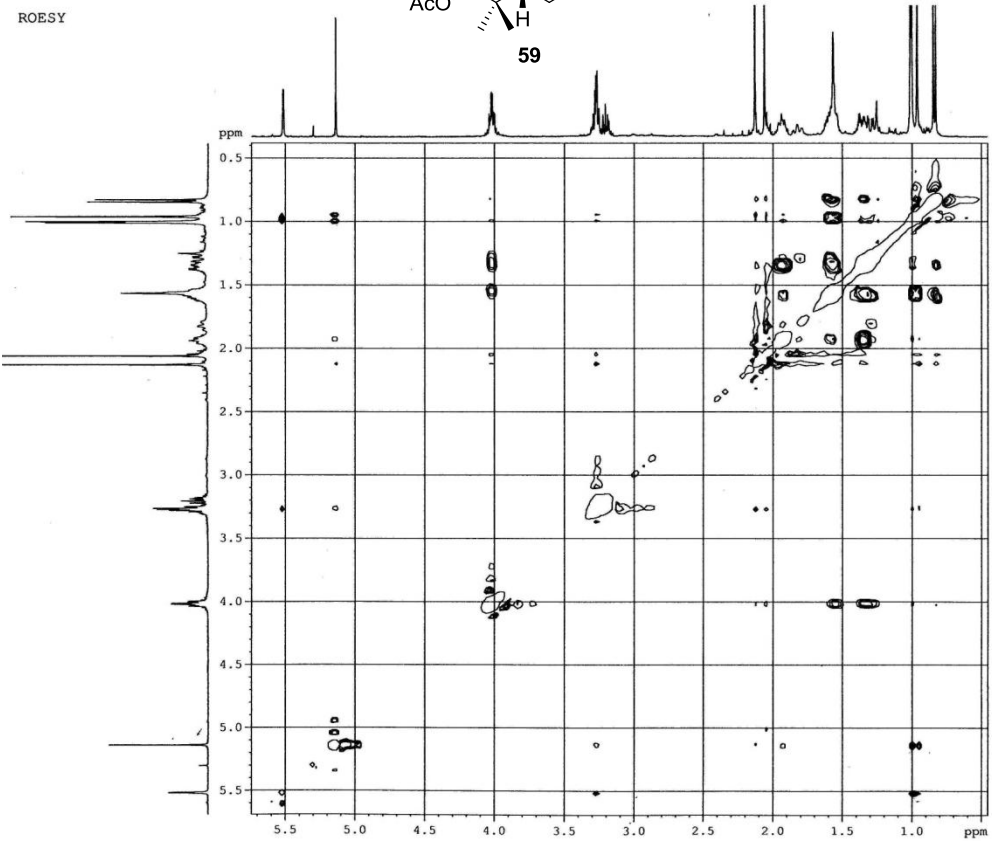
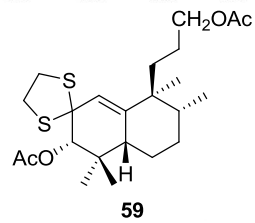
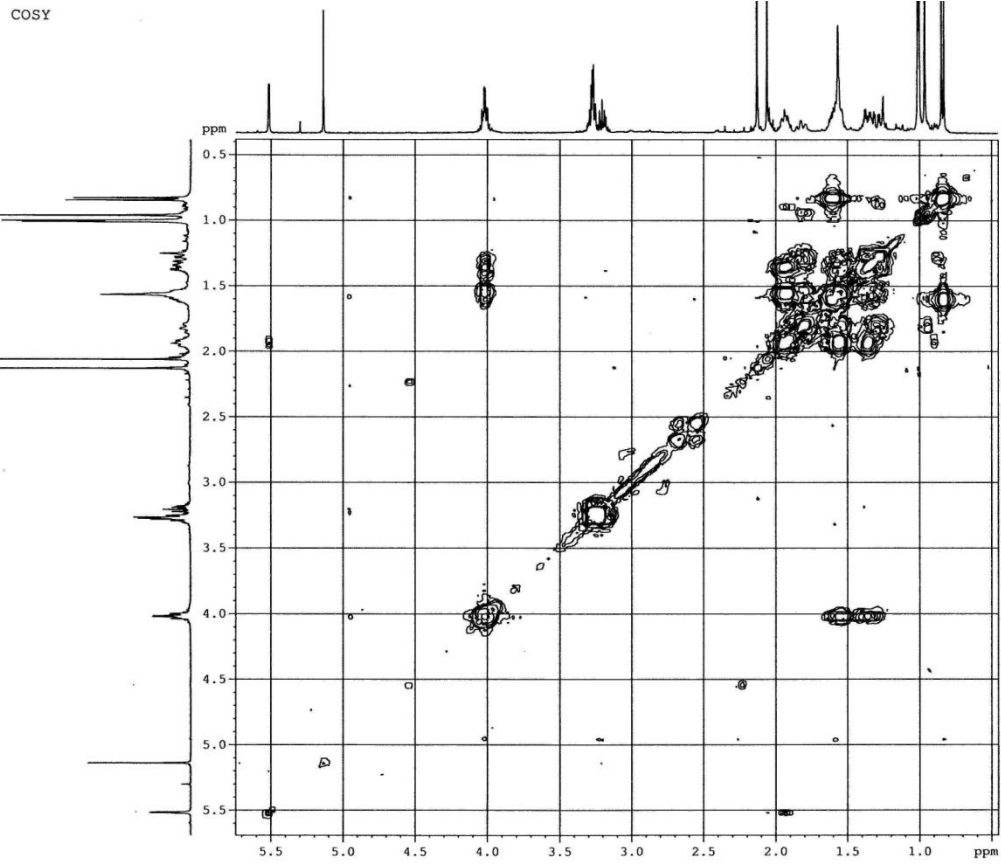


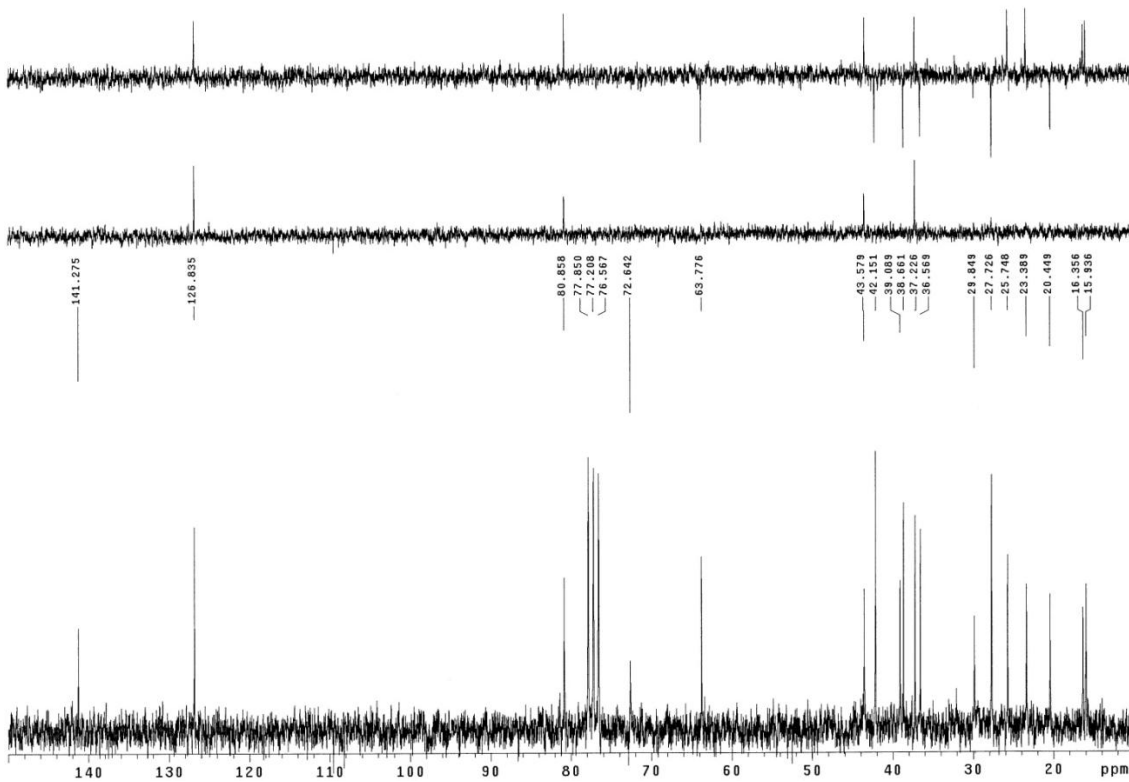
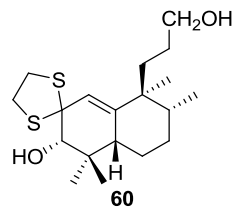
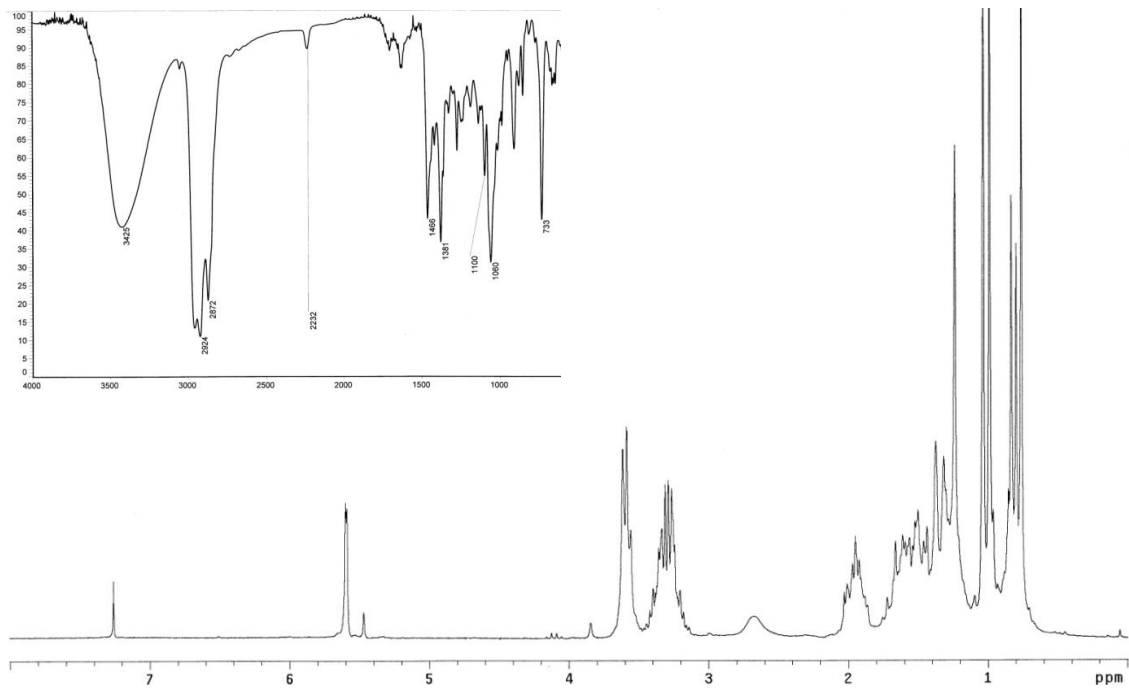


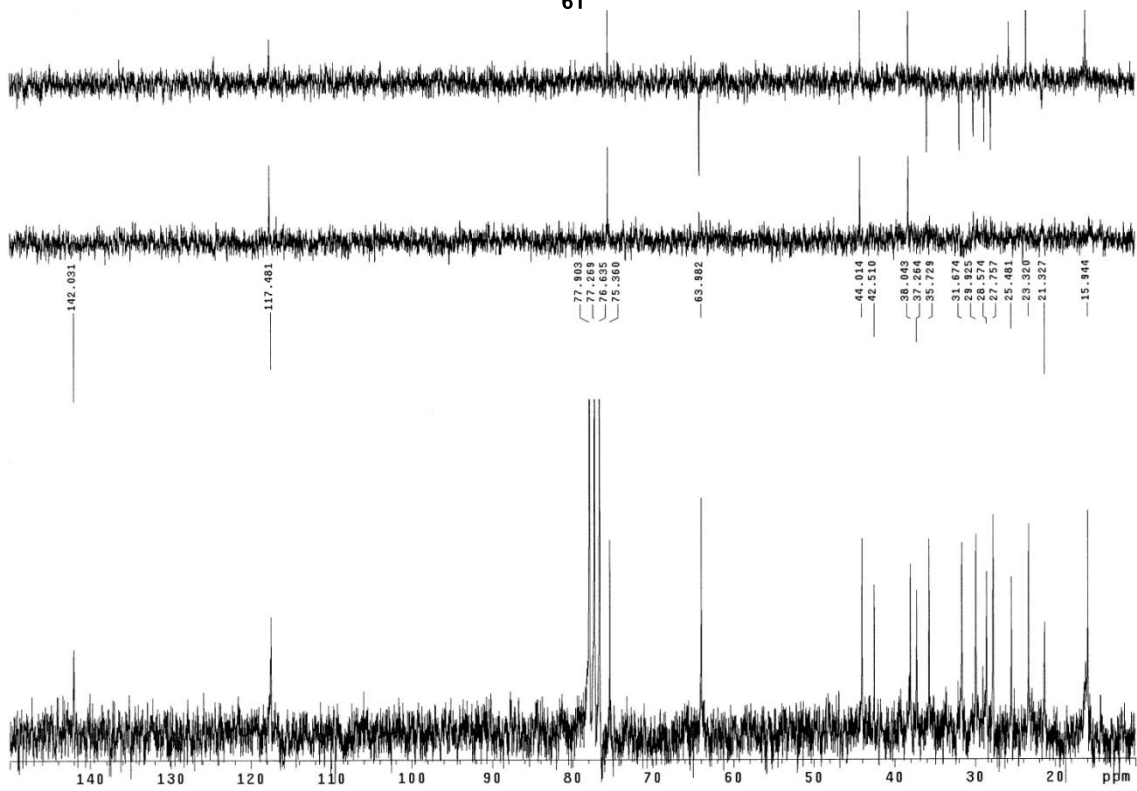
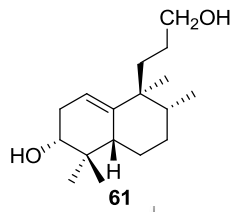
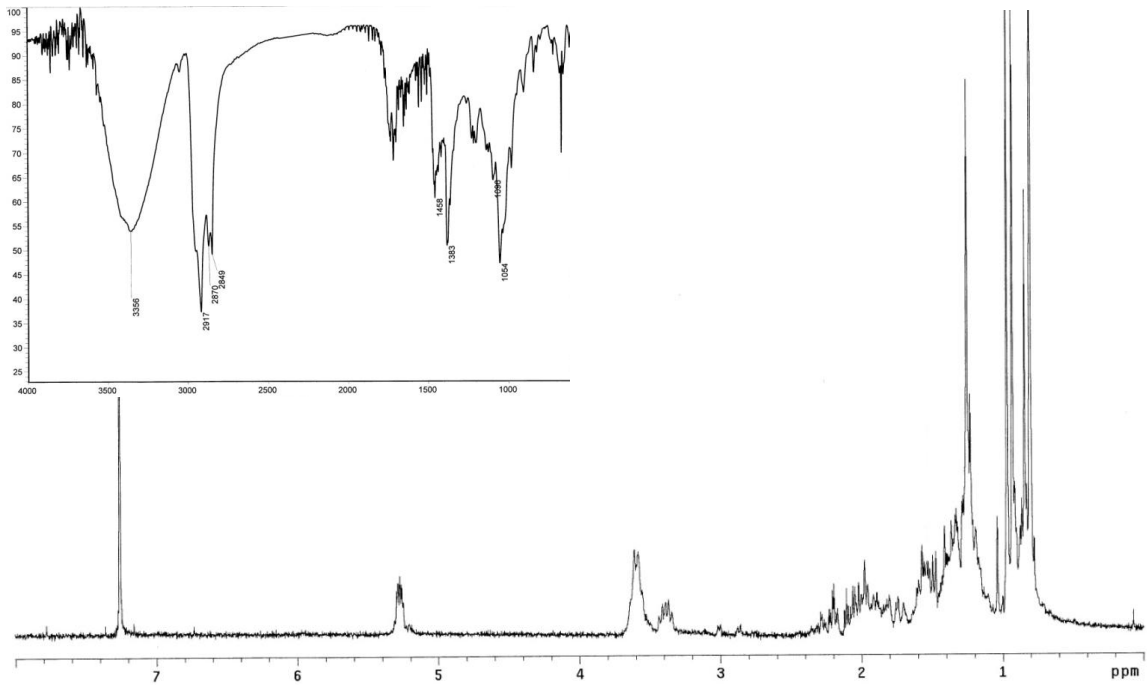




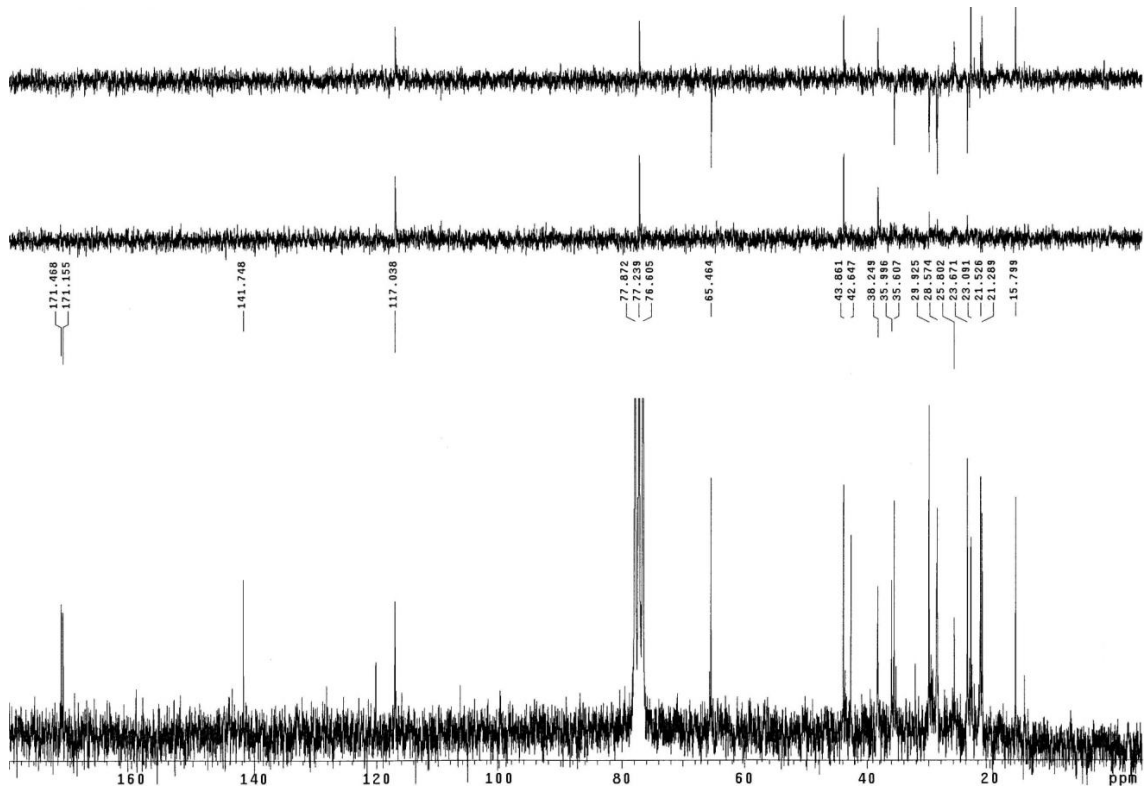
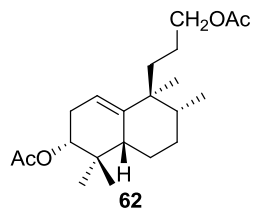
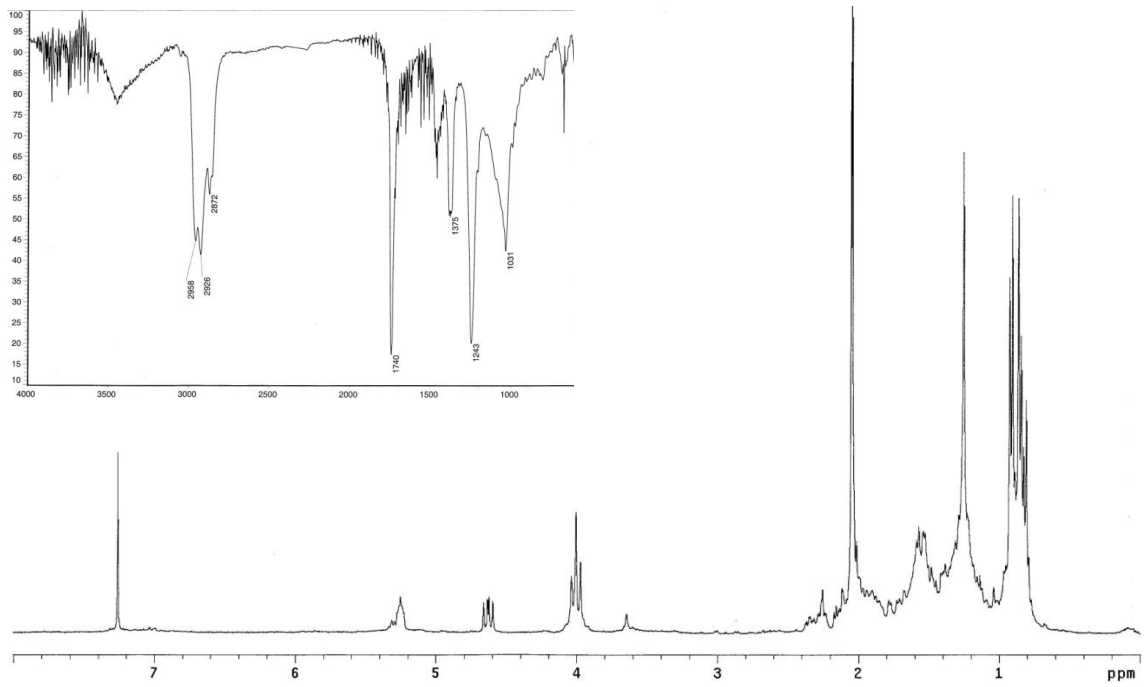


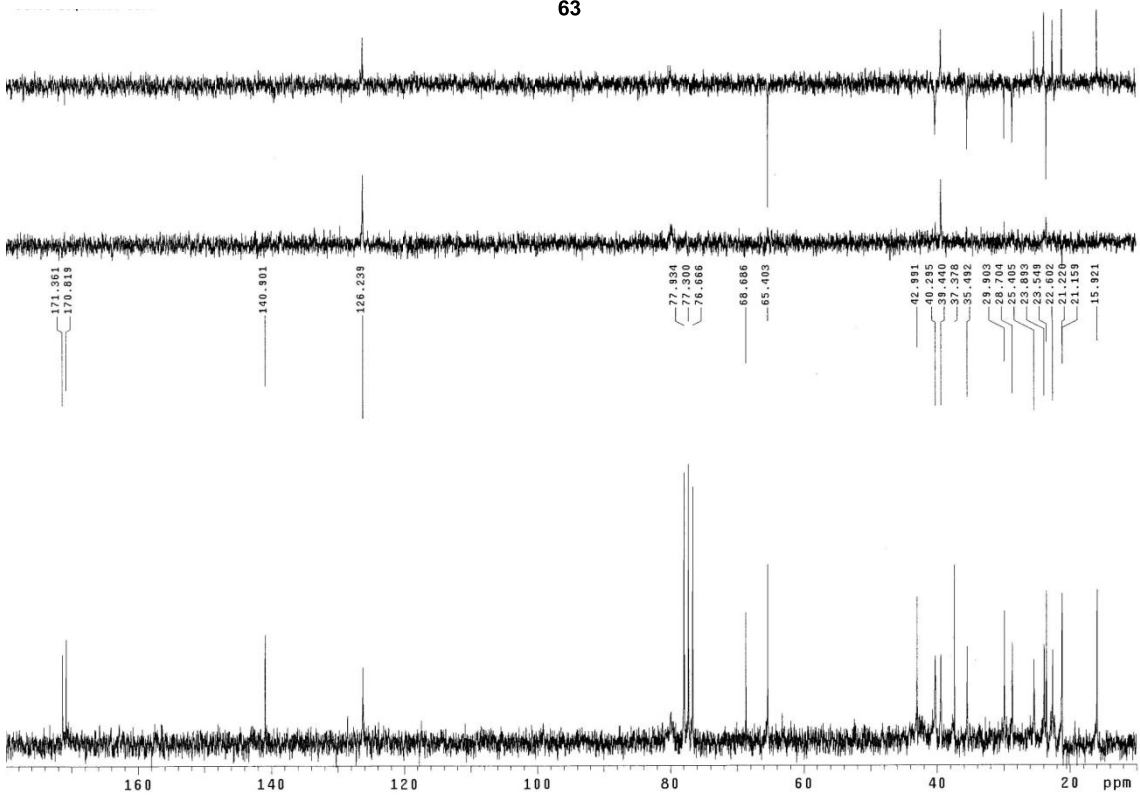
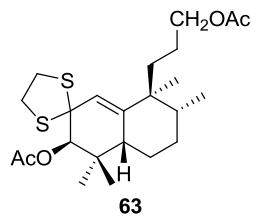
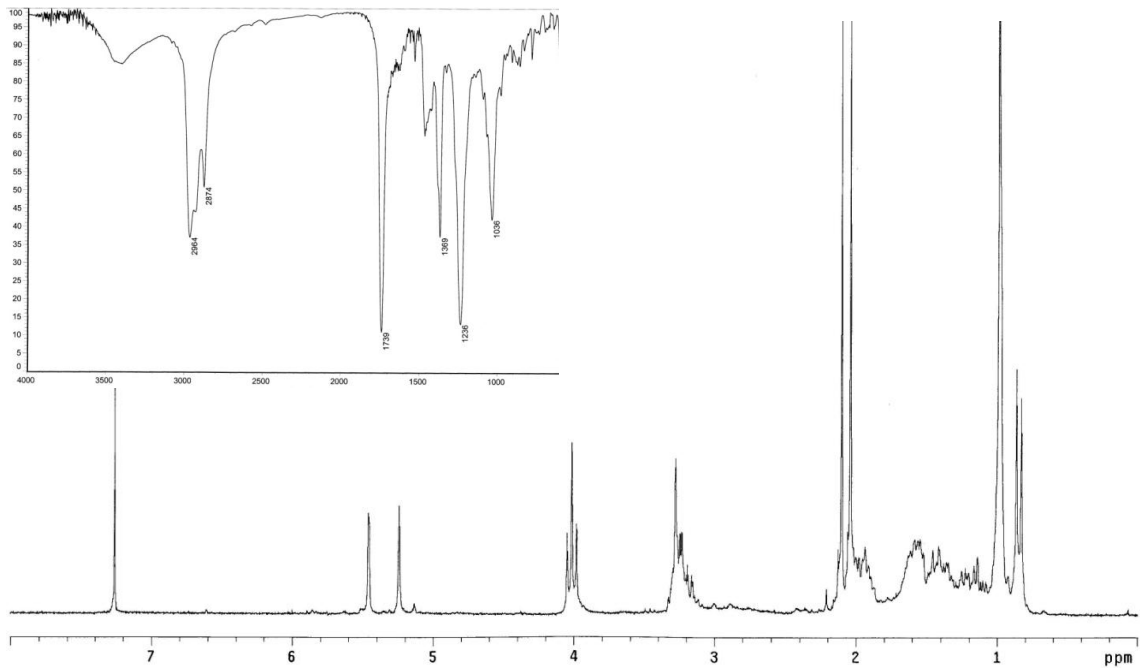


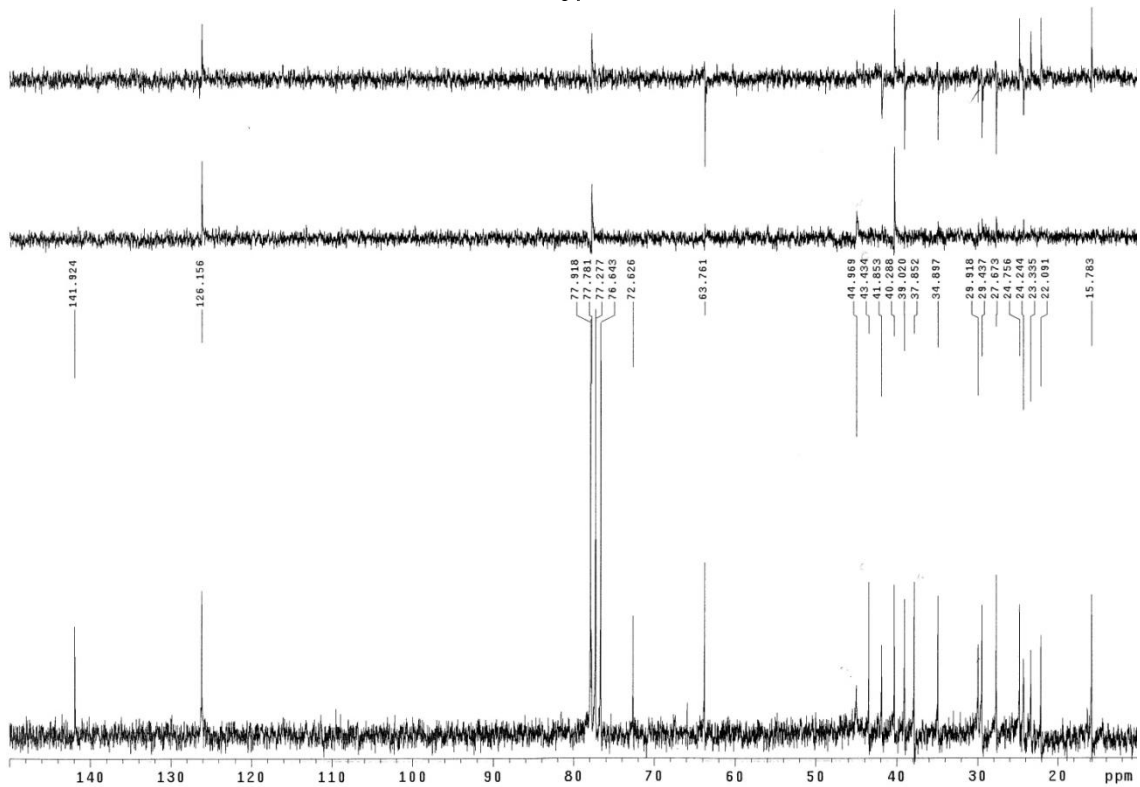
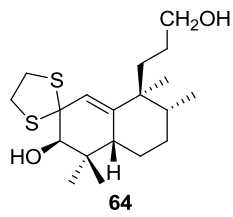
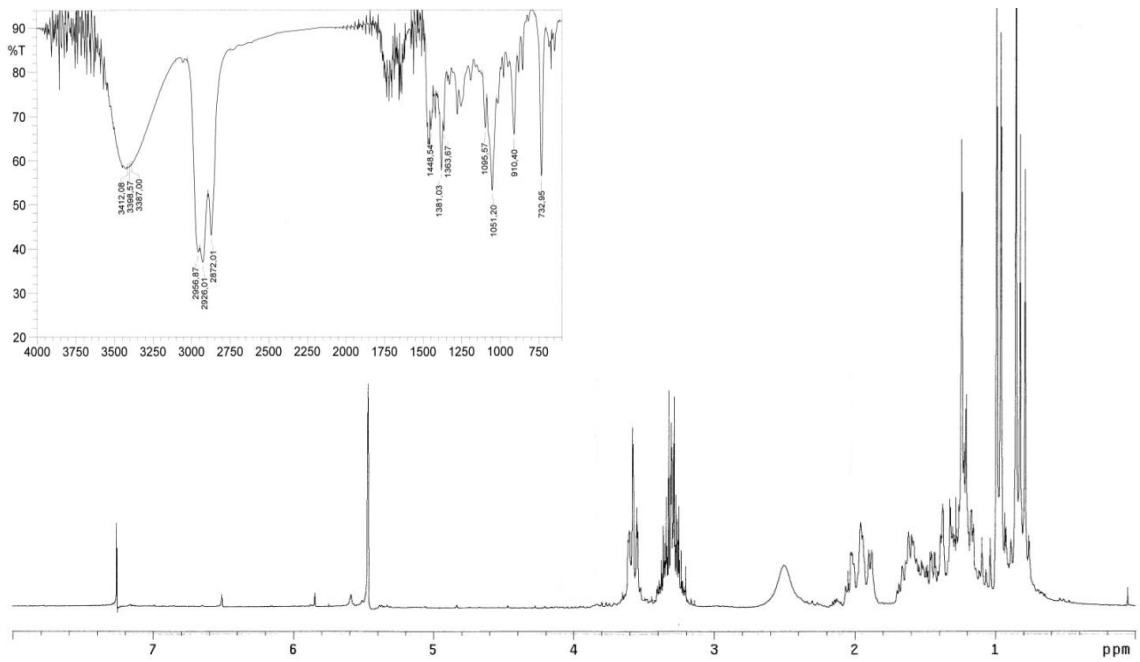


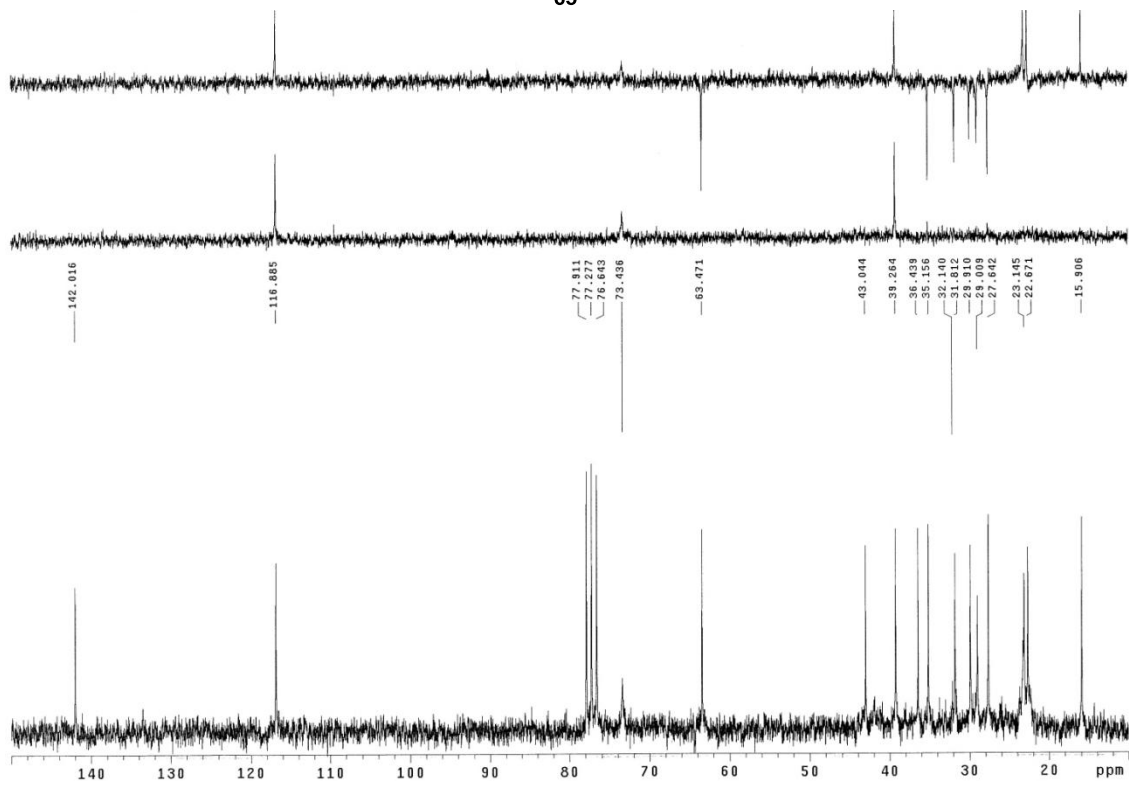
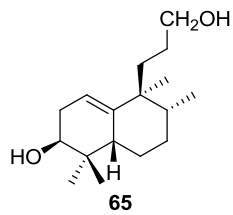
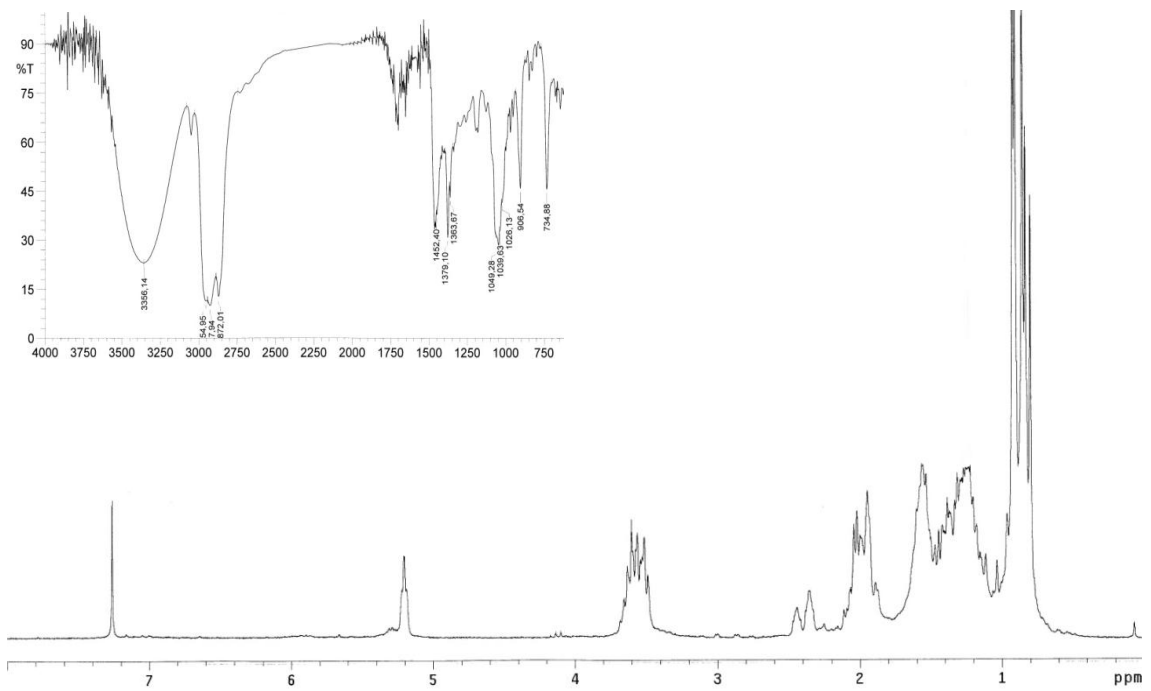


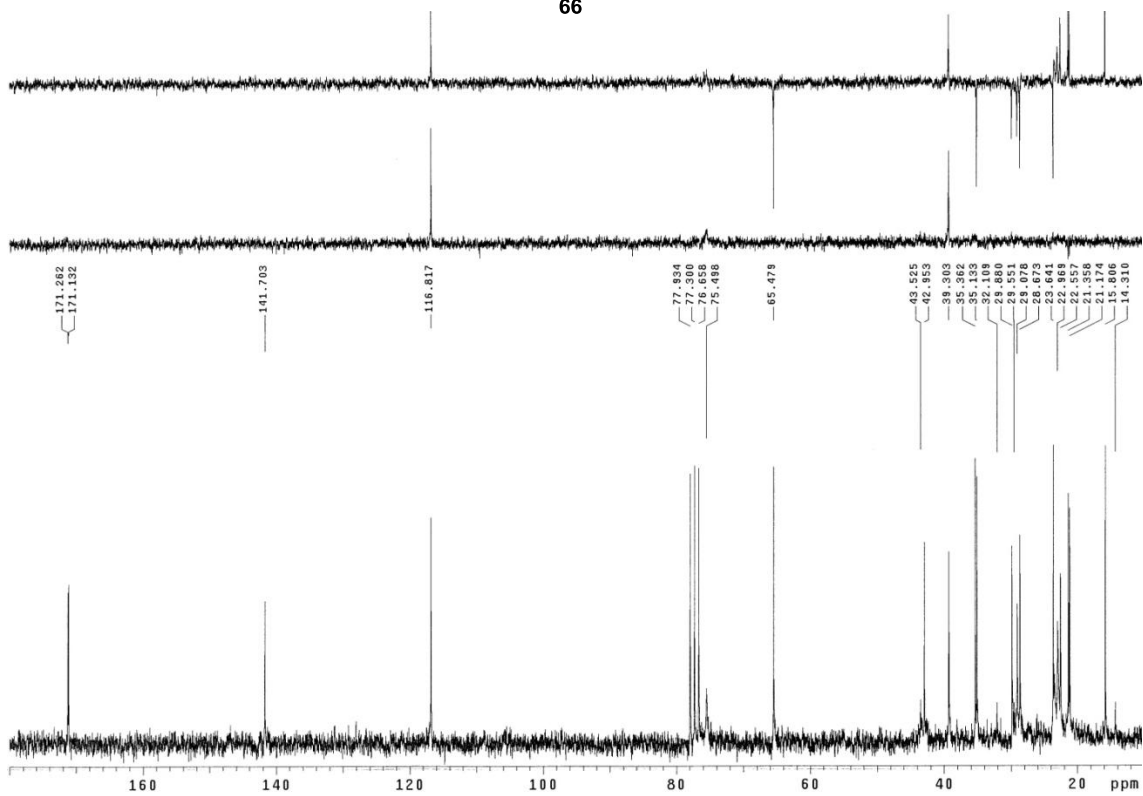
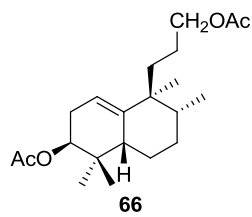
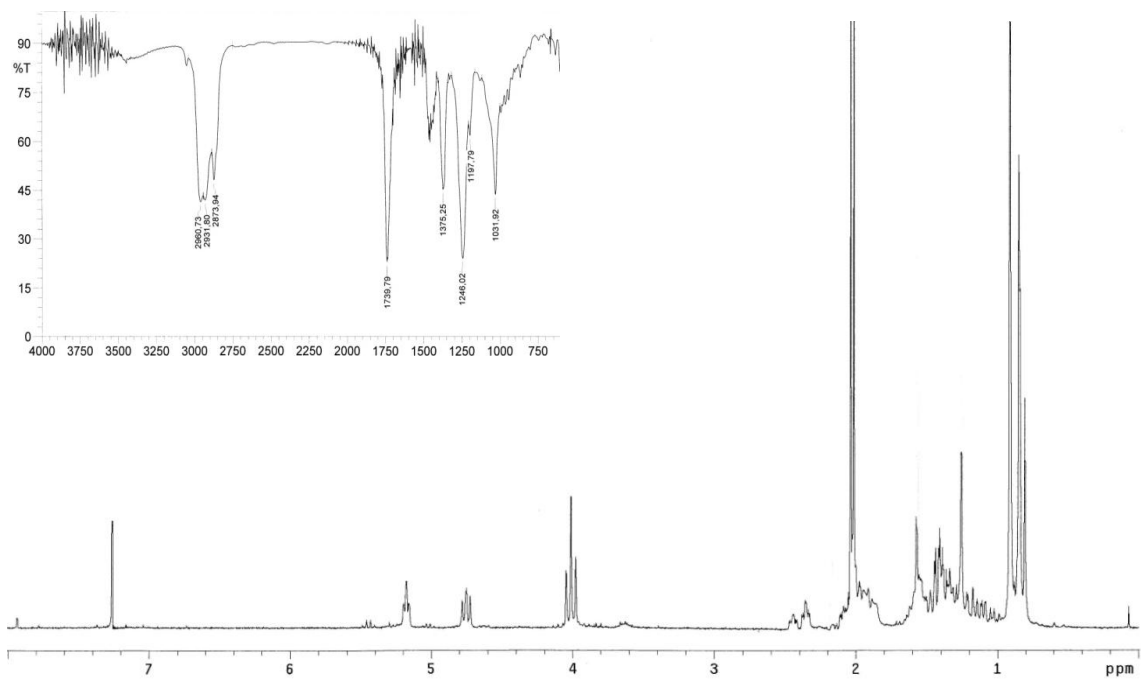


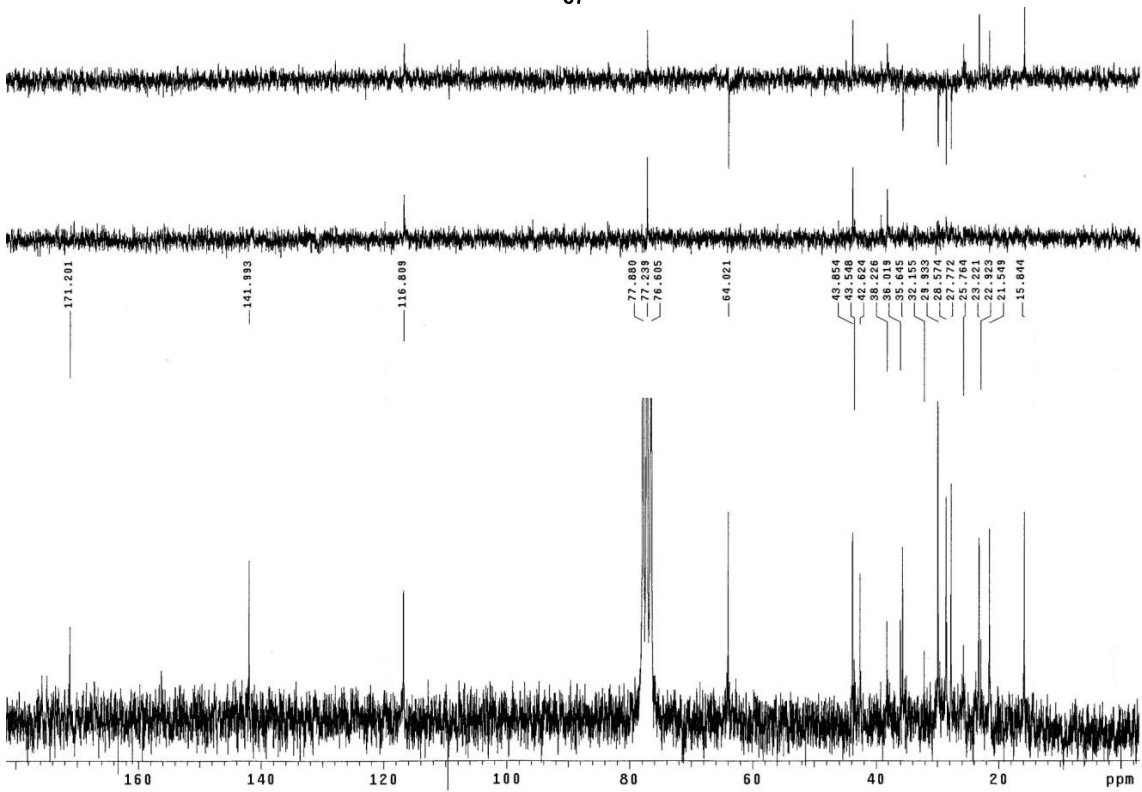
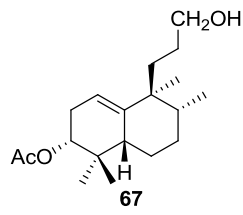
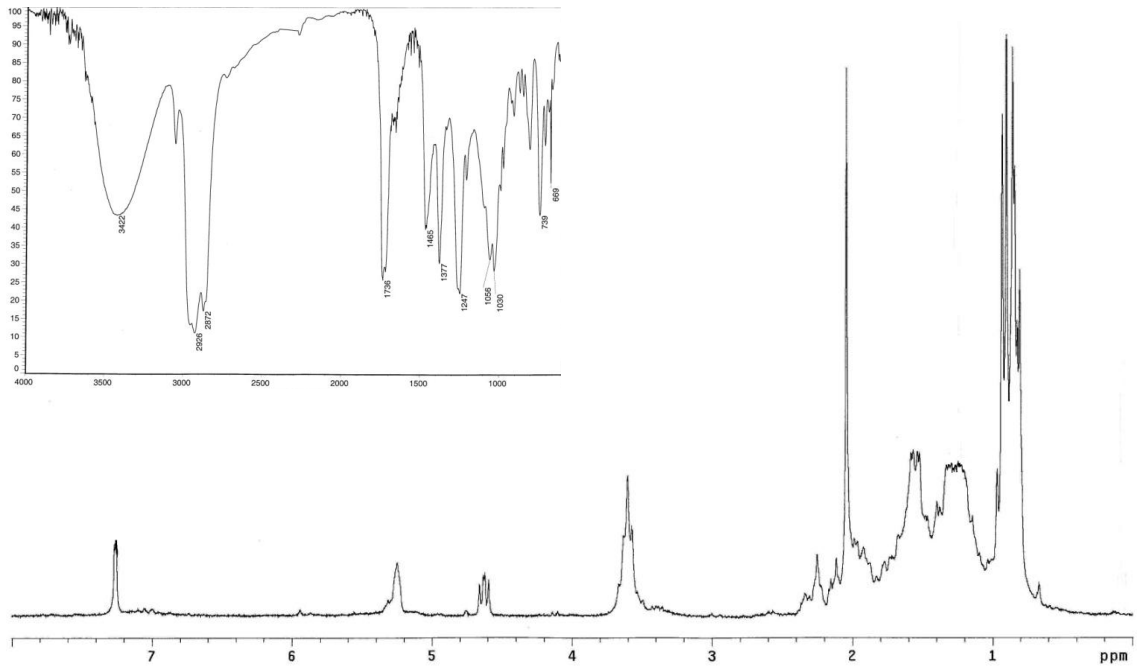


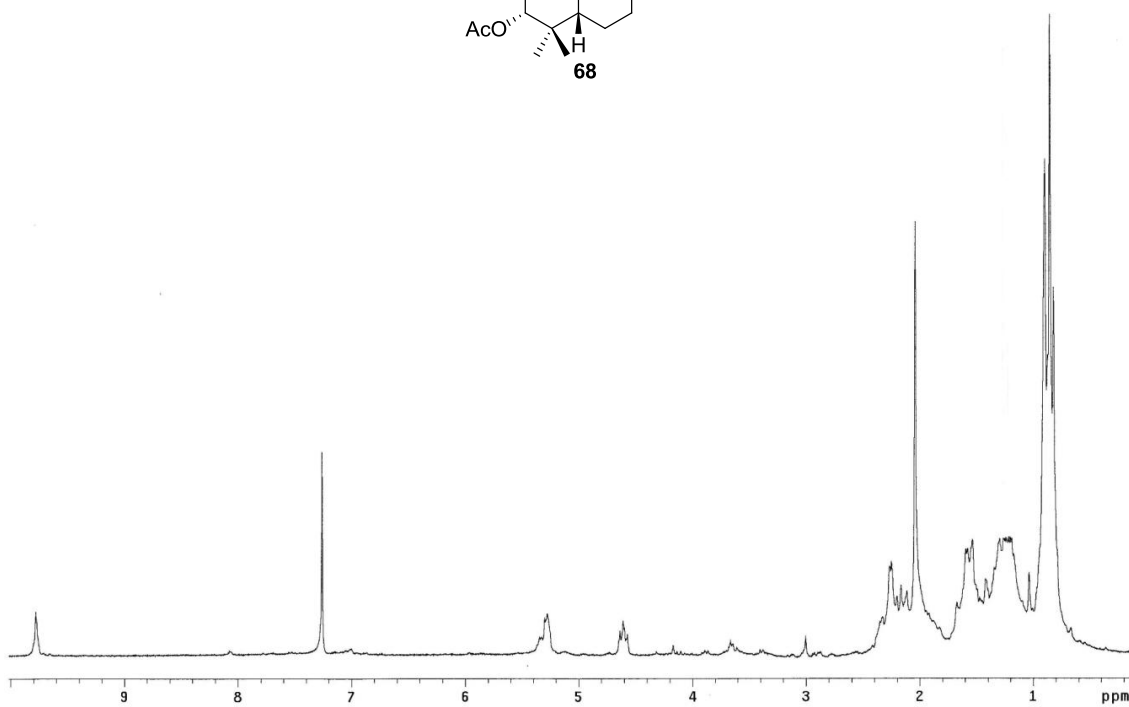
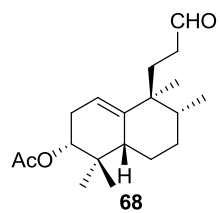
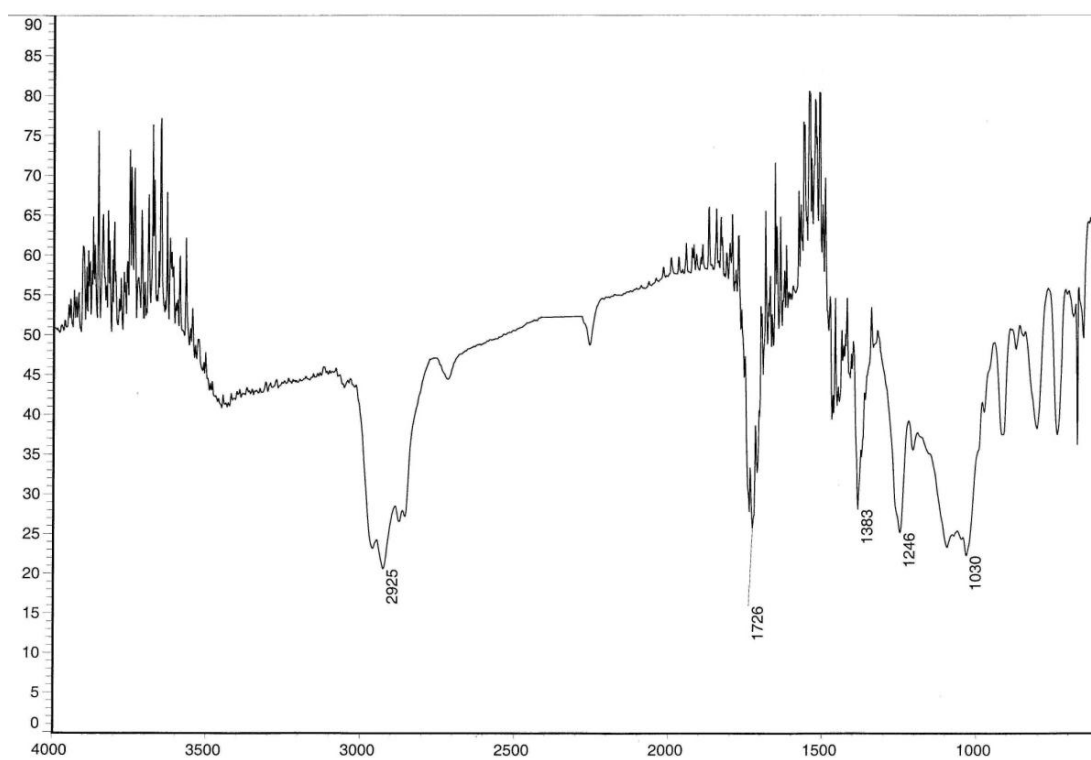


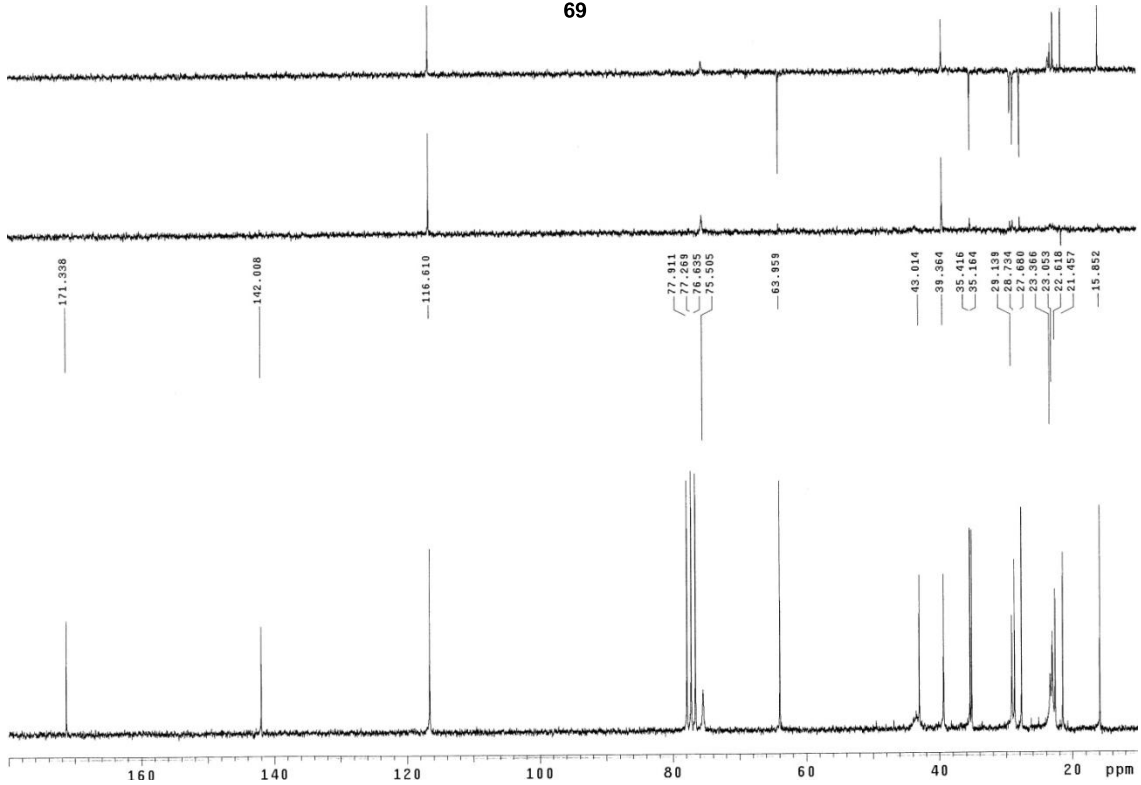
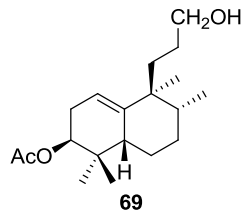
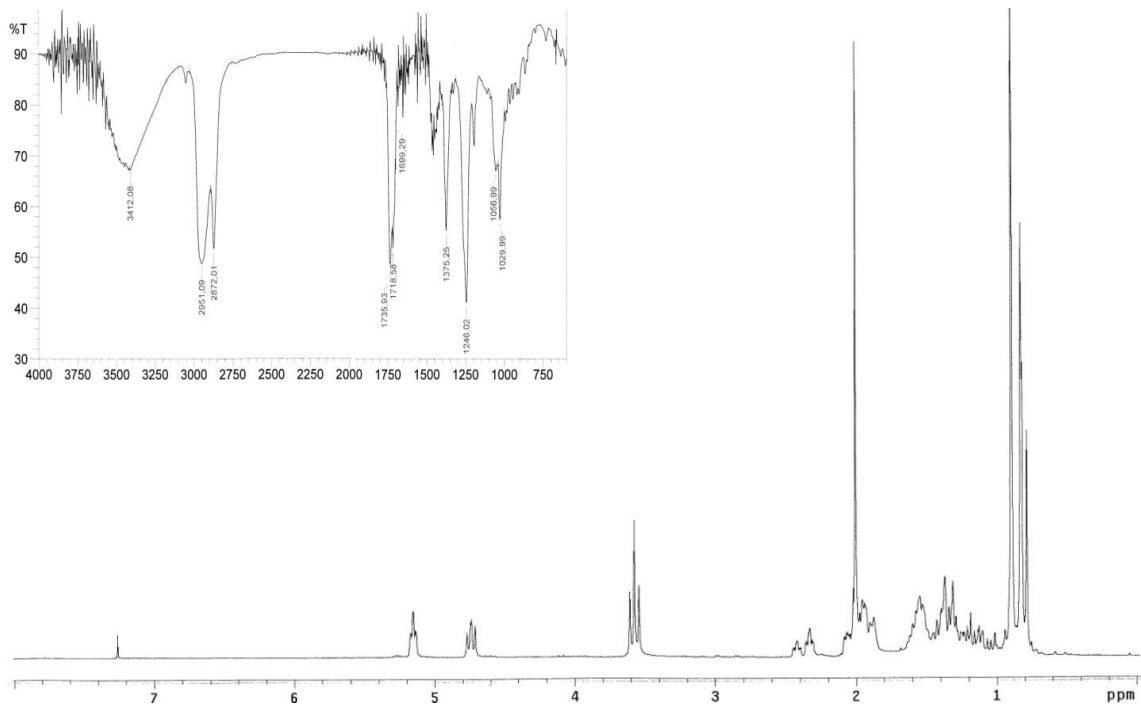




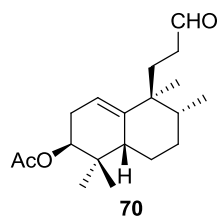
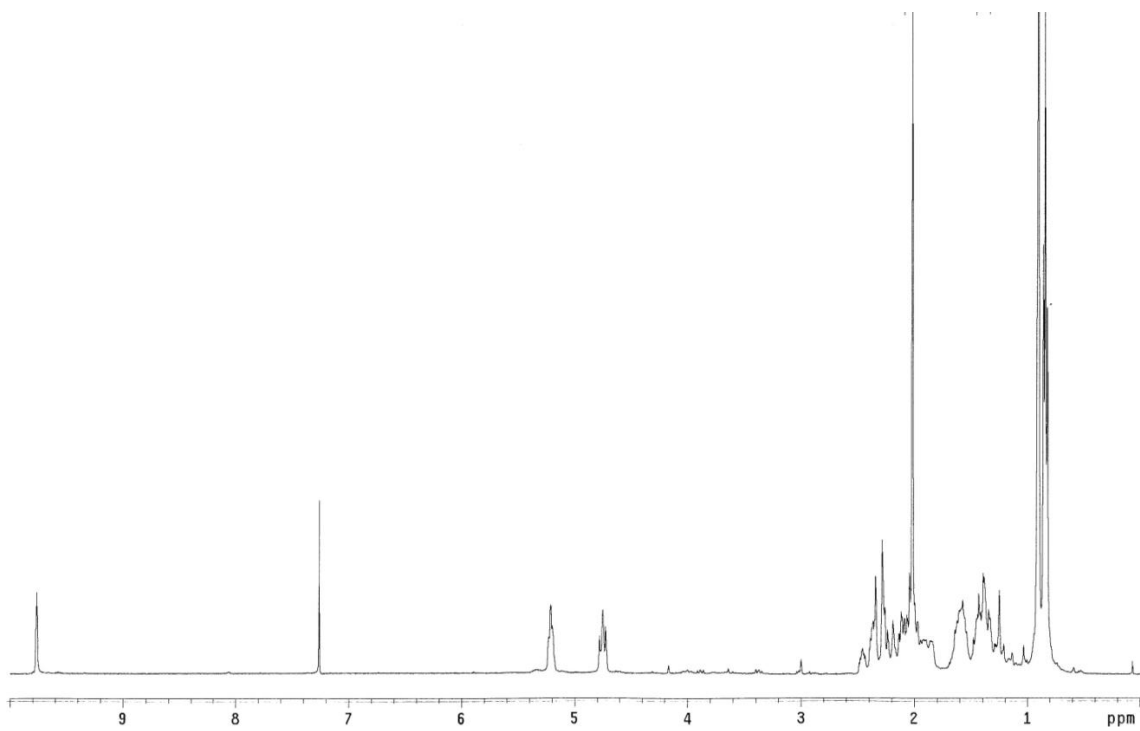


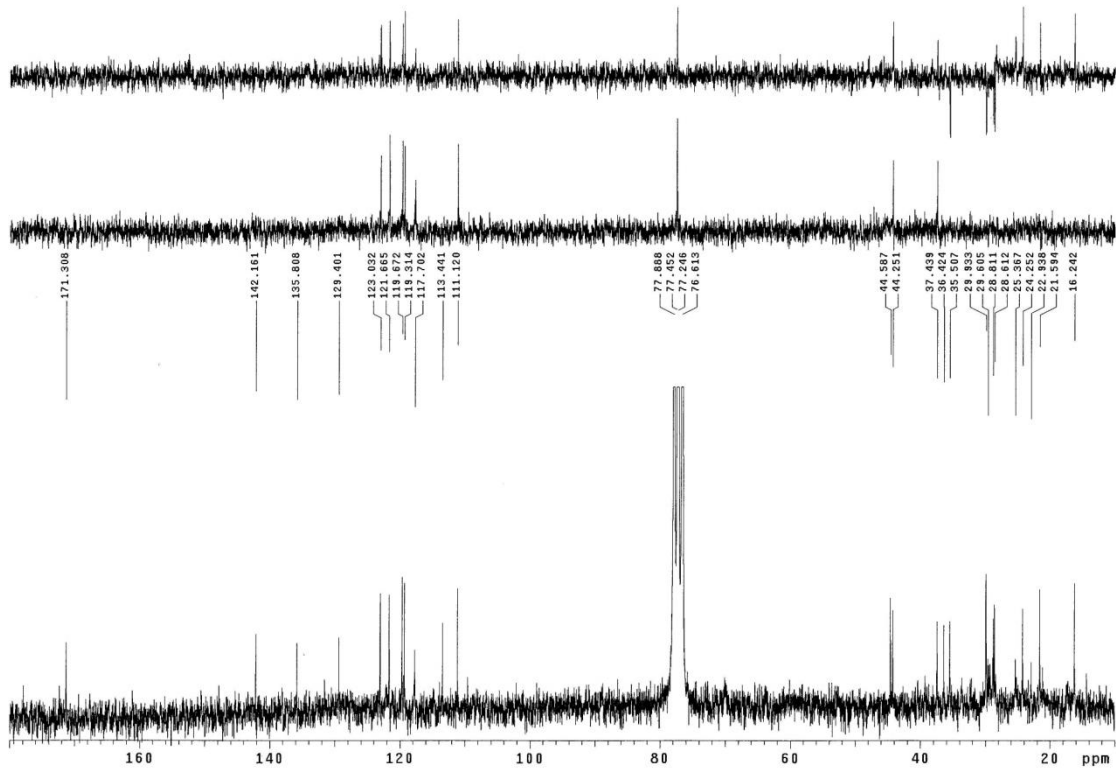
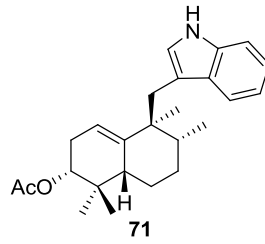
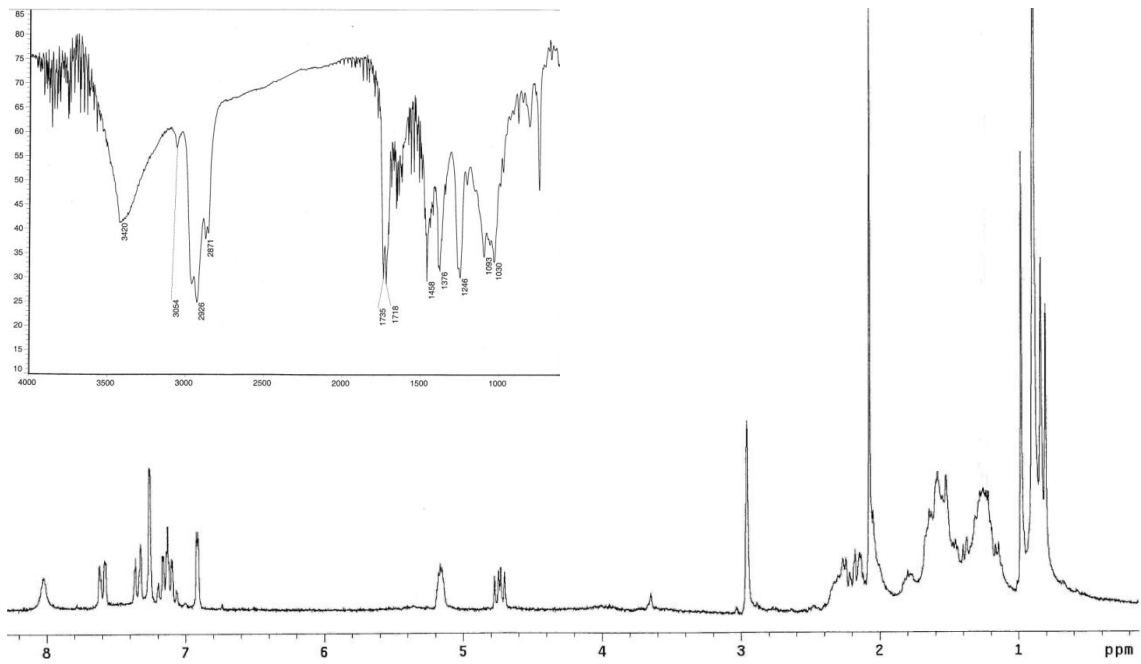




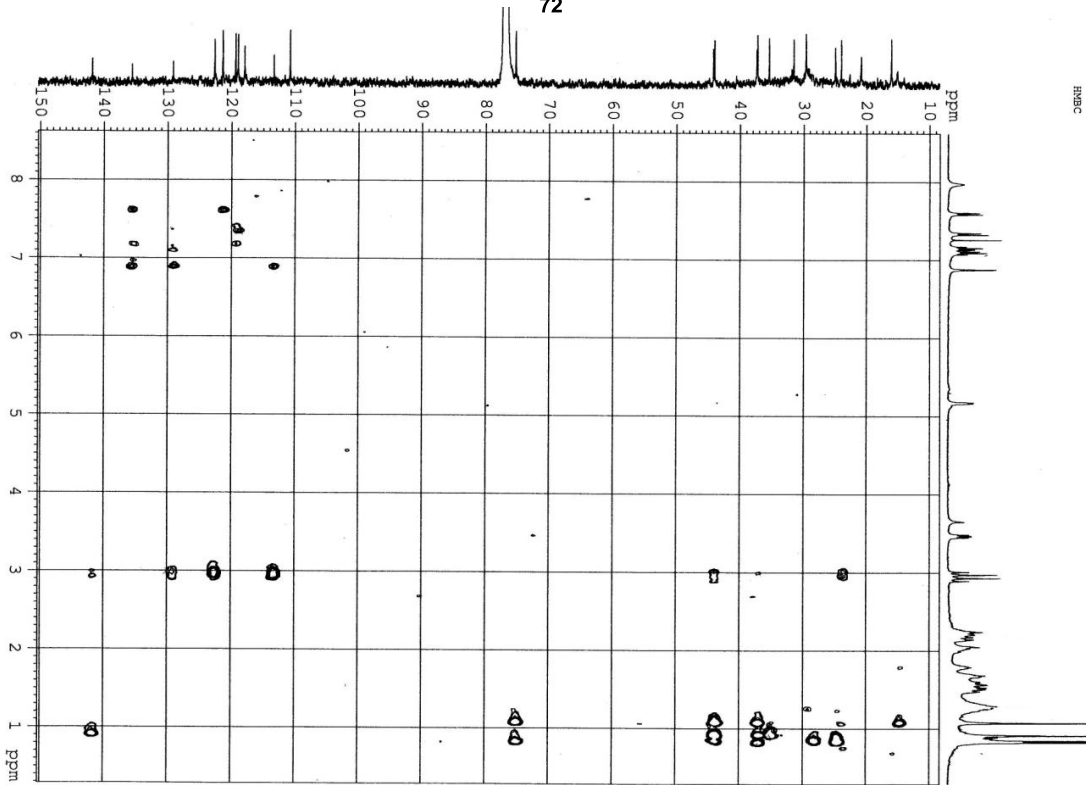
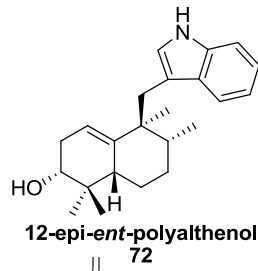
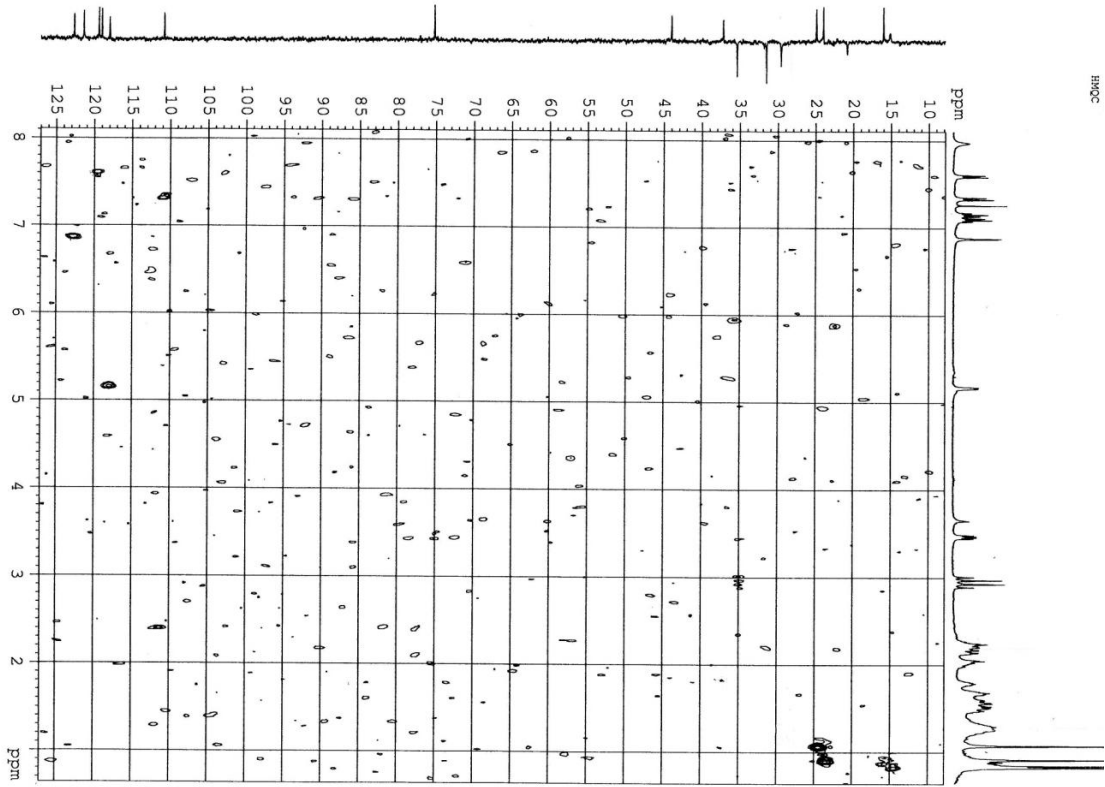


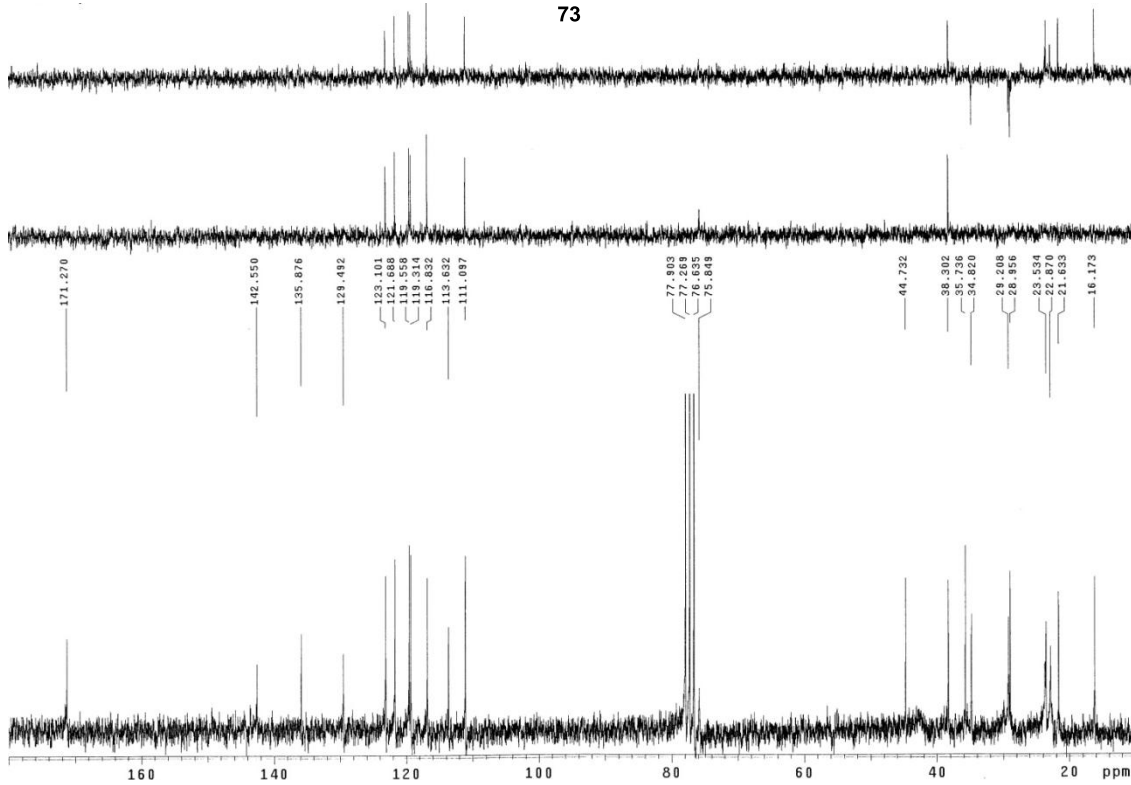
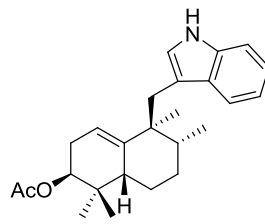
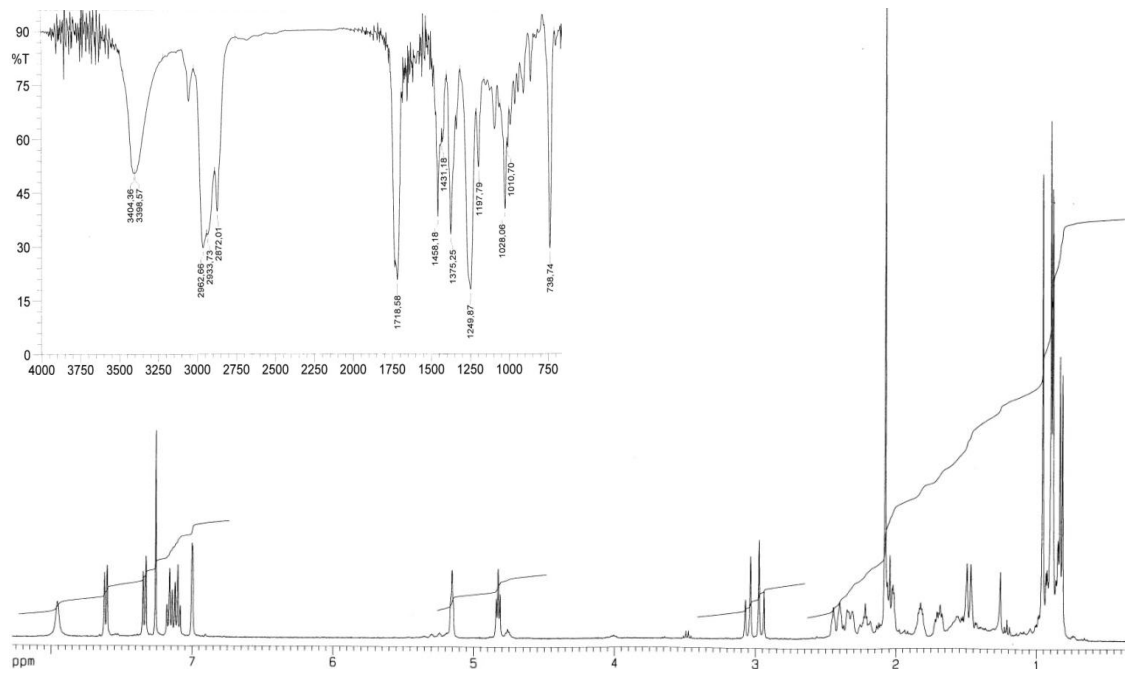


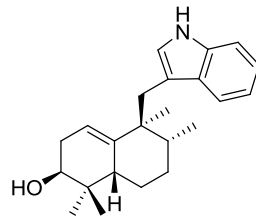
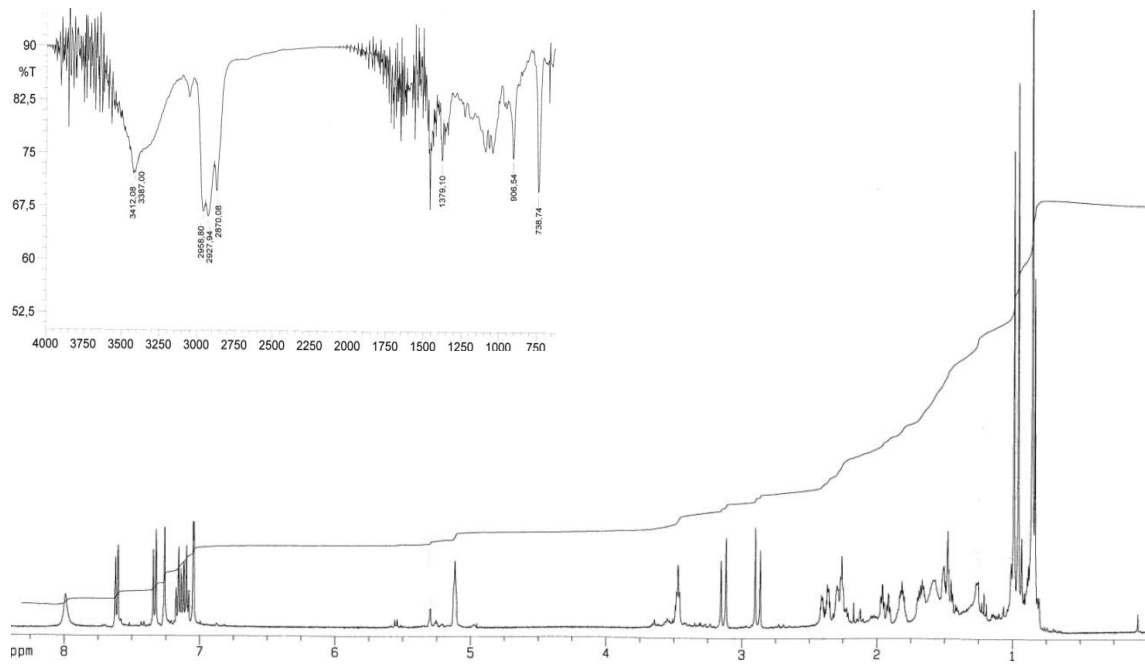




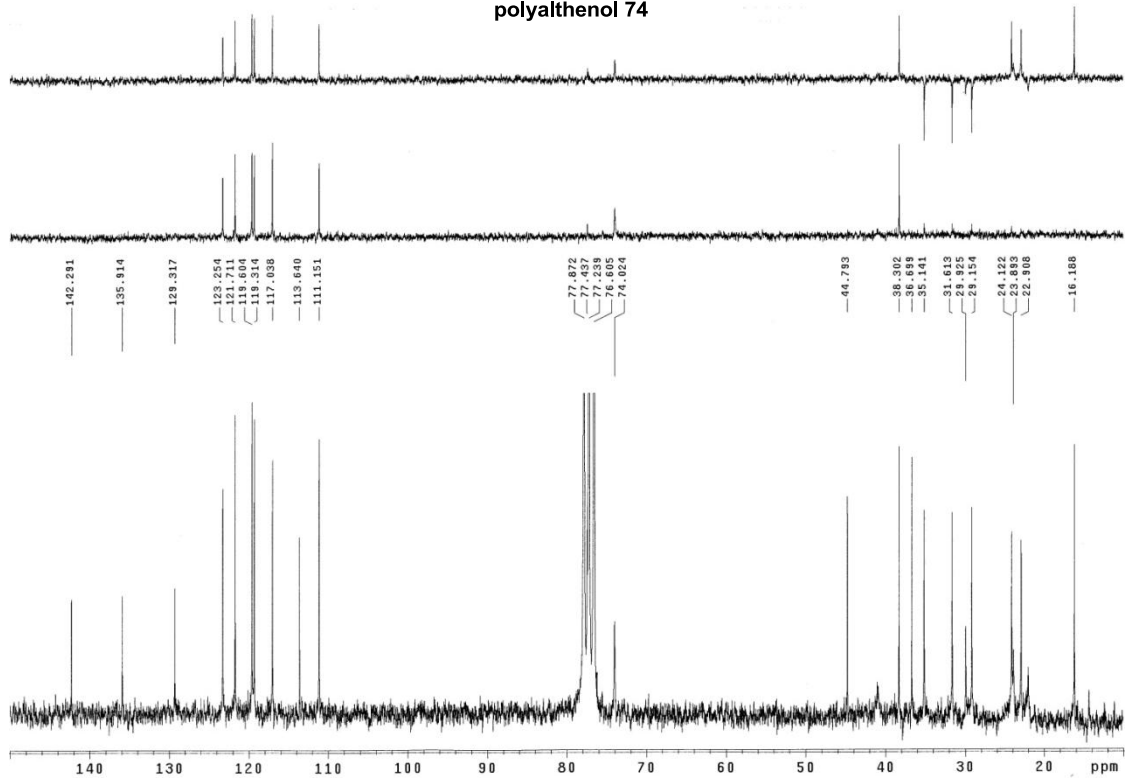


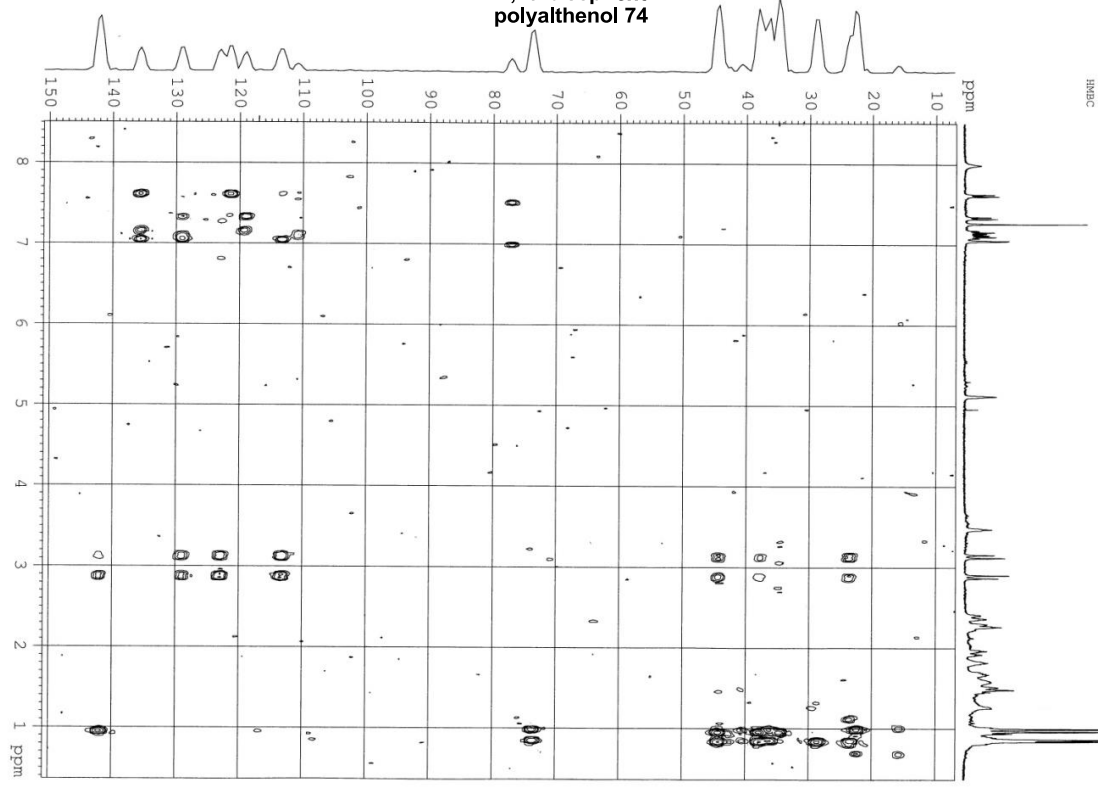
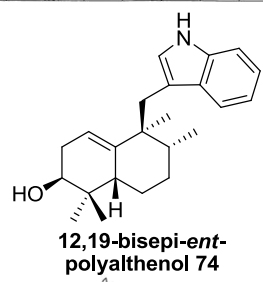
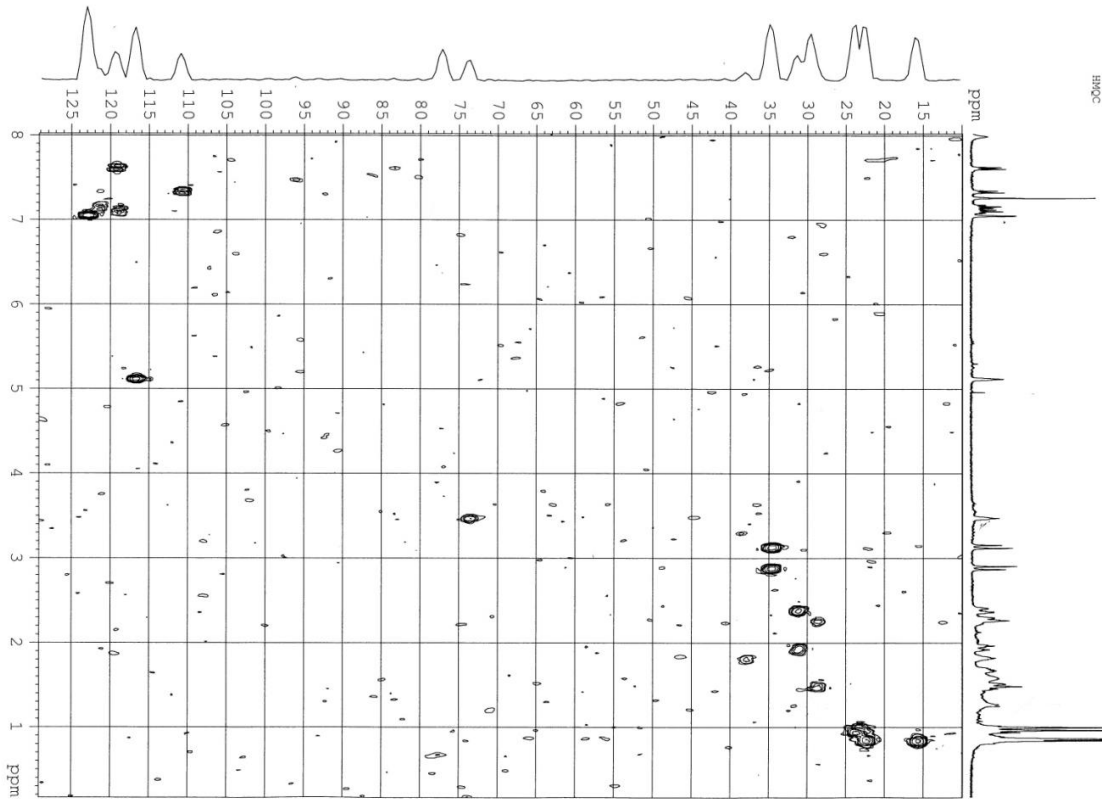


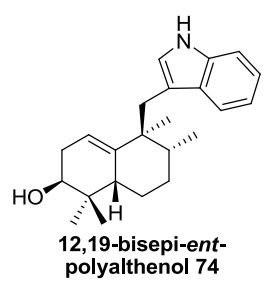
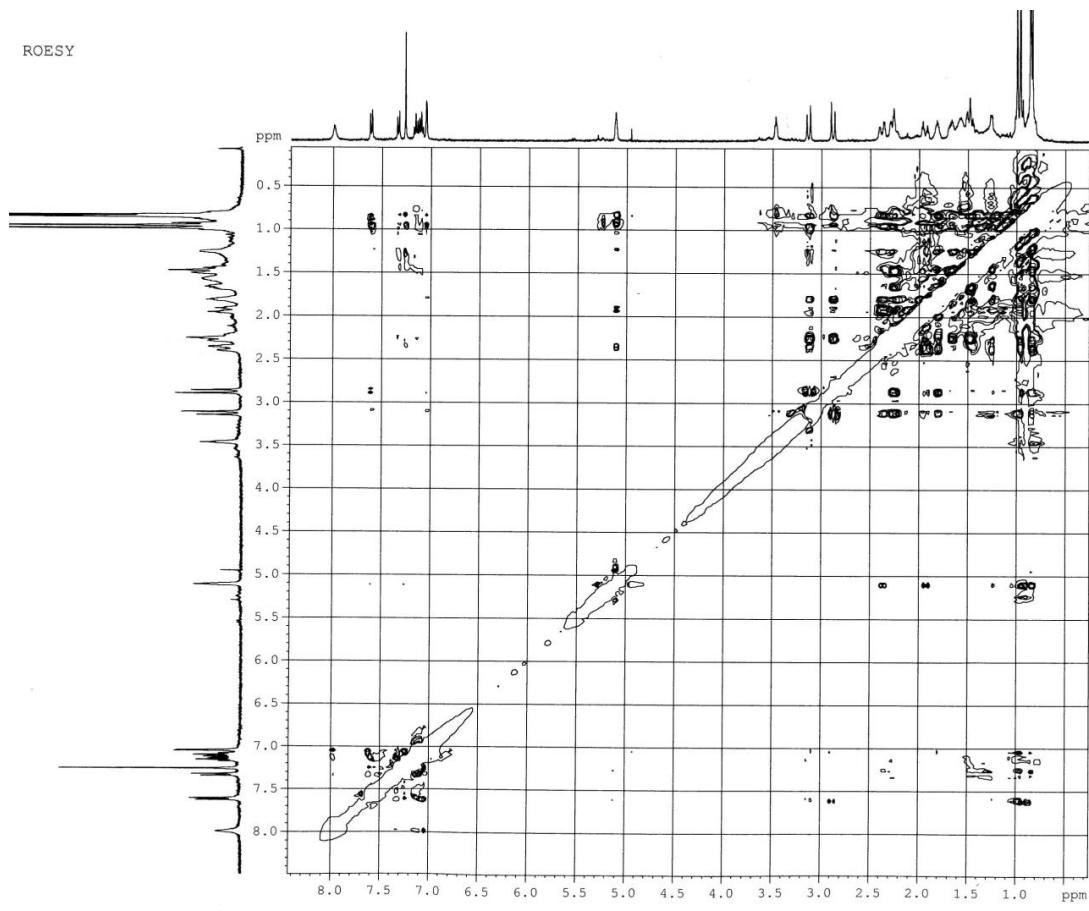




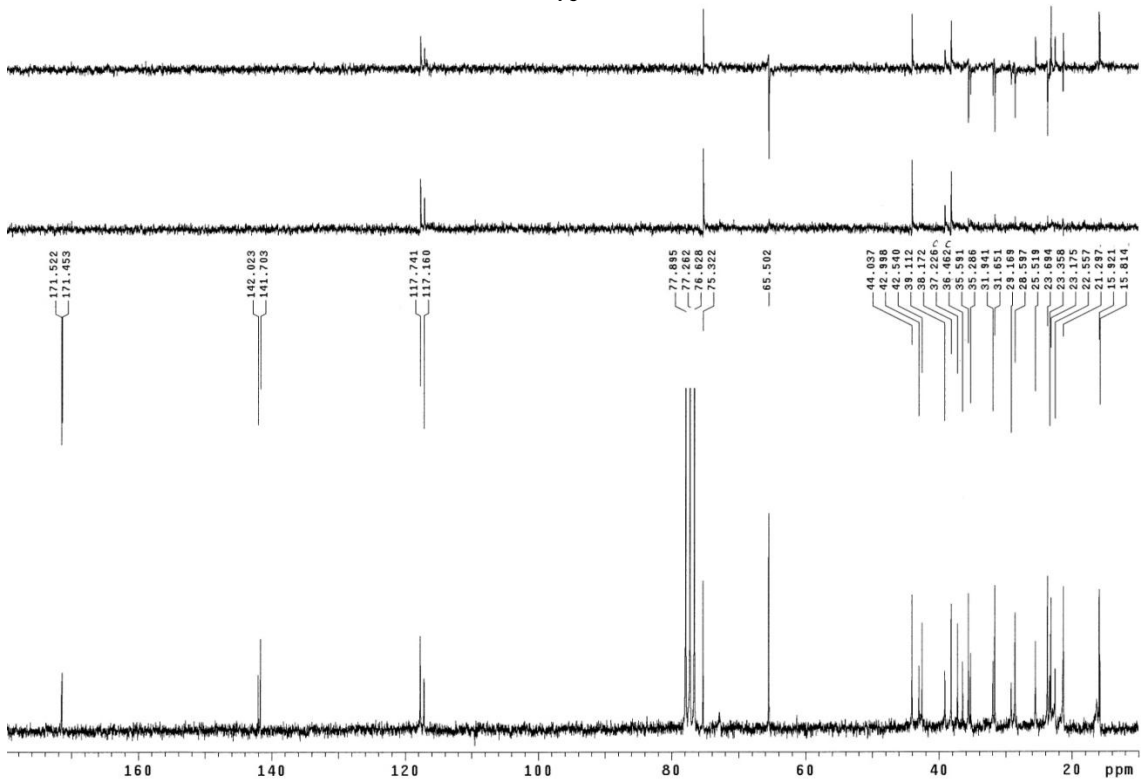
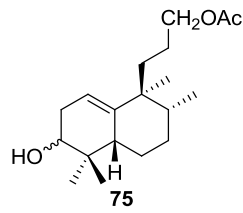
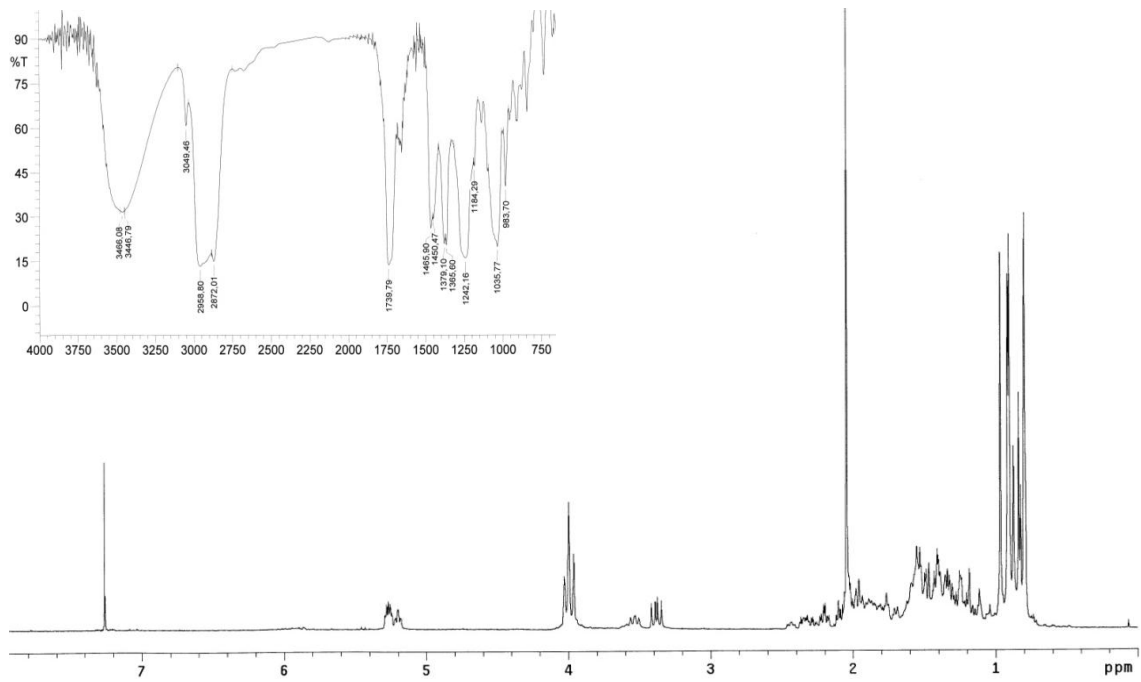
**12,19-bisepi-ent-polyalthenol 74**

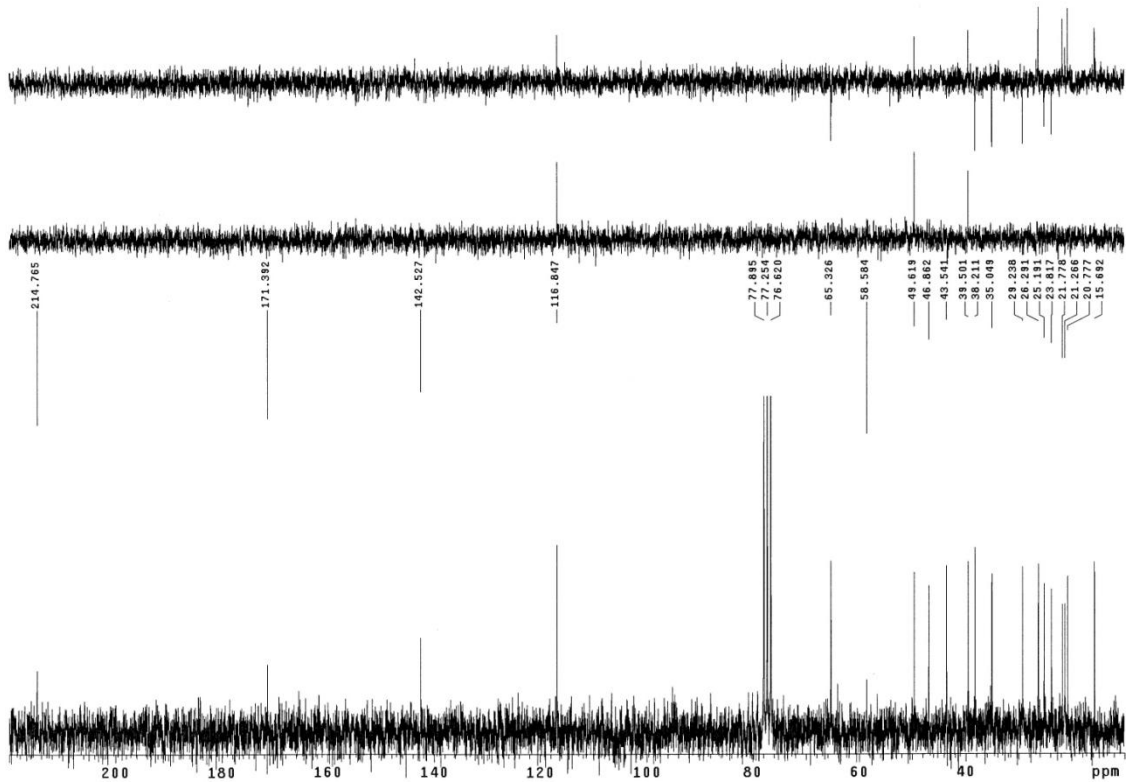
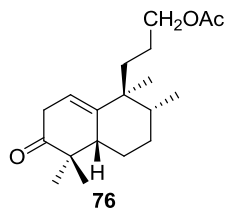
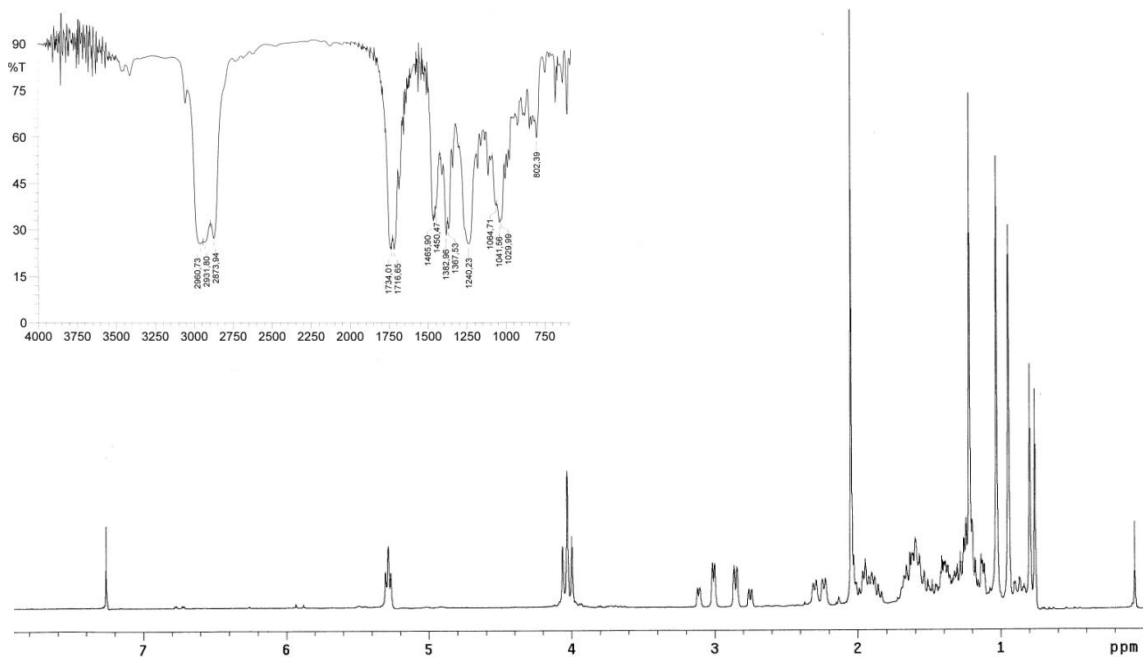


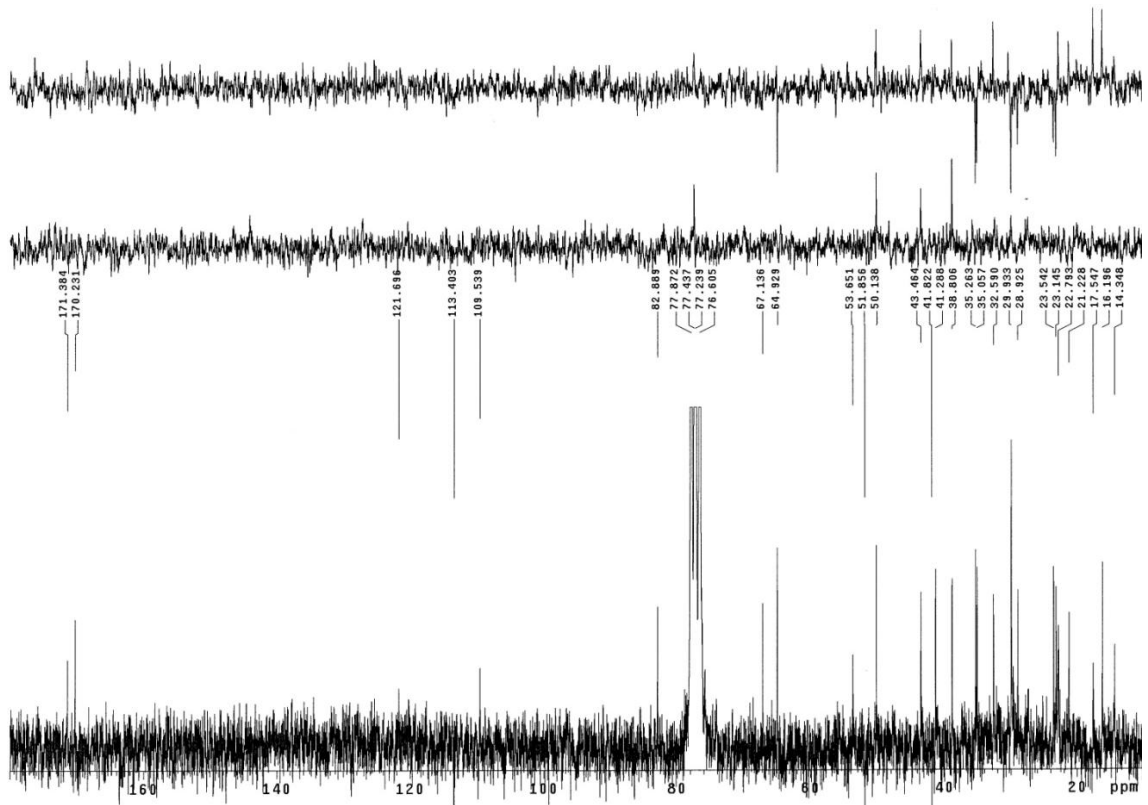
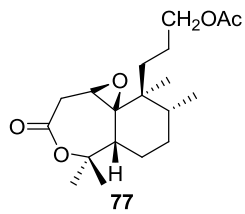
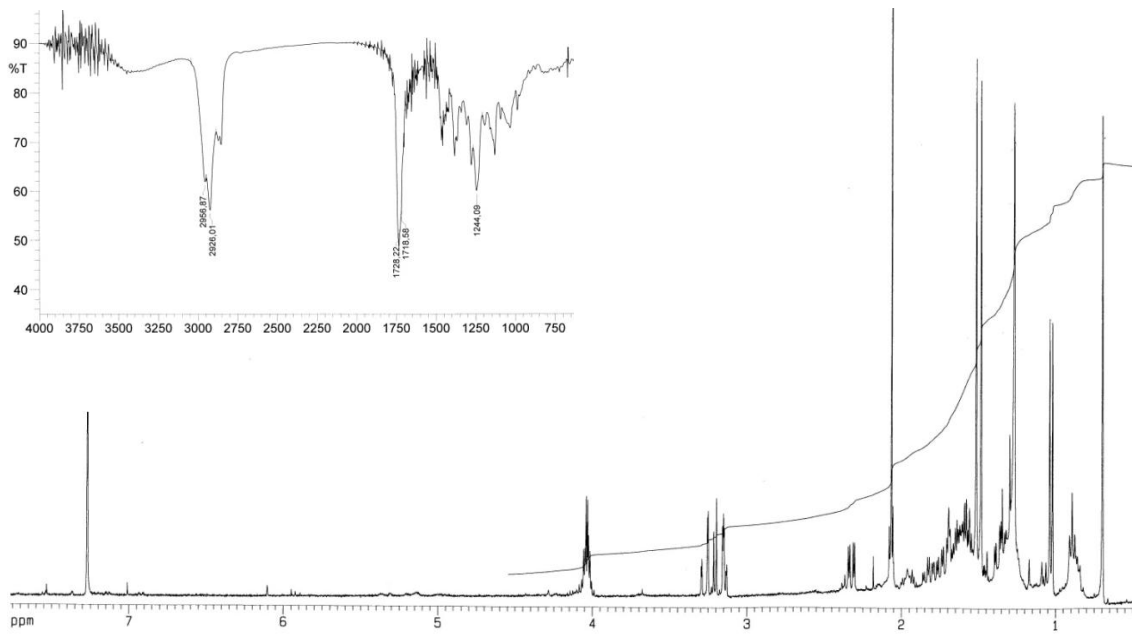


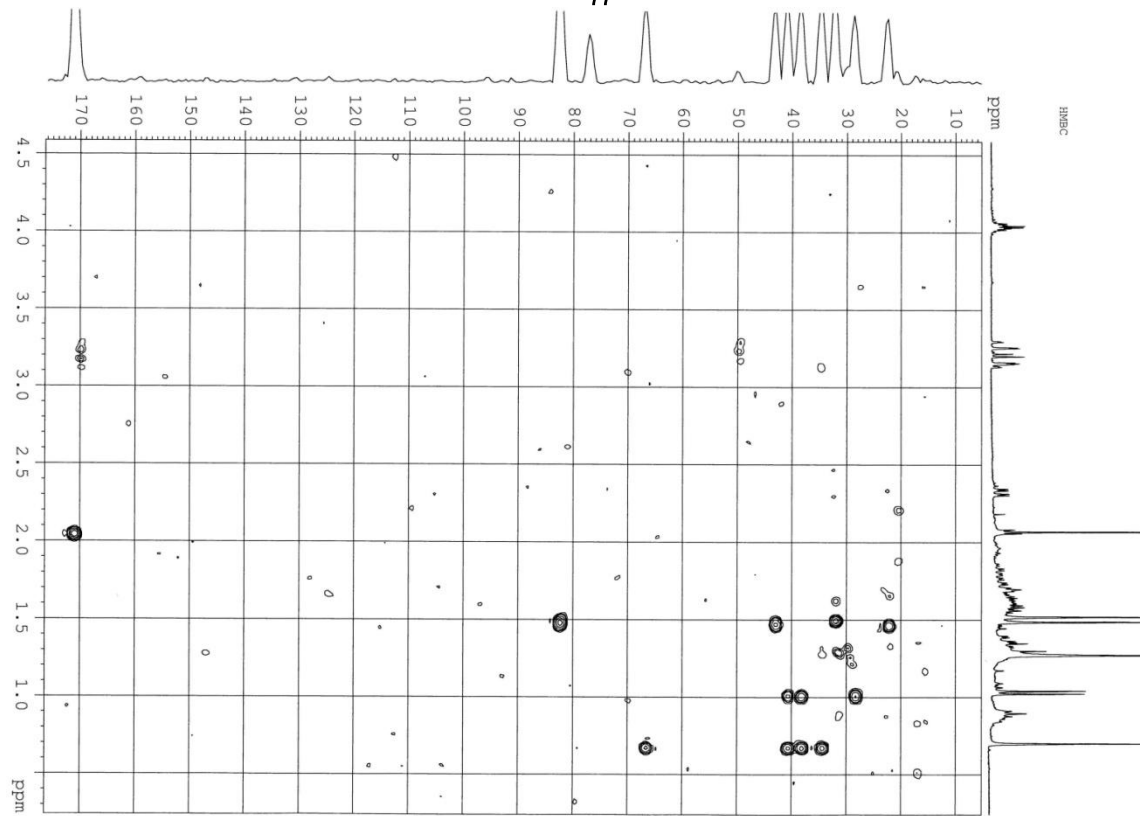
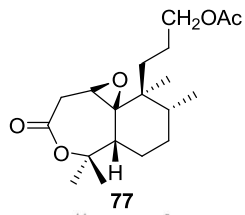
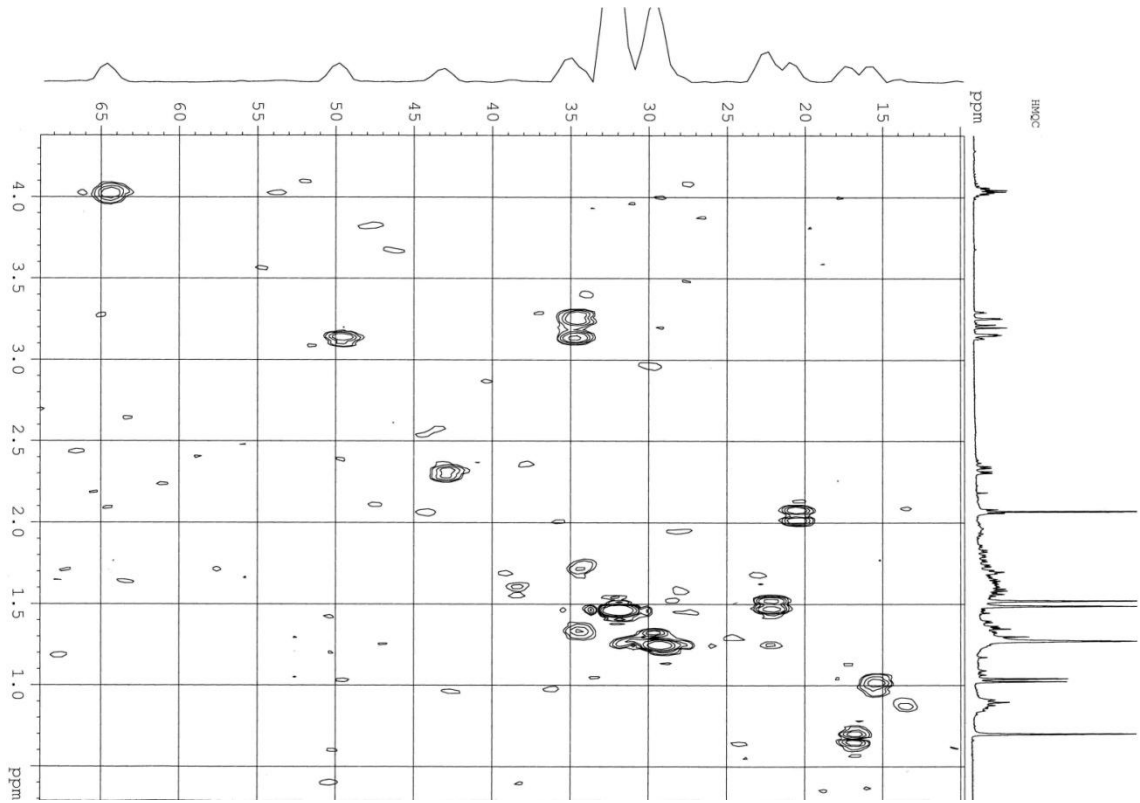


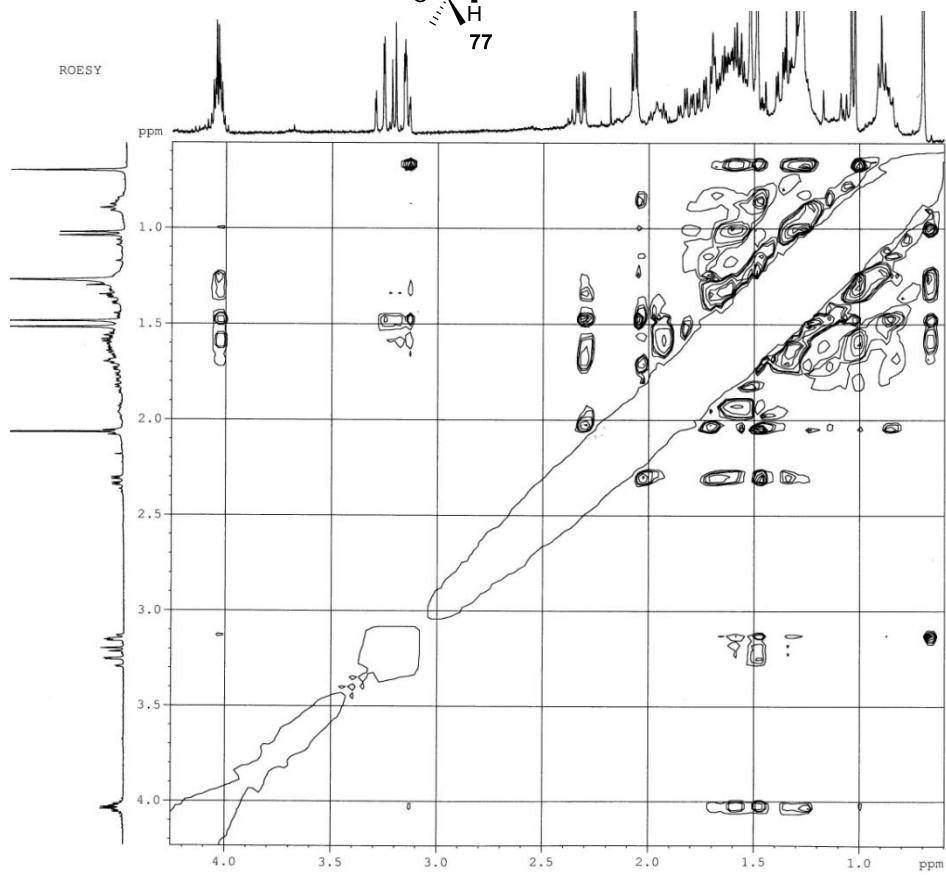
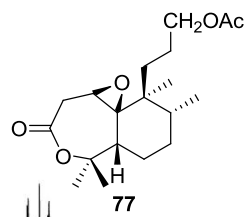
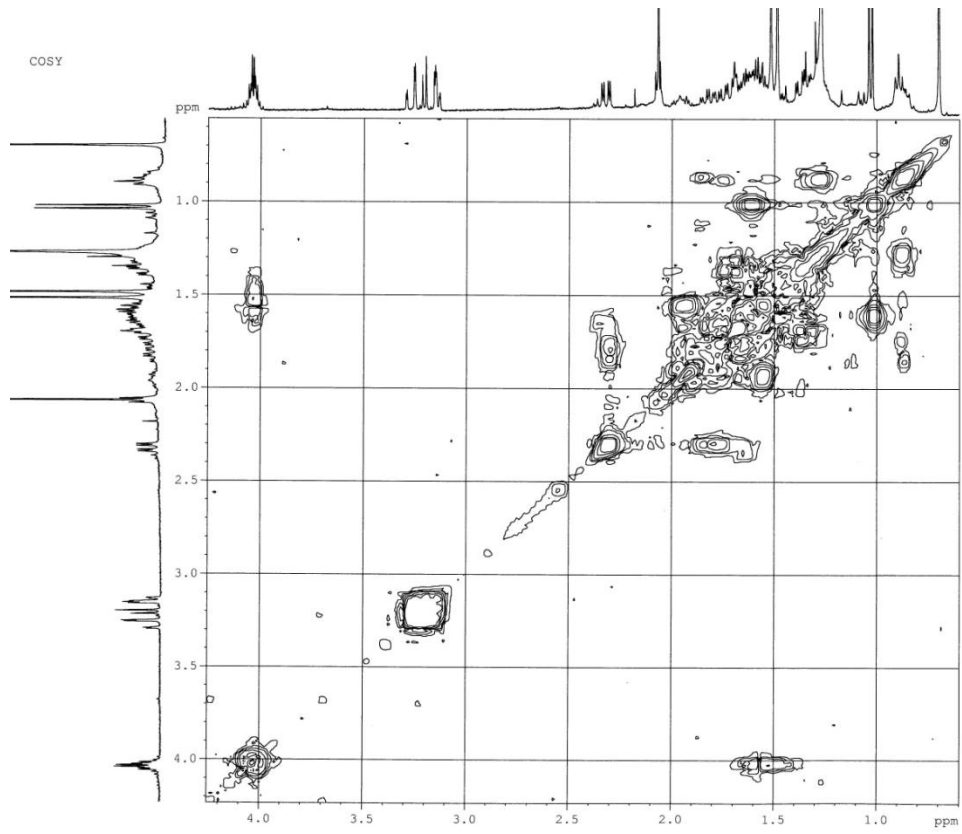




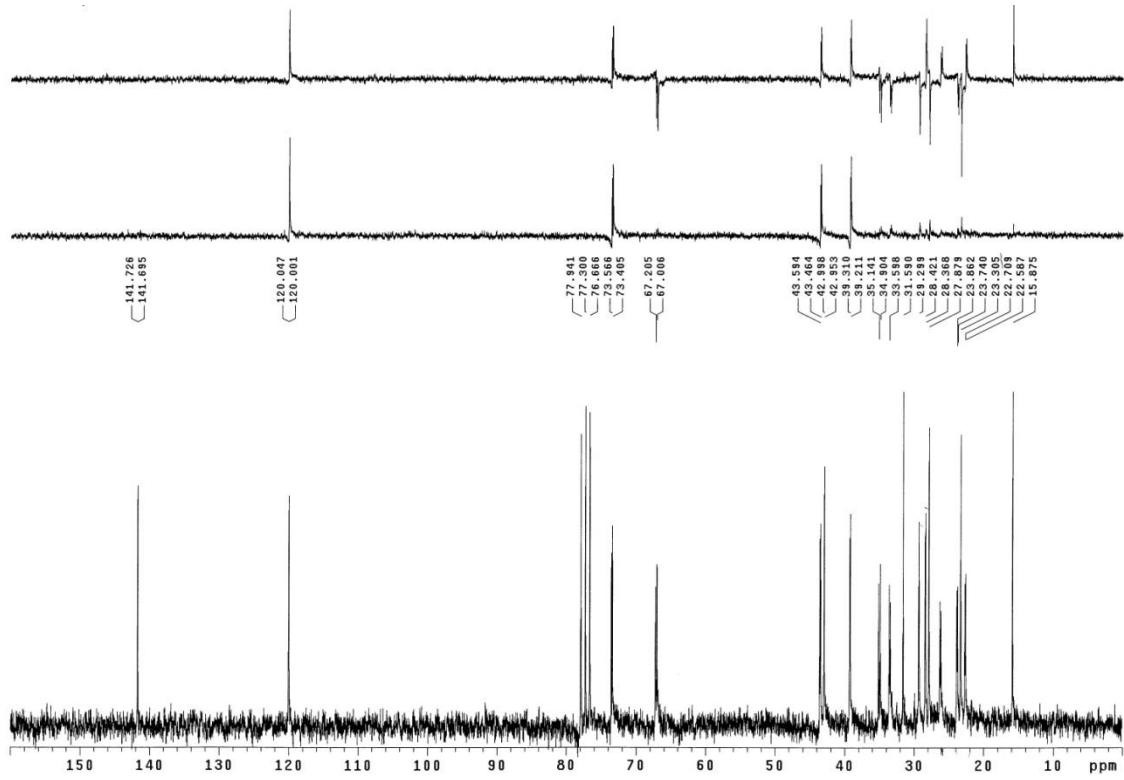
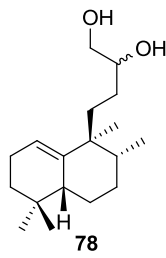
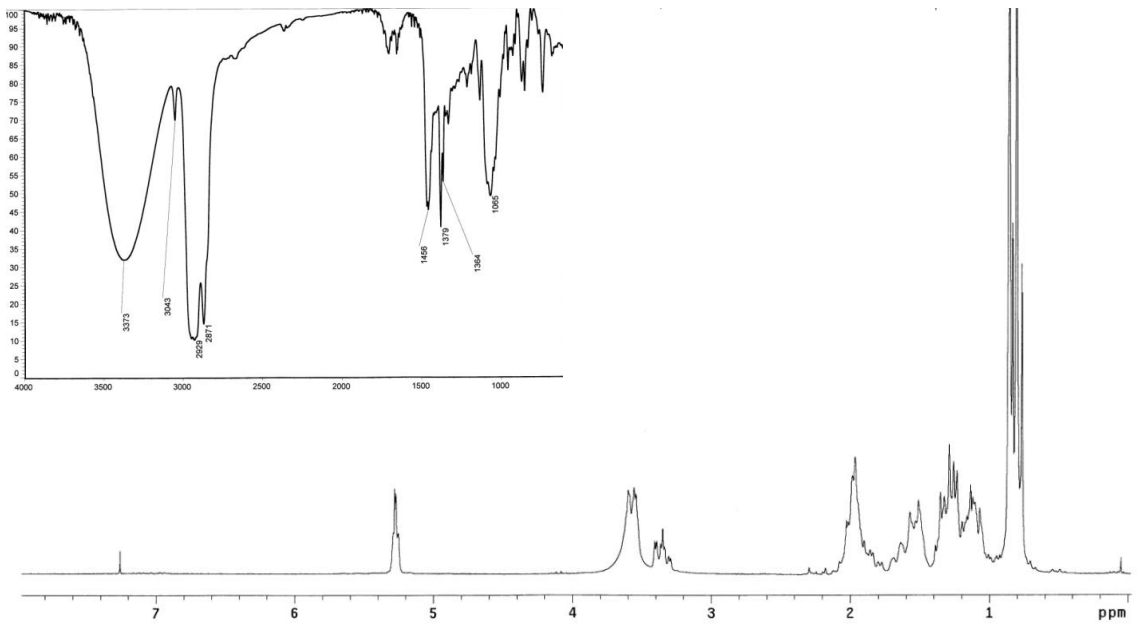


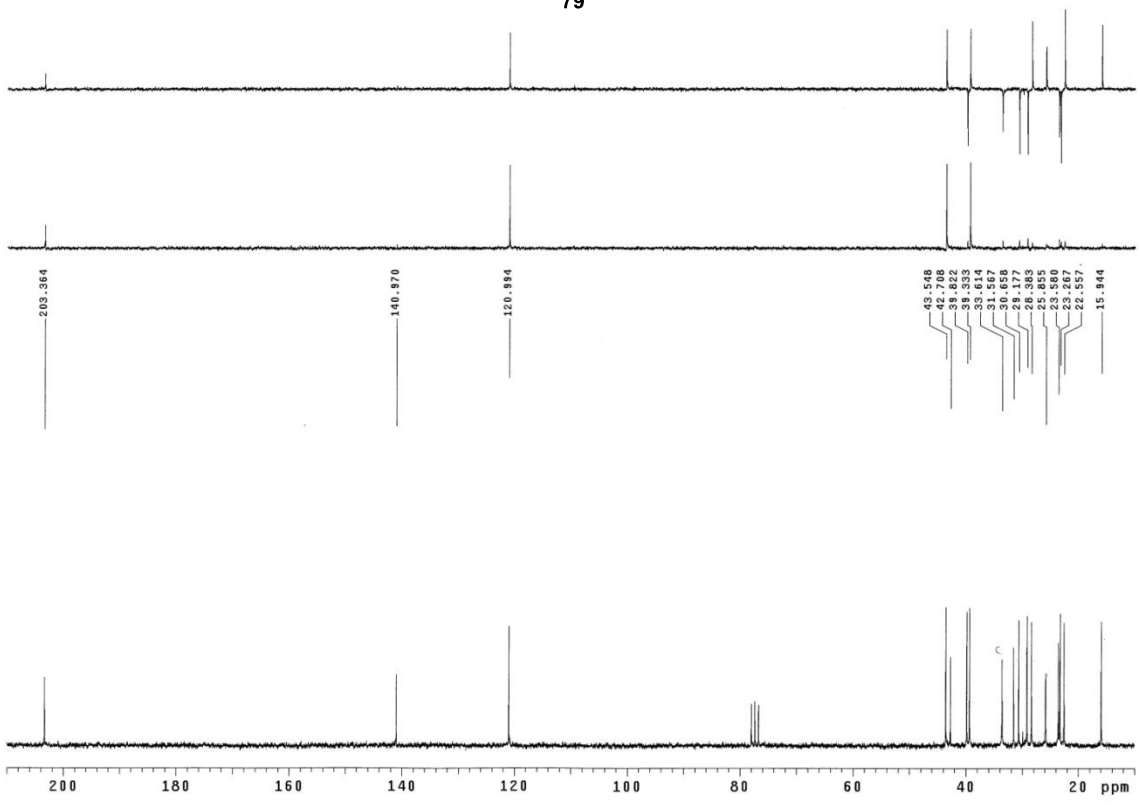
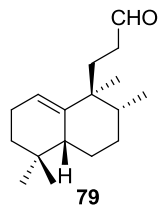
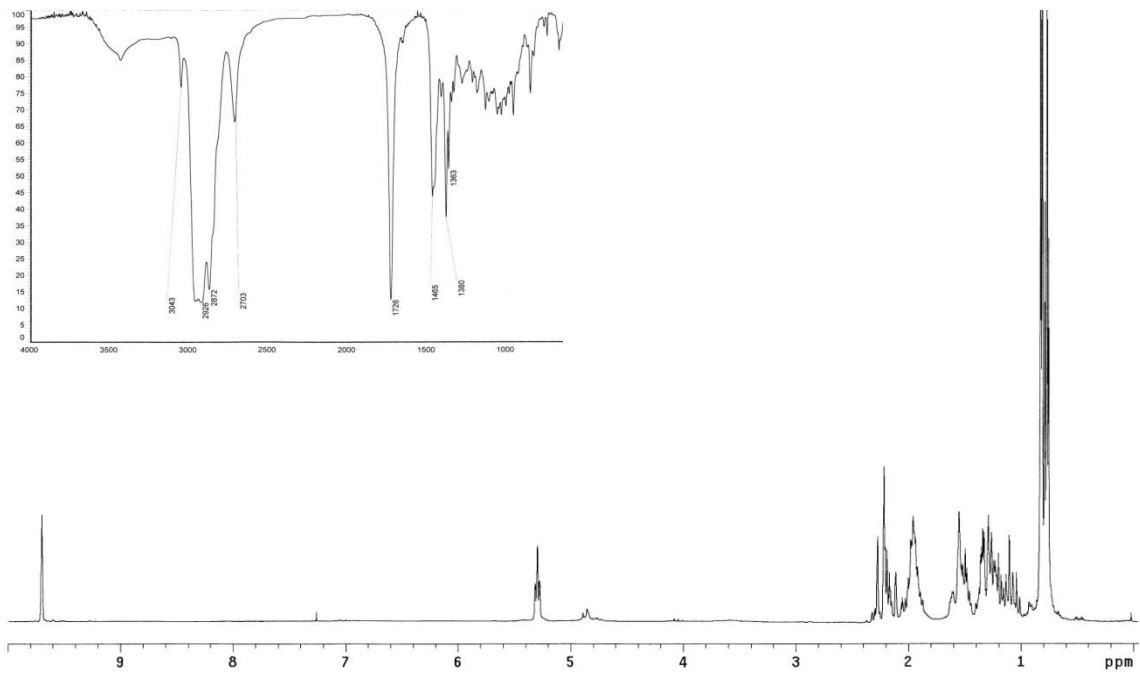


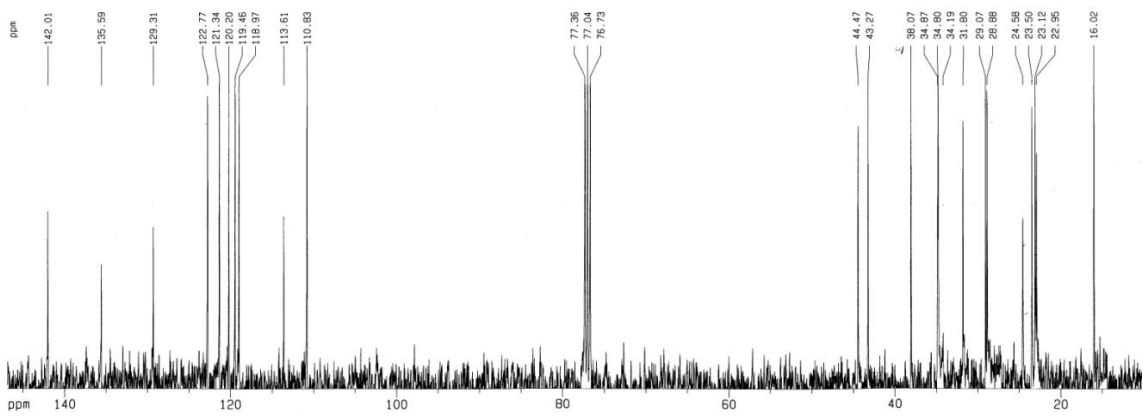
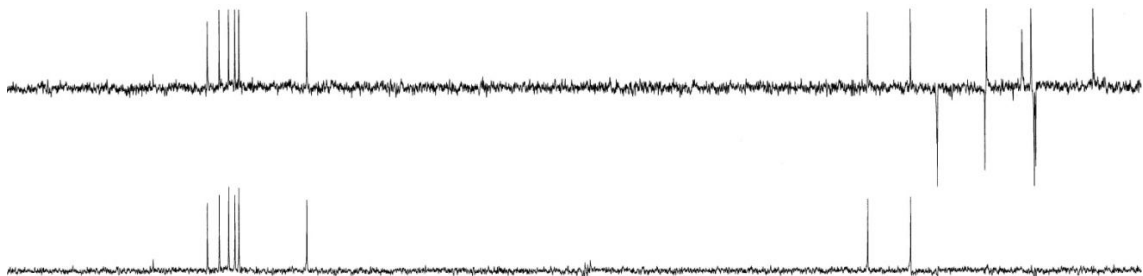
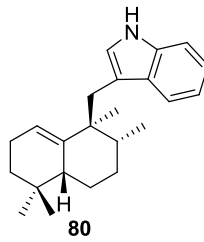
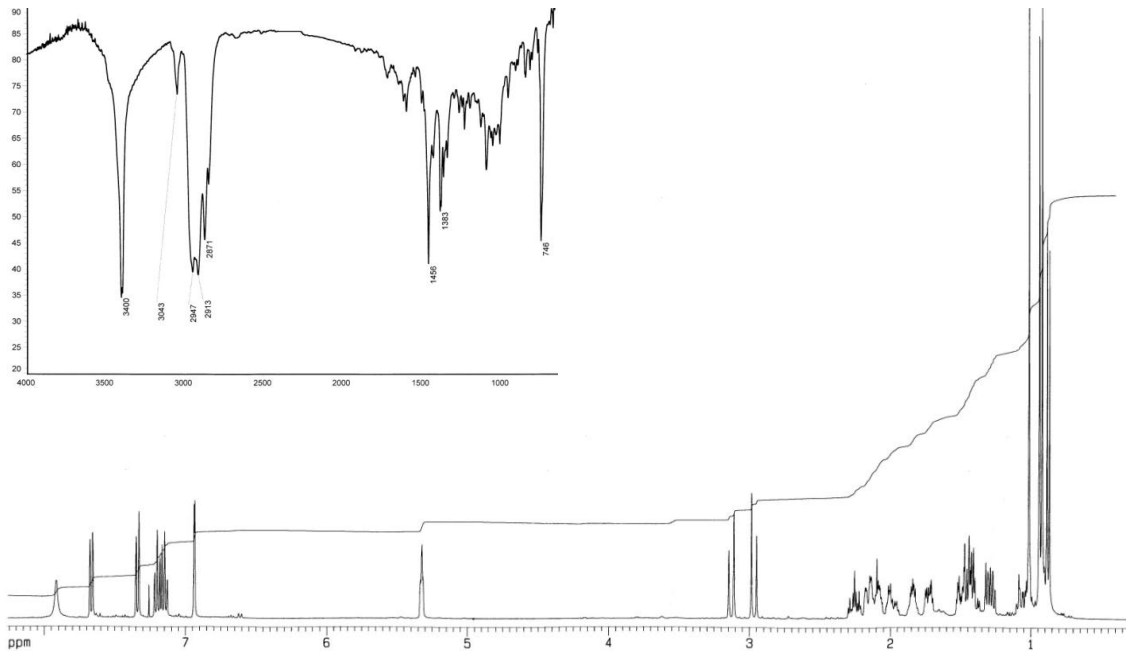




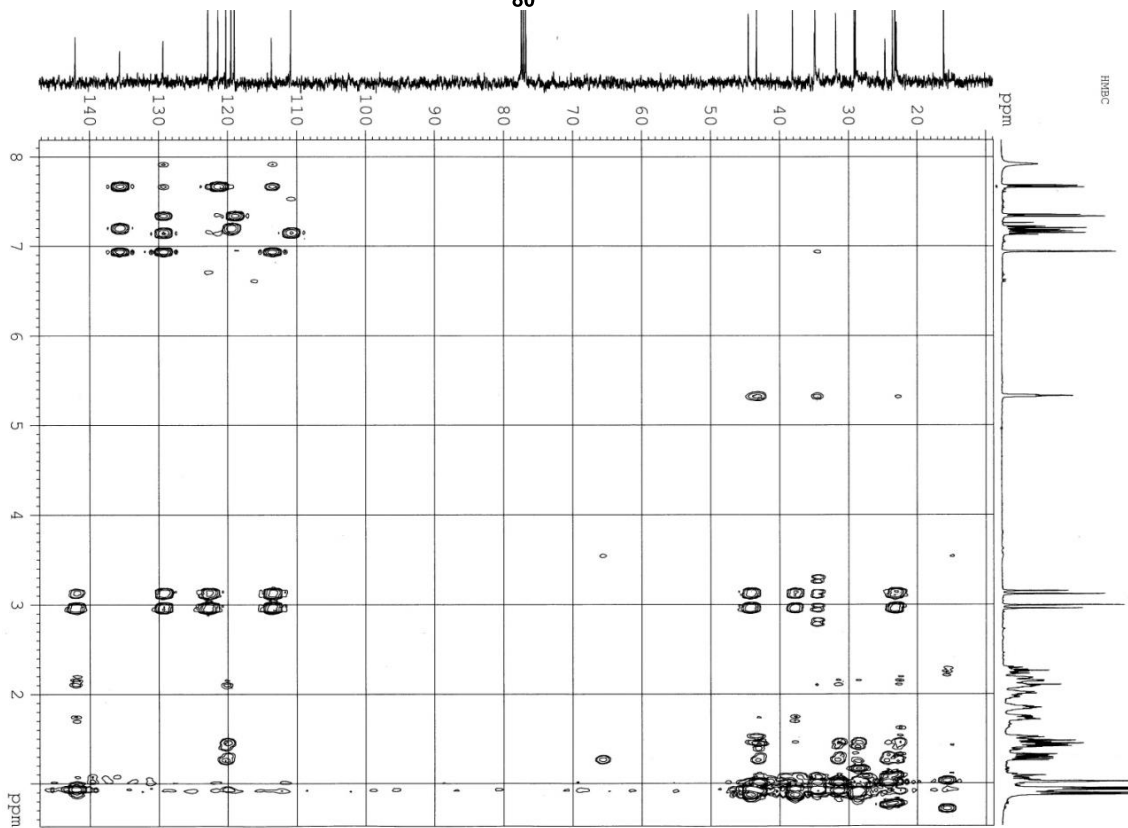
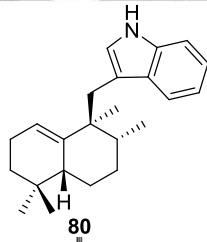
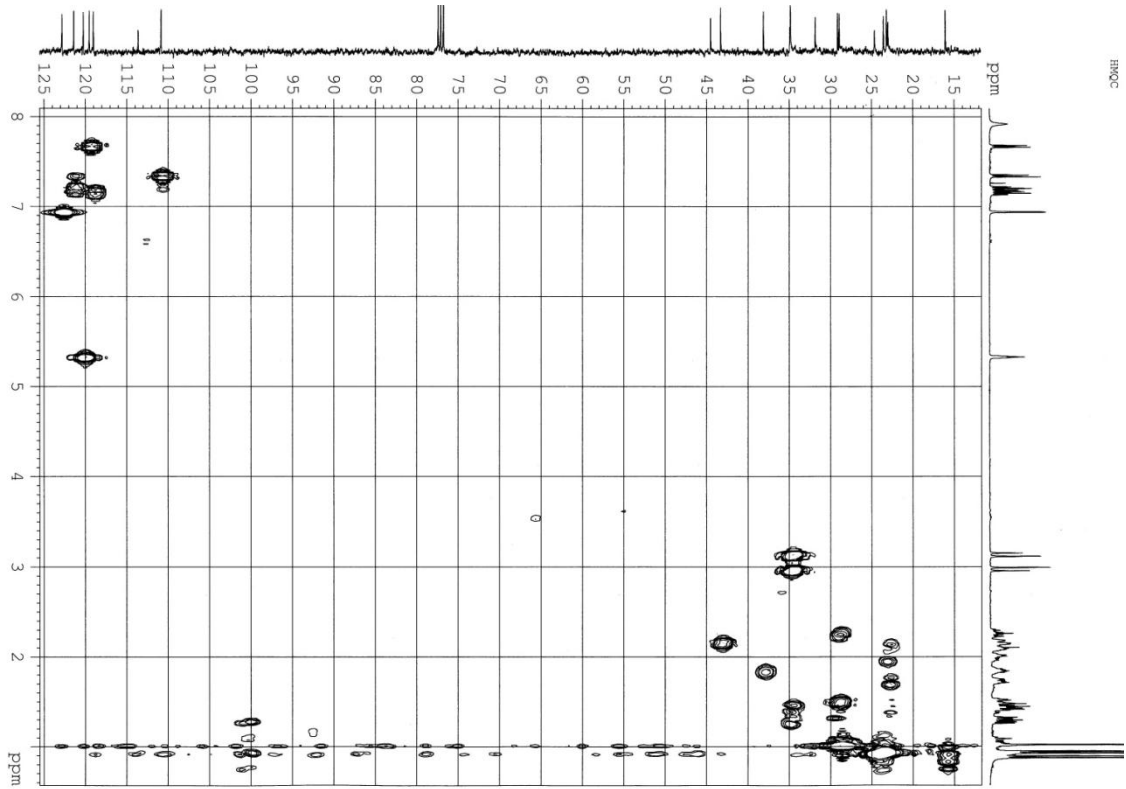
Espectroscopía

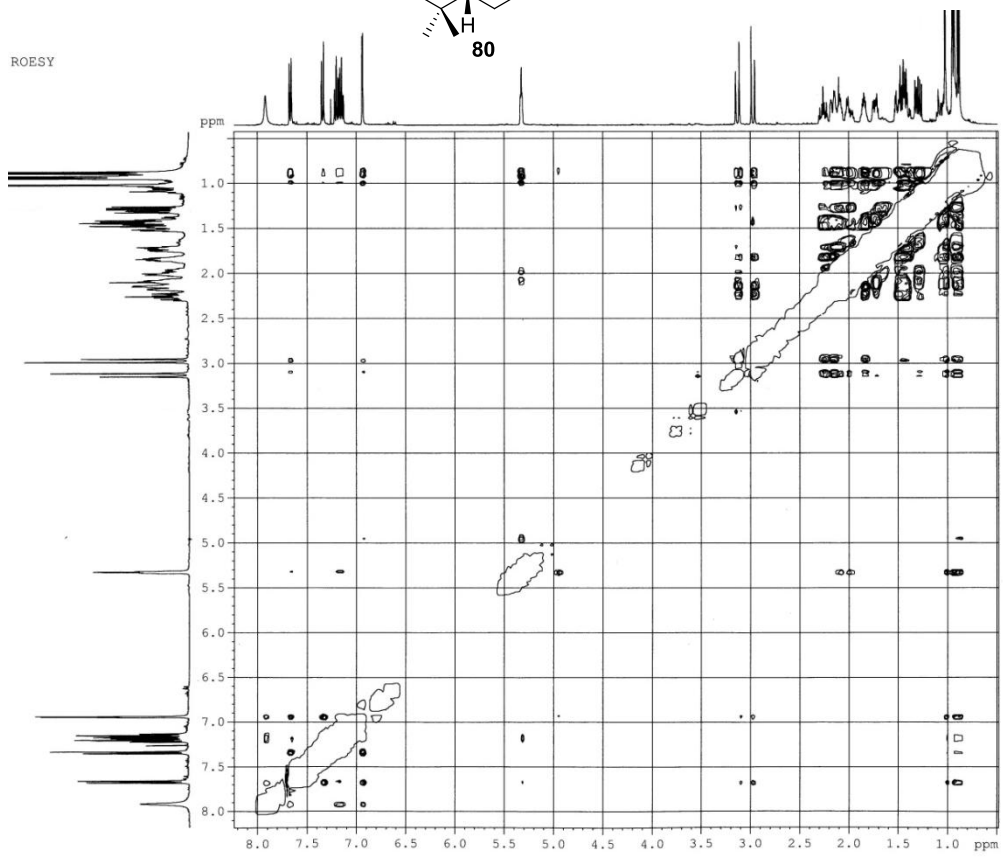
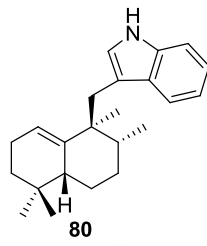
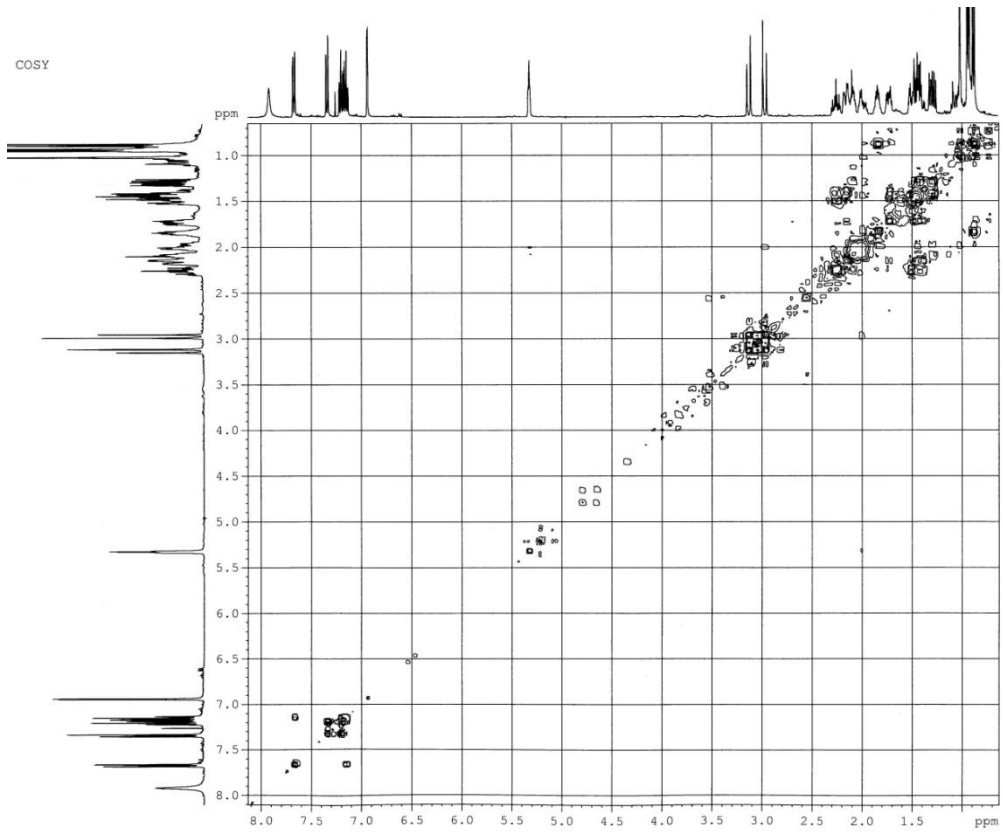


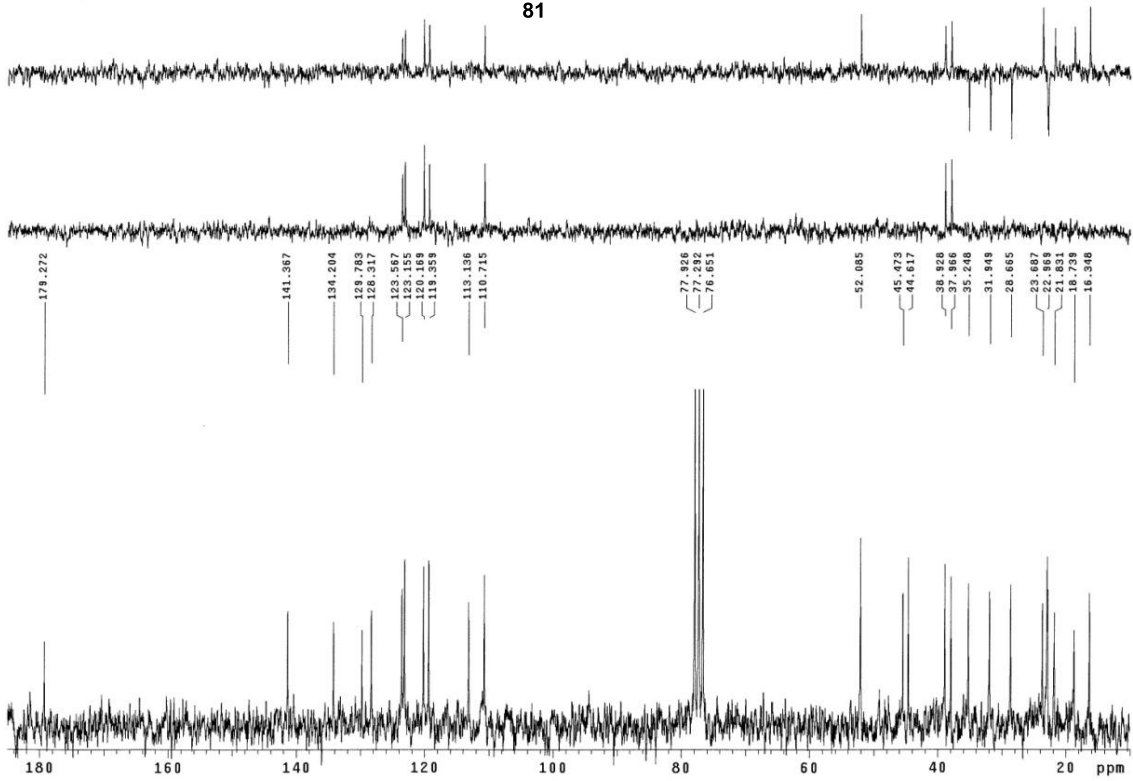
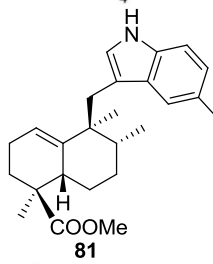
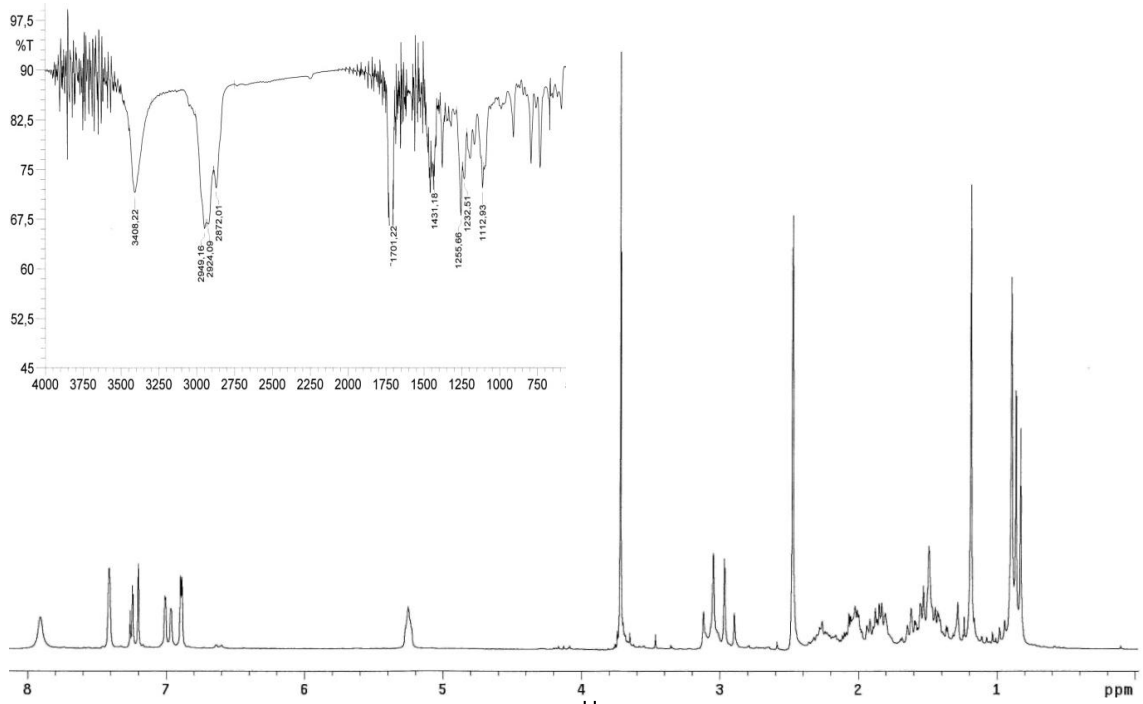


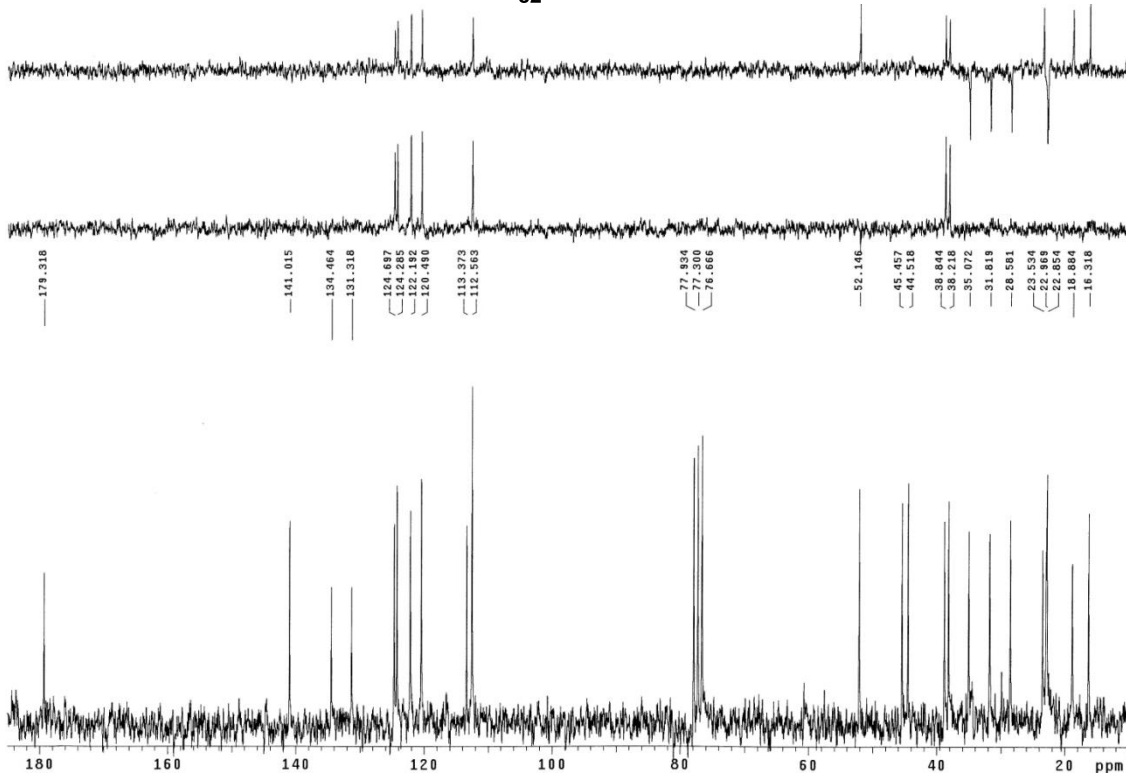
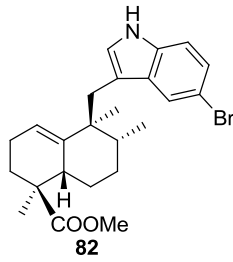


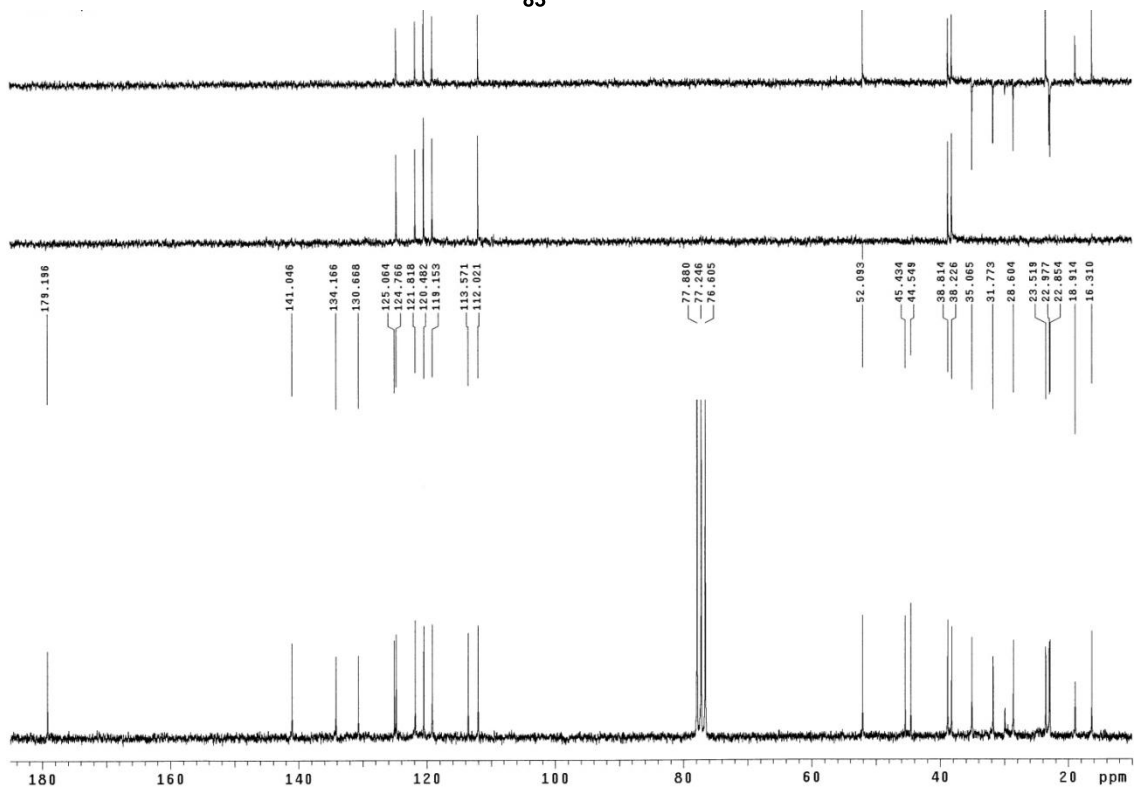
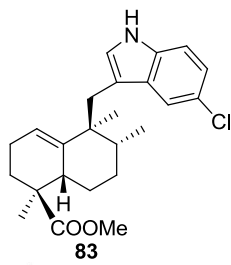
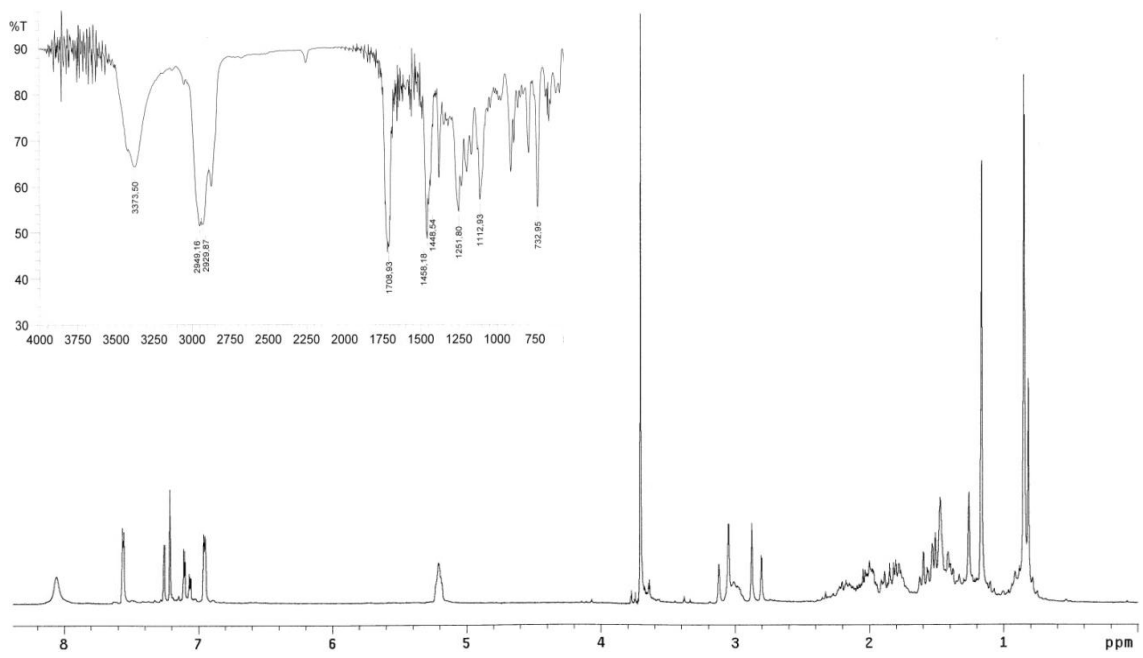




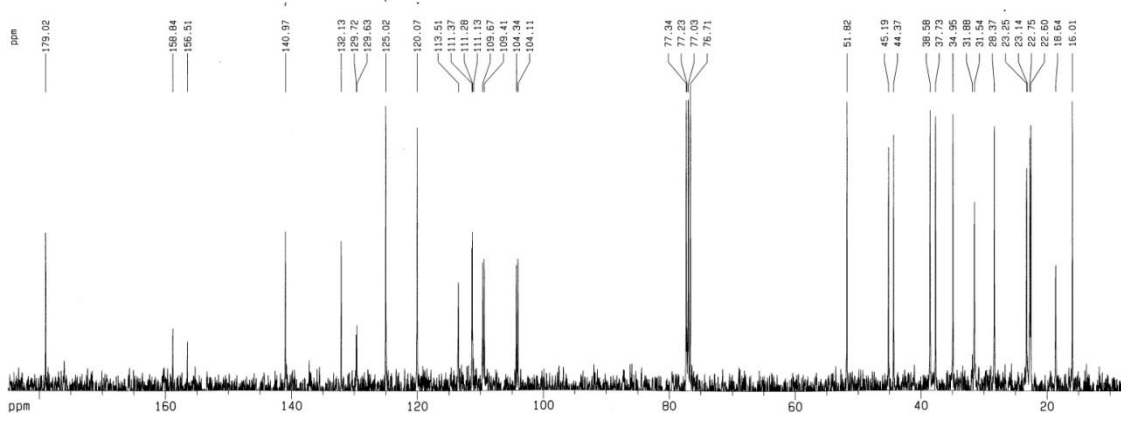
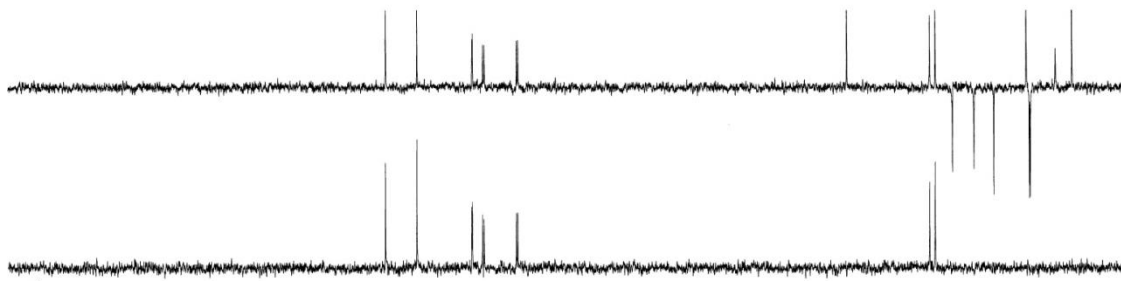
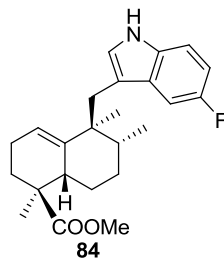
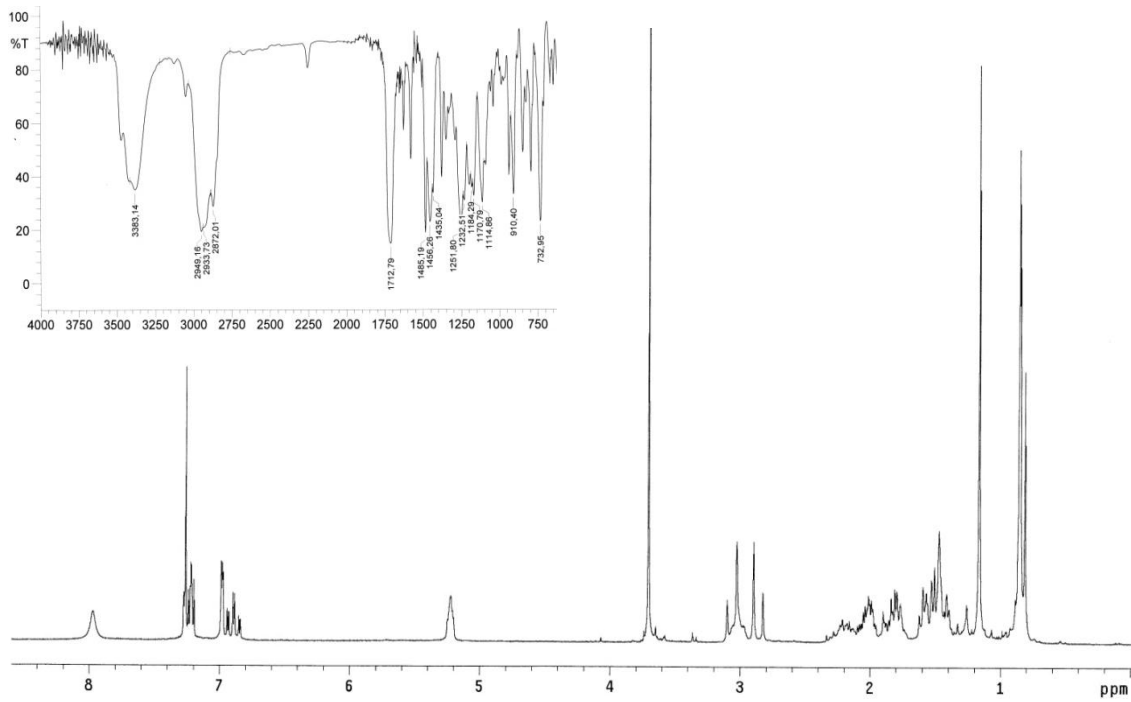


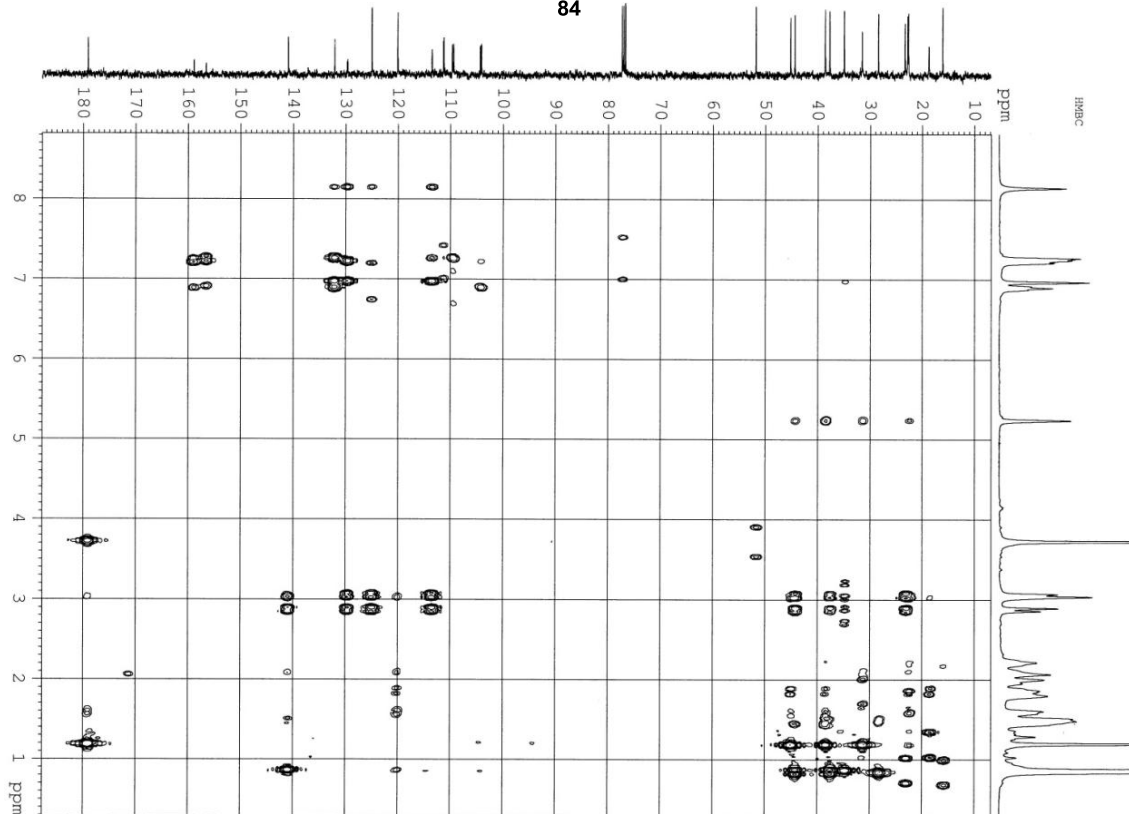
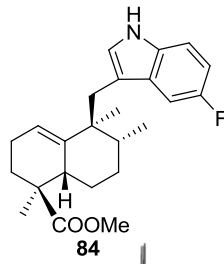
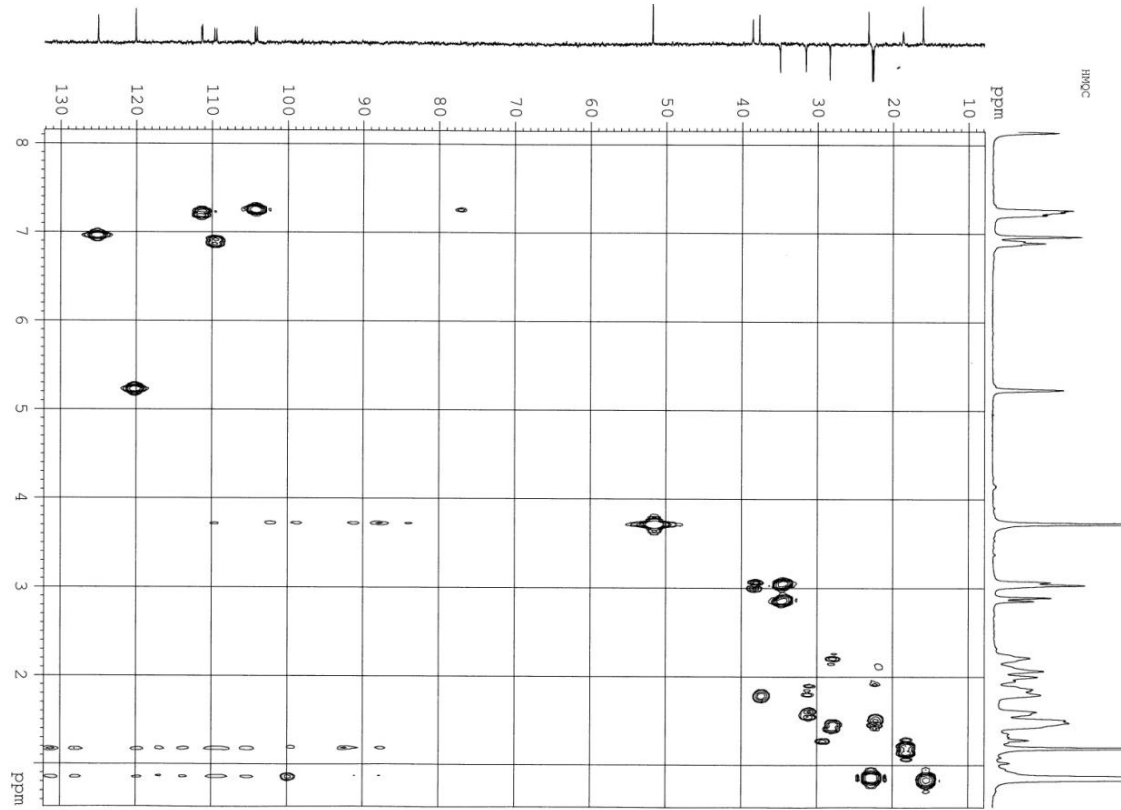


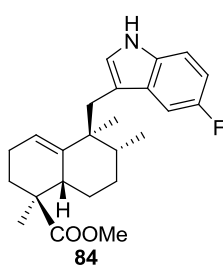
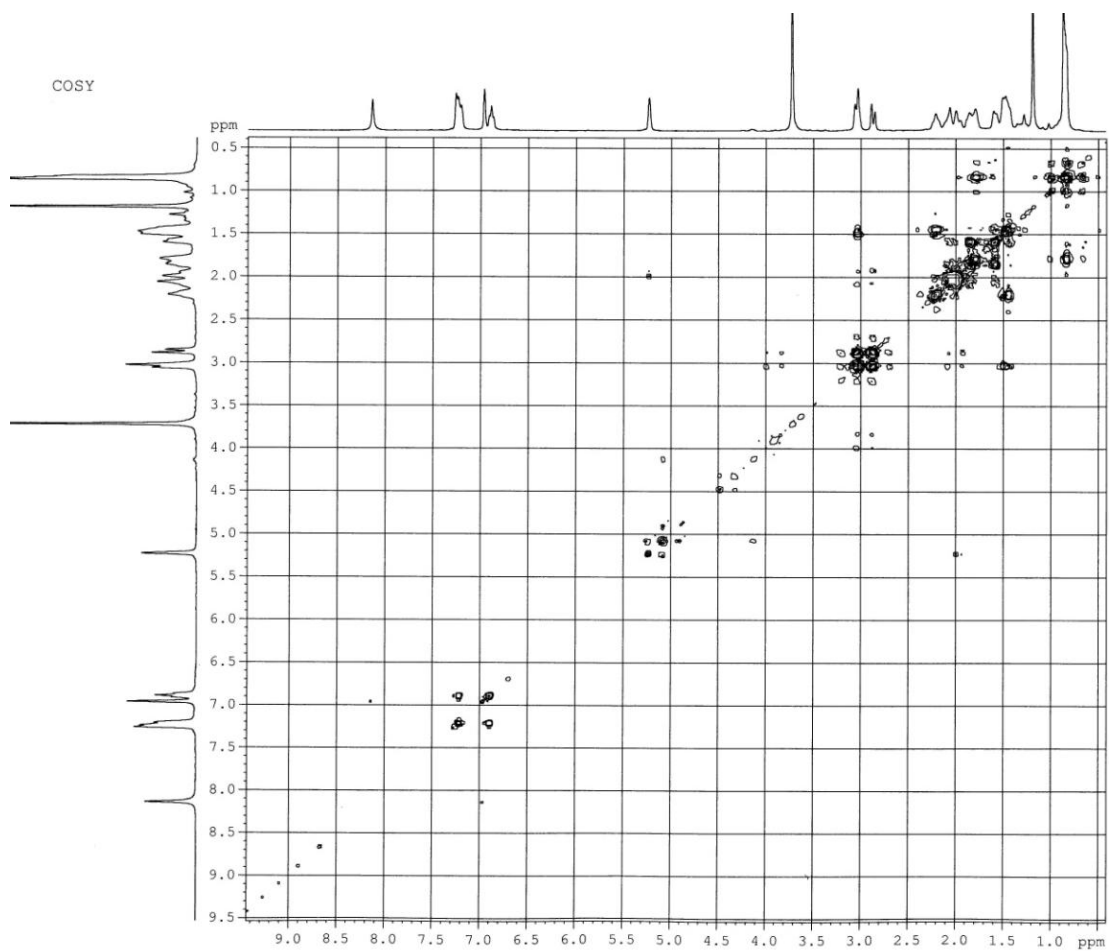




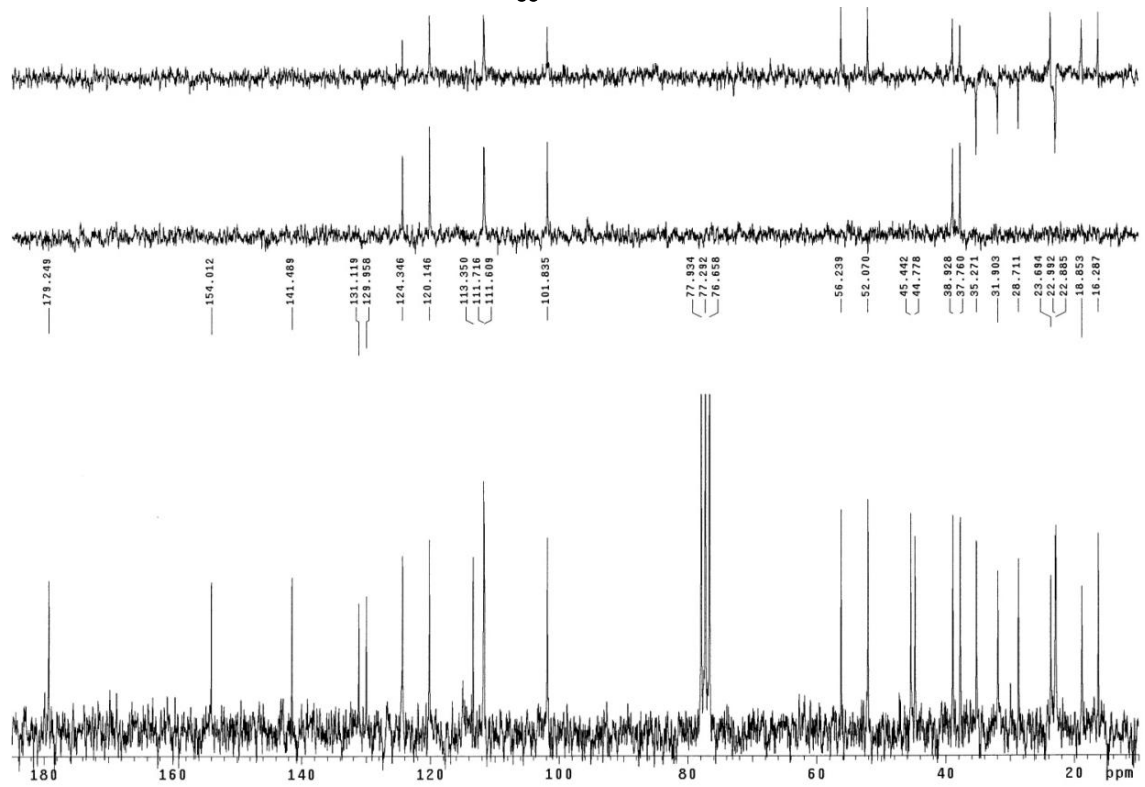
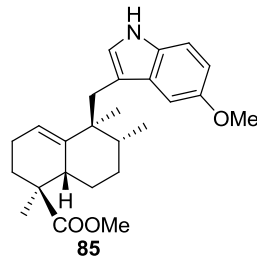
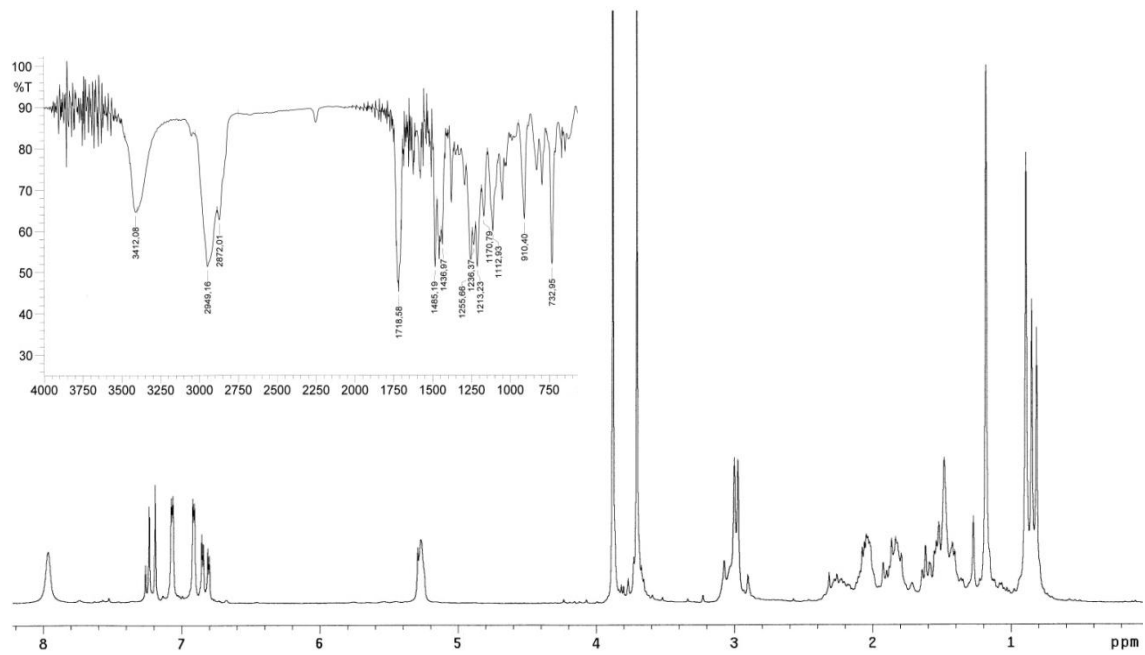
Espectroscopía

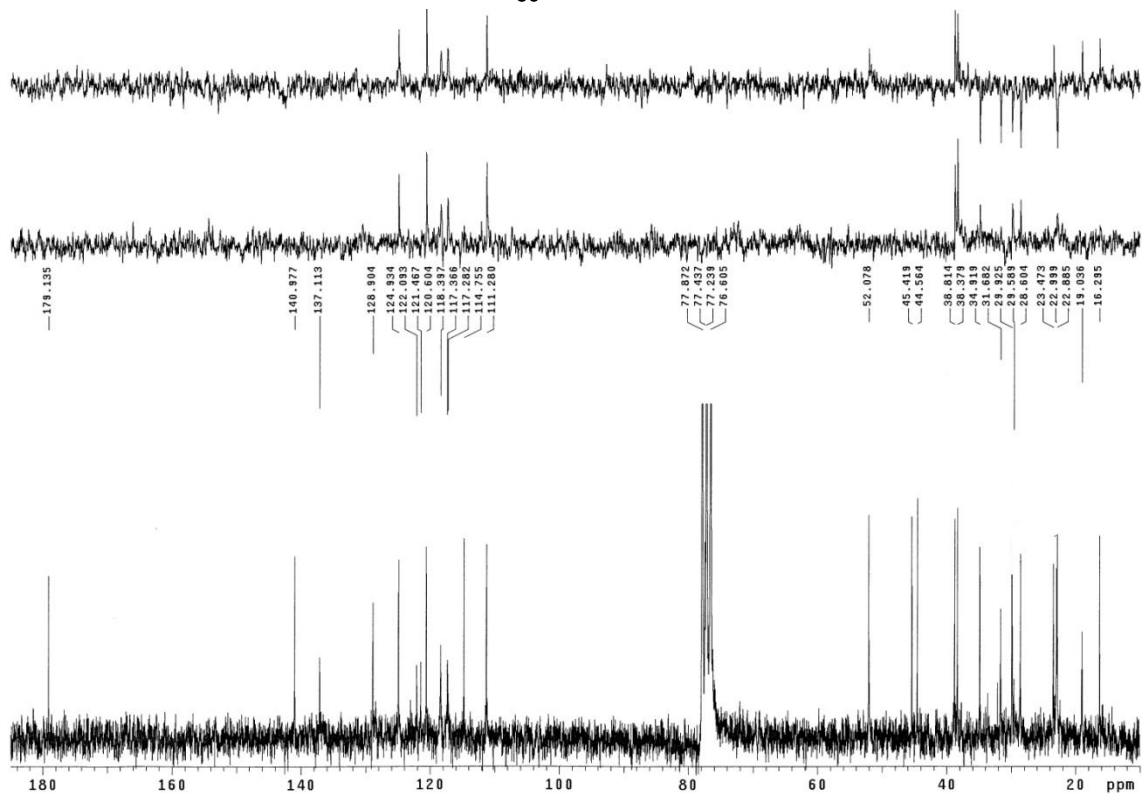
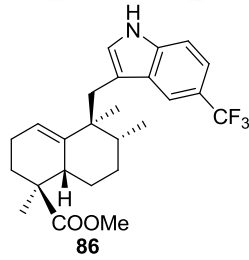
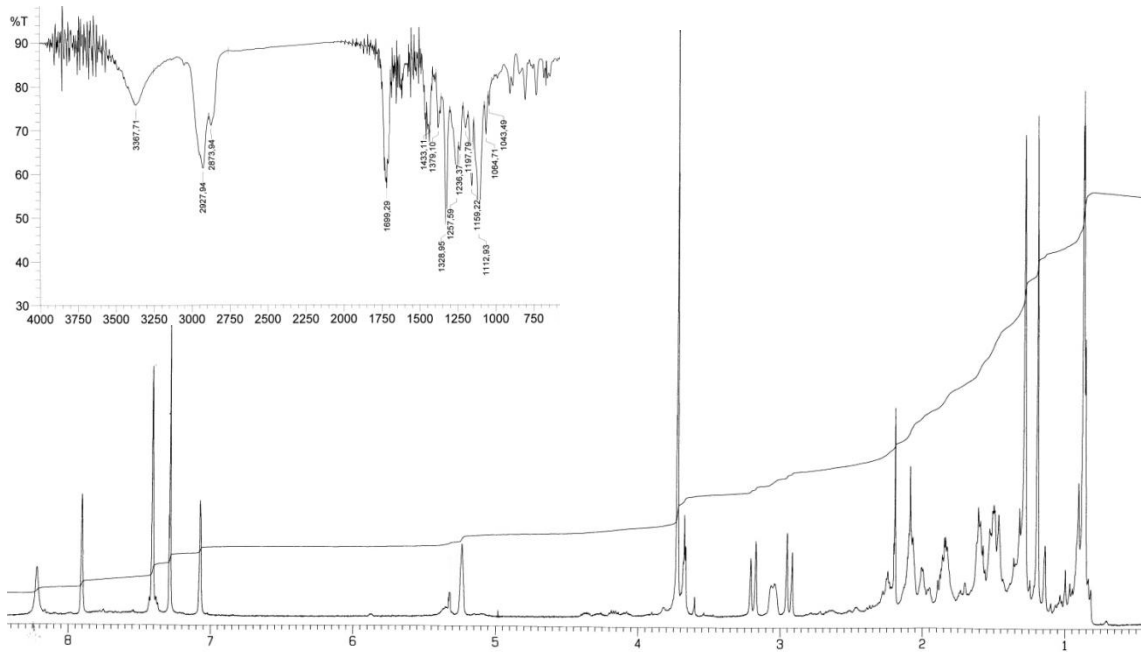


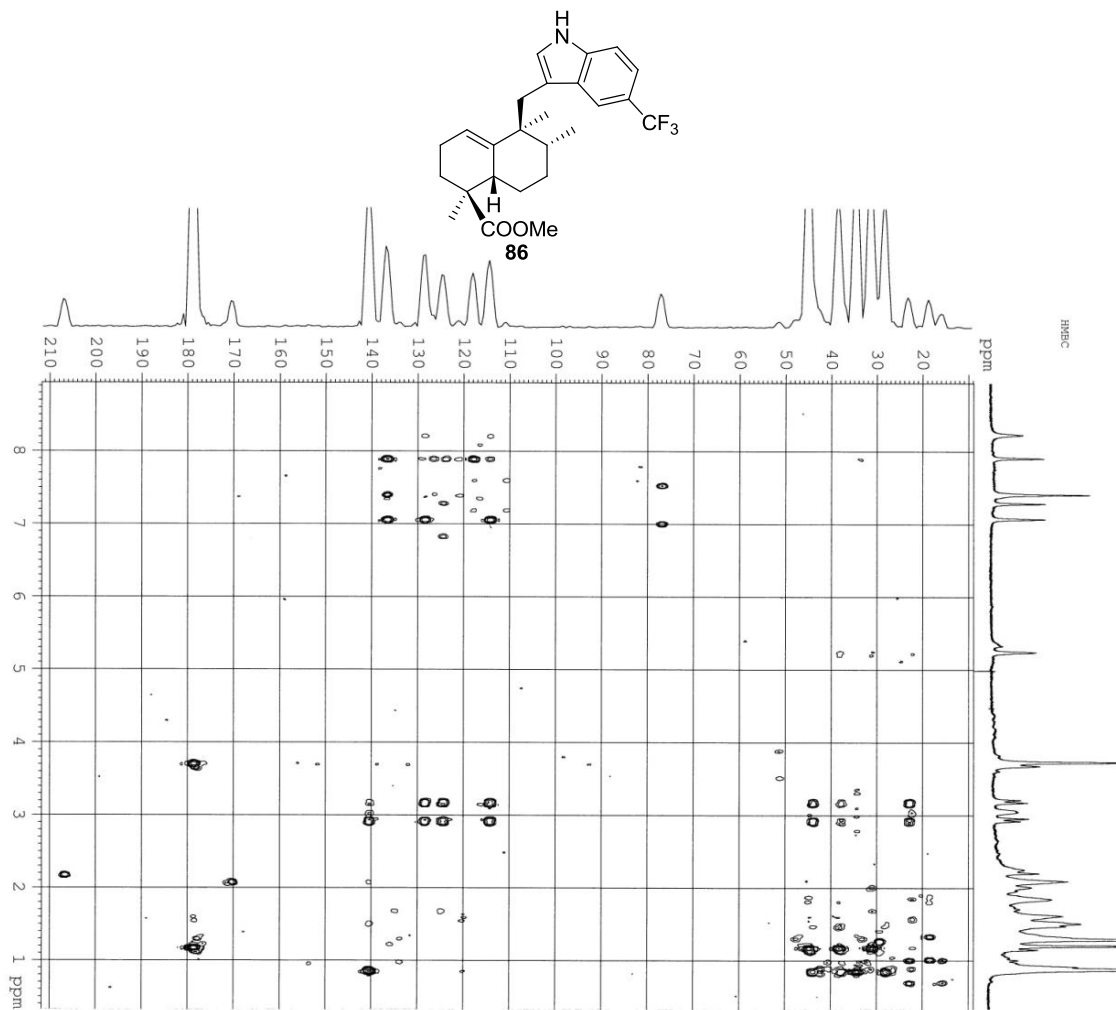
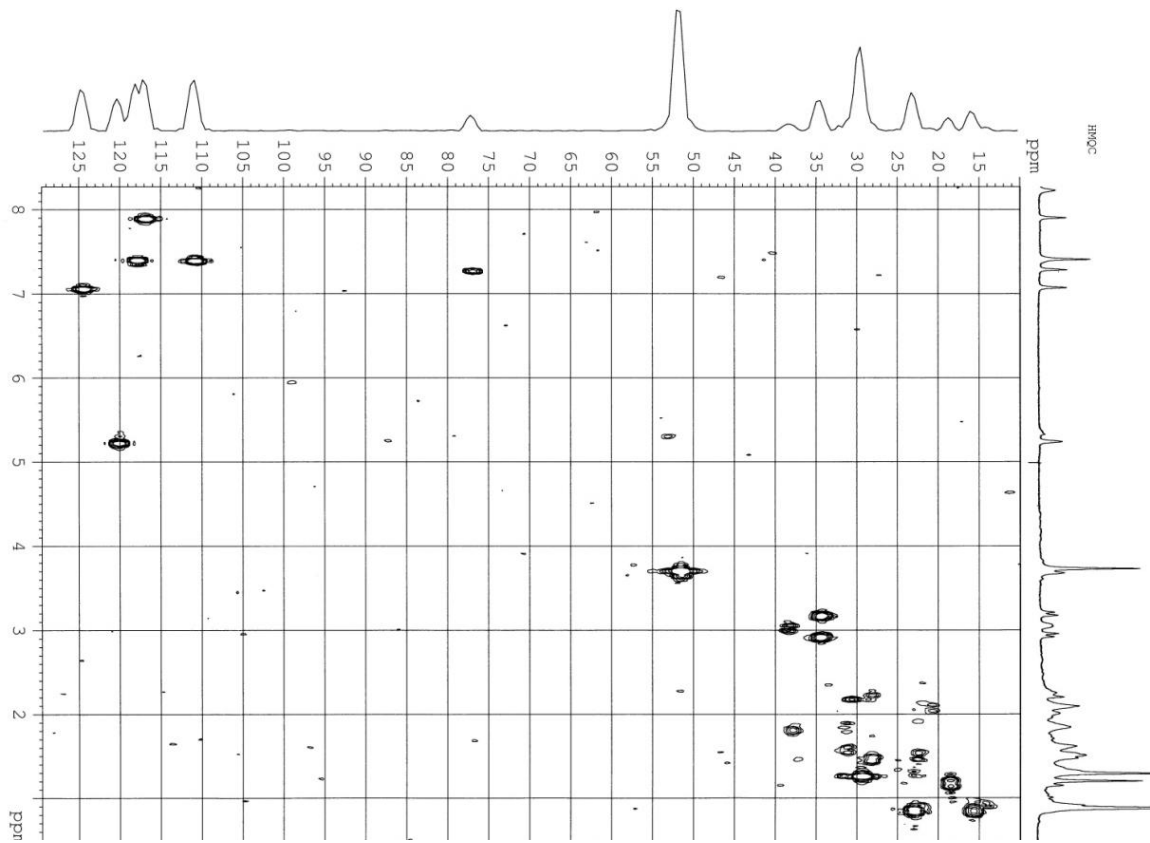


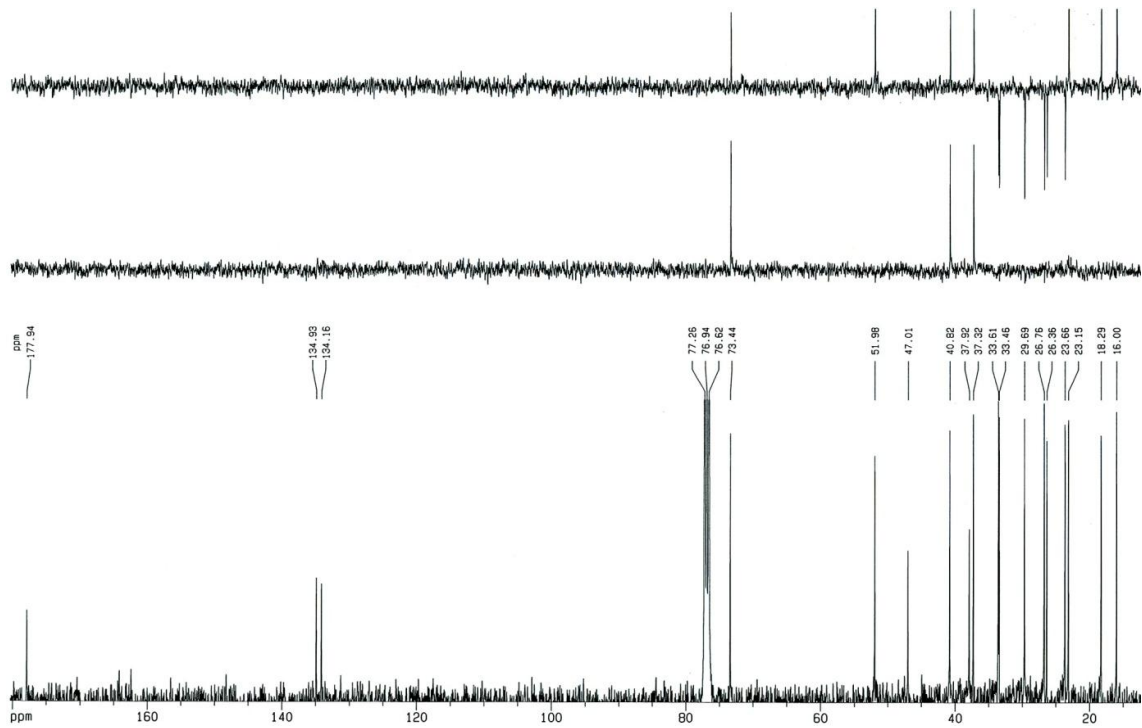
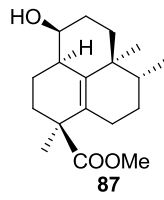
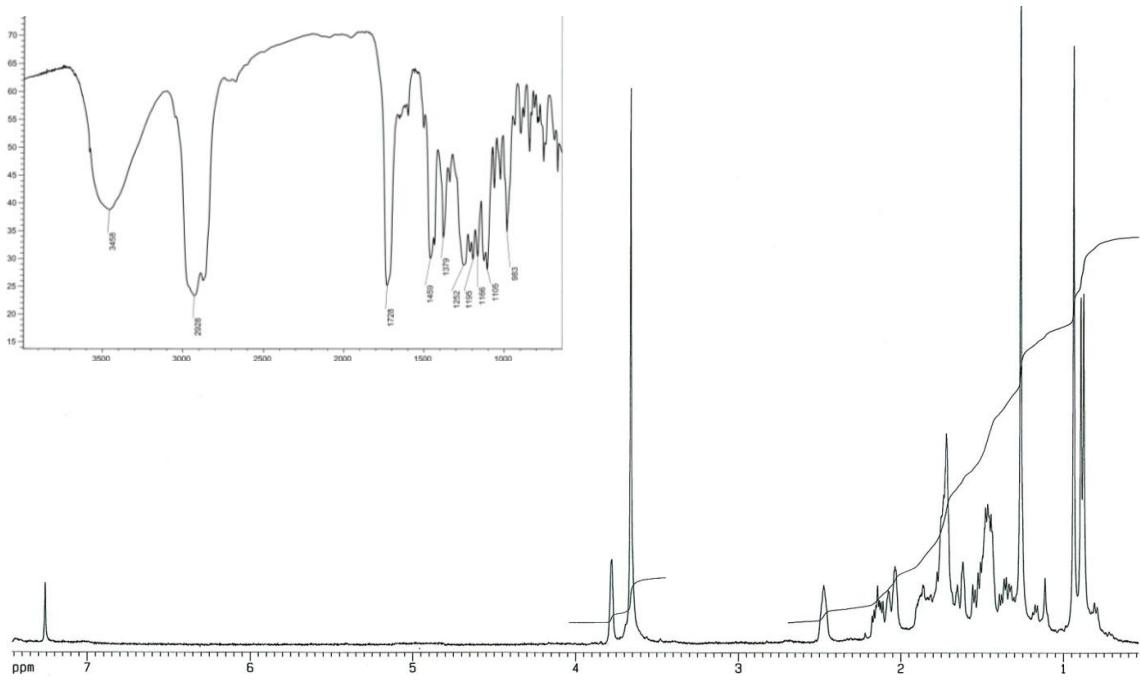


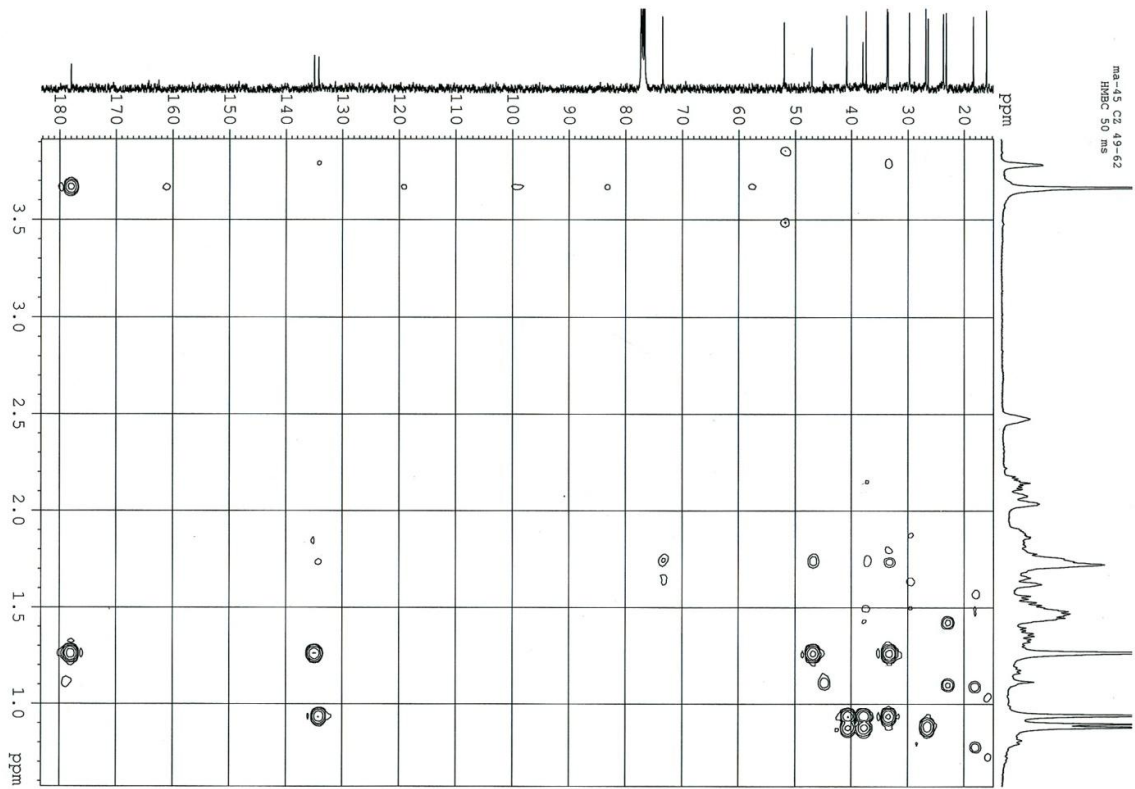
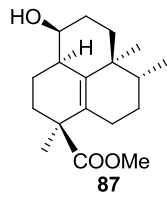
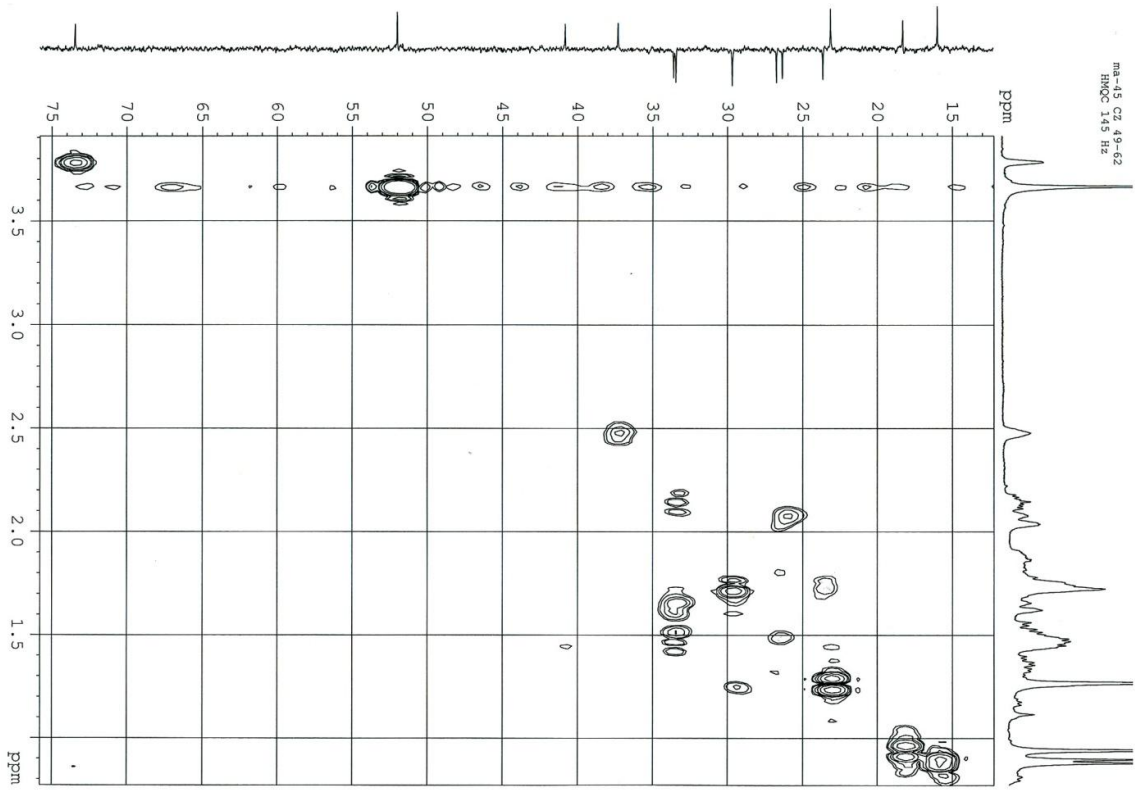






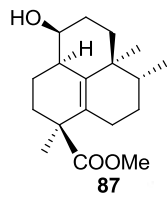
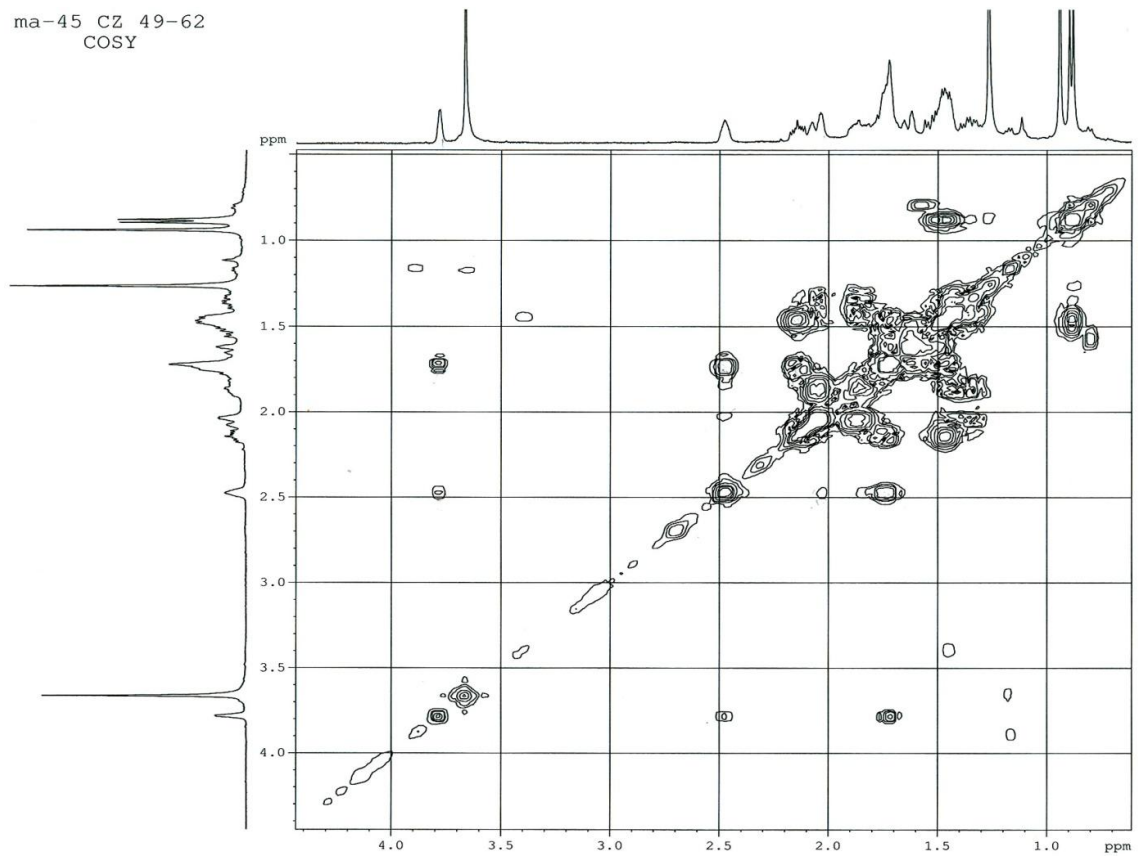




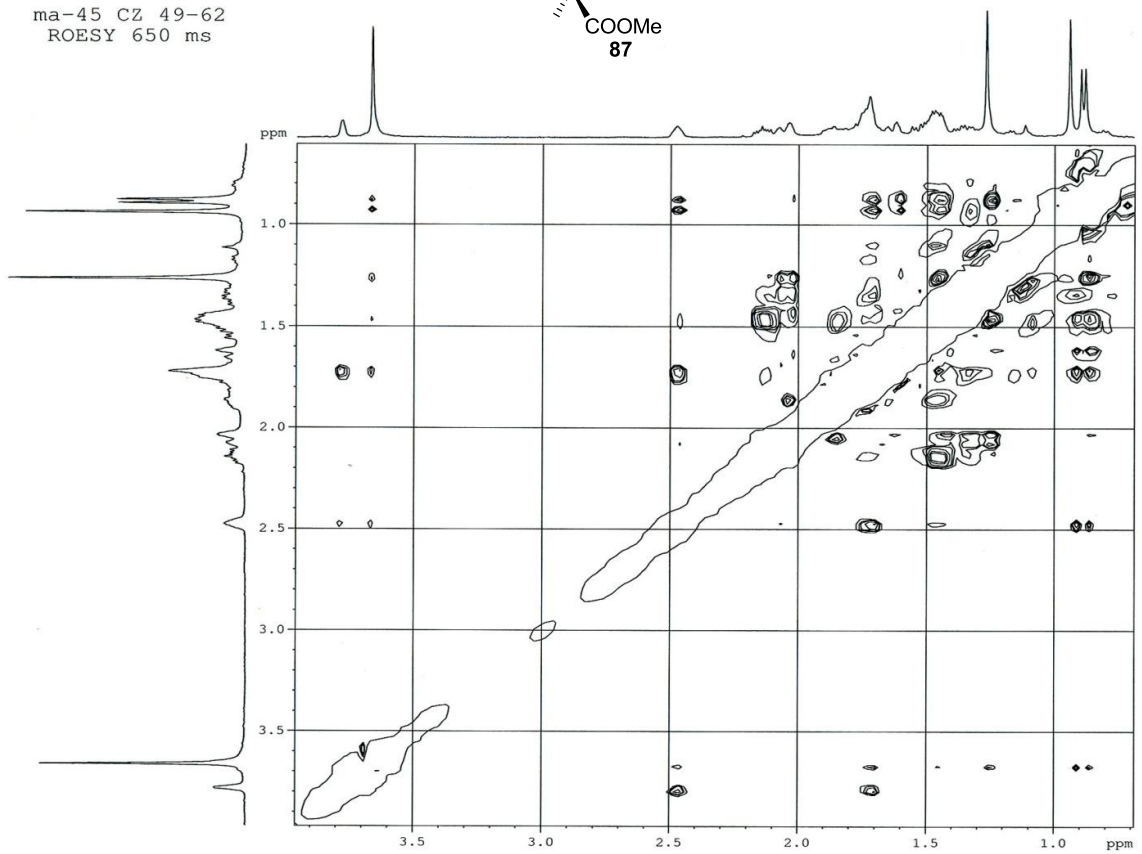


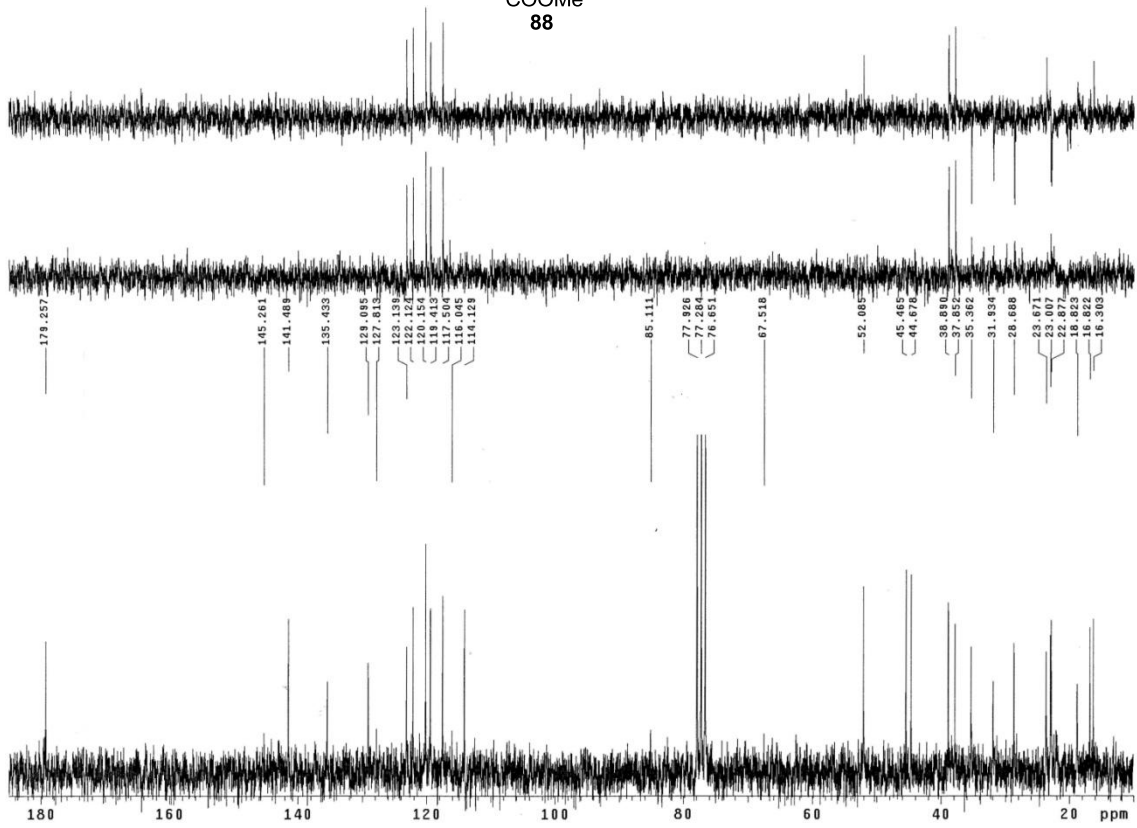
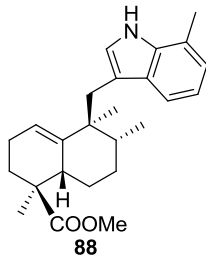
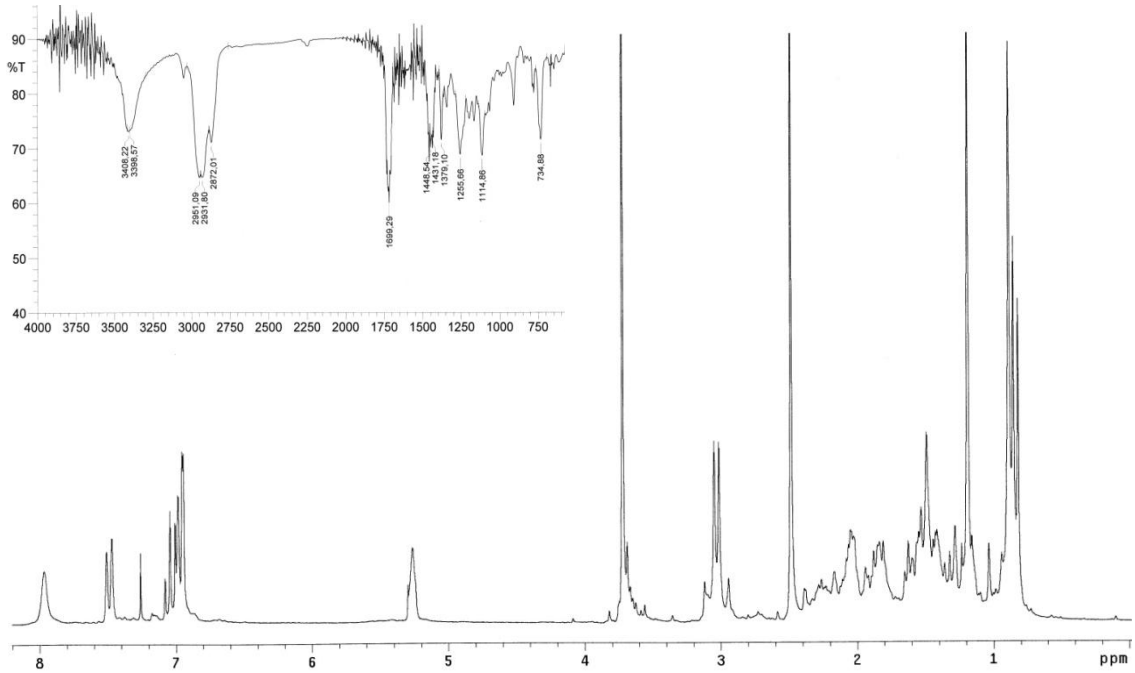
| Espectroscopía

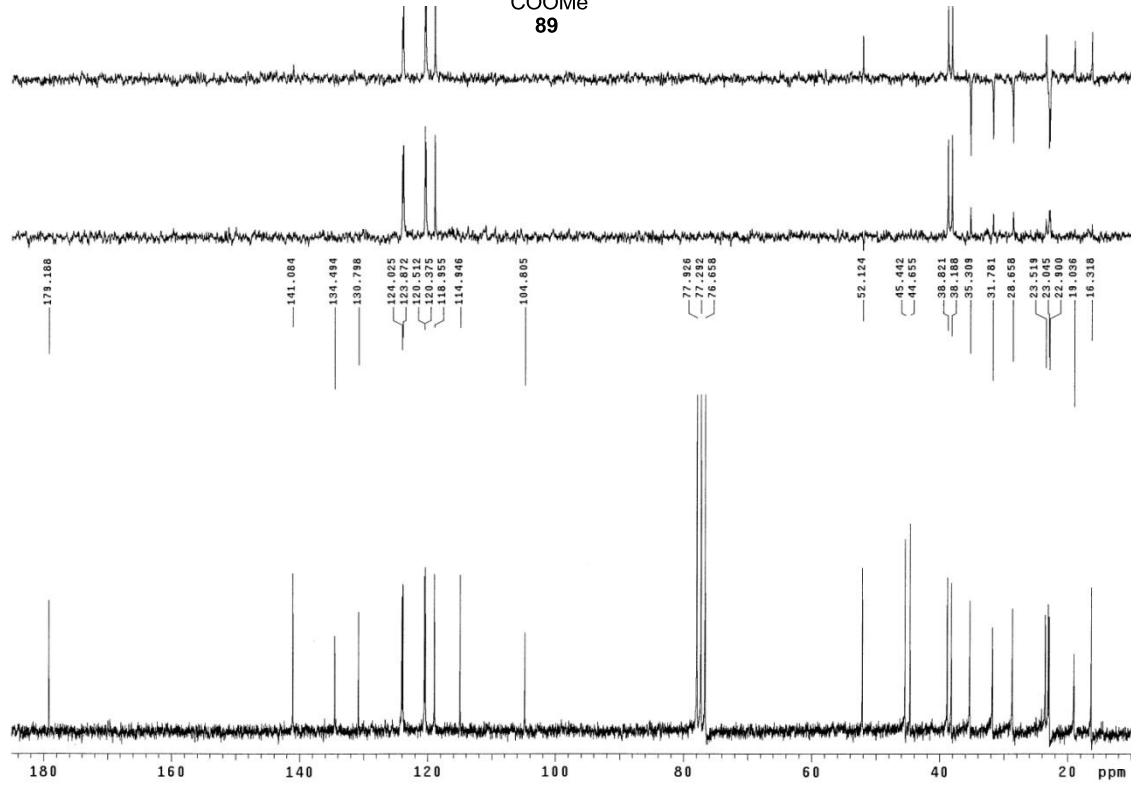
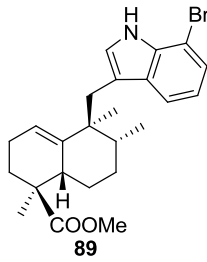
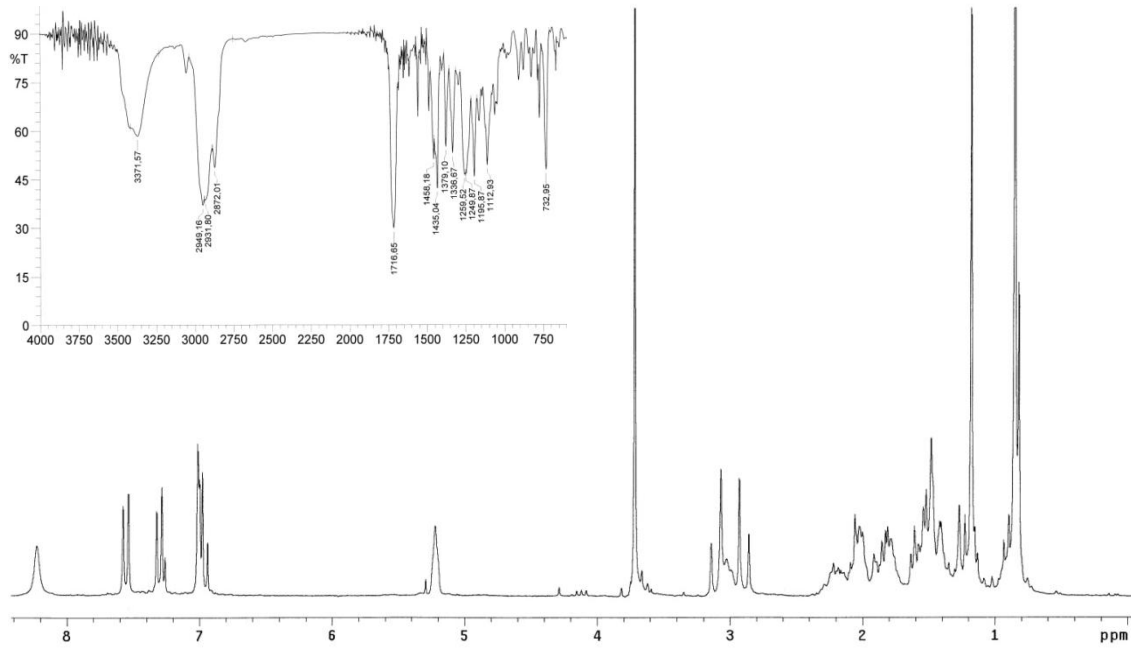
ma-45 CZ 49-62  
COSY



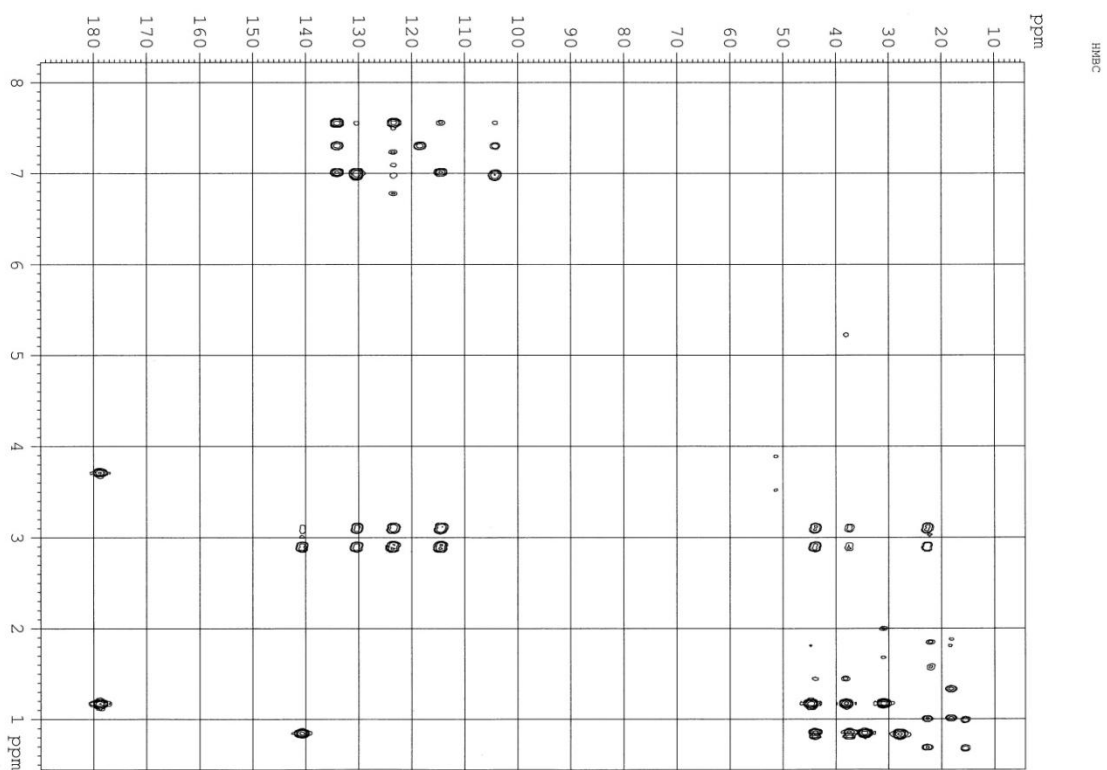
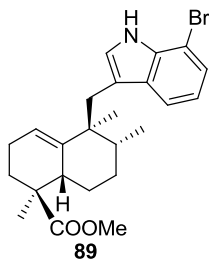
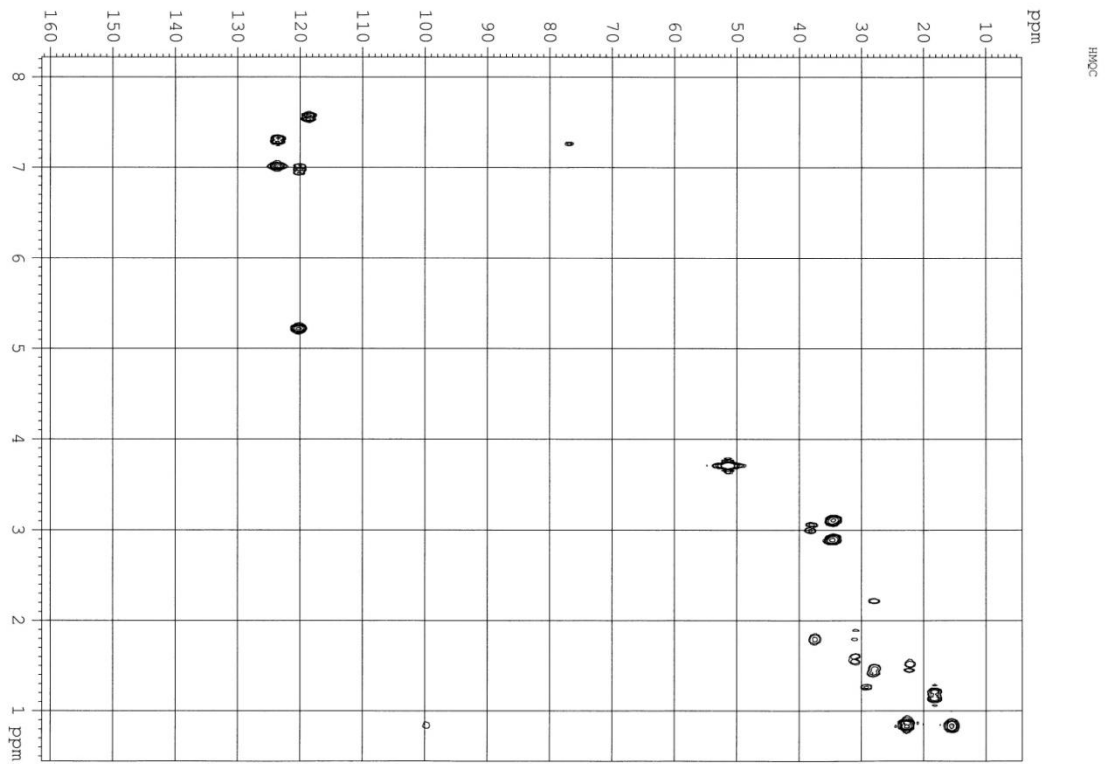
ma-45 CZ 49-62  
ROESY 650 ms

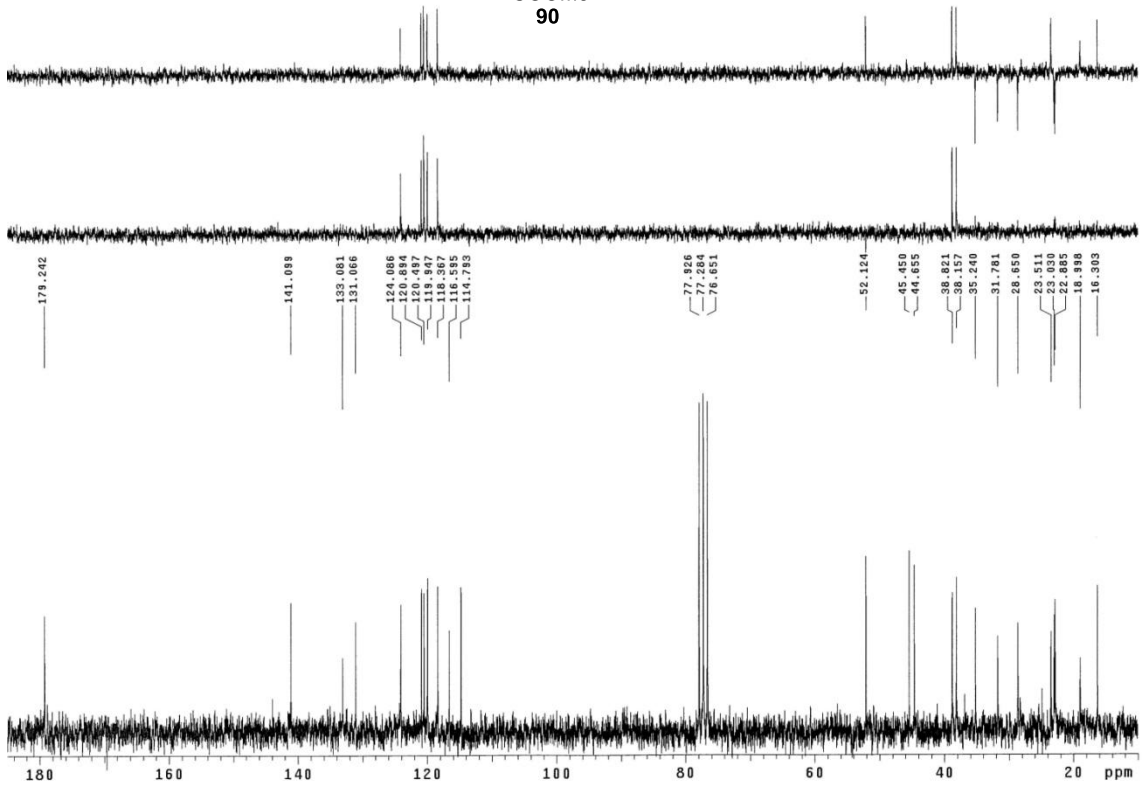
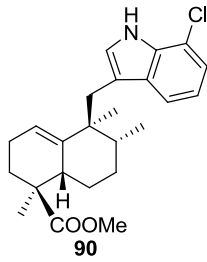
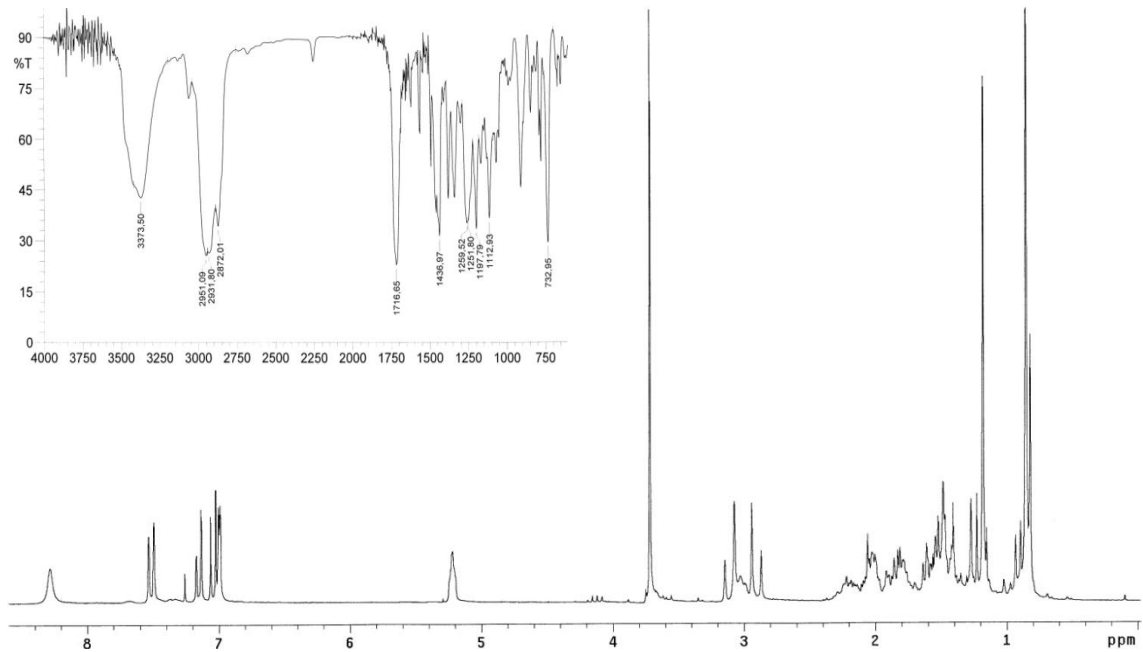


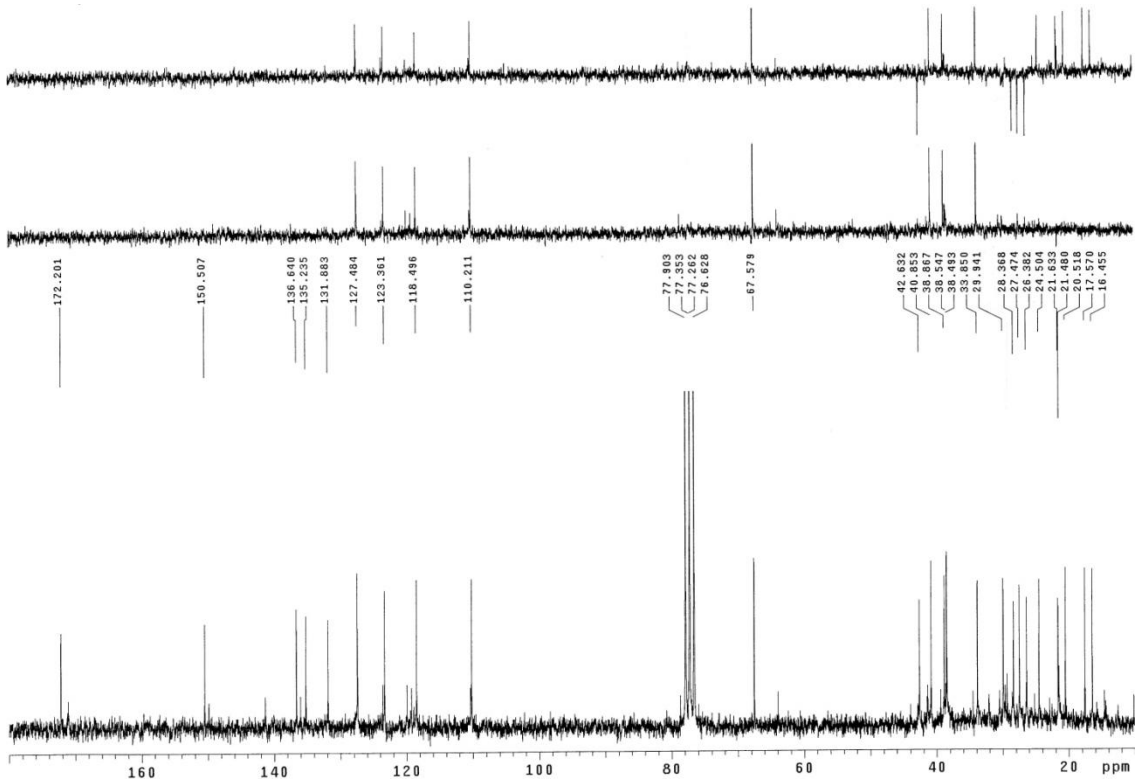
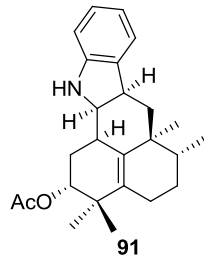
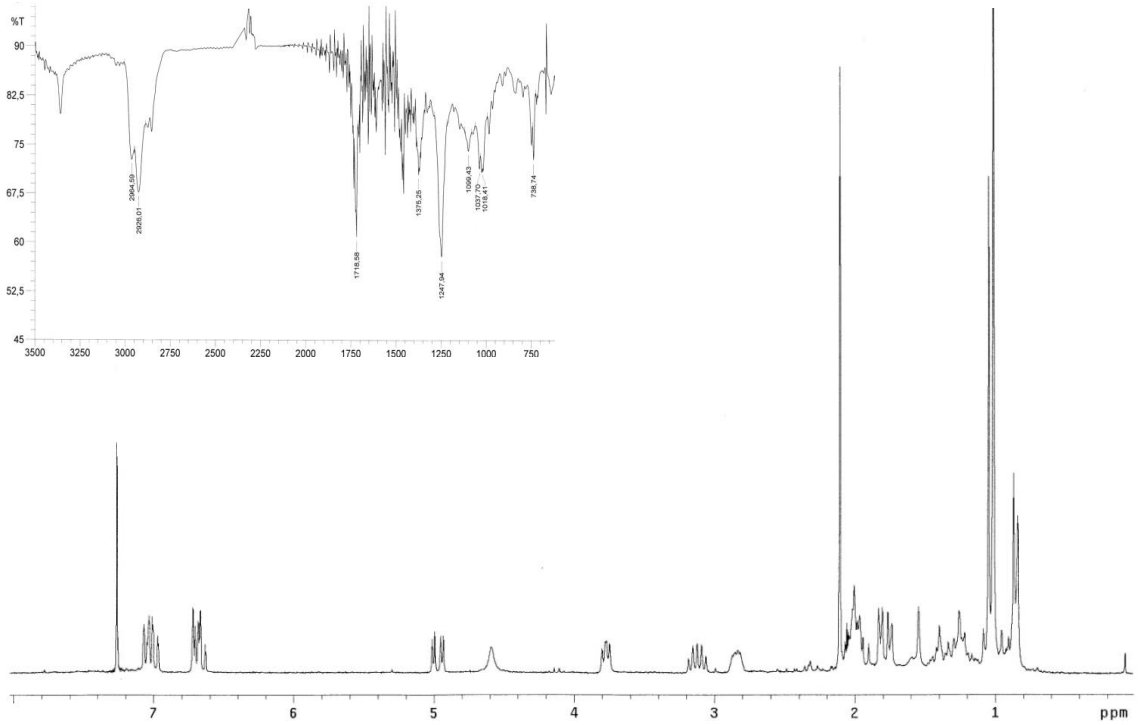


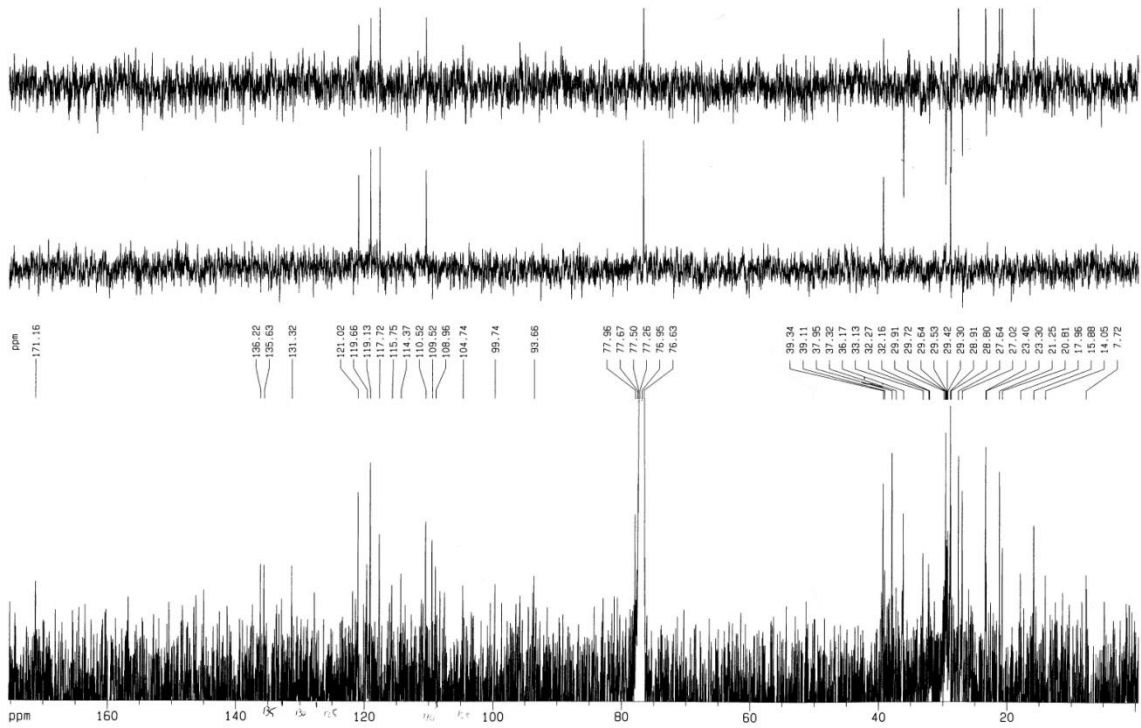
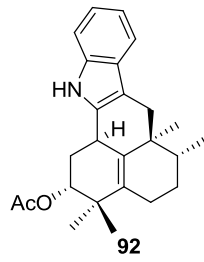
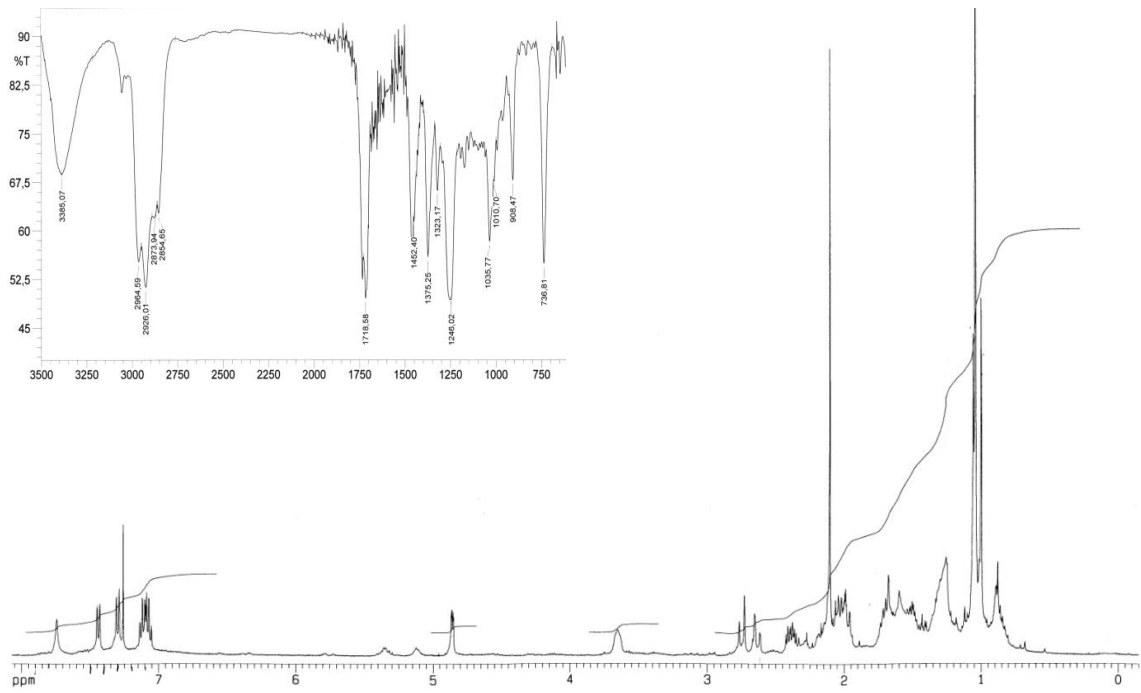


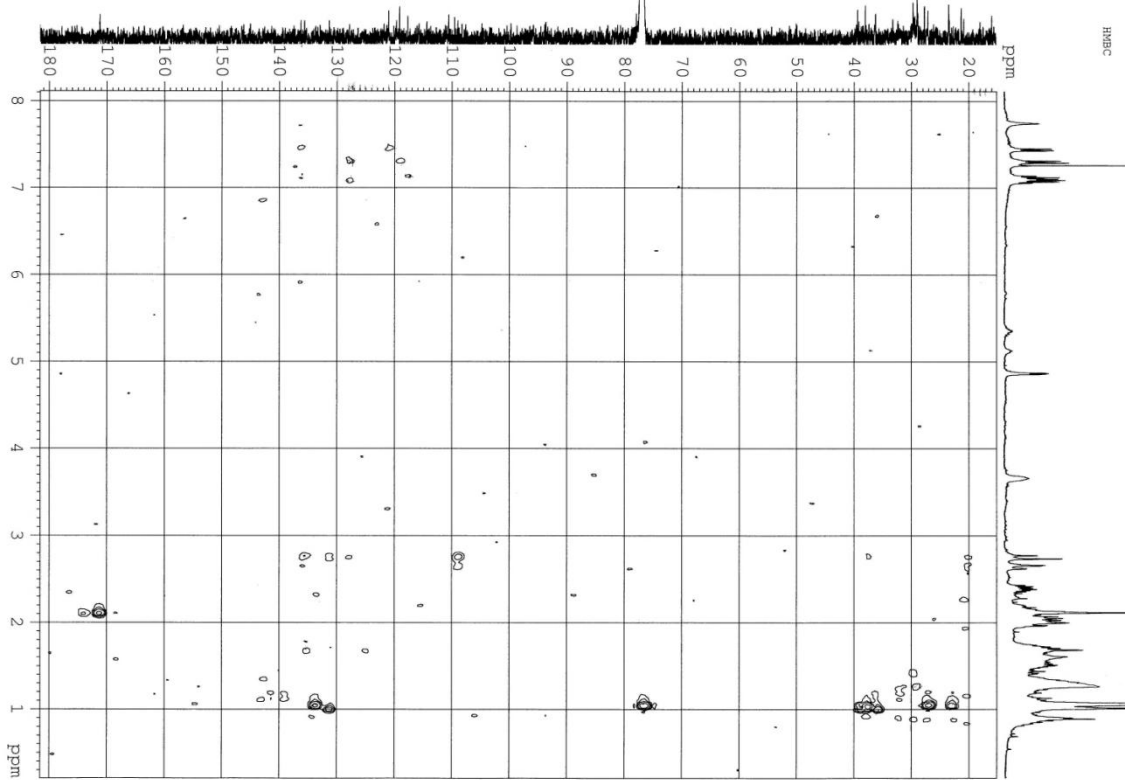
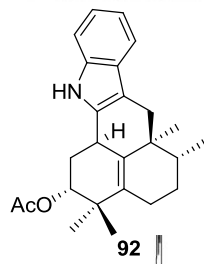
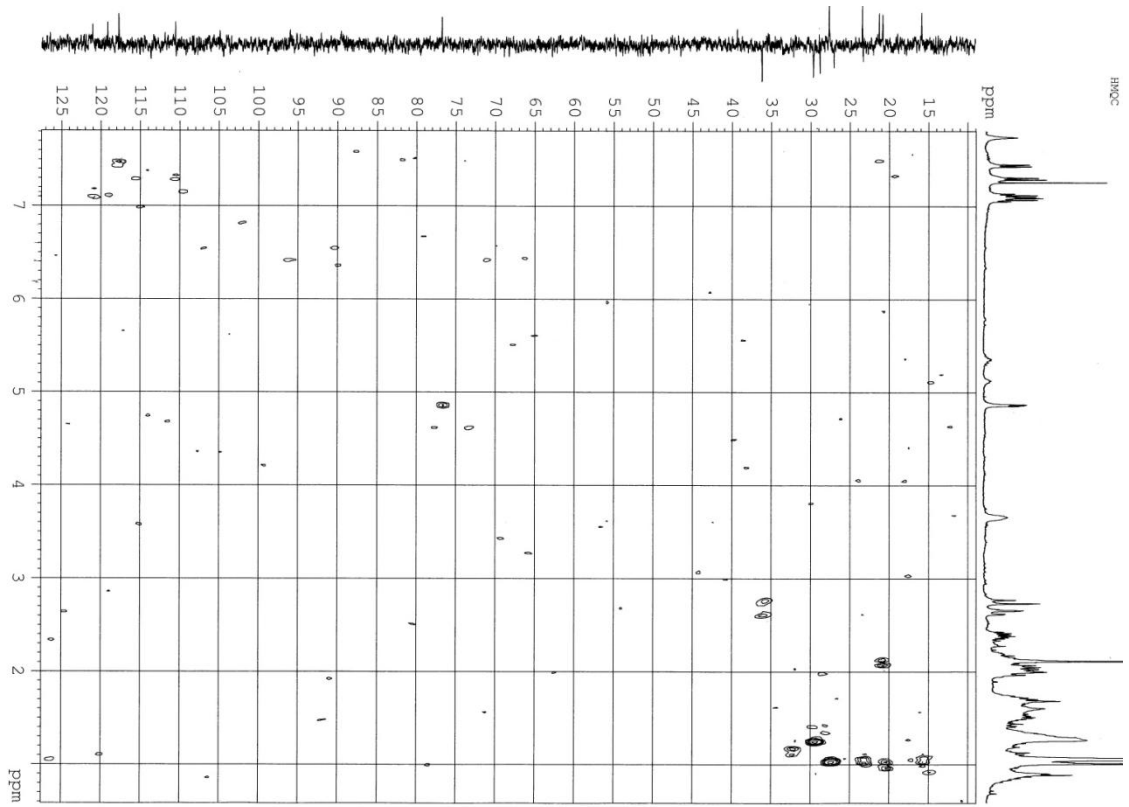


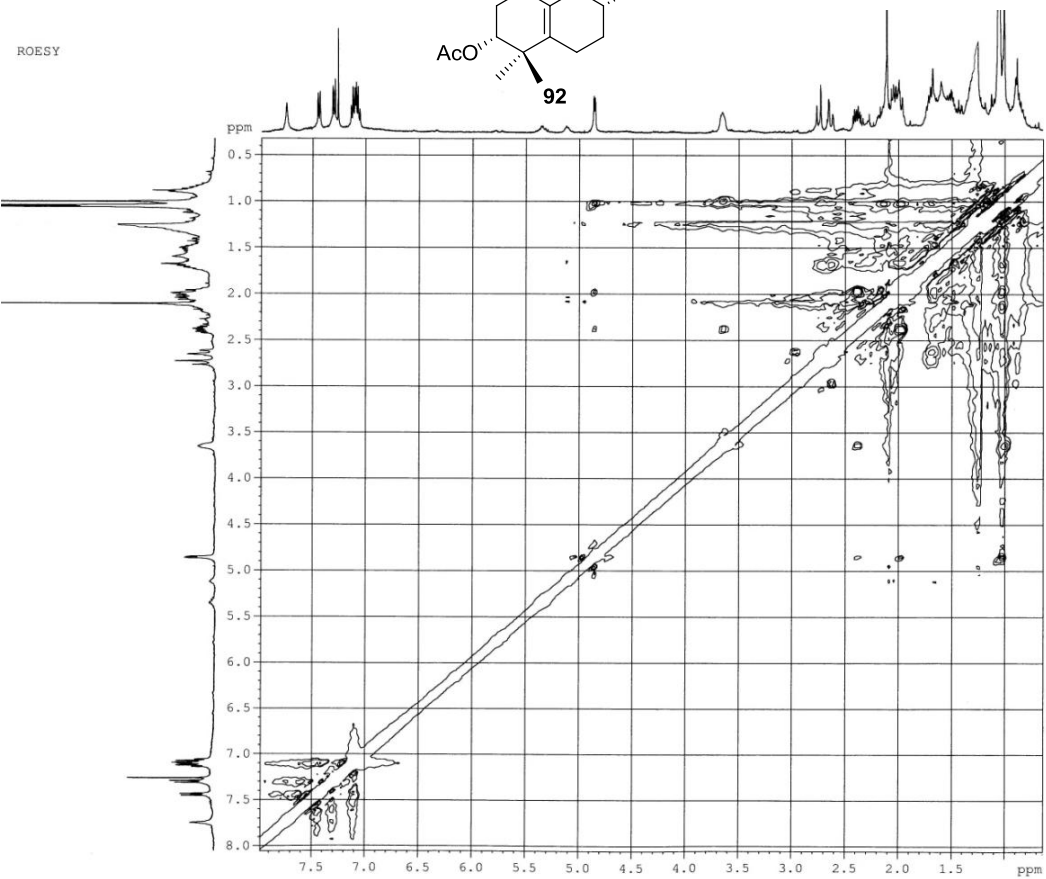
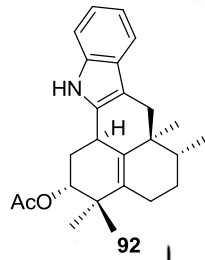
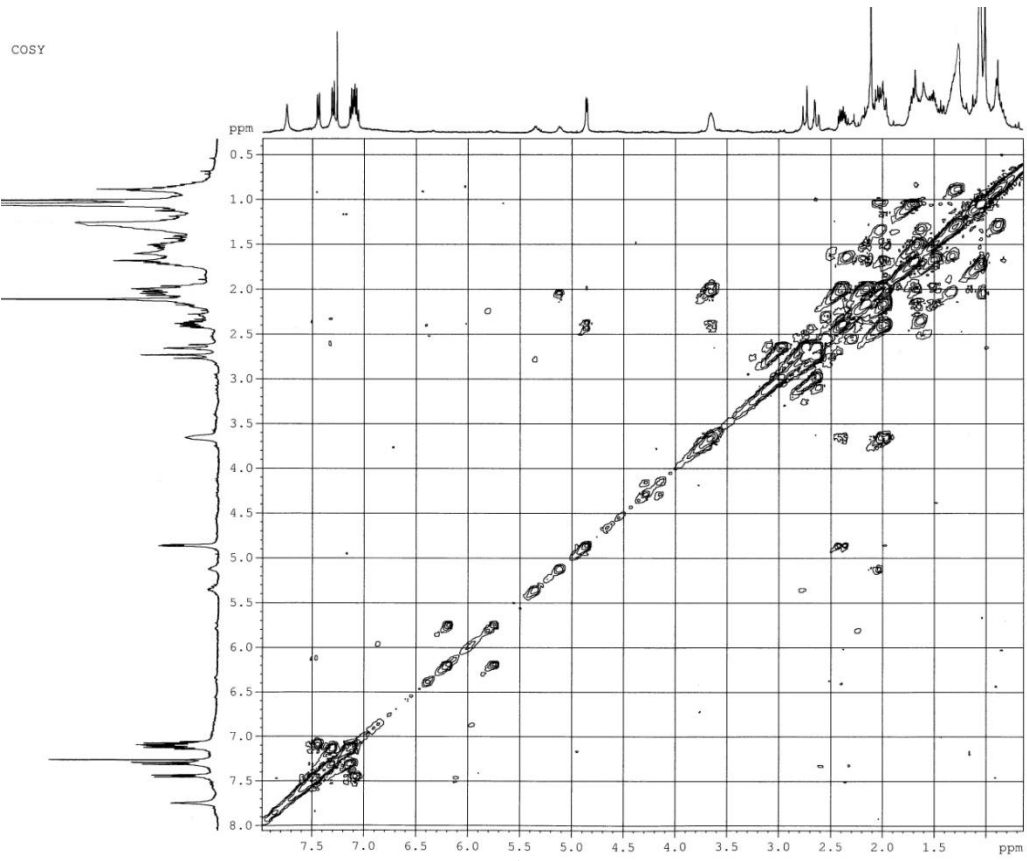


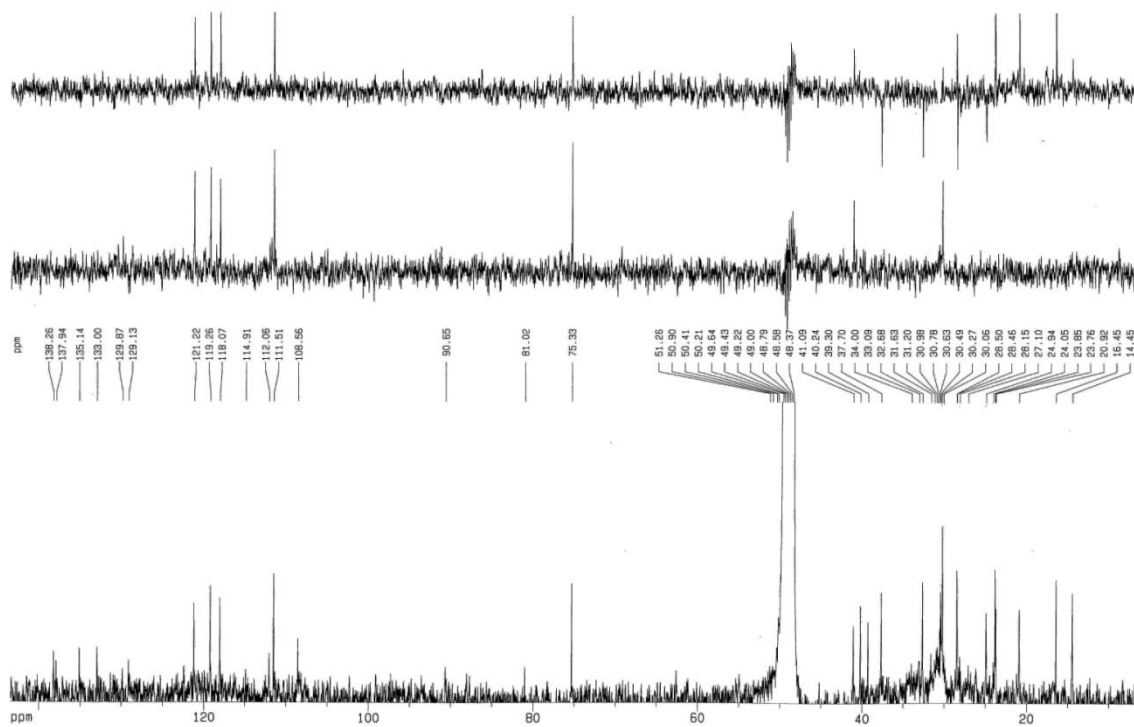
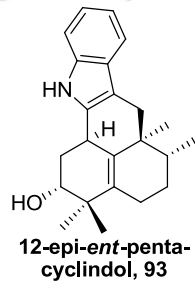
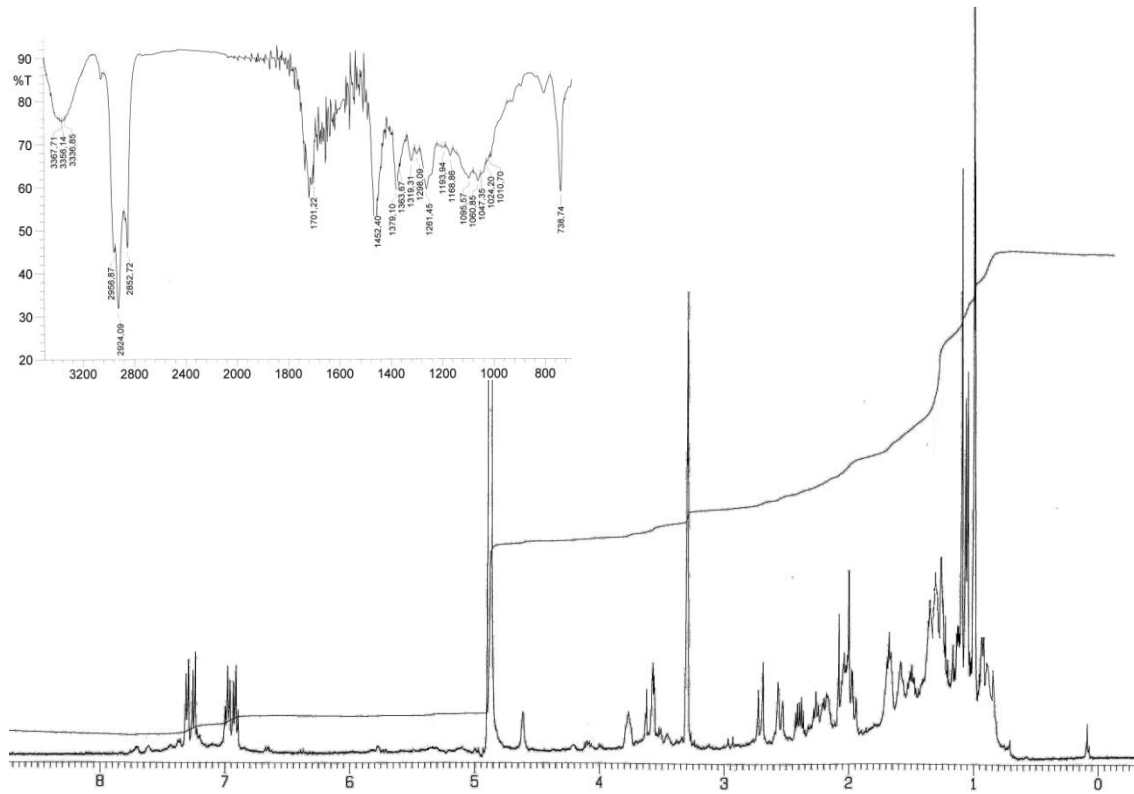


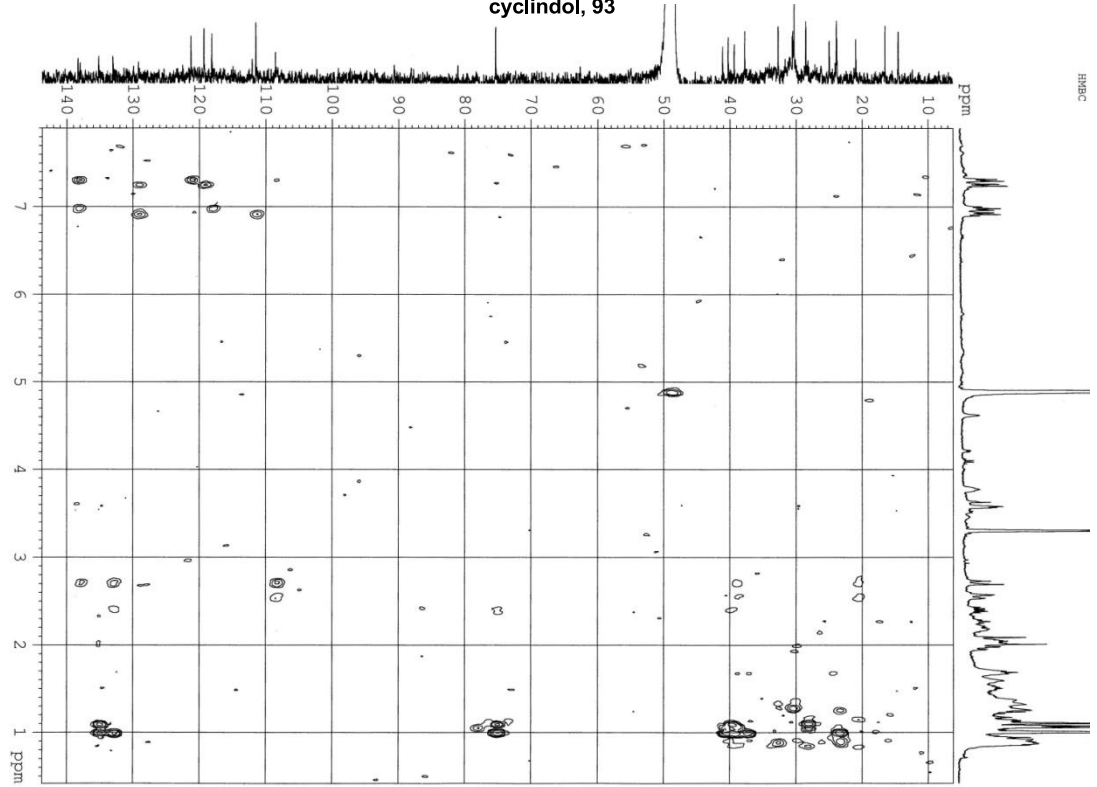
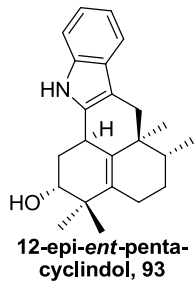
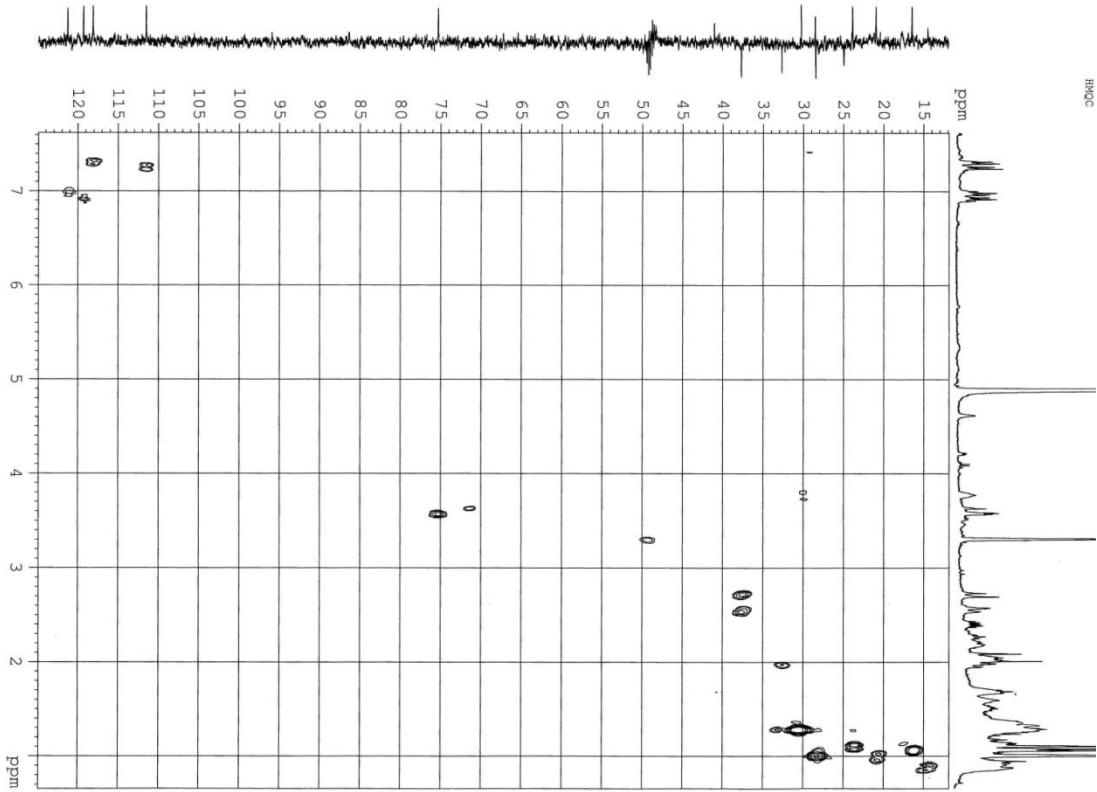




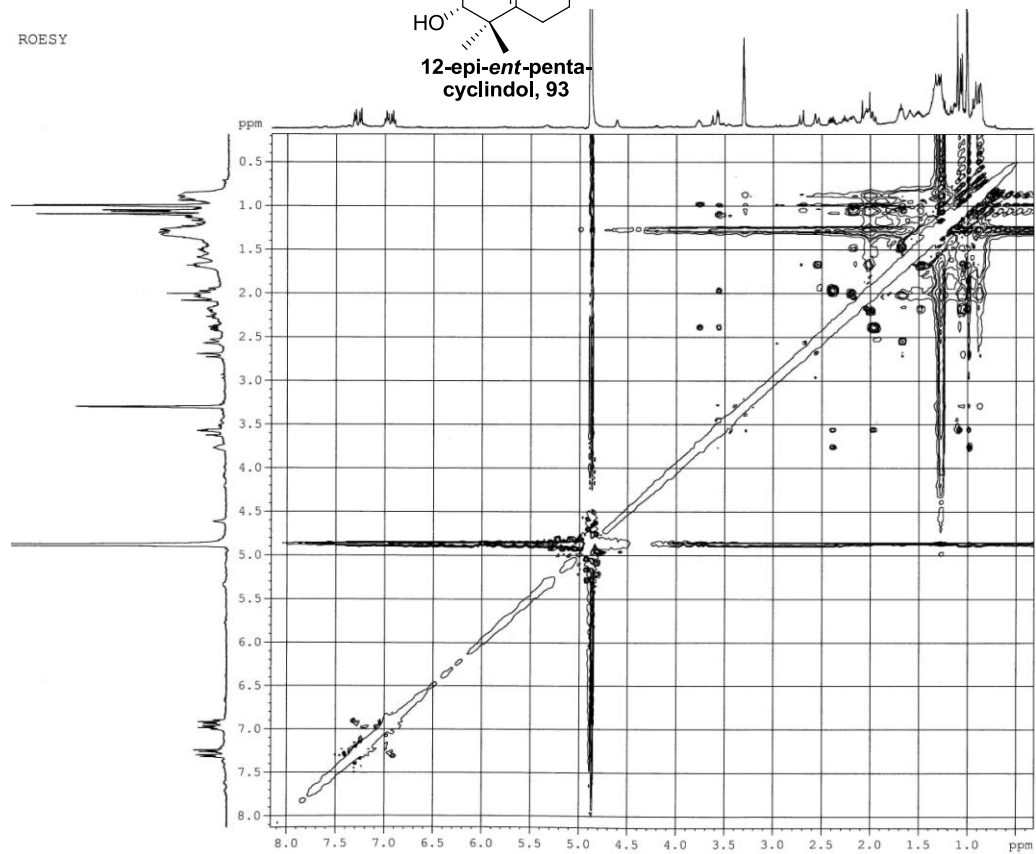
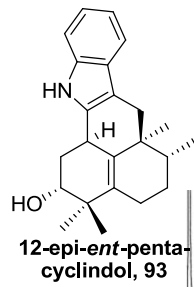
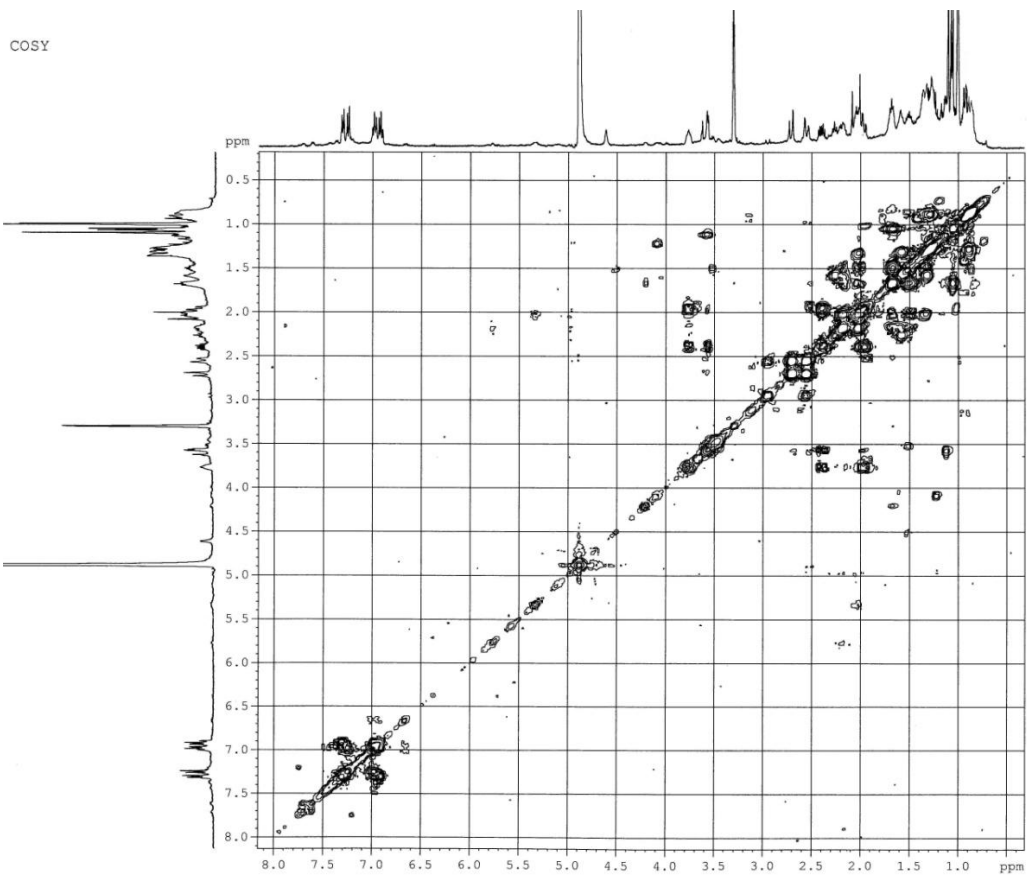


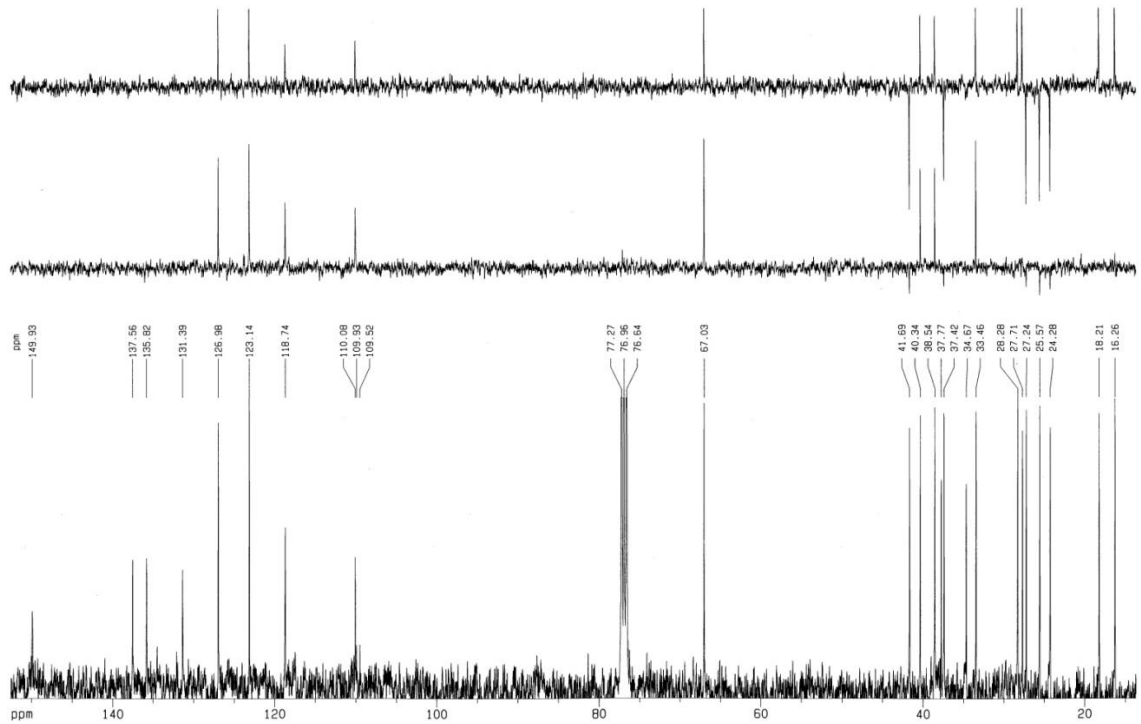
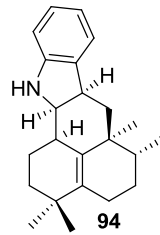
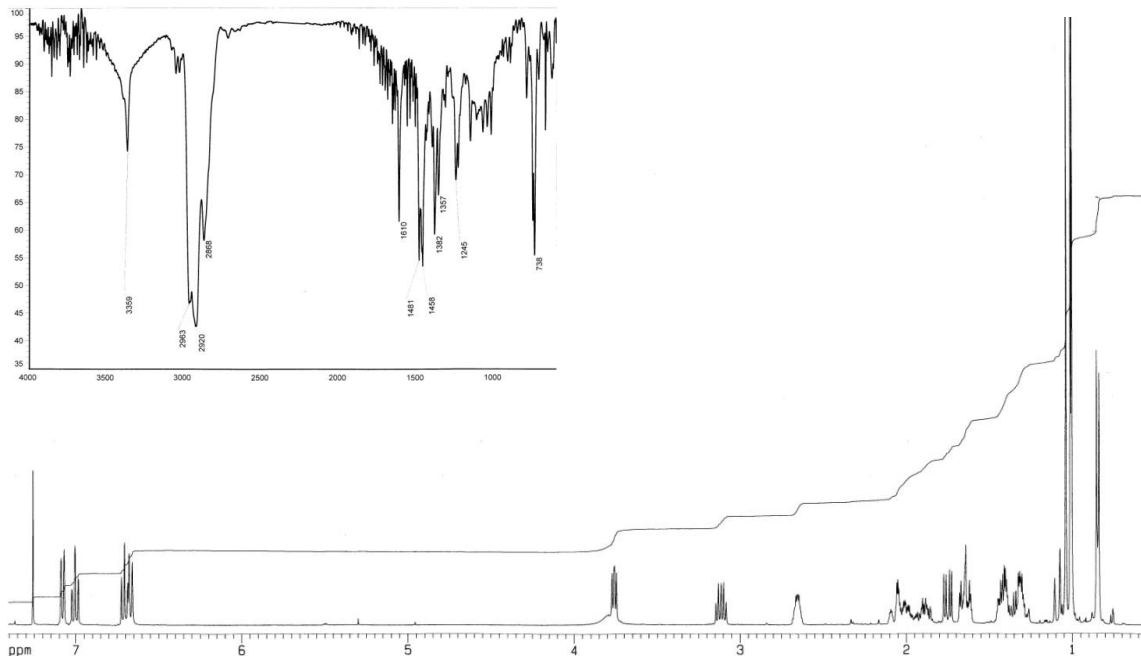


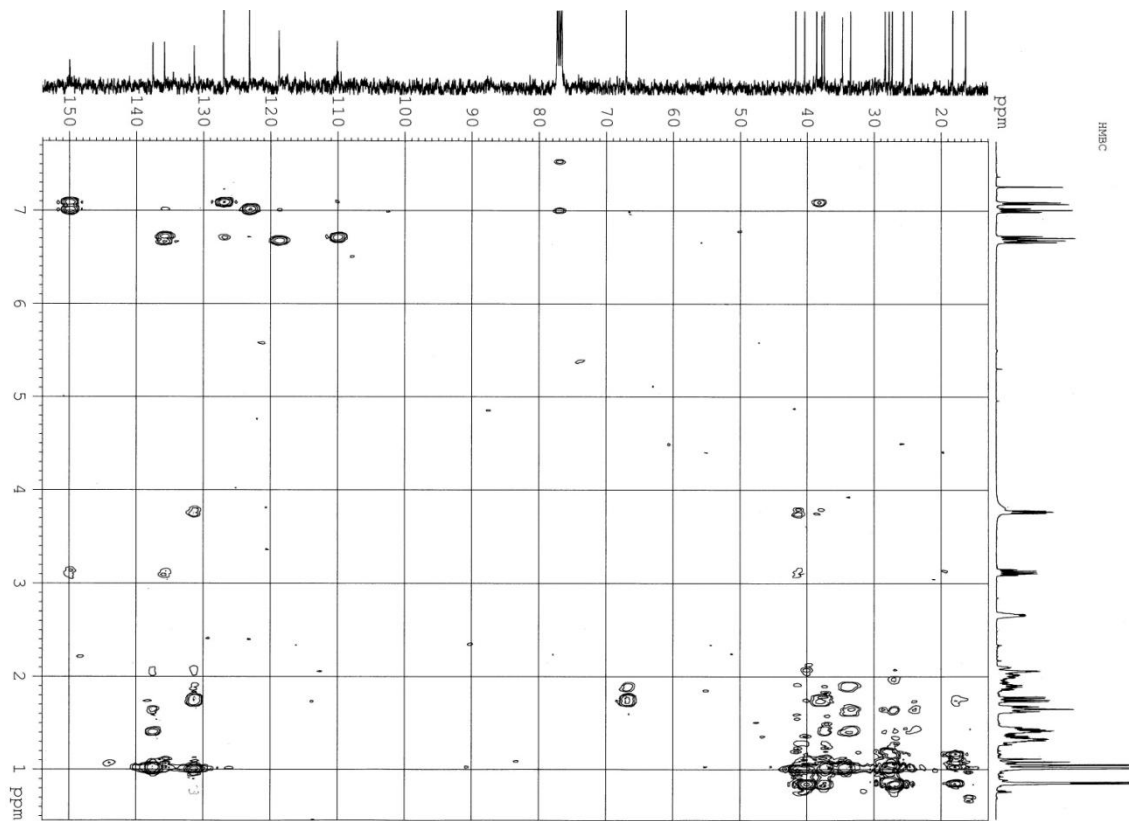
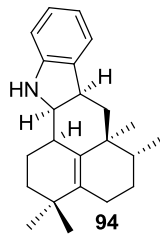
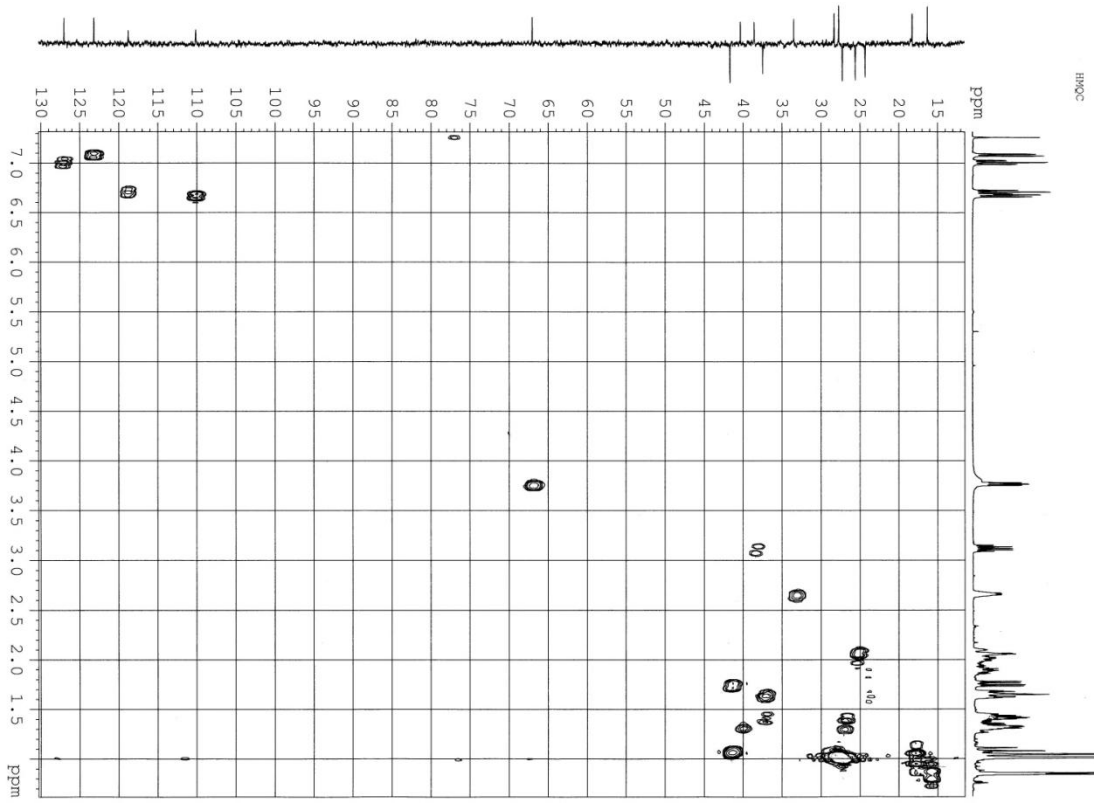


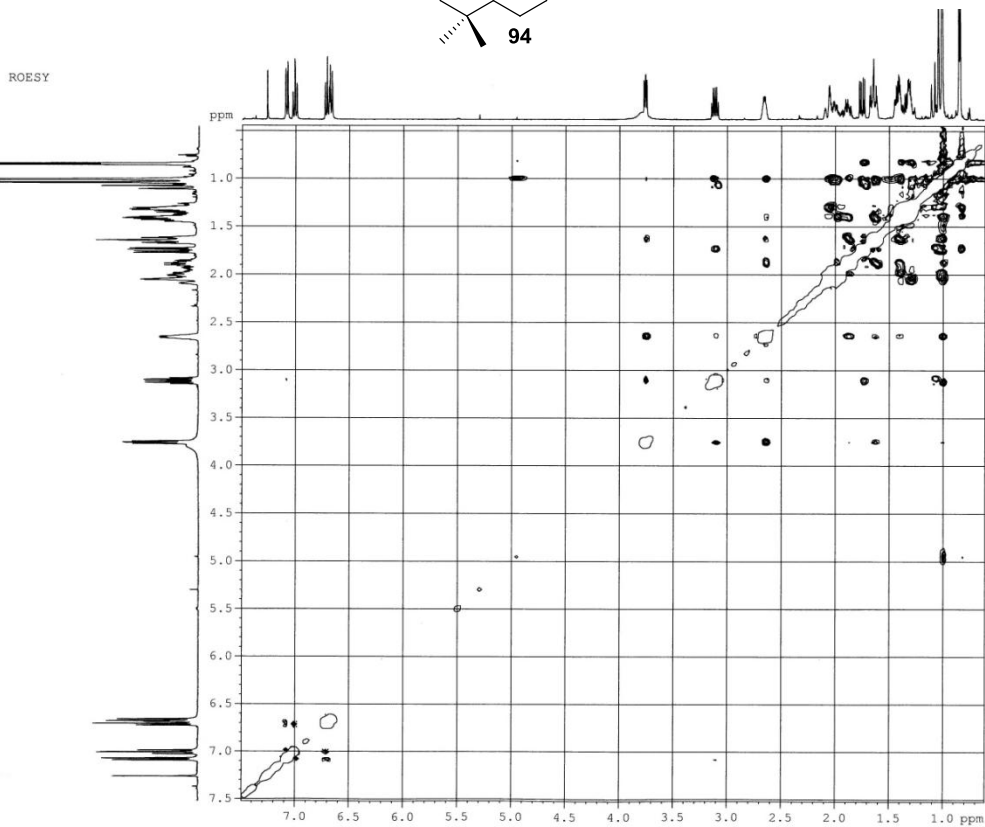
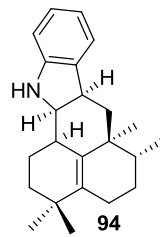
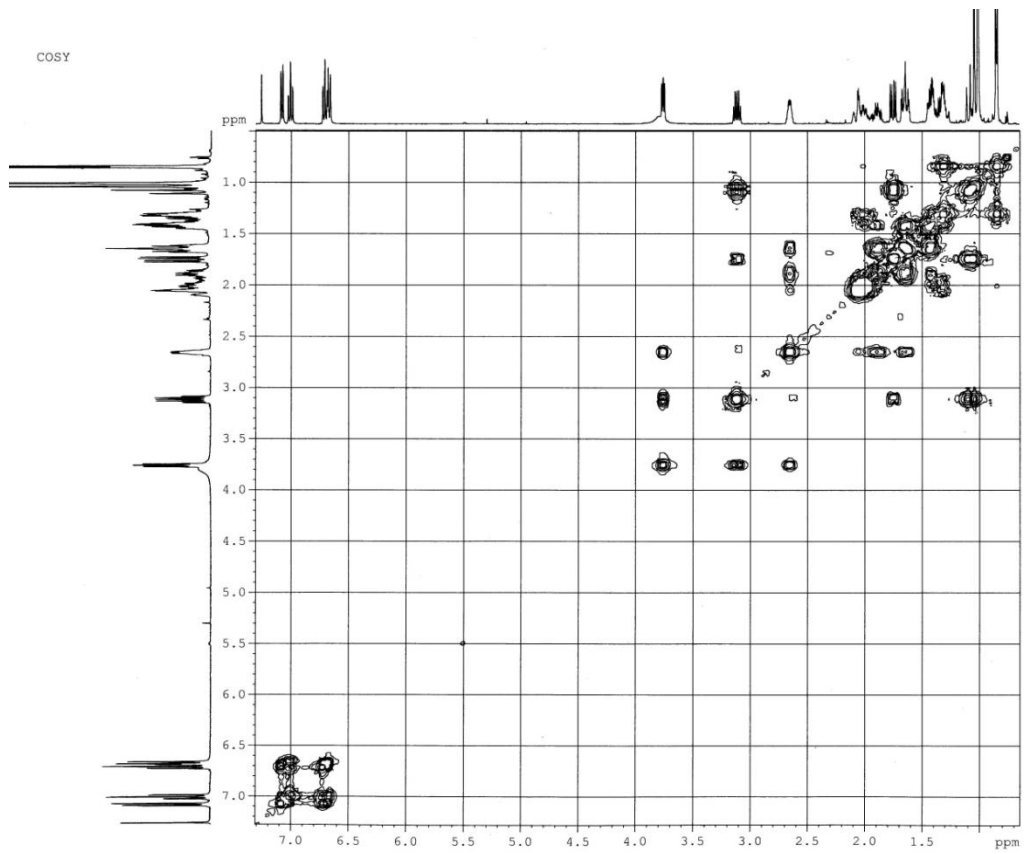


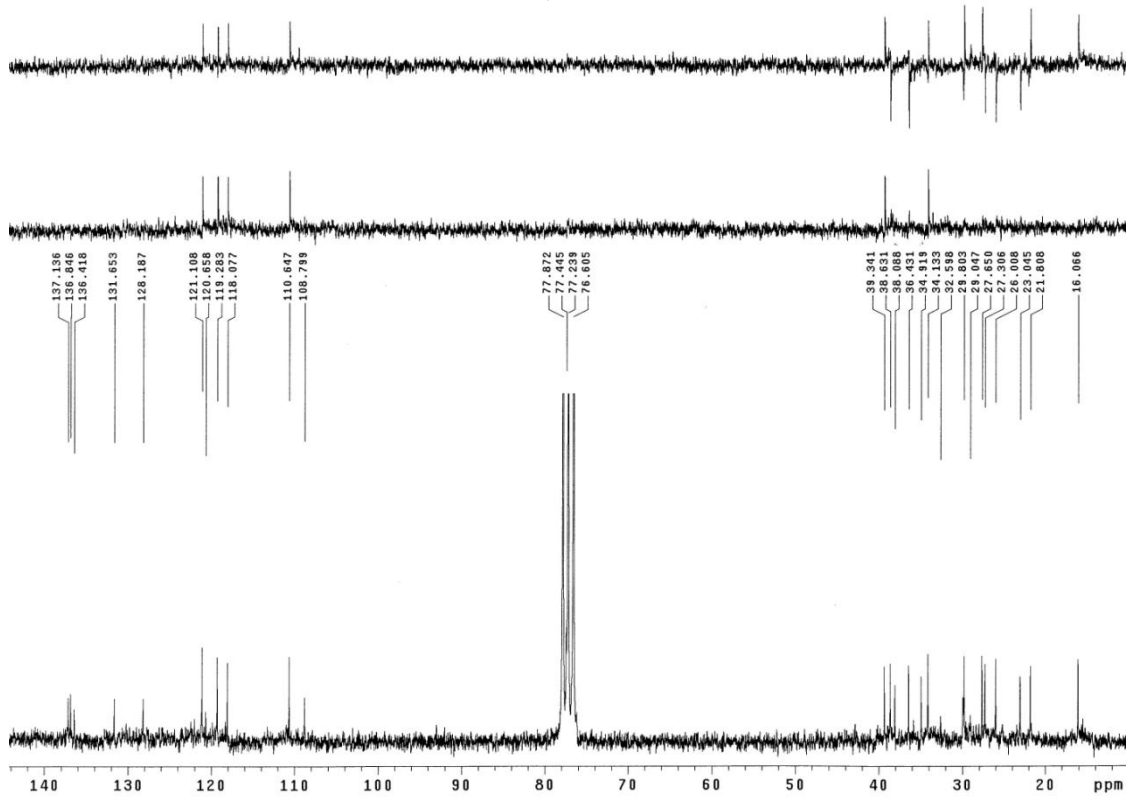
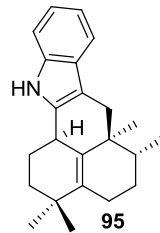
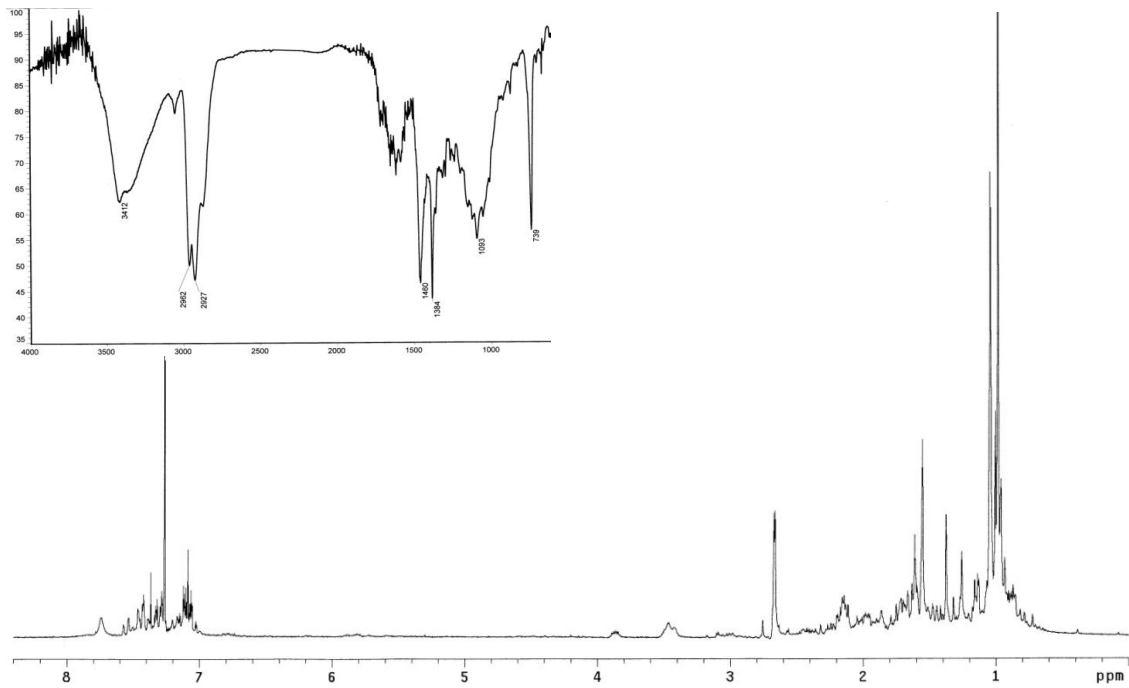




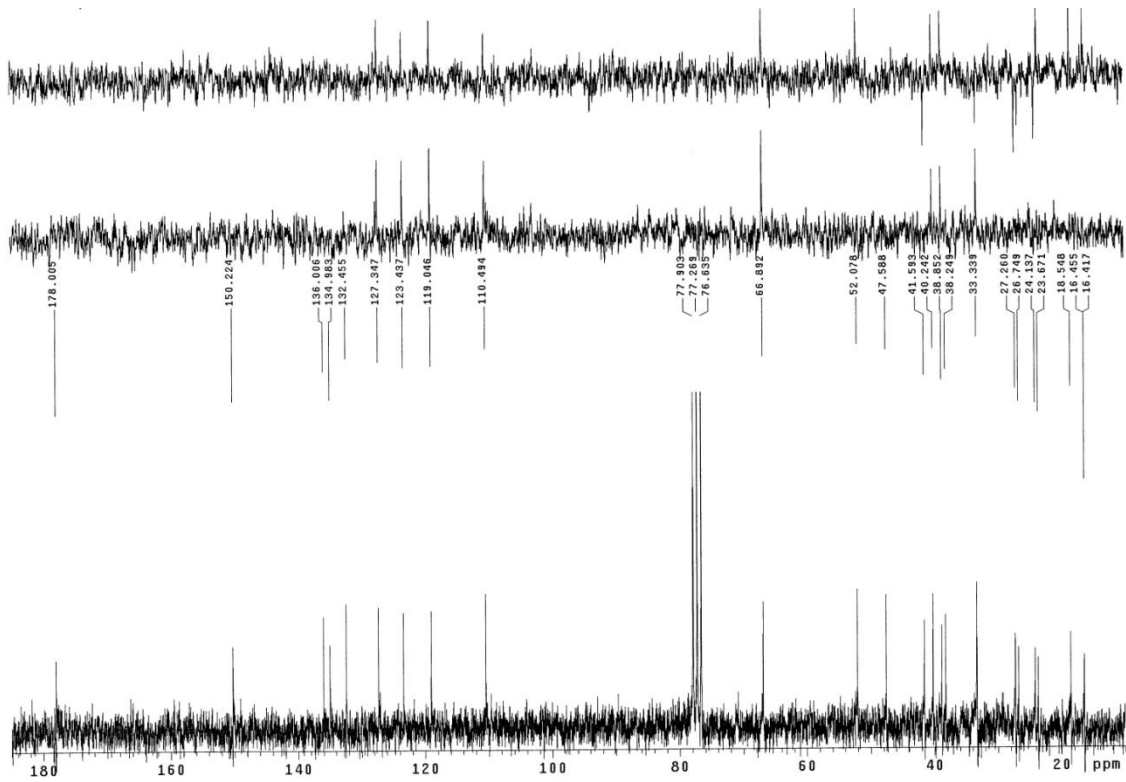
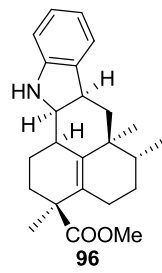
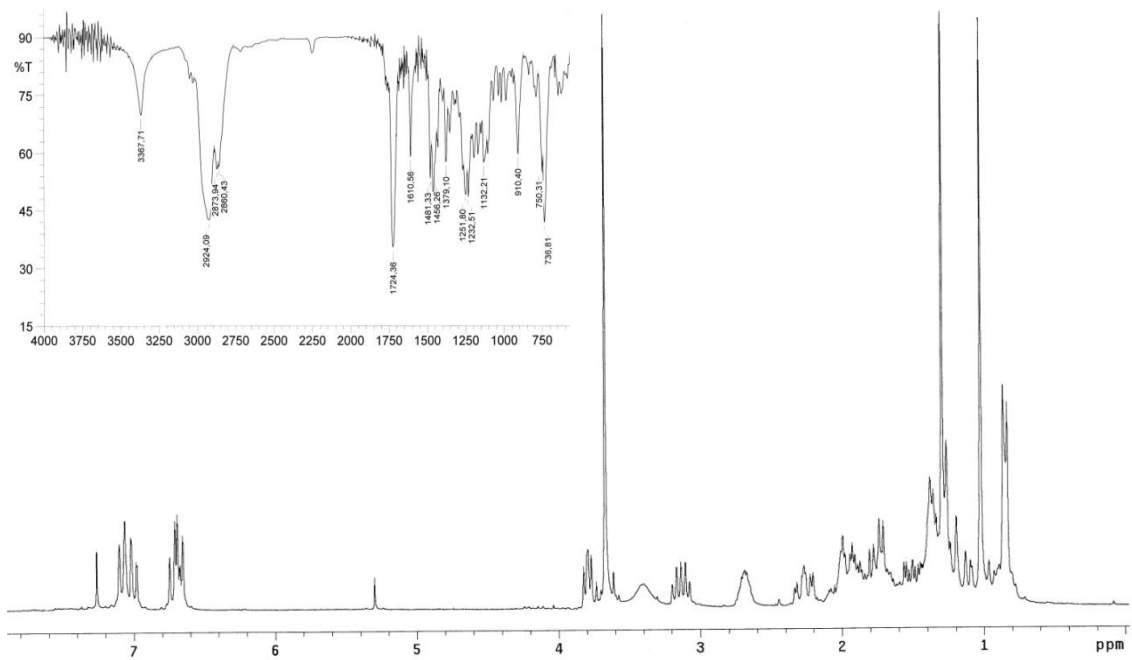


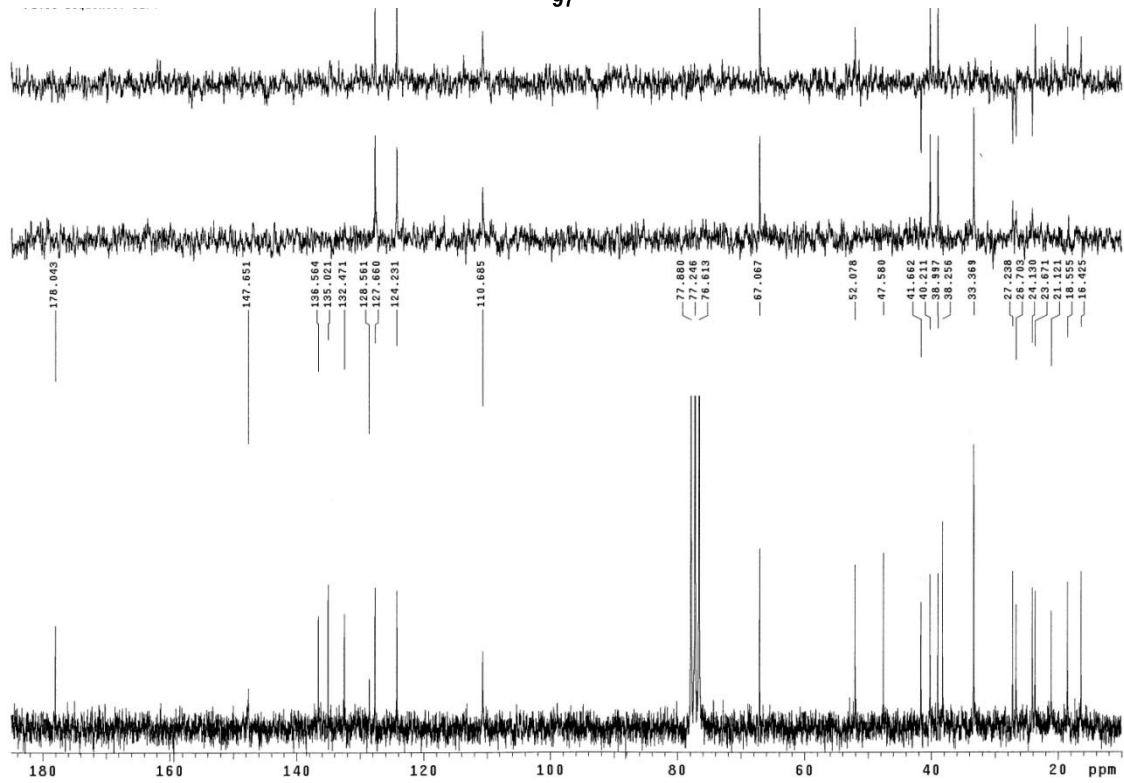
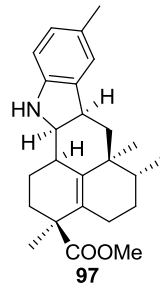
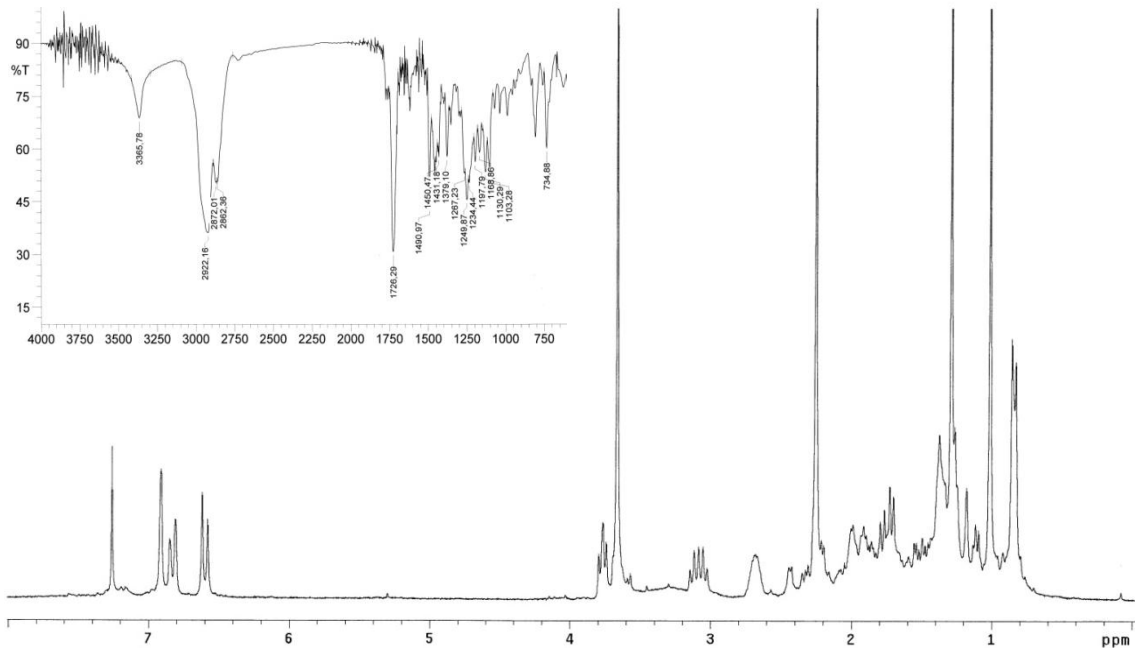




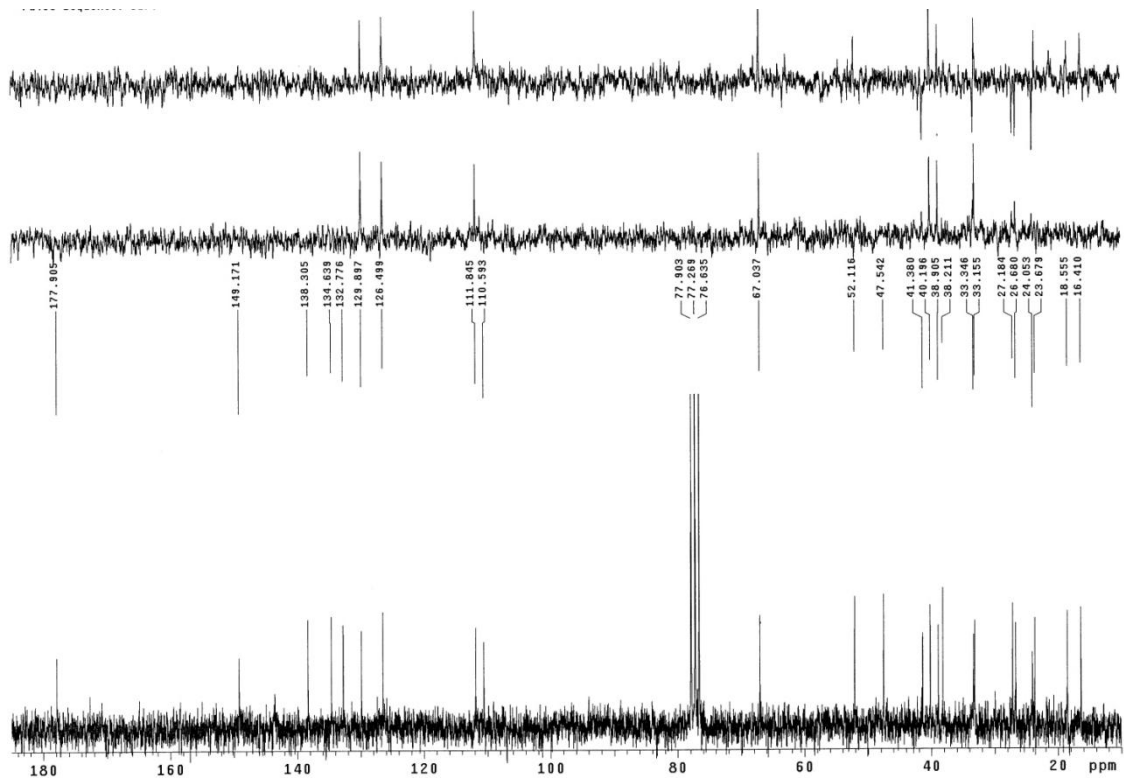
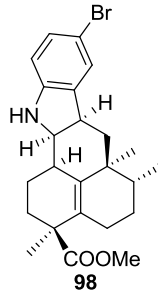
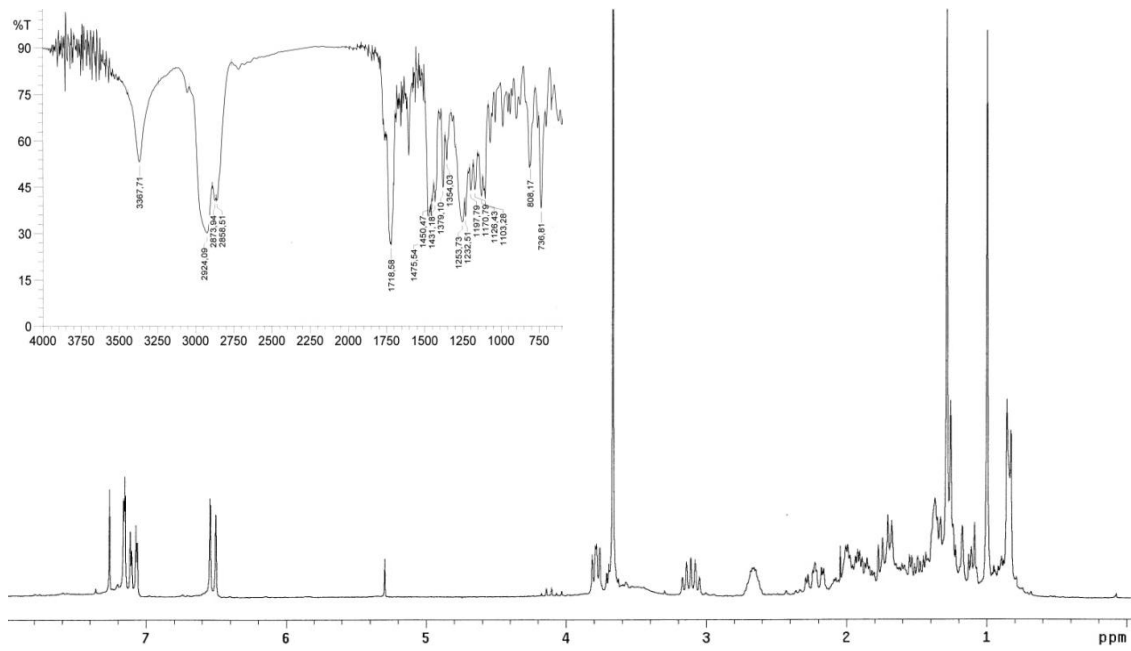


Espectroscopía

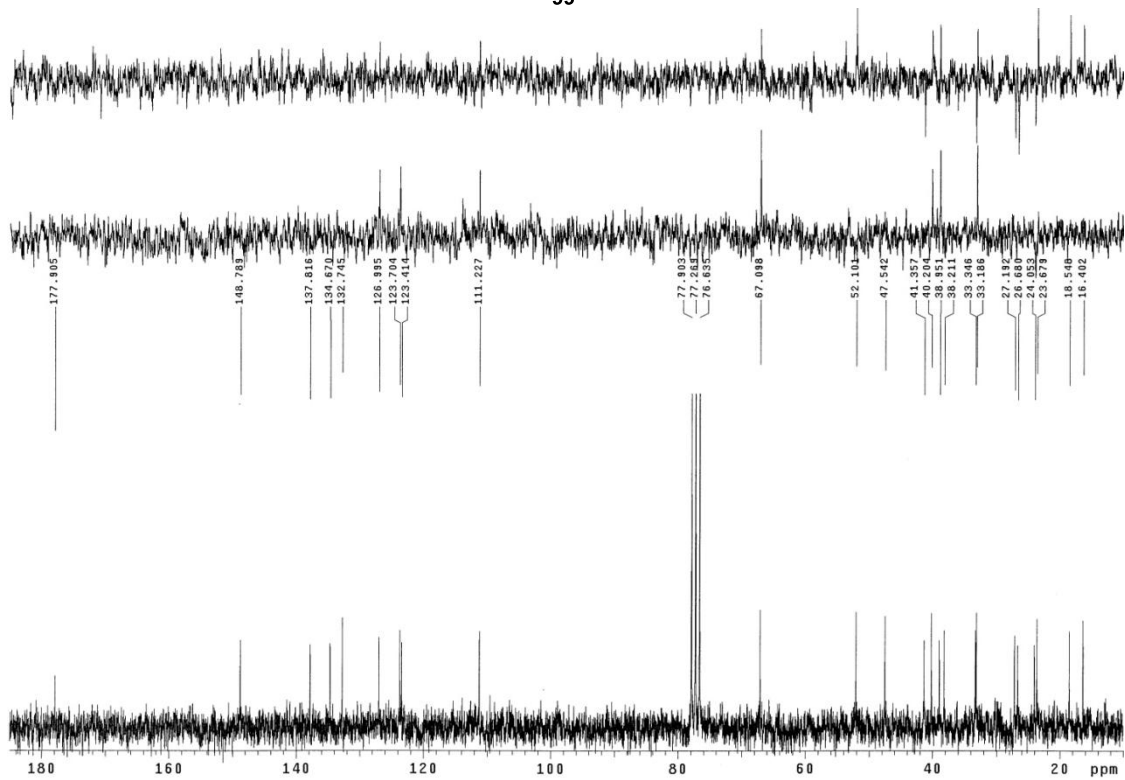
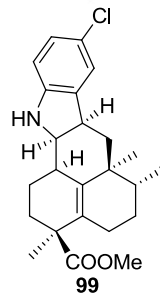
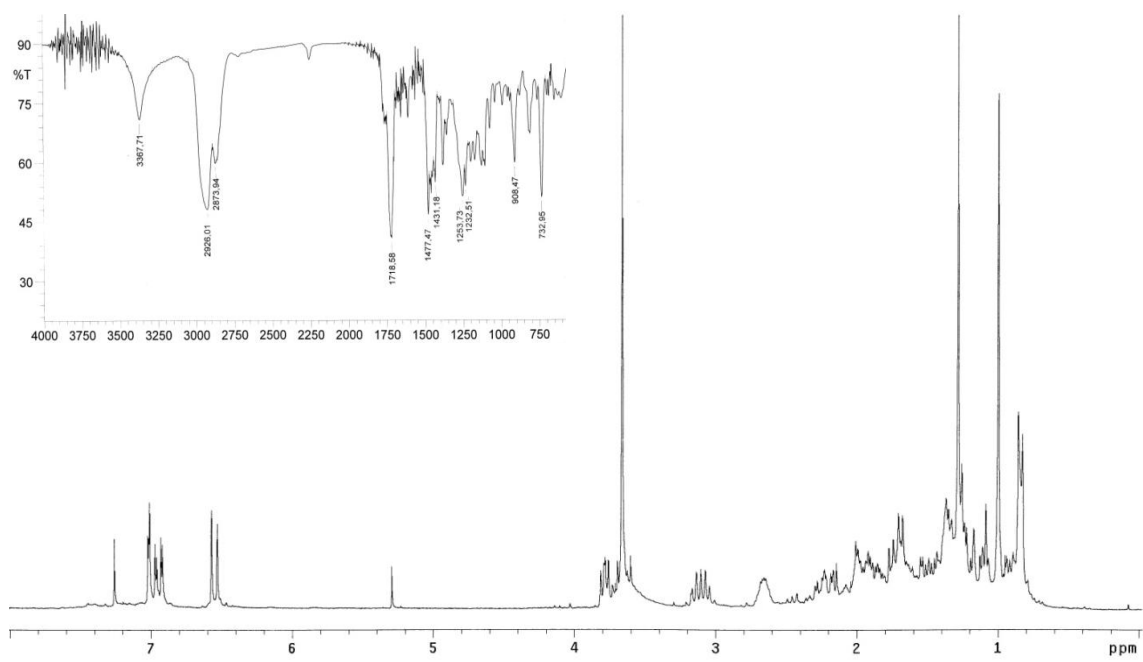


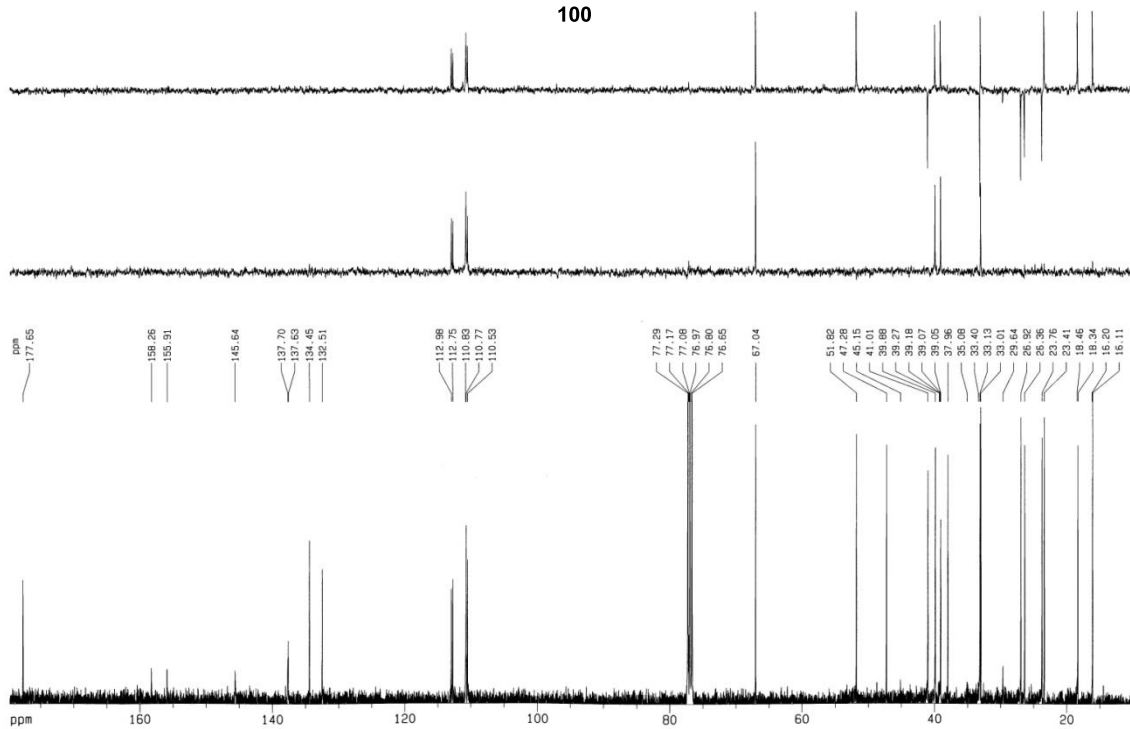
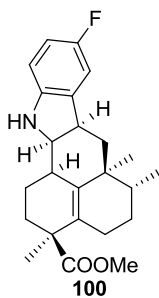
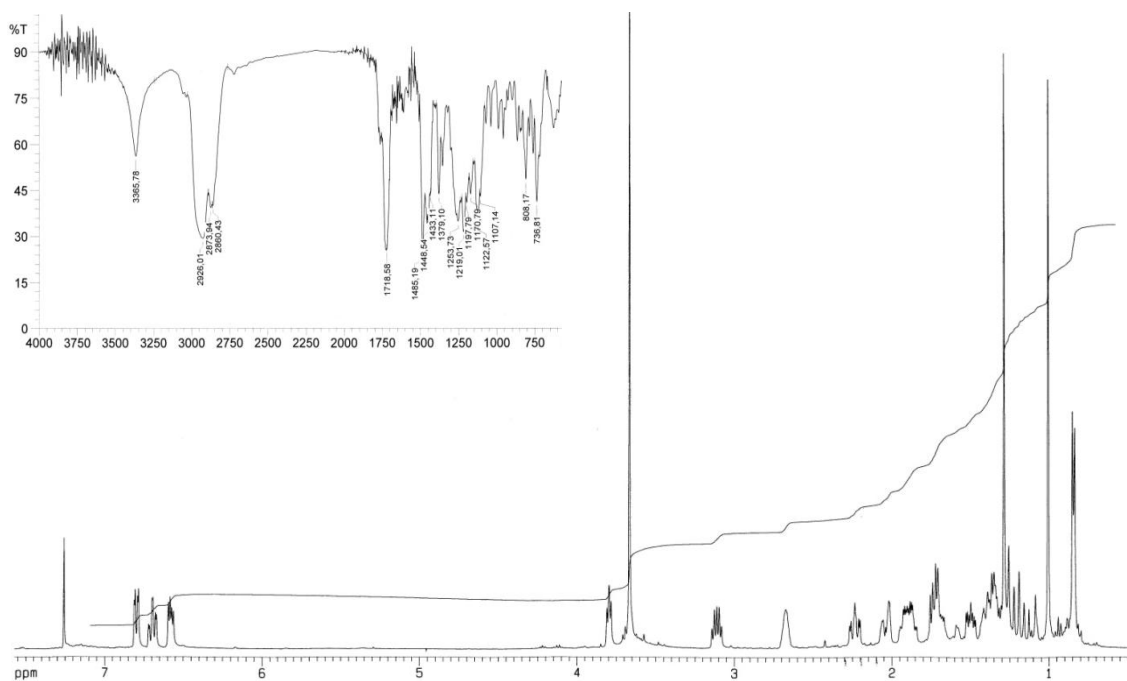


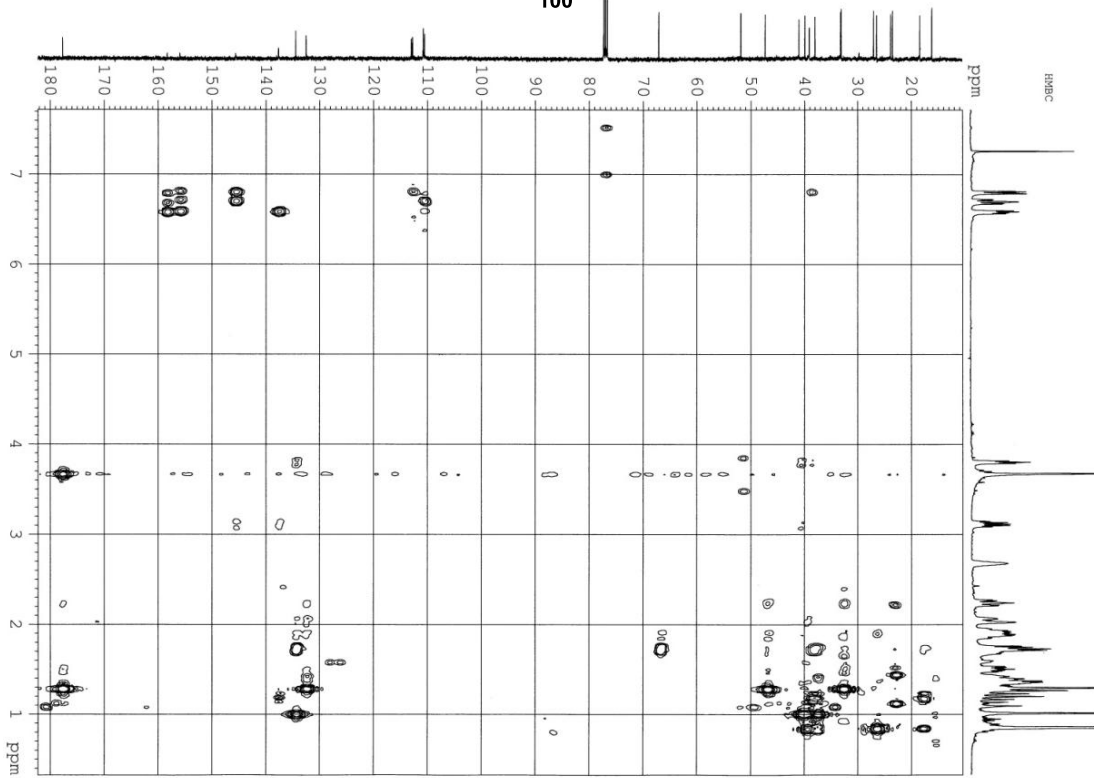
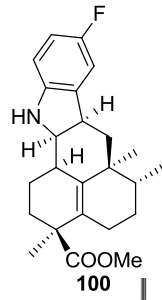
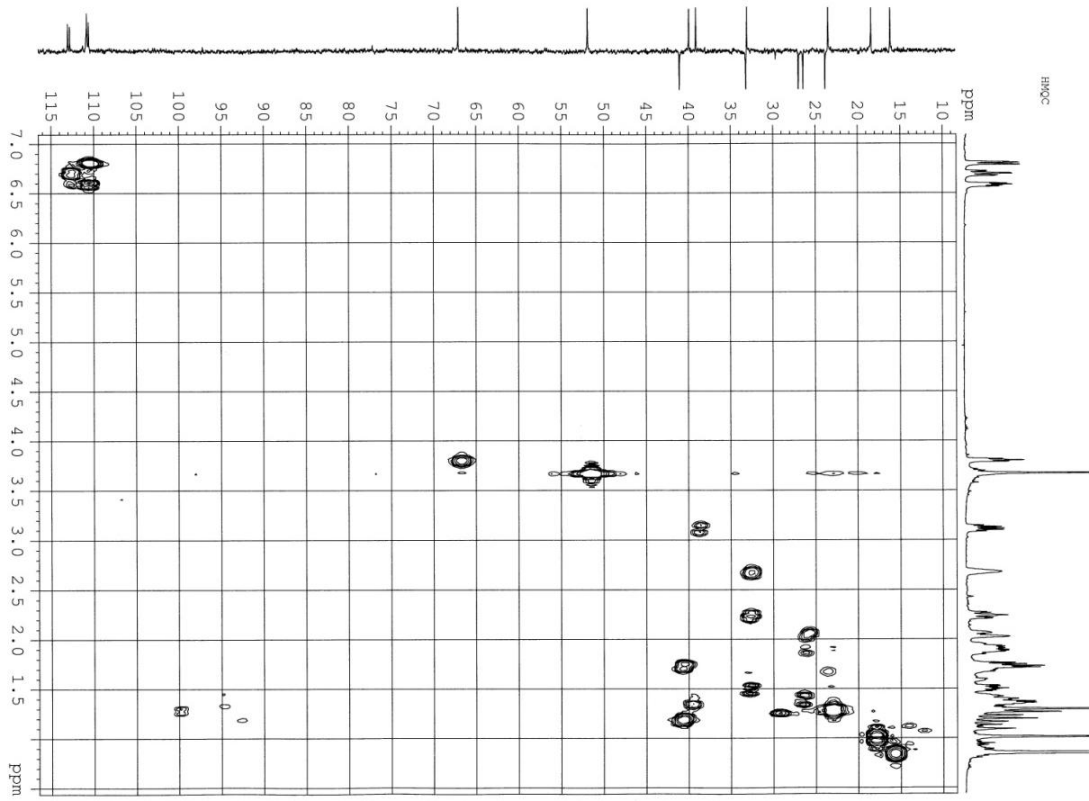
Espectroscopía



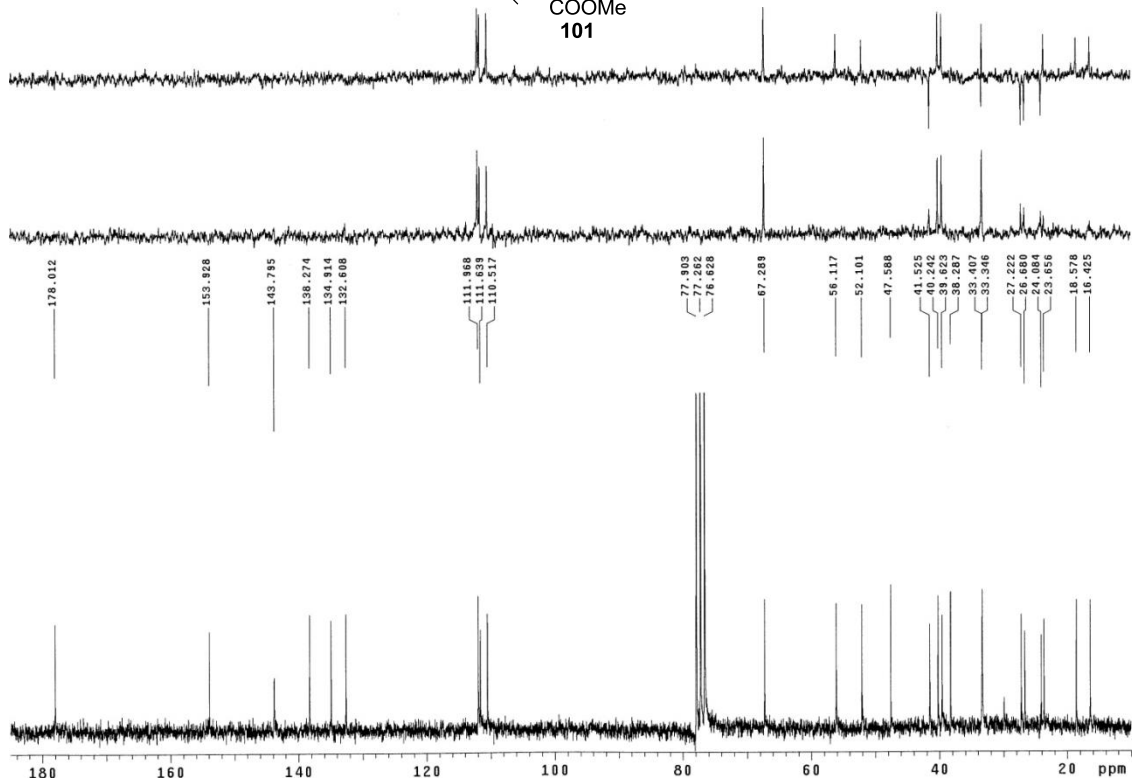
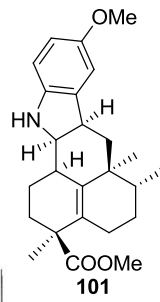
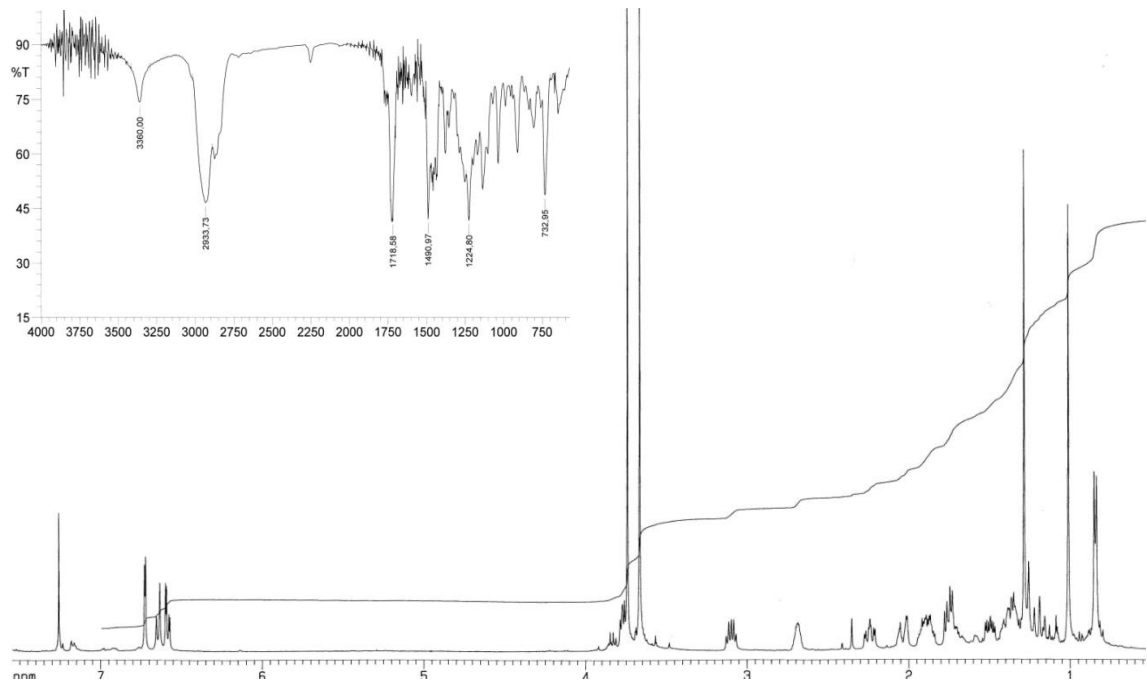


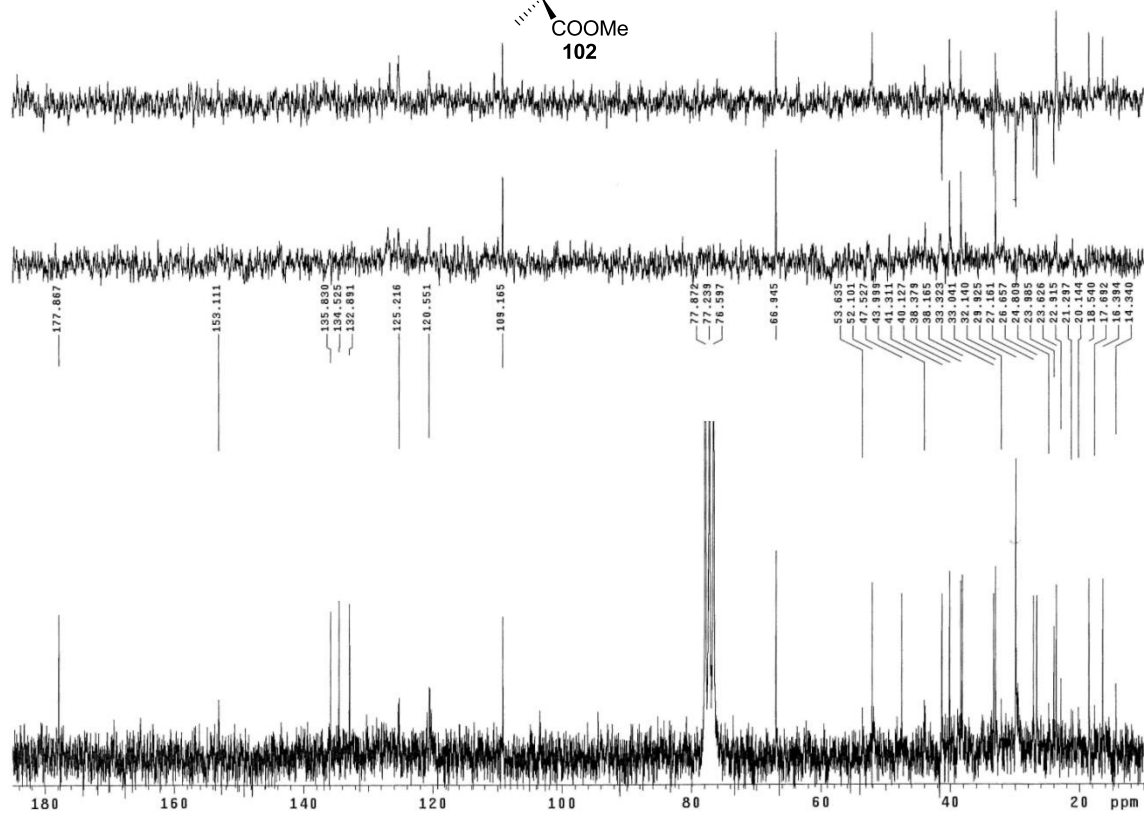
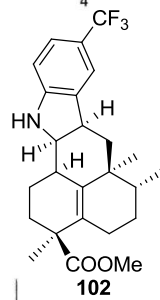
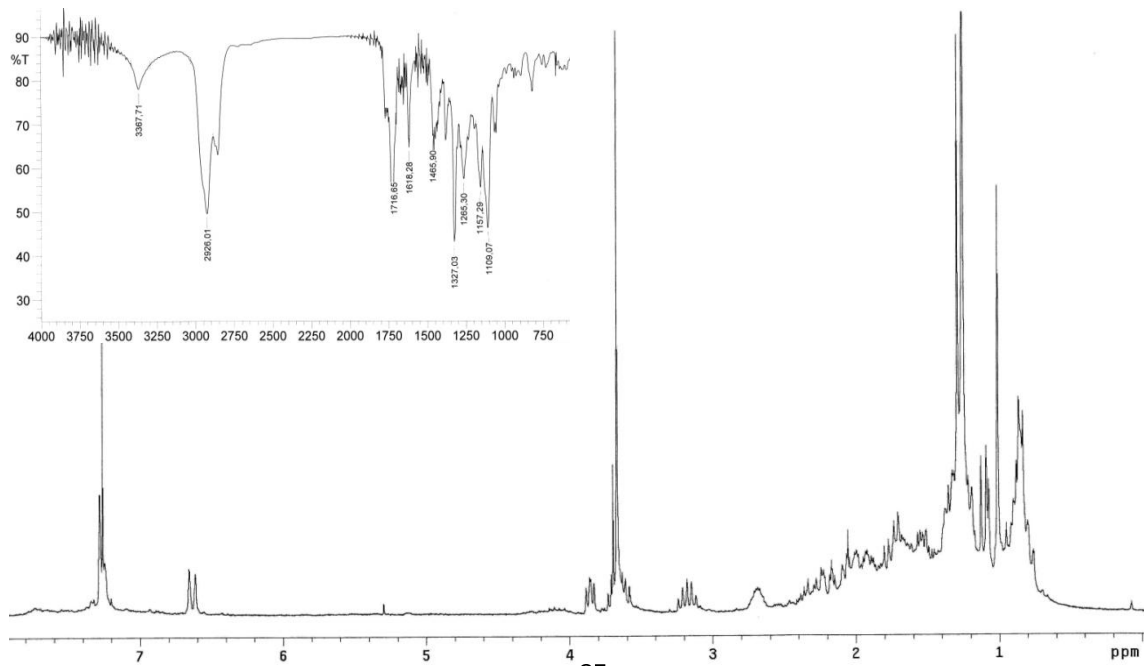


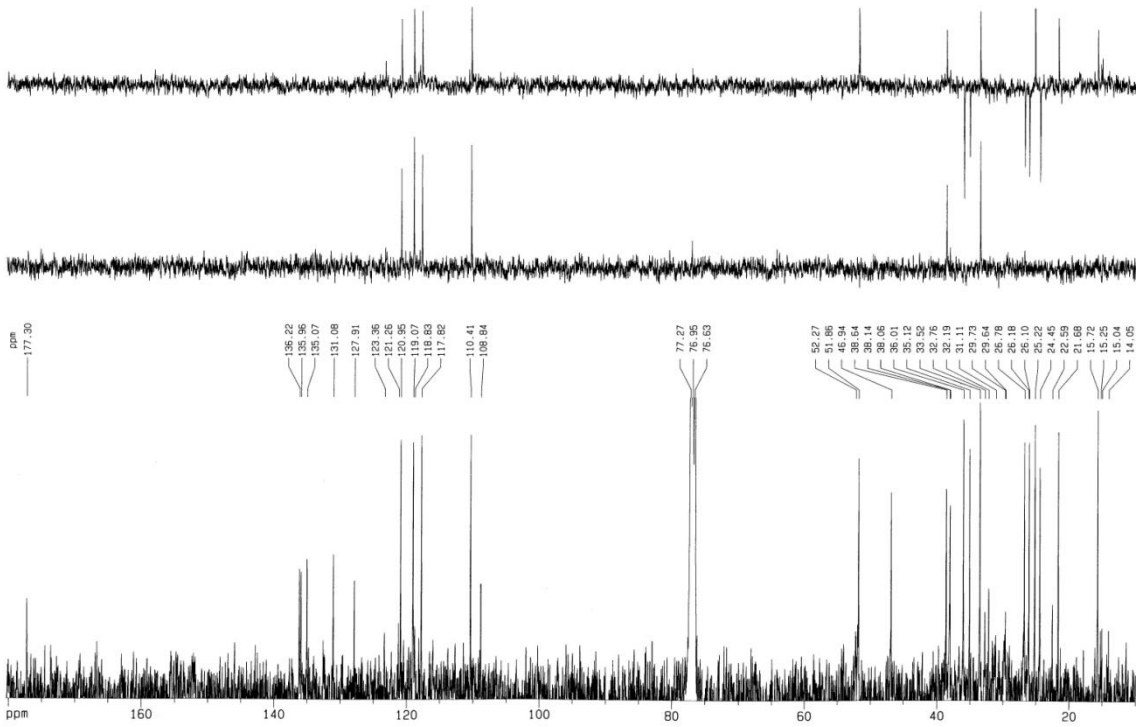
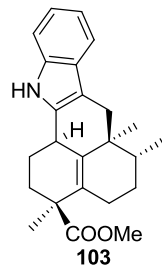
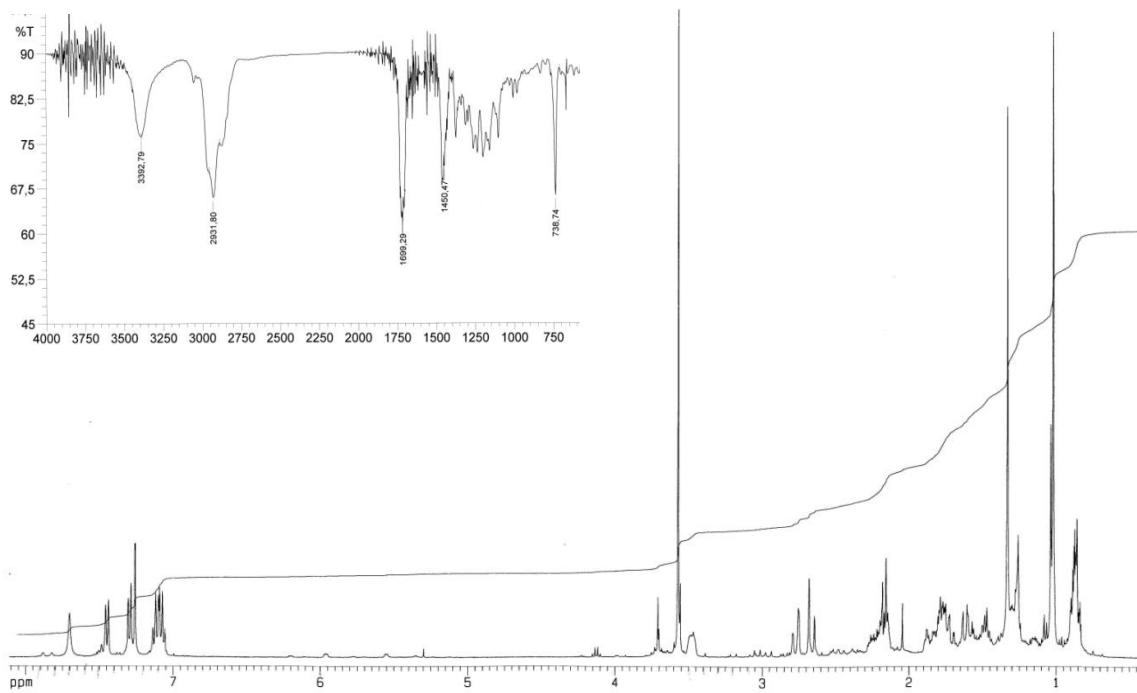


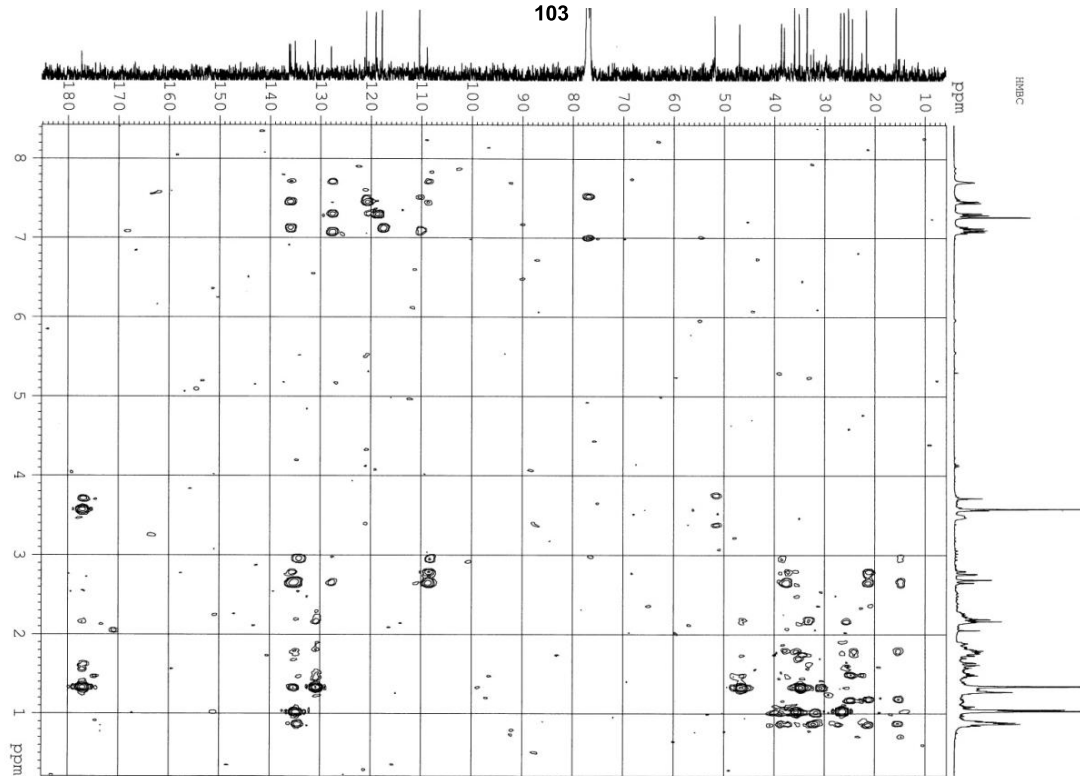
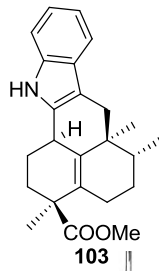
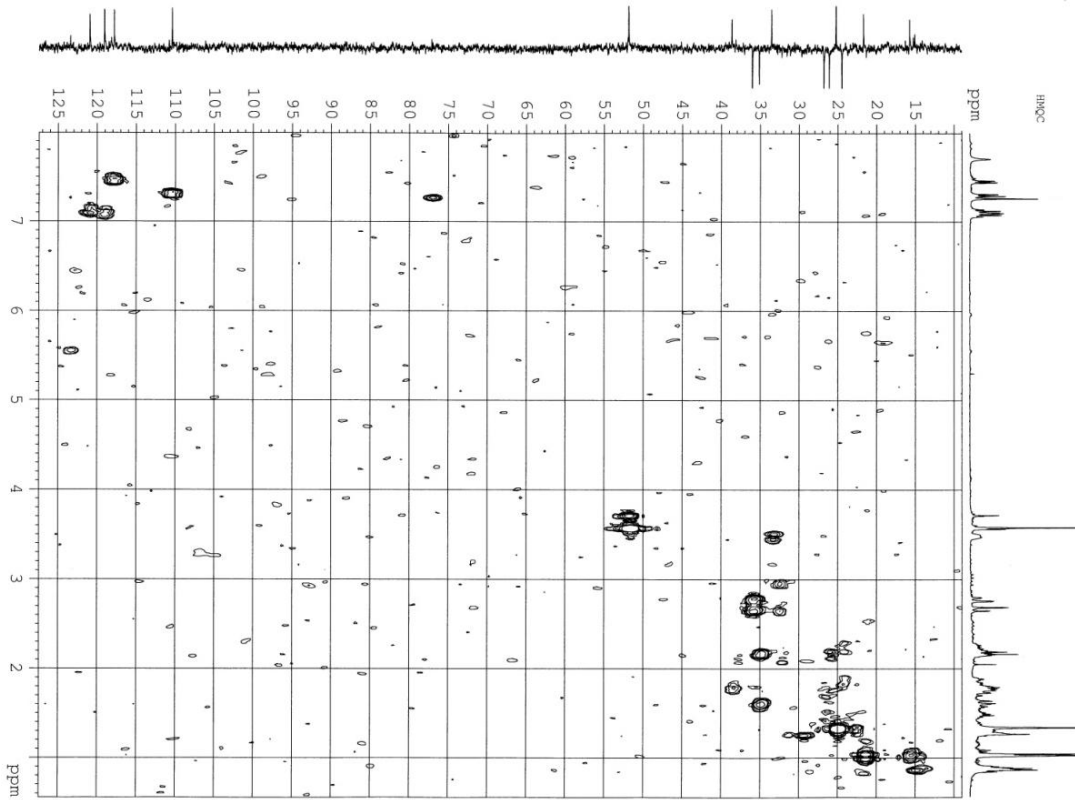


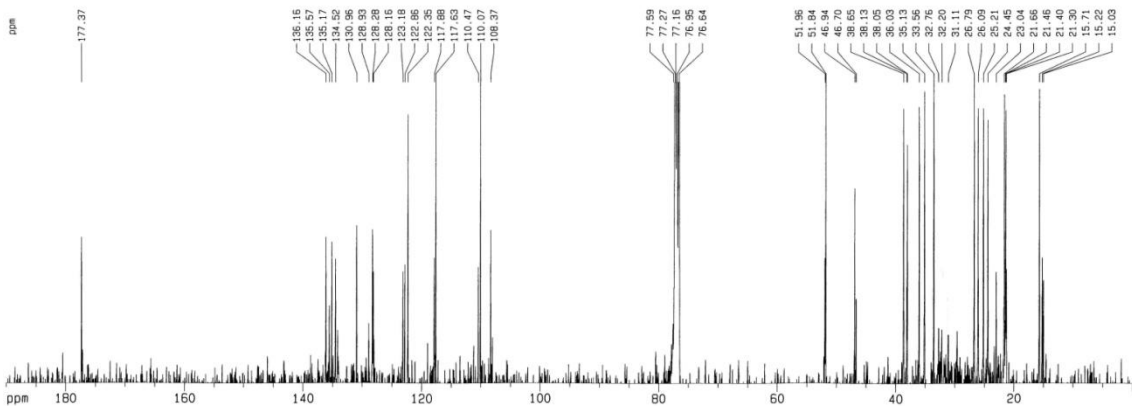
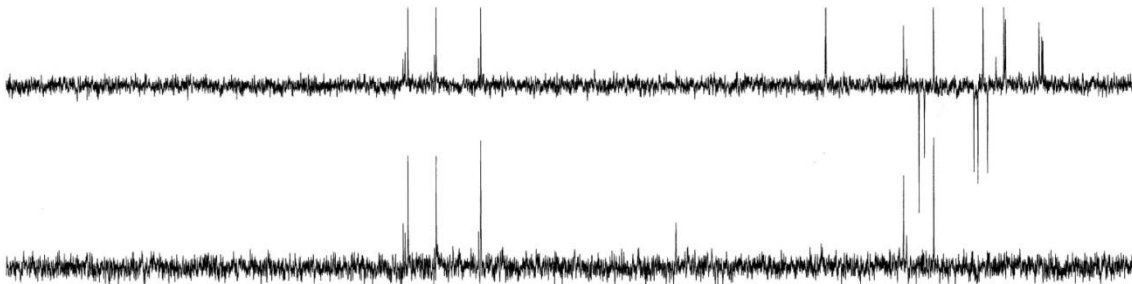
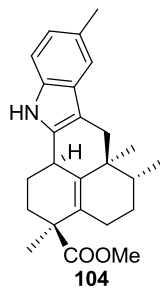
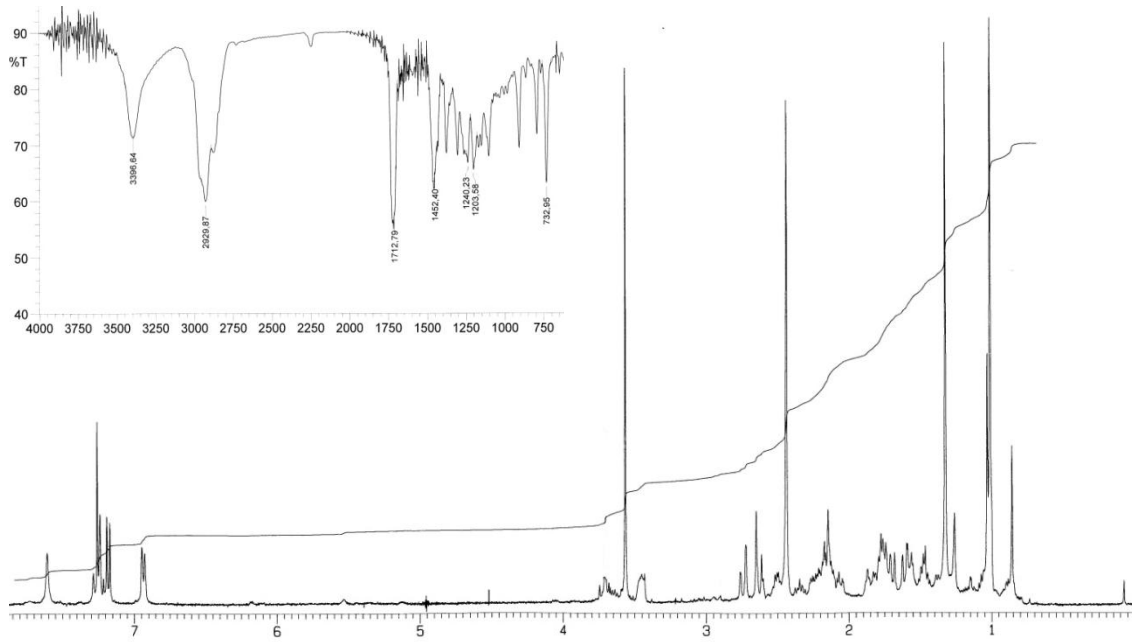
# Espectroscopía



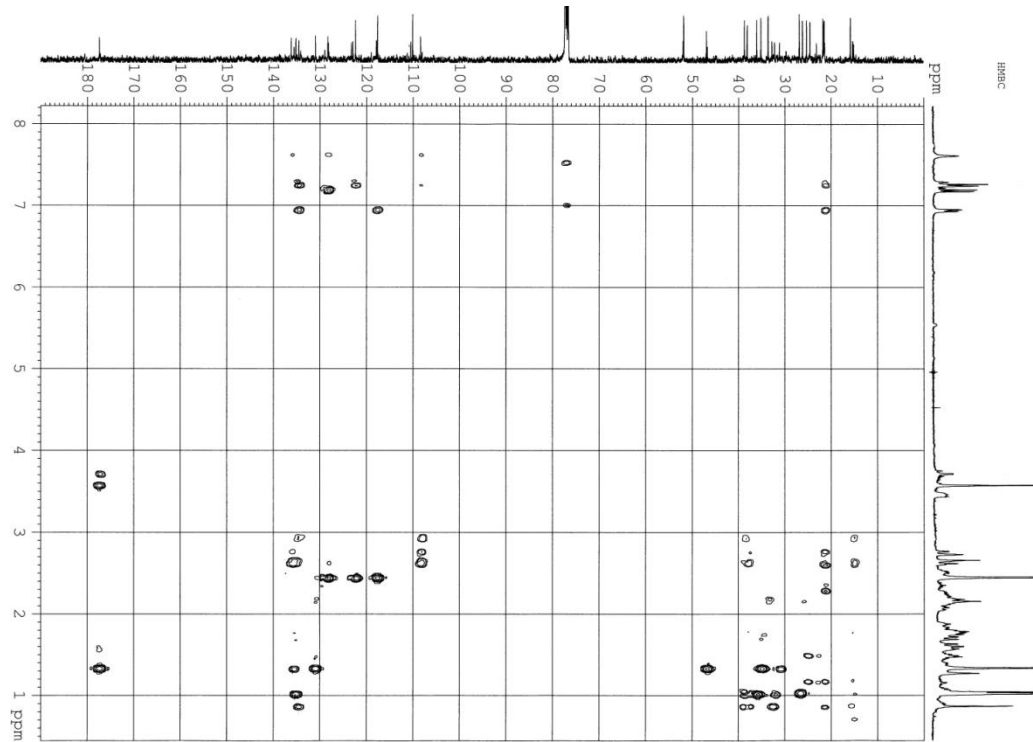
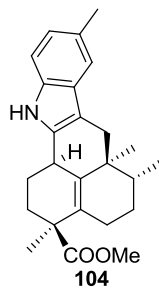
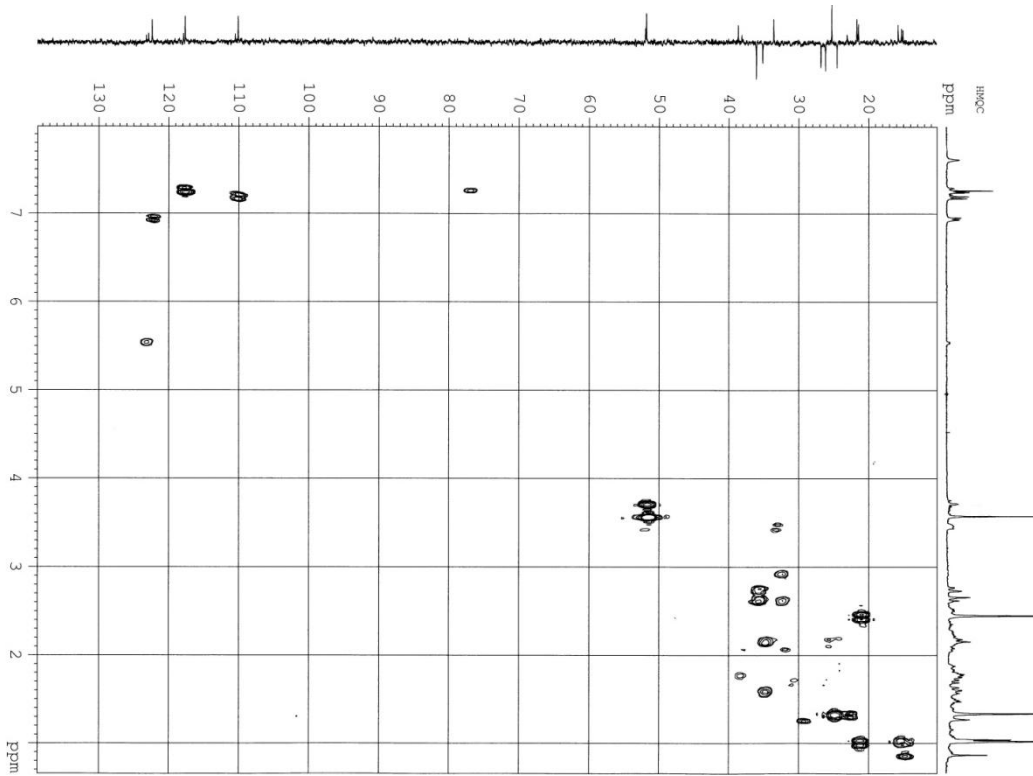


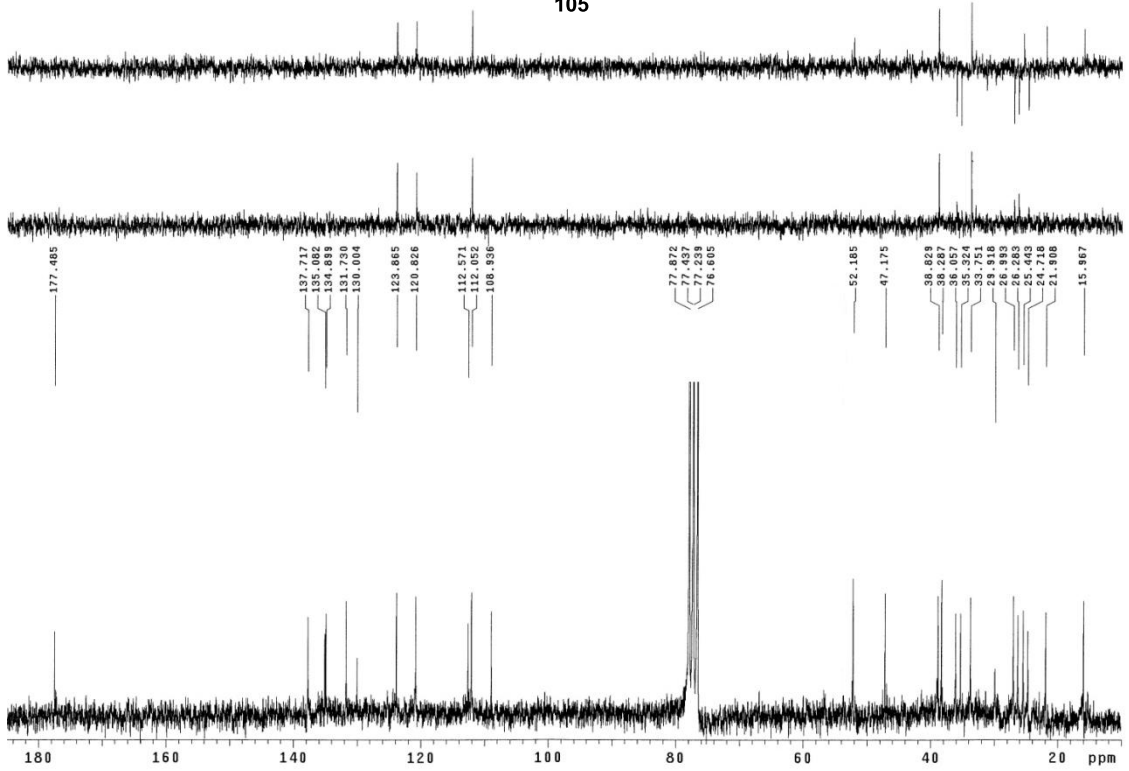
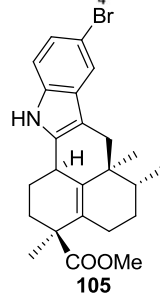
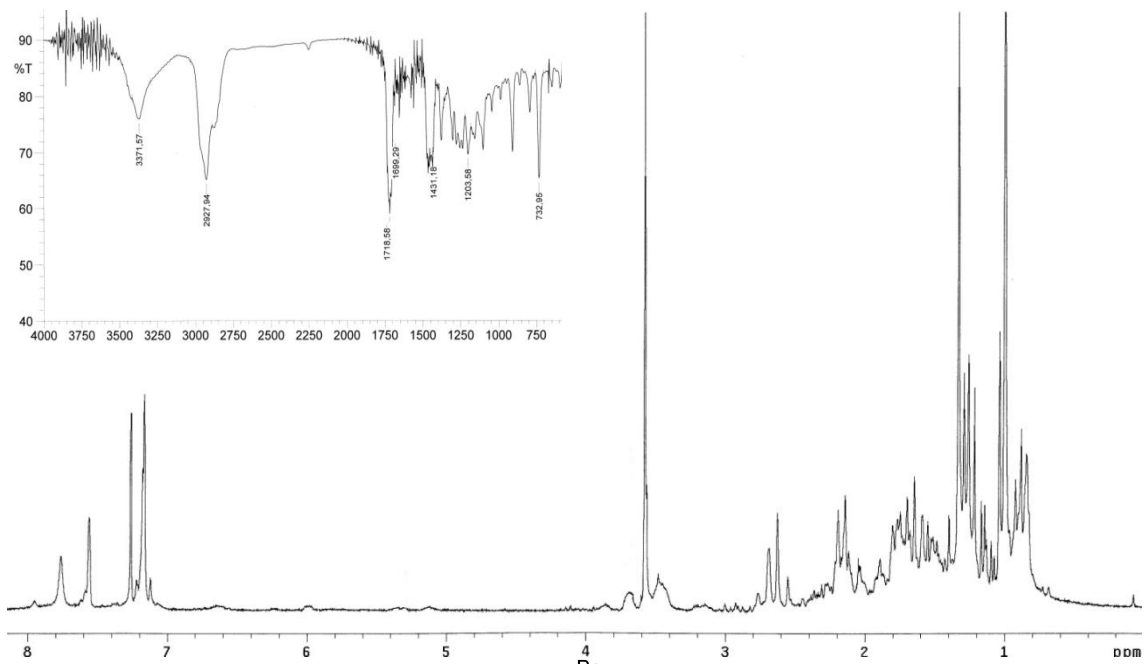


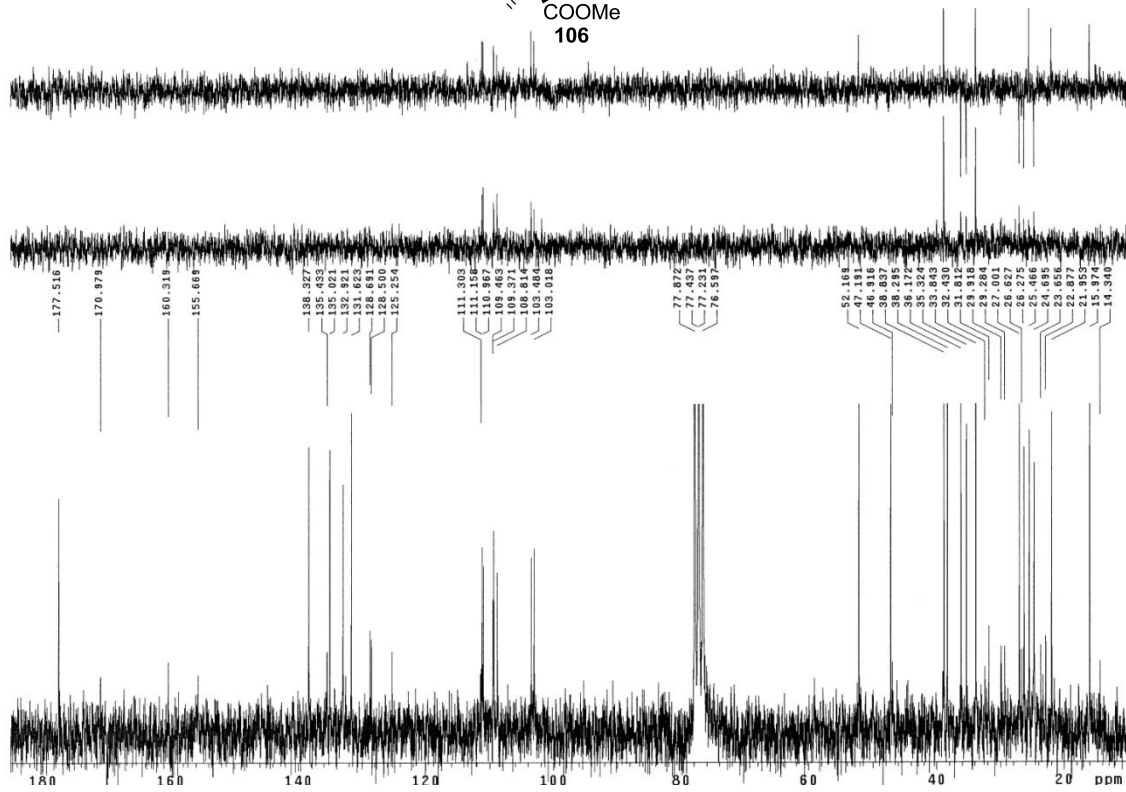
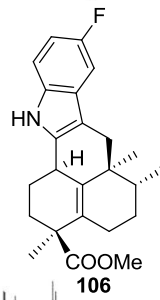
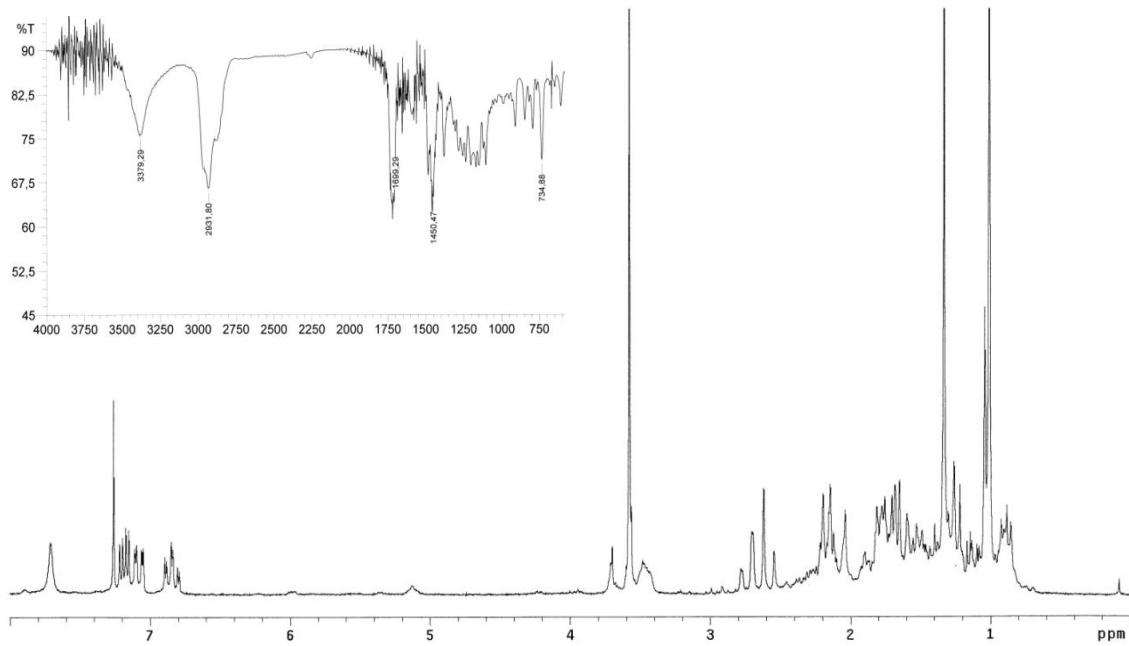




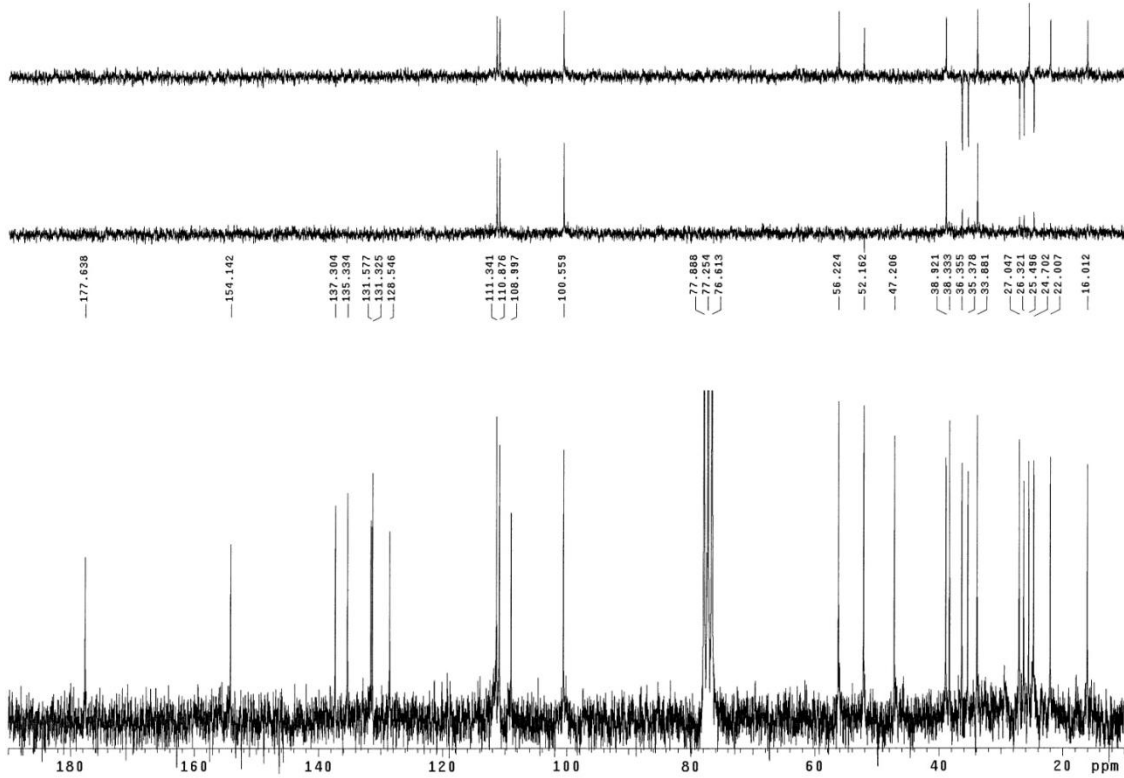
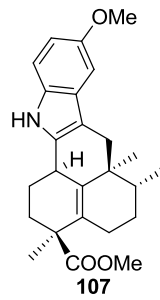
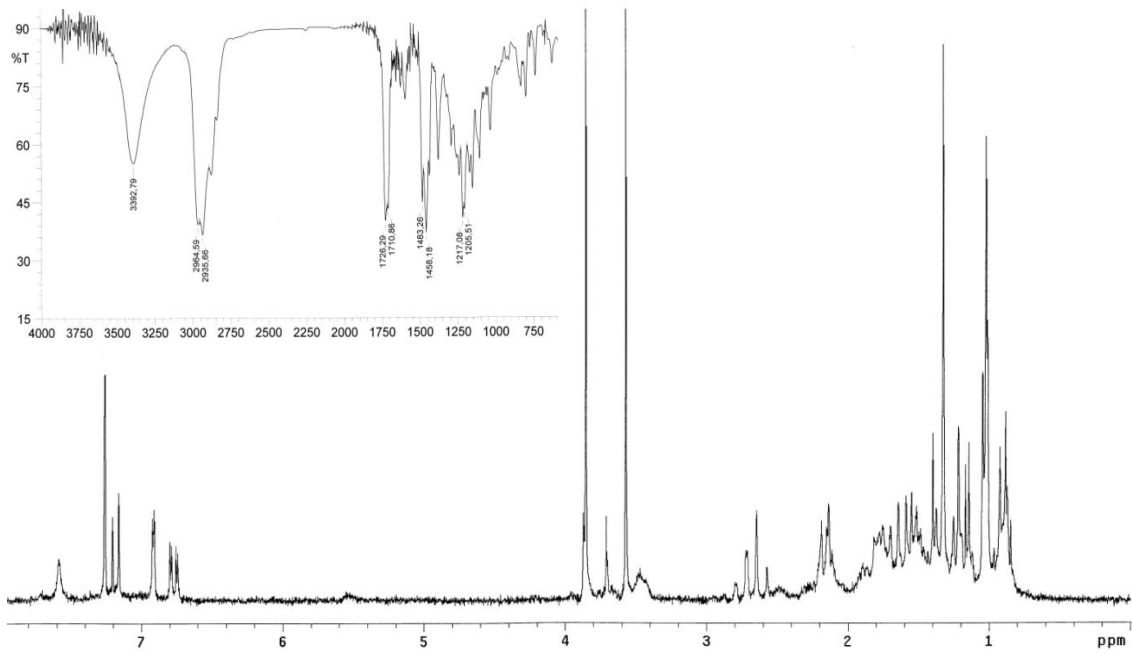


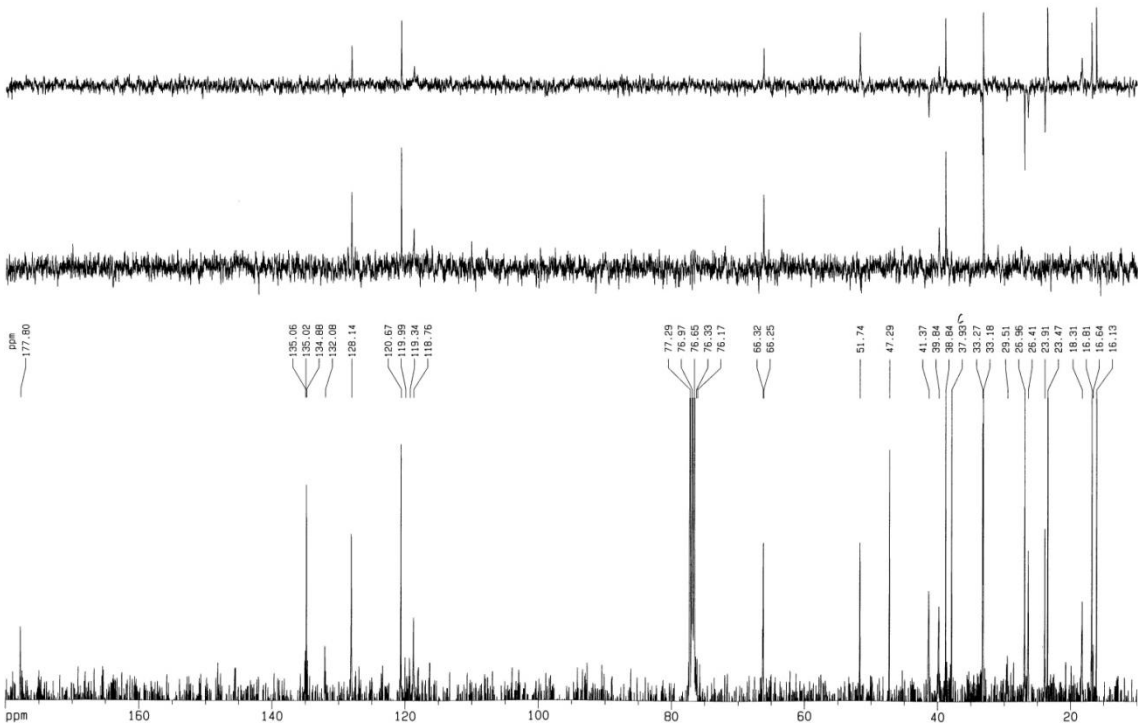
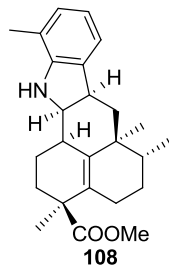
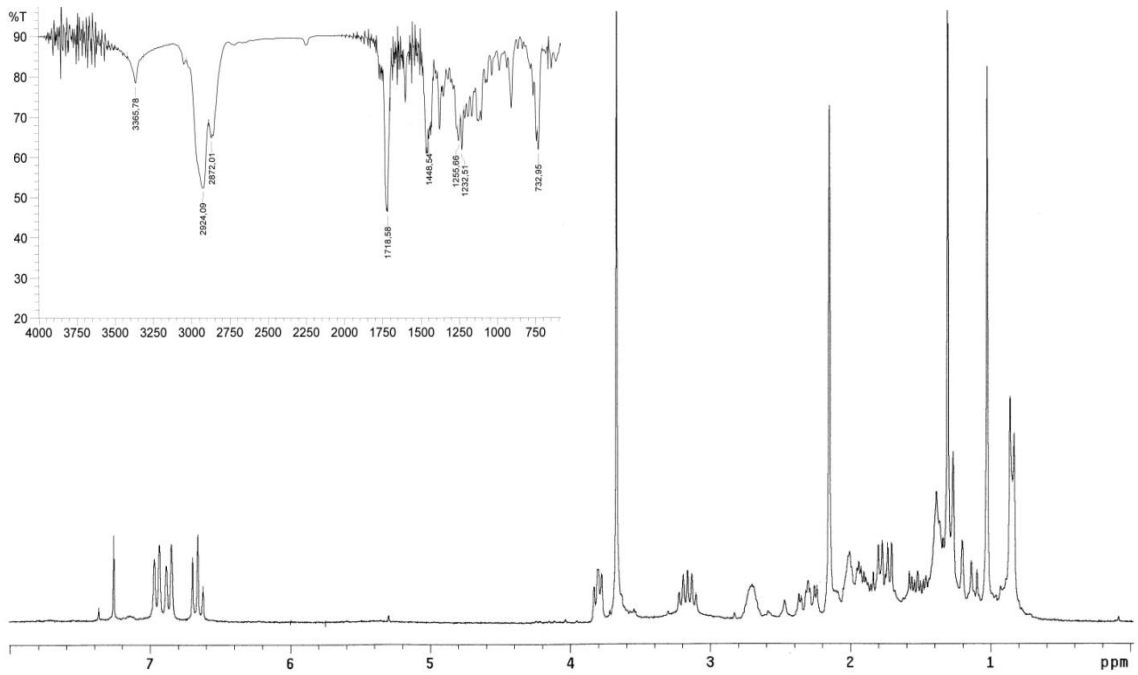


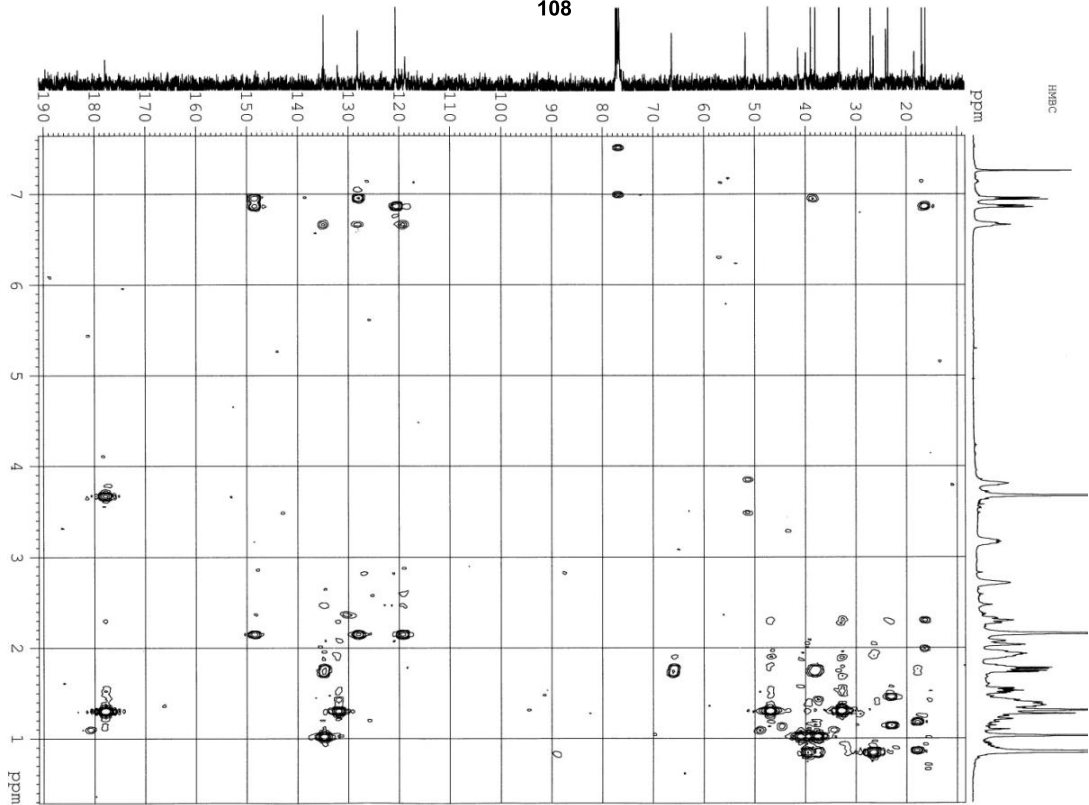
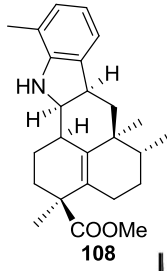
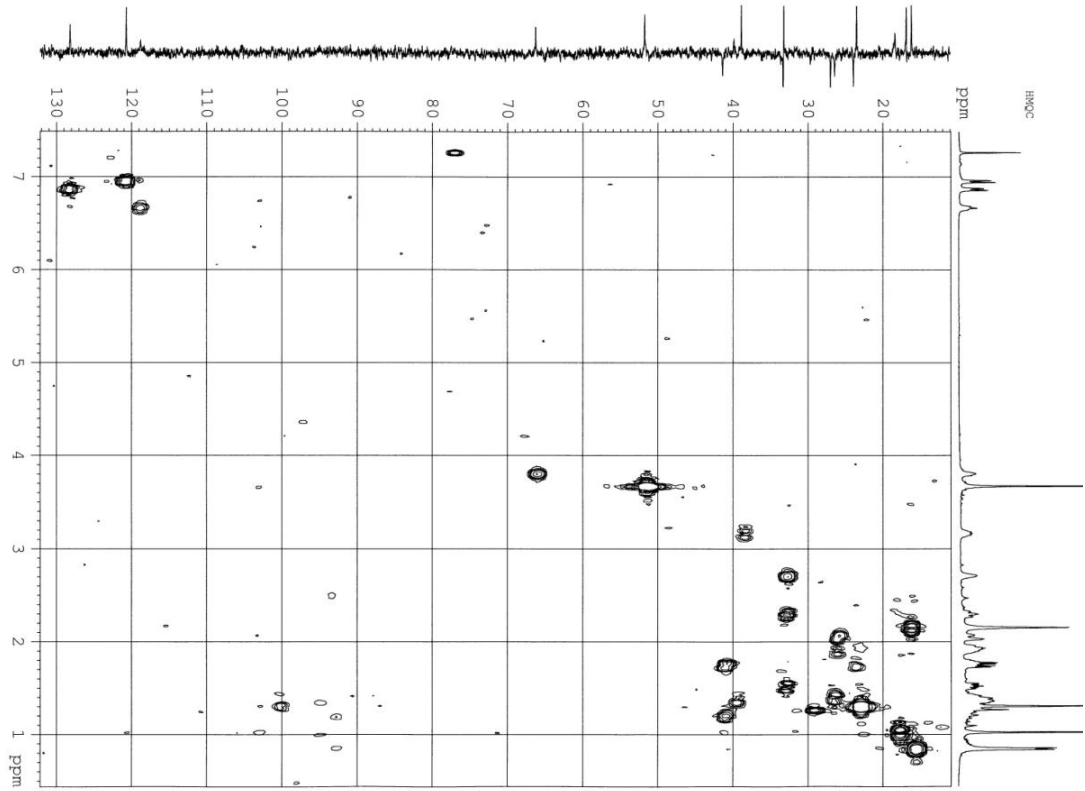


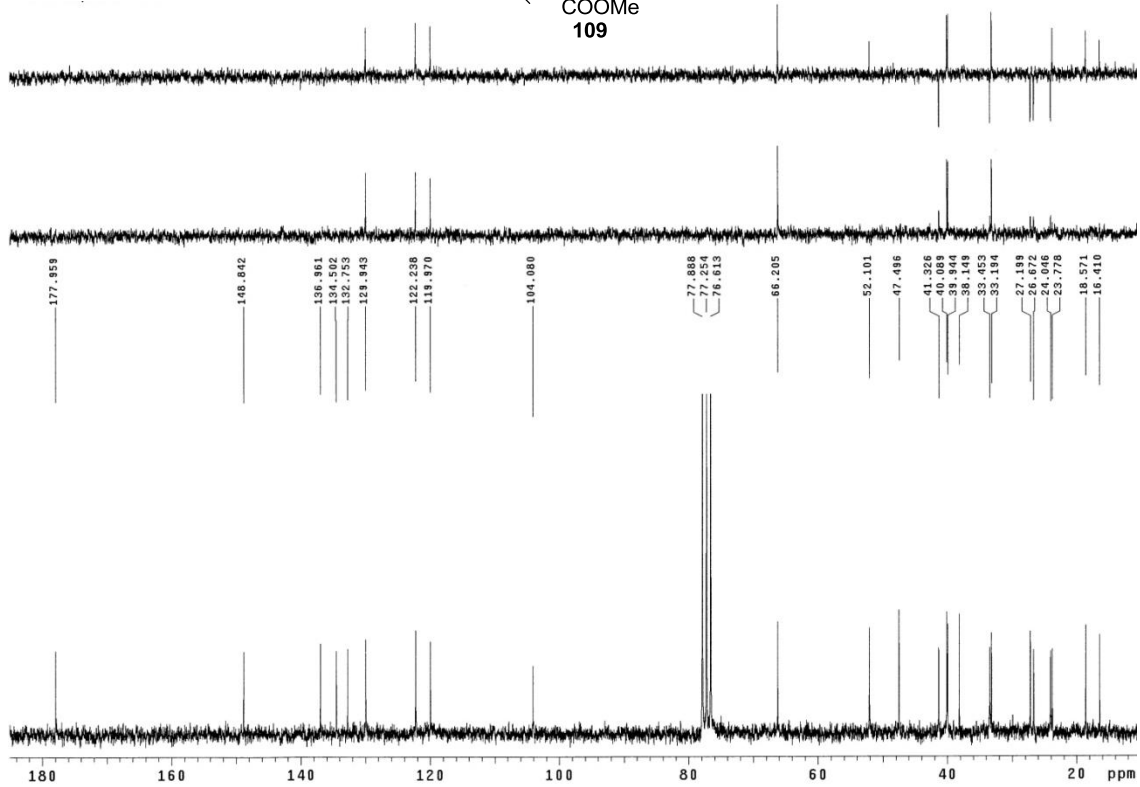
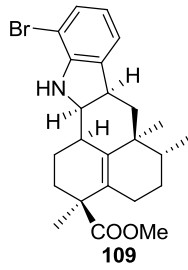
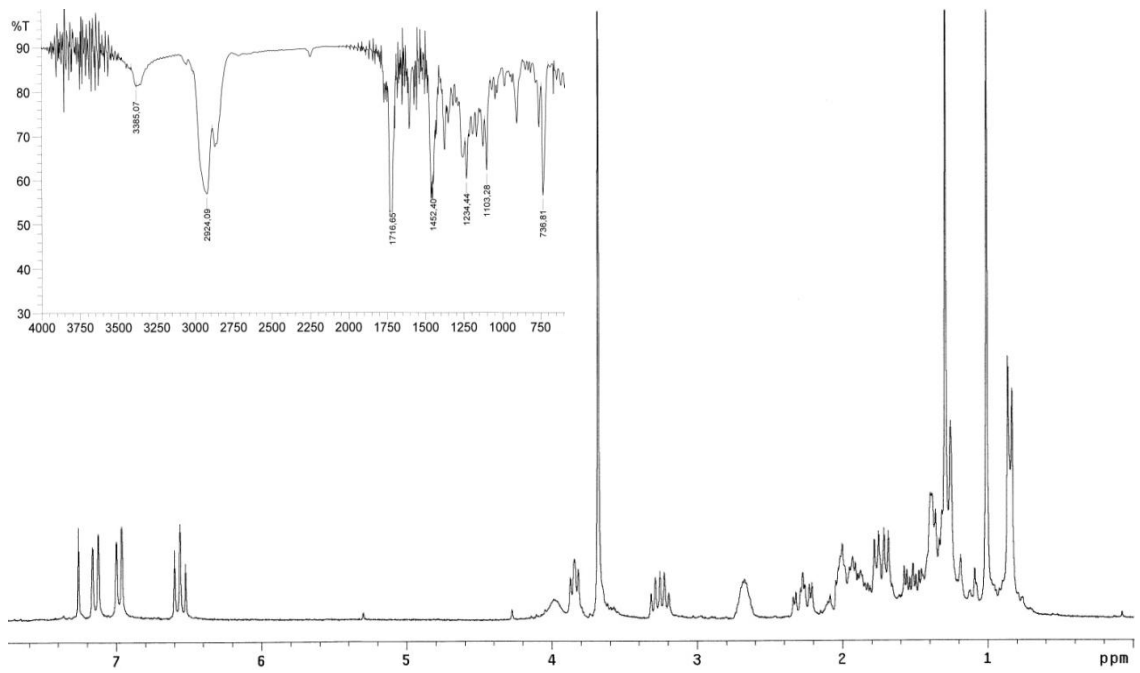


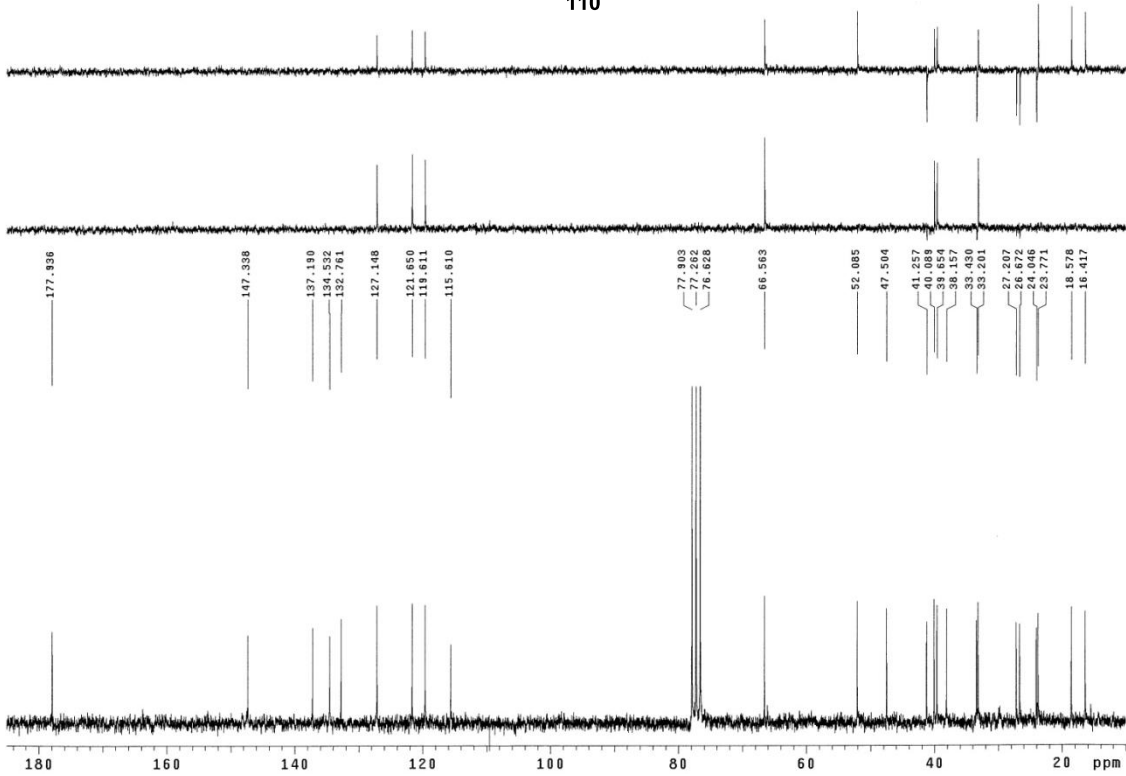
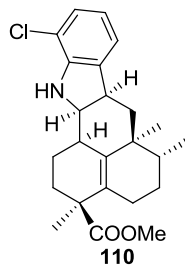
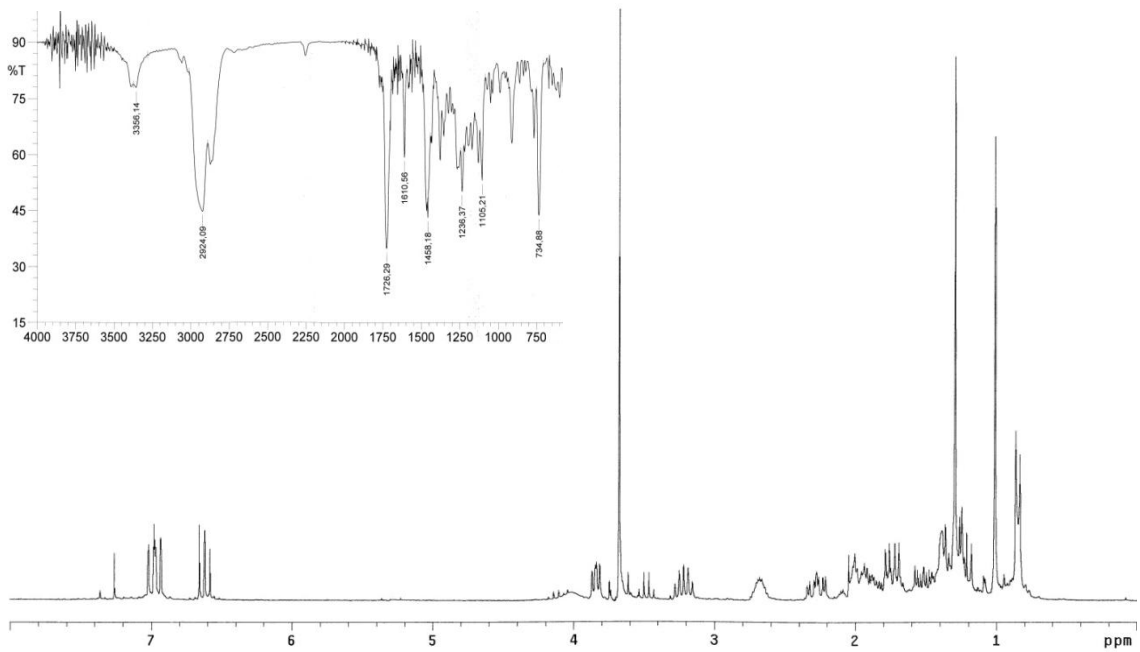
Espectroscopía



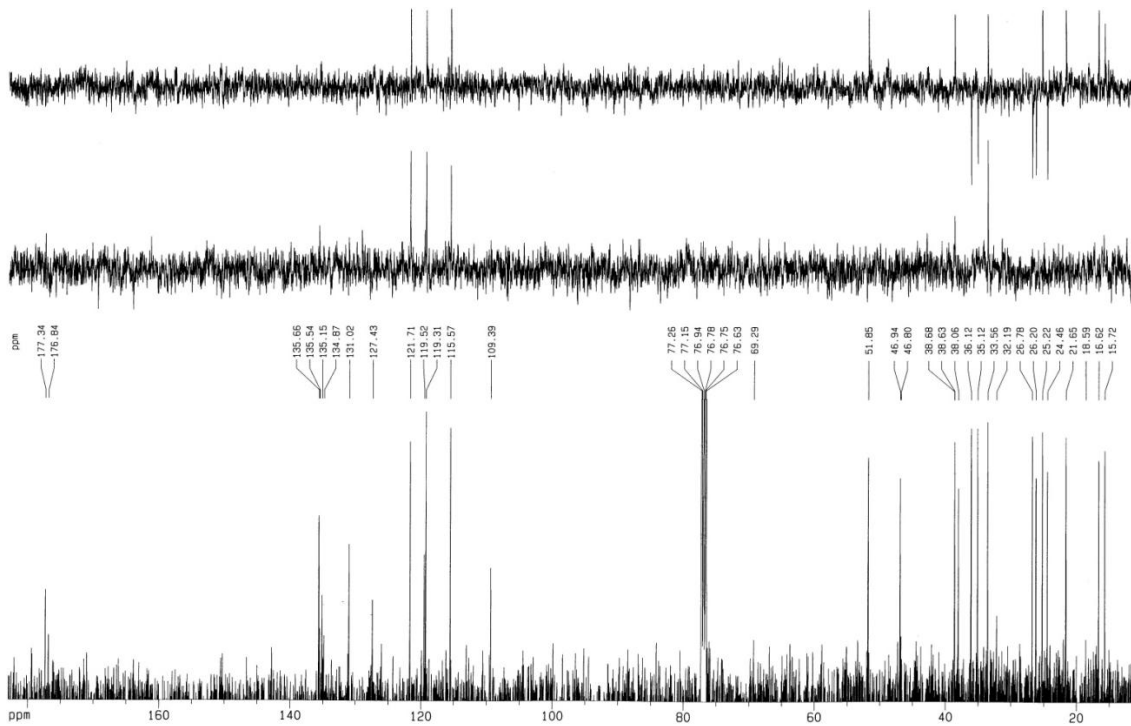
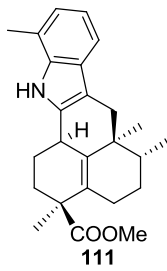
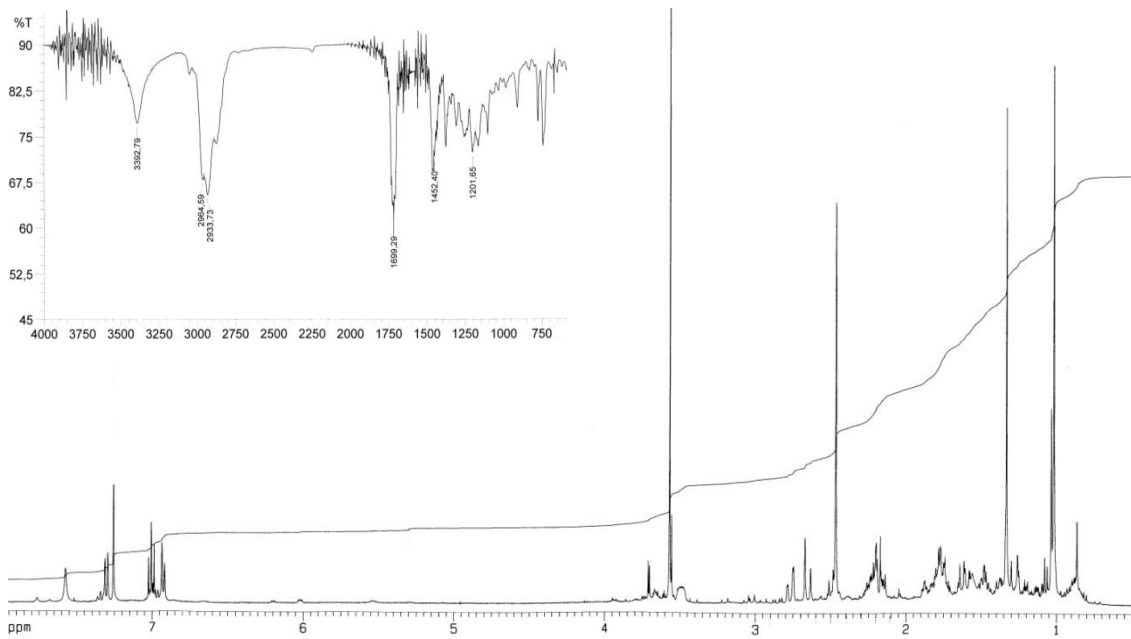


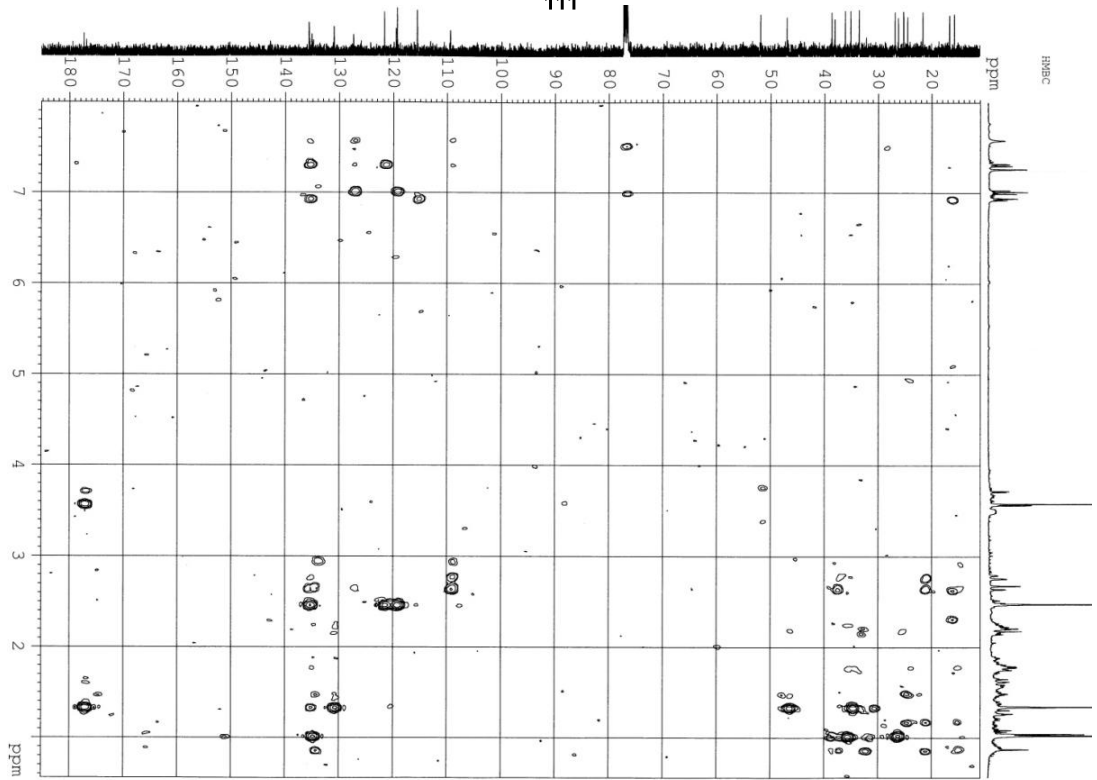
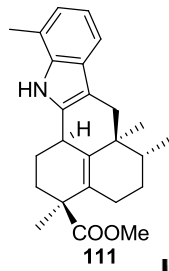
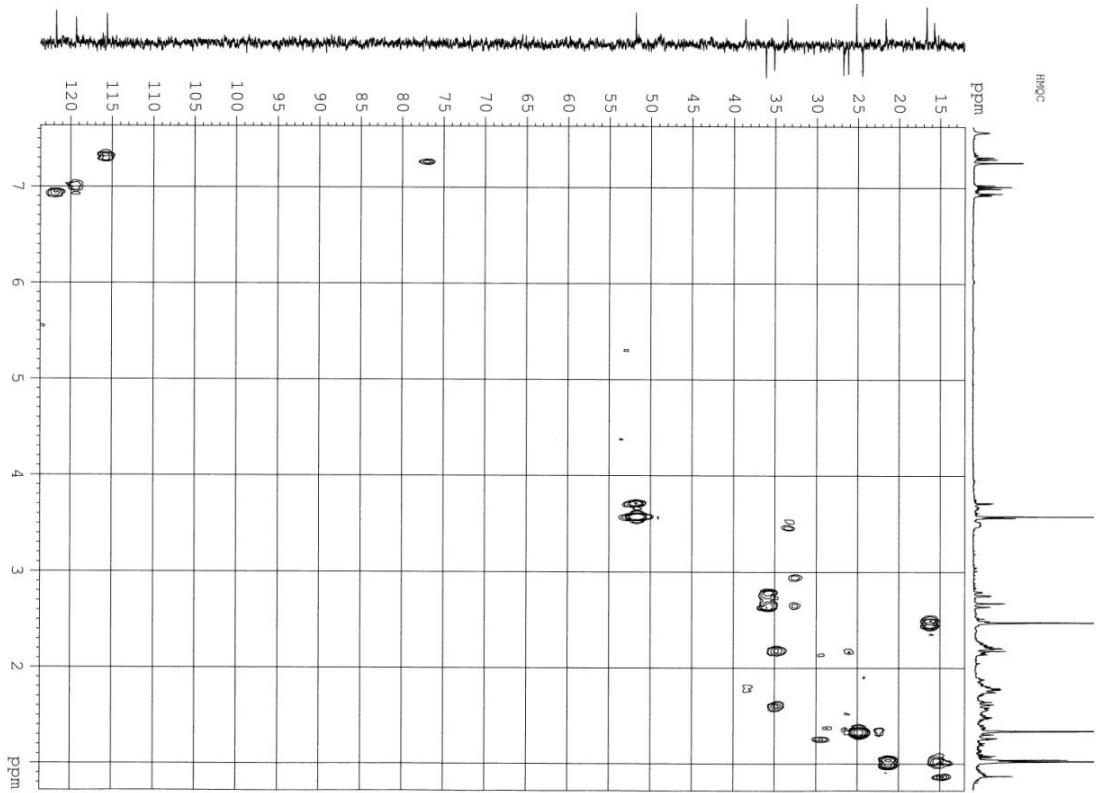


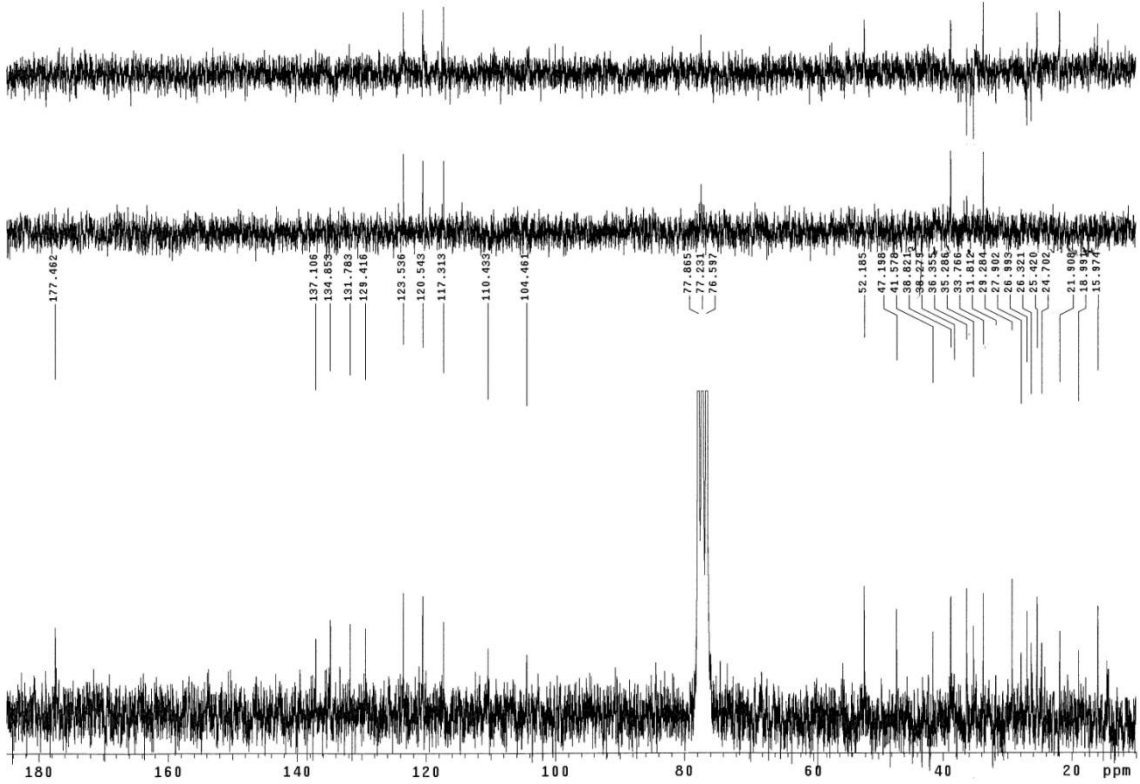
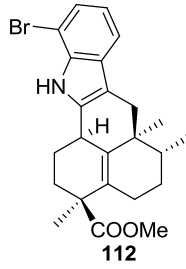
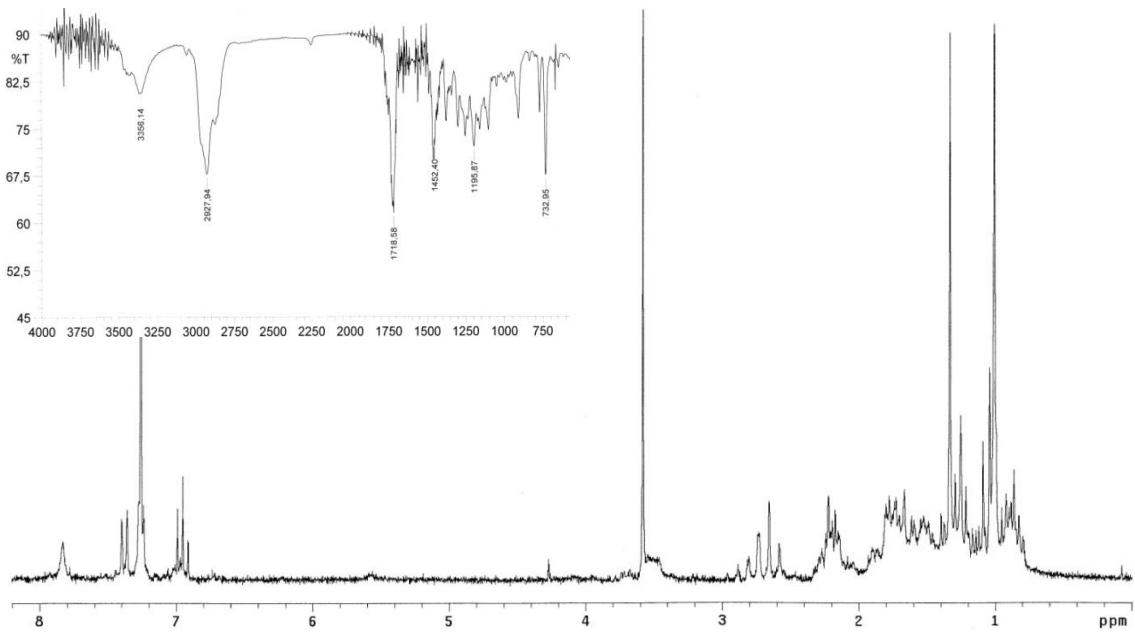


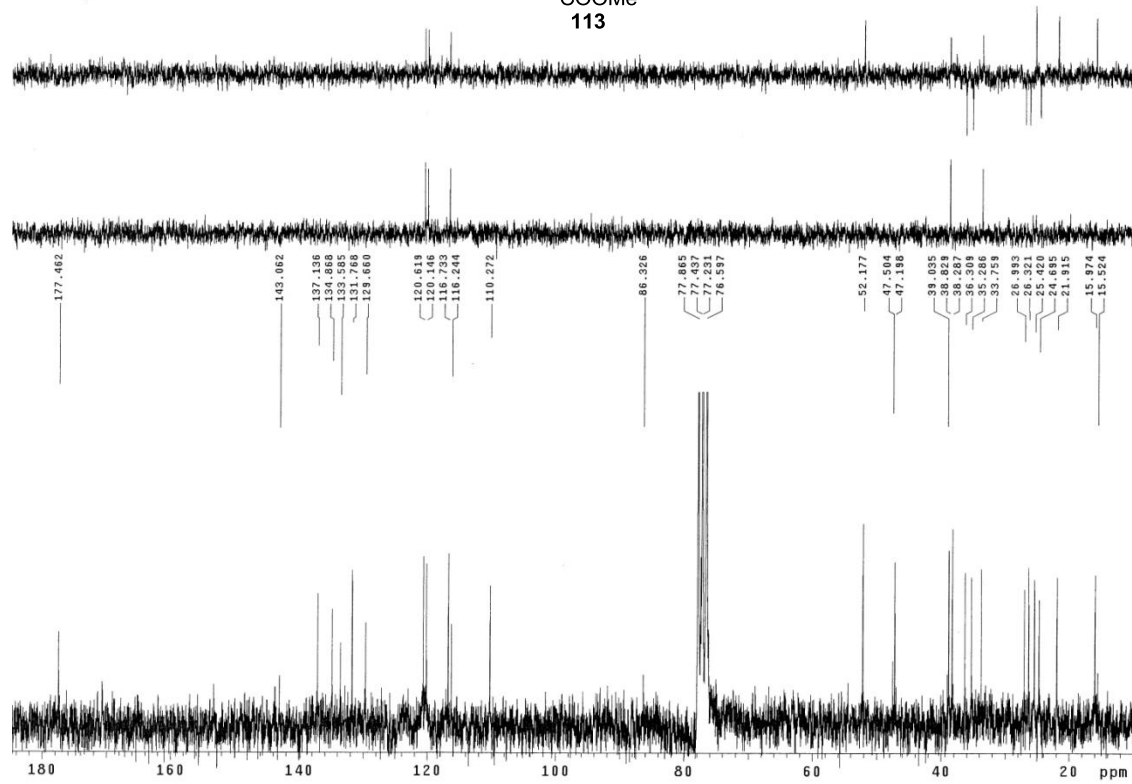
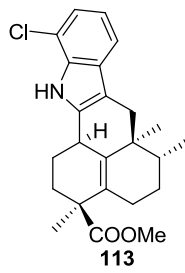
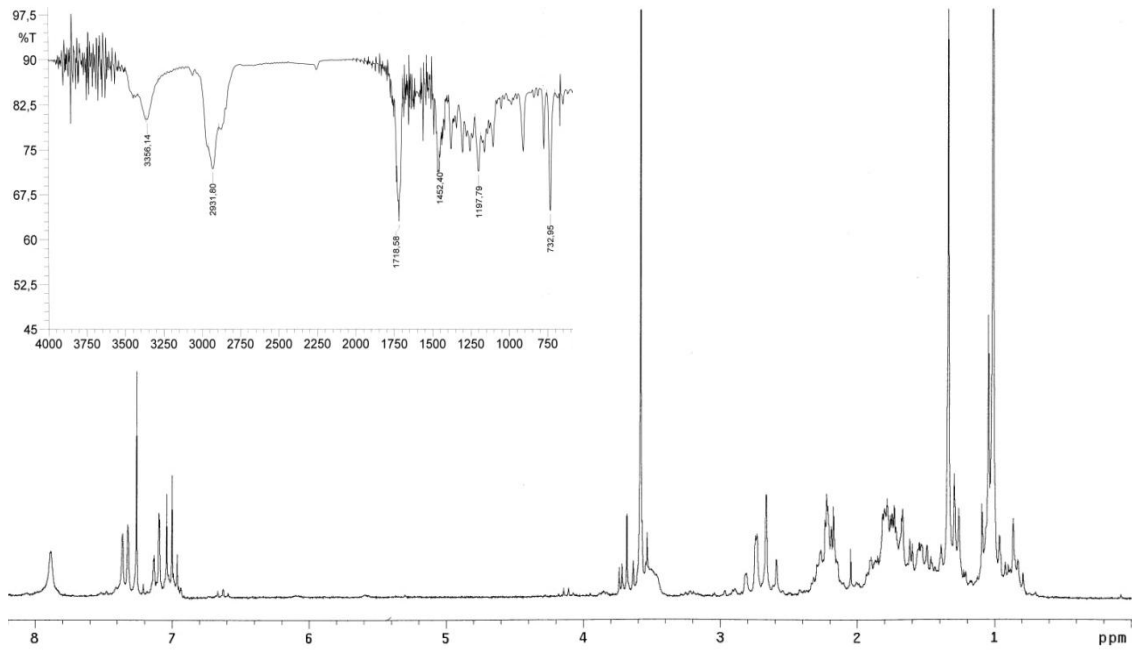


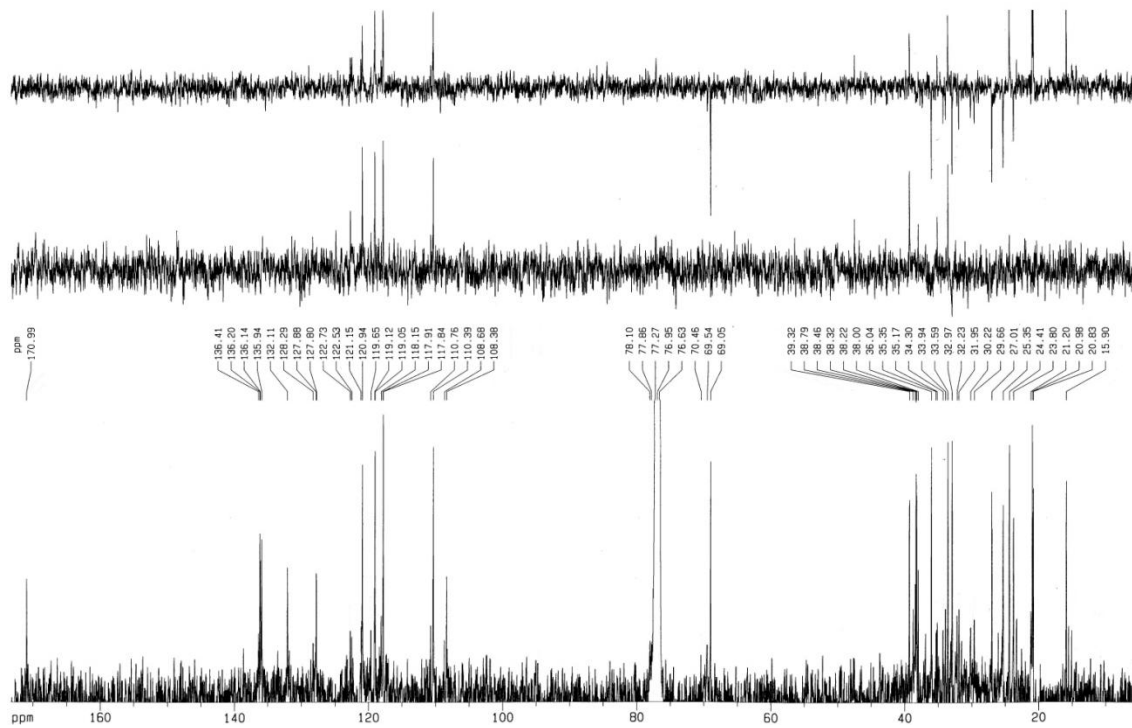
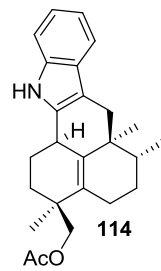
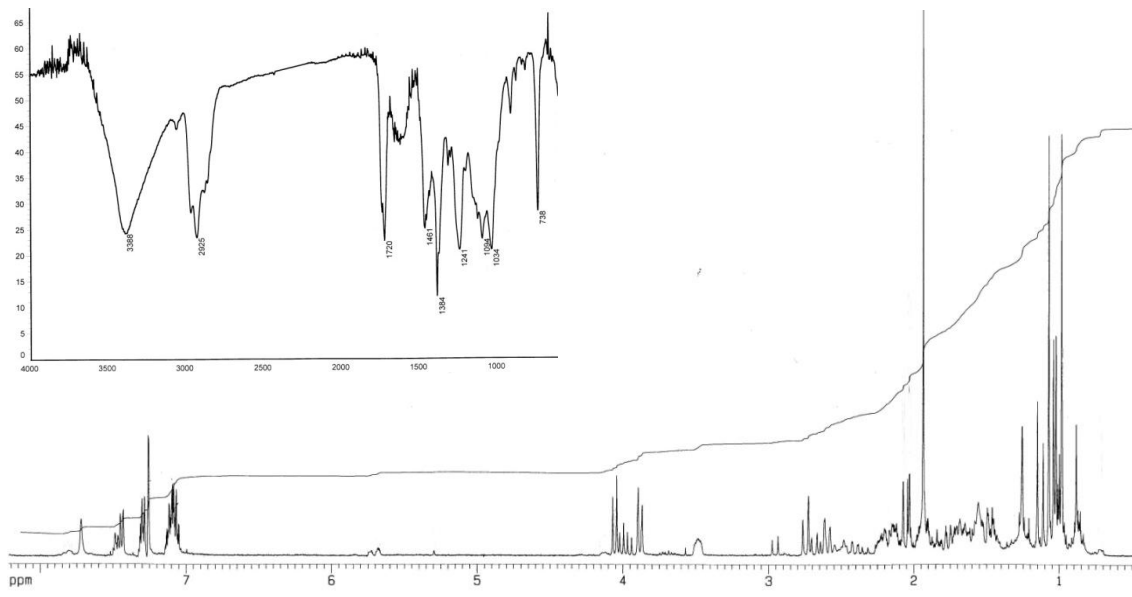


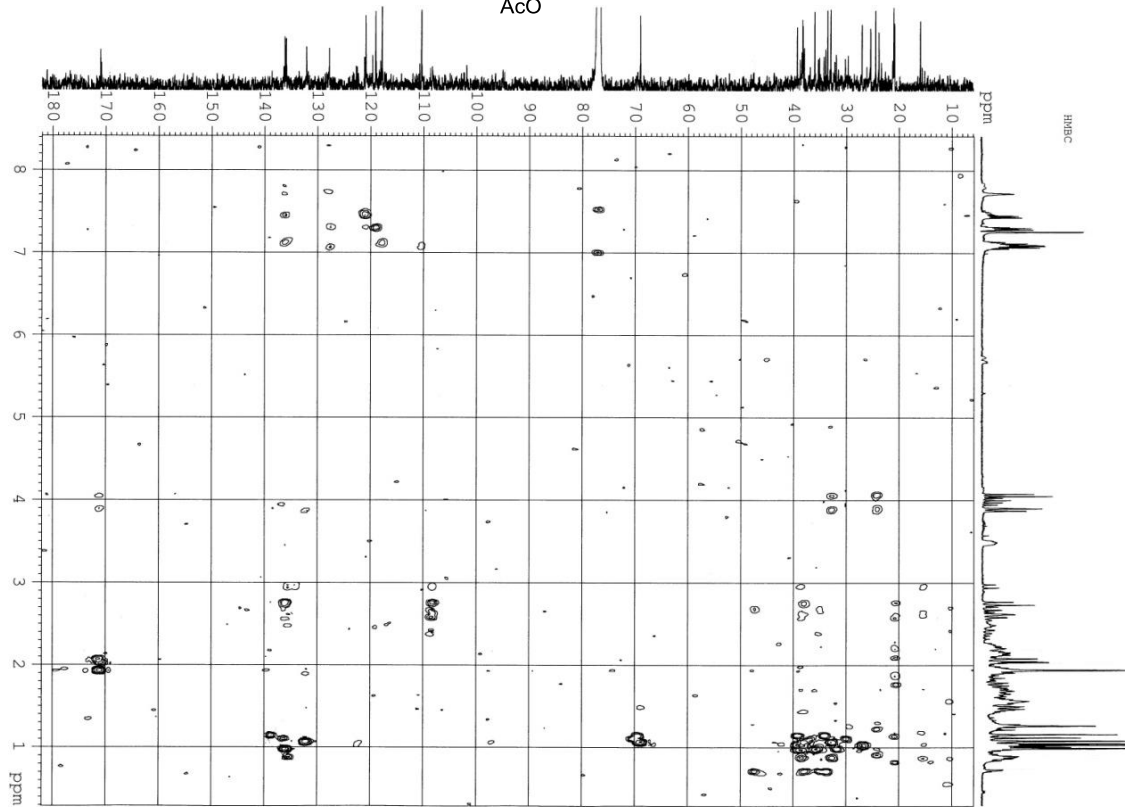
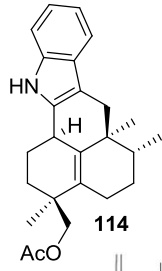
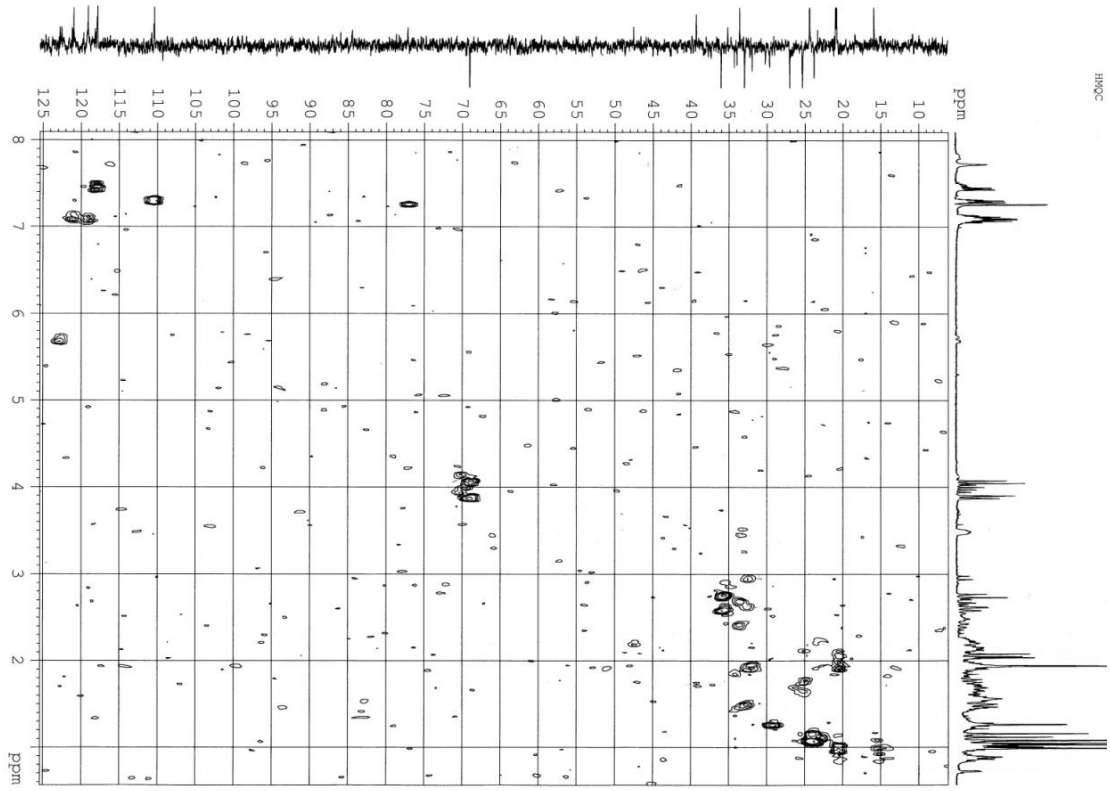


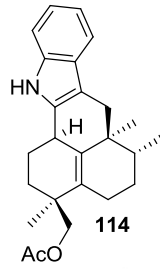
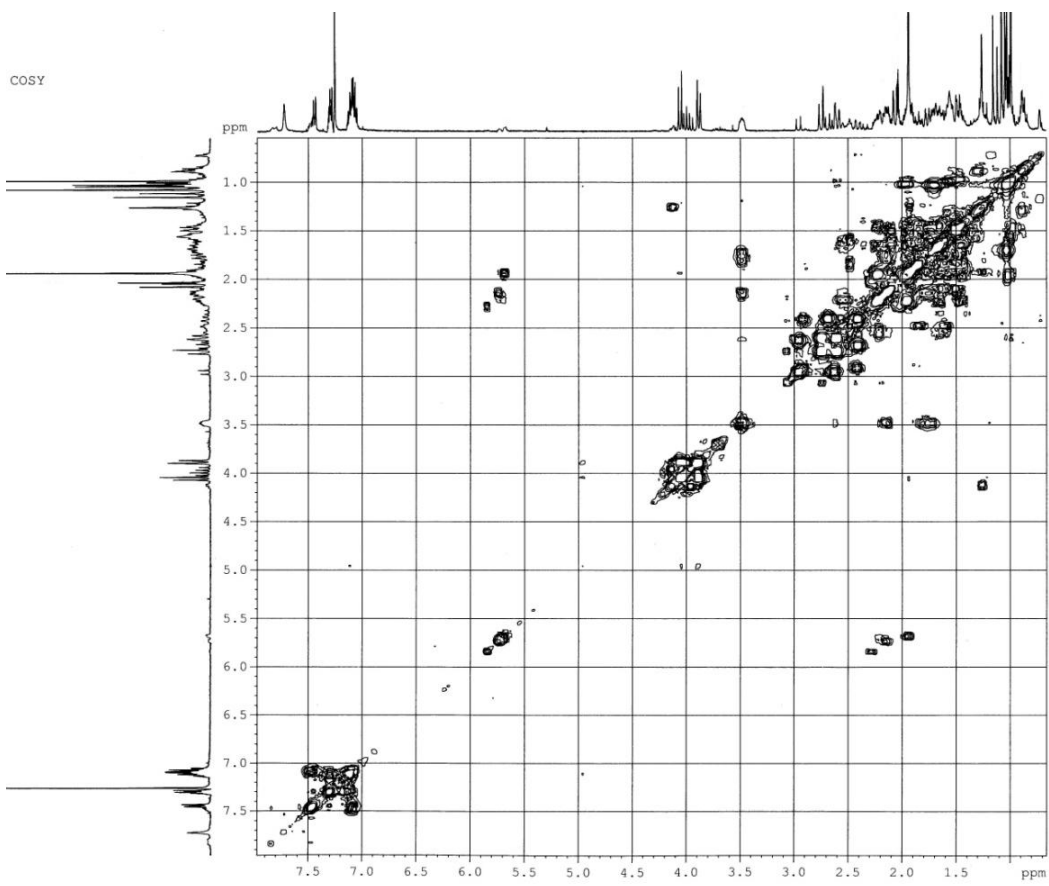




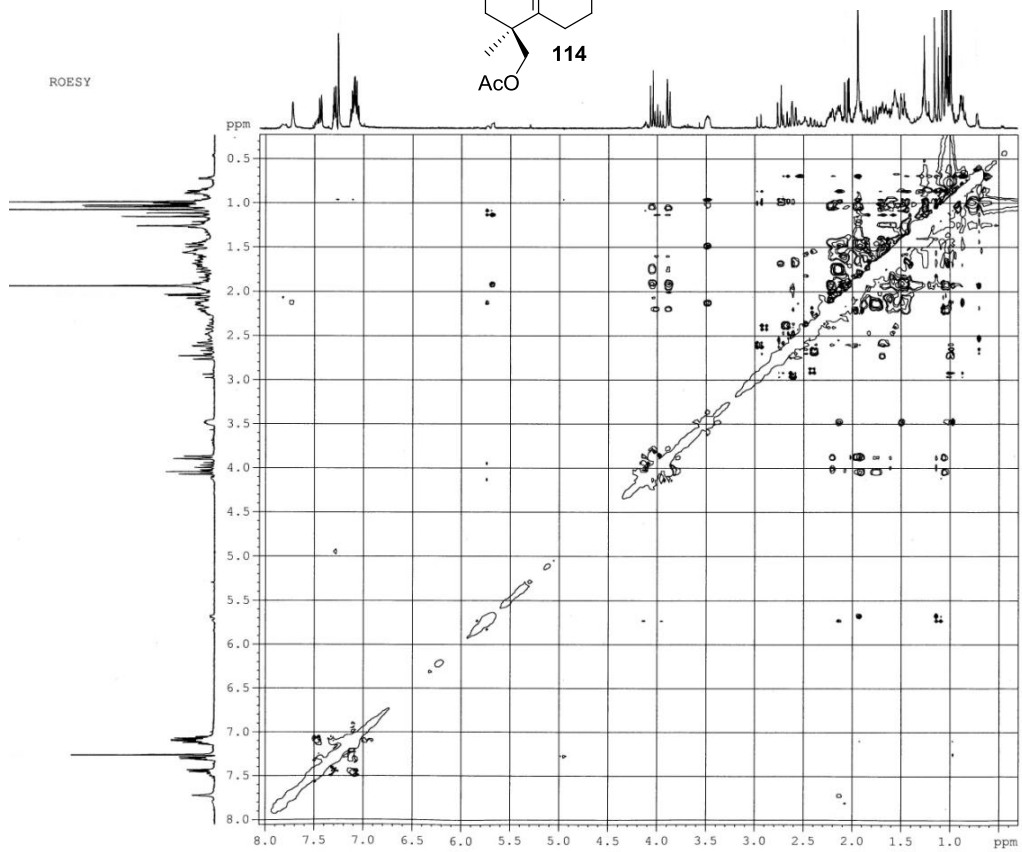


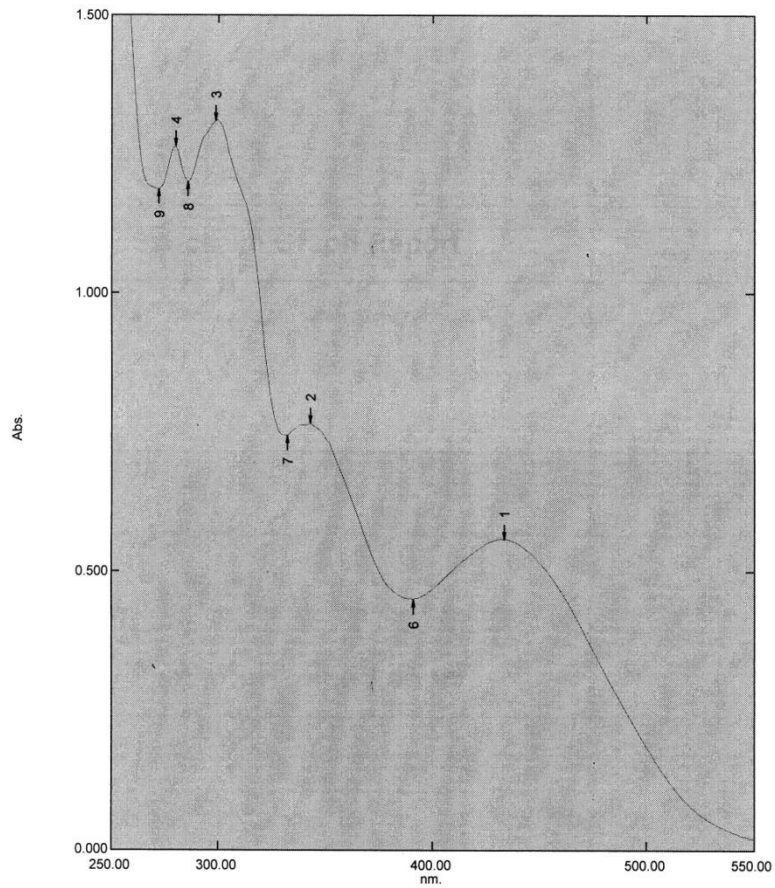
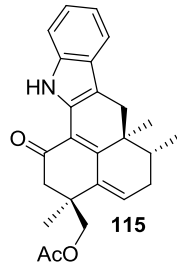
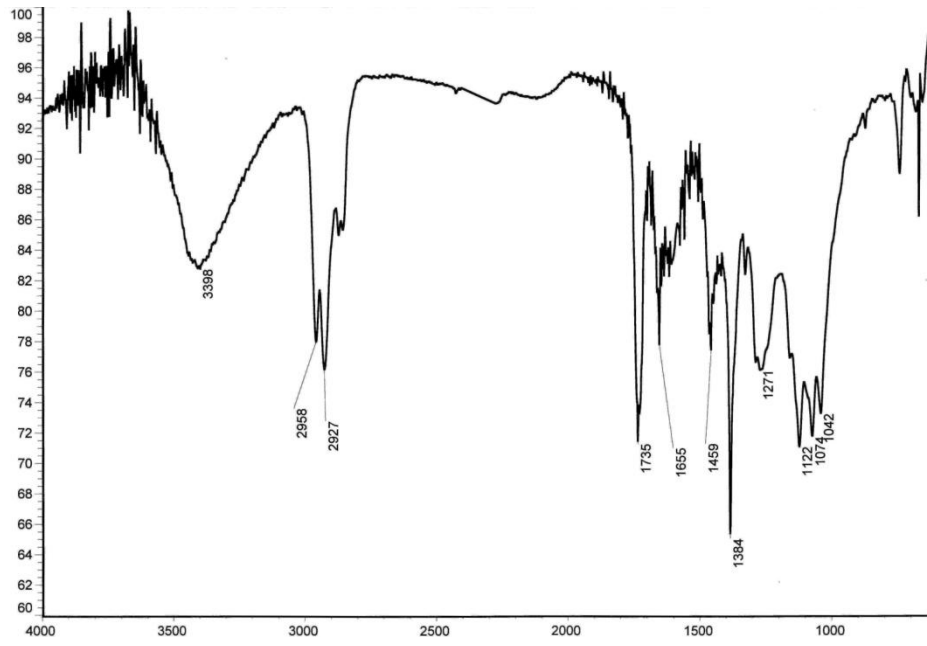




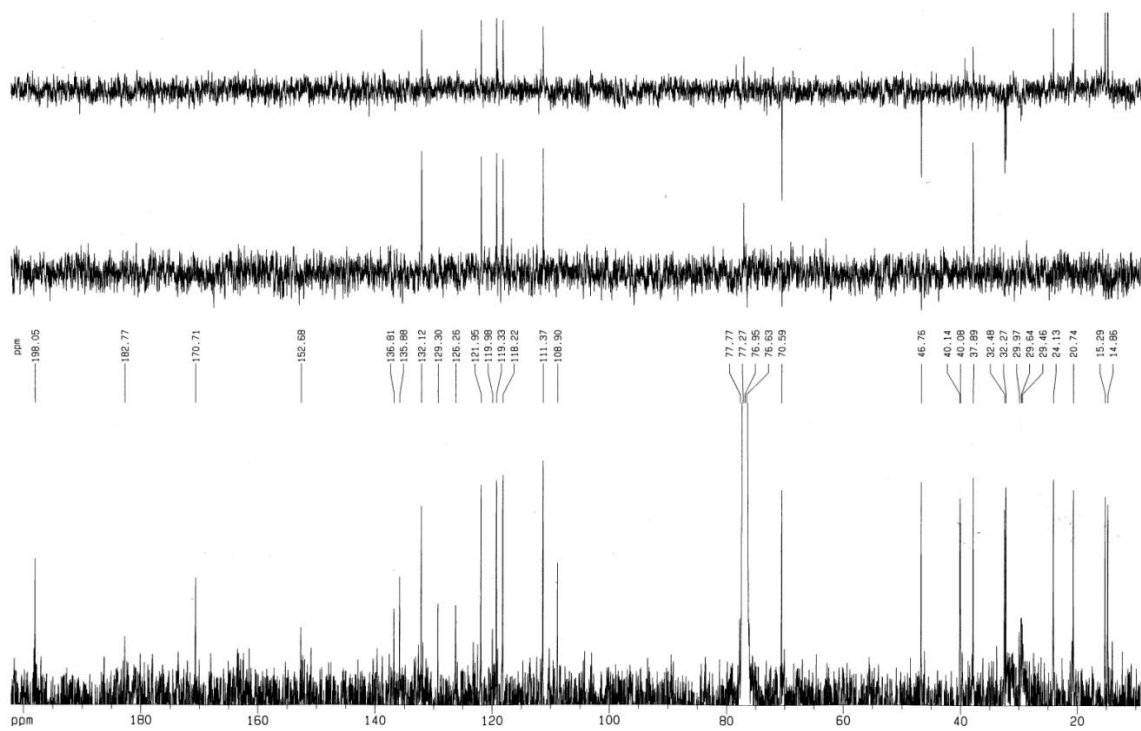
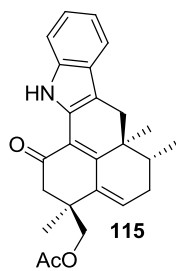
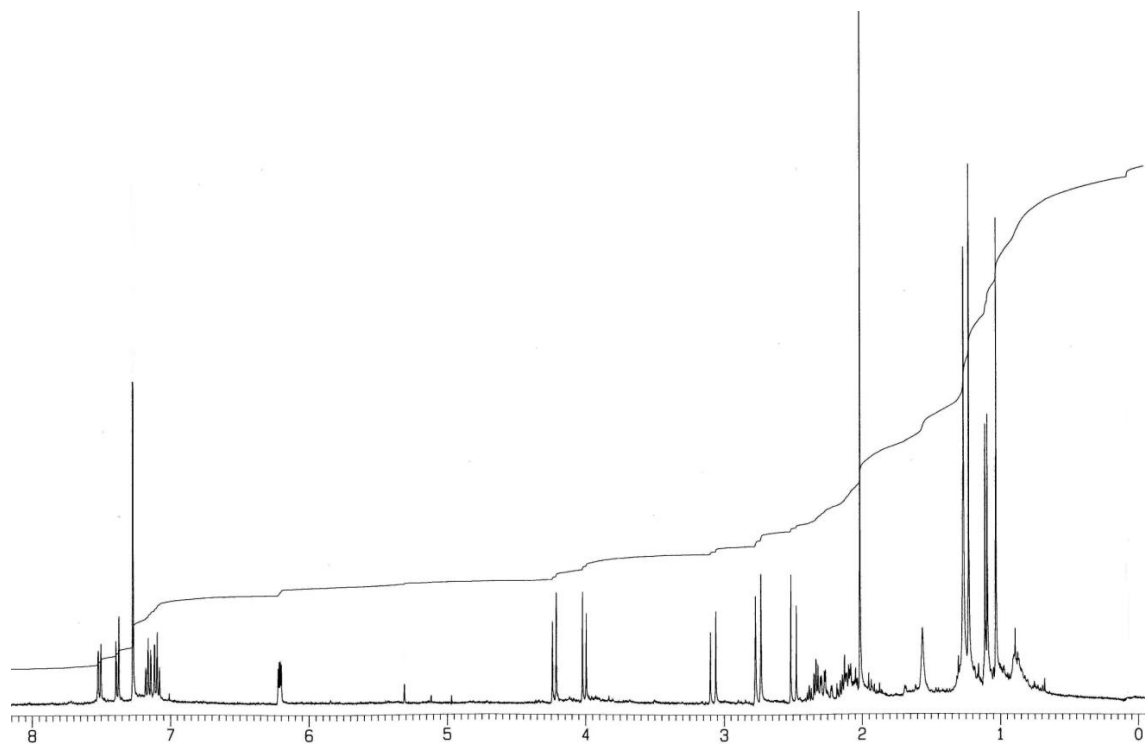


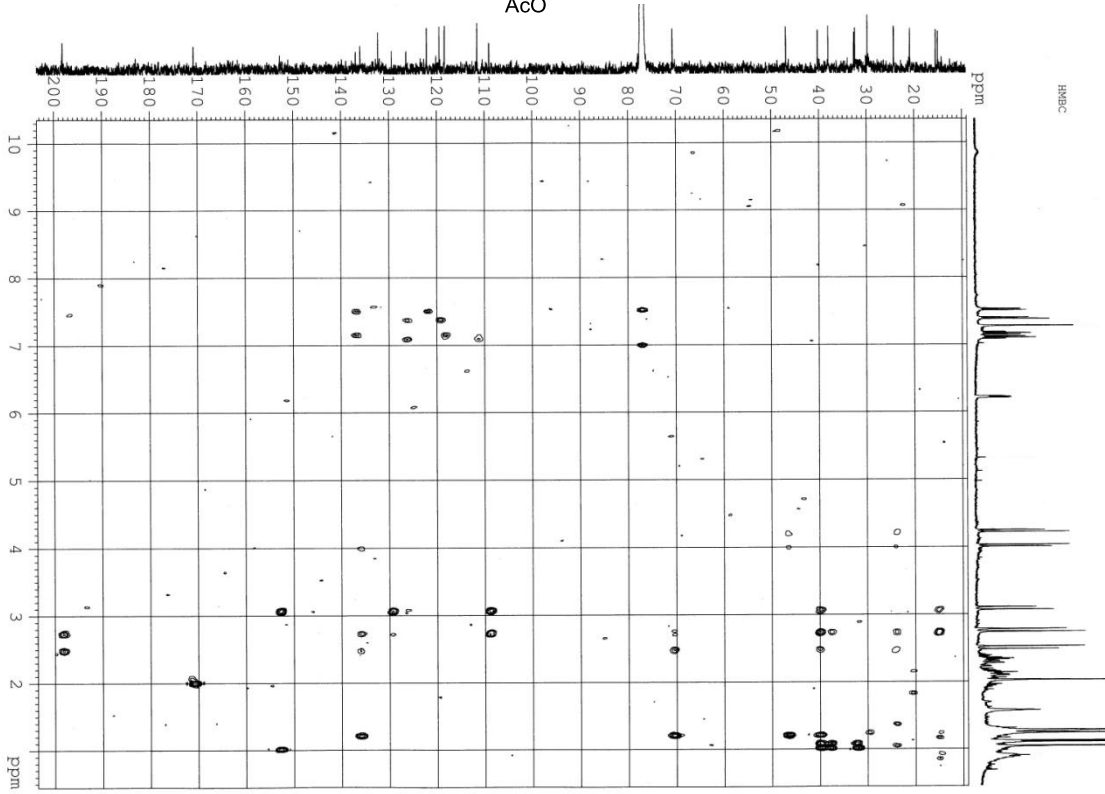
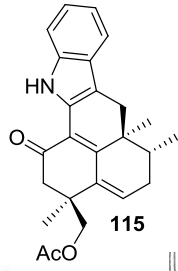
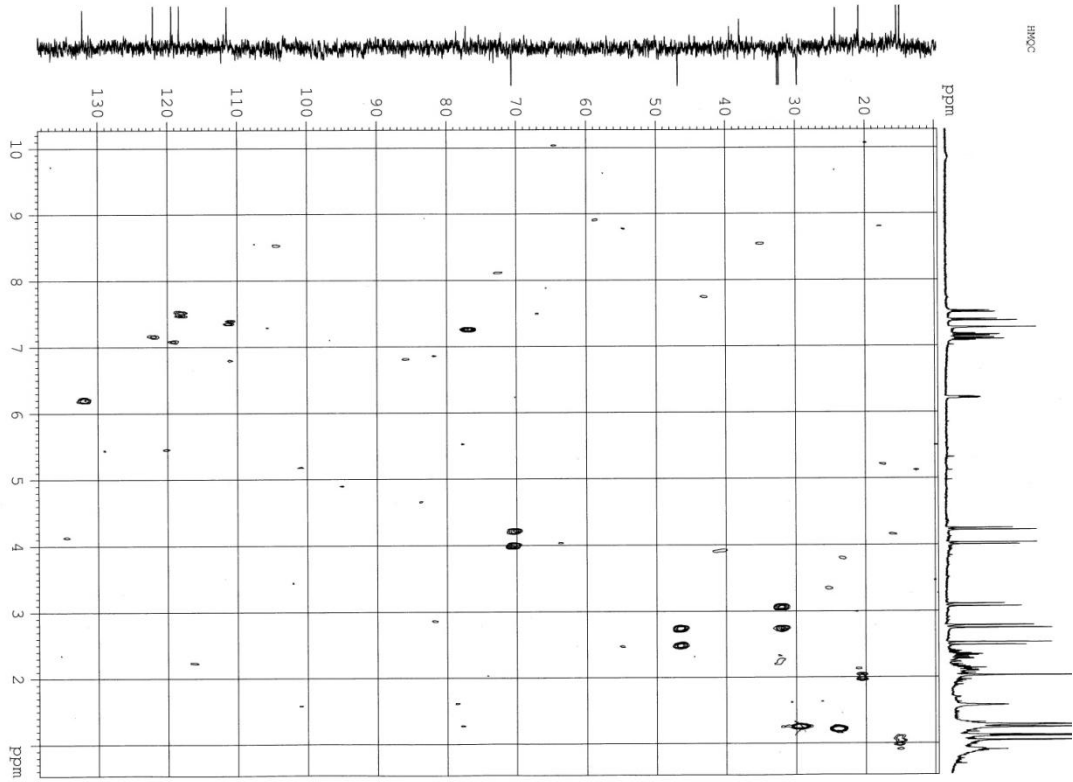
ROESY

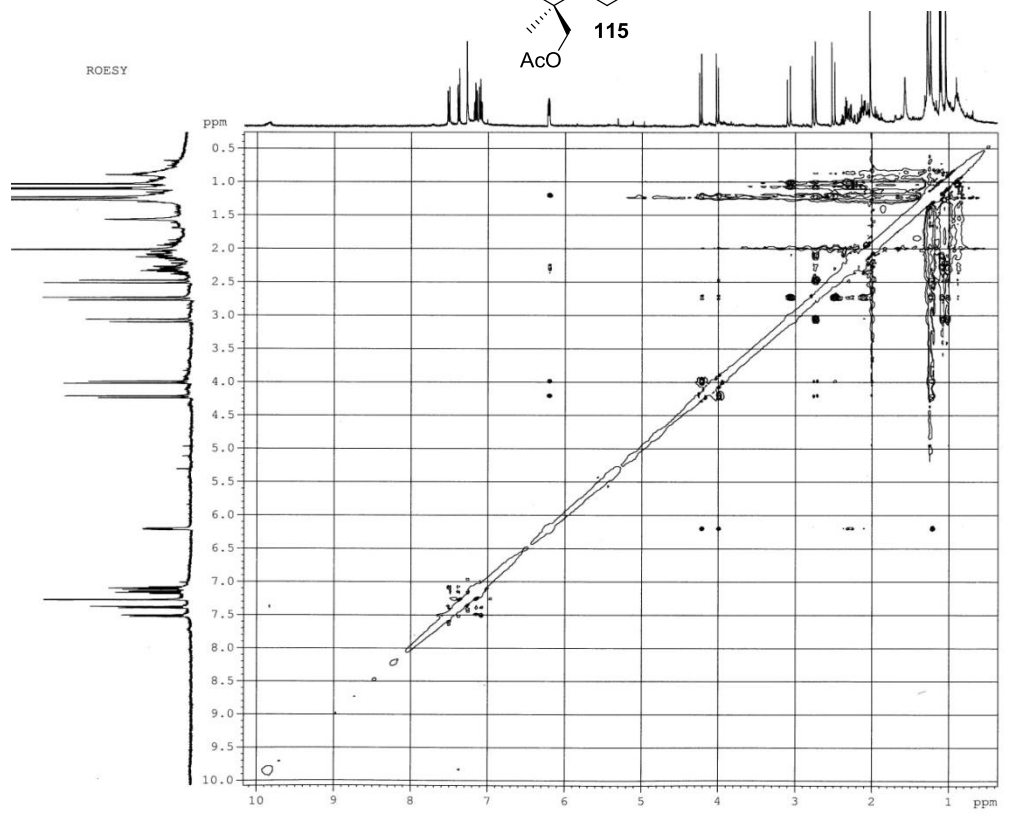
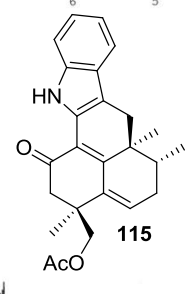
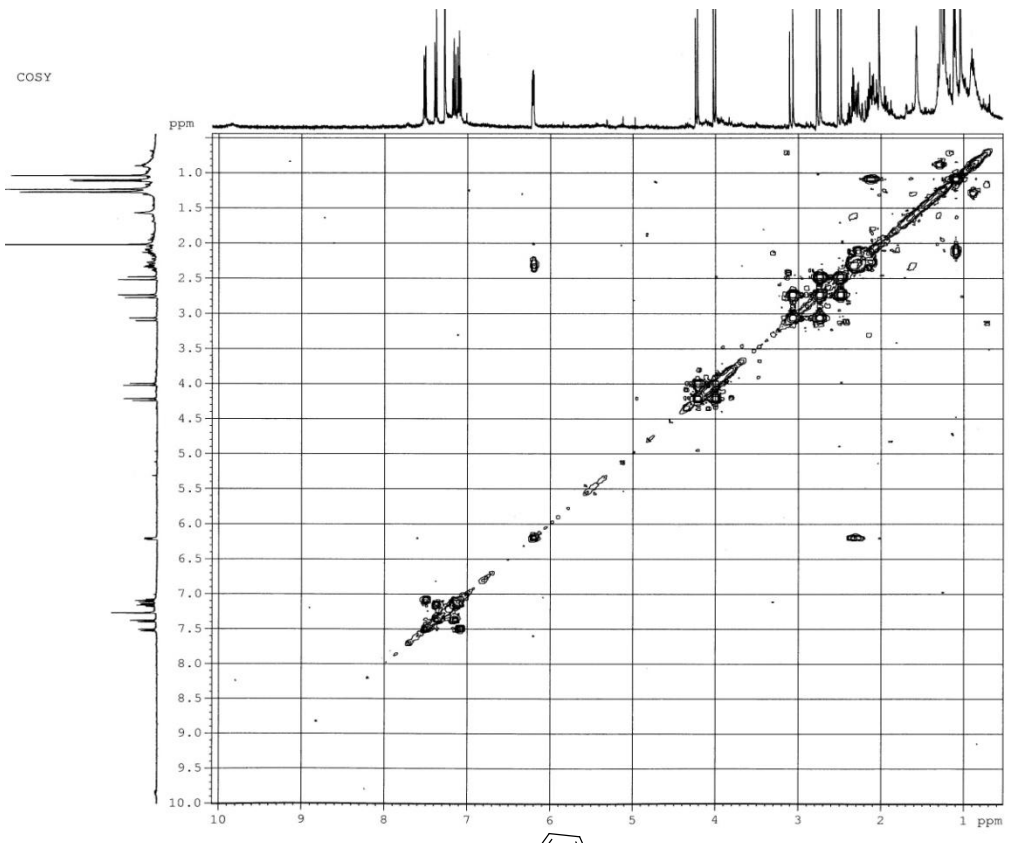


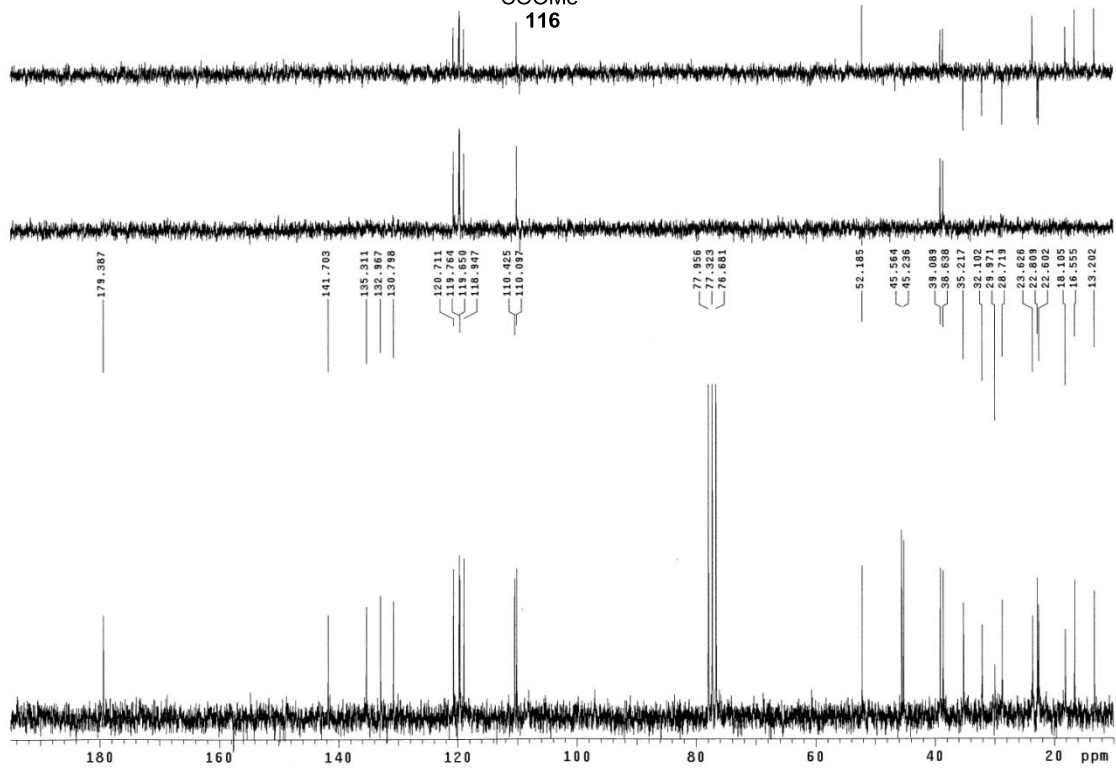
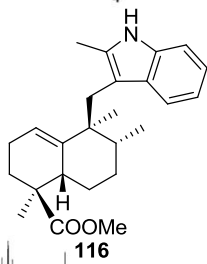
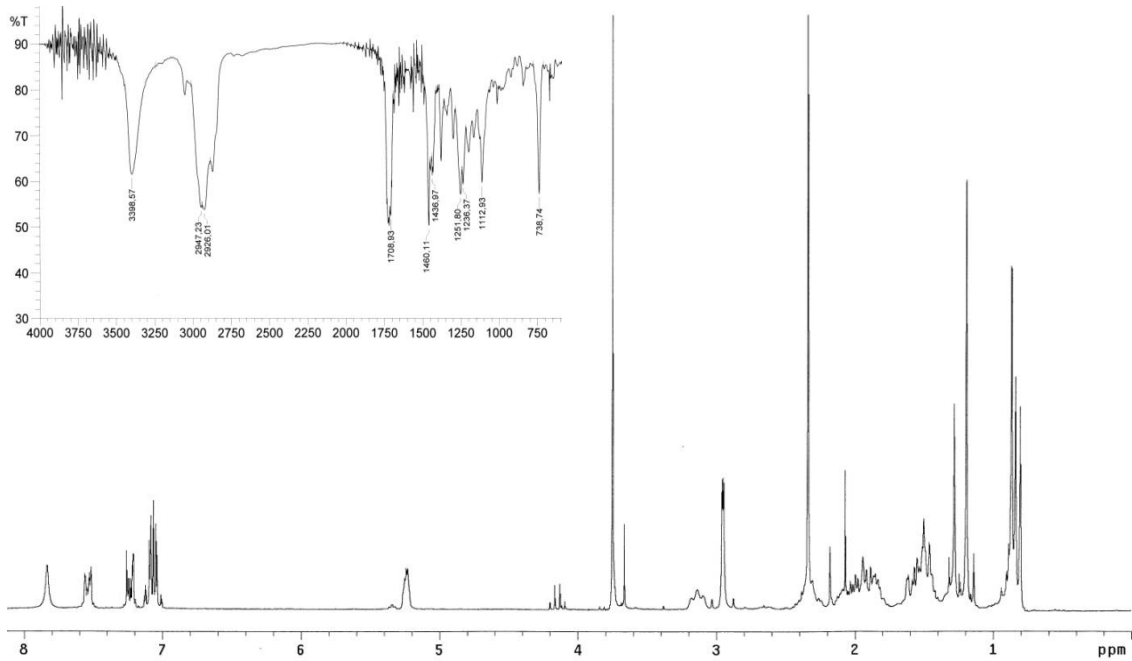


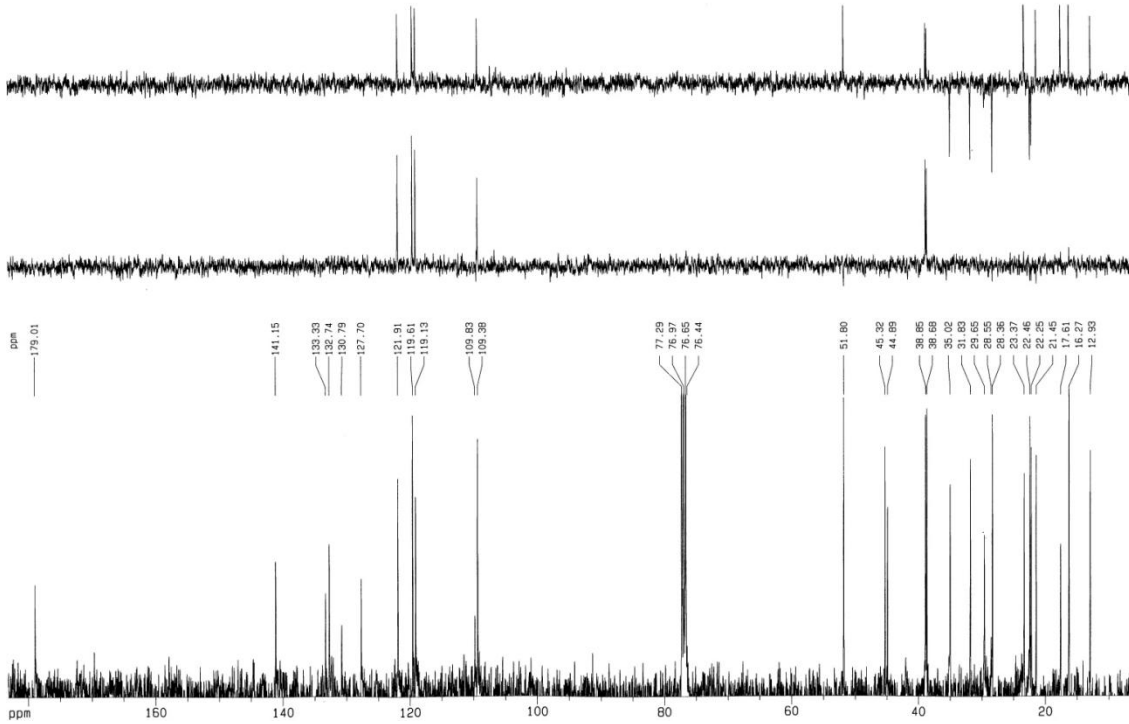
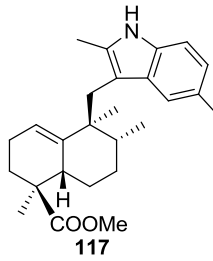
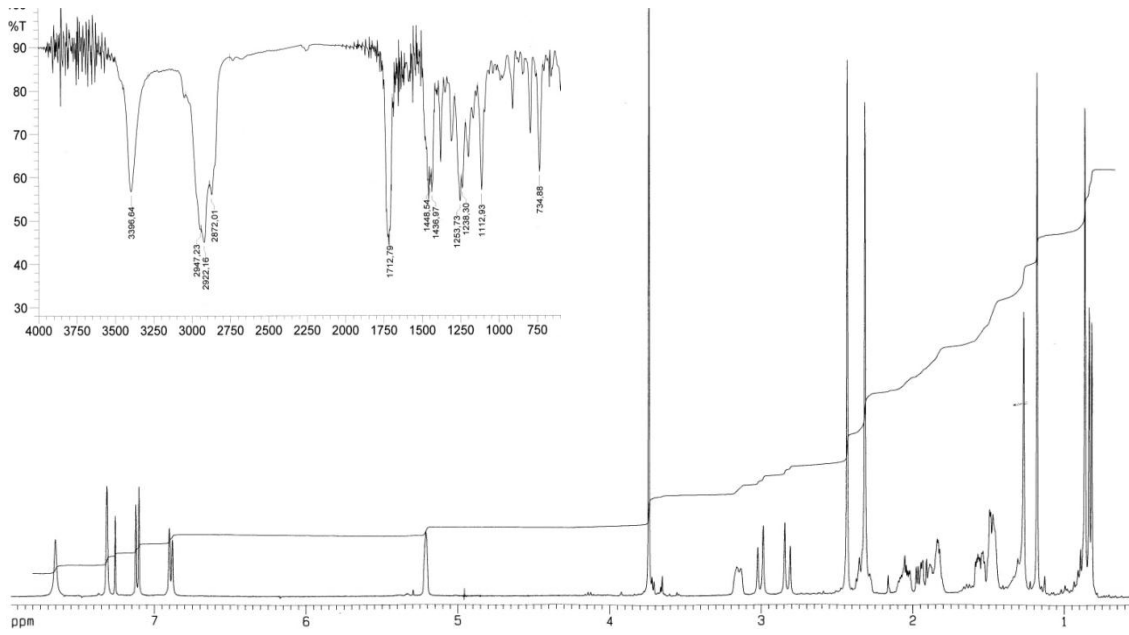


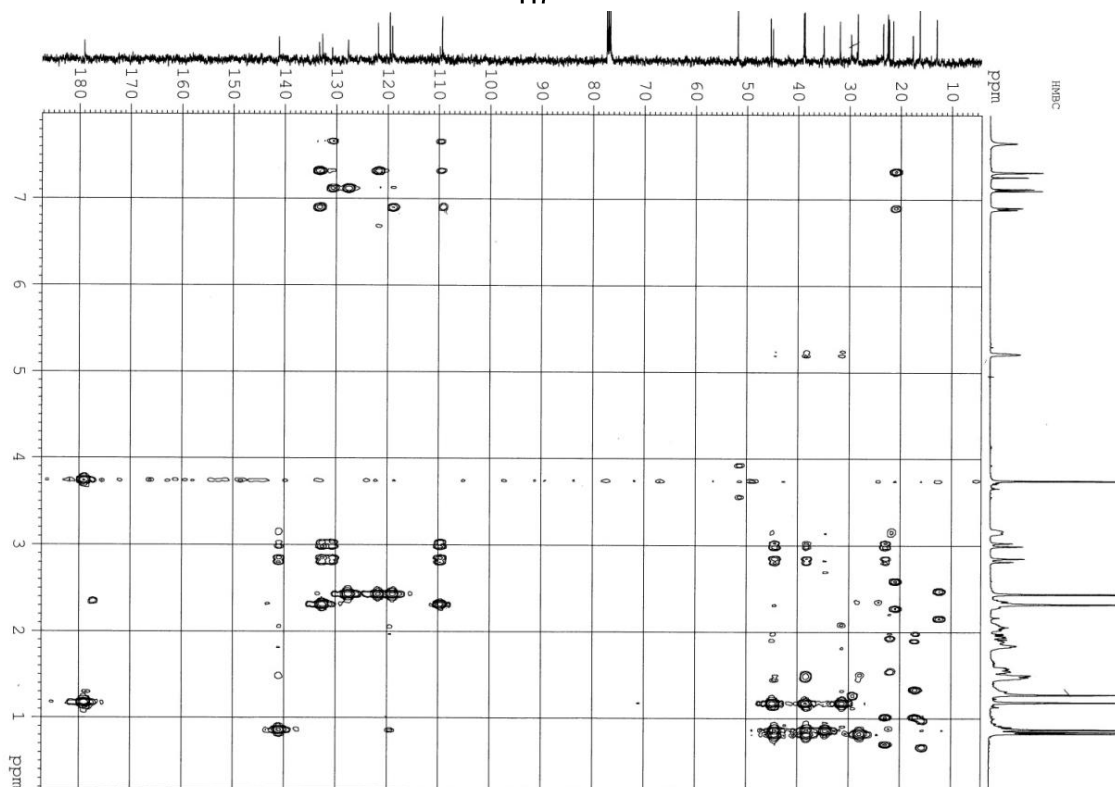
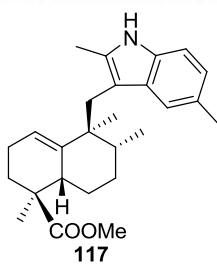
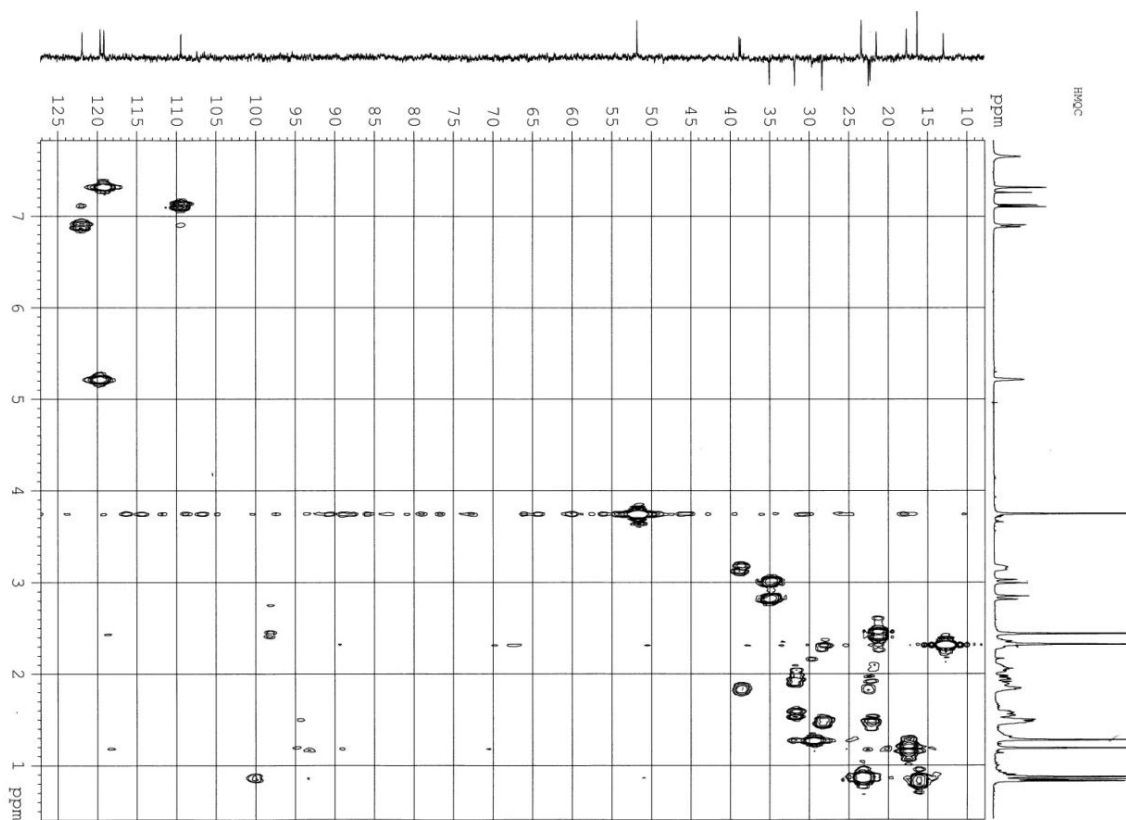


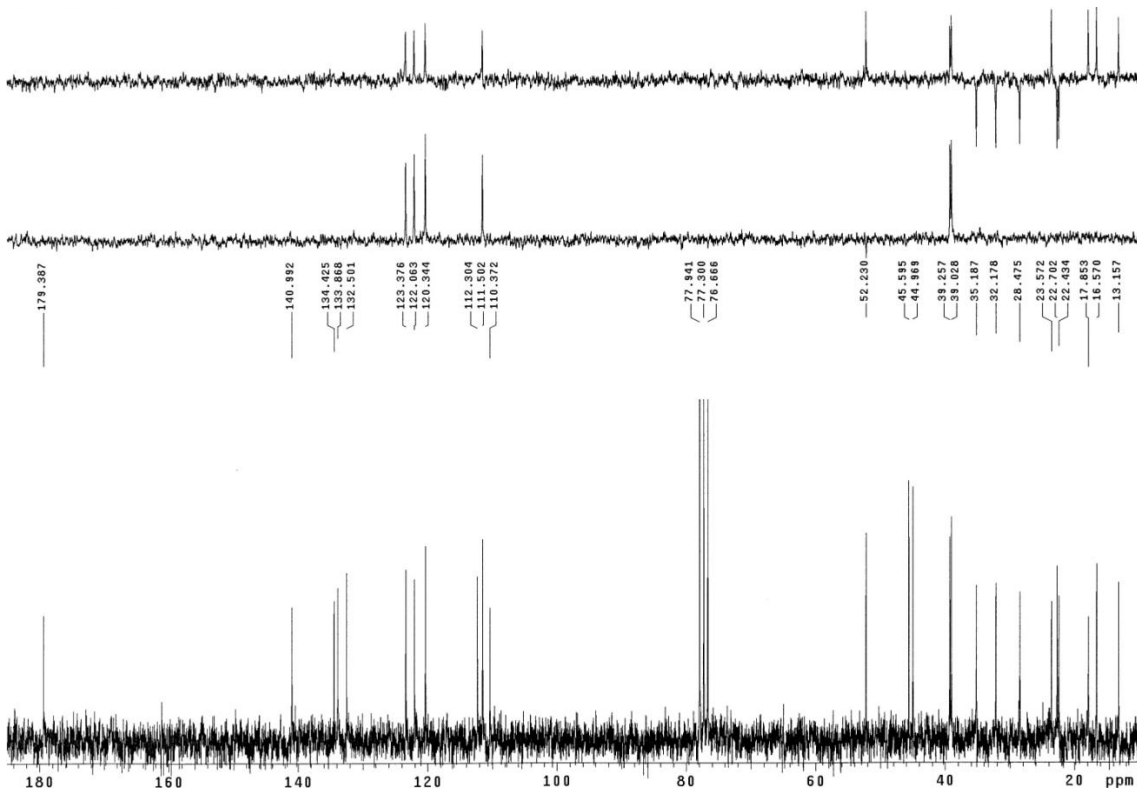
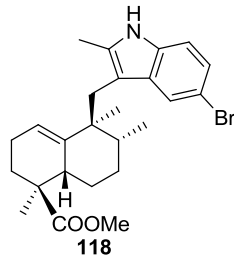
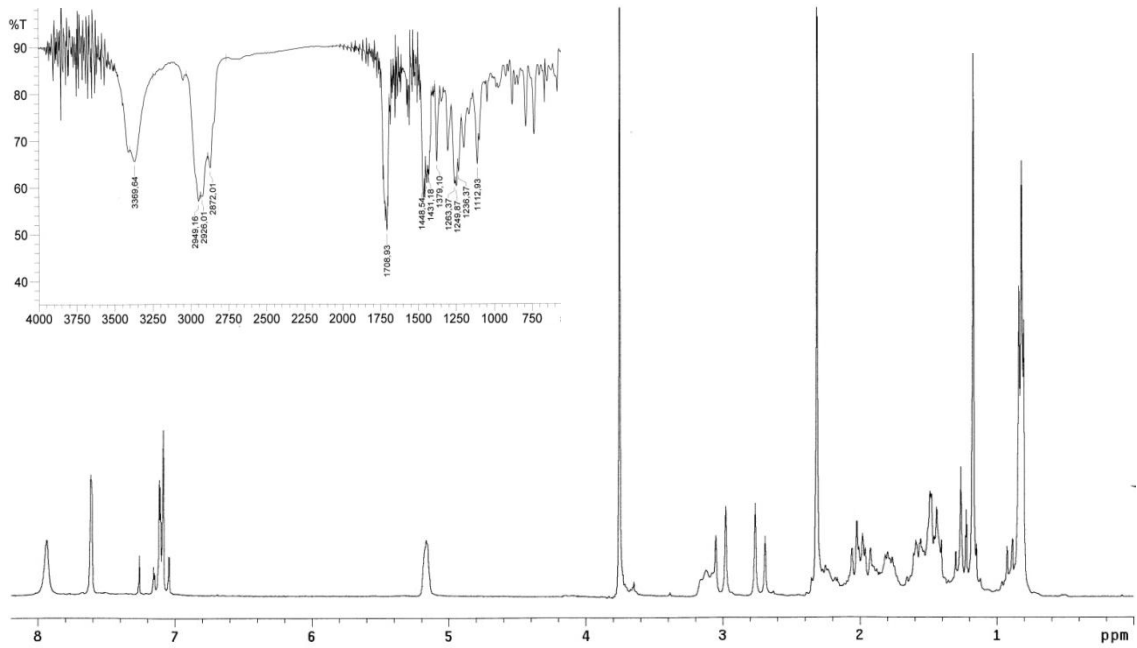


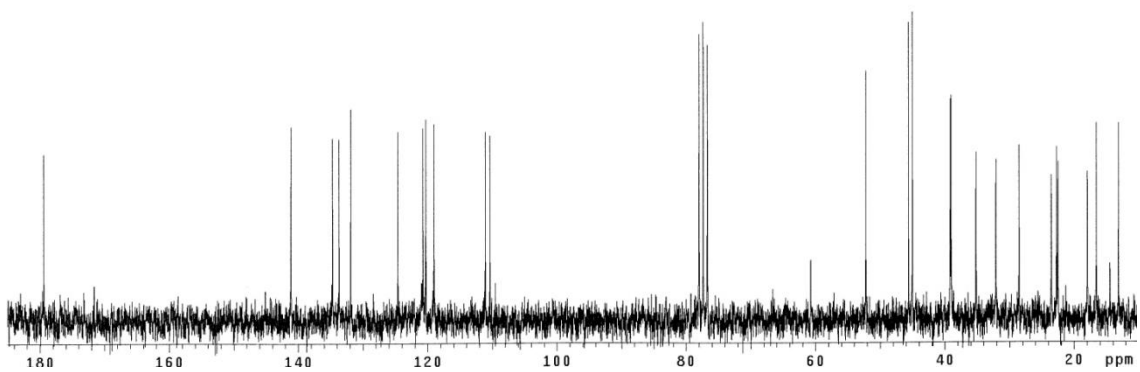
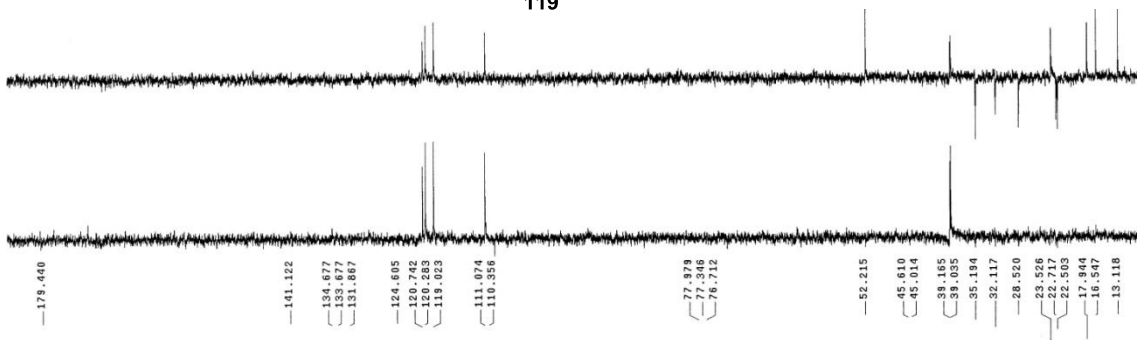
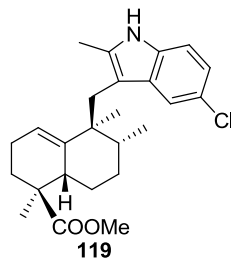
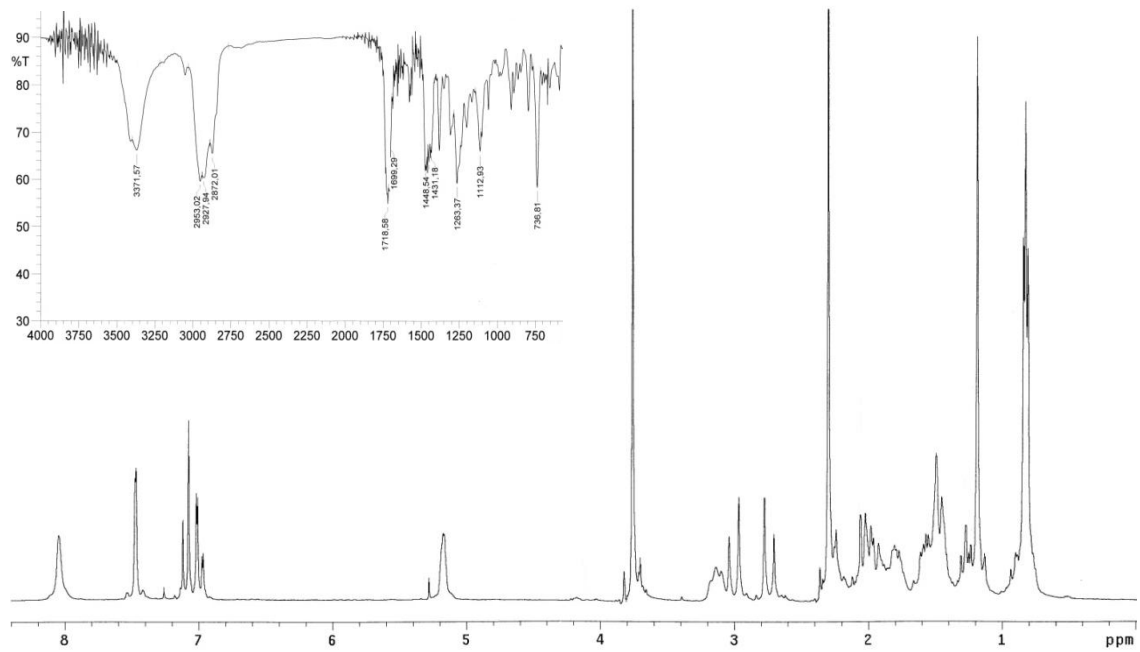




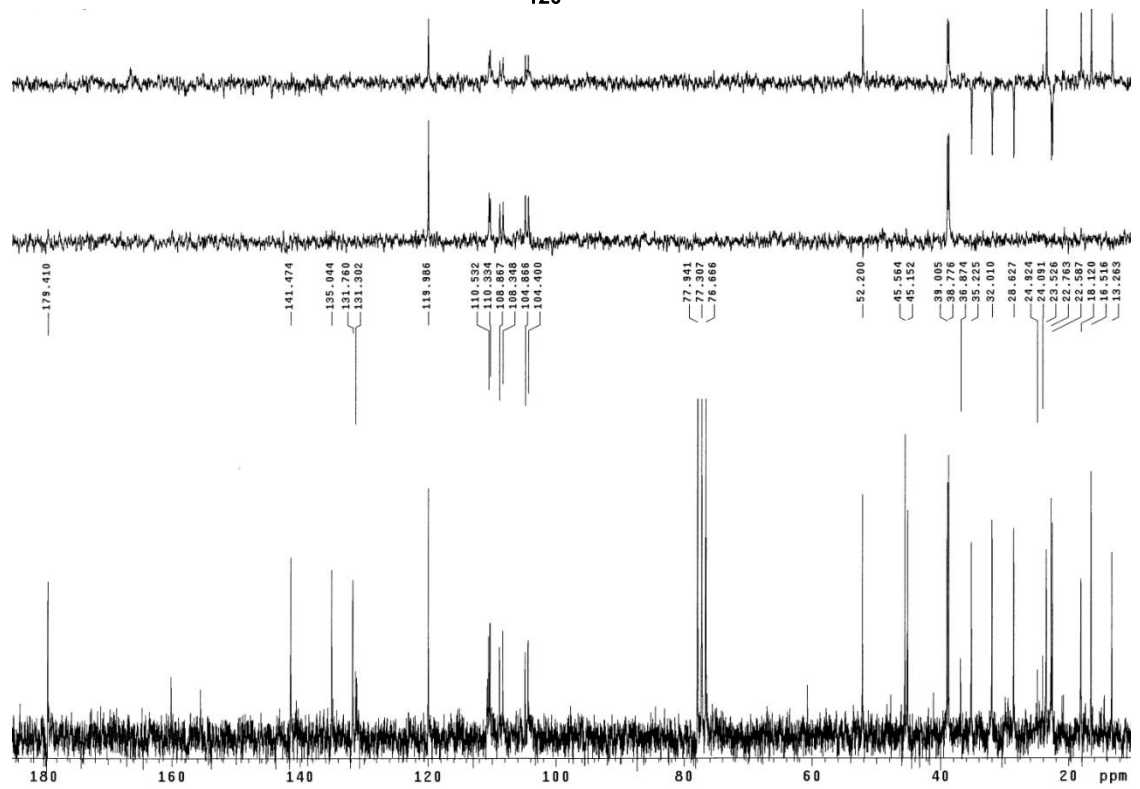
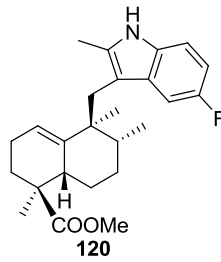
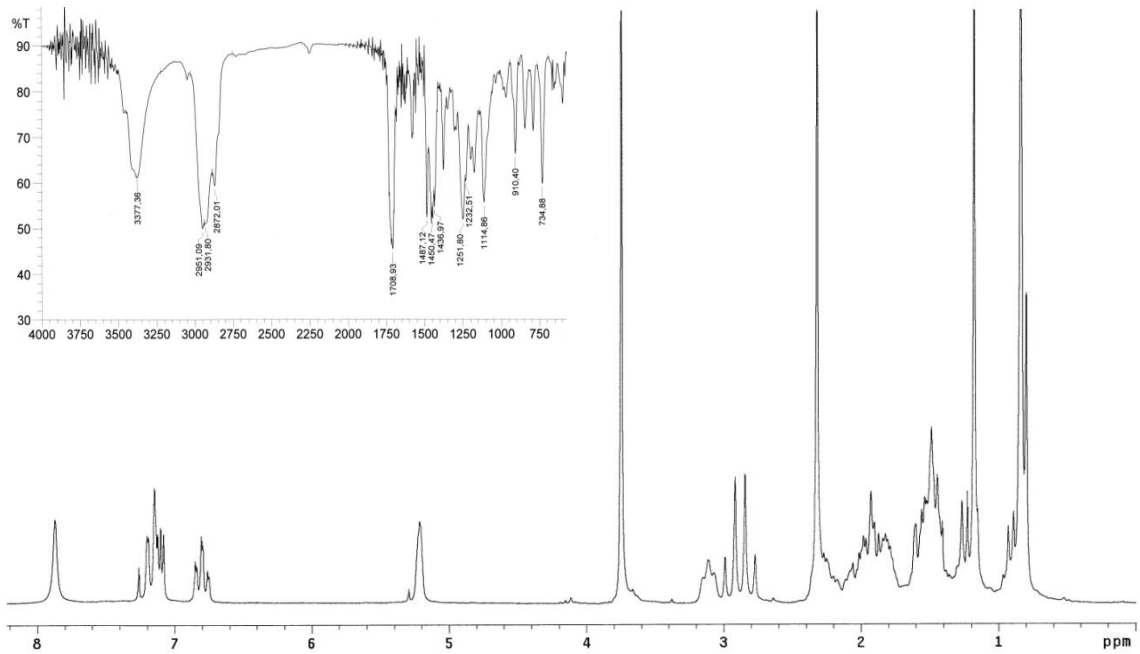


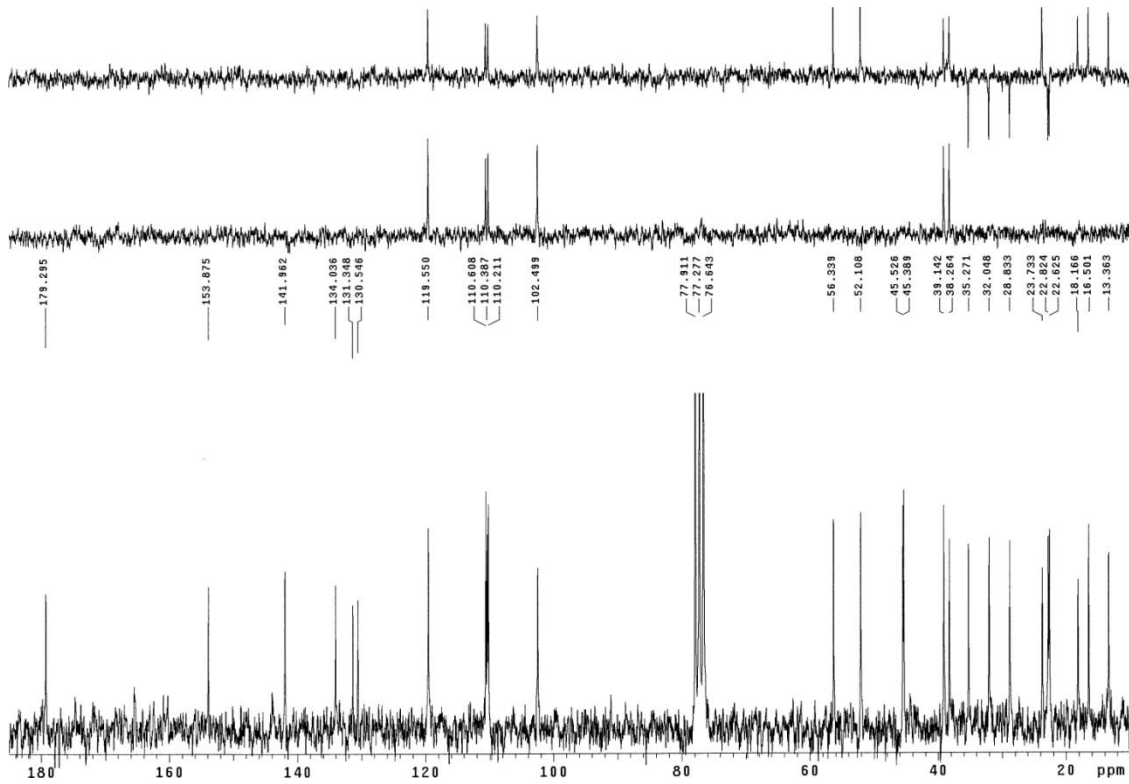
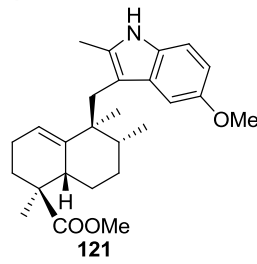
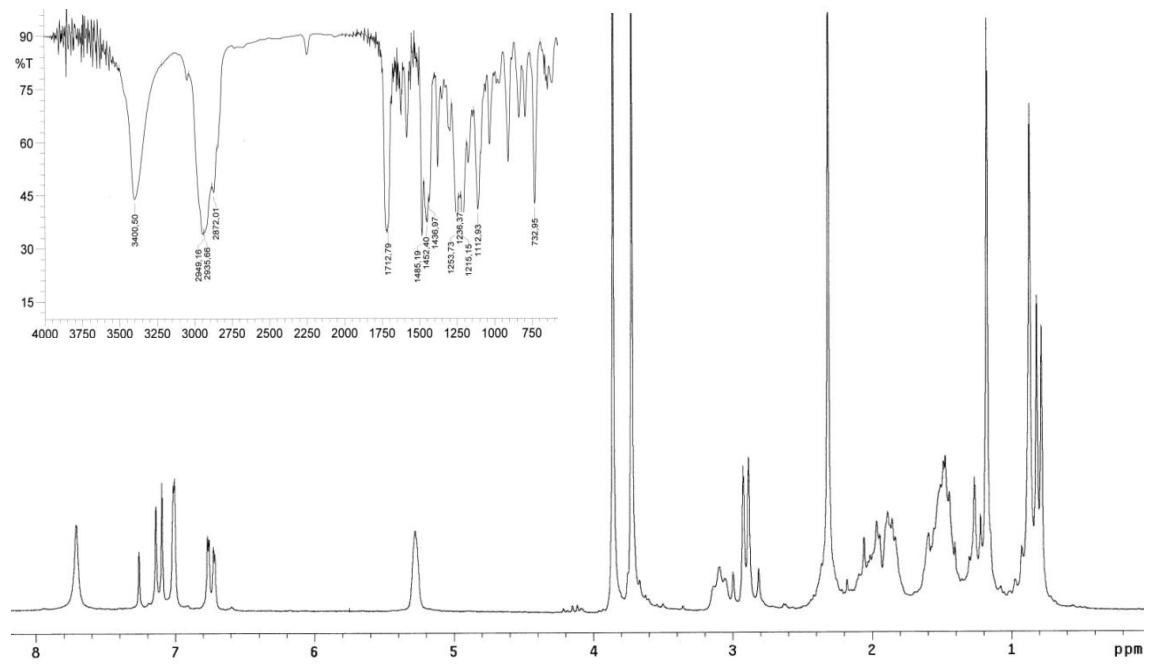


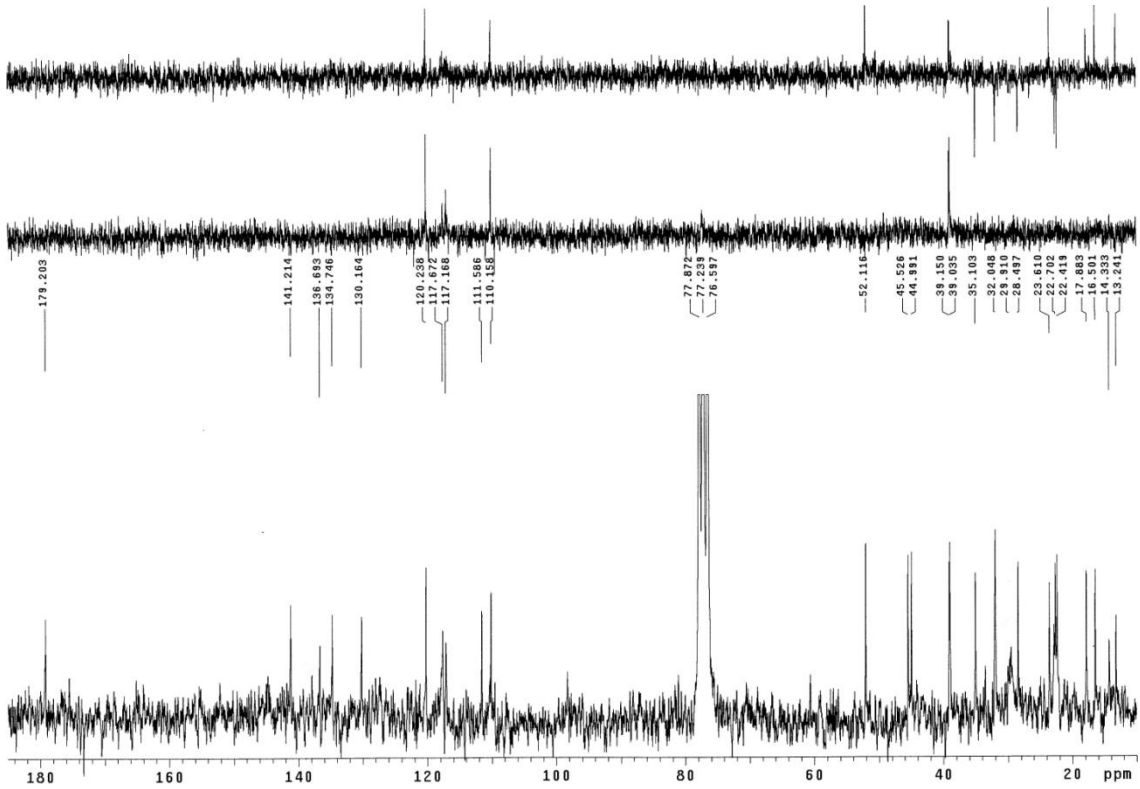
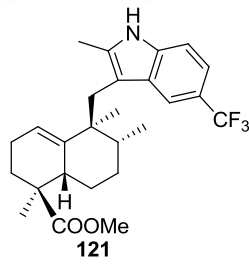
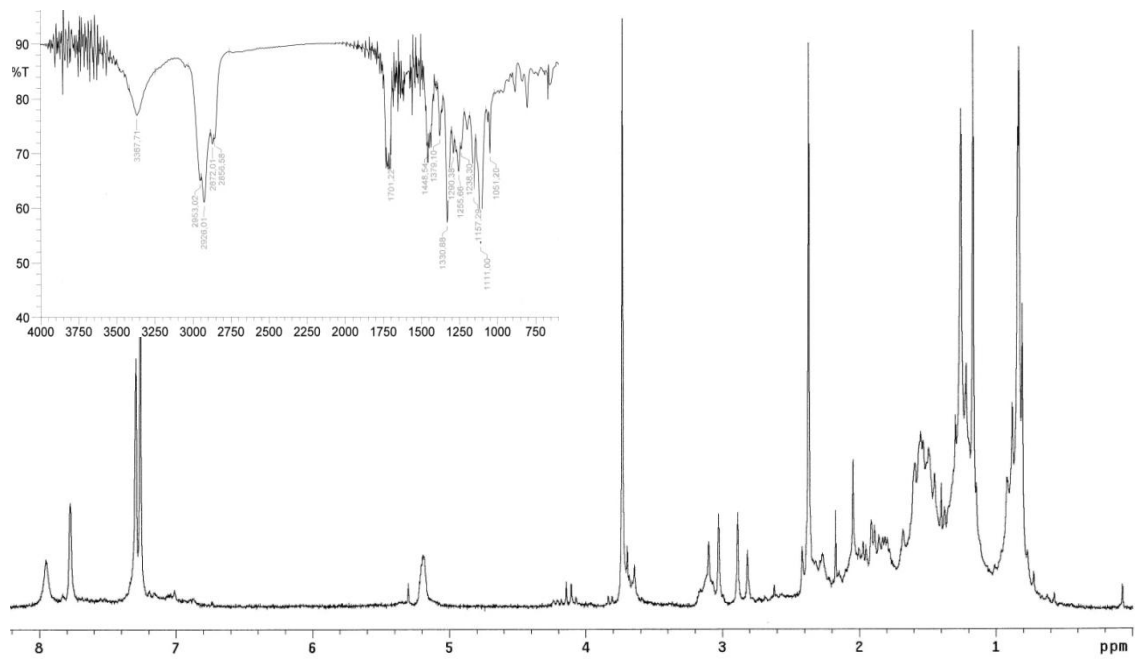


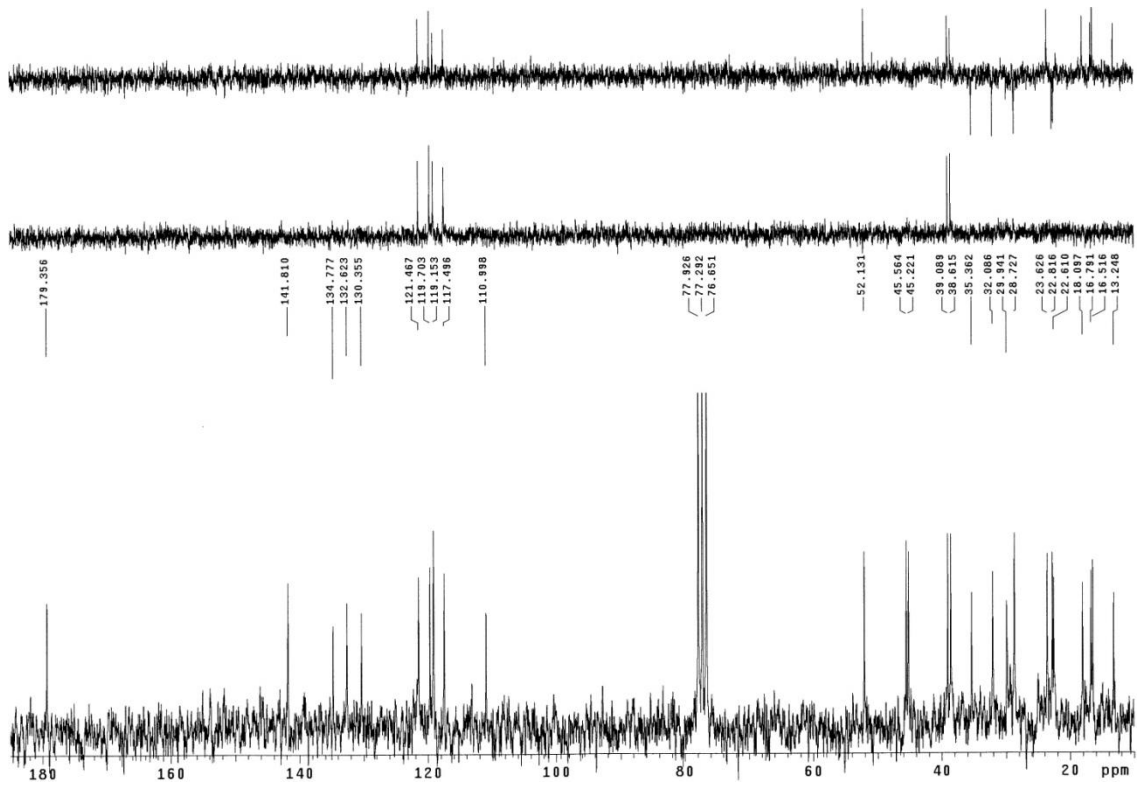
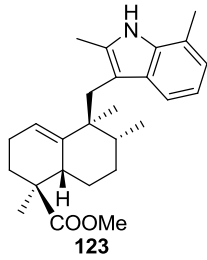
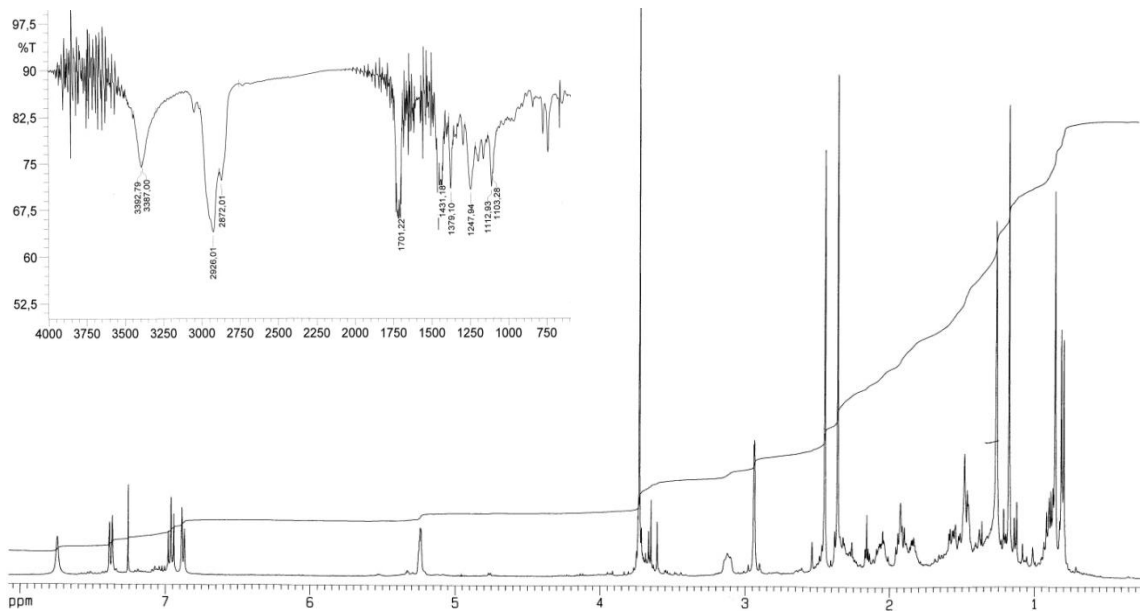


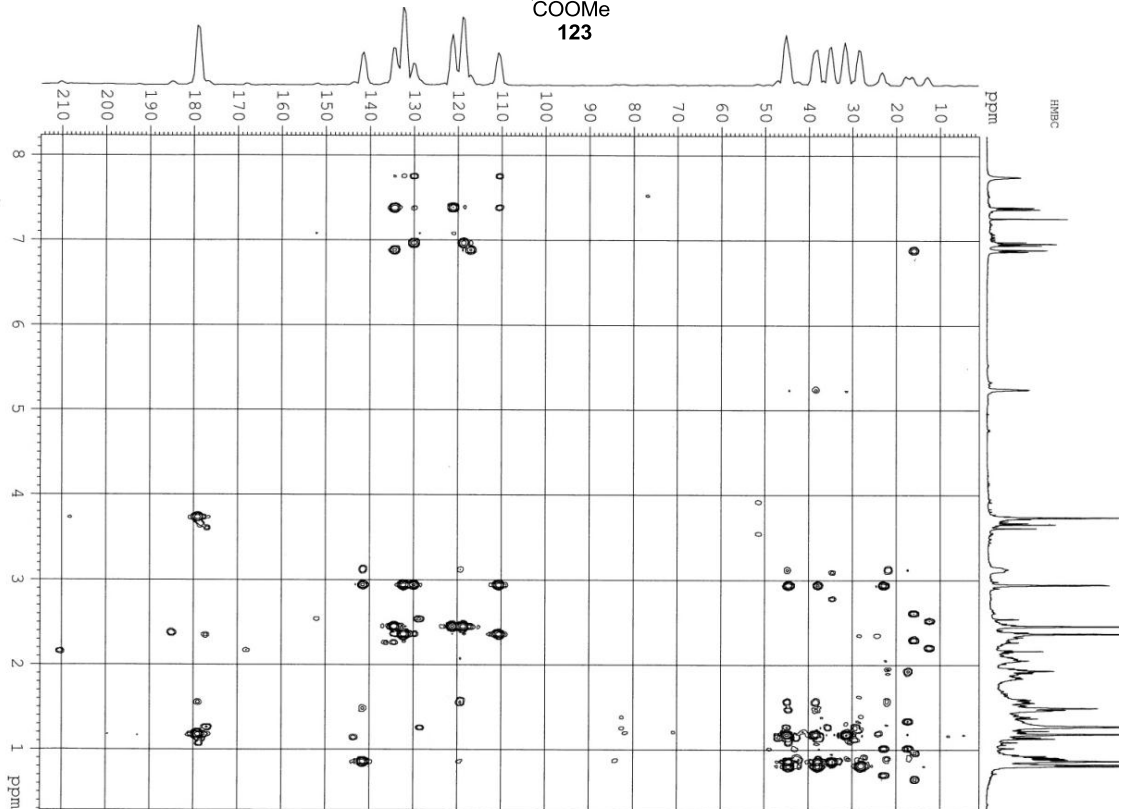
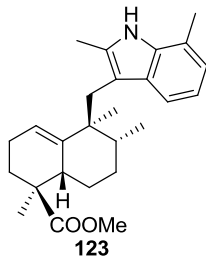
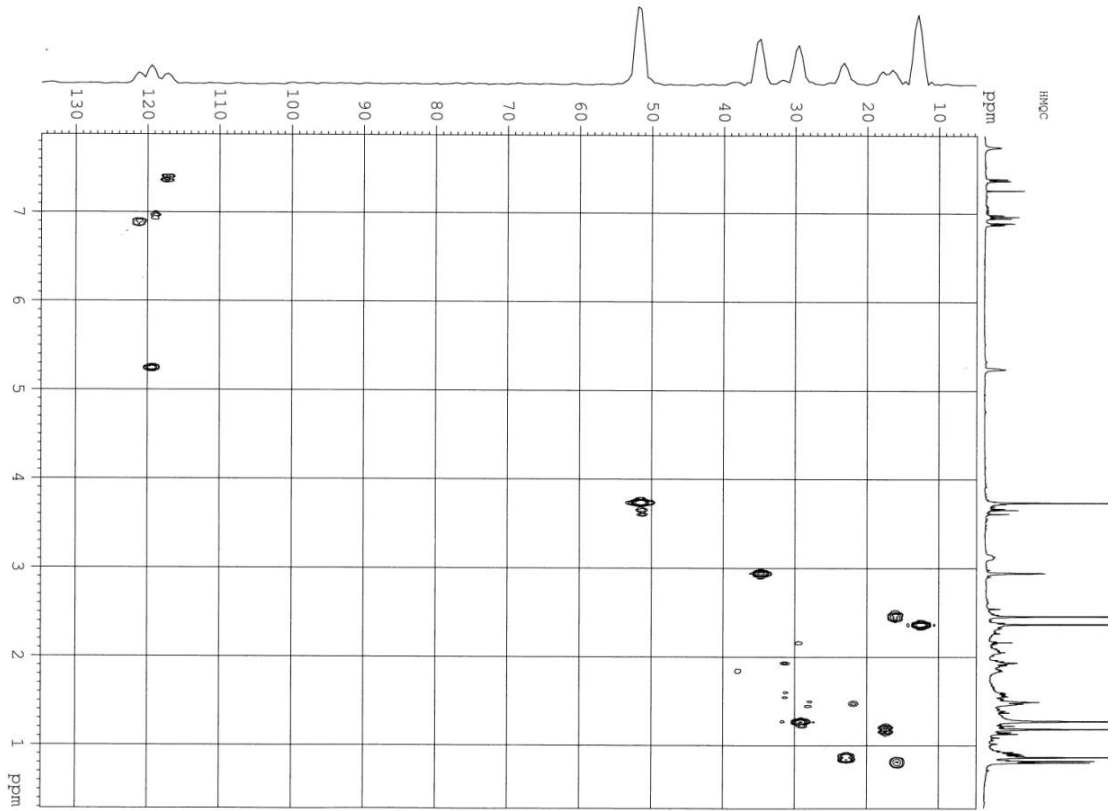


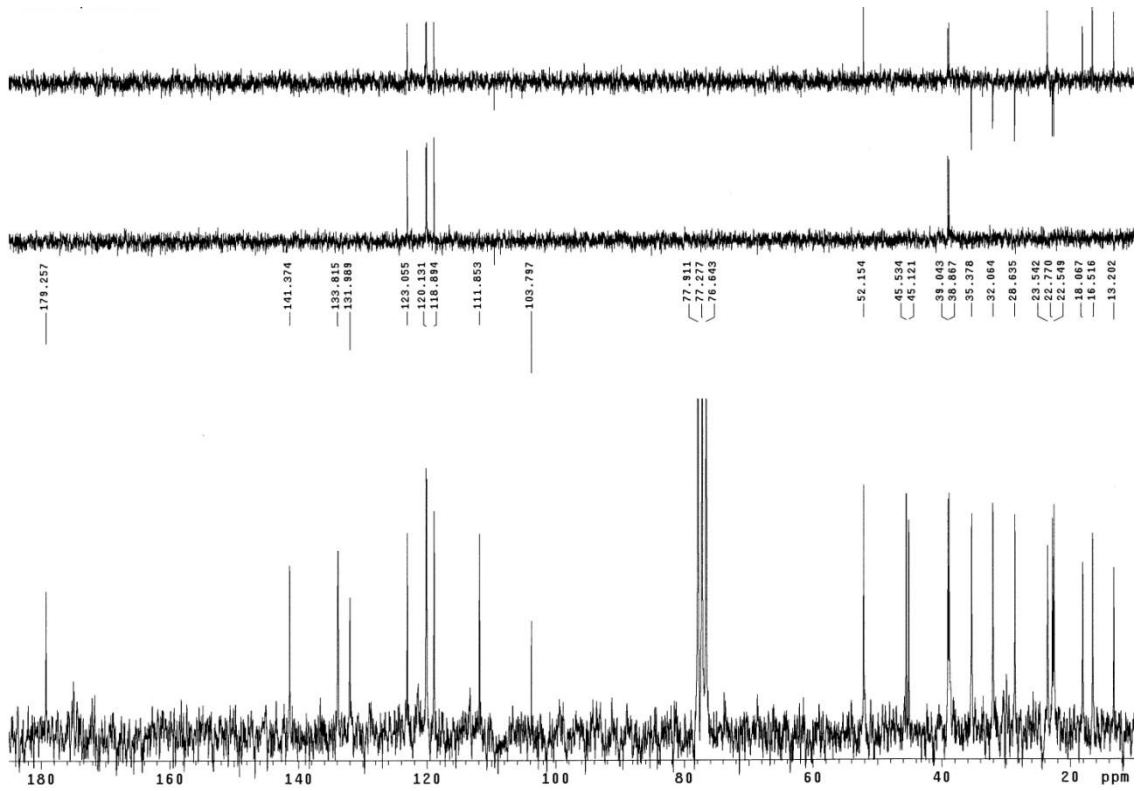
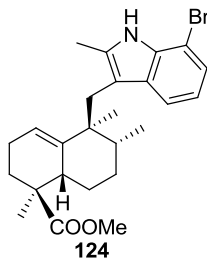
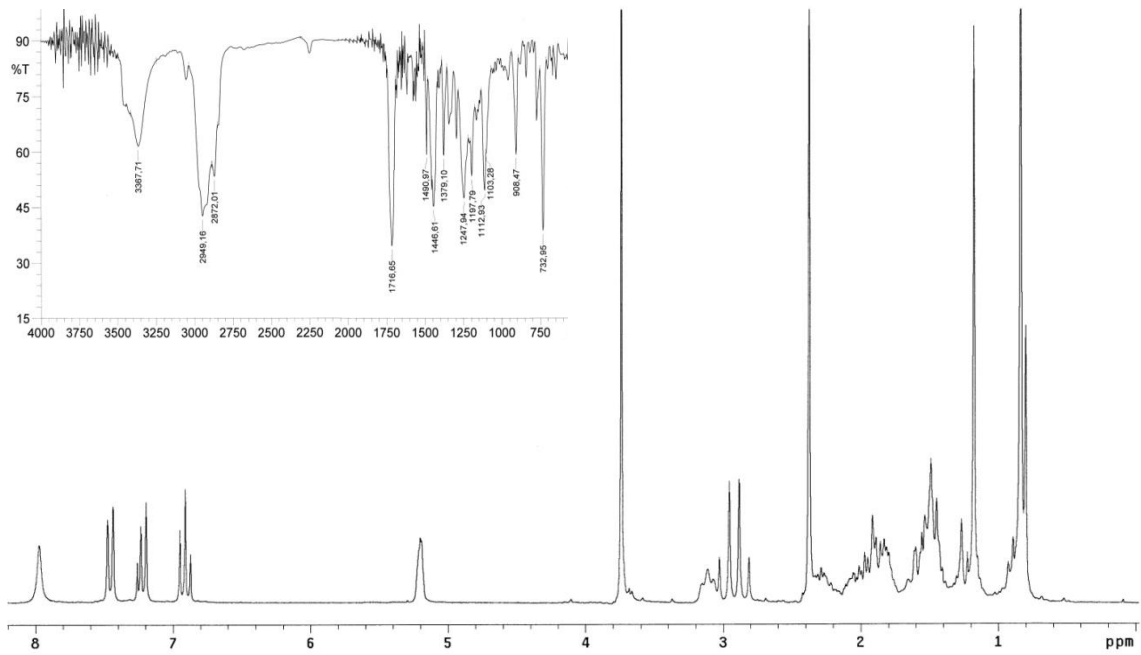


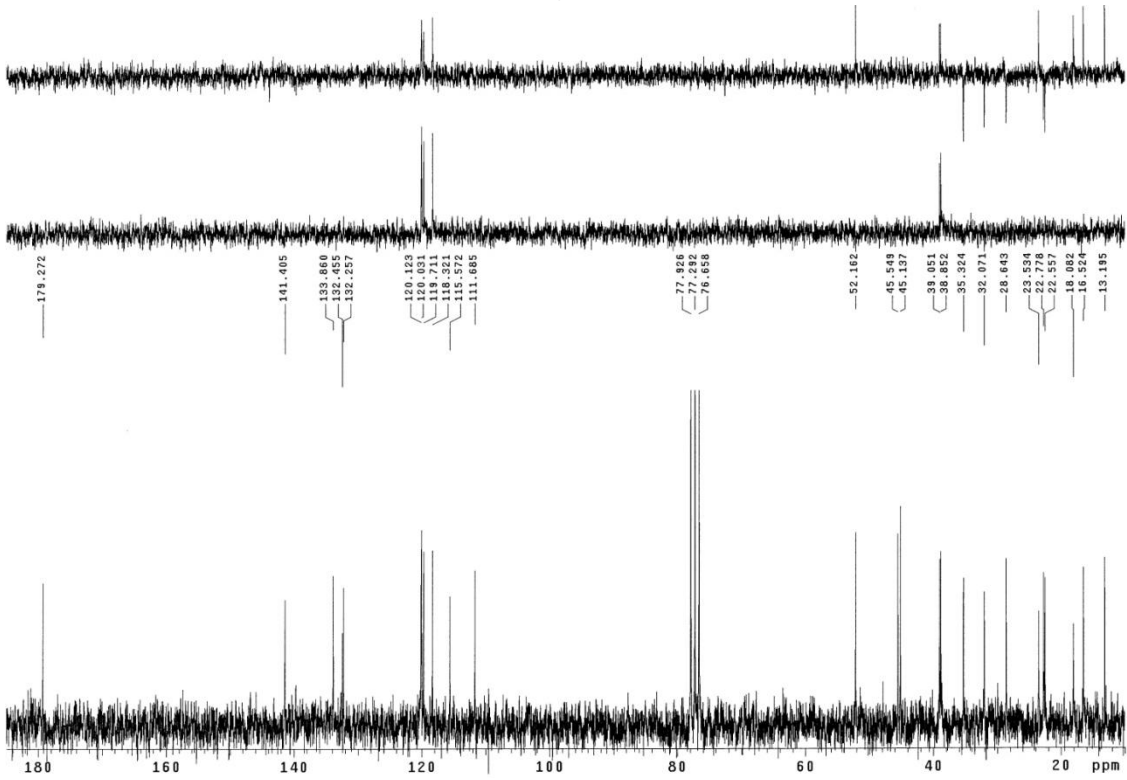
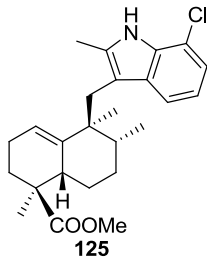
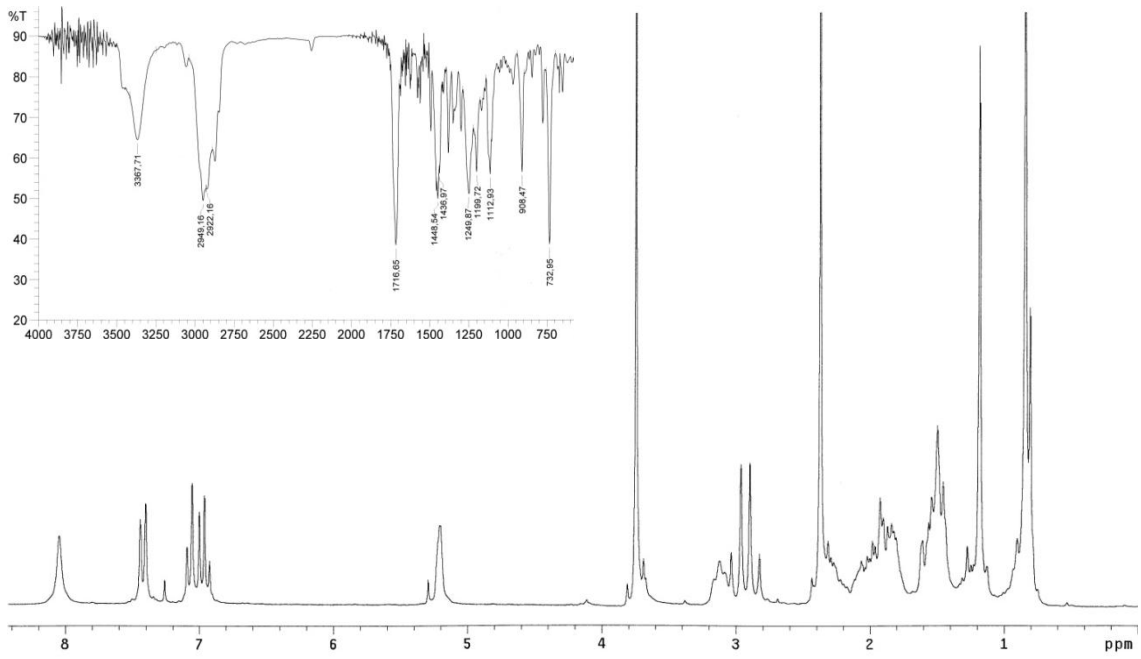


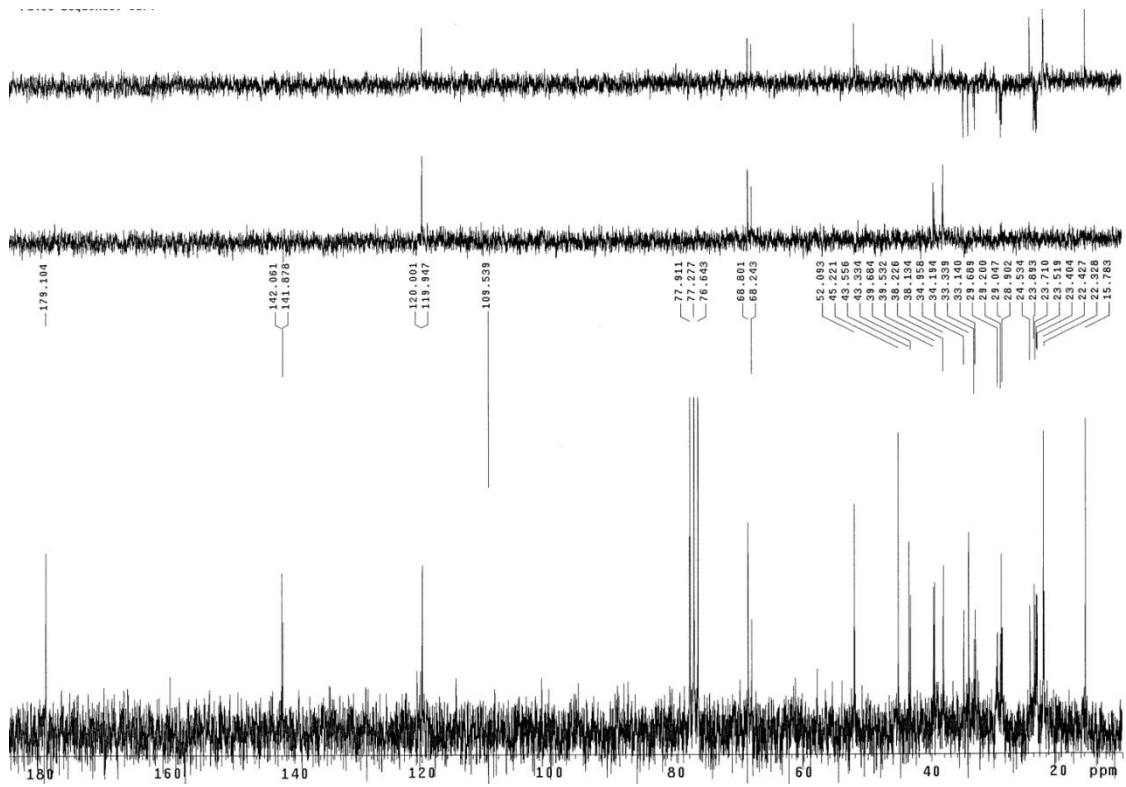
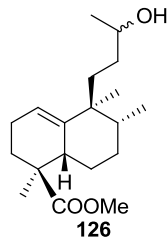
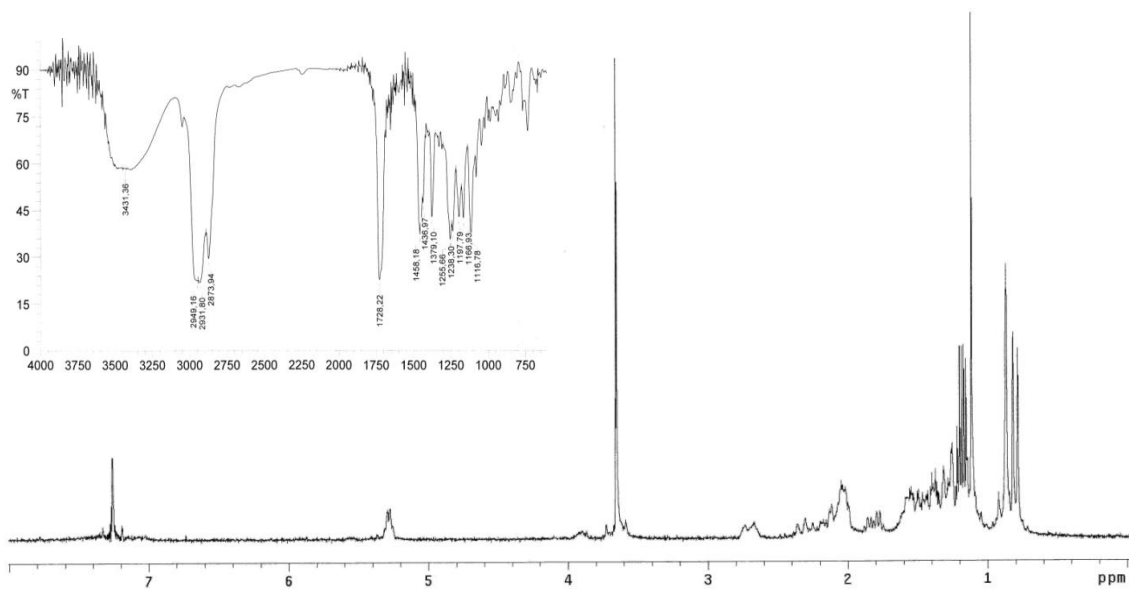




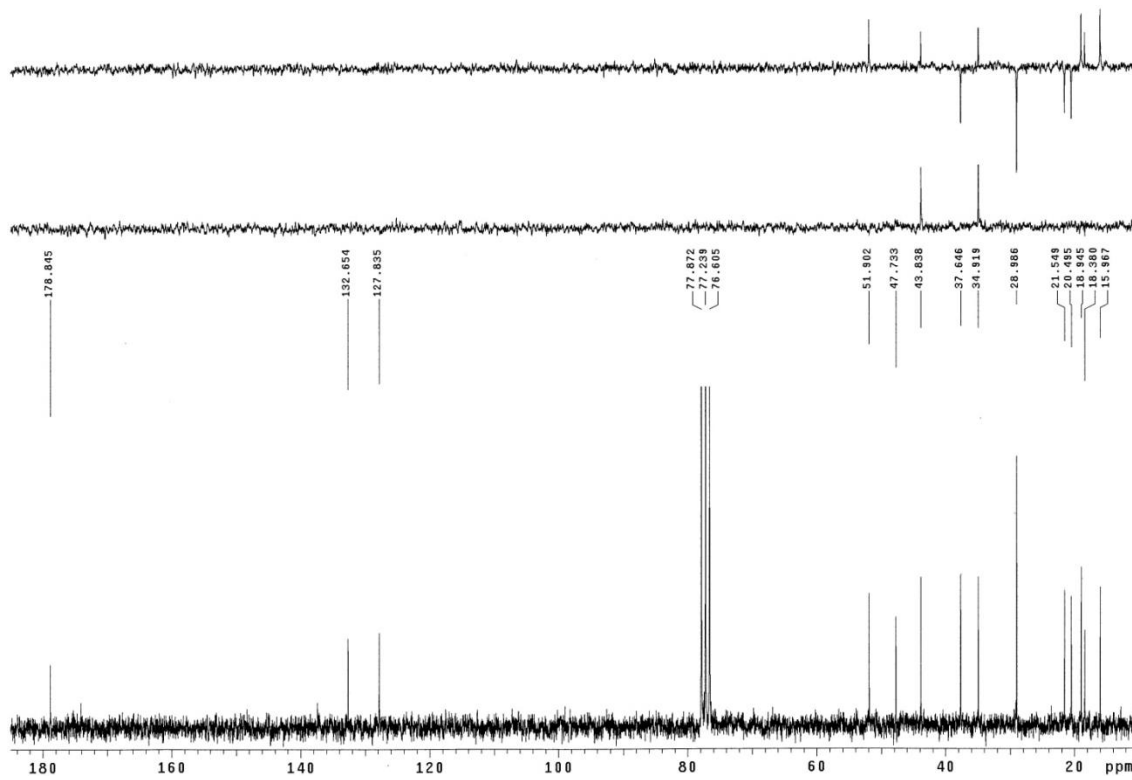
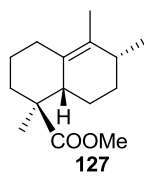
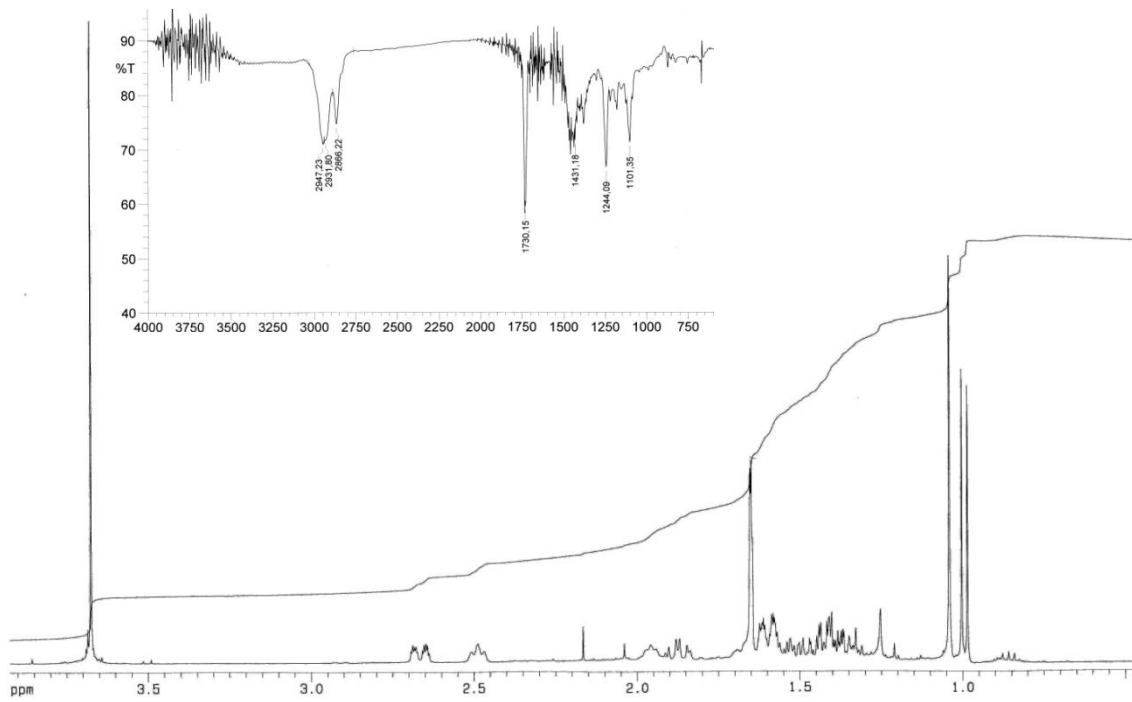


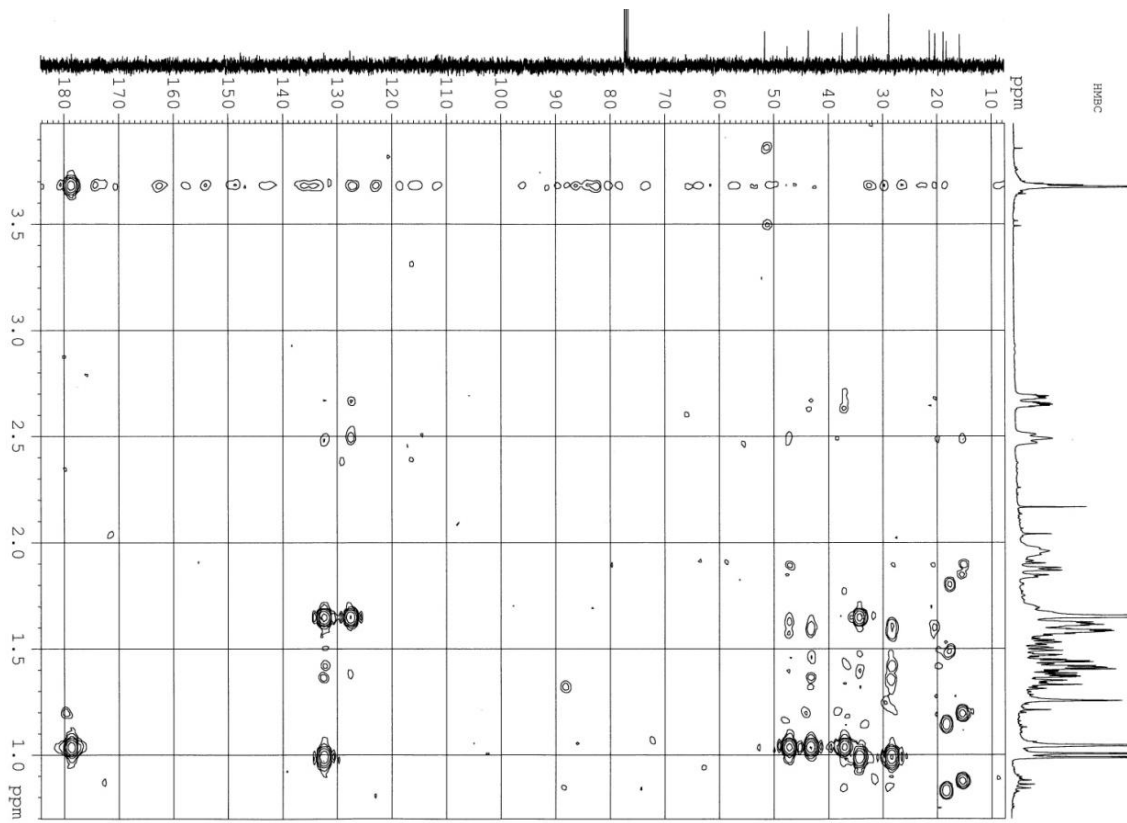
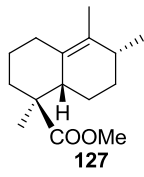
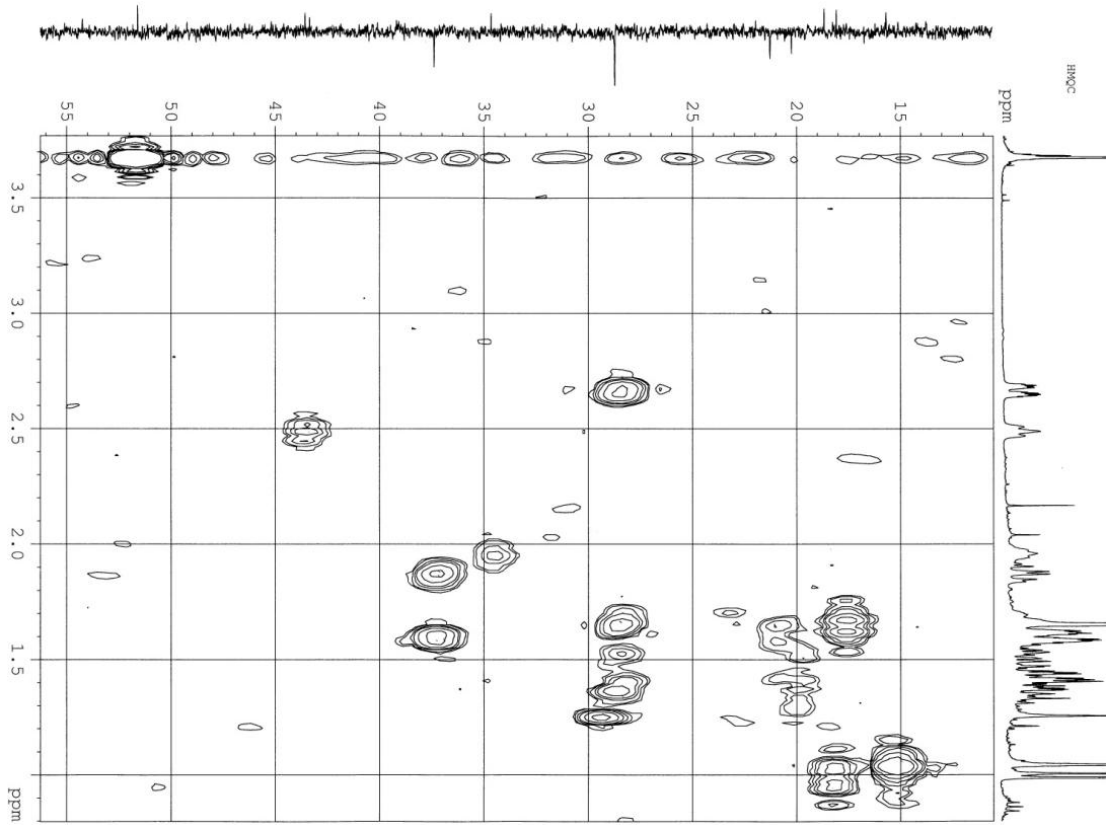


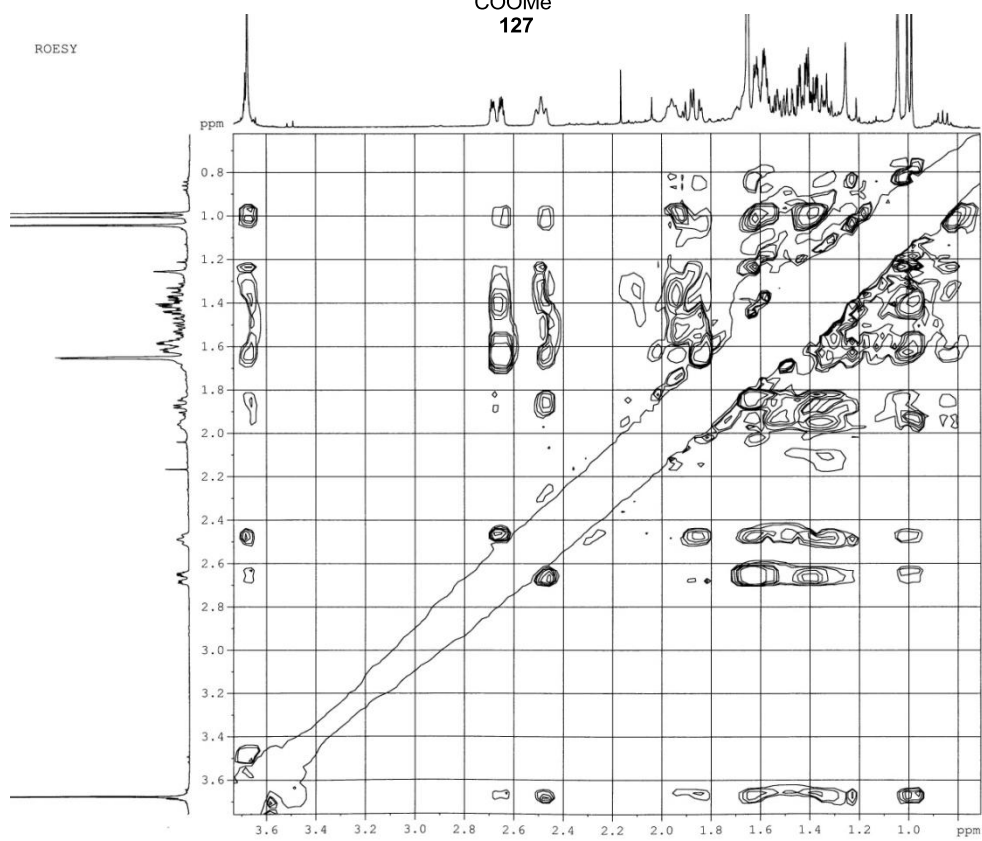
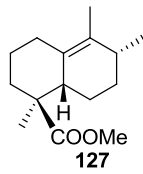
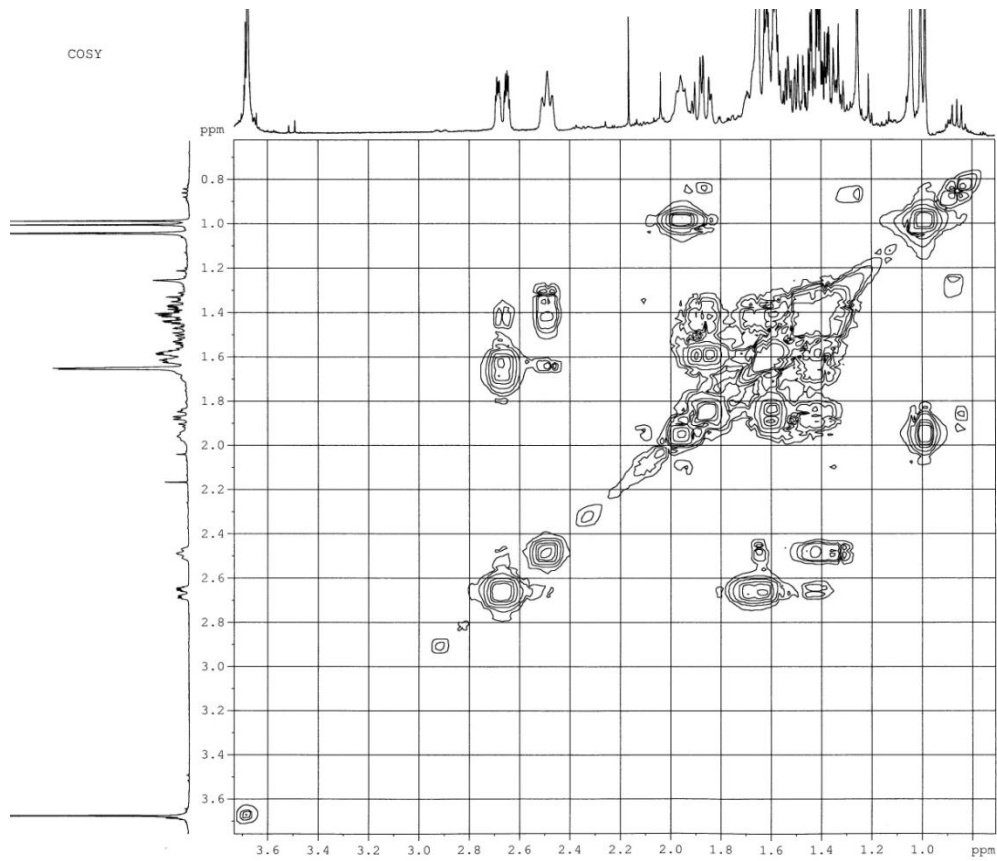




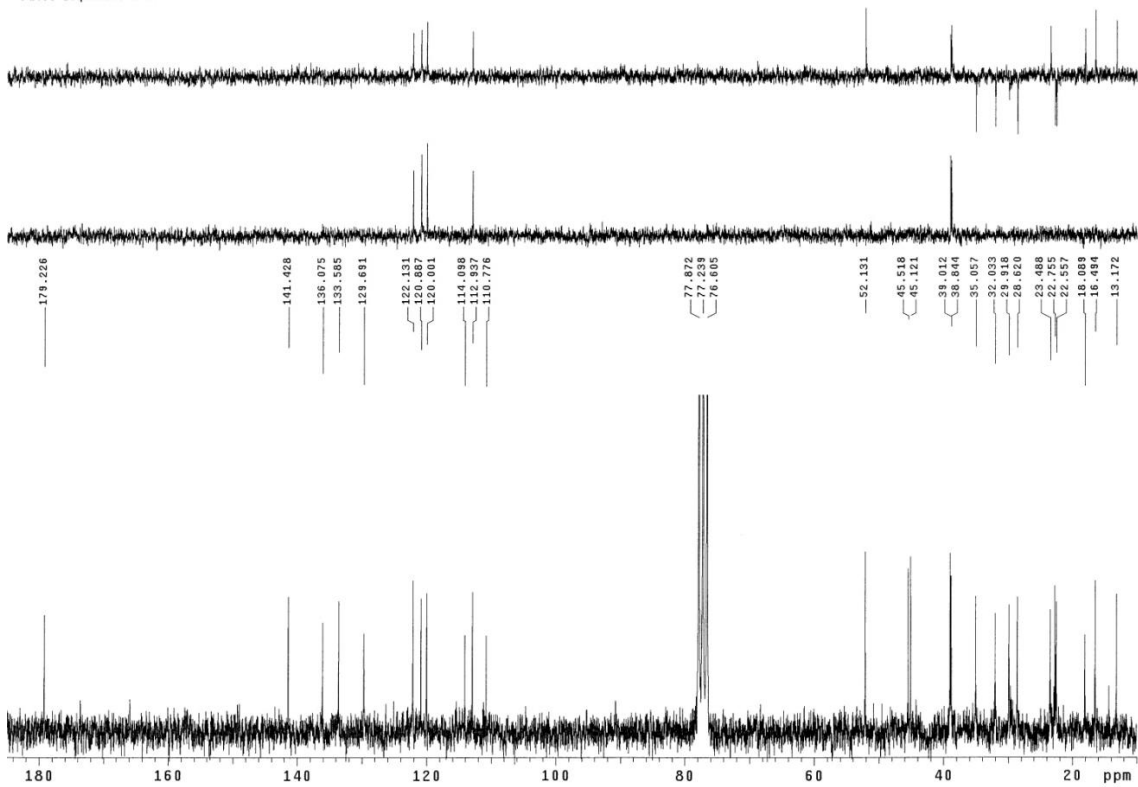
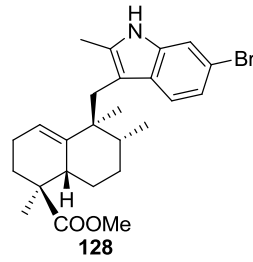
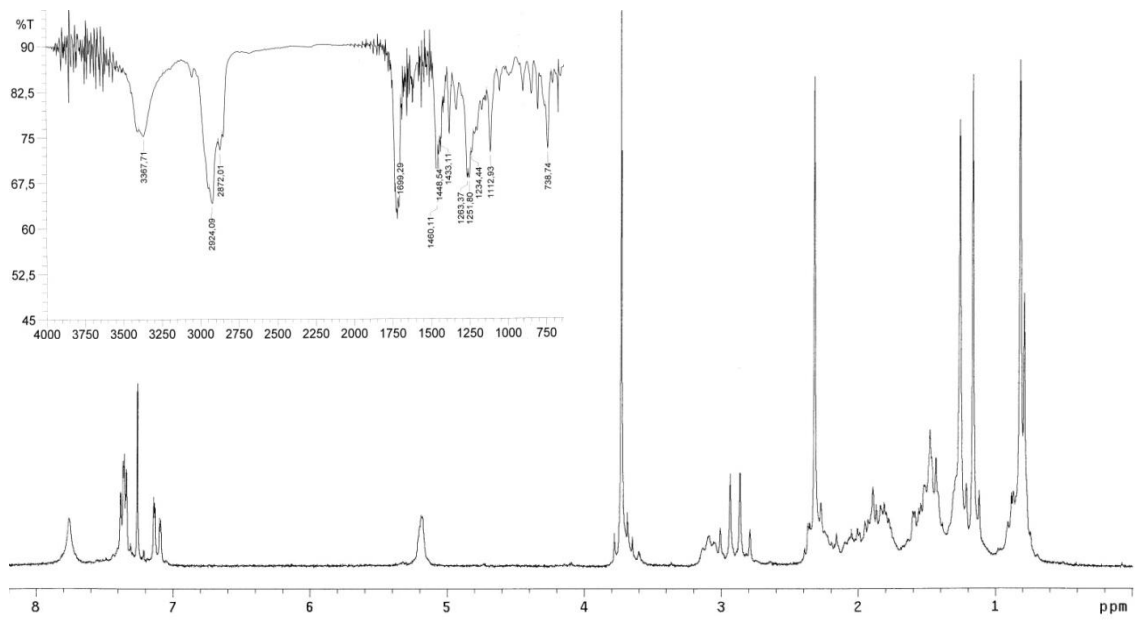


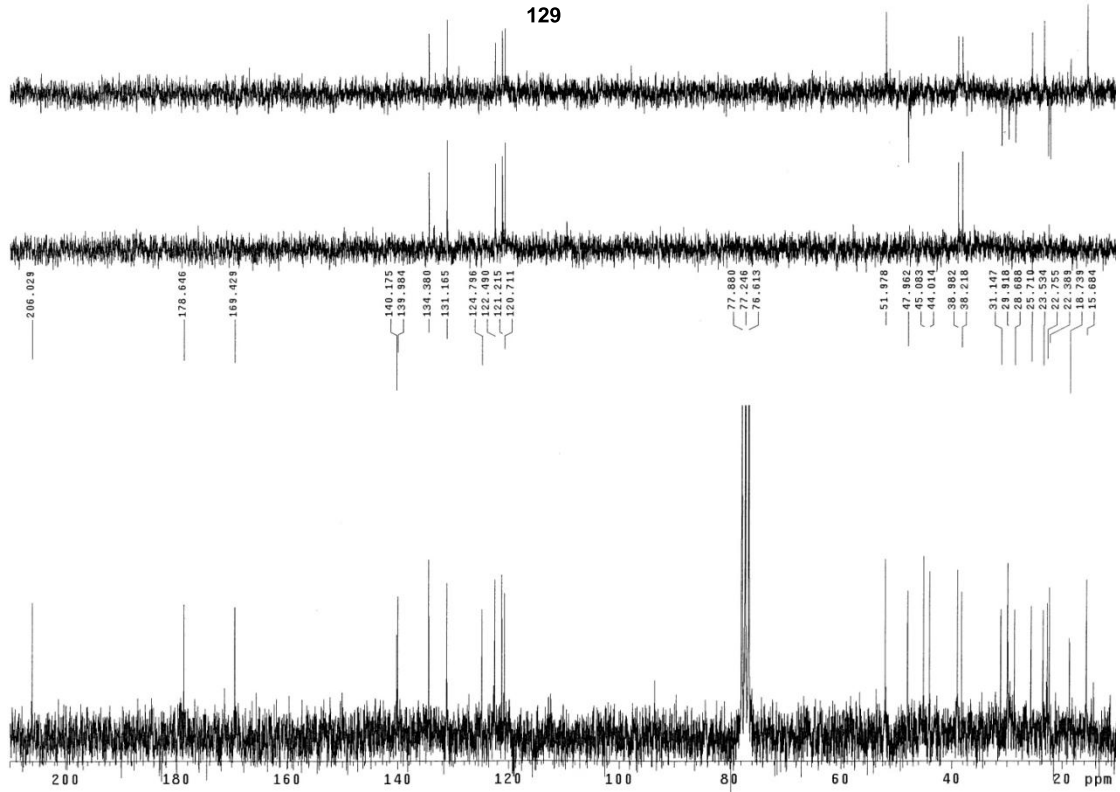
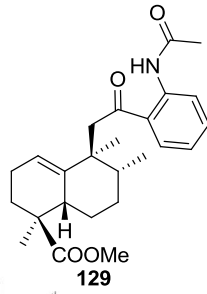
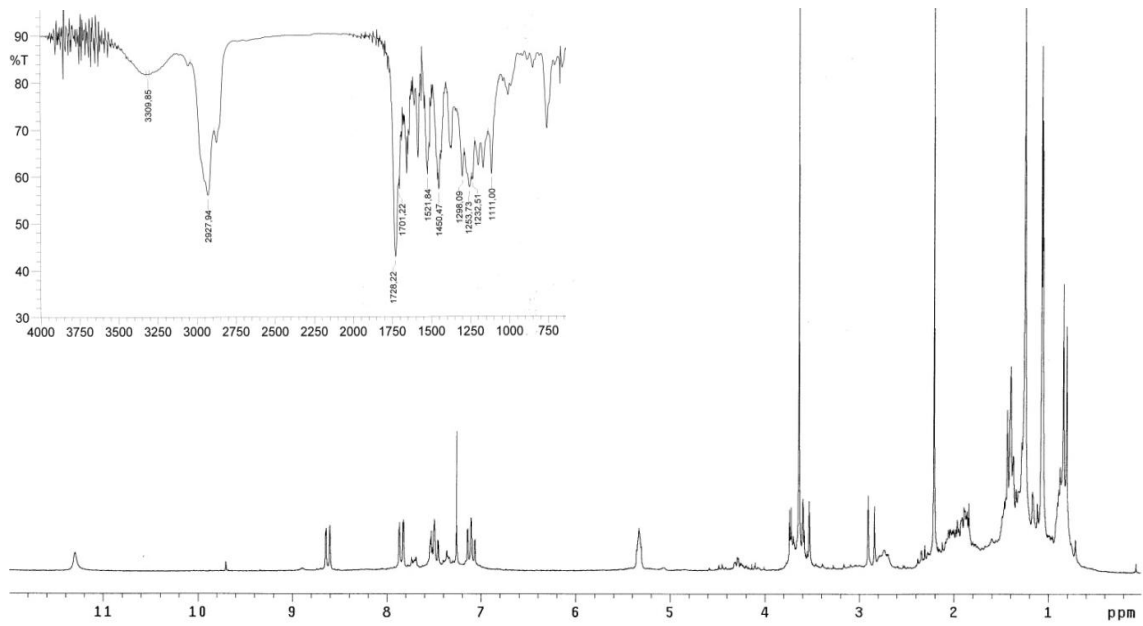


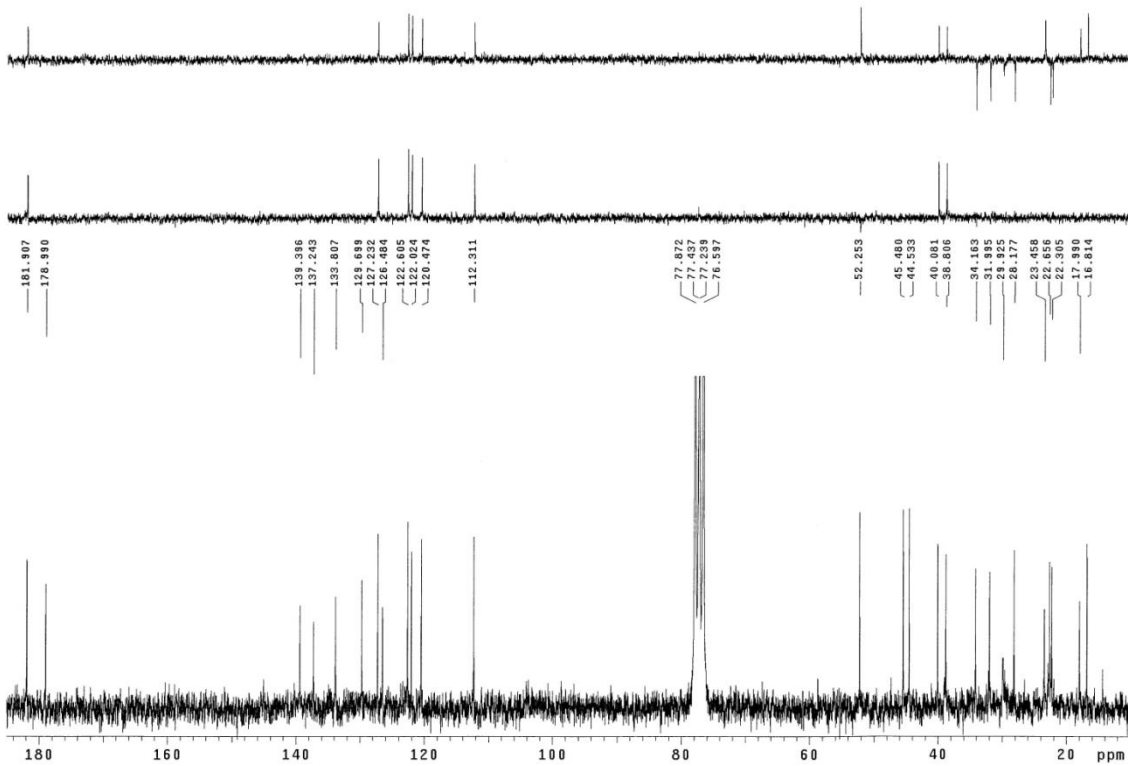
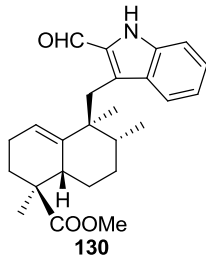
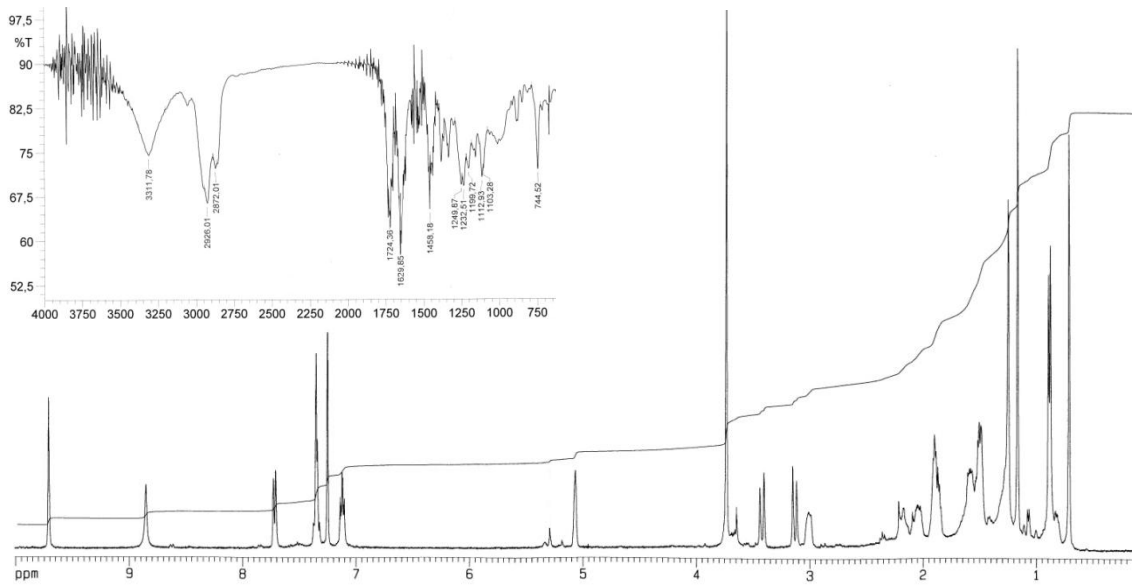


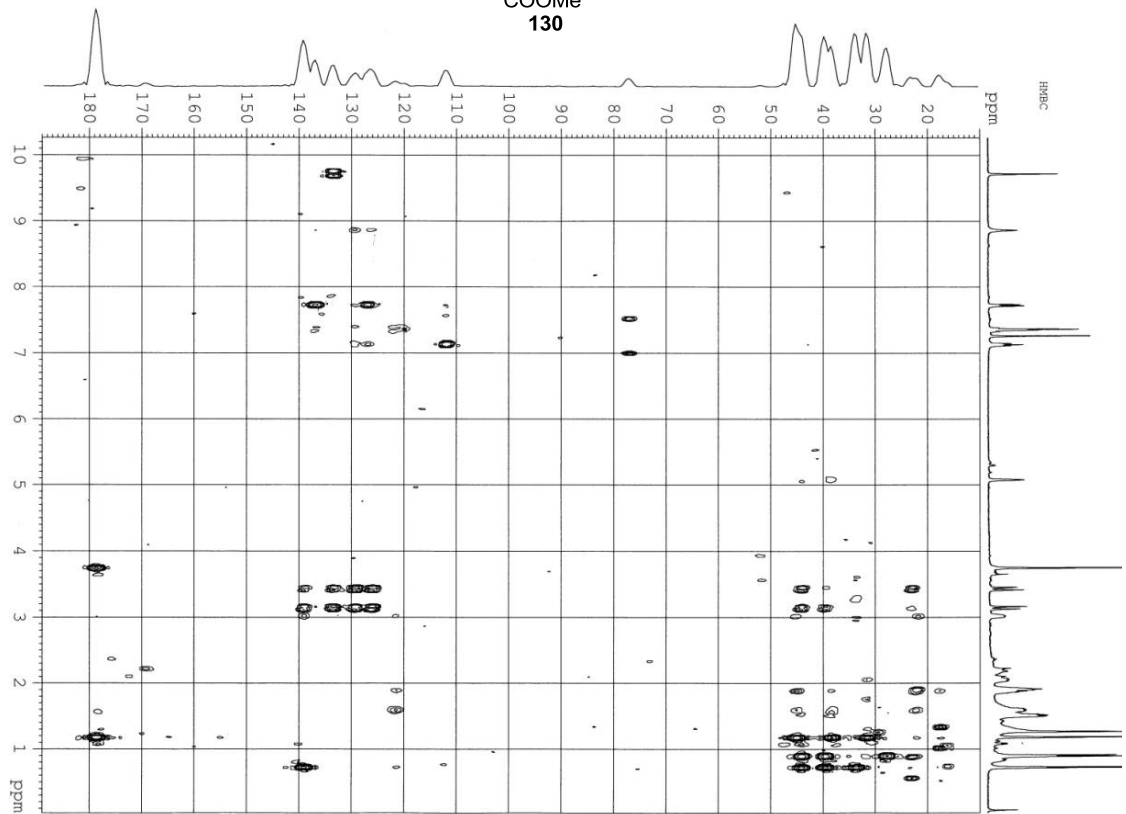
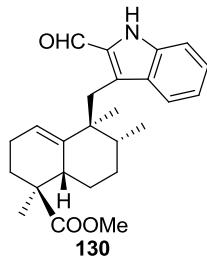
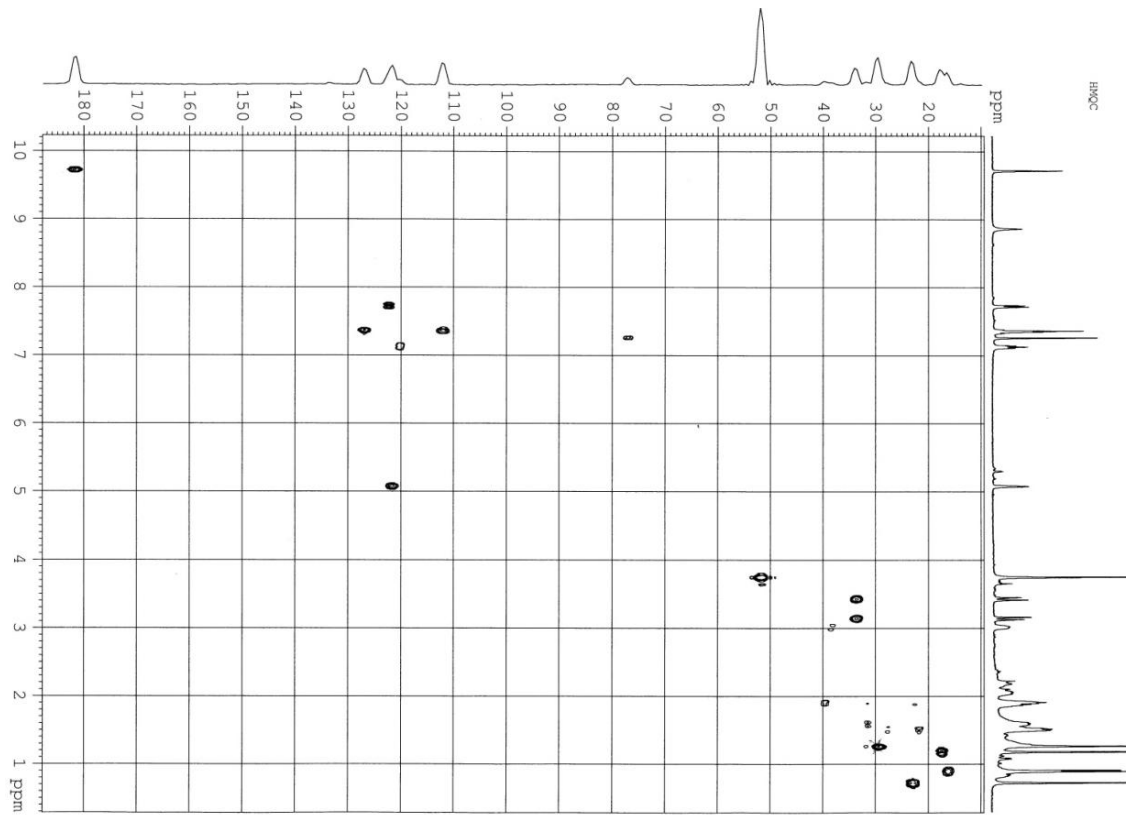


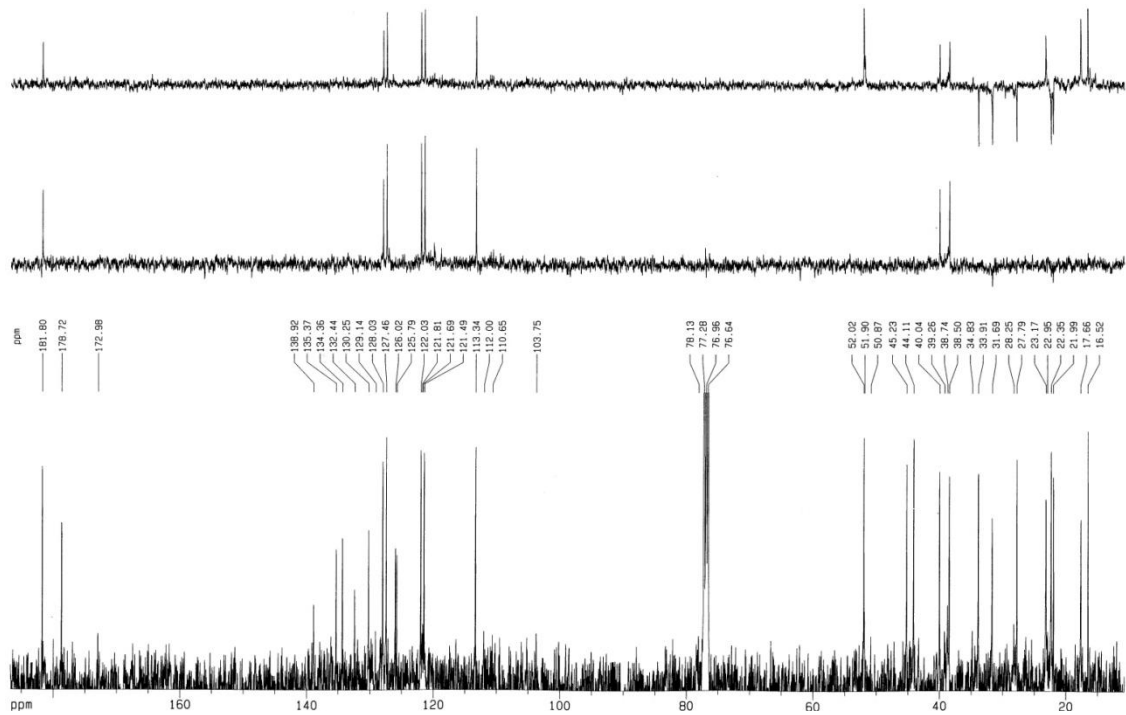
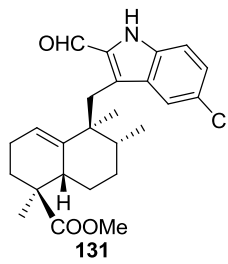
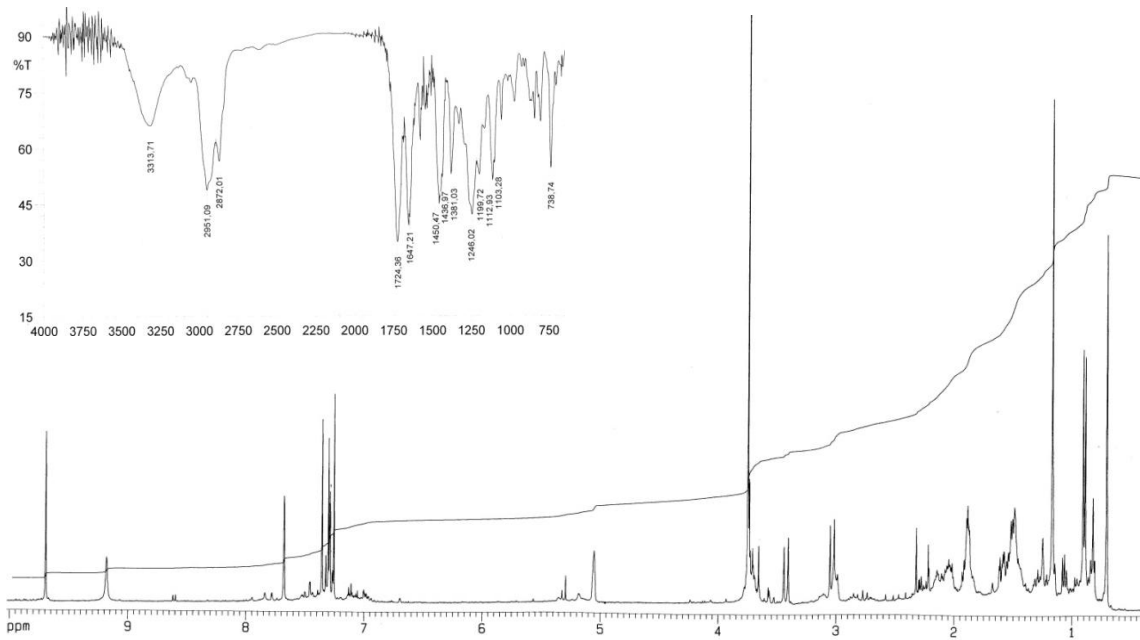
| Espectroscopía



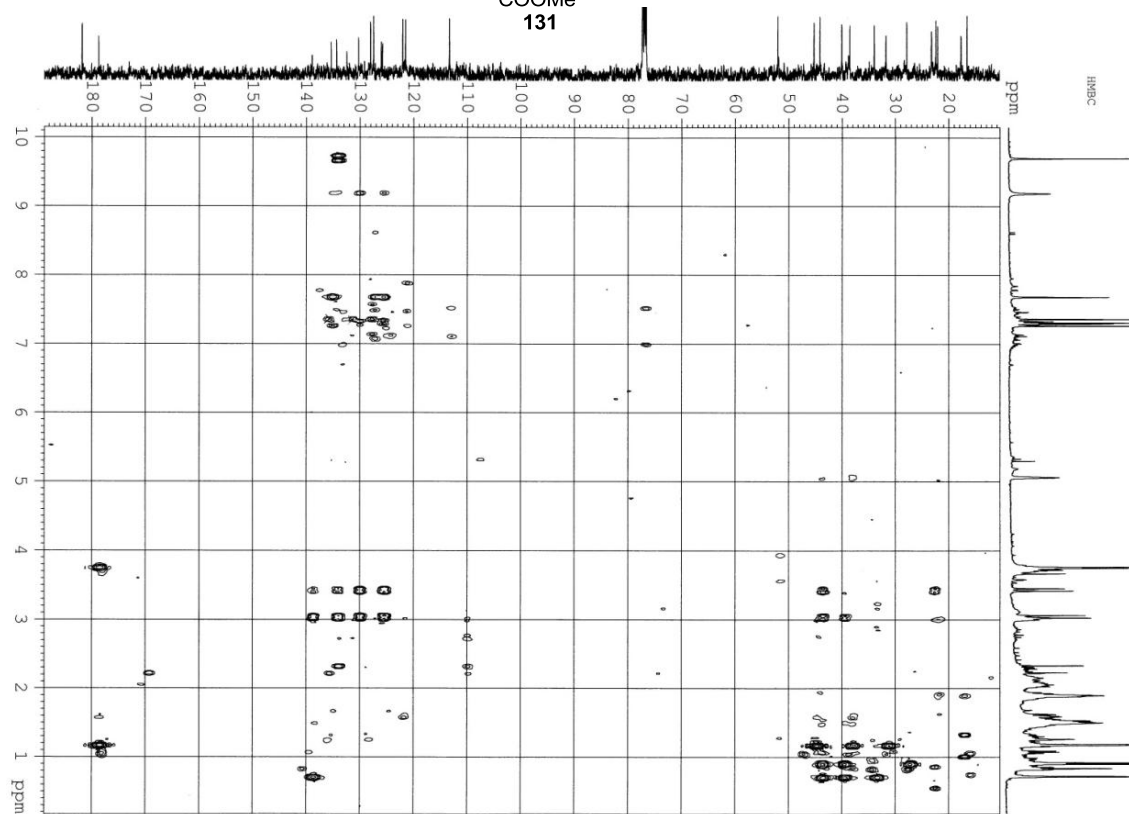
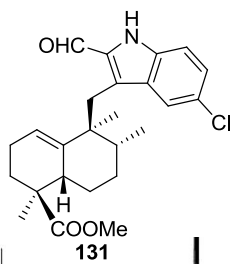
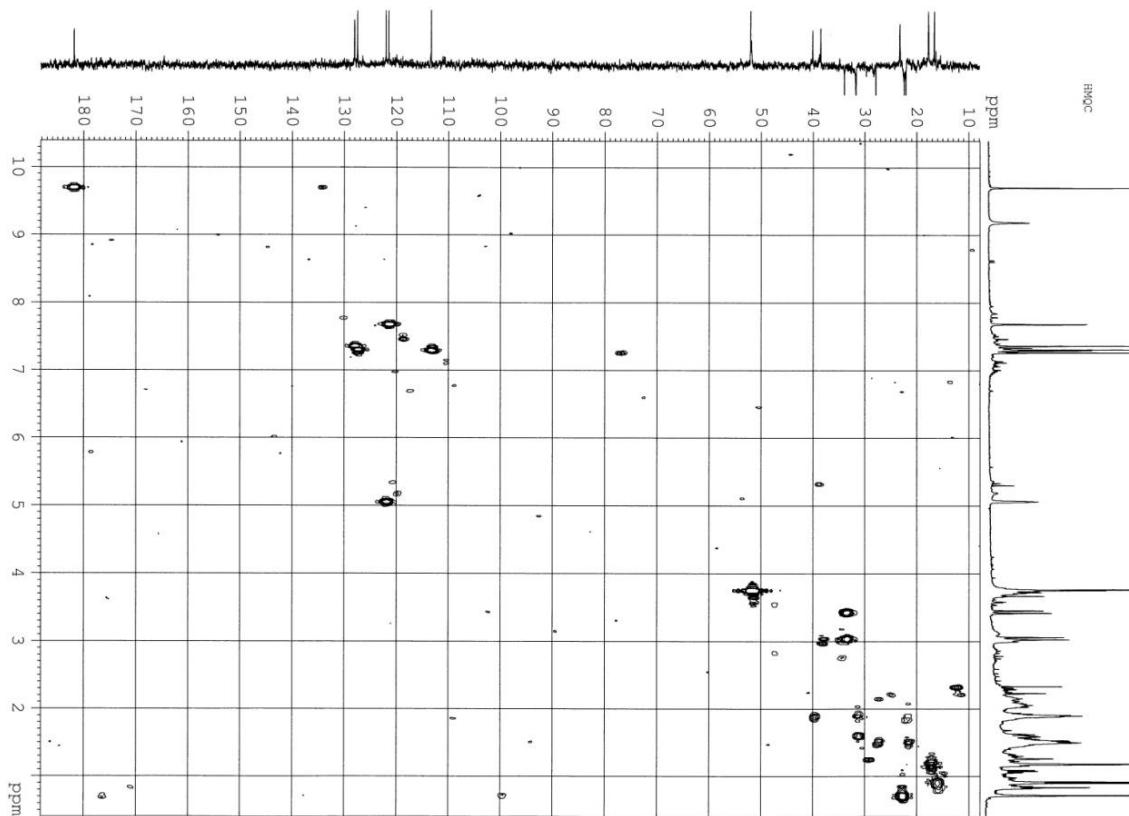


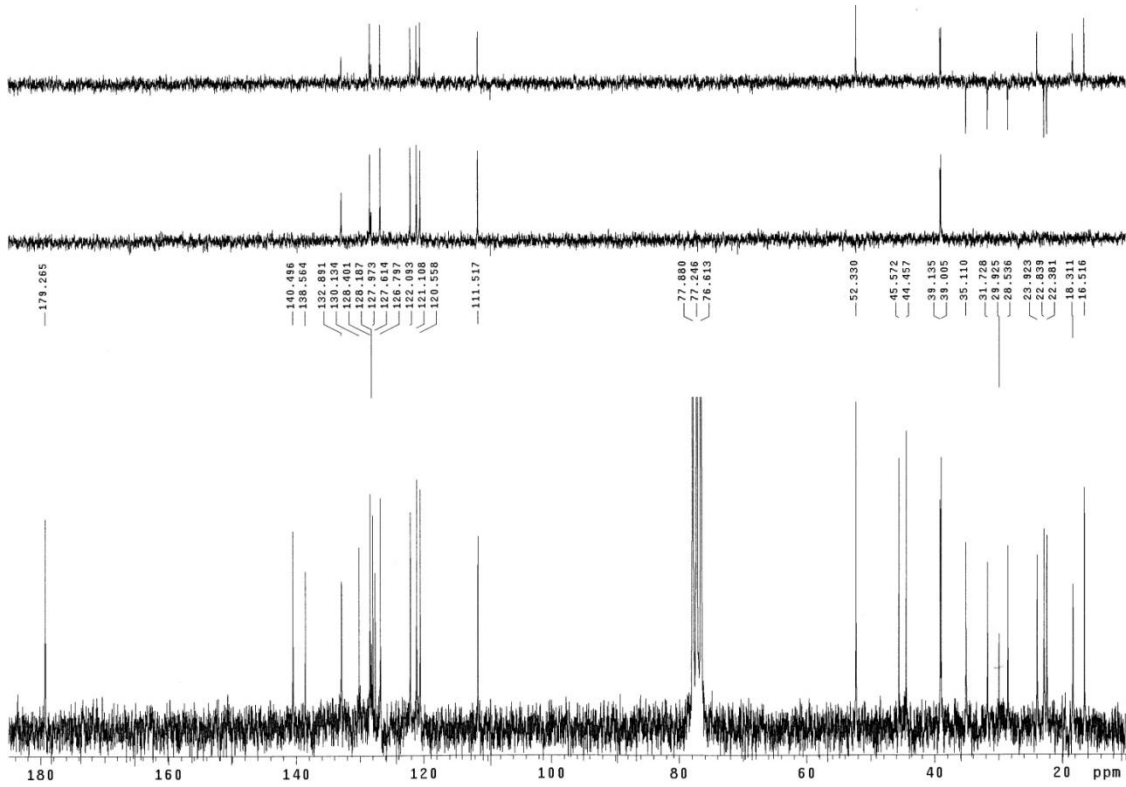
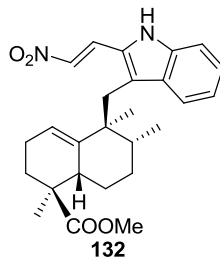
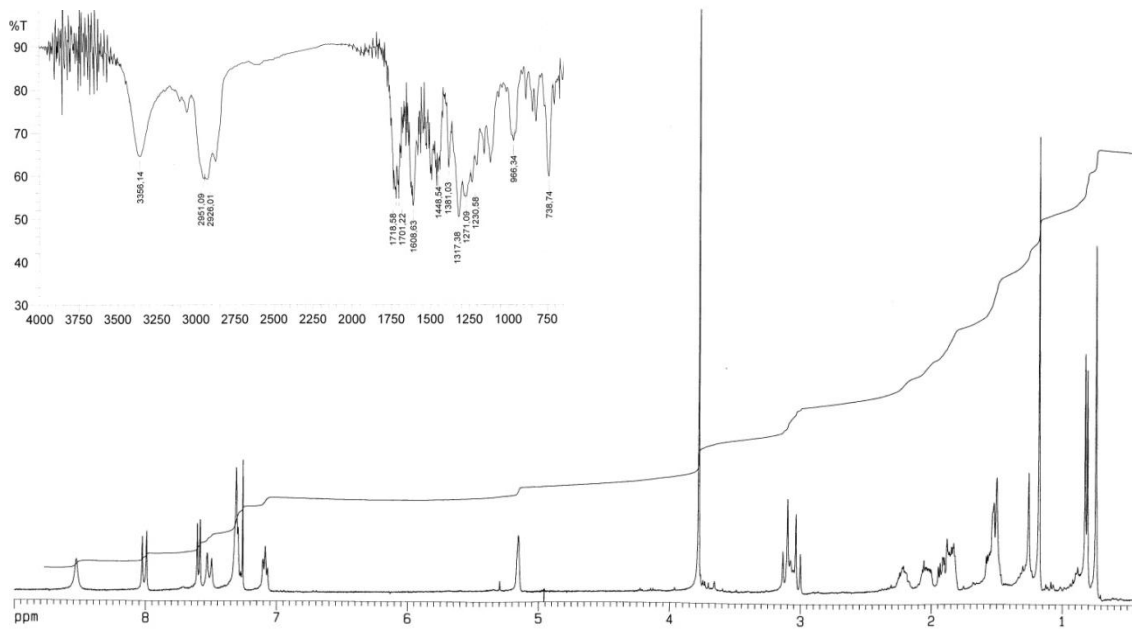


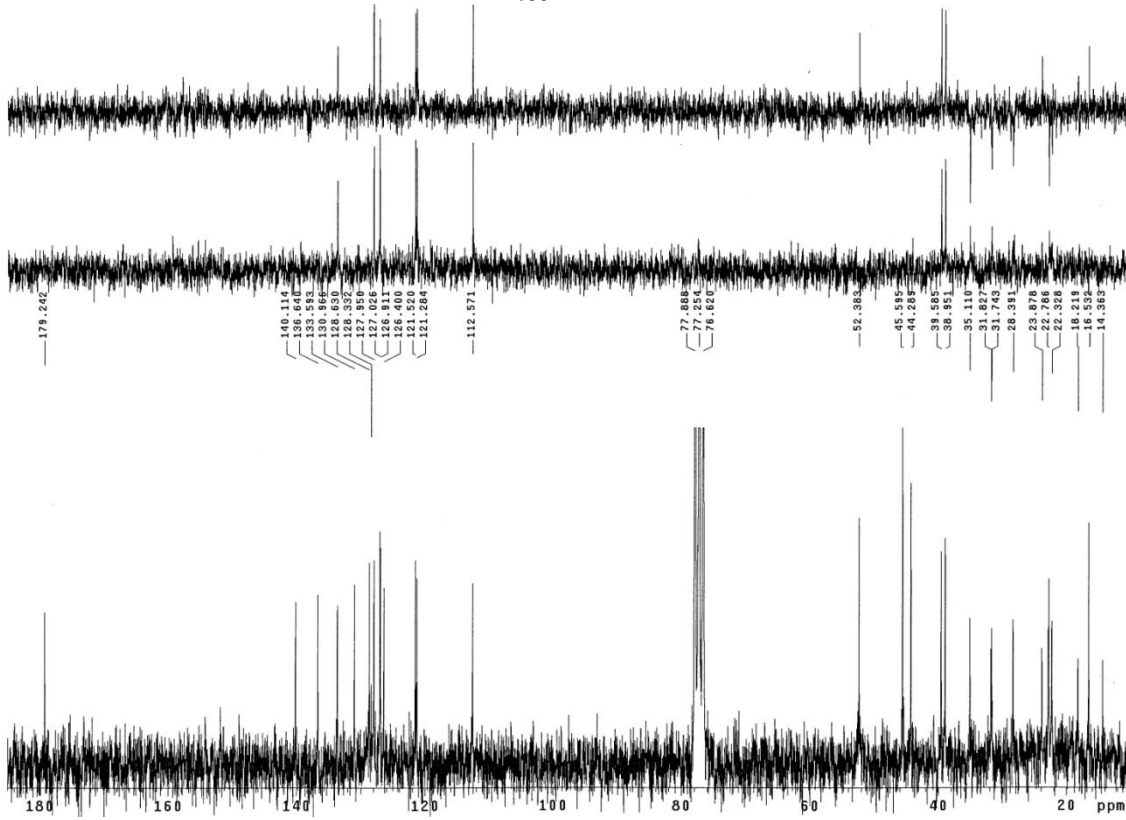
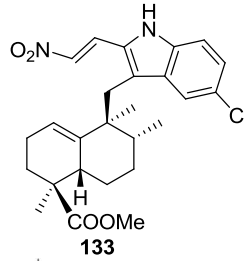
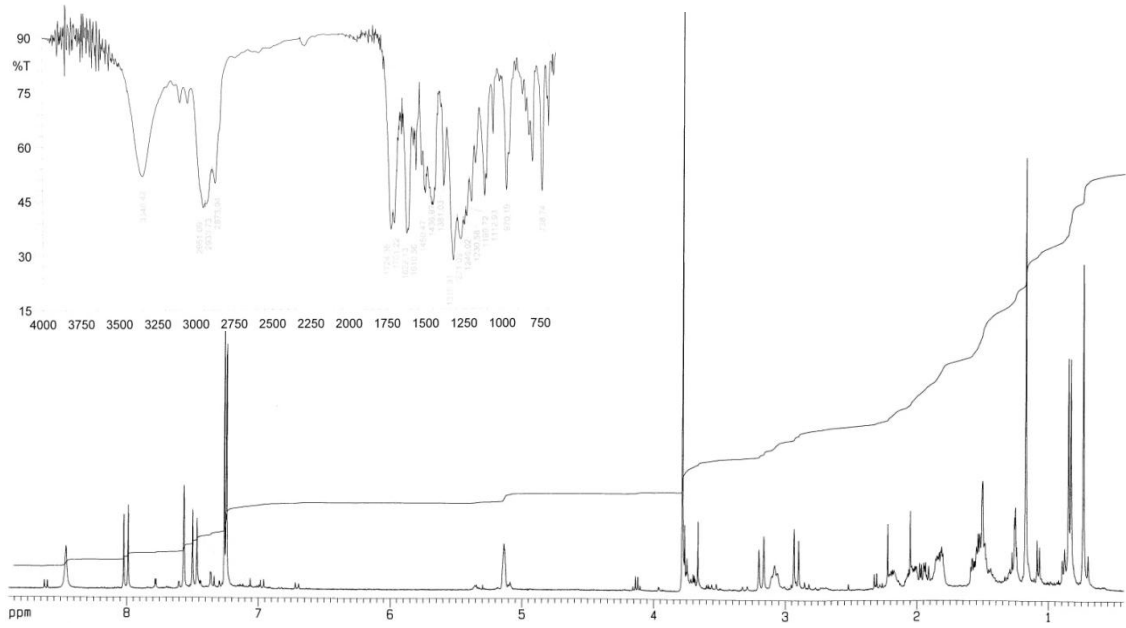


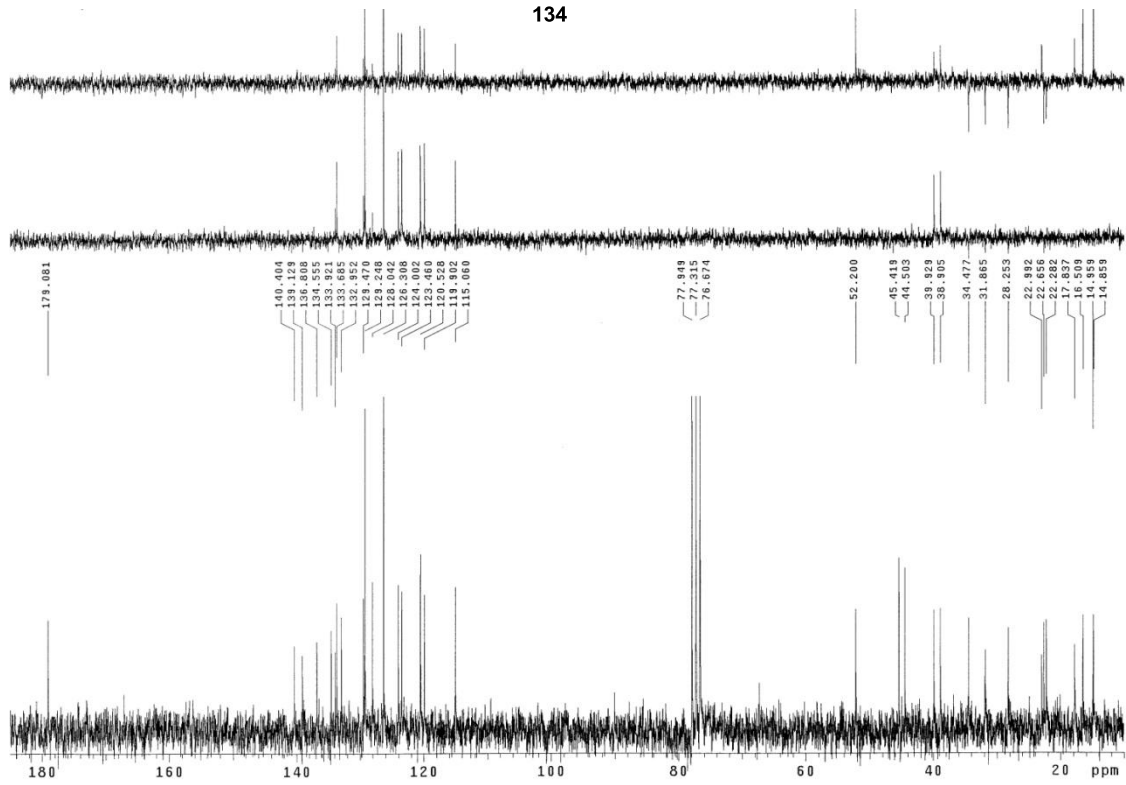
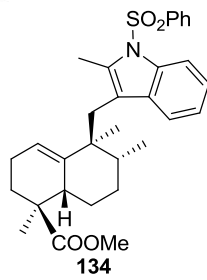
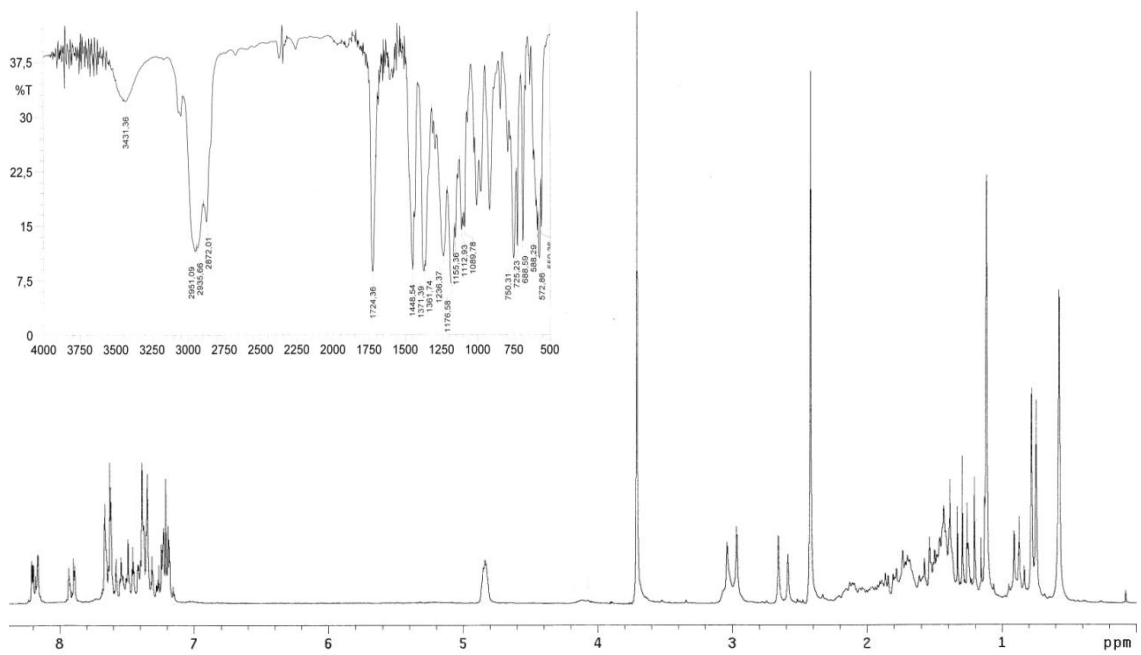


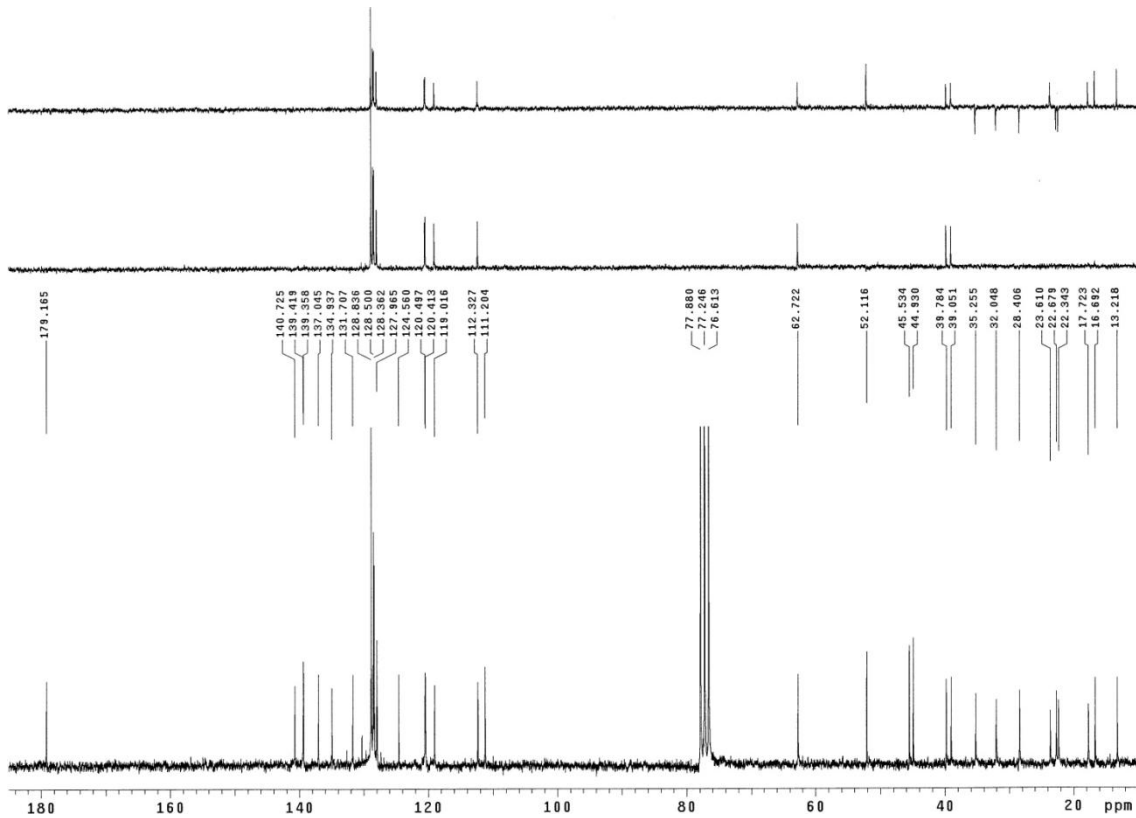
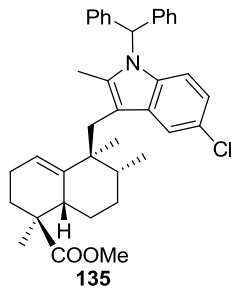
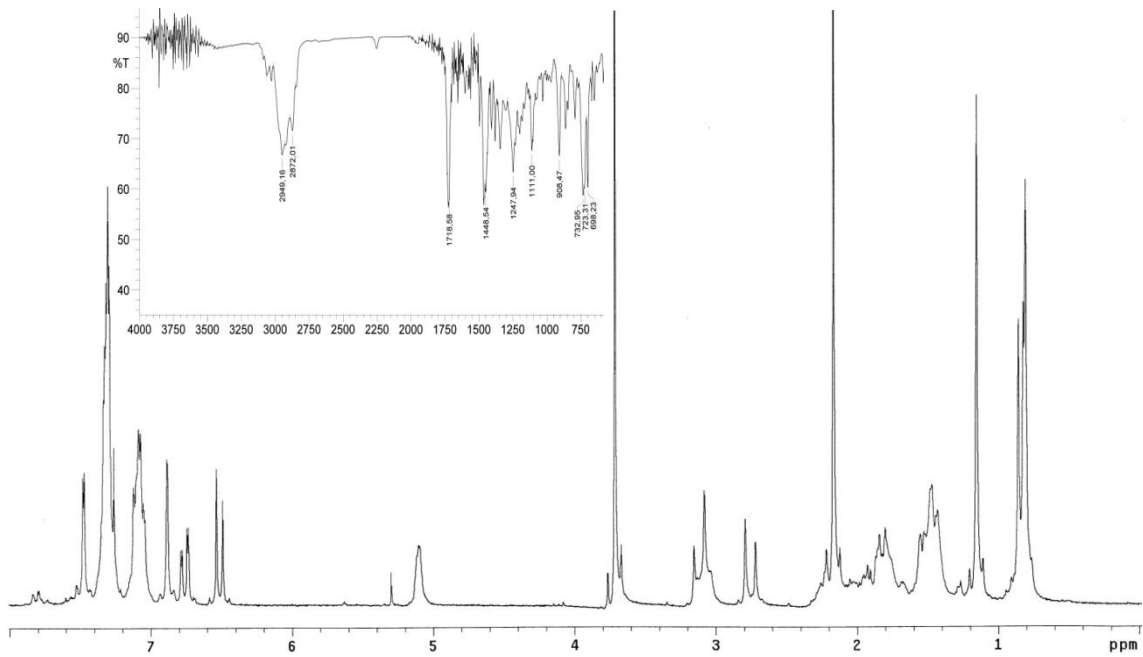


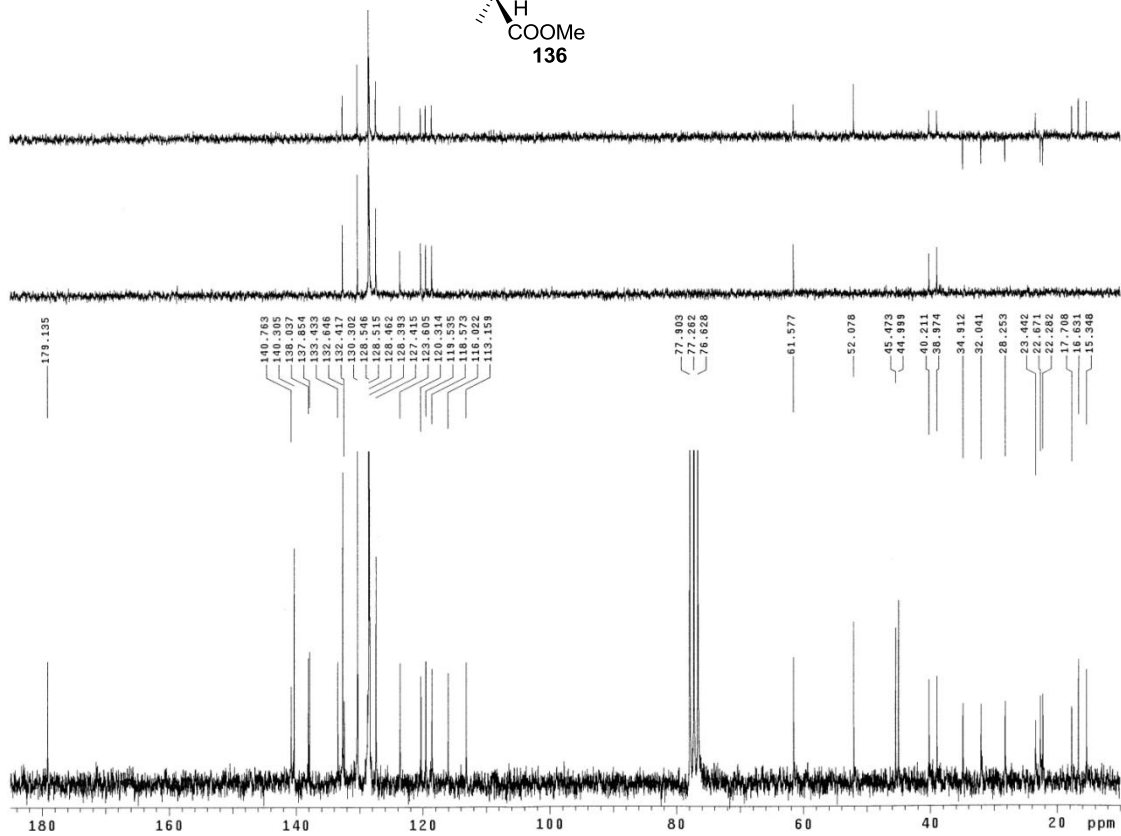
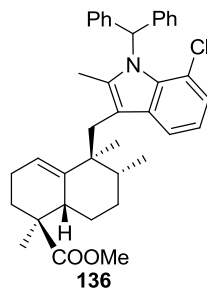
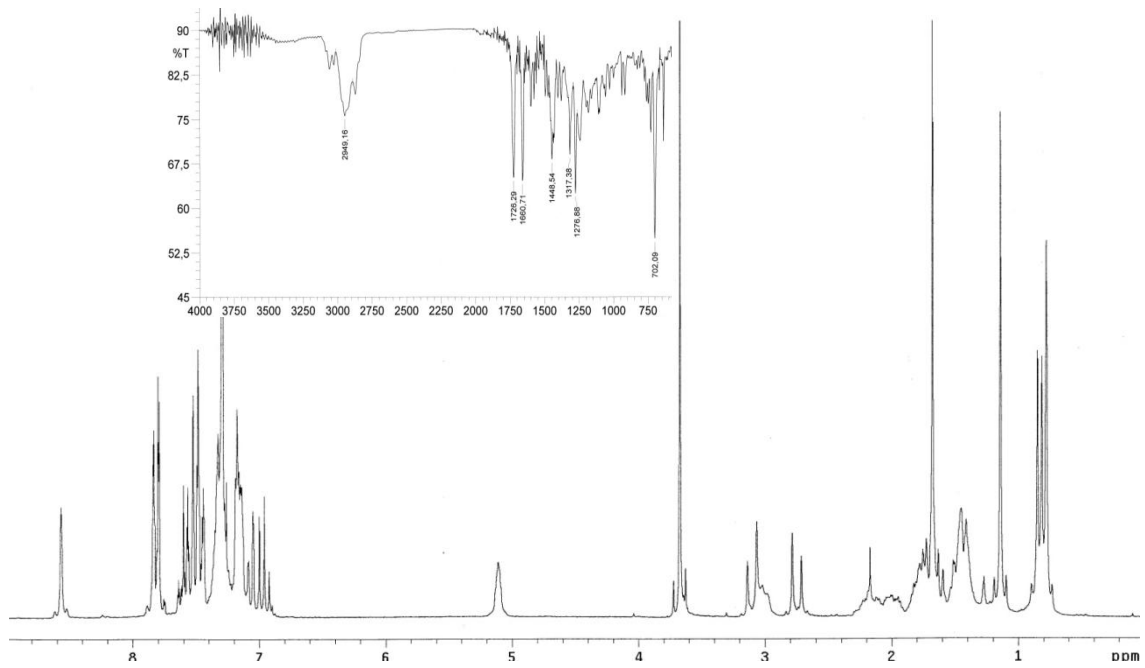


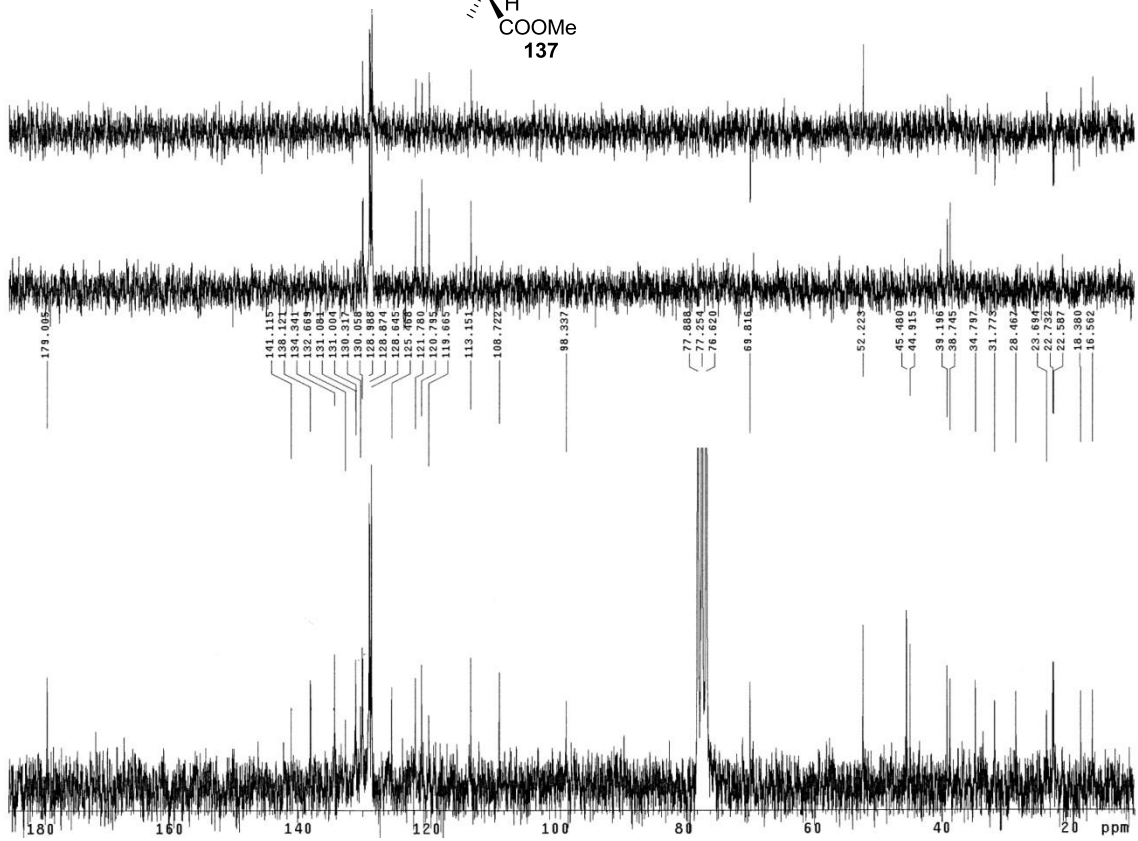
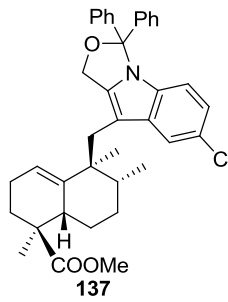
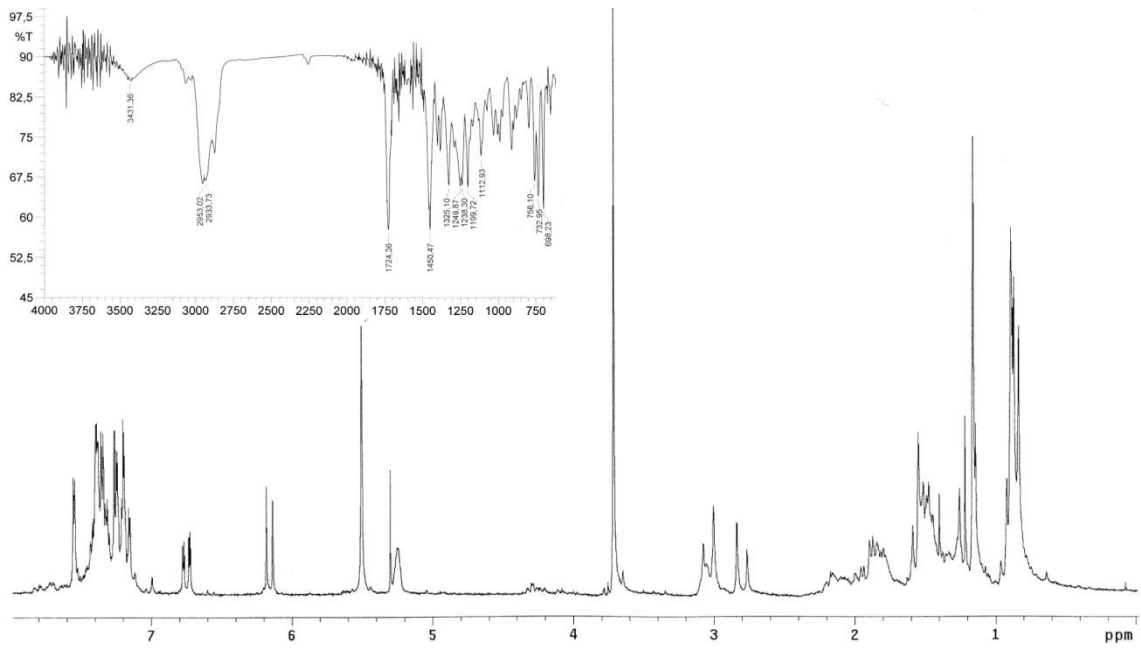


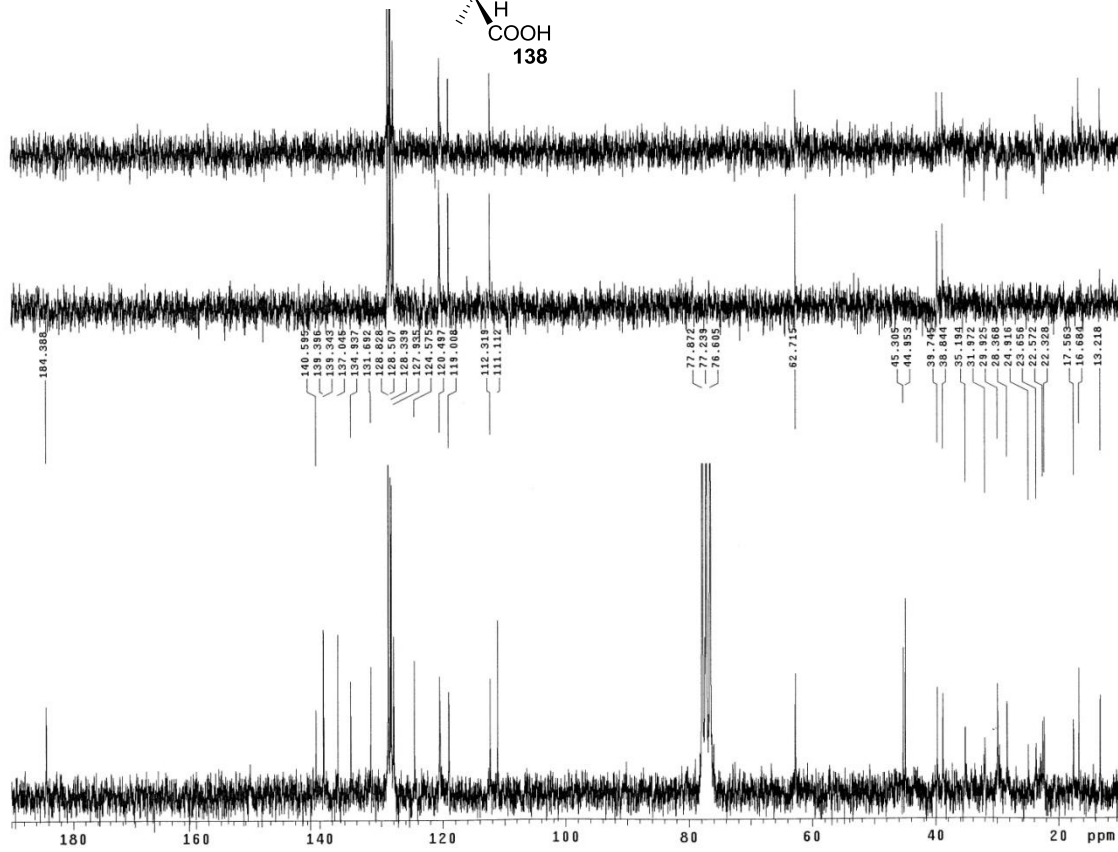
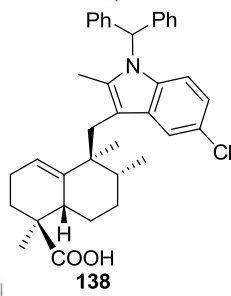
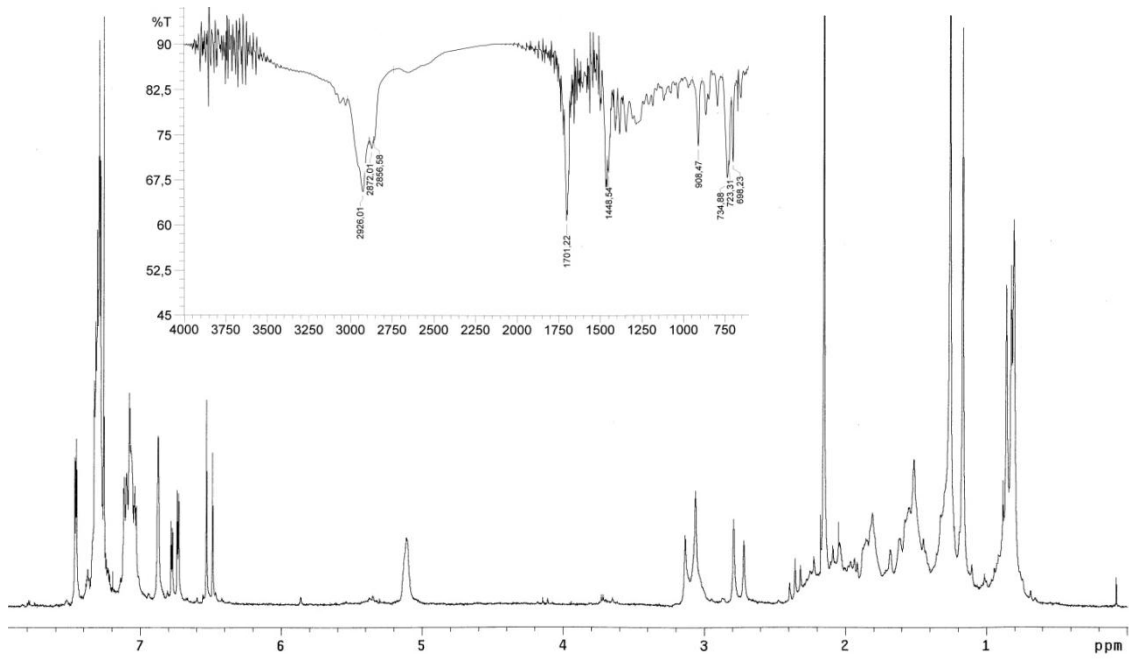














Datos cristalográficos

---

La toma de datos y la resolución de las estructuras cristalinas que aparecen en esta memoria se han llevado a cabo por el mismo procedimiento general. Monocristales de dimensiones y calidad adecuadas se han montado sobre un capilar de vidrio con orientación aleatoria. La recogida de datos se ha realizado con un difractor automático de cuatro círculos Bruker Kappa Apex II, provisto de un detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ), con el generador de rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron un determinado número de reflexiones que se ajustaron por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente, se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de  $0,5^\circ$  y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes se integraron con el programa SAINT

<sup>173</sup> usando un algoritmo de integración de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS.<sup>174</sup>

Las estructuras se han resuelto por métodos directos y se han refinado con el método de mínimos cuadrados basados en  $F^2$  utilizando el paquete de programas SHELXTL<sup>TM</sup><sup>175</sup>. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente, excepto algunas de ellas que se obtuvieron mediante síntesis de diferencias de Fourier. Las representaciones de las moléculas se han realizado con los programas SHELXTL<sup>TM</sup> y MERCURY.<sup>176</sup>

---

<sup>173</sup> Bruker, SAINT. Data Reduction Program. Version 7.68A, Bruker AXS Inc., Madison. Wisconsin, USA, 2006.

<sup>174</sup> Bruker, SADABS. Empirical Absorption Program. Version 2.03, Bruker AXS Inc., Madison. Wisconsin, USA, 2006.

<sup>175</sup> Sheldrich, G.M. SHELXTL<sup>TM</sup>. Structure Determination Software Suit. Version 6.14, Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA 2003.

<sup>176</sup> Macrae, C.F.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M. van de Streek, J. MERCURY. Molecular graphics. Version 3.0. J. Appl. Cryst. 39, 453–457, 2006.

La obtención de los monocristales, algunos detalles de la determinación estructural, las tablas de datos cristalográficos y resultados del refinamiento, así como representaciones gráficas de los compuestos estudiados, se recogen a continuación:

### Difracción de Rayos X de 53

Para la determinación del compuesto  $C_{17}H_{30}O_4$  se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.15x0.1x0.08 mm. Las dimensiones de la celda unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular  $2^\circ < \theta < 20^\circ$ . Una vez bien determinada la celda elemental y la simetría del cristal se midieron las intensidades difractadas mediante barridos  $\omega/2\theta$  hasta un ángulo máximo de Bragg de  $120^\circ$ , recogiendo 14879 reflexiones. Una vez realizadas las correcciones de Lorentz y la polarización quedaron 6887 reflexiones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ] para la resolución y refinamiento de la estructura. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos se tomaron de la Tablas Internacionales de Cristalografía.<sup>177</sup>

El cristal contiene cuatro moléculas en la unidad asimétrica. La estructura se resolvió en el grupo espacial ortorrómbico  $P2_12_12_1$  (nº 19) usando métodos directos. Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz compleja, empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de C y O condujeron a los factores de acuerdo  $R1=0.1114$ ,  $\omega R2=0.2910$ . Los átomos de H se posicionaron mediante cálculos geométricos apropiados, incluyéndolos en las últimas fases del refinamiento estructural.

### Difracción de Rayos X de 61

Para la determinación del compuesto  $C_{17}H_{30}O_2$  se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.10x0.08x0.06 mm. Se recogieron 3015 reflexiones que se reducen a 1453 reflexiones observadas.

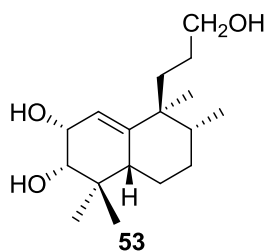
El cristal contiene 2 moléculas en la unidad asimétrica. La estructura se resolvió en el grupo espacial  $P2_1$  (nº 4) perteneciente al sistema cristalino monoclinico. Las posiciones de los átomos de H se fijaron geoméricamente. El refinamiento final converge para los factores de acuerdo  $R1=0.0344$ ,  $\omega R2=0.0925$ .

### Difracción de Rayos X de 90

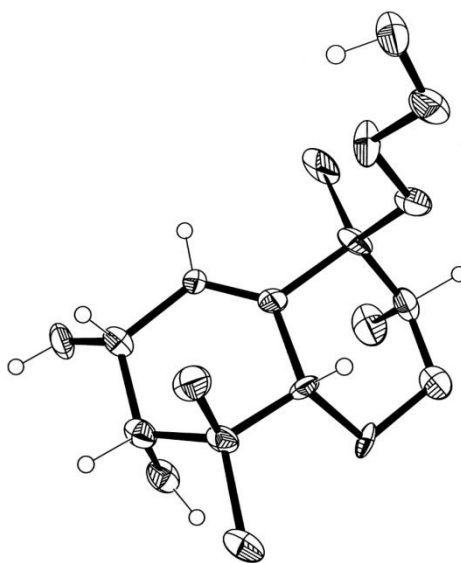
Para la determinación del compuesto  $C_{24}H_{30}NO_2Cl$  se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.20x0.15x0.10 mm. Se recogieron 12265 reflexiones que se reducen a 3469 reflexiones observadas.

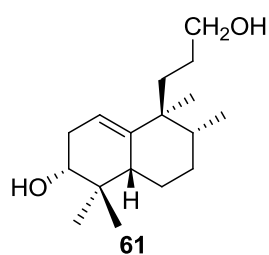
La resolución y refinamiento de la estructura se realizó en el grupo espacial ortorrómbico  $P2_12_12_1$  (nº 19). Las posiciones de los H se fijaron geoméricamente, excepto las correspondientes a los H-12 y H-15, que se obtuvieron mediante síntesis diferenciada de Fourier. El refinamiento final, empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos distintos de H condujo a los factores de acuerdo  $R1=0.0298$ ,  $\omega R2=0.0765$ .

<sup>177</sup> *International Tables for Crystallography*, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, 1995

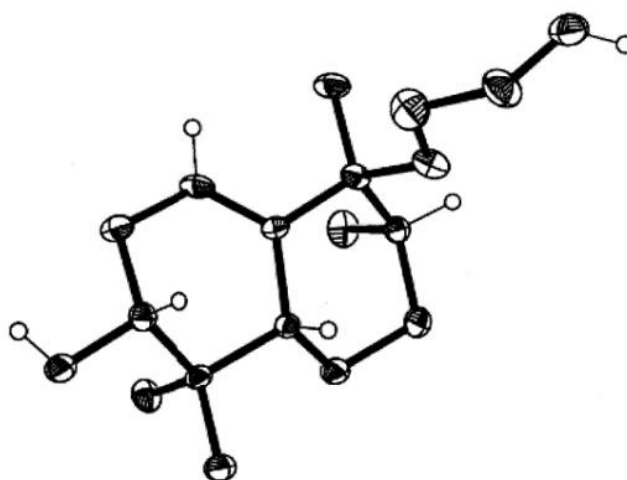


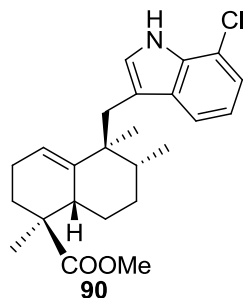
Fórmula empírica	C <sub>68</sub> H <sub>120</sub> O <sub>12</sub> (C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>4</sub>
Peso molecular	1129.64
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Grupo espacial	Ortorrómbico, P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de la celda	a: 7.2061 (3) Å    α=90° b: 18.6775 (6) Å    β=90° c: 48.9482 (16) Å    γ=90°
Volumen	6588.0 (4) Å <sup>3</sup>
Z, densidad calculada	4, 1.139 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.597 mm <sup>-1</sup>
F (000)	2496
Tamaño del cristal	0.15x0.1x0.08 mm
Rango de θ	1.81 a 60.33 grados
Límites de los índices h, k, l	-6 ≤ h < 6, -14 ≤ k < 20, -39 ≤ l < 54
Reflexiones recogidas/observadas	14879/6887 (R int=0.0376)
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados
Datos/restricciones/parámetros	6887/0/751
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.746
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1=0.1114, ωR2=0.2910
Índice R (todos los datos)	R1=0.2024, ωR2=0.3535



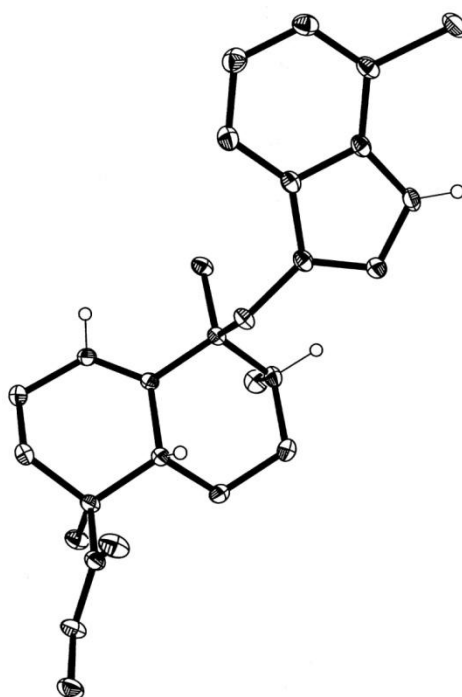


Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular	266.41
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Grupo espacial	Monoclínico, P2 <sub>1</sub>
Dimensiones de la celda	a: 12.6854 (7) Å    α=90° b: 6.7300 (4) Å    β=94.779 (5)° c: 18.7399 (12) Å    γ=90°
Volumen	1594.31 (16) Å <sup>3</sup>
Z, densidad calculada	4, 1.110 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.541 mm <sup>-1</sup>
F (000)	592
Tamaño del cristal	0.10x0.08x0.06 mm
Rango de θ	2.37 a 40.27 grados
Límites de los índices h, k, l	-10≤h≤10, -5≤k≤4, -14≤l≤15
Reflexiones recogidas/observadas	3015/1453 (R int=0.0198)
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz compleja
Datos/restricciones/parámetros	1453/1/355
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.094
Índice R final [I>2σ(I)]	R1=0.0344, ωR2=0.0925
Índice R (todos los datos)	R1=0.0364, ωR2=0.0975





Fórmula empírica	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>2</sub> Cl
Peso molecular	399.94
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178
Grupo espacial	Ortorrómbico, P <sub>2</sub> <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de la celda	a: 7.0755 (2) Å    α=90° b: 15.7058 (4) Å    β=90° c: 19.1495 (5) Å    γ=90°
Volumen	2128.02 (10) Å <sup>3</sup>
Z, densidad calculada	4, 1.248 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	1.729 mm <sup>-1</sup>
F (000)	856
Tamaño del cristal	0.20x0.15x0.10 mm
Rango de θ	4.62 a 67.08 grados
Límites de los índices h, k, l	-6≤h<8, -18≤k≤16, -19≤l<22
Reflexiones recogidas/observadas	12265/3469 (R int=0.0261)
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados
Datos/restricciones/parámetros	3469/0/265
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.051
Índice R final [ I>2σ(I)]	R1=0.0298, ωR2=0.0765
Índice R (todos los datos)	R1=0.0311, ωR2=0.0774



Conclusiones

---

1. Utilizando como producto de partida ácido *ent*-halímico, compuesto mayoritario del extracto de AcOEt de *Halimium viscosum*, se han sintetizado una serie de terpenil indol derivados, con el objetivo de probar su bioactividad y corroborar las estructuras de los productos naturales polyalthenol y pentacyclindol.
2. Se ha realizado una revisión de los sesquiterpenil indoles conocidos hasta el momento. Dichos compuestos se han clasificado en tres grupos: farnesil, aureanil y drimanil indoles, de acuerdo al esqueleto sesquiterpénico que contienen. En el grupo de drimanil indoles, que es el más numeroso, los compuestos pentacíclicos pertenecientes al mismo se han clasificado de acuerdo a las posiciones de unión del fragmento sesquiterpénico al indol.
3. Se ha realizado un estudio de la reacción en medio ácido de 3-(but-3-enil)-indoles, que conduce a compuestos hexahidrocarbazólicos. En la reacción de ciclación que tiene lugar se generan, en una sola etapa, tres nuevos centros estereogénicos con total estereoselectividad.
4. El proceso de ciclación de 3-(but-3-enil)-indoles puede considerarse como una evidencia de que el indol diterpeno anominina es el precursor biogénico de tubingensin A. En este trabajo se ha propuesto una ruta biogénica para este proceso.



5. Se ha preparado una serie de indol diterpenos **17**, **23**, **31-34** análogos al producto natural (+)-thiersindol C que han sido probados como agentes antitumorales.

6. La síntesis de 12-epi-*ent*-polyalthenol **72** y su epímero en C-19 **74** ha permitido corroborar la estructura y configuración absoluta del producto natural (+)-polyalthenol. La etapa clave de dicha síntesis consiste en la funcionalización en C-3 del esqueleto halimano.

Se han sintetizado una serie de derivados de polyalthenol diferentemente funcionalizados en las posiciones 6 y 8 del sistema indólico **80-86** y **88-90** con el fin de realizar valoraciones biológicas.

7. Se ha realizado la síntesis de 12-epi-*ent*-pentacyclindol, utilizando la metodología puesta a punto para la ciclación de 3-(but-3-enil)-indoles con un derivado adecuado de 12-epi-*ent*-polyalthenol. Dicha síntesis permite confirmar la estructura y estereoquímica del producto natural (+)-pentacyclindol, que contiene un nuevo esqueleto heterocíclico.

Se han sintetizado una serie de derivados de pentacyclindol con diferentes funciones en el sistema indólico **94-113** que han sido enviados para su valoración biológica.

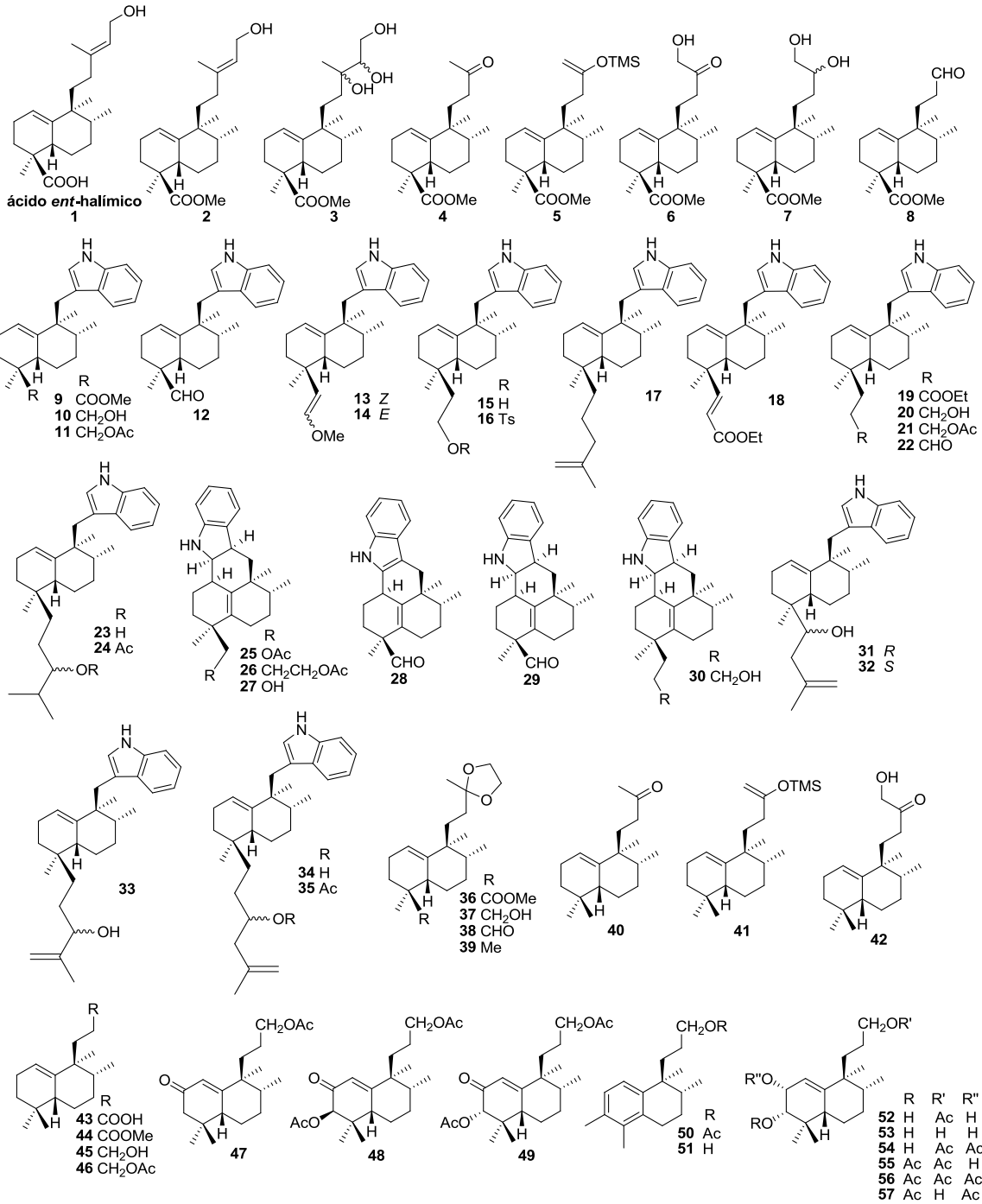
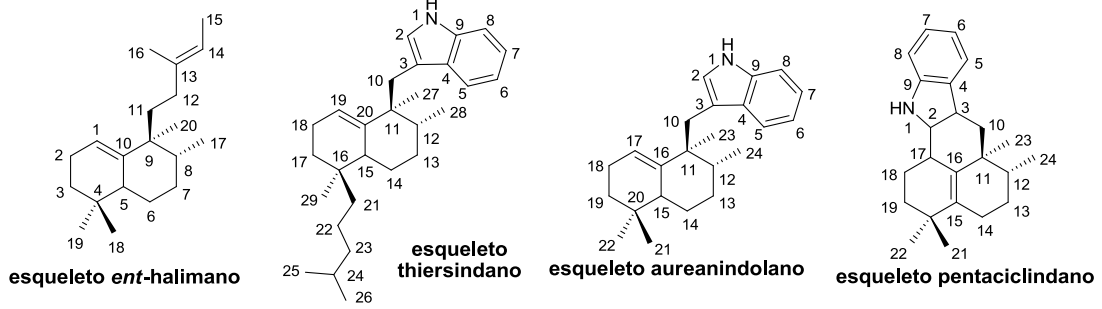
8. Las aproximaciones sintéticas realizadas al inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub> epifladib abren una nueva vía hacia la síntesis de compuestos de este tipo que contengan un fragmento quiral.

Se han ensayado diferentes metodologías orientadas a la funcionalización del metilo en posición 2 del sistema indólico de algunos de los intermedios preparados en este trabajo, y se ha encontrado que el mejor método consiste en una oxidación con Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>. En el futuro se espera optimizar esta reacción y probar otras vías.

9. Se han enviado para su valoración biológica un total de 64 compuestos sintetizados en este trabajo. Actualmente se conocen los resultados correspondientes a **17**, **23**, **25**, **27**, **31-34**, **71-74**, **80**, **91-95**, **114** y **115**. Dichos compuestos se han probado frente a varias líneas tumorales humanas (HeLa, A549, HT-29, HL-60, MCF-7) y se ha encontrado que la gran mayoría han resultado ser moderadamente activos a concentraciones de 10<sup>-5</sup> M.

También se han probado como antimaláricos y antituberculosos los compuestos **25**, **27**, **71**, **72**, **80**, **91-95**, **114** y **115**; en este caso únicamente el compuesto **94** resultó ligeramente activo como antimalárico, con un valor de IC<sub>50</sub> de 6.70±0.4 µM.

Numeración de compuestos



Numeración de compuestos

