

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**PRODUCTOS BIOACTIVOS: ÁCIDO MAKASSARICO,
SALMAHYRTISOL A Y ÉTERES LIPÍDICOS
BIOCONJUGADOS.**

MARÍA MARTÍN DEL REY

ENERO 2014

**PRODUCTOS BIOACTIVOS: ÁCIDO MAKASSARICO,
SALMAHYRTISOL A Y ÉTERES LIPÍDICOS
BIOCONJUGADOS.**

Trabajo para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

María Martín del Rey

Salamanca, Enero 2014

Visado en Salamanca

Enero 2014

Fdo. Isidro Sánchez Marcos
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Pilar Basabe Barcala
Catedrática de Química Orgánica

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los Dres. D^a Pilar Basabe Barcala y D. Isidro Sánchez Marcos, a los que quiero dar las gracias por la ayuda, el cariño y el apoyo que me han mostrado estos años, he aprendido mucho de vosotros.

También quiero agradecer la ayuda y buenos consejos recibidos de los Dres. D. Julio González Urones, D. Narciso Martín Garrido, D. David Díez Martín, D^a. Rosalina Fernández Moro y D^a María José Sexmero Cuadrado.

Quiero agradecer, de igual manera, a los doctores D^a. Anna Lithgow, del Servicio de RMN, D^a. Francisca Sanz, del Servicio de difracción de Rayos-X, y D. Cesar Raposo, del Servicio de Espectrometría de Masas, la ayuda y el interés mostrado.

De manera especial me gustaría agradecer al Dr. D. José Manuel Padrón del Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González de La Laguna, la realización de las pruebas de actividad biológica, así como al Dr. D. Vicente Gotor Fernández del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo la realización de las reacciones de biorreducción.

No me puedo olvidar de mis “chicas” Marisa y María José, gracias por animarme, escucharme y sacarme siempre una sonrisa, estos años no hubieran sido iguales sin vosotras.

La tesis doctoral no es solo el periodo de tu vida en el aprendes a investigar y a formarte académicamente, sino también a nivel personal. Muchas han sido las personas que me han acompañado en este camino y a las que quiero dar las gracias, puesto que todas ellas han contribuido a que hoy sea como soy...

A aquellas con las que he compartido buenos y no tan buenos momentos en el laboratorio...

Gracias a...

Mari Fe, por contagiarme su energía y entusiasmo, y estar siempre ahí cuando la he necesitado.

Javier, por su generosidad y ayuda incondicional.

A los chicos nuevos, Carmen y Mateo, por su vitalidad y alegría.

A Aitor, mi compañero del laboratorio pequeño, con el que he compartido tardes de risas y también momentos de desesperación cuando la química “no iba”.

A Ana Gil, por enseñarme la química de los bioconjugados.

Y por supuesto a Araceli, por mostrarme siempre una sonrisa y animarme en los malos momentos.

No puedo obviar a mis amigos a los que les tengo que agradecer el hacerme olvidarme de la química y de la tesis, por un rato...

A María Rosa, por ser más que una amiga, por su ánimo y apoyo en los últimos meses, por su eterna sonrisa y dulzura... y por supuesto a su “otra mitad” Óscar, por animarme y confiar siempre en mi, ¡GRACIAS!.

A Ana, Carlos, Chuchi, Óscar.... por estar siempre ahí.

A Bea y Juan, por los maravillosos fines de semana en Madrid.

A mis niñas Inés y Ana, porque aún en la distancia os siento siempre cerca.

A Susana, por hacerme la portada de esta tesis, ¡¡gracias por todo!!

Y a todos y cada uno de los que no he nombrado, porque siempre os tengo en mi mente y en mi corazón.

No puedo olvidar a aquellas personas que han “sufrido” mi tesis igual o más que yo durante estos últimos meses ... Mi Familia...

Gracias....

A mis padres, Ángel y Vicenta, por ser los pilares de mi vida, sin ellos no estaría aquí ni sería lo que soy.

A mi hermanos Ángel, Raquel, Yaiza y Marta, por entendernos solo con mirarnos, por demostrarme cada día que siempre puedo contar con ellos.
¡Gracias!

Y por supuesto a mis sobrinos, a los que quiero dedicar esta tesis, a Miguel, por su bondad y dulzura, y al peque, Nicolás, por ser para mí un ejemplo de valentía y superación personal.

ÍNDICE

	Pág.
Índice	1
Abreviaturas y acrónimos	5
Introducción	11
1.- <i>Inhibidores de proteína quinasa</i>	13
2.- <i>Sesterterpenos</i>	19
3.- <i>Híbridos de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales</i>	40
Antecedentes	47
I.- <i>Síntesis de sesterterpenos y de meroterpenos inhibidores de proteína quinasa</i>	49
II.- <i>Síntesis de híbridos estructurales de flavonoides y terpenoides</i>	58
III.- <i>Lípidos antitumorales e híbridos de los mismos con sesterterpenolidas bioactivas</i>	60
Objetivos	63
Discusión de Resultados	69
1. Síntesis del (+) ácido makassarico	71
1.1 <i>Síntesis del fragmento aromático</i>	72
1.2 <i>Síntesis del fragmento diterpénico</i>	74
1.3 <i>Acoplamiento de ambos fragmentos</i>	80
1.4 <i>Reacciones de deoxigenación del producto de acoplamiento y posterior adecuación de los sustituyentes del anillo aromático</i>	83

Índice

2. Síntesis de sesterterpenos pentacíclicos: hippospongida A y salmahyrtisol A.....	90
2.1 Síntesis de hyrtiosanos	93
2.2 Síntesis de salmahyrtisanos	99
2.2.1 Reacción de ciclación	99
2.2.2 Modificación de los grupos funcionales.....	102
3 Síntesis de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales.....	113
3.1 Síntesis de 3'-hidroxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno 77 y 4'-hidroxi-3,4,5-trimetoxiestilbeno, 69	115
3.2 Síntesis de la fracción lipídica.....	120
3.3 Acoplamiento de ambos fragmentos.....	120
Valoraciones biológicas.....	125
Parte experimental.....	135
Técnicas generales.....	137
Desarrollo experimental.....	146
Tablas de RMN de ¹³C y bidimensionales.....	233
Espectroscopia.....	287
Conclusiones.....	401
Numeración de compuestos.....	409

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

- **Ac** acetilo
- **Ac₂O** anhídrido acético
- **AcOEt** acetato de etilo
- **AIBN** azobisisobutironitrilo
- $[\alpha]_D^{20}$ rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y a 20 °C
- **nBuLi** *n*-butillitio
- **tBuOH** *tert*-butanol
- **col.** colaboradores
- **COSY** COrrrelation SpectroscopY
- **mCPBA** ácido *meta*-cloroperbenzoico
- **c/u** cada uno
- **d** doblete
- **dd** doble doblete
- **ddd** doble doblete de dobletes
- **DCC** N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- **DCM** diclorometano
- **DDQ** 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
- **DEPT** Distorsionless Enhancemet of Polarization Transfer
- **DIBAL** hidruro de diisobutilaluminio
- **DMF** dimetilformamida
- **DMAP** dimetilaminopiridina
- **dt** doble triplete
- **EMIE** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico
- **EMIEAR** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución
- **eq.** equivalentes
- **Et₂O** éter
- δ desplazamiento químico
- **EtOH** etanol
- **HMBC** Heteronuclear Multiple Bond Connection

- **HMPA** hexametilfosforamida
- **HMQC** Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **HRMS** High Resolution Mass Spectrometry
- **h** hora
- **Hex** hexano
- **Hz** hertzios
- **IR** infrarrojo
- **J** constante de acoplamiento
- **LAH** hidruro de aluminio y litio
- **M** concentración molar
- **m** multiplete
- **MeOH** metanol
- **mg** miligramos
- **MHz** megahertzios
- **min** minutos
- **mL** mililitros
- **mmol** milimoles
- **MS** Mass Spectrometry
- **MTPA** ácido α -methoxy- α -trifluoromethylfenil acetico
- **m/z** masa/carga
- **NaHMDS** hexametildisilazida de sodio
- **NMO** óxido de *N*-metilmorfolina
- **nOe** Efecto Nuclear Overhauser
- **P.f.** punto de fusión
- **PDC** dicromato de piridina
- **PLA2** fosfolipasa A2
- **ppm** partes por millón
- **Red-Al** sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio hidruro
- **RMN** Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY** Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
- **s** singlete
- **SAR** relaciones estructura-actividad

- **t** triplete
- **t.a.** temperatura ambiente
- **TBAF** tetrabutil amonio fluoruro
- **TBDMSOTf** *tert*-butildimetilsilil triflato
- **TFAA** anhídrido trifluoroacético
- **THF** tetrahidrofurano
- **TMSCHN₂** trimetilsilildiazometano
- **TPAP** perrutenato de tetrapropilamonio
- ***p*TsOH** ácido *para*-toluensulfónico
- **u.m.a.** unidades de masa atómica
- ° C grados centígrados

INTRODUCCIÓN

En este trabajo se va a desarrollar la síntesis de metabolitos bioactivos que pueden encuadrarse dentro de tres grupos:

- 1.- Inhibidores de proteína quinasas
- 2.- Sesterterpenos
- 3.-Híbridos de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales.

Por ello haremos una breve introducción a cada uno de estos apartados.

1.- Inhibidores de proteína quinasas

Las proteína quinasas juegan un papel crítico en la regulación celular y la alteración en esta regulación es un factor que contribuye al desencadenamiento de muchas enfermedades incluido el cáncer.

Las proteína quinasas junto a las proteínas fosfatasas son enzimas que regulan el estado de fosforilación de proteínas intracelulares. Debido a su implicación en el desarrollo de enfermedades como el cáncer, la inflamación y las enfermedades inmunológicas, han emergido recientemente como dianas celulares en la terapia de estas enfermedades¹.

Las proteína quinasas se caracterizan porque unen covalentemente un grupo fosfato, a partir de un ATP donador, a residuos de serina, treonina y/o tirosina de sus sustratos. De las 520 proteína quinasas identificadas, 90 son

¹ Jose Miguel Ortiz Melón,, Monografía XXIV, pag.15. Real Academia Nacional de Farmacia.Madrid 2009.

tirosina quinasas, 43 son tirosina quinasas “like” y el resto son serina/treonina quinasas².

Las estrategias convencionales en el tratamiento del cáncer se basan en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, dado que la base molecular que subyace en muchos tipos de cáncer es una disfunción de proteína quinasas, estos enzimas constituyen dianas moleculares del mayor interés para el diseño de inhibidores específicos.³

Para llevar a cabo su función, cualquier proteína quinasa debe ser capaz de unir la proteína sustrato y el ATP y por tanto la base de un diseño racional de inhibidores consiste en prevenir la unión de ATP o del sustrato o de ambos, de modo que quede bloqueada la función de la proteína quinasa.

Aunque la estructura 3D se conoce solamente para el 10 % de las proteínas quinasas, facilita la predicción y comparación de los sitios de unión del ATP de moléculas relacionadas con los sustratos³.

En los últimos años se han aprobado por la FDA varios inhibidores de proteína quinasas para el tratamiento del cáncer. Todos ellos tienen como diana celular diferentes tirosina quinasas (Tabla 1). En este momento más de 40 inhibidores de proteína quinasas se encuentran en fase de ensayos clínicos¹.

² Schlessinger, J. *Cell*. **2000**, *103*, 211.

³ Noble, M. E; Endicott, J. A.; Johnson, L.N. *Science* **2004**, *303*, 1800.

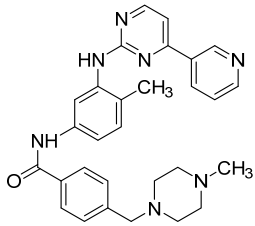
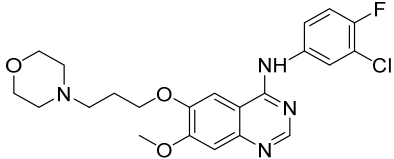
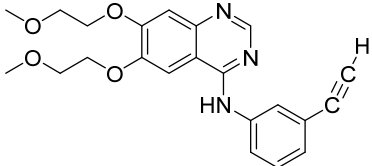
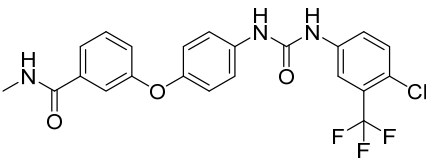
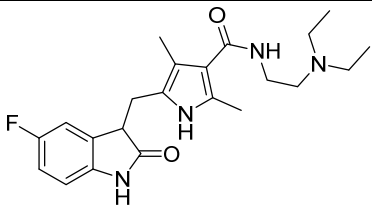
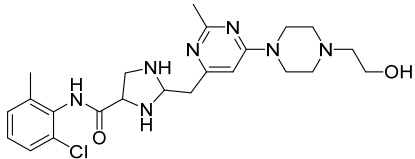
Estructura	Fármaco	Diana celular	Uso clínico
	Imatinib 2001	Bcr-abl tirosina quinasa c-kit quinasa	Leucemia mieloide crónica (CML), tumor gastrointestinal del estroma (GIST)
	Gefitinib 2003	EGFR tirosina quinasa (Her1) o Erb-1	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL)
	Erlotinib 2004	EGFR tirosina quinasa	Cancer de páncreas avanzado o metastásico combinado con gencitabina
	Sorafenib 2005	Raf quinasa, VEGFR, PDGFR-β, Flt3 y p38α	Cancer renal avanzado
	Sunitibib 2006	Multiples RTK PDGRF y VEGFR	GIST y carcinoma renal (RCC)
	Dexatinib 2006	Src-Abl tirosina quinasa	Leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia linfoblástica aguda cromosoma philadelphiapositivo (Ph+ALL)

Tabla 1. Inhibidores de proteína quinasa aprobados como fármacos

De todas las proteínas implicadas en la señalización mitogénica, posiblemente una de las que más interés han despertado en las últimas décadas son las pertenecientes a la familia de las MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases).⁴ Esta familia de serina/treonina quinasas cuenta actualmente con cuatro subfamilias bien caracterizadas:

- ERKs (Extracelular Signal-Regulated Kinases)
- SAPKs/JNKs (Stress-Activated Protein Kinases / Jun N-terminus Kinases)
- p38
- ERKs/BMK

Las proteína quinasas MSK1 (Mitogen and Stress-activated Protein Kinase) y MAPK están asociadas a serina/treonina y están involucradas en señales celulares que regulan varios procesos tales como la división celular, apoptosis y expresión génica⁵.

Hasta ahora hemos hablado de inhibidores de proteína quinasas obtenidos por síntesis pero también se encuentran productos naturales que presentan esta actividad.

A partir de esponjas marinas se han aislado alrededor de 70 compuestos que presentan actividad como inhibidores de proteína quinasas.⁶

Dentro de estos metabolitos aislados de esponjas nos vamos a referir exclusivamente a los compuestos inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógenos. Las estructuras de estos compuestos se recogen en la figura 1.

⁴ Piero Crespo Baraja. Monografía XXIV pag.123. Real Academia de Farmacia. Madrid 2009.

⁵ Kannan-Thulasiraman, P.; Katsoulidis, E.; Tallman, M.S.; Arthur, J. S. C.; Plataniias, L. C. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 22446.

⁶ Skropeta, D.; Pastro, N.; Zivanovic, A.; *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2131

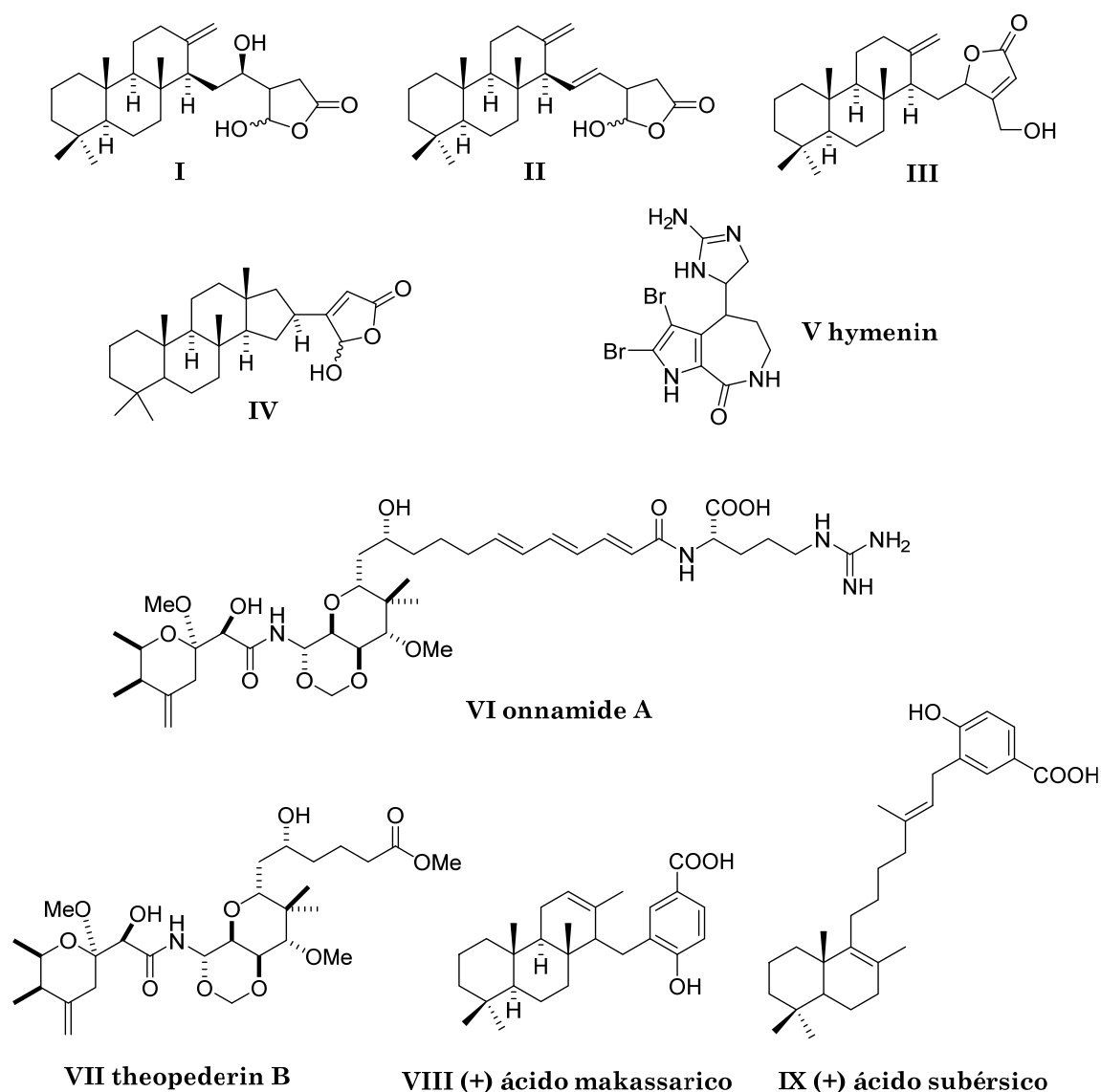


Figura 1. Inhibidores de proteína quinasa activadas por mitógenos aisladas de esponjas marinas.

Se conoce que inhibidores selectivos de estas quinasas afectan a procesos celulares de alta especificidad y que por lo tanto tienen interés en el desarrollo de fármacos anticancerígenos⁷.

Varios sesterterpenos de esqueleto cheilantano (**I-IV**) aislados de esponjas⁸ exhiben actividad inhibitora frente a MSK1 y frente a la proteína

⁷ Fusetani, N.; Nakao, Y. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 689.

⁸ Buchanan, M. S.; Edser, A.; King, G.; Whitmore, J.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 303.

quinasa MAPKAP K-2. Muchas proteína quinasas activadoras de la cascada MAPK/ERK conducen a división celular y por tanto son una diana potencial de fármacos anticancerígenos⁹.

Extractos de especies de esponjas *Iotrochota birotulata* y *Spongia barbara* inhiben la cascada MAPK/ERK sin afectar a la supervivencia de la célula¹⁰. **Hymenin, V**, aislada de la esponja *Stylotella aurantium*¹¹ presenta actividad inhibidora frente a la cascada Raf/MEK/MAPK.

Onamida A, VI, y **theopederin B, VII**, son dos compuestos aislados de esponjas¹² que inducen las proteína quinasas p38 y JNK12, que son dos de las subclases de la familia de las MAPK quinasa y activan una respuesta de estrés ribotóxico e inducen apoptosis¹³⁻¹⁴.

(+) **Ácido makassarico, VIII**, y (+) **ácido subérsico, IX**, son dos meroterpenos aislados de la esponja *Acanthodendrilla sp.* recogida en Indonesia. Estos compuestos inhiben la proteína quinasa MAPKAP2 que está implicada en procesos de estrés celular y en procesos inflamatorios¹⁵.

Nos hemos centrado únicamente en inhibidores de proteína quinasas MAPK aisladas de esponjas precisamente porque la síntesis de una de estas moléculas, (+) **ácido makassarico**, será uno de los objetivos de este trabajo. No obstante, a partir de esponjas marinas se han aislado inhibidores de otras proteína quinasas como PKC, CDK, TPK, REFG, Raf/MAP, GSK-3 y otras⁶.

Estos resultados inducen a pensar que los inhibidores de proteína quinasas aislados de esponjas pueden jugar un papel crucial en el desarrollo de fármacos activos en este prometedor campo dirigido a la terapia antitumoral.

⁹ Kolch, W. *Biochem. J.* **2000**, *351*, 289.

¹⁰ Brown, J.; Kesler, C.; Nearg, J.; Fishman, L. *Toxicon* **2001**, *39*, 1835.

¹¹ Tasdemir, D.; Mallon, R.; Greenstein, M.; Feldberg, L.; Kim, S.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mangalindan, G.; Concepcion, G.; Harper, M.K.; Ireland, C.M.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 529.

¹² Lee, K-H.; Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Cancer Sci.* **2005**, *96*, 357.

¹³ Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3828.

¹⁴ Sakemi, S.; Ichiba, T.; Kohmoto, S.; Saucy, G.; Higa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4851.

¹⁵ Williams, D. E.; Telliez, J. B.; Liu, J.; Tahir, A.; van Soest, R.; Andersen, R. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2127.

2.-Sesterterpenos

Los sesterterpenos¹⁶ son un grupo de pentaprenil terpenoides cuya estructura deriva del geranil farnesil difosfato¹⁷. Aunque los sesterterpenos son un grupo pequeño de terpenos, sus procedencias son muy diversas y han sido aislados de hongos terrestres, líquenes, insectos y organismos marinos, especialmente de esponjas.

Los sesterterpenos presentan propiedades biológicas diversas, antiinflamatoria, citotóxica, anticancerígena, antimicrobiana y antituberculosa. Presentan actividad inhibidora frente a protozoos, parásitos, la supresión de la expresión de la ciclooxigenasa-2 y óxido nítrico sintasa inducible y actúan como inhibidores de fosfolipasa A₂.

Su estructura y diversa bioactividad hacen a los sesterterpenos atractivos tanto para fines biomédicos como para fines médicos.

En este capítulo se pretende hacer una revisión de sesterterpenos basándonos en su estructura y actividad biológica.

2.1. Sesterterpenos lineales

El primer sesterterpeno acíclico aislado fue **todo-trans-geranilnerolidol**, obtenido del hongo fitopatogénico *Cochliobolus heterostrophus*¹⁸ (Figura 2). Son compuestos que presentan una cadena lineal con diferentes insaturaciones y diversas funcionalidades en sus extremos desde grupos furánicos, ácidos tetrónicos o γ lactonas.¹⁹ La mayoría de ellos se aíslan de organismos marinos y también aparecen a veces junto a productos de degradación C-21. De dichos organismos se aíslan muchos furano-terpenos C₂₅. Algunos de los más representativos (Figura 2) son **furospongina 3** y **furospongina 4** (*Spongia officinalis*)²⁰ siendo estos los

¹⁶ Wang, L.; Yang, B.; Lin, X.-P.; Zhou, X.-F.; Liu, Y. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 455.

¹⁷ Geoffrey A. *Phytochemistry*, **1974**, *13*, 2343.

¹⁸ Nozoe, S.; Morisaki, M.; Fukushima, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *42*, 4457.

¹⁹ J. R. Hanson, *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, *13*, 529

²⁰ Cimino, G.; Stefano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5983

primeros que se aislaron y en los que se identificó el anillo furánico. Otros compuestos con dicha funcionalidad son **unterospongin B**²¹, **idiadiona**²², **astakolactin**²³ o **hippospongina A**²⁴, que tienen actividad antimicrobiana o antibiótica.

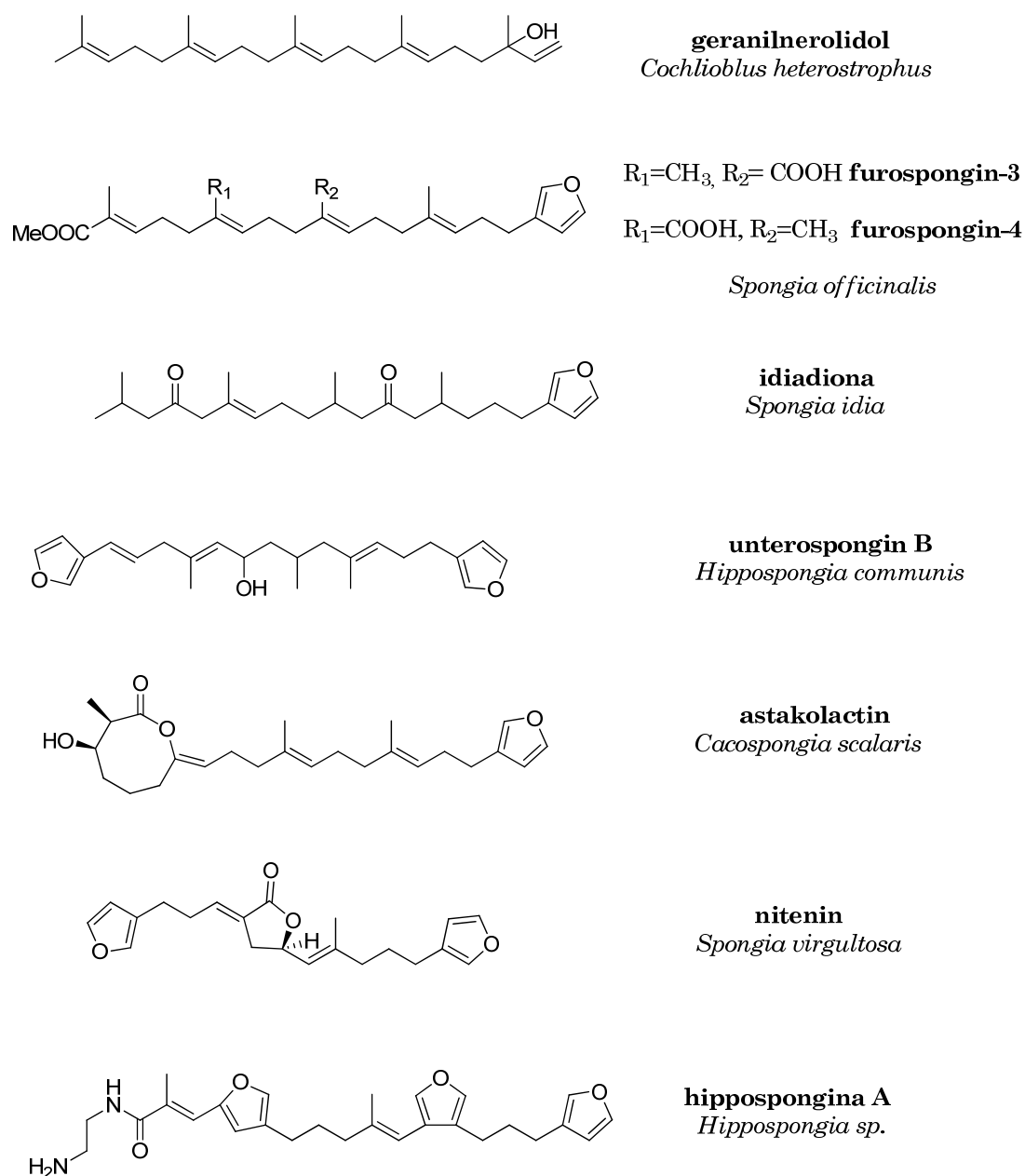


Figura 2

²¹ Umeyama, A.; Shoji, N.; Arihara, S.; Ohizumi, Y.; Kobayash, *J. Aust. J. Chem.* **1989**, 42(3), 459.

²² Walker, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4976

²³ Tsoukatou, M.; Siapi, H.; Vagias, C.; Roussis, V. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 444.

²⁴ Rochfort, S. J.; Atkin, D.; Hobbs, L.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1024.

De las esponjas del genero *Ircinia* se han aislado compuestos que tienen un ácido tetrónico en su estructura. Así, procedentes de *Ircinia oros*²⁵ se aislaron en 1972 **ircinin-1** e **ircinin-2** (Figura 3); y de *Ircinia formosana* en 2006, **irciformonin C** y **D**, presentando estos últimos citotoxicidad frente a las células del cancer de colon.

Se ha encontrado la funcionalidad de ácido tetrónico en más sesterterpenos lineales: **variabilin**²⁶, aislado de *Ircinia oros*, **palominin**²⁷, un sesterterpeno ictiotóxico procedente de *Ircinia sp.*; **isopalinurin**, inhibidor de la proteína fosfatasa, encontrado en *Psammocinia sp.*²⁸; **sacotinas A-B**²⁹, procedentes de *Sarcotragus sp.*; **espongionellin A**³⁰, encontrado en *Spongionella sp.* o **okinonellin A**³¹, éstos son algunos ejemplos de la diversidad marina. (Figura 3).

²⁵ Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Fattorusso, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 333.

²⁶ Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 3821-3822.

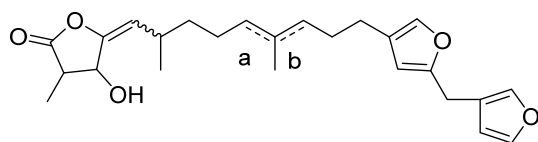
²⁷ Ortiz García, M.; Rodríguez, A.D. *Tetrahedron* **1990**, *46*(4), 1119.

²⁸ Choi, K.; Hong, J.; Lee, C.; Kim, D.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67* (7), 1186.

²⁹ Liu, Y.; Bae, B. H.; Alam, N.; Hong, J.; Sim, C. J.; Lee, C.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1301

³⁰ Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Chem. Lett.* **1985**, 1521

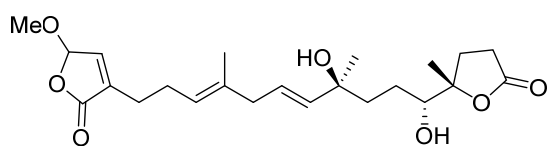
³¹ Kernan, M. R.; Cambe, R. C. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 265



Δ^a ircinin-1

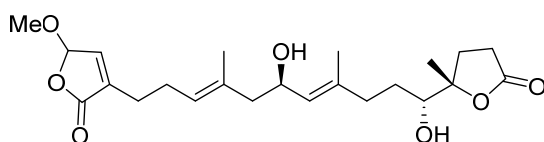
Ircinia oros

Δ^b ircinin-2

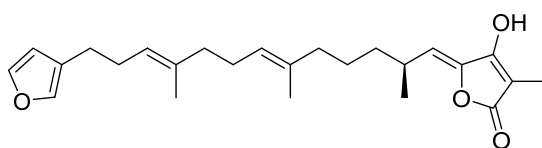


irciformonin C

Ircinia formosana

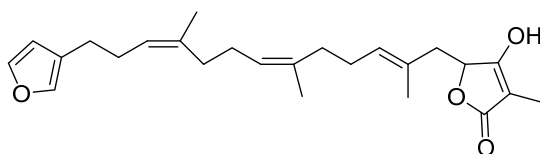


irciformonin D



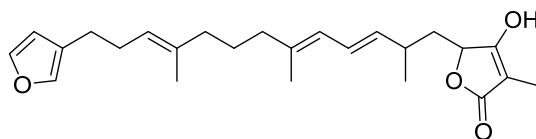
variabilin

Ircinia variabilis



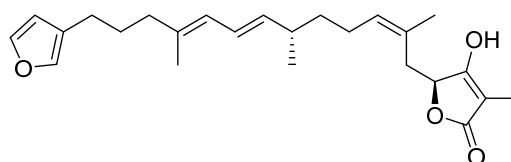
palominin

Ircinia sp.



isopalinurin

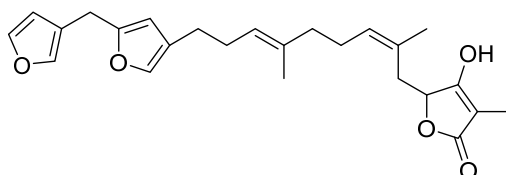
Psammocinia sp.



21S sacotin A

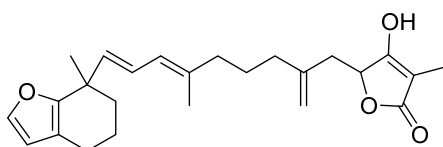
21R sacotin B

Sarcotragus sp.



espongionellin

Spongionella sp.



okinonellin A

Spongionella sp.

Figura 3

De los sesterterpenos lineales que presentan la agrupación γ lactona el que presenta una importante actividad antiinflamatoria es **luffarin Q** (Figura 4), aislado de *Luffariella geometrica*³² y relacionados con él están **luffarin R** y **V**, aislados de *Thorectandra sp.*³³. Otro sesterterpeno con la misma funcionalidad que presenta también actividad antiinflamatoria es **thorectolida monoacetato**, aislado de *Thorectandra excavatus*³⁴.

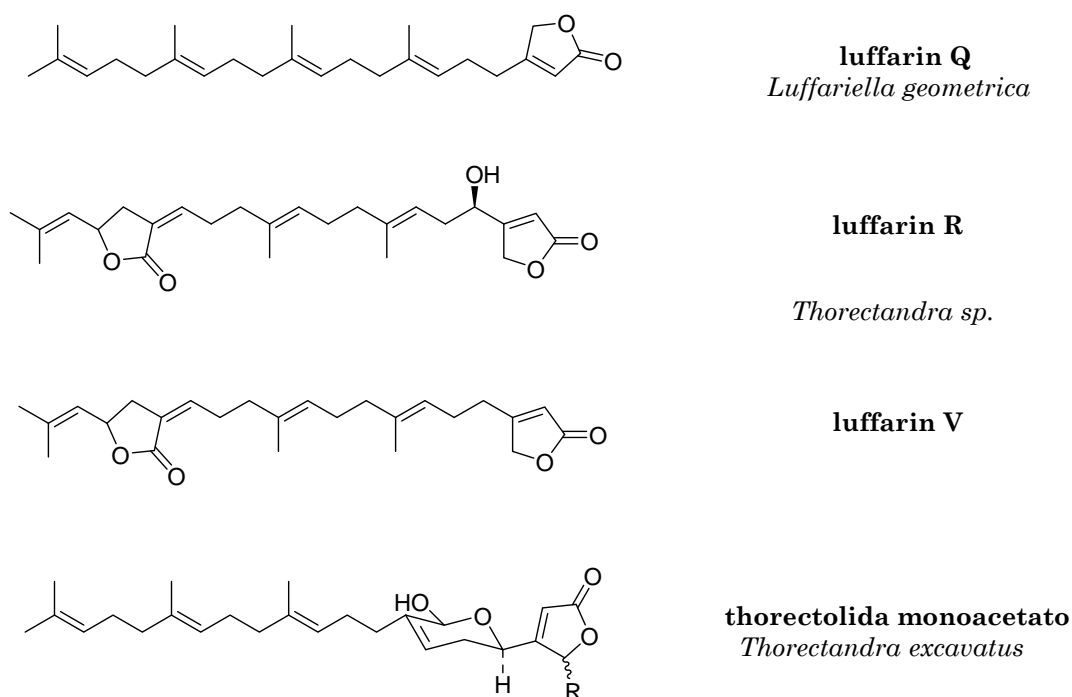


Figura 4

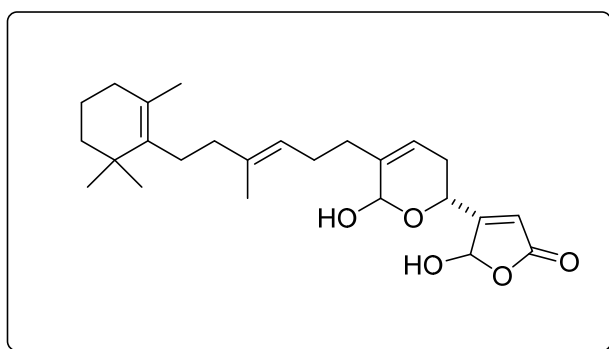
³² Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705

³³ Charan, R. D.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 492

³⁴ Cambie, R.C.; Craw, P.A.; Bergquist, P. R.; Kariso, P. *J. Nat. Prod.* **1987**, *51*(2), 331.

2.2.- Sesterterpenos monocarbocíclicos

En 1980 Silva y Scheuer aislaron **manoalida** de la esponja marina *Luffariella variabilis*³⁵ (Figura 5), siendo el sesterterpeno monocarbocíclico más conocido³⁶, debido a su potente actividad analgésica y antibiótica, así como a su papel como inhibidor de fosfolipasa A₂. Esto le ha convertido en un producto muy interesante farmacéuticamente, por lo que en los últimos años se está intentando obtener análogos del mismo para emplearlos en la terapia antiinflamatoria.



manoalida
Luffariella variabilis
 analgésico
 antibiótico
 inhibidor fosfolipasa A₂

Figura 5

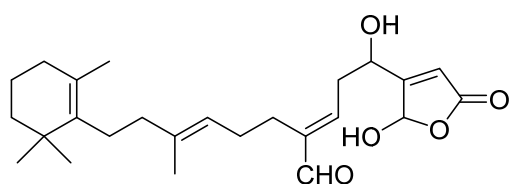
Algunos sesterterpenos análogos a **manolida** son **secomanoalida**, **neomanoalida-24,25-diacetato**, **deoxysecomanoalida** y **deoxymanoalida**, aislados de *Luffariella sp*³⁷, *Acanthodendrilla sp.* y *chromodoris willani*³⁸ respectivamente. (Figura 6)

³⁵ de Silva, E. D.; Scheuner, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611

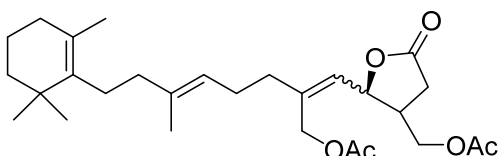
³⁶ Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J.H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401

³⁷ Namikoshi, M.; Suzuki, S.; Meguro, S. Nagai, H. Koike, Y.; Kitazawa, A.; Kobayashi, H; Oda, T.; Yamada, J. *Fisheries Science* **2004**, *70*(1), 152.

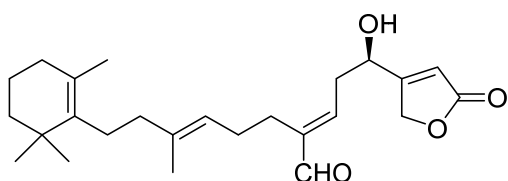
³⁸ Uddin M. H.; Otsuka M.; Muroi T.; Ono A.; Hanif N.; Matsuda S.; Higa T.; Tanaka J. *Chem Pharm Bull* **2009**, *57*(8), 885.



secomanoalida
Luffariella variabilis

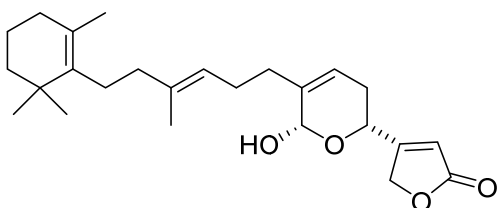


6Z-neomanoalida-24,25-diacetato
6E-neomanoalida-24,25-diacetato
Acanthodendrilla sp.



deoxysecomanoalida

Chromodoris willani
antimicrobianos



deoxymanoalida

Figura 6

Otros ejemplos de sesterterpenos monocíclicos son **luffariellolida**³⁹, **luffariellina A y B**⁴⁰, **muqubilin**⁴¹, **ciclolinteinona**⁴², **aplisinoplicas A-C**⁴³, **nuapapuín**⁴⁴ y **fasciospongida A**⁴⁵ que se recogen en la figura 7,

³⁹ Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3503. b) Kobayashi, J.; Zeng, C.-M.; Ishibashi, M.; Sasaki, T. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 436.

⁴⁰ Ebada, S.S.; Lin, W., Proksch, P. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 313.

⁴¹ Kashman, Y. and Rotem, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*(19), 1707.

⁴² Conte, M.R.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*(47), 13469

⁴³ Lleoka, R.; Nakao, Y.; Fuji, S.; Van Soest, R.W.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*(6), 1089.

⁴⁴ Ovenden, S.P.B.; Capon, R.J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*(2), 214

⁴⁵ Montagnac, A.; Pals, M.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 186

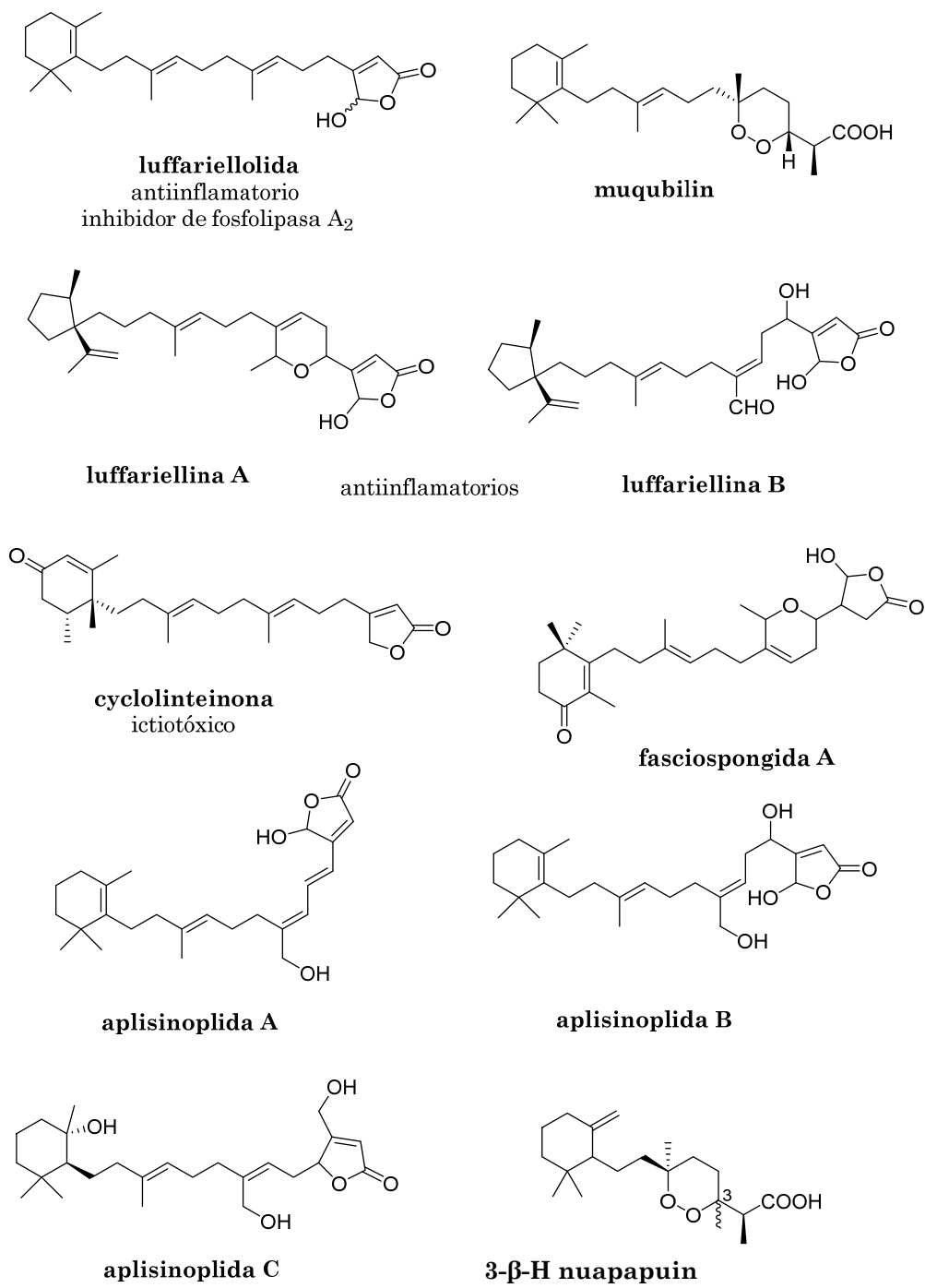


Figura 7

2.3.- Sesterterpenos bicarbocíclicos

Los sesterterpenos bicarbocíclicos se pueden agrupar en cuatro grupos de acuerdo a sus características estructurales:

- Compuestos con una estructura bicarbocíclica común, semejante a la de los labdanos, y diferentes funcionalidades en la cadena lateral. En este grupo de compuestos podemos destacar: **luffarin A** e **I**, aislados de *Luffariella geométrica*⁴⁶ y **luffalactona**, procedente de *Luffariella variabilis*⁴⁷. Otros sesterterpenos con este tipo de esqueleto son **salvileucolida** aislada de *S. Sahendica*⁴⁸ y los **micaperóxidos A** y **B**, procedentes de *Mycale*, con actividad antivírica. (Figura 8)

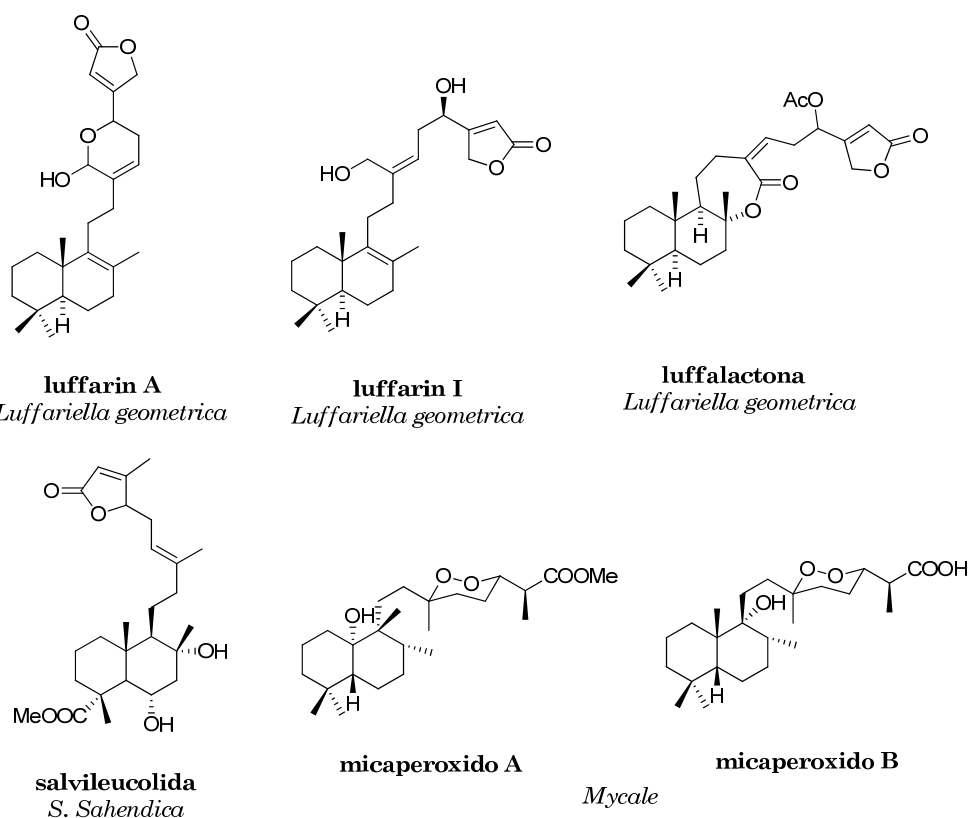


Figura 8

⁴⁶ Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1705.

⁴⁷ Potts, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2965

⁴⁸ F. M. Moghaddam, B. Zaynizadeh, P. Ruedi *Phytochemistry* **1995**, 39, 715.

- También se han descrito sesterterpenos con esqueleto bicíclico reordenado tipo clerodánico, entre ellos se encuentran algunos con propiedades antiinflamatorias como son **cacospongiolida F**⁴⁹, **cacospongiolida B**, **cacospongiolida E**⁵⁰, aisladas de *Fasciospongia cavernosa* y **palaulol** procedente de *Fascaphysinopsis sp*⁵¹; el antimalárico **sigmosceptrin B**⁵² (*Diacarnus erythraearius*) y los inhibidores de hRCE1, **thorectandrol A** y **B** aislados de *Thorectandra sp*.⁵³ (Figura 9)

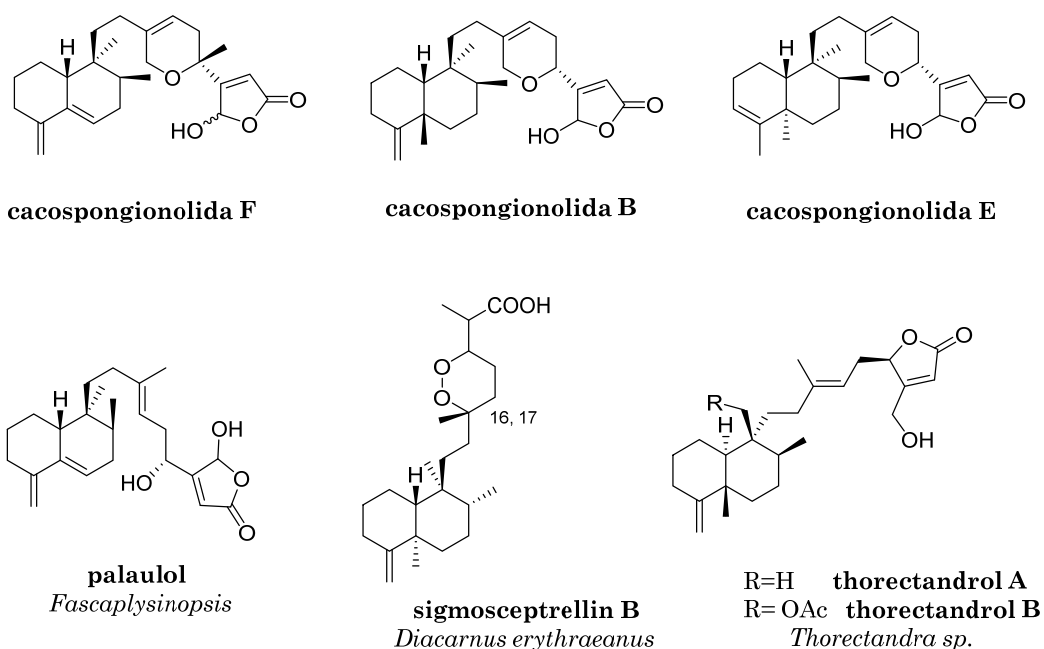


Figura 9

⁴⁹ a) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Pronzato, R.; Zavodnik, N. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1776. b) De Rosa, S.; Puliti, R.; Crispino, A.; De Giulio, A.; De Sina, C.; Iodice, C.; Matia, C. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10731.

⁵⁰ De Rosa, S.; Crispino, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Berezzouk, R.; Terencio, M. C.; Ferrandiz, M. L.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 931.

⁵¹ Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951

⁵² Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J.H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401.

⁵³ Charan, R. D.; Mckee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 661.

- Por otra parte se han encontrado otras estructuras en las cuales existe una cadena norte y otra sur en la decalina central. Algunos ejemplos de esta clase de sesterterpenos son: **disidiolida** procedente de *Dysidea etheria*⁵⁴, **ácido kohamaico**⁵⁵, aislado de *Ircinia sp.*, que es inhibidor de la DNA polimerasa y **cladocoran A y B** procedentes de *Cladocora cespitosa*⁵⁶. (Figura 10)

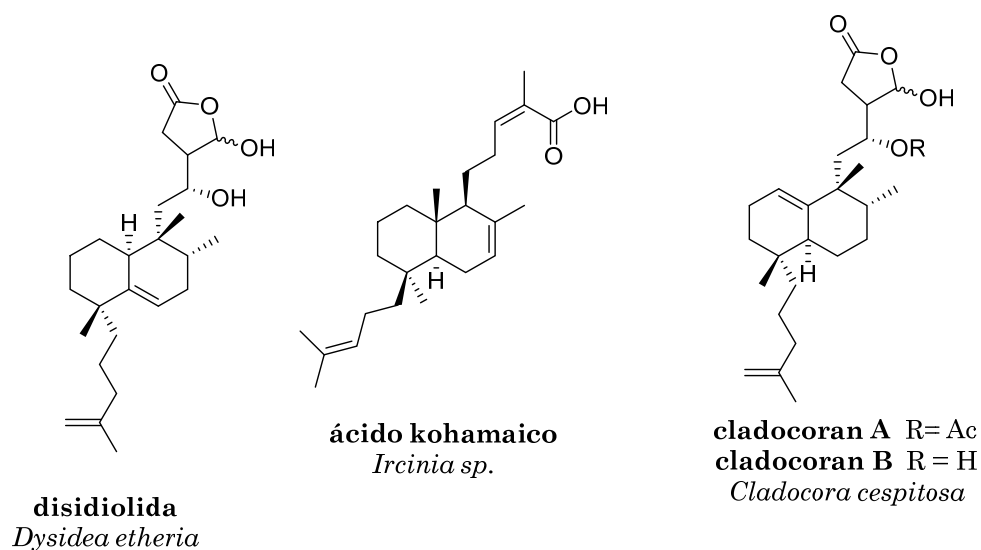


Figura 10

- A continuación se muestran otros sesterterpenos con novedosas estructuras, como son **leucosceptrina**, procedente de *Leucosceptrum canum*⁵⁷, (+) **wistarín** o **ircinianin**, metabolito procedente de esponjas del género *Ircinia*⁵⁸. (Figura 11)

⁵⁴ Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8759

⁵⁵ Mizushina, Y.; Murakami, C.; Yogi, K.; Ueda, K.; Ishidoh, T.; Takemura, M.; Perpelescu, M.; Suzuki, M.; Oshige, M.; Yamaguchi, T.; Saneyoshi, M.; Yoshida, H.; Sakaguchi, K. *Biochim Biophys Acta.* **2003**, 1648,55.

⁵⁶ Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J Org. Chem.* **1998**, 63, 2845

⁵⁷ Choudhary M.I.; Ranjit R.; Atta-Ur-Rahman A.U., Shrestha T.M.; Yasin A.; Parvez M. *J. Org. Chem.* **2004** 69,2906.

⁵⁸ Gregson, R. P.; Ouvrier, D. *J. Nat. Prod.*, **1982**, 45, 412.

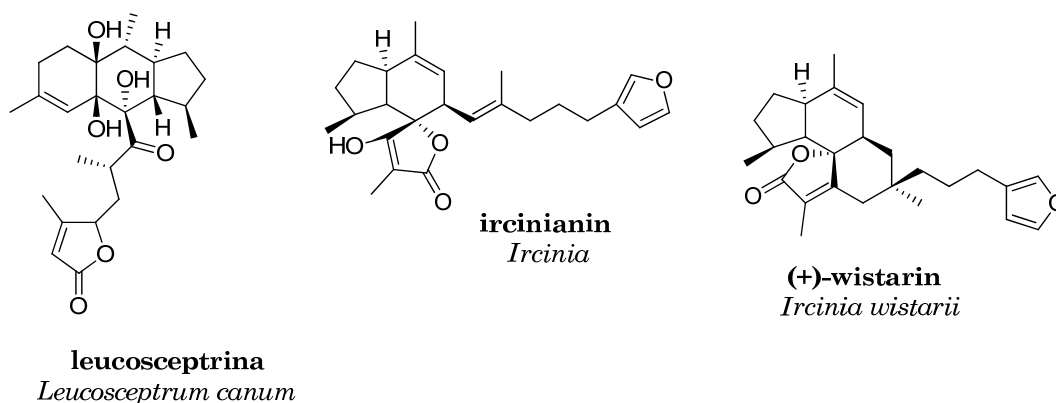


Figura 11

2.4.- Sesterterpenos tricarbo-cíclicos

Dentro de este grupo de sesterterpenos, podemos destacar dos grupos principales: los sesterterpenos con esqueleto ophiobolano y los de esqueleto cheilantano.

- Dentro de los ophiobolanos, el sesterterpeno más característico y que dio nombre al grupo, al ser el primero que se aisló y determinó su estructura es **ophiobolin A**, procedente de hongos⁵⁹. (Figura 12) Otros compuestos con este esqueleto son: **ophiobolin B-I**⁶⁰, diferenciándose en las funcionalizaciones de la cadena; **6-epi-ophiobolin N** aislado de *Emericella varicolor*, el **ácido halorosellínico**, un antimalárico aislado de *Halorosellinia oceanica*⁶¹; **cheilarinosin**⁶², encontrado en *Cheilanthes farinosa*; y el **ácido ceroplastérico** y **ceroplastol I**, aislados de la cera de *Ceroplastes albolineatus*⁶³.

⁵⁹ a) Orsenigo, M. *Phytopathol. Z.* **1957**, 29, 189. b) Ishibashi, K. *J. Agr. Chem. Soc. Japan* **1962**, 36, 226

⁶⁰ a) Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1329. b) Nozoe, S.; Hiral, K.; Tsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2211. c) Itai, A.; Nozoe, S.; Tsuda, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4111. d) Cutler, H. G.; Crumley, F. G.; Cox, R. H.; Springer, J. P.; Arrendale, R. F.; Cole, R. J.; Cole, P. D. *J. Agr. Food Chem.* **1984**, 32, 778.

⁶¹ Chinworrungsee, M.; Kittakoop, P.; Isaka, M.; Rungrod, A.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth Y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11(15). 1965.

⁶² Iyer, R. T.; Ayengar, K. N. N., Rangaswami, S. *Indian J. Chem.* **1972**, 10, 482.

⁶³ Itaka, Y.; Watanabe, I.; Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1092.

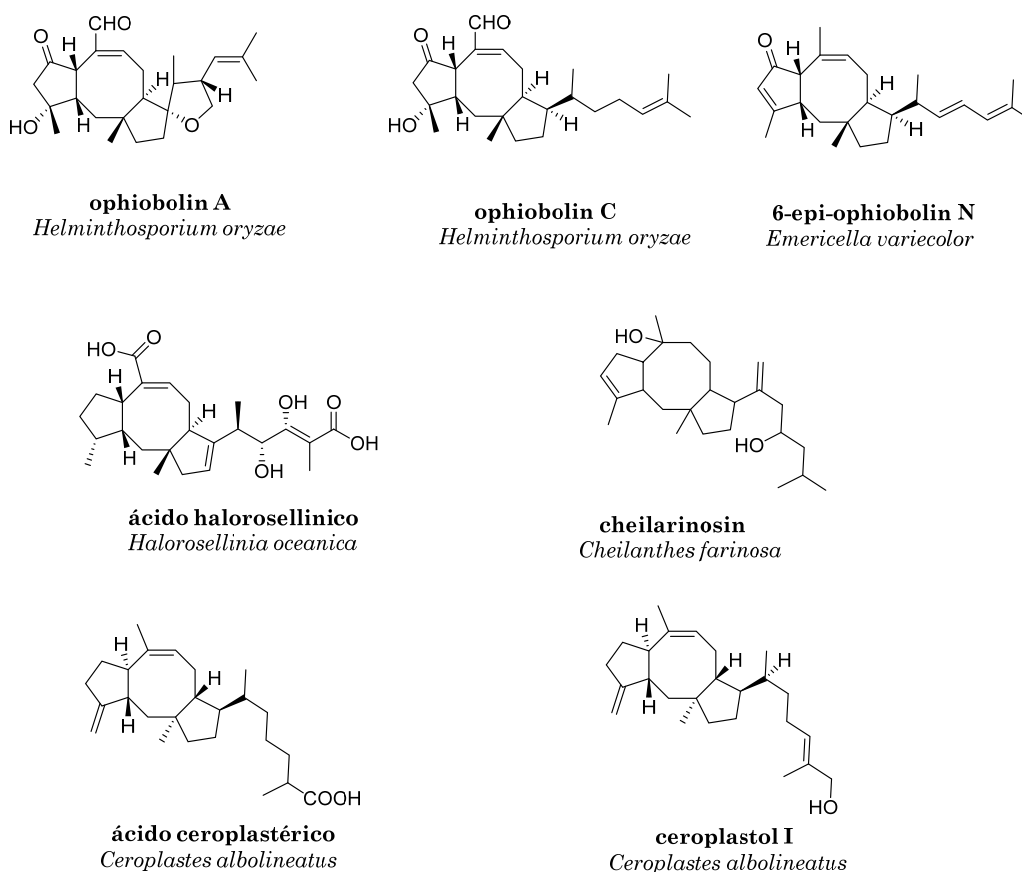


Figura 12. Sesterterpenos de esqueleto ophiobolano

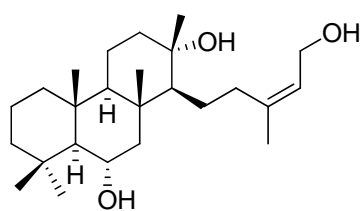
- En el grupo de los cheilantanos, el primer sesterterpeno que se aisló y dio nombre al grupo fue **cheilantatriol**, procedente de *Cheilantes farinosa*⁶⁴ (Figura 13). En este grupo cabe resaltar aquellos sesterterpenos procedentes de esponjas marinas como son: **suvanina** procedente de *Ircinia sp.*⁶⁵, **conulosina A** y **B** aislada de *Latrunculia convulosa*⁶⁶ e **hyrtiosal** (*Hyrtios erecta*)⁶⁷ con un nuevo esqueleto reordenado denominado hyrtiosano.

⁶⁴ Khan, H.; Zaman, A.; Chetty, G. L.; Gupta, A. S.; Dev. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4443.

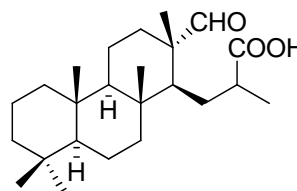
⁶⁵ Manes, L. V.; Taylor, S.; Crews, P.; Bakus, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 284.

⁶⁶ a) Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1363. b) Butler, M. S.; Capon, R. J. *Nat. Prod. Lett.* **1992**, *1*, 171

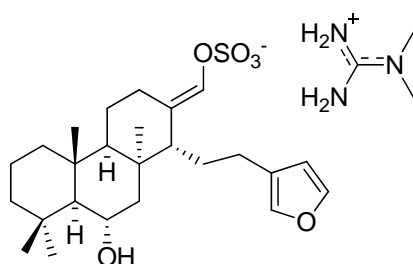
⁶⁷ Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522



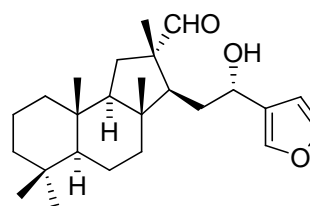
cheilantatriol
Cheilanthes farinosa



conulosina A
Lacuntrulia convulosa



suvavina
Ircinia sp.



hyrtiosal
Hyrtios erecta

Figura 13

También a este grupo pertenecen las hidroxibutenolidas: **espongianolidas A-F** (*Spongia sp.*)⁶⁸, **cavernosolida**⁶⁹ (*Fasciospongia sp.*), **inorolida C**⁷⁰ (*Chromodoris inornata*), **aplisolida A y B** (*Aplysinospis sp.*)⁷¹, **21-hidroxi petrosaspongiolida** procedente de *Spongia sp.*, que presenta actividad antiinflamatoria, y los inhibidores de PLA₂, **luffolida** (*Luffariela sp.*)⁷² y las **petrosaspongiolidas M-R** (*Petrosaspongia nigra*)⁷³. (Figura 14)

⁶⁸ He, H.; Kulanthaivel, P.; Baker, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7189

⁶⁹ De la Rosa, S.; Crispino, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Tommonaro, G. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60(8), 844.

⁷⁰ Miyamoto, T.; Sakamoto, K.; Amano, H.; Higuchi, R.; Komori, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(39), 5811

⁷¹ Crews, P.; Jimenez, C. J.; O'Neil-Johnson, M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3585.

⁷² Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S.

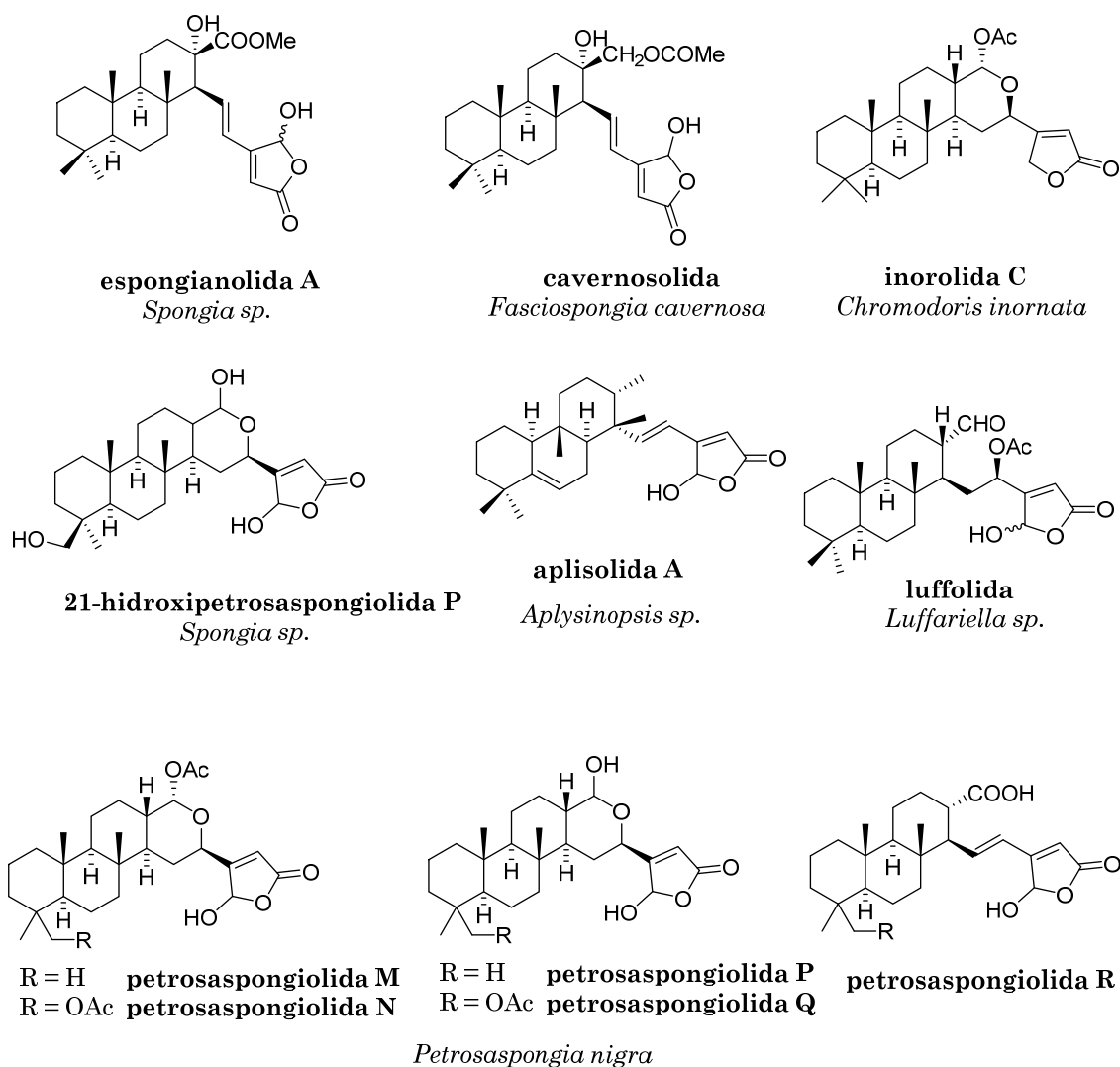


Figura 14

Experientia **1989**, 45, 388

⁷³ Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Garcia Pastor, P.; Alcazar, M. J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L.
J. Nat. Prod. **1998**, 61(5), 571.

Unos compuestos semejantes a **petrosaspongiolida L**, aislada de *Petrosaspongia nigra*⁷⁴, son las **espongidinas A-D**⁷⁵ (*Spongia sp.*), norcheilantanos de origen marino con estructura terpeno piridina, aisladas de *Spongia sp.* (Figura 15)

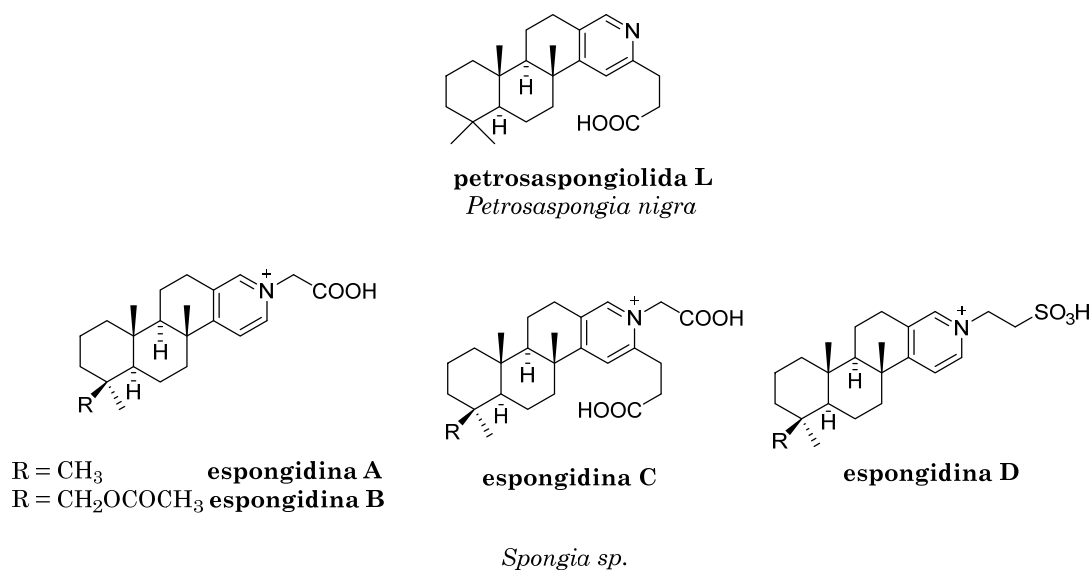


Figura 15

2.5.-Sesterterpenos tetracarboíclicos

Los sesterterpenos tetracarboíclicos más abundantes son los escalaranos, llamados así porque poseen una estructura derivada de **escalarín**, el primero del grupo que se aisló de *Cacospongia scalaris*⁷⁶ (Figura 16). Muchos de ellos provienen de esponjas marinas.

⁷⁴ Paloma, L. G.; Randazzo, A.; Minale, L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10451

⁷⁵ De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63(3), 322.

⁷⁶ Fattorusso, E.; Magno, S., Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5993

En la Figura 16 se muestran algunos ejemplos de los mismos, como son **escalaradial** y **escalarendial** procedentes de *Cacospongia scalaris*⁷⁷, **escalarolida**⁷⁸ (*Spongia Idia*), **deacetoxiesclarin** (*Spongia sp.*⁷⁹), **heteronemin** (*Hyrtios erecta*⁸⁰), **sestertastatinas 1-6**⁸¹ (*Hyrtios erecta*), **hyrtiolida**⁸² o **hyrtiosinas A-E**⁸³ (*Hyrtios erecta*), **salmahyrtisol B**⁸⁴ (*Hyrtios erecta*), **hippospongida B**⁸⁵ (*Hippospongia sp.*) y **furoscalarol**⁸⁶ (*Cacospongia mollior*) con un inusual reordenamiento del anillo furánico.

⁷⁷ Yasuda, F.; Tada, H. *Experientia* **1981**, *37*, 110.

⁷⁸ Walker, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4976.

⁷⁹ Tokue, T.; Miura, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Ohta, T.; Tsukamoto, S. *Heterocycles* **2006**, *69*, 521.

⁸⁰ Bouguet-kondracki, M. L.; Martin, M. T.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3457.

⁸¹ Pettit, G. R.; Tan, R.; Cichacz, Z.A. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1253.

⁸² Miyaoka, H.; Nishijima, S.; Mitome, H.; Yamada, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1369

⁸³ Yu, Z.-G.; Bi, K.-S.; Guo, Y.-W. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1004.

⁸⁴ Youssef, D. T. A.; Yamaki, R. K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2.

⁸⁵ Chang, Y. C.; Tseng, S. W.; Liu, L. L.; Chou, Y.; Ho, Y. S.; Lu, M. C.; Su, J. H. *Mar Drugs* **2012**, *10*, 987.

⁸⁶ De Rosa, S.; Puliti, R.; Crispino, A.; de Giulio, A.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 256.

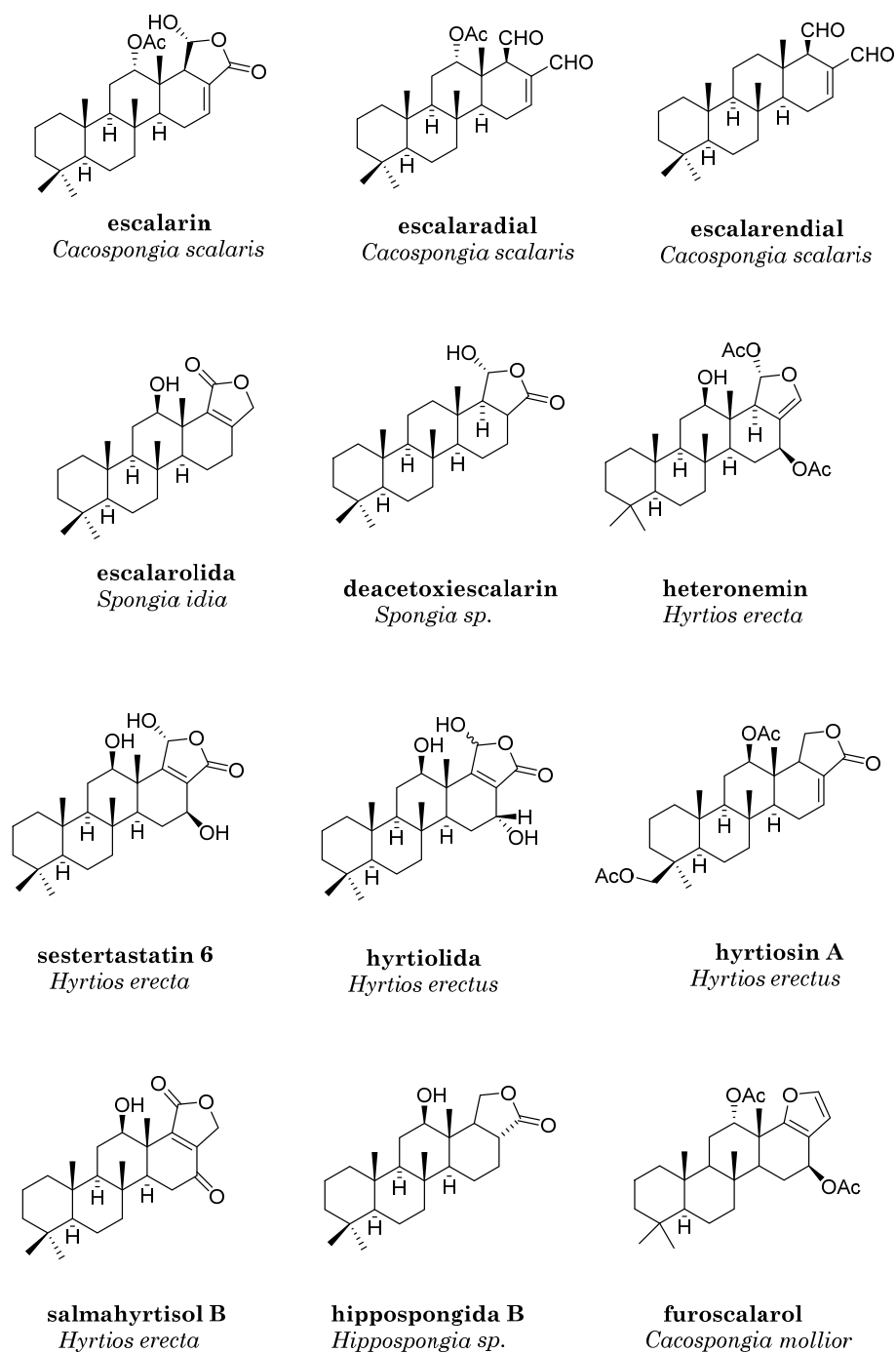


Figura 16

Otros ejemplos de sesterterpenos tetracarbo-cíclicos son **molliorinas A-C**⁸⁷ (*Cacospongia mollior*), que presentan nitrógeno en su esqueleto, como resultado de la condensación de escalaranos y aminas.

⁸⁷ Cafieri, F.; de Napoli, L.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 477

Debido a la amplia variedad en las estructuras, muchos sesterterpenos no están clasificados en ninguno de los grupos mencionados anteriormente. En la figura 17 se muestran algunos sesterterpenos con nuevas estructuras, como son el **ácido retigeránico**⁸⁸(*Lobaria retigera*), **ácido gascárdico** (*Gascardia madagascariensis*⁸⁹), **hippospongida A**⁸⁵ procedente de *Hippospongia sp.*, **salmahyrtisol A**⁸⁴ (*Hyrtios erecta*) y **similin A**⁹⁰ (*Hyrtios gumminae*), **mangicoles A-G**⁹¹ (*Fusarium heterosporum*).

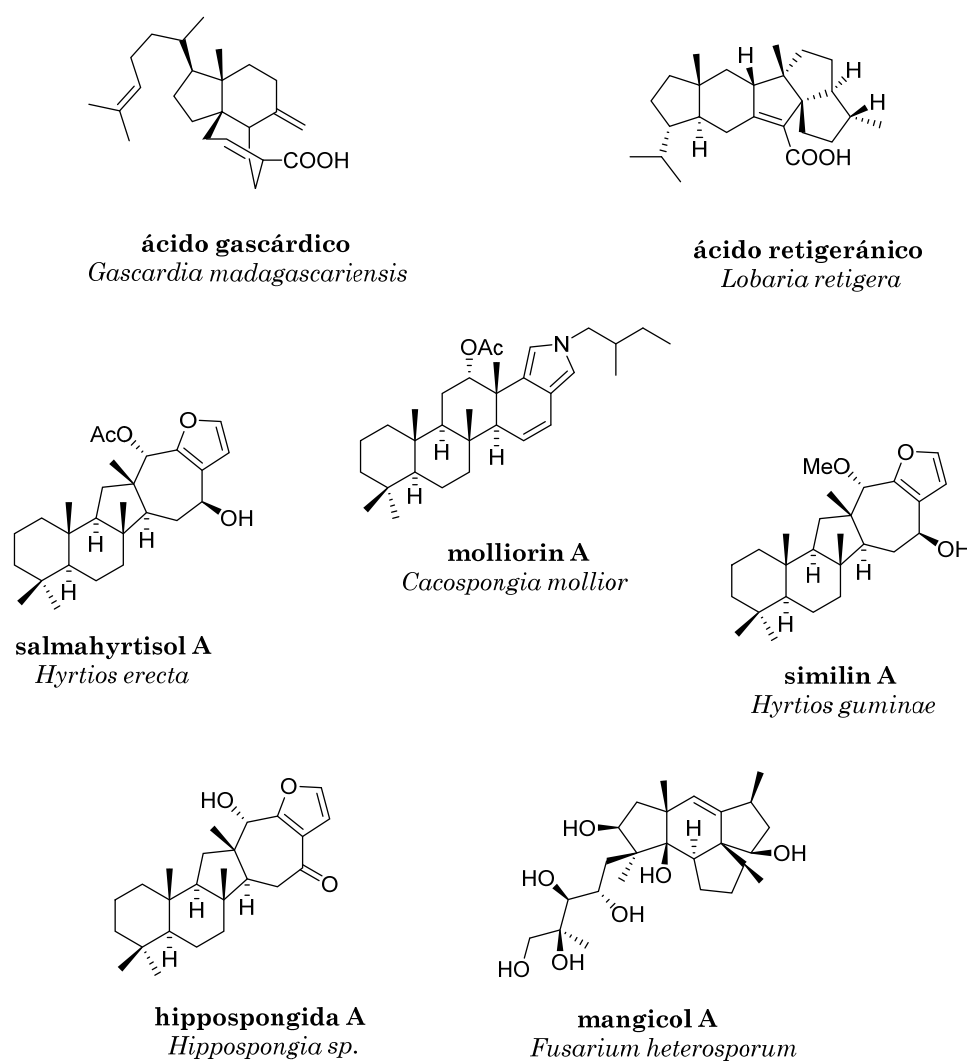


Figura 17

⁸⁸ Kiuchi, H.; Tsukitani, I.; Shimizu, M.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1492

⁸⁹ Brochere, G.; Polonsky, J. *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 963.

⁹⁰ Mahidol, C.; Prawat, H.; Sangpetsiripan, S.; Ruchirawat, S. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1870.

⁹¹ Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4843.

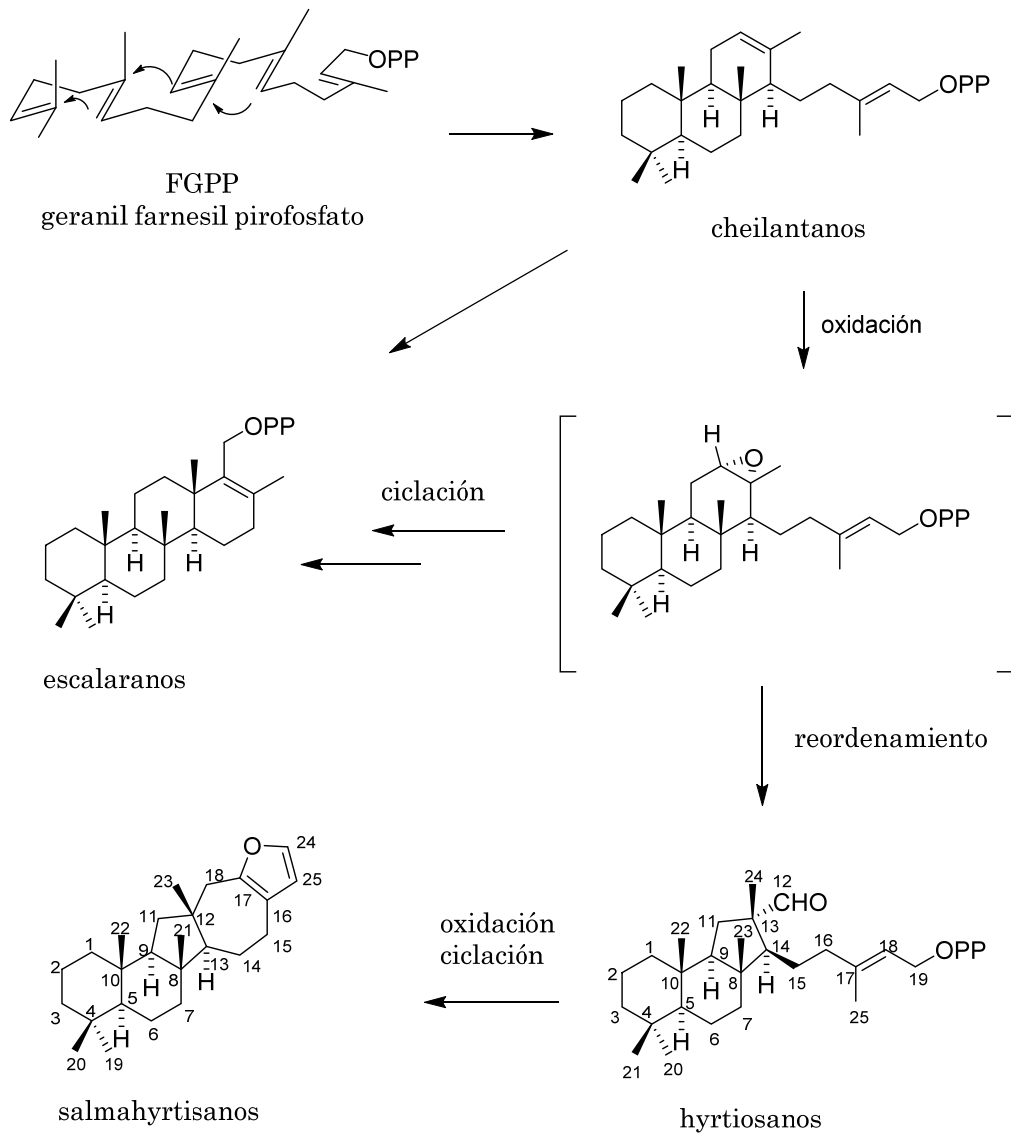
- **Biosíntesis de cheilantanos, escalaranos, hyrtiosanos y salmahyrtisanos.**

Aunque los sesterterpenos han despertado mucho interés a grupos de investigación, debido a su variedad de estructuras y actividades biológicas, no hay muchos trabajos que recojan la biogénesis de los mismos.

La biosíntesis de los sesterterpenos cheilantano, escalarano, hyrtiosano y salmahyrtisano en los que el ión pirofosfato no se ve involucrado en los primeros pasos de la ciclación, sigue un proceso similar al de los diterpenos tricíclicos tipo pimarano, de este modo de la ciclación de GFPP surgen los compuestos de esqueleto cheilantano. (Esquema 1)

Por oxidación del sistema tricíclico surgiría un epóxido intermedio que por ciclación conduciría a escalaranos si bien este último también puede formarse por ciclación directa de cheilantanos.

El reordenamiento del epóxido intermedio produce hyrtiosanos y la ciclación de estos conduciría a los salmahyrtisanos.



Esquema 1

3.-Híbridos de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales

Estilbenos (1,2-diariletilenos) son compuestos químicos que han resultado útiles en la preparación de cristales líquidos⁹², reactivos fluorescentes⁹³ y fármacos antitumorales^{94,95,96}.

Resveratrol, **X**, (Figura 18) es una fitoalexina natural que se produce en las plantas en respuesta al estrés y a los ataques de patógenos. Se encuentra en gran cantidad en la piel de las uvas y ha recibido gran atención debido a un efecto quimiopreventivo *in vitro* e *in vivo*.

In vitro ha mostrado actividad frente a las diversas líneas celulares^{97,98,99,100}, así como en animales de experimentación¹⁰¹⁻¹⁰². Sin embargo su eficacia es limitada debido a su baja biodisponibilidad.

Para mejorar las propiedades farmacocinéticas de resveratrol se han preparado varios análogos sintéticos. Esto ha llevado a la conclusión de que las sustituciones por metoxilos en lugar de hidroxilo mejora la actividad antitumoral y la biodisponibilidad¹⁰³⁻¹⁰⁴.

⁹² Hahm, S. G.; Lee, S.W.; Lee, T. J.; Cho, S. A.; Chae, B.; Jung, Y. M.; Kim, S. B.; Ree, M. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 4900.

⁹³ Kovalska, V. B.; Kryvorontenkom D.V.; Balanda, A. O.; Losytskyy, M. Yu, Tokar, V. P.; Yarmoluk, S. M. *Dyes. Pigments* **2005**, *67*, 47.

⁹⁴ Qian, Y. P.; Cai, Y. J.; Fan, G. J.; Wei, Q. Y.; Yang, J.; Zheng, L. F.; Li, X. Z.; Fang, J. G.; Zhou, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1963.

⁹⁵ Zhang, Y. S.; Li, S. Z.; Li, J.; Pan, X. Q.; Cahoon, R. E.; Jaworski, J. G.; Wang, X.; Jez, J. M.; Chen, F.; Yu, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13030

⁹⁶ Minutolo, F.; Sala, G.; Bagnacani, A.; Bertini, S.; Carboni, I.; Placanica, G.; Prota, G.; Rapposelli, S.; Sacchi, N.; Macchia, M.; Ghidoni, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6783.

⁹⁷ Bhat, K. P. L.; Lantvit, D.; Christov, K.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7456

⁹⁸ Ciolino, H. P.; Daschner, P. J.; Yeh, G. C. *Cancer Res* **1998**, *58*, 5707.

⁹⁹ Haworth, R. S.; Avkiran, M. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 218.

¹⁰⁰ Slatter, S. J.; Seiz, J. L.; Cook, A. C.; Stagliano, B. A.; Buzas, C. J.; *Biochem. Biophys. Acta* **2003**, *59-69*, 1637.

¹⁰¹ Tessitore, L.; Davit, A.; Sarotto, I.; Cardeni, G. *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 1619.

¹⁰² Sale, S.; Tunstall, R. G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194.

¹⁰³ Ma, Z.; Molavi, O.; Haddadi, A.; Lai, R.; Gossage, R.; Lavasanifar, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 27.

El análogo de resveratrol (*E*)-3,5,4'-trimetoxiestilbeno posee una fuerte actividad antiangiogénica y antivascular¹⁰⁵.

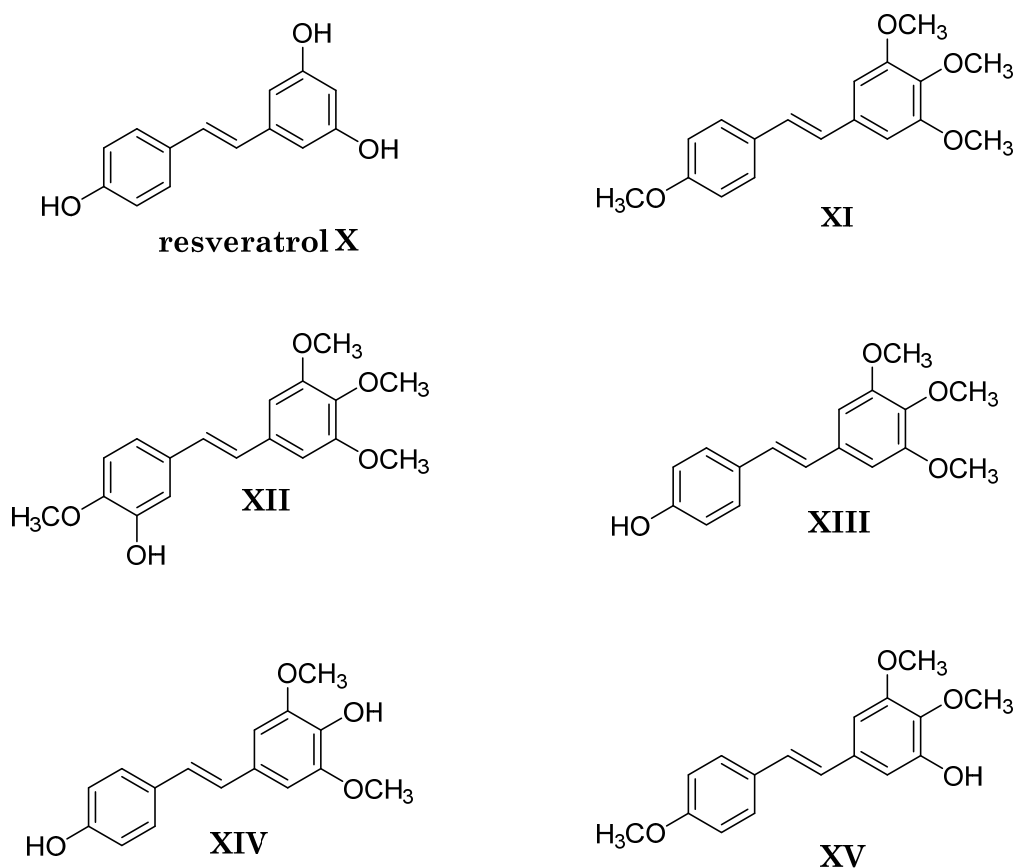


Figura 18

Similarmente el estilbeno análogo de resveratrol (*E*)-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno **XI** es más activo que resveratrol¹⁰³ y mejora la biodisponibilidad¹⁰⁶.

¹⁰⁴ Saiko, P.; Peinberger, M.; Horvath, Z.; Savinc, I.; Grusch, M.; Handler, N.; Jaeger, W.; Frierzer-Szekeres, M.; Szekeres, T. *Oncol. Rep.* **2008**, *19*, 1621.

¹⁰⁵ Belleri, M.; Ribatti, D.; Nicoli, S.; Cotelli, F.; Forti, L.; Vannini, V.; Stivala, L. A.; Presta, M. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *67*, 1451.

¹⁰⁶ Sale, S.; Verschoyle, R. D.; Boocok, D.; Jones, D. J. L.; Wilsher, N.; Ruparella, K. C.; Potter, G. A.; Farmer, P. B.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Cancer* **2004**, *90*, 736.

De los diferentes derivados de resveratrol sintetizados con el fin de llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad¹⁰⁷ los compuestos **XI** y **XII** presentan toxicidad en cantidades submicromolares en células MCF-7 de adenocarcinoma de mama, mientras que **XIII**, **XIV** y **XV** resultaron inactivos en términos de inhibición de proliferación celular. Parece concluirse que la sustitución por metoxilos en 3, 4, 5 y 4' es necesaria para la actividad. Una serie de trans-estilbenos de síntesis¹⁰⁸ han resultado ser inhibidores selectivos del citocromo P450 1B1.

El citocromo P450 subfamilia 1 (CYP1) contiene tres miembros CYP1 A1, CYP1 A2 y CYP1 B1. Entre ellos CYP1 B1 ha recibido gran atención^{109,110,111,112,113,114} debido a que es el enzima mayoritario para la hidroxilación en 4 de 17-β-estradiol para producir el metabolito carcinógeno 4-hidroxiestradiol^{110-115,116}. CYP1 B1 es expresado en alto nivel en células tumorales de riñón, mama, cerebro y pulmón. Varios estilbenos naturales (Figura 19) inhiben CYP1¹¹¹⁻¹¹⁷.

¹⁰⁷ Androutsopoulos, V. P.; Ruparelia, K. C.; Papakyriakou, A.; Filippakis, H.; Tsatsakis, A. M.; Spandidos, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2586.

¹⁰⁸ Chun, Y.-J.; Lim, C.; Ohk, S. O.; Lee, J. M.; Lee, J. H.; Choi, S.; Kim, S. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 402

¹⁰⁹ Chun, J. Y.; Kim, S. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 657.

¹¹⁰ Bruno, R. D.; Njar, V. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5047.

¹¹¹ Guengerich, F. P.; Chun, Y. J.; Kim, D.; Gillam, E. M. J.; Shimada, T. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen* **2003**, *523-524*, 173

¹¹² Sissung, T. M.; Price, D. K.; Sparreboom, A.; Figg, W. D. *Mol. Cancer Res.* **2006**, *4*, 135.

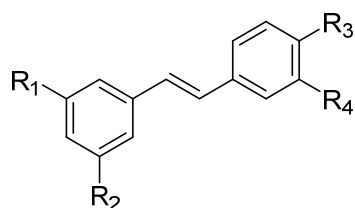
¹¹³ Barnett, J. A.; Urbauer, D. L.; Murray, G. I.; Fuller, G. N.; Heimberger, A. B. *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 3559.

¹¹⁴ McFadyen, M. C. E.; Melvin, W. T.; Murray, G. I. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 363.

¹¹⁵ Hayes, C. L.; Spink, D. C.; Spink, B. C.; Cao, J. Q.; Walker, N. J.; Sutter, T. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 9776.

¹¹⁶ Shimada, T.; Watanabe, J.; Kawajiri, K.; Sutter, T. R.; Guengerich, F. P.; Gilliam, E. M.; Inoue, K. *Carcinogenesis* **1999**, *20*, 1607.

¹¹⁷ Aggarwal, B. B.; Bhardwaj, A.; Aggarwal, R. S.; Seeram, N. P.; Shishodia, S.; Takada, Y. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 2783.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
resveratrol	OH	OH	OH	H
rhapontigenin	OH	OH	OCH ₃	OH
pinostilbeno	OH	OCH ₃	OH	H
desoxyrhapontigenin	OH	OH	OCH ₃	H
pterostilbeno	OCH ₃	OCH ₃	OH	H

Figura 19.-Estructuras de estilbenos naturales que inhiben CYP1s

Basados en estudios de relación estructura-actividad se han preparado diferentes estilbenos con variación en los patrones de sustitución en los anillos aromáticos^{118,119} encontrándose que derivados como **7** y **8** mejoran la actividad y selectividad de estos compuestos¹⁰⁸ frente al citocromo humano P450 1B1.

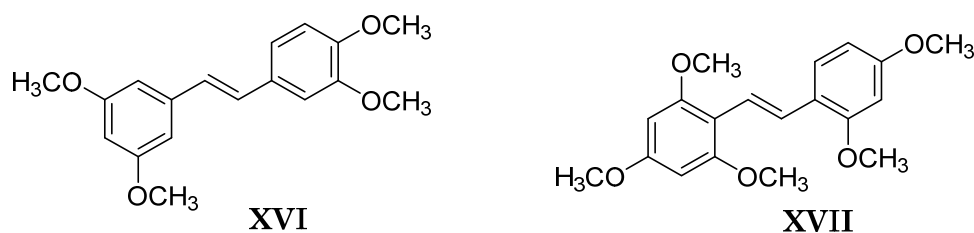


Figura 20 .- Estilbenos sintéticos con mayor actividad y selectividad como inhibidores de CYP1 B1.

¹¹⁸ Kim, S.; Ko, H.; Park, J.E.; Jung, S.; Lee, S.K.; Chun, Y.-J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 160.

¹¹⁹ Chun, Y.-J.; Lee, S.-K.; Kim, M.Y. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 1771.

Ya que nuestro propósito es preparar compuestos híbridos de estilbenos activos con éteres lipídicos antitumorales haremos una breve introducción a estos compuestos.

Los éteres lipídicos antitumorales son análogos de alquil-lisofosfolípidos que se caracterizan por tener grupos alquilo y no acilo unidos al glicerol.

El compuesto más representativo del grupo es la edelfosina. En la Figura 21 se muestran algunos éteres lipídicos antitumorales.

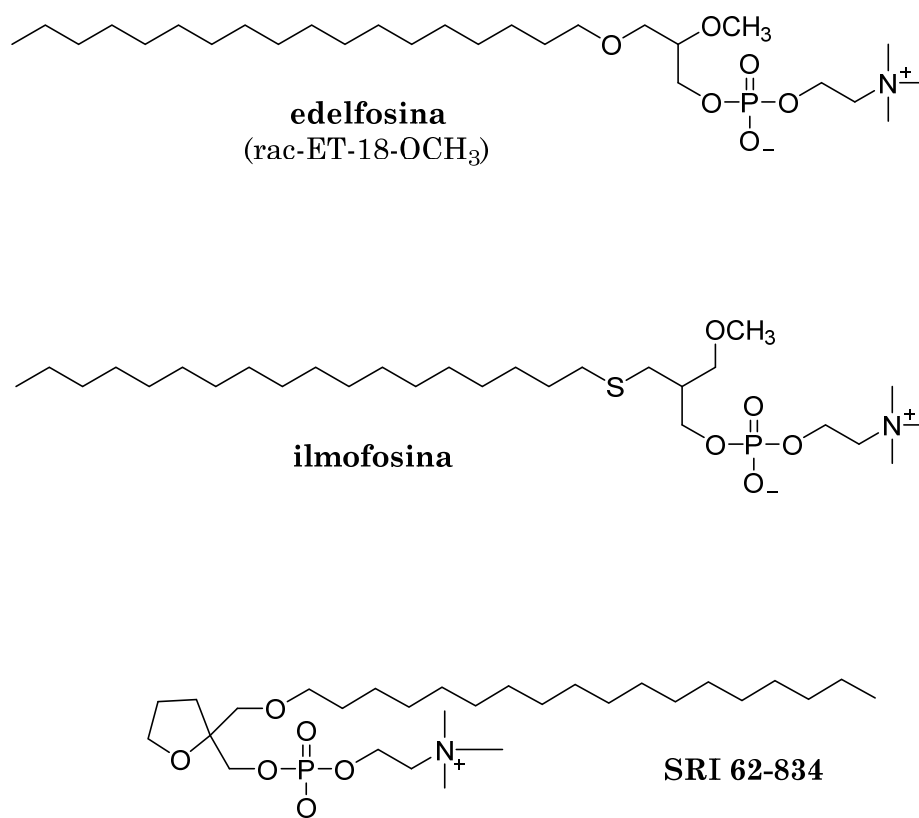


Figura 21. Éteres lipídicos antitumorales.

La edelfosina (1-*O*-octadecil-2-*O*-metil-rac-glicero-3-fosfolina) es el éter lipídico antitumoral más característico y estudiado, ya que inhibe el crecimiento de un extenso panel de líneas de células tumorales¹²⁰.

La edelfosina al poseer una cadena alquílica larga y una cabeza polar, posee propiedades anfífilas, lo que le facilita la inserción en la capa exterior de la membrana plasmática. Debido a su solubilidad en disoluciones acuosas, puede administrarse de forma oral¹²¹

No se conoce completamente el mecanismo de acción de la edelfosina, pero se sabe que tras entrar en la célula tumoral induce apoptosis por activación intracelular del receptor de muerte de la proteína transmembranal Fas/CD95. Esto es un mecanismo de acción novedoso en la quimioterapia del cáncer.

Cuando la edelfosina se incorpora a la célula tumoral se reorganizan los microdominios de la membrana, enriquecidos en colesterol y esfingolípidos. Esto activa la ruta apoptótica en las células tumorales hematológicas¹²².

La capacidad que presenta la edelfosina para inducir la apoptosis en las células cancerosas, se debe a su incorporación selectiva en células tumorales¹²³ frente a la incorporación en las células normales. Las células normales al incorporar menor cantidad de edelfosina son más resistentes al efecto proapoptótico. Para que se induzca la muerte de la célula diana es necesario sobrepasar cierta concentración de edelfosina, de esta forma la

¹²⁰ a) Lohmeyer, M.; Biltman, R. *Drugs Future* **1994**, *19*, 1021; b) Lu, X.; Arthur, G.; *Cancer Res.* **1992**, *52*, 2806.

¹²¹ a) Gajate, C.; Mollinedo, F. *Curr. Drug. Metab.* **2002**, *3*, 491.; b) Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; Estella-Hermoso de Mendoza, A.; Villa-Pulgarin, J. A.; Campanero, M. A. *Oncogene* **2010**, *29*, 3748; c) Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; Estella-Hermoso de Mendoza, A.; Villa-Pulgarin, J. A.; de Frias, M. *Clin. Cancer. Res.* **2010**, *16*, 2046.

¹²² a) Gajate, C.; del Canto-Jañez, E.; Acuña, A. U.; Amat-Guerri, F.; Geijo, E.; Santos-Beneit, A. M.; Veldam, R. J.; Mollinedo, F. *J. Exp. Med.* **2004**, *200*, 353; b) Gajate, C.; Mollinedo, F. *Blood* **2007**, *109*, 711; c) Gajate, C.; Mollinedo, F. *Blood* **2001**, *98*, 3860.

¹²³ Mollinedo, F.; Fernández-Luna, J. L.; Gajate, C.; Martín-Martín, B.; Benito, A.; Martínez-Dalmau, R.; Modolell, M. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 1320.

membrana celular actúa como barrera en las células normales, mientras que en las tumorales no.

En la idea de buscar efectos sinérgicos en la actividad de las moléculas híbridas¹²⁴ se piensa en la preparación de derivados híbridos de **XII** con éteres lipídicos para obtener compuestos del tipo al que se muestra en la Figura 22.

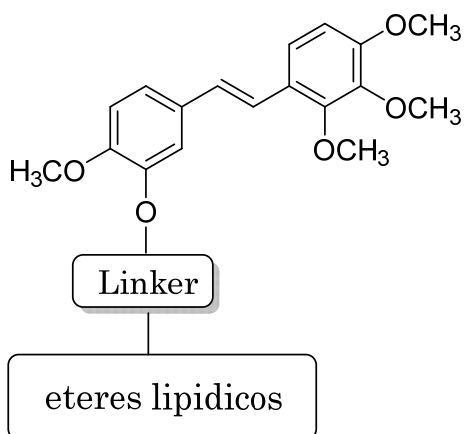


Figura 22

¹²⁴ Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.

ANTECEDENTES

El grupo de investigación en el que se ha desarrollado el presente trabajo posee amplia experiencia en los campos en que se integran las diferentes facetas del mismo.

Para referirnos a las metas alcanzadas por el grupo en temas relacionados con el que nos ocupa, haremos los siguientes apartados:

I.- Síntesis de sesterterpenos y de meroterpenos inhibidores de proteína quinasas.

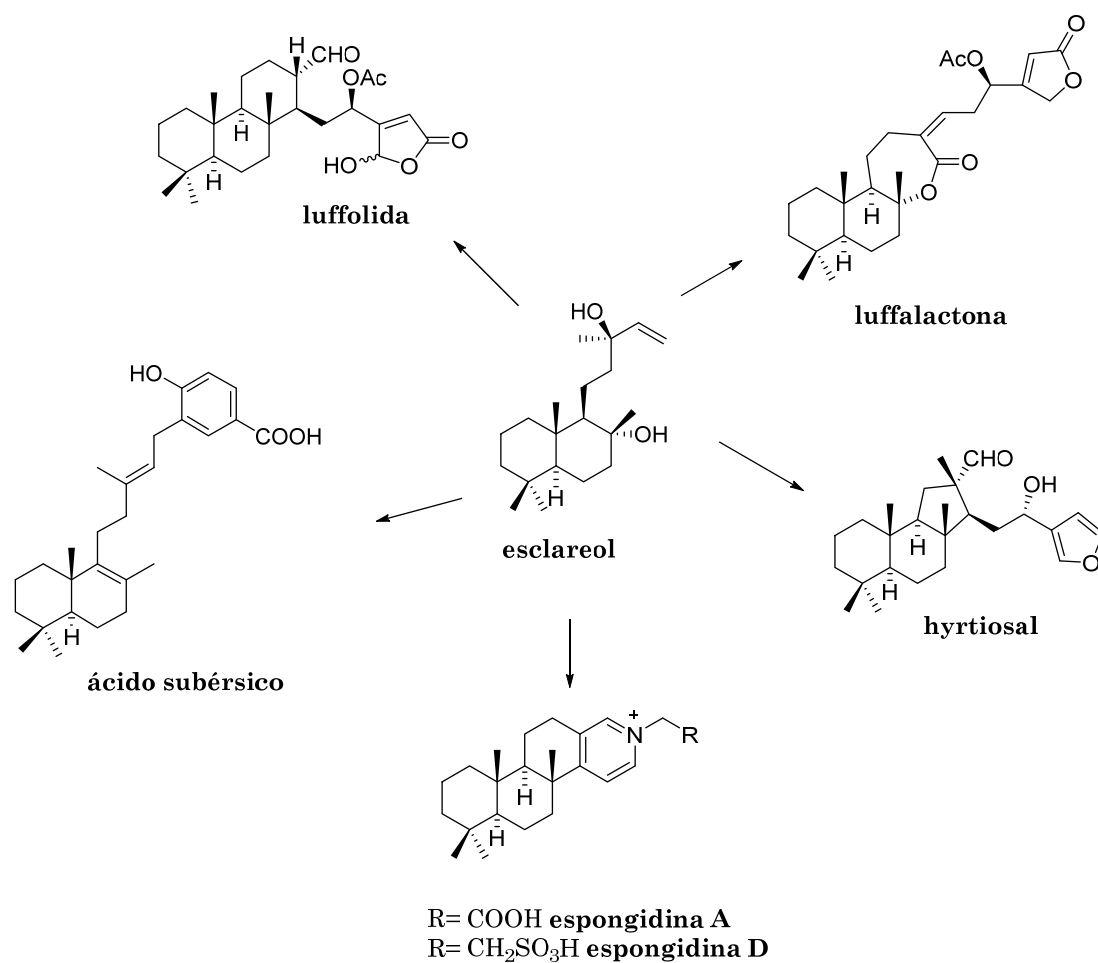
II.- Síntesis de híbridos estructurales de flavonoides y terpenoides.

III.- Lípidos antitumorales e híbridos de los mismos con sesterterpenolidas bioactivas.

I.- Síntesis de sesterterpenos y de meroterpenos inhibidores de proteína quinasas.

En los últimos años nuestro de investigación ha iniciado una línea de trabajo orientada a la síntesis de productos naturales de origen marino. Se han sintetizado metabolitos marinos biológicamente activos y con estructuras novedosas.

A partir de esclareol, como material de partida, se ha llevado a cabo la síntesis de compuestos sesterterpénicos como luffolida, luffalactona, hyrtiosal, espongidinas A y D y el meroterpeno (+) ácido subérsico. (Esquema 2).

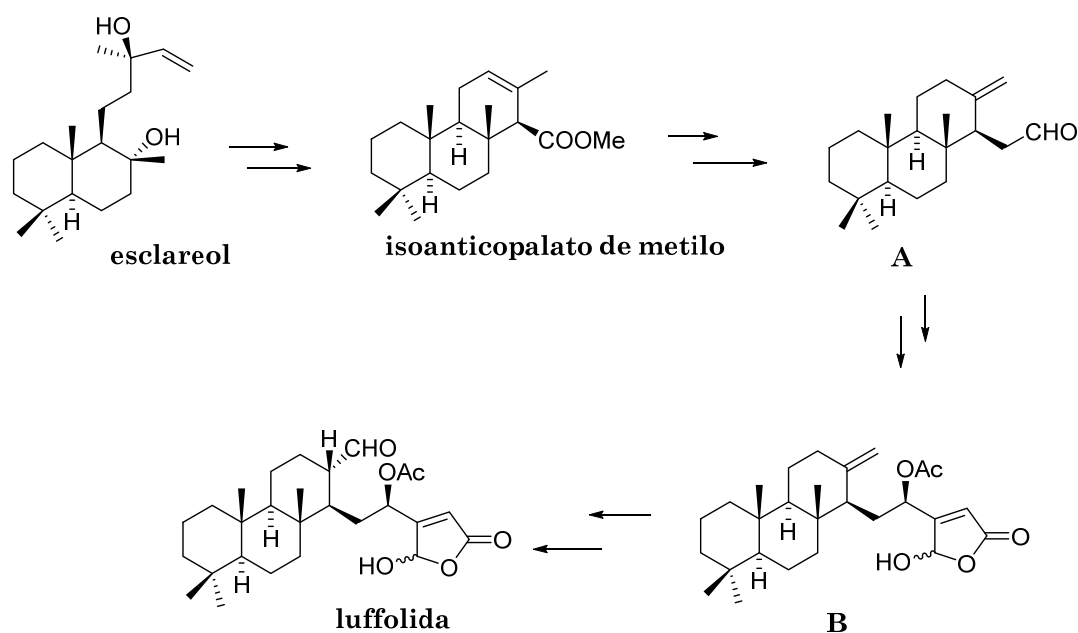


Esquema 2. Metabolitos marinos sintetizados a partir de esclareol

A continuación se describen los pasos claves de la síntesis de dichos compuestos.

Síntesis de Luffolida¹²⁵

Luffolida, se aisló de *Luffariella sp*¹²⁶. procedente de Palau. La síntesis de este sesterterpeno es interesante debido a su actividad biológica como inhibidor de PLA₂. La síntesis se llevó a cabo a partir del intermedio, isoanticopalato de metilo, obtenido a partir de esclareol¹²⁷. (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de Luffolida

El intermedio clave de la síntesis es el aldehído **A**, que proviene de la isomerización del doble enlace del isoanticopalato de metilo y la elongación en un carbono en la cadena del éster metílico. El aldehído **A** se transforma en **B** después de la adición de 3-furil litio, la acetilación del alcohol resultante y la posterior oxidación del anillo furánico hasta la γ -hidroxibutenolida.

¹²⁵ Basabe P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480

¹²⁶ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, *45*, 388

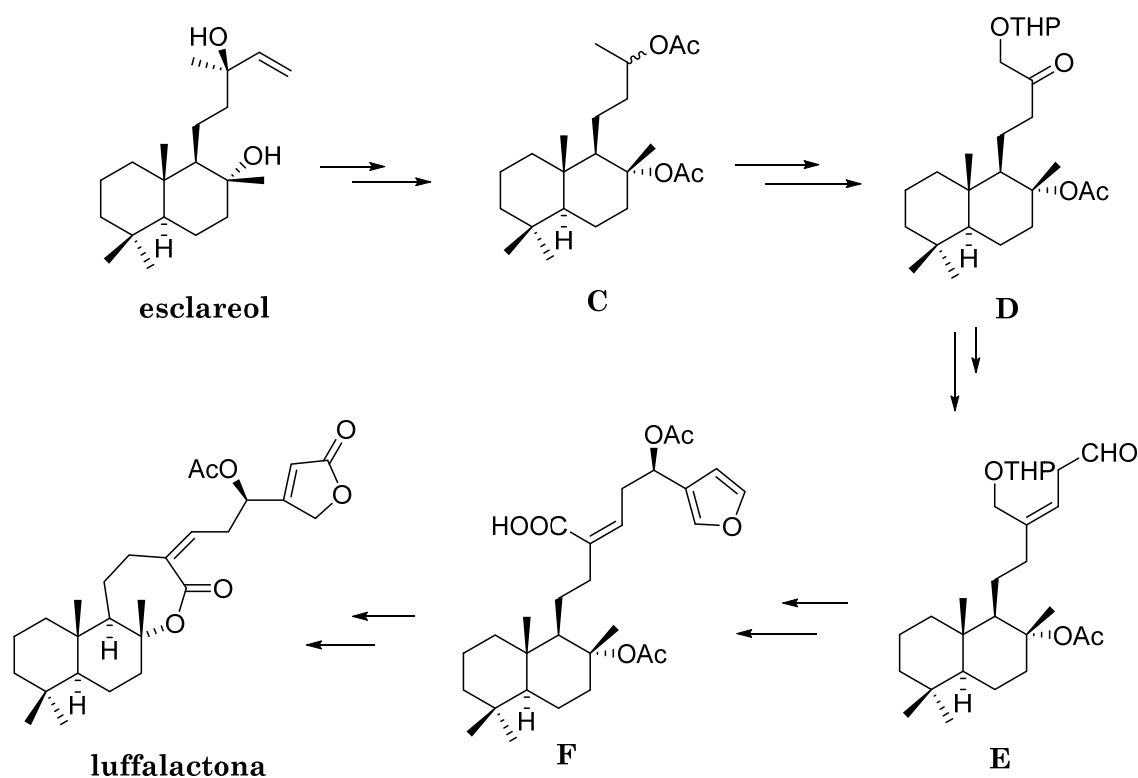
¹²⁷ Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217

Finalmente la epoxidación del doble enlace y su reordenamiento conducen a luffolida, siendo la primera síntesis descrita para este compuesto.

Síntesis de Luffalactona¹²⁸

Luffalactona se aisló de *Luffariella variabilis*¹²⁹ procedente de las islas de Palau. Este sesterterpeno presenta también actividad antiinflamatoria como inhibidor de la PLA₂. (Esquema 4)

La síntesis de luffalactona se llevó a cabo a partir de esclareol, siendo el paso clave la ciclación de Yamaguchi para formar la ϵ -lactona y la posterior oxidación fotoquímica del anillo furánico.



Esquema 4. Síntesis de luffalactona

¹²⁸ Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750

¹²⁹ Potes, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965

El compuesto **C** se obtiene a partir de esclareol, siguiendo un procedimiento que había sido optimizado previamente¹³⁰. Después de funcionalizar C-16, desde el intermedio **D**, se procede a la elongación de la cadena para obtener **E**, al cual se le inserta la unidad furánica. Desde **F**, se realizó la lactonización siguiendo las condiciones de Yamaguchi obteniendo la lactona de 7 miembros y finalmente se elabora el anillo de butenolida presente en la molécula de luffalactona. La síntesis de luffalactona constituye el primer trabajo de síntesis de sesterterpenos de esqueleto luffalano.

Síntesis de (+) ácido subérsico¹³¹

(-) Ácido subérsico es un meroterpeno aislado de especies de esponjas *Suberea* procedentes de Papua Nueva Guinea, y posee actividad como inhibidor de 15-lipooxigenasa humana¹³².

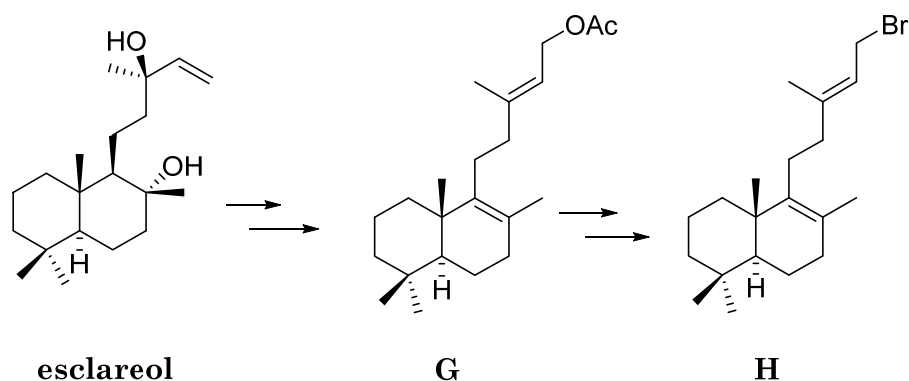
En nuestro grupo se llevó a cabo la síntesis de (+) ácido subérsico y se realizó a partir de esclareol, siendo los pasos clave de la síntesis la obtención del fragmento terpénico y la del fragmento aromático, así como el acoplamiento de ambos.

La síntesis del fragmento terpénico **H**, tiene como intermedio clave **G**; al cual se accede desde esclareol después de acetilar, isomerizar la cadena lateral y eliminar el grupo acetoxilo para obtener el doble enlace tetrasustituido. La hidrólisis del grupo acetoxilo de **G** hasta el hidroxiderivado seguida del tratamiento del mismo con CBr₄/PPh₃ conduce al bromoderivado **H**. (Esquema 5)

¹³⁰ Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838.

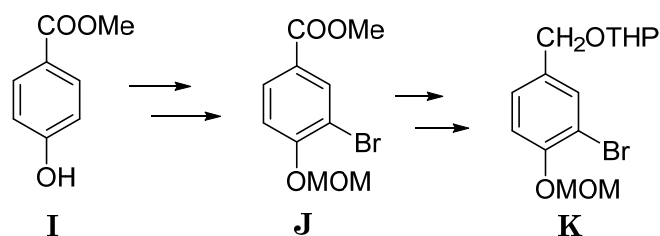
¹³¹ Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9173.

¹³² Carroll, J.; Jonsson, E. N.; Ebel, R.; Hartman, M. S.; Holman, T. R.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6847.



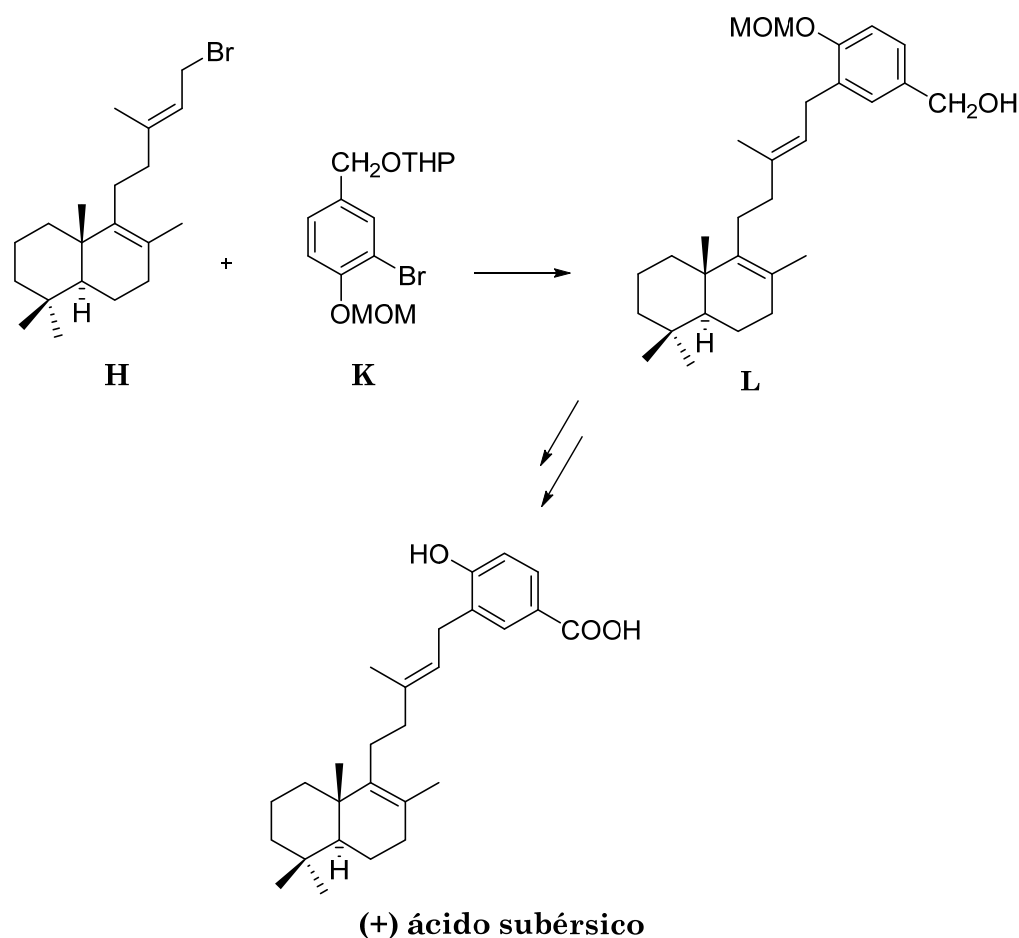
Esquema 5. Síntesis del fragmento terpénico

El fragmento aromático se sintetizó a partir de 4-hidroxibenzoato de metilo **I**, después de realizar las transformaciones necesarias en los grupos funcionales. Al intermedio **J** se llegó al realizar la bromación de **I** seguida de la protección del fenol con MOMCl. La posterior reducción del ester y protección del hidroxiderivado resultante llevó a la obtención de **K**. (Esquema 6)



Esquema 6. Síntesis de fragmento aromático.

Finalmente el acoplamiento de ambos fragmentos con *n*-BuLi así como la oxidación hasta el ácido y posterior desprotección del fenol condujo al producto deseado (+) ácido subérsico. (Esquema 7)



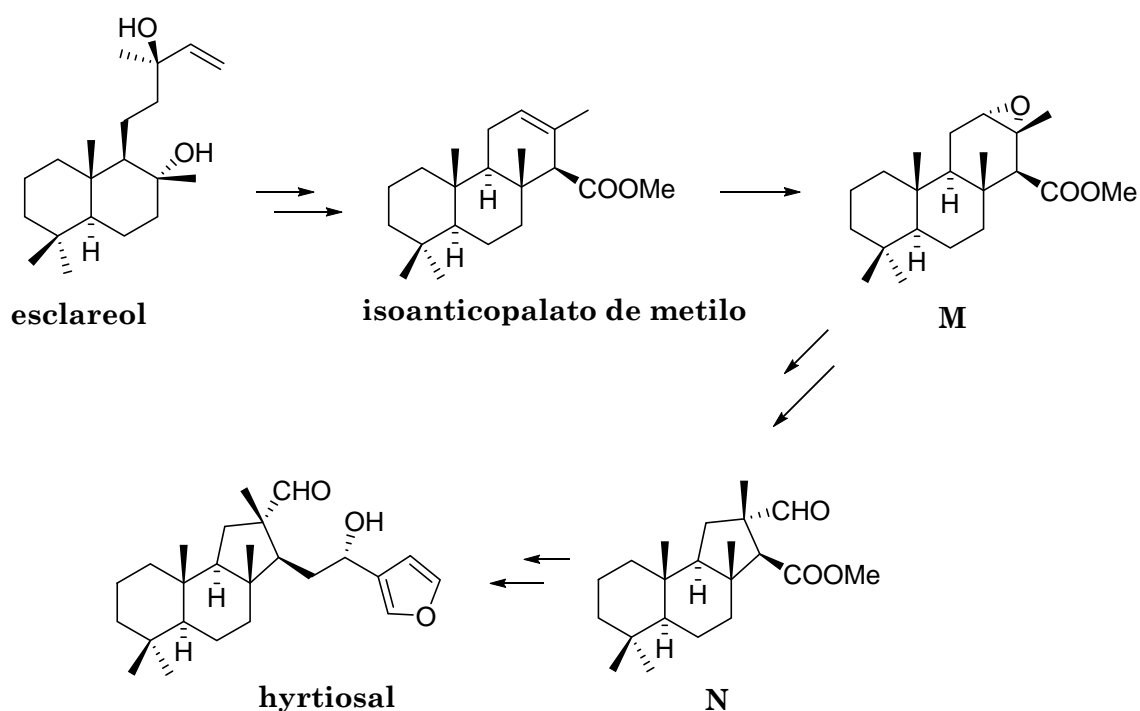
Esquema 7

Síntesis de hyrtiosal¹³³

Hyrtiosal es un sesterterpeno con un nuevo esqueleto carbonado hyrtiosano aislado de *Hyrtios erecta*¹³⁴ y que presenta una significativa actividad citotóxica, lo que le convierte en un interesante objetivo sintético (Esquema 8). El paso clave de la síntesis de hyrtiosal es el reordenamiento en medio ácido del epoxiderivado de isoanticopalato de metilo, **M**, lo que conduce a la formación del derivado con sistema tricarbocíclico presente en los hyrtiosanos.

¹³³ Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, *11*, 1523.

¹³⁴ Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.



Esquema 8 . Síntesis de hyrtiosal

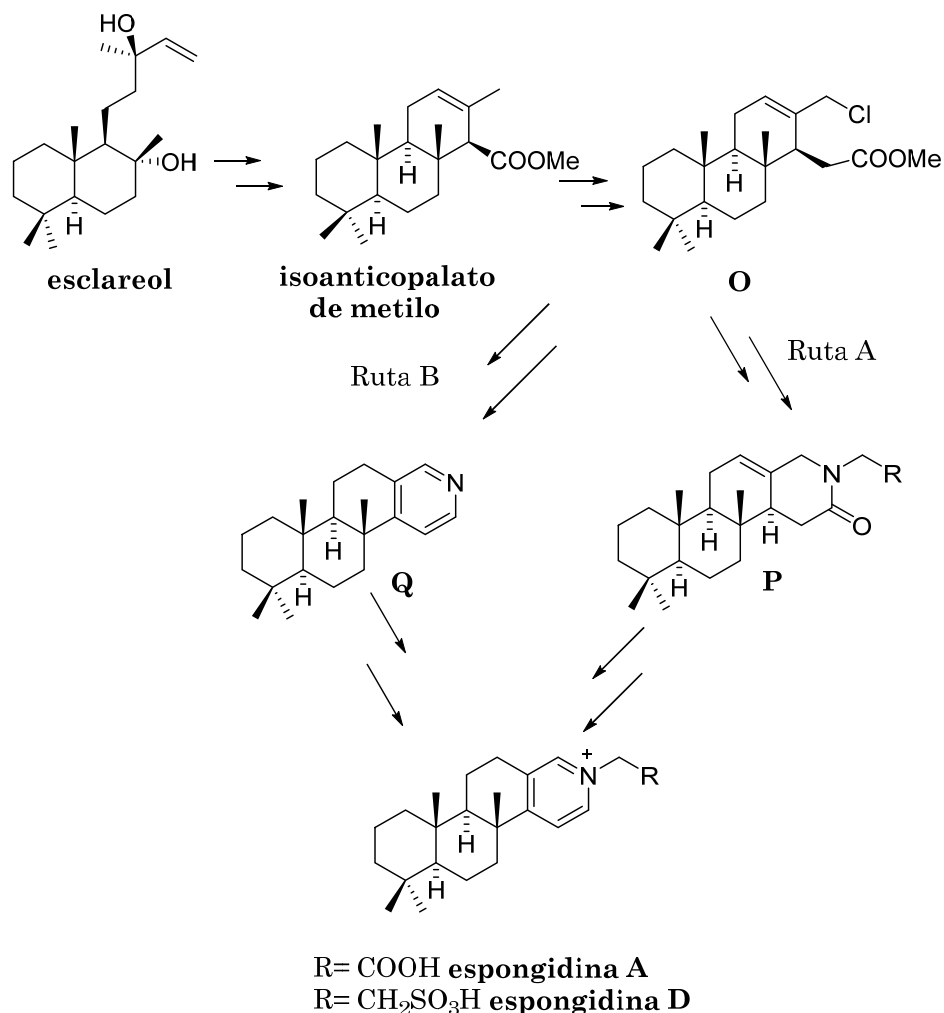
El intermedio clave **N**, se obtuvo por epoxidación de isoanticopalato de metilo y posterior reordenamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ del epoxiderivado, **M**. La protección del aldehído **N** con etanoditiol y la elongación de la cadena lateral permitió obtener el intermedio con el que se llevó a cabo el acoplamiento con 3-furil litio. La desprotección del grupo ditiano del mismo con $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ condujo a hyrtiosal.

Síntesis de espongidinas A y D¹³⁵

Espongidinas A y D se aislaron de esponjas recogidas en el archipiélago de Vanuatu, en el sur del océano Pacífico. Ambas son inhibidoras de PLA_2 . La síntesis de las espongidinas se llevó a cabo a partir

¹³⁵ Basabe, P.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Bodero, O.; Martín, M.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649.

de isoanticopalato de metilo, obtenido de esclareol, y utilizando dos rutas distintas. (Esquema 9)



Esquema 9. Síntesis de espongidina A y D.

Las dos rutas alternativas para obtener las espongidinas tienen como intermedio clave **O**. En la ruta A se realiza un acoplamiento entre un aminoácido (glicina o taurina) con el halógeno éster **O**, para obtener el intermedio **P**, cuya aromatización conduce a las moléculas objetivo. En la ruta B se realiza la síntesis de un derivado de piridina **Q** y posteriormente se procede a la N-alkilación.

II.- Síntesis de híbridos estructurales de flavonoides y terpenoides.

Se ha llevado a cabo la síntesis¹³⁶ de tres productos naturales híbridos del flavonol, kamferol, con un diterpeno de esqueleto labdano o con una unidad de geranilo situada en posición 6 ó 8 de flavonol (Figura 23).

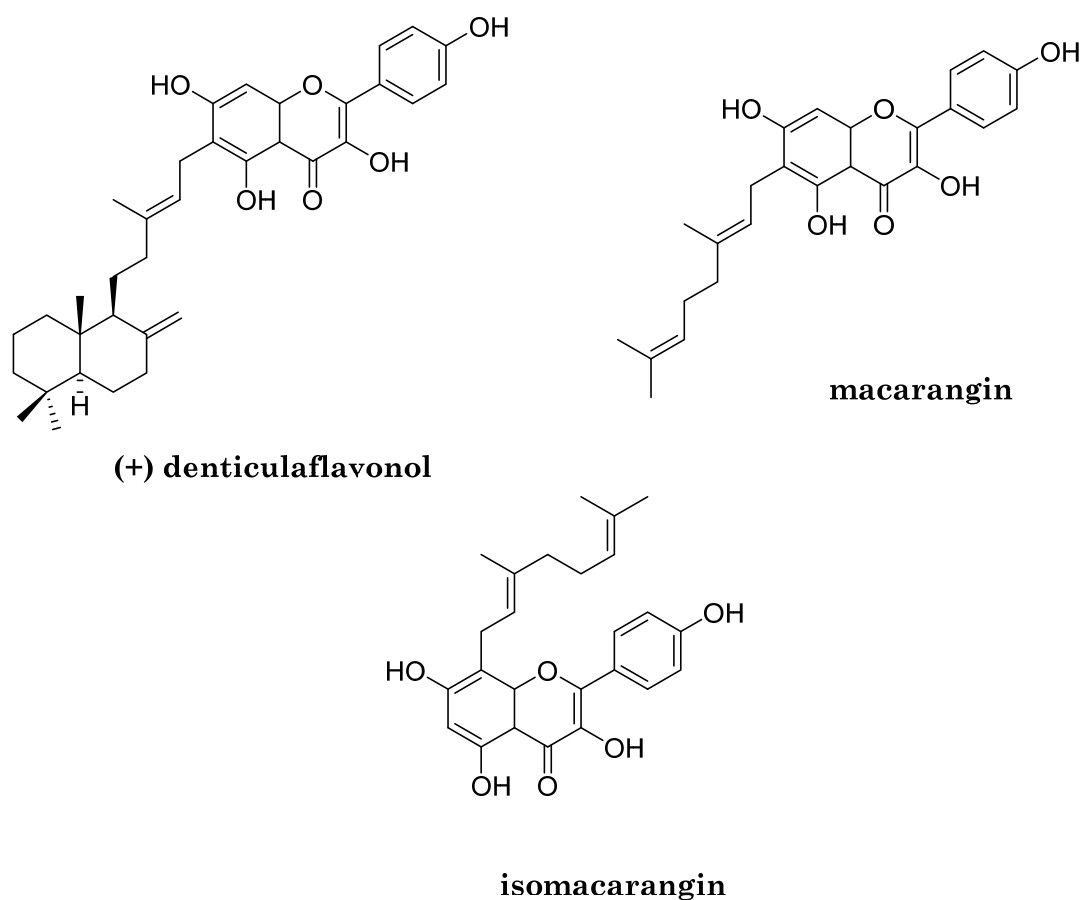
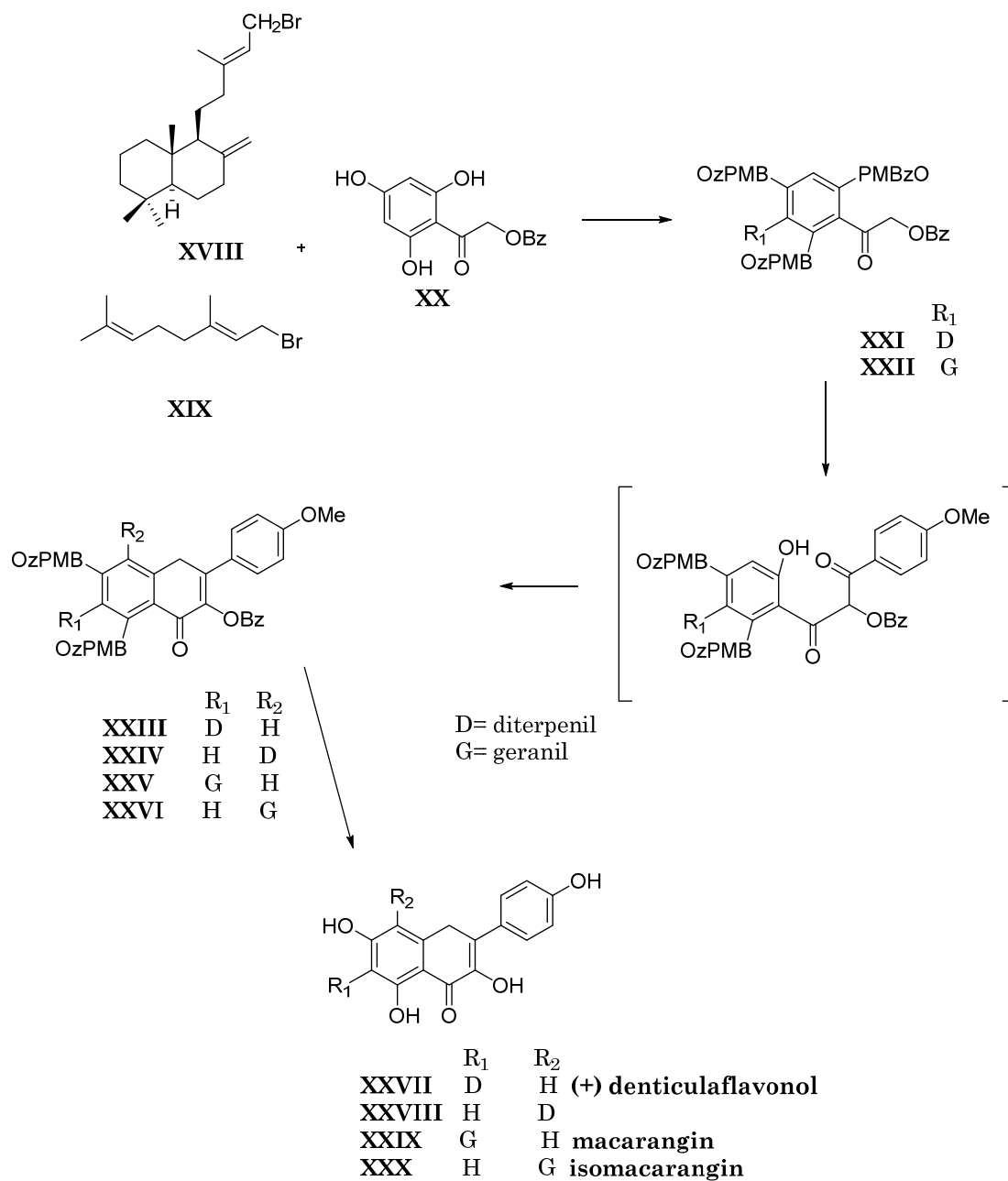


Figura 23

La alquilación de ω -benciloxifloroacetona **XX** con el bromuro diterpénico **XVIII** obtenido de esclareol, o con bromuro de geranilo **XIX** conduce, después de la protección de los grupos hidroxilos con cloruro de p-metoxibenzoilo, a los intermedios clave **XXI** y **XXII** que después de un

¹³⁶ Basabe, P.; de Román, M.; Diez, D.; Marcos, I.S.; Boderó, O., Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J.G. *Synlett* **2008**, 8, 1149

reordenamiento de Baker-Venkataraman permiten la obtención de las β -dicetonas (Esquema 10). Las β -dicetonas no se aíslan y por tratamiento con ácido acético conducen a los flavonoides alquilados en C-6 o en C-8, **XXIII-XXVI**. Adecuación de los grupos funcionales y separación cromatográfica permiten la obtención de los compuestos finales **XXVII-XXX**.



Esquema 10

Los compuestos híbridos de flavonoides y diterpenos **XXVIII-XXX** es la primera vez que han sido sintetizados. En un trabajo posterior¹³⁷ se han sintetizado otros prenilflavonoides así como acilfloroglucinoles prenilados. Se ha realizado un estudio de relaciones estructura/actividad frente a diferentes líneas celulares de tumores humanos concluyéndose que en el caso de los flavonoides, la actividad se incrementa con la introducción de las cadenas preniladas en C-8. En el caso de los acilfloroglucinoles prenilados los productos de C-alquilación resultaron más activos.

III.- Lípidos antitumorales e híbridos de los mismos con sesterterpenolidas bioactivas.

En nuestro grupo se ha realizado la síntesis de éteres lipídicos antitumorales, que son análogos de alquil-lisofosfolípidos que presentan grupos alquilo unidos al glicerol¹³⁸. Se sintetizaron los compuestos que se muestran en la figura 24 y se hizo un estudio de su actividad biológica frente a la línea celular cancerosa humana HeLa (cáncer de cérvix) obteniéndose los siguientes resultados:

- Los compuestos **XXXII/XXXIII**, **XXXIV** y **XXXV** aumentan su actividad biológica con respecto a los compuestos libres; todos ellos presentan una actividad ligeramente superior a la de edelfosina.
- En las moléculas **XXXVI**, **XXXVII**, **XXXVIII** y **XXXIX** la variación en su actividad es moderada con respecto a los sesterterpenos libres.
- Los compuestos **XL** y **XLI** aumentan su actividad con respecto a sus furano sesterterpenos libres y a sus lactonas correspondientes.

¹³⁷ Basabe, P.; de Roman, 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.

¹³⁸ Ana Gil Mesón. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca. Mayo 2013

- El compuesto **XXXI** presenta una actividad similar a la de edelfosina.

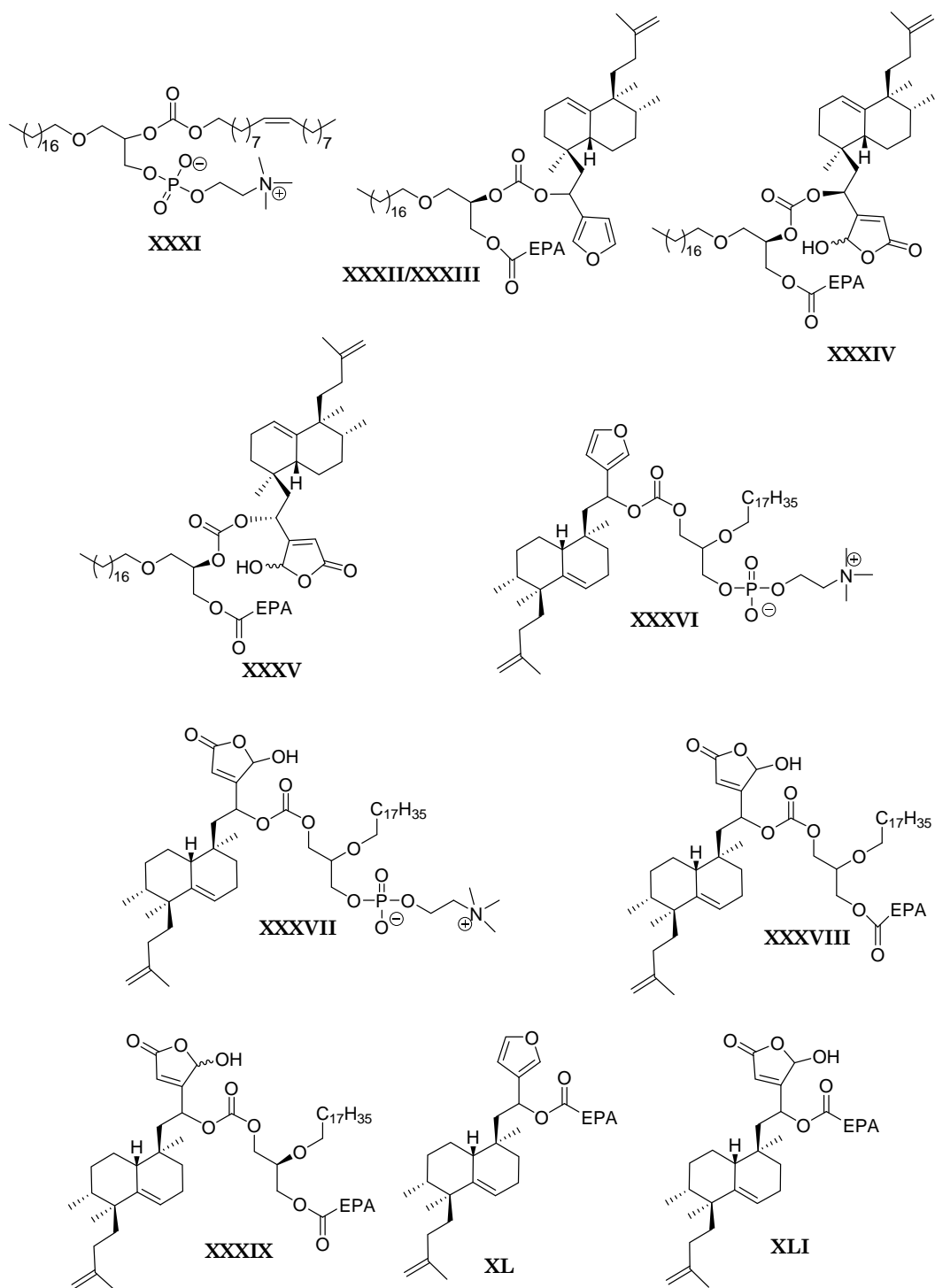


Figura 24 .

OBJETIVOS

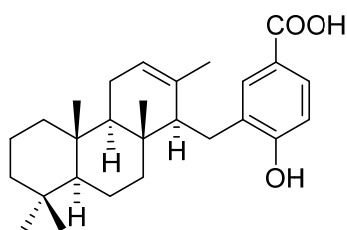
Como ya hemos comentado anteriormente en este trabajo se abordará por una parte la síntesis de metabolitos bioactivos aislados de esponjas y por otra la síntesis de compuestos híbridos de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales.

En cuanto a metabolitos marinos se pretenden dos objetivos:

- Síntesis de inhibidores de proteína quinasas
- Síntesis de sesterterpenos pentacíclicos

1.- Síntesis de inhibidores de proteína quinasas

En este campo el objetivo concreto es la síntesis de (+) ácido makassarico, **26**, meroterpeno aislado de especies de la esponja *Acanthodendrilla* e inhibidor de la proteína quinasa MK2.



26

(+) ácido makassarico

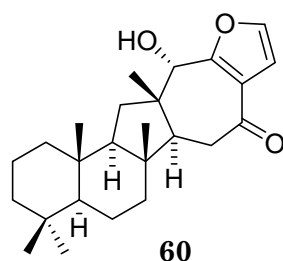
La síntesis de la molécula objetivo requerirá la consecución de los objetivos parciales:

- Síntesis del fragmento diterpénico
- Síntesis del fragmento aromático
- Acoplamiento de ambos fragmentos

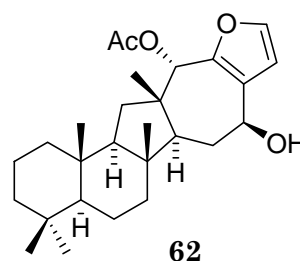
Con la síntesis se pretende la confirmación de la estructura y estereoquímica propuesta para el producto natural.

2.- Síntesis de sesterterpenos pentacíclicos

Hippospongida A (**60**) y salmahyrtisol A (**62**) son dos nuevos sesterterpenos con un nuevo esqueleto pentacíclico que se ha llamado salmahyrtisano. Hippospongida A se aisló de especies de la esponja *Hippospongia*¹³⁹ y Salmahyrtisol A de *Hyrtios erecta*¹⁴⁰. salmahyrtisol A, **62**, ha resultado ser activo frente a células tumorales de leucemia murina (P-388), carcinoma humano de pulmón (A-549) y carcinoma de colon (HT-29).



hippospongida A

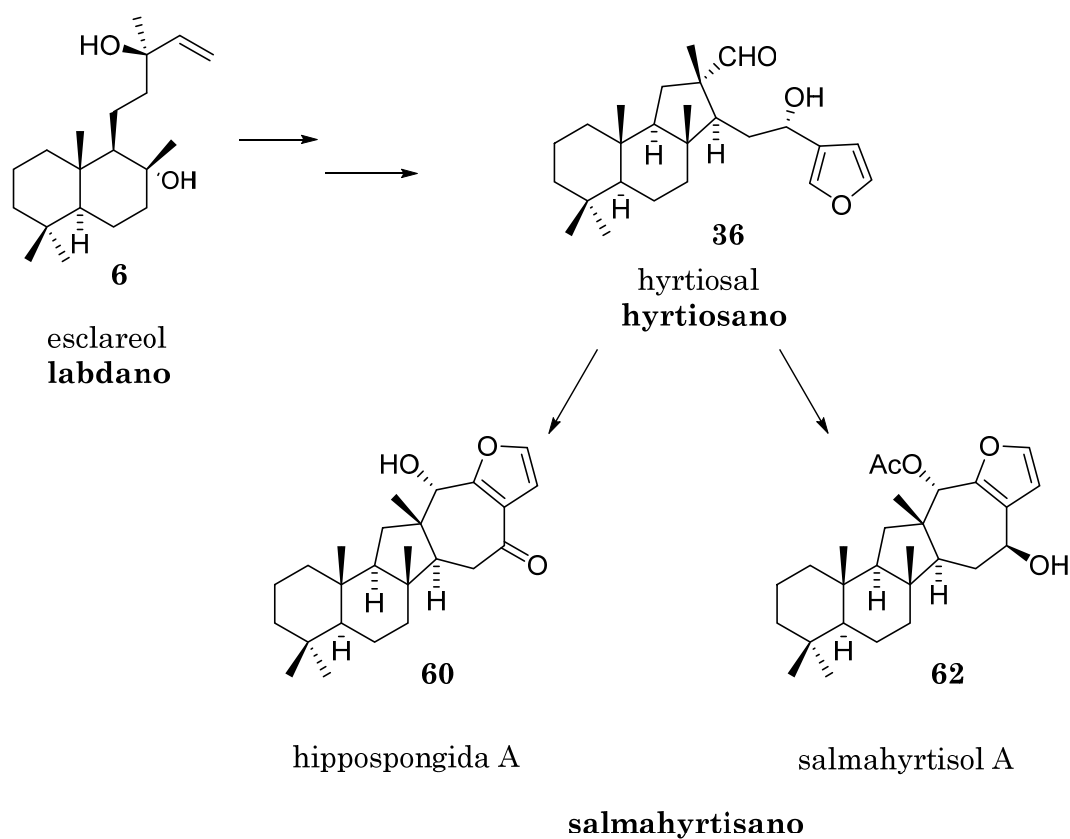


salmahyrtisol A

¹³⁹ Chang, Y.-C.; Tseng, S.W.; Liu, L. L.; Chou, Y.; Ho, Y. S.; Lu, M. C.; Su, J.-H. *Mar Drugs*, **2012**, *10*, 987.

¹⁴⁰ Youssef, T. A. D.; Yamaki, R. K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*(1), 2.

Como segundo objetivo se pretende la síntesis de hippospongida A, **60**, y de salmahyrtisol A, **62**. Esta síntesis será la primera de compuestos sesterterpénicos con el esqueleto pentacíclico salmahyrtisano. Con ella se pretende confirmar la estructura y estereoquímica de los dos compuestos naturales además de poner a punto una ruta que permita la transformación de compuestos con esqueleto labdano en compuestos de esqueleto salmahyrtisano a través del esqueleto hyrtiosano. (Esquema 11)



Esquema 11

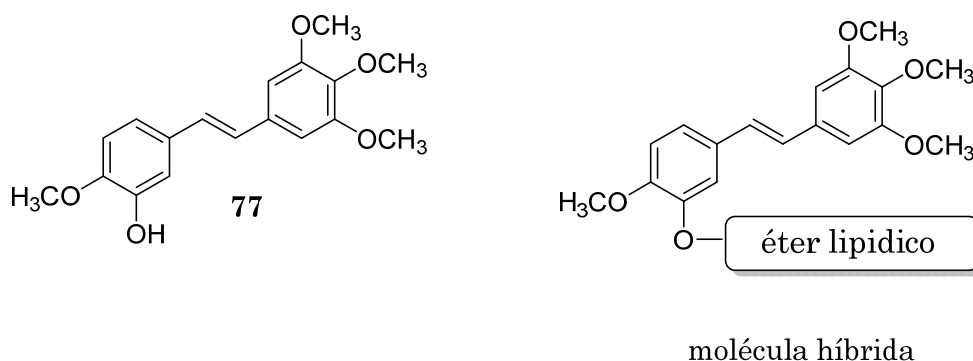
3.- Híbridos de estilbenos con éteres lipídicos antitumorales

Una línea muy prometedora en el desarrollo de nuevos fármacos es la introducción de compuestos híbridos. En este sentido son interesantes los trabajos de Tietze y col¹⁴¹, que han llevado a cabo la síntesis de compuestos inspirados en la unión de una unidad de estrona con una micotoxina (-) talaromicina B para obtener una nueva clase de compuestos híbridos que presentan interesantes actividades anticancerígenas.

En nuestro grupo, como ya hemos comentado anteriormente, se ha llevado a cabo la síntesis de prenilflavonoides y de híbridos de sesterterpenolidas bioactivas con éteres lipídicos antitumorales encontrándose que en algunos casos se potencia la actividad.

Animados por estas conclusiones se pretende como tercer objetivo la síntesis de híbridos de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales. El estilbenoide 3'-hidroxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno **77** ha presentado una interesante actividad frente a células MCF-7 de adenocarcinoma de mama¹⁴².

Lo que se pretende es obtener compuestos híbridos en los que se trata de asociar una molécula de un éter lipídico antitumoral con el estilbenoide **77**, para construir un híbrido estructural.



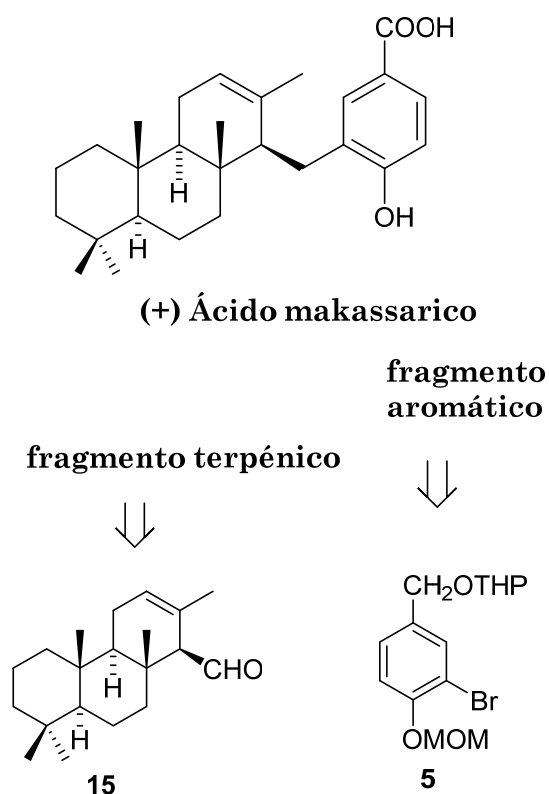
¹⁴¹ Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.; Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, C. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3755.

¹⁴² Androutopoulos, V. P.; Ruparella, K. C.; Papakyriakou, A.; Filippakis, H.; Tsatsakis, A. M.; Spandidos, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2586.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.- Síntesis del (+) ácido makassarico.

La síntesis del (+) ácido makassarico se plantea por acoplamiento de un derivado halogenado aromático **5**, adecuadamente funcionalizado y protegido, al correspondiente fragmento diterpénico funcionalizado **15**. (Esquema 12)



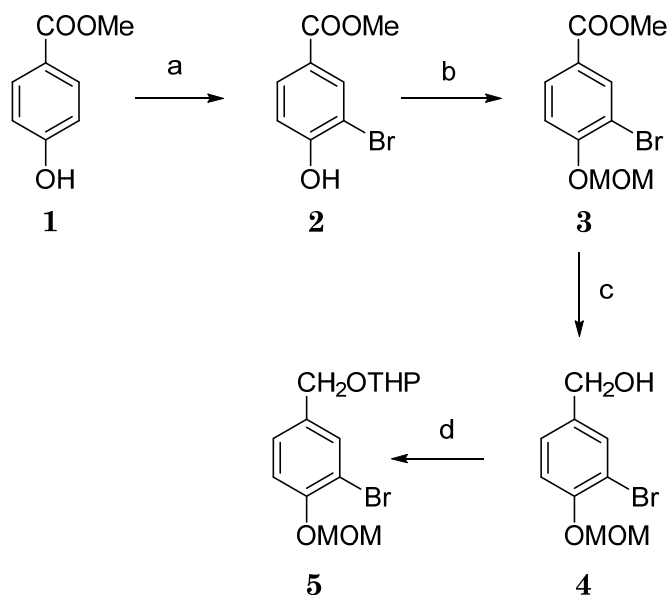
Esquema 12

La consecución del objetivo final, el ácido (+) makassarico, requiere:

- 1.1. Síntesis del fragmento aromático
- 1.2. Síntesis del fragmento diterpénico
- 1.3. Acoplamiento de ambos fragmentos
- 1.4. Reacciones de deoxigenación del producto de acoplamiento y posterior adecuación de los sustituyentes en el anillo aromático.

1.1. Síntesis del fragmento aromático

La síntesis del fragmento aromático **5** se ha llevado a cabo siguiendo la secuencia de reacciones recogidas en el Esquema 13.



Esquema 13 a) Br_2 , DCM, -5°C \rightarrow t.a., 24h, 100%; b) MOMCl, NaH, THF, 3h, 89%; c) DIBAL-H, DCM, 1h, 100%; d) DHP, HCl/dioxano(4M), DCM, t.a., 1h (99%).

El tratamiento de **1** con Br_2 ¹⁴³ conduce con buen rendimiento al compuesto bromado **2**. En el espectro de RMN ^1H de **2** se observan las siguientes señales para los hidrógenos aromáticos con desplazamientos a δ 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz), 7.92 (dd, $J = 2.2$ y 8.4 Hz) y 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz) indicando que la bromación ha tenido lugar en posición *orto* al grupo hidroxilo fenólico.

¹⁴³ Mabic, S.; Lepoittevin, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1705.

El tratamiento de **2** con MOMCl¹⁴⁴ conduce al metoximetil éter **3** que por reducción con DIBAL-H¹⁴⁵ proporciona el hidroxiderivado **4** con alto rendimiento. En el espectro de RMN ¹H de **4** se puede observar la señal correspondiente al hidroximetileno bencílico a δ 4.60 ppm como singlete y dos señales típicas del grupo protector a δ 5.23 ppm (OCH₂O) y 3.51 ppm (OCH₃), ambas como singletes. El grupo hidroxilo del compuesto **4** se protege en forma de tetrahidropiránilderivado por tratamiento con DHP¹⁴⁶ catalizado en medio ácido, transformándose en **5** con un excelente rendimiento. Entre las diferencias más significativas entre **4** y **5**, aparte de las señales correspondientes al nuevo grupo protector, se observa que los hidrógenos del metileno bencílico aparecen ahora como dos señales a δ 4.69 ppm (d) y 4.40 ppm (d) de un sistema AB con una constante de acoplamiento de 12.2 Hz.

¹⁴⁴ Lau, S. Y. W.; Keay, B. A. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1541.

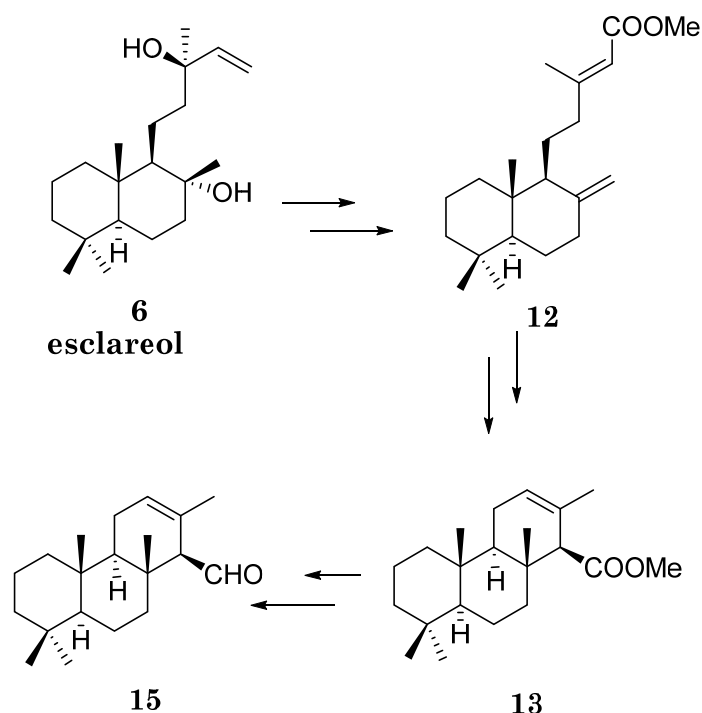
¹⁴⁵ Marek, I.; Meyer, C.; Normant, J.-F. *Org. Synth.* **1996**, *74*, 194.

¹⁴⁶ Geneste, H; Schäfer, B. *Synthesis* **2001**, 2259.

1.2. Síntesis del fragmento diterpénico 15

El aldehído diterpénico **15** es el fragmento adecuado para el acoplamiento con el derivado halogenado aromático **5** obtenido anteriormente.

La síntesis del aldehído **15** se ha llevado a cabo a partir de un producto natural abundante como esclareol **6** de acuerdo con el siguiente esquema sintético (Esquema 14). Dicha síntesis transcurre a través del ester **12** adecuado para obtener el intermedio tricíclico isoanticopalato de metilo **13**, que ya ha sido utilizado anteriormente por nuestro grupo¹⁴⁷. Desde **13** se accede al aldehído **15**.



Esquema 14

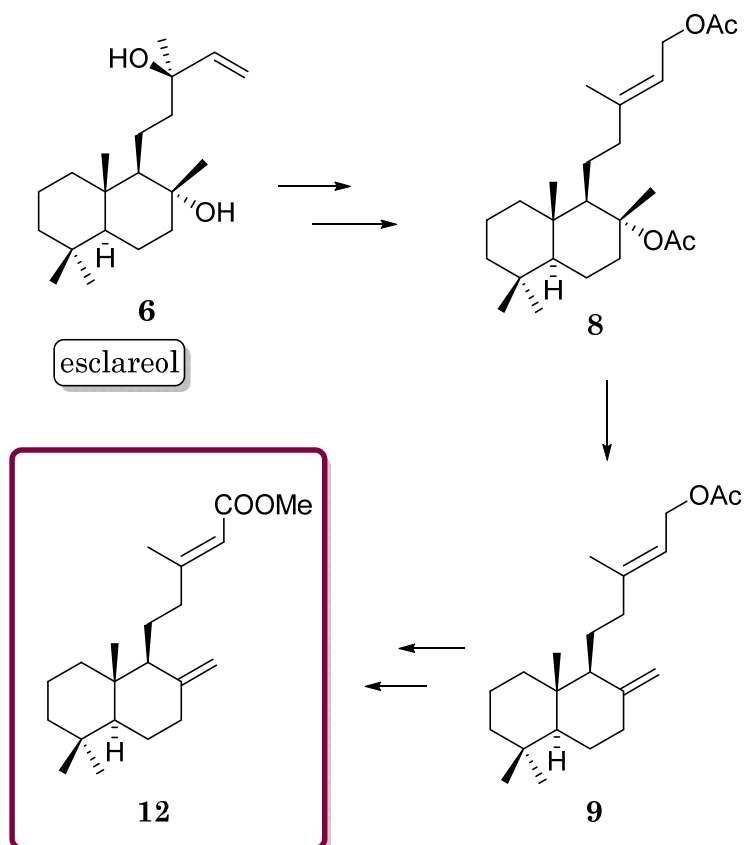
A continuación se describe la síntesis de cada uno de los intermedios, **12**, **13** y **15** claves en la síntesis de ácido makassarico.

¹⁴⁷ a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

b) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A. M.; Basabe, P.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Estrella, A.; Díez, D.; Caballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *62*, 285.

1.2.1. Síntesis de 12

En el Esquema 15 se recoge la secuencia sintética que se va a desarrollar para la obtención del ester **12**.

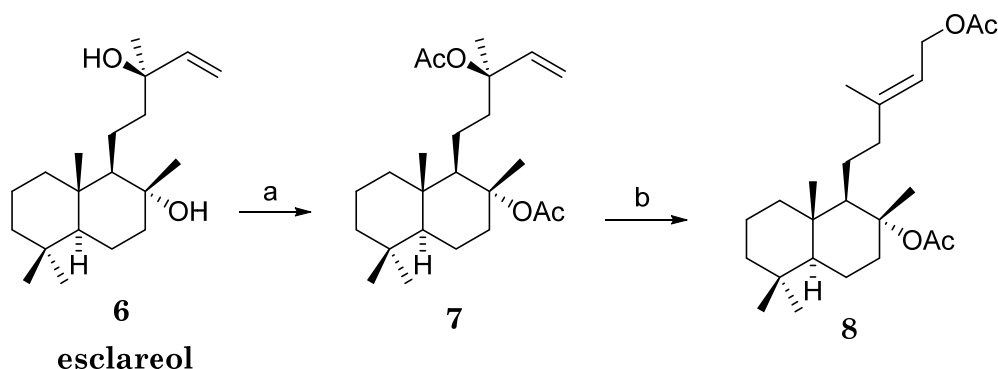


Esquema 15

Las transformaciones clave que se recogen en el Esquema 15 se describen en los siguientes apartados:

- Acetilación e isomerización del doble enlace terminal del acetato de esclareol para obtener el diacetato **8**.
- Eliminación regioselectiva del grupo acetoxilo de C-8 para obtener el intermedio **9** y adecuación de grupos funcionales.

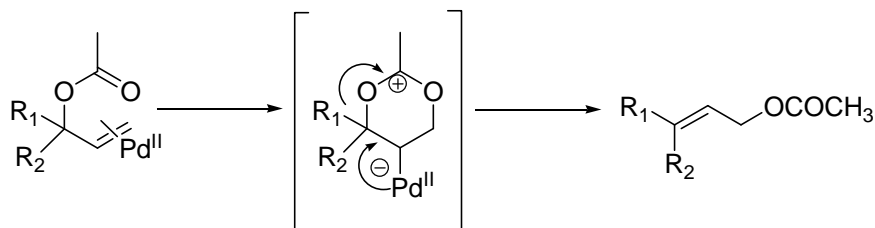
▪ Isomerización del acetato alílico de 7.



Esquema 16 a) *N,N*-dimetilanilina, MeCOCl, DCM, t.a., 12h, 100 %; b) PdCl(MeCN)₂, THF, t.a., 1h, 95 %.

Después de acetilar esclareol, el diacetil derivado **7** se somete a tratamiento con cantidades catalíticas del complejo de paladio PdCl₂(MeCN)₂ y se obtiene con muy buen rendimiento el producto de isomerización del grupo acetoxilo alílico, **8**. (Esquema 16)

El mecanismo de la reacción de reordenamiento del grupo acetoxilo alílico¹⁴⁸ implica el ataque nucleofílico de un heteroátomo sobre un alqueno complejoado con un metal:



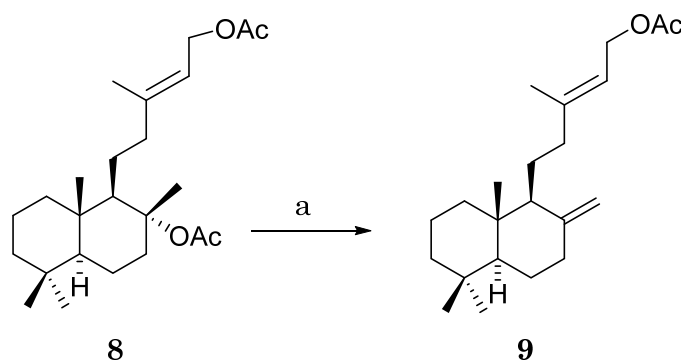
El espectro de RMN ¹H de **8** revela que la estereoquímica del doble enlace de la cadena lateral es preferentemente *E*, con una estereoselección de 9:1. En el compuesto *E*, los hidrógenos del metilo 16 aparecen a δ 1.71 ppm y su carbono a δ 16.6 ppm en RMN ¹³C, lo que está de acuerdo con los datos de bibliografía para esta estereoquímica.¹⁴⁹ La secuencia de reacciones

¹⁴⁸ a) Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, 23, 579; b) Overman, L. E.; Knoll, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 321.

¹⁴⁹ San Feliciano, A.; Merdarde, M.; López, J. L.; del Corral, J. M.; Puebla, P.; Barrero, A. F.; *Phytochemistry*, **1988**, 27 (7), 2241.

del Esquema 18 se realiza con esta mezcla 9:1, sin embargo el compuesto puro con estereoquímica *E* (**12**) se consigue cuando la cadena se encuentra funcionalizada en forma de éster metílico, mediante una cuidadosa cromatografía en gel de sílice como se comenta más adelante.

- **Eliminación regioselectiva del grupo acetoxilo de C-8 para obtener el intermedio 9 y adecuación de grupos funcionales.**



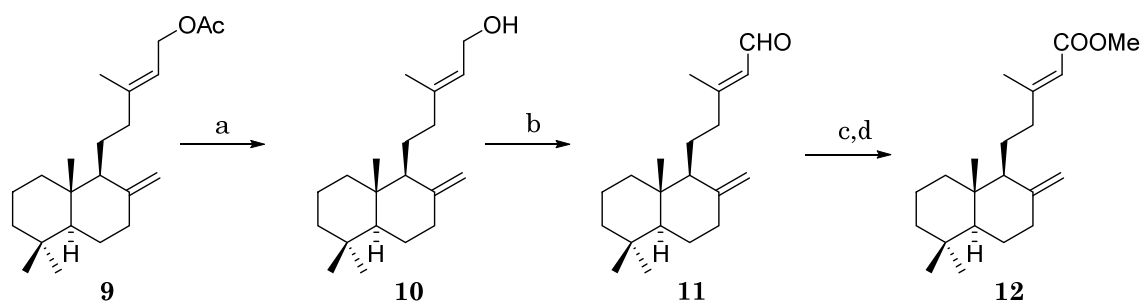
Esquema 17 a) SiO₂, 100 °C, 1h, 88 %.

La eliminación regioselectiva del grupo acetoxilo en C-8 del diacetilderivado **8** se consigue por pirólisis¹⁵⁰ del mismo a 100 °C y adsorbido en SiO₂ (Esquema 17). La reacción se controla por cromatografía de capa fina y cuando finaliza se extrae el producto de la sílica gel por elución con hexano con el que se aísla el monoacetato **9** con un rendimiento del 88%.

En el espectro RMN ¹H y RMN ¹³C de **9** se observa claramente el metileno terminal 4.78 (1H, s, H_A-17), 4.50 (1H, s, H_B-17), 148.6 (C-8), 106.2 (C-17) así como la estereoquímica del doble enlace⁷ de C-13 (δ 16.6 ppm, Me-16).

Una vez conseguido el acetoxiderivado **9** la obtención del ester **12** adecuado para la reacción de ciclación, requiere la transformación del grupo funcional de la cadena lateral. (Esquema 18)

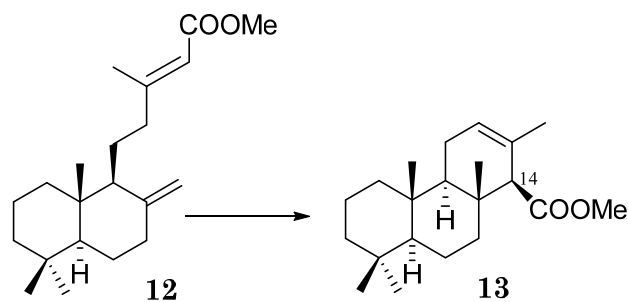
¹⁵⁰ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.



Esquema 18 a) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 3 %, t.a., 6h, 100 %; b) MnO_2 , DCM, t.a., 8h., 85 %; c) *t*-BuOH/2-metil-2-buteno, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$, NaClO_2 , 25 %, t.a., 12h, 100 %; d) TMSCHN_2 , benceno/MeOH, t.a., 10 min., 89 %.

La hidrólisis alcalina de **9** proporciona el hidroxiderivado **10** que se oxida con MnO_2 , hasta el aldehído **11** y éste último con NaClO_2 hasta el ácido correspondiente que se esterifica y se purifica por cromatografía para obtener **12** con excelente rendimiento.

1.2.2.-Ciclación del éster **12** en medio ácido, **13**



Esquema 19

La ciclación del éster metílico **12** con ácido fórmico¹⁵¹ conduce al isoanticopalato de metilo **13** con un rendimiento del 89% (Esquema 19). La

¹⁵¹ a) Bory, S.; Fetizon, M.; Laszlo, P. *Bull. Soc. Chim. France* **1963**, *10*, 2310.

b) Barton, D. H. D.; Campos-Neves, S.; Cookson, R. C. *J. Chem. Soc* **1956**, *10*, 3500.

c) Bory, S.; Manh, D. D. K.; Fetizon, M.; Kone, M.; Anh, N. T. *Bull. Soc. Chim. France*

estereoquímica de **13** se justifica teniendo en cuenta que la aproximación más favorable se produce por la cara α , contraria al metilo angular sobre C-10, en consecuencia el estado de transición, Figura 25, conduce al compuesto tricíclico **13** con unión interanular *trans* y grupo metoxicarbonilo en disposición ecuatorial siendo esta disposición la más estable. En el espectro de RMN ^1H de **13** el hidrógeno H-14 resuena a 2.92 ppm (1H, s), lo que permite confirmar la disposición β del grupo metoxicarbonilo ya que dicho hidrógeno H-14 resuena a 2.47 ppm cuando el grupo metoxicarbonilo está en disposición α ¹⁵²

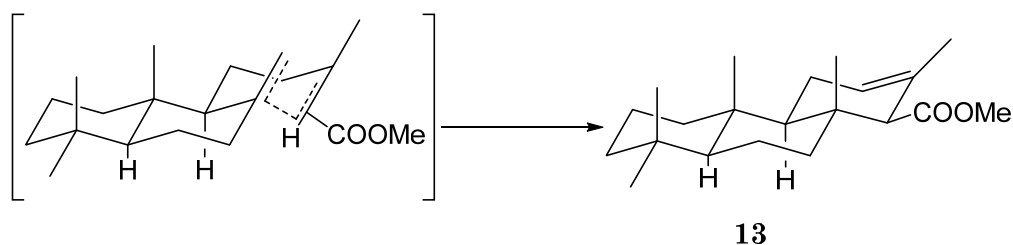
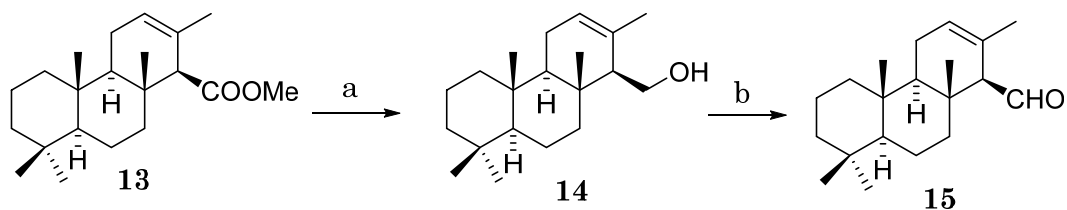


Figura 25

1.2.3.- Síntesis del aldehído 15

La síntesis del aldehído **15**, necesario para el acoplamiento, se ha llevado a cabo mediante el desarrollo de la secuencia de reacciones descrita en el Esquema 20.



Esquema 20 a) DIBAL-H, DCM, -78°C , 2h, 60%; b) TPAP, NMO, DCM, sieves 4 Å, t.a., 1h, 98%.

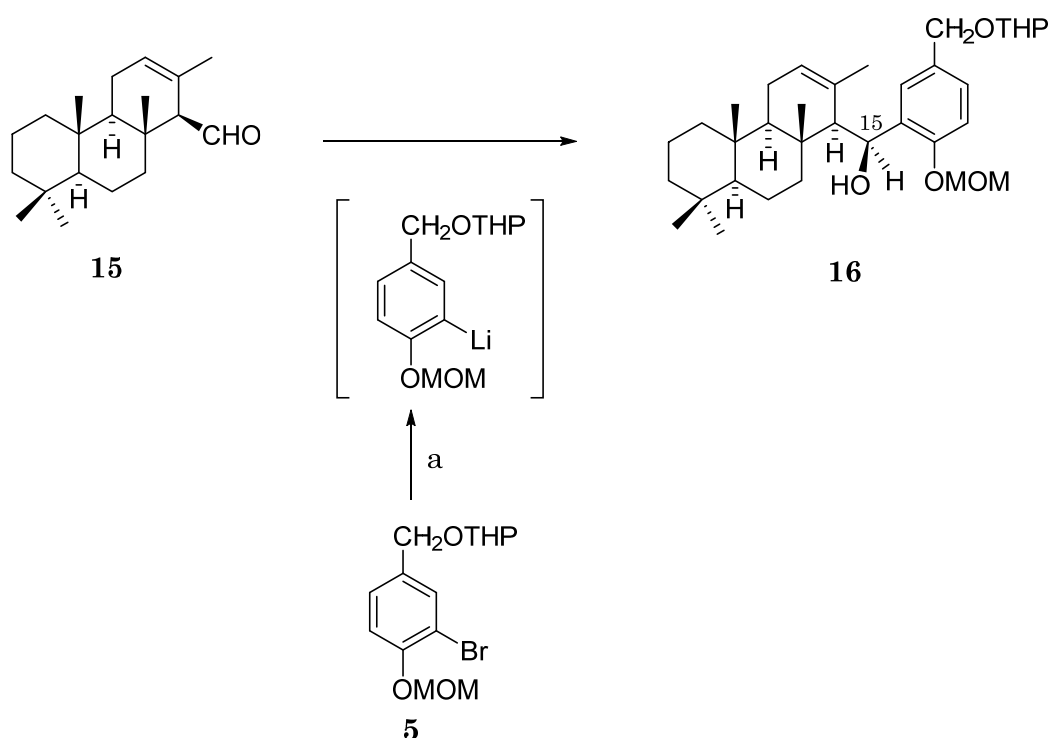
1975, 9, 2347.

¹⁵² Antonio Gómez Sanchez, Tesis doctoral. Universidad de Salamanca, 1997.

La reducción de isoanticopolato de metilo **13** con DIBAL-H¹⁵³ permite obtener con buen rendimiento el alcohol **14** en cuyo espectro de RMN ¹H se observan las señales correspondientes al sistema AB asignadas a los hidrógenos H-15 (3.85, 1H, dd, H_A-15 y 3.73, 1H, dd, H_B-15). La oxidación del alcohol **14** con TPAP¹⁵⁴ conduce con excelente rendimiento al aldehído **15** (9.70, 1H, d).

1.3. Reacción de acoplamiento del aldehído **15** con el fragmento aromático **5**

La obtención del producto de acoplamiento **16** se llevó a cabo por reacción del aldehído **15** con el litio derivado aromático correspondiente, generado “*in situ*” por tratamiento del bromoderivado **5** con *t*-BuLi. (Esquema 21)



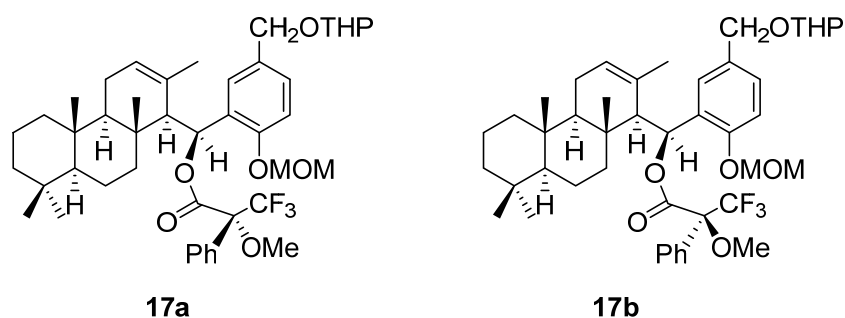
Esquema 21 a) *t*-BuLi, THF, -78 °C → t.a, 3h, 100%.

¹⁵³ Daniewski, A. R.; Wojceichouska, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2998.

¹⁵⁴ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *2*, 639.

En el espectro de RMN ^1H de **16** la señal del hidrógeno H-15 aparece como un singlete a δ 5.30 ppm y parece tratarse de un único diastereoisómero, lo que permite suponer que la reacción es altamente diastereoselectiva.

Con el fin de determinar la configuración de **16** en el centro estereogénico de C-15, se decidió hacer un estudio de la espectroscopía de los ésteres de Mösher **17a**, **17b**.



La formación de los ésteres se intentó en varias condiciones¹⁵⁵ tanto con R(+)-MTPA como con S(-)-MTPA, utilizando incluso las condiciones de Yamaguchi¹⁵⁶ con R(+)-MTPA, 2,4,6-triclorobencilcloruro y Et_3N . En ninguna de las condiciones ensayadas se obtuvieron los deseados ésteres de Mösher, debido probablemente al volumen del reactivo y la congestión estérica de la posición 15. No obstante se puede proponer para el alcohol **16** la configuración *S* en C-15 en base a las siguientes consideraciones: según los resultados de aplicación del método de minimización MM2 al aldehído **15** se concluye que el conformero más estable es el A. (Figura 26)

¹⁵⁵ a) Ohtani, I.; Kusimi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092; b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; c) Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 513; d) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661; e) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17; f) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569.

¹⁵⁶ a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077; b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7101; c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664; d) Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Laxman, P.; Dutta, S.; Samanta, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5447; e) Allais, F.; Louvel, M.-C.; Cossy, J. *Synlett.* **2007**, *3*, 451.

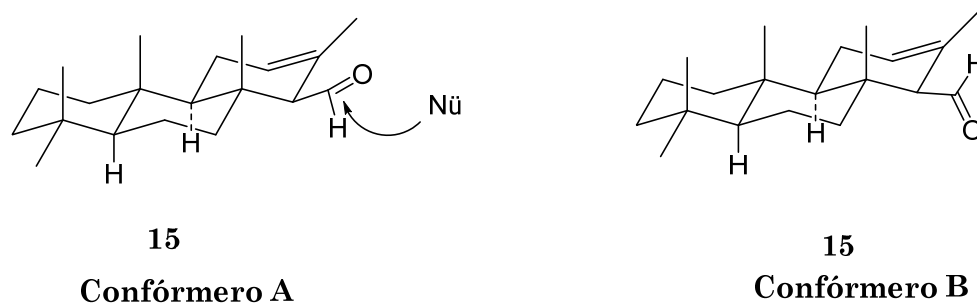


Figura 26

La adición del nucleófilo por la cara *Re* del aldehído (que es la menos impedida), permite proponer para **16** la configuración *S* en C-15 que se corrobora por el experimento ROESY. La congestión estérica de **16** impide la libre rotación y en consecuencia puede observarse nOe de H-15 con H-7 β , H-14 y Me-17, lo que permite proponer la configuración 15 *S*. (Figura 27)

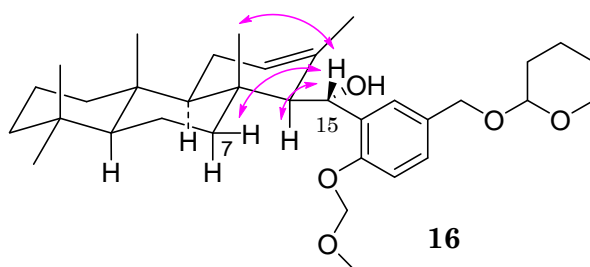
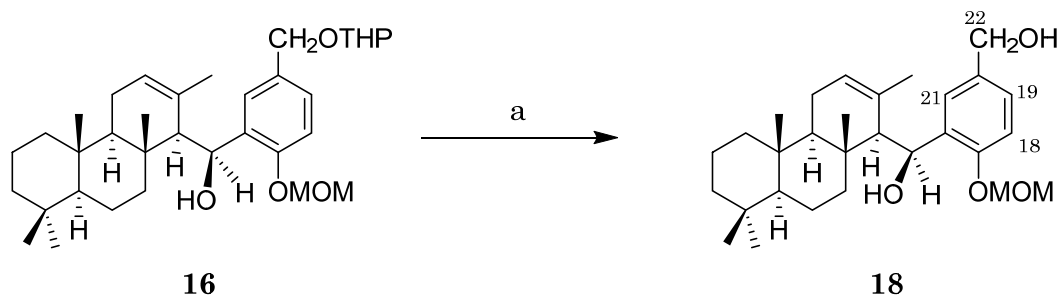


Figura 27

Con el fin de eliminar la complicación que supone en los espectros la presencia de los dos epímeros cuando se utiliza THP como grupo protector y además poner a punto las condiciones para la desprotección del tetrahidropiranilderivado, **16** se transformó en **18** por tratamiento con p-TsOH/MeOH a temperatura ambiente. (Esquema 22).

Los espectros de **18** resultaron considerablemente más simples que los de **16**. En el espectro de RMN ^1H de **18** aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos a 7.63 (1H,d, $J=1.9$ Hz, H-21), 7.18 (1H, dd, $J = 8.4$ y 1.9 Hz, H-19) y 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-18),

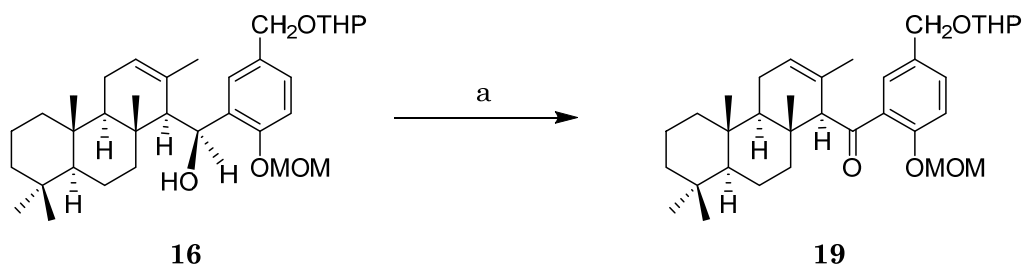
similares a las del compuesto **16**, en cambio los hidrógenos de C-22 aparecen como un singlete a 4.62 ppm.



Esquema 22. a) p-TsOH/MeOH, 1.30h, t.a., 63%.

1.4. Reacción de deoxigenación de 16

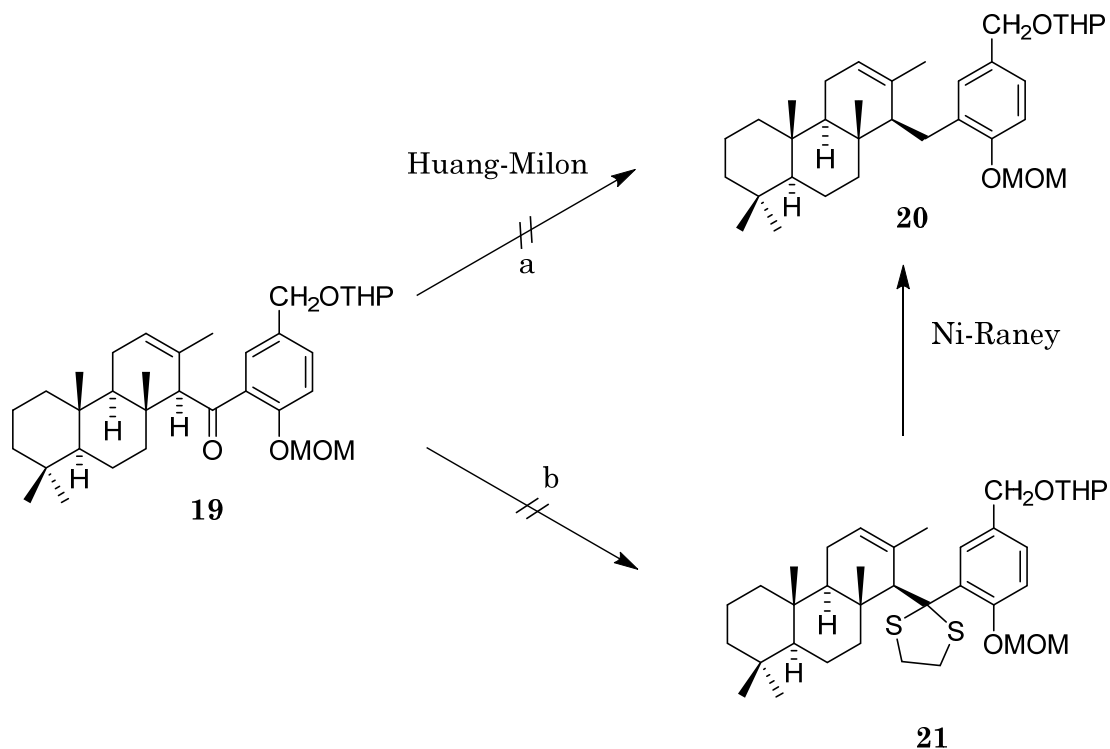
La deoxigenación del compuesto de acoplamiento **16** se intentó en primer lugar a través de la cetona **19** obtenida por oxidación de **16** con TPAP/NMO.(Esquema 23)



Esquema 23: a) TPAP/NMO, DCM, mol. sieves, 1.30h, t.a. 100%

La oxidación del alcohol **16** permite la obtención de la cetona **19** con un rendimiento cuantitativo. Obtenida la cetona **19** se intentó la deoxigenación hasta **20** (Esquema 24) utilizando el procedimiento de Huang-

Minlon¹⁵⁷ a través de la hidrazona o la formación del ditiano **21**¹⁵⁸ para su posterior reducción hasta el compuesto requerido **20**.



Esquema 24: a) KOH, H₂NNH₂, etilenglicol, 175°C, 20h, 230°C, 3h; b) ZnI₂, 1,2-bistrimetilsililetanoditiol, Et₂O, -20 °C, t.a.

Sin embargo no fue posible la obtención de **20** ó **21** en ninguna de las condiciones ensayadas, lo que pone de manifiesto la dificultad para acceder al carbonilo de **19**.

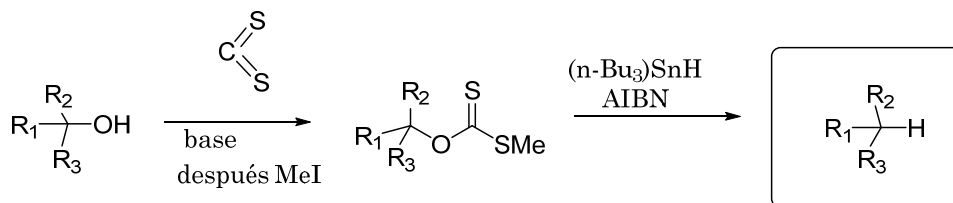
Por ello se decidió cambiar de estrategia y utilizar la deoxigenación radicalaria de Barton-McCombie¹⁵⁹ a partir del alcohol **16**. En este

¹⁵⁷ 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*, 4565; 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

¹⁵⁸ a) Keefer, L.K.; Lunn, G. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 459.

¹⁵⁹ a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1975**, *1*, 1574; b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743; c) Barton, D. H.R.; Hartwig, W.; Motherwell, R.

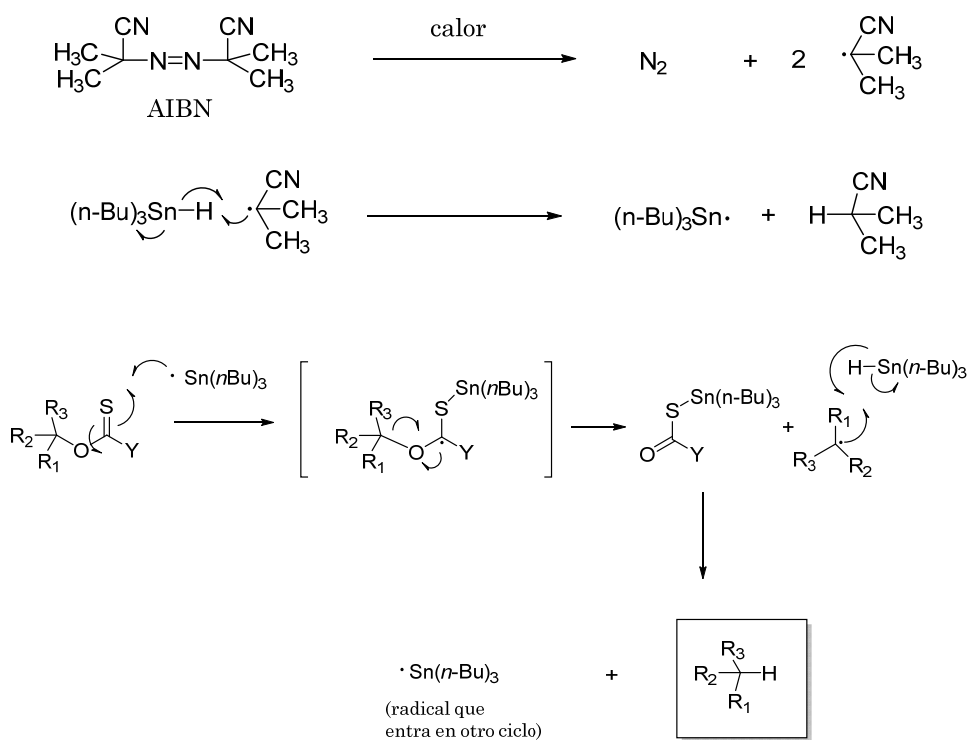
procedimiento el alcohol se transforma primero en un xantogenato que posteriormente se trata con hidruro de tributilestaño/ AIBN a ebullición con tolueno. (Esquema 25a). En el Esquema 25b se recoge el mecanismo propuesto para la reacción de deoxigenación radicalaria.



Esquema 25a

El mecanismo de la reacción de Barton-McCombie está bien estudiado¹⁶⁰:

Mecanismo:



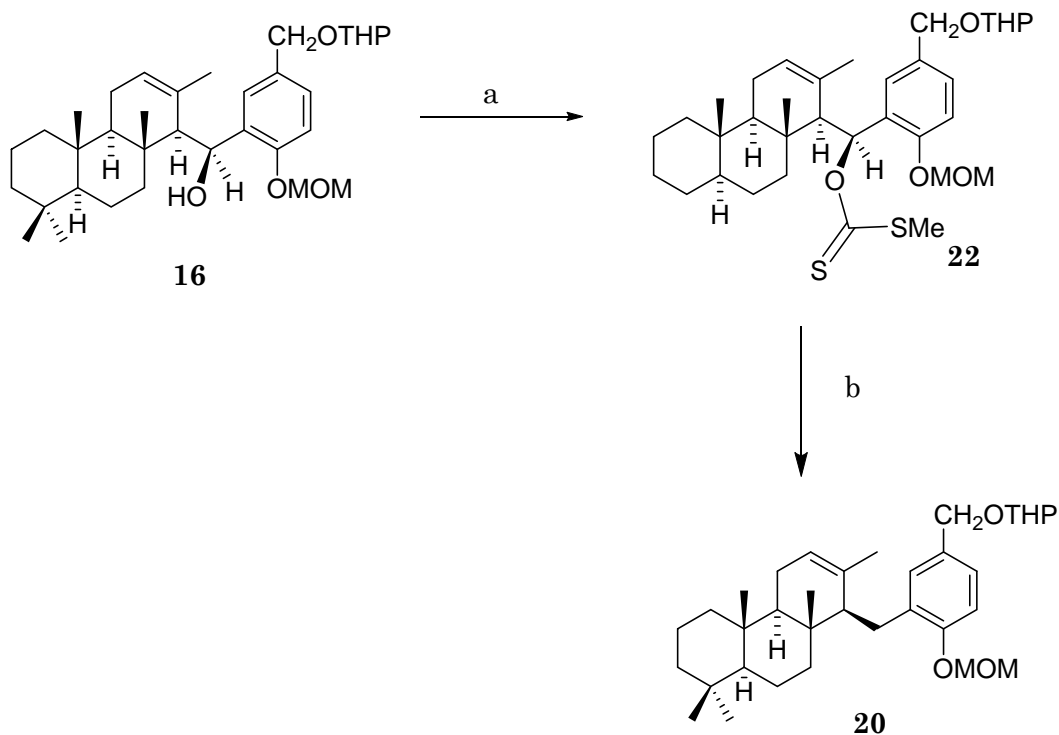
Esquema 25b

S. H.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019; d) Barton, D. H. R.; Crich, D. J. *Chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 774; e) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609.

¹⁶⁰ a) Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5805.; b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Loebberding, A.; Zard, S.

Z. Tetrahedron **1986**, 42, 2329.; c) Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. C.; Morrell, A.I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 311.

Aplicando esta metodología al alcohol **16** se llevan a cabo las reacciones recogidas en el Esquema 26.

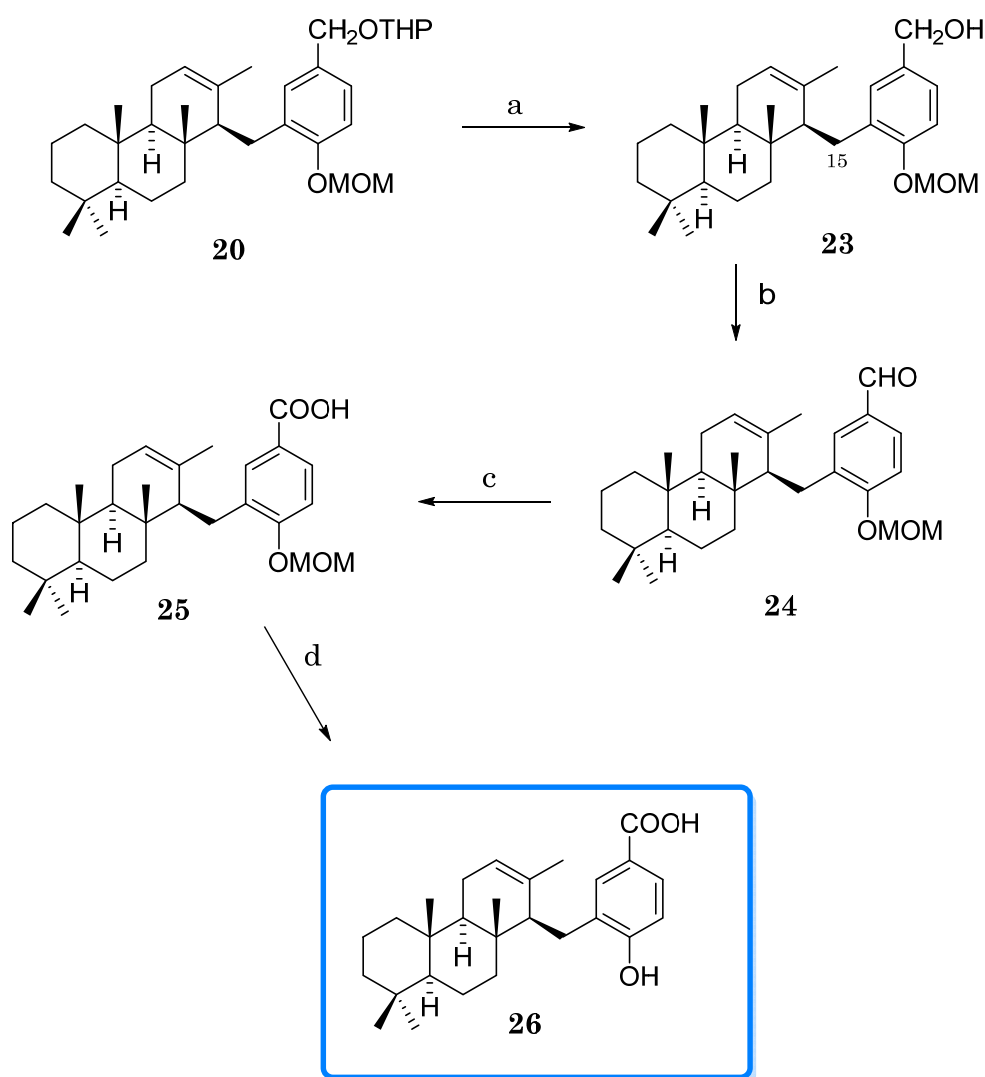


Esquema 26 : a) i.-NaHMDS, THF, 30 min, 0 °C; ii.- CS₂, 2.30h., t.a; iii) MeI, 2h, t.a., 100%; b) n-Bu₃SnH, AIBN, tolueno, 1.30h., 120°C, 67%.

Por tratamiento de **16** con sulfuro de carbono, hexametildisilazida sódica y posterior adición de MeI, se obtiene el xantogenato **22** con excelente rendimiento. Las propiedades espectroscópicas de **22** corroboran que se trata del compuesto requerido. La reducción de **22** con n-Bu₃SnH en AIBN conduce al producto de deoxigenación **20** con un rendimiento del 67 %. En el espectro de RMN ¹H de **20** se observan las señales del metileno C-15 que aparecen a 2.77 (1H, dd, *J* = 14.0 y 8.0 Hz, H_A-15) y a 2.60 (1H, dd, *J* = 14.0 y 2.0 Hz, H_B-15) ppm.

1.5 Transformación de 20 en (+) ácido makassarico

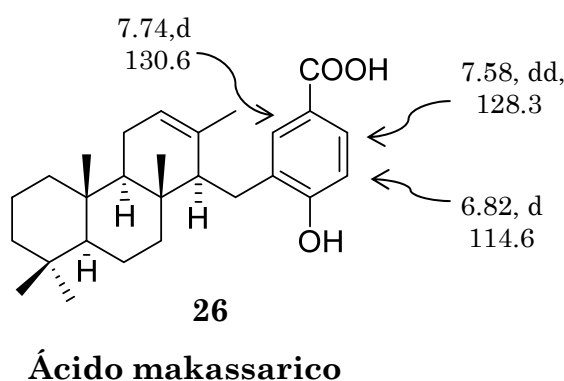
La obtención del producto natural (+) ácido makassarico **26**, desde el intermedio **20** requiere desarrollar las reacciones que se recogen en el Esquema 27.



Esquema 27: a) $p\text{-TsOH/MeOH}$ (25%), t.a., 2.30h, 85%; b) PDC, DMF , t.a., 14h, 100%; c) 2-metil-2-butenol, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$, NaClO_2 (5%), $t\text{-BuOH}$, 2h, 86%; d) HCl 6 M, THF , 50°C , 4h., 60%

En primer lugar se procede a la desprotección del alcohol bencílico de **20** con p-TsOH/MeOH, obteniéndose **23**, del que se realiza un estudio espectroscópico completo en el que se observa un ión molecular de 409 u.m.a concordante con la fórmula $C_{29}H_{44}O_3$. En el espectro de RMN ^{13}C se observan las señales correspondientes a 29 carbonos de los cuales el grupo metileno a 25.7 ppm corresponde al metileno C-15 formado en el producto de deoxigenación de **16**. El estudio de las correlaciones bidimensionales RMN $^1H/^{13}C$ a uno y varios enlaces permiten corroborar la estructura de **23**.

Una vez obtenido **23** la obtención de la molécula objetivo requiere la transformación de las funciones presentes en el anillo aromático. Por oxidación con PDC/DMF¹⁶¹, **23** se transforma en el aldehído **24** (9.9 ppm, 1H, s). La oxidación de **24** con $NaClO_2$ ¹⁶² permite la obtención del ácido **25** cuya desprotección con HCl 6M conduce al compuesto **26**. En el espectro de masas de **26** se observa un ión molecular de 409.2748 u.m.a. que corresponde a la fórmula molecular $C_{27}H_{37}O_3$. En el espectro RMN 1H (CD_3OD) se observan las tres señales de hidrógenos aromáticos a 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz), 7.58 (dd, $J = 8.1$ y 1.8 Hz) y 6.82 (d, $J = 1.8$ Hz) ppm. (Figura 27)



¹⁶¹ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.

¹⁶² a) Makara, G. M.; Anderson, W. K. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 5717; b) Babu, B. R.; Balasubramaniam, K. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 123.

Las propiedades físicas $[\alpha]_D^{20}$: +8.5 (c= 0.2, MeOH) y espectroscópicas de **26** son idénticas a las descritas para el producto natural (+) ácido makassarico (*lit.*¹⁵ $[\alpha]_D^{20}$ + 7.3 (c=5.4, MeOH)) quedando así corroborada la estructura y estereoquímica.

2. Síntesis de sesterterpenos pentacíclicos: hippospongida A y salmahyrtisol A.

Entre los nuevos sesterterpenos pentacíclicos conocidos de esqueleto salmahyrtisano se encuentran hippospongida A y salmahyrtisol A (Figura 28)

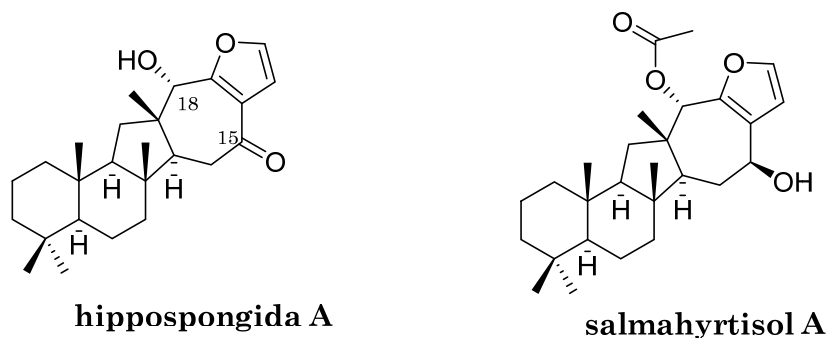


Figura 28

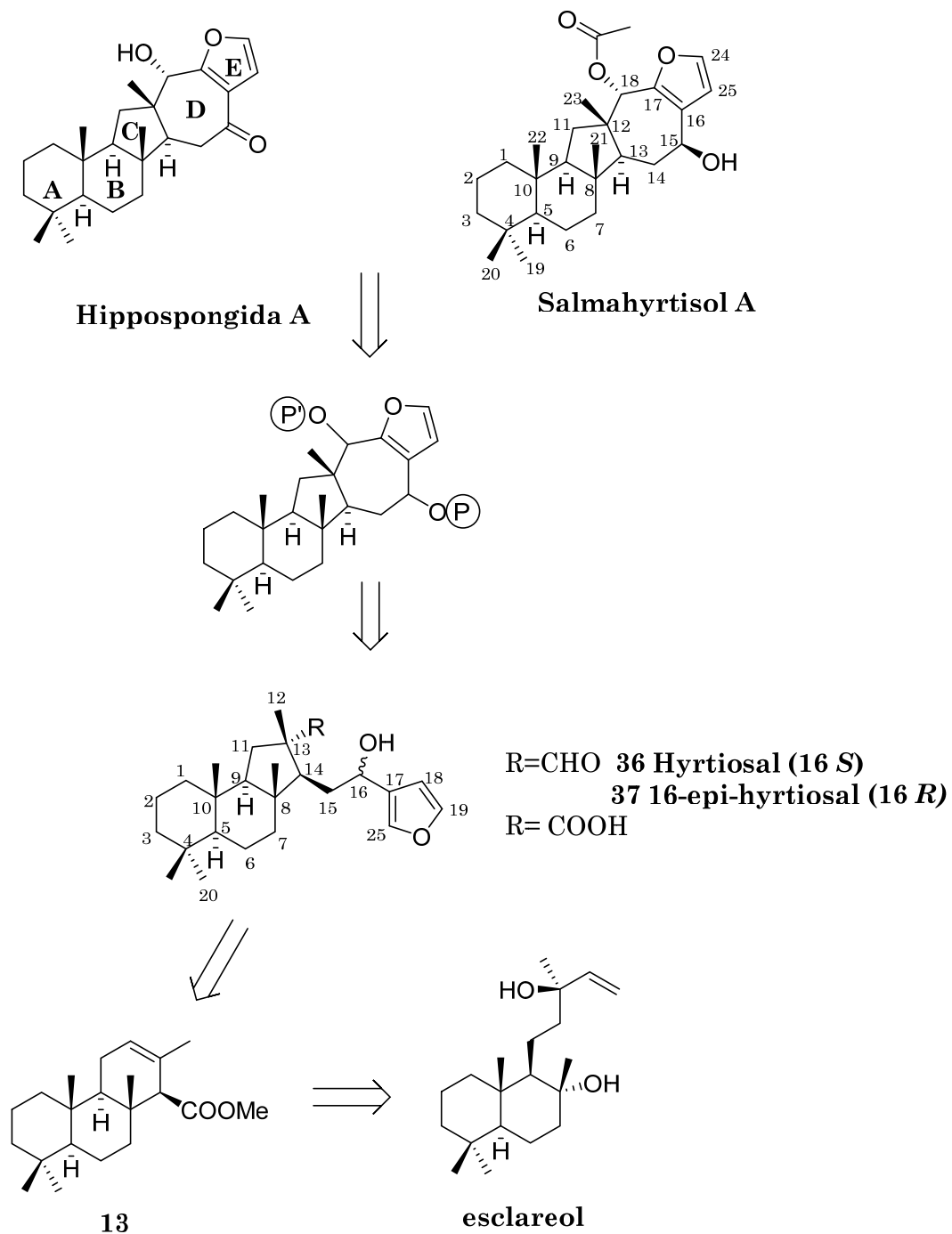
En este trabajo se aborda por primera vez la síntesis de este tipo de sesterterpenoides de esqueleto salmahyrtisano.

Estructuralmente el sistema pentacíclico de dichos compuestos contiene en la parte correspondiente a los anillos A, B y C idéntica disposición a la estereoquímica mostrada por otros compuestos sesterterpénicos como los hyrtiosanos.

La unión interanular de los anillos C-D es *trans* y la característica más sobresaliente de su funcionalidad, además del anillo furánico, es la presencia de funciones oxigenadas de las posiciones 15 y 18. A la función de C-15, un carbonilo en hippospongida A y un hidroxilo en disposición β en salmahyrtisol A, en principio se puede acceder con relativa facilidad. En cambio a la función oxigenada en C-18, hidroxilo o acetoxilo en disposición α , el acceso se prevee más complicado por la presencia del Me-23 en β .

La síntesis de los sesterterpenos de esqueleto pentacíclico que hemos denominado salmahyrtisanos (hippospongida A y salmahyrtisol A) puede

plantearse como una síntesis biomimética a partir de su precursor biogenético de esqueleto hyrtiosano¹⁶³. (Esquema 28).



Esquema 28

¹⁶³ Youssef, D. T. A.; Yamaki, R.K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2

Al esqueleto pentacíclico puede accederse bien por reacción directa de hidroxialquilación del anillo furánico por parte del grupo aldehído presente en hyrtiosal **36** o por una reacción tipo Friedel-Craft a partir de un cloruro de ácido intermedio obtenido a partir de hyrtiosal. A los hyrtiosanos se accede desde esclareol siguiendo una ruta sintética descrita anteriormente en nuestro grupo¹⁶⁴.

El desarrollo del esquema retrosintético planteado (Esquema 28) requiere pues la puesta a punto de las siguientes etapas:

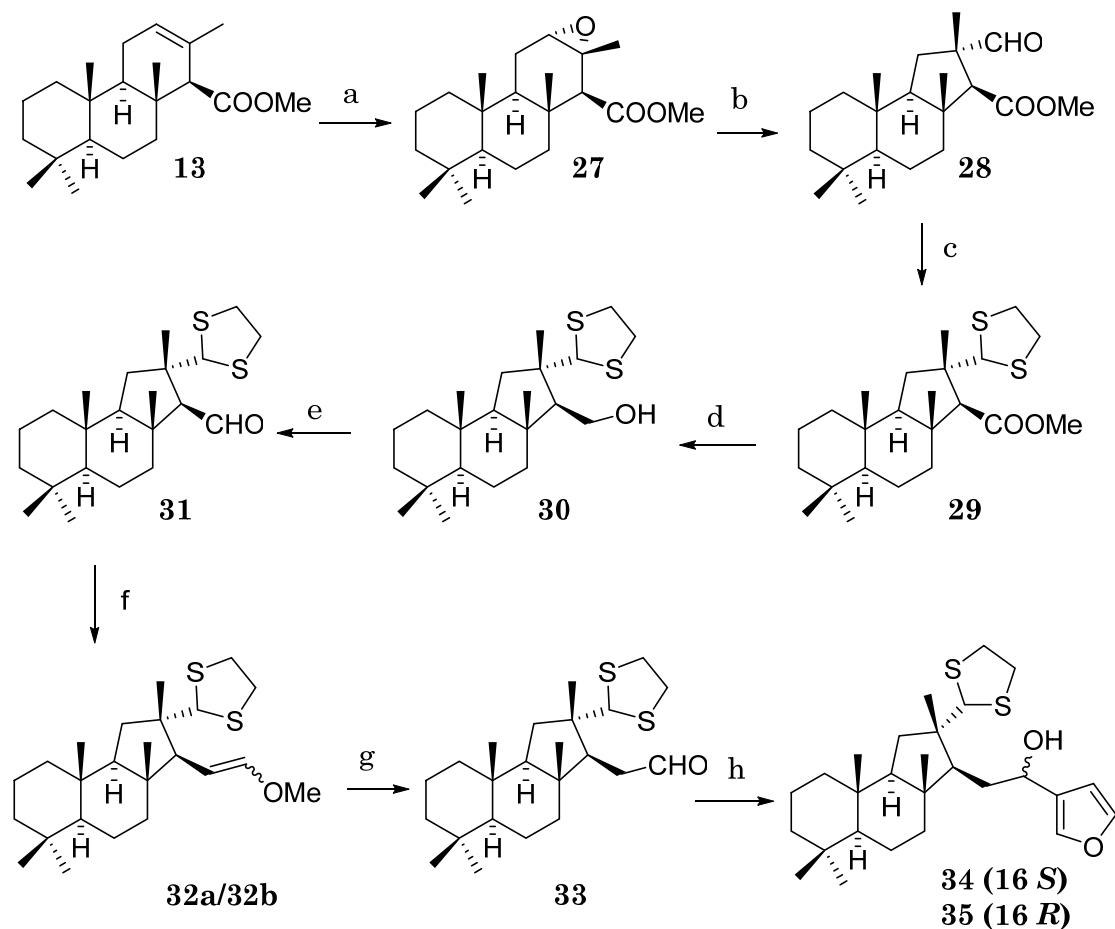
2.1. Síntesis de hyrtiosanos

2.2. Síntesis de salmahyrtisanos.

¹⁶⁴ Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D. Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett*, **2000**, *12*, 1807

2.1.- Síntesis de hyrtiosanos.

Los hyrtiosanos **34** y **35** se sintetizan desde isoanticopalato de metilo desarrollando la siguiente metodología sintética. (Esquema 29)



Esquema 29 : a) *m*CPBA, DCM, t.a., 1.30h, 96%; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, 0 \rightarrow 25 $^\circ\text{C}$, 1.30h, 97 %; c) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, TiCl_4 , DCM, -10 $^\circ\text{C}$ \rightarrow t.a., 1.30h., 96%; d) DIBAL-H, DCM, -78 $^\circ\text{C}$, 1.30h., 97%; e) CrO_3 , py, t.a., 1h, 96%; f) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Cl}$, NaHMDS, THF, -78 $^\circ\text{C}$, 1h, 49%; g) *p*-TsOH, acetona, t.a., 3.30h, 98%; h) *n*-BuLi, 3-bromofurano, THF, -78 $^\circ\text{C}$, 1h, 13% (**34**), 16% (**35**) y 60% (**34/35**)

El tratamiento de **13** con *m*CPBA conduce a **27** (96%). En el espectro RMN ¹H de **27** se observa un singlete ancho a δ 3.03 ppm de H-12, y en RMN ¹³C a δ 62.1 ppm aparece señal de un metino geminal a función oxigenada correspondiente a C-12. La epoxidación resulta estereoselectiva ya que el ataque del perácido se produce por la cara α, que es la menos impedida de la molécula.

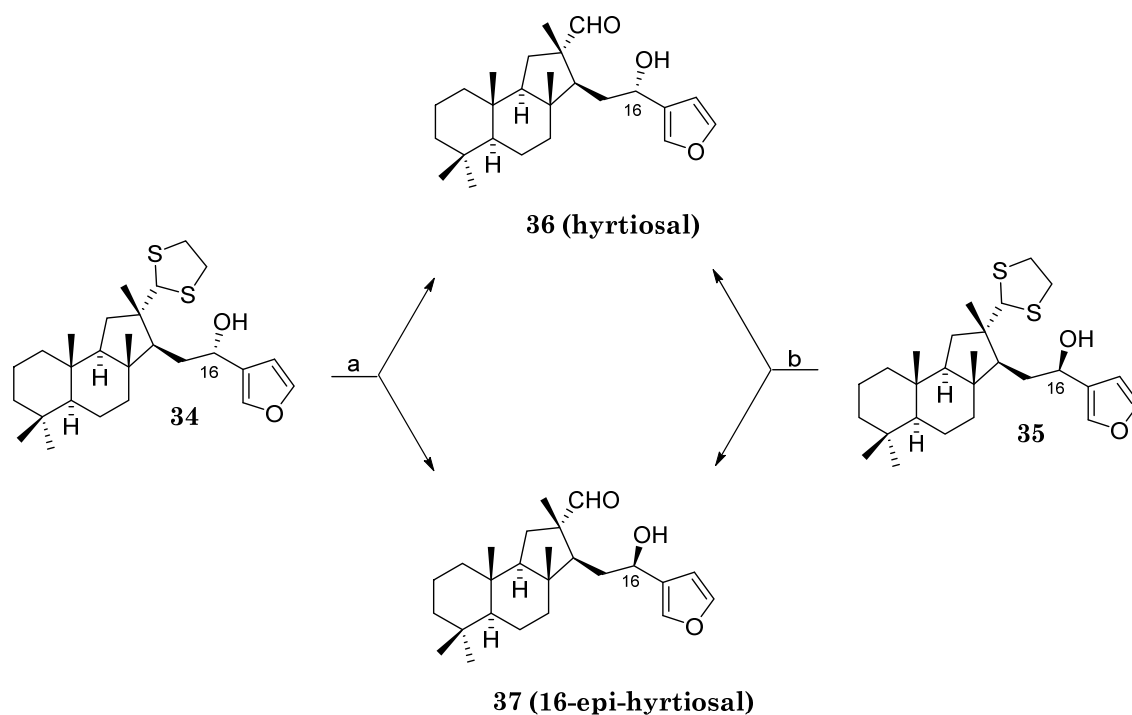
Obtenido el epóxido **27**, se reordena con BF₃·Et₂O hasta el aldehído **28** con un 97 % de rendimiento. El tratamiento del mismo con etanoditiol en presencia de ácido de Lewis conduce a **29**, que se reduce con DIBAL-H obteniéndose el hidroxiderivado **30**. La oxidación de **30** con CrO₃ en piridina proporciona el aldehído **31** con excelente rendimiento (96%). Dicho aldehído mediante reacción de Wittig conduce a los éteres de enol **32a** (*Z*) y **32b** (*E*), 92%. La hidrólisis de ambos isómeros con *p*-TsOH lleva al aldehído homologado **33** con un rendimiento del 98%.

Una vez obtenido **33** es necesario acoplarlo con la especie organometálica, generada *in situ* por tratamiento de 3-bromofurano con *n*-BuLi. Efectivamente, por reacción de **33** con 3-furil litio se obtiene una mezcla 4:3 de furanoderivados **34** y **35**, difícilmente separable cromatográficamente. En el espectro de RMN ¹H de **34** se observan las señales 4.73 (1H, s, H-12), 4.79 (1H, t, *J* = 6.7 Hz, H-16) y 6.48 (1H,s, H-18) ppm. En cambio en **35** las señales que aparecen son 4.73 (1H, dd, *J* = 9.0 y 4.2 Hz, H-16), 4.81 (1H, s, H-12) y 6.42 (1H, s, H-18). La configuración del centro C-16 se determinó una vez sintetizado hyrtiosal **36** y 16-epi-hyrtiosal **37** (Esquema 30), por comparación con los datos espectroscópicos descritos en bibliografía¹⁶⁵.

La reacción de desprotección del ditiano de **34** con Hg(ClO₄)₂¹⁶⁶ produce la epimerización de C-16, obteniéndose tanto **36** como **37** (Esquema 30). Igualmente ocurre cuando se trata **35** con Hg(ClO₄)₂, se obtiene mezcla de los epímeros **36** y **37**.

¹⁶⁵ Lunardi, I.; Santiago, G. M. P.; Imamura, P. M. *Tetrahedron Let.* **2002**, 43(19), 3609.

¹⁶⁶ a) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5021; b) Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 15



Esquema 30: a) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ 2M, THF/ H_2O , CaCO_3 , t.a., 10 min., 22%(**36**) y 67 %(**37**); b) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ 2M, THF/ H_2O , CaCO_3 , t.a., 10 min., 57%(**36**) y 29%(**37**).

Los experimentos de correlación bidimensional de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, HMBC de **36** y **37** muestran correlaciones de H-16 con C-17 y C-25 para el primero y de H-16 con C-17, C-18 y C-25 para el segundo, lo que corrobora el acoplamiento en C-3 del furano. (Figura 29).

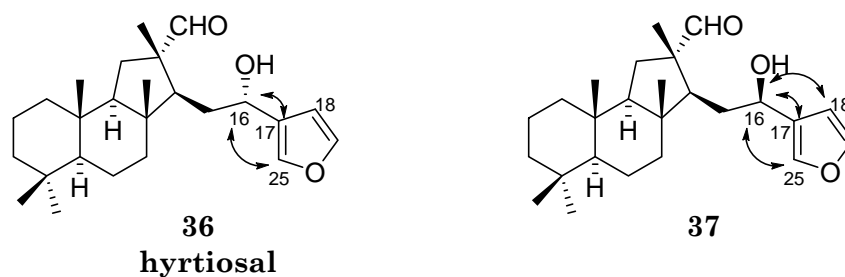
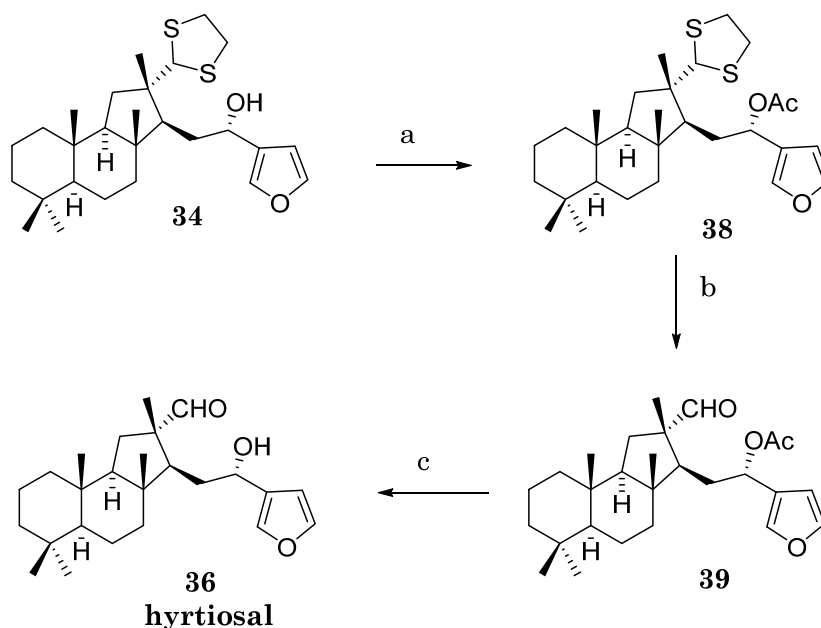


Figura 29

Con el fin de impedir la epimerización en C-16 durante la desprotección y mantener buenos rendimientos en la reacción, se procedió a la protección del grupo hidroxilo en C-16 en forma de acetilderivado según se describe en el Esquema 31. El tratamiento de **34** con Ac₂O-piridina conduce al acetilderivado **38**, que por tratamiento con Hg(ClO₄)₂ proporciona el aldehído **39** con un rendimiento del 75 %. Este compuesto se transformó en el aldehído **36** por tratamiento con K₂CO₃ en MeOH al 3%. Las propiedades tanto físicas como espectroscópicas de **36** [α_D^{20} -62.2 (c=0.74, CHCl₃) y **39** [α_D^{20} -58.8 (c=0.25, CHCl₃) son idénticas a las descritas en la bibliografía para el producto natural (-)-hyrtiosal¹⁶⁷ [α_D^{20} -73.8 (c=0.42, CHCl₃), y su acetato respectivamente [α_D^{20} -58.2 (c=0.71, CHCl₃)



Esquema 31: a) Ac₂O, piridina, t.a. 99%; b) Hg(ClO₄)₂, CaCO₃, THF, H₂O, t.a., 10 min., 75%; c) K₂CO₃, MeOH (3%), t.a., 2h, 99%.

La esteoquímica 16 *S* de (-)-hyrtiosal, **36**, fue determinada por Iguchi y colaboradores¹⁶⁷ mediante experimentos bidimensionales ROESY y corroborada por estudios nOe (Figura 30).

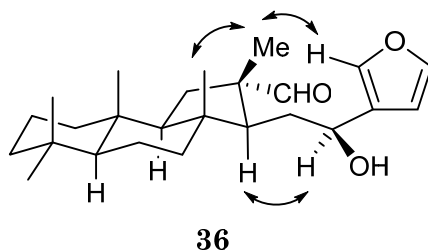
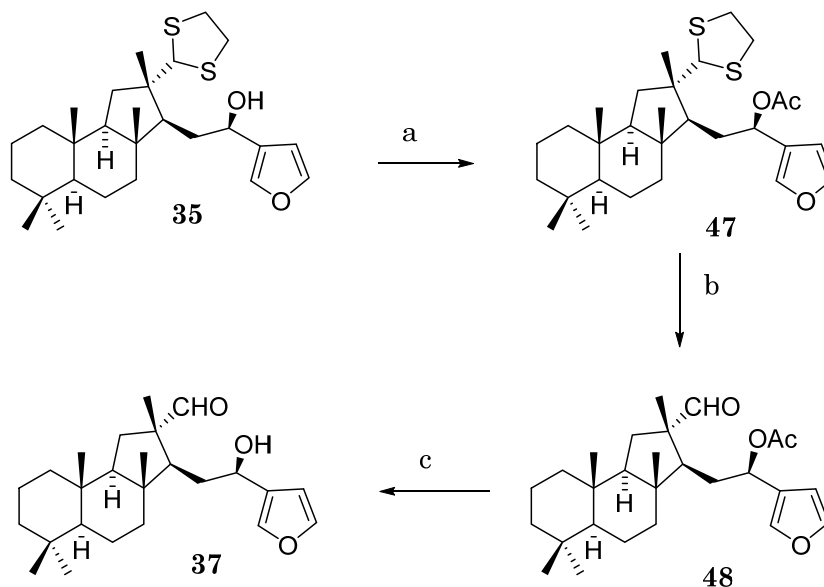


Figura 30. Correlaciones nOe en CDCl₃ para **36**

La misma secuencia de reacciones que se describe en el Esquema 31 para **34**, se ha seguido con el compuesto **35**, Esquema 32, para obtener **37** y **48**, epímeros en C-16 de los compuestos **36** y **39** respectivamente.



Esquema 32: a) Ac₂O, piridina, t.a. 99%; b) Hg(ClO₄)₂, CaCO₃, THF, H₂O, t.a., 10 min., 77%; c) K₂CO₃, MeOH (3%), t.a., 2h, 99%.

¹⁶⁷ Iguchi, K.; Schimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

La síntesis de hyrtiosal²², **36**, se consiguió con un 4.9 % global.

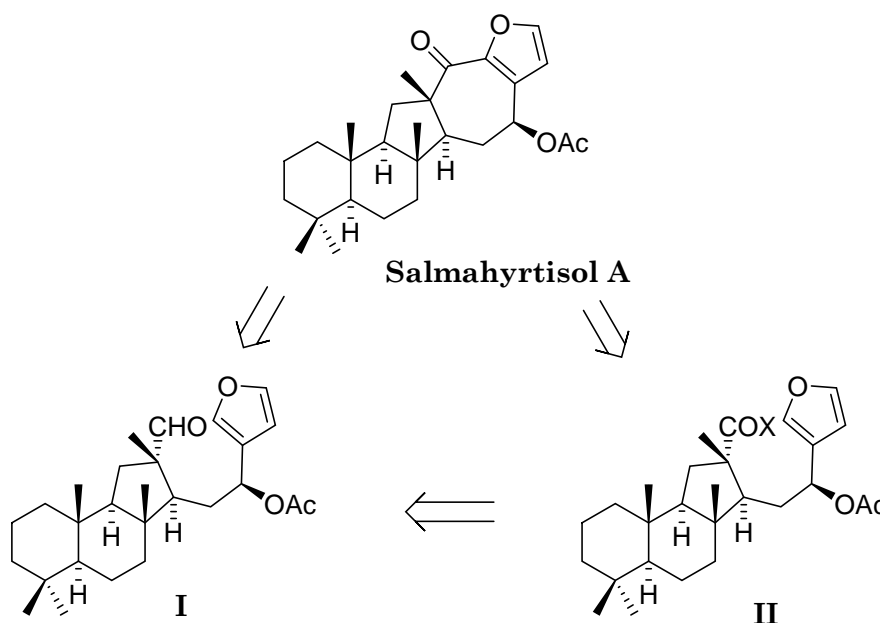
Para poder abordar las síntesis de los sesterterpenos pentacíclicos hippospongida A y salmahyrtisol A será necesario disponer de una cantidad suficiente de hyrtiosanos que permita ensayar diferentes metodologías de ciclación y adecuación de grupos funcionales en el anillo D de dicho compuesto pentacíclico, por lo que será necesario mejorar el rendimiento de obtención de los intermedios clave hyrtiosal, **36** y 16-epi-hyrtiosal, **37**.

2.2.- Síntesis de salmahyrtisanos

Debido a la difícil separación cromatográfica de los hyrtiosanos **34** y **35**, así como a los problemas de epimerización que surgen al realizar la desprotección del grupo ditiano, y con el fin de disponer de una cierta cantidad de hyrtiosanos para proceder a la síntesis del sistema pentacíclico de los salmahyrtisanos se decidió trabajar tanto con los hyrtiosanos previamente separados como con la mezcla de ambos.

2.2.1.- Reacción de ciclación

Como se ha comentado anteriormente, al sistema pentacíclico se puede acceder por reacción de hidroxialquilación a partir de un aldehído tipo **I** o por reacción de Friedel-Crafts a partir de un intermedio tipo **II**. (Esquema 33)



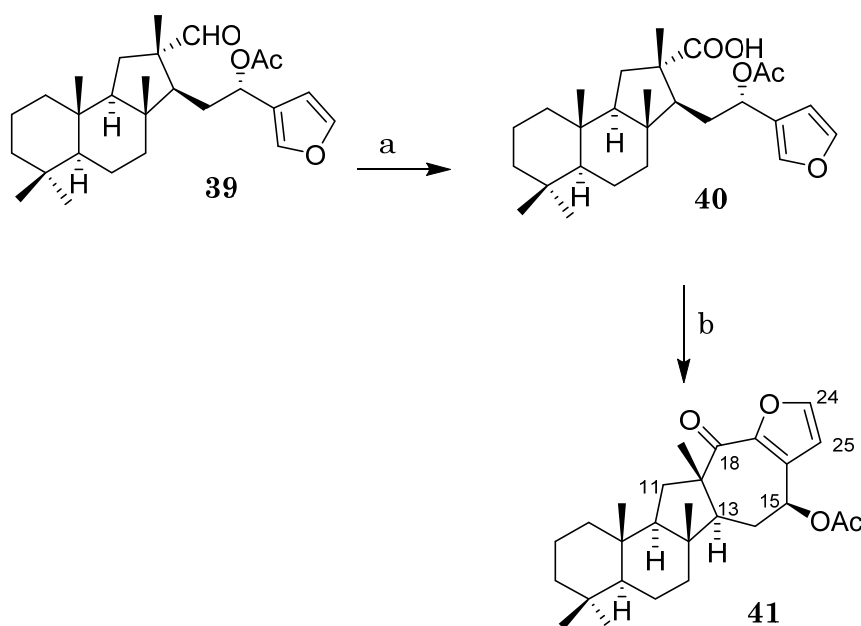
Esquema 33

Primeramente se realizó el intento de ciclación mediante reacción directa de hidroxialquilación a partir del aldehído **39**, empleando tanto

ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹⁶⁸, TiCl_4 ¹⁶⁹ o $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹⁷⁰) como ácidos protónicos (*p*-TsOH o PPA¹⁷¹) sin observarse en ninguno de los casos producto de ciclación.

Por tanto se decidió intentar la obtención del sistema pentacíclico mediante reacción de Friedel-Crafts, para ello se oxidó **39** hasta **40** (Esquema 34) con NaClO_2 . Una vez obtenido el ácido, se transformó en su cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo. Cuando se hizo reaccionar dicho cloruro con SnCl_4 ¹⁷², no se obtuvo el producto esperado.

Finalmente se realizó la ciclación por reacción del ácido **40** con TFAA¹⁷³, obteniéndose la heptenona **41** que ya posee esqueleto salmahyrtisano.



Esquema 34 a) *t*-BuOH/ 2-metil-2-buteno, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaClO}_2$ 25%. t.a., 2.30h., 96%; b) TFAA, DCM, 0 °C, 3.30h., 37%.

¹⁶⁸ Tanis, S. P.; Herrinton, P. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3988

¹⁶⁹ Olah, G. A.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *3*, 293

¹⁷⁰ Wang, P. G.; Zhang, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4732

¹⁷¹ Krishnegowda, G.; Thimmaiah, P.; Hegde, R.; Dass, C.; Houghton, P. J.; Thimmaiah, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2367.

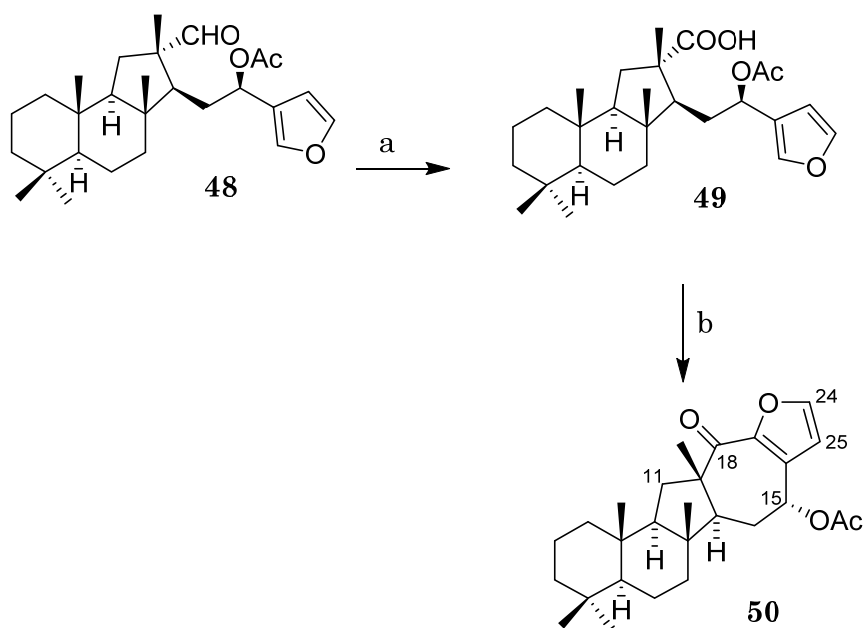
¹⁷² Buckley, T. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4222

¹⁷³ Yim, H.-K.; Liao, Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1877

La misma secuencia de reacciones se llevó a cabo con el compuesto **48** para dar **50**. (Esquema 35).

La comparación de las propiedades espectroscópicas de **41** y **50** permite comprobar que estos compuestos se relacionan como una mezcla de epímeros en C-15.

Efectivamente, el espectro RMN ^1H de **41** presenta las señales correspondientes a los hidrógenos del anillo furánico a 7.52 y 6.34 ppm que aparecen acoplados como dobletes de constante de acoplamiento 1.8 Hz y el hidrógeno de H-15 a 6.00 ppm (dd, $J = 9.6$ y 8 Hz). En el compuesto **50** los hidrógenos del furano aparecen a 7.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz) y 6.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz) mientras que H-15 a 6.12 (1H, dd, $J = 5.2$ y 3.0 Hz). Las demás señales de los espectros de RMN ^1H son prácticamente superponibles.

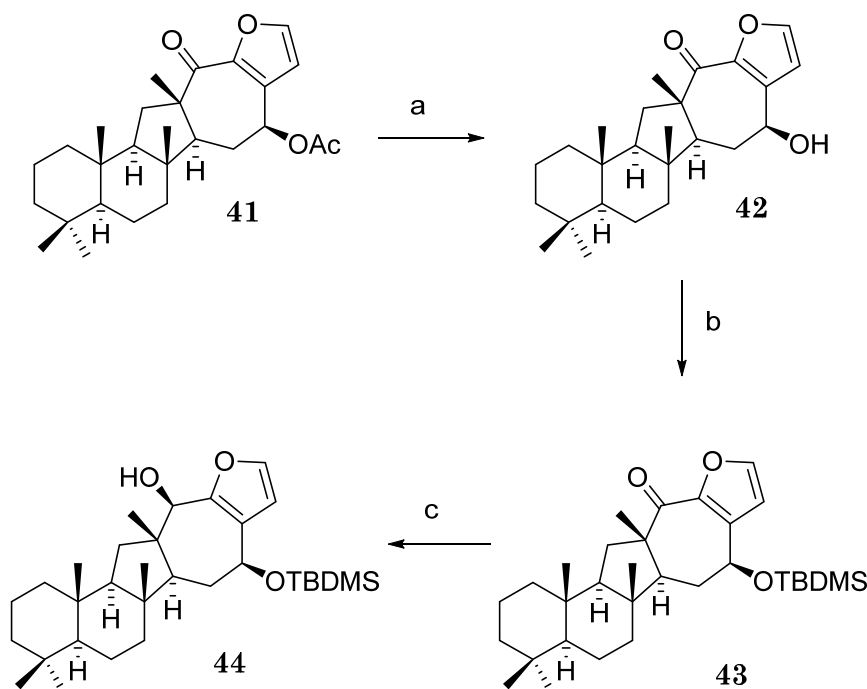


Esquema 35 . a) *t*-BuOH/ 2-metil-2-butenol, $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaClO}_2$ 25%. t.a., 2.30 h., 99%; b) TFAA, DCM, 0 °C, 3.30h., 33%.

2.2.2.- Modificación de los grupos funcionales

Una vez obtenida la heptenona **41**, la síntesis de salmahyrtisol A requiere la reducción del grupo carbonilo después de cambiar el grupo protector del hidroxilo en C-15.

A partir de la cetona **41** se ha seguido la secuencia de reacciones recogidas en el Esquema 36.



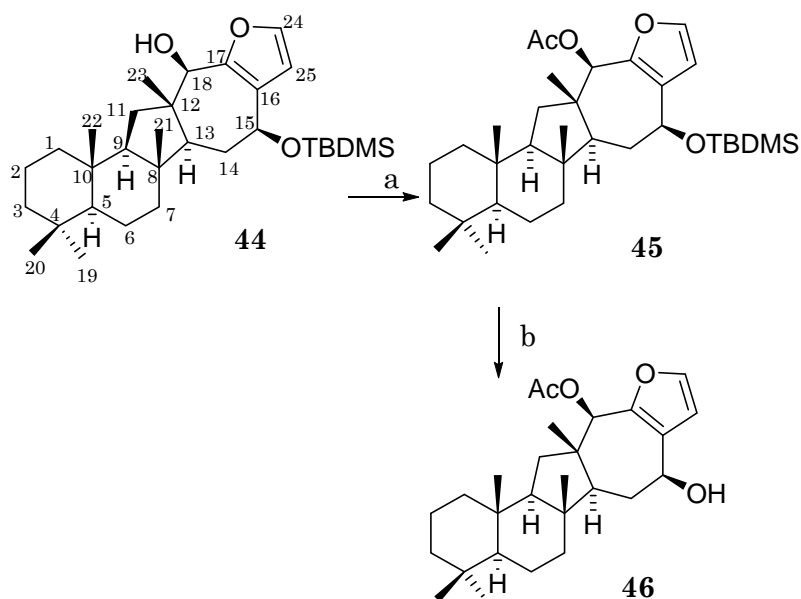
Esquema 36 a) K_2CO_3 -MeOH, t.a., 4 h, 98%. b) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, DCM, t.a., 2 h, 94%. c) DIBAL-H, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min., 99%.

Por hidrólisis del grupo acetoxilo de **41** se obtiene la hidroxiketona **42** cuyo grupo hidroxilo se protege en forma de *t*-butildimetilsililderivado **43** por tratamiento con TBDMSOTf y 2,6-lutidina. La reducción del grupo carbonilo en C-18 de **43** se lleva a cabo con DIBAL-H o con LAH y en ambos casos se obtiene sólo el hidroxiderivado **44**. En el espectro RMN ^1H del mismo se observa un singlete δ 4.39 ppm, correspondiente a H-18. El producto obtenido corresponde siempre a la entrada del hidruro por la cara

menos impedida de la molécula y posee una disposición β del hidroxilo de C-18, que es contraria a la descrita por Scheuer y colaboradores¹⁷⁴ para el compuesto natural salmahyrtisol A.

A partir del hidroxiderivado **44** se ha intentado la inversión del grupo hidroxilo de C-18 por reacción de Mitsunobu. La reacción se ha llevado a cabo con DEAD/TPP usando diferentes nucleófilos como AcOH¹⁷⁵ y PhCOOH¹⁷⁶, DIAD/TPP y PhCOOH y TMAD/TBP¹⁷⁷ usando *p*-MeOPhCOOH como nucleófilo. En ninguna de las condiciones se ha conseguido la inversión ya que el grupo hidroxilo sobre C-18 se encuentra en una posición estéricamente muy impedida.

Ante la imposibilidad de llegar a salmahyrtisol A se decide la transformación **44** en 18-*epi*-salmahyrtisol A **46**. Para ello se llevan a cabo las reacciones recogidas en el Esquema 37.



Esquema 37 a) Ac₂O, piridina, t. a., 12 h., 99%. b) TBAF, THF, t.a., 2 h., 98%.

¹⁷⁴ Youssef, D. T. A.; Yamaki, R. K.; Nelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2

¹⁷⁵ Kobayashi, Y.; Ito, M.; Igarashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4829.

¹⁷⁶ Knapp, S.; Morriello, G. J.; Doss, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2645.

¹⁷⁷ Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2529.

Jeffrey A. Dodge, John I. Trujillo, Misti Presnell *J.O.C* **1994**, *59*, 234

Por acetilación de **44** con Ac₂O y piridina se obtiene el acetilderivado **45** que por desprotección con TBAF conduce a **46** que se identifica como 18-*epi*-salmahyrtisol A.

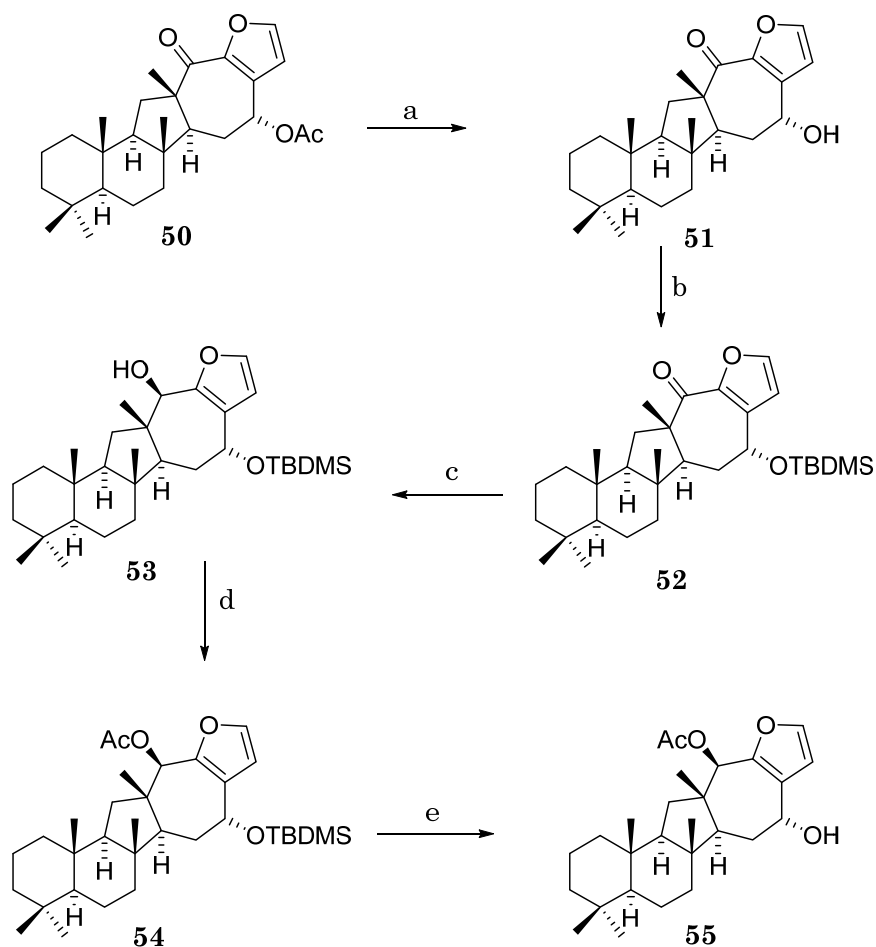
En la tabla 2 se recogen las propiedades espectroscópicas más características de salmahyrtisol A y su epímero en C-18 (**46**).

Tabla 1. Comparación de las propiedades físicas salmahyrtisol A y 18-*epi*-salmahyrtisol A, **46**

	$[\alpha]_D^{20}$	H-18	H-15	C-18	C-15
salmahyrtisol A	-59.4	5.86, s	4.68, dd, $J = 10.9$ y 6.2 Hz	75.9	24.9
18- <i>epi</i> -salmahyrtisol A	+23.0	5.67, s	4.59, t, $J = 7.4$ Hz	77.0	22.6

Por una ruta similar a la seguida para la obtención de 18-*epi*-salmahyrtisol A, **46** se ha obtenido el hidroxiacetato **55** epímero de salmahyrtisol A en C-15 y C-18 (Esquema 38).

Efectivamente, la hidrólisis de **50** conduce cuantitativamente a **51** que después de proteger el grupo hidroxilo proporciona el silil éter **52**. La reducción de **52** con DIBAL-H proporciona el hidroxiderivado **53** con estereoquímica β en C-18. La acetilación de **53** y desprotección del grupo terbutildimetilsililo de **54** con TBAF conduce al hidroxiderivado **55**.



Esquema 38. a) K_2CO_3 -MeOH, t.a., 4h, 98%. b) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, DCM, t.a., 2h, 99%. c) DIBAL-H, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min., 97%. d) Ac_2O , piridina, t. a., 12h., 99%. e) TBAF, THF, t.a., 2h., 95%.

Los experimentos de correlación bidimensional de RMN $^1H/^{13}C$, HMBC de **55** muestran correlaciones de H-18 con C-16 y C-17 lo que corrobora la estructura del compuesto pentacíclico. (Figura 34).

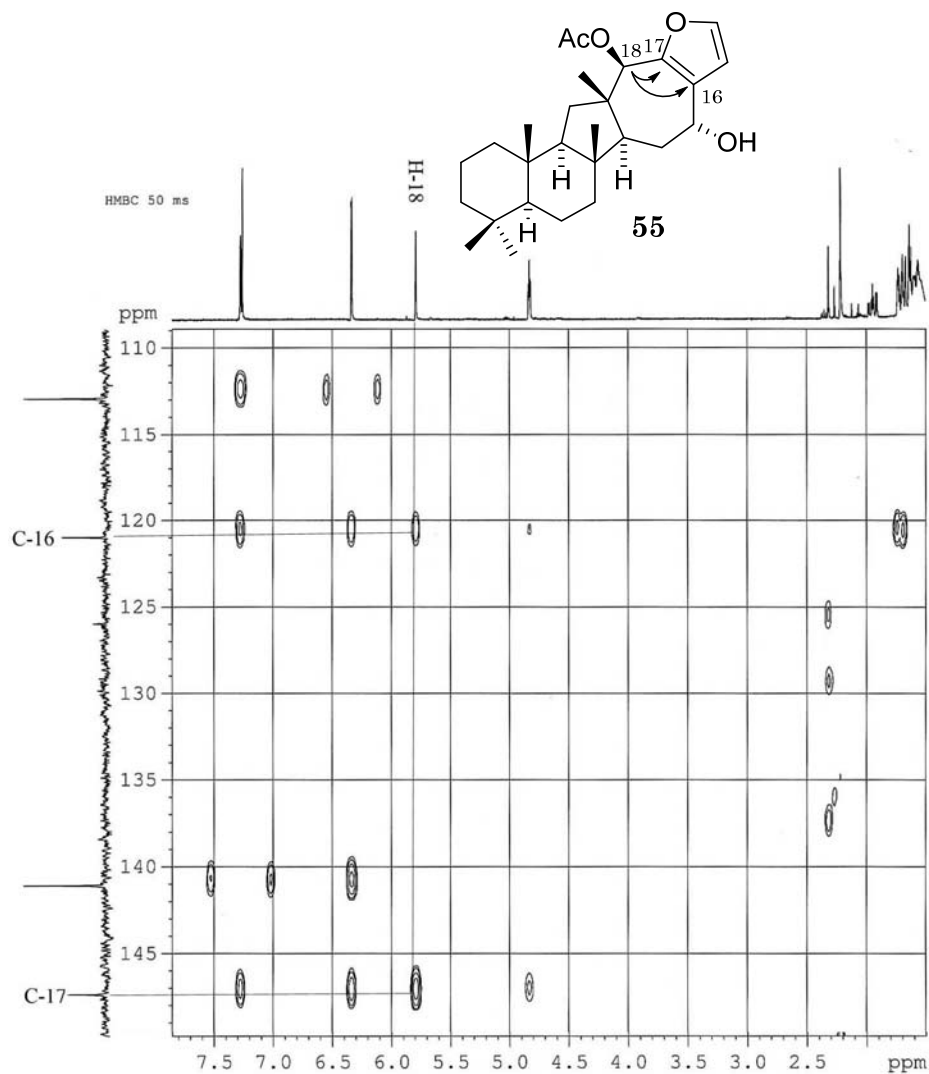
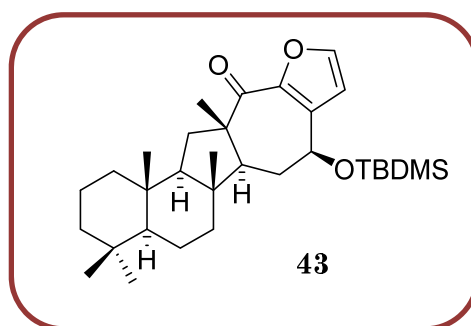


Figura 34. Correlaciones bidimensionales HMBC de **55**

Debido a la imposibilidad de obtener la configuración *S* en C-18 por reducción química, se plantea la reducción biológica en esa posición, empleando como sustrato la heptenona **43**.



Las reacciones de biorreducción de **43** se probaron en la Universidad de Oviedo en el laboratorio de Bioorgánica del Departamento de Química Organica e Inorganica*.

Las reacciones se ensayaron con cinco enzimas, tres comerciales y dos obtenidas en el laboratorio de la Universidad de Oviedo.

Los resultados fueron:

- Con las comerciales (ADH-A y ADH-LB) no hubo reacción.
- Con la tercera comercial (ADH-OP) aparece una ligera conversión apareciendo por análisis de HPLC un producto a 15 minutos.
- Con las ADH Ras y Sphi (ambas no comerciales) se observa un gran descenso en la proporción de la cetona **43** y la formación exclusiva del producto a 15 minutos.

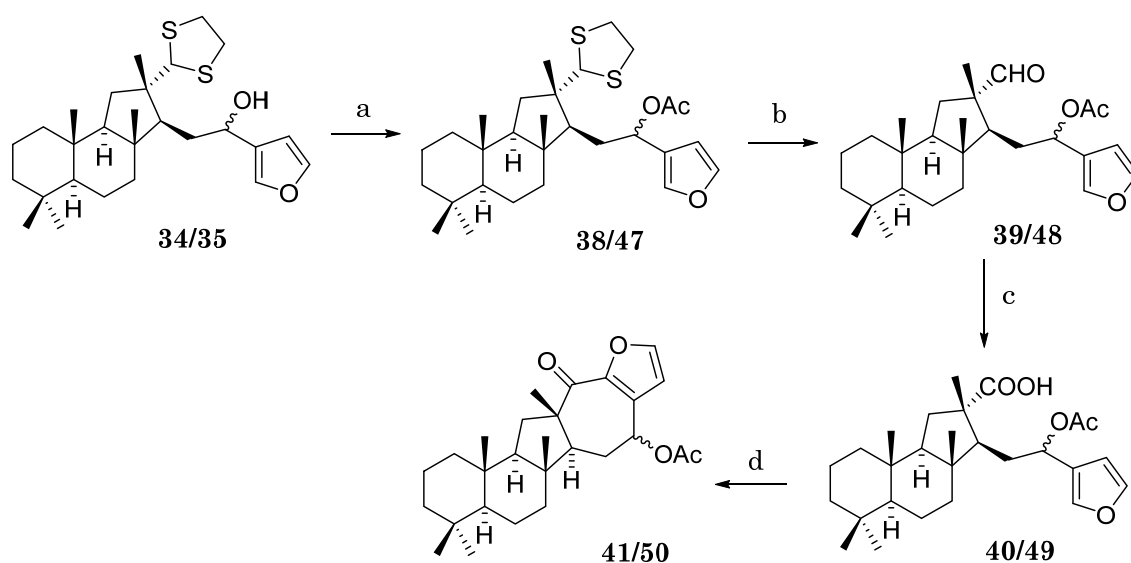
Realizado el análisis por HPLC/Masas de los productos de biorreducción con ADH Ras y Sphi se concluye que el producto que se eluye a 15 minutos es un subproducto pero su masa no corresponde al producto de reducción de **43**.

Ante la falta de éxito de las inversiones de Mitsunobu en el alcohol **44** y en la bio-reducción de **43** se decide cambiar de ruta para la obtención de salmahyrtisol A.

Con el fin de evitar la tediosa separación de los epímeros **34** y **35** resultantes del acoplamiento del aldehído **33** con bromofurano y poder acceder más rápidamente a los compuestos pentacíclicos se decidió trabajar con la mezcla de **34/35**.

A partir de **34/35** se sigue la misma secuencia de reacciones hasta llegar a las heptenonas **41/50**, como se muestra en el Esquema 39.

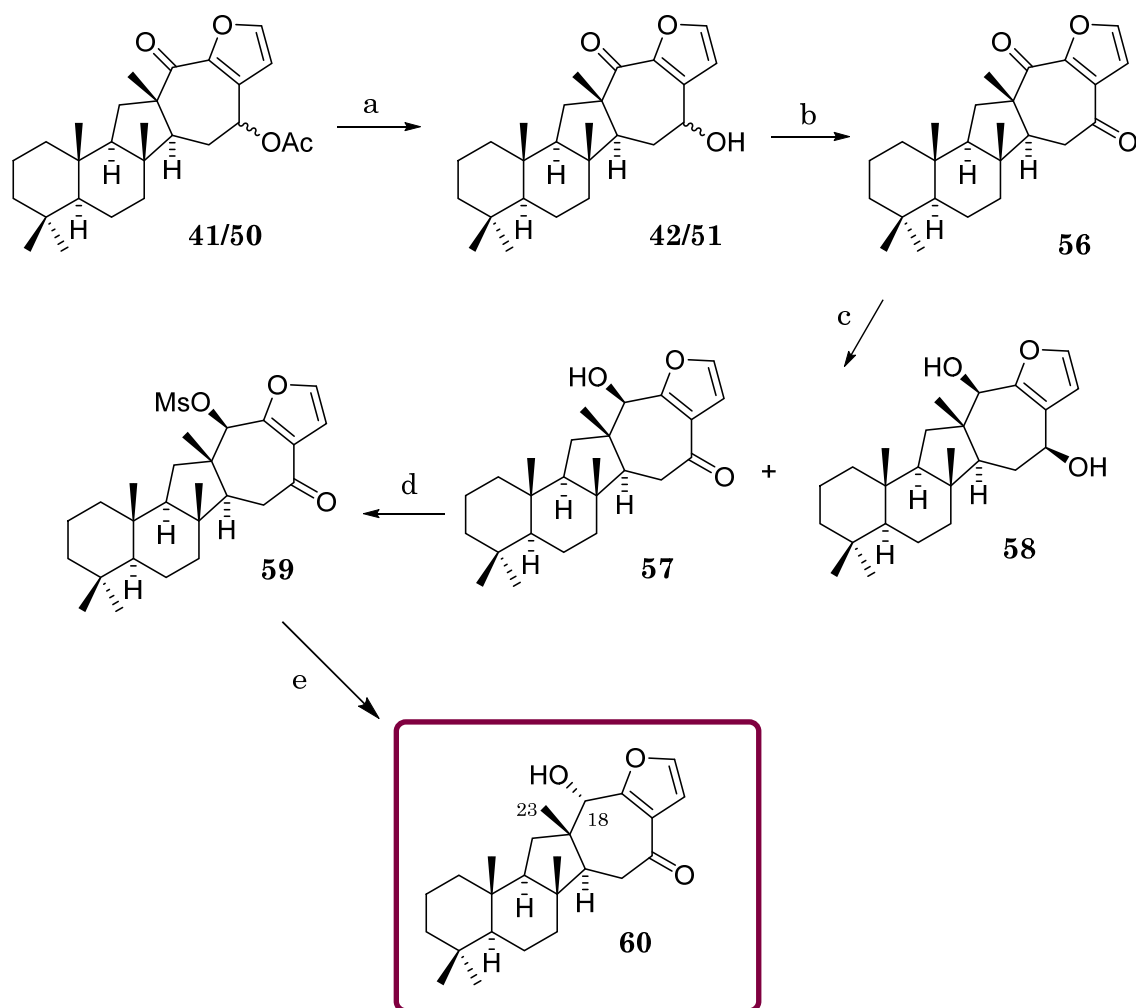
* Se agradece al Dr. Vicente Gotor Fernández la realización de las reacciones de biorreducción.



Esquema 39: a) Ac_2O , piridina, t.a. 94%; b) $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, CaCO_3 , THF, H_2O , t.a., 0.1h, 89%; c) NaClO_2 , *t*-BuOH, t. a., 2.30h., 92%. d) TFAA, DCM, t.a., 3h, 56%

Al realizar la secuencia de reacciones con la mezcla se consigue mejorar el rendimiento global de la ruta sintética y se obtiene un 56 % de las heptenonas **41/50** en la ciclación.

La hidrólisis de **41/50** conduce a la mezcla de hidroxicetonas **42/51** (Esquema 40). El tratamiento de la misma con MnO_2/DCM proporciona la dicetona **56**. Dicha dicetona es clave en la síntesis de salmahyrtisol A, ya que desde ella se accede a la hidroxicetona **57** en la que se procede a realizar una inversión directa del centro C-18.



Esquema 40. a) K_2CO_3 -MeOH, t.a., 4h, 98%; b) MnO_2 , DCM, t.a., 87 %; c) NaBH_4 , Et_2O , 0 °C, **57** (30%) y **58** (20%); d) MsCl , DCM, Et_3N , t.a. 100%; e) KNO_2 , DMSO, 90 °C, 7h, 25%.

La reducción de **56** con NaBH_4 , conduce a la hidroxicetona **57** y al diol **58**. La hidroxicetona **57** se utiliza como sustrato para realizar la inversión de configuración en C-18, para ello será necesario la introducción de un buen grupo saliente como es el grupo metanosulfonil en la posición C-18. La reacción de **57** con MsCl ¹⁷⁸, se obtiene el mesilato **59**. Cuando se trata **59** con KNO_2/DMSO ¹⁷⁹, a 70 °C durante 7h se obtiene el deseado compuesto **60**, con configuración *S* en C-18.

¹⁷⁸ Gianfranco Cainelli, *M. J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1987**, 2637

¹⁷⁹ Raduchel, B. *Synthesis* **1980**, 292

En el espectro de RMN ^1H de **60** (CDCl_3) se observa un singlete a 4.58 ppm correspondiente al hidrógeno β de C-18. Esta configuración en C-18 se corrobora por los experimentos ROESY en los que se observa la correlación entre H-23 y H-18, lo que confirma la disposición β del H-18. (Figura 35)

Las propiedades físicas de **60** $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -56 ($c=0.3$, CHCl_3), coinciden con las descritas para el producto natural, Hippospongida A, ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -66 ($c=0.1$, CHCl_3) aislado de la esponja *Hippospongia sp*¹⁸⁰, siendo ésta la primera vez que se sintetiza dicho producto natural.

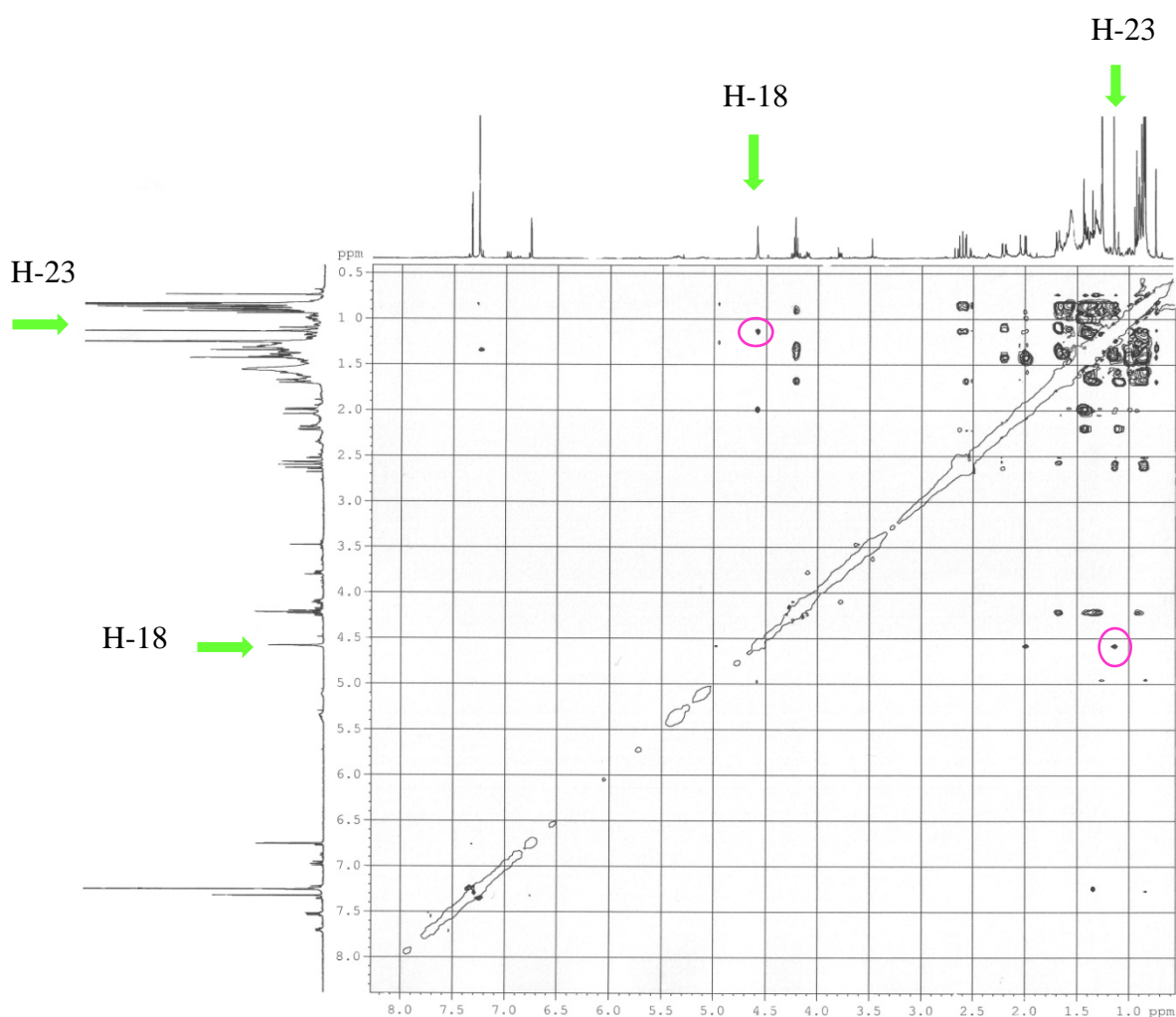
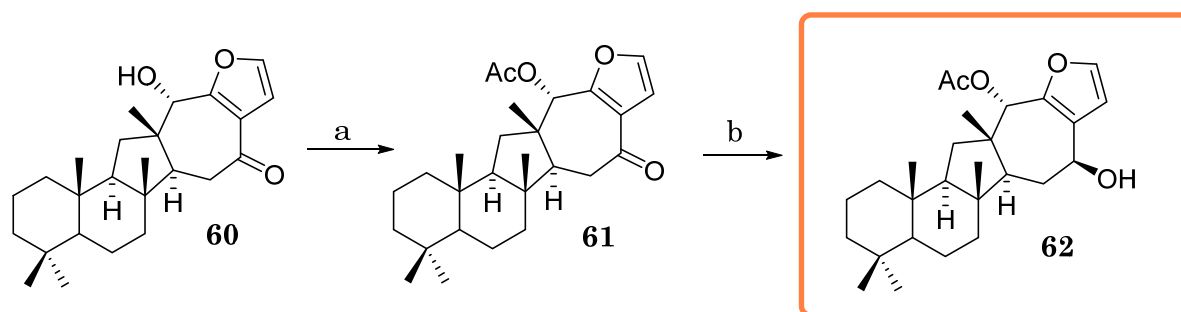


Figura 35.

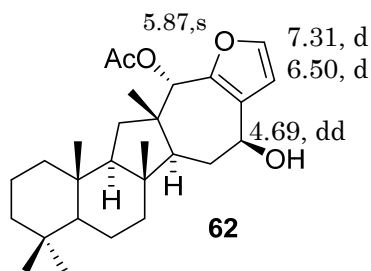
¹⁸⁰ Chang, Y. C.; Tseng, S. W.; Liu, L. L., Chou, Y.; Ho, Y. S.; Lu, M.C.; Su, J. H. *Mar Drugs* **2012**, *10*,987.

Una vez realizada la inversión de configuración de C-18, solo será necesario la acetilación del hidroxilo y la reducción de la cetona de C-15 para obtener salmahyrtisol A. La acetilación se lleva a cabo por tratamiento con Ac_2O en piridina, obteniéndose **61**. La reducción de **61** con NaBH_4 , conduce al compuesto objetivo **62**. (Esquema 41)



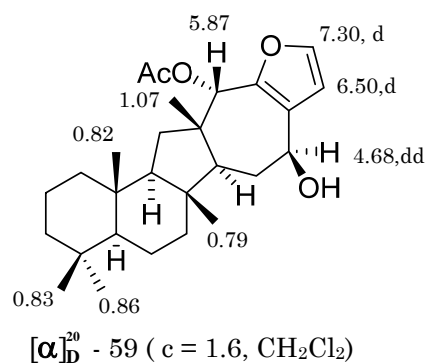
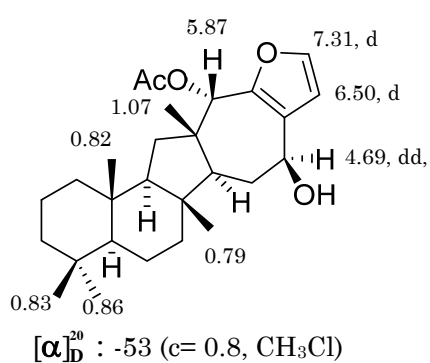
Esquema 41. a) Ac_2O , py, 12h, t.a. 90%; b) NaBH_4 , Et_2O , 0 °C, 90%.

En el espectro de RMN ^1H de **62**, se observan los hidrógenos del furano a 7.31 y 6.50 ppm como dobletes de $J = 1.8$ Hz, así como H-18 y H-15 a 5.87 (1H, s) y 4.69 (1H, dd, $J = 6.1$ Hz y 10.8 Hz, H-15) respectivamente.



Las propiedades físicas $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -53$ ($c = 0.8$, CH_3Cl) y espectroscópicas de **62** coinciden con las descritas para el producto natural salmahyrtisol A⁸⁴ (*lit.* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -59$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2) siendo esta la primera vez que ha sintetizado

dicho producto natural, quedando así corroborada su estructura y estereoquímica.



C/n°	62	salmahyrtisol A
1	40.5	40.5
2	18.7	18.7
3	42.6	42.6
4	33.1	33.1
5	58.2	58.2
6	18.3	18.2
7	40.1	40.1
8	44.6	44.6
9	61.3	61.3
10	36.7	36.7
11	34.4	34.5
12	43.0	43.0
13	50.7	50.7
14	32.7	32.7
15	69.6	70.0
16	126.4	126.3
17	146.4	146.4
18	75.9	75.9
19	33.5	33.5
20	21.2	21.2
21	16.5	16.5
22	15.1	15.1
23	24.9	24.9
24	141.6	141.6
25	111.1	111.2
26	170.5	170.5
27	21.3	21.3

3.- Síntesis de estilbenoides con éteres lipídicos antitumorales.

En este trabajo se abordará por primera vez la síntesis de compuestos híbridos entre estilbenos y éteres lipídicos antitumorales. Como estilbenoides se han elegido *trans*-combrestastatin A-4, **77**, por su marcada actividad antitumoral¹⁸¹ y el fenol **69**, y como prototipo de un éter lipídico antitumoral la molécula de edelfosina¹⁸².

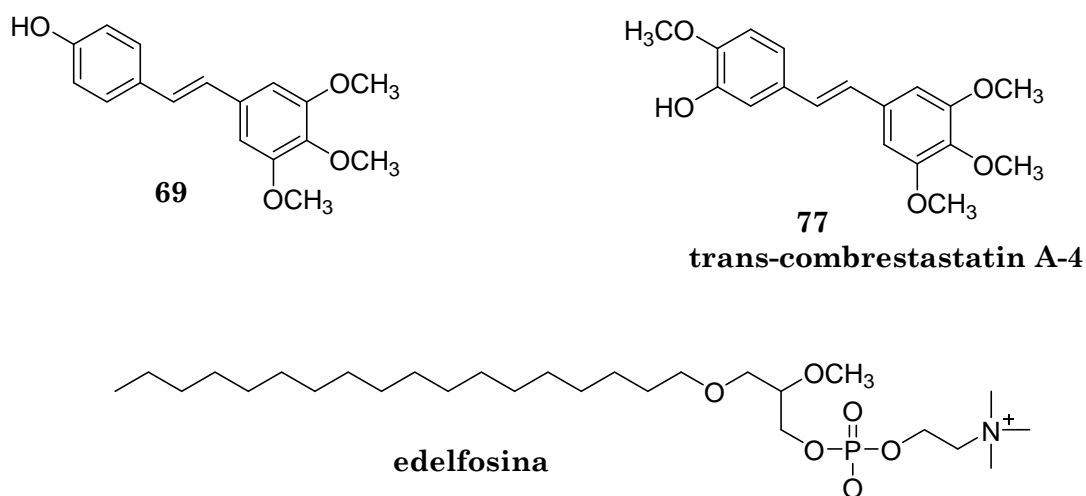


Figura 36

La idea es obtener derivados de edelfosina bioconjugados con **77** y **69** utilizando un carbonato como “linker” para obtener moléculas como **90** y **91**. (Figura 37)

¹⁸¹ Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Boyd, M. R.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Schmidt, J. M.; Hogan, F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1666.

¹⁸² Cuesta-Marbán, A.; Czyz, O.; Cacharro, L. M.; Gajate, C.; Hornillos, V.; Delgado, J.; Zhang, H., Amat-Guerri, F.; Acuña, A.U.; McMaster, C. R.; Revuelta, J. L.; Zaremborg, V.; Mollinedo, F. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 8405.

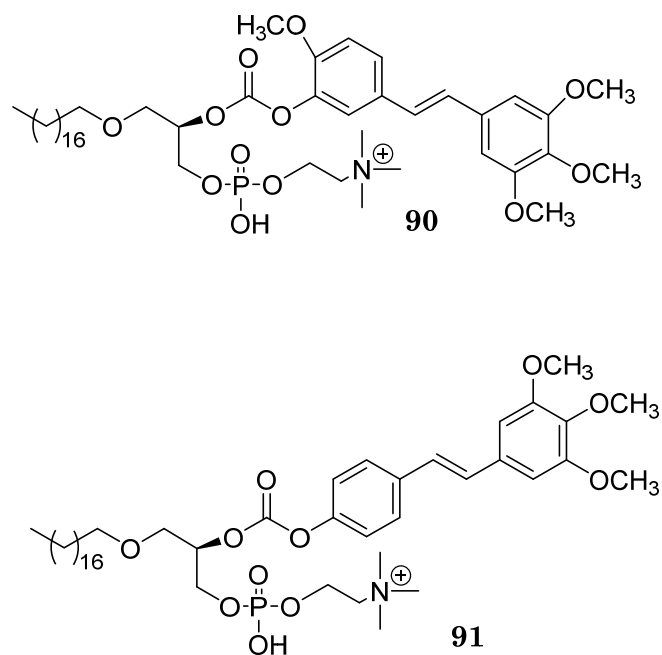


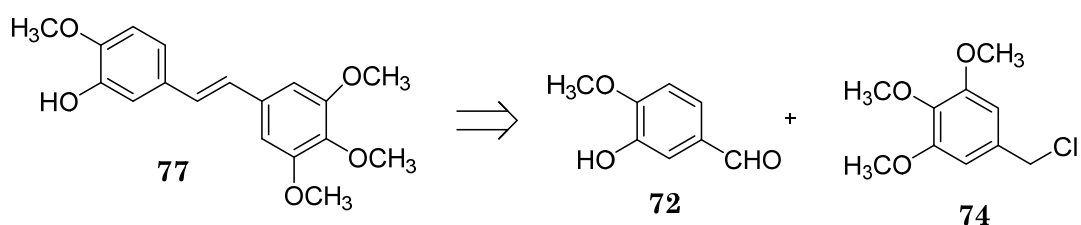
Figura 37

La obtención de las moléculas híbridas objetivo requiere, pues:

- 3.1.- Síntesis de 3'-hidroxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno **77** y 4'-hidroxi-3,4,5-trimetoxiestilbeno, **69**.
- 3.2.- Síntesis de la fracción lipídica.
- 3.3.- Acoplamiento de ambos fragmentos.

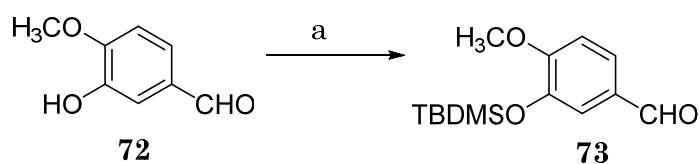
3.1.- Síntesis de trans-combrestastatin A-4 (77) y de 4'-hidroxi-3,4,5-trimetoxiestilbeno (69).

La síntesis de 3'-hidroxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno (77) o trans-combrestastatin A-4 se realiza a partir de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (72) y 3,4,5-trimetoxibencilcloruro (74), mediante una reacción de Wittig³² (Esquema 42). Para ello es necesario la adecuación de ambas moléculas: la protección del hidroxilo de 72 y la formación de la sal de fosfonio de 74.



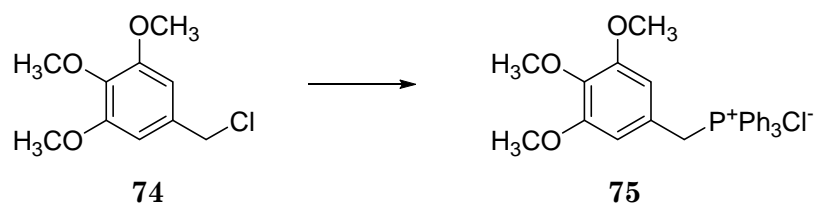
Esquema 42

La protección del hidroxilo de 72 en forma de tert-butildimetilsilil derivado se llevó a cabo por tratamiento con TBDMSCl, obteniéndose 73. (Esquema 43).



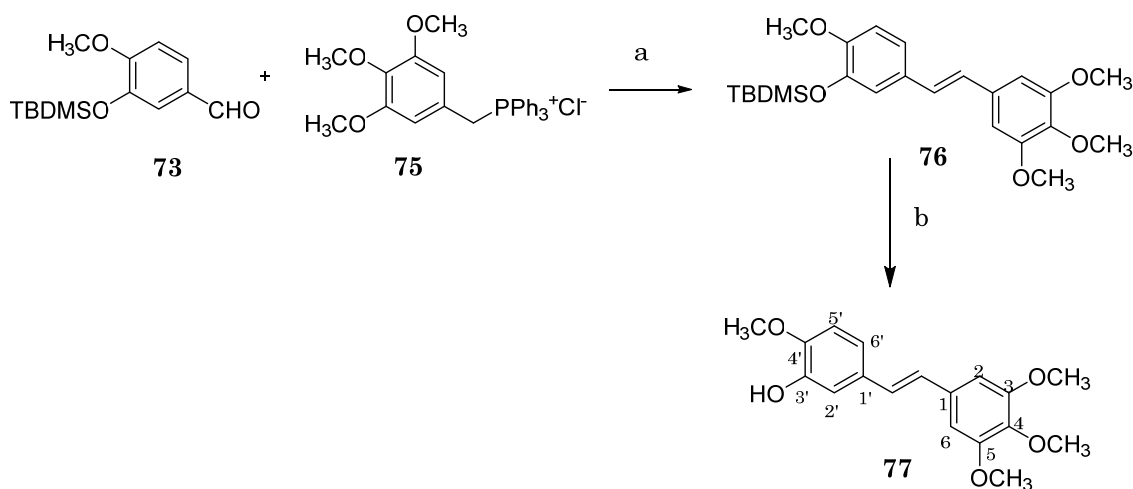
Esquema 43 a) TBDMSCl, DIPEA, DMF, t.a., 2h, 96%

Para la formación de la sal de fosfonio (75) se hizo reaccionar 3,4,5-trimetoxibencilcloruro, 74, con PPh₃. (Esquema 44)



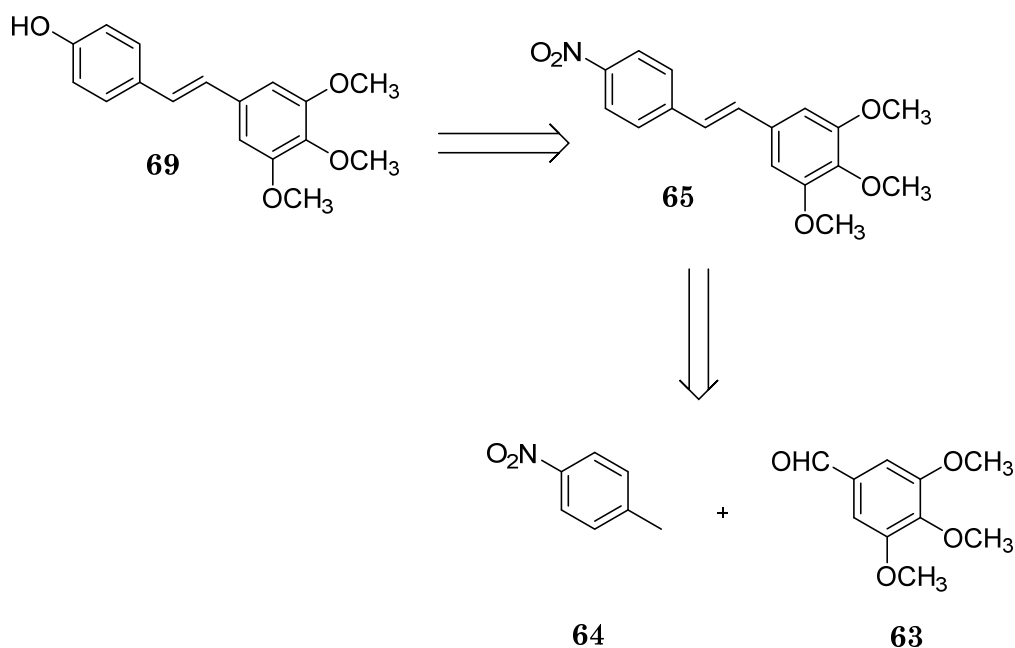
Esquema 44: PPh₃, tolueno, 130 °C, 7h, 100%.

Una vez obtenidos ambos compuestos, **73** y **75**, se llevó a cabo la reacción de Wittig, mostrada en el Esquema 45, la posterior desprotección del grupo TBDMS de **76** con TBAF proporciona el fenol **77**. En el espectro de RMN ¹H de **77** se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos a 6.91 (1H, s, H-2') 6.78 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-6'), 6.72 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-5') y 6.52 (2H, s, H-2,6) así como los hidrógenos de la olefina, que aparecen como dobletes a 6.46 y a 6.40 ppm.



Esquema 45 a) *n*-BuLi, THF, -78 °C → t.a., 3h, 30 %; b) TBAF, THF, t.a., 20 min., 60 %.

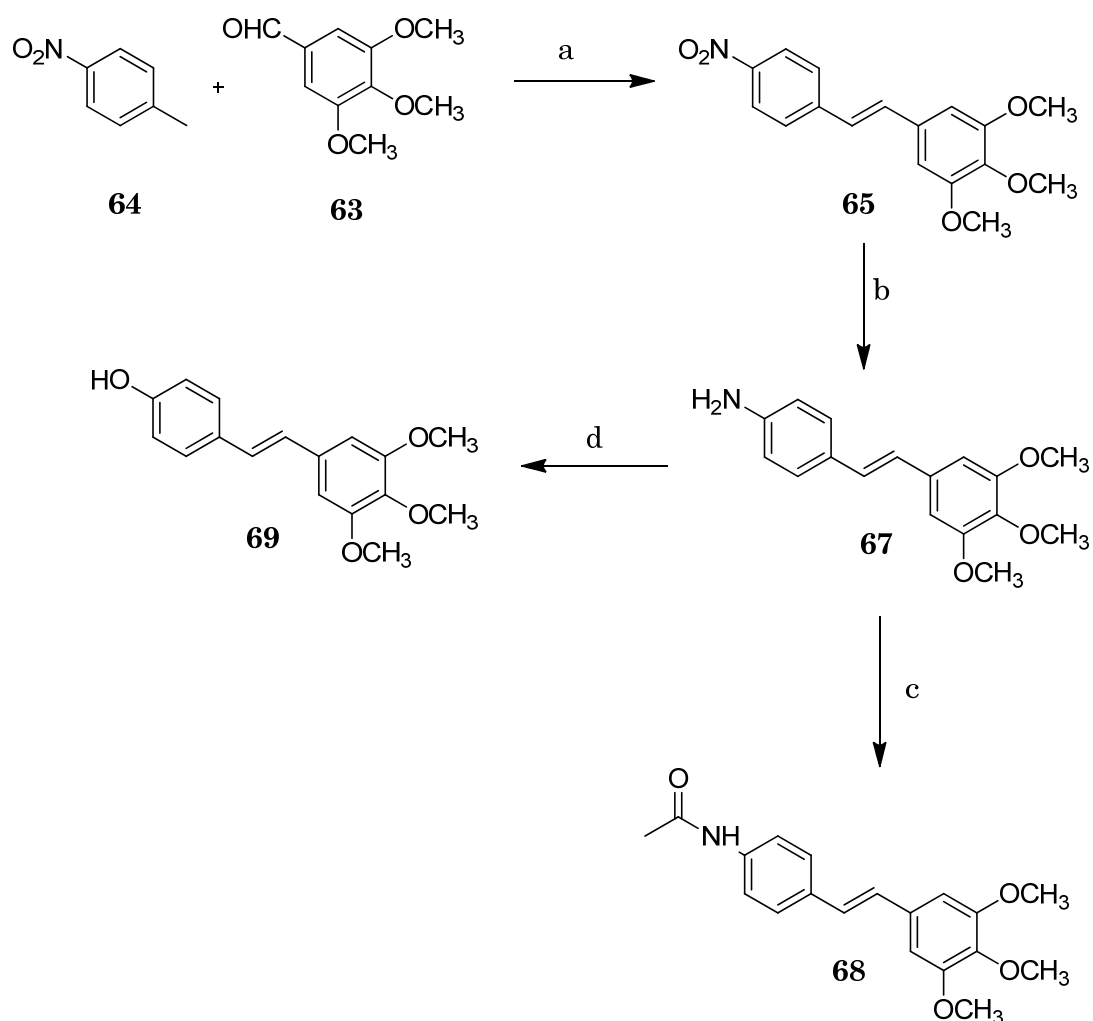
La síntesis de 4'-hidroxi-3,4,5-trimetoxiestilbena, **69**, se plantea por acoplamiento de dos derivados aromáticos **63** y **64** debidamente funcionalizados y posterior transformación del nitroderivado **65**. (Esquema 46)



Esquema 46

Primero se lleva a cabo la reacción de acoplamiento entre dos derivados aromáticos, 3,4,5 trimetoxibenzaldehído (**63**) y 4-nitrotolueno (**64**), en presencia de K_2CO_3 ¹⁸³, obteniéndose mayoritariamente **65**. (Esquema 47) El acoplamiento de ambos compuestos se corrobora por el RMN 1H de **65** en el que aparecen dos señales a 7.17 (1H, d, $J = 16$ Hz) y a 7.01 (1H, d, $J = 16$ Hz) correspondientes a los hidrógenos de la olefina.

¹⁸³ Li, X. B. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 489.



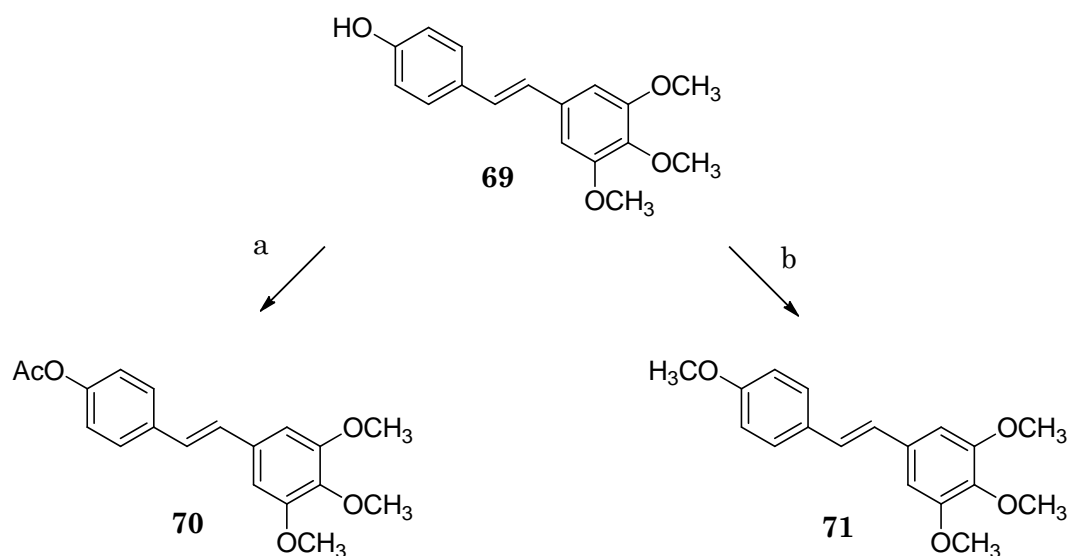
Esquema 47: a) K_2CO_3 , polietilenglicol, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 3h, 55%; b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, AcOEt , $70\text{ }^\circ\text{C}$, 1,3h, 81%; c) Ac_2O , piridina, t.a., 12h, 100%; d) $\text{NaNO}_2(\text{ac})$, $\text{NaBF}_4(\text{ac})$, CH_3COOH , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 125\text{ }^\circ\text{C}$, 1h y 25 min., 35%.

La reducción del nitroderivado **65** con SnCl_2^{184} conduce a la anilina **67**. Con el fin de confirmar la obtención de la misma, se decidió tratar **67** con Ac_2O en piridina, y se obtuvo **68**. El RMN ^1H de **68** muestra una señal a 2.17 (3H, s) correspondiente al grupo acetoxilo. Desde el compuesto **67** se realizó la reacción de diazotación al tratarlo con NaNO_2 , NaBF_4 en CH_3COOH , obteniéndose el fenol **69**. En el espectro de RMN ^1H de **69** se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos a 7.39 (2H, d, $J=8.2$

¹⁸⁴ Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Let.* **1985**, 26, 1362.

Hz, H-2',6') y 6.83 (2H, d, $J=8.2$ Hz, H-3',5'), así como los hidrógenos de la olefina a 6.96 (1H, d, $J=16.0$ Hz) y 6.87 (1H, d, $J=16.0$ Hz), quedando así confirmado el acoplamiento entre ambos fragmentos. (Esquema 47).

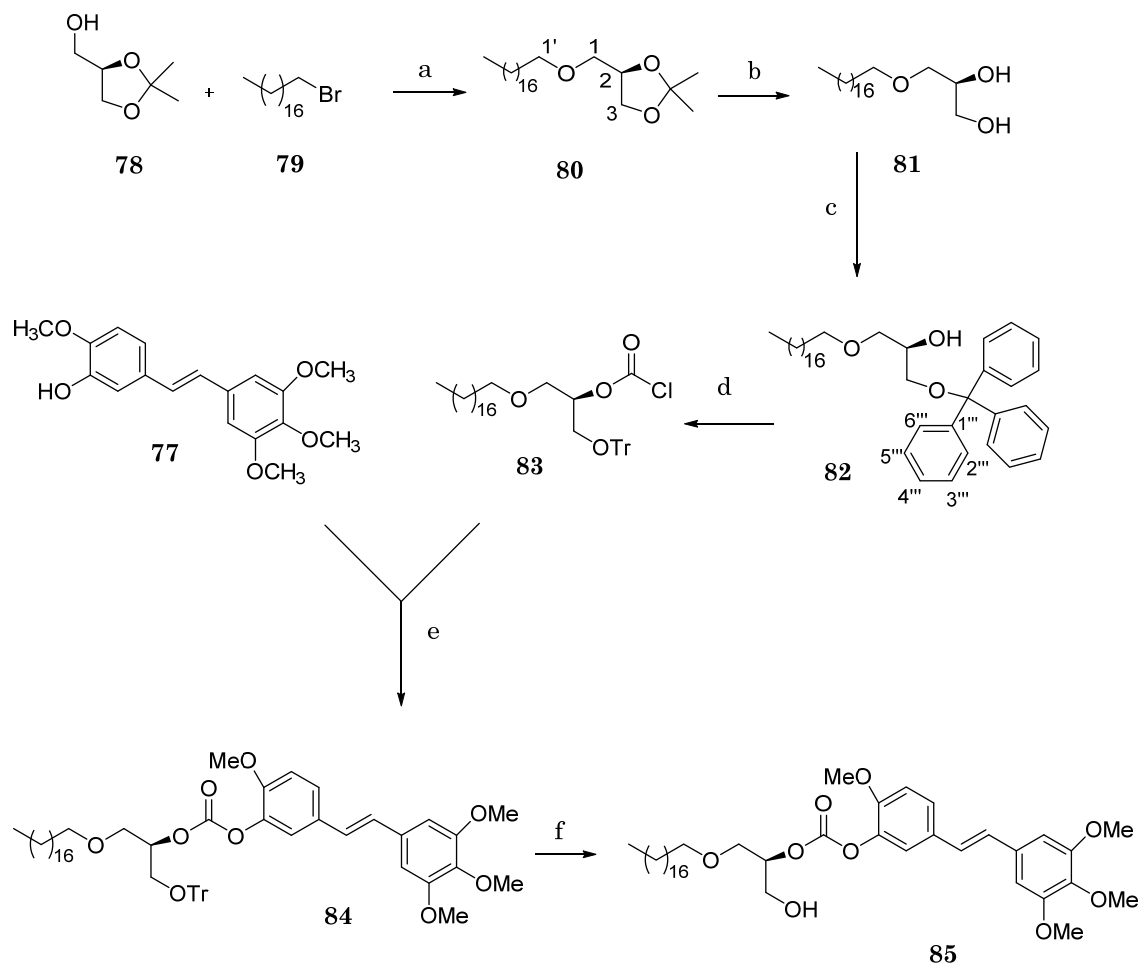
Se decidió sintetizar derivados metoxilados y acetilados de **69**, con el fin de conocer la relación estructura/actividad de los mismos. Para ello se hizo reaccionar a **69** con Ac_2O /piridina obteniéndose **70**; así mismo la reacción de **69** con TMSCHN_2 condujo a **71**. (Esquema 48)



Esquema 48: a) Ac_2O , piridina, t.a., 12h, 93%; b) TMSCHN_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 22h, 42 %.

3.2.- Síntesis de la fracción lipídica

Una vez obtenidos ambos estilbenos, **77** y **69**, será necesario sintetizar los éteres lipídicos antitumorales. Para ello se sigue la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 49¹⁴.



Esquema 49: a) NaNH_2 , tolueno, 70%. b) *p*-TsOH, MeOH, 40 °C, 8 h, 100%. c) TrCl, piridina, 100 °C, 3h, 100 %; d) triclorometilcloroformiato, N,N-dimetilanilina, THF, 12 h, 92%. e) DMAP,DIPEA, tolueno, 0 °C →t.a., 6h, 49%. f) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CHCl_3 , 0 °C, 10 min., 50 %.

Por reacción de solketal, **78**, con bromooctadecano, **79**, en presencia de amiduro sódico calentando a ebullición de tolueno se obtiene el alquilderivado **80**, que por hidrólisis con ácido *p*-toluensulfónico proporciona

81. La reacción del diol **81** con TrCl se produce quimiosselectivamente y conduce cuantitativamente al hidroxiderivado **82**. Esto se puede corroborar al comparar los espectros de RMN ^1H de los compuestos **81** y **82**, concretamente las señales de los hidrógenos geminales a la función

oxigenada en la posición 3. En el espectro de RMN ^1H de **81** dichos hidrógenos aparecen como *dd* a 3.71 y 3.63 ppm, mientras que en **82** aparecen como doblete apantallado a 3.20 ppm tras formarse el éter.

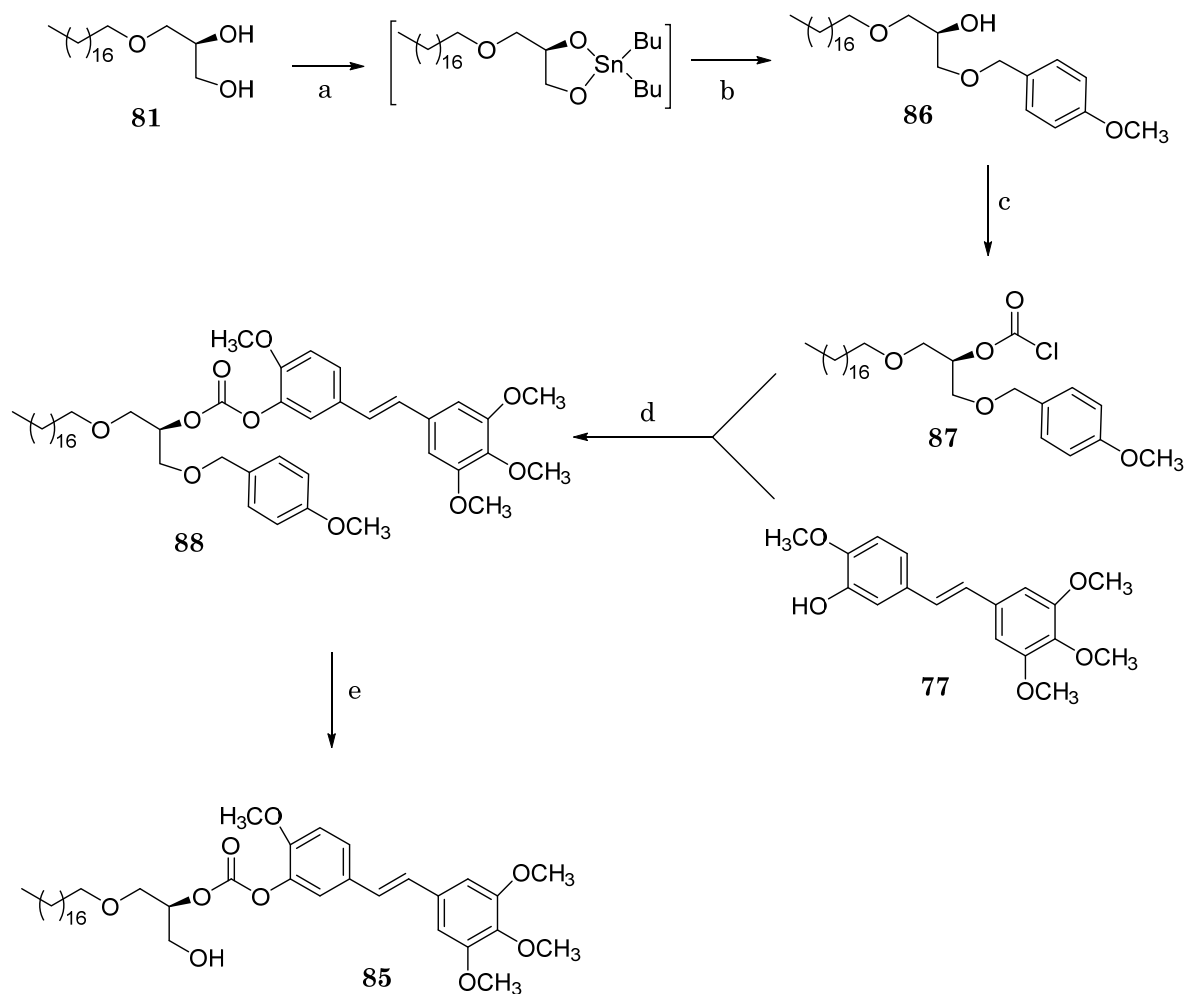
La reacción del tritilderivado **82** con difosgeno¹⁸⁵ en presencia de N,N dimetilaminopiridina proporciona el clorocarbonil-glicero derivado **83**. En el espectro de IR aparece una banda a 1780 cm^{-1} y en el espectro de RMN ^1H se observa la señal de un hidrógeno muy desapantallado a 5.26 ppm que corresponde al hidrógeno geminal al clorocarbonato.

Por reacción de **83** con **77** en presencia de DMAP y DIPEA se obtiene **84**. La desprotección de **84** se lleva a cabo por reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,¹⁸⁶ obteniendo el hidroxiderivado **85**, en rendimiento moderado.

Se ha ensayado la síntesis de **85** utilizando otro grupo protector (PMB), con objeto de intentar mejorar el rendimiento. Para ello se siguen las reacciones mostradas en el Esquema 50

¹⁸⁵ Kurita, K.; Mikawa, N.; Koyama, Y.; Nishimura, S.-I. *Macromolecules* **1990**, 23, 2605.

¹⁸⁶ Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd ed. **1999**, 103.



Esquema 50: a) $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$, tolueno, b) CsF, PMBCl, DMF, 80%.

c) triclorometilcloroformiato, N,N-dimetilanilina, THF, 12h, 70%. d) DMAP, DIPEA, tolueno, 100 %. e) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 22%.

La protección regioselectiva de **81** en posición *sn3* en forma de *p*-metoxibencil derivado se realiza utilizando un dioxoestannano como intermedio.¹⁸⁷

Por reacción de **81** con óxido de di-*n*-butil estaño (Esquema 50) en tolueno calentando en un Dean Stark, se obtiene tras evaporar el disolvente,

¹⁸⁷ a) Nagashima, N.; Ohno, M. *Chem. Lett.* **1987**, 141. b) Byun, H.-S.; Kumar, E. R.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2630.

un sólido blanco, para el que se propone, de acuerdo con la bibliografía¹⁸⁷, la estructura del O-estannil acetal que aparece en el Esquema 50. Sobre el sólido blanco di-*n*-butil-dioxoestannano, se añade CsF. Después de mantenerlo a alto vacío dos horas se hace reaccionar con cloruro de *p*-metoxibencilo en DMF, de este modo se obtiene **86** con buen rendimiento.

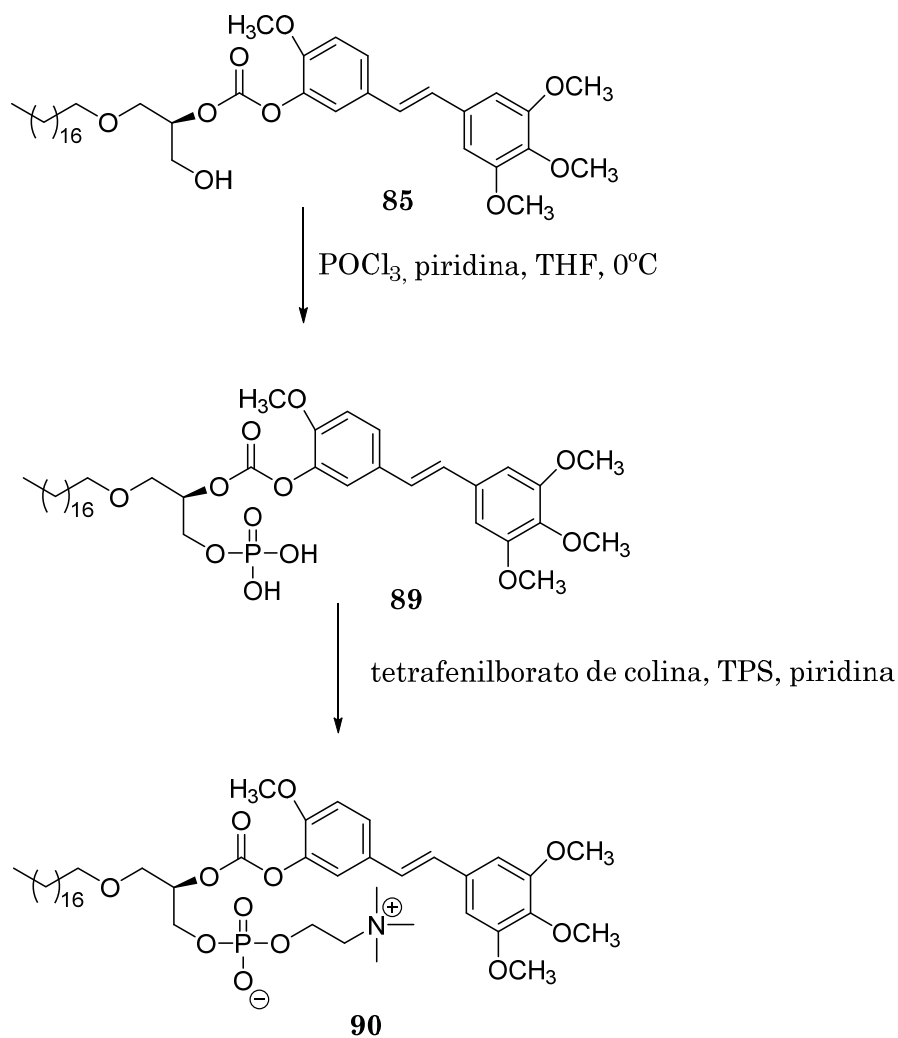
En el espectro de RMN ¹³C de **86**, la señal correspondiente a *sn*3 aparece fuertemente desapantallada 71.0 ppm, en **81** aparecía a 64.2 ppm, mientras que la señal del metino *sn*2 no modifica significativamente su desplazamiento. De este modo se comprueba la protección regioselectiva del hidroxilo primario.

El hidroxiderivado **86** reacciona con difosgeno proporcionando el clorocarbonato **87**. El espectro de RMN ¹H de **87** presenta la señal correspondiente al hidrógeno de la posición *sn*2 del glicerol desapantallada a 5.16 ppm (1H, quin).

La formación del carbonato requerido **88**, se realiza por reacción del clorocarbonato **87** con **77** en presencia de DMAP y DIPEA (Esquema 50).

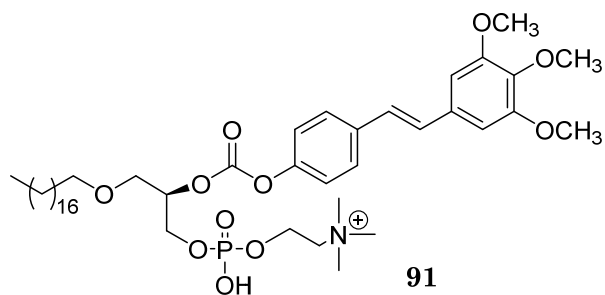
La desprotección del *p*-metoxibencilo se consigue al hacer reaccionar **88** con DDQ, de este modo se obtiene **85** pero en menor porcentaje que en la ruta anterior. En el espectro de RMN ¹H de **85** a 3.89 ppm aparece la señal de los hidrógenos geminales al hidroxilo primario de *sn*-3.

Una vez obtenido el compuesto **85** para llegar al objetivo final se requerirá desarrollar la secuencia de reacciones que ya ha sido puesta a punto por nuestro grupo de investigación¹⁴ en la síntesis de edelfosina que se recoge en el Esquema 51 y que transcurre a través del ácido fosfatídico intermedio **89**.



Esquema 51

Por tanto se ha abierto la ruta para la síntesis de híbridos de éteres lipídicos antitumorales con estilbenoides, si bien en el futuro se concluirá dicha síntesis y se realizará el análogo bioconjugado **91**.



VALORACIONES BIOLÓGICAS

En este capítulo se recogen las valoraciones biológicas realizadas en algunos de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Los resultados de los ensayos biológicos han sido realizados en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González de La Laguna, por el profesor Dr. D. José Manuel Padrón*.

A continuación aparece la metodología de trabajo que se ha seguido para realizar la medida de las actividades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

Medio de cultivo celular RPMI 1640, suero fetal bovino (FBS), tampón fosfato salino (PBS) y tripsina-EDTA fueron adquiridos de Gibco (New York, USA). Ácido tricloroacético (TCA) y glutamina fueron de Merck (Darmstadt, Alemania). Penicilina G, estreptomicina, dimetil sulfóxido (DMSO) y sulforrodamina B (SRB) fueron comprados a Sigma-Aldrich (St Louis, USA).

Cultivo y mantenimiento de líneas celulares

El cultivo de células se lleva a cabo en frascos estériles a los que se les añade medio de cultivo. Se utilizó medio RPMI-1640 que tiene como indicador rojo fenol. El medio fue suplementado con 5% (v/v) de FBS, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina G y 0.1mg/mL de estreptomicina. Los frascos se incuban a 37 °C, 95% de humedad y 5% de CO₂.

* Se agradece al Dr. D. José Manuel Padrón la realización de los estudios de las valoraciones biológicas.

Ensayos de la actividad antiproliferativa

Estos ensayos se realizan aplicando el método SRB del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos¹⁸⁸ con ligeras modificaciones¹⁸⁹.

Siembra de células

La recogida de las células se lleva a cabo a través de un proceso de tripsinización. A continuación, se determina la cantidad de células que presenta la suspensión. Existen diversos métodos para realizar el recuento celular, como puede ser el uso de la cámara de Neubauer, o lectores automáticos (Moxi™ Z Mini Automated Cell Counter, ORFLO Technologies).

El siguiente paso, una vez calculada la cantidad de células, es preparar las diluciones de las líneas celulares. Para ello hay que tener en cuenta la densidad de células que se desea sembrar en cada pocillo de la placa. Las líneas celulares utilizadas y sus densidades de siembra se muestran en la Tabla 2.

¹⁸⁸ A. Monks, D. Scudiero, P. Skedan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronice, M. Vaigro-Wolf, M. Gary-Goodrich, H. Campbell, M. Mayo. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, 83, 757-766.

¹⁸⁹ P. Miranda, J.M. Padrón, J.I. Padrón, J. Villar, V.S. Martín. Prins-type synthesis and SAR study of cytotoxic alkyl chloro dihydropyrans. *Chem. Med. Chem.* 2006, 1, 323-329.

Tabla 2. Líneas celulares y densidad de siembra.

Línea celular	Tipo	Densidad de siembra <i>(células/pocillo)</i>
A549	Células no pequeñas de pulmón	10.000
HBL-100	Mama	10.000
SW1573	Células no pequeñas de pulmón	10.000
HeLa	Cérvix	10.000
T-47D	Mama	15.000
WiDr	Colon	20.000

La placa de siembra usada es la de 96 pocillos. La primera columna se usa como blanco, ya que sólo se añade 100 µL medio de cultivo a cada pocillo. De las suspensiones celulares preparadas previamente se pipetea 100 µL en cada pocillo de la placa. Una vez sembradas, las placas se incuban a 37 °C, 95% de humedad y 5% de CO₂ durante toda la noche para que las células se peguen al fondo de los pocillos.

Adición de productos

Cada producto es disuelto en DMSO hasta conseguir una concentración final de 40 mM. El DMSO es un disolvente orgánico, capaz de disolver una amplia variedad de compuestos químicos orgánicos e inorgánicos. Aquellos compuestos que no se disuelven completamente en estas condiciones son considerados *insolubles* y no se ensayan.

Una vez los productos han sido disueltos, se procede a la preparación de las diluciones a ensayar. Para ello utilizamos placas de dilución de 96 pocillos. En la primera fila se añade 1 mL de medio cultivo y 5 μ L de la disolución 40 mM en DMSO de cada producto en cada pocillo. Esta dilución tendrá una concentración de 200 μ M. Posteriormente se preparan diluciones decimales seriadas de estas.

Por último, se añade 100 μ L de las diluciones preparadas a cada placa de ensayo en su pocillo correspondiente. Las concentraciones de ensayo para cada producto en estudio quedan así fijadas en 100, 10 y 1 μ M. Además, se debe añadir 100 μ L de medio de cultivo a cada pocillo del blanco y del control para completar hasta 200 μ L. A continuación, se incuba durante 48 h.

Método SRB

El método de tinción con sulforrodamina B (SRB) permite, mediante análisis colorimétrico, evaluar la actividad citotóxica de sustancias o extractos, ya que determina la inhibición del crecimiento celular. La SRB es un colorante aniónico que se une electroestáticamente a los aminoácidos básicos de las proteínas de las células que han sido fijadas previamente con ácido tricloroacético (TCA). Tras la solubilización de los complejos SRB-proteína con un buffer (TRIS), se mide la densidad óptica mediante espectrofotometría. Esta medida será directamente proporcional al número de células presentes en cada pocillo. Para ello se calcula el valor de GI_{50} que se define como la concentración del compuesto necesaria para inhibir el 50% del crecimiento celular.

Calcular el valor de GI₅₀

A los valores de densidad óptica (DO) se les corrige el efecto del ruido de fondo que se cuantifica en los pocillos que solo contienen medio de cultivo. Para cada concentración de producto se calcula el porcentaje de crecimiento (PC) según las fórmulas del NCI. Para los cálculos se utilizan los valores de DO de los pocillos que contienen células no tratadas (control, C), células al inicio del tratamiento (T₀) y células al final del tratamiento (T). Si $T > T_0$ el cálculo es $PC = 100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)]$. Si $T \leq T_0$ el cálculo es $PC = 100 \times [(T - T_0) / (T_0)]$. La actividad biológica se define en términos de GI₅₀ (concentración inhibitoria del 50%), que representa la concentración a la cual PC es +50. Con estos cálculos un valor de PC = 0 corresponde a la cantidad de células presentes al comienzo de la exposición a los productos, y un valor negativo de PC implica muerte celular neta. Para todos estos cálculos se utilizan hojas de cálculo y programas informáticos.

Los datos resultantes de estos ensayos se muestran a continuación:

Estilbenoides

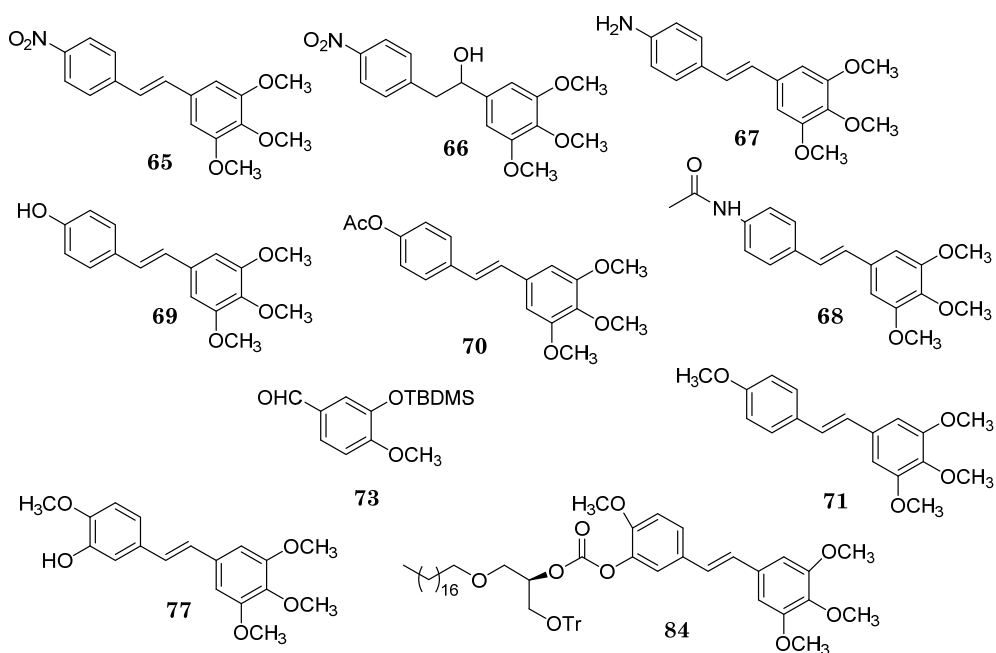


Tabla 3

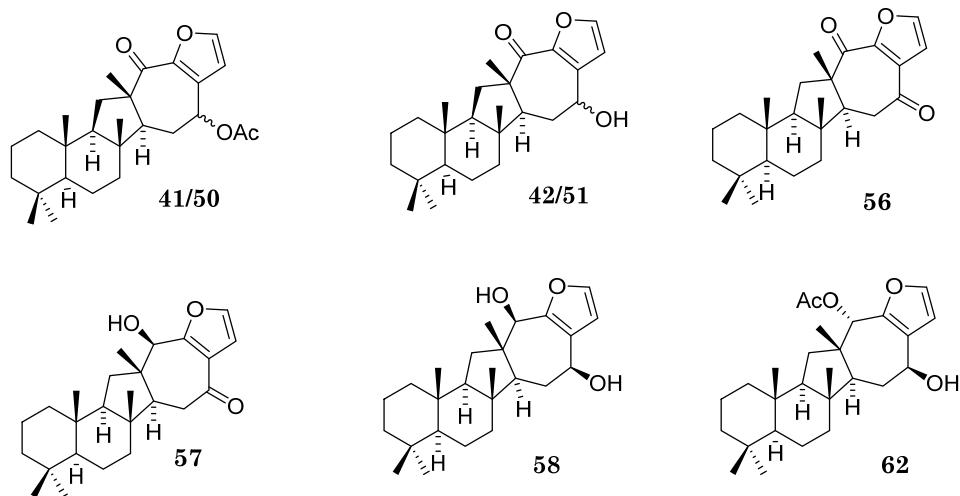
GI50						
	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
65	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04
66	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04	1.0E-04
67	1.6E-06		6.8E-07	5.3E-06	1.7E-06	
68	5.3E-05	4.8E-05	3.2E-05	4.6E-05	4.0E-05	4.9E-05
69	4.1E-05	3.9E-05	2.6E-05	2.6E-05	1.0E-04	1.0E-04
71	3.1E-06		1.3E-06	7.5E-06	2.2E-06	
73	1.0E-04	2.2E-05	1.9E-05	2.1E-05	7.5E-05	9.5E-05
77	5.1E-08		2.7E-09	1.2E-08	9.7E-06	
70	2.9E-05	1.6E-05	1.4E-05	2.2E-05	6.4E-05	1.0E-04
84	3.3E-05	2.4E-06	2.2E-06	5.2E-06	8.1E-05	7.2E-05

Los resultados de los ensayos biológicos de los estilbenoides sintetizados ponen de manifiesto que **68**, **69**, **73** y **70** son moderadamente activos.

La anilina **67** resultó cien veces más activa que el fenol **69** correspondiente frente a HeLa, siendo un buen candidato para transformarlo junto con **77**, *trans*-combretastatin A-4, en bioconjugados con lípidos.

Los primeros ensayos del glicerilderivado **84** conjugado con estilbenoide, indican que ha habido un ligero descenso en la actividad.

Salmahyrtisanos



GI50

	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
56	2.8E-05	7.8E-05	3.0E-05	4.8E-05	6.7E-05	7.5E-05
58	3.3E-05	3.1E-05	2.2E-05	3.1E-05	9.8E-05	1.0E-04
41/50	1.5E-05	1.6E-05	1.3E-06	1.5E-05	2.8E-05	3.8E-05
42/51	4.4E-05	5.7E-05	3.4E-05	5.9E-05	1.0E-04	1.0E-04
57	3.5E-05	2.8E-05	2.5E-05	5.2E-05	7.3E-05	1.0E-04
62	4.7E-06	8.3E-07	5.8E-07	1.7E-06	5.2E-05	7.7E-05

Tabla 4

En los ensayos biológicos de los salmahyrtisanos se observa que todos ellos presentan una significativa actividad, siendo el más activo de ellos **62**, salmahyrtisol A, cuya actividad es cien veces superior al resto de compuestos en las líneas celulares HeLa y HBL-100.

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentación

Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241 (Figura 38), 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 pletina caliente (Kofler) (Figura 39) y están sin corregir.



Figura 38



Figura 39

Espectroscopía de IR

Las medidas se realizaron en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet y en un espectrofotómetro Shimadzu IRAffinity-1, en película capilar sobre cristales de NaCl (Figura 40).



AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet



Shimadzu IRAffinity-1

Figura 40

Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Figura 41) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Figura 42), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



Figura 41

Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual CHCl_3 (7.26 ppm en ^1H y 77.0 ppm en ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) 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 CH , CH_2 y CH_3 utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135° .



Figura 42

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 $^1J_{\text{H,C}} = 145$ 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 *inv4gslplrnd*, 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° 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 de sector magnético VG TS-250 de alta resolución. Las técnicas empleadas fueron, Impacto Electrónico (EI),

FAB (Xenon, 10 KV), utilizando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico. 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 ZQ 4000 con una sonda de electrospray, que permite realizar masa nominal. Y por último se ha empleado un 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% (5ppm) (Figura 43).



VG TS-250



ZQ 4000



Applied Biosystems QSTAR XL

Figura 43

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 H_2SO_4/H_2O 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en H_2SO_4/H_2O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos (Figura 44)

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

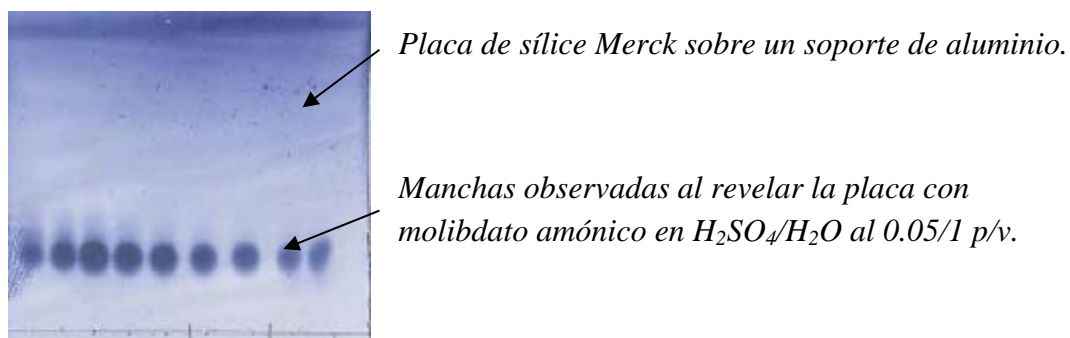


Figura 44

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 mm, llamada sílice normal, y 0.063-0.040 mm, llamada sílice flash, que necesita la aplicación de presión

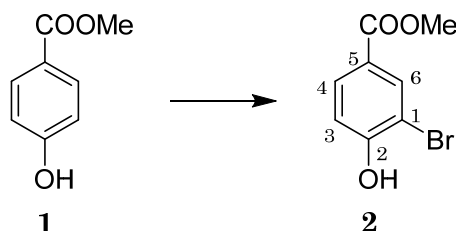
adicional. Se emplea normalmente la proporción de 20 g de gel de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar, aunque dependiendo del caso, esta proporción puede variar hasta 100g de gel de sílice por gramo de sustancia.

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*-ClC₆H₄CO₃H): Se lava con disolución tampón de Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Benceno (C₆H₆): Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl₃): Se destila.
- Diclorometano (CH₂Cl₂): Se destila sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón.
- Dimetilformamida: Se destila.
- Éter (Et₂O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C₆H₁₂): Se destila y almacena con CaCl₂.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina (C₅H₅N): Se destila.
- Tetrahidrofurano (C₄H₈O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Tolueno: Se almacena con Na.

REACCIÓN DE 1 CON Br₂ : 2



A una disolución de **1** (1.62 g, 10 mmol) en DCM seco (122 ml), se añade, bajo atmósfera de argón y a -5°C, Br₂ (1.64 ml, 30 mmol) gota a gota. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24h. Pasado este tiempo se añade una disolución de Na₂S₂O₃ al 10% y la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 2.80 g de producto bruto, el cual se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con CH₂Cl₂ para dar **2** (2.38 g, 100%) como un sólido blanco.

3-Bromo-4-hidroxi-benzoato de metilo (2).

P.f.: 105 °C (hexano-Et₂O)

IR (KBr, ν_{max}): 3351, 1690, 1508, 1292, 1265, 1044, 970, 764 cm⁻¹

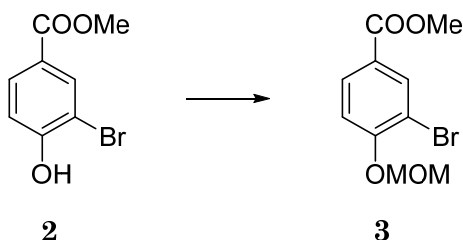
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 8.19 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-6), 7.92 (1H, dd, *J* = 2.2 y 8.4 Hz, H-4), 7.05 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3), 3.89 (3H, s, COOMe)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 166.0 (COOMe), 156.6 (C-2), 134.3 (C-6), 131.2 (C-4), 124.1 (C-5), 116.1 (C-3), 110.3 (C-1), 52.5 (COOMe)

E.M.I.E. *m/z*: 232, 230 (M)⁺ (34, 34), 201 (80), 199 (81), 171 (6), 152 (42), 121 (100), 93 (22), 69 (26)

E.M.A.R.I.E.: calculado para C₈H₇O₃Br (M)⁺: 229.9578, encontrado: 229.9580.

REACCIÓN 2 CON CIMOM : 3



En un matraz provisto de un refrigerante de bolas, que contiene una disolución de **2** (3.28g, 14.2 mmol) en THF (49 ml), se añade NaH (1,54 g, 64 mmol) y se purga con argón. A continuación se añade, gota a gota, clorometil-metil-éter (Cl-MOM) (6.5 ml, 85.5 mmol) y se calienta a 50°C dejando reaccionar en agitación durante 3h. Se deja enfriar, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener el producto bruto que se cromatografía sobre sílica gel, obteniéndose **3** (3.47 g, 89%).

3-Bromo-4-metoximetoxi-benzoato de metilo (3).

P.f.: 56 °C (hexano-Et₂O)

IR (película, ν_{\max}): 1723, 1599, 1495, 1435, 1289, 1258, 1161, 1115, 1044, 980, 766 cm⁻¹

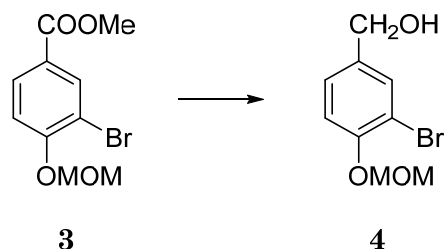
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 8.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-6), 7.94 (1H, dd, $J = 2.2$ y 8.4 Hz, H-4), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3), 5.31 (2H, s, OCH₂O), 3.89 (1H, s, COOMe), 3.52 (3H, s, OCH₃)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 165.9 (COOMe), 157.6 (C-2), 135.1 (C-6), 130.6 (C-4), 125.0 (C-5), 114.9 (C-3), 112.6 (C-1), 95.0 (OCH₂O), 56.8 (OCH₃), 52.4 (COOMe)

E.M.I.E. m/z 276, 274 (M)⁺ (44, 56), 245 (22), 196 (58), 125 848), 107 (30), 77 (75), 63 (100)

E.M.A.R.I.E.: calculado para C₁₀H₁₁O₄Br (M)⁺: 273.9841, encontrado: 273.9817.

REACCIÓN DE 3 CON DIBAL-H : 4



A una disolución de **3** (556 mg, 2.02 mmol) en DCM seco (38 ml) en atmósfera de argón, se añade una disolución de DIBAL-H en tolueno (1.5M, 3.6 ml, 21.4 mmol) a -78 °C. La reacción se agita durante 1h y se añade MeOH (13 ml), agua (13 ml), una disolución saturada de tartrato de Na⁺ y K⁺ (10 ml) y se agita durante 1h y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y agua, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente dando **4** (546 mg, 100%) como un aceite de incoloro.

3-Bromo-4-metoximetoxi-fenil-metanol (4).

IR (película, ν_{\max}): 3380, 1605, 1495, 1404, 1244, 1202, 1159, 1086, 1044, 924, 816 cm⁻¹

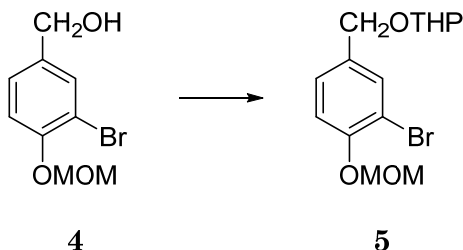
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 7.23 (1H, dd, $J = 1.8$ y 8.4 Hz, H-4), 7.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3), 5.23 (2H, s, OCH₂O), 4.60 (2H, s, H-7), 3.51 (3H, s, OCH₃)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 153.4 (C-2), 136.2 (C-5), 132.3 (C-6), 127.4 (C-4), 116.4 (C-3), 113.1 (C-1), 95.4 (OCH₂O), 64.4 (C-7), 56.6 (OCH₃)

E.M.I.E. m/z : 248, 246 (M)⁺ (96, 100), 218 (36), 186 (18), 167 (14), 137 (15), 108 (19), 94 (27), 65 (55)

E.M.A.R.I.E.: calculado para C₉H₁₁O₃Br (M)⁺: 245.9892, encontrado: 245.9878.

REACCIÓN DE 4 CON DHP: 5



A una disolución de DHP (527 mg, 6.3 mmol) en DCM seco (1 ml), se añade una disolución de HCl en dioxano (4M, 30 μ L, 0.12mmol) y un minuto más tarde se añade **4** (664 mg, 2.69 mmol) disuelto en DCM seco (20 ml). Pasados 10 minutos se añade una disolución de NaHCO₃ al 10% y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO₃ al 10% y agua. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente dando un residuo aceitoso que se purifica por cromatografía sobre Florisil®, eluyendo con mezclas hexano/AcOEt (95:5) para dar **5** (887 mg, 99%) como un aceite incoloro.

Tetrahidro-piranioloxi derivado de (3-Bromo-4-metoximetoxi-fenil)-metanol (5)

IR (película, ν_{\max}): 1497, 1244, 1202, 1159, 1121, 1082, 1044, 991, 907, 870, 816 cm^{-1}

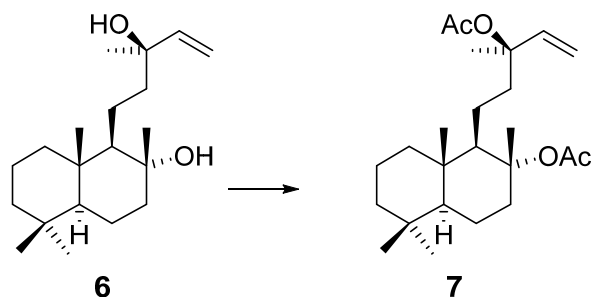
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.56 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-6), 7.23 (1H, dd, $J = 2.2$ y 8.4 Hz, H-4), 7.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3), 5.24 (2H, s, OCH₂O), 4.69 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H_A-7), 4.68 (1H, t, $J = 3.2$ Hz, H-2'), 4.40 (1H, d, $J = 12.2$, H_B-7), 3.90-3.40 (2H, m), 3.51 (3H, s, OCH₃), 1.90-1.45 (6H, m)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 153.4 (C-2), 133.6 (C-5), 133.2 (C-6), 128.3 (C-4), 116.2 (C-3), 113.0 (C-1), 97.9 (C-1'), 95.4 (OCH₂O), 67.9 (C-7), 62.4 (C-5'), 56.6 (OCH₃), 30.7 (C-2'), 25.6 (C-4'), 19.5 (C-3').

E.M.I.E. m/z : 332, 330 (M)⁺ (13, 14), 231 (34), 229 (35), 199 (14), 151 (10), 115 (8), 85 (100)

E.M.A.R.I.E.: calculado para $C_{14}H_{19}O_4Br$ (M)⁺: 330.0467, encontrado: 330.0428.

ACETILACIÓN DE ESCLAREOL 6 : 7



Sobre una disolución de esclareol, **6**, (20 g, 65.3 mmol) en DCM (23 mL) se añade *N,N*-dimetilanilina (83 mL, 0.65 mol) y CH_3COCl (33 mL, 0.46 mol) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. El avance de la reacción se controla mediante c. Terminada la reacción se añade hielo y se espera hasta que la disolución sea homogénea. Se extrae con Et_2O y los extractos etéreos se lavan con disoluciones de HCl 2N, $NaHCO_3$ al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **7** (25.5 g, 100%).

8,13*R*-diacetoxilabd-14-eno (**7**).

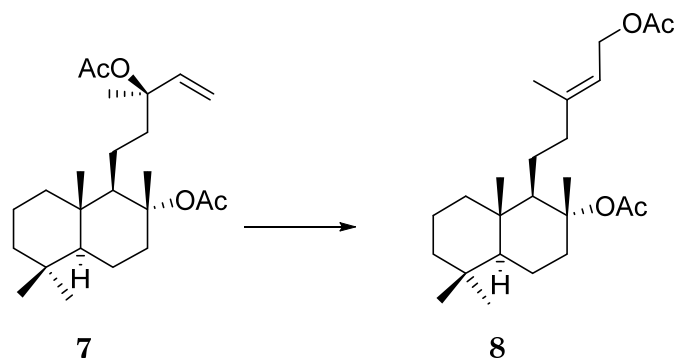
IR (película, cm^{-1}): 1740, 1730, 1440, 1370, 1240, 1010, 920, 740.

¹H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 5.96 (1H, dd, $J_1 = 10.7$ y $J_2 = 17.2$ Hz, H-14), 5.12 (1H, d, $J = 17$ Hz, H_A-15), 5.09 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H_B-15), 2.60 (1H, m), 1.99 (3H, s, MeCOO), 1.93 (3H, s, MeCOO), 1.85-0.83 (16H, m), 1.52 (3H, s, Me-16), 1.44 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, s, Me-20).

¹³C RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$): 170.2 (MeCOO), 169.8 (MeCOO), 142.0 (C-14), 113.1 (C-15), 88.0 (C-8), 83.3 (C-13), 58.8 (C-9), 55.7 (C-5), 42.6 (C-12), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1, C-10), 38.9 (C-7), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 23.6 (C-16), 22.9 (C-17), 22.2 (C-19), 21.5 (MeCOO), 20.5 (MeCOO), 20.0 (C-6), 19.6 (C-11), 18.4 (C-2), 15.8 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 392 (M^+ , 2), 333 (6), 272 (29), 204 (73), 177 (28), 134 (43), 109 (51), 95 (68), 81 (100), 69 (86).

ISOMERIZACIÓN DEL GRUPO ACETOXILO DE 7: 8



Sobre una disolución de **7** (20 g, 51 mmol) en THF (97 mL) se añade bajo atmósfera de argón $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (660 mg, 2.54 mmol). La solución se mantiene en agitación y a temperatura ambiente durante 1h. Transcurrido este tiempo se añade hexano y se filtra sobre sílica gel y Celita™, eluyendo con hexano. Se evapora el disolvente y el producto bruto obtenido, se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt (9:1). Se obtiene **8** (18.9 g, 95 %) de una mezcla E/Z 9:1.

8,15-diacetoxilabd-13E-eno (**8**).

$[\alpha]_D^{20}$ -21.4 ($c=0.24$, CHCl_3).

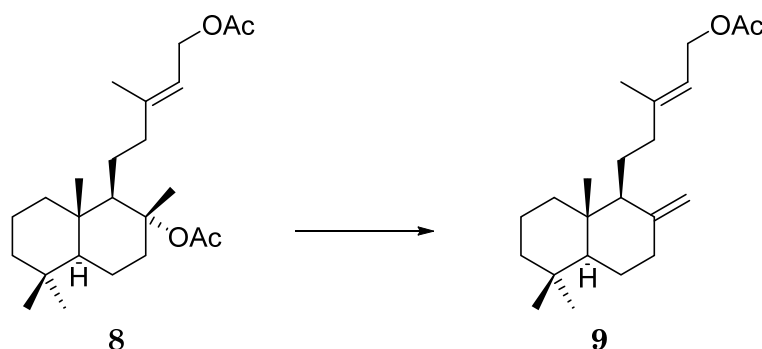
IR (película, cm^{-1}): 1740, 1730, 1460, 1390, 1370, 1240, 1130, 1010.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 5.31 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-14), 4.53 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, H-15), 2.60 (1H, m), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.92 (3H, s, MeCOO), 1.85-0.83 (16H, m 1.70), (3H, s, Me-16), 1.44 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.76 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 171.1 (MeCOO), 170.1 (MeCOO), 143.2 (C-13), 118.0 (C-14), 88.1 (C-8), 61.5 (C-15), 58.7 (C-9), 55.7 (C-5), 42.8 (C-12), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1), 39.5 (C-10), 38.9 (C-7), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 24.5 (C-11), 23.0 (C-17), 21.5 (MeCOO), 21.1 (C-19), 20.5 (MeCOO), 20.0 (C-6), 18.4 (C-2), 16.6 (C-16), 15.8 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 392 (M^+ , 2), 333 (3), 272 (17), 204 (13), 192 (76), 109 (43), 95 (54), 69 (77).

ELIMINACIÓN DEL GRUPO ACETOXILO DE 8 : 9



Se disuelven 10 g (25 mmol) del compuesto **8** en la mínima cantidad de hexano posible y se añaden 91.4 g de sílica gel, formándose una papilla. Se elimina entonces el hexano dejando el compuesto adsorbido en la sílice. Se introduce en un baño de aceite a 100 °C con agitación magnética y atmósfera inerte. La reacción se controla por TLC y transcurrida 1h, se observa la desaparición del producto de partida. Se introduce la sílice en una columna y se cromatografía directamente eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 y 8:2, obteniéndose **9** (7.5 g, 88%) como compuesto mayoritario de la mezcla de olefinas.

15-acetoxilabda-8(17),13*E*-dieno (**9**).

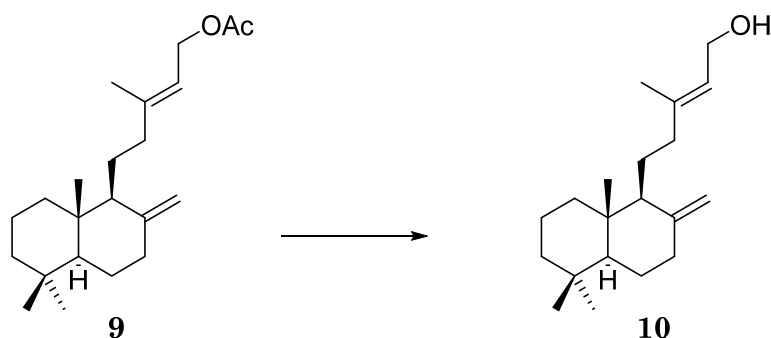
IR (película, cm^{-1}): 3050, 2850, 1720, 1645, 1240, 890.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 5.41 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, H-14), 4.78 (1H, s, H_A-17), 4.75 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H-15), 4.50 (1H, s, H_B-17), 2.40 (1H, m), 2.22-0.87 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.70 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.68 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 170.8 (MeCOO), 148.6 (C-8), 142.9 (C-13), 118.2 (C-14), 106.2 (C-17), 61.4 (C-15), 56.4 (C-9), 55.7 (C-5), 42.3 (C-3), 39.7 (C-12), 39.2 (C-1, C-10), 38.8 (C-7), 33.6 (C-18, C-4), 24.5 (C-6), 23.9 (C-11), 20.9 (MeCOO), 21.7 (C-19), 19.4 (C-2), 16.5 (C-16), 14.5 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 332 (M^+ , 8), 317 (16), 257 (45), 204 (82), 137 (80), 81 (100).

REACCIÓN DE 9 CON K_2CO_3 : 10



A 3.3 g de **9** (9.8 mmol) se añaden 18 mL de una disolución de K_2CO_3 al 3% en metanol. La solución se mantiene con agitación y atmósfera inerte durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el metanol, se añade agua y se extrae con Et_2O . Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose **10** (2.8 g, 100%).

Labda-8(17),13*E*-dien-15-ol (10**).**

$[\alpha]_D^{20} +35.3$ ($c= 0.23$, $CHCl_3$).

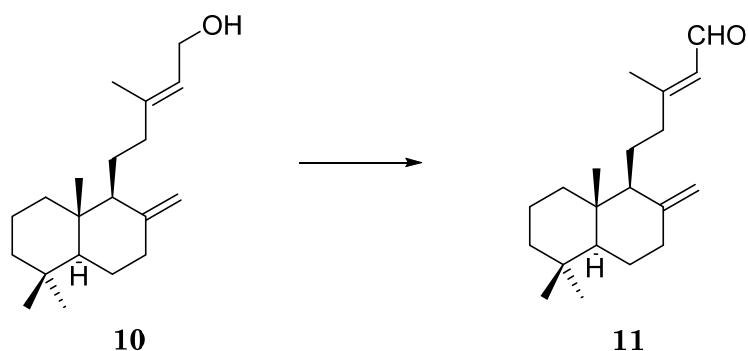
IR (película, cm^{-1}): 3400, 1760, 1740, 1470, 1460, 1390, 1010, 890.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 5.38 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14), 4.82 (1H, s, H_A -17), 4.49 (1H, s, H_B -17), 4.15 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-15), 2.40 (1H, m), 2.22-0.87 (15H, m), 1.67 (3H, s, Me-16), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.67 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$): 148.8 (C-8), 140.7 (C-13), 123.3 (C-14), 106.5 (C-17), 59.6 (C-15), 56.5 (C-9), 55.7 (C-5), 42.2 (C-3), 39.9 (C-10), 39.3 (C-12), 38.7 (C-1), 38.6 (C-7), 33.8 (C-18, C-4), 24.6 (C-6), 22.0 (C-19), 21.9 (C-11), 19.6 (C-2), 16.6 (C-16), 14.7 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 290 (M^+ , 20), 279 (39), 245 (8), 204 (45), 177 (16), 137 (77), 69 (100).

REACCIÓN DE 10 CON MnO_2 : 11



Sobre una disolución de **10** (6.9 g, 0.024 mol) en DCM (500 mL) se añade MnO_2 (71 g, 0.8 mol). La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante 8h. Transcurrido este tiempo se filtra la reacción a través de Celita™ y se evapora el disolvente, obteniéndose **11** (5.8 g, 85%).

Labda-8(17),13*E*-dien-15-al (11).

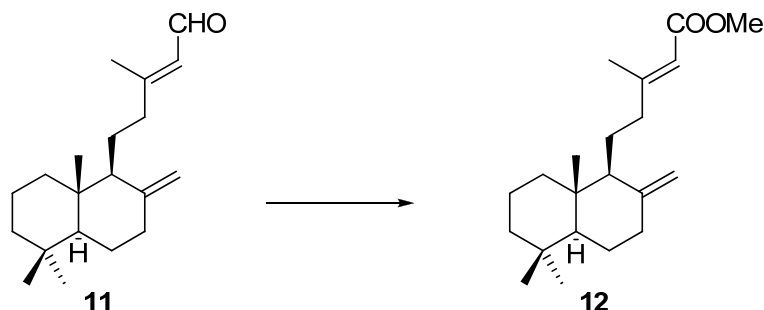
IR (película, cm^{-1}): 3060, 2700, 1690, 1640, 900.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 9.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-15), 5.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-14), 4.73 (1H, s, H_A -17), 4.39 (1H, s, H_B -17), 2.6-0.87 (16 H, m), 2.03 (3H, s, Me-16), 0.75 (3H, s, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-18), 0.56 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, $CDCl_3$): 190.5 (C-15), 164.0 (C-13), 142.0 (C-8), 127.1 (C-14), 106.4 (C-17), 56.3 (C-9), 55.6 (C-5), 42.1 (C-3), 39.7 (C-10), 39.5 (C-12), 39.1 (C-7), 38.3 (C-1), 33.5 (C-18), 33.3 (C-4), 24.5 (C-11), 21.4 (C-6, C-19), 19.4 (C-2), 19.1 (C-16), 14.5 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 288 (M^+ , 14), 273 (25), 244 (15), 205 (42), 177 (28), 137 (87), 109 (84), 81 (100).

OXIDACIÓN Y ESTERIFICACIÓN DE 11: 12



A una disolución de **11** (2.6 g, 9.0 mmol) en *t*-BuOH (109 mL) y 2-metil-2-buteno (29 mL), se añade otra disolución de fosfato sódico monobásico (NaH₂PO₄, 6.4 g) en agua (44 mL) y NaClO₂ al 25% (27 mL, 90.3 mmol). La solución se mantiene con agitación durante 12h. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N. Se extrae con Et₂O y los extractos etéreos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 2.7 g del ácido correspondiente.

Sobre una disolución de éste ácido (2.7 g, 8.8 mmol) en benceno/metanol absoluto (1:1, 22 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a 0°C TMSCHN₂ (6.6 mL, 13.2 mmol) observándose el desprendimiento de nitrógeno. La reacción se controla mediante CCF. Terminada la reacción se evapora el disolvente obteniendo 3.5 g de producto bruto, que se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt (9:1). Se obtiene **12** (2.5 g, 89%).

Labda-8(17),13*E*-dien-15-oato de metilo (12).

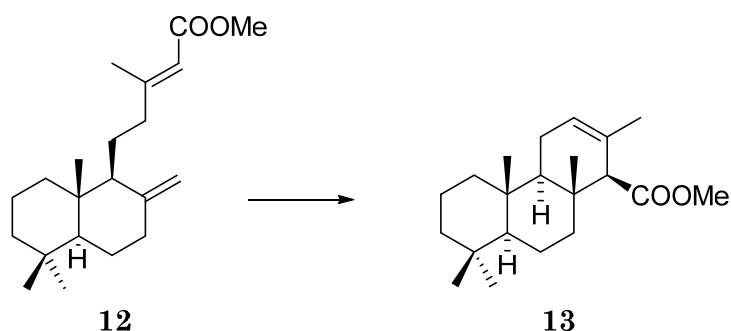
IR (película, cm⁻¹): 1720, 1640, 1440, 1220, 1140, 890.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 5.65 (1H, s, H-14), 4.85 (1H, s, H_A-17), 4.49 (1H, s, H_B-17), 3.67 (3H, s, COOMe), 2.58-0.87 (16H, m), 2.15 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.79 (3H, s, Me-18), 0.67 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 167.3 (C-15), 161.0 (C-13), 148.4 (C-8), 115.0 (C-14), 106.4 (C-17), 56.3 (C-9), 55.6 (C-5), 50.7 (COOMe), 42.2 (C-3), 39.7 (C-12), 39.1 (C-1, C-10), 38.4 (C-7), 33.6 (C-18, C-4), 23.9 (C-11), 21.7 (C-19), 21.6 (C-6), 19.4 (C-2), 18.9 (C-16), 14.5 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 318 (M^+ , 17), 303 (30), 287 (6), 244 (12), 205 (46), 177 (16), 149 (22), 137 (62), 114 (100), 95 (64), 81 (86), 69 (73).

CICLACIÓN DE 12: 13



Una disolución de **12** (4.2 g, 13.2 mmol) en ácido fórmico (28 mL) se mantiene a 65 °C durante 1.3h, bajo atmósfera de argón y agitación vigorosa. Pasado este tiempo se añade agua y se extrae con Et_2O . Los extractos etéreos se lavan con una disolución de Na_2CO_3 al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase etérea se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniendo **13** (3.7 g, 89%).

Isoanticopal-12-en-15-oato de metilo (13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.3 ($c= 3.05$, CHCl_3).

IR (película, cm^{-1}): 1730, 1450, 1390, 1200, 1160.

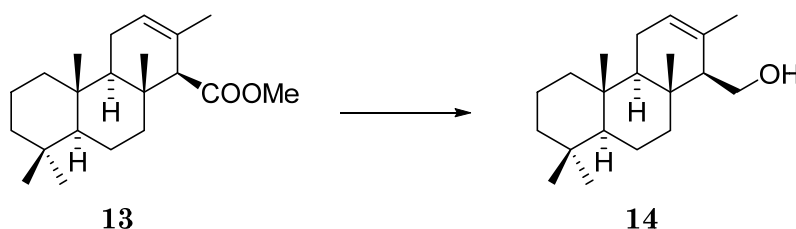
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 5.51 (1H, m, H-12), 3.69 (3H, s, COOMe), 2.92 (1H, s, H-14), 2.2-0.94 (14 H, m), 1.60 (3H, s, Me-16), 0.94 (3H, s, Me-17), 0.91 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 173.6 (C-15), 129.1 (C-13), 124.0 (C-12), 62.7 (C-14), 56.6 (C-5), 54.5 (C-9), 50.9 (COOMe), 42.0 (C-7), 41.9 (C-3), 40.0 (C-

1), 37.5 (C-10), 36.6 (C-8), 33.5 (C-18), 33.2 (C-4), 22.8 (C-11), 21.7 (C-19), 21.2 (C-16), 18.7 (C-2), 18.6 (C-6), 15.8 (C-17), 15.6 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 318 (M^+ , 29), 303 (30), 244 (8), 191 (100), 121 (20), 95 (22), 69 (28).

REACCIÓN DE 13 CON DIBAL-H : 14



Sobre una disolución de **13** (2.0 g, 6.3 mmol) en DCM (100 mL) y enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añade DIBAL-H en tolueno (1.6M, 8 mL, 12.8 mmol). La reacción se mantiene en agitación, controlada por TLC, durante 2h. Posteriormente se añade MeOH, tartrato sódico potásico saturado y se espera una hora. Transcurrido este tiempo se extrae con Et_2O y la fase etérea se lava con NaHCO_3 al 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo 2.02 g de producto bruto, que se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano/ AcOEt (9:1). Se obtiene **14** (1.1 g, 60%).

Isoanticopal-12-en-15-ol (**14**).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.1 ($c=0.42$, CHCl_3).

IR (película, cm^{-1}): 3441, 2930, 2849, 1385, 1277, 1022.

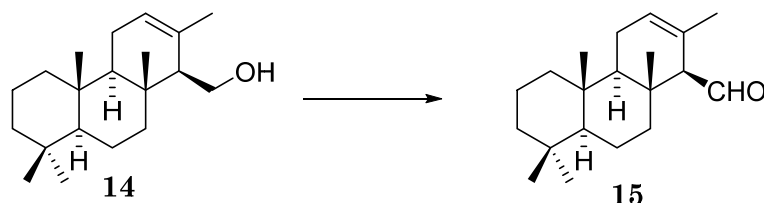
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 5.51 (1H, s, H-12), 3.85 (1H, dd, $J=11.2$ y 3.2 Hz, H_A -15), 3.73 (1H, dd, $J=11.2$ y 3.2 Hz, H_B -15), 2.1-1.8 (8H, m), 1.76 (3H, s, Me-16), 1.7-1.1 (12H, m), 0.91 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19) y 0.83 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 132.7 (C-13), 123.8 (C-12), 60.8 (C-15), 57.7 (C-14), 56.7 (C-5), 54.8 (C-9), 41.9 (C-7), 41.5 (C-3), 39.9 (C-1), 37.2 (C-10),

36.2 (C-8), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 22.5 (C-11), 21.7 (C-19), 21.6 (C-16), 18.7 (C-2), 18.5 (C-6), 15.7 (C-17), 15.7 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 290 (M^+ , 5), 191 (100), 135 (10), 109 (12), 69 (16).

REACCIÓN DE 14 CON TPAP : 15



Sobre una disolución de **14** (200 mg, 0.69 mmol) en DCM (8 mL), se añade tamiz molecular de 4Å de diámetro (345 mg, 500 mg/mmol), NMO (168 mg, 1.24 mmol) y TPAP (24 mg, 0.069 mmol). La solución se mantiene con agitación en atmósfera de argón durante 1h aproximadamente controlando la reacción mediante CCF. Terminada la reacción se disuelve en DCM y se filtra sobre sílica gel y Celita™. Se evapora el disolvente obteniendo **15** (195 mg, 98%).

Isoanticopal-12-en-15-al (**15**)

IR (película, cm^{-1}): 2930, 2850, 2849, 2714, 1720, 1458, 1382, 1212, 1092, 831.

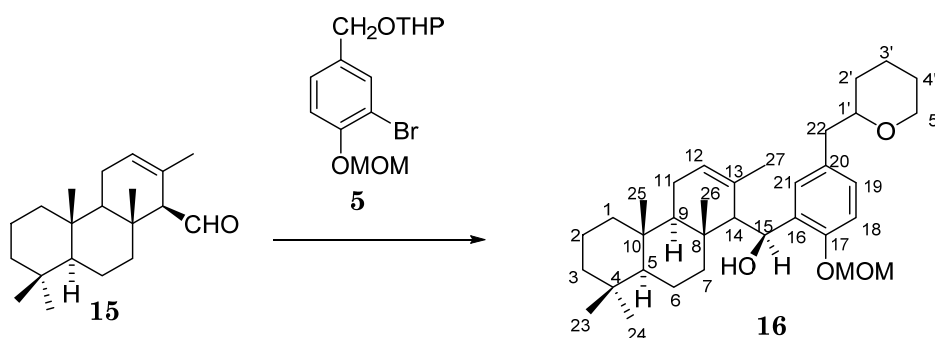
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 9.70 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H-15), 5.65 (1H, s, H-12), 2.60 (1H, s, H-14), 2.05-1.75 (2H, m), 1.61 (3H, s, Me-16), 1.75-0.70 (12H, m) 1.04 (3H, s, Me-17), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50.3 MHz, CDCl_3): 206.4 (C-15), 127.6 (C-13), 125.1 (C-12), 68.0 (C-14), 56.4 (C-5), 53.9 (C-9), 41.8 (C-7), 41.8 (C-3), 39.8 (C-1), 37.4 (C-10),

37.2 (C-8), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 22.6 (C-11), 21.6 (C-19), 21.4 (C-16), 18.3 (C-2, C-6), 16.5 (C-17), 15.8 (C-20).

EIMS m/z (intensidad relativa): 289 ($M^+ + 1$, 26), 275 (66), 135 (10), 246 (11), 191 (76), 137 (11), 83 (88), 69 (98).

ACOPLAMIENTO DE 15 y 5: 16



A una disolución de **5** (730 mg, 2.2 mmol) en THF seco (7 ml) se añade una disolución de *t*-BuLi en pentano (1.7 M, 1.94 ml, 3.1 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de argón. La reacción se agita durante 20 minutos y **15** (133 mg, 0.46 mmol) se añade disuelto en THF (4.1 ml) *via cannula*. Pasadas 3h se añade una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora el disolvente dando un residuo aceitoso amarillo claro, el cual se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con mezclas de hexano/ AcOEt 9:1 y se obtiene **16** (144 mg, 100%).

Compuesto 16

IR (película, cm^{-1}): 3473, 2940, 1727, 1612, 1587, 1511, 1464, 1386, 923, 816

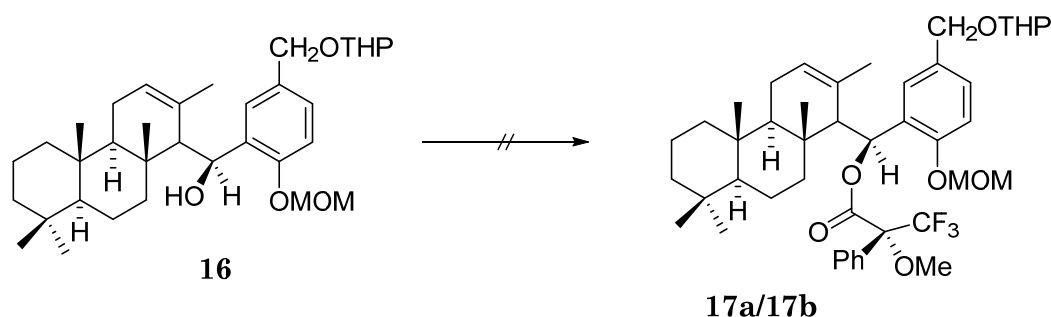
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-21), 7.18 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.6 Hz, H-19), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-18), 5.55 (1H, s, H-12), 5.30 (1H, s, H-15), 5.20 (2H, s, OCH_2O), 4.72 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H_A -22), 4.65 (1H, m, H-1'), 4.46 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, H_B -22), 3.92 (1H, m, H_A -5'), 3.53 (1H, m, H_B -20), 3.47 (3H, s, OCH_3), 2.65 (1H, s, H-14), 2.30-2.15 (2H, m, H_A -7 y H_A -11), 1.95-0.98 (18H, m), 1.55 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-26), 0.94 (3H, s, Me-25), 0.88 (3H, s, Me-24), 0.84 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 153.0 (C-17), 134.2 (C-16), 132.8 (C-13), 130.5 (C-20), 128.1 (C-21), 127.3 (C-19), 126.6 (C-12), 113.0 (C-18), 97.1 (C-1'), 93.7 (OCH₂O), 68.5 (C-22), 67.3 (C-15), 62.1 (C-5'), 59.0 (C-14), 56.7 (C-5), 56.2

(OCH₃), 55.3 (C-9), 41.9 (C-3), 41.7 (C-7), 40.1 (C-1), 38.0 (C-8), 37.3 (C-10), 33.4 (C-24), 33.1 (C-4), 30.5 (C-2'), 25.5 (C-4'), 24.6 (C-27), 22.3 (C-11), 21.7 (C-23), 19.4 (C-3'), 19.0 (C-2), 18.5 (C-6), 16.3 (C-25), 16.2 (C-26).

EIMS m/z : calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5$: 540.3706; observado: 540.3714

INTENTOS DE FORMACIÓN DE LOS ESTERES DE MÖSHER : 17 a y 17b



Procedimiento A: con *R* (+)-MTPA y *S* (+)-MTPA a 0°C

a) Sobre una disolución de **16** (16 mg, 0.03 mmol) en DCM (1ml), se adiciona DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol) y *R* (+)- MTPA (7 mg, 0.03 mmol). Bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona DCC (33 μl , 0.02 mmol), y se agita 1h 30 min a esa temperatura. Posteriormente se agita 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 10%, H₂O hasta neutralidad de las aguas de lavado y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

No se observa la formación del ester de Mösher, en cambio se recupera el producto de partida.

b) Sobre una disolución de **16** (18 mg, 0.033 mmol) en DCM (1,1 ml), se adiciona DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol) y *S (+)*- MTPA (8.8 mg, 0.038 mmol). Bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona DCC (36 µl, 0.022 mmol), y se agita 1h 30 min a esa temperatura. Posteriormente se agita 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 10%, H₂O hasta neutralidad de las aguas de lavado y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

No se observa la formación del ester de Mösher, en cambio se recupera el producto de partida.

Procedimiento B: con R (+)-MTPA y S (+)-MTPA a 30-40°C

a) Sobre una disolución de **16** (16 mg, 0.03 mmol) en DCM (1ml), se adiciona DMAP (0.8 mg, 0.007 mmol) y *R (+)*- MTPA (8 mg, 0.034 mmol). Bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona DCC (40 µl, 0.024 mmol). Se calienta a 30-40° durante 23 h. La mezcla se deja enfriar y se filtra a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 10%, H₂O hasta neutralidad de las aguas de lavado y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

No se observa la formación del ester de Mösher, en cambio se recupera el producto de partida.

b) Sobre una disolución de **16** (18 mg, 0.033 mmol) en DCM (1,1 ml), se adiciona DMAP (0.8 mg, 0.007 mmol) y *S (+)*- MTPA (8 mg, 0.034 mmol). Bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adiciona DCC (40 µl, 0.024 mmol). Se calienta a 30-40° durante 23h. La mezcla se deja enfriar, se filtra a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase

orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 10%, H₂O hasta neutralidad de las aguas de lavado y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

No se observa la formación del ester de Mösher, en cambio se recupera el producto de partida.

Procedimiento C: con R (+)-MTPA y S (+)-MTPA en las condiciones de Yamaguchi.

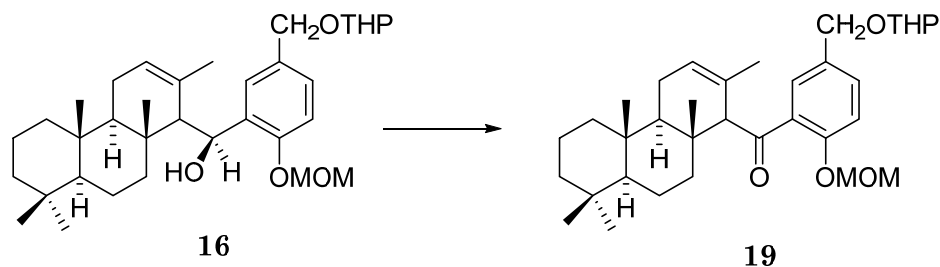
a) Sobre una disolución de R (+)- MTPA (150 mg, 0.64 mmol) en tolueno (0.25 ml), se añade 2,4,6-triclorobencilcloruro (0.12 ml, 0.76 mmol) y Et₃N (0.1 ml), y se deja agitar 2h a temperatura ambiente. Posteriormente se añade **16** (20 mg, 0.038 mmol) en tolueno (0.3ml) y se deja en agitación 96 h. La mezcla se deja enfriar, se filtra a un embudo de decantación donde se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 6%, y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. No se observa la formación del ester de Mosher ni se recupera el producto de partida.

No se observa la formación del ester de Mösher, en cambio se recupera el producto de partida.

b) Sobre una disolución de S (+)- MTPA (150 mg, 0.64 mmol) en tolueno (0.3 ml), se añade 2,4,6-triclorobencilcloruro (0.13 ml, 0.76 mmol) y Et₃N (0.1 ml), y se deja agitar 2h a temperatura ambiente. Posteriormente se añade **16** (22.6 mg, 0.042 mmol) en tolueno (0.3ml) y se deja en agitación 96 h. La mezcla se deja enfriar, se filtra a un embudo de decantación donde se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO₃ 6%, y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

No se observa la formación del ester de Mösher ni se recupera el producto de partida.

REACCIÓN DE 16 CON TPAP : 19



Sobre una disolución de **16** (36 mg, 6.58 mmol) en DCM (1.42 ml), se añade tamiz molecular de 4Å de diámetro (61 mg, 500 mg/mmol), NMO (30 mg, 0.22 mmol) y TPAP (4 mg, 6.4 mmol). La solución se mantiene con agitación durante 1.3h a temperatura ambiente, controlando la reacción mediante TLC. Terminada la reacción se disuelve en DCM y se filtra sobre sílica gel y Celita™. Se evapora el disolvente obteniendo **19** (51 mg, 100 %).

Compuesto 19

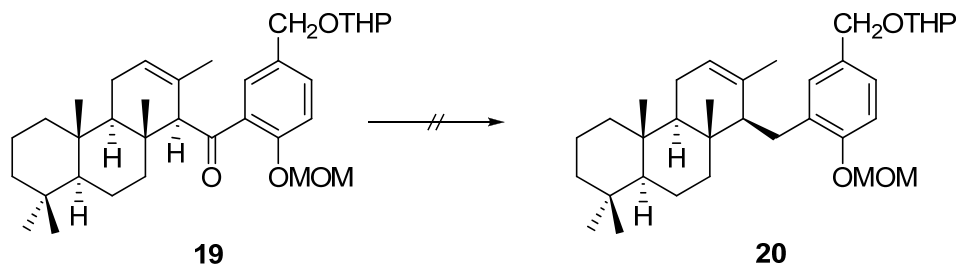
IR (película, cm^{-1}): 2937, 2848, 1679

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.40 (1H, dd, $J = 9.2$ y 2.0 Hz, H-19), 7.39 (1H, d, $J = 2.0$, H-21), 7.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-18), 5.56 (1H, s, H-12), 5.28 y 5.20 (2H, d c/u $J = 6.8$ Hz, CH_2OH), 4.72 (1H, d, $J = 12.0$, H_A -22), 4.65 (1H, m, H-1'), 4.47 (1H, d, $J = 12.0$, H_B -22), 4.22 (1H, s, H-14), 3.89 (1H, m, H_A -5'), 3.50 (1H, m, H_B -5'), 3.48 (3H, s, OCH_3), 1.95-0.90 (20H, m) 1.64 (3H, s, Me-27), 0.91 (3H, s, Me-26), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.78 (3H, s, Me-24), 0.78 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 205.7 (C-15), 154.1 (C-17), 133.9 (C-16), 131.8 (C-19), 131.7 (C-20), 131.3 (C-13), 129.1 (C-21), 124.2 (C-12), 114.8 (C-18), 97.6 (C-1'), 94.3 (OCH_2O), 67.9 (C-22), 67.1 (C-14), 62.3 (C-5'), 56.4 (OCH_3), 56.3 (C-5), 54.8 (C-9), 42.8 (C-3), 41.8 (C-7), 39.7 (C-1), 38.5 (C-8), 37.6 (C-10), 33.4 (C-4), 33.2 (C-24), 30.5 (C-2'), 25.4 (C-4'), 22.6 (C-11), 21.9 (C-23), 21.6 (C-16), 19.4 (C-3'), 18.5 (C-2), 18.4 (C-6), 15.8 (C-26), 15.6 (C-25).

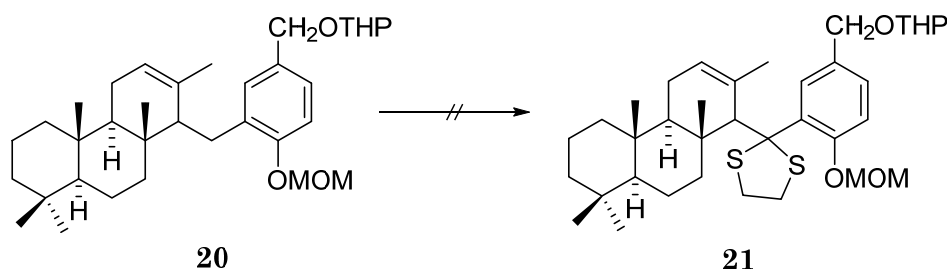
EIMS m/z : calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_5$ (M⁺): 538.355; observado: 538.355

REACCIÓN DE HUANG- MINLON 19: 20



Sobre una disolución de **19** (30 mg, 5.59 mmol) en etilenglicol, se adiciona hidrazina hidratada (0.1 ml, mmol) y KOH (23 mg, 0.409 mg). Se calienta la mezcla a 175 °C durante 24h, a continuación se retira el refrigerante y se deja destapado durante 5 min. Posteriormente se calienta a 230°C durante 30h, se deja enfriar y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo un producto bruto el cual se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt (99:1 y 98:2). No se recupera producto de partida ni producto de reducción.

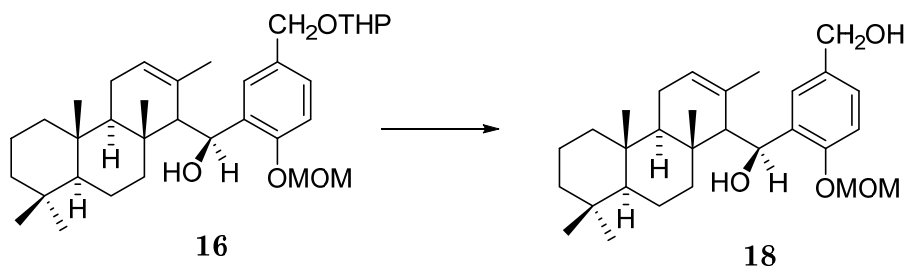
FORMACIÓN DEL DITIANO 21



Sobre una disolución de **19** (134 mg, 0.25 mmol) en Et₂O (2 ml), se adiciona el ZnI₂ (5mg, 0.016 mmol), y a -20°C y bajo atmósfera de argón, el 1,2-bistrimetilsililetanoditiol (0.3 ml, 1.17 mmol). Se agita durante 6 h, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl, y se seca sobre Na₂SO₄. Se evapora el disolvente obteniéndose 124 mg de producto bruto. Posteriormente se cromatografía sobre sílica gel, eluyéndose

con mezclas de hexano/AcOEt (9:1), no se obtiene ni producto de partida ni tioacetal.

REACCIÓN DE 16 CON *p*-TsOH : 18



Se disuelve **16** (18 mg, 0.033 mmol) en 3.41 ml de una disolución de TsOH/MeOH (7 mg/15 ml) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 1.3 h. Se añade H_2O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 10% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt (99:1 \rightarrow 8:2), se obtiene **18** (10 mg, 63 %).

Compuesto 18

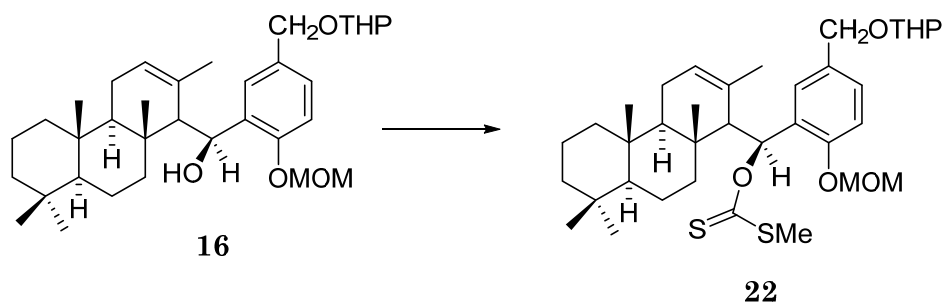
IR (película, cm^{-1}): 3416, 2929, 1739, 1610, 1493, 1460, 1386, 1238, 1149, 1074, 924, 839

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.63 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-21), 7.18 (1H, dd, $J = 8.4$ y 1.9 Hz, H-19), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-18), 5.56 (1H, s, H-12), 5.28 (1H, s, H-15), 5.20 (2H, s, OCH_2O), 4.62 (2H, s, H-22), 3.46 (3H, s, OCH_3), 2.66 (1H, s, H-14), 2.25 (1H, m, H-7), 1.98 (2H, m, H-11), 1.75-0.85 (11H, m), 1.52 (3H, s, Me-27), 1.13 (3H, s, Me-26), 0.94 (3H, s, Me-25), 0.88 (3H, s, Me-24), 0.82 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 153.1 (C-17), 134.4 (C-13), 133.4 (C-20), 132.6 (C-16), 127.3 (C-21), 126.8 (C-12), 126.4 (C-19), 113.1 (C-18), 93.8 (OCH_2O), 67.3 (C-15), 63.5 (C-22), 58.9 (C-14), 56.7 (C-5), 56.3 (OCH_3), 55.3 (C-9), 41.9 (C-3), 41.7 (C-7), 40.1 (C-1), 38.0 (C-8), 37.3 (C-10), 33.4 (C-24), 33.1 (C-4), 24.6 (C-27), 22.3 (C-11), 21.7 (C-23), 19.0 (C-2), 18.5 (C-6), 16.3 (C-25), 16.2 (C-26).

EIMS m/z : calculado para $C_{29}H_{44}O_4$: 456.3131; observado: 456.3136

REACCIÓN DE 16 CON CS_2 : 22



Sobre una disolución de **16** (11 mg, 0.017 mmol) en THF (0.45 ml), se añade, bajo atmósfera de argón y a $-78^{\circ}C$, hexametildisilazida sódica en THF (1.0 M, 0.68 ml, 0.68 mmol). Después de 30 minutos de agitación a 0° , se adiciona CS_2 (0.1 ml, 1.71 mmol) y agita durante 2.3h. Pasado ese tiempo se añade MeI (0.1 ml, 1.18 mmol) y se deja reaccionar en agitación 2h más; se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 0.5 M, agua y NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, se obtiene **22** (16 mg, 100%) como un aceite.

Compuesto 22

IR (película, cm^{-1}): 2924, 1496, 1441, 1198, 1059, 812, 668, 655

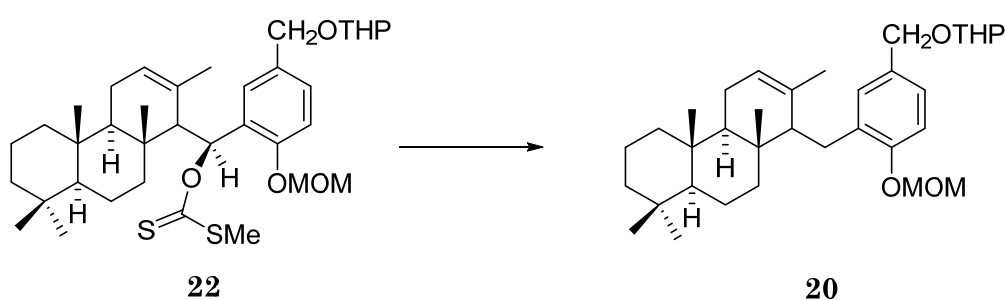
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-21), 7.15 (1H, dd, $J = 8.8$ y 2.2 Hz, H-19), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-18), 5.57 (1H, s, H-15), 5.25 (1H, s, H-12), 5.23 (1H, s, OCH_2O), 4.68 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H_A-22), 4.64 (1H, m, H-1'), 4.44 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H_B-22), 3.90 (1H, m, H_A-5'), 3.56 (1H, m, H_B-5') 3.50 (3H, s, OCH_3), 2.65 (1H, s, H-14), 2.40 (1H, m, H_A-7), 2.36 (3H, s, MeS), 1.85-0.85 (18H, m), 1.64 (3H, s, Me-27), 1.35 (1H, m, H_B-7) 1.04 (3H, s, Me-25), 0.91 (3H, s, Me-26), 0.87 (3H, s, Me-24), 0.83 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 189.2 (CSMe), 153.6 (C-17), 132.5 (C-13), 132.0 (C-16), 130.7 (C-21), 130.4 (C-20), 127.8 (C-19), 126.6 (C-12), 113.2 (C-18),

97.2 y 96.9 (C-1'), 93.8 (OCH₂O), 68.3 (C-22), 62.1 (C-5'), 59.1 (C-14), 56.6 (C-5), 56.2 (OCH₃), 55.9 (C-9), 42.5 (C-15), 41.8 (C-3), 41.6 (C-7), 40.1 (C-1), 38.9 (C-8), 37.4 (C-10), 33.4 (C-24), 33.1 (C-4), 30.6 (C-2'), 25.5 (C-4'), 24.9 (C-27), 22.6 (C-11), 21.6 (C-23), 19.4 (C-3'), 19.0 (C-2), 18.5 (C-6), 16.2 (C-26), 15.9 (C-25), 13.0 (*MeS*).

EIMS *m/z*: calculado para C₃₆H₅₄O₅S₂: 630.3305; observado 630.3318.

REACCIÓN DE **22** CON *n*-Bu₃SnH : **20**

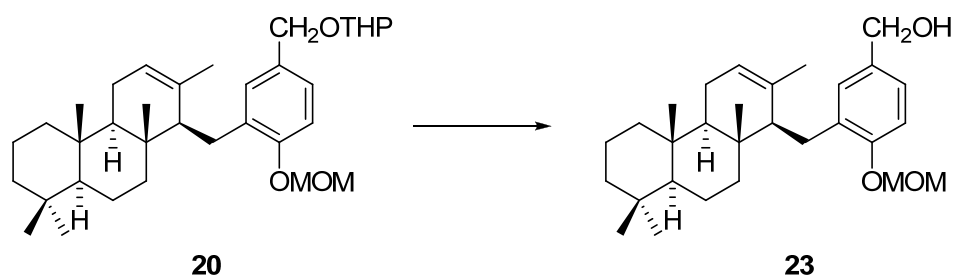


Sobre una disolución de **22** (18 mg, 0.033 mmol) en tolueno (0.44 ml) se añade AIBN (1 mg, 0.027 mmol) y *n*-Bu₃SnH (0.1 ml, 0.37 mmol). Se calienta a 120° y bajo atmosfera de argón durante 1 hora 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se deja enfriar y se cromatografía directamente sobre silica gel eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt (99:1→9:1), se obtiene **20** (10 mg, 67 %) como un aceite incoloro.

Compuesto **20**

¹H RMN (200 MHz, Cl₃CD): 7.10 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-21), 7.10 (1H, dd, *J* = 1.8 y 8.8 Hz, H-19), 7.02 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-18), 5.37 (1H, s, H-12), 5.19 (2H, s, OCH₂O), 4.70 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H_A-22), 4.69 (1H, m, H-1'), 4.45 (1H, d, *J* = 11.8 Hz, H_B-22), 3.90 (1H, m, H_A-5'), 3.57 (1H, m, H_B-5') 3.48 (3H, s, OCH₃), 2.77 (1H, dd, *J* = 14.0 y 8.0 Hz, H_A-15), 2.60 (1H, dd, *J* = 14.0 y 2.0 Hz, H_B-15), 2.41 (1H, dd, *J* = 8.0 y 2.0 Hz, H-14), 1.98-0.85 (20H, m), 1.55 (3H, s, CH₃-27), 0.95 (3H, s, CH₃-26), 0.88 (3H, s, CH₃-25), 0.87 (3H, s, CH₃-24), 0.83 (3H, s, CH₃-23).

REACCIÓN DE 20 CON p-TsOH : 23



Sobre **20** (62 mg, 0.118 mmol) se adicionan 15 ml de p-TsOH/MeOH (25%), se deja agitar a temperatura ambiente durante 2.3h, controlando el avance de la reacción por CCF. Posteriormente se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ al 6% y agua. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, se obtiene **23** (44 mg, 85 %) como un aceite incoloro.

Compuesto 23

$[\alpha]_D^{20} + 18.2$ (c= 0.34, CHCl₃).

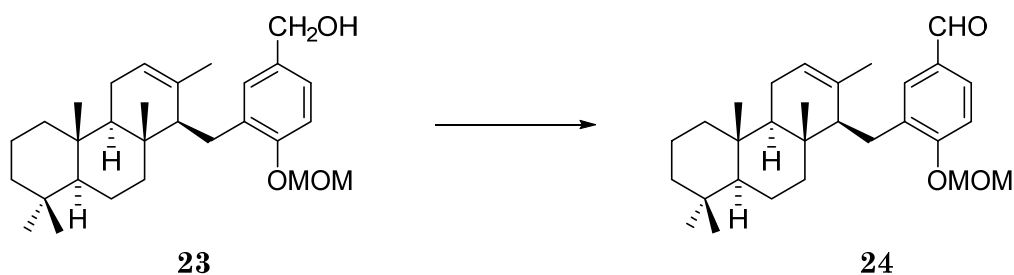
IR (película, cm⁻¹): 3373, 2929, 2847, 1740, 1609, 1499, 1448, 1384, 1244, 1151, 1009, 922, 821

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.28 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-21), 7.12 (1H, dd, *J* = 8.4 y 1.7 Hz, H-19), 7.03 (1H, d, *J* = 8.4, H-18), 5.35 (1H, s, H-12), 5.19 (2H, s, OCH₂O), 4.60 (2H, d, *J* = 6 Hz, H-22), 3.49 (3H, s, OCH₃), 2.79 (1H, dd, *J* = 15.2 y 9.6 Hz, H_A-15), 2.59 (1H, dd, *J* = 15.2 y 1.6 Hz, H_B-15), 2.41 (1H, dd, *J* = 9.6 y 1.6 Hz, H-14), 2.0 (1H, m, H_A-7), 1.90 (2H, m, H-11), 1.70-0.85 (10H, m), 1.42 (1H, s, CH₃-27), 1.25 (1H, m, H_B-7), 0.91 (3H, s, CH₃-26), 0.89 (3H, s, CH₃-25), 0.88 (3H, s, CH₃-24), 0.83 (3H, s, CH₃-23).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 154.5 (C-17), 135.4 (C-13), 133.8 (C-16), 133.1 (C-20), 128.5 (C-21), 125.3 (C-19), 122.0 (C-12), 114.0 (C-18), 94.6 (OCH₂O), 65.3 (C-22), 56.2 (C-5), 56.1 (OCH₃), 55.2 (C-9), 54.8 (C-14), 42.0 (C-3), 41.1 (C-7), 39.9 (C-1), 37.3 (C-8), 37.0 (C-10), 33.4 (C-24), 33.1 (C-4), 25.7 (C-15), 22.7 (C-11), 22.1 (C-27), 21.7 (C-23), 18.9 (C-2), 18.5 (C-6), 15.6 (C-25), 14.7 (C-26).

EIMS m/z : calculado para $C_{29}H_{44}O_3$:440.3183; observado: 440.3173

REACCIÓN DE 23 CON PDC : 24

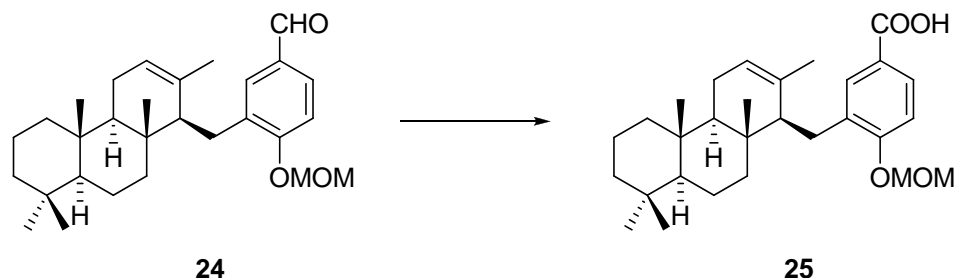


Sobre una disolución de **23** (17 mg, 0.038 mmol) en DMF (1 ml) , se adiciona PDC (105 mg, 0.28 mmol) y se agita bajo atmósfera de argón durante 14h. Posteriormente se enfria con hielo, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, obteniendo **24** (23 mg, 100 %).

Compuesto 24

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 9.9 (1H, s, H-22), 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-21), 7.65 (1H, dd, $J = 8.0$ y 2.0 Hz, H-19), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-18), 5.35 (1H, s, H-12), 5.29 (2H, s, OCH_2O), 3.50 (3H, s, OCH_3), 2.70 (1H, dd, $J = 15.2$ y 9.6 Hz, H_A-15), 2.59 (1H, dd, $J = 15.2$ y 1.6 Hz, H_B-15), 2.47 (1H, dd, $J = 9.6$ y 1.6 Hz, H-14), 2.01-0.85 (14H, m), 1.39 (3H, s, CH_3-27), 0.91 (3H, s, CH_3-26), 0.89 (3H, s, CH_3-25), 0.88 (3H, s, CH_3-24), 0.83 (3H, s, CH_3-23).

REACCIÓN DE 24 CON NaClO₂ : 25



A una disolución de **24** (22 mg, 0.05 mmol) en *t*-BuOH (0.65 ml) y 2-metil-2-buteno (0.13 ml), se añaden 0.18 ml de una disolución de fosfato sódico monobásico (6 g NaH₂PO₄/44ml H₂O) y NaClO₂ al 5% (0.12 ml, mmol). La solución se mantiene con agitación durante 2h. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N. Se extrae con Et₂O y los extractos etéreos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtiene **25** (19 mg, 86 %) como un aceite incoloro.

Compuesto 25

$[\alpha]_D^{20} + 6.7$ (c= 0.12, CHCl₃).

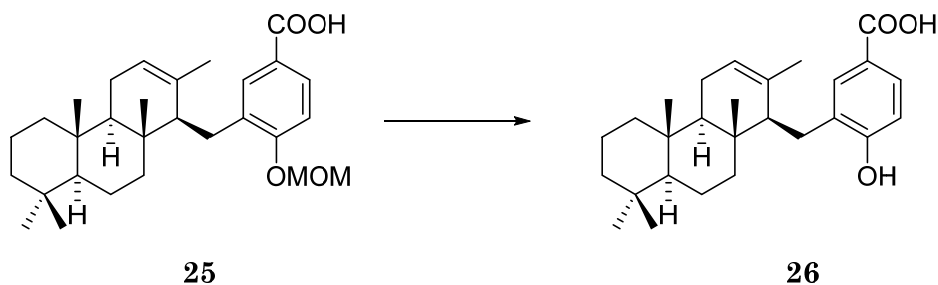
IR (película, cm⁻¹): 2928, 2852, 1686, 1604,1499,1265, 1080, 923, 735

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.03 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-21), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.6 y 1.9 Hz, H-19), 7.10 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-18), 5.35 (1H, s, H-12), 5.27 (2H, s, OCH₂O), 3.51 (3H, s, OCH₃), 2.79 (1H, dd, *J* = 15.5 y 9.6 Hz, H_A-15), 2.62 (1H, dd, *J* = 15.5 y 1.6 Hz, H_B-15), 2.45 (1H, dd, *J* = 9.6 y 1.6 Hz, H-14), 2.05-0.85 (15H, m), 1.40 (3H, s, Me-27), 0.91 (3H, s, Me-26), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.89 (3H, s, Me-24), 0.82 (3H, s, Me-23).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 171.7 (C-22), 159.3 (C-17), 135.0 (C-13), 133.0 (C-21), 131.6 (C-16), 129.3 (C-19), 122.3 (C-12), 122.1 (C-20), 113.0 (C-18), 94.2 (OCH₂O), 56.4 (OCH₃), 56.0 (C-5), 55.1 (C-9), 54.5 (C-14), 41.1 (C-7), 41.9 (C-3), 39.9 (C-1), 37.3 (C-8), 37.0 (C-10), 33.4 (C-24), 33.1 (C-4), 25.7 (C-15), 22.7 (C-11), 22.2 (C-27), 21.7 (C-23), 18.9 (C-2), 18.6 (C-6), 15.6 (C-25), 14.7 (C-26).

EIMS m/z : calculado para $C_{29}H_{42}O_4$: 454.2975; observado: 454.2958

REACCIÓN DE 25 CON HCl 6M : 26



A una disolución de **25** (20 mg, 0.043 mmol) en THF (0.5 ml) se adicionan 0.5 ml de HCl 6 M , y se agita durante 4h a 50 °C. Una vez acabada la reacción se deja enfriar y se vierte sobre el mismo volumen de una disolución saturada de NaCl. Se extrae con AcOEt. Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílica gel eluyéndose con mezclas de hexano/acetato (9:1 y 6:4), se obtiene **26** (5 mg, 29 %) como un aceite incoloro.

Ácido makassarico: 26

$[\alpha]_D^{20}$: + 6.5 (c= 0.2, $CHCl_3$).

$[\alpha]_D^{20}$: +8.5 (c= 0.2, MeOH).

Lit. + 7.3 (c=5.4, MeOH)

IR (película, cm^{-1}): 3368, 2927, 2850, 1683, 1603, 1442, 1385, 1276

$CDCl_3$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-19), 7.82 (1H, dd, $J = 8.3$ y 1.8 Hz, H-21), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-18), 5.36 (1H, s, H-12), 2.67 (1H, dd, $J = 15.0$ y 9.5 Hz, H_A -15), 2.64 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H_B -15), 2.47 (1H, s, H-14), 2.05- 0.85 (14 H, m), 1.41 (3H, s, Me-27), 0.92 (3H, s, Me-25), 0.89 (3H, s, Me-26), 0.89 (3H, s, Me-24), 0.82 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 171.3 (C-22), 158.2 (C-17), 134.7 (C-13), 132.3 (C-21), 130.1 (C-16), 129.3 (C-19), 122.5 (C-12), 121.5 (C-20), 115.1 (C-18), 56.0 (C-5), 55.0 (C-9), 54.1 (C-14), 41.9 (C-3), 41.1 (C-7), 39.8 (C-1), 37.2 (C-8), 37.0 (C-10), 33.4 (C-18), 33.1 (C-4), 25.7 (C-15), 22.7 (C-11), 22.3 (C-27), 21.7 (C-23), 18.9 (C-2), 18.5 (C-6), 15.6 (C-25), 14.7 (C-26).

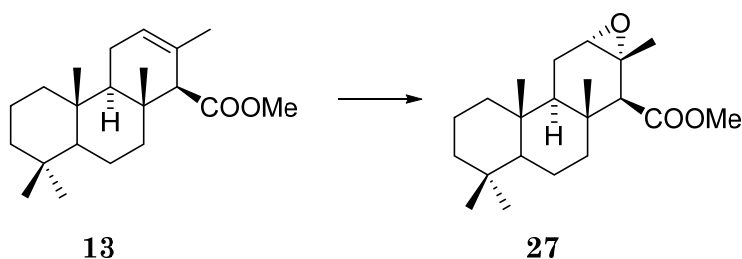
DMSO

^1H RMN (400 MHz, DMSO): 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-21), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.8 Hz, H-19), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-18), 5.29 (1H, s, H-12), 2.62 (1H, dd, $J = 15.0$ y 9.6 Hz, H_A -15), 2.47 (1H, m, H_B -15), 2.32 (1H, m, H-14), 1.98 (1H, m, H_A -7), 1.57 (1H, m, H_A -1), 1.55-0.85 (12H, m), 1.34 (3H, s, Me-27), 0.87 (3H, s, Me-5), 0.84 (3H, s, Me-24), 0.81 (3H, s, Me-26), 0.79 (3H, s, Me-23).

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 167.4 (C-22), 159.1 (C-17), 134.6 (C-13), 130.6 (C-21), 129.5 (C-16), 128.3 (C-19), 121.8 (C-12), 121.2 (C-20), 114.6 (C-18), 55.4 (C-5), 54.6 (C-9), 54.0 (C-14), 41.3 (C-3), 40.4 (C-7), 39.4 (C-1), 36.8 (C-8), 36.5 (C-10), 33.2 (C-24), 32.8 (C-4), 25.1 (C-15), 22.1 (C-11), 21.8 (C-27), 21.6 (C-23), 18.5 (C-6), 18.1 (C-2), 15.4 (C-25), 14.5 (C-26).

EIMS m/z : calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_3$: 409.2743; observado: 409.2748

EPOXIDACIÓN DE 13 : 27



A una disolución enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ del compuesto **13** (773 mg, 2.5 mmol) en DCM seco (55.3 mL) se añade mCPBA (773 mg, 4.5 mmol) y se agita la reacción durante 1h 30 min en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade Et_2O y la fase orgánica se lava con disoluciones de Na_2SO_3 al 10%, NaHCO_3 al 6% y agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **27** (779 mg, 96%) como sólido blanco.

12,13- α -epoxi-isoanticopal-15-oato de metilo (27).

$[\alpha]_D^{20}$ -23.0 (c= 0.85, CHCl₃).

P.f.: 155-157 °C (hexano-Et₂O).

IR (película, cm⁻¹): 3055, 2949, 1738, 1443, 1389, 1267, 1165, 1009, 922, 739.

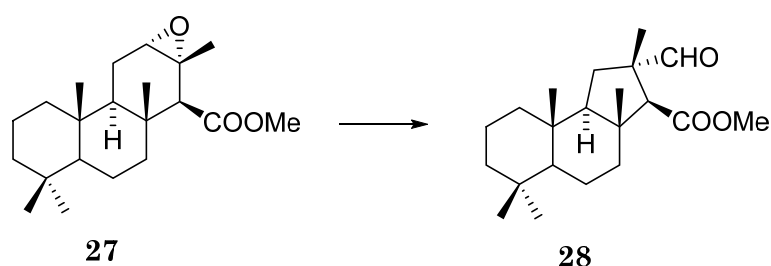
1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3.67 (3H, s, COOMe), 3.05 (1H, s, H-12), 2.47 (1H, s, H-14), 2.02 (1H, dd, J =14.8 y 4.8 Hz, H_A-11), 1.80-1.68 (2H, m), 1.65-1.42 (4H, m), 1.35-1.13 (4H, m), 1.29 (3H, s, Me-16), 1.07 (3H, s, Me-17), 0.97 (1H, dd, J =12.4 y 4.8 Hz, H-9), 0.97-0.80 (2H, m), 0.89 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.79 (3H, s, Me-20).

13C RMN (100 MHz, CDCl₃): 172.6 (C-15), 62.1 (C-12), 60.5 (C-14), 57.0 (C-13), 56.5 (C-5), 51.1 (COOMe), 50.3 (C-9), 41.9 (C-3), 40.4 (C-7), 39.6 (C-1), 37.4 (C-10), 36.2 (C-8), 33.6 (C-18), 33.3 (C-4), 21.9 (C-11), 21.9 (C-19), 22.6 (C-16), 18.5 (C-2 y C-6), 15.9 (C-17), 15.2 (C-20).

E.M.I.E. m/z: 334 (M)⁺ (36), 319 (80), 301 (71), 205 (53), 191 (64), 177 (91), 143 (73), 123 (68), 95 (75), 81 (100), 69 (80).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₁H₃₄O₃ (M⁺): 334.2508, encontrado: 334.2521.

REACCIÓN DE 27 CON BF₃ : 28



A una disolución de **27** (234 mg, 0.70 mmol) en DCM seco (7 mL) enfriada a 0 °C se añade BF₃·Et₂O (0.1 mL, 0.77 mmol) en atmósfera de argón. Se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente mientras se controla por TLC. Pasada 1.30h la reacción ha terminado, se añade una disolución de NaHCO₃ al 10% y se extrae con Et₂O, los extractos etéreos se

lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo **28** (227 mg, 97%).

11(12→13)-abeo-12-al-isoanticopal-15-oato de metilo (28).

[α]_D²⁰ -10.3 (c= 0.94, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 2942, 1738, 1464, 1435, 1380, 1370, 1269, 1192.

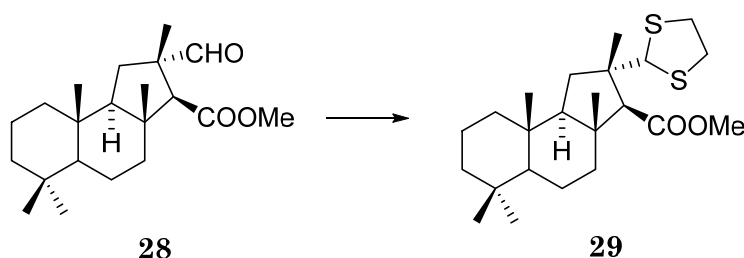
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 9.46 (1H, s, H-12), 3.62 (3H, s, COOMe), 2.80 (1H, s, H-14), 2.03 (1H, dt, *J* =12.0 y 3.2 Hz, H_A-7), 1.94 (1H, dd, *J* =12.0 y 5.6 Hz, H_A-11), 1.65-1.37 (8H, m), 1.35 (3H, s, Me-16), 1.32-0.90 (3H, m), 1.12 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): 202.7 (C-12), 171.6 (C-15), 59.9 (C-14), 57.7 (C-9), 57.1 (C-5), 52.6 (C-13), 50.9 (COOMe), 45.1 (C-8), 42.3 (C-3), 40.5 (C-7), 40.0 (C-1), 36.8 (C-10), 33.4 (C-18), 33.0 (C-11), 32.9 (C-4), 21.2 (C-19), 18.9 (C-2), 20.6 (C-16), 18.1 (C-6), 16.7 (C-17), 15.7 (C-20).

E.M.F.A.B. *m/z*: 335 (M+H)⁺ (8), 303 (24), 245 (6), 191 (10), 154 (100), 107 (51), 69 (78).

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para C₂₁H₃₅O₃ (M+H)⁺: 335.2585, encontrado: 335.2563.

REACCIÓN DE 28 CON ETILENDITIOLO : 29



A una disolución de **28** (227 mg, 0.68 mmol) en DCM seco (5.6 mL) enfriada a -10 °C se añade etilenditiool (70 µL, 0.8 mmol) y una disolución de TiCl₄ 0.1M en heptano (90 µL, 0.09 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se deja reaccionar durante 1,30h mientras se calienta

gradualmente hasta temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade NaHCO_3 al 10% y se agita. Se extrae con Et_2O y los extractos etéreos se lavan con una disolución saturada de NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **29** (267 mg, 96%)

12-etilenditía-11(12→13)-abeo-isoanticopal-15-oato de metilo (29).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -12.7 ($c=0.6$, CHCl_3).

IR (película, cm^{-1}): 2930, 1736, 1458, 1433, 1389, 1159.

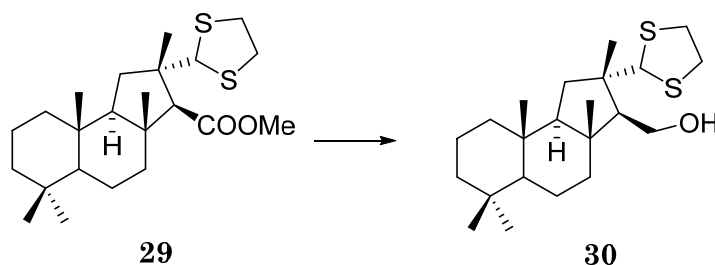
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 4.85 (1H, s, H-12), 3.62 (3H, s, COOMe), 3.32-3.10 (4H, m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.47 (1H, s, H-14), 1.80 (1H, dt, $J=12.0$ y 3.2 Hz, H_A -7), 1.73 (1H, dt, $J=12.0$ y 5.6 Hz, H_A -11), 1.68-1.37 (7H, m), 1.39 (3H, s, Me-16), 1.36-0.88 (4H, m), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 172.5 (C-15), 68.0 (C-12), 62.7 (C-14), 59.9 (C-9), 57.4 (C-5), 50.8 (COOMe), 48.1 (C-13), 46.2 (C-8), 42.4 (C-3), 40.8 (C-1), 40.0 (C-7), 39.1 y 38.5 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 36.9 (C-10), 36.3 (C-11), 33.4 (C-18), 33.0 (C-4), 27.0 (C-16), 21.2 (C-19), 18.9 (C-2), 18.2 (C-6), 17.1 (C-17), 15.6 (C-20).

E.M.I.E. m/z : 410 (M^+) (8), 305 (22), 153 (44), 105 (78), 77 (100).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{S}_2$ (M^+): 410.2313, encontrado: 410.2347.

REDUCCIÓN DE **29** CON DIBAL-H: **30**



A una disolución de **29** (2.11 g, 5.14 mmol) en DCM seco (90 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, una disolución de DIBAL-H en tolueno (1M, 11 mL, 11 mmol) y se agita la reacción durante 1.30h. Pasado

este tiempo se añade metanol (5 mL) y se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se pasa a un erlenmeyer y se deja agitando durante 2h con AcOEt y una disolución saturada de tartrato sódico potásico. Pasado este tiempo se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con NaHCO₃ al 10% y H₂O, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose **30** (1.93 g, 97%).

12-etilenditía-11(12→13)-abeo-isoanticopal-15-ol (30).

$[\alpha]_D^{20}$ - 12.6 (c=0.52, CHCl₃).

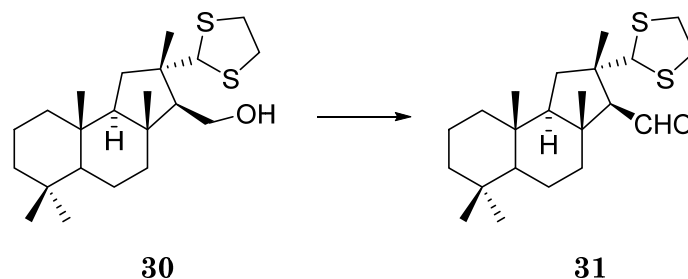
IR (película, cm⁻¹): 3247, 2929, 1462, 1384, 1276, 1130.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 4.81 (1H, s, H-12), 3.74 (1H, dd, J =11.2 y 8.4 Hz, H_A-15), 3.70 (1H, dt, J =11.2 y 5.6 Hz, H_B-15), 3.27-3.14 (4H, m, SCH₂CH₂S), 1.83 (1H, dt, J =12.0 y 2.8 Hz, H_A-7), 1.72 (1H, dt, J =12.0 y 5.6 Hz, H_A-11), 1.63 (1H, dt, J =8.4 y 5.6 Hz, H_A-14), 1.61-1.30 (9H, m), 1.30-1.15 (2H, m), 1.17 (3H, s, Me-16), 1.00-0.80 (2H, m) 0.82 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19), 0.78 (6H, s, Me-20 y Me-17).

¹³C RMN (200 MHz, CDCl₃): 68.3 (C-12), 60.7 (C-9), 60.7 (C-15), 59.5 (C-14), 57.8 (C-5), 47.7 (C-13), 45.4 (C-8), 42.7 (C-3), 41.8 (C-7), 40.4 (C-1), 39.0 y 38.8 (SCH₂CH₂S), 37.6 (C-11), 36.9 (C-10), 33.7 (C-18), 33.3 (C-4), 24.7 (C-16) 21.5 (C-19), 19.2 (C-2), 18.5 (C-6), 16.5 (C-17), 16.2 (C-20).

TOF MS m/e [M+Na: 405,2256; calculado para C₂₂H₃₈OS₂Na: 405.6583].

OXIDACIÓN DE 30 CON CrO₃ : 31



A una disolución de piridina (0.42 mL, 5.1 mmol) en DCM seco (5.5 mL) se añade CrO₃ anhidro (211 mg, 2.11 mmol). La reacción se agita durante 30 min. en atmósfera de argón. Pasado este tiempo se pasa el oxidante disuelto *via cannula* a otro balón. Y sobre éste se añade **30** (100 mg, 0.26 mmol) disuelto en DCM seco (0.3 mL) *via cannula*, la mezcla se agita durante 1h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se diluye con AcOEt y se filtra. El residuo se lava con AcOEt y los extractos orgánicos combinados se lavan sucesivamente con disoluciones de NaOH al 4%, HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y H₂O, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **31** (95 mg, 96%).

12-etilenditía-11(12→13)-abeo-isoanticopal-15-al (31).

$[\alpha]_D^{20} + 17.0$ (c=1.18, CHCl₃).

P.f.: 137 °C (hexano-benceno).

IR (película, cm⁻¹): 2930, 1709, 1456, 1387, 1044.

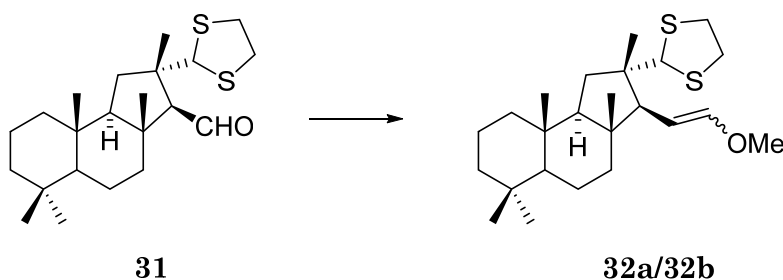
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9.91 (1H, d, *J* =3.2 Hz, H-15), 4.77 (1H, s, H-12), 3.30-3.10 (4H, m, SCH₂CH₂S), 2.20 (1H, d, *J* =3.2 Hz, H-14), 1.90 (1H, dt, *J* =12.0 y 2.8 Hz, H_A-7), 1.71 (1H, dd, *J* =12.0 y 5.6 Hz, H_A-11), 1.67-1.10 (10H, m), 1.54 (3H, s, Me-16), 1.04 (3H, s, Me-18), 0.98-0.80 (2H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 205.8 (C-15), 68.1 (C-12), 67.9 (C-14), 59.7 (C-9), 57.3 (C-5), 47.9 (C-13), 47.7 (C-8), 42.4 (C-3), 40.7 (C-7), 40.0 (C-1), 39.1 y 38.6 (SCH₂CH₂S), 37.8 (C-11), 36.9 (C-10), 33.4 (C-18), 33.0 (C-4), 26.0 (C-16), 21.2 (C-19), 18.5 (C-2), 18.2 (C-6), 17.6 (C-17), 15.7 (C-20).

E.M.I.E. m/z : 380 (M)⁺ (1), 352 (15), 275 (6), 134 (8), 105 (100).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₂H₃₆OS₂ (M)⁺: 380.2208, encontrado: 380.2247

REACCIÓN DE WITTIG DE **31**: **32a/32b**



A una suspensión de CH₃OCH₂P(C₆H₅)₃Cl (200 mg, 0.57 mmol, exceso) en THF seco (0.4 mL) en atmósfera de argón y a -78 °C, se añade una disolución de NaHMDS 0.6M en tolueno (0.8 mL, 0.48 mmol) y se agita durante 20 min. Pasado este tiempo se añade **31** (132 mg, 0.35 mmol) disuelto en THF seco (0.6 mL) *via cannula* y se agita una 1.30h controlando la reacción por TLC. Pasado este tiempo se añade una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL), se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con H₂O. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente dando un residuo que se cromatografía sobre sílice flash eluyendo con mezclas de hexano-AcOEt (95:5) obteniéndose **32a/32b** (*E/Z*, 1:2, 44 mg, 49%).

16-metoxi-12-etilenditía-17,18,19,25-tetranor-hyrtiosan-16-al(32a, 32b).

IR (película, cm⁻¹): 2920, 1659, 1462, 1381, 1271, 1109.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, **32a**): 6.18 (1H, d, *J* =12.4 Hz, H-16), 4.72 (1H, s, H-12), 4.67 (1H, dd, *J* =12.4 y 10.4 Hz, H-15), 3.55 (3H, s, MeO), 3.35-3.05 (4H, m, SCH₂CH₂S), 2.58 (1H, d, *J* =10.4 Hz, H-14), 1.85-1.20 (11H, m), 1.17 (3H, s, Me-24), 0.98-0.80 (2H, m), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, s, Me-21), 0.79 (3H, s, Me-22).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, **32b**): 6.01 (1H, d, *J* =6.4 Hz, H-16), 4.79 (1H, s, H-12), 4.36 (1H, dd, *J* =10.4 y 6.4 Hz, H-15), 3.55 (3H, s, MeO), 3.35-3.05

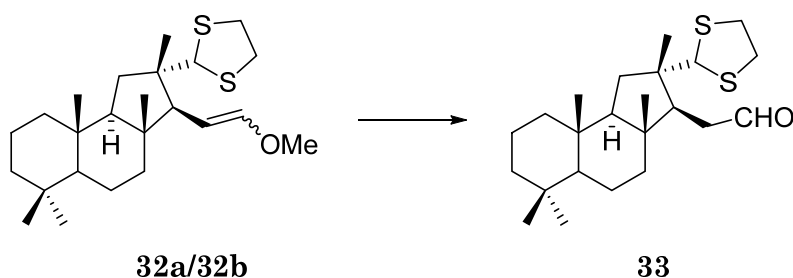
(4H, m, SCH₂CH₂S), 2.58 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H-14), 1.85-1.20 (11H, m), 1.17 (3H, s, Me-24), 0.98-0.80 (2H, m), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, s, Me-21), 0.79 (3H, s, Me-22).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 147.3 (C-16), 104.0 (C-15), 68.7 (C-12), 59.4 (C-9, MeO), 55.5 (C-14), 47.0 (C-13), 46.9 (C-8), 42.5 (C-3), 40.2 (C-1), 39.2 (C-7), 39.0 y 38.2 (SCH₂CH₂S), 36.8 (C-10), 36.2 (C-11), 33.5 (C-20), 33.1 (C-4), 23.4 (C-24), 21.2 (C-21), 18.8 (C-2), 18.3 (C-6), 16.5 (C-23), 15.7 (C-22).

E.M.I.E. *m/z*: 408 (M)⁺ (8), 308 (14), 271 (9), 245 (9), 205 (10), 155 (18), 105 (23).

E.M.A.R.I.E.: *m/z* calcd para C₂₄H₄₀OS₂ (M)⁺: 408.2520; encontrado: 408.2523.

REACCIÓN DE **32a/32b** con *p*-TsOH : **33**



A una disolución de **32a/32b** (129 mg, 0.32 mmol) en acetona/H₂O (6.5 mL, 45:1) se añade *p*-TsOH (61 mg, 0.32 mmol) y se agita la reacción durante 3.30h. Pasado este tiempo se añade H₂O y se extrae con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución de NaHCO₃ al 10% y después con H₂O. Se secan los extractos orgánicos sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **33** (122 mg, 98%).

12-etilenditía-17,18,19,25-tetranor-hyrtiosan-16-al (33).

[α]_D²⁰ - 23.8 (c=0.64, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 2930, 1724, 1464, 1385, 1275, 910, 733.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9.71 (1H, dd, *J* = 4.0 y 1.5 Hz, H-16), 4.76 (1H, s, H-12), 3.36-3.08 (4H, m, SCH₂CH₂S), 2.64 (1H, ddd, *J* = 15.7, 5.0 y 1.5 Hz,

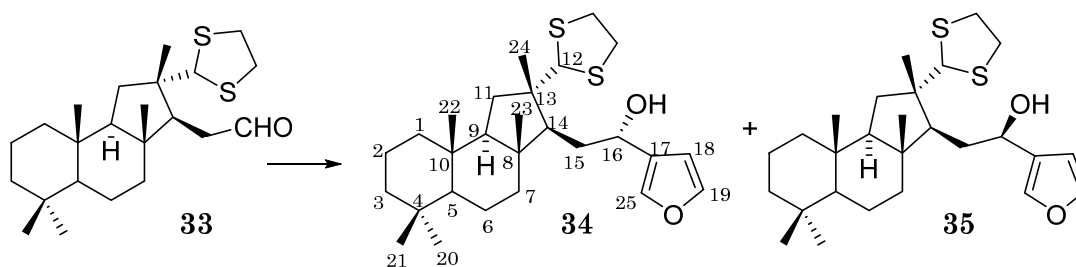
H_{A-15}), 2.38 (1H, ddd, $J = 15.7, 9.3$ y 4.0 , H_{B-15}), 2.04 (1H, dd, $J = 9.3$ y 5.0 , $H-14$), 1.73 (1H, dd, $J = 12.0$ y 5.6 Hz, $H-11a$), 1.70-1.13 (11H, m), 1.11 (3H, s, Me-24), 1.02-0.85 (2H, m), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, s, Me-21), 0.81 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, s, Me-22).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 203.1 (C-16), 68.1 (C-12), 59.3 (C-9), 57.4 (C-5), 53.6 (C-14), 46.4 (C-13), 45.4 (C-8), 42.4 (C-3), 42.3 (C-15), 40.9 (C-7), 40.1 (C-1), 39.0 y 38.4 (SCH_2CH_2S), 36.7 (C-10), 36.3 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 24.1 (C-24), 21.2 (C-21), 18.8 (C-2), 18.3 (C-6), 16.3 (C-23), 15.8 (C-22).

E.M.I.E. m/z : 394 (M^+) (1), 289 (12), 245 (100), 191 (7), 149 (18), 105 (80).

E.M.A.R.I.E.: m/z calcd para $C_{23}H_{38}OS_2$ (M^+): 394.2364, encontrado: 394.2338.

REACCIÓN DE 33 CON FURIL LITIO : 34/35



A una disolución de 3-bromofurano (0.13 mL, 1.4 mmol) en THF seco (3.2 mL) se añade una disolución de n -BuLi en hexano (1.6M, 0.87 mL, 1.4 mmol) a -78 °C y atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 20 min. y se añade **33** (377 mg, 0.96 mmol) disuelto en THF (3.8 mL) *via cannula*. Pasada 1h se añade una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con Et_2O . Los extractos orgánicos se lavan con H_2O y con una disolución saturada de $NaCl$, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente dando un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con benceno para dar **34** (57 mg, 13%), **35** (70 mg, 16%) y **34/35** (271 mg, 60%).

12-etilenditía-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-16S-ol (34).

$[\alpha]_D^{20}$ -12.8 ($c=0.42$, CHCl_3).

IR (película, cm^{-1}): 3435, 2464, 1470, 1458, 1385, 1022.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (1H, s, H-19), 7.39 (1H, s, H-25), 6.48 (1H, s, H-18), 4.79 (1H, t, $J=6.7$ Hz, H-16), 4.73 (1H, s, H-12), 3.18-3.07 (4H, m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.91 (1H, ddd, $J=12.9$, 7.0 y 6.5 Hz, H_A -15), 1.86-1.65 (5H, m), 1.60-1.25 (9H, m), 1.16 (3H, s, Me-24), 1.10-0.90 (3H, m), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-21), 0.82 (3H, s, Me-23), 0.81 (3H, s, Me-22).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 143.2 (C-19), 139.8 (C-25), 128.6 (C-17), 108.8 (C-18), 68.2 (C-12), 65.3 (C-16), 59.6 (C-9), 57.3 (C-5), 55.1 (C-14), 46.8 (C-13), 45.6 (C-8), 42.4 (C-3), 41.7 (C-7), 40.0 (C-1), 38.9 y 38.2 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 36.7 (C-10), 35.4 (C-15), 35.1 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 25.0 (C-24), 21.2 (C-21), 19.0 (C-2), 18.3 (C-6), 16.2 (C-23), 15.8 (C-22).

E.M.A.R. m/z : 463 (M+H)⁺ (2), 445 (10), 307 (18), 245 (9), 191 (26), 154 (100), 105 (26), 69 (31).

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{S}_2$ (M+H)⁺: 463.2704, encontrado: 463.2699.

12-etilenditía-19,25-epoxihyrtiosa-17(25),18-dien-16R-ol (35).

$[\alpha]_D^{20}$ + 10.2 ($c=1.26$, CHCl_3).

IR (película, cm^{-1}): 3440, 2920, 1462, 1385, 1275, 1159, 1022, 874.

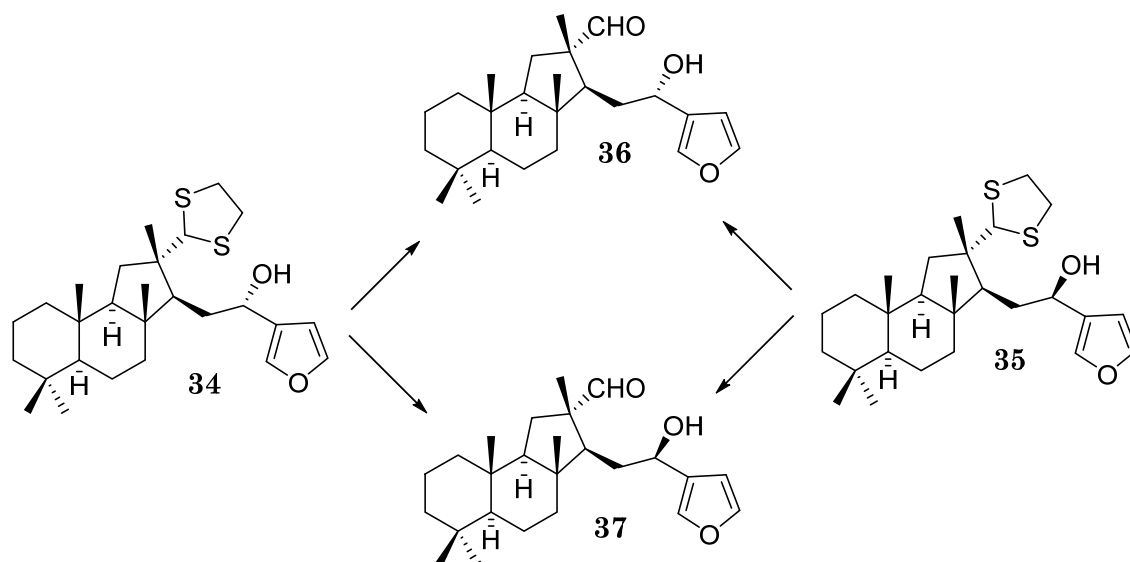
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (1H, s, H-19), 7.39 (1H, s, H-25), 6.42 (1H, s, H-18), 4.81 (1H, s, H-12), 4.73 (1H, dd, $J=9.0$ y 4.2 Hz, H-16), 3.27-3.14 (4H, m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.92 (1H, ddd, $J=13.2$, 9.0 y 4.2 Hz, H_A -15), 1.82-1.21 (15H, m), 1.16 (3H, s, Me-24), 1.00-0.88 (2H, m), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.85 (6H, s, Me-21 y Me-23), 0.82 (3H, s, Me-22).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 143.2 (C-19), 139.0 (C-25), 129.7 (C-17), 108.4 (C-18), 68.4 (C-12), 65.6 (C-16), 59.7 (C-9), 57.3 (C-5), 55.2 (C-14), 46.4 (C-13), 45.6 (C-8), 42.4 (C-3), 41.6 (C-7), 40.1 (C-1), 38.1 y 38.9 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 36.7 (C-10), 35.4 (C-15), 35.1 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 24.8 (C-24), 21.2 (C-21), 19.0 (C-2), 18.3 (C-6), 16.1 (C-23), 15.8 (C-22).

E.M.F.A.B. m/z : 463 (M+H)⁺ (3), 445 (3), 307 (19), 245 (9), 154 (100), 107 (28), 77 (27).

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para $C_{27}H_{43}O_2S_2$ (M+H)⁺: 463.2704, encontrado: 463.2701.

REACCIÓN DE **34** Y **35** CON $Hg(ClO_4)_2$: **36** y **37**



- ◆ A una disolución de **34** (42 mg, 0.09 mmol) en THF/H₂O (2 mL, 99:1), se añade CaCO₃ (11 mg) y una disolución acuosa de $Hg(ClO_4)_2$ (2 M; 0.07 mL, 0.14 mmol) gota a gota. Se agita otros 10 min. adicionales y se añade Et₂O. Esta disolución se filtra sobre gel de sílice y Celita™, se evapora el disolvente para dar una mezcla de **36/37**. Esta mezcla se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con benceno obteniéndose hirtiosal **36** (7 mg, 22%) y *epi*-hirtiosal **37** (22 mg, 67%).
- ◆ A una disolución de **35** (100 mg, 0.22 mmol) en THF/H₂O (4 mL, 99:1), se añade CaCO₃ (27 mg) y una disolución acuosa de $Hg(ClO_4)_2$ (2 M; 0.17 mL, 0.34 mmol) gota a gota. Se agitan otros 10 min. adicionales y se añade Et₂O. Esta disolución se filtra sobre gel de sílice y Celita™, se evapora el disolvente para dar una mezcla de **36/37**. Esta mezcla se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con benceno obteniéndose hirtiosal **36** (48 mg, 57%) y *epi*-hirtiosal **37** (23 mg, 29%).

19,25-epoxi-16S-hidroxi- -hyrtiosa-17(25),18-dien-12-al (36).

Hyrtiosal.

$[\alpha]_D^{20}$ -62.2 (c=0.74, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 2930, 1717, 1458, 1387 cm⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 9.46 (1H, s, H-12), 7.36 (s, 2H, H-25, H-19), 6.37 (1H, s, H-18), 4.42 (1H, t, J =7.2 y 6.0 Hz, H-16), 1.98 (1H, dd, J =8 y 6.4 Hz, H-14), 1.90 (1H, dd, J =12.8 y 6.0 Hz, H_A-11), 1.73 (1H, dt, J =12.4 y 3.2 Hz, H_A-7), 1.70-1.02 (12H, m), 1.19 (3H, s, Me-24), 1.02-0.85 (2H, m), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.86 (H, s, Me-21), 0.85 (1H, s, Me-23), 0.83 (3H, s, Me-22).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 205.6 (C-12), 143.2 (C-19), 138.7 (C-25), 129.2 (C-17), 108.4 (C-18), 64.2 (C-16), 60.3 (C-9), 57.4 (C-5), 52.8 (C-13), 48.1 (C-14), 44.5 (C-8), 42.4 (C-3), 40.2 (C-1), 40.2 (C-7), 36.6 (C-10), 33.7 (C-15), 33.6 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 21.2 (C-21), 19.1 (C-24), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 16.5 (C-23), 15.6 (C-22)

E.M.F.A.B. m/z : 387 (M+H)⁺ (2), 369 (36), 307 (13), 245 (8), 191 (9), 154 (100), 91 (55), 69 (46)

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para C₂₅H₃₉O₃ (M+H)⁺: 387.2899, encontrado: 387.2922.

19,25-epoxi-16R-hidroxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-12-al (37).

16-epi-hyrtiosal

$[\alpha]_D^{20}$ -27.1 (c=1.15, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 2930, 1717, 1458, 1387, 1022 cm⁻¹

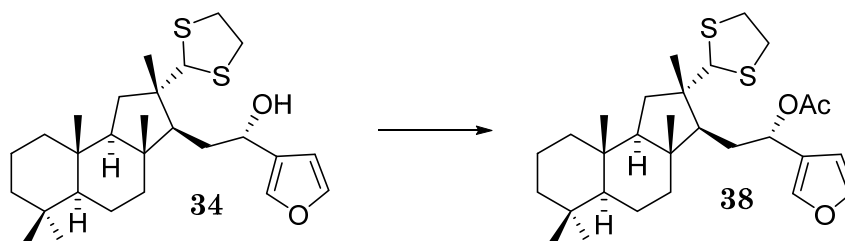
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 9.32 (1H, s, H-12), 7.38 (1H, s, H-25), 7.33 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 4.49 (1H, dd, J =8.6 y 6.1 Hz, H-16), 1.83-1.28 (13H, m), 1.21 (3H, s, Me-24), 1.19-0.87 (4H, m), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-21), 0.83 (3H, s, Me-23), 0.82 (3H, s, Me-22)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 204.9 (C-12), 143.5 (C-19), 140.0 (C-25), 128.2 (C-17), 108.0 (C-18), 65.4 (C-16), 60.3 (C-9), 57.4 (C-5), 52.2 (C-13), 50.4 (C-14), 44.6 (C-8), 42.4 (C-3), 40.1 (C-1), 40.1 (C-7), 36.8 (C-10), 33.8 (C-11), 33.4 (C-20, C-15), 33.0 (C-4), 21.2 (C-21), 18.9 (C-24), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 16.4 (C-23), 15.6 (C-22)

E.M.F.A.B. m/z : 387 (M+H)⁺ (2), 369 (23), 307 (13), 245 (7), 154 (100), 107 (37), 69 (37)

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para $C_{25}H_{39}O_3$ (M+H)⁺: 387.2899, encontrado: 387.2893.

ACETILACIÓN DE 34:38



A una disolución de **34** (19 mg, 0.04 mmol) en piridina (0.5 mL) se añade Ac_2O (1 mL). La reacción se agita durante 12h. Pasado este tiempo se añade hielo. Se extrae con Et_2O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, $NaHCO_3$ al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y evapora el disolvente dando **38** (20 mg, 100%) como un aceite incoloro.

Acetato de 12-etilenditía-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-16S-ol (38).

$[\alpha]_D^{20}$ -14.6 (c=0.50, $CHCl_3$).

IR (película, cm^{-1}): 2926, 2868, 1738, 1458, 1373, 1240, 1022, 874, 797, 733.

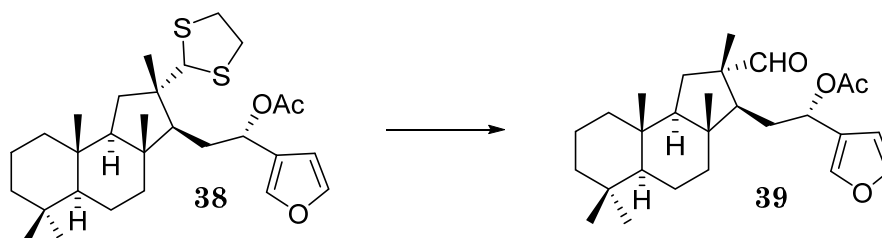
1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 7.49 (1H, s, H-25), 7.39 (1H, d, $J=18$ Hz, H-19), 6.50 (1H, s, H-18), 5.87 (1H, dd, $J=9.0$ y 6.6 Hz, H-16), 4.68 (1H, s, H-12), 3.30-3.05 (4H, m, SCH_2CH_2S), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.98-1.02 (15H, m), 1.14 (3H, s, Me-24), 0.98-0.80 (2H, m), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-21), 0.82 (3H, s, Me-23), 0.81 (3H, s, Me-22).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$): 170.7 (MeCOO), 143.2 (C-19), 141.7 (C-25), 124.3 (C-17), 109.7 (C-18), 68.5 (C-12), 67.5 (C-16), 59.7 (C-9), 57.4 (C-5), 54.9 (C-14), 46.8 (C-13), 45.9 (C-8), 42.7 (C-7), 42.1 (C-3), 40.3 (C-1), 39.2 y 38.4 (SCH_2CH_2S), 37.0 (C-10), 35.9 (C-11) 35.9 (C-15), 33.6 (C-20), 33.3 (C-4), 25.0 (C-24), 21.6 (MeCOO), 21.5 (C-21), 19.3 (C-2), 18.6 (C-6), 16.3 (C-23), 16.0 (C-22).

E.M.I.E. m/z : 504 (M)⁺ (2), 444 (20), 339 (14), 245 (100), 149 (24), 105 (44).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₉H₄₄O₃S₂ (M)⁺: 504.2738, encontrado: 504.2742.

REACCIÓN DE 38 CON Hg(ClO₄)₂: 39



A una disolución de **38** (49 mg, 0.10 mmol) en THF/H₂O (1.5 mL, 99:1), se añade CaCO₃ (30 mg, 0.3 mmol) y una disolución acuosa de Hg(ClO₄)₂ (2 M; 0.07 mL, 0.15 mmol) gota a gota. Se agitan otros 10 min. adicionales y se añade Et₂O. Esta disolución se filtra sobre gel de sílice y Celita™, se evapora el disolvente y se obtiene **39** (38 mg, 92%)..

16*S*-acetoxi-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-12-al (**39**).

[α]_D²⁰ -58.8 (c=0.25, CHCl₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2986, 2864, 1740, 1719, 1458, 1389, 1250, 1157, 1026, 945, 876, 822, 795, 725.

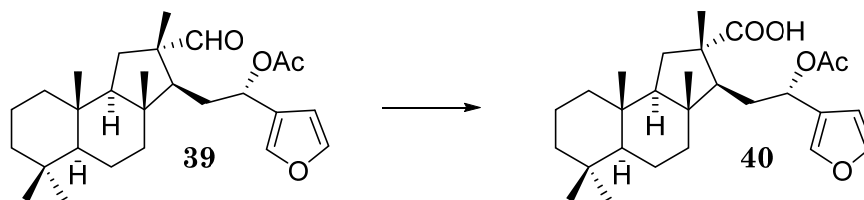
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 9.35 (1H, s, H-12), 7.40 (1H, s, H-19), 7.37 (1H, s, H-25), 6.35 (1H, s, H-18), 5.69-5.62 (1H, m, H-16), 2.03 (3H, s, MeCOO), 1.98-1.18 (15H, m), 1.14 (3H, s, Me-24), 1.05-0.82 (2H, m), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-21), 0.85 (3H, s, Me-23), 0.83 (3H, s, Me-22).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): 203.7 (C-12), 170.3 (MeCOO), 143.2 (C-19), 140.8 (C-25), 124.5 (C-17), 108.7 (C-18), 66.7 (C-16), 60.1 (C-9), 57.2 (C-5), 52.3 (C-13), 48.8 (C-14), 44.6 (C-8), 42.3 (C-3), 40.7 (C-7), 40.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.5 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 30.6 (C-15), 21.2 (MeCOO), 21.2 (C-21), 19.1 (C-24), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 16.3 (C-23), 15.6 (C-22).

E.M.I.E. *m/z*: 428 (M)⁺ (9), 385 (6), 368 (32), 245 (100), 191 (25), 137 (44), 69 (76).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₇H₄₀O₄ (M)⁺: 428.2927, encontrado: 428.2967.

OXIDACIÓN DE 39: 40



A una disolución de **39** (25 mg, 0.06 mmol) en *t*-BuOH (0.5 mL) y 2-metil-2-buteno (0.4 mL), se añade una disolución de NaH₂PO₄ (44 mg) en agua (0.3 mL) y NaClO₂ al 25% (0.2 mL, 0.5 mmol). Se agita la reacción durante 2.30h. Pasado este tiempo se añade H₂O y se acidula con una disolución HCl 2N, la fase acuosa se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **40** (25 mg, 96%).

Ácido 16S-acetoxi-19,25-epoxi -hyrtiosa-17(25),18-dien-12-oico (40).

$[\alpha]_D^{20}$ -32.9 (c=0.51, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 3200, 2930, 1738, 1694, 1464, 1387, 1371, 1236, 1161, 1024, 874, 801, 735.

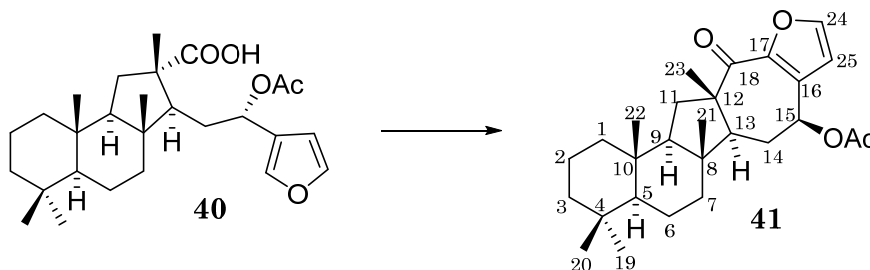
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 10.5 (1H, s, COOH), 7.44 (1H, s, H-19), 7.35 (1H, s, H-25), 6.41 (1H, s, H-18), 5.77 (1H, m, H-16), 2.14-0.82 (14H, m), 2.01 (3H, s, MeCOO), 1.25 (3H, s, Me-24), 0.84 (9H, s, Me-20, Me-21 y Me-23), 0.82 (3H, s, Me-22).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): 185.4 (C-12), 170.8 (MeCOO), 143.3 (C-19), 141.1 (C-25), 124.9 (C-17), 109.2 (C-18), 67.1 (C-16), 60.3 (C-9), 57.4 (C-5), 53.1 (C-14), 48.3 (C-13), 44.7 (C-8), 42.7 (C-3), 41.1 (C-7), 40.2 (C-1), 37.0 (C-10), 37.0 (C-11), 33.7 (C-20), 33.3 (C-4), 31.1 (C-15), 22.4 (C-21), 21.4 (C-24), 21.4 (MeCOO), 19.1 (C-2), 18.5 (C-6), 16.1 (C-23), 16.0 (C-22).

E.M.F.A.B. *m/z*: 445 (M+1)⁺ (1), 385 (14), 339 (8), 298 (6), 245 (53), 191 (11), 154 (60), 69 (100).

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para C₂₇H₄₁O₅ (M+1)⁺: 445.2954, encontrado: 445.2947.

REACCIÓN DE 40 CON TFAA : 41



A una disolución enfriada a 0 °C de **40** (8 mg, 0.02 mmol) en DCM seco (0.2 mL) se añade TFAA (0.02 mL, 0.16 mmol). La reacción se agita durante 3,30h a 0 °C y se añade una disolución de NaHCO₃ al 10%. La mezcla se agita 30 min adicional y la fase acuosa se extrae con Et₂O, la fase orgánica se lava con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-AcOEt (9:1) para dar **41** (3 mg, 37%).

15S-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18-ona (41).

[α]_D²⁰ -25.7 (c= 0.28, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 2929, 1742, 1677, 1462, 1371, 1232, 1033, 733.

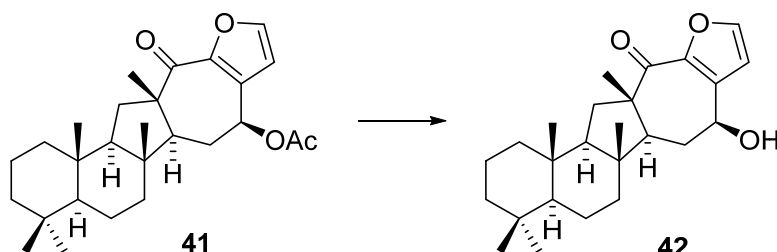
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.52 (1H, d, *J* =1.8 Hz, H-25), 6.34 (1H, d, *J* =1.8 Hz, H-24), 6.00 (1H, dd, *J* =9.6 y 8.0 Hz, H-15), 2.80 (2H, dd, *J* =12.8 y 6.8 Hz, H-11), 2.16 (3H, s, CH₃COO), 2.00-1.90 (2H, m, H-14), 1.70 (1H, dt, *J* =12.4 y 3.2 Hz, H_A-1), 1.60-1.40 (7H, m, H-2, H-6, H-7, H-13), 1.31 (3H, s, Me-23), 1.30-0.75 (5H, m, H_B-1, H-3, H-5, H-9), 0.86 (3H, s, Me-21), 0.83 (3H, s, Me-22), 0.81 (6H, s, Me-19) y 0.81 (Me-20).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 193.5 (C-18), 170.2 (CH₃COO), 145.8 (C-24), 145.2 (C-17), 129.9 (C-16), 112.9 (C-25), 69.8 (C-15), 60.4 (C-9), 57.6 (C-5), 53.3 (C-12), 53.1 (C-13), 44.9 (C-8), 42.4 (C-3), 39.9 (C-1), 39.9 (C-7), 36.7 (C-10), 33.4 (C-19), 33.0 (C-4), 30.7 (C-11), 27.4 (C-14), 25.7 (C-23), 21.2 (C-20), 21.1 CH₃COO), 18.5 (C-2), 18.2 (C-6), 16.0 (C-21), 15.3 (C-22).

E.M.I.E. *m/z*: 426 (M)⁺ (2), 366 (10), 338 (22), 244 (8), 133 (12), 99 (100).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $C_{27}H_{38}O_4$ (M)⁺: 426.2770, encontrado: 426.2768.

REACCIÓN DE 41 CON K_2CO_3 : 42



Una disolución de K_2CO_3 en metanol (3%, 1 mL) se añade a **41** (18 mg, 0.04 mmol) y la reacción se agita durante 4h hasta que no queda producto de partida. Se añade H_2O y la mezcla se concentra para retirar el metanol y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **42** (16 mg, 98%)

15S-hidroxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18-ona (42).

$[\alpha]_D^{20}$ -19.4 (c= 0.62, $CHCl_3$)

IR (película, ν_{max}): 3446, 2926, 1653, 1457, 1387, 1264, 1061, 970, 892, 737 cm^{-1}

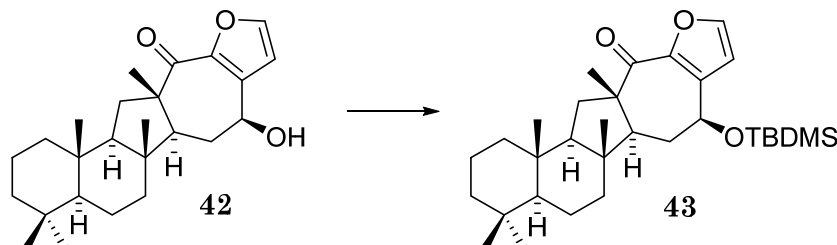
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ_{ppm}): 7.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2, H-25), 6.66 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 4.81 (1H, dd, $J = 10.6$ y 7.0 Hz), 2.81 (2H, dd, $J = 12.6$ y 6.6 Hz, H-11), 2.40-0.80 (17H, m), 1.31 (3H, s, Me-23), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, s, Me-20) 0.83 (3H, s, Me-21) y 0.83 (3H, s, Me-22)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ_{ppm}): 193.8 (C-18), 146.1 (C-24), 144.6 (C-17), 133.8 (C-16), 113.3 (C-25), 69.6 (C-15), 60.7 (C-9), 58.0 (C-5), 53.6 (C-12), 53.3 (C-13), 45.2 (C-8), 42.7 (C-3), 40.2 (C-1), 40.1 (C-7), 37.0 (C-10), 33.7 (C-19), 33.6 (C-19), 33.3 (C-4), 31.8 (C-14), 30.9 (C-11), 26.4 (C-23), 21.5 (C-20), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 16.4 (C-21), 15.5 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 384 (M)⁺ (2), 270 (12), 256 (20), 213 (8), 129 (28), 84 (100)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $C_{25}H_{36}O_3$ (M)⁺: 384.2664, encontrado: 384.2669.

REACCIÓN DE 42 CON TBDMSOTf: 43



A una disolución de **42** (14 mg, 0.04 mmol) en DCM seco (0.5 mL) se añade a 0 °C y atmósfera de argón 2,6-lutidina (10 μ L, 0.1 mmol) y TBDMSOTf (20 μ L, 0.06 mmol). La reacción se agita durante 2h a temperatura ambiente y se diluye con Et₂O, la fase orgánica se lava con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **43** (17 mg, 94%) como un aceite incoloro.

15S-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18-ona(43).

$[\alpha]_D^{20}$ -22.6 (c= 0.42, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 2928, 1675, 1463, 1387, 1256, 1071, 970, 837, 778 cm⁻¹

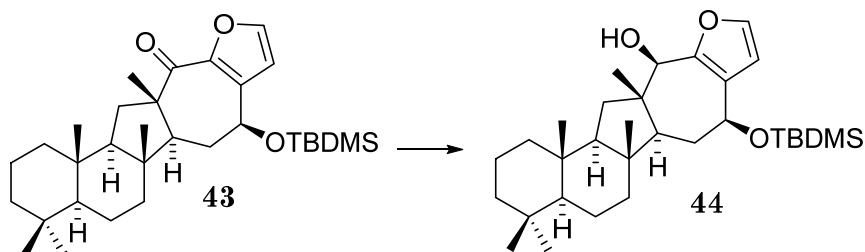
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.51 (1H, d, J =1.8 Hz, H-25), 6.52 (1H, d, J =1.8 Hz, H-24), 4.75 (1H, dd, J =9.6 y 6.6 Hz, H-15), 2.79 (1H, dd, J =12.3 y 6.6 Hz, H-11), 2.09-1.89 (3H, m), 1.62-0.80 (14H, m), 1.30 (3H, s, Me-23), 0.97 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.85 (Me-20), 0.83 (3H, s, Me-21) y 0.83 (3H, s, Me-22), 0.17 y 0.16 (6H, s, (CH₃)₂Si)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 193.6 (C-18), 145.4 (C-24), 144.4 (C-17), 134.6 (C-16), 113.2 (C-25), 70.5 (C-15), 60.6 (C-9), 57.8 (C-5), 53.2 (C-12), 53.1 (C-13), 44.8 (C-8), 42.5 (C-3), 40.0 (C-1), 39.9 (C-7), 36.7 (C-10), 33.5 (C-19), 33.0 (C-4), 31.6 (C-14), 30.6 (C-11), 26.2 (C-23), 26.0-25.8 ((CH₃)₃CSi) 21.2 (C-20), 18.5 (C-2), 18.1 (C-6), 16.2 (C-21), 15.3 (C-22), 1.0 ((CH₃)₃CSi), -4.2 y -4.8 ((CH₃)₂Si)

E.M.I.E. m/z : 498 (M)⁺ (13), 441 (100), 348 (20), 303 (6), 211 (34), 145 (22), 75 (58)

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₃₁H₅₀O₃Si (M)⁺: 498.3529, encontrado: 498.3522.

REDUCCIÓN DE 43: 44



♦ *Método A.* A una disolución de **43** (16 mg, 0.03 mmol) en DCM seco (1 mL) en atmósfera de argón, se añade una disolución de DIBAL-H en tolueno (1.5M, 50 μ L, 0.06 mmol) a -78 °C. La reacción se agita durante 30 min. y se añade MeOH (0.5 mL), H₂O (0.5 mL), una disolución saturada de tartrato de Na⁺ y K⁺ (1 mL) y se agita durante 1h y la fase acuosa se extrae con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **44** (14 mg, 91%).

♦ *Método B.* A una disolución de **43** (7 mg, 0.01 mmol) en THF seco (0.5 mL) en atmósfera de argón, se añade LAH (11 mg, 0.3 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 30 min. y se añade AcOEt acuoso y se agita durante 1h. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **44** (7 mg, 99%).

♦ *Método C.* A una disolución de **43** (6 mg, 0.01 mmol) en THF seco (1 mL) en atmósfera de argón, se añade una disolución de Red-Al en (65% en tolueno, 5 μ L, 0.016 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 30 min. y se añade H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **44** (6 mg, 99%).

♦ *Método D.* A una disolución de **43** (5 mg, 0.01 mmol) en THF seco (0.2 mL) en atmósfera de argón, se añade *i*-PrOH (10 μ L, 0.1 mmol) y una disolución de SmI₂ en (0.1 M en THF, 0.3 mL, 0.03 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 3h y se añade Et₂O. Los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de NaHCO₃ al 10%, Na₂SO₃ al 10% y H₂O, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose una mezcla al 50% de **43** y **44**.

15*S*-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa16,24-dien-18*R*-ol (44).

$[\alpha]_D^{20}$ -8.0 (c 0.49, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 3392, 2924, 1463, 1387, 1257, 1151, 1049, 836, 775, 738 cm⁻¹

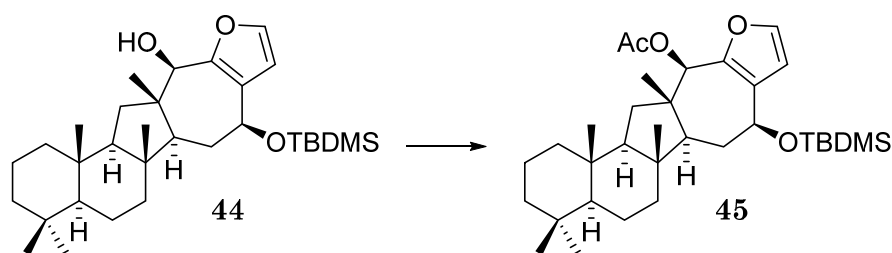
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.30 (1H, d, J =1.8 Hz, H-25), 6.46 (1H, d, J =1.8 Hz, H-24), 4.51 (1H, d, J =8.2 Hz, H-15), 4.39 (1H, s, H-18), 2.05 (2H, dd, J =12.0 y 6.2 Hz, H-11), 1.74-0.80 (17H, m), 1.26 (3H, s, Me-23), 0.96 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-22), 0.81 (3H, s, Me-21), 0.14 y 0.13 (6H, s, Si(CH₃)₂)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 148.0 (C-17), 139.8 (C-24), 122.7 (C-16), 112.5 (C-25), 78.0 (C-18), 71.0 (C-15), 60.2 (C-9), 58.3 (C-5), 55.2 (C-13), 45.1 (C-12), 44.6 (C-8), 42.8 (C-3), 40.3 (C-1), 40.2 (C-7), 36.9 (C-10), 33.9 (C-11), 33.8 (C-19), 33.4 (C-4), 31.3 (C-14), 26.2 ((CH₃)₃CSi), 21.5 (C-23), 21.2 (C-20), 18.9 (C-2), 18.6 (C-6), 16.8 (C-21), 15.6 (C-22), 1.2 ((CH₃)₃CSi), -4.2 y -4.6 ((CH₃)₂Si)

E.M.I.E. m/z : 500 (M)⁺ (4), 443 (17), 351 (16), 299 (6), 240 (72), 69 (100);

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₃₁H₅₂O₃Si (M)⁺: 500.3686, encontrado: 500.3680.

ACETILACIÓN DE 42: 43



A una disolución de **44** (7 mg, 0.01 mmol) en piridina (0.5 mL) se añade Ac₂O (1 mL). La reacción se agita durante 12h en atmósfera de argón. Pasado este tiempo se añade hielo. Se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y H₂O. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **45** (7 mg, 99%)

Acetato de 15*S*-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18*R*-ol (45).

$[\alpha]_D^{20} +15.6$ ($c=0.50$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 2926, 1741, 1463, 1370, 1232, 1152, 1029, 837, 773, cm^{-1} ;

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.23 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-25), 6.40 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-24), 5.61 (1H, s, H-18), 4.52 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-15), 2.22(3H, s, CH_3COO), 1.26 (3H, s, Me-23), 1.04-0.80 (17H, m), 1.04 (3H, s, Me-23), 0.96 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, s, Me-22), 0.81 (3H, s, Me-21), 0.14 y 0.12 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 171.5 (CH_3COO), 144.7 (C-17), 140.3 (C-24), 123.3 (C-16), 112.1 (C-25), 77.9 (C-18), 70.9 (C-15), 59.9 (C-9), 58.1 (C-5), 55.5 (C-13), 44.9 (C-12), 44.1 (C-8), 42.7 (C-3), 40.1 (C-7 y C-1), 36.8 (C-10), 34.1 (C-11), 33.8 (C-19), 33.3 (C-4), 31.4 (C-14), 26.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 22.9 (C-23), 21.5 (CH_3COO), 21.2 (C-20), 18.5 (C-6 y C-2), 16.7 (C-21), 15.6 (C-22), 1.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.2 y -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)

E.M.I.E. m/z : 542 (M^+) (1), 485 (4), 410 (9), 351 (49), 245 (30), 211 (21), 145 (30)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+):542.3792, encontrado:542.3787

REACCIÓN DE 45 CON TBAF: 46



A una disolución de **45** (8 mg, 0.02 mmol) en THF (0.5 mL) y se añade TBAF (30 μL , 0.13 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se agita durante 2h y se añade H_2O . La fase acuosa se extrae con Et_2O , los extractos orgánicos se lavan con una disolución de NaCl sat., se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **46** (6 mg, 98%).

18*R*-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien--15*S*-ol (46).

$[\alpha]_D^{20} +23.0$ ($c=0.11$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 3408, 2926, 2853, 1743, 1462, 1371, 1237, 1153, 1030, 895, 739, cm^{-1}

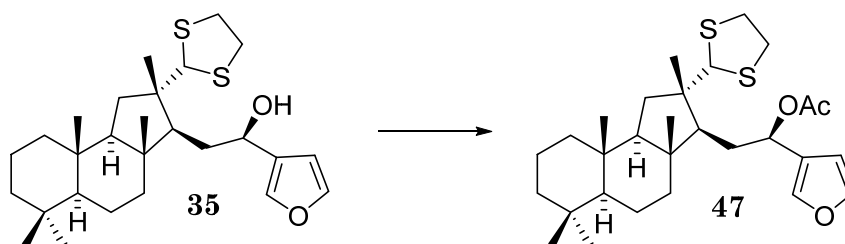
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.28 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-25), 6.50 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-24), 5.67 (1H, s, H-18), 4.59 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-15), 2.22 (3H, s, CH_3COO), 1.94 (2H, dd, $J=12.8$ y 6.8 Hz, H-11), 1.76-0.80 (17H, m), 1.08 (3H, s, Me-23), 0.85 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.83 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, s, Me-21)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 170.1 (CH_3COO), 144.8 (C-17), 140.8 (C-24), 122.2 (C-16), 111.3 (C-25), 77.0 (C-18), 69.2 (C-15), 59.5 (C-9), 57.8 (C-5), 54.6 (C-13), 44.6 (C-12), 44.0 (C-8), 42.4 (C-3), 40.1 (C-7), 39.9 (C-1), 36.5 (C-10), 34.0 (C-11), 33.5 (C-19), 33.0 (C-4), 31.9 (C-14), 22.6 (C-23), 21.2 (CH_3COO), 21.0 (C-20), 18.6 (C-2), 18.2 (C-6), 16.2 (C-21), 15.4 (C-22);

E.M.I.E. m/z : 428 (M^+) (1), 368 (5), 318 (9), 263 (12), 224 (6), 163 (36), 149 (78), 133 (78)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (M^+): 428.2927, encontrado: 428.2921.

ACETILACIÓN DE 35 : 47



A una disolución de **35** (11 mg, 0.02 mmol) en piridina (0.5 mL) se añade Ac_2O (1 mL). La reacción se agita durante 12h en atmósfera de argón. Pasado este tiempo se añade hielo, se extrae con Et_2O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO_3 al 10% y H_2O . Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **47** (12 mg, 99%) como un aceite incoloro.

Acetato de 12-etilenditíia-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-16*R*-ol (47).

$[\alpha]_D^{20} +25.5$ (c=0.40, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 1740, 1458, 1371, 1238, 1022, 874 cm⁻¹

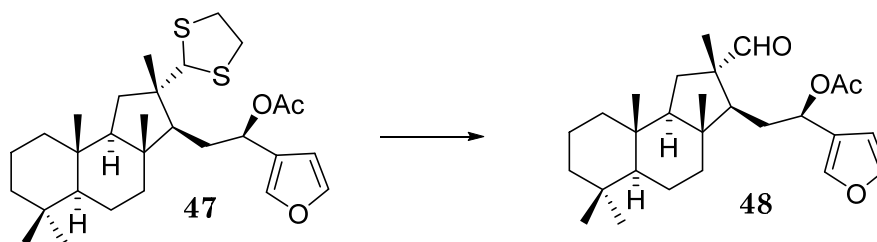
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.46 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.42 (1H, s, H-18), 5.80 (1H, dd, $J = 9.1$ y 5.7 Hz, H-16), 4.77 (1H, s, H-12), 3.32-3.06 (4H, m, SCH₂CH₂S), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.88-1.08 (15H, m), 1.17 (3H, s, Me-24), 1.02-0.84 (2H, m), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.83-0.81 (9H, s, Me-21, Me-22 y Me-23)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 170.4 (MeCOO), 143.0 (C-19), 140.8 (C-25), 125.0 (C-17), 108.8 (C-18), 67.9 (C-12), 67.3 (C-16), 59.9 (C-9), 57.3 (C-5), 55.2 (C-14), 46.9 (C-13), 45.3 (C-8), 42.4 (C-7), 41.3 (C-3), 40.0 (C-1), 39.1 y 38.2 (SCH₂CH₂S), 36.7 (C-10), 34.7 (C-11), 34.7 (C-15), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 25.2 (C-24), 21.3 (MeCOO), 21.2 (C-21), 18.9 (C-2), 18.3 (C-6), 16.2 (C-23), 15.7 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 504 (M)⁺ (1), 444 (6), 329 (19), 245 (100), 191 (12), 143 (18), 69 (39)

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₉H₄₄O₃S₂ (M)⁺: 504.2738, encontrado: 504.2668

REACCIÓN DE 47 CON Hg(ClO₄)₂: 48



A una disolución de 47 (11.7 mg, 0.02 mmol) en THF y H₂O (0.3 mL, 99:1), se añade CaCO₃ (6 mg) y una disolución acuosa de Hg(ClO₄)₂ (2 M; 0.02 mL, 0.03 mmol) gota a gota. Se agita la reacción durante 10 min. y se añade Et₂O. Esta disolución se filtra sobre gel de sílice y Celita™, se evapora el disolvente para dar un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con CHCl₃ se separa 48 (7 mg, 77%) como un sólido incoloro.

16*R*-acetoxi-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien-12-al (48).

$[\alpha]_D^{20}$ -3.0 ($c=0.40$, CHCl_3)

IR (KBr, ν_{max}): 2938, 1738, 1715, 1391, 1366, 1238, 1018, 941, 874, 799 cm^{-1}

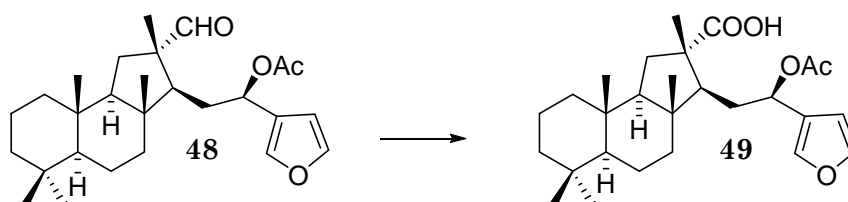
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 9.33 (1H, s, H-12), 7.41 (1H, s, H-25), 7.39 (1H, s, H-19), 6.38 (1H, s, H-18), 5.54 (1H, dd, $J = 9.2$ y 6.0 Hz, H-16), 2.00 (3H, s, **MeCOO**), 1.92-1.36 (14H, m), 1.25 (3H, s, Me-24), 1.18-0.90 (3H, m), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, s, Me-21), 0.83 (3H, s, Me-23), 0.80 (3H, s, Me-22)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 204.0 (C-12), 170.1 (MeCOO), 143.2 (C-19), 141.6 (C-25), 123.8 (C-17), 108.5 (C-18), 67.4 (C-16), 60.1 (C-9), 57.3 (C-5), 52.3 (C-13), 49.5 (C-14), 44.7 (C-8), 42.3 (C-3), 40.1 (C-7, C-1), 36.7 (C-10), 33.7 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 30.6 (C-15), 21.3 (MeCOO), 21.2 (C-21), 18.9 (C-24), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 16.4 (C-23), 15.6 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 428 (M^+) (10), 386 (24), 368 (43), 325 (7), 245 (100), 191 (28), 123 (48), 69 (84)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ (M^+): 428.2927, encontrado: 428.2967

OXIDACIÓN DE 48 : 49



A una disolución de **48** (12 mg, 0.03 mmol) en *t*-BuOH (1 mL) y 2-metil-2-buteno (0.3 mL), se añade una disolución de NaH_2PO_4 (21 mg) en agua (0.2 mL) y NaClO_2 al 25% (0.1 mL, 0.3 mmol). Se agita la reacción durante 4h. Pasado este tiempo se añade H_2O y se acidula con una disolución HCl 2N, la fase acuosa se extrae con Et_2O y los extractos orgánicos se lavan con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **49** (13 mg, 99%) como un aceite amarillo pálido.

Ácido 16*R*-acetoxi-19,25-epoxi-hyrtiosa-17(25),18-dien -12-oico (45).

$[\alpha]_D^{20}$ -2.8 ($c=0.87$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 3397, 1732, 1717, 1456, 1373, 1260, 1086, 1024, 957, 874, 801, 737 cm^{-1}

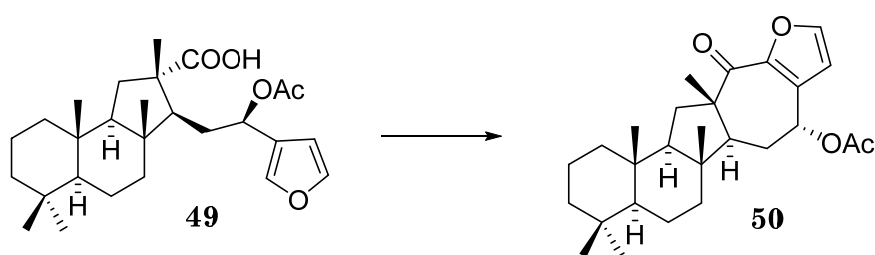
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.40 (1H, s, H-19), 7.36 (1H, s, H-25), 6.40 (1H, s, H-18), 5.79 (1H, dd, $J=8.8$ y 6.2 Hz, H-16), 2.15-0.85 (17H, m), 2.00 (3H, s, MeCOO), 1.27 (3H, s, Me-24), 0.83 (6H, s, Me-20 y Me-21), 0.81 (3H, s, Me-22), y 0.81 (3H, s, Me-23)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 185.6 (C-12), 170.1 (MeCOO), 143.1 (C-19), 141.4 (C-25), 124.1 (C-17), 108.6 (C-18), 67.6 (C-16), 60.0 (C-9), 57.1 (C-5), 53.4 (C-14), 48.1 (C-13), 44.6 (C-8), 42.4 (C-3), 40.4 (C-7), 40.0 (C-1), 36.9 (C-10), 36.6 (C-11), 33.4 (C-20), 33.0 (C-4), 31.0 (C-15), 22.4 (C-21), 21.4 (C-24), 21.2 (MeCOO), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 15.8 (C-23), 15.8 (C-22)

E.M.A.R. m/z : 445 ($\text{M}+1$)⁺ (4), 385 (10), 289 (14), 245 (54), 154 (60)

E.M.A.R.F.A.B.: calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_5$ ($\text{M}+1$)⁺: 445.2954, encontrado: 445.2948

REACCIÓN DE 49 CON TFAA: 50



A una disolución enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ de **49** (12 mg, 0.03 mmol) en DCM seco (0.2 mL) se añade TFAA (0.03 mL, 0.24 mmol). La reacción se agita durante 12 h y se añade una disolución de NaHCO_3 al 10%. La mezcla se agita media hora adicional y la fase acuosa se extrae con Et_2O , la fase orgánica se lava con disoluciones de NaHCO_3 al 10% y NaCl sat., se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-AcOEt (9:1) para dar **50** (5 mg, 33%) como un aceite incoloro.

15R-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa16,24-dien-18-ona (50).

$[\alpha]_D^{20} +9.7$ (c=0.38, CHCl₃);

IR (película, ν_{\max}): 2927, 1739, 1678, 1463, 1371, 1233, 1018, 891, 787 cm⁻¹;

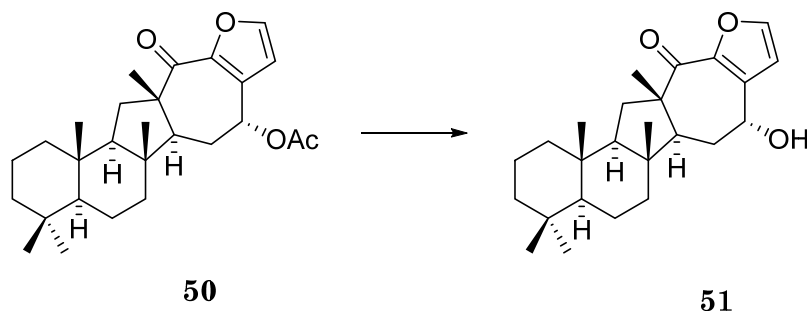
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 6.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.12 (1H, dd, $J = 5.2$ y 3.0 Hz, H-15), 2.80 (2H, dd, $J = 12.4$ y 6.2 Hz, H-11), 2.30-0.80 (17H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.24 (3H, s, Me-23), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-21 y Me-22)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 193.8 (C-18), 170.3 (CH₃COO), 147.0 (C-24), 146.0 (C-17), 128.6 (C-16), 114.0 (C-25), 67.5 (C-15), 60.9 (C-9), 57.9 (C-5), 53.4 (C-12), 51.0 (C-13), 44.6 (C-8), 42.7 (C-3), 40.2 (C-1), 39.8 (C-7), 37.0 (C-10), 33.8 (C-4), 33.3 (C-19), 31.0 (C-11), 27.6 (C-14), 24.7 (C-23), 21.5 (C-20) 21.5 (CH₃COO), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 16.4 (C-21), 15.6 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 426 (M)⁺ (2), 366 (38), 339 (40), 245 (14), 206 (30), 150 (1), 100 (93)

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₇H₃₈O₄ (M)⁺: 426.2770, encontrado: 426.2766.

REACCIÓN DE 50 CON K₂CO₃: 51



Una disolución de K₂CO₃ en metanol (3%, 1 mL) se añade a **50** (15 mg, 0.06 mmol) y la reacción se agita durante 2h hasta que no queda producto de partida. Se añade H₂O y la mezcla se concentra para retirar el metanol y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **51** (13 mg, 99%).

15R-hidroxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18-ona (51).

$[\alpha]_D^{20}$ -15.2 (c= 0.25, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 3419, 2924, 1653, 1464, 1387, 1284, 983, 908, 793, 732, 647 cm⁻¹

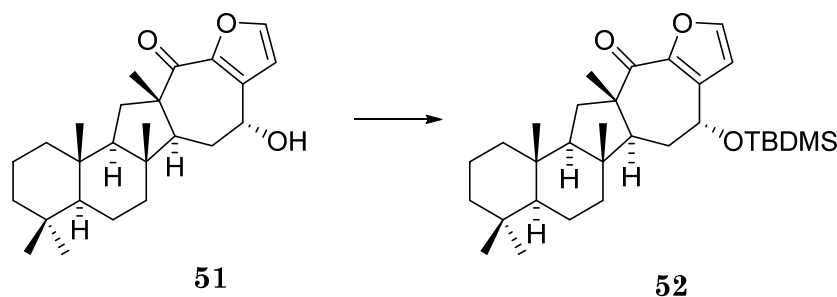
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.56 (1H, d, J =1.8 Hz, H-25), 6.56 (1H, d, J =1.8 Hz, H-24), 5.04 (1H, dd, J =5.6 y 3.4 Hz, H-15), 2.80 (2H, dd, J = 12.4 y 6.2 Hz, H-11), 2.40-2.20 (3H, m), 1.98-0.84 (14H, m), 1.22 (3H, s, Me-23), 0.88 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.82 (6H, s, Me-21 y Me-22)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 194.2 (C-18), 146.2 (C-24), 145.4 (C-17), 132.6 (C-16), 113.8 (C-25), 65.8 (C-15), 61.0 (C-9), 57.9 (C-5), 53.4 (C-12), 50.7 (C-13), 44.6 (C-8), 42.7 (C-3), 40.2 (C-1), 40.1 (C-7), 37.0 (C-10), 33.7 (C-4), 33.3 (C-19), 31.1 (C-14), 30.4 (C-11), 24.6 (C-23), 21.5 (C-20), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 16.5 (C-21), 15.7 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 384 (M)⁺ (2),;

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₅H₃₆O₃ (M)⁺: 384.2664, encontrado:384.2670.

REACCIÓN DE 51 CON TBDMSOTf: 52



A una disolución de **51** (11 mg, 0.03 mmol) en DCM seco (0.5 mL) se añade a 0 °C y atmósfera de argón 2,6-lutidina (10 μ L, 0.1 mmol) y TBDMSOTf (20 μ L, 0.06 mmol). La reacción se agita durante 2h a temperatura ambiente y se diluye con Et₂O, la fase orgánica se lava con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **52** (14 mg, 97%) como un aceite incoloro.

15*R*-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18-ona (48).

$[\alpha]_D^{20}$ -11.4 ($c=0.28$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 2930, 1678, 1464, 1387, 1254, 1067, 986, 934, 837, 775 cm^{-1}

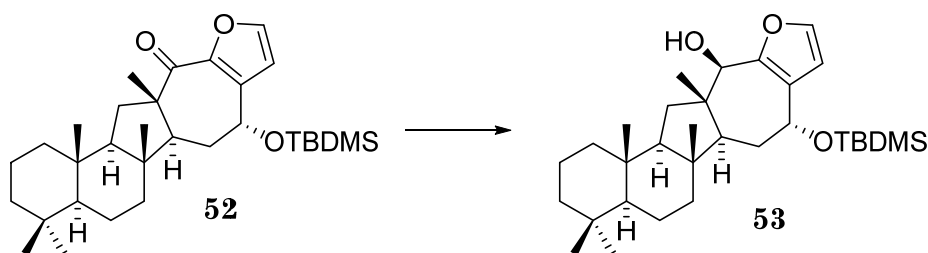
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.52 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-25), 6.45 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-24), 5.05 (1H, dd, $J=6.3$ y 4.2 Hz, H-15), 2.80 (2H, dd, $J=12.8$ y 6.4 Hz, H-11), 2.35-1.95 (3H, m), 1.75-0.80 (14H, m), 1.22 (3H, s, Me-23), 0.91 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.82 (3H, s, Me-21), 0.82 (3H, s, Me-22), 0.15 y 0.13 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 194.2 (C-18), 145.4 (C-24), 145.0 (C-17), 133.7 (C-16), 113.4 (C-25), 66.2 (C-15), 60.7 (C-9), 57.5 (C-5), 52.9 (C-12), 51.0 (C-13), 44.3 (C-8), 42.5 (C-3), 40.1 (C-1), 40.0 (C-7), 36.7 (C-10), 33.5 (C-19), 33.0 (C-4), 31.9 (C-14), 30.9 (C-11), 25.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 23.8 (C-23), 21.2 (C-20), 18.7 (C-2), 18.5 (C-6), 16.2 (C-21), 15.5 (C-22), 1.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -4.3/-4.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)

E.M.I.E. m/z : 498 (M^+) (13), 441 (100), 348 (20), 303 (6), 211 (34), 145 (22), 75 (58)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+2$)⁺: 500.3686, encontrado: 500.3692.

REDUCCIÓN DE 52 : 53



A una disolución de **52** (5 mg, 0.01 mmol) en DCM seco (0.4 mL) en atmósfera de argón, se añade una disolución de DIBAL-H en tolueno (1.5M, 17 μL , 0.02 mmol) a -78 °C. La reacción se agita durante 30 min. y se añade MeOH (0.2 mL), H_2O (0.2 mL), una disolución saturada de tartrato de Na^+ y K^+ (0.3 mL) y se agita durante una 1h y la fase acuosa se extrae con Et_2O . Los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de NaHCO_3 al 10% y H_2O ,

se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **53** (5 mg, 99%).

15*R*-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18*R*-ol (49).

[α]_D²⁰ +1.6 (c= 0.32, CHCl₃)

IR (película, ν_{max}): 3402, 2926, 1463, 1386, 1255, 1046, 834, 774, 731 cm⁻¹;

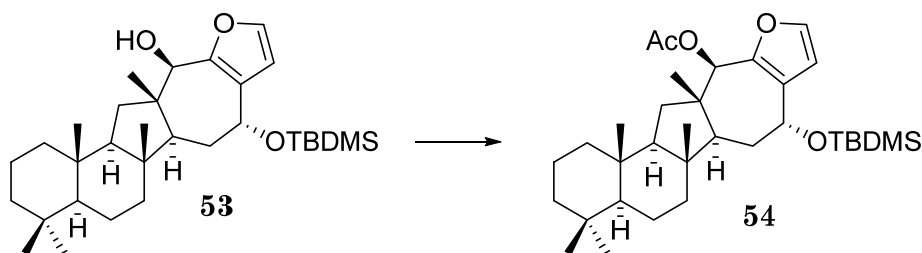
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.28 (1H, d, *J* =1.8 Hz, H-25), 6.26 (1H, d, *J* =1.8 Hz, H-24), 4.80 (1H, d, *J* =3.4 Hz, H-15), 4.51 (1H, s, H-18), 2.04 (2H, dd, *J* =12.8 y 6.4 Hz, H-11), 1.88-0.80 (17H, m), 1.26 (3H, s, Me-23), 0.90 (3H, s, Me-19), 0.87 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.84 (6H, s, Me-20 y Me-22), 0.79 (3H, s, Me-21) 0.10 y 0.07 (6H, s, Si(CH₃)₂)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}):148.8 (C-17), 139.9 (C-24), 120.8 (C-16), 109.5 (C-25), 77.4 (C-18), 66.3 (C-15), 60.2 (C-9), 58.1 (C-5), 51.7 (C-13), 44.6 (C-12), 44.4 (C-8), 42.9 (C-3), 40.4 (C-7), 40.4 (C-1), 37.0 (C-10), 34.2 (C-11), 33.8 (C-19), 33.4 (C-4), 30.9 (C-14), 26.1 ((CH₃)₃CSi), 21.6 (C-23), 19.4 (C-20), 19.0 (C-2), 18.6 (C-6), 16.7 (C-21), 15.7 (C-22), 1.2 ((CH₃)₃CSi), -4.2 ((CH₃)₂Si);

E.M.I.E. *m/z*: 500 (M)⁺ (4), 443 (17), 351 (16), 299 (6), 240 (72), 69 (100)

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₃₁H₅₂O₃Si (M)⁺: 500.3686, encontrado: 500.3690.

ACETILACIÓN DE **53**: **54**



A una disolución de **53** (16 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.5 mL) se añade Ac₂O (1 mL). La reacción se agita durante 12h en atmósfera de argón. Pasado este tiempo se añade hielo. Se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y H₂O. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **54** (17 mg, 99%) como un aceite incoloro.

Acetato de 15*R*-*t*-butildimetilsililoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-18*R*-ol (54).

$[\alpha]_D^{20} +23.6$ ($c=0.45$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 2926, 2854, 1743, 1463, 1369, 1235, 1030, 833, 775, cm^{-1}

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.23 (1H, d, $J=1.4$ Hz, H-25), 6.22 (1H, d, $J=1.4$ Hz, H-24), 5.79 (1H, s, H-18), 4.82 (1H, d, $J=3.8$ Hz, H-15), 2.21 (3H, s, CH_3COO), 1.04-0.80 (17H, m), 0.99 (3H, s, Me-23), 0.87 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-22), 0.80 (3H, s, Me-21), 0.09 (6H, s, Me_2Si)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 170.6 (CH_3COO), 146.5 (C-17), 139.6 (C-24), 120.9 (C-16), 112.5 (C-25), 76.7 (C-18), 65.2 (C-15), 59.0 (C-9), 57.0 (C-5), 50.9 (C-13), 43.9 (C-12), 42.7 (C-3), 41.9 (C-8), 39.5 (C-7), 39.3 (C-1), 36.0 (C-10), 33.6 (C-11), 32.9 (C-19), 32.5 (C-4), 30.1 (C-14), 25.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 20.7 (C-23), 20.5 (CH_3COO), 19.6 (C-20), 18.1 (C-2), 17.7 (C-6), 15.8 (C-21), 14.9 (C-22), 1.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), -5.0 y -5.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)

E.M.I.E. m/z : 542 (M^+) (1), 485 (4), 410 (9), 351 (49), 245 (30), 211 (21), 145 (30)

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+): 542.3792, encontrado: 542.3786.

REACCIÓN DE 54 CON TBAF: 55



A una disolución de **54** (11 mg, 0.02 mmol) en THF (0.5 mL) y se añade TBAF (40 μL , 0.18 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se agita durante 2h y se añade H_2O . La fase acuosa se extrae con Et_2O , los extractos orgánicos se lavan con una disolución de NaCl sat., se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **55** (8 mg, 95%) como un aceite incoloro.

18*R*-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15*R*-ol (51).

$[\alpha]_D^{20} +35.0$ (c= 0.20, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}): 3350, 2924, 1736, 1461, 1370, 1237, 1030, 894, 739, cm⁻¹;

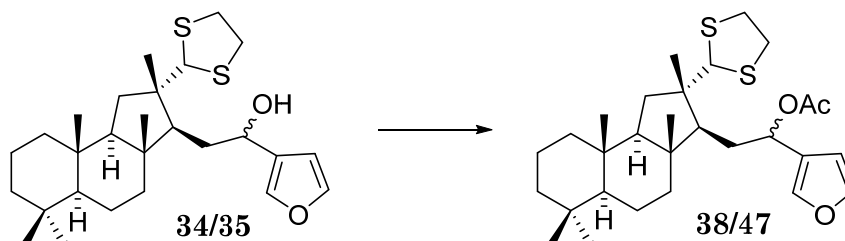
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.27 (1H, d, J =1.8 Hz, H-25), 6.33 (1H, d, J =1.8 Hz, H-24), 5.79 (1H, s, H-18), 4.83 (1H, t, J =3.3 Hz, H-15), 2.21 (3H, s, CH₃COO), 2.00-0.80 (4H, m, H-14, H_A-11, H-13), 1.70-0.80 (13H, m, H-2, H-3, H-5, H-6, H-7, H-9, H_B-11), 1.00 (3H, s, Me-23), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-22), 0.82 (3H, s, Me-21)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 171.1 (CH₃COO), 147.4 (C-17), 141.1 (C-24), 121.0 (C-16), 112.9 (C-25), 76.9 (C-18), 65.5 (C-15), 59.7 (C-9), 57.8 (C-5), 51.8 (C-13), 44.4 (C-8), 43.3 (C-12), 42.5 (C-3), 40. (C-7 y C-1), 36.6 (C-10), 34.0 (C-11), 33.5 (C-19), 33.0 (C-4), 29.3 (C-14), 21.2 (CH₃COO), 21.0 (C-20), 19.9 (C-23), 18.4 (C-2), 18.2 (C-6), 16.2 (C-21), 15.4 (C-22)

E.M.I.E. m/z : 428 (M)⁺ (2), 368 (11), 245 (16), 149 (7)

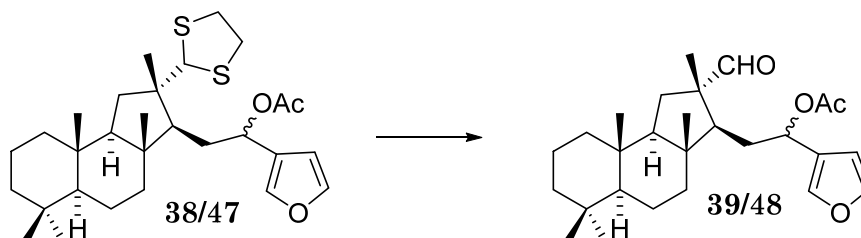
E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₇H₄₀O₄ (M)⁺: 428.2927, encontrado: 428.2936.

ACETILACION DE 34/35 : 38/47



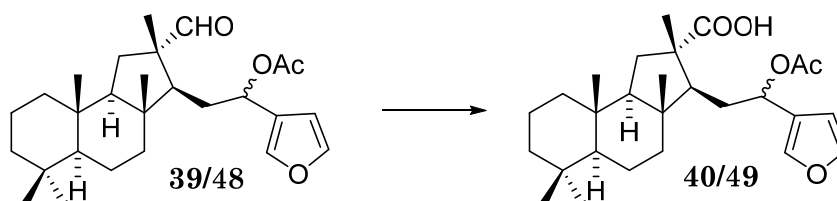
A una disolución de **34/35** (2.97 g, 6.4 mmol) en piridina (5 mL) se añade Ac₂O (10 mL). La reacción se agita durante 12h en condiciones anhidras. Pasado este tiempo se añade hielo. Se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente dando **38/47** (3.05 g, 94%) como un aceite incoloro.

REACCIÓN DE 38/47 CON $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$: 39/48



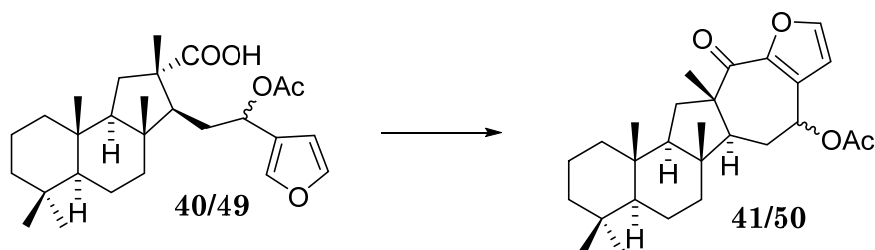
A una disolución de **38/47** (460 mg, 0.91 mmol) en THF y agua (14.1 mL, 99:1), se añade CaCO_3 (136 mg) y una disolución acuosa de $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ (2 M; 0.5 mL, 1 mmol) gota a gota. Se agita la reacción durante 10 min. y se añade Et_2O . Esta disolución se filtra sobre gel de sílice y Celita™, se evapora el disolvente para dar un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con CHCl_3 dando **39/48** (354 mg, 89 %) como un sólido incoloro.

OXIDACIÓN DE 39/48 : 40/49



A una disolución de **39/48** (80 mg, 0.18 mmol) en *t*-BuOH (1.6 mL) y 2- metil-2-buteno (1.27 mL), se añade una disolución de NaH_2PO_4 (140 mg) en H_2O (0.95 mL) y NaClO_2 al 5% (0.64 mL, 1.71 mmol). Se agita la reacción durante 2h. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N, la fase acuosa se extrae con Et_2O y los extractos orgánicos se lavan con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **40/49** (76 mg, 92%) como un aceite amarillo pálido.

REACCIÓN DE 40/49 CON TFAA : 41/50



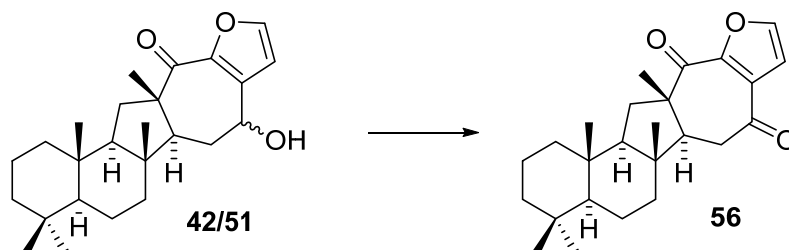
A una disolución enfriada a 0 °C de **40/49** (45.1 mg, 0.1 mmol) en DCM seco (2.12 mL) se añade TFAA (0.25 mL, 1.8 mmol). La reacción se agita durante 12h y se añade una disolución de NaHCO₃ al 10%. La mezcla se agita media hora adicional y la fase acuosa se extrae con Et₂O, la fase orgánica se lava con disoluciones de NaHCO₃ al 10% y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-AcOEt 9:1 para dar **41/50** (24 mg, 56%).

REACCIÓN DE 41/50 CON K₂CO₃ : 42/51



Una disolución de K₂CO₃ en metanol (3%, 1 mL) se añade a **41/50** (18 mg, 0.04 mmol) y la reacción se agita durante 4h hasta que no queda producto de partida. Se añade agua y la mezcla se concentra para retirar el metanol y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente dando **42/51** (16 mg, 98%).

OXIDACIÓN DE 42/51 : 56



Sobre una disolución de **42/51** (38.9 mg, 0.1 mmol) en DCM (9 ml), se adiciona MnO_2 (293 mg, 3.4 mmol) La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante 45 min. Transcurrido este tiempo se filtra la reacción a través de Celita™ y se evapora el disolvente, obteniéndose **56** (34 mg, 87%).

17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15,18-diona (56).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -35 ($c=0.12$, CHCl_3)

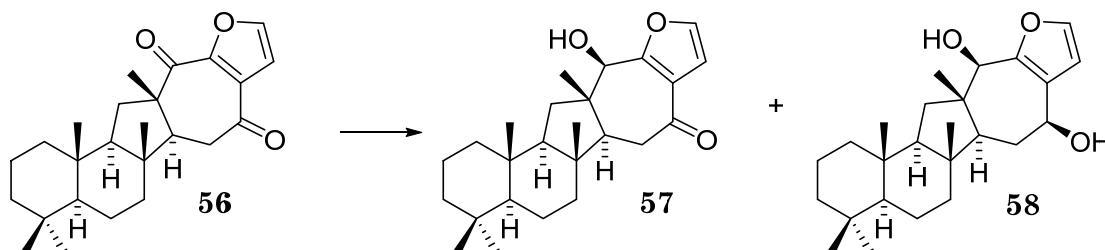
IR (película, ν_{max}): 2924, 2850, 1670, 1489, 1398, 1265, 1014, 783 cm^{-1}

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.89 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 2.86 (1H, dd, $J = 19.0$ y 12.4 Hz, H-14), 2.67 (1H, dd, $J = 19.0$ y 2.5 Hz, H-14), 2.12 (1H, dd, $J = 12.4$ y 2.5 Hz, H-13), 1.32 (3H, s, Me-23), 0.91 (3H, s, Me-21), 0.90 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-19).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 195.7 (C-15), 192.1 (C-18), 148.5 (C-17), 146.0 (C-24), 128.4 (C-16), 111.9 (C-25), 60.6 (C-9), 57.6 (C-5), 53.6 (C-12), 52.2 (C-13), 44.7 (C-8), 42.4 (C-3), 40.1 (C-1), 40.0 (C-7), 38.0 (C-14), 36.7 (C-10), 33.4 (C-19), 33.0 (C-4), 30.8 (C-11), 23.5 (C-23), 21.2 (C-20), 18.6 (C-2), 18.2 (C-6), 16.1 (C-21), 15.6 (C-22).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ (M)⁺: 405.2400, encontrado: 405.2397.

REDUCCIÓN DE 56: 57 y 58



Sobre una disolución de **56** (18 mg, 0.05 mmol) en EtOH (0.5 ml), se adiciona a 0 °C NaBH₄ (1 mg, 0.02 mmol) y se deja en agitación bajo atmósfera de argón 1.30h. Pasado ese tiempo, se añaden 0.1 ml de HCl 2M y 2 ml de H₂O. Se extrae con éter y se lava con H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre silica gel eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt, obteniéndose **56** (6 mg, 30 %) **57** (6 mg, 30 %) y **58** (4 mg, 20 %).

18R-hidroxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15-ona (57)

$[\alpha]_D^{20}$ -36.7 (c=0.55, CHCl₃);

IR (película, ν_{\max}): 3390, 2937, 1635, 1560, 1458, 1400, 1132, 1039, 748 cm⁻¹;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 4.59 (1H, s, H-18), 2.64 (1H, dd, $J = 18.9$ y 12.9 Hz, H-14), 2.47 (1H, dd, $J = 18.9$ y 2.5 Hz, H-14), 2.08 (1H, dd, $J = 12.8$ y 6.3 Hz, H-11), 1.43-1.35 (1H, m, H-11), 1.1 (3H, s, Me-23), 0.91 (3H, s, Me-21), 0.90 (3H, s, Me-22), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 196.7 (C-15), 158.5 (C-17), 141.8 (C-24), 121.8 (C-16), 110.7 (C-25), 76.9 (C-18), 59.6 (C-9), 57.8 (C-5), 52.6 (C-13), 44.2 (C-12), 44.1 (C-8), 42.5 (C-3), 40.3 (C-7), 40.2 (C-1), 37.8 (C-14), 36.6 (C-10), 34.5 (C-11), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 21.2 (C-20), 18.7 (C-2), 18.3 (C-6), 18.1 (C-23), 15.9 (C-21), 15.8 (C-22).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₂₅H₃₆O₃Na (M)⁺: 407.2556, encontrado: 407.2534.

18R-hidroxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15S-18R-diol.(58)

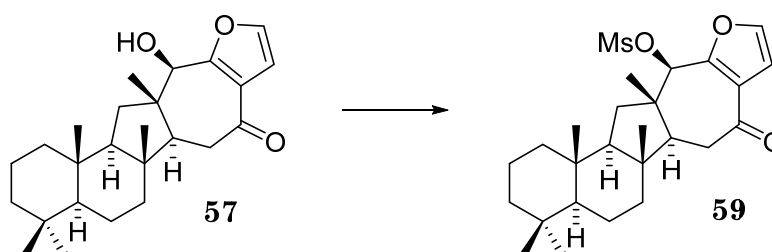
$[\alpha]_D^{20}$ -3 (c=0.68, CHCl₃);

IR (película, ν_{\max}): 3392, 2920, 1637, 1458, 1382, 1147, 1029, 748 cm⁻¹;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.54 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 4.55 (1H, ddd, $J = 10.4, 6.6$ y 1.8 Hz, H-15), 4.39 (1H, s, H-18), 2.04 (1H, dd, $J = 12.9$ y 6.8 Hz, H-14), 1.91 (1H, dd, $J = 12.7$ y 6.5 Hz, H-11), 1.68 (1H, m, H-7), 1.62 (1H, m, H-11), 1.46 (1H, m, H-1), 1.38 (1H, m, H-3), 1.30 (1H, m, H-13), 1.19 (1H, m, H-3), 1.13 (1H, m, H-9), 0.99 (3H, s, Me-23), 0.91 (1H, m, H-1), 0.86 (3H, s, Me-22), 0.84 (1H, m, H-5), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-21).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 148.1 (C-17), 140.3 (C-24), 121.5 (C-16), 111.7 (C-25), 77.3 (C-18), 69.4 (C-15), 59.7 (C-9), 57.9 (C-5), 54.3 (C-13), 44.9 (C-12), 44.3 (C-8), 42.5 (C-3), 40.1 (C-1), 40.0 (C-7), 36.6 (C-10), 33.8 (C-14), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 31.3 (C-11), 21.2 (C-20), 19.8 (C-23), 18.6 (C-2), 18.3 (C-6), 16.3 (C-21), 15.4 (C-22).

REACCIÓN DE 57 CON MsCl : 59



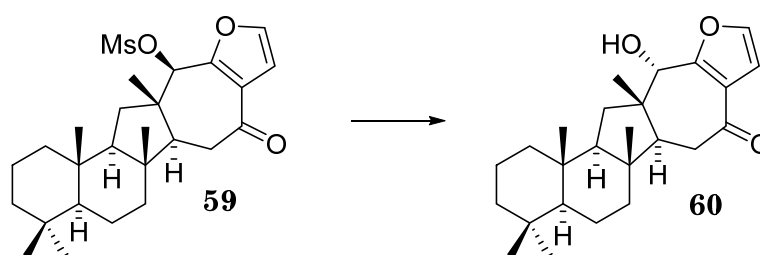
Sobre una disolución de **57** (10 mg, 0.03 mmol) en DCM (0.26 ml) enfriada a 0 °C, se adiciona Et₃N (4.18 μ l, 0.03 mmol) y MsCl (4.6 μ l, 0.06 mmol). Se deja agitar a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón 1h. Pasado ese tiempo se añaden unas gotas de HCl 0.5 M y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente obteniéndose **59** (14 mg, 100%).

18R-mesiloxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15-ona (59).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 5.60 (1H, s, H-18), 3.13 (3H, s, CH₃-SO₂), 2.65 (1H, dd, $J = 13.0$ y 19.0 Hz, H-14), 2.48 (1H, dd, $J = 19$ y 2.6 Hz, H-14), 2.29 (1H, dd, $J = 13.0$ y 19.0 Hz, H-14).

= 9.8 y 3.2 Hz, H-13), 2.13 (1H, dd, $J = 13.0$ y 6.0 Hz, H-11), 1.16 (3H, s, Me-23), 0.92 (3H, s, Me-21), 0.90 (3H, s, Me-21), 0.89 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, s, Me-22).

REACCIÓN DE 59 CON KNO_2 : 60



Sobre una disolución de **59** (14 mg, 0.03 mmol) en DMSO (0.1 ml) se adiciona KNO_2 (57 mg, 0.63 mmol). Se calienta a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 7h bajo atmósfera de argón. Pasado ese tiempo se añade NaCl saturada y se extrae con éter. Las fases etéreas se lavan con NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, el crudo obtenido se cromatografía sobre sílica gel eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 95:5 se separa **60** (3 mg, 25 %).

18S-hidroxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15-ona(**60**) Hippospongida A

$[\alpha]_D^{20}$ -56 ($c=0.3$, CHCl_3)

IR (película, ν_{max}): 3383, 2956, 2918, 2859, 1718, 1637, 1465, 1386, 1271, 1041, 752.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 7.33 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-24), 6.76 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-25), 4.58 (1H, s, H-18), 2.64 (1H, dd, $J = 13.0$ y 19.0 Hz, H_A-14), 2.55 (1H, dd, $J = 19.0$ y 3.0 Hz, H_B-14), 2.20 (1H, dd, $J = 13.0$ y 3.0 Hz, H-13), 1.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-11), 1.68 (1H, m, H-7), 1.46 (1H, m, H-1), 1.45 (1H, m, H-9), 1.43 (1H, m, H-11), 1.38 (1H, m, H-3), 1.14 (3H, s, Me-23), 1.10 (1H, m, H-7), 0.98 (1H, m, H-1), 0.92 (1H, m, H-5), 0.87 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-21), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, s, Me-20).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 196.7 (C-15), 159.0 (C-17), 142.3 (C-24), 123.0 (C-16), 110.8 (C-25), 75.9 (C-18), 61.0 (C-9), 57.6 (C-5), 47.6 (C-13), 44.8 (C-8), 43.0 (C-12), 42.5 (C-3), 40.2 (C-1), 39.6 (C-14), 36.8 (C-10), 34.9 (C-11), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 23.4 (C-23), 21.3 (C-20), 18.8 (C-6), 18.3 (C-2), 16.2 (C-21), 15.6 (C-22).

Literatura

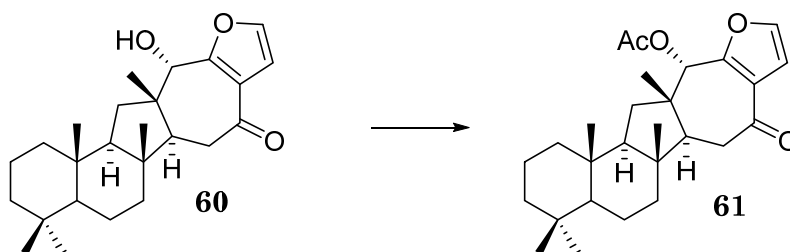
$[\alpha]_D^{20}$ -66 (c = 0.1, CHCl₃)

IR (película, ν_{\max}) 3386, 2922, 2854, 1715, 1642, 1455, 1385.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.33 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-24), 6.76 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-25), 4.58 (1H, s, H-18), 2.64 (1H, dd, J = 13.5 y 13.0, H-14), 2.54 (1H, dd, J = 13.5 y 2.5 Hz, H-14), 2.20 (1H, dd, J = 13.0 y 2.5 Hz, H-13), 1.99 (1H, d, J = 6 Hz, H-11), 1.68 (1H, m, H-7), 1.65 (1H, m, H-2), 1.57 (1H, m, H-6), 1.46 (1H, m, H-11), 1.45 (1H, m, H-9), 1.43 (1H, m, H-11), 1.40 (1H, m, H-2), 1.38 (1H, m, H-3), 1.38 (1H, m, H-6), 1.19 (1H, m, H-3), 1.14 (3H, s, Me-23), 1.10 (1H, m, H-7), 0.98 (1H, m, H-1), 0.92 (1H, m, H-5), 0.87 (3H, s, Me-22), 0.85 (3H, s, Me-21), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, s, Me-20).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 196.8 (C-15), 159.0 (C-17), 142.3 (C-24), 122.9 (C-16), 110.9 (C-25), 75.9 (C-18), 61.0 (C-9), 57.6 (C-5), 47.5 (C-13), 44.8 (C-8), 43.0 (C-12), 42.5 (C-3), 40.2 (C-1), 39.6 (C-14), 36.8 (C-10), 35.0 (C-11), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 23.4 (C-23), 21.3 (C-20), 18.8 (C-6), 18.4 (C-2), 16.2 (C-21), 15.6 (C-22).

ACETILACIÓN DE 60 : 61



Sobre una disolución de **60** (4 mg, 0.01 mmol) en piridina (0.5 ml) se añade Ac₂O (1 ml). La reacción se agita durante 12h en condiciones anhidras. Pasado este tiempo se añade hielo. Se extrae con Et₂O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el

disolvente . El crudo de reacción se cromatografía sobre silica gel eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 99:1, se separa **61** (4 mg, 90 %).

18S-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtisa-16,24-dien-15-ona (61).

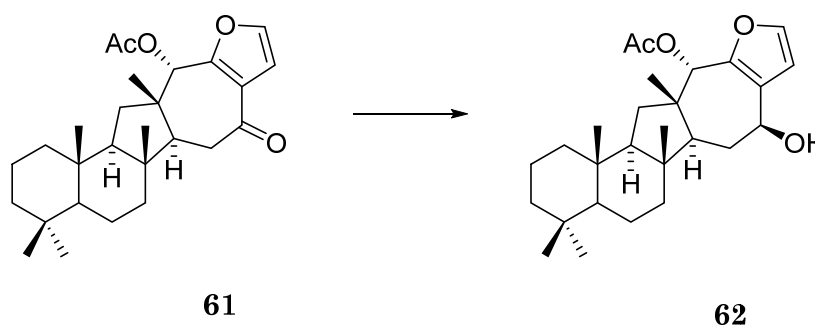
$[\alpha]_D^{20}$ -64.4 (c=0.16, CHCl₃)

IR (película, ν_{max}): 2924, 2852, 1735, 1662, 1458, 1369, 1224, 1053, 1016.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-24), 6.76 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-25), 6.04 (1H, s, H-18), 2.65 (1H, dd, J = 18.4 y 12.5 Hz, H-14), 2.24 (1H, dd, J = 12.5 y 3.0 Hz, H-13), 2.16 (3H, s, MeCO), 1.75-1.65 (1H, m, H-7), 1.60-1.57 (2H, m, H-2), 1.60-1.55 (2H, m, H-6), 1.50-1.40 (1H, m, H-1), 1.50-1.39 (2H, m, H-11), 1.48-1.35 (2H, m, H-3), 1.45-1.38 (1H, m, H-11), 1.40-1.37(1H, m, H-2), 1.35-1.20 (2H, m, H-9), 1.21 (3H, s, Me-23), 1.17-1.10 (1H, m, H-3), 1.10-1.05 (1H, m, H-7), 0.86 (3H, s, Me-21), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, s, Me-22), 0.84 (3H, s, Me-19).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 196.2 (C-15), 170.2 (C=O), 155.0 (C-17), 142.4 (C-24), 124.8 (C-16), 110.7 (C-25), 75.4 (C-18), 61.2 (C-9), 58.1 (C-5), 48.9 (C-13), 44.5 (C-8), 42.6 (C-3), 42.4 (C-12), 41.1 (C-1), 39.5 (C-14), 30.0 (C-7), 37.9 (C-10), 34.7 (C-11), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 23.1 (C-23), 21.3 (C-20), 21.1 (CH₃CO), 18.7 (C-6), 18.3 (C-2), 16.1 (C-21), 15.4 (C-22).

REDUCCIÓN DE 61 : 62



Sobre una disolución de **61** (4 mg, 0.009 mmol) en EtOH (0.5 ml) se adiciona a 0 °C NaBH₄ (4 mg, 0.1 mmol) y se deja en agitación bajo atmósfera de argón 1.30h. Pasado ese tiempo, se adicionan unas gotas de HCl y agua. Se extrae con éter y las fases etéreas se lavan con agua. Se

secan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se cromatografía sobre silica gel dando **62** (3.6 mg, 90 %).

**18-S-acetoxi-17,24-epoxi-salmahyrtiosa-16,24-dien-15-ol:
Salmahyrtisol A**

$[\alpha]_D^{20}$: -53 (c= 0.8, CH₃Cl)

IR (película, ν_{\max}): 3400, 2924, 2852, 1740, 1689, 1458, 1201, 1139

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-24), 6.50 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz, H-25), 5.87 (1H, s, H-18), 4.69 (1H, dd, $J = 6.1$ Hz y 10.8 Hz, H-15), 2.09 (3H, s, CH₃CO), 1.92 (1H, dd, $J = 6.2$ y 12.7, H-14), 1.82 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-13), 1.73 (1H, m, H-14), 1.72 (1H, m, H-7), 1.60 (2H, m, H-2), 1.60 (2H, m, H-6), 1.58 (1H, m, H-11), 1.40 (2H, m, H-3), 1.40 (1H, m, H-6), 1.39 (1H, m, H-11), 1.38 (2H, m, H-1), 1.07 (3H, s, CH₃-23), 0.86 (3H, s, CH₃-19), 0.83 (3H, s, CH₃-20), 0.82 (3H, s, CH₃-22), 0.79 (3H, s, CH₃-21).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 170.3 (C-26), 146.4 (C-17), 141.6 (C-24), 126.3 (C-16), 111.2 (C-25), 75.9 (C-18), 70.0 (C-15), 61.3 (C-9), 58.2 (C-5), 50.7 (C.13), 44.4 (C-8), 43.0 (C-12), 42.6 (C-3), 40.7 (C-1), 40.1 (C-7), 36.7 (C-10), 34.5 (C-11), 33.4 (C-19), 33.1 (C-4), 32.7 (C-14), 24.9 (C-23), 21.3 (C-27), 21.2 (C-20), 18.6 (C-2), 18.2 (C.6), 16.4 (C-21), 15.2 (C-22).

Literatura

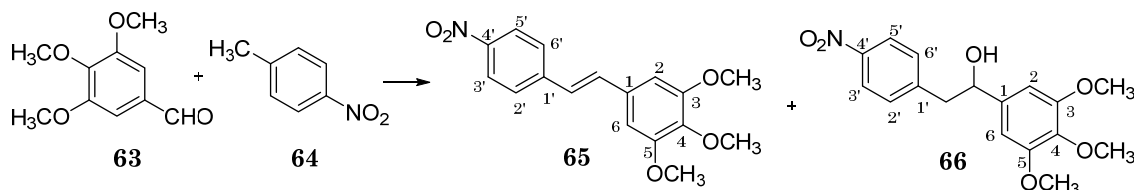
$[\alpha]_D^{20}$ - 59.15 (c = 1.6, CH₂Cl₂)

IR (película, ν_{\max}): 3380, 2920, 2849, 1756, 1604, 1485.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_{ppm}): 7.30 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-24), 6.50 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-25), 5.86 (1H, s, H-18), 4.68 (1H, dd, $J = 6.2$ y 10.9 Hz, H-15), 2.09 (3H, s, CH₃CO), 1.92 (1H, dd, $J = 6.2$ y 12.7, H-14), 1.82 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-13), 1.73 (1H, ddd, $J = 10.9, 11.3$ y 12.7 Hz, H-14), 1.72 (1H, dd, $J = 3.2$ y 12.3 Hz, H-7), 1.60 (2H, m, H-2), 1.60 (2H, m, H-6), 1.58 (1H, dd, $J = 7.0$ y 12.0 Hz, H-11), 1.40 (2H, m, H-3), 1.40 (1H, m, H-6), 1.39 (1H, m, H-11), 1.38 (2H, m, H-1), 1.18 (1H, dd, $J = 7.0$ y 12.0 Hz, H-9), 1.14 (1H, dd, $J = 4.1$ y 13.0 Hz, H-3), 1.07 (3H, s, CH₃-23), 0.86 (3H, s, CH₃-19), 0.83 (3H, s, CH₃-20), 0.82 (3H, s, CH₃-22), 0.79 (3H, s, CH₃-21).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}): 170.5 (C-26), 146.4 (C-17), 141.6 (C-24), 126.4 (C-16), 111.1 (C-25), 75.9 (C-18), 69.6 (C-15), 61.3 (C-9), 58.2 (C-5), 50.7 (C-13), 44.6 (C-8), 43.0 (C-12), 42.6 (C-3), 40.5 (C-1), 40.1 (C-7), 36.7 (C-10), 34.4 (C-11), 33.5 (C-19), 33.1 (C-4), 32.7 (C-14), 24.9 (C-23), 21.3 (C-27), 21.2 (C-20), 18.7 (C-2), 18.3 (C-6), 16.5 (C-21), 15.1 (C-22).

REACCIÓN DE **63** CON **64** : **65** Y **66**



Sobre 4-nitrotolueno, **64** (200 mg, 1.5 mmol), se adicionan K_2CO_3 (420 mg, 3 mmol) y polietilenglicol (1 ml). Posteriormente se añade a la mezcla 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, **63** (288 mg, 1.5 mmol). Se calienta a 100°C y se agitan bajo atmósfera de argón 3h. Pasado ese tiempo se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. El bruto obtenido se cromatografía con mezclas de hexano/AcOEt 7:3, obteniéndose **65** (253 mg, 55%) y **66** (14 mg, 4 %)

(E)-4'-nitro-3,4,5-trimetoxiestilbeno (65)

IR (película, cm^{-1}): 2935, 2839, 1581, 1506, 1332, 1242, 1126, 1008, 854.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3',5'), 7.58 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-2',6'), 7.17 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{NO}_2\text{-Ar-HC=CH}_\alpha\text{-Ar}$), 7.01 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $\text{NO}_2\text{-Ar-H}_\beta\text{C=CH-Ar}$), 6.75 (2H, s, H-4,6), 3.90 (6H, s, OCH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 153.4 (C-3), 153.4 (C-5), 146.8 (C-4'), 143.7 (C-1'), 138.0 (C-4), 133.2 ($\text{NO}_2\text{-Ar-C=C-Ar}$), 131.0 (C-1), 126.7 (C-2'), 126.7 (C-6'), 125.6 ($\text{NO}_2\text{-Ar-C=C-Ar}$), 124.1 (C-5'), 124.1 (C-3'), 104.1 (C-2), 104.1 (C-6), 61.0 (OCH_3), 56.1 (OCH_3).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ (M)⁺: 316,1179: encontrado: 316,1184.

2-(4-nitrofenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etan-1-ol (66)

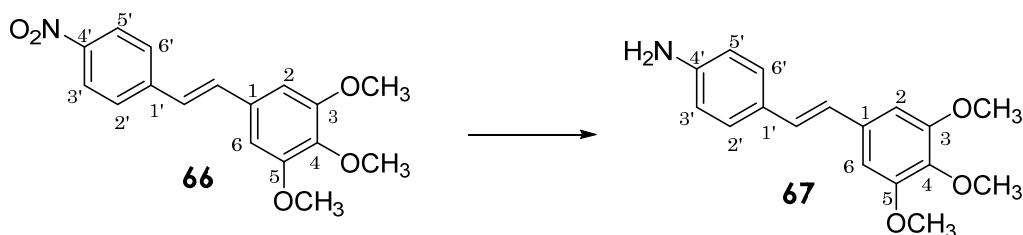
IR (película, cm^{-1}): 3481, 2939, 2837, 1597, 1514, 1458, 1344, 1236, 1120, 1004, 846, 742, 711.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-3',5'), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2',6'), 6.41 (2H, s, H-2,6), 4.76 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CHOH), 3.70 (6H, s, OCH_3), 3.69 (3H, s, OCH_3), 2.97 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CHOH}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 152.9 (C-3), 152.9 (C-5), 146.5 (C-1'), 146.3 (C-4'), 139.6 (C-1), 136.7 (C-4), 130.4 (C-3'), 130.4 (C-5'), 123.1 (C-2'), 123.1 (C-6'), 102.4 (C-2), 102.4 (C-6), 74.6 (HCOH), 60.7 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 45.4 ($\text{CH}_2\text{-HCOH}$).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (Na) $^+$: 356.1105 encontrado: 356.1093.

REDUCCIÓN DE 66 : 67



Sobre una disolución de **66** (4.7 g , 15 mmol) en AcOEt (29.8 ml), se añade $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (38.81 g, 17 mol) y se calienta a 70°C en atmósfera de argón durante 1.30h. Pasado ese tiempo, se añade hielo y NaHCO_3 5% hasta pH 7. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con NaCl . Se obtiene 3.66 g de producto bruto que se cromatografía sobre sílica gel eluyéndose con mezclas de hexano/ AcOEt 7:3 obteniéndose **67** (3.46 g, 81 %).

(E)-4'-amino-3,4,5-trimetoxiestilbeno.(67)

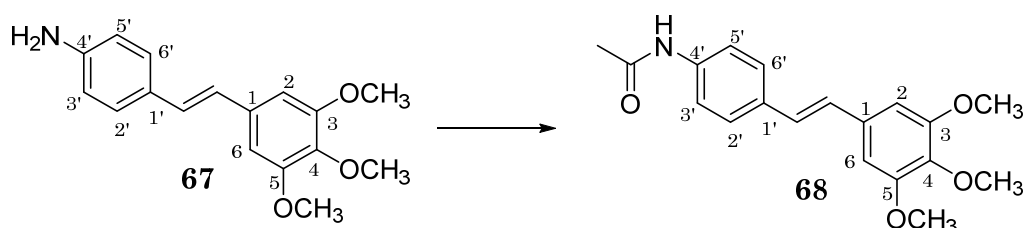
IR (película, cm^{-1}): 3433, 3358, 2939, 2835, 1581, 1517, 1419, 1238, 1126, 999, 833.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, H-2',6'), 6.94 (1H, d, $J=16.0$ Hz, $\text{NH}_2\text{-Ar-H}_\beta\text{C=CH-Ar}'$), 6.85 (1H, d, $J=16$ Hz, $\text{NH}_2\text{-Ar-HC=CHAr-Ar}$), 6.70 (2H, s, H-4,6), 6.66 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, H-3',5'), 3.89 (6H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.79 (2H, s, NH_2)

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 153.3 (C-3), 153.3 (C-5), 146.3 (C-4'), 137.3 (C-4), 133.8 (C-1), 128.3 ($\text{NH}_2\text{Ar-C}=\text{C-Ar}$), 127.7 (C-6'), 127.6 (C-1'), 124.9 ($\text{NH}_2\text{Ar-C}=\text{C-Ar}$), 115.2 (C-5'), 115.2 (C-3'), 103.1 (C-2), 103.1 (C-6), 60.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+): 286.1438 encontrado: 286,1445.

ACETILACIÓN DE 67 : 68



Sobre una disolución de **67** (9 mg, 2.7 mmol) en piridina (1ml) se añade Ac_2O (2ml). Se deja en agitación y a temperatura ambiente 12h. Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO_3 al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtra y evapora el disolvente dando **68** (10 mg, 100%).

(E)-4'-acetamido-3,4,5-trimetoxiestilbeno. (68)

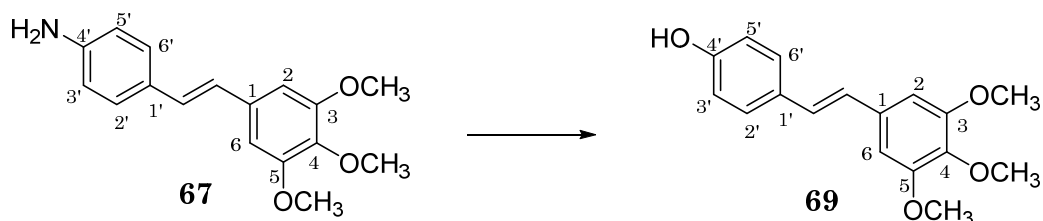
IR (película, cm^{-1}): 3309, 2924, 2850, 1578, 1508, 1458, 1419, 1126.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.51 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2',6'), 7.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-3',5'), 7.25 (1H, s, NH), 6.96 (2H, s, $\text{H}_\beta\text{C}=\text{CH}_\alpha$), 6.72 (2H, s, H-2,6), 3.91 (6H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3), 2.19 (3H, s, COCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 168.0 (COCH_3), 153.4 (C-5), 153.4 (C-3), 138.0 (C-4), 137.0 (C-4'), 133.0 (C-1'), 132.9 (C-1), 127.9 ($\text{AcNHAr-C}=\text{C-Ar}'$), 127.4 ($\text{AcNHAr-C}=\text{C-Ar}$), 127.0 (C-2'), 127.0 (C-6'), 119.9 (C-3'), 119.9 (C-5'), 103.5 (C-2), 103.5 (C-6), 60.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 24.6 (CH_3CO).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ (Na^+): 328,1543 encontrado: 328.1550

REACCIÓN DE DIAZOTACIÓN DE 67 : 69



A una disolución de **67** (384 mg, 1.3 mmol) en CH_3COOH 2M (8.75 ml) y enfiada a 0°C , se añade una disolución de NaNO_2 en H_2O (102 mg, 0.19 ml) y se deja en agitación 30 min. Posteriormente se adiciona una disolución de NaBF_4 acuoso (2.11 g, 6.72 ml) y se deja otros 30 min. agitando a 0°C . Pasado este tiempo, se filtra la sal de diazonio y se lava con hielo y éter. Esta sal se vierte sobre 7 ml de CH_3COOH 2M y se pone a calentar a 125°C durante 25 min. y bajo atmósfera de argón. Posteriormente se echa la mezcla sobre agua y se deja a 0°C durante 5h. Pasado ese tiempo se filtra lavándose con agua, después se disuelve en AcOEt y se seca sobre Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente y el bruto obtenido, se cromatografía sobre sílica-gel eluyéndose con mezclas de hexano/ AcOEt 7:3, obteniéndose **69** (137 mg, 35%).

(E)-4'-hidroxi-3,4,5-trimetoxiestilbeno. (69)

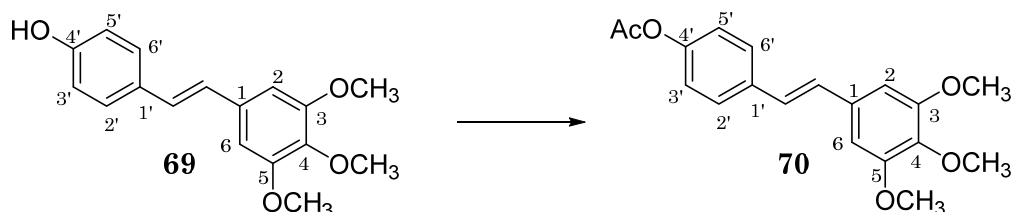
IR (película, cm^{-1}): 3307, 2933, 1708, 1581, 1128, 910, 732.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$, H-2',6'), 6.96 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$, OH-ArH β C=CHAr), 6.87 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$, OHArCH=CH α Ar), 6.83 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$, H-3',5'), 6.71 (2H, s, H-2,6), 3.91 (6H, s, OCH_3), 3.87 (3H, s, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 155.4 (C-4'), 153.3 (C-3), 153.3 (C-5), 137.5 (C-4), 133.4 (C-1), 130.0 (C-1'), 127.8 (C-2'), 127.8 (C-6'), 127.7 (OHAr-C=C-Ar), 126.5 (OH-Ar-C=C-Ar'), 115.6 (C-3'), 115.6 (C-5'), 103.2 (C-2), 103.2 (C-6), 60.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (Na) $^+$: 309,1097 encontrado: 309.1087

ACETILACIÓN DE **69** : **70**



Sobre una disolución de **69** (80 mg, 0.24 mmol) en piridina (1ml) se añade Ac₂O (2ml). Se deja en agitación y a temperatura ambiente 12 horas. Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2N, NaHCO₃ al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y evapora el disolvente dando **70** (85 mg, 93%).

(E)-4-acetato-3,4,5-trimetoxiestilbeno. (70)

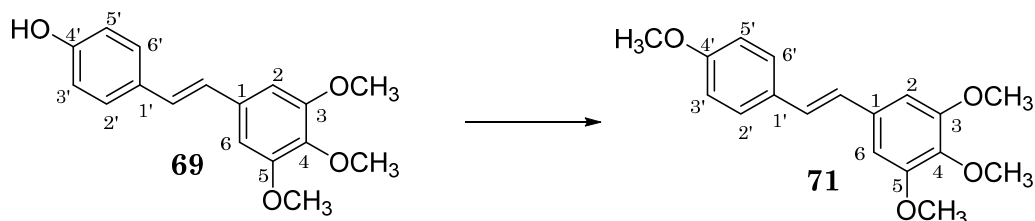
IR (película, cm⁻¹): 2937, 2839, 1762, 1579, 1508, 1421, 1342, 1213, 1008, 912, 839, 628.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.49 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-2',6'), 7.08 (1H, d, *J*=8.0 Hz, H-3',5'), 6.97 (1H, s, H-2,6), 6.72 (2H, s, HC=CH), 3.90 (6H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 2.29 (3H, s, CH₃CO).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 169.4 (COCH₃), 153.4 (C-3), 153.4 (C-5), 150.0 (C-4'), 138.1 (C-4), 135.0 (C-1'), 132.9 (C-1), 128.9 (AcAr-C=C-Ar), 127.3 (C-2'), 127.3 (C-6'), 127.1 (AcAr-C=C-Ar'), 121.8 (C-3'), 121.8 (C-5'), 103.6 (C-2), 103.6 (C-6), 60.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 21.1 (CH₃CO).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₁₉H₂₀O₅ (Na)⁺: 351.1203 encontrado: 351.1199.

REACCIÓN DE 69 CON TMSCHN₂ : 71



Sobre una disolución de **73** (113mg, 0,4 mmol) en CHCl₃/MeOH (67:33) enfriada a 0° C y bajo atmósfera de argón se adiciona TMSCHN₂ (0.59 ml, 1,19 mmol) y se deja a temperatura ambiente 22h. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente, el bruto que se obtiene se cromatografía sobre sílice flash eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 7:3 obteniéndose **71** como un sólido amarillo claro. (50 mg, 42%).

(E)-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno. (71)

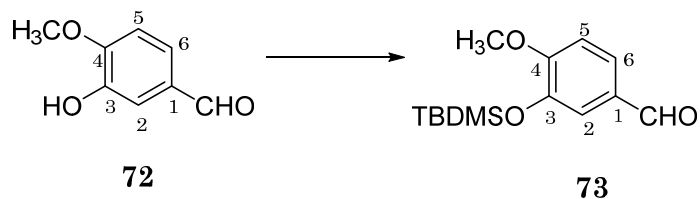
IR (película, cm⁻¹): 2935, 2835, 1581, 1512, 1463, 1244, 1128, 1004, 833, 736, 526.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.44 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2',6'), 6.91 (1H, d, *J*=16 Hz, MeOArHC=CHAr), 6.90 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, H-3',5'), 6.89 (1H, d, *J*=16 Hz, MeOArHC=CHAr), 6.71 (1H, s, H-2,6), 3.90 (6H, s, OCH₃), 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 159.3 (C-4'), 153.4 (C-3), 153.4 (C-5), 137.7 (C-4), 133.4 (C-1), 130.0 (C-1'), 127.7 (HC=CH), 127.6 (C-2'), 127.6 (C-6'), 126.5 (HC=CH), 114.1 (C-5'), 114.1 (C-3'), 103.4 (C-2), 103.4 (C-6), 60.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₁₈H₂₀O₄ (H)⁺: 301.1434 encontrado: 301.1439.

REACCIÓN DE 72 CON TBDMSCl : 73



Sobre una disolución de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (801 mg, 5 mmol) en DMF seca (16 ml), se añade N,N diisopropiltilamina (DIPEA) (1.36 ml) y TBDMSCl (961 mg, 6 mmol). Se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 2h. Pasado ese tiempo, se enfría a 0 °C y se añade agua. Se extrae con AcOEt, y los extractos orgánicos se lavan con NaHCO₃ 10% y NaCl saturada. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente obteniéndose **73** (1.35 g, 96 %).

3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxibenzaldehído (73)

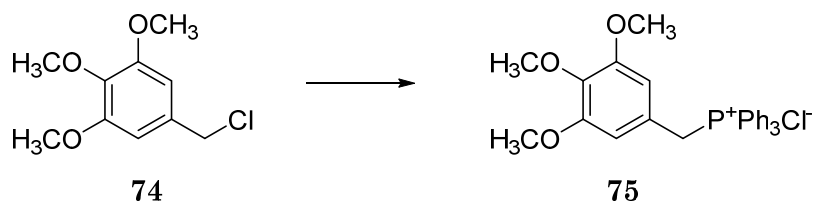
IR (película, cm⁻¹): 2931, 2858, 1701, 1595, 1436, 1280, 1132, 1026, 850, 783.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9.58 (1H, s, CHO), 7.20 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-6), 7.15 (1H, s, H-2), 6.70 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-5), 3.63 (3H, s, OCH₃), 0.78 (9H, s, (CH₃)₃CSi), -0.09 (6H, s, (CH₃)₂Si).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 190.2 (CHO), 156.2 (C-4), 145.2 (C-3), 130.0 (C-1), 126.2 (C-6), 119.4 (C-2), 110.9 (C-5), 55.1 (OCH₃), 25.4 ((CH₃)₃CSi), 18.1 ((CH₃)₃CSi), -4.95 ((CH₃)₂Si).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C₁₄H₂₃O₃Si(H)⁺: 267.1411 encontrado: 267.1410.

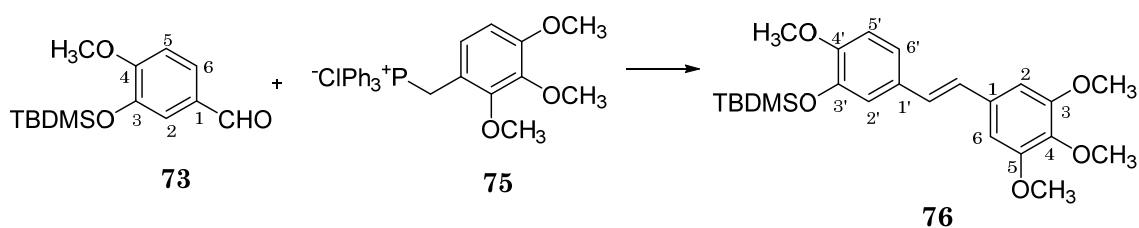
REACCIÓN DE 74 CON PPh₃ : 75



Sobre una disolución de 3,4,5-trimetoxibencilcloruro, **74** (2.62 g, 12 mmol) en tolueno seco (39 ml), se añade la PPh₃ (3.17 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. Después se calienta a 130 °C durante 7h, pasado ese tiempo se deja enfriar sobre hielo y se filtra en placa filtrante, obteniéndose **75** (5.96 g, 100%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 7.82-7.60 (15H, m, PPh₃), 6.41 (2H, d, J = 1.8 Hz, H-2,6), 5.45 (2H, d, J = 14 Hz, CH₂-P), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.50 (3H, s, OCH₃).

REACCIÓN DE WITTIG DE 73 CON 75 : 76



A una suspensión de **75** en THF seco (6.9 ml) en atmósfera de argón y a -78 °C, se añade nBuLi 1.6M en hexano (0.57 ml, 0.92 mmol) y se agita durante 20 min. Pasado ese tiempo se adiciona **73** (230 mg, 0.83 mmol) disuelto en THF seco (1.73 ml) *via cannula* y se agita 3.30h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade hielo y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturada. Se secan sobre Na₂SO₄ y se filtra y evapora el disolvente dando un residuo, que se cromatografía sobre

silica gel, eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 95:5, obteniéndose **76** (111 mg, 30%).

(E)-3'-tert-butilidimetilsililoxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno. (76)

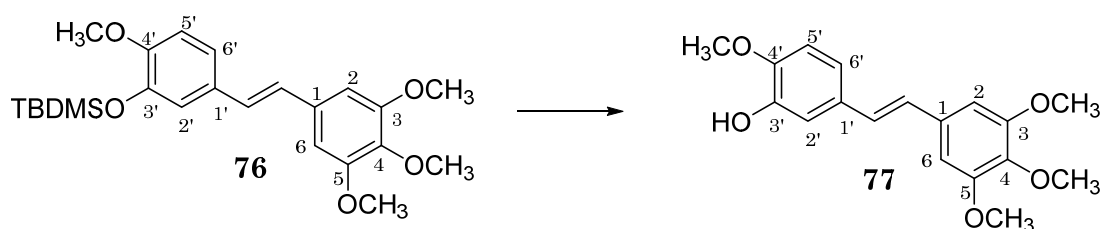
IR (película, cm^{-1}): 2954, 2931, 2856, 1577, 1508, 1425, 1282, 1236, 1128, 842, 783.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6'), 6.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6'), 6.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5'), 6.50 (2H, s, H-2,6), 6.47 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, TBDMS-Ar-H $_{\beta}$ C=CH-Ar), 6.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, TBDMS-ArCH=CH $_{\alpha}$ Ar), 3.83 (3H, s, OCH $_3$), 3.77 (3H, s, OCH $_3$), 3.70 (6H, s, OCH $_3$), 0.93 (9H, s, (CH $_3$) $_3$ CSi), 0.06 (6H, s, (CH $_3$) $_2$ Si).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 152.0 (C-5), 152.0 (C-3), 149.3 (C-4'), 143.7 (C-3'), 136.1 (C-4), 132.1 (C-1), 129.1 (C-1'), 128.7 (TBDMS-Ar-C=C-Ar), 127.8 (TBDMS-Ar-C=C-Ar), 121.9 (C-6'), 120.3 (C-2'), 110.7 (C-5'), 105.0 (C-6), 105.0 (C-2), 60.0 (OCH $_3$), 55.0 (OCH $_3$), 54.5 (OCH $_3$), 24.7 ((CH $_3$) $_3$ CSi), 17.4 ((CH $_3$) $_3$ C), -5.74 ((CH $_3$) $_2$ Si).

E.M.A.R.I.E.: calcd para C $_{24}$ H $_{34}$ O $_5$ Si(H) $^+$: 431.2248 encontrado: 431.2246.

REACCIÓN DE 76 CON TBAF : 77



Sobre una disolución de **76** (1.41 g, 3 mmol) en THF seco (29.7 ml) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añade TBAF y se deja en agitación 20 min. Pasado ese tiempo se añade H $_2$ O y extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtra y evapora el

disolvente. El bruto obtenido se cromatografía sobre silica gel eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 8:2, obteniéndose **77** (610 mg, 60%).

(E)-3'-hidroxi-3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno. (77)

Trans-combrestastatin A-4

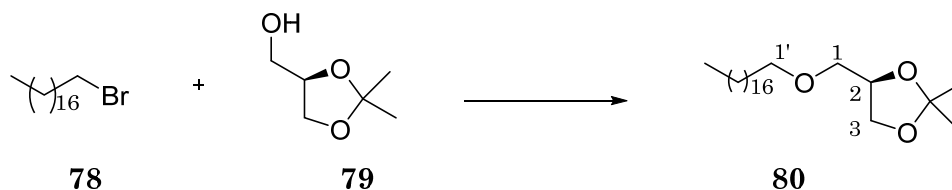
IR (película, cm^{-1}): 3431, 2937, 1577, 1500, 1274, 1236, 1126, 1004, 854, 761.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 6.91 (1H, s, H-2') 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6'), 6.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5'), 6.52 (2H, s, H-2,6), 6.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OH-Ar-H β C=CH-Ar'), 6.40 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OH-Ar-CH=CH α -Ar'), 5.63 (1H, s, OH), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.68 (6H, s, OCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 152.8 (C-5), 152.8 (C-3), 145.8 (C-3'), 145.2 (C-4'), 137.1 (C-4), 132.7 (C-1), 130.6 (C-1'), 129.5 (OHAr-C=C-Ar), 129.0 (OH-Ar-C=C-Ar), 121.0 (C-6'), 115.0 (C-2'), 110.3 (C-5'), 106.1 (C-6), 106.1 (C-2), 60.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 55.9 (OCH_3).

E.M.A.R.I.E.: calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (M+H) $^+$: 317.1383 encontrado: 317.1375.

REACCIÓN DE R-SOLKETAL CON BROMOOCTADECANO : 80



A una disolución de R-solketal **79** (509 mg, 4 mmol) en tolueno (7,7 ml), se añade lentamente NaNH_2 (150 mg, 4 mmol) y se calienta a ebullición (113 $^\circ\text{C}$) 1h en atmósfera de argón. Se enfría y se adiciona bromooctadecano, **78** (1,3 g, 4 mmol), después se calienta a ebullición durante 3h, después se deja a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se controla por CCF. Pasado ese tiempo, se enfría, se añade hielo y NH_4Cl saturado. Se extrae con AcOEt se lava con H_2O y NaCl saturado. Se

seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente para obtener 1,22 g del bruto que se cromatografía sobre silica gel eluyéndose con mezclas de hexano / AcOEt 95:5 obteniéndose **80** (1 g, 70 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.27 (c = 1.62, \text{CHCl}_3).$$

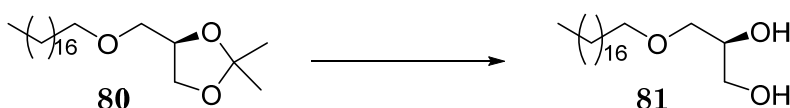
IR (película, cm⁻¹): 2985, 2924, 2854, 1465, 1369, 1255, 1118, 1057, 849.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.26 (1H, quin, *J* = 6.0 Hz, H-2), 4.06 (1H, dd, *J* = 8.2 y 6.0 Hz, H_A-3), 3.73 (1H, dd, *J* = 8.2 y 6.0 Hz, H_B-3), 3.51 (1H, dd, *J* = 9.9 y 6.0 Hz, H_A-1), 3.47 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 3.41 (1H, dd, *J* = 9.9 y 5.6 Hz, H_B-1), 1.56 (2H, m, H-2'), 1.42 y 1.36 (3H, s, c/u, Me₂C-), 1.25 (30 H, m, H-3'-17'), 0.88 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H-18).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): 209.3 (Me₂C-), 74.7 (C-2), 71.9 (C-1'), 71.8 (C-1), 66.9 (C-3), 31.9 (C-16'), 29.4 (C-2'), 29.4 (C-4'-15'), 26.7 y 25.4 (Me₂C-), 26.0 (C-3'), 22.6 (C-17'), 14.0 (C-18').

EMESIAR: calcd para C₂₄H₄₈O₃ (M+H)⁺: 385.3676 observado 385.3680.

REACCIÓN DE **80** CON *p*-TsOH



Sobre una mezcla de **80** (620 mg, 1.61 mmol) en MeOH (5.36 ml), se añade *p*-TsOH (306 mg, 1.61 mmol) y se calienta a 40 °C y bajo atmosfera de argón durante 8h. La reacción se controla por CCF. Se añade agua y se extrae con Et₂O, se lava con NaHCO₃ 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. Se obtiene **81** (580 mg, 100 %) que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

1-O-octadecil-glicerol (81)

$[\alpha]_D^{22} = +0.95$ (c 0.84, CHCl_3)

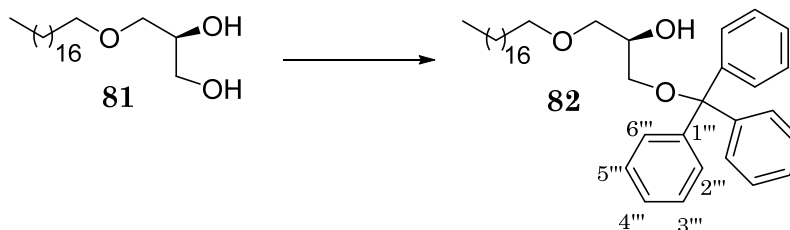
IR (película, cm^{-1}): 3325, 2918, 2849, 1370, 1119, 1063.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3.85 (1H, dddd, $J = 6.0, 6.0, 4.0$ y 4.0 Hz, H-2), 3.71 (1H, dd, $J = 11.4$ y 4.0 Hz, H_A -3), 3.63 (1H, dd, $J = 11.4$ y 6.0 Hz, H_B -3), 3.53 (1H, dd, $J = 9.6$ y 4.0 Hz, H-1'), 3.49 (1H, dd, $J = 9.6$ y 6.0 Hz, H_B -1), 3.47 (1H, ddd, $J = 9.3, 6.7$ y 6.7 Hz, H-1'), 3.44 (1H, ddd, $J = 9.3, 6.7$ y 6.7 Hz, H_B -1'), 1.56 (2H, m, H-2'), 1.25 (30H, m, H-3'-17'), 0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H-18').

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): 72.4 (C-1), 71.8 (C-1'), 70.4 (C-2), 64.2 (C.3), 31.8 (C-16'), 29.5 (C-2'), 29.5 (C-4'-15'), 26.0 (C-3'), 22.6 (C-17'), 14.0 (C-18').

EMESIAR: calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (M+H)⁺: 367.3183 observado 367.3194.

REACCIÓN DE 81 CON TrCl



A una disolución de **81** (118 mg, 0.3 mmol) en piridina (2.3 ml), se añade a temperatura ambiente TrCl (105 mg, 0.4 mmol). Se calienta a 100 °C durante 3h en atmósfera de argón. La reacción se controla por CCF. Transcurrido dicho tiempo se enfría, se añade agua y se extrae con AcOEt. Se lava con HCl 2M, NaHCO_3 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El bruto obtenido se cromatografía sobre silica gel eluyéndose sobre mezclas de hexano/AcOEt 95:5 obteniéndose **82** (214 mg, 100%).

1-O-octadecil-3-O-tritil-glicerol (82)

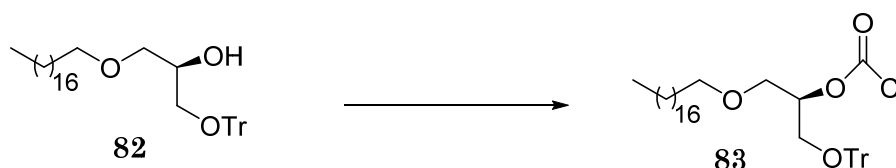
IR (película, cm^{-1}): 3400, 29244, 2853, 1450, 1092, 705.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 7.44 (3H, d, c/u , $J = 8.3$ Hz, c/u , H-2''' y 6'''), 7.34-7.23 (9H, m, H-3''', 4''' y 5'''), 3.95 (1H, m, H-2), 3.53-3.40 (2H, m, H-1), 3.43 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-1'), 3.20 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, H-3), 1.54 (2H, m, H-2'), 1.26 (30H, m, H-3'-17'), 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz, H-18').

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 144.2 (C-1'''), 128.9 (C-3''' y 5'''), 128.1 (C-2''' y 6'''), 127.3 (C-4'''), 86.9 (-CPh₃), 72.3 (C-1'), 71.9 (C-1), 70.1 (C-2), 64.9 (C-3), 32.2 (C-16'), 30.0-29.6 (C-2', 4'-15'), 26.4 (C-3'), 23.0 (C-17'), 14.4 (C-18');

EMESIAR calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 609.4278, observado 609.4260.

REACCIÓN DE 82 CON DIFOSGENO : 83



A una disolución de **82** (1.09 g, 1.86 mmol) en THF (3.7 mL), enfriada a 0 °C y en atmósfera de Ar, se añade triclorometilcloroformiato (difosgeno) (219 mg, 1.11 mmol) y N,N-dimetilanilina (225 mg, 1.86 mmol) lentamente. Tras 10 min. agitando a dicha temperatura, se deja a t.a. durante toda la noche. Se adiciona Et_2O , se filtra, y se lava con HCl 0.2M, NaOH 0.2M y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo así **83** (1.11 g, 92%).

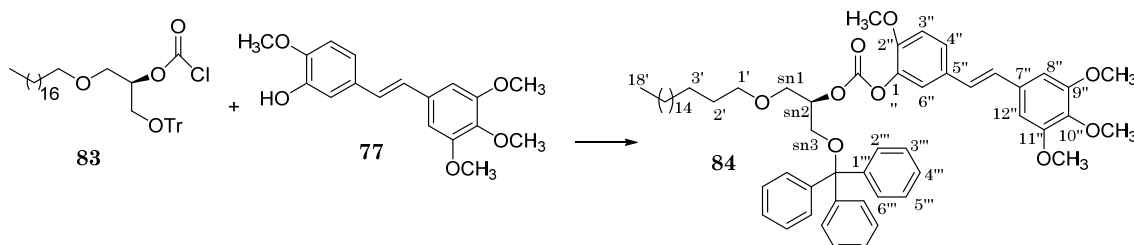
1-O-octadecil-2-clorocarbonil-3-O-tritil-glicerol (83):

IR (película, cm^{-1}): 2924, 2852, 1780, 1449, 1168, 840, 764, 702.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 7.46-7.41 (3·2H, d, c/u, $J = 8.0$ Hz, H-2''' y 6'''), 7.36-7.20 (9H, m, H-3''', 4''' y 5'''), 5.26 (1H, m, H-2), 3.74 (1H, dd, $J = 11.4$ y 6.6 Hz, H_A -1), 3.65 (1H, dd, $J = 11.4$ y 4.4 Hz, H_B -1), 3.42 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 3.37-3.25 (2H, m, H-3), 1.54 (2H, m, H-2'), 1.27 (30H, m, H3'-17'), 0.89 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H-18').

^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): 150.6 (-O-CO-Cl), 143.7 (C-1'''), 128.9 (C-3'''y5'''), 128.2 (C-2''' y C-6'''), 127.2 (C-4'''), 87.2 (-CPh3), 80.9 (C-2), 72.0 (C-1'), 69.1 (C-1), 62.5 (C-3), 32.3 (C-16'), 30.0-29.7 (C-2',4'-15'), 26.3 (C-3'), 23.0 (C-17'), 14.4 (C-18').

REACCIÓN DE 83 CON 77 : 84



Sobre una disolución del clorocarbonato **83** (142 mg, 0.2 mmol) en tolueno seco (1.1 ml) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona DMAP (13.6 mg, 0.1 mmol) y DIPEA (49 μl , 0.1 mmol). Posteriormente se añade **77** (69.3 mg, 0.2 mmol) disuelto en tolueno (1.1 ml). Se deja en agitación y a 0 °C durante 10 min. y después a temperatura ambiente durante 6h. La reacción se controla por CCF. Pasado ese tiempo se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía sobre silica gel eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 95:5, obteniéndose **84** (99 mg, 49%).

Compuesto 84.

$[\alpha]_D^{22} = + 2.54$ ($c=0.63$, CHCl_3)

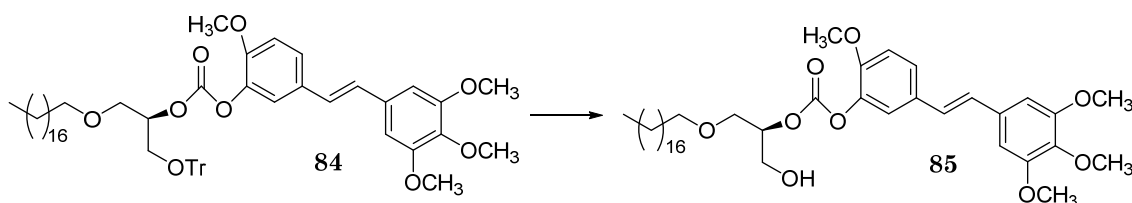
IR (película, cm^{-1}) 2924, 2853, 1763, 1578, 1508, 1254, 1128, 766, 708.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (3.2 H, d, c/u , $J = 7.3$ Hz, H-2'' y 6''), 7.32-7.22 (9H, m, H-3'', 4'' y 5''), 7.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-4''), 7.14 (1H, s, H-6''), 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-3''), 6.52 (2H, s, H-8'' y 12''), 6.48 (2H, s, $\text{H}_\beta\text{C}=\text{CH}_\alpha$), 5.12 (1H, m, H-2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.70 (6H, s, OCH_3), 3.69 (3H, s, OCH_3), 3.65 (2H, m, H-1), 3.42 (2H, m, H-1'), 3.37-3.31 (2H, m, H-3), 1.52 (2H, m, H-2'), 1.27 (30H, m, H-3'-17'), 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-18').

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 153.0 (C-9''), 153.0 (C-11''), 150.4 (C-2''), 143.7 (C-1''), 140.0 (C-1''), 137.3 (C-10''), 132.3 (C-7''), 130.1 (C-5''), 129.7 (C=C), 128.7 (C-5''), 128.7 (C-3''), 128.5 (C=C), 127.8 (C-6''), 127.7 (C-6''), 127.0 (C-4''), 123.0 (C-4''), 112.1 (C-3''), 106.0 (C-12''), 86.7 (CPh_3), 77.0 (C-Sn2), 71.7 (C-1'), 69.1 (C-sn1), 62.6 (C-sn3), 60.8 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 31.9 (C-16'), 29.6 (C-2',4'-15'), 26.0 (C-3'), 22.7 (C-17'), 14.1 (C-18').

EMESIAR., calculado para, $\text{C}_{59}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Na}$ 951.5381, observado 951.5391

REACCIÓN DE 84 CON BF_3 : 85



Sobre una disolución de **84** (29 mg, 0.04 mmol) en CHCl_3 a 0°C y bajo atmósfera de argón se adiciona $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5.6 μl , 0.04 mmol). Se deja en agitación durante 10 min., la reacción se controla por CCF. Pasado ese tiempo se añade un mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2:2:1), se extrae con AcOEt . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. Se obtiene un bruto que se cromatografía sobre silica gel, eluyendo con mezclas de hexano/ AcOEt 95:5, se obtiene **85** (10 mg, 50 %).

Compuesto 85.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1.36 \text{ (c 0.25, CHCl}_3\text{)}$$

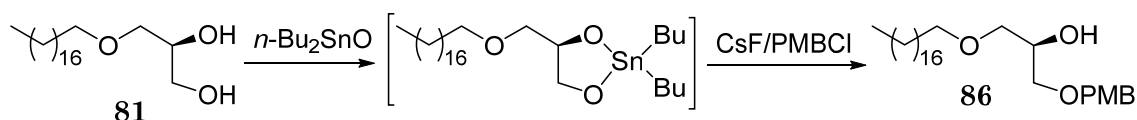
IR (película, cm^{-1}) 3510, 2924, 2852, 1762, 1577, 1508, 1253, 1128.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, H-4''), 7.10 (1H, s, H-6''), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-3''), 6.49 (2H, s, H-8'', 12''), 6.46 (2H, s, HC=CH), 4.89 (1H, m, *sn*-2), 3.90 (2H, m, *sn*-3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.70 (6H, s, OCH_3), 3.75-3.60 (2H, m, *sn*-1), 3.50-3.47 (2H, m, H-1'), 1.56 (2H, m, H-2'), 1.25 (30H, m, H-3'-17'), 0.88 (3H, t, $J = 6.4$ Hz, H-18').

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 154.2 (O-CO-O), 152.9 (C-9''), 152.9 (C-11''), 150.1 (C-2''), 139.7 (C-1''), 137.2 (C-10''), 132.3 (C-7''), 130.1 (C-5''), 129.8 (C=C), 127.9 (C-4''), 122.7 (C-6''), 112.2 (C-3''), 105.8 (C-8''), 105.8 (C-12''), 77.3 (C-*sn*2), 72.0 (C-1'), 69.3 (C-*sn*1), 62.4 (C-*sn*3), 60.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 31.9 (C-16'), 29.7-29.3 (C-2'), 29.7-29.3 (C-4'-15'), 26.0 (C-3'), 22.6 (C-17'), 14.1 (C-18').

EMESIAR. en MeOH, calculado para, $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{NO}_9$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) 704.4732, observado 704.4738

REACCIÓN DE 81 CON $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ /PMBCl : 86



Sobre una disolución de **81** (200 mg, 0.58 mmol) en tolueno (3.4 mL), se añade óxido de di-*n*-butil estaño (144 mg, 0.58 mmol) y en “Dean Stark” se calienta a ebullición durante 2h. Transcurrido dicho tiempo se evapora el tolueno, obteniéndose un sólido de color blanco, al cual se adiciona CsF (167

mg, 1.1 mmol) y se mantiene a alto vacío durante 1.30h. Después se disuelve en 3.4 mL de DMF, se añade PMBCl (258 mg, 1.65 mmol) y se deja agitando en atmósfera de Ar durante toda la noche. Se añade 1 mL de H₂O y AcOEt y se agita 15 min. Se filtra sobre sílice gel y la disolución resultante se lava con agua y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash (Hex/AcOEt 96/4), separándose **86** (215 mg, 80%)

1-O-octadecil-3-O-p-metoxibencil-sn-glicerol (86):

$[\alpha]_{D^{20}} = +1.2$ (c 0.11, CHCl₃)

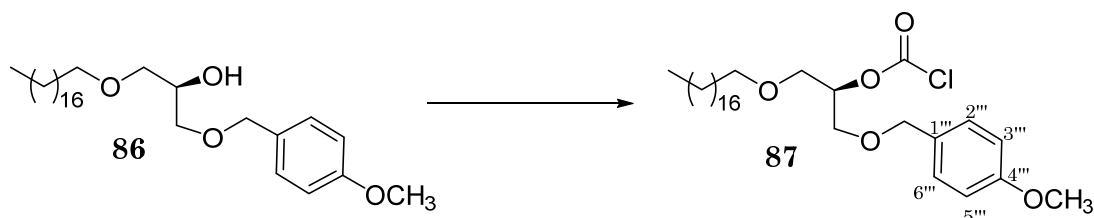
IR (película, cm⁻¹) 3485, 3404, 2916, 2846, 1470, 1031

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-2''' y H-6'''), 6.89 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-3''' y H-5'''), 4.50 (2H, s, -OCH₂Ar), 3.98 (1H, quin, $J = 4.8$ Hz, H-sn2), 3.82 (3H, s, -OMe), 3.65-3.55 (6H, m, sn1, 1', sn3), 1.56 (2H, m, H-2'), 1.28 (30H, m, H-3'-17'), 0.89 (3H, t, $J = 6.2$ Hz, H-18')

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C-4'''), 130.1 (C-1'''), 129.3 (C-2'''), 129.3 (C-6'''), 113.8 (C-3'''), 113.8 (C-5'''), 73.1 (-OCH₂Ar), 71.7 (C-1'), 71.6 (C-sn1), 71.0 (C-sn3), 69.5 (C-sn2), 55.2 (C-OMe), 31.9 (C-16'), 29.5 (C-2'), 29.5 (C-4'-15'), 26.1 (C-3'), 22.7 (C-17'), 14.1 (C-18')

EMESIAR calculado para C₂₉H₅₂O₄ (M+Na⁺) 487.3758, observado 487.3773.

REACCIÓN DE 86 CON DIFOSGENO: 87



A una disolución de **86** (240 mg, 1 mmol) en THF (1.02 ml), se añade a 0 °C y bajo atmósfera de Ar, triclorometilcloroformiato (62 μ l, 0.51 mmol) y N,N dimetanilina (65 μ l, 0.51 mmol) lentamente. Se deja agitando a 0 °C durante 15 min. y a continuación se calienta a t.a. 12h. Tras dicho tiempo se adiciona Et₂O y la parte soluble se separa por filtración. El filtrado se lava con HCl 0.2M, NaOH 0.2M y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **87** (238 mg, 70 %).

1-O-octadecil-2-clorocarbonil-3-O-p-metoxibencil -sn-glicerol (87):

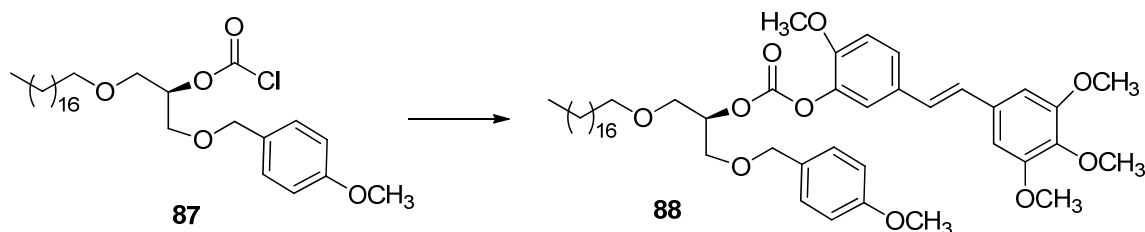
IR (película, cm⁻¹) 2924, 2852, 1780, 1166

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, c/u, H-2''' y H-6'''), 6.89 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, c/u, H-3''' y H-5'''), 5.16 (1H, quin, $J = 4.8$ Hz, sn2), 4.49 (2H, s, -OCH₂Ar), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.64-3.59 (4H, m, sn1 y sn3), 3.44-3.38 (2H, m, H-1'), 1.54 (2H, m, H-2'), 1.25 (30H, m, H-3'-17'), 0.89 (3H, t, $J = 6.2$ Hz, H-18')

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C-4'''), 154.9 (-O-CO-Cl), 129.8 (C-1'''), 129.5 (C-2''' y 6'''), 114.1 (C-3''' y 5'''), 80.5 (C-sn2), 73.3 (-OCH₂Ar), 72.1 (C-1'), 68.9 (C-sn1), 67.9 (C-sn3), 55.5 (C-OCH₃), 32.2 (C-16'), 29.8 (C-2'), 29.8 (C-4'-15'), 26.2 (C-3'), 22.9 (C-17'), 14.3 (C-18')

EMESIAR en MeOH, calculado para ester metílico, C₃₁H₅₄O₆ (M+Na⁺) 545.3813, observado 545.3808.

REACCION DE 87 CON 77 : 88



A una disolución de **87** (238 mg, 0.45 mmol) en tolueno (2.26 mL), se añade DIPEA (0.11 ml, 0.63 mmol) y DMAP (30 mg, 0.25 mmol), se enfría a 0 °C y en atmósfera de Ar se adiciona una disolución de **77** (292 mg, 0.92 mmol) en tolueno (4.62 mL). A continuación se deja agitar a dicha temperatura durante 15 min. y después se deja a t.a. toda la noche. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice flash (Hex/AcOEt 99/1) obteniéndose **88** (253 mg, 100 %).

Compuesto 88

$[\alpha]_D^{20} = +1.12$ (*c* 0.57, CHCl₃)

IR (película, cm⁻¹) 2924, 2852, 1762, 1577, 1512, 1458, 1249, 1211, 1128, 1085, 1033.

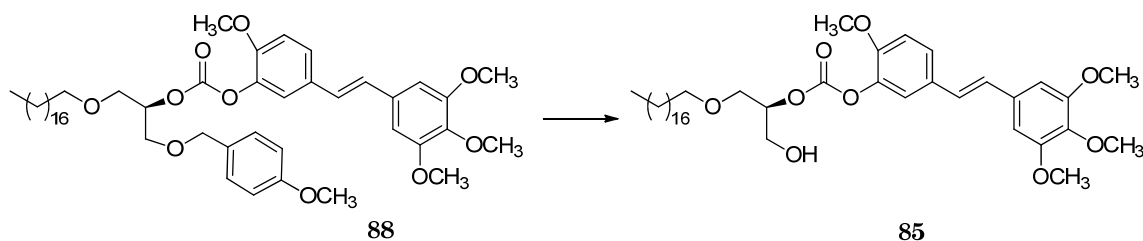
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2''', 6'''), 7.14 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz, H-4''), 7.11 (1H, s, H-6''), 6.86 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3''', 5'''), 6.84 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-3''), 6.49 (2H, s, H-8'', 12''), 6.45 (2H, s, HC=CH), 5.02 (1H, m, *sn*-2), 4.53 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, O-CH₂Ar), 4.48 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, OCH₂Ar), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.69 (6H, s, OCH₃), 3.69-3.65 (2H, m, H-*sn*3), 3.69-3.65 (2H, m, *sn*-1), 3.48-3.42 (2H, m, H-1'), 1.54 (2H, m, H-2''), 1.25 (30 H, m, H-3'-H-17'), 0.88 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, H-18').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) 159.2 (C-4'''), 154.2 (O-CO-O), 152.9 (C-9''), 152.9 (C-11''), 150.2 (C-2''), 140.9 (C-1''), 137.2 (C-10''), 132.3 (C-7''), 130.1 (C-5''), 130.0 (C-1'''), 129.7 (C=C), 129.2 (C-2''), 129.2 (C-6'''), 128.4 (C=C), 127.7 (C-4''), 122.8 (C-6''), 113.7 (C-3'''), 113.7 (C-5'''), 112.2 (C-3''), 105.9 (C-8''), 105.9 (C-12''), 77.0 (C-*sn*2), 73.0 (OCH₂Ar), 71.7 (C-1'), 68.8 (C-*sn*1), 68.1 (C-*sn*3),

60.8 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 31.9 (C-16'), 29.6 (C-2'), 29.6 (4'-15'), 26.0 (C-3'), 22.6 (C-17'), 14.1 (C-18').

EMESIAR. en MeOH, calculado para, C₄₈H₇₄NO₁₀ (M+NH₄⁺) 824.5307, observado 824.5313

REACCIÓN DE 88 CON DDQ : 85



A una mezcla de **88** (125 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂/H₂O 18:1 (1.77 mL), se añade DDQ (43.6 mg, 0.19 mmol). La reacción se controla por CCF. Tras 1 h 15 min. agitando a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se adiciona NaHCO₃ 6%. A continuación se extrae con CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ 6% y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se cromatografía sobre de gel de sílice flash, eluyendo con Hex/AcOEt 97:3, se obtiene **85** (23 mg, 22%)

Compuesto 85

[α]_D²⁰ = +1.36 (c 0.25, CHCl₃)

IR (película, cm⁻¹) 3510, 2924, 2852, 1762, 1577, 1508, 1253, 1128.

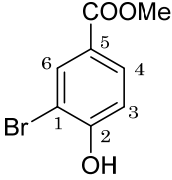
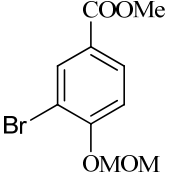
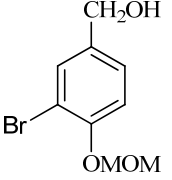
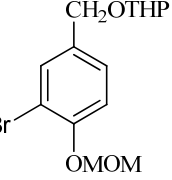
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz, H-4'''), 7.10 (1H, s, H-6''), 6.86 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-3''), 6.49 (1H, s, H-8'', 12''), 6.46 (2H, s, HC=CH), 4.89 (1H, m, *sn*-2), 3.89 (2H, m, *sn*-3), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.70 (6H, s, OCH₃), 3.75-3.60 (2H, m, *sn*-1), 3.50-3.47 (2H, m, H-1'), 1.56 (2H, m, H-2'), 1.25 (30H, m, H-3'-17'), 0.88 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, H-18').

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 154.2 (O-CO-O), 152.9 (C-9''), 152.9 (C-11''), 150.1 (C-2''), 139.7 (C-1''), 137.2 (C-10''), 132.3 (C-7''), 130.1 (C-5''), 129.8 (C=C), 127.9 (C-4''), 122.7 (C-6''), 112.2 (C-3''), 105.8 (C-8''), 105.8 (C-12''), 77.3 (C-sn2), 72.0 (C-1'), 69.3 (C-sn1), 62.4 (C-sn3), 60.9 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 31.9 (C-16'), 29.7-29.3 (C-2'), 29.7-29.3 (C-4'-15'), 26.0 (C-3'), 22.6 (C-17'), 14.1 (C-18').

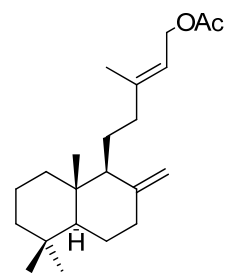
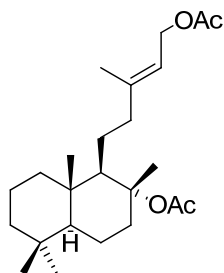
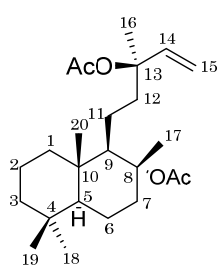
EMESIAR. en MeOH, calculado para, $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{NO}_9$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$) 704.4732, observado 704.4738

TABLAS DE 13C Y BIDIMENSIONALES

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

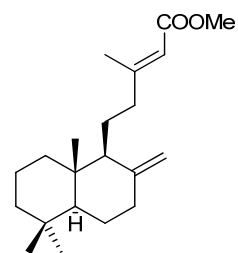
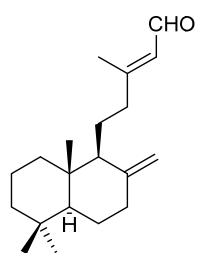
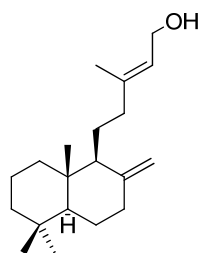
				
C/n°	2	3	4	5
1	110.3	112.6	113.1	113.0
2	156.6	157.6	153.4	153.4
3	116.1	114.9	116.4	116.2
4	131.2	130.6	127.4	128.3
5	124.1	125.0	136.2	133.6
6	134.3	135.1	132.3	133.2
MeCOO	166.0	165.9		
MeCOO	52.5	52.4		
OCH ₂ O		95.0	95.4	95.4
OCH ₃		56.8	56.6	56.6
CH ₂ O			64.4	67.9
2'				97.9
3'				30.7
4'				19.5
5'				25.6
6'				62.4

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	7	8	9
1	39.6	39.6	39.2
2	18.4	18.4	19.4
3	42.0	42.0	42.3
4	33.2	33.2	33.6
5	55.7	55.7	55.7
6	20.0	20.0	24.5
7	38.9	38.9	38.8
8	88.0	88.1	148.6
9	58.8	58.7	56.4
10	39.6	39.5	39.2
11	19.6	24.5	23.9
12	42.6	42.8	39.7
13	83.3	143.2	142.9
14	142.0	118.0	118.2
15	113.1	61.5	61.4
16	23.6	16.6	16.5
17	22.9	23.0	106.2
18	33.4	33.4	33.6
19	22.2	21.1	21.7
20	15.8	15.8	14.5
MeCOO	170.2	171.1	170.8
MeCOO	169.8	170.1	
MeCOO	21.5	21.5	20.9
MeCOO	20.5	20.5	

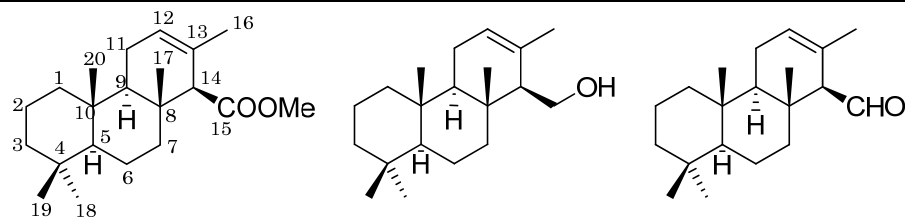
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	10	11	12
1	38.7	38.3	39.1
2	19.6	19.4	19.4
3	42.3	42.1	42.2
4	33.8	33.3	33.6
5	55.7	55.6	55.6
6	24.6	21.4	21.6
7	38.6	39.1	38.4
8	148.8	142.0	148.4
9	56.5	56.3	56.3
10	39.9	39.7	39.1
11	21.9	24.5	23.9
12	39.3	39.5	39.7
13	140.7	164.0	161.0
14	123.3	127.1	115.0
15	59.6	190.5	167.3
16	16.6	19.1	18.9
17	106.5	106.4	106.4
18	33.8	33.5	33.6
19	22.0	21.4	21.7
20	14.7	14.5	14.5
MeCOO			50.7

Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

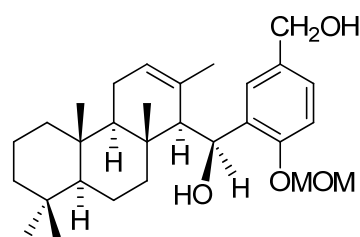
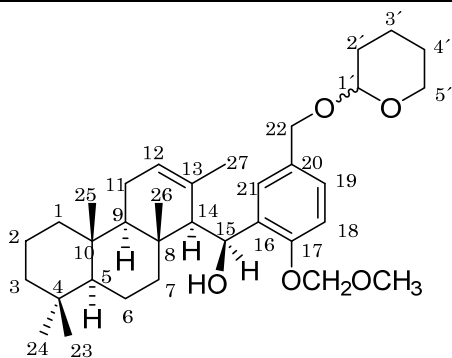
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	13	14	15
1	40.0	39.9	39.8
2	18.7	18.7	18.3
3	41.9	41.5	41.8
4	33.2	33.1	33.1
5	56.6	56.7	56.4
6	18.6	18.5	18.3
7	41.9	41.9	41.8
8	36.6	36.2	37.2
9	54.5	54.8	53.9
10	37.5	37.2	37.4
11	22.8	22.5	22.6
12	124.0	123.8	125.1
13	129.1	132.7	127.6
14	62.7	57.7	68.0
15	173.6	60.8	206.4
16	21.2	21.6	21.4
17	15.8	15.7	16.5
18	33.5	33.3	33.3
19	21.7	21.7	21.6
20	15.6	15.7	15.8
MeCOO	50.9		

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

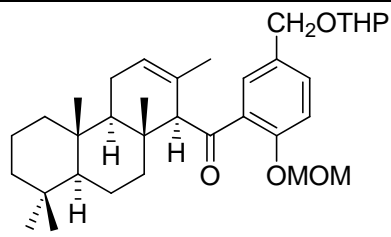
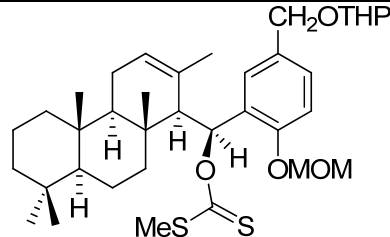
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



16				18			
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
1	40.1	21	128.1	1	40.1	21	127.3
2	19.0	22	68.5	2	19.0	22	65.4
3	41.9	23	21.7	3	41.9	23	21.7
4	33.1	24	33.4	4	33.1	24	33.4
5	56.7	25	16.3	5	56.7	25	16.3
6	18.5	26	16.2	6	18.5	26	16.2
7	41.7	27	24.6	7	41.8	27	24.6
8	38.0	1'	97.1	8	37.3	1'	
9	55.3	2'	30.5	9	55.3	2'	
10	37.3	3'	19.4	10	37.3	3'	
11	22.3	4'	25.5	11	22.3	4'	
12	126.6	5'	62.1	12	126.8	5'	
13	132.8	OCH ₂ O	93.7	13	134.4	OCH ₂ O	97.8
14	59.0	OCH ₃	56.2	14	58.9	OCH ₃	56.3
15	67.3			15	67.3		
16	134.2			16	132.6		
17	153.0			17	153.1		
18	113.0			18	113.1		
19	127.3			19	126.4		
20	130.5			20	133.4		

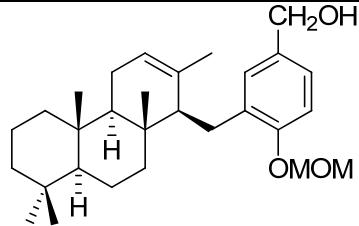
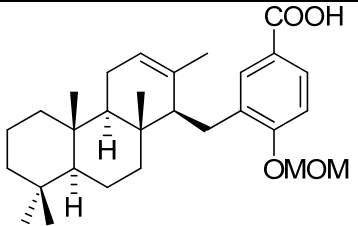
*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

							
19				22			
C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C
1	39.7	21	129.1	1	40.1	21	130.7
2	18.5	22	67.9	2	19.0	22	68.3
3	42.8	23	21.9	3	41.8	23	21.6
4	33.4	24	33.2	4	33.1	24	33.4
5	56.3	25	15.6	5	56.6	25	15.9
6	18.4	26	15.8	6	18.5	26	16.2
7	41.8	27	21.6	7	41.6	27	24.9
8	38.5	1'	97.6	8	38.9	1'	97.2
9	54.8	2'	30.5	9	55.9	2'	30.6
10	37.6	3'	19.4	10	37.4	3'	19.4
11	22.6	4'	25.4	11	22.6	4'	25.5
12	124.2	5'	62.3	12	126.6	5'	62.1
13	131.3	OCH2O	94.3	13	132.5	OCH2O	93.8
14	67.1	OCH3	56.4	14	59.1	OCH3	56.2
15	205.7			15	42.5	S=CSMe	189.2
16	133.9			16	132.0	MeS	13.0
17	154.1			17	153.6		
18	114.8			18	113.2		
19	131.8			19	127.8		
20	131.7			20	130.4		

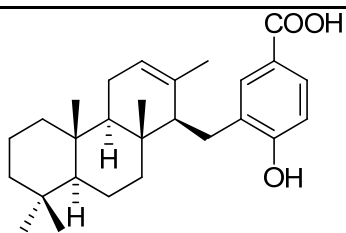
*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

							
23				25			
C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C
1	39.9	21	128.5	1	39.9	21	133.0
2	18.9	22	65.3	2	18.9	22	171.7
3	42	23	21.7	3	41.9	23	21.7
4	33.1	24	33.4	4	33.1	24	33.4
5	56.2	25	15.6	5	56.0	25	15.6
6	18.5	26	14.7	6	18.6	26	14.7
7	41.1	27	22.1	7	41.1	27	22.2
8	37.3	OCH₂O	94.6	8	37.3	OCH₂O	94.2
9	55.2	OCH₃	56.1	9	55.1	OCH₃	56.4
10	37.0			10	37.0		
11	22.7			11	22.7		
12	122.0			12	122.3		
13	135.4			13	135.0		
14	54.8			14	54.5		
15	25.7			15	25.7		
16	133.8			16	131.6		
17	145.5			17	159.3		
18	114.0			18	113.0		
19	125.3			19	129.3		
20	133.1			20	122.1		

Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

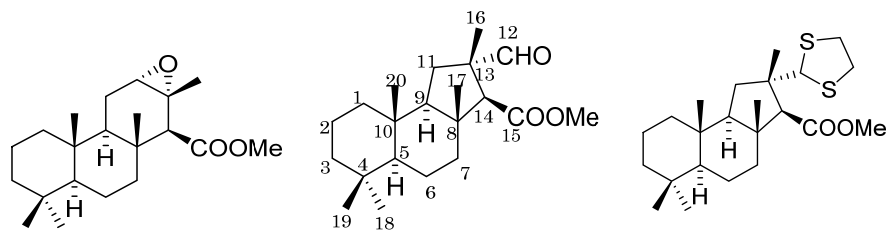
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



26 (Cl₃CD)				26 (DMSO)			
C/n°	δ ¹³C	C/n°	δ ¹³C	C/n°	δ ¹³C	C/n°	δ ¹³C
1	39.8	21	132.3	1	39.4	21	130.6
2	18.9	22	171.3	2	18.1	22	167.4
3	41.1	23	21.7	3	41.3	23	21.6
4	33.1	24	33.4	4	32.8	24	33.2
5	56.0	25	15.6	5	55.4	25	15.4
6	18.5	26	14.7	6	18.5	26	14.5
7	41.1	27	22.3	7	40.4	27	21.8
8	37.2			8	36.8		
9	55.0			9	54.6		
10	37.0			10	36.5		
11	22.7			11	22.1		
12	122.5			12	121.8		
13	134.7			13	134.6		
14	54.1			14	54.0		
15	25.7			15	25.1		
16	130.1			16	129.5		
17	158.2			17	159.1		
18	115.1			18	114.6		
19	129.3			19	128.3		
20	121.5			20	121.2		

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

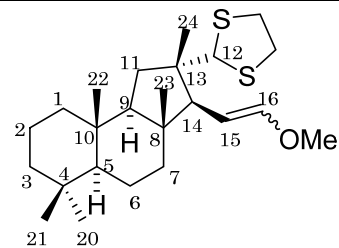
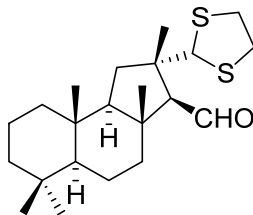
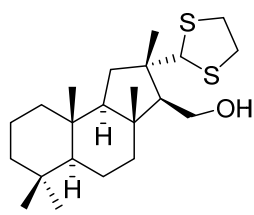
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	27	28	29
1	39.6	40.0	40.8
2	18.5	18.9	18.9
3	41.9	42.3	42.4
4	33.3	32.9	33.0
5	56.5	57.1	57.4
6	18.5	18.1	18.2
7	40.4	40.5	40.0
8	36.2	45.1	46.2
9	50.3	57.7	59.9
10	37.4	36.8	36.9
11	21.9	33.0	36.3
12	62.1	202.7	68.0
13	57.0	52.6	48.1
14	60.5	59.9	62.7
15	172.6	171.6	172.5
16	22.6	20.6	27.0
17	15.9	16.7	17.12
18	33.6	33.4	33.4
19	21.9	21.2	21.2
20	15.2	15.7	15.6
MeCOO	51.1	50.9	50.8
SCH ₂ CH ₂ S			39.1/38.5

Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

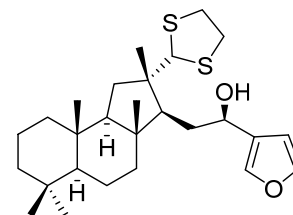
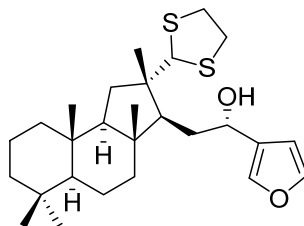
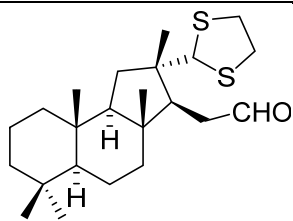
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	30	31	32a/32b
1	40.4	40.0	40.2
2	19.2	18.5	18.8
3	42.7	42.4	42.5
4	33.3	33.0	33.1
5	57.8	57.3	57.6
6	18.5	18.2	18.3
7	41.8	40.7	39.2
8	45.4	47.7	46.9
9	60.7	59.7	59.4
10	36.9	36.9	36.8
11	37.6	37.8	36.2
12	68.3	68.1	68.7
13	47.7	47.9	47.0
14	59.5	67.9	55.5
15	60.7	205.8	104.0
16	24.7	26.0	147.3
17	16.5	17.6	
18	33.7	33.4	
19	21.5	21.2	
20	16.2	15.7	33.5
21			21.2
22			15.7
23			16.5
24			23.4
CH ₃ O			59.4
SCH ₂ CH ₂ S	38.8/39.0	38.6/39.1	38.8/39.0

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

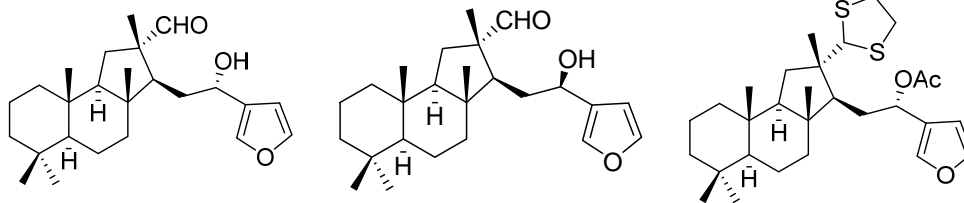
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	33	34	35
1	40.1	40.0	40.1
2	18.8	19.0	19.0
3	42.4	42.4	42.4
4	33.0	33.0	33.0
5	57.4	57.3	57.3
6	18.3	18.3	18.3
7	40.9	41.7	41.6
8	45.4	45.6	45.6
9	59.3	59.6	59.7
10	36.7	36.7	36.7
11	36.3	35.1	35.1
12	68.1	68.2	68.4
13	46.4	46.8	46.4
14	53.6	55.1	55.2
15	42.3	35.4	35.4
16	203.1	65.3	65.6
17		128.6	129.7
18		108.8	108.4
19		143.2	143.2
20	33.4	33.4	33.4
21	21.2	21.2	21.2
22	15.8	15.8	15.8
23	16.3	16.2	16.1
24	24.1	25.0	24.8
25		139.8	139.0
SCH ₂ CH ₂ S		38.9/38.2	38.1/38.9

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

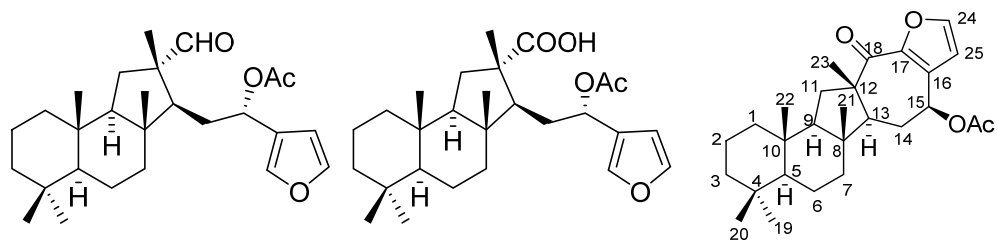
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	36	37	38
1	40.2	40.1	40.3
2	18.8	18.8	19.3
3	42.4	42.4	42.1
4	33.0	33.0	33.3
5	57.4	57.4	57.4
6	18.2	18.2	18.6
7	40.2	40.1	42.7
8	44.5	44.6	45.9
9	60.3	60.3	59.7
10	36.58	36.8	37.0
11	33.6	33.8	35.9
12	205.6	204.9	68.5
13	52.8	52.2	46.8
14	48.1	50.4	54.9
15	33.7	33.4	35.9
16	64.2	65.4	67.5
17	129.2	128.2	124.3
18	108.4	108.0	109.7
19	143.2	143.5	143.2
20	33.4	33.4	33.6
21	21.2	21.2	21.5
22	15.6	15.6	16.0
23	16.5	16.4	16.3
24	19.1	18.9	25.0
25	138.7	140.0	141.7
SCH ₂ CH ₂ S			39.2/38.4
CH ₃ COO			170.7
CH ₃ COO			21.6

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

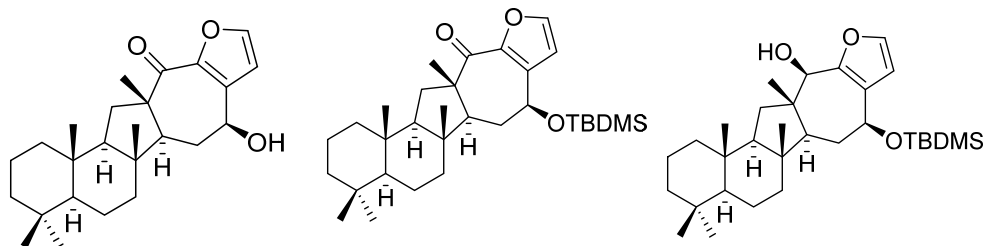
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	39	40	41
1	40.1	40.2	39.9
2	18.8	19.1	18.5
3	42.3	42.7	42.4
4	33.0	33.3	33.0
5	57.2	57.4	57.6
6	18.2	18.5	18.2
7	40.7	41.1	39.9
8	44.6	44.7	44.9
9	60.1	60.3	60.4
10	36.8	37.0	36.7
11	33.5	37.0	30.7
12	203.7	185.4	53.3
13	52.3	48.3	53.1
14	48.8	53.1	27.4
15	30.6	31.1	69.8
16	66.7	67.1	129.9
17	124.5	124.9	145.8
18	108.7	109.2	193.5
19	143.2	143.3	33.4
20	33.4	33.7	21.2
21	21.2	22.4	16.0
22	15.6	16.0	15.3
23	16.3	16.1	25.7
24	19.1	21.4	145.2
25	140.8	141.1	112.9
CH ₃ COO	170.3	170.4	170.2
CH ₃ COO	21.2	21.4	21.1

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

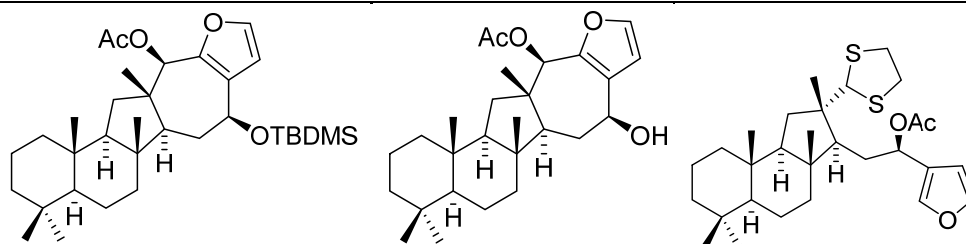
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	42	43	44
1	40.2	40.0	40.3
2	18.8	18.5	18.9
3	42.7	42.5	42.8
4	33.3	33.0	33.4
5	58.0	57.8	58.3
6	18.5	18.1	18.6
7	40.1	39.9	40.2
8	45.2	44.8	44.6
9	60.7	60.6	60.2
10	37.0	36.7	36.9
11	30.9	30.6	33.9
12	53.6	53.2	45.1
13	53.3	53.1	55.2
14	31.8	31.6	31.3
15	69.6	70.5	71.0
16	133.8	134.6	122.7
17	144.6	144.4	148.0
18	193.8	193.6	78.0
19	33.7	33.5	33.8
20	21.5	21.2	21.2
21	16.4	16.2	16.8
22	15.5	15.3	15.6
23	26.4	26.2	21.5
24	146.1	145.4	139.8
25	113.3	113.2	112.5
(CH ₃) ₂ Si		-4.0/-4.5	-4.2/-4.6
(CH ₃) ₃ CSi		26.0	26.2
(CH ₃) ₃ CSi		1.0	1.2

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

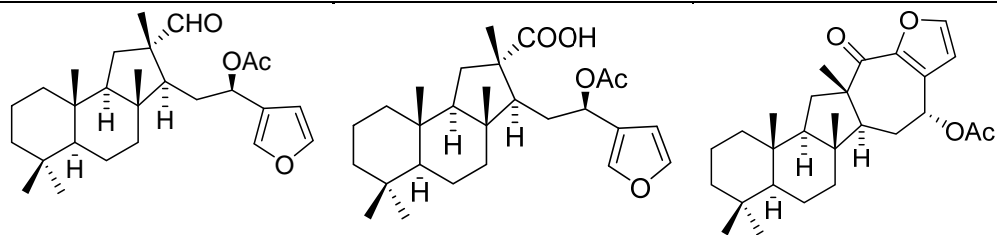
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	45	46	47
1	40.1	40.1	40.0
2	18.5	18.6	18.9
3	42.7	42.4	41.3
4	33.3	33.0	33.0
5	58.1	57.8	57.3
6	18.5	18.2	18.3
7	40.1	39.9	42.4
8	44.1	44.6	45.3
9	59.9	59.5	59.9
10	36.8	36.5	36.7
11	34.1	34.4	34.7
12	44.9	44.0	67.9
13	55.5	54.6	46.9
14	31.4	31.3	55.2
15	70.9	69.0	34.7
16	123.3	122.2	67.3
17	144.7	144.8	125.0
18	77.9	77.0	108.8
19	33.8	33.4	143.0
20	21.2	21.0	33.4
21	16.7	16.2	21.2
22	15.6	15.4	15.7
23	22.9	22.6	16.2
24	140.3	140.8	25.2
25	112.1	111.3	140.8
(CH ₃) ₂ Si	-4.2/-4.6		
(CH ₃) ₃ CSi	26.2		
(CH ₃) ₃ CSi	1.2		
CH ₃ COO	171.5	170.1	170.4
CH ₃ COO	21.5	21.2	21.3
SCH ₂ CH ₂ S			39.1/38.2

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

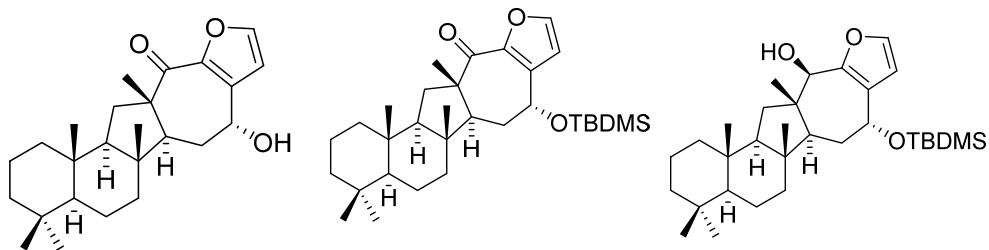
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	48	49	50
1	40.1	40.4	40.2
2	18.8	18.8	18.8
3	42.3	42.4	42.7
4	33.0	33.0	33.8
5	57.3	57.1	57.9
6	18.2	18.2	18.5
7	40.1	40.0	39.8
8	44.7	44.6	44.6
9	60.1	60.0	60.9
10	36.7	36.9	37.0
11	33.7	36.6	31.0
12	204.0	185.6	53.4
13	52.3	48.1	51.0
14	49.5	53.4	27.6
15	30.6	31.0	67.5
16	67.4	67.6	128.6
17	123.8	124.1	146.0
18	108.5	108.6	193.8
19	143.2	143.1	33.3
20	33.4	33.4	21.5
21	21.2	22.4	16.4
22	15.6	15.8	15.6
23	16.4	15.8	24.7
24	18.9	21.4	147.0
25	141.6	141.4	114.0
CH ₃ COO	170.1	170.1	170.3
CH ₃ COO	21.3	21.2	21.5

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	51	52	53
1	40.2	40.3	40.4
2	18.8	18.9	19.0
3	42.7	42.8	42.9
4	33.7	33.0	33.4
5	57.9	57.8	58.1
6	18.5	18.5	18.6
7	40.1	40.2	40.4
8	44.6	44.6	44.4
9	61.0	61.6	60.2
10	37.0	36.7	37.0
11	30.4	29.9	34.2
12	53.4	53.2	44.6
13	50.7	51.2	51.7
14	31.1	31.4	30.9
15	65.8	66.4	66.3
16	132.6	134.0	120.8
17	145.4	145.6	148.8
18	194.2	194.5	77.4
19	33.3	33.3	33.8
20	21.5	21.5	19.4
21	16.5	16.5	16.7
22	15.7	15.8	15.7
23	24.6	24.0	21.6
24	146.2	136.1	139.9
25	113.8	113.7	109.5
(CH ₃) ₂ Si		-4.2/-4.6	-4.2
(CH ₃) ₃ CSi		26.2	26.1
(CH ₃) ₃ CSi		1.2	1.2

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

C/n°	54	55
1	39.3	40.1
2	18.1	18.4
3	42.7	42.5
4	32.5	33.0
5	57.0	57.8
6	17.7	18.2
7	39.5	40.1
8	41.9	44.4
9	59.0	59.7
10	36.0	36.6
11	33.6	34.0
12	43.9	43.3
13	50.9	51.8
14	30.1	29.3
15	65.2	65.5
16	120.9	121.0
17	146.5	147.4
18	76.7	76.9
19	32.9	33.5
20	19.6	21.0
21	15.8	16.2
22	14.9	15.4
23	20.7	19.9
24	139.6	141.1
25	112.5	112.9
26		171.1
27		21.2
(CH ₃) ₂ Si	-5.0/-5.1	
(CH ₃) ₃ CSi	25.2	
(CH ₃) ₃ CSi	1.2	
CH ₃ COO	170.6	
CH ₃ COO	20.5	

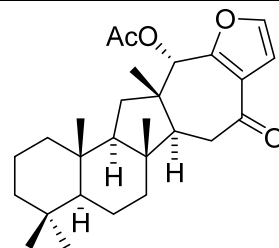
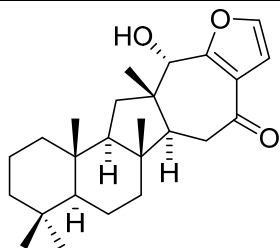
* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

C/n°	56*	57*	58*
1	40.1	40.2	40.1
2	18.6	18.7	18.6
3	42.4	42.5	42.5
4	33.0	33.1	33.1
5	57.6	57.8	57.9
6	18.2	18.3	18.3
7	40.0	40.3	40.0
8	44.7	44.1	44.3
9	60.6	59.6	59.7
10	36.7	36.6	36.6
11	30.8	34.5	31.3
12	53.6	44.2	44.9
13	52.2	52.6	54.3
14	38.0	37.8	33.8
15	195.7	196.7	69.4
16	128.4	121.8	121.5
17	148.5	158.5	148.1
18	192.1	76.6	77.3
19	33.4	33.5	33.5
20	21.2	21.2	21.2
21	16.1	15.9	16.3
22	15.6	15.8	15.4
23	23.5	18.1	19.8
24	146.0	141.8	140.3
25	111.9	110.7	111.7

* Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

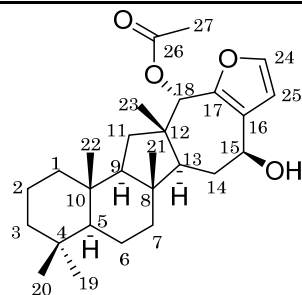
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	Exp	60	Lit	61*
1	40.2		40.2	40.0
2	18.3		18.4	18.3
3	42.5		42.5	42.6
4	33.1		33.1	33.1
5	57.6		57.6	58.1
6	18.8		18.8	18.7
7	40.1		40.1	39.5
8	44.8		44.8	44.5
9	61.0		61.0	61.2
10	36.8		36.8	37.9
11	34.9		35.0	34.7
12	43.0		43.0	42.4
13	47.6		47.5	48.9
14	39.6		39.6	39.8
15	196.7		196.8	196.2
16	123.0		122.9	124.8
17	159.0		159.0	155.0
18	75.9		75.9	75.4
19	33.5		33.5	33.5
20	21.3		21.3	21.3
21	16.2		16.2	16.1
22	15.6		15.6	15.4
23	23.4		23.4	23.1
24	142.3		142.3	142.4
25	110.8		110.9	110.7
26				
27				

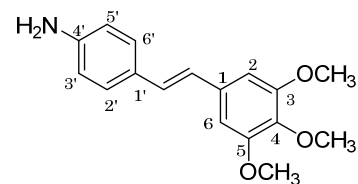
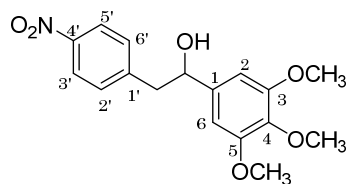
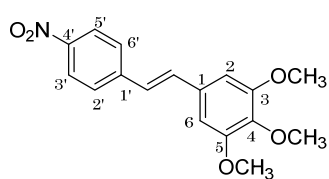
*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	Salmahyrtisol A exp	Salmahyrtisol A lit.
1	40.5	40.5
2	18.7	18.7
3	42.6	42.6
4	33.1	33.1
5	58.2	58.2
6	18.3	18.2
7	40.1	40.1
8	44.6	44.6
9	61.3	61.3
10	36.7	36.7
11	34.4	34.5
12	43.0	43.0
13	50.7	50.7
14	32.7	32.7
15	69.6	70.0
16	126.4	126.3
17	146.4	146.4
18	75.9	75.9
19	33.5	33.5
20	21.2	21.2
21	16.5	16.5
22	15.1	15.1
23	24.9	24.9
24	141.6	141.6
25	111.1	111.2
26	170.5	170.5
27	21.3	21.3

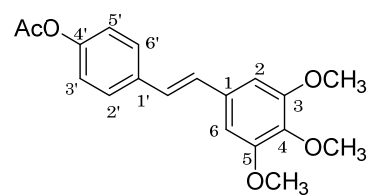
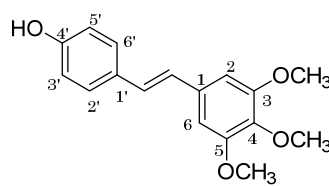
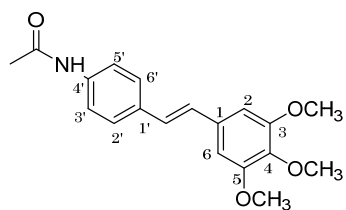
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



	65*	66*	67*
C/n°	δ ¹³C	δ ¹³C	δ ¹³C
1	131.0	139.6	133.8
2	104.1	102.4	103.1
3	153.4	152.9	153.3
4	138.0	136.7	137.3
5	153.4	152.9	153.3
6	104.1	102.4	103.1
1'	143.7	146.5	127.6
2'	126.7	123.1	127.7
3'	124.1	130.4	115.2
4'	146.8	146.3	146.3
5'	124.1	130.4	115.2
6'	126.7	123.1	127.6
C=C	133.2		124.9
C=C	125.6		128.3
OCH₃	61.0	60.7	60.9
OCH₃	56.1	55.9	56.0
CHOH		74.6	
CH₂CHOH		45.4	

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

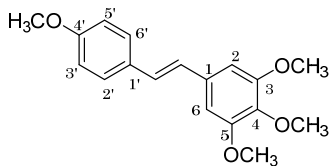
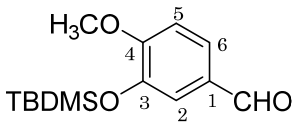
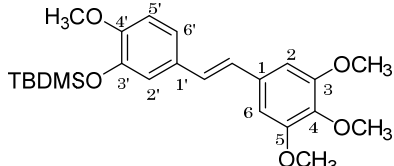
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



	68*	69*	70*
C/n°	δ 13C	δ 13C	δ 13C
1	132.9	133.4	132.9
2	103.5	103.2	103.6
3	153.4	153.3	153.4
4	138.0	137.5	138.1
5	153.4	153.3	153.4
6	103.5	103.2	103.6
1'	133.0	130.0	135.0
2'	127.0	127.8	127.3
3'	119.9	115.6	121.8
4'	137.0	155.4	150.0
5'	119.9	115.6	121.8
6'	127.0	127.8	127.3
C=C	127.9	126.5	128.9
C=C	127.4	127.7	127.3
OCH₃	60.9	60.9	60.9
OCH₃	56.1	56.1	56.1
CH₃CO	24.6		21.1
CH₃CO	168.0		169.4

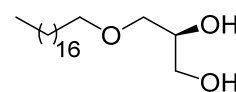
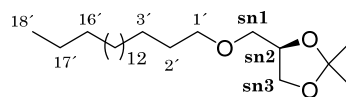
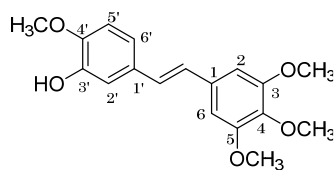
*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

	71*	73*	76*
			
C/n°	δ 13C	δ 13C	δ 13C
1	133.4	130.0	132.1
2	103.4	119.4	105.0
3	153.4	145.2	152.0
4	137.7	156.2	136.1
5	153.4	110.9	152.0
6	103.4	126.2	105.0
1'	130.0		129.1
2'	127.6		120.3
3'	114.1		143.7
4'	159.3		149.3
5'	114.1		110.7
6'	127.6		121.9
C=C	126.5		127.8
C=C	127.7		128.7
OCH₃	60.9		60.0
OCH₃	56.1		55.0
OCH₃	55.3	55.1	54.5
(CH₃)₃CSi		25.4	24.7
(CH₃)₂Si		-4.95	-5.74
(CH₃)₃CSi		18.1	17.4
CHO		190.2	

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



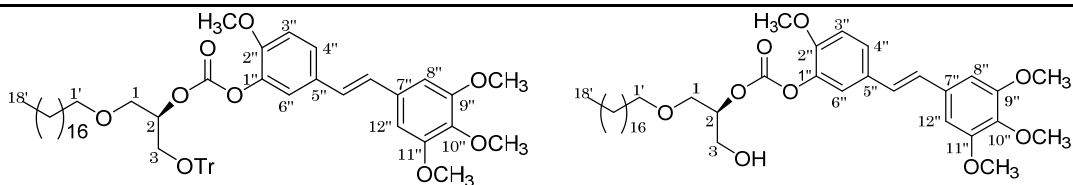
	77*		80		81
C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C	C/n°	δ 13C
1	132.7	sn1	71.8		72.4
2	106.1	sn2	74.7		70.4
3	152.8	sn3	66.9		64.2
4	137.1	1'	71.9		71.8
5	152.8	2'	29.6-29.1		29.6-29.3
6	106.1	3'	26.0		26.0
1'	130.6	4'-15'	29.6-29.1		29.6-29.3
2'	115.0	16'	31.9		31.8
3'	145.8	17'	22.6		22.6
4'	145.2	18'	14.0		14.0
5'	110.3	Me2C-	109.3		-
6'	121.0	Me2C-	26.7/25.4		-
C=C	129.0				
C=C	129.5				
OCH3	60.9				
OCH3	56.1				
OCH3	55.9				

*Asignación basada en experimentos de correlación heteronuclear HMQC y HMBC

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

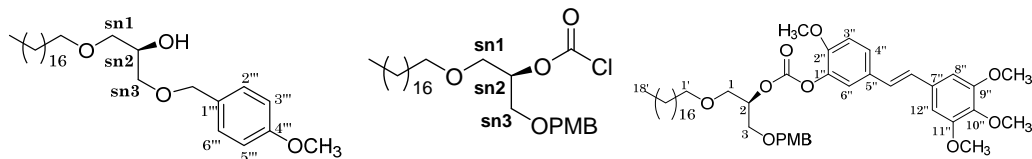
	82	83
C/n°		
sn1	71.9	69.1
sn2	70.1	80.9
sn3	64.9	62.5
1'	72.3	72.0
2'	30.0-29.6	30.0-29.7
3'	26.4	26.3
4'-15'	30.0-29.6	30.0-29.7
16', 16''	32.2	32.3
17', 17''	23.0	23.0
18'	14.4	14.4
-CPh₃	86.9	87.2
1'''	144.2	143.7
2'''	128.1	128.2
3'''	128.9	128.9
4'''	127.3	127.2
5'''	128.9	128.9
6'''	128.1	128.2
O-CO-Cl		150.6
O-CO-O		-

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



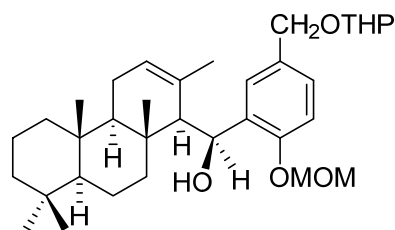
C/n°	84*	85*
sn1	69.1	69.3
sn2	77.0	77.3
sn3	62.6	62.4
1'	71.7	72.0
2'	29.6	29.7-29.3
3'	26.0	26.0
4'-15'	29.6	29.7-29.3
16'	31.9	31.9
17'	22.7	22.6
18'	14.1	14.1
1'''	143.7	
2'''	127.8	
3'''	128.7	
4'''	127.0	
5'''	128.7	
6'''	127.8	
-CPh ₃	86.7	
1''	140.0	139.7
2''	150.4	150.1
3''	112.1	112.2
4''	123.0	127.9
5''	130.1	130.1
6''	127.7	122.7
7''	132.3	132.3
8''	106.0	105.8
9''	153.0	152.9
10''	137.3	137.2
11''	153.0	152.9
12''	106.0	105.8
C=C	129.7	129.8
C=C	128.5	128.3
OCH ₃	60.8	60.9
OCH ₃	55.9	56.0
OCH ₃		55.9
O-CO-O	154.2	154.2

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	86	87	88*
sn1	71.6	68.9	68.8
sn2	69.5	80.5	77.0
sn3	71.0	67.9	68.1
1'	71.7	72.1	71.7
2'	29.5	29.8	29.6
3'	26.1	26.2	26.0
4'-15'	29.5	29.8	29.6
16'	31.9	32.2	31.9
17'	22.7	22.9	22.6
18'	14.1	14.3	14.1
1'''	130.1	129.8	130.0
2'''	129.3	129.5	129.2
3'''	113.8	114.1	113.7
4'''	159.2	159.2	159.2
5'''	113.8	114.1	113.7
6'''	129.3	129.5	129.2
OCH₂Ar	73.1	73.3	73.0
-OMe	55.2	55.5	55.9
-O-CO-	-	154.9	154.2
1''			140.9
2''			150.2
3''			112.2
4''			127.7
5''			130.1
6''			122.8
7''			132.3
8''			105.9
9''			152.9
10''			137.2
11''			152.9
12''			105.9
C=C			129.7
C=C			128.4
OCH₃			60.8
OCH₃			55.9
OCH₃			55.2

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

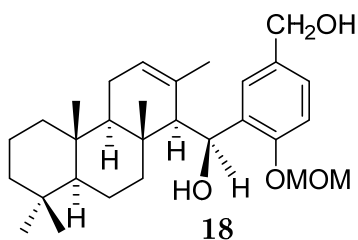


16

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.1		20	21	128.1	7.65(1H,d,1.6*)	19, 22
2	19.0			22	68.5	4.72(1H,d,11.7*) 4.46(1H,d,11.7*)	19, 21
3	41.9		18,19	23	21.7	0.84(3H,s)	24
4	33.1		18,19	24	33.4	0.88(3H,s)	23'
5	56.7		18,19	25	16.3	0.94(3H,s)	
6	18.5			26	16.2	1.13(3H,s)	
7	41.7	2.20(1H,m) 1.50(1H,m)	17	27	24.6	1.55(3H,s)	
8	38.0		14,17	1'	97.1	4.65(1H,m)	
9	55.3		17,20	2'	30.5		
10	37.3		20	3'	19.4		
11	22.3	1.90(2H,m)		4'	25.5		
12	126.6	5.54(1H,s)	16	5'	62.1	3.92 (1H, m)	
13	132.8	2.65(1H,s)	14,15,16	OCH ₂ O	93.7	5.20 (2H, s)	OCH ₃
14	59.0	2.65(1H,s)	16	OCH ₃	56.2	3.47 (3H, s)	
15	67.3	5.30(1H,s)	6'				
16	134.2		14, 15, 18				
17	153.0		15, 19, 21				
18	113.0	7.03(1H,d,8.0*)					
19	127.3	7.18(1H,dd,8.0 y 1.6*)	21, 22				
20	130.5	3.53(1H,m)					

*J en Herzios

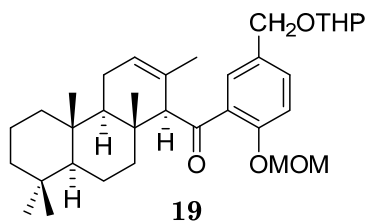
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.1		20	21	127.3	7.63(1H,d,1.9*)	22
2	19.0			22	65.4	4.62(2H,s)	19, 21
3	41.9		18,19	23	21.7	0.82(3H,s)	24
4	33.1			24	33.4	0.88(3H,s)	23
5	56.7		18,19	25	16.3	0.94(3H,s)	
6	18.5			26	16.2	1.13(3H,s)	
7	41.8	2.25(1H,m) 1.14(1H,m)	17	27	24.6	1.52(3H,s)	
8	37.3		17	OCH ₂ O	97.8	5.20(2H,s)	OCH ₃
9	55.3		17,20	OCH ₃	56.3	3.46(3H,s)	OCH ₂ O
10	37.3						
11	22.3	1.98(2H,m)					
12	126.8	5.56(1H,s)	16				
13	134.4		15				
14	58.9	2.66(1H,s)	16				
15	67.3	5.28(1H,s)	6'				
16	132.6		18, 21, 22				
17	153.1		19, 21, OCH ₂ O				
18	113.1	7.03(1H,d,8. 4*)					
19	126.4	7.18(1H,dd,8. .4 y 1.9*)	21, 22				
20	133.4		18, 22				

*J en Herzios

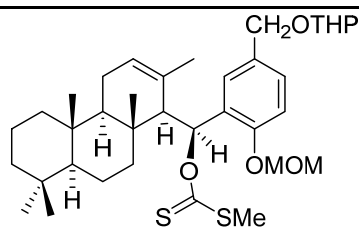
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.7		20	21	129.1	7.39(1H,d,2.0*)	22
2	18.5			22	67.9	4.72(1H,d,12.0*) 4.47(1H,d,12.0*)	19, 21
3	42.8		18, 19	23	21.9	0.78(3H,s)	24
4	33.4		18, 19	24	33.2	0.78(3H,s)	23
5	56.3		18,19,20	25	15.6	0.88(3H,s)	
6	18.4			26	15.8	0.91(3H,s)	
7	41.8	1.3(1H,m) 1.0(1H,m)	17	27	21.6	1.64(3H,s)	26
8	38.5		14,17	1'	97.6	4.65 (1H,m)	22
9	54.8			2'	30.5		
10	37.6		20	3'	19.4		
11	22.6	1.9(2H,m)		4'	25.4		
12	124.2	5.56(1H,s)	16	5'	62.3	3.89(1H,m) 3.50(1H,m)	
13	131.3		14	OCH ₂ O	94.3	5.28(1H,d,6.8*) 5.20(1H,d,6.8*)	OCH ₃
14	67.1	4.22(1H,s)	16, 17	OCH ₃	56.4	3.48 (3H,s)	OCH ₂ O
15	205.7		6',14				
16	133.9						
17	154.1		18, 19, 21, OCH ₂ O				
18	114.8	7.13(1H,dd, 9.2*)					
19	131.8	7.40(1H,dd,9.2 y 2.0*)	21, 22				
20	131.7		18, 19, 21, 22				

*J en Herzios

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

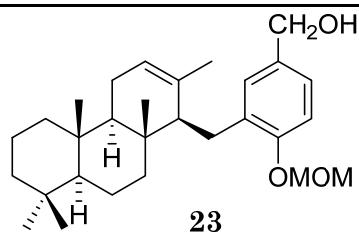


22

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.1		20	21	130.7	7.65(1H,d,8.8)	15, 18, 19
2	19.0			22	68.3	4.44(1H,d,11.) 4.68(1H,d,11.)	19, 21
3	41.8		18,19	23	21.6	0.83(3H,s)	24
4	33.1		18,19	24	33.4	0.87(3H,s)	23
5	56.6			25	15.9	1.04(3H,s)	
6	18.5			26	16.2	0.91(3H,s)	3',4',15
7	41.6	2.4(1H,m) 1.35(1H,m)	17	27	24.9	1.64(3H,s)	CH ₃ S
8	38.9		15,17	1'	97.2 96.9	4.64(1H,m)	22
9	55.9		17,20	2'	30.6		
10	37.4		20	3'	19.4		
11	22.6	1.9(2H,m)		4'	25.5		
12	126.6	5.25(1H,s)		5'	62.1	3.90(1H,m) 3.56(1H,m)	
13	132.5		15,16	OCH ₂ O	93.8	5.23(2H,s)	OCH ₃
14	59.1	2.65(1H,s)	15,16	OCH ₃	56.2	3.50(3H,s)	OCH ₂ O
15	42.5	5.57(1H,s)		S=CSMe	189.2		15, SMe
16	132.0			MeS	13.0	2.36(3H,s)	
17	153.6		15, 18, 19, 21, OCH ₂ O				
18	113.2	7.05(1H,d, 8.8)					
19	127.8	7.15(1H,d, d,8.8y2.2*)	21, 22				
20	130.4		18, 19				

*J en Herzios

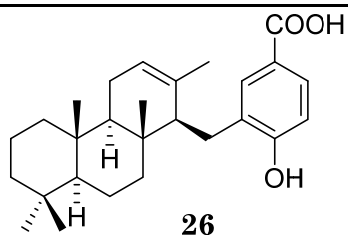
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.9			21	128.5	7.28(1H,d,1.7)	19, 22, 15
2	18.9			22	65.3	4.60(2H,d,6)	19, 21
3	42		18,19	23	21.7	0.83(3H, s)	
4	33.1		18,19	24	33.4	0.88(3H,s)	
5	56.2		18,19	25	15.6	0.91(3H,s)	
6	18.5			26	14.7	0.89(3H, s)	
7	41.1	2.0(1H,m) 1.25(1H,m)	17	27	22.1	1.42(3H,s)	
8	37.3		14,17	OCH ₂ O	94.6	5.19 (2H,s)	
9	55.2		14, 17	OCH ₃	56.1		OCH ₂ O
10	37.0		20				
11	22.7	1.9(2H,m)	20				
12	122.0	5.35(1H,s)	16				
13	135.4		16,14,15				
14	54.8	2.41(1H,dd,9.6y1.6)	15,16,17				
15	25.7	2.79(1H,dd,15.2 y 9.6) 2.59(1H,dd,15.2 y 1.6)					
16	133.8		14, 15, 18				
17	145.5		19, 21, OCH ₂ O, 15				
18	114.0	7.03(1H,d,8.4)					
19	125.3	7.12(1H,dd, 8.4 y1.7)	21, 22				
20	133.1		18, 22				

*J en Herzios

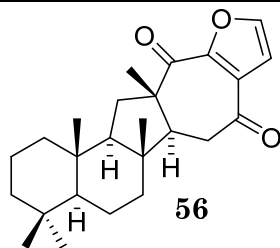
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.9		20	21	133.0	7.82(1H, dd, 8.3 y 1.8*)	15
2	18.9			22	171.7		19, 21
3	41.9		18	23	21.7	0.82 (3H, s) *	24
4	33.1		18,19	24	33.4	0.89 (3H, s)	23
5	56.0		18,19,20	25	15.6	0.92 (3H, s)	
6	18.6			26	14.7	0.89 (3H, s)	
7	41.1			27	22.2		
8	37.3		17				
9	55.1		17,20				
10	37.0		20				
11	22.7						
12	122.3	5.36 (1H,s)	16				
13	135.0		15,16				
14	54.5	2.47 (1H,s,)	15,16				
15	25.7	2.67(1H,dd, 15.0 y 9.5*) 2.64(1H,d,15.0)					
16	131.6	1.41 (3H, s)	18, 15				
17	159.3		19, 21				
18	113.0	6.78(1H,d,8.					
19	129.3	8.02(1H,d,1.8*)	18, 21				
20	122.1		18				

*J en Herzios

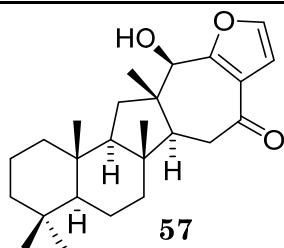
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.1		
2	18.6		
3	42.4		19, 20
4	33.0		19, 20
5	57.6		19, 20, 22
6	18.2		
7	40.0		
8	44.7		11, 21
9	60.6		21, 22
10	36.7		22
11	30.8		
12	53.6		14, 23
13	52.2	2.12(1H,dd,12.4 y 2.5) 2.86(1H,dd,19.0 y 12.4)	11, 14, 23
14	38.0	2.67(1H,dd,19.0 y 2.5)	
15	195.7		14
16	128.4		24
17	148.5		24, 25
18	192.1		11, 23
19	33.4	0.83, s	20
20	21.2	0.83, s	19
21	16.1	0.91, s	
22	15.6	0.90, s	
23	23.5	1.32, s	11
24	146.0	7.58(1H,d,1.8)	25
25	111.9	6.89(1H,d,1.8)	24

*J en Herzios

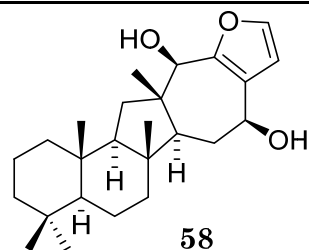
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.2		
2	18.7		
3	42.5		19,20
4	33.1		
5	57.8		
6	18.3		
7	40.3		, 21
8	44.1		11
9	59.6		
10	36.6		
11	34.5	2.08(1H,dd,12.8 y 6.3*) 1.43-1.35(1H,m)*	18, 23
12	44.2		11, 14, 18, 23
13	52.6	1.55(1H,dd,12.9y2.5) 2.64(1H,dd,18.9 y 12.9*)	11, 14, 21, 23
14	37.8	2.47(1H,dd,18.9 y 2.5*)	
15	196.7		14
16	121.8		14, 18, 24, 25
17	158.5		18, 24, 25
18	76.9	4.59(1H,s)	11, 23
19	33.5	0.83(3H,s)	20
20	21.2	0.83(3H,s)	
21	15.9	0.91(3H,s)	
22	15.8	0.90(3H,s)	
23	18.1	1.10(3H,s)	11, 18
24	141.8	7.35(1H,d,1.9*)	
25	110.7	6.77(1H,d,1.9*)	

*J en Herzios

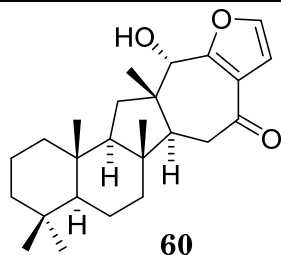
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.1	0.91(1H,m) 1.46(1H,m)	
2	18.6		
3	42.5	1.19(1H,m) 1.38(1H,m)	19,20
4	33.1		19,20
5	57.9	0.84(1H,m)	19,20,22
6	18.3		
7	40.0	1.68(1H,m)	21
8	44.3		21
9	59.7	1.13(1H,m)	22
10	36.6		22
11	31.3	1.62(1H,m) 1.91(1H,dd,2.7 y 6.5*)	23
12	44.9		11,14,18,23
13	54.3	0.95(1H,m)	11,14, 23
14	33.8	1.30(1H,m) 2.04(1H,dd,12.9 y 6.8*)	
15	69.4	4.55(1H,ddd,10.5, 6.6 y 1.9*)	
16	121.5		15, 18, 24, 25
17	148.1		15, 18, 24, 25
18	77.3	4.39(1H,s)	11, 23
19	33.5	0.83(3H,s)	20
20	21.2	0.84(3H,s)	19
21	16.3	0.81(3H,s)	
22	15.4	0.86(3H,s)	
23	19.8	0.99(3H,s)	18
24	140.3	7.34(1H,d,1.8*)	25
25	111.7	6.54(1H,d,1.8*)	24

*J en Herzios

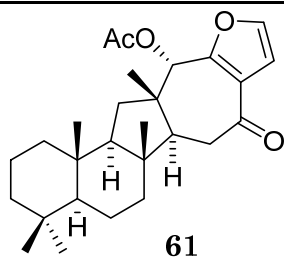
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.2	0.98, m 1.46, m	
2	18.3		
3	42.5	1.19, m 1.38, m	19, 20
4	33.1		19, 20
5	57.6	0.92, m	19, 20
6	18.8		
7	40.1	1.68, m 1.10, m	
8	44.8		
9	61.0	1.45, m	
10	36.8		
11	34.9	1.43, m 1.99(1H,d,6*)	23
12	43.0		23
13	47.6	2.20(1H,dd,13.0 y 3.0*) 2.64(1H,dd,13.0 y 19.0*)	18, 23
14	39.6	2.55(1H,dd,3.0 y 19.0*)	
15	196.7		14, 13
16	123.0		24
17	159.0		24, 18
18	75.9	4.58(1H,s)	23
19	33.5	0.85(3H,s)	20
20	21.3	0.85(3H,s)	19
21	16.2	0.87(3H,s)	
22	15.6	0.84(3H,s)	
23	23.4	1.14(3H,s)	
24	142.3	7.33(1H,d,1.9*)	25
25	110.8	6.76(1H,d,1.9*)	24

*J en Herzios

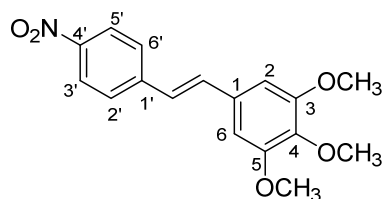
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	41.1	0.7 (1H,m) 1.50-1.40(1H,m)	
2	18.3	1.40-1.37(1H,m) 1.60-1.57(1H,m)	
3	42.6	1.17-1.10(1H,m) 1.48-1.35(1H,m)	
4	33.1		
5	58.1		
6	18.7	1.60-1.55(1H,m)	
7	40.0	1.10-1.05(1H,m) 1.75-1.65(1H,m)	
8	44.5		
9	61.2	1.35-1.20(2H,m)	
10	37.9		
11	34.7	1.50-1.39(1H,m)	23
12	42.4		
13	48.9	2.24(1H,dd,12.5y3.0*)	14,18,23
14	39.5	2.65(1H,dd,18.5y12.5*) 2.57(1H,dd,3.0y18.5*)	
15	196.2		14
16	124.8		18, 24
17	155.0		18, 24, 25
18	75.4	6.04(1H,s)	23
19	33.5	0.84(3H,s)	
20	21.3	0.85(3H,s)	
21	16.1	0.86(3H,s)	
22	15.4	0.84(3H,s)	
23	23.1	1.21(3H,s)	
24	142.4	7.32(1H,d,1.8*)	25
25	110.7	6.76(1H,d,1.8*)	24
CH ₃ CO	21.1	2.16(3H,s)	
CH ₃ CO	170.2		18, CH ₃ CO

*J en Herzios

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

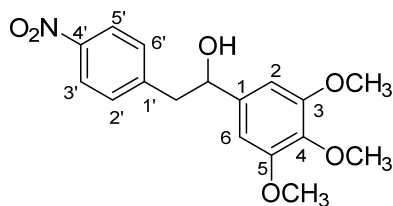


65

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	131.0		
2	104.1	6.75(1H,s)	6, C=C
3	153.4		2
4	138.0		6
5	153.4		2,6
6	104.1	6.75(1H,s)	2, C=C
1'	143.7		3',5', C=C
2'	126.7	7.58 (1H,d, $J=8.7^*$)	6', C=C
3'	124.1	8.16(1H,d, $J=8.7^*$)	2',5''
4'	146.8		2',3',5',6'
5'	124.1	8.16 (1H,d, $J=8.7^*$)	3',6'
6'	126.7	7.58 (1H,d, $J=8.7^*$)	2', C=C
NO ₂ -Ar-C=C-Ar	133.2	7.17 (1H,d, $J=16^*$)	2,6, C=C
NO ₂ -Ar-C=C-Ar	125.6	7.01 (1H,d, $J= 16^*$)	C=C
OCH₃	61.0	3.87 (3H,s)	
OCH₃	56.1	3.90 (3H,s)	

* J en Hz

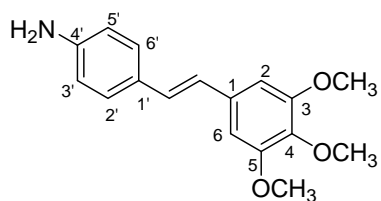
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



C/n°	δ¹³C	HMQC	HMBC
1	139.6		CH₂
2	102.4	6.41 (1H,s)	6
3	152.9		2, OCH₃
4	136.7		2,6, OCH₃
5	152.9		4,6, OCH₃
6	102.4	6.41(1H,s)	
1'	146.5		2',6', CHOH, CH₂
2' y 6'	123.1	7.25 (1H,d,8.6*)	
3' y 5'	130.4	7.96 (1H,d,8.6*)	
4'	146.3		3',5'
OCH₃	60.7		
OCH₃	55.9		
CHOH	74.6	4.76 (1H,t,6.0*)	
CH₂CHOH	45.4	2.97 (1H,m)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

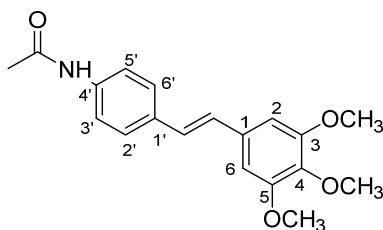


66*

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	133.8		2,6, C=C
2	103.1	6.70 (1H,s)	
3	153.3		2, C=C
4	137.3		2,6
5	153.3		2,6, C=C
6	103.1	6.70 (1H,s)	
1'	127.6		2',5',6', C=C
2'	127.7	7.32 (1H,d,8.5*)	3',6', C=C
3'	115.2	6.66 (1H,d, 8.5*)	
4'	146.3		2',6'
5'	115.2	6.66 (1H,d, 8.5*)	
6'	127.7	7.32 (1H,d,8.5*)	3', C=C
C=C	124.9	6.85(1H,d,16*)	2,6, C=C
C=C	128.3	6.94(1H,d,16*)	C=C
OCH ₃	60.9	3.87(3H,s)	
OCH ₃	56.0	3.89(3H,s)	
NH ₂		3.79 (2H,s)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

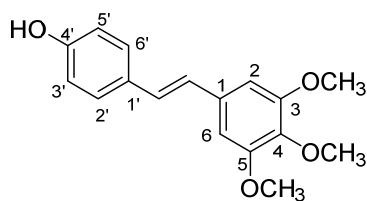


68

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	132.9		2,6, C=C
2	103.5	6.72(1H,s)	6, C=C
3	153.4		2, C=C
4	138.0		2,6
5	153.4		2,6, C=C
6	103.5	6.72(1H,s)	2, C=C
1'	133.0		2',6', C=C
2'	127.0	7.51 (1H,d,8.6*)	C=C
3'	119.9	7.45 (1H,d,8.6*)	
4'	137.0		3',5'
5'	119.9	7.45 (1H,d, 8.6*)	3'
6'	127.0	7.51 (1H,d,8.6*)	C=C
C=C	127.9	6.96(1H,s)	2,6, C=C
C=C	127.4	6.96(1H,s)	C=C
OCH ₃	60.9	3.87(3H,s)	
OCH ₃	56.1	3.91(3H,s)	
CH ₃ CO	24.6	2.19(3H,s)	
CH ₃ CO	168.0		
NH		7.25(1H,s)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

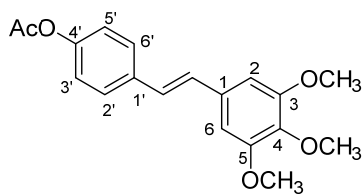


69

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	133.4		2, 6, C=C
2	103.2	6.71(1H,s)	6, C=C
3	153.3		2, 6
4	137.5		2, 6
5	153.3		2, 6
6	103.2	6.71(1H,s)	2, C=C
1'	130.0		3', 5', C=C
2'	127.8	7.39(1H,d,8.2*)	6', C=C
3'	115.6	6.83(1H,d,8.3*)	2', 5', 6'
4'	155.4		2', 3', 5', 6'
5'	115.6	6.83(1H,d,8.3*)	2', 3', 6'
6'	127.8	7.39(1H,d,8.2*)	2', C=C
C=C	126.5	6.87(1H,d,16*)	
C=C	127.7	6.96(1H,d,16*)	
OCH ₃	60.9	3.87(3H,s)	
OCH ₃	56.1	3.91(3H,s)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

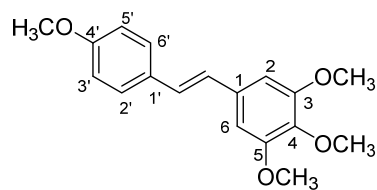


70

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	132.9		2, 6, C=C
2	103.6	6.97 (1H, s)	C=C
3	153.4		2, OCH ₃
4	138.1		2, 6, OCH ₃
5	153.4		6, OCH ₃
6	103.6	6.97 (1H, s)	2, C=C
1'	135.0		3', 5', C=C
2'	127.3	7.49 (1H, d, 8.0*)	6', C=C
3'	121.8	7.08(1H,d,8.0*)	
4'	138.1		2', 3', 5', 6'
5'	121.8	7.08(1H,d,8.0*)	
6'	127.3	7.49 (1H, d, 8.0*)	2', C=C
C=C	128.9	6.72(1H,s)	
C=C	127.1	6.72(1H,s)	
OCH ₃	60.9	3.87(3H,s)	
OCH ₃	56.1	3.90(3H,s)	
CH ₃ CO	21.1	2.29(3H,s)	
CH ₃ CO	169.4		

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

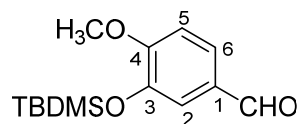


71

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	133.4		2, 6, C=C
2	103.4	6.71 (1H,s)	6, OCH ₃
3	153.4		2, OCH ₃
4	137.7		2, 6, OCH ₃
5	153.4		6, OCH ₃
6	103.4	6.71 (1H,s)	2, OCH ₃
1'	130.0		3', 5', C=C
2'	127.6	7.44(1H,d,6.8*)	6', C=C
3'	114.1	6.90(1H,d,16*)	
4'	159.3		2', 3', 5', 6'
5'	114.1	6.90(1H,d,16*)	
6'	127.6	7.44(1H,d,6.8*)	2', C=C
C=C	126.5	6.89(1H,d,16*)	
C=C	127.7	6.91(1H,d,16*)	
OCH₃	60.9	3.87(3H,s)	
OCH₃	56.1	3.90(3H,s)	
OCH₃	55.3	3.82(3H,s)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

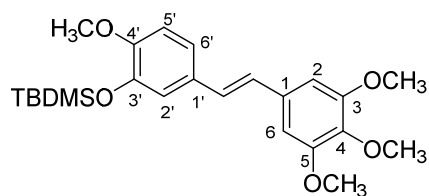


73*

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	130.0		2, 5
2	119.4	7.15(1H,s)	6
3	145.2		
4	156.2		2
5	110.9	6.70(1H,d,8.3*)	
6	126.2	7.20(1H,d,8.3*)	4
OCH₃	55.1	3.63(3H,s)	
(CH₃)₃CSi	25.4	0.78(9H,s)	
(CH₃)₂Si	-4.95	-0.09(6H,s)	
(CH₃)₃CSi	18.1		
CHO	190.2	9.58(1H,s)	

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

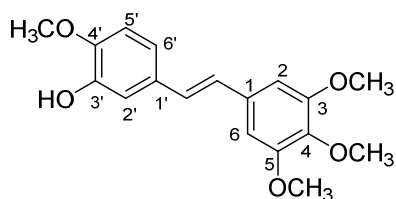


76*

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	132.1		2, 6, C=C
2	105.0	6.49(1H,s)	
3	152.0		
4	136.1		2, 6
5	152.0		6, OCH ₃
6	105.0	6.49(1H,s)	2, C=C
1'	129.1		2', 5', 6', C=C
2'	120.3	6.79(1H,s)	
3'	143.7		
4'	149.3		2', 5', 6', OCH ₃
5'	110.7	6.73(1H,d,8.3*)	
6'	121.9	6.84(1H,d,8.3*)	C=C
C=C	127.8	6.42(1H,d,12.0*)	
C=C	128.7	6.47(1H,d,12.0*)	
OCH₃	60.0	3.83(3H,s)	
OCH₃	55.0	3.70(3H,s)	
OCH₃	54.5	3.77(3H,s)	
(CH₃)₃CSi	24.7	0.93(9H,s)	
(CH₃)₂Si	-5.74	0.06(6H,s)	
(CH₃)₃CSi	17.4		

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

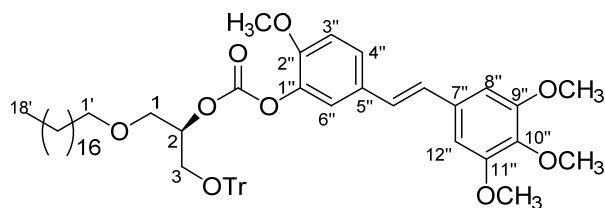


77*

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	132.7		2, 6, C=C
2	106.1	6.52(1H,s)	6, C=C
3	152.8		2, 6, C=C
4	137.1		2, 6
5	152.8		2, 6, C=C
6	106.1	6.52(1H,s)	
1'	130.6		5', C=C
2'	115.0	6.91(1H,s)	
3'	145.8	6.72(1H,d,8.3*)	2'
4'	145.2		2', 5', 6', OCH ₃
5'	110.3	6.72(1H,d,8.3*)	2', 6'
6'	121.0	6.78(1H,d,8.3*)	5'
C=C	129.0	6.40(1H,d,12.0*)	
C=C	129.5	6.46 (1H,d,12.0*)	
OCH₃	60.9	3.84(3H,s)	
OCH₃	56.1	3.83(3H,s)	
OCH₃	55.9	3.68(3H,s)	

* *J* en Hz

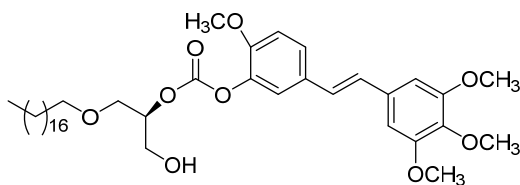
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



84*			
C/n°	δ ¹³ C	HMQC	HMBC
sn1	69.1	3.65(1H,m)	1'
sn2	77.0	5.12(1H,m)	
sn3	62.6	3.37-3.31(2H,m)	
1'	71.7	3.42(2H,m)	
2'	29.6	1,52(2H,m)	1',3'
3'	26.0	1.27(2H,m)	1',2'
4'-15'	29.6	1.27(26H,m)	
16'	31.9	1.27(2H,m)	17',18'
17'	22.7	1.27(2H,m)	18'
18'	14.1	0.89(3H,t,6.7*)	
1''	143.7		3'',4'',5''
2''y6''	127.8	7.49-7.46(6H,d,7.3*)	
3''y5''	128.7	7.32-7.22(6H, m)	2'', 6''
4''	127.0	7.32-7.22(3H,m)	2'' a 6''
-CPh ₃	86.7		
1''	140.0		
2''	150.4		4'',6''
3''	112.1	6.84(1H,d,8.3*)	
4''	123.0	7.16(1H,d,8.3*)	
5''	130.1		C=C
6''	127.7	7.14(1H,s)	
7''	132.3		C=C
8''	106.0	6.52(1H,s)	12''
9''	153.0		8'',12''
10''	137.3		8'',12''
11''	153.0		8'',12''
12''	106.0	6.52(1H,s)	
C=C	129.7	6.48(2H,s)	C=C
C=C	128.5	6.48(2H,s)	8'',12''
OCH ₃	60.8	3.83(3H,s)	
OCH ₃	55.9	3.70(3H,s)	
OCH ₃			
O-CO-O	154.2		

* J en Hz

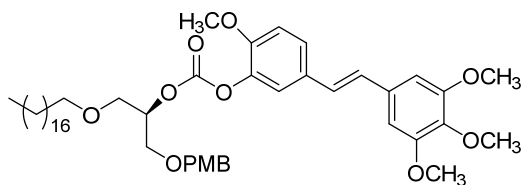
Tablas de RMN 13 C y bidimensionales



85*			
C/n°	δ¹³C	HMQC	HMBC
sn1	69.3	3.75-3.60(2H,m)	1'
sn2	77.3	4.90(1H,m)	
sn3	62.4	3.90(2H,m)	
1'	72.0	3.47-3.50(2H,m)	
2'	29.7-29.3	1.56(2H,m)	1'
3'	26.0	1.25(2H,m)	2'
4'-15'	29.7-29.3	1.26(24H,m)	
16'	31.9	1.25(2H,m)	18'
17'	22.6	1.25(H,m)	18'
18'	14.1	0.88(2H,t,6.4*)	
1''	139.7		3'',6''
2''	150.1		4'',6'',OCH ₃
3''	112.2	6.86(1H,d,8.3*)	
4''	127.9	7.14(1H,d,8.3*)	6''
5''	130.1		3'', C=C
6''	122.7	7.10(1H,s)	4''
7''	132.3		C=C
8''	105.8	6.49(1H,s)	12''
9''	152.9		8'',OCH ₃
10''	137.2		8'',12'',OCH ₃
11''	152.9		12'',OCH ₃
12''	105.8	6.49(1H,s)	
C=C	129.8	6.46(1H,s)	C=C
C=C	128.3	6.46(1H,s)	8'',12'', C=C
OCH ₃	60.9	3.83(3H,s)	
OCH ₃	56.0	3.70(3H,s)	
OCH ₃	55.9	3.82(3H,s)	
O-CO-O	154.2		

* *J* en Hz

Tablas de RMN 13 C y bidimensionales

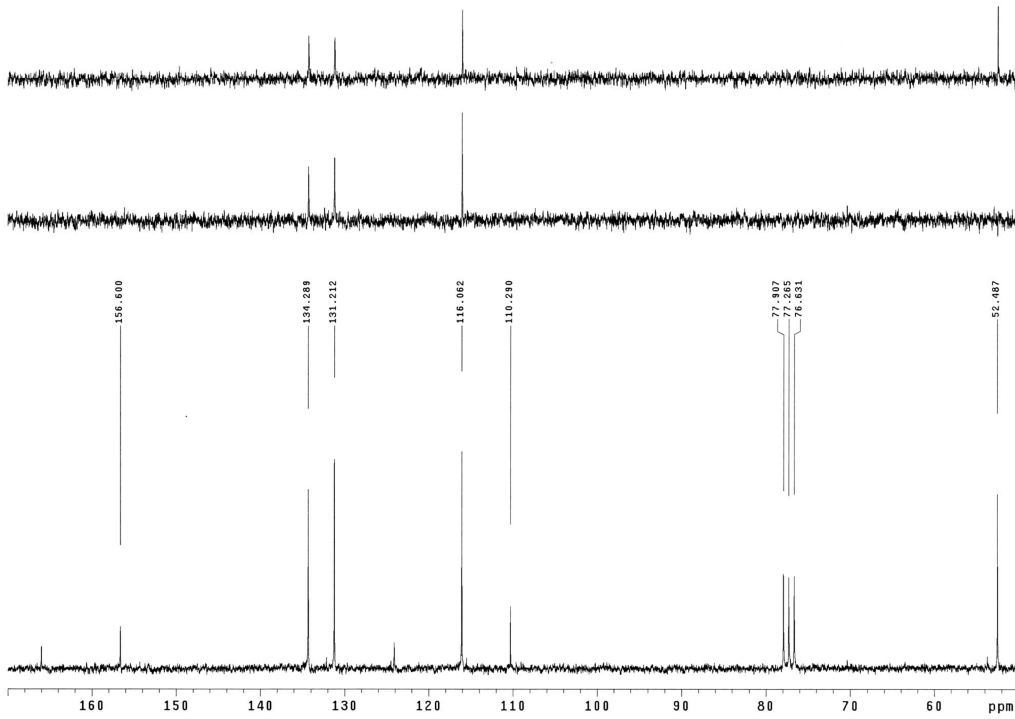
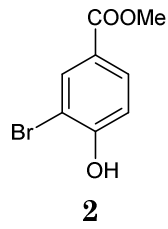
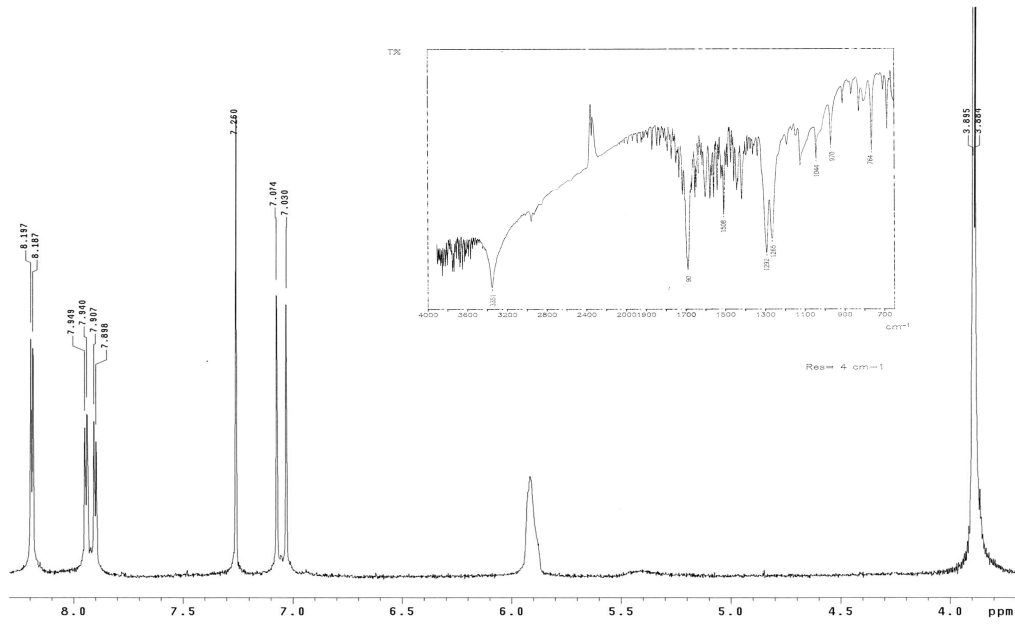


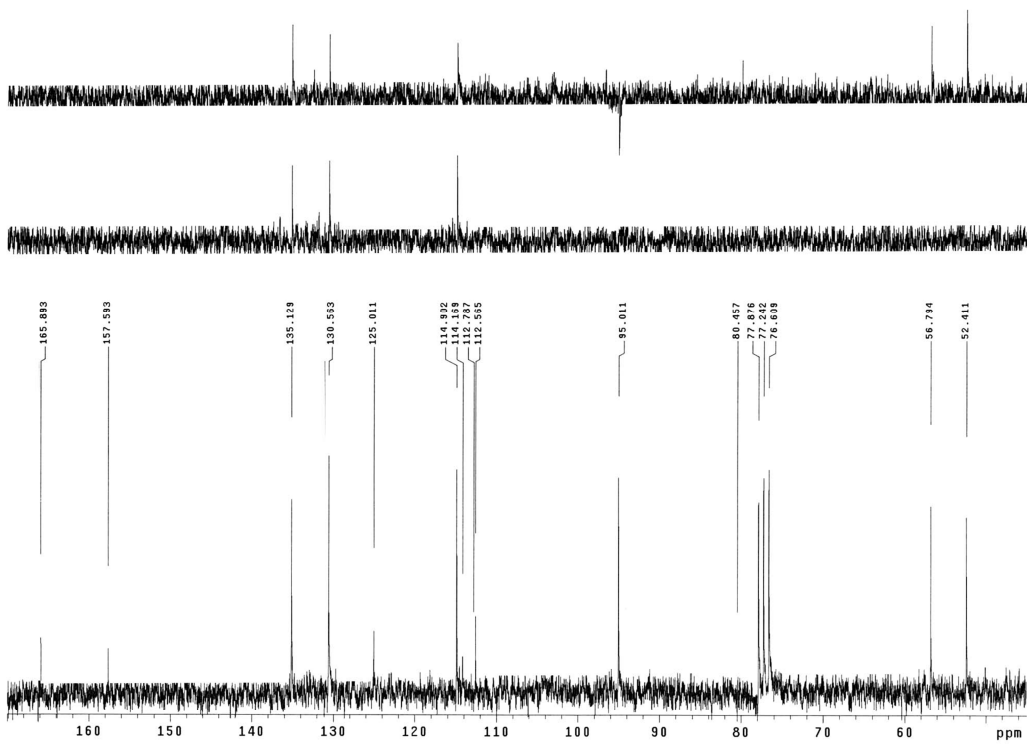
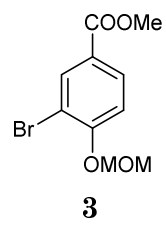
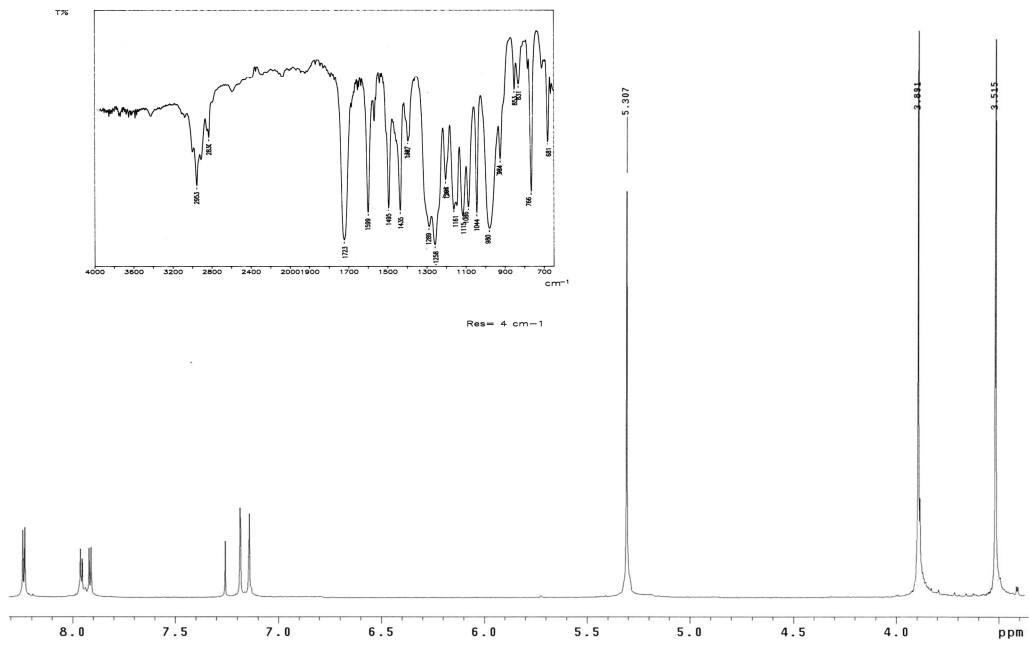
88*

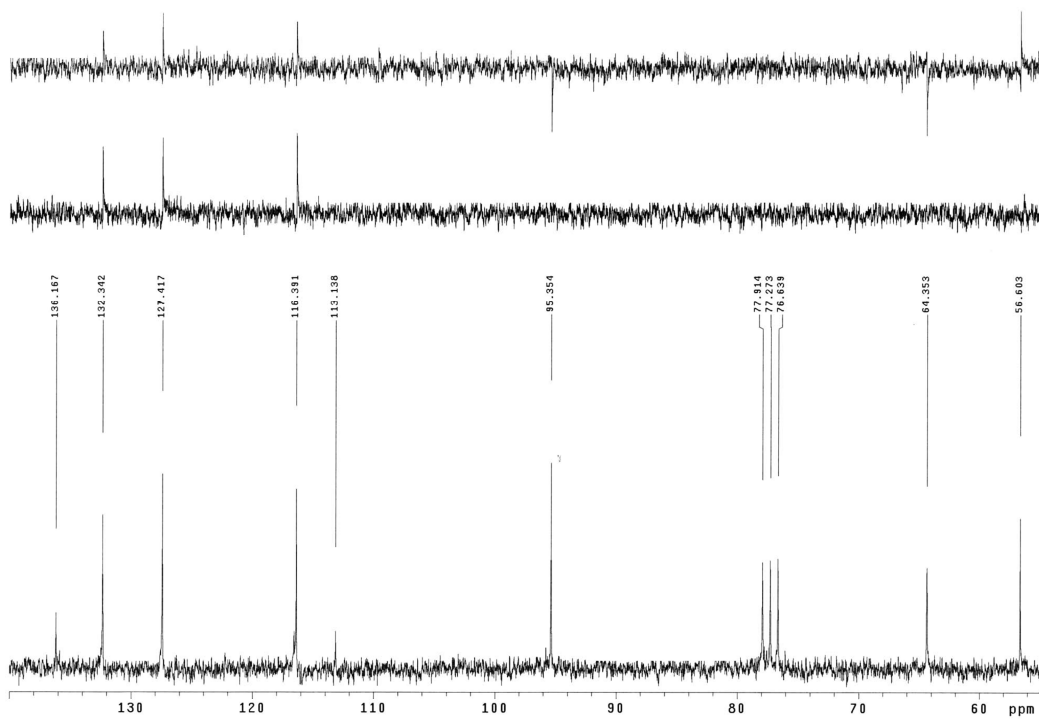
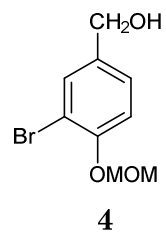
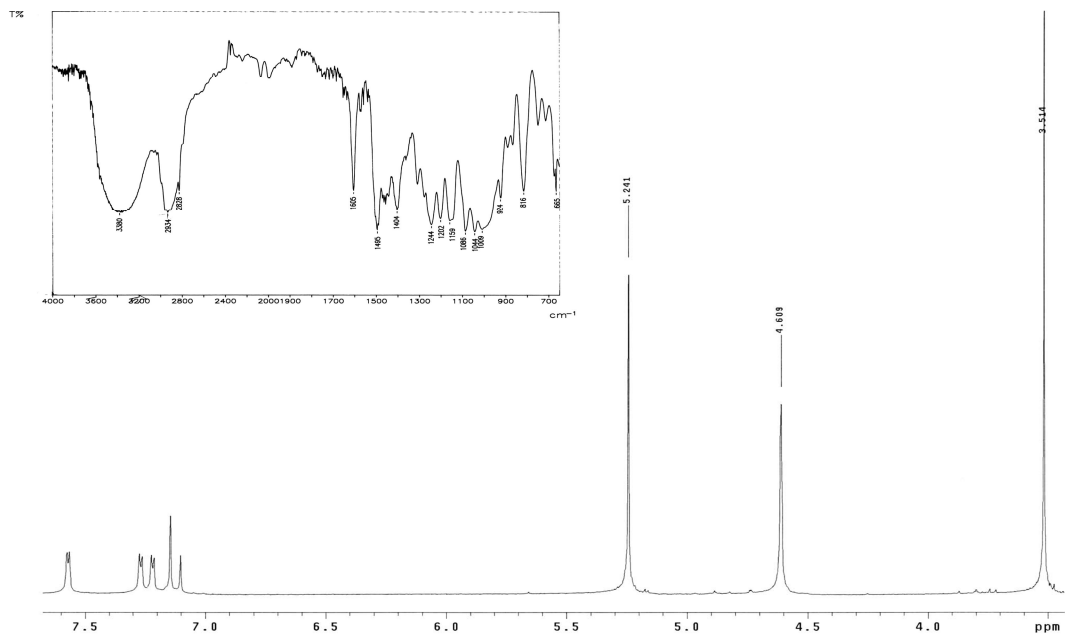
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
sn1	68.8	3.65(2H,m)	1',sn3
sn2	77.0	5.02(1H,m)	
sn3	68.1	3.4-3.3(2H,m)	
1'	71.7	3.48-3.42(2H,m)	2'
2'	29.6	1.54(2H,m)	1'',3'
3'	26.0		
4'-15'	29.6	1.25(24H,m)	1',2',3'a17',18'
16'	31.9	1.25(2H,m)	3'a17',18'
17'	22.6	1.25(2H,m)	3'a17',18'
18'	14.1	0.88(3H,t,6.4*)	
1'''	130.0		
2'''y6'''	129.2	7.26(1H,d,8.4)	CH ₂ -Ar, 3''',5'''
3'''y5'''	113.7	6.86(1H,d,8.4*)	2''', 6'''
4'''	159.2		2''',3''',5''',6''',OCH ₃
OCH ₂ Ar	73.0	4.53(1H,d,11.6*) 4.49(1H,d,11.6*)	2''',6'''
-OCH ₃	55.9		
1''	140.9		3'',6''
2''	150.2		3'',4'',6'',OCH ₃
3''	112.2	6.84(1H,d,8.3*)	
4''	127.7	7.12(1H,d,8.3*)	3'',6'', C=C
5''	130.1		C=C
6''	122.8	7.11(1H,s)	4'', C=C
7''	132.3		
8''	105.9	6.49(1H,s)	12'', C=C
9''	152.9		8''
10''	137.2		8'',12'', OCH ₃
11''	152.9		12''
12''	105.9	6.49(1H,s)	8'', C=C
C=C	129.7	6.45(1H,s)	C=C
C=C	128.4	6.45(1H,s)	C=C
OCH ₃	60.8	3.83(3H,s)	
OCH ₃	55.9	3.78(3H,s)	
OCH ₃	55.9	3.69(3H,s)	
OCH ₃	55.2	3.79(3H,s)	
O-C-O-O	154.2		

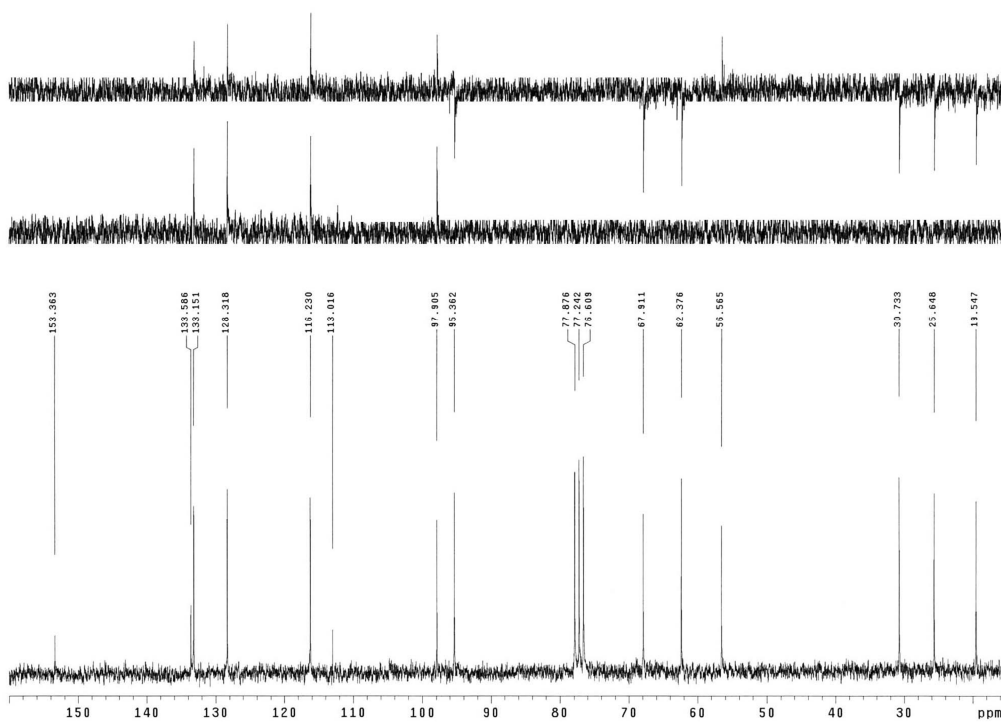
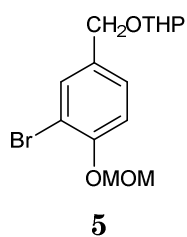
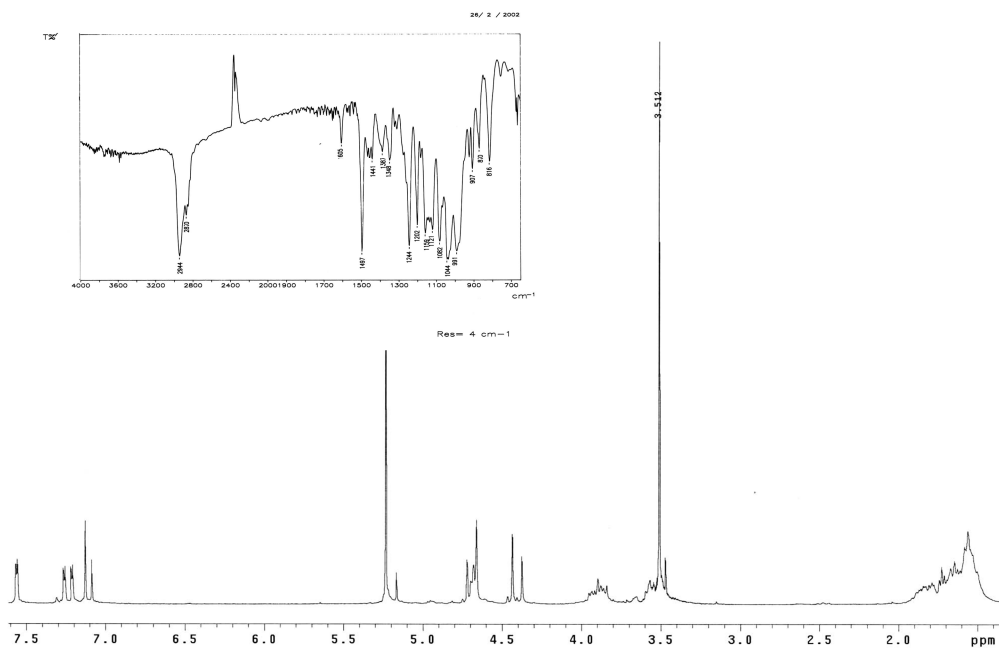
* *J* en Hz

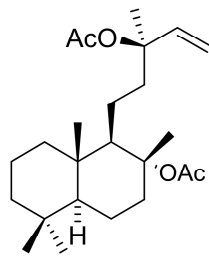
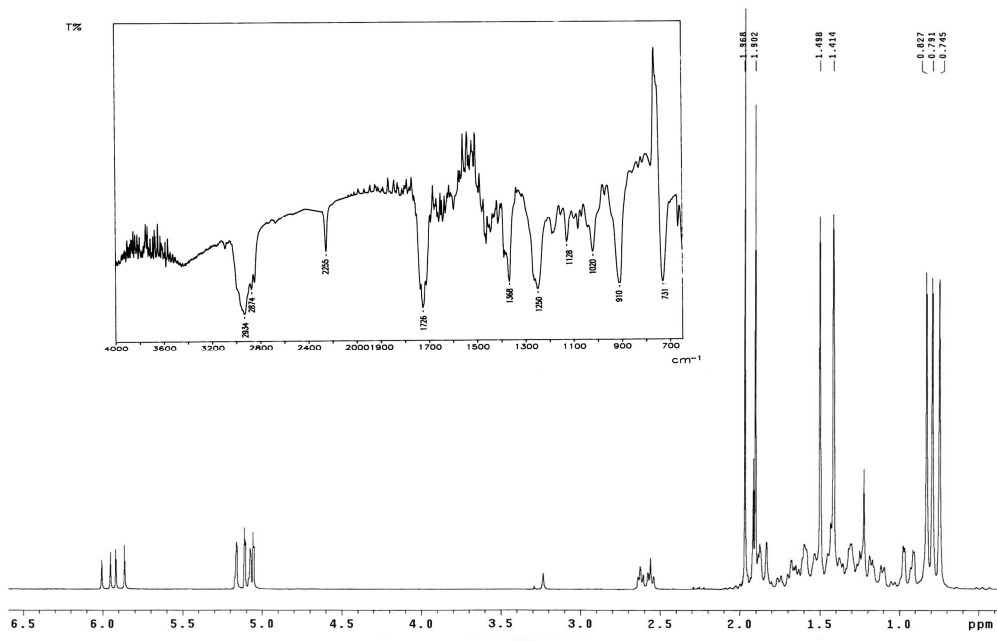
ESPECTROSCOPIA



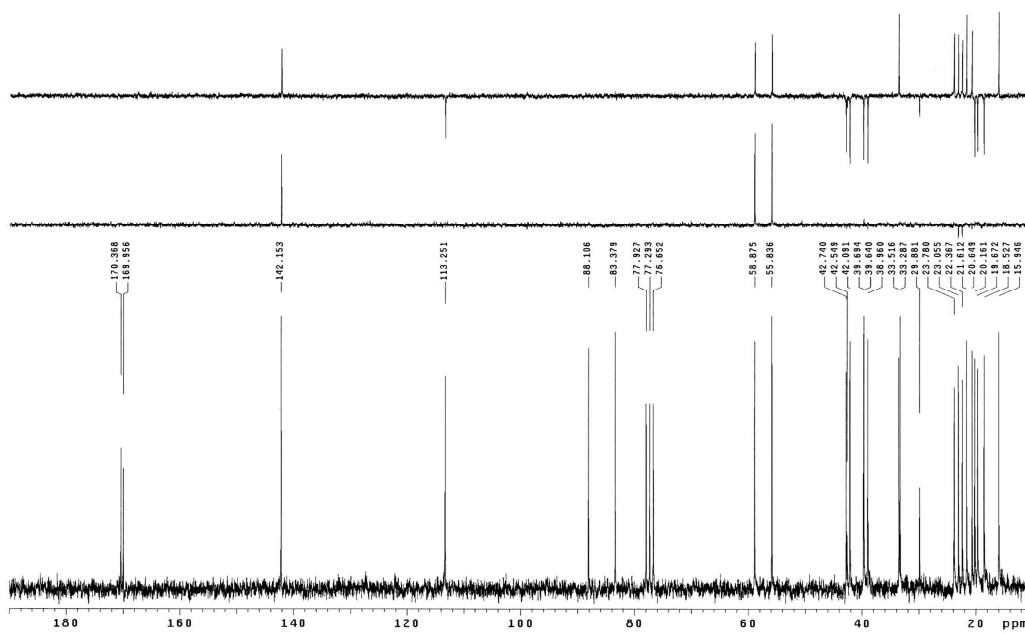


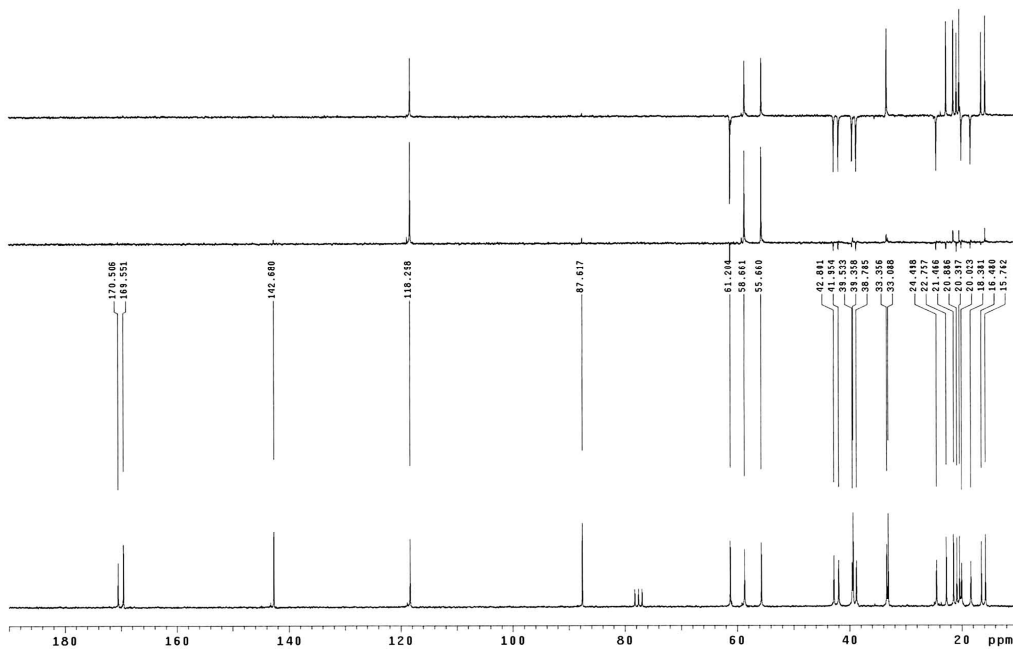
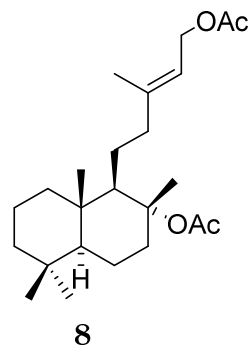
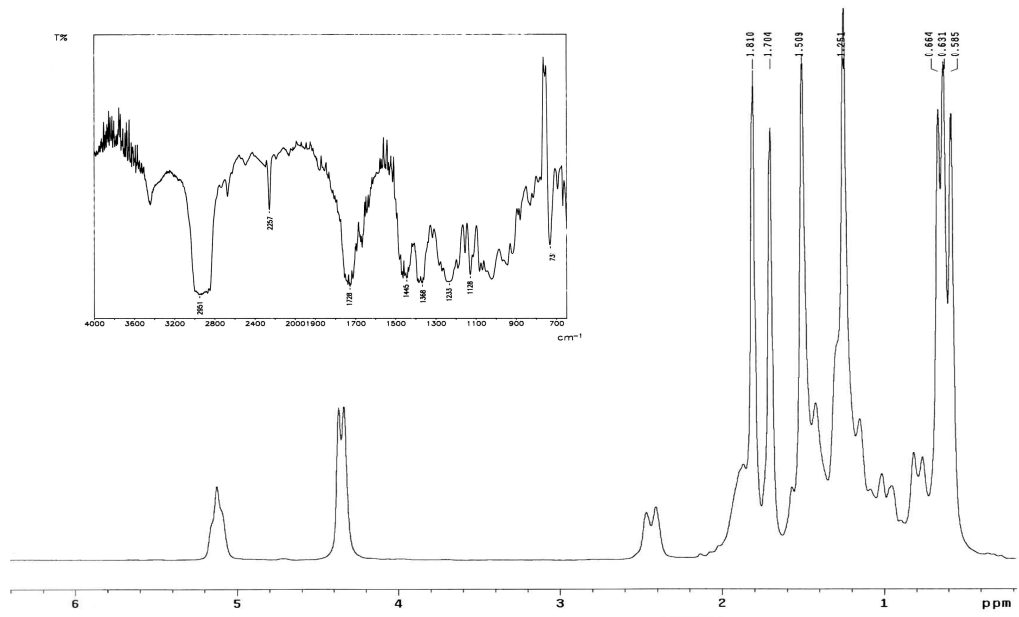


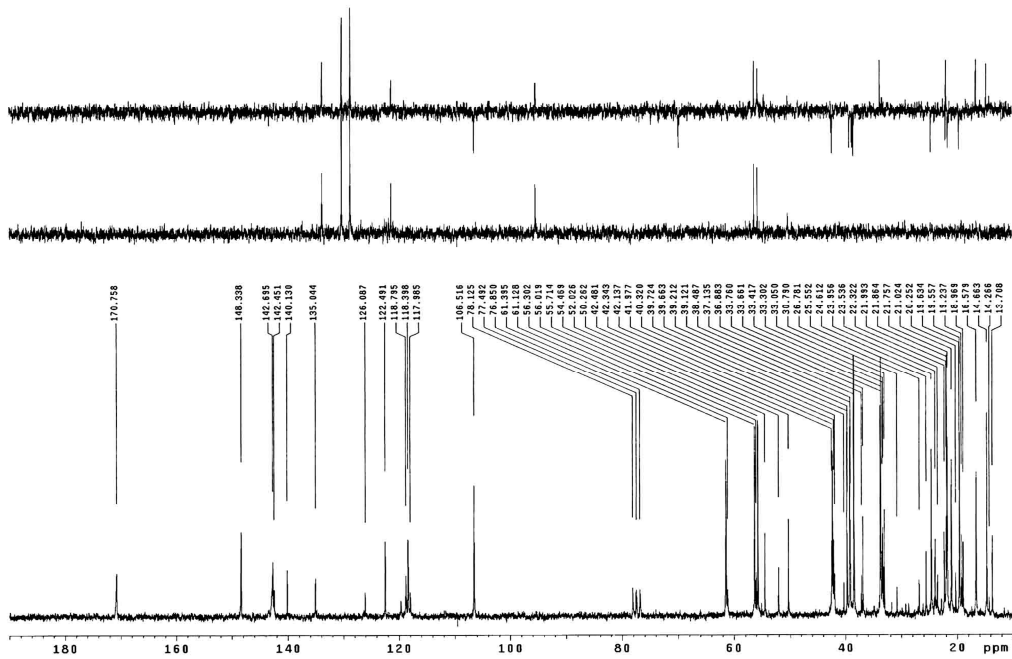
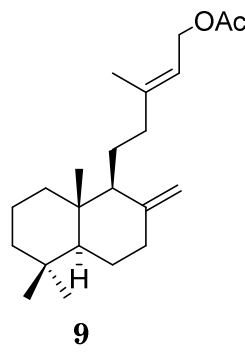
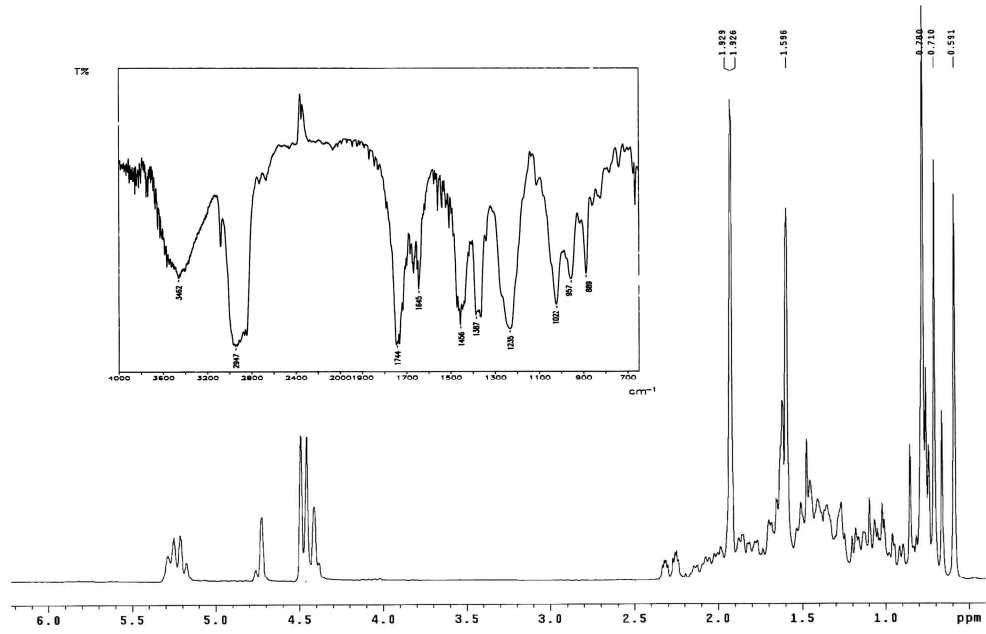


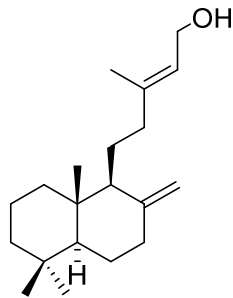
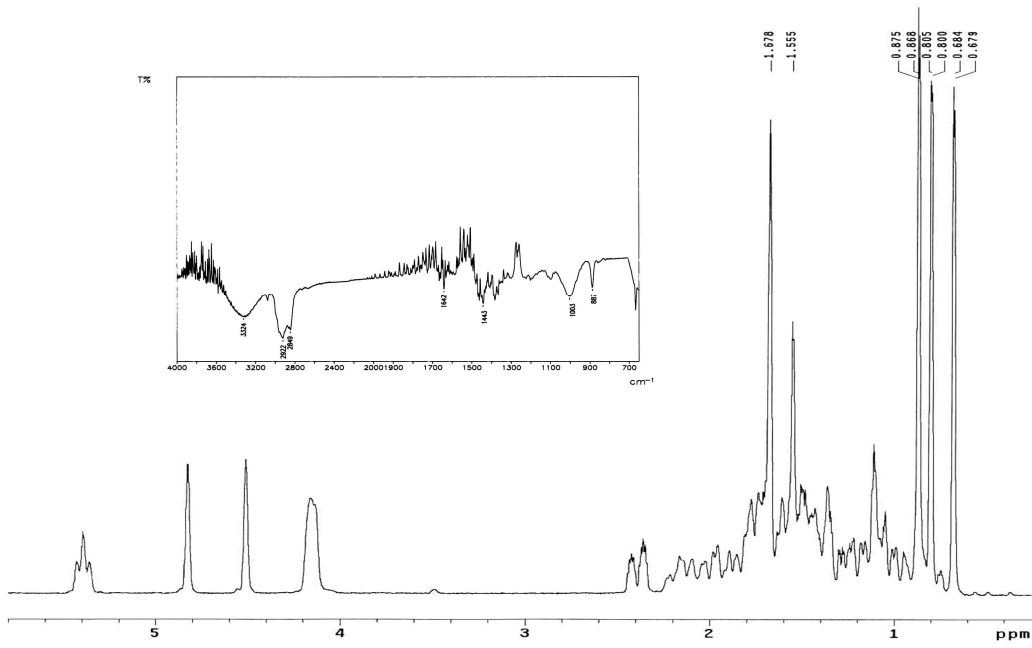


7

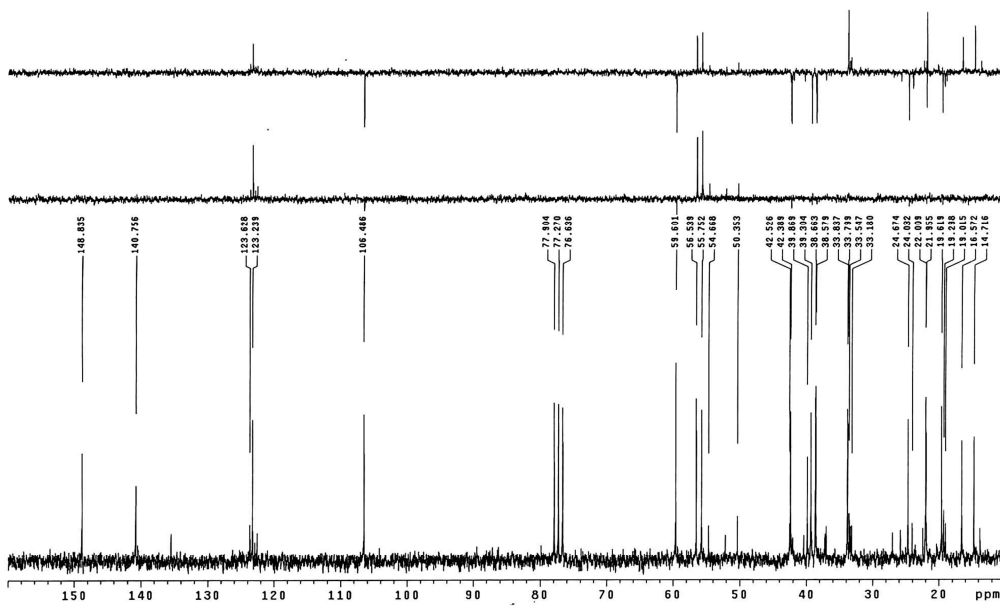


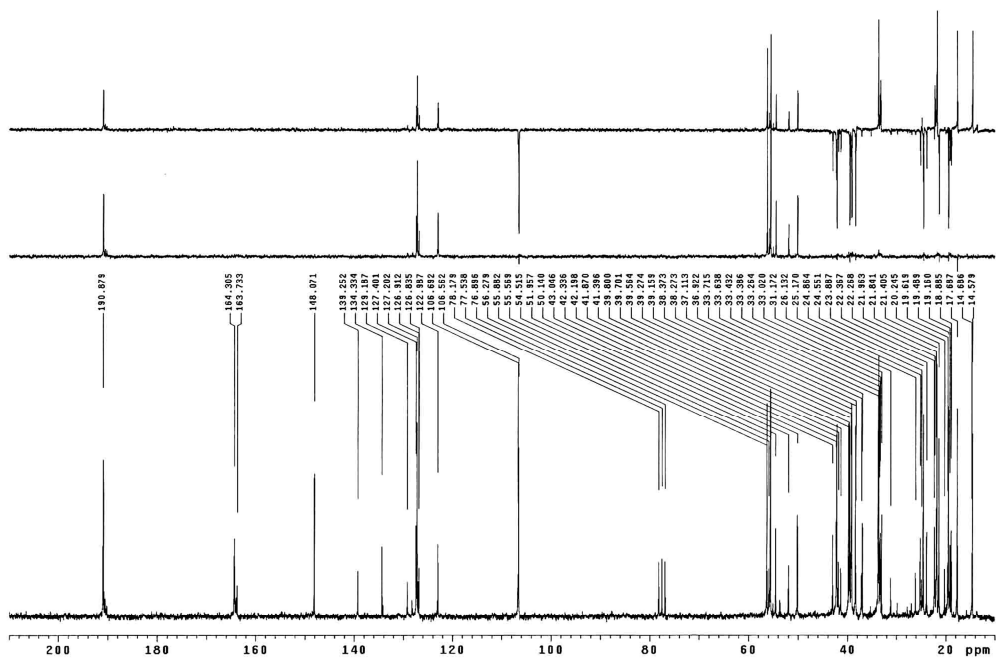
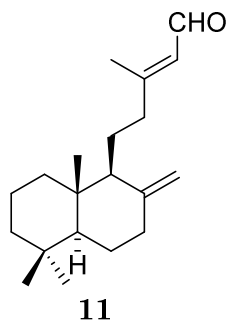
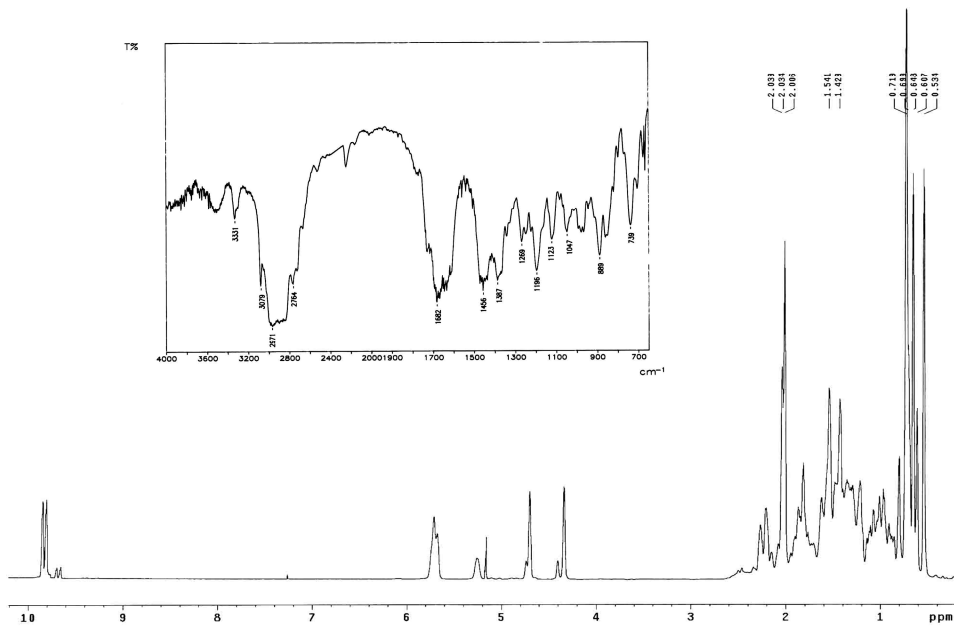


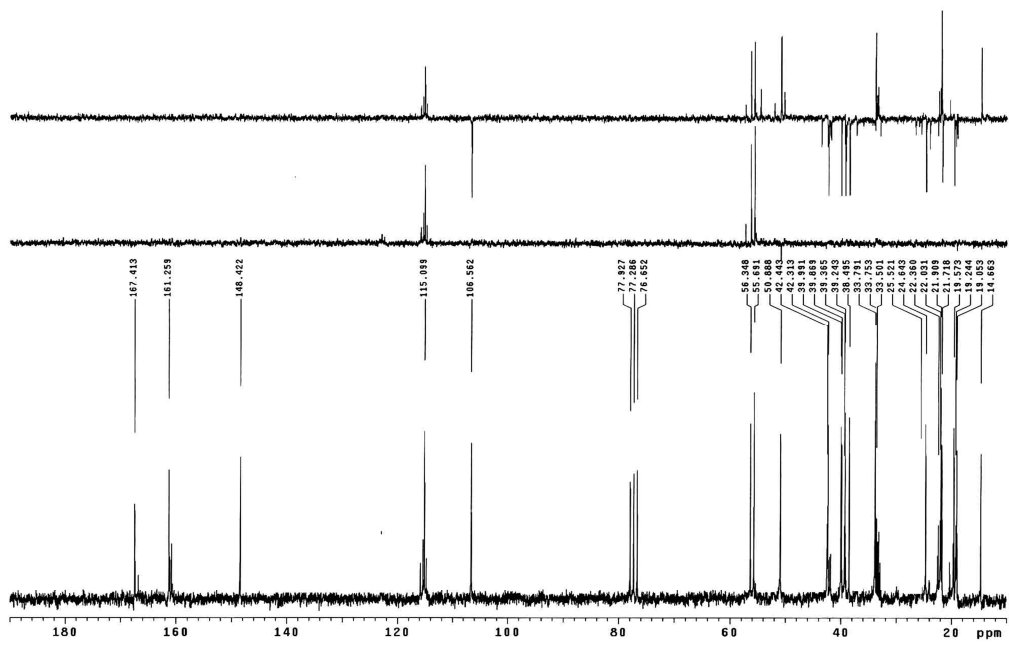
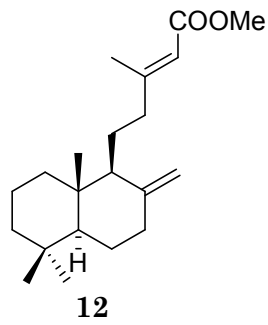
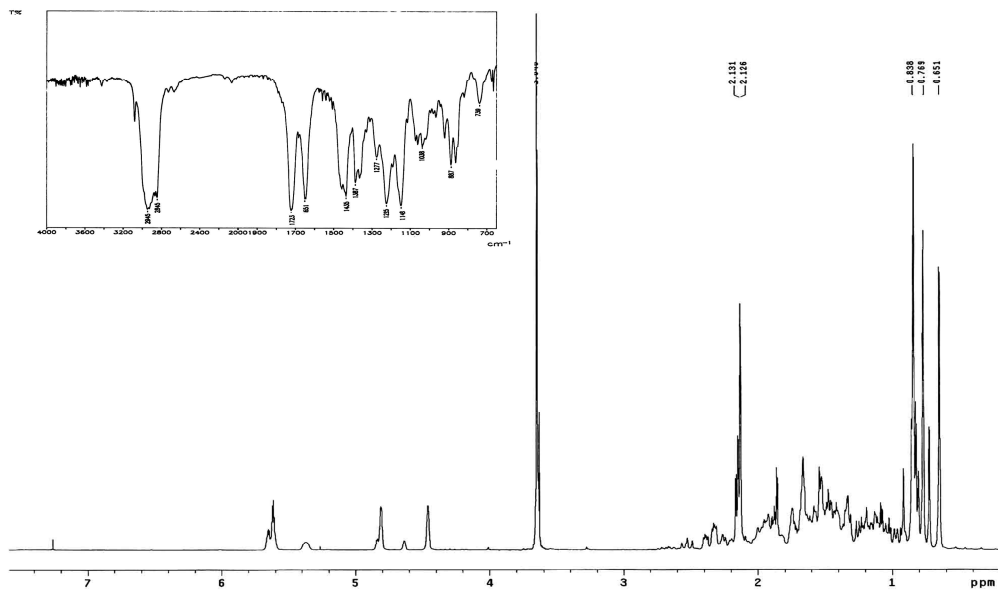


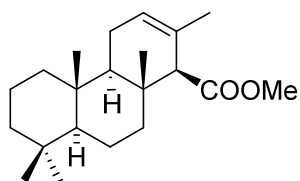
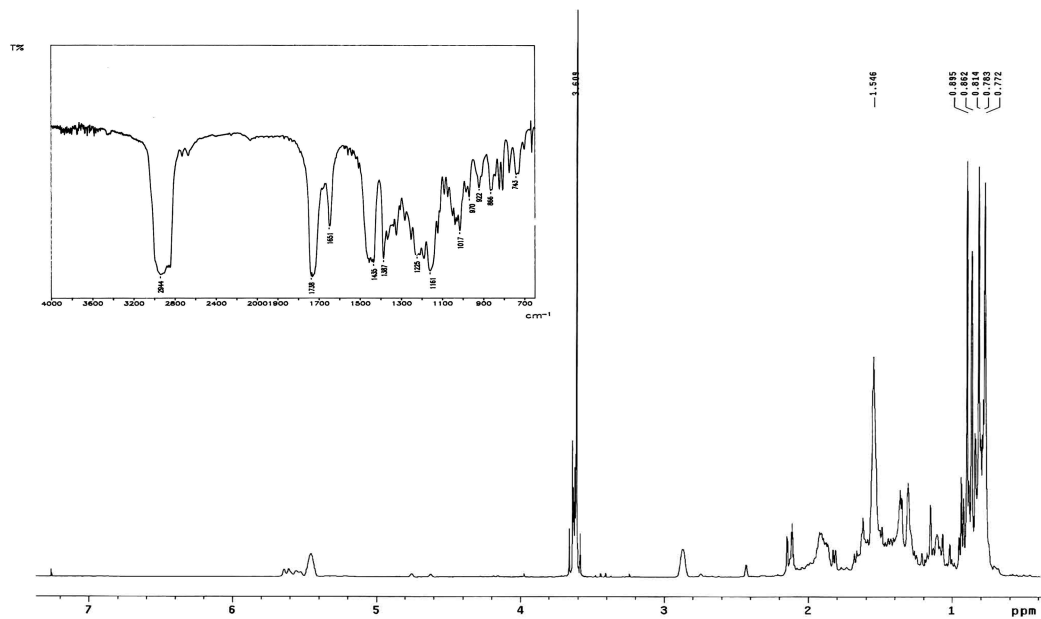


10

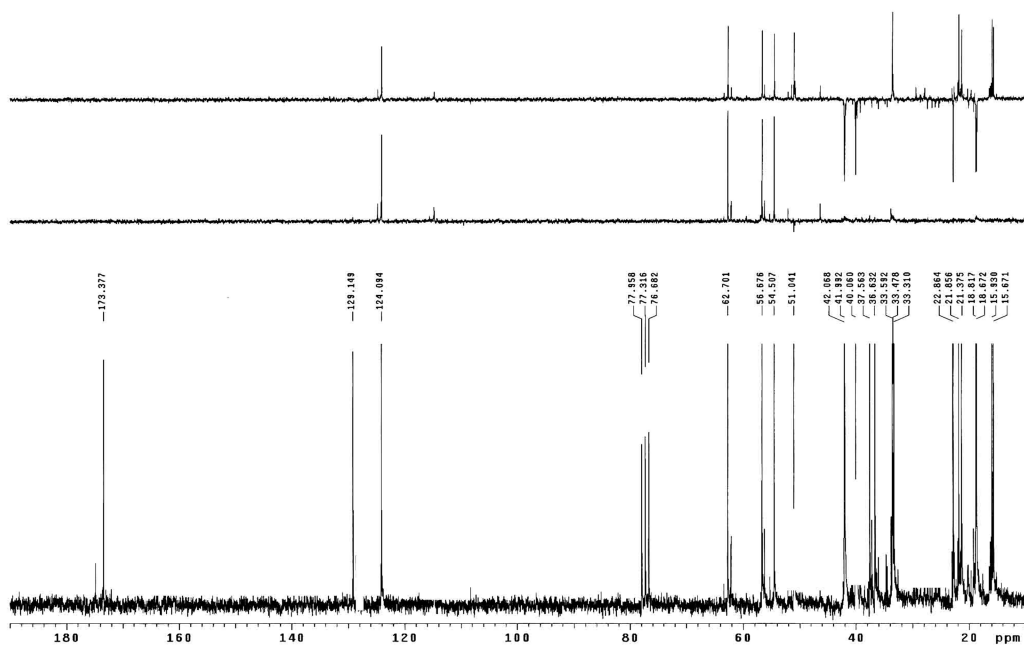


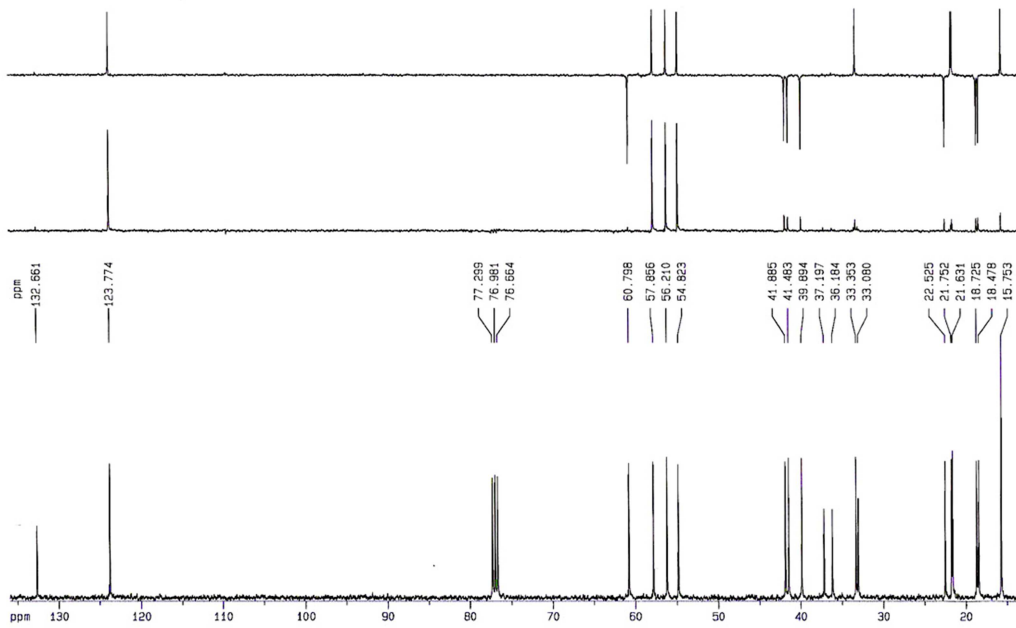
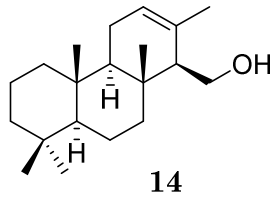
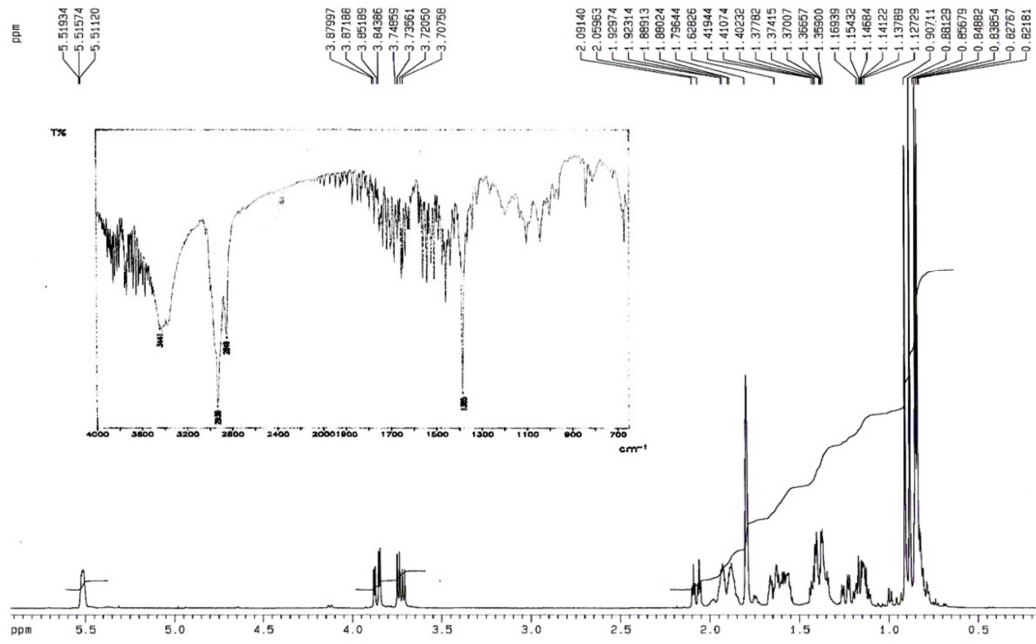


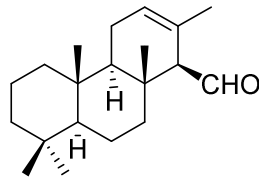
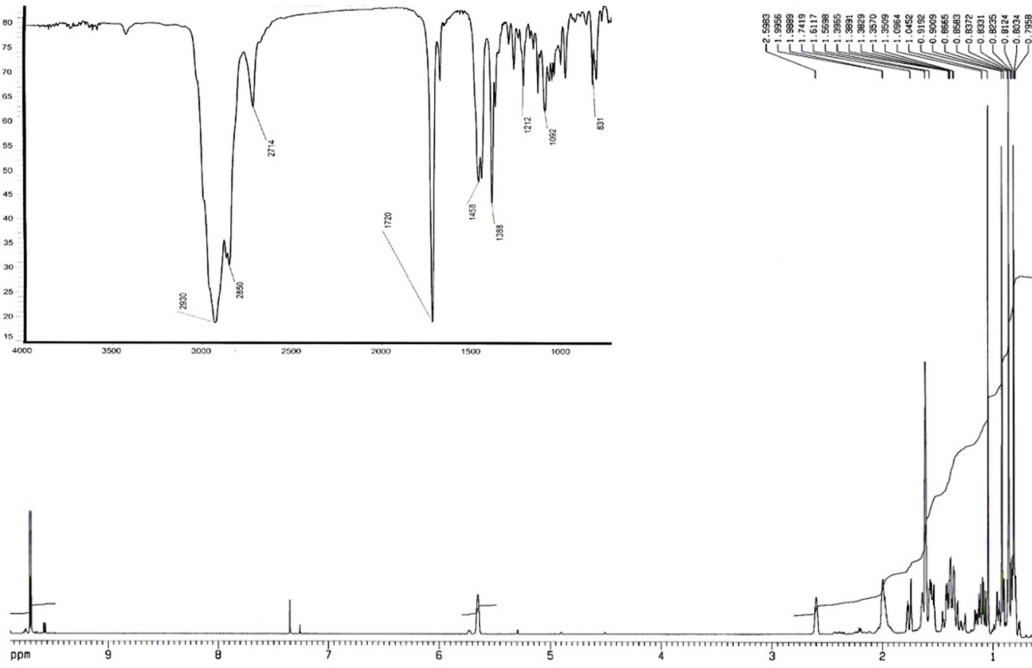




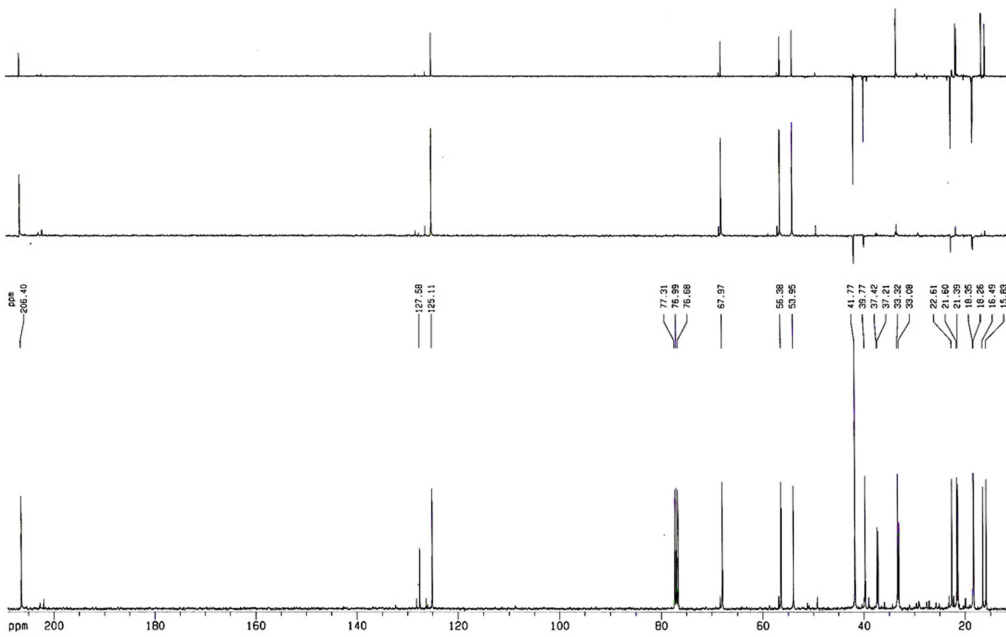
13

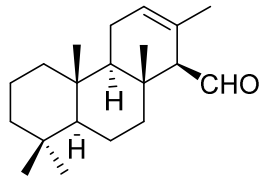
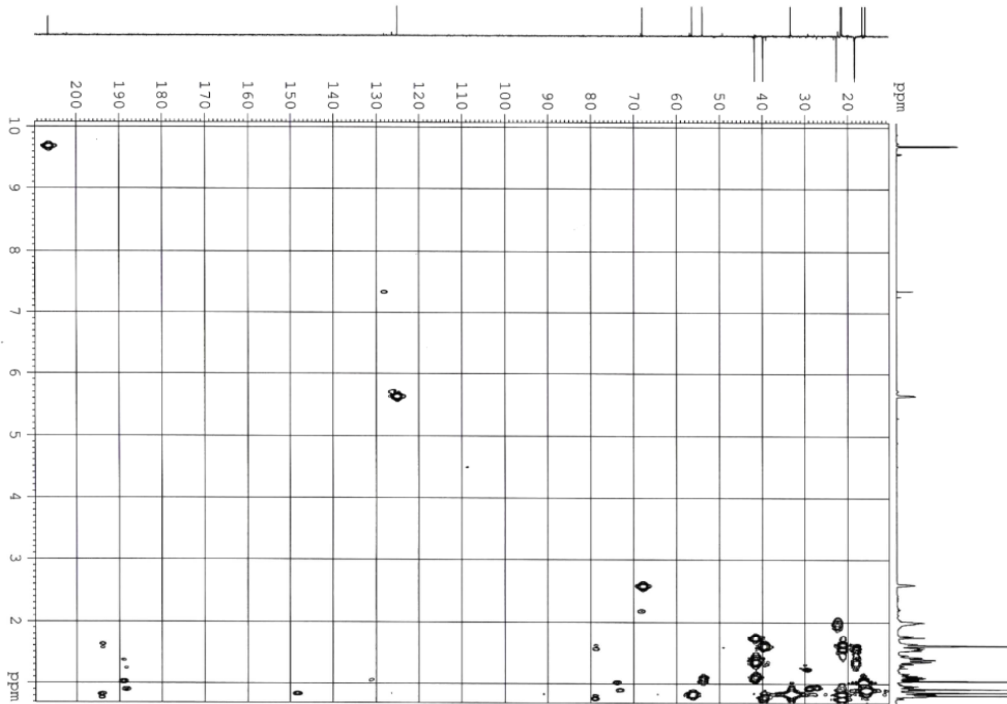




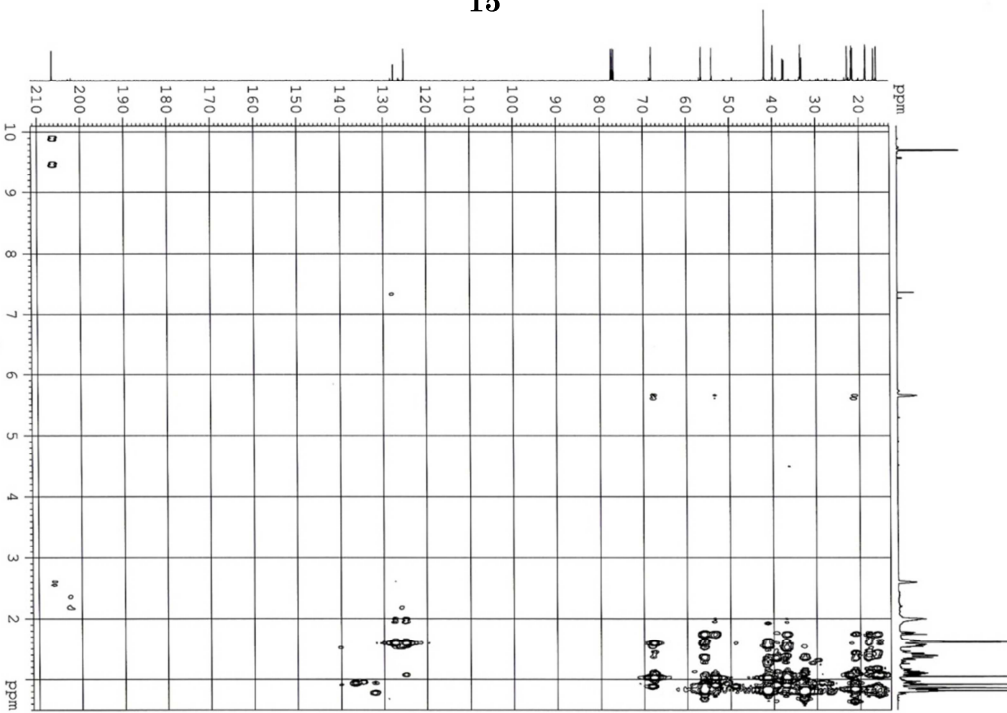


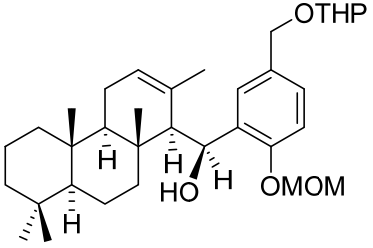
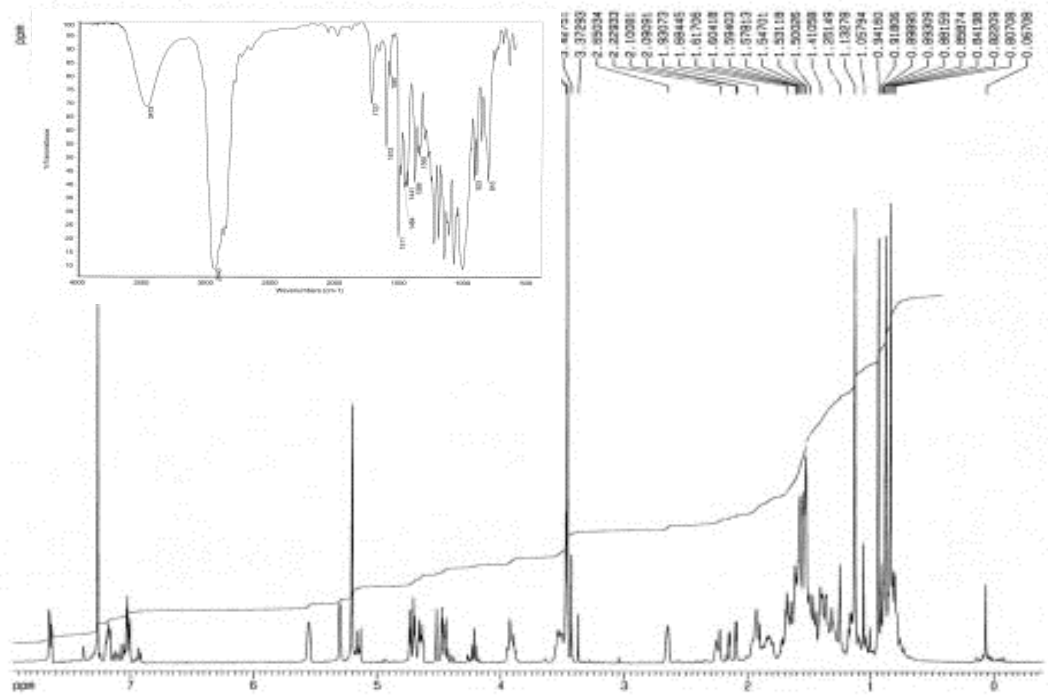
15



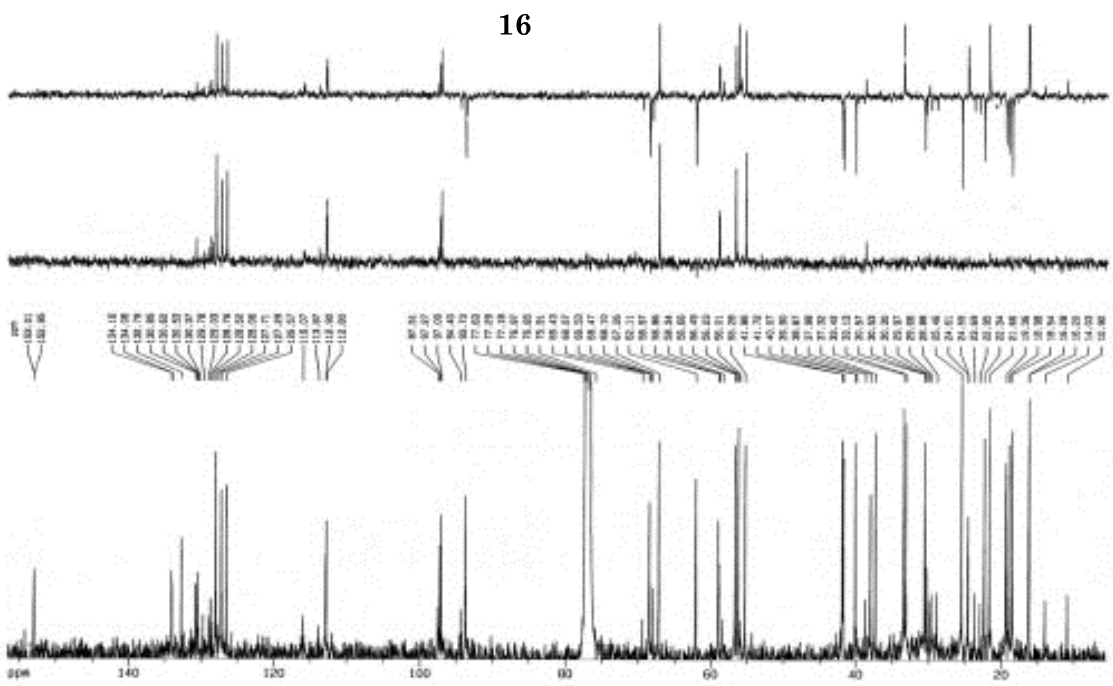


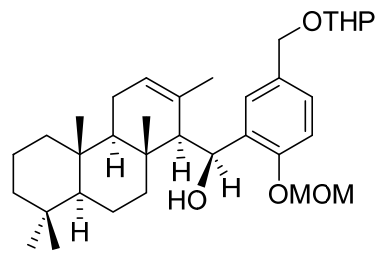
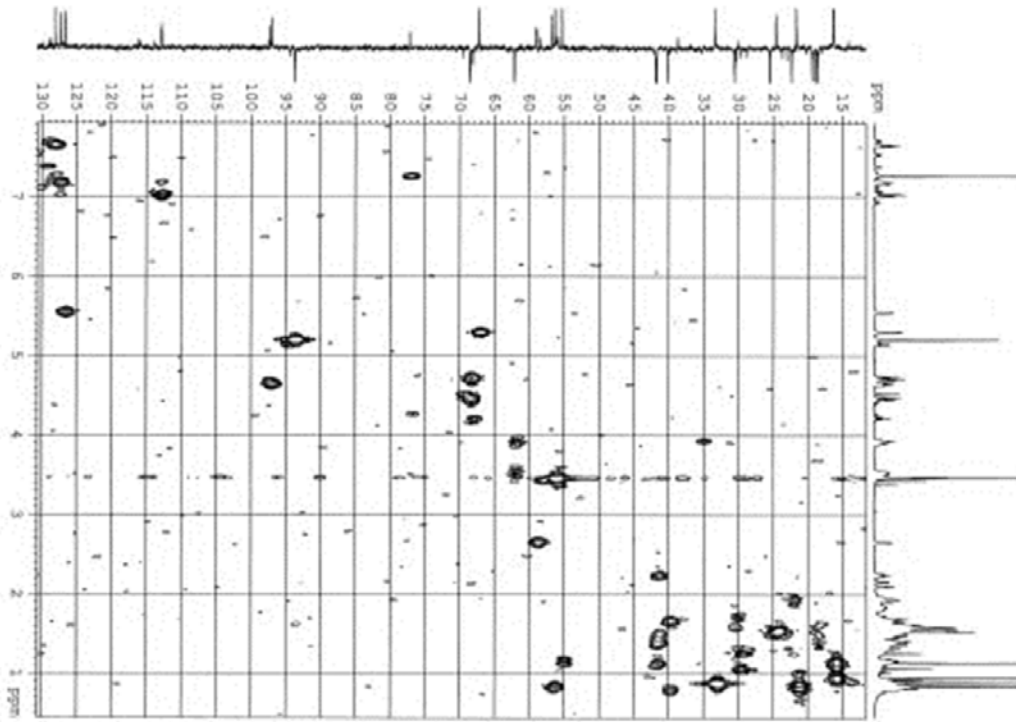
15



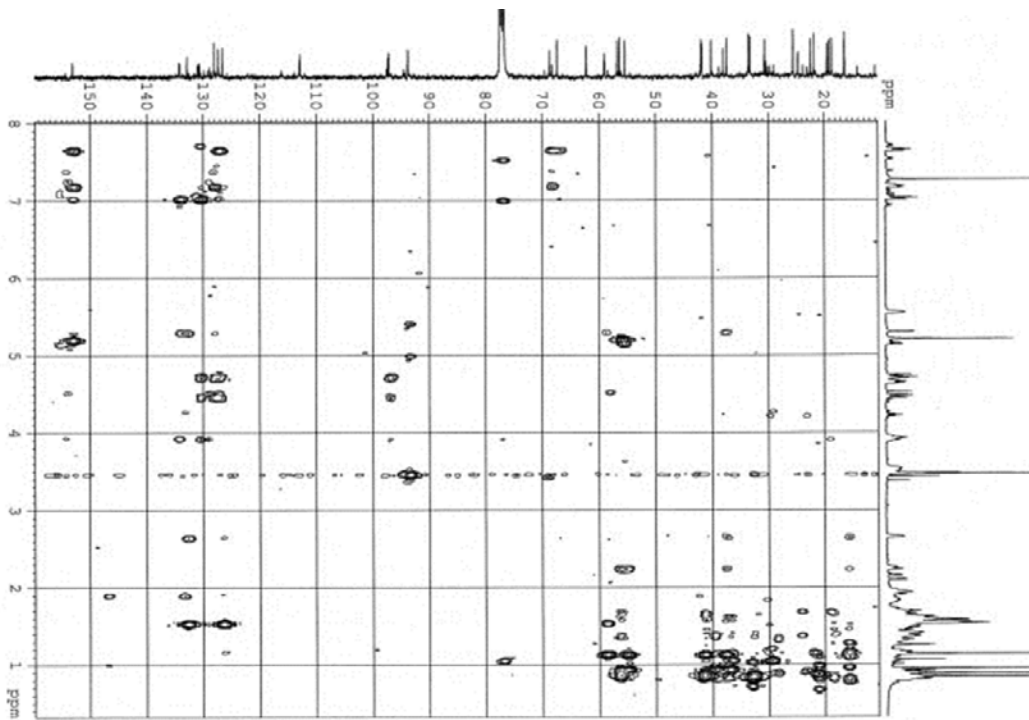


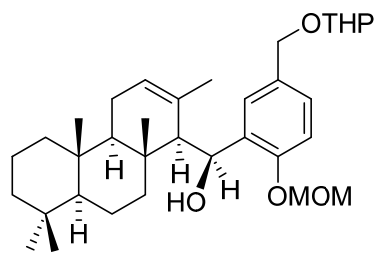
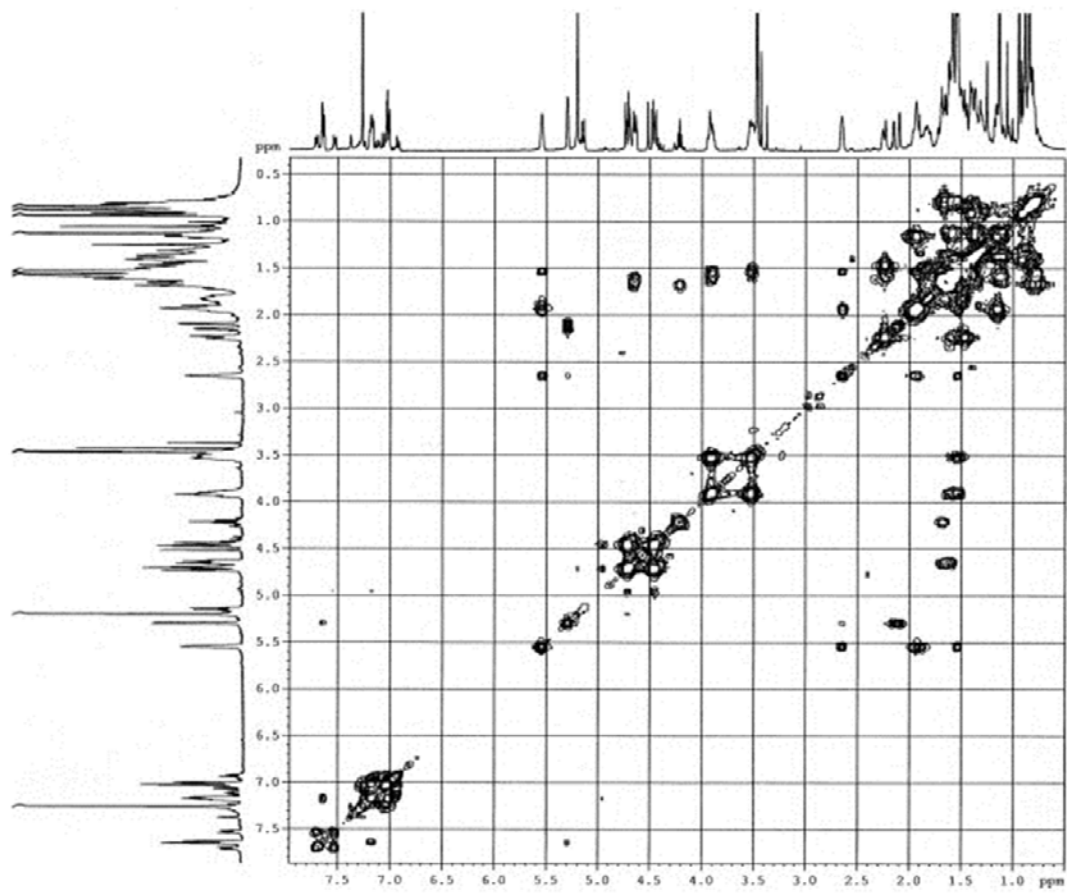
16



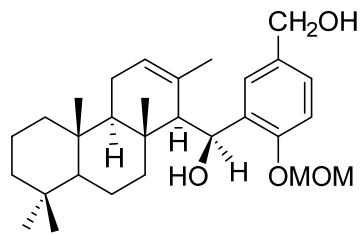
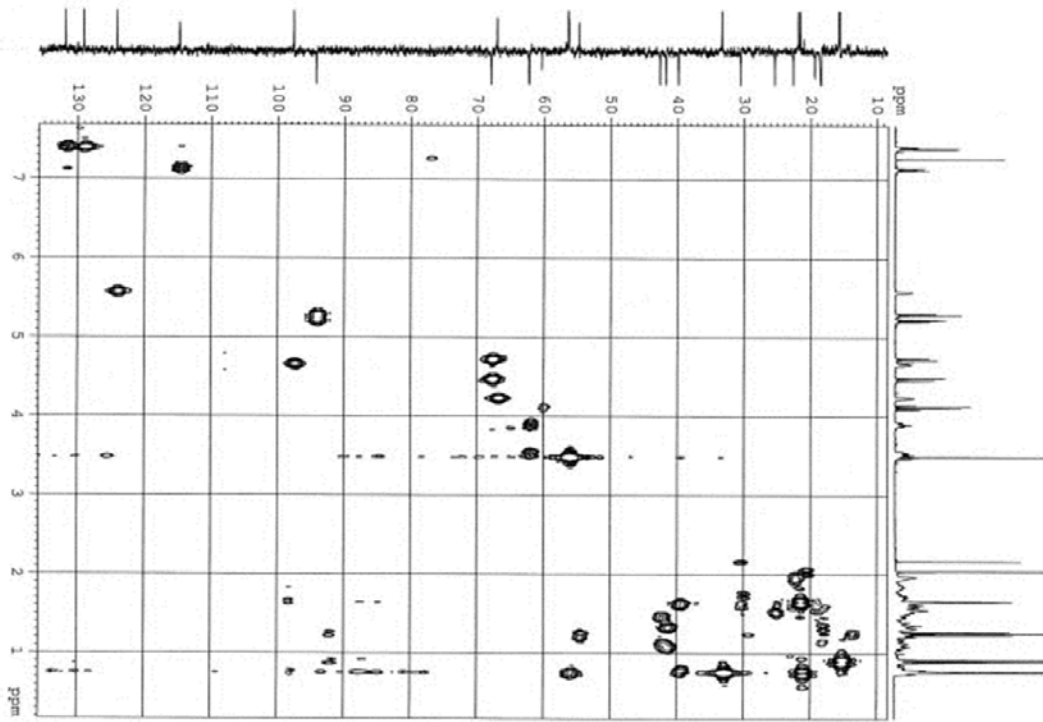


16

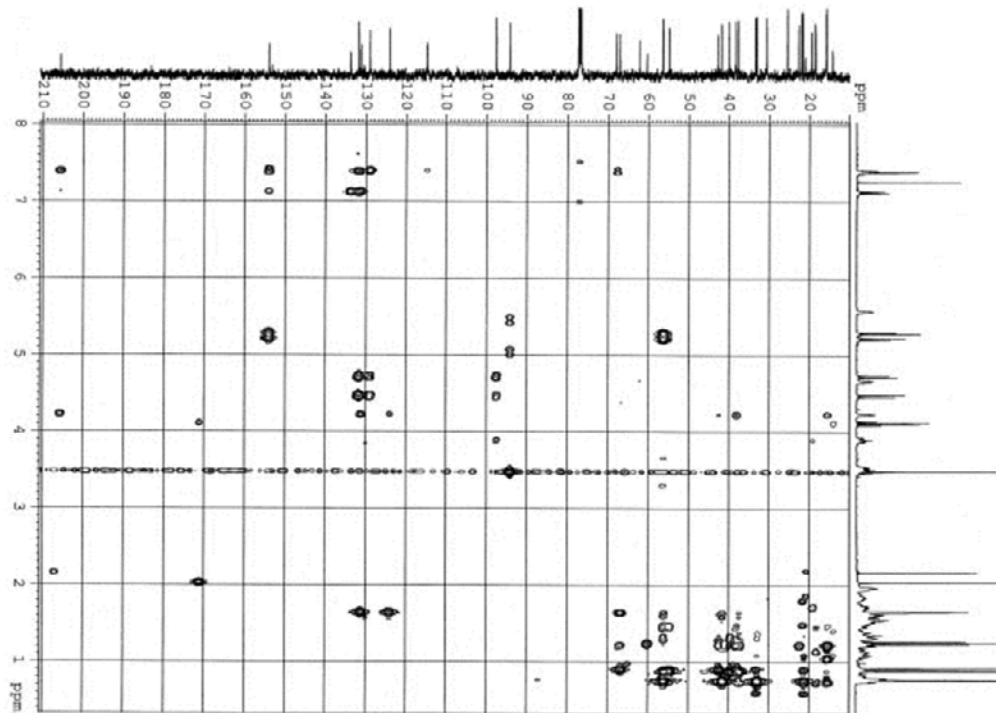


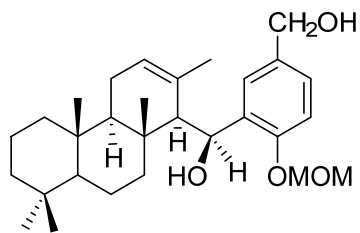
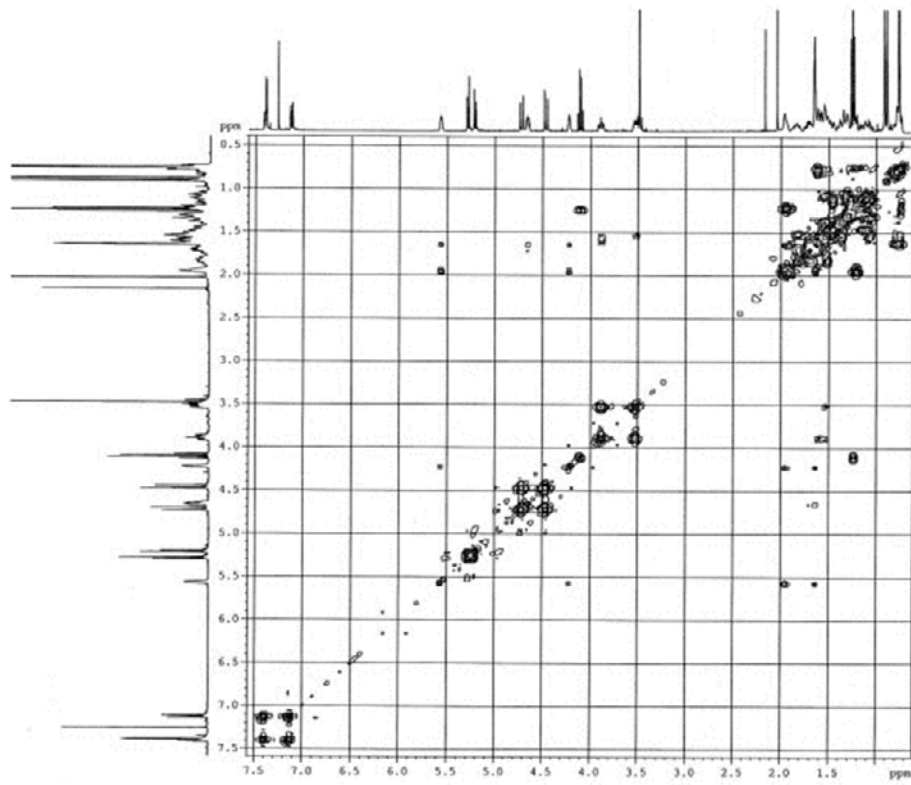


16

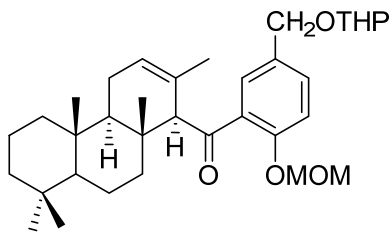
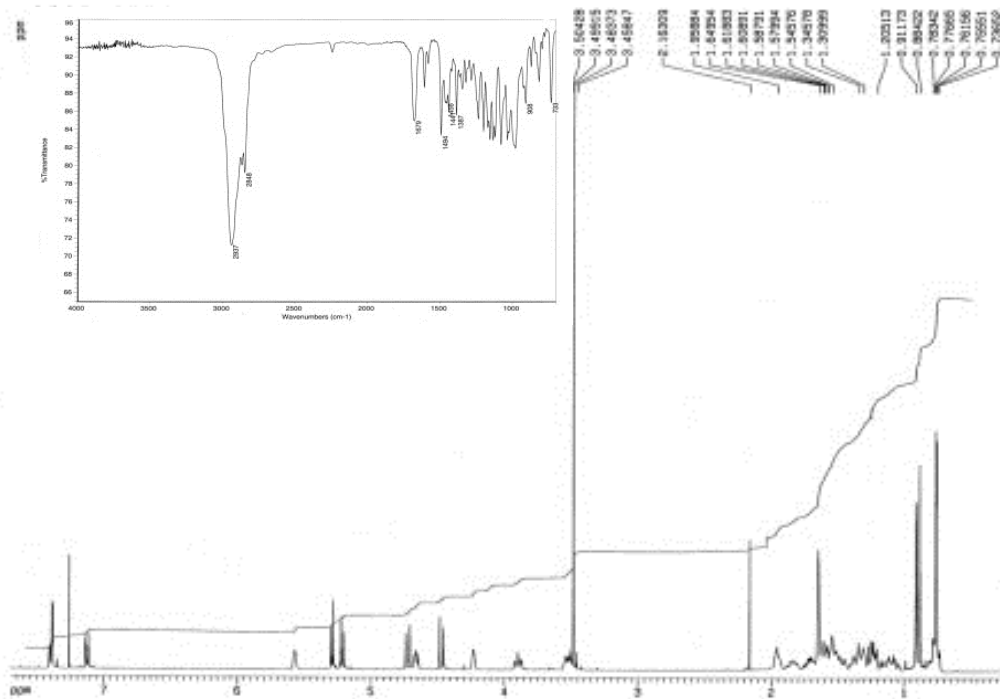


18

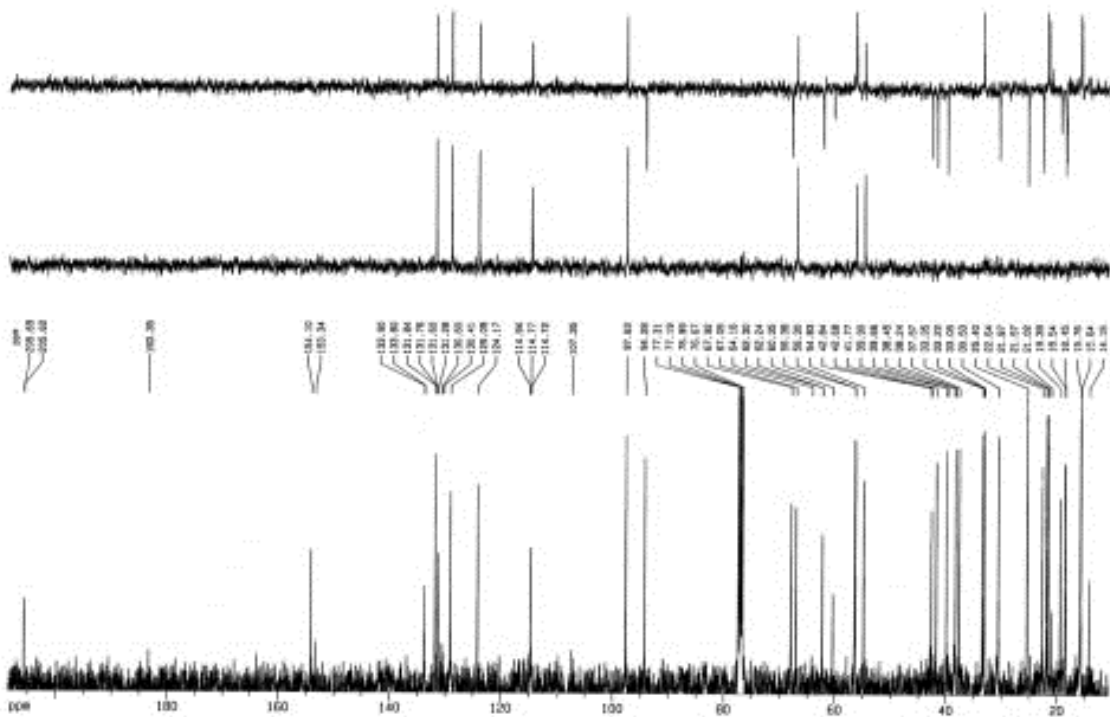


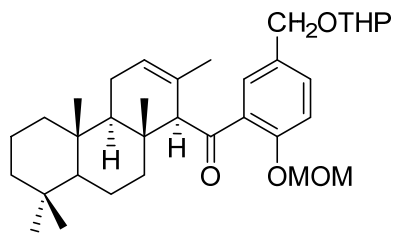
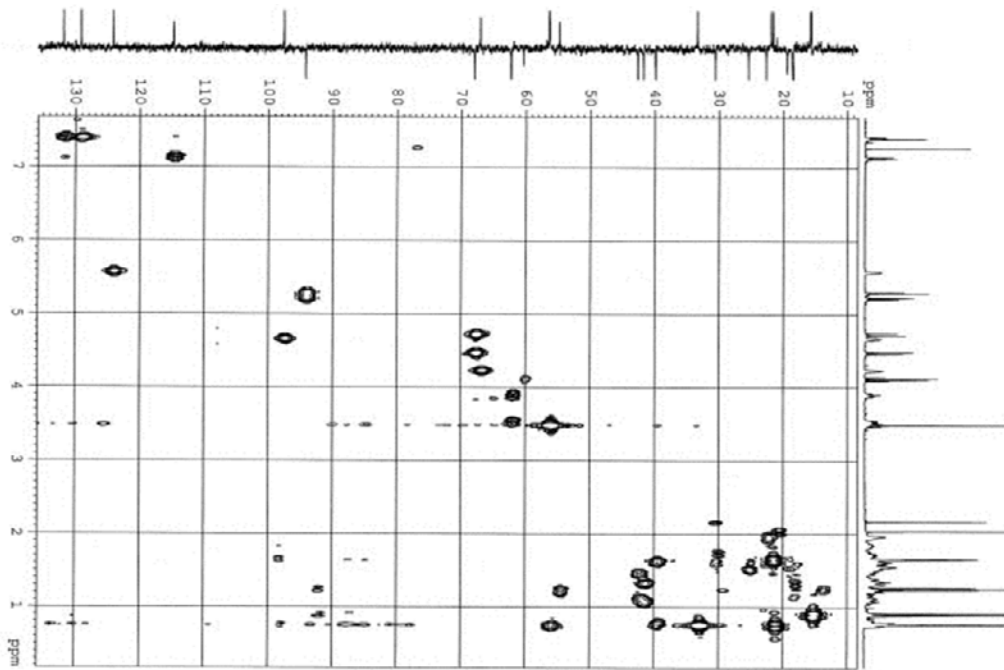


18

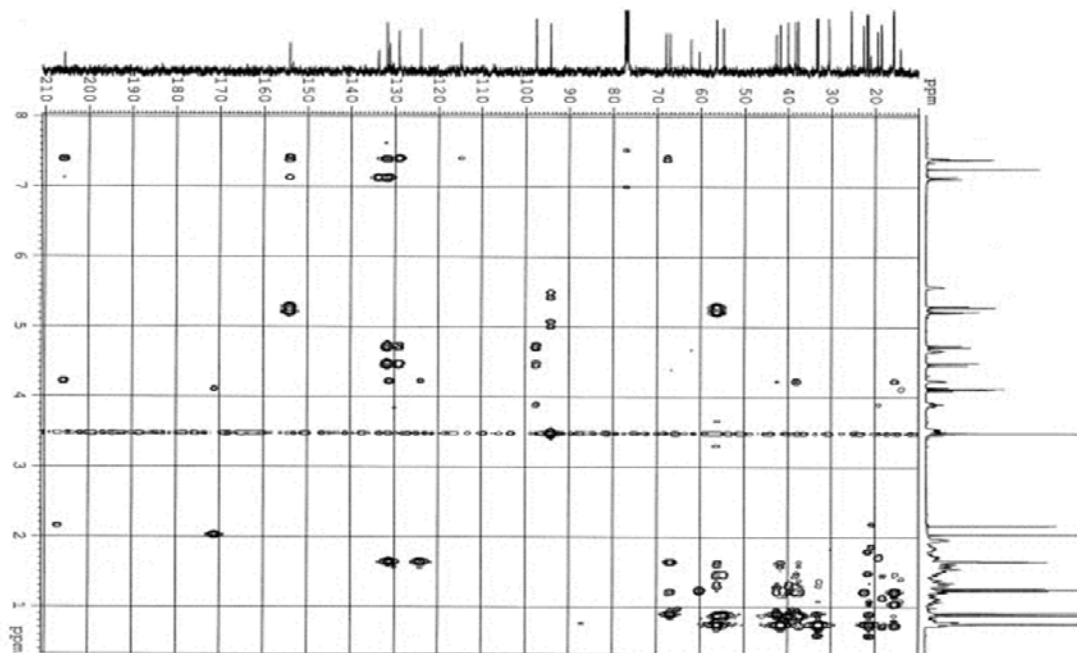


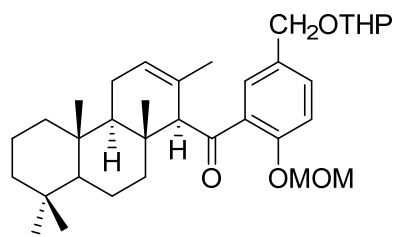
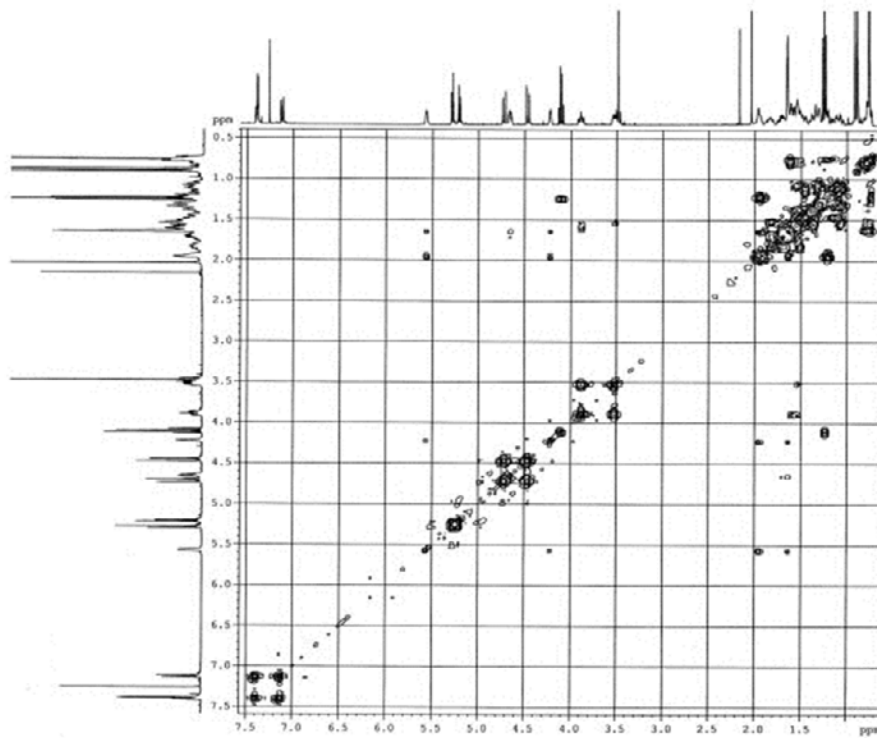
19



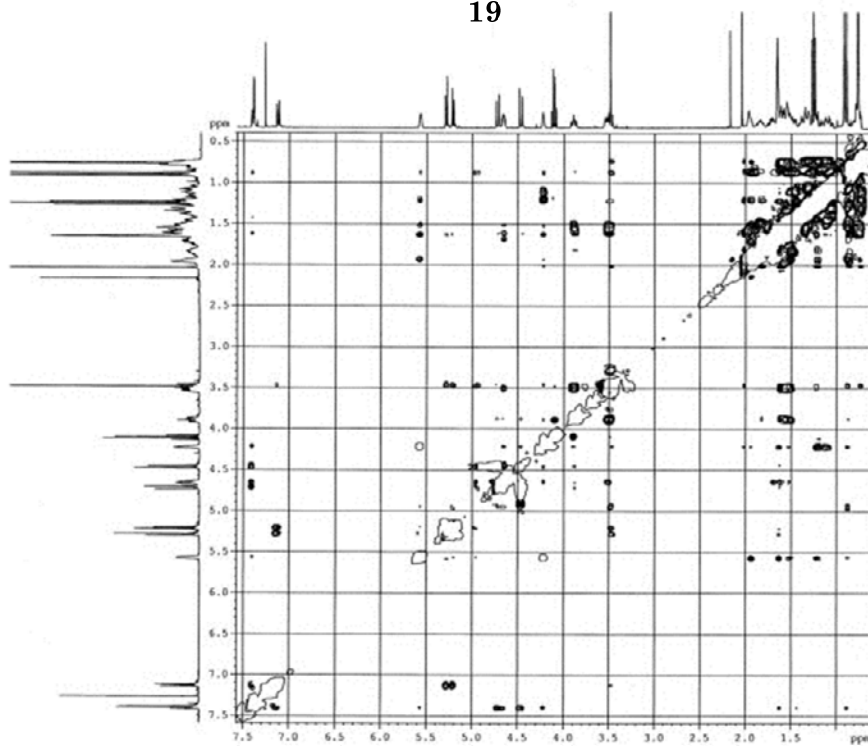


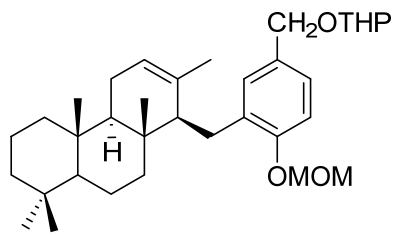
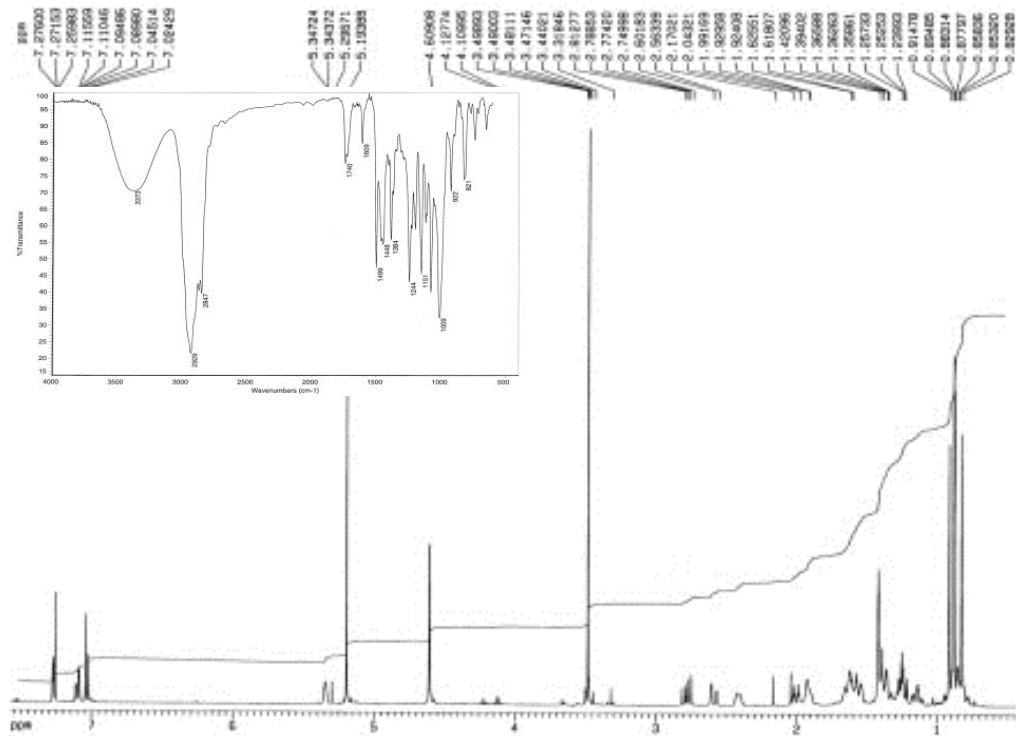
19



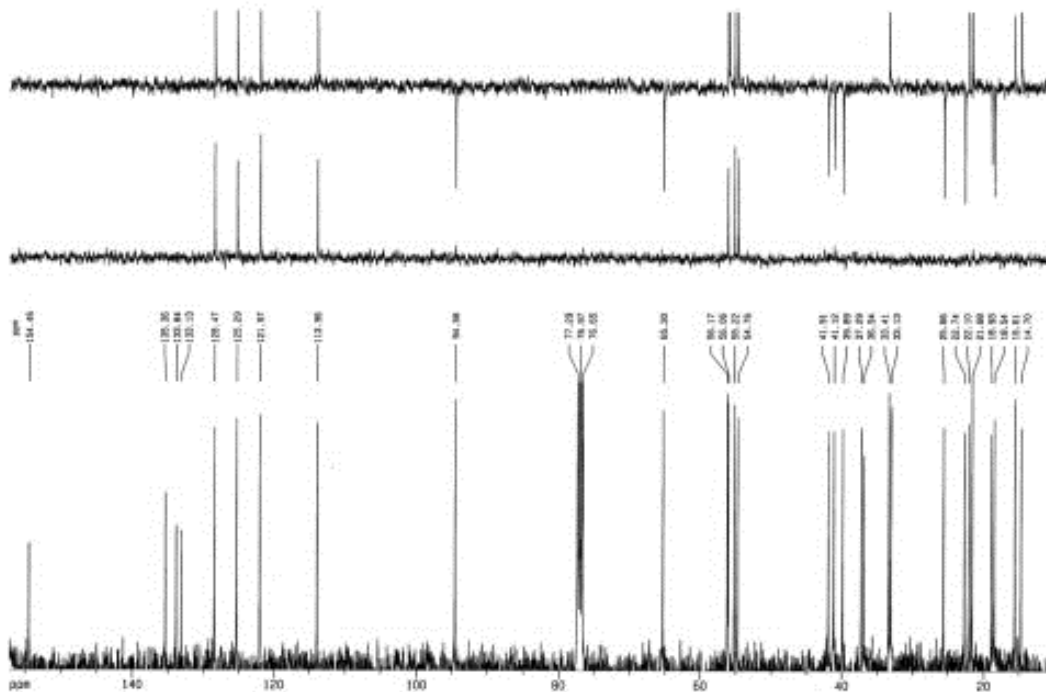


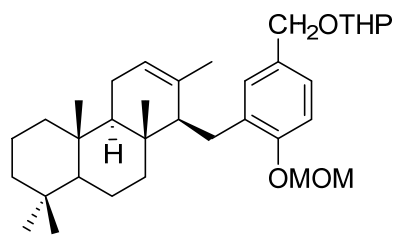
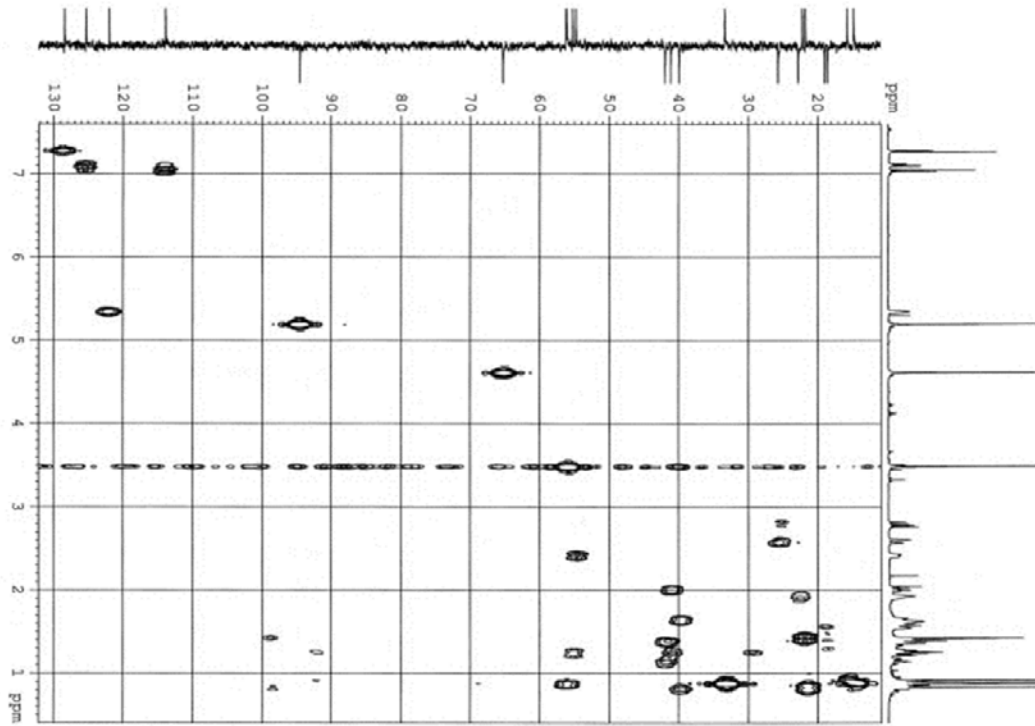
19



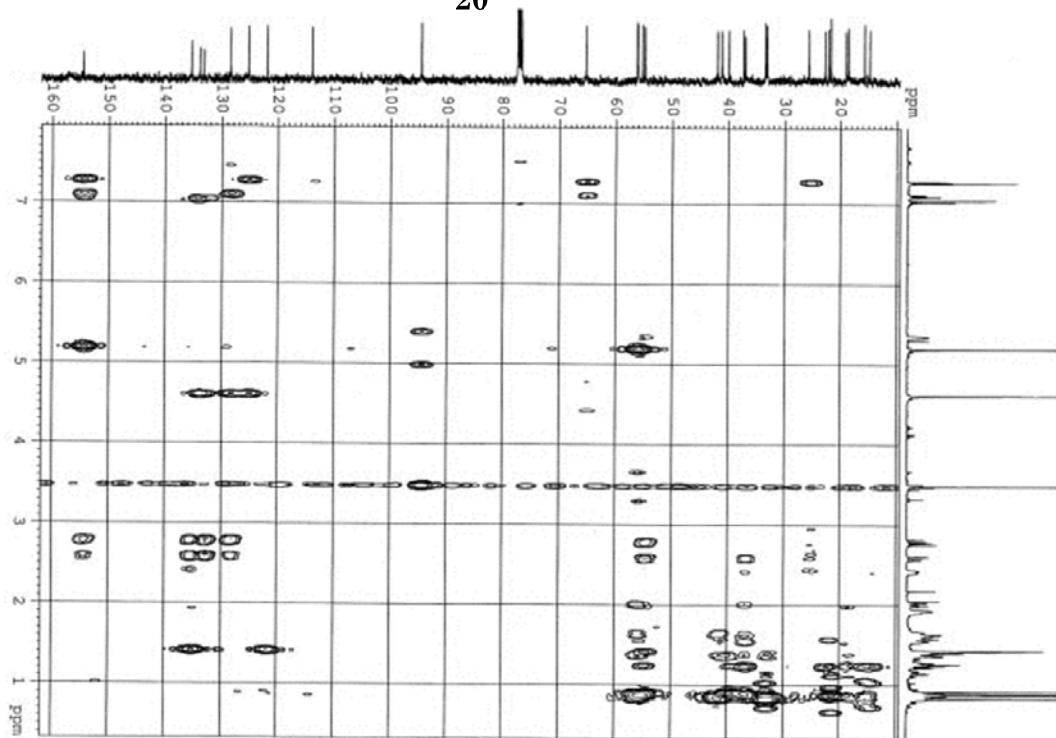


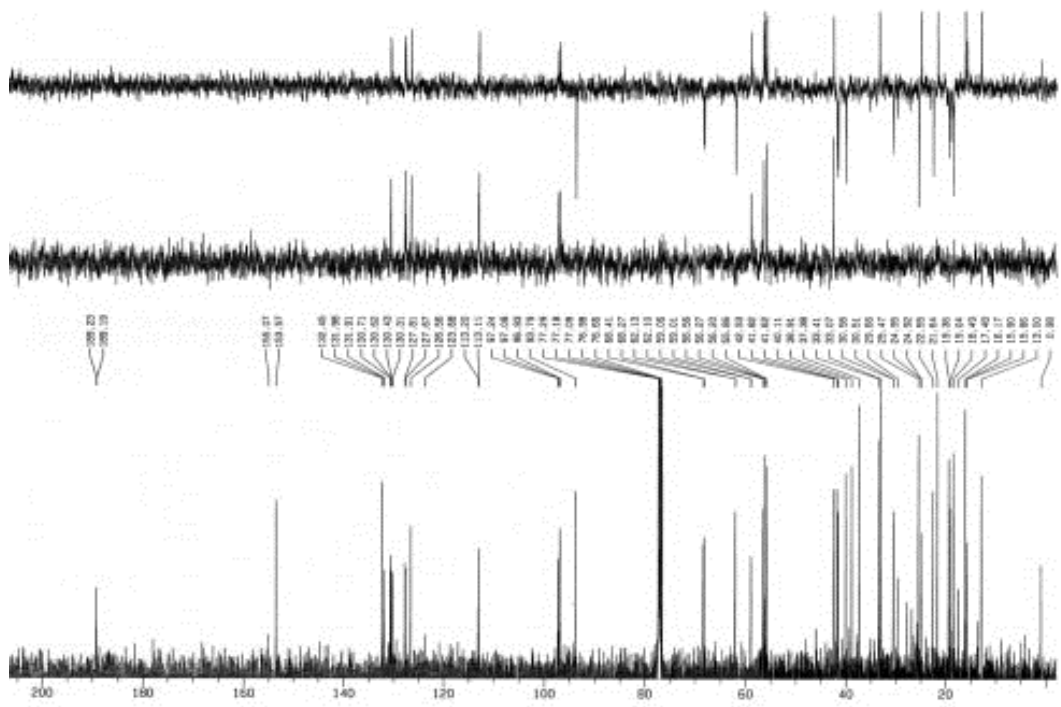
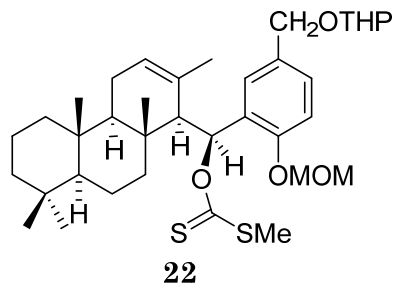
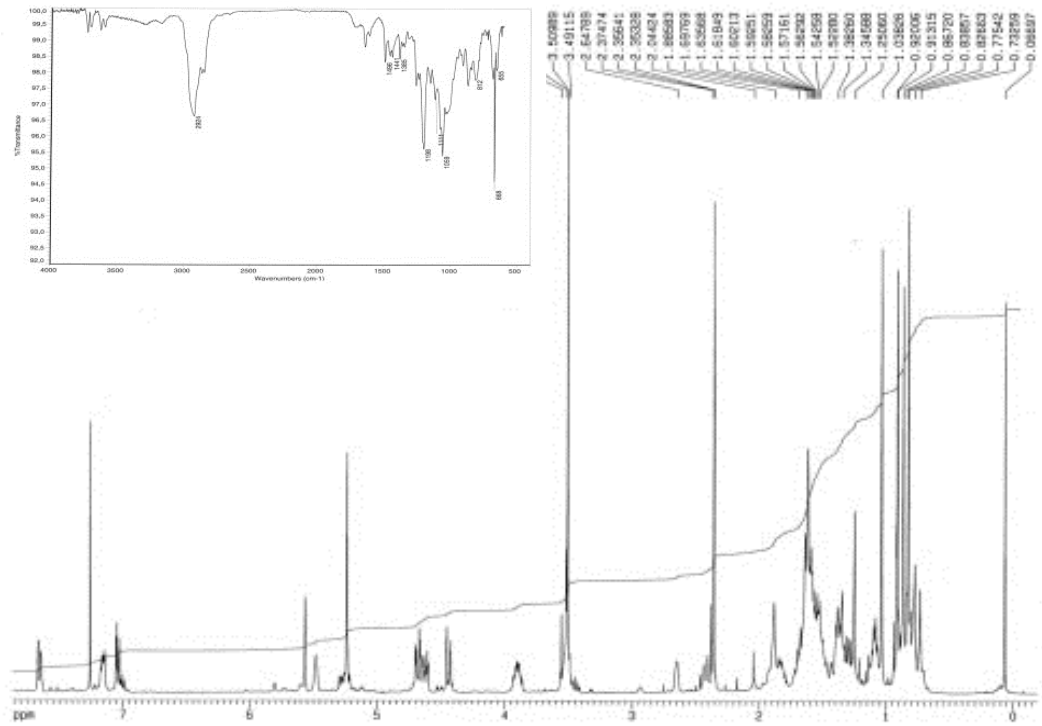
20

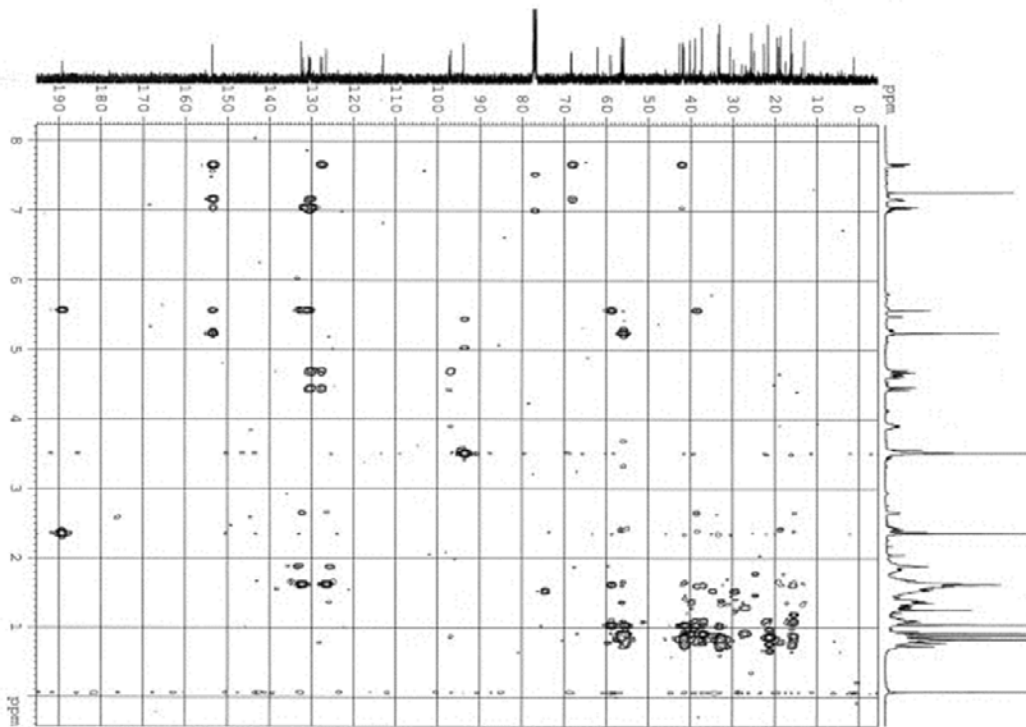
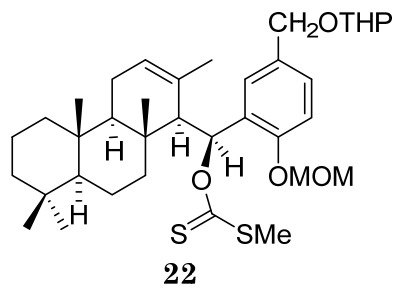
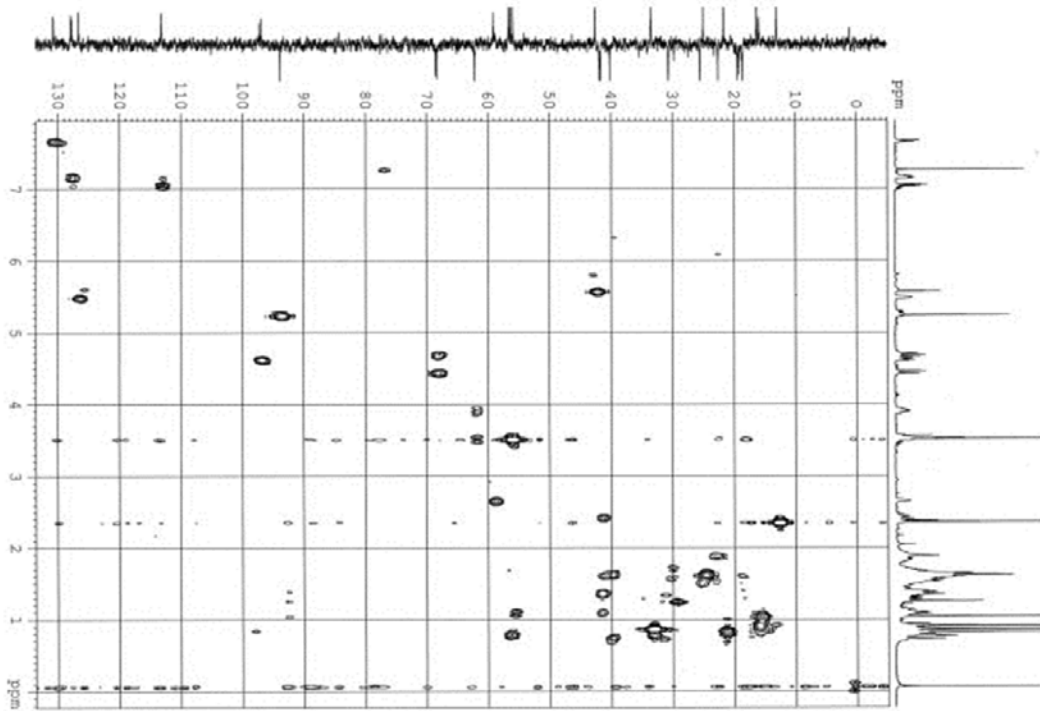


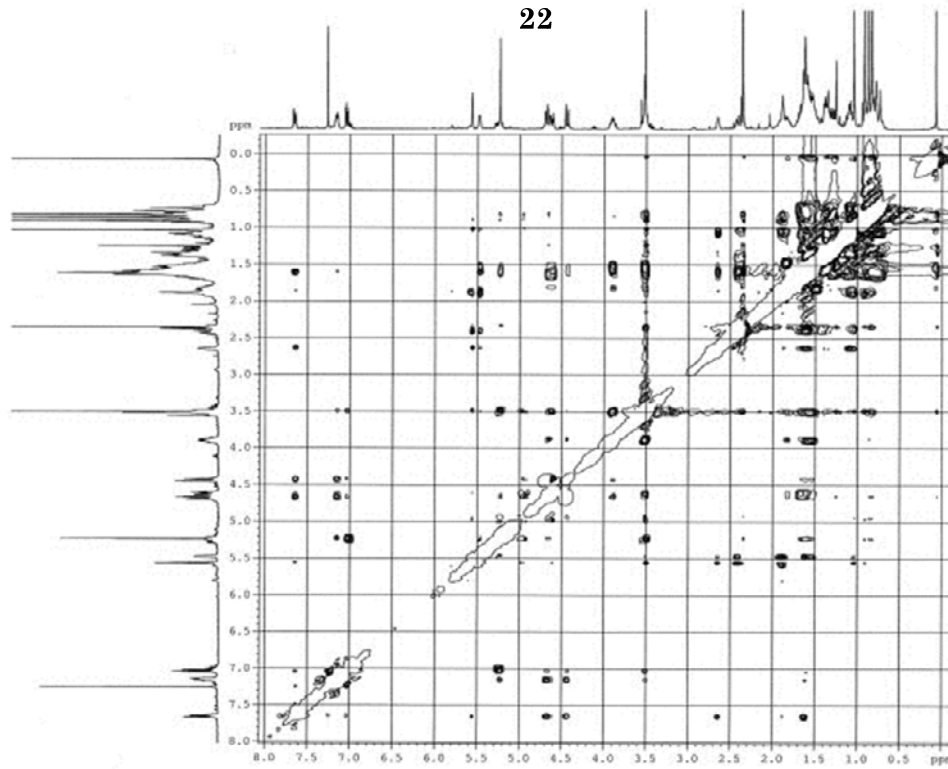
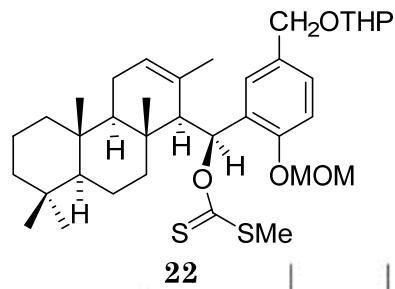
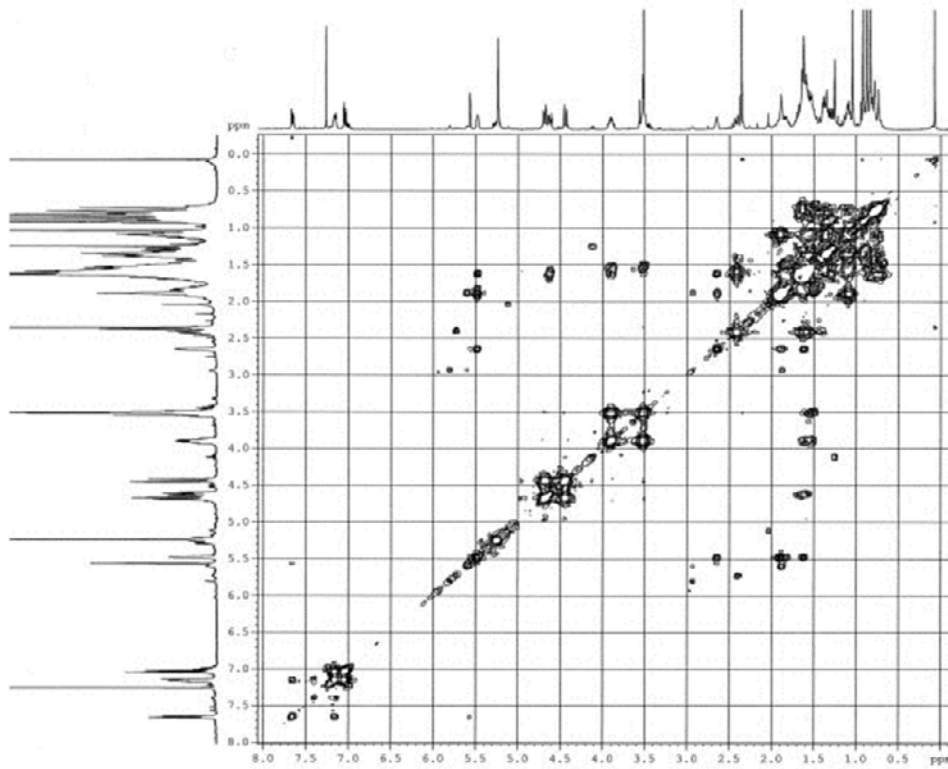


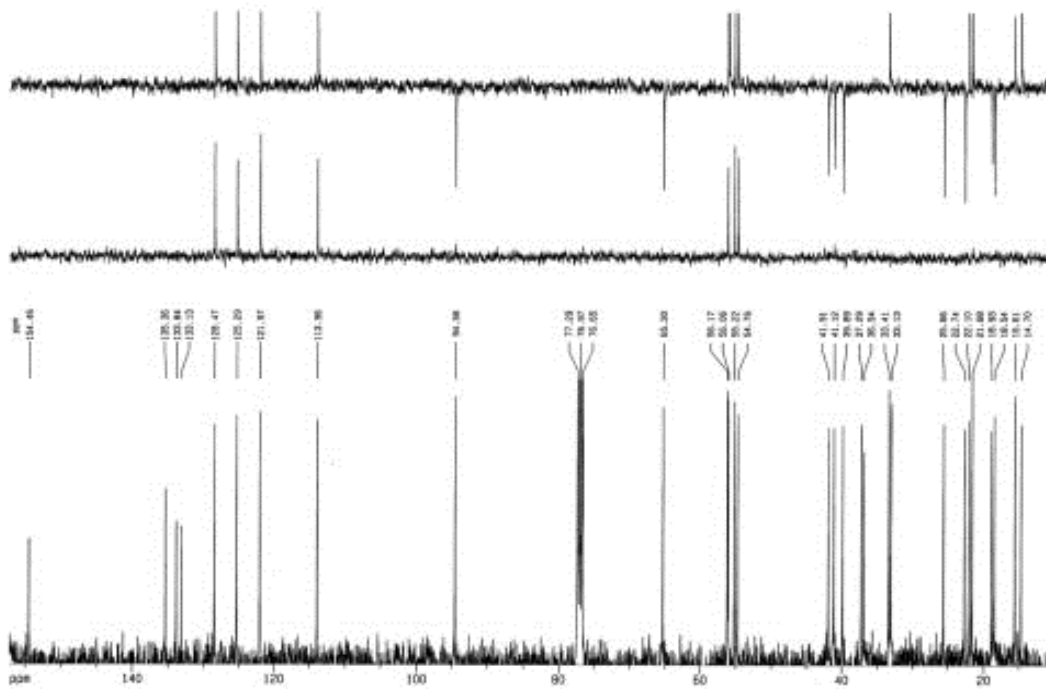
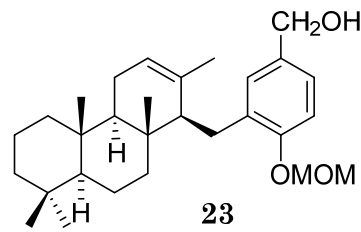
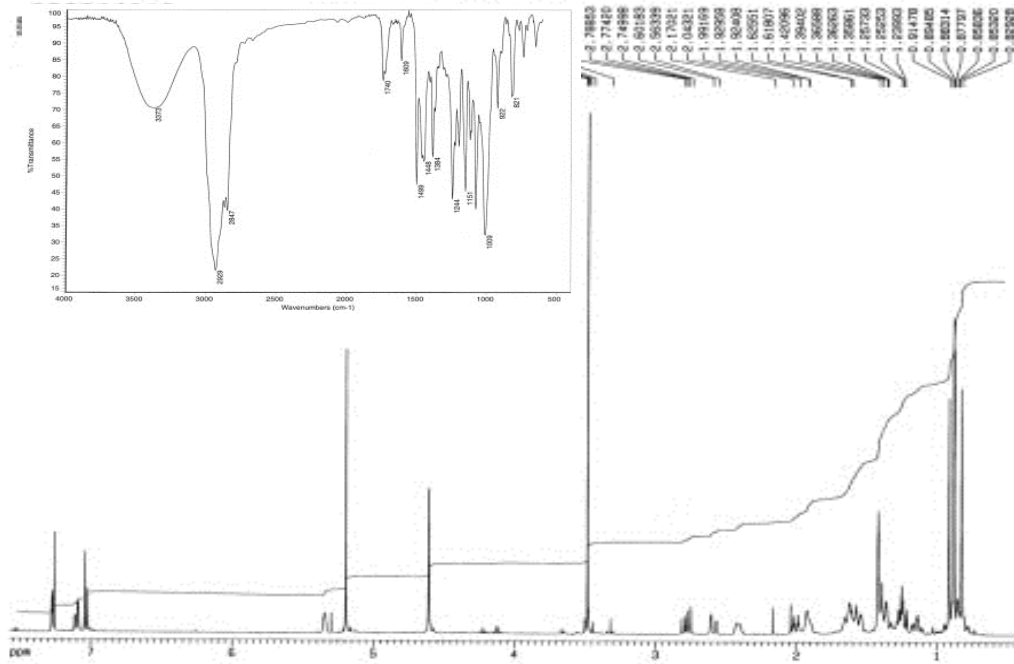
20

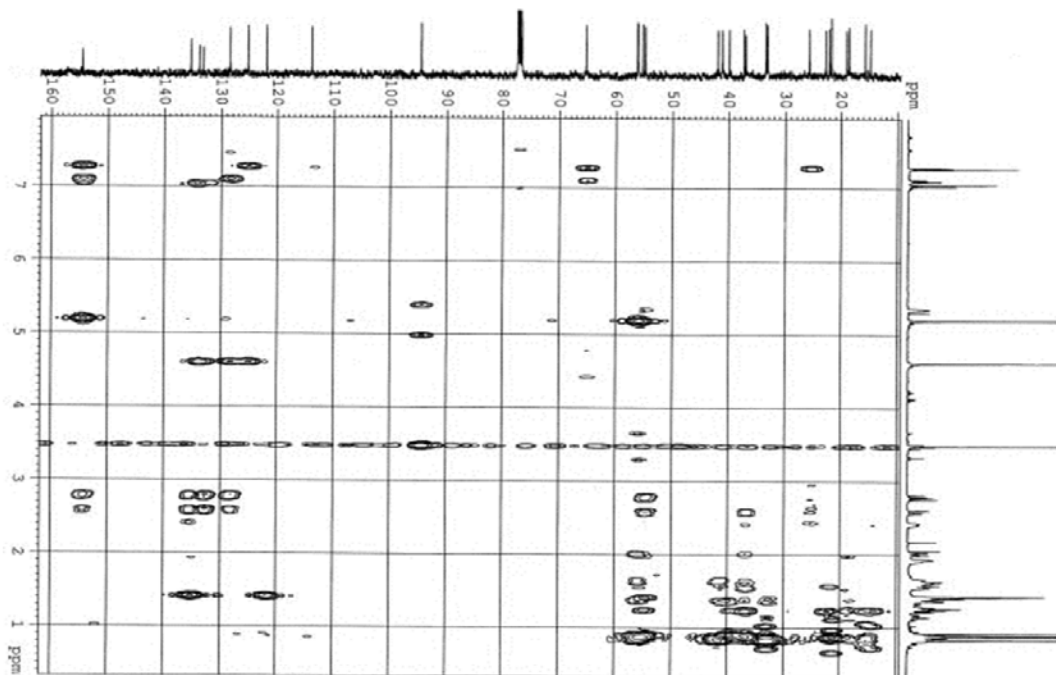
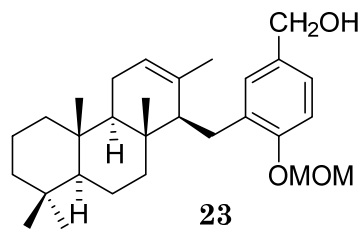
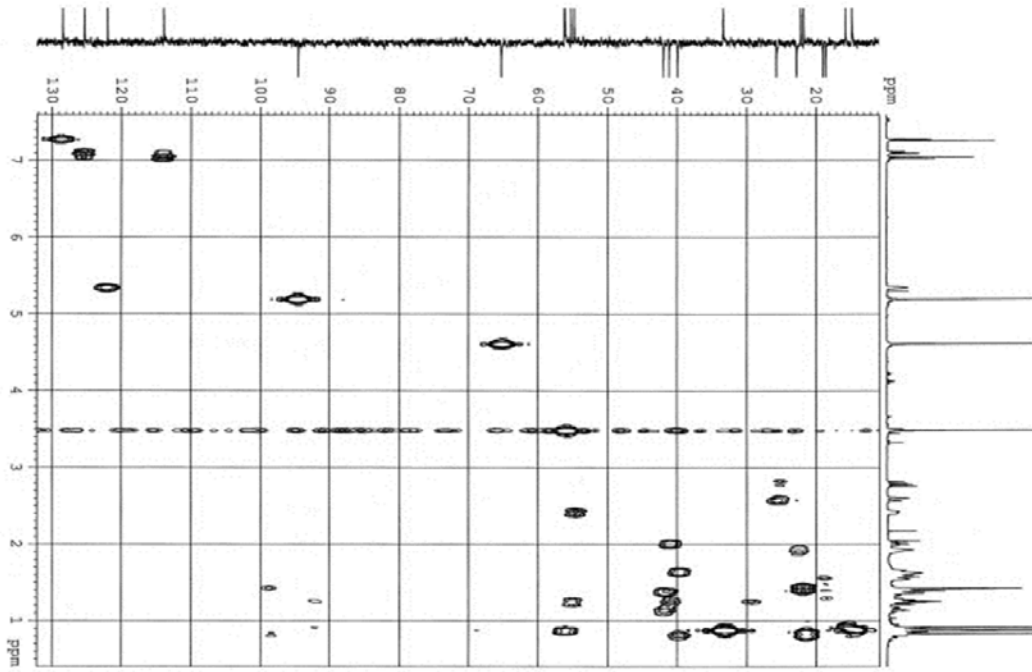




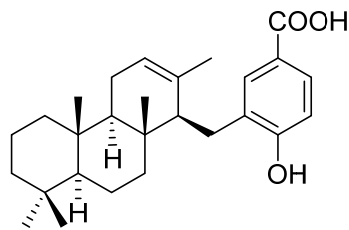
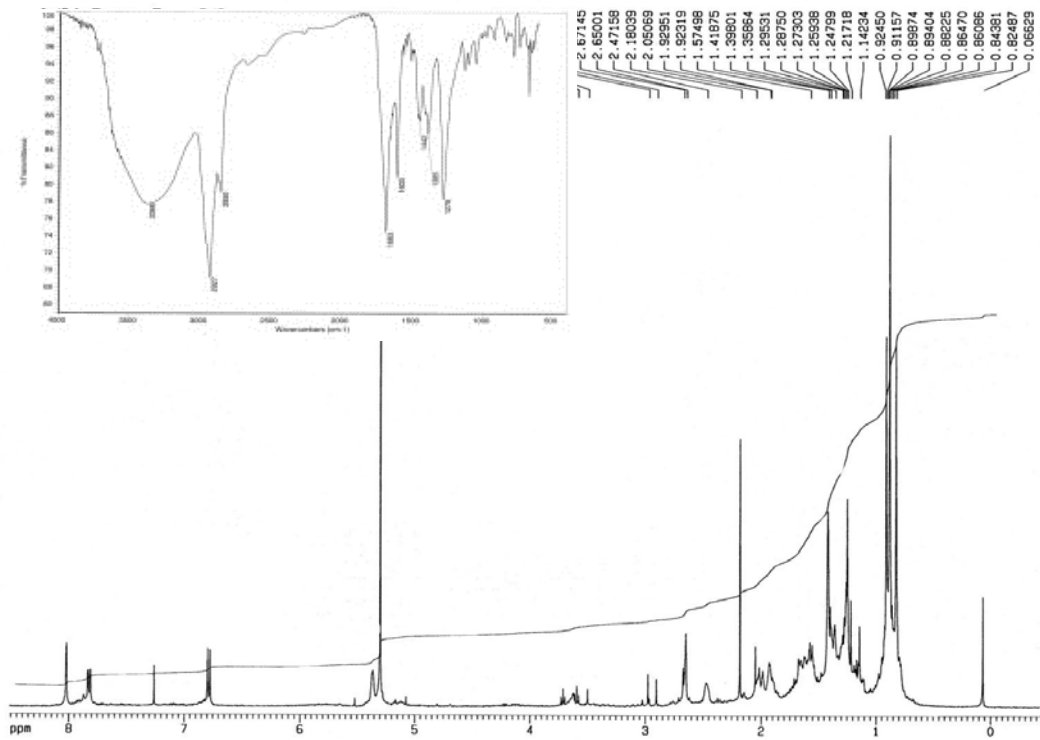




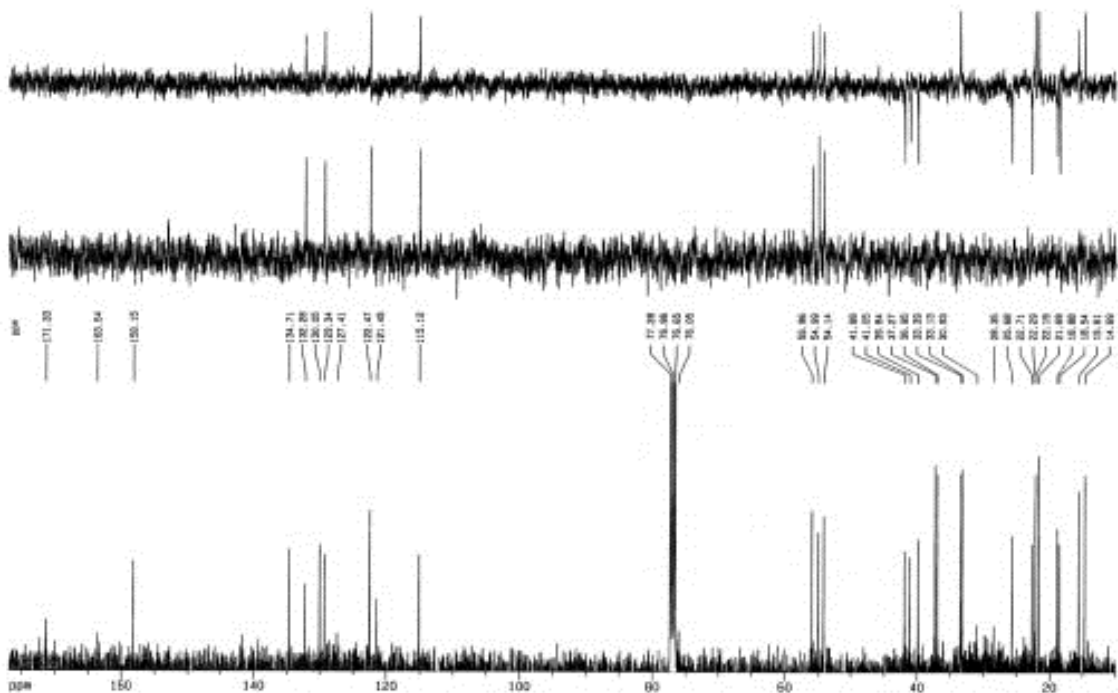


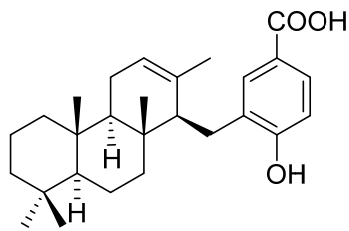
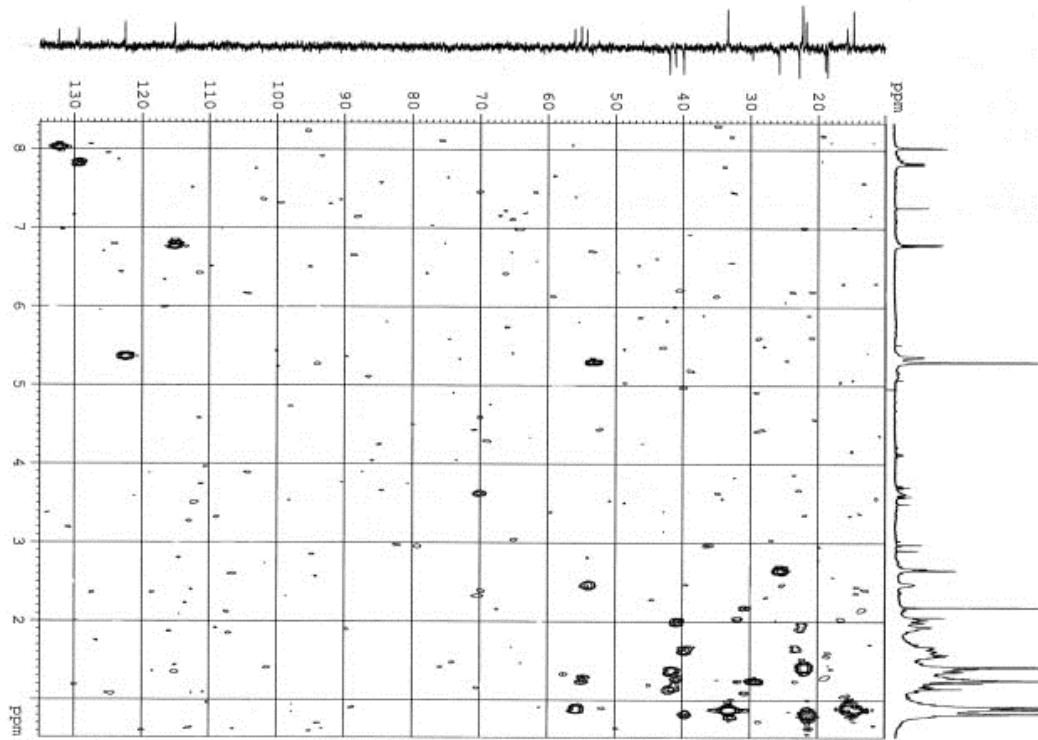


CDCl₃

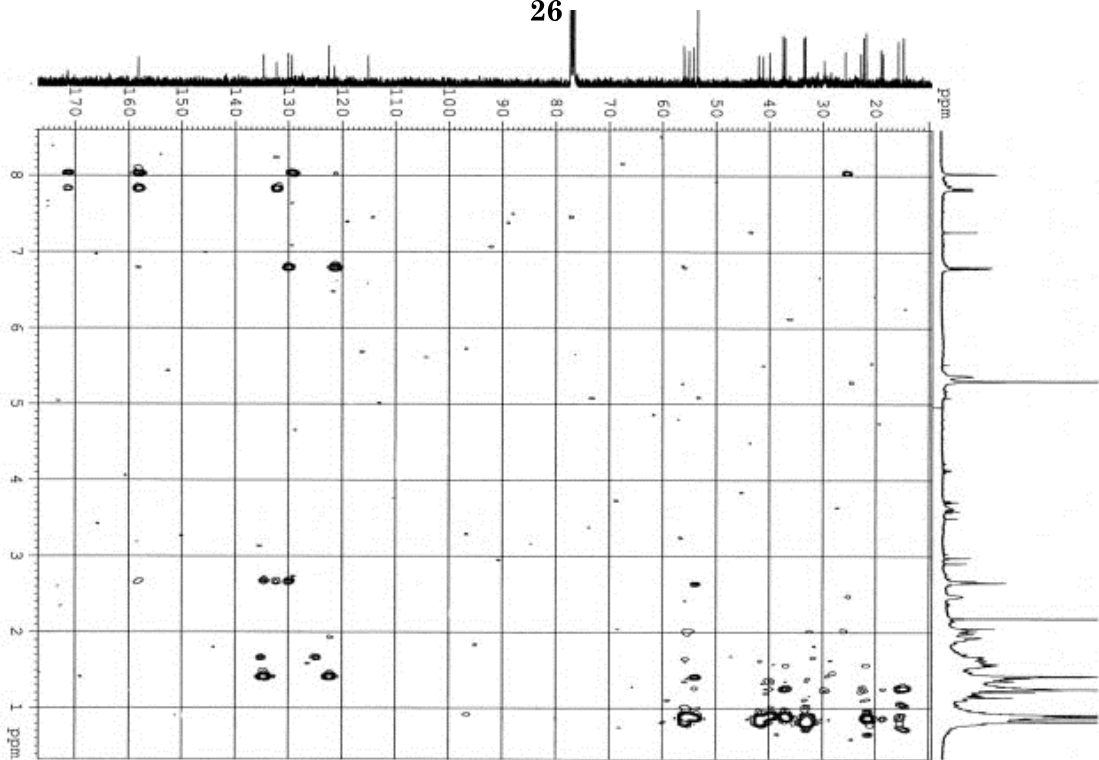


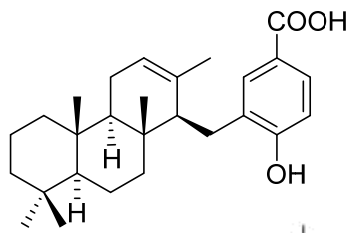
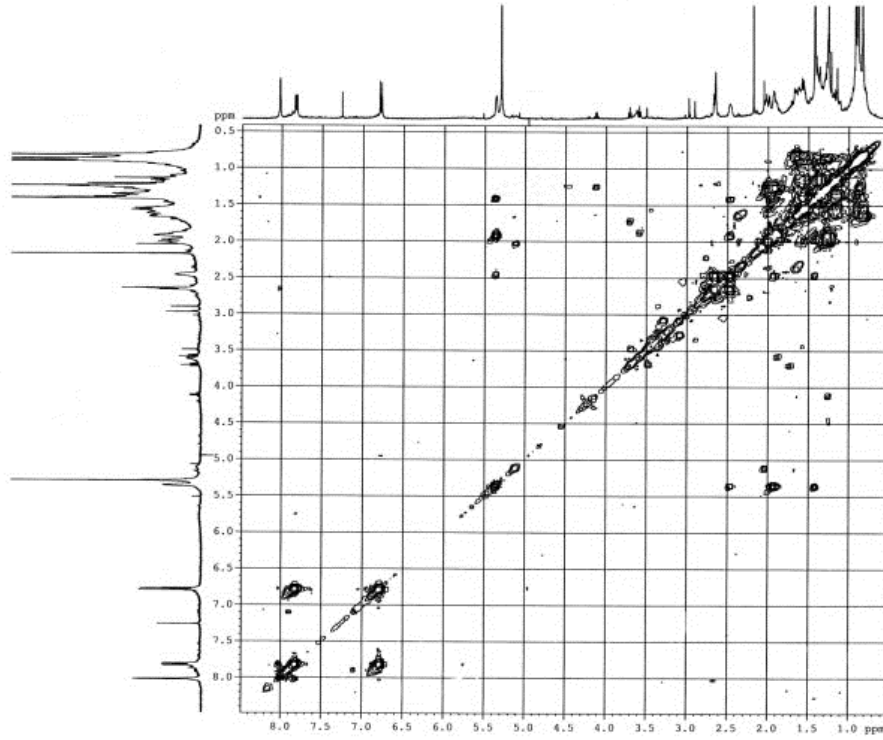
26



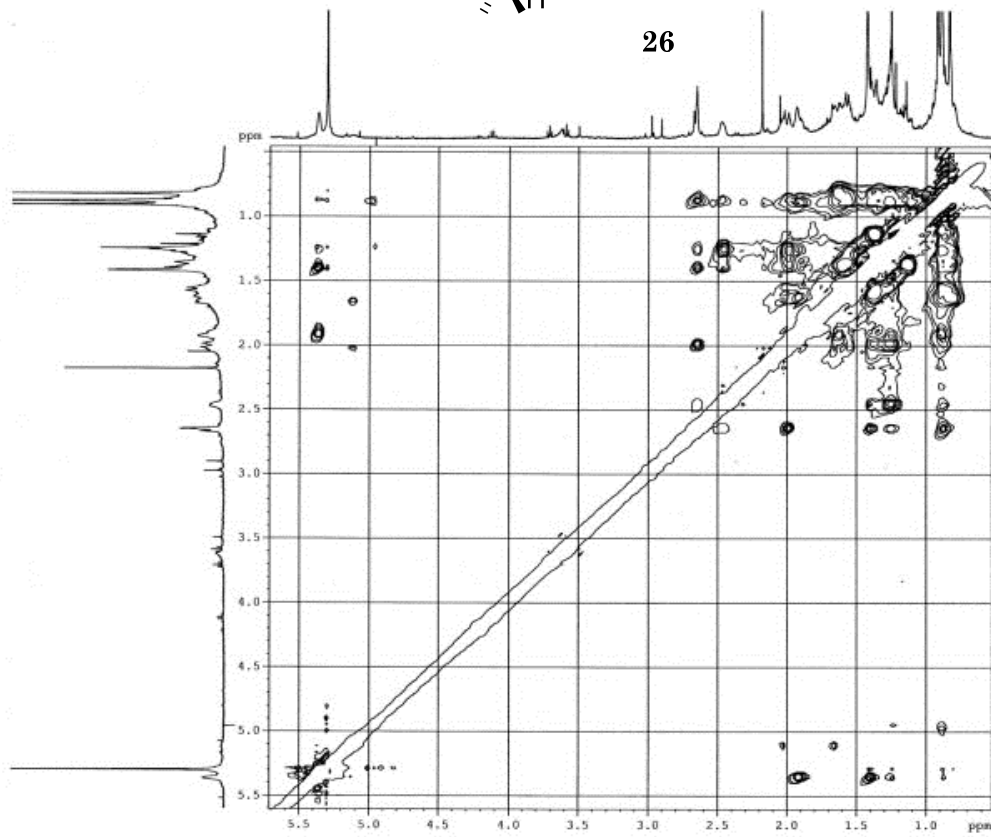


26

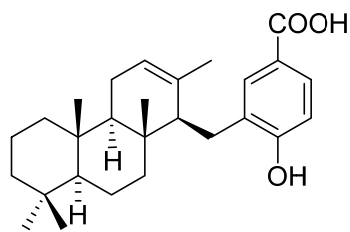
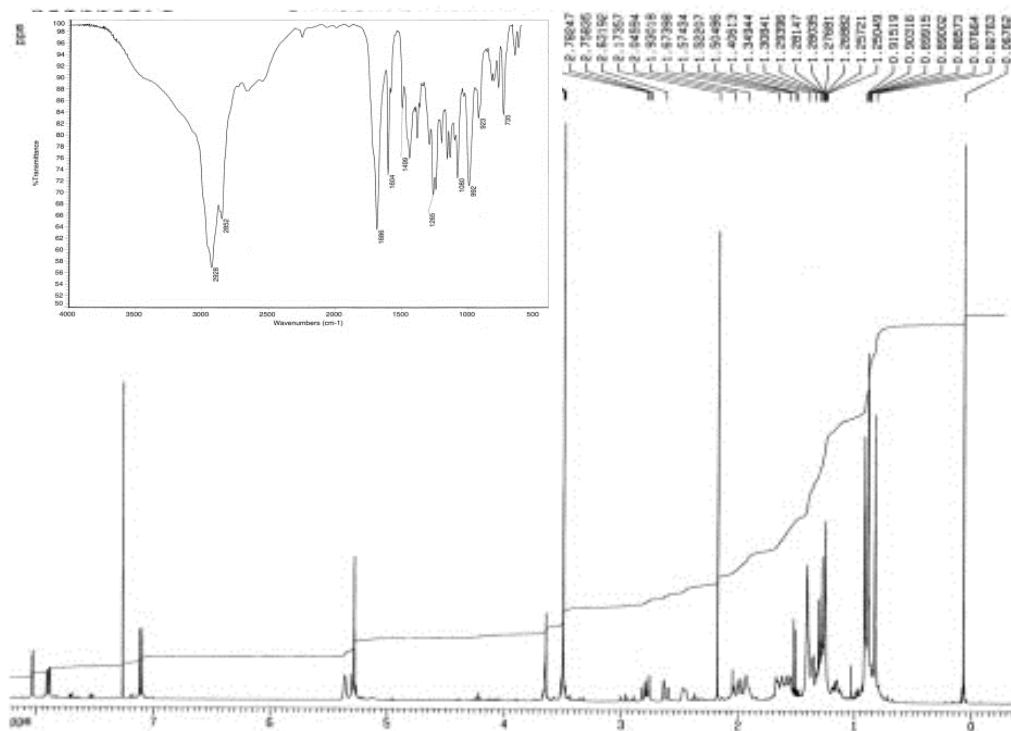




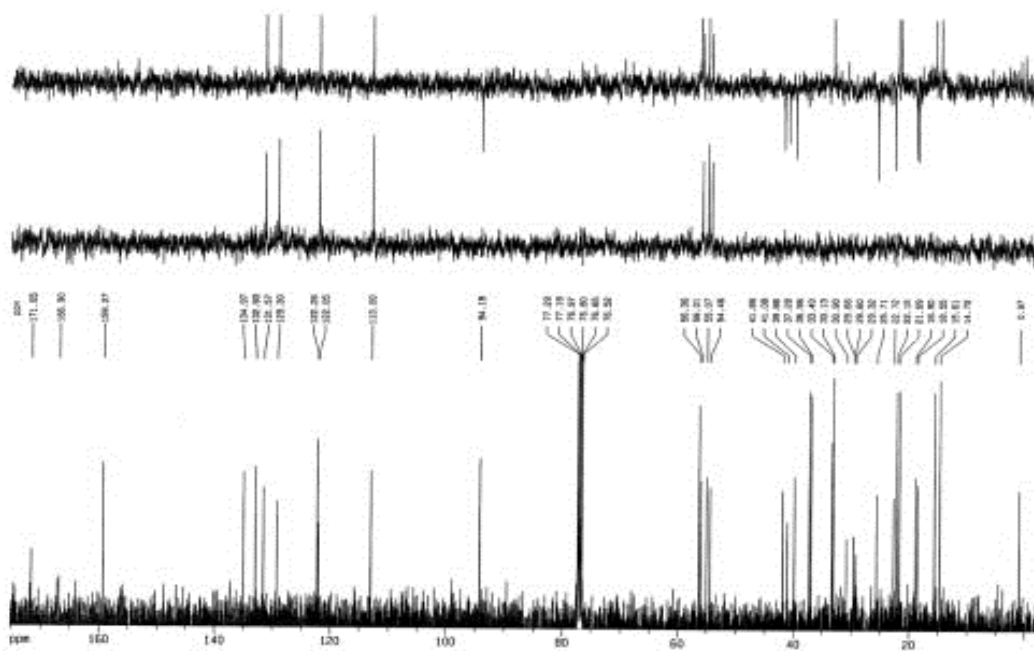
26

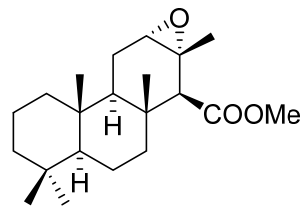
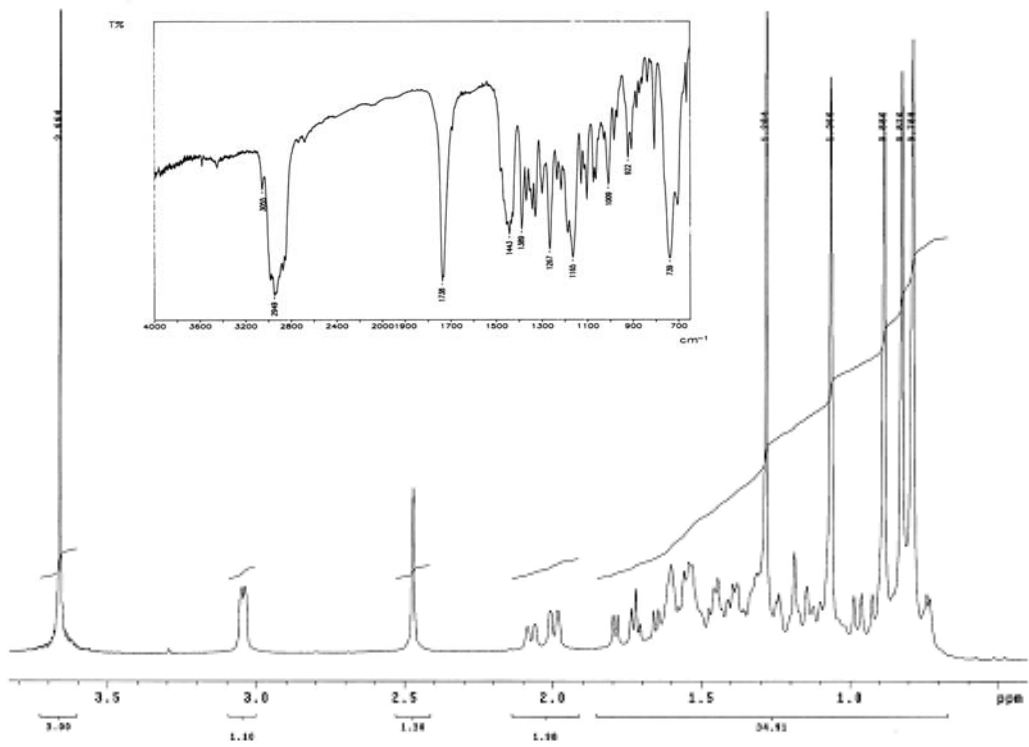


DMSO

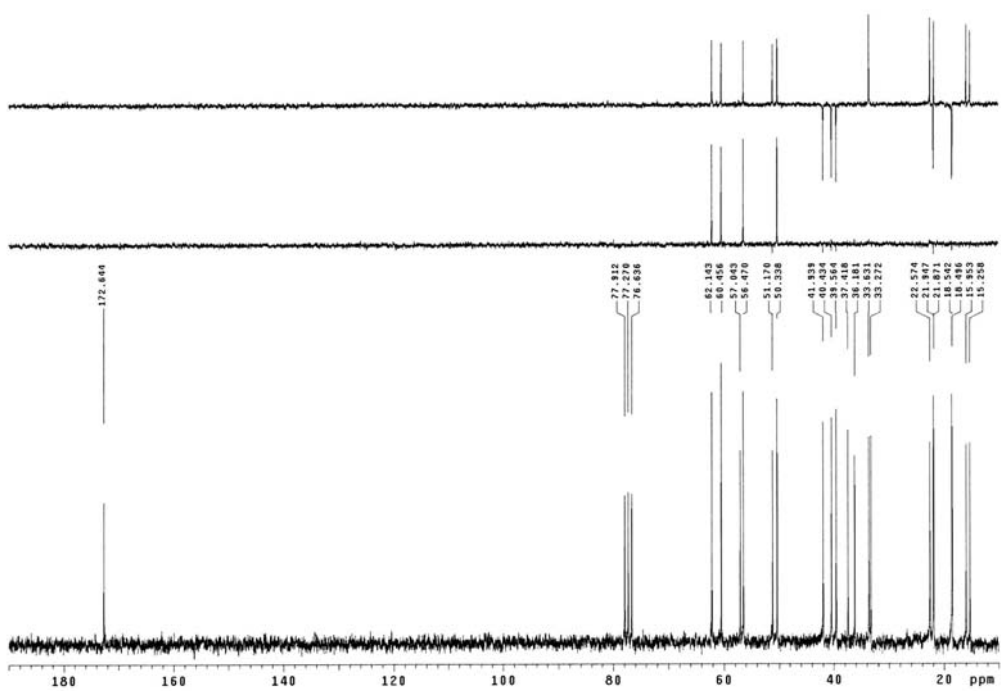


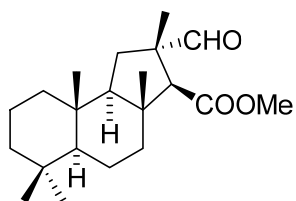
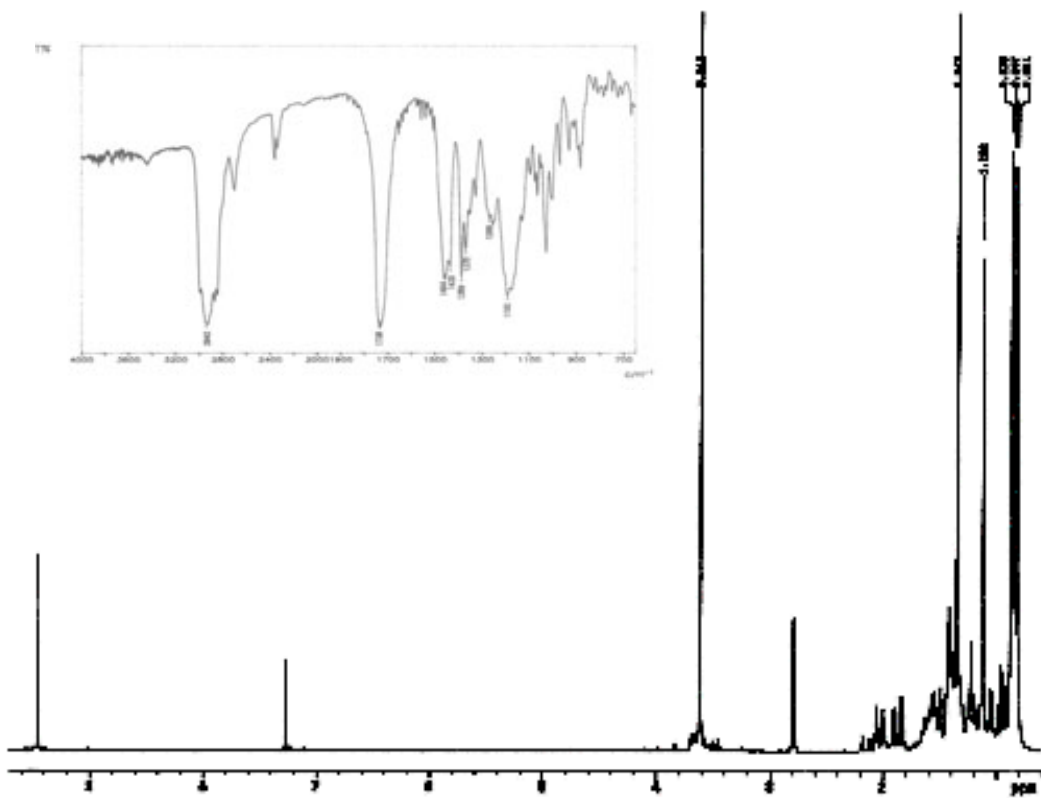
26



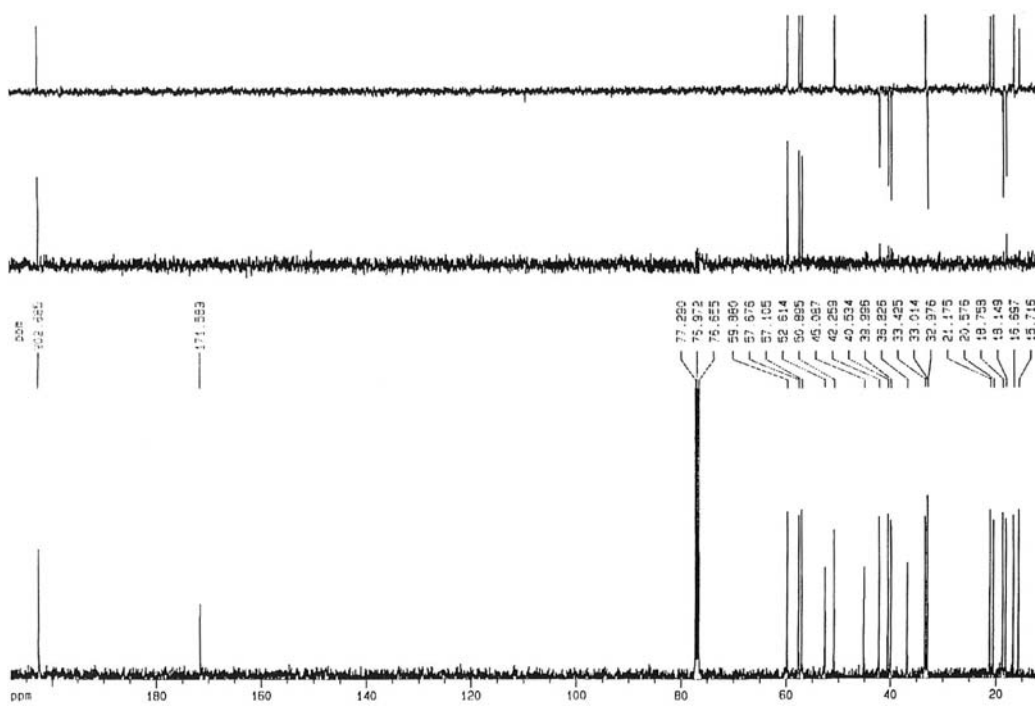


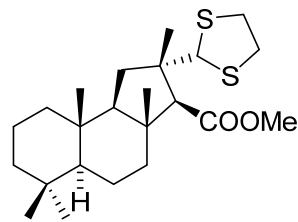
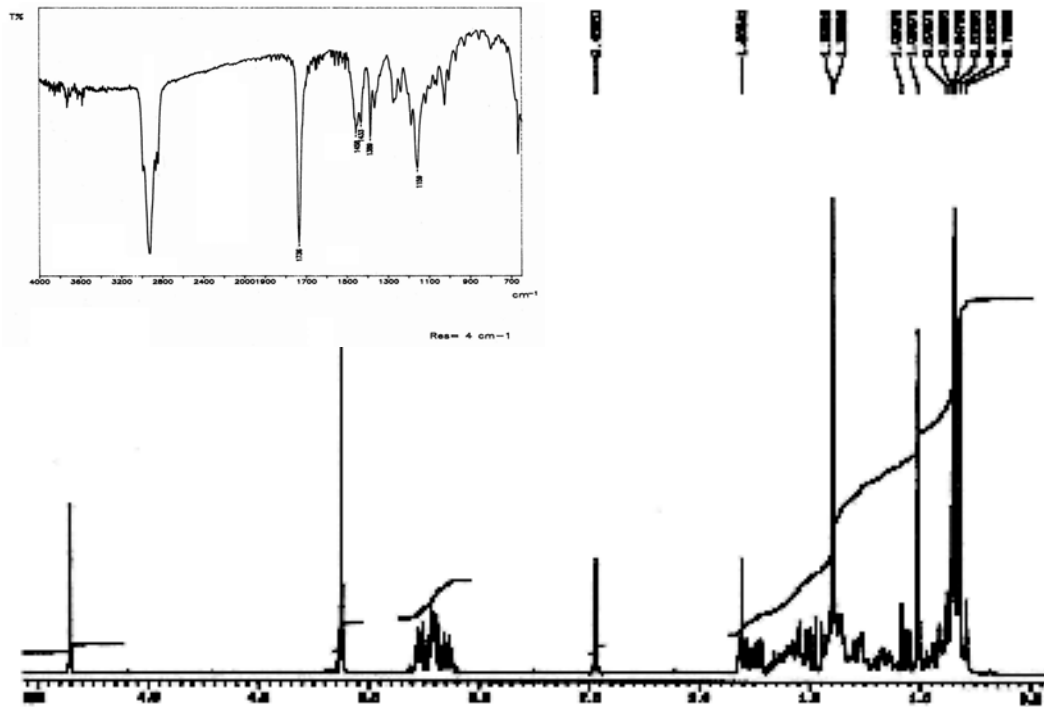
27



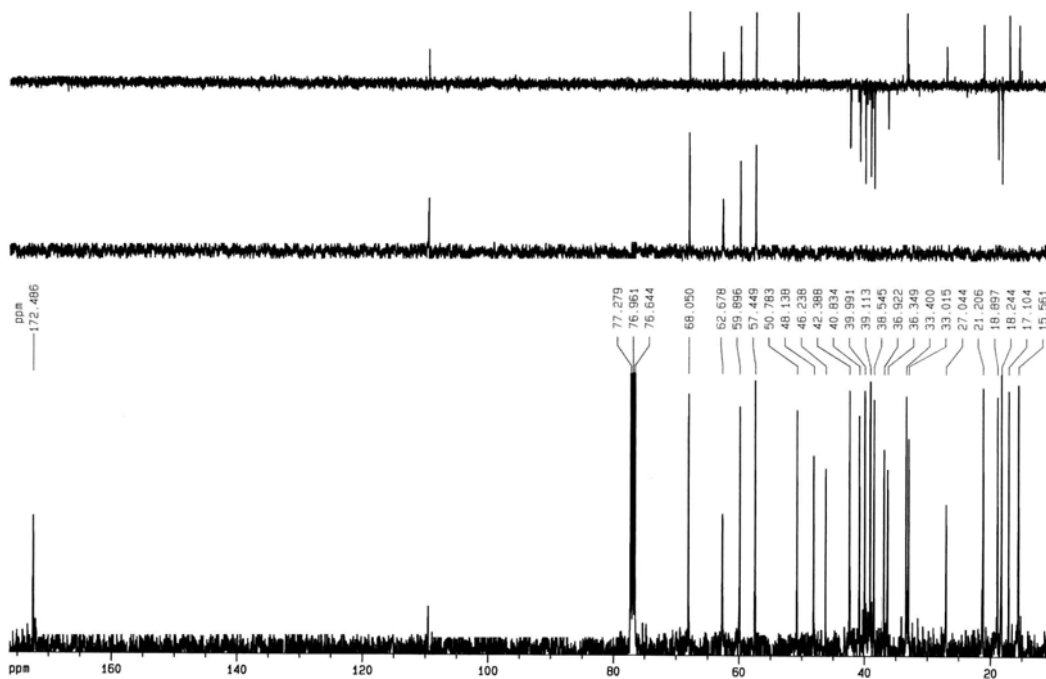


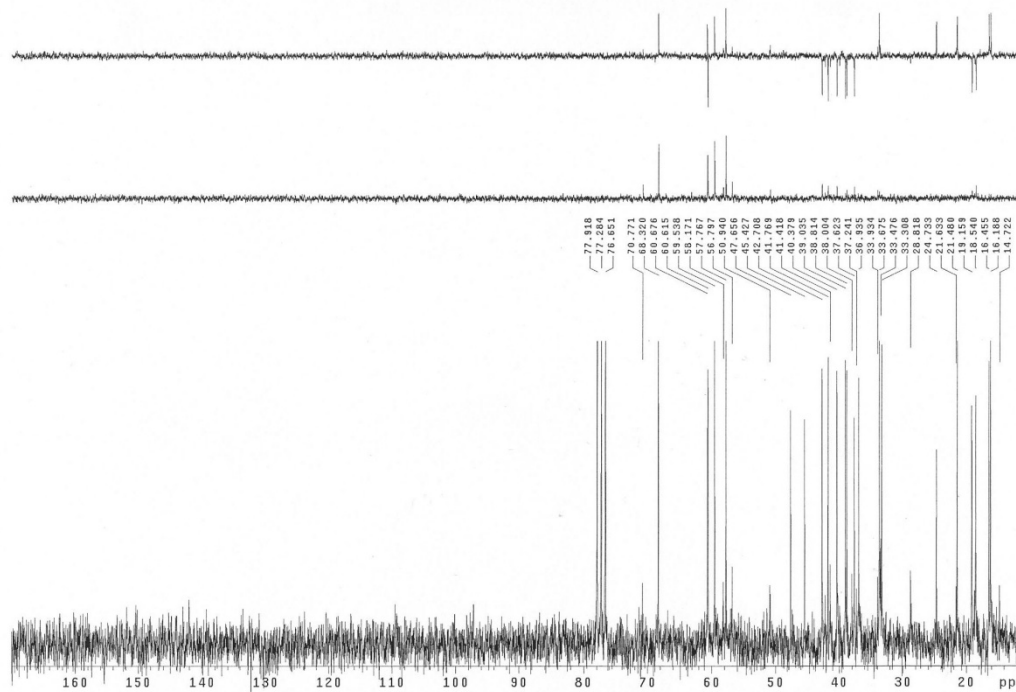
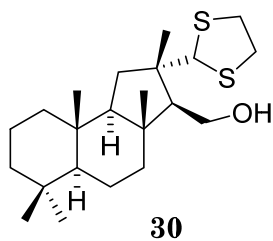
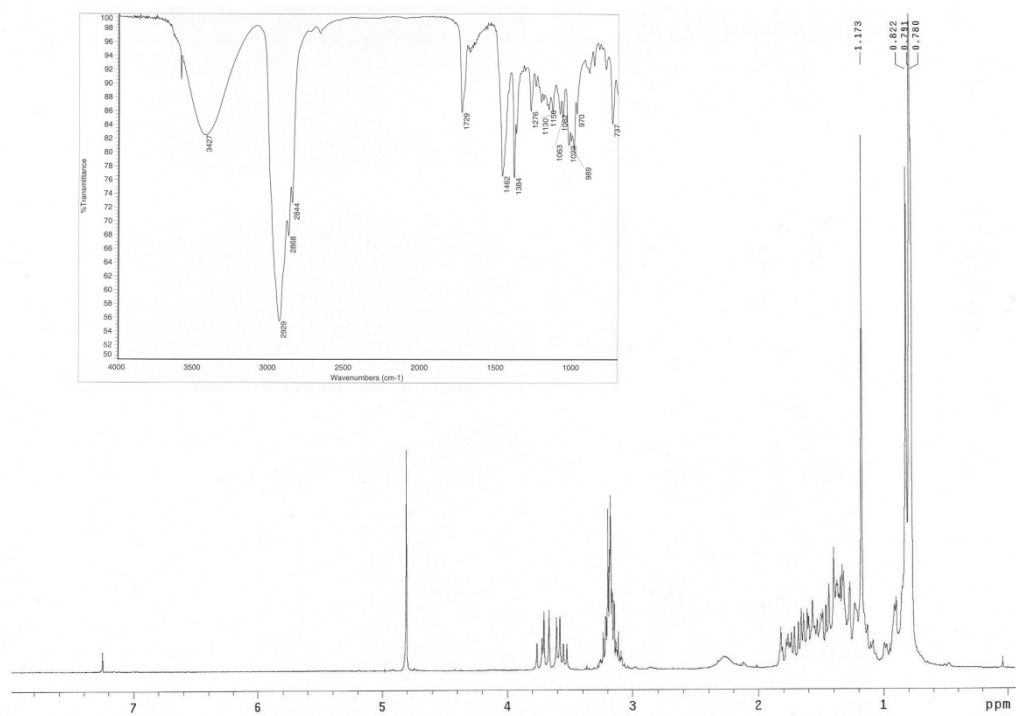
28

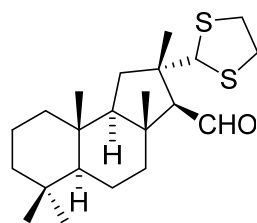
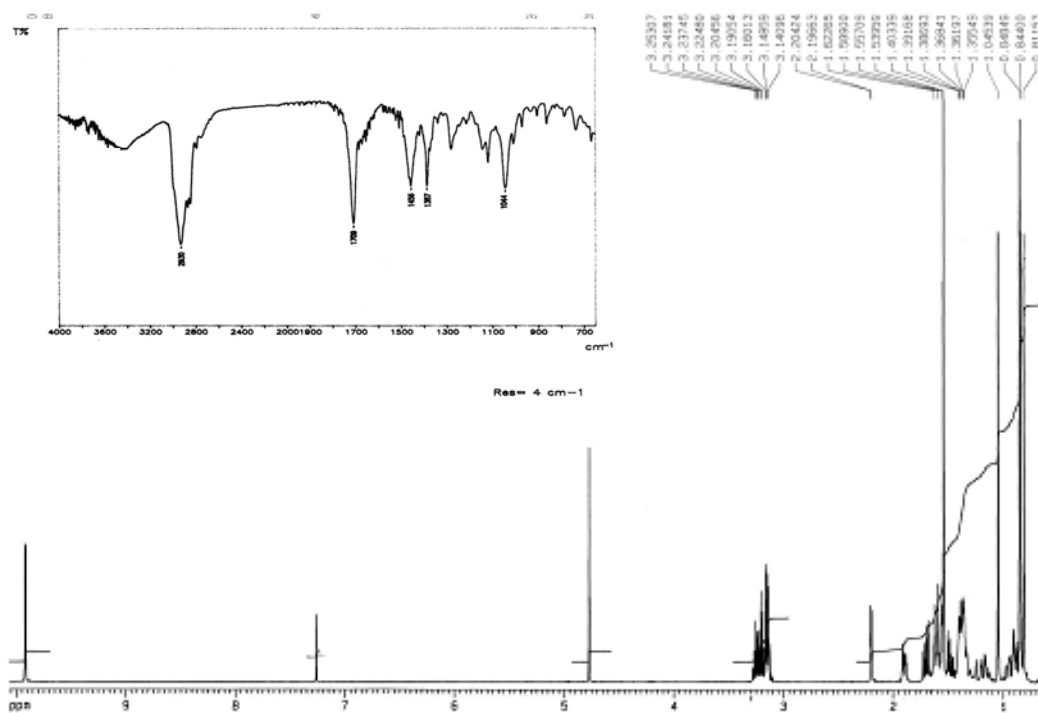




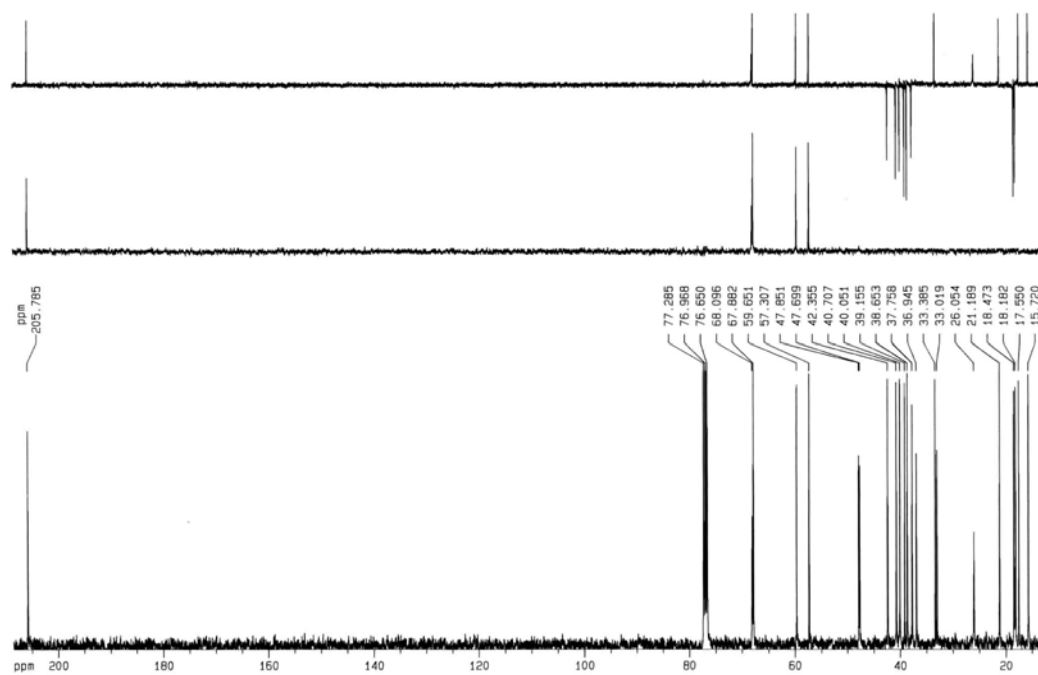
29

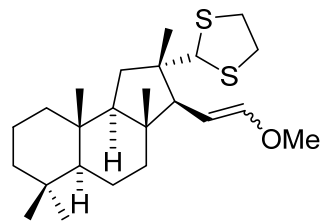
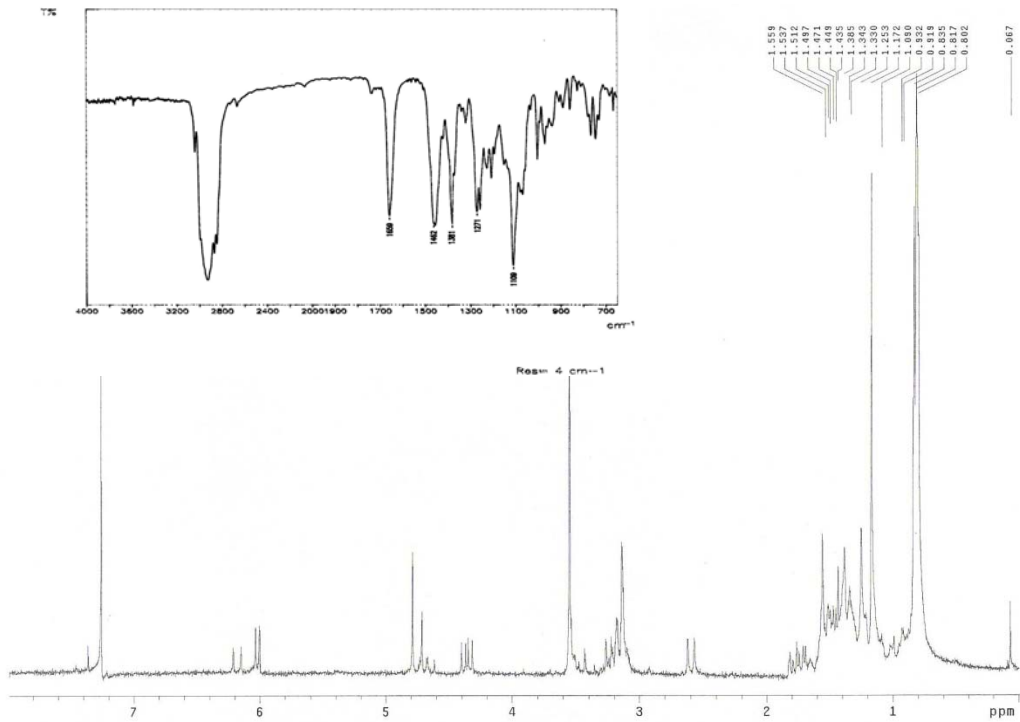




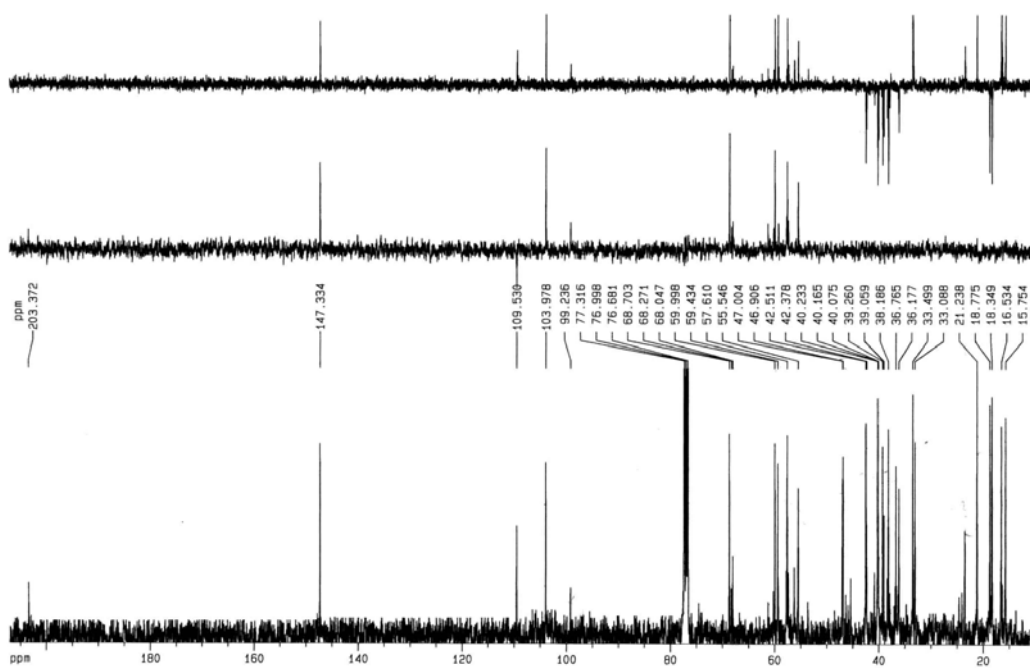


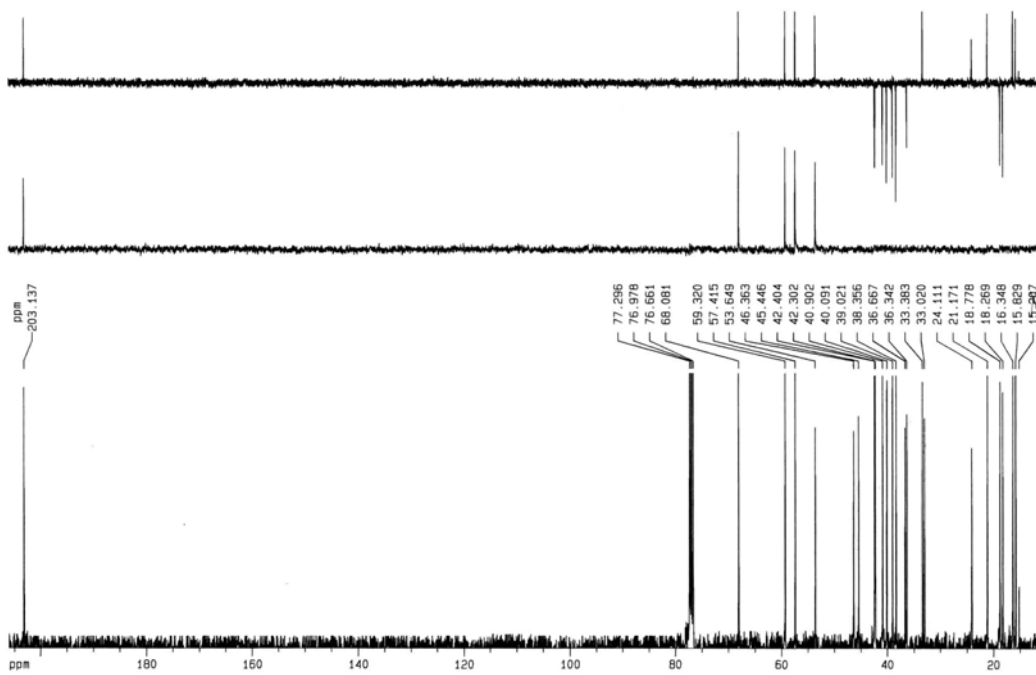
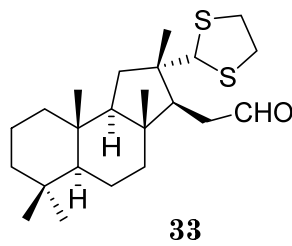
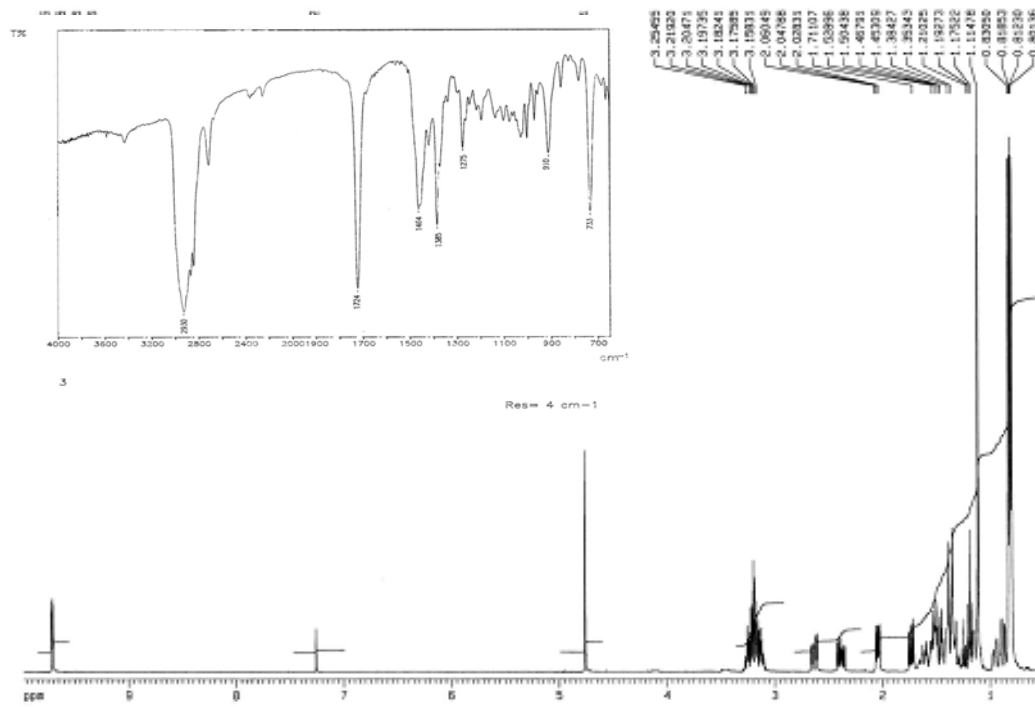
31

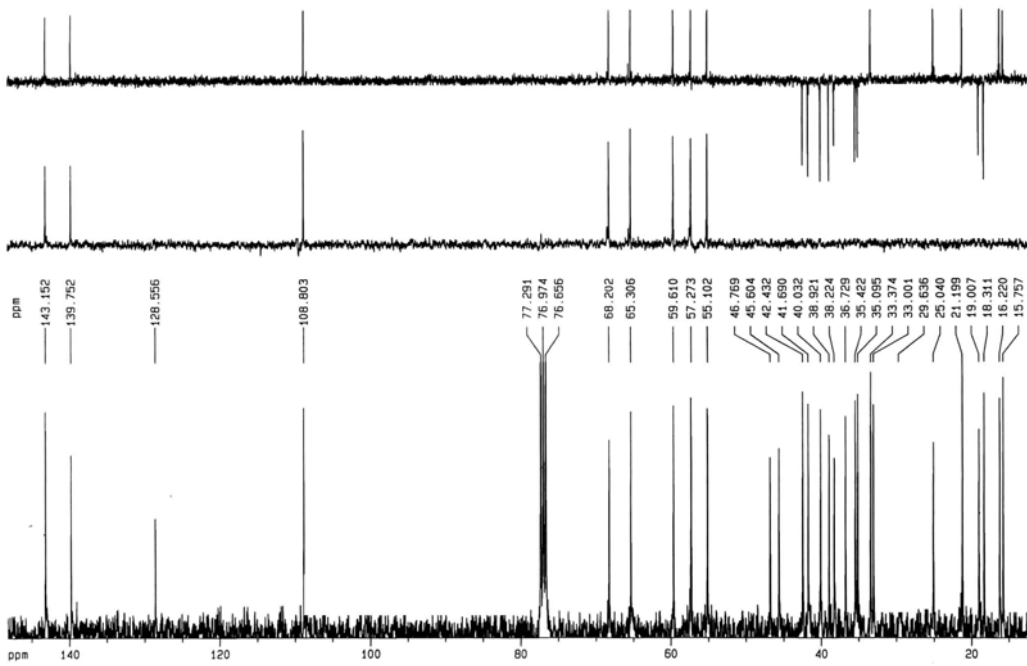
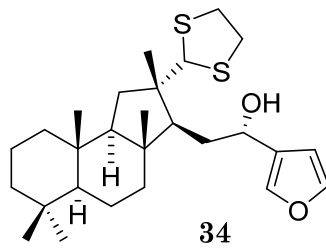
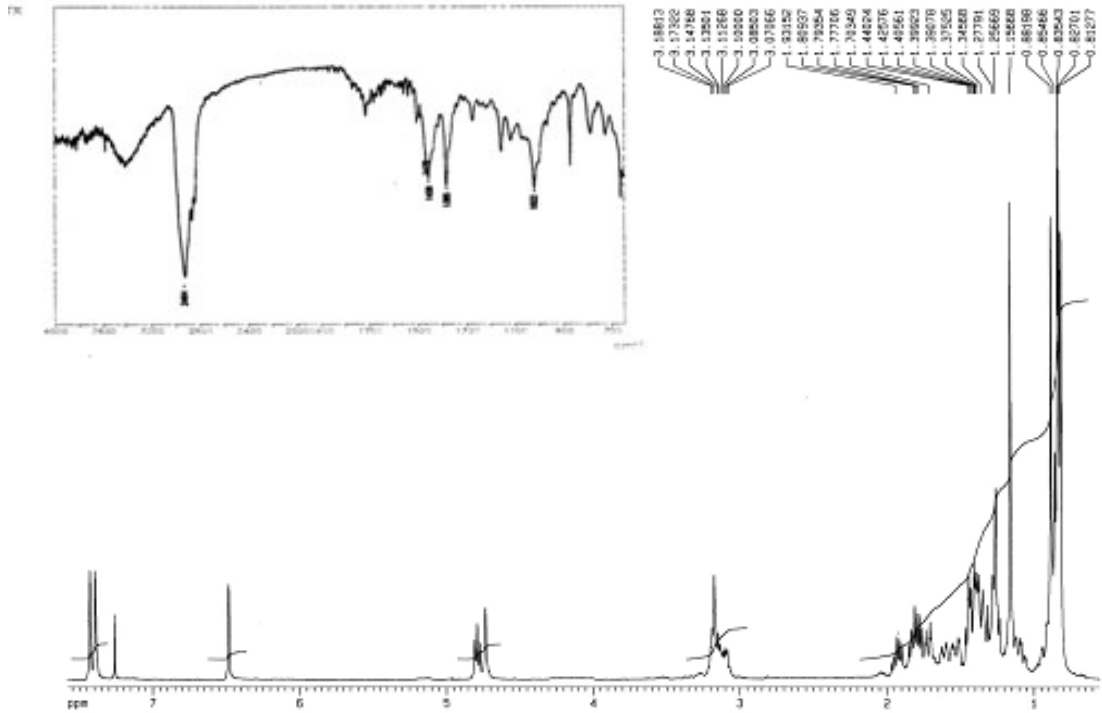


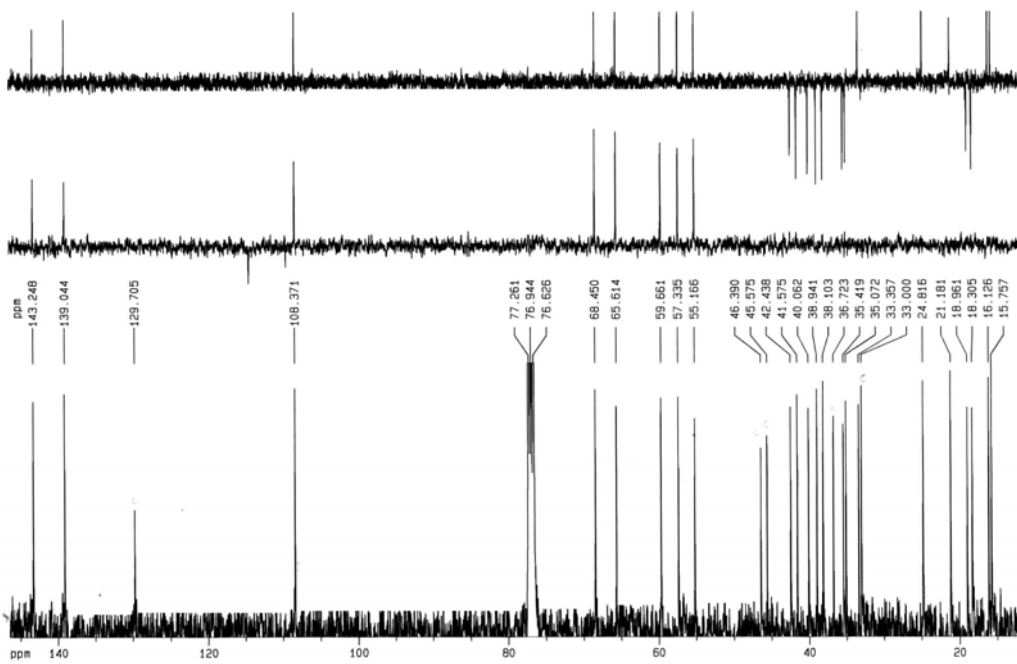
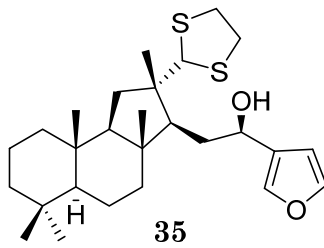
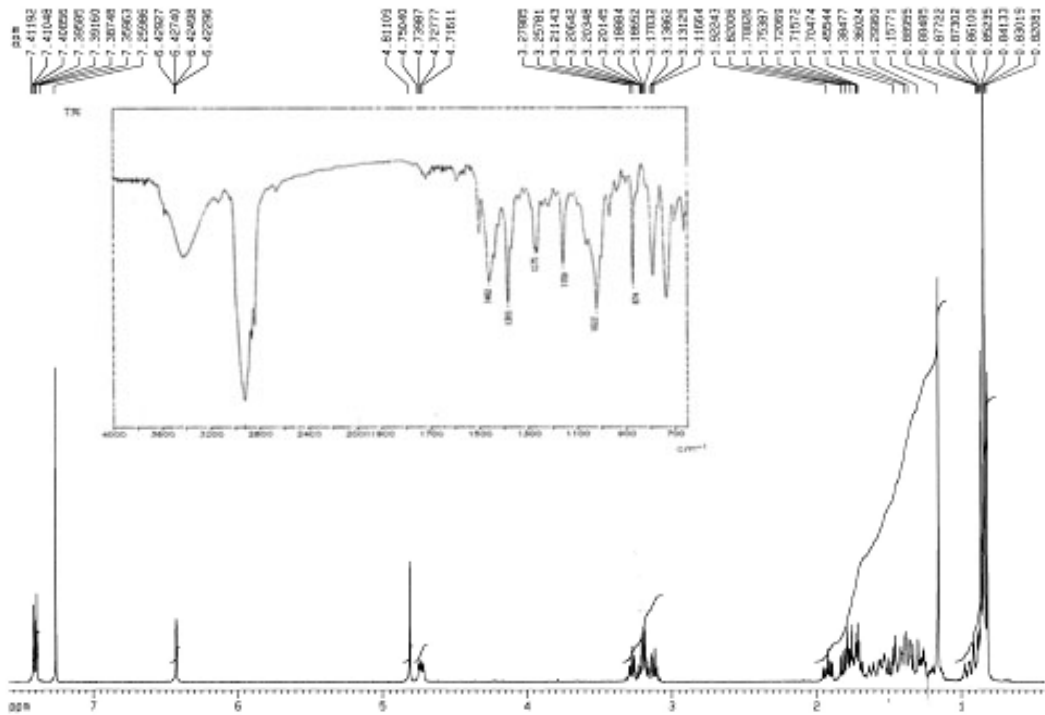


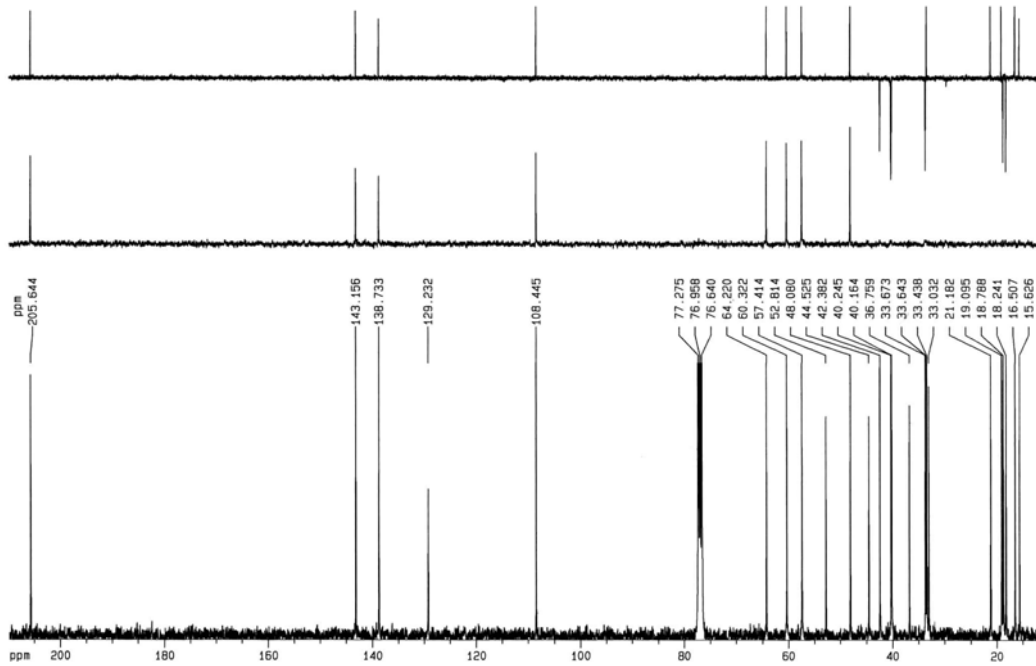
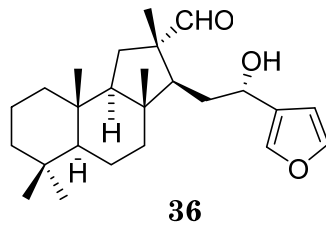
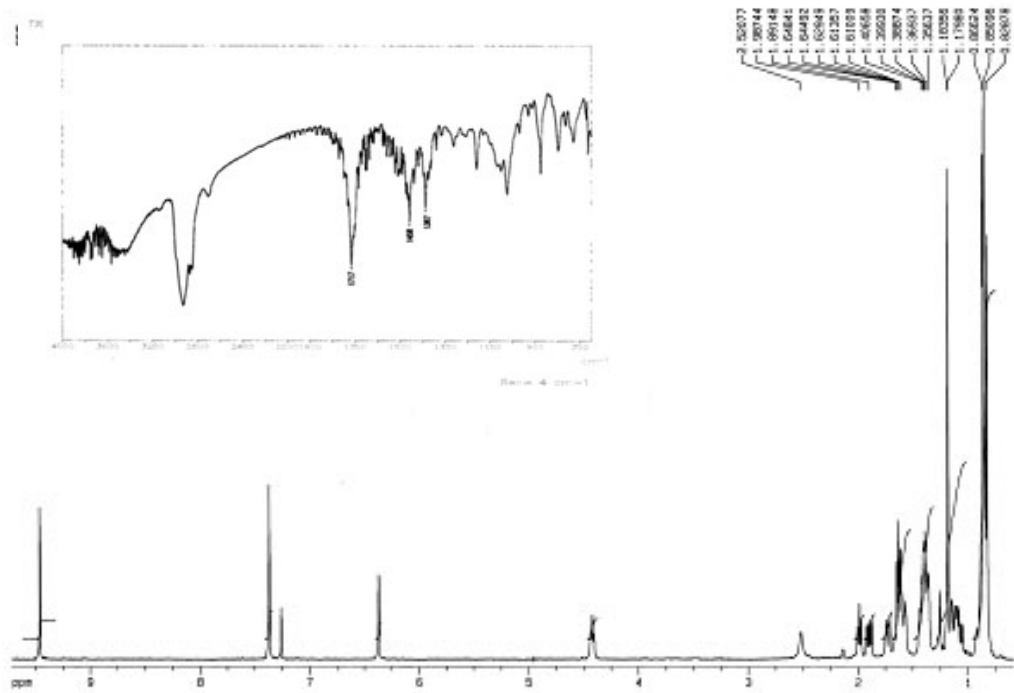
32a/32b

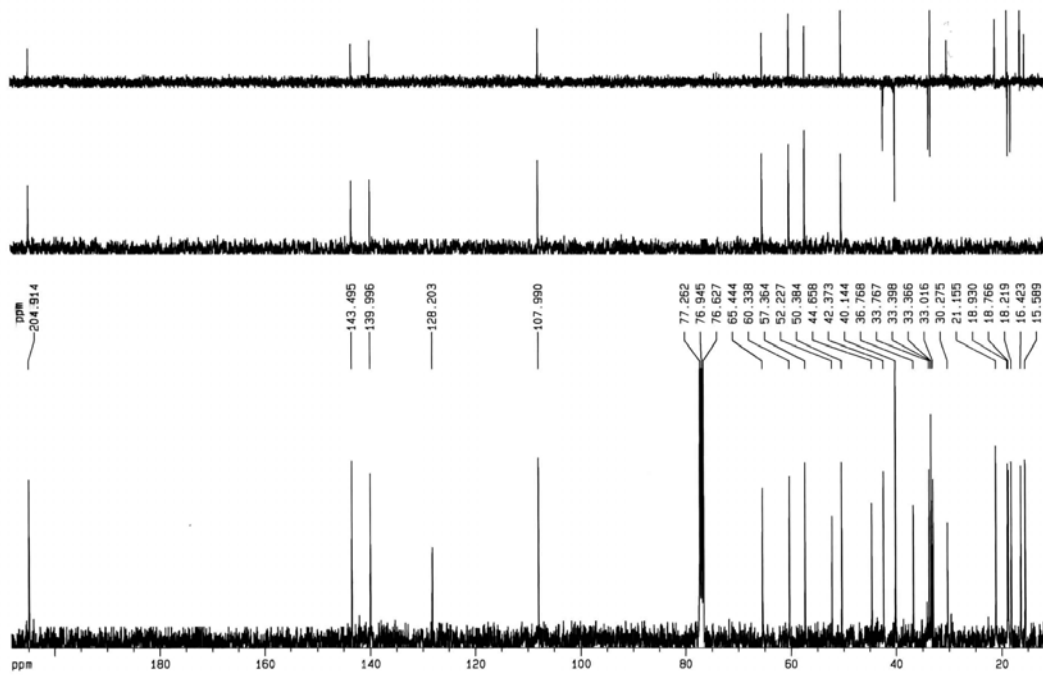
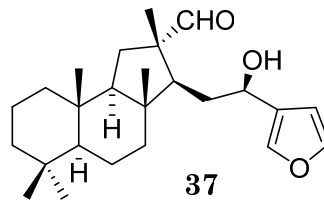
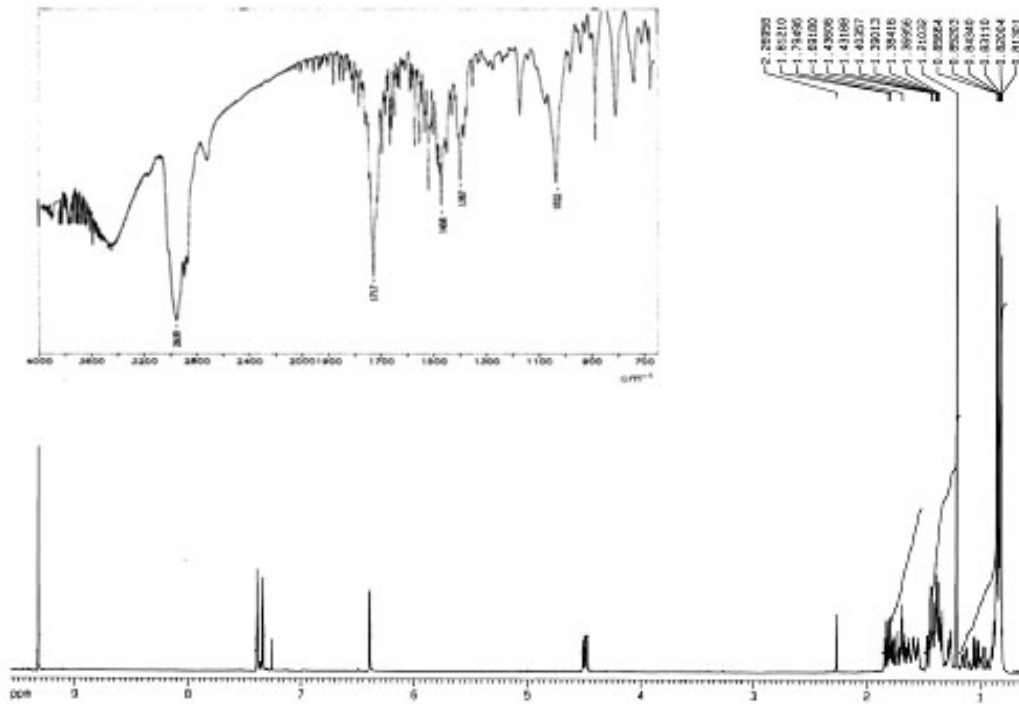


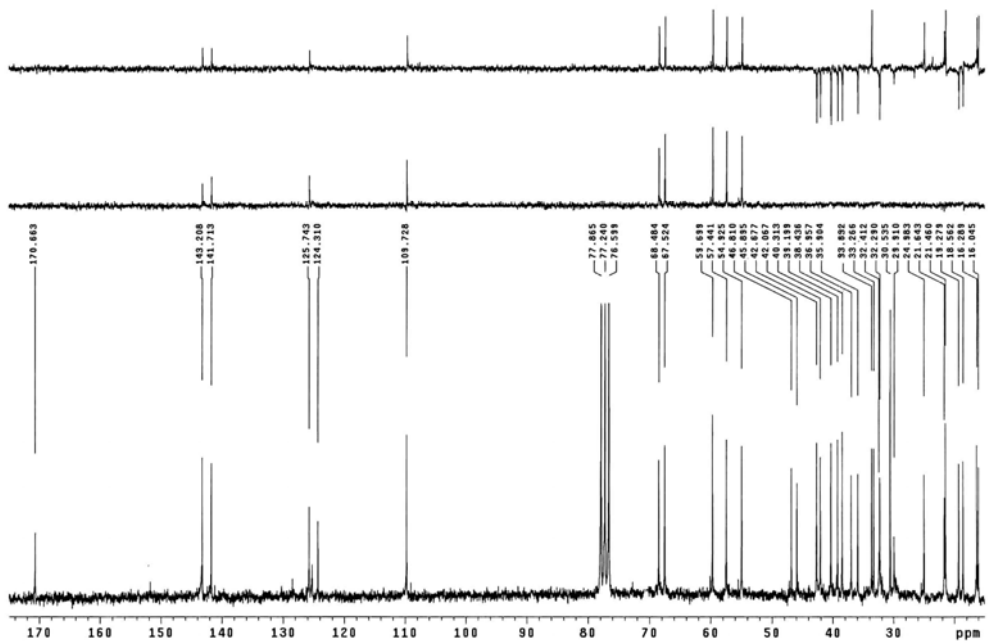
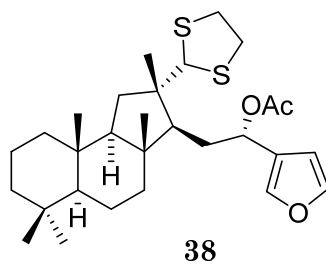
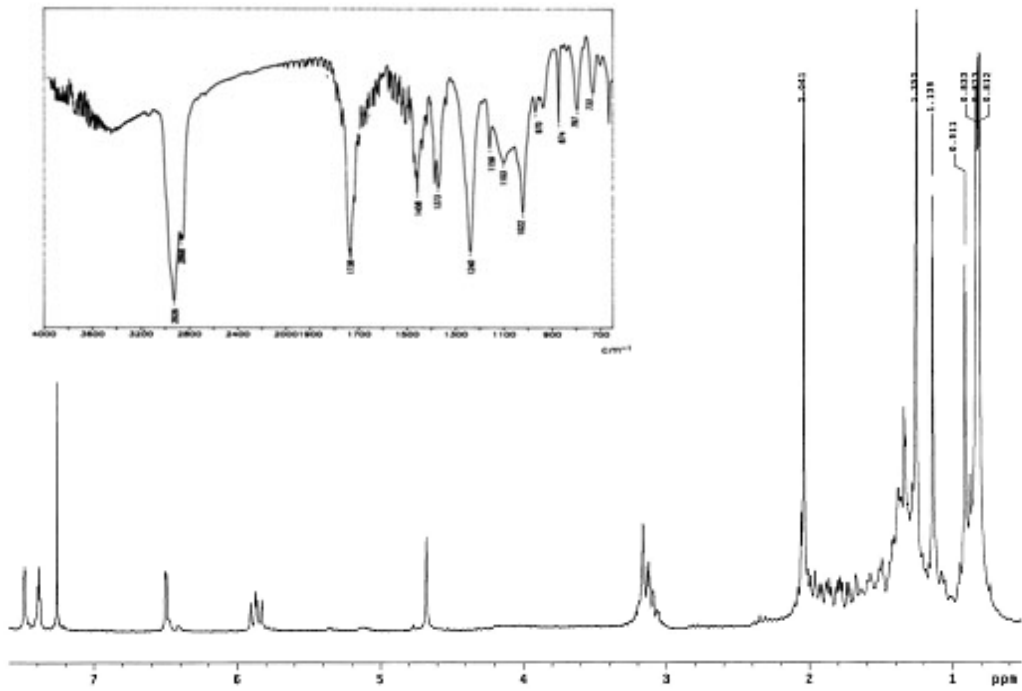


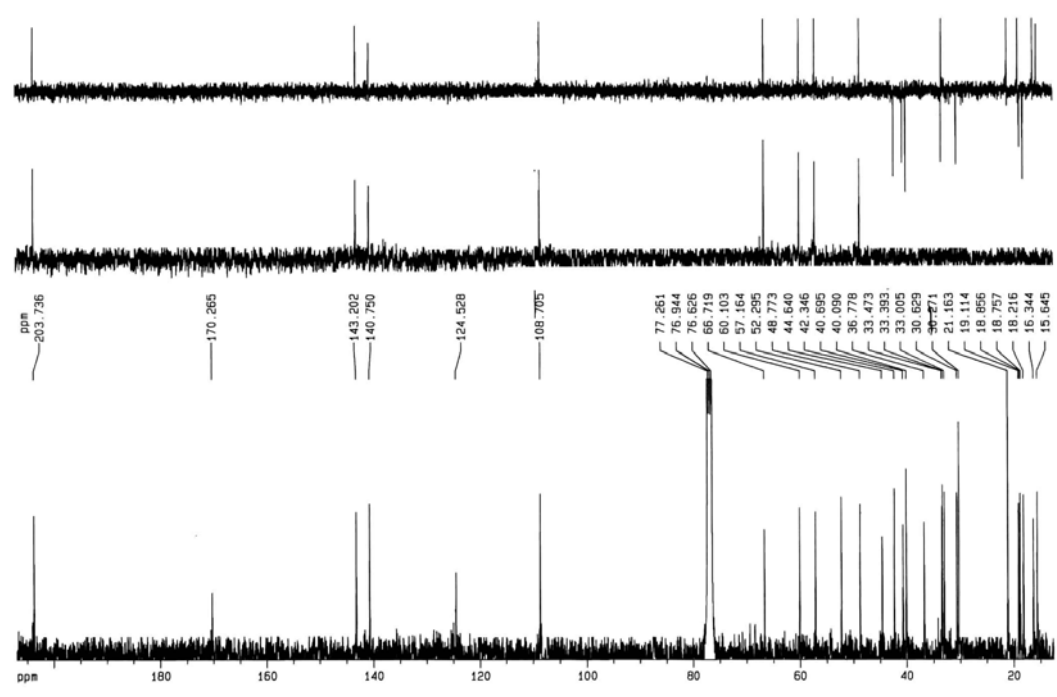
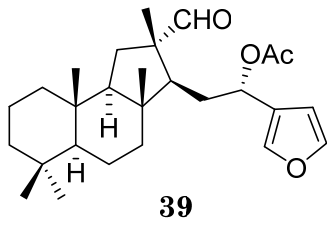
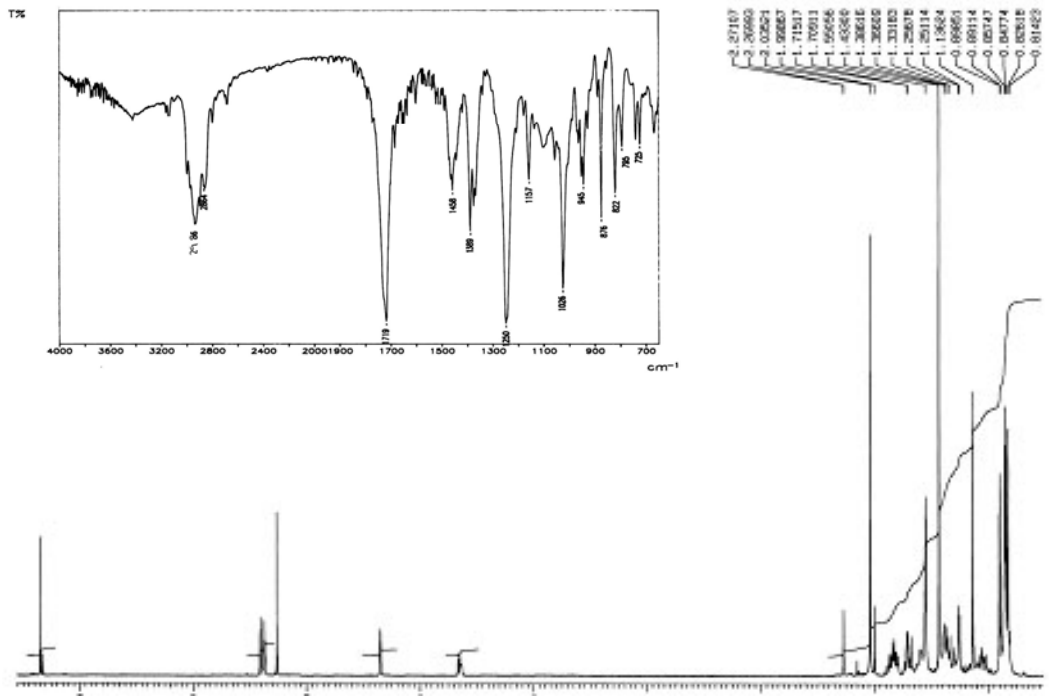


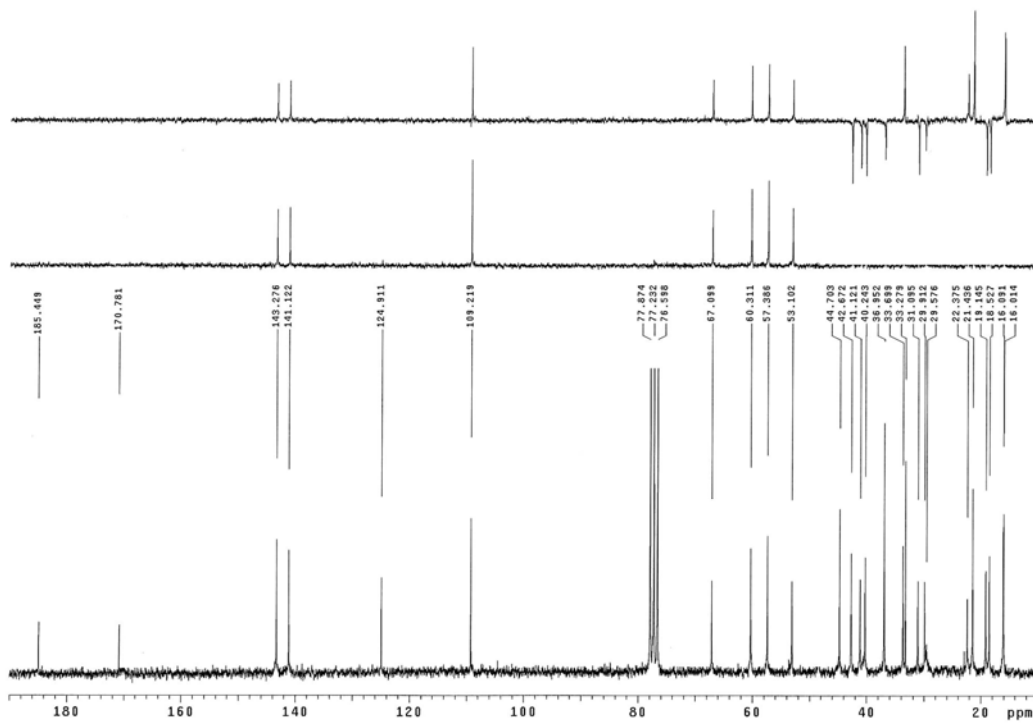
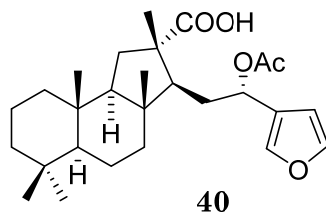
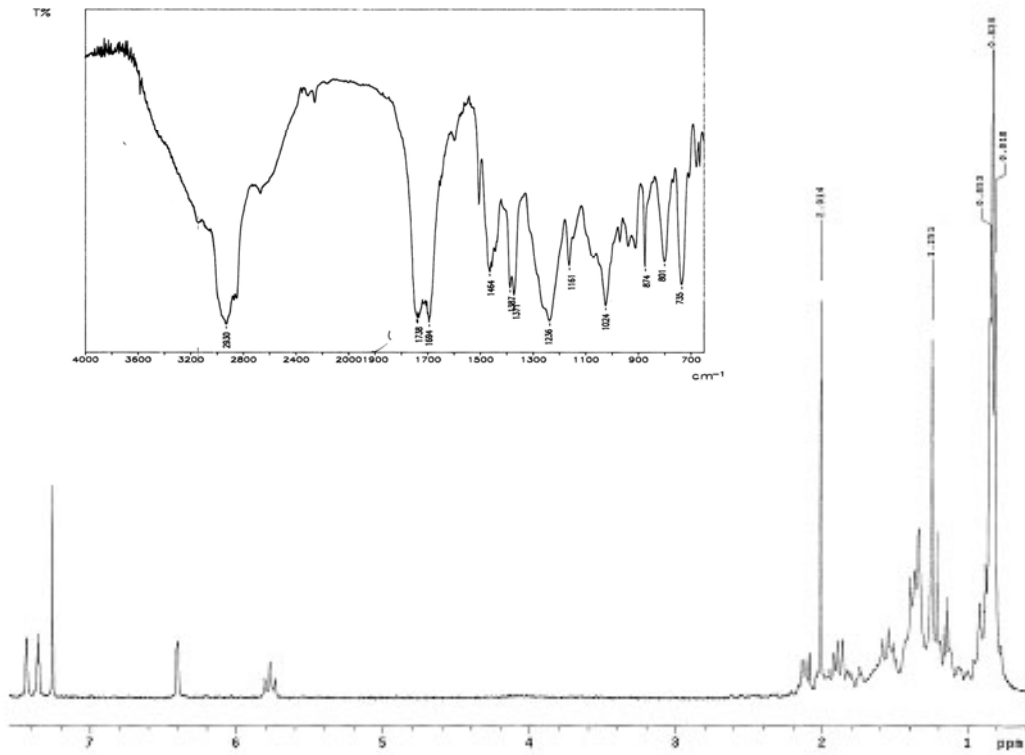


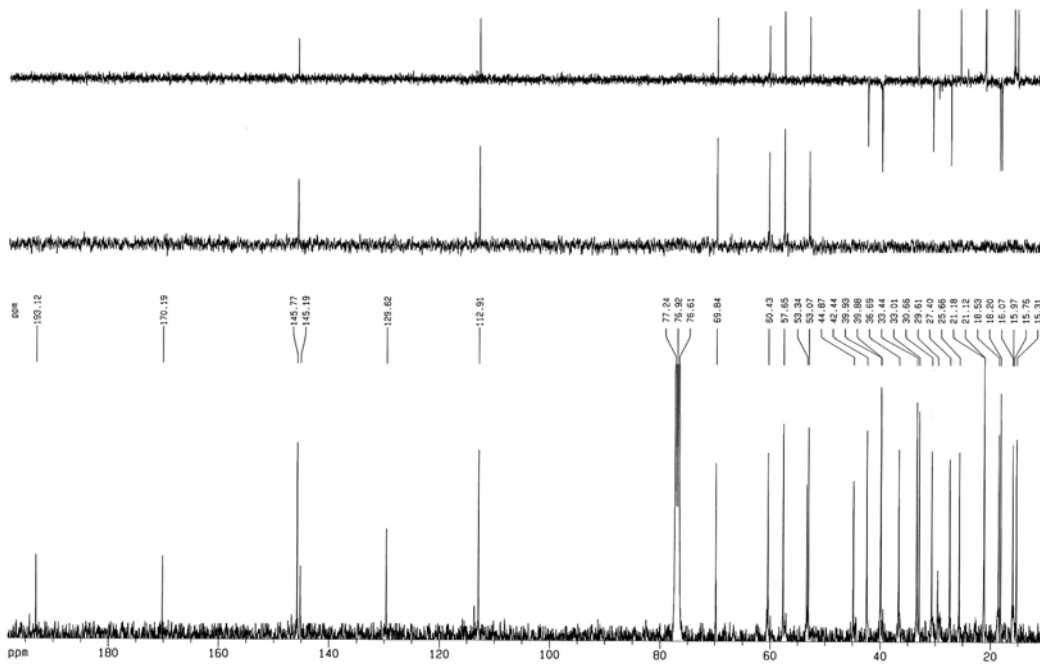
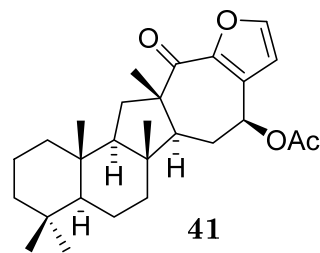
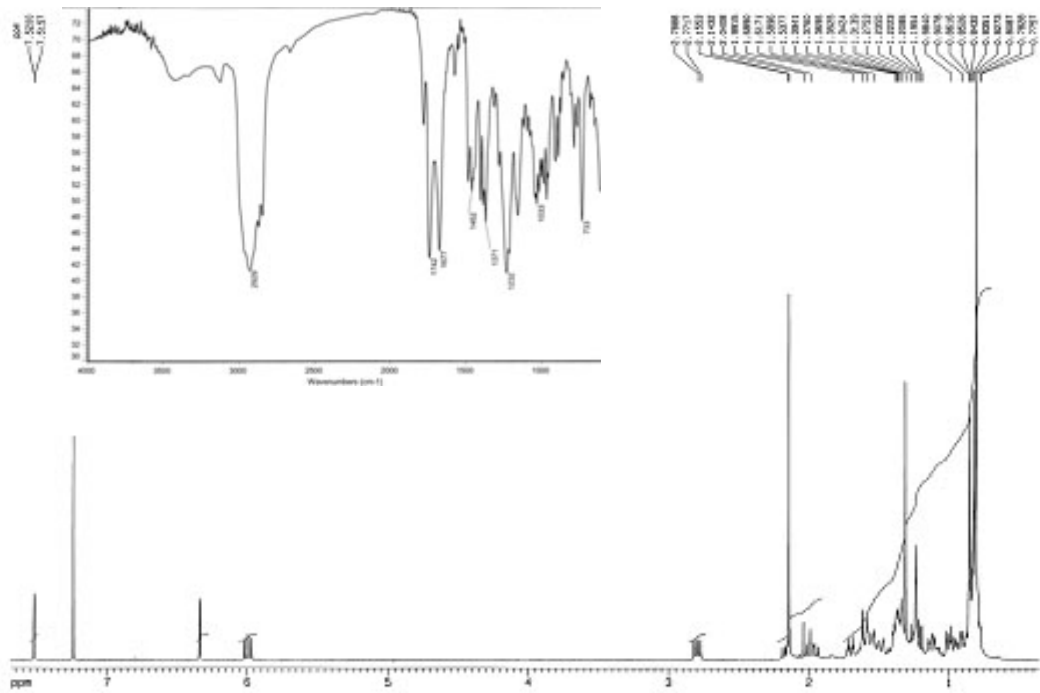


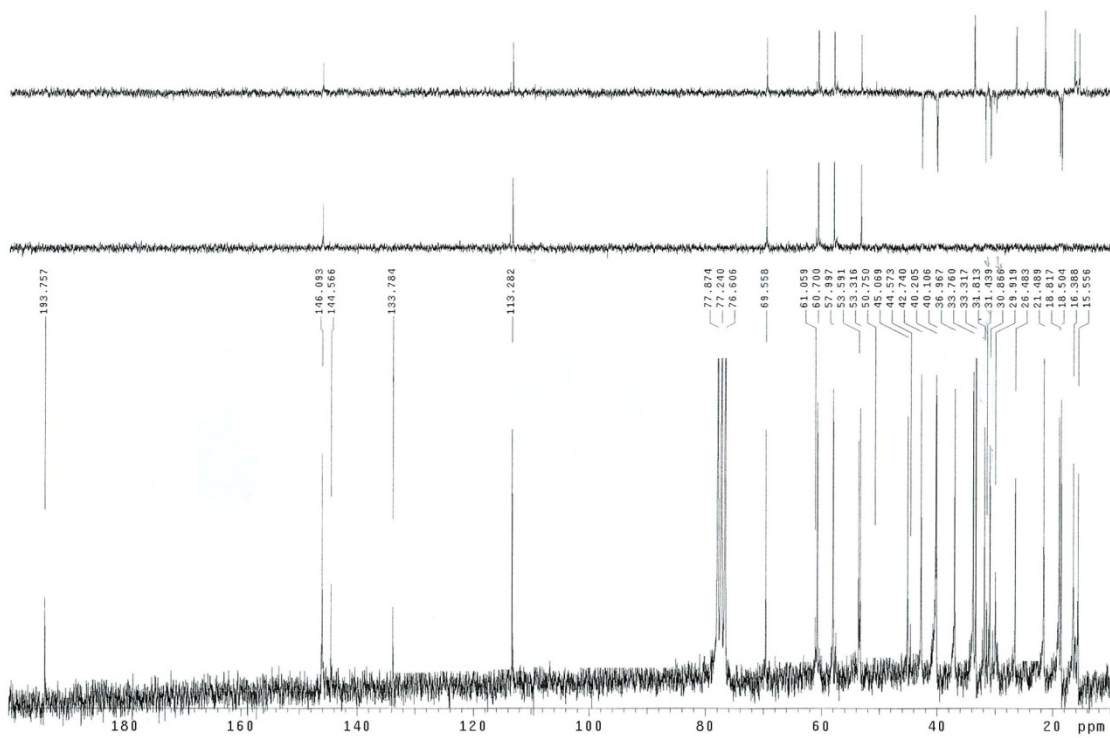
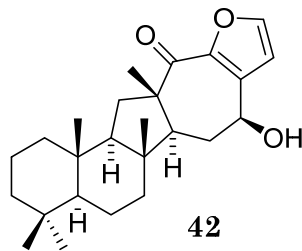
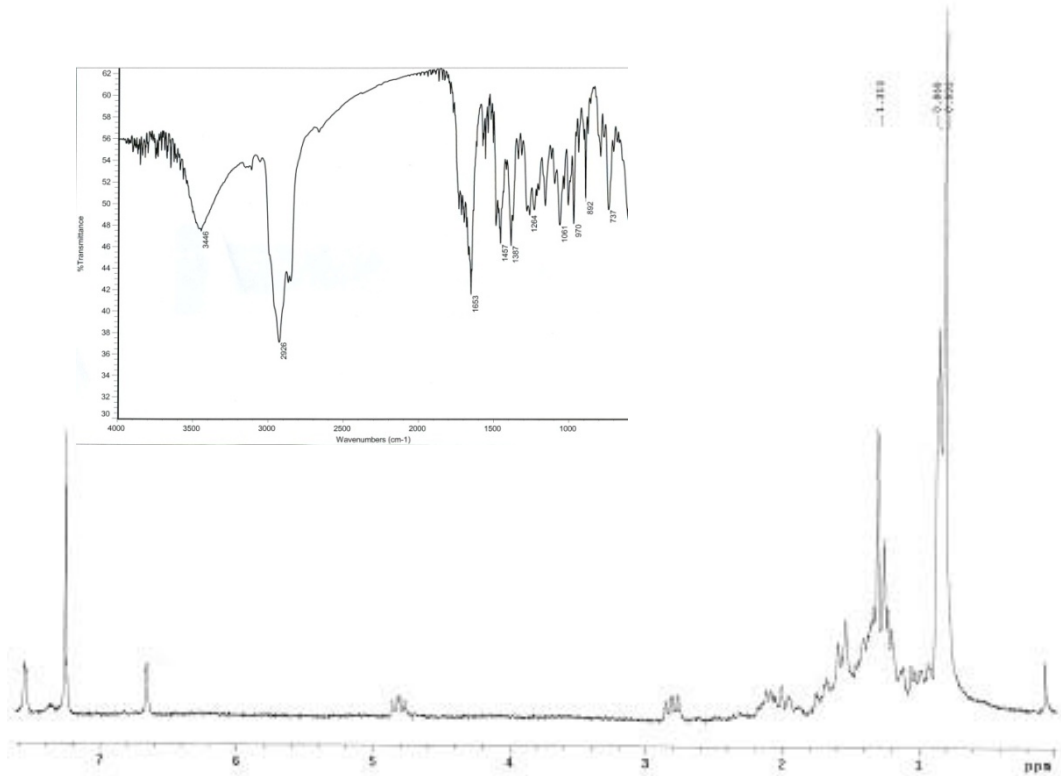


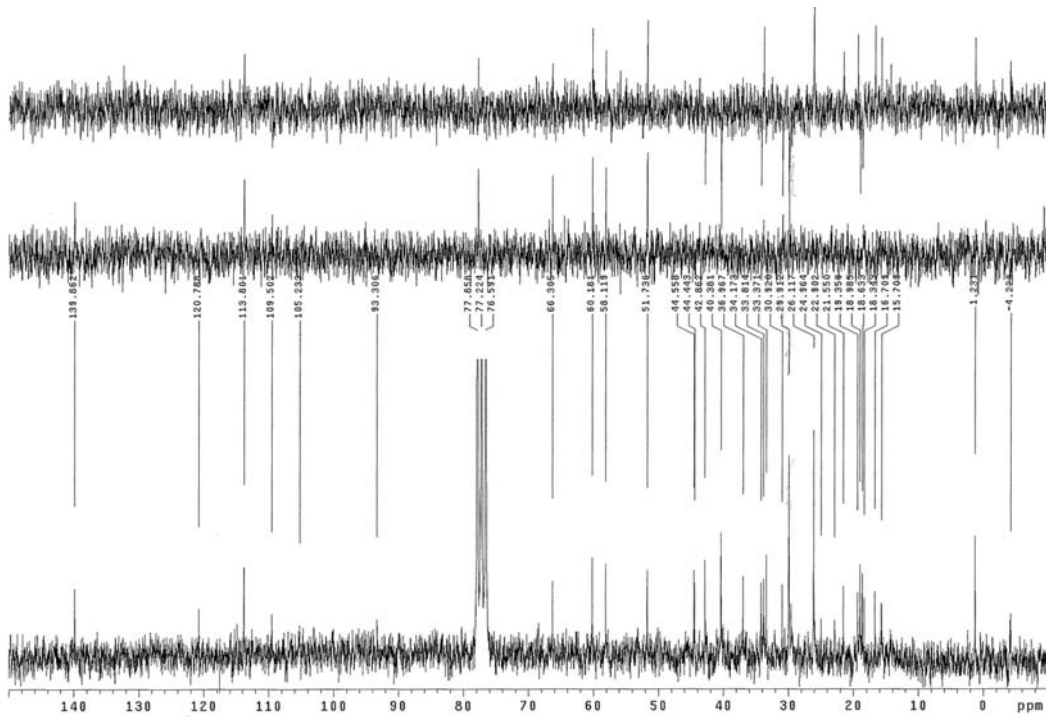
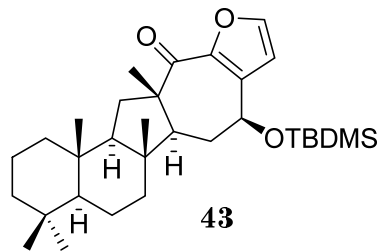
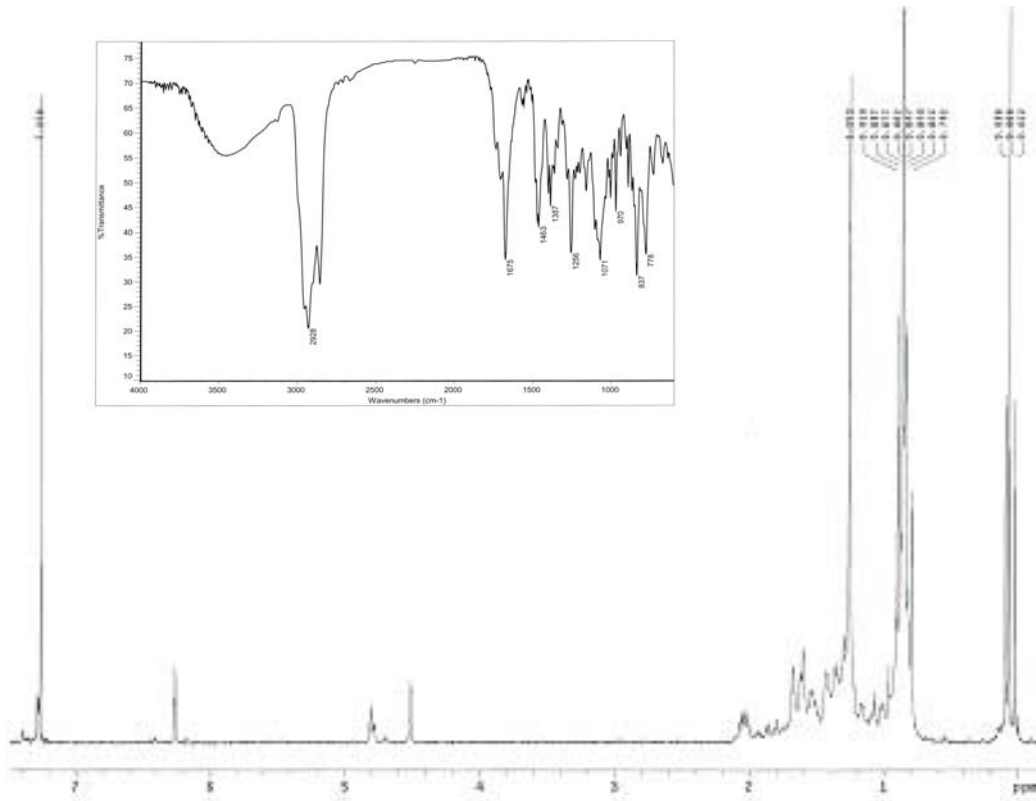


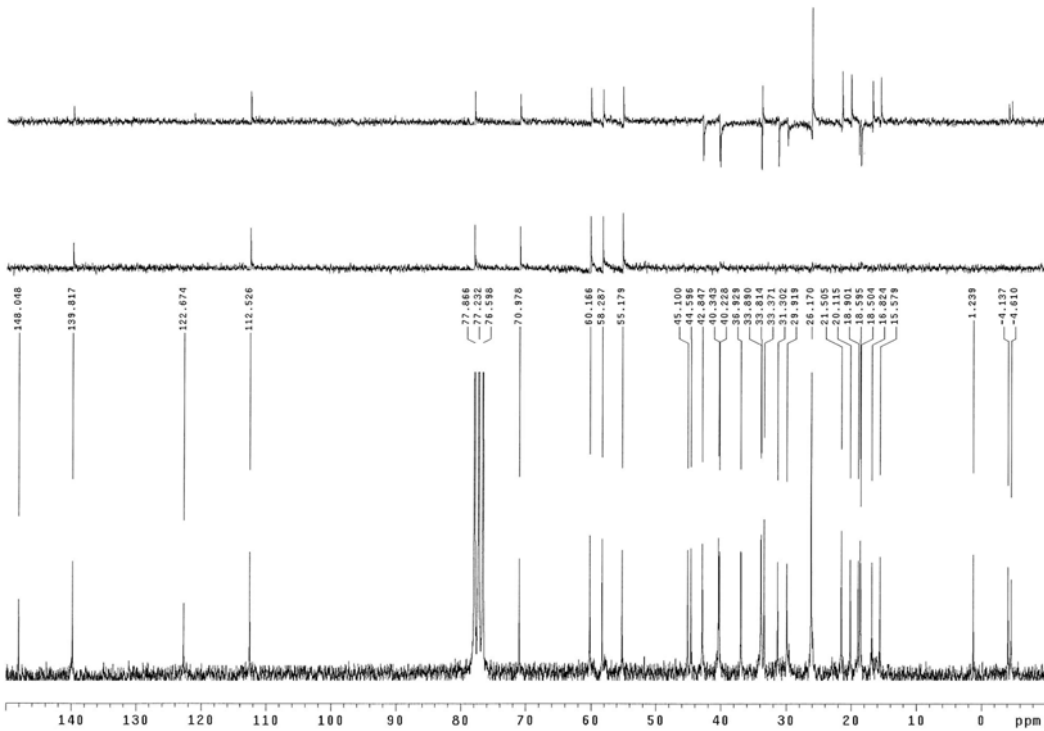
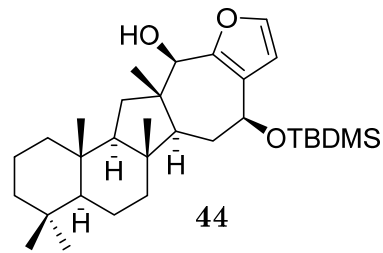
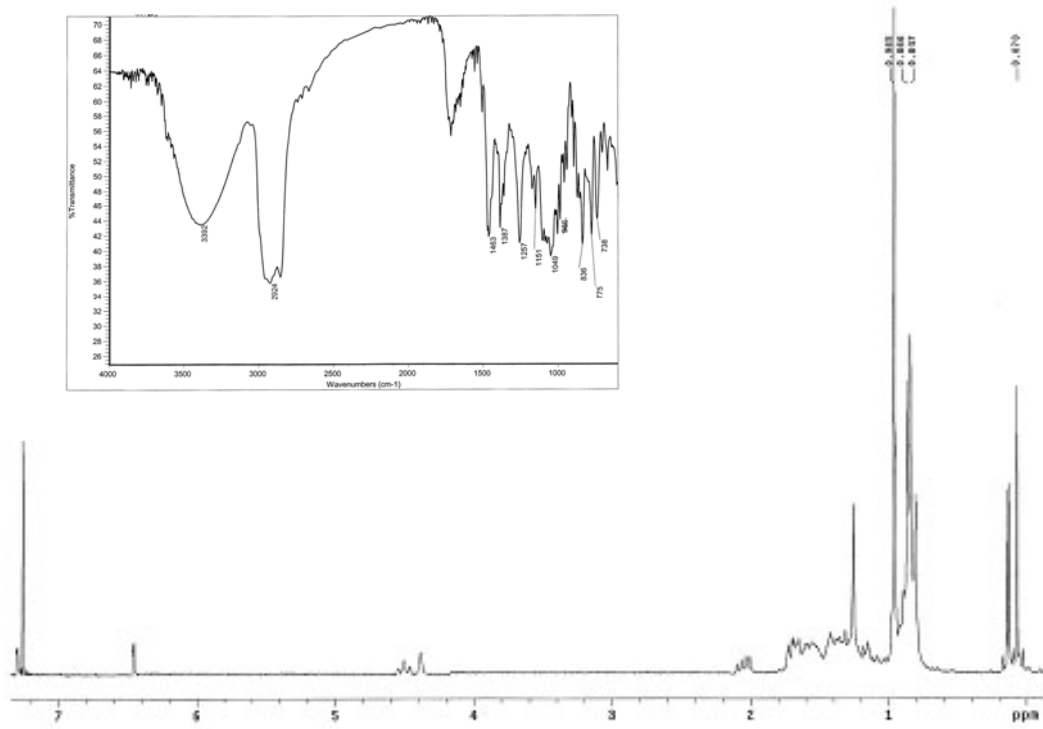


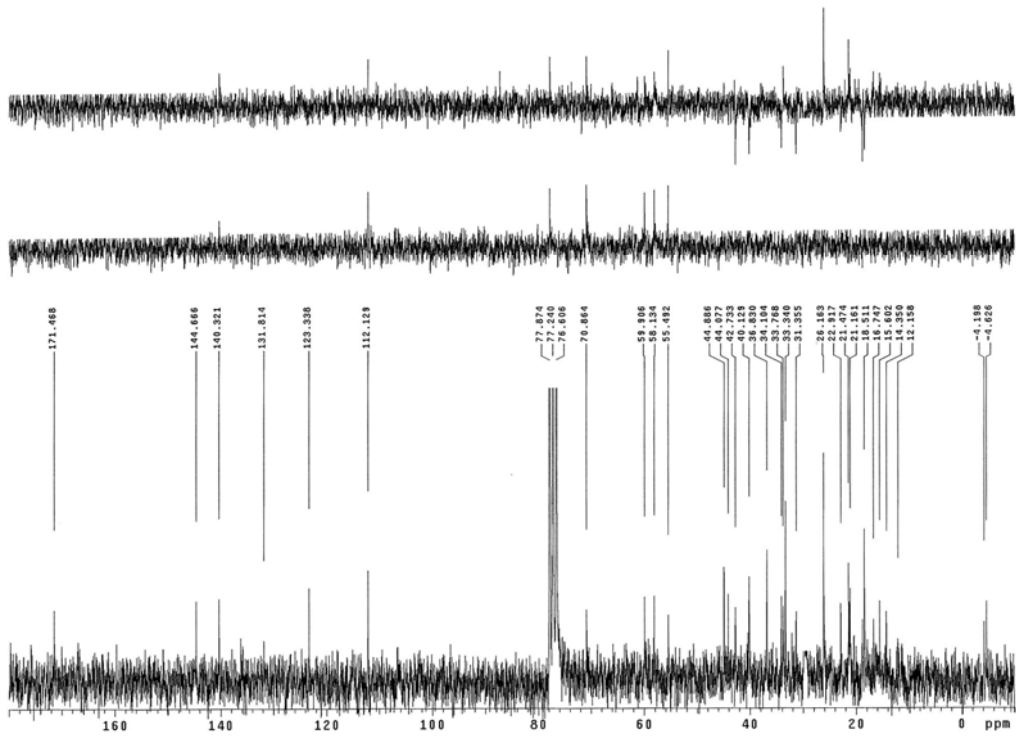
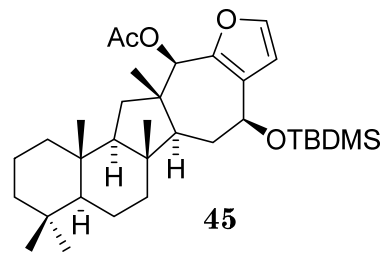
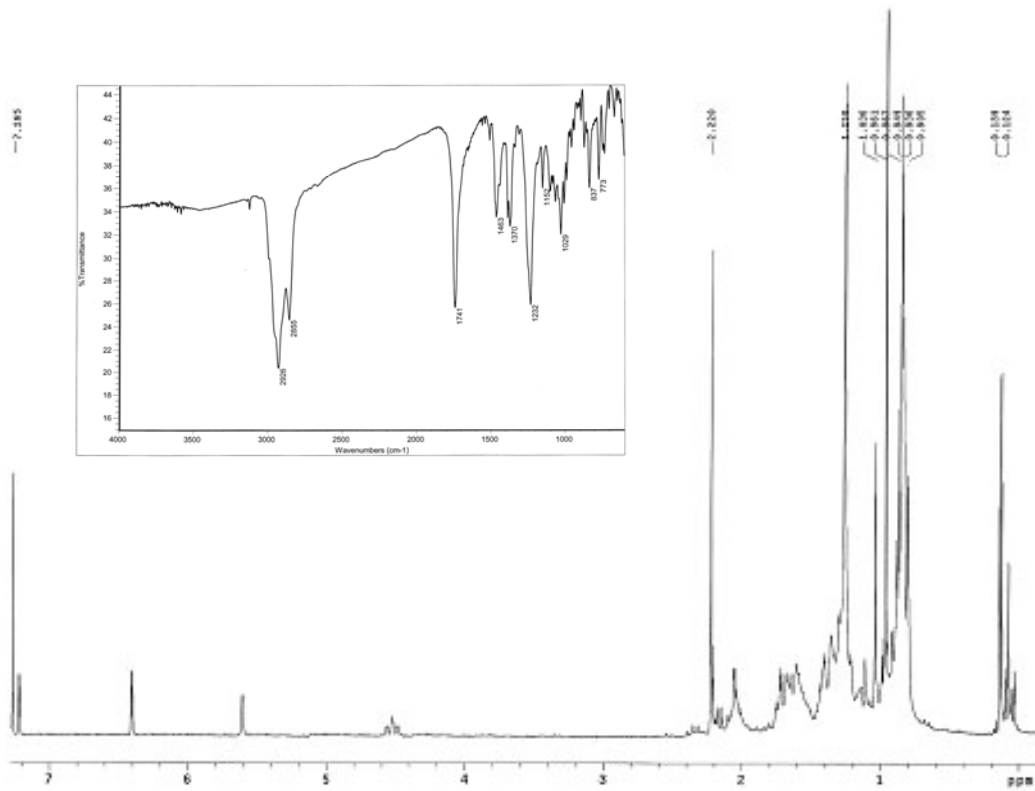


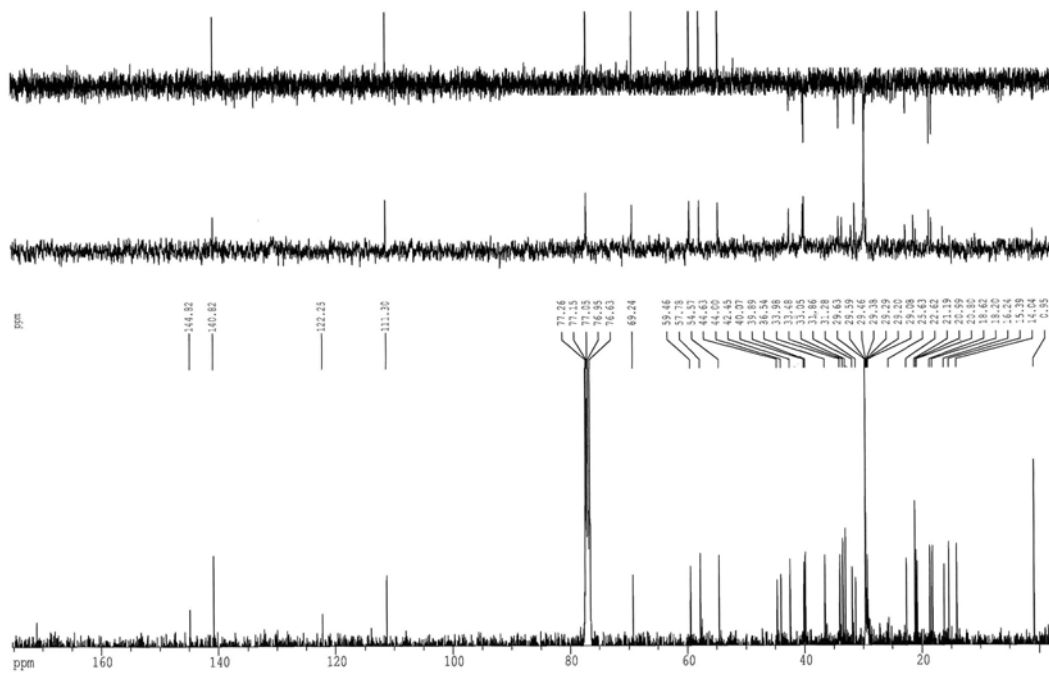
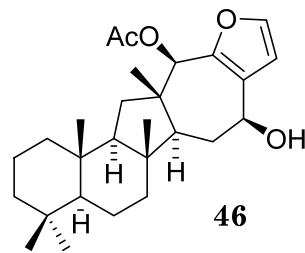
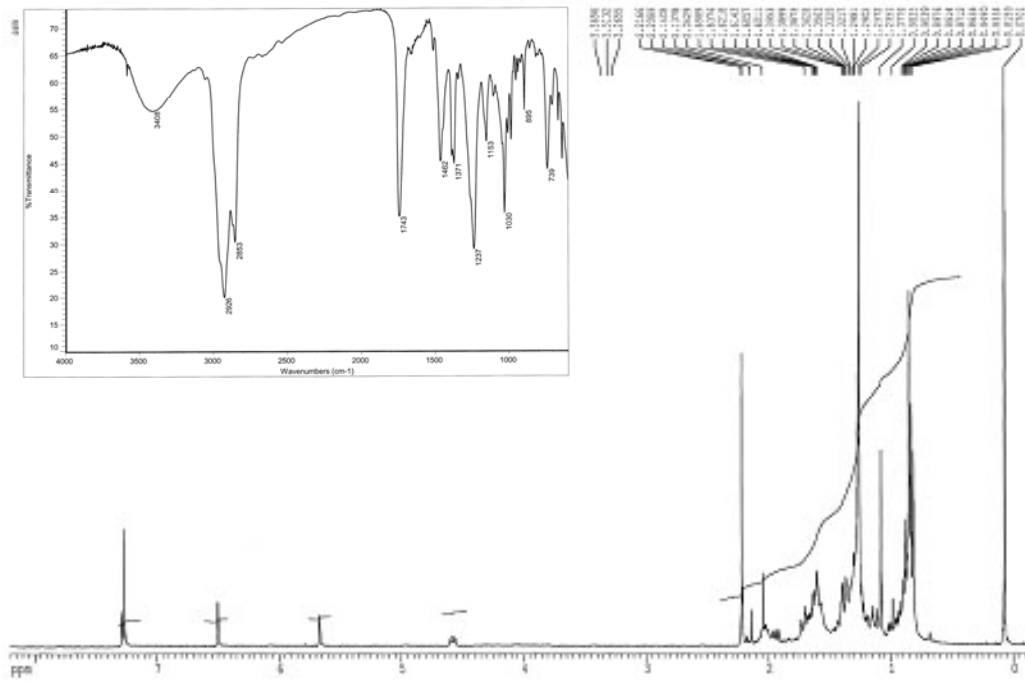


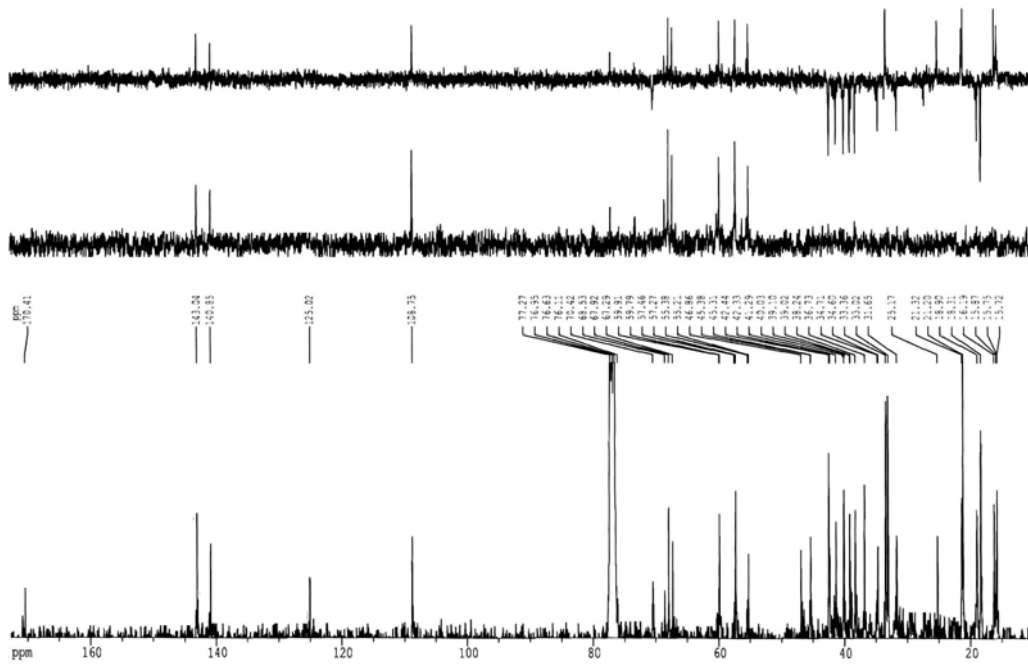
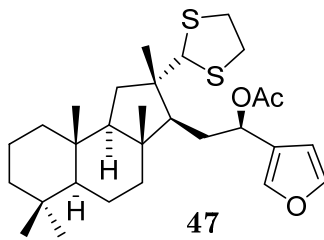
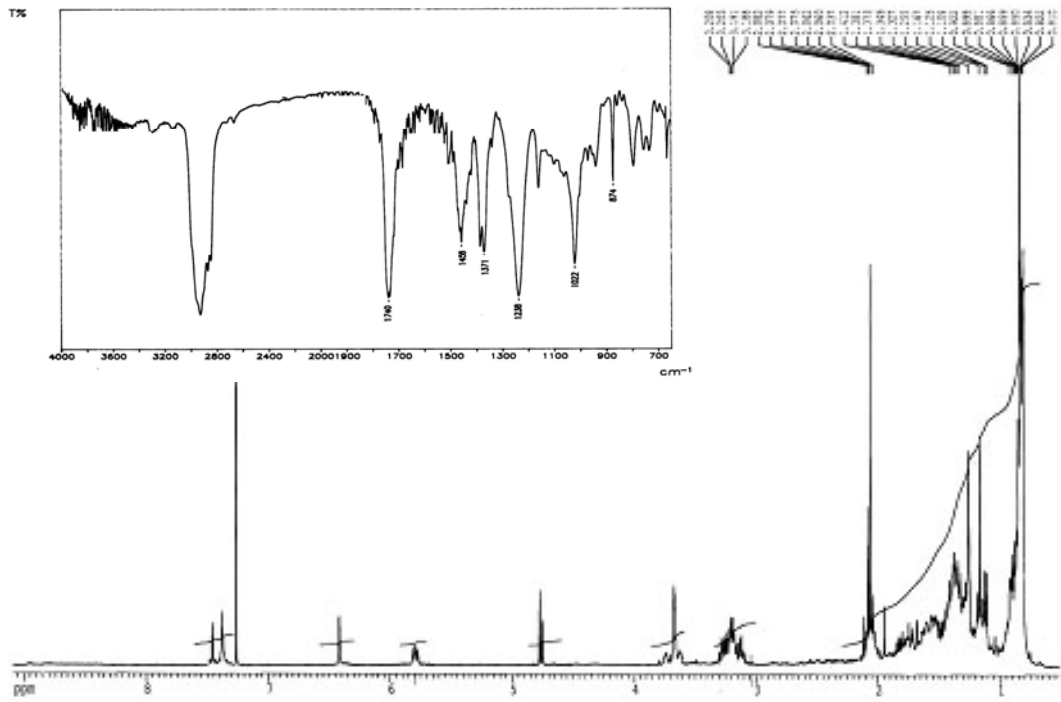


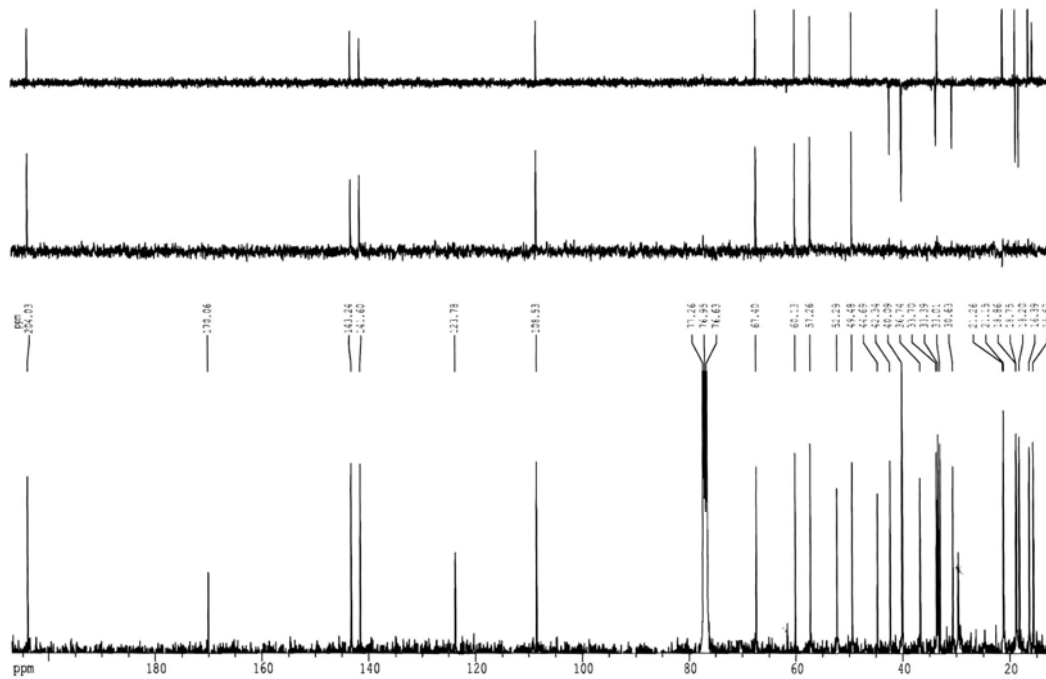
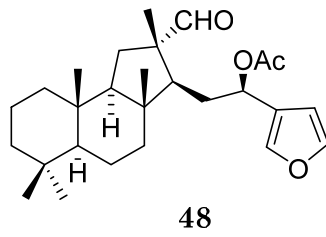
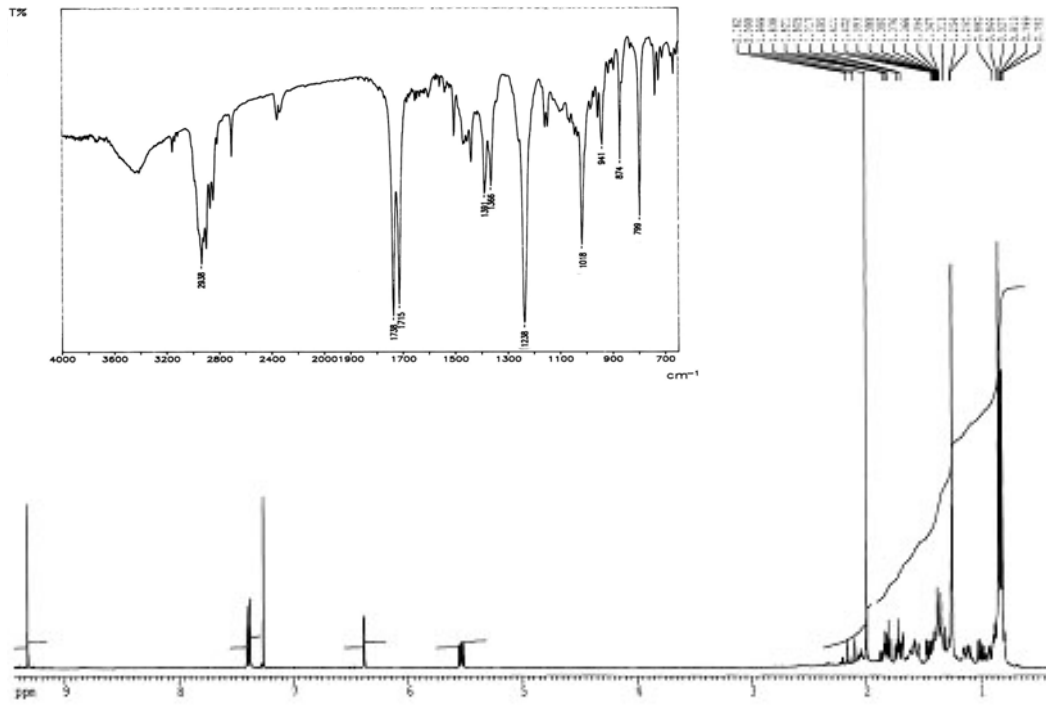


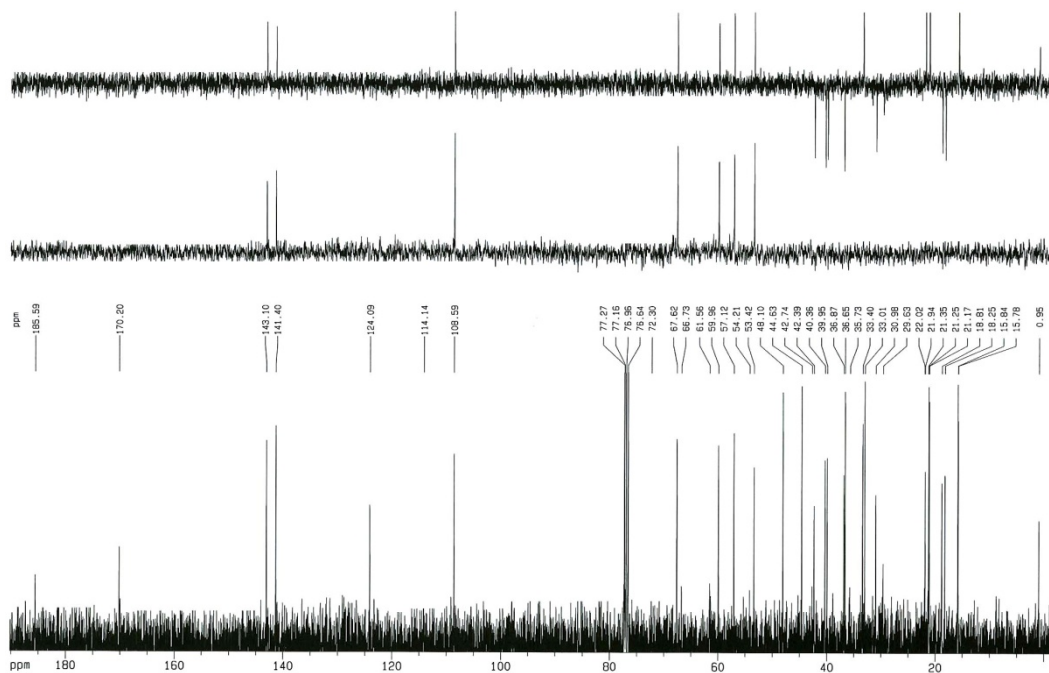
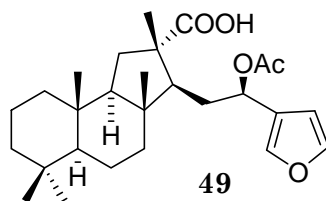
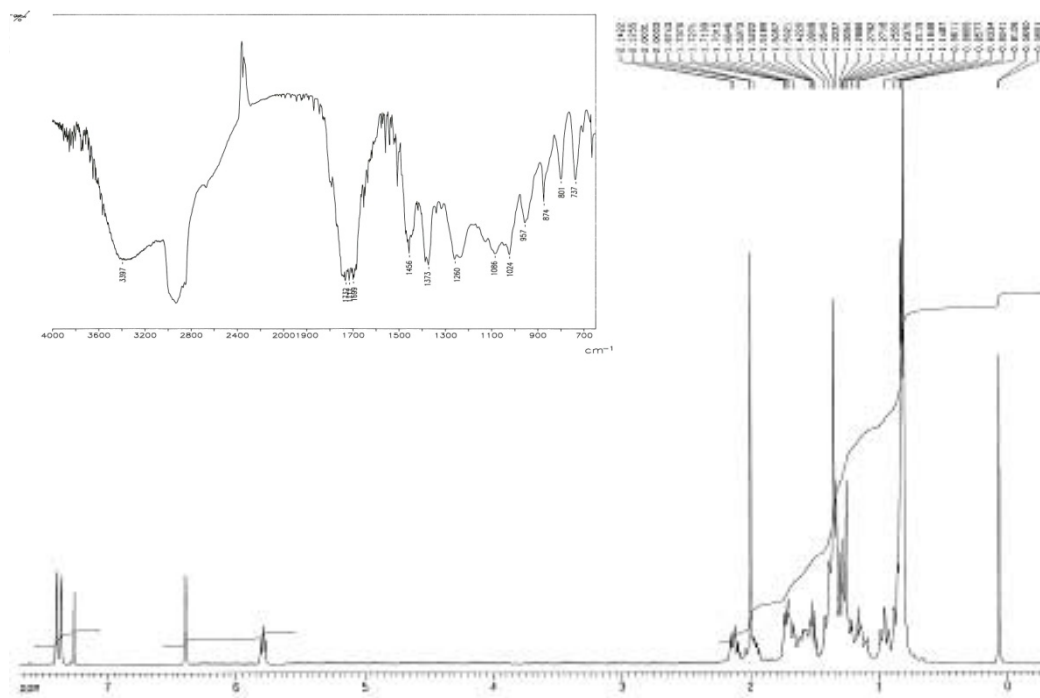


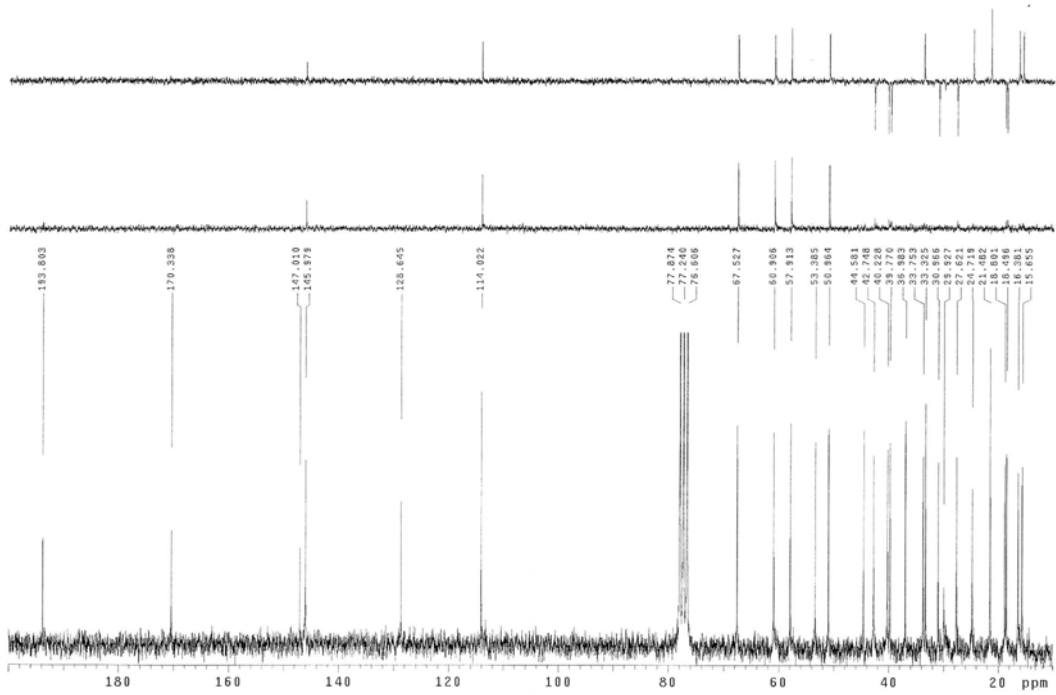
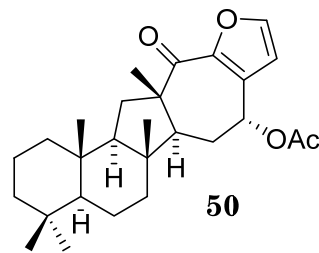
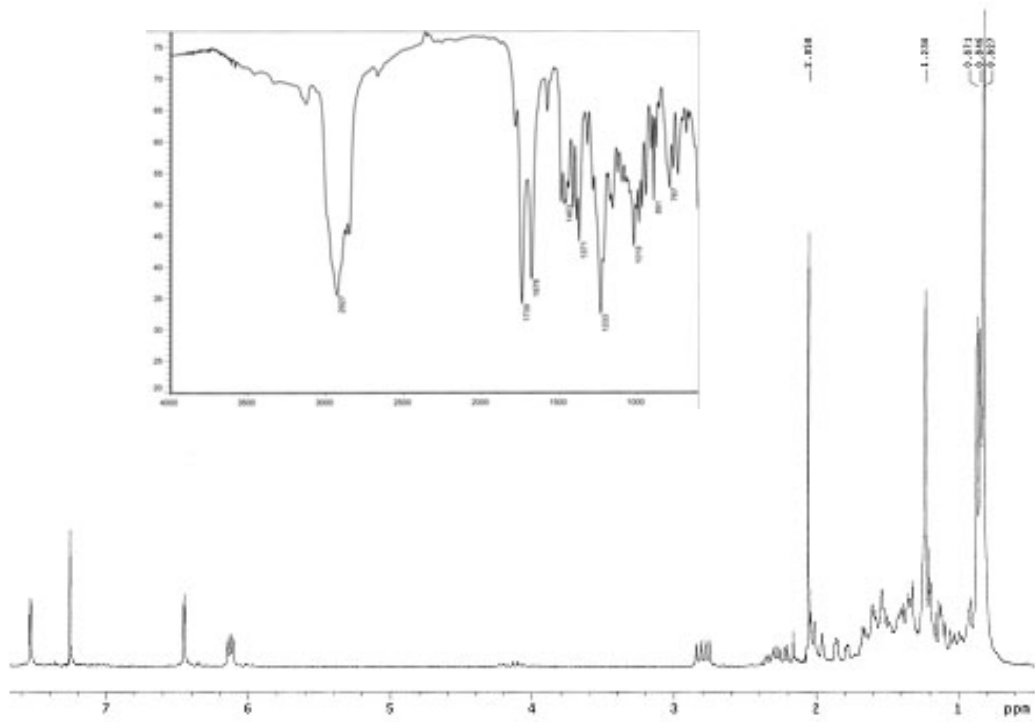


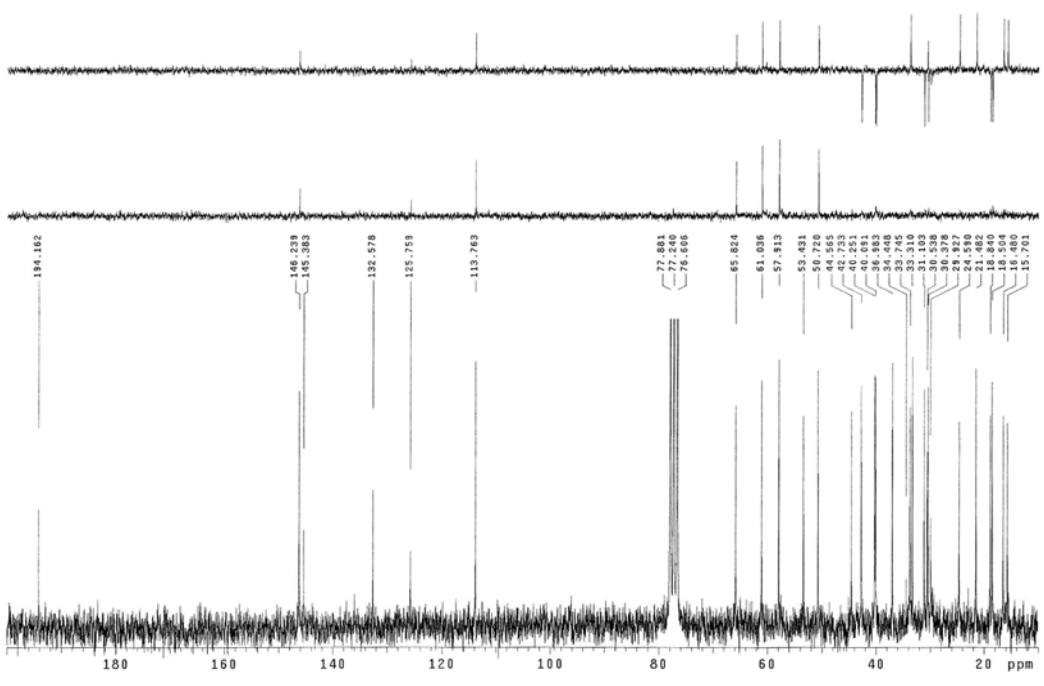
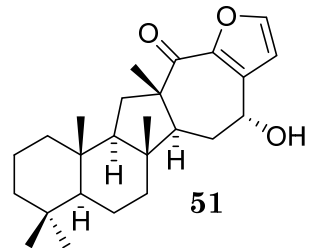
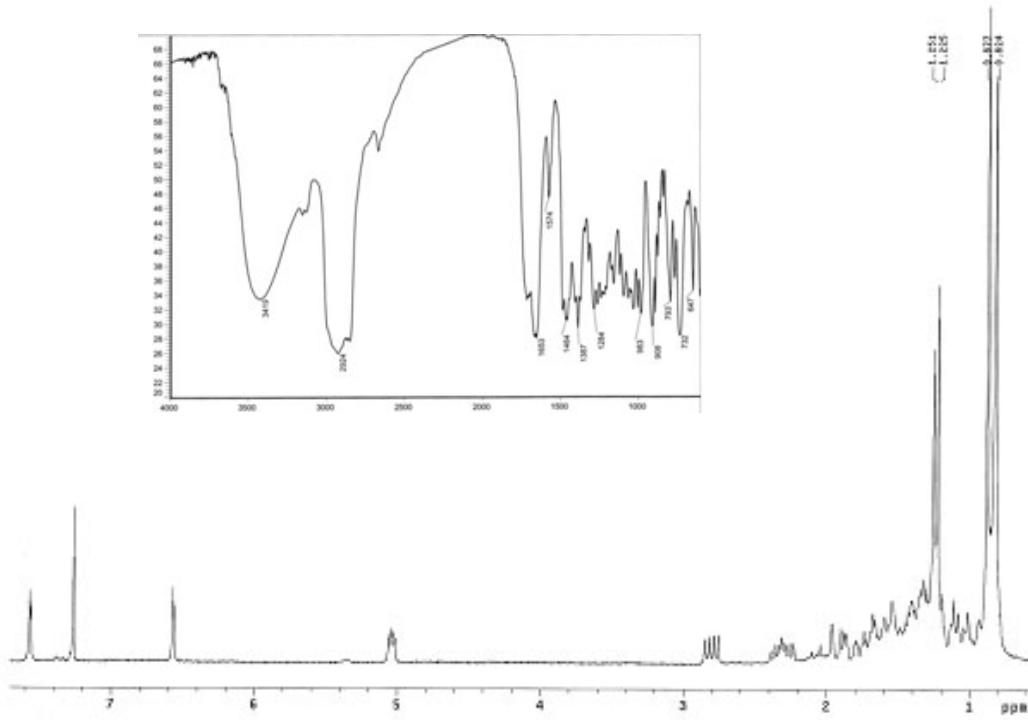


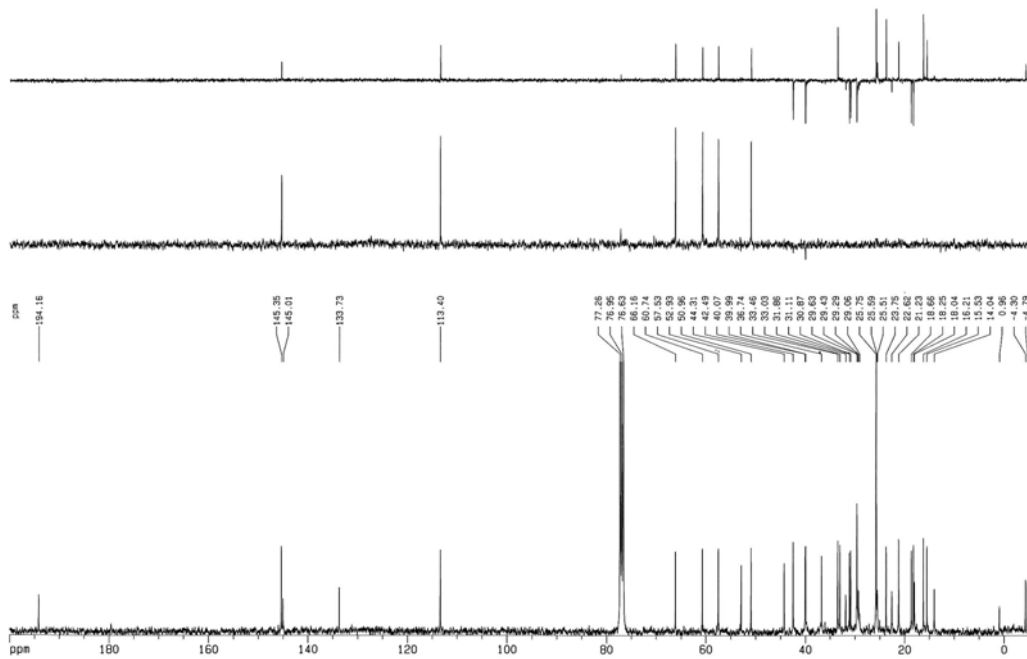
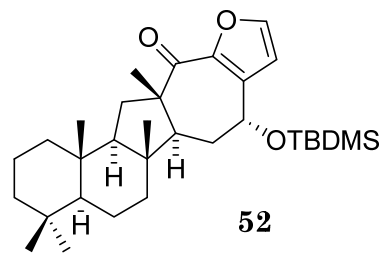
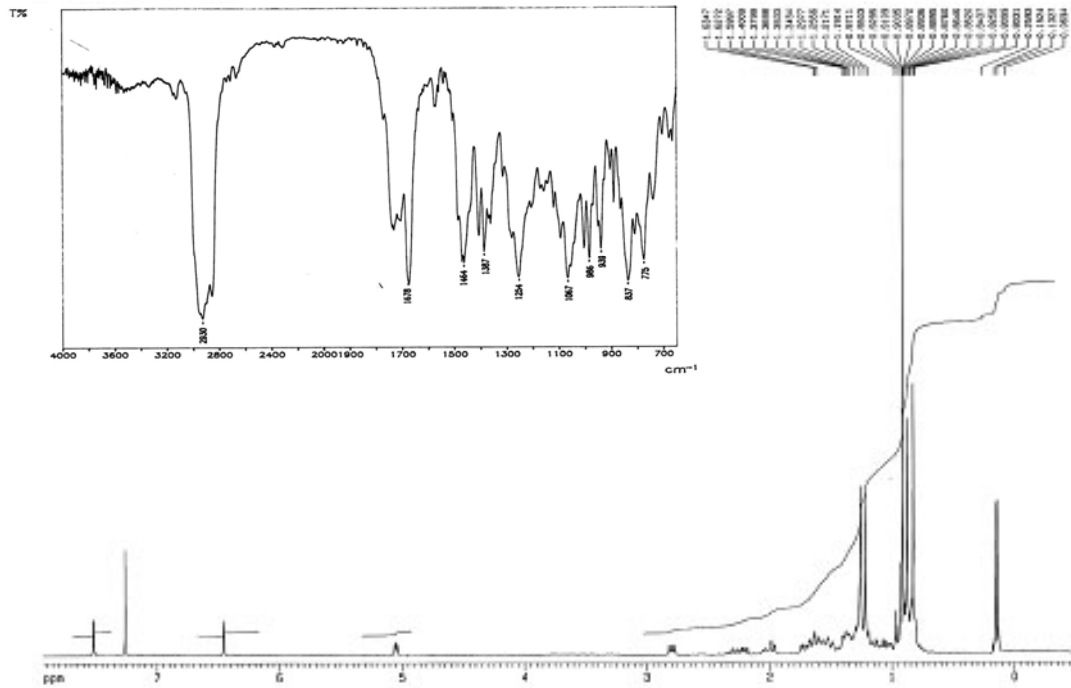


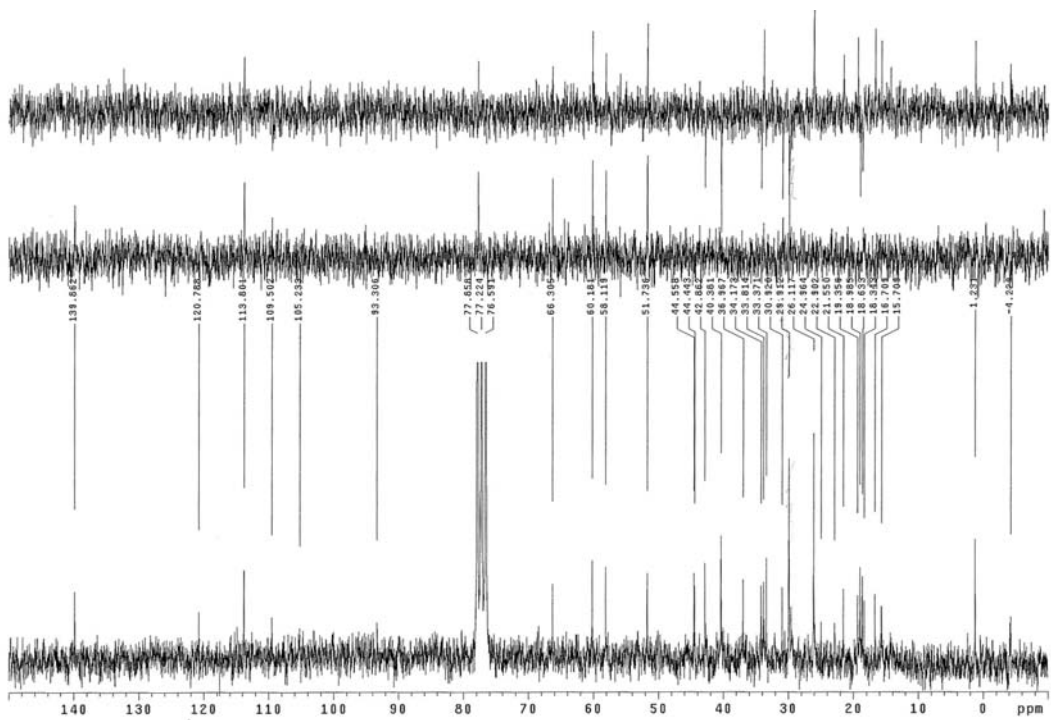
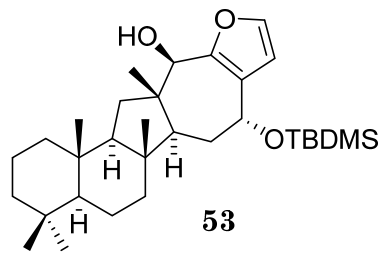
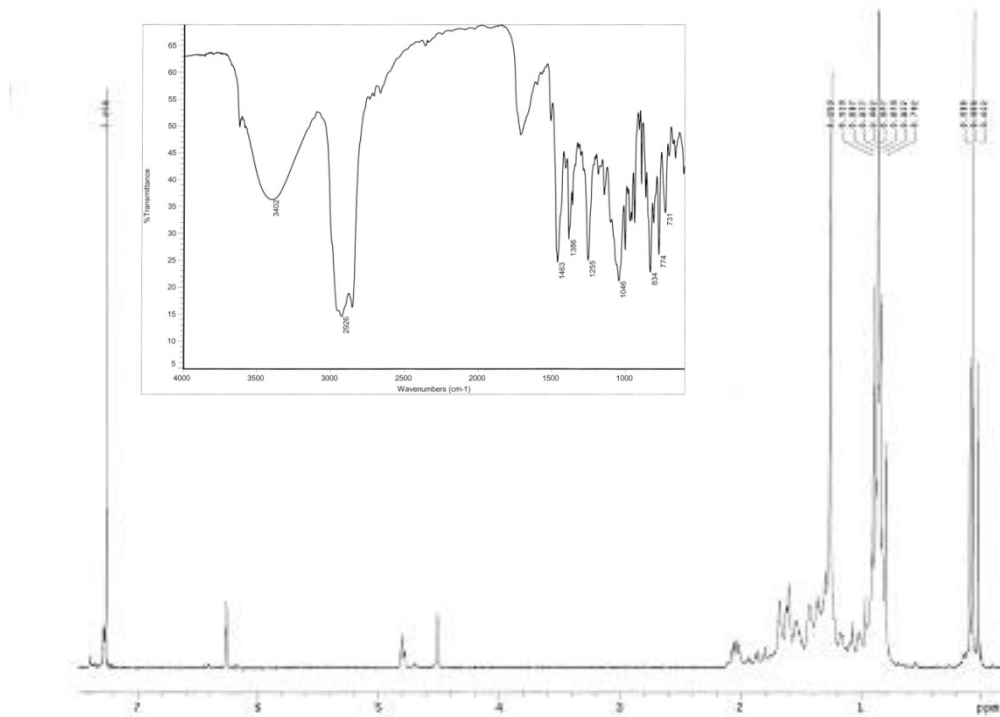


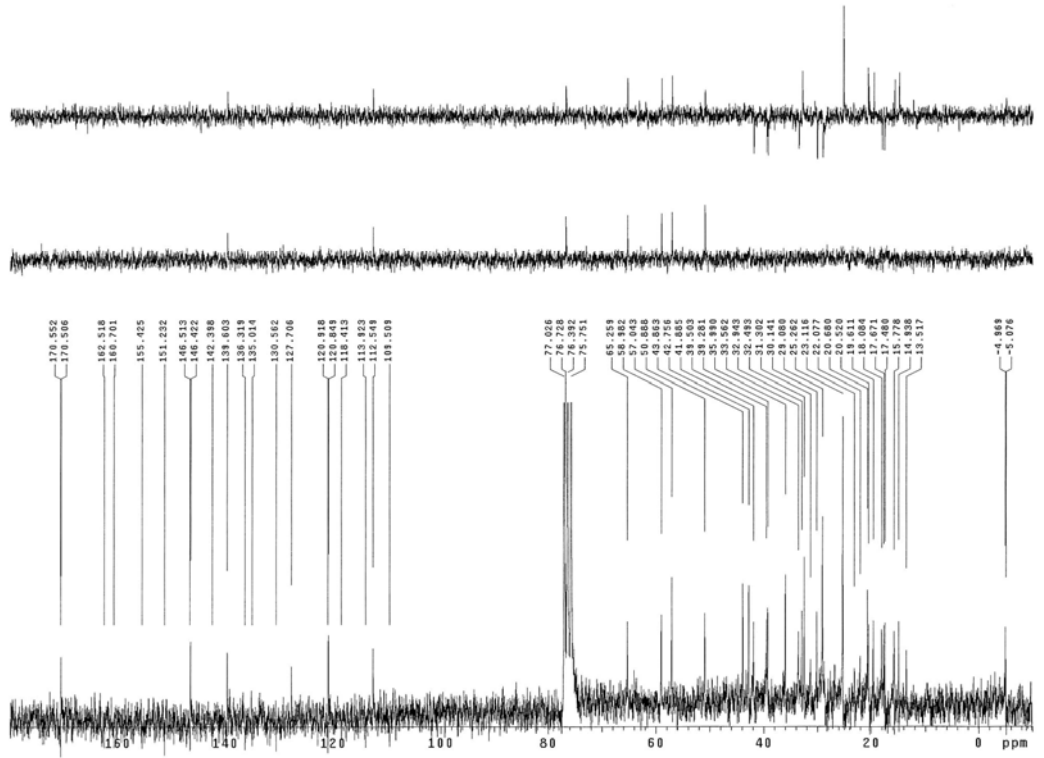
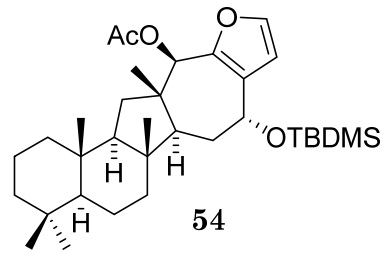
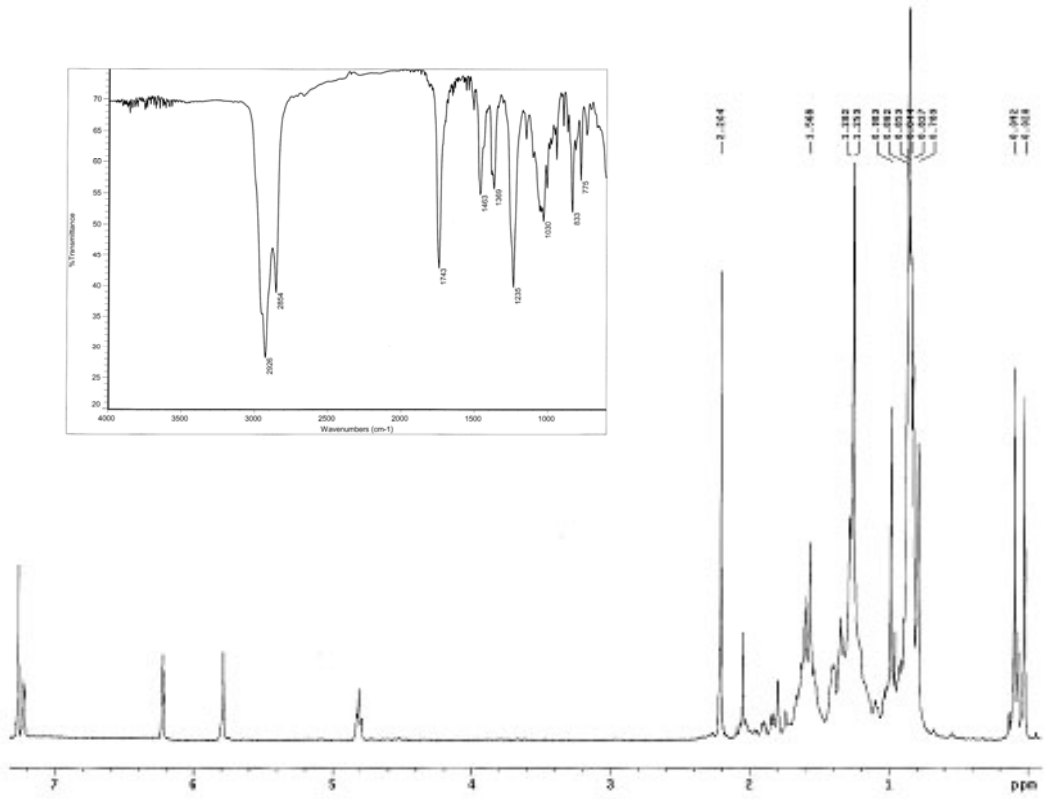


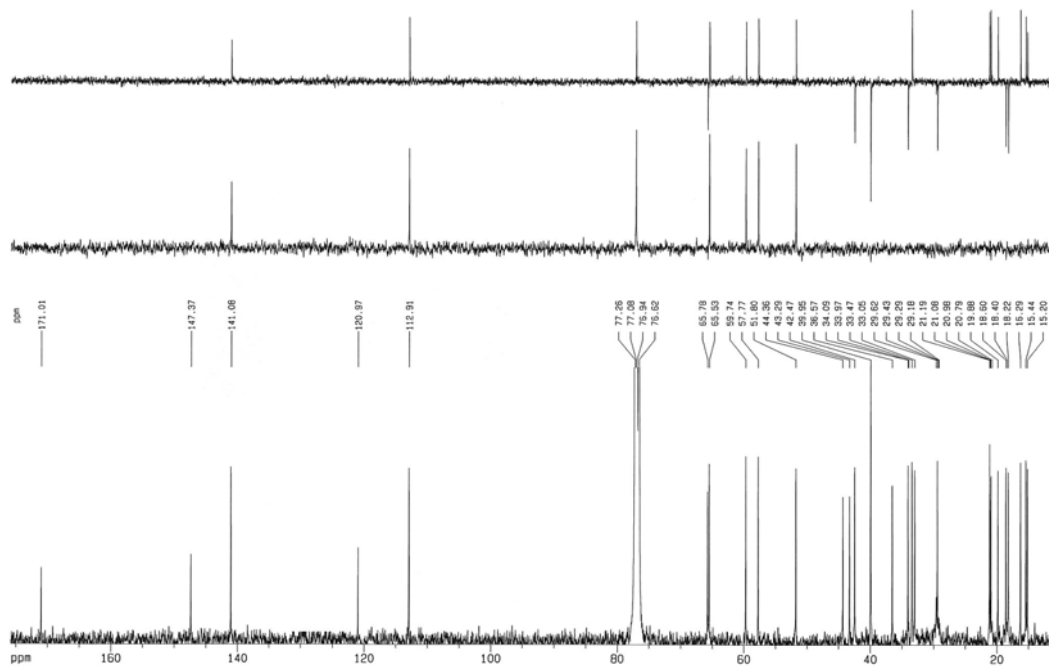
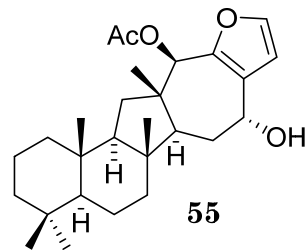
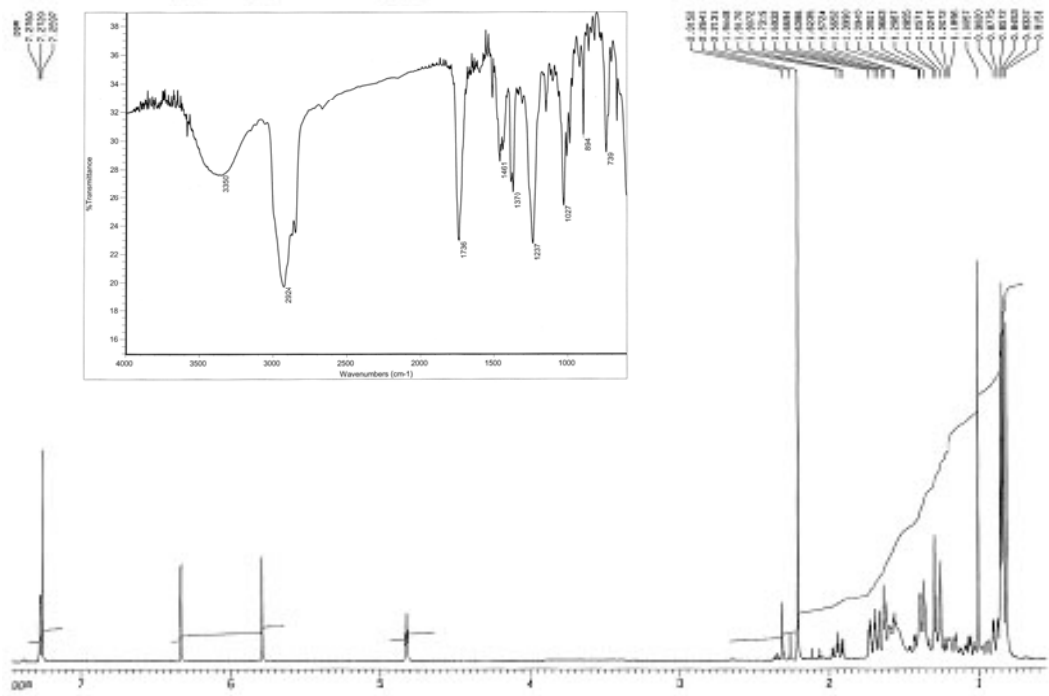


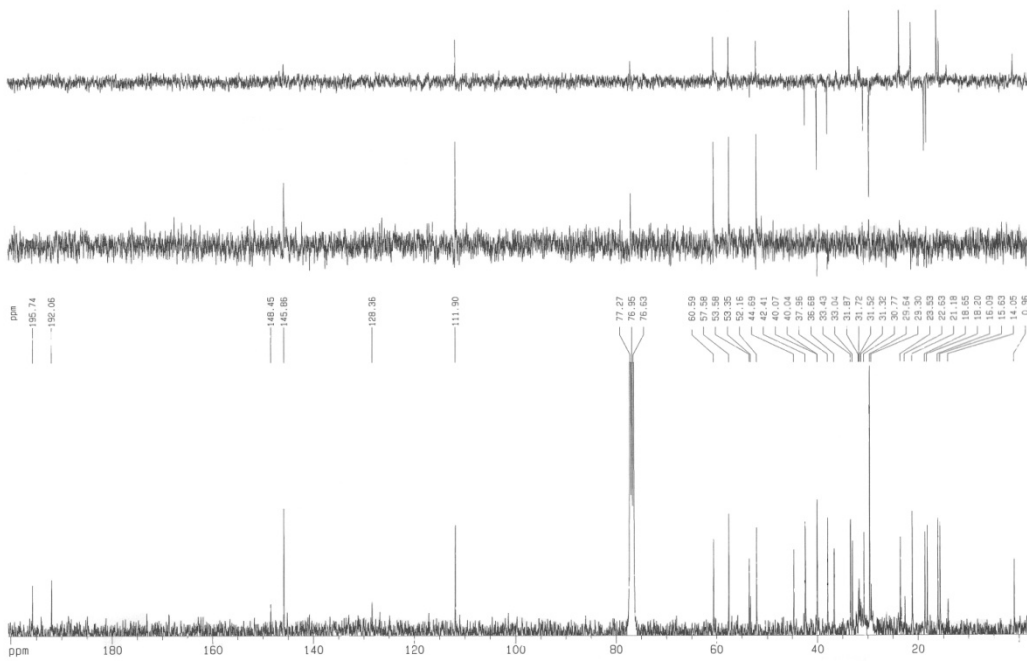
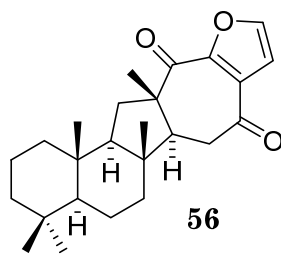
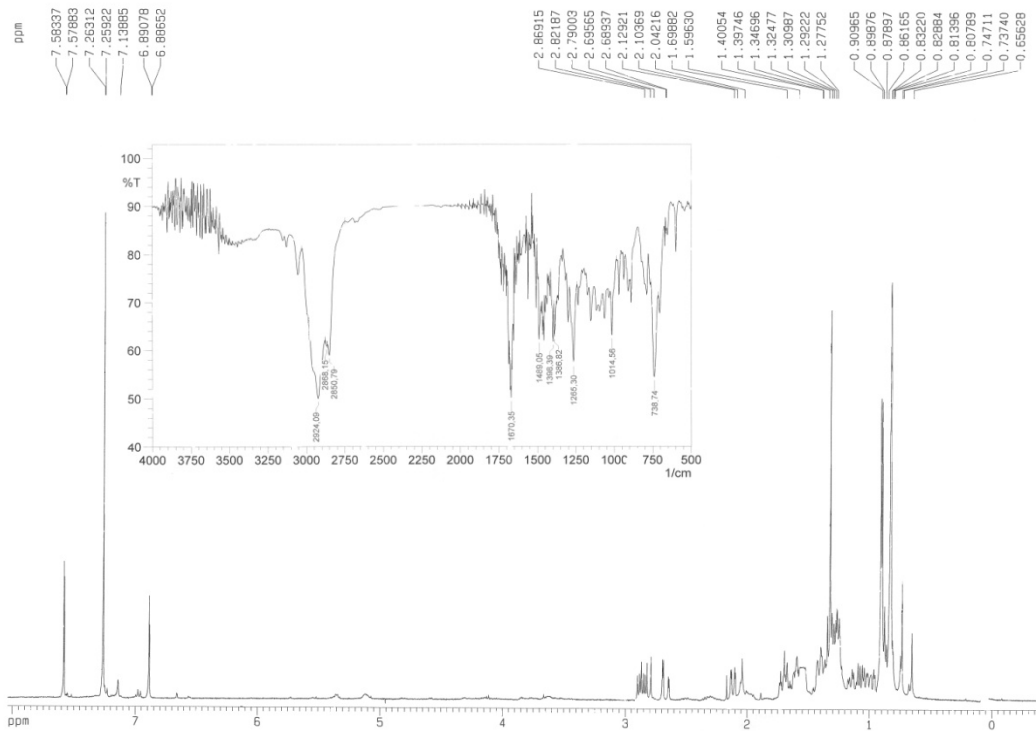


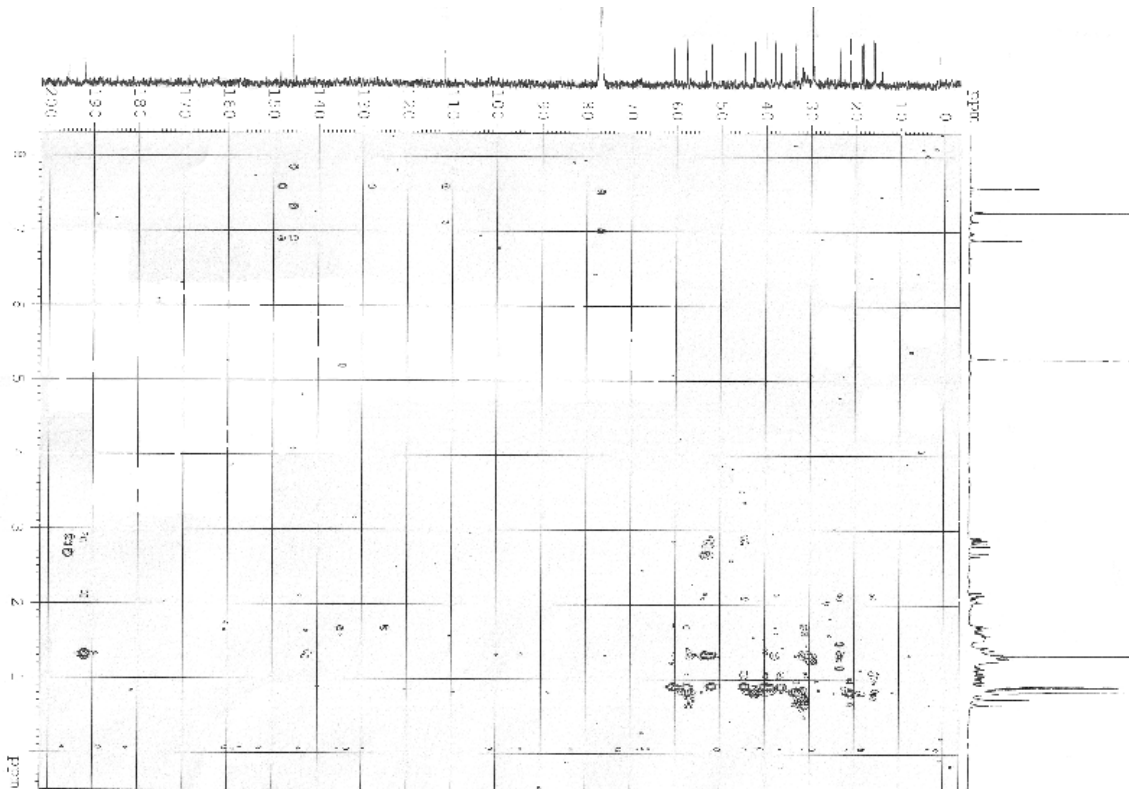
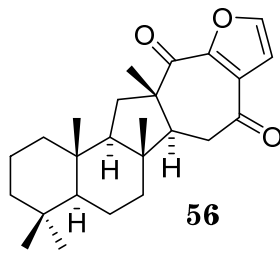
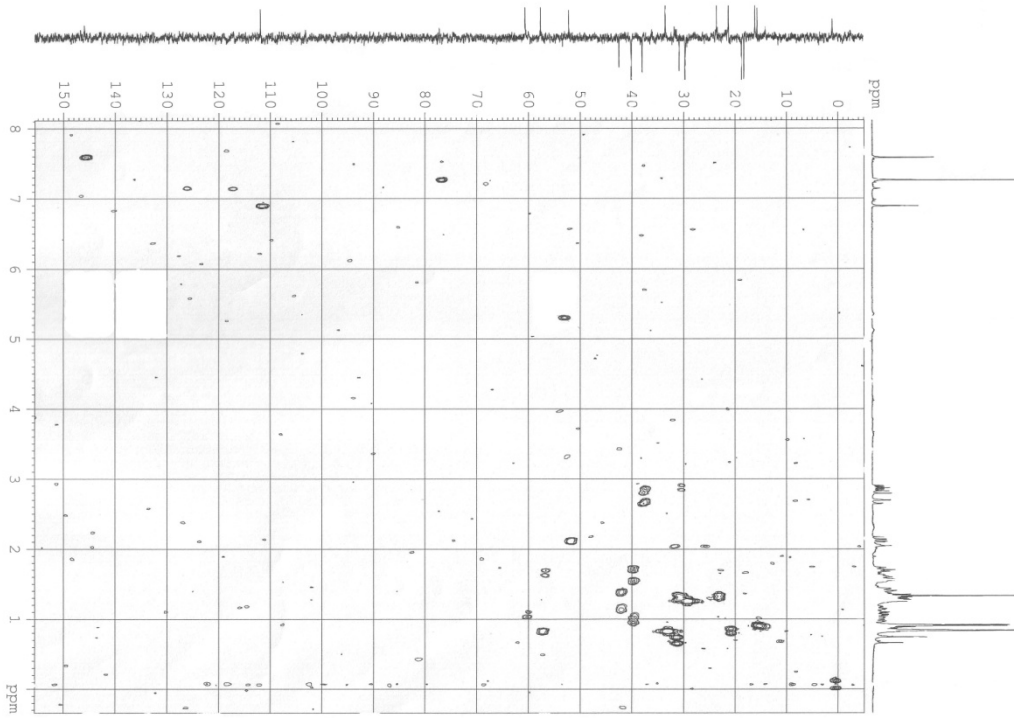


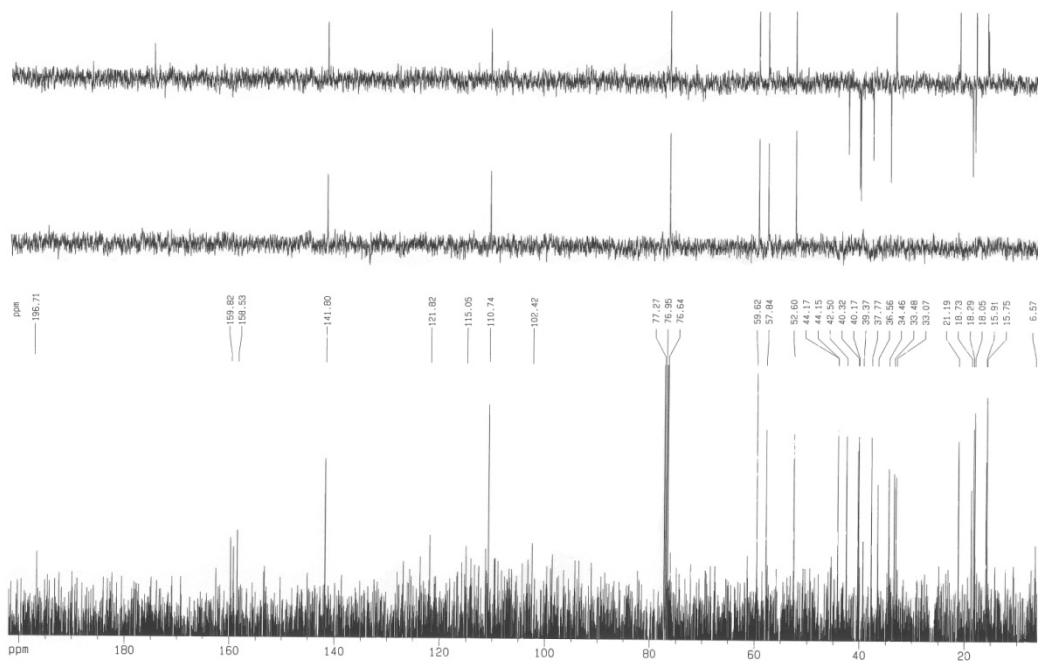
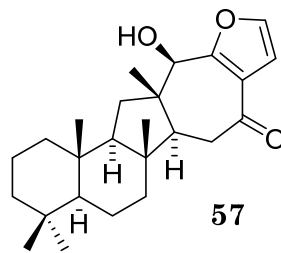
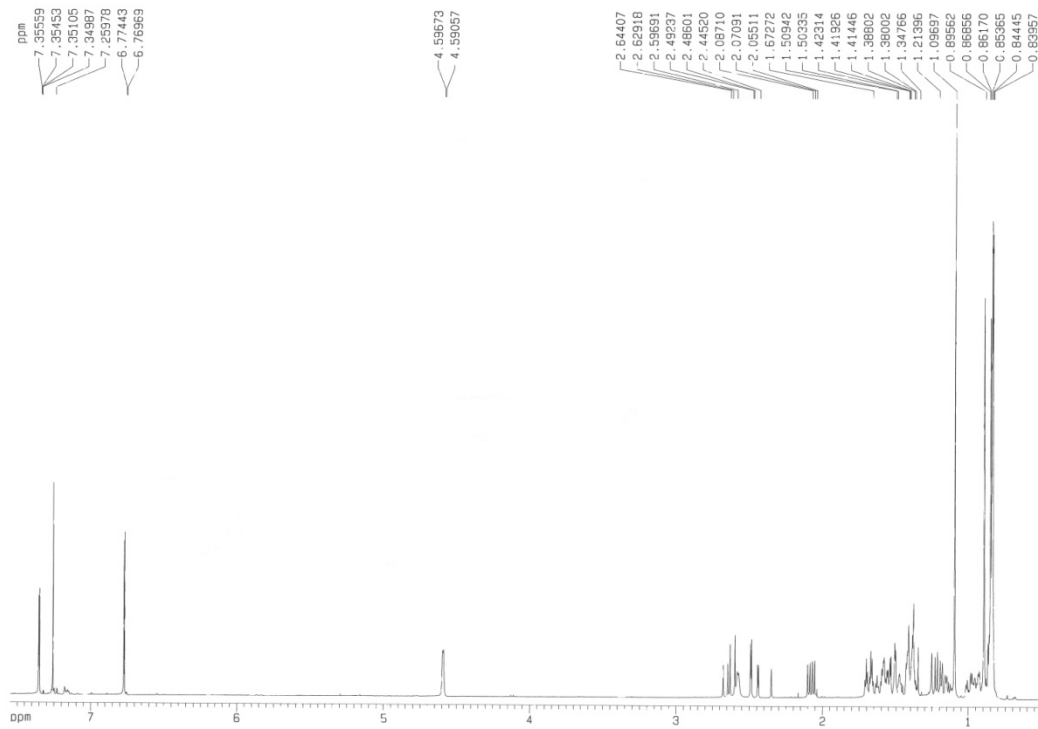


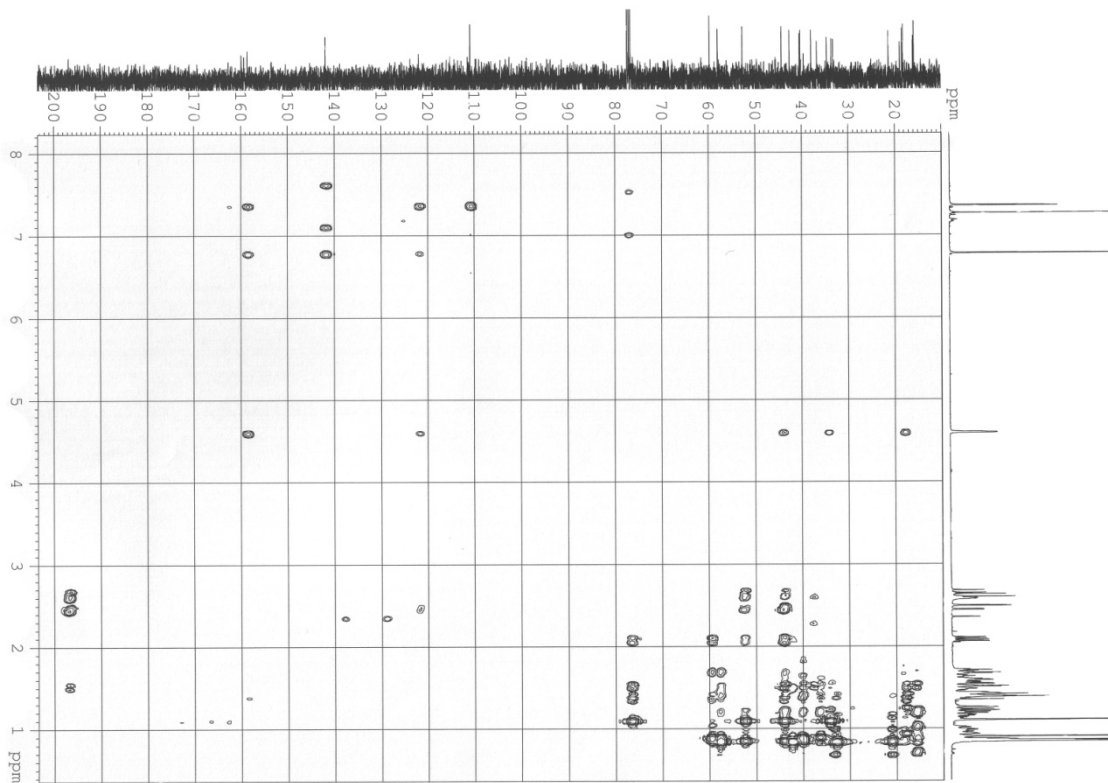
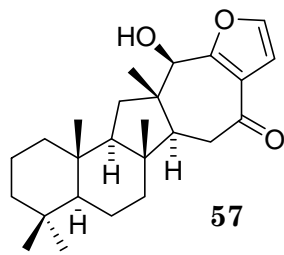
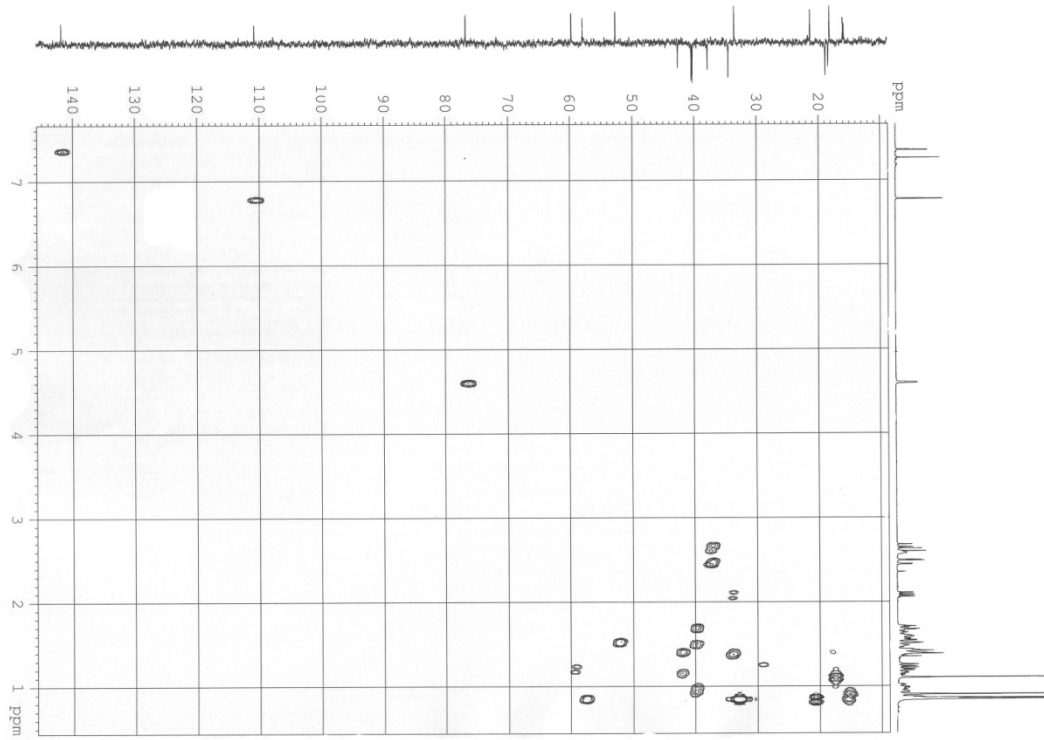


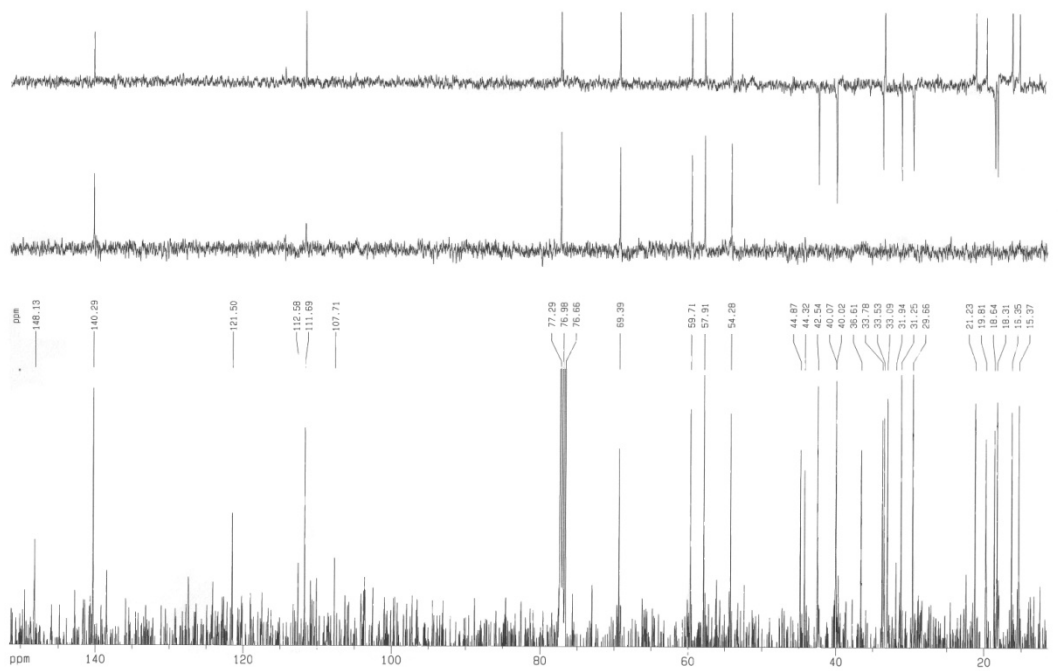
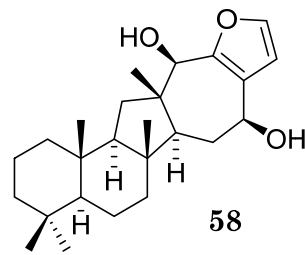
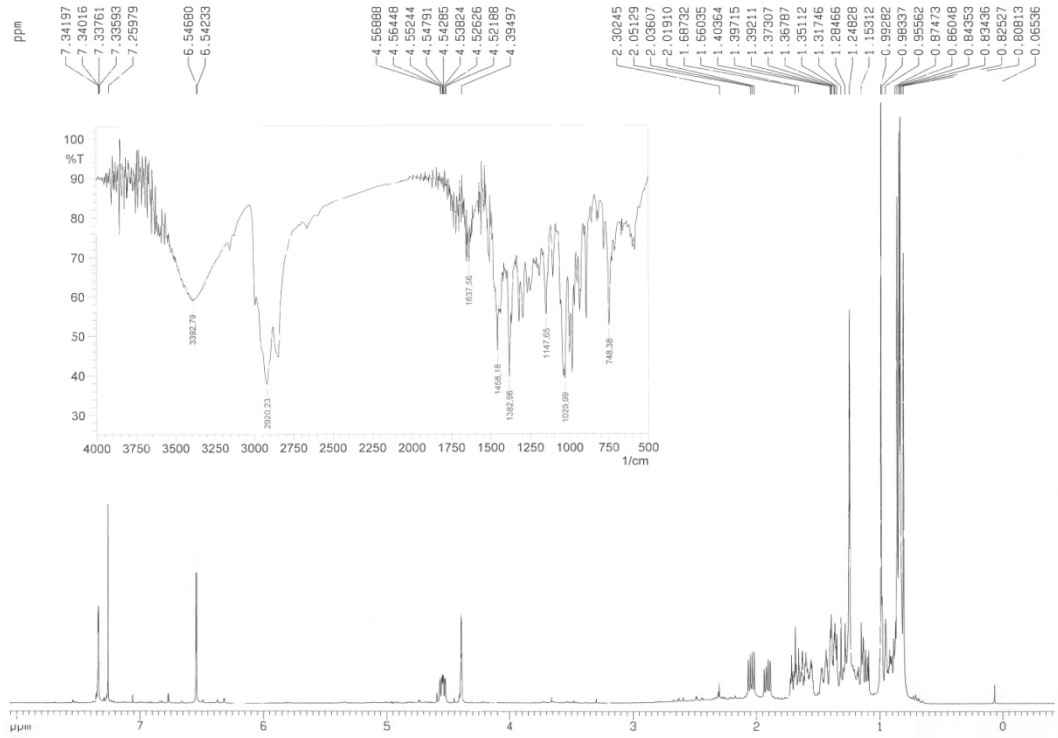


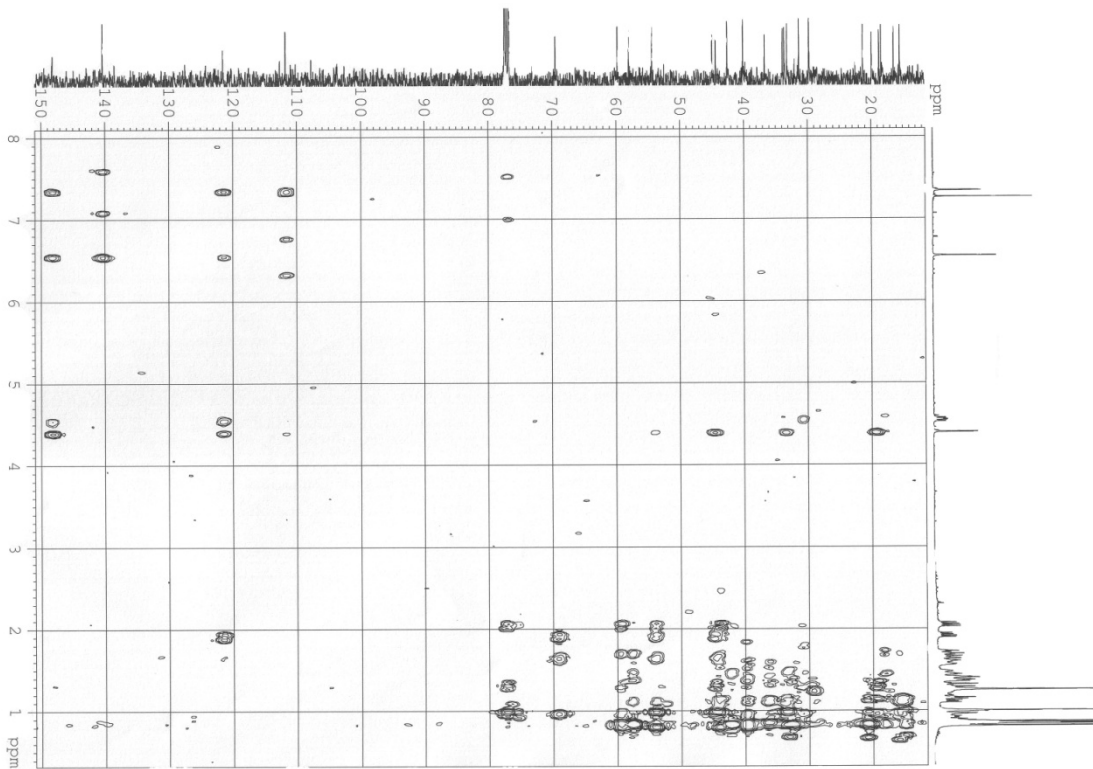
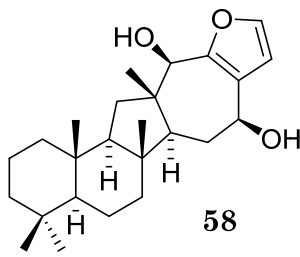
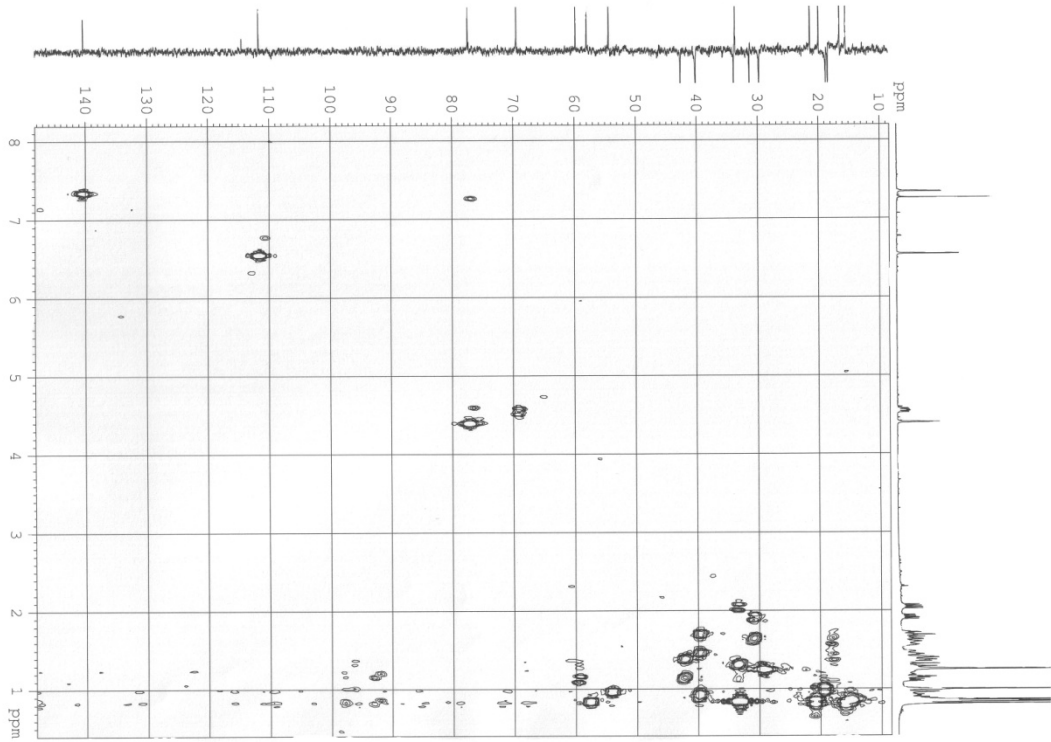


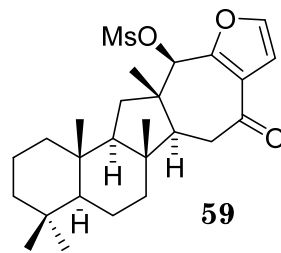
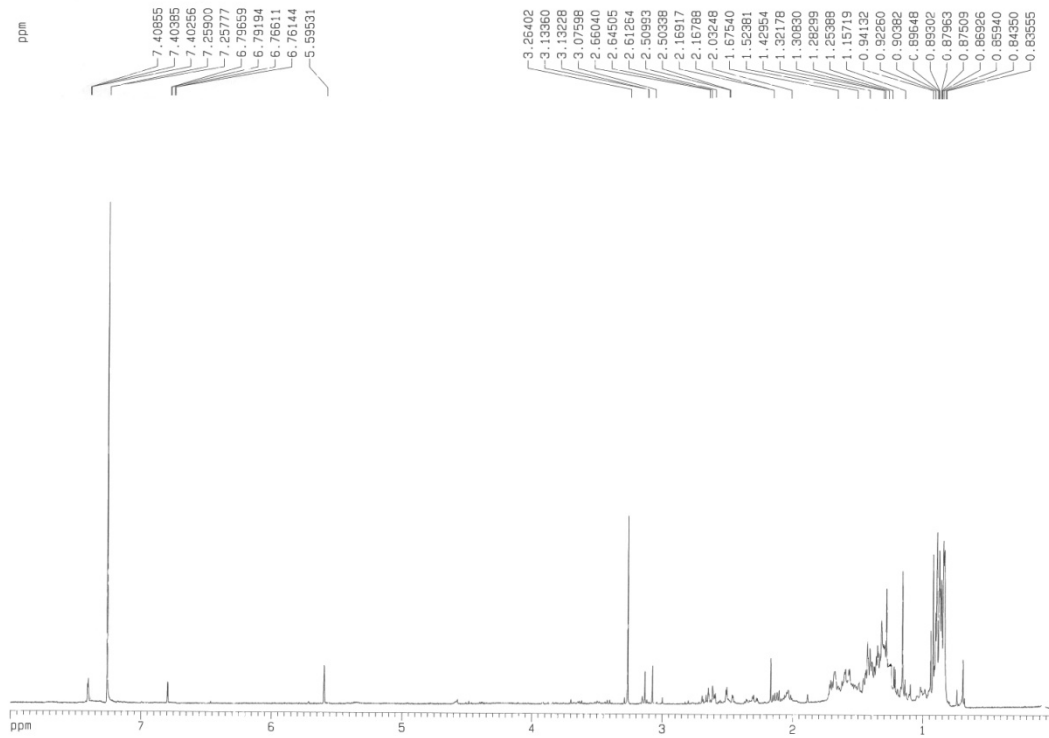


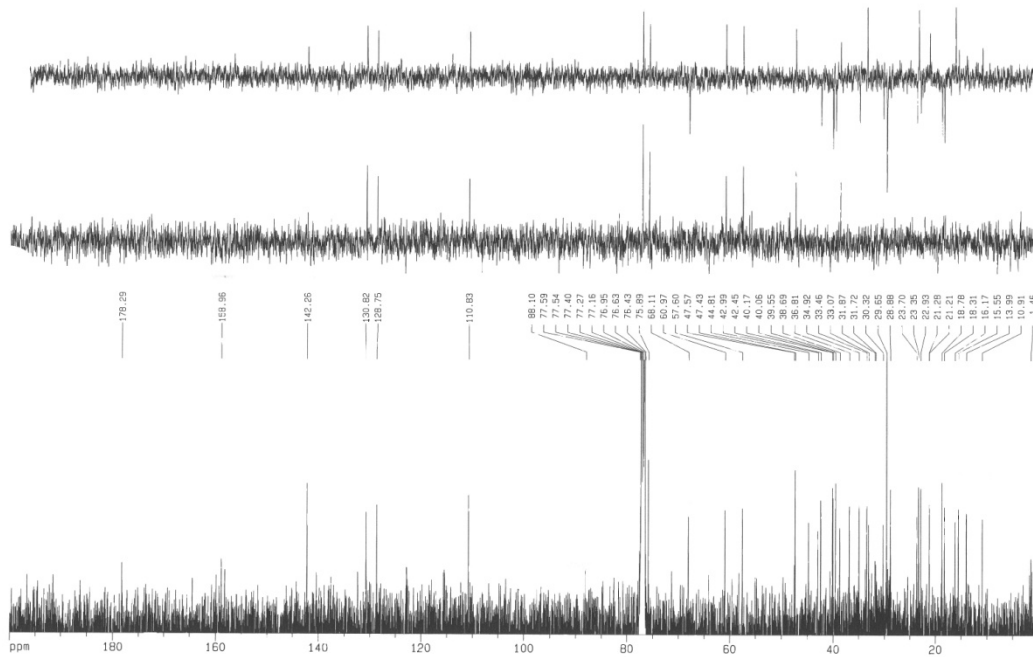
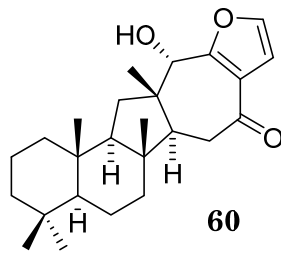
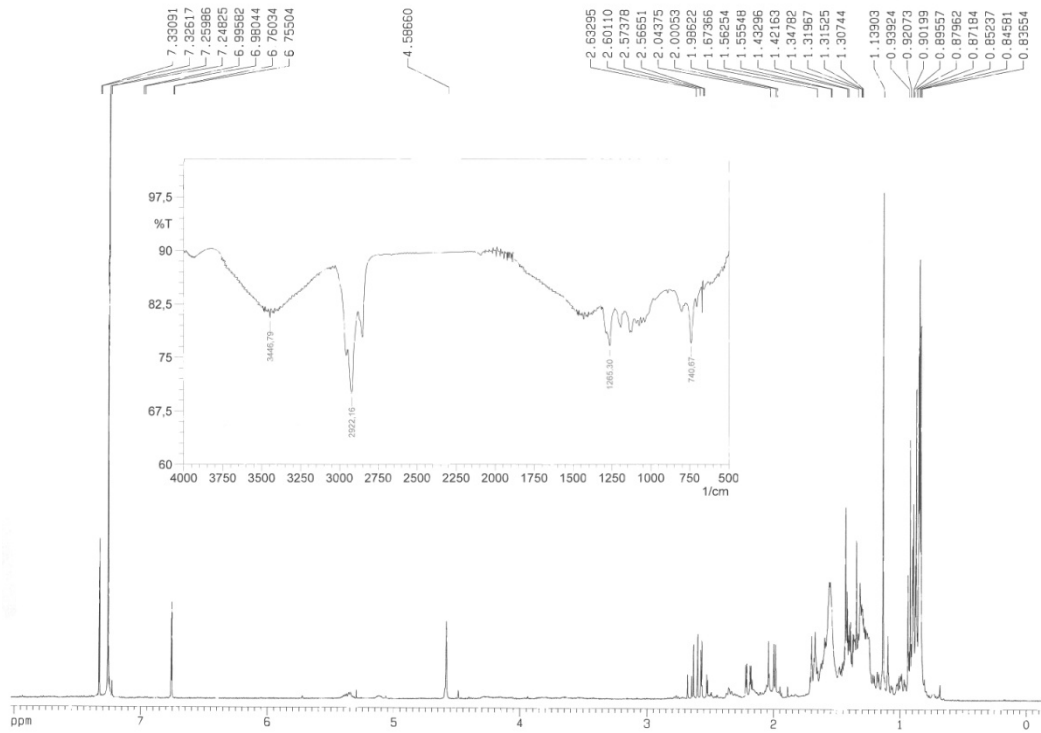


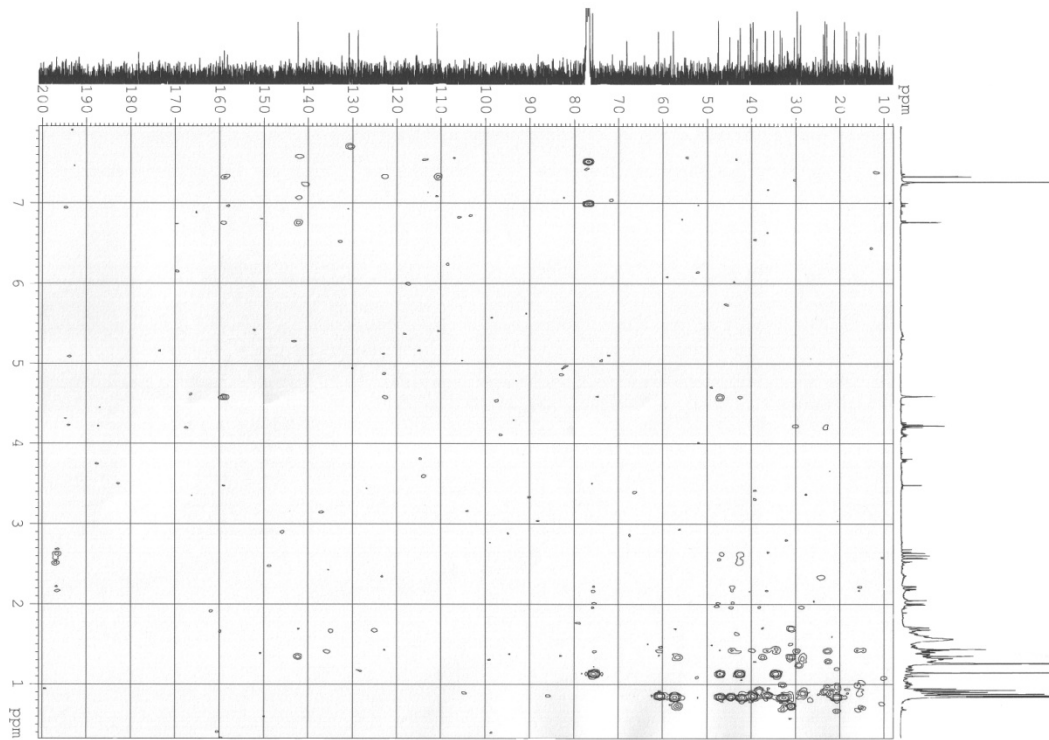
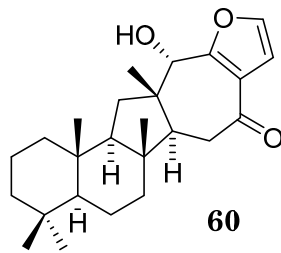
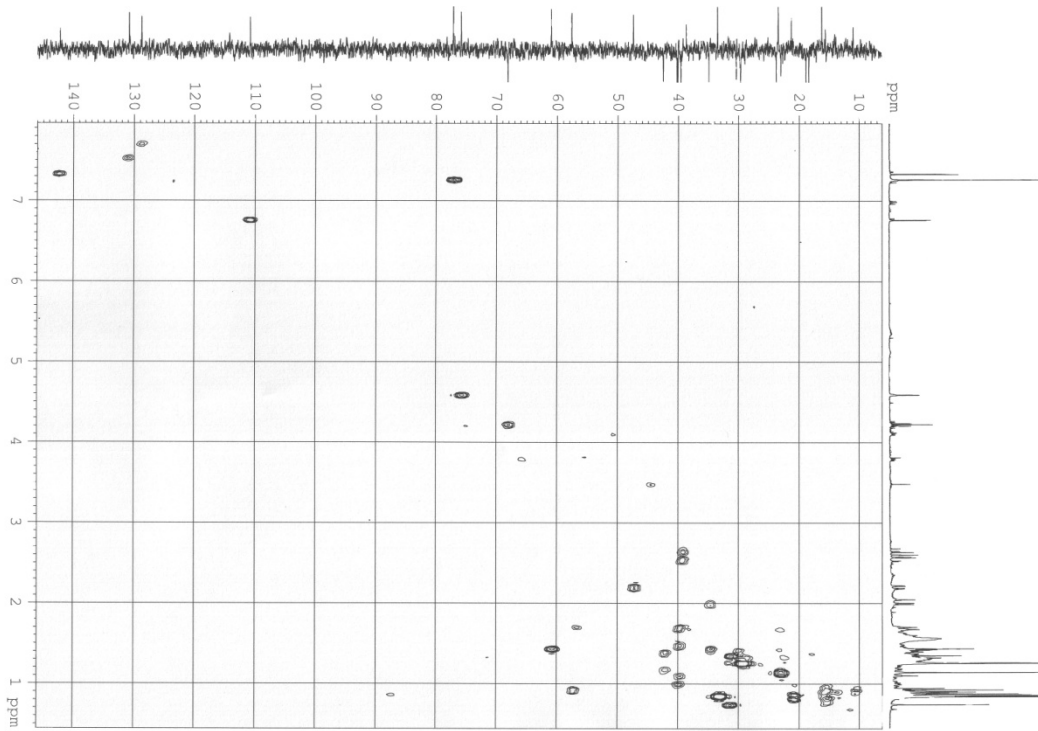


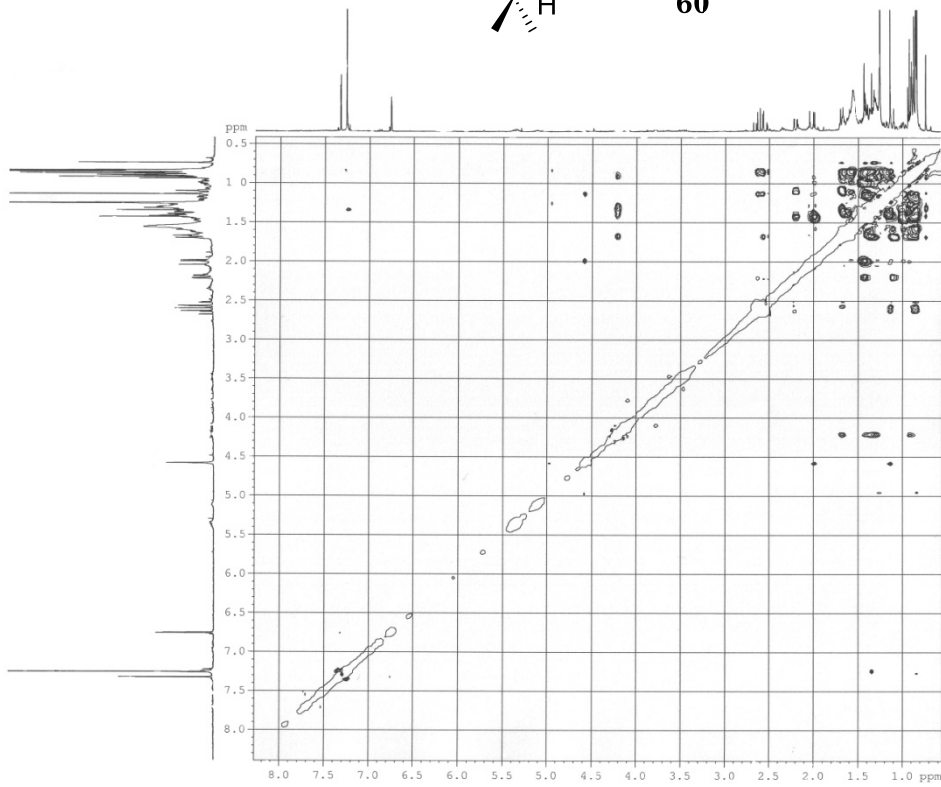
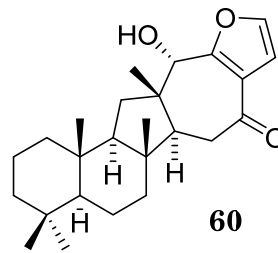
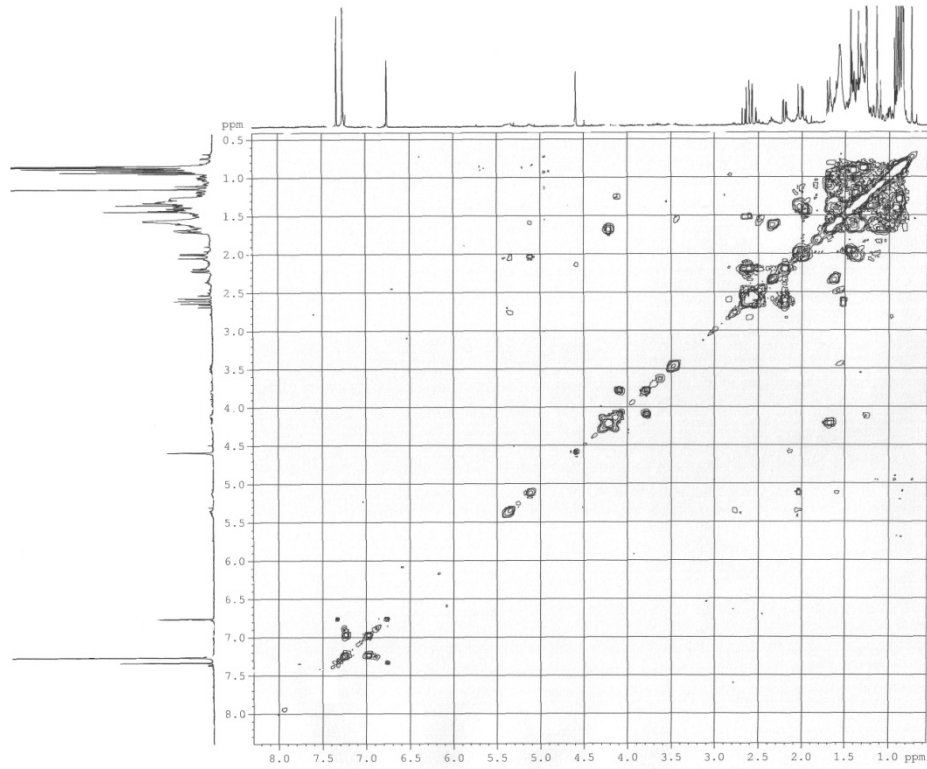


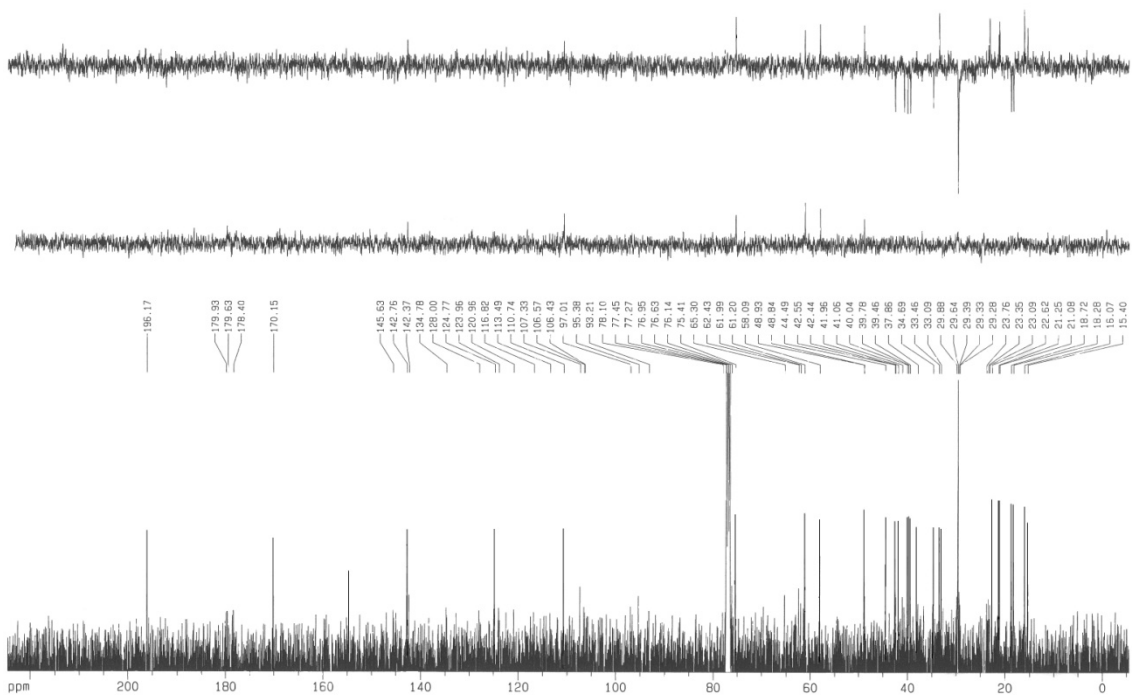
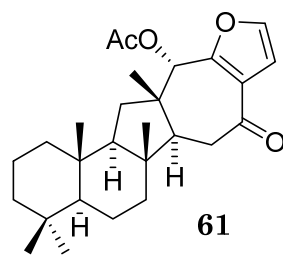
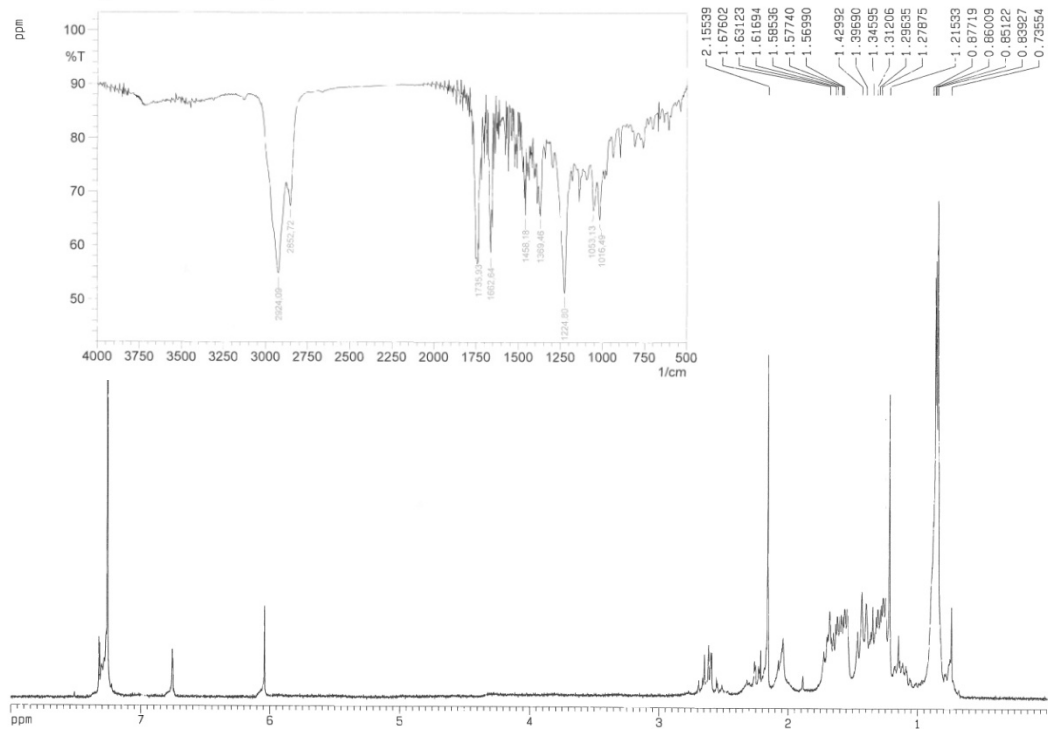


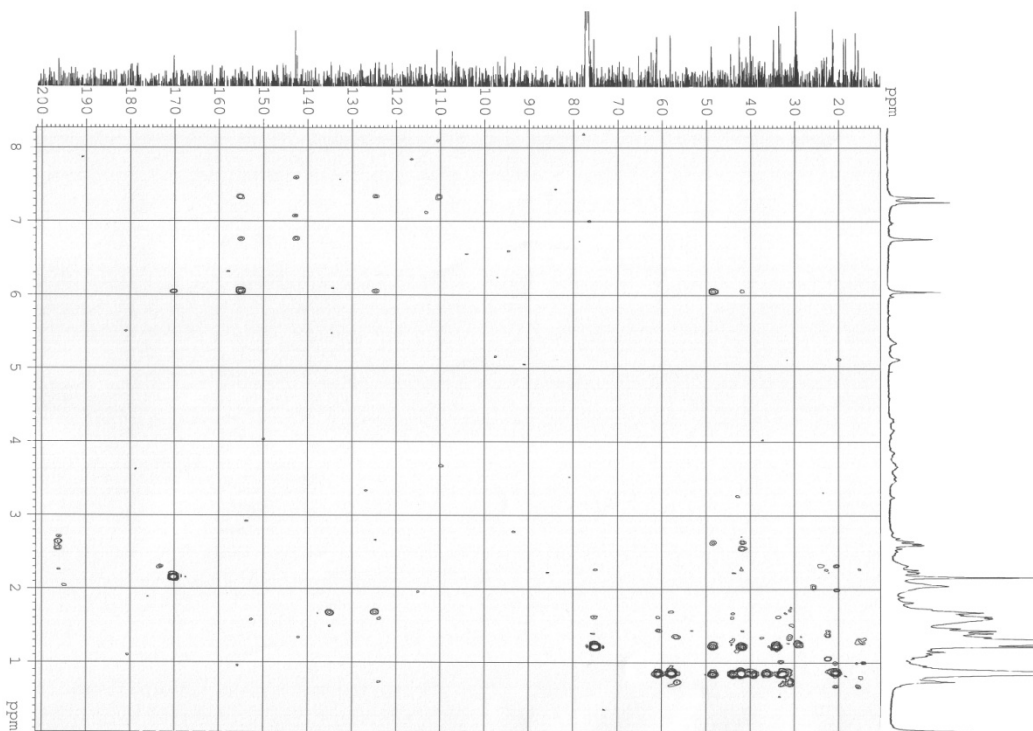
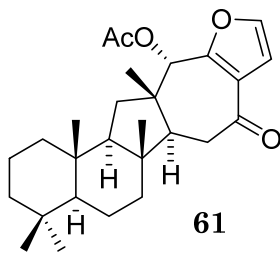
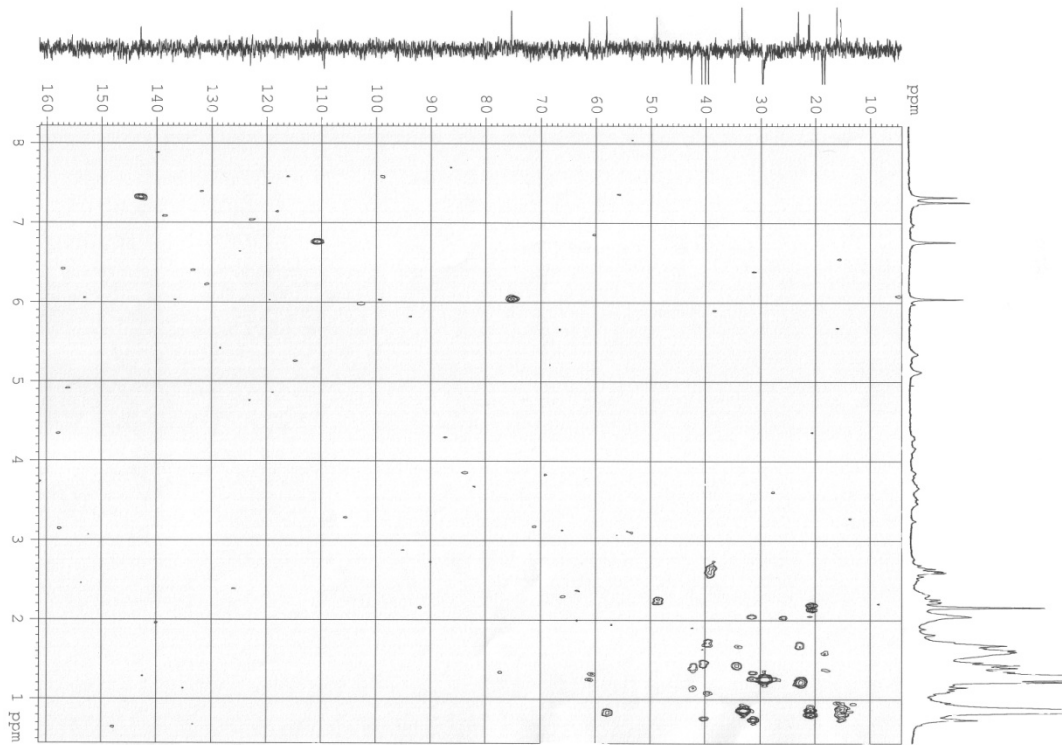


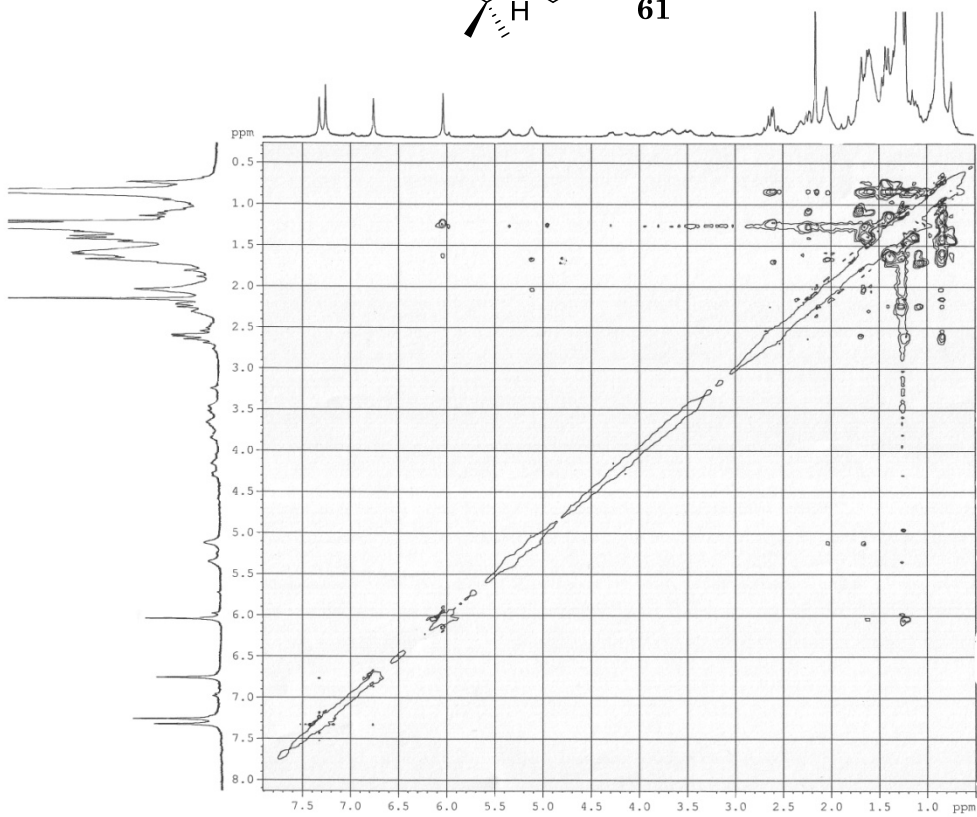
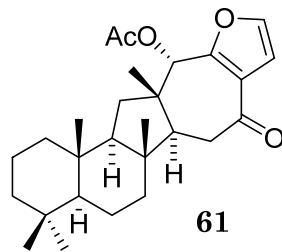
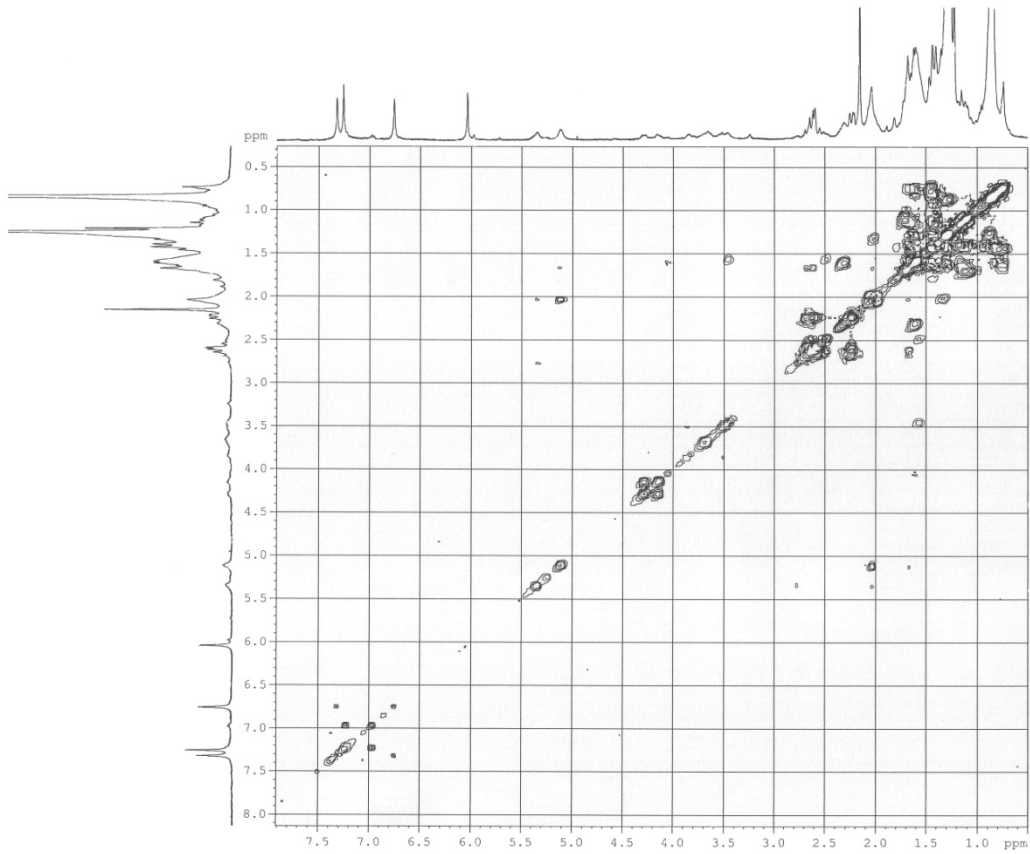


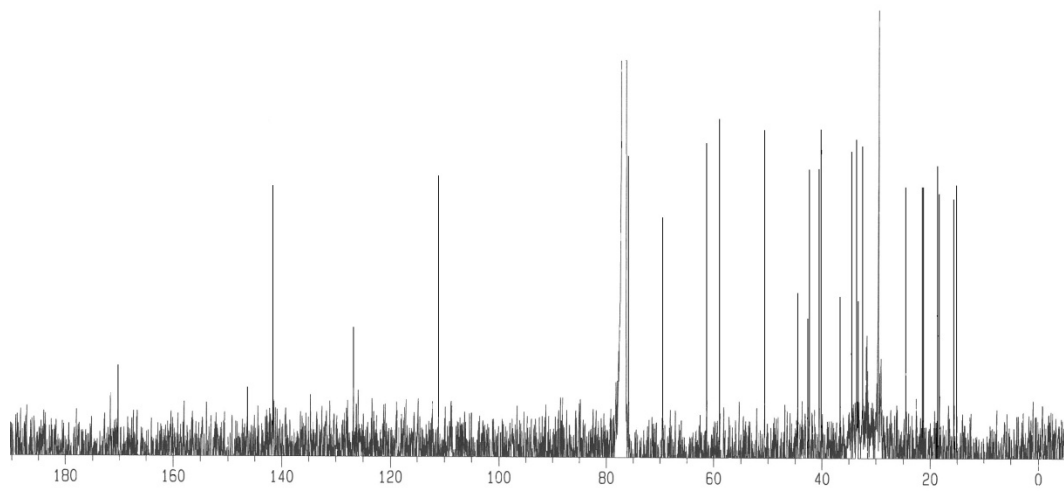
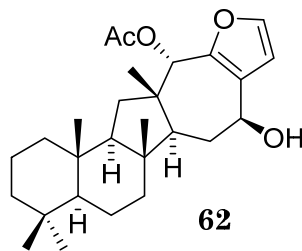
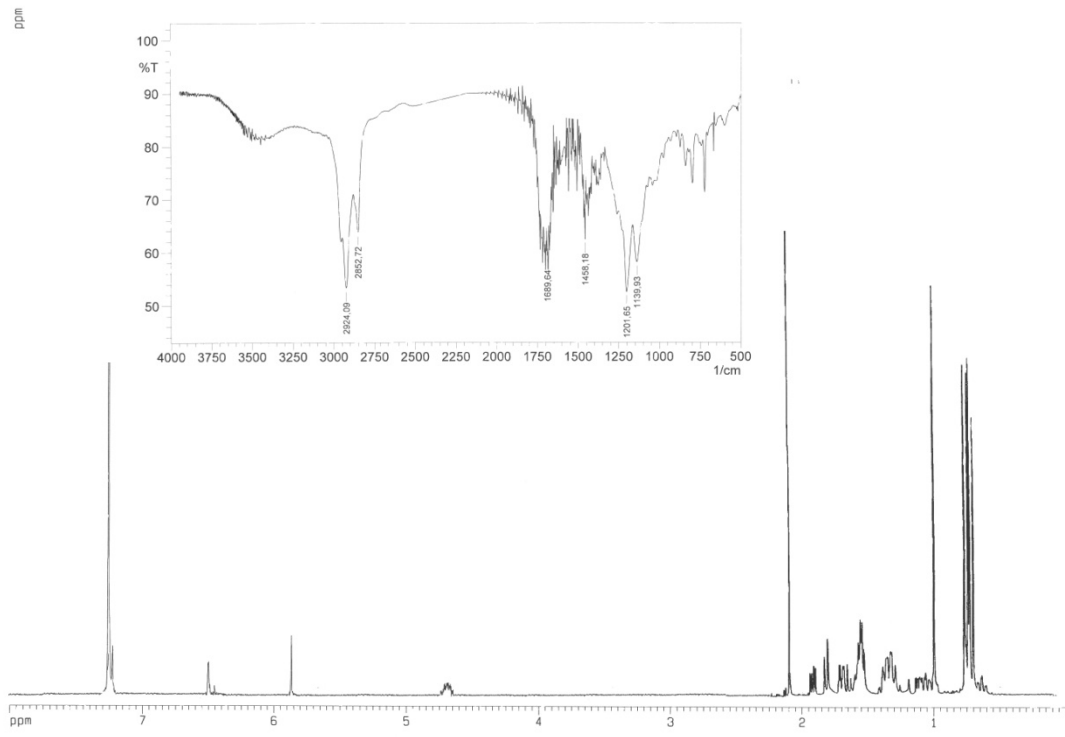


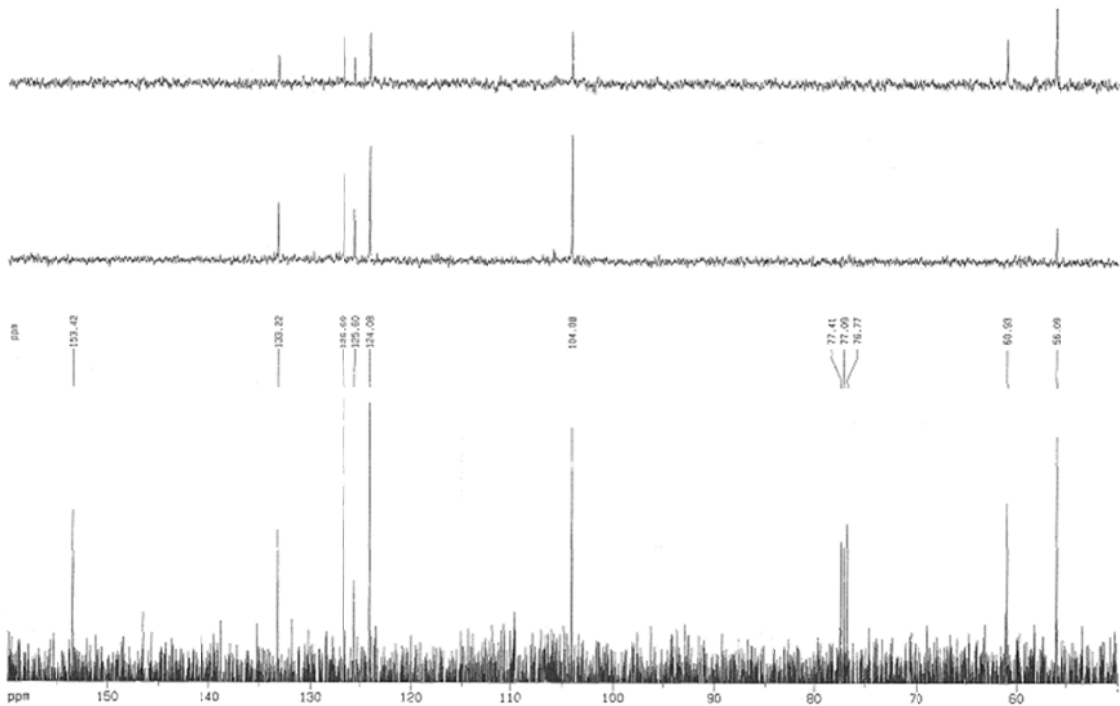
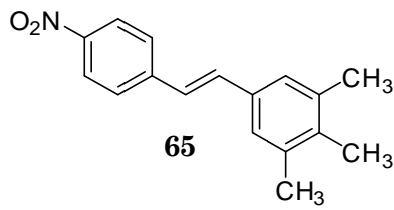
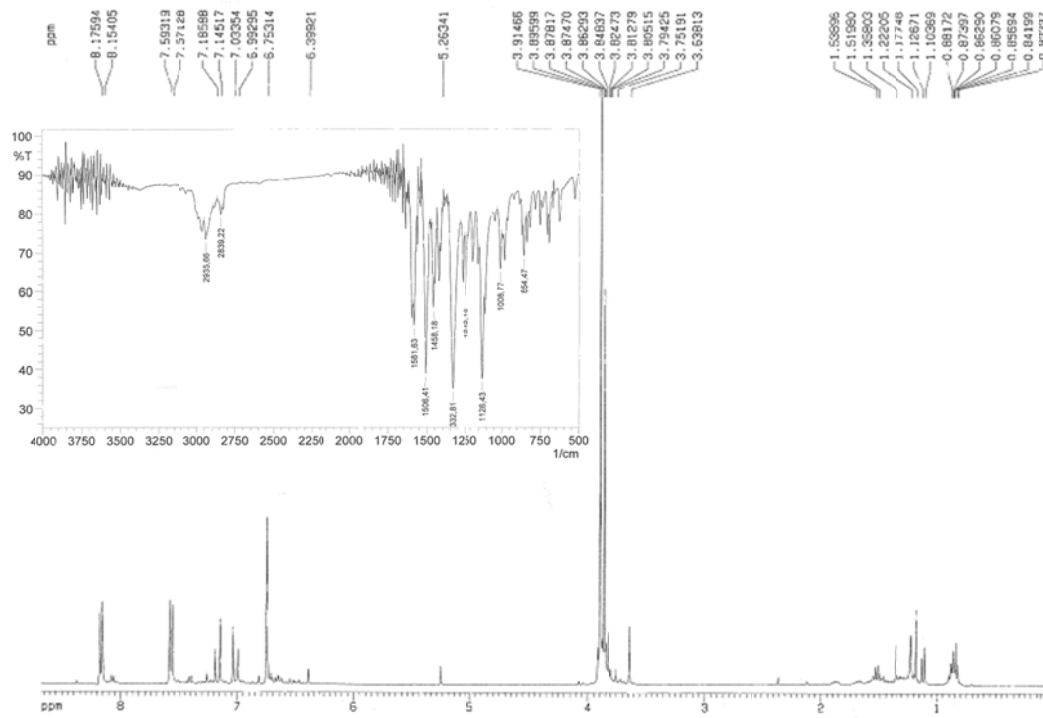


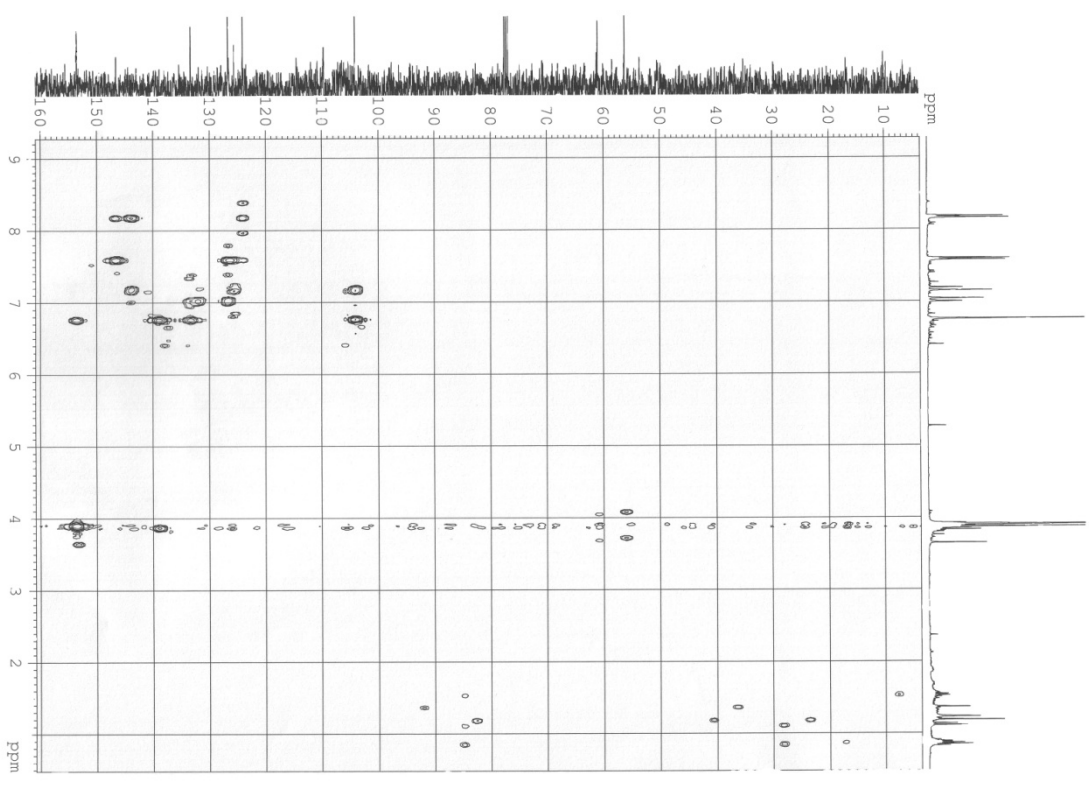
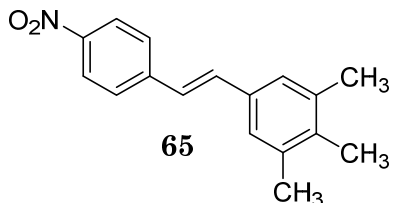
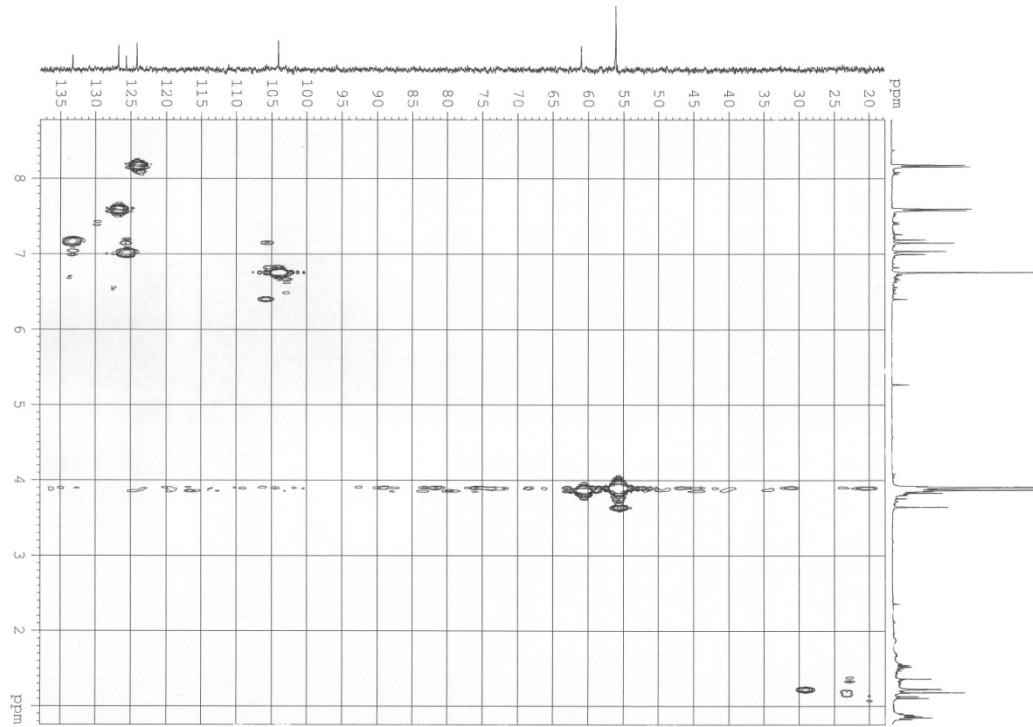


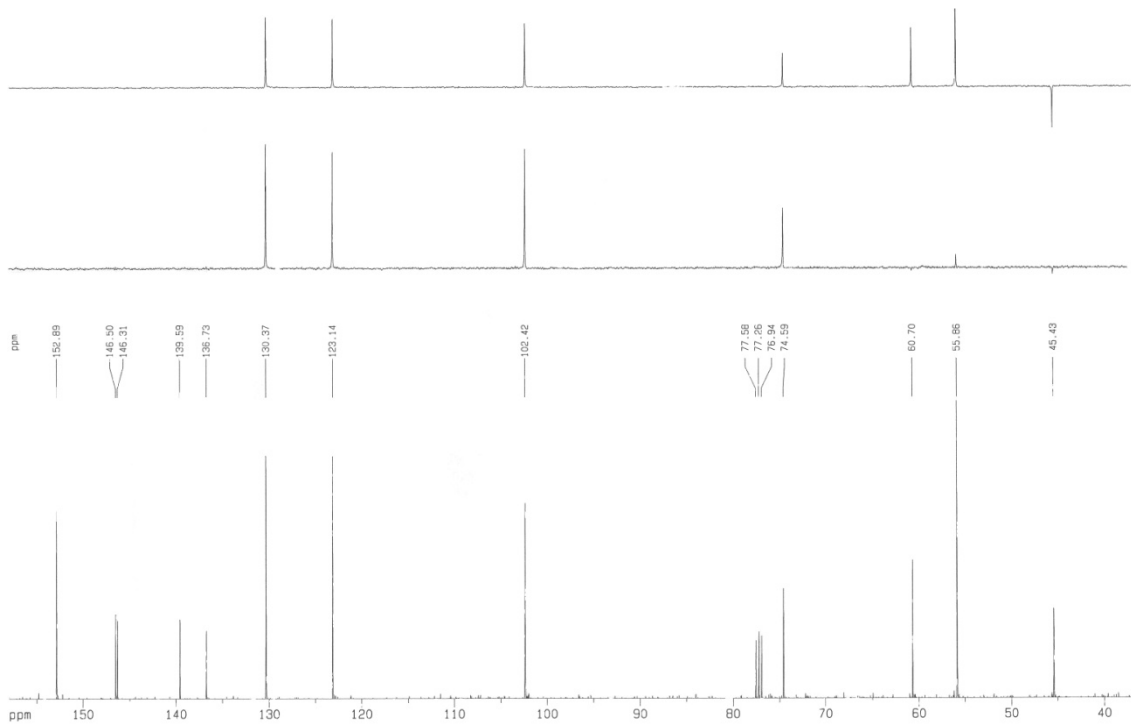
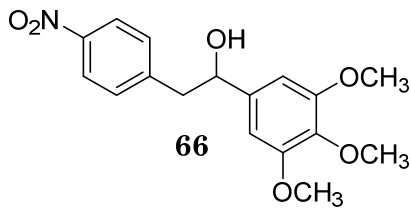
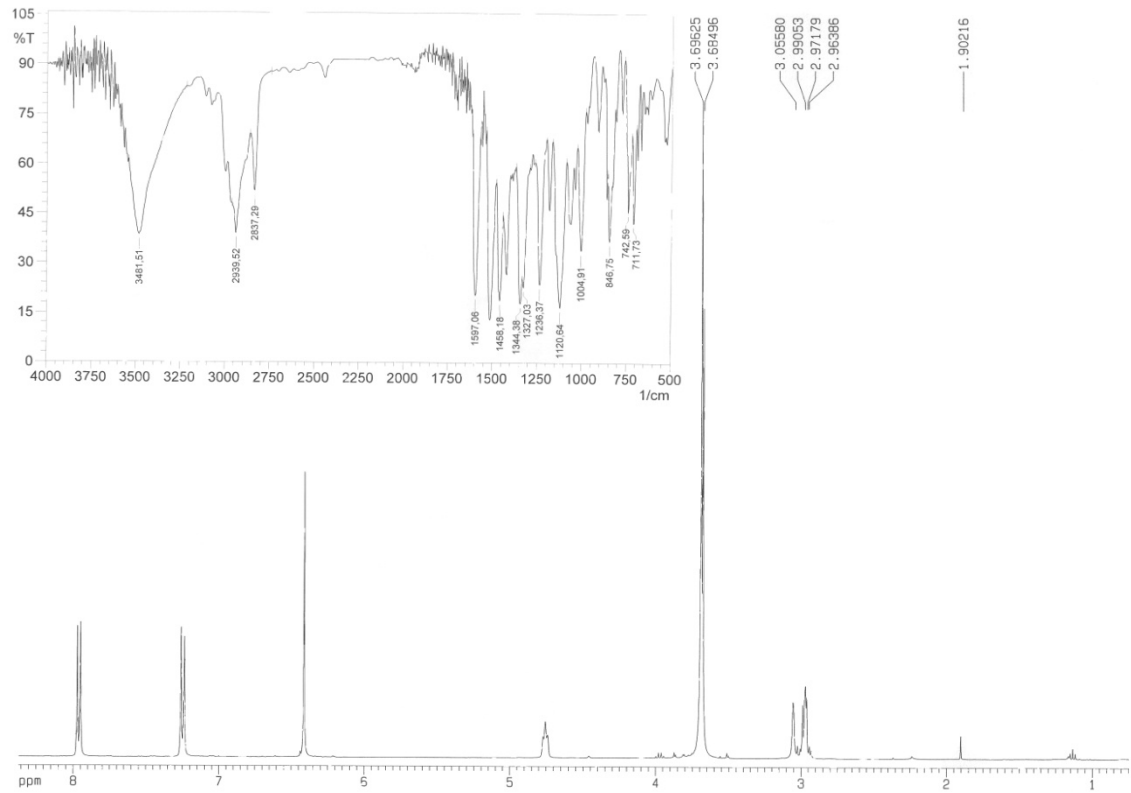


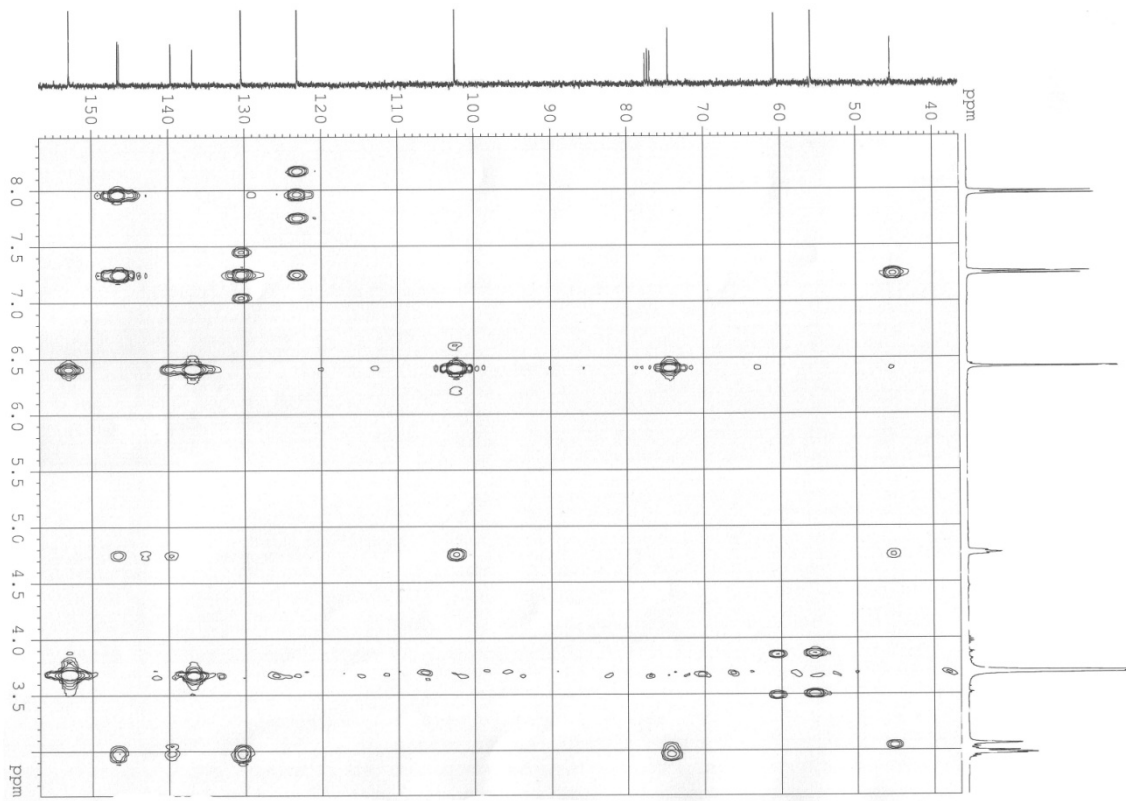
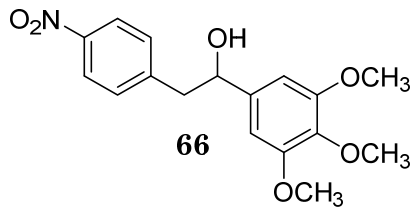
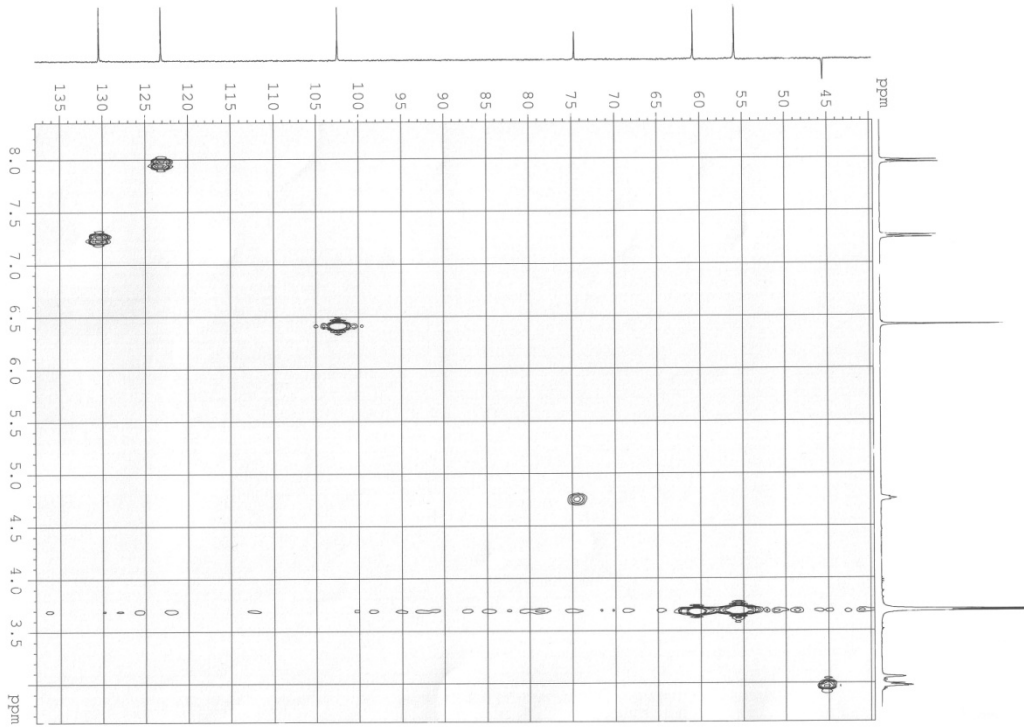


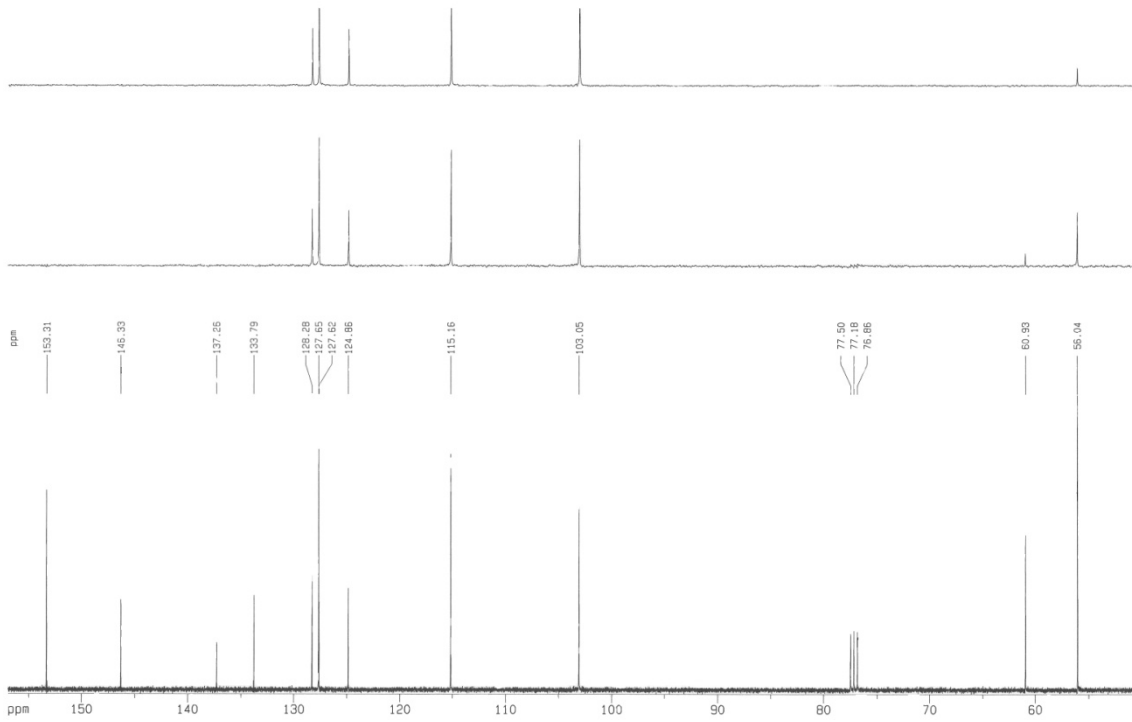
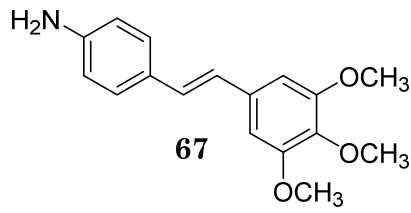
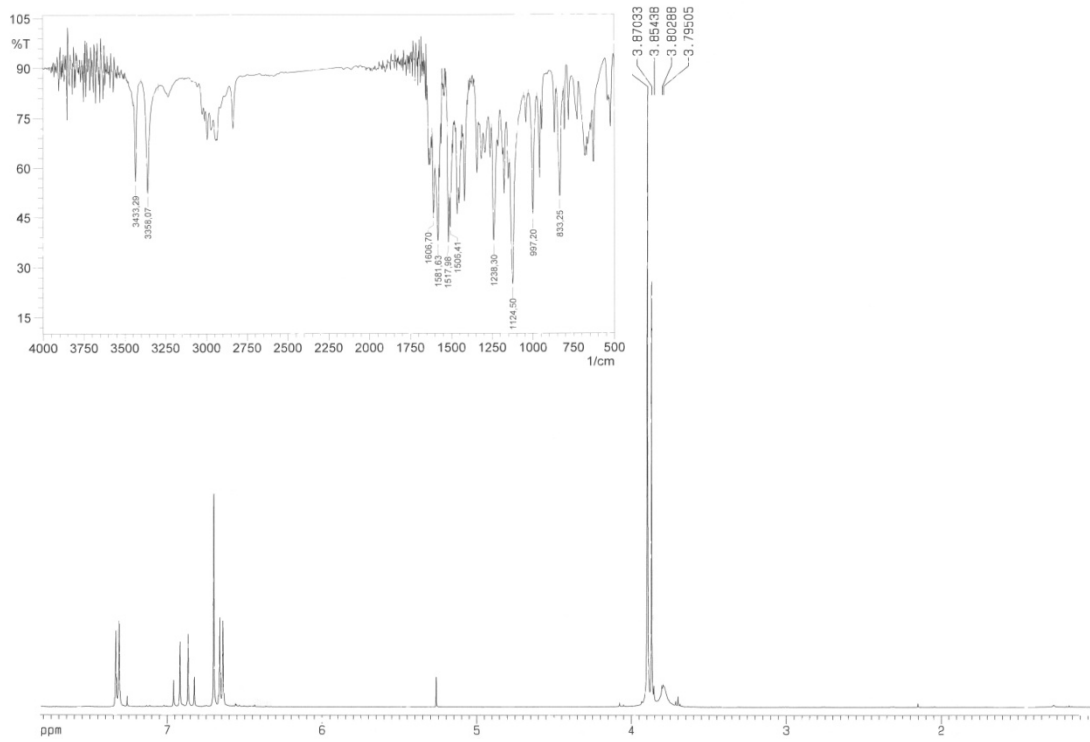


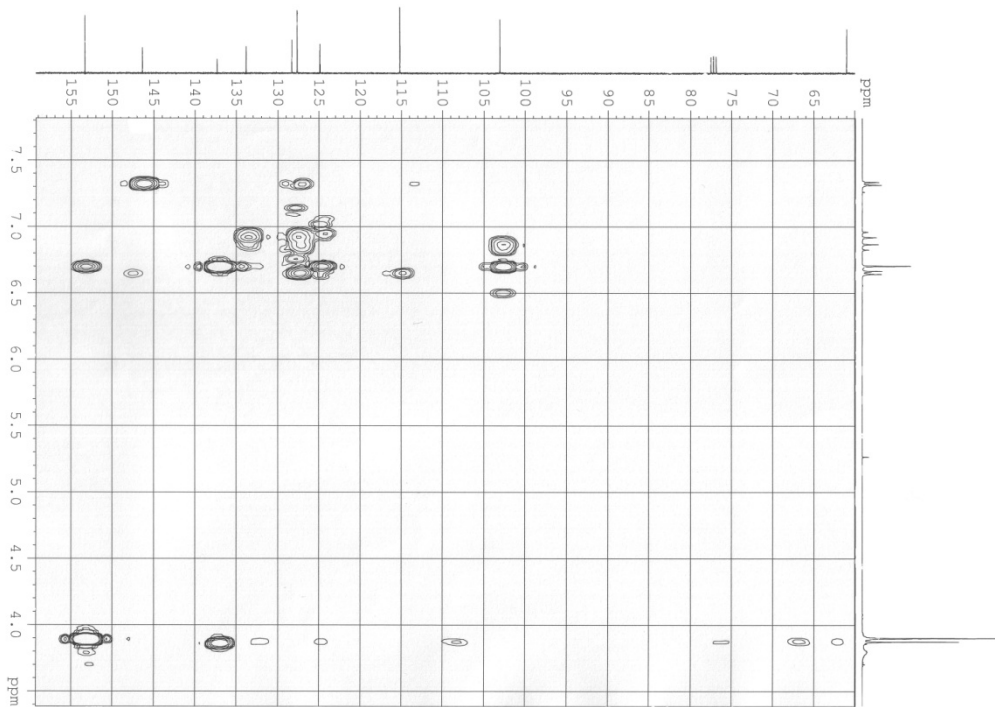
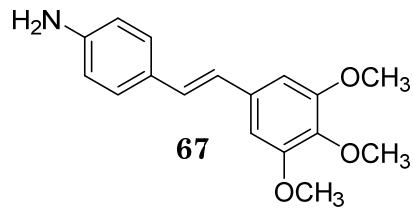
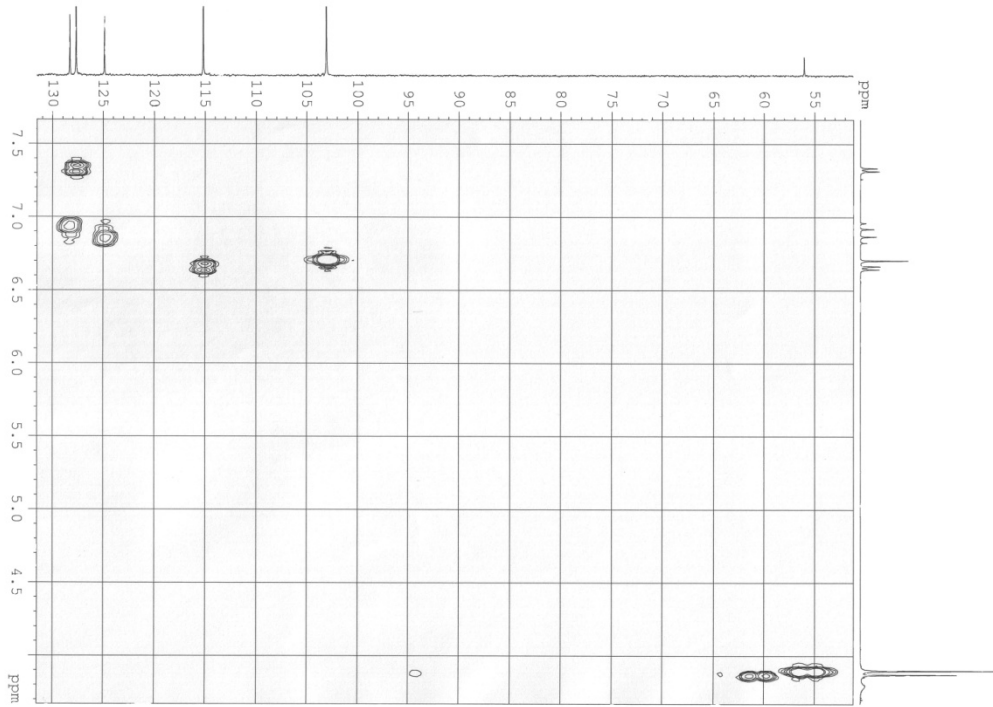


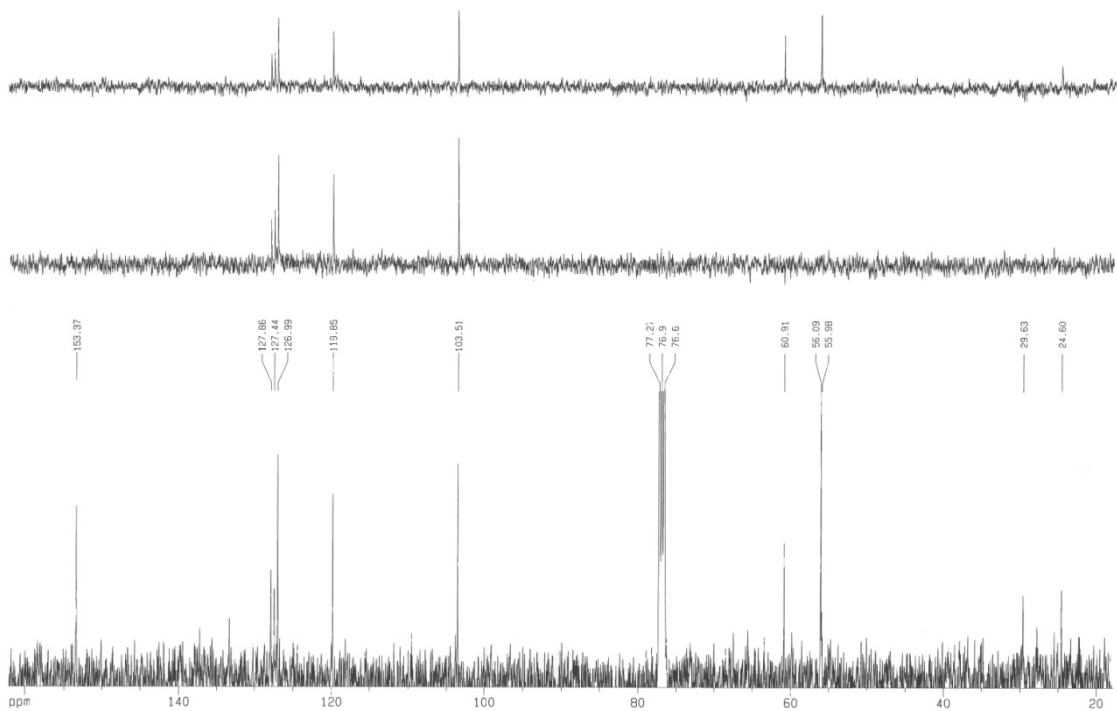
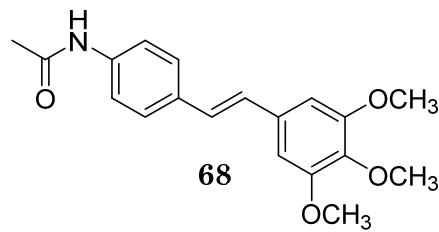
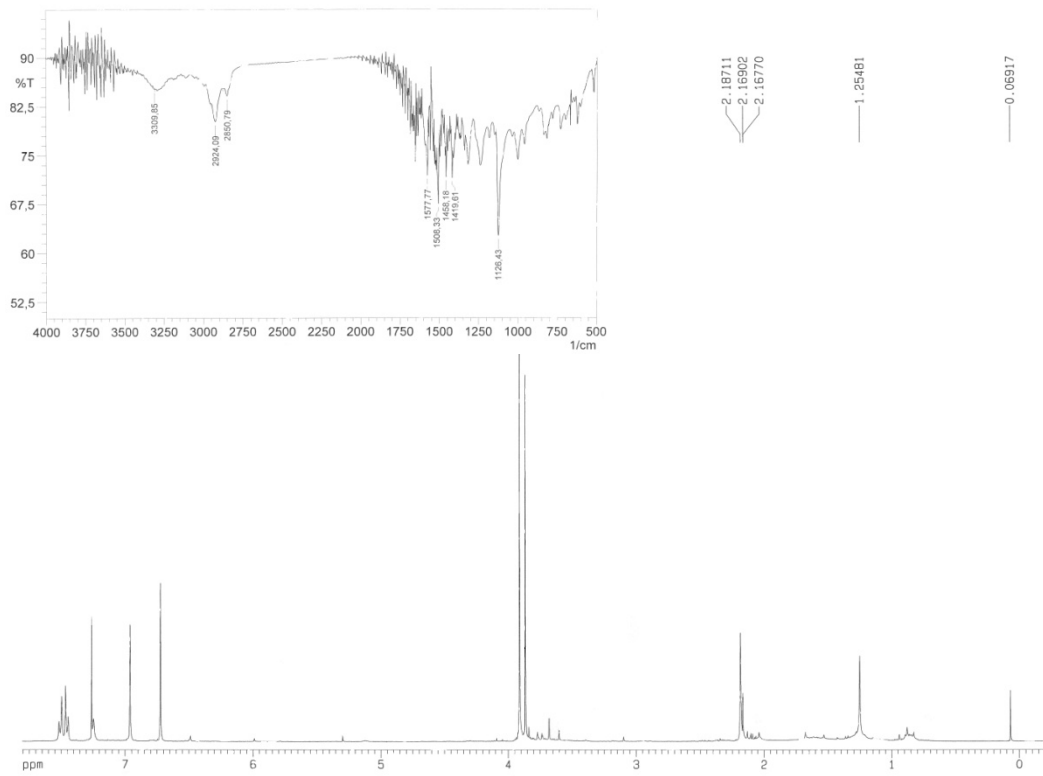


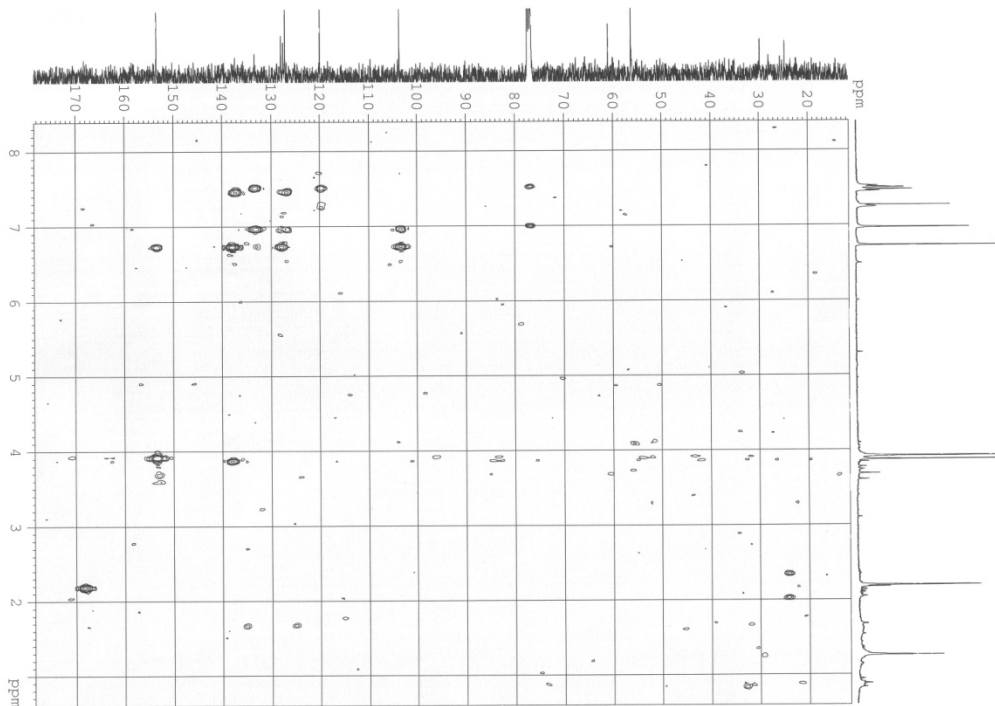
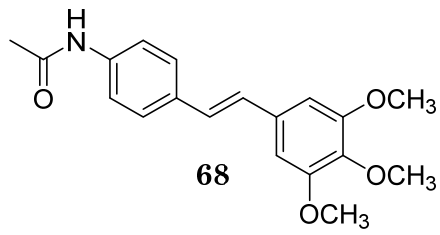
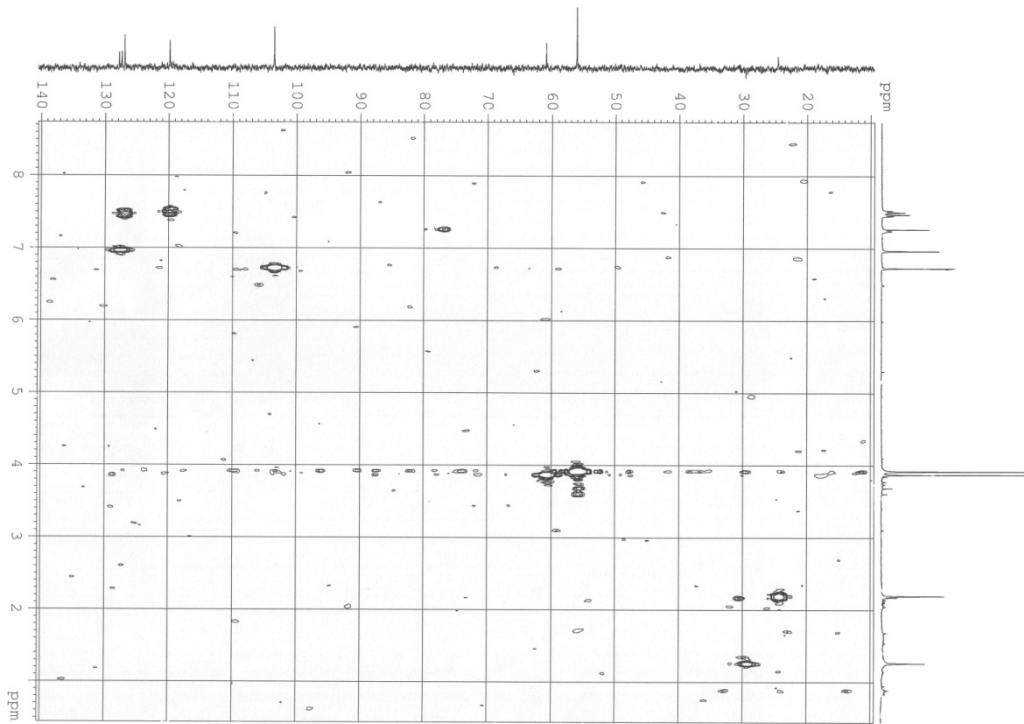


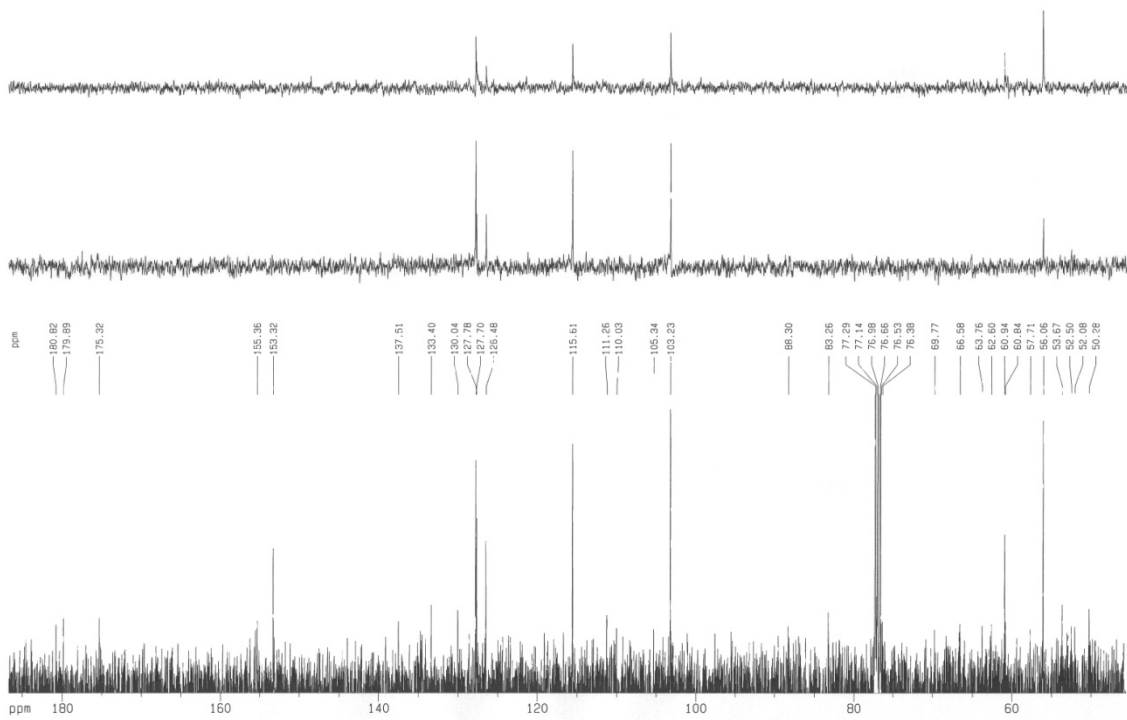
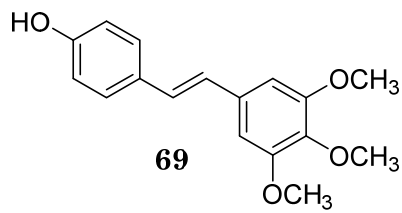
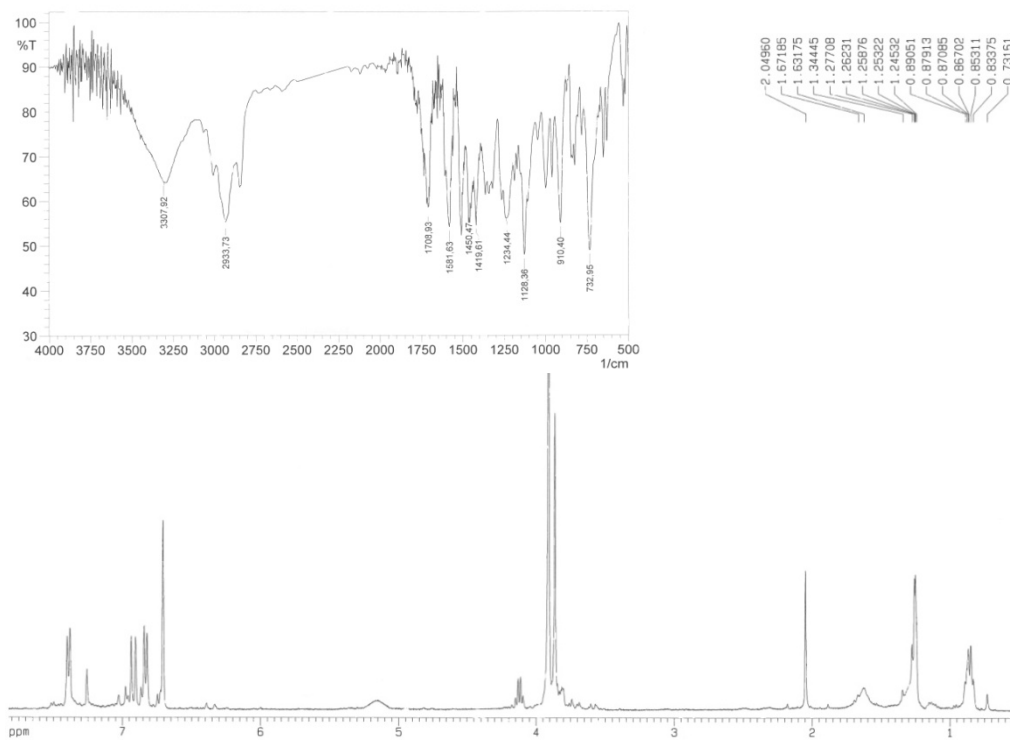


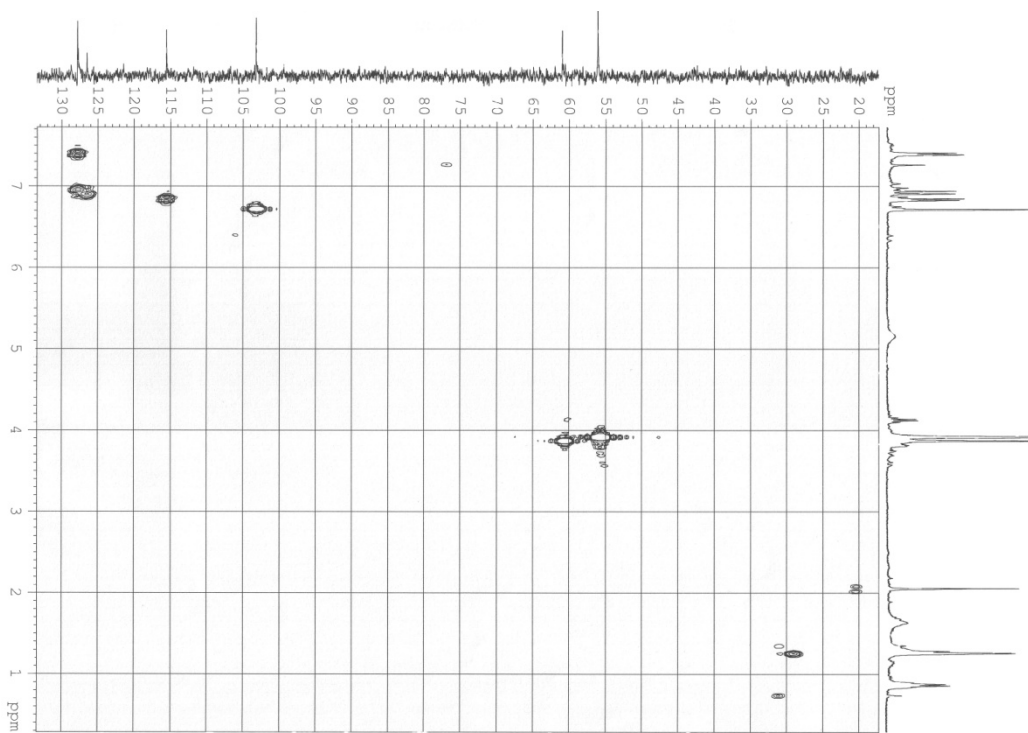
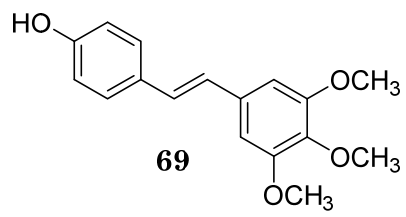
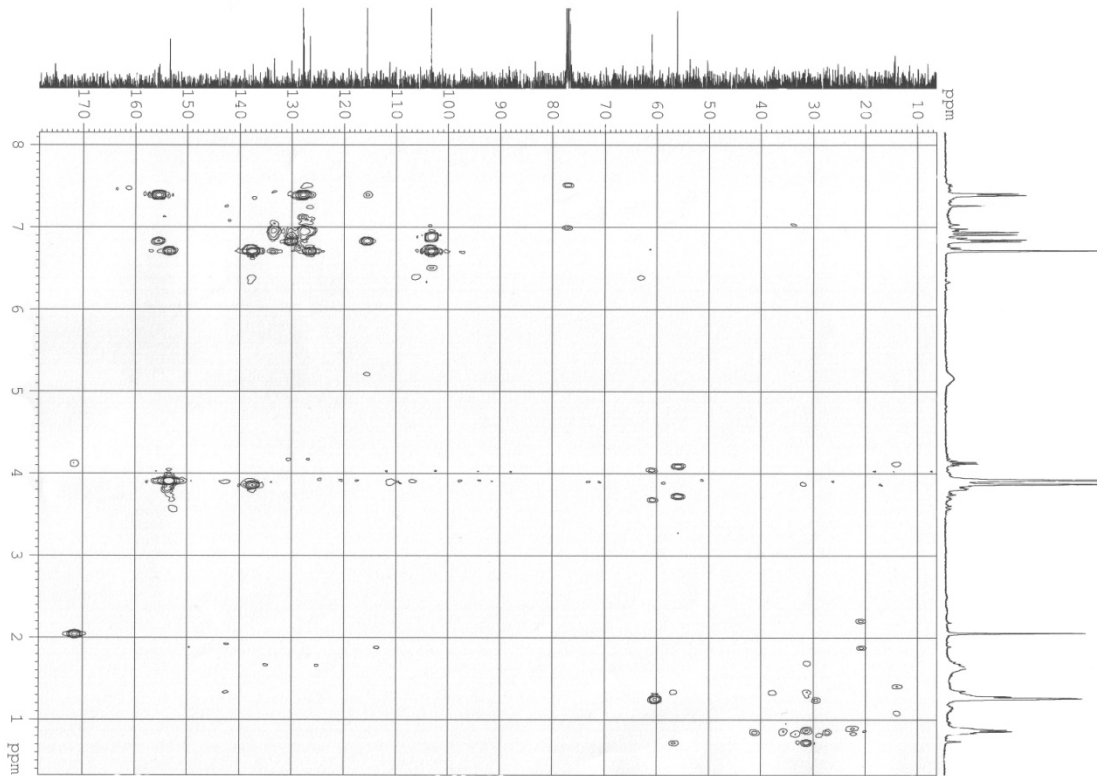


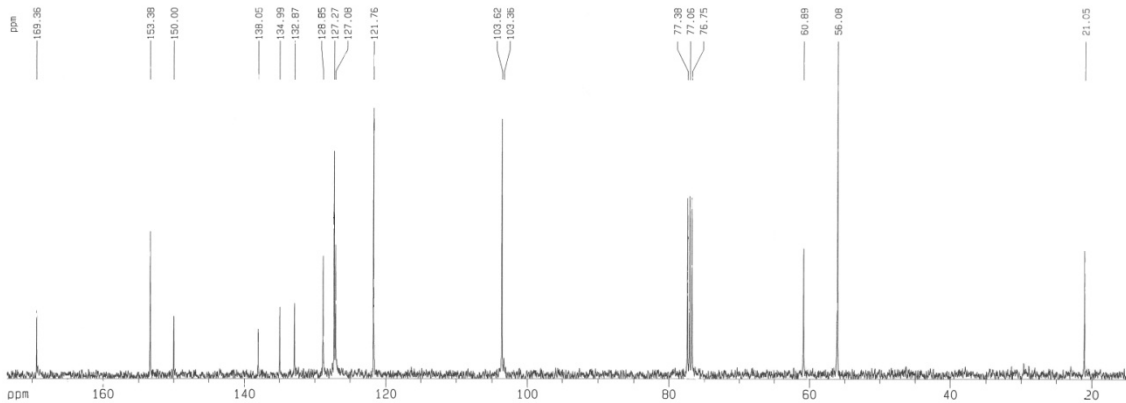
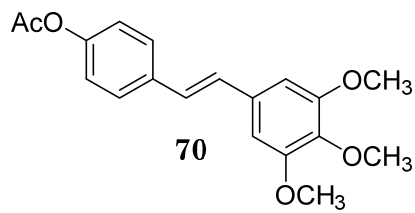
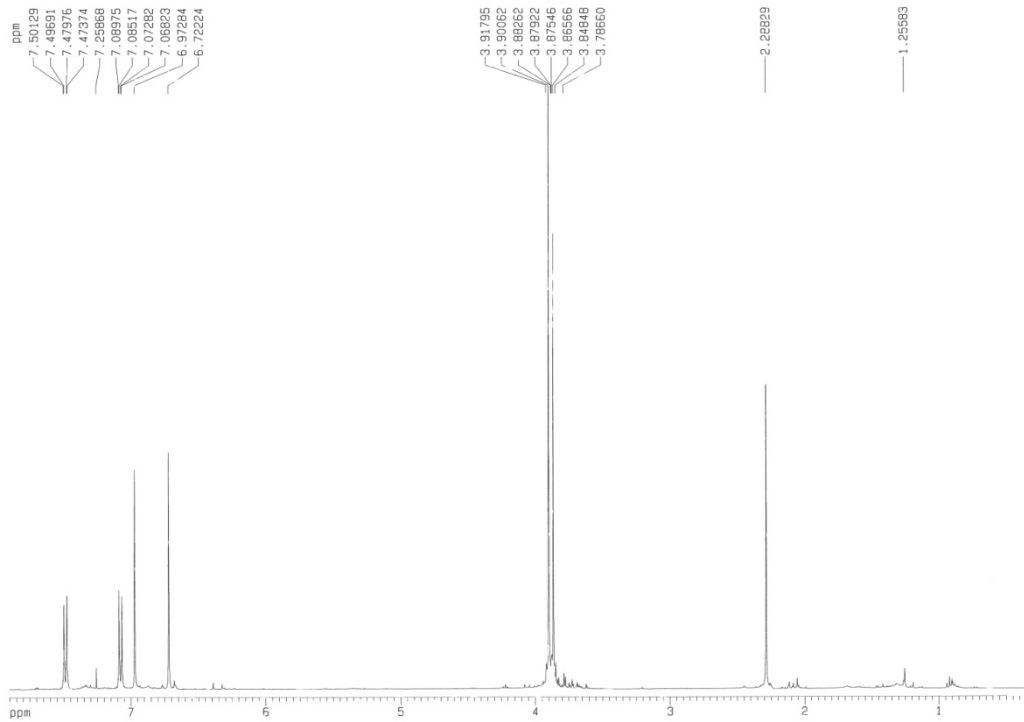


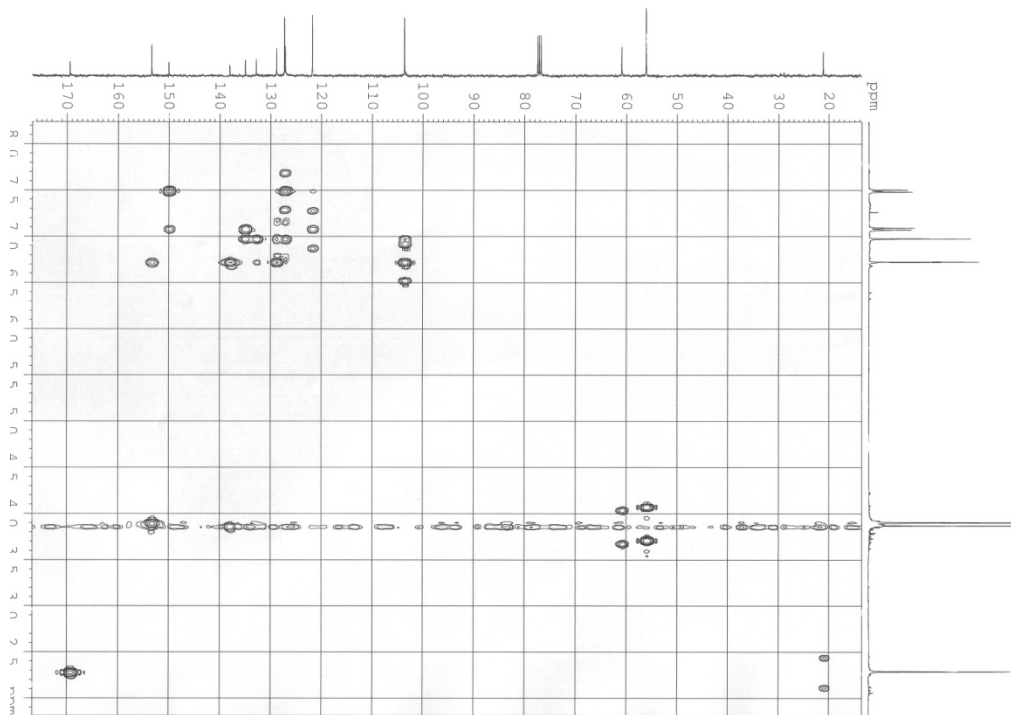
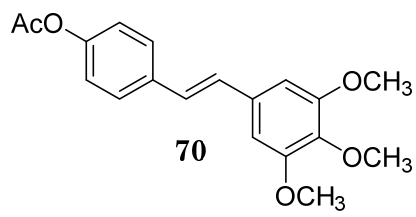
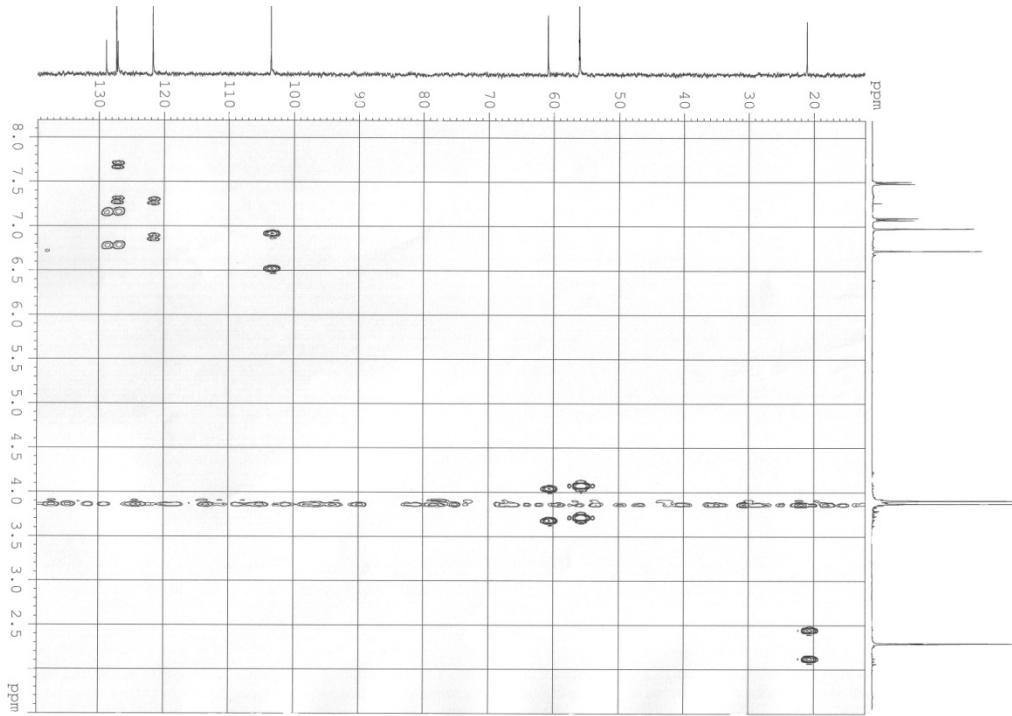


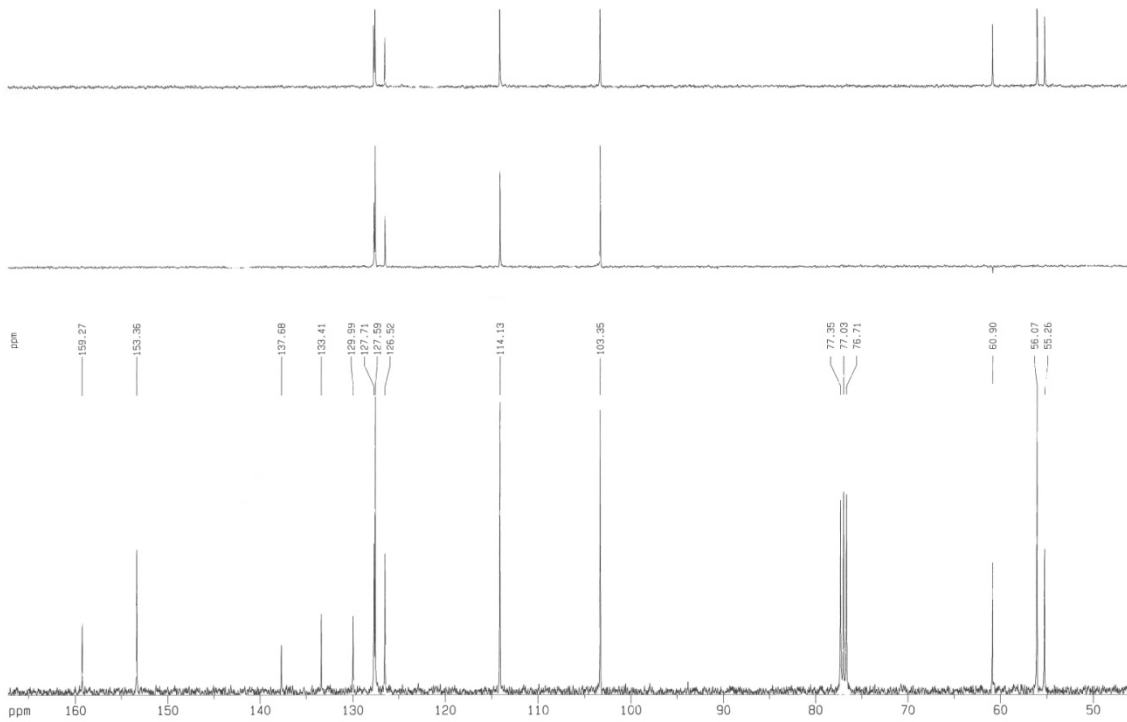
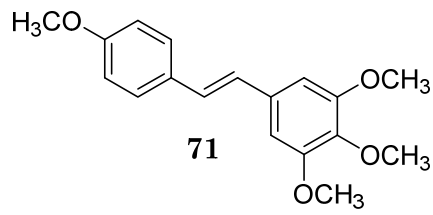
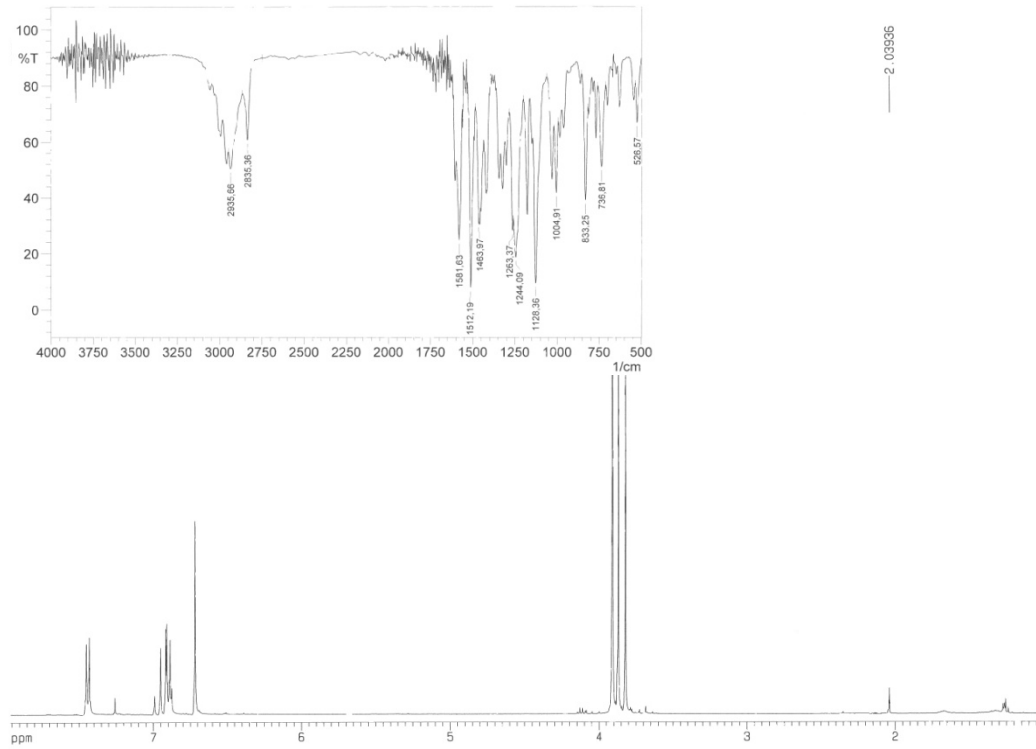


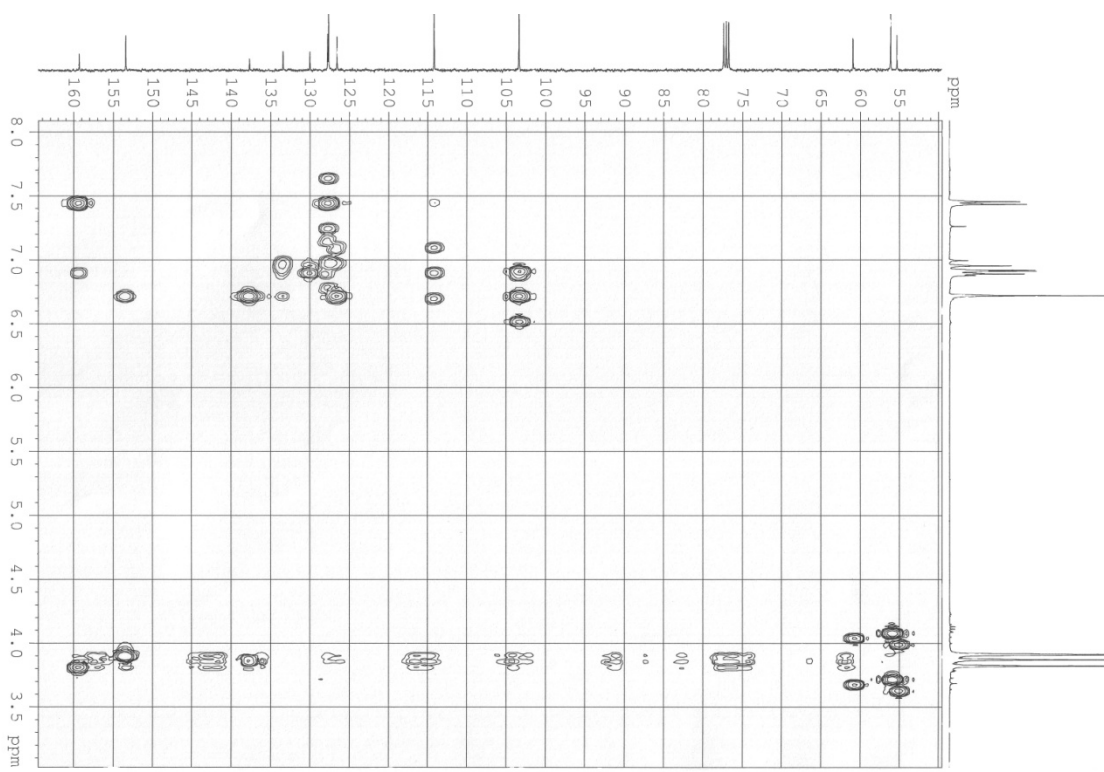
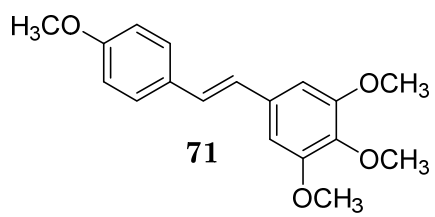
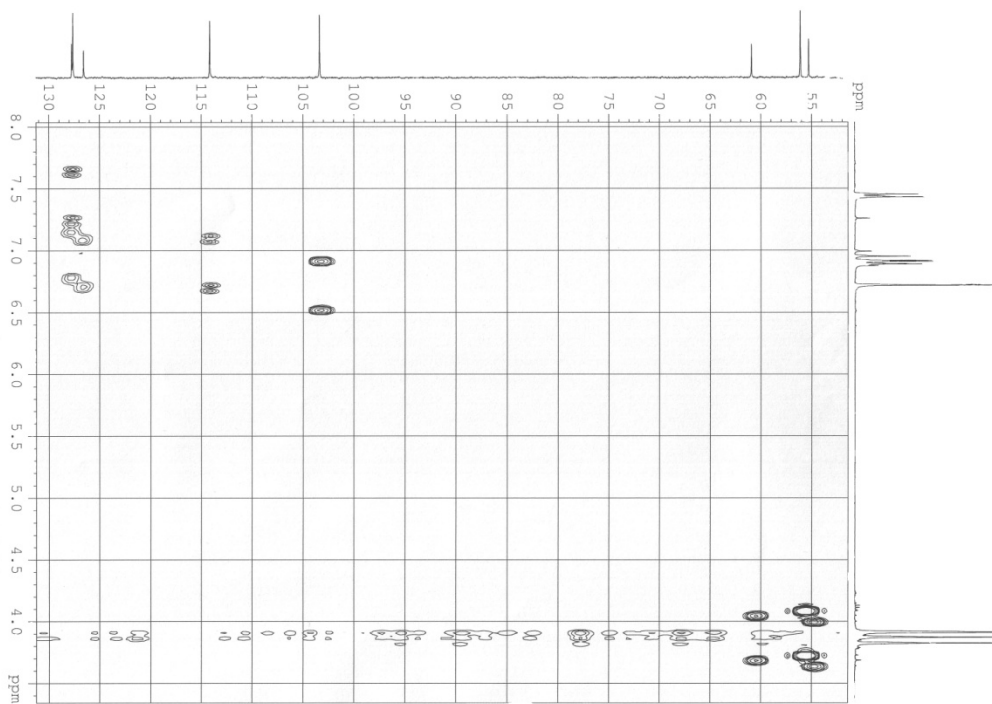


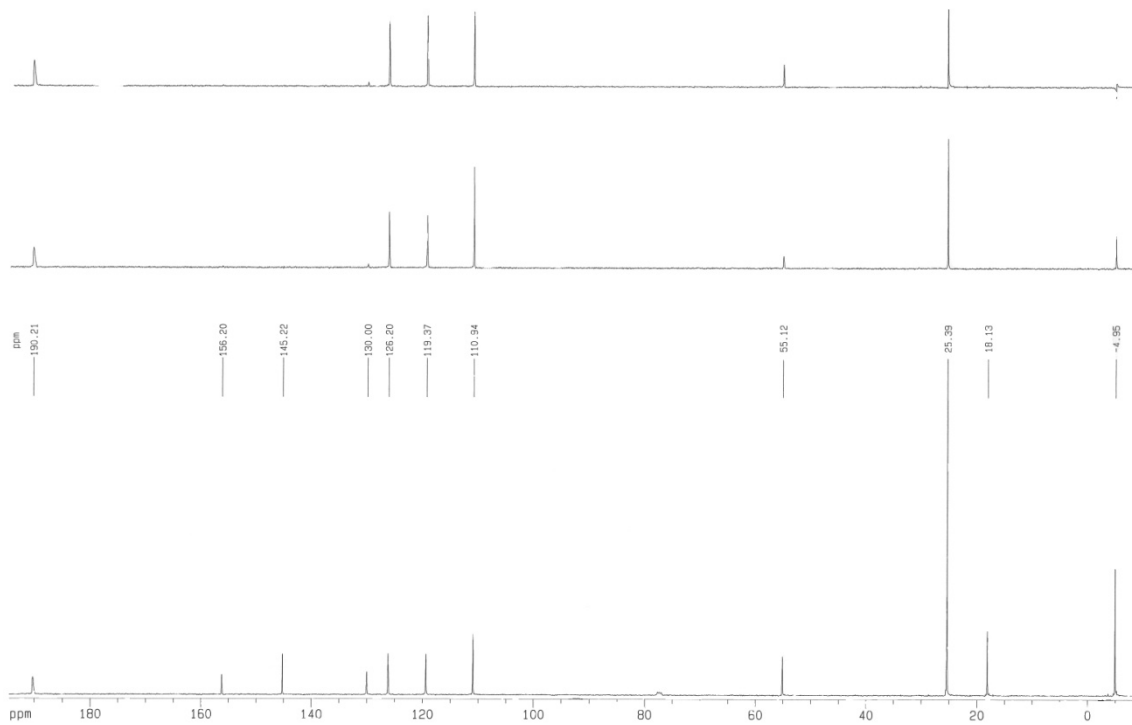
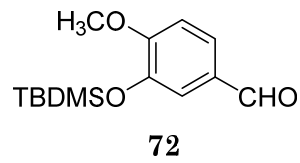
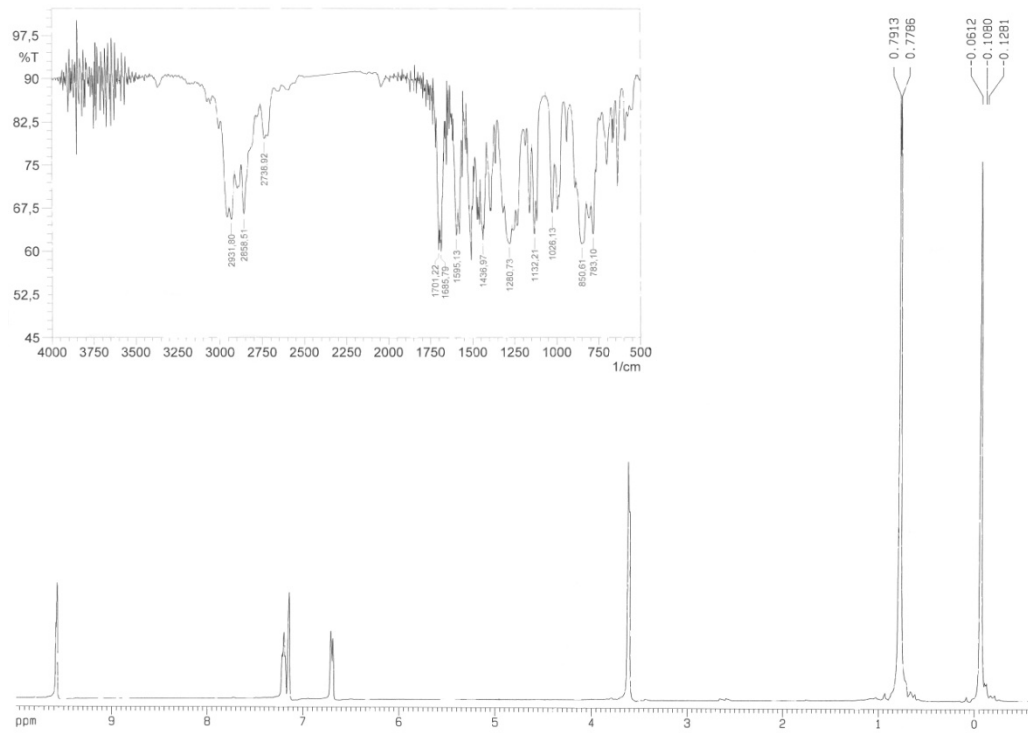


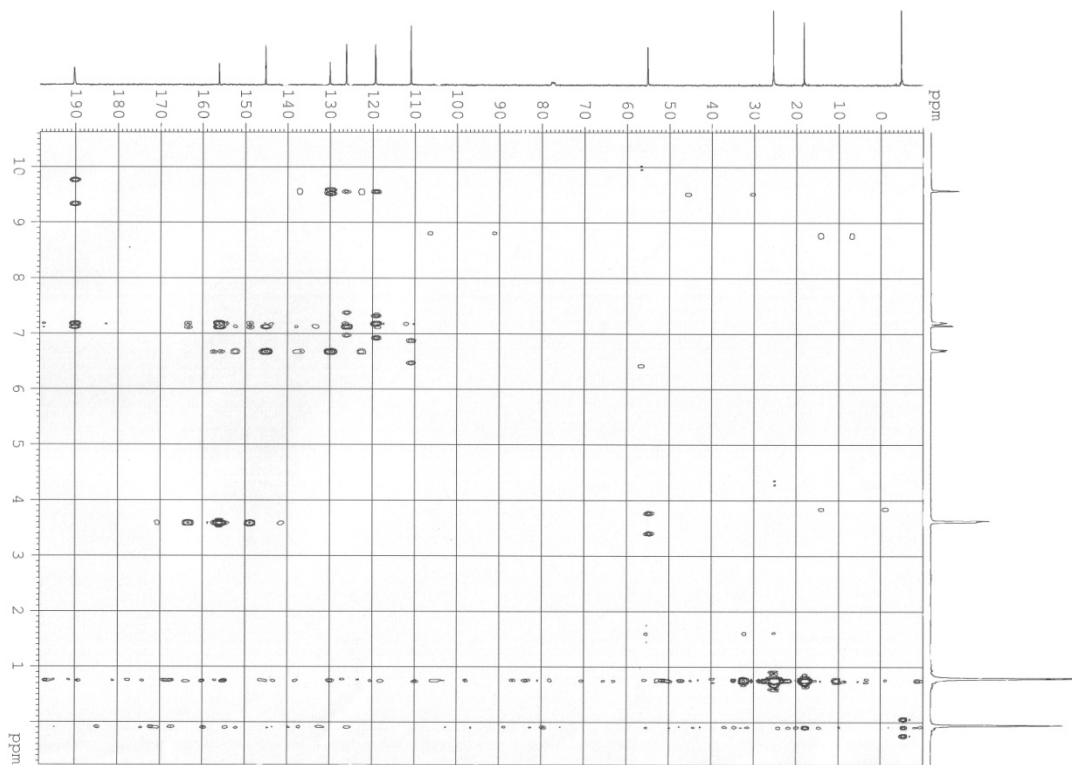
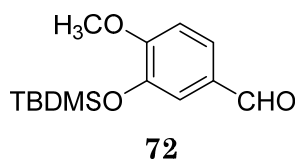
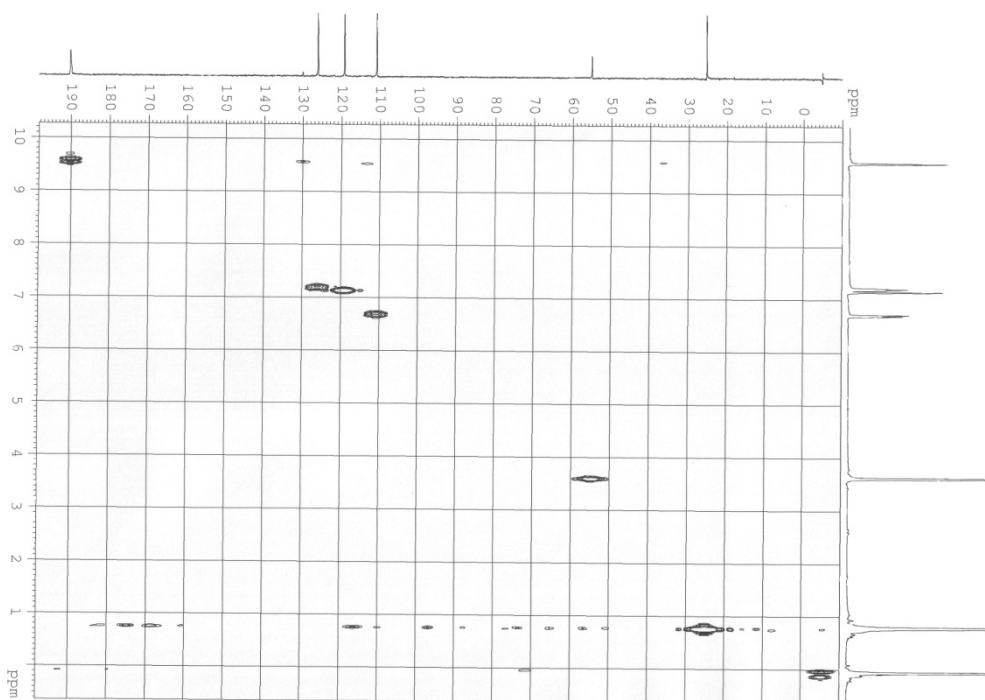


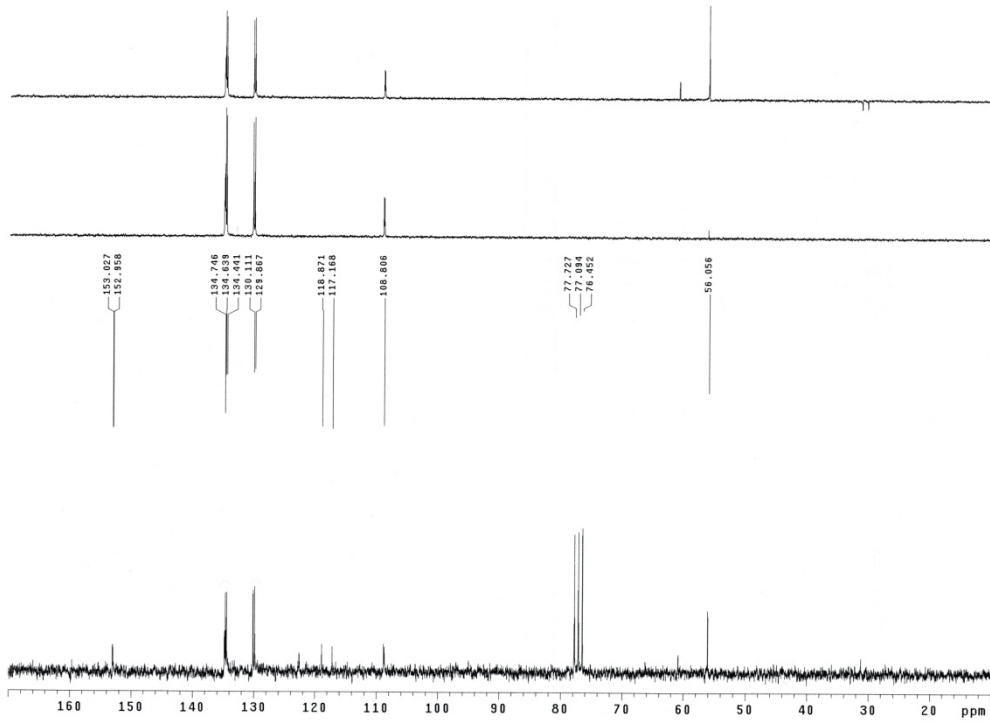
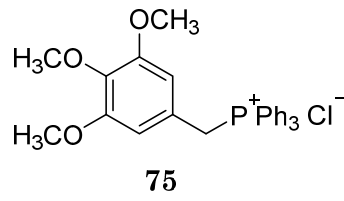
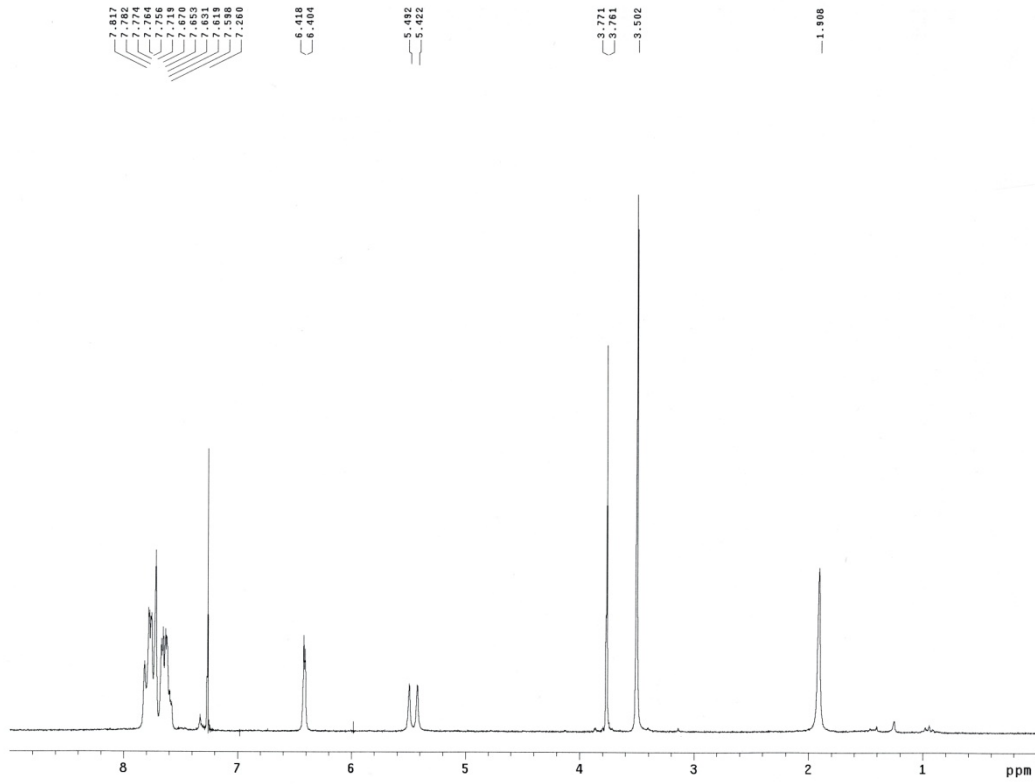


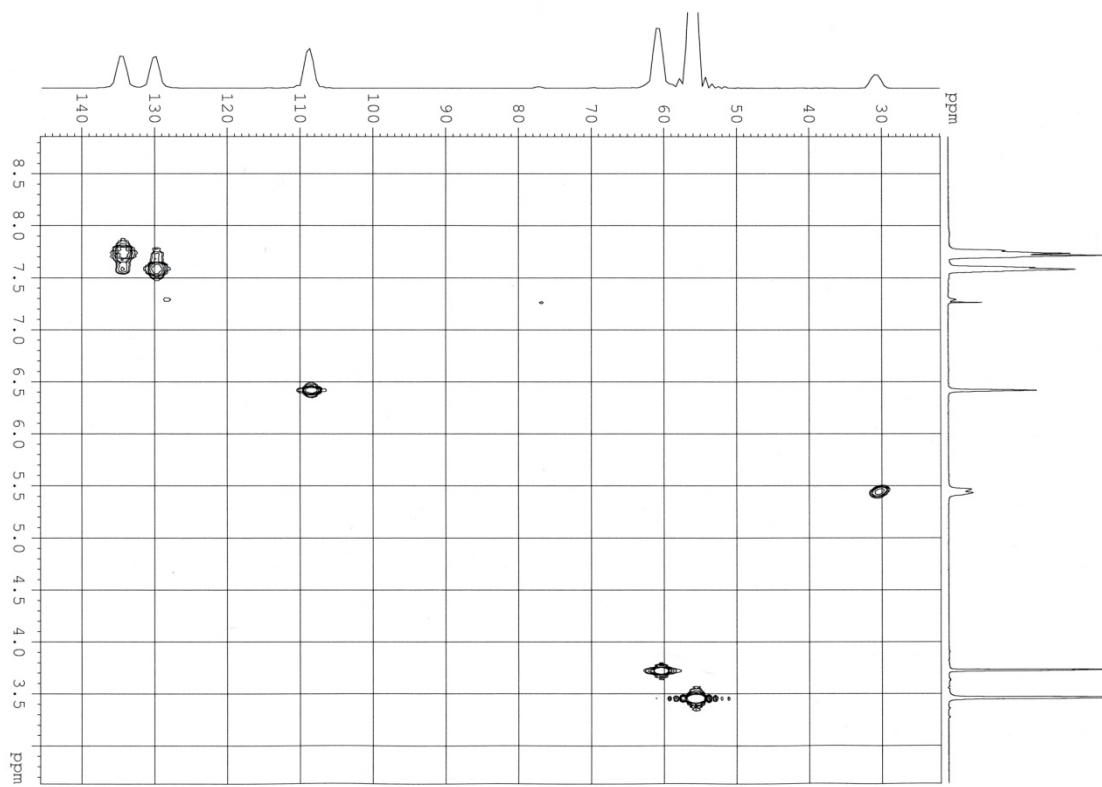
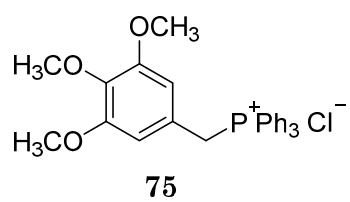
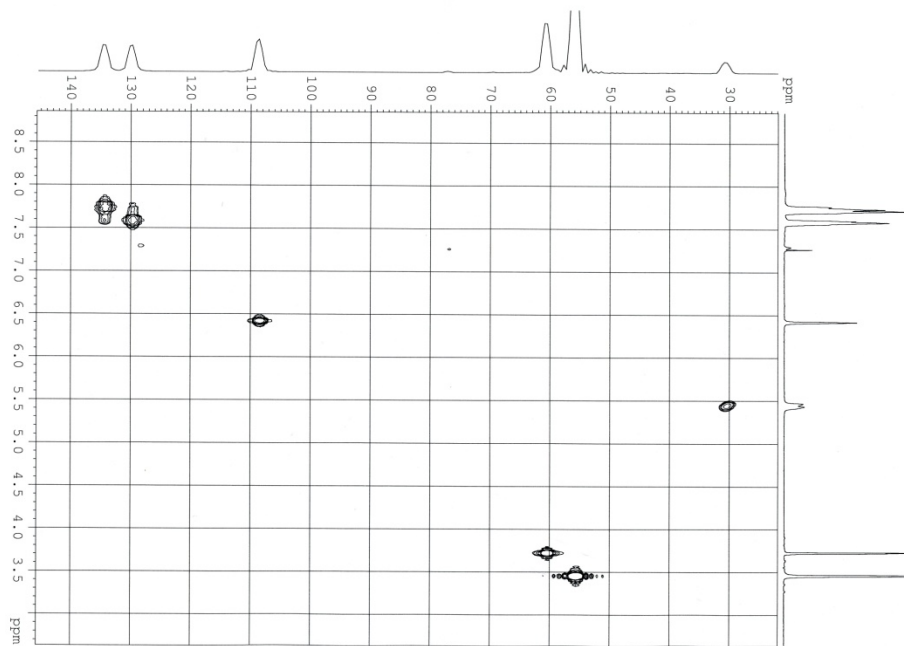


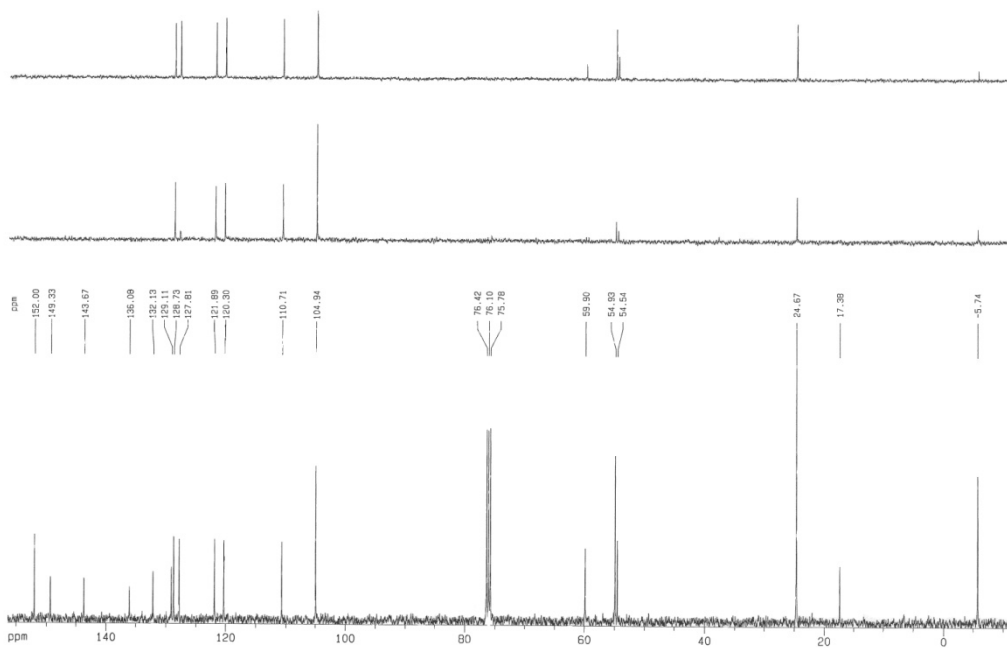
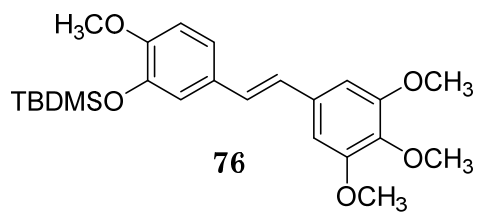
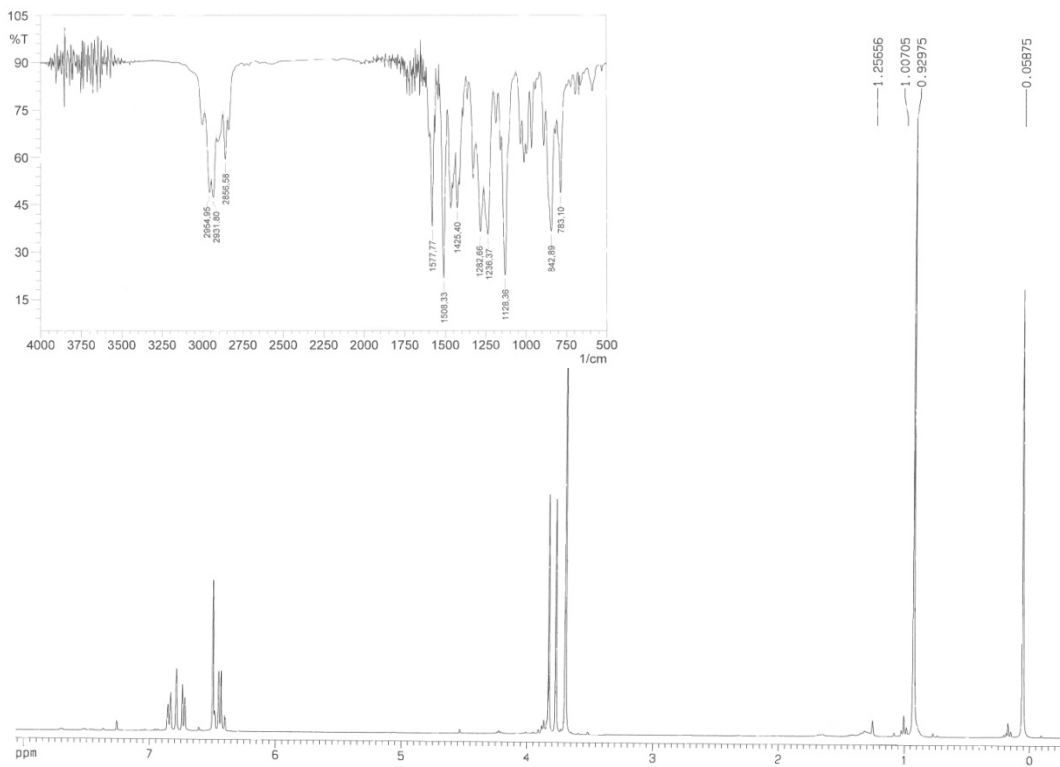


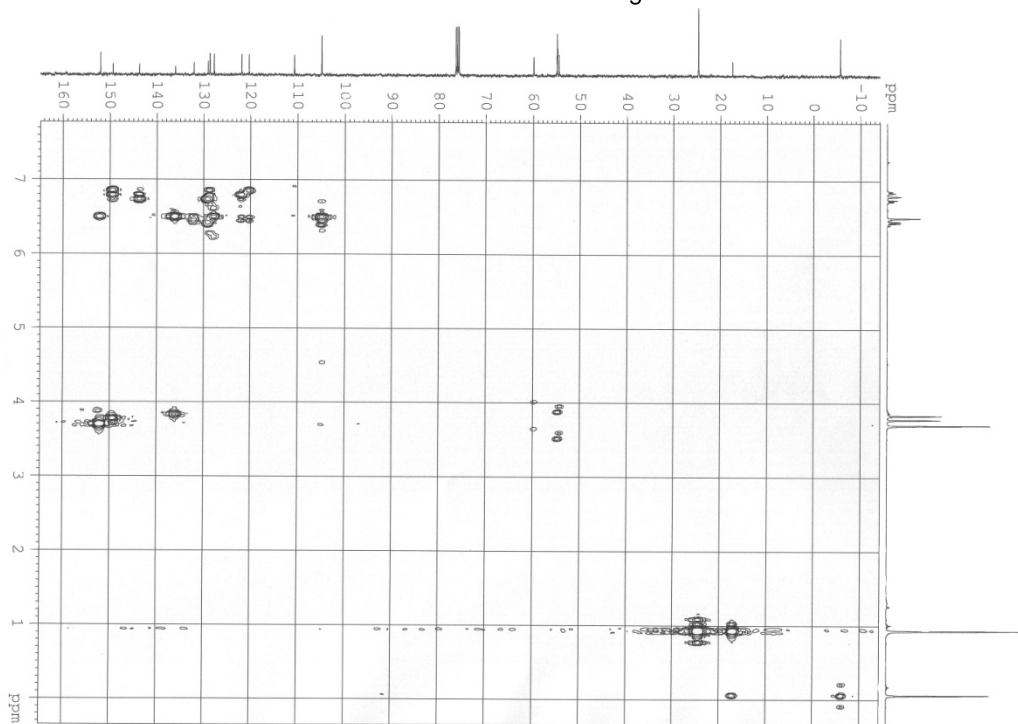
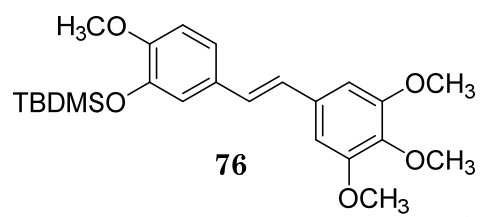
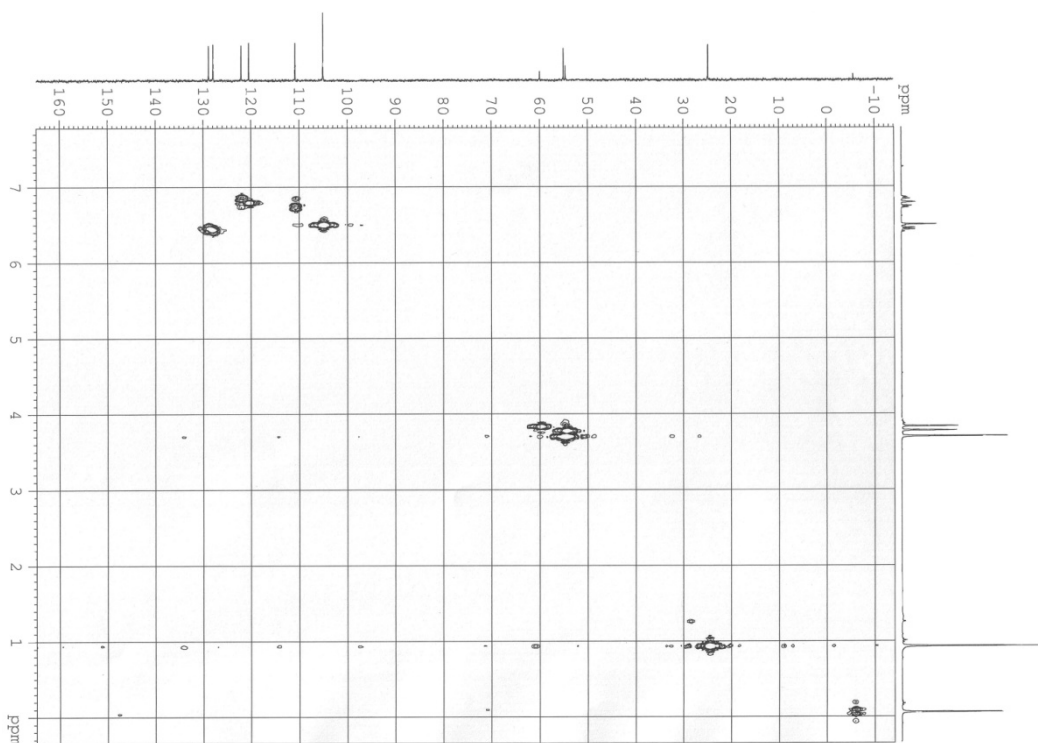


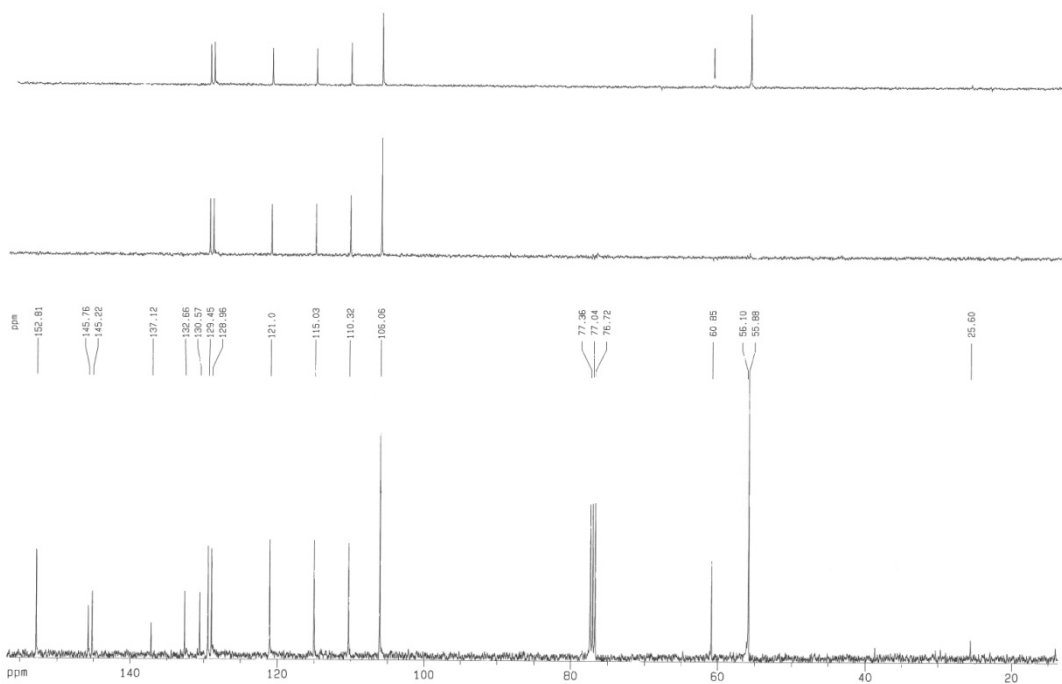
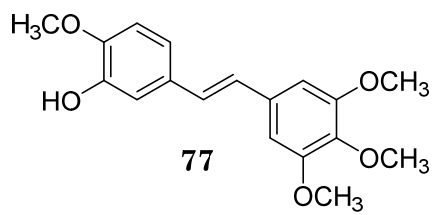
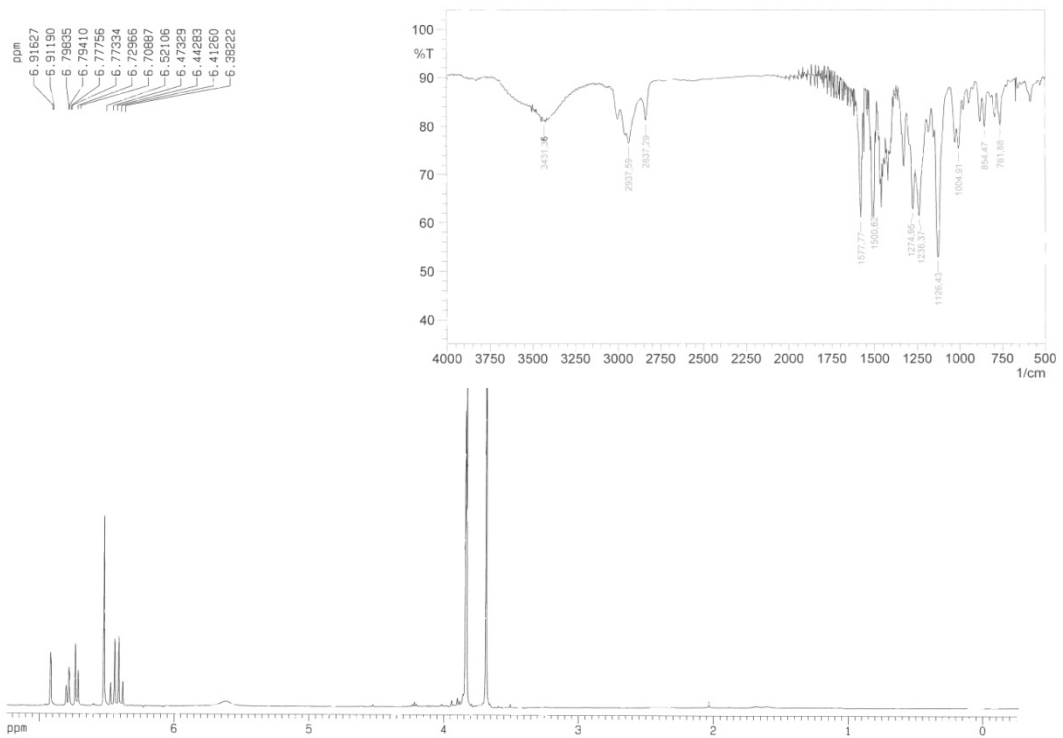


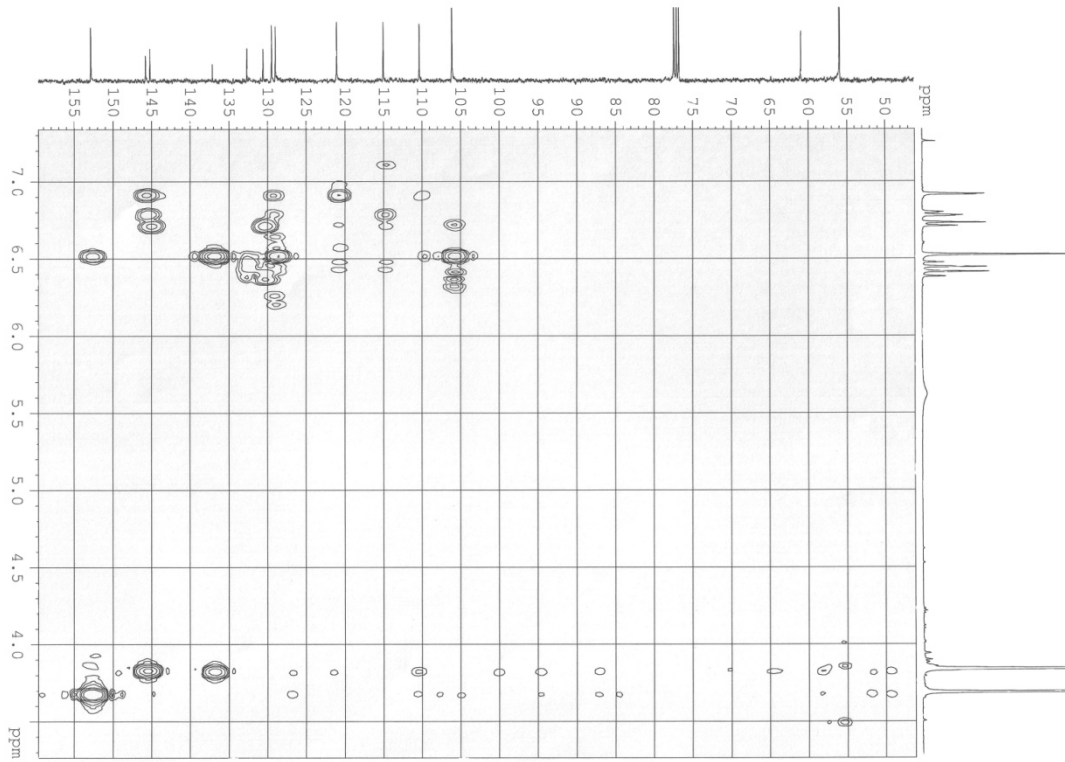
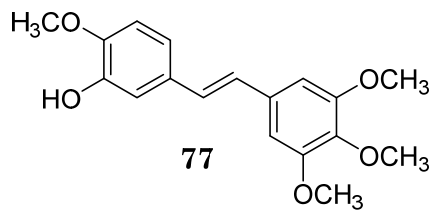
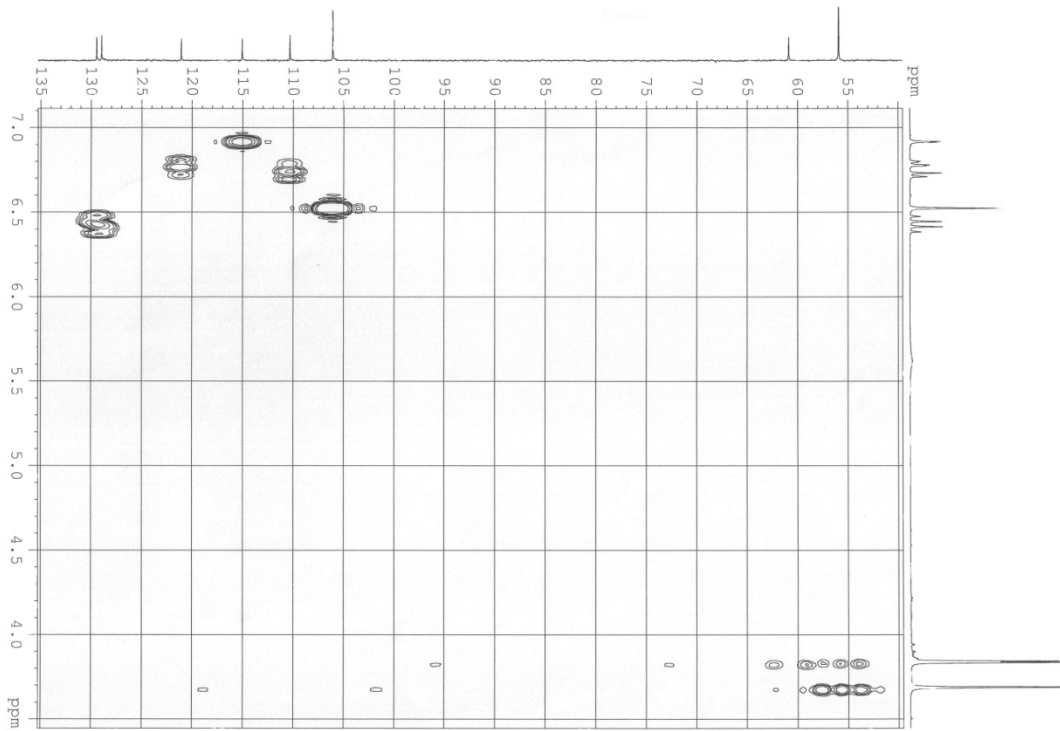


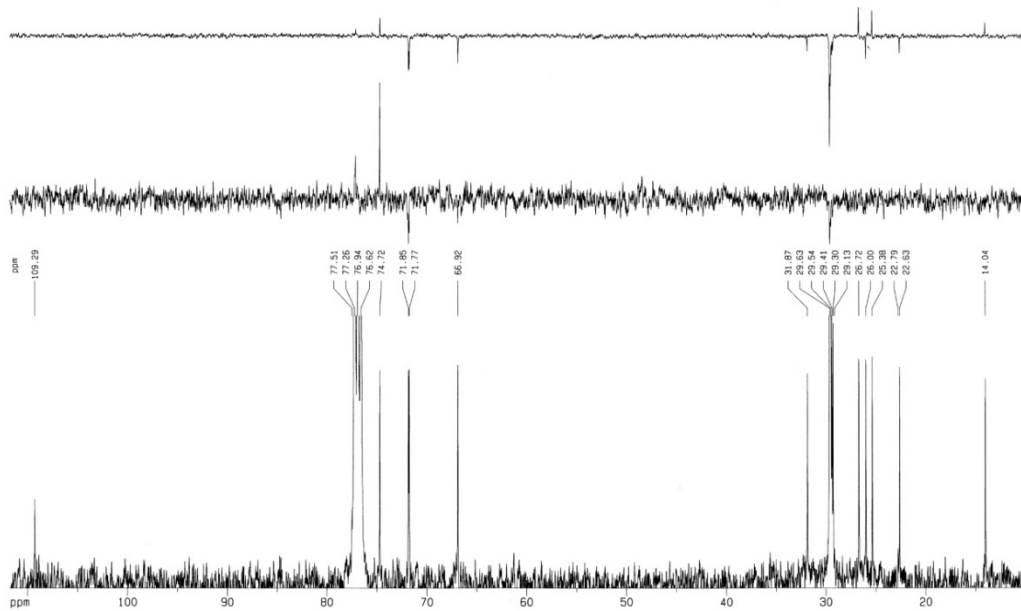
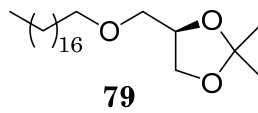
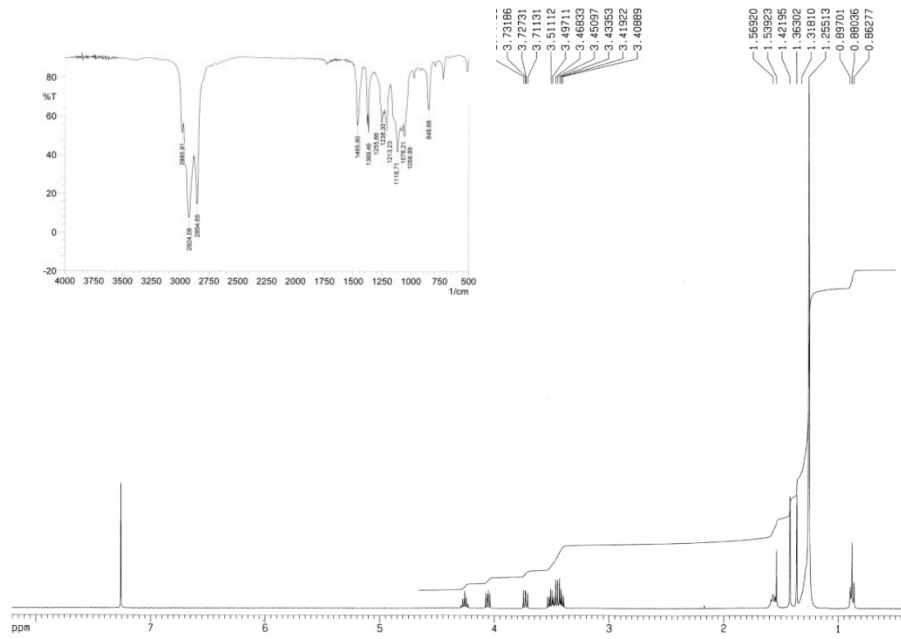


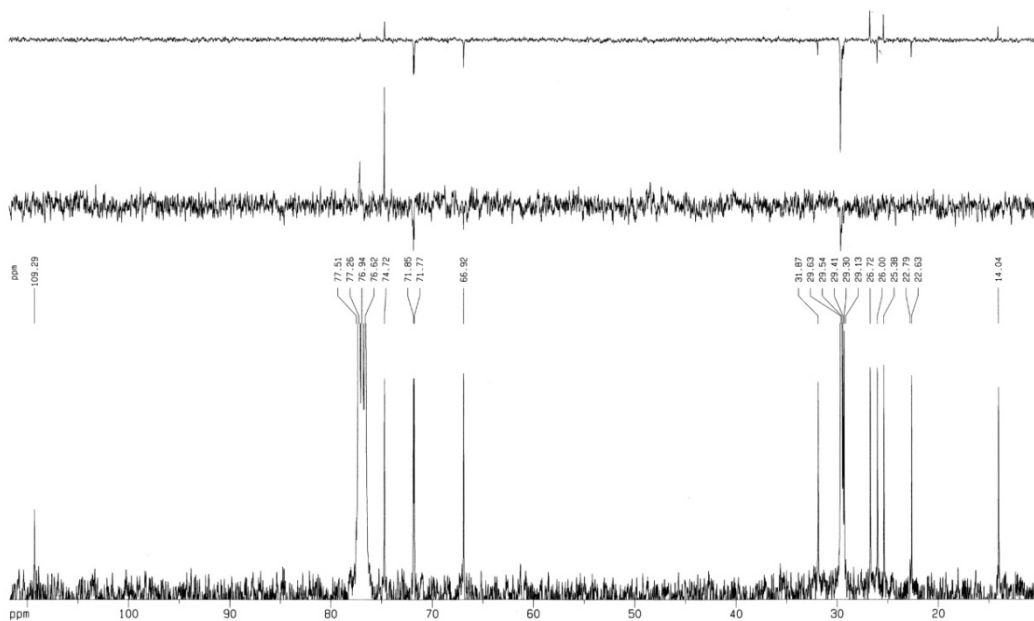
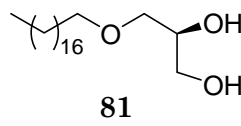
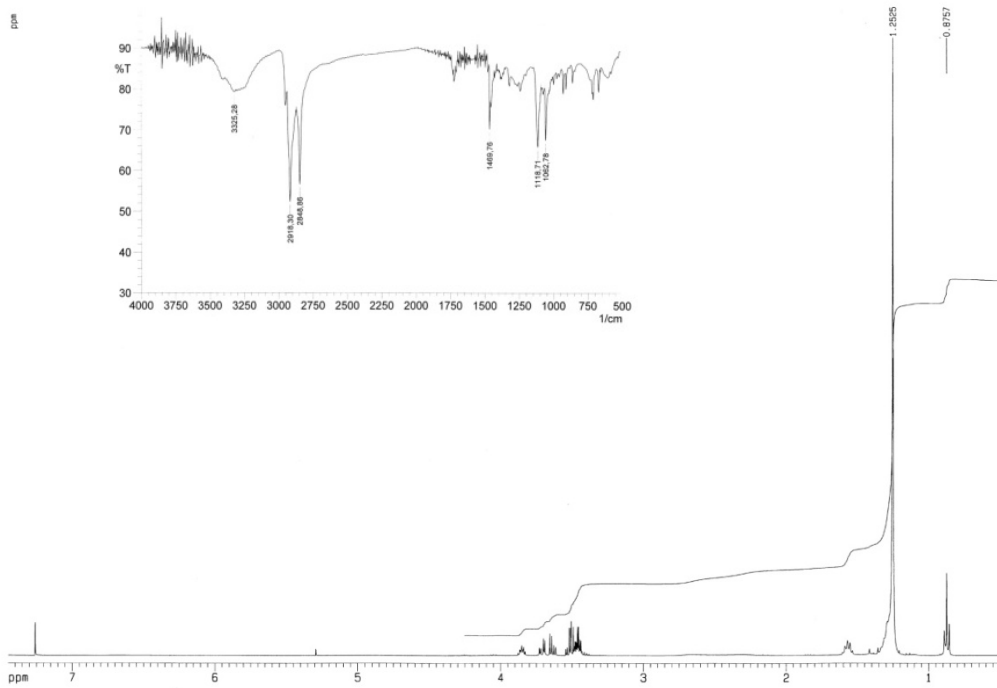


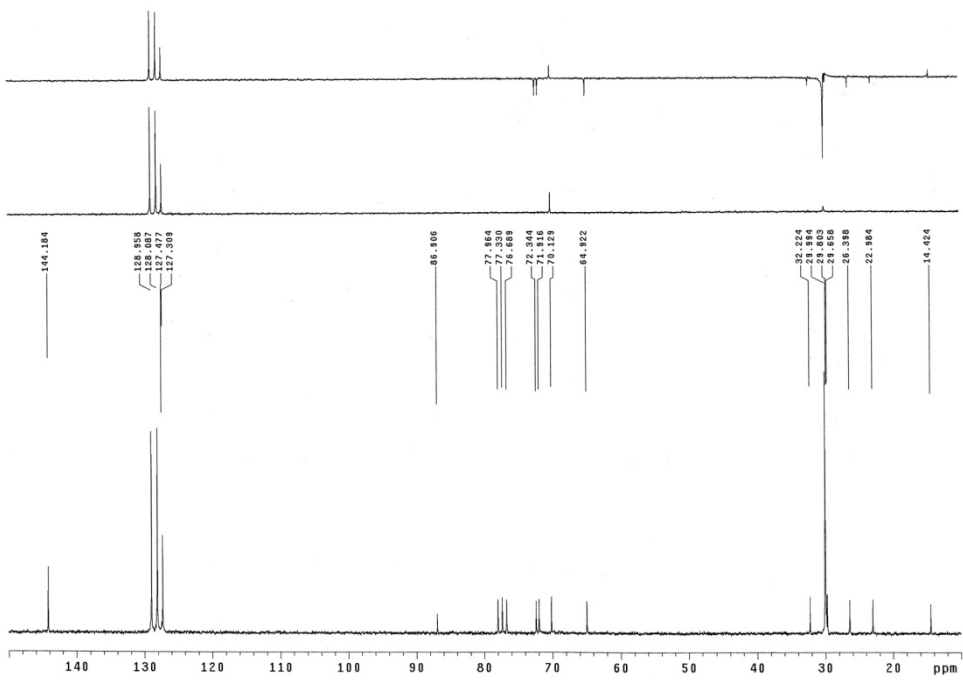
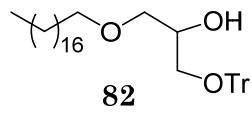
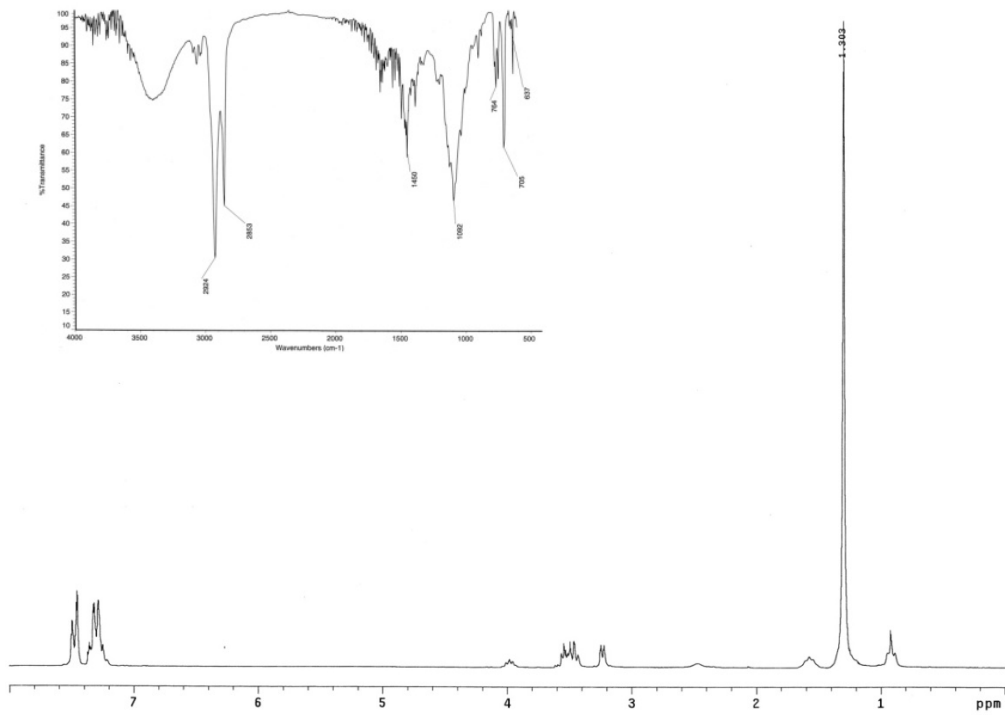


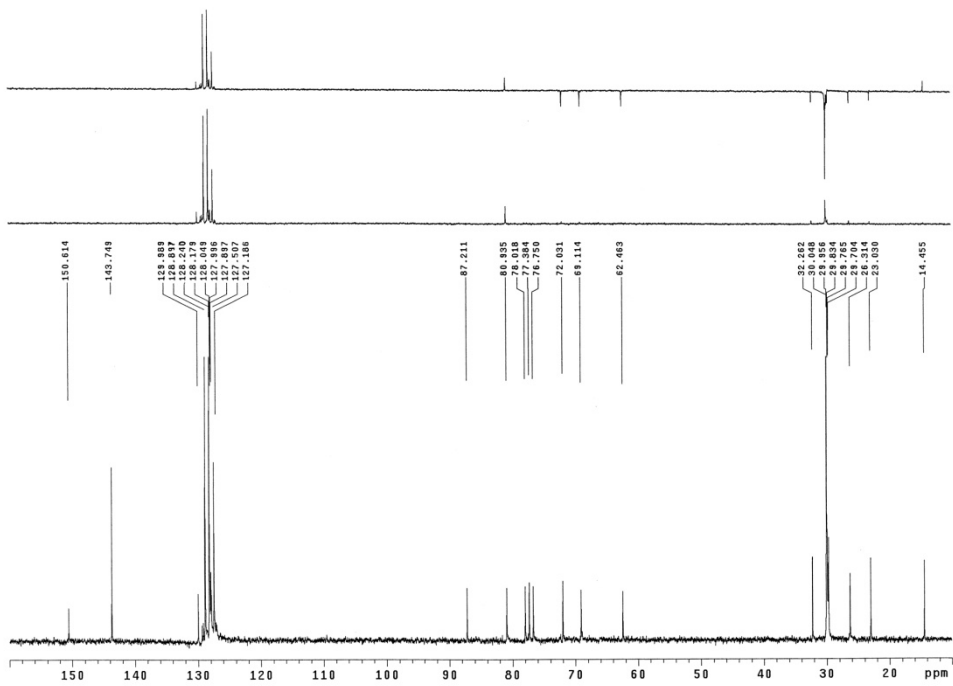
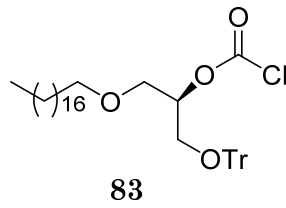
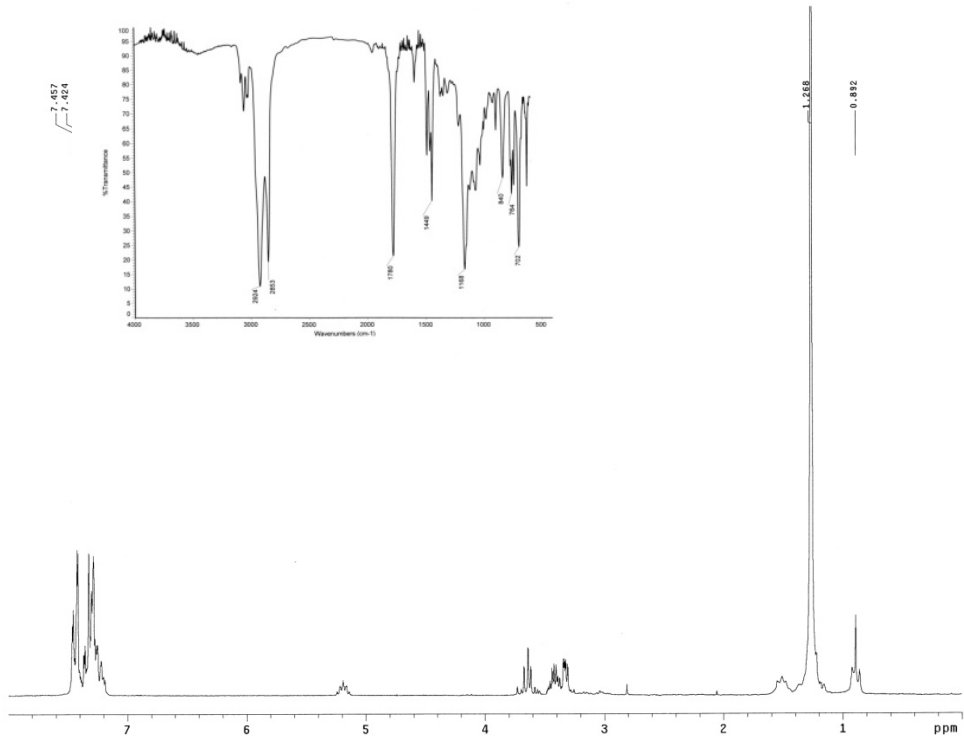


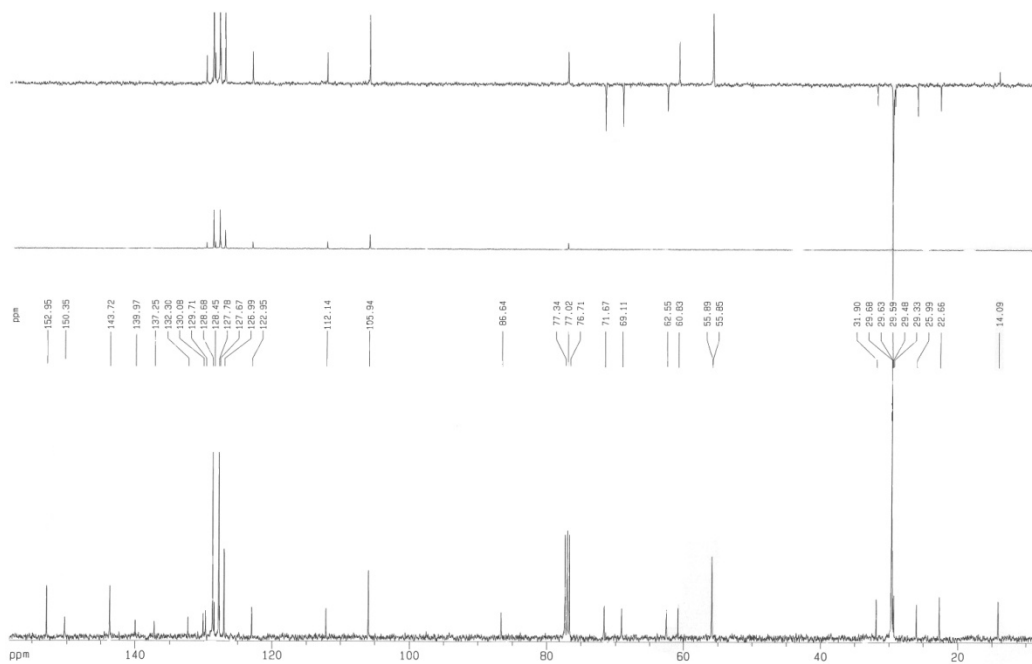
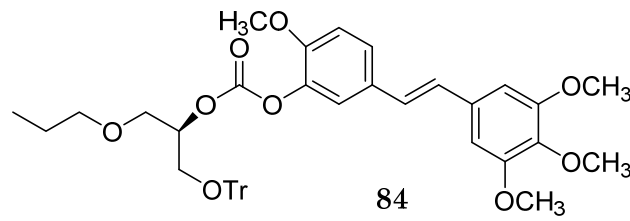
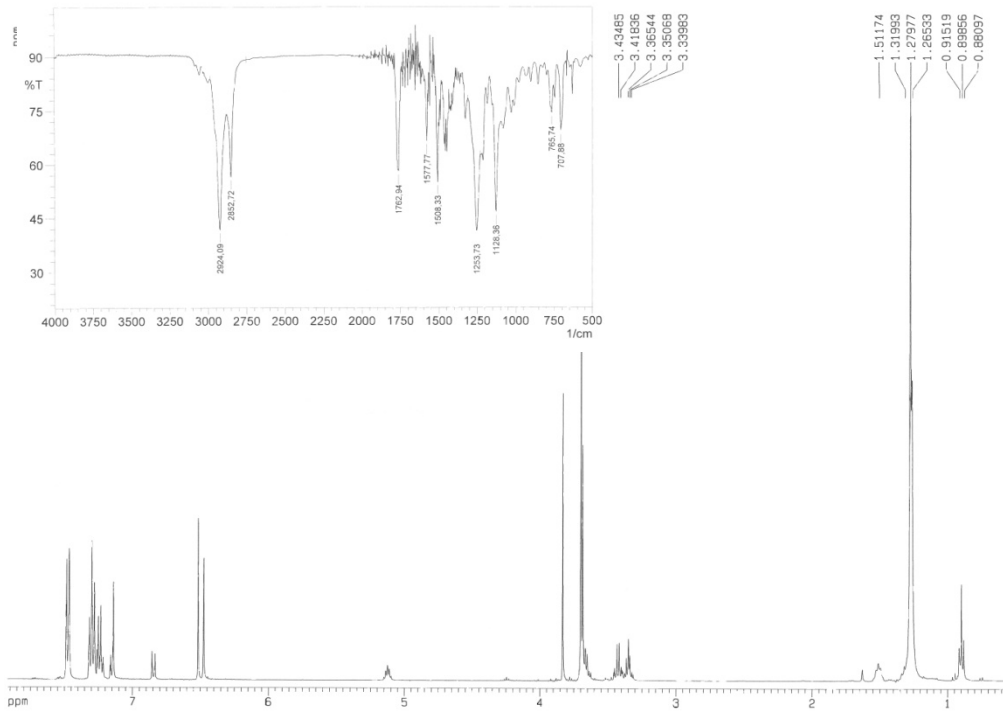


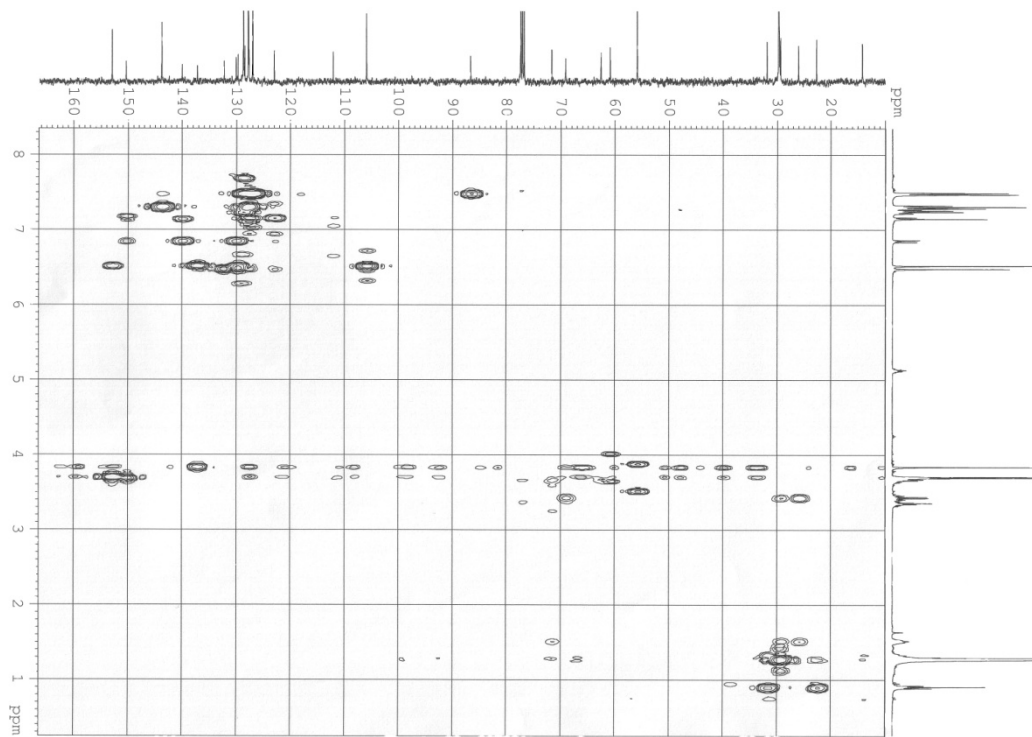
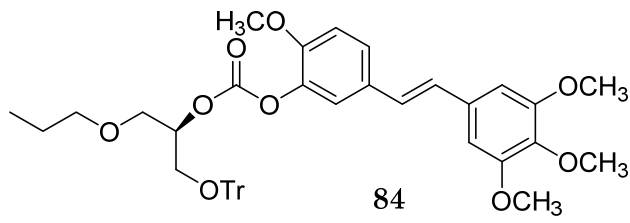
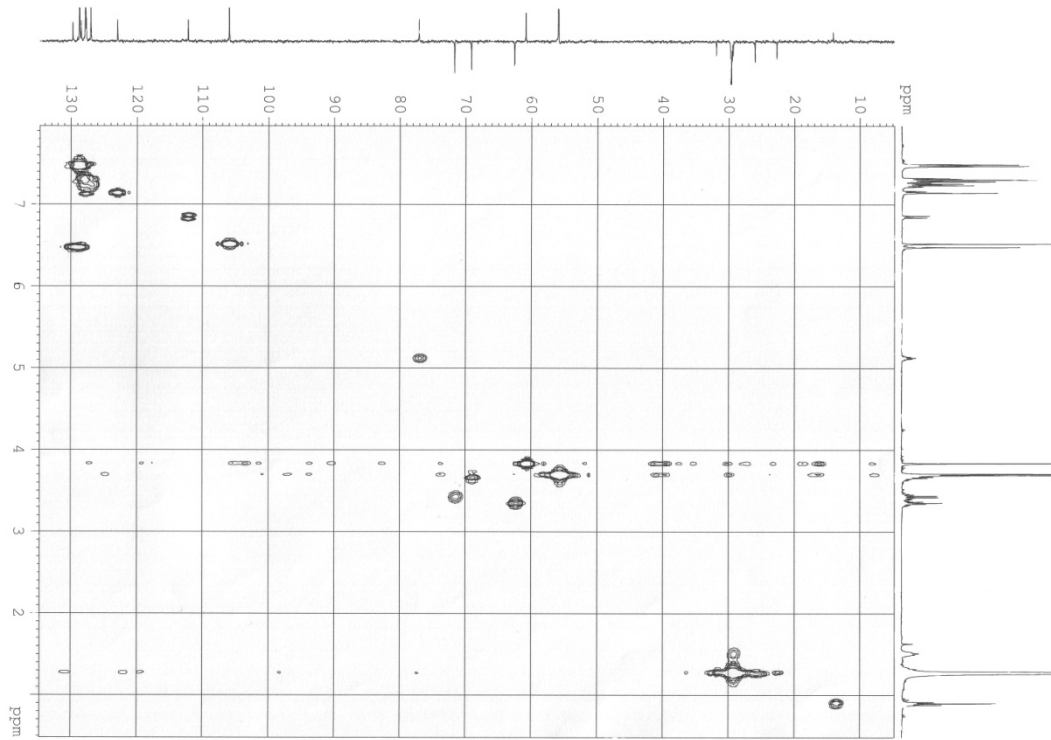


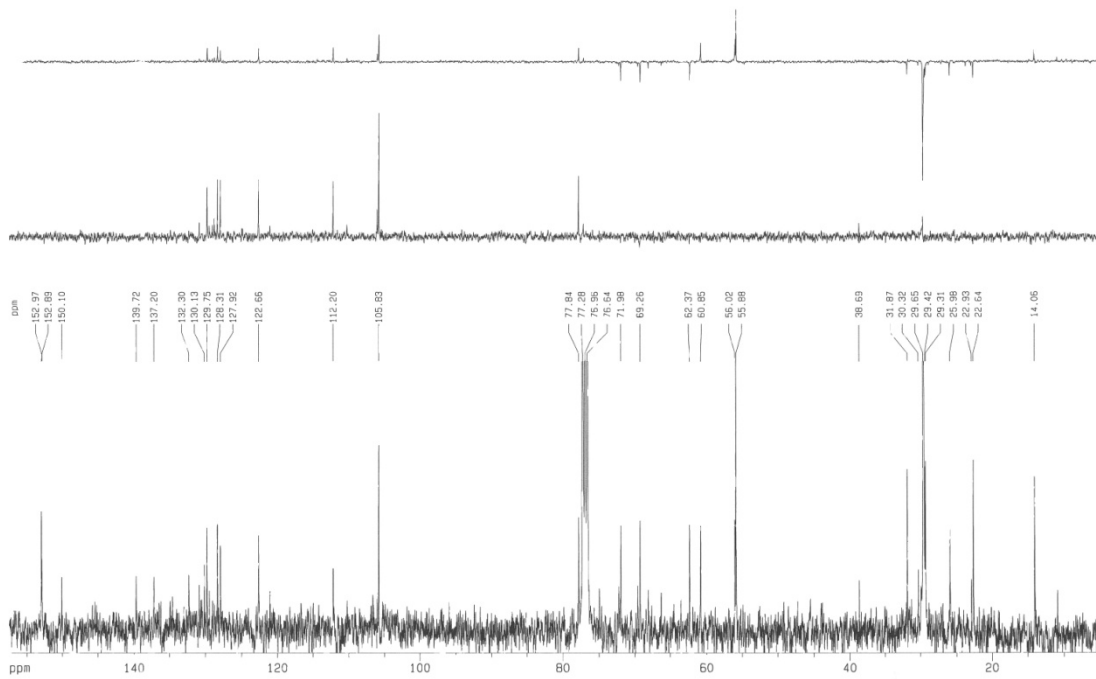
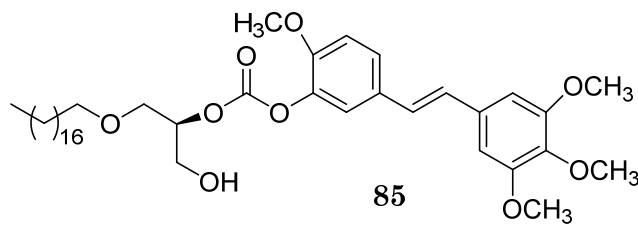
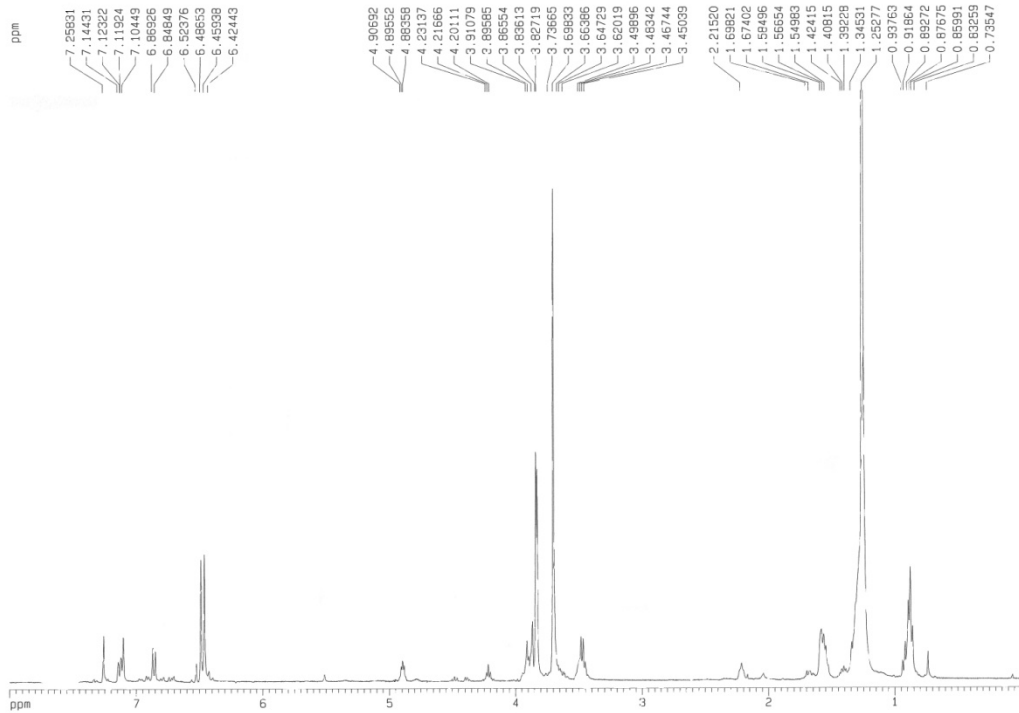


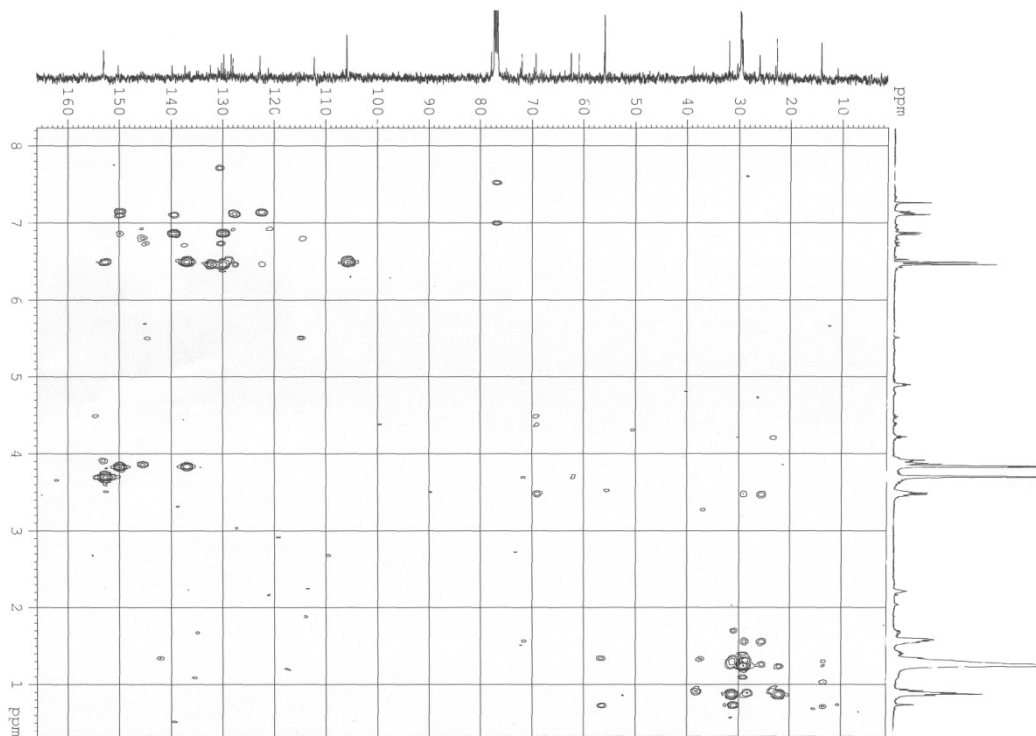
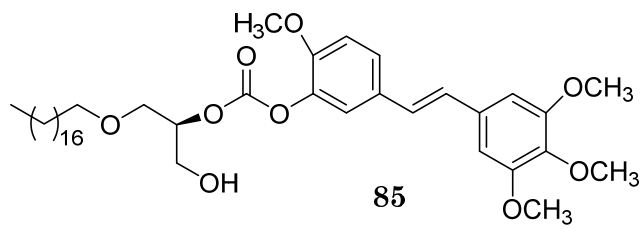
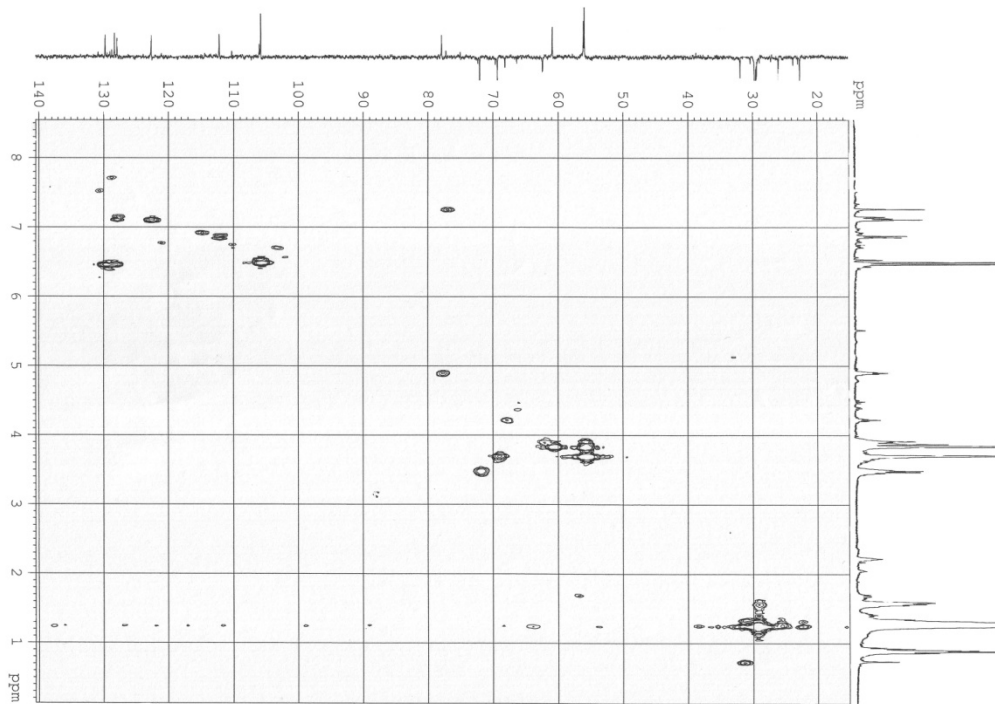


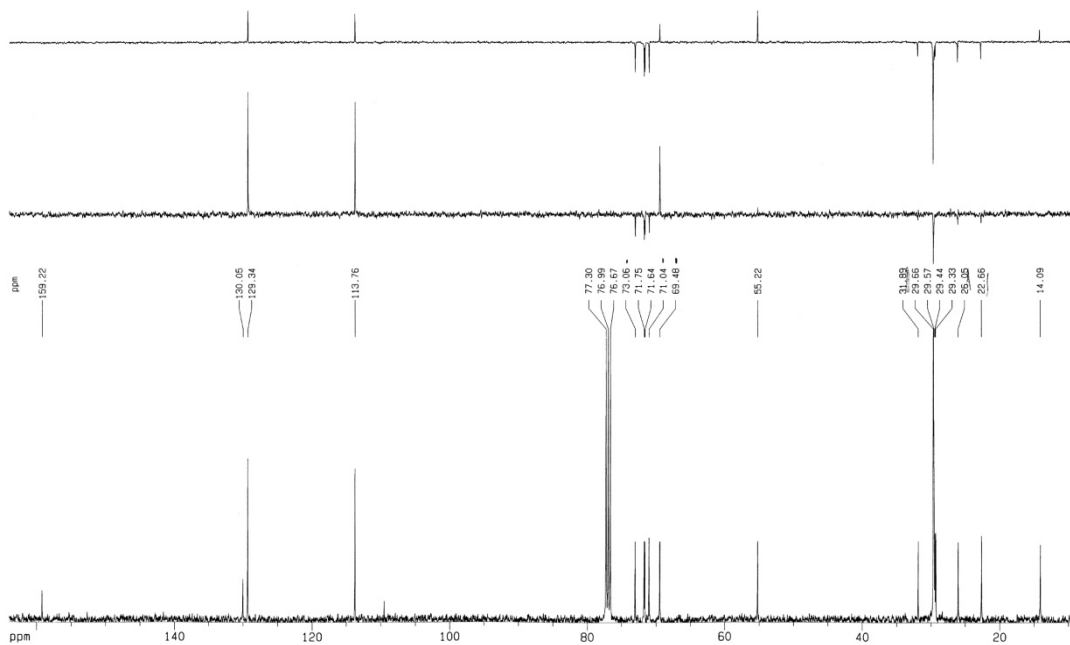
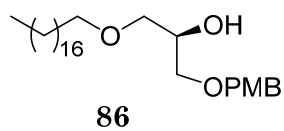
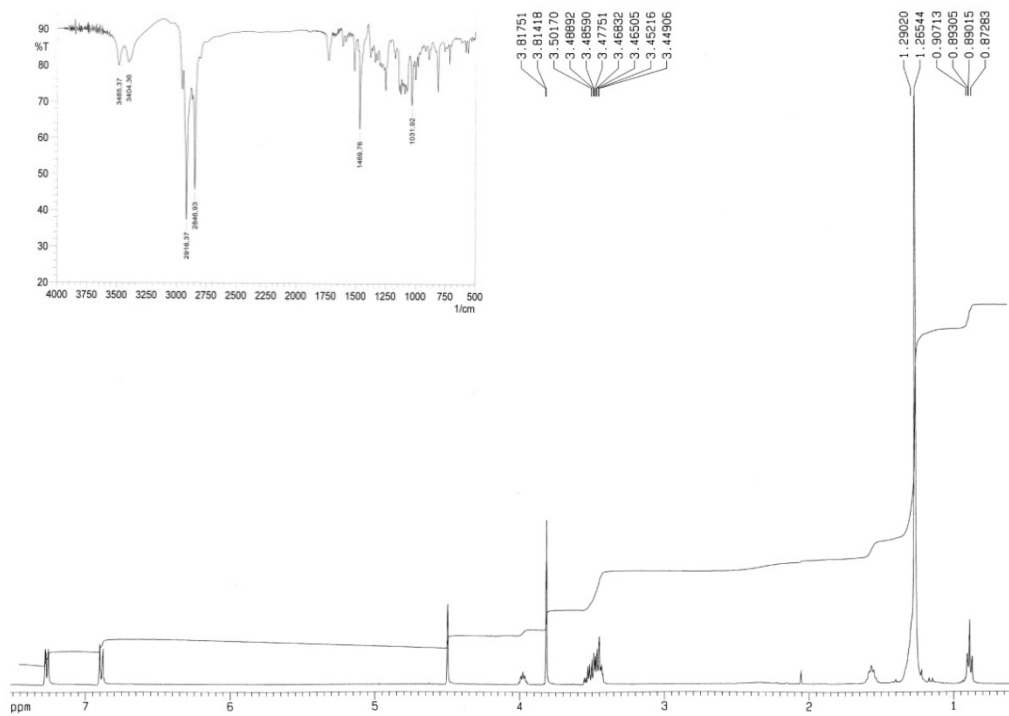


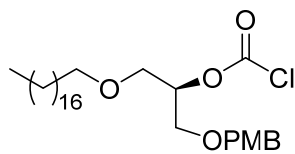
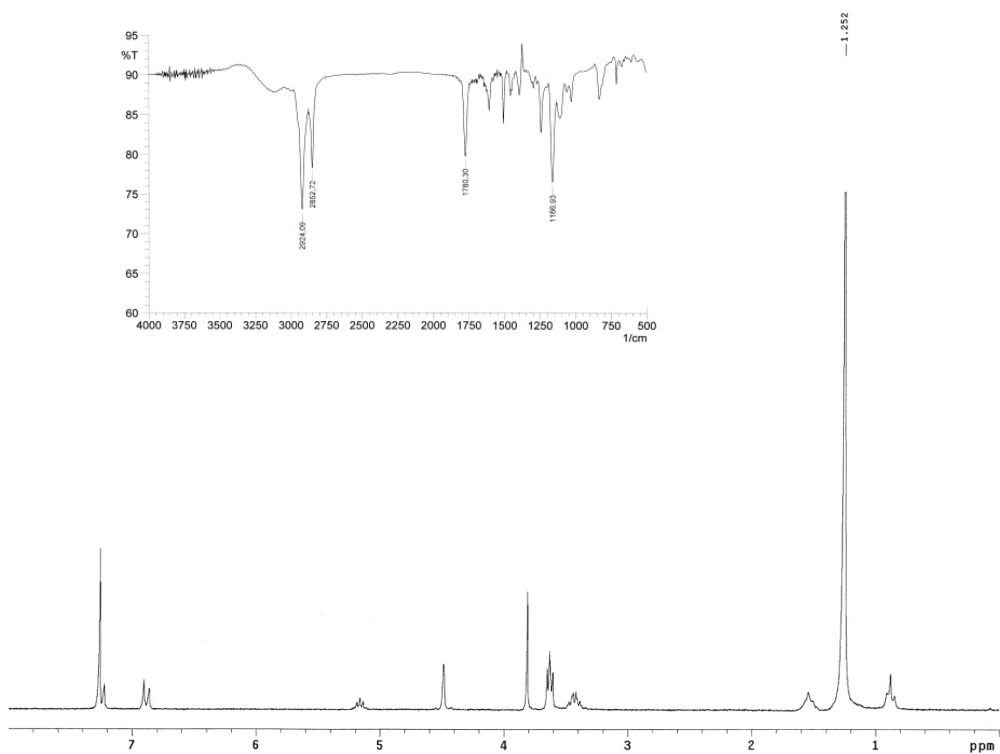




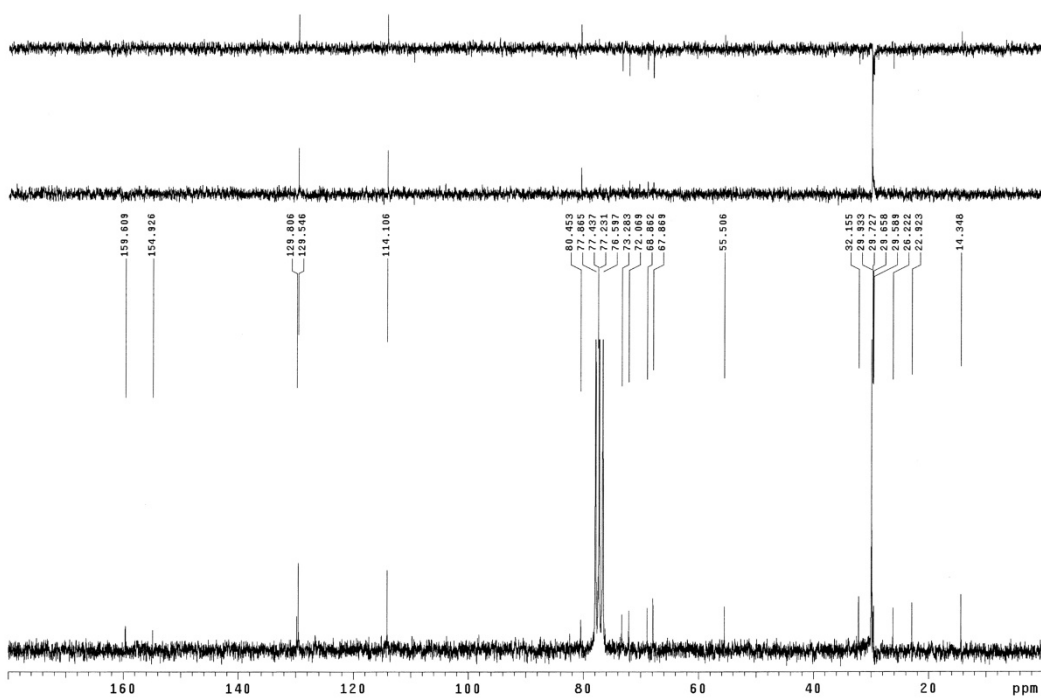


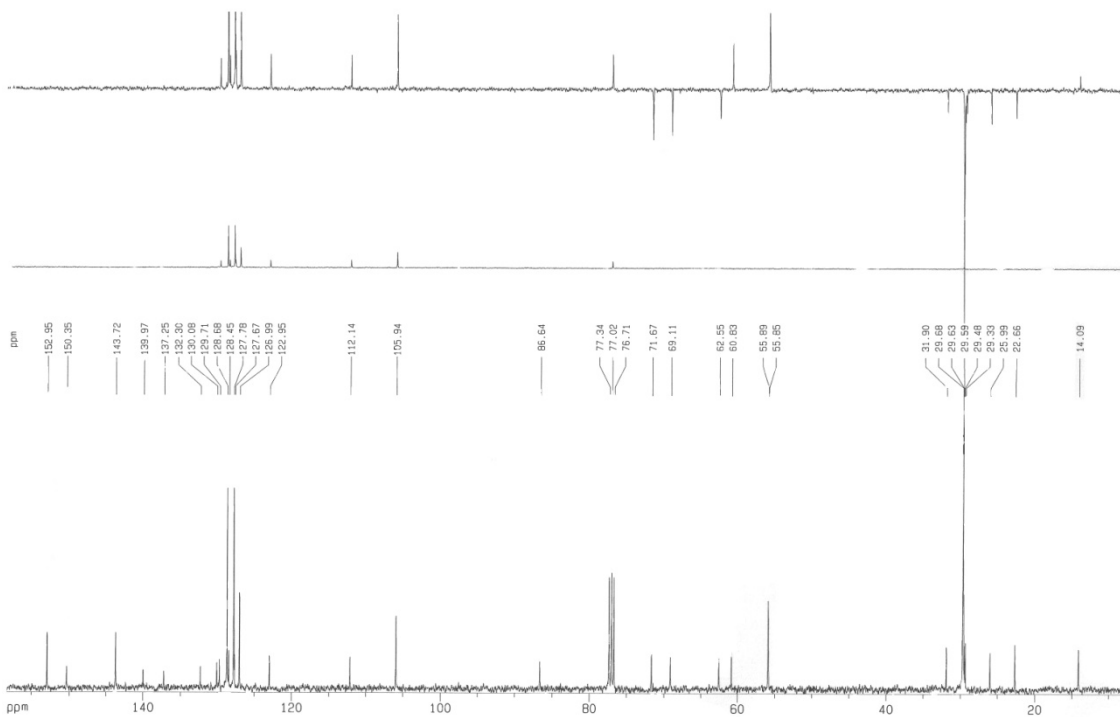
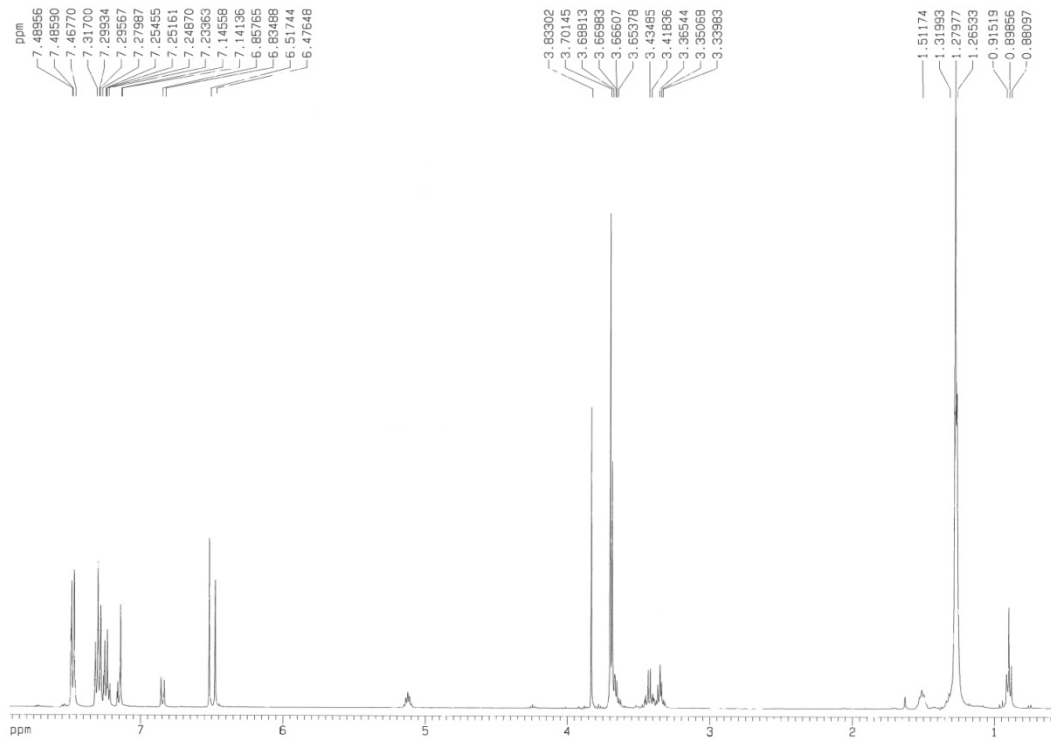


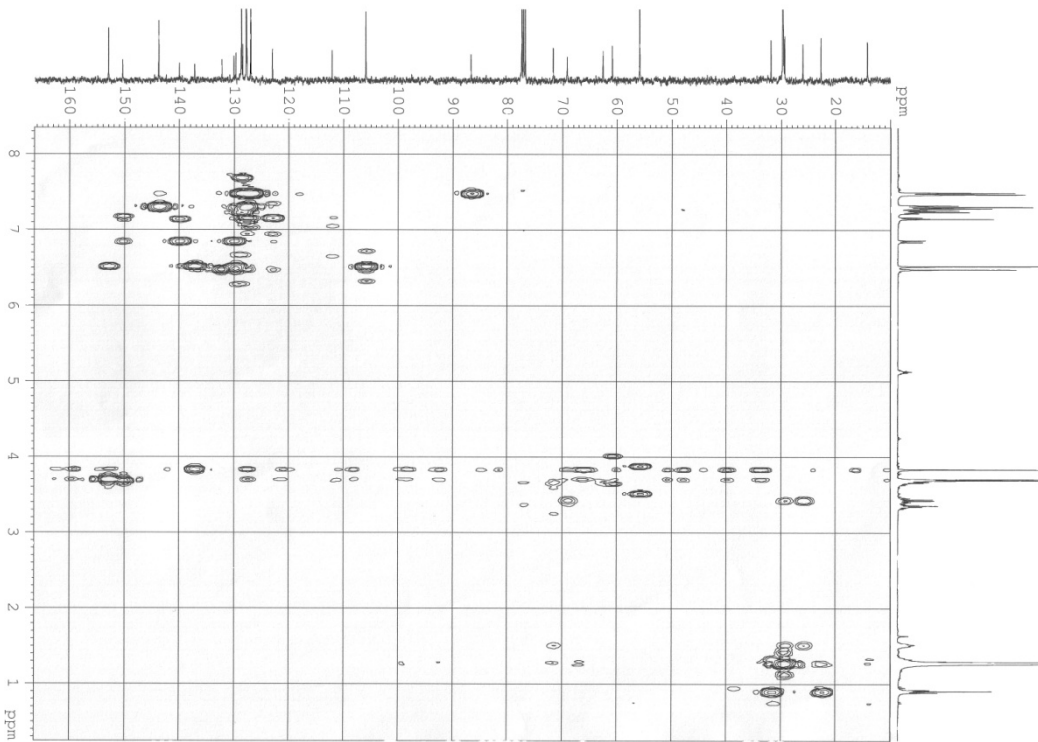
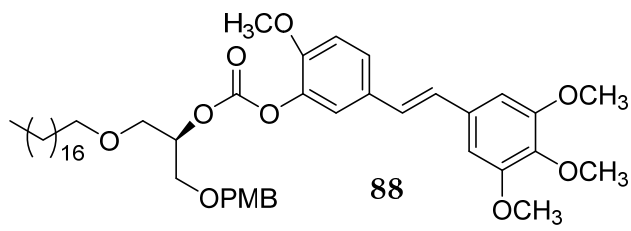
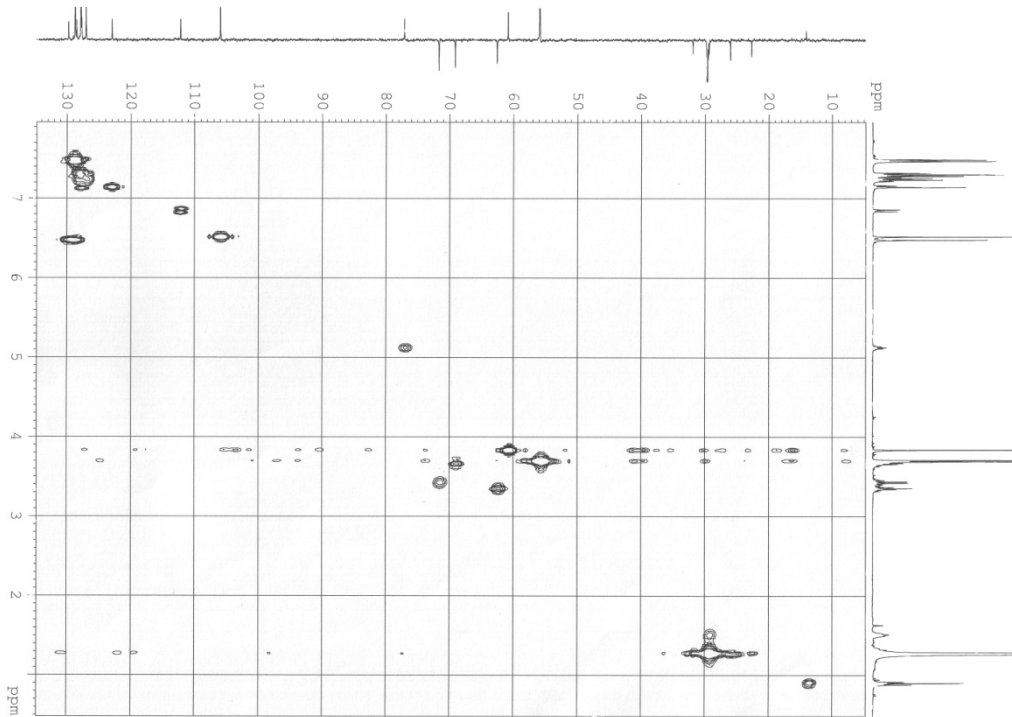




87

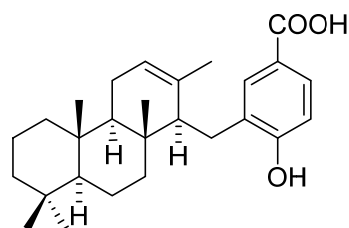






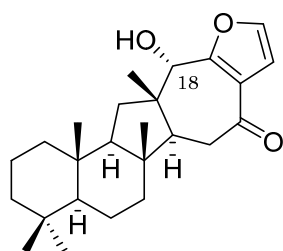
CONCLUSIONES

- ❖ Se ha sintetizado el meroterpeno (+) ácido makassarico confirmando así la estructura y estereoquímica del producto natural aislado de especies de la esponja *Acantodendrilla*.

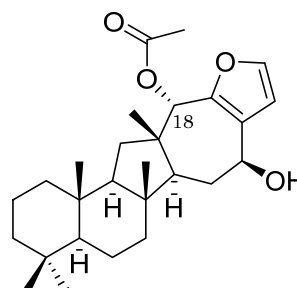


(+) ácido makassarico
inhibidor de proteína quinasa MK2

- ❖ Se ha puesto a punto la secuencia de reacciones que permite la transformación de compuestos de esqueleto labdano en hyrtiosanos y de estos en compuestos de esqueleto salmahyrtisano.
- ❖ Se han obtenido por vez primera dos sesterterpenos de esqueleto pentacíclico (salmahyrtisano) : hippospongida A, **60**, y salmahyrtisol A, **62**.

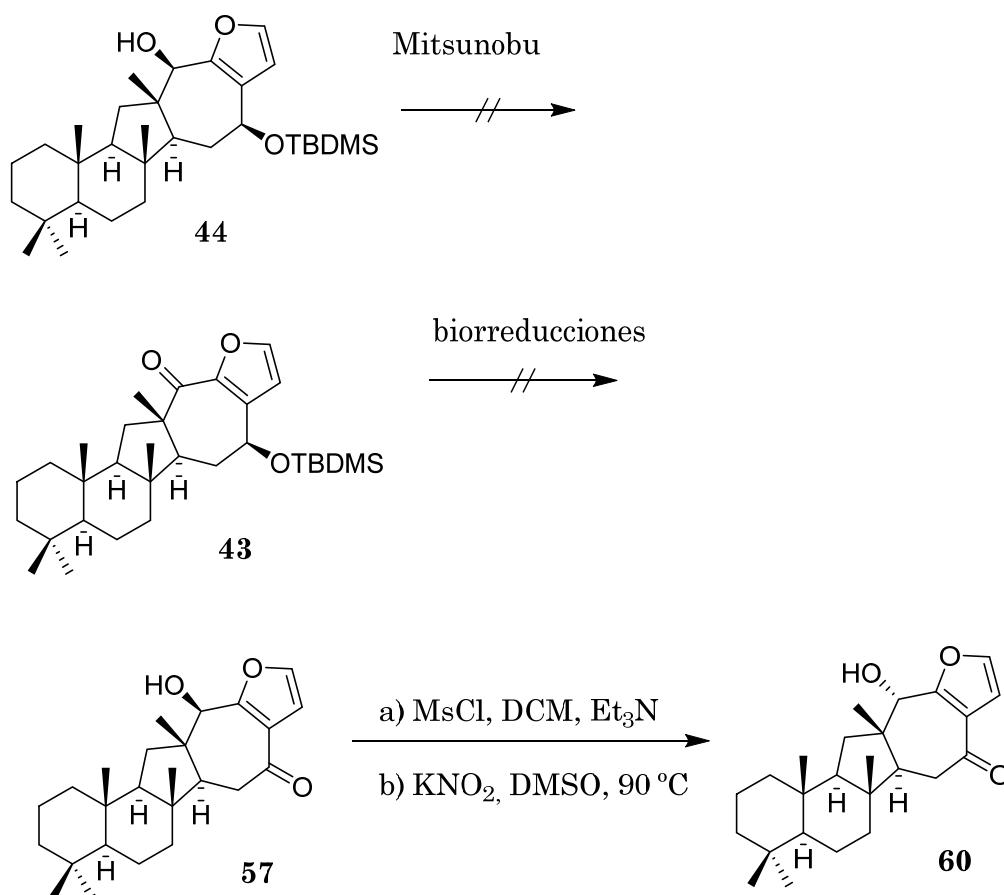


60
hippospongida A
Hippospongia sp.

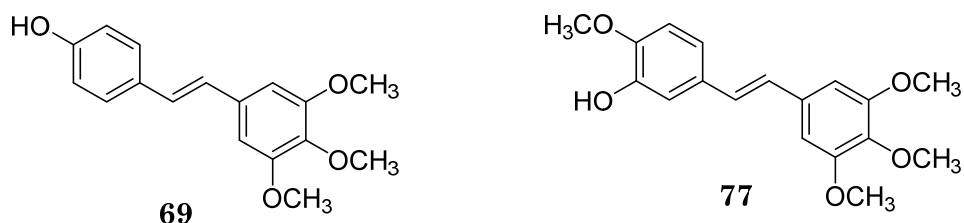


62
salmahyrtisol A
Hyrtios erecta

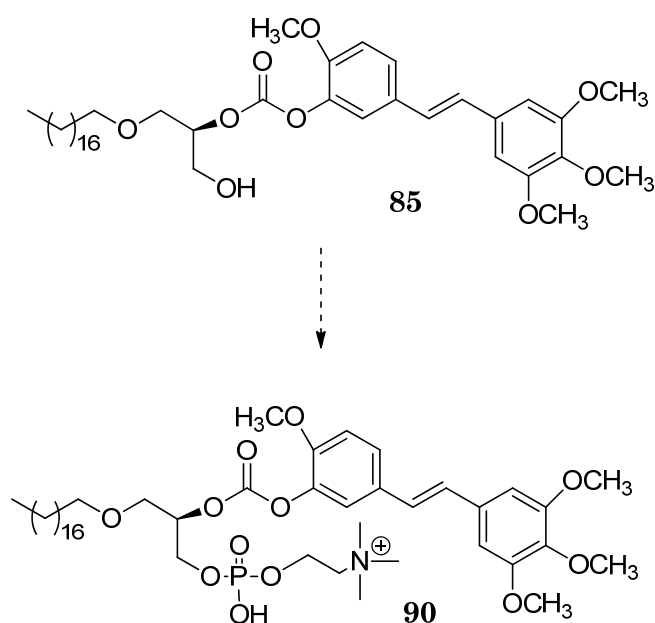
- ❖ La síntesis tanto de hippospongida A como de salmahyrtisol A ha requerido la introducción de un grupo hidroxilo en disposición α en la posición C-18 del esqueleto salmahyrtisano. Después de intentar inversiones de Mitsunobu desde **44** y biorreducciones desde la cetona **43**, finalmente la inversión se ha conseguido con éxito a partir de **57** por introducción de un buen grupo saliente en C-18 y posterior reacción S_N2 .



- ❖ Se han sintetizado los estilbenoides **69** y **77**.



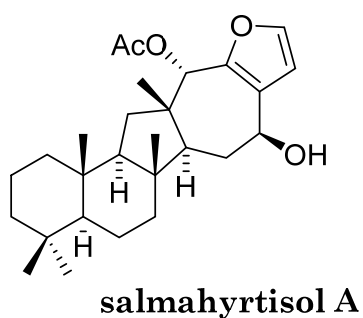
- ❖ Se ha abierto la ruta de transformación de **77** en un híbrido con un éter lipídico antitumoral, derivado de edelfosina, habiendo llegado hasta el intermedio **85** en el que aún queda por introducir la unidad de fosfocolina para llegar a **90**.



- ❖ Se han llevado a cabo pruebas de actividad biológica de los compuestos sintetizados frente a distintas líneas de células antitumorales concluyéndose:

- **Salmahyrtisanos**

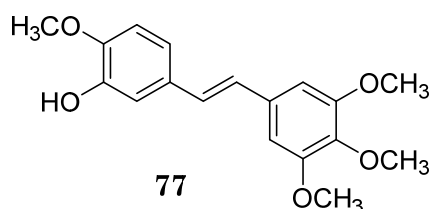
De todos los compuestos de esqueleto salmahyrtisano ensayados el que ha resultado más activo ha sido salmahyrtisol A.



Cell Line	GI50
A549	4.7E-06
HBL-100	8.3E-07
HeLa	5.8E-07
SW1573	1.7E-06
T-47D	5.2E05
WiDr	7.7E-05

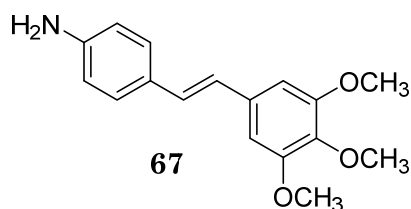
- **Estilbenoides**

El estilbeno **77** ha resultado muy activo frente a diferentes líneas celulares de tumores humanos.



Cell Line	GI50
A549	5.1E-08
HeLa	2.7E-09
SW1573	1.2E08
T-47D	9.7E-06

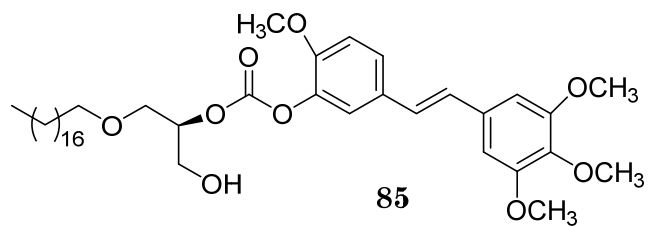
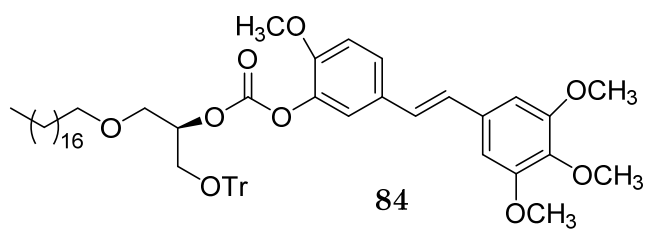
Así mismo el estilbenoide **67** que presenta una agrupación amina también manifiesta una moderada actividad.



Cell Line	GI50
A549	1.6E-06
HeLa	6.8E-07
SW1573	5.3E-06
T-47D	1.7E-06

- ***Bioconjugados***

La introducción en el estilbenoide **77** de un éter lipídico antitumoral unido por un “linker” de carbonato para llegar a **84**, hace que disminuya la actividad frente al correspondiente estilbenoide libre **77**. Si bien en este apartado falta por evaluar la actividad de **85** e introducir la unidad de fosfocolina presente en edelfosina y realizar posteriormente pruebas de actividad.



Cell Line	GI50
A549	3.3E-05
HBL-100	2.4E-06
HeLa	2.2E-06
SW1573	5.2E-06
T-47D	8.1E-05
WiDr	7.2E-05

NUMERACIÓN DE COMPUESTOS

