

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica**



**ISOPRENILFLAVONOIDES:  
SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

**Mónica de Román Calle**

**Septiembre 2008**

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. Julio González Urones**, a quien quiero expresar mi agradecimiento por haberme brindado la oportunidad de poder realizar la tesis en este departamento, **D. Isidro Sánchez Marcos**, que ha sido mi guía en la asignación de los compuestos, echaré de menos nuestras sesiones de espectroscopia..., y **D<sup>a</sup>. Pilar Basabe Barcala**, con la que he compartido las alegrías y algún que otro disgusto de la química, así como otros momentos inolvidables, has sido mi piedra angular durante estos años, muchísimas gracias por todo.

Quiero agradecer a los doctores D. David Díez Martín, D. Narciso Martín Garrido, D<sup>a</sup>. Rosalina Fernández Moro y D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Sexmero Cuadrado, los buenos consejos que siempre me han ofrecido. También quiero expresar mi agradecimiento a los doctores D<sup>a</sup>. Anna Lithgow, del Servicio de RMN, D<sup>a</sup>. 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 en todo momento.

De manera especial quiero agradecer al Dr. D. Faustino Mollinedo, del Instituto del Cáncer de la Universidad de Salamanca, la realización de las actividades biológicas.

Me gustaría agradecer a todos y cada uno de mis compañeros de laboratorio, que han sido mi segunda familia durante todo este tiempo. Gracias a los que estuvieron en mis inicios: Noelia, Pilar F. y Wences; a los que estaban en mis comienzos y siguen por aquí adoctrinando con sus sabios consejos: Pilar G.; a los que se incorporaron más tarde pero ya se fueron: Marta C. y Piedad; a los *miembros de la secta*: Álvaro, Almudena y Lourdes; a las futuras *sectarias*: Ana G. e Isabel; a los que vinieron de tierras muy muy lejanas: Magda; a los que tras un paréntesis volvieron con una beca bajo el brazo: M<sup>a</sup> Rosa; a las *chicas de la bomba*: Marta R. y Ana B.; al profesor con el que hemos compartido laboratorio: Jesús; a las charras que se fueron a tierras vascas y regresaron: M<sup>a</sup> José G. y Mercedes; a los guardias civiles: Miguel y Sergio; a los que se encuentran en tierras lejanas: Alberto y Belén; a los que trabajaron en el laboratorio del otro lado: Alfonso, Imanol, Enrique y David; a los más jovencillos: Carlos y M<sup>a</sup> Fé, y a las “pilaricas”: Olga, Araceli y Patricia, con las que he compartido laboratorio, trabajo, consejos y también muchas risas.

También quiero agradecer a Marisol y a M<sup>a</sup> José P. la ayuda en el “papeleo” y material, así como consejos y buenos momentos.

*No os olvidaré...*

*A mis padres, mi hermana Silvia,  
mi cuñado Carlos, mi abuela  
y a toda mi familia,  
siempre me habéis animado a seguir adelante,  
especialmente en los días no tan buenos,  
sin vosotros nunca habría llegado hasta aquí.*

*Y a Gonzalo,  
gracias por aguantar mis charlas de química  
pero, sobre todo,  
gracias por tu paciencia y confianza en mí.*

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica**

**ISOPRENILFLAVONOIDES:  
SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Trabajo para optar al grado de Doctor en  
Ciencias Químicas presentado por:

**Mónica de Román Calle**

Visado en Salamanca

Julio 2008

Fdo. Julio González Urones	Fdo. Pilar Basabe Barcala	Fdo. Isidro Sánchez Marcos
Catedrático de Química Orgánica	Prof. Titular de Química Orgánica	Prof. Titular de Química Orgánica

## ***ÍNDICE***

---

<b>ÍNDICE</b>	I
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	III
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. PRENILFLAVONOIDES</b>	7
<b>2.1 Estructuras generales de los flavonoides</b>	9
<b>2.2 Isoprenilflavonoides</b>	23
2.2.1 Distribución natural y variación estructural de prenilflavonas, prenilflavonoides y prenilchalconas	25
2.2.2 Biosíntesis	31
2.2.3 Síntesis	38
2.2.4 Actividades biológicas	51
<b>3. ACIL FLOROGLUCINOLES</b>	69
<b>4. OBJETIVOS</b>	77
<b>5. MÉTODOS Y RESULTADOS</b>	81
<b>5.1 Reacciones de alquilación de flavonas y flavonoles</b>	83
5.1.1 Alquilación de crisina con bromuro de geranilo	83
5.1.2 Alquilación de kampferol con bromuro de geranilo	85
5.1.3 Alquilación de kampferol con un bromuro diterpénico	87
<b>5.2 Síntesis de flavonoles</b>	97
5.2.1 Método AFO	98
5.2.2 Condensación de Robinson	98
5.2.3 Reordenamiento de Baker-Venkataraman	99
<b>5.3 Síntesis de denticulaflavonol</b>	101
5.3.1 Obtención de $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona	103
5.3.2 Alquilación de $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona con el bromuro diterpénico: síntesis de <b>36</b>	104
5.3.3 Acilación de <b>36</b> , reordenamiento de Baker-Venkataraman y formación del esqueleto de flavonol	105
<b>5.4 Síntesis de macarangin</b>	113
<b>5.5 Reacciones de alquilación de floroacetofenona</b>	117
<b>5.6 Síntesis de panduratin A</b>	125
<b>6. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS</b>	139

<b>7. TABLAS DE <sup>13</sup>C RMN</b>	147
<b>8. TABLAS DE BIDIMENSIONALES</b>	185
<b>9. PARTE EXPERIMENTAL</b>	213
<b>10. ESPECTROSCOPIA</b>	299
<b>11. CONCLUSIONES</b>	441
<b>12. NUMERACIÓN DE COMPUESTOS</b>	445

## ***ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS***



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

- Ac acetilo
- Ac<sub>2</sub>O anhídrido acético
- AcOEt acetato de etilo
- AcOH ácido acético
- AMV ácido mevalónico
- $[\alpha]_D^{22}$  rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y a 22 °C
- BHT 2,6-di-*terc*-butil-*para*-cresol
- [bpy][Br] bromuro de *N*-butilpiridinio
- *t*-BuOH *terc*-butanol
- Bn bencilo
- *n*-BuLi *n*-butillitio
- Bz benzoilo
- cGMP guanosín monofosfato cíclico
- col. colaboradores
- COX ciclooxigenasa
- *m*-CPBA ácido *meta*-cloroperbenzoico
- *c/u* cada uno
- Cy ciclohexil
- d doblete
- DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCM diclorometano
- dd doble doblete
- DDQ 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

- DEAD dietilazadicarboxilato
- DEPT Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- DGAT diacilglicerol-acil-transferasa
- DHP 3,4-dihidro-2*H*-pirano
- DMAPP dimetilalil pirofosfato
- DMSO dimetilsulfóxido
- DNA ácido desoxirribonucleico
- DPPH 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo
- EI impacto electrónico
- eq. equivalentes
- Et etilo
- ESI Electrospray Ionization
- eV electrón-Voltio
- $\delta$  desplazamiento químico
- F.A.B. Fast Atom Bombardement
- fod 2,2-dimetil-6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-3,5-octadiona
- FT transformada de Fourier
- HIV Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- HMBC Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- HMPA hexametilfosforamida
- HMQC Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- HOMO orbital molecular ocupado de más alta energía
- HPLC cromatografía líquida de alta resolución
- HRMS espectrometría de masas de alta resolución
- HSV virus del herpes simple
- Hz hertzios
- IPP isopentenil pirofosfato
- IR infrarrojo
- *J* constante de acoplamiento

- LAH hidruro de aluminio y litio
- LDL lipoproteínas de baja densidad
- LiHDMS hexametildisilazida de litio
- LOX lipooxigenasa
- LUMO orbital molecular libre de más baja energía
- $\lambda$  longitud de onda
- M molar
- m multiplete
- MDR MultiDrug Resistance (resistencia a multifármacos)
- MEM metoximetilen
- MeOH metanol
- Mes mesitilen o trimetilbencil
- mg miligramo
- mL mililitro
- mm milímetro
- mmol milimol
- ms milisegundo
- MW microondas
- m/z masa/carga
- nm nanómetro
- NQ01 gen Nad(P)H-oxiquinonareductasa
- NS3 Non-Structural 3 (proteasa no estructural tipo 3)
- PDBs pirrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepinas
- PDE5 fosfodiesterasa 5
- P.f. punto de fusión
- Pgp P-glicoproteína
- Ph fenilo
- Pi piridina
- PIDA fenil-yodo(III)-diacetato

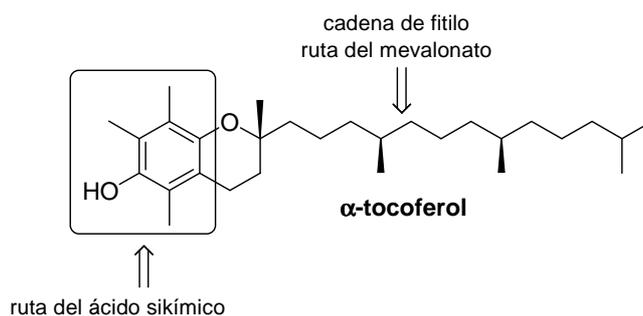
- Piv 2,2-dimetilpropanoilo
- PMBz *para*-metoxibenzoilo
- PPI ión pirofosfato
- ppm partes por millón
- PTB1B proteína tirosina fosfatasa 1B
- p/v peso/volumen
- q quintuplete
- QR quinina reductasa
- RMN resonancia magnética nuclear
- s singlete
- SAM *S*-adenosin metionina
- SAR relaciones estructura-actividad
- t triplete
- t.a. temperatura ambiente
- TBS *terc*-butildimetilsilil
- THF tetrahidrofurano
- TLC cromatografía de capa fina
- TM tamiz molecular
- TMSCHN<sub>2</sub> trimetilsilildiazometano
- TOF Time Of Flight
- *p*-TsOH ácido *para*-toluensulfónico
- u.m.a. unidades de masa atómica
- UV ultravioleta
- v frecuencia
- W vatios
- °C grado centígrado

## ***1. INTRODUCCIÓN***



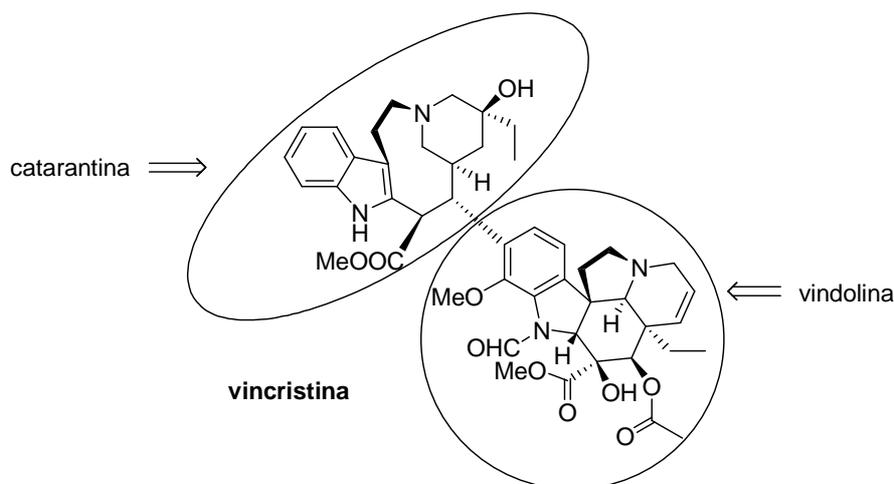
Una aproximación muy prometedora al desarrollo de nuevos compuestos con utilidad tanto en Medicina como en Agroquímica, es la introducción del concepto de compuestos híbridos. La propia naturaleza, en su diversidad estructural, combina dos o más productos naturales para formar híbridos<sup>1</sup>.

Son muchos los ejemplos que podríamos encontrar entre los productos naturales biológicamente activos cuyas estructuras corresponden a híbridos de compuestos procedentes de dos o más rutas biogénicas. Como ejemplo podríamos citar el  $\alpha$ -tocoferol y la vincristina.



El  $\alpha$ -tocoferol, perteneciente al grupo de la vitamina E, contiene una unidad fenólica (biosintéticamente derivada del ácido sikímico) y una cadena terpénica proveniente de la ruta del mevalonato. La parte terpénica interacciona con la membrana celular y la fracción fenólica constituye un atrapador de radicales.

<sup>1</sup> Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.



La vincristina, alcaloide aislado de *Vinca rosae Linn*, es un antitumoral híbrido de catarantina (indol alcaloide del grupo *Iboga*) y vindolina (alcaloide del grupo *Aspidosperma*). Este alcaloide se utiliza en el tratamiento de leucemias linfáticas con un 60% de éxito.

Muchos de los compuestos naturales de biogénesis mixta, considerados como híbridos, exhiben actividades biológicas que modulan, controlan o transforman las actividades de los segmentos individualmente<sup>2</sup>.

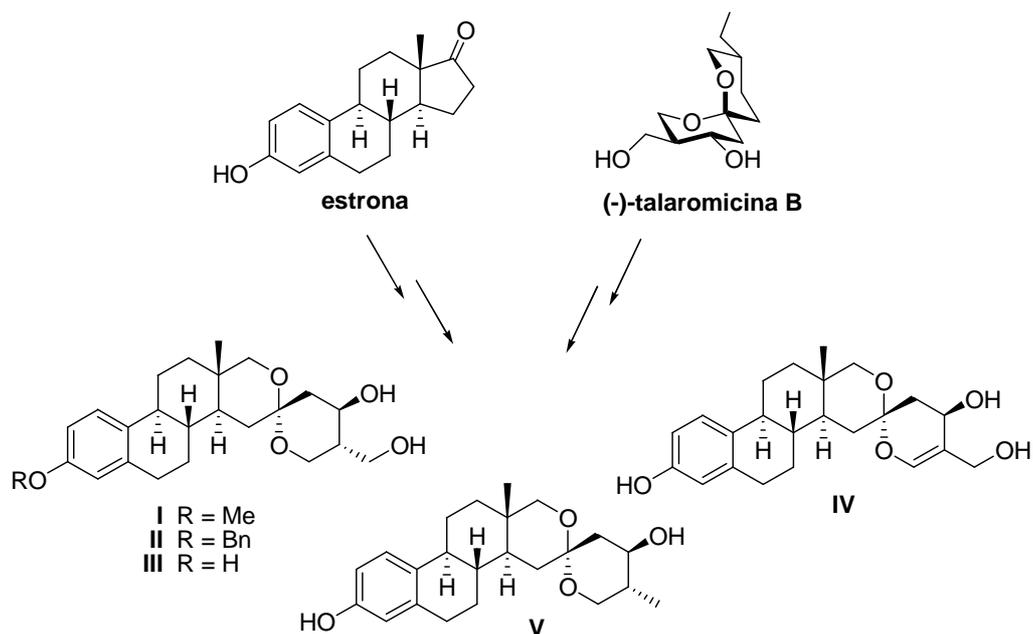
Resulta pues altamente interesante el acceso a tales híbridos, bien aislándolos de la fuente natural o bien a través del camino sintético.

Los esteroides, debido a su capacidad de penetrar en la membrana celular y de enlazarse a los receptores hormonales, constituyen una interesante plataforma para la construcción de moléculas híbridas mediante su unión a otras biomoléculas.

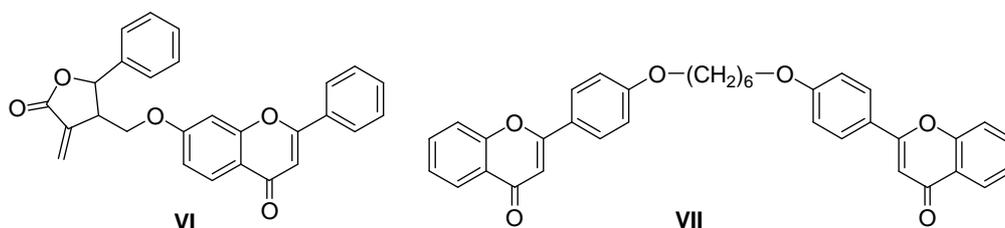
En este sentido son interesantes los trabajos de Tietze y col.<sup>3</sup>, que han llevado a cabo la síntesis de compuestos inspirados en la integración de una unidad de estrona con la micotoxina (-)-talaromicina para obtener una nueva clase de productos espiroacéticos híbridos que presentan interesantes actividades anticancerígenas. (I-V)

<sup>2</sup> Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 324.

<sup>3</sup> Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wölfling, J.; Fecher, A.; Nöbel, T.; Petersen, S.; Schuberth, I.; Wulff, C. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3755.



Recientemente se han llevado a cabo estudios sobre la actividad biológica de moléculas sintéticas híbridas de flavonoides y otras unidades activas. Así se han evaluado las actividades citotóxicas<sup>4</sup> de  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolactonas acopladas a una unidad de flavona, como **VI**, o de bisflavona, como **VII**, en la que la distancia entre las unidades de los cromóforos es crítica para la actividad anticancerígena, probablemente debido a sus propiedades altamente lipofílicas.

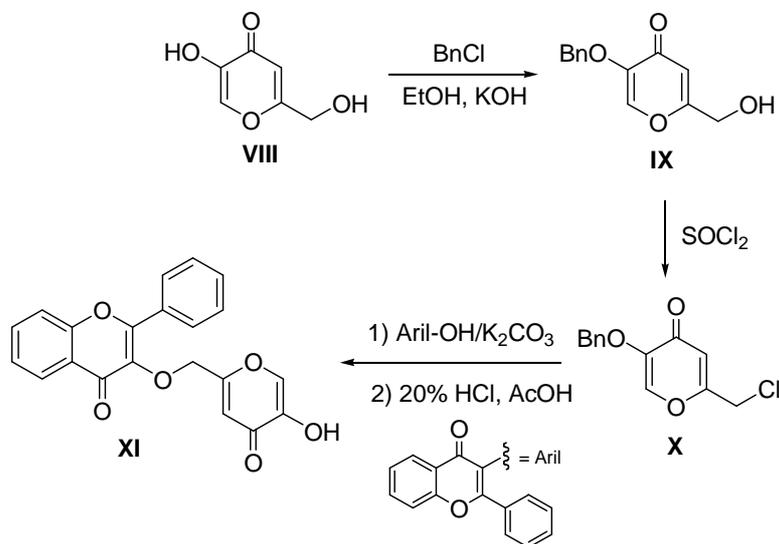


También se han puesto de manifiesto las interesantes propiedades citotóxicas de compuestos en los que se asocia un agente quelatante de metales con una flavona<sup>5</sup>. Así el ácido kójico, **VIII**, aislado de productos de fermentación de varias especies de

<sup>4</sup> a) Chen, Y.-L.; Chen, I.-L.; Tzeng, C.-C. *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 989; b) Wang, T.-C.; Zhao, Y.-L.; Liou, S.-S. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1382.

<sup>5</sup> Chen, Y.-L.; Chen, P.-H.; Chung, C.-H.; Li, K.-C.; Jeng, H.-Y.; Tzeng, C.-C. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 778.

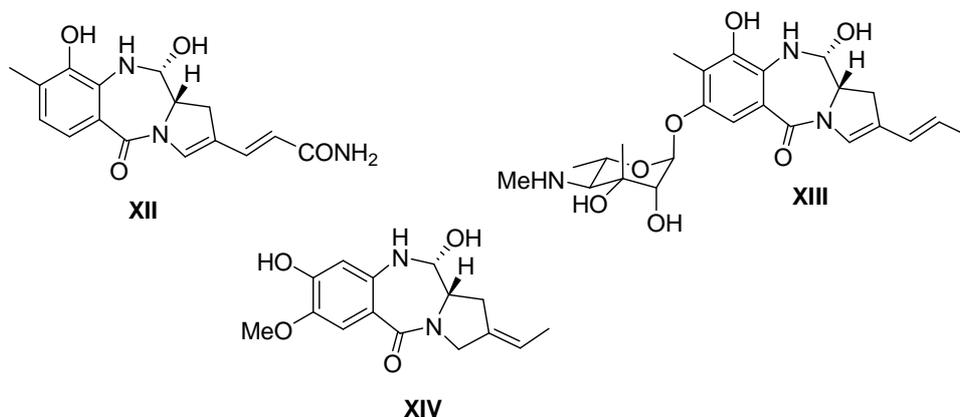
*Aspergillinas*, inhibe la tirosinasa por quelatación del cobre. A partir de ácido kójico, **VIII**, se han obtenido compuestos en los que esta molécula se asocia a unidades de flavona para conducir a interesantes compuestos citotóxicos como **XI**. (**Esquema 1**)



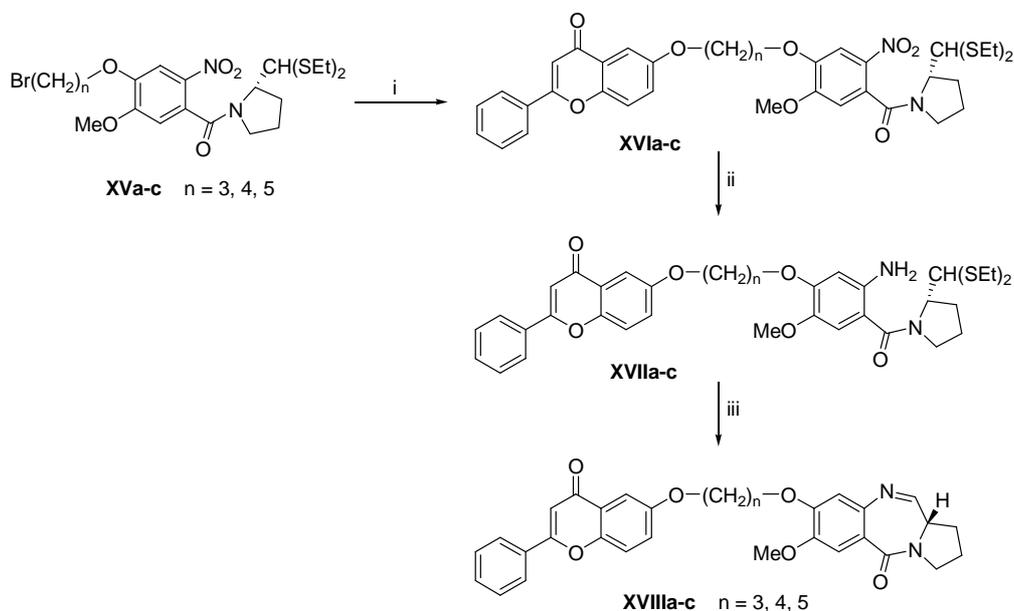
Esquema 1

El compuesto **IX**, obtenido por bencilación de ácido kójico, se trata con  $\text{SOCl}_2$  obteniéndose **X** en un rendimiento global del 70%. La condensación de **X** con Aril-OH y posterior desprotección del grupo bencílico da lugar al compuesto **XI**.

Las pirrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBDs) son un grupo de antibióticos antitumorales producidos por varias especies de *Streptomyces*. Entre ellas cabe destacar la antramicina **XII**, sibiromicina **XIII** y tomaymicina **XIV**.



Teniendo en cuenta las propiedades interactivas de los flavonoides con el DNA, así como la actividad anteriormente citada para las benzodiazepinas, se han obtenido compuestos que contienen ambos fragmentos activos enlazados por diferentes cadenas alquílicas como espaciadores<sup>6</sup>. (**Esquema 2**)



**Esquema 2.** Reactivos y condiciones: (i) 6-hidroxi flavona,  $K_2CO_3$ , acetonitrilo, reflujo, 24 h; (ii)  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ , metanol, reflujo, 5 h; (iii)  $HgCl_2$ ,  $CaCO_3$ , acetonitrilo/ $H_2O$ , t.a., 12 h.

Una vez preparado el precursor<sup>7</sup> **XVa-c**, se acopla con una unidad de 6-hidroxi flavona. El nitroacetal se reduce con  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  para dar **XVIIa-c**. La desprotección del grupo tioacetálico conduce a los híbridos deseados **XVIIIa-c**.

De los estudios de bioactividad llevados a cabo, se concluye que la longitud de la cadena lipídica es crítica y, el compuesto **XVIIIa**, con un espaciador de tres carbonos, es el que exhibe actividad significativa para enlazarse al DNA, así como citotoxicidad *in vitro*.

<sup>6</sup> Kamal, A.; Ramu, R.; Ramesh Khanna, G. B.; Saxena, A. K.; Shanmugavel, M.; Pandita R. M. *ARKIVOC* **2005**, 83.

<sup>7</sup> Kamal, A.; Armes, G.; Laxman, N.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Neelima, K.; Kondapi, A. K.; Srinu, V. B.; Nagarajaram, H. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4679.

En nuestro grupo de investigación se viene trabajando desde hace tiempo en la química de los compuestos terpenoides<sup>8</sup> y, también se posee experiencia en el campo de la determinación estructural y síntesis de flavonoides<sup>9</sup>.

Los terpenoides presentan interesantes actividades biológicas entre las que hay que tener en cuenta su potencial terapéutico como antiinflamatorios<sup>10</sup>.

También los flavonoides, ampliamente distribuidos en el reino vegetal, poseen un amplio rango de actividades biológicas<sup>11</sup>: antioxidantes<sup>12</sup>, anticancerígenos<sup>13</sup>, antiinflamatorios<sup>14</sup> y, esencialmente está descrita la actividad estrogénica de las isoflavonas<sup>15</sup>. Están considerados como factores no esenciales en la dieta humana, sin embargo aparecen cada vez más trabajos documentando las relaciones de los flavonoides con la salud humana y sus efectos preventivos contra algunas enfermedades e incluso contra varios tipos de cáncer, estando demostrada su inocuidad en animales de laboratorio.

La consideración de estas propiedades, tanto de terpenoides como de flavonoides, nos motivó al estudio de la síntesis y evaluación biológica de isoprenilflavonoides, aspecto que se tratará en el apartado siguiente.

---

<sup>8</sup> a) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Román, M. de; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838; b) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; Román, M. de; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8939; c) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Mollinedo, F. *Synlett* **2007**, *13*, 2017; d) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; Román, M. de; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

<sup>9</sup> a) Síntesis de glicósidos de flavonoides con actividad antiosteopénica. Tesis doctoral Carlos Fernández-Llamazares. Universidad de Salamanca, **2001**; b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Gómez, B.; Basabe, P. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3687; c) Pascual Teresa, J. de; Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Nuñez, L.; Basabe, P. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2805.

<sup>10</sup> Heras, B. de las; Rodríguez, B.; Boscá, L.; Villar, A. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 171.

<sup>11</sup> Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481.

<sup>12</sup> (a) Pietta, P. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035; (b) Nijveldt, R. J.; Nood, E. van; Hoorn, D. E. C. van; Boelens, P. G.; Norren, K. van; Leeuwen, P. A. M. van *Am. J. Clin. Nut.* **2001**, *74*, 418; (c) Miliuskas, G.; Beek, T. A. van; Waard, P. de; Venskutonis, R. P.; Sudhölter, E. J. R. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 168; (d) Šmejkal, K.; Grycová, L.; Marek, R.; Lemière, F.; Jankovská, D.; Forejtníková, H.; Vančo, J.; Suchý, V. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1244.

<sup>13</sup> Yanling, L.; Fang, H.; Wenfang, X. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 663.

<sup>14</sup> Nakatsuka, T.; Tomimori, Y.; Fukuda, Y.; Nukaya, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3201.

<sup>15</sup> Ketcha Wanda, G. J. M.; Njamen, D.; Yankep, E.; Tagatsing Fotsing, M.; Tanee Fomum, Z.; Wober, J.; Starcke, S.; Zierau, O.; Vollmer, G. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 139.

## ***2. PRENILFLAVONOIDES***



Este capítulo se estructura en los siguientes apartados:

## 2.1 ESTRUCTURAS GENERALES DE LOS FLAVONOIDES

## 2.2 ISOPRENILFLAVONOIDES

2.2.1 Distribución natural y variación estructural de prenilflavonas, prenilflavonoles y prenilchalconas

2.2.2 Biosíntesis

2.2.3 Síntesis

2.2.4 Actividades biológicas

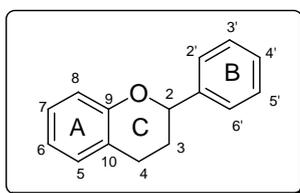


## 2.1 ESTRUCTURAS GENERALES DE LOS FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen un amplio grupo de productos naturales fenólicos que se encuentran en las plantas, bien en forma libre o de glicósidos<sup>31</sup>.

Como derivados fenólicos son fundamentalmente ácidos, propiedad que puede utilizarse a menudo para separarlos de otros constituyentes de los extractos de las plantas por ser solubles en medios acuosos alcalinos.

La estructura básica general de los flavonoides más ampliamente distribuidos está formada por dos anillos bencénicos, anillos A y B, y en medio un heterociclo, anillo C, del tipo piránico o pirona. Se clasifican en función de la presencia de un doble enlace entre los carbonos C-2 y C-3, la ausencia o no de un carbonilo en la posición C-4 y grupos hidroxilos en este anillo C. En la estructura de los flavonoides, normalmente se encuentra un grupo fenilo (anillo B) en la posición C-2 del anillo C, excepto cuando se trata de isoflavonas que se encuentra en la posición C-3 de este anillo.



A continuación se describen las características de cada uno de estos grupos, indicando alguno de los derivados más significativos de cada uno de ellos y alguna de sus propiedades más importantes<sup>32,33</sup>.

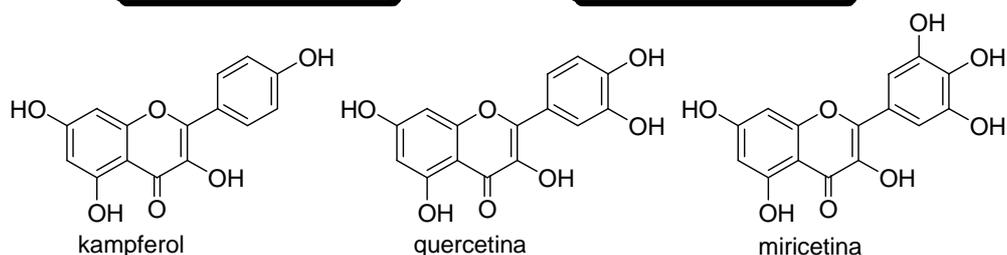
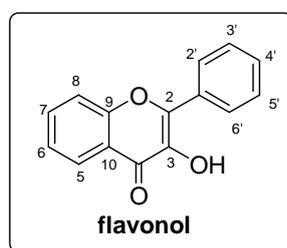
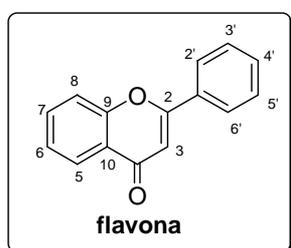
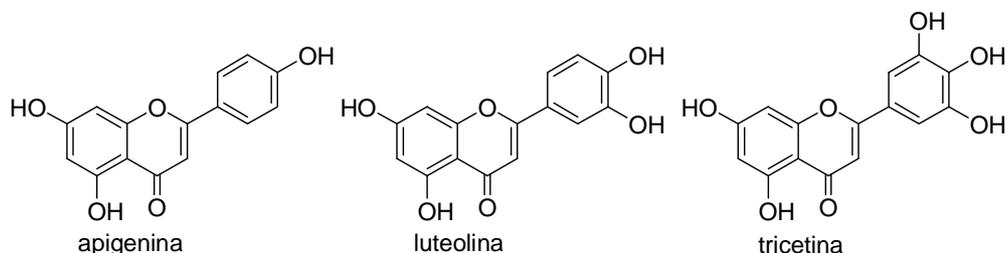
<sup>31</sup> a) Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry, H. "The Flavonoids" ed. Chapman and Hall, 1ª ed., Londres, **1975**; b) Harborne, J. B.; Mabry, T. J. "The Flavonoids. Advances in Research" ed. Chapman and Hall, 1ª ed., Londres, **1982**; c) Harborne, J. B. "The Flavonoids. Advances in Research since 1986" ed. Chapman and Hall, 1ª ed., Londres, **1994**.

<sup>32</sup> "Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications." Eds. Andersen, Ø. M.; Markham, K. R. CRC Press, Taylor & Francis, Londres, **2006**.

<sup>33</sup> Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 555.

## I. Flavonas y flavonoles

Representan el grupo más abundante, en diversidad y cantidad, dentro de los flavonoides. Presentan la estructura clásica del esqueleto flavonoide, C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.



Las flavonas (apigenina, luteolina y tricetina)<sup>34</sup> presentan un doble enlace entre las posiciones C-2 y C-3. Los flavonoles (kampferol, quercetina y miricetina)<sup>35</sup> simplemente son flavonas que presentan un grupo hidroxilo en la posición C-3. Ambos se encuentran en la naturaleza con amplia variedad de patrones de sustitución tanto de oxigenación como *O* y *C*-alquilación. A pesar de ser muy distintos tanto biogénica, fisiológica y farmacológicamente, se suelen considerar juntos debido a lo similar de su química, tanto en síntesis como en reactividad. Presentan una gran variedad de actividades como protectores frente a la radiación UV, inhibidores del

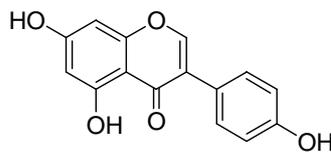
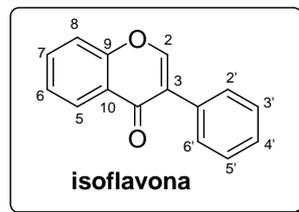
<sup>34</sup> Harborne, J. B. "Comparative Biochemistry of the Flavonoids" ed. Academic Press, Londres, **1967**.

<sup>35</sup> Geissman, T. A. "The Chemistry of the Flavonoid Compounds" ed. Pergamon Press, Oxford, **1962**.

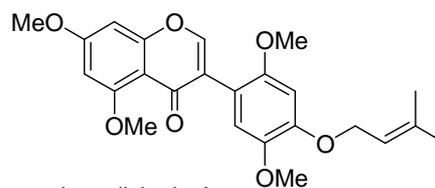
apetito de insectos, atractores de insectos polinizadores y, como vasodilatadores coronarios y antioxidantes en mamíferos, entre otras.

## II. Isoflavonas

Constituyen el grupo más extenso de los isoflavonoides naturales. Presentan una estructura básica de 3-fenilbenzopirona. Se conocen gran variedad de estos compuestos, tanto en el patrón de oxidación como con presencia de cadenas isoprénicas en los anillos, que forman a su vez anillos piránicos o furánicos con los sustituyentes oxigenados.



genisteína



brandisianin A

Sin duda el ejemplo más significativo es la genisteína (5,7,4'-trihidroxiisoflavona), que presenta una gran actividad estrogénica<sup>36</sup>.

Recientemente se ha aislado brandisianin A, una isoflavona prenilada, de las hojas de *Millettia brandisiana*<sup>37</sup>.

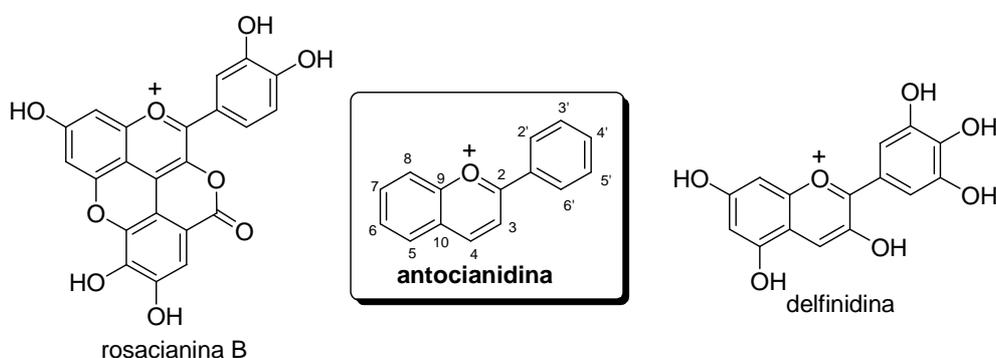
<sup>36</sup> Choi S. Y.; Ha, T. Y.; Ahn, J. Y.; Kim, S. R.; Kang, K. S.; Hwang, I. K.; Kim, S. *Planta Med.* **2008**, *74*, 25.

<sup>37</sup> Pancharoen, O.; Athipomchai, A.; Panthong, A.; Taylor, W. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 835.

### III. Antocianidinas

Las antocianidinas presentan diferentes patrones de sustitución, tanto en el anillo A como en el anillo B, dando lugar a una gran variedad de estos compuestos como rosacianina B<sup>38</sup>, que es la primera antocianidina aislada con sustitución en C-4, y delphinidina, la cual posee importantes propiedades antiangiogénicas que pueden ayudar a la prevención y tratamiento del cáncer<sup>39</sup>.

Los glicósidos de estos compuestos, solubles en agua y conocidos como antocianinas, son muy importantes debido a que están relacionados, principalmente, con la coloración azul de las plantas, en especial de flores y frutos, jugando un papel fundamental en los procesos de polinización como atractores de los insectos.



### IV. Flavanonas y dihidroflavonoles

Las flavanonas presentan un esqueleto básico de 2-fenilbenzopiran-4-ona y un centro estereogénico en C-2 que generalmente es *S*, como en naringenina, la cual presenta actividad anticancerígena<sup>40</sup>, entre otras, y lonchocarpol A, que posee actividad antibacteriana<sup>41</sup> y antimalárica<sup>42</sup>.

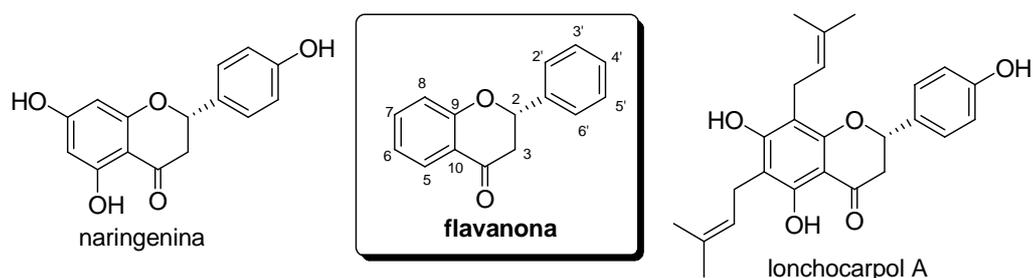
<sup>38</sup> Fukui, Y.; Kusumi, T.; Masuda, K.; Iwashita, T.; Nomoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2637.

<sup>39</sup> Lamy, L.; Blanchette, M.; Michaud-Levesque, J.; Lafleur, R.; Durocher, Y.; Moghrabi, A.; Barrette, S.; Gingras, D.; Béliveau, R. *Carcinogenesis* **2006**, *27*, 989.

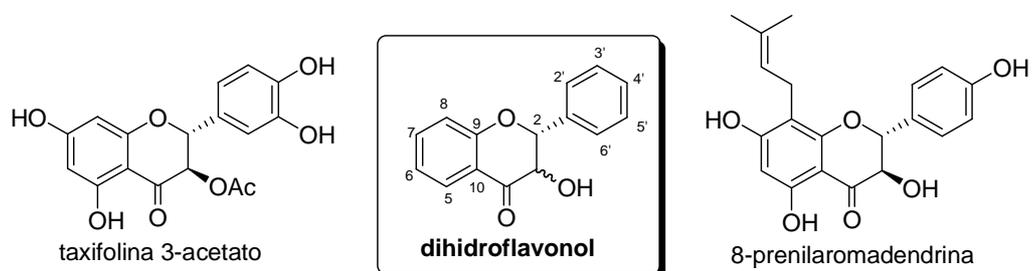
<sup>40</sup> Ekambarama, G.; Rajendrana, P.; Mageshb, V.; Sakthisekarana, D. *Nutr. Res.* **2008**, *28*, 106.

<sup>41</sup> Salvatore, M. J.; King, A. B.; Graham, A. C.; Onishi, H. R.; Bartizal, K. F.; Abruzzo, G. K.; Gill, C. J.; Ramjit, H. G.; Pitzenberger, S. M.; Witherup, K. M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *65*, 640.

<sup>42</sup> Khaomek, P.; Ichino, C.; Ishiyama, A.; Sekiguchi, H.; Namatame, M.; Ruangrunsi, N.; Saifah, E.; Kiyohara, H.; Otoguro, K.; Satoshi, O.; Haruki, Y. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 217.



Dentro del grupo de las flavanonas se encuentran los dihidroflavonoles o 3-hidroxiflavanonas, con esqueleto 2-fenil-3-hidroxibenzopiran-4-ona, que presentan dos centros estereogénicos, siendo *R* en C-2 y, tanto *R* como *S* en C-3, como en taxifolina 3-acetato<sup>43</sup> y 8-prenilaromadendrina<sup>44</sup>.



Ambos tipos de compuestos son muy interesantes desde el punto de vista biosintético debido a que son intermediarios claves en la biogénesis de los flavonoides.

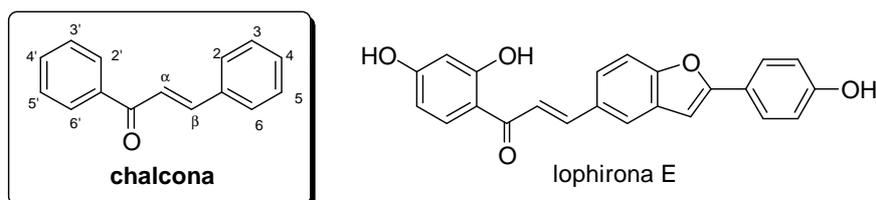
Junto a estos grupos aparecen otros grupos también considerados flavonoides que son menos frecuentes como son:

<sup>43</sup> Wollenweber, E.; Roitman, J. N. *Naturforsch* **1991**, *46c*, 325.

<sup>44</sup> Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1815.

## V. Chalconas

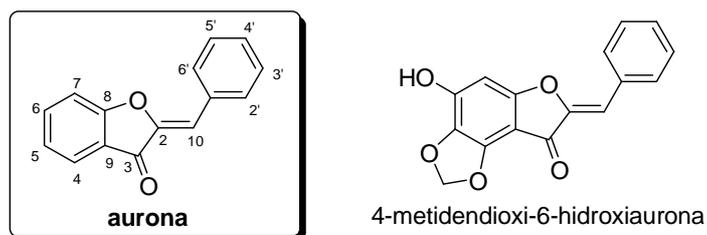
Se consideran flavonoides de cadena abierta, en los cuales los dos anillos aromáticos están unidos por un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, como en lophirona E<sup>45</sup>. En estos compuestos cabe destacar que la numeración está invertida con respecto al resto de los flavonoides.



Además de su importancia biosintética, estos compuestos presentan en el estado natural un color amarillo brillante, siendo los responsables en cierta medida de este color en las flores de las plantas.

## VI. Auronas

Químicamente se basan en un sistema de 2-bencilidenbenzofuran-3-ona, con una estereoquímica *Z* del doble enlace, como 4,5-metilendioxi-6-hidroxiaurona<sup>46</sup>. Para estos compuestos se emplea la numeración habitual pero, hay que resaltar que C-4 corresponde al que biogenéticamente se señalaba como 5.



Generalmente estos compuestos no son muy abundantes encontrándose fundamentalmente en las flores, tronco y hojas de las plantas. Son compuestos coloreados, que confieren el tono amarillo-naranja a las flores. Además del papel que

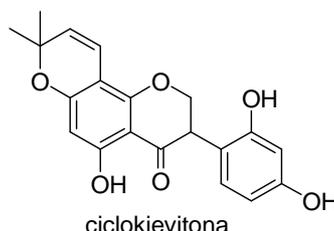
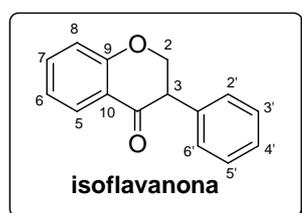
<sup>45</sup> Tih, R. G.; Sondengam, B. L.; Martin, M. T.; Bodo, B. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 284.

<sup>46</sup> Pare, P. W.; Dmitreva, N.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1991**, 30, 1133.

desempeñan en la pigmentación, poseen actividad como antivirales, antiparasitarios, antifúngicos y antidiabéticos<sup>47</sup>.

## VII. Isoflavanonas

Es un grupo mucho menos numeroso que las isoflavonas. Presentan un centro estereogénico habiéndose aislado compuestos tanto de configuración *3S* como *3R*, resultado en muchos casos de la sencilla epimerización de ese centro incluso en condiciones suaves. Se han aislado compuestos naturales (por ejemplo ciclokievitona<sup>48</sup>) que poseen ambas configuraciones. Presentan propiedades como antifúngicos y antibióticos.



## VIII. Isoflavanos, isoflav-3-enos e isoflavanoles

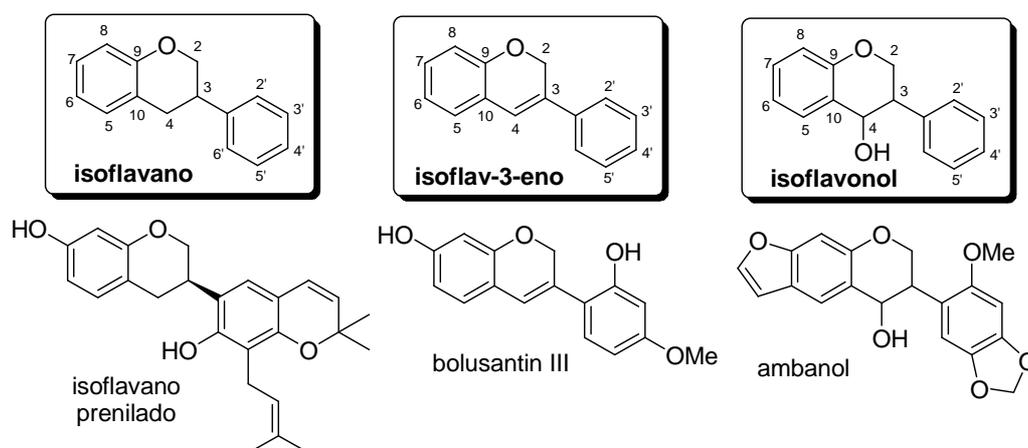
Son grupos de compuestos muy reducidos, conociéndose pocos ejemplos en general.

Los isoflavanos se encuentran en plantas, oxigenados en las posiciones C-7, C-2' y C-4'. En el carbono C-3 se conocen tanto configuraciones *3S* como *3R*. Recientemente se ha aislado un isoflavano prenilado, (*3R*)-2',7-dihidroxi-3'-(3-metilbut-2-enil)-2''',2'''-dimetilpirano[6''',5''':4',5']isoflavano, que es inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B<sup>49</sup>.

<sup>47</sup> Atta-Ur-Rahman; Choudhary, M. I.; Hayat, S.; Khan, A. M.; Ahmed, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 105.

<sup>48</sup> O'Neill, M. J.; Adesanya, S. A.; Roberts, M. F.; Pantry, I. R. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1315.

<sup>49</sup> Jang, J.; Na, M.; Thuong, P. T.; Njamen, D.; Mbafor J. T.; Fomum, Z. T.; Woo, E.-R.; Oh, W. K. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 85.



Los isoflav-3-enos son compuestos muy raros en la naturaleza, conociéndose sólo unos pocos aislados de plantas. Bolusantin III, un isoflav-3-eno recientemente aislado de una fuente natural, presenta actividad antibacteriana y antioxidante<sup>50</sup>.

Los isoflavonoles son también poco abundantes y además son compuestos inestables, dado que eliminan rápidamente una molécula de agua para transformarse en isoflav-3-enos o ciclan para formar pterocarpanos. Sólo se conocen unos pocos naturales: entre los cuales el primero que se aisló fue el ambanol<sup>51</sup>.

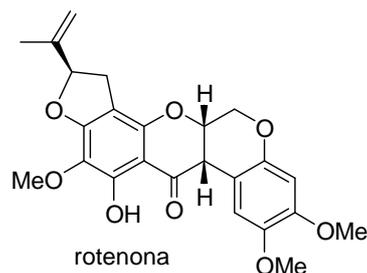
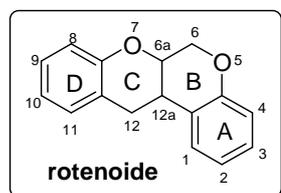
## IX. Rotenoides

Este grupo se caracteriza por la inclusión de un nuevo anillo heterocíclico con un átomo de carbono adicional. La naturaleza biosintetiza estos compuestos mediante una ciclación oxidativa de 2'-metoxiisoflavonas. No siguen la forma sistemática de nomenclatura de flavonoides y su sistema de numeración también es distinto al de las isoflavonas.

La configuración de los carbonos 6a y 12a es en la mayoría de los casos *S*. También es frecuente que presenten una cadena isoprénica o un derivado de ella en el anillo D. Se suelen aislar de las raíces de las plantas.

<sup>50</sup> Erasto, P.; Bojase-Moleta, G.; Majinda, R. R. T. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 875.

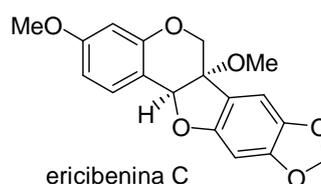
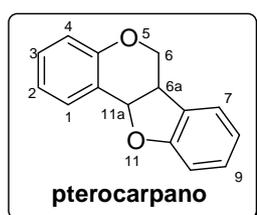
<sup>51</sup> Oberholzer, M. E.; Rall, G. J. H.; Roux, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1165.



Como ejemplo destacado se podría citar la rotenona, que presenta una potente actividad inhibidora de la oxidación mitocondrial en insectos y peces, lo cual la hace muy tóxica para estos animales. Recientemente se ha comprobado que tras la inyección de este rotenoide en ratas, éstas desarrollan los síntomas de la enfermedad de Parkinson<sup>52</sup>. Esto permite obtener un nuevo modelo en el que estudiar posibles tratamientos para esta enfermedad, así como verificar la idea de que la exposición continuada a pesticidas influye en el desarrollo de la enfermedad.

## X. Pterocarpanos

Contienen un sistema tetracíclico en el cual hay una unión oxigenada entre los carbonos C-4 y C-2' del esqueleto básico, si bien los pterocarpanos presentan una numeración diferente a la numeración habitual de los flavonoides. Aunque contienen dos centros estereogénicos, sólo las configuraciones 6aR, 11aR y 6aS, 11aS son estéricamente posibles, observándose una u otra indistintamente en la naturaleza.



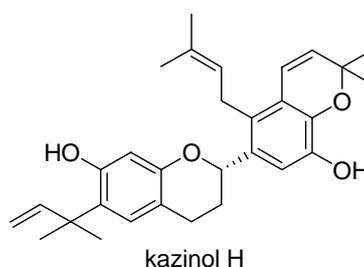
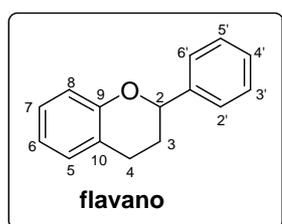
Estos compuestos están relacionados con la actividad antifúngica de ciertas plantas. Uno de los últimos pterocarpanos naturales aislados es la ericibenina C<sup>53</sup>.

<sup>52</sup> Caboni, P.; Todd B.; Sherer, T. B.; Zhang, N.; Taylor, G.; Hye Me Na, H. M.; Greenamyre, J. T.; Casida J. E. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, *17*, 1540.

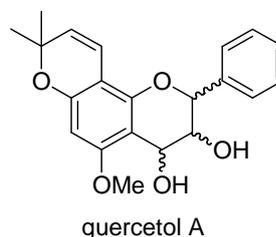
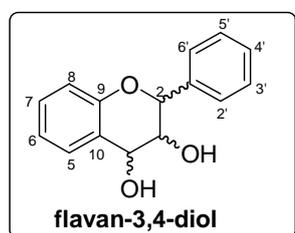
<sup>53</sup> Matsuda, H.; Morikawa, T.; Xu, F. M.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M. *Planta Med.* **2004**, *70*, 1201.

## XI. Flavanos y flavan-3,4-dioles

Los flavanos son un grupo muy reducido de compuestos, de los cuales sólo se conocen unos pocos en la naturaleza (kazinol H<sup>54</sup>), tanto con configuración 2*S* como 2*R*. Presentan actividad como inhibidores de enzimas.



Los flavan-3,4-dioles, como quercetol A<sup>55</sup>, son unos compuestos incoloros que también reciben el nombre de leucoantocianidinas o proantocianidinas monómeras, ya que cuando se les calienta con ácidos minerales se transforman en antocianidinas, que son compuestos coloreados. Presentan un esqueleto similar al de flavanona pero con el carbonilo de la posición C-4 reducido a hidroxilo y tres centros estereogénicos C-2, C-3 y C-4, que pueden ser *R* o *S* cada uno respectivamente.

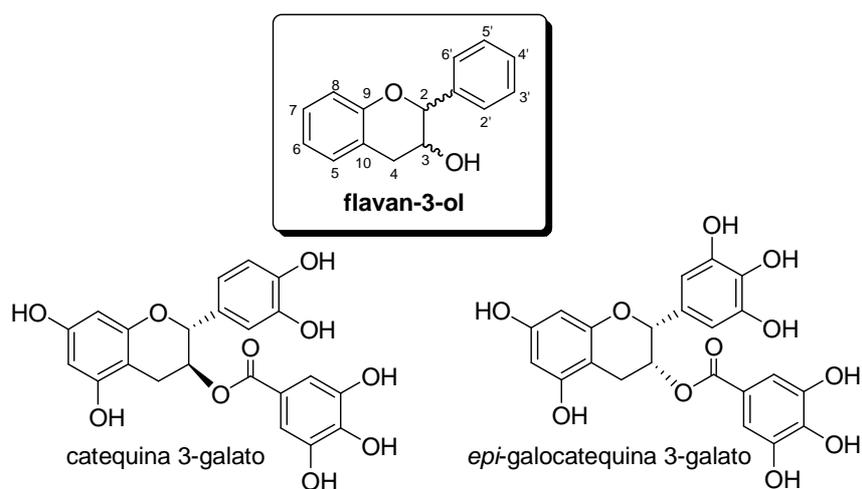


<sup>54</sup> Ikuta, J.; Hano, Y.; Nomura, T.; Kawakami, Y.; Sato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1968.

<sup>55</sup> Gómez-Garibay, F.; Quijano, L.; Calderón, J. S.; Morales, S.; Ríos, T. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 2971.

## XII. Flavan-3-oles

En este caso la posición C-4 aparece totalmente reducida. La nomenclatura de estos compuestos es un tanto diferente a la vista hasta ahora. Estos compuestos poseen dos centros estereogénicos y la configuración usual es 2*R*, 3*S*. Cuando se tiene el epímero en la posición C-3 se antepone el prefijo *epi*-, y si es el epímero en la posición C-2 se antepone el prefijo *ent*-.



A este grupo de compuestos pertenecen las catequinas como catequina 3-galato<sup>56</sup>, y galocatequinas como la *epi*-galocatequina 3-galato<sup>57</sup>.

Presentan actividad antioxidante, anticancerígena y antiinflamatoria<sup>58</sup>. Estos compuestos se encuentran principalmente en las hojas, como por ejemplo en el té verde.

<sup>56</sup> Haslam, E. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1824.

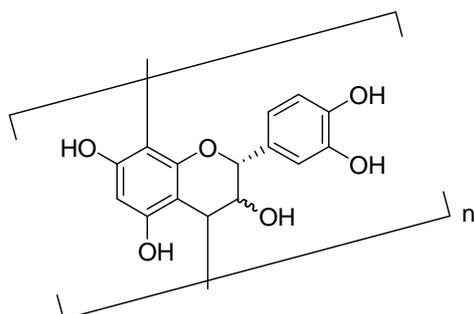
<sup>57</sup> Bradfield, A. E.; Penney, M. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2249.

<sup>58</sup> a) Kada, T.; Kaneko, K.; Matsuzaki, S.; Matsuzaki, T.; Hara, Y. *Mut. Res.* **1985**, 150, 127; b) Santos-Buelga, C.; Scalbert, A. *J. Sci. Food Agric.* **2000**, 80, 1549; c) Mukoda, T.; Sun, B.; Ishiguro, A. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 209; d) Zern, T. L.; Fernandez, M. L. *Am. Soc. Nutr.* **2005**, 2291.

### XIII. Proantocianidinas condensadas o biflavanos

Estos compuestos son dímeros formados por unidades de flavan-3,4-dioles y flavan-3-oles. Se pueden encontrar como oligómeros de dos a seis unidades de éstos, o como polímeros. La unión más común entre unidades es a través de la posición C-4 con la posición C-8, aunque se conocen otros tipos.

Algunos presentan propiedades diuréticas y también se utilizan como tónicos cardíacos para el tratamiento de la hipertensión.



### XIV. Biflavonoides y triflavonoides o flavolanos.

La diferencia entre éstos y las proantocianidinas condensadas (biflavanos) es meramente arbitraria, más si cabe teniendo en cuenta que cada vez se conocen más ejemplos de dímeros formados por un flavano y una flavanona. Teniendo esto presente se suelen considerar biflavonoides a los compuestos formados por flavonas, isoflavonas, dihidroflavonoles, auronas, flavanonas, chalconas y dehidrochalconas (por ejemplo bryoflavona<sup>59</sup>, anhidrobartramiaflavona<sup>60</sup> y epioritina-(4 $\beta$ -6)-epioritina-(4 $\alpha$ -4)-epioritina-4 $\beta$ -ol<sup>61</sup>).

Se conocen compuestos tanto con una unión entre un carbono de un anillo de un flavonoide con un carbono de un anillo del otro flavonoide, como uniones de dos carbonos de un flavonoide con dos carbonos del otro flavonoide. Estos compuestos se

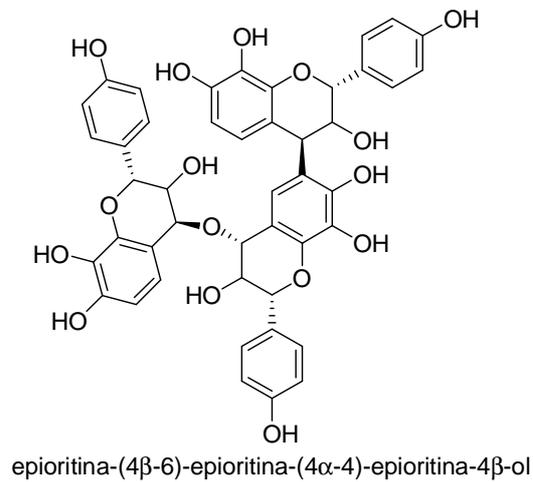
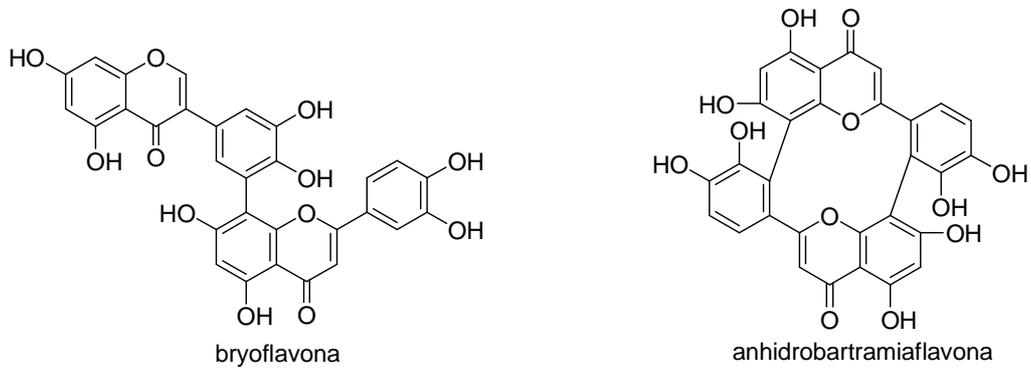
---

<sup>59</sup> Geiger, H.; Stein, W.; Mues, R.; Zinsmeister, H. D. *Z. Naturforsch.* **1987**, *42c*, 863.

<sup>60</sup> Seeger, T.; Geiger, H.; Zinsmeister, H. D. *Z. Phytochemistry* **1991**, *30*, 1653.

<sup>61</sup> Bennie, L.; Coetzee, J.; Mulan, E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1023.

forman a través de oxidaciones fenólicas. Presentan actividad hepatoprotectora y se está investigando su función protectora de tejidos frente a los daños provocados por la radiación X. Debido a estas interesantes propiedades cada vez se están aislando más compuestos de este tipo de las plantas.





## 2.2 ISOPRENILFLAVONOIDES

Dentro de los flavonoides, los llamados prenilflavonoides constituyen un apartado rico en variación estructural y actividades biológicas. La presencia de la cadena isoprenica introduce cambios en la actividad biológica, principalmente atribuidos a la afinidad de dicha cadena por las membranas biológicas, así como a su interacción con proteínas.

La mayor parte de los flavonoides prenilados son *C*-prenilados mientras que la *O*-prenilación es bastante rara. La *C*-prenilación tiene lugar más frecuentemente en el anillo A en posiciones 6/8, así como en posiciones 3'/5', especialmente en flavanonas y flavonas.

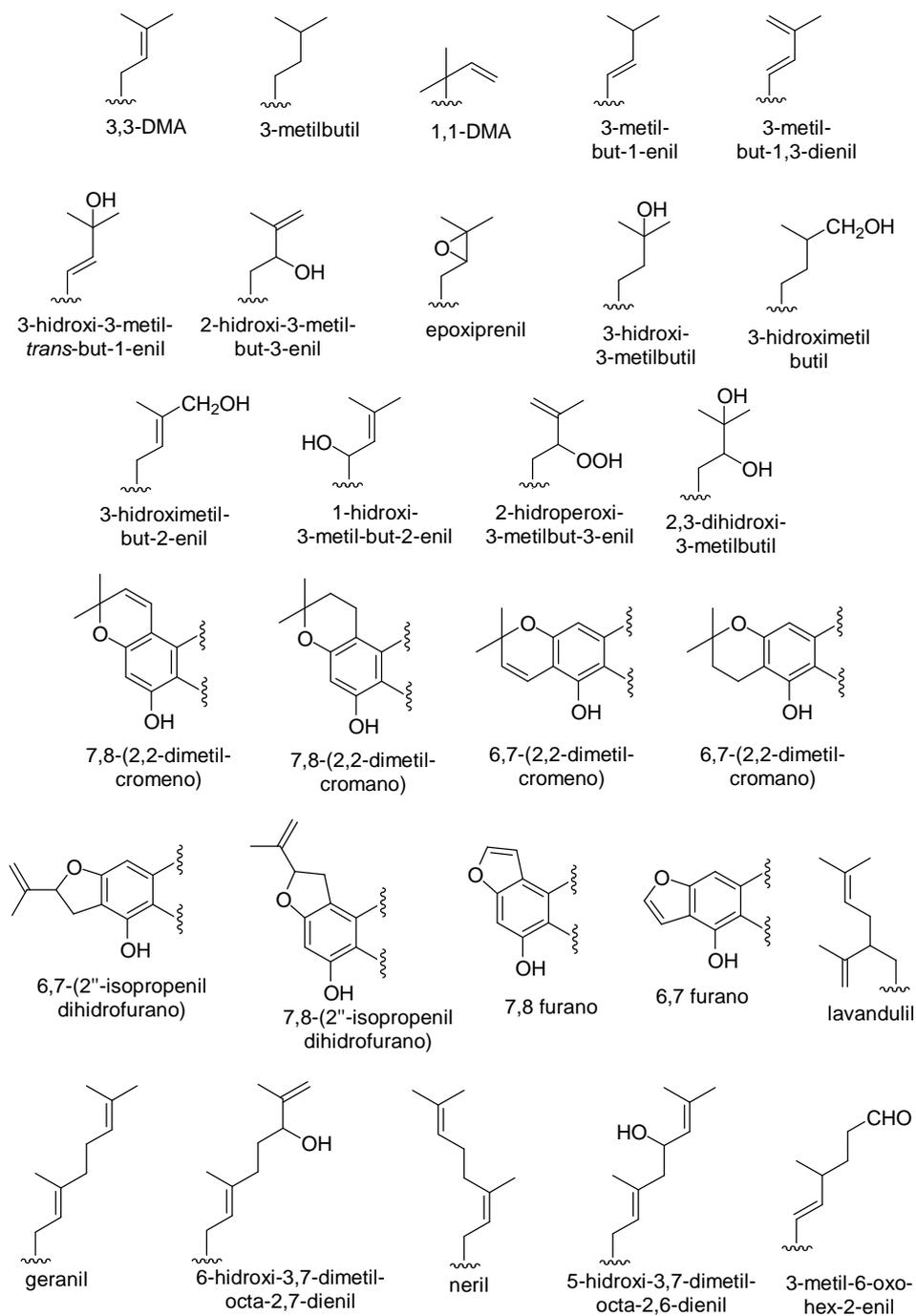
La distribución natural y variación estructural de prenilflavonoides ha sido revisada por Barron y col.<sup>62</sup> (recogiendo las estructuras de los productos naturales hasta 1996) y, posteriormente por Botta y col.<sup>63</sup> (actualizando la revisión hasta 2004). El tipo más frecuente de prenilación está representado por cadenas de: 1,1-dimetilalilo, 3,3-dimetilalilo, geranilo, lavandulilo y farnesilo. También pueden tener lugar modificaciones de las cadenas terpénicas y conducir a ciclaciones del terpenoide con un hidroxilo fenólico en *orto* formando pirano y furano derivados con o sin degradación de la cadena prenilica (**Figura 1**).

A continuación comentaremos algunas de las estructuras de prenilflavonas, prenilflavonoles y prenilchalconas aisladas de fuentes naturales.

---

<sup>62</sup> Barron, D.; Ibrahim, R. K. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 921.

<sup>63</sup> Botta, B.; Vitali, A.; Menendez, P.; Misiti, D.; Delle Monache, G. *Current Med. Chem.* **2005**, *12*, 713.

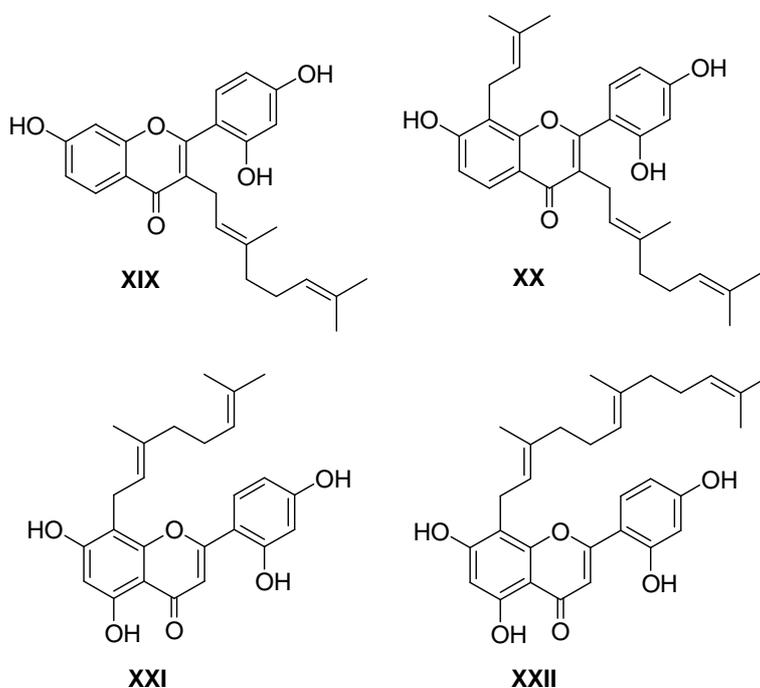


**Figura 1.** Patrones de prenilación encontrados en los flavonoides

## 2.2.1 Distribución natural y variación estructural de prenilflavonas, prenilflavonoides y prenilchalconas

### PRENILFLAVONAS

Las prenilflavonas representan el segundo grupo más abundante de prenilflavonoides, tras las flavanonas. Muchas de las flavonas preniladas lo son frecuentemente en posición 3 y, principalmente por residuos dimetilalil o geranyl, como rubraflavona A (**XIX**) y rubraflavona B (**XX**), aisladas de *Morus rubra*<sup>64</sup>, o albanin E (**XXI**), aislada de *Brosimopsis oblongifolia* (Moraceae)<sup>65</sup>. O bien con una unidad de farnesilo como moralbanona (**XXII**) aislada de *Morus alba* L.<sup>66</sup>.



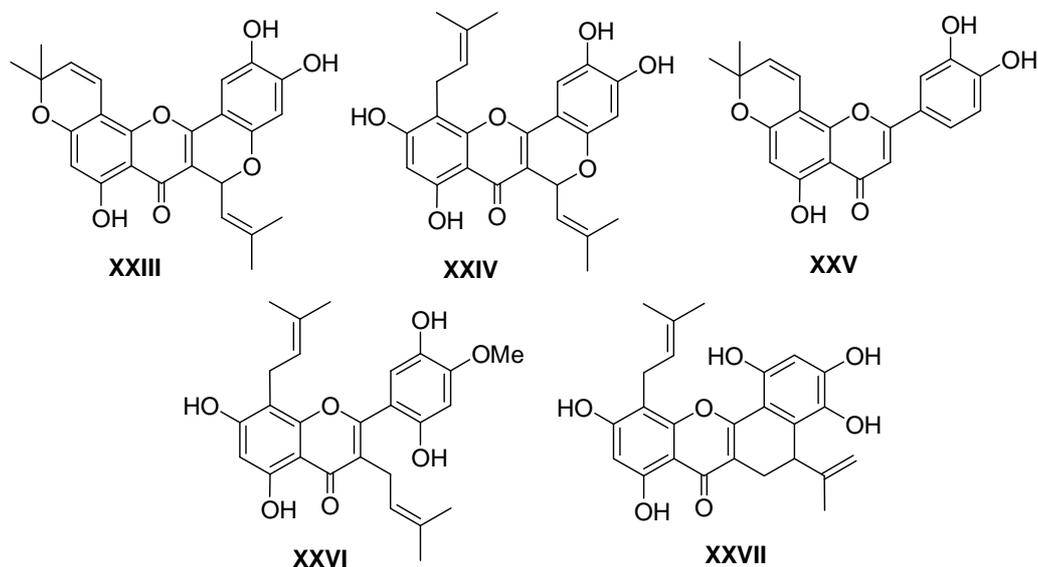
Existen otros ejemplos de prenilflavonas en los que la unidad prenilica inicial se cicla con hidroxilos fenólicos de la molécula como es el caso de varias flavonas

<sup>64</sup> Deshpande, V. H.; Rama Rao, A. V.; Venkataraman, K.; Wakharkar, P. V. *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 431.

<sup>65</sup> Ferrari, F.; Messana, I.; Do Carmo Mesquita de Araujo, M. *Planta Med.* **1989**, *55*, 70.

<sup>66</sup> Du, J.; He, Z.-D.; Jiang, R.-W.; Ye, W.-C.; Xu, H.-X.; But, P. P.-H. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1235.

aisladas de especies de *Artocarpus*<sup>67</sup> (Moracea) procedentes de Asia y usadas tradicionalmente en la medicina popular de Tailandia, Taiwán y Sri-Lanka (XXIII-XXVII). Algunas de estas prenilflavonas han resultado citotóxicas frente a células de melanona y carcinoma de pulmón.

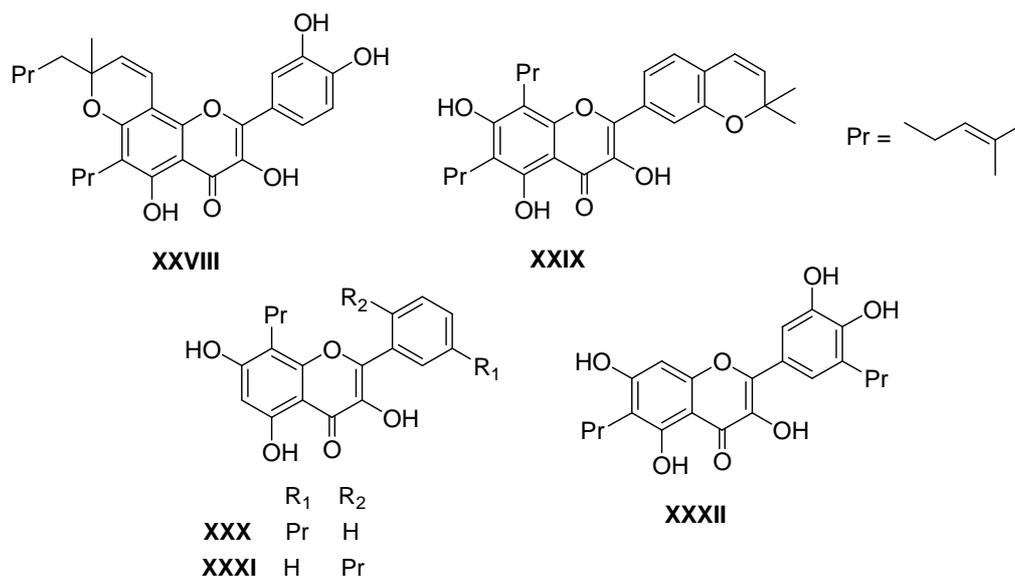


## PRENILFLAVONOLES

La mayor parte de los prenilflavonoles aislados como aglicones son monoterpenil derivados pero también se han aislado compuestos con agrupación furano o dimetilcromeno. La frecuencia de posiciones preniladas sigue el siguiente orden: 8>6>4'>3'.

Citaremos algunos ejemplos significativos de este tipo de compuestos:

<sup>67</sup> a) Wang, Y. H.; Hou, A. J.; Chen, L.; Chen, D. F.; Sun, H. D.; Zhao, Q. S.; Bastow, K. F.; Nakanish, Y.; Wang, X. H.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 757; b) Kijjoa, A.; Cidade, H. M.; Pinto, M. M. M.; Gonzalez, M. J. T. G.; Anantachoke, C.; Gedris, T. E.; Herz, W. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 691; c) Kijjoa, A.; Cidade, H. M.; Gonzalez, M. J. T. G.; Afonso, C. M.; Silva, A. M. S.; Herz, W. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 875; d) Cidade, H. M.; Nascimento, M. S.; Pinto, M. M. M.; Kijjoa, A.; Silva, A. M. S.; Herz, W. *Planta Med.* **2001**, *67*, 867.



Poisettifolin B, **XXVIII**, posee una unidad de geranilo modificada en el anillo A y se ha aislado<sup>68</sup> junto a una chalcona de un extracto de *Dorstenia poinsettifolia*. En las raíces de *Dorstenia psilurus* se ha aislado<sup>69</sup> un flavonol triprenilado (**XXIX**), 6,8-diprenil-3'-[O]-4'-(2,2-dimetilpiren)-3,5,7-trihidroxiflavona.

La estructura de brousoflavanol G (**XXXI**), aislado de *Broussonetia papyrifera*<sup>70</sup>, se ha asignado modificando la estructura anterior, **XXX**, asignada para dicho flavonol. Papyriflavonol A, **XXXII**, se ha aislado<sup>71</sup> de las raíces de la misma planta.

Las plantas del género *Dorstenia* (Moracea) biosintetizan prenilflavonoides que poseen unidades cromano y cromeno unidas a los anillos A y/o B del flavonoide. Así dorsmanin B **XXXIII**, aislado de *Dorstenia mannii*<sup>72</sup> es un flavonol con una unidad cromeno en el anillo A y un geranilo en C-6.

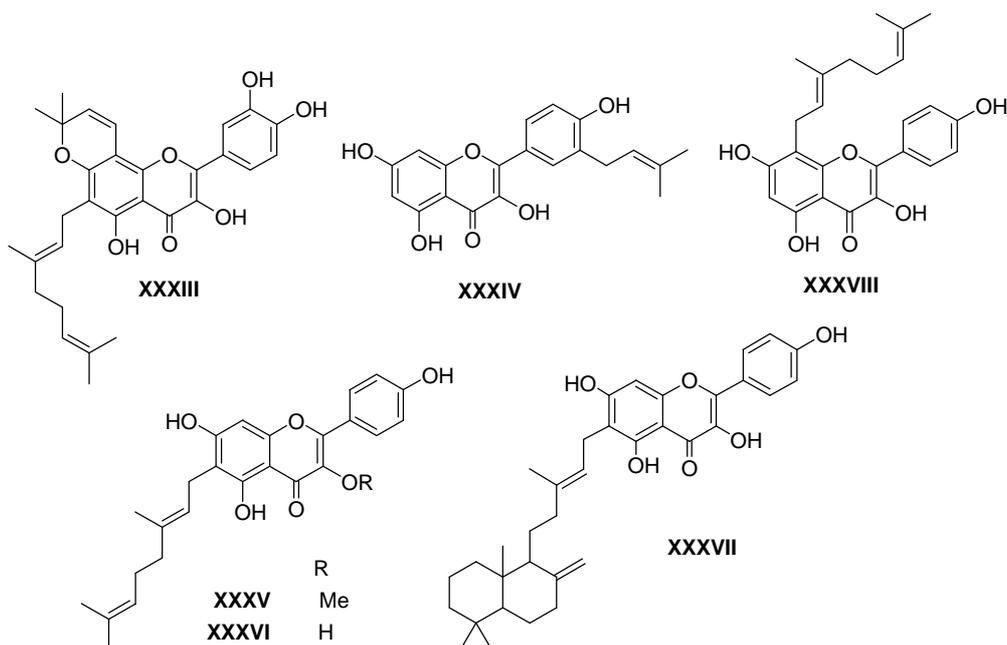
<sup>68</sup> Tsopmo, A.; Tene, M.; Kamming, P.; Ngokam, D.; Ayafor, J. F.; Sterner, O. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 345.

<sup>69</sup> a) Ngadjui, B. T.; Dongo, E.; Happi, E. N.; Bezabih, M.-T.; Abegaz B. M. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 733; b) Ngadjui, B. T.; Tabopda, T. K.; Dongo, E.; Kapche, G. W. F.; Sandor, P.; Abegaz B. M. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 731.

<sup>70</sup> Lin, C.-N.; Chiu, P.-H.; Fang, S.-C.; Shieh, B.-J.; Wu, R.-R. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1215.

<sup>71</sup> Son, K. H.; Kwon, S. J.; Chang, H. W.; Kim, H. P.; Kang, S. S. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 1215.

<sup>72</sup> Ngadjui, B. T.; Abegaz, B. M.; Dongo, E.; Tamboue, H.; Fogue, K. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 349.



El género *Macaranga* (Euforbiacea) comprende más de 300 especies oriundas fundamentalmente del Sureste de Asia. Algunas de estas plantas tienen uso en medicina popular utilizando las hojas frescas o secas para tratamiento de cortes, inflamaciones y quemaduras.

Flavonoides prenilados aislados de las hojas de *Macaranga conifera*<sup>73</sup> presentan actividad como inhibidores de ciclooxigenasa II. La mayor parte de ellos son flavanonas preniladas pero isolicoflavonol, **XXXIV**, ha resultado el más activo.

De *Macaranga denticulata*<sup>74</sup> se ha aislado **XXXV**, un análogo *O*-metilado de macarangin<sup>75</sup>, **XXXVI** y un flavonol que posee una unidad diterpénica de esqueleto labdano, denticulaflavonol **XXXVII**, que es el primer prenilflavonol de esta clase. El isómero de macarangin con la unidad de geranilo en C-8 se ha aislado también de una especie de *Macaranga* (*Macaranga schweinfurthii*<sup>76</sup>), isomacarangin, **XXXVIII**.

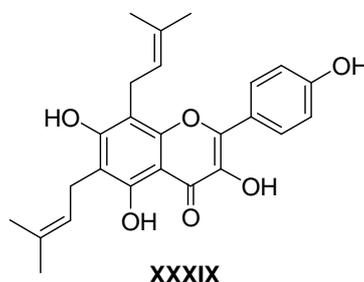
<sup>73</sup> Jang, D. S.; Cuendet, M.; Hawthorne, M. E.; Kardono, L. B. S.; Kawanishi, K.; Fong, H. H. S.; Mehta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 867.

<sup>74</sup> Sutthivaiyakit, S.; Unganont, S.; Sutthivaiyakit, P.; Suksamrarn, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3619.

<sup>75</sup> Hnawia, E.; Thoison, O.; Guéritte-Voegelein, F.; Bourret, D.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2367.

<sup>76</sup> Beutler, J. A.; McCall, K. L.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 29.

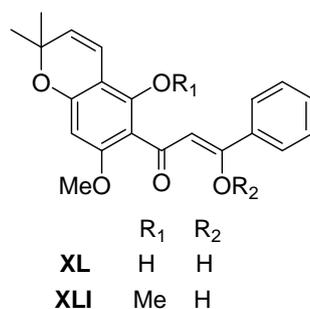
El 6,8-diprenilkampferol (**XXXIX**) está entre los prenilflavonoides aislados de *Monotes africanus*<sup>77</sup> y ha manifestado poseer actividad anti-HIV.



## PRENILCHALCONAS

Aproximadamente el 75% de las chalconas preniladas son monopreniladas con sustituyentes como dimetilalilo, dimetilcromeno, furano, geranilo o lavandulilo.

Los derivados dimetilcromeno y furano se encuentran normalmente en el anillo A, como es el caso de demetilpraecansona B, **XL**, aislada de *Lonchocarpus costaricensis*<sup>78</sup> y praecansona B, **XLI**, aislada también de una Leguminosa, *Tephrosia praecans*<sup>79</sup>.



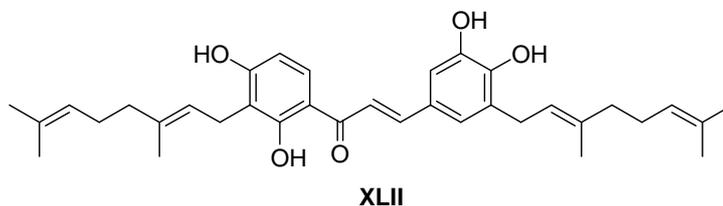
La frecuencia de posiciones preniladas en el sistema de la chalcona sigue el siguiente orden: 3'>5'>5>3>2.

<sup>77</sup> Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 546.

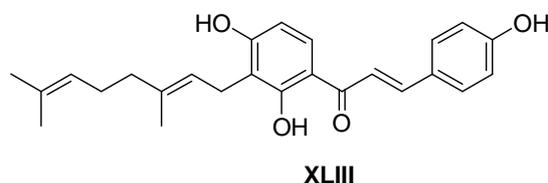
<sup>78</sup> Waterman, P. G.; Mahmoud, E. N. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 571.

<sup>79</sup> Camele, G.; Delle Monache, F.; Delle Monache, G.; Marini Bettolo, G. B. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 707.

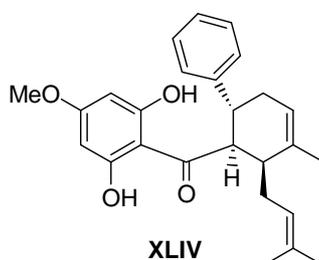
5,3'-di-(3,7-dimetil-2,6-octadienil)-3,4,2',4'-tetrahidroxichalcona, **XLII**, aislada de *Dorstenia prorepens*<sup>80</sup>, es la única chalcona que posee dos cadenas de geranilo en su estructura.



Xanthoangelol **XLIII**, aislado<sup>81</sup> de una planta que crece en la costa pacífica de Japón, *Angelica keiskei*, induce apoptosis en células de neuroblastoma<sup>82</sup>.



Dentro de este grupo también se encuentran las ciclohexilchalconas, las cuales se forman a través de una reacción de Diels-Alder de la chalcona con un dieno prenilico. A este grupo pertenece panduratin A **XLIV**, aislado de *Boesenbergia pandurata*<sup>83</sup>, la cual presenta actividad antivírica y citotóxica, entre otras.



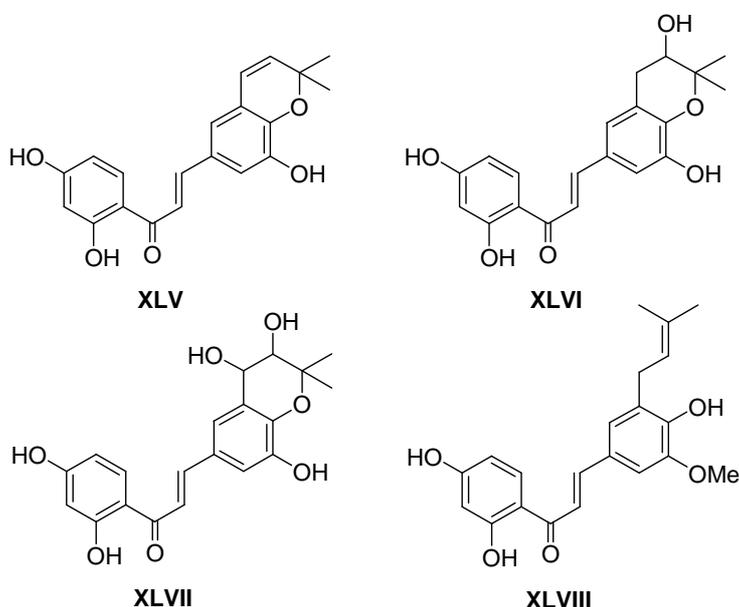
<sup>80</sup> Abegaz, B. M.; Ngadjui, B. T.; Etienne Dongo, E.; Ngameni, B.; Nindi, M. N.; Bezabih, M. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 877.

<sup>81</sup> Akihisa, T.; Tokuda, H.; Ukiya, M.; Iizuka, M.; Schneider, S.; Ogasawara, K.; Mukainaka, T.; Iwatsuki, K.; Suzuki, T.; Nishino, H. *Cancer Lett.* **2003**, *201*, 133.

<sup>82</sup> Motani, K.; Tabata, K.; Kimura, Y.; Okano, S.; Shibata, Y.; Abiko, Y.; Nagai, H.; Akihisa, T.; Suzuki, T. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 618.

<sup>83</sup> Tuntiwachwuttikul, P.; Pancharoen, O.; Reutrakul, V.; Byrne, L. T. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 449.

Recientemente cuatro nuevas prenilchalconas, abyssinonas A-D, **XLV-XLVIII** han sido aisladas<sup>84</sup> de *Erythrina abyssinica*. De las cuales, **XLV**, **XLVII** y **XLVIII** presentan moderada citotoxicidad frente a células Caco2 de cáncer de colon.



### 2.2.2 Biosíntesis

En cuanto a la biosíntesis de prenilflavonoides se ha establecido de forma general<sup>85</sup> que el esqueleto básico de las diferentes clases de flavonoides se construye biosintéticamente antes de la introducción de los sustituyentes isoprenoides.

La ruta biosintética por la que se construyen los diferentes esqueletos de flavonoides ha sido ampliamente revisada<sup>86,87,88</sup> y se esquematiza en el **Esquema 3**.

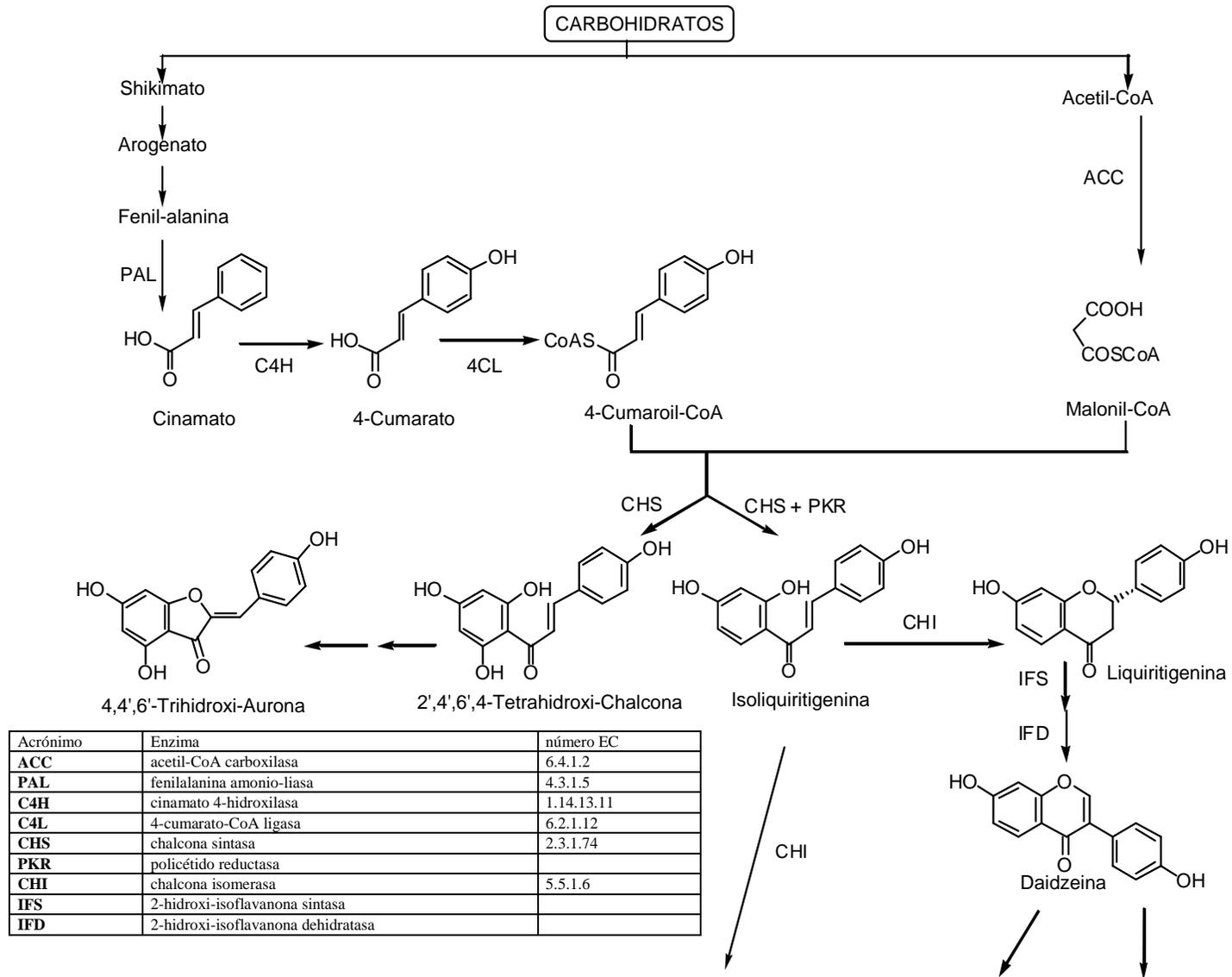
<sup>84</sup> Cui, L.; Thuong, P. T.; Lee, H. S.; Njamien, D.; Mbafor, J. T.; Fomum, Z. T.; Lee, J.; Kim, Y. H.; Oh, W. K. *Planta Med.* **2008**, *74*, 422.

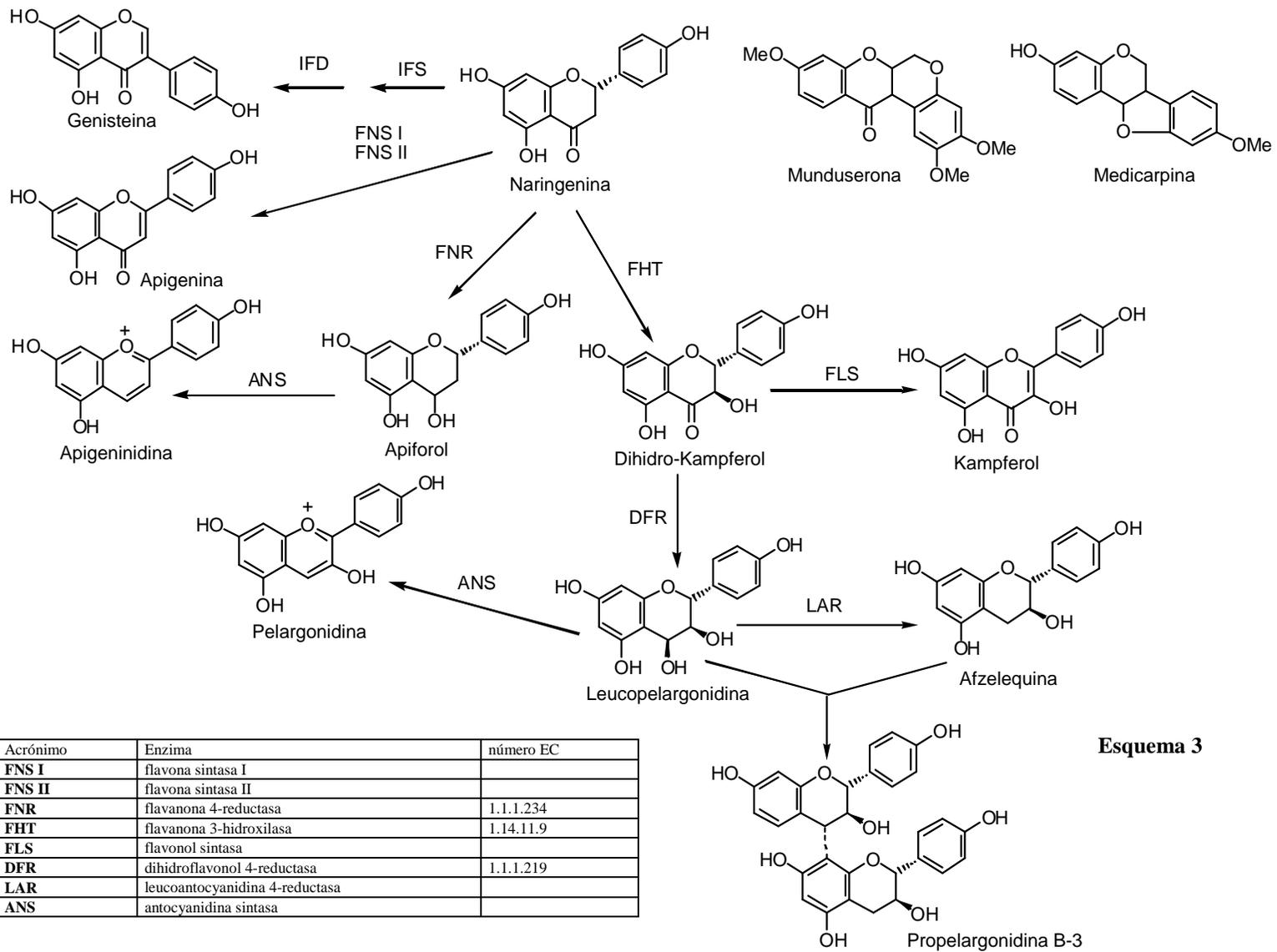
<sup>85</sup> a) Barron, D.; Ibrahim, R. K. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 921; b) Tahara, S.; Ibrahim, R. K. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1073.

<sup>86</sup> Ebel, S.; Hahlbrock, K. "The Flavonoids Advances in Research" (Harborne, J. B.; Mabry, T. J., ed.) Chapman and Hall, 1ª ed., Londres, **1982**, p. 641.

<sup>87</sup> Heller, W.; Forkmann, G. "The Flavonoids Advances in Research since 1986" (Harborne, J. B. ed.) Chapman and Hall, 1ª ed., Londres, **1994**, p. 499.

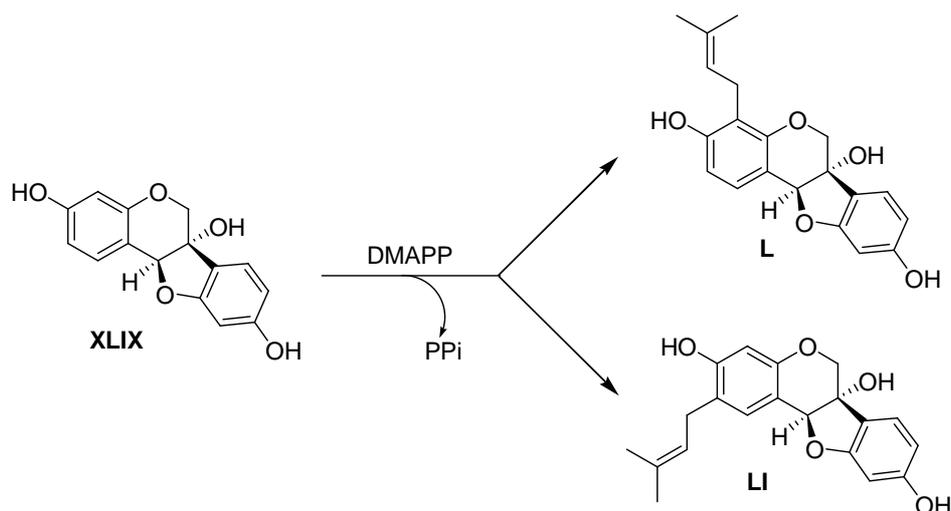
<sup>88</sup> Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach" John Wiley and Sons Ltd. **2002**.





**Esquema 3**

Como hemos comentado anteriormente se acepta que la prenilación enzimática es posterior a la biosíntesis del flavonoide. Esta hipótesis se ha visto corroborada por los experimentos de prenilación enzimática llevados a cabo en isoflavonas<sup>89,90</sup>. Así se ha descrito la preniltransferasa que cataliza la transferencia de dimetilalilpirofosfato (DMAPP) al trihidroipterocarpano **XLIX** para obtener los productos de C-prenilación **L** y **LI**.



Al igual que en isoflavonas y pterocarpanos, otras preniltransferasas catalizan la transferencia de unidades de prenilo al flavonoide aceptor, aunque no se han descrito hasta el momento estas enzimas.

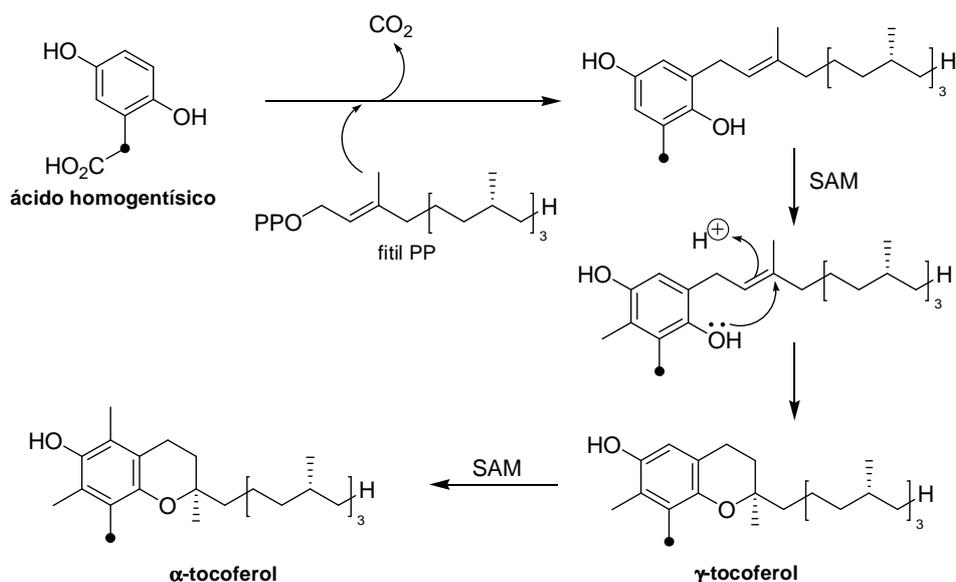
La prenilación usualmente tiene lugar en las posiciones *orto* a un hidroxilo fenólico excepto para la prenilación en C-3.

En cuanto a los flavonoides que llevan unidades de geranilo y farnesilo, los enzimas involucrados son geranil y farnesil pirofosfato sintasas, respectivamente. Aunque no existen trabajos sobre estas reacciones enzimáticas, la biosíntesis de estos compuestos debe involucrar reacciones de geranilación o farnesilación de los correspondientes flavonoides en forma semejante a la prenilación de ácido homogentísico en la biosíntesis de tocoferoles<sup>91</sup> (**Esquema 4**).

<sup>89</sup> Laflamme, P.; Khouri, H.; Gulick, P.; Ibrahim, R. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 147.

<sup>90</sup> Welle, R.; Grisebach, H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 479.

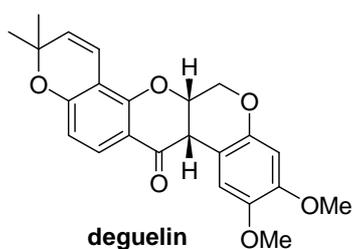
<sup>91</sup> Marshall, P. S.; Morris, S. R.; Threlfall, D. R. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1705.



Esquema 4

Muchas de las modificaciones más comunes en la cadena prenilica se han recogido en la **Figura 1**. Estas modificaciones implican reacciones de oxidación-reducción, hidroxilación y/o ciclación con grupos hidroxilos próximos para conducir a anillos de cinco o seis miembros.

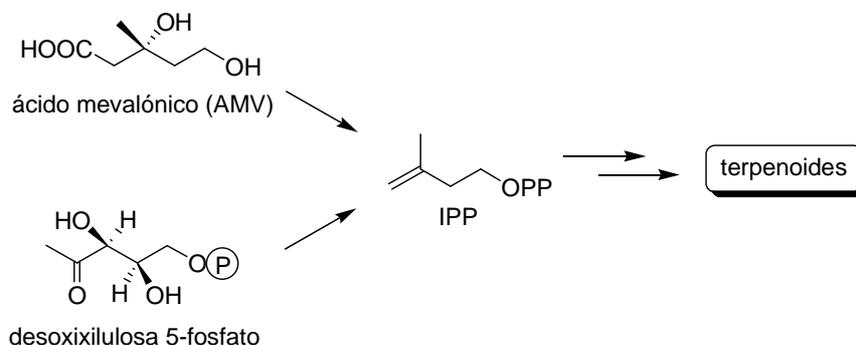
La ciclación de la cadena isoprenica debe estar catalizada por prenilciclasas en forma similar a la prenilrotenona ciclasa implicada en la biosíntesis de deguelin<sup>92</sup>.



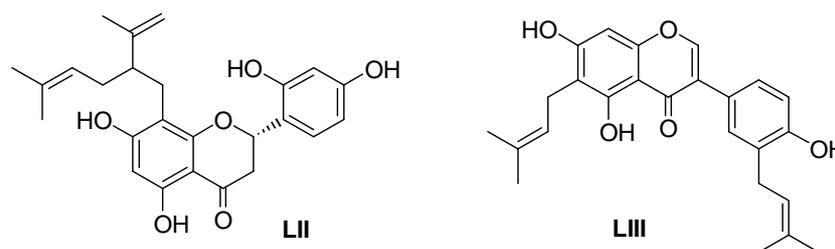
En conclusión, aunque sí parece que la introducción de las cadenas prenilicas es posterior a la formación del flavonoide, no hay aún estudios amplios sobre las enzimas implicadas en la prenilación.

<sup>92</sup> Crombie, L.; Rossiter, J. T.; Van Bruggen, N.; Whiting, D. A. *Phytochemistry* **1992**, 31, 451.

En cuanto a la fracción prenilica, presente en los prenilflavonoides, procede biosintéticamente del isopentenilpirofosfato (IPP) que puede ser biosintetizado por dos rutas biogénicas (AMV y desoxixilulosa 5-fosfato) dependiendo del organismo y de la estructura final del terpenoide.



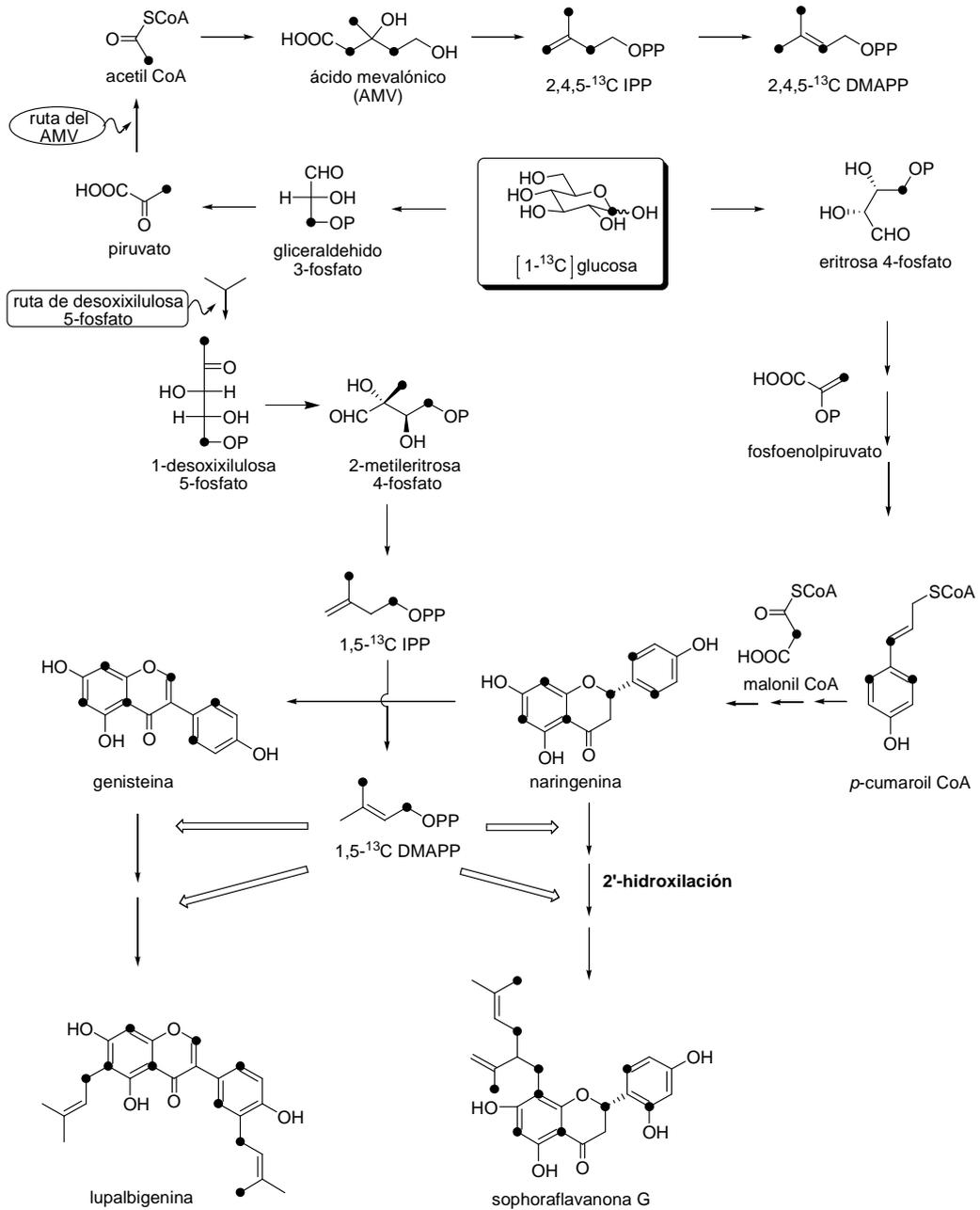
*Sophora flavescens* biosintetiza prenilflavonoides como sophoraflavanona G (LII) y lupalbigenina (LIII).



Sophoraflavanona G es una flavanona que posee una unidad prenilica de lavandulil en posición C-8 y, lupalbigenina es una isoflavona con dos unidades dimetilalil, una en C-6 y otra en C-3'.

Yamamoto y col.<sup>93</sup> en estudios con moléculas marcadas (**Esquema 5**) han puesto de manifiesto que en la biosíntesis de sophoraflavanona G y lupalbigenina las unidades prenilicas se biosintetizan siguiendo la ruta DOXP (desoxixilulosa 5-fosfato).

<sup>93</sup> Yamamoto, H.; Zhao, P.; Inoue, K. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 263.



**Esquema 5.** Incorporación de  $[1-^{13}\text{C}]$  glucosa en sophoraflavanona G y lupalbigenina

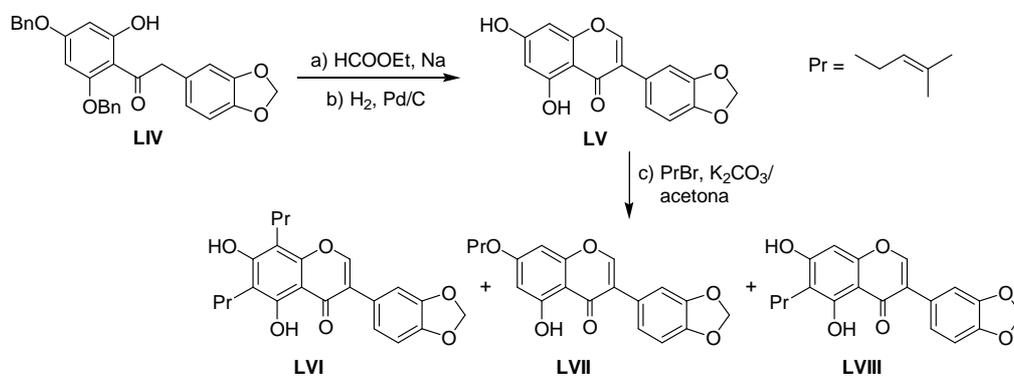
### 2.2.3 Síntesis

Las metodologías utilizadas en la síntesis de prenilflavonoides pueden agruparse de la siguiente forma:

- I. Síntesis siguiendo el proceso biogénico, es decir, prenilación directa del núcleo de flavonoide.
- II. Prenilación del fragmento adecuado antes de la reacción de condensación que conduce al esqueleto flavonoide.
- III. Reacciones de reordenamiento de Claisen y Claisen-Cope de los *O*-prenilflavonoides adecuados.

#### I. PRENILACIÓN DIRECTA DEL NÚCLEO FLAVONOIDE

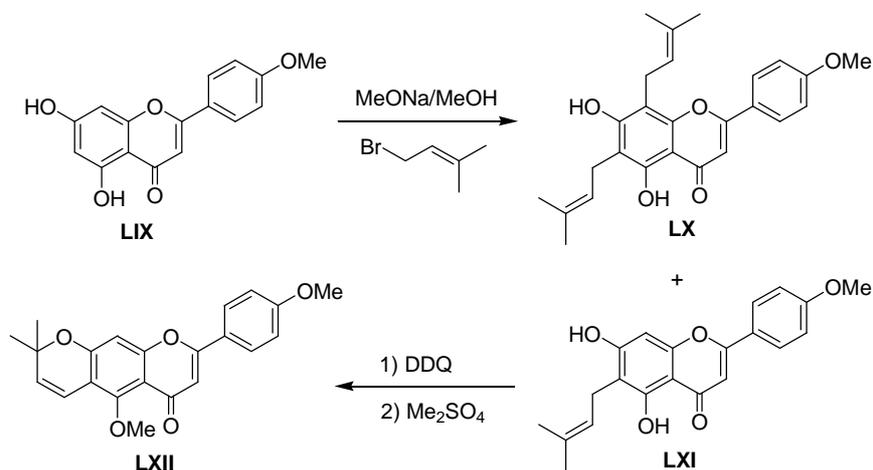
Derrubona, **LVIII**, es una isoflavona prenilada aislada<sup>94</sup> de *Derris robusta*. La primera síntesis de derrubona se llevó a cabo<sup>95</sup> por prenilación directa de la isoflavona **LV**, obtenida a su vez por condensación de la cetona **LIV** con formiato de etilo en presencia de sodio.



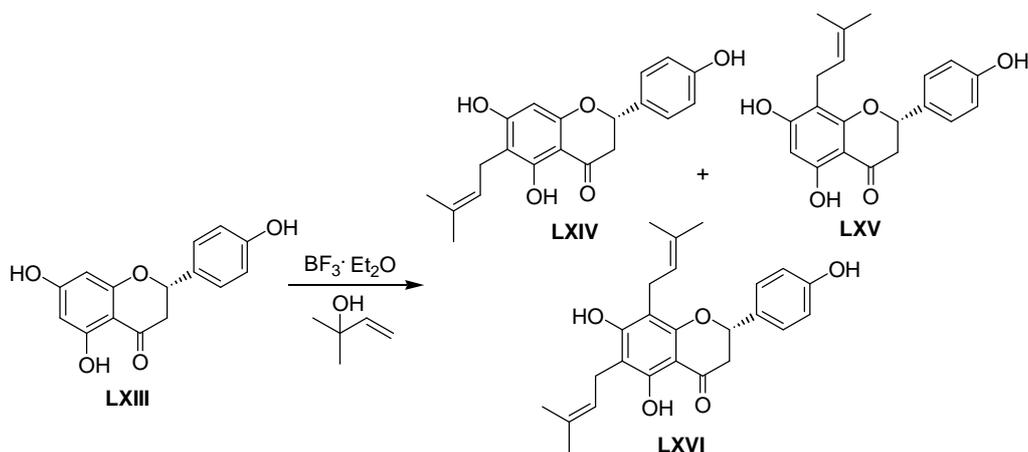
<sup>94</sup> East, A. J.; Ollis, W. D.; Wheeler, R. E.; *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 3, 365.

<sup>95</sup> Jain, A. C.; Jain, S. M. *Phytochemistry* **1972**, 28, 5063.

La prenilación directa de acetina<sup>96</sup> **LIX** con bromuro de prenilo en NaOMe/MeOH da una mezcla de dos productos **LX** y **LXI**. El producto minoritario, **LXI**, corresponde al compuesto de 6-C-prenilación, cuya ciclodeshidrogenación con DDQ y posterior metilación condujo al dimetil éter de carpacromeno **LXII**.



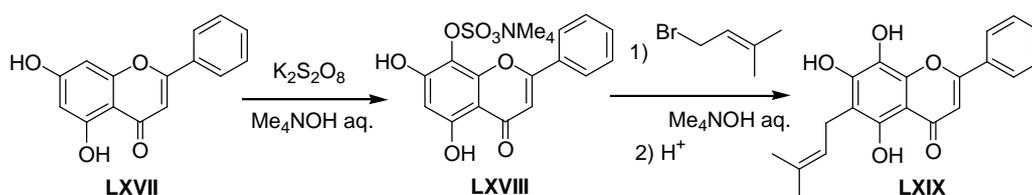
Las reacciones de prenilación directa también se han llevado a cabo en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ <sup>97</sup>. Así la prenilación de naringenina **LXIII** en estas condiciones condujo a una mezcla de 6-C-prenilnaringenina **LXIV**, 8-C-prenilnaringenina **LXV** y 6,8-diprenilnaringenina **LXVI**.



<sup>96</sup> Jain, A. C.; Khazanchi, R.; Kumar, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3569.

<sup>97</sup> Jain, A. C.; Gupta, R. C.; Sarpal, P. D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3563.

En la síntesis de 6-C-(3,3-dimetil-2-propenil)norwogonina **LXIX**, ninguno de los procedimientos citados anteriormente condujo a los productos esperados de prenilación, por lo que fue necesario proteger el grupo hidroxilo de C-8 en forma de sulfato<sup>98</sup>. La oxidación de la flavona crisina **LXVII** con persulfato potásico condujo a norwogonina-8-sulfato **LXVIII**, cuya prenilación y posterior desprotección permitió la obtención de 6-C-prenilnorwogonina **LXIX**.



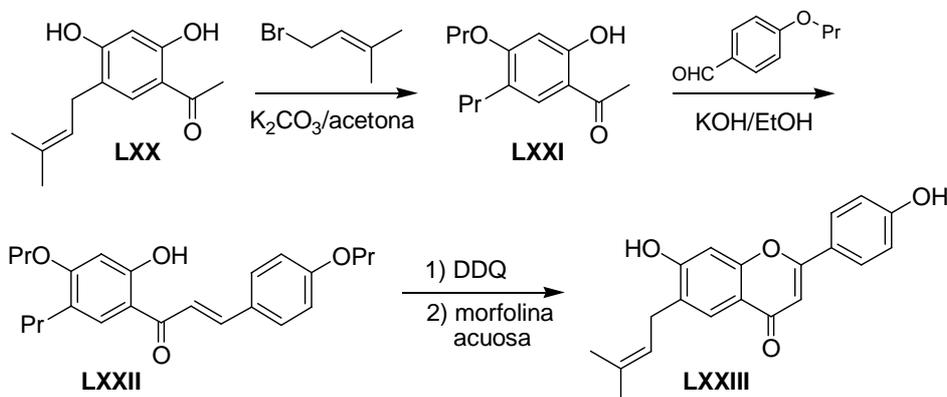
La prenilación directa de crisina con diferentes prenilhaluros pero utilizando microondas ha permitido a Barron y col.<sup>99</sup> obtener una serie de prenilflavonas con objeto de realizar estudios de estructura-actividad. En este caso, los tiempos de reacción se acortan y se obtienen productos de prenilación en 6 y/o 8, como en los casos anteriores.

<sup>98</sup> Barron, D.; Jolivet, S.; Crouzet, J.-M.; Mariotte, A.-M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7137.

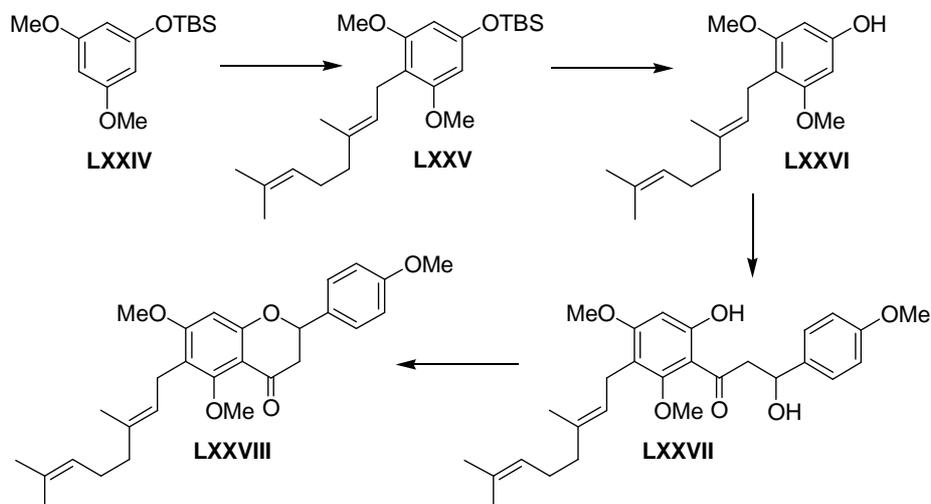
<sup>99</sup> Comte, G.; Daskiewicz, J.-B.; Bayet, C.; Conseil, G.; Viomery-Vanier, A.; Dumontet, C.; Di Pietro, A.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 763.

## II. PRENILACIÓN ANTERIOR A LA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN

Licoflavona **LXXIII**, 6-*C*-prenil-7,4'-dihidroflavona, aislada de *Glycyrrhiza echinata*<sup>100</sup> ha sido sintetizada<sup>101</sup> por condensación de 5-*C*-prenil-2-hidroxi-4-preniloxiacetofenona **LXXI** con *p*-preniloxibenzaldehído en medio alcalino.



Trost y col.<sup>102</sup> sintetizan el trimetil éter de sophoraflavanona A, **LXXVIII**, utilizando una litiación regioselectiva de *t*-butildimetilsililoxi-3,5-dimetoxibenceno **LXXIV**.

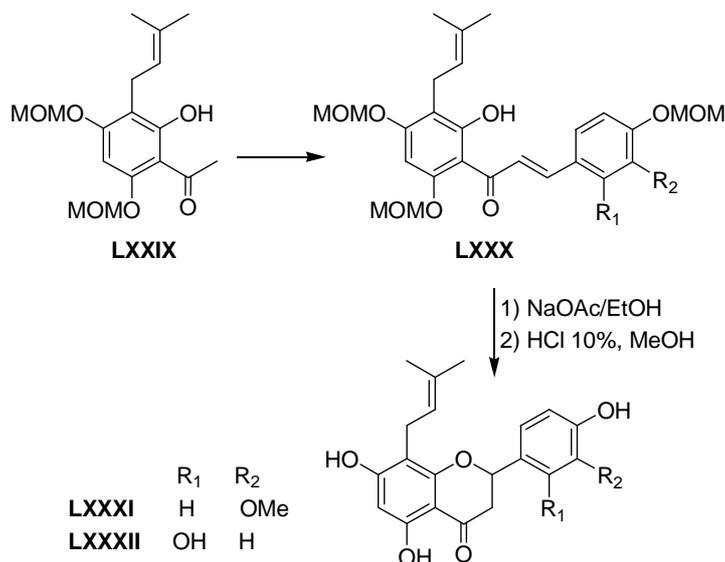


<sup>100</sup> Saitoh, T.; Shibata, S.; Sankawa, U. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4463.

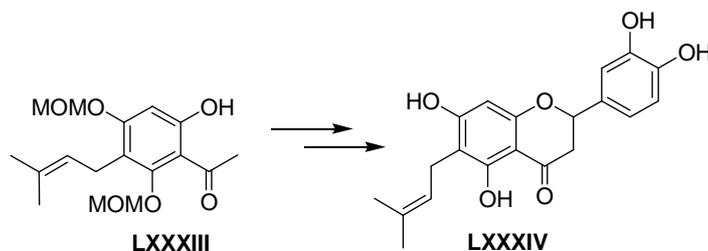
<sup>101</sup> Jain, A. C.; Gupta, R. C.; Khazanchi, R. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 413.

<sup>102</sup> Trost, B. M.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 123.

Exiguaflavanona K (**LXXXI**) y leachianona G (**LXXXII**) aisladas respectivamente de *Sophora exigua*<sup>103</sup> y *Sophora leachiana*<sup>104</sup> se han sintetizado<sup>105</sup> a partir de la acetofenona prenilada **LXXIX** por condensación con el hidroxibenzaldehído protegido adecuado.



Reacciones de condensación de las acetofenonas preniladas **LXXXIII** y **LXXXV** con los aldehídos adecuados conducen a la síntesis de (±)-6-C-prenileriodoctol **LXXXIV**<sup>106</sup> y (±)-sophoraflavanona C **LXXXVI**<sup>107</sup>.



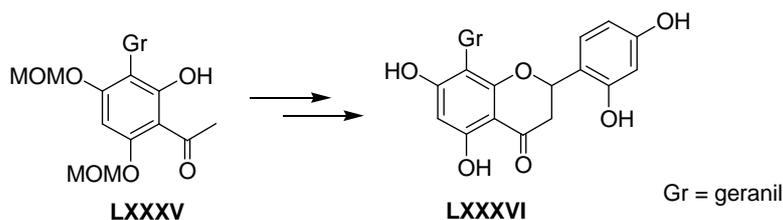
<sup>103</sup> Iinuma, M.; Yokoyama, J.; Ohyama, M.; Tanaka, T.; Ruangrunsi, N. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 785.

<sup>104</sup> Iinuma, M.; Ohyama, M.; Tanaka, T. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2212.

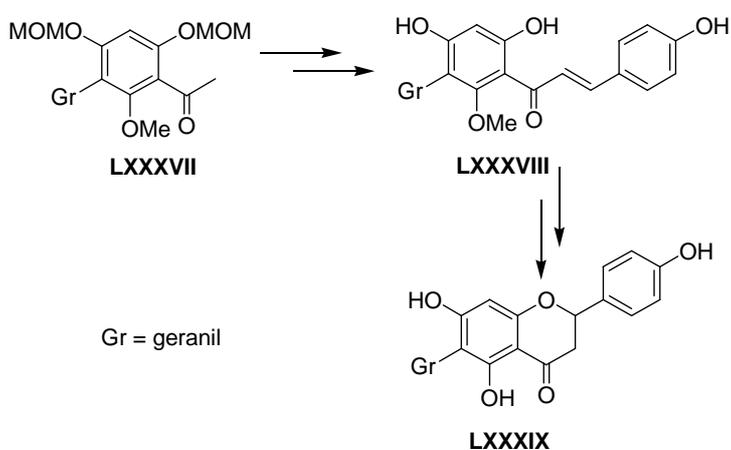
<sup>105</sup> Bu, X.; Li, X. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 968.

<sup>106</sup> Bu, X.; Zhao, L.; Li, Y. *Synthesis* **1997**, 1246.

<sup>107</sup> Huang, C.; Zhang, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1283.



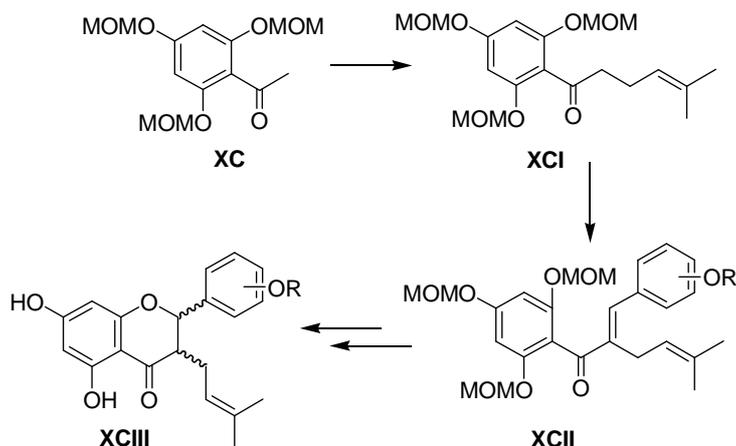
En la misma forma la acetofenona **LXXXVII** conduce a la chalcona **LXXXVIII**, de la que finalmente se sintetiza<sup>108</sup> (±)-sophoraflavanona A **LXXXIX**.



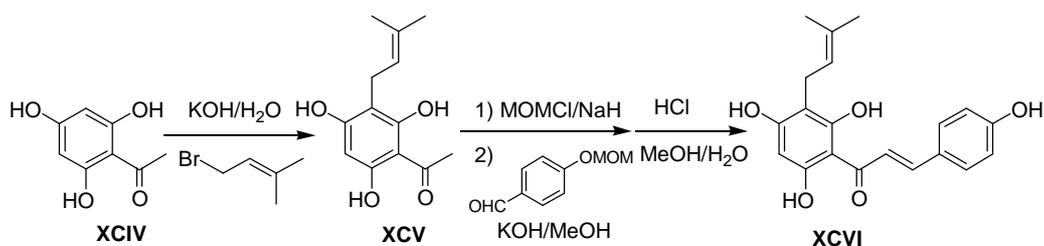
Las flavanonas preniladas en C-3 no existen como productos naturales pero, pueden ser precursores de prenilflavonas en C-3. Sim y col.<sup>109</sup> sintetizan flavanonas de este tipo por alquilaciones de la acetofenona **XC** para obtener el derivado **XCI**, cuya condensación con el aldehído adecuado conduce a la prenilchalcona **XCII**, cuya ciclación permite obtener 3-C-prenilflavanonas del tipo de **XCIII**.

<sup>108</sup> Wang, Y.; Tan, W.; Li, W. Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 196.

<sup>109</sup> Xu, J.; Wang, H.; Sim, M. M. *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 2737.



La síntesis de demetilxanthohumol **XCVI** se ha llevado a cabo<sup>110</sup> por secuencias de reacciones como las comentadas hasta el momento:

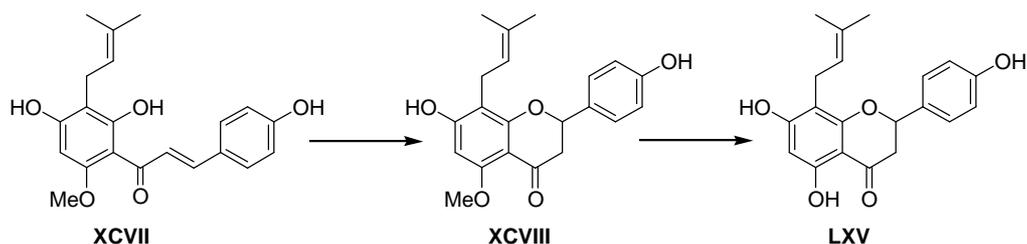


Xanthohumol **XCVII** es una prenilchalcona aislada del lúpulo (*Humulus lupulus*), es fácilmente aislable en la extracción supercrítica con CO<sub>2</sub> del lúpulo y constituye un producto de deshecho de la industria del lúpulo. La 8-C-prenilnaringenina, **LXV**, es un conocido fitoestrógeno<sup>111</sup> que recientemente ha adquirido interés comercial. Puede obtenerse a partir de xanthohumol procedente de lúpulo<sup>112</sup>. El paso clave de la síntesis es la reacción de desmetilación de la flavanona **XCVIII**, producto de la ciclación de xanthohumol, con trifluormetanosulfonato de escandio, Sc(OTf)<sub>3</sub>, y yoduro potásico obteniéndose 8-C-prenilnaringenina, **LXV**, en un 92% de rendimiento.

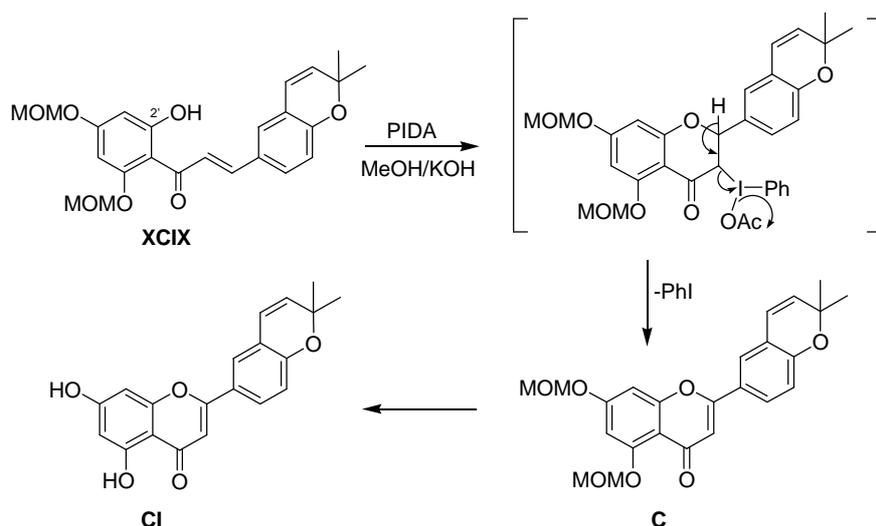
<sup>110</sup> Diller, R. A.; Rielpl, H. M.; Rose, O.; Frias, C.; Henze, G.; Prokop, A. *Chem. & Biod.* **2005**, 2, 1331.

<sup>111</sup> Zieran, O.; Gester, S.; Schwab, P.; Metz, P.; Kolba, S.; Wulf, M.; Vollmer, G. *Planta Med.* **2002**, 85, 4912.

<sup>112</sup> Wilhelm, H.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6961.



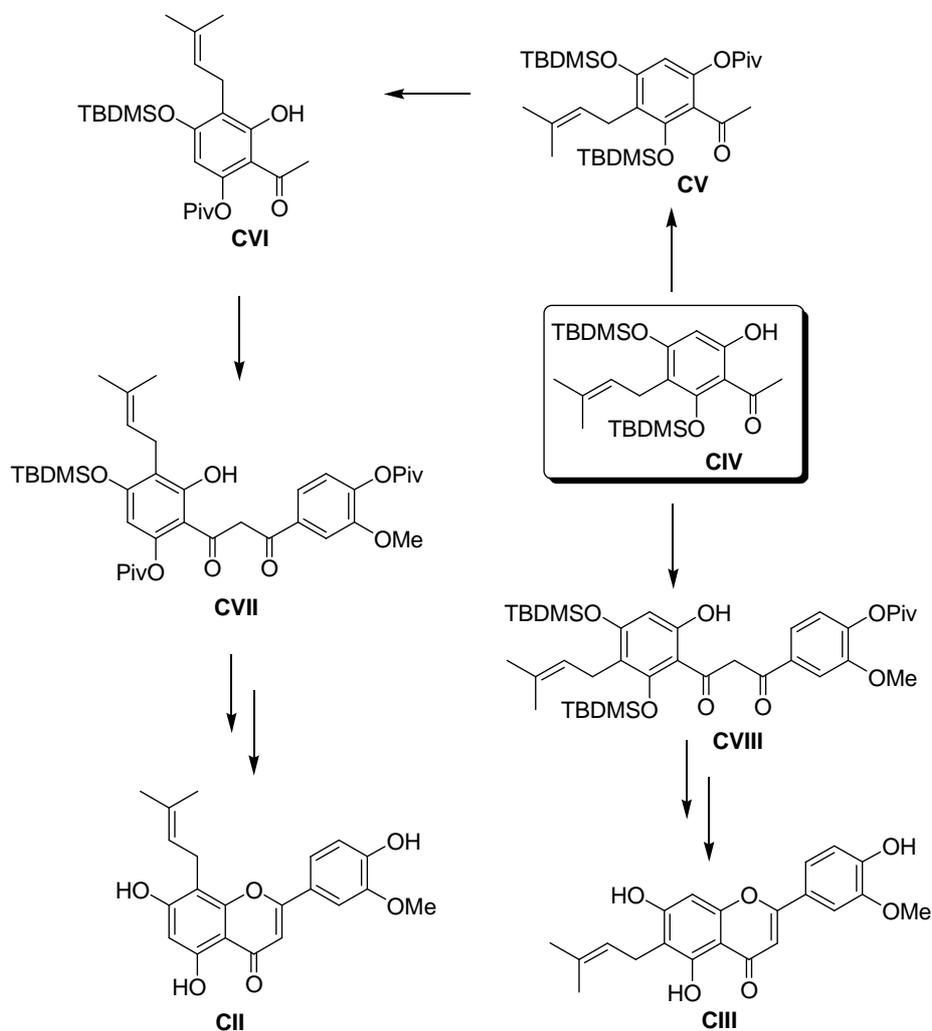
Las 2'-hidroxiprenilchalconas obtenidas en las reacciones de condensación vistas anteriormente pueden concluir a prenilflavonas por ciclodeshidrogenación con fenil-yodo(III)-diacetato (PIDA) en hidróxido potásico en metanol<sup>113</sup>. Así, por tratamiento de la prenilchalcona **XCIX** con PIDA/MeOH/KOH se obtiene la flavona **C** que, por desprotección de los grupos hidroxilos conduce a yinyanghuo **C**, **CI**, una prenilflavona aislada de *Epimedium sagittatum*<sup>114</sup> y que posee propiedades antiagregantes.



<sup>113</sup> Gulácsi, K.; Litkei, G.; Antus, S.; Gunda, T. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13867.

<sup>114</sup> Chen, C.-C.; Huang, Y.-L.; Sun, C.-M.; Shen, C.-C.; Ko, F.-N.; Teng, C.-M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 412.

Recientemente<sup>115</sup> se han sintetizado cannflavin B, **CII**, el principio inhibidor de COX de la marihuana, y su isómero no natural, isocannflavin B, **CIII**, a partir del mismo intermedio **CIV**, que es una acetofenona prenilada.

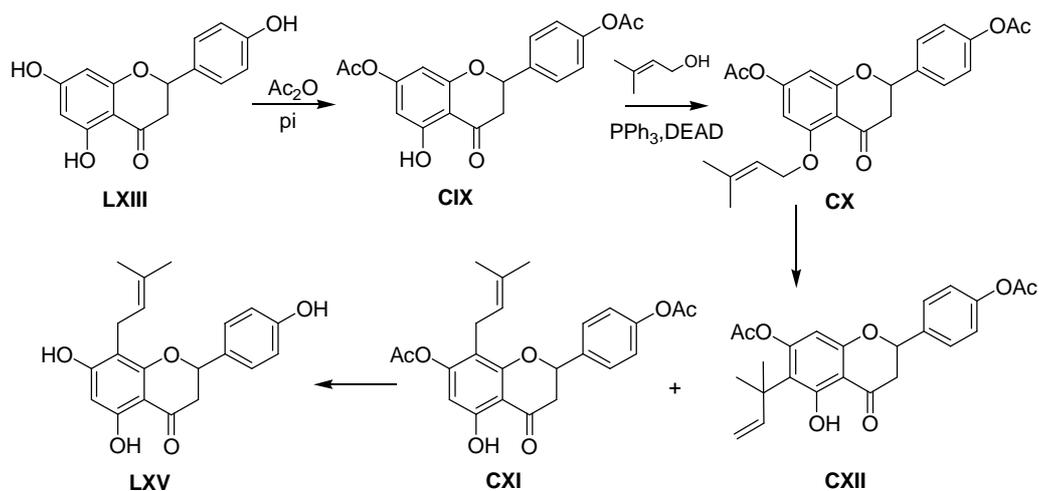


Variando los grupos protectores se consigue tanto la flavona alquilada en la posición 6, cannflavin B, **CII**, como en la posición 8, isocannflavin B, **CIII**, partiendo del mismo precursor.

<sup>115</sup> Minassi, A.; Giana, A.; Ech-Chahad, A.; Appendino, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2267.

### III. REACCIONES DE REORDENAMIENTO DE CLAISEN Y CLAISEN-COPE DE LOS *O*-PRENILFLAVONOIDES ADECUADOS

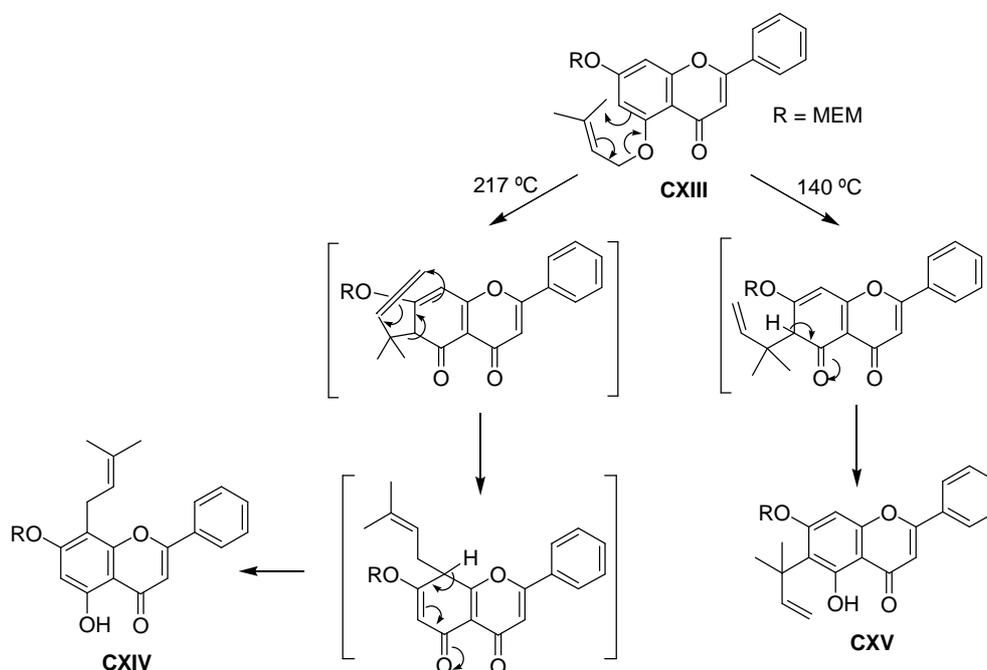
La 8-*C*-prenilnaringenina **LXV** se ha preparado en forma racémica<sup>116</sup> usando el prenil éter **CX** como intermedio, obtenido de naringenina **LXIII**. La reacción dominó Claisen-Cope de **CX** es la etapa clave en la síntesis de **CXI**, cuya hidrólisis conduce a 8-*C*-prenilnaringenina **LXV**.



La acetilación quimioselectiva de naringenina **LXIII** conduce al diacetato **CIX**, que por *O*-alquilación se transforma en el prenilderivado **CX**. Por tratamiento del prenil éter **CX** con cantidades catalíticas de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  en cloroformo a diferentes temperaturas se obtiene la mezcla de las flavanonas **CXI** y **CXII** en alto rendimiento. A 60 °C durante 12 horas se obtiene la mezcla **CXI/CXII** en proporción 7:1 con un rendimiento de 92%.

<sup>116</sup> Gester, S.; Metz, P.; Zierau, O.; Vollmer, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1015.

Barron y col.<sup>117</sup> consiguen la síntesis regioselectiva de 6-*C*-(1,1-dimetilalil) y 8-*C*-(3,3-dimetilalil)crisinas por reordenamiento de Claisen y reacción dominó Claisen-Cope de 5-*O*-(3,3-dimetilalil)crisina, respectivamente.

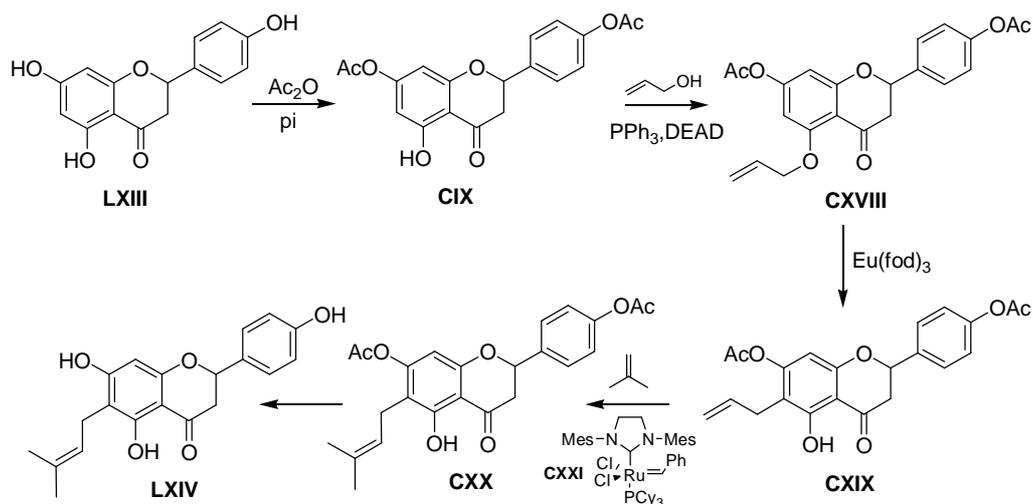


Cuando el *O*-prenilderivado de crisina **CXIII** con el grupo hidroxilo en C-7 protegido en forma de metoxietoximetilenderivado (MEM) se calienta a 217 °C en presencia de *N,N*-dietilnilina durante 4 horas, se obtiene el MEM derivado **CXIV** en un 89%, resultado de la reacción dominó Claisen-Cope. Cuando el *O*-prenilderivado **CXIII** se calienta a 140 °C en *N,N*-dietilbutilamina durante 72 horas, se obtiene el derivado de crisina **CXV** en un 81%, resultado del reordenamiento de Claisen de **CXIII**.

<sup>117</sup> Daskiewicz, J.-B.; Bayet, C.; Barron, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3589.

Recientemente Metz y col.<sup>118</sup> han comunicado la prenilación selectiva en C-6 de flavonoides vía reordenamiento de Claisen catalizado por Europio (III) seguido de una metátesis cruzada. Utilizando esta metodología llevan a cabo la síntesis de 6-C-prenilnaringenina **LXIV**, la isoflavona 6-C-prenilgenisteína **CXVI** y un derivado protegido de 6-C-prenilquercetina **CXVII**.

La síntesis de 6-C-prenilnaringenina se realiza a partir de naringenina **LXIII**, cuya acetilación quimioselectiva conduce al diacetato **CIX**, que por reacción de Mitsunobu<sup>119</sup> con alcohol alílico se transforma en el aliléter **CXVIII**. El aliléter es el sustrato que se somete a un reordenamiento de Claisen catalizado por Europio (III) para conducir al intermedio C-6 alilado **CXIX** sin competir con la reacción dominó Claisen-Cope. La metátesis cruzada de **CXIX** con isobutileno<sup>120</sup> en presencia del catalizador **CXXI** conduce al producto C-6 prenilado **CXX** con buen rendimiento. La hidrólisis de los grupos acetoxilos de **CXX** permite la obtención del compuesto natural **LXIV**.



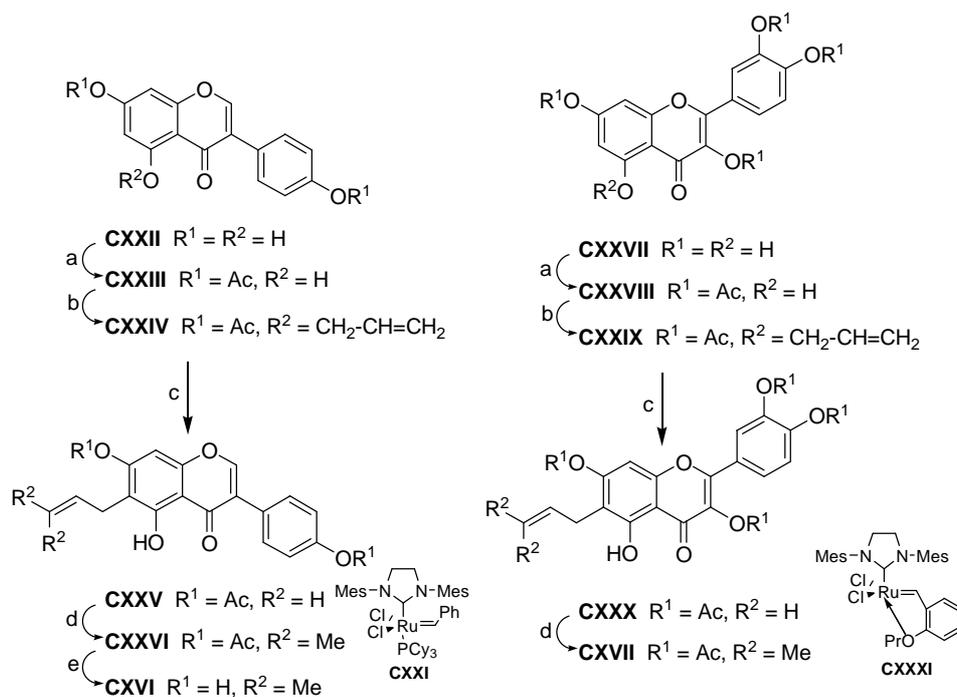
La misma secuencia anterior se emplea para la síntesis de la isoflavona 6-C-prenilnaringenina **CXVI**. El producto de partida en este caso es la isoflavona genisteína **CXXII**.

<sup>118</sup> Tischer, S.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 147.

<sup>119</sup> a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*; b) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.

<sup>120</sup> Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939.

La misma metodología ha sido aplicada al caso de flavonoles como quercetina para obtener 6-C-prenilderivados como **CXVII**. No obstante, el catalizador utilizado para la reacción de metátesis cruzada es el complejo **CXXXI**<sup>121</sup>, que permite la obtención de **CXVII** en 51%, ya que el catalizador **CXXI** usado en el caso de flavanonas e isoflavonas condujo a bajos rendimientos.



a) Ac<sub>2</sub>O, pi, t. a.; b) alcohol alílico, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF; c) 10% mol Eu(fod)<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 80 °C; d) isobutileno, 1% mol **CXXI** o **CXXXI**, DCM, t. a.; e) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 40 °C.

<sup>121</sup> a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168; b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

### 2.2.4 Actividades biológicas

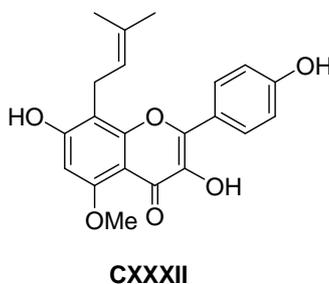
Todos los estudios recientes llevados a cabo sobre actividades biológicas de flavonoides ponen de manifiesto que la existencia de cadenas prenilicas en el núcleo de flavonoide influye fuertemente en su actividad biológica.

Aunque en muchos casos no hay estudios sistemáticos que permitan sacar conclusiones sobre relaciones estructura-actividad (SAR), sí se pueden citar algunas de las interesantes actividades que presentan este tipo de compuestos:

#### INHIBIDORES DE cGMP FOSFODIESTERASA 5

Los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5) están clínicamente indicados en el tratamiento de la disfunción eréctil, así como en algún caso para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

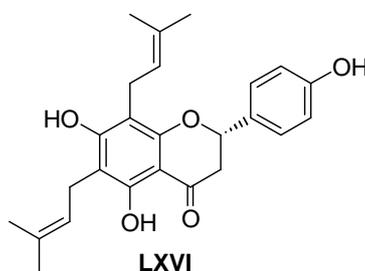
Sophoflavescenol (**CXXXII**), un flavonol prenilado aislado de *Sophora flavescens*<sup>122</sup> muestra una potente actividad como inhibidor selectivo de cGMP fosfodiesterasa 5.



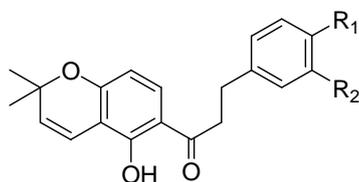
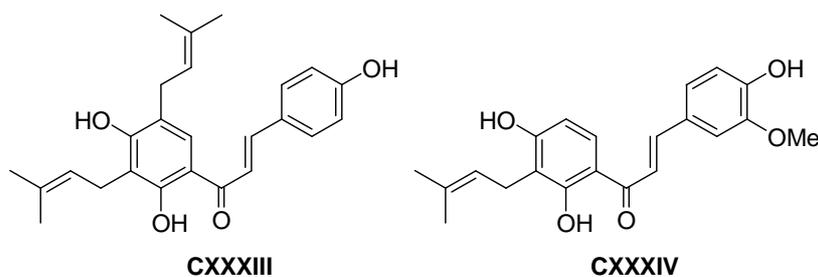
<sup>122</sup> Shin, H. J.; Kim, H. J.; Kwak, J. H.; Chun, H. O.; Kim, J. H.; Park, H.; Kim, D. H.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2313.

## ANTIPARASITARIOS

Lonchocarpol A, **LXVI**, una flavanona aislada de *Erythrina fusca*<sup>123</sup> posee actividad antimalárica *in vitro*.



Chalconas preniladas, **CXXXIII-CXXXVII**, aisladas del género *Crotalaria* han mostrado actividad *in vitro* inhibiendo el crecimiento de *Plasmodium falciparum*<sup>124</sup>. Siendo medicagenin **CXXXIII** el compuesto más activo.



**CXXXV**    R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H

**CXXXVI**   R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H

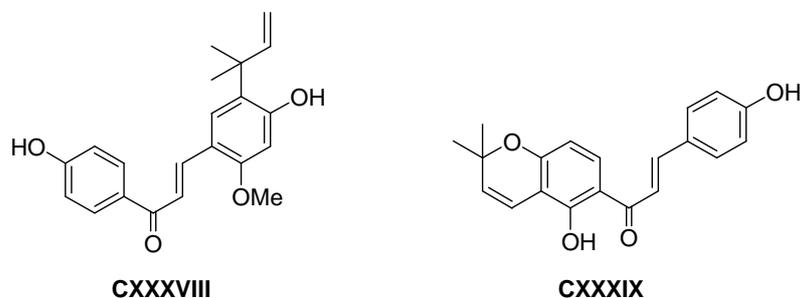
**CXXXVII**   R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH

Licochalcona A (**CXXXVIII**), aislada de las raíces de regaliz Chino, presenta actividad antileishmaniasis<sup>125</sup>. Por esta razón, Narender y col.<sup>126,127</sup> han llevado a cabo

<sup>123</sup> Khaomek, P.; Ichino, C.; Ishiyama, A.; Sekiguchi, H.; Namatame, M.; Ruangrunsi, N.; Saifah, E.; Kiyohara, H.; Otaguro, K.; Omura, S.; Yamada, H. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 217.

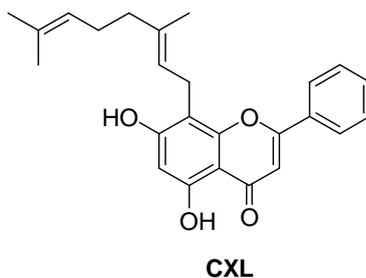
<sup>124</sup> Narender, T.; Shweta; Tanvir, K.; Srinivasa Rao, M.; Srinivasa, K.; Puri, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2453.

estudios de actividad antileishmaniasis de chalconas y dihidrochalconas, tanto naturales como sintetizadas, concluyendo que las cromeno chalconas, como **CXXXIX**, son las que poseen mayor actividad *in vitro*.



## CITOTÓXICOS

Barron y col.<sup>128</sup> han llevado a cabo recientemente un estudio sobre la actividad de una batería de flavonoides sobre células tumorales de cáncer de colon (HT-29). De dicho estudio se concluye que los flavonoides C-prenilados son los que han mostrado más actividad. Flavonas y flavonoles han resultado más activos que chalconas y flavanonas. La situación de la cadena prenilica en posición C-8 con una unidad de geranilo, por ejemplo **CXL**, ha sido la que ha producido mayor incremento en la actividad antiproliferativa.



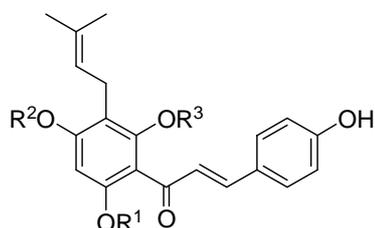
<sup>125</sup> Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2550.

<sup>126</sup> Narender, T.; Shweta; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3913.

<sup>127</sup> Narender, T.; Tanvir, K.; Shweta; Nishi; Goyal, N.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6543.

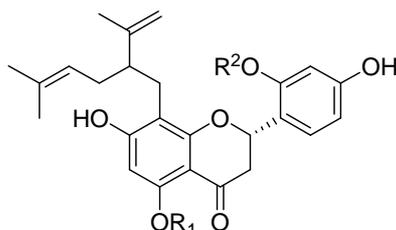
<sup>128</sup> Daskiewicz, J.-B.; Depeint, F.; Viornerly, L.; Bayet, C.; Comte-Sarrazin, G.; Comte, G.; Gee, J. M.; Johnson, I. T.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790.

Diferentes chalconas relacionadas con xanthohumol, **XCVII**, también han resultado citotóxicas frente a células Hela<sup>129,130</sup>.



xanthohumol	<b>XCVII</b>	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H
demetilxanthohumol	<b>XCVI</b>	R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H
xanthogalenol	<b>CXLI</b>	R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H
4'-metilxanthohumol	<b>CXLII</b>	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H

Lavandulil flavanonas aisladas de *Sophora flavescens*<sup>131</sup> también han resultado citotóxicas frente a células HL-60 de leucemia mieloide humana.



<b>CXLIII</b>	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me
<b>CXLIV</b>	R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H
<b>LII</b>	R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H
<b>CXLV</b>	R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me

<sup>129</sup> Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4286.

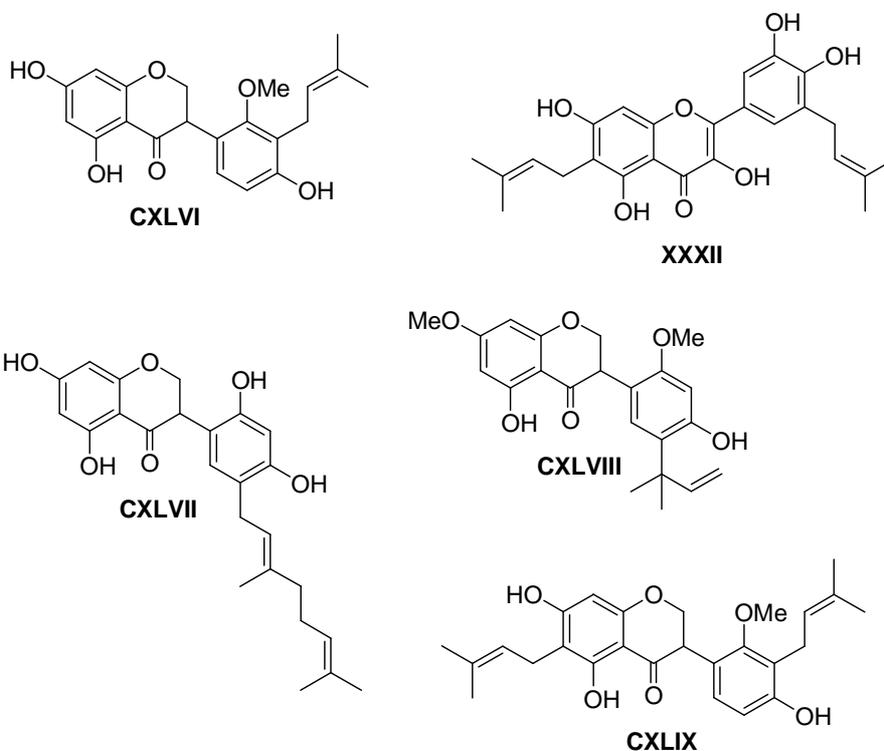
<sup>130</sup> Diller, R. A.; Riepl, H. M.; Rose, O.; Frias, C.; Henze, G.; Prokop, A. *Chem. & Biod.* **2005**, *2*, 1331.

<sup>131</sup> Kang, T.-H.; Jeong, S.-J.; Ko, W.-G.; Kim, N.-Y.; Lee, B.-H.; Inagaki, M.; Miyamoto, T.; Higuchi, R.; Kim, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 680.

## INHIBIDORES DE CICLOOXIGENASAS Y LIPOOXIGENASAS

La actividad antiinflamatoria de algunos flavonoides puede estar relacionada con la inhibición de los enzimas que tienen que ver con el metabolismo del ácido araquidónico, como son las ciclooxigenasas (COX) y las lipooxigenasas (LOX).

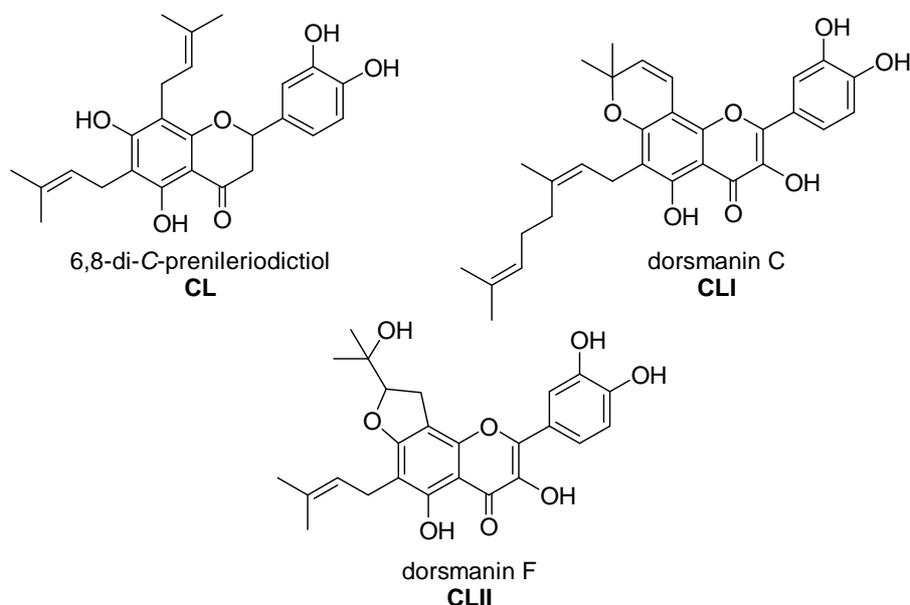
Kim y col.<sup>132</sup> estudian los efectos de varios prenilflavonoides sobre los enzimas que metabolizan el ácido araquidónico. De dicho estudio concluyen que sophoraisoflavanona A (**CXLVI**) es un inhibidor selectivo de COX-1, mientras que papyriflavonol A (**XXXII**) y kenusanona A (**CXLVII**) son inhibidores selectivos de 5-LOX y 12-LOX. Echinosisophoranona (**CXLVIII**) e isosophoranona (**CXLIX**) son inhibidores selectivos de 5-LOX.



<sup>132</sup> Chi, Y. S.; Jong, H. Y.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S.; Kim, H. P. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 1185.

## ANTIOXIDANTES

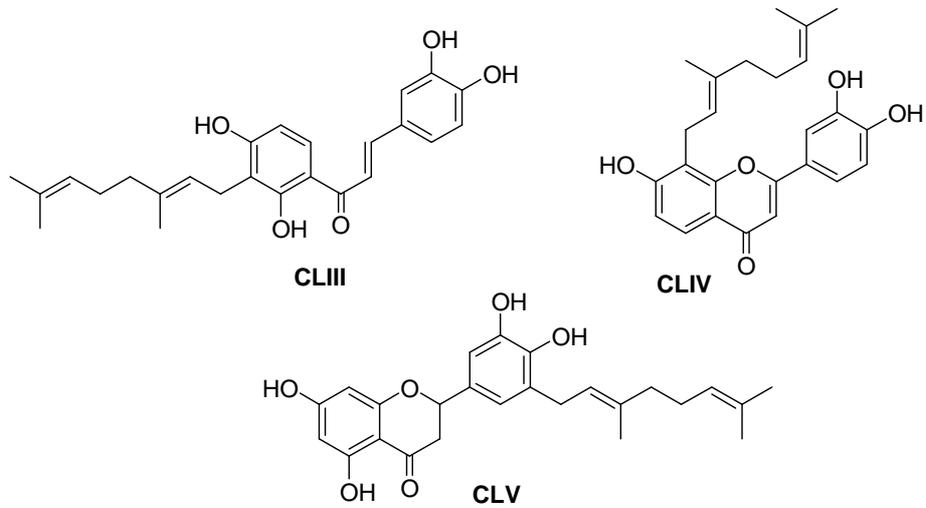
La posición de los grupos prenil en el esqueleto de los flavonoides juega un importante papel en su actividad antioxidante. La oxidación de lipoproteínas, en especial las de baja densidad (LDL) desempeña un papel crítico en el desarrollo de la arterioesclerosis. Los prenilflavonoides inhiben la oxidación de las lipoproteínas (LDL) mediada por  $\text{Cu}^{+2}$ . También se ha encontrado que estos flavonoides se comportan como atrapadores del radical libre estable 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH) y son más potentes que el 2,6-di-*terc*-butil-*p*-cresol (BHT “butylated hydroxy toluene”), un antioxidante usado frecuentemente como aditivo alimenticio. Los prenilflavonoides (**CL-CLII**) aislados de *Dorstenia mannii*<sup>133</sup> se han comportado como compuestos antioxidantes en ambas facetas.



Varios prenilflavonoides aislados de *Artocarpus nobilis*<sup>134</sup>, como **CLIII-CLV**, han mostrado una fuerte actividad antioxidante frente a DPPH.

<sup>133</sup> Dufall, K. G.; Ngadjui, B. T.; Simeon, K. F.; Abegaz, B. M.; Croft, K. D. *J. Ethnopharmacol.* **2003**, 87, 67.

<sup>134</sup> Jayasinghe, L.; Rupasinghe, G. K.; Hara, H.; Fujimoto, Y. *Phytochemistry* **2006**, 67, 1353.



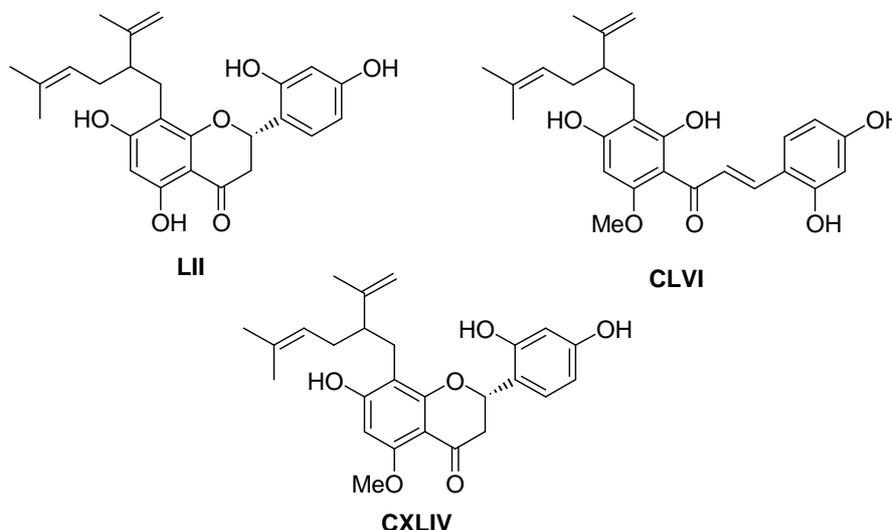
Enfermedades como el Alzheimer, la artritis reumatoide, las cataratas, la diabetes y el propio proceso de envejecimiento parecen tener una relación bastante directa con el daño producido por los radicales libres. Por tanto, los antioxidantes pueden prevenir o reducir los daños provocados por la oxidación. Así es conocido que la dieta rica en frutas y verduras puede reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer.

### **INHIBIDORES DE TIROSINASA**

Teniendo en cuenta que la formación de melanina es el proceso determinante del color de la piel, la inhibición de la formación de melanina conduce a una reducción en la coloración de la misma.

Los inhibidores de la tirosinasa pueden usarse, por tanto, como productos para el tratamiento de alteraciones en la pigmentación de la piel y como blanqueadores de la misma en la industria de los cosméticos.

Prenilflavonoides como sophoraflavanona G **LII**, kurarinona **CXLIV** y kuraridin **CLVI**, aislados de *Sophora flavescens*, han resultado ser potentes inhibidores de tirosinasa<sup>135</sup>.



### **INHIBIDORES DE PTB1B** (proteína tirosina fosfatasa 1B)

La diabetes mellitus (tipo II) supone el 80-90% de los casos de diabetes. Se producen trastornos metabólicos caracterizados por una elevación inapropiada de la glucosa en sangre que da lugar a complicaciones crónicas por afectación de vasos y nervios. La alteración subyacente en esta enfermedad es la dificultad para la acción de la insulina, el cuerpo no responde correctamente a la insulina.

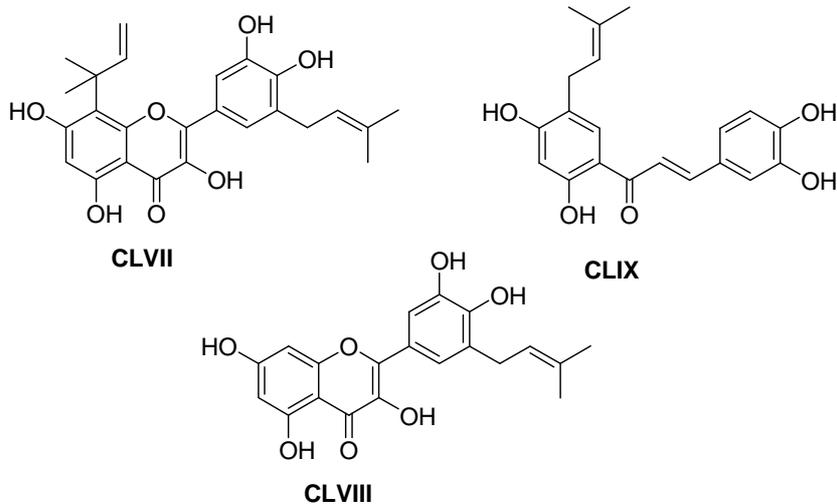
Actualmente se conoce que la enzima proteína tirosina fosfatasa (PTB1B) desfosforila el receptor de la insulina atenuando la respuesta a la hormona. Por tanto, inhibidores de PTB1B pueden ser agentes farmacológicos potencialmente eficaces para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II) y de la obesidad.

Prenilflavonoides, **CLVII-CLIX**, aislados de las raíces de *Broussonetia papyrifera*, presentan una actividad significativa como inhibidores de PTP1B<sup>136</sup>.

---

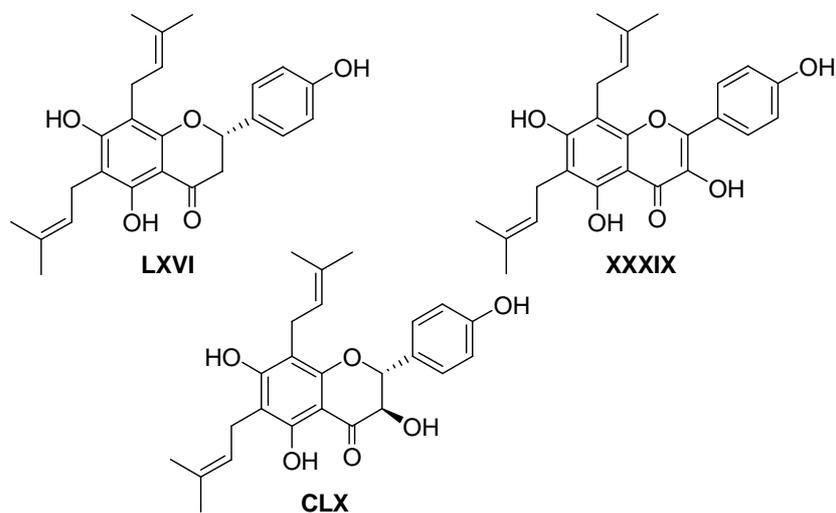
<sup>135</sup> Kim, S. J.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S.; Kim, H. P. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 1348.

<sup>136</sup> Chen, R. M.; Hu, L. H.; An, T. Y.; Li, J.; Shen, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3387.



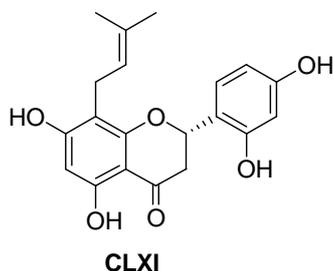
## ANTIVÍRICOS

Varios flavonoides prenilados aislados de *Monotes africanus*<sup>137</sup> y que contienen una sustitución 5,7-dihidroxi-6,8-diprenilo en el anillo del flavonoide (**XXXIX**, **LXVI** y **CLX**) exhiben actividad anti-HIV.

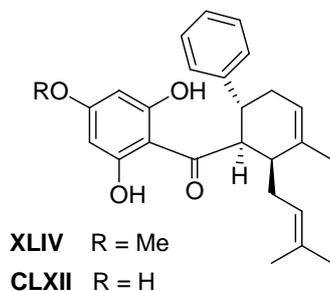


<sup>137</sup> Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 546.

También leachianona G, **CLXI**, una prenilflavanona aislada de *Morus alba L.*, presenta fuerte actividad frente al virus del herpes simple (HSV-1)<sup>138</sup>.



Tanto panduratin A **XLIV** como 4-hidroxipanduratin **CLXII**, pertenecientes al grupo de las ciclohexenil chalconas y aislados de dos especies de *Boesenbergias*, inhiben la proteasa NS3 del virus del dengue 2<sup>139</sup>, así como la proteasa HIV-1<sup>140</sup>.



---

<sup>138</sup> Du, J.; He, Z.-D.; Jiang, R.-W.; Ye, W.-C.; Xu, H.-X.; But, P. P.-H. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1235.

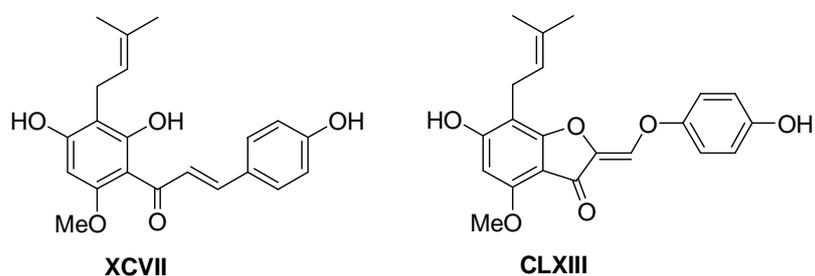
<sup>139</sup> Kiat, T. S.; Phippen, R.; Yusof, R.; Ibrahim, H.; Khalid, N.; Abd Rahman, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3337.

<sup>140</sup> Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Pongglimanont, C.; Subhadhiraakul, S.; Tewtrakul, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1710.

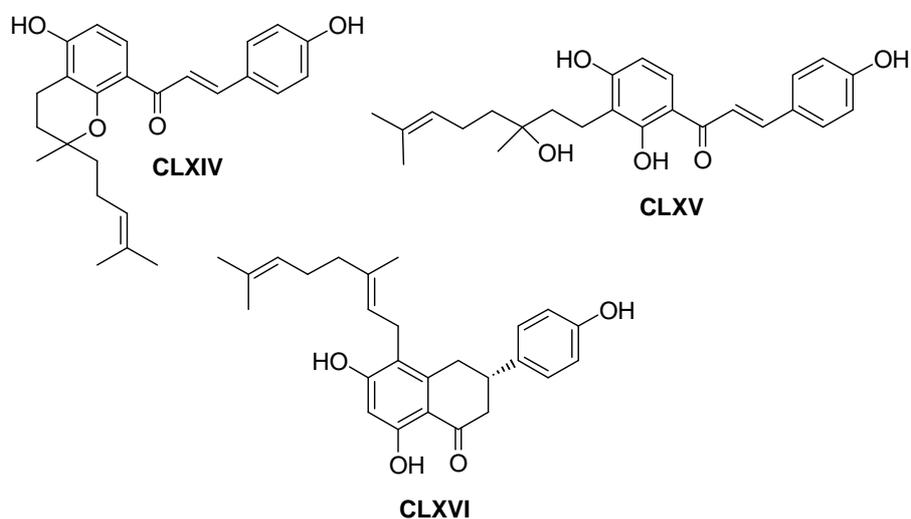
## ANTICARCINOGÉNICOS

Existen cada vez más evidencias de que ciertos productos naturales aislados de plantas pueden ser útiles como quimiopreventivos de cáncer. Estudios realizados *in vitro* ponen de manifiesto que varios flavonoides prenilados aislados del lúpulo (*Humulus lupulus*) poseen propiedades anticarcinogénicas<sup>141</sup>.

Xanthohumol (**XCVII**) y un producto de oxidación (**CLXIII**) pueden ser potencialmente útiles como agentes quimiopreventivos durante la hiperplasia de próstata y carcinogénesis prostática vía inducción de apoptosis de las células malignas.



También chalconas y flavanonas aisladas de *Angelica keiskei* (**CLXIV-CLIX**) han sido evaluadas positivamente como inhibidores en la producción de tumores<sup>142</sup>.

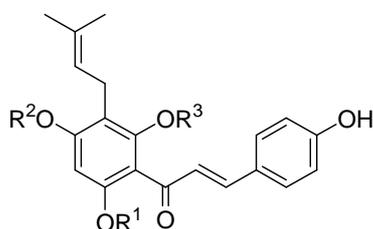


<sup>141</sup> Colgate, E. C.; Miranda, C. L.; Stevens, J. F.; Bray, T. M.; Ho, E. *Cancer Lett.* **2007**, *246*, 201.

<sup>142</sup> Akihisa, T.; Tokuda, H.; Hasegawa, D.; Ukiya, M.; Kimura, Y.; Enjo, F.; Suzuki, T.; Nishino, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 38.

Los prenilflavonoides forman parte de los productos que introducidos en la dieta podrían tener efectos de protección metabólica en los seres humanos frente a algunos agentes carcinógenos. Algunos de estos compuestos son inductores de la quinona reductasa (NQO1), una de las principales enzimas desintoxicantes del organismo que participa en la metabolización de productos cancerígenos exógenos o endógenos con estructura de quinona.

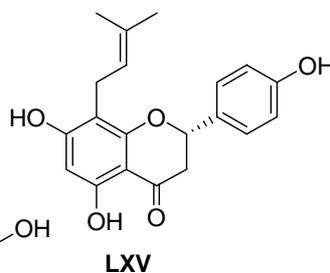
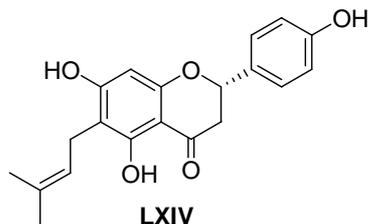
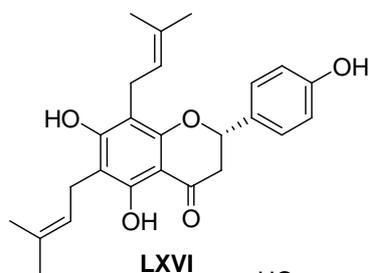
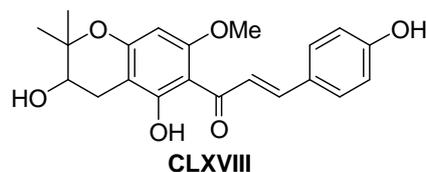
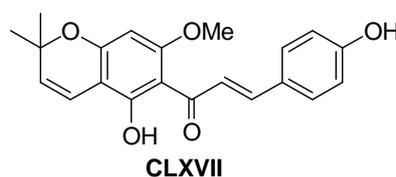
Varias prenilchalconas (**XCVI**, **XCVII**, **CXLI**, **CLXVII** y **CLXVIII**) y prenilflavanonas (**LXIV**, **LXV** y **LXVI**)<sup>143</sup> tienen actividad como inductores de quinona reductasa (QR) en células de ratón Hepa 1c1c7.



**XCVI** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H

**XCVII** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H

**CXLI** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H

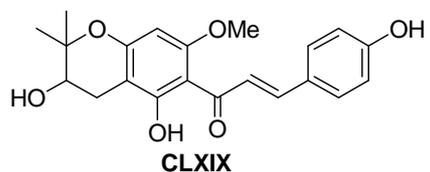
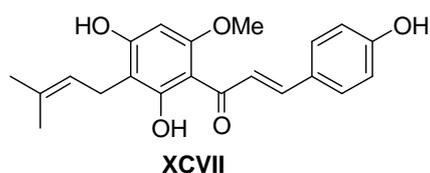


<sup>143</sup> Miranda, C. L.; Aponso, G. L. M.; Stevens, J. F.; Deinzer, M. L.; Buhler, D. R. *Cancer Lett.* **2000**, *149*, 21.

## INHIBIDORES DE DIACILGLICEROL ACILTRANSFERASA

Los triglicéridos son el principal componente de la grasa, que es el mayor depósito para almacenar energía metabólica del organismo. Diacilglicerol aciltransferasa-1 (DGAT-1) es una enzima crítica para la formación de triglicéridos y almacenamiento de grasa. Los individuos con sobrepeso tienen unos niveles de triglicéridos elevados, haciéndoles más propensos a la diabetes y a las complicaciones metabólicas asociadas. En estudios con animales los inhibidores de DGAT-1 se han manifestado como inductores en la pérdida de peso y, además logran mayor tolerancia a la glucosa y una mejora en los niveles de lípidos.

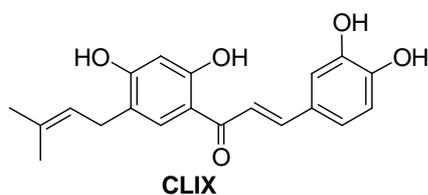
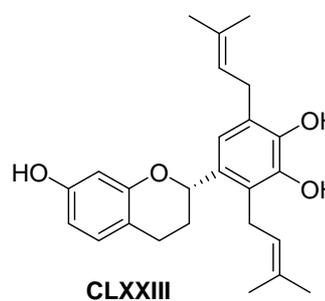
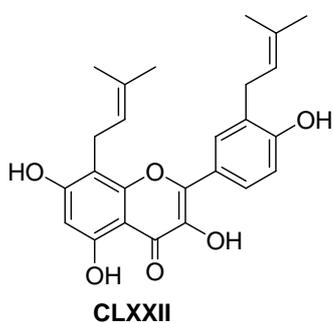
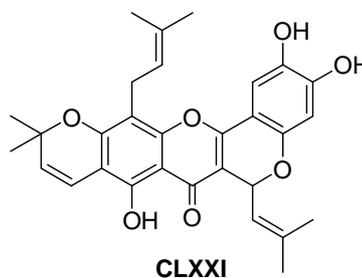
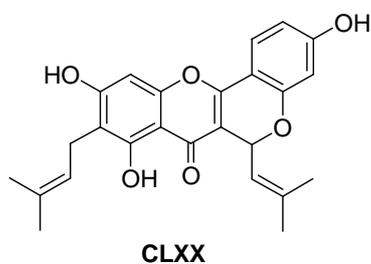
El extracto metanólico del lúpulo (*Humulus lupulus L.*) presenta una actividad inhibidora de DGAT de hígado de rata. De este extracto se han aislado dos chalconas responsables de la actividad<sup>144</sup>. Una de ellas se identificó como xanthohumol (**XCVII**) y la otra como una nueva chalcona (**CLXIX**) a la que se denominó xanthohumol B.



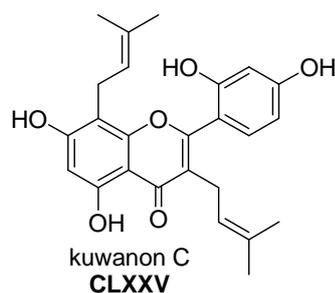
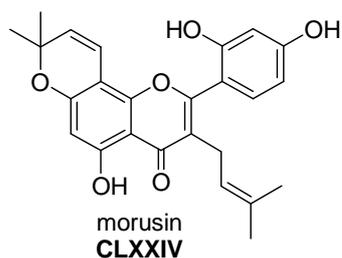
<sup>144</sup> Tabata, N.; Ito, M.; Tomoda, H.; Omura, S. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 683.

## ANTIAGREGANTES

Varios prenilflavonoides aislados de plantas de la familia Moracea procedentes de la isla de Formosa (Taiwán) poseen actividad antiagregante<sup>145</sup>.



Dos prenilflavonas aisladas de *Morus australis*<sup>146</sup> (**CLXXIV** y **CLXXV**) también han mostrado actividad como antiagregantes.



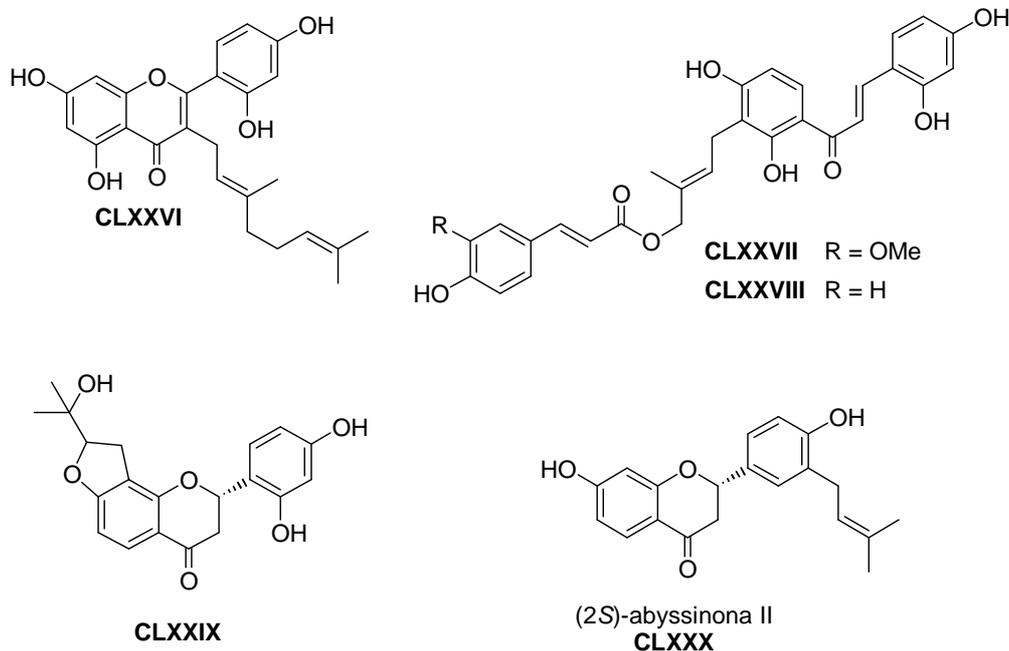
<sup>145</sup> Lin, C.-N.; Lu, C.-M.; Lin, H.-C.; Fang, S.-C.; Shieh, B.-J.; Hsu, M.-F.; Wang, J.-P.; Ko, F.-N.; Teng, C.-M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 834.

<sup>146</sup> Ko, H.-H.; Yu, S.-M.; Ko, F.-N.; Teng, C.-M.; Lin, C.-N. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1008.

## INHIBIDORES DE AROMATASA

Los inhibidores de aromatasa se utilizan para el tratamiento de tumores de mama. Constituyen una alternativa al tamoxifeno o raloxifeno, que son antiestrógenos diseñados para funcionar como antagonistas. En el caso de los inhibidores de la aromatasa, lo que se previene es la formación de estrógenos al bloquear la enzima responsable de su formación (aromatización del anillo A del esteroide).

Varios prenilflavonoides aislados de *Broussonetia papyrifera*<sup>147</sup> han resultado ser inhibidores de aromatasa.



<sup>147</sup> Lee, D.; Bhat, K. P. L.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1286.

## RESISTENCIA A MULTIFÁRMACOS (MDR)

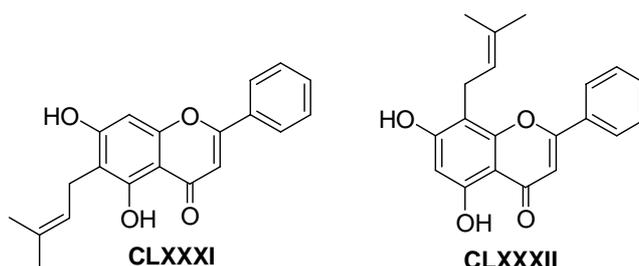
La resistencia a multifármacos (multidrug resistance, MDR) se descubrió por primera vez en células cancerosas y posteriormente en virus, bacterias y hongos.

La resistencia a multifármacos en cáncer está mediada por P-glicoproteína. En las células tumorales se ha observado una expresión exacerbada o sobreexpresión de una fosfoglicoproteína de membrana denominada P-glicoproteína. Las Pgp presentan características que les permiten llevar a cabo la función de bomba expulsora de fármacos del interior al exterior celular.

Una de las estrategias para evitar o revertir los efectos de la glicoproteína P en la resistencia a la quimioterapia puede ser la administración simultánea de inhibidores de Pgp y agentes antineoplásicos. Por tanto, la modulación de Pgp brinda una base de acción de algunos fármacos.

Es precisamente en este terreno donde se ha puesto de manifiesto una de las actividades más prometedoras de los prenilflavonoides como compuestos activos *in vitro* en casos de resistencia a multifármacos mediada por P-glicoproteína. Parece que la hidrofobicidad de las cadenas prenilicas es necesaria para que tenga lugar el transporte de P-glicoproteína. Es importante resaltar que los efectos moduladores de C-isoprenil derivados de crisina se observan a concentraciones que no son tóxicas para las células.

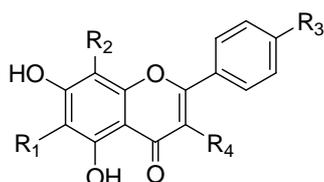
Las flavonas que han resultado más activas<sup>148</sup> (producen mayor inhibición del eflujo de daunomicina de la célula tumoral) han resultado ser los C-prenilderivados de crisina en C-6 (**CLXXXI**) y en C-8 (**CLXXXII**), siendo éste último el más activo.



---

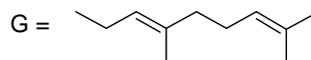
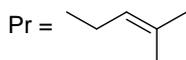
<sup>148</sup> Comte, G.; Daskiewicz, J.-B.; Bayet, C.; Conseil, G.; Viornery-Vanier, A.; Dumontet, C.; Di Pietro, A.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 763.

En numerosos compuestos flavonoides se ha probado<sup>149</sup> su capacidad de modular la resistencia a multifármacos en células resistentes de leucemia K562/R7. Prenilflavonoides como 6-C-prenilcrisina (**CLXXXI**), 8-C-prenilcrisina (**CLXXXII**), 6,8-C-diprenilcrisina (**CLXXXIII**), 6-C-geranilcrisina (**CLXXXIV**) y 8-C-geranilcrisina (**CXL**) resultaron activos siendo prácticamente inactivos los flavonoides carentes de cadenas prenilicas como crisina (**LXVII**), baicaleína (**CLXXXV**), norwogonina (**CLXXXVI**), galangina (**CLXXXVII**) o ermanina (**CLXXXVIII**).



		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	% modulación (10 μM)
<b>crisina</b>	LXVII	H	H	H	H	0.20
<b>baicaleína</b>	CLXXXV	OH	H	H	H	-
<b>norwogonina</b>	CLXXXVI	H	OH	H	H	0.29
<b>galangina</b>	CLXXXVII	H	H	H	OH	0.02
<b>ermanina</b>	CLXXXVIII	H	H	OMe	OMe	0.26
<b>6-C-prenilcrisina</b>	CLXXXI	Pr	H	H	H	0.83
<b>8-C-prenilcrisina</b>	CLXXXII	H	Pr	H	H	1.52
<b>6,8-C-diprenilcrisina</b>	CLXXXIII	Pr	Pr	H	H	0.84
<b>6-C-geranilcrisina</b>	CLXXXIV	G	H	H	H	0.81
<b>8-C-geranilcrisina</b>	CXL	H	G	H	H	0.90

Tabla 1



En la **tabla 2** se recoge un resumen de las actividades biológicas más importantes asociadas a los prenilflavonoides.

<sup>149</sup> Barron, D.; Di Pietro, A.; Dumontet, C.; McIntosh, D. B. *Phytochemistry Rev.* **2002**, *1*, 325.

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>COMPUESTOS</b>	<b>REFERENCIAS</b>
Inhibidores de cGMP PDE5	<b>CXXXII</b>	107
Antiparasitarios	<b>LXVI</b>	108
	<b>CXXXIII-CXXXVII</b>	109
	<b>CXXXVIII</b>	110
	<b>CXXXIX</b>	111, 112
Citotóxicos	<b>CXL</b>	113
	<b>XCVI, XCVII, CXLI, CXLII</b>	114, 115
	<b>LII, CXLIII-CXLV</b>	116
Inhibidores de COX y LOX	<b>XXXII, CXLVI-CXLIX</b>	117
Antioxidantes	<b>CL-CLII</b>	118
	<b>CLIII-CLV</b>	119
Inhibidores de tirosinasa	<b>LII, CXLIV, CLVI</b>	120
Inhibidores de PTB1B	<b>CLVII-CLIX</b>	121
Antivíricos	<b>XXXIX, LXVI, CLX</b>	122
	<b>CLXI</b>	123
	<b>XLIV, CLXII</b>	124, 125
Anticarcinogénicos	<b>XCVII, CLXIII</b>	126
	<b>CLXIV-CLXVI</b>	127
	<b>XCVI, XCVII, LXIV-LXVI</b>	128
	<b>CXLI, CLXVII, CLXVIII</b>	
Inhibidores de DGTA-1	<b>XCVII, CLXIX</b>	129
Antiagregantes	<b>CLIX, CLXX-CLXXIII</b>	130
	<b>CLXXIV, CLXXV</b>	131
Inhibidores de aromatasa	<b>CLXXXVI-CLXXX</b>	132
MDR	<b>CLXXXI, CLXXXII</b>	133
	<b>LXVII, CXL, CLXXXI- CLXXXVIII</b>	134

**Tabla 2.** Actividades biológicas de prenilflavonoides.



### ***3. ACIL FLOROGLUCINOLES***

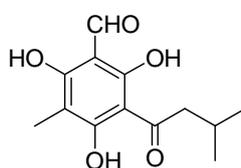




Existen numerosos compuestos bioactivos derivados de floroglucinol. El floroglucinol fue aislado de *Eucalyptus kino* y *Acacia arabica*, así como de algas pertenecientes a las familias Phaeophyceae<sup>150</sup> y Fucaceae<sup>151</sup> y ha sido ampliamente investigado debido a su toxicidad y sus actividades farmacológicas<sup>152</sup>.

Los derivados de floroglucinol<sup>153</sup> son una clase de metabolitos secundarios que se encuentran en fuentes vegetales, marinas y microorganismos. Podrían ser clasificados en monoméricos, diméricos, triméricos, tetraméricos y florotaninos.

Al grupo de los floroglucinoles monoméricos pertenecen los acil floroglucinoles. El acil floroglucinol más estudiado es grandinol, **CLXXXIX**, aislado<sup>154</sup> de las hojas de *Eucalyptus grandis*, el cual presenta en su estructura un grupo isovalérico, un formilo y un metilo.



**CLXXXIX**  
grandinol

<sup>150</sup> Glombitza, K. W.; Rosener, H. U.; Vilter, H.; Rauwald, W. *Planta Med.* **1973**, *24*, 301.

<sup>151</sup> Ragan, M. A.; Craigie, J. S. *Can. J. Biochem.* **1976**, *54*, 66.

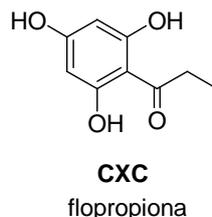
<sup>152</sup> a) Cahen, R.; Assous, E.; Sautai, M.; Pessonnier, A. *Therapie* **1962**, *17*, 1349; b) Cahen, R.; Sautai, M.; Taurand, S.; Assous, E. *Therapie* **1962**, *17*, 1360; c) Cahen, R. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1962**, *138*, 311; d) Cargill, G.; Salin, B.; Lubin, S.; Kohler, F.; Coste, T.; Rautureau, J. *Presse Med.* **1992**, *21*, 19.

<sup>153</sup> Singh, I. P.; Bharate, S. B. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 558.

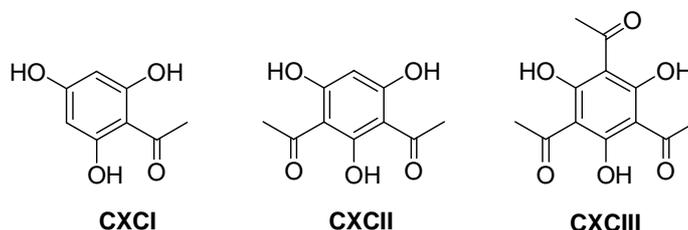
<sup>154</sup> Crow, W. D.; Osawaq, T.; Paton, D. M.; Willing, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1073.

Dicho compuesto presenta importantes actividades como antivírico<sup>155</sup>, antitranspirante<sup>156</sup>, antibacteriano<sup>157</sup> y antiparasitario<sup>158</sup>, entre otras.

En la naturaleza también existen acil floroglucinoles más sencillos como flopropiona **CXC**, aislado<sup>159</sup> de *Inula viscosa*. Este derivado exhibe actividad antagonista del receptor 5-HT1A, así como actividad espasmolítica<sup>160</sup>.



Floroglucinoles acilados han sido encontrados en microorganismos. Mono, di y triacil floroglucinoles, **CXCI**, **CXCII** y **CXCIII** respectivamente, han sido aislados<sup>161</sup> de *Pseudomonas fluorescens*. El compuesto **CXCI** también ha sido aislado<sup>162</sup> de *Rhododendron ferrugineum*. De estos compuestos, **CXCII** presenta actividad antibacteriana<sup>163</sup>.



---

<sup>155</sup> Takasaki, M.; Konoshima, T.; Fujitani, K.; Yoshida, S.; Nishimura, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Iwashima, A.; Kozuka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2737.

<sup>156</sup> Yoneyama, K.; Saruta, T.; Ogasawara, M.; Konnai, M.; Asami, T.; Abe, T.; Yoshida, S. *Plant Growth Regul.* **1996**, *19*, 7.

<sup>157</sup> Nakayama, R.; Murata, M.; Homma, S.; Aida, K. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 231.

<sup>158</sup> Bharate, S. B.; Khan, S. I.; Yunus, N. A. M.; Chaute, S. K.; Jacob, M. R.; Tekwani, B. L.; Khan, I. A.; Singh, I. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 87.

<sup>159</sup> Grande, M.; Piera, F.; Cuenca, A.; Torres, P.; Bellido, I. S. *Planta Med.* **1985**, 414.

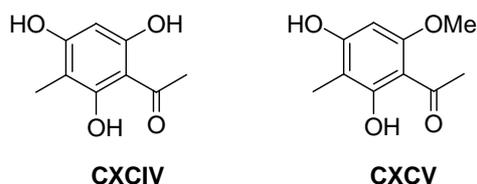
<sup>160</sup> Inoue, S. *Jpn. J. Pharmacol.* **1969**, *19*, 224.

<sup>161</sup> Reddi, T. K.; Borovkov, A. V. *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, *2*, 133.

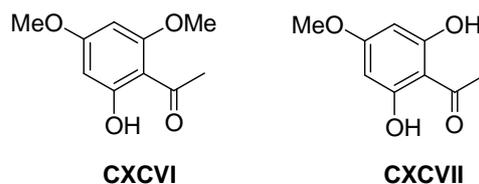
<sup>162</sup> a) Ternai, B.; Markham, K. R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 565; b) Chosson, E.; Chaboud, A.; Chulia, A. J.; Raynaud, J. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 87.

<sup>163</sup> a) Broadbent, D.; Mabelis, R. P.; Spencer, H. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1785; b) Isnansetyo, A.; Horikawa, M.; Kamei, Y. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 724; c) Isnansetyo, A.; Cui, L.; Hiramatsu, K.; Kamei, Y. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2003**, *22*, 545.

Numerosos análogos de floroacetofenona, **CXCI**, han sido aislados de fuentes naturales. Entre ellos se encuentran **CXCIV**, aislado<sup>164</sup> de *Mallotus japonicus*, y **CXCV**, aislado de los bulbos de *Pancreatium maritimum*<sup>165</sup> y *Euphorbia ebracteolata*<sup>166</sup>. Estos compuestos presentan actividad citotóxica y antibacteriana, respectivamente<sup>167</sup>.



Otros análogos de floroacetofenona son xanthoxylin **CXCVI**, aislado de *Xanthoxylum piperitum* y *Sapium sebiferum*<sup>168</sup>, y **CXCVII**, aislado de las raíces de *Sanguisorba minor* como una fitoalexina<sup>169</sup> y también de *Prunus domestica*<sup>170</sup>, los cuales exhiben actividad antifúngica<sup>171,172</sup>.



Dos floroglucinoles acilados de cadena larga thouvenol A **CXCVIII** y thouvenol B **CXCIX**, aislados de los frutos secos de *Protorhus thouvenotii*, han mostrado citotoxicidad *in vitro* frente a la línea celular A2780 de cáncer de ovario<sup>173</sup>.

<sup>164</sup> a) Kouno, I.; Shigematsu, M.; Iwagami, N.; Kawano, N. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 620.

<sup>165</sup> Youssef, D. T. A.; Ramadan, M. A.; Califa, A. A. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2579.

<sup>166</sup> a) Zhang, H.; Ding, Y. *Zhiwu Ziyuan Yu Huanjing* **1992**, *1*, 6; b) Zhang, H.; Ding, Y. *Chem. Abstr.* **1992**, *118*, 35926p.

<sup>167</sup> Kouno, I.; Shigematsu, M.; Iwagami, N.; Kawano, N. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 620.

<sup>168</sup> Liu, C. T.; Loh, J. Y. *Yao Hsueh Hsueh Pao* **1957**, *23*, 259.

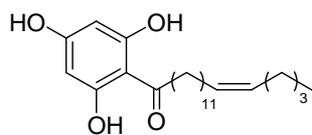
<sup>169</sup> Kokubun, T.; Harborne, J. B.; Eagles, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 331.

<sup>170</sup> Nagarajan, G. R.; Parmar, V. S. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 614.

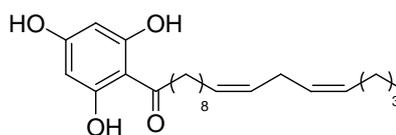
<sup>171</sup> Simonson, H. T.; Aderson, A.; Bremner, P.; Heinrich, M.; Smitt, U. W.; Jaroszewski, J. W. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 542.

<sup>172</sup> Arisawa, M.; Fujita, A.; Suzuki, R.; Hayashi, T.; Morita, N.; Kawano, N.; Koshimura, S. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 455.

<sup>173</sup> Cao, S.; Schilling, J. K.; Randrianasolo, A.; Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. *Planta Med.* **2004**, *70*, 683.

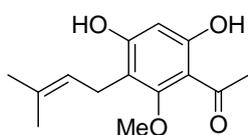


**CXCVIII**  
thouvenol A

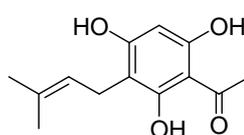


**CXCIX**  
thouvenol B

Existe un gran número de acil floroglucinoles prenilados, como acronylin **CC**, aislado de *Acronychia pedunculata*<sup>174</sup> y *Remirea maritima*<sup>175</sup>, y 6-*O*-demetilacronylin **XCV**, aislado de *Acronychia laurifolia*<sup>176</sup>.

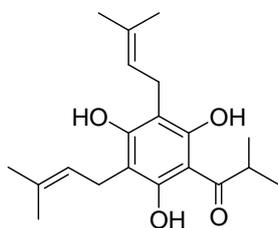


**CC**  
acronylin

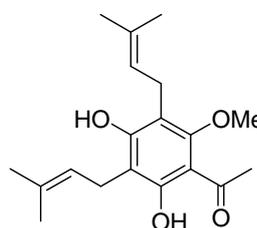


**XCV**  
6-*O*-demetilacronylin

También se han aislado compuestos en cuya estructura aparecen dos unidades prenilicas, como desoxicohumulona, **CCI**, aislada<sup>177</sup> de *Humulus lupulus*, y **CCII**, aislado de *Euodia lunu-ankenda*<sup>178</sup> y *Acronychia pedunculata*<sup>179</sup>.



**CCI**



**CCII**

<sup>174</sup> Kumar, V.; Karunaratne, V.; Sanath, M. R.; Meegalle, K. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1278.

<sup>175</sup> Allan, R. D.; Wells, R. J.; MacLeod, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *45*, 3945.

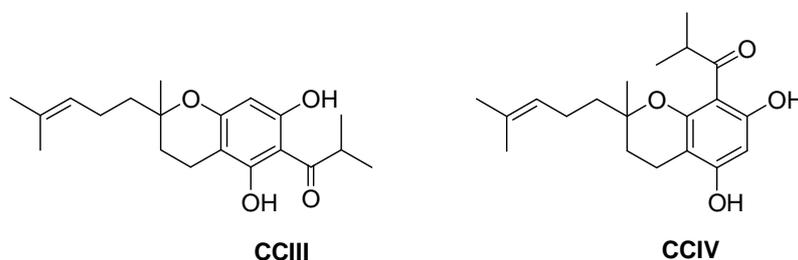
<sup>176</sup> Banerji, J.; Rej, R. N.; Charterjee, A. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 693.

<sup>177</sup> Drawert, F.; Beier, J. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2149.

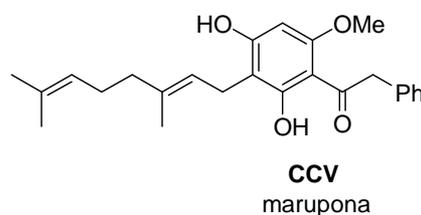
<sup>178</sup> Kumar, V.; Karunaratne, V.; Sanath, M. R.; Meegalle, K.; MacLeod, J. K. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 243.

<sup>179</sup> Kumar, V.; Karunaratne, V.; Sanath, M. R.; Meegalle, K. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1278.

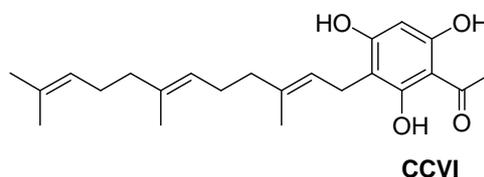
La cadena terpénica puede encontrarse ciclada con uno de los hidroxilos fenólicos y, así se han encontrado compuestos como **CCIII** y **CCIV**, aislados<sup>180</sup> de *Hypericum jovis*.



Marupona **CCV** es un acil floroglucinol aislado<sup>181</sup> de *Moronobea pulchra* en cuya estructura aparece una unidad de geranilo. Presenta actividad antifúngica<sup>182</sup>.



Existen también análogos que presentan en su estructura una unidad de farnesilo, como es el caso de **CCVI**, que ha sido aislado<sup>183</sup> de *Boronia ramosa*.



En la naturaleza no sólo ocurre la C-prenilación, también se han aislado compuestos O-prenilados. **CCVII**, aislado de *Hypericum calycinum*, presenta actividad antifúngica, además de actividad antimalárica *in vitro*<sup>184</sup>. Recientemente<sup>185</sup>

<sup>180</sup> Athanasas, K.; Magiatis, P.; Fokialakis, N.; Skaltsounis, A. L.; Pratsinis, H.; Kletsas, D. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 973.

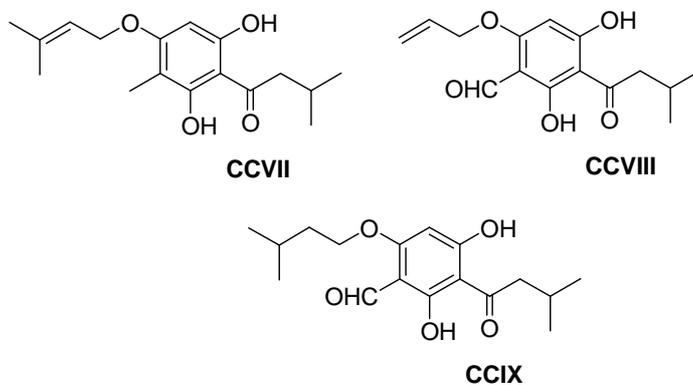
<sup>181</sup> Dias, J. D. P.; Gottlieb, O. R.; Mesquita, A. A. L. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1953.

<sup>182</sup> Zhang, Z.; Elsohly, H. N.; Jacob, M. R.; Pasco, D. S.; Walker, L. A.; Clark, A. M. *Planta Med.* **2002**, *68*, 49.

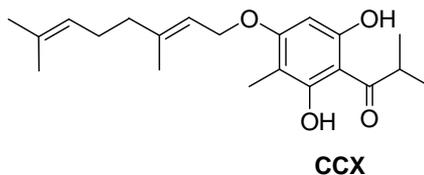
<sup>183</sup> Ahsan, M.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; Armstrong, J. A. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 673.

<sup>184</sup> Decosterd, L. A.; Hoffman, E.; Kyburz, R.; Bray, D.; Hostettmann, K. *Planta Med.* **1991**, *57*, 548.

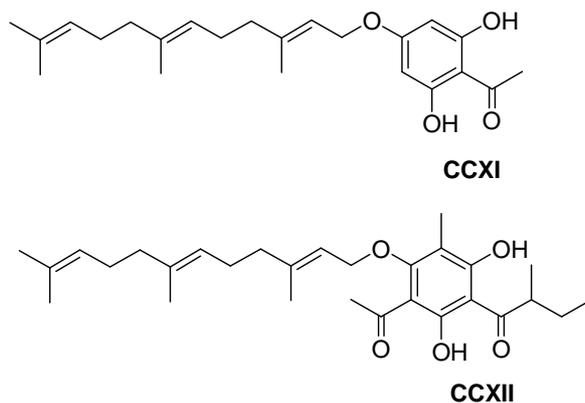
han sido sintetizados análogos de este compuesto con los que se ha llevado a cabo estudios de actividad. Entre los acil floroglucinoles sintetizados, **CCVII** y **CCVIII** muestran actividad antileishmaniasis.



**CCX**, aislado de *Hypericum erectum*, muestra marcada actividad antagonista de los receptores de tromboxano A<sub>2</sub> y leucotrieno D<sub>4</sub><sup>186</sup>.



*O*-farnesil floroglucinoles como **CCXI** y **CCXII** han sido aislados<sup>187</sup> de *Boronia ramosa*.



<sup>185</sup> Bharate, S. B.; Khan, S. I.; Yunus, N. A. M.; Chaute, S. K.; Jacob, M R.; Tekwani, B. L.; Khan, I. A.; Singh, I. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 87.

<sup>186</sup> Tada, M.; Chiba, K.; Yamada, H.; Maruyama, H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2559.

<sup>187</sup> Ahsan, M.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; Armstrong, J. A. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 673.

Además de las propiedades mencionadas anteriormente, los acil floroglucinoles manifiestan propiedades tanto anti como prooxidantes. Debido a su actividad como antioxidantes podrían ser usados en el tratamiento de enfermedades degenerativas. Estos compuestos intervienen en el sistema nervioso central como moduladores de neurotransmisores asociados el daño neuronal y la depresión<sup>188</sup>.

---

<sup>188</sup> Verotta, L. *Phytochemistry Rev.* **2002**, *1*, 389.



## ***4. OBJETIVOS***

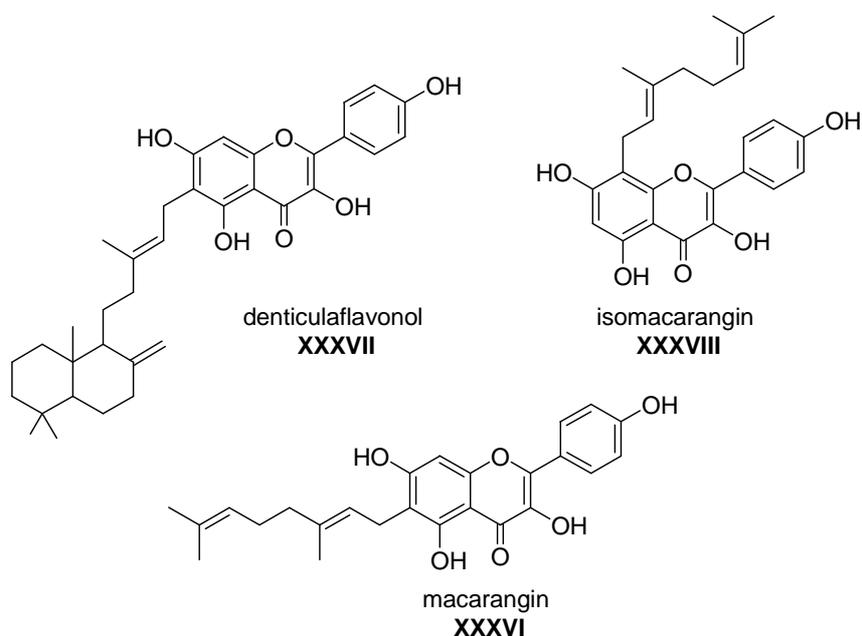


Como hemos mencionado en el capítulo anterior, son muchas las actividades biológicas que presentan los prenilflavonoides.

Esto nos indujo a marcarnos el objetivo final de obtener compuestos de este tipo en los que se pretende introducir en el núcleo de flavonoide unidades prenilicas desde geranil a moléculas diterpénicas.

Con este objetivo final, secuencialmente se fijaron las siguientes metas:

1. Estudio de las reacciones de alquilación de flavonas y flavonoles con prenilhalogenuros.
2. Síntesis de denticulaflavonol, macarangin e isomacarangin.



Estos tres prenilflavonoides son compuestos naturales aislados de diferentes especies de *Macaranga*.

El género *Macaranga* es uno de los más amplios géneros de la familia Euforbiacea con aproximadamente 300 especies.

Denticulaflavonol (**XXXVII**) es el primer flavonoide que posee un fragmento diterpénico unido en la posición 6 a una unidad de kampferol. Se aisló de *Macaranga denticulata*<sup>189</sup> y su estructura se determinó por métodos espectroscópicos, aunque no se determinó su configuración absoluta.

Macarangin (**XXXVI**) es un flavonol derivado de kampferol que posee en C-6 una unidad de geranilo, se aisló de *Macaranga vedeliana*<sup>190</sup>, mientras que isomacarangin (**XXXVIII**), el isómero con el grupo geranilo en C-8, se aisló de *Macaranga schweinfurthii*<sup>191</sup>.

La síntesis de estos compuestos permitiría corroborar su estructura y llevar a cabo un estudio de sus actividades biológicas.

3. Alquilación de floroacetofenona con diferentes unidades alquílicas con el fin de llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad frente a varias líneas tumorales.



---

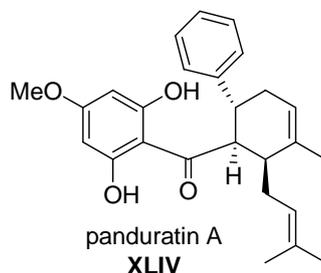
<sup>189</sup> Sutthivaiyakit, S.; Unganont, S.; Sutthivaiyakit, P.; Suksamrarn, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3619.

<sup>190</sup> Hnawia, E.; Thoison, O.; Guéritte-Voegelein, F.; Bourret, D.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1990**, 29, 2367.

<sup>191</sup> Beutler, J. A.; McCall, K. L.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, 13, 29.

#### 4. Síntesis de panduratin A.

Panduratin A (**XLIV**) es una chalcona aislada de *Boesenbergia pandurata*<sup>192</sup> y *Boesenbergia rotunda* L.<sup>193</sup>.



Panduratin A presenta actividades biológicas en varios campos:

- Posee actividad antiinflamatoria<sup>194</sup>.
- Induce apoptosis en células tumorales de cáncer de próstata humano<sup>195</sup>, así como en cáncer pancreático<sup>196</sup>.
- Muestra una interesante actividad inhibitoria frente a la proteasa NS3 del virus del dengue<sup>178</sup>.
- Resulta activa contra el virus del HIV<sup>197</sup>.

<sup>192</sup> Tuntiwachwuttikul, P.; Pancharoen, O.; Reutrakul, V.; Byrne, L. T. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 449.

<sup>193</sup> Kiat, T. S.; Phippen, R.; Yusof, R.; Ibrahim, H.; Khalid, N.; Abd Rahman, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3337.

<sup>194</sup> Tucinda, P.; Reutrakul, V.; Claeson, P.; Pongprayoon, U.; Sematong, T.; Santisuk, T.; Taylor, W. C. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 169..

<sup>195</sup> Yun, J.; Kweon, M.; Kweon, H.; Hwang, J.; Mukhtar, H. *Carcinogenesis* **2006**, *27*, 1454.

<sup>196</sup> Win, N. N.; Awale, S.; Esumi, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1582.

<sup>197</sup> Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Subhadhirasakul, S.; Tewtrakul, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1710.

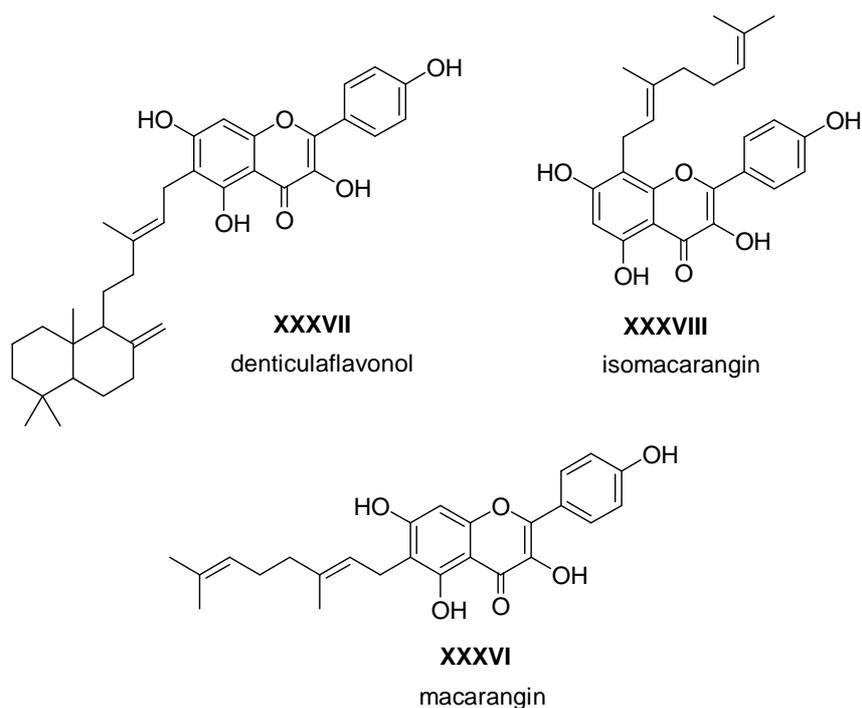


## ***5. MÉTODOS Y RESULTADOS***



El objetivo final de este trabajo está dirigido a la obtención de varios productos naturales cuya estructura pertenece el grupo de los prenilflavonoides.

Así como hemos dicho anteriormente, se pretende la síntesis de denticulaflavonol (**XXXVII**), macarangin (**XXXVI**) e isomacarangin (**XXXVIII**) con objeto de confirmar su estructura y estereoquímica (en el caso de denticulaflavonol) así como realizar pruebas de su actividad biológica.



Todos ellos son derivados de un flavonol, kampferol, con una unidad diterpénica en C-6 (denticulaflavonol) o con una unidad monoterpénica en C-6 o C-8, macarangin e isomacarangin, respectivamente.

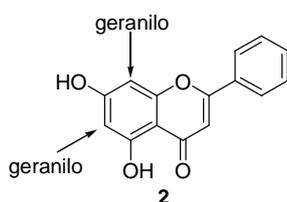
Ya que los tres compuestos son flavonoides C-alquilados en el anillo A, como paso previo, se decidió poner a punto las reacciones de alquilación de flavonas y flavonoles con haluros de prenilo.

## 5.1 REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FLAVONAS Y FLAVONOLES

Como patrón para llevar a cabo la puesta a punto de las reacciones de C-alkilación se escogió una flavona como crisina, para después extrapolar las condiciones a un flavonol como kampferol.

### 5.1.1 Alquilación de crisina con bromuro de geranilo

Lo que se pretende es poner a punto las reacciones de C-alkilación de crisina **2** en el anillo A. La C-alkilación se puede conseguir a través de:



- alquilación directa en medio básico
- reordenamiento sigmatrópico de compuestos *O*-prenilados
- reacciones de alquilación bajo irradiación microondas

La alquilación directa de crisina en medio básico se descartó en principio porque conduce a mezclas de productos de *O* y *C*-alkilación en las que generalmente predominan los primeros<sup>365</sup>. El reordenamiento sigmatrópico de compuestos *O*-prenilados<sup>366</sup> es altamente específico en la posición de prenilación pero no sería posteriormente adecuado para la síntesis de denticulaflavonol, que posee una unidad diterpénica de esqueleto labdano en posición C-6 y que sufriría transformaciones en el proceso de reordenamiento.

Por tanto, se decidió realizar la alquilación bajo irradiación microondas, que ya había sido utilizada por Barron y col.<sup>367</sup> con el mismo sustrato.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de alquilación en las condiciones descritas utilizando hidróxido de tetrametilamonio como base, yoduro de

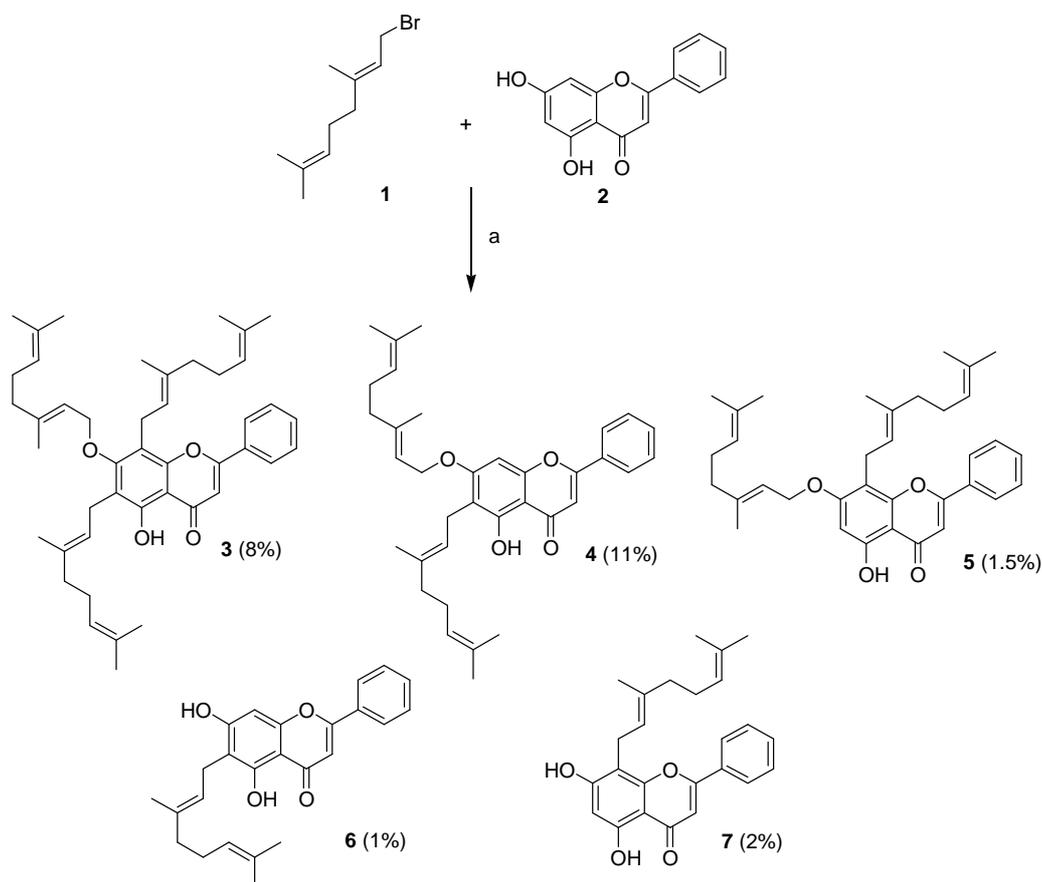
<sup>365</sup> Jain, A. C.; Khazanchi, R.; Kumar, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3569.

<sup>366</sup> Barron, D.; Mariotte, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 21.

<sup>367</sup> Comte, G.; Daskiewicz, J.-B.; Bayet, C.; Conseil, G.; Viornery-Vanier, A.; Dumontet, C.; Di Pietro, A.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 763.

tetraetilamonio como catalizador de transferencia de fase, bromuro de geranilo como halogenuro prenílico y un horno microondas doméstico a 160 W.

Los resultados obtenidos se recogen en el **Esquema 6**. Se obtienen compuestos de *C*-alquilación y de *C* y *O*-alquilación, todos ellos en bajo rendimiento, recuperándose un 38% de crisina sin reaccionar.



**Esquema 6.** a) Me<sub>4</sub>NOH 10% aq., Et<sub>4</sub>NI, MeOH, MW.

Los productos de reacción se separan por cromatografía y se identifican por espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y, la posición de alquilación se determinó por experimentos de correlación bidimensional.

Una vez que se consigue purificar e identificar los productos de *C* y *O*-alquilación, **3-7**, se utilizan como patrones para el análisis HPLC/MS-UV de las

mezclas obtenidas variando las condiciones de reacción con objeto de optimizar la proporción de compuestos de C-alquilación.

Las variables que se modifican, respecto a las condiciones de la reacción anterior, son la potencia de irradiación (ahora se rebaja a 90 W) y la cantidad de base, manteniendo constante el tiempo de irradiación (6 irradiaciones sucesivas de 30" dejando que la muestra adquiriera la temperatura ambiente entre cada periodo de irradiación). Los resultados se recogen en la **Tabla 3**.

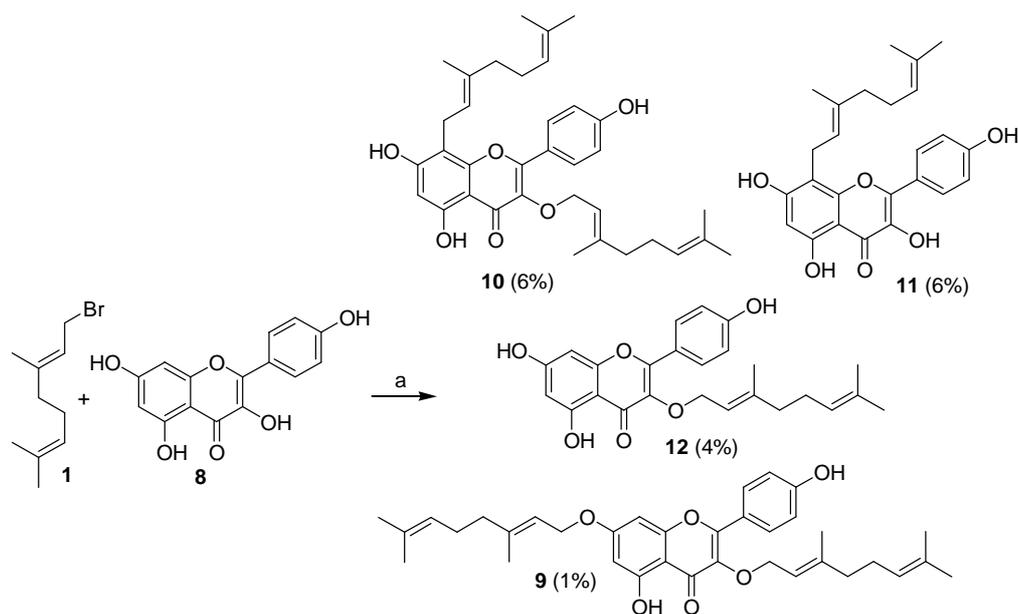
entrada	base (eq.)	3	4 + 5	6	7	crisina
1	10	23.4%	21.1%	14.7%	9.1%	29.0%
2	5	29.5%	23.0%	2.8%	2.0%	41.8%

**Tabla 3**

Como puede observarse los mejores resultados en los productos de mono-C-alquilación, **6** y **7**, se obtienen utilizando 10 eq. de base y una potencia de 90 W.

### **5.1.2 Alquilación de kampferol con bromuro de geranilo**

Las mismas condiciones de reacción puestas a punto para la C-alquilación de crisina con bromuro de geranilo (90 W, 10 eq. de base) se utilizan en el caso de kampferol pero, al tratarse de un flavonol, conduce mayoritariamente a productos de apertura y degradación. Por ello, se rebaja la cantidad de base a 5 eq., detectándose también gran proporción de productos de apertura, por lo que se lleva a cabo la reacción de alquilación con 3 eq. de base, obteniéndose los productos que se recogen en el **Esquema 7**, además de kampferol (20%) y productos de apertura.



**Esquema 7. a)** Me<sub>4</sub>NOH 10% aq., Et<sub>4</sub>NI, MeOH, MW.

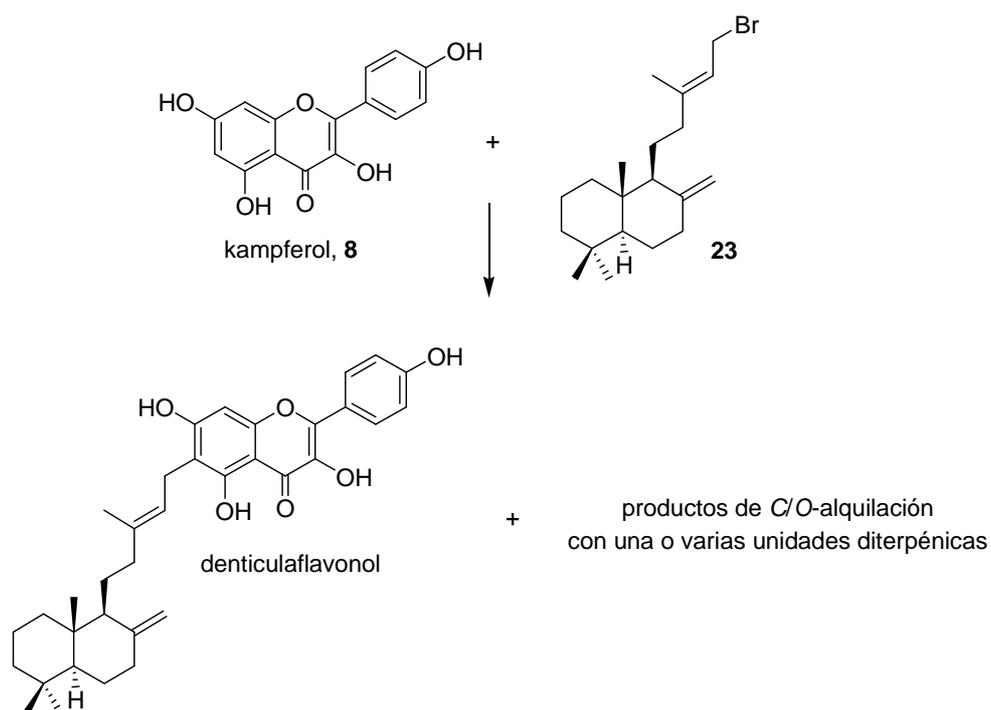
Como se puede concluir, el rendimiento en productos de alquilación de kampferol es muy bajo utilizando irradiación microondas y las condiciones básicas descritas anteriormente. No obstante, nos ha permitido obtener compuestos de *O* y *C*-alquilación cuyas estructuras se han determinado por métodos espectroscópicos y, que han proporcionado una gran variedad estructural para realizar, como ya comentaremos, estudios de relaciones estructura-actividad.

Las propiedades espectroscópicas de **11** son idénticas a las descritas en bibliografía<sup>368</sup> para isomacarangin.

<sup>368</sup> Beutler, J. A.; McCall, K. L.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 29.

### 5.1.3 Alquilación de kampfrol con el bromuro diterpénico 23

El estudio de las reacciones de alquilación de kampfrol con el bromuro diterpénico de esqueleto labdano, **23**, va encaminado a la síntesis de denticulaflavonol, así como otros productos de *C* y *O*-alquilación que, al ser híbridos de flavonoides y diterpenos pueden presentar interesantes actividades biológicas.

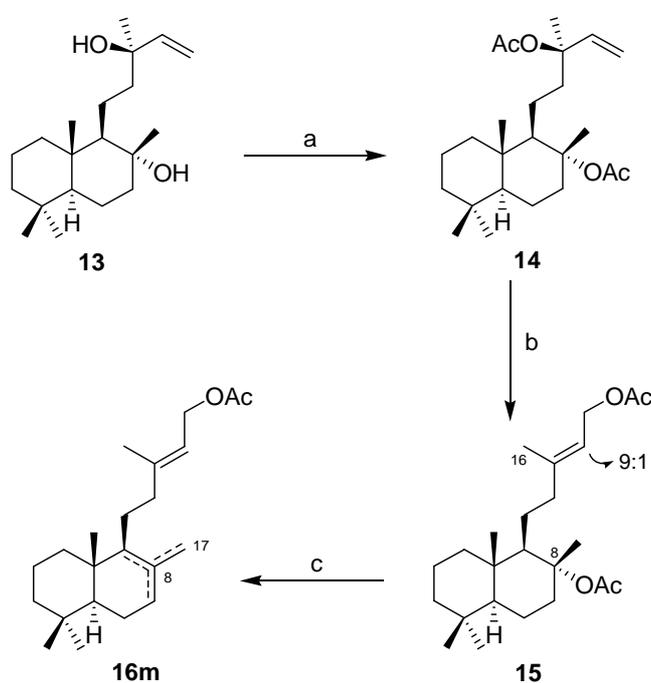


El paso previo a las reacciones de alquilación es la obtención del bromuro diterpénico, **23**.

### Obtención del bromuro diterpénico arílico 23

Como producto de partida para la síntesis del bromuro diterpénico **23**, necesario para la alquilación, se ha escogido un producto natural abundante y comercialmente disponible como esclareol, **13**.

La obtención del bromuro objetivo requiere la isomerización del doble enlace presente en la molécula de esclareol y, la eliminación del grupo hidroxilo de C-8 para formar el doble enlace 8-17. Estas transformaciones se han llevado a cabo mediante la secuencia de reacciones recogida en el **Esquema 8**.



**Esquema 8.** a) *N,N*-dimetilanilina, AcCl, DCM, t.a., 12 h., 99%;  
b) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, THF, t.a., 1 h., 92%; c) SiO<sub>2</sub>, 100 °C, 1 h., 88%.

Por acetilación de esclareol se obtiene el diacetil derivado **14**, cuyo grupo acetoxilo alílico se reordena por tratamiento con un catalizador de paladio. Cantidades catalíticas de cloruro de bis(acetonitrilo)paladio II provocan el reordenamiento de

acetatos alílicos a temperatura ambiente con alto rendimiento<sup>369</sup>. El reordenamiento del grupo acetato alílico de **14** conduce a **15** con un rendimiento del 92%. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de **15** revela que la estereoquímica del doble enlace de la cadena lateral es preferentemente *E* con una estereoselección 9:1. En el compuesto *E* el metilo 16 aparece a  $\delta$  1.71 ppm en RMN <sup>1</sup>H y a  $\delta$  16.6 ppm en RMN <sup>13</sup>C, lo que está de acuerdo con los datos de la bibliografía<sup>370</sup> para esta estereoquímica.

La secuencia de reacciones se realiza con esta mezcla 9:1 hasta que, posteriormente, se purifica totalmente el compuesto con estereoquímica *E* cuando la cadena lateral se funcionaliza en forma de éster metílico.

El calentamiento<sup>371</sup> del diacetato **15** adsorbido sobre gel de sílice a 100 °C conduce al producto en el que se ha eliminado el grupo acetoxilo de C-8. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de productos de eliminación, **16m**, pone de manifiesto la presencia mayoritaria del compuesto con doble enlace 8-17 ya que, se observan en el espectro de RMN <sup>1</sup>H señales a  $\delta$  4.78 ppm (1H, s, H<sub>A</sub>-17) y  $\delta$  4.43 ppm (1H, s, H<sub>B</sub>-17) correspondientes a un metileno terminal. No obstante, en la zona de los metilos puede comprobarse que el compuesto no es absolutamente puro y, aunque la reacción de eliminación del acetoxilo de C-8 es altamente regioselectiva existen pequeñas cantidades, difíciles de evaluar cuantitativamente, de los compuestos en los que el doble enlace es tri o tetrasustituido.

La purificación total del compuesto con doble enlace terminal resultó imposible por cualquier procedimiento ensayado incluyendo cromatografía sobre gel de sílice impregnada con AgNO<sub>3</sub>. Por ello se decidió transformar la cadena lateral de **16m** en un éster metílico, con lo cual y por la experiencia adquirida en productos similares<sup>372</sup>, se puede separar el isómero *E* del *Z* y, además conseguir una

<sup>369</sup> a) Overman, L. E.; Knoll, F. M.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 321; b) Overman, L. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, 23, 579; c) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9173.

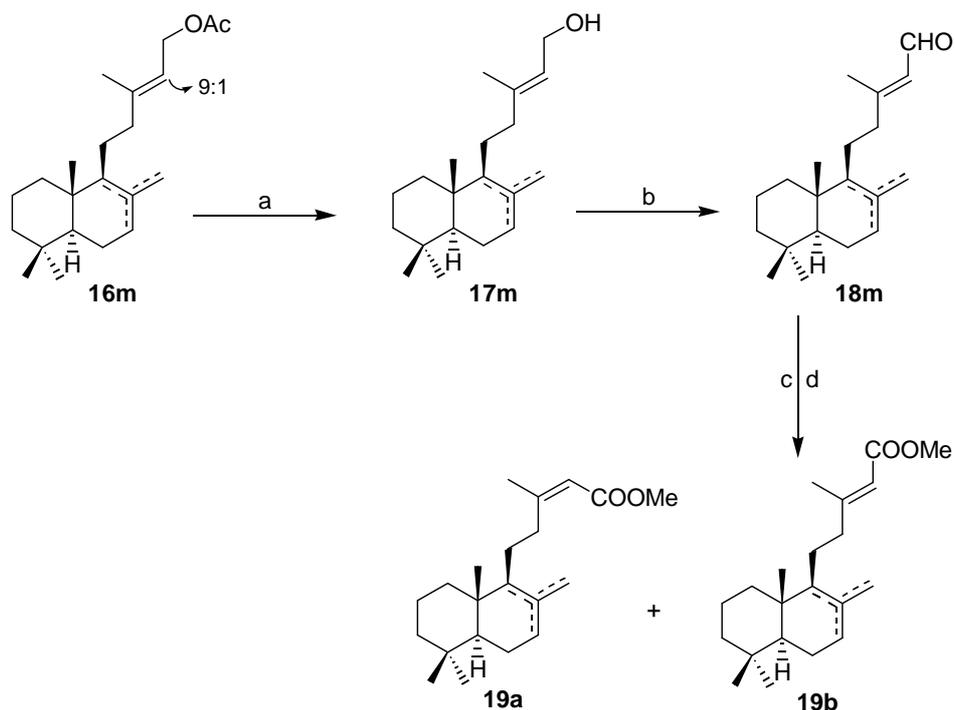
<sup>370</sup> San Feliciano, A.; Medarde, M.; López, J. L.; del Corral, J. M. M.; Barrero, A. F. *Phytochemistry* **1988**, 27, 2241.

<sup>371</sup> a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, 5, 217; b) Basabe, P.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6857.

<sup>372</sup> Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A. M.; Basabe, P.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Estrella, A.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 6, 285.

funcionalidad que permitirá introducir un epóxido en los otros dobles enlaces de la molécula y no en el conjugado con el grupo éster<sup>373</sup>. Por otra parte, es conocida<sup>374</sup> la facilidad de epoxidación de los dobles enlaces tetra y trisustituidos sobre los terminales.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, y con el objeto de disponer del bromuro diterpénico absolutamente puro, se llevó a cabo la secuencia de reacciones recogidas en los **Esquemas 9 y 10**.



**Esquema 9.** a)  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$  3%, t.a., 6 h., 99%; b)  $\text{MnO}_2$ , DCM, t.a., 8 h., 85%; c) *t*-BuOH/2-metil-2-buteno,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaClO}_2$  25%, t.a., 12 h., 99%; d)  $\text{TMSCHN}_2$ , benceno/metanol, 0 °C, 10 min., 98%.

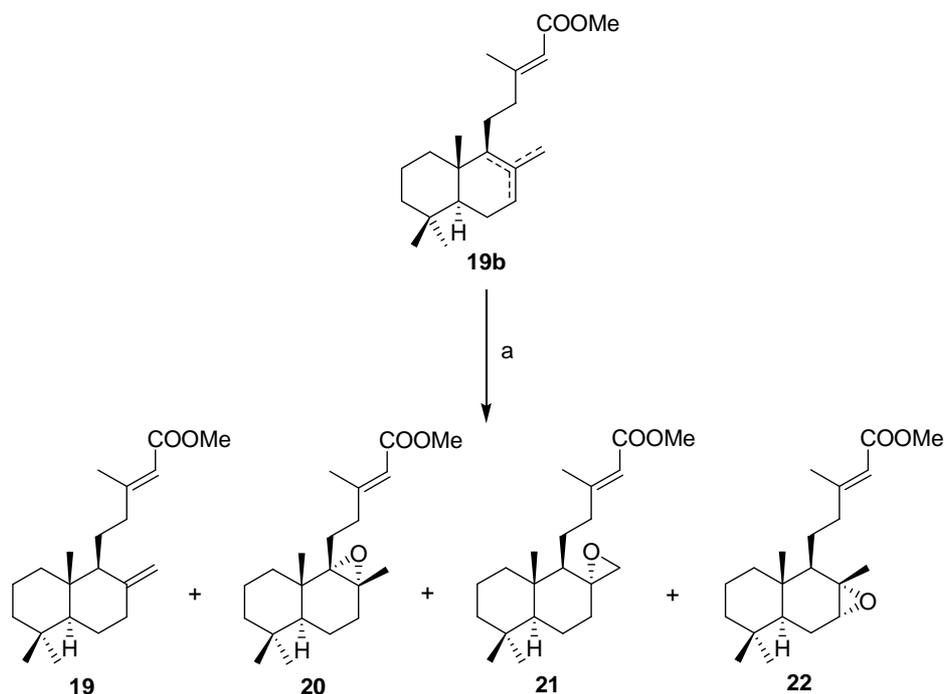
El tratamiento de **16m** con  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$  conduce con excelente rendimiento al hidroxiderivado **17m**. Por oxidación de **17m** con  $\text{MnO}_2$  se obtiene el aldehído **18m**, en cuyo espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa la señal característica de un hidrógeno del

<sup>373</sup> March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley 2001.

<sup>374</sup> Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Alonso, C.; Oliva, I. M.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Lithgow, A. M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4051.

grupo aldehído a  $\delta$  9.86 ppm (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz). La oxidación del aldehído **18m** con  $\text{NaClO}_2$  condujo al ácido correspondiente, que se esterificó con  $\text{TMSCHN}_2$ <sup>375</sup> conduciendo al éster metílico, cuya cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas hexano/benceno 85:15 permitió la separación del isómero *Z* del *E* obteniéndose así **19a** y **19b**.

Para la separación de los isómeros del doble enlace anular del éster metílico **19b** se procedió, como ya se ha comentado, a la epoxidación con *m*-CPBA. (Esquema 10)



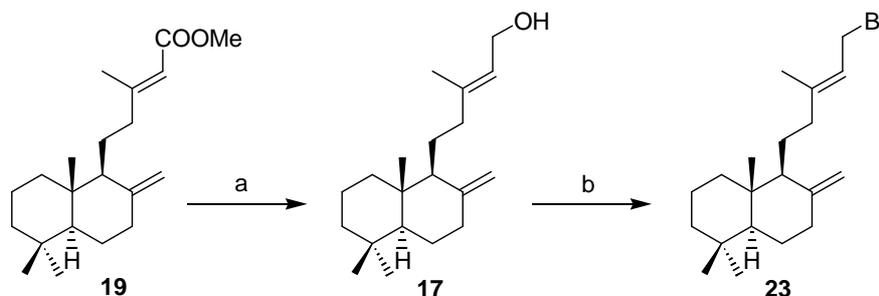
Esquema 10. a) *m*-CPBA, DCM, 0 °C, 20 min.

Por tratamiento de **19b** con *m*-CPBA y posterior cromatografía, se separa un 68% del compuesto **19** espectroscópicamente puro y una mezcla (23%) de los epóxidos **20**, **21** y **22**, que se recromatografía sobre gel de sílice eluyéndose con mezclas de hexano/AcOEt 95:5, consiguiendo separar **20** (0.24 g, 0.72 mmol, 4.2%), **21** (0.62 g, 1.86 mmol, 10.7%) y **22** (0.26 g, 0.78 mmol, 4.5%). En los tres epóxidos la

<sup>375</sup> Kosuge, T.; Sugimura, T.; Okamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475.

disposición del anillo oxiránico es  $\alpha$ , como corresponde a la entrada del perácido por la cara menos impedida de la molécula.

Una vez obtenido el éster **19** puro, se transformó en el bromuro alílico **23** mediante la secuencia de reacciones que se recogen en el **Esquema 11**.



**Esquema 11.** a) LAH, THF, 1 h., 97%; b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 10 min., 99%.

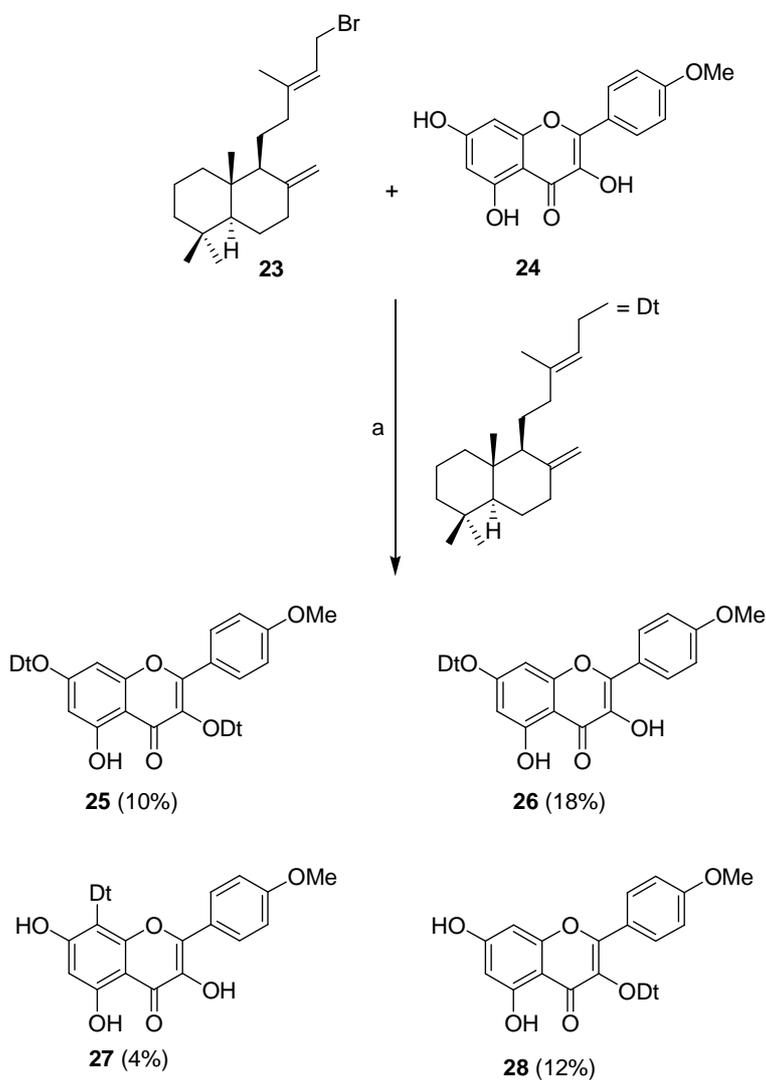
La reducción de **19** con LAH conduce al alcohol alílico **17** que, como puede observarse en su espectro de RMN <sup>1</sup>H, así como en el espectro de RMN <sup>13</sup>C, el compuesto está absolutamente puro. El tratamiento de **17** con CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub><sup>376</sup> da lugar al bromoderivado **23**, en cuyo espectro de RMN <sup>1</sup>H puede observarse que la señal de los protones de C-15 se ha apantallado desde  $\delta$  4.13 ppm en **17** hasta  $\delta$  4.03 ppm en **23**. El espectro de masas corrobora la estructura de **23**.

Obtenido el bromuro diterpénico **23** puro, se procedió a realizar la alquilación de kampferol en las mismas condiciones empleadas para la reacción de alquilación con bromuro de geranilo. Al realizar la reacción con irradiación microondas se observó la completa descomposición del fragmento diterpénico. Por ello, se procedió a utilizar las condiciones para C-alquilación empleadas por Li y col.<sup>377</sup> en la síntesis de ( $\pm$ )-sophoraflavanona C, empleando carbonato potásico anhidro y calentando a ebullición de acetona.

<sup>376</sup> a) Kang, S. H.; Hong, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 675; b) Khan, T. J.; Eilers, M.; Guo, Z.; Ksebati, M. B.; Simon, M.; Scholten, J. D.; Smith, S. O.; Gibbs, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7153.

<sup>377</sup> Huang, C.; Zhang, Z.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1283.

Con objeto de poner a punto las condiciones de reacción se comenzó por realizar la alquilación de 4'-metilkampferol (kampferide) **24**, económicamente más asequible que kampferol, con el bromuro diterpénico **23**. La reacción de alquilación se llevó a cabo en acetona y  $K_2CO_3$  anhidro como base, la mezcla se calentó a ebullición durante 3 horas. Los productos de reacción se separaron sobre gel de sílice obteniéndose compuestos de *O*-alquilación (**25**, **26** y **28**) y un compuesto de *C*-alquilación, **27**. (Esquema 12).

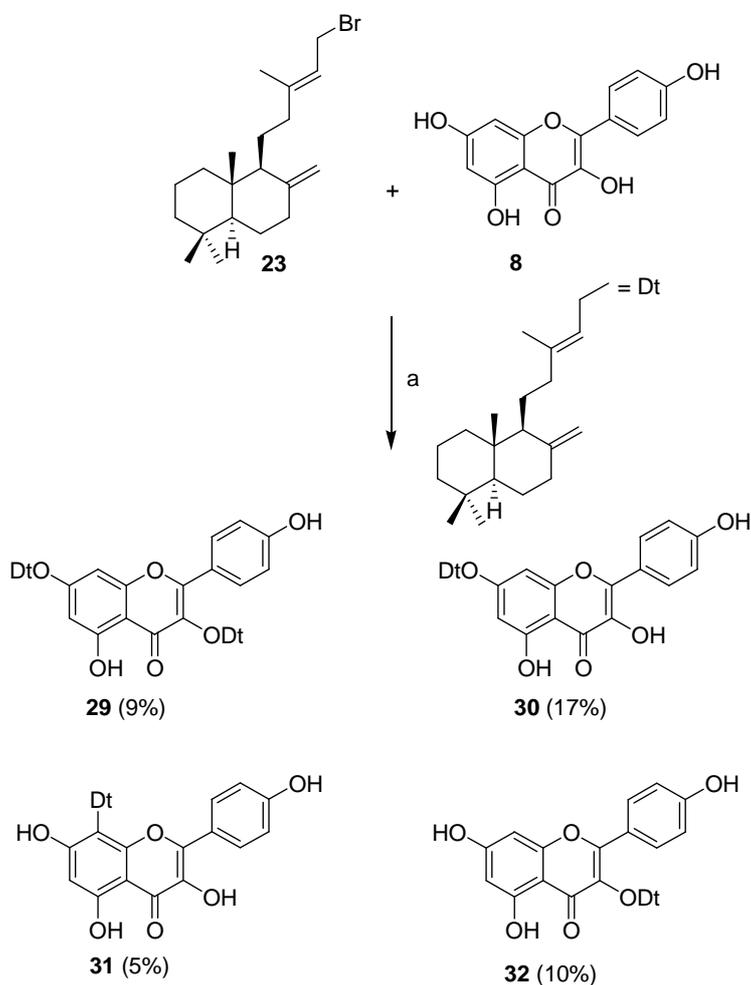


Esquema 12. a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 3 h.

Como puede observarse, se obtienen fundamentalmente productos de *O*-alquilación y, solamente un 4% del compuesto de *C*-alquilación en posición C-8 (**27**), no aislándose nada del compuesto de alquilación en posición C-6.

Al someter al kampferol a la reacción de alquilación en las mismas condiciones, tampoco se aísla nada del compuesto de alquilación en C-6 ni productos de *O*-alquilación en 4'.

Los resultados de la alquilación de kampferol con el bromuro diterpénico **23** se recogen en el **Esquema 13**.



**Esquema 13.** a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 3 h.

Como conclusión de los resultados obtenidos en las reacciones de alquilación de kampferol, **8**, y kampferide, **24**, puede decirse que no ha resultado adecuada la irradiación microondas para obtener los pretendidos compuestos de C-alquilación. Por otra parte, la alquilación llevada a cabo por calentamiento del flavonol y el bromuro diterpénico alílico **23** a ebullición de acetona y con  $K_2CO_3$  como base conduce fundamentalmente a compuestos de O-alquilación obteniéndose un único producto de C-alquilación en la posición C-8.

No obstante, la variedad de nuevos compuestos híbridos de flavonoles con una o varias unidades diterpénicas será de gran valor para estudios de relación estructura/actividad frente a diferentes líneas tumorales.

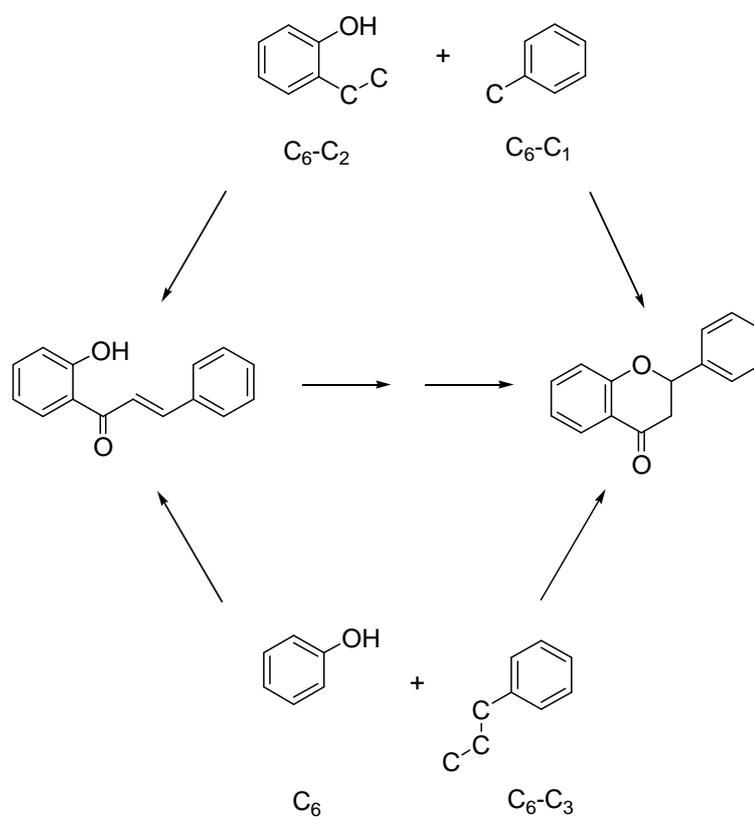
Debido a que por la vía de alquilación directa no se ha conseguido la síntesis de denticulaflavonol ni macarangin, se decide proceder a la síntesis de dichos compuestos por construcción del flavonoide después de la introducción de la unidad monoterpénica (macarangin) o diterpénica (denticulaflavonol) en la floroacetofenona adecuada.



## 5.2 SÍNTESIS DE FLAVONOLES

Para la formación del esqueleto C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> de los flavonoides hay fundamentalmente dos rutas sintéticas diferentes que consisten en:

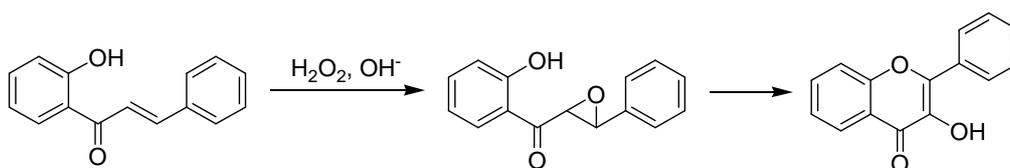
- La condensación de una unidad C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub> con una unidad C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>.
- La acilación de un fenol, C<sub>6</sub>, con un derivado de ácido cinámico o un equivalente, C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>, lo cual corresponde con la ruta biosintética.



Concretando estas rutas generales al caso en el que el flavonoide sea un flavonol, las metodologías más usadas son:

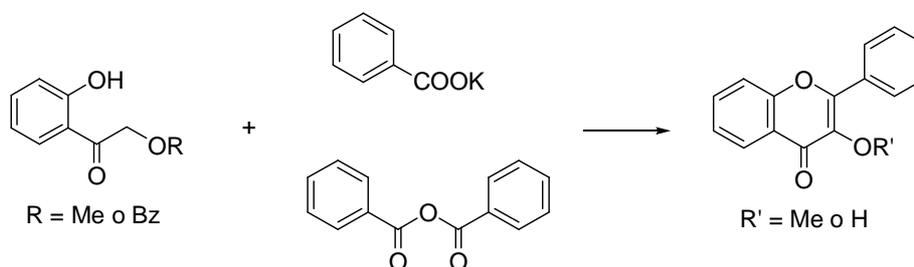
### 5.2.1 Método AFO (Algar-Flynn-Oyamada)

Según esta metodología las 2'-hidroxichalconas se oxidan, en un solo paso, con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en medio básico para dar los correspondientes flavonoles. En la mayoría de los casos el resto de los grupos hidroxilos de las moléculas se encuentran protegidos. Esta reacción parece que evoluciona a través del epóxido de la chalcona hacia el flavonol<sup>377</sup>.



### 5.2.2 Condensación de Robinson

Se utiliza la condensación de una unidad  $\text{C}_6\text{-C}_2$  con una  $\text{C}_6\text{-C}_1$ . Se obtiene el flavonol en un paso por condensación del anhídrido de ácido adecuado y la sal potásica de este ácido con  $\omega$ -metoxi<sup>378</sup> u  $\omega$ -benzoiloxiacetofenona<sup>379</sup>.



<sup>377</sup> Herz, W.; Anderson, G. D.; Wagner, H.; Maurer, G.; Flores, G.; Farkas, L. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2571.

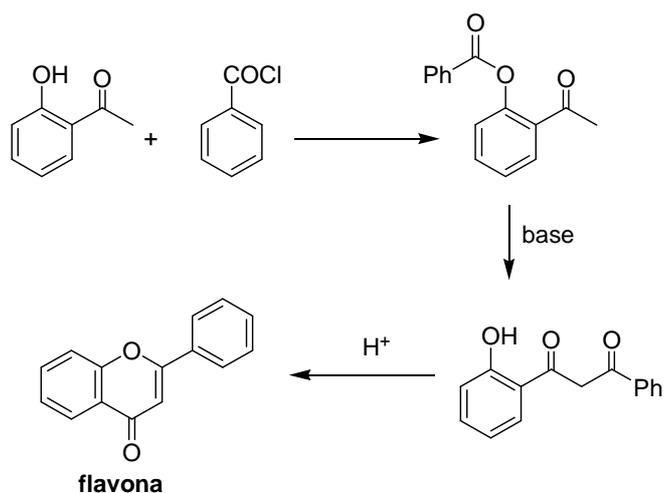
<sup>378</sup> a) Allan, J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 2192; b) Nielsen, J. G.; Norgaard, P.; Hjeds, H. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, 24, 724.

<sup>379</sup> Sim, K. Y. *J. Chem. Soc.* **1967**, 976.

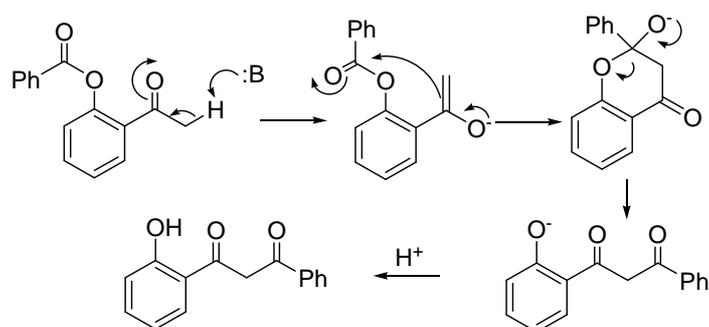
### 5.2.3 Reordenamiento de Baker-Venkataraman

En este caso también se emplea una estrategia de condensación de una agrupación C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub> con una C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>.

Según esta metodología, *orto*-hidroxiacetofenonas se acilan con cloruros de ácidos aromáticos y los ésteres resultantes se transforman en un compuesto 1,3-dicarbonílico mediante un reordenamiento<sup>380</sup> catalizado por bases.



El mecanismo de este reordenamiento se detalla a continuación, observándose la transferencia del grupo acilo (en este caso benzoilo):

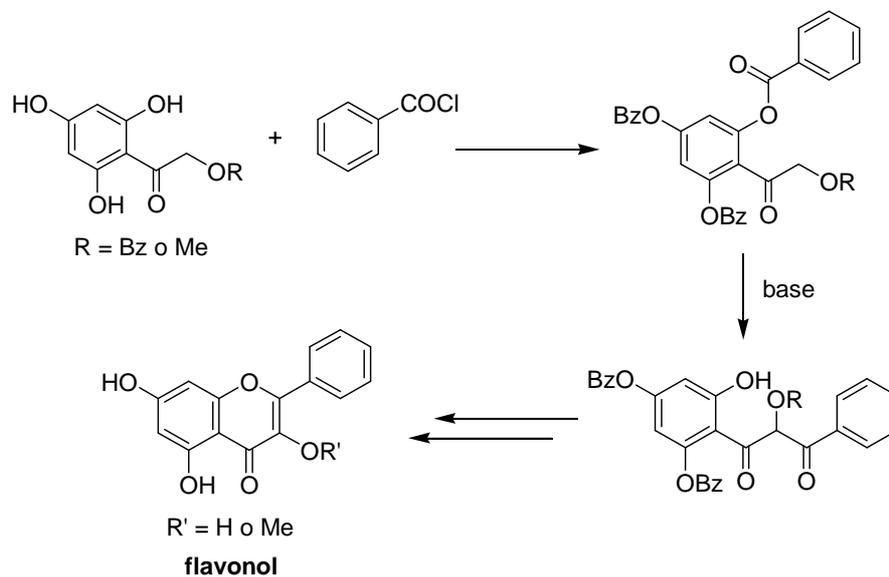


Por calentamiento del compuesto 1,3-dicarbonílico, o bien en medio ácido, se transforma en una flavona<sup>381</sup>.

<sup>380</sup> a) Baker, W. J. *Chem. Soc.* **1933**, 1381; b) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767.

<sup>381</sup> Mahling, J. A.; Jung, K. H.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann* **1995**, 461.

En el caso de los flavonoles la reacción es igual que para las flavonas pero, utilizando una  $\omega$ -metoxi u  $\omega$ -benzoiloxiacetofenona<sup>382</sup>.

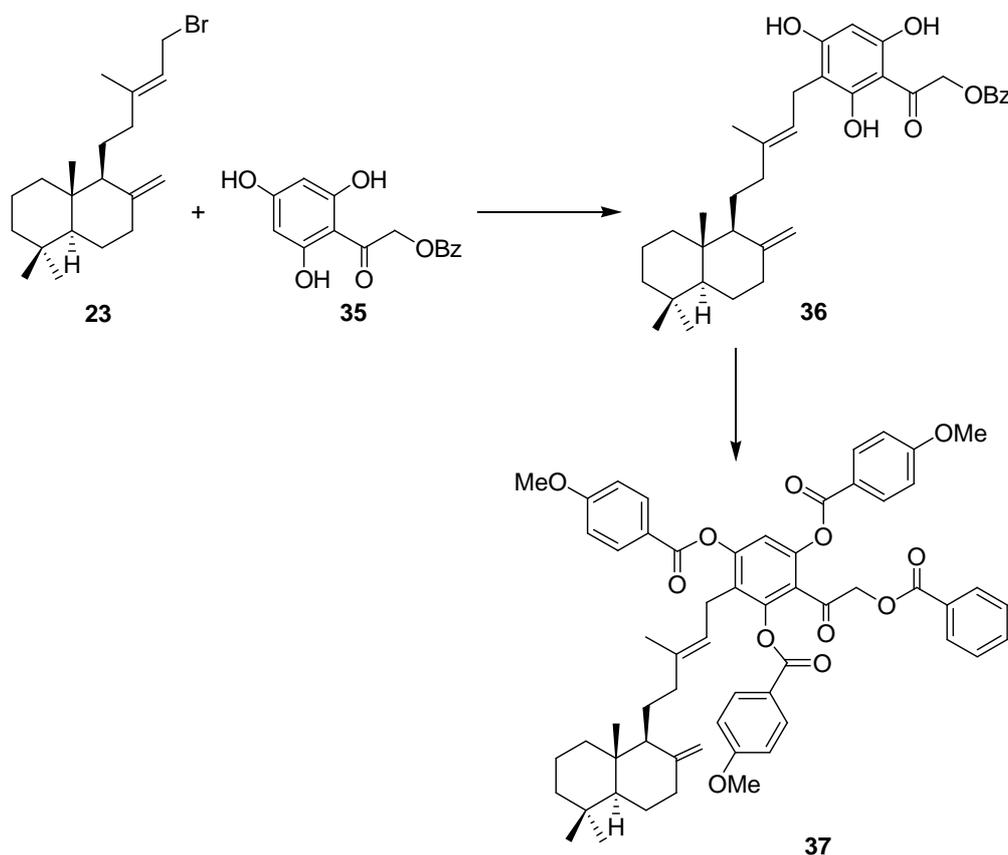


<sup>382</sup> Caldwell, S. T.; Crozier, A.; Hartley, R. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4101.

### 5.3 SÍNTESIS DE DENTICULAFLAVONOL

De las posibles rutas descritas para la construcción de la molécula de flavonol se ha optado por la metodología de Baker-Venkataraman ya que, ni el método AFO ni el de Robinson son adecuados para la síntesis de un flavonol que posea una cadena diterpénica.

En el caso que nos ocupa sería necesaria la alquilación previa de la  $\omega$ -benzoiloxiacetofenona **35** con el bromuro diterpénico **23** para la obtención del intermedio **36**, que por acilación con el cloruro de anisolo conduciría a **37**, que es el sustrato adecuado para el reordenamiento de Baker-Venkataraman. (Esquema 14)



Esquema 14

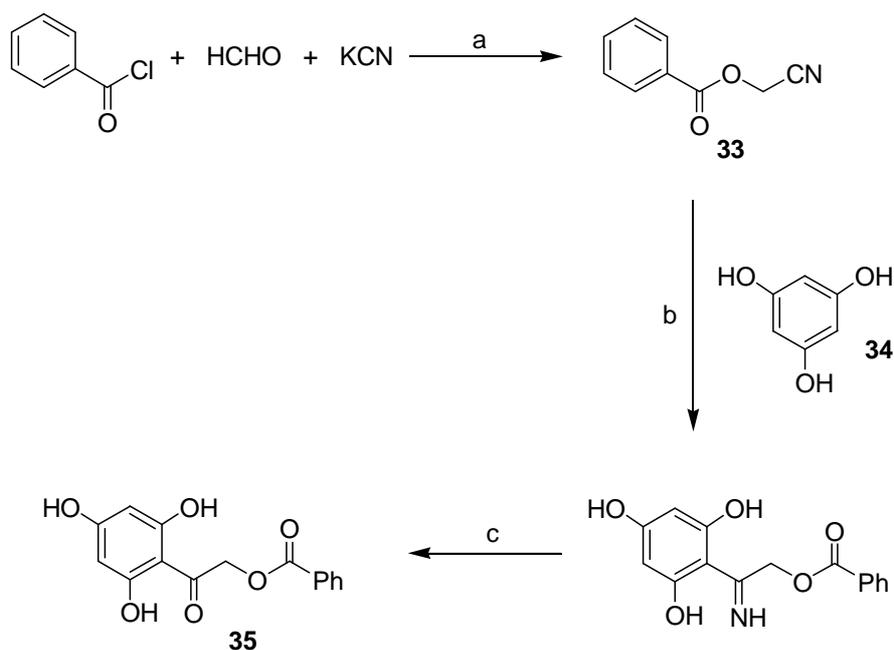
El desarrollo de la secuencia sintética planteada en el **Esquema 14**, requiere la realización secuencial de los siguientes pasos:

- 5.3.1 Obtención de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35**
- 5.3.2 Alquilación de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35** con el bromuro diterpénico **23**: síntesis de **36**
- 5.3.3 Acilación de **36**, reordenamiento de Baker-Venkataraman y formación del esqueleto de flavonol

A continuación se discutirán los resultados obtenidos en cada uno de los apartados anteriores.

### 5.3.1 Obtención de $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35**

La obtención de la  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona<sup>383</sup>, **35**, se consigue a partir de benzoiloxiacetonitrilo, **33**, por reacción con floroglucinol, **34**. La obtención de **33** se realiza por reacción de formaldehído con KCN y esterificación con cloruro de benzoilo. (**Esquema 15**)



**Esquema 15.** a) agua, t.a., 6 h., 90%; b) HCl (g), Et<sub>2</sub>O, 1 h.;  
c) EtOH, agua, 110 °C, 22 h., 68%.

En el espectro RMN <sup>1</sup>H de **35** aparece una señal singlete muy desapantallada, a  $\delta$  5.48 ppm, correspondiente al metileno en  $\alpha$  al carbonilo que soporta al benzoato.

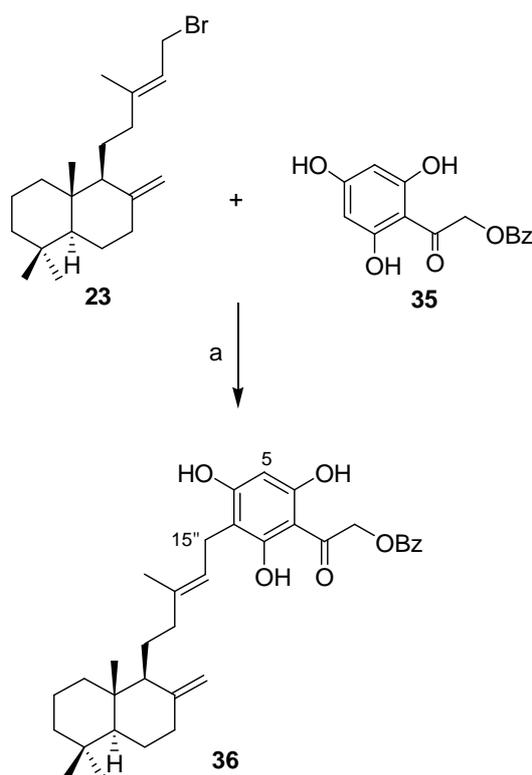
<sup>383</sup> Minty Davis, O. C. *J. Chem. Soc.* **1910**, 949.

### 5.3.2 Alquilación de la $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35** con el bromuro diterpénico **23**: síntesis de **36**

Una vez obtenida la  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35**, se llevó a cabo la reacción de alquilación con el bromuro diterpénico **23**.

El tratamiento de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35** y el bromuro **23** con carbonato potásico anhidro en acetona, tras calentamiento a ebullición durante 3 horas, conduce a un producto que, después de cromatografiar sobre gel de sílice flash, permite aislar un 50% del producto requerido **36**. (Esquema 16)

El espectro de masas de **36** ( $M^+ + H$ , 561) corresponde al producto de alquilación de la  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35**. El espectro de RMN  $^1H$  presenta como señales características del producto de C-alquilación una única señal de hidrógeno aromático a 5.87 ppm (1H, s, H-5) y a 3.31 ppm un doblete del grupo metileno de C-15'' en posición benfílica.

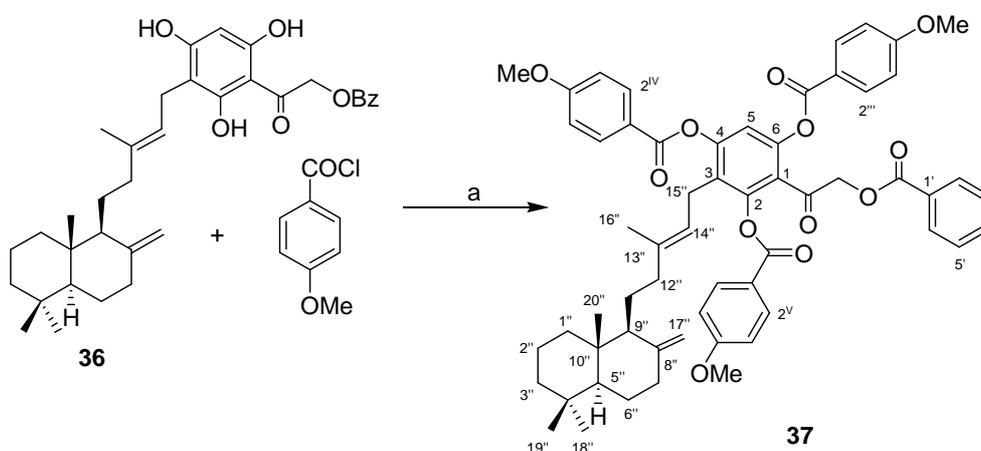


Esquema 16. a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 3 h., 50%.

### 5.3.3 Acilación de 36, reordenamiento de Baker-Venkataraman y formación del esqueleto de flavonol

Antes de realizar el reordenamiento de Baker-Venkataraman es preciso preparar el producto de acilación de **36**. Como grupo acilante se escogió el cloruro de anisilo ya que, los grupos metoxilos de la molécula pueden permitir un análisis más sencillo de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

Por tratamiento de **36** con cloruro de anisilo se obtiene el producto de acilación **37**. (Esquema 17)



Esquema 17. a) acetona,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 74 °C, 3 h., 85%.

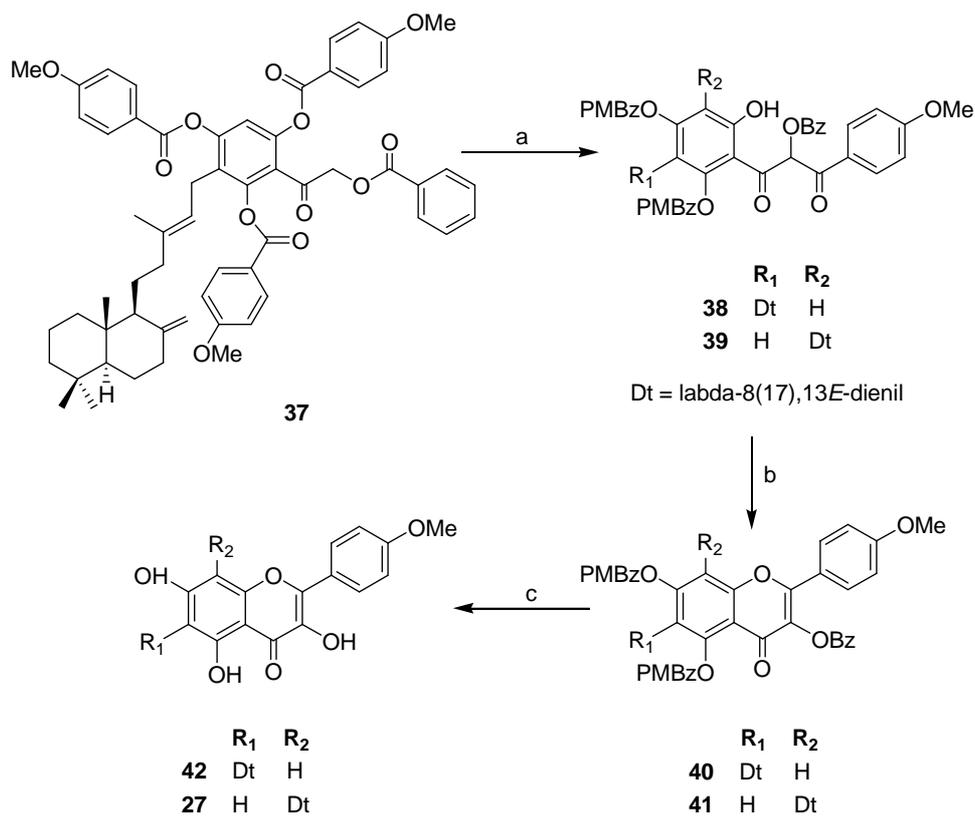
El espectro de masas de **37** ( $\text{M}^+\text{+H}$ , 963) confirma que se trata de un producto de triacilación. La  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona acilada **37** es el producto sobre el que se realiza el reordenamiento de Baker-Venkataraman. Como ya se ha mencionado anteriormente, este reordenamiento se lleva a cabo en medio básico. Se ensayaron diferentes bases como  $\text{LiHMDS}$ <sup>384</sup>,  $\text{DBU}$ <sup>385</sup> y  $\text{NaH}$ <sup>386</sup>, obteniendo los mejores resultados con la última.

<sup>384</sup> Cushman, M.; Nagarathnam, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 45, 6497.

<sup>385</sup> Paonay, T.; Varma, R. S.; Vass, A.; Lévaít, A.; Dudás, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1403.

<sup>386</sup> Kalinin, A. V.; Silva, A. J. M. da; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4995.

Cuando **37** se calienta a 40 °C durante 6 horas en presencia de NaH<sup>387</sup>, se aísla un producto bruto **38/39** de reacción cuyo RMN <sup>1</sup>H resulta muy complejo pero en el que claramente se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo metileno que soporta al benzoato. (**Esquema 18**)



**Esquema 18.** a) NaH, THF, 40 °C, 6 h.; b) AcOH, 100 °C, 5 h.;  
c) BuNH<sub>2</sub>, benceno, 95 °C, 6 h.

Ante la complejidad del producto bruto de reacción y la imposibilidad de limpiarlo por cromatografía, se decidió someter la mezcla de dicetonas **38/39** a tratamiento con ácido acético a 100 °C, con lo que se obtiene la mezcla de los productos de ciclación **40** y **41** que corresponden al flavonol alquilado en C-6 y C-8,

<sup>387</sup> Krohn, K.; Vidal, A.; Vitz, J.; Westermann, B.; Abbas, M.; Green, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3051.

respectivamente, con la unidad diterpénica. La hidrólisis de los grupos benzoato se lleva a cabo mediante tratamiento<sup>388</sup> con BuNH<sub>2</sub> en benceno a 95 °C, dando lugar a la mezcla de 4'-*O*-metilderivados **27** y **42**, que se consiguen separar por cromatografía.

**27** corresponde al producto de *C*-alquilación de kampferide (**24**) con la unidad diterpénica en C-8, el cual ha sido previamente sintetizado en las reacciones de alquilación directa de kampferide.

**42** es el producto de *C*-alquilación en C-6 de kampferide con la unidad diterpénica.

Tanto **27** como **42** han sido inequívocamente identificados mediante espectrometría de masas, así como mediante RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y experimentos de correlación bidimensional HMQC y HMBC. Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C más representativos de estos compuestos se recogen en la **Tabla 4**.

	<b>27</b>		<b>42</b>	
	<sup>1</sup> H δH	<sup>13</sup> C δC	<sup>1</sup> H δH	<sup>13</sup> C δC
H-6	6.33			
C-6		99.1		109.4
C-8		105.0		94.3
H-8			6.49	

**Tabla 4**

Los C-6 y C-8 se encuentran más desapantallados cuando están alquilados, siendo C-6 el más desapantallado de los dos. También cuando estas posiciones no se encuentran alquiladas, el C-6 corresponde a la señal de mayor desplazamiento, C-6 aparece a δ 97-100 ppm mientras C-8 aparece a 94-96 ppm<sup>389</sup>. En cambio, respecto a las señales de los H-6 y H-8, la señal de mayor desplazamiento, es decir, la menos apantallada, corresponde al H-8.

<sup>388</sup> Bell, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2263.

<sup>389</sup> Oshima, Y.; Konno, C.; Hikino, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3381.

El paso final para la síntesis de denticulaflavonol consiste en la desmetilación de **42**. Para llevar a cabo la reacción de desmetilación se ensayaron diferentes ácidos de Lewis como  $\text{BBr}_3$ <sup>390</sup>,  $\text{BI}_3$ <sup>208</sup>,  $\text{AlCl}_3$ <sup>391</sup> y  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>392</sup>. También se intentó realizar la desmetilación usando superhidruro<sup>393</sup>. Ninguno de los casos anteriores condujo al compuesto deseado, tan sólo se obtuvo producto de partida o compuestos de degradación del mismo.

Se encontró en bibliografía<sup>394</sup> que el tratamiento con el líquido iónico [bpy][Br] bajo irradiación microondas daba lugar a la reacción de desmetilación. Se realizaron pruebas con vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) obteniendo resultados positivos pero, al intentar aplicarlo al flavonoide alquilado, esta metodología no funcionó. Se pensó entonces que quizá unas condiciones más suaves, como las que se consiguen mediante el uso de tiolatos, podrían proporcionar mejores resultados. Hasta el momento no habían sido usados debido a su desagradable olor.

Al calentar **42** a 110 °C durante 4 horas en presencia de  $n\text{-BuSLi}$ <sup>395</sup> en HMPA, se obtuvo el compuesto deseado **44** en un 70%, así como un compuesto sulfurado **43** para el que se propone la estructura que aparece en el Esquema 19 y para el cual no se han encontrado antecedentes bibliográficos.

---

<sup>390</sup> Marion, F.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S. C.; Roll, D. M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 321.

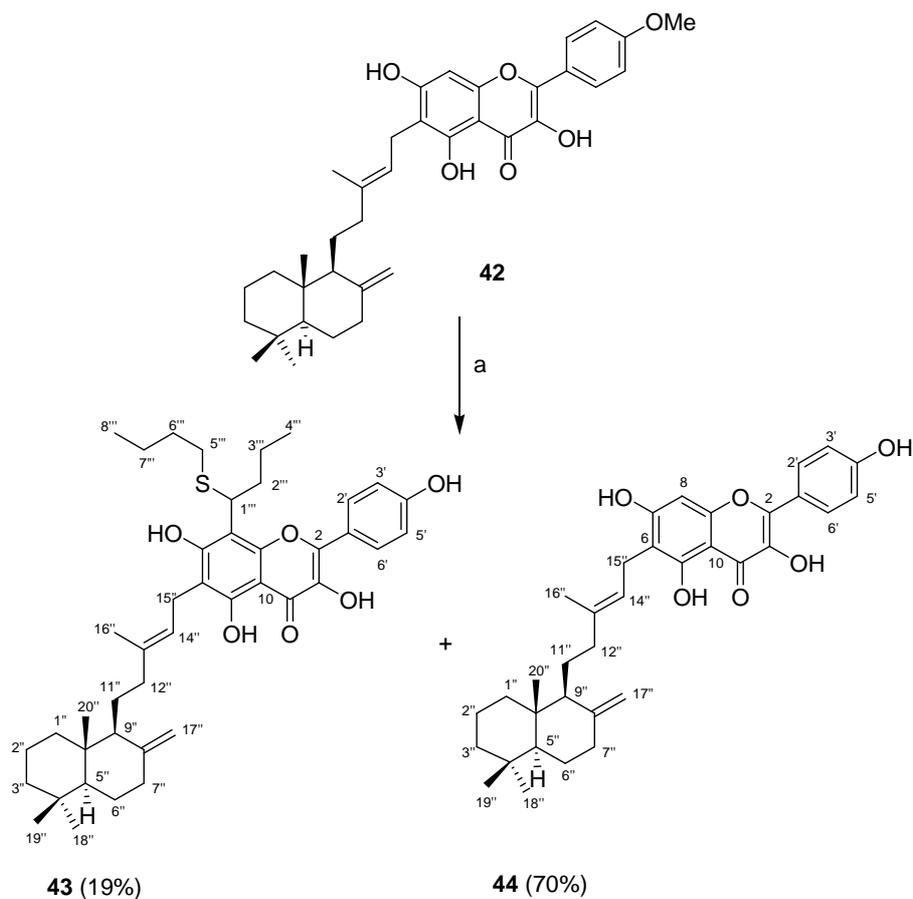
<sup>391</sup> Gopalakrishnan, G.; Kasinath, V.; Singh, N. D. P.; Thirumurugan, R.; Sundara Raj, S. S.; Shanmugam, G. *Molecules* **2000**, 5, 880.

<sup>392</sup> Wilhelm, H.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6961.

<sup>393</sup> Majetich, G.; Zhang, Y.; Wheless, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8727.

<sup>394</sup> Chauhan, S. M. S.; Jain, N. *J. Chem. Res.* **2004**, 693.

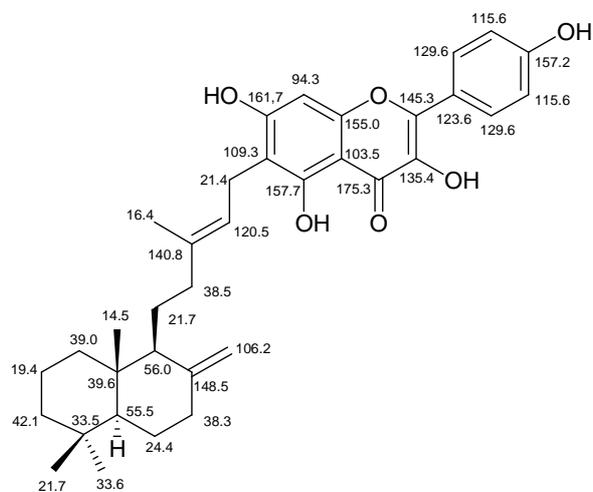
<sup>395</sup> Nakatani, M.; Nakamura, M.; Suzuki, A.; Inoue, M.; Katoh, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4483.



**Esquema 19.** a) *n*-BuSLi, HMPA, 110 °C, 4 h.

El compuesto **44** ha sido inequívocamente identificado mediante espectrometría de masas, así como mediante RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y experimentos de correlación bidimensional HMQC y HMBC. Los datos espectroscópicos de **44** son totalmente coincidentes con los descritos en bibliografía para el producto natural (-)-denticulaflavonol<sup>396</sup>.

<sup>396</sup> Sutthivaiyakit, S.; Unganont, S.; Sutthivaiyakit, P.; Suksamrarn, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3619.



(+)-denticulaflavonol, **44**

H	$\delta$
<b>8</b>	6.47 (1H, s)
<b>2'</b>	8.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)
<b>3'</b>	6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)
<b>5'</b>	6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)
<b>6'</b>	8.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)
<b>1''</b>	1.72 (1H, m) y 0.98 (1H, m)
<b>2''</b>	1.56 (1H, m) y 1.47 (1H, m)
<b>3''</b>	1.38 (1H, m) y 1.15 (1H, m)
<b>5''</b>	1.05 (1H, m)
<b>6''</b>	1.69 (1H, m) y 1.30 (1H, m)
<b>7''</b>	2.35 (1H, m) y 1.90 (1H, m)
<b>9''</b>	1.55 (1H, m)
<b>11''</b>	1.60 (1H, m) y 1.44 (1H, m)
<b>12''</b>	2.19 (1H, m) y 1.87 (1H, m)
<b>14''</b>	5.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)
<b>15''</b>	3.48 (2H, d, $J = 7.6$ Hz)
<b>16''</b>	1.84 (3H, s)
<b>17''</b>	4.80 (1H, s) y 4.48 (1H, s)
<b>18''</b>	0.85 (3H, s)
<b>19''</b>	0.78 (3H, s)
<b>20''</b>	0.66 (3H, s)

Tabla 5

Respecto al poder rotatorio, el producto natural denticulaflavonol y el producto sintetizado **44** presentan valores opuestos.

Compuesto	$[\alpha]_D^{22}$
denticulaflavonol	-131.8
<b>44</b>	+ 15.0

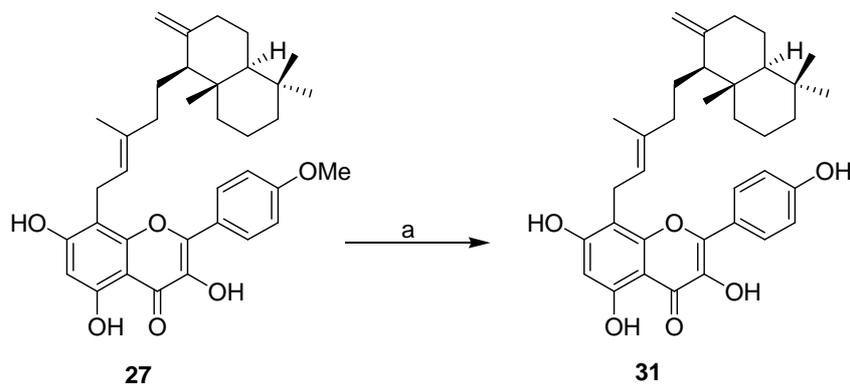
Tabla 6

A pesar de la gran diferencia en valor absoluto, teniendo en cuenta los valores de  $[\alpha]_D^{22}$  de los compuestos diterpenilkampferoles **26**, **27**, **28**, **30**, **31** y **32** (Tabla 7), se puede concluir que **44** es el enantiómero del producto natural denticulaflavonol.

Compuesto	$[\alpha]_D^{22}$
<b>26</b>	+ 14.4
<b>27</b>	+ 14.4
<b>28</b>	+ 14.2
<b>30</b>	+ 17.9
<b>31</b>	+ 12.0
<b>32</b>	+ 12.2

Tabla 7

Al realizar el mismo tratamiento a **27**, se obtiene únicamente el producto de desmetilación isómero de (+)-denticulaflavonol, **31**, obtenido anteriormente en las reacciones de alquilación directa del núcleo flavonoide. (Esquema 20)

Esquema 20. a) *n*-BuSLi, HMPA, 110 °C, 4 h., 62%.

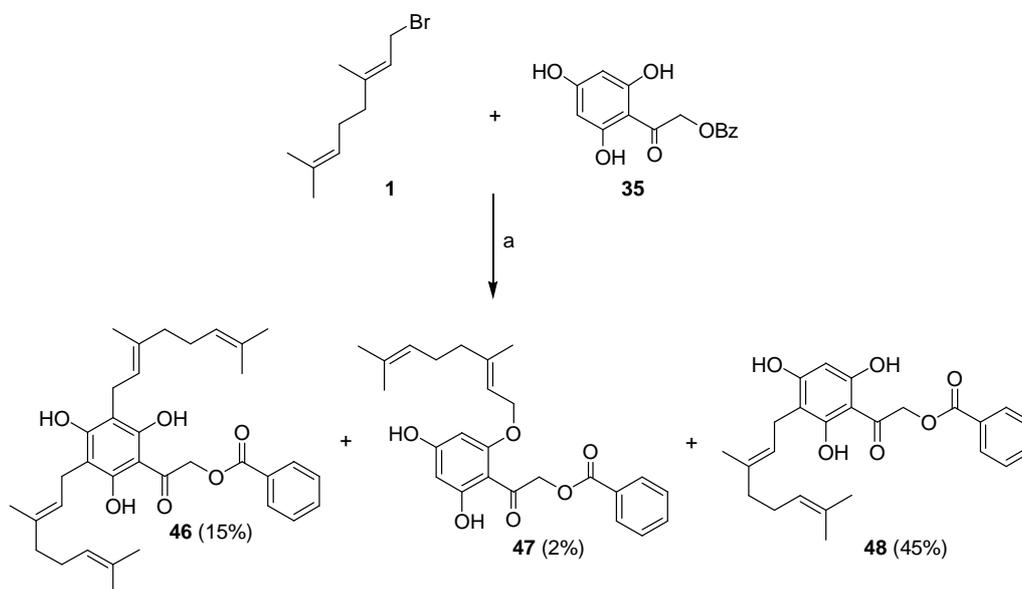


#### 5.4 SÍNTESIS DE MACARANGIN

Para la obtención del producto natural macarangin, **56**, cuya estructura corresponde a una molécula de kampferol alquilada en C-6 con una unidad de geranilo, se sigue la misma secuencia de reacciones realizadas para la síntesis de su análogo denticulaflavonol.

En primer lugar es necesario realizar la alquilación de la  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35** con el bromuro de geranilo, **1**.

El tratamiento de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona, **35**, y bromuro de geranilo, **1**, con carbonato potásico anhidro en acetona, tras un calentamiento a ebullición durante 3 horas conduce a una mezcla de productos que, después de cromatografiar sobre gel de sílice flash, permite la separación del producto de di-*C*-alquilación **46**, obtenido en un 15%, un 2% del producto de mono-*O*-alquilación **47**, así como aislar un 45% del producto deseado de mono-*C*-alquilación **48** y recuperar un 33% de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona **35** sin reaccionar. (Esquema 22)

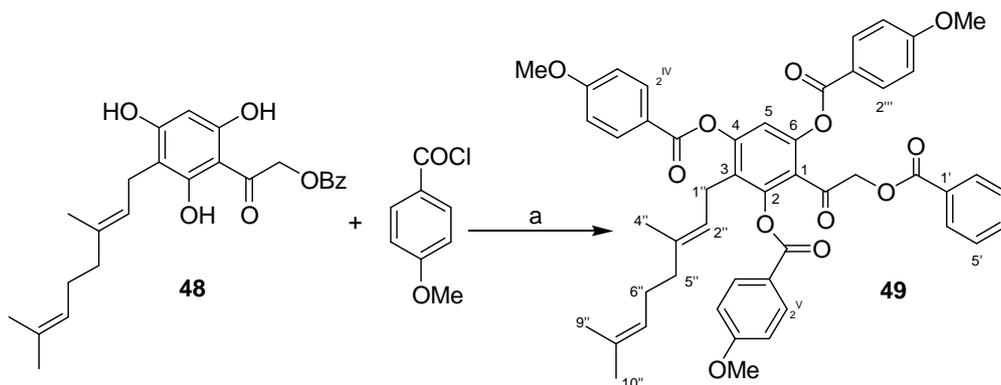


Esquema 22. a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 3 h.

Los productos de reacción se identifican por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Previo al reordenamiento de Baker-Venkatarman, hay que acilar el compuesto **48**, para obtener el sustrato adecuado sobre el que realizar el reordenamiento necesario para la construcción del esqueleto de flavonol.

Por tratamiento de **48** con cloruro de anisilo se obtiene el producto de acilación **49**. (**Esquema 23**)



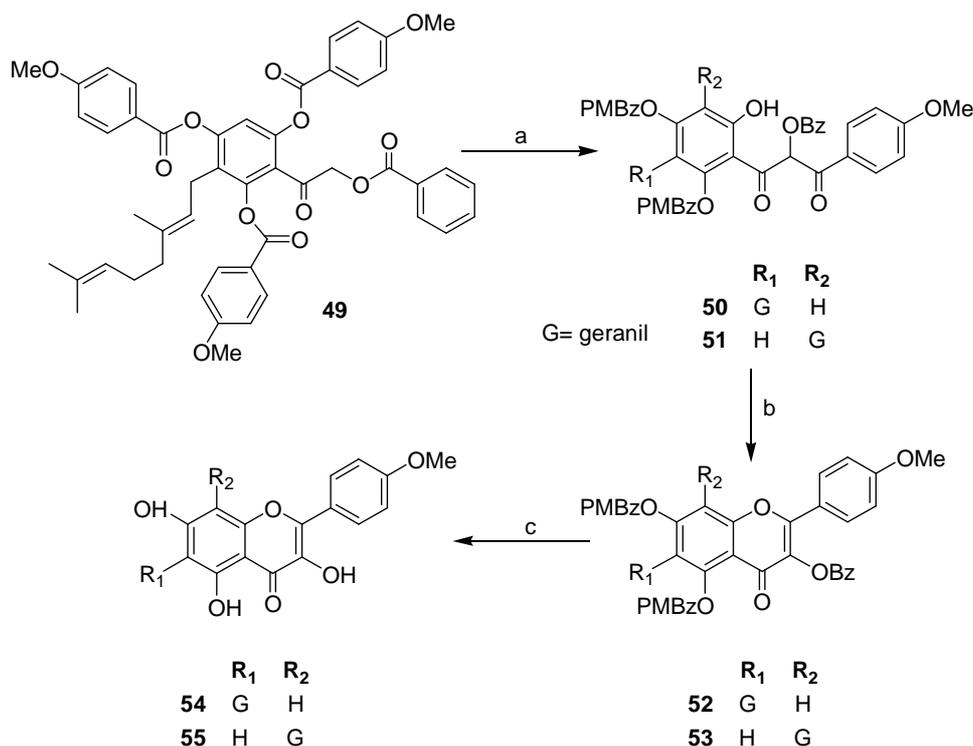
**Esquema 23.** a) acetona,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 74 °C, 3 h., 83%.

El espectro de masas de **49** confirma que se trata del producto triacilado. Cabe destacar que el metilo de 4'', que se encuentra sobre un doble enlace, ha sufrido un apantallamiento desde  $\delta$  1.77 ppm en **48** hasta  $\delta$  1.37 ppm en **49**, al igual que ocurriría con el metilo 16'' en la cadena diterpénica.

La  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona acilada **49** es el producto sobre el que se realiza el reordenamiento de Baker-Venkatarman. Se utiliza NaH, ya que es la base con la que se obtuvieron los mejores resultados en la síntesis de denticulaflavonol.

Al igual que ocurre en el reordenamiento del compuesto **37**, cuando **49** se calienta a 40 °C durante 6 horas en presencia de NaH (**Esquema 24**), se aísla un producto bruto de reacción **50/51** cuyo RMN  $^1\text{H}$  resulta muy complejo pero en el que claramente se observa que el reordenamiento ha tenido lugar ya que la señal correspondiente al grupo metileno que soporta al benzoato desaparece. Se decide continuar la secuencia de reacciones con la mezcla de dicetonas. Se somete el

producto bruto **50/51** a tratamiento con ácido acético a 100 °C, obteniendo la mezcla de los productos de ciclación **52** y **53**, que corresponden al flavonol alquilado en C-6 y C-8, respectivamente, con la unidad de geranilo. La hidrólisis de los grupos benzoato se lleva a cabo mediante tratamiento con BuNH<sub>2</sub> en benceno a 95 °C, dando lugar a la mezcla de 4'-*O*-metilderivados **54** y **55**, que se consiguen separar por cromatografía.



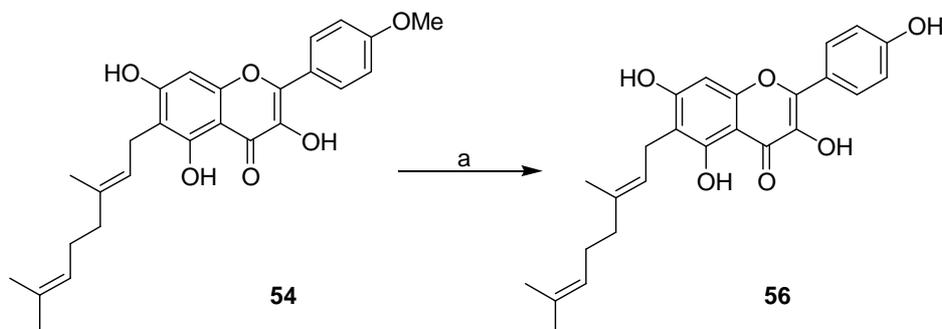
**Esquema 24.** a) NaH, THF, 40 °C, 6 h.; b) AcOH, 100 °C, 5 h.;  
c) BuNH<sub>2</sub>, benceno, 95 °C, 6 h.

**54** corresponde al producto de *C*-alquilación de kampferide, **24**, con la unidad de geranilo en C-6, cuya desmetilación dará lugar al producto natural macarangin.

**55** es el producto de *C*-alquilación de kampferide con la unidad de geranilo en C-8, cuya desmetilación dará lugar al producto natural isomacarangin **11**, el cual ha sido previamente sintetizado en las reacciones de alquilación directa de kampferide.

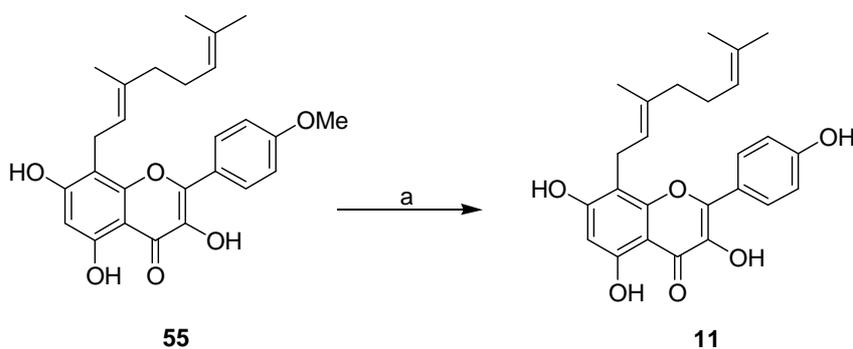
Tanto para la desmetilación de **54** como para la de su isómero **55**, se utilizó *n*-BuSLi en HMPA, que son las únicas condiciones que proporcionaron resultados positivos en la reacciones de desmetilación del apartado anterior.

Cuando **54** se calienta a 110 °C durante 4 horas en presencia de *n*-BuSLi utilizando como disolvente HMPA, se obtiene el compuesto **56**, cuyas datos espectroscópicos coinciden con los descritos en bibliografía para el producto natural macarangin<sup>397</sup>. (**Esquema 25**)



**Esquema 25.** a) *n*-BuSLi, HMPA, 110 °C, 4 h., 65%.

Al someter al compuesto **55** a las mismas condiciones de reacción anteriores, se obtiene isomacarangin<sup>398</sup>, **11**, el cual había sido previamente sintetizado en las reacciones de alquilación directa de kampferol. (**Esquema 26**)



**Esquema 26.** a) *n*-BuSLi, HMPA, 110 °C, 4 h., 58%.

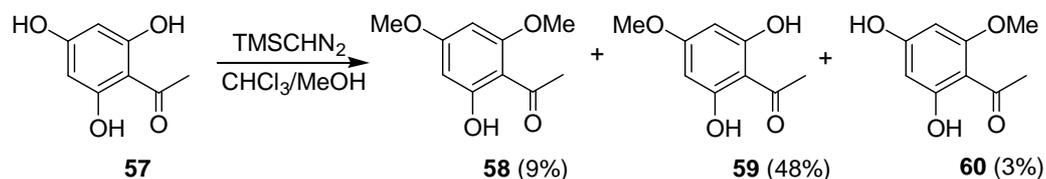
<sup>397</sup> Hnawia, E.; Thoison, O.; Guéritte-Voegelein, F.; Bourret, D.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2367.

<sup>398</sup> Beutler, J. A.; McCall, K. L.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *13*, 29.

## 5.5 REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA

Como ya se ha comentado anteriormente, los acil floroglucinoles monoméricos poseen un interesante perfil de actividad biológica. Por este motivo, se decidió llevar a cabo la alquilación de floroacetofenona, **57**, con diferentes cadenas alquílicas con el fin de hacer el estudio de relaciones estructura-actividad de moléculas de fácil acceso frente a varias líneas tumorales.

En primer lugar, se realizó la metilación de floroacetofenona **57**, ya que para la síntesis de panduratin A (siguiente apartado) partiremos de 2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona, **59**. Se ensayaron diferentes condiciones utilizando MeI como agente metilante y NaH pero, se obtuvieron bajos rendimientos para **59**. Al llevar a cabo la reacción en una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  utilizando exceso de  $\text{TMSCHN}_2$ <sup>399</sup>, se obtiene como producto mayoritario el compuesto *O*-alquilado en la posición *para* al carbonilo, **59**, en un rendimiento del 48% y como productos minoritarios el compuesto di-*O*-metilado **58** y el *O*-metilado en la posición *orto* **60**.



**58** y **59** son dos floroacetofenonas que han sido aisladas de fuentes naturales. **58** recibe el nombre de xanthoxylin, se aisló de *Xanthoxylum piperitum* y *Sapium sebiferum* y **59**, fue aislado de las raíces de *Sanguisorba minor* como una fitoalexina<sup>400</sup> y también de *Prunus domestica*<sup>401</sup>.

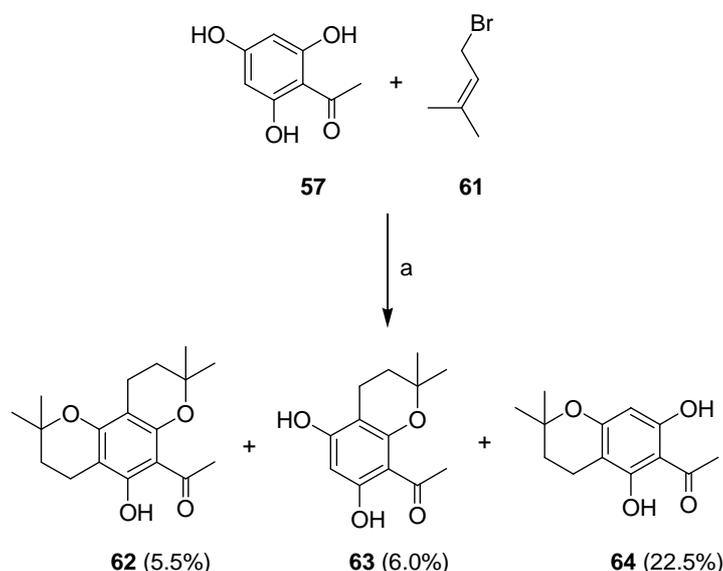
<sup>399</sup> Tsujihara, K.; Hongo, M.; Saito, K.; Kawanishi, H.; Kuriyama, K.; Matsumoto, M.; Oku, A.; Ueta, K.; Tsuda, M.; Saito, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5311.

<sup>400</sup> Kokubun, T.; Harborne, H. B.; Eagles, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 331.

<sup>401</sup> Nagarajan, G. R.; Parmar, V. S. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 614.

En la naturaleza existe un gran número de acil floroglucinoles prenilados, por lo que se pensó que sería interesante obtener derivados en cuya estructura aparezcan cadenas terpénicas.

Al llevar a cabo la reacción de alquilación de floroacetofenona, **57**, con bromuro de 3,3-dimetilalilo, **61**, utilizando acetona como disolvente y defecto de  $K_2CO_3$ , se obtienen 3 derivados en los que la cadena prenilica ha ciclado. El compuesto diprenílico **62** ha sido previamente sintetizado<sup>402</sup>, así como **63** y **64**<sup>403</sup>. (Esquema 27)



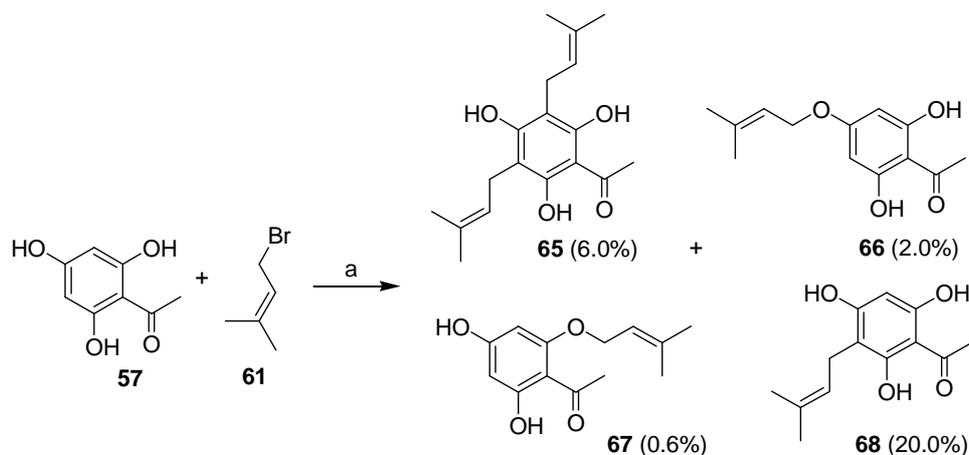
Esquema 27. a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 2 h.

Si la reacción se lleva a cabo utilizando exceso de  $K_2CO_3$ , se obtienen derivados prenilicos de cadena abierta. Los productos mayoritarios corresponden a los compuestos C-prenilados, mientras que los O-prenilados se obtienen en bajos rendimientos. El compuesto **68** es idéntico al producto natural 6-O-demetilacronylin, aislado de *Acronychia laurifolia*<sup>404</sup>. (Esquema 28)

<sup>402</sup> Parmar, V. S.; Jain, S. C.; Bisht, K. S.; Sharma, N. K.; Himanshu, Gupta, S. *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 628.

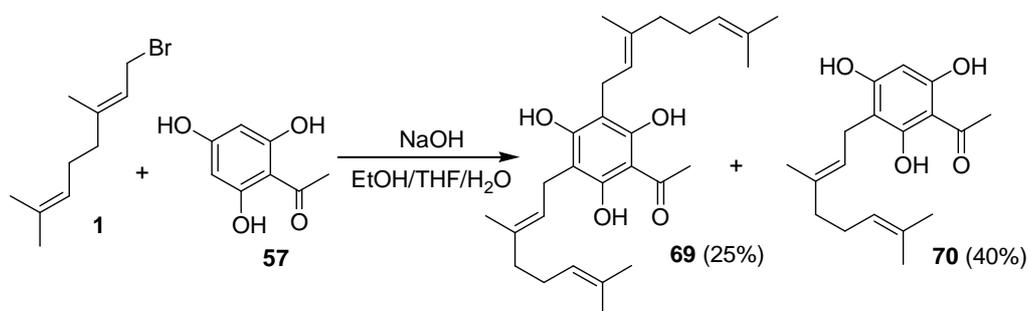
<sup>403</sup> Kalena, G. P.; Jain, A.; Banerji, A. *Molecules* **1997**, *2*, 100.

<sup>404</sup> Banerji, J.; Rej, R. N.; Charterjee, A. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 693.



**Esquema 28.** a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 4 h.

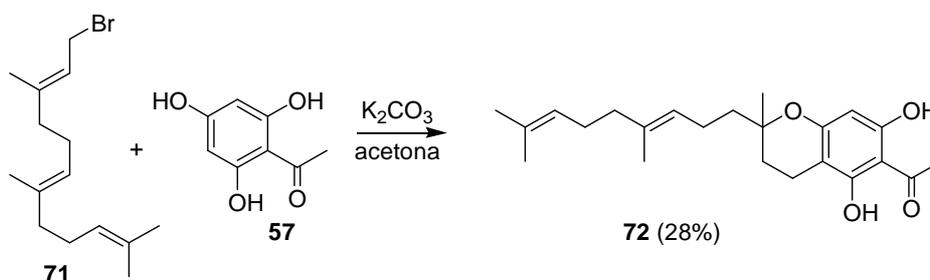
Se puede favorecer aún más la *C*-alquilación<sup>405</sup> utilizando NaOH en una mezcla EtOH/THF/H<sub>2</sub>O. Se usaron estas condiciones para la alquilación con bromuro de geranilo obteniéndose únicamente productos de *C*-alquilación y no aislándose ninguno de *O*-alquilación. Se obtiene como producto mayoritario el mono-*C*-alquilado, **70**, en un 40% de rendimiento y como minoritario el di-*C*-alquilado, **69** en un 25%. (**Esquema 29**)



**Esquema 29.** a) NaOH, H<sub>2</sub>O/EtOH/THF, t.a., 12 h.

<sup>405</sup> Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6807.

Cuando se lleva a cabo la reacción de alquilación con bromuro de farnesilo, **71**, en defecto de  $K_2CO_3$  utilizando acetona como disolvente, se obtiene una mezcla compleja de productos de alquilación de la que únicamente se consigue aislar e identificar **72**. (Esquema 30)



Esquema 30. a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 2 h.

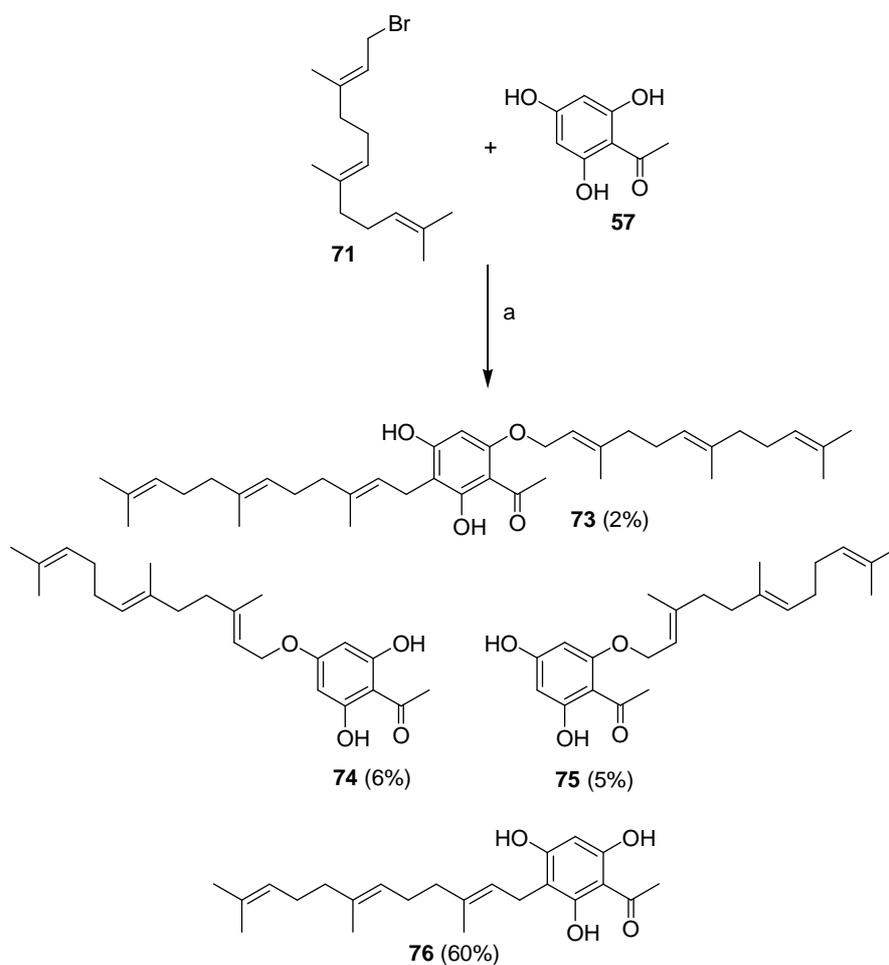
Al igual que ocurría con el bromuro de 3,3-dimetilalilo, si la reacción tiene lugar utilizando exceso de  $K_2CO_3$ , se obtienen derivados en los que la cadena terpénica no ha ciclado. (Esquema 31)

En este caso el único compuesto diprenilado aislado es **73**, cuya estructura ha sido determinada mediante experimentos de correlación bidimensional. El producto mayoritario corresponde al compuesto mono-*C*-alquilado **76**, obtenido con un 60% de rendimiento. También se consiguen separar dos productos de mono-*O*-alquilación **74** y **75**, en los que la alquilación ha ocurrido en la posición *para* y *orto* al grupo carbonilo, respectivamente.

**74** y **76** son metabolitos secundarios aislados<sup>406</sup> de *Boronia ramosa*, de los cuales, **74** había sido previamente sintetizado por Li y col.<sup>407</sup> en cinco pasos partiendo igualmente de floroacetofenona, **57**.

<sup>406</sup> Ahsan, M.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; Armstrong, J. A. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 673.

<sup>407</sup> Huang, C.; Zhang, Z.; Li, S.; Li, Y. *J. Chem. Res.* **1999**, 148.



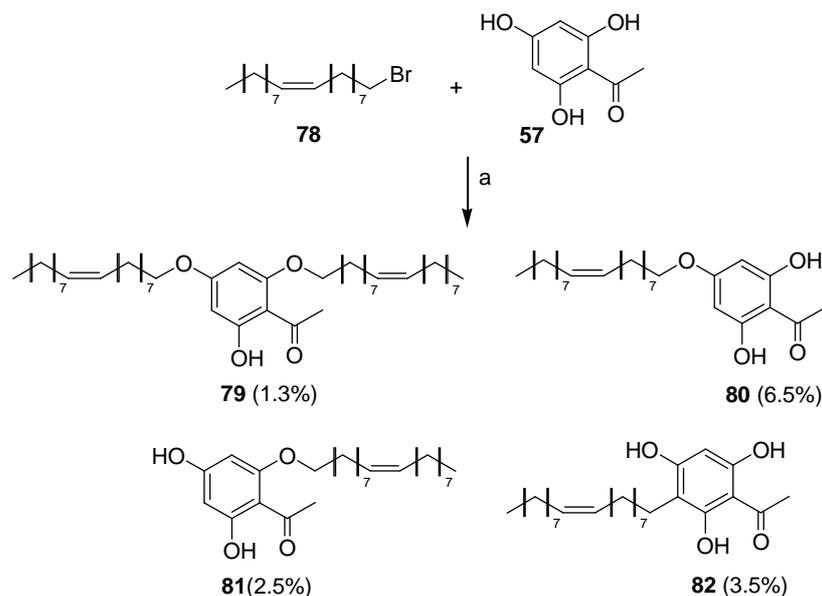
**Esquema 31.** a) acetona,  $K_2CO_3$ , 74 °C, 4 h.

También se decide alquilar la floroacetofenona con cadenas de mayor longitud. Se pensó en cadenas que tuvieran 18 átomos de carbono, como son octadec-9Z-enil y octadecanil, así se podría observar si la presencia del doble enlace influye en la actividad. Para ello, primeramente se debe transformar los alcoholes oleico y octadecanol en sus respectivos bromuros.

El tratamiento de alcohol oleico, **77**, con  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ <sup>408</sup> da lugar a 1-bromooctadec-9Z-eno, **78**, con excelente rendimiento.



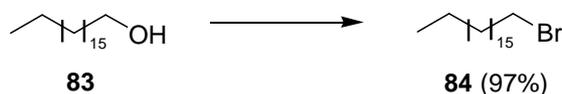
Para la reacción de alquilación se probaron las mismas condiciones ensayadas para los bromuros alílicos 3,3-dimetilalil y farnesil utilizando defecto de base, ya que en este caso no existe el problema de la ciclación. Al no tratarse **78** de un bromuro alílico, es menos reactivo que éstos y, a pesar de aumentar el tiempo de reacción, los rendimientos obtenidos para los productos de alquilación son muy bajos. Se obtiene el compuesto de di-*O*-alquilación **79** en un 1.3% de rendimiento, el producto de mono-*O*-alquilación en *para* al grupo carbonilo **80** es el producto mayoritario con un 6.5% de rendimiento, el producto de mono-*O*-alquilación **81** se obtiene con un 2.5% y el de mono-*C*-alquilación **82** en un 3.5%. (Esquema 32)



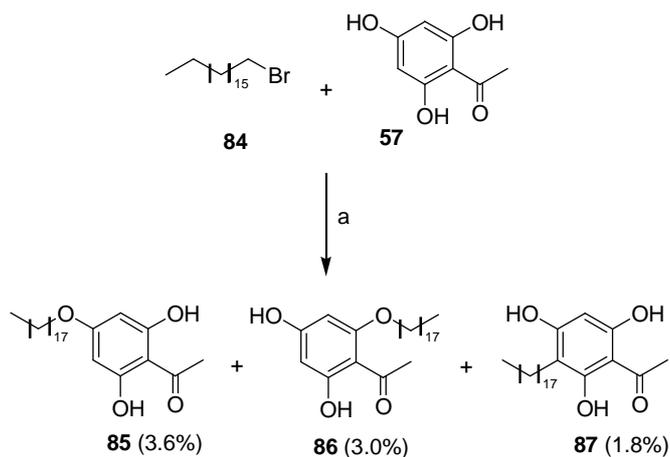
Esquema 32. a) acetona,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 74 °C, 9 h.

<sup>408</sup> a) Kang, S. H.; Hong, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 675; b) Khan, T. J.; Eilers, M.; Guo, Z.; Ksebati, M. B.; Simon, M.; Scholten, J. D.; Smith, S. O.; Gibbs, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7153.

Por último, se llevó a cabo la reacción de alquilación de floroacetofenona, **57**, con 1-bromooctadecano, **84**, sintetizado a partir de octadecanol, **83**, por tratamiento con  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ . Se obtiene el bromuro deseado con un 97% de rendimiento.



Los productos de alquilación de floroacetofenona **57** con 1-bromooctadecano **84** también se obtienen con bajos rendimientos. En este caso, los únicos productos que se aíslan son compuestos de monoalquilación: dos *O*-alquilados y uno *C*-alquilado. El compuesto mayoritario **85** (3.6%) corresponde a uno de los productos de *O*-alquilación, **86** es otro producto de *O*-alquilación (3.0%) y el compuesto minoritario (1.8%) es el correspondiente a la mono-*C*-alquilación **87**. (Esquema 33)

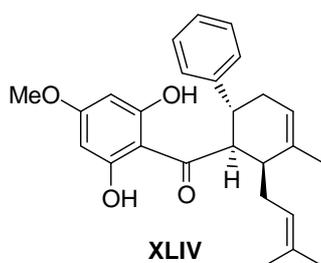


**Esquema 33.** a) acetona,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 74 °C, 3 h.



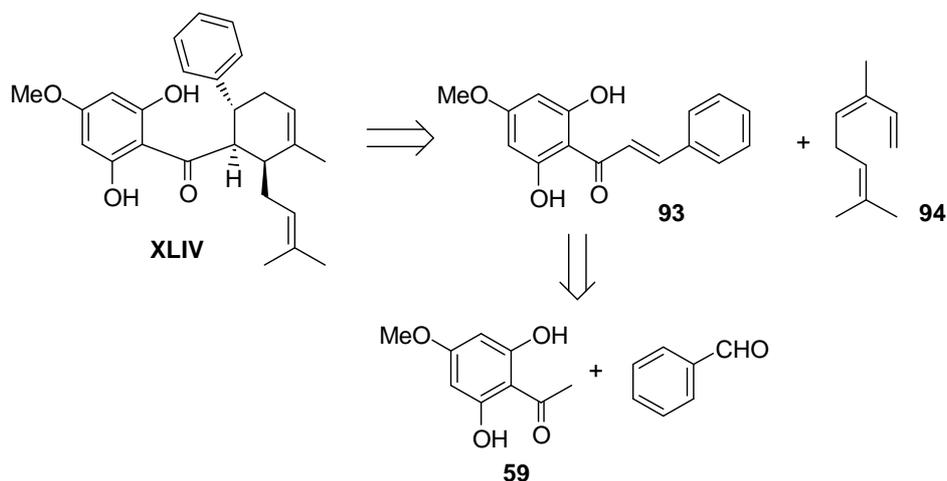
## 5.6 SÍNTESIS DE PANDURATIN A

Debido a sus interesantes actividades, nos propusimos como objetivo final la síntesis de panduratin A, **XLIV**, compuesto en el que una unidad de floroglucinol se encuentra unida a un ciclohexeno prenilado.



Panduratin A pertenece al grupo de las ciclohexil chalconas, las cuales se biosintetizan a partir de chalconas y dienos terpénicos gracias a unas enzimas denominadas Diels-Alderasas<sup>243</sup>.

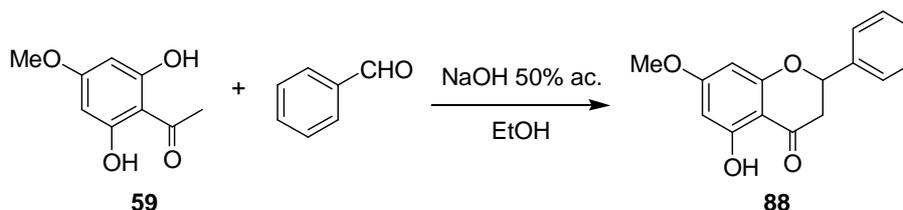
Siguiendo la ruta biosintética, la última etapa en la síntesis del producto natural panduratin A consistirá en una reacción de Diels-Alder entre la chalcona **93** y el trieno ocimeno, **94**. Se puede sintetizar la chalcona **93** a través de una condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y 2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona, **59**, que se obtiene a partir de floroacetofenona.



<sup>243</sup> Oikawa, H.; Tokiwano, T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *21*, 321.

De acuerdo con el esquema retrosintético de la molécula objetivo, se comienza la síntesis por la condensación entre **59** y benzaldehído.

En primer lugar, se intentó llevar a cabo la condensación en medio básico utilizando NaOH 50% acuoso en EtOH pero, se obtiene como único producto de reacción la flavanona pinostrobin<sup>244</sup>, **88**, la cual ha sido aislada de *Boesenbergia pandurata* (también llamada *Kaempferia pandurata*)<sup>245</sup>.



Este hecho pone de manifiesto que para realizar la condensación en medio básico es preciso proteger previamente la acetofenona **59**. Para evitar la protección y posterior desprotección de **59**, se realizaron varios intentos de condensación en medio ácido utilizando una corriente de HCl<sup>246</sup>, así como BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O<sup>247</sup>. Desafortunadamente, sólo se obtuvieron los productos de partida o productos de degradación de los mismos.

Ante la imposibilidad de obtener la chalcona en medio ácido, se decidió proteger la acetofenona **59** con el grupo THP y, llevar a cabo la reacción de Claisen-Schmidt en medio básico.

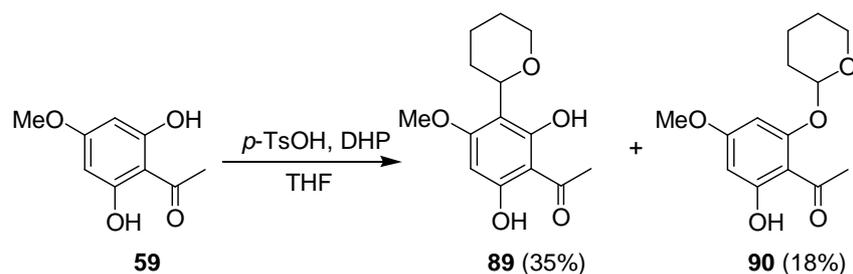
Por tratamiento de la acetofenona **59** con *p*-TsOH y DHP utilizando como disolvente THF, se obtiene como producto mayoritario un producto distinto al deseado que corresponde al producto de *C*-alquilación **89** y, como producto minoritario, el producto deseado **90**.

<sup>244</sup> Li Ching, A. Y.; Wah, T. S.; Sukari, M. A.; Cheng Lian, G. E.; Rahmani, M.; Khalid, K. *The Malaysian Journal of Analytical Sciences* **2007**, *11*, 154.

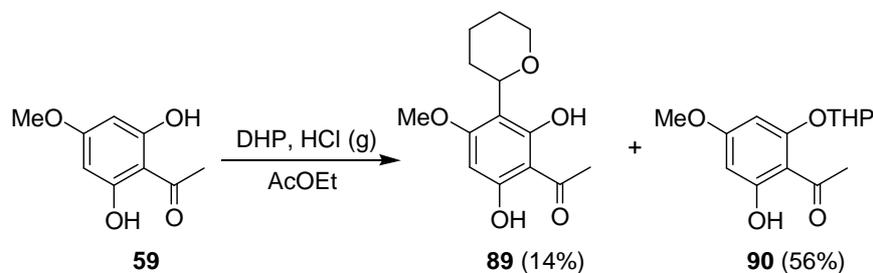
<sup>245</sup> Mongkolsuk, S.; Dean, F. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4654.

<sup>246</sup> Kromann, H.; Larsen, M.; Boesen, T.; Schønning, K.; Nielsen, S. F. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *39*, 993.

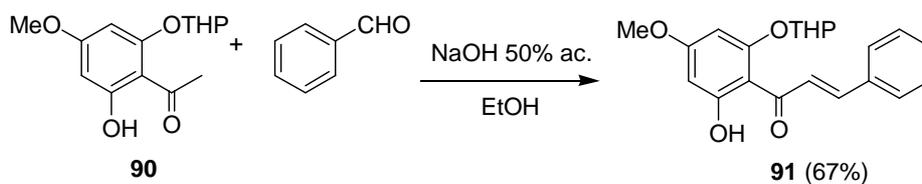
<sup>247</sup> Narender, T.; Papi Reddy, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3177.



Se decide entonces utilizar otro procedimiento para conseguir la protección del hidroxilo fenólico. Se lleva a cabo la reacción utilizando AcOEt como disolvente, DHP y una corriente de HCl<sup>248</sup>, obteniendo de esta manera como producto mayoritario el producto de protección **90** en un 56% de rendimiento y, un 14% del compuesto de C-alkilación **89**.



Una vez optimizada la reacción de protección, se lleva a cabo la condensación de la acetofenona **90** con benzaldehído. Se obtiene así la chalcona **91** en un 67% de rendimiento.

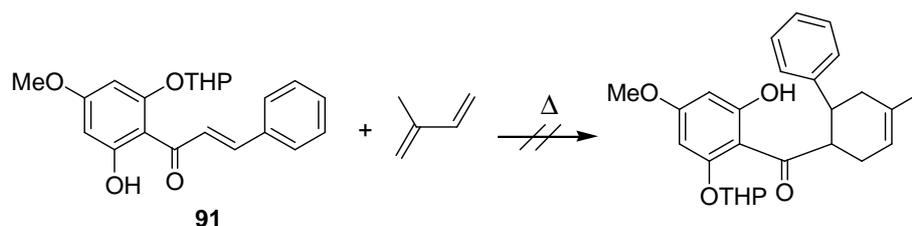


<sup>248</sup> Grant, H. N.; Prelog, V.; Sneed, R. P. A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 415.

Disponiendo ya de la chalcona **91**, se decide probar la cicloadición de Diels-Alder. Primeramente, se intentó poner a punto la reacción probando con un dieno de menor precio al ocimeno. Elegimos como dieno el isopreno, el cual tiene un precio totalmente asequible para poder realizar bastantes pruebas.

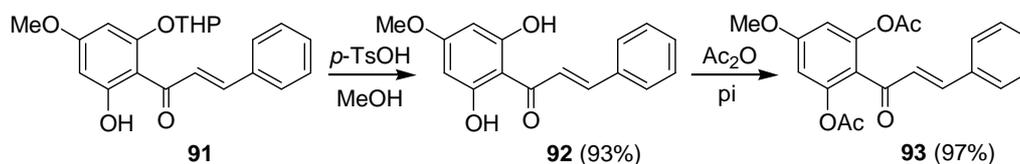
Se calientan dieno y dienófilo a 100 °C usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente para poder controlar el transcurso de la reacción por RMN. El primer cambio observado es la desprotección del grupo THP. Al continuar calentando la chalcona desprotegida, ocurre una reacción de oxi-Michael dando lugar al cierre del núcleo flavonoide obteniéndose la flavanona pinostrobin, **88**.

Para evitar el medio ácido que pudiera tener el  $\text{CDCl}_3$ , se varió el disolvente eligiendo en este caso  $\text{C}_6\text{D}_6$ , con el que también se puede seguir la reacción por RMN y además tiene mayor punto de ebullición. Se calienta la mezcla a 120 °C. Transcurridas 14 horas, el único producto que va apareciendo es el correspondiente a la reacción de oxi-Michael.



Teniendo en cuenta que tener un hidroxilo libre da lugar al cierre del núcleo flavonoide, se decide llevar a cabo la reacción de Diels-Alder teniendo los hidroxilos protegidos en forma de acetato.

Para la obtención de la chalcona diacetilada, primeramente se realiza la desprotección del grupo THP utilizando cantidades catalíticas de *p*-TsOH y, posteriormente se acetila.

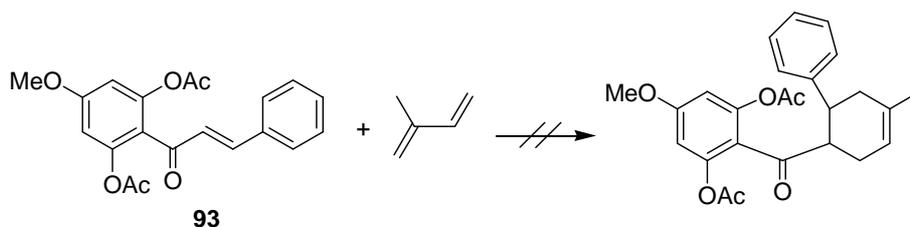


Tras la desprotección se obtiene la chalcona **92**, cuyos datos coinciden con los descritos en bibliografía<sup>249</sup>.

Se realizaron varios intentos de reacción de Diels-Alder entre la chalcona **93** e isopreno<sup>250</sup> utilizando las condiciones que se recogen en la **Tabla 8**.

entrada	disolvente	T	ácido de lewis	tiempo
1	benceno	100 °C	-	1 noche
2	CDCl <sub>3</sub>	120 °C	-	1 noche
3	-	120 °C	-	18 h.
4	benceno	120 °C	-	24 h.
5	tolueno	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (0.2 eq.)	24 h.
6	benceno	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (0.2 eq.)	48 h.
7	benceno	t. a.	BF <sub>3</sub> (0.2 eq.)	24 h.

**Tabla 8**



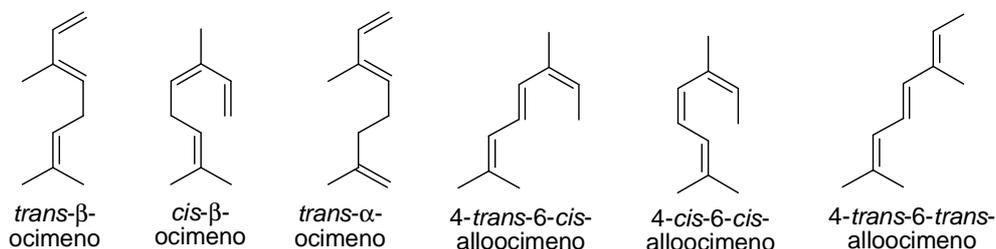
En ninguno de los casos anteriores se obtuvieron resultados positivos, únicamente se observó la desprotección de uno de los grupos acetoxilo cuando el calentamiento se prolonga durante 24 horas y en las condiciones de la entrada 7, en las que se observaron además productos de polimerización del isopreno.

Pensando que el bajo punto de ebullición del isopreno podía ser la causa de los resultados negativos en la obtención de los aductos de Diels-Alder, se decide probar con el ocimeno.

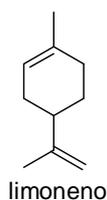
<sup>249</sup> Le Bail, J.-C.; Pouget, C.; Fagnere, C.; Basly, J.-P.; Chulia, A.-J.; Habrioux, G. *Life Sciences* **2001**, *68*, 751.

<sup>250</sup> a) Ortuño, R. M.; Ballesteros, M.; Corbera, J.; Sanchez-Ferrando, F.; Font, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1711; b) Shing, T. K. M.; Lo, H. Y.; Mak, T. C. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4643; c) Shibata, K.; Tatsukawa, A.; Umeoka, K.; Lee, H. S.; Ochi, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8821; d) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; e) Kamakshi, R.; Reddy, B. S. R. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2008**, *46*, 1521.

Existen diferentes isómeros del ocimeno:



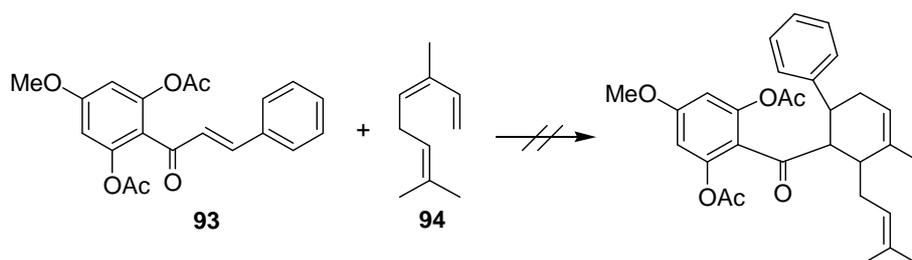
Sólo los tres primeros isómeros sirven para sintetizar el producto natural panduratin A. De estos tres, únicamente el *cis*- $\beta$ -ocimeno, **94**, es fácilmente asequible como producto comercial conteniendo un 25% de limoneno, que al no tratarse de un dieno no interferirá en la cicloadición.



Se realizaron varios intentos de reacción de Diels-Alder entre la chalcona **93** y *cis*- $\beta$ -ocimeno, **94**, cuyas condiciones se recogen en la **Tabla 9**.

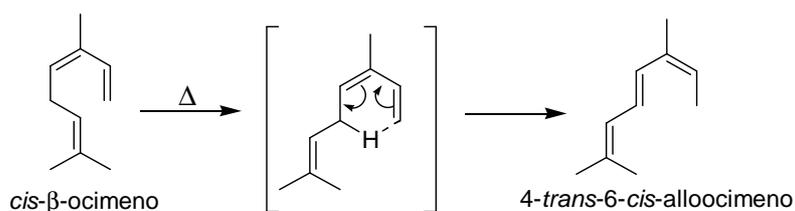
entrada	disolvente	T	ácido de lewis	tiempo
<b>1</b>	benceno	110 °C	-	24 h.
<b>2</b>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	95 °C	-	70 h.
<b>3</b>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	150 °C	-	18 h.
<b>4</b>	benceno	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (0.3 eq.)	48 h.
<b>5</b>	benceno	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (0.2 eq.)	72 h.
<b>6</b>	benceno	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (1.0 eq.)	24 h.
<b>7</b>	DCM	50 °C	AlCl <sub>3</sub> (0.3 eq.)	72 h.
<b>8</b>	DCM	t. a.	SnCl <sub>4</sub> (0.2 eq.)	72 h.
<b>9</b>	DCM	t. a.	EtAlCl <sub>2</sub> (0.2 eq.)	72 h.

**Tabla 9**

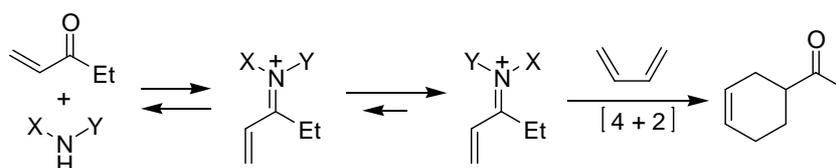


No se observó en ninguno de los casos los aductos de Diels-Alder, al igual que ocurre con los intentos llevados a cabo con el isopreno, tan sólo se observa la desprotección de uno de los grupos acetoxilo y/o productos de polimerización de los monoterpenos.

En las condiciones de la entrada 3 ( $C_6D_6$ ,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 18 h.) el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de reacción permite deducir que el *cis*- $\beta$ -ocimeno ha debido sufrir una isomerización térmica transformándose en 4-*trans*-6-*cis*-alloocimeno a través de una migración [1,5] de un hidrógeno<sup>251</sup>.



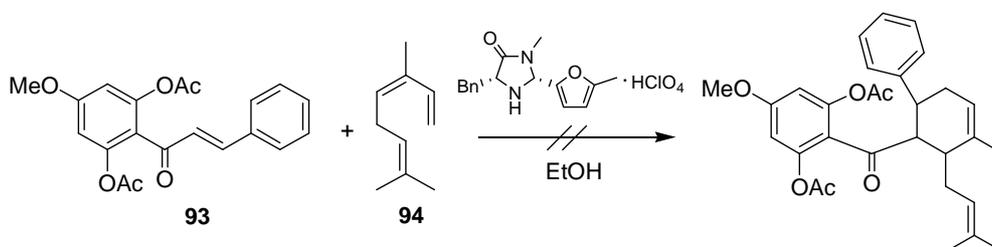
También se probó la organocatálisis utilizando uno de los catalizadores desarrollados por el grupo de MacMillan<sup>252</sup>. Esta estrategia consiste en la activación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediante el uso de aminas quirales como catalizadores:



<sup>251</sup> Sasaki, T.; Eguchi, S.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2, 99.

<sup>252</sup> Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.

Se utilizó (2*R*,5*R*)-5-bencil-3-metil-2-(5-metil-2-furil)imidazolidin-4-ona, que es el catalizador con el que el grupo de Macmillan ha obtenido mejores resultados en las reacciones de Diels-Alder de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

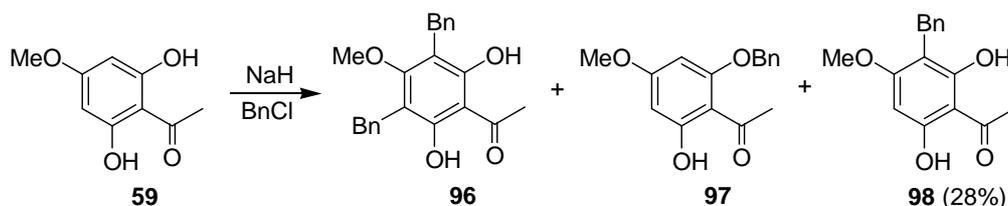


Por tratamiento de la chalcona **93** con el dieno **94** y utilizando el catalizador de Macmillan citado no se observó reacción recuperándose los productos de partida.

Al no obtener los productos deseados en ninguno de los casos anteriores, se decide variar el grupo protector.

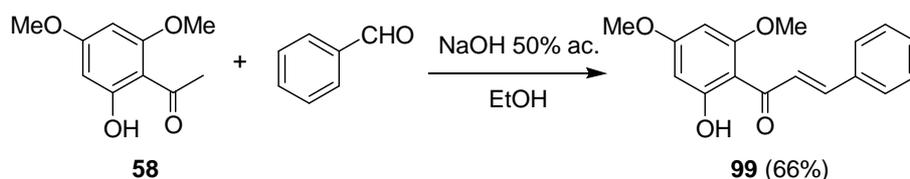
Como se produce la desprotección del grupo acetoxilo tanto por calentamiento como mediante la utilización de ácidos de Lewis, se pensó que la utilización de éteres proporcionaría mejores resultados.

En primer lugar se decidió utilizar grupos Bn. Para su obtención, se debe realizar la reacción de bencilación de la acetofenona **59**, paso previo a la formación de la chalcona deseada.



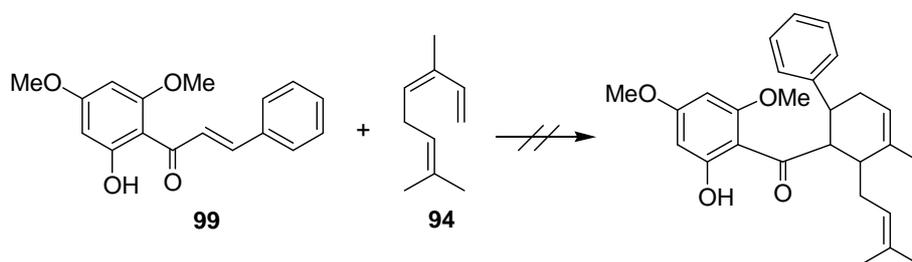
Al intentar proteger los hidroxilos de **59** por tratamiento con  $\text{NaH}$  y  $\text{BnCl}$ , se obtiene como producto minoritario el producto de mono-*O*-bencilación **97**, el cual además no se consigue aislar ya que, se eluye junto con el producto de di-*C*-bencilación **96**. El producto mayoritario de la reacción de bencilación es la mono-*C*-alquilación, **98**.

Ante estos resultados se decidió, previo a la optimización de la reacción de bencilación, probar la reacción de Diels-Alder con la chalcona dimetilada **99**, la cual se puede obtener fácilmente a partir de 6-hidroxi-2,4-dimetoxiacetofenona **58**, obtenida en el capítulo anterior.

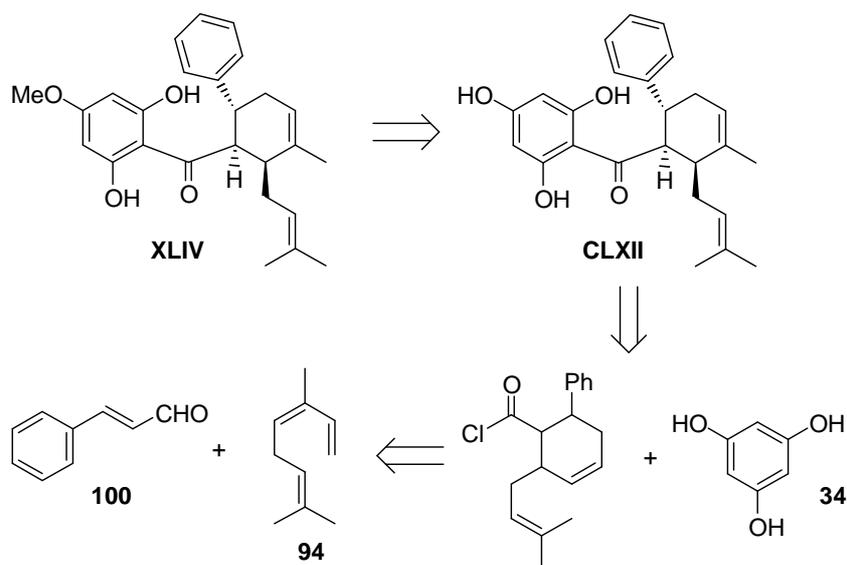


La chalcona **99** se obtiene en un 66% por condensación en medio básico de la acetofenona **58** con benzaldehído.

Desafortunadamente, los intentos de Diels-Alder de esta chalcona con *cis*- $\beta$ -ocimeno, **94**, utilizando diferentes ácidos de Lewis son también infructuosos.



Ante la imposibilidad de obtener la molécula objetivo mediante la ruta sintética fijada, se decidió realizar un cambio de estrategia e intentar su síntesis siguiendo el siguiente análisis retrosintético:

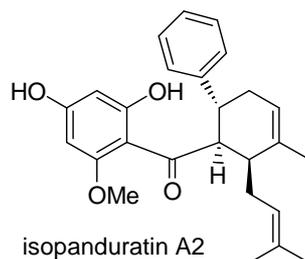


En principio, éste esquema parece más viable ya que, el LUMO del dienófilo, al tratarse de un aldehído, se encuentra más bajo en energía y, por tanto, más accesible por el HOMO del dieno.

Una vez conseguido el aducto de Diels-Alder deseado, se transformará en el cloruro de ácido, para llevar a cabo la reacción de Friedel-Craft en el anillo de floroglucinol, bien en su forma libre o con los hidroxilos protegidos en forma de acetatos. Así, se obtendrá el también producto natural hidroxipanduratin<sup>253</sup>, **CLXII**, que por tratamiento con TMSCHN<sub>2</sub> conducirá como producto mayoritario al compuesto metilado en posición *para* al carbono carbonílico, obteniendo la molécula objetivo panduratin A y, como producto minoritario, al compuesto metilado en posición *orto* obteniendo el producto natural isopanduratin A2<sup>254</sup>.

<sup>253</sup> Trakoontivakorn, G.; Nakahara, K.; Shinmoto, H.; Takenada, M.; Onishi-Kameyama, M.; Ono, H.; Yoshida, M.; Nagata, T.; Tsushida, T. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 3046.

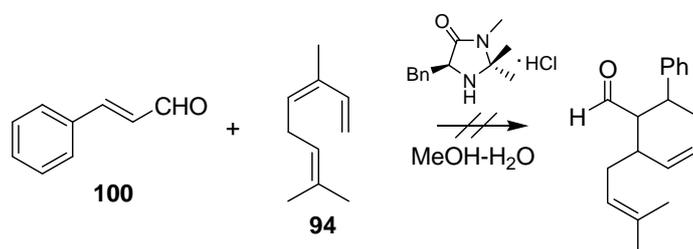
<sup>254</sup> Pandji, C.; Grima, C.; Gras, V.; Witte, L.; Proksch, P. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 415.



El primer paso de la síntesis consiste en la reacción de Diels-Alder de cinamaldehído, **100**, con *cis*- $\beta$ -ocimeno, **94**.

Al igual que con la chalcona **93**, se intentó conseguir los aductos de Diels-Alder mediante organocatálisis utilizando el catalizador de MacMillan adecuado para llevar a cabo la cicloadición [4+2] con aldehídos conjugados<sup>255</sup>.

Se probó con (5*S*)-2,2,3-trimetil-5-bencilimidazolidin-4-ona, que es el catalizador con el que el grupo de Macmillan obtiene los mejores resultados en las reacciones de Diels-Alder de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



No se obtuvo el aducto esperado sino mezclas de productos de descomposición y cinamaldehído sin reaccionar.

También se realizó una prueba utilizando MW<sup>256</sup>. Se adsorben los productos de partida en SiO<sub>2</sub> y se someten 20 minutos a 350 W y 10 minutos a 600 W, no obteniéndose el aducto deseado y recuperándose el cinamaldehído.

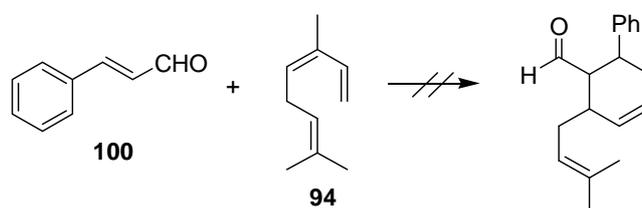
<sup>255</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

<sup>256</sup> Loupy, A.; Maurel, F.; Sabatié-Gogová A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683.

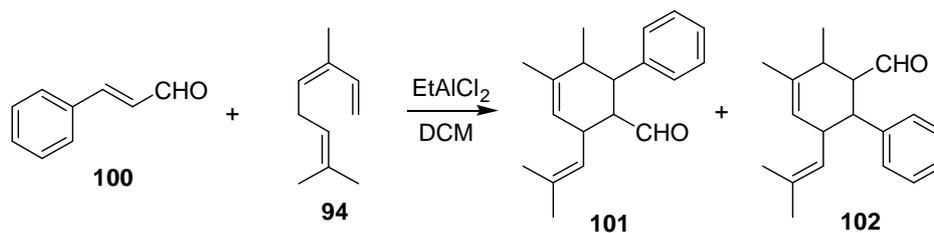
Se probaron condiciones tanto térmicas como con ácidos de Lewis, que se recogen en la **Tabla 10**:

entrada	disolvente	T	ácido de lewis	tiempo
1	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	95 °C	-	24 h.
2	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	120 °C	-	48 h.
3	-	120 °C	-	48 h.
4	DCM	t. a.	AlCl <sub>3</sub> (0.2 eq.)	48 h..
5	DCM	t. a.	EtAlCl <sub>2</sub> (0.2 eq.)	48 h..

**Tabla 10**



Las únicas condiciones con las que se observa que ha tenido lugar la reacción de Diels-Alder es utilizando EtAlCl<sub>2</sub> (entrada 5). Al interpretar detenidamente los datos espectroscópicos se observa que el aducto obtenido no es el deseado, sino una mezcla de **101** y **102** como se pone de manifiesto en su espectro de RMN <sup>1</sup>H, en el cual aparecen dos metilos doblete, uno a δ 0.96 ppm y otro a δ 0.78 ppm, cada uno correspondiente a uno de los aductos. También es destacable que en el espectro de RMN <sup>13</sup>C de la mezcla no aparece ningún grupo metileno.



La obtención de **101** y **102** es debida a que previo a la reacción de Diels-Alder se produce la isomerización de *cis*- $\beta$ -ocimeno a alloocimeno, que es el dieno con el que tiene lugar la cicloadición [4+2].

Aunque no se ha conseguido la síntesis de la molécula objetivo, se ha abierto un camino hacia la obtención de la misma ya que ésta podría conseguirse si en lugar de usar el isómero  $\beta$  del ocimeno, se llevase a cabo la reacción de Diels-Alder con *trans*- $\alpha$ -ocimeno, el cual no sufre la isomerización previa a la cicloadición, sino que la isomerización tiene lugar tras la obtención del aducto de Diels-Alder<sup>257</sup>.

También podría conseguirse el aducto de Diels-Alder adecuado mediante organocatálisis usando el catalizador adecuado, cinamaldehído y el isómero *trans*- $\beta$ -ocimeno en lugar del *cis*- $\beta$ -ocimeno, que es menos adecuado para esta reacción ya que presenta mayor impedimento estérico.

---

<sup>257</sup> Majetich, G.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4979.

## ***6. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS***

Se ha llevado a cabo el estudio de la actividad antitumoral de los flavonoides y acetofenonas sintetizados en el presente trabajo.

La actividad antitumoral se ha determinado *in vitro* frente a diferentes líneas de células tumorales humanas.

Las líneas usadas han sido HeLa (carcinoma epitelial de cervix), A549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (carcinoma de colon). Los resultados se comentan a continuación.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)		
	HeLa	A549	HT-29
<b>8</b>	> 10	> 10	> 10
<b>24</b>	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>103</b>	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>104</b>	2.8 ± 0.3	3.0 ± 0.1	2.6 ± 0.5

**Tabla 11.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por kampferol y metilkampferoles.

En la **Tabla 11** se recogen las actividades de kampferol y metil derivados del mismo. Como puede observarse, el propio kampferol, **8**, resulta inactivo pero la introducción de un grupo metilo en 4' (**24**) o en 3, 4' (**103**) y 3, 7, 4' (**104**) hace que el compuesto presente actividad en las tres líneas celulares, siendo el derivado más activo **24**, que posee el grupo metoxilo en 4' pero mantiene libres los grupos hidroxilos de 3 y 7.

En la **Tabla 12** se recogen los resultados de los ensayos de actividad llevados a cabo con derivados *C* y *O* alquilados de kampferol con unidades de diterpeno (compuestos **29**, **30**, **31**, **32**, **43** y **44**) o con unidades de geranilo (**9**, **10**, **11**, **12** y **56**).

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)		
	HeLa	A549	HT-29
<b>29</b>	> 10	> 10	> 10
<b>30</b>	> 10	> 10	> 10
<b>31</b>	3.0 ± 0.3	3.2 ± 0.1	2.9 ± 0.3
<b>32</b>	2.7 ± 0.2	2.6 ± 0.2	3.0 ± 0.2
<b>43</b>	> 10	> 10	> 10
<b>44</b>	> 10	> 10	> 10
<b>9</b>	> 10	> 10	3.1 ± 0.3
<b>10</b>	2.7 ± 0.2	2.6 ± 0.2	3.0 ± 0.2
<b>11</b>	3.0 ± 0.1	2.6 ± 0.2	3.0 ± 0.2
<b>12</b>	2.3 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.5 ± 0.1
<b>56</b>	> 10 <sup>-4</sup>	> 10 <sup>-4</sup>	> 10 <sup>-4</sup>

**Tabla 12.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por *C* y *O* alquil derivados de kampferol.

Respecto a los compuestos en los que se han introducido unidades diterpénicas, los únicos que resultan activos son **31** y **32**. En **31** la unidad diterpénica se encuentra en C-8 y se trata, por tanto, de un producto de *C*-alquilación mientras que **32** es un compuesto de *O*-alquilación en posición 3. El resto de los derivados, incluido el denticulaflavonol, **44**, que es un compuesto de *C*-alquilación en posición 6, resultan inactivos.

Si se comparan los resultados obtenidos en los compuestos en los que existen unidades de geranilo (**9**, **10**, **11**, **12** y **56**) se observa, de forma concordante con los resultados anteriores, que el compuesto de *C*-alquilación en C-8, **11**, es activo, siendo inactivo el derivado C-6 alquilado **56**. Igual que ocurría con la unidad diterpénica, la introducción del geranilo en el hidroxilo de 3, es decir, el compuesto de *O*-alquilación **12**, resulta activo, al igual que el compuesto **10**, que posee un geranilo en C-8 y otro en el hidroxilo sobre C-3.

Los resultados indican que en el caso de compuestos de *C* y *O*-alquilación de kampferol con unidades de diterpeno o geranilo, la presencia del hidroxilo de posición

7 libre parece crítica a la hora de mantener la actividad. Es interesante destacar la selectividad que presenta el compuesto **9** (con dos unidades de geranilo en los hidroxilos de 7 y 3) frente a las líneas tumorales HT-29.

La **Tabla 13** recoge los resultados obtenidos con derivados de *C* y *O*-alquilación con unidades de diterpeno de 4'-metilkampferol, **24**.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)		
	HeLa	A549	HT-29
<b>24</b>	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>25</b>	> 10	> 10	> 10
<b>26</b>	> 10	> 10	> 10
<b>27</b>	> 10	> 10	> 10
<b>28</b>	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1

**Tabla 13.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por derivados alquilados de 4'-metilkampferol.

Interesantemente la metilación del grupo hidroxilo de 4' junto con *C* y *O*-alquil sustituciones (como se muestra en la **Tabla 13**) conduce a moléculas inactivas salvo en el caso de que el grupo alquilo diterpénico se encuentre unido al hidroxilo de C-3, **28**.

Los derivados en los que el hidroxilo sobre C-7 se encuentra alquilado (**25** y **26**) resultan inactivos, poniendo de nuevo de manifiesto la importancia de que dicho grupo hidroxilo se encuentre libre en orden a obtener derivados de kampferol activos.

En la **Tabla 14** se recogen los resultados obtenidos con derivados de *C* y *O*-alquilación de la flavona crisina, **2**, con unidades de geranilo.

La propia crisina, **2**, resulta solamente activa frente a células HeLa.

Respecto a los compuestos de *C*-alquilación **6** y **7**, resulta más activo el derivado de *C*-alquilación en posición C-8, **7**.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)		
	HeLa	A549	HT-29
<b>2</b>	2.9 ± 0.2	≥10	> 10
<b>3</b>	3.0 ± 0.2	2.9 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>4</b>	3.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>5</b>	> 10	> 10	> 10
<b>6</b>	3.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1	3.3 ± 0.1
<b>7</b>	1.9 ± 0.1	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.1

**Tabla 14.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por la flavona crisina y derivados.

Como puede observarse en los compuestos **3** y **4**, a pesar de tener una unidad de geranilo bloqueando el grupo hidroxilo de C-7, la molécula continúa manteniendo la actividad al poseer además C-alkilación en el anillo A (**3** y **4**). Sorprendentemente el compuesto **5** con dos unidades de geranilo, una en C-8 y otra bloqueando el grupo hidroxilo de C-7 resulta inactivo.

### Floroacetofenonas

En las **Tablas 15-21** se recogen los resultados obtenidos *in vitro* para la inhibición de la proliferación de células tumorales humanas HT-29 (carcinoma de colon), A549 (carcinoma de pulmón), HeLa (carcinoma epitelial de cervix) y HL-60 (leucemia mieloide) por diferentes derivados de floroacetofenona.

Floroacetofenona, **57**, y sus *O*-metilderivados **58** y **59** son totalmente inactivos frente a las cuatro líneas celulares. El derivado **60** presenta actividad frente a células HeLa. (**Tabla 15**)

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>57</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>58</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>59</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>60</b>	> 10	> 10	1.3 ± 0.3	> 10

**Tabla 15.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por floroacetofenona y *O*-metilfloroacetofenonas.

Los 3,3-dimetilalilderivados de floroacetofenona presentan algunos resultados interesantes. (Tabla 16)

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
62	3.2 ± 0.1	> 10	> 10	3.1 ± 0.1
63	> 10	> 10	> 10	> 10
64	> 10	> 10	> 10	> 10
65	> 10	> 10	> 10	> 10
66	3.1 ± 0.1	> 10	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.1
67	> 10	> 10	> 10	> 10
68	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.2	3.2 ± 0.1

Tabla 16. Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por 3,3-dimetilalilfloroacetofenonas.

La alquilación de floroacetofenona con 3,3-dimetilalilbromuro en defecto de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conduce a compuestos que posteriormente sufren una ciclación con el hidroxilo fenólico en *orto* del anillo aromático como son **62**, **63** y **64**. Los compuestos **63** y **64** en los que se ha introducido una unidad de dimetilalilo y, posteriormente ha ciclado, resultan inactivos. El compuesto **62** que contiene dos unidades de dimetilalilo cicladas con el grupo hidroxilo en *orto* es activo de forma selectiva para células HT-29 y HL-60.

De los derivados *O*-alquilados **66** y **67** solamente resulta activo el primero y selectivamente frente a células HT-29, HeLa y HL-60 mientras que **67** es totalmente inactivo. El derivado de alquilación **68** resulta activo en todas las líneas celulares.

Parece concluirse que la actividad requiere la presencia de los grupos hidroxilos fenólicos libres y la introducción de una cadena alquílica en el anillo aromático. Este hecho también está en concordancia con los resultados recogidos en la **Tabla 17** para geranilderivados de floroacetofenona.

Los compuestos **69** y **70**, que poseen los hidroxilos libres y dos o una unidad de geranilo, respectivamente, en el anillo aromático también son activos en las cuatro líneas celulares.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>69</b>	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.1	2.0 ± 0.1	1.9 ± 0.1
<b>70</b>	2.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.9 ± 0.1

**Tabla 17.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por geranilderivados de floroacetofenona.

Cuando el grupo alquilo que se introduce tiene mayor número de carbonos, como es el caso del farnesilo (**Tabla 18**), de nuevo se observa que los compuestos en los que la cadena ha ciclado con el hidroxilo *orto* (**72**) son más selectivos en la actividad (solamente HeLa y HL-60). El derivado **76**, con una unidad de farnesilo y los tres hidroxilos libres, es activo en las cuatro líneas celulares. En cuanto a los derivados de *O*-alquilación, **74** y **75**, con una única unidad de farnesilo, son activos mientras que **73**, que posee dos unidades, una unida a oxígeno y otra al anillo aromático, resulta inactivo frente a tres de las cuatro líneas celulares.

Parece que el tamaño de la cadena alquílica resulta también crítico cuando se introduce más de una unidad.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>72</b>	> 10	> 10	3.0 ± 0.1	3.1 ± 0.1
<b>73</b>	> 10	> 10	> 10	3.2 ± 0.1
<b>74</b>	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1	2.9 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>75</b>	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1
<b>76</b>	1.8 ± 0.7	2.2 ± 0.6	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.4
<b>doxorubicina</b>	1.6 ± 0.1 x 10 <sup>-7</sup> M	3.2 ± 0.1 x 10 <sup>-7</sup> M	3.1 ± 0.2 x 10 <sup>-7</sup> M	4.3 ± 0.2 x 10 <sup>-8</sup> M

**Tabla 18.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por farnesilderivados de floroacetofenona.

En las **Tablas 19** y **20** se recogen las actividades de las floroacetofenonas en las que se han introducido cadenas alquílicas con uno (**Tabla 19**) o ningún doble enlace (**Tabla 20**).

En el caso de oleil derivados (**Tabla 19**) la introducción de dos grupos *O*-alquilo hace que el compuesto sea inactivo, **79**, mientras que un único *O*-alquilo, **80** y **81**, conduce a compuestos activos o selectivamente activos como **81**. En este caso el compuesto de *C*-alquilación **82** resulta inactivo.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>79</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>80</b>	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>81</b>	> 10	> 10	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1
<b>82</b>	> 10	> 10	> 10	> 10

**Tabla 19.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por oleilderivados de floroacetofenona.

Cuando se trata de una cadena octadecanfílica (**Tabla 20**), los derivados de *O*-alquilación **85** y **86** son inactivos mientras que el compuesto de *C*-alquilación **87** vuelve a ser activo como en el caso de **68**, **70** y **76**.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>85</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>86</b>	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>87</b>	2.6 ± 0.2	3.2 ± 0.1	2.8 ± 0.1	3.1 ± 0.1

**Tabla 20.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por octadecanilderivados de floroacetofenona.

También se han probado las actividades de derivados de floroacetofenona en los que se ha modificado la unidad de metilcetona para obtener ω-benzoiloxifloroacetofenonas en las que se ha introducido a su vez dos unidades de geranilo como productos de *C*-alquilación, **46**, o una única unidad como compuestos de *O*-alquilación, **47**.

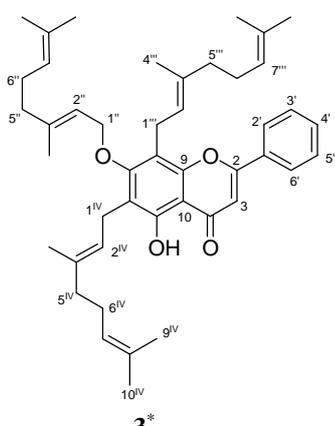
Compuesto	IC <sub>50</sub> (10 <sup>-5</sup> M)			
	HT-29	A549	HeLa	HL-60
<b>46</b>	> 10	> 10	> 10	3.1 ± 0.1
<b>47</b>	3.1 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.8 ± 0.6

**Tabla 21.** Inhibición de la proliferación de células tumorales humanas por octadecanilderivados de floroacetofenona.

En la **Tabla 21** puede observarse que el compuesto de *C*-alquilación **46** es inactivo mientras que el compuesto de *O*-alquilación **47** es activo.

## ***7. TABLAS DE <sup>13</sup>C RMN***

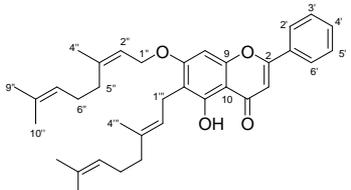
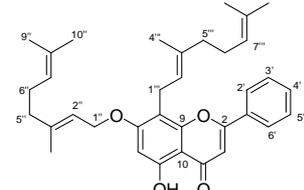


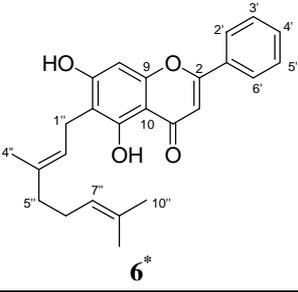
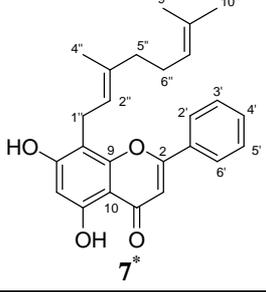


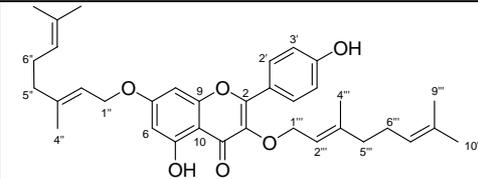
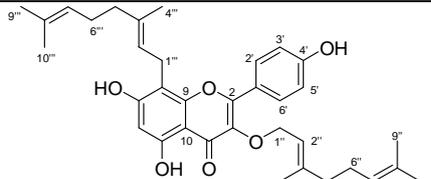
**3\***

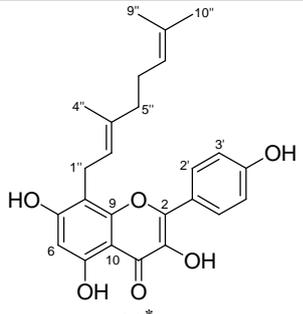
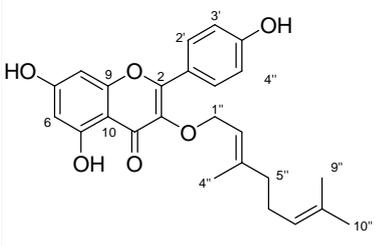
$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$	$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>2</b>	163.8	<b>9''</b>	17.6
<b>3</b>	105.5	<b>10''</b>	25.6
<b>4</b>	183.3	<b>1'''</b>	23.0
<b>5</b>	157.6	<b>2'''</b>	123.0
<b>6</b>	118.7	<b>3'''</b>	135.8
<b>7</b>	161.5	<b>4'''</b>	16.5
<b>8</b>	113.6	<b>5'''</b>	39.8
<b>9</b>	153.4	<b>6'''</b>	26.6
<b>10</b>	107.9	<b>7'''</b>	124.0
<b>1'</b>	131.2	<b>8'''</b>	131.7
<b>2'</b>	126.3	<b>9'''</b>	17.6
<b>3'</b>	129.0	<b>10'''</b>	25.6
<b>4'</b>	131.6	<b>1<sup>IV</sup></b>	22.7
<b>5'</b>	129.0	<b>2<sup>IV</sup></b>	122.4
<b>6'</b>	126.3	<b>3<sup>IV</sup></b>	135.5
<b>1''</b>	71.8	<b>4<sup>IV</sup></b>	16.3
<b>2''</b>	119.8	<b>5<sup>IV</sup></b>	39.7
<b>3''</b>	141.1	<b>6<sup>IV</sup></b>	26.3
<b>4''</b>	16.5	<b>7<sup>IV</sup></b>	124.3
<b>5''</b>	39.6	<b>8<sup>IV</sup></b>	131.4
<b>6''</b>	26.6	<b>9<sup>IV</sup></b>	17.7
<b>7''</b>	123.8	<b>10<sup>IV</sup></b>	25.6
<b>8''</b>	131.8		

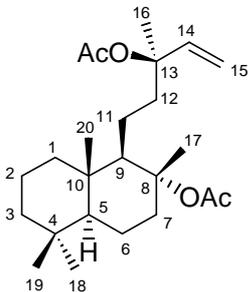
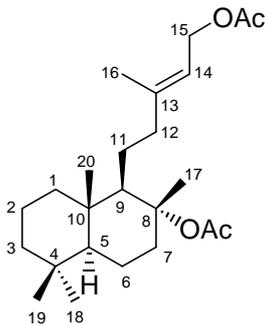
\* Asignado a partir de espectros bidimensionales.

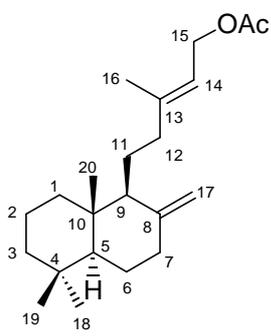
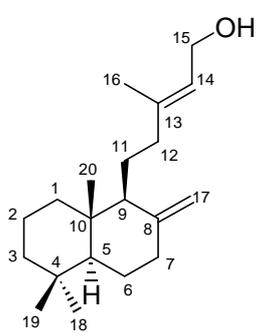
		
	<b>4*</b>	<b>5*</b>
<b>C/nº</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	163.4	163.8
<b>3</b>	105.8	105.3
<b>4</b>	182.3	182.9
<b>5</b>	158.3	160.3
<b>6</b>	113.3	96.2
<b>7</b>	162.7	162.4
<b>8</b>	90.5	108.3
<b>9</b>	156.1	154.5
<b>10</b>	105.5	105.1
<b>1'</b>	131.1	131.9
<b>2'</b>	126.1	126.2
<b>3'</b>	129.1	129.0
<b>4'</b>	131.5	131.4
<b>5'</b>	129.1	129.0
<b>6'</b>	126.1	126.2
<b>1''</b>	65.6	65.7
<b>2''</b>	118.8	118.8
<b>3''</b>	141.6	141.6
<b>4''</b>	16.7	16.7
<b>5''</b>	39.7	39.5
<b>6''</b>	26.7	26.6
<b>7''</b>	124.4	123.6
<b>8''</b>	131.4	131.8
<b>9''</b>	17.6	17.6
<b>10''</b>	25.6	25.6
<b>1'''</b>	21.4	21.8
<b>2'''</b>	121.9	122.1
<b>3'''</b>	135.1	135.4
<b>4'''</b>	16.1	16.3
<b>5'''</b>	39.8	39.7
<b>6'''</b>	26.6	26.7
<b>7'''</b>	123.6	124.1
<b>8'''</b>	131.8	131.6
<b>9'''</b>	17.6	17.6
<b>10'''</b>	25.6	25.6

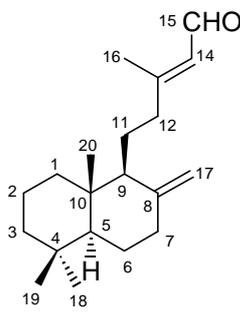
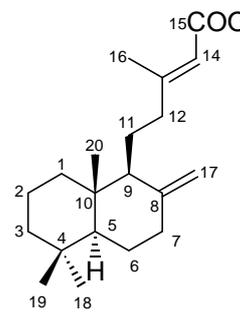
		
<b>C/nº</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	163.8	163.7
<b>3</b>	105.6	105.6
<b>4</b>	182.6	182.9
<b>5</b>	159.1	160.3
<b>6</b>	109.9	99.8
<b>7</b>	161.7	161.1
<b>8</b>	94.4	105.2
<b>9</b>	156.0	154.8
<b>10</b>	105.3	105.7
<b>1'</b>	132.1	132.1
<b>2'</b>	126.2	126.2
<b>3'</b>	129.0	129.1
<b>4'</b>	131.7	131.7
<b>5'</b>	129.0	129.1
<b>6'</b>	126.2	126.2
<b>1''</b>	21.4	22.0
<b>2''</b>	120.9	121.0
<b>3''</b>	140.0	139.2
<b>4''</b>	16.2	16.3
<b>5''</b>	39.7	39.6
<b>6''</b>	26.3	26.3
<b>7''</b>	123.6	123.6
<b>8''</b>	131.4	131.6
<b>9''</b>	17.7	17.6
<b>10''</b>	25.6	25.6

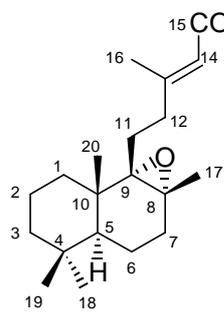
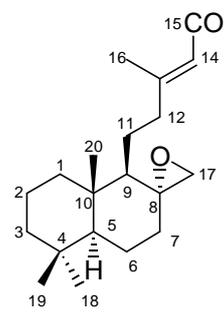
	 <p style="text-align: center;"><b>9*</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>10*</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	156.7	156.1
<b>3</b>	137.6	137.2
<b>4</b>	179.0	179.4
<b>5</b>	160.2	160.1
<b>6</b>	98.8	99.3
<b>7</b>	162.7	160.7
<b>8</b>	93.7	104.7
<b>9</b>	156.7	153.8
<b>10</b>	105.7	105.9
<b>1'</b>	123.0	123.6
<b>2'</b>	130.3	130.5
<b>3'</b>	114.5	116.1
<b>4'</b>	158.0	157.8
<b>5'</b>	114.5	116.1
<b>6'</b>	130.3	130.5
<b>1''</b>	65.0	68.9
<b>2''</b>	118.9	119.3
<b>3''</b>	142.5	142.7
<b>4''</b>	16.7	16.3
<b>5''</b>	39.5	39.5
<b>6''</b>	26.2	26.4
<b>7''</b>	123.7	123.6
<b>8''</b>	131.9	131.6
<b>9''</b>	17.6	17.6
<b>10''</b>	25.6	25.6
<b>1'''</b>	68.9	21.8
<b>2'''</b>	119.3	121.1
<b>3'''</b>	142.5	139.1
<b>4'''</b>	16.7	16.4
<b>5'''</b>	39.5	39.6
<b>6'''</b>	26.2	26.4
<b>7'''</b>	123.7	123.8
<b>8'''</b>	131.7	132.1
<b>9'''</b>	17.6	17.6
<b>10'''</b>	25.6	25.6

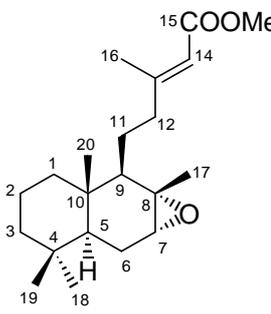
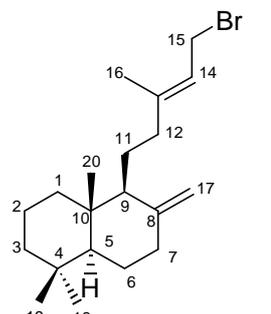
	 <b>11*</b>	 <b>12*</b>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	145.4	156.5
<b>3</b>	132.2	137.3
<b>4</b>	175.5	179.0
<b>5</b>	159.0	161.8
<b>6</b>	99.2	98.9
<b>7</b>	161.0	162.3
<b>8</b>	105.0	93.8
<b>9</b>	153.8	156.8
<b>10</b>	103.8	105.8
<b>1'</b>	123.6	123.2
<b>2'</b>	129.9	130.6
<b>3'</b>	115.7	115.4
<b>4'</b>	157.4	157.9
<b>5'</b>	115.7	115.4
<b>6'</b>	129.9	130.6
<b>1''</b>	21.8	68.9
<b>2''</b>	121.0	119.2
<b>3''</b>	139.4	142.9
<b>4''</b>	16.3	16.4
<b>5''</b>	39.6	39.5
<b>6''</b>	26.5	26.2
<b>7''</b>	123.6	123.8
<b>8''</b>	132.1	131.7
<b>9''</b>	17.6	17.6
<b>10''</b>	25.6	25.6

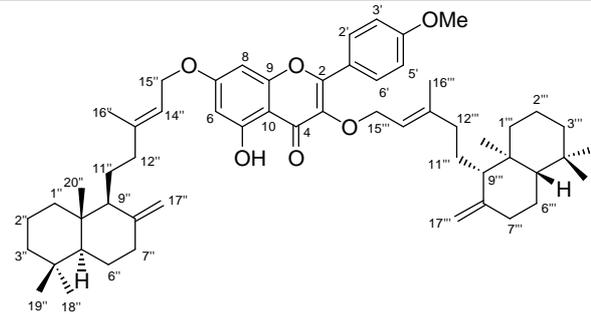
	 <p style="text-align: center;"><b>14</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>15</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	39.6	39.6
<b>2</b>	18.4	18.4
<b>3</b>	42.0	42.0
<b>4</b>	33.2	33.2
<b>5</b>	55.7	55.7
<b>6</b>	20.0	20.0
<b>7</b>	38.9	38.9
<b>8</b>	88.0	88.1
<b>9</b>	58.8	58.7
<b>10</b>	39.6	39.5
<b>11</b>	19.6	24.5
<b>12</b>	42.6	42.8
<b>13</b>	83.3	143.2
<b>14</b>	142.0	118.0
<b>15</b>	113.1	61.5
<b>16</b>	23.6	16.6
<b>17</b>	22.9	23.0
<b>18</b>	33.4	33.4
<b>19</b>	22.2	21.1
<b>20</b>	15.8	15.8
<b>MeCOO</b>	170.2	171.1
<b>MeCOO</b>	169.8	170.1
<b>MeCOO</b>	21.5	21.5
<b>MeCOO</b>	20.5	20.5

	 <b>16</b>	 <b>17</b>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	39.2	37.8
<b>2</b>	19.4	18.7
<b>3</b>	42.3	41.5
<b>4</b>	33.6	32.9
<b>5</b>	55.7	54.8
<b>6</b>	24.5	23.8
<b>7</b>	38.8	37.7
<b>8</b>	148.6	147.7
<b>9</b>	56.4	55.7
<b>10</b>	39.2	38.9
<b>11</b>	23.9	21.1
<b>12</b>	39.7	38.4
<b>13</b>	142.9	139.0
<b>14</b>	118.2	122.6
<b>15</b>	61.4	58.3
<b>16</b>	16.5	15.6
<b>17</b>	106.2	105.6
<b>18</b>	33.6	32.8
<b>19</b>	21.7	21.1
<b>20</b>	14.5	13.8
<b>MeCOO</b>	170.8	
<b>MeCOO</b>	20.9	

	 <p style="text-align: center;"><b>18</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>19</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	39.1	39.1
<b>2</b>	19.4	19.5
<b>3</b>	42.1	42.2
<b>4</b>	33.3	33.6
<b>5</b>	55.6	55.6
<b>6</b>	24.5	24.6
<b>7</b>	38.3	38.4
<b>8</b>	142.0	148.0
<b>9</b>	56.3	56.3
<b>10</b>	39.7	39.7
<b>11</b>	21.4	21.7
<b>12</b>	39.5	39.9
<b>13</b>	164.0	160.6
<b>14</b>	127.1	115.1
<b>15</b>	190.5	166.8
<b>16</b>	19.1	18.8
<b>17</b>	106.4	106.5
<b>18</b>	33.5	33.7
<b>19</b>	21.4	21.8
<b>20</b>	14.5	14.5
<b>COOMe</b>		50.5

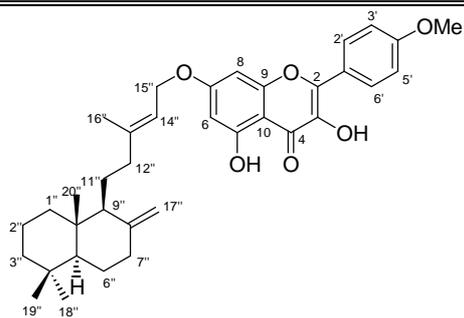
	 <b>20</b>	 <b>21</b>
<b>C/n<sup>o</sup></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	34.8	38.5
<b>2</b>	17.3	18.0
<b>3</b>	41.6	41.4
<b>4</b>	33.0	32.9
<b>5</b>	42.5	52.7
<b>6</b>	18.6	19.4
<b>7</b>	29.2	35.9
<b>8</b>	62.6	58.3
<b>9</b>	70.9	54.4
<b>10</b>	38.8	39.8
<b>11</b>	24.7	21.3
<b>12</b>	37.8	41.4
<b>13</b>	160.7	160.3
<b>14</b>	115.0	114.4
<b>15</b>	167.3	166.7
<b>16</b>	19.2	18.4
<b>17</b>	22.0	42.0
<b>18</b>	33.7	32.9
<b>19</b>	21.6	21.1
<b>20</b>	17.2	14.1
<b>COOMe</b>	50.9	50.2

	 <b>22</b>	 <b>23</b>
<b>C/nº</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	38.4	37.6
<b>2</b>	18.2	18.7
<b>3</b>	42.4	41.4
<b>4</b>	32.2	32.9
<b>5</b>	45.4	54.7
<b>6</b>	22.5	23.7
<b>7</b>	60.2	37.5
<b>8</b>	57.8	143.3
<b>9</b>	54.6	55.1
<b>10</b>	35.5	38.8
<b>11</b>	23.6	20.8
<b>12</b>	41.6	38.3
<b>13</b>	159.3	147.5
<b>14</b>	115.0	119.7
<b>15</b>	166.5	28.7
<b>16</b>	18.5	15.2
<b>17</b>	22.3	105.6
<b>18</b>	32.6	32.8
<b>19</b>	21.5	21.0
<b>20</b>	13.8	13.8
<b>COOMe</b>	50.3	



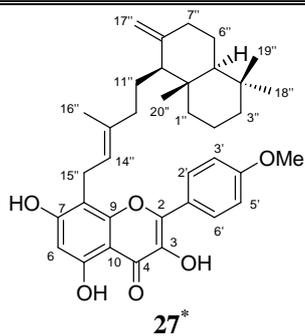
**25\***

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
<b>2</b>	156.3	<b>13''</b>	143.0
<b>3</b>	137.3	<b>14''</b>	118.2
<b>4</b>	179.0	<b>15''</b>	65.4
<b>5</b>	162.0	<b>16''</b>	16.8
<b>6</b>	98.3	<b>17''</b>	106.2
<b>7</b>	164.6	<b>18''</b>	33.5
<b>8</b>	92.7	<b>19''</b>	21.7
<b>9</b>	156.7	<b>20''</b>	14.5
<b>10</b>	105.8	<b>1'''</b>	39.0
<b>1'</b>	123.3	<b>2'''</b>	19.4
<b>2'</b>	130.2	<b>3'''</b>	42.1
<b>3'</b>	113.8	<b>4'''</b>	33.5
<b>4'</b>	161.4	<b>5'''</b>	55.5
<b>5'</b>	113.8	<b>6'''</b>	24.4
<b>6'</b>	130.2	<b>7'''</b>	38.3
<b>OMe</b>	55.3	<b>8'''</b>	148.5
<b>1''</b>	39.1	<b>9'''</b>	56.3
<b>2''</b>	19.4	<b>10'''</b>	39.6
<b>3''</b>	42.2	<b>11'''</b>	21.8
<b>4''</b>	33.5	<b>12'''</b>	38.4
<b>5''</b>	55.5	<b>13'''</b>	143.7
<b>6''</b>	24.4	<b>14'''</b>	118.9
<b>7''</b>	38.3	<b>15'''</b>	68.8
<b>8''</b>	148.5	<b>16'''</b>	16.5
<b>9''</b>	56.1	<b>17'''</b>	106.2
<b>10''</b>	39.6	<b>18'''</b>	33.5
<b>11''</b>	21.5	<b>19'''</b>	21.7
<b>12''</b>	38.3	<b>20'''</b>	14.4

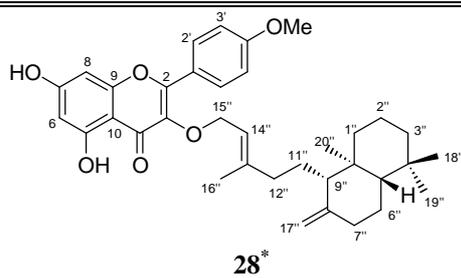


**26\***

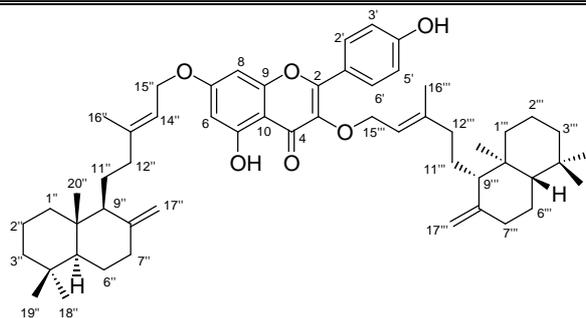
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
<b>2</b>	145.6	<b>3''</b>	42.2
<b>3</b>	135.6	<b>4''</b>	33.5
<b>4</b>	175.1	<b>5''</b>	55.4
<b>5</b>	160.7	<b>6''</b>	24.4
<b>6</b>	98.4	<b>7''</b>	38.3
<b>7</b>	165.0	<b>8''</b>	148.5
<b>8</b>	92.9	<b>9''</b>	56.0
<b>9</b>	156.7	<b>10''</b>	39.6
<b>10</b>	103.8	<b>11''</b>	21.6
<b>1'</b>	123.2	<b>12''</b>	38.3
<b>2'</b>	129.3	<b>13''</b>	143.1
<b>3'</b>	114.0	<b>14''</b>	118.1
<b>4'</b>	161.1	<b>15''</b>	65.5
<b>5'</b>	114.0	<b>16''</b>	16.5
<b>6'</b>	129.3	<b>17''</b>	106.2
<b>OMe</b>	55.3	<b>18''</b>	33.5
<b>1''</b>	39.1	<b>19''</b>	21.8
<b>2''</b>	19.4	<b>20''</b>	14.5



<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	145.4	<b>3''</b>	42.1
<b>3</b>	135.4	<b>4''</b>	33.5
<b>4</b>	175.2	<b>5''</b>	55.5
<b>5</b>	159.0	<b>6''</b>	24.4
<b>6</b>	99.1	<b>7''</b>	38.2
<b>7</b>	160.8	<b>8''</b>	148.5
<b>8</b>	105.0	<b>9''</b>	56.1
<b>9</b>	153.8	<b>10''</b>	39.6
<b>10</b>	103.9	<b>11''</b>	21.7
<b>1'</b>	123.5	<b>12''</b>	38.4
<b>2'</b>	129.3	<b>13''</b>	140.2
<b>3'</b>	114.1	<b>14''</b>	120.6
<b>4'</b>	161.1	<b>15''</b>	21.8
<b>5'</b>	114.1	<b>16''</b>	16.5
<b>6'</b>	129.3	<b>17''</b>	106.2
<b>OMe</b>	55.4	<b>18''</b>	33.5
<b>1''</b>	39.0	<b>19''</b>	21.7
<b>2''</b>	19.3	<b>20''</b>	14.4

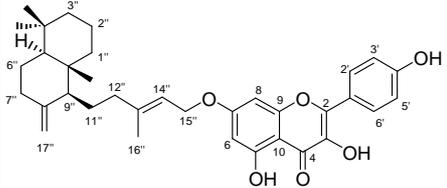
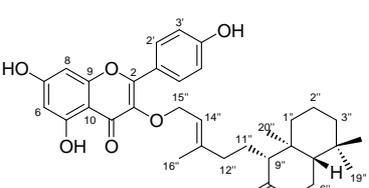


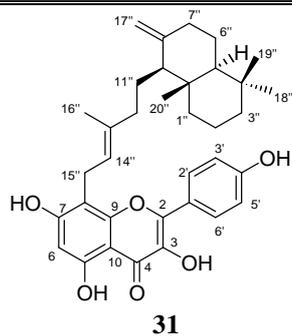
$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$	$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>2</b>	156.6	<b>3''</b>	42.1
<b>3</b>	137.2	<b>4''</b>	33.5
<b>4</b>	179.1	<b>5''</b>	55.4
<b>5</b>	161.6	<b>6''</b>	24.4
<b>6</b>	99.1	<b>7''</b>	38.3
<b>7</b>	162.3	<b>8''</b>	148.5
<b>8</b>	93.9	<b>9''</b>	56.4
<b>9</b>	156.8	<b>10''</b>	39.6
<b>10</b>	105.7	<b>11''</b>	21.8
<b>1'</b>	123.1	<b>12''</b>	38.4
<b>2'</b>	130.4	<b>13''</b>	143.8
<b>3'</b>	113.8	<b>14''</b>	118.7
<b>4'</b>	162.2	<b>15''</b>	69.0
<b>5'</b>	113.8	<b>16''</b>	16.5
<b>6'</b>	130.4	<b>17''</b>	106.2
<b>OMe</b>	55.3	<b>18''</b>	33.5
<b>1''</b>	39.0	<b>19''</b>	21.7
<b>2''</b>	19.3	<b>20''</b>	14.4



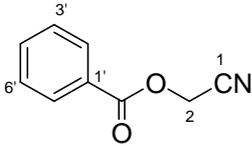
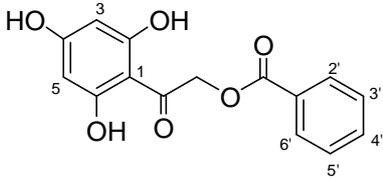
29\*

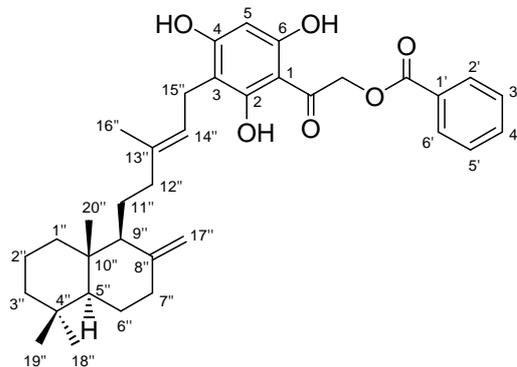
C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$	C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$
2	156.7	14''	118.0
3	137.2	15''	65.5
4	179.1	16''	16.8
5	161.8	17''	106.2
6	98.4	18''	33.5
7	164.7	19''	21.7
8	92.8	20''	14.5
9	156.7	1'''	39.0
10	105.7	2'''	19.4
1'	123.1	3'''	42.1
2'	130.6	4'''	33.5
3'	115.5	5'''	55.5
4'	158.2	6'''	24.4
5'	115.5	7'''	38.3
6'	130.6	8'''	148.5
1''	39.0	9'''	56.3
2''	19.4	10'''	39.6
3''	42.1	11'''	21.7
4''	33.5	12'''	38.4
5''	55.4	13'''	143.9
6''	24.4	14'''	118.7
7''	38.3	15'''	68.8
8''	148.5	16'''	16.5
9''	56.0	17'''	106.2
10''	39.6	18'''	33.5
11''	21.5	19'''	21.7
12''	38.3	20'''	14.4
13''	143.2		

	 <p style="text-align: center;"><b>30*</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>32</b></p>
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	145.5	156.8
3	135.6	137.1
4	175.1	179.1
5	160.6	162.1
6	98.4	99.1
7	165.0	162.3
8	92.9	94.0
9	156.7	156.8
10	103.8	105.5
1'	123.4	123.1
2'	129.6	130.7
3'	115.6	115.5
4'	157.3	158.1
5'	115.6	115.5
6'	129.6	130.7
1''	39.0	39.0
2''	19.4	19.4
3''	42.1	42.1
4''	33.5	33.6
5''	55.5	55.4
6''	24.4	24.4
7''	38.3	38.3
8''	148.5	148.2
9''	56.0	55.4
10''	39.6	39.6
11''	21.5	21.7
12''	38.3	38.4
13''	143.2	144.1
14''	118.0	118.6
15''	65.5	69.0
16''	16.8	16.5
17''	106.2	106.2
18''	33.5	33.6
19''	21.7	21.7
20''	14.5	14.4



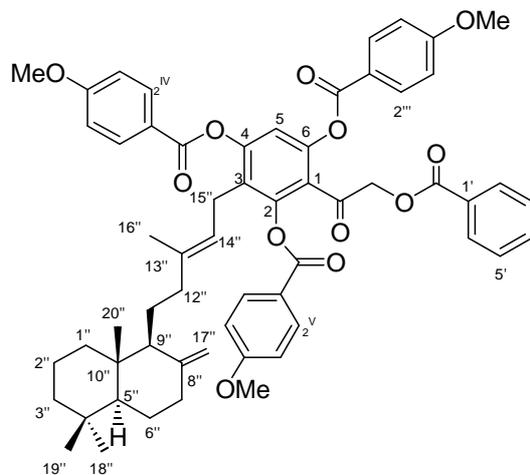
$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$	$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>2</b>	145.6	<b>4''</b>	33.8
<b>3</b>	135.7	<b>5''</b>	55.7
<b>4</b>	175.7	<b>6''</b>	24.6
<b>5</b>	159.2	<b>7''</b>	38.5
<b>6</b>	99.4	<b>8''</b>	148.7
<b>7</b>	161.1	<b>9''</b>	56.3
<b>8</b>	104.1	<b>10''</b>	39.8
<b>9</b>	154.1	<b>11''</b>	21.9
<b>10</b>	105.3	<b>12''</b>	38.7
<b>1'</b>	124.0	<b>13''</b>	140.3
<b>2'</b>	129.8	<b>14''</b>	120.8
<b>3'</b>	115.9	<b>15''</b>	22.0
<b>4'</b>	157.5	<b>16''</b>	16.8
<b>5'</b>	115.9	<b>17''</b>	106.4
<b>6'</b>	129.8	<b>18''</b>	33.8
<b>1''</b>	39.2	<b>19''</b>	21.9
<b>2''</b>	19.6	<b>20''</b>	14.7
<b>3''</b>	42.3		

	 <p style="text-align: center;"><b>33</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>35</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	115.0	102.1
<b>2</b>	49.0	164.1
<b>3</b>		94.7
<b>4</b>		165.4
<b>5</b>		94.7
<b>6</b>		164.1
<b><u>COCH<sub>2</sub>O</u></b>		196.0
<b><u>COCH<sub>2</sub>O</u></b>		68.9
<b><u>PhCOO</u></b>	164.9	165.6
<b>1'</b>	128.0	129.4
<b>2'</b>	129.8	129.3
<b>3'</b>	128.6	128.7
<b>4'</b>	134.0	133.4
<b>5'</b>	128.6	128.7
<b>6'</b>	129.8	129.3



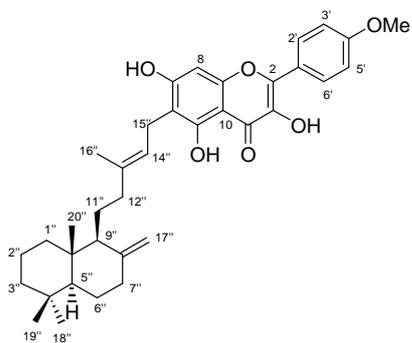
36

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
1	103.2	7''	38.5
2	162.5	8''	148.8
3	106.5	9''	56.4
4	162.6	10''	39.8
5	95.5	11''	21.6
6	160.1	12''	38.8
1'	129.6	13''	140.3
2'	130.3	14''	121.4
3'	128.7	15''	21.9
4'	133.8	16''	16.5
5'	128.7	17''	106.4
6'	130.3	18''	33.8
1''	39.3	19''	21.9
2''	19.6	20''	14.7
3''	42.4	<u>COCH<sub>2</sub>O</u>	196.5
4''	33.8	<u>COCH<sub>2</sub>O</u>	69.9
5''	55.7	<u>PhCOO</u>	167.7
6''	24.6		



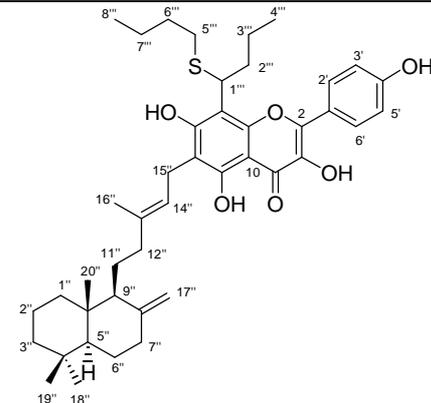
37

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
1	123.6	11''	22.0
2	148.0	12''	38.6
3	126.7	13''	137.5
4	152.0	14''	120.1
5	116.1	15''	24.4
6	147.0	16''	16.7
1'	129.6	17''	106.6
2'	130.1	18''	33.8
3'	128.5	19''	22.0
4'	133.4	20''	14.8
5'	128.5	1''', 1 <sup>IV</sup> , 1 <sup>V</sup>	121.2, 120.9, 120.8
6'	130.1	2''', 2 <sup>IV</sup> , 2 <sup>V</sup>	132.7
1''	39.2	3''', 3 <sup>IV</sup> , 3 <sup>V</sup>	114.3, 114.2
2''	19.7	4''', 4 <sup>IV</sup> , 4 <sup>V</sup>	164.6, 164.5
3''	42.4	5''', 5 <sup>IV</sup> , 5 <sup>V</sup>	114.3, 114.2
4''	33.8	6''', 6 <sup>IV</sup> , 6 <sup>V</sup>	132.7
5''	55.5	<i>p</i> OMePhCO	164.1, 164.0
6''	24.7	COCH <sub>2</sub> O	194.0
7''	38.6	COCH <sub>2</sub> O	69.0
8''	148.7	PhCOO	165.7
9''	56.7	OMe	55.5
10''	39.9		



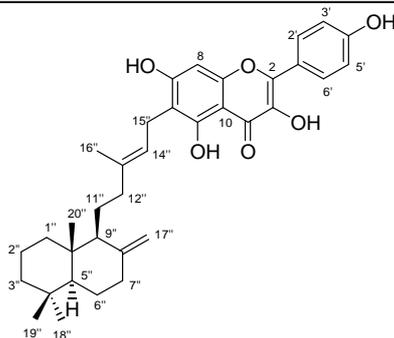
42\*

C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$	C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$
2	146.0	3''	42.1
3	135.4	4''	33.5
4	175.2	5''	55.5
5	157.7	6''	24.4
6	109.4	7''	38.3
7	161.7	8''	148.5
8	94.3	9''	56.0
9	154.5	10''	39.6
10	103.2	11''	21.8
1'	123.3	12''	38.5
2'	129.3	13''	140.7
3'	114.1	14''	120.5
4'	161.1	15''	21.3
5'	114.1	16''	16.3
6'	129.3	17''	106.2
OMe	55.3	18''	33.5
1''	39.0	19''	21.8
2''	19.3	20''	14.5



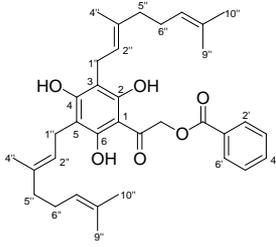
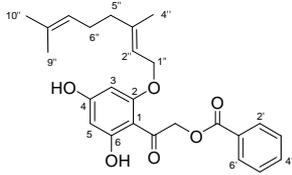
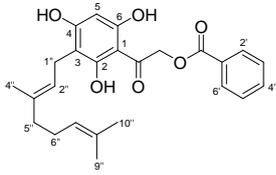
**43\***

C/n°	δ $^{13}\text{C}$	C/n°	δ $^{13}\text{C}$
2	144.7	8''	148.7
3	135.4	9''	55.8
4	175.4	10''	39.6
5	157.0	11''	21.7
6	113.0	12''	38.5
7	161.1	13''	138.0
8	103.5	14''	121.5
9	152.2	15''	21.2
10	106.1	16''	16.2
1'	123.7	17''	106.1
2'	129.3	18''	33.5
3'	115.8	19''	21.7
4'	157.2	20''	14.5
5'	115.8	1'''	39.6
6'	129.3	2'''	36.0
1''	38.9	3'''	21.4
2''	19.4	4'''	13.7
3''	42.1	5'''	30.7
4''	33.5	6'''	31.0
5''	55.5	7'''	21.7
6''	24.4	8'''	13.5
7''	38.4		



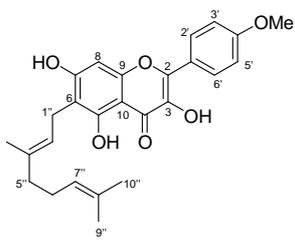
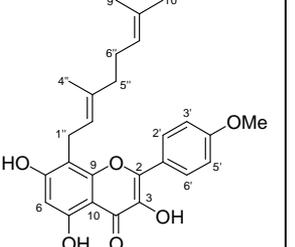
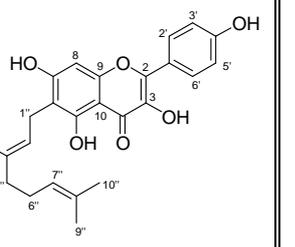
44\*

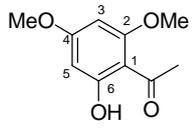
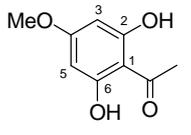
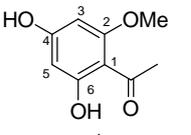
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
2	145.3	4''	33.5
3	135.4	5''	55.5
4	175.3	6''	24.4
5	157.7	7''	38.3
6	109.3	8''	148.5
7	161.7	9''	56.0
8	94.3	10''	39.6
9	155.0	11''	21.7
10	103.5	12''	38.5
1'	123.6	13''	140.8
2'	129.6	14''	120.5
3'	115.6	15''	21.4
4'	157.2	16''	16.4
5'	115.6	17''	106.2
6'	129.6	18''	33.6
1''	39.0	19''	21.7
2''	19.4	20''	14.5
3''	42.1		

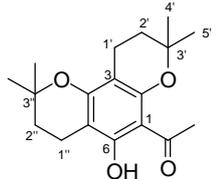
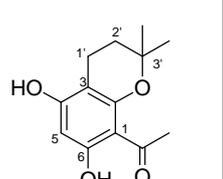
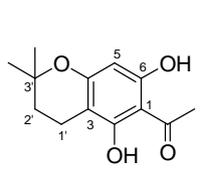
			
	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>48</b>
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	103.6	104.2	103.1
<b>2</b>	159.6	163.0	162.9
<b>3</b>	105.3	91.8	107.0
<b>4</b>	160.7	164.3	162.9
<b>5</b>	105.3	96.8	95.4
<b>6</b>	159.6	167.3	160.0
<b>1'</b>	131.7	129.8	129.4
<b>2'</b>	130.0	130.3	130.3
<b>3'</b>	128.7	128.8	128.7
<b>4'</b>	133.4	133.7	133.9
<b>5'</b>	128.7	128.8	128.7
<b>6'</b>	130.0	130.3	130.3
<b>1''</b>	21.9	66.1	21.6
<b>2''</b>	121.7	118.2	121.9
<b>3''</b>	140.7	143.0	138.4
<b>4''</b>	16.5	16.9	16.5
<b>5''</b>	39.9	39.8	40.0
<b>6''</b>	26.4	26.4	26.8
<b>7''</b>	123.8	123.7	124.3
<b>8''</b>	132.5	132.3	132.0
<b>9''</b>	18.0	18.0	18.0
<b>10''</b>	26.0	25.9	26.0
<b>COCH<sub>2</sub>O</b>	197.2	196.1	196.7
<b>COCH<sub>2</sub>O</b>	69.7	69.7	69.9
<b>PhCOO</b>	166.6	167.4	168.0

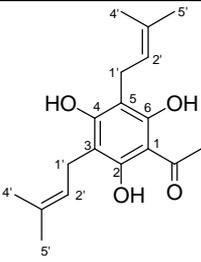
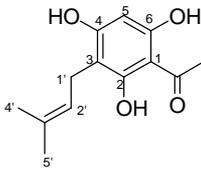
**49**

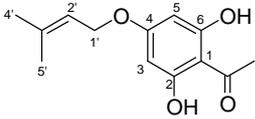
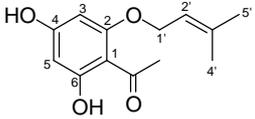
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	C/n°	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	123.6	<b>6''</b>	26.6
<b>2</b>	148.1	<b>7''</b>	124.4
<b>3</b>	126.7	<b>8''</b>	131.6
<b>4</b>	152.0	<b>9''</b>	17.9
<b>5</b>	116.1	<b>10''</b>	25.9
<b>6</b>	147.0	<b>1''', 1<sup>IV</sup>, 1<sup>V</sup></b>	121.1, 120.9, 120.8
<b>1'</b>	129.5	<b>2''', 2<sup>IV</sup>, 2<sup>V</sup></b>	132.9, 132.7
<b>2'</b>	130.1	<b>3''', 3<sup>IV</sup>, 3<sup>V</sup></b>	114.3
<b>3'</b>	128.6	<b>4''', 4<sup>IV</sup>, 4<sup>V</sup></b>	164.6, 164.5
<b>4'</b>	133.5	<b>5''', 5<sup>IV</sup>, 5<sup>V</sup></b>	114.3
<b>5'</b>	128.6	<b>6''', 6<sup>IV</sup>, 6<sup>V</sup></b>	132.9, 132.7
<b>6'</b>	130.1	<b><u>pOMePhCO</u></b>	164.3, 164.1
<b>1''</b>	24.4	<b><u>COCH<sub>2</sub>O</u></b>	194.1
<b>2''</b>	120.6	<b><u>COCH<sub>2</sub>O</u></b>	69.0
<b>3''</b>	136.8	<b><u>PhCOO</u></b>	165.7
<b>4''</b>	16.6	<b><u>OMe</u></b>	55.7
<b>5''</b>	39.7		

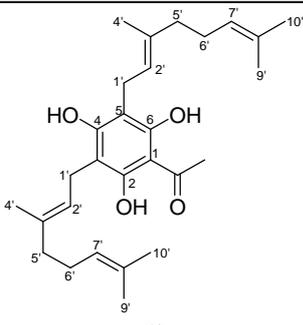
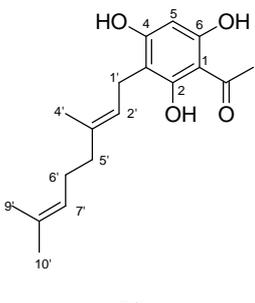
			
	<b>54*</b>	<b>55*</b>	<b>56*</b>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>2</b>	145.5	145.4	145.5
<b>3</b>	135.4	135.4	132.2
<b>4</b>	175.2	175.5	175.2
<b>5</b>	157.6	159.0	158.0
<b>6</b>	109.2	99.2	109.2
<b>7</b>	161.8	161.0	161.7
<b>8</b>	94.3	104.9	94.4
<b>9</b>	155.0	153.8	155.0
<b>10</b>	103.5	103.9	103.8
<b>1'</b>	123.6	123.5	123.6
<b>2'</b>	129.3	129.3	129.6
<b>3'</b>	114.0	114.1	115.3
<b>4'</b>	161.1	161.0	157.4
<b>5'</b>	114.0	114.1	115.3
<b>6'</b>	129.3	129.3	129.6
<b>OMe</b>	55.3	55.4	
<b>1''</b>	21.4	21.8	21.4
<b>2''</b>	120.9	120.9	120.9
<b>3''</b>	140.0	139.7	140.0
<b>4''</b>	16.2	16.4	16.2
<b>5''</b>	39.7	39.6	39.6
<b>6''</b>	26.3	26.3	26.4
<b>7''</b>	123.3	123.5	123.3
<b>8''</b>	132.1	132.2	132.1
<b>9''</b>	17.6	17.7	17.6
<b>10''</b>	25.6	25.6	25.6

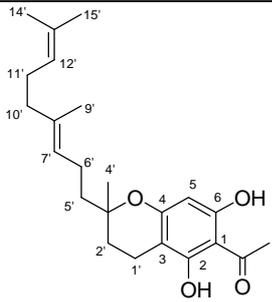
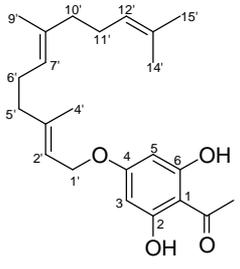
	 <b>58</b>	 <b>59</b>	 <b>60*</b>
<b>C/n°</b>	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	106.2	105.3	105.9
<b>2</b>	163.1	164.5	164.7
<b>3</b>	91.0	93.6	91.7
<b>4</b>	166.3	166.3	165.7
<b>5</b>	93.6	93.6	96.6
<b>6</b>	167.8	164.5	168.2
<b>OMe</b>	55.8	55.1	56.1
<b>COMe</b>	203.4	203.4	203.4
<b>COMe</b>	33.2	32.2	33.0

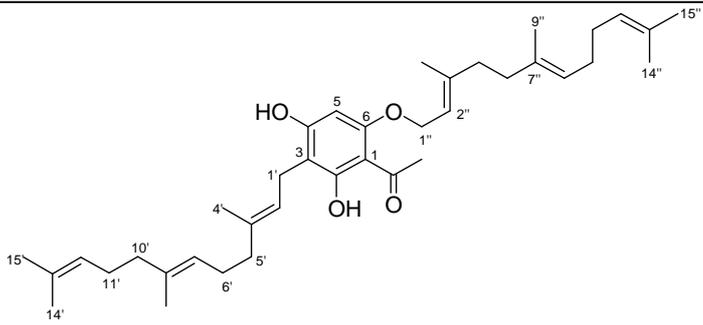
	 <b>62*</b>	 <b>63</b>	 <b>64</b>
<b>C/n°</b>	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	105.0	104.5	106.5
<b>2</b>	154.5	158.4	161.0
<b>3</b>	100.2	101.5	99.8
<b>4</b>	158.3	163.8	165.0
<b>5</b>	100.0	95.7	95.4
<b>6</b>	162.4	160.8	157.8
<b>1'</b>	16.4	16.3	16.5
<b>2'</b>	32.1	32.3	31.7
<b>3'</b>	75.3	76.2	76.3
<b>4'</b>	26.8	26.9	27.1
<b>5'</b>	26.8	26.9	27.1
<b>1''</b>	16.0		
<b>2''</b>	31.7		
<b>3''</b>	75.7		
<b>4''</b>	26.8		
<b>5''</b>	26.8		
<b>COMe</b>	203.1	203.5	203.8
<b>COMe</b>	33.2	32.9	33.6

	 <p style="text-align: center;"><b>65</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>68</b></p>
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	105.5	104.6
<b>2</b>	159.6	162.2
<b>3</b>	104.9	107.1
<b>4</b>	159.7	164.3
<b>5</b>	104.9	94.2
<b>6</b>	159.6	160.0
<b>1'</b>	22.0	21.3
<b>2'</b>	121.9	123.5
<b>3'</b>	136.7	130.1
<b>4'</b>	18.1	17.2
<b>5'</b>	26.1	25.3
<b>COMe</b>	204.0	203.1
<b>COMe</b>	33.3	32.2

	 <p style="text-align: center;"><b>66</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>67</b></p>
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	105.3	106.3
<b>2</b>	165.3	162.4
<b>3</b>	95.1	91.3
<b>4</b>	163.6	163.0
<b>5</b>	95.1	96.2
<b>6</b>	165.3	167.2
<b>1'</b>	65.3	65.7
<b>2'</b>	118.8	118.5
<b>3'</b>	139.4	138.8
<b>4'</b>	18.5	18.2
<b>5'</b>	26.0	25.7
<b>COMe</b>	203.5	203.4
<b>COMe</b>	32.9	33.2

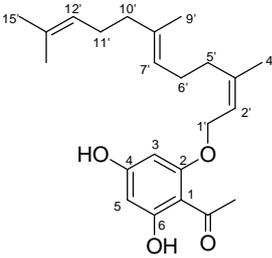
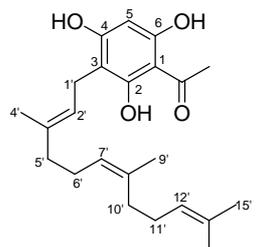
	 <p style="text-align: center;"><b>69</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>70</b></p>
<b>C/n°</b>	<b>δ <sup>13</sup>C</b>	<b>δ <sup>13</sup>C</b>
<b>1</b>	104.3	105.4
<b>2</b>	158.5	161.7
<b>3</b>	103.7	105.7
<b>4</b>	158.5	162.7
<b>5</b>	103.7	95.5
<b>6</b>	158.8	161.7
<b>1'</b>	20.7	21.7
<b>2'</b>	120.7	121.8
<b>3'</b>	139.3	140.0
<b>4'</b>	15.2	16.5
<b>5'</b>	38.7	39.9
<b>6'</b>	25.2	26.5
<b>7'</b>	122.5	123.8
<b>8'</b>	131.3	132.4
<b>9'</b>	16.8	17.9
<b>10'</b>	24.8	26.0
<b><u>COMe</u></b>	202.8	204.1
<b><u>COMe</u></b>	32.2	33.1

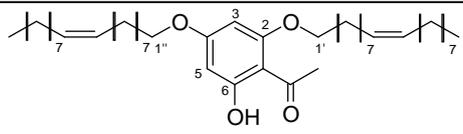
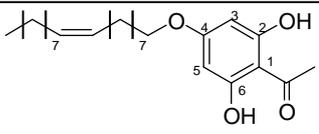
	 <p style="text-align: center;"><b>72</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>74</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	106.4	105.3
<b>2</b>	161.3	165.4
<b>3</b>	100.2	95.0
<b>4</b>	165.0	163.7
<b>5</b>	95.4	95.0
<b>6</b>	157.8	165.4
<b>1'</b>	16.3	65.4
<b>2'</b>	29.6	118.7
<b>3'</b>	78.6	142.4
<b>4'</b>	24.4	16.4
<b>5'</b>	39.9	39.8
<b>6'</b>	22.7	26.9
<b>7'</b>	124.4	123.8
<b>8'</b>	136.0	135.8
<b>9'</b>	16.3	16.3
<b>10'</b>	39.9	39.9
<b>11'</b>	26.9	26.4
<b>12'</b>	123.7	124.5
<b>13'</b>	131.7	131.6
<b>14'</b>	17.9	17.9
<b>15'</b>	26.0	25.9
<b>COMe</b>	203.8	203.6
<b>COMe</b>	33.6	32.9

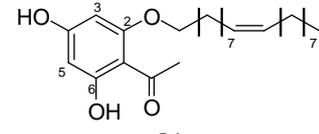
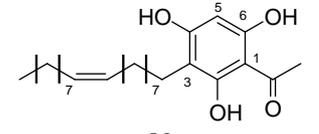


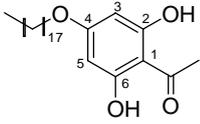
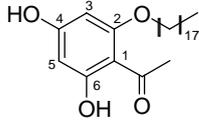
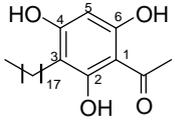
**73\***

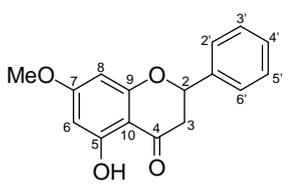
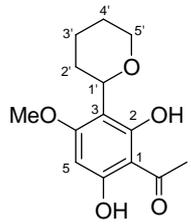
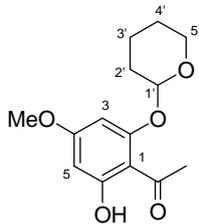
$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$	$\text{C/n}^\circ$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	105.9	<b>14'</b>	17.6
<b>2</b>	164.4	<b>15'</b>	25.6
<b>3</b>	105.7	<b>1''</b>	65.4
<b>4</b>	161.9	<b>2''</b>	118.6
<b>5</b>	91.5	<b>3''</b>	141.8
<b>6</b>	161.0	<b>4''</b>	16.6
<b>1'</b>	21.4	<b>5''</b>	39.4
<b>2'</b>	121.7	<b>6''</b>	26.6
<b>3'</b>	139.5	<b>7''</b>	123.5
<b>4'</b>	16.2	<b>8''</b>	135.7
<b>5'</b>	39.6	<b>9''</b>	15.9
<b>6'</b>	26.6	<b>10''</b>	39.6
<b>7'</b>	124.2	<b>11''</b>	26.2
<b>8'</b>	135.6	<b>12''</b>	124.4
<b>9'</b>	15.9	<b>13''</b>	131.3
<b>10'</b>	39.6	<b>14''</b>	17.6
<b>11'</b>	26.2	<b>15''</b>	25.6
<b>12'</b>	124.6	<b>COMe</b>	203.3
<b>13'</b>	131.2	<b>COMe</b>	33.0

	 <p style="text-align: center;"><b>75</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>76</b></p>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	106.3	106.6
<b>2</b>	163.3	162.4
<b>3</b>	91.8	105.2
<b>4</b>	163.4	163.1
<b>5</b>	96.5	95.4
<b>6</b>	167.4	161.0
<b>1'</b>	65.9	21.6
<b>2'</b>	118.6	122.2
<b>3'</b>	142.4	138.1
<b>4'</b>	16.9	16.4
<b>5'</b>	39.7	39.9
<b>6'</b>	26.9	26.9
<b>7'</b>	123.7	124.1
<b>8'</b>	135.8	135.5
<b>9'</b>	16.3	16.2
<b>10'</b>	39.9	39.9
<b>11'</b>	26.4	26.7
<b>12'</b>	124.5	124.6
<b>13'</b>	131.6	131.4
<b>14'</b>	17.9	17.9
<b>15'</b>	25.9	25.9
<b><u>COMe</u></b>	203.6	204.6
<b><u>COMe</u></b>	33.3	32.8

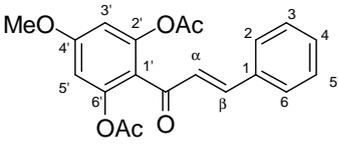
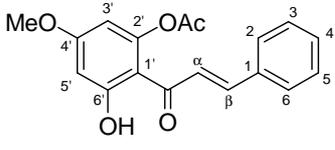
		
	<b>79</b>	<b>80</b>
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	106.1	105.1
<b>2</b>	162.6	165.5
<b>3</b>	91.8	94.9
<b>4</b>	165.9	163.7
<b>5</b>	94.0	94.9
<b>6</b>	167.8	165.5
<b>1'</b>	69.1	68.6
<b>9'</b>	130.3	130.3
<b>10'</b>	130.0	130.0
<b>18'</b>	14.3	14.4
<b>1''</b>	68.5	
<b>9''</b>	130.3	
<b>10''</b>	130.0	
<b>18''</b>	14.3	
<b>COMe</b>	203.2	203.4
<b>COMe</b>	33.3	33.0

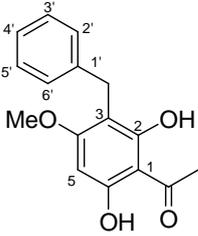
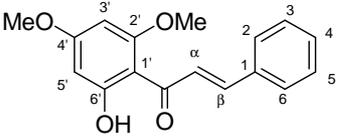
		
	<b>81</b>	<b>82</b>
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	106.3	105.2
<b>2</b>	163.0	161.0
<b>3</b>	91.4	108.1
<b>4</b>	163.5	163.9
<b>5</b>	96.4	94.8
<b>6</b>	167.4	159.7
<b>1'</b>	69.3	22.5
<b>9'</b>	130.3	130.2
<b>10'</b>	130.0	130.2
<b>18'</b>	14.3	14.4
<b>COMe</b>	203.5	203.8
<b>COMe</b>	33.4	33.0

			
	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>87</b>
<b>C/n°</b>	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	105.2	105.4	107.6
<b>2</b>	165.6	163.5	162.9
<b>3</b>	94.9	91.7	107.6
<b>4</b>	163.7	165.1	163.7
<b>5</b>	94.9	95.9	93.5
<b>6</b>	165.6	167.7	160.5
<b>1'</b>	68.6	69.1	21.8
<b>2'</b>	29.9	29.7	31.9
<b>3'</b>	26.2	26.5	28.9
<b>4'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>5'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>6'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>7'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>8'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>9'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>10'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>11'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>12'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>13'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>14'</b>	29.9	29.7	29.6
<b>15'</b>	29.2	29.5	29.5
<b>16'</b>	32.2	32.0	31.9
<b>17'</b>	22.9	22.9	22.6
<b>18'</b>	14.4	14.3	13.3
<b>COMe</b>	203.6	202.7	203.4
<b>COMe</b>	32.9	32.6	31.7

			
	<b>88</b>	<b>89</b>	<b>90</b>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>		106.1	106.5
<b>2</b>	79.5	160.2	160.7
<b>3</b>	43.6	106.0	93.9
<b>4</b>	196.0	166.1	167.3
<b>5</b>	164.4	91.6	94.6
<b>6</b>	95.4	161.8	166.3
<b>7</b>	168.2		
<b>8</b>	94.5		
<b>9</b>	163.0		
<b>10</b>	103.4		
<b>1'</b>	138.6	76.3	97.5
<b>2'</b>	126.4	31.4	30.2
<b>3'</b>	129.1	23.4	19.3
<b>4'</b>	129.1	26.0	25.1
<b>5'</b>	129.1	69.8	62.4
<b>6'</b>	126.4		
<b>OMe</b>	55.9	55.8	55.7
<b><u>COMe</u></b>		204.1	203.2
<b><u>COMe</u></b>		33.1	33.4

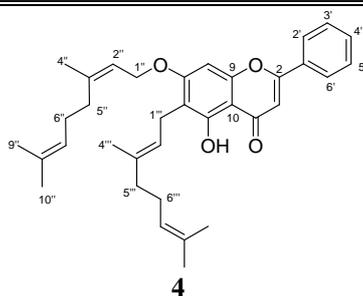
	<p style="text-align: center;"><b>91</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>92</b></p>
<b>C/n°</b>	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
<b>1</b>	135.7	135.6
<b>2</b>	128.5	128.8
<b>3</b>	129.1	129.1
<b>4</b>	130.3	130.5
<b>5</b>	129.1	129.1
<b>6</b>	128.5	128.8
<b>1'</b>	107.2	105.7
<b>2'</b>	160.2	163.7
<b>3'</b>	94.7	94.9
<b>4'</b>	166.4	166.2
<b>5'</b>	95.0	94.9
<b>6'</b>	167.9	163.7
<b>C<math>_{\alpha}</math></b>	128.0	127.2
<b>C<math>_{\beta}</math></b>	142.3	143.5
<b>1''</b>	97.6	
<b>2''</b>	30.6	
<b>3''</b>	19.0	
<b>4''</b>	25.1	
<b>5''</b>	62.5	
<b>OMe</b>	55.8	55.8
<b>CO</b>	193.0	192.9

	 <b>93</b>	 <b>95</b>
<b>C/n°</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	134.5	134.7
<b>2</b>	128.6	128.2
<b>3</b>	129.3	129.1
<b>4</b>	131.0	130.6
<b>5</b>	129.3	129.1
<b>6</b>	128.6	128.2
<b>1'</b>	119.5	109.4
<b>2'</b>	150.1	152.1
<b>3'</b>	107.2	103.0
<b>4'</b>	161.7	166.3
<b>5'</b>	107.2	99.2
<b>6'</b>	150.1	165.2
<b>C<math>_{\alpha}</math></b>	127.1	125.6
<b>C<math>_{\beta}</math></b>	143.7	143.4
<b><u>OCOMe</u></b>	169.1	168.6
<b><u>OCOMe</u></b>	21.1	21.1
<b>OMe</b>	56.1	55.8
<b>CO</b>	190.4	192.1

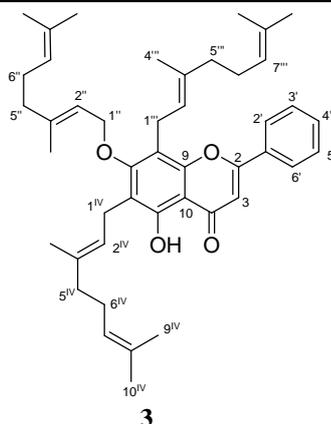
	 <p><b>98</b></p>	 <p><b>99</b></p>
<b>C/nº</b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>	<b><math>\delta^{13}\text{C}</math></b>
<b>1</b>	105.4	135.8
<b>2</b>	161.7	128.6
<b>3</b>	108.0	129.1
<b>4</b>	164.1	130.7
<b>5</b>	91.4	129.1
<b>6</b>	161.7	128.6
<b>1'</b>	140.8	106.5
<b>2'</b>	128.6	162.7
<b>3'</b>	128.7	91.5
<b>4'</b>	126.3	166.5
<b>5'</b>	128.7	94.0
<b>6'</b>	128.6	168.7
<b>C<math>_{\alpha}</math></b>		127.7
<b>C<math>_{\beta}</math></b>		142.5
<b><u>COMe</u></b>	33.2	
<b><u>CH<math>_2</math>Ph</u></b>	28.1	
<b>OMe</b>	56.0	56.1
<b>OMe</b>		55.8
<b>CO</b>	204.4	192.9

## ***8. TABLAS DE BIDIMENSIONALES***





C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	163.4		
<b>3</b>	105.8	6.63 (1H, s)	2, 4, 10, 1'
<b>4</b>	182.3		
<b>5</b>	158.3		
<b>6</b>	113.3		
<b>7</b>	162.7		
<b>8</b>	90.5	6.48 (1H, s)	6, 7, 9, 10
<b>9</b>	156.1		
<b>10</b>	105.5		
<b>1'</b>	131.1		
<b>2'</b>	126.1	7.85 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz)	2, 1', 6'
<b>3'</b>	129.1	7.58-7.48 (1H, m)	2', 5'
<b>4'</b>	131.5	7.58-7.48 (1H, m)	2', 3', 5', 6'
<b>5'</b>	129.1	7.58-7.48 (1H, m)	3', 6'
<b>6'</b>	126.1	7.85 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz)	2, 1', 2'
<b>1''</b>	65.6	4.62 (2H, d, $J = 6.3$ Hz)	7, 2'', 3''
<b>2''</b>	118.8	5.51 (1H, t, $J = 6.3$ Hz)	4'', 5''
<b>3''</b>	141.6		
<b>4''</b>	16.7	1.79 (3H, s)	3'', 2'', 5'', 6''
<b>5''</b>	39.7	2.16-1.95 (2H, m)	
<b>6''</b>	26.7	2.16-1.95 (2H, m)	
<b>7''</b>	124.4	5.11-5.06 (1H, m)	9'', 10''
<b>8''</b>	131.4		
<b>9''</b>	17.6	1.61 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.67 (3H, s)	7'', 8'', 9''
<b>1'''</b>	21.4	3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz)	5, 6, 7, 2''', 3'''
<b>2'''</b>	121.9	5.25 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	1''', 4''', 5'''
<b>3'''</b>	135.1		
<b>4'''</b>	16.1	1.82 (3H, s)	2''', 3''', 5''', 6'''
<b>5'''</b>	39.8	2.16-1.95 (2H, m)	
<b>6'''</b>	26.6	2.16-1.95 (2H, m)	
<b>7'''</b>	123.6	5.11-5.06 (1H, m)	9''', 10'''
<b>8'''</b>	131.8		
<b>9'''</b>	17.6	1.58 (3H, s)	7''', 8''', 10'''
<b>10'''</b>	25.6	1.64 (3H, s)	7''', 8''', 9'''

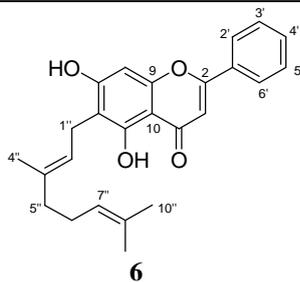


C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	163.8		
3	105.5	6.71 (1H, s)	1, 2, 10, 1'
4	183.3		
5	157.6		
6	118.7		
7	161.5		
8	113.6		
9	153.4		
10	107.9		
1'	131.2		
2'	126.3	7.89 (1H, dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz)	
3'	129.0	7.56-7.48 (1H, m)	
4'	131.6	7.56-7.48 (1H, m)	
5'	129.0	7.56-7.48 (1H, m)	
6'	126.3	7.89 (1H, dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz)	
1''	71.8	4.40 (2H, d, $J = 6.8$ Hz)	7, 2'', 3''
2''	119.8	5.60 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	4'', 5''
3''	141.1		
4''	16.5	1.70 (3H, s)	
5''	39.6	2.15-1.99 (2H, m)	
6''	26.6	2.15-1.99 (2H, m)	
7''	123.8	5.14-5.02 (1H, m)	
8''	131.8		
9''	17.6	1.54 (3H, s)	
10''	25.6	1.63 (3H, s)	
1'''	23.0	3.61 (2H, d, $J = 5.9$ Hz)	7, 8, 9, 2''', 3'''
2'''	123.0	5.28 (1H, m)	8, 1''', 4''', 5'''
3'''	135.8		
4'''	16.5	1.87 (3H, s)	
5'''	39.8	2.15-1.99 (2H, m)	
6'''	26.6	2.15-1.99 (2H, m)	
7'''	124.0	5.14-5.02 (1H, m)	
8'''	131.7		
9'''	17.6	1.57 (3H, s)	9''', 10'''

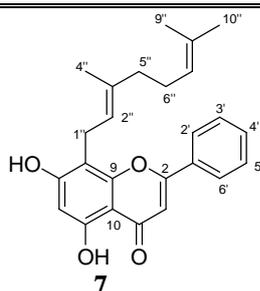
<b>10<sup>'''</sup></b>	25.6	1.64 (3H, s)	
<b>1<sup>IV</sup></b>	22.7	3.45 (2H, d, $J = 6.5$ Hz)	5, 6, 7, 2 <sup>IV</sup> , 3 <sup>IV</sup>
<b>2<sup>IV</sup></b>	122.4	5.28 (1H, m)	6, 1 <sup>IV</sup> , 4 <sup>IV</sup> , 5 <sup>IV</sup>
<b>3<sup>IV</sup></b>	135.5		
<b>4<sup>IV</sup></b>	16.3	1.83 (3H, s)	
<b>5<sup>IV</sup></b>	39.7	2.15-1.99 (2H, m)	
<b>6<sup>IV</sup></b>	26.3	2.15-1.99 (2H, m)	
<b>7<sup>IV</sup></b>	124.3	5.14-5.02 (1H, m)	
<b>8<sup>IV</sup></b>	131.4		
<b>9<sup>IV</sup></b>	17.7	1.58 (3H, s)	
<b>10<sup>IV</sup></b>	25.6	1.68 (3H, s)	

**5**

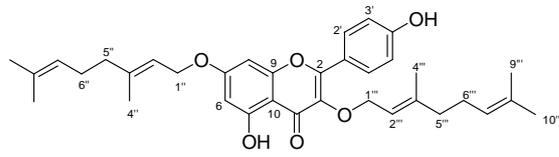
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	163.8		
3	105.3	6.66 (1H, s)	2, 4, 10, 1'
4	182.9		
5	160.3		
6	96.2	6.41 (1H, s)	5, 7, 8, 10
7	162.4		
8	108.3		
9	154.5		
10	105.1		
1'	131.9		
2'	126.2	7.90 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz)	2, 4', 6'
3'	129.0	7.55-7.50 (1H, m)	2', 5'
4'	131.4	7.55-7.50 (1H, m)	2', 3', 5', 6'
5'	129.0	7.55-7.50 (1H, m)	3', 6'
6'	126.2	7.90 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz)	2, 2', 4'
1''	65.7	4.63 (2H, d, $J = 6.4$ Hz)	7, 2'', 3''
2''	118.8	5.49 (1H, t, $J = 6.4$ Hz)	4'', 5''
3''	141.6		
4''	16.7	1.75 (3H, s)	2'', 3'', 5'', 6''
5''	39.5	2.17-1.97 (2H, m)	
6''	26.6	2.17-1.97 (2H, m)	
7''	123.6	5.10 (1H, t, $J = 5.0$ Hz)	
8''	131.8		
9''	17.6	1.52 (3H, s)	7'', 8'', 10''
10''	25.6	1.61 (3H, s)	7'', 8'', 9''
1'''	21.8	3.55 (2H, d, $J = 6.8$ Hz)	7, 8, 9, 2''', 3'''
2'''	122.1	5.24 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	4''', 5'''
3'''	135.4		
4'''	16.3	1.80 (3H, s)	2''', 3''', 5''', 6'''
5'''	39.7	2.17-1.97 (2H, m)	
6'''	26.7	2.17-1.97 (2H, m)	
7'''	124.1	5.03 (1H, t, $J = 5.3$ Hz)	
8'''	131.6		
9'''	17.6	1.60 (3H, s)	7''', 8''', 10'''
10'''	25.6	1.68 (3H, s)	7''', 8''', 9'''

**6**

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	163.8		
<b>3</b>	105.6	6.66 (1H, s)	2, 10
<b>4</b>	182.6		
<b>5</b>	159.1		
<b>6</b>	109.9		
<b>7</b>	161.7		6, 7, 8
<b>8</b>	94.4	6.50 (1H, s)	6, 7, 9, 10
<b>9</b>	156.0		
<b>10</b>	105.3		
<b>1'</b>	132.1		
<b>2'</b>	126.2	7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz)	2, 3', 6'
<b>3'</b>	129.0	7.55-7.49 (1H, m)	2', 5'
<b>4'</b>	131.7	7.55-7.49 (1H, m)	2', 3', 5', 6'
<b>5'</b>	129.0	7.55-7.49 (1H, m)	3', 6'
<b>6'</b>	126.2	7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz)	2, 2', 5'
<b>1''</b>	21.4	3.49 (2H, d, $J = 7.2$ Hz)	5, 6, 7, 2'', 3''
<b>2''</b>	120.9	5.30 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	4'', 5''
<b>3''</b>	140.0		
<b>4''</b>	16.2	1.84 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.7	2.18-2.11 (2H, m)	2'', 3'', 6''
<b>6''</b>	26.3	2.18-2.11 (2H, m)	2'', 3'', 5''
<b>7''</b>	123.6	5.06 (1H, t, $J = 5.5$ Hz)	
<b>8''</b>	131.4		
<b>9''</b>	17.7	1.60 (3H, s)	6'', 7'', 8''
<b>10''</b>	25.6	1.68 (3H, s)	6'', 7'', 8'', 9''

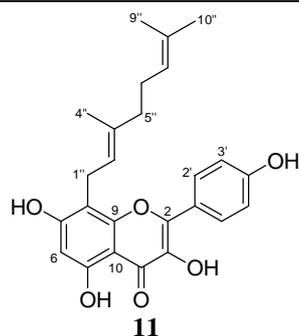


C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	163.7		
<b>3</b>	105.6	6.68 (1H, s)	2, 4, 8, 10, 1'
<b>4</b>	182.9		
<b>5</b>	160.3		
<b>6</b>	99.8	6.34 (1H, s)	5, 8, 10
<b>7</b>	161.1		
<b>8</b>	105.2		
<b>9</b>	154.8		
<b>10</b>	105.7		
<b>1'</b>	132.1		
<b>2'</b>	126.2	7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz)	2, 3', 4'
<b>3'</b>	129.1	7.56-7.50 (1H, m)	2', 4', 5'
<b>4'</b>	131.7	7.56-7.50 (1H, m)	2', 3', 5', 6'
<b>5'</b>	129.1	7.56-7.50 (1H, m)	3', 4', 6'
<b>6'</b>	126.2	7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz)	2, 4', 5'
<b>1''</b>	22.0	3.62 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	7, 8, 9, 2'', 3''
<b>2''</b>	121.0	5.32 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	1'', 4'', 5''
<b>3''</b>	139.2		
<b>4''</b>	16.3	1.86 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.6	2.13-2.06 (1H, m)	2'', 3'', 4'', 6'', 7''
<b>6''</b>	26.3	2.13-2.06 (1H, m)	2'', 3'', 4'', 5'', 7''
<b>7''</b>	123.6	5.06-5.03 (1H, m)	5'', 9''
<b>8''</b>	131.6		
<b>9''</b>	17.6	1.57 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.65 (3H, s)	7'', 8'', 9''

 <b>9</b>			
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	156.7		
3	137.6		
4	179.0		
5	160.2		
6	98.8	6.28 (1H, s)	10
7	162.7		
8	93.7	6.41 (1H, s)	
9	156.7		
10	105.7		
1'	123.0		
2'	130.3	8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2, 4', 6'
3'	114.5	6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	1'
4'	158.0		
5'	114.5	6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	1'
6'	130.3	8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2, 2', 4'
1''	65.0	4.61-4.57 (2H, m)	
2''	118.9	5.51 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	4''
3''	142.5		
4''	16.7	1.76 (3H, s)	
5''	39.5	2.12-2.05 (2H, m)	6''
6''	26.2	2.12-2.05 (2H, m)	5''
7''	123.7	5.06-5.01 (1H, m)	
8''	131.9		
9''	17.6	1.68 (3H, s)	
10''	25.6	1.61 (3H, s)	
1'''	68.9	4.61-4.57 (2H, m)	
2'''	119.3	5.37 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	4'''
3'''	142.5		
4'''	16.7	1.59 (3H, s)	
5'''	39.5	1.99-1.93 (2H, m)	6'''
6'''	26.2	1.99-1.93 (2H, m)	5'''
7'''	123.7	5.12-5.07 (1H, m)	
8'''	131.7		
9'''	17.6	1.57 (3H, s)	
10'''	25.6	1.65 (3H, s)	

**10**

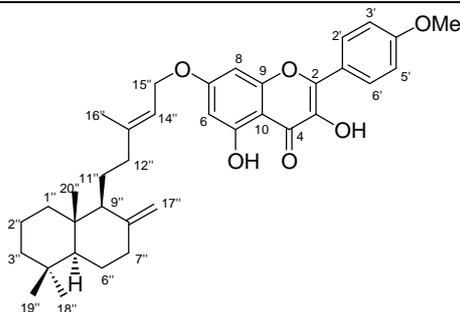
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	156.1		
3	137.2		
4	179.4		
5	160.1		
6	99.3	6.31 (1H, s)	5, 10
7	160.7		
8	104.7		
9	153.8		
10	105.9		
1'	123.6		
2'	130.5	8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2, 4', 6'
3'	116.1	6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	1', 4', 5'
4'	157.8		
5'	116.1	6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	1', 3', 4'
6'	130.5	8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2, 2', 4'
1''	68.9	4.60 (2H, d, $J = 7.2$ Hz)	3, 2'', 3''
2''	119.3	5.39 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	4'', 5''
3''	142.7		
4''	16.3	1.59 (3H, s)	2'', 3'', 5'', 6''
5''	39.5	1.99-1.96 (2H, m)	6''
6''	26.4	1.99-1.96 (2H, m)	5''
7''	123.6	5.05-5.01 (1H, m)	
8''	131.6		
9''	17.6	1.56 (3H, s)	7'', 8'', 10''
10''	25.6	1.65 (3H, s)	7'', 8'', 9''
1'''	21.8	3.57 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	7, 8, 9, 2''', 3'''
2'''	121.1	5.29 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	4''', 5'''
3'''	139.1		
4'''	16.4	1.83 (3H, s)	2''', 3''', 5''', 6'''
5'''	39.6	2.11-2.08 (2H, m)	6'''
6'''	26.4	2.11-2.08 (2H, m)	5'''
7'''	123.8	5.05-5.01 (1H, m)	
8'''	132.1		
9'''	17.6	1.57 (3H, s)	7''', 8''', 10'''
10'''	25.6	1.65 (3H, s)	7''', 8''', 9'''



C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	145.4		3-OH
<b>3</b>	132.2		
<b>4</b>	175.5		
<b>5</b>	159.0		
<b>6</b>	99.2	6.32 (1H, s)	5, 7, 10
<b>7</b>	161.0		
<b>8</b>	105.0		
<b>9</b>	153.8		
<b>10</b>	103.8		
<b>1'</b>	123.6		
<b>2'</b>	129.9	8.12 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	2, 4', 6'
<b>3'</b>	115.7	6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	1', 4', 5'
<b>4'</b>	157.4		
<b>5'</b>	115.7	6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	1', 3', 4'
<b>6'</b>	129.9	8.12 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	2, 2', 4'
<b>1''</b>	21.8	3.62 (2H, d, $J = 6.9$ Hz)	7, 8, 9, 2'', 3''
<b>2''</b>	121.0	5.31 (1H, t, $J = 6.9$ Hz)	4'', 5''
<b>3''</b>	139.4		
<b>4''</b>	16.3	1.85 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.6	2.14-2.09 (2H, m)	6''
<b>6''</b>	26.5	2.14-2.09 (2H, m)	5''
<b>7''</b>	123.6	5.08-5.01 (1H, m)	
<b>8''</b>	132.1		
<b>9''</b>	17.6	1.57 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.65 (3H, s)	7'', 8'', 9''

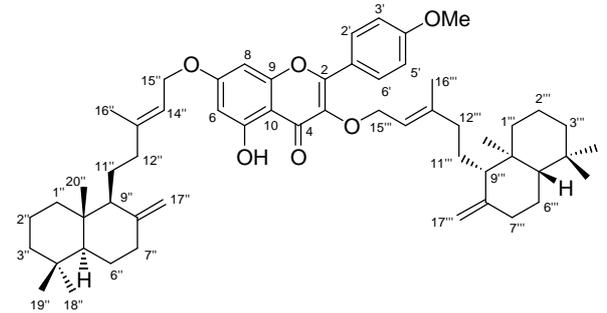
**12**

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	156.5		
<b>3</b>	137.3		
<b>4</b>	179.0		
<b>5</b>	161.8		
<b>6</b>	98.9	6.28 (1H, s)	7, 8, 10
<b>7</b>	162.3		
<b>8</b>	93.8	6.41 (1H, s)	
<b>9</b>	156.8		
<b>10</b>	105.8		
<b>1'</b>	123.2		
<b>2'</b>	130.6	8.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	4', 6'
<b>3'</b>	115.4	6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	1', 5'
<b>4'</b>	157.9		
<b>5'</b>	115.4	6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	1', 3'
<b>6'</b>	130.6	8.04 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	2', 4'
<b>1''</b>	68.9	4.58 (2H, d, $J = 7.3$ Hz)	3, 2'', 3''
<b>2''</b>	119.2	5.37 (1H, t, $J = 7.3$ Hz)	4'', 5''
<b>3''</b>	142.9		
<b>4''</b>	16.4	1.58 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.5	2.01-1.92 (2H, m)	6''
<b>6''</b>	26.2	2.01-1.92 (2H, m)	5''
<b>7''</b>	123.8	5.05-4.99 (1H, m)	
<b>8''</b>	131.7		
<b>9''</b>	17.6	1.56 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.65 (3H, s)	7'', 8'', 9''



26

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	145.6		2', 6', 3-OH
3	135.6		3-OH
4	175.1		3-OH
5	160.7		6
6	98.4	6.38 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	8
7	165.0		6, 8, 15''
8	92.9	6.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	6
9	156.7		8
10	103.8		6, 8
1'	123.2		3', 5'
2'	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	6'
3'	114.0	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2', 5'
4'	161.1		2', 3', 5', 6', OMe
5'	114.0	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	3', 6'
6'	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2'
OMe	55.3	3.89 (3H, s)	
1''	39.1	1.75 (1H, m) y 0.98 (1H, m)	3'', 9'', 20''
2''	19.4		1''
3''	42.2	1.38 (1H, m) y 1.15 (1H, m)	18'', 19''
4''	33.5		3'', 5'', 18'', 19''
5''	55.4	1.05 (1H, m)	7'', 18'', 19'', 20''
6''	24.4	1.69 (1H, m)	5''
7''	38.3	2.35 (1H, m) y 1.95 (1H, m)	17''
8''	148.5		6'', 7'', 9''
9''	56.0	1.56 (1H, m)	17'', 20''
10''	39.6		5'', 20''
11''	21.6		
12''	38.3	2.20 (1H, m) y 1.87 (1H, m)	14'', 16''
13''	143.1		12'', 15'', 16''
14''	118.1	5.46 (1H, t, $J = 6.6$ Hz)	12'', 15'', 16''
15''	65.5	4.61 (2H, d, $J = 6.6$ Hz)	
16''	16.5	1.76 (3H, s)	12'', 14''
17''	106.2	4.83 (1H, s) y 4.52 (1H, s)	9''
18''	33.5	0.84 (3H, s)	3'', 5'', 19''
19''	21.8	0.79 (3H, s)	18''
20''	14.5	0.68 (3H, s)	5'', 9''



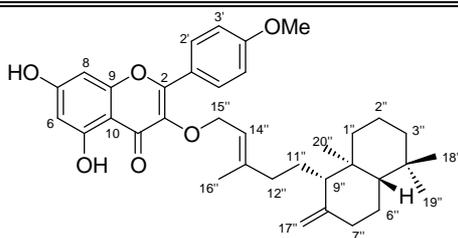
**25**

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	156.3		2', 6'
<b>3</b>	137.3		15'''
<b>4</b>	179.0		
<b>5</b>	162.0		6
<b>6</b>	98.3	6.35 (1H, s)	8
<b>7</b>	164.6		6, 8, 15''
<b>8</b>	92.7	6.43 (1H, s)	6
<b>9</b>	156.7		8
<b>10</b>	105.8		6, 8
<b>1'</b>	123.3		3', 5'
<b>2'</b>	130.2	8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	6'
<b>3'</b>	113.8	6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	5'
<b>4'</b>	161.4		2', 3', 5', 6', OMe
<b>5'</b>	113.8	6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	3'
<b>6'</b>	130.2	8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	2'
<b>OMe</b>	55.3	3.88 (3H, s)	
<b>1''</b>	39.1		
<b>2''</b>	19.4		
<b>3''</b>	42.2		18'', 19''
<b>4''</b>	33.5		
<b>5''</b>	55.5		18'', 19''
<b>6''</b>	24.4		
<b>7''</b>	38.3		17''
<b>8''</b>	148.5		
<b>9''</b>	56.1		17''
<b>10''</b>	39.6		
<b>11''</b>	21.5		
<b>12''</b>	38.3		14'', 16''
<b>13''</b>	143.0		15'', 16''
<b>14''</b>	118.2	5.44 (1H, t, $J = 6.3$ Hz)	15'', 16''
<b>15''</b>	65.4	4.62 (2H, d, $J = 6.3$ Hz)	
<b>16''</b>	16.8	1.77 (3H, s)	14''
<b>17''</b>	106.2	4.83 (1H, s) y 4.52 (1H, s)	
<b>18''</b>	33.5	0.88 (3H, s)	19''
<b>19''</b>	21.7	0.79 (3H, s)	18''
<b>20''</b>	14.5	0.68 (3H, s)	

<b>1''</b>	39.0		
<b>2''</b>	19.4		
<b>3''</b>	42.1		18'', 19''
<b>4''</b>	33.5		
<b>5''</b>	55.5		18'', 19''
<b>6''</b>	24.4		
<b>7''</b>	38.3		17''
<b>8''</b>	148.5		
<b>9''</b>	56.3		17''
<b>10''</b>	39.6		
<b>11''</b>	21.8		
<b>12''</b>	38.4		14'', 16''
<b>13''</b>	143.7		15'', 16''
<b>14''</b>	118.9	5.34 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	15'', 16''
<b>15''</b>	68.8	4.60 (2H, d, $J = 7.2$ Hz)	
<b>16''</b>	16.5	1.57 (3H, s)	14''
<b>17''</b>	106.2	4.78 (1H, s) y 4.40 (1H, s)	
<b>18''</b>	33.5	0.88 (3H, s)	19''
<b>19''</b>	21.7	0.79 (3H, s)	18''
<b>20''</b>	14.4	0.64 (3H, s)	

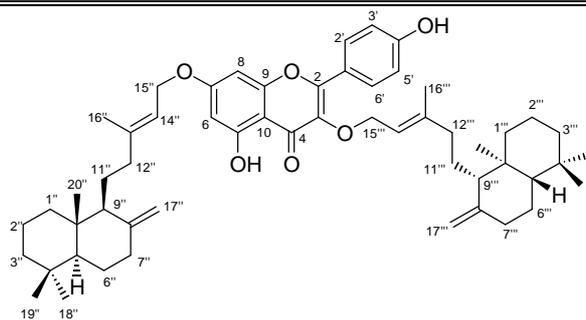
**27**

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	145.4		3-OH, 2', 6'
3	135.4		3-OH
4	175.2		
5	159.0		6
6	99.1	6.33 (1H, s)	
7	160.8		6, 15''
8	105.0		15''
9	153.8		15''
10	103.9		6
1'	123.5		3', 5'
2'	129.3	8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	6'
3'	114.1	7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	5'
4'	161.1		2', 3', 5', 6', OMe
5'	114.1	7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	3'
6'	129.3	8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2'
OMe	55.4	3.89 (3H, s)	
1''	39.0	1.72 (1H, m) y 0.92 (1H, m)	20''
2''	19.3	1.47 (1H, m)	
3''	42.1	1.37 (1H, m) y 1.13 (1H, m)	18'', 19''
4''	33.5		5'', 18'', 19''
5''	55.5	1.05 (1H, m)	18'', 19''
6''	24.4	1.69 (1H, m) y 1.30 (1H, m)	
7''	38.2	2.35 (1H, m) y 1.90 (1H, m)	17''
8''	148.5		9''
9''	56.1	1.55 (1H, m)	17'', 20''
10''	39.6		9''
11''	21.7		9''
12''	38.4		14'', 16''
13''	140.2		15'', 16''
14''	120.6	5.27 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	15'', 16''
15''	21.8	3.63 (2H, d, $J = 6.8$ Hz)	14''
16''	16.5	1.86 (3H, s)	14''
17''	106.2	4.80 (1H, s) y 4.49 (1H, s)	
18''	33.5	0.84 (3H, s)	19''
19''	21.7	0.78 (3H, s)	18''
20''	14.4	0.65 (3H, s)	



28

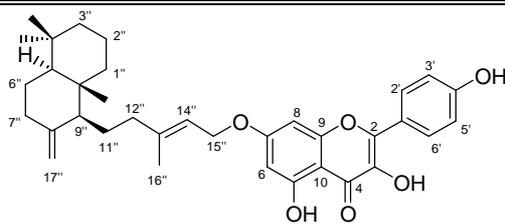
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	156.6		2', 6'
3	137.2		15''
4	179.1		
5	161.6		6, 8
6	99.1	6.31 (1H, s)	8
7	162.3		6, 8
8	93.9	6.44 (1H, s)	6
9	156.8		8
10	105.7		6, 8
1'	123.1		3', 5'
2'	130.4	8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	6'
3'	113.8	6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2', 5'
4'	162.2		2', 3', 5', 6', OMe
5'	113.8	6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	3', 6'
6'	130.4	8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2'
OMe	55.3	3.88 (3H, s)	
1''	39.0	1.66 (1H, m) y 0.97 (1H, m)	3'', 9'', 20''
2''	19.3		
3''	42.1	1.37 (1H, m) y 1.13 (1H, m)	1'', 18'', 19''
4''	33.5		3'', 5'', 18'', 19''
5''	55.4	1.05 (1H, m)	3'', 7'', 9'', 18'', 19''
6''	24.4	1.68 (1H, m)	5'', 7''
7''	38.3	2.37 (1H, m) y 1.90 (1H, m)	17''
8''	148.5		9''
9''	56.4	1.52 (1H, m)	5'', 17'', 20''
10''	39.6		1'', 5'', 9'', 20''
11''	21.8		9''
12''	38.4	2.05 (1H, m) y 1.86 (1H, m)	14'', 16''
13''	143.8		15'', 16''
14''	118.7	5.34 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)	15'', 16''
15''	69.0	4.59 (2H, d, $J = 7.2$ Hz)	14''
16''	16.5	1.56 (3H, s)	12''
17''	106.2	4.77 (1H, s) y 4.39 (1H, s)	9''
18''	33.5	0.85 (3H, s)	5'', 19''
19''	21.7	0.78 (3H, s)	18''
20''	14.4	0.63 (3H, s)	5'', 9''



29

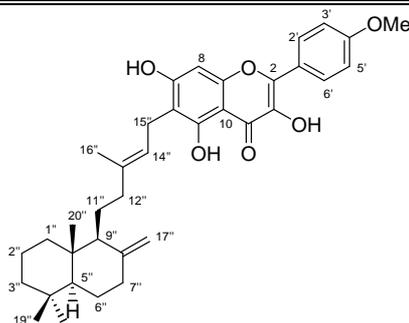
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	156.7		2', 6'
3	137.2		15'''
4	179.1		
5	161.8		6
6	98.4	6.36 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	8
7	164.7		6, 8, 15''
8	92.8	6.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	6
9	156.7		8
10	105.7		6, 8
1'	123.1		3', 5'
2'	130.6	8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	6'
3'	115.5	6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	5'
4'	158.2		2', 3', 5', 6'
5'	115.5	6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	3'
6'	130.6	8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	2'
1''	39.0		20''
2''	19.4		
3''	42.1		18'', 19''
4''	33.5		18'', 19''
5''	55.4		18'', 19''
6''	24.4		
7''	38.3		17''
8''	148.5		
9''	56.0		17'', 20''
10''	39.6		20''
11''	21.5		
12''	38.3		14'', 16''
13''	143.2		15'', 16''
14''	118.0	5.45 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	15'', 16''
15''	65.5	4.60 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	15'', 16''
16''	16.8	1.75 (3H, s)	14''
17''	106.2	4.82 (1H, s) y 4.51 (1H, s)	
18''	33.5	0.85 (3H, s)	19''
19''	21.7	0.78 (3H, s)	18''
20''	14.5	0.67 (3H, s)	
1'''	39.0		20'''

<b>2''</b>	19.4		
<b>3''</b>	42.1		18'', 19''
<b>4''</b>	33.5		18'', 19''
<b>5''</b>	55.5		18'', 19''
<b>6''</b>	24.4		
<b>7''</b>	38.3		17''
<b>8''</b>	148.5		
<b>9''</b>	56.3		17'', 20''
<b>10''</b>	39.6		20''
<b>11''</b>	21.7		
<b>12''</b>	38.4		14'', 16''
<b>13''</b>	143.9		15'', 16''
<b>14''</b>	118.7	5.34 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	15'', 16''
<b>15''</b>	68.8	4.60 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	
<b>16''</b>	16.5	1.57 (3H, s)	14''
<b>17''</b>	106.2	4.77 (1H, s) y 4.39 (1H, s)	
<b>18''</b>	33.5	0.85 (3H, s)	19''
<b>19''</b>	21.7	0.78 (3H, s)	18''
<b>20''</b>	14.4	0.62 (3H, s)	



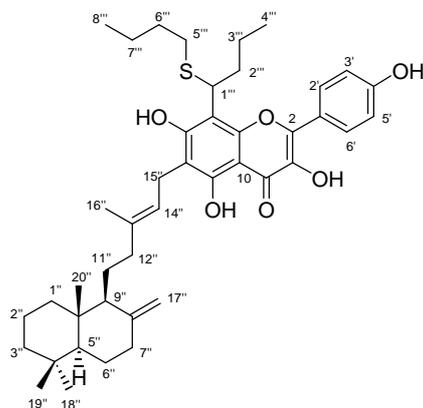
30

C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	145.5		2', 6', 3-OH
3	135.6		3-OH
4	175.1		3-OH
5	160.6		6, 5-OH
6	98.4	6.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	8, 5-OH
7	165.0		6, 8, 15''
8	92.9	6.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	6
9	156.7		8
10	103.8		6, 8, 5-OH
1'	123.4		3', 5'
2'	129.6	8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	6'
3'	115.6	6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	5'
4'	157.3		2', 6'
5'	115.6	6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	3'
6'	129.6	8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2'
1''	39.0	1.75 (1H, m) y 0.98 (1H, m)	20''
2''	19.4	1.47 (1H, m)	
3''	42.1	1.38 (1H, m) y 1.15 (1H, m)	18'', 19''
4''	33.5		5'', 19''
5''	55.5	1.05 (1H, m)	7'', 18'', 19''
6''	24.4	1.69 (1H, m)	5'', 7''
7''	38.3	2.35 (1H, m) y 1.95 (1H, m)	17''
8''	148.5		7'', 9''
9''	56.0	1.56 (1H, m)	17'', 20''
10''	39.6		5'', 20''
11''	21.5	1.60 (1H, m)	9''
12''	38.3	2.20 (1H, m) y 1.87 (1H, m)	14'', 16''
13''	143.2		15'', 16''
14''	118.0	5.46 (1H, t, $J = 6.4$ Hz)	15'', 16''
15''	65.5	4.61 (2H, d, $J = 6.4$ Hz)	
16''	16.8	1.76 (3H, s)	14''
17''	106.2	4.83 (1H, s) y 4.51 (1H, s)	7'', 9''
18''	33.5	0.84 (3H, s)	5'', 19''
19''	21.7	0.79 (3H, s)	18''
20''	14.5	0.67 (3H, s)	5'', 9''



42

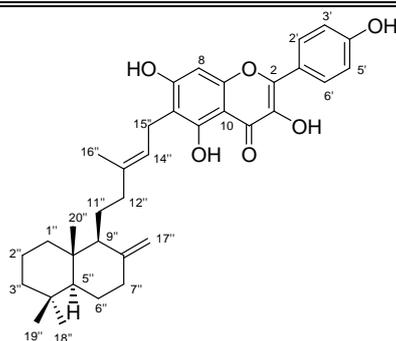
C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	146.0		3-OH, 2', 6'
3	135.4		3-OH
4	175.2		3-OH
5	157.7		15''
6	109.4		8, 15''
7	161.7		15''
8	94.3	6.49 (1H, s)	
9	154.5		
10	103.2		8
1'	123.3		3', 5'
2'	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	6'
3'	114.1	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	5'
4'	161.1		2', 3', 5', 6', OMe
5'	114.1	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	3'
6'	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2'
OMe	55.3	3.89 (3H, s)	
1''	39.0	1.74 (1H, m) y 0.97 (1H, m)	20''
2''	19.3	1.47 (1H, m)	
3''	42.1	1.37 (1H, m) y 1.15 (1H, m)	18'', 19''
4''	33.5		18'', 19''
5''	55.5	1.05 (1H, m)	18'', 19''
6''	24.4	1.68 (1H, m)	
7''	38.3	2.35 (1H, m) y 1.90 (1H, m)	6'', 17''
8''	148.5		9''
9''	56.0	1.56 (1H, m)	17''
10''	39.6		9'', 20''
11''	21.8		
12''	38.5		16''
13''	140.7		15'', 16''
14''	120.5	5.27 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	15'', 16''
15''	21.3	3.49 (2H, d, $J = 6.8$ Hz)	
16''	16.3	1.84 (3H, s)	14''
17''	106.2	4.80 (1H, s) y 4.49 (1H, s)	
18''	33.5	0.88 (3H, s)	19''
19''	21.8	0.79 (3H, s)	18''
20''	14.5	0.67 (3H, s)	



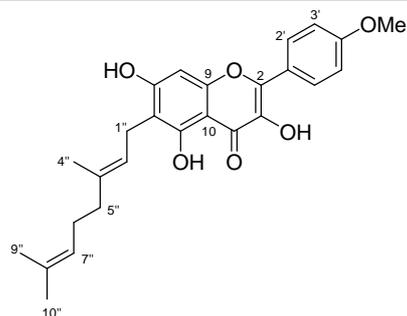
43

C/n <sup>o</sup>	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	144.7		3-OH, 2', 6'
3	135.4		3-OH
4	175.4		
5	157.0		15''
6	113.0		15''
7	161.1		15'', 1'''
8	103.5		2'''
9	152.2		1'''
10	106.1		
1'	123.7		3', 5'
2'	129.3	8.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)	6'
3'	115.8	7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)	5'
4'	157.2		2', 3', 5', 6'
5'	115.8	7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)	3'
6'	129.3	8.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)	2'
1''	38.9	1.72 (1H, m)	20''
2''	19.4	1.40 (1H, m)	
3''	42.1	1.37 (1H, m) y 1.15 (1H, m)	18''
4''	33.5		19''
5''	55.5	1.03 (1H, m)	18'', 20''
6''	24.4	1.60 (1H, m)	
7''	38.4	2.35 (1H, m)	17''
8''	148.7		9''
9''	55.8	1.56 (1H, m)	17''
10''	39.6		20''
11''	21.7		
12''	38.5		14'', 16''
13''	138.0		16''
14''	121.5	5.21 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	15'', 16''
15''	21.2	3.41 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	
16''	16.2	1.80 (3H, s)	14''
17''	106.1	4.77 (1H, s) y 4.50 (1H, s)	
18''	33.5	0.82 (3H, s)	19''

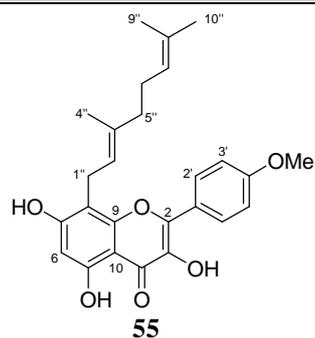
<b>19''</b>	21.7	0.79 (3H, s)	
<b>20''</b>	14.5	0.64 (3H, s)	
<b>1'''</b>	39.6	4.93 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	2''', 5'''
<b>2'''</b>	36.0	1.90 (2H, m)	1'', 4'''
<b>3'''</b>	21.4		2''', 4'''
<b>4'''</b>	13.7	0.75 (3H, m)	2'''
<b>5'''</b>	30.7	2.38 (2H, m)	6'''
<b>6'''</b>	31.0	1.48 (2H, m)	8'''
<b>7'''</b>	21.7		6'', 8'''
<b>8'''</b>	13.5	0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	6'''



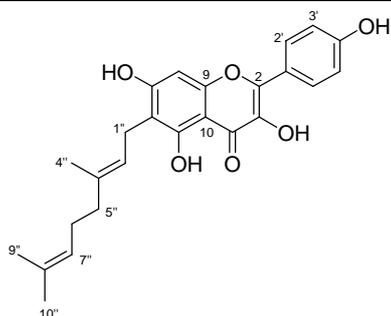
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	145.3		3-OH, 2', 6'
3	135.4		3-OH
4	175.3		3-OH
5	157.7		8
6	109.3		7-OH, 8, 15''
7	161.7		7-OH, 8, 15''
8	94.3	6.47 (1H, s)	7-OH
9	155.0		8
10	103.5		8
1'	123.6		3', 5'
2'	129.6	8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	6'
3'	115.6	6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2', 5'
4'	157.2		2', 3', 5', 6'
5'	115.6	6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	3', 6'
6'	129.6	8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	2'
1''	39.0	1.72 (1H, m) y 0.98 (1H, m)	20''
2''	19.4	1.56 (1H, m) y 1.47 (1H, m)	1'', 3''
3''	42.1	1.38 (1H, m) y 1.15 (1H, m)	2'', 18'', 19''
4''	33.5		2'', 3'', 5'', 18'', 19''
5''	55.5	1.05 (1H, m)	3'', 6'', 7'', 18'', 19'', 20''
6''	24.4	1.69 (1H, m) y 1.30 (1H, m)	5'', 7''
7''	38.3	2.35 (1H, m) y 1.90 (1H, m)	6'', 17''
8''	148.5		6'', 7'', 9'', 11'', 17''
9''	56.0	1.55 (1H, m)	11'', 17'', 20''
10''	39.6		2'', 5'', 6'', 9'', 11'', 18'', 20''
11''	21.7	1.60 (1H, m) y 1.44 (1H, m)	12''
12''	38.5	2.19 (1H, m) y 1.87 (1H, m)	14'', 16''
13''	140.8		11'', 12'', 15'', 16''
14''	120.5	5.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	12'', 15'', 16''
15''	21.4	3.48 (2H, d, $J = 7.6$ Hz)	14''
16''	16.4	1.84 (3H, s)	12'', 14''
17''	106.2	4.80 (1H, s) y 4.48 (1H, s)	7'', 9''
18''	33.6	0.85 (3H, s)	3'', 5'', 19''
19''	21.7	0.78 (3H, s)	3'', 5'', 18''
20''	14.5	0.66 (3H, s)	1'', 5'', 9''

**54**

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	145.5		3-OH
<b>3</b>	135.4		
<b>4</b>	175.2		
<b>5</b>	157.6		
<b>6</b>	109.2		
<b>7</b>	161.8		
<b>8</b>	94.3	6.48 (1H, s)	5, 7, 9, 10
<b>9</b>	155.0		
<b>10</b>	103.5		
<b>1'</b>	123.6		
<b>2'</b>	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2, 3', 4', 6'
<b>3'</b>	114.0	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1', 4', 5'
<b>4'</b>	161.1		
<b>5'</b>	114.0	7.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1', 3', 4'
<b>6'</b>	129.3	8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2, 2', 4', 5'
<b>OMe</b>	55.3	3.89 (3H, s)	4'
<b>1''</b>	21.4	3.49 (2H, d, $J = 7.1$ Hz)	5, 6, 7, 2'', 3''
<b>2''</b>	120.9	5.30 (1H, t, $J = 7.1$ Hz)	1'', 4'', 5''
<b>3''</b>	140.0		
<b>4''</b>	16.2	1.84 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.7	2.14-2.09 (2H, m)	
<b>6''</b>	26.3	2.14-2.09 (2H, m)	
<b>7''</b>	123.3	5.08-5.03 (1H, m)	
<b>8''</b>	132.1		
<b>9''</b>	17.6	1.60 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.68 (3H, s)	7'', 8'', 9''

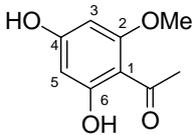


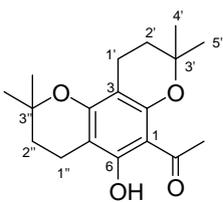
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>2</b>	145.4		3-OH
<b>3</b>	135.4		
<b>4</b>	175.5		
<b>5</b>	159.0		
<b>6</b>	99.2	6.33 (1H, s)	5, 7, 10
<b>7</b>	161.0		
<b>8</b>	104.9		
<b>9</b>	153.8		
<b>10</b>	103.9		
<b>1'</b>	123.5		
<b>2'</b>	129.3	8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2, 4', 6'
<b>3'</b>	114.1	7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1', 4', 5'
<b>4'</b>	161.0		
<b>5'</b>	114.1	7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1', 3', 4'
<b>6'</b>	129.3	8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2, 2', 4'
<b>OMe</b>	55.4	3.89 (3H, s)	4'
<b>1''</b>	21.8	3.63 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	7, 8, 9, 2'', 3''
<b>2''</b>	120.9	5.31 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	4'', 5''
<b>3''</b>	139.7		
<b>4''</b>	16.4	1.86 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.6	2.10 (2H, s ancho)	3'', 6''
<b>6''</b>	26.3	2.10 (2H, s ancho)	3'', 5''
<b>7''</b>	123.5	5.07-5.02 (1H, m)	
<b>8''</b>	132.2		
<b>9''</b>	17.7	1.58 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	25.6	1.66 (3H, s)	7'', 8'', 9''

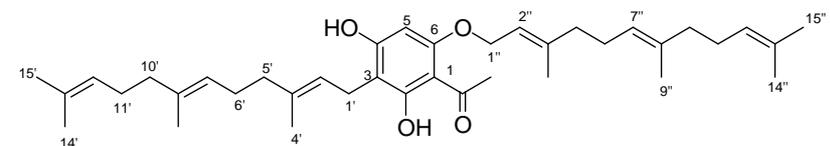


56

C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	145.5		3-OH
3	132.2		
4	175.2		
5	158.0		
6	109.2		
7	161.7		
8	94.4	6.48 (1H, s)	6, 7, 9, 10
9	155.0		
10	103.8		
1'	123.6		
2'	129.6	8.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	4', 6'
3'	115.3	6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1'
4'	157.4		
5'	115.3	6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	1'
6'	129.6	8.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	2', 4'
1''	21.4	3.49 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)	5, 6, 7, 2'', 3''
2''	120.9	5.30 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	
3''	140.0		
4''	16.2	1.84 (3H, s)	2'', 3'', 5''
5''	39.6	2.12-2.08 (2H, m)	6''
6''	26.4	2.12-2.08 (2H, m)	5''
7''	123.3	5.09-5.04 (1H, m)	
8''	132.1		
9''	17.6	1.60 (3H, s)	7'', 8'', 10''
10''	25.6	1.68 (3H, s)	7'', 8'', 9''

 <b>60</b>			
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	105.9		3, 5, <u>COMe</u>
<b>2</b>	164.7		<u>OMe</u>
<b>3</b>	91.7	6.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)	5
<b>4</b>	165.7		3, 5
<b>5</b>	96.6	5.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)	3
<b>6</b>	168.2		5
<b>OMe</b>	56.1	3.90 (3H, s)	
<u>COMe</u>	203.4		<u>COMe</u>
<u>COMe</u>	33.0	2.55 (3H, s)	

 <b>62</b>			
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	105.0		
<b>2</b>	154.5		1'
<b>3</b>	100.2		1', 2'
<b>4</b>	158.3		1', 1''
<b>5</b>	100.0		1'', 2''
<b>6</b>	162.4		1''
<b>1'</b>	16.4	2.53 (2H, t, $J = 6.9$ Hz)	
<b>2'</b>	32.1	1.75 (2H, t, $J = 6.9$ Hz)	1', 4', 5'
<b>3'</b>	75.3		1', 2', 4', 5'
<b>4'</b>	26.8	1.33 (3H, s)	2', 5'
<b>5'</b>	26.8	1.33 (3H, s)	2', 4'
<b>1''</b>	16.0	2.61 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)	
<b>2''</b>	31.7	1.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)	1'', 4'', 5''
<b>3''</b>	75.7		1'', 2'', 4'', 5''
<b>4''</b>	26.8	1.37 (3H, s)	2'', 5''
<b>5''</b>	26.8	1.37 (3H, s)	2'', 4''
<u>COMe</u>	203.1		<u>COMe</u>
<u>COMe</u>	33.2	2.62 (3H, s)	

			
<b>73</b>			
<b>C/n°</b>	<b>δ <sup>13</sup>C</b>	<b>HMQC</b>	<b>HMBC</b>
<b>1</b>	105.9		
<b>2</b>	164.4		
<b>3</b>	105.7		
<b>4</b>	161.9		
<b>5</b>	91.5	5.90 (1H, s)	1, 4
<b>6</b>	161.0		
<b>1'</b>	21.4	3.38 (2H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz)	2, 3, 4, 2', 3'
<b>2'</b>	121.7	5.27 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz)	4'
<b>3'</b>	139.5		
<b>4'</b>	16.2	1.81 (3H, s)	2', 3', 5'
<b>5'</b>	39.6	2.13-1.97 (2H, m)	4', 6'
<b>6'</b>	26.6	2.13-1.97 (2H, m)	4', 5'
<b>7'</b>	124.2	5.19-5.01 (1H, m)	
<b>8'</b>	135.6		
<b>9'</b>	15.9	1.59 (3H, s)	7', 8', 10'
<b>10'</b>	39.6	2.13-1.97 (2H, m)	11', 12'
<b>11'</b>	26.2	2.13-1.97 (2H, m)	10', 12', 13'
<b>12'</b>	124.6	5.19-5.01 (1H, m)	
<b>13'</b>	131.2		
<b>14'</b>	17.6	1.59 (3H, s)	12', 13', 15'
<b>15'</b>	25.6	1.67 (3H, s)	12', 13', 14'
<b>1''</b>	65.4	4.54 (2H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz)	6, 2'', 3''
<b>2''</b>	118.6	5.52 (1H, t, <i>J</i> = 6.6 Hz)	4''
<b>3''</b>	141.8		
<b>4''</b>	16.6	1.73 (3H, s)	2'', 3'', 5''
<b>5''</b>	39.4	2.13-1.97 (2H, m)	4'', 6''
<b>6''</b>	26.6	2.13-1.97 (2H, m)	4'', 5''
<b>7''</b>	123.5	5.19-5.01 (1H, m)	
<b>8''</b>	135.7		
<b>9''</b>	15.9	1.59 (3H, s)	7'', 8'', 10''
<b>10''</b>	39.6	2.13-1.97 (2H, m)	11'', 12''
<b>11''</b>	26.2	2.13-1.97 (2H, m)	10'', 12'', 13''
<b>12''</b>	124.4	5.19-5.01 (1H, m)	
<b>13''</b>	131.3		
<b>14''</b>	17.6	1.59 (3H, s)	12'', 13'', 15''
<b>15''</b>	25.6	1.67 (3H, s)	12'', 13'', 14''
<b>COMe</b>	203.3		
<b>COMe</b>	33.0	2.62 (3H, s)	<b>COMe</b>



## ***9. PARTE EXPERIMENTAL***



## CARACTERÍSTICAS Y TÉCNICAS GENERALES

### INSTRUMENTACIÓN

#### Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elementer 241, en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso (**Figura 2**).



**Figura 2.** Perkin-Elementer 241

#### Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir (**Figura 3**).



**Figura 3.** Kofler

#### Espectroscopía IR

Se realizaron en un espectrómetro IMPACT 400 NICOLET (**Figura 4**) en película sobre cristales de NaCl (película de 1 mm de espesor) o sobre pastillas de KBr (1 mg de compuesto orgánico sobre 300 mg de KBr).



**Figura 4.** IMPACT 400 NICOLET

### Espectroscopía de RMN

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN MERCURY (200 MHz  $^1\text{H}$  y 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (**Figura 5**), y un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz  $^1\text{H}$  y 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (**Figura 6**) equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y con una sonda dual  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ . Los espectros se realizan en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm en  $^1\text{H}$  y 77.0 ppm en  $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos,  $\delta$ , se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento,  $J$ , se expresan en Hz.



**Figura 5.** Espectrómetro VARIAN MERCURY 200 MHz

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<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135°.

### Experimentos bidimensionales

Los experimentos de correlación heteronuclear <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C a un enlace se adquieren utilizando la secuencia BRUKER inv4gs que corresponde a una secuencia HMQC (heteronuclear multiple quantum coherence), con selección de la coherencia 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 se adquiere con 256 series de uno o dos transientes c/u. El intervalo de reciclado es 2 segundos y la modulación se sintoniza para <sup>1</sup>J<sub>H,C</sub> = 145 Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en <sup>13</sup>C en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 (<sup>1</sup>H) y una función sinusoidal en F1 (<sup>13</sup>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.

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd que corresponde a una secuencia HMBC (heteronuclear multiple bond connectivity), que utiliza un filtro de paso bajo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento <sup>1</sup>J<sub>H,C</sub> = 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 de <sup>1</sup>J<sub>H,C</sub> 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.



**Figura 6.** Espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DR

La transformada de Fourier 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 4.68 Hz/pt en  $^1\text{H}$  y 45.2 Hz/pt en  $^{13}\text{C}$ .

### Espectrometría de masas

Se realizaron las muestras en un espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo QSTAR XL mediante electrospray (ESI), con una precisión de masa de 5 ppm, empleando como disolvente metanol. Algunas muestras se realizaron en un espectrómetro de sector magnético VG TS-250 de alta resolución, mediante impacto electrónico (70 eV) o F.A.B. (utilizando alcohol *m*-nitrobencílico como matriz), con una precisión en masa exacta de 15 ppm. (**Figura 7**).



**Figura 7.** Espectrómetro VG TS-250

Los cromatogramas de HPLC-MS se realizaron en un espectrómetro Waters ZQ-4000 acoplado a un HPLC Waters Alliance 2795, empleado una columna de cromatografía XTERRA C8 de 20x2,1 mm y 3,5mm de espesor de partícula.

## TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

### **Cromatografía en capa fina: TLC**

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F<sub>254</sub>). Para su revelado se utilizan disoluciones de molibdato amónico en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O al 0.05 p/v, introduciendo la placa dentro de la disolución seguido de calentamiento durante unos segundos.

Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz UV de  $\lambda$  254 nm y  $\lambda$  336 nm, antes de ser reveladas.

### **Cromatografía en columna sólido-líquido: SLC**

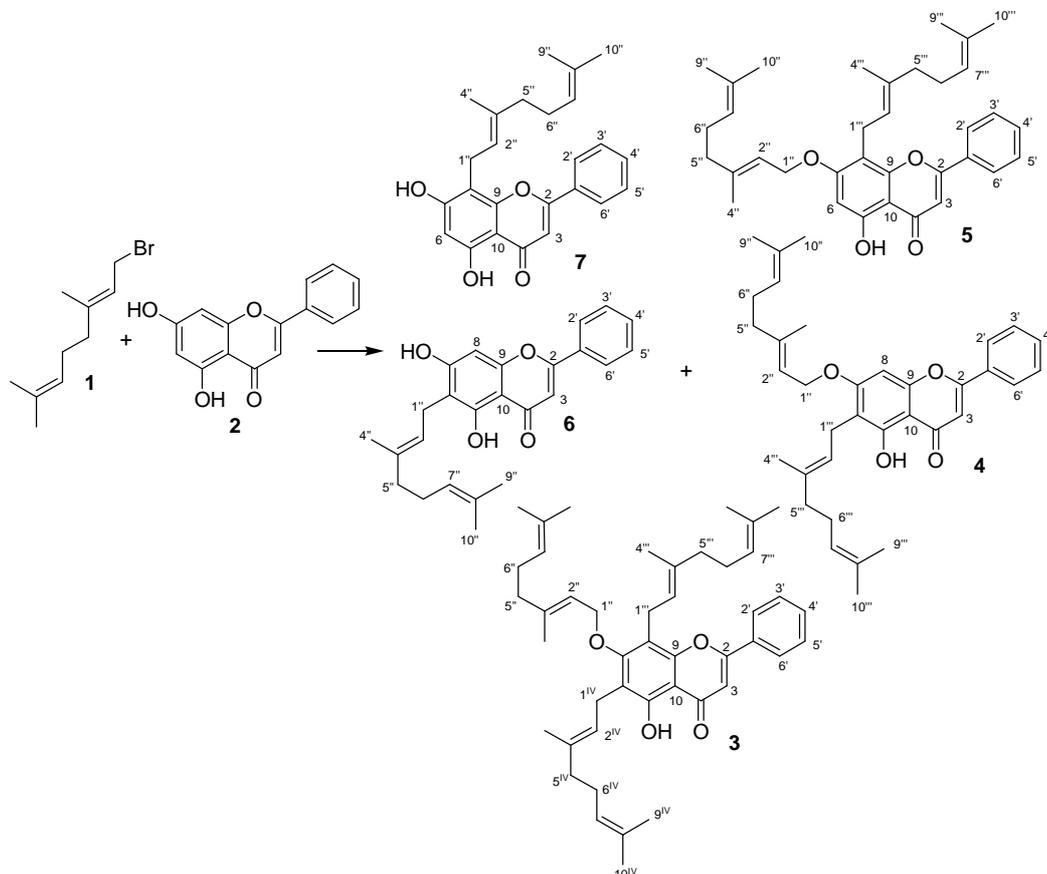
Este tipo de cromatografía se efectuó en columnas de vidrio, empaquetando con gel de sílice Merck-60. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: 0.200-0.063 mm, llamada gel de sílice normal y la que tiene un tamaño de partícula de 0.063-0.040 mm, llamada gel de sílice flash que necesita la aplicación de presión adicional. La relación usada va desde 20 g a 100 g de gel de sílice por gramo de sustancia. Las eluciones se realizan con disolventes de polaridad creciente y sigue la composición de las fracciones eluidas por TLC.

## PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

- **Acetato de etilo (AcOEt)**: destilar y almacenar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .
- **Ácido *m*-cloroperbenzoico ( $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ )**: lavar con una disolución tampón de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.1 M y secar.
- **Acetona**: destilar y almacenar sobre tamiz molecular (4 Å).
- **Anhídrido acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ )**: destilar.
- **Benceno ( $\text{C}_6\text{H}_6$ )**: almacenar con Na.
- **Cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ )**: destilar y almacenar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .
- **Diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )**: destilar sobre  $\text{CaH}_2$  bajo atmósfera de argón.
- **Éter dietílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ )**: destilar sobre Na y benzofenona.
- **Hexano ( $\text{C}_6\text{H}_{14}$ )**: destilar y almacenar con  $\text{CaCl}_2$ .
- **Metanol ( $\text{MeOH}$ )**: destilar.
- **Piridina ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ )**: destilar y almacenar sobre tamiz molecular (4 Å).
- **Tetrahidrofurano ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ )**: destilar sobre Na y benzofenona.



## ALQUILACIÓN DE CRISINA CON BROMURO DE GERANILO: 3-7



A una disolución de crisina (500 mg, 2.0 mmol) en metanol (5.0 mL), se añade una disolución acuosa de (Me)<sub>4</sub>NOH al 10% (10.0 mL, 20.0 mmol) y (Et)<sub>4</sub>Ni (500 mg, 2.0 mmol). Tras homogeneización, se añade bromuro de geraniolo (0.4 mL, 2.0 mmol). Se somete la mezcla de reacción a 6 sucesivas irradiaciones MW de 160 W durante 45 segundos, permitiendo que la mezcla alcance la temperatura ambiente entre las irradiaciones. Se diluye con agua, se acidula con HCl 2M y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo 825 mg, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt de polaridad creciente hasta hexano:AcOEt 8:2. En las fracciones más polares se eluye el producto sin reaccionar crisina **2** (hexano:AcOEt 8:2, 190 mg, 0.76 mmol, 38%). Después de sucesivas cromatografías sobre gel de

sílice de las fracciones enriquecidas en cada uno de los otros componentes y variando las proporciones de los eluyentes, se consigue la purificación de **3** (hexano:AcOEt 99:1, 106 mg, 0.16 mmol, 8%), **4** (hexano:AcOEt 98:2, 116 mg, 0.22 mmol, 11%), **5** (hexano:AcOEt 98:2, 16 mg, 0.03 mmol, 1.5%), **6** (benceno, 8 mg, 0.02 mmol, 1%) y **7** (benceno:AcOEt 99:1, 16 mg, 0.04 mmol, 2%).

**6,8-C-7-O-trigeranilcrisina (3).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2922, 2855, 1650, 1614, 1592, 1451, 1409, 1380, 1285, 1200, 1092, 848.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.80 (1H, s, 5-OH), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.7$ , 1.3 Hz, H-2', H-6'), 7.56-7.48 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.71 (1H, s, H-3), 5.60 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2''), 5.28 (2H, m, H-2''', H-2<sup>IV</sup>), 5.14-5.02 (3H, m, H-7'', H-7''', H-7<sup>IV</sup>), 4.40 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-1''), 3.61 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz, H-1'''), 3.45 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-1<sup>IV</sup>), 2.15-1.99 (12H, m, H-5'', H-6'', H-5''', H-6''', H-5<sup>IV</sup>, H-6<sup>IV</sup>), 1.87 (3H, s, H-4'''), 1.83 (3H, s, H-4<sup>IV</sup>), 1.70 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-10<sup>IV</sup>), 1.64 (3H, s, H-10'''), 1.63 (3H, s, H-10''), 1.58 (3H, s, H-9<sup>IV</sup>), 1.57 (3H, s, H-9'''), 1.54 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 183.3 (C-4), 163.8 (C-2), 161.5 (C-7), 157.6 (C-5), 153.4 (C-9), 141.1 (C-3''), 135.8 (C-3'''), 135.5 (C-3<sup>IV</sup>), 131.8 (C-8''), 131.7 (C-8'''), 131.6 (C-4'), 131.4 (C-8<sup>IV</sup>), 131.2 (C-1'), 129.0 (C-3', C-5'), 126.3 (C-2', C-6'), 124.3 (C-7<sup>IV</sup>), 124.0 (C-7'''), 123.8 (C-7''), 123.0 (C-2'''), 122.4 (C-2<sup>IV</sup>), 119.8 (C-2''), 118.7 (C-6), 113.6 (C-8), 107.9 (C-10), 105.5 (C-3), 71.8 (C-1''), 39.8 (C-5'''), 39.7 (C-5<sup>IV</sup>), 39.6 (C-5''), 26.6 (C-6'', C-6'''), 26.3 (C-6<sup>IV</sup>), 25.6 (C-10'', C-10''', C-10<sup>IV</sup>), 23.0 (C-1'''), 22.7 (C-1<sup>IV</sup>), 17.7 (C-9<sup>IV</sup>), 17.6 (C-9'', C-9'''), 16.5 (C-4'', C-4'''), 16.3 (C-4<sup>IV</sup>).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 685.4227; observado 685.4195.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**6-C-7-O-digeranilcrisina (4).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2918, 1657, 1615, 1590, 1488, 1452, 1378, 1350, 1311, 1174, 1106, 848, 769.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.77 (1H, s, 5-OH), 7.85 (2H, dd,  $J = 7.7$ , 1.4 Hz, H-2', H-6'), 7.58-7.48 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.63 (1H, s, H-3), 6.48 (1H, s, H-8), 5.51 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz, H-2''), 5.25 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-2'''), 5.11-5.06 (2H, m, H-7'', H-7'''), 4.62 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz, H-1''), 3.37 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-1'''), 2.16-1.95 (8H, m, H-5'', H-6'', H-5''', H-6'''), 1.82 (3H, s, H-4'''), 1.79 (3H, s, H-4''), 1.67 (3H, s, H-10''), 1.64 (3H, s, H-10'''), 1.61 (3H, s, H-9''), 1.58 (3H, s, H-9''').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 182.3 (C-4), 163.4 (C-2), 162.7 (C-7), 158.3 (C-5), 156.1 (C-9), 141.6 (C-3''), 135.1 (C-3'''), 131.8 (C-8'''), 131.5 (C-4'), 131.4 (C-8''), 131.1 (C-1'), 129.1 (C-3', C-5'), 126.1 (C-2', C-6'), 124.4 (C-7''), 123.6 (C-7'''), 121.9 (C-2'''), 118.8 (C-2''), 113.3 (C-6), 105.8 (C-3), 105.5 (C-10), 90.5 (C-8), 65.6 (C-1''), 39.8 (C-5'''), 39.7 (C-5''), 26.7 (C-6''), 26.6 (C-6'''), 25.6 (C-10'', C-10'''), 21.4 (C-1'''), 17.6 (C-9'', C-9'''), 16.7 (C-4''), 16.1 (C-4''').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 549.2975; observado 549.2974.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**7-O-8-C-digeranilcrisina (5).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2923, 1658, 1615, 1589, 1452, 1378, 1330, 1274, 1171, 1106, 766.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.77 (1H, s, 5-OH), 7.90 (2H, dd,  $J = 7.7$ , 1.5 Hz, H-2', H-6'), 7.55-7.50 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.66 (1H, s, H-3), 6.41 (1H, s, H-6), 5.49 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz, H-2''), 5.24 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2'''), 5.10 (1H, t,  $J = 5.0$  Hz, H-7''), 5.03 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz, H-7'''), 4.63 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-1''), 3.55 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-1'''), 2.17-1.97 (8H, m, H-5'', H-6'', H-5''', H-6'''), 1.80 (3H, s, H-4'''), 1.75 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-10'''), 1.61 (3H, s, H-10''), 1.60 (3H, s, H-9'''), 1.52 (3H, s, H-9'').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 182.9 (C-4), 163.8 (C-2), 162.4 (C-7), 160.3 (C-5), 154.5 (C-9), 141.6 (C-3''), 135.4 (C-3'''), 131.9 (C-1'), 131.8 (C-8''), 131.6 (C-8'''), 131.4 (C-4'), 129.0 (C-3', C-5'), 126.2 (C-2', C-6'), 124.1 (C-7'''), 123.6 (C-7''), 122.1 (C-2'''), 118.8 (C-2''), 108.3 (C-8), 105.3 (C-3), 105.1 (C-10), 96.2 (C-6), 65.7 (C-1''), 39.7 (C-5'''), 39.5 (C-5''), 26.7 (C-6'''), 26.6 (C-6''), 25.6 (C-10'', C-10'''), 21.8 (C-1'''), 17.6 (C-9'', C-9'''), 16.7 (C-4''), 16.1 (C-4''').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 549.2975; observado 549.2983.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

### **6-C-geranilcrisina (6).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3405, 2923, 1643, 1613, 1580, 1462, 1448, 1348, 1310, 1245, 1179, 1072.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.11 (1H, s, 5-OH), 7.88 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H-2', H-6'), 7.55-7.49 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.66 (1H, s, H-3), 6.50 (1H, s, H-8), 6.35 (1H, s, 7-OH), 5.30 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-2''), 5.06 (1H, t, *J* = 5.5 Hz, H-7''), 3.49 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-1''), 2.18-2.11 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.84 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-10''), 1.60 (3H, s, H-9'').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 182.6 (C-4), 163.8 (C-2), 161.7 (C-7), 159.1 (C-5), 156.0 (C-9), 140.0 (C-3''), 132.1 (C-1'), 131.7 (C-4'), 131.4 (C-8''), 129.0 (C-3', C-5'), 126.2 (C-2', C-6'), 123.6 (C-7''), 120.9 (C-2''), 109.9 (C-6), 105.6 (C-3), 105.3 (C-10), 94.4 (C-8), 39.7 (C-5''), 26.3 (C-6''), 25.6 (C-10''), 21.4 (C-1''), 17.7 (C-9''), 16.2 (C-4'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 413.1723; observado 413.1715.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**8-C-geranilcrisina (7).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 2923, 1643, 1613, 1580, 1462, 1448, 1348, 1310, 1245, 1179, 1072.

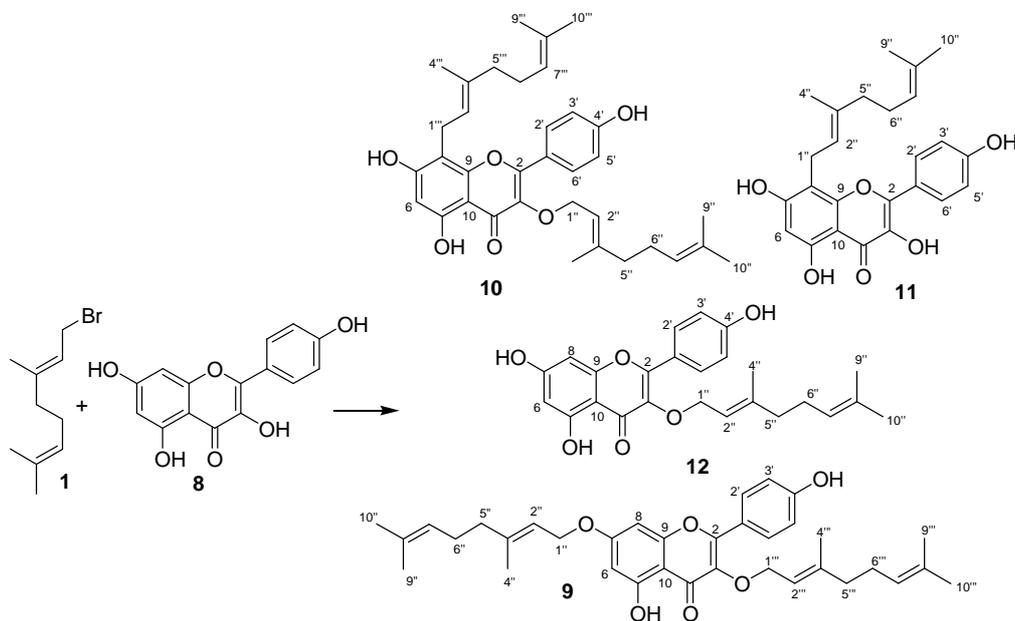
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.68 (1H, s, 5-OH), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, H-2', H-6'), 7.56-7.50 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.68 (1H, s, H-3), 6.34 (1H, s, H-6), 6.24 (1H, s, 7-OH), 5.32 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2''), 5.06-5.03 (1H, m, H-7''), 3.62 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1''), 2.13-2.06 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.86 (3H, s, H-4''), 1.65 (3H, s, H-10''), 1.57 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 182.9 (C-4), 163.7 (C-2), 161.1 (C-7), 160.3 (C-5), 154.8 (C-9), 139.2 (C-3''), 132.1 (C-1'), 131.7 (C-4'), 131.6 (C-8''), 129.1 (C-3', C-5'), 126.2 (C-2', C-6'), 123.6 (C-7''), 121.0 (C-2''), 105.7 (C-10), 105.6 (C-3), 105.2 (C-8), 99.8 (C-6), 39.6 (C-5''), 26.3 (C-6''), 25.6 (C-10''), 22.0 (C-1''), 17.6 (C-9''), 16.3 (C-4'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 413.1723; observado 413.1733.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

## ALQUILACIÓN DE KAMPFEROL CON BROMURO DE GERANILO: 9-12



A una disolución de kampferol (100 mg, 0.35 mmol) en metanol (1.0 mL), se añade una disolución acuosa de  $(\text{Me})_4\text{NOH}$  al 10% (0.63 mL, 3.5 mmol) y  $(\text{Et})_4\text{NI}$  (89 mg, 0.35 mmol). Tras homogeneización, se añade bromuro de geraniolo (0.07 mL, 0.35 mmol). Se somete la mezcla de reacción a 7 sucesivas irradiaciones MW de 90 W durante 15 segundos, permitiendo que la mezcla alcance la temperatura ambiente entre las irradiaciones. Se diluye con agua, se acidula con HCl 2M y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt. En las fracciones más polares se eluye el producto sin reaccionar kampferol **8** (hexano:AcOEt 1:1, 20 mg, 0.07 mmol, 20%). Después de sucesivas cromatografías sobre gel de sílice de las fracciones menos polares enriquecidas en cada uno de los otros componentes y variando las proporciones de los eluyentes, se consigue la purificación de **9** (hexano:AcOEt 92:8, 2 mg, 0.003 mmol, 1%), **10** (hexano:AcOEt 9:1, 12 mg, 0.021 mmol, 6%), **11**

(hexano:AcOEt 85:15, 9 mg, 0.021 mmol, 6%) y **12** (hexano:AcOEt 8:2, 6 mg, 0.014 mmol, 4%).

**3,7-O-digeranilkampferol (9).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442, 1647, 1507, 1457, 1375, 1303, 1176.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.81 (1H, s, 5-OH), 8.07 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2', H-6'), 6.99 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', H-5'), 6.41 (1H, s, H-8), 6.28 (1H, s, H-6), 5.90 (1H, s, 4'-OH), 5.51 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2''), 5.37 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-2'''), 5.12-5.07 (1H, m, H-7'''), 5.06-5.01 (1H, m, H-7''), 4.61-4.57 (4H, m, H-1'', H-1'''), 2.12-2.05 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.99-1.93 (4H, m, H-5''', H-6'''), 1.76 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-9''), 1.65 (3H, s, H-10'''), 1.61 (3H, s, H-10''), 1.59 (3H, s, H-4'''), 1.57 (3H, s, H-9''').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.0 (C-4), 162.7 (C-7), 160.2 (C-5), 156.7 (C-2, C-9), 158.0 (C-4'), 142.5 (C-3'', C-3'''), 137.6 (C-3), 131.9 (C-8''), 131.7 (C-8'''), 130.3 (C-2', C-6'), 123.7 (C-7'', C-7'''), 123.0 (C-1'), 119.3 (C-2'''), 118.9 (C-2''), 114.5 (C-3', C-5'), 105.7 (C-10), 98.8 (C-6), 93.7 (C-8), 68.9 (C-1'''), 65.0 (C-1''), 39.5 (C-5'', C-5'''), 26.2 (C-6'', C-6'''), 25.6 (C-10'', C-10'''), 17.6 (C-9'', C-9'''), 16.4 (C-4'', C-4''').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 581.2874; observado 581.2869.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**3-O-8-C-digeranilkampferol (10).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 2918, 2849, 1649, 1611, 1553, 1439, 1376, 1265, 1214, 1176.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.71 (1H, s, 5-OH), 8.06 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2', H-6'), 6.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', H-5'), 6.31 (1H, s, H-6), 6.19 (1H, s, 3-OH), 5.39 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-2''), 5.29 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2'''), 5.05-5.01 (2H, m, H-7'', H-7'''), 4.60 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-1''), 3.57 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1'''), 2.11-2.08 (4H,

m, H-5''', H-6'''), 1.99-1.96 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.83 (3H, s, H-4'''), 1.65 (3H, s, H-10'', H-10'''), 1.59 (3H, s, H-4''), 1.57 (3H, s, H-9'''), 1.56 (3H, s, H-9'').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.4 (C-4), 160.7 (C-7), 160.1 (C-5), 157.8 (C-4'), 156.1 (C-2), 153.8 (C-9), 142.7 (C-3'''), 139.1 (C-3'''), 137.2 (C-3), 132.1 (C-8'''), 131.6 (C-8''), 130.5 (C-2', C-6'), 123.8 (C-7'''), 123.6 (C-1', C-7''), 121.1 (C-2'''), 119.3 (C-2''), 116.1 (C-3', C-5'), 105.9 (C-10), 104.7 (C-8), 99.3 (C-6), 68.9 (C-1''), 39.6 (C-5'''), 39.5 (C-5''), 26.4 (C-6'', C-6'''), 25.6 (C-10'', C-10'''), 21.8 (C-1'''), 17.6 (C-9'', C-9'''), 16.4 (C-4'''), 16.3 (C-4'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 581.2874; observado 581.2865.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

#### **8-C-geranilkampferol:isomacarangin (11).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3388, 2918, 1648, 1608, 1561, 1509, 1438, 1374, 1315, 1241, 1176, 1114.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.74 (1H, s, 5-OH), 8.12 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2', H-6'), 6.98 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (1H, s, 3-OH), 6.32 (1H, s, H-6), 6.14 (1H, s, 7-OH), 5.31 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-2''), 5.08 (1H, s, 4'-OH), 5.08-5.01 (1H, m, H-7''), 3.62 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-1''), 2.14-2.09 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.85 (3H, s, H-4''), 1.65 (3H, s, H-10''), 1.57 (3H, s, H-9'').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.5 (C-4), 161.0 (C-7), 159.0 (C-5), 157.4 (C-4'), 153.8 (C-9), 145.4 (C-2), 139.4 (C-3'''), 132.2 (C-3), 132.1 (C-8'''), 129.9 (C-2', C-6'), 123.6 (C-1', C-7''), 121.0 (C-2''), 115.7 (C-3', C-5'), 105.0 (C-8), 103.8 (C-10), 99.2 (C-6), 39.6 (C-5'''), 26.5 (C-6''), 25.6 (C-10''), 21.8 (C-1''), 17.6 (C-9''), 16.3 (C-4'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 421.1616; observado 421.1642.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**3-O-geranilkampferol (12).**

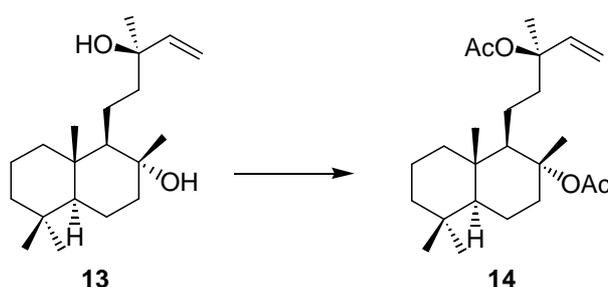
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2966, 2926, 1652, 1607, 1507, 1448, 1361, 1283, 1259, 1207, 1175, 1087.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.77 (1H, s, 5-OH), 8.04 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2', H-6'), 6.94 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3', H-5'), 6.41 (1H, s, H-8), 6.28 (1H, s, H-6), 6.10 (1H, s, 7-OH), 5.37 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-2''), 5.15 (1H, s, 4'-OH), 5.05-4.99 (1H, m, H-7''), 4.58 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-1''), 2.01-1.92 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.65 (3H, s, H-10''), 1.58 (3H, s, H-4''), 1.56 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.0 (C-4), 162.3 (C-7), 161.8 (C-5), 157.9 (C-4'), 156.8 (C-9), 156.5 (C-2), 142.9 (C-3''), 137.3 (C-3), 131.7 (C-8''), 130.6 (C-2', C-6'), 123.8 (C-7''), 123.2 (C-1'), 119.2 (C-2''), 115.4 (C-3', C-5'), 105.8 (C-10), 98.9 (C-6), 93.8 (C-8), 68.9 (C-1''), 39.5 (C-5''), 26.2 (C-6''), 25.6 (C-10''), 17.6 (C-9''), 16.4 (C-4'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 445.1621; observado 445.1608.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**ACETILACIÓN DE ESCLAREOL 13: 14**

Sobre una disolución de esclareol, **13**, (10 g, 32.4 mmol) en DCM seco (11.5 mL) bajo atmósfera de argón, se añade *N,N*-dimetilanilina (41.5 mL, 0.32 mol) y  $\text{MeCOCl}$  (16.5 mL, 0.23 mol) a  $0^\circ\text{C}$ . El avance de la reacción se controla mediante

TLC. Terminada la reacción se añade hielo y se espera hasta que la disolución sea homogénea. La fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **14** (12.7 g, 32.3 mmol, 99%).

**Diacetato de labd-14-en-8,13R-diol (14).**

$[\alpha]_D^{22}$  -25.7 (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>).

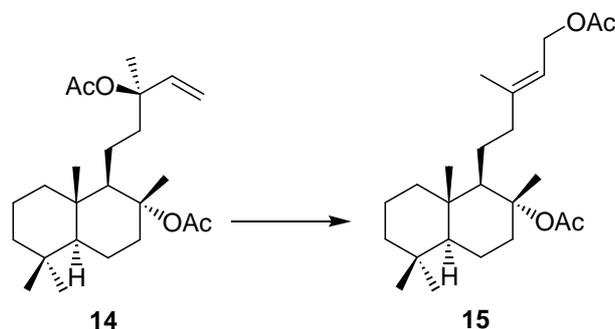
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1724, 1440, 1368, 1265, 740, 705.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.96 (1H, dd, *J* = 10.8, 17.6 Hz, H-14), 5.15 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, H<sub>A</sub>-15), 5.12 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.62 (1H, m), 2.00 (3H, s, MeCOO), 1.93 (3H, s, MeCOO), 1.85-0.86 (16H, m), 1.53 (3H, s, H-16), 1.44 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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).

**EI MS** *m/z* (intensidad relativa en %): 392 (M<sup>+</sup>, 2), 333 (6), 272 (29), 204 (73), 177 (28), 134 (43), 109 (51), 95 (68), 81 (100), 69 (86).

## REORDENAMIENTO DE 14: 15



Sobre una disolución de **14** (24.6 g, 62.6 mmol) en THF seco (118 mL) se añade bajo atmósfera de argón  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (819 mg, 3.1 mmol). La solución se mantiene en agitación y a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo se añade hexano y se filtra sobre gel de sílice y Celita™, eluyendo con hexano. Se evapora el disolvente y se obtienen 23.4 g de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1. Se obtiene **15** (22.7 g, 57.8 mmol, 92% de una mezcla *E/Z* 9:1).

Con objeto de poder caracterizar el diacetato **15** se recromatografía una porción de la mezcla sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1.

**Diacetato de labd-13*E*-en-8,15-diol (15).**

$[\alpha]_D^{22}$  -21.4 (*c* 0.24,  $\text{CHCl}_3$ ).

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

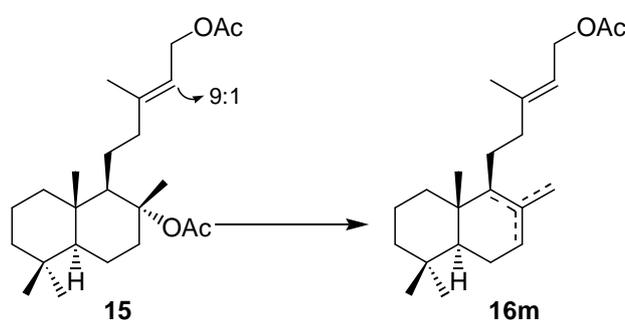
**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.32 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-14), 4.56 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-15), 2.68-2.57 (1H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.93 (3H, s, MeCOO), 1.85-0.86 (16H, m), 1.71 (3H, s, H-16), 1.45 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.82 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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).

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

### ELIMINACIÓN DEL GRUPO ACETOXILO DE C-8 DE **15**: **16m**



El compuesto **15** (10.0 g, 25.5 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de hexano posible y se añaden 91.4 g de gel de sílice, 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 condiciones anhidras. Transcurrida una hora, se observa la desaparición del producto de partida mediante TLC. Se introduce la sílice en una columna y se cromatografía directamente eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 y 8:2, obteniéndose **16m** (7.5 g, 22.6 mmol, 88%).

Aunque la reacción de eliminación del grupo acetoxilo de **15** es altamente regioselectiva, sin embargo, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto de reacción se observa que la zona de los metilos no corresponde a un único producto, lo que permite deducir que hay pequeñas proporciones del compuesto con insaturación en C-7, además del compuesto con insaturación en C-8.

**15-acetilabda-8(17),13E-dieno (16).**

Señales correspondientes al producto mayoritario:

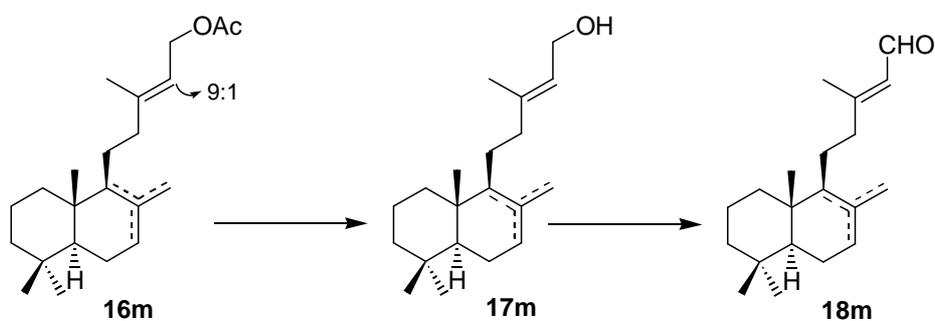
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050, 2850, 1720, 1645, 1240, 890.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.28 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-14), 4.78 (1H, s,  $\text{H}_A$ -17), 4.54 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-15), 4.43 (1H, s,  $\text{H}_B$ -17), 2.39-2.28 (1H, m), 2.22-0.84 (15H, m), 2.05 (3H, s,  $\text{MeCOO}$ ), 1.67 (3H, s, H-16), 0.83 (3H, s, H-18), 0.76 (3H, s, H-19), 0.64 (3H, s, H-20).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.8 ( $\text{MeCOO}$ ), 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), 21.7 (C-19), 20.9 ( $\text{MeCOO}$ ), 19.4 (C-2), 16.5 (C-16), 14.5 (C-20).

**EI MS**  $m/z$  (intensidad relativa en %): 332 ( $\text{M}^+$ , 8), 317 (16), 257 (45), 204 (82), 137 (80), 81 (100).

**HIDRÓLISIS DE 16m Y OXIDACIÓN: 18m**



A 14.5 g de **16m** (43.6 mmol) se añaden 81 mL de una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 3% en metanol. La solución se mantiene con agitación durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se añade agua, se elimina el metanol y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose **17m** (12.6 g, 43.4 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

Sobre una disolución de **17m** (6.9 g, 23.7 mmol) en DCM seco (500 mL) se añade MnO<sub>2</sub> (70.8 g, 0.8 mol). La solución se mantiene con agitación y condiciones anhidras durante ocho horas. Transcurrido este tiempo se filtra el producto de reacción a través de Celita™ y se evapora el disolvente, obteniéndose **18m** (5.8 g, 20 mmol, 85%).

**Labda-8(17),13E-dien-15-al (18).**

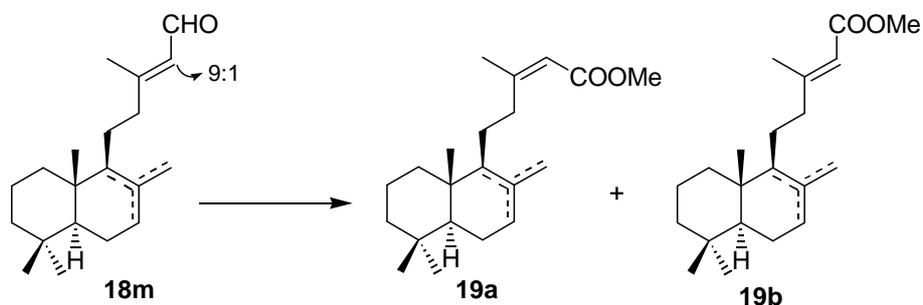
Señales correspondientes al producto mayoritario:

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3060, 2927, 2847, 1670, 909, 734.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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<sub>A</sub>-17), 4.39 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 2.60-0.87 (16 H, m), 2.03 (3H, s, H-16), 0.75 (3H, s, H-18), 0.68 (3H, s, H-19), 0.56 (3H, s, H-20).

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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-1), 38.3 (C-7), 33.5 (C-18), 33.3 (C-4), 24.5 (C-6), 21.4 (C-11, C-19), 19.4 (C-2), 19.1 (C-16), 14.5 (C-20).

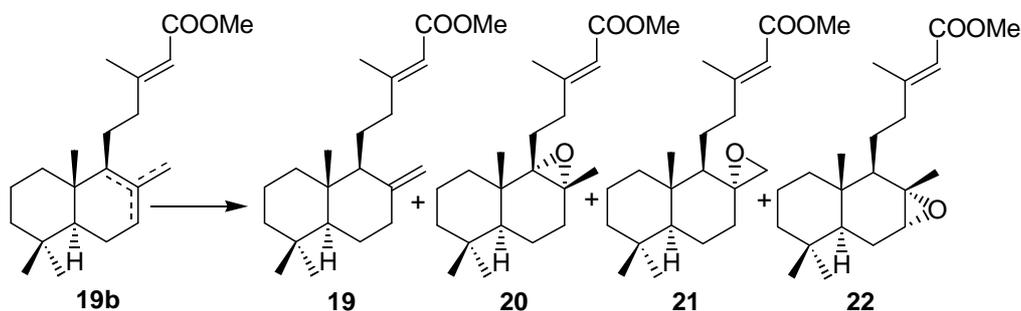
**EI MS** *m/z* (intensidad relativa en %): 288 (M<sup>+</sup>, 14), 273 (25), 244 (15), 205 (42), 177 (28), 137 (87), 109 (84), 81 (100).

OXIDACIÓN Y ESTERIFICACIÓN DE **18m**: **19a/19b**

A una disolución de **18m** (2.6 g, 9.0 mmol) en *t*-BuOH (109 mL) y 2- metil-2- buteno (29 mL), se añade otra disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (6.4 g, 41.0 mmol) en agua (44 mL) y NaClO<sub>2</sub> al 25% (27 mL, 90.3 mmol). La solución se mantiene con agitación durante doce horas. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2M. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos etéreos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 2.7 g (8.9 mmol, 99%) del ácido correspondiente como un residuo aceitoso.

Sobre una disolución de éste ácido (2.7 g, 8.9 mmol) en benceno/metanol (1:1, 22 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a 0°C TMSCHN<sub>2</sub> (6.6 mL, 13.2 mmol) observándose el desprendimiento de nitrógeno. La reacción se controla mediante TLC. Terminada la reacción se evapora el disolvente obteniendo 2.77 g (8.7 mmol, 98%) de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas de hexano y benceno 85:15. Se obtienen 0.11 g de una mezcla **19a** (0.35 mmol, 4%), 0.32 g de **19a/19b** (1.0 mmol, 10%) y 2.08 g (6.5 mmol, 73%) de una mezcla de **19b**.

### EPOXIDACIÓN DE 19b: 19-22



A una disolución de la mezcla **19b** (5.5 g, 17.3 mmol) en DCM seco (40 mL) enfriada a 0°C se añade *m*-CPBA (2.8 g, 16.2 mmol) y se agita la reacción durante 20 minutos a 0°C y condiciones anhidras. Transcurrido este tiempo se añade Et<sub>2</sub>O abundantemente y la fase orgánica se lava con disoluciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10%, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo 5.8 g de producto bruto que se cromatografían sobre gel de sílice flash, eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 98:2. Se obtienen 3.74 g de **19** (11.8 mmol, 68%) y 1.33 g (4.0 mmol, 23%) de una mezcla de los epóxidos **20**, **21** y **22**, que se recromatografía sobre gel de sílice eluyéndose con mezclas de hexano y AcOEt 95:5, consiguiendo separar **20** (0.24 g, 0.72 mmol, 4.2%), **21** (0.62 g, 1.86 mmol, 10.7%) y **22** (0.26 g, 0.78 mmol, 4.5%).

#### Labda-8(17),13E-dien-15-oato de metilo (19).

$[\alpha]_D^{22} +45.9$  (*c* 4.55, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3079, 2944, 2867, 2844, 1721, 1647, 1459, 1435, 1387, 1225, 1148, 888.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.65 (1H, s, H-14), 4.84 (1H, s, H<sub>A</sub>-17), 4.49 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 3.68 (3H, s, COOMe), 2.43-0.88 (16H, m), 2.16 (3H, s, H-16), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.68 (3H, s, H-20).

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.8 (C-15), 160.6 (C-13), 148.0 (C-8), 115.1 (C-14), 106.5 (C-17), 56.3 (C-9), 55.6 (C-5), 50.5 (COOMe), 42.2 (C-3), 39.9 (C-12), 39.7 (C-10), 39.1 (C-1), 38.4 (C-7), 33.7 (C-18), 33.6 (C-4), 24.6 (C-6), 21.8 (C-19), 21.7 (C-11), 19.5 (C-2), 18.8 (C-16), 14.5 (C-20).

ESI MS  $m/z$ : 341.2 ( $\text{M}^+$  + Na).

**8,9- $\alpha$ -epoxilabd-13E-en-15-oato de metilo (20).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  +64.7 ( $c$  2.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

P.f. = 50-52°C.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2947, 2925, 1721, 1649, 1435, 1223, 1148, 869.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.63 (1H, s, H-14), 3.65 (3H, s, COOMe), 2.13 (3H, s, Me-16), 2.08-1.00 (15H, m), 1.15 (3H, s, H-17), 0.98, 0.80 y 0.77 (3H, s c/u, H-18, 19 y 20).

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 167.3 (C-15), 160.7 (C-13), 115.0 (C-14), 70.9 (C-9), 62.6 (C-8), 50.9 (COOMe), 42.5 (C-5), 41.6 (C-3), 38.8 (C-10), 37.8 (C-12), 34.8 (C-1), 33.7 (C-18), 33.0 (C-4), 29.2 (C-7), 24.7 (C-11), 22.0 (C-17), 21.6 (C-19), 19.2 (C-16), 18.6 (C-6), 17.3 (C-2), 17.2 (C-20).

ESI MS  $m/z$ : 357.2 ( $\text{M}^+$  + Na).

**8,17- $\alpha$ -epoxilabd-13E-en-15-oato de metilo (21).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  +18.5 ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 2866, 1717, 1648, 1435, 1387, 1366, 1224, 1148, 863.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (1H, s, H-14), 3.68 (3H, s, COOMe), 2.73 (1H, dd,  $J$  = 4.2, 2.0 Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -17), 2.49 (1H, d,  $J$  = 4.2 Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -17), 2.34-0.90 (16H, m), 2.12 (3H, s, H-16), 0.89, 0.82 y 0.80 (3H, s c/u, H-18, 19 y 20).

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166.7 (C-15), 160.3 (C-13), 114.4 (C-14), 58.3 (C-8), 54.4 (C-9), 52.7 (C-5), 50.2 (COOMe), 42.0 (C-17), 41.4 (C-3, C-12), 39.8 (C-

10), 38.5 (C-1), 35.9 (C-7), 32.9 (C-4, C-18), 21.3 (C-11), 21.1 (C-19), 19.4 (C-6), 18.4 (C-16), 18.0 (C-2), 14.1 (C-20).

**ESI HRMS**  $m/z$ : calculado para  $C_{21}H_{34}O_3$  ( $M^+ + H$ ): 335.2581; observado: 335.2593.

**7,8- $\alpha$ -epoxilabd-13E-en-15-oato de metilo (22).**

$[\alpha]_D^{22} +39.3$  (c 1.65,  $CHCl_3$ ).

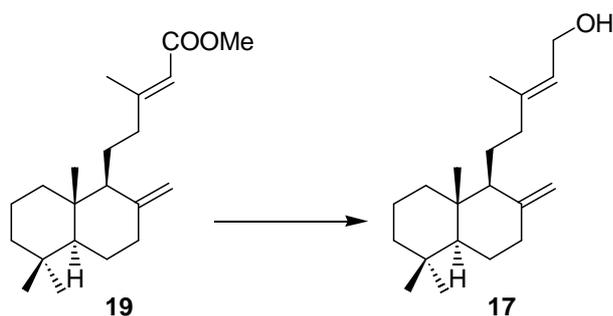
**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 2927, 1720, 1650, 1460, 1435, 1386, 1366, 1224, 1148, 1036, 862.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.66 (1H, s, H-14), 3.65 (3H, s, COOMe), 2.92 (1H, s, H-7), 2.43-0.78 (15H, m), 2.14 (3H, s, H-16), 1.30 (3H, s, H-17), 0.82, 0.80 y 0.71 (3H, s c/u, H-18, 19 y 20).

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 166.5 (C-15), 159.3 (C-13), 115.0 (C-14), 60.2 (C-7), 57.8 (C-8), 54.6 (C-9), 50.3 (COOMe), 45.4 (C-5), 42.4 (C-3), 41.6 (C-12), 38.4 (C-1), 35.5 (C-10), 32.2 (C-4), 32.8 (C-18), 23.6 (C-11), 22.5 (C-6), 22.3 (C-17), 21.5 (C-19), 18.5 (C-16), 18.2 (C-2), 13.8 (C-20).

**ESI MS**  $m/z$ : 335.2 ( $M^+ + H$ ).

**REDUCCIÓN DE 19: 17**



A una disolución de **19** (279 mg, 0.88 mmol) en THF seco (4.4 mL) se añade LAH (106 mg, 2.79 mmol) a 0°C. La reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y condiciones anhidras. Se añade AcOEt acuoso. Después de unos minutos, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y evapora el disolvente obteniendo **17** (246 mg, 0.85 mmol, 97%).

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

$[\alpha]_D^{22} +34.9$  (*c* 5.51, CHCl<sub>3</sub>).

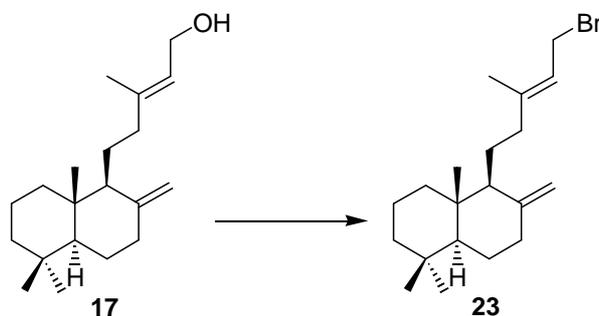
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3319, 3079, 2937, 1668, 1643, 1459, 1408, 1387, 1367, 1343, 1270, 1201, 999, 888.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.37 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14), 4.81 (1H, s, H<sub>A</sub>-17), 4.50 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 4.13 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15), 2.43-2.34 (1H, m), 2.22-0.87 (15H, m), 1.66 (3H, s, H-16), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.67 (3H, s, H-20).

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 147.7 (C-8), 139.0 (C-13), 122.6 (C-14), 105.6 (C-17), 58.3 (C-15), 55.7 (C-9), 54.8 (C-5), 41.5 (C-3), 38.9 (C-10), 38.4 (C-12), 37.8 (C-1), 37.7 (C-7), 32.9 (C-4), 32.8 (C-18), 23.8 (C-6), 21.1 (C-11), 21.1 (C19), 18.7 (C-2), 15.6 (C-16), 13.8 (C-20).

**ESI HRMS** *m/z*: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O (M<sup>+</sup> + Na): 313.2502; observado: 313.2470.

### BROMACIÓN DE 17: 23



A una disolución de **17** (246 mg, 0.85 mmol) en DCM seco (7.1 mL) se añade  $\text{CBr}_4$  (352 mg, 1.06 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (371 mg, 1.41 mmol) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se diluye con hexano. La mezcla se filtra a través de un lecho de Celita<sup>TM</sup> y el disolvente se evapora. Se añade hexano al residuo para separar el  $\text{Ph}_3\text{PO}$  y se filtra, el proceso se repite tres veces. Se obtiene **23** (298 mg, 0.84 mmol, 99%) como un aceite amarillo pálido.

#### 15-bromolabda-8(17),13E-dieno (23).

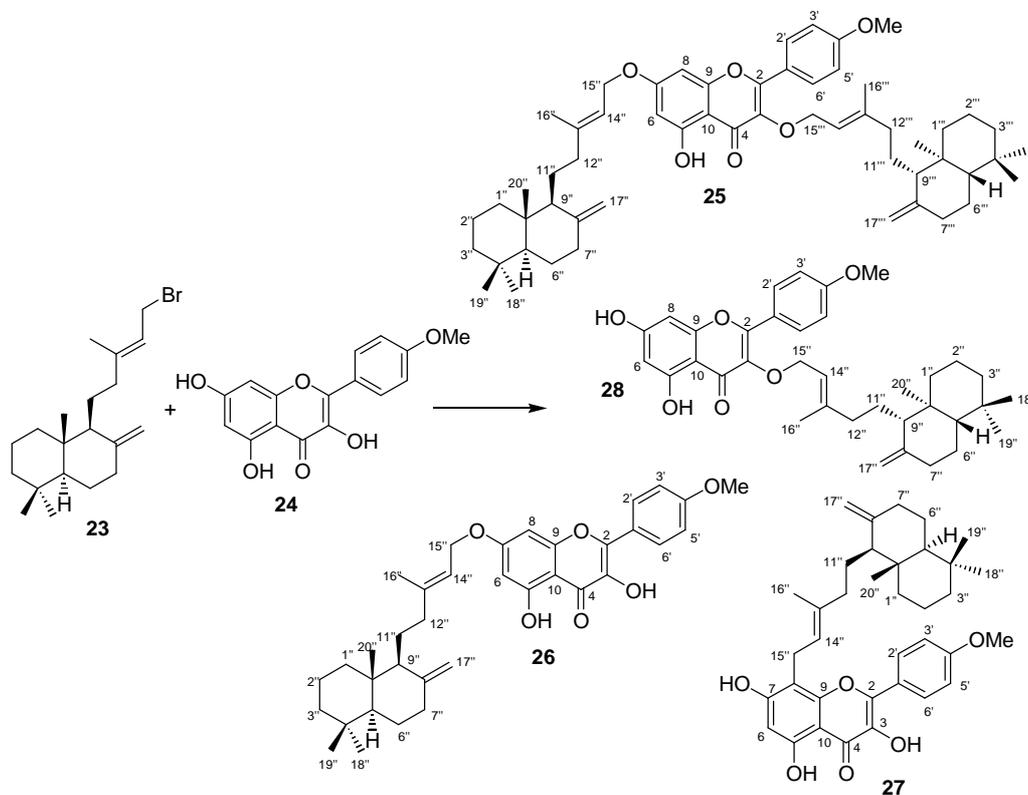
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3079, 2927, 2867, 2844, 1643, 1459, 1439, 1387, 1366, 1201, 888.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.50 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz, H-14), 4.83 (1H, s,  $\text{H}_A$ -17), 4.50 (1H, s,  $\text{H}_B$ -17), 4.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-15), 2.44-2.36 (1H, m), 2.24-0.93 (15H, m), 1.72 (3H, s, H-16), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.68 (3H, s, H-20).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 147.5 (C-13), 143.3 (C-8), 119.7 (C-14), 105.6 (C-17), 55.1 (C-9), 54.7 (C-5), 41.4 (C-3), 38.8 (C-10), 38.3 (C-12), 37.6 (C-1), 37.5 (C-7), 32.9 (C-4), 32.8 (C-18), 28.7 (C-15), 23.7 (C-6), 21.0 (C-19), 20.8 (C-11), 18.7 (C-2), 15.2 (C-16), 13.8 (C-20).

**ESI MS**  $m/z$ : 273.2 ( $\text{M}^+ - \text{Br}$ ).

**ALQUILACIÓN DE 4'-O-METILKAMPFEROL **24** CON  
EL BROMURO **23**: 25-27**



A una disolución de **23** (122 mg, 0.35 mmol) en acetona (0.60 mL) se añade 4'-O-metoxikampferol, **24**, (130 mg, 0.43 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (18 mg, 0.13 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 286 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt. Después de sucesivas cromatografías sobre gel de sílice de las fracciones enriquecidas en cada componente y variando las proporciones de los eluyentes, se consigue la purificación de **25** (hexano:AcOEt 98:2, 30 mg, 0.035 mmol, 10%), **26** (hexano:AcOEt 95:5, 36 mg, 0.063 mmol, 18%), **27** (hexano:AcOEt 9:1, 8 mg, 0.014 mmol, 4%) y **28** (hexano:AcOEt 9:1, 24 mg, 0.042 mmol, 12%).

**3,7-O-di(labda-8(17),13E-dienil)-4'-O-metilkampferol (25).**

$[\alpha]_D^{22} +24.2$  (*c* 1.49, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2935, 1655, 1599, 1510, 1496, 1459, 1386, 1303, 1259, 1205, 1168, 1091, 835.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.72 (1H, s, 5-OH), 8.10 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 6.99 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3', H-5'), 6.43 (1H, s, H-8), 6.35 (1H, s, H-6), 5.44 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H-14''), 5.34 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-14'''), 4.83 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.78 (1H, s, H<sub>A</sub>-17'''), 4.62 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, H-15''), 4.60 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15'''), 4.52 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 4.40 (1H, s, H<sub>B</sub>-17'''), 3.88 (3H, s, OMe), 2.35-0.90 (32H, m), 1.77 (3H, s, H-16''), 1.57 (3H, s, H-16'''), 0.88 (6H, s, H-18'', H-18'''), 0.79 (6H, s, H-19'', H-19'''), 0.68 (3H, s, H-20''), 0.64 (3H, s, H-20''').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.0 (C-4), 164.6 (C-7), 162.0 (C-5), 161.4 (C-4'), 156.7 (C-9), 156.3 (C-2), 148.5 (C-8'', C-8'''), 143.7 (C-13'''), 143.0 (C-13''), 137.3 (C-3), 130.2 (C-2', C-6'), 123.3 (C-1'), 118.9 (C-14'''), 118.2 (C-14''), 113.8 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17'', C-17'''), 105.8 (C-10), 98.3 (C-6), 92.7 (C-8), 68.8 (C-15'''), 65.4 (C-15''), 56.3 (C-9'''), 56.1 (C-9''), 55.5 (C-5'', C-5'''), 55.3 (OMe), 42.2 (C-3''), 42.1 (C-3'''), 39.6 (C-10'', C-10'''), 39.1 (C-1''), 39.0 (C-1'''), 38.4 (C-12'''), 38.3 (C-7'', C-12'', C-7'''), 33.5 (C-4'', C-4''', C-18'', C-18'''), 24.4 (C-6'', C-6'''), 21.8 (C-11'''), 21.7 (C-19'', C-19'''), 21.5 (C-11''), 19.4 (C-2'', C-2'''), 16.8 (C-16''), 16.5 (C-16'''), 14.5 (C-20''), 14.4 (C-20''').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>56</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 867.5534; observado 867.5540.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**7-O-labda-8(17),13E-dienil-4'-O-metilkampferol (26).**

$[\alpha]_D^{22} +14.4$  (*c* 0.39, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3304, 2931, 1655, 1591, 1500, 1461, 1366, 1311, 1258, 1181, 1162, 1121, 1033.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.72 (1H, s, 5-OH), 8.16 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2', H-6'), 7.03 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3', H-5'), 6.60 (1H, s, 3-OH), 6.49 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-8), 6.38 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-6), 5.46 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-14''), 4.83 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.61 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-15''), 4.52 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.89 (3H, s, OMe), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.20 (1H, m, H<sub>A</sub>-12''), 1.95 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.87 (1H, m, H<sub>B</sub>-12''), 1.76 (3H, s, H-16''), 1.75 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.69 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.60-1.30 (5H, m), 1.56 (1H, m, H-9''), 1.38 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.15 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.98 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.84 (3H, s, H-18''), 0.79 (3H, s, H-19''), 0.68 (3H, s, H-20'').

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.1 (C-4), 165.0 (C-7), 161.1 (C-4'), 160.7 (C-5), 156.7 (C-9), 148.5 (C-8''), 145.6 (C-2), 143.1 (C-13''), 135.6 (C-3), 129.3 (C-2', C-6'), 123.2 (C-1'), 118.1 (C-14''), 114.0 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17''), 103.8 (C-10), 98.4 (C-6), 92.9 (C-8), 65.5 (C-15''), 56.0 (C-9''), 55.4 (C-5''), 55.3 (OMe), 42.2 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.1 (C-1''), 38.3 (C-7'', C-12''), 33.5 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.8 (C-19''), 21.6 (C-11''), 19.4 (C-2''), 16.5 (C-16''), 14.5 (C-20'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 595.3030; observado 595.3023.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**8-C-labda-8(17),13E-dienil-4'-O-metilkampferol (27).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +14.4$  ( $c$  0.09,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 2924, 2851, 1626, 1601, 1560, 1535, 1421, 1381, 1317, 1257, 1178, 1148, 1118, 1034.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.75 (1H, s, 5-OH), 8.17 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2', H-6'), 7.04 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3', H-5'), 6.59 (1H, s, 3-OH), 6.33 (1H, s, H-6), 5.97 (1H, s, 7-OH), 5.27 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-14''), 4.80 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.49 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.89 (3H, s, OMe), 3.63 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-15''), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.20-0.97 (5H, m), 1.90 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.86 (3H, s, H-16''), 1.72 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.69 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.55 (1H, m, H-9''), 1.47 (1H, m, H<sub>B</sub>-2''), 1.37 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''),

1.30 (1H, m, H<sub>B</sub>-6''), 1.13 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.92 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.84 (3H, s, H-18''), 0.78 (3H, s, H-19''), 0.65 (3H, s, H-20'').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.2 (C-4), 161.1 (C-4'), 160.8 (C-7), 159.0 (C-5), 153.8 (C-9), 148.5 (C-8''), 145.4 (C-2), 140.2 (C-13''), 135.4 (C-3), 129.3 (C-2', C-6'), 123.5 (C-1'), 120.6 (C-14''), 114.1 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17''), 105.0 (C-8), 103.9 (C-10), 99.1 (C-6), 56.1 (C-9''), 55.5 (C-5''), 55.4 (OMe), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.4 (C-12''), 38.2 (C-7''), 33.5 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.8 (C-15''), 21.7 (C-11'', C-19''), 19.3 (C-2''), 16.5 (C-16''), 14.4 (C-20'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 595.3030; observado 595.3027.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**3-O-labda-8(17),13E-dienil-4'-O-metilkampferol (28).**

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +14.2 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3233, 2934, 2843, 1651, 1606, 1506, 1461, 1362, 1259, 1178, 1033, 837.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.78 (1H, s, 5-OH), 8.10 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.98 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.44 (1H, s, H-8), 6.31 (1H, s, H-6), 6.10 (1H, s, 7-OH), 5.34 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-14''), 4.77 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.59 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15''), 4.39 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.88 (3H, s, OMe), 2.37 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.05 (1H, m, H<sub>A</sub>-12''), 1.90 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.86 (1H, m, H<sub>B</sub>-12''), 1.68 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.66 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.60-1.30 (4H, m), 1.56 (3H, s, H-16''), 1.52 (1H, m, H-9''), 1.37 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.13 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.97 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.85 (3H, s, H-18''), 0.78 (3H, s, H-19''), 0.63 (3H, s, H-20'').

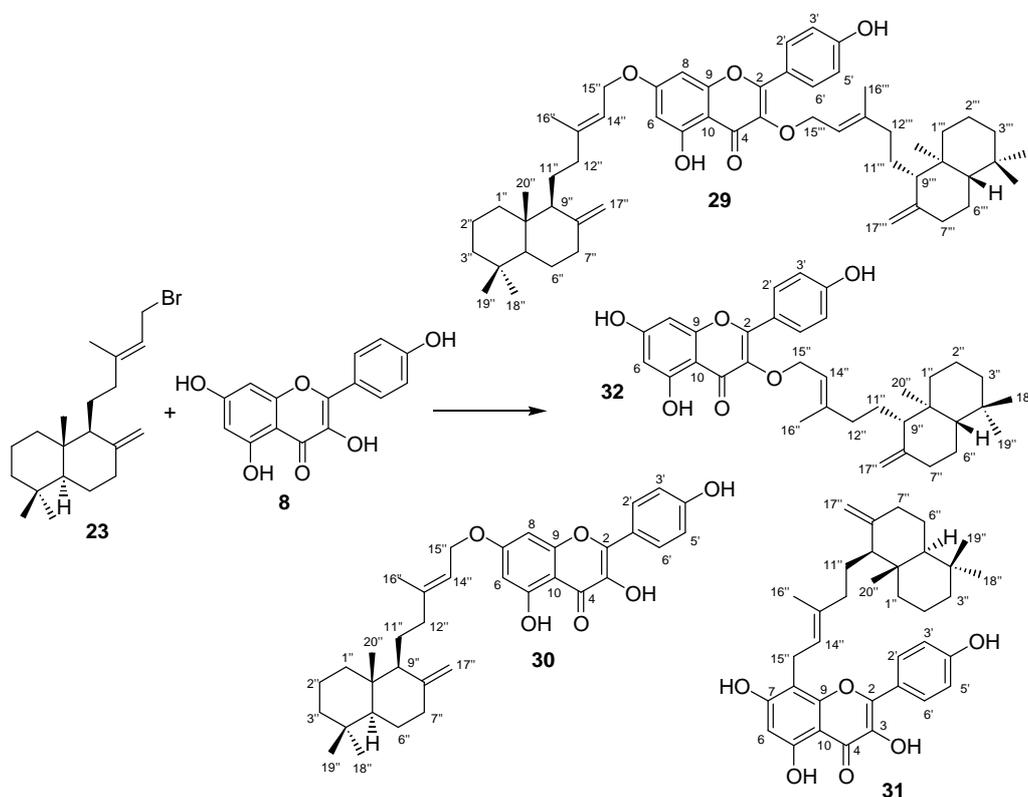
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.1 (C-4), 162.3 (C-7), 162.2 (C-4'), 161.6 (C-5), 156.8 (C-9), 156.6 (C-2), 148.5 (C-8''), 143.8 (C-13''), 137.2 (C-3), 130.4 (C-2', C-6'), 123.1 (C-1'), 118.7 (C-14''), 113.8 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17''), 105.7 (C-10), 99.1 (C-6), 93.9 (C-8), 69.0 (C-15''), 56.4 (C-9''), 55.4 (C-5''), 55.3 (OMe), 42.1 (C-

3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.4 (C-12''), 38.3 (C-7''), 33.5 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.8 (C-11''), 21.7 (C-19''), 19.3 (C-2''), 16.5 (C-16''), 14.4 (C-20'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 595.3030; observado 595.3020.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

### ALQUILACIÓN DE KAMPFEROL CON EL BROMURO 23: 29-32



A una disolución de **23** (186 mg, 0.53 mmol) en acetona (0.80 mL) se añade kampferol (188 mg, 0.66 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (46 mg, 0.33 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 373 mg de un producto bruto que se cromatografía

sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt. Después de sucesivas cromatografías sobre gel de sílice de las fracciones enriquecidas en cada componente y variando las proporciones de los eluyentes, se consigue la purificación de **29** (hexano:AcOEt 95:5, 41 mg, 0.047 mmol, 9%), **30** (hexano:AcOEt 9:1, 57 mg, 0.102 mmol, 17%), **31** (hexano:AcOEt 85:15, 15 mg, 0.026 mmol, 5%) y **32** (hexano:AcOEt 85:15, 30 mg, 0.054 mmol, 10%).

**3,7-O-di(labda-8(17),13E-dienil)kampferol (29).**

$[\alpha]_D^{22} +44.7$  (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2934, 1652, 1491, 1384, 1287, 1206, 1170, 733.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.73 (1H, s, 5-OH), 8.06 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2', H-6'), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3', H-5'), 6.45 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-8), 6.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-6), 6.15 (1H, s, 4'-OH), 5.45 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14''), 5.34 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14'''), 4.82 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.77 (1H, s, H<sub>A</sub>-17'''), 4.60 (4H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15'', H-15'''), 4.51 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 4.39 (1H, s, H<sub>B</sub>-17'''), 2.35-0.90 (32H, m), 1.75 (3H, s, H-16''), 1.57 (3H, s, H-16'''), 0.85 (6H, s, H-18'', H-18'''), 0.78 (6H, s, H-19'', H-19'''), 0.67 (3H, s, H-20''), 0.62 (3H, s, H-20''').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.1 (C-4), 164.7 (C-7), 161.8 (C-5), 158.2 (C-4'), 156.7 (C-2, C-9), 148.5 (C-8'', C-8'''), 143.9 (C-13'''), 143.2 (C-13''), 137.2 (C-3), 130.6 (C-2', C-6'), 123.1 (C-1'), 118.7 (C-14'''), 118.0 (C-14''), 115.5 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17'', C-17'''), 105.7 (C-10), 98.4 (C-6), 92.8 (C-8), 68.8 (C-15'''), 65.5 (C-15''), 56.3 (C-9'''), 56.0 (C-9''), 55.5 (C-5'''), 55.4 (C-5''), 42.1 (C-3'', C-3'''), 39.6 (C-10'', C-10'''), 39.0 (C-1'', C-1'''), 38.4 (C-12'''), 38.3 (C-7'', C-7''', C-12''), 33.5 (C-4'', C-4'''), 24.4 (C-6'', C-6'''), 21.7 (C-11''', C-19'', C-19'''), 21.5 (C-11''), 19.4 (C-2'', C-2'''), 16.8 (C-16''), 16.5 (C-16'''), 14.5 (C-20''), 14.4 (C-20''').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>55</sub>H<sub>74</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 853.5378; observado 853.5383.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**7-O-(labda-8(17),13E-dienil)kempferol (30).**

$[\alpha]_D^{22} +17.9$  (*c* 2.55, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2830, 1655, 1590, 1500, 1460, 1366, 1319, 1256, 1225, 1164, 1088, 1023.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.73 (1H, s, 5-OH), 8.12 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.97 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (1H, s, 3-OH), 6.49 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8), 6.38 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6), 5.46 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, H-14''), 4.83 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.61 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, H-15''), 4.51 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.20 (1H, m, H<sub>A</sub>-12''), 1.95 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.87 (1H, m, H<sub>B</sub>-12''), 1.76 (3H, s, H-16''), 1.75 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.69 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.60 (1H, m, H<sub>A</sub>-11''), 1.58-1.45 (3H, m), 1.56 (1H, m, H-9''), 1.47 (1H, m, H<sub>B</sub>-2''), 1.38 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.15 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.98 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.84 (3H, s, H-18''), 0.79 (3H, s, H-19''), 0.67 (3H, s, H-20'').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.1 (C-4), 165.0 (C-7), 160.6 (C-5), 157.3 (C-4'), 156.7 (C-9), 148.5 (C-8''), 145.5 (C-2), 143.2 (C-13''), 135.6 (C-3), 129.6 (C-2', C-6'), 123.4 (C-1'), 118.0 (C-14''), 115.6 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17''), 103.8 (C-10), 98.4 (C-6), 92.9 (C-8), 65.5 (C-15''), 56.0 (C-9''), 55.5 (C-5''), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.3 (C-7'', C-12''), 33.5 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.7 (C-19''), 21.5 (C-11''), 19.4 (C-2''), 16.8 (C-16''), 14.5 (C-20'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 581.2874; observado 581.2883.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**8-C-(labda-8(17),13E-dienil)kempferol (31).**

$[\alpha]_D^{22} +12.0$  (*c* 0.65, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3369, 2926, 2848, 1707, 1652, 1607, 1561, 1513, 1441, 1370, 1259, 1151, 1133, 1047.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.75 (1H, s, 5-OH), 8.13 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.98 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3', H-5'), 6.61 (1H, s, 3-OH), 6.33 (1H, s, H-6),

6.20 (1H, s, 7-OH), 5.47 (1H, s, 4'-OH), 5.23 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-14''), 4.78 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.47 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.62 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-15''), 2.35-0.97 (16H, m), 1.85 (3H, s, H-16''), 0.85 (3H, s, H-18''), 0.78 (3H, s, H-19''), 0.64 (3H, s, H-20'').

<sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.7 (C-4), 161.1 (C-7), 159.2 (C-5), 157.5 (C-4'), 154.1 (C-9), 148.7 (C-8''), 145.6 (C-2), 140.3 (C-13''), 135.7 (C-3), 129.8 (C-2', C-6'), 124.0 (C-1'), 120.8 (C-14''), 115.9 (C-3', C-5'), 106.4 (C-17''), 105.3 (C-10), 104.1 (C-8), 99.4 (C-6), 56.3 (C-9''), 55.7 (C-5''), 42.3 (C-3''), 39.8 (C-10''), 39.2 (C-1''), 38.7 (C-12''), 38.5 (C-7''), 33.8 (C-4'', C-18''), 24.6 (C-6''), 22.0 (C-15''), 21.9 (C-11'', C-19''), 19.6 (C-2''), 16.8 (C-16''), 14.7 (C-20'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 581.2874; observado 581.2903.

**3-O-(labda-8(17),13E-dienil)kampferol (32).**

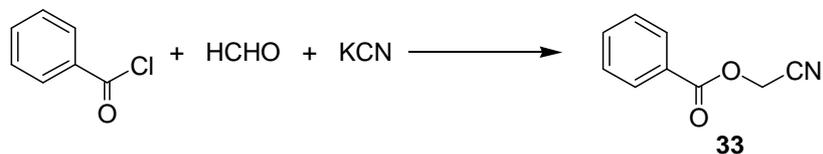
$[\alpha]_D^{22} +12.2$  (c 0.58, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3421, 1653, 1608, 1507, 1359, 1174.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.78 (1H, s, 5-OH), 8.04 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-2', H-6'), 6.94 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3', H-5'), 6.43 (1H, s, H-8), 6.32 (1H, s, H-6), 5.33 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-14''), 4.76 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.56 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-15''), 4.38 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 2.38-0.90 (16H, m), 1.55 (3H, s, H-16''), 0.84 (3H, s, H-18''), 0.77 (3H, s, H-19''), 0.61 (3H, s, H-20'').

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.1 (C-4), 162.3 (C-7), 162.1 (C-5), 158.1 (C-4'), 156.8 (C-2, C-9), 148.2 (C-8''), 144.1 (C-13''), 137.1 (C-3), 130.7 (C-2', C-6'), 123.1 (C-1'), 118.6 (C-14''), 115.5 (C-3', C-5'), 106.2 (C-17''), 105.5 (C-10), 99.1 (C-6), 94.0 (C-8), 69.0 (C-15''), 55.4 (C-5'', C-9''), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.4 (C-12''), 38.3 (C-7''), 33.6 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.7 (C-11'', C-19''), 19.4 (C-2''), 16.5 (C-16''), 14.4 (C-20'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 581.2874; observado 581.2883.

**SÍNTESIS DE BENZOILOXIACETONITRILLO 33**

Una disolución de KCN (2.0 g, 0.031 mmol) en agua (30 mL) se enfría a 0°C y se añade formaldehído acuoso 30% (2.3 mL, 0.031 mol). Se mantiene la disolución agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. A 0°C se añade cloruro de benzoilo (3.6 mL, 0.031 mol) y después se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se añade agua, se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava varias veces con NaOH al 4%. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente y se obtiene **33** (4.5 g, 0.028 mol, 90%) como un aceite incoloro.

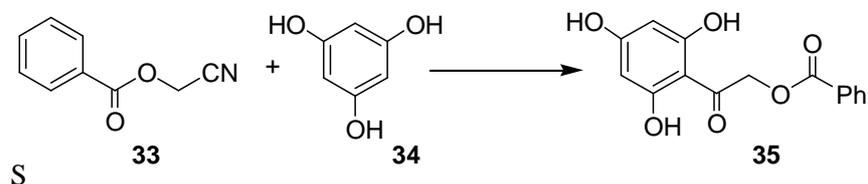
**benzoiloxiacetonitrilo (33).**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6'), 7.53 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-4'), 7.37 (2H, dd, *J* = 7.3, 8.1 Hz, H-3', H-5'), 4.91 (2H, s, H-2).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.9 (PhC=O), 134.0 (C-4'), 129.8 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 128.0 (C-1'), 115.0 (C-1), 49.0 (C-2).

EI MS *m/z* (intensidad relativa en %): 161 (M<sup>+</sup>, 55), 117 (30), 105 (100), 90 (10), 77 (100).

### SÍNTESIS DE $\omega$ -BENZOILOXIFLOROACETOFENONA **35**



obre una disolución de **33** (4.14 g, 0.025 mol) en 28 mL de Et<sub>2</sub>O seco se añaden 4.30 g (0.033 mol) de floroglucinol, **34**, secado en estufa, se enfría a 0°C y se satura con una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante 1 hora y seguidamente se deja reposar durante una noche a 4°C. A continuación se filtra lavando con Et<sub>2</sub>O, obteniéndose 7.73 g de un sólido amarillo.

Éste se disuelve en 28 mL de agua y 28 mL de EtOH y se calienta a 110°C durante 22 horas. Se evapora el etanol a vacío, obteniéndose un sólido color crema de grano fino que se filtra y se lava con abundante agua caliente. El sólido se seca en un desecador a vacío obteniéndose 5.0 g (0.017 mol, 68%) de **35**.

#### $\omega$ -benzoyloxifloracetofenona (35).

**P.f.** = 235-237°C.

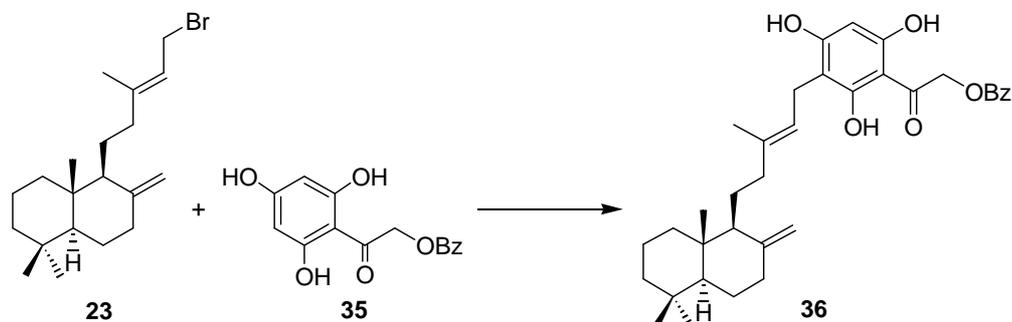
**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3308, 1705, 1640, 1522, 1383, 1246, 1175, 1138, 822.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, DMSO): 12.11 (1H, s, OH), 10.59 (1H, s, OH), 8.04 (2H, dd, *J* = 1.2, 8.2 Hz, H-2', H-6'), 7.72-7.51 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 5.91 (2H, s, H-3, H-5), 5.48 (2H, s, CH<sub>2</sub>-OBz).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, DMSO): 196.0 (COCH<sub>2</sub>O), 165.6 (PhCOO), 165.4 (C-4), 164.1 (C-2, C-6), 133.4 (C-4'), 129.4 (C-1'), 129.3 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 102.1 (C-1), 94.7 (C-3, C-5), 68.9 (COCH<sub>2</sub>O).

**EI MS** *m/z* (intensidad relativa en %): 288 (M<sup>+</sup>, 10), 219 (3), 166 (100), 122 (51), 105 (80), 77 (22).

## ALQUILACIÓN DE 35 CON EL BROMURO 23: 36



A una disolución de **23** (316 mg, 0.89 mmol) en acetona (0.65 mL) se añade  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (323 mg, 1.12 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (77 mg, 0.56 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 635 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 8:2. Se obtiene **36** (249 mg, 0.45 mmol, 50%) y se recupera el 52% de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (167 mg, 0.58 mmol) sin reaccionar.

**3-(labda-8(17),13E-dienil)- $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (36).**

**P. f.** = 90-92 °C.

$[\alpha]_D^{22}$  +12.3 (*c* 1.55,  $CHCl_3$ ).

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3353, 3079, 2929, 1704, 1633, 1437, 1409, 1374, 1253, 1123, 1073, 910.

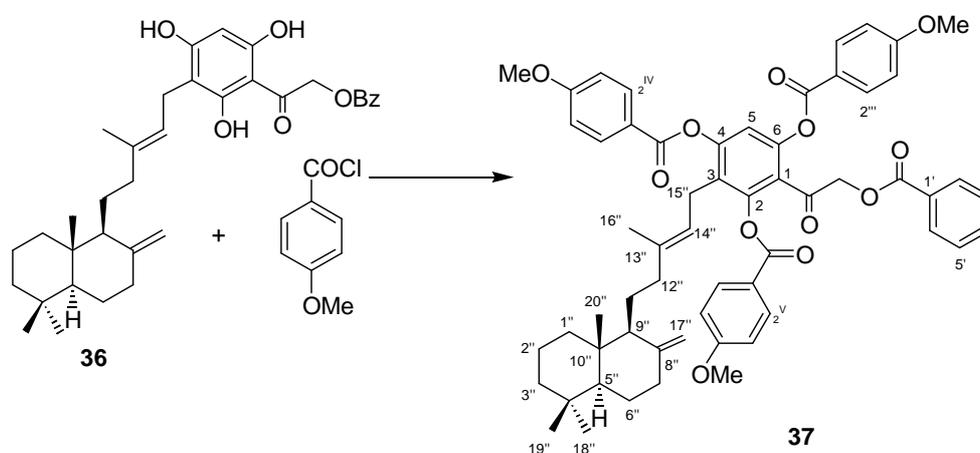
**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.17 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-2', H-6'), 7.65-7.45 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 5.87 (1H, s, H-5), 5.53 (2H, s,  $\underline{CH_2}OBz$ ), 5.21 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-14''), 4.81 (1H, s,  $H_A-17''$ ), 4.49 (1H, s,  $H_B-17''$ ), 3.31 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-15''), 2.42-2.38 (1H, m,  $H_A-7''$ ), 2.24-0.87 (15H, m), 1.80 (3H, s, H-16''), 0.86 (3H, s, H-18''), 0.80 (3H, s, H-19''), 0.67 (3H, s, H-20'').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 196.5 ( $\underline{COCH_2O}$ ), 167.7 (Ph $\underline{COO}$ ), 162.6 (C-4), 162.5 (C-2), 160.1 (C-6), 148.8 (C-8''), 140.3 (C-13''), 133.8 (C-4'), 130.3 (C-2',

C-6'), 129.6 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 121.4 (C-14''), 106.5 (C-3), 106.4 (C-17''), 103.2 (C-1), 95.5 (C-5), 69.9 (COCH<sub>2</sub>O), 56.4 (C-9''), 55.7 (C-5''), 42.4 (C-3''), 39.8 (C-10''), 39.3 (C-1''), 38.8 (C-12''), 38.5 (C-7''), 33.8 (C-4'', C-18''), 24.6 (C-6''), 21.9 (C-15'', C-19''), 21.6 (C-11''), 19.6 (C-2''), 16.5 (C-16''), 14.7 (C-20'').

**FAB MS**  $m/z$  (intensidad relativa en %): 561 ( $M^+ + H$ , 3), 307 (16), 154 (100).

### REACCIÓN DE 36 CON CLORURO DE *p*-ANISOILO: 37



Sobre una disolución de **36** (183 mg, 0.326 mmol) en acetona (6.5 mL) se añade  $K_2CO_3$  anhidro (316 mg, 2.29 mmol) y cloruro de *p*-anisoilo (837 mg, 4.90 mmol). Se calienta a 74°C durante 3 horas bajo condiciones anhidras. A continuación se añade agua y se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M,  $NaHCO_3$  al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre  $NaSO_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 710 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 y 8:2 obteniéndose **37** (266 mg, 0.277 mmol, 85%).

**3-(labda-8(17),13E-dienil)-tri(*p*-metoxibenzoil)- $\omega$ -benzoiloxifloro-acetofenona (37).**

$[\alpha]_D^{22} +8.3$  (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>).

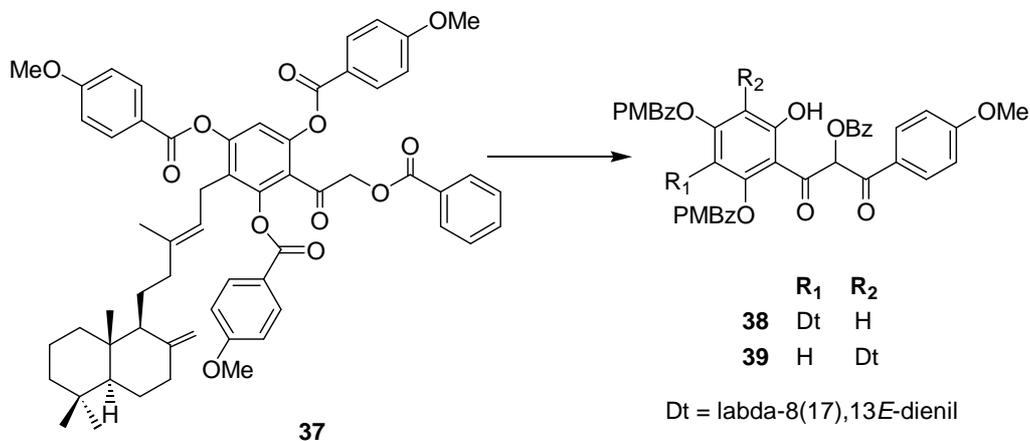
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3447, 3076, 2936, 2843, 1739, 1604, 1580, 1511, 1463, 1421, 1316, 1250, 1166, 1072.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.14 (6H, d, *J* = 7.0 Hz, H-2''', H-6''', H-2<sup>IV</sup>, H-6<sup>IV</sup>, H-2<sup>V</sup>, H-6<sup>V</sup>), 7.93 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2', H-6'), 7.56-7.30 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.00-6.95 (7H, m, H-5, H-3''', H-5''', H-3<sup>IV</sup>, H-5<sup>IV</sup>, H-3<sup>V</sup>, H-5<sup>V</sup>), 5.26 (2H, s, CH<sub>2</sub>OBz), 5.08 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, H-14''), 4.78 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.41 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.90 (3H, s, OMe), 3.87 (6H, s, OMe), 3.32 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H-15''), 2.40-2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.18-0.65 (15H, m), 1.37 (3H, s, H-16''), 0.86 (3H, s, H-18''), 0.80 (3H, s, H-19''), 0.65 (3H, s, H-20'').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 194.0 (COCH<sub>2</sub>O), 165.7 (PhCOO), 164.6, 164.5 (C-4''', C-4<sup>IV</sup>, C-4<sup>V</sup>), 164.1, 164.0 (*p*OMePhCO), 152.0 (C-4), 148.7 (C-8''), 148.0 (C-2), 147.0 (C-6), 137.5 (C-13''), 133.4 (C-4'), 132.7 (C-2''', C-6''', C-2<sup>IV</sup>, C-6<sup>IV</sup>, C-2<sup>V</sup>, C-6<sup>V</sup>), 130.1 (C-2', C-6'), 129.6 (C-1'), 128.5 (C-3', C-5'), 126.7 (C-3), 123.6 (C-1), 121.2, 120.9, 120.8 (C-1''', C-1<sup>IV</sup>, C-1<sup>V</sup>), 120.1 (C-14''), 116.1 (C-5), 114.3, 114.2 (C-3''', C-5''', C-3<sup>IV</sup>, C-5<sup>IV</sup>, C-3<sup>V</sup>, C-5<sup>V</sup>), 106.6 (C-17''), 69.0 (COCH<sub>2</sub>O), 56.7 (C-9''), 55.5 (C-5'', 3OMe), 42.4 (C-3''), 39.9 (C-10''), 39.2 (C-1''), 38.6 (C-7'', C-12''), 33.8 (C-4'', C-18''), 24.7 (C-6''), 24.4 (C-15''), 22.0 (C-11'', C-19''), 19.7 (C-2''), 16.7 (C-16''), 14.8 (C-20'').

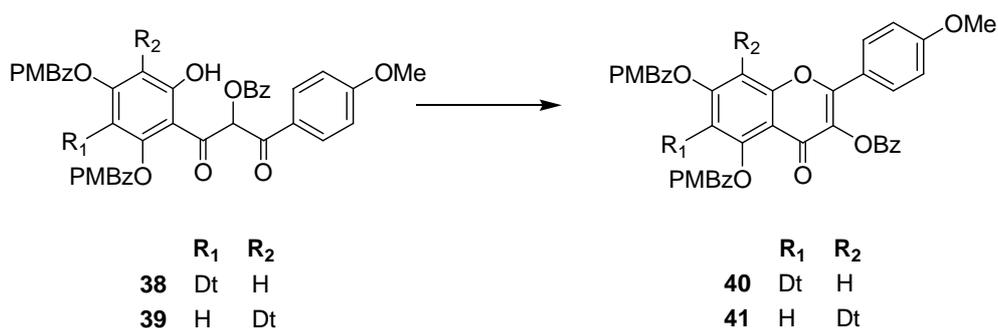
**FAB MS** *m/z* (intensidad relativa en %): 963 (M<sup>+</sup> + H, 2), 135 (100).

### REORDENAMIENTO DE 37: 38 y 39



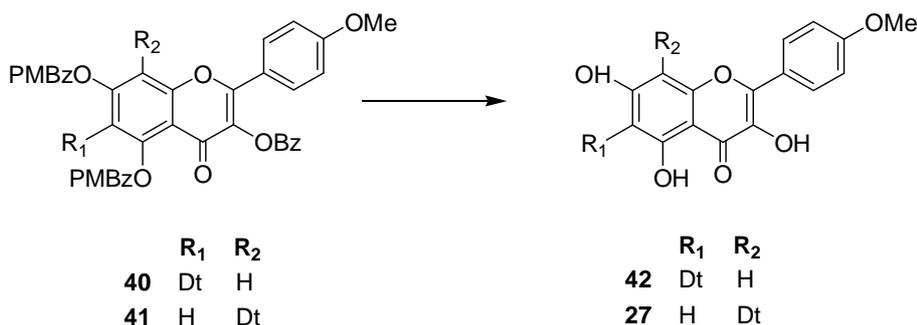
A una disolución del compuesto **37** (101 mg, 0.105 mmol) en THF seco (0.6 mL) bajo atmósfera de argón, se añade a 0°C NaH 60% (71.4 mg, 1.785 mmol) y se calienta a ebullición durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0°C y se añade gota a gota HCl 2M hasta pH ácido. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo una mezcla de los compuestos **38** y **39**.

### CICLACIÓN DE 38 y 39: 40 y 41



Una disolución de **38/39** (336 mg, 0.349 mmol) en ácido acético glacial (7.6 mL) se calienta a 100°C durante 5 horas en atmósfera de argón. A continuación se evapora el AcOH a vacío, obteniéndose una mezcla de los compuestos **40** y **41**.

**DESPROTECCIÓN DE 40 y 41: 42 y 27**



A una disolución de **40/41** (70 mg, 0.074 mmol) en benceno (0.3 mL) se añade *n*-BuNH<sub>2</sub> (0.3 mL, 2.96 mmol). Se calienta a 95°C durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente obteniéndose 85 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con benceno. Se obtienen **42** (9 mg, 0.015 mmol, 20%) y **27** (6 mg, 0.010 mmol, 14%).

**6-C-labda-8(17),13E-dienil-4'-O-metilkampferol (42).**

$[\alpha]_D^{22} +13.6$  (*c* 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3400, 2925, 1651, 1606, 1512, 1462, 1368, 1311, 1260, 1181, 1035.

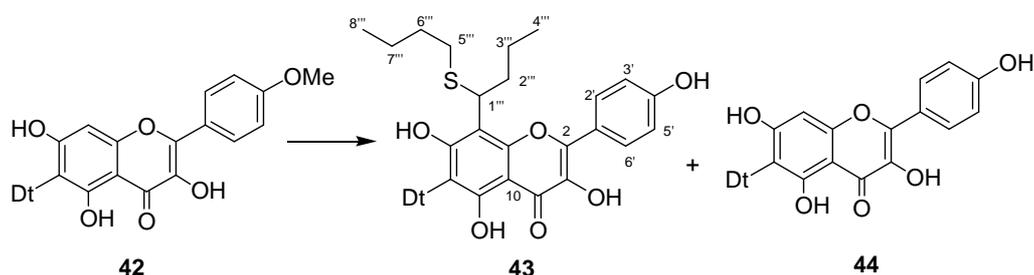
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.10 (1H, s, 5-OH), 8.16 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2', H-6'), 7.03 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3', H-5'), 6.57 (1H, s, 3-OH), 6.49 (1H, s, H-8), 6.15 (1H, s, 7-OH), 5.27 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-14''), 4.80 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.49 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.89 (3H, s, OMe), 3.49 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-15''), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.20-1.30 (6H, m), 1.90 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.84 (3H, s, H-16''), 1.74 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''),

1.68 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.56 (1H, m, H-9''), 1.47 (1H, m, H<sub>B</sub>-2''), 1.37 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.15 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.97 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.88 (3H, s, H-18''), 0.79 (3H, s, H-19''), 0.67 (3H, s, H-20'').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.2 (C-4), 161.7 (C-7), 161.1 (C-4'), 157.7 (C-5), 154.5 (C-9), 146.0 (C-2), 148.5 (C-8''), 140.7 (C-13''), 135.4 (C-3), 129.3 (C-2', C-6'), 123.3 (C-1'), 120.5 (C-14''), 114.1 (C-3', C-5'), 109.4 (C-6), 106.2 (C-17''), 103.2 (C-10), 94.3 (C-8), 56.0 (C-9''), 55.5 (C-5''), 55.3 (OMe), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.5 (C-12''), 38.3 (C-7''), 33.5 (C-4'', C-18''), 24.4 (C-6''), 21.8 (C-11'', C-19''), 21.3 (C-15''), 19.3 (C-2''), 16.3 (C-16''), 14.5 (C-20'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 595.3030; observado 580.3059.

### DESMETILACIÓN DE 42: 43 y 44



Sobre una disolución de 4'-metoxidenticulaflavonol **42** (17 mg, 0.030 mmol) en HMPA (0.14 mL) se añade *n*-BuSLi\* en HMPA (0.5M, 0.94 mL, 0.47 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se calienta a 110°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con abundante HCl 2M y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se

\* A 0.65 mL de HMPA previamente desoxigenada se añade *n*-BuSH al 98% (52.6 µL, 0.48 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación, se enfría a 0°C y se añade *n*-BuLi 1.6M en hexano (0.29 mL, 0.47 mmol) formándose un sólido que se disuelve conforme va alcanzando temperatura ambiente.

filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 95:5 y 9:1. Se obtiene **43** (4 mg, 0.006 mmol, 19%) y **44** (12 mg, 0.021 mmol, 70%).

### **Compuesto 43.**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 2926, 2851, 1638, 1608, 1561, 1511, 1442, 1366, 1279, 1232, 1177.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.01 (1H, s, 5-OH), 9.05 (1H, 7-OH), 8.10 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2', H-6'), 7.00 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3', H-5'), 6.67 (1H, s, 3-OH), 5.38 (1H, s, 4'-OH), 5.21 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-14''), 4.93 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-1'''), 4.77 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.50 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.41 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-15''), 2.38 (2H, m, H-5'''), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.20-0.90 (12H, m), 1.90 (2H, m, H-2'''), 1.80 (3H, s, H-16''), 1.72 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.60 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.56 (1H, m, H-9''), 1.48 (2H, m, H-6'''), 1.40 (1H, m, H<sub>B</sub>-2''), 1.37 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.15 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.03 (1H, m, H-5''), 0.88 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-8'''), 0.82 (3H, s, H-18''), 0.79 (3H, s, H-19''), 0.75 (3H, m, H-4'''), 0.64 (3H, s, H-20'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.4 (C-4), 161.1 (C-7), 157.2 (C-4'), 157.0 (C-5), 152.2 (C-9), 148.7 (C-8''), 144.7 (C-2), 138.0 (C-13''), 135.4 (C-3), 129.3 (C-2', C-6'), 123.7 (C-1'), 121.5 (C-14''), 115.8 (C-3', C-5'), 113.0 (C-6), 106.1 (C-10, C-17''), 103.5 (C-8), 55.8 (C-9''), 55.5 (C-5''), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10'', C-1'''), 38.9 (C-1''), 38.5 (C-12''), 38.4 (C-7''), 36.0 (C-2'''), 33.5 (C-4'', C-18''), 31.0 (C-6'''), 30.7 (C-5'''), 24.4 (C-6''), 21.7 (C-11'', C-19'', C-7'''), 21.4 (C-3'''), 21.2 (C-15''), 19.4 (C-2''), 16.2 (C-16''), 14.5 (C-20''), 13.7 (C-4'''), 13.5 (C-8''').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{S}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 725.3846; observado 725.3843.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**6-C-(labda-8(17),13E-dienil)kempferol: denticulaflavonol (44).**

$[\alpha]_D^{22} +15.0$  (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3392, 2921, 2850, 1648, 1609, 1463, 1367, 1261, 1178, 1090.

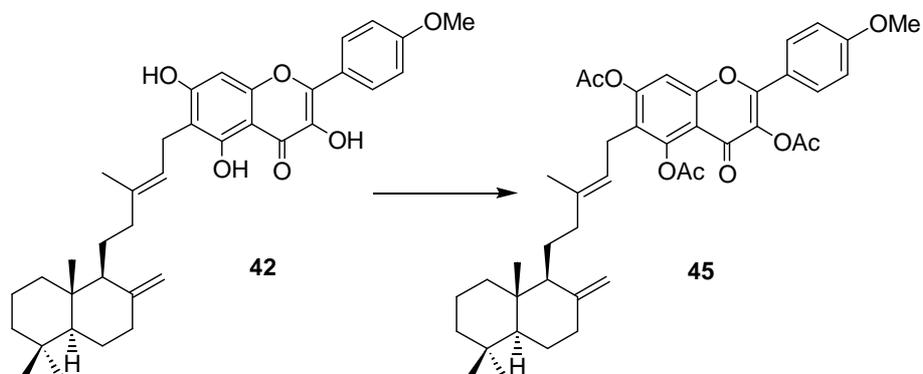
**<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.10 (1H, s, 5-OH), 8.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-2', H-6'), 6.96 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-3', H-5'), 6.56 (1H, s, 3-OH), 6.47 (1H, s, H-8), 6.16 (1H, s, 7-OH), 5.27 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-14''), 5.07 (1H, s, 4'-OH), 4.80 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.48 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.48 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-15''), 2.35 (1H, m, H<sub>A</sub>-7''), 2.19 (1H, m, H<sub>A</sub>-12''), 1.90 (1H, m, H<sub>B</sub>-7''), 1.87 (1H, m, H<sub>B</sub>-12''), 1.84 (3H, s, H-16''), 1.72 (1H, m, H<sub>A</sub>-1''), 1.69 (1H, m, H<sub>A</sub>-6''), 1.60 (1H, m, H<sub>A</sub>-11''), 1.56 (1H, m, H<sub>A</sub>-2''), 1.55 (1H, m, H-9''), 1.47 (1H, m, H<sub>B</sub>-2''), 1.44 (1H, m, H<sub>B</sub>-11''), 1.38 (1H, m, H<sub>A</sub>-3''), 1.30 (1H, m, H<sub>B</sub>-6''), 1.15 (1H, m, H<sub>B</sub>-3''), 1.05 (1H, m, H-5''), 0.98 (1H, m, H<sub>B</sub>-1''), 0.85 (3H, s, H-18''), 0.78 (3H, s, H-19''), 0.66 (3H, s, H-20'').

**<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.3 (C-4), 161.7 (C-7), 157.7 (C-5), 157.2 (C-4'), 155.0 (C-9), 148.5 (C-8''), 145.3 (C-2), 140.8 (C-13''), 135.4 (C-3), 129.6 (C-2', C-6'), 123.6 (C-1'), 120.5 (C-14''), 115.6 (C-3', C-5'), 109.3 (C-6), 106.2 (C-17''), 103.5 (C-10), 94.3 (C-8), 56.0 (C-9''), 55.5 (C-5''), 42.1 (C-3''), 39.6 (C-10''), 39.0 (C-1''), 38.5 (C-12''), 38.3 (C-7''), 33.6 (C-18''), 33.5 (C-4''), 24.4 (C-6''), 21.7 (C-11'', C-19''), 21.4 (C-15''), 19.4 (C-2''), 16.4 (C-16''), 14.5 (C-20'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 581.2874; observado 581.2883.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

## ACETILACIÓN DE 42: 45



A una disolución de **42** (6 mg, 0.01 mmol) en piridina (0.5 mL) se añade Ac<sub>2</sub>O (1 mL). La reacción se agita durante 24 horas en condiciones anhidras. Pasado este tiempo se añade hielo, una vez que el hielo se ha fundido se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto de reacción que se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 9:1. Se obtiene **45** (7 mg, 0.009 mmol, 99%).

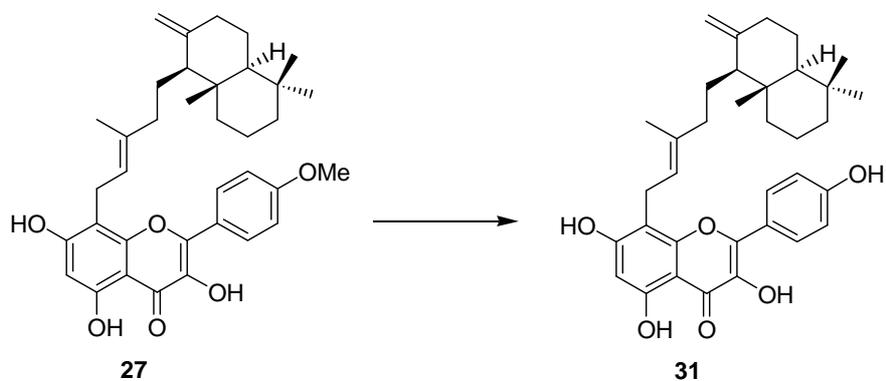
**3,5,7-triacetil-6-C-labda-8(17),13E-dienil-4'-O-metilcampferol (45).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2931, 1777, 1736, 1718, 1685, 1649, 1618, 1606, 1457, 1369, 1258, 1182, 1166, 1076.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2', H-6'), 7.29 (1H, s, H-8), 7.00 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3', H-5'), 4.99 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, H-14''), 4.78 (1H, s, H<sub>A</sub>-17''), 4.47 (1H, s, H<sub>B</sub>-17''), 3.88 (3H, s, OMe), 3.31-3.27 (2H, m, H-15''), 2.44 (3H, s, OAc), 2.34 (3H, s, OAc), 2.31 (3H, s, OAc), 1.74 (3H, s, H-16''), 0.84 (3H, s, H-18''), 0.78 (3H, s, H-19''), 0.65 (3H, s, H-20'').

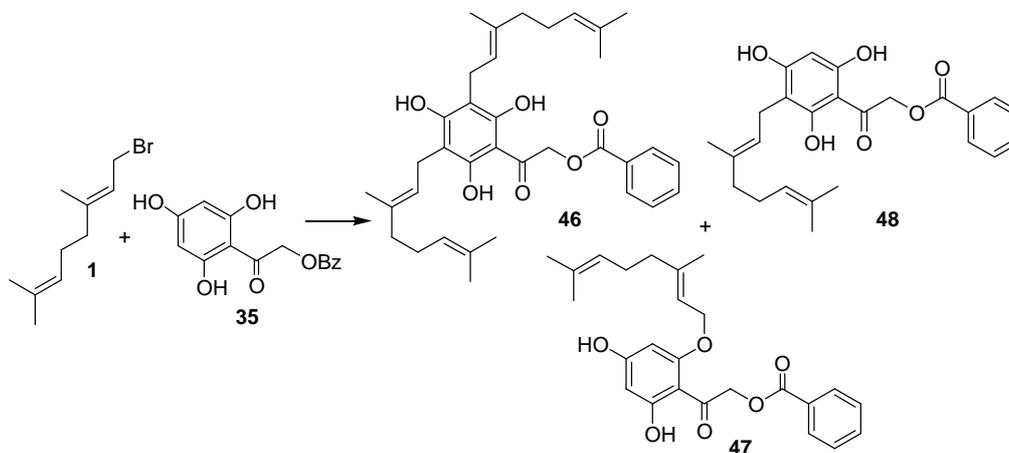
**ESI MS** *m/z*: 699.4 (M<sup>+</sup> + H).

### DESMETILACIÓN DE 27: 31



Sobre una disolución de **27** (36 mg, 0.063 mmol) en HMPA (0.30 mL) se añade *n*-BuSLi en HMPA (0.5M, 2.0 mL, 1.0 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se calienta a 110 °C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1.0 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con abundante HCl 2M y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1, obteniéndose el producto de desmetilación **31** (22 mg, 0.039 mmol, 62%).

**ALQUILACIÓN DE 34 CON BROMURO DE  
GERANILO: 46-48**



A una disolución de bromuro de geranilo, **1**, (0.30 mL, 1.57 mmol) en acetona (3.0 mL) se añade  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona, **34**, (503 mg, 1.75 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (119 mg, 0.86 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 770 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 9:1. Se obtiene el producto de di-C-alkilación **46** (128 mg, 0.23 mmol, 15%), el producto de *O*-alkilación **47** (13 mg, 0.03 mmol, 2%), el producto de mono-C-alkilación **48** (301 mg, 0.71 mmol, 45%) y se recupera el 33% de  $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (166 mg, 0.58 mmol) sin reaccionar.

**3,5-C-digeranil- $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (46).**

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3388, 2967, 2918, 1730, 1618, 1437, 1406, 1375, 1316, 1268, 1176, 1116, 1071, 1027.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.15 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-2', H-6'), 7.59-7.41 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 5.51 (2H, s,  $\underline{CH_2}OBz$ ), 5.24 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2''), 5.06 (2H, s ancho, H-7''), 3.38 (4H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-1''), 2.10-1.85 (8H, m, H-5'', H-6''), 1.81 (6H, s, H-4''), 1.68 (6H, s, H-10''), 1.60 (6H, s, H-9'').

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 197.2 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 166.6 ( $\text{PhCOO}$ ), 160.7 (C-4), 159.6 (C-2, C-6), 140.7 (C-3''), 133.4 (C-4'), 132.5 (C-8''), 131.7 (C-1'), 130.0 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 123.8 (C-7''), 121.7 (C-2''), 105.3 (C-3, C-5), 103.6 (C-1), 69.7 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 39.9 (C-5''), 26.4 (C-6''), 26.0 (C-10''), 21.9 (C-1''), 18.0 (C-9''), 16.5 (C-4'').

TOF MS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 583.3030; observado 583.3054.

**2-O-geranil- $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (47).**

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 2966, 2927, 1727, 1703, 1631, 1451, 1405, 1376, 1236, 1176, 1120.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.21 (1H, s, OH), 8.16 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-2', H-6'), 7.61-7.44 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 5.97 (2H, s, H-3, OH), 5.86 (1H, s, H-5), 5.43 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OBz}$ ), 5.52 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz, H-2''), 5.08 (1H, s ancho, H-7''), 4.50 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-1''), 2.11-1.98 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.75 (3H, s, H-4''), 1.65 (3H, s, H-10''), 1.59 (3H, s, H-9'').

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 196.1 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 167.4 ( $\text{PhCOO}$ ), 167.3 (C-6), 164.3 (C-4), 163.0 (C-2), 143.0 (C-3''), 133.7 (C-4'), 132.3 (C-8''), 130.3 (C-2', C-6'), 129.8 (C-1'), 128.8 (C-3', C-5'), 123.7 (C-7''), 118.2 (C-2''), 104.2 (C-1), 96.8 (C-5), 91.8 (C-3), 69.7 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 66.1 (C-1''), 39.8 (C-5''), 26.4 (C-6''), 25.9 (C-10''), 18.0 (C-9''), 16.9 (C-4'').

TOF MS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 447.1778; observado 447.1776.

**3-C-geranil- $\omega$ -benzoiloxifloroacetofenona (48).**

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3346, 2967, 2917, 1702, 1632, 1438, 1407, 1375, 1247, 1178, 1123, 1073, 912.

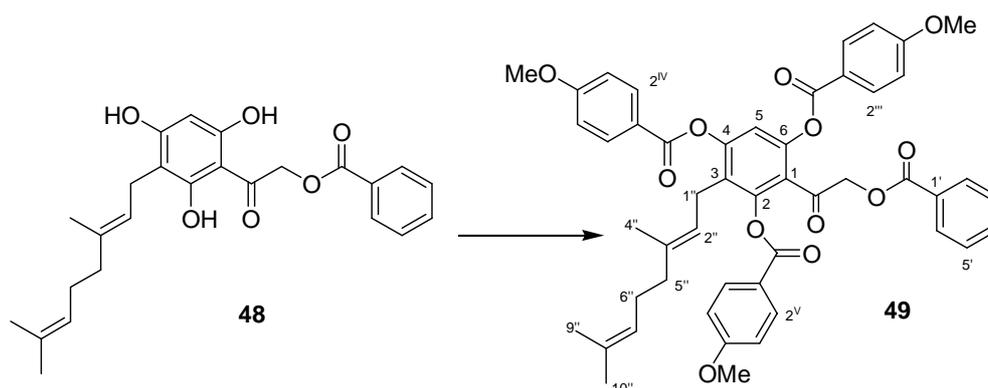
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.13 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-2', H-6'), 7.62-7.40 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 5.86 (1H, s, H-5), 5.47 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OBz}$ ), 5.21 (1H, t,  $J = 6.6$

Hz, H-2''), 5.0-5.01 (1H, m, H-7''), 3.25 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-1''), 2.05 (4H, s, H-5''), H-6''), 1.77 (3H, s, H-4''), 1.66 (3H, s, H-10''), 1.58 (3H, s, H-9'').

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 196.7 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 168.0 ( $\text{PhCOO}$ ), 162.9 (C-2, C-4), 160.0 (C-6), 138.4 (C-3''), 133.9 (C-4'), 132.0 (C-8''), 130.3 (C-2', C-6'), 129.4 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 124.3 (C-7''), 121.9 (C-2''), 107.0 (C-3), 103.1 (C-1), 95.4 (C-5), 69.9 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 40.0 (C-5''), 26.8 (C-6''), 26.0 (C-10''), 21.6 (C-1''), 18.0 (C-9''), 16.5 (C-4'').

TOF MS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 447.1778; observado 447.1792.

### ACILACIÓN DE 48: 49



Sobre una disolución de **48** (80 mg, 0.19 mmol) en acetona (4.0 mL) se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (183 mg, 1.32 mmol) y cloruro de *p*-anisoilo (805 mg, 4.72 mmol). Se calienta a  $74^\circ\text{C}$  durante 3 horas bajo condiciones anhidras. A continuación se añade agua y se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M,  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 650 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 obteniéndose **49** (140 mg, 0.17 mmol, 83%).

**Compuesto 49.**

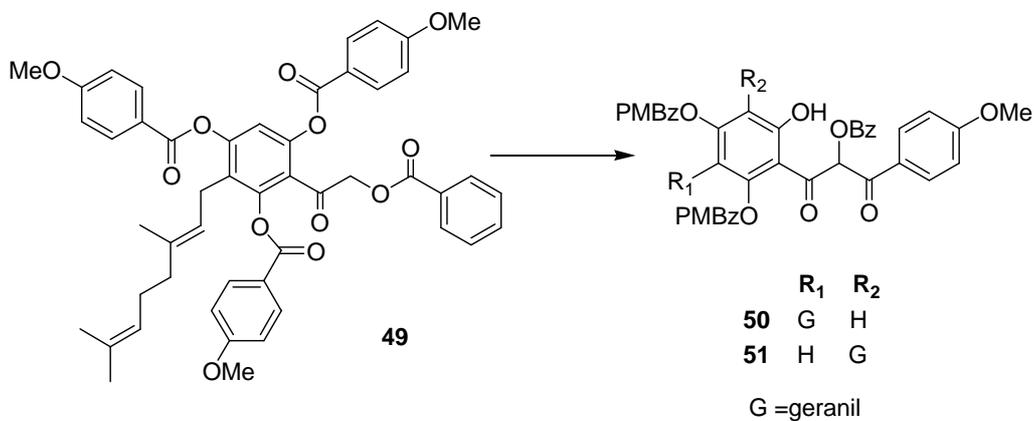
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1739, 1605, 1580, 1512, 1453, 1421, 1368, 1317, 1252, 1167, 1101, 1073, 1028.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.13 (6H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, H-2''', H-6''', H-2<sup>IV</sup>, H-6<sup>IV</sup>, H-2<sup>V</sup>, H-6<sup>V</sup>), 7.92 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-2', H-6'), 7.54-7.32 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.00-6.93 (7H, m, H-5, H-3''', H-5''', H-3<sup>IV</sup>, H-5<sup>IV</sup>, H-3<sup>V</sup>, H-5<sup>V</sup>), 5.27 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OBz}$ ), 5.10 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz, H-2''), 5.01 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz, H-7''), 3.86 (3H, s, OMe), 3.84 (6H, s, OMe), 3.32 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-1''), 1.96-1.88 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.64 (3H, s, H-10''), 1.55 (3H, s, H-9''), 1.37 (3H, s, H-4'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 194.1 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 165.7 ( $\text{PhCOO}$ ), 164.6, 164.5 (C-4''', C-4<sup>IV</sup>, C-4<sup>V</sup>), 164.3, 164.1 ( $p\text{OMePhCO}$ ), 152.0 (C-4), 148.1 (C-2), 147.0 (C-6), 136.8 (C-3''), 133.5 (C-4'), 132.9, 132.7 (C-2''', C-6''', C-2<sup>IV</sup>, C-6<sup>IV</sup>, C-2<sup>V</sup>, C-6<sup>V</sup>), 131.6 (C-8''), 130.1 (C-2', C-6'), 129.5 (C-1'), 128.6 (C-3', C-5'), 126.7 (C-3), 124.4 (C-7''), 123.6 (C-1), 121.1, 120.9, 120.8 (C-1''', C-1<sup>IV</sup>, C-1<sup>V</sup>), 120.6 (C-2''), 116.1 (C-5), 114.3 (C-3''', C-5''', C-3<sup>IV</sup>, C-5<sup>IV</sup>, C-3<sup>V</sup>, C-5<sup>V</sup>), 69.0 ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ), 55.7 (3OMe), 39.7 (C-5''), 26.6 (C-6''), 25.9 (C-10''), 24.4 (C-1''), 17.9 (C-9''), 16.6 (C-4'').

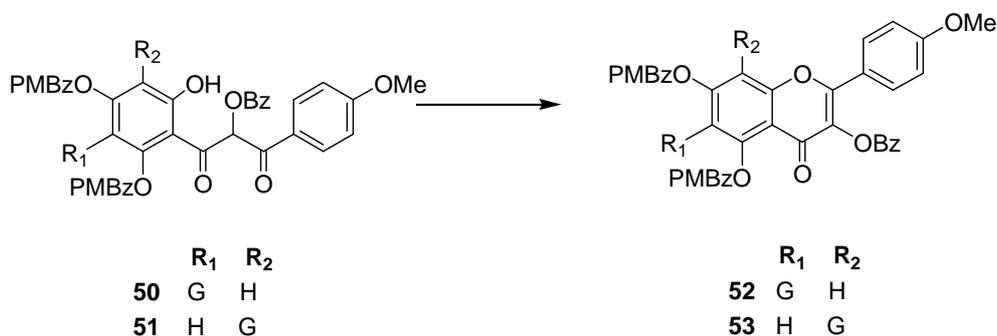
**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 849.2882; observado 849.2934.

REORDENAMIENTO DE 49: 50 y 51



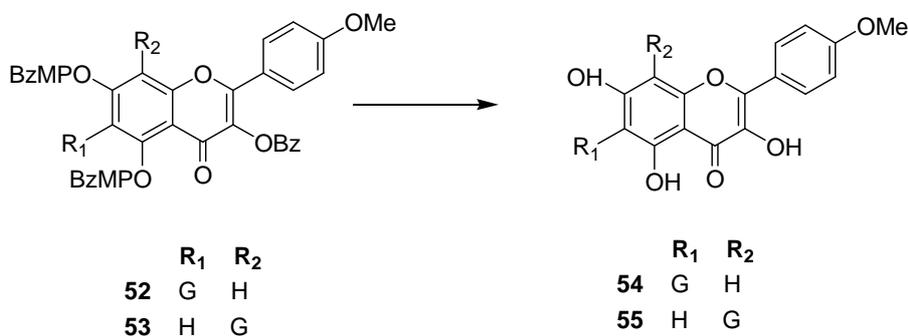
A una disolución del compuesto **49** (170 mg, 0.206 mmol) en THF seco (1.2 mL) bajo atmósfera de argón, se añade a 0°C NaH 60% (140 mg, 3.50 mmol) y se calienta a ebullición durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0°C y se añade gota a gota HCl 2M hasta pH ácido. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo una mezcla de los compuestos **50** y **51**.

### CICLACIÓN DE 50 y 51: 52 y 53



Una disolución de **50/51** (100 mg, 0.121 mmol) en ácido acético glacial (2.6 mL) se calienta a 100°C durante 5 horas en atmósfera de argón. A continuación se evapora el AcOH a vacío, obteniéndose una mezcla de los compuestos **52** y **53**.

### DESPROTECCIÓN DE 52 y 53: 54 y 55



A una disolución de **52/53** (46 mg, 0.062 mmol) en benceno (0.25 mL) se añade *n*-BuNH<sub>2</sub> (0.25 mL, 2.48 mmol). Se calienta a 95°C durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente obteniéndose 66 mg de producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con benceno. Se obtienen **54** (4 mg, 0.009 mmol, 16%) y **55** (3 mg, 0.006 mmol, 10%).

**6-C-geranil-4'-O-metilkampferol (54).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3359, 2926, 1657, 1621, 1604, 1462, 1374, 1259, 1179, 1165, 1090, 1040.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.12 (1H, s, 5-OH), 8.16 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2', H-6'), 7.03 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3', H-5'), 6.57 (1H, s, 3-OH), 6.48 (1H, s, H-8), 6.20 (1H, s, 7-OH), 5.30 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-2''), 5.08-5.03 (1H, m, H-7''), 3.89 (3H, s, OMe), 3.49 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-1''), 2.14-2.09 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.84 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-10''), 1.60 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.2 (C-4), 161.8 (C-7), 161.1 (C-4'), 157.6 (C-5), 155.0 (C-9), 145.5 (C-2), 140.0 (C-3''), 135.4 (C-3), 132.1 (C-8''), 129.3 (C-2', C-6'), 123.6 (C-1'), 123.3 (C-7''), 120.9 (C-2''), 114.0 (C-3', C-5'), 109.2 (C-6), 103.5 (C-10), 94.3 (C-8), 55.3 (OMe), 39.7 (C-5''), 26.3 (C-6''), 25.6 (C-10''), 21.4 (C-1''), 17.6 (C-9''), 16.2 (C-4'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 459.1807; observado 459.1792.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

**8-C-geranil-4'-O-metilkampferol (55).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 2925, 2852, 1627, 1601, 1560, 1535, 1510, 1463, 1421, 1379, 1316, 1265, 1176, 1147, 1116.

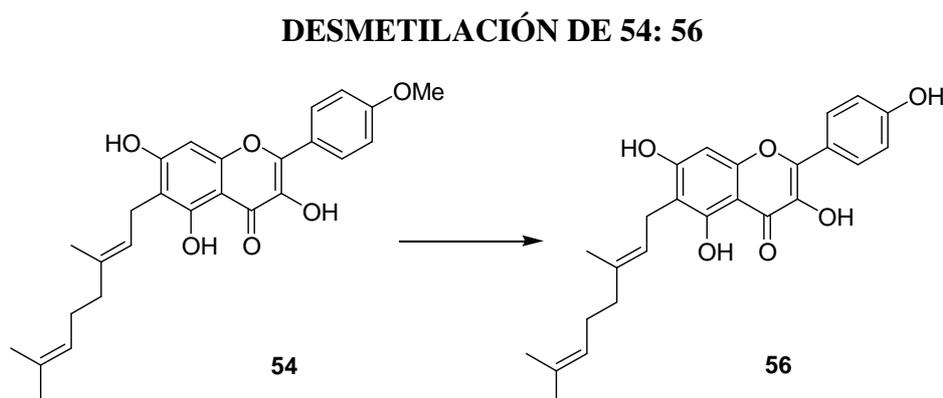
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 11.75 (1H, s, 5-OH), 8.17 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2', H-6'), 7.04 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3', H-5'), 6.59 (1H, s, 3-OH), 6.33 (1H, s, H-6), 6.10 (1H, s, 7-OH), 5.31 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2''), 5.07-5.02 (1H, m, H-7''), 3.89 (3H, s, OMe), 3.63 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1''), 2.10 (4H, s ancho, H-5'', H-6''), 1.86 (3H, s, H-4''), 1.66 (3H, s, H-10''), 1.58 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.5 (C-4), 161.0 (C-7, C-4'), 159.0 (C-5), 153.8 (C-9), 145.4 (C-2), 139.7 (C-3''), 135.4 (C-3), 132.2 (C-8''), 129.3 (C-2', C-6'), 123.5 (C-1', C-7''), 120.9 (C-2''), 114.1 (C-3', C-5'), 104.9 (C-8), 103.9 (C-10), 99.2

(C-6), 55.4 (OMe), 39.6 (C-5''), 26.3 (C-6''), 25.6 (C-10''), 21.8 (C-1''), 17.7 (C-9''), 16.4 (C-4'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 459.1807; observado 459.1795.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.



Sobre una disolución de **54** (5 mg, 0.013 mmol) en HMPA (0.06 mL) se añade *n*-BuSLi en HMPA (0.5M, 0.5 mL, 0.25 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se calienta a 110 °C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (0.25 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con abundante HCl 2M y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1, obteniéndose el producto de desmetilación **56** (4 mg, 0.008 mmol, 65%).

**6-C-geranilkampferol:macarangin (56).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2925, 1650, 1608, 1555, 1513, 1484, 1444, 1371, 1315, 1256, 1181, 1087, 1031.

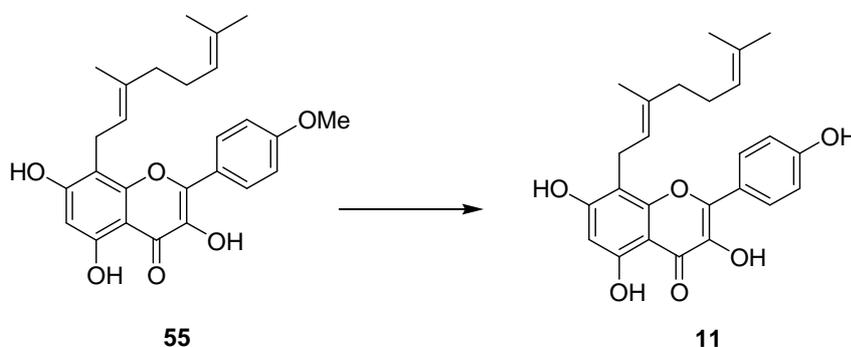
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.10 (1H, s, 5-OH), 8.13 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-2', H-6'), 6.97 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-3', H-5'), 6.57 (1H, s, 3-OH), 6.48 (1H, s, H-8), 6.19 (1H, s, 7-OH), 5.30 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2''), 5.11 (1H, s, 4'-OH), 5.09-5.04 (1H, m, H-7''), 3.49 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1''), 2.12-2.08 (4H, m, H-5'', H-6''), 1.84 (3H, s, H-4''), 1.68 (3H, s, H-10''), 1.60 (3H, s, H-9'').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.2 (C-4), 161.7 (C-7), 158.0 (C-5), 157.4 (C-4'), 155.0 (C-9), 145.5 (C-2), 140.0 (C-3''), 132.2 (C-3), 132.1 (C-8''), 129.6 (C-2', C-6'), 123.6 (C-1'), 123.3 (C-7''), 120.9 (C-2''), 115.3 (C-3', C-5'), 109.2 (C-6), 103.8 (C-10), 94.4 (C-8), 39.6 (C-5''), 26.4 (C-6''), 25.6 (C-10''), 21.4 (C-1''), 17.6 (C-9''), 16.2 (C-4'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 445.1659; observado 445.1639.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

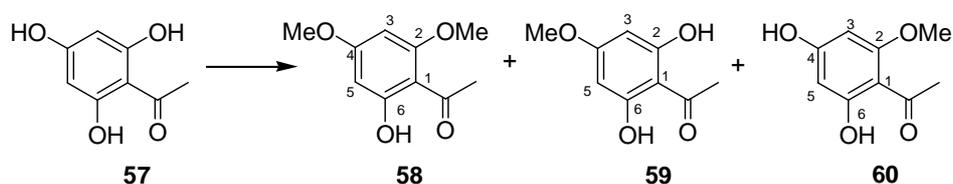
### DESMETILACIÓN DE 55: 11



Sobre una disolución de **55** (10 mg, 0.025 mmol) en HMPA (0.12 mL) se añade *n*-BuSLi en HMPA (0.5M, 1.0 mL, 0.5 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla se calienta a 110 °C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.5 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con

abundante HCl 2M y agua. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1, obteniéndose el producto de desmetilación **11** (6 mg, 0.015 mmol, 58%).

### METILACIÓN DE FLOROACETOFENONA: 58-60



Sobre una disolución de floroacetofenona, **57**, (930 mg, 5.0 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (10.0 mL)-MeOH (5.0 mL) enfriada a 0 °C se añade TMSCHN<sub>2</sub> (7.5 mL, 15.0 mmol). La solución se mantiene con agitación durante catorce horas. Transcurrido este tiempo se añaden unas gotas de AcOH a 0 °C y se mantiene la agitación durante 30 minutos. Se concentra a vacío y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de CHCl<sub>3</sub> y AcOEt 9:1, obteniendo **58** (87 mg, 0.44 mmol, 9%) **59** (438 mg, 2.41 mmol, 48%) y **60** (25 mg, 0.14 mmol, 3%).

#### 6-hidroxi-2,4-dimetoxiacetofenona (58).

P.f. = 73-76 °C.

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3398, 2941, 1622, 1592, 1458, 1423, 1364, 1271, 1219, 1159, 1117, 1079.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.03 (1H, s, OH), 6.03 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-3), 5.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-5), 3.83 (3H, s, OMe), 3.80 (3H, s, OMe), 2.59 (3H, s, COMe).

<sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.4 (COMe), 167.8 (C-6), 166.3 (C-4), 163.1 (C-2), 106.2 (C-1), 93.6 (C-5), 91.0 (C-3), 55.8 (OMe), 33.2 (COMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{10}H_{12}O_4$  ( $M^+ + H$ ): 197.0808; observado 197.0806.

**2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona (59).**

**P.f.** = 135-138 °C.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3134, 1635, 1570, 1560, 1492, 1478, 1460, 1400, 1283, 1262, 1212, 1167, 1111.

**$^1H$  RMN** (400 MHz, acetona- $D_6$ ): 11.68 (1H, s, OH), 5.94 (2H, s, H-3, H-5), 3.75 (3H, s, OMe), 2.60 (3H, s, COMe).

**$^{13}C$  RMN** (100 MHz, acetona- $D_6$ ): 203.4 (COMe), 166.3 (C-4), 164.5 (C-2, C-6), 105.3 (C-1), 93.6 (C-3, C-5), 55.1 (OMe), 32.2 (COMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_9H_{10}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 205.0471; observado 205.0470.

**4,6-dihidroxi-2-metoxiacetofenona (60).**

**P.f.** = 157-159 °C.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3140, 1638, 1586, 1523, 1468, 1439, 1365, 1282, 1256, 1201, 1166, 1074.

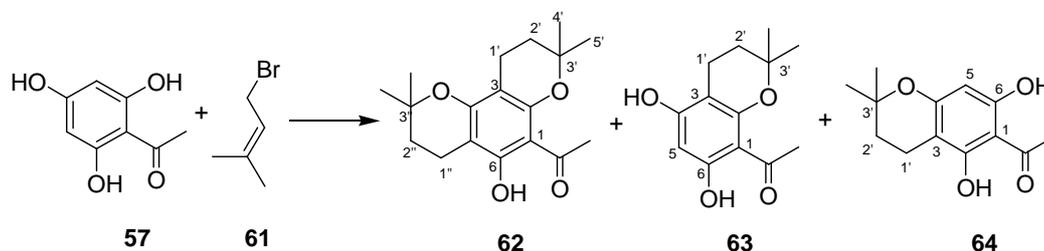
**$^1H$  RMN** (200 MHz, acetona- $D_6$ ): 13.92 (1H, s, 6-OH), 9.38 (1H, s, 4-OH), 6.03 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-3), 5.94 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-5), 3.90 (3H, s, OMe), 2.55 (3H, s, COMe).

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz, acetona- $D_6$ ): 203.4 (COMe), 168.2 (C-6), 165.7 (C-4), 164.7 (C-2), 105.9 (C-1), 96.6 (C-5), 91.7 (C-3), 56.1 (OMe), 33.0 (COMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_9H_{10}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 205.0471; observado 205.0479.

**HMQC, HMBC**: ver tablas de bidimensionales.

## ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON BROMURO DE 3,3-DIMETILALILO Y CICLACIÓN: 62-64



A una disolución de floroacetofenona, **57**, (100 mg, 0.54 mmol) en acetona (1.0 mL) se añade el bromuro de 3,3-dimetilalilo, **61**, (0.05 mL, 0.43 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (37 mg, 0.27 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 115 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt (98:2→75:25) obteniendo **62** (9 mg, 0.030 mmol, 5.5%), **63** (7 mg, 0.032 mmol, 6%) y **64** (29 mg, 0.121 mmol, 22.5%).

### Compuesto 62.

**P.f.** = 103-105 °C.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3399, 2974, 2934, 2872, 1617, 1602, 1426, 1369, 1324, 1274, 1183, 1160, 1118, 1099, 1029.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.10 (1H, s, OH), 2.62 (3H, s, COMe), 2.61 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-1''), 2.53 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-1'), 1.77 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2''), 1.75 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-2'), 1.37 (6H, s, H-4'', H-5''), 1.33 (6H, s, H-4', H-5').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.1 (COMe), 162.4 (C-6), 158.3 (C-4), 154.5 (C-2), 105.0 (C-1), 100.2 (C-3), 100.0 (C-5), 75.7 (C-3''), 75.3 (C-3'), 33.2 (COMe), 32.1 (C-2'), 31.7 (C-2''), 26.8 (C-4', C-5', C-4'', C-5''), 16.4 (C-1'), 16.0 (C-1'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{18}H_{24}O_4$  ( $M^+ + H$ ): 305.1747; observado 305.1754.

**HMQC, HMBC:** ver tablas de bidimensionales.

**Compuesto 63.**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 2970, 2937, 2873, 1619, 1430, 1365, 1290, 1253, 1192, 1156, 1117, 1082.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.75 (1H, s, H-5), 2.60 (3H, s, COMe), 2.57 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 1.78 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2'), 1.32 (6H, s, H-4', H-5').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.5 (COMe), 163.8 (C-4), 160.8 (C-6), 158.4 (C-2), 104.5 (C-1), 101.5 (C-3), 95.7 (C-5), 76.2 (C-3'), 32.9 (COMe), 32.3 (C-2'), 26.9 (C-4', C-5'), 16.3 (C-1').

**TOF MS  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 259.0941; observado 259.0939.

**Compuesto 64.**

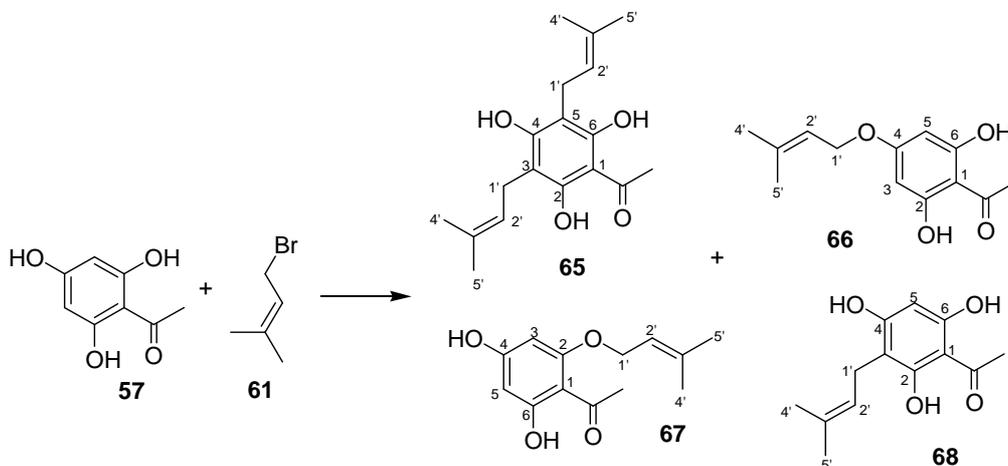
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 2975, 1618, 1501, 1430, 1412, 1367, 1330, 1284, 1233, 1157, 1119, 1076.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.81 (1H, s, OH), 5.95 (1H, s, H-3), 2.62 (3H, s, COMe), 2.58 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 1.79 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2'), 1.38 (6H, s, H-4', H-5').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.8 (COMe), 165.0 (C-4), 161.0 (C-2), 157.8 (C-6), 106.5 (C-1), 99.8 (C-3), 95.4 (C-5), 76.3 (C-3'), 33.6 (COMe), 31.7 (C-2'), 27.1 (C-4', C-5'), 16.5 (C-1').

**TOF MS  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 259.0941; observado 259.0940.

## ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON BROMURO DE 3,3-DIMETILALILO: 65-68



A una disolución de floroacetofenona (500 mg, 2.68 mmol) en acetona (5.0 mL) se añade el bromuro de 3,3-dimetilalilo, **61**, (0.25 mL, 2.15 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (326 mg, 2.36 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a 74°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 115 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt (95:5→8:2) obteniendo **65** (38 mg, 0.125 mmol, 6%), **66** (10 mg, 0.042 mmol, 2%), **67** (3 mg, 0.013 mmol, 0.6%) y **68** (102 mg, 0.432 mmol, 20%).

### 2,4,6-trihidroxi-3,5-di(3-metilbut-2-enil)acetofenona (65).

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3388, 2971, 2916, 1613, 1435, 1366, 1322, 1299, 1227, 1179, 1117, 1098, 1081.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.33 (1H, s, OH), 5.22 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-2'), 3.37 (4H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-1'), 2.65 (3H, s, COMe), 1.83 (6H, s, H-4'), 1.78 (6H, s, H-5').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 204.0 (COMe), 159.7 (C-4), 159.6 (C-2, C-6), 136.7 (C-3'), 121.9 (C-2'), 105.5 (C-1), 104.9 (C-3, C-5), 33.3 (COMe), 26.1 (C-5'), 22.0 (C-1'), 18.1 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{18}H_{24}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 327.1567; observado 327.1564.

**2,6-dihidroxi-4-(3-metilbut-2-eniloxi)acetofenona (66).**

**P.f.** = 70-72 °C.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3305, 2971, 2925, 1630, 1587, 1519, 1433, 1366, 1286, 1253, 1165, 1087, 1070, 1026.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.93 (2H, s, H-3, H-5), 5.43 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2'), 4.48 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 2.67 (3H, s, COMe), 1.78 (3H, s, Me-4'), 1.72 (3H, s, Me-5').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.5 (COMe), 165.3 (C-2, C-6), 163.6 (C-4), 139.4 (C-3'), 118.8 (C-2'), 105.3 (C-1), 95.1 (C-3, C-5), 65.3 (C-1'), 32.9 (COMe), 26.0 (C-5'), 18.5 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 259.0941; observado 259.0954.

**4,6-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-eniloxi)acetofenona (67).**

**P.f.** = 105-107 °C.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3305, 2970, 2926, 1625, 1586, 1522, 1436, 1364, 1284, 1255, 1166, 1086, 1070, 1026.

**H RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.96 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-3), 5.90 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-5), 5.50 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2'), 4.54 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 2.61 (3H, s, COMe), 1.81 (3H, s, Me-4'), 1.75 (3H, s, Me-5').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.4 (COMe), 167.2 (C-6), 163.0 (C-4), 162.4 (C-2), 138.8 (C-3'), 118.5 (C-2'), 106.3 (C-1), 96.2 (C-5), 91.3 (C-3), 65.7 (C-1'), 33.2 (COMe), 25.7 (C-5'), 18.2 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{13}H_{16}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 259.0941; observado 259.0949.

**2,4,6-trihidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)acetofenona (68).**

**P.f.** = 165-167 °C.

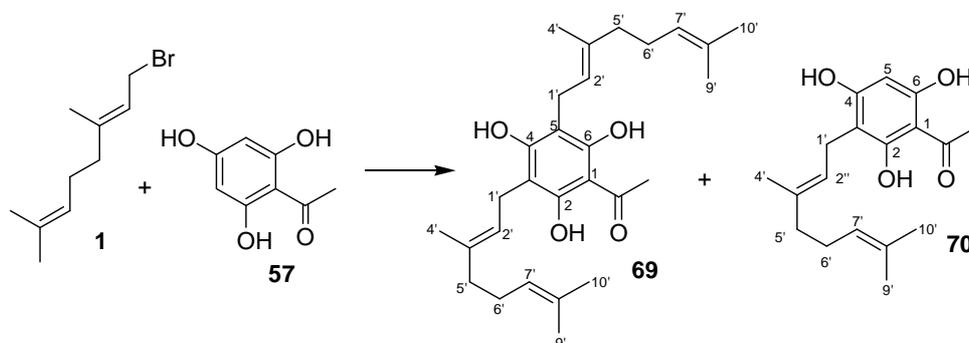
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266, 2965, 2922, 2728, 1631, 1442, 1403, 1367, 1283, 1171, 1151, 1075.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz, acetona- $\text{D}_6$ ): 13.98 (1H, s, OH), 9.50 (1H, s, OH), 9.13 (1H, s, OH), 6.06 (1H, s, H-5), 5.21 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2'), 3.22 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1'), 2.60 (3H, s, COMe), 1.73 (3H, s, Me-4'), 1.61 (3H, s, Me-5').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz, acetona- $\text{D}_6$ ): 203.1 (COMe), 164.3 (C-4), 162.2 (C-2), 160.0 (C-6), 130.1 (C-3'), 123.5 (C-2'), 107.1 (C-3), 104.6 (C-1), 94.2 (C-5), 32.2 (COMe), 25.3 (C-5'), 21.3 (C-1'), 17.2 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 259.0941; observado 259.0944.

**ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON BROMURO DE GERANILO: 69 y 70**



A una disolución de floracetofenona (100 mg, 0.54 mmol) en EtOH (1.75 mL) se añade una disolución acuosa de NaOH 3.6M (0.32 mL, 1.15 mmol). A continuación, se añade gota a gota el bromuro de geranilo (0.053 mL, 0.27 mmol) disuelto en THF (0.32 mL). La solución se mantiene con agitación durante una noche. Transcurrido este tiempo, se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con

AcOEt, los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora el disolvente obteniendo 175 mg de un producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 95:5. Se obtiene el producto de di-*C*-alquilación **69** (30 mg, 0.068 mmol, 25%) y el producto de mono-*C*-alquilación **70** (33 mg, 0.108 mmol, 40%).

**3,5-digeranil-2,4,6-trihidroxiacetofenona (69).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 2966, 2923, 2854, 1612, 1432, 1366, 1300, 1262, 1164, 1114, 1086.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.22 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-2'), 5.09-4.99 (2H, m, H-7'), 3.38 (4H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-1'), 2.65 (3H, s, COMe), 2.09 (8H, s, H-5', H-6'), 1.81 (6H, s, H-4'), 1.67 (6H, s, H-10'), 1.59 (6H, s, H-9').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 202.8 (COMe), 158.8 (C-4), 158.5 (C-2, C-6), 139.3 (C-3'), 131.3 (C-8'), 122.5 (C-7'), 120.7 (C-2'), 104.3 (C-1), 103.7 (C-3, C-5), 38.7 (C-5'), 32.2 (COMe), 25.2 (C-6'), 24.8 (C-10'), 20.7 (C-1'), 16.8 (C-9'), 15.2 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 463.2819; observado 463.2836.

**3-geranil-2,4,6-trihidroxiacetofenona (70).**

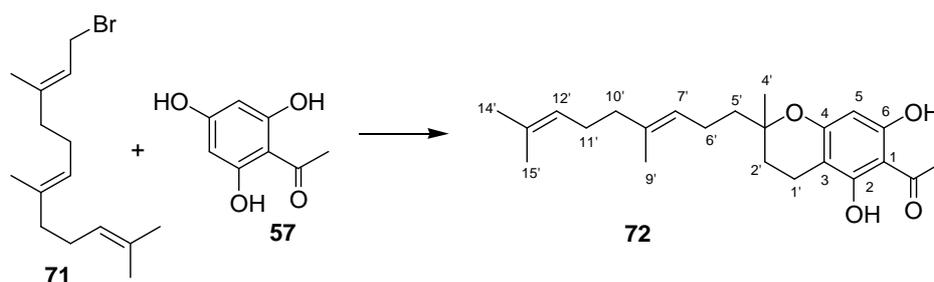
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3349, 2967, 2924, 2850, 1630, 1513, 1440, 1366, 1292, 1150, 1071.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.87 (1H, s, H-5), 5.23 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-2'), 5.05-4.98 (1H, m, H-7'), 3.34 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-1'), 2.66 (3H, s, COMe), 2.07 (4H, s, H-5', H-6'), 1.79 (3H, s, H-4'), 1.66 (3H, s, H-10'), 1.58 (3H, s, H-9').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 204.1 (COMe), 162.7 (C-4), 161.7 (C-2, C-6), 140.0 (C-3'), 132.4 (C-8'), 123.8 (C-7'), 121.8 (C-2'), 105.7 (C-3), 105.4 (C-1), 95.5 (C-5), 39.9 (C-5'), 33.1 (COMe), 26.5 (C-6'), 26.0 (C-10'), 21.7 (C-1'), 17.9 (C-9'), 16.5 (C-4').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{18}H_{24}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 327.1567; observado 327.1571.

### ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON BROMURO DE FARNESILO Y CICLACIÓN: **72**



A una disolución de floroacetofenona (100 mg, 0.54 mmol) en acetona (1.0 mL) se añade el bromuro de farnesilo (0.12 mL, 0.43 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (54 mg, 0.40 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a  $74^\circ C$  durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 232 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 obteniendo **72** (45 mg, 0.12 mmol, 28%).

#### Compuesto 72.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3336, 2931, 1617, 1499, 1429, 1366, 1330, 1278, 1160, 1075.

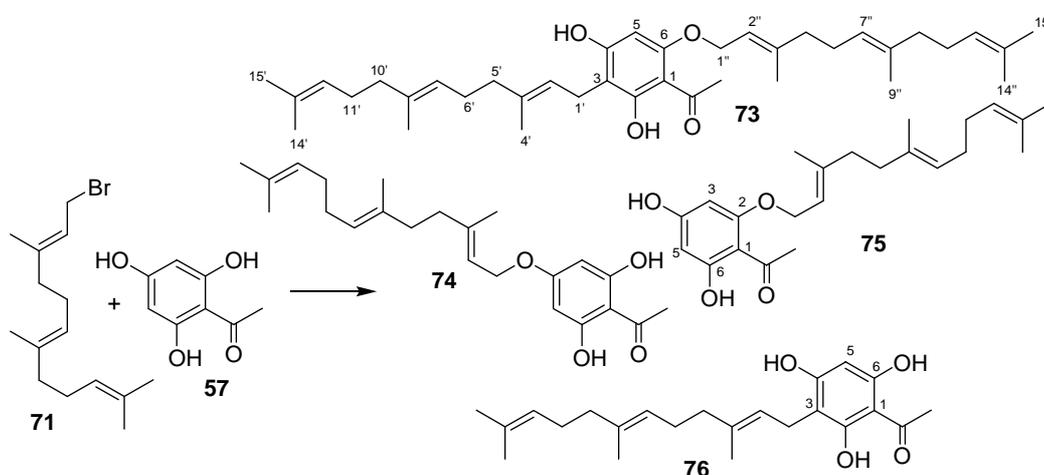
**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.90 (1H, s, OH), 5.96 (1H, s, H-5), 5.18-4.99 (3H, m, H-7', H-12', OH), 2.65-2.56 (2H, m, H-1'), 2.63 (3H, s, COMe), 2.16-1.53 (10H, m, H-2', H-5', H-6', H-10', H-11'), 1.66 (3H, s, H-15'), 1.58 (6H, s, H-9', H-14'), 1.34 (3H, s, H-4').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.7 (COMe), 165.0 (C-4), 161.3 (C-2), 157.8 (C-6), 136.0 (C-8'), 131.7 (C-13'), 124.4 (C-7'), 123.7 (C-12'), 106.4 (C-1),

100.2 (C-3), 95.4 (C-5), 78.6 (C-3'), 39.9 (C-5', C-10'), 33.6 (COMe), 29.6 (C-2'), 26.9 (C-11'), 26.0 (C-15'), 24.4 (C-4'), 22.7 (C-6'), 17.9 (C-14'), 16.3 (C-1', C-9').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{23}H_{32}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 395.2193; observado 395.2194.

### ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON BROMURO DE FARNESILO: 73-76



A una disolución de floroacetofenona (500 mg, 2.68 mmol) en acetona (5.0 mL) se añade el bromuro de farnesilo (0.33 mL, 1.21 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (326 mg, 2.36 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a  $74^\circ C$  durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 816 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 (98:2→75:25) obteniendo **73** (15 mg, 0.026 mmol, 2%), **74** (28 mg, 0.075 mmol, 6%), **75** (22 mg, 0.059 mmol, 5%) y **76** (271 mg, 0.728 mmol, 60%).

#### **3-farnesil-6-farneloxi-6-hidroxiacetofenona (73).**

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3363, 2966, 2925, 1617, 1437, 1382, 1281, 1152, 1096.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.18 (1H, s, OH), 5.90 (1H, s, H-5), 5.52 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2''), 5.27 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H-2'), 5.19-5.01 (4H, m, H-7', H-12', H-7'', H-12''), 4.54 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-1''), 3.38 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-1'), 2.62 (3H, s, COMe), 2.13-1.97 (16H, m, H-5', H-6', H-10', H-11', H-5'', H-6'', H-10'', H-11''), 1.81 (3H, s, H-4'), 1.73 (3H, s, H-4''), 1.67 (6H, s, H-15', H-15''), 1.59 (12H, s, H-9', H-14', H-9'', H-14'').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.3 (COMe), 164.4 (C-2), 161.9 (C-4), 161.0 (C-6), 141.8 (C-3''), 139.5 (C-3'), 135.7 (C-8''), 135.6 (C-8'), 131.3 (C-13''), 131.2 (C-13'), 124.6 (C-12'), 124.4 (C-12''), 124.2 (C-7'), 123.5 (C-7''), 121.7 (C-2'), 118.6 (C-2''), 105.9 (C-1), 105.7 (C-3), 91.5 (C-5), 65.4 (C-1''), 39.6 (C-5', C-10', C-10''), 39.4 (C-5''), 33.0 (COMe), 26.6 (C-6', C-6''), 26.2 (C-11', C-11''), 25.6 (C-15', C-15''), 21.4 (C-1'), 17.6 (C-14', C-14''), 16.6 (C-4''), 16.2 (C-4'), 15.9 (C-9', C-9'').

TOF MS  $m/z$ : calculado para C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 599.4071; observado 599.4068.

HMQC, HMBC: ver tablas de bidimensionales.

#### **4-farnesiloxi-2,6-dihidroxiacetofenona (74).**

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3273, 2966, 2926, 1627, 1588, 1522, 1436, 1364, 1284, 1255, 1166, 1086, 1070, 1026.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.94 (2H, s, H-3, H-5), 5.43 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz, H-2'), 5.13-5.02 (2H, m, H-7', H-12'), 4.51 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz, H-1'), 2.67 (3H, s, COMe), 2.10-1.93 (8H, m, H-5', H-6', H-10', H-11'), 1.72 (3H, s, H-4'), 1.68 (3H, s, H-15'), 1.59 (6H, s, H-9', H-14').

<sup>13</sup>C RMN (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.6 (COMe), 165.4 (C-2, C-6), 163.7 (C-4), 142.4 (C-3'), 135.8 (C-8'), 131.6 (C-13'), 124.5 (C-12'), 123.8 (C-7'), 118.7 (C-2'), 105.3 (C-1), 95.0 (C-3, C-5), 65.4 (C-1'), 39.9 (C-10'), 39.8 (C-5'), 32.9 (COMe), 26.9 (C-6'), 26.4 (C-11'), 25.9 (C-15'), 17.9 (C-14'), 16.4 (C-4'), 16.3 (C-9').

TOF MS  $m/z$ : calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 395.2193; observado 395.2211.

**2-farnesiloxi-4,6-dihidroxiacetofenona (75).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3134, 2964, 2927, 1624, 1550, 1491, 1463, 1373, 1288, 1258, 1213, 1166, 1104, 1072.

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.98 (1H, s, 6-OH), 5.97 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-3), 5.90 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-5), 5.65 (1H, s, 4-OH), 5.50 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-2'), 5.18-5.02 (2H, m, H-7', H-12'), 4.57 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-1'), 2.62 (3H, s, COMe), 2.16-1.96 (8H, m, H-5', H-6', H-10', H-11'), 1.74 (3H, s, H-4'), 1.68 (3H, s, H-15'), 1.61 (3H, s, H-9'), 1.60 (3H, s, H-14').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.6 (COMe), 167.4 (C-6), 163.4 (C-4), 163.3 (C-2), 142.4 (C-3'), 135.8 (C-8'), 131.6 (C-13'), 124.5 (C-12'), 123.7 (C-7'), 118.6 (C-2'), 106.3 (C-1), 96.5 (C-5), 91.8 (C-3), 65.9 (C-1'), 39.9 (C-10'), 39.7 (C-5'), 33.3 (COMe), 26.9 (C-6'), 26.4 (C-11'), 25.9 (C-15'), 17.9 (C-14'), 16.9 (C-4'), 16.3 (C-9').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 395.2193; observado 395.2179.

**3-farnesil-2,4,6-trihidroxiacetofenona (76).**

**P.f.** = 74-77 °C.

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3346, 2968, 2925, 1629, 1509, 1438, 1401, 1366, 1291, 1150, 1080.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.16 (1H, s, OH), 5.85 (1H, s, H-5), 5.26 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-2'), 5.13-5.03 (2H, m, H-7', H-12'), 3.37 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-1'), 2.66 (3H, s, COMe), 2.10-1.96 (8H, m, H-5', H-6', H-10', H-11'), 1.82 (3H, s, H-4'), 1.67 (3H, s, H-15'), 1.59 (6H, s, H-9', H-14').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 204.6 (COMe), 163.1 (C-4), 162.4 (C-2), 161.0 (C-6), 138.1 (C-3'), 135.5 (C-8'), 131.4 (C-13'), 124.6 (C-12'), 124.1 (C-7'), 122.2 (C-2'), 106.6 (C-1), 105.2 (C-3), 95.4 (C-5), 39.9 (C-5', C-10'), 32.8 (COMe), 26.9 (C-6'), 26.7 (C-11'), 25.9 (C-15'), 21.6 (C-1'), 17.9 (C-14'), 16.4 (C-4'), 16.2 (C-9').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{23}H_{32}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 395.2193; observado 395.2178.

### BROMACIÓN DE ALCOHOL OLEICO 77: 78



A una disolución del alcohol oleico (1.58 mL, 5.0 mmol) en DCM seco (30 mL) se añade  $CBr_4$  (2.072 g, 6.25 mmol) y  $PPh_3$  (2.190 g, 8.35 mmol) en porciones a  $0^\circ C$ . La reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se diluye con hexano. La mezcla se filtra a través de un lecho de Celita™, el disolvente se evapora y se añade hexano al residuo para precipitar la  $PPh_3$ , el proceso se repite tres veces para dar **78** (1.64 g, 4.95 mmol, 99%).

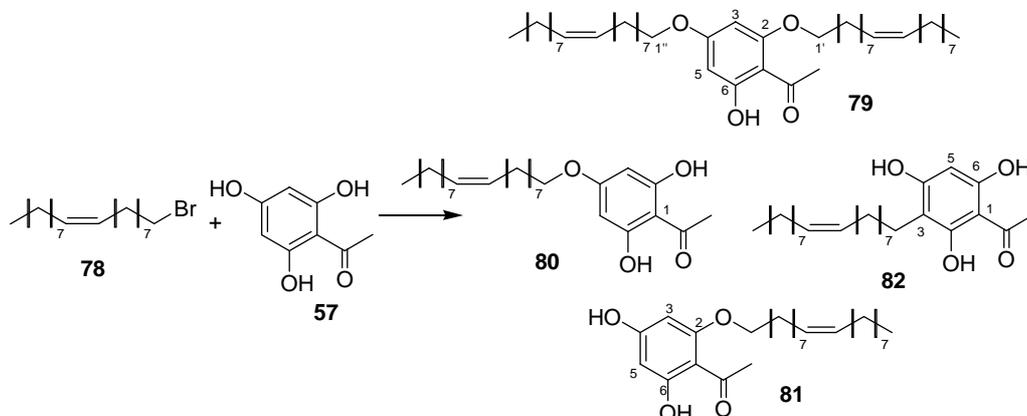
#### 1-bromooctadec-9Z-eno (78).

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3004, 2923, 2854, 1465, 1438, 1377, 1250, 1206, 1119.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.41-5.28 (2H, m, H-9, H-10), 3.40 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-1), 2.08-1.97 (4H, m, H-8, H-11), 1.85 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz, H-2), 1.41-1.27 (22H, m), 0.88 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-18).

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 129.5 (CH), 129.3 (CH), 33.3 ( $CH_2$ ), 32.5 ( $CH_2$ ), 31.5 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 29.2 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ), 28.8 ( $CH_2$ ), 28.4 ( $CH_2$ ), 27.8 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 22.3 ( $CH_2$ ), 13.7 (C-18).

**ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON  
1-BROMOOCTADEC-9Z-ENO 78: 79-82**



A una disolución de floracetofenona (500 mg, 2.68 mmol) en acetona (3.0 mL) se añade 1-bromooctadec-9Z-eno (710 mg, 2.14 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro (185 mg, 1.34 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a  $74^\circ C$  durante 9 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 1.17 g de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 (100:0→7:3) obteniendo **79** (18 mg, 0.027 mmol, 1.3%), **80** (58 mg, 0.139 mmol, 6.5%), **81** (22 mg, 0.052 mmol, 2.5%) y **82** (28 mg, 0.068 mmol, 3.2%).

**6-hidroxi-2,4-di(octadec-9Z-eniloxi)acetofenona (79).**

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 2924, 2853, 1620, 1596, 1466, 1432, 1364, 1271, 1214, 1174, 1111, 1078.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.06 (1H, s, OH), 6.02 (1H, s, H-3), 5.89 (1H, s, H-5), 5.41-5.26 (4H, m, H-9', H-10', H-9'', H-10''), 4.10-3.90 (4H, m, H-1', H-1''), 2.63 (3H, s, COMe), 2.04-1.96 (8H, m, H-8', H-11', H-8'', H-11''), 1.86-1.70 (4H, m, H-2', H-2''), 1.40-1.15 (44H, m), 0.88 (3H, m, H-18', H-18'').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.2 (COMe), 167.8 (C-6), 165.9 (C-4), 162.6 (C-2), 130.3 (C-9', C-9''), 130.0 (C-10', C-10''), 106.1 (C-1), 94.0 (C-5), 91.8

(C-3), 69.1 (C-1'), 68.5 (C-1''), 33.3 (COMe), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (C-18', C-18'').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>44</sub>H<sub>76</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 691.5636; observado 691.5630.

**2,6-dihidroxi-4-(octadec-9Z-eniloxi)acetofenona (80).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2924, 2854, 1635, 1587, 1527, 1458, 1365, 1298, 1258, 1170, 1071.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.92 (2H, s, H-3, H-5), 5.42-5.30 (2H, m, H-9', H-10'), 3.92 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-1'), 2.68 (3H, s, COMe), 2.08-1.91 (4H, m, H-8', H-11'), 1.80-1.65 (2H, m, H-2'), 1.40-1.15 (22H, m), 0.95-0.82 (3H, m, H-18').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.4 (COMe), 165.5 (C-2, C-6), 163.7 (C-4), 130.3 (C-9'), 130.0 (C-10'), 105.1 (C-1), 94.9 (C-3, C-5), 68.6 (C-1'), 33.0 (COMe), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (C-18').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 441.2975; observado 441.2956.

**4,6-dihidroxi-2-(octadec-9Z-eniloxi)acetofenona (81).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3423, 2924, 2854, 1630, 1464, 1298, 1284, 1163, 1109.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.98 (1H, s, OH), 5.96 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3), 5.90 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-5), 5.42-5.28 (2H, m, H-9', H-10'), 3.98 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, H-1'), 2.63 (3H, s, COMe), 2.05-1.95 (4H, m, H-8', H-11'), 1.90-1.87 (2H, m, H-2'), 1.40-1.15 (22H, m), 0.95-0.83 (3H, m, H-18').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.5 (COMe), 167.4 (C-6), 163.5 (C-4), 163.0 (C-2), 130.3 (C-9'), 130.0 (C-10'), 106.3 (C-1), 96.4 (C-5), 91.4 (C-3), 69.3 (C-1'), 33.4 (COMe), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (C-18').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{26}H_{42}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 441.2975; observado 441.2972.

**2,4,6-trihidroxi-3-(octadec-9Z-enil)acetofenona (82).**

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3319, 2926, 2854, 1707, 1619, 1437, 1401, 1365, 1290, 1153, 1128, 1080.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.14 (1H, s, OH), 5.87 (1H, s, H-5), 5.42-5.38 (2H, m, H-9', H-10'), 2.67 (3H, s, COMe), 2.52 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-1'), 2.03-1.92 (4H, m, H-8', H-11'), 1.60-1.42 (2H, m, H-2'), 1.39-1.19 (22H, m), 0.98-0.80 (3H, m, H-18').

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 203.8 (COMe), 163.9 (C-4), 161.0 (C-2), 159.7 (C-6), 130.2 (C-9', C-10'), 108.1 (C-3), 105.2 (C-1), 94.8 (C-5), 33.0 (COMe), 32.8 ( $CH_2$ ), 32.1 ( $CH_2$ ), 30.0 ( $CH_2$ ), 29.4 ( $CH_2$ ), 29.8 ( $CH_2$ ), 29.5 ( $CH_2$ ), 29.3 ( $CH_2$ ), 29.1 ( $CH_2$ ), 27.4 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), 22.5 (C-1'), 14.4 (C-18').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{26}H_{42}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 441.2975; observado 441.2960.

**BROMACIÓN DE OCTADECANOL 83: 84**



A una disolución del octadecanol (1.0 g, 3.70 mmol) en DCM seco (23 mL) se añade  $CBr_4$  (1.53 g, 4.62 mmol) y  $PPh_3$  (1.62 g, 6.2 mmol) en porciones a  $0^\circ C$ . La reacción se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y se diluye con hexano. La mezcla se filtra a través de un lecho de Celita<sup>TM</sup>, el disolvente se evapora y se añade hexano al residuo para precipitar la  $PPh_3$ , el proceso se repite tres veces para dar **84** (1.19 g, 3.58 mmol, 97%).

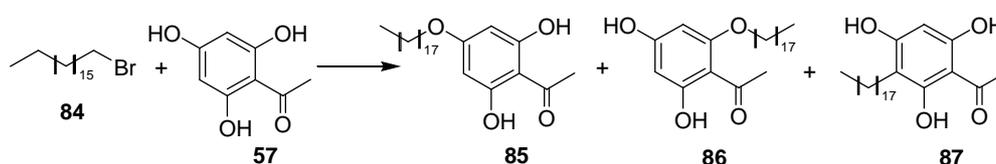
**1-bromooctadecano(84).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2917, 2851, 1466, 1377, 1252, 1119.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.41 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-1), 1.85 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz, H-2), 1.46-1.37 (2H, m, H-3), 1.25 (26H, s), 0.88 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-18).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 33.3 (C-1), 32.4 (C-2), 31.5 (C-16), 29.3 (C-3 a C-15), 29.2 (C-16), 28.4 (C-4), 27.8 (C-3), 22.3 (C-17), 13.7 (C-18).

**ALQUILACIÓN DE FLOROACETOFENONA CON  
1-BROMOOCTADECANO 84: 85-87**



A una disolución de floracetofenona (300 mg, 1.61 mmol) en acetona (3.0 mL) se añade 1-bromooctadecano (428 mg, 1.29 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (111 mg, 0.81 mmol) bajo atmósfera de argón. Se calienta a  $74^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se filtra y evapora el disolvente obteniéndose 654 mg de un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 9:1 (100:0→75:25) obteniendo **85** (19 mg, 0.046 mmol, 3.6%), **86** (16 mg, 0.039 mmol, 3.0%) y **87** (10 mg, 0.024 mmol, 1.8%).

**2,6-dihidroxi-4-octadecaniloxiacetofenona (85).**

**P.f.** =  $94-96^\circ\text{C}$ .

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3363, 2919, 2848, 1647, 1636, 1586, 1559, 1522, 1458, 1437, 1364, 1287, 1217, 1178, 1070.

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.93 (2H, s, H-3, H-5), 3.93 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz, H-1'), 2.67 (3H, s, COMe), 1.78-1.67 (2H, m, H-2'), 1.45-1.15 (30H, m), 0.93-0.82 (3H, m, H-18').

$^{13}\text{C RMN}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.6 (COMe), 165.6 (C-2, C-6), 163.7 (C-4), 105.2 (C-1), 94.9 (C-3, C-5), 68.6 (C-1'), 32.9 (COMe), 32.2 (C-16'), 29.9 (C-2', C-4' a C-14'), 29.2 (C-15'), 26.2 (C-3'), 22.9 (C-17'), 14.4 (C-18').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 443.3132; observado 443.3135.

#### **4,6-dihidroxi-2-octadecaniloxiacetofenona (86).**

**P.f.** = 91-93 °C.

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3151, 2917, 2850, 1627, 1559, 1489, 1464, 1367, 1285, 1258, 1209, 1164, 1105, 1071, 1027.

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz, acetona- $\text{D}_6$ ): 13.96 (1H, s, 6-OH), 9.42 (1H, s, 4-OH), 6.01 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-3), 5.93 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-5), 4.07 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz, H-1'), 2.63 (3H, s, COMe), 1.98-1.82 (2H, m, H-2'), 1.62-1.45 (2H, m, H-3'), 1.28 (28H, s), 0.95-1.83 (3H, m, H-18').

$^{13}\text{C RMN}$  (50.3 MHz, acetona- $\text{D}_6$ ): 202.7 (COMe), 167.7 (C-6), 165.1 (C-4), 163.5 (C-2), 105.4 (C-1), 95.9 (C-5), 91.7 (C-3), 69.1 (C-1'), 32.6 (COMe), 32.0 (C-16'), 29.7 (C-2', C-4' a C-14'), 29.5 (C-15'), 26.5 (C-3'), 22.9 (C-17'), 14.3 (C-18').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 443.3132; observado 443.3137.

#### **2,4,6-trihidroxi-3-octadecanilacetofenona (87).**

**P.f.** = 83-86 °C.

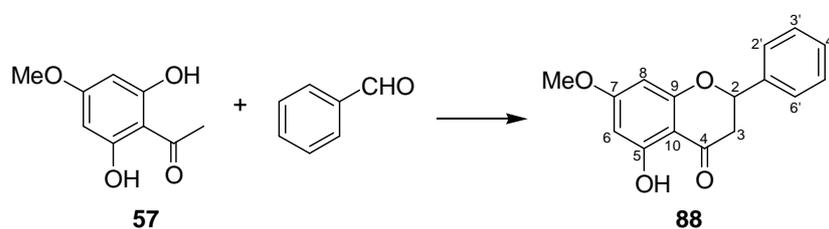
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 2923, 2853, 1618, 1438, 1366, 1291, 1126, 1152, 1080.

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz, metanol- $\text{D}_4$ ): 5.88 (1H, s, H-5), 2.59 (3H, s, COMe), 2.48 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-1'), 1.48-1.15 (28H, m), 0.94-0.83 (3H, m, H-18').

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz, metanol- $\text{D}_4$ ): 203.4 (COMe), 163.7 (C-4), 162.9 (C-2), 160.5 (C-6), 107.6 (C-1, C-3), 93.5 (C-5), 31.9 (C-2', C-16'), 31.7 (COMe), 29.6 (C-4' a C-14'), 29.5 (C-15'), 28.9 (C-3'), 22.6 (C-17'), 21.8 (C-1'), 13.3 (C-18').

TOF MS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 443.3132; observado 443.3138.

### CONDENSACIÓN DE 2,6-DIHIDROXI-4-METOXIACETOFENONA CON BENZALDEHIDO: 88



Sobre una disolución de 2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona, **57**, (280 mg, 1.54 mmol) en EtOH (11.4 mL) se añaden 2.85 mL de NaOH 50% acuoso. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añade 0.22 mL (2.16 mmol) de benzaldehído, dejando reaccionar con agitación durante 6 h. Se añade HCl 2M hasta pH neutro. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora el disolvente obteniendo 582 mg de un producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 95:5. Se obtiene la flavanona **88** (44 mg, 0.163 mmol, 11%).

#### pinostrobin (88).

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 2924, 1638, 1576, 1508, 1445, 1375, 1341, 1301, 1276, 1205, 1191, 1156, 1091, 1030.

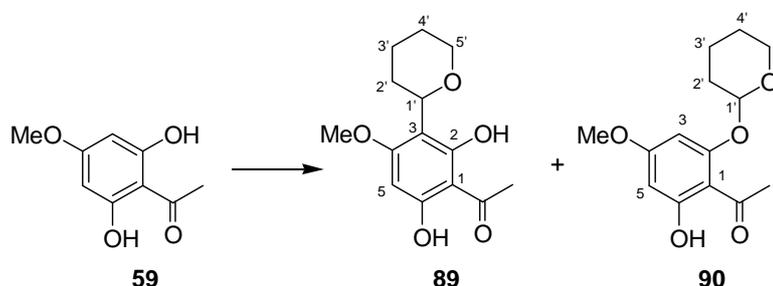
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.04 (1H, s, 5-OH), 7.42 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.08 (2H, s, H-6, H-8), 5.43 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.2$  Hz, H-2), 3.81 (3H, s, OMe), 3.10 (1H, dd,  $J = 17.2, 13.0$  Hz, H-3<sub>ax</sub>), 2.82 (1H, dd,  $J = 17.2, 3.2$  Hz, H-3<sub>eq</sub>).

$^{13}\text{C}$  RMN (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 196.0 (C-4), 168.2 (C-7), 164.4 (C-5), 163.0 (C-9), 138.6 (C-1'), 129.1 (C-3', C-4', C-5'), 126.4 (C-2', C-6'), 103.4 (C-10), 95.4 (C-6), 94.5 (C-8), 79.5 (C-2), 55.9 (OMe), 43.6 (C-3).

TOF MS  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 293.0784; observado 293.0797.

## PROTECCIÓN DE 2,6-DIHIIDROXI-4-METOXIACETOFENONA

57: 89 y 90



A una disolución de 2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona (74 mg, 0.406 mmol) en AcOEt (2.0 mL) se añade AcOEt saturado con HCl (0.20 mL) y DHP (0.20 mL, 2.436 mmol). La solución se mantiene con agitación durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se filtra y se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10% y agua. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y evapora el disolvente obteniendo 157 mg de un producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 97:3. Se obtiene el producto de C-alkilación **89** (15 mg, 0.056 mmol, 14%) y el producto de O-alkilación **90** (60 mg, 0.227 mmol, 56%).

### Compuesto 89.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3191, 2941, 2857, 1629, 1590, 1440, 1363, 1277, 1251, 1205, 1128, 1103, 1077, 1031.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.77 (1H, s, OH), 9.88 (1H, s, OH), 5.91 (1H, s, H-5), 4.91-4.81 (1H, m, H-1'), 4.20-4.13 (1H, m, H<sub>A</sub>-5'), 3.63-3.50 (1H, m, H<sub>B</sub>-5'), 3.72 (3H, s, OMe), 2.61 (3H, s, COMe), 1.86-1.49 (6H, m, H-2', H-3', H-4').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 204.1 (COMe), 166.1 (C-4), 161.8 (C-6), 160.2 (C-2), 106.1 (C-1), 106.0 (C-3), 91.6 (C-5), 76.3 (C-1'), 69.8 (C-5'), 55.8 (OMe), 33.1 (COMe), 31.4 (C-2'), 26.0 (C-4'), 23.4 (C-3').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 289.1047; observado 289.1051.

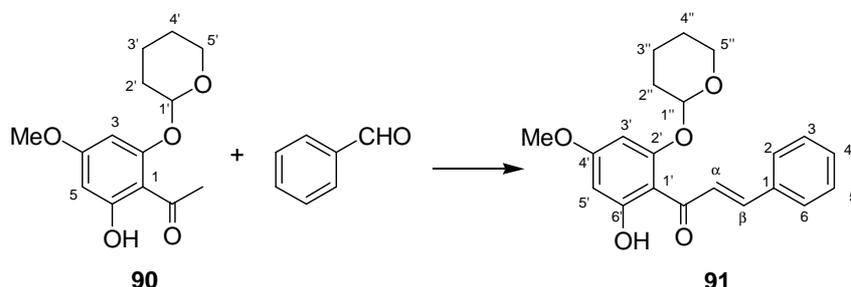
### **Compuesto 90.**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2944, 2872, 1621, 1595, 1430, 1364, 1273, 1219, 1204, 1162, 1120, 1076, 1037.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.88 (1H, s, 6-OH), 6.27 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3), 6.07 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-5), 5.47 (1H, s, H-1'), 3.85-3.65 (2H, m, H-5'), 3.78 (3H, s, OMe), 2.67 (3H, s, COMe), 1.99-1.54 (6H, m, H-2', H-3', H-4').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.2 (COMe), 167.3 (C-4), 166.3 (C-6), 160.7 (C-2), 106.5 (C-1), 97.5 (C-1'), 94.6 (C-5), 93.9 (C-3), 62.4 (C-5'), 55.7 (OMe), 33.4 (COMe), 30.2 (C-2'), 25.1 (C-4'), 19.3 (C-3').

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup> + Na): 289.1047; observado 289.1064.

CONDENSACIÓN DE **90** CON BENZALDEHIDO: **91**

Sobre una disolución de la acetofenona **90** (43 mg, 0.16 mmol) en EtOH (1.2 mL) se añaden 0.30 mL de NaOH 50% acuoso. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añaden, gota a gota, 0.02 mL (0.20 mmol) de benzaldehído disueltos en 1.2 mL de EtOH, dejando reaccionar con agitación durante 5 h. Transcurrido este tiempo se añade agua, se extrae con AcOEt y se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente obteniendo 48 mg de un producto bruto, que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con benceno. Se obtiene la chalcona **91** (38 mg, 0.11 mmol, 67%).

**Compuesto 91.**

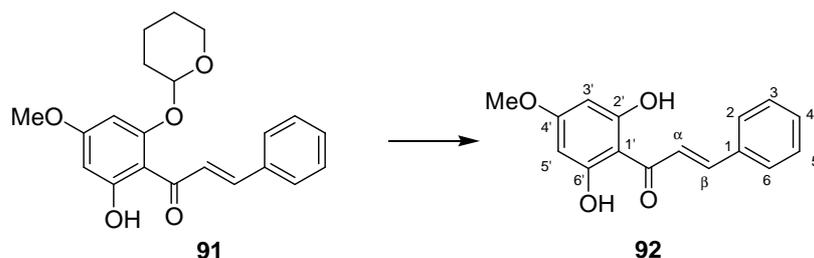
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2944, 2872, 1627, 1579, 1448, 1424, 1341, 1284, 1215, 1161, 1118, 1085, 1022.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.00 (1H, s, 6'-OH), 7.95 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-β), 7.77 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-α), 7.61-7.56 (2H, m, H-2, H-6), 7.40-7.36 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.31 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3'), 6.14 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-5'), 5.53 (1H, s, H-1''), 3.93-3.86 (1H, m, H<sub>A</sub>-5''), 3.82 (3H, s, OMe), 3.70-3.64 (1H, m, H<sub>B</sub>-5''), 2.05-1.60 (6H, m, H-2'', H-3'', H-4'').

**<sup>13</sup>C RMN** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 193.0 (CO), 167.9 (C-6'), 166.4 (C-4'), 160.2 (C-2'), 142.3 (C<sub>β</sub>), 135.7 (C-1), 130.3 (C-4), 129.1 (C-3, C-5), 128.5 (C-2, C-6), 128.0 (C<sub>α</sub>), 107.2 (C-1'), 97.6 (C-1''), 95.0 (C-5'), 94.7 (C-3'), 62.5 (C-5''), 55.8 (OMe), 30.6 (C-2''), 25.1 (C-4''), 19.0 (C-3'').

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{21}H_{22}O_5$  ( $M^+ + Na$ ): 377.1359; observado 377.1353.

### DESPROTECCIÓN DE LA CHALCONA **91**: **92**



A una disolución de la chalcona **91** (14 mg, 0.040 mmol) en MeOH (4.5 mL) se añade *p*-TsOH (1 mg, 0.005 mmol), dejando reaccionar con agitación durante una noche. Pasado este tiempo, se añade agua y se evapora el MeOH a vacío. Se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con NaCl saturado. Se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra y se evapora el disolvente obteniendo la chalcona desprotegida **92** (10 mg, 0.037, 93%).

#### Compuesto **92**.

**P. f.** = 189-191°C

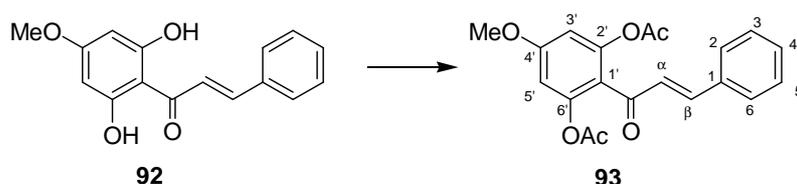
**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3272, 2927, 1629, 1578, 1508, 1448, 1426, 1339, 1287, 1220, 1161, 1111, 1084, 1050, 1020.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 10.3 (2H, s ancho, OH), 8.06 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H- $\beta$ ), 7.82 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H- $\alpha$ ), 7.64-7.59 (2H, m, H-2, H-6), 7.40-7.37 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 5.99 (2H, s, H-3', H-5'), 3.80 (3H, s, OMe).

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 192.9 (CO), 166.2 (C-4'), 163.7 (C-2', C-6'), 143.5 (C- $\beta$ ), 135.6 (C-1), 130.5 (C-4), 129.1 (C-3, C-5), 128.8 (C-2, C-6), 127.2 (C- $\alpha$ ), 105.7 (C-1'), 94.9 (C-3', C-5'), 55.8 (OMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{16}H_{14}O_4$  ( $M^+ + Na$ ): 293.0784; observado 293.0781.

### ACETILACIÓN DE LA CHALCONA **92**: **93**



A una disolución de **92** (93.4 mg, 0.346 mmol) en piridina (1.0 mL) se añade  $Ac_2O$  (1.0 mL). La reacción se agita durante 48 horas en condiciones anhidras. Pasado este tiempo se añade hielo, una vez que el hielo se ha fundido se extrae con  $AcOEt$  y los extractos orgánicos se lavan con disoluciones de  $HCl$  2M,  $NaHCO_3$  al 10% y agua. Se seca la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **93** (130 mg, 0.337 mmol, 97%).

#### Compuesto 93.

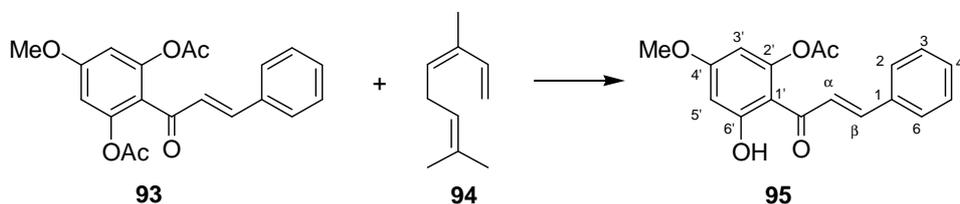
**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 2918, 2848, 1774, 1648, 1618, 1575, 1489, 1450, 1429, 1369, 1326, 1275, 1187, 1145, 1085, 1046, 1019.

**$^1H$  RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.55-7.50 (2H, m, H-2, H-6), 7.43 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, H- $\beta$ ), 7.40-7.36 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.93 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz, H- $\alpha$ ), 6.21 (2H, s, H-3', H-5'), 3.83 (3H, s, OMe), 2.14 (6H, s, OCOMe).

**$^{13}C$  RMN** (50.3 MHz,  $CDCl_3$ ): 190.4 (CO), 169.1 (OCOMe), 161.7 (C-4'), 150.1 (C-2', C-6'), 143.7 (C- $\beta$ ), 134.5 (C-1), 131.0 (C-4), 129.3 (C-3, C-5), 128.6 (C-2, C-6), 127.1 (C- $\alpha$ ), 119.5 (C-1'), 107.2 (C-3', C-5'), 56.1 (OMe), 21.1 (OCOMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $C_{20}H_{18}O_6$  ( $M^+ + Na$ ): 377.0996; observado 377.0993.

**REACCIÓN DE LA CHALCONA 93 CON  
Z-β-OCIMENO 94: 95**



A una disolución de la chalcona **93** (61 mg, 0.158 mmol) en benceno (1.0 mL) se añade Z-β-ocimeno (0.5 mL, 3.16 mmol). Se calienta a ebullición bajo atmósfera de argón durante 3 días. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y se cromatografía el bruto de reacción sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 95:5 obteniéndose como único producto de reacción la chalcona **95** (15 mg, 0.048 mmol, 30%).

**Compuesto 95.**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390, 2928, 1774, 1630, 1571, 1496, 1449, 1384, 1346, 1285, 1221, 1188, 1153, 1094, 1068, 1045.

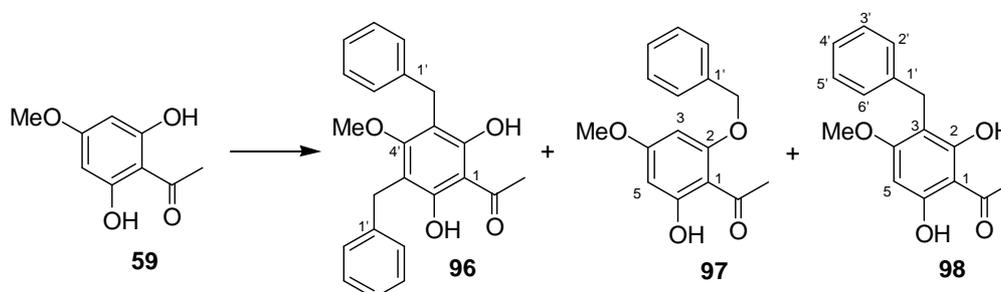
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.08 (1H, s, 6'-OH), 7.72 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H-β), 7.63-7.60 (2H, m, H-2, H-6), 7.52 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H-α), 7.44-7.41 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-3'), 6.20 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-5'), 3.85 (3H, s, OMe), 2.19 (3H, s, OCOMe).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 192.1 (CO), 168.6 (OCOMe), 166.3 (C-4'), 165.2 (C-6'), 152.1 (C-2'), 143.4 ( $\text{C}_\beta$ ), 134.7 (C-1), 130.6 (C-4), 129.1 (C-3, C-5), 128.2 (C-2, C-6), 125.6 ( $\text{C}_\alpha$ ), 109.4 (C-1'), 103.0 (C-3'), 99.2 (C-5'), 55.8 (OMe), 21.1 (OCOMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 335.0890; observado 335.0888.

## BENCILACIÓN DE 2,6-DIHIIDROXI-4-METOXIACETOFENONA

57: 96-98



Sobre una disolución de 2,6-dihidroxi-4-metoxiacetofenona (363 mg, 2.0 mmol) en THF seco (7.4 mL) bajo atmósfera de argón, se añade a 0°C una suspensión de NaH 60% (240 mg, 6.0 mmol) y BnCl (0.69 mL, 6.0 mmol). Se calienta a ebullición durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría a 0°C y se añade gota a gota HCl 2M hasta pH ácido. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo un producto bruto de reacción que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de benceno y AcOEt 9:1. Se obtiene una mezcla de los productos de di-C-bencilación y mono-O-bencilación **96/97** 6:1 (80 mg) y el producto de mono-C-bencilación **98** (151 mg, 0.56 mmol, 28%).

**Compuestos 96/97.**<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

- Señales correspondientes a **96**: 7.42-7.13 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 4.06 (4H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 3.60 (3H, s, OMe), 2.64 (3H, s, COMe).
- Señales correspondientes a **97**: 7.42-6.98 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 6.09 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3), 6.03 (1H, m, H-5), 5.08 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 3.82 (3H, s, OMe), 2.57 (3H, s, COMe).

**Compuesto 98.**

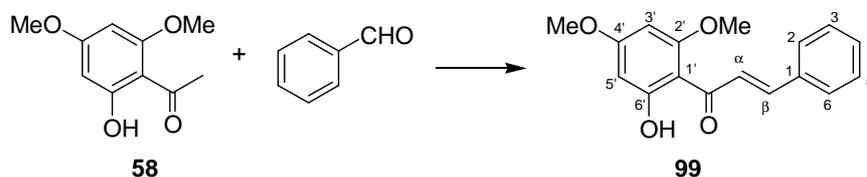
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3246, 3027, 2938, 1629, 1591, 1518, 1494, 1451, 1424, 1364, 1288, 1213, 1150, 1105, 1083, 1028.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38-7.16 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 5.96 (1H, s, H-5), 3.96 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.80 (3H, s, OMe), 2.70 (3H, s,  $\text{COMe}$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 204.4 ( $\text{COMe}$ ), 164.1 (C-4), 161.7 (C-2, C-6), 140.8 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 128.6 (C-2', C-6'), 126.3 (C-4'), 108.0 (C-3), 105.4 (C-1), 91.4 (C-5), 56.0 (OMe), 33.2 ( $\text{COMe}$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 295.0941; observado 295.0954.

**CONDENSACIÓN DE 6-HIDROXI-2,4-DIMETOXIACETOFENONA  
CON BENZALDEHIDO: 99**



Sobre una disolución de 6-hidroxi-2,4-dimetoxiacetofenona, **58**, (263 mg, 1.34 mmol) en EtOH (10.0 mL) se añaden 2.50 mL de NaOH 50% acuoso. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añaden, gota a gota, 0.19 mL (1.85 mmol) de benzaldehído disueltos en 10.0 mL de EtOH, dejando reaccionar con agitación durante 5 h. Transcurrido este tiempo se añade agua, se extrae con AcOEt y se lava con NaCl saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente obteniendo un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con benceno. Se obtiene la chalcona **99** (253 mg, 0.89 mmol, 66%).

**Compuesto 99.**

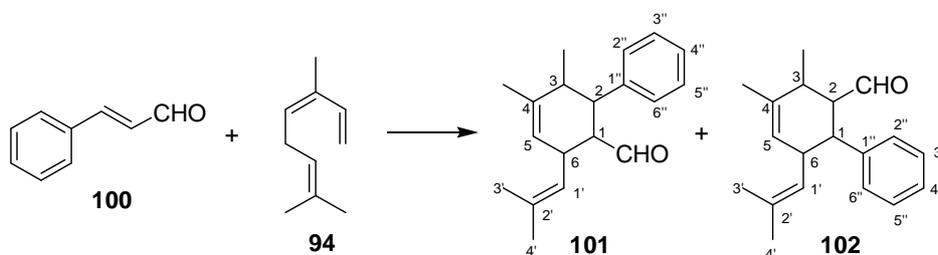
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1629, 1581, 1494, 1449, 1416, 1343, 1285, 1218, 1159, 1114, 1033.

**$^1\text{H}$  RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.33 (1H, s, 6'-OH), 7.91 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H- $\beta$ ), 7.77 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz, H- $\alpha$ ), 7.63-7.58 (2H, m, H-2, H-6), 7.43-7.37 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.11 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-3'), 5.96 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-5'), 3.90 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 192.9 (CO), 168.7 (C-6'), 166.5 (C-4'), 162.7 (C-2'), 142.5 ( $\text{C}_\beta$ ), 135.8 (C-1), 130.7 (C-4), 129.1 (C-3, C-5), 128.6 (C-2, C-6), 127.7 ( $\text{C}_\alpha$ ), 106.5 (C-1'), 94.0 (C-5'), 91.5 (C-3'), 56.1 (OMe), 55.8 (OMe).

**TOF MS**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ): 307.0956; observado 307.0949.

**REACCIÓN DE DIELS-ALDER DE CINAMALDEHIDO 100  
CON Z- $\beta$ -OCIMENO 94: 101 y 102**



A una disolución de cinamaldehido, **100**, (0.025 mL, 0.2 mmol) en DCM seco (0.4 mL) bajo atmósfera de argón se añade  $\text{EtAlCl}_2$  1.0 M en hexano (0.05 mL, 0.05 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se añade el Z- $\beta$ -ocimeno, **94**, (0.1 mL, 0.6 mmol) y se agita la reacción durante 40 horas. Pasado este tiempo se añade hielo, una vez que el hielo se ha fundido se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa

saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose un producto bruto que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y AcOEt 98:2. Se obtiene una mezcla de los aductos **101** y **102** (15 mg, 0.056 mmol, 28%).

**Compuestos 101/102.**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3424, 3060, 3027, 2967, 2914, 2726, 1722, 1600, 1494, 1451, 1377, 1072, 1031.

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

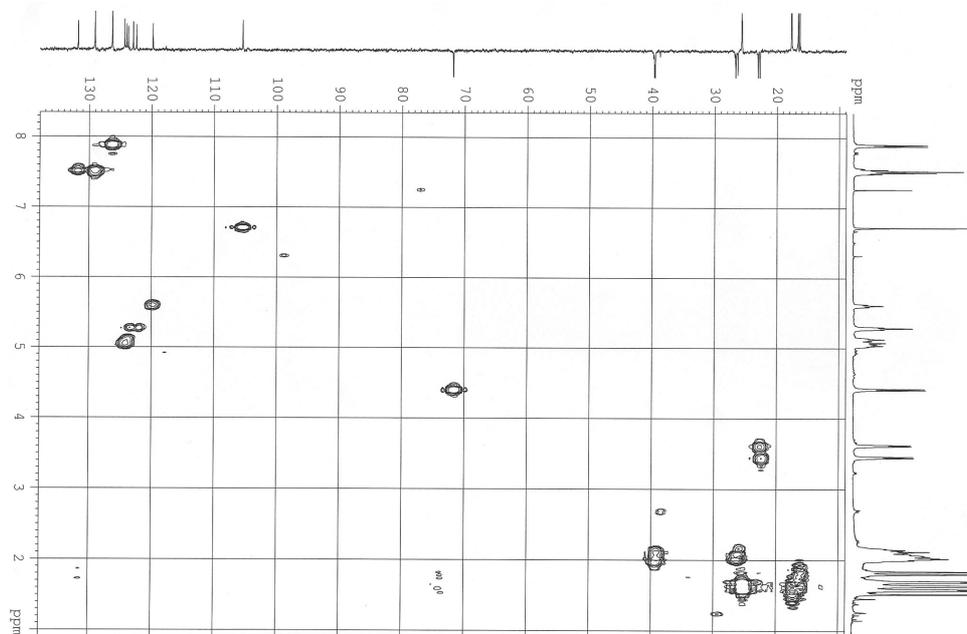
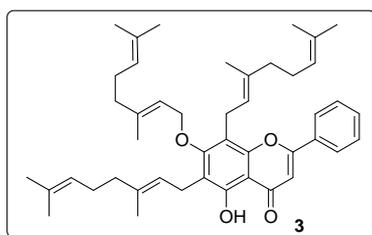
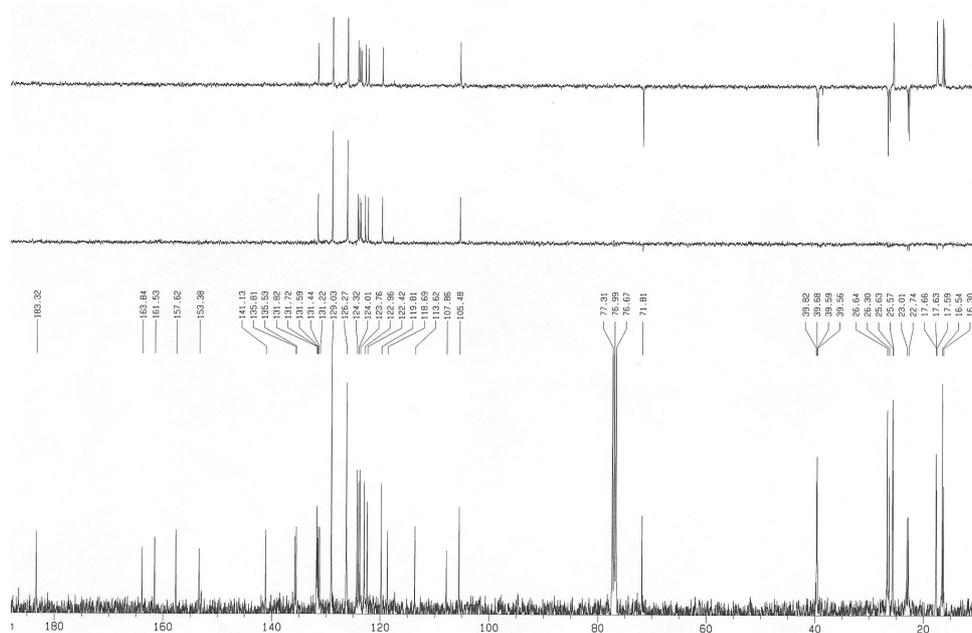
- Señales correspondientes a **101**: 9.38 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, CHO), 7.37-7.13 (5H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.17 (1H, s ancho, H-5), 4.97 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1'), 3.37 (1H, dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, H-2), 3.03-2.78 (1H, m, H-1), 2.38-1.95 (2H, m, H-3, H-6), 1.72 (6H, s), 1.60 (3H, s), 0.78 (3H, d, *J* = 6.8 Hz).
- Señales correspondientes a **102**: 9.29 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, CHO), 7.37-7.13 (5H, m, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 5.40 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-5), 5.19 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H-1'), 3.45-3.28 (1H, m, H-2), 3.05-2.68 (1H, m, H-1), 2.38-1.95 (2H, m, H-3, H-6), 1.72 (6H, s), 1.60 (3H, s), 0.96 (3H, d, *J* = 7.0 Hz).

**TOF MS** *m/z*: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (M<sup>+</sup> + Na): 291.1719; observado 291.1726.

## ***10. ESPECTROSCOPIA***

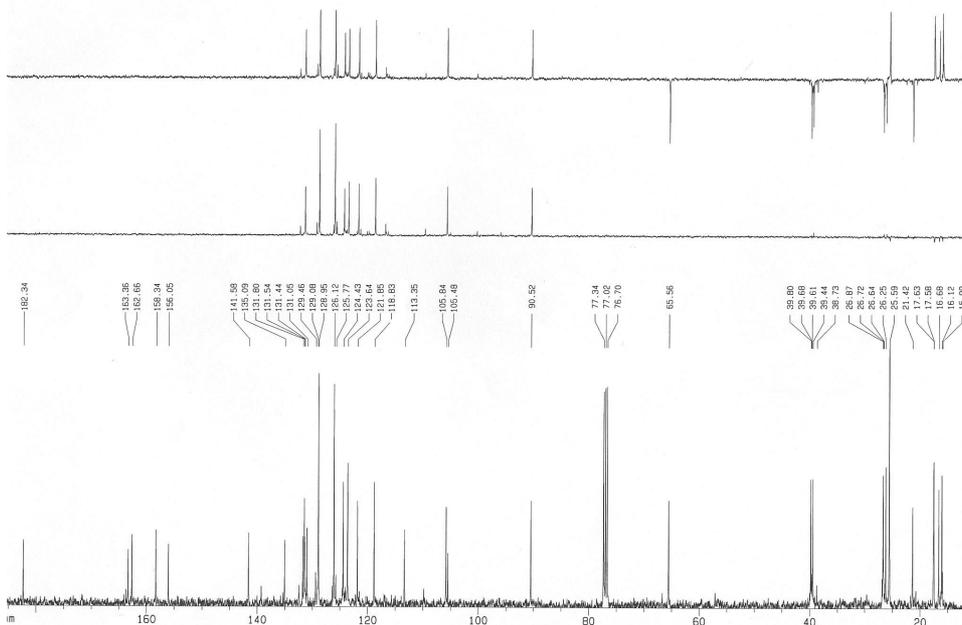
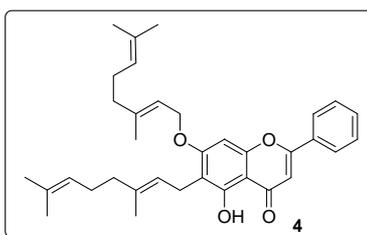
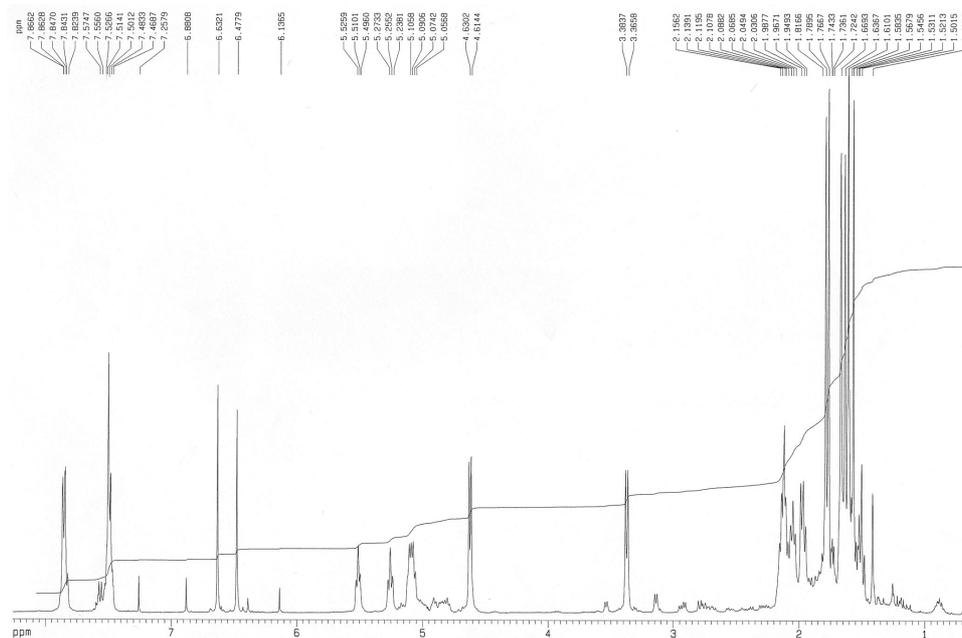






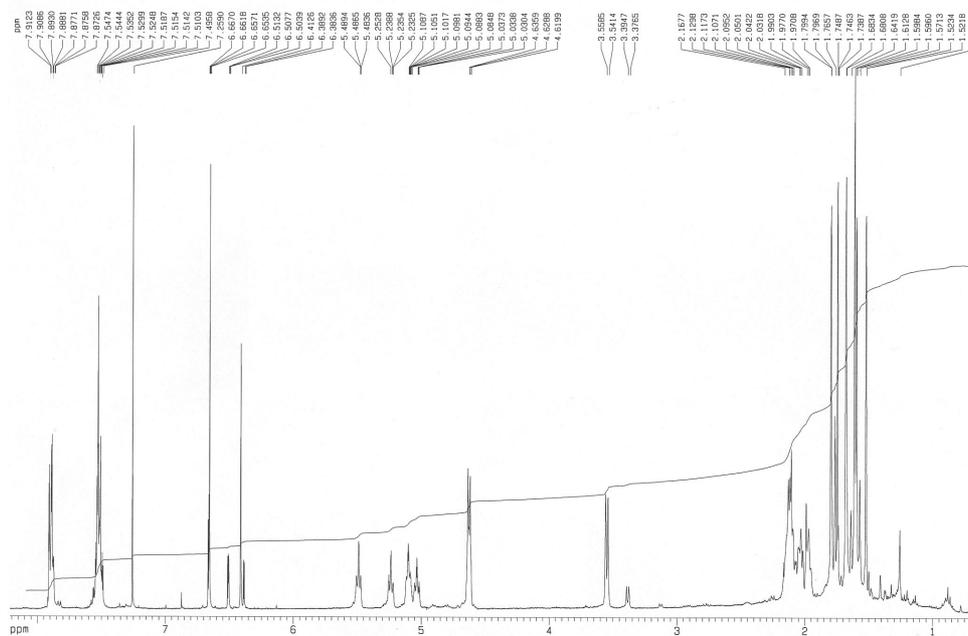
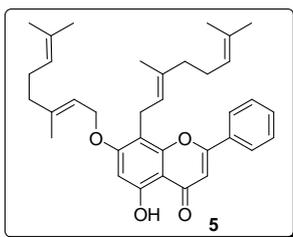
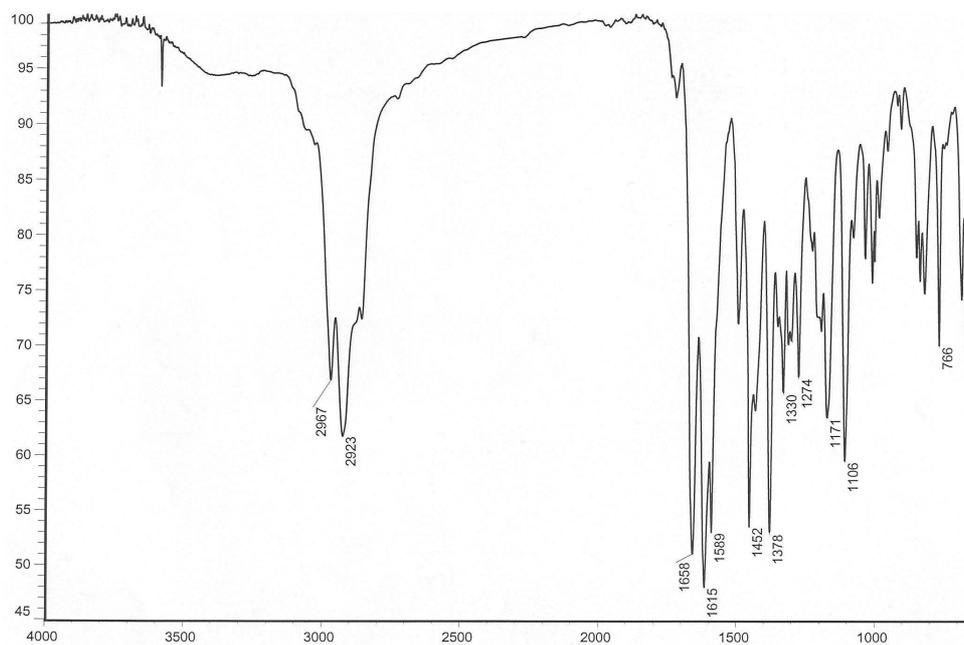


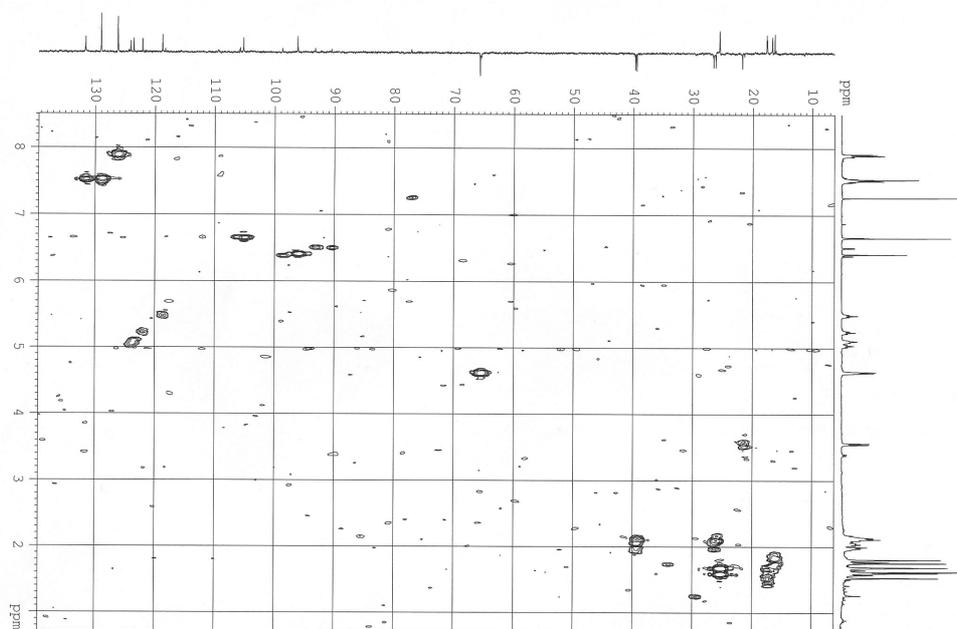
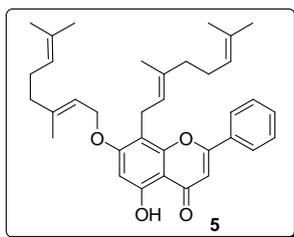
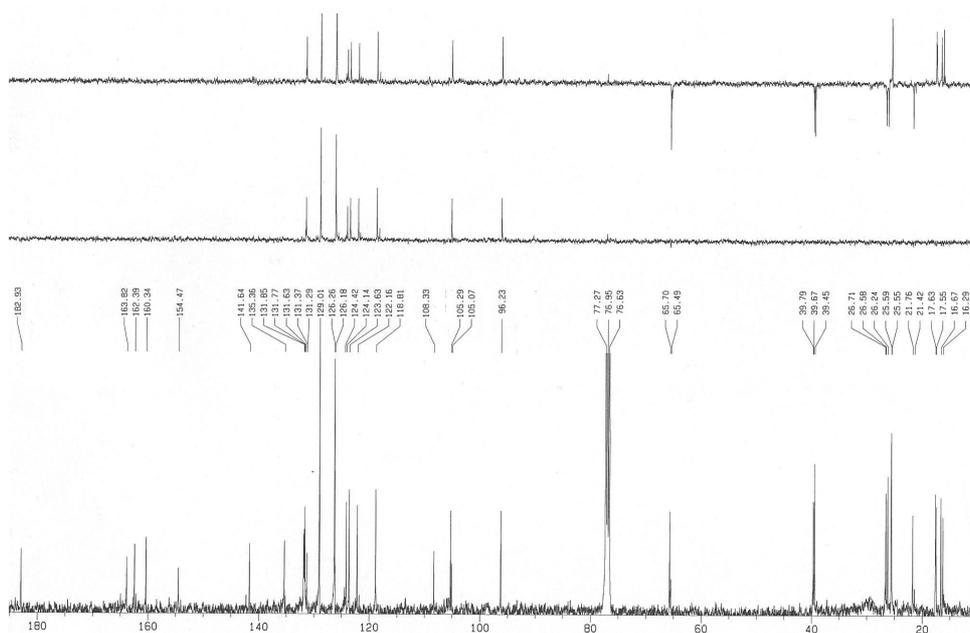
*Espetroscopía*

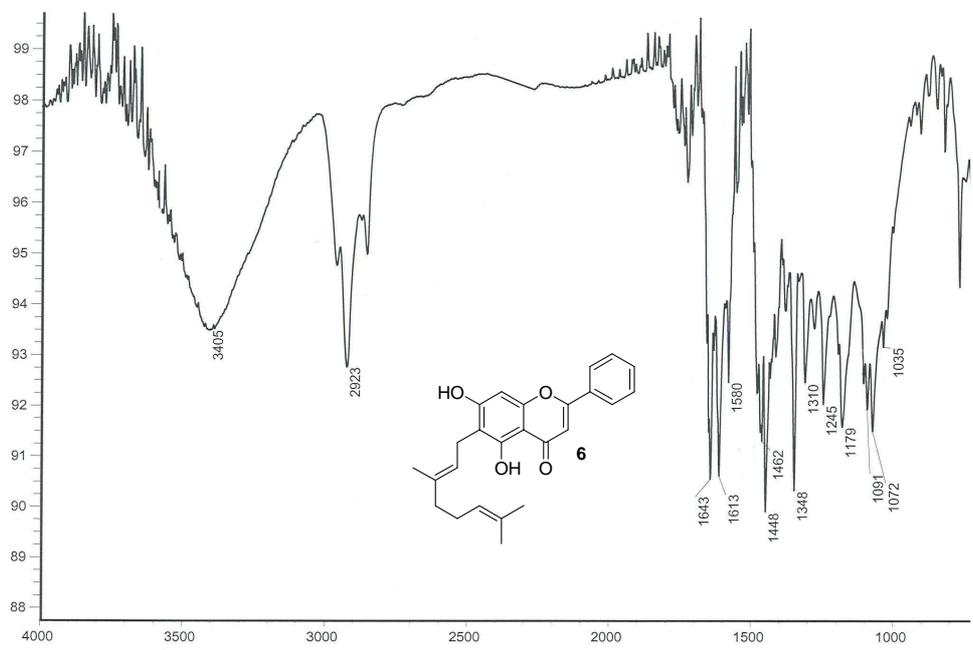
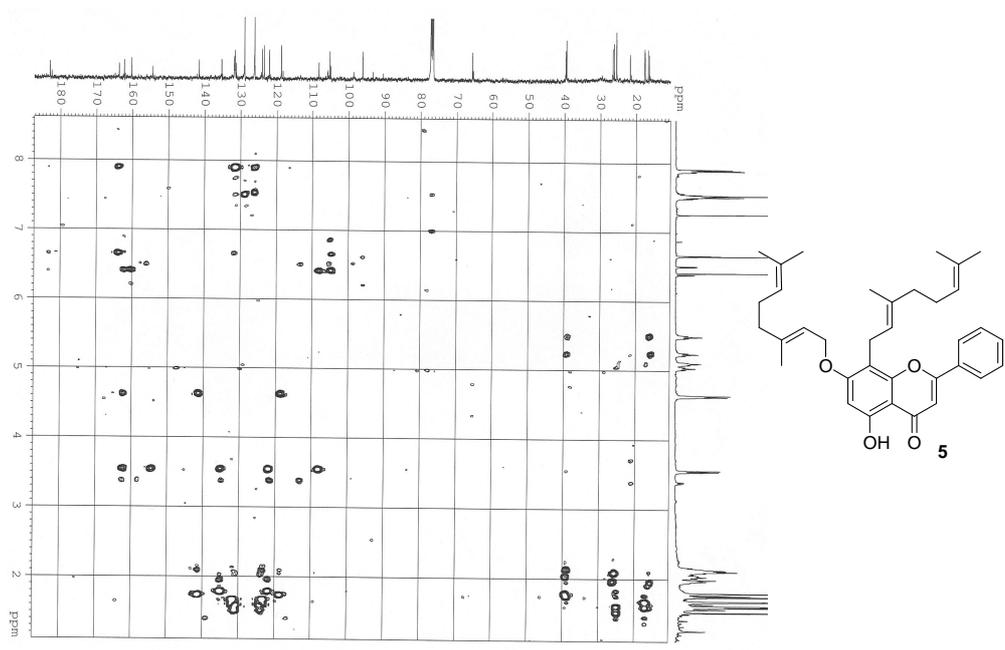


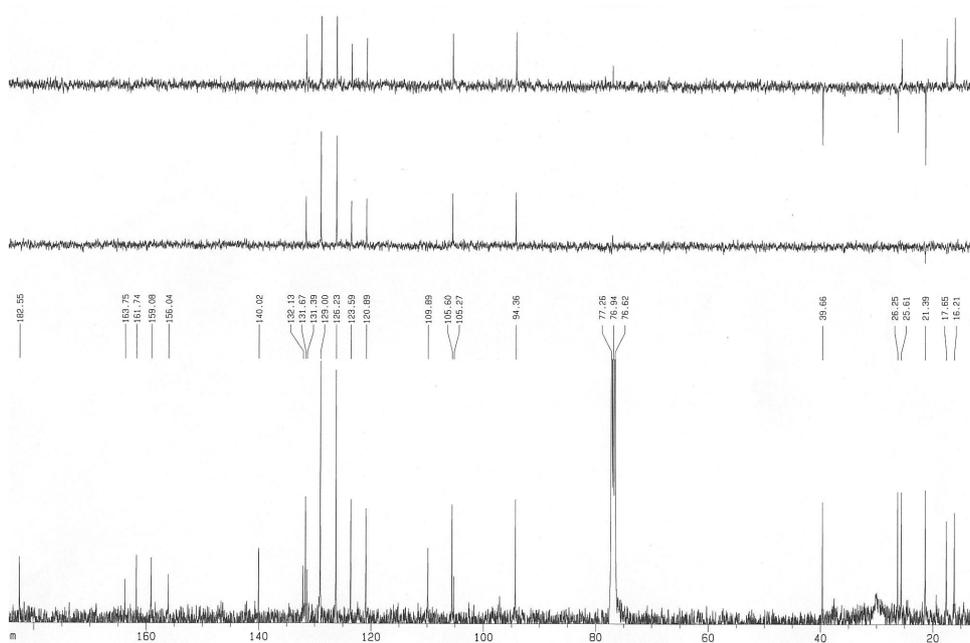
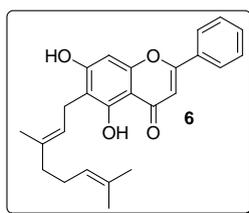
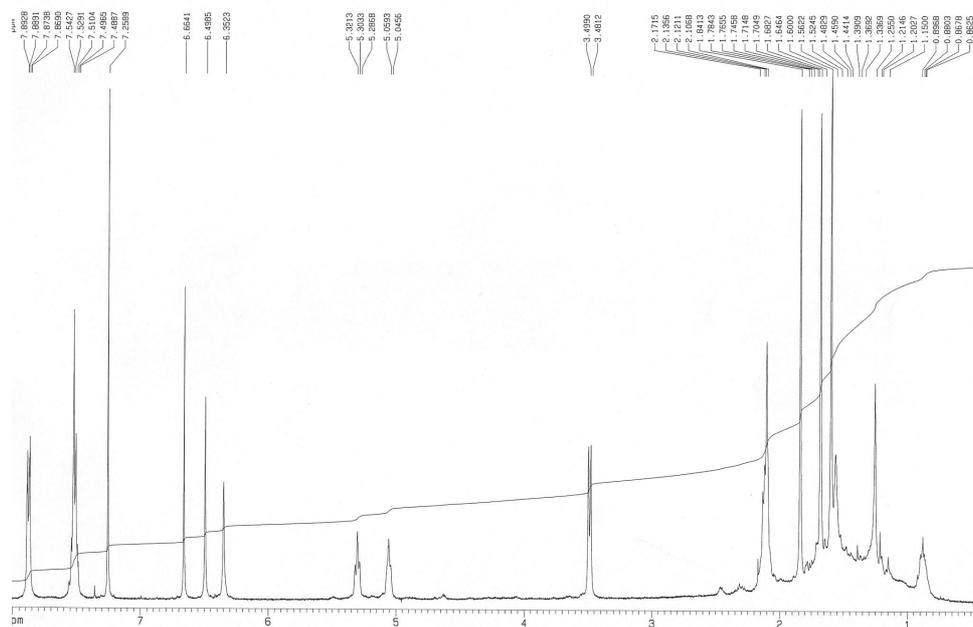


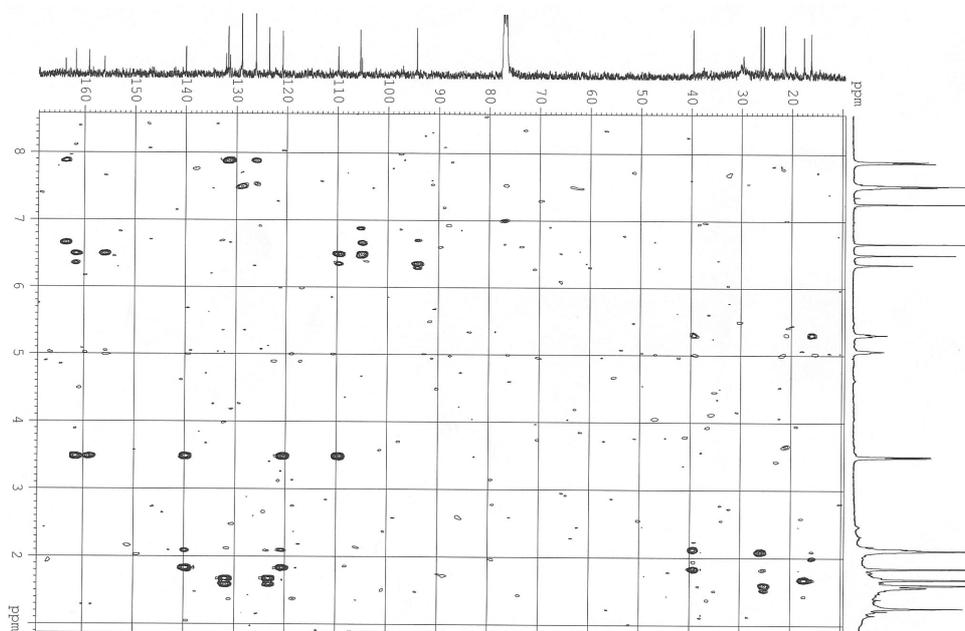
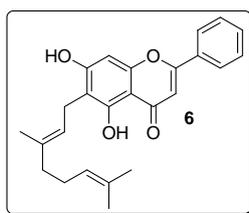
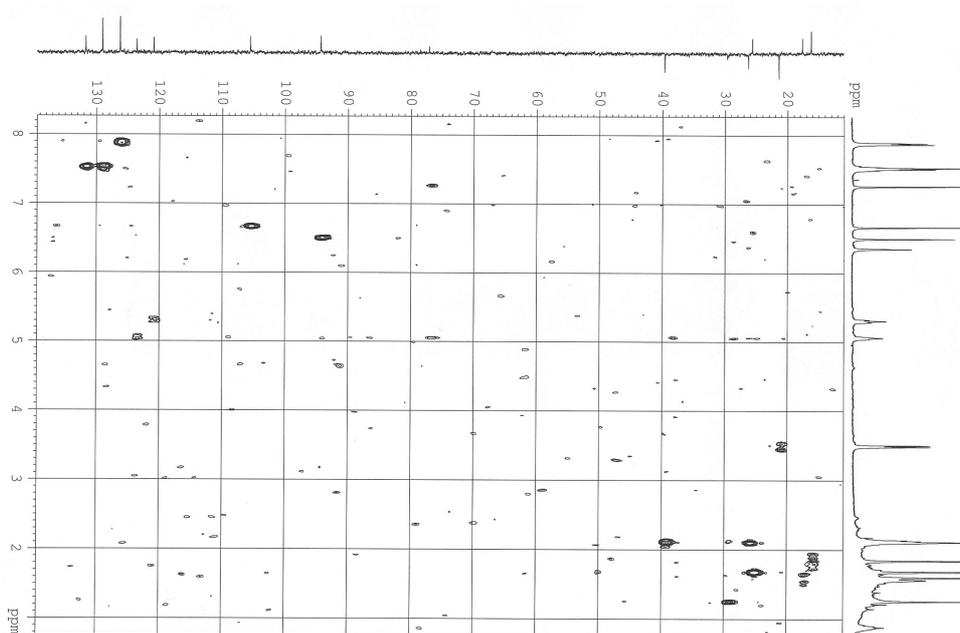
*Espectroscopía*

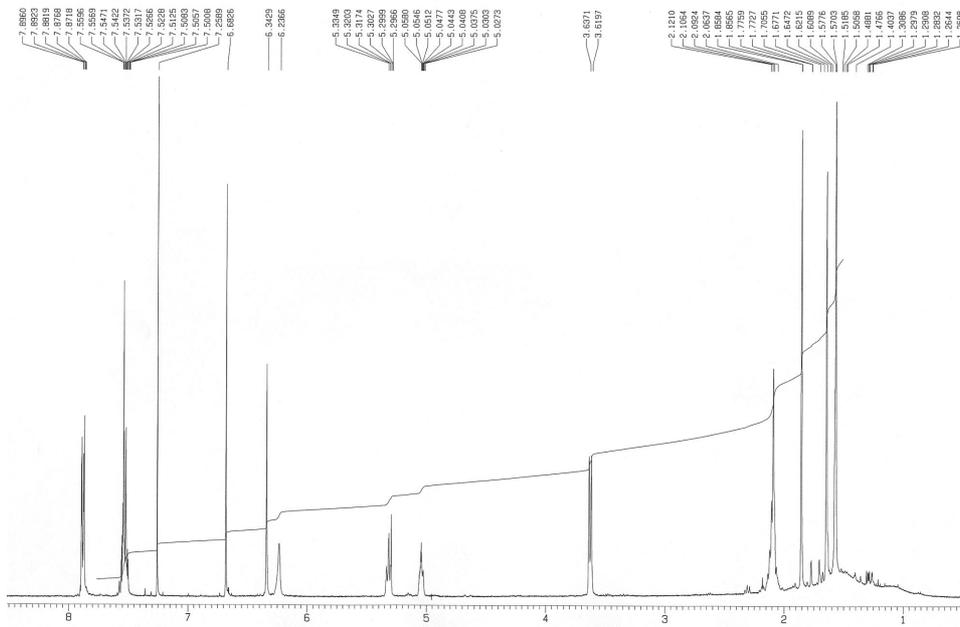
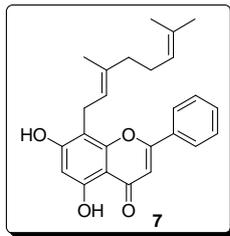
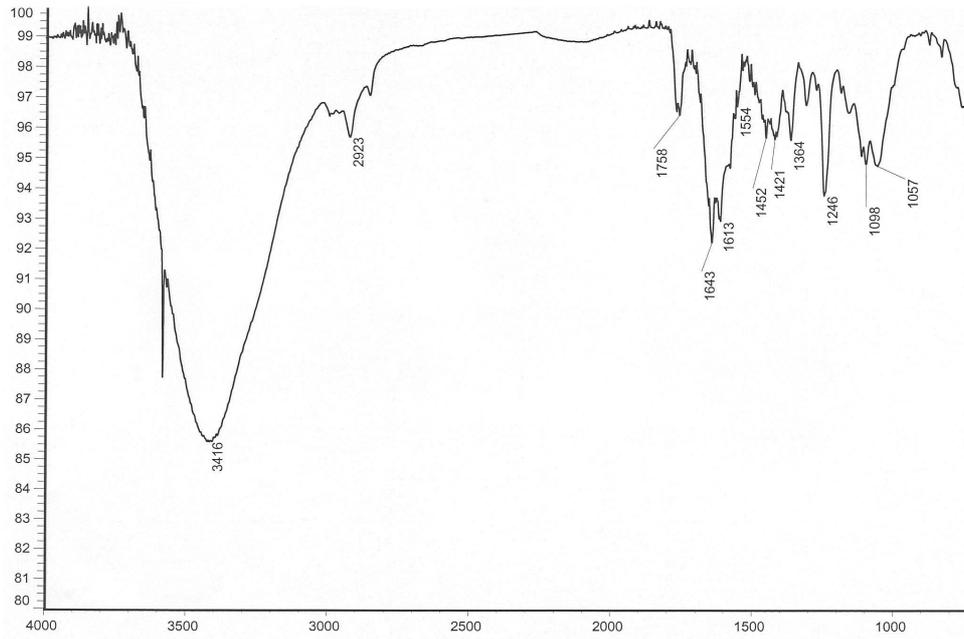


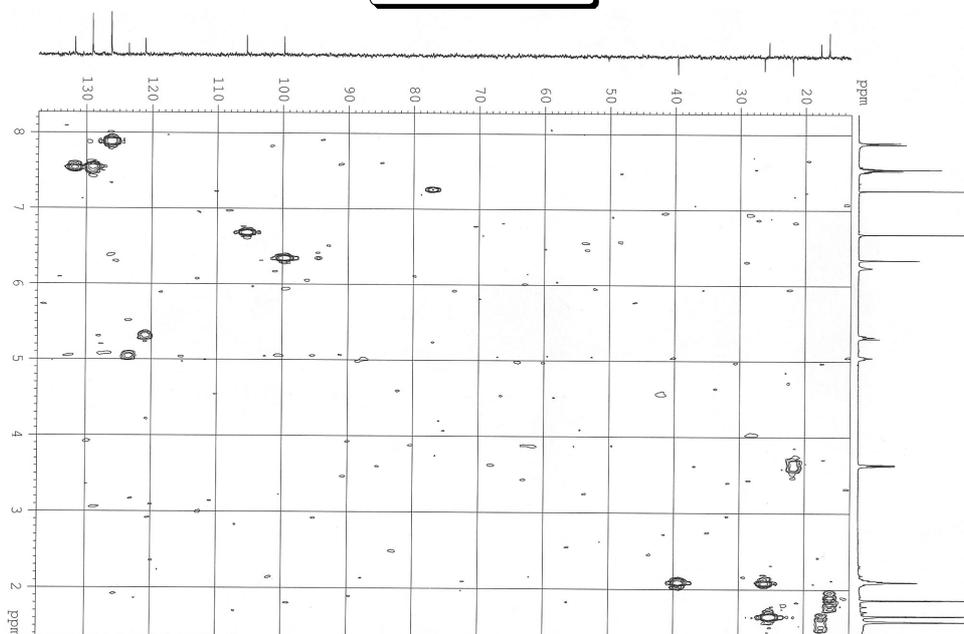
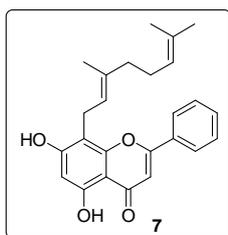
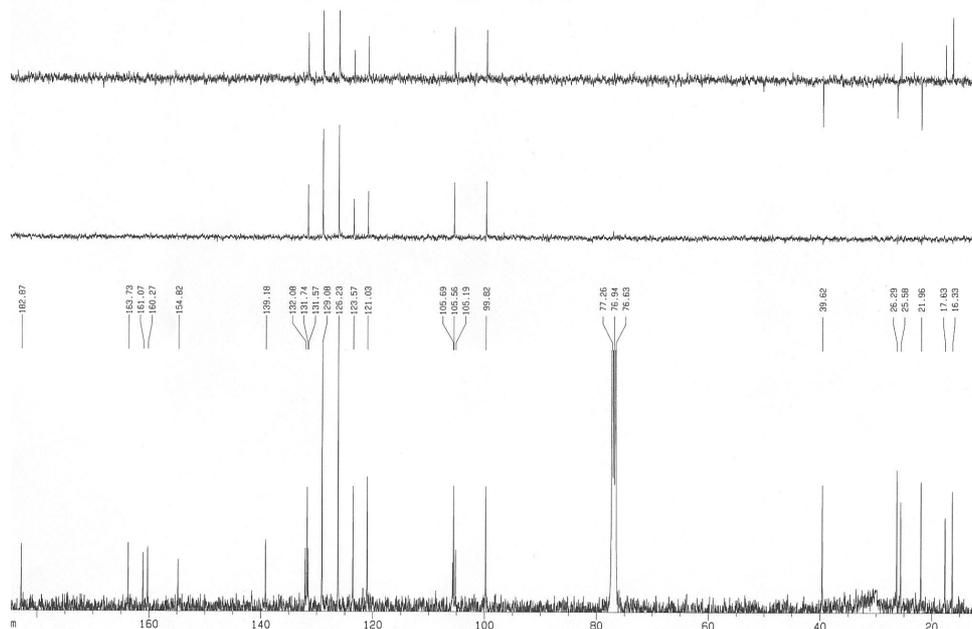


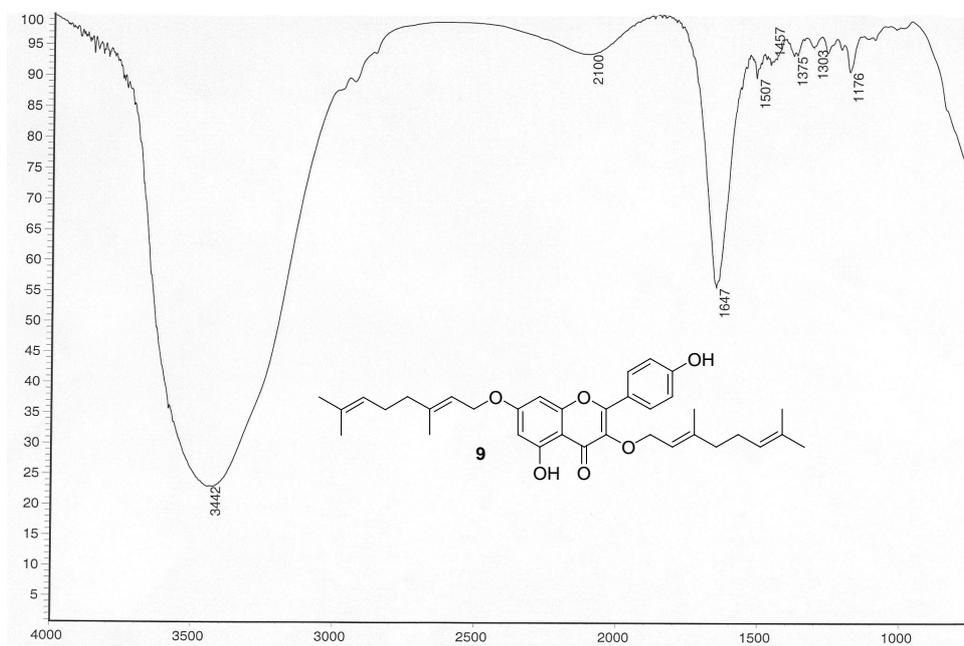
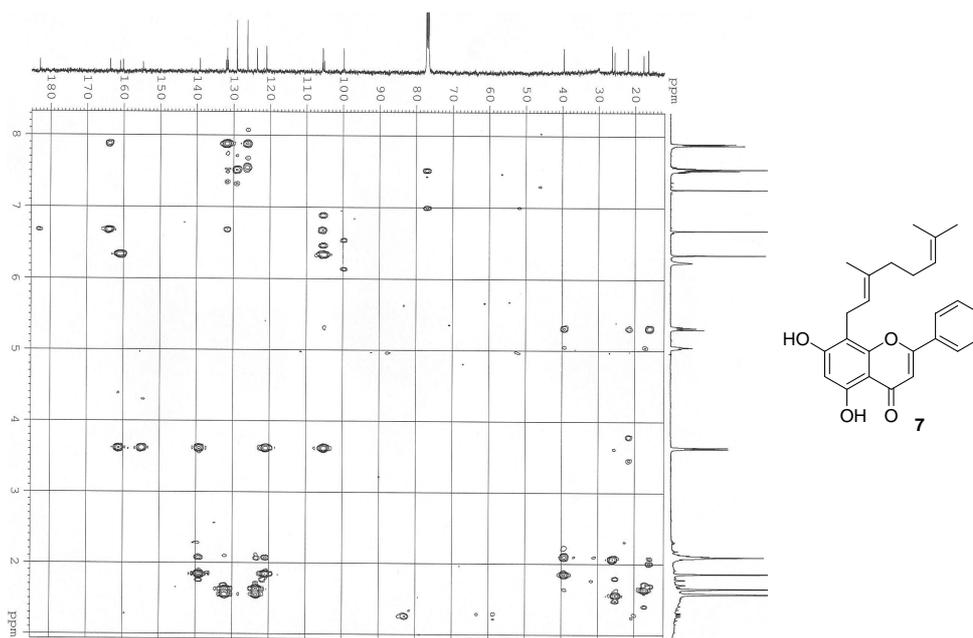




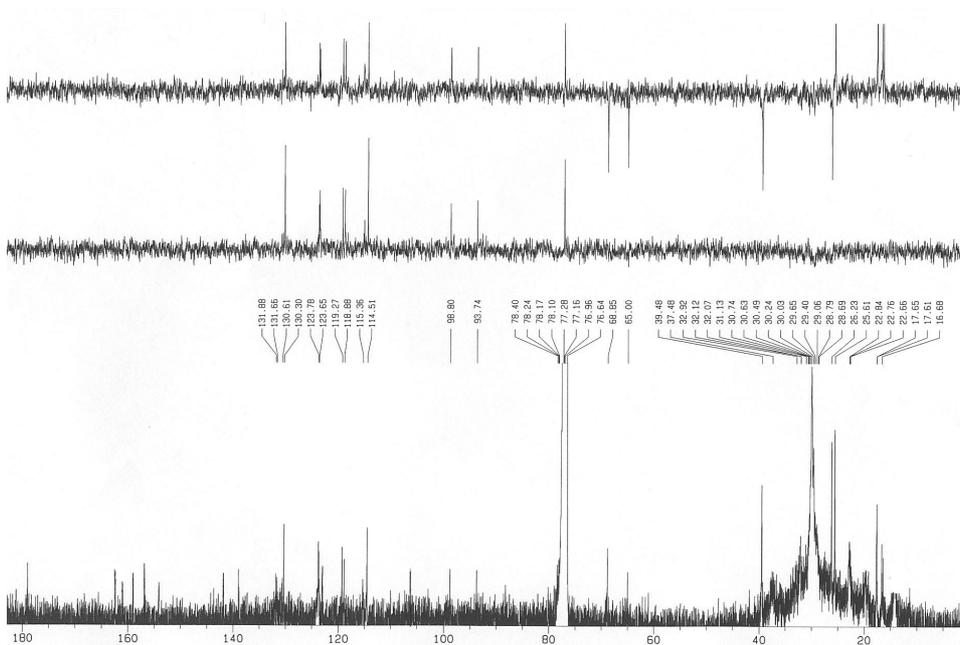
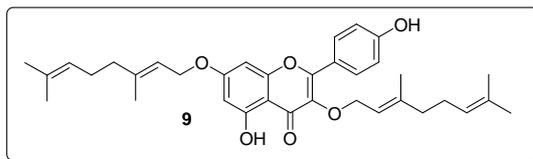
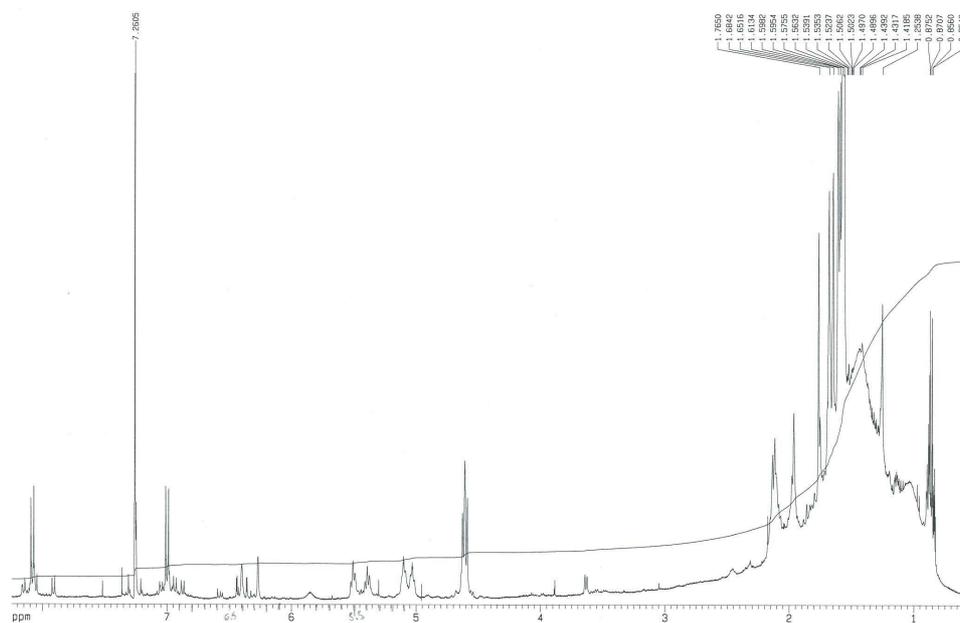


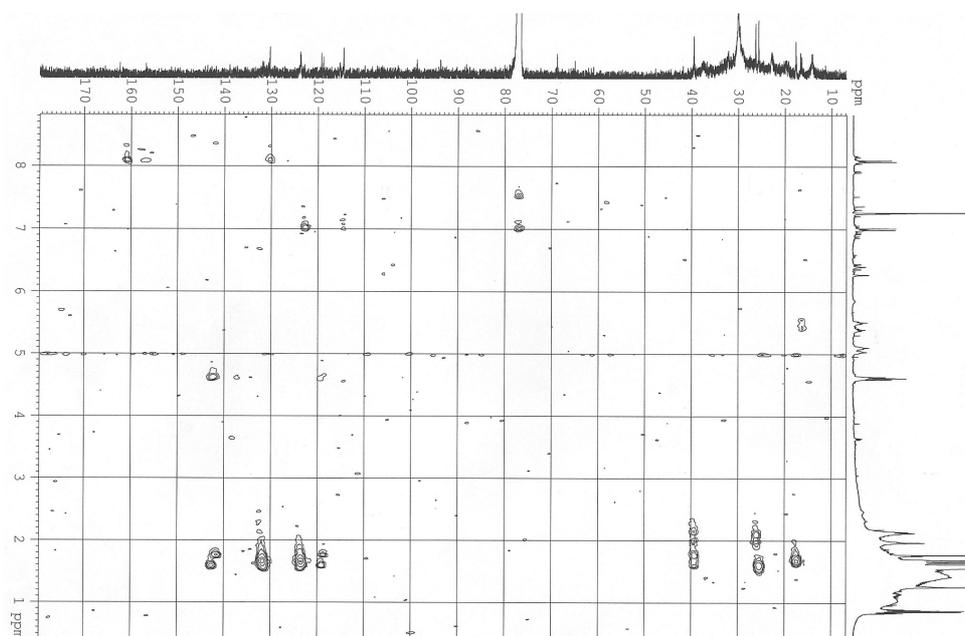
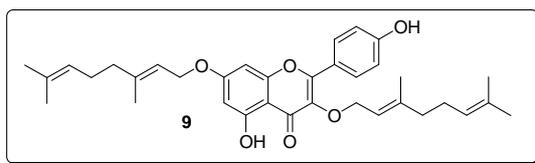
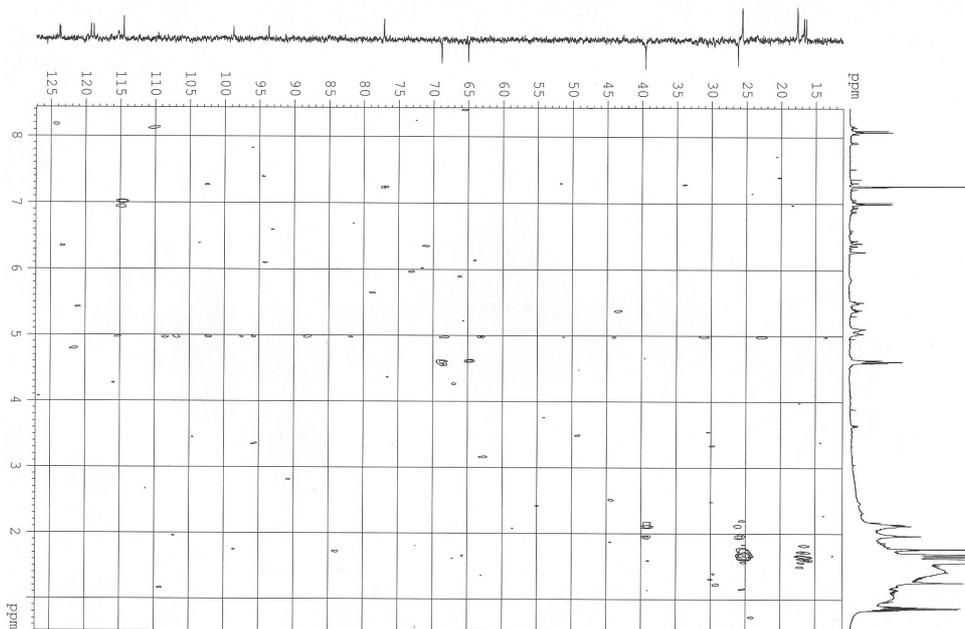




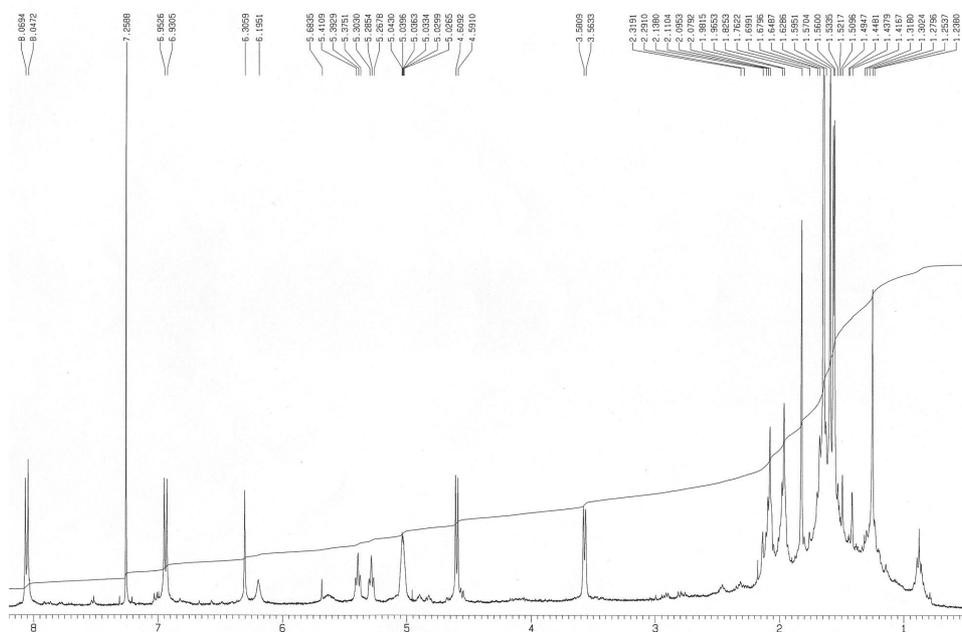
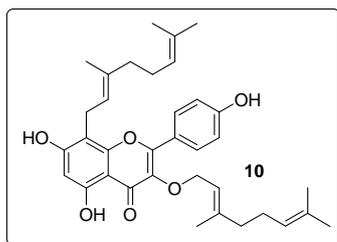
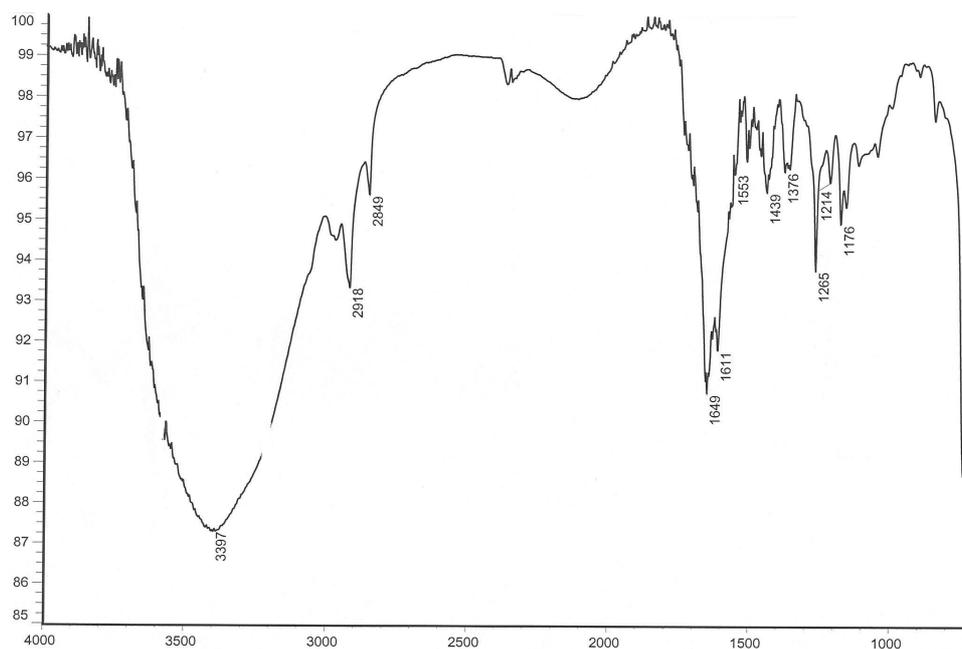


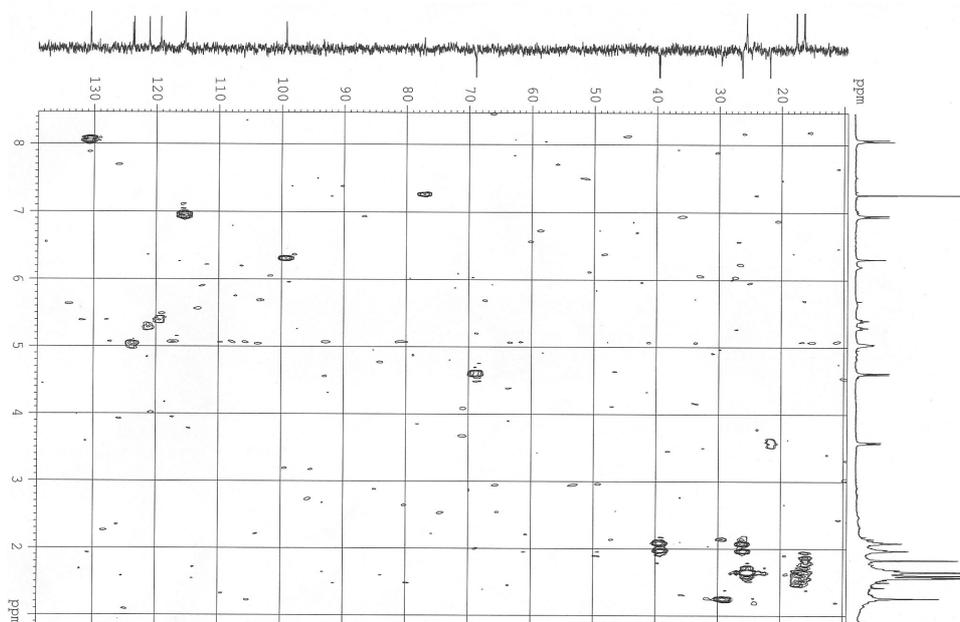
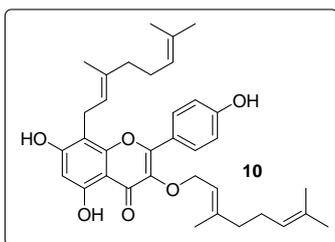
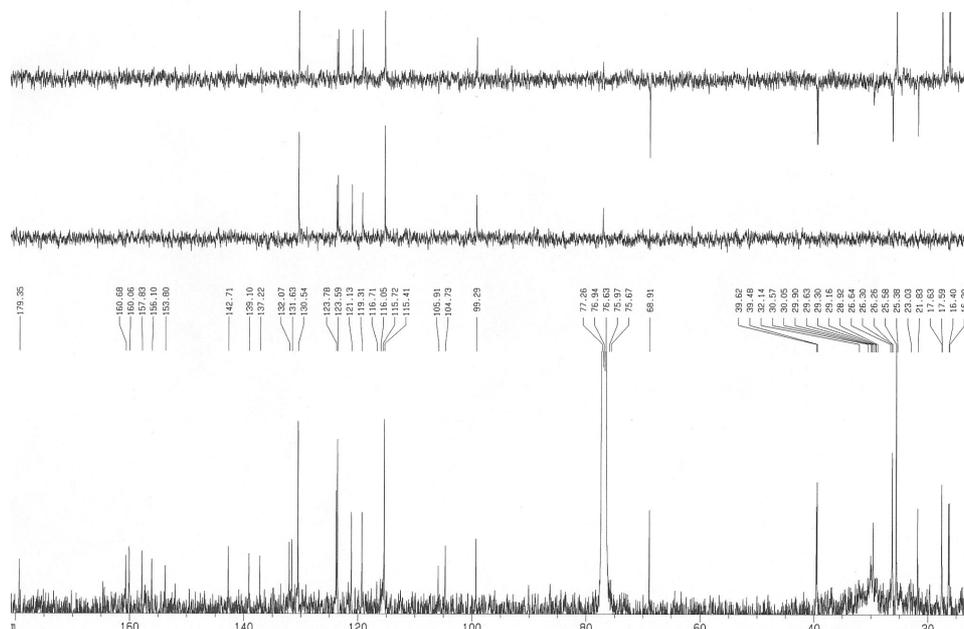
*Espectroscopía*

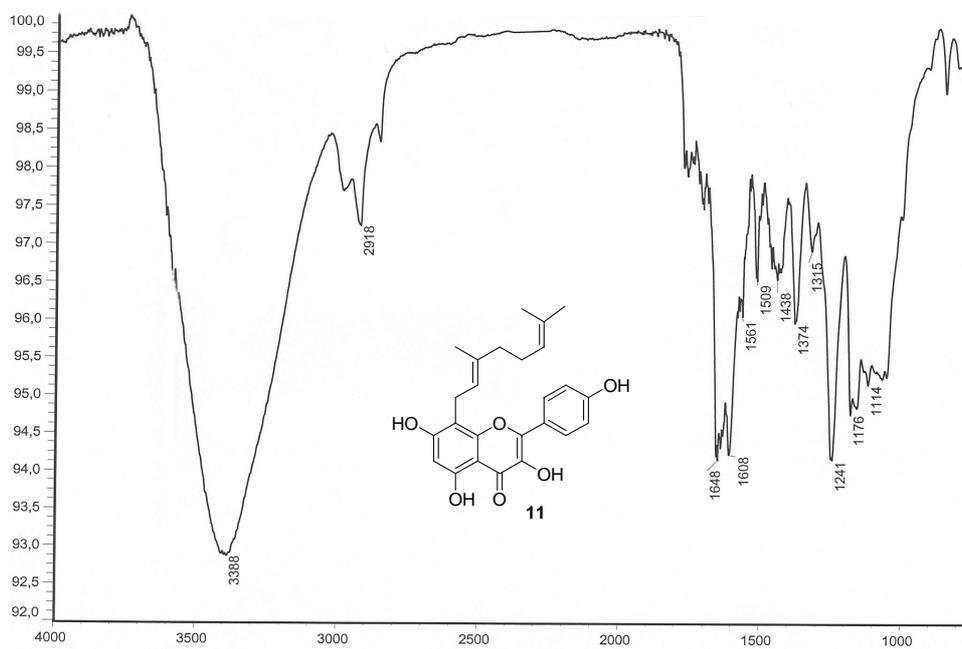
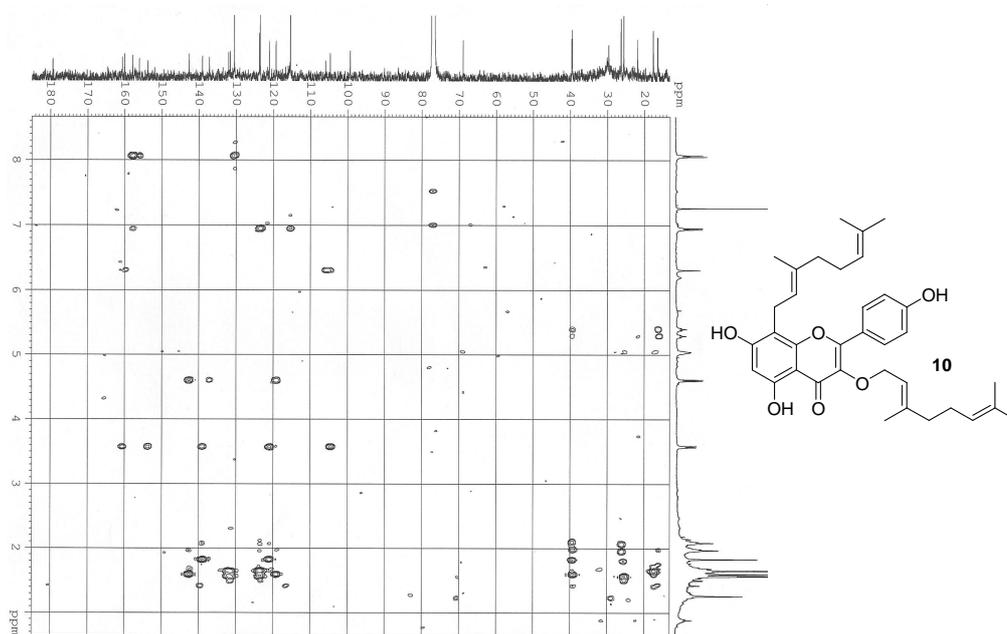


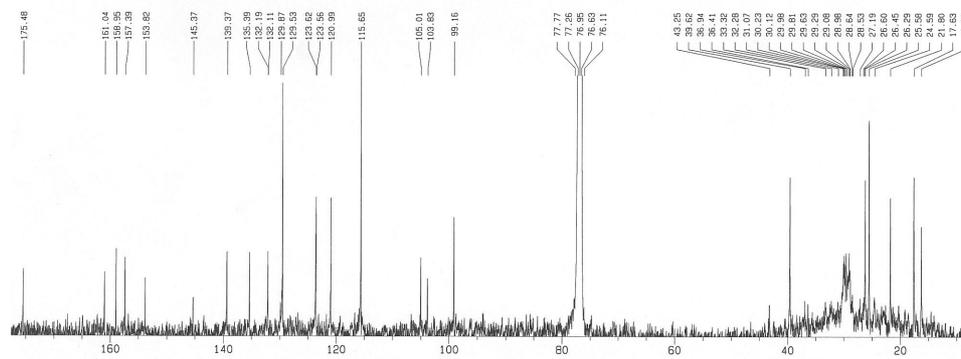
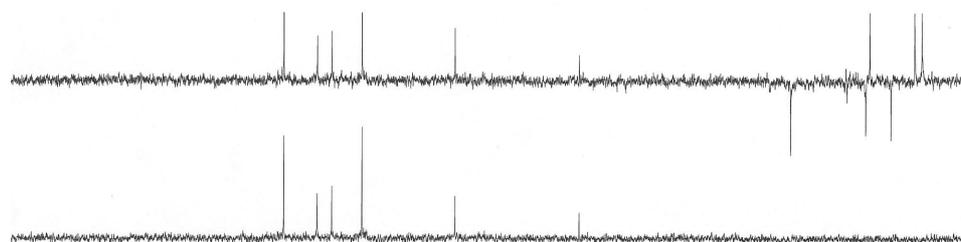
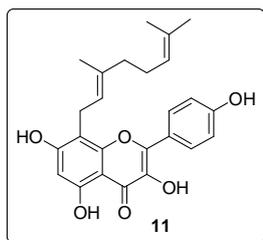
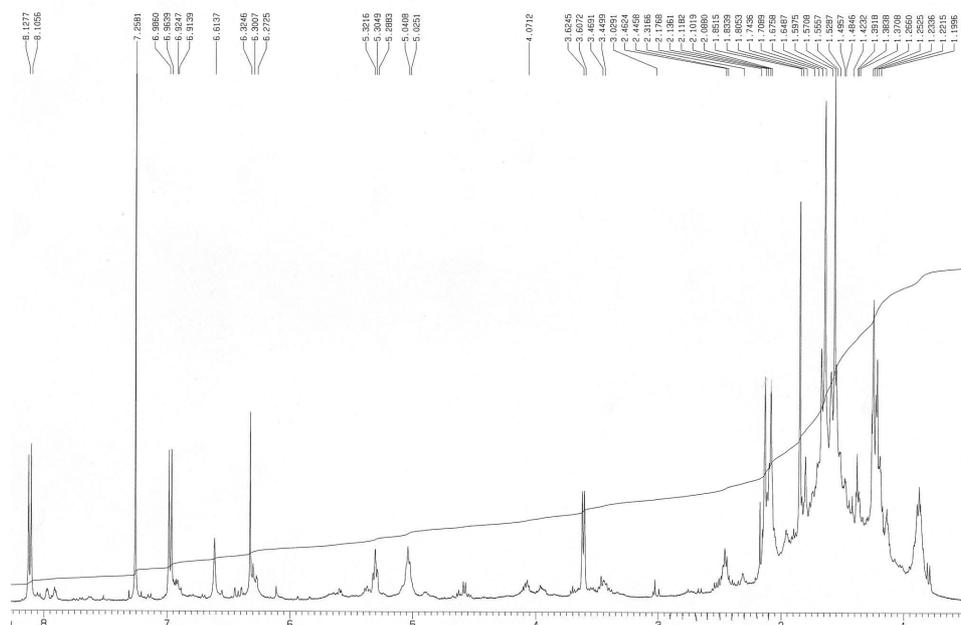


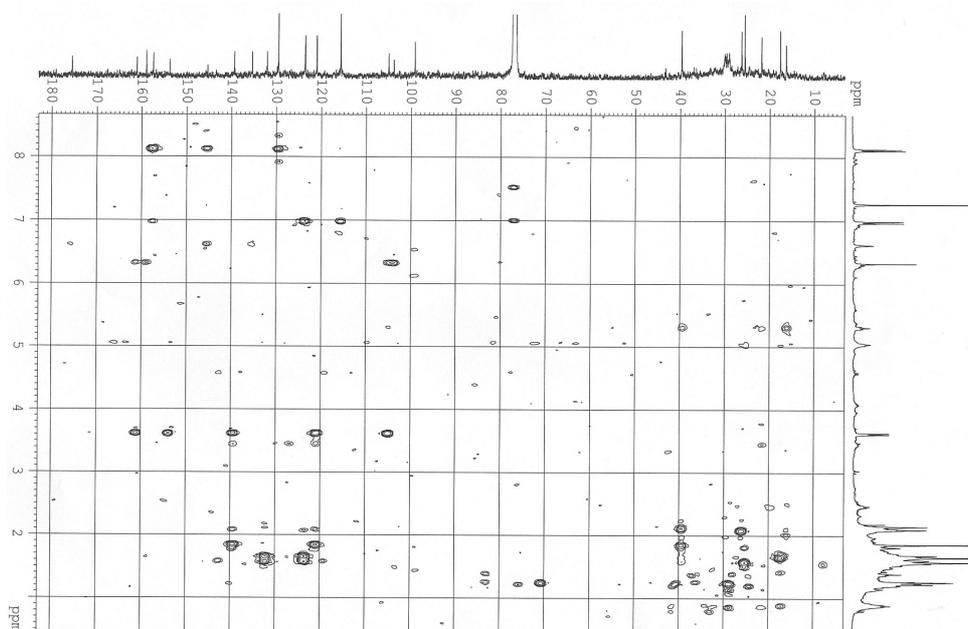
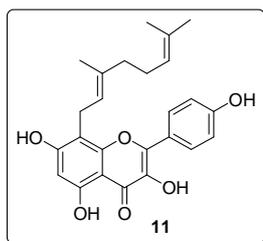
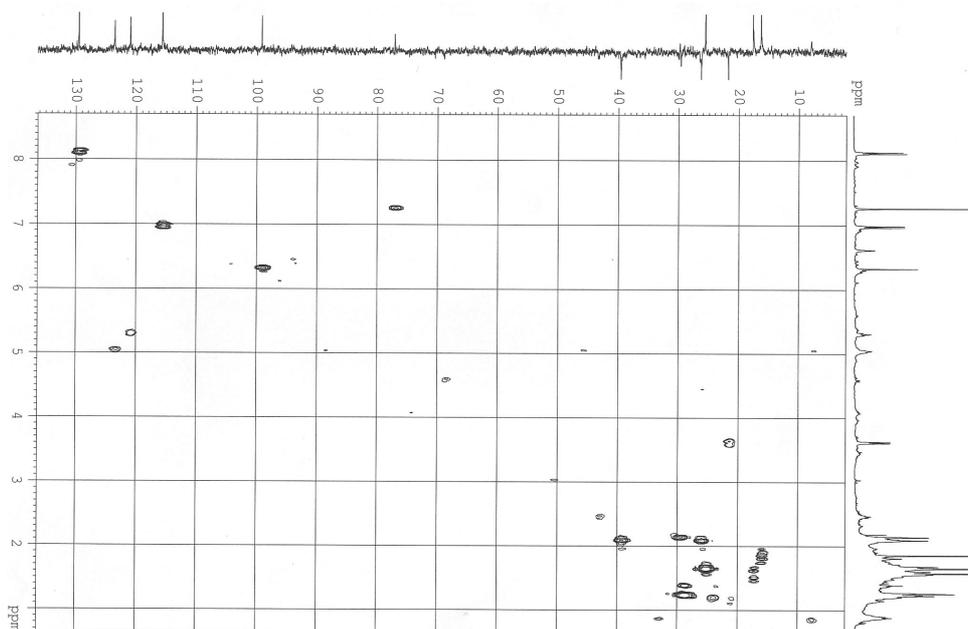
*Espectroscopía*

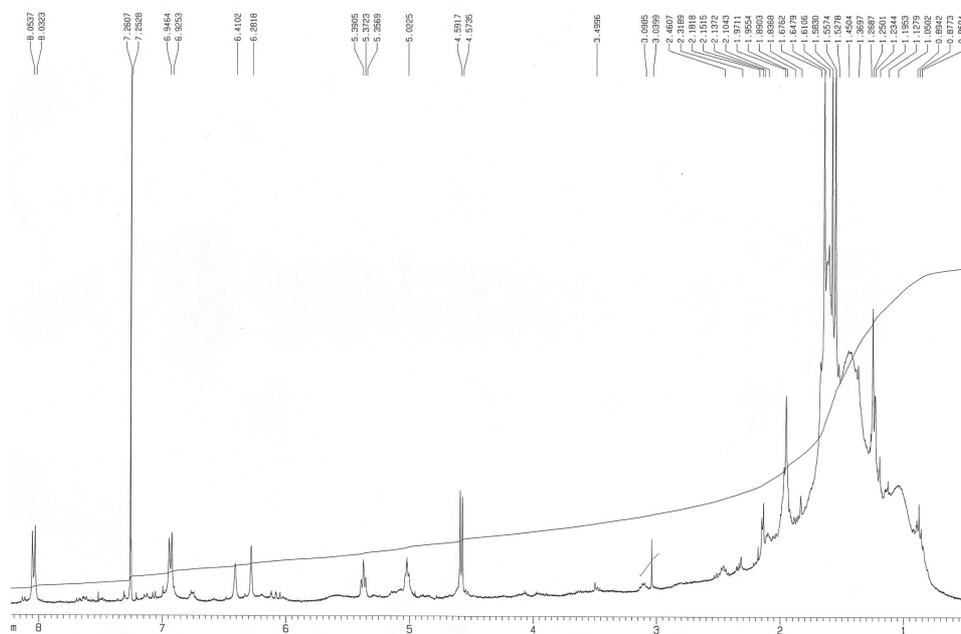
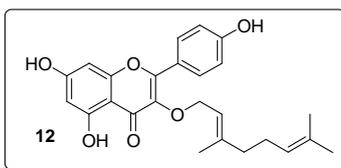
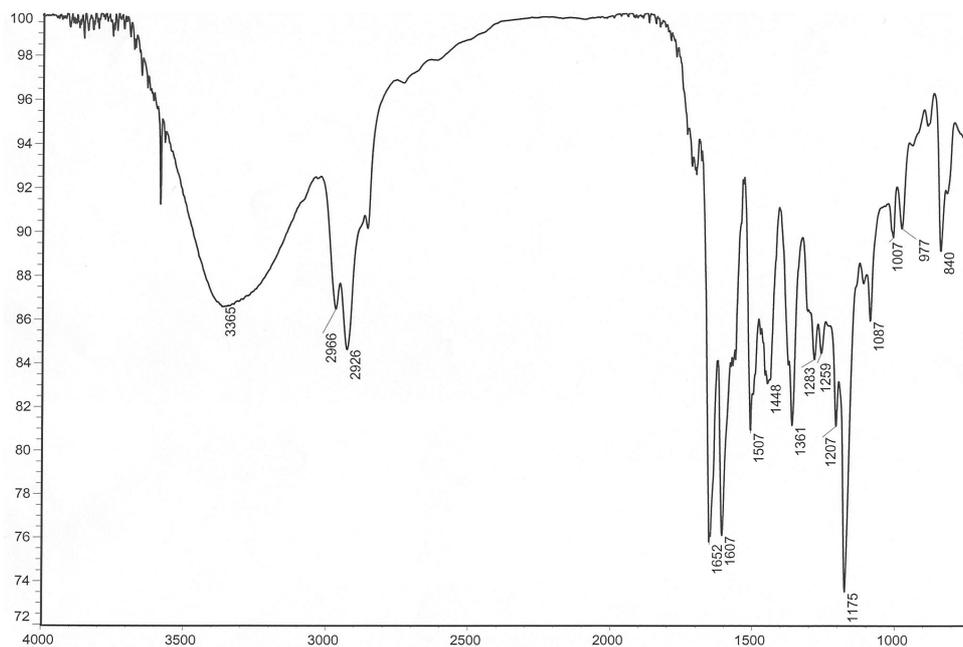


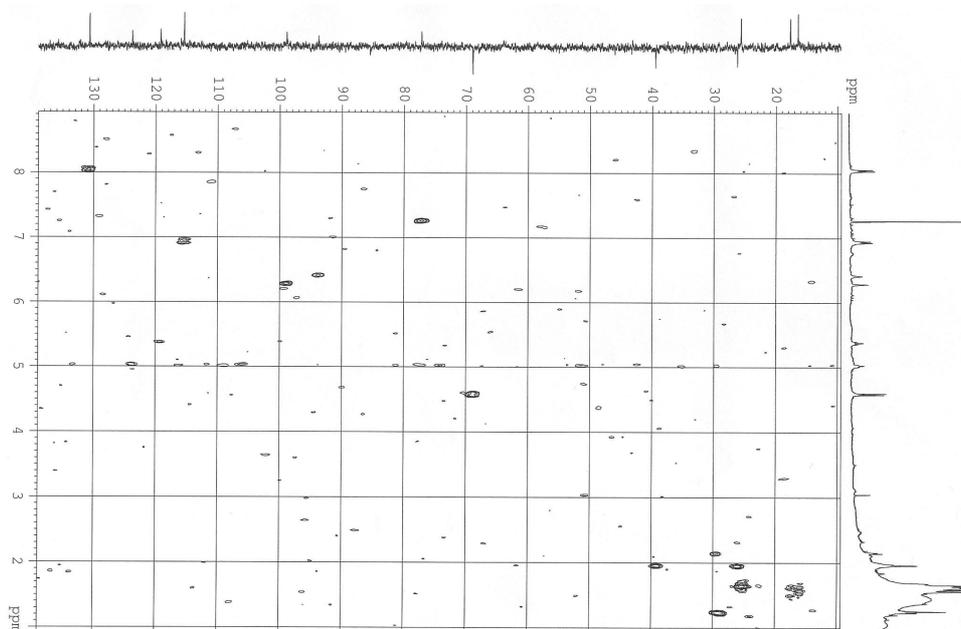
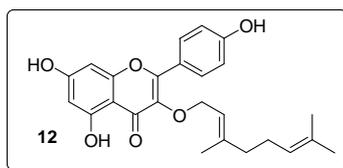
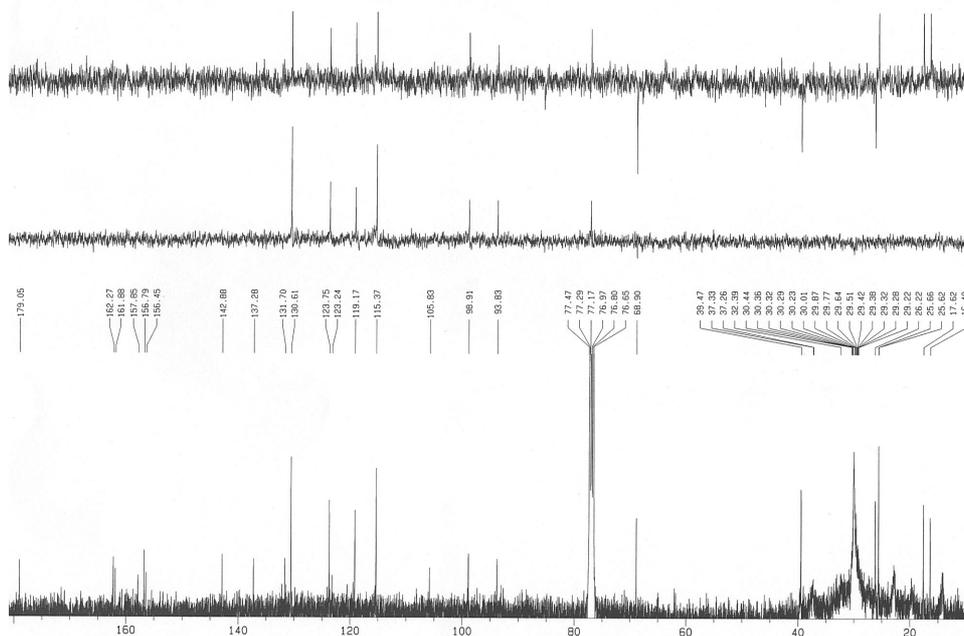


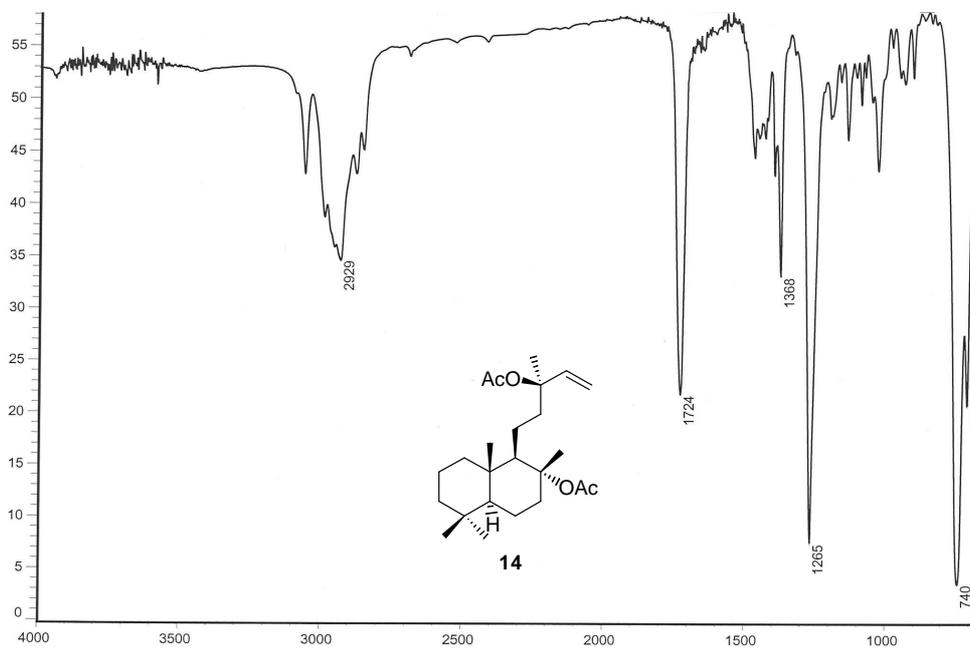
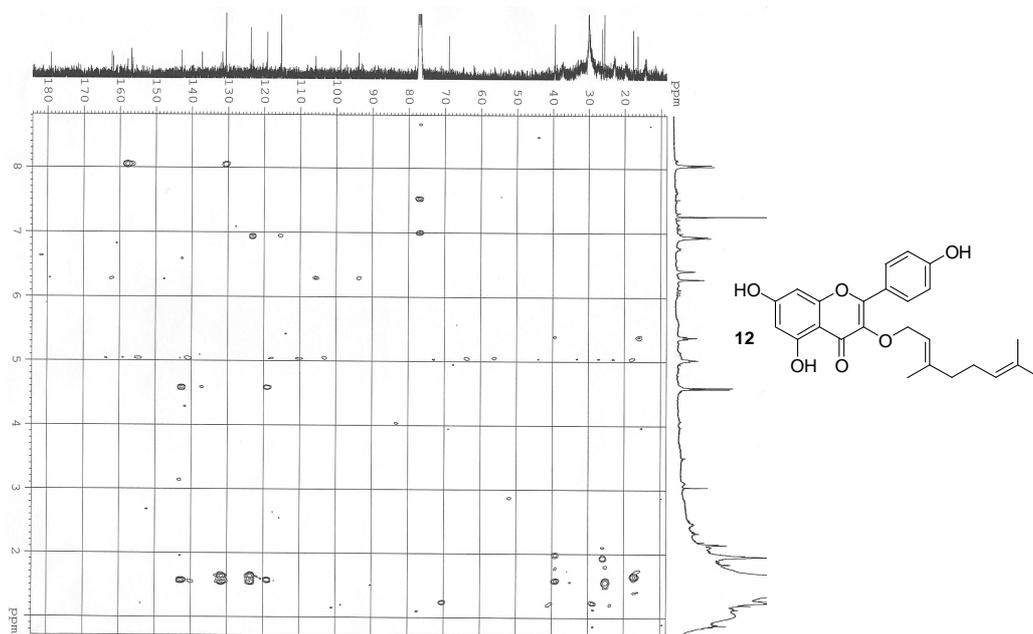




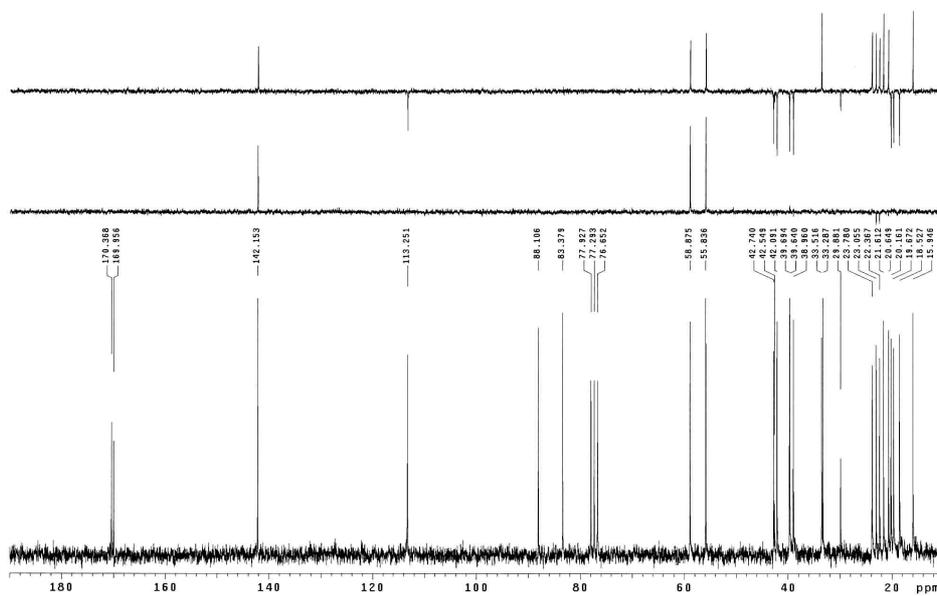
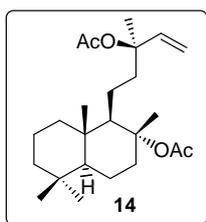
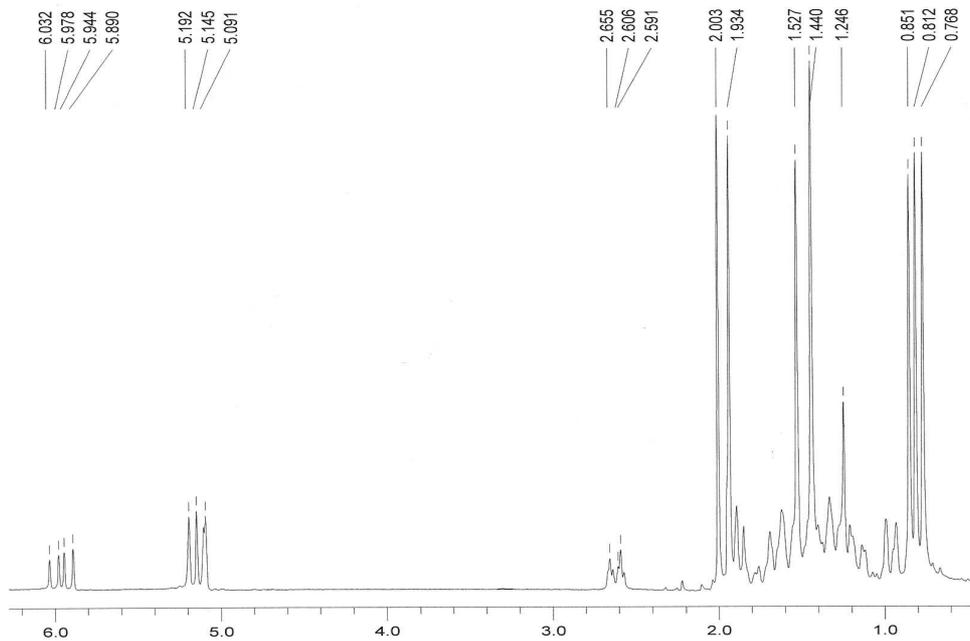


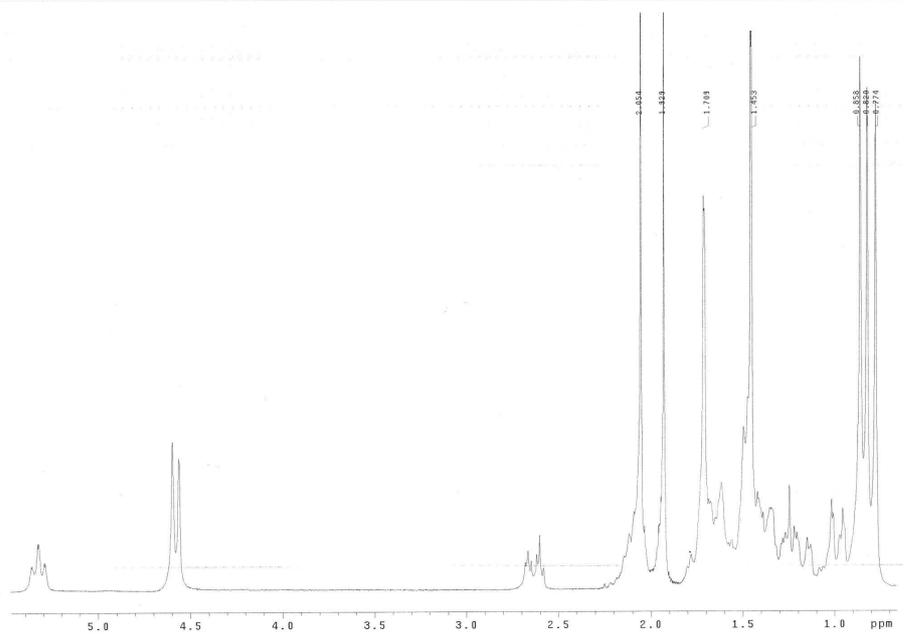
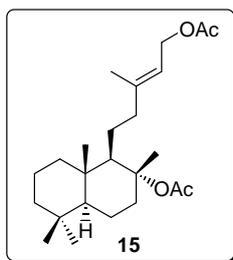
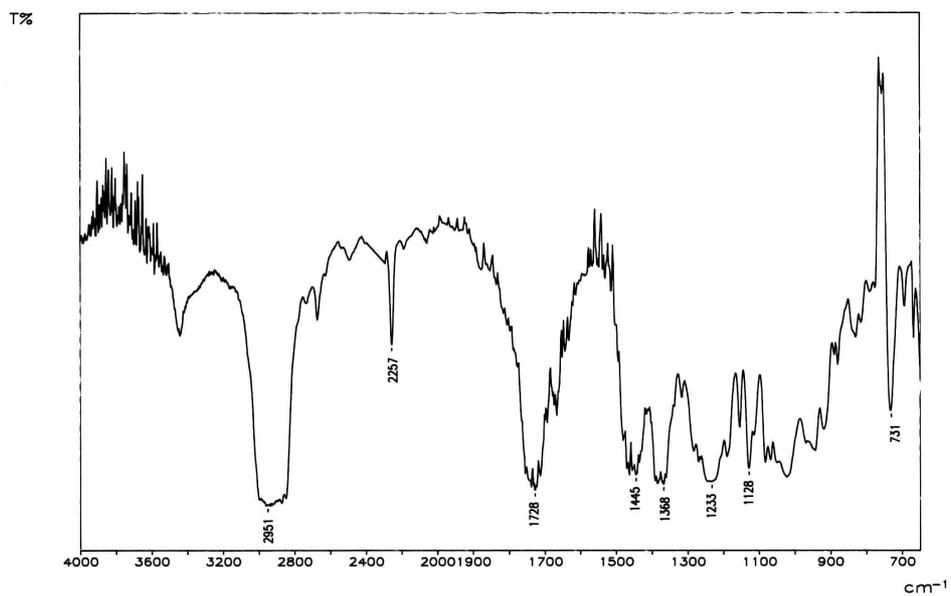


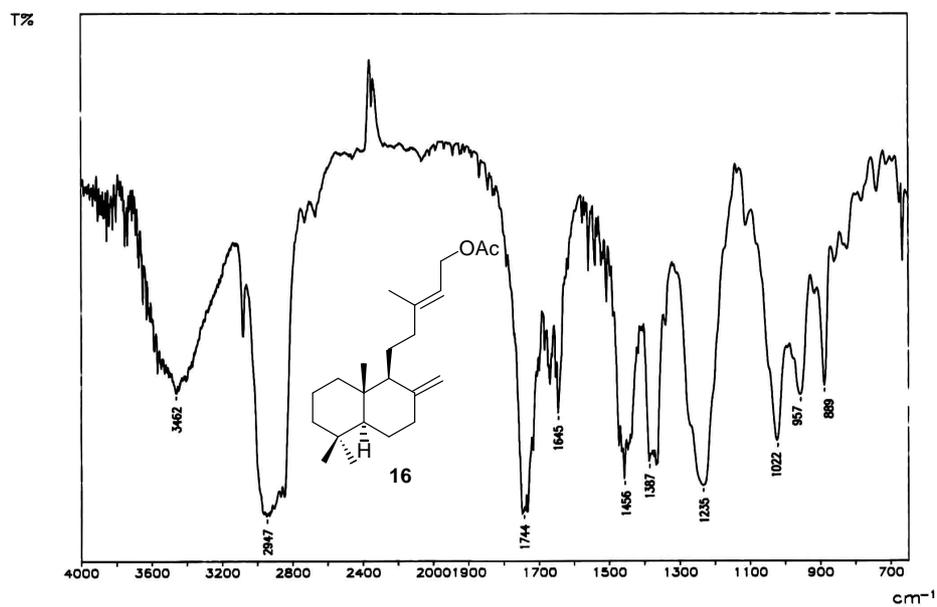
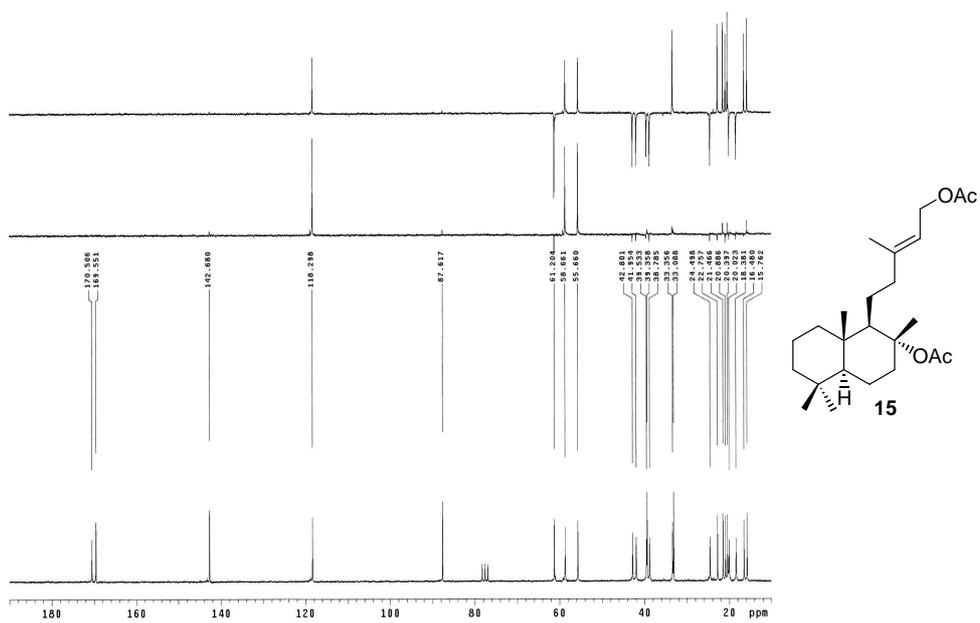


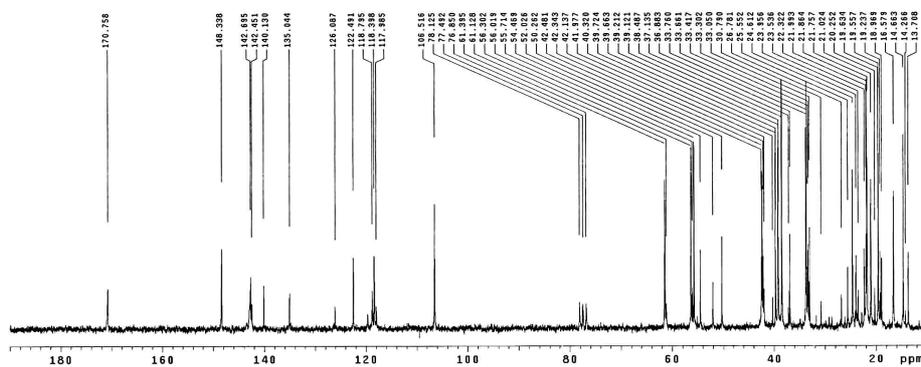
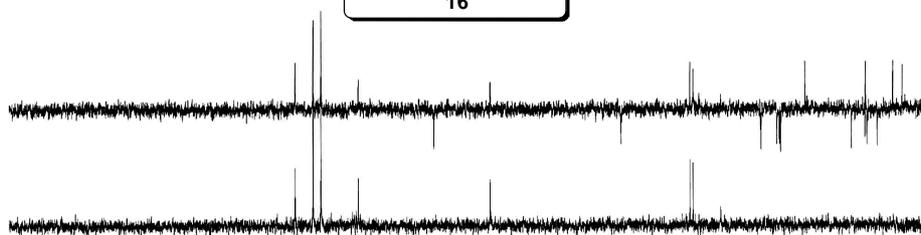
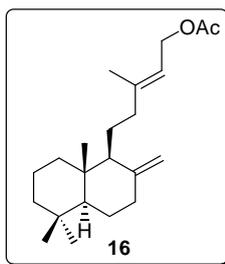
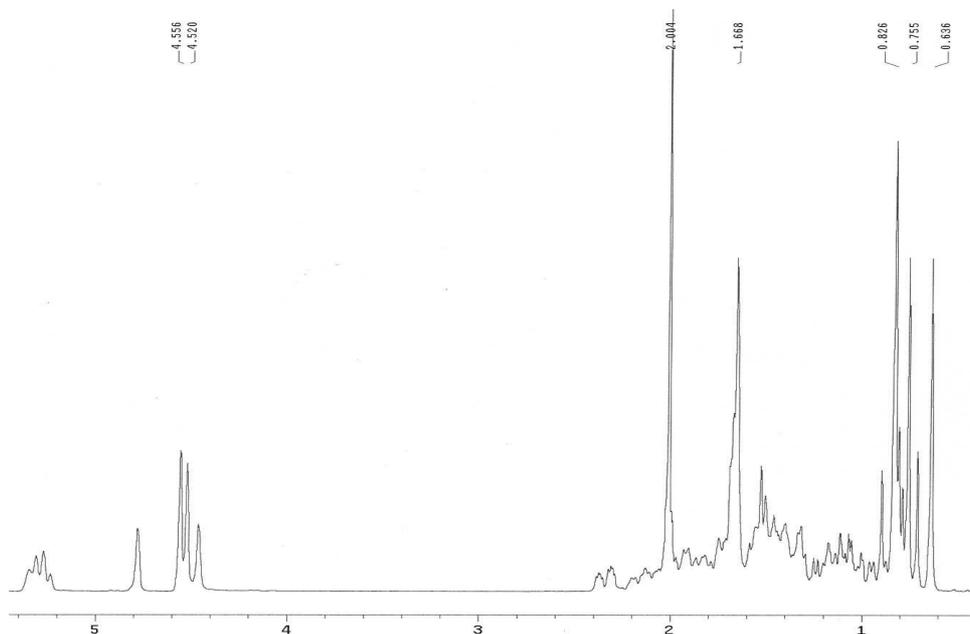


*Espectroscopía*

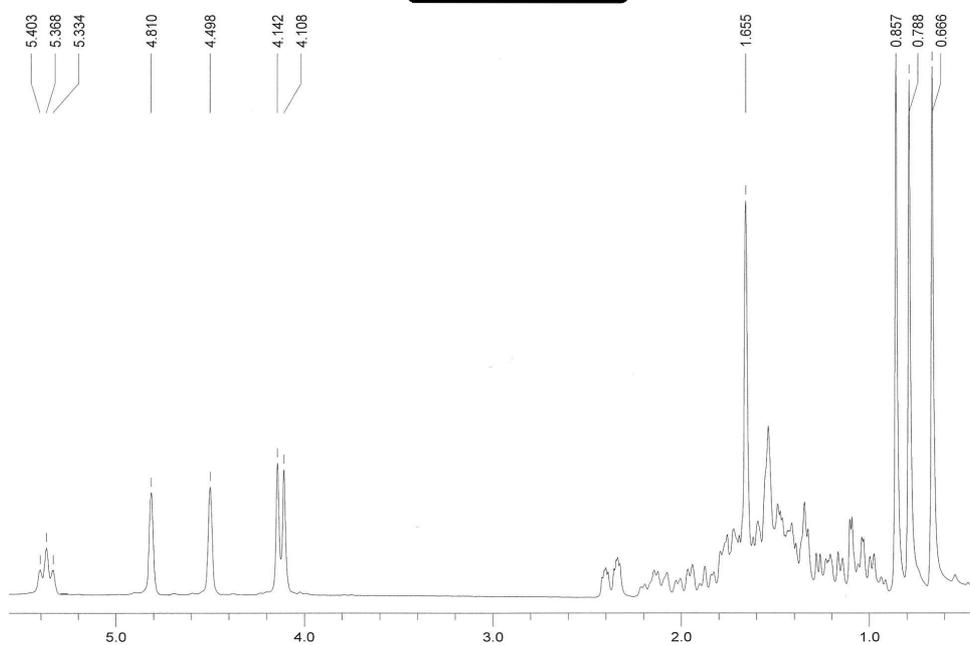
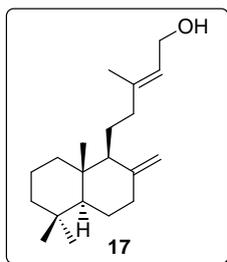
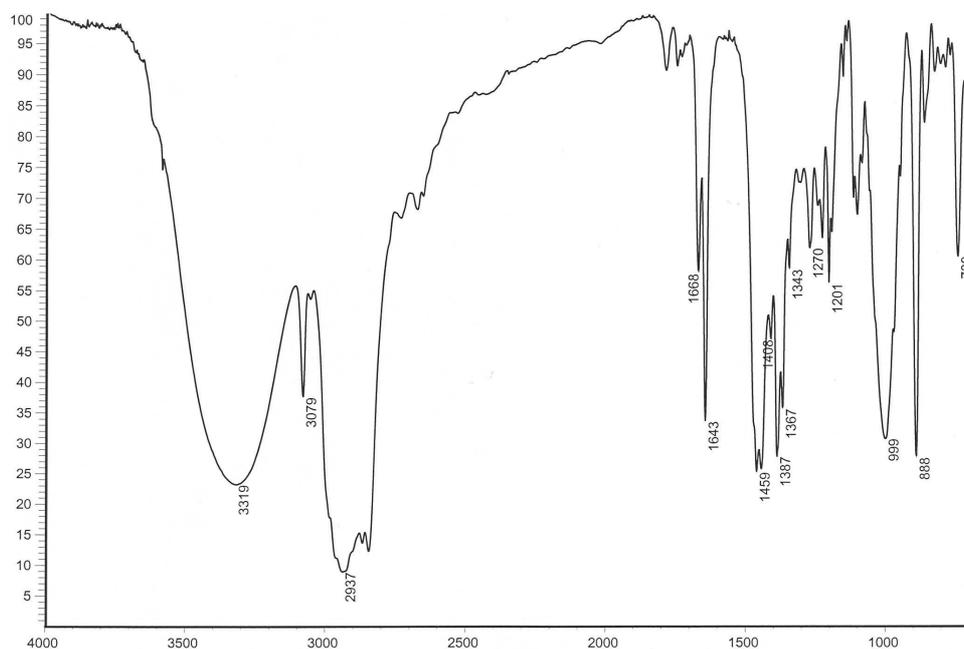


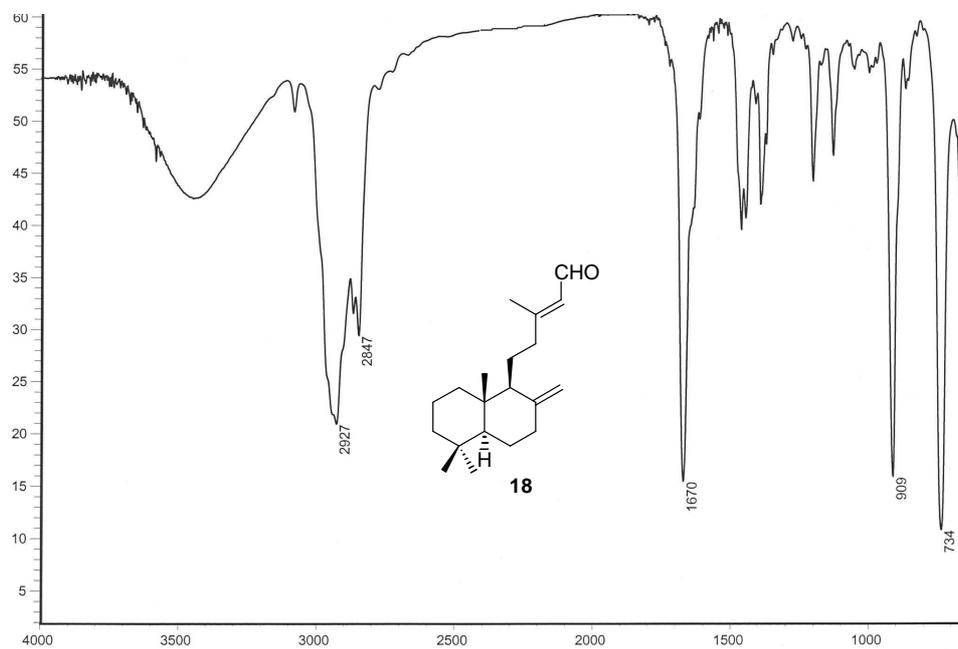
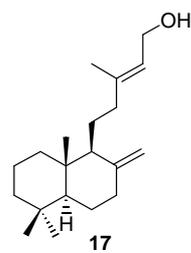
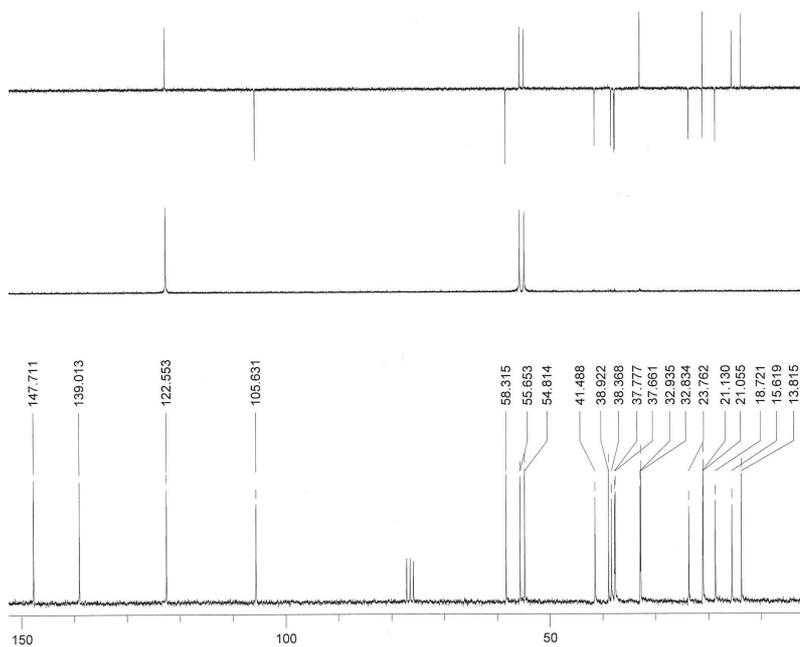


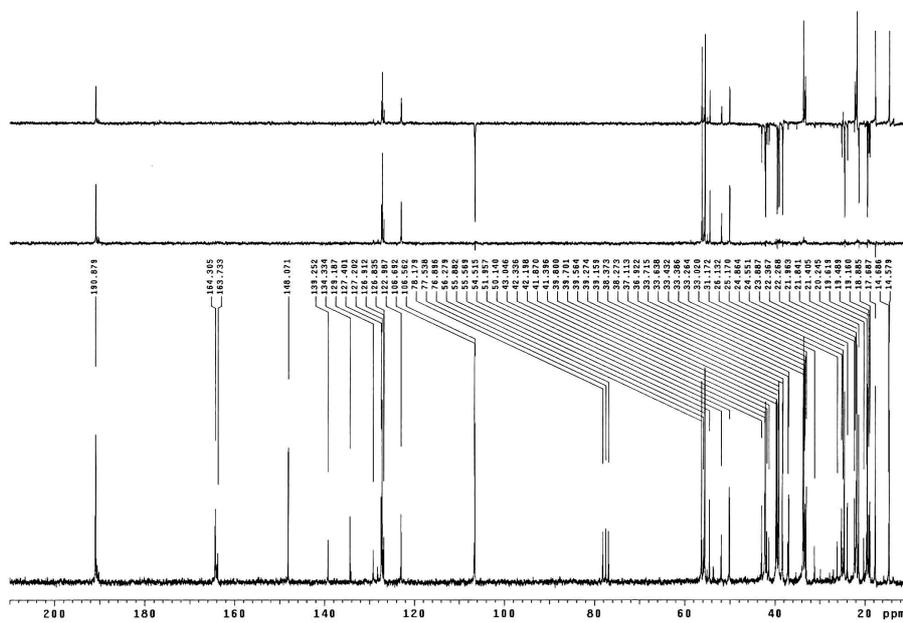
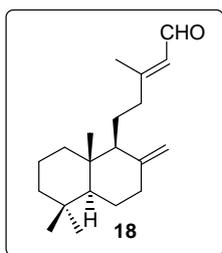
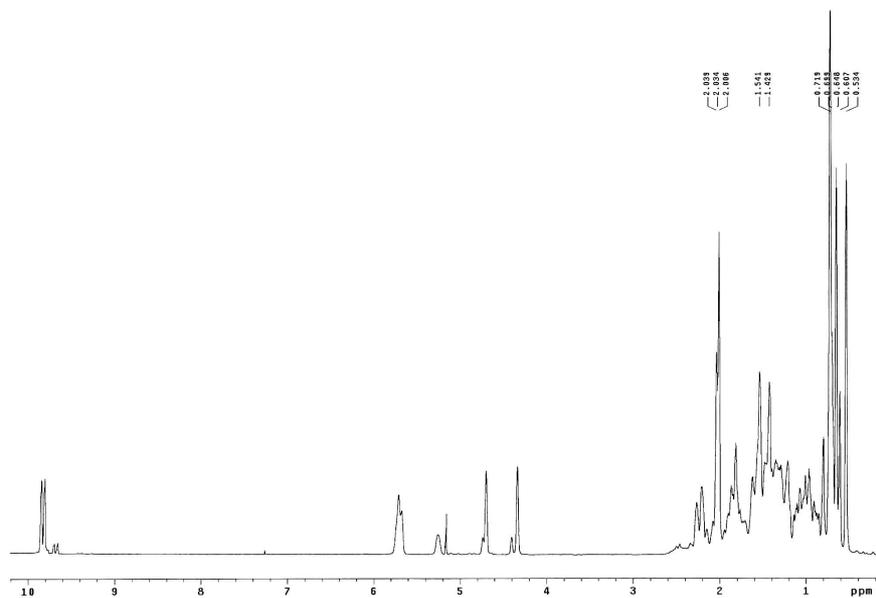


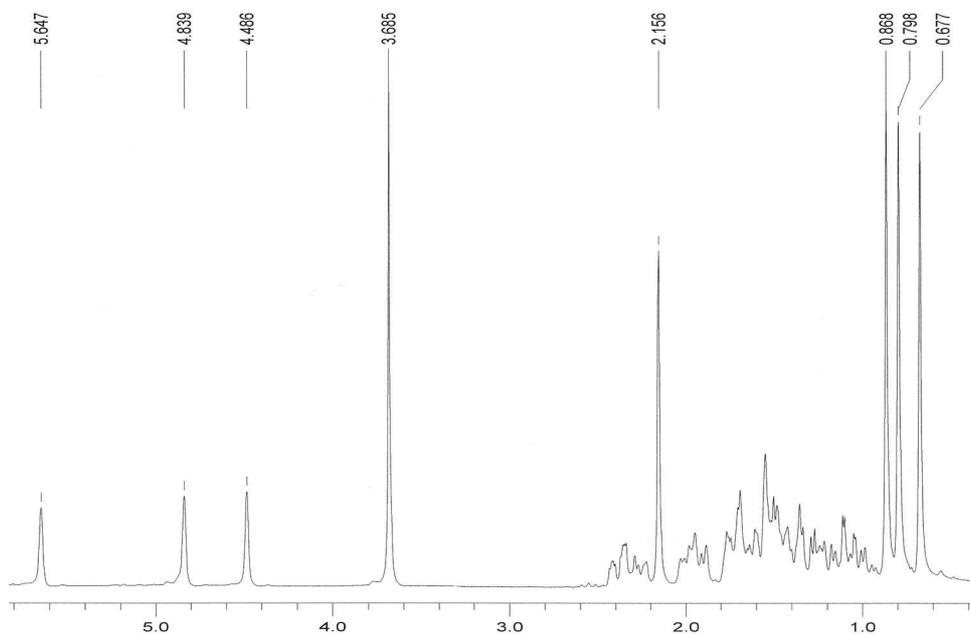
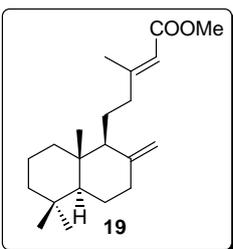
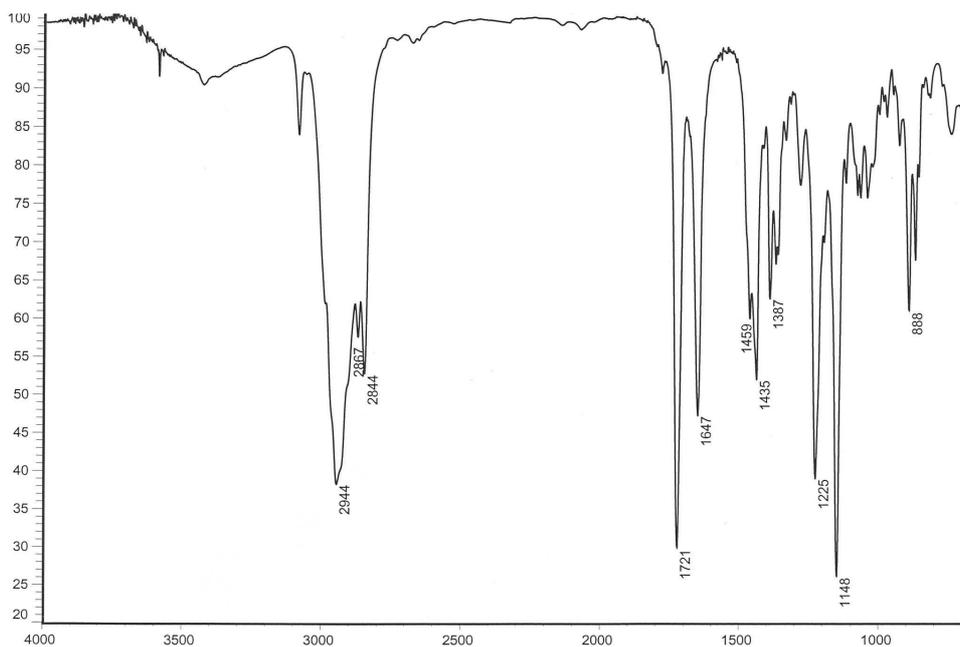


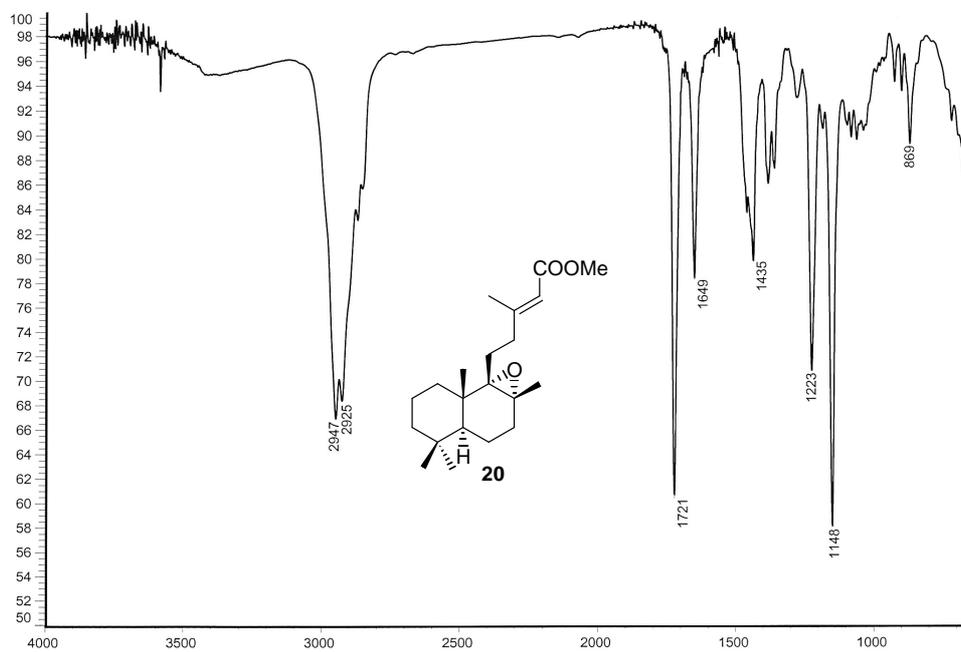
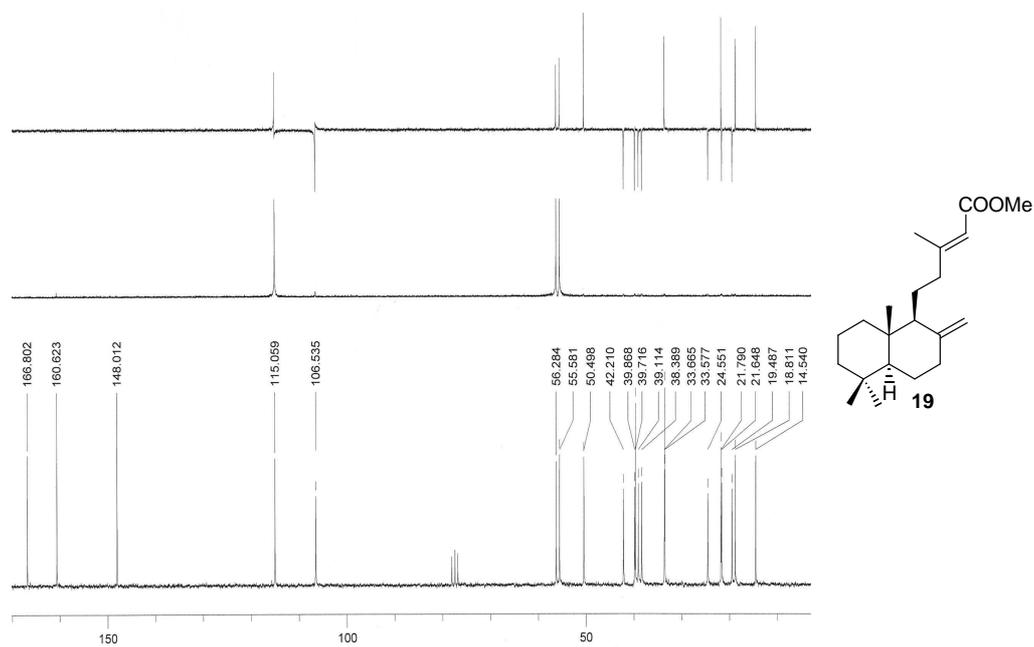
*Espectroscopía*

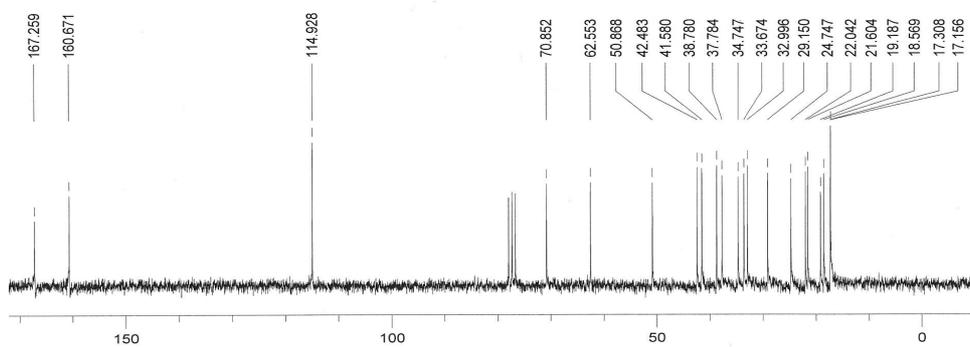
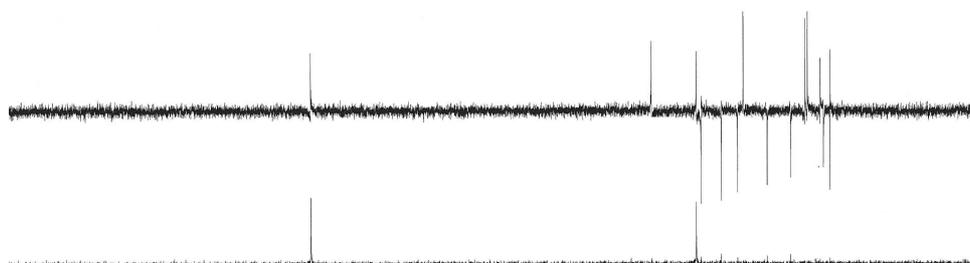
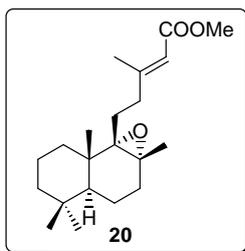
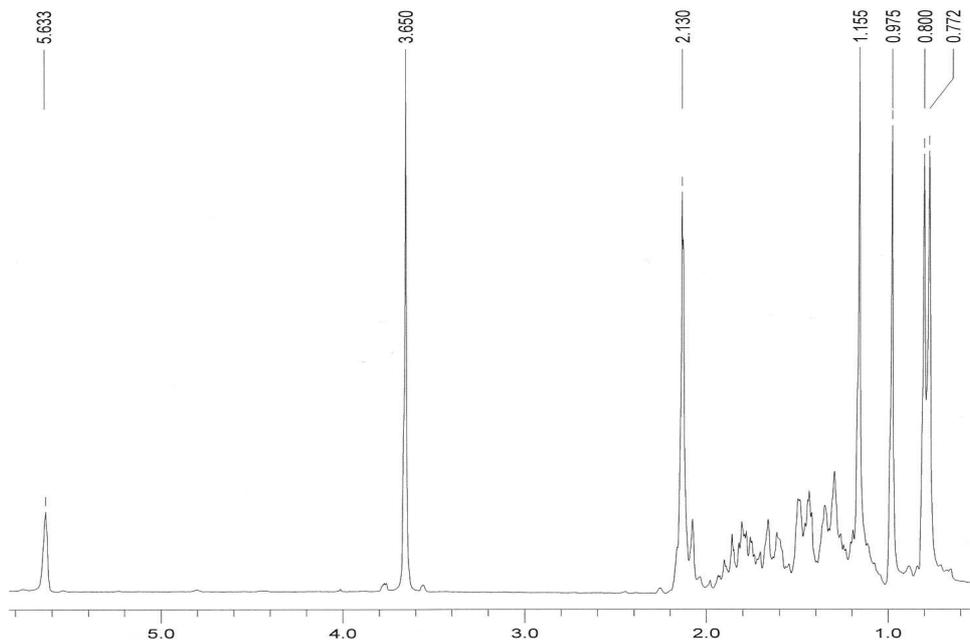




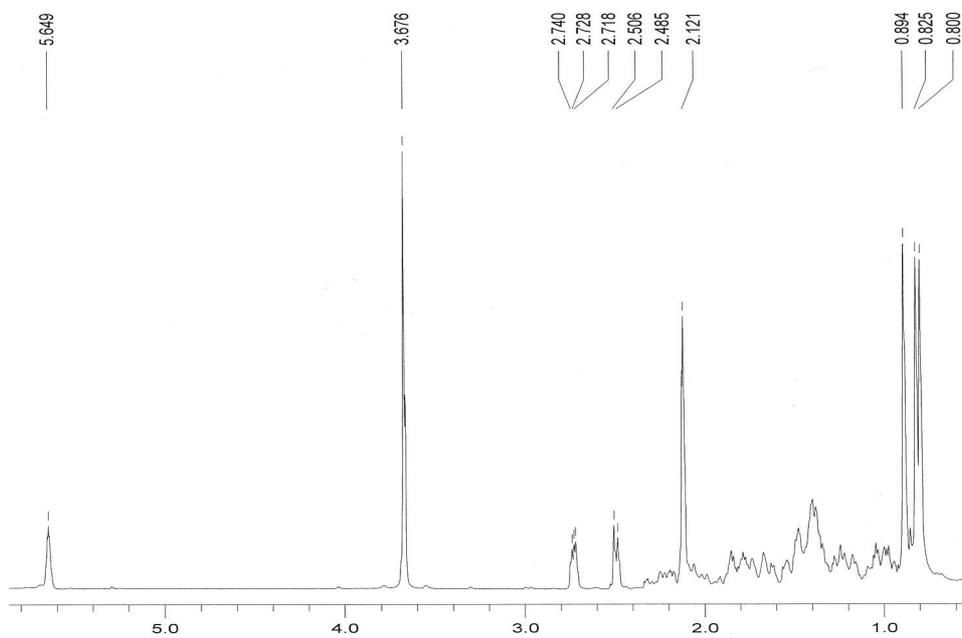
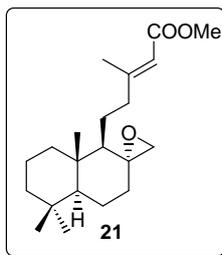
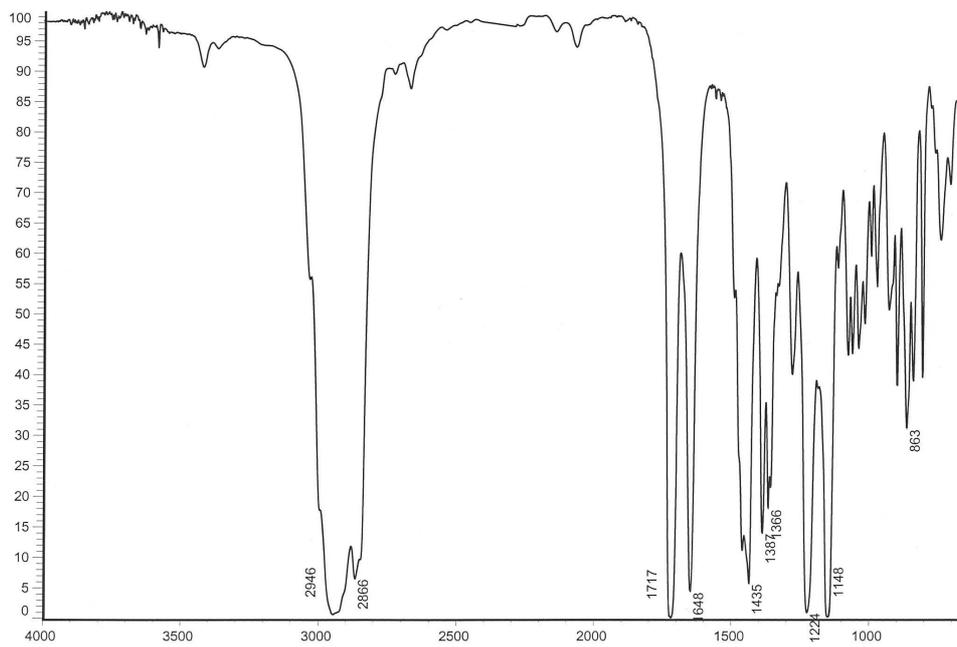


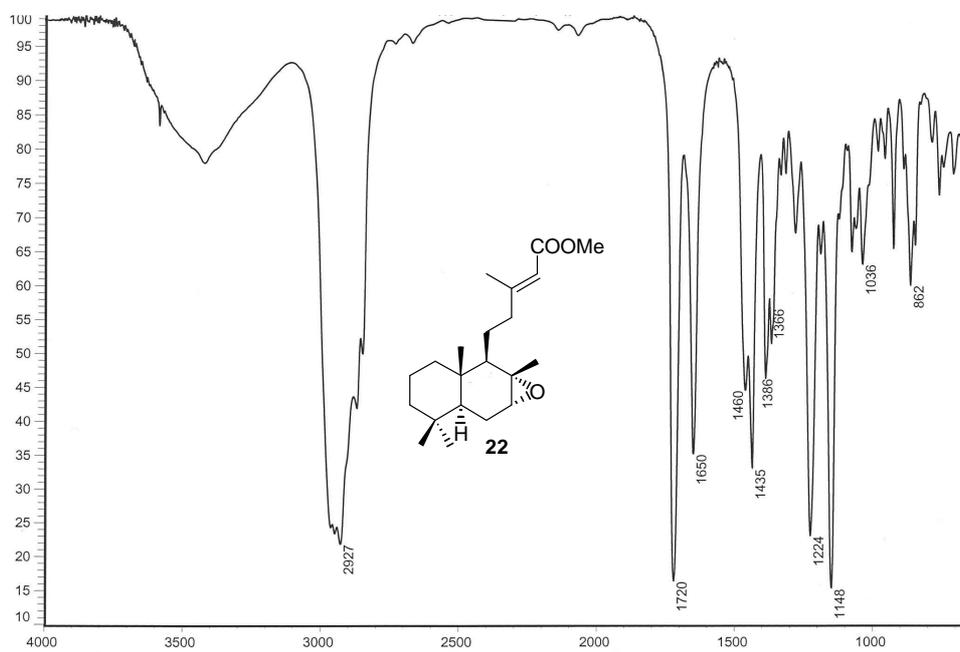
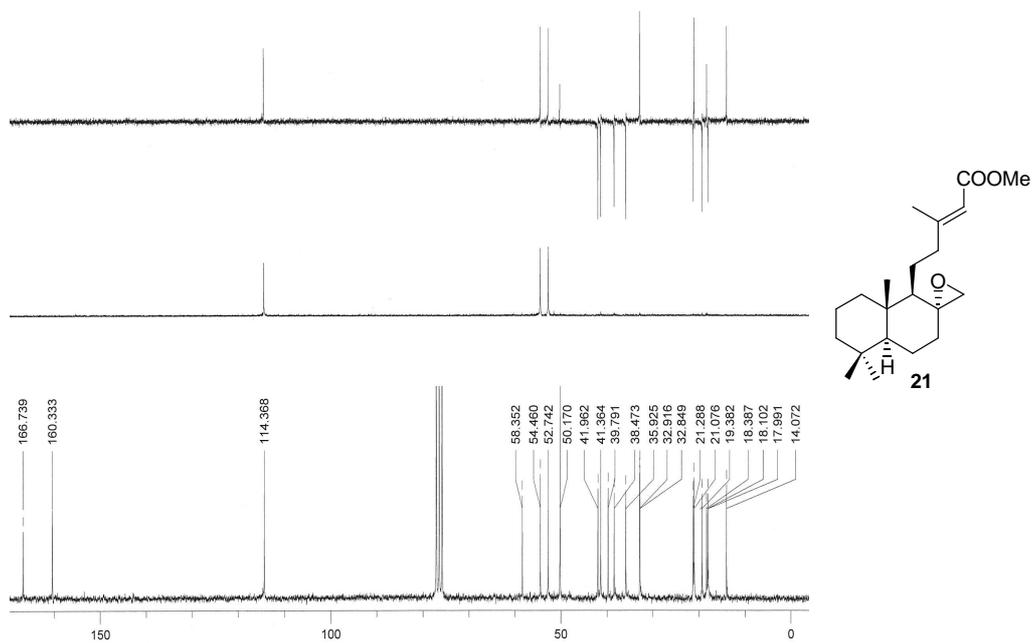




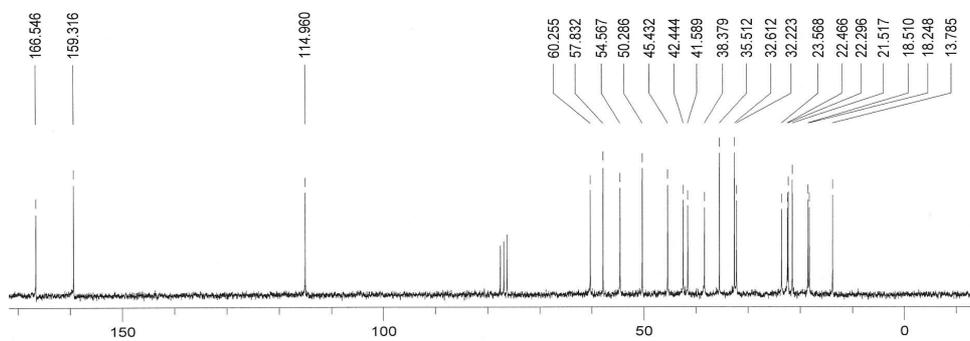
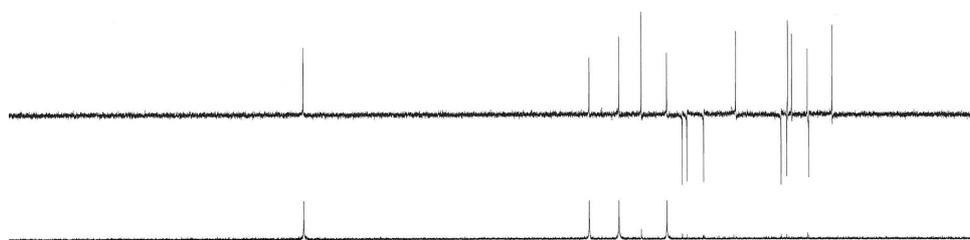
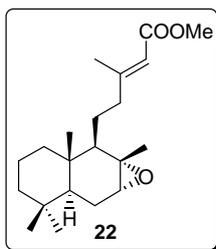
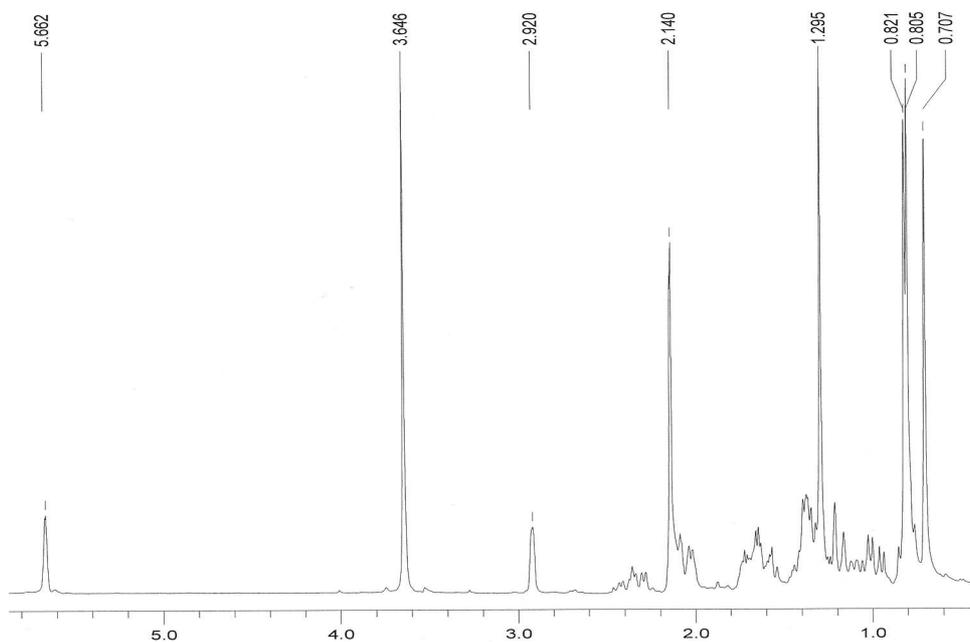


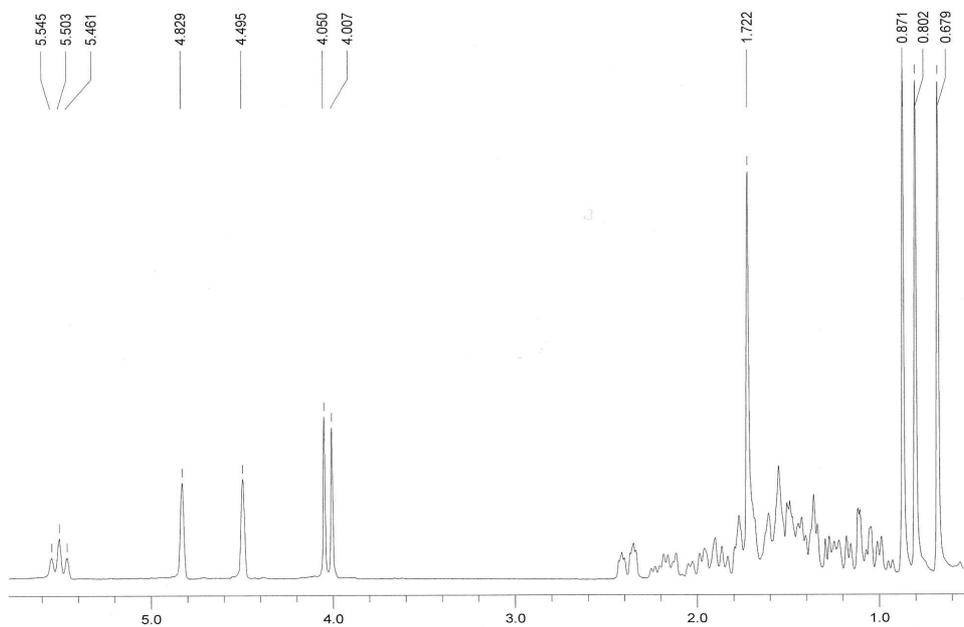
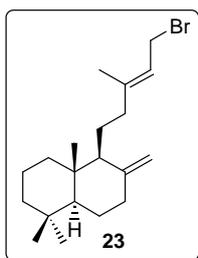
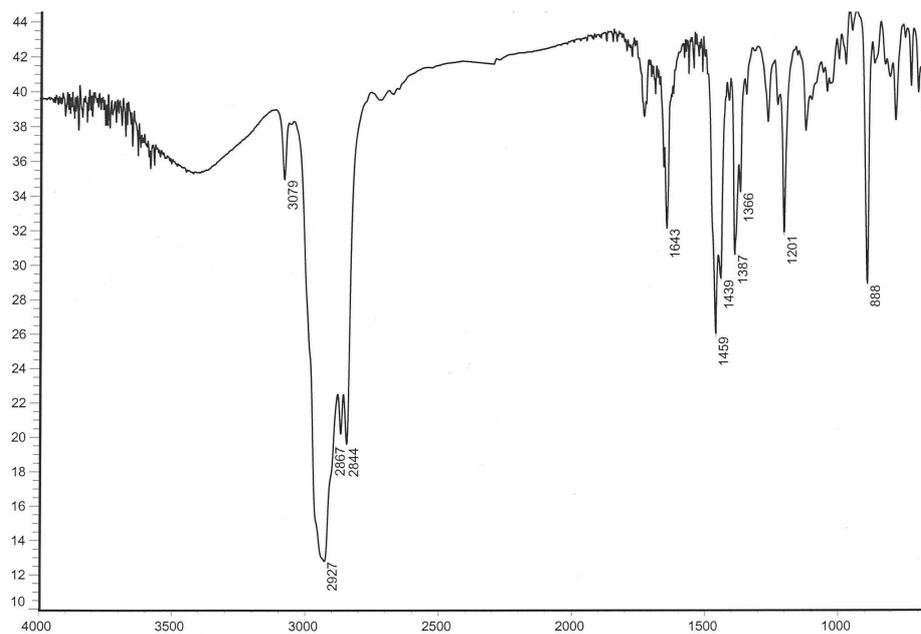
Espectroscopía

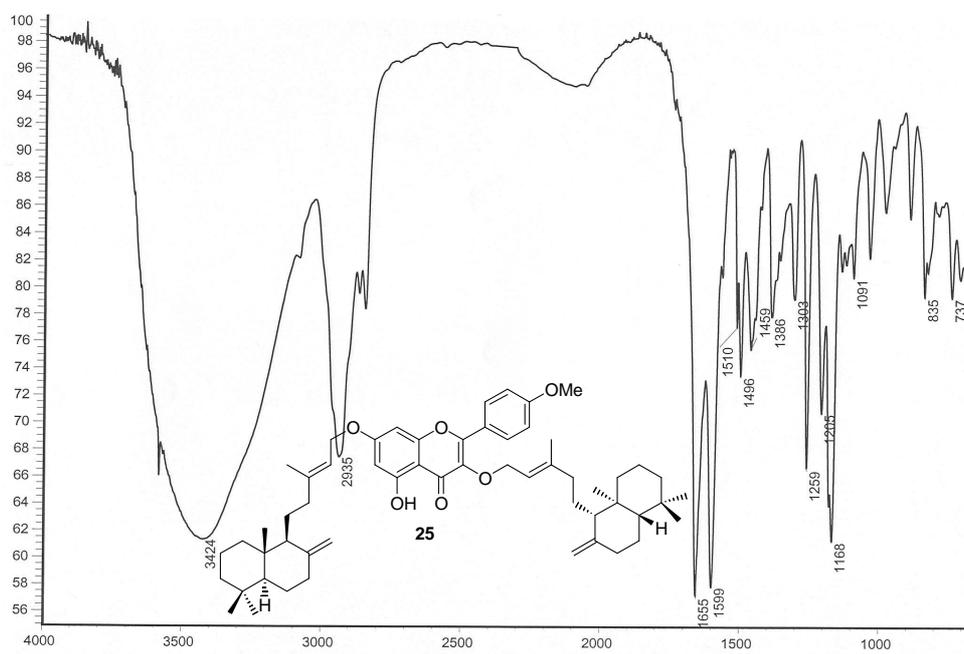
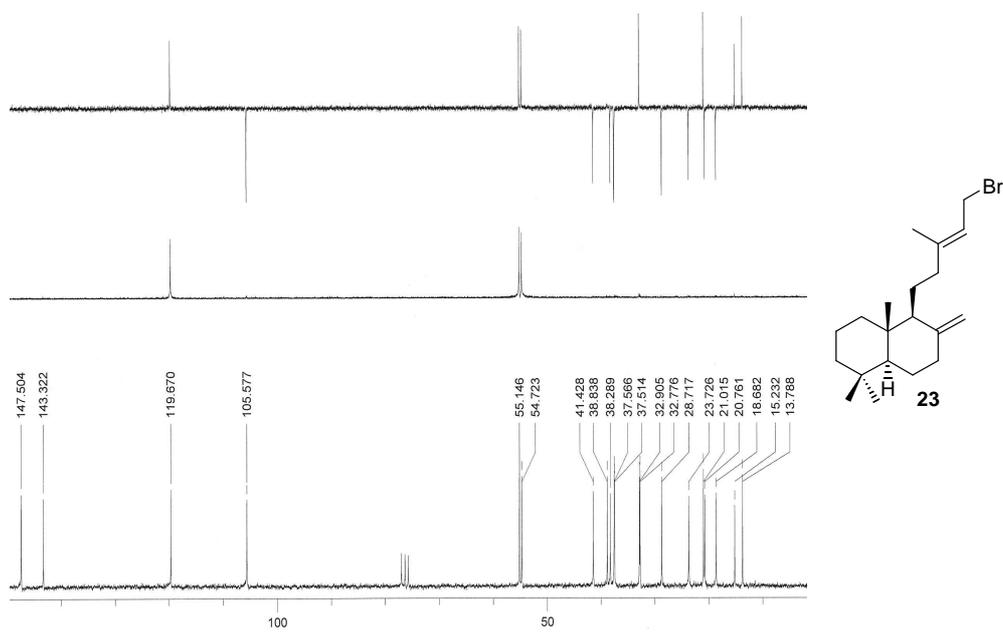


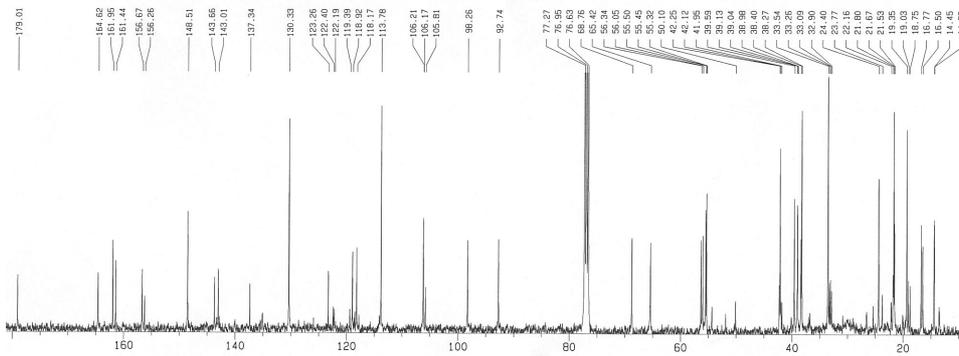
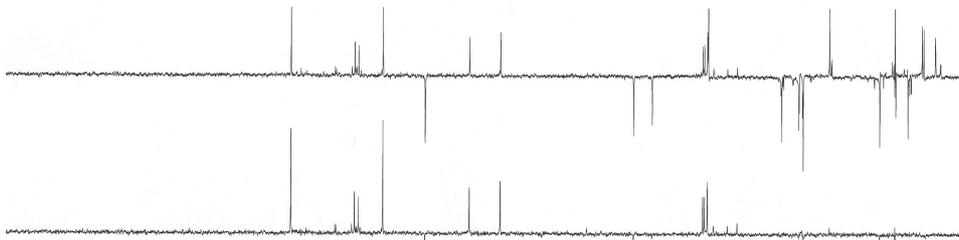
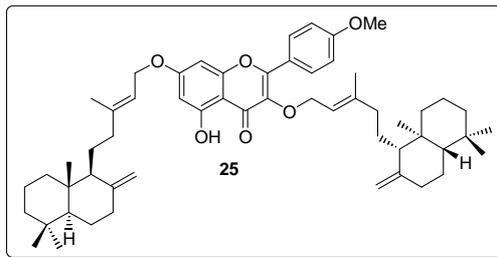
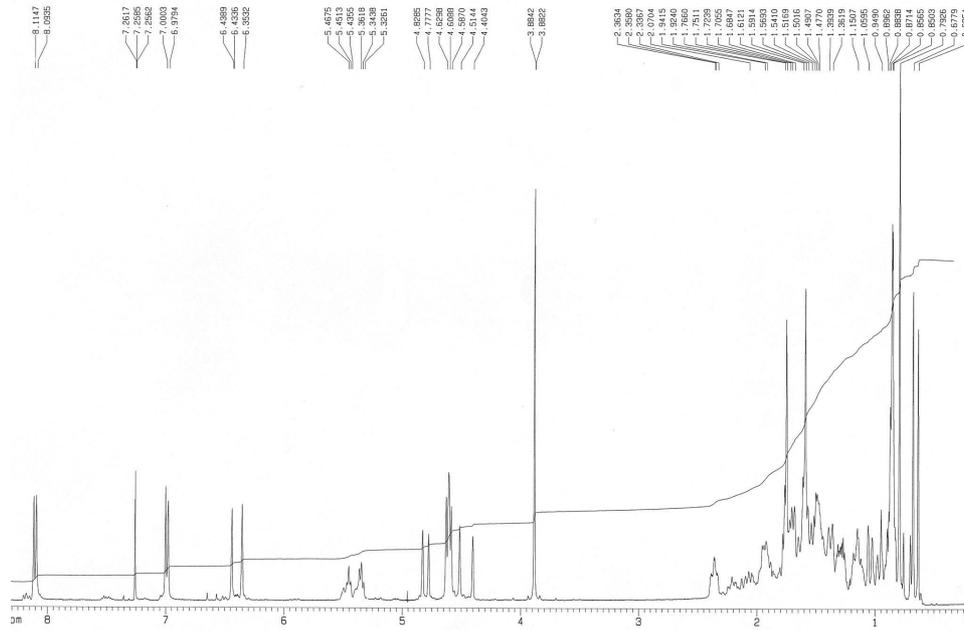


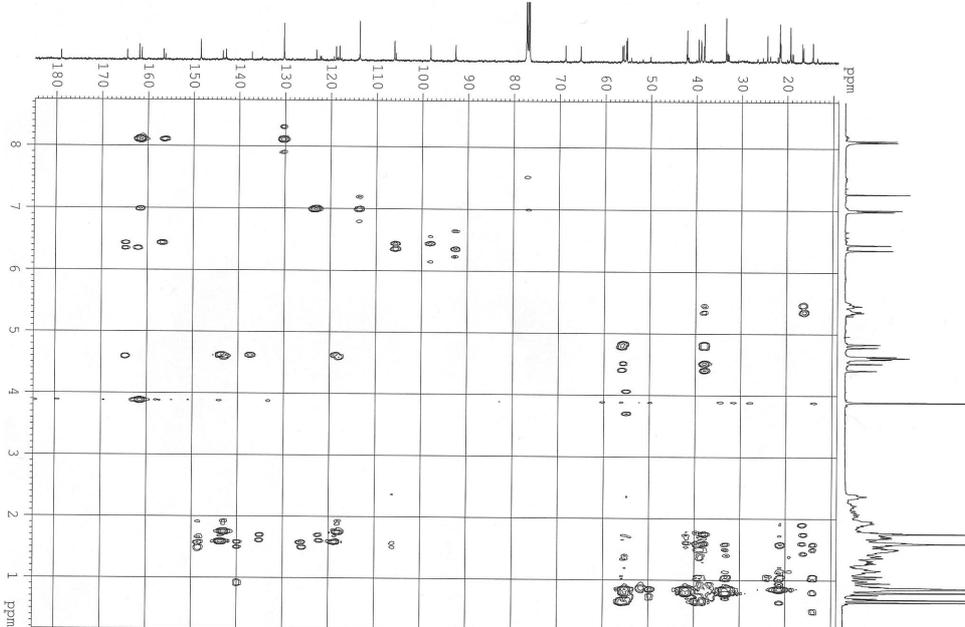
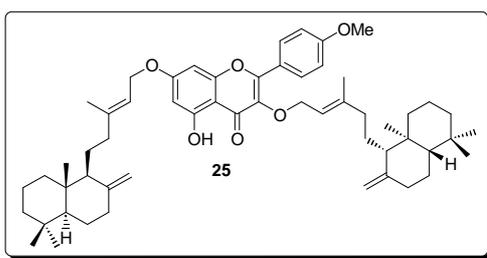
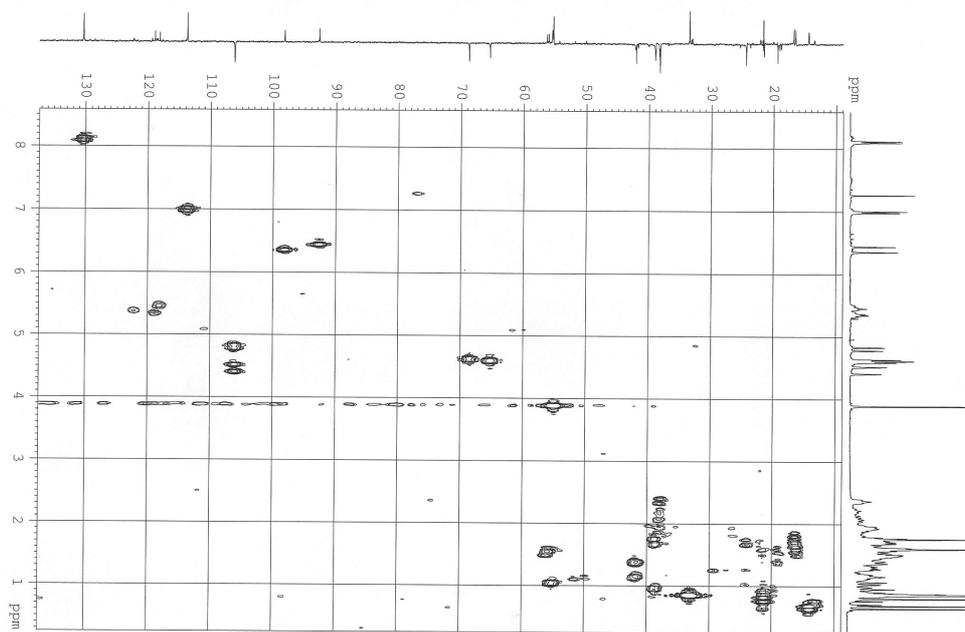
*Espectroscopía*

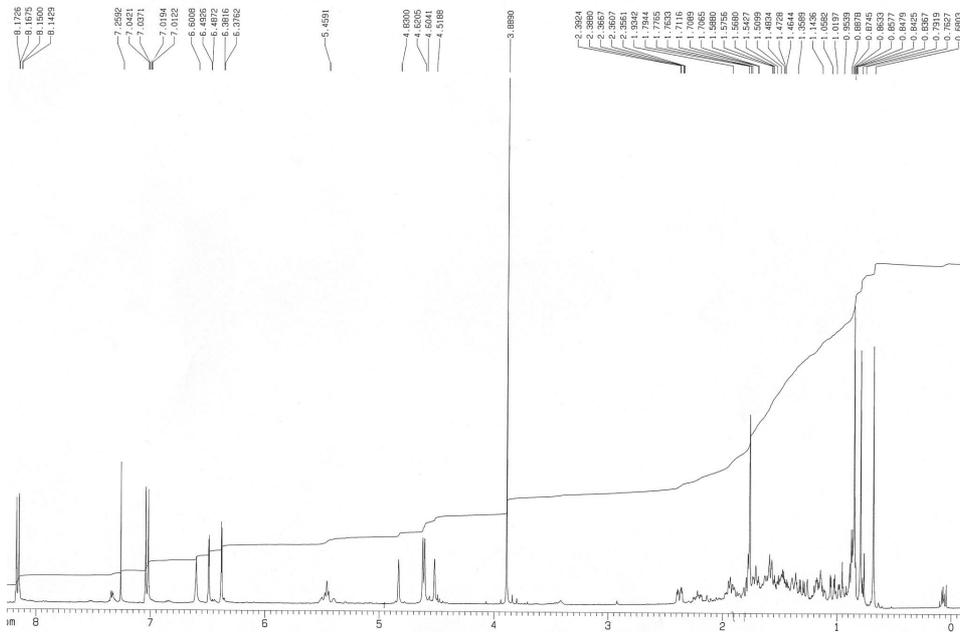
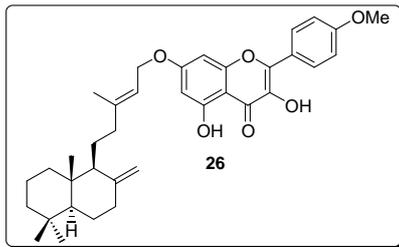
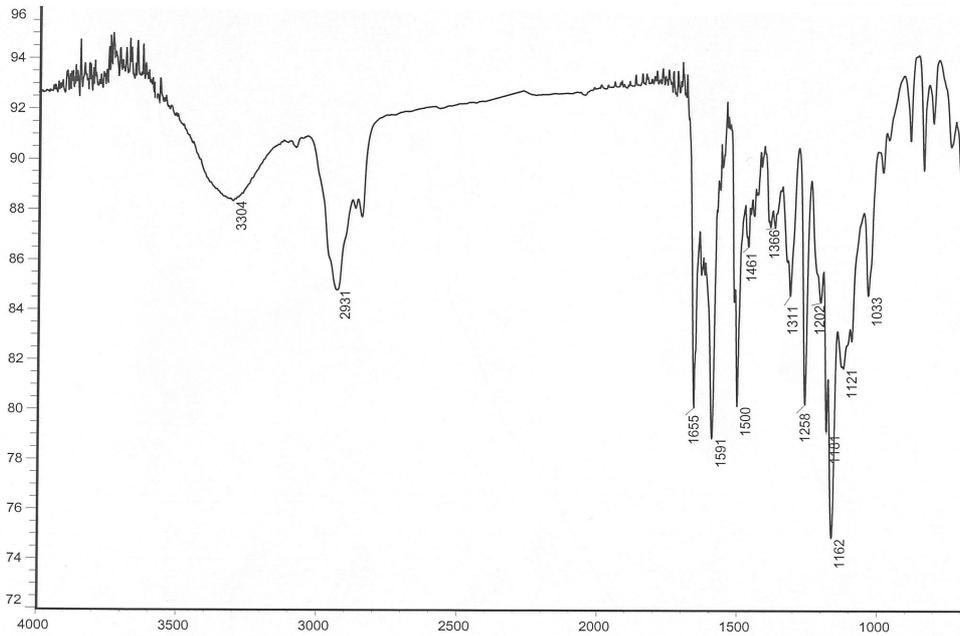


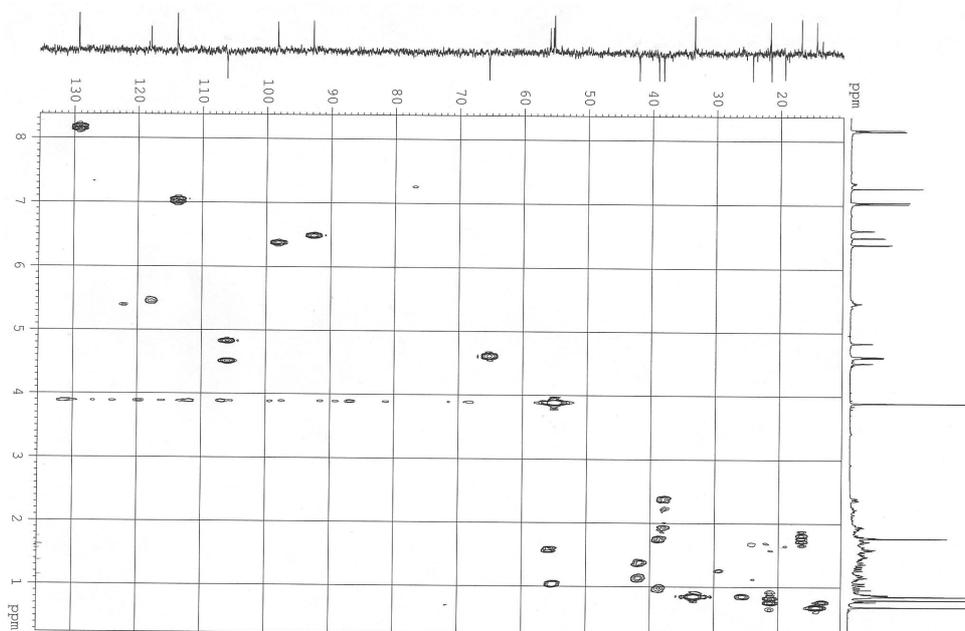
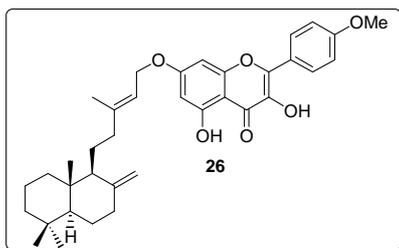
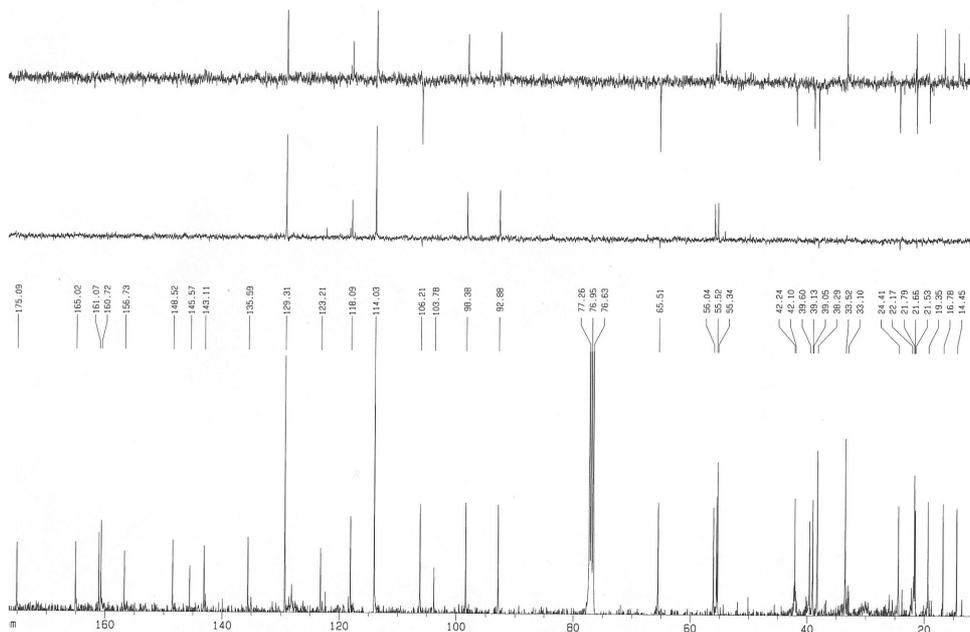


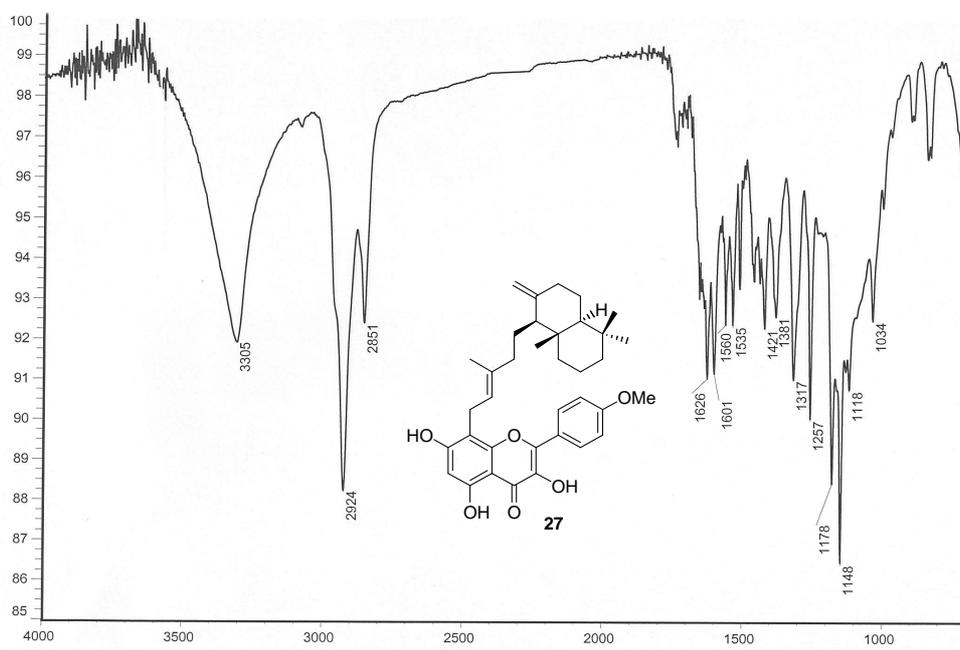
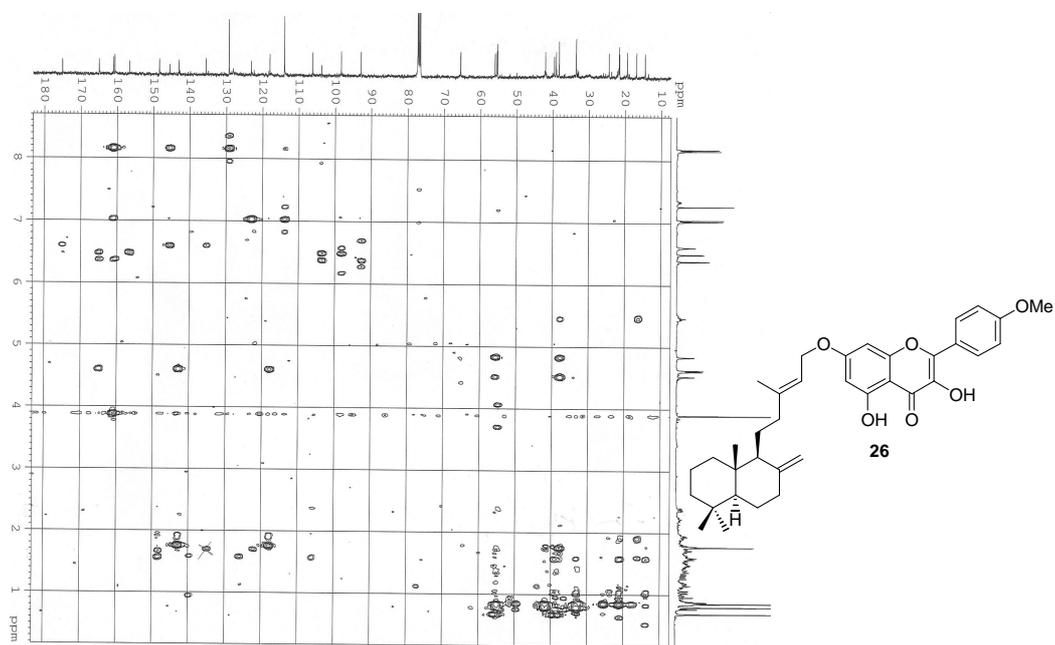




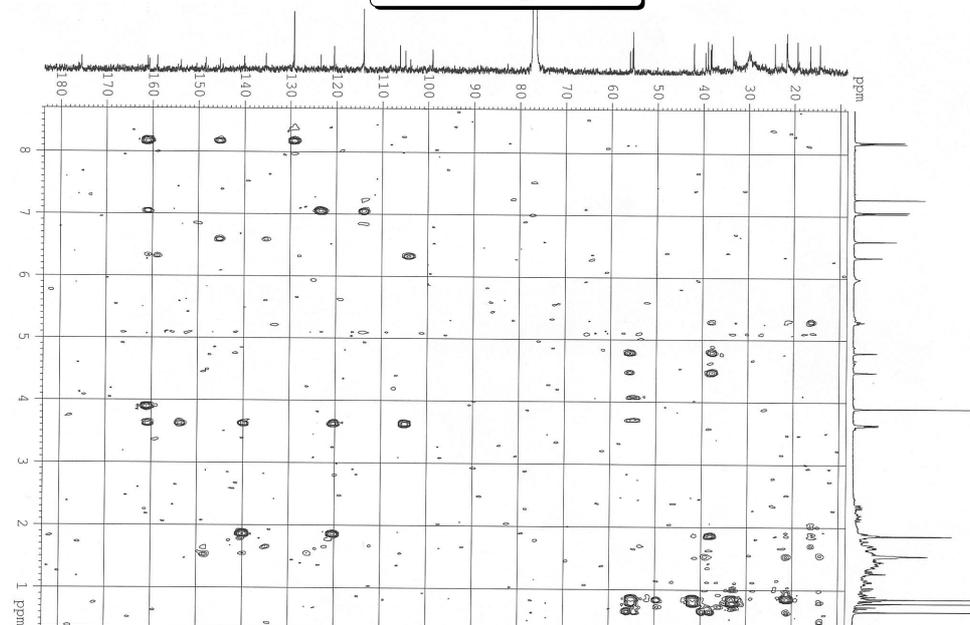
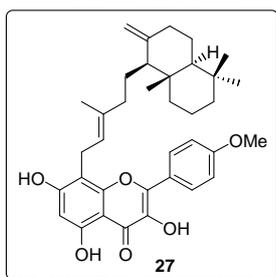
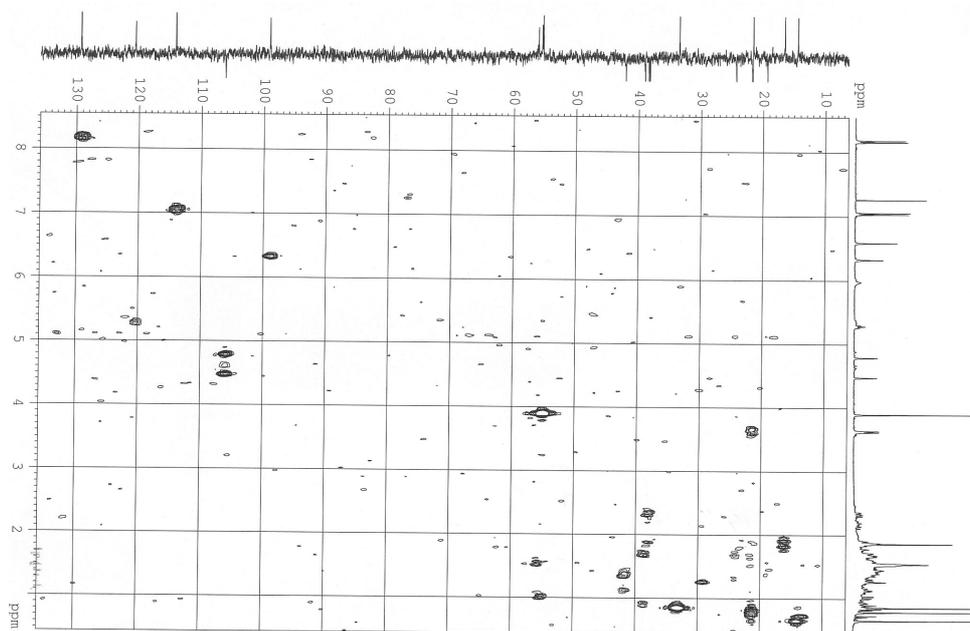




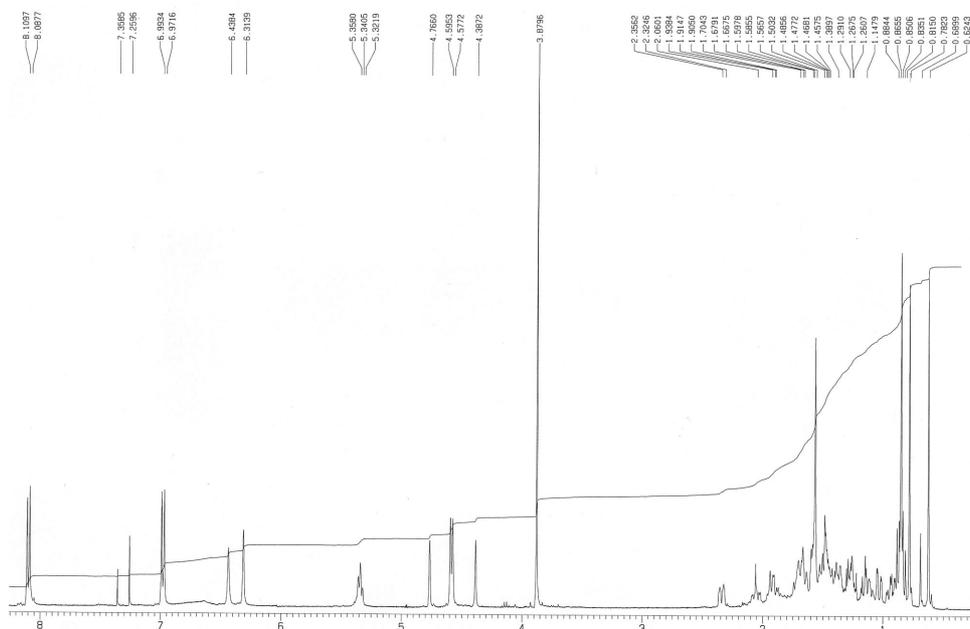
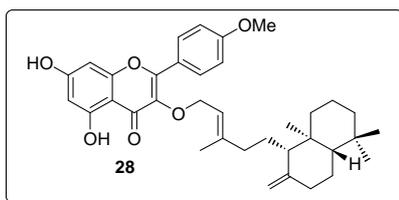
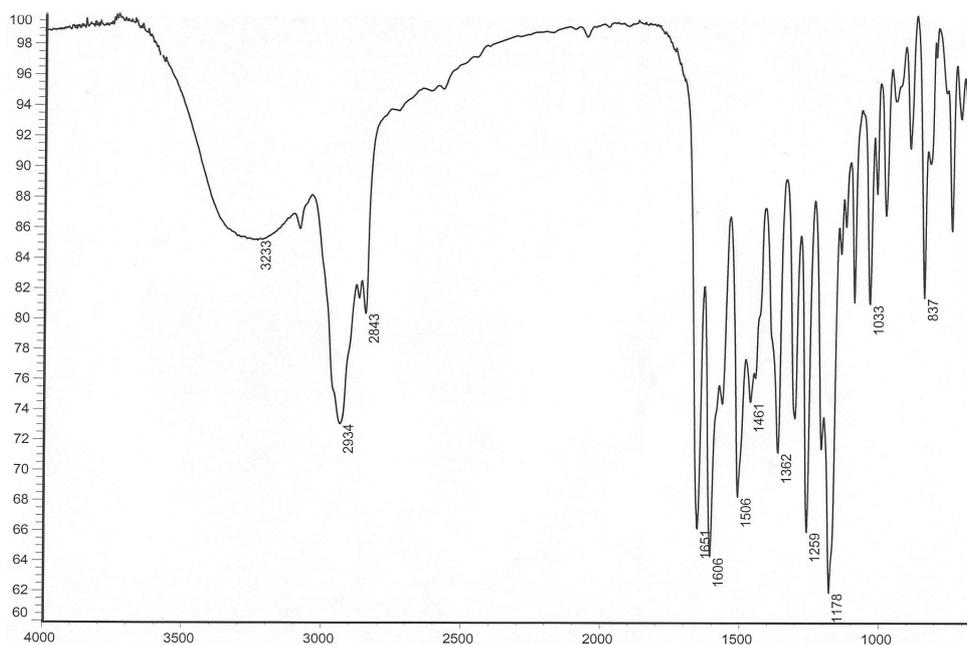


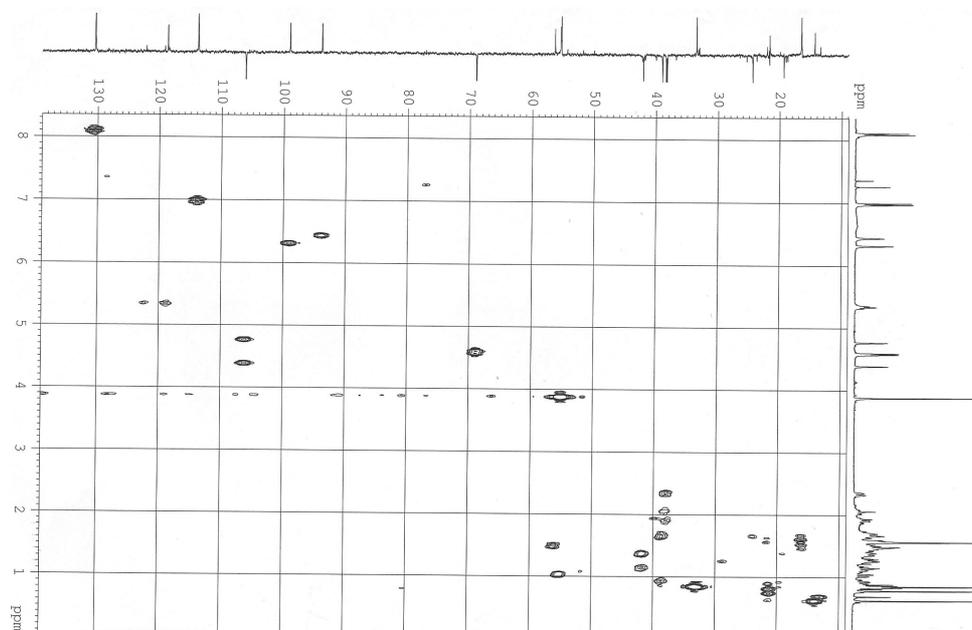
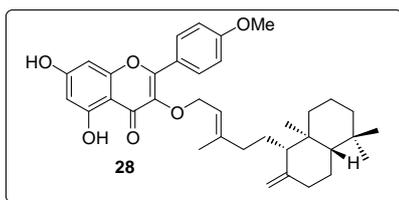
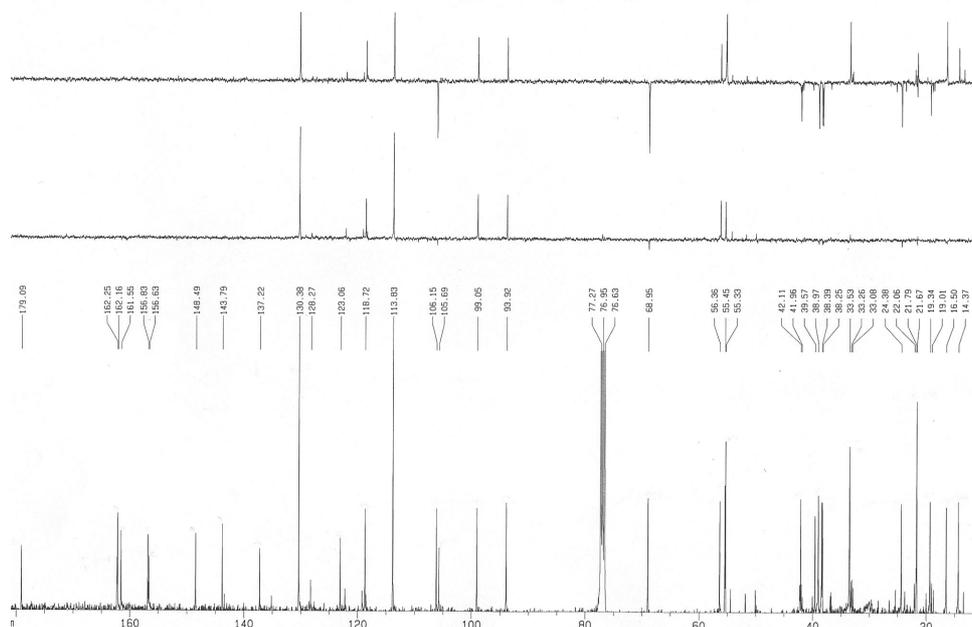


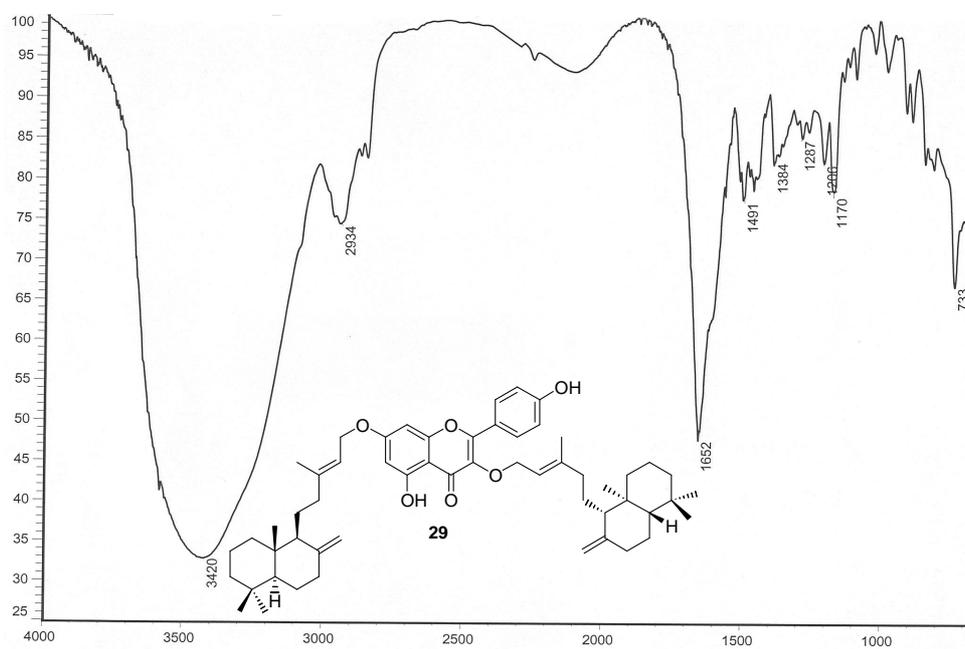
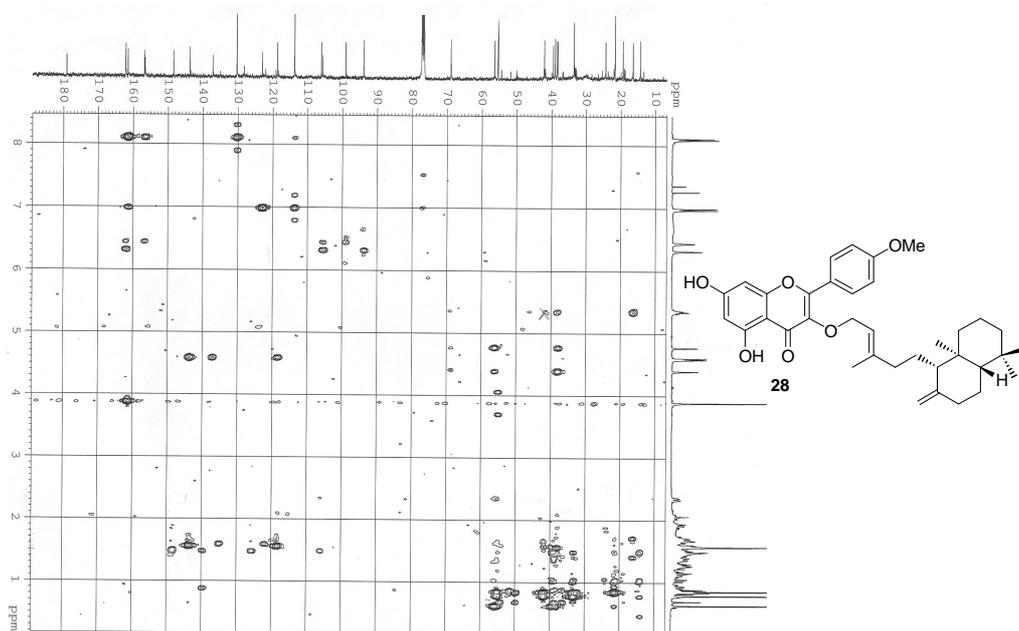


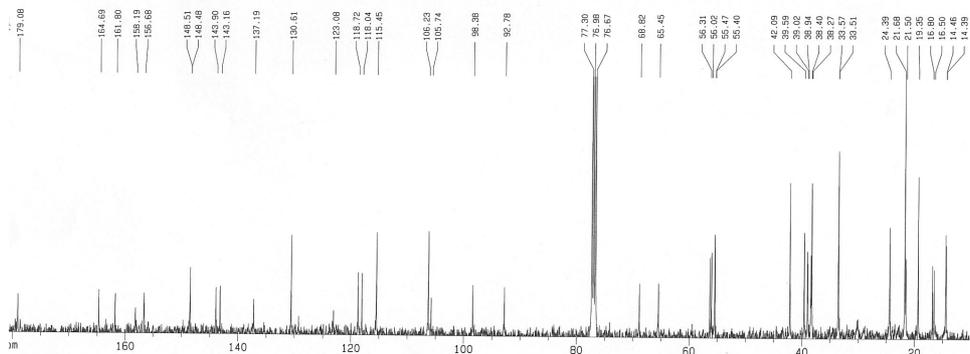
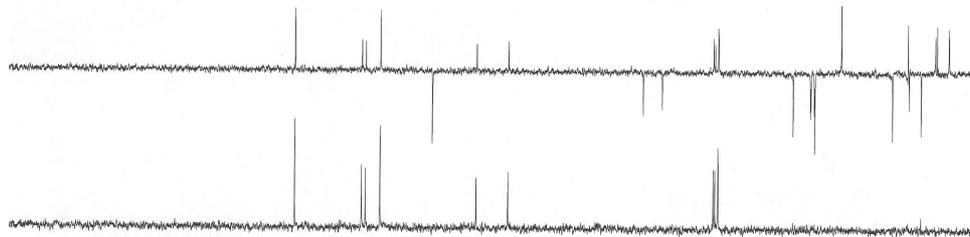
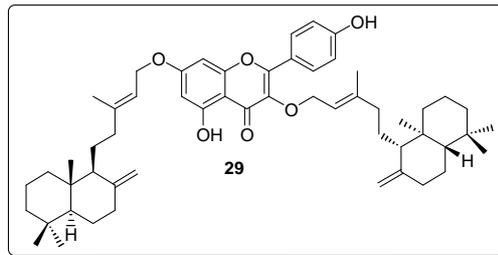
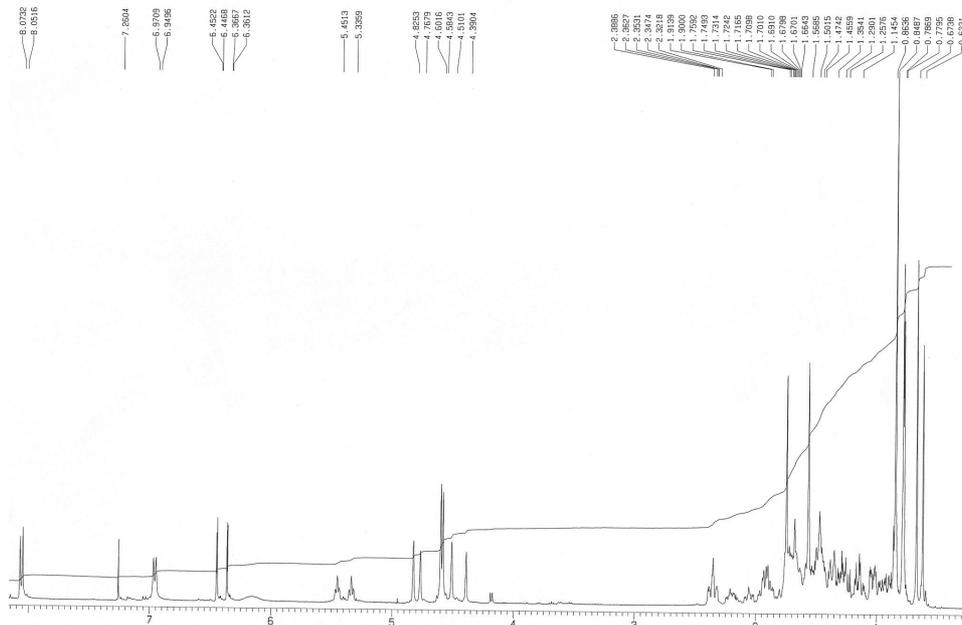


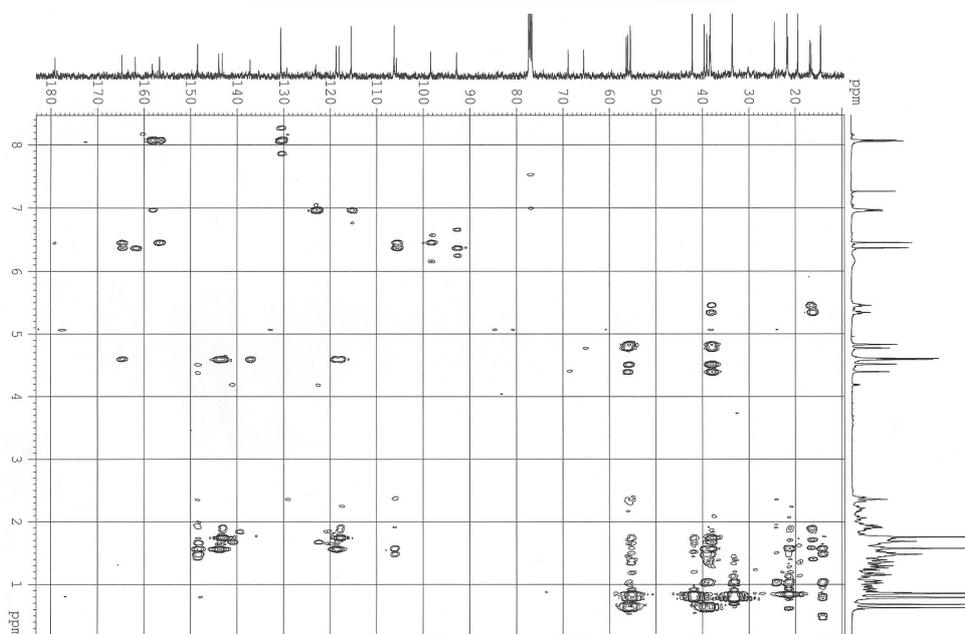
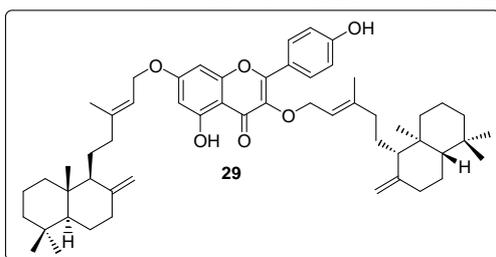
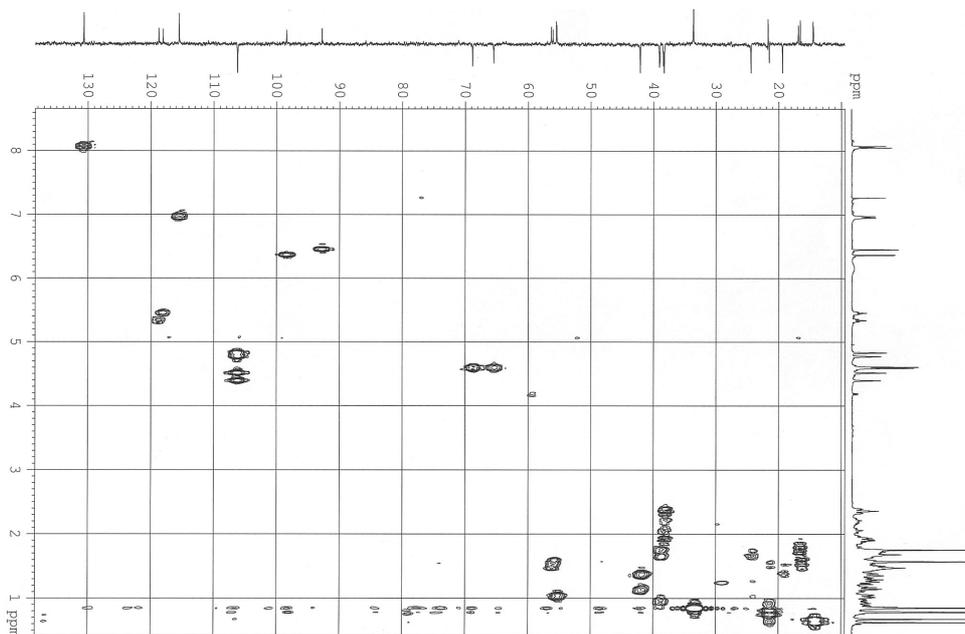
Espectroscopía

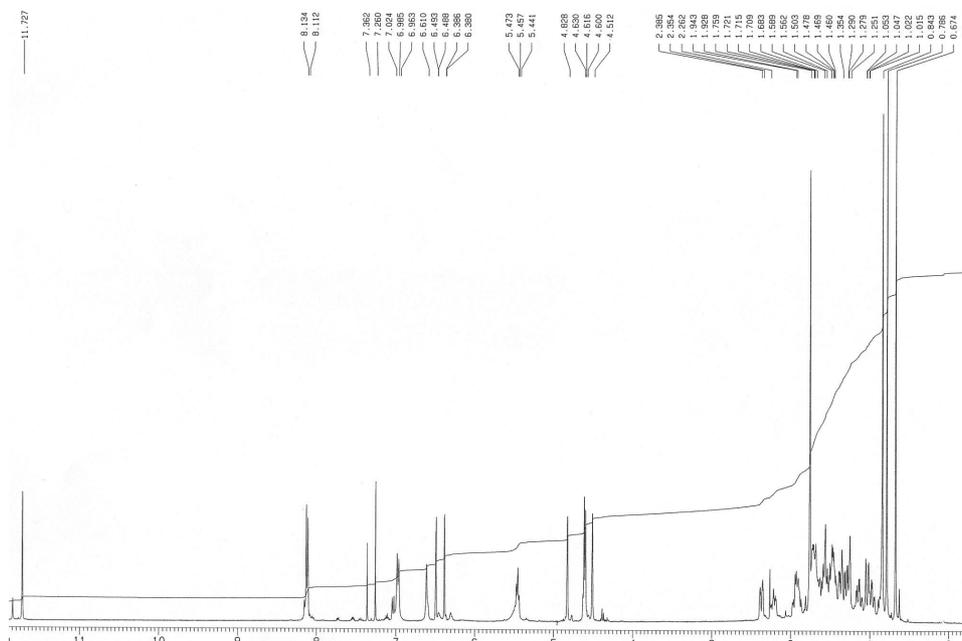
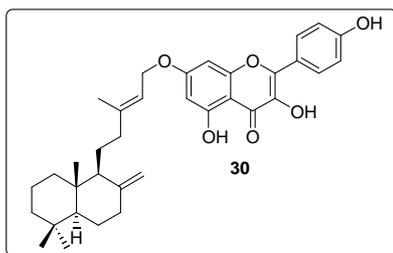
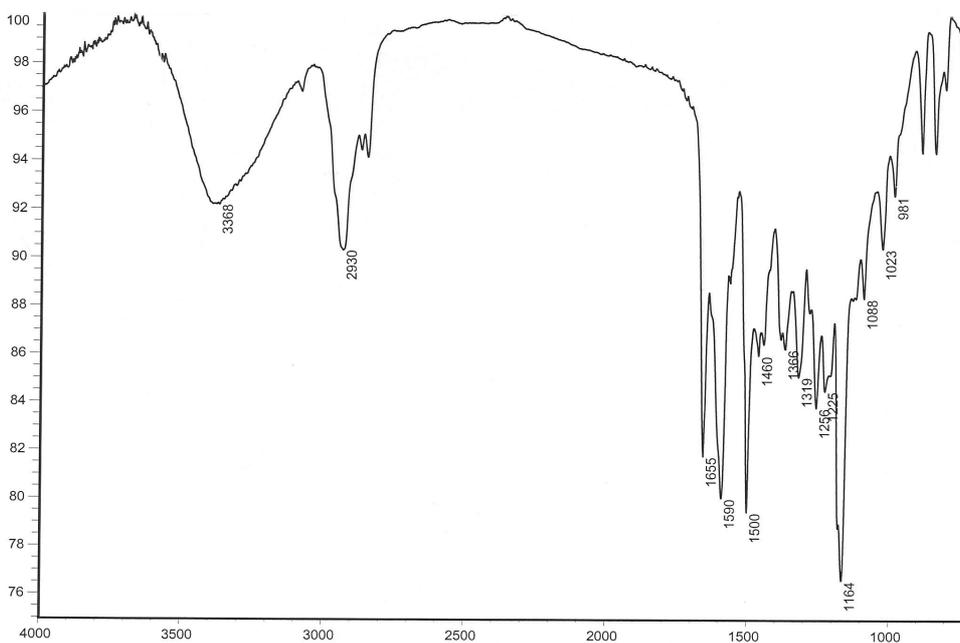


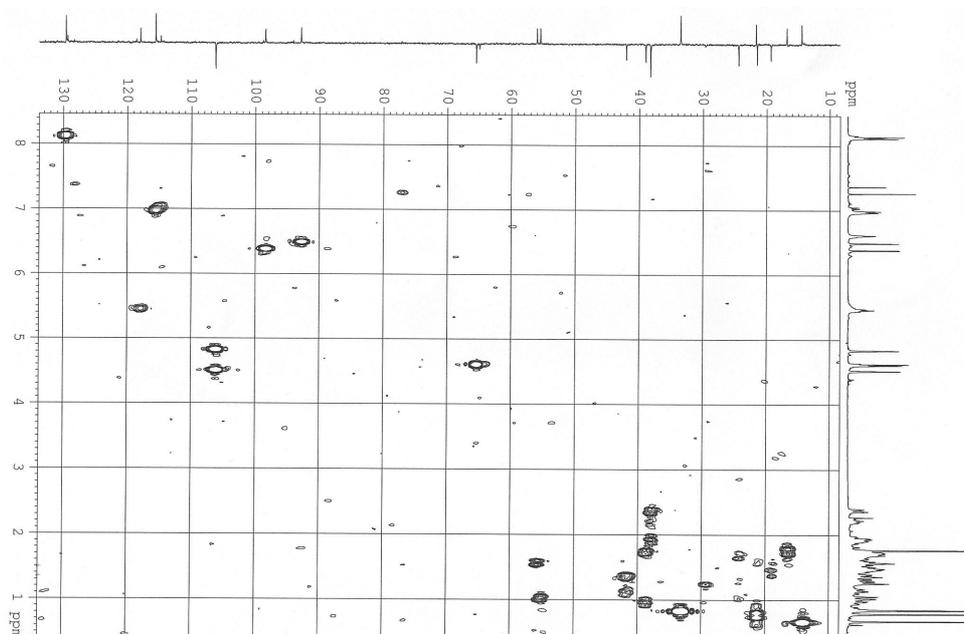
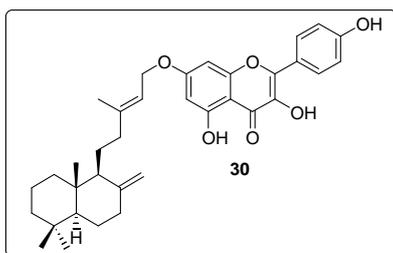
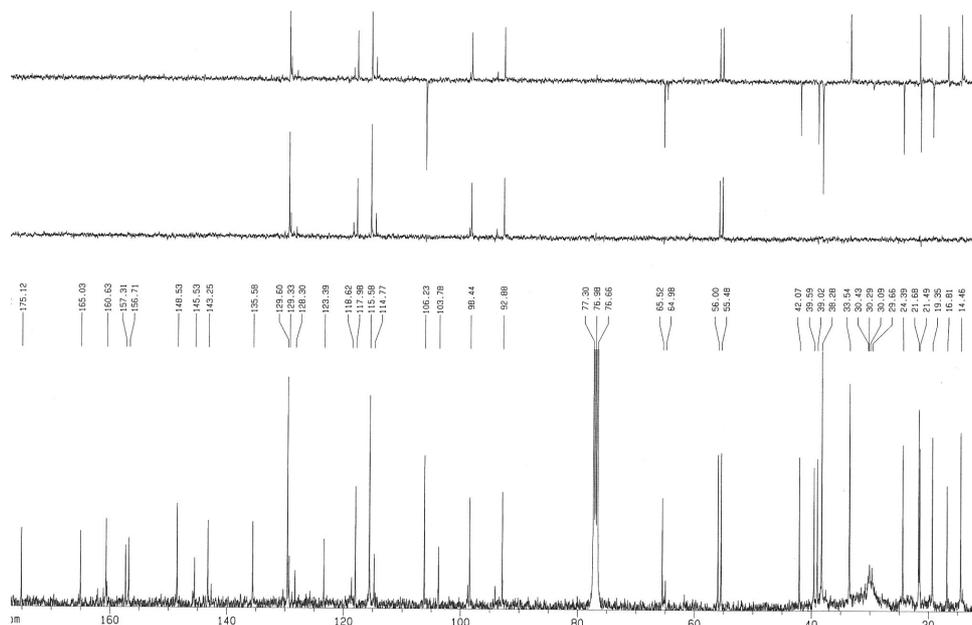


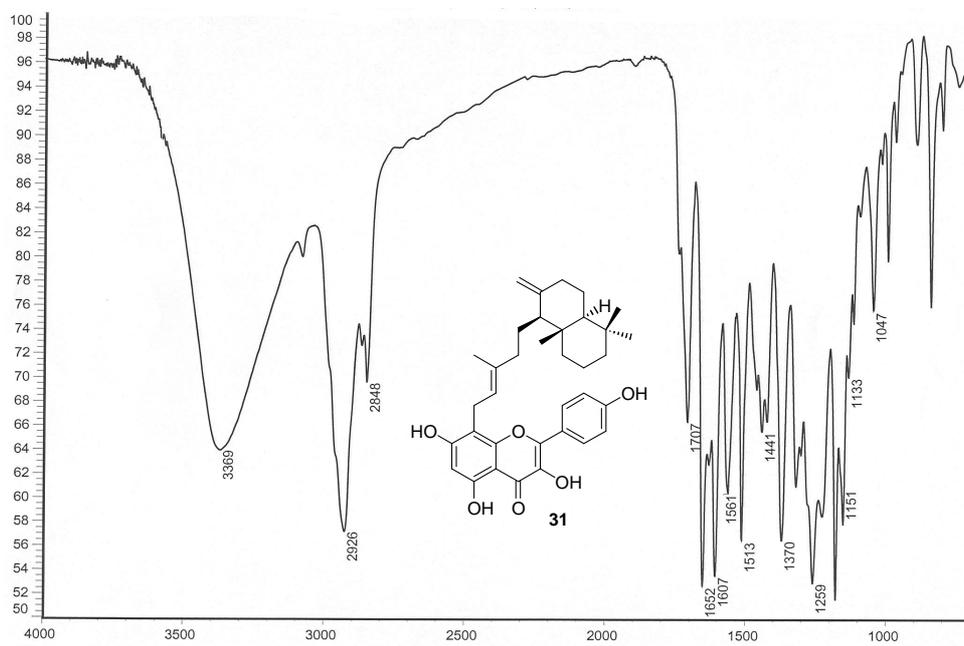
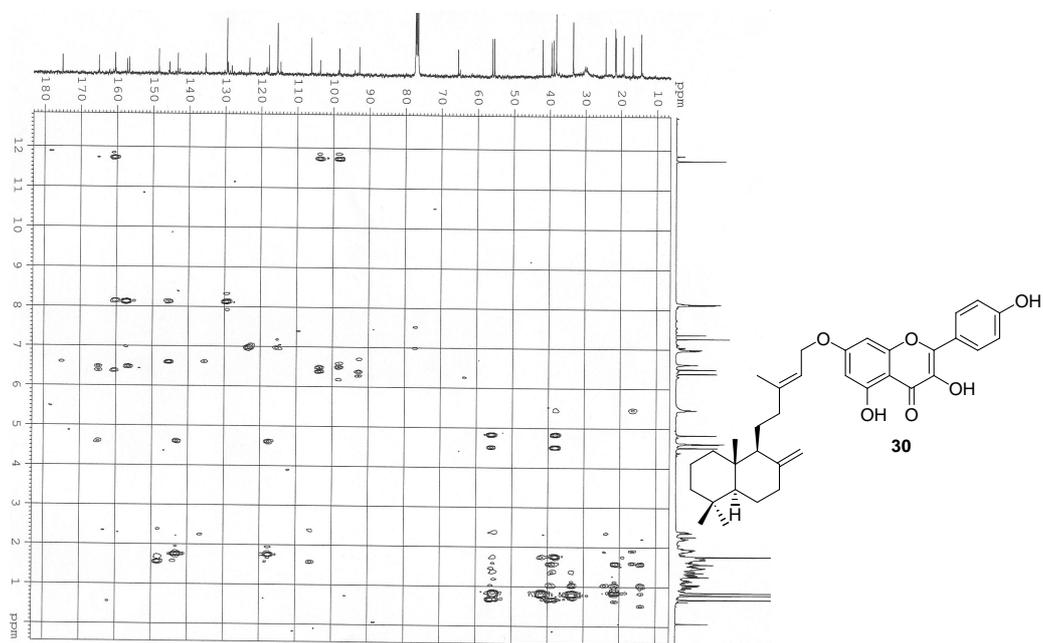


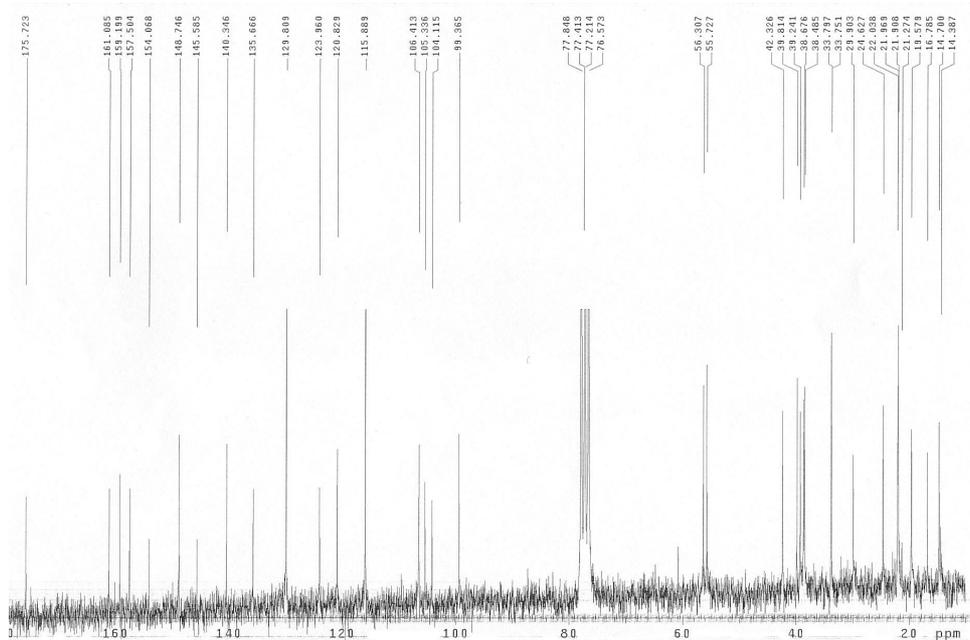
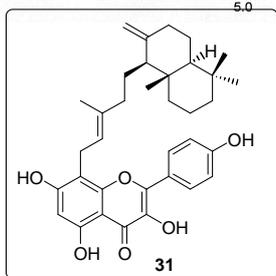
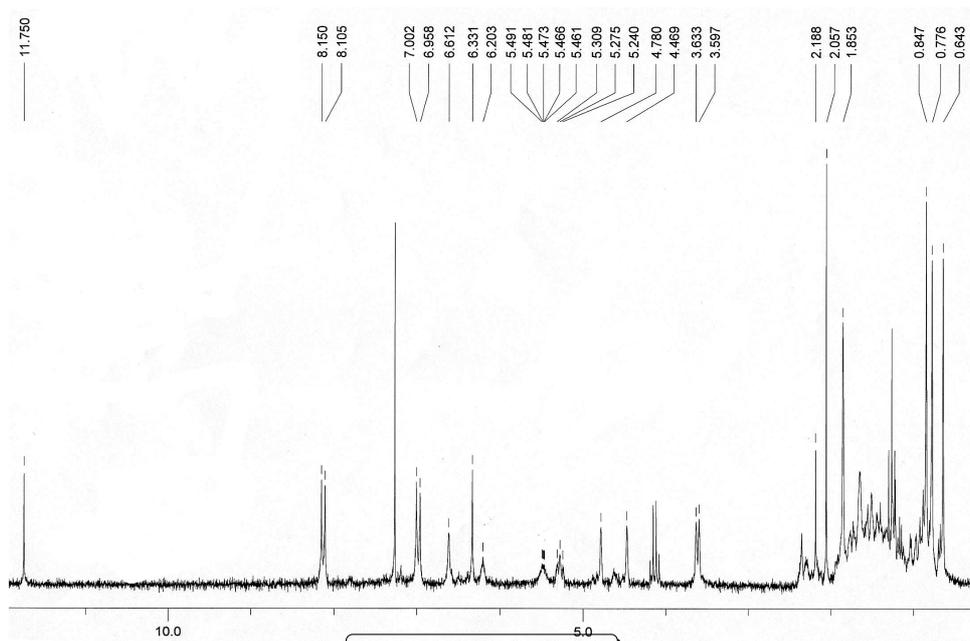


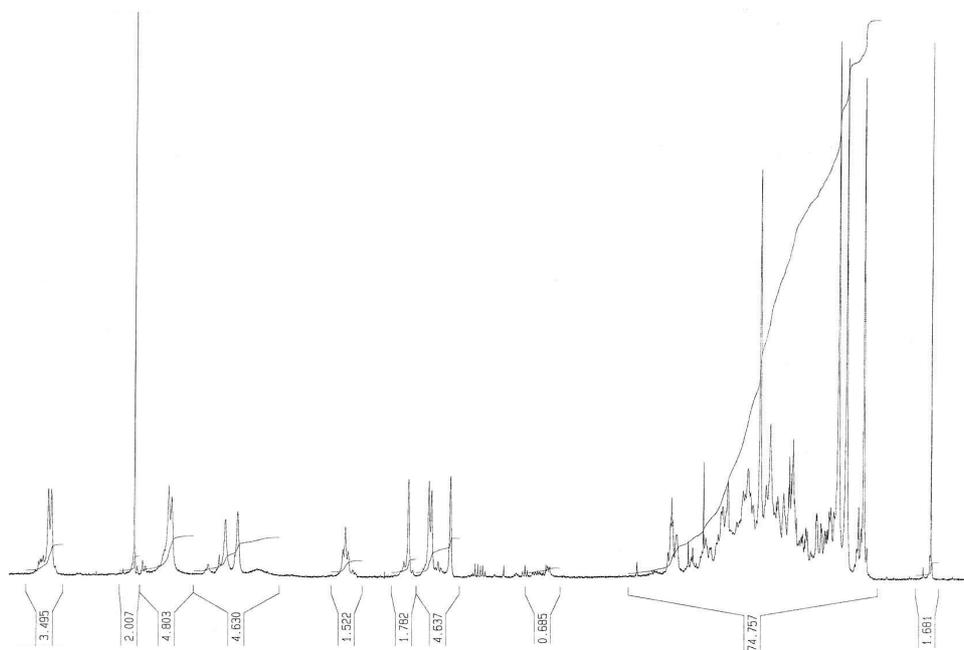
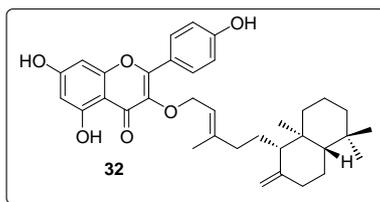
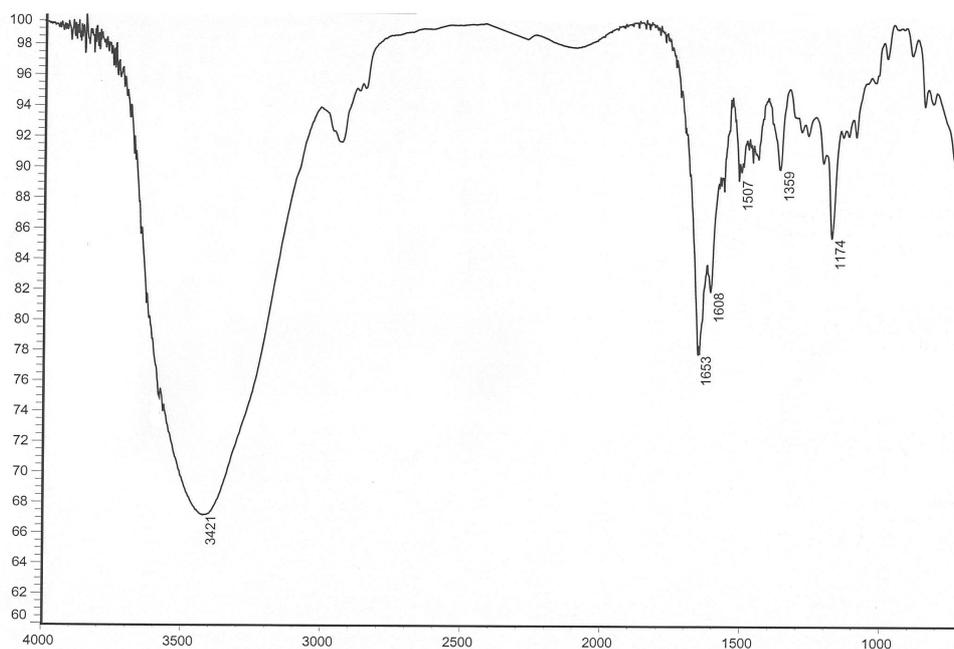


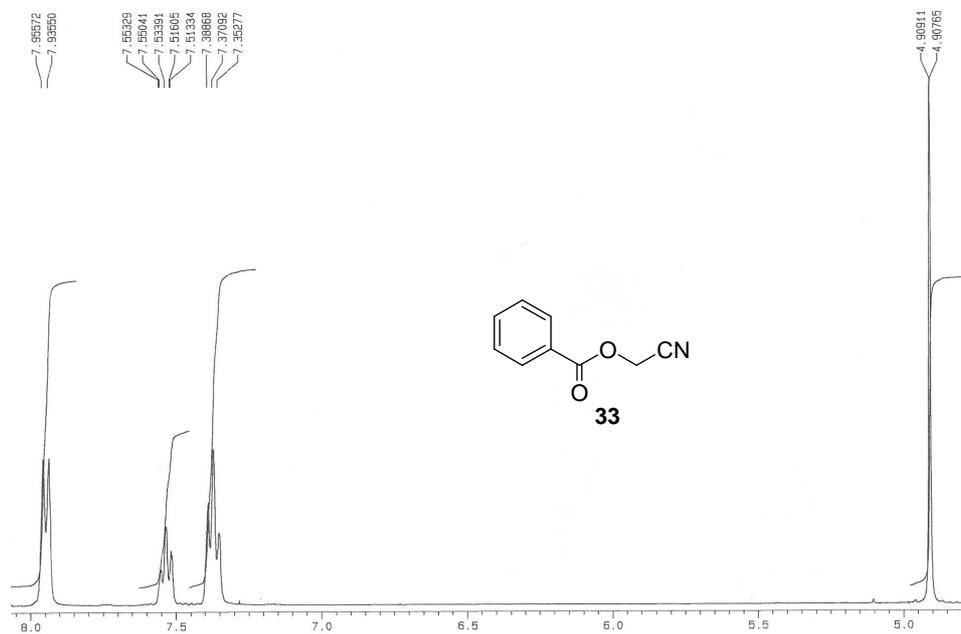
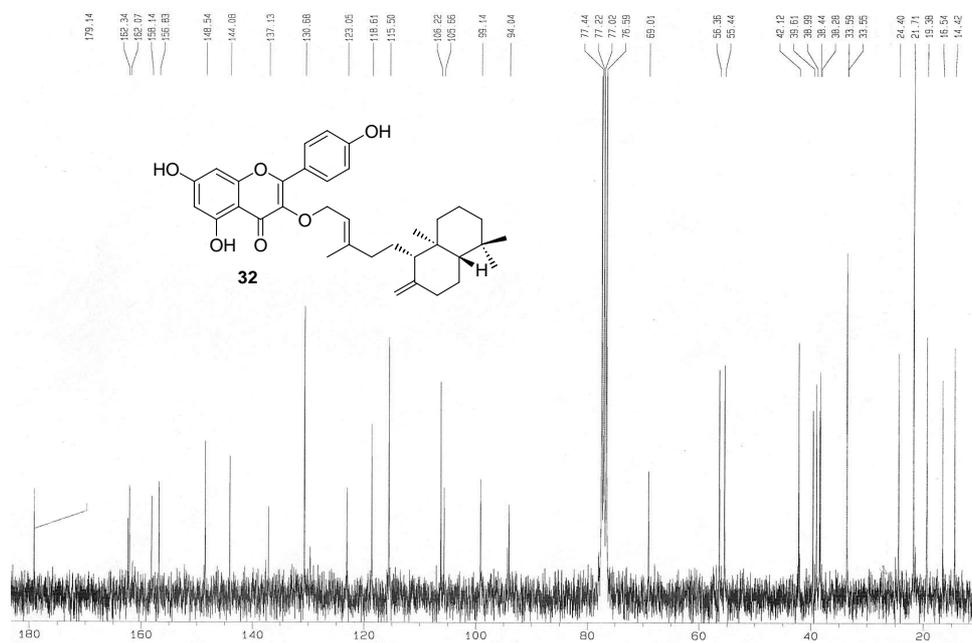


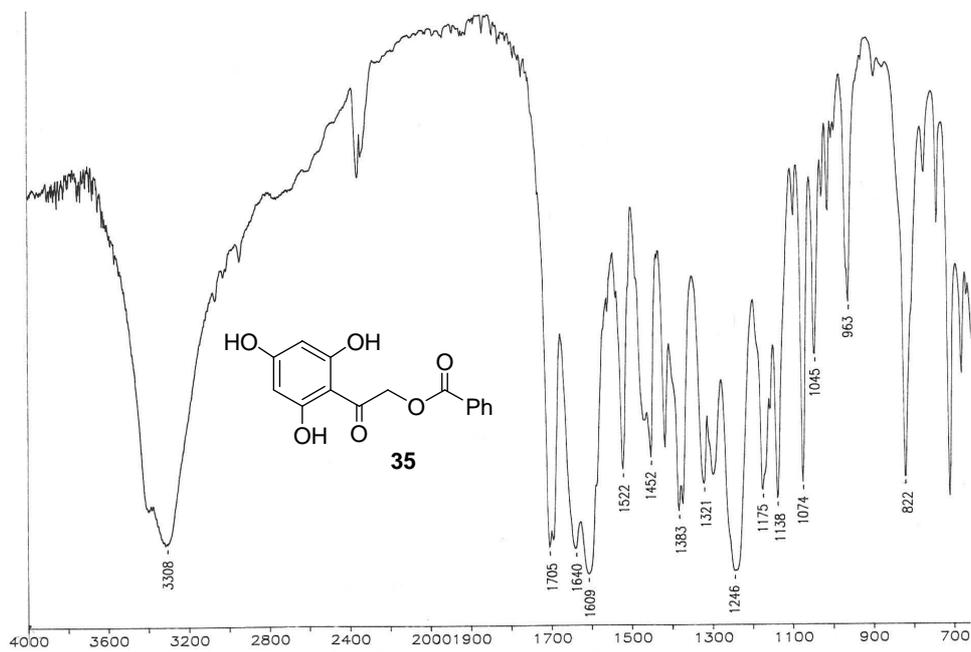
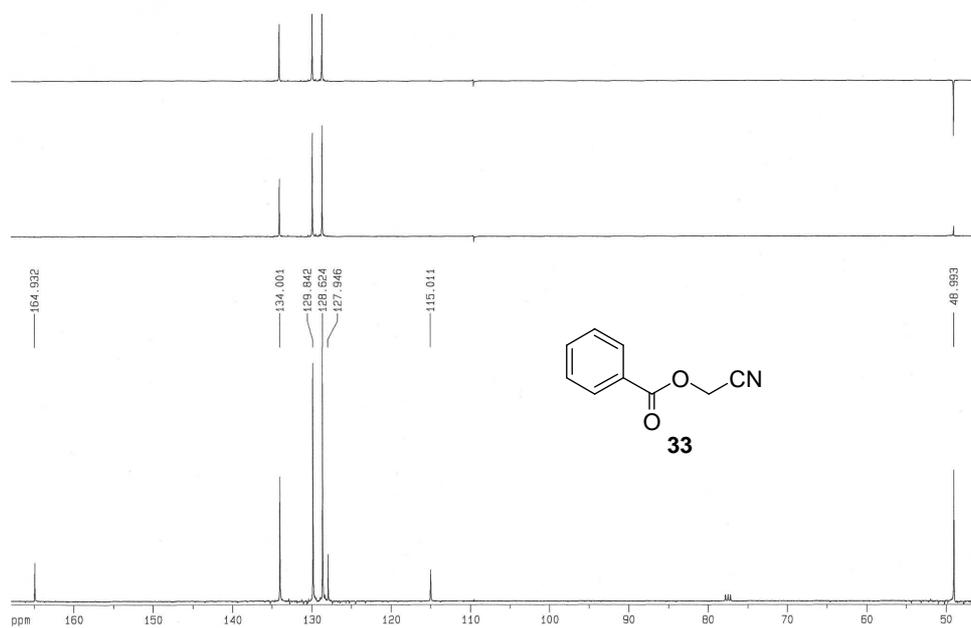




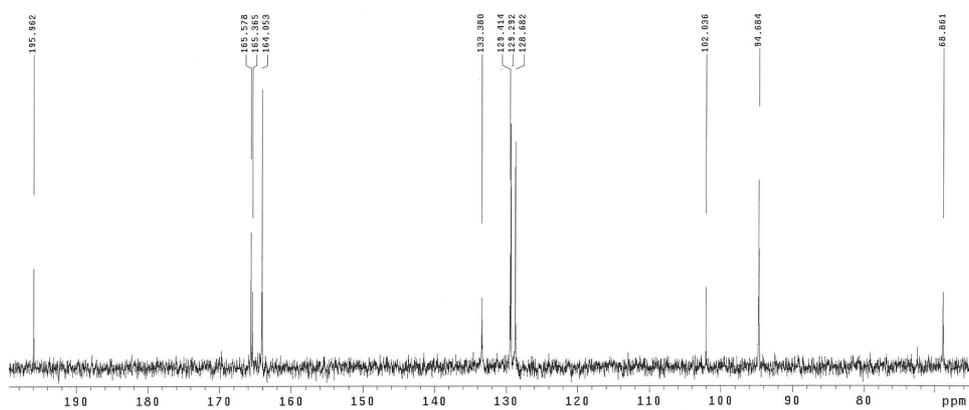
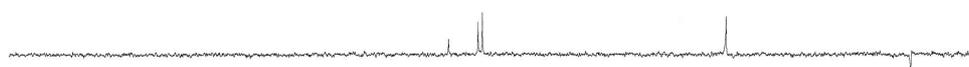
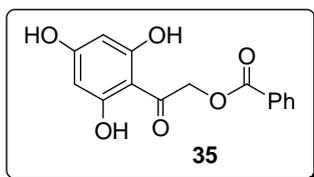
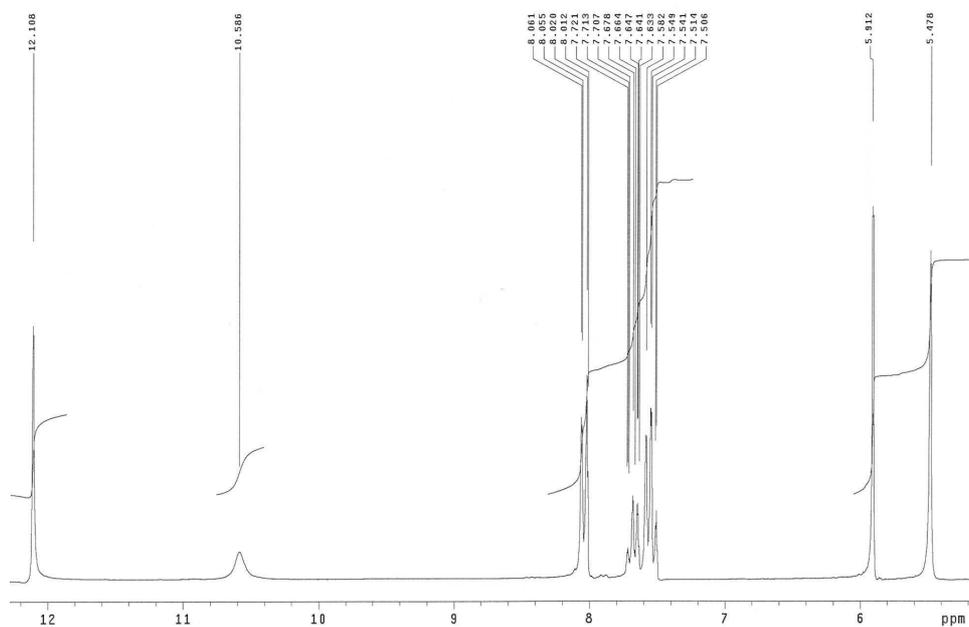


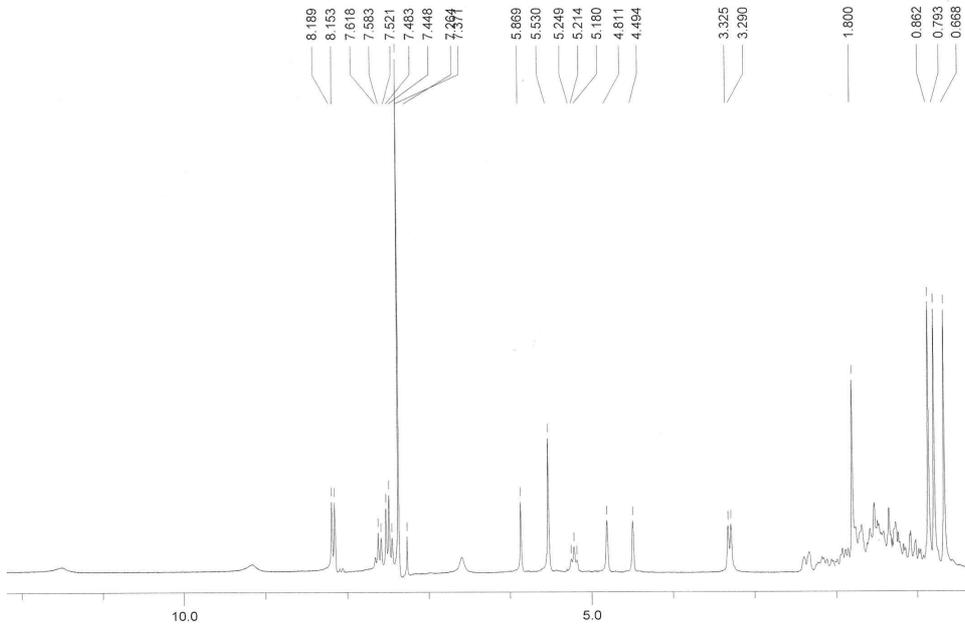
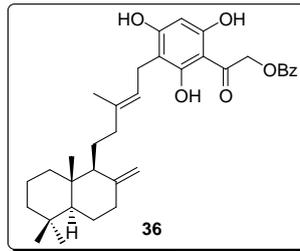
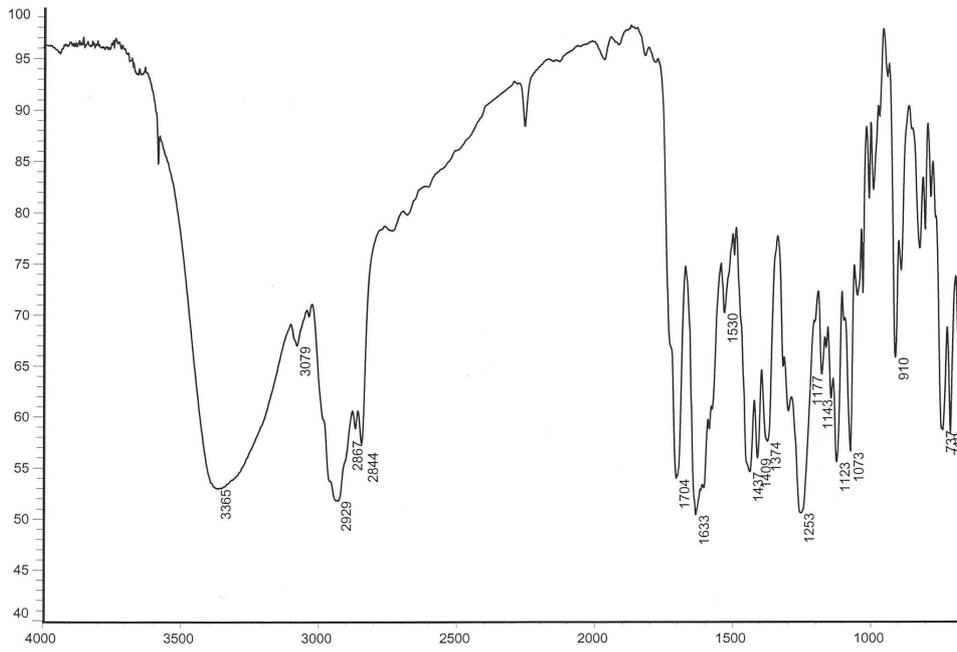


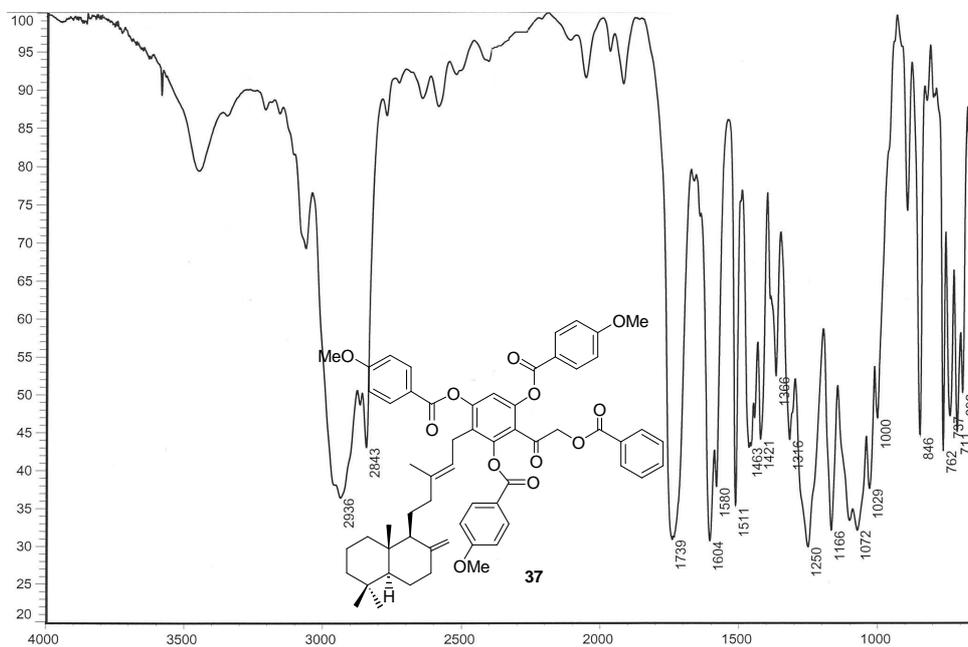
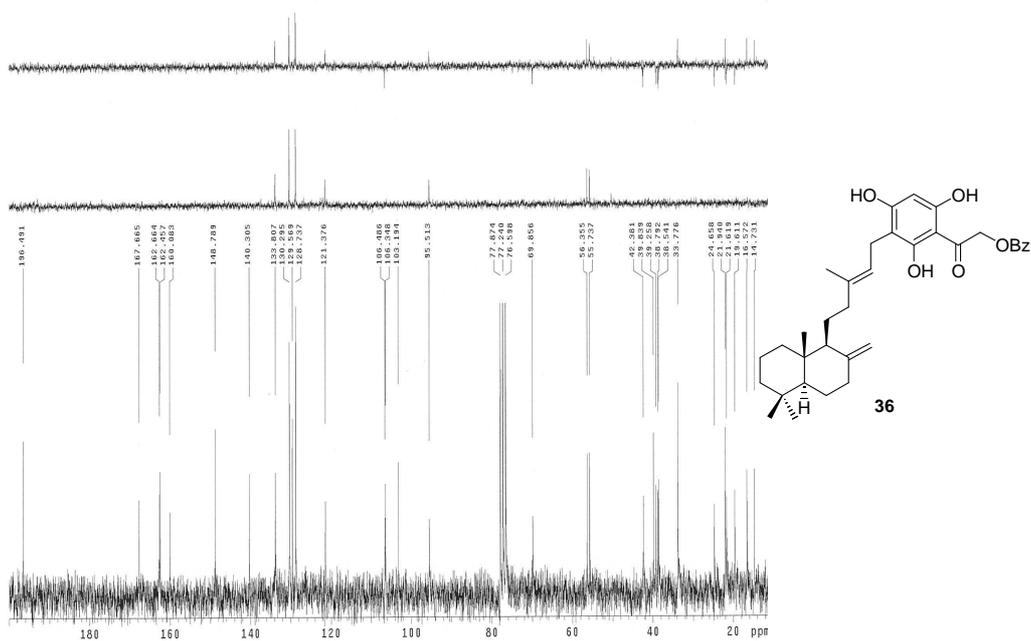


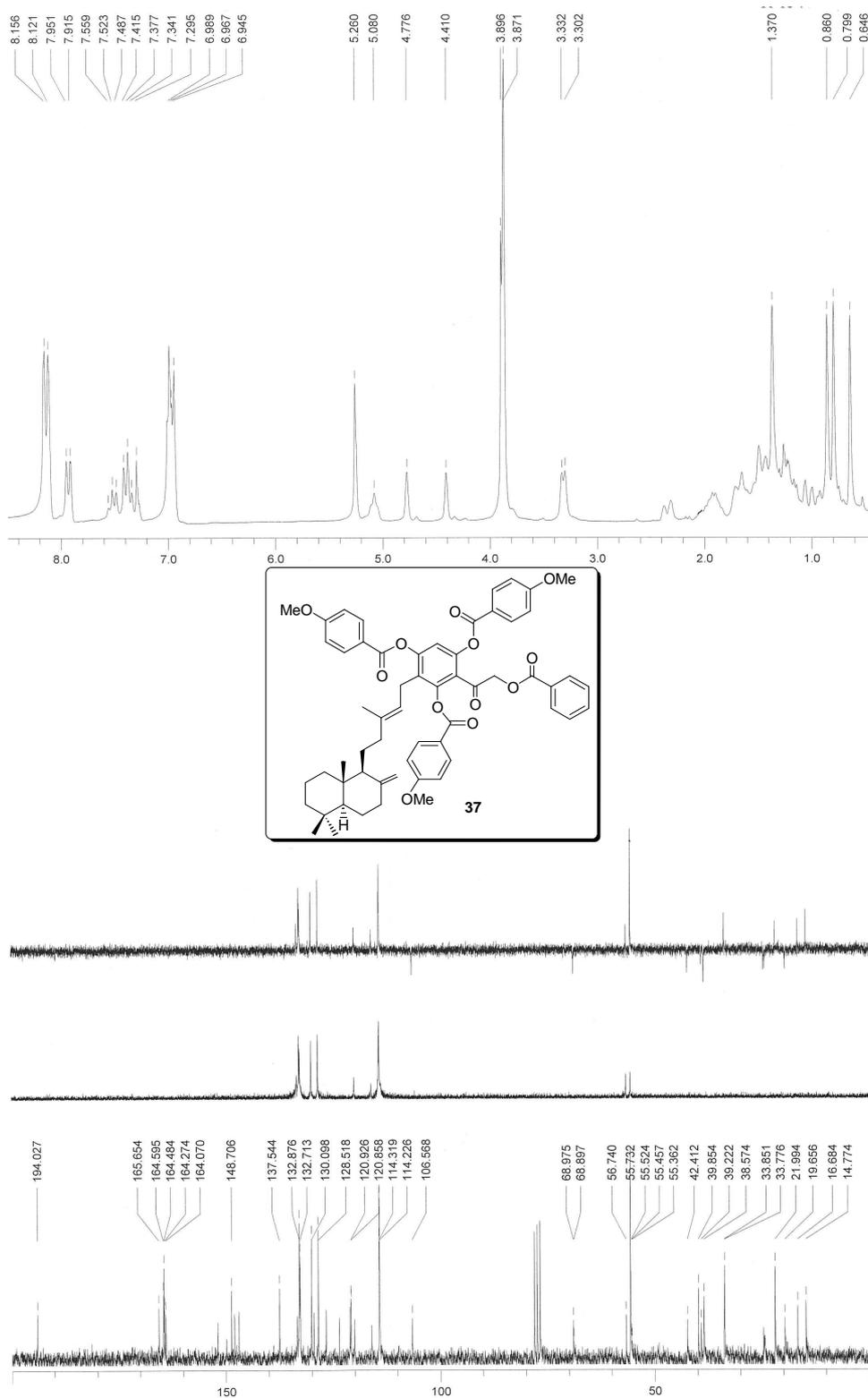


*Espetroscopía*

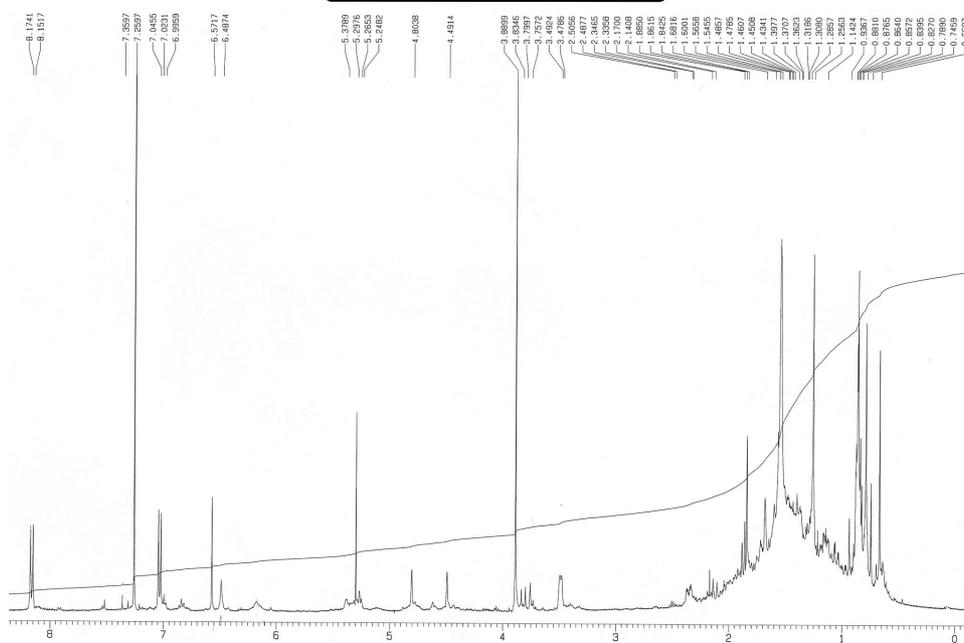
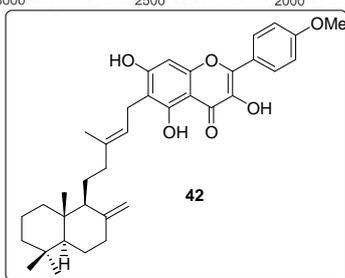
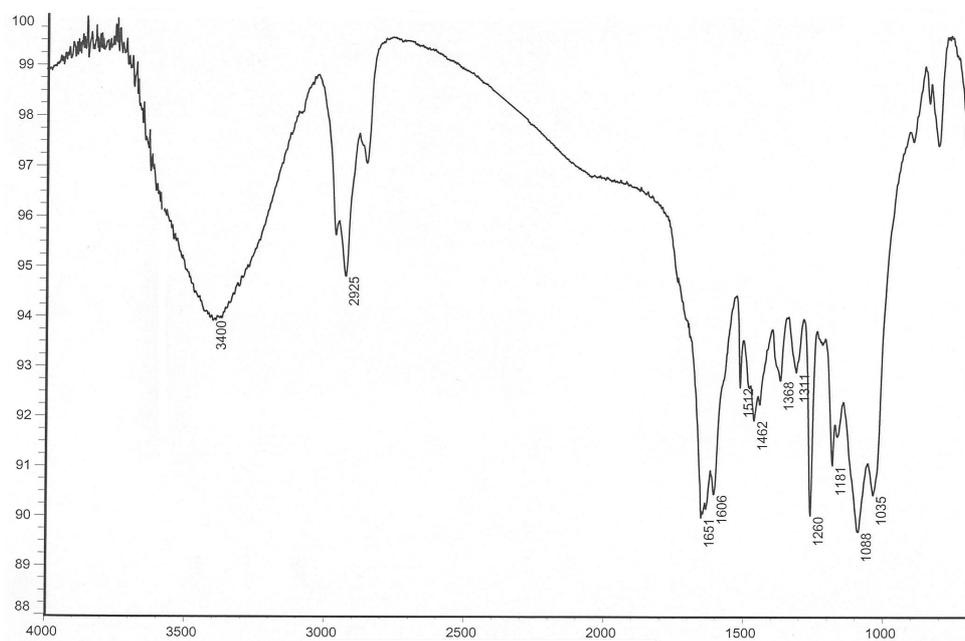


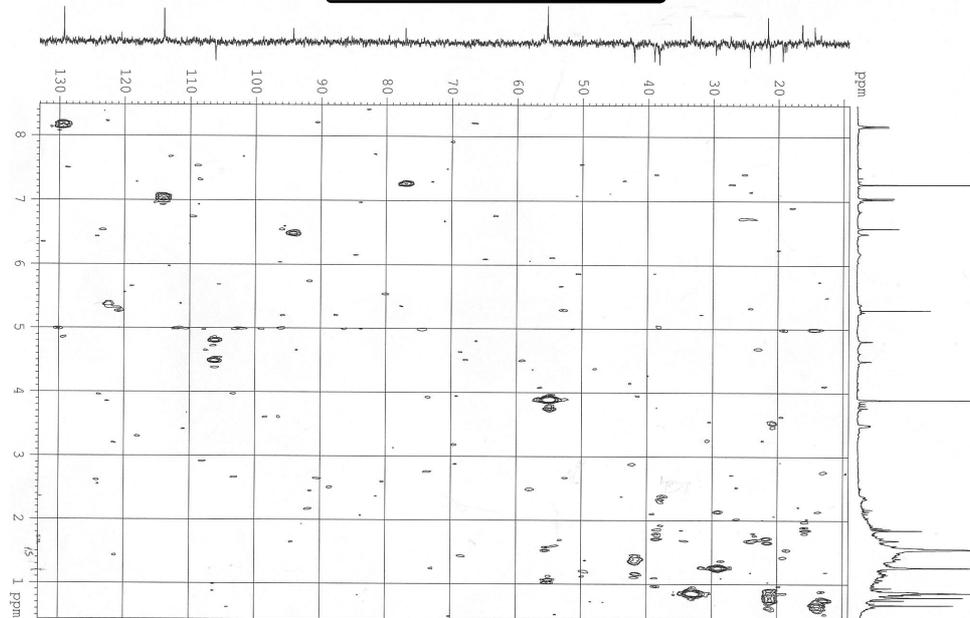
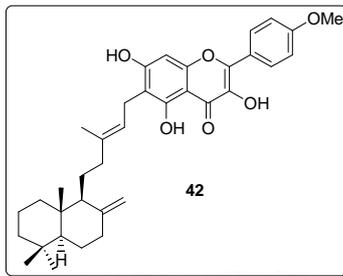
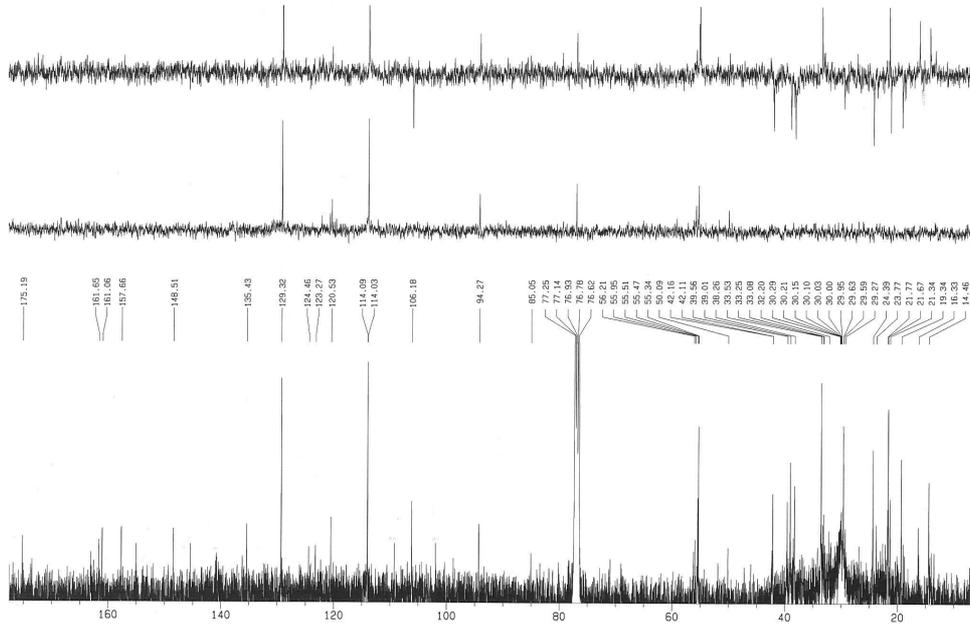


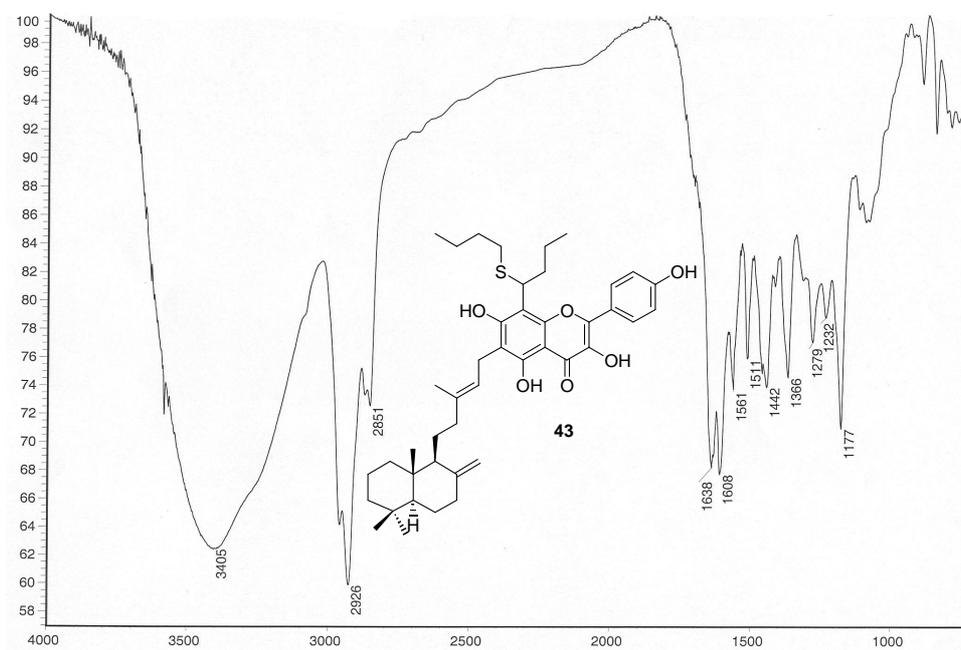
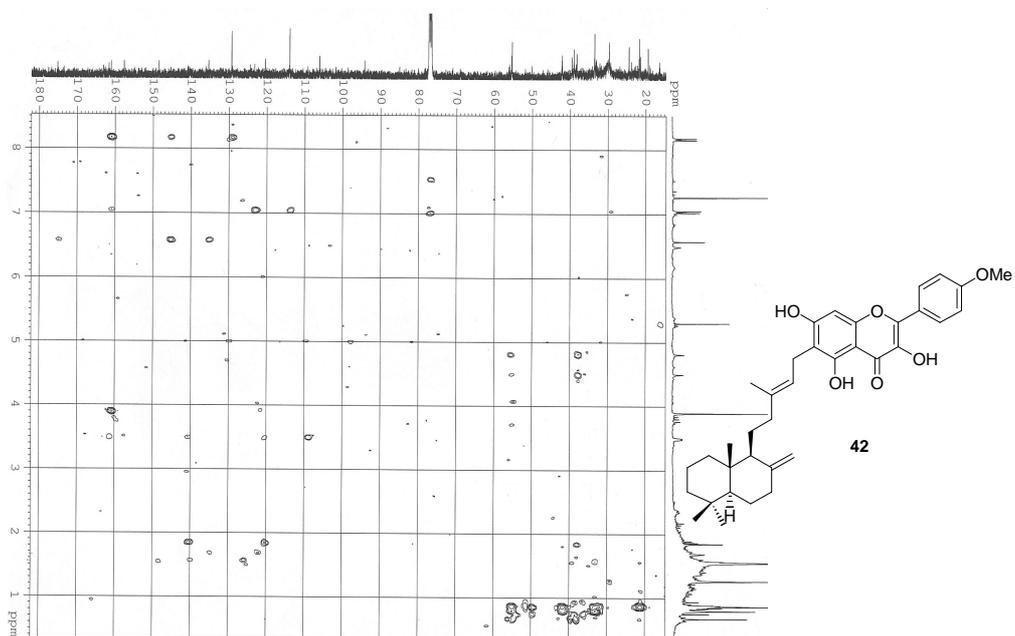


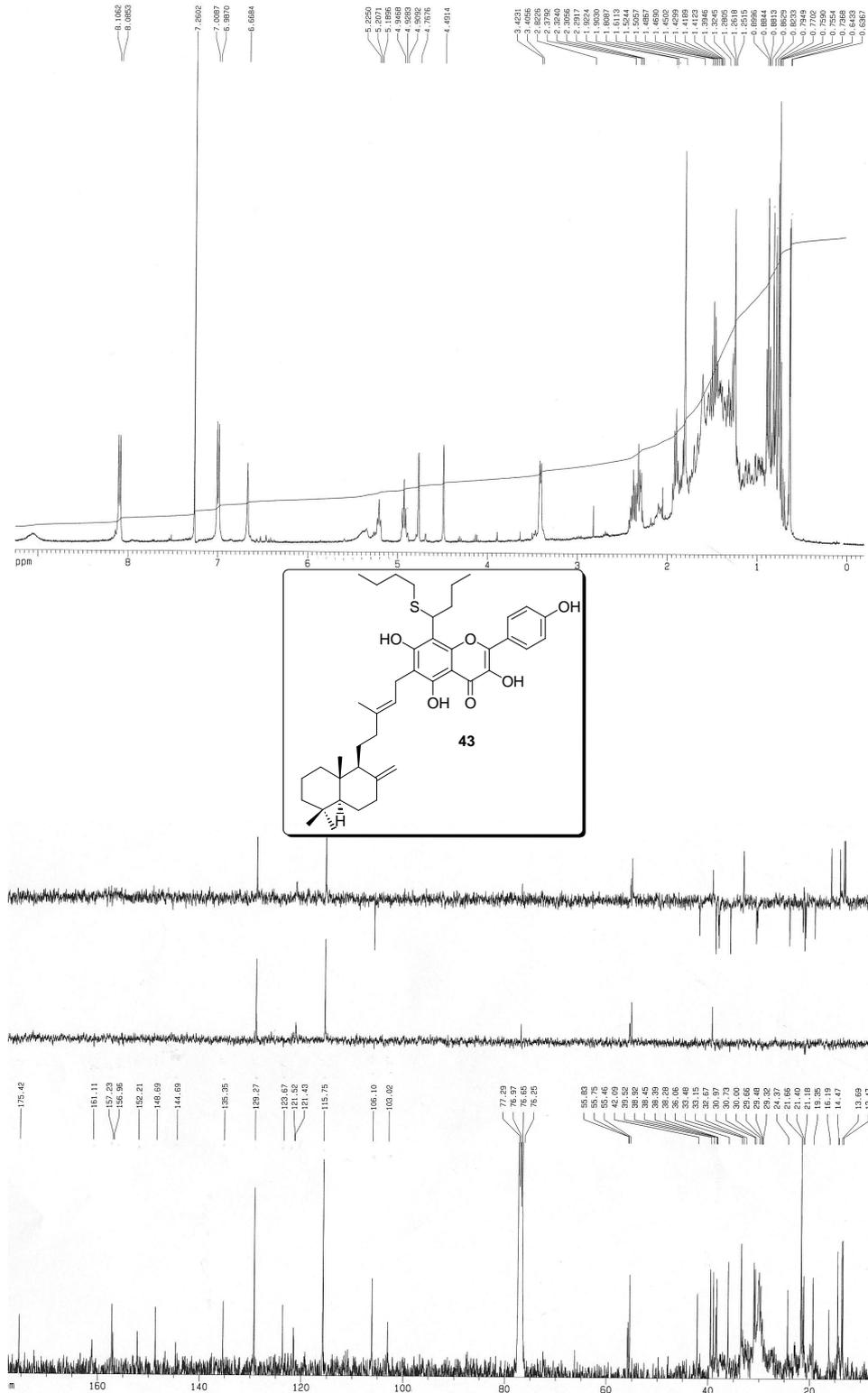


Espectroscopía

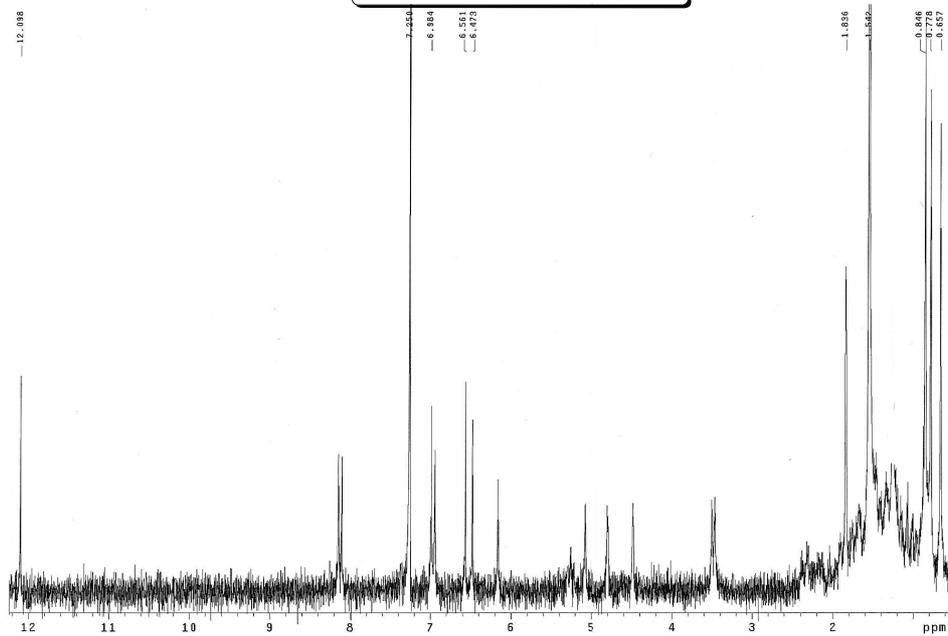
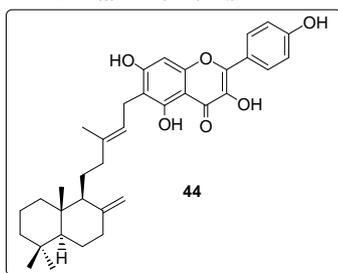
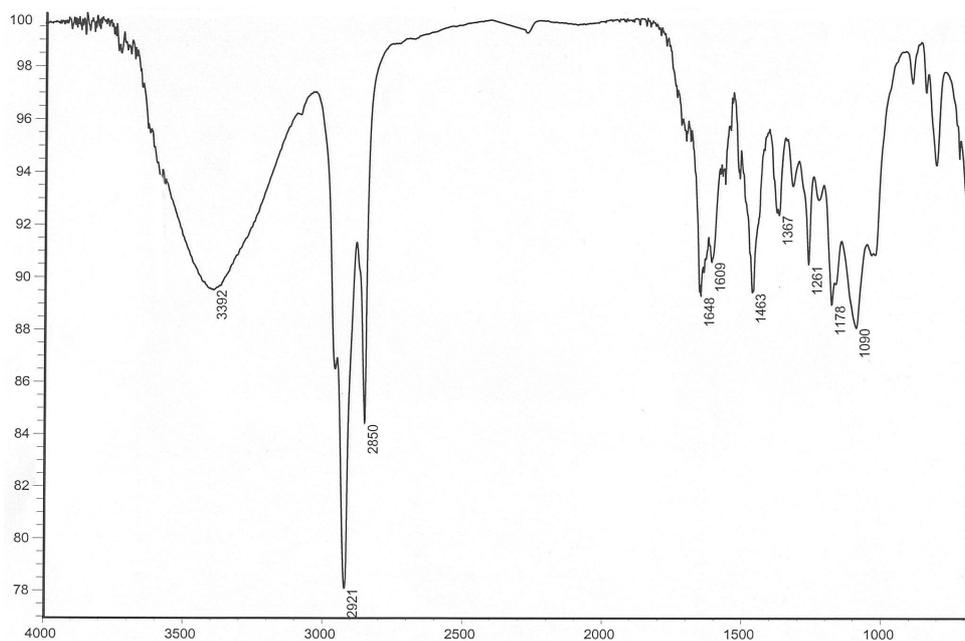


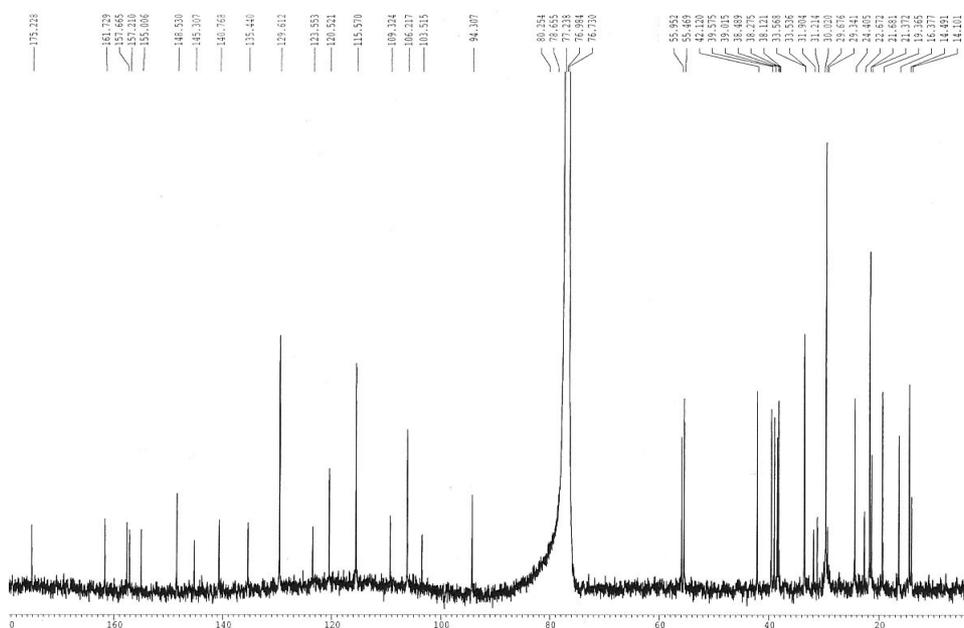
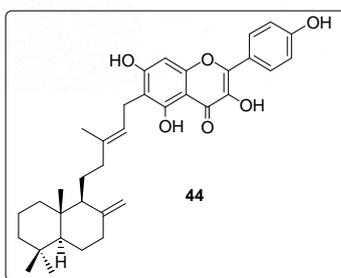
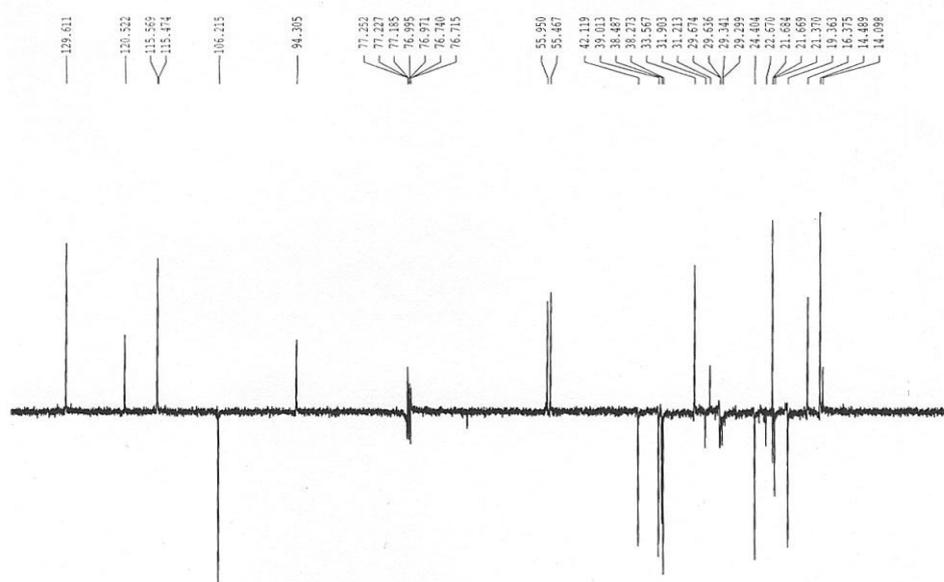


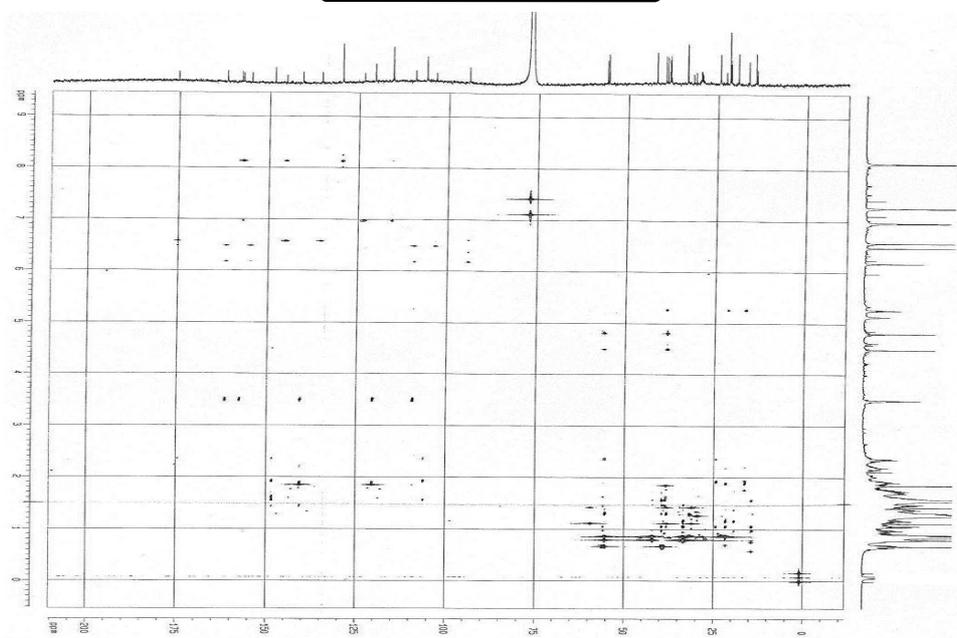
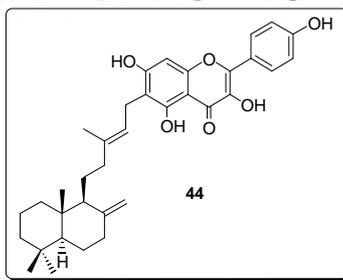
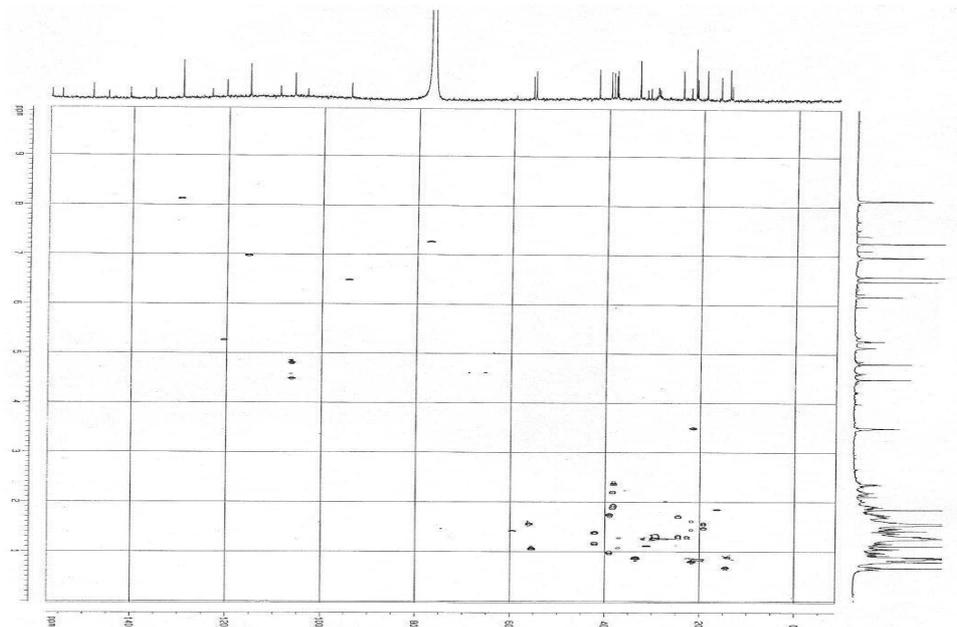




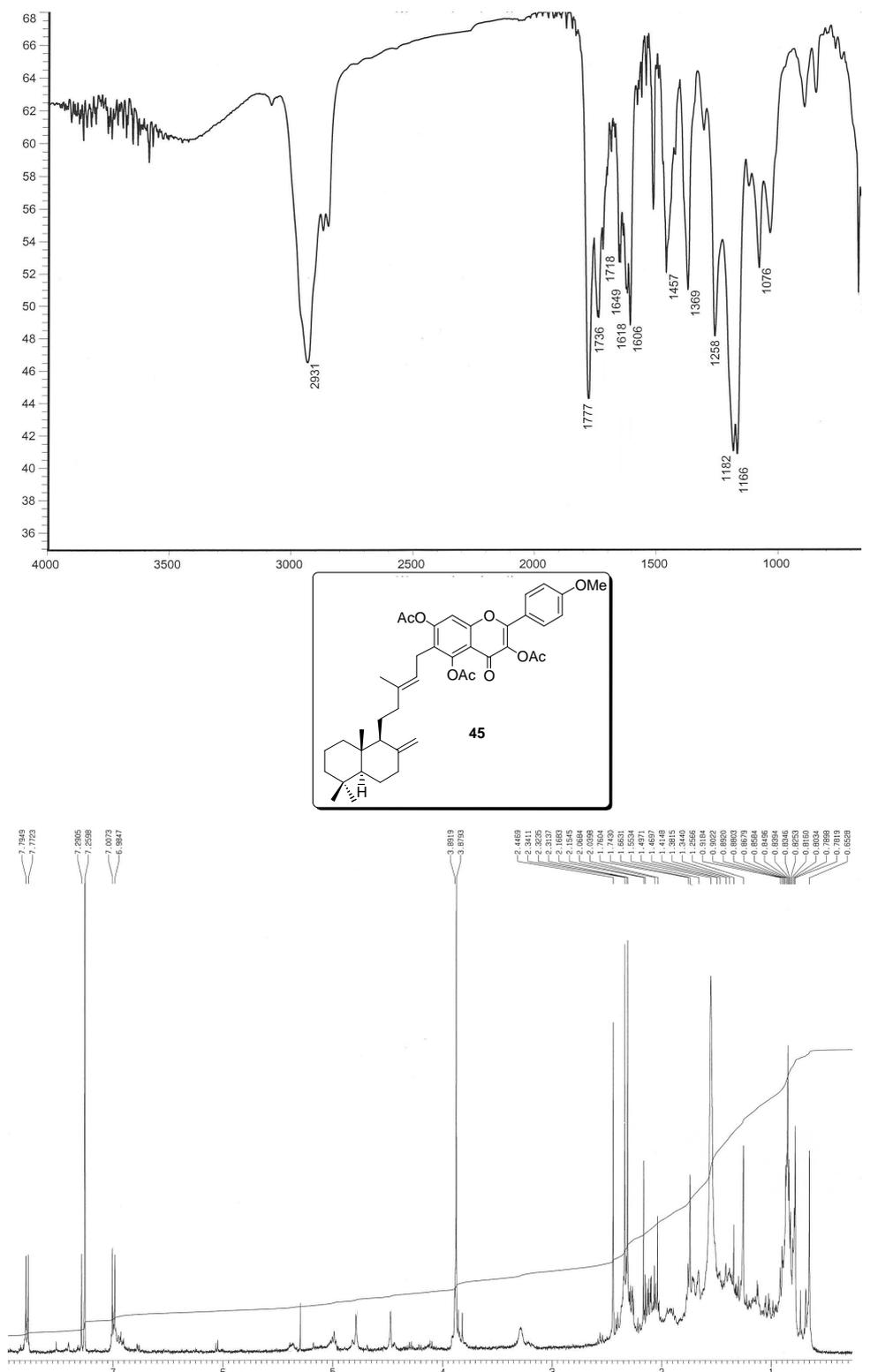


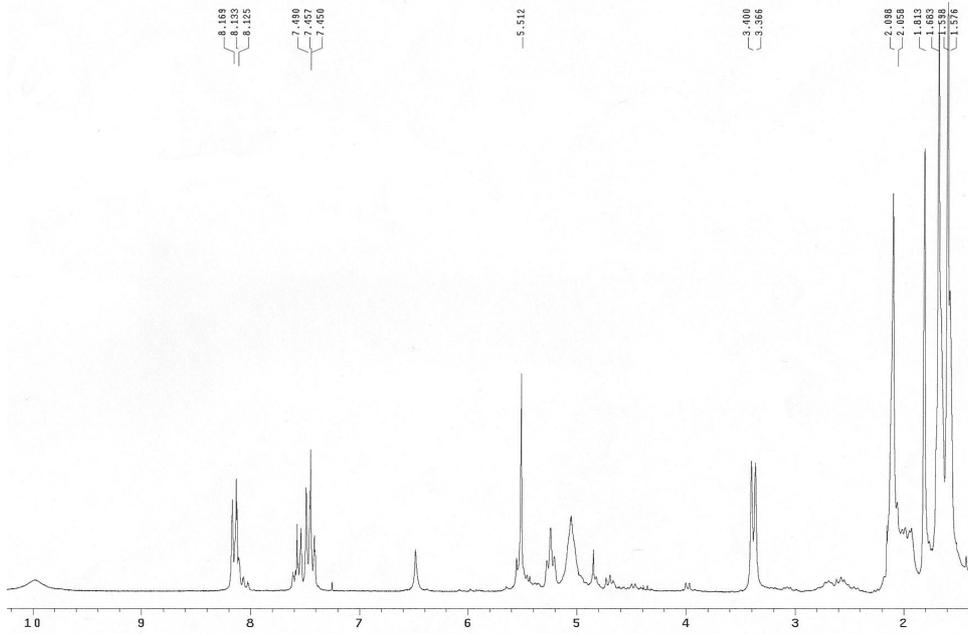
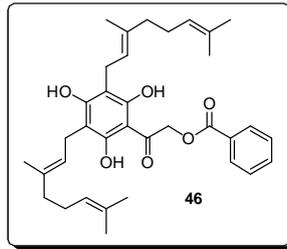
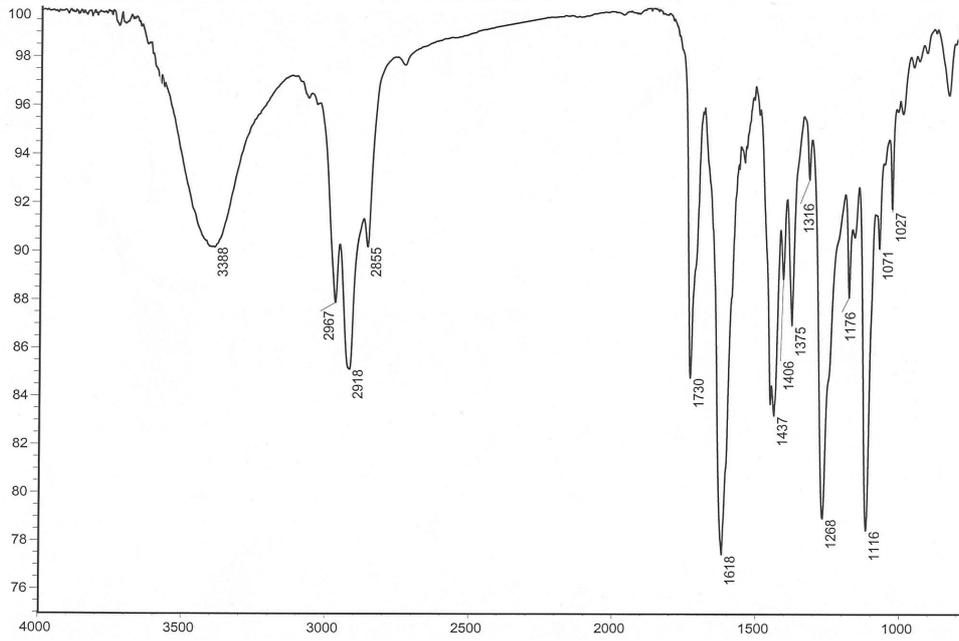


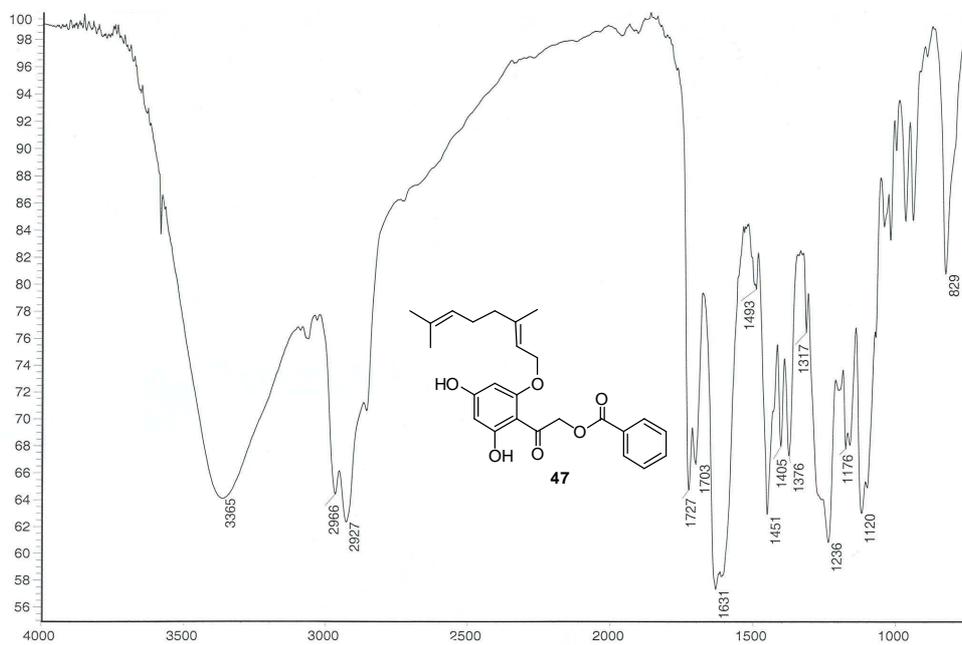
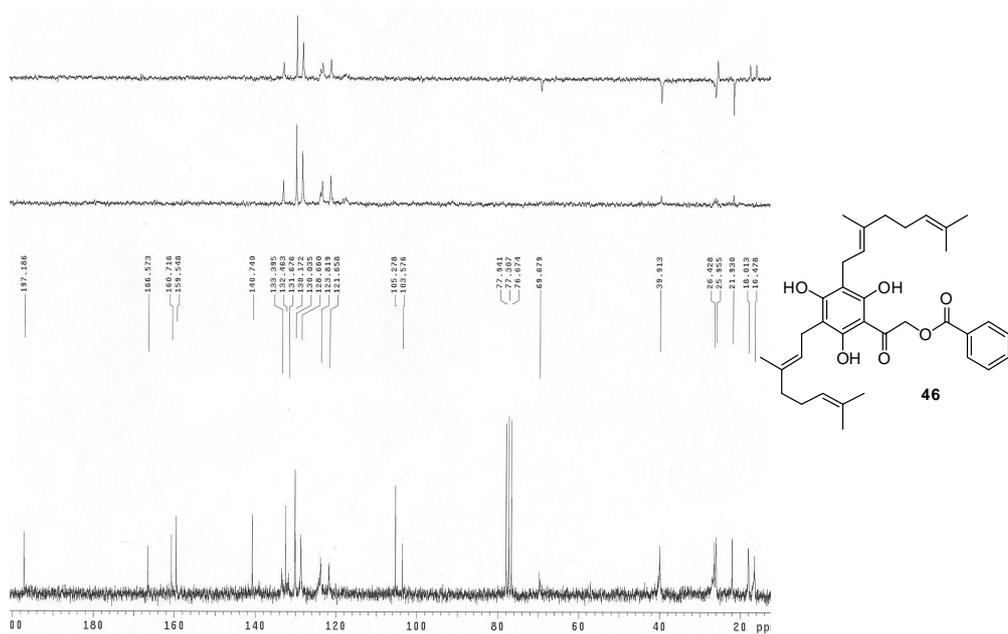


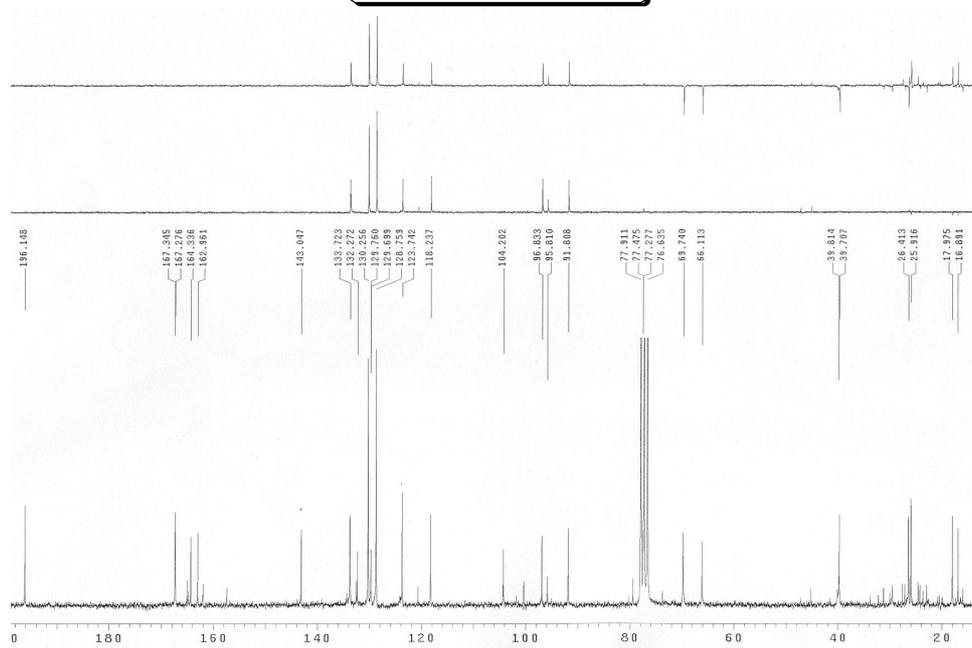
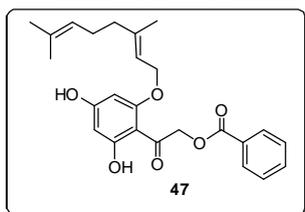
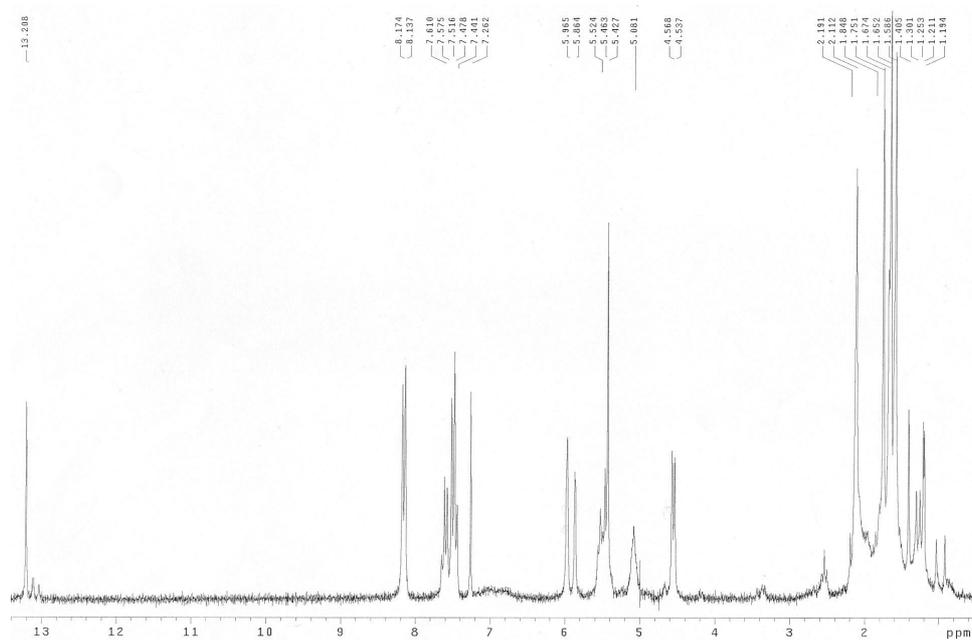


Espetroscopía

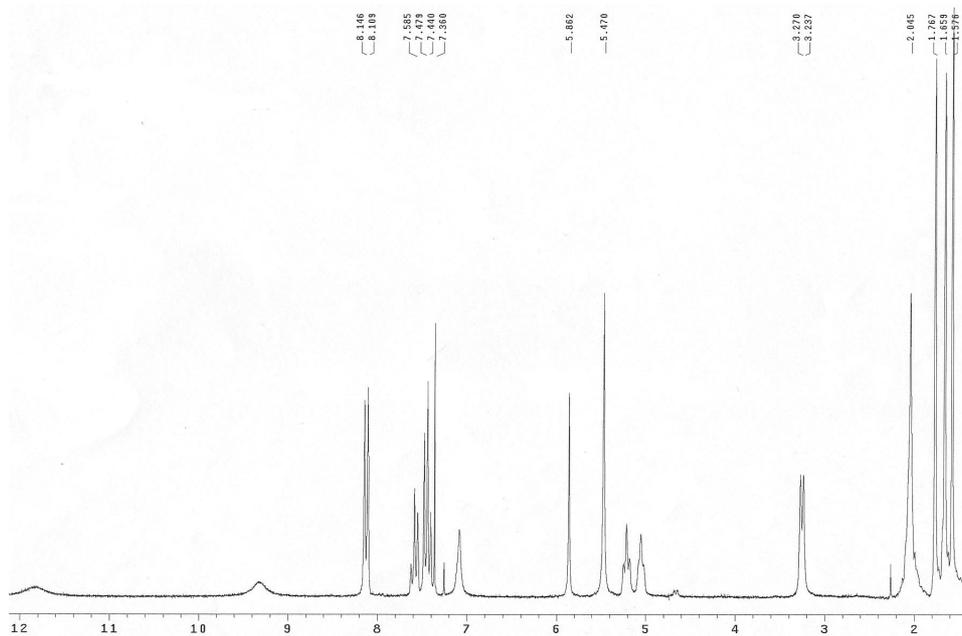
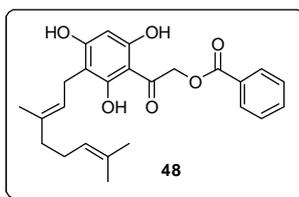
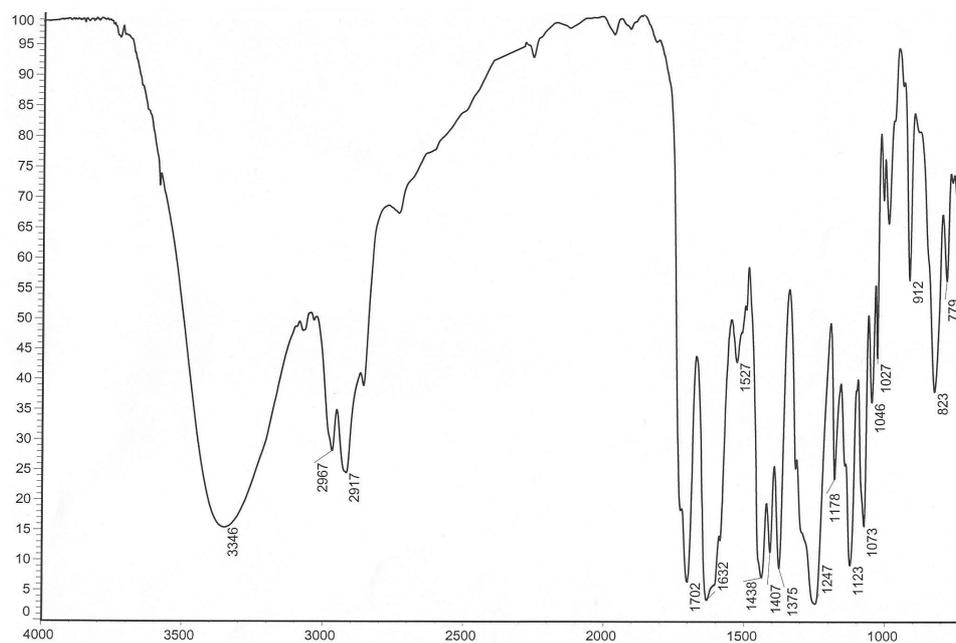


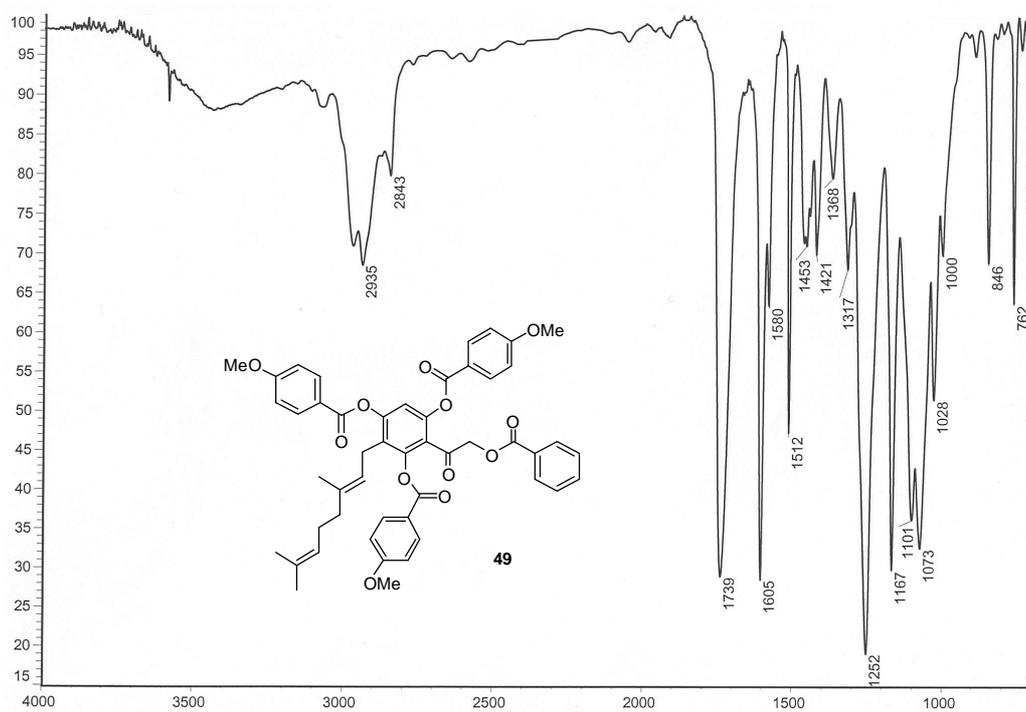
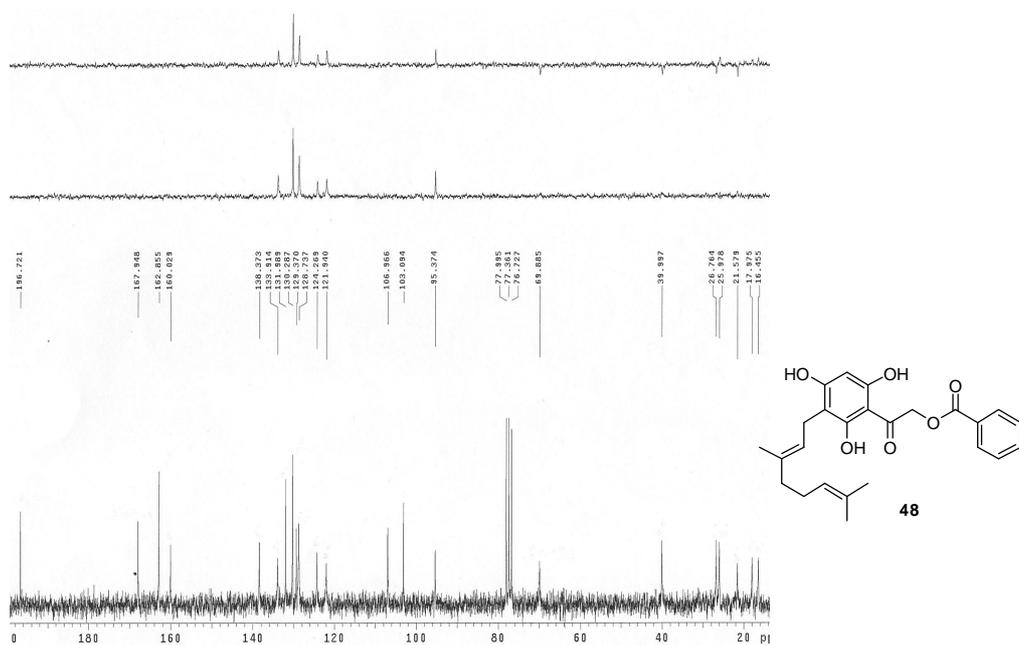


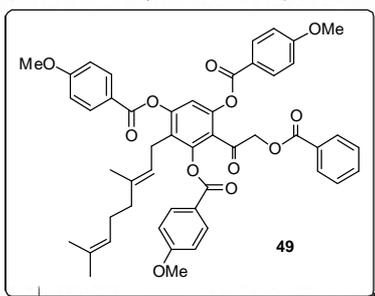
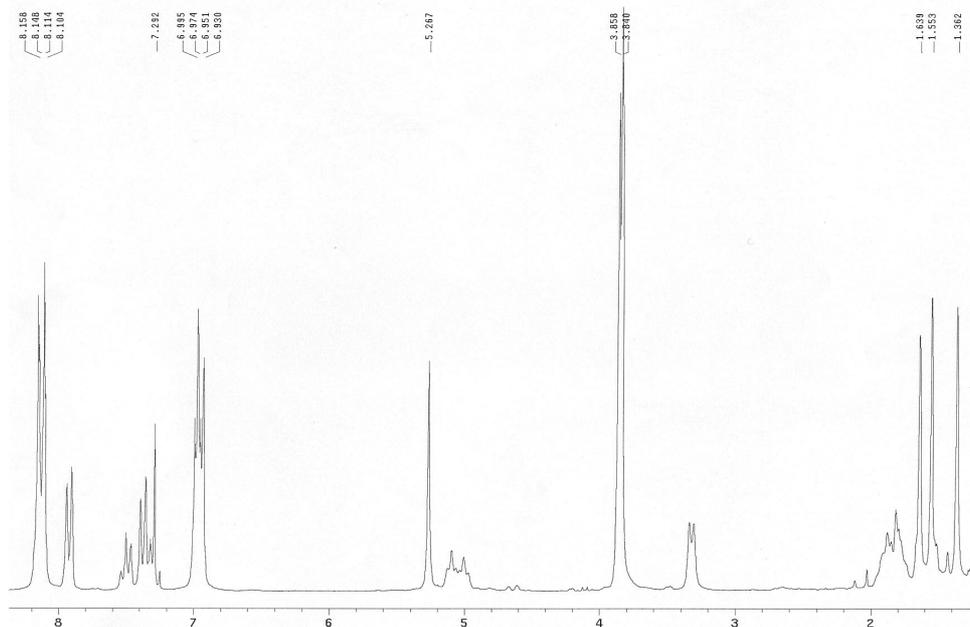


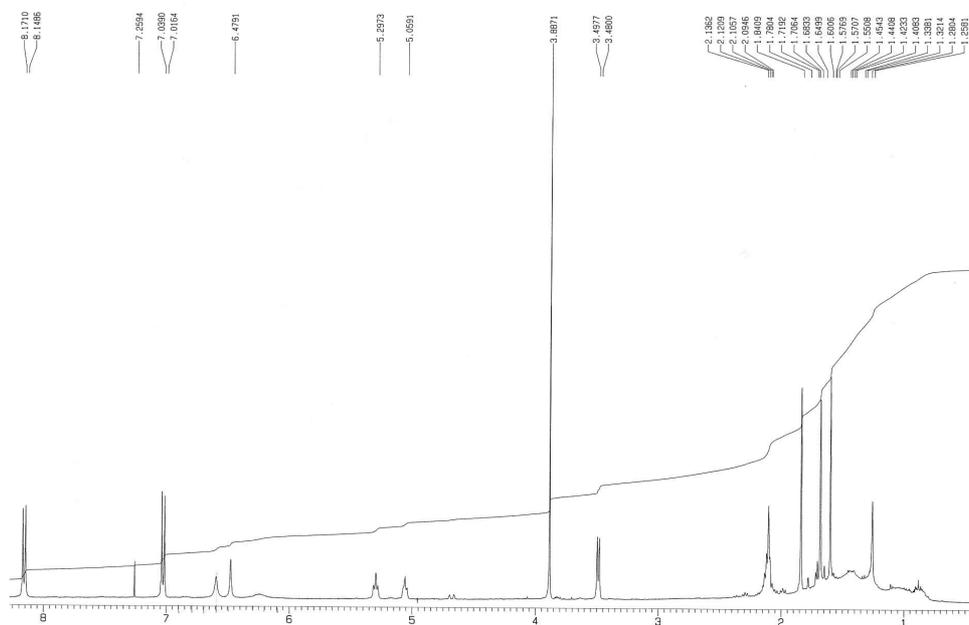
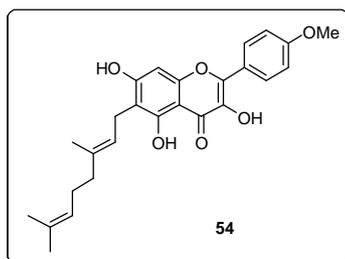
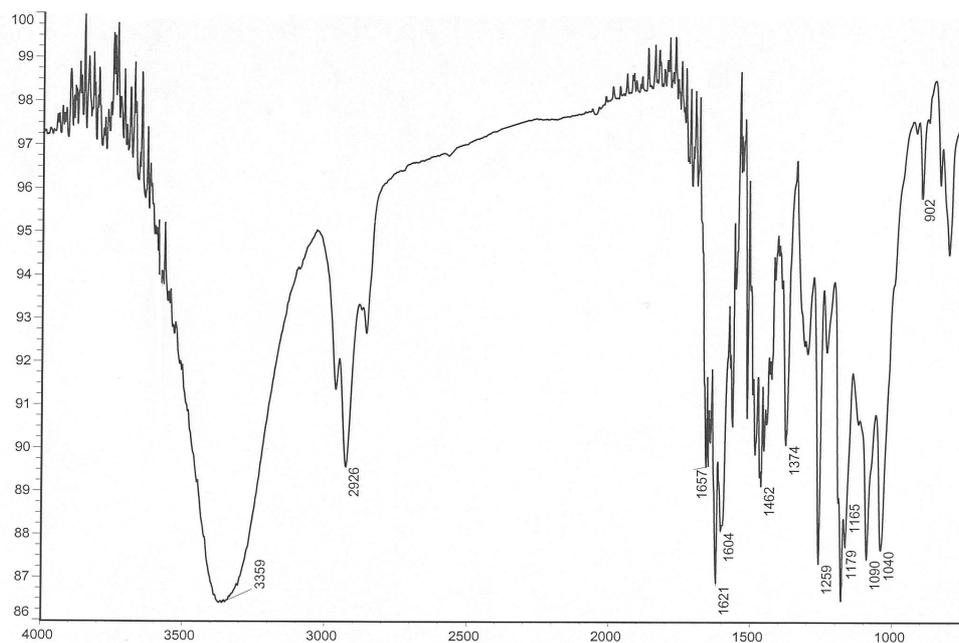


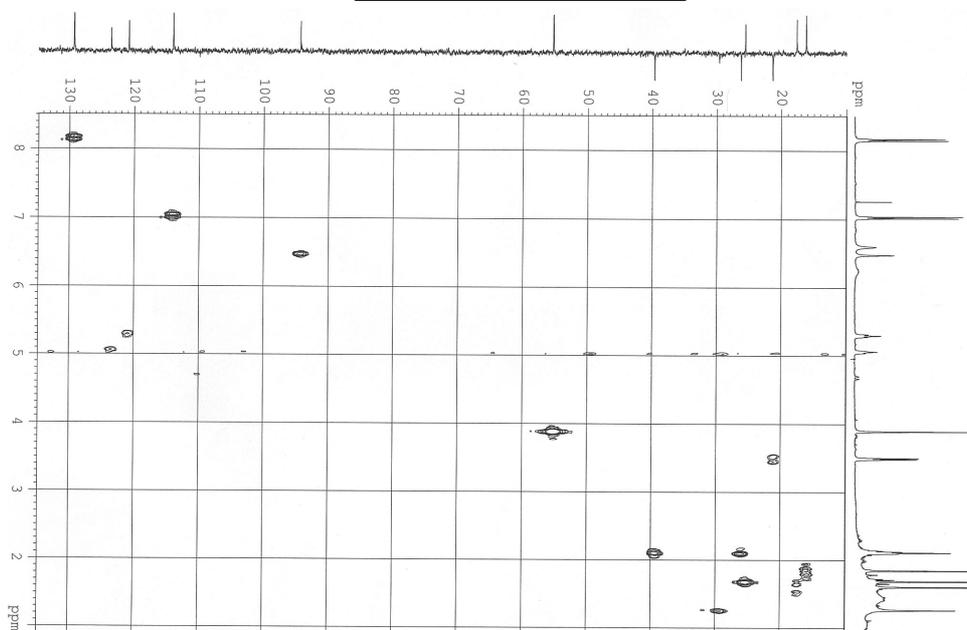
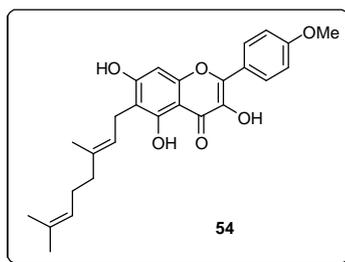
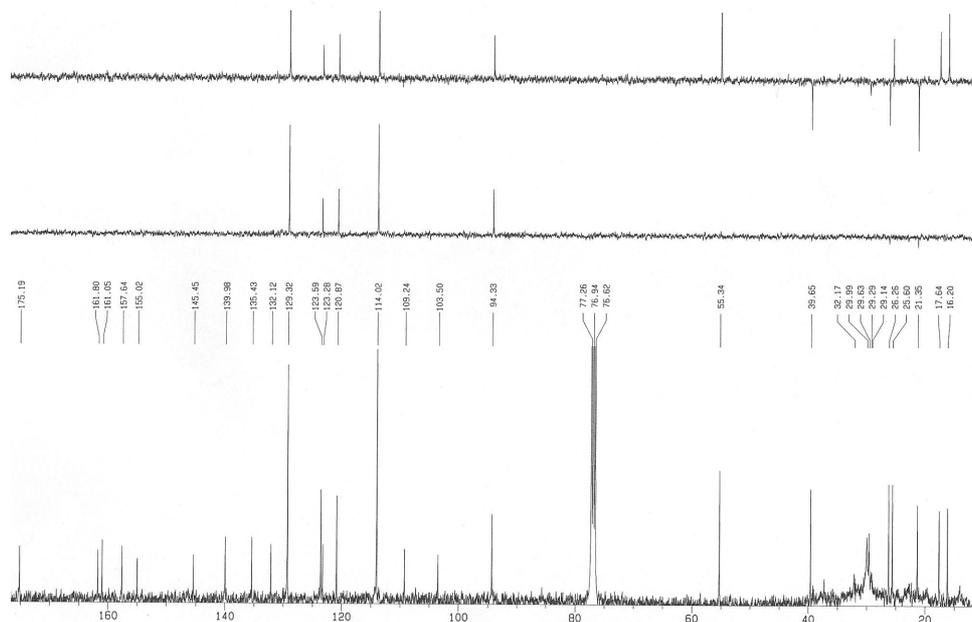
*Espectroscopía*

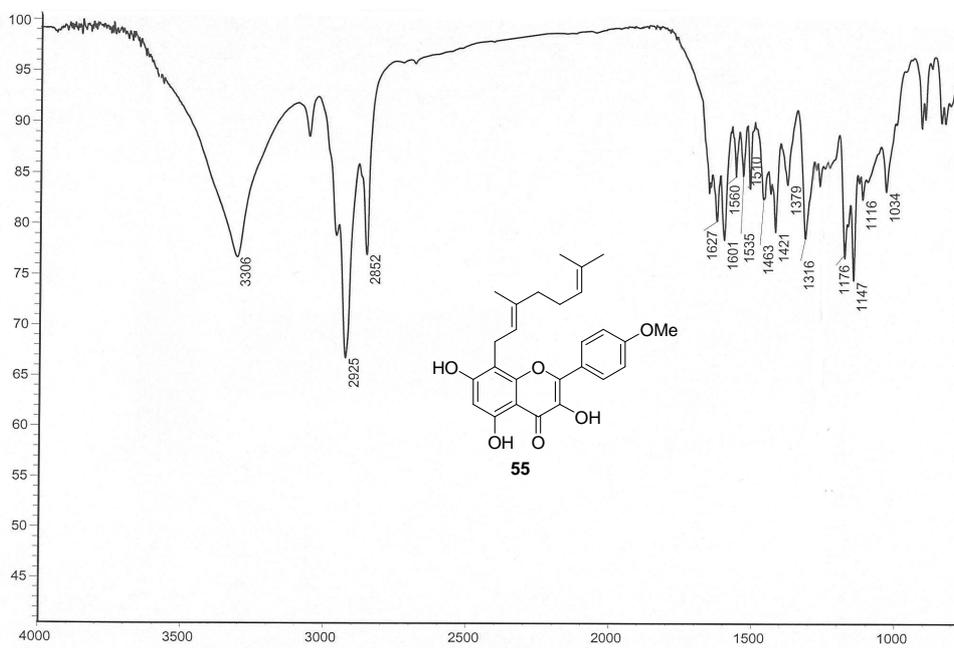
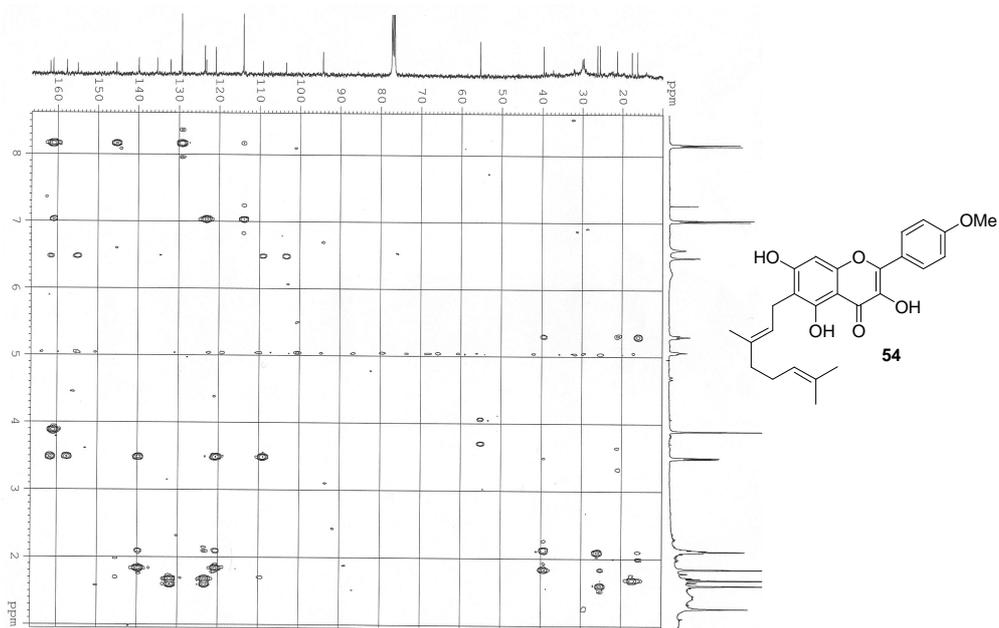




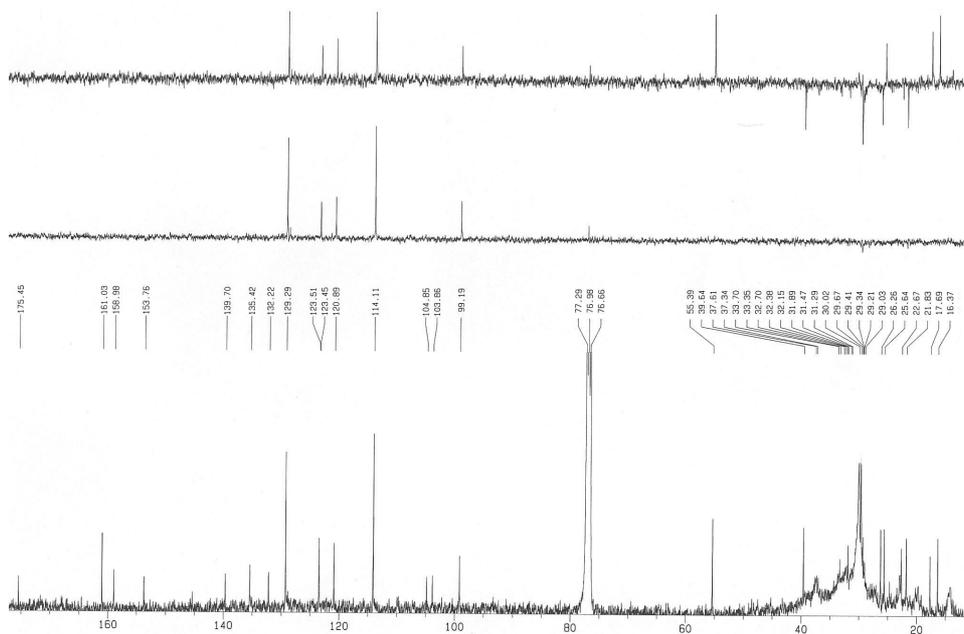
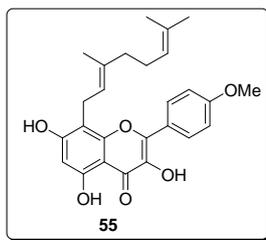
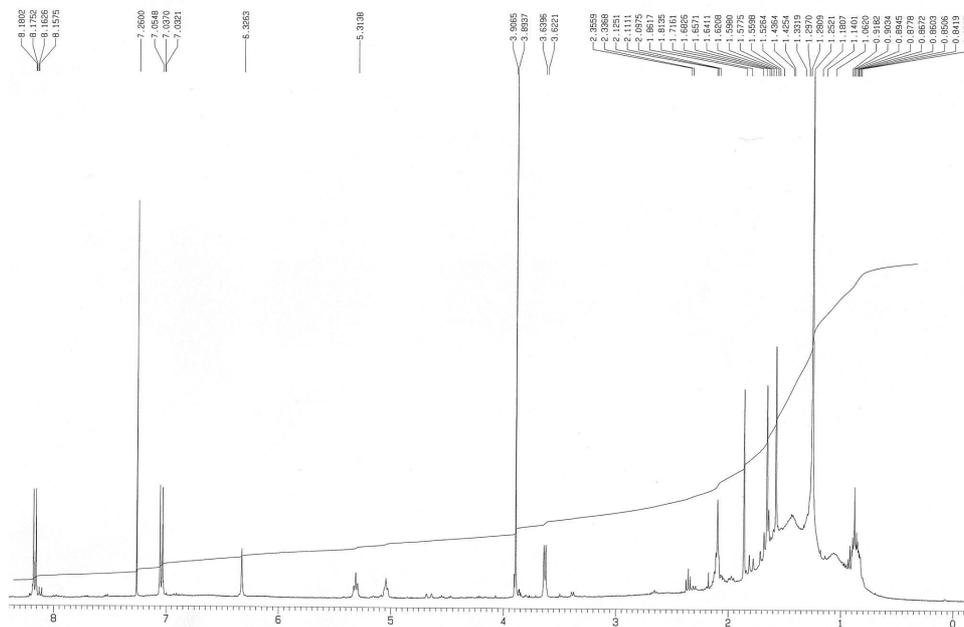


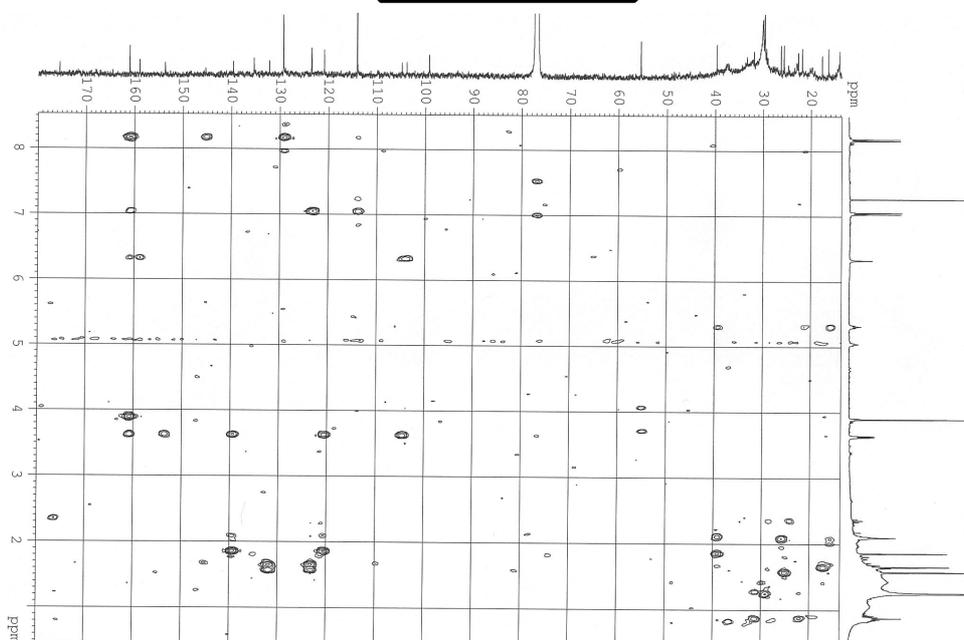
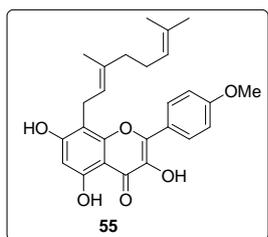
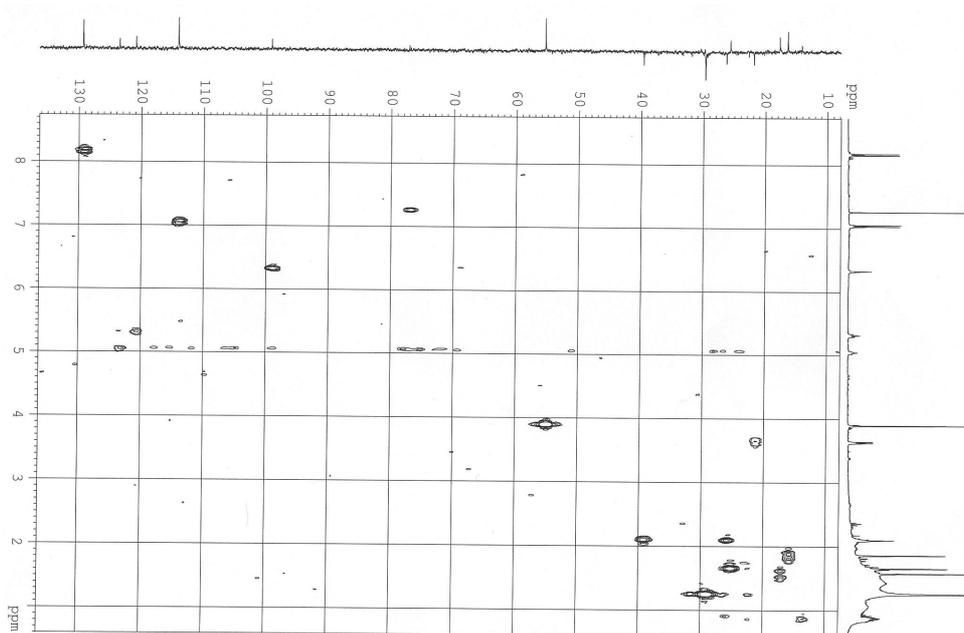




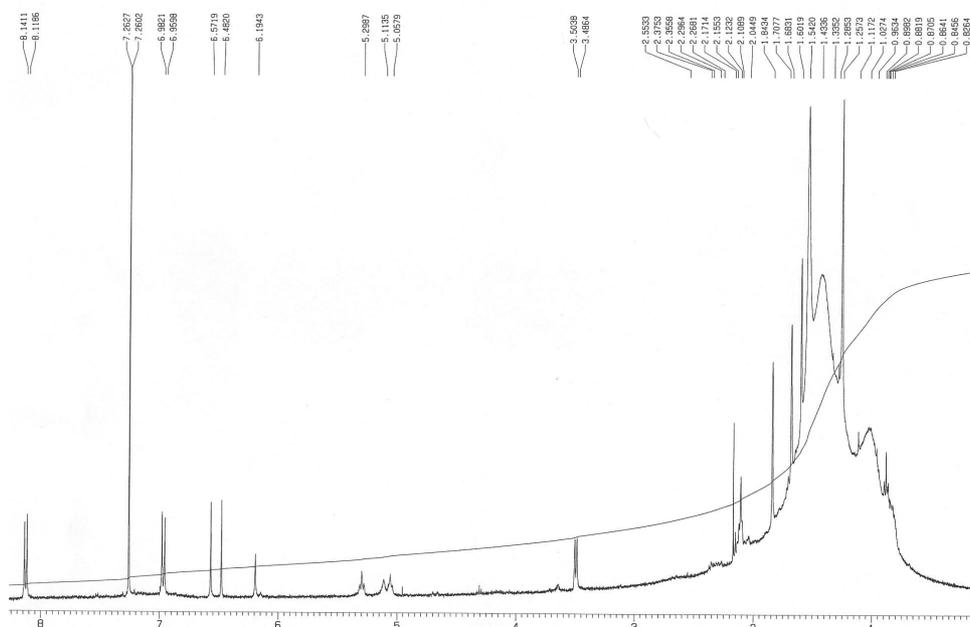
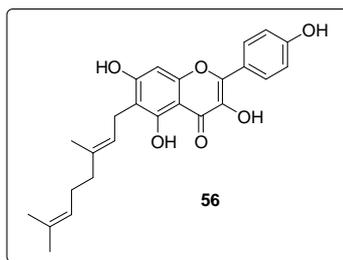
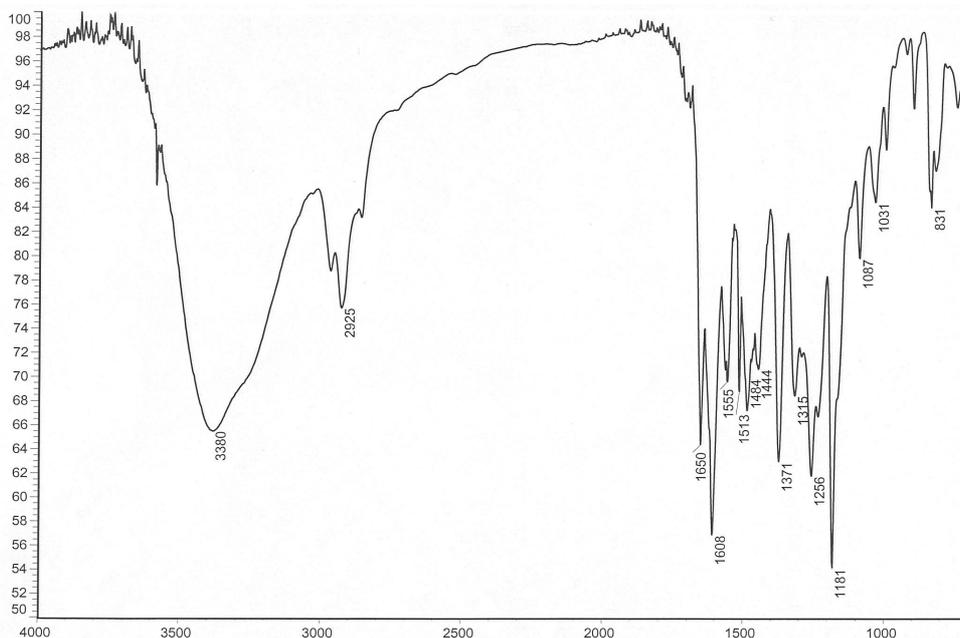


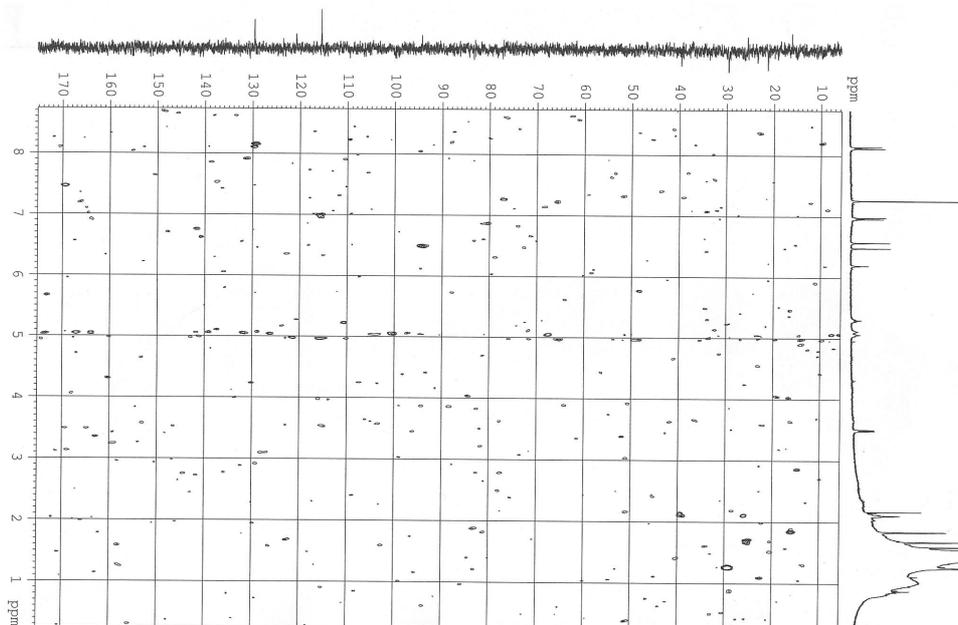
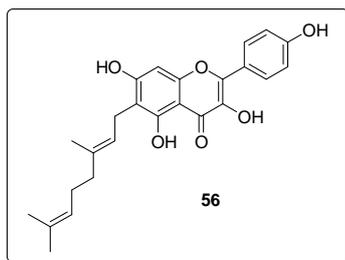
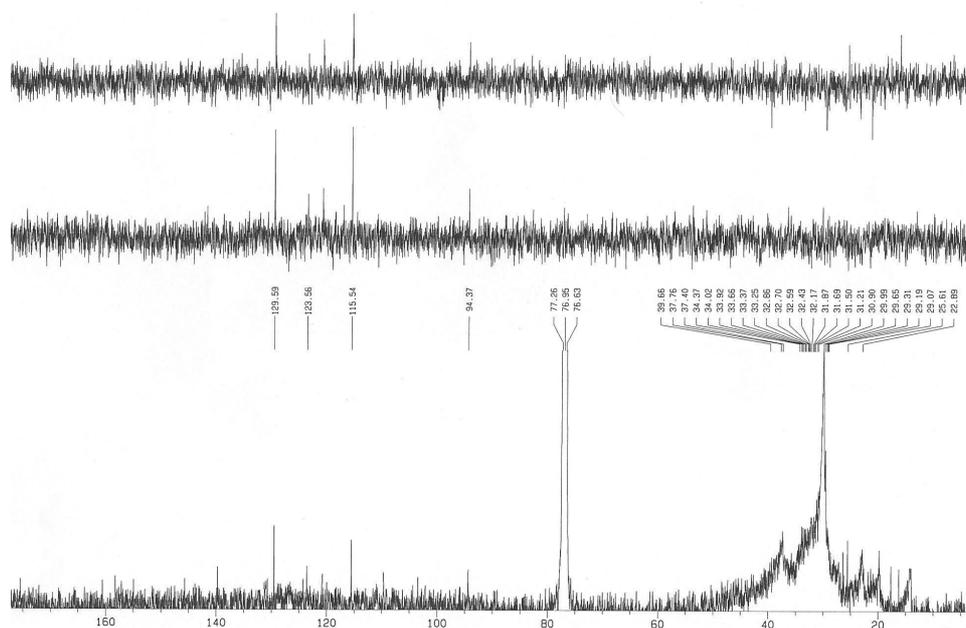
*Espectroscopía*

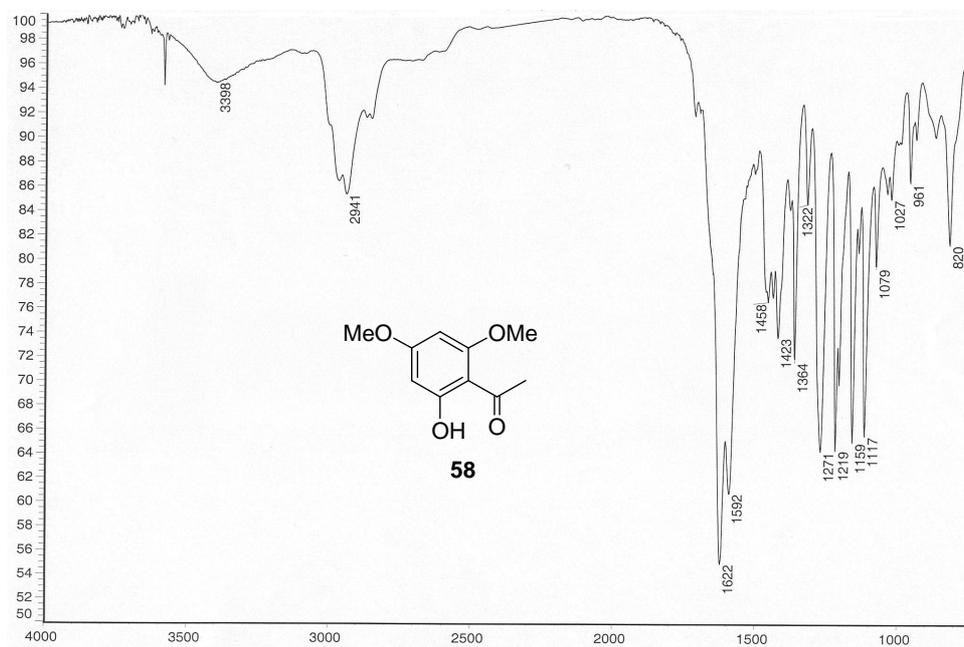
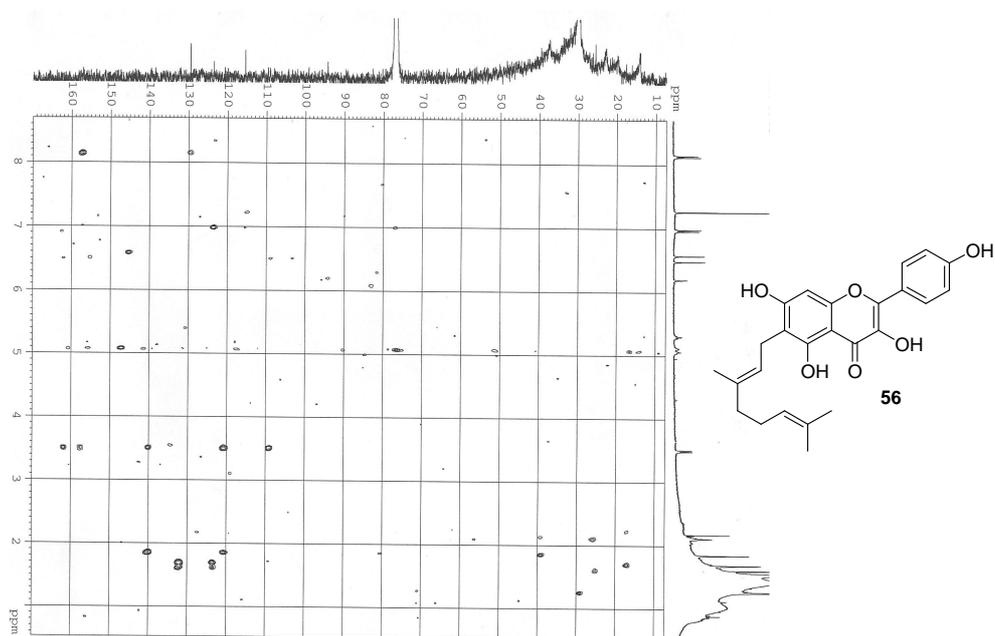


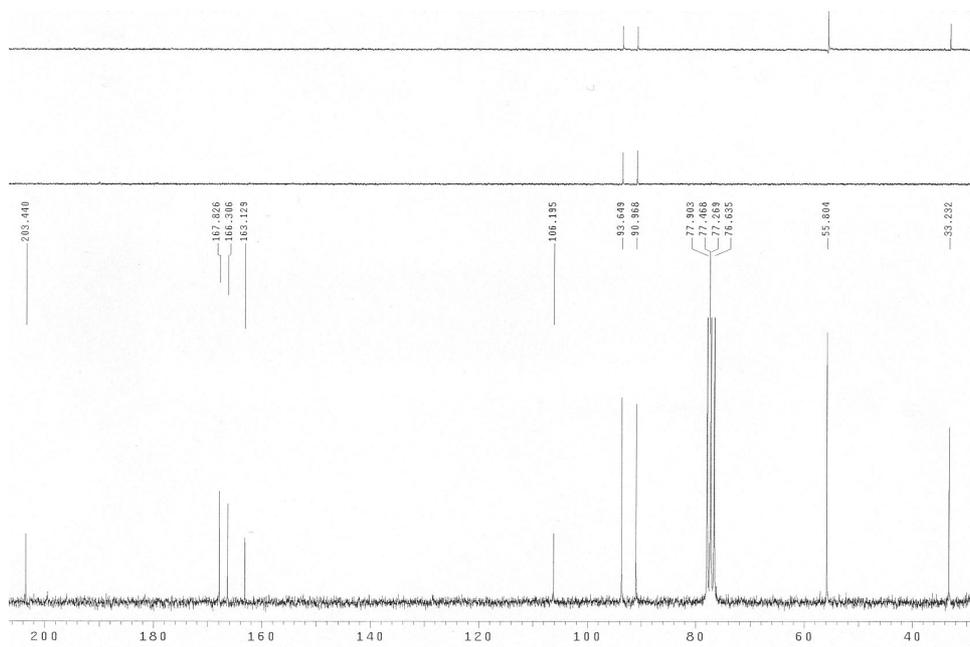
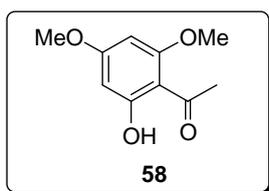
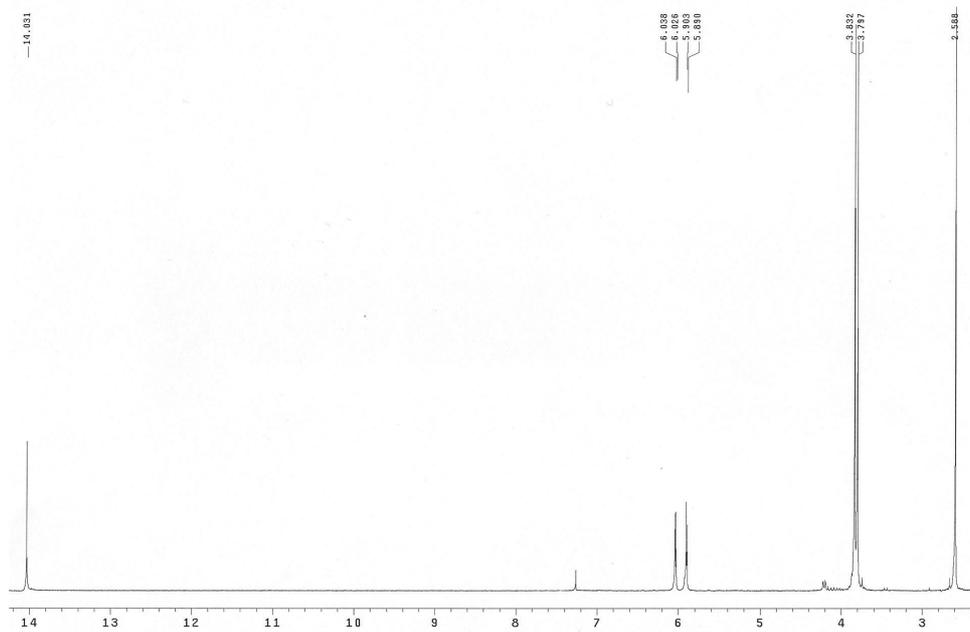


Espectroscopía

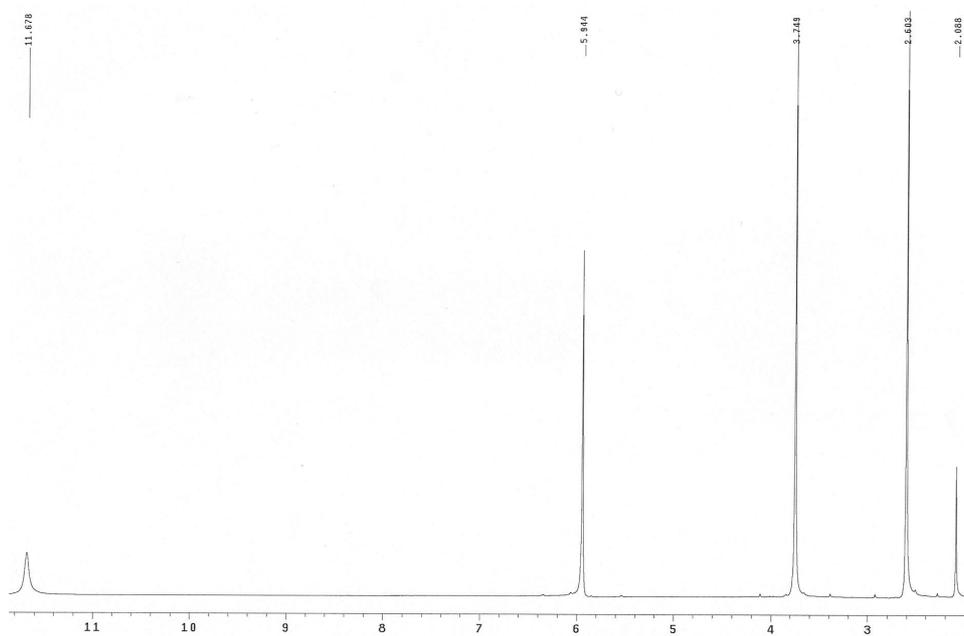
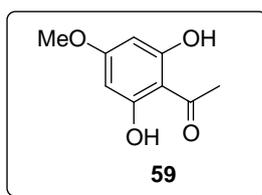
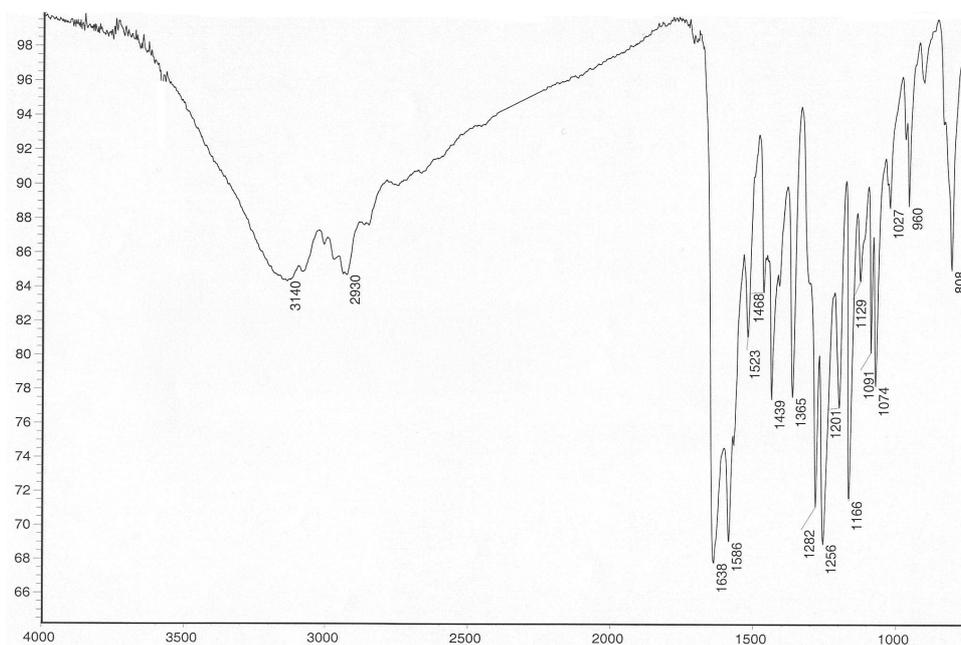


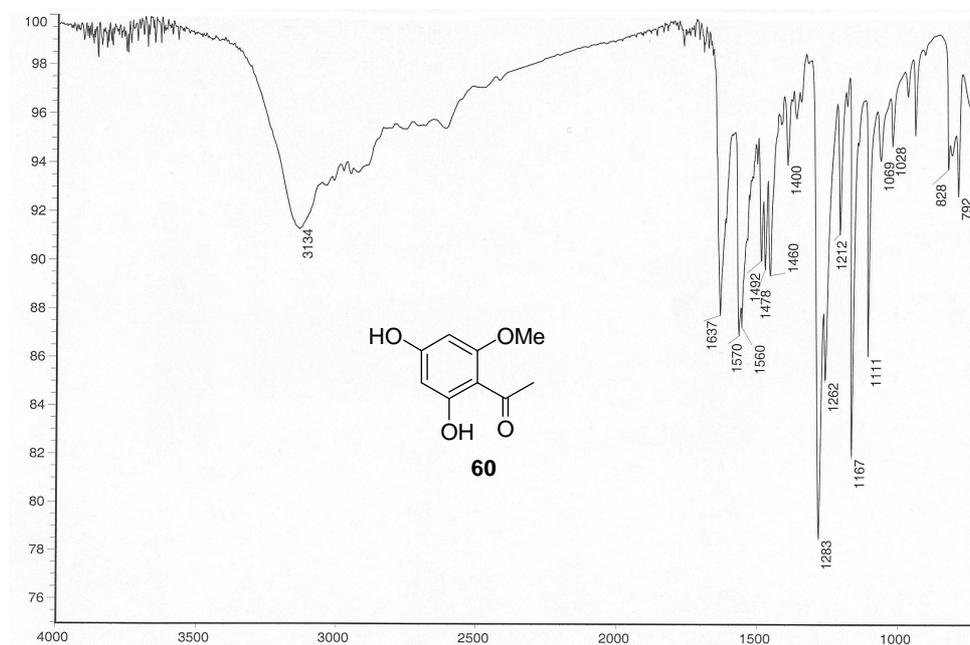
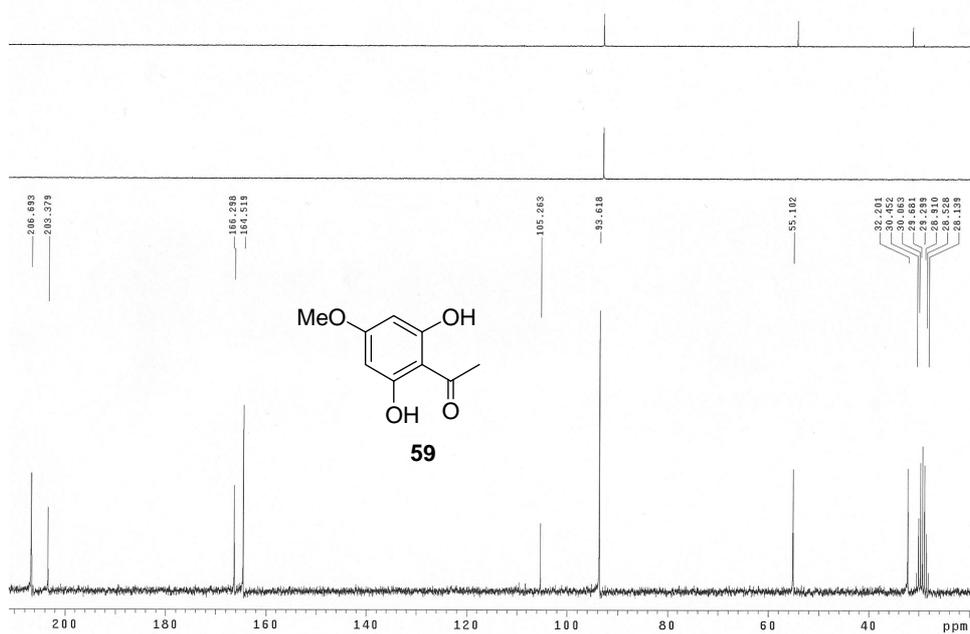


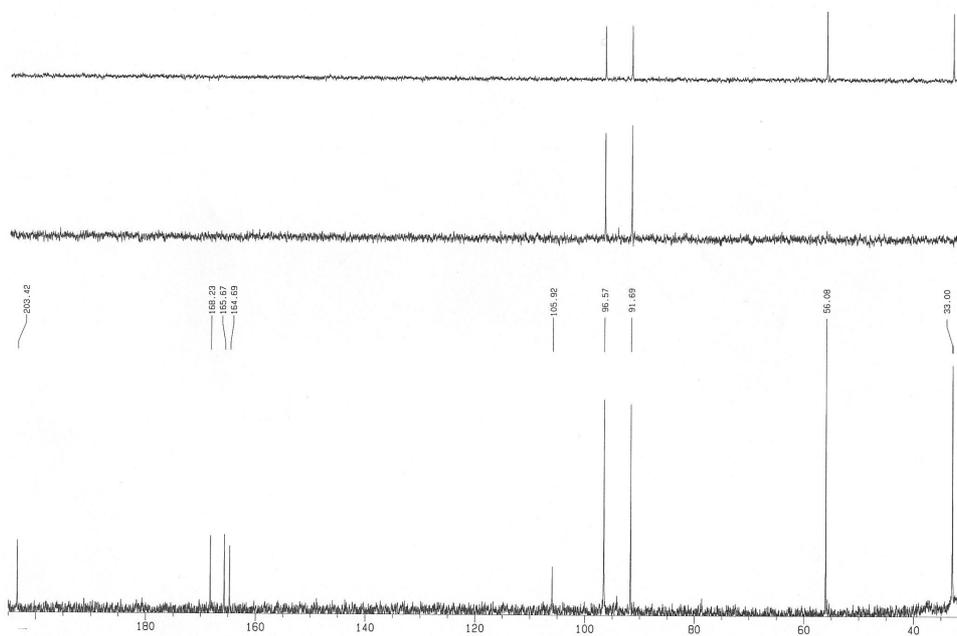
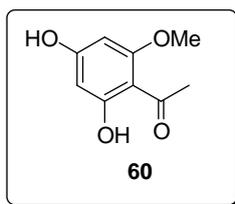
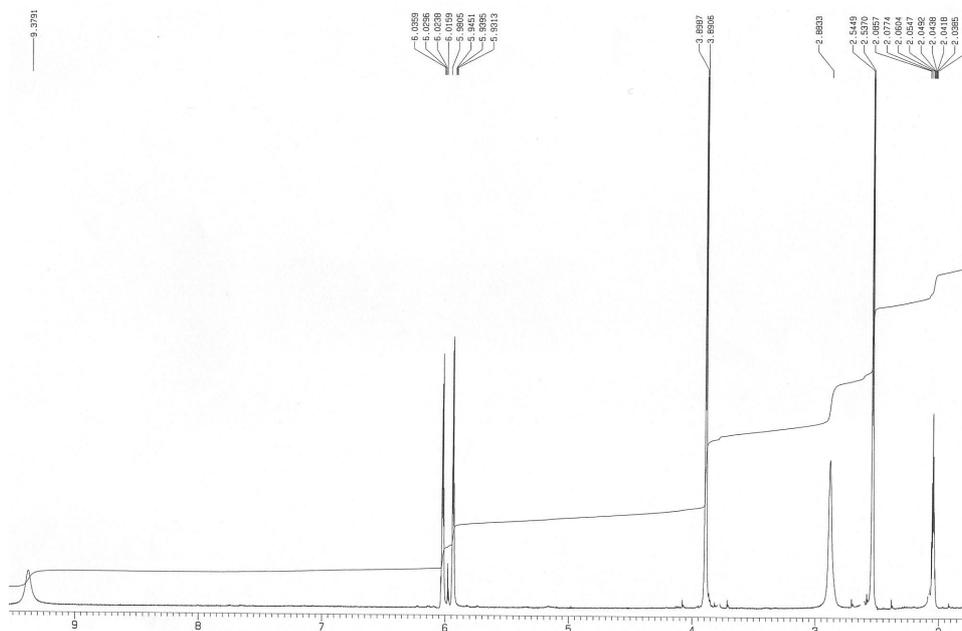


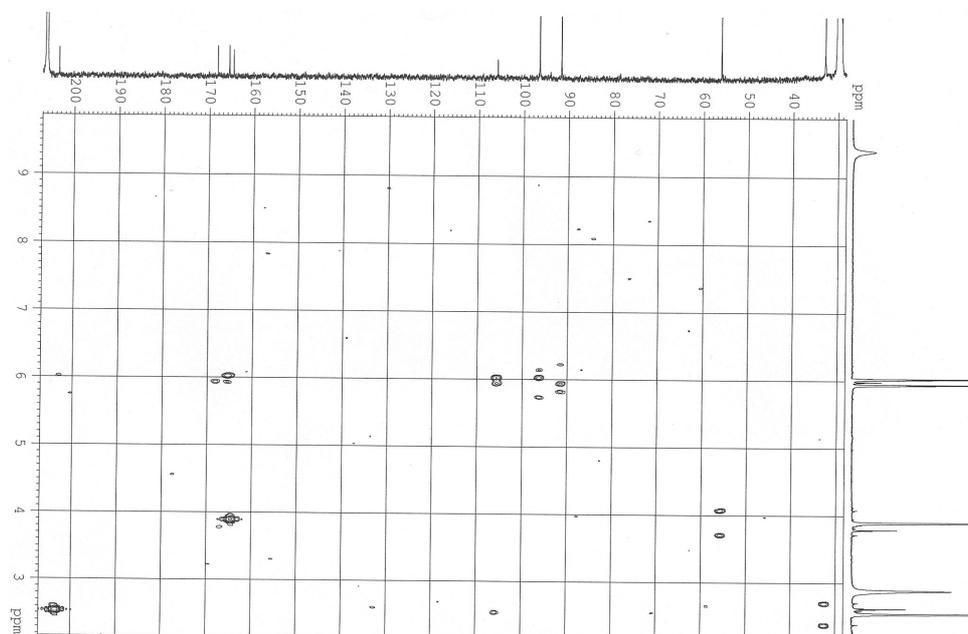
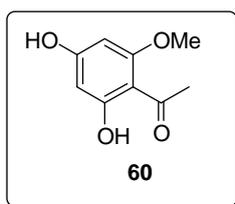
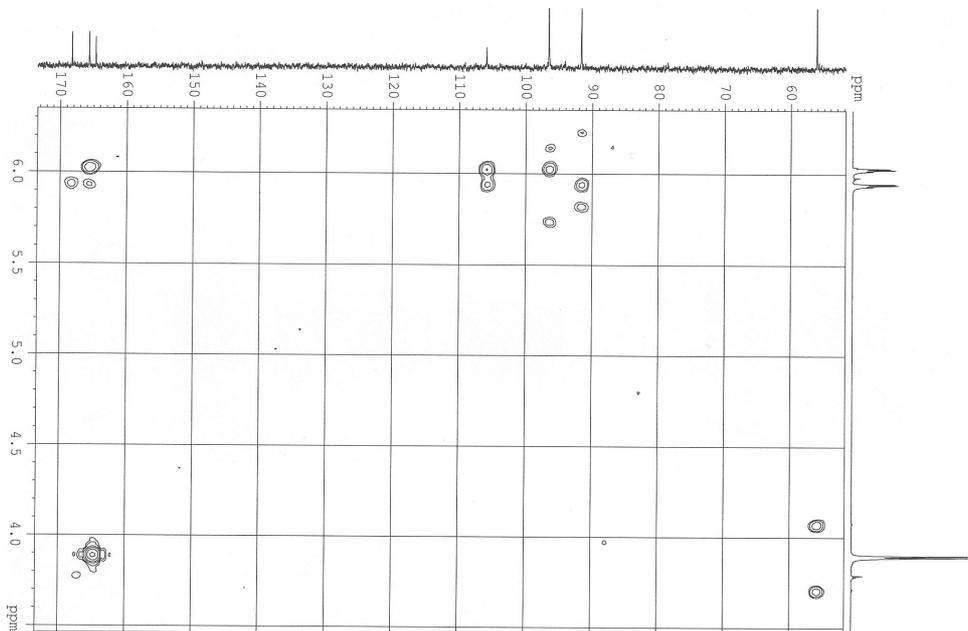


*Espectroscopía*

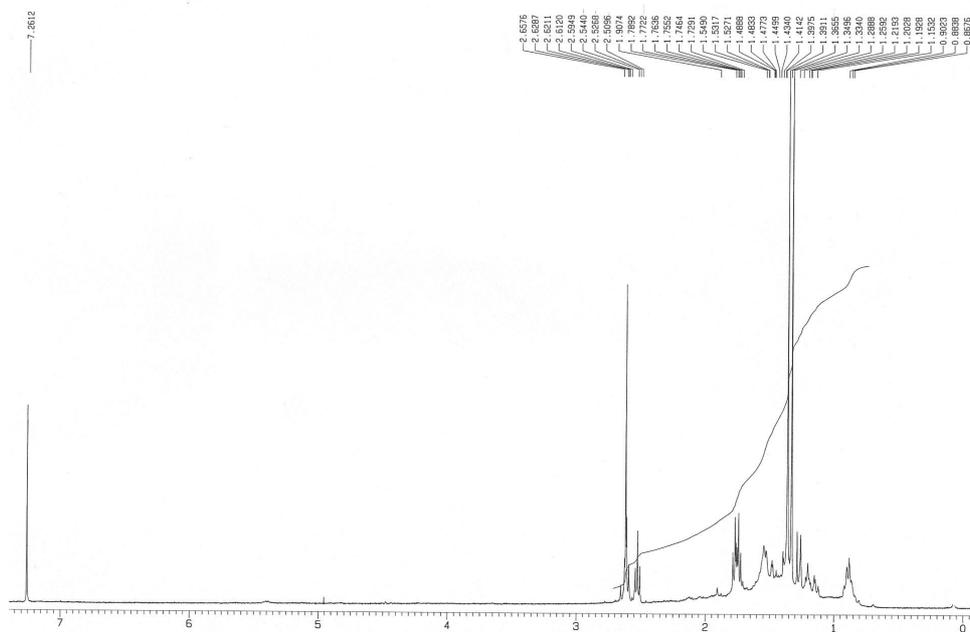
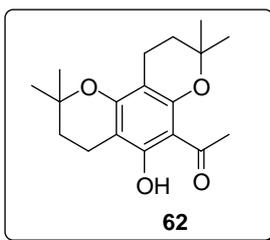
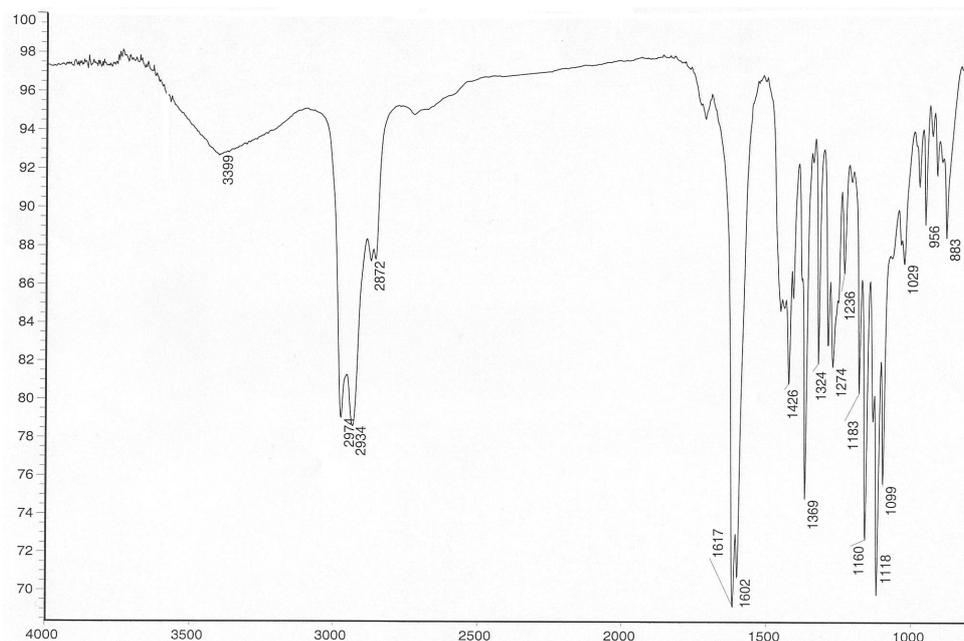


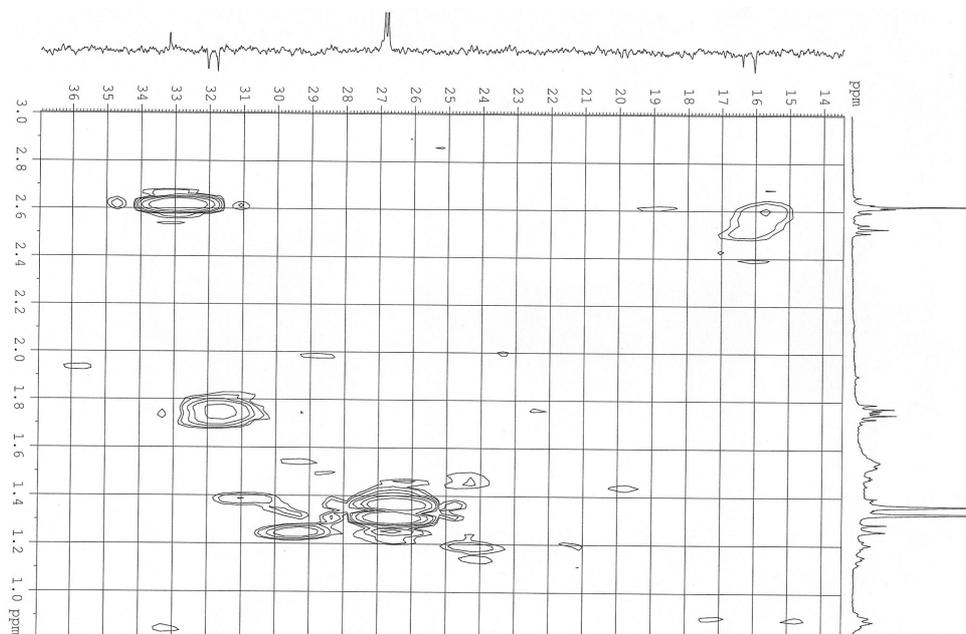
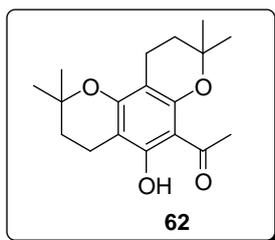
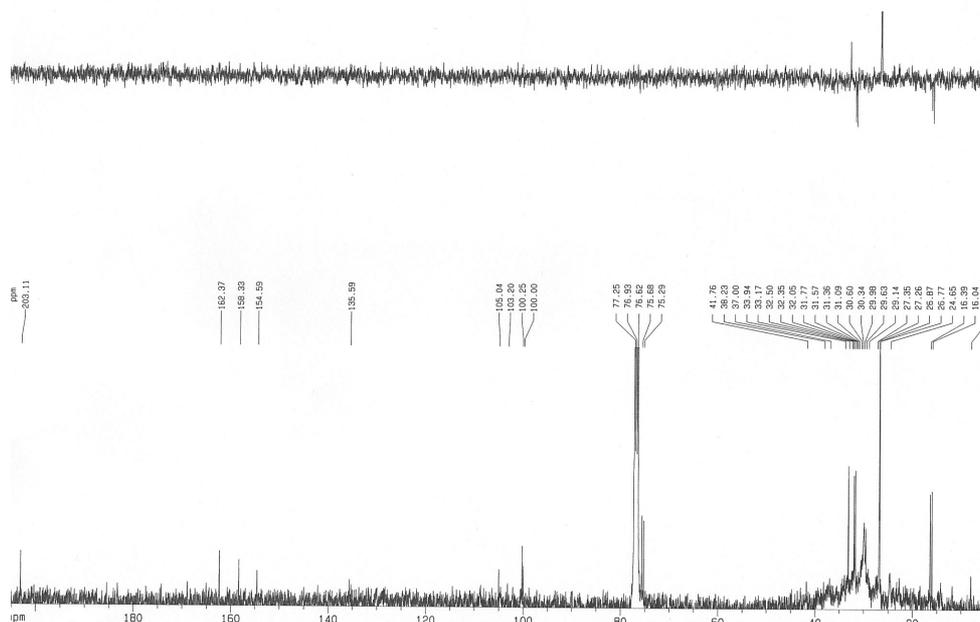


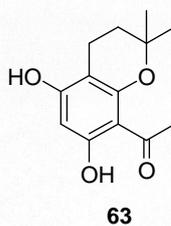
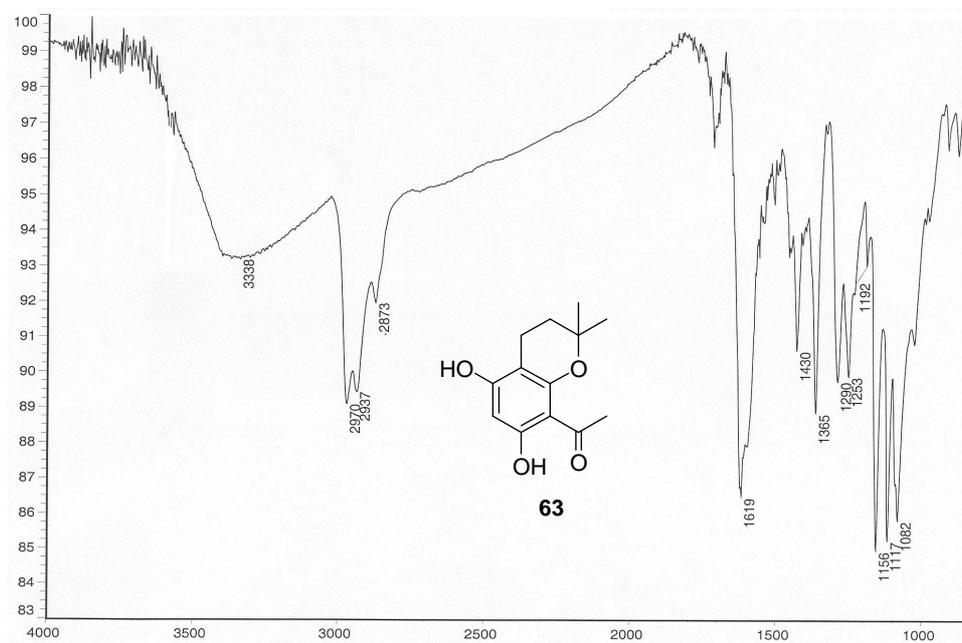
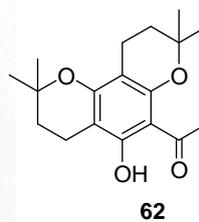
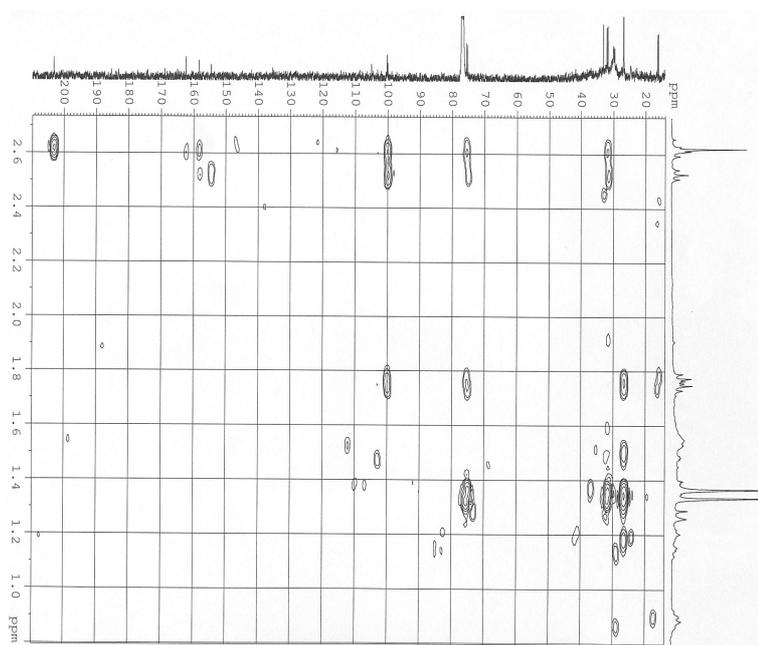


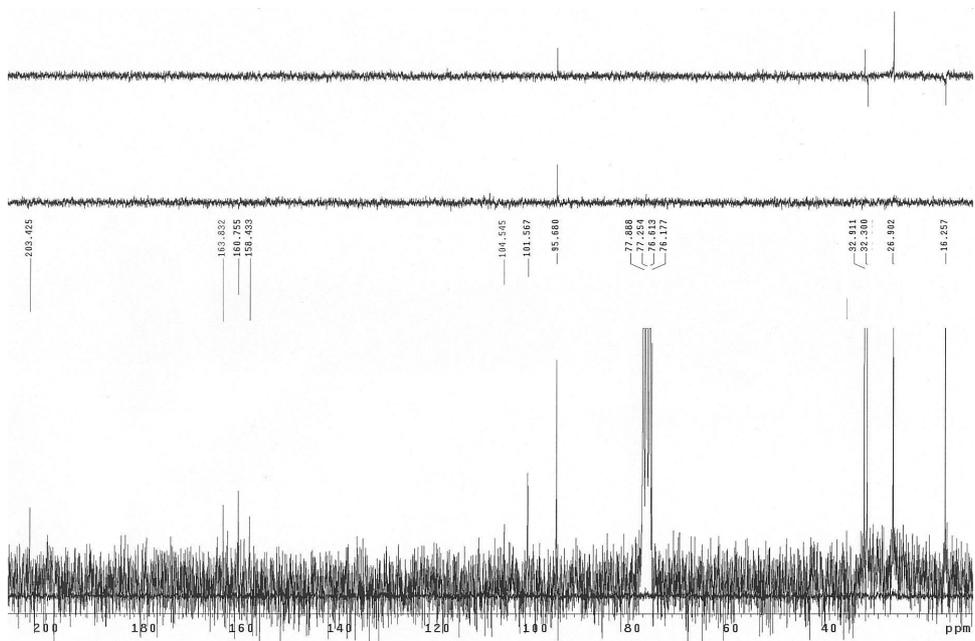
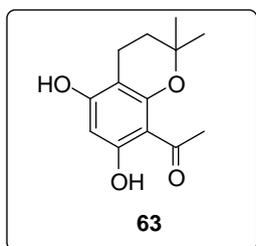
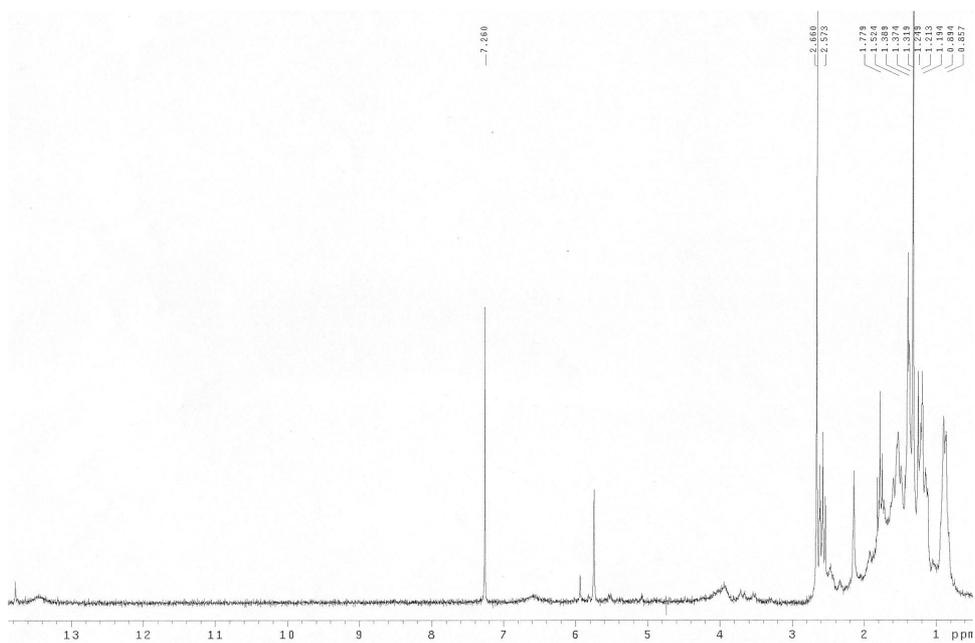


*Espectroscopía*

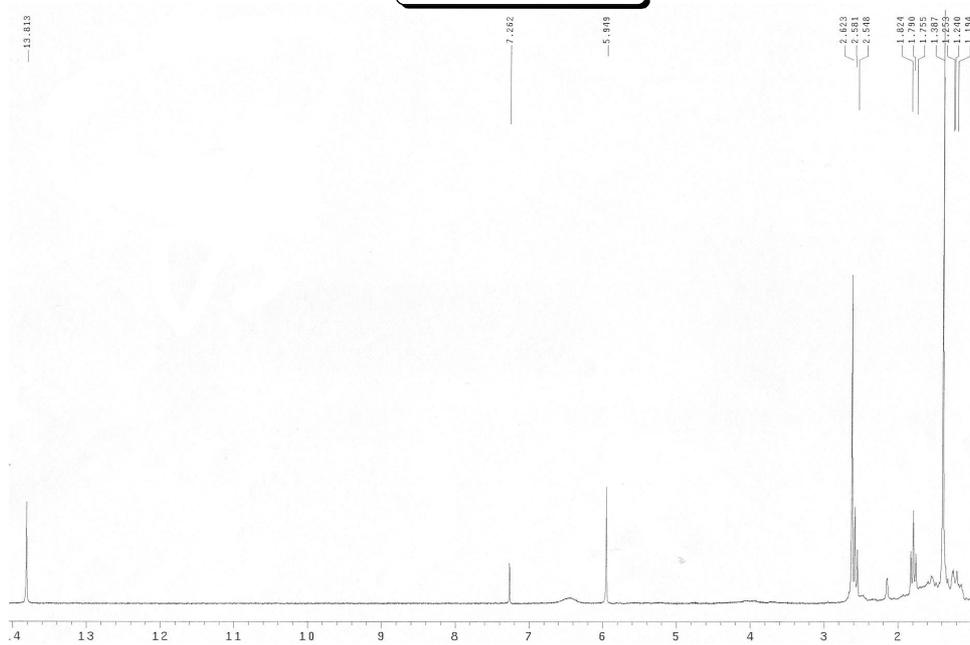
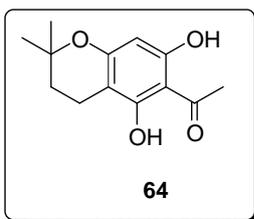
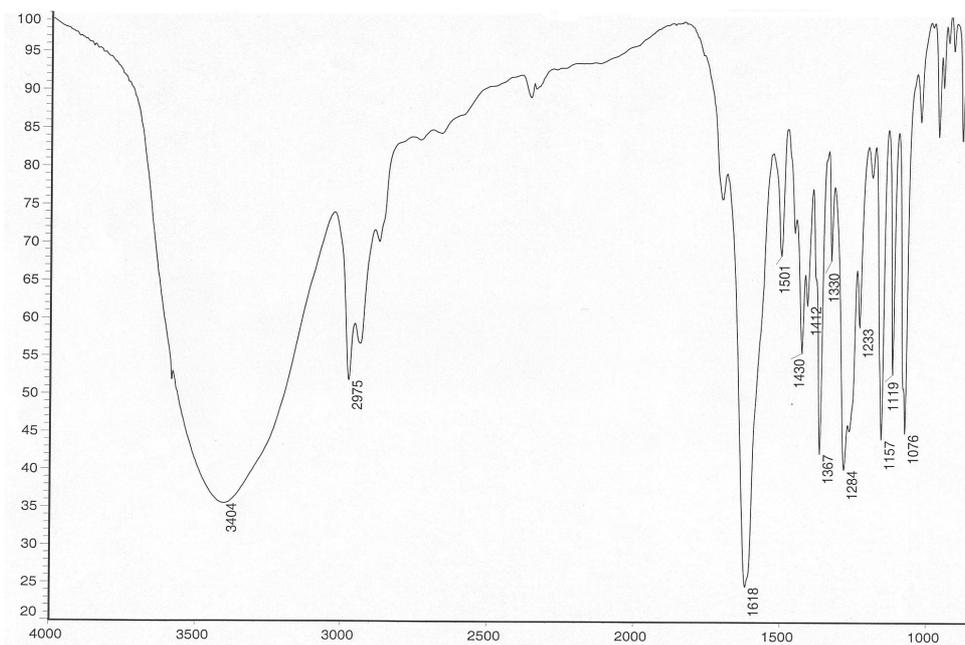


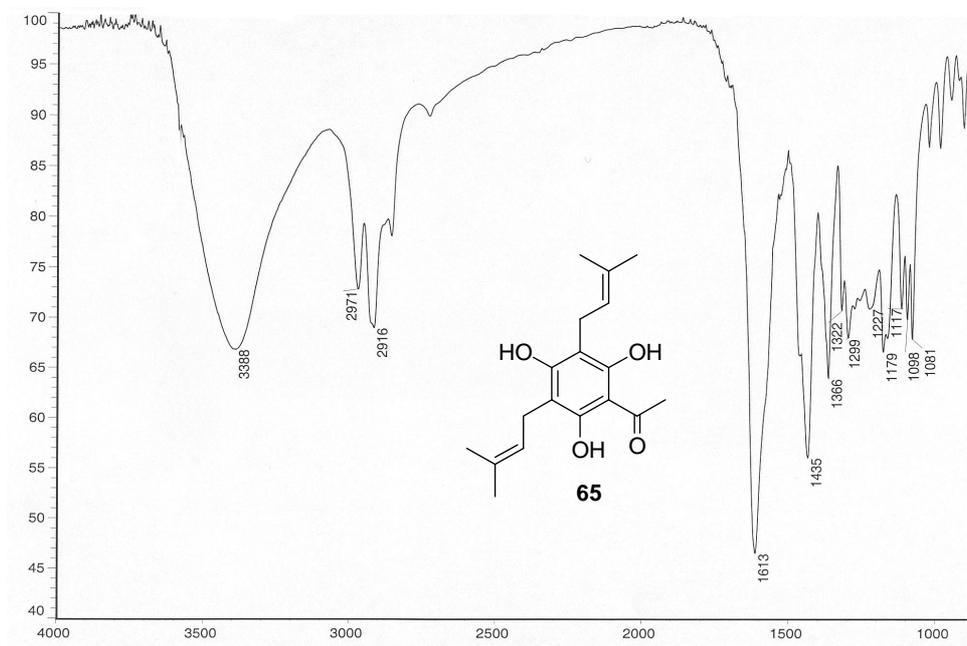
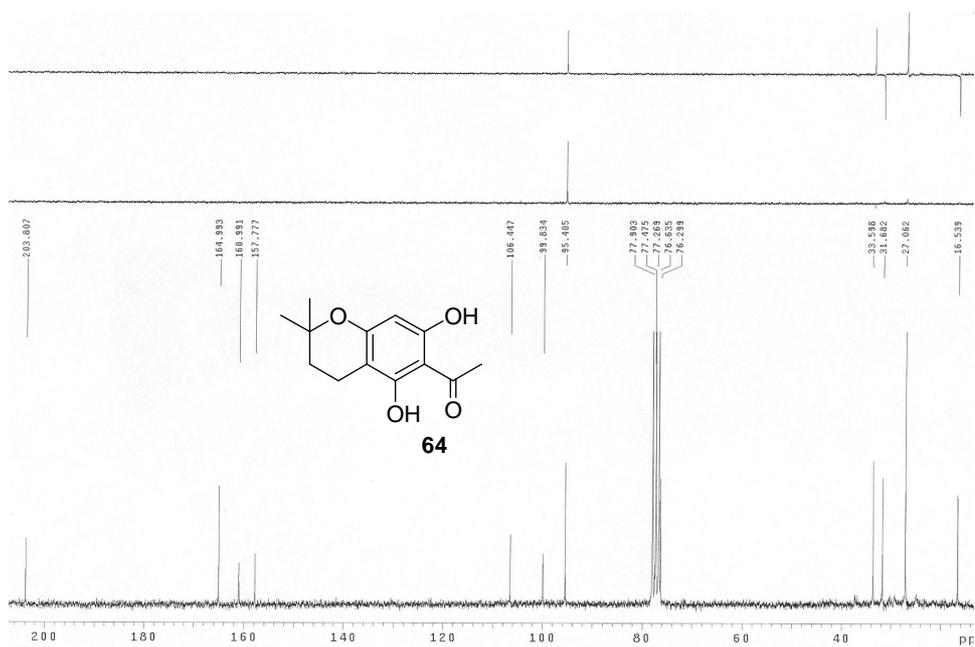


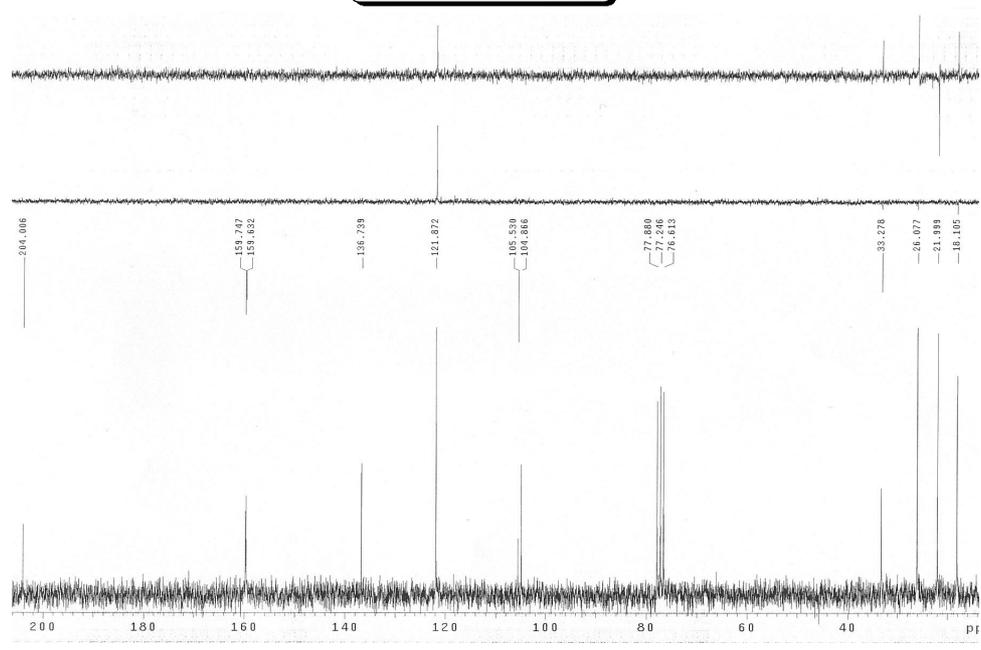
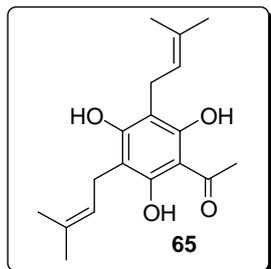
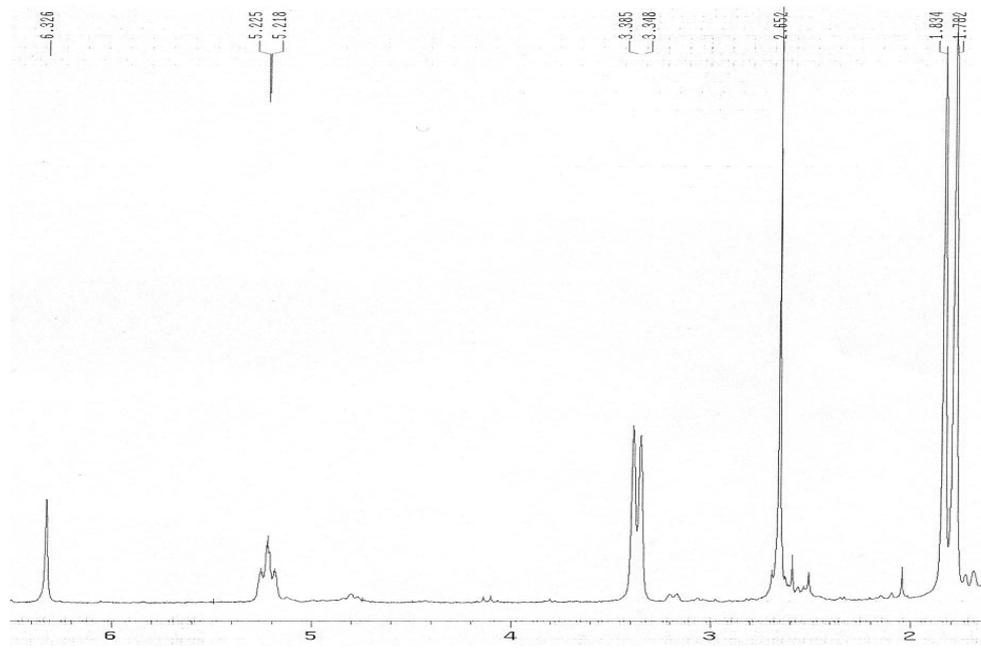


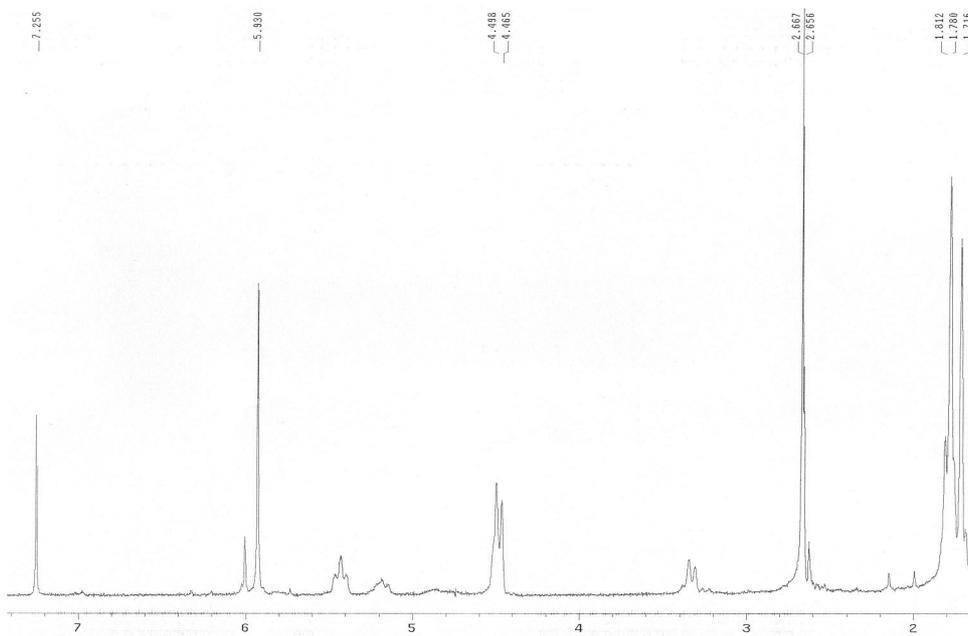
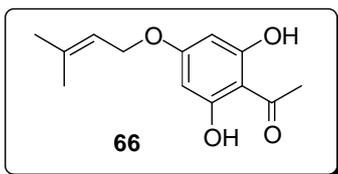
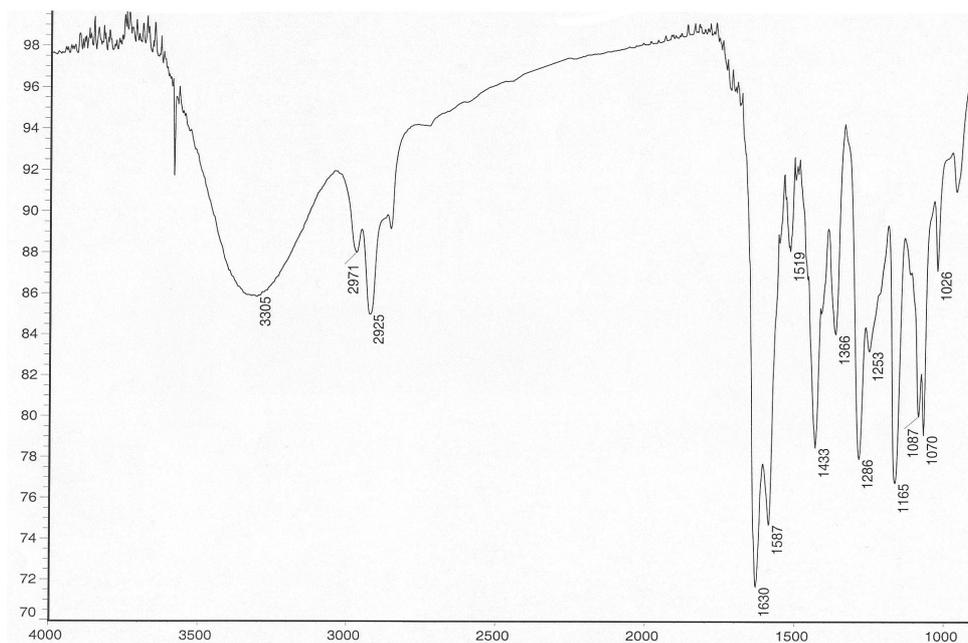


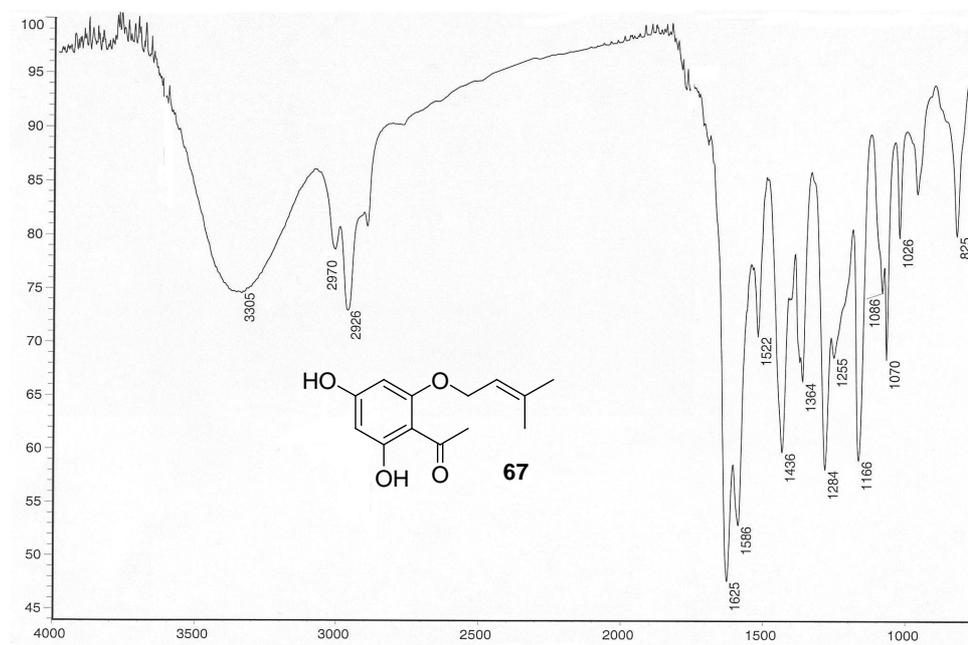
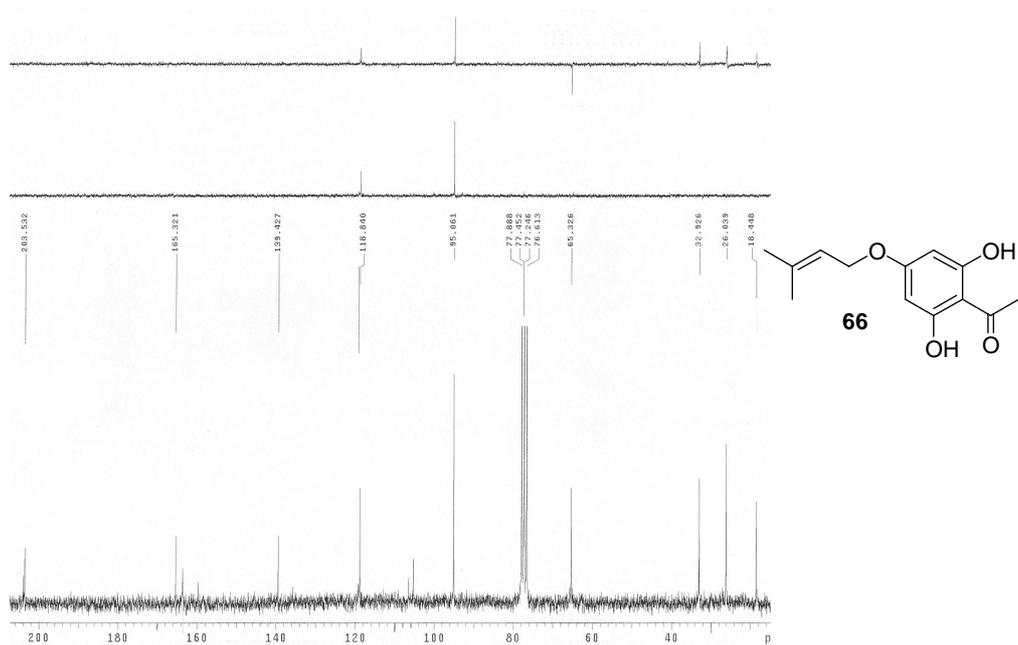
*Espectroscopía*

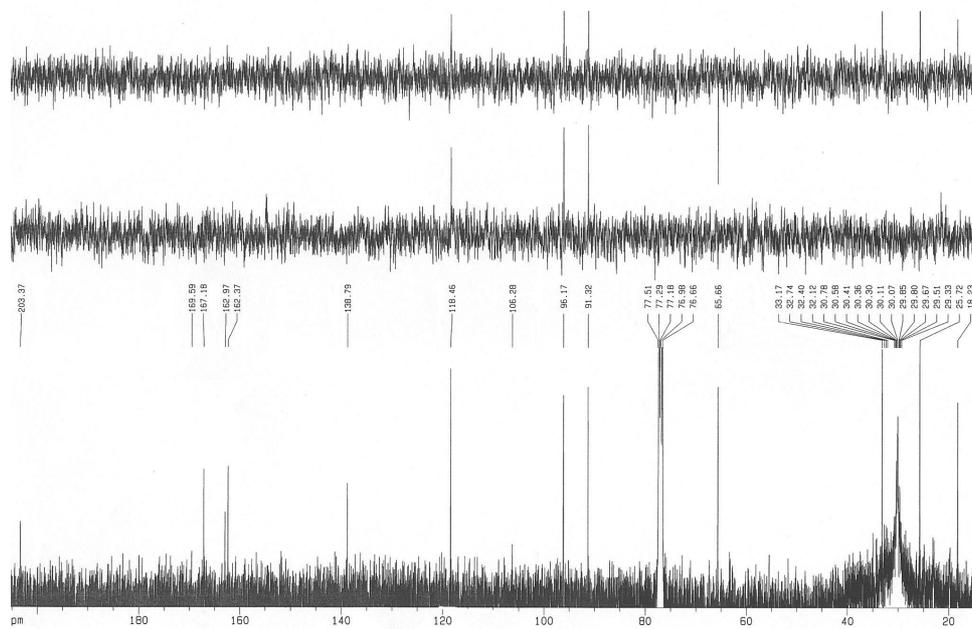
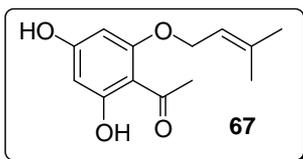
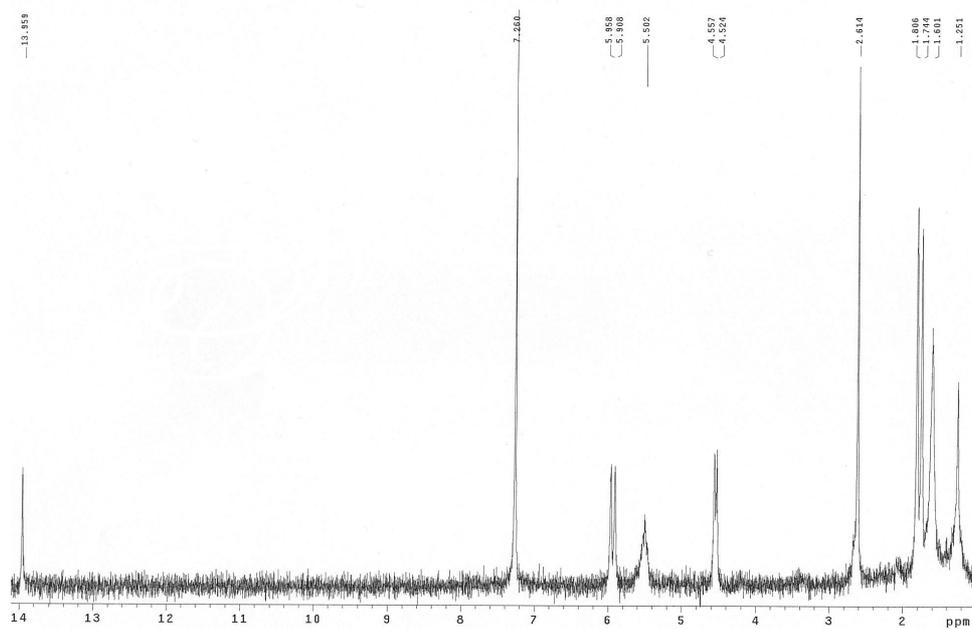




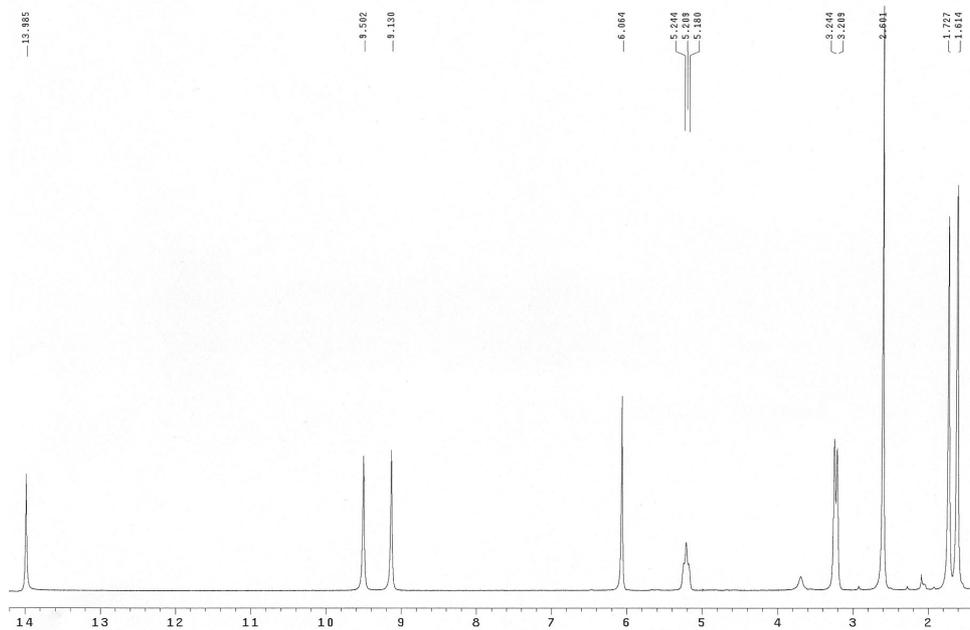
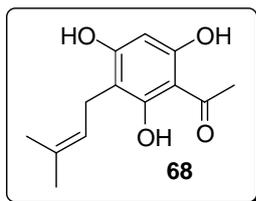
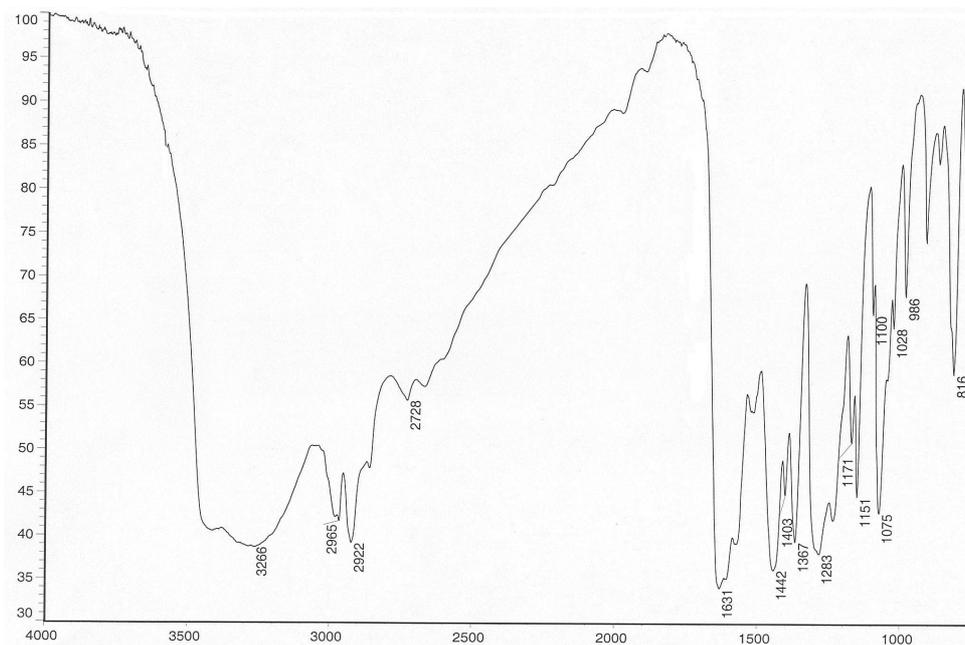


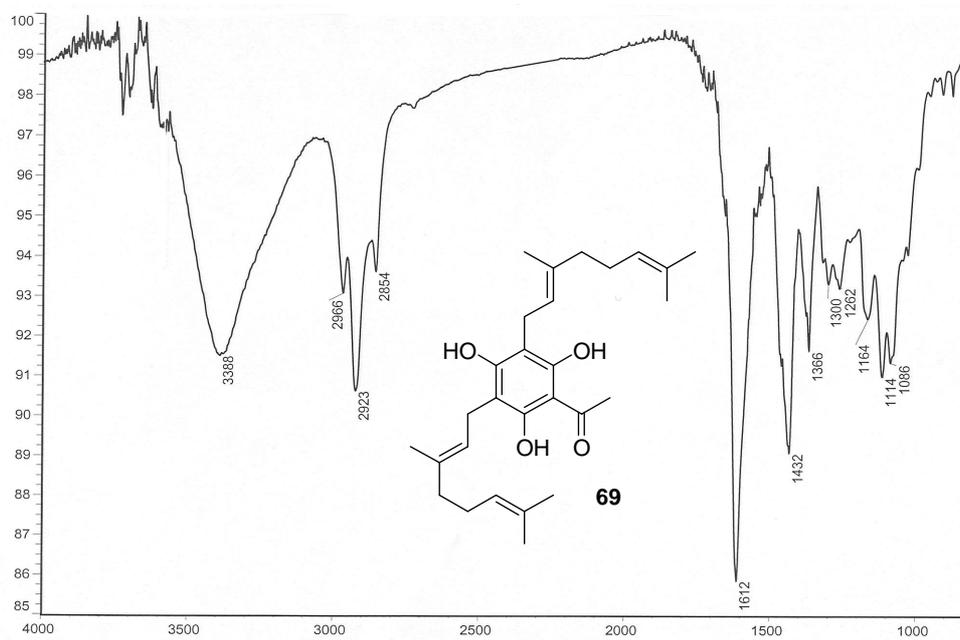
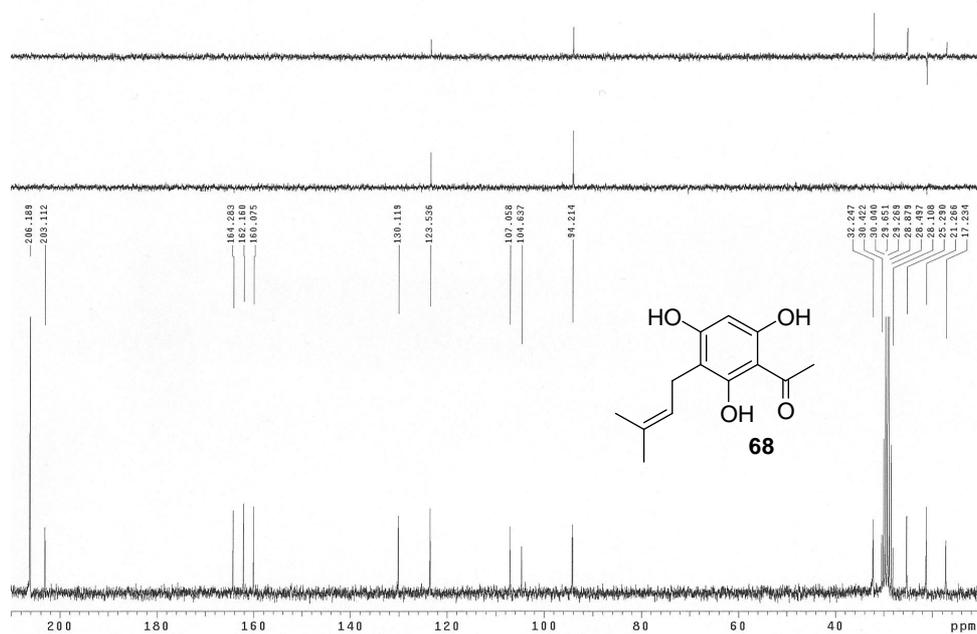


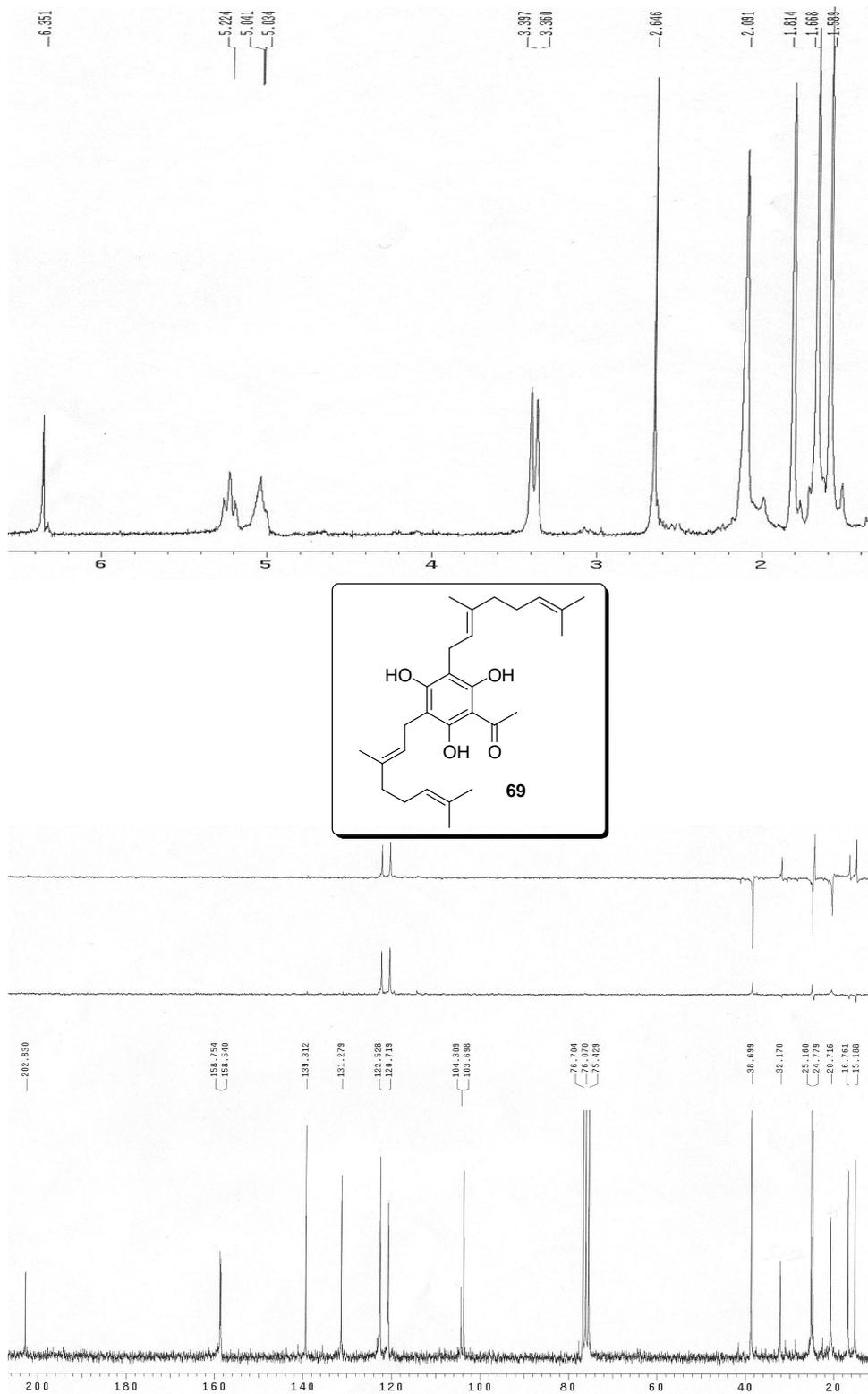


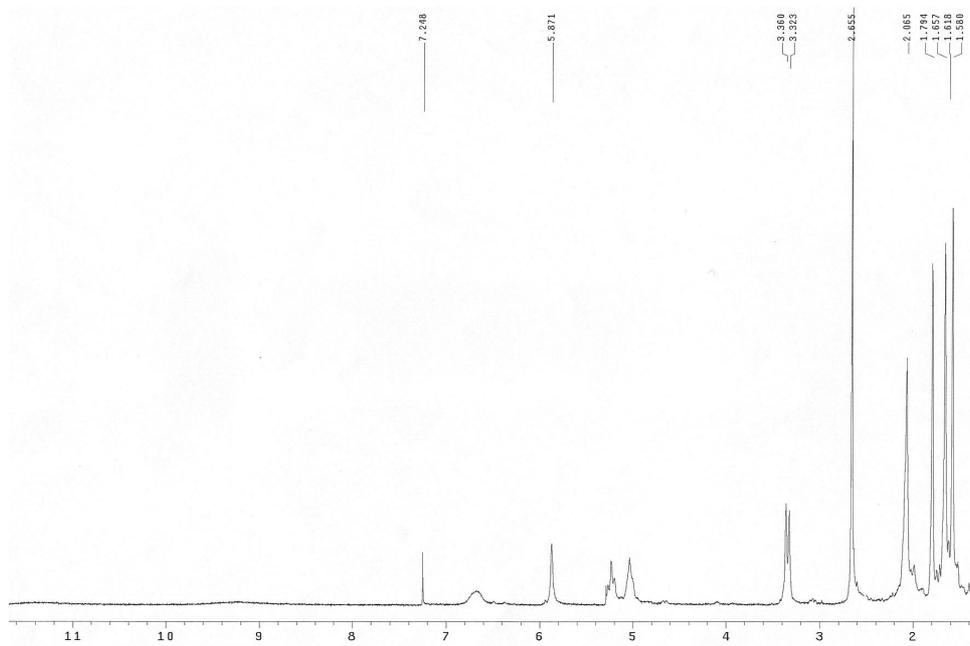
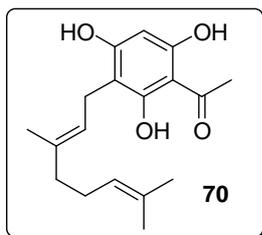
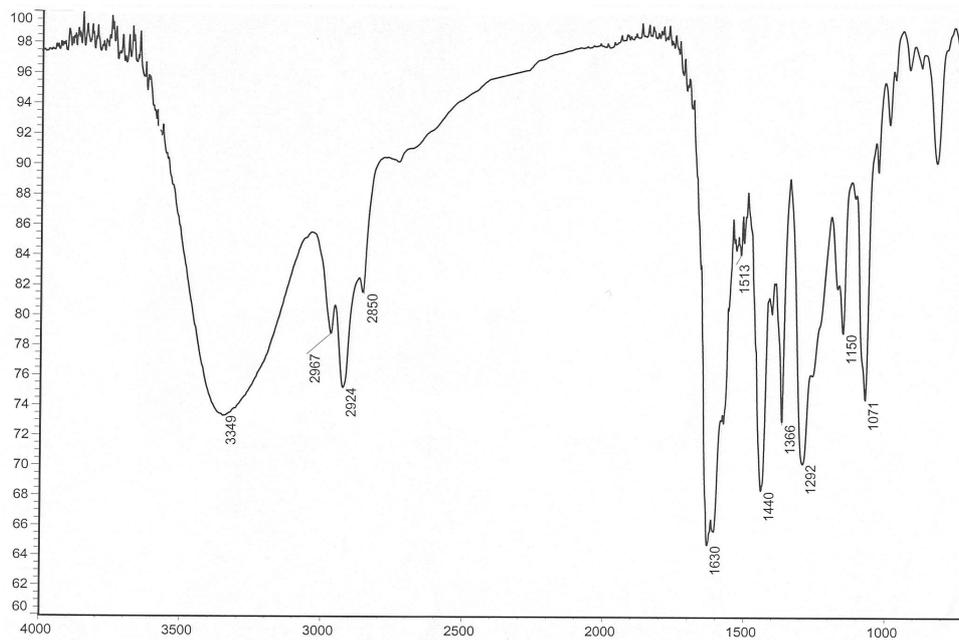


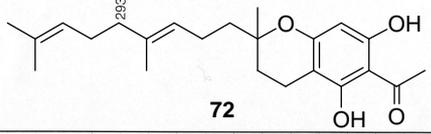
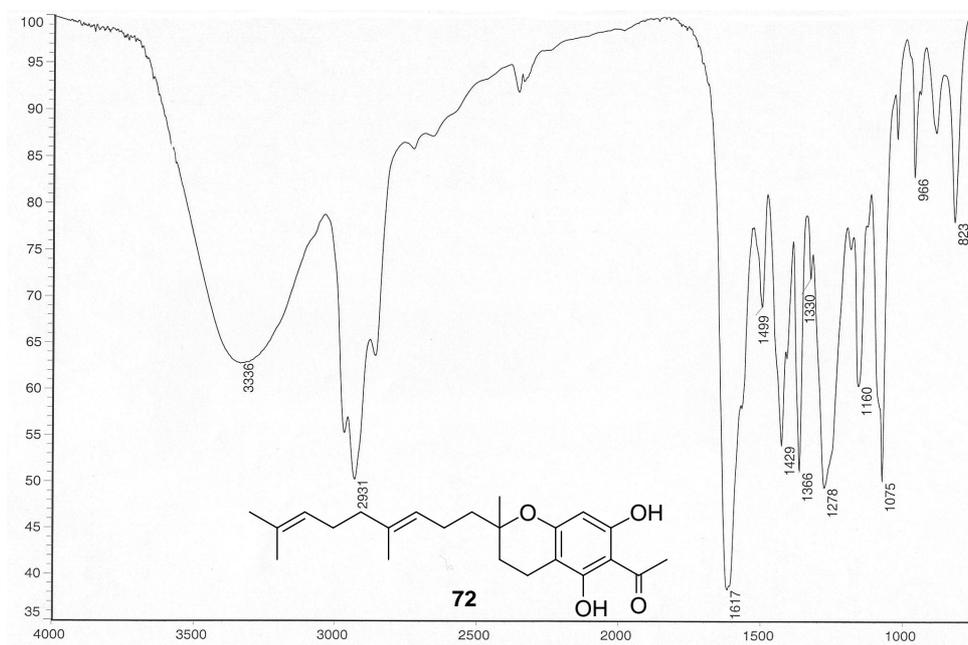
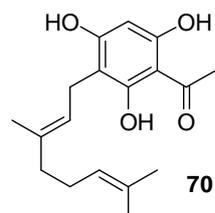
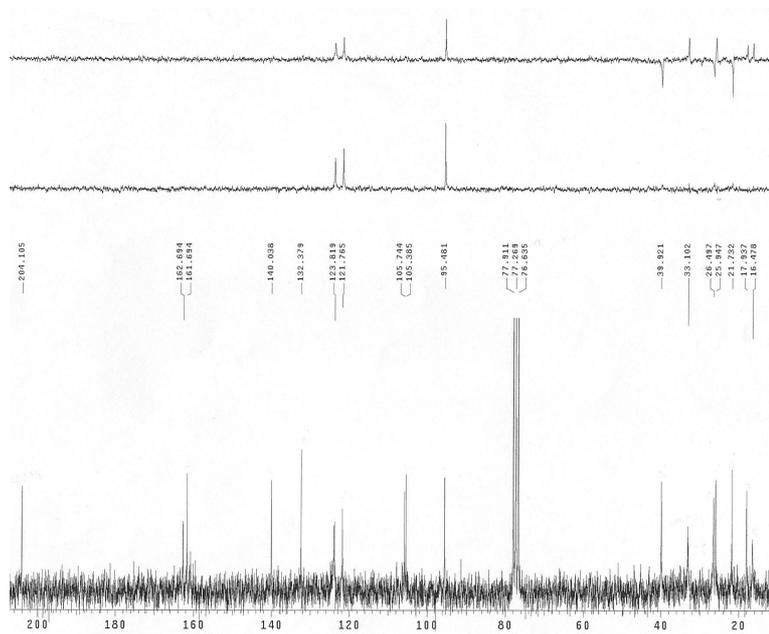
*Espectroscopía*

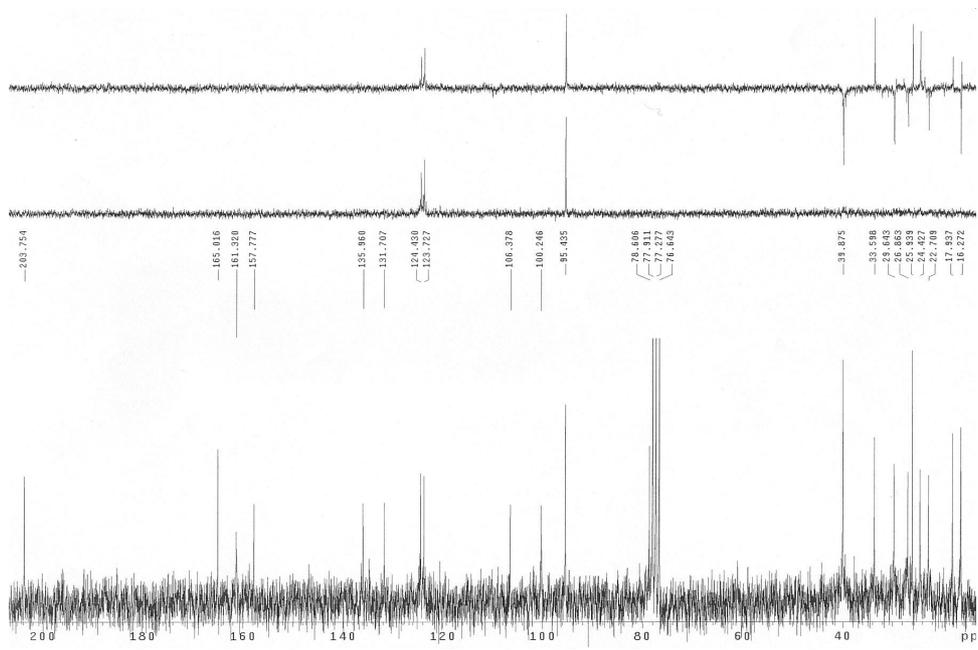
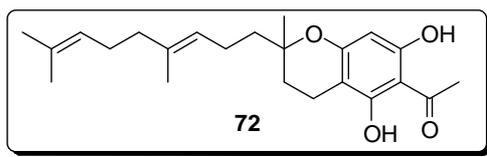
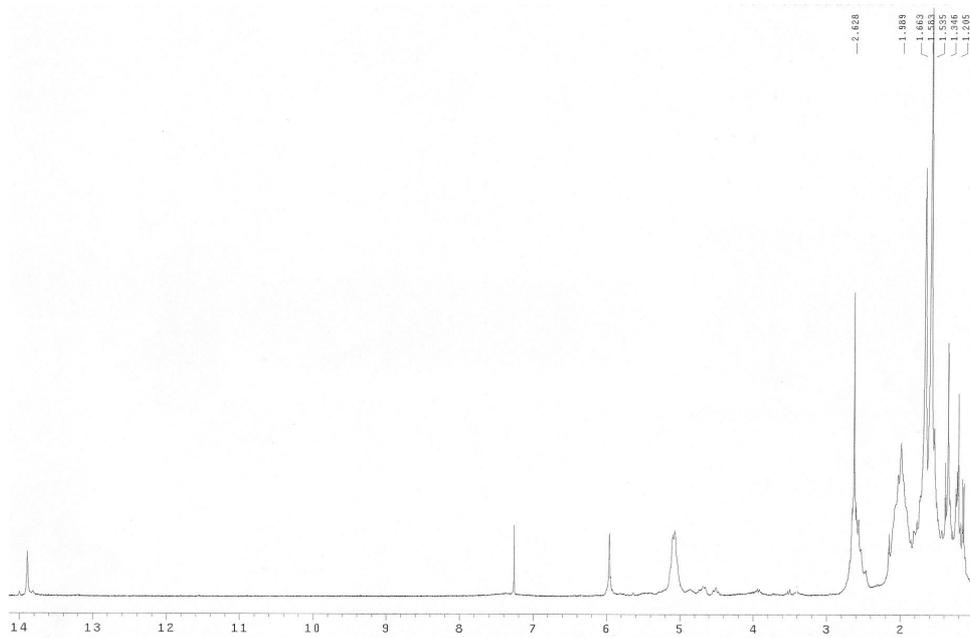




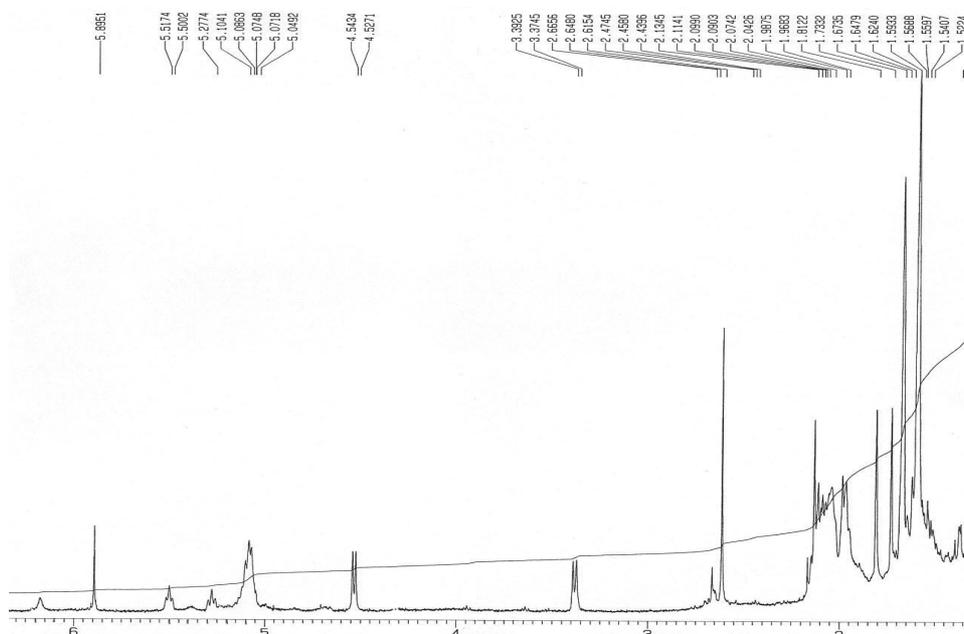
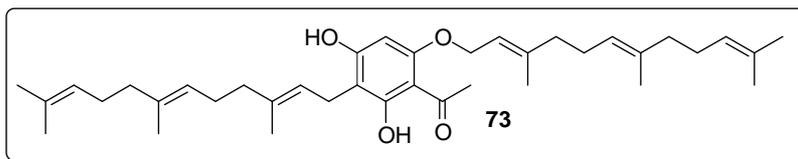
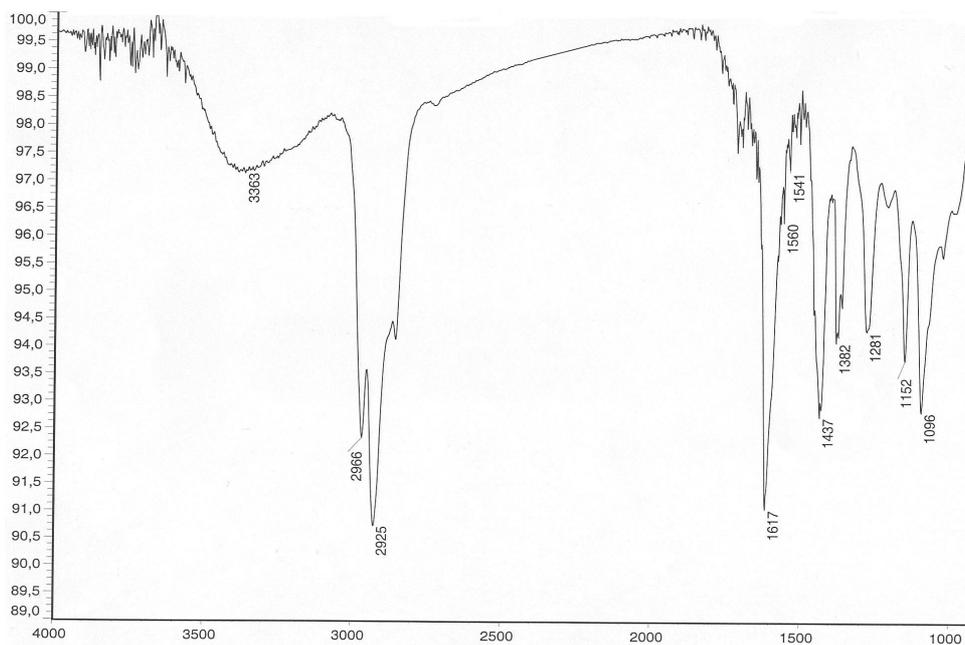


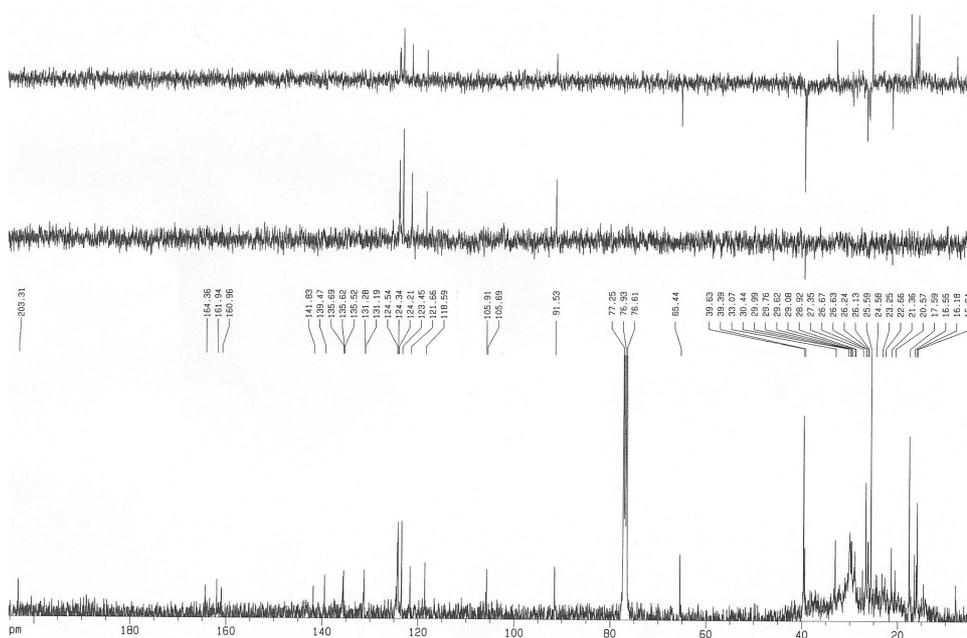
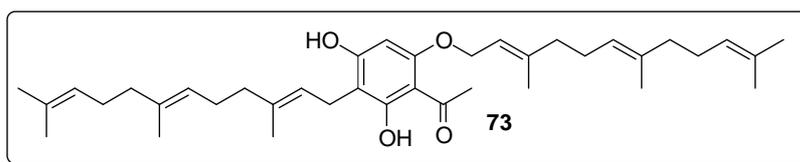
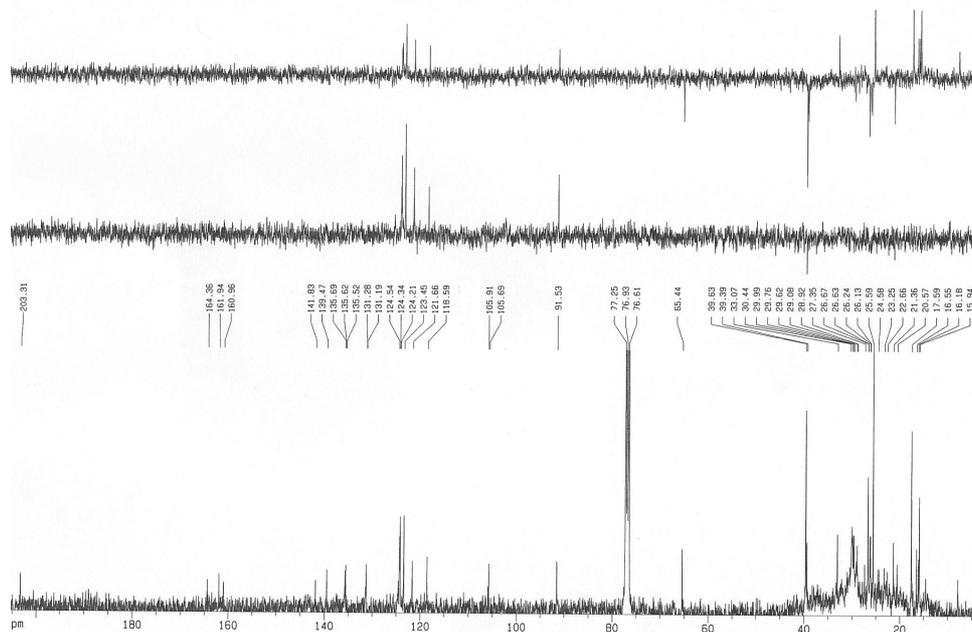


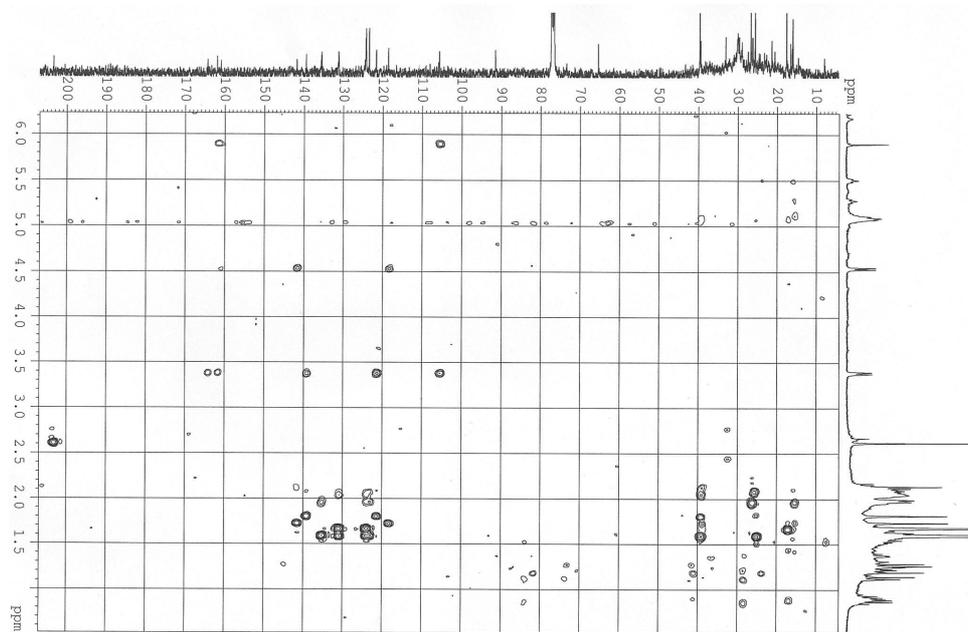
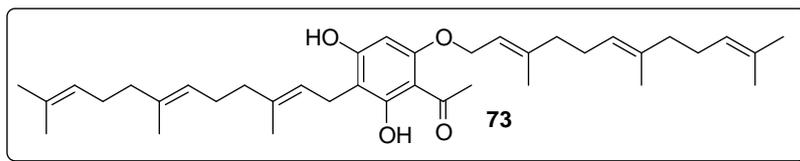
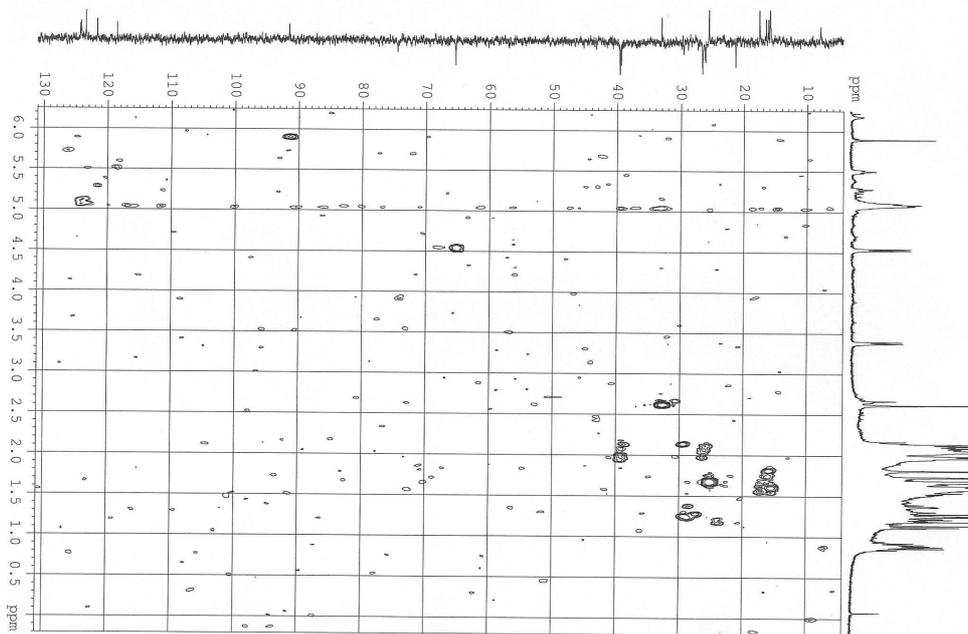


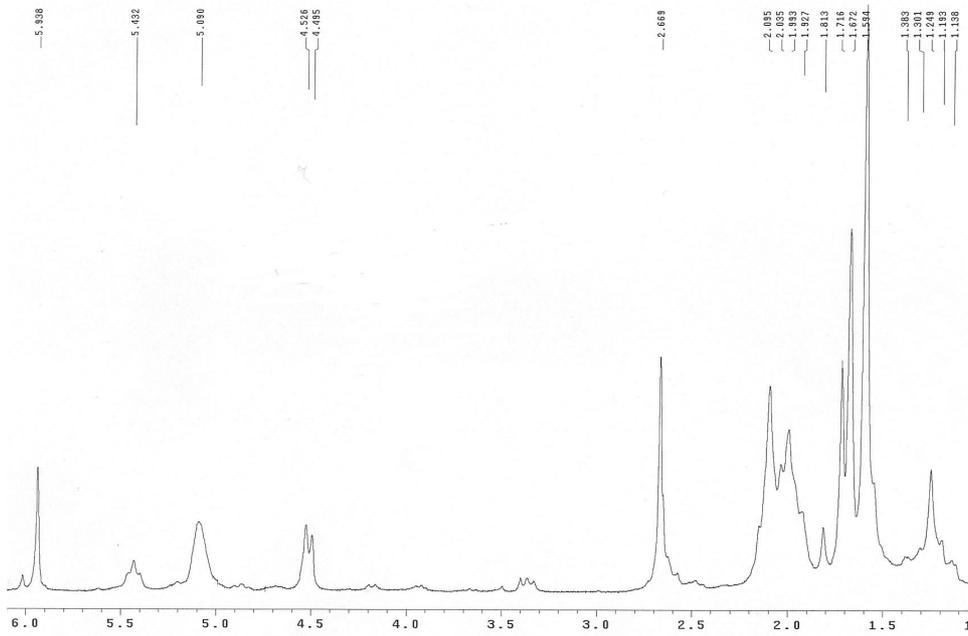
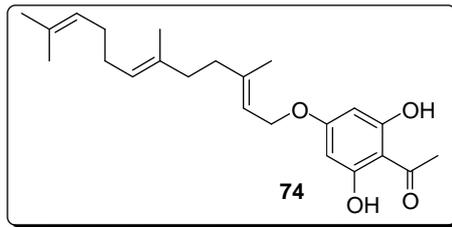
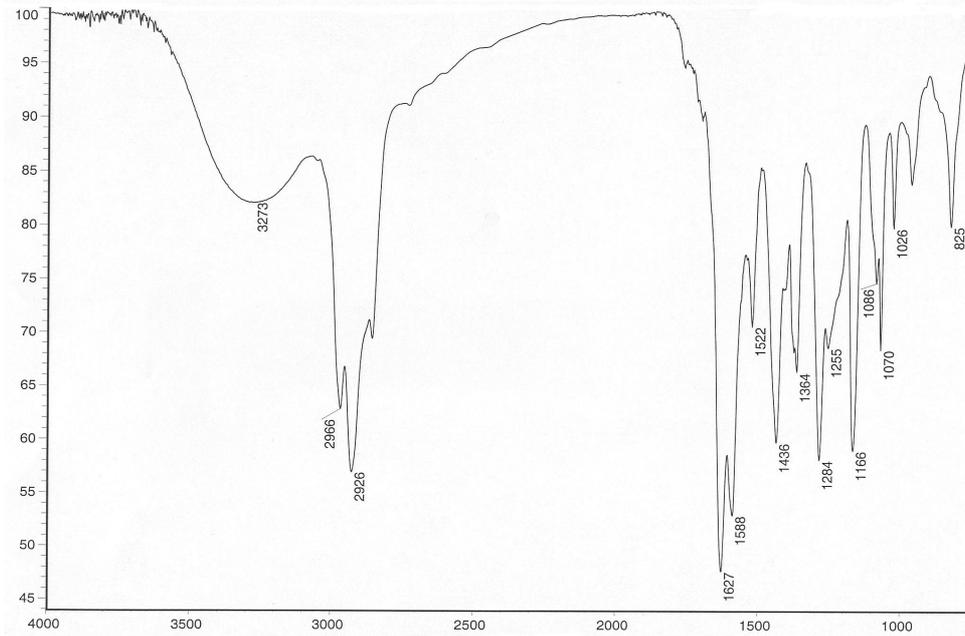


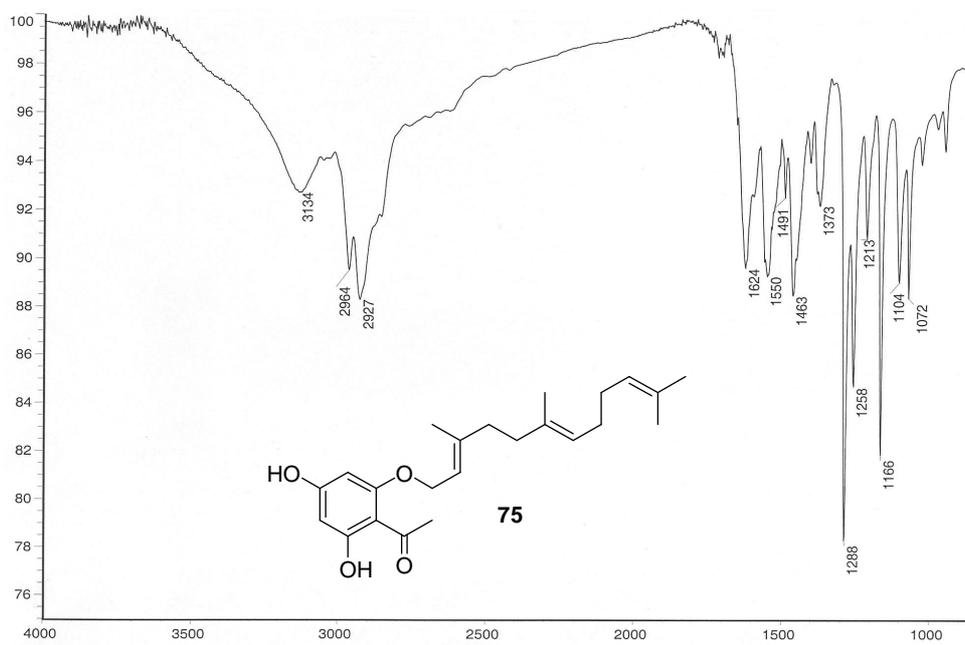
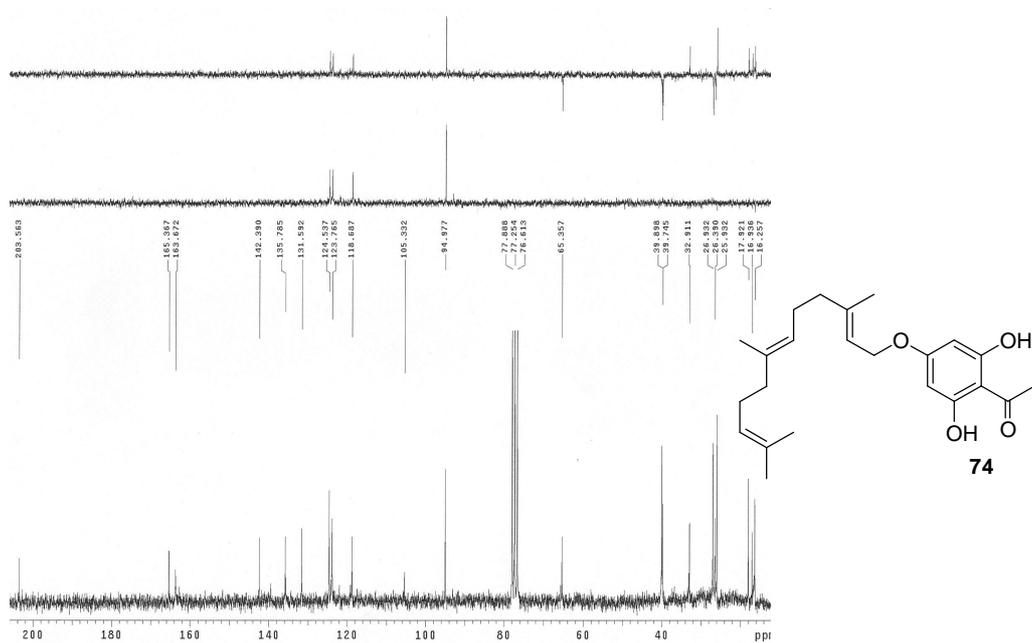
*Espectroscopía*

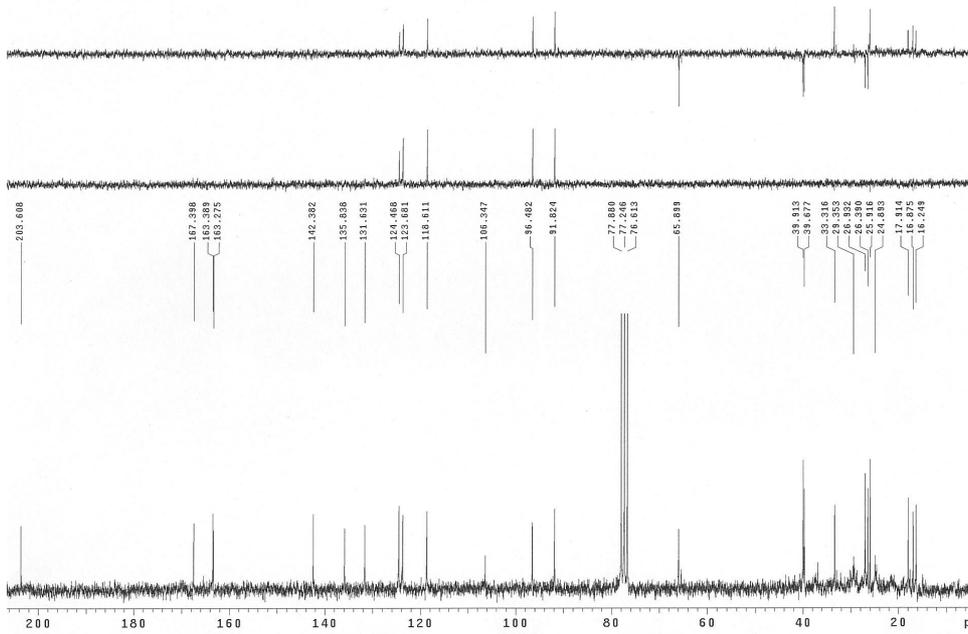
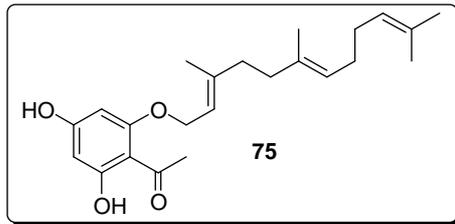
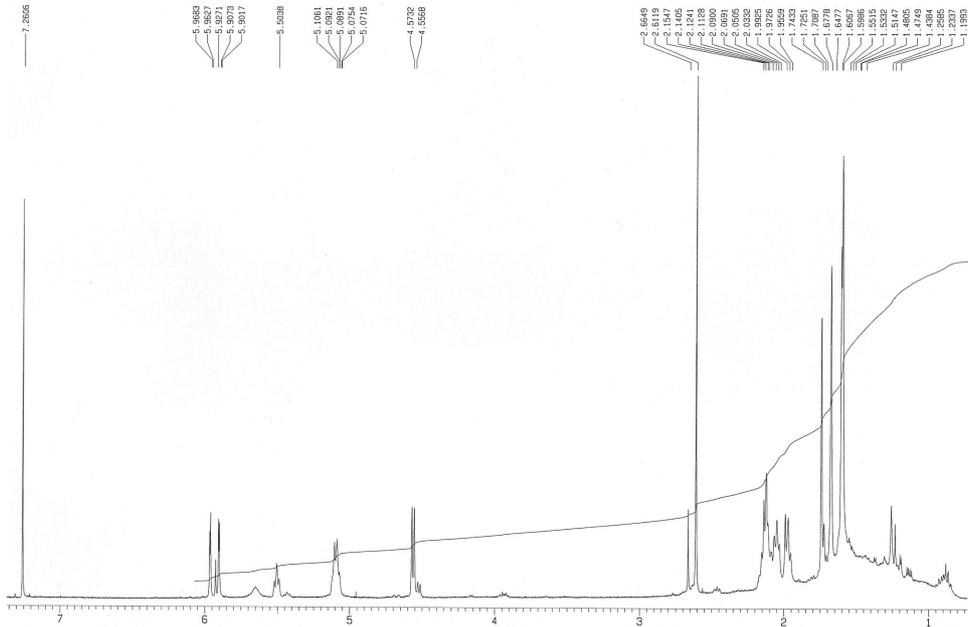




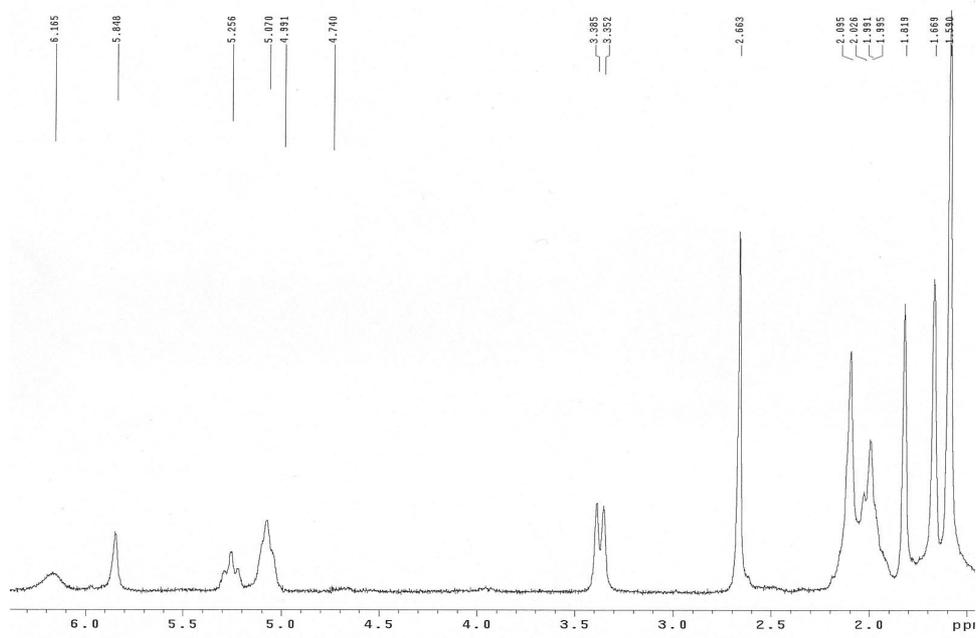
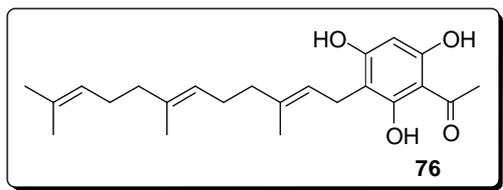
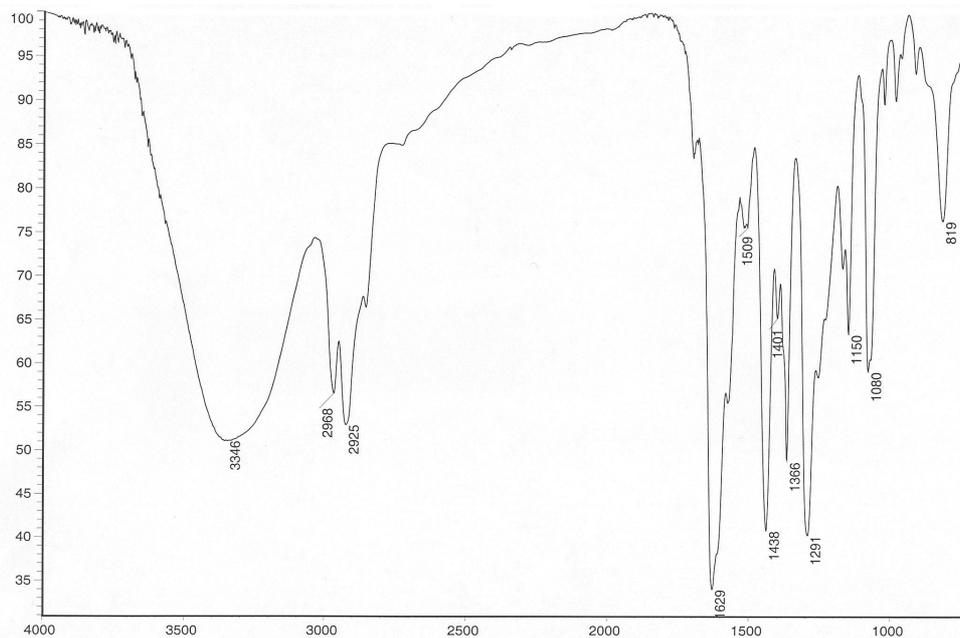


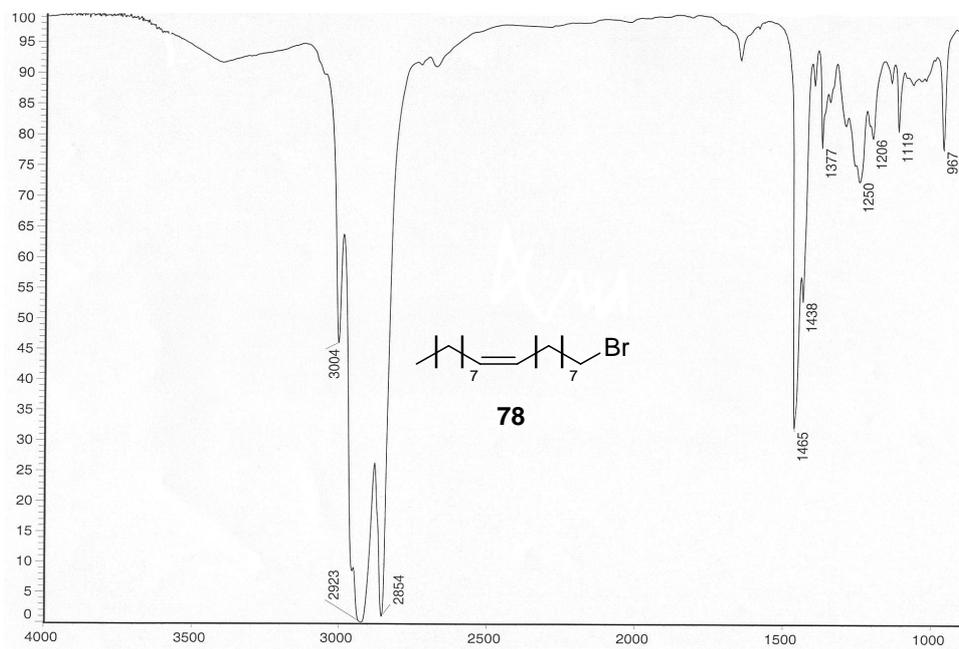
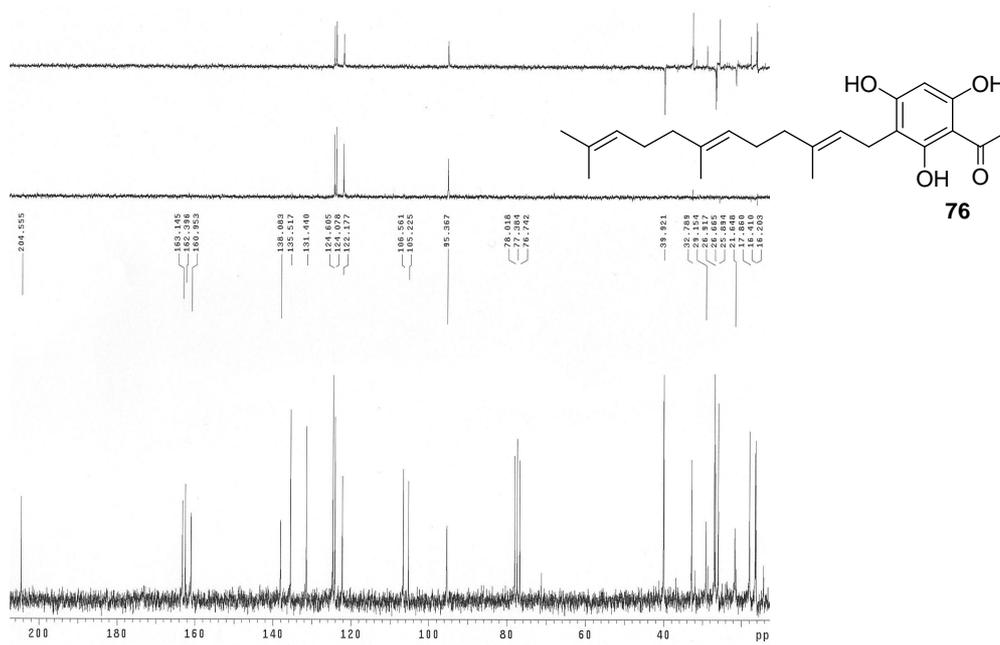




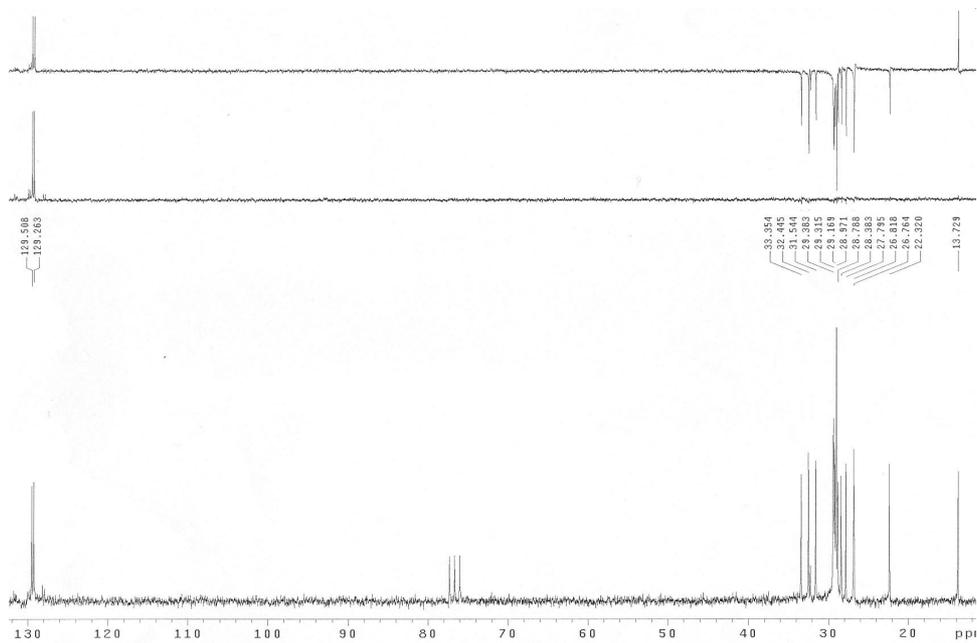
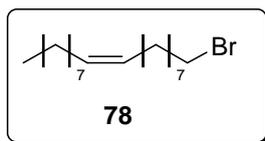
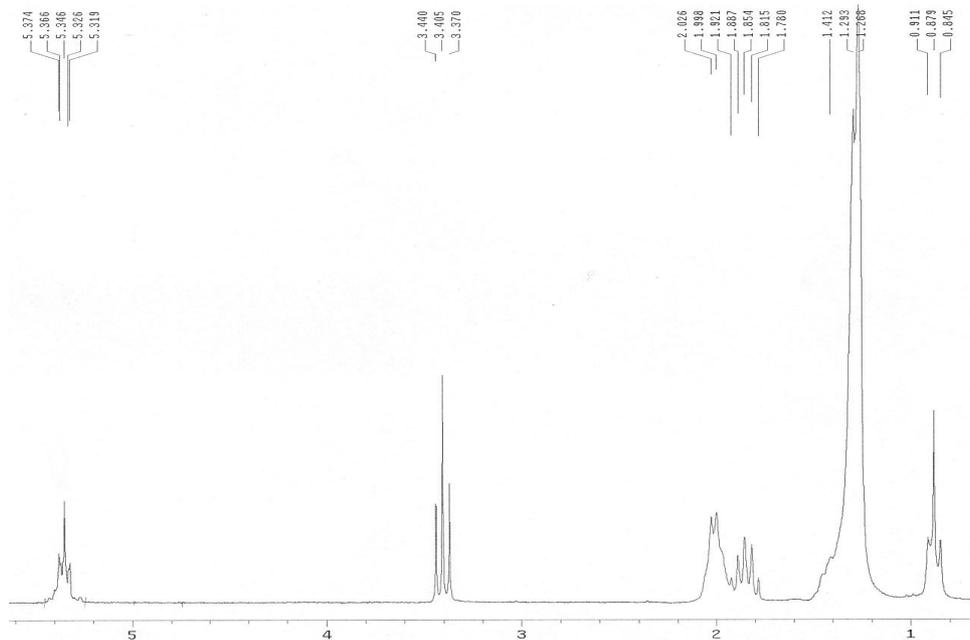


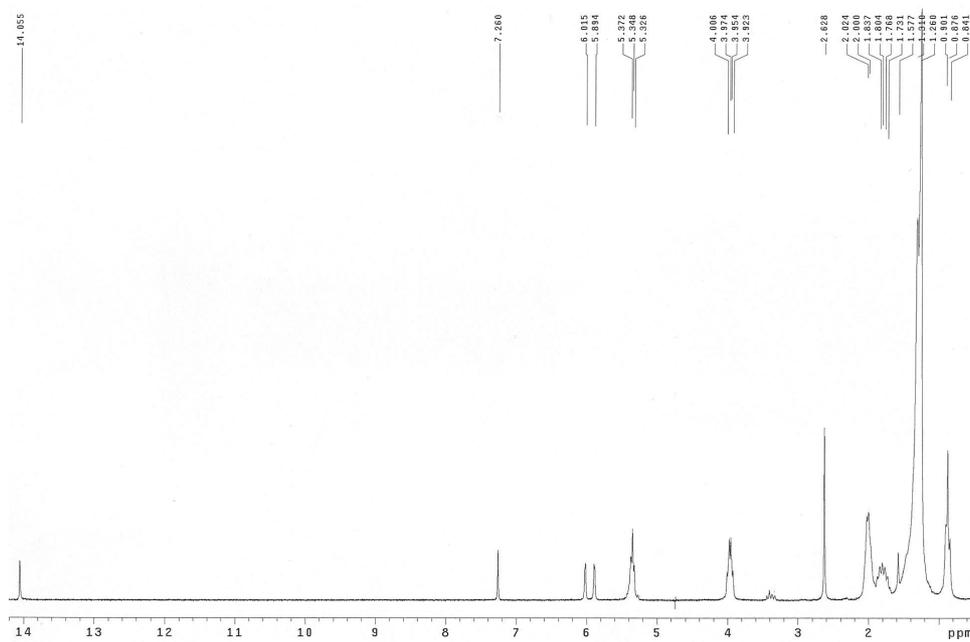
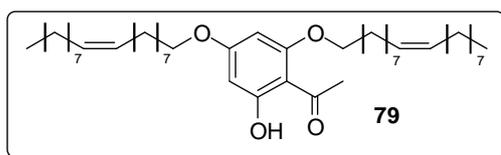
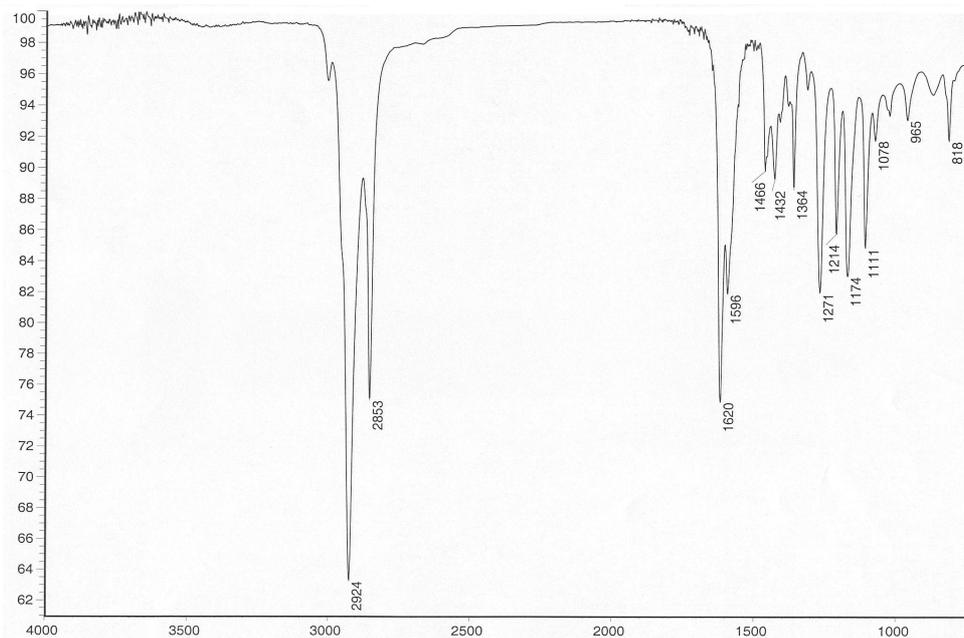
*Espectroscopía*

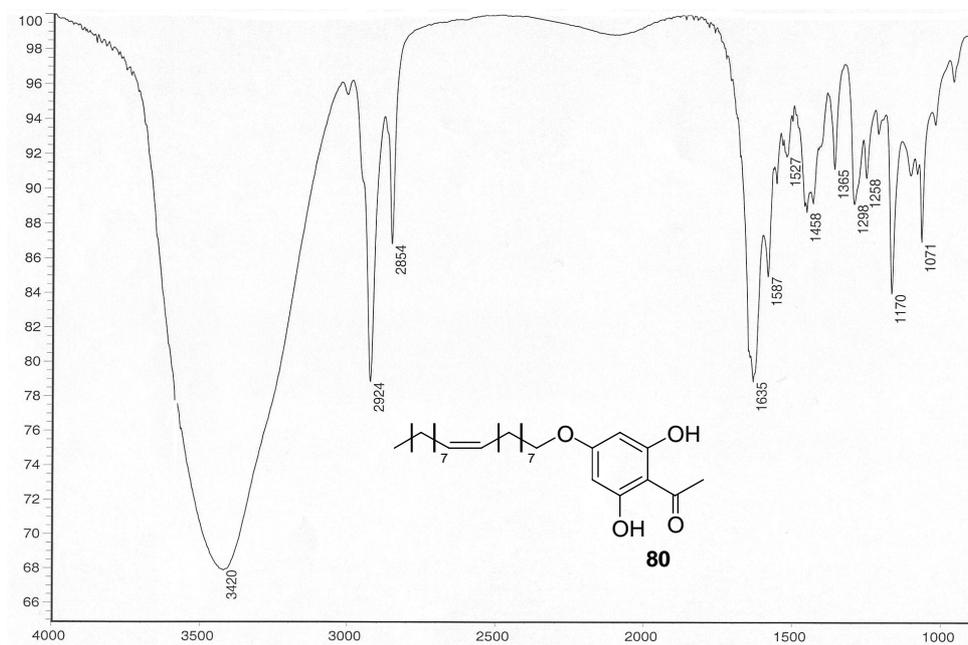
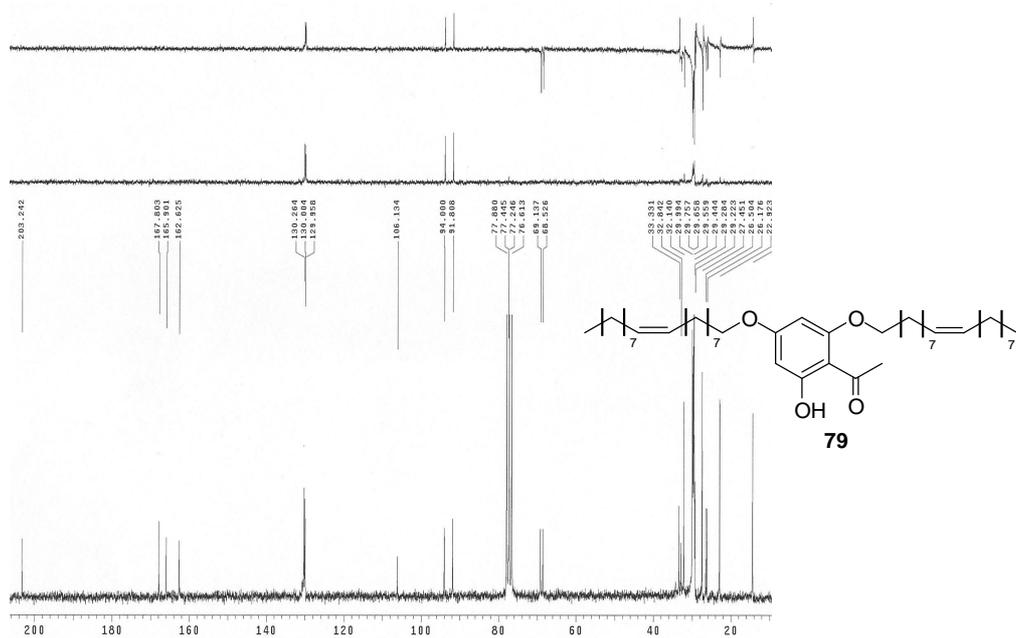


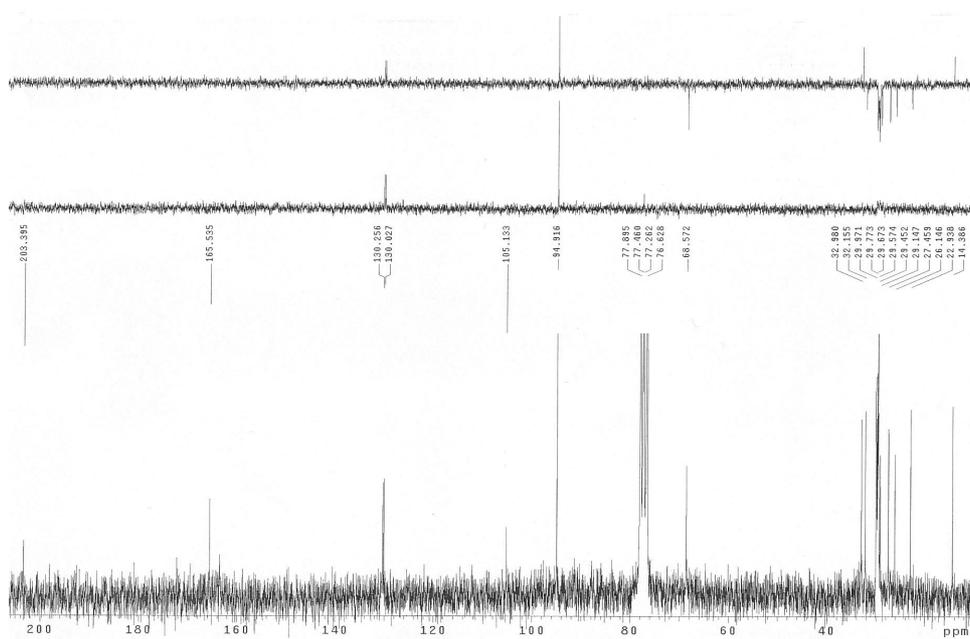
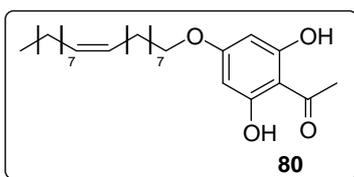
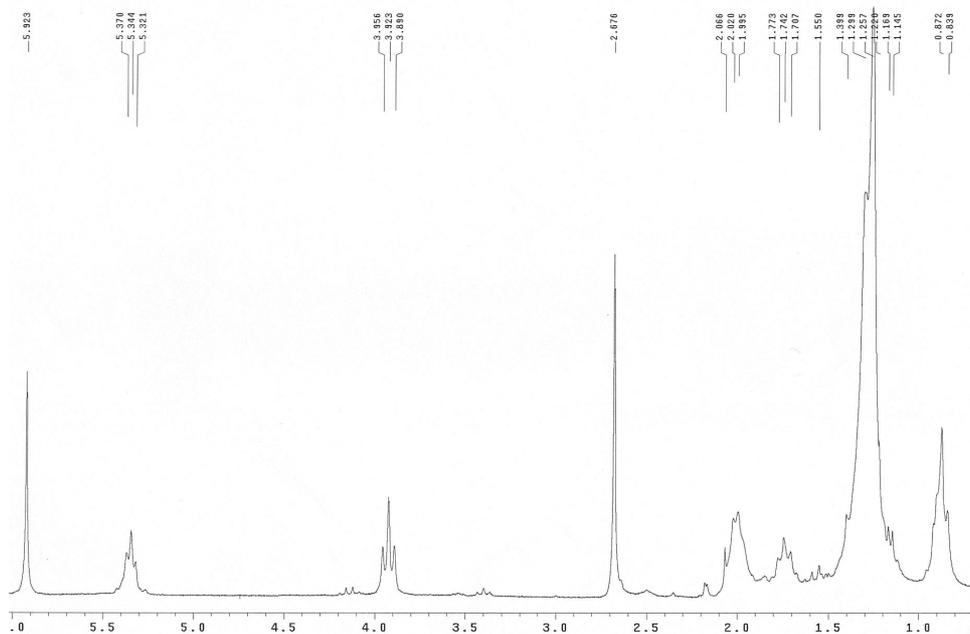


*Espectroscopía*

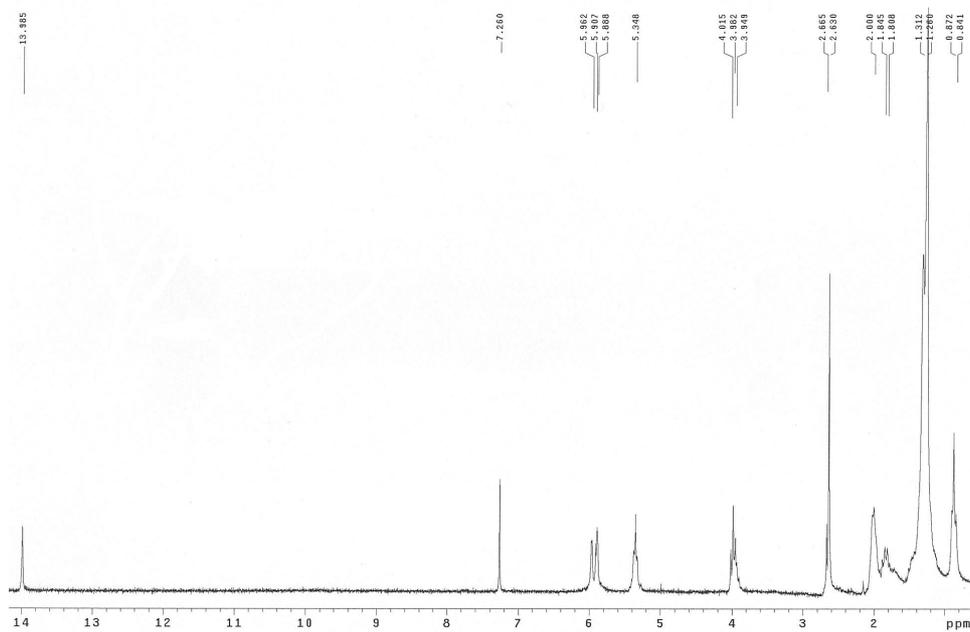
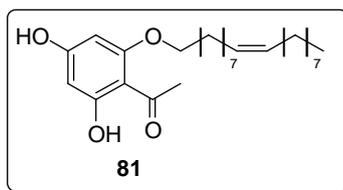
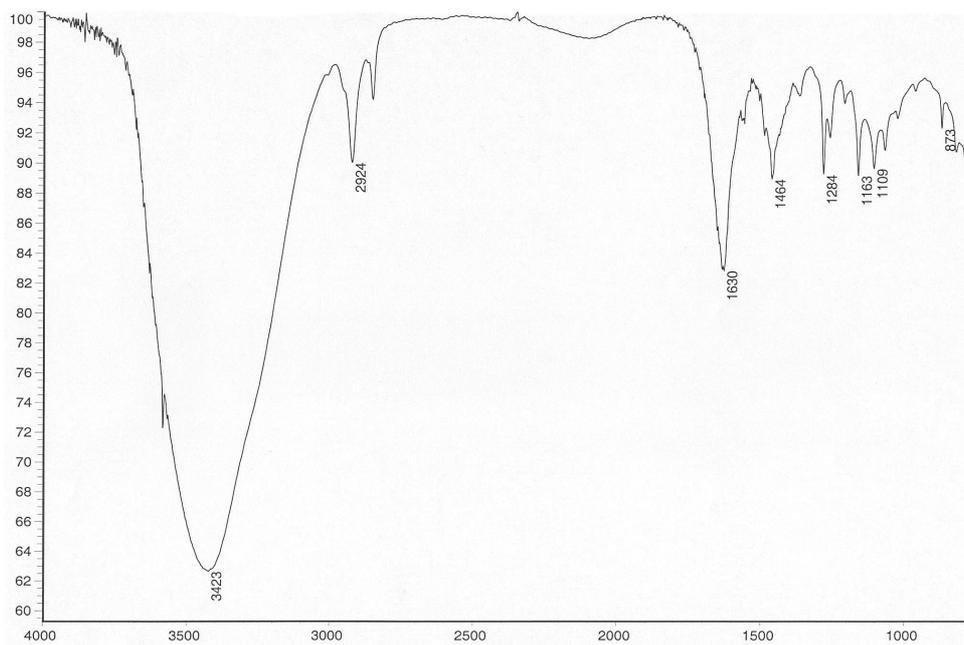


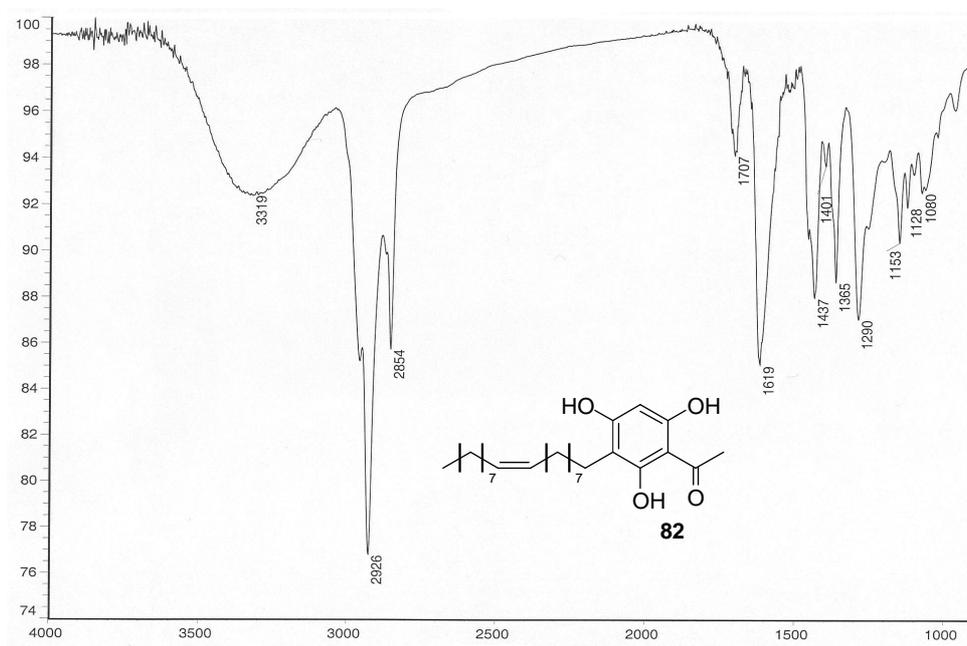
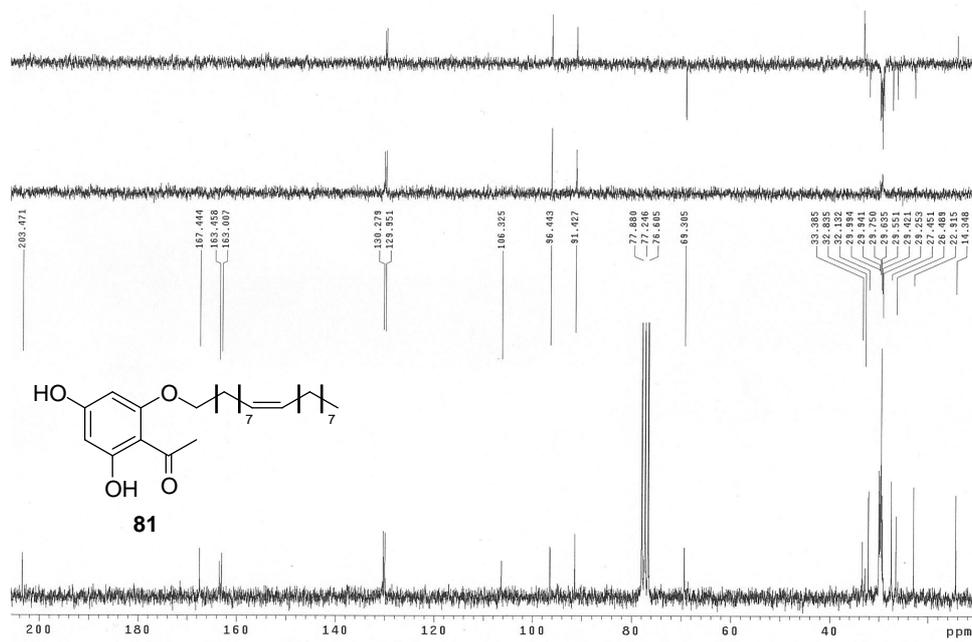




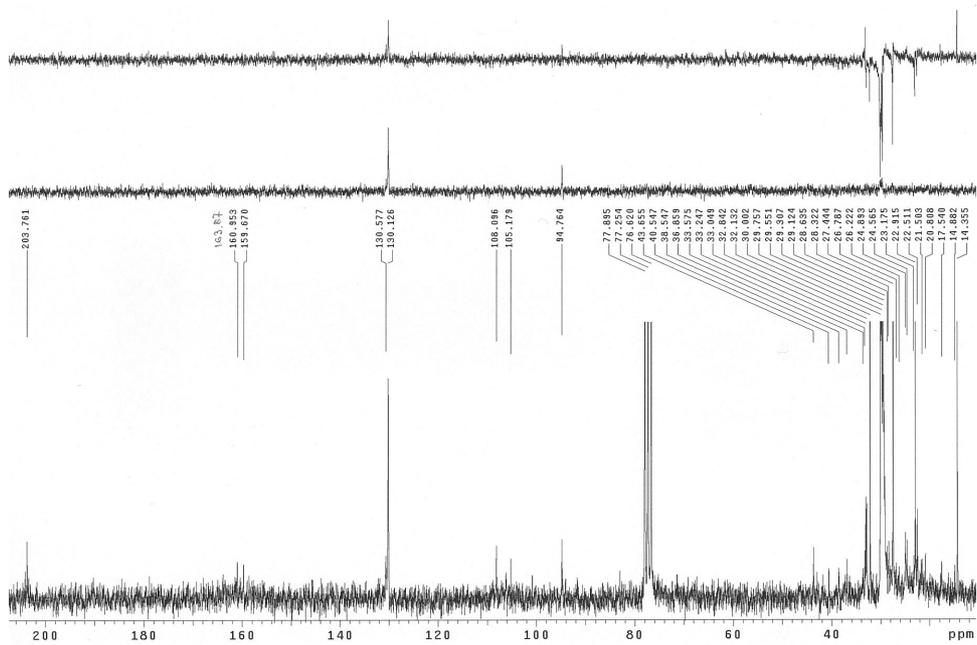
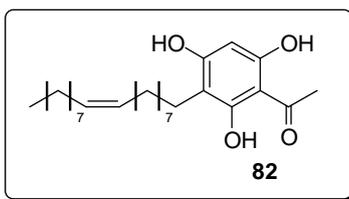
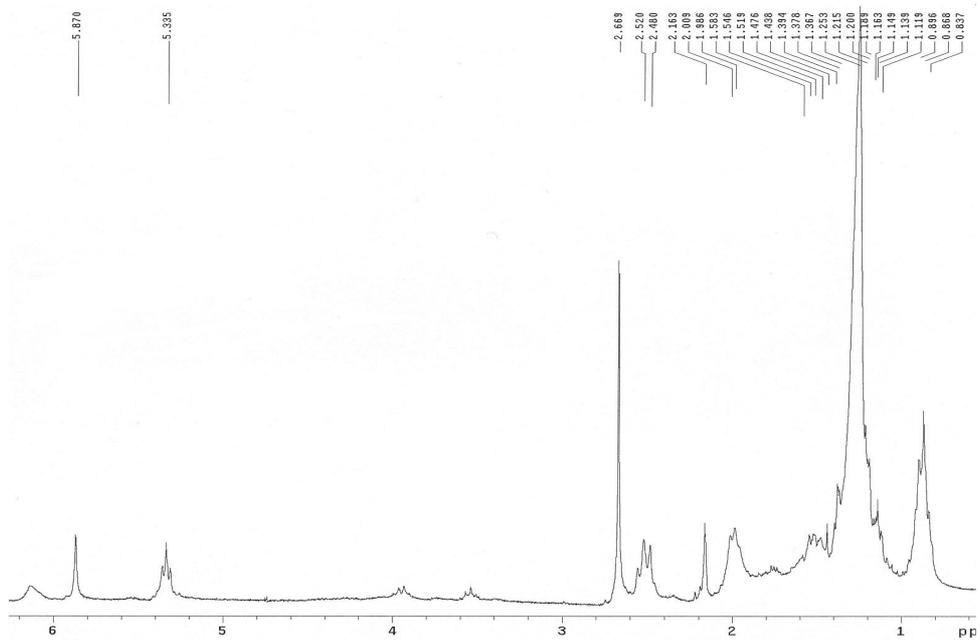


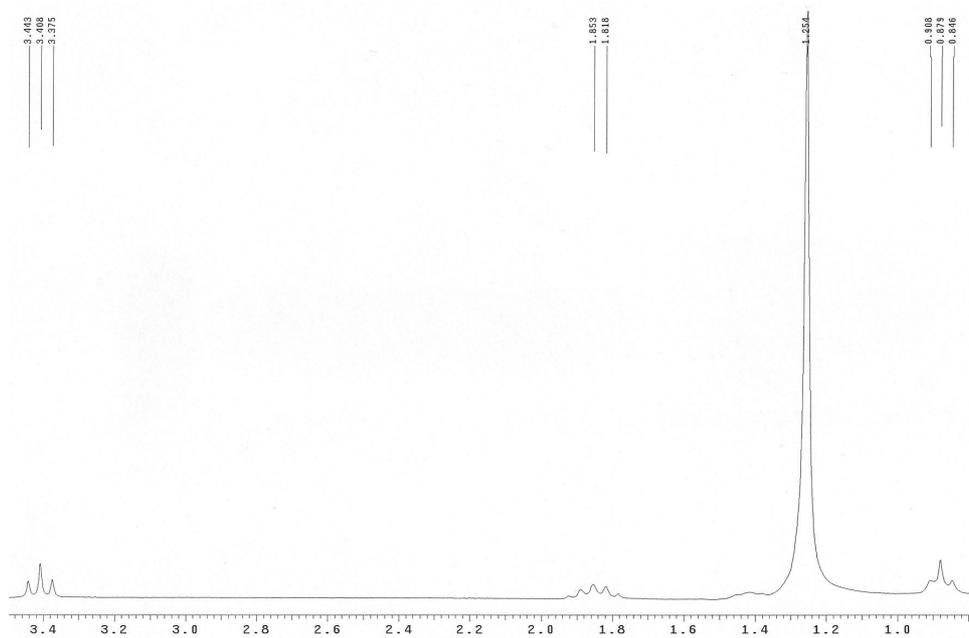
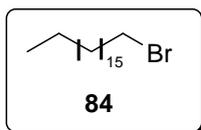
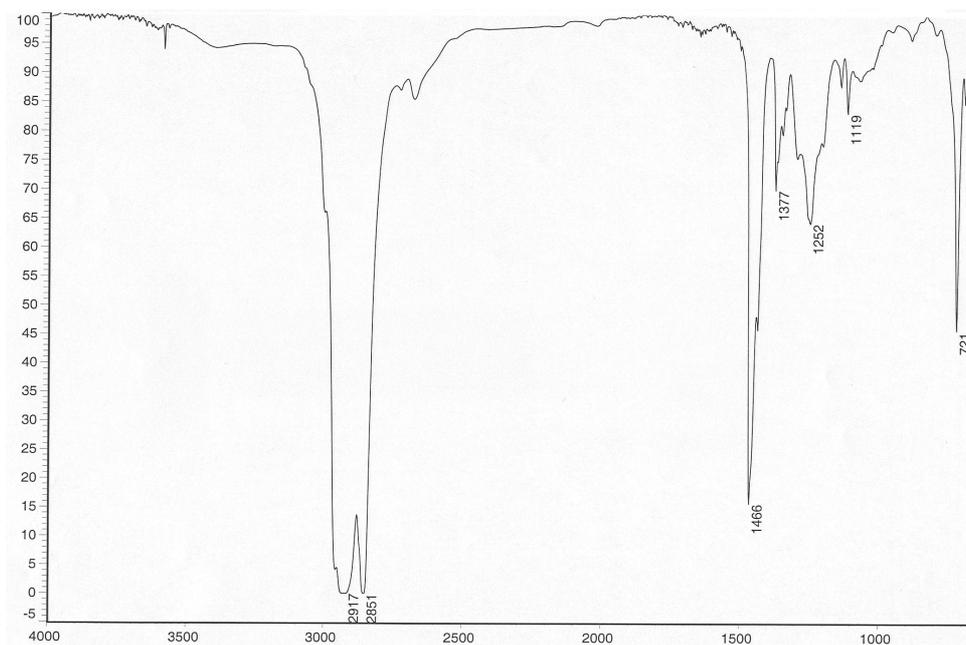
*Espectroscopía*

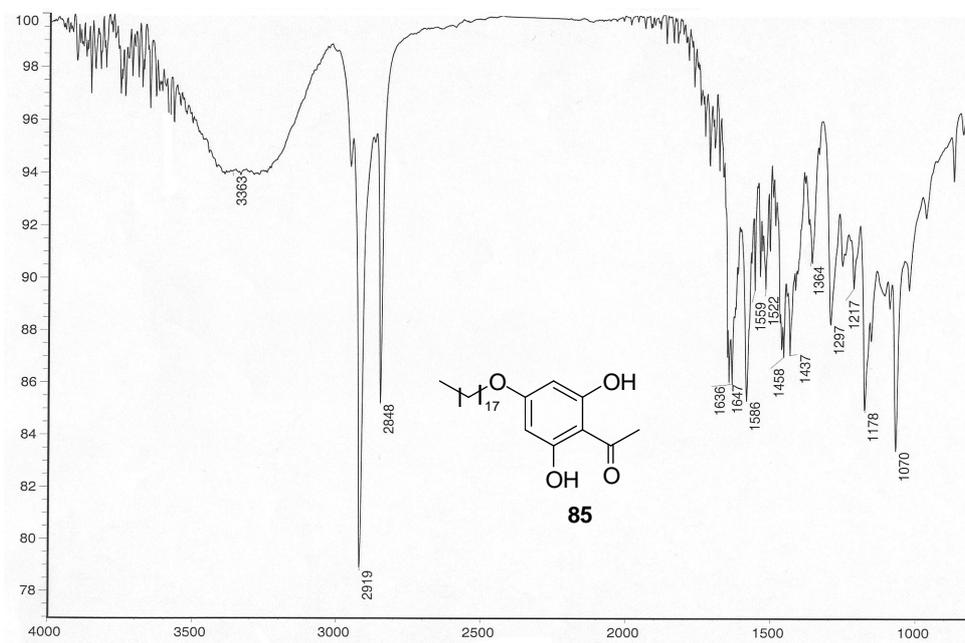
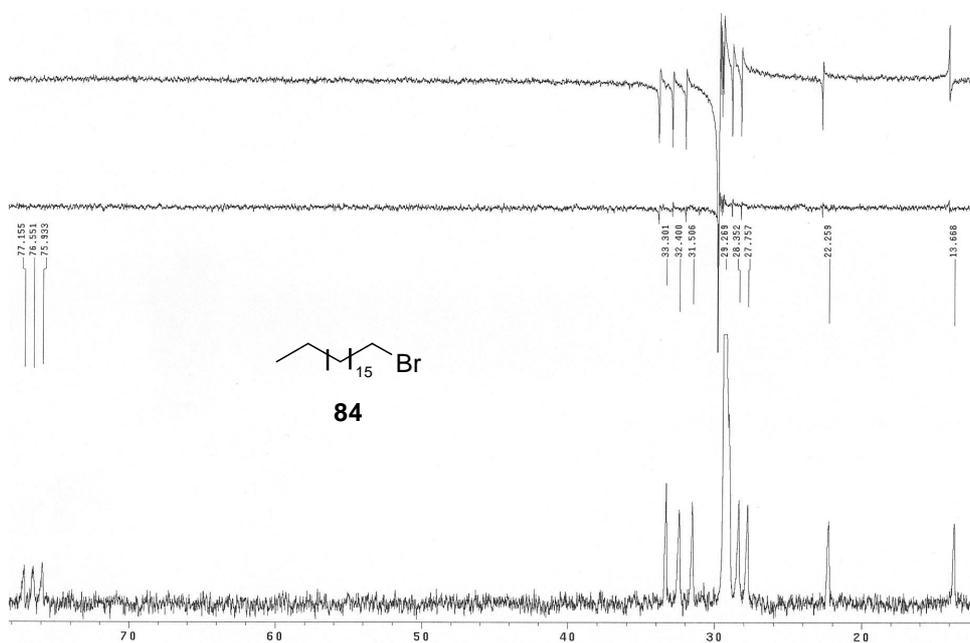


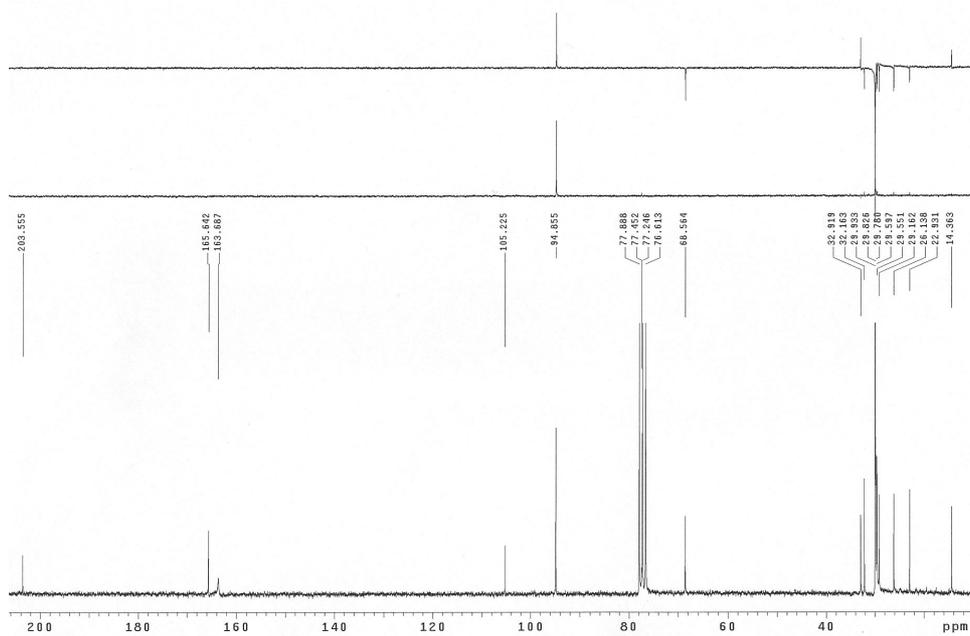
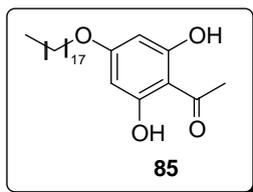
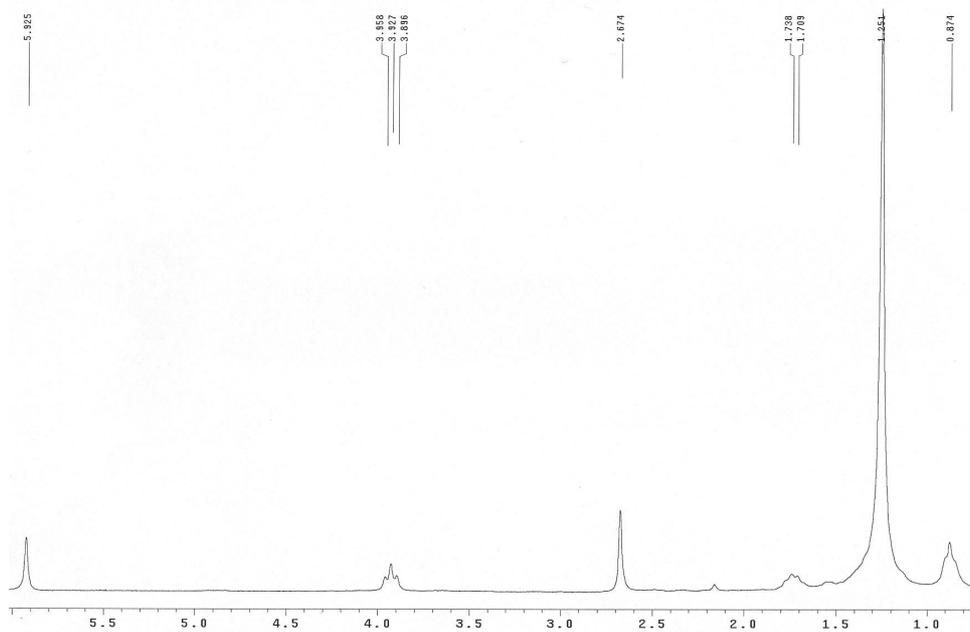


Espectroscopía

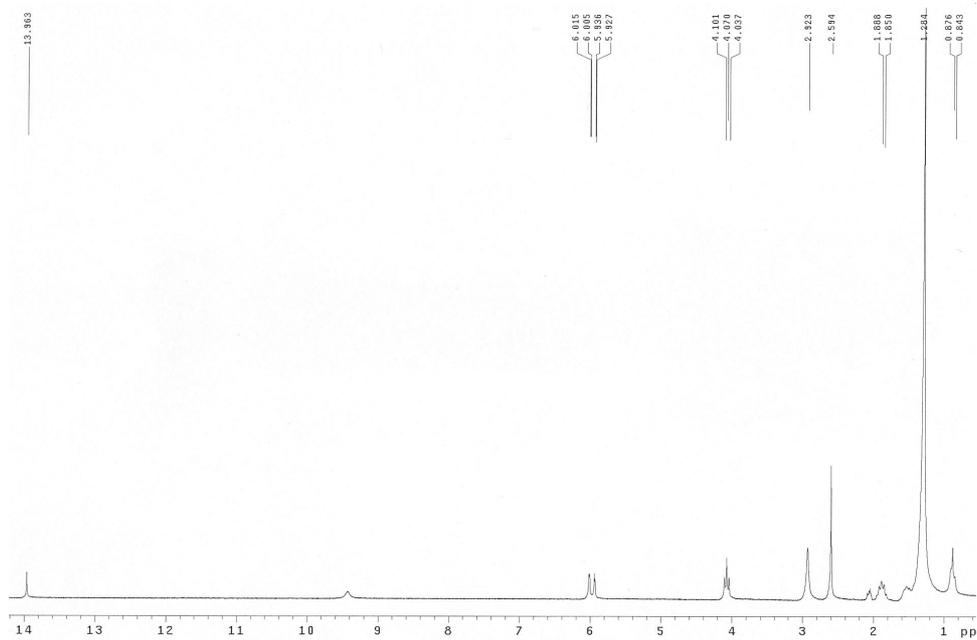
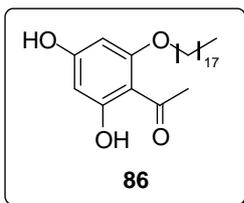
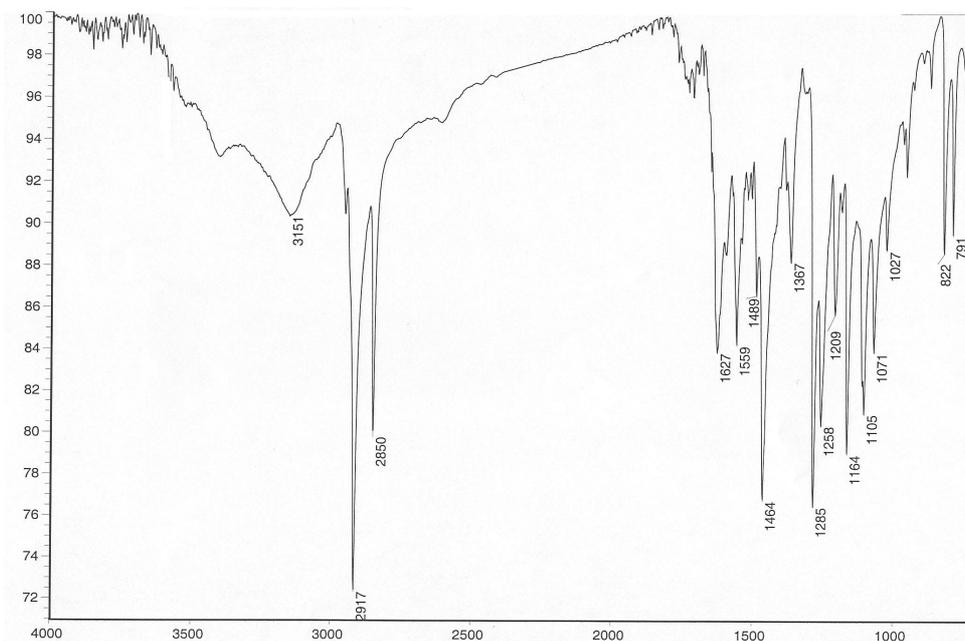


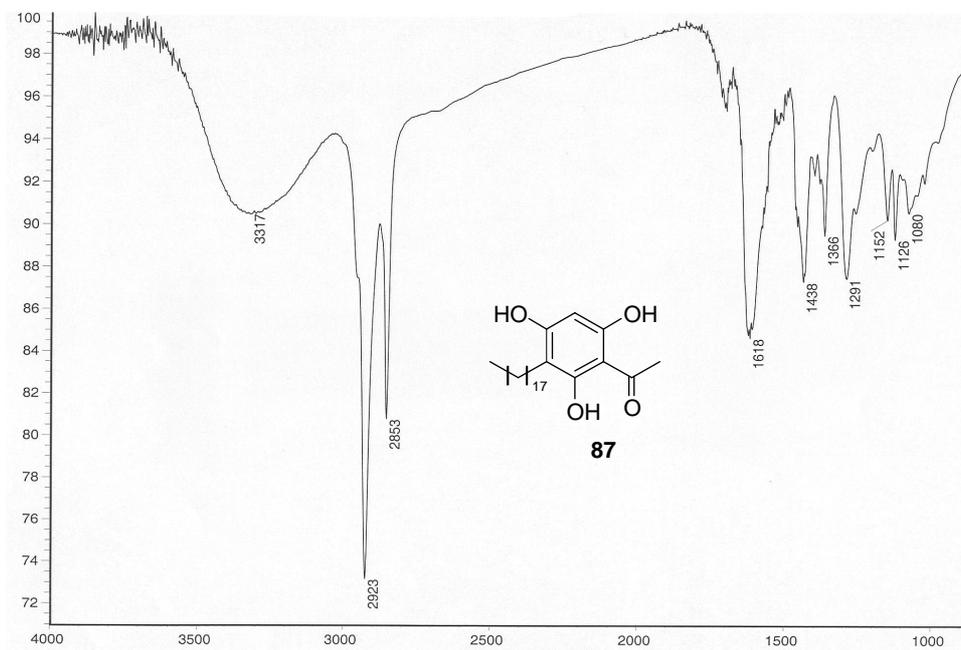
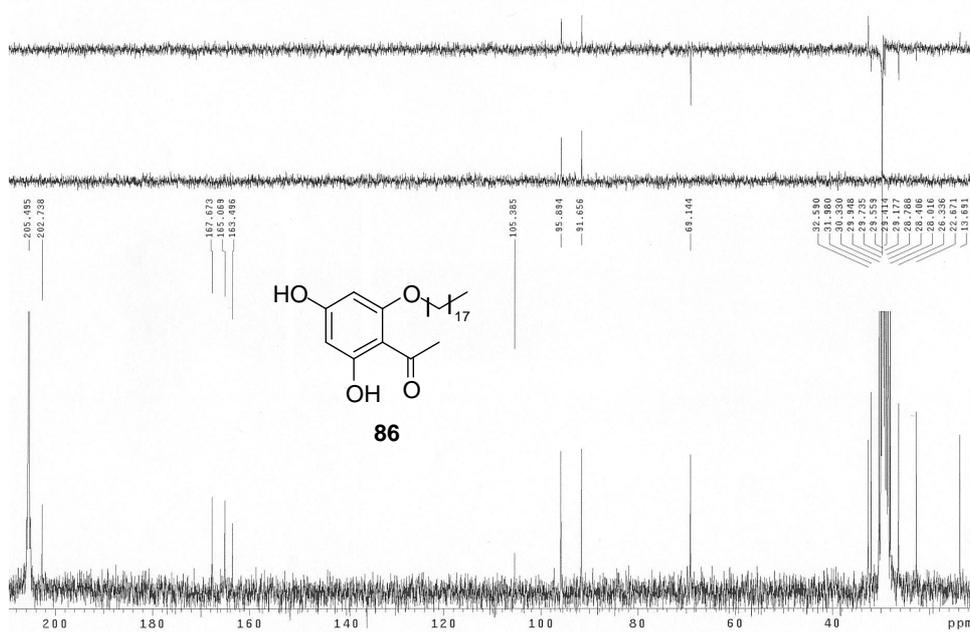




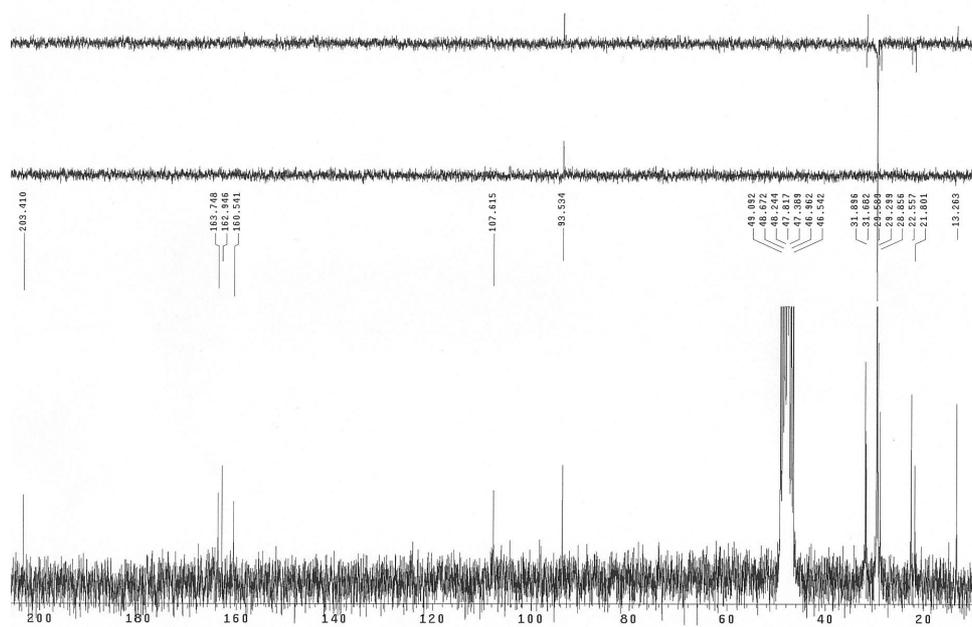
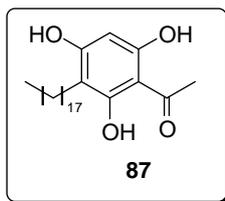
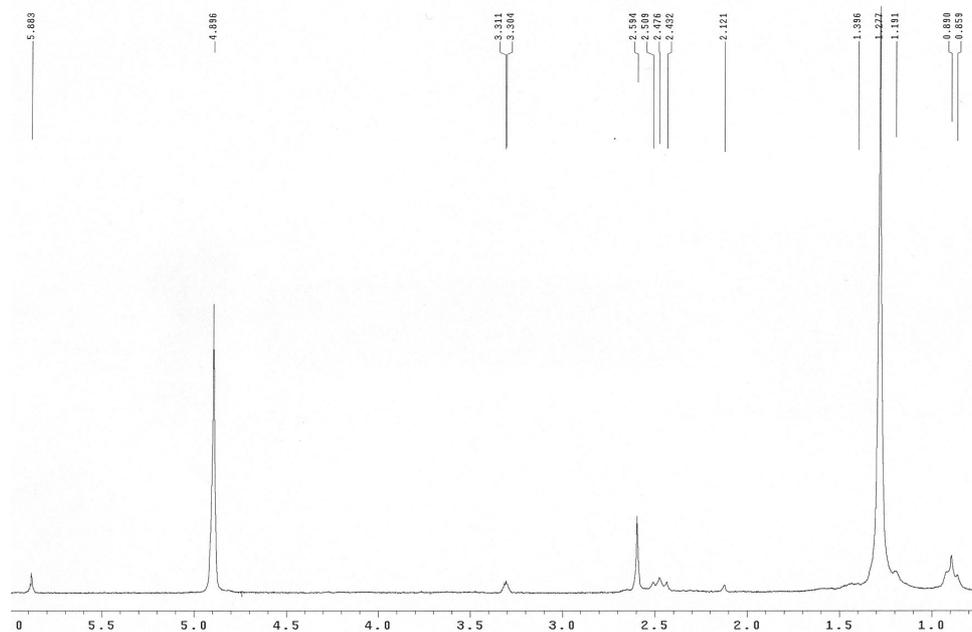


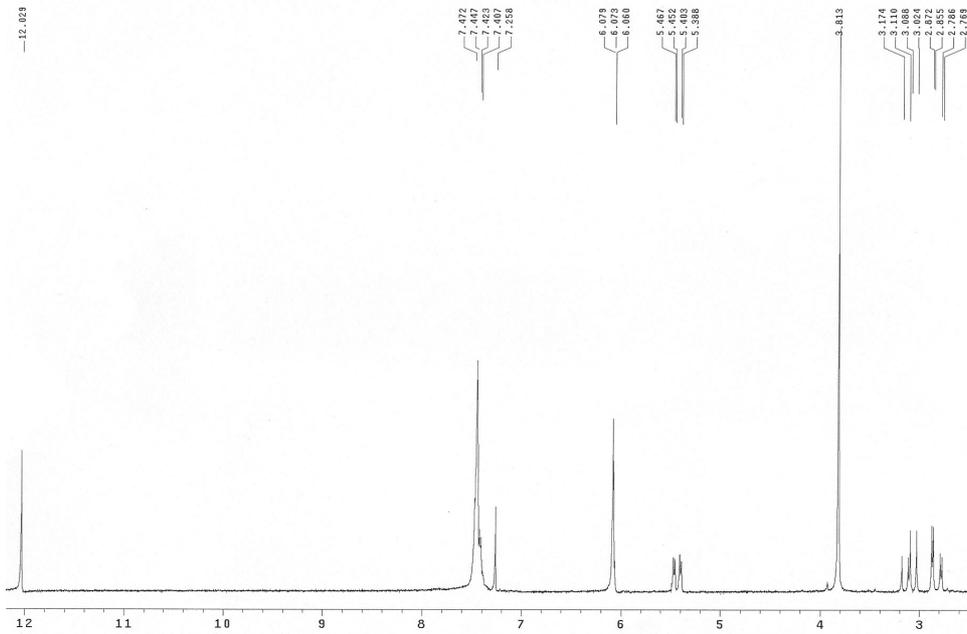
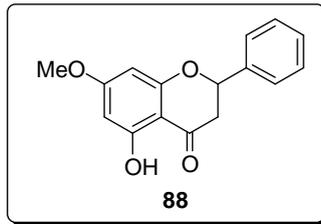
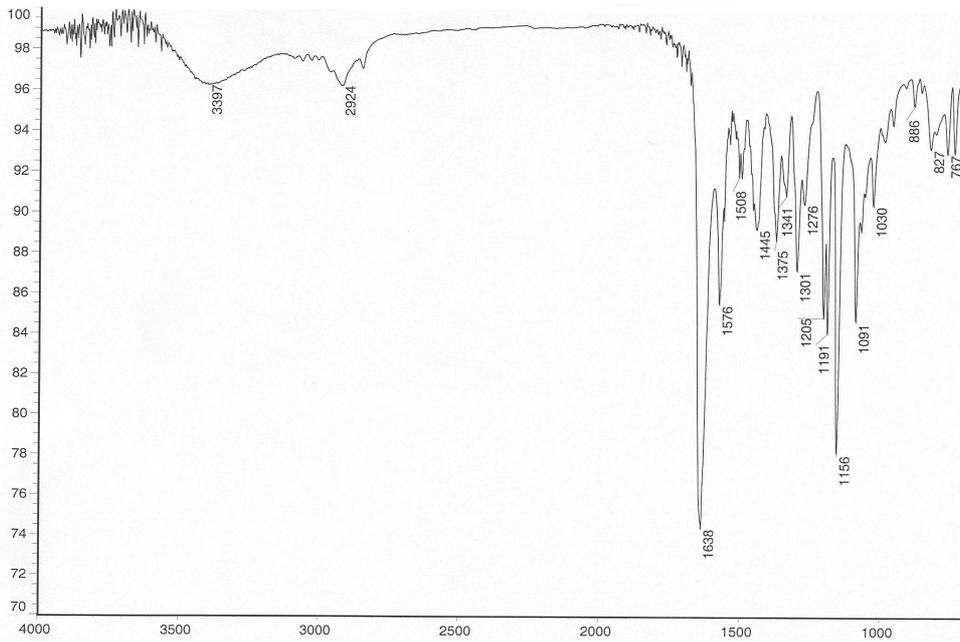
*Espectroscopía*

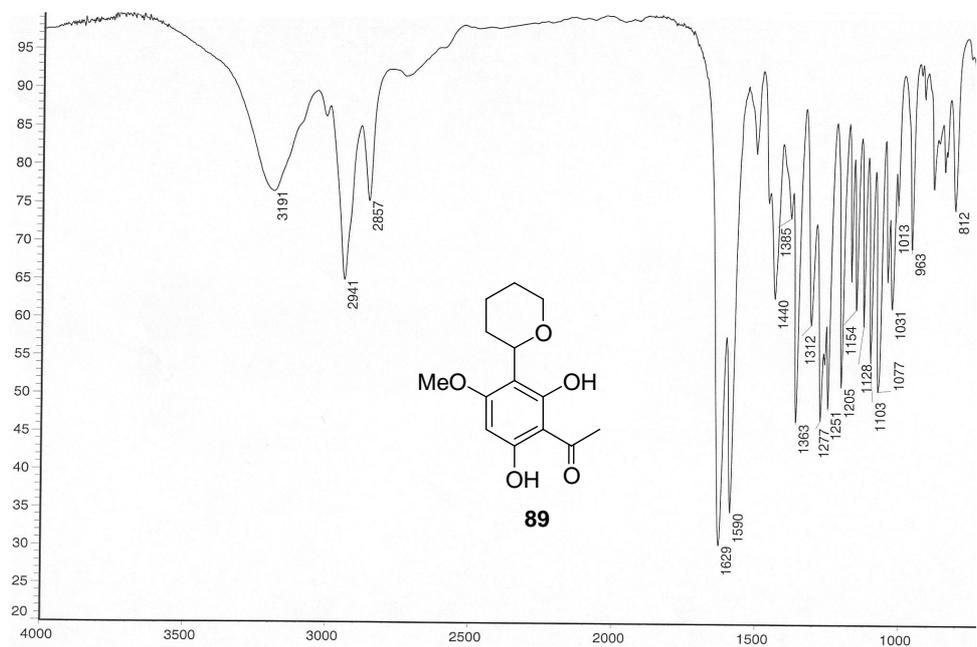
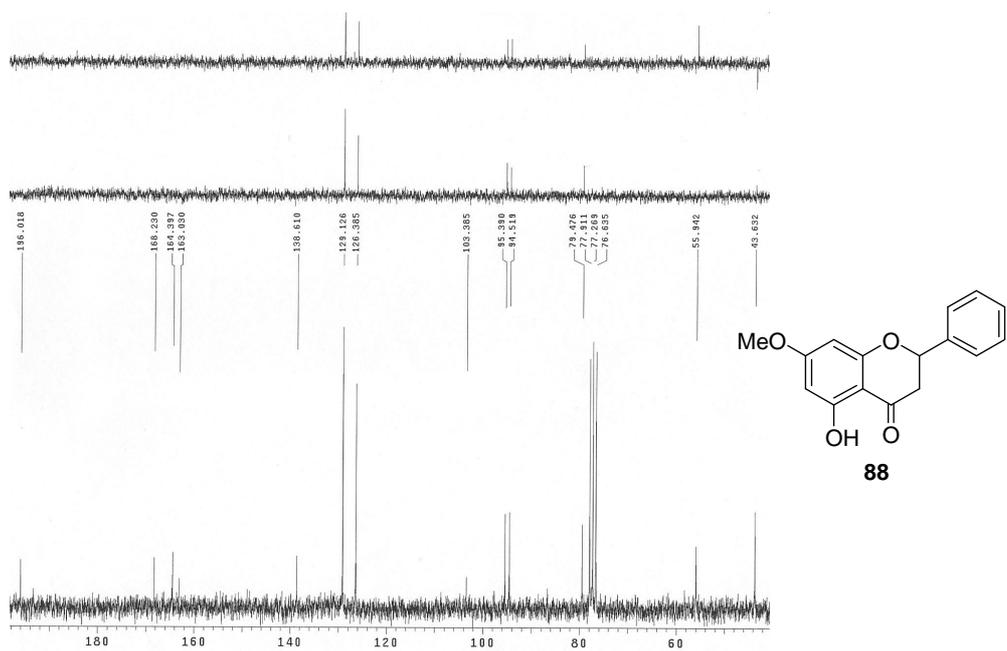


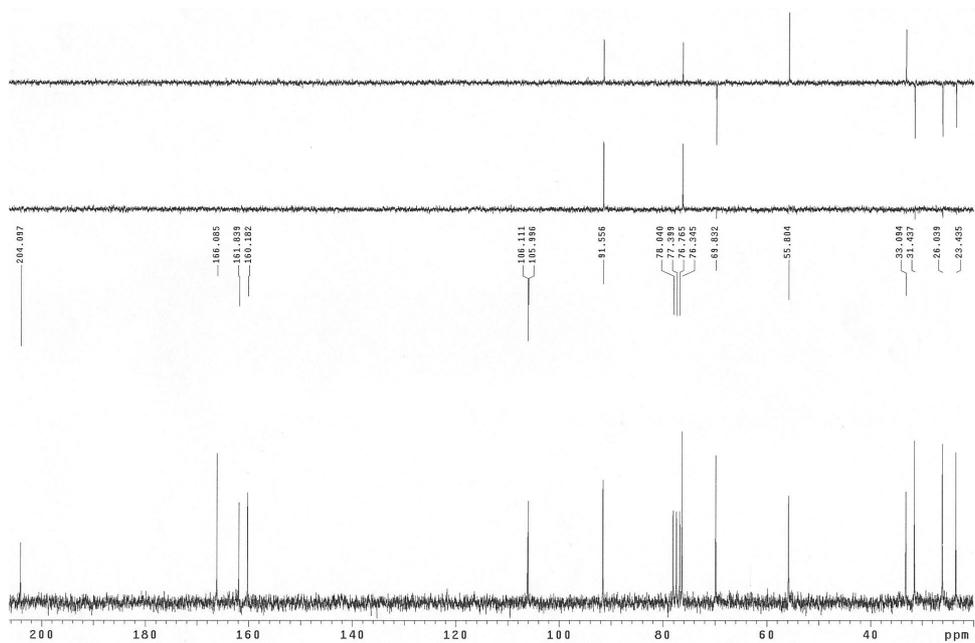
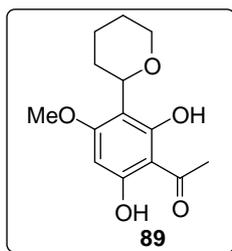
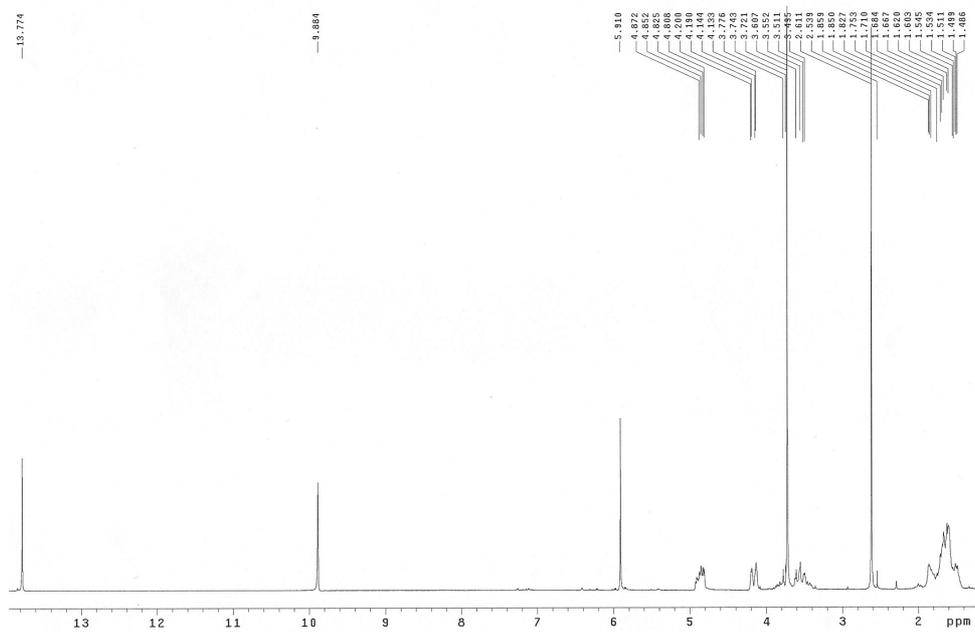


*Espectroscopía*

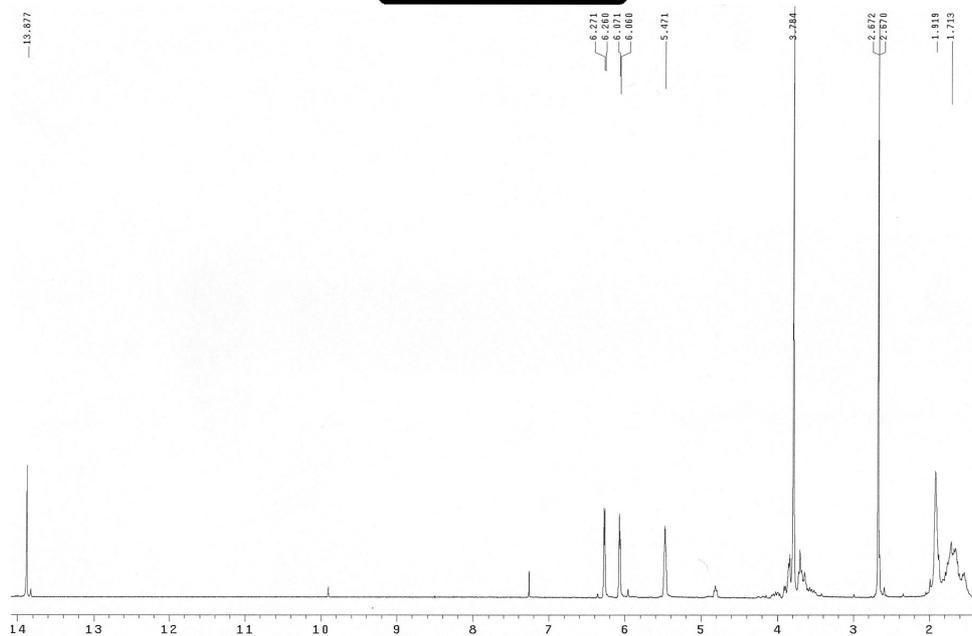
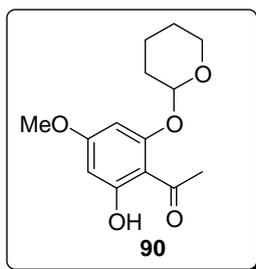
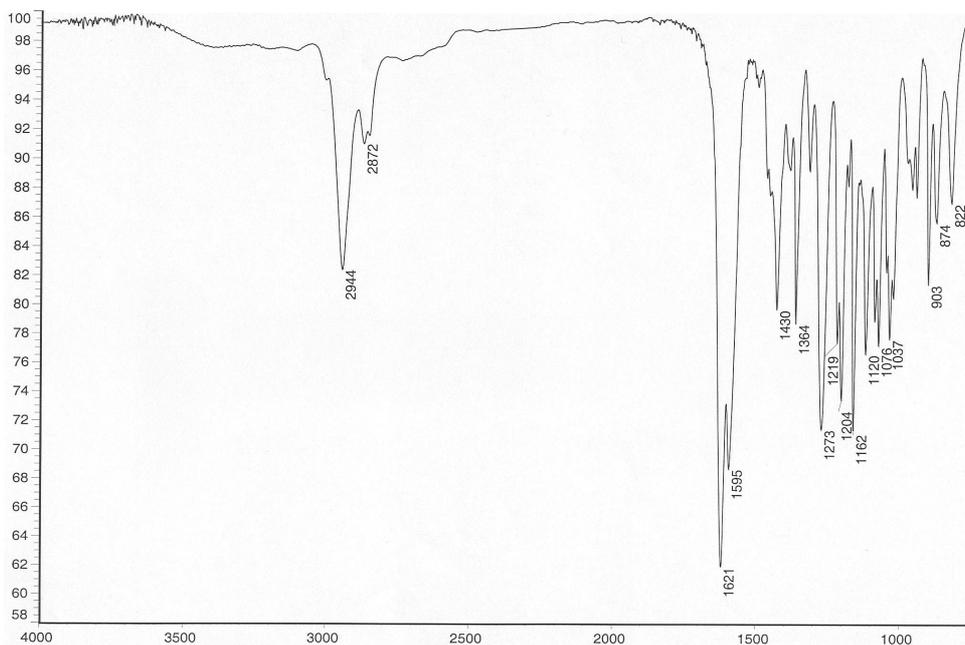


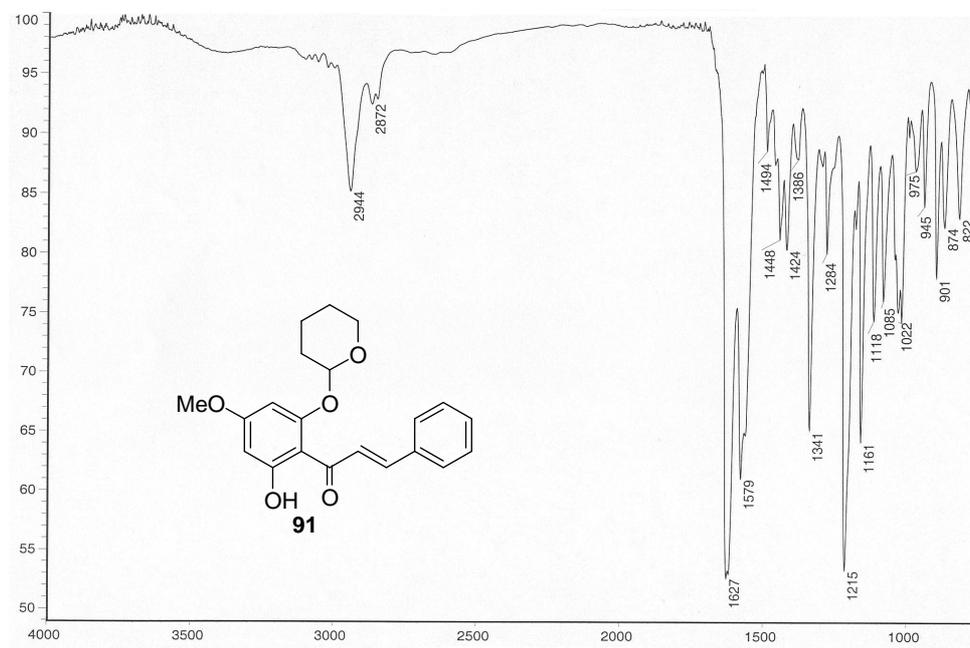
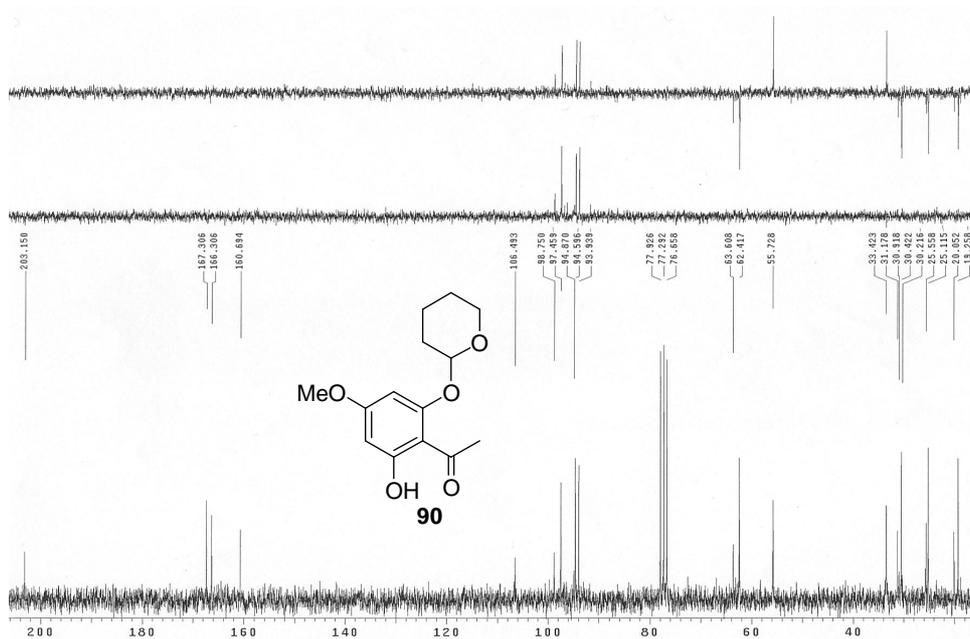




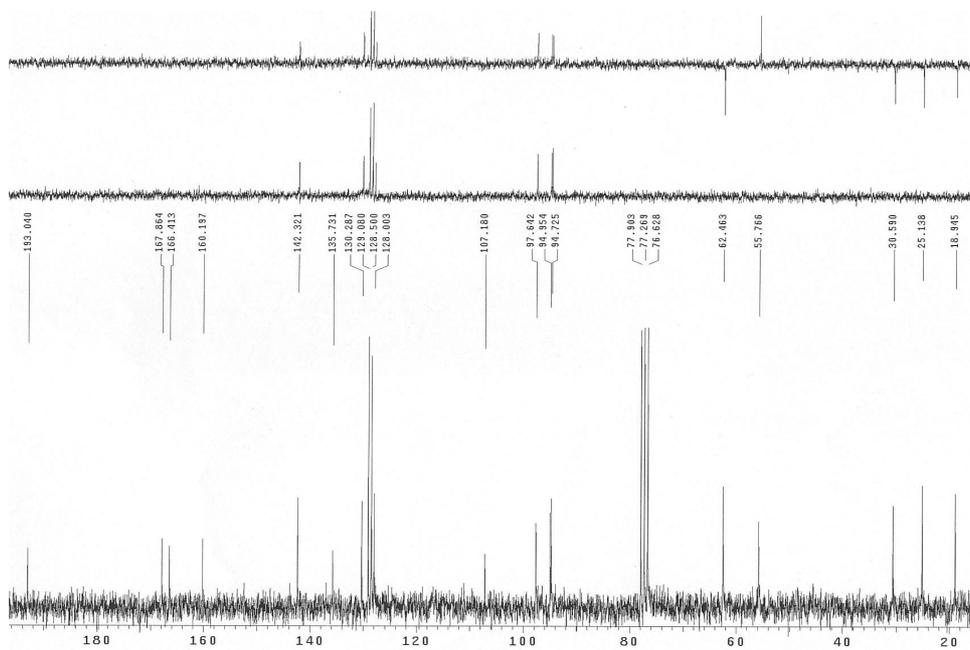
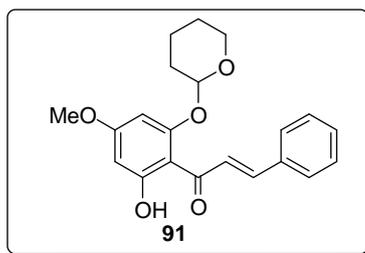
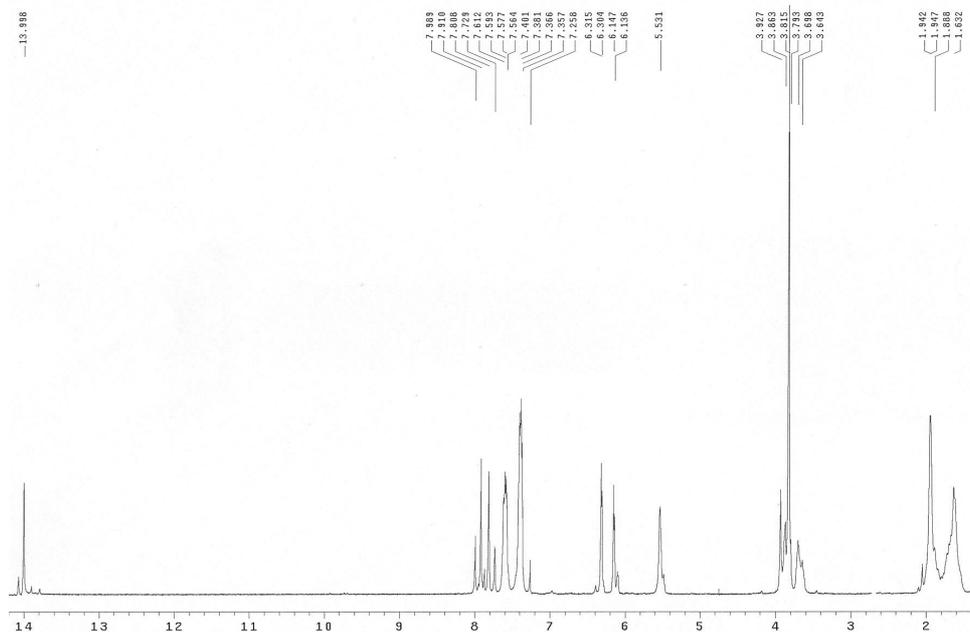


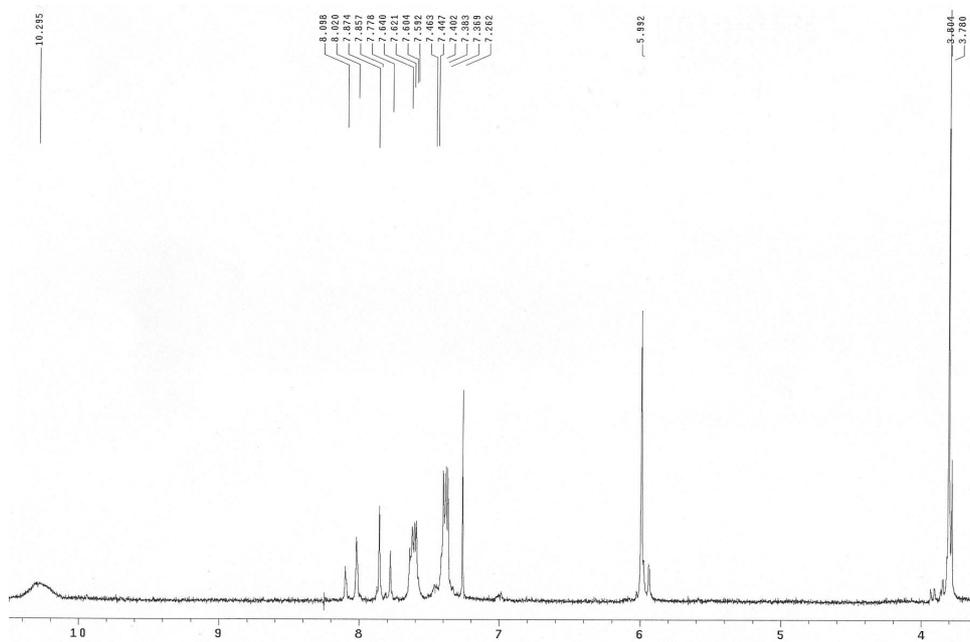
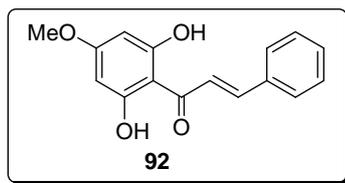
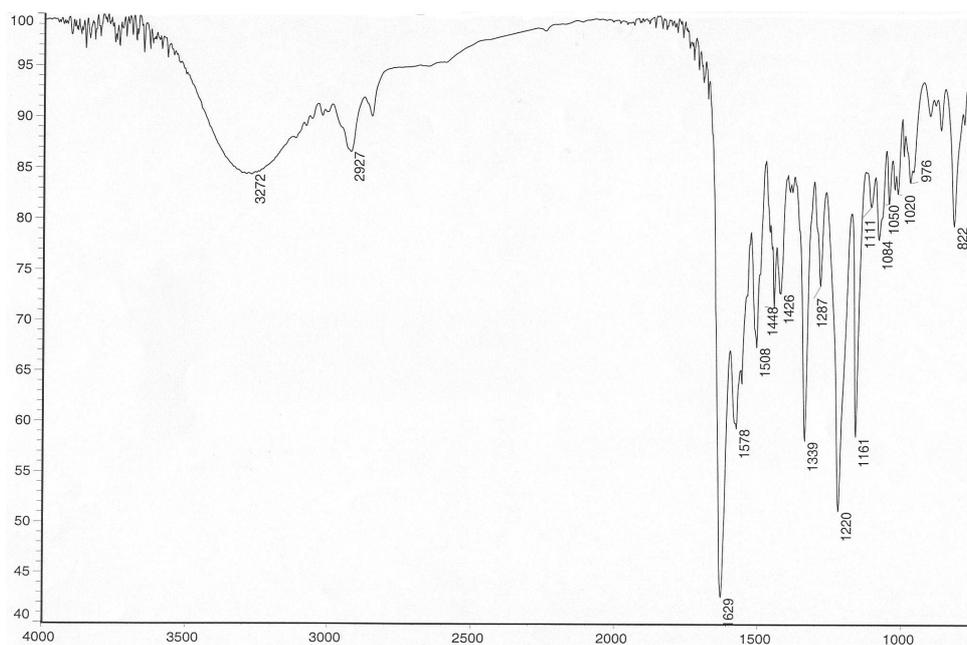
Espectroscopía

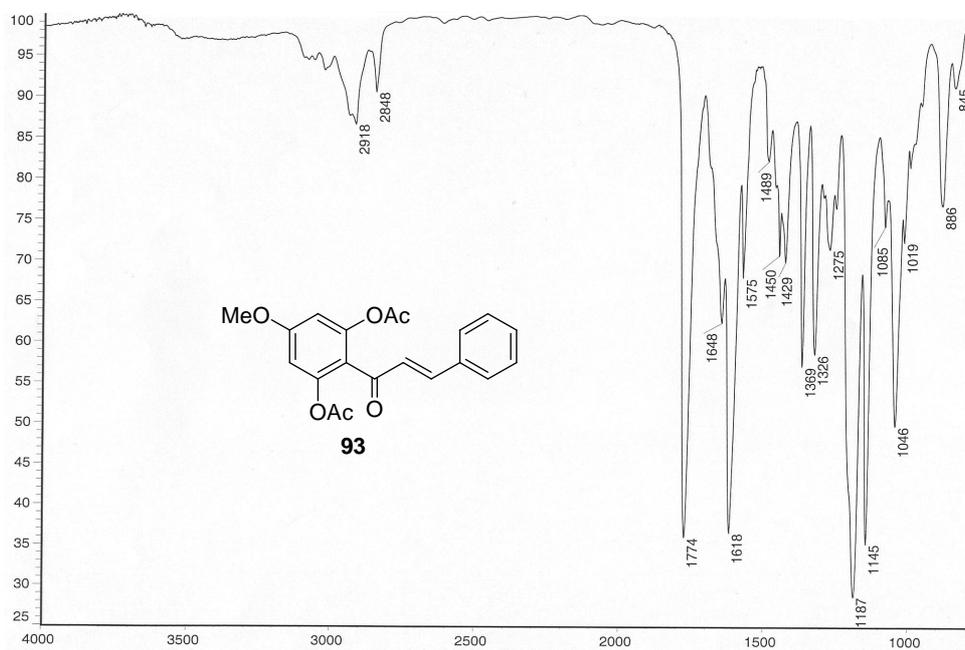
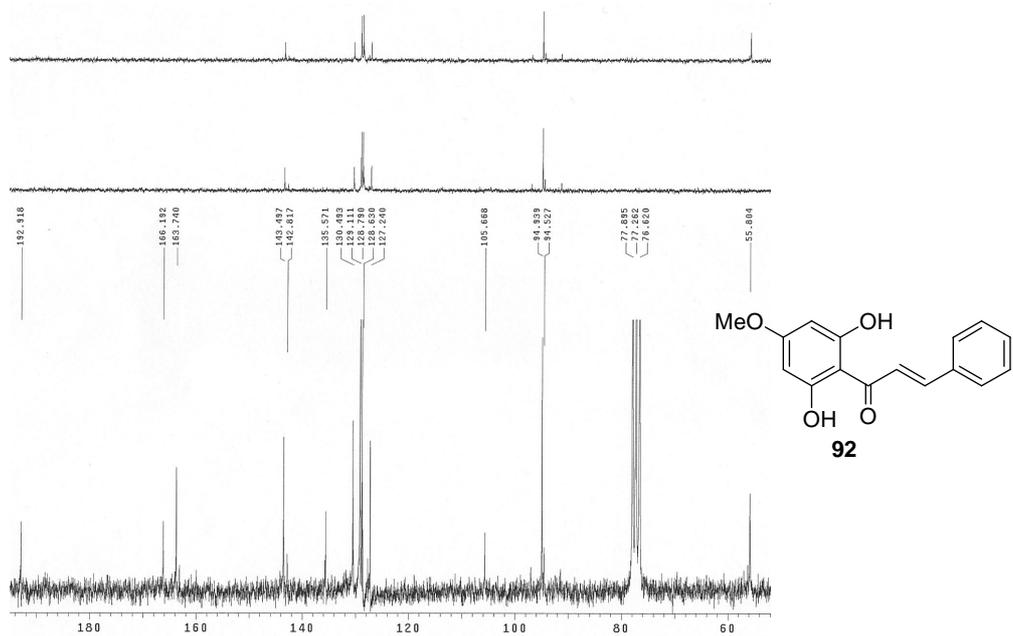


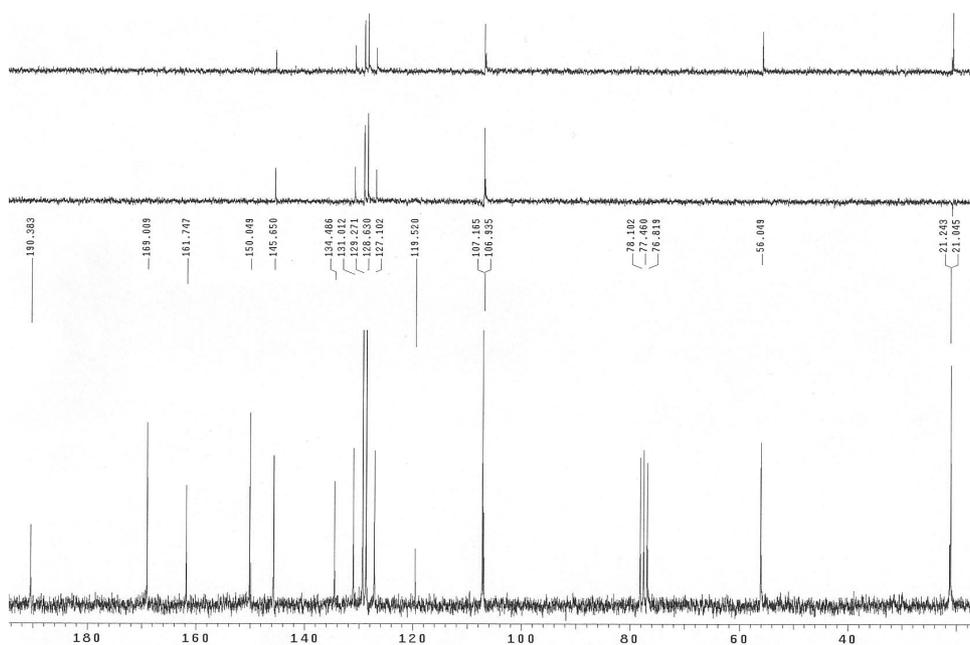
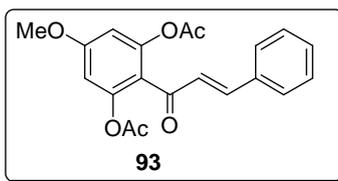
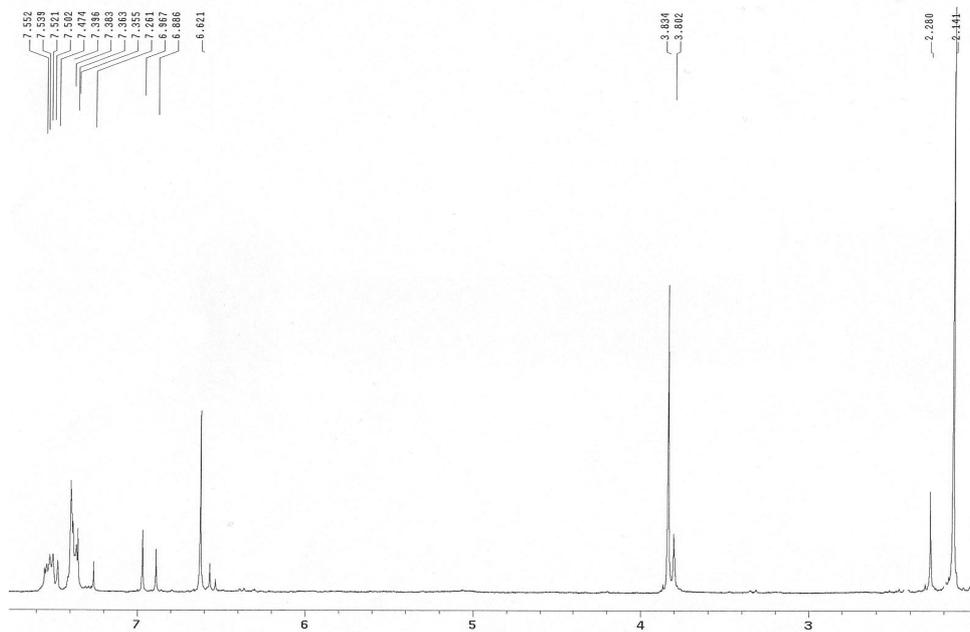


*Espectroscopía*

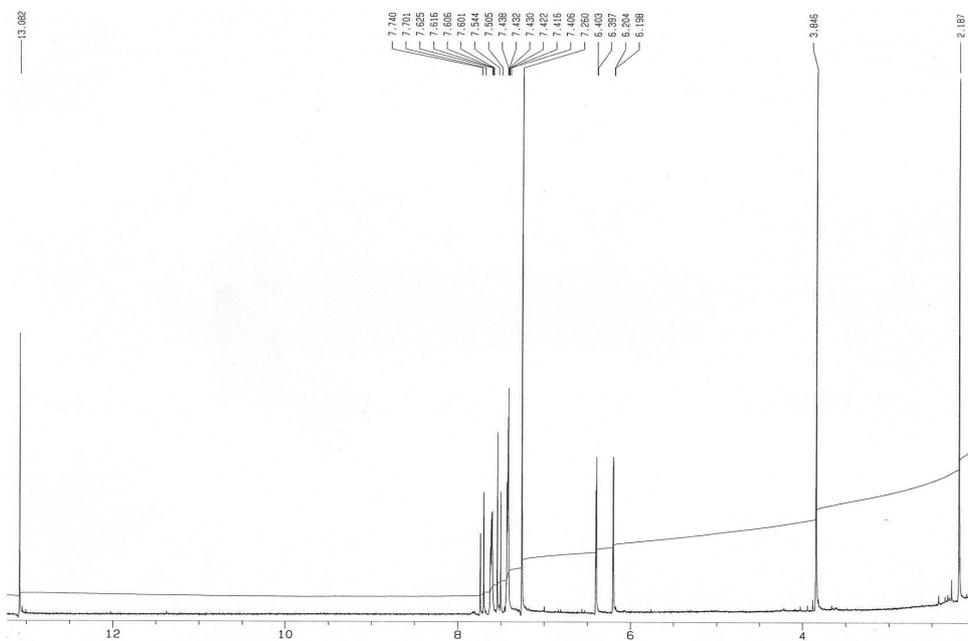
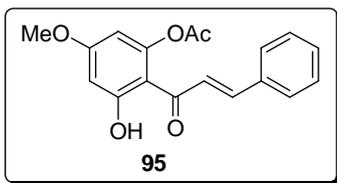
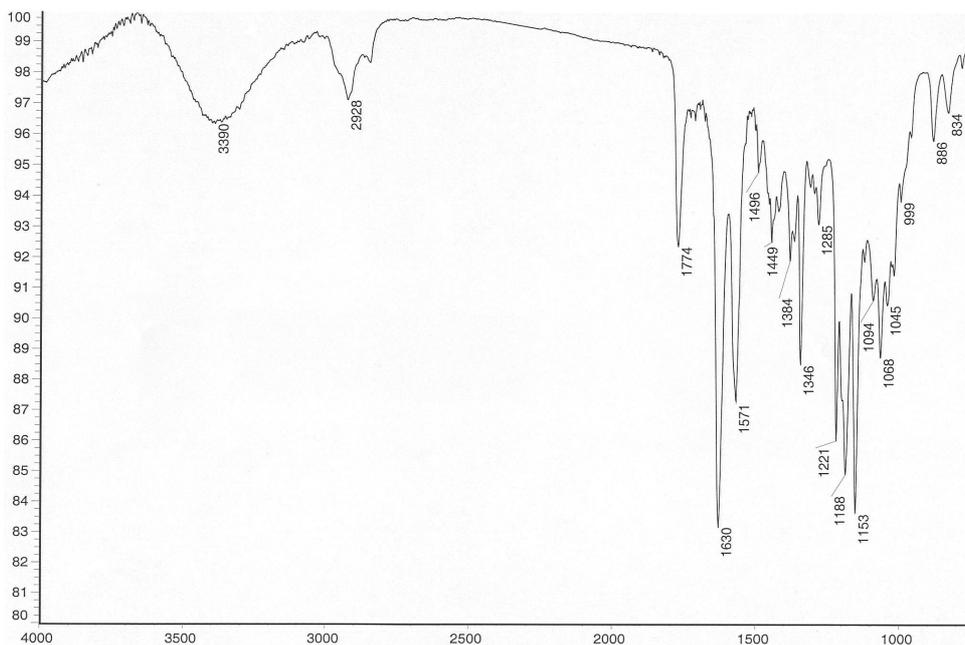


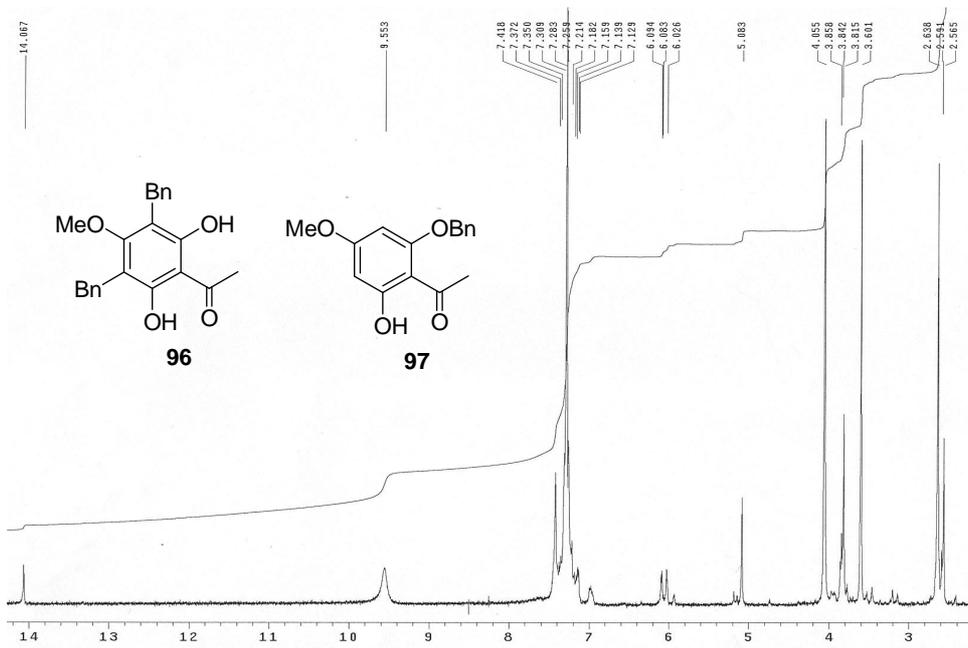
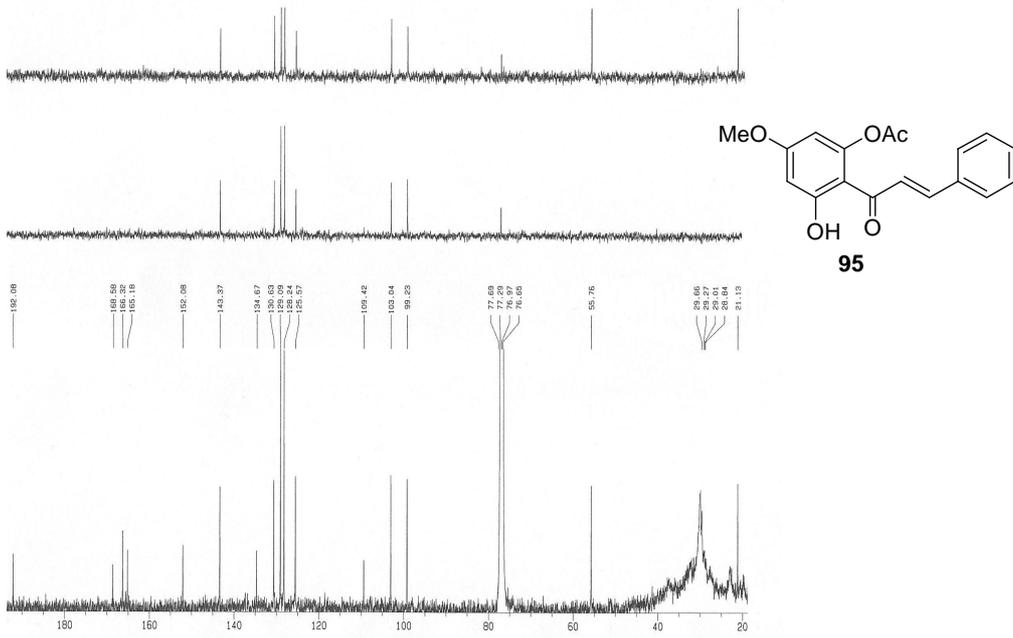




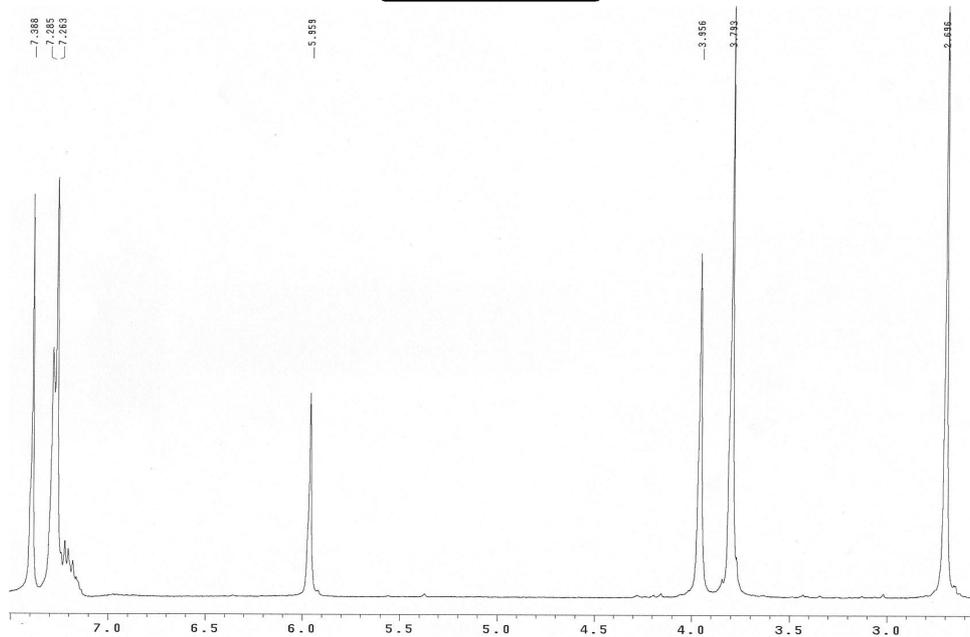
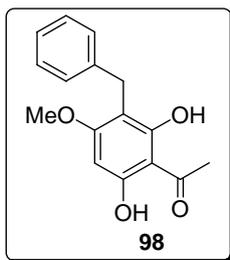
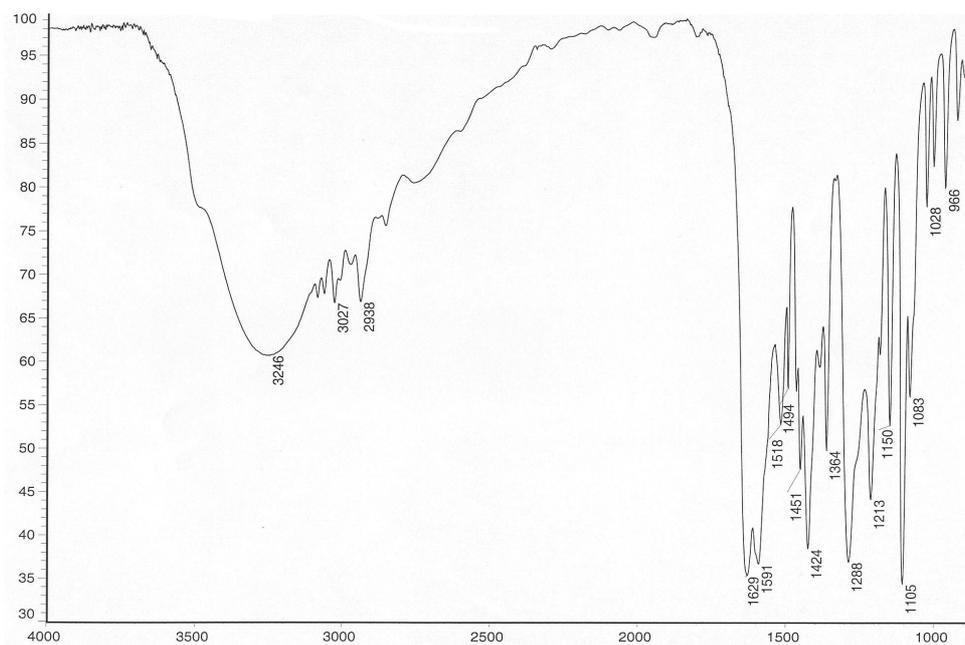


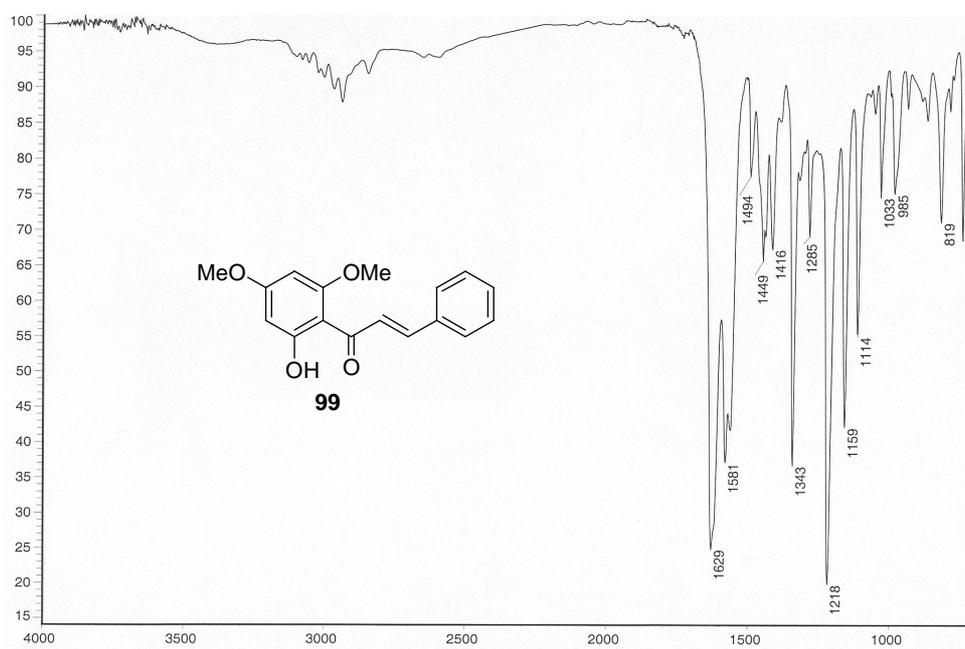
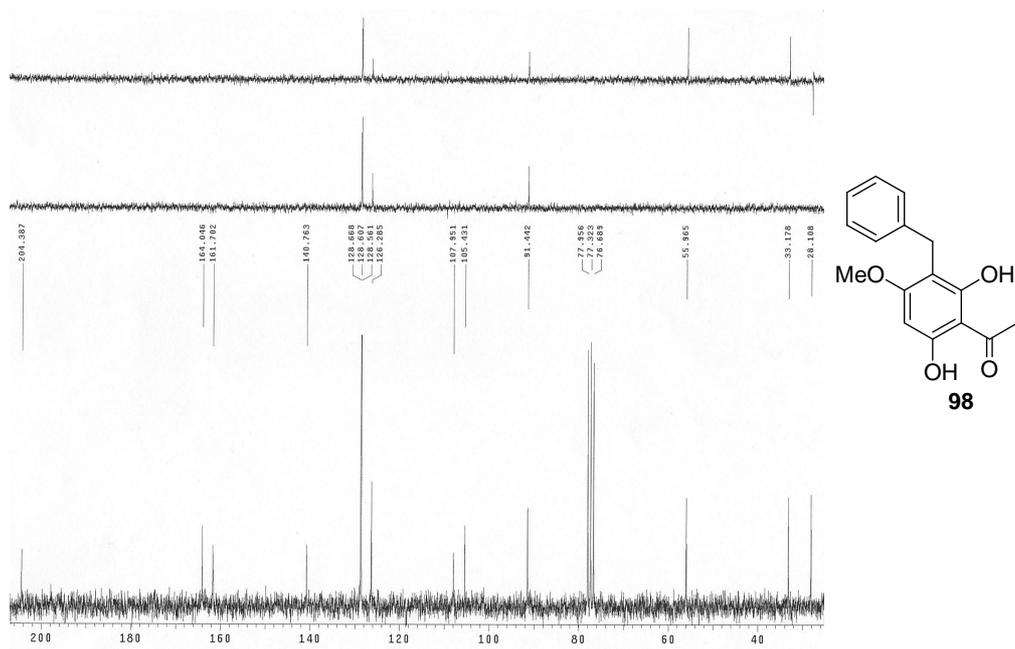
Espectroscopía

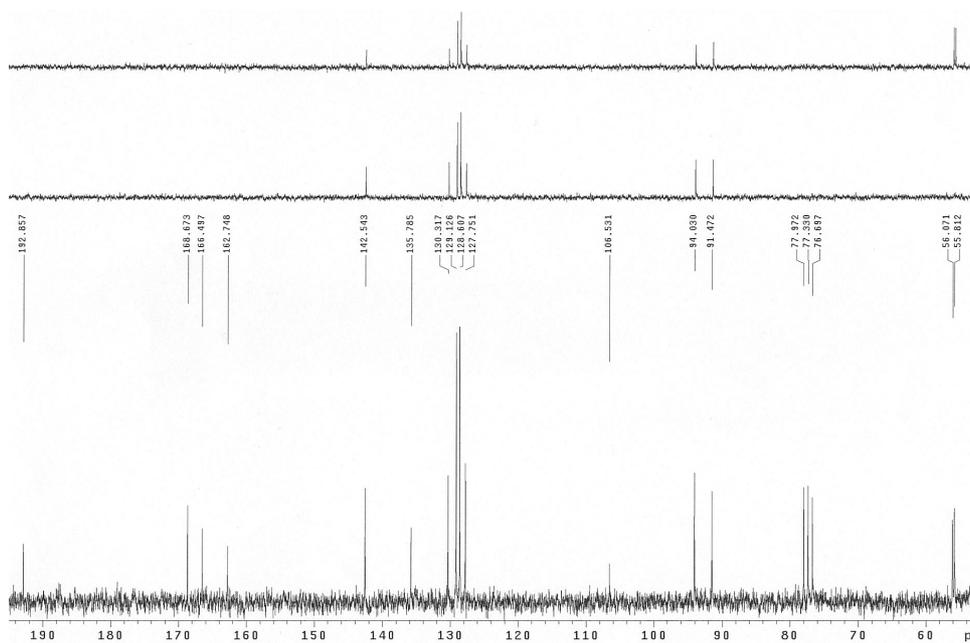
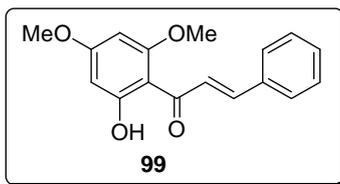
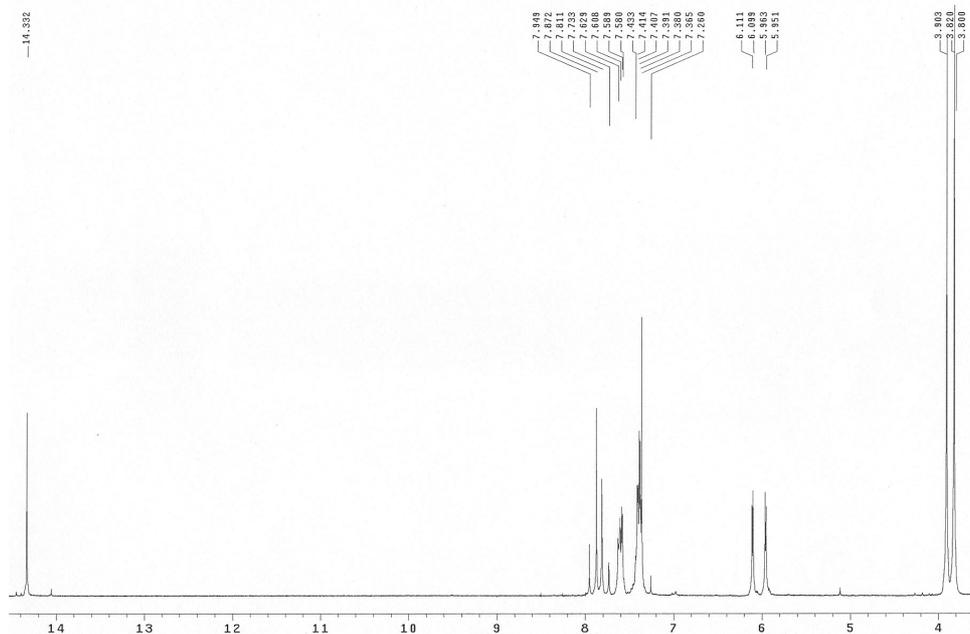


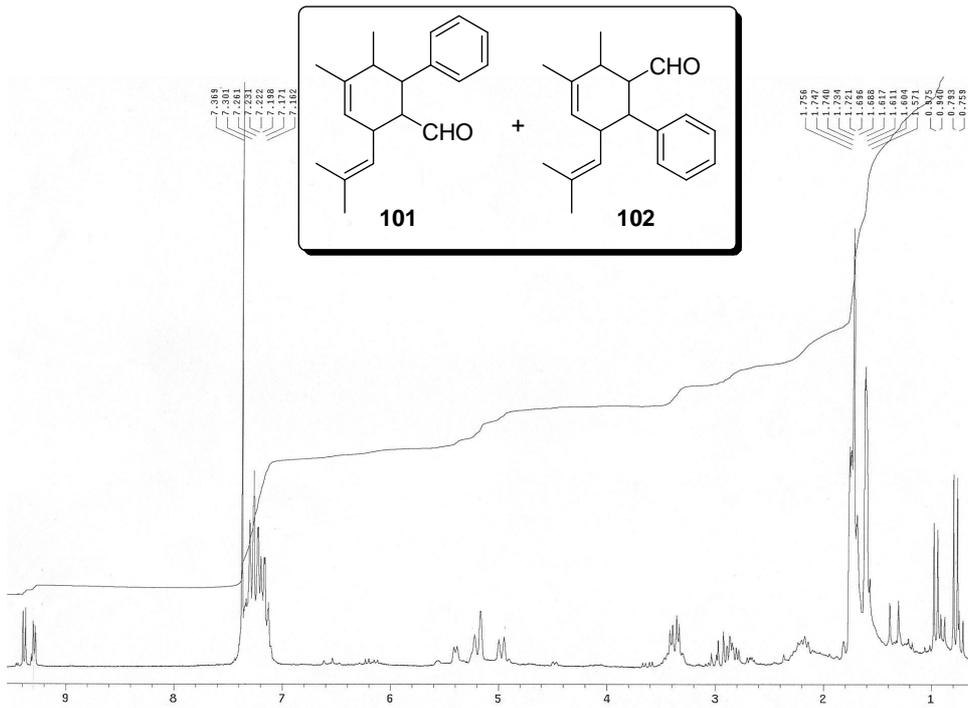
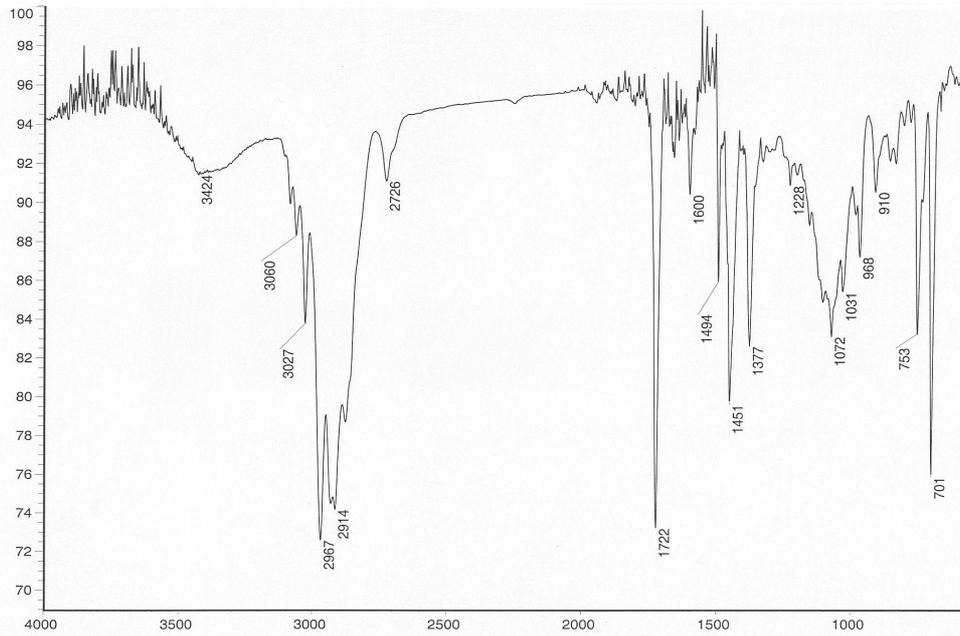


*Espectroscopía*









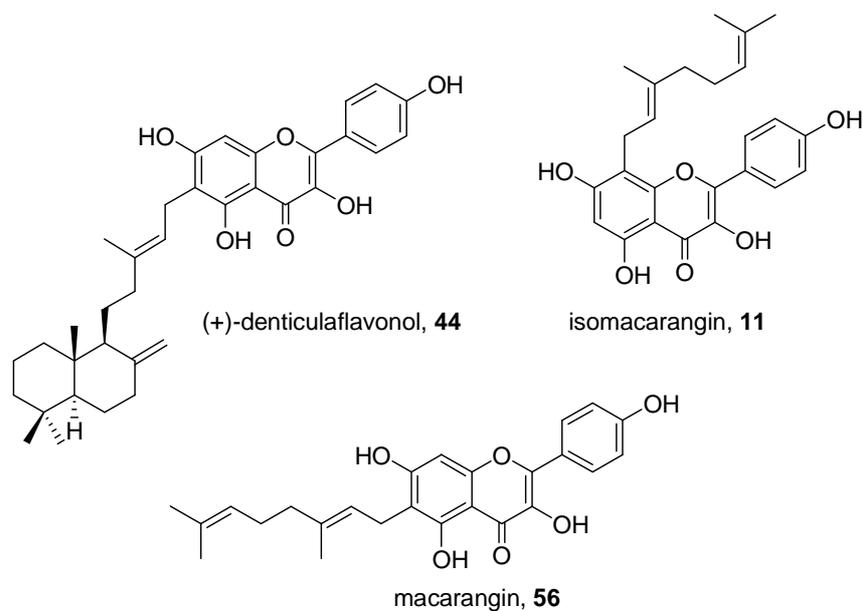


## ***11. CONCLUSIONES***



1. Se han sintetizado por primera vez dos nuevos productos naturales: macarangin, **56**, e isomacarangin, **11**.

También se ha llevado a cabo la primera síntesis de (+)-denticulaflavonol, enantiómero del producto natural aislado de *Macaranga denticulata*, confirmándose así su estructura y determinando su configuración absoluta.



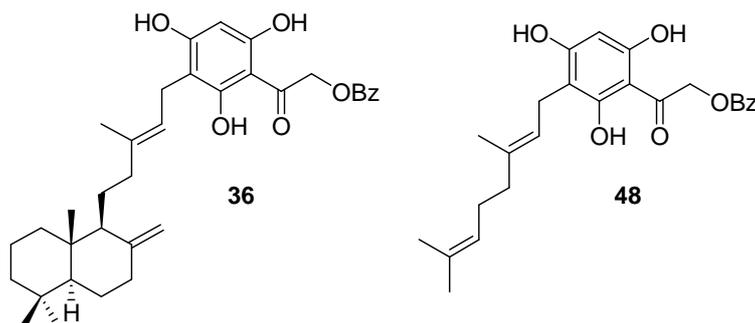
Se trata de tres C-prenilderivados de kampferol siendo denticulaflavonol el primer compuesto natural híbrido con una unidad diterpénica asociada a una molécula de flavonol.

2. Se ha llevado a cabo un estudio sobre las reacciones de alquilación de flavonas (crisina) y flavonoles (kampferol y 4'-*O*-metilkampferol).

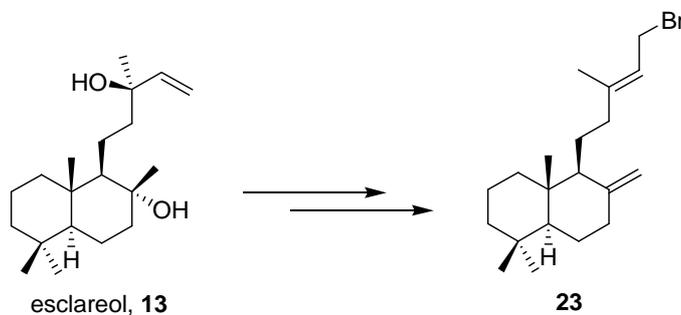
De dicho estudio se concluye que en el caso de la crisina, las reacciones de alquilación con bromuro de geranilo se pueden activar por el uso de microondas. En el caso del kampferol el rendimiento en los productos de alquilación con monoterpenos es muy bajo al utilizar microondas.

Si el grupo alquilo que se quiere introducir es un diterpeno, la cadena prenilica se degrada totalmente con la irradiación MW y, es preciso utilizar las condiciones clásicas de calentamiento a ebullición de acetona en medio básico.

3. Del estudio de las reacciones de alquilación de kampferol se concluye que para la síntesis de denticulaflavonol y macarangin se requiere llevar a cabo la prenilación previa de la unidad de floroacetofenona. Éstas unidades son las que constituyen finalmente el anillo A del flavonoide. Esto ha requerido poner a punto las reacciones de alquilación para obtener los derivados de floroacetofenona **36** y **48**.



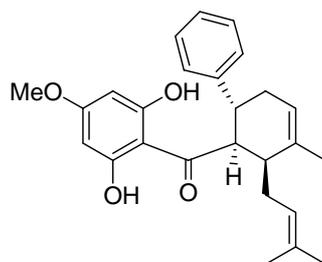
Previo a la alquilación ha sido necesario poner a punto la secuencia de reacciones que conduce al bromuro diterpénico **23** necesario para la alquilación.



4. La síntesis de los C-prenilflavonoles objetivo se ha llevado a cabo utilizando el reordenamiento de Baker-Venkataraman y, las mejores condiciones para el mismo han sido calentamiento a 40 °C durante 6 horas en presencia de NaH.
5. Con objeto de llevar a cabo un estudio de las relaciones estructura-actividad de moléculas más simples se han sintetizado una veintitrés derivados de floroacetofenona en cuyo anillo aromático o hidroxilos fenólicos se han introducido cadenas alquílicas de diferente longitud, algunas de las mismas isoprénicas y otras simplemente lineales con o sin dobles enlaces.
6. De las pruebas de actividad frente a cuatro líneas tumorales humanas: HT-29, A549, HeLa y HL-60, se concluye que los flavonoides con cadenas alquílicas en C-8 incrementan su actividad, no siendo activas las bases libres (kampferol o crisina).

En el resto de los derivados de floroacetofenona es crítica la longitud de la cadena alquílica siendo más activos los productos de C-alquilación en el anillo aromático.

7. Se han puesto a punto una serie de reacciones que permitirán en el futuro completar la síntesis de la ciclohexil chalcona panduratin A.



panduratin A



## ***12. NUMERACIÓN DE COMPUESTOS***



