

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**SÍNTESIS DE LA ESPIROLABDANOLIDA
LEOPERSIN D Y OTROS LABDANOS DI, TRI
Y TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B**

LOURDES CASTAÑEDA GARCÍA

OCTUBRE 2009

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. Isidro Sánchez Marcos**, **Dña. Pilar Basabe Barcala** y **D. Julio González Urones**, a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la confianza que han depositado en mí, la ayuda que me han prestado y el interés que han mostrado hasta la conclusión del mismo.

También me gustaría agradecer el apoyo brindado en todo momento por los Dres. D. David Díez Martín, Dña. Rosalina Fernández Moro, Dña. María José Sexmero Cuadrado, y D. Narciso Martín Garrido.

Gracias también al Dr. Steve P. Marsden, al Prof. Dr. Alan Armstrong y al Prof. Dr. Laurence M. Harwood, por darme la oportunidad de formar parte de sus grupos de investigación durante mis “estancias veraniegas”.

Además agradezco a la Junta de Castilla y León la concesión de una beca de formación del personal investigador para la realización de este trabajo.

Me gustaría agradecer a todos mis compañeros de laboratorio por hacer que este periodo haya sido muy agradable. A los que me acogieron en mi llegada al laboratorio guiándome en mis primeros pasos: Noelia, M^a José, Mercedes, Pilar, Sergio, Mónica y Marta R., a mis compañeros de promoción: M^a Rosa, Ana B., Olga, Pablo, Marta C., Piedad, Enrique, Alfonso e Inmanol, a los que se incorporaron después: Magda, David, Araceli, Patricia, María, Carlos, M^a Fé, Juan Antonio y Jesús. Y por último, un especial agradecimiento a las personas con las que más tiempo he compartido, formando mi segunda familia durante este tiempo: Miguel, Álvaro, Almudena, Isabel y Ana G.

También quiero agradecer a la Dra. Dña. Anna Lithgow por la realización de los espectros de RMN de 400MHz, al Dr. D. Cesar Raposo por el servicio de Espectrometría de Masas, a la Dra. Dña. Francisca Sanz por los experimentos de difracción de Rayos-X, al Dr. D. Faustino Mollinedo por los ensayos de actividad biológica, y a Marisol, M^a José Pérez, Sergio Alfaraz y Angélica del Castillo por estar siempre dispuestos a ayudar.

A mi familia, en especial a mis padres, y a todas las demás personas que siempre han estado ahí, por sus ánimos, consejos y su apoyo incondicional.

SÍNTESIS DE LA ESPIROLABDANOLIDA LEOPERSIN D Y OTROS LABDANOS DI, TRI Y TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B

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

Lourdes Castañeda García
Salamanca, Septiembre 2009

Visado en Salamanca
Septiembre 2009

Fdo. Isidro Sánchez Marcos
Prof. Titular de Química Orgánica

Fdo. Pilar Basabe Barcala
Prof. Titular de Química Orgánica

Fdo. Julio González Urones
Catedrático de Química Orgánica

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN.....	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	13
• LABDANOS DI, TRI Y TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B 6,7-FUNCIONALIZADOS	18
• SÍNTESIS DE LABDANOS 6,7-DIOXIGENADOS.....	30
ANTECEDENTES	39
OBJETIVOS	47
DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	55
• SÍNTESIS DE LABDANOS 6,7-DIOXIGENADOS.....	57
1. SÍNTESIS DE 1 Y 2	60
1.1 Degradación de la cadena lateral de esclareol	
1.2 Oxidación de las posiciones C-7 y C-6	
1.3 Obtención y protección de 6 β ,7 β -dihidroxis derivados	
1.4 Alargamiento de la cadena lateral	
1.5 Obtención de 1 y 2	
2. SÍNTESIS DE 13	85
2.1 Inversión de la función de C-7	
2.2 Elaboración de la cadena lateral y adecuación de grupos funcionales	
3. SÍNTESIS DE 3 Y 4	94
3.1. Síntesis del diol 3	
3.2.. Síntesis del triacetil derivado 4	
• SÍNTESIS DE FUROLABDANOS Y LABDANOLIDAS ALTAMENTE FUNCIONALIZADAS EN EL ANILLO B	103
1. PREPARACIÓN DE 91.....	106
2. SÍNTESIS DE SIBIRICINONA B.....	109
3. SÍNTESIS DE LEOHETERIN Y SIBIRICINONA A	113
3.1 Síntesis del triol 102	
3.2 Síntesis de leoheterin y sibiricinona A	

• SÍNTESIS DE LABDANOS TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B	121
1. SÍNTESIS DE LABDANOS 6 α ,7 α ,8 α ,9 α -TETRAOXIGENADOS.....	125
2. SÍNTESIS DE LABDANOS 6 β ,7 β ,8 β ,9 β -TETRAOXIGENADOS.....	127
• SÍNTESIS DE ESPIROLABDANOLIDAS 6,7-DIOXIGENADAS:	
LEOPERSIN D Y 13- <i>EPI</i> -LEOPERSIN D.....	131
1. OBTENCIÓN DE 112.....	135
2. FORMACIÓN DE LAS ESPIROLABDANOLIDAS.....	135
3. SÍNTESIS DE 11 Y 12	139
• PRUEBAS DE ACTIVIDAD	147
PARTE EXPERIMENTAL.....	153
• TÉCNICAS GENERALES	155
1. INSTRUMENTACIÓN	157
2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS	161
3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES	162
• SÍNTESIS DE LABDANOS 6,7-DIOXIGENADOS.....	163
• SÍNTESIS DE FUROLABDANOS Y LABDANOLIDAS ALTAMENTE	
OXIGENADAS EN EL ANILLO B	231
• SÍNTESIS DE LABDANOS TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B	253
• SÍNTESIS DE ESPIROLABDANOLIDAS 6,7-DIOXIGENADAS:	
LEOPERSIN D Y 13- <i>EPI</i> -LEOPERSIN D.....	261
TABLAS RMN ¹³ C.....	281
TABLAS BIDIMENSIONALES.....	309
DATOS CRISTALOGRAFÍCOS	323
CONCLUSIONES.....	327
ESPECTROSCOPIA	331
• LABDANOS 6,7-DIOXIGENADOS	333
• FUROLABDANOS Y LABDANOLIDAS ALTAMENTE OXIGENADAS	
EN EL ANILLO B.....	501
• LABDANOS TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B.....	551
• ESPIROLABDANOLIDAS 6,7-DIOXIGENADAS:	569
NUMERACIÓN DE COMPUESTOS.....	609

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis, a partir de esclareol, de labdanos di, tri y tetraoxigenados en el anillo B con funciones en C-6 y C-7. Se han sintetizado siete labdanos naturales altamente oxigenados en el anillo B que presentan en la cadena lateral agrupaciones alílicas, γ -hidroxibutenolidas, furanos o espirobutanolidas, además de algunos dinorlabdanos tetraoxigenados en el anillo B, que son intermedios avanzados hacia la síntesis de forskolin.

Estas síntesis han permitido establecer la estructura de 6β -acetoxi-labda-8,14-dieno- $7\alpha,13R$ -diol para el producto natural aislado de *Haplopappus parvifolious* corrigiendo la originalmente propuesta. Además se ha corroborado la estructura y se ha establecido la configuración absoluta de los productos naturales (+)-triacetato de labda-8,13Z-dien- $6\beta,7\alpha,15$ -ilo, (+)-sibiricinona A, (+)-sibiricinona B, (+)-leoheterin y (+)-leopersin D.

Las síntesis de estos labdanos altamente oxigenados en el anillo B se han realizado empleando una nueva estrategia que permite obtener 6,7-dioles α -*cis* y β -*cis*, así como transformar los primeros en los segundos con excelente rendimiento. Por inversión en C-7 de los dioles β -*cis* se han obtenido compuestos con las funciones oxigenadas de C-6 y C-7 en disposición *trans*-diaxial.

Respecto a las cadenas laterales de los productos naturales, el control en la estereoquímica de la agrupación alílica se ha realizado a través de la epoxidación asimétrica de Sharpless o utilizando como auxiliar quiral TADDOL, las γ -hidroxibutenolidas han sido elaboradas a través de la metodología de Bestmann seguida de la de Faulkner y las dioxoespirobutanolidas por reacción de oxo-Michael intramolecular.

Además, se han realizado pruebas de actividad de 17 compuestos sintetizados en este trabajo, encontrando que los compuestos que presentan un anillo B similar al de forskolin muestran una actividad antitumoral moderada.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

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

- **Ac:** acetilo
- **AcOEt:** acetato de etilo
- **Ac₂O:** anhídrido acético
- **Ar:** aromático
- **ATFA:** anhídrido trifluoroacético
- **[α]_D:** rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del Na) y a 25 °C
- ***n*-BuLi:** *n*-butillitio
- **c:** cuartete
- **CC:** Cromatografía en Columna
- **CCF:** Cromatografía de Capa Fina
- **col.:** colaboradores
- **COSY:** COrrelation SpectroscopY
- ***m*-CPBA:** ácido *m*-cloro-perbenzoico
- **c/u:** cada uno
- **d:** doblete
- **DBU:** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- **DCC:** dicitclohexilcarbodiimida
- **DCM:** diclorometano
- **dd:** doble doblete
- **DET:** tartrato de dietilo
- **DIBAL-H:** hidruro de diisobutil-aluminio
- **DIPEA:** diisopropiletilamina
- **DMAP:** dimetilaminopiridina
- **DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- **DMP:** dimetoxipropano
- **DMSO:** dimetilsulfóxido
- **δ:** desplazamiento químico
- **d.e.:** exceso diastereoisomérico
- **E.M.I.E.:** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico
- **E.M.A.R., I. E.:** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución
- **F.A.B.:** bombardeo con átomos rápidos
- **Hex:** hexano
- **HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **IR:** infrarrojo
- ***J*:** constante de acoplamiento
- **LDA:** diisopropilamiduro de litio
- **LTA:** tetraacetato de plomo
- **m:** multiplete
- **MHz:** megahertzios
- **(*R*)-MTPA:** ácido (*R*)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético
- **NaHMDS:** hexametildisilazida de sodio
- **NMO:** óxido de *N*-metilmorfolina
- **nOe:** Efecto Nuclear Overhauser

- **pf**: punto de fusión
- **ppm**: partes por millón
- ***p*-TsOH**: ácido *p*-toluensulfónico
- **py**: piridina
- **RMN**: Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY**: Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
- **s**: singlete (singulete)
- **t**: triplete
- **TBAF**: fluoruro de tetrabutilamonio
- **TBDMSCl**: cloruro de *terc*-butildimetilsililo
- ***t*-BuOH**: *terc*-butanol
- **THF**: tetrahidrofurano
- **TPAP**: perrutenato de tetrapropilamonio
- **TsCl**: cloruro de *p*-toluensulfonilo
- ***p*-TsOH**: ácido *p*-toluensulfónico
- **UHP**: urea hidroperóxido
- **U.V.**: ultravioleta
- **λ** : longitud de onda.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los productos naturales es una de las fuentes fundamentales para el desarrollo teórico y experimental de la Química Orgánica.¹

Los productos naturales constituyen un grupo de compuestos fascinante, no sólo por la notable variedad y diversidad estructural que continuamente siguen proporcionando, sino porque dichos compuestos se utilizan como herramientas eficaces para el estudio de fenómenos biológicos y constituyen, por tanto, un claro ejemplo de la interrelación de la Química Orgánica con la Química Biología y la Química Médica.²

¹ a) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329; b) Banwell, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4669.

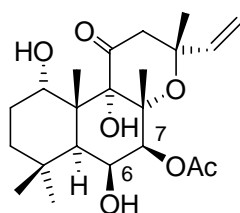
² Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224.

Desde hace mucho tiempo, los productos naturales han tenido un papel importante en el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos, prueba de ello es que son la base y la inspiración para el desarrollo de numerosos fármacos.³ En las últimas décadas, los avances en métodos como la modelización molecular y la química combinatoria compiten con los productos naturales en su utilización para la obtención de nuevos agentes terapéuticos. Si bien, se estima que durante los últimos 25 años, los productos naturales han sido la principal fuente de nuevos fármacos, especialmente en áreas terapéuticas como la oncología, la inmunosupresión y las enfermedades metabólicas.⁴

La aplicación de muchos de estos compuestos naturales tiene un gran interés para diferentes industrias como la agroalimentaria, la farmacéutica y en campos como la cosmética y la química fina, entre otras.

Los terpenos son los productos naturales que se presentan en la naturaleza con una mayor variedad estructural. Dentro de esta familia de compuestos naturales, los diterpenos bicíclicos de esqueleto labdano⁵ constituyen un grupo de gran importancia, no solamente por su número y diversidad estructural, sino por la variada bioactividad que presentan algunos de sus miembros, como antitumorales, antibióticos, antiapetentes, antivirales, etc.

Uno de los compuestos más interesantes de este grupo es forskolin,⁶ un diterpeno de esqueleto labdano con estructura de óxido de manoilo altamente oxigenado.



forskolin

³ a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 162. b) Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141.

⁴ Paterson, I.; Anderson, E. A. *Science* **2005**, 310, 451.

⁵ Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 594.

⁶ a) Bhat, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; De Souza, N. J.; Fehlhaber, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 19, 1669; b) Nicolaou, K. C.; Li, W. S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 421.

Forskolin se aísla de un extracto de las raíces de *Coleus forskohlii*, una planta utilizada en la medicina tradicional de la India que presenta actividad inotrópica,⁷ hipotensiva, cardioactiva,⁸ broncoespasmolítica,⁹ antiglaucoma,¹⁰ inhibe la agregación plaquetaria, la metástasis de tumores y es estimulante de la enzima adenilato ciclasa.¹¹

Al igual que forskolin, se conocen un buen número de labdanos funcionalizados en C-6 y C-7¹², aislados generalmente de plantas que han sido utilizadas en medicina popular para el tratamiento de diferentes enfermedades, como cardiovasculares, hipotensivas, sedantes, uterotónicas, antiagregantes, etc.

El estudio y la síntesis de labdanos naturales di, tri y tetraoxigenados en el anillo B, y más concretamente los compuestos que contienen funciones oxigenadas en C-6 y C-7 son el propósito general del trabajo que aquí se presenta, por lo que a continuación se realiza una revisión sobre dichos labdanos en la que se distinguen dos apartados:

- 1.- recopilación de los mismos.
- 2.- síntesis de los compuestos de este tipo conocidas hasta el momento.

⁷ Bhat, S. V.; Dohadwalla, A. N.; Bajwa, B. S.; Dadkar, N. K.; Dornauer, H.; deSouza, N. J. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 486.

⁸ Erhardt, P. W. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 231.

⁹ Lichey, J.; Friedrich, T.; Priesnitz, M.; Biardino, G.; Usinger, P.; Huckauf, H. *The Lancet* **1984**, 2, 167.

¹⁰ Caprioli, J. *Drug. Dev. Res.* **1985**, 6, 193.

¹¹ a) Seamon, K.; Daly, J. W. *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 9799; b) Seamon, K.; Padgett, W.; Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, 78, 3363; c) Daly, J. W. In *Advances in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research*; Greengard, P.; et al., Eds.; Raven Press: New York, 1984; Vol. 17, p.81; d) Seamon, K.; Wetzel, B. In *Advances in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research*; Greengard, P.; et al., Eds.; Raven Press: New York, 1984; Vol. 17, p.91; e) Bender, J. L.; Wolf, J. G.; Neer, E. J. In *Advances in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research*; Greengard, P.; et al., Eds.; Raven Press: New York, 1984; Vol. 17, p.101; f) Laurenza, A.; Sutkowski, M. E.; Seamon, K. B. *Trends Pharm. Sci.* **1989**, 10, 442; g) Abbadi, M.; Morin, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1779.

¹² a) Anikin, A.; Maslov, M.; Sieler, J.; Blaurock, S.; Baldamus, J.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Reinhart, G.; Oehme, R.; Welzel, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5295. b) Hagiwara, H.; Takeuchi, F.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2305.

● **LABDANOS DI, TRI Y TETRAOXIGENADOS EN EL ANILLO B 6,7-FUNCIONALIZADOS**

En esta recopilación las estructuras acompañadas de su nombre común aparecen numeradas y clasificadas según el número de funciones oxigenadas que presentan, su complejidad estructural, la fuente de la que se aíslan y la actividad que presentan.

Se han establecido cuatro grupos diferentes, según el número de funciones oxigenadas que poseen y su localización.

◆ En el primer apartado se recogen las estructuras de labdanos dioxigenados en C-6 y C-7. Estos compuestos se caracterizan por poseer Δ^8 y aparecen ordenados según las funciones del anillo B, mostrándose primero los derivados labda-6,7-dioles y después las hidroxicetonas, las acilcetonas y dímeros.

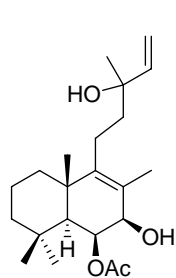
La mayor parte de estos compuestos ha sido aislada de plantas de la familia de las Lamiaceas, Astearaceas, o de moluscos de la familia Trimusculidae.

◆ En el siguiente grupo se muestran labdanos trioxigenados en el anillo B, concretamente los labdanos-6,7,8-trioxigenados, que aparecen clasificados según el grado de esterificación y la estereoquímica de las funciones oxigenadas. La mayoría poseen cadenas laterales con dobles enlaces conjugados o formando óxidos de manoílo. Dichos compuestos han sido aislados de plantas de las familias de las Asteraceas, Lamiaceas, Euforbiaceas, Lejeuraceas, Ranunculaceas y Jubulaceas.

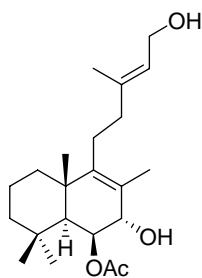
◆ El tercer bloque que también recoge labdanos trioxigenados es muy numerosos y corresponde a los labdanos 6,7,9-trioxigenados. Los compuestos recogidos en este apartado presentan cadenas laterales con furanos, lactonas o los espirolabdanos correspondientes a la ciclación de éstos. Todos ellos han sido aislados de plantas de la familia de las Lamiaceas.

◆ En el último grupo aparecen los labdanos 6,7,8,9-tetraoxigenados. Estos compuestos, que han sido aislados de plantas de las familias de las Lamiaceas y Asteraceas, contienen cadenas laterales con furanos, espirofuranos y óxidos de manoílo. Este bloque posee una importancia especial por la presencia de forskolin en el mismo.

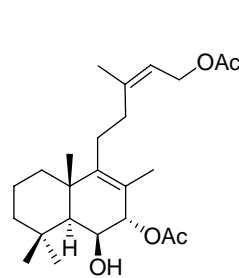
♦ Labdanos 6,7-dioxigenados:



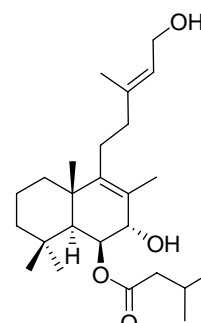
1
*Haplopappus parvifolius*¹³



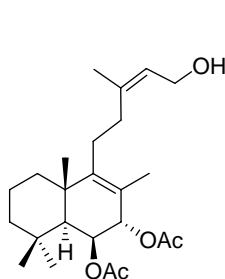
2
*Trimusculus peruvianus*¹⁴



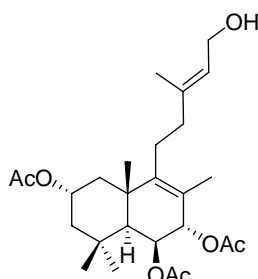
3
*Trimusculus peruvianus*¹⁵



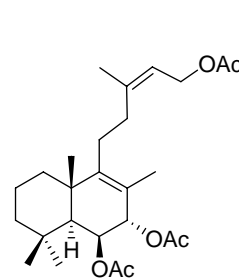
4
*Trimusculus reticulatus*¹⁶
Repelente



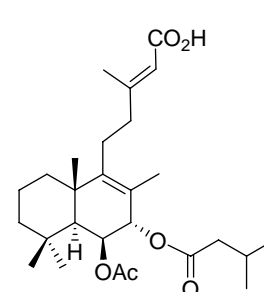
5
*Trimusculus peruvianus*¹⁵
*Trimusculus costatus*¹⁷



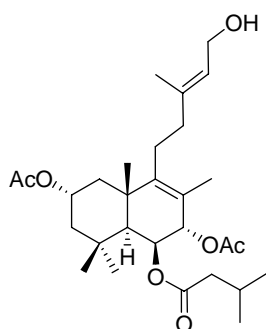
6
*Trimusculus costatus*¹⁷



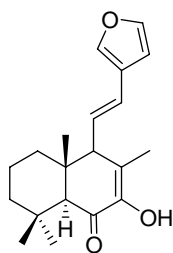
7
*Trimusculus peruvianus*¹⁵
Actividad antimicrobiana



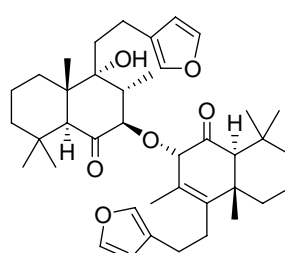
8
*Trimusculus conica*¹⁸



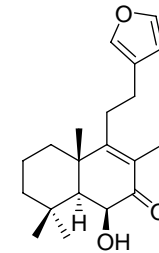
9
*Trimusculus reticulatus*¹⁶
Repelente



7-hidroxihedychenona, 10
*Hedychium spicatum*¹⁹



persianona, 11
*Ballota aucheri*²⁰



12
*Ballota aucheri*²⁰

¹³ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3683.

¹⁴ Roviroso, J.; Quezada, E.; San-Martin, A. *Bol. Soc. Chil. Quim.* **1992**, *37*, 143. (*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 188470).

¹⁵ San-Martin, A.; Quezada, E.; Soto, P.; Palacios, Y.; Roviroso, J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2471.

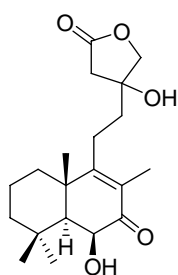
¹⁶ Manker, D. C.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1997**, *43*, 3677

¹⁷ Gray, C. A.; Davies-Coleman, M. T.; McQuaid, C. *Nat. Prod Lett.* **1998**, *12*, 47.

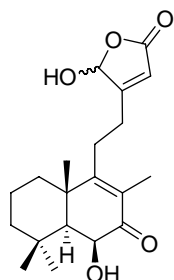
¹⁸ Manker, D. C.; Faulkner, D. J. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 23.

¹⁹ Sharma, S. C.; Tandon, J. S.; Dhar, M. M. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 827.

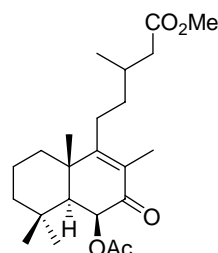
²⁰ Rastaiyan, A.; Mosslemine-Kupaii, M. H.; Papastergion, F. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 875



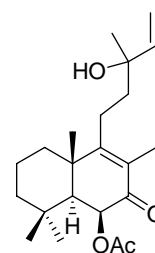
leopersin L, 13
*Leonorus persicus*²¹



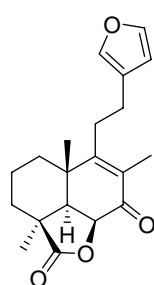
sibiricinona B, 14
*Leonorus sibiricus*²²



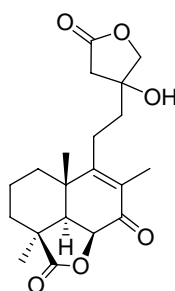
15
*Cistus ladaniferus*²³



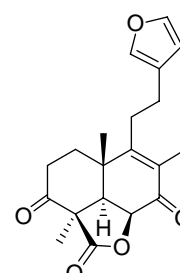
16
*Haplopappus parvifolius*¹³



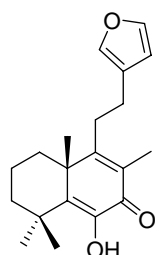
ballonigrin, 17
*Ballota rupestris*²⁴
*Ballota lanata*²⁵
*Ostostegia fructicosa*²⁶
*Ballota undulata*²⁷



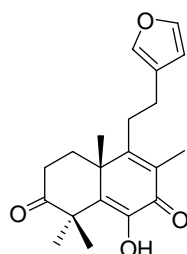
13-hidroxiballonigrinolida, 18
*Ballota lanata*²⁵
*Leonorus persicus*²¹



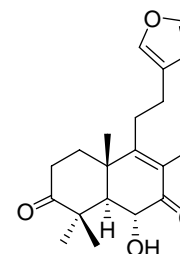
ballonigrinona, 19
*Ballota rupestris*²⁴
*Ballota undulata*²⁷



leojaponin, 20
*Leonorus japonicus*²⁸



heteronona B, 21
*Leonorus heterophyllus*²⁹



heteronona A, 22
*Leonorus heterophyllus*²⁹

²¹ Tasdermir, D.; Sticher, O.; Calis, I.; Linden, A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 874.

²² Boalino, D. M.; McLean, S.; Reynolds, W.F.; Tinto, W. F. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 714.

²³ de Pascual-Teresa, J.; Bellido, I. S.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; Ruano, L. F.; Urones, J. G. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 899.

²⁴ Savona, G.; Piozzi, F.; Hanson, J. R.; Siverns, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 322.

²⁵ Savona, G.; Piozzi, F.; Hanson, J. R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 2132.

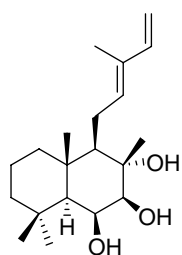
²⁶ Al-Musayeb, N. M.; Abbas, F. A.; Ahmad, M. S.; Mossa, J. S.; El-Ferali, F. S. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 771.

²⁷ Hussein, A. A.; Jimeno, M. L.; Rodríguez, B. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 899.

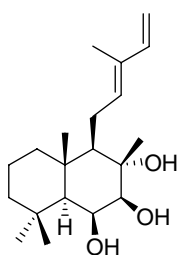
²⁸ Romero-González, R. R.; Ávila-Núñez, J. L.; Aubert, L.; Alonso-Amelot, M. E. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 965.

²⁹ Cai, X.-H.; Che, C. T.; Lam, C.-K.; Mak, T. C.W.; Wu, L.-J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2006**, *8*, 599.

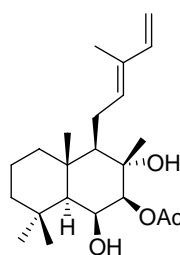
♦ Labdanos 6,7,8-trioxigenados:



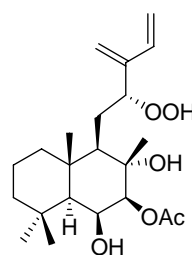
crotomachlin, 23
*Croton macrostachys*³⁰
Actividad antilipoxygenasa



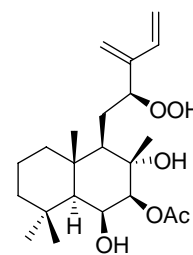
24
Koanophyllon
*conglobatum*³¹



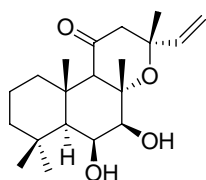
25
Koanophyllon
*conglobatum*³¹



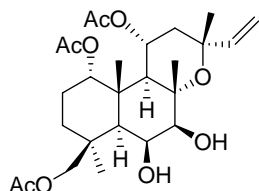
26
Koanophyllon
*conglobatum*³¹



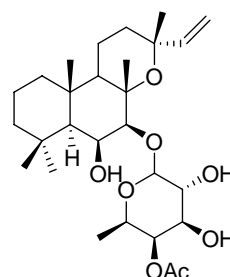
27
Koanophyllon
*conglobatum*³¹



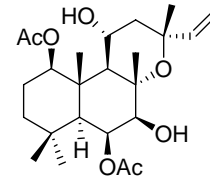
28
*Coleus forskohlii*³²



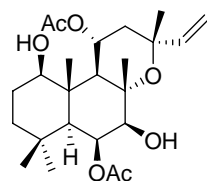
ptychantin J, 29
*Ptychanthus striatus*³³



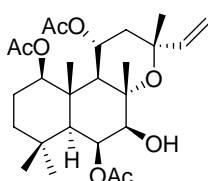
ledeboureno, 30
*Trollius ledebouri*³⁴



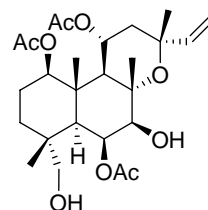
ptychantin E, 31
*Ptychanthus striatus*³⁵



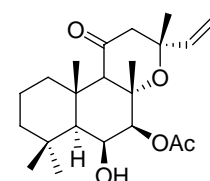
ptychantin C, 32
*Ptychanthus striatus*³⁵



ptychantin A, 33
*Ptychanthus striatus*³⁵



ptychantin D, 34
*Ptychanthus striatus*³⁵



35
*Coleus forskohlii*³²
Inhibe transporte glucosa
en adipocitos de ratas

³⁰ Teramoto, T.; Yuno, T.; Morita, H.; Katsumura, S.; Sakaguchi, K.; Isoe, S. *Synlett* **1996**, 141.

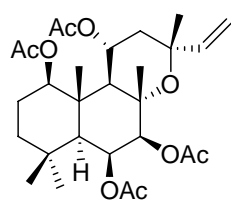
³¹ Bohlmann, F.; Scheidges, C.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1984**, 23, 1190.

³² Bhat, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; deSousa, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 19, 1669.

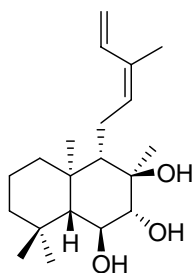
³³ Hashimoto, T.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Asakawa, Y. *Heterocycles* **2003**, 59, 645.

³⁴ Zou, J. H.; Yang, J. S.; Zhou, L.; Lin, G. *Nat. Prod. Res.* **2006**, 20, 1031.

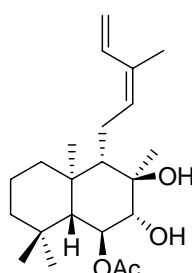
³⁵ Hashimoto, T.; Horie, M.; Toyota, M.; Taira, Z.; Takeda, R.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5457



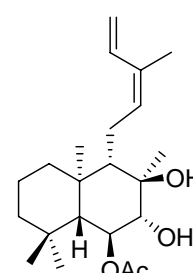
ptychantin B, 36
*Ptychanthus striatus*³⁵



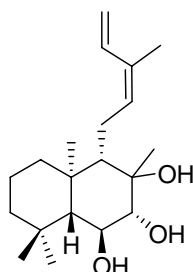
37
*Stevia aristata*³⁶



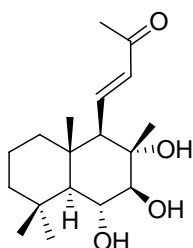
38
*Stevia aristata*³⁶



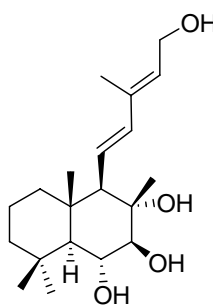
austroinulin, 7-O-acetate, 39
Stevia berlandiera
*Stevia aristata*³⁶



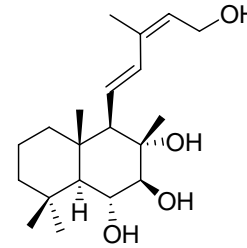
austroinulin, 40
Austroeupatorium
*inulaefolium*³⁷
*Stevia rebaudiana*³⁸



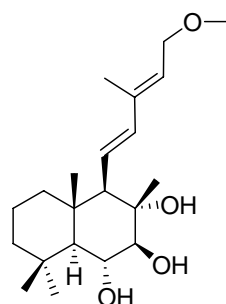
sterebin A, 41
*Stevia rebaudiana*³⁹



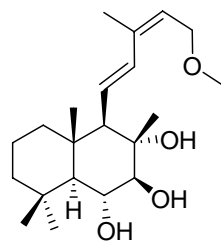
sterebin E, 42
*Stevia rebaudiana*⁴⁰



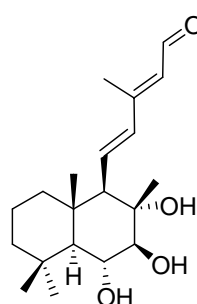
sterebin F, 43
*Stevia rebaudiana*⁴⁰



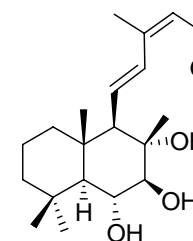
sterebin K, 44
*Stevia rebaudiana*⁴¹



sterebin L, 45
*Stevia rebaudiana*⁴¹



sterebin I, 46
*Stevia rebaudiana*⁴¹



sterebin J, 47
*Stevia rebaudiana*⁴¹

³⁶ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Schmeda-Hirschmann, G. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 463.

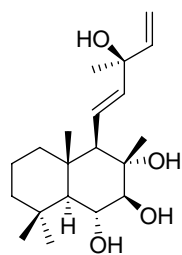
³⁷ Bohlmann, F.; Zdero, C.; Grenz, M. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1034.

³⁸ Sholichin, M.; Yamasaki, K.; Miyama, R.; Yahara, S.; Tanaka, O. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 326.

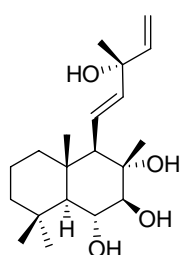
³⁹ Oshima, Y.; Saito, J.; Hikino, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6443.

⁴⁰ Oshima, Y.; Saito, J.-I.; Hikino, H. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 624.

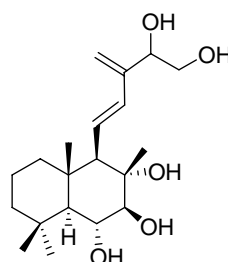
⁴¹ McGarvey, B. D.; Attygalle, A. B.; Starrat, A. N.; Xiang, B.; Schroeder, F. C.; Brandle, J. E.; Meinwald, J. J. *Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1395.



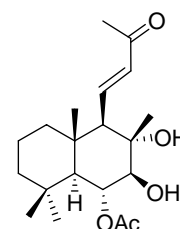
sterebin M, 48
*Stevia rebaudiana*⁴¹



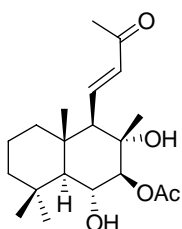
sterebin N, 49
*Stevia rebaudiana*⁴¹



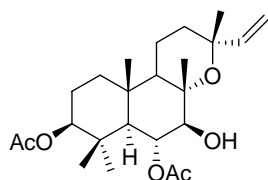
sterebin G/H, 50
*Stevia rebaudiana*⁴⁰



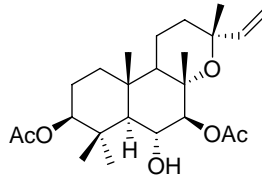
sterebin B, 51
*Stevia rebaudiana*³⁹



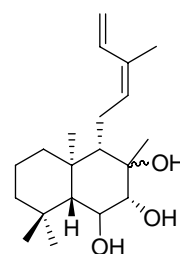
sterebin C, 52
*Stevia rebaudiana*³⁹



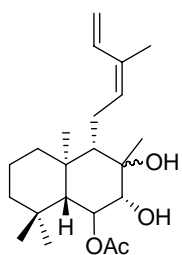
hamachilobeno C, 53
*Frullania hamachiloba*⁴²



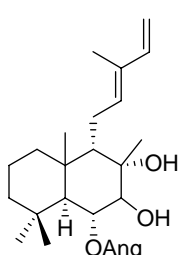
hamachilobeno D, 54
*Frullania hamachiloba*⁴²



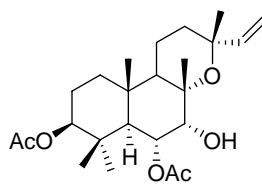
austroinulin, 55
Austroepatorium inlaefolium
*Stevia rebaudiana*³⁸



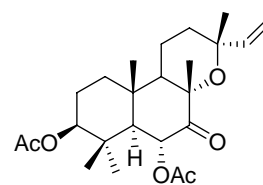
56
*Stevia rebaudiana*³⁸



6α-angeloiloxi nidorellol, 57
*Stevia monardaefolia*⁴³



hamachilobeno A, 58
*Frullania hamachiloba*⁴²

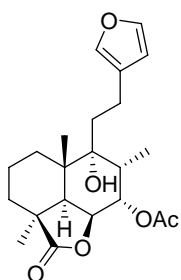


hamachilobeno B, 59
*Frullania hamachiloba*⁴²

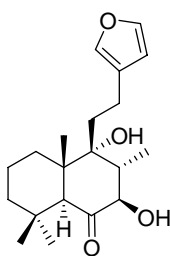
⁴² Toyota, M.; Nagashima, f.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1789.

⁴³ Quijano, L.; Calderon, J. S.; Gómez, F.; Vega, J. L.; Rios, T. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1369.

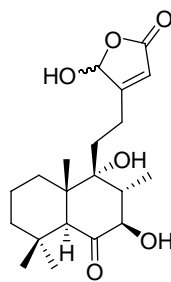
♦ Labdanos 6,7,9-trioxigenados:



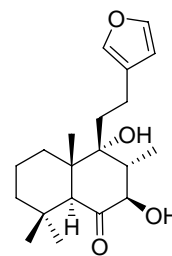
7α-acetoximarrubín, 60
*Ballota nigra*²⁴



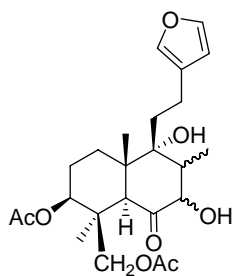
leoheterín, 61
Leonorus heterophyllus^{44, 45}
*Ostostegia fructicosa*²⁶



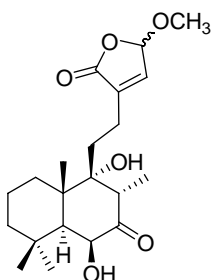
sibiricinona A, 62
*Leonorus sibiricus*²²



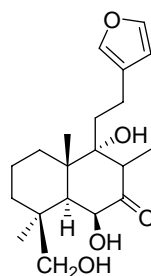
enantiómero leoheterín, 63
*Ballota aucheri*⁴⁶



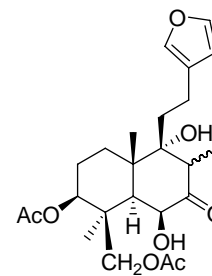
isoleosibirín, 64
*Leonorus sibiricus*⁴⁷



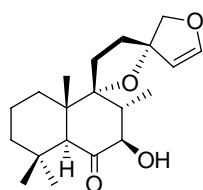
sibiricinona C, 65
*Leonorus sibiricus*²²



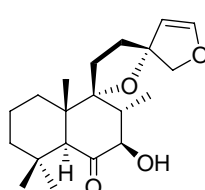
ballotenol, 66
*Ballota nigra*⁴⁸
*Leonorus persicus*²¹



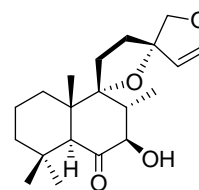
leosibirín, 67
*Leonorus sibiricus*⁴⁷



68
*Ballota aucheri*⁴⁶



preleoheterín, 61
*Leonorus heterophyllus*⁴⁴
*Ostostegia fructicosa*²⁶
Inhibidor 3H PAF binding



epi-preleoheterín, 61
*Leonorus japonicus*²⁸

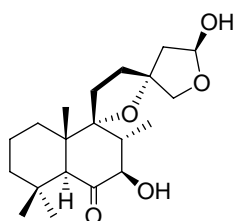
⁴⁴ Hon, P. M.; Wang, E. S.; Lam, S. K. M.; Choy, Y. M.; Lee, C. M.; Wong, H. N. C. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 639.

⁴⁵ Giang, P. M.; Son, P. T.; Matsunami, K.; Otsuka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 938.

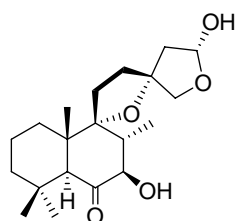
⁴⁶ Rustaiyan, A.; Mosslemín-Kupaii, M.H.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 344.

⁴⁷ Savona, G.; Piozzi, F.; Bruno, M.; Rodríguez, B. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2699.

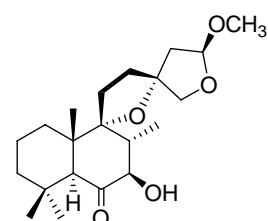
⁴⁸ Savona, G.; Piozzi, F.; Hanson, J. R.; Siverns, M. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 497.



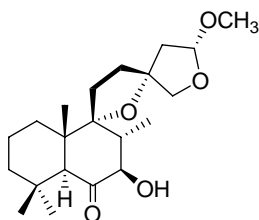
leopersin C, 71
*Leonorus persicus*⁴⁹
*Otostegia fructicosa*²⁶
Leonorus heterophyllus Sw.⁵⁰



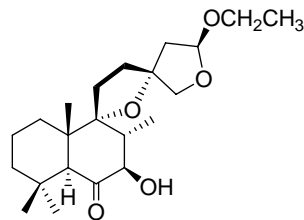
epi-leopersin C, 72
*Leonorus persicus*⁴⁹
Leonorus heterophyllus Sw.⁵⁰



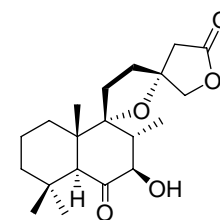
15-O-metilleopersin C, 73
*Leonorus cardiaca*⁵¹
 Actividad antiplasmódica



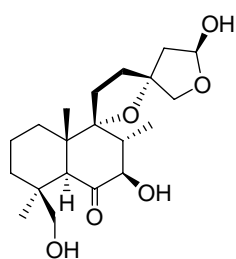
15-epi-O-metilleopersin C, 74
*Leonorus cardiaca*⁵¹
 Actividad antiplasmódica



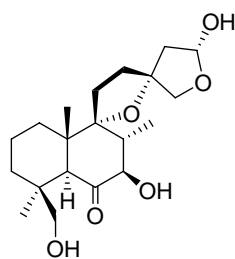
15-O-etilleopersin C, 75
*Leonorus cardiaca*⁵¹
 Actividad antiplasmódica



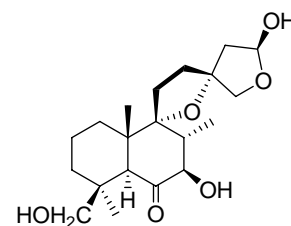
leopersin D, 76
*Leonorus persicus*⁴⁹



leopersin O, 77
*Leonorus persicus*⁵²



15-epi-leopersin O, 78
*Leonorus persicus*⁵²



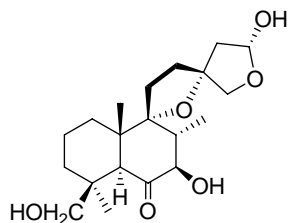
leopersin Q, 79
*Leonorus persicus*⁵²

⁴⁹ Tasdermir, D.; Wright, A. D.; Sticher, O.; Calis, I. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 131.

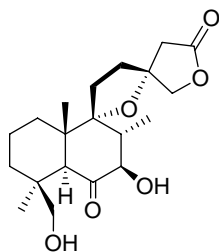
⁵⁰ Giang, P. M.; Son, P. T.; Matsunami, K.; Otsuka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1475.

⁵¹ Agnihotri, V. K.; ElSohly, H. N.; Smillie, T. J.; Khan, I. A.; Walker, L. A. *Planta Med.* **2008**, *74*, 1288.

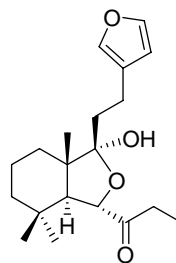
⁵² Tasdermir, D.; Calis, I.; Sticher, O. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 137.



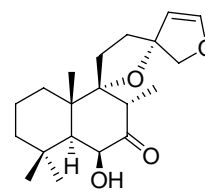
15-epi-leopersin Q, 80
*Leonorus persicus*⁵²



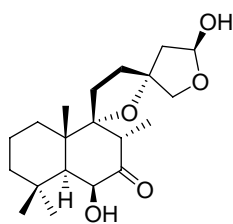
leopersin P, 81
*Leonorus persicus*⁵²



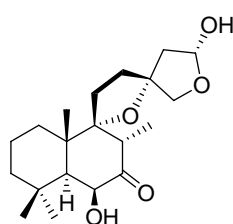
82
*Ballota aucheri*²⁰



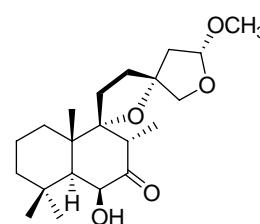
iso-preleoheterin, 83
*Leonorus japonicus*²⁸



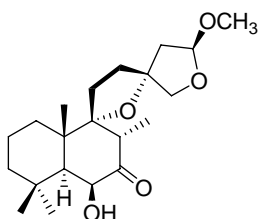
leopersin J, 84
*Leonorus persicus*²¹



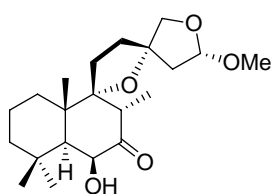
15-epi-leopersin J, 85
*Leonorus persicus*²¹



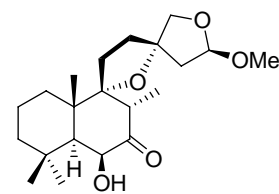
sibiricinona D, 86
*Leonorus sibiricus*²²



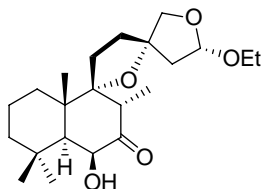
15-epi-sibiricinona D, 87
*Leonorus sibiricus*²²



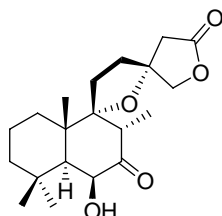
sibiricinona E, 88
*Leonorus sibiricus*²²
*Ballota aucheri*⁴⁶



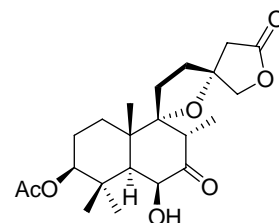
15-epi-sibiricinona E, 89
*Leonorus sibiricus*²²
*Ballota aucheri*⁴⁶



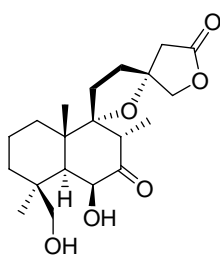
90
*Ballota aucheri*⁴⁶



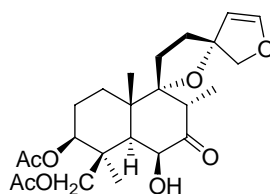
leopersin K, 91
*Leonorus persicus*²¹



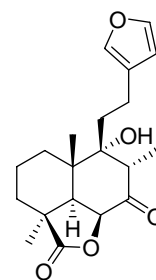
leopersin M, 92
*Leonorus persicus*⁵²



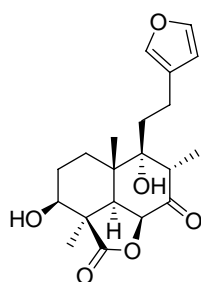
leopersin H, 93
*Leonorus persicus*²¹



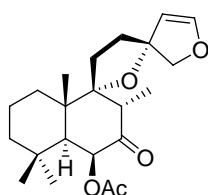
preleosibirin, 94
*Ballota nigra*⁵³



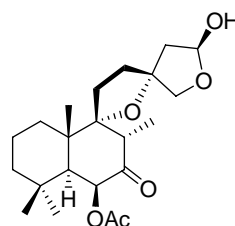
ballotinona, 95
*Ballota nigra*⁵³
*Ballota aucheri*⁴⁶
*Ballota undulata*²⁷



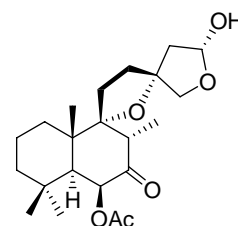
3β-hidroxi-ballotinona, 96
*Ballota undulata*²⁷



otostegin A, 97
*Otostegia fructicosa*²⁶



15-epi-otostegin B, 98
*Otostegia fructicosa*²⁶

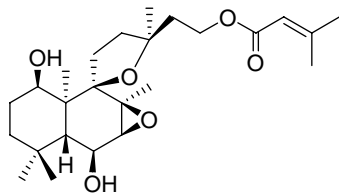


otostegin B, 99
*Otostegia fructicosa*²⁶

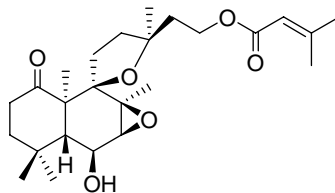
⁵³ Bruno, M.; Savona, G.; Pascual, C.; Rodriguez, B. *Phytochemistry* **1986**, 25, 538.

⁵⁴ Savona, G.; Piozzi, F.; Hanson, J. R.; Siverns, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1607.

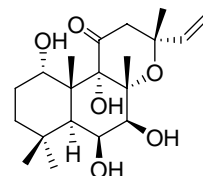
♦ Labdanos 6,7,8,9-tetraoxigenados:



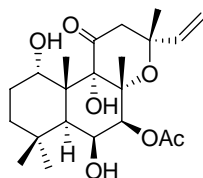
erigerol, 100
*Erigeron philadelphicus*⁵⁵



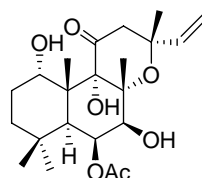
phyladelphinona, 101
*Erigeron philadelphicus*⁵⁶



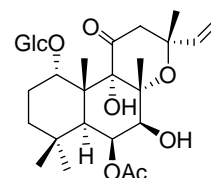
102
*Coleus forskohlii*³²



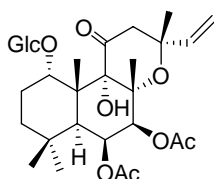
forskolin, 103
*Coleus forskohlii*³²
Actividad cardioactiva,
antihipertensiva, broncoespasmolítico
y estimulante de adenilato ciclasa



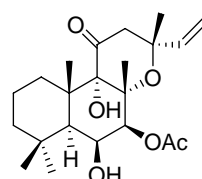
104
*Coleus forskohlii*³²



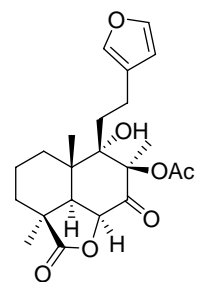
forskoditerpenósido A, 105
*Coleus forskohlii*⁵⁷
Efecto relajante



forskoditerpenósido B, 106
*Coleus forskohlii*⁵⁷
Efecto relajante



1-deoxyforskolin, 107
*Coleus forskohlii*⁵⁸



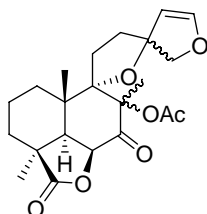
leopersin E, 108
*Leonorus persicus*⁴⁹

⁵⁵ Waddell, T. G.; Osborne, C. B.; Collison, R.; Levine, M. J.; Cross, M. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4450.

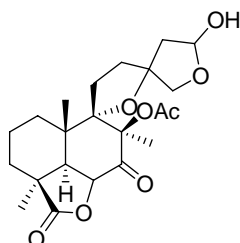
⁵⁶ Iijima, T.; Yaoita, Y.; Kikuchi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 545.

⁵⁷ Shan, Y.; Wang, X.; Zhou, X.; Kong, L.; Niwa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 376.

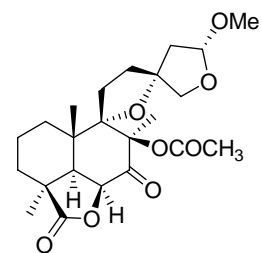
⁵⁸ Khandelwal, Y.; Jotwani, B. R.; Inamdar, P. K.; de Souza, N. J.; Rupp, R. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 763.



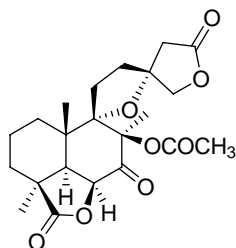
leosibirin, 109
*Leonorus sibiricus*⁴⁷



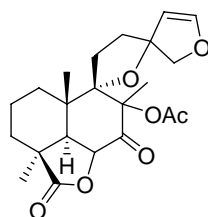
leocardicin, 110
*Leonorus cardiaca*⁵⁹



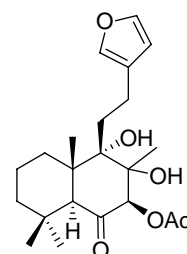
leopersin N, 111
*Leonorus persicus*⁵²



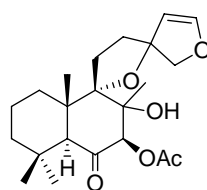
leopersin I, 112
*Leonorus persicus*²¹



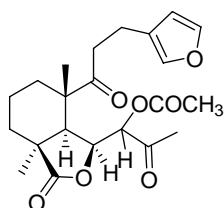
113
*Leonorus sibiricus*⁴⁷
Otostegia fructicosa
Leonorus heterophyllus Sw.



galeuterona, 114
*Galeopsis reuteri*⁶⁰



pregaleuterona, 115
*Galeopsis reuteri*⁶⁰



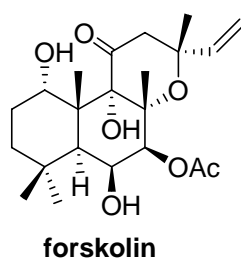
leopersin F/epi-leopersin F, 116
*Leonorus persicus*⁴⁹

⁵⁹ Malakov, P.; Papanov, G.; Jakupovic, J.; Greuz, M.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2341.

⁶⁰ Savona, G.; Bruno, M.; Servettaz, O.; Rodriguez, B. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2958.

● SÍNTESIS DE LABDANOS 6,7-DIOXIGENADOS

No son muchos los compuestos diterpénicos de esqueleto labdano altamente funcionalizados en el anillo B sintetizados hasta el momento. Sin embargo, este grupo tiene una gran importancia debido a las interesantes actividades que presenta el miembro más representativo de dicho grupo, que es forskolin.



A continuación se presentan las síntesis publicadas hasta el momento de forskolin y otros labdanos C-6, C-7 dioxigenados en el anillo B.

◆ Síntesis de forskolin

En las dos décadas anteriores se han realizado grandes esfuerzos en la síntesis de forskolin y algunos de sus derivados por parte de importantes grupos de investigación.⁶¹

Hasta el momento, se conocen cuatro síntesis totales de forskolin que se indican a continuación:

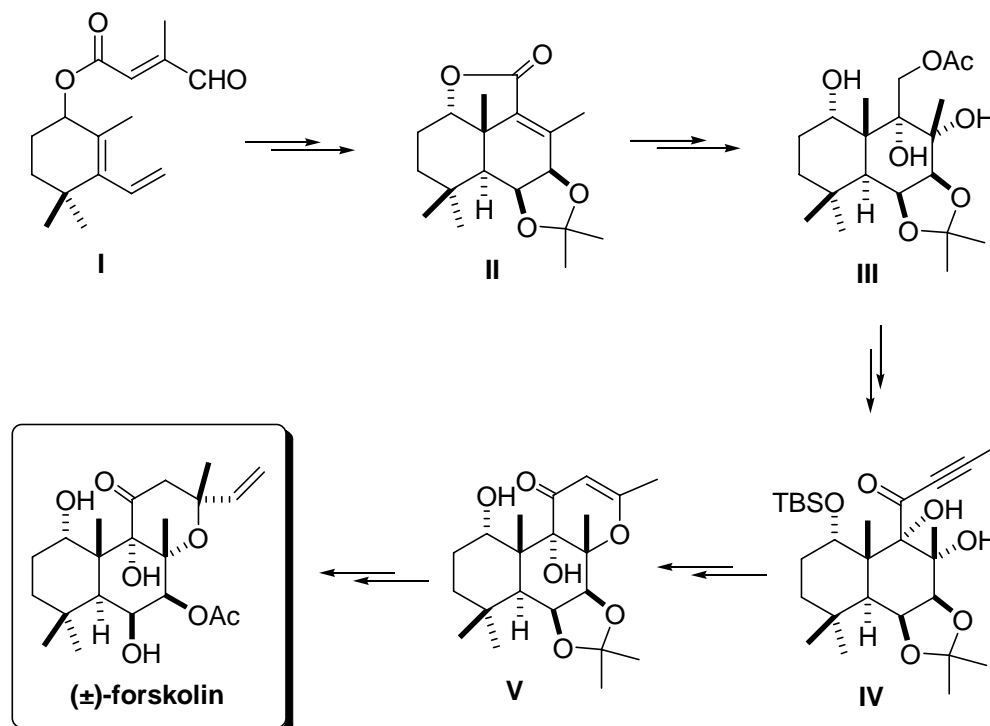
* La primera síntesis total, publicada por Ziegler y col.⁶², se realizó por transformación de la lactona racémica **II** (Esquema 1), que presenta la *trans*-decalina presente en forskolin, y había sido previamente sintetizada por reacción intramolecular de Diels-Alder del aldehído **I**.⁶³

⁶¹ a) Nicolaou, K. C.; Li, W. S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 421; b) Ziegler, F. E.; Jaines, B. H.; Saindane, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8115; c) Hasimoto, S.; Sakata, S.; Sonogawa, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670; d) Corey, E. J.; Da Silva, P.; Rohloff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672; e) Colombo, M. I.; Zinczuk, J.; Rúveda, E. A. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 963; f) Jordine, G.; Bick, S.; Möller, U.; Welzel, P.; Daucher, B.; Maas, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 139; g) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1015; h) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1019; i) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1023.

⁶² Ziegler, F. E.; Jaynes, B.H.; Saindane, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8115.

⁶³ Ziegler, F. E.; Jaynes, B.H.; Saindane, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3307.

Por reacción de *cis*-hidroxilación del doble enlace del anillo B de **II** (Esquema 1) se obtiene **III**, que por adición de 1-litiopropino proporciona el intermedio **IV**, previo bloqueo de grupos funcionales.



Esquema 1

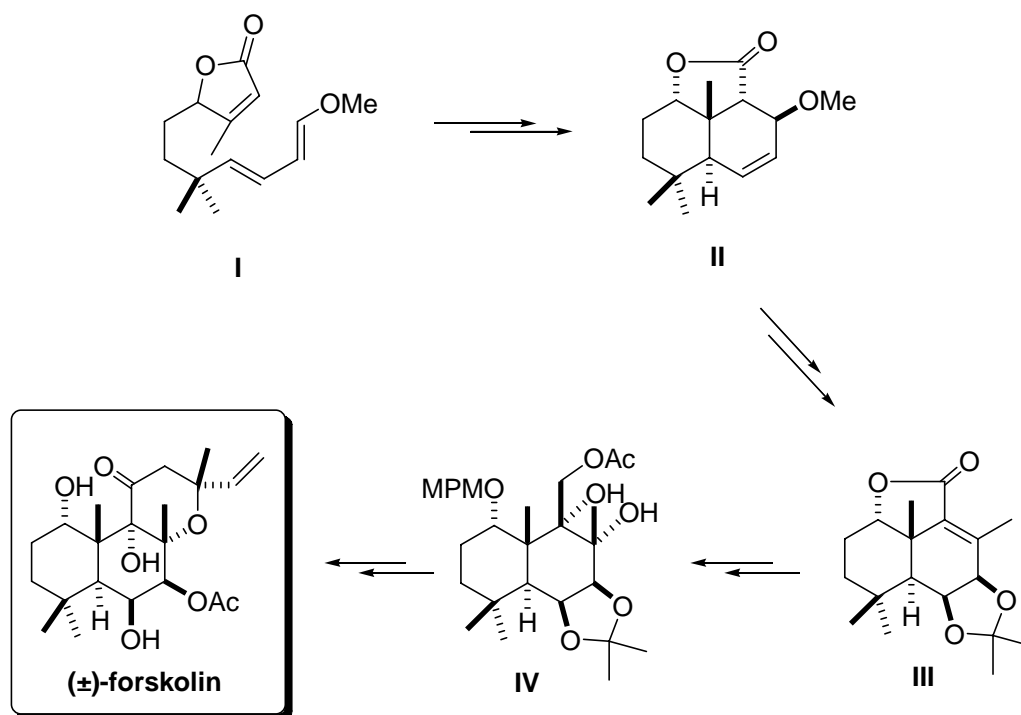
El tratamiento de **IV** con KOH/MeOH y la adecuación de grupos funcionales permite el acceso a la dihidropirano **V**, desde la que se accede⁶⁴ a (±)-forskolin.

* En 1988 Hashimoto y col.⁶⁵ publicaron la primera de las dos síntesis de forskolin descritas en dicho año y que fue llevada a cabo según el esquema 2.

De nuevo la *trans*-decalina presente en forskolin se elabora por reacción de Diels-Alder. Así a partir del *E,E*-diene **I** se obtiene la lactona **II**, que por reacción con OsO₄ conduce al *β*-*cis* diol del anillo B **III**. La lactona **III** es la utilizada por Ziegler y col. anteriormente.

⁶⁴ Ziegler, F. E.; Jaynes, B.H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2339.

⁶⁵ Hashimoto, S.; Sakata, S.; Sonewaga, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3670

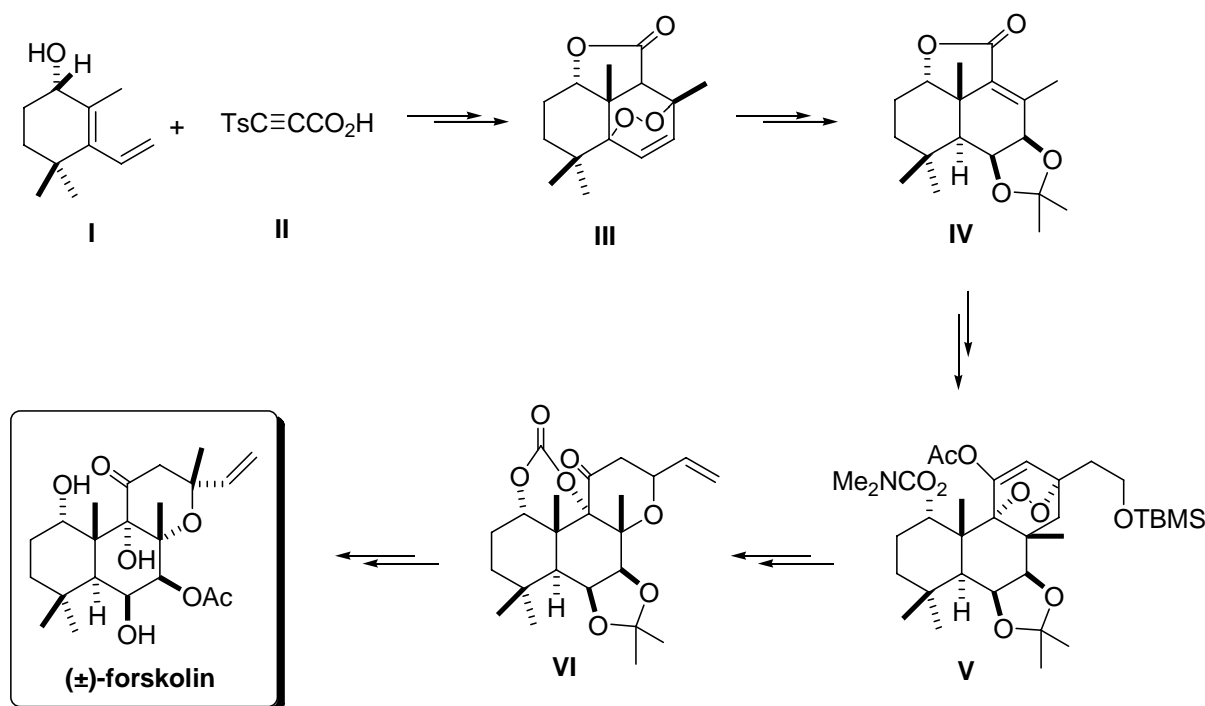


Posteriormente, instalando las funciones oxigenadas de C-8 y C-9 por *cis*-hidroxilación del doble enlace Δ^8 presente en **III** se obtiene el compuesto **IV** (Esquema 2). Este último tras la elongación de la cadena lateral y la ciclación por oxiselenilación proporciona un tetrahidropirano que tras la adecuación de grupos funcionales conduce a (\pm)-forskolin.

* La segunda de las síntesis publicadas en 1988 fue realizada por Corey y col.⁶⁶ (Esquema 3). En esta síntesis son característicos los endoperóxidos utilizados para funcionalizar los anillo B y C.

Una vez más se utiliza la reacción de Diels- Alder para sintetizar la *trans*-decalina. Por reacción de **I** y **II** (Esquema3) y posterior formación del endoperóxido se obtiene **III**, a partir del que se accede a la lactona **IV**, utilizada anteriormente por Ziegler y col. y Hashimoto y col.

⁶⁶ a) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P.; Rohloff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672; b) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7297.



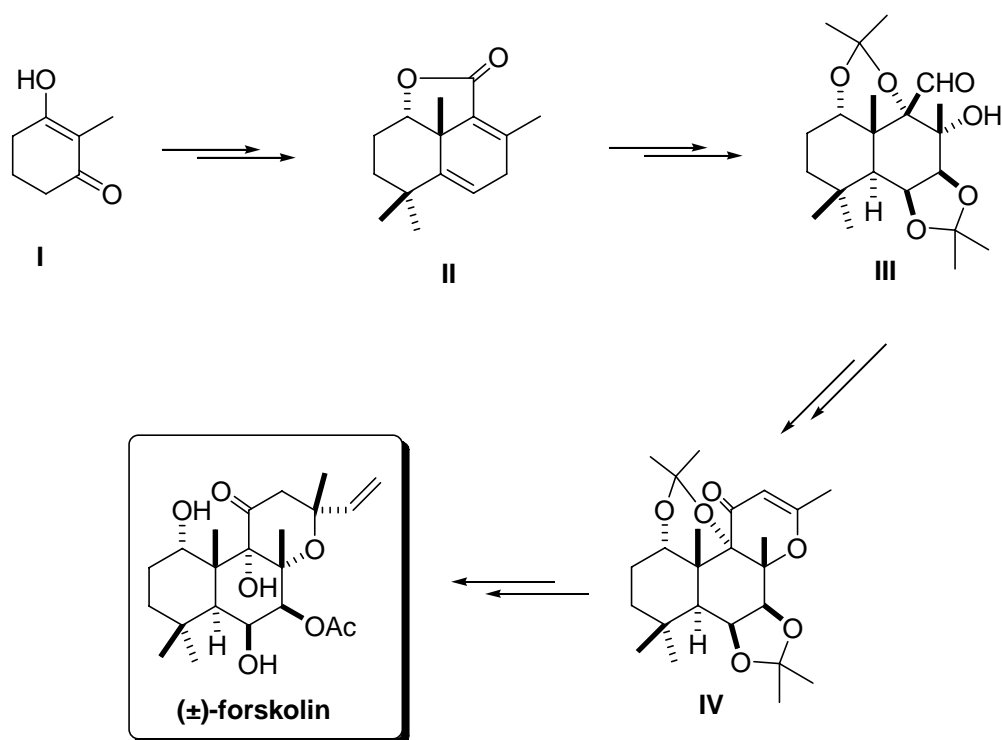
La elongación de la cadena lateral y posterior formación del anillo C permiten llegar a **V**, intermedio desde el que accede a la vinilcetona **VI** (Esquema 3). Los cambios de grupo funcional conducen a (±)-forskolin.

* La última síntesis total descrita hasta el momento es la llevada a cabo por Lett y col.⁶⁷ (Esquema 4).

Lett y col. realizaron la síntesis de forskolin evitando pasar por el intermedio de Ziegler por el que pasaban las otras síntesis totales realizadas, para evitar los problemas asociados con la elaboración de los $6\beta,7\beta$ y $8\alpha,9\alpha$ dioles y la formación del anillo C.

A partir de **I** se elabora el intermedio adecuado para la reacción de Diels-Alder que conduce a la lactona **II** (Esquema 4). Las funciones oxigenadas de C-6, C-7, C-8 y C-9 se instalan por epoxidaciones sucesivas en **II** y apertura de los correspondientes epóxidos. El posterior bloqueo de las funciones oxigenadas conduce al diacetónido **III**.

⁶⁷ a) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1015; b) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1019; c) Calvo, D.; Port, M.; Delpech, B.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1023.



Esquema 4

La adición 1,2 de propinillitio al aldehído **III** y posterior adición 1,4 en presencia de Cs_2CO_3 dieron lugar a la formación de la dihidropiranona **IV** (Esquema 4). Este compuesto es similar al obtenido por Ziegler y col. Por último, la adición de un grupo vinilo a **IV** y la adecuación de las funciones oxigenadas llevaron a (±)-forskolin.

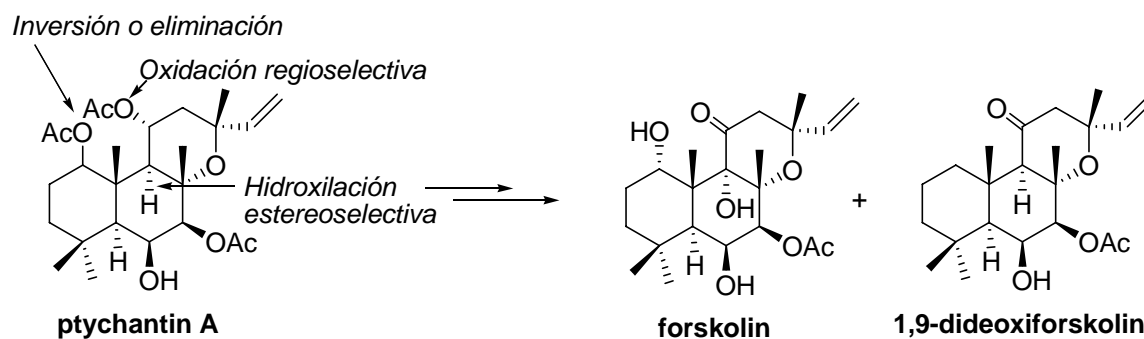
* La síntesis de forskolin también se ha realizado por transformación del producto natural ptychantin A.⁶⁸

A partir de ptychantin A aislado de *Ptychanthus striatus* Hagiwara y col. se sintetiza forskolin en 12 pasos con un rendimiento global del 12%.

También ha sido sintetizado 1,9-dideoxiforskolin, que es un inhibidor de los transportadores de glucosa y es el segundo componente mayoritario aislado de *Coleus*

⁶⁸ Hagiwara, H.; Takeuchi, F.; Kudou, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *J Org. Chem.* **2006**, *71*, 4619.

forskohlii. Su síntesis desde ptychantin ha necesitado 8 pasos y un rendimiento global del 37%.



Esquema 5

Este es un buen ejemplo de síntesis de compuestos bioactivos por transformación de productos naturales abundantes y fácilmente asequibles con la ventaja de que se abarata el proceso y se disminuye el número de pasos, con respecto a la síntesis total.

♦ Síntesis de otros labdanos C-6, C-7 oxigenados en el anillo B

Únicamente se conocen síntesis de los tres labdanos mostrados en la Figura 1. Sus síntesis son mostradas a continuación.

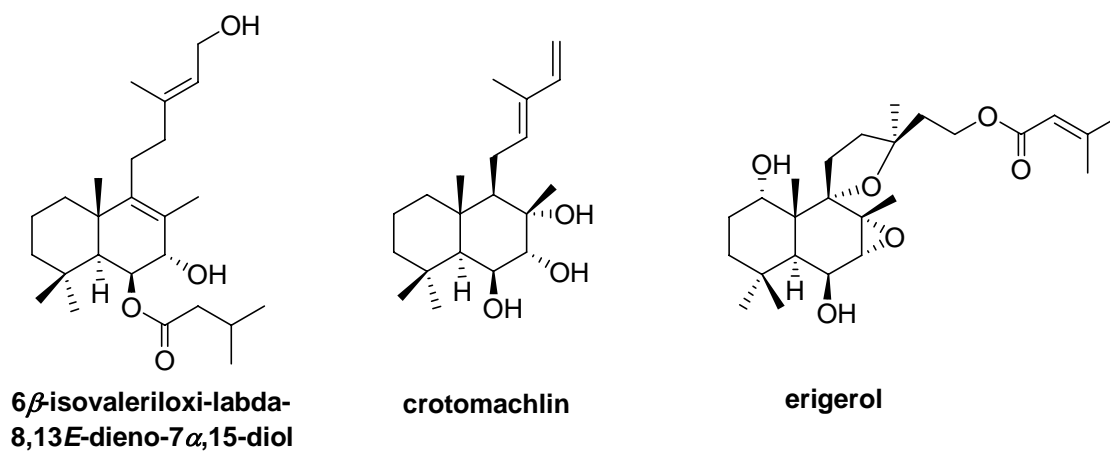
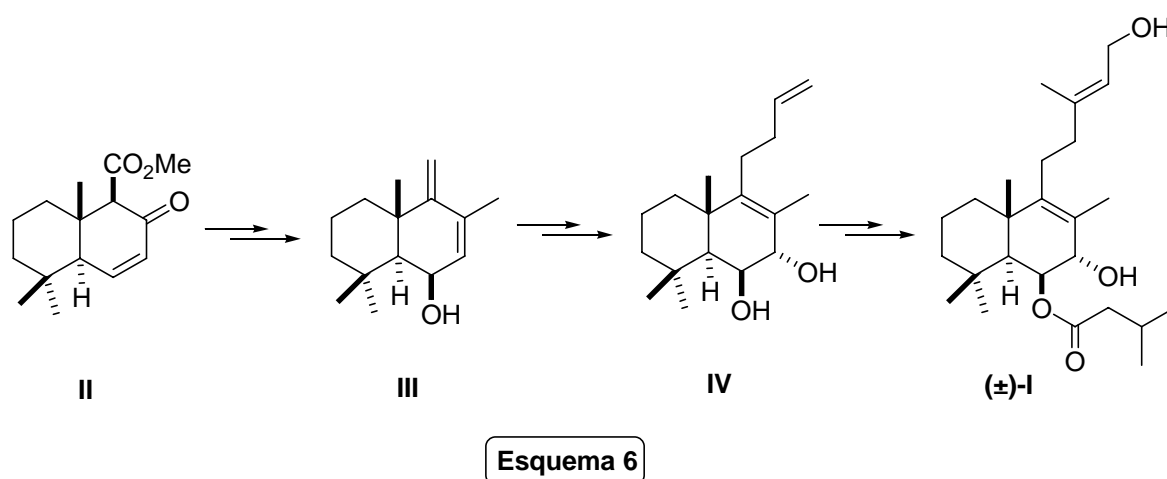


Figura 1

* Síntesis de 6 β -isovaleriloxi-labda-8,13*E*-dieno-7 α ,15-diol, **I**

El compuesto **I** que muestra actividad repelente ha sido sintetizado de dos formas diferentes.

▪ La primera síntesis de este compuesto fue realizada en 1996⁶⁹ y aparece reflejada en el esquema 6:



A partir de β -ionona se obtiene el intermedio **II** (Esquema 6), que ya posee la *trans*-decalina presente en el producto final. Por adición de un metilo en **II**, seguido de un reordenamiento oxidativo y reducción se obtuvo el 6 β -hidroxi compuesto **III**.

Posteriormente tras la adición 1,4 al dieno **III**, formación de un epóxido intramolecular y apertura se obtuvo el diol **IV** a partir del que se obtiene (\pm)-**I**

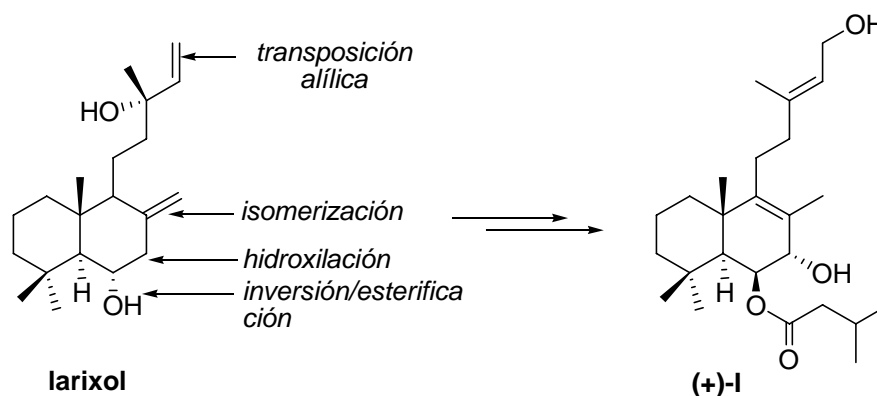
▪ Más recientemente Morin y col. han publicado la síntesis de (+)-6 β -isovaleriloxi-labda-8,13*E*-dieno-7 α ,15-diol (**I**), a partir de larixol⁷⁰ según se muestra en el esquema 7.

Utilizando larixol como producto de partida, Morin y col. han realizado la síntesis de (+)-**I** (Esquema 7) en 7 pasos. Para ello lo primero que realizaron fue la isomerización del doble enlace exocíclico, y después por oxidación en C-7 con SeO₂ seguida de reducción

⁶⁹ Gao, W.; Sakaguchi, K.; Isoe, S.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7071.

⁷⁰ Patha, K. A.; Aslaoui, J.; Morin, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4184.

obtuvieron el *trans*-diol. Posteriormente la esterificación del hidroxilo de C-6, previo bloqueo de C-7, y reordenamiento catalizado con Pd(II) permitieron el acceso a (+)-**I**.

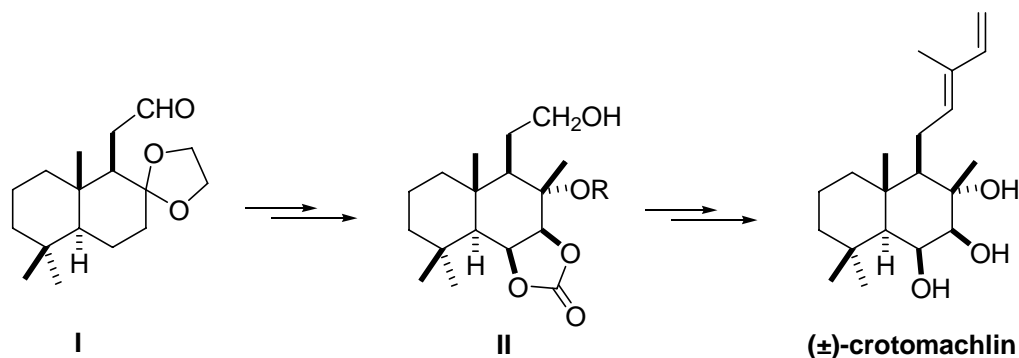


Esquema 7

* Síntesis total de crotomachlin⁷¹

La síntesis total de crotomachlin fue realizada a partir del derivado **I** como se muestra en el esquema 8.

Por funcionalización en C-6 y C-7 en **I** se obtiene el compuesto trioxigenado en el anillo B **II**, que ya posee la orientación adecuada en las funciones oxigenadas del anillo B. La elongación de la cadena lateral y adecuación de las funciones oxigenadas permite llegar al 6 β ,7 β ,8 α -triol (\pm)-crotomachlin.

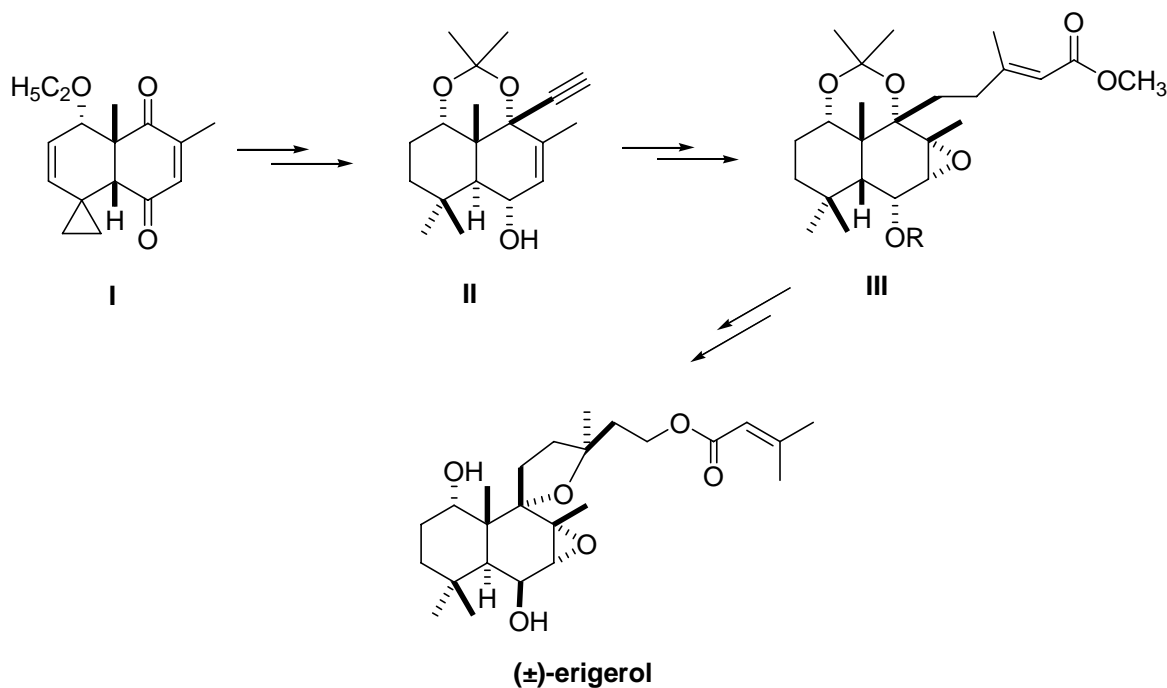


Esquema 8

⁷¹ Herlem, D.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5587.

* Síntesis total de erigerol.⁷²

Erigerol se sintetizó en 1988 a partir de la cetona bicíclica **I** según se muestra en el esquema 9. Erigerol es un compuesto estructuralmente similar a forskolin, ya que contiene funciones oxigenadas en C-1, C-6, C-7, C-8, C-9 y C-13.



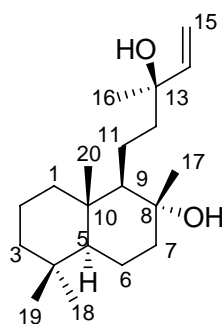
Esquema 9

La cetona bicíclica **I** fue fácilmente asequible por reacción de Diels-Alder, y desde esta se obtiene **II** por adición de acetiluro de litio seguido de la manipulación de grupos funcionales. La elongación de la cadena lateral seguida de la epoxidación del doble enlace de anillo B conduce a **III**, que por adición de Michael proporciona (±)-erigerol.

⁷² Kienzle, F.; Stadlwieser, J.; Rank, W.; Mergelsberg, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6479.

ANTECEDENTES

En este trabajo, para acometer la síntesis de diterpenos con anillo B altamente funcionalizado y diferentes cadenas laterales, se ha pensado utilizar esclareol como producto de partida.



esclareol

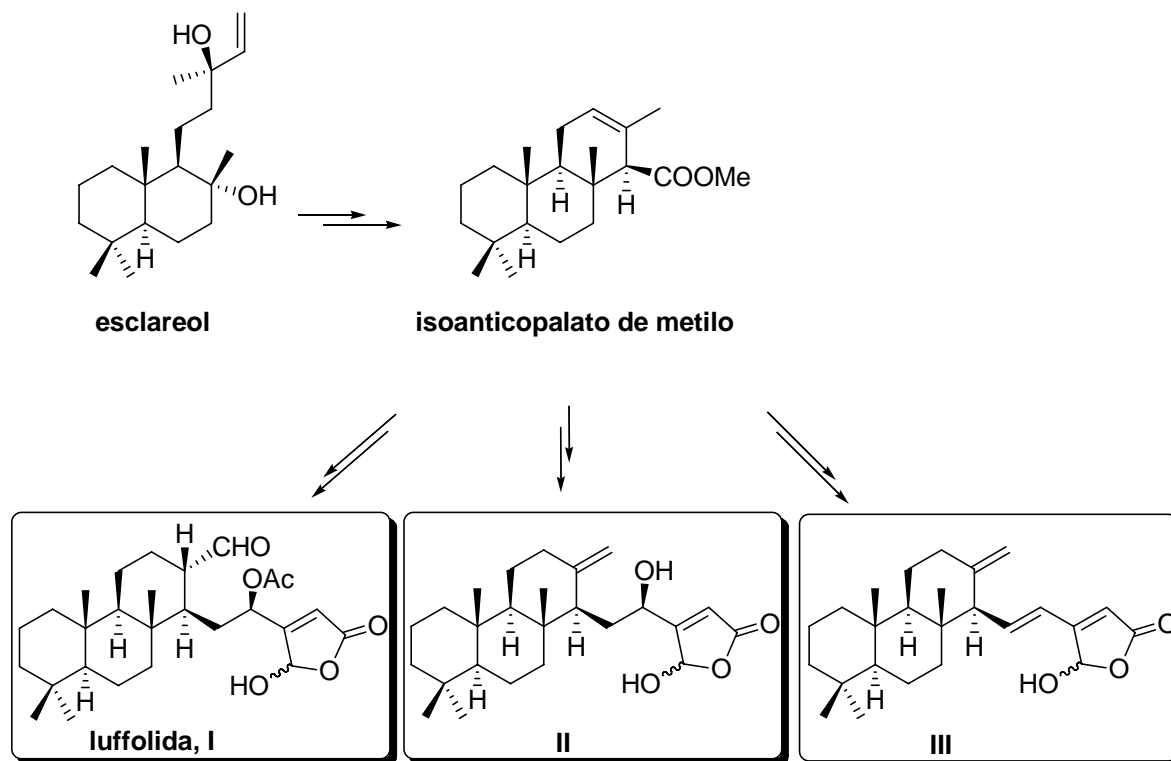
El esclareol,⁷³ es un diterpeno bicíclico de esqueleto labdano, que es el componente mayoritario de *Salvia sclarea* y que actualmente es comercial. Su funcionalización tanto en la cadena lateral como en el anillo B lo convierten en un excelente producto de partida para las síntesis enantioselectivas que ahora se pretenden de diterpenos C-6 y C-7 oxigenados.

Nuestro grupo de trabajo ya ha utilizado anteriormente esclareol como producto de partida en síntesis de otros compuestos bioactivos, tal como se verá a continuación.

⁷³ Corey, E. J.; Hess, H.-J.; Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3979.

1.- Síntesis de sesterterpenolidas, Luffolida⁷⁴

Partiendo de esclareol y utilizando isoanticopalato de metilo como intermedio, se sintetizaron tres metabolitos de origen marino **I-III** estableciendo de este modo la configuración absoluta de estos compuestos (Esquema 10). Dichas sesterterpenolidas presentan actividad antiinflamatoria e inhibidora de proteína quinasa.⁷⁵



Esquema 10

2.- Síntesis de (+)-ácido subérsico⁷⁶ y (+)-denticulaflavonol⁷⁷

Los productos naturales ácido subérsico, aislado de una esponja del género *Suberea* e inhibidor de 15-lipoxigenasa humana⁷⁸, y denticulaflavonol aislado de *Macaranga*

⁷⁴ Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

⁷⁵ a) Buchanan, M. S.; Edser, A.; King, G.; Whitmore, J.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 300; b) García Pastor, P.; De Rosa, S.; De Giulio, A.; Payá, M.; Alcaraz, M. J. *Brit. J. Pharm.* **1999**, *126*, 301.

⁷⁶ Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173.

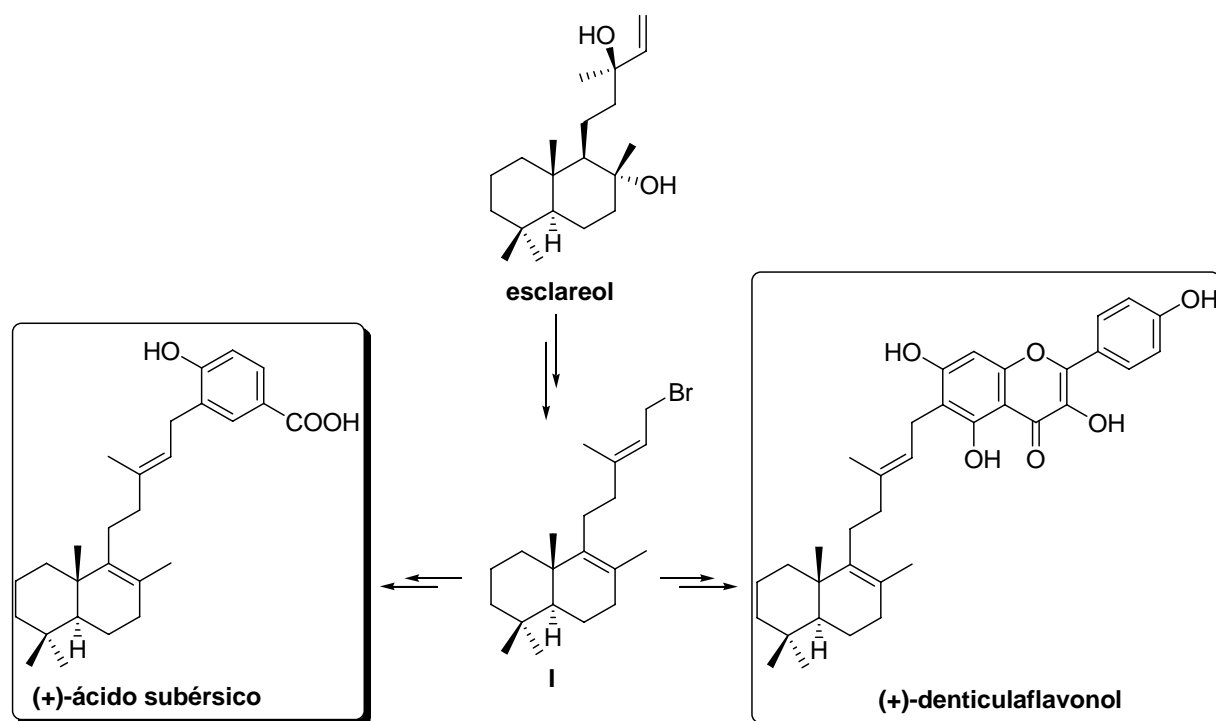
⁷⁷ Basabe, P.; de Román, M.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Olga, B.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, *8*, 1149.

⁷⁸ Carrol, J.; Jonsson, E. N.; Ebel, R.; Hartman, M. S.; Colman, T. R.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6847.

*denticulata*⁷⁹ y *Macaranga vedeliana*⁸⁰ han sido sintetizados desde esclareol según el esquema 11.

El acoplamiento del bromoderivado **I** obtenido de esclareol con un areno litiado permitió sintetizar el esqueleto carbonado de (+)-ácido subérsico, enantiómero del producto natural, (-)-ácido subérsico.

Desde el mismo bromoderivado **I** por alquilación con una acetofenona seguido de la formación del flavonoide se obtuvo (+)-denticulaflavonol, también enantiómero del producto natural (-)-denticulaflavonol.



Esquema 11

3.- Síntesis de (-)-ácido chrisólico y (+)-isofregenedol⁸¹

Desde un derivado de esclareol debidamente funcionalizado en el anillo B, utilizando una metodología desarrollada en nuestro grupo de trabajo,⁸² que consiste en un

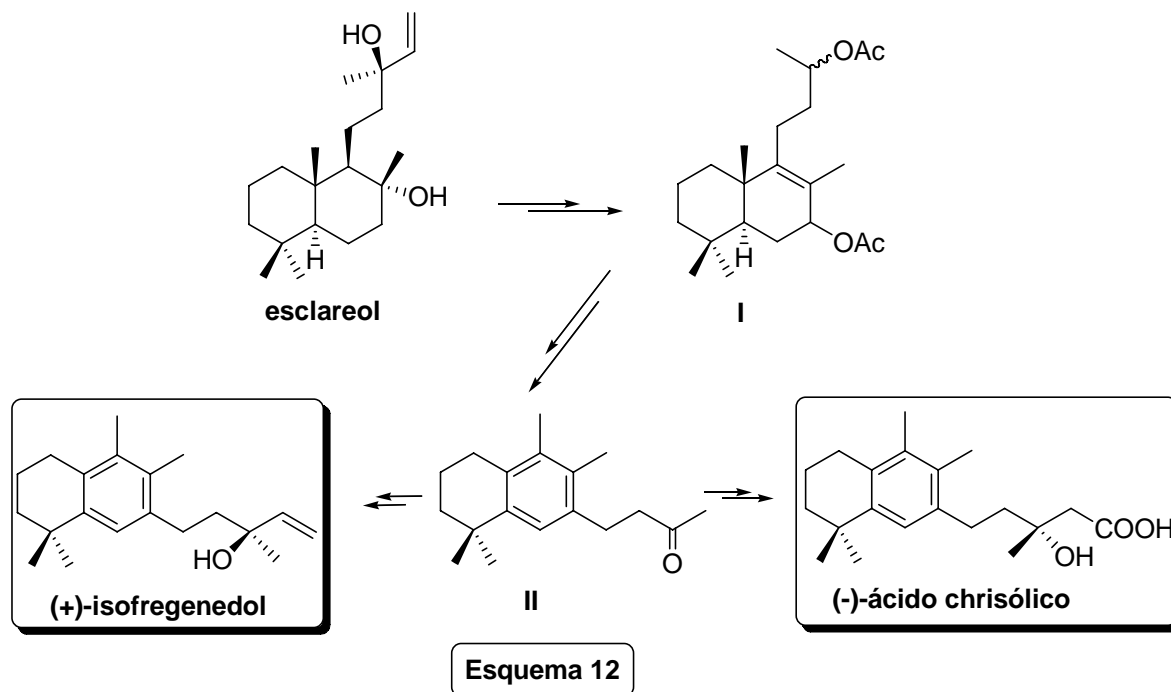
⁷⁹ Sutthivaiyakit, S.; Unganont, S.; Sutthivaiyakit, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3619.

⁸⁰ Hnawia, E.; Thoison, O.; Guéritte-Voegelein, F.; Bourret, D.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2367.

⁸¹ Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419.

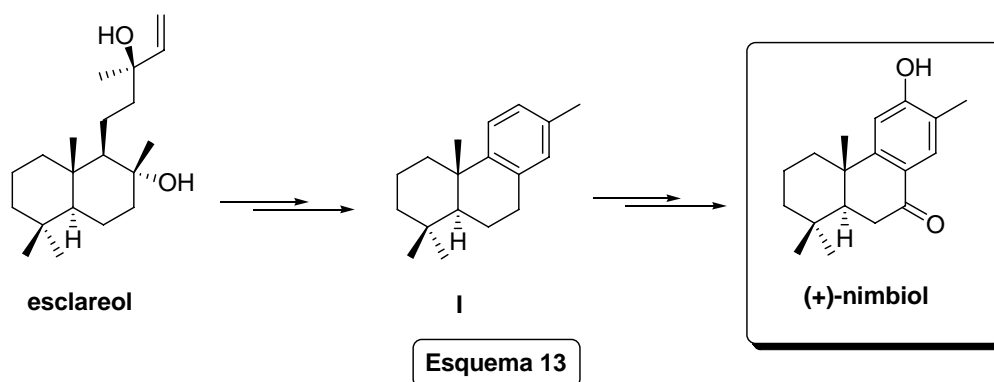
⁸² Marcos, I. S.; Basabe, P.; Laderas, M.; Díez, D.; Jorge, A.; Rodilla, J. M.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M.; Barata, I. G.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2333.

reordenamiento catiónico del sistema bicíclico se consigue el derivado tetrahidronaftalénico **II**. La cetona **II** es precursora sintética de los diterpenos de esqueleto isofregenedano, (-)-ácido chrisólico⁸³ y (+)-isofregenedol⁸⁴ (Esquema 12). Dicha síntesis permitió establecer la configuración absoluta de los productos naturales.



4.- Síntesis de (+)-nimbiol⁸⁵

A partir de esclareol se ha abierto una nueva ruta a diterpenos tricíclicos de esqueleto podocarpano, como **I** (Esquema 13), en 3 pasos y con rendimiento prácticamente cuantitativo.



⁸³ Timmermann, B. N.; Hoffmann, J. J.; Jolad, S. D.; Schram, K. H.; Klench, R. E.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4114.

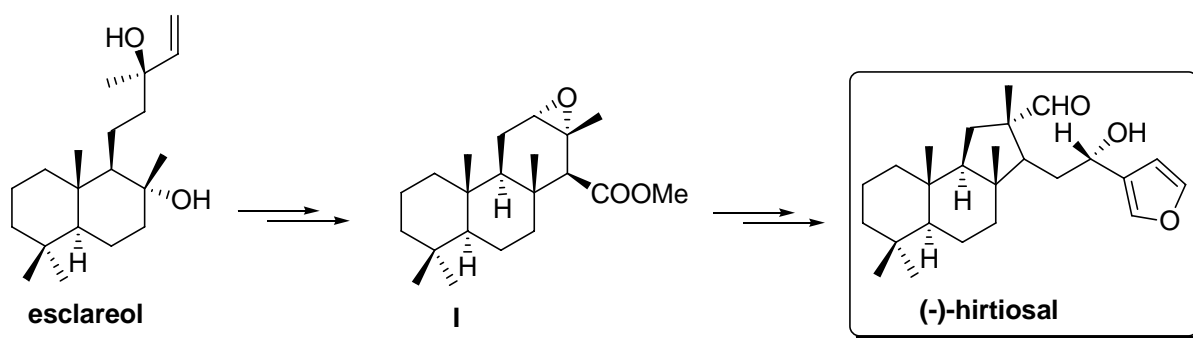
⁸⁴ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3683.

⁸⁵ Marcos, I. S.; Benítez, A.; Castañeda, L.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, *10* 1589.

El podocarpanoderivado **I** es precursor sintético de (+)-nimbiol,⁸⁶ que se caracteriza por presentar actividad antimicrobiana, y que finalmente se obtuvo en sólo 6 pasos desde esclareol con un 37% de rendimiento global.

5.- Síntesis de (-)-hirtiosal⁸⁷

El hirtiosal es un sesterterpeno que presenta un nuevo esqueleto carbonado tricarbocíclico. Fue aislado de la esponja marina *Hyrtios erectus* e inhibe la proliferación de células KB “in vitro”.⁸⁸ La síntesis a partir de esclareol (Esquema 14), permitió confirmar la estructura y establecer la configuración absoluta del producto natural.



Esquema 14

6.- Síntesis de (+)-lagerstronolida⁸⁹

La síntesis de la γ -acetoxilabdanolida lagerstronolida aislada de *Lagerstreomia lancasteri*,⁹⁰ fue realizada tal como se muestra en el esquema 15.

La deshidratación del grupo hidroxilo de esclareol y posterior degradación de su cadena lateral conduce a la metilcetona **I**.

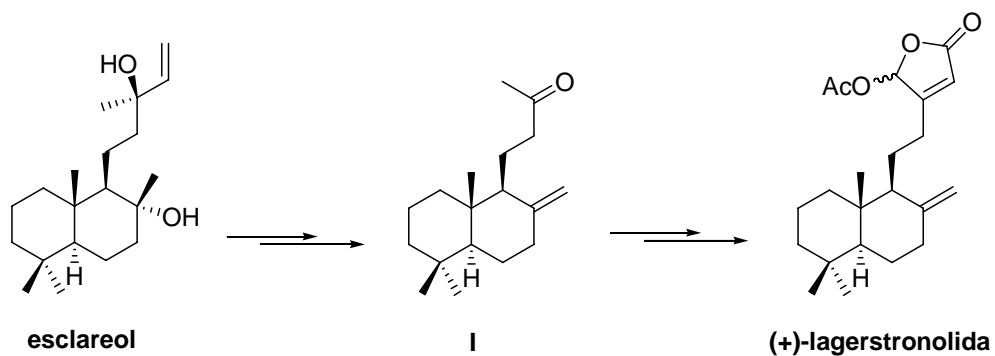
⁸⁶ a) Sengupta, P.; Choudhuri, S. N.; Khastgir, H. N. *Tetrahedron* **1960**, *10*, 45; b) Aladesanmi, A. J.; Odediran, S. A. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 179.

⁸⁷ a) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *12*, 1807; b) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G.; Mollinedo, F. *Synthesis* **2002**, 1523.

⁸⁸ Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

⁸⁹ Basabe, P.; Olga, B.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Román, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838.

⁹⁰ a) Chaudhuri, P. K. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3361; b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, *5*, 211.



Esquema 15

Desde el compuesto **I** por utilización de la metodología de Bestmann seguida de un proceso de oxidación y acetilación se accede a la correspondiente γ -acetoxibutenolida (+)-lagerstronolida, enantiómero del producto natural (-)-lagerstronolida.

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es la síntesis de labdanos naturales di, tri y tetraoxigenados en el anillo B con funciones en C-6 y C-7. Este proyecto se engloba dentro de una línea de investigación, en la que se encuentra involucrado nuestro grupo de trabajo, dirigida a la síntesis de compuestos naturales bioactivos o análogos de los mismos.

Los objetivos concretos a realizar en este trabajo son los que se exponen a continuación:

1. Síntesis de derivados de labda-6,7-dioles.
2. Síntesis de furolabdanos y labdanolidas altamente funcionalizadas en el anillo B.
3. Síntesis de labdanos tetraoxigenados en el anillo B.
4. Síntesis de espirolabdanolidas 6,7-dioxigenadas.

Para la síntesis de dichos compuestos se utiliza esclareol como producto de partida.

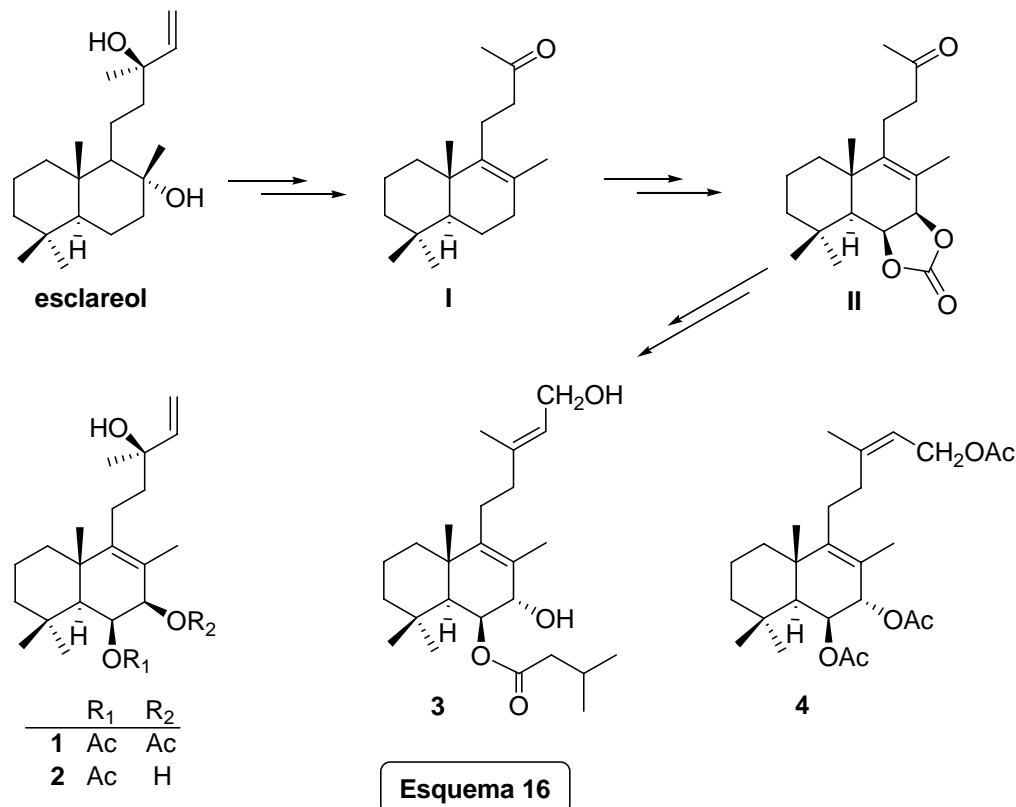
1.- Síntesis de derivados de labda-6,7-dioles.

Como primer objetivo se plantea la síntesis de los productos naturales **1**, **2**, **3** y **4** a partir de esclareol.

Los productos **1** y **2** se relacionan como el diacetilderivado y el monoacetilderivado de labda-8,14-dieno-6 β ,7 β ,13-triol y se caracterizan por poseer las funciones oxigenadas de C-6 y C-7 en posición β -*cis*.

El diacetilderivado **1**⁹¹ se aísla de los frutos de *Vitex agnus-cactus* L., un arbusto común de regiones mediterráneas. Dichos frutos son principalmente utilizados en desórdenes premenstruales y tradicionalmente contra los síntomas de la menopausia. Además, se ha comprobado que **1** muestra afinidad por el receptor D₂ de la dopamina. La configuración de **1** se propuso mediante comparación de su poder rotatorio con el de labdanos relacionados. No obstante, la configuración absoluta de C-13 falta por determinar.

El monoacetilderivado **2**⁹² es un metabolito aislado de un extracto de *Haplopappus parvifolius*, cuya configuración se propuso por razones biogénéticas, y al igual que en **1**, se desconoce la configuración absoluta en C-13.



⁹¹ Hoberg, E.; Orjala, J.; Meier, B.; Sticher, O. *Phytochemistry* **1999**, 52,1555.

⁹² Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, M. *Phytochemistry* **1991**, 30, 3683.

Los compuestos **3** y **4** poseen en la cadena lateral doble enlace *E* y *Z* respectivamente, y presentan las funciones oxigenadas del anillo B en posición *trans*.

El compuesto **3**⁹³ es un metabolito altamente tóxico aislado del mucus de *Trimuscullus reticulatus* y es muy probable que intervenga en los mecanismos de defensa contra depredadores.

El triacetilderivado **4**⁹⁴ ha sido aislado del molusco marino *Trimuscullus peruvianus* y se caracteriza por exhibir una actividad antimicrobiana moderada contra microorganismos. Su configuración absoluta no se conoce hasta el momento.

El intermedio clave para sintetizar los compuestos objetivo **1**, **2**, **3**, y **4** es la cetona **II** (Esquema 16) desde la que se pueden elaborar las diferentes cadenas laterales de cada uno de ellos e instalar adecuadamente la funcionalización del anillo B. A la cetona **II** se puede acceder desde la metilcetona **I** funcionalizando las posiciones 6 y 7 del anillo B.

2.- Síntesis de furolabdanos y labdanolidas altamente funcionalizadas en el anillo B.

El siguiente objetivo es la síntesis de labdanos altamente oxigenados en el anillo B, con agrupación α -hidroxicarbonilo en el mismo, y que poseen furanos o butenolidas en la cadena lateral. Concretamente se sintetizarán sibiricinona B **5**, leoheterin **6** y sibiricinona A **7** (Figura 2).

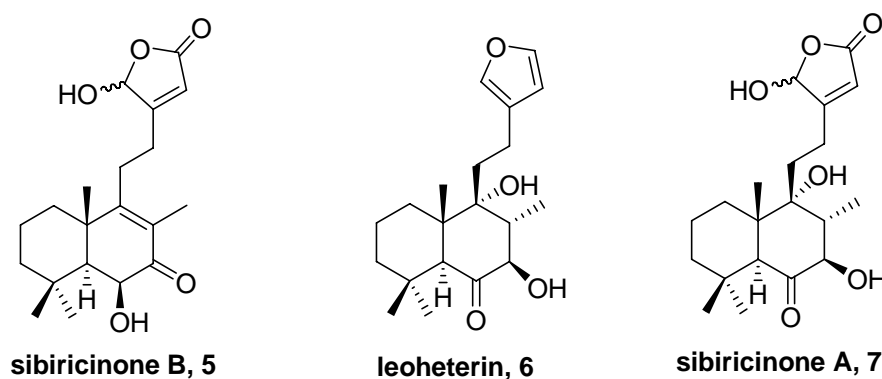


Figura 2

⁹³ Manker, D. C.; Faulkner, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3677.

⁹⁴ San-Martin, A.; Quezada, E.; Soto, P.; Palacios, Y.; Roviroso, J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2471.

Sibiricinona B **5**⁹⁵ y sibiricinona A **7**⁹⁵ se aíslan de *Leonorus sibiricus*. Las plantas del género *Leonorus* están ampliamente distribuidas y han sido muy utilizadas en medicina popular. Preparaciones de estas plantas han sido utilizadas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares además de por sus efectos uterotónicos. Concretamente *Leonorus sibiricus* se ha utilizado como jarabe para la tos y antipirético para la malaria, además el zumo de la planta también se ha empleado para tratar edemas, gota y artritis.

Ambos compuestos presentan una γ -hidroxibutenolida en la cadena lateral y una agrupación 6,7 ó 7,6 α -hidroxicetona en el anillo B. Sibiricinona B, además presenta Δ^8 , y sibiricinona A hidroxilo en C-9.

La estructura y configuración relativas de estos metabolitos se determinó mediante estudios de RMN ¹H y ¹³C bidimensional (HMQC, HMBC y NOESY) pero su configuración absoluta está sin determinar.

Leoheterin **6**,^{96,97} es un furolabdano que se aisló por primera vez de *Leonorus heterophyllus* y posteriormente también se ha aislado también de *Otostegia fructicosa*⁹⁸. La planta *Leonorus heterophyllus* se ha utilizado en el tratamiento del dolor menstrual y en partos, además de para la hipertensión, los desórdenes coronarios y la disentería. Su configuración absoluta es desconocida.

Hasta el momento no se ha realizado la síntesis de ninguno de estos compuestos, por lo que su síntesis enantioselectiva permitirá corroborar su estructura y establecer su configuración absoluta.

3.- Síntesis de labdanos tetraoxigenados en el anillo B.

Después de elaborar labdanos trioxigenados en el anillo B, en este apartado se persigue la síntesis de derivados tetraoxigenados en dicho anillo.

⁹⁵ Boalino, M. D.; McLean, S.; Reynolds, W. F.; Tinto, W. F. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 714.

⁹⁶ Hon, P.M.; Wang, E.S.; Lam, S.K.M.; Choy, Y.M.; Lee, C.M.; Wong, H.N. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 639.

⁹⁷ Giang, P. M.; Son, P. T.; Matsunami, K.; Otsuka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 938.

⁹⁸ Al-Musayeb, N. M.; Abbas, F. A.; Ahmad, M. S.; Mossa, J. S.; El-Ferali, F. S. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 771.

Forskolin es el ejemplo más representativo de labdanos tetraoxigenados en el anillo B. Fue aislado de *Coleus forskohlii*⁹⁹ y posee un gran interés sintético por la importancia biológica que presenta.¹⁰⁰

La síntesis de forskolin es un objetivo que rebasa el contenido de este trabajo, no obstante, aquí se persigue la síntesis de análogos de dicho producto natural como los mostrados en la figura 3. Estos productos pueden considerarse intermedios avanzados útiles para una futura síntesis de forskolin.

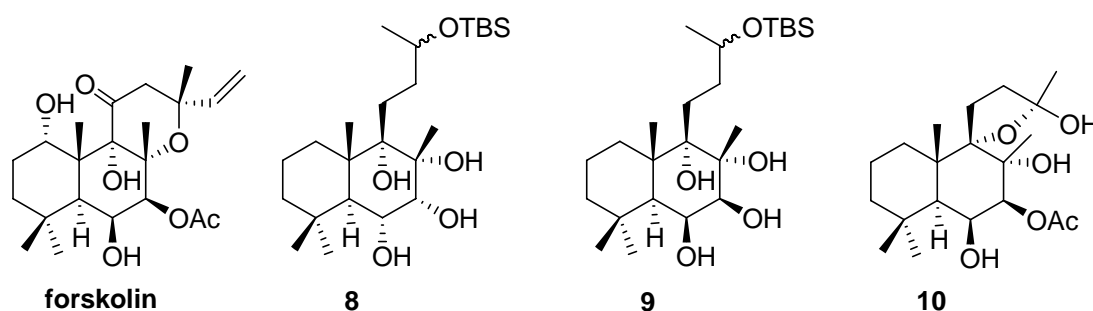


Figura 3

4.- Síntesis de espirolabdanolidas 6,7-dioxigenadas.

Establecida la metodología necesaria para la obtención de labdanos polioxigenados en el anillo B, se persigue la elaboración de la agrupación oxoespirolabdanolida presente en un gran número de productos naturales.

Como objetivo concreto, en este apartado se pretende la síntesis de leopersin D **11** y de su epímero en C-13 **12**.

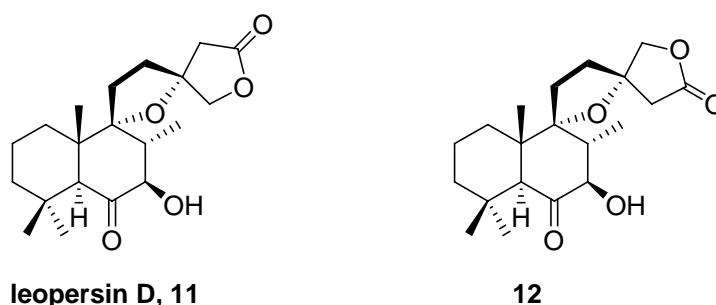


Figura 4

⁹⁹ Bhat, S. V.; Bajwa, B. S.; Dornauer, H.; Sousa, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *19*, 1669.

¹⁰⁰ La actividad biológica de forskolin se ha descrito en la introducción

Leopersin D **11** y 13-epi-leopersin D **12** (Figura 4), son espirolabdanolidas que presentan enlaces carbono-oxígeno en C-6, C-7, C-9, C-13, C-15 y C-16.

La configuración absoluta de leopersin D, que fue aislado de *Leonorus persicus*,¹⁰¹ no es conocida hasta el momento, y además no son muchos los trabajos conocidos dirigidos a la síntesis de este tipo de compuestos, por lo que la síntesis del mismo es una buena aportación a este campo.

¹⁰¹ Tasdermir, D.; Wright, A. D.; Sticher, O.; Calis, I. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 131.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

DISCUSIÓN Y RESULTADOS:

Síntesis de labdanos 6,7-dioxigenados

En este capítulo se expone la síntesis de los compuestos objetivo **1**, **2**, del epímero de éste **13**, y de **3** y **4** (Figura 5).

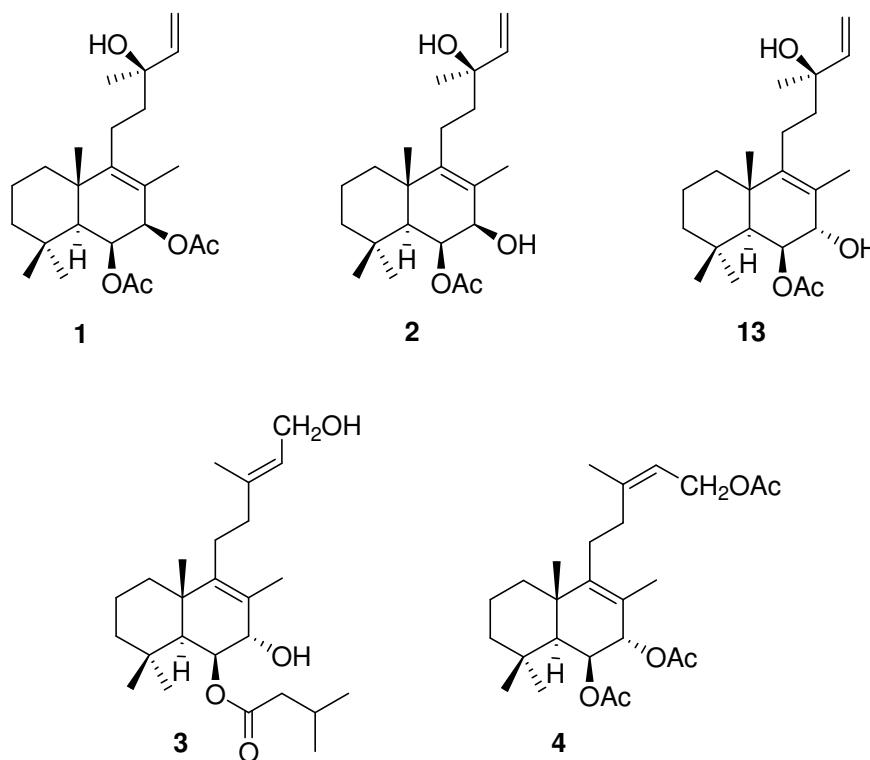


Figura 5

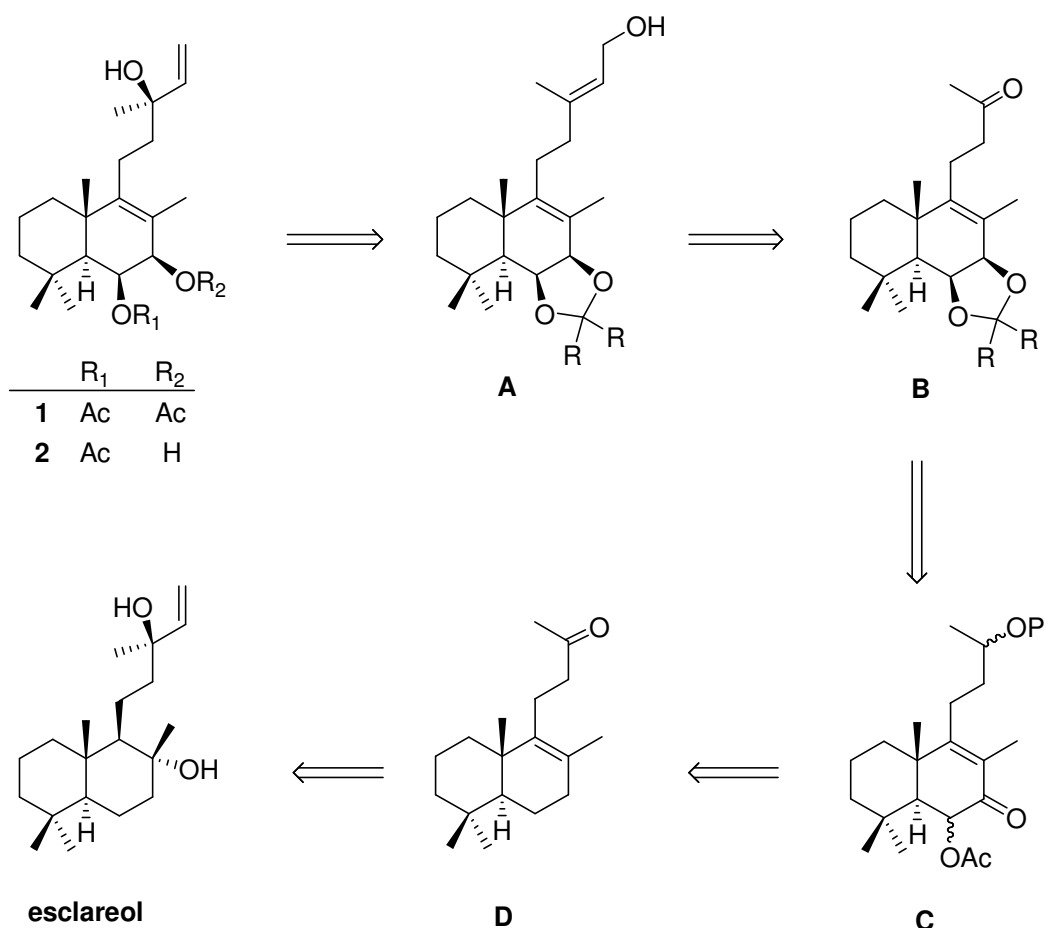
Todos estos compuestos se caracterizan por ser 6,7-dioxigenados y presentar doble enlace 8-9. Dos de ellos, **1** y **2**, tienen en la cadena lateral un hidroxilo terciario alílico y las funciones del anillo B en posición β -*cis*. La misma cadena lateral aparece en **13** pero las funciones oxigenadas del anillo B están en *trans*. En **3** y **4** las funciones de C-6 y C-7 también son *trans* y en la cadena lateral presentan doble enlace *trans* y *cis* respectivamente.

Este capítulo se describirá en tres apartados:

1. Síntesis de **1** y **2**.
2. Síntesis de **13**.
3. Síntesis de **3** y **4**.

1. SÍNTESIS DE 1 Y 2.

Para realizar la síntesis de **1** y **2** a partir de esclareol, se diseña el siguiente esquema retrosintético (Esquema 17).



Esquema 17

El control en la estereoquímica de C-13 se realizará a partir del intermedio **A** mediante epoxidación enantioselectiva de Sharpless. Las esterificaciones quimioselectivas de un triol intermedio permitirán el acceso al diacetil derivado **1**, o al monoacetil derivado **2**.

El intermedio **A** se conseguirá mediante metodología de Horner-Wadsworth-Emmons, desde la metilcetona **B**, que es un dinorderivado que ya contiene la configuración adecuada en las funciones del anillo B.

A este último, se llega desde **C** por intercambio de grupos funcionales y protección.

Las oxidaciones sucesivas de las posiciones C-7 y C-6 de **D**, permitirán conseguir el intermedio **C**.

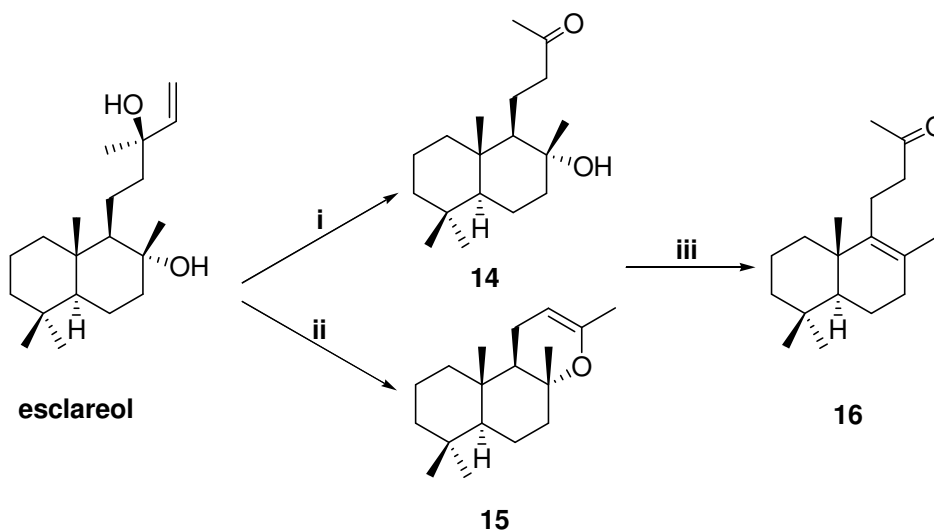
La degradación de la cadena lateral de esclareol y posterior deshidratación, proporcionarán la metilcetona **D**.

La discusión de la secuencia sintética que conduce a **1** y **2** desde esclareol se realizará en cinco etapas.

- 1.- Degradación de la cadena lateral de esclareol.
- 2.- Oxidación de las posiciones C-7 y C-6.
- 3.- Obtención y protección de $6\beta,7\beta$ -dihidroxiderivados.
- 4.- Alargamiento de la cadena lateral.
- 5.- Obtención de **1** y **2**.

1.- Degradación de la cadena lateral de esclareol. Síntesis de 16.

La degradación de la cadena lateral de esclareol y la eliminación del hidroxilo de C-8 (Esquema 18), se realiza de acuerdo con una secuencia realizada anteriormente en nuestro grupo.¹⁰²



i) KMnO_4 , MgSO_4 , Me_2CO , t.a., 6 h, florisil y celita, (81%); **ii)** KMnO_4 , MgSO_4 , Me_2CO , t.a., 6 h, silice, (80%); **iii)** HI , C_6H_6 , t.a., 72 h, (82%).

Esquema 18

¹⁰² Marcos, I. S.; Basabe, P.; Laderas, M.; Diez, D.; Jorge, A.; Rodilla, J. M.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M., Barata, I. G.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2333.

La oxidación permangánica de esclareol¹⁰³ conduce a **14** ó **15**, dependiendo de las condiciones de reacción, con buen rendimiento en cada caso.

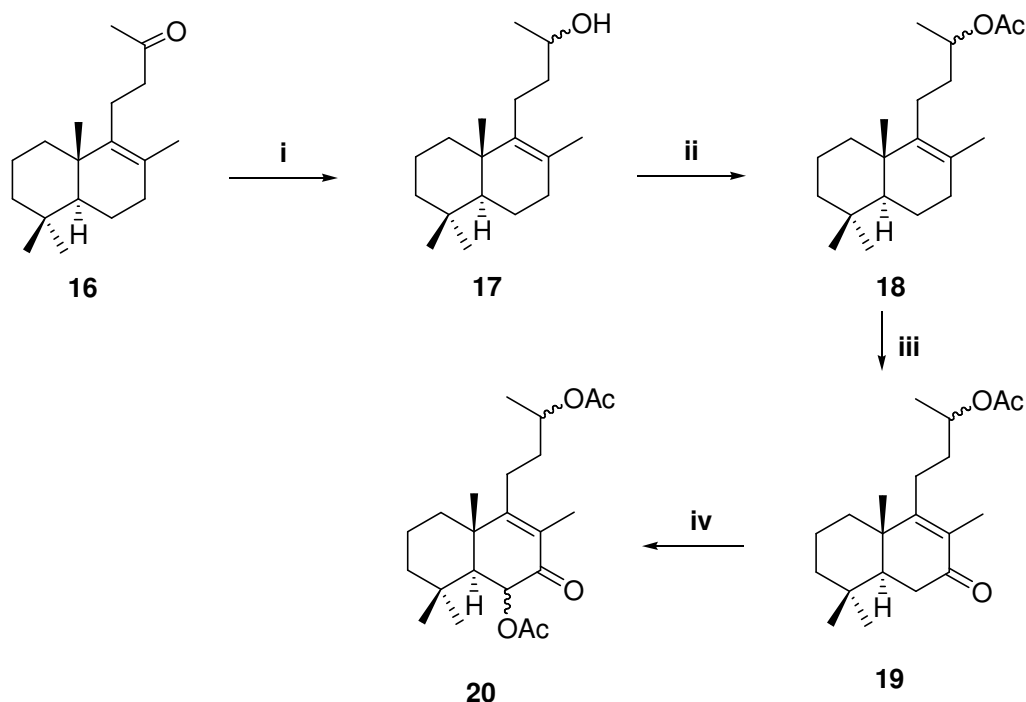
La reacción de **14** y/ó **15** con HI en benceno proporciona la cetona **16**.

2.- Oxidación de 16 en C-7 y C-6. Síntesis de 20.

La oxidación de las posiciones C-7 y C-6 del anillo B de **16** requiere en primer lugar proteger la cadena lateral adecuadamente, para evitar que la metilcetona se involucre en transformaciones posteriores.

Dado que se pretende realizar una oxidación alílica al doble enlace tetrasustituido, que requiere medio ácido, parece adecuado reducir la metilcetona de la cadena y proteger el correspondiente hidroxilo en forma de acetoxilo.

Por tanto, la síntesis del intermedio **20** requerido se desarrolla de acuerdo con el Esquema 19.



i) LiAlH₄, Et₂O, t.a., 1h, (99%); **ii)** Ac₂O, py, t.a., 6 h, (98%); **iii)** Na₂CrO₄, Ac₂O, AcOH, NaOAc, C₆H₆, 60°C, 5 h, (71%); **iv)** LTA, C₆H₆, 80°C, 72 h, (93%).

Esquema 19

¹⁰³ Leite, M. A. F.; Sarragiotto, M. H.; Imamuna, P.; Marsaidi, A. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5409.

A la mezcla de acetilderivados epímeros en C-13 **18**, se accede desde **16** mediante sucesivas reacciones de reducción y acetilación del hidroxiderivado **17**.

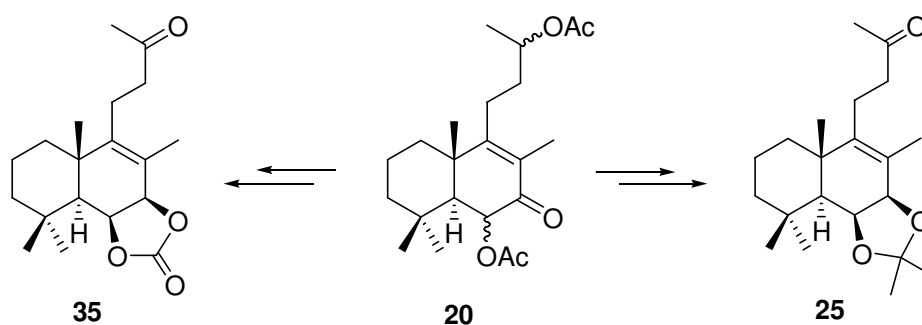
La oxidación alílica de **18** con Na_2CrO_4 ¹⁰⁴ en condiciones anhidras en presencia de AcOH/NaOAc , proporciona la enona **19**, cuya oxidación con LTA ¹⁰⁵ calentando a 80°C , conduce a una mezcla de acetoxiderivados epímeros en C-6 **20**, según se deduce de su espectro de RMN^1H , en el que aparecen los hidrógenos geminales a 5.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{H}_\alpha\text{-6}$) y 5.63 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, $\text{H}_\beta\text{-6}$).

La separación de dichos epímeros en C-6 es compleja debido a la facilidad y rapidez con que epimerizan estos compuestos. Por este motivo, se decide resolver estas mezclas más adelante.

3.- Obtención y protección de 6 β ,7 β -dihidroxiderivados. Síntesis de 25 y 35.

La síntesis de las metilcetonas **25** y **35**, (metilcetona **B** en el esquema retrosintético, Esquema 8), desde el intermedio **20**, requiere la elaboración del *cis*-diol adecuadamente orientado, la protección del mismo y la oxidación de la cadena lateral.

En el presente trabajo se han utilizado, como protectores de la agrupación *cis*-diol del anillo B, un dioxolano y una dioxolan-2-ona, que permiten el acceso a **25** y **35** respectivamente (Esquema 20).



Esquema 20

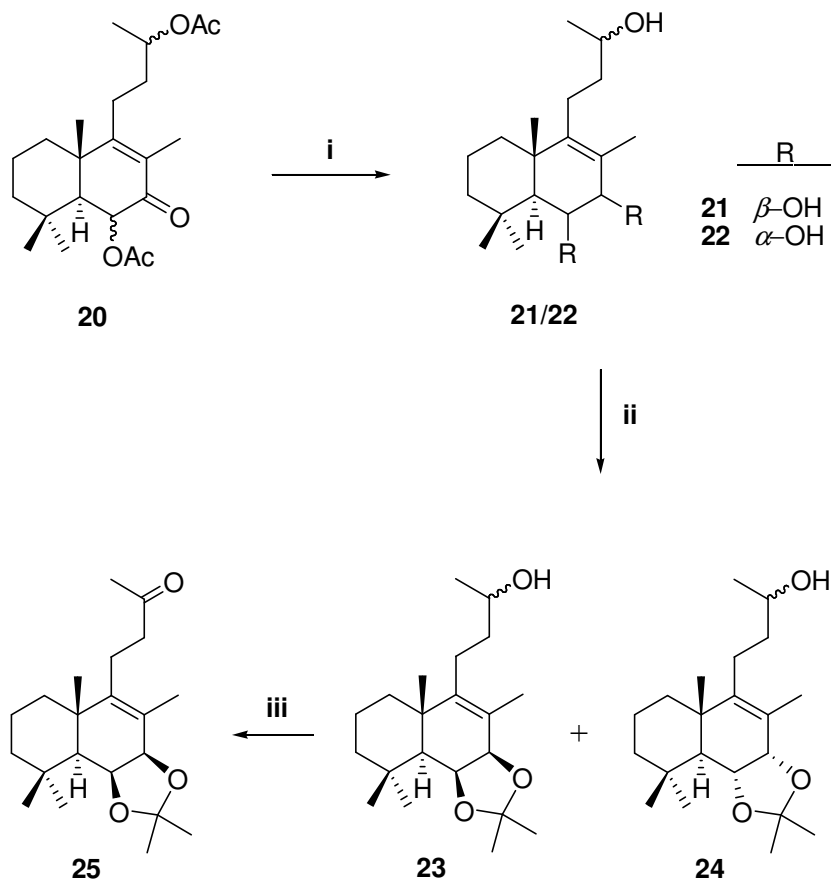
Los resultados conseguidos con cada grupo protector se describen de modo paralelo.

¹⁰⁴ a) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions* 1972, 280; b) Mechoulam, R.; Luchter, K.; Goldblum, A. *Synthesis* **1974**, 363; c) Salmond, W. D.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057; d) Schlessinger, R. H.; Parson, W. H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1146.

¹⁰⁵ Oppolzer, W.; Sarkar, T.; Mahalanabio, K. K. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2012.

3.1.- Síntesis de 25.

La obtención de **25** se realiza de acuerdo con el Esquema 21:



i) LiAlH_4 , Et_2O , t.a., 1 h, (100%); ii) 2,2-DMP, *p*-TsOH, Me_2CO , t.a., 1 h, (**23**, 31%; **24**, 67%); iii) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 2 h, (92%).

Esquema 21

La reducción de **20** con LiAlH_4 proporciona la mezcla de trioles **21/22**, de los que se separan mediante cuidadosa cromatografía de columna las mezclas de epímeros **21** (19%) y **22** (54%). Las configuraciones de C-6 y C-7 de estos trioles se establecieron a partir de las de los derivados **23** y **24**, dioxolanos resultantes de la reacción de la mezcla **21/22** con 2,2-DMP en presencia de *p*-TsOH,¹⁰⁶ cuya separación por cromatografía de columna resulta más

¹⁰⁶ Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Síntesis*, Wiley, 3rd ed. 1999, 207.

asequible que la de los trioles **21** y **22**. La formación de los dioxolanos **23** y **24** en las condiciones de reacción indicadas requiere la orientación *cis* de los hidroxilos, lo que está de acuerdo con el valor de las constantes de acoplamiento (Tabla 1) encontradas en los espectros de RMN¹H para los hidrógenos geminales H-6 y H-7 en cada uno de ellos.

		21	22	23	24
H-6	δ /ppm	3.87-3.65	3.87	4.59	4.38
	J /Hz	m	d, 7.6	dd, 6.4 y 1.7	dd, 12.8 y 2.0
H-7	δ /ppm	4.10-4.00	3.85-3.70	4.30	3.79
	J /Hz	m	m	d, 6.4	d, 2.0

Tabla 1

En la Tabla 1 puede observarse que en **23** los valores de las constantes de acoplamiento corresponden a acoplamientos H_{ax-ec} con ángulos diedros de aproximadamente 60° y 20°, y en consecuencia, las funciones oxigenadas deben situarse en posición β -*cis* (Figura 6). En **24**, en cambio, los valores de las constantes de acoplamiento corresponden a acoplamientos H_{ax-ax} y H_{ax-ec} con ángulos diedros de 150° y 10° aproximadamente, lo que sitúa a las funciones oxigenadas en posición α -*cis*. Esta asignación, también está de acuerdo con los datos encontrados en bibliografía para derivados de labdanos funcionalizados en C-6 y C-7.¹⁰⁷

Además, en los desplazamientos de H-6 y H-7 que aparecen recogidos en la Tabla 1, se observa que H-6 se desapantalla notablemente al formarse el dioxolano, mientras que H-7 se mantiene en el mismo desplazamiento. Esto se puede explicar porque, como se observa en la Figura 6, al formarse el ciclo, H-6 se aproxima a O-7 y en consecuencia H-6 se desapantalla, mientras que la distancia de H-7 con O-6 prácticamente se mantiene inalterada.

¹⁰⁷ Meier, H.; Rüedi, P.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 630.

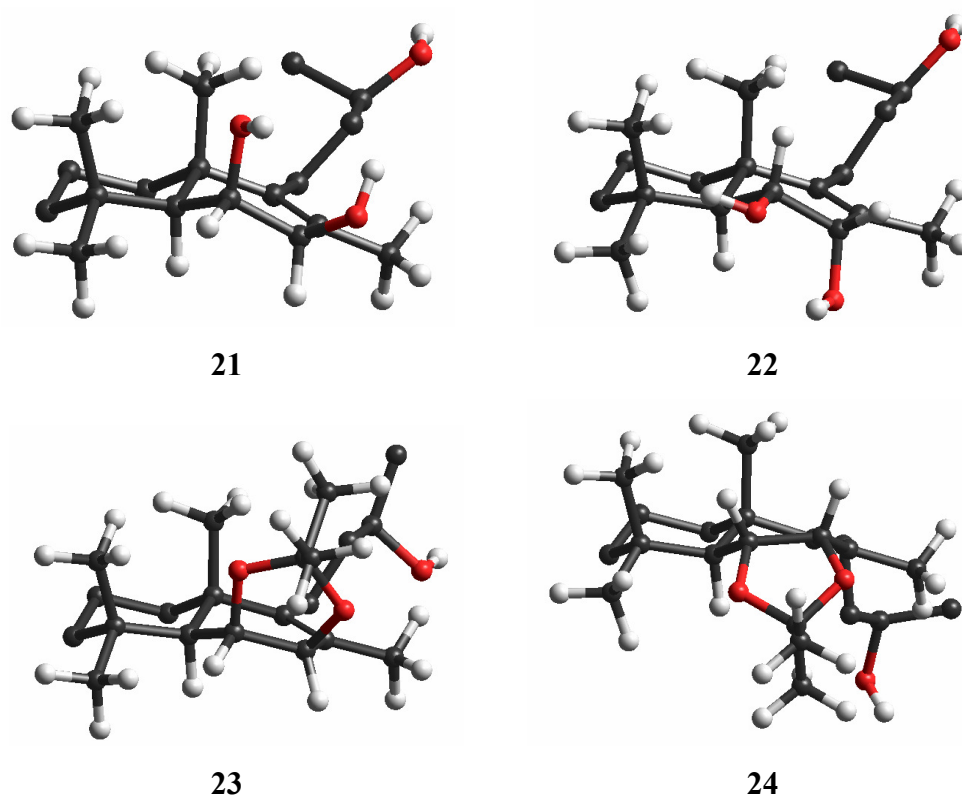


Figura 6

Por último, la oxidación con TPAP¹⁰⁸ de la mezcla de epímeros **23** (Esquema 21) conduce a la metilcetona deseada, **25**.

3.2.- Síntesis de 35.

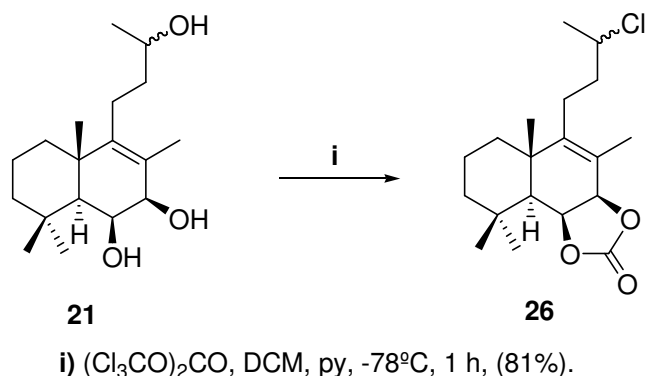
Se pretende realizar la síntesis de **35** de modo similar al descrito para **25**.

Sin embargo, cuando se realiza la reacción de **21** con trifosgeno^{109,110} (Esquema 22) en piridina, en lugar del carbonato deseado, se obtiene **26**. Es decir, además de bloquearse el glicol, se ha producido, como reacción colateral, una sustitución en la cadena lateral, por lo que es necesario proteger previamente el hidroxilo de C-13.

¹⁰⁸ a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Mariden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639; b) Díez Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. H.; White, A. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899; c) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1625.

¹⁰⁹ a) Buró, R. M.; Roof, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 395; b) Kang, S.-K.; Jeon, J.-H.; Nam, K.-S.; Park, C.-H.; Lee, H.-W. *Synthetic Comm.* **1994**, *24*, 305.

¹¹⁰ Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Síntesis*, Wiley, 3rd ed. **1999**, 241.



Esquema 22

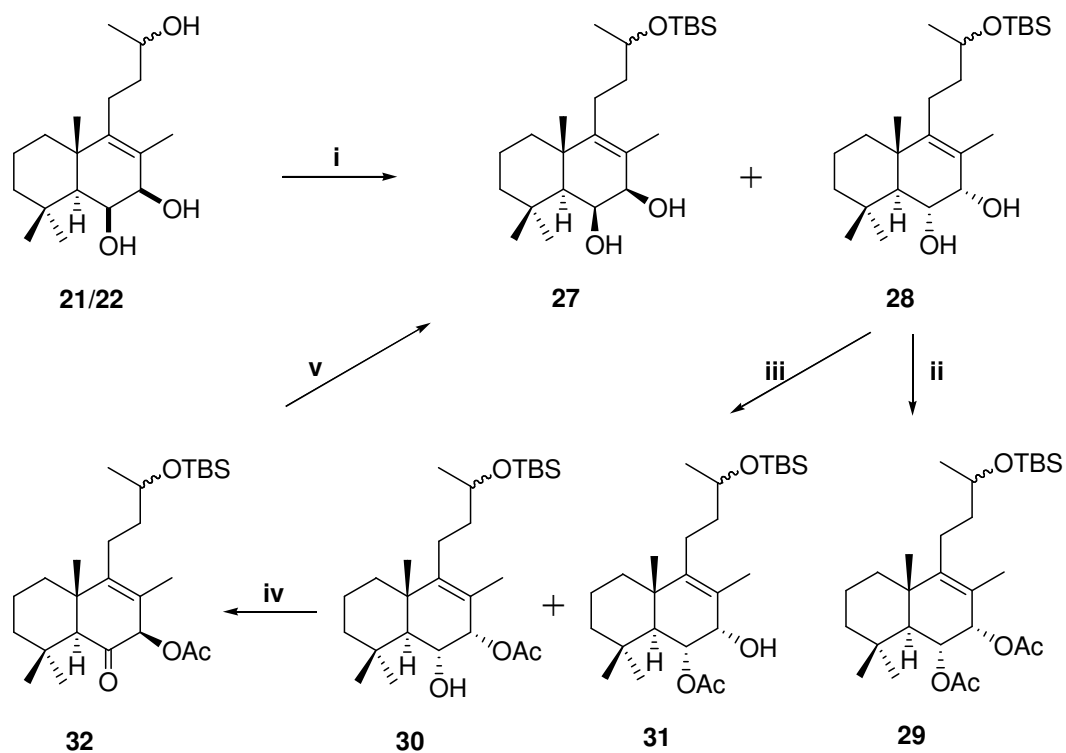
Como grupo protector de la cadena lateral se elige TBDMSCl debido a que su gran volumen debe permitir la protección selectiva, evitando la entrada en los hidroxilos del anillo.

La reacción de la mezcla **21/22** con TBDMSCl¹¹¹ proporciona la mezcla de **27** y **28** (Esquema 23), que se separan por cromatografía de columna más fácilmente que los trioles correspondientes, y además **28**, compuesto mayoritario, se puede transformar fácilmente en **27**, producto en el que las funciones del anillo B presentan la estereoquímica requerida.

Por acetilación de **28** durante una noche se obtiene **29**, pero si esta misma reacción se deja 2 horas solamente se obtiene una mezcla de los monoacetilderivados **30** (81%) y **31** (15%), que son separables por cromatografía. Posteriormente, la oxidación con TPAP¹¹² de **30** proporciona **32** cuantitativamente, producto en el que se puede observar por RMN que ha cambiado la configuración del grupo acetoxilo, que ahora aparece en la posición ecuatorial más estable, tal como se comprueba por el nOe existente entre H-5 y H-7. Finalmente, por reducción de **32** con LAH se obtiene **27**.

¹¹¹ a) Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Síntesis*, Wiley, 3rd ed. **1999**, 127; b) Chudhary, S. K.; Hernández, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99; c) Ermoleuke, L.; Sasaki, N. A.; Potier, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **2000**, 2465; d) Nakagawa, Y.; Irie, K.; Masuda, A.; Ohigashi, H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2101.

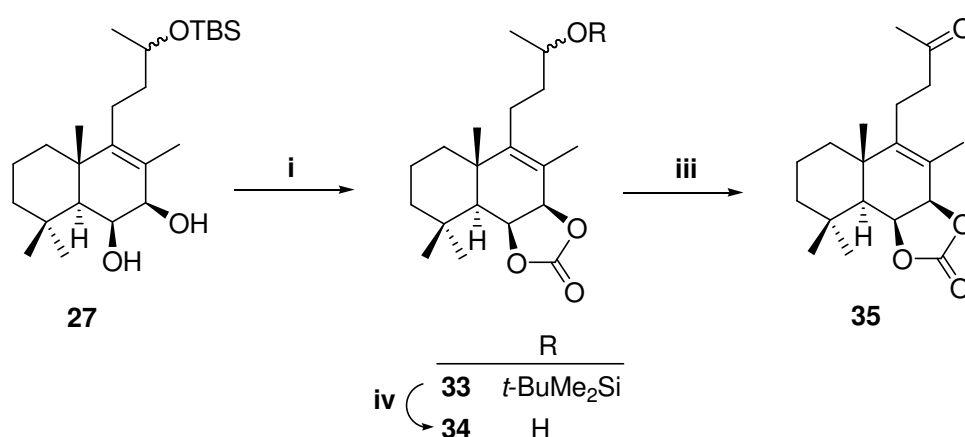
¹¹² a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639; b) Díez Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. H.; White, A. D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7899.



i) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 15 h, (**27**, 35%; **28**, 55%); ii) Ac₂O, py, t.a., 14 h, (99%);
 iii) Ac₂O, py, t.a., 2 h, (**30**, 81%; **31**, 15%); iv) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 1 h, (99%);
 v) LiAlH₄, Et₂O, t.a., 45 min., (99%).

Esquema 23

La reacción de **27** con trifosgeno en piridina conduce cuantitativamente al carbonato **33** (Esquema 24), tal como se aprecia en su espectro IR con banda a 1802 cm⁻¹.



i) (Cl₃CO)₂CO, DCM, py, -78°C, 1 h, (100%); ii) TBAF, THF, t.a., 2 h, (95%); iii) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 1 h, (96%).

Esquema 24

Los experimentos HMQC y HMBC de **33** están de acuerdo con la estructura que aparece en la Figura 7. En el experimento ROESY se aprecian los nOe existentes entre H-5 y los hidrógenos H-6 y H-7, y entre Me-18 y los hidrógenos anteriores.

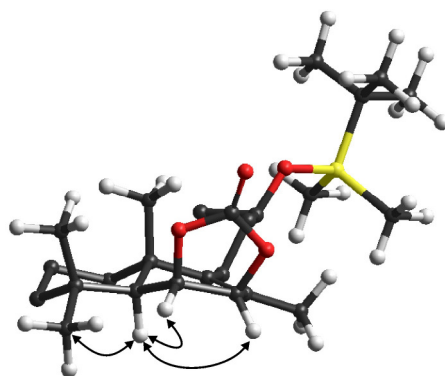


Figura 7

La desprotección de **33** con TBAF¹¹³ (Esquema 24), y oxidación del correspondiente hidroxiderivado **34** con TPAP, conduce a la metilcetona **35**.

En principio, aunque todas las reacciones que conducen a **25** y **35** se producen con buenos rendimientos, parece ventajoso utilizar como grupo protector derivados de dioxolano, ya que la secuencia de reacciones es más corta y más sencilla.

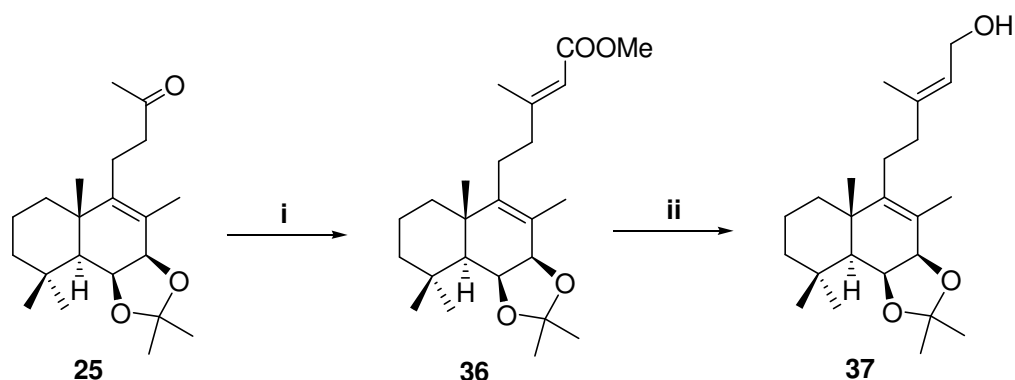
4.- Alargamiento de la cadena lateral. Obtención de 37 y 43.

Se estudian las transformaciones de la cadena lateral de las metilcetonas **25** y **35**.

4.1.- Síntesis de 37.

La síntesis de **37** desde la metilcetona **25** se realiza según se indica en el esquema 25.

¹¹³ a) Yokohama, K.; Sakata, J.; Kuwajima, I.; Shimizu, M.; Nakamura, E.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932; b) Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 3rd ed. **1999**, 127; c) Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, J.; Ohshima, T.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 866.



i) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$, NaH, monoglime, 60°C , 90 min., (75%); ii) DIBAL-H, DCM, -78°C , 30 min., (100%).

Esquema 25

Por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **25** con dietil-fosfonoacetato, de metilo¹¹⁴ en presencia de NaH, se obtiene el diterpeno **36**. Los desplazamientos químicos de Me-16, tanto en RMN^1H (δ : 2.19 ppm), como en RMN^{13}C (δ : 19.2 ppm), indican que se ha formado selectivamente el isómero E.

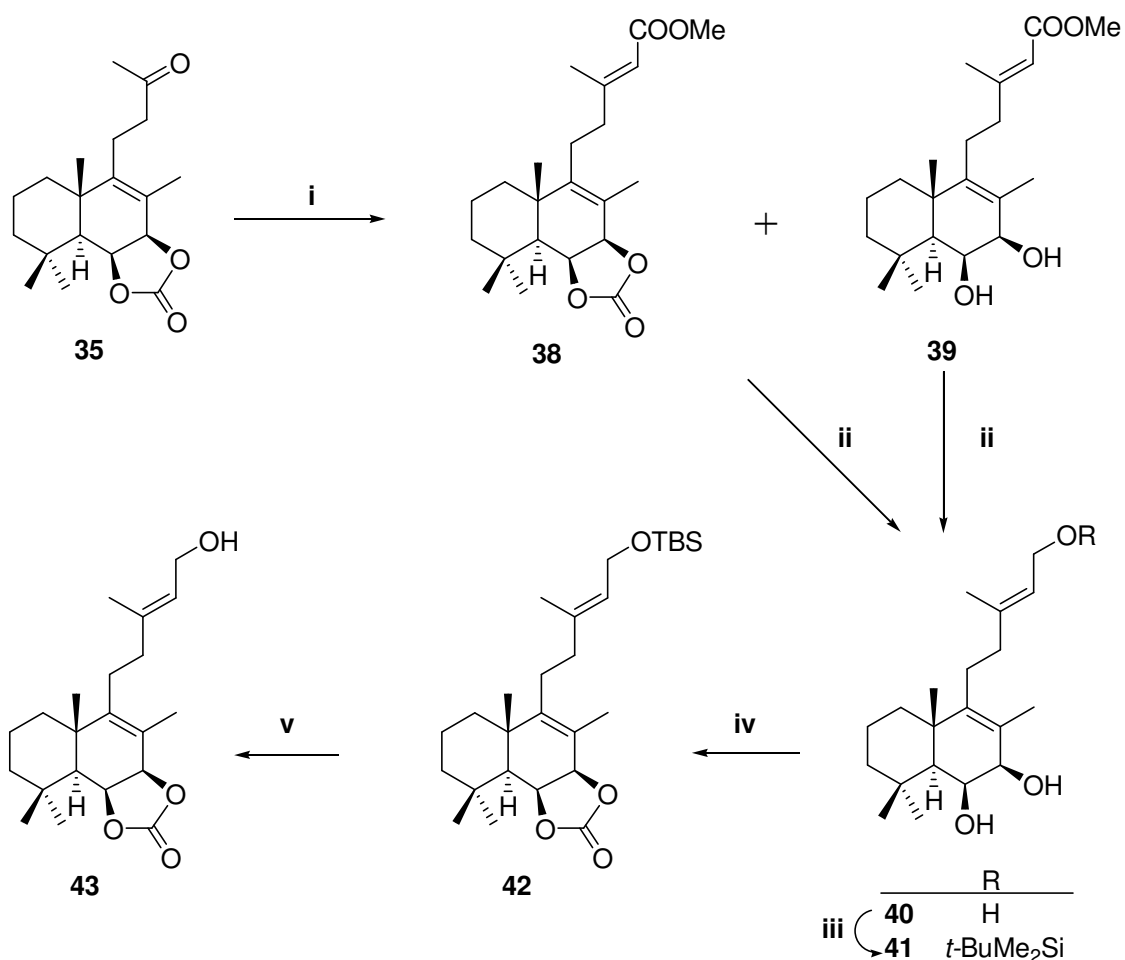
La reducción de **36** con DIBAL-H,¹¹⁵ a -78°C , proporciona cuantitativamente el hidroxiderivado requerido, **37**. Cuando la reducción de **36** se realiza con LiAlH_4 en el espectro de RMN^1H puede apreciarse además de **37** una pequeña proporción de dihidroderivado.

4.2.- Síntesis de 43.

La obtención de **43** a partir de **35** se realiza de acuerdo con el Esquema 26.

¹¹⁴ a) Etemad-Moghadam, G.; Seyden-Penne, J. *Tetrahedron* **1984**, 5153; b) Still, W. C.; Gennau, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 41, 4405.

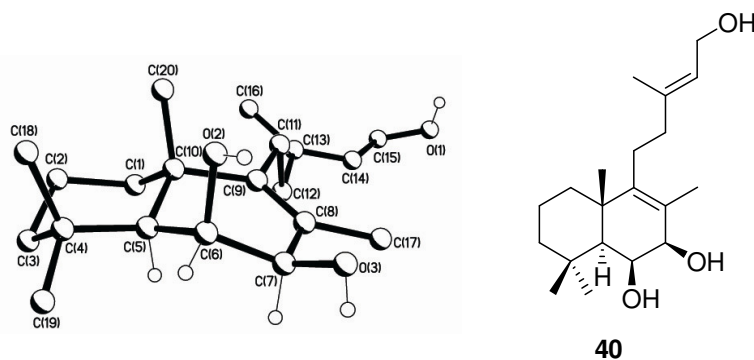
¹¹⁵ a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Org. Synth.* Pergamon Press, Oxford, **1991**, 8, 543; b) Paquette, L. A. *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**, 3, 1908.



i) (EtO)₂P(O)CH₂COOMe, NaH, monoglime, 60°C, 90 min., (38, 71%; 39, 5%). ii) DIBAL-H, DCM, -78°C, 30 min., (100%). iii) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 17 h, (84%). iv) (Cl₃CO)₂CO, DCM, py, -78°C, 1 h, (100%). v) TBAF, THF, t.a., 2 h, (99%).

Esquema 26

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **35** con metil-dietil-fosonoacetato, en presencia de NaH, conduce a una mezcla del carbonato **38** (71%) y su producto de desprotección **39** (5%). Por reducción de ambos se obtiene **40**, cuya estructura se corrobora por rayos X.



Por reacción de **40** con TBDMSCl, proporciona el sililéter **41** adecuado para proteger de nuevo el glicol del anillo B.

El carbonato **43** se consigue por reacción de **41** con trifosgeno y posterior desprotección del sililéter **42** con TBAF.

Al igual que en el apartado 3, la utilización de dioxolano como protector resulta ventajoso frente a la utilización del carbonato, dado el menor número de etapas de la secuencia de reacciones.

5.- Obtención de 1 y 2.

La elaboración de la agrupación alílica requerida en la cadena lateral con hidroxilo terciario en C-13 y Δ^{14} se realiza tanto con **37** como con **43**, utilizando la epoxidación asimétrica de Sharpless para controlar la configuración de C-13.

5.1.- Transformación de 37.

El hidroxiderivado **37** se epoxida en las condiciones de Sharpless¹¹⁶ tanto en presencia de L(+)-DET¹¹⁷ como de D(-)-DET, de este modo se accede, según se observa en el esquema 16, a los isómeros **44** y **45** respectivamente.

La secuencia de reacciones con **44** y **45**, de tosilación,¹¹⁸ sustitución con NaI¹¹⁹ y reducción con Zn/AcOH,^{120,121} proporciona los hidroxiderivados **50** y **51**, pasando en cada caso por los intermedios **46**, **48** y **47**, **49**, respectivamente.

¹¹⁶ Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 89.

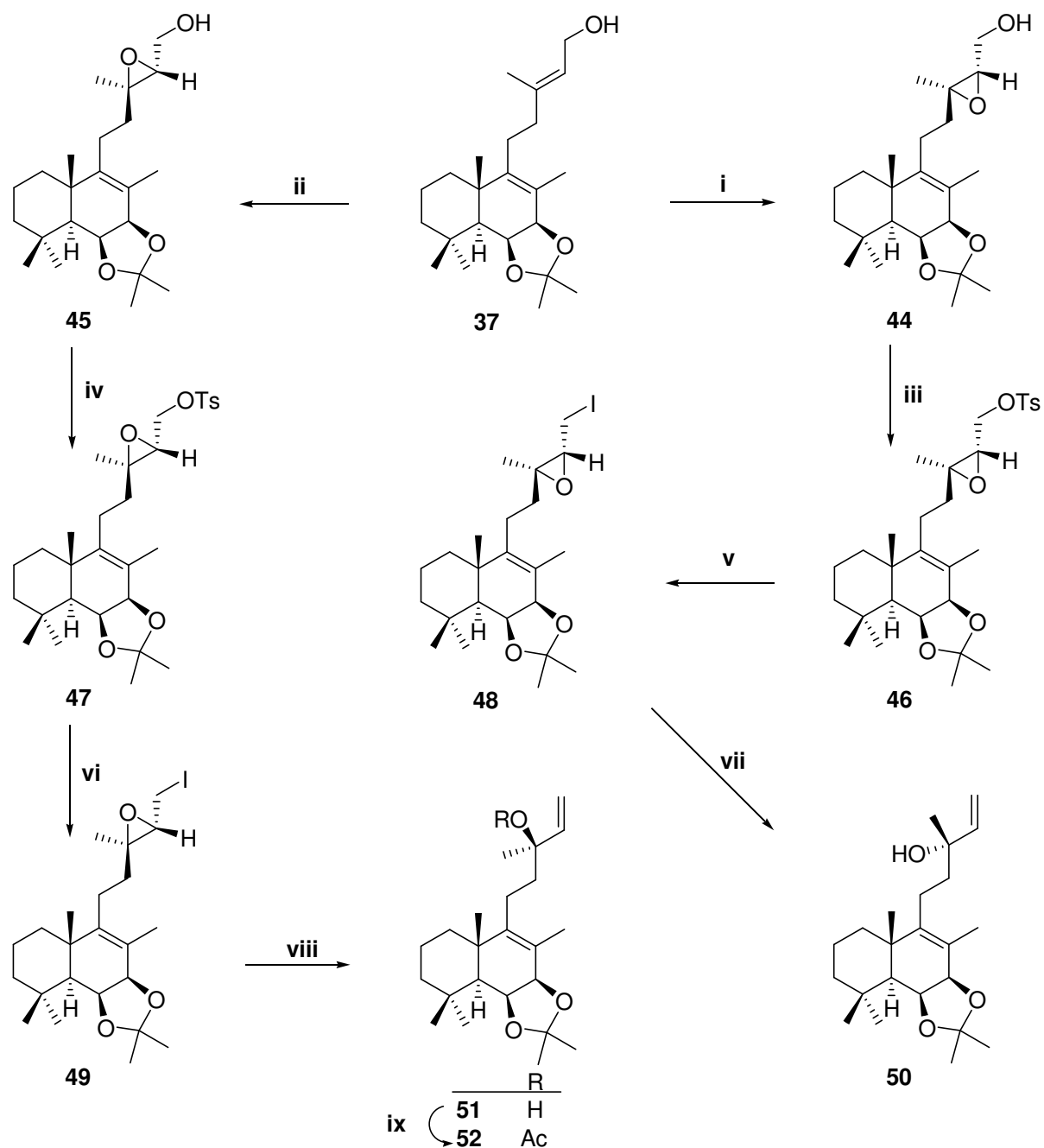
¹¹⁷ Toshiro, I.; Shinya, N.; Takashi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 2353

¹¹⁸ Mori, K.; Ueda, H. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2581.

¹¹⁹ Mori, K.; Ueda, H. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2583.

¹²⁰ a) Tsuda, K.; Ohki, G.; Suzuki, J.; Shimizu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, 9, 131; b) Carda, M.; Murga, J.; González, F.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2755.

¹²¹ Balmer, E.; Germanin, A.; Jackson, W. P.; Luggo, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1983**, 399.



i) L(+)-DET, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, *t*-BuOOH, DCM, -23°C , 24 h, (61%); **ii)** D(-)-DET, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, *t*-BuOOH, DCM, -23°C , 24 h, (60%); **iii)** TsCl, py, t.a., 14 h, (71%); **iv)** TsCl, py, t.a., 14h, (73%); **v)** NaI, Me_2CO , 70°C , 8 h, (87%); **vi)** NaI, Me_2CO , 70°C , 8 h, (93%); **vii)** Zn^* , AcOH, t.a., 1.5 h, (80%); **viii)** Zn^* , AcOH, t.a., 1.5 h, (88%); **ix)** CH_3COCl , *N,N*-dimetilanilina, DCM, t.a., 22 h, (94%).

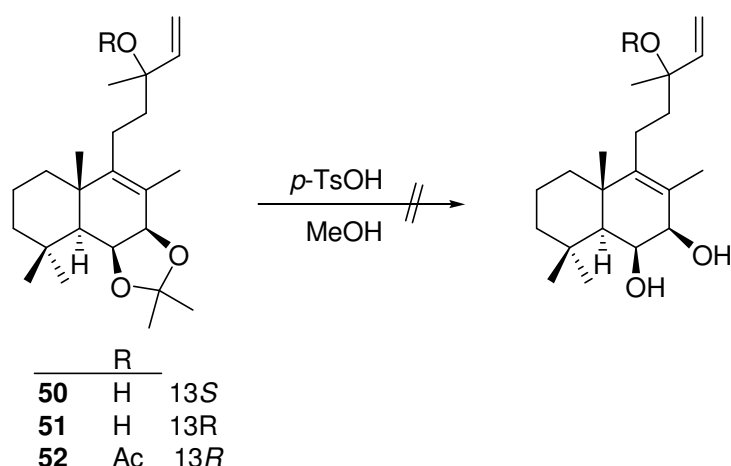
Esquema 27

Tal como se esperaba, **50** y **51**, son alcoholes alílicos epímeros en C-13. A **50** le corresponde la configuración 13*S* considerando la reacción de Sharpless de la que procede, y a **51** le corresponde la configuración 13*R*.

El porcentaje global del proceso desde **37** es muy aceptable en cada caso, 30% para **50** y 36% para **51**.

Para conseguir los compuestos objetivos de **50** y/o **51** únicamente falta desproteger los hidroxilos del anillo B y acilar adecuadamente.

Pues bien, cuando **50** y **51** se someten a condiciones idóneas para la hidrólisis del acetal protector, como son *p*-TsOH/MeOH¹²² (Esquema 28), no se produce la reacción esperada.



Esquema 28

Con el fin de forzar las condiciones de hidrólisis, se decide intentar dicha reacción con el acetilderivado **52** (Esquema 28), obtenido por reacción de **51** con cloruro de acetilo.

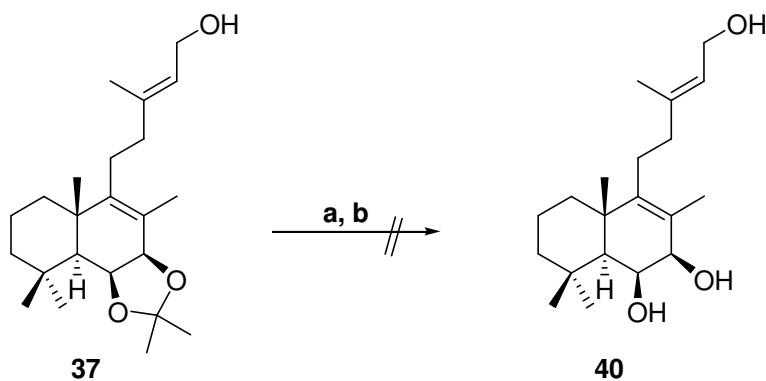
Sin embargo, la reacción de **52** con *p*-TsOH tampoco conduce a los resultados deseados.

Ante la sorpresa en la dificultad encontrada para desproteger el glicol, se estudian, en sustratos análogos pero menos elaborados, condiciones que puedan ser adecuadas para realizar dicha hidrólisis. Así, se hacen pruebas de desbloqueo con los sustratos **25**, **37** y **53**.

Con **37** se prueban las condiciones de reacción que aparecen en el Esquema 29. Con CF₃COOH/THF/H₂O¹²³ se recupera el producto de partida y con *p*-TsOH/MeOH se obtienen mezclas complejas.

¹²² a) Greene, T.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Síntesis*, Wiley, 3rd ed. **1999**, 207; b) Ichichara, A.; Ubukata, M.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3473.

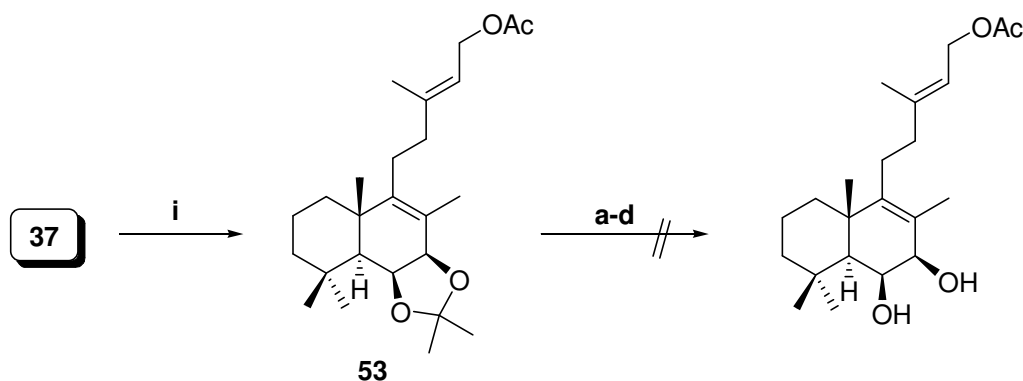
¹²³ Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Adams, J.; Pérez, F.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 789.



a) CF_3COOH , THF, H_2O , t.a., 24 h; b) *p*-TsOH, MeOH, t.a., 18 h.

Esquema 29

Con el acetilderivado **53**, también se prueban diferentes condiciones de reacción (Esquema 30), como son $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, I_2/MeOH ,¹²⁴ HCOOH ¹²⁵ y HCl/THF ,¹²⁶ obteniéndose en el primer caso el producto de partida, y en los tres últimos, mezclas complejas.



i) Ac_2O , py, t.a., 15 h, (100%); a) CF_3COOH , THF, H_2O , t.a., 27 h; b) I_2 , MeOH, t.a., 28 h; c) HCOOH , t.a., 36 h; d) HCl , THF, 50°C , 16 h.

Esquema 30

Con la metilcetona **25** se obtienen los resultados que aparecen en el Esquema 31. Con $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ se recupera el producto de partida y con *p*-TsOH tanto en MeOH como en DCM ¹²⁷ se obtienen mezclas complejas. La reacción con HCl 4M en THF después de 5 h,

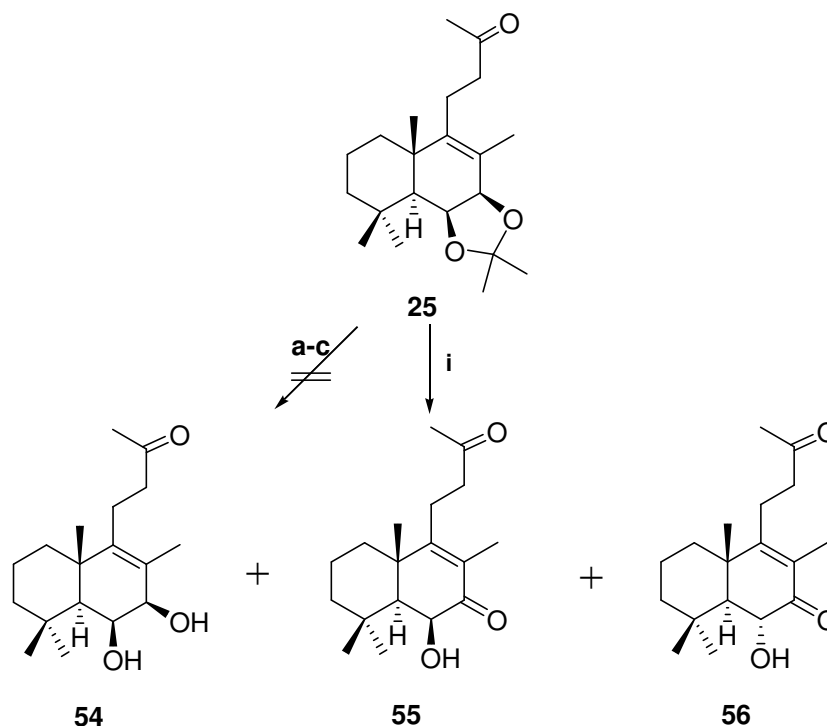
¹²⁴ Szare, K. W. A.; Zamojski, A.; Tiwari, K. N.; Ison, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3827.

¹²⁵ Lewbart, M. L.; Schneider, J. J. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3505.

¹²⁶ Angyal, S. J.; Beveridge, R. J. *Carbohidr. Res.* **1978**, 65, 229.

¹²⁷ Delpech, B.; Calvo, D.; Lett. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1019.

conduce a una mezcla de la que se separaron **54**, que es el producto deseado, aunque sólo con un 19% de rendimiento, y **55** y **56** que se identifican como productos de desprotección, oxidación e incluso epimerización en C-6. Sin embargo, aunque con estas últimas condiciones se desbloquea el glicol, no son adecuadas para nuestros sustratos **50** y/o **51**.



i) HCl 4M, THF, t.a., 5 h; (**54**, 19%; **55**, 28%; **56**, 38%); a) CF₃COOH, THF, H₂O, t.a., 15 h; b) *p*-TsOH, MeOH, t.a., 15 h; c) *p*-TsOH, DCM, t.a., 48h.

Esquema 31

Así, ante la imposibilidad de realizar una buena desprotección con **50** y/o **51**, se decide utilizar definitivamente la ruta que utiliza el carbonato como grupo protector.

5.2.- Transformación de 43. Síntesis de 1 y 2.

La síntesis de **1** y **2** objetivos de este trabajo, se realiza de acuerdo con el Esquema 32, en el que de nuevo se utiliza como paso clave la reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless, para controlar la estereoquímica de C-13.

En este caso, se opta por realizar una sólo secuencia utilizando en la reacción de Sharpless como auxiliar D(-)-DET, dejando para más adelante, si fuera necesario, realizar la secuencia con L(+)-DET.

Por reacción de **43** con *t*-BuOOH/D(-)-DET en las condiciones asimétricas de Sharpless, se consigue el epoxiderivado **57**.

La obtención del hidroxiderivado terciario alílico **60**, se realiza como en el apartado anterior, utilizando como intermedios el tosilato **58** y el yoduro **59**.

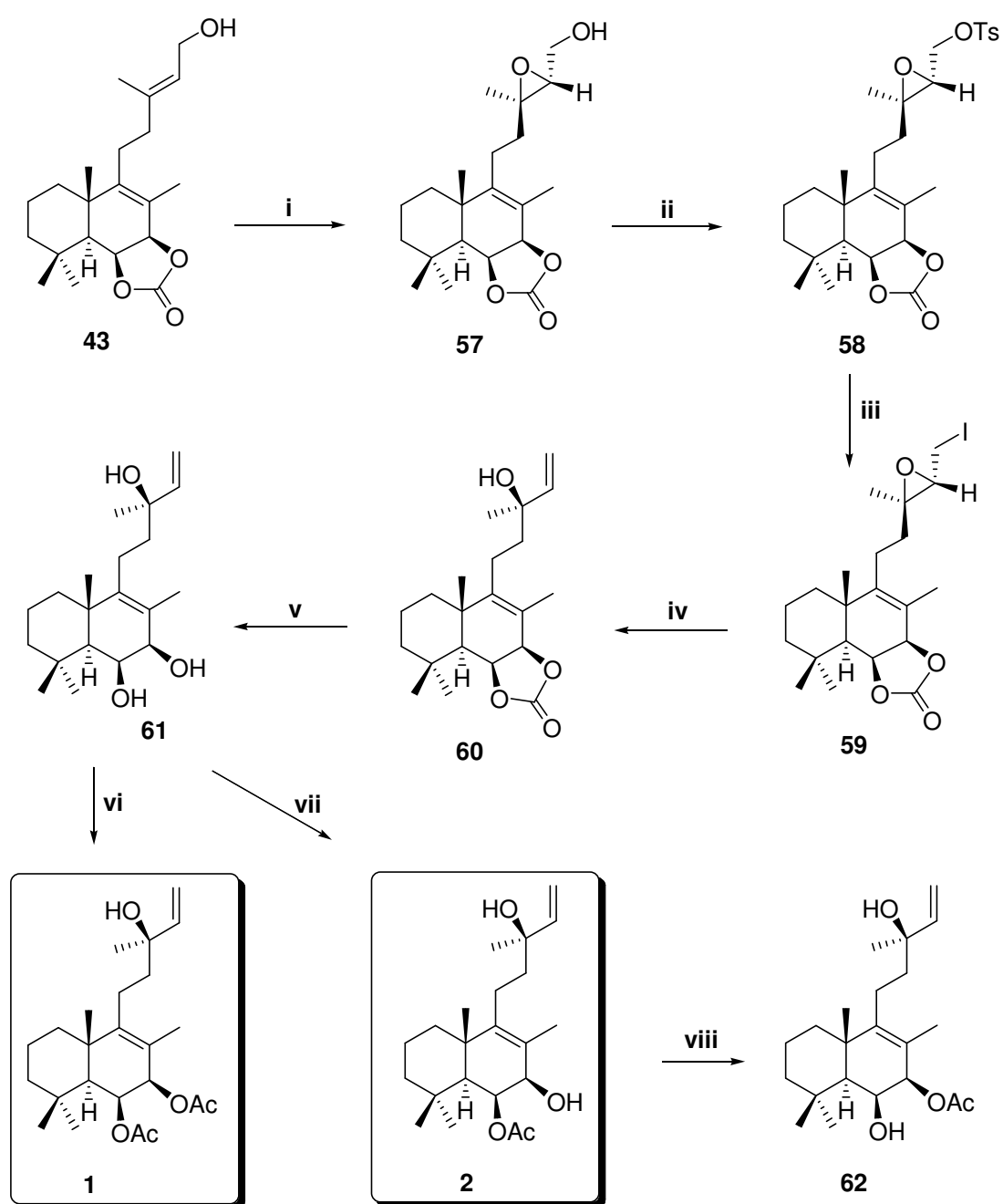
Por reducción de **60** con LiAlH₄ se obtiene cuantitativamente el triol **61**. Este resultado invierte la elección de los grupos protectores que se han venido utilizando, dada la facilidad con la que se libera en este caso el glicol del anillo B.

Una vez conseguido el triol **61**, para la obtención de los productos finales es necesaria la acetilación selectiva de los hidroxilos en C-6 y C-7 para conseguir el diacetilderivado **1**, o únicamente en C-6 para obtener el monoacetilderivado **2**.

Dada la naturaleza del hidroxilo de la cadena lateral, terciario, la obtención del diacetilderivado **1**, no resulta complicada. Por reacción de **61** con Ac₂O en piridina, después de 6 días se obtiene el diacetato **1** prácticamente de forma cuantitativa.

Comparadas las propiedades espectroscópicas de **1** con las del producto natural,¹²⁸ se observa que no corresponden al mismo compuesto.

¹²⁸ Hoberg, E.; Orjala, J.; Meier, B.; Sticher, O. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1555.



i) D(-)-DET, $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$, *t*-BuOOH, DCM, -23°C , 24 h, (59%); **ii**) TsCl, py, t.a., 3 h, (87%); **iii**) NaI, Me_2CO , 70°C , 3h, (86%); **iv**) Zn^* , AcOH, t.a., 2 h, (98%); **v**) LiAlH_4 , Et_2O , t.a., 1 h, (100%); **vi**) Ac_2O , py, t.a., 6 dias, (96%); **vii**) Ac_2O , py, t.a., 14 h, (97%); **viii**) AcOH, CHCl_3 , t.a., 48 h, (**2**, 41%; **62**, 46%).

Esquema 32

En la tabla 2 aparecen comparadas las propiedades de **1** y las descritas en bibliografía.

Como puede observarse, tanto en las señales de RMN¹H como en las de RMN¹³C, existen fuertes diferencias, por lo que la estructura propuesta para dicho producto natural debe ser revisada.

C/N°	Datos 1 bibliografía		Datos 1 síntesis	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1		25.9		40.5
2		19.4		19.1
3		39.4		43.0
4		34.6		33.6
5		36.4		51.5
6	4.87, dd, <i>J</i> = 3.2 y 3.3	72.8	5.42, dd, <i>J</i> = 5.2 y 0.9	66.6
7	5.62, d, <i>J</i> = 3.0	66.2	5.68, d, <i>J</i> = 5.2	72.9
8		132.3		122.1
9		141.5		145.2
10		42.9		39.9
11		29.3		22.4
12		38.5		41.9
13		73.0		73.7
14	5.84, q, <i>J</i> = 17.3 y 10.6	144.5	5.94, dd, <i>J</i> = 17.4 y 10.7	144.8
15	5.16, dd, <i>J</i> = 17.4 y 11.3	112.1	5.24, dd, <i>J</i> = 17.4 y 1.2 5.10, dd, <i>J</i> = 10.7 y 1.2	112.4
16	1.26, s	28.2	1.36, s	28.2
17	0.90, s	27.8	1.56, s	14.5
18	1.08, s	29.4	0.96, s	33.9
19	1.08, s	28.1	0.97, s	23.3
20	0.92, s	11.8	1.31, s	21.1
MeCOO		170.7		170.9
MeCOO	2.04, s	21.4	2.07, s	21.6
MeCOO		170.7		170.9
MeCOO	1.99, s	20.9	2.01, s	21.6

Tabla 2

Revisada la bibliografía y en contacto directo con los autores del artículo, nos informan de un “*corrigendum*”¹²⁹ en el que indican que el producto natural que aislaron de los frutos de *Vitex agnus-cactus* L, es idéntico a vitetrifolin D [(6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-6,7-diacetoxi-5(10),14-halimadien-13-ol] (Figura 8), aislado de *Vitex trifolia* L y *Vitex rotundifolia* L por Ono y col. en 2001 y 2002.

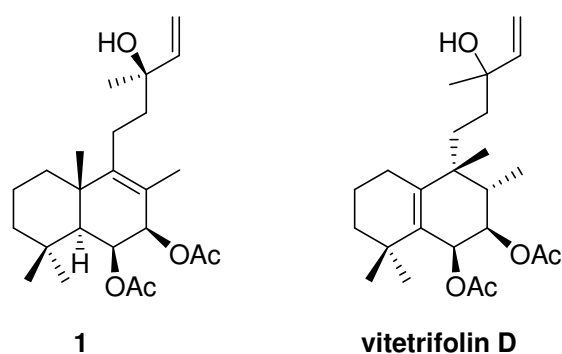


Figura 8

La obtención del monoacetato **2**, en principio no parece tan simple como la de **1**, ya que además de discriminar entre hidroxilos terciarios y secundarios hay que distinguir entre estos últimos.

En el estudio de minimización realizado para el triol **21** (Figura 6), se puede observar que en este tipo de compuestos el hidroxilo en C-6 se encuentra en disposición 1,3-diaxial con Me-19 y Me-20, y el de C-7 es ecuatorial. Por este motivo, parece razonable considerar que en **61**, el hidroxilo en C-7 sea el menos impedido y el más fácil de acetilar.

Pues bien, cuando se deja reaccionar **61** con Ac₂O en piridina a temperatura ambiente, después de una noche de reacción el análisis por CCF pone de manifiesto la transformación total del producto, obteniéndose sorprendentemente **2**.

Los espectros de RMN¹H y RMN¹³C de **2** corresponden a un monoacetilderivado. Cuando se repite el espectro de RMN¹H de **2** al cabo de unas horas, se observa que aparecen señales correspondientes a otro compuesto que resulta ser otro monoacetilderivado, **62**. Dichos compuestos pudieron separarse por cromatografía de columna sin gran dificultad.

¹²⁹ Hoberg, E.; Orjala, J.; Meier, B.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 375

En la Figura 9 se recogen fragmentos de los espectros de RMN¹H de los productos **61**, **1**, **2** y **62**, donde se observa que H-7 se corresponde con un doblete, mientras que H-6 va asociado con una señal más compleja, tal como es de esperar.

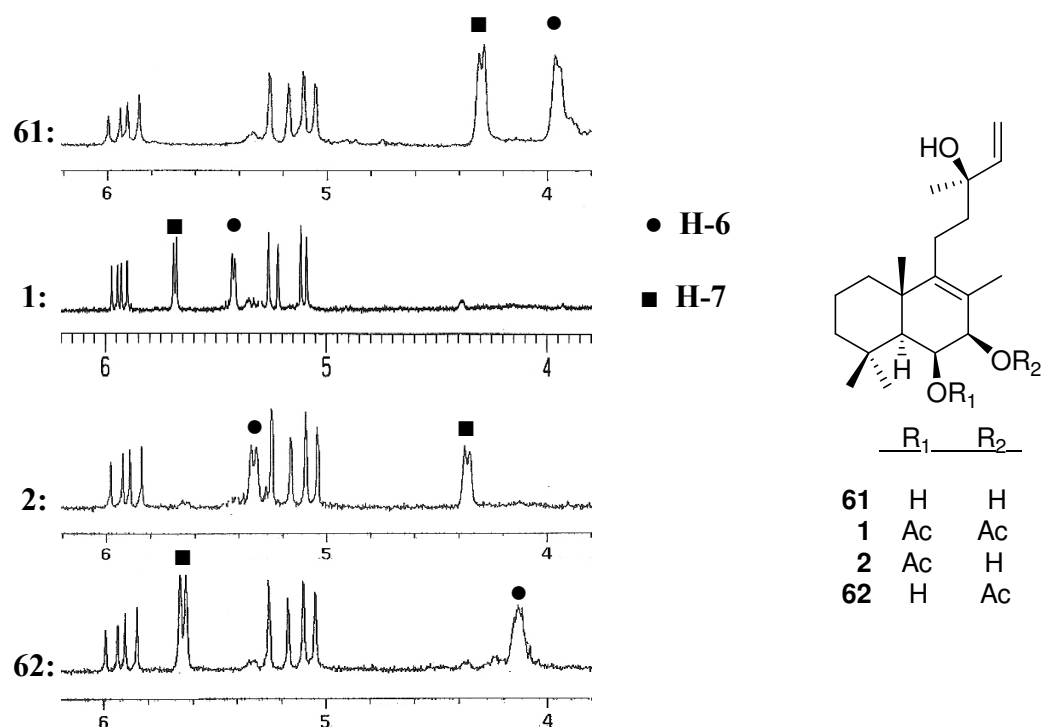


Figura 9

En la Tabla 3 se recogen los desplazamientos correspondientes a los hidrógenos geminales a las funciones oxigenadas de los compuestos **61**, **1**, **2** y **62**.

	C-6	C-7	$\delta_{\text{H-6}}$ /ppm	$\delta_{\text{H-7}}$ /ppm
61	OH	OH	3.95	4.30
1	OAc	OAc	5.42	5.68
2	OAc	OH	5.33	4.36
62	OH	OAc	4.12	5.64

Tabla 3

En dicha tabla se observa que el doblete de H-7 de **2**, permanece prácticamente al mismo campo (4.36 ppm) que en el triol **61** (4.30 ppm), mientras que H-6 aparece fuertemente desapantallado (5.33 ppm). Sin embargo, en **62** se observa que el doblete de H-7

se desapantalla (5.64 ppm), y que la señal de H-6 también aparece ligeramente desapantallada (4.12 ppm) con respecto a la del triol **61**.

Los resultados obtenidos sólo pueden interpretarse considerando la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares entre los grupos hidroxilos de C-6 y C-7.

El hecho de que sea C-6 el primero en acetilarse indica que es el hidrógeno del hidroxilo de esta posición el que se enlaza con el oxígeno del hidroxilo de C-7. De esta forma el par de electrones del oxígeno sobre C-6 puede atacar al anhídrido de ácido y no el del oxígeno sobre C-7, como se indica en la Figura 10.

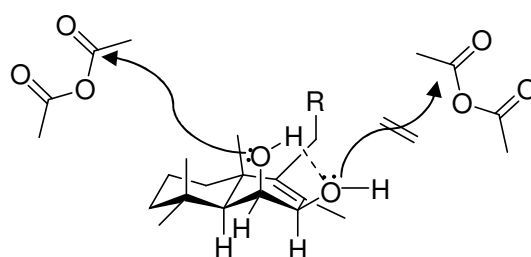
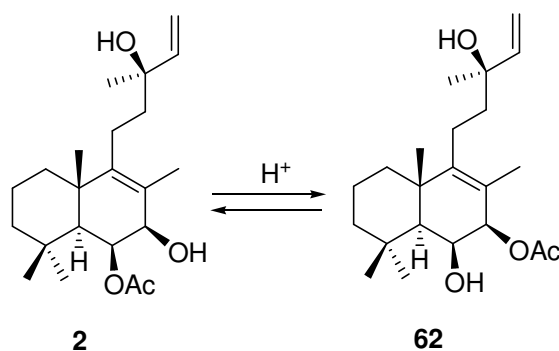


Figura 10

La migración del grupo acetilo de **2** para dar **62** puede realizarse catalizando con medio ácido (Esquema 33). Al cabo de unas horas una disolución clorofórmica de **2** en presencia de AcOH conduce a una mezcla de **2** y **62** al 50%. Con **62** en condiciones similares se obtiene el mismo resultado.



Esquema 33

Esta migración del grupo acetilo de C-6 a C-7, y a la inversa, en óxidos de manoilo derivados de forskolin está descrita en bibliografía.¹³⁰

¹³⁰ Hashimoto, T.; Horie, M.; Toyota, M.; Taira, Z.; Takeda, R.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5457.

En la tabla 4 aparecen las propiedades espectroscópicas de RMN¹H y RMN¹³C de **2** y del compuesto descrito por Bohlmann y col.¹³¹ para este compuesto. Como puede apreciarse el producto natural y **2** se distinguen en algunas de sus señales como es el desplazamiento de los hidrógenos geminales H-6 y H-7, así como en sus carbonos correspondientes.

C/N°	Datos 2 bibliografía		Datos 2 síntesis	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1		41.6		40.0
2		19.0		19.1
3		42.9		43.3
4		33.1		33.8
5		47.8		53.0
6	5.24, t, <i>J</i> = 1.5	72.4	5.33, d, <i>J</i> = 4.6	66.1
7	3.63, s ancho	73.6	4.36, d, <i>J</i> = 4.6	76.6
8		124.1		121.4
9		145.5		146.0
10		39.6		40.4
11		22.3		22.3
12		39.0		41.8
13		73.5		73.7
14	5.91, dd, <i>J</i> = 17.0 y 10.0	144.7	5.91, dd, <i>J</i> = 17.4 y 10.6	144.9
15	5.22, dd, <i>J</i> = 17.0 y 1.5 5.08, dd, <i>J</i> = 10.0 y 1.5	112.0	5.20 dd, <i>J</i> = 17.4 y 0.9 5.07, dd, <i>J</i> = 10.6 y 0.9	112.2
16	1.29, s	27.5	1.36, s	28.0
17	1.73, s	21.1	1.51, s	14.7
18	0.98, s	33.1	0.93, s	34.0
19	1.24, s	23.4	1.18, s	23.9
20	0.97, s	17.5	1.28, s	21.8
MeCOO		171.0		170.8
MeCOO	2.03, s	21.6	2.13, s	21.6

Tabla 4

¹³¹ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3683.

Dado que se dispone de los dos isómeros **2** y **62**, y que el producto natural no coincide con ninguno de ellos, éste debe tratarse de un epímero en C-7. En el espectro descrito por Bohlmann y col., el hidrógeno de C-6 aparece como un triplete de $J = 1.5$ Hz. Esta señal indica que las funciones oxigenadas deben encontrarse en disposición diaxial. Por lo que para el producto natural se propone la estructura **I**, Figura 11:

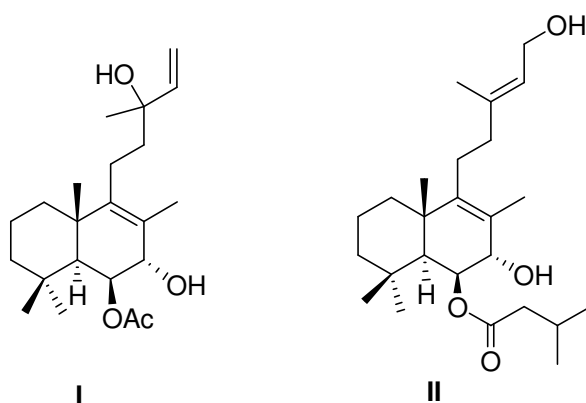


Figura 11

La estructura propuesta está de acuerdo con los datos aportados por Faulkner y col.¹³² al describir **II**.

¹³² Manker, D. C.; Faulkner, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3677.

2. SÍNTESIS DE 13

Las propiedades espectroscópicas de RMN¹H y RMN¹³C de **2**, diferentes a las del compuesto descrito por Bohlmann y col.¹³³ aislado de *Happlopapus parvifolius*, permitieron proponer la estructura **I** (Figura 12) para dicho producto natural, epímero en C-7 de **2**. Las diferencias más notables entre ambos compuestos se encuentran en el desplazamiento de los hidrógenos geminales H-6 y H-7, así como en sus carbonos correspondientes.

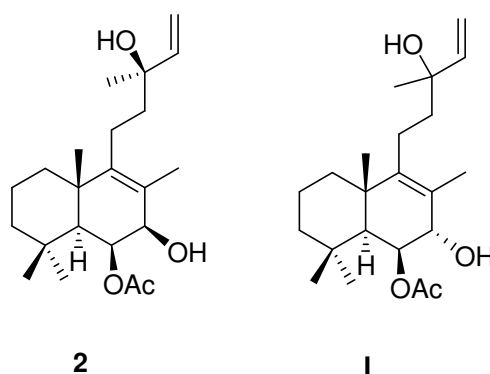
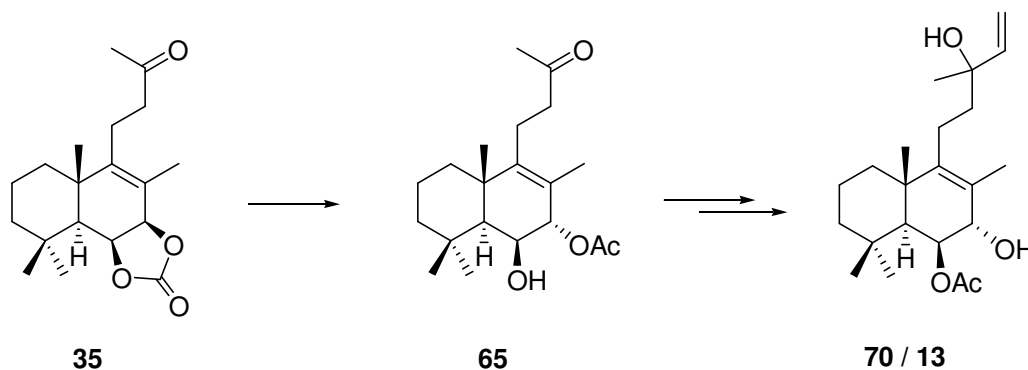


Figura 12

La síntesis de la estructura propuesta para el producto natural **I** se plantea de acuerdo con el esquema 34 en el que se observan dos transformaciones fundamentales:

- Inversión de la configuración de C-7.
- Elaboración de la cadena lateral y adecuación de grupos funcionales.



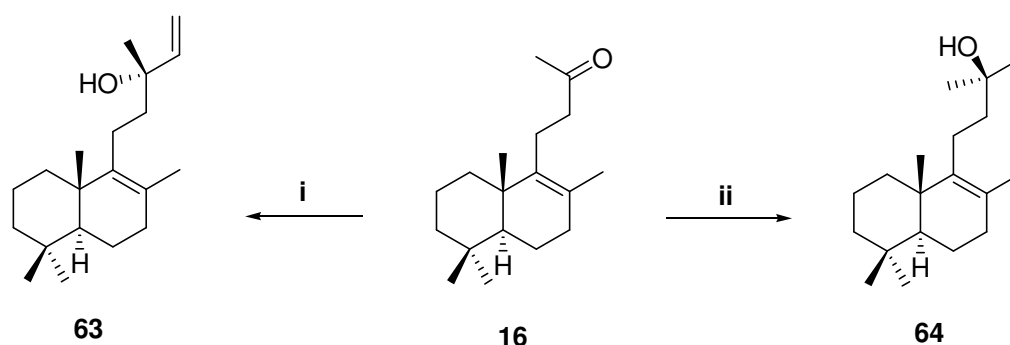
Esquema 34

¹³³ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3683.

Dado, que para el producto natural no se conoce la configuración de C-13, en este trabajo se sintetizan ambos epímeros en dicho centro (**70** y **13**), utilizando la adición de un organometálico en presencia del auxiliar quiral TADDOL.

Antes de abordar la síntesis de estos compuestos se realiza un ensayo de adición asimétrica de bromuro de vinilmagnesio en presencia (-) y (+)-TADDOL¹³⁴ en una molécula modelo.

Así cuando se realizó la adición de bromuro de vinilmagnesio en presencia de (-) ó (+)-TADDOL a **16** se obtuvieron los compuestos **63** y **64** respectivamente (Esquema 35) con excelente estereoselección (e.d. > 99% en cada caso).

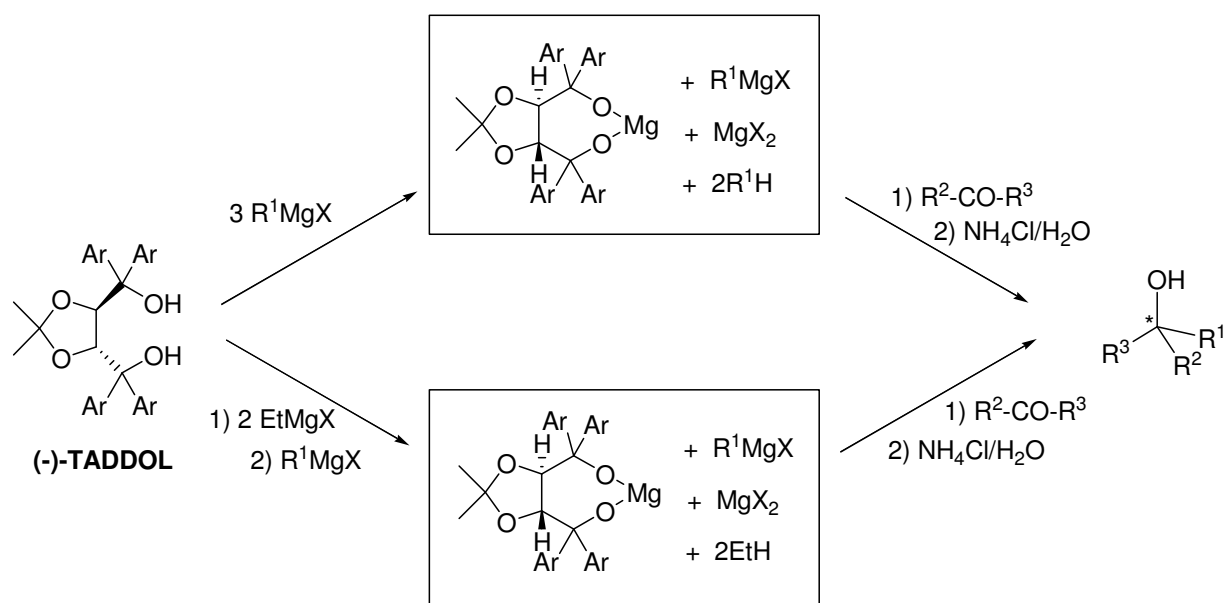


i) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, (-)-TADDOL, THF, $-85^\circ\text{C}/-50^\circ\text{C}/\text{t.a.}/-90^\circ\text{C}$, 17 h, (78%); ii) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, (+)-TADDOL, THF, $-85^\circ\text{C}/-50^\circ\text{C}/\text{t.a.}/-90^\circ\text{C}$, 18 h, (75%).

Esquema 35

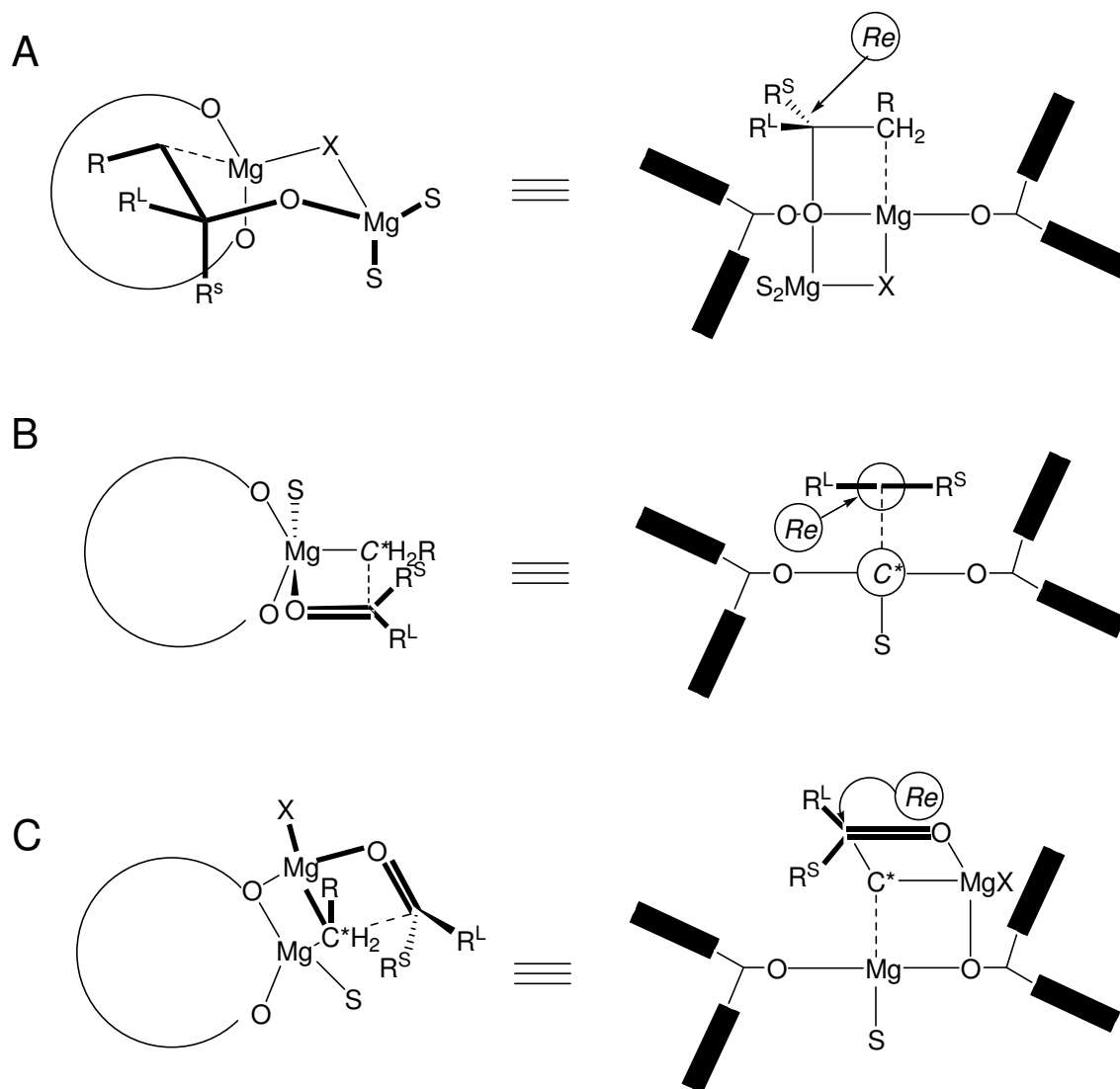
Cuando se utiliza TADDOL el compuesto responsable de la adición asimétrica es el Mg-TADDOLato. Dicho compuesto según Seebach y col. se obtiene tal como se indica en el Esquema 36, en el que se utiliza (-)-TADDOL para explicar el proceso.

¹³⁴ a) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117; b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92; c) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; d) Seebach, D.; Hayakawa, M.; Sakari, J.; Schweizer, W. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1711.



La preparación del Mg-TADDOLato se puede realizar según las dos variantes indicadas en dicho esquema: una disolución de TADDOL a baja temperatura puede mezclarse con 3 equivalentes de alquil-MgBr, o inicialmente sólo con dos equivalentes de un bromuro de alquilmagnesio menos valioso (para la desprotonación de los OH) seguida de la adición de un equivalente del magnesiano que se pretende adicionar. Una vez preparado el reactivo de Grignard quiral se puede adicionar a la cetona deseada para dar adición asimétrica. Seebach y col. propusieron los tres mecanismos indicados a continuación por los que se podía adicionar un grupo alquilo a la cara *Re* de una cetona en la esfera de un Mg-TADDOLato procedente de (-)-TADDOL (Figura 13).

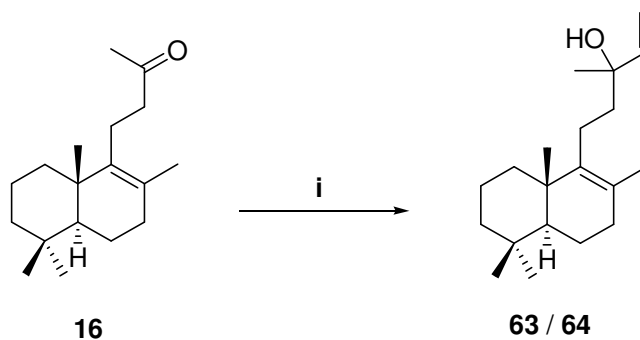
Con el mecanismo A se representa el posible producto de adición a un anillo de seis miembros bimetalico con dos centros tetracoordinados de magnesio. En B se tiene el posible aducto de la adición a un anillo de cuatro miembros con un magnesio pentacoordinado. Por último en C se muestra cómo sería la adición en un aducto en el que la cetona es atacada por un agregado de Mg-TADDOLato con RCH_2MgX . En todos los casos se aprecia que el magnesiano activo ataca al carbonilo por su cara menos impedida, en el caso de la Figura 13 por la cara *Re*.



R^L : sustituyente grande del carbonilo; R^S : sustituyente pequeño del carbonilo; S: ligando adicional (ej. molécula de disolvente); RCH_2 ó C^* : grupo o carbono que es verdaderamente transferido.

Figura 13

En los espectros de RMN^1H de **63** y **64** se puede observar que en presencia de TADDOL sólo se obtiene uno de los diastereoisómeros. Es interesante comparar dichos espectros con los de la mezcla 1:1 de **63/64** procedente de la adición directa de bromuro de vinilmagnesio a la metilcetona **16** (Esquema 37).



i) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, $-78^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, 2 h, (100%).

Esquema 37

La diferencia entre los RMN^1H es casi inapreciable, únicamente se observa una ligera variación en el desplazamiento de los H-15, Figura 14.

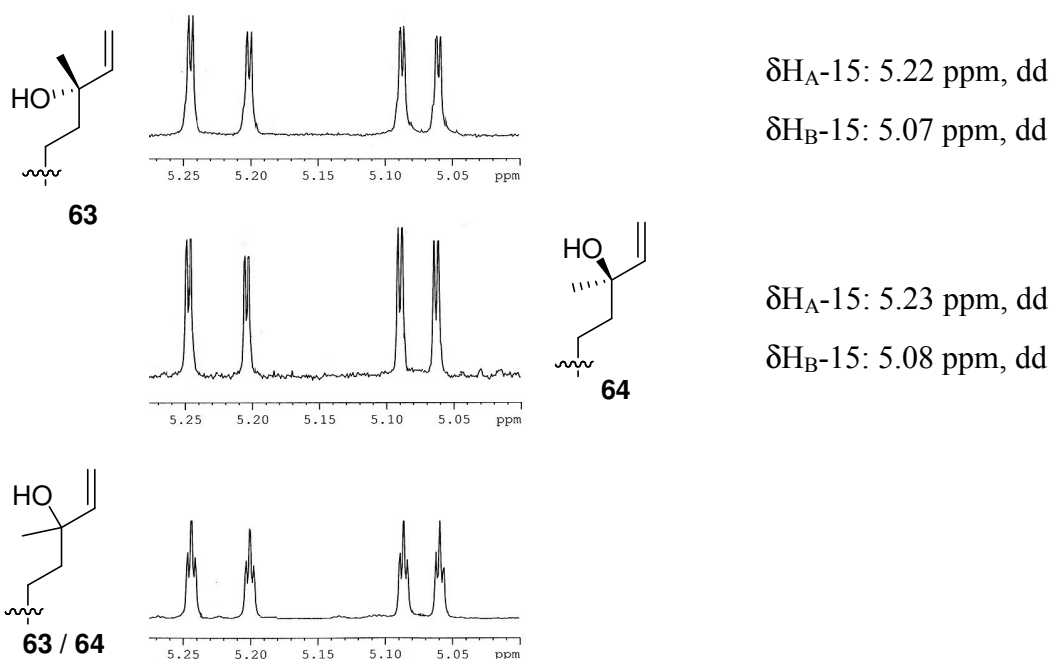
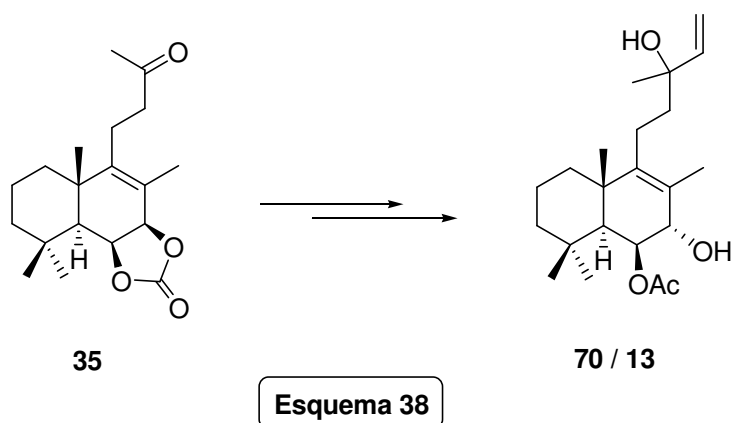


Figura 14

La configuración de C-13 fue establecida de acuerdo a la estereoquímica del auxiliar quiral utilizado en cada caso, (-)-TADDOL conduce a la adición por la cara *Re* y

(+)-TADDOL proporciona el producto de adición por la cara *Si*, así se obtuvieron **63** con configuración 13*S* y **64** con configuración 13*R*.

Una vez comprobada la posibilidad de elaborar la cadena lateral del producto natural **70/13** objeto de síntesis, a partir de **35** (Esquema 38), se continúa el proceso sintético.



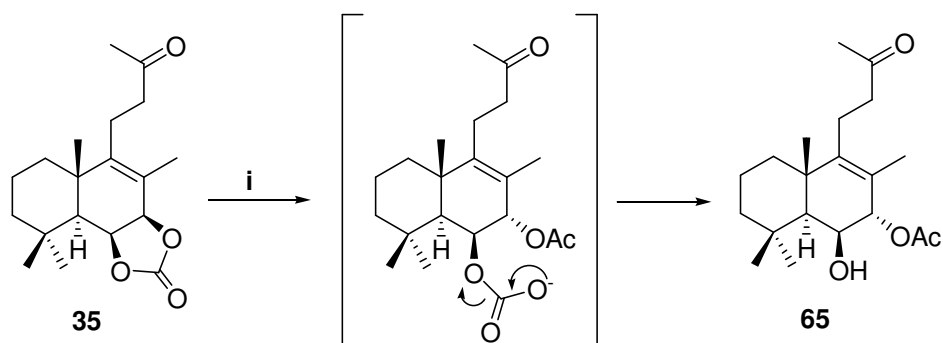
La secuencia sintética realizada se comenta en los siguientes apartados:

- 1.- Inversión de C-7. Síntesis de **65**.
- 2.- Elongación de la cadena lateral. Síntesis de **61** y **67**.
- 3.- Hidrólisis selectiva. Síntesis de **70** y **13**.

1.- Inversión de C-7. Síntesis de 65.

Por reacción de **35** con Bu_4NOAc ¹³⁵ en tolueno calentando a 100° C durante 20 h se obtiene el monoacetilderivado **65** (Esquema 39), compuesto en el que se ha invertido la configuración en C-7. El nucleófilo ataca a la posición alílica proporcionando una apertura *trans*-diaxial del carbonato precursor, conduciendo al acetilderivado de un carbamato inestable que libera CO_2 , y finalmente a **65**.

¹³⁵ Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064.



i) Bu_4NOAc , tolueno, 100°C , 20 h, (94%).

Esquema 39

La inversión en C-7 se comprueba espectroscópicamente. En el espectro de RMN^1H de **65** los hidrógenos geminales H-6 y H-7 aparecen como singletes debido a que los ángulos diedros H-C(5)-C(6)-H y H-C(6)-C(7)-H están próximos a 90° y en consecuencia las funciones oxigenadas aparecen en *trans* (Figura 15).

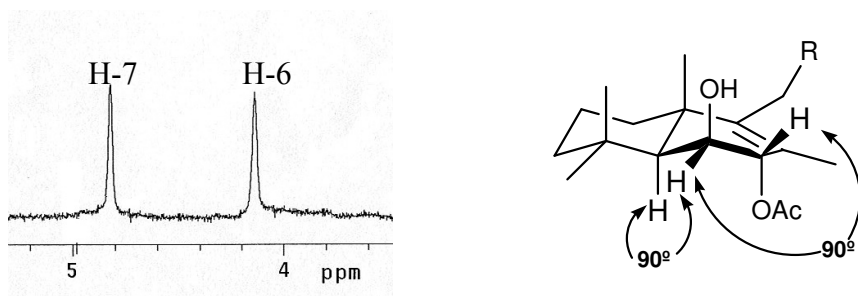


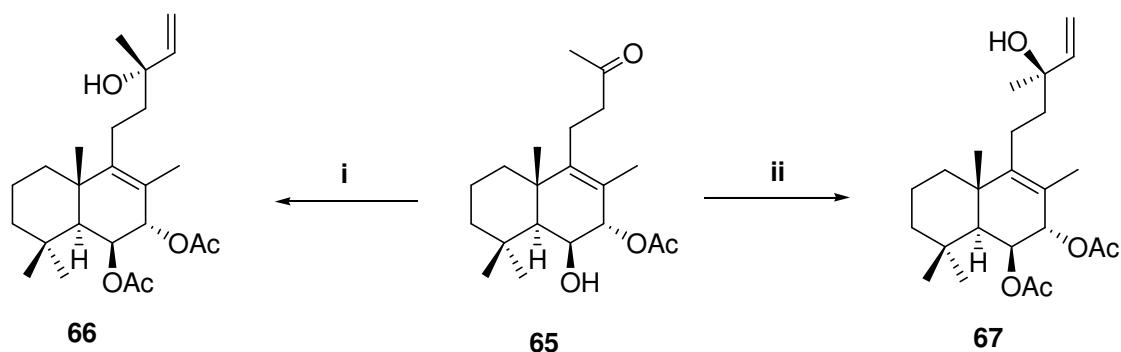
Figura 15

La estructura propuesta para el producto natural aislado de *Happlopapus parvifolius* tiene acetilado el hidroxilo de C-6 y libre el de C-7. Sin embargo el producto resultante de la inversión con Bu_4NOAc está funcionalizado al revés. Por tanto, será necesario realizar una adecuada funcionalización del anillo B mediante un proceso de acetilación e hidrólisis parcial selectiva.

2.- Elaboración de la cadena lateral. Síntesis de 66 y 67.

La síntesis de **70** y **13** requiere la elaboración de la agrupación alílica de la cadena lateral. Para ello se realiza en primer lugar la síntesis de los compuestos **66** y **67** según el

Esquema 40. Por adición asimétrica de bromuro de vinilmagnesio en presencia de (+)- ó (-)-TADDOL se obtienen después de acetilar **66** y **67** respectivamente con buen rendimiento y excelente estereoselección (e.d. > 99% en cada caso), correspondiendo a **66** configuración 13*S* y a **67** configuración 13*R*, de acuerdo con la stereoquímica de los auxiliares quirales utilizados.



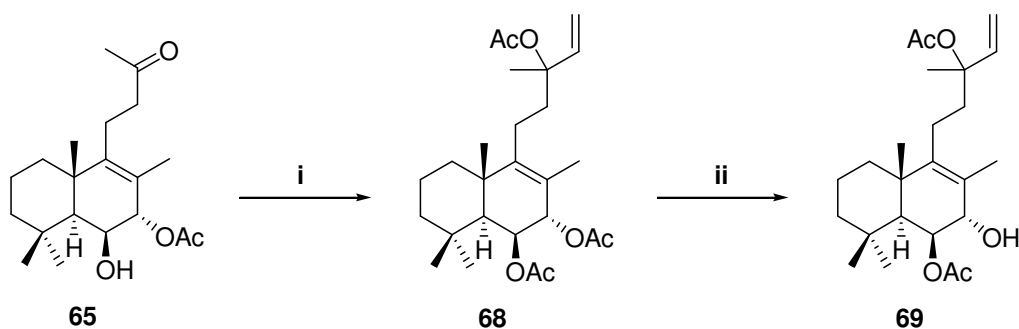
i) a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, (+)-TADDOL, THF, $-85^\circ\text{C}/-50^\circ\text{C}/\text{t.a.}/-90^\circ\text{C}$, 24h. b) Ac_2O , py, t.a., 6 días, (86%). ii) a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, (-)-TADDOL, THF, $-85^\circ\text{C}/-50^\circ\text{C}/\text{t.a.}/-90^\circ\text{C}$, 24h. b) Ac_2O , py, t.a., 6 días, (85%).

Esquema 40

Este modo de construir la cadena lateral controlando la stereoquímica de C-13 es mucho más corto y eficaz que la epoxidación asimétrica de Sharpless utilizada anteriormente, además se consiguen excesos diastereoisoméricos muy buenos.

3.- Hidrólisis selectiva. Síntesis de 70 y 13.

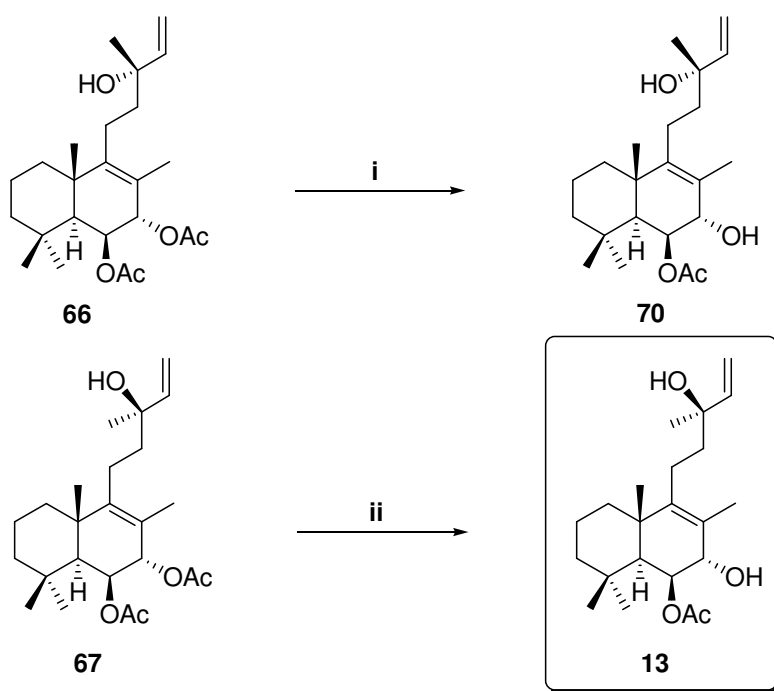
Para acceder a los monoacetilderivados **70** y **13** hay que realizar una hidrólisis controlada de los diacetilderivados **66** y **67** respectivamente. Dicha reacción se prueba previamente en el triacetilderivado **68** que se obtiene por adición directa de bromuro de vinilmagnesio a **65** y posterior acetilación con CH_3COCl , que proporciona los acetilderivados más rápidamente (Esquema 41). Cuando esta mezcla se sometió a hidrólisis en $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ se obtuvo cuantitativamente **69**, producto en el que se ha hidrolizado el acetoxilo de C-7 pero no el de C-6. Dicha agrupación se encuentra presente en la estructura propuesta para el producto natural.



i) a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, -78°C /t.a., 2 h. b) CH_3COCl , *N,N*-dimetilanilina, DCM, t.a., 46 h, (92%). ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 70 min., (100%).

Esquema 41

Por tanto, a los monoacetilderivados **70** y **13** se accede por hidrólisis quimioselectiva de **66** y **67** respectivamente (Esquema 42).



i) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 1 h, (98%); ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 1 h, (100%).

Esquema 42

Las propiedades del producto natural aislado de *Haplopappus parvifolius*¹³⁶ con poder rotatorio: $[\alpha]_D^{24} = +30$ ($c = 4.40$, CHCl_3) coinciden con las de **13**, 6 β -acetoxi-labda-8,14-dien-7 α ,13 R -diol $[\alpha]_D^{22} = +27$ ($c = 0.50$, CHCl_3), con lo que queda de este modo establecida su estructura y configuración absoluta.

¹³⁶ Zdero, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3683.

3. SÍNTESIS DE 3 Y 4.

Las funciones del anillo B de **3** y **4** son similares a las de **13**, sin embargo en este caso las cadenas laterales contienen agrupaciones alílicas con la función oxigenada de C-15, por lo que se ha preferido describirlas en un nuevo apartado.

La diferencia estructural fundamental entre **3** y **4** es la estereoquímica (*E* y *Z* respectivamente) del doble enlace de la cadena lateral y el distinto grado de esterificación de las funciones oxigenadas (Figura 16).

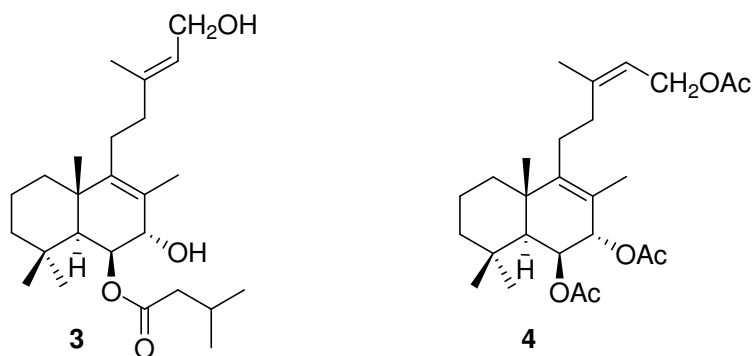
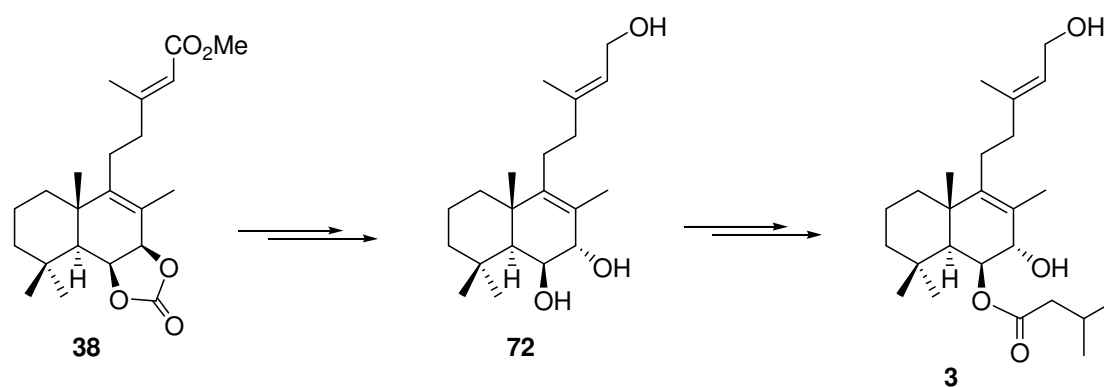


Figura 16

En primer lugar se describe la síntesis del diol **3** y finalmente la del triacetato **4**.

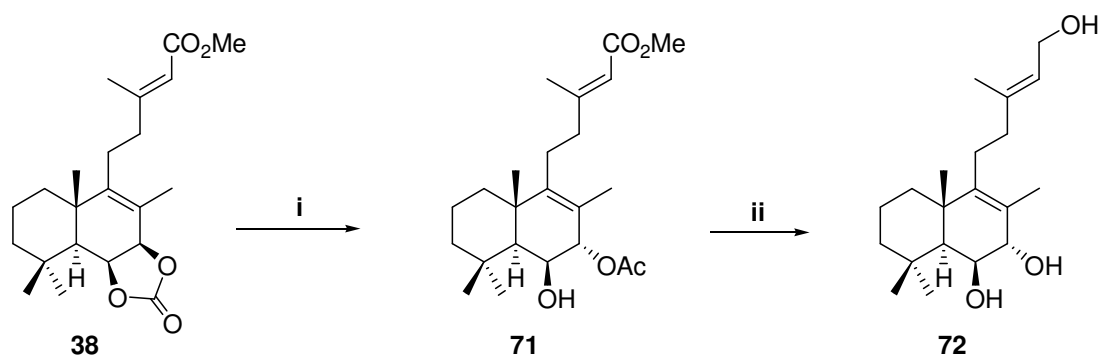
1.- Síntesis del diol 3.

El compuesto **3** posee doble enlace *E* en la cadena lateral y las funciones oxigenadas del anillo B están en disposición *trans*-diaxial con el hidroxilo de C-6 esterificado con ácido 3-metilbutírico. Su síntesis se realiza a partir del carbonato **38** obtenido previamente utilizando el triol **72** (que ya tiene invertido C-7) como intermedio (Esquema 43).



Esquema 43

Por tratamiento de **38** con Bu_4NOAc calentando en tolueno se obtiene el monoacetilderivado **71** (Esquema 44) producto en el que se aprecia que ha tenido lugar la inversión requerida en C-7. La reducción de **71** con DIBAL-H proporciona el triol **72**.



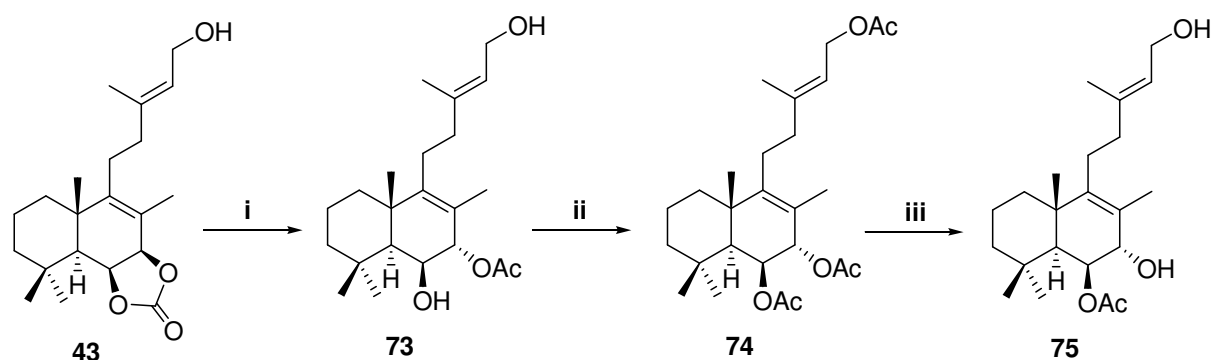
i) Bu_4NOAc , tolueno, 100°C , 18 h, (98%); ii) DIBAL-H, DCM, -78°C , 30 min., (98%).

Esquema 44

La esterificación selectiva de **72** con ácido isovalérico para obtener **3** no es posible pues precisamente la posición esterificada del producto natural C-6 es la más impedida por lo que se hace necesario un proceso de esterificación e hidrólisis.

El hidroxilo de C-6 esta muy impedido por ocupar una posición 1,3-*cis*-diaxial con Me-19 y Me-20 y su esterificación requirió un estudio previo.

La posibilidad de disponer de **43** utilizado anteriormente en la síntesis de **1** y **2** permitió realizar un estudio de esterificación en C-6 con un grupo acetoxilo (Esquema 45).



i) Bu_4NOAc , tolueno, 100°C , 18 h, (99%); ii) CH_3COCl , *N,N*-dimetilalanilina, DCM, t.a., 5 días, (93%);
 iii) K_2CO_3 , MeOH, 90 min., t.a., (98%).

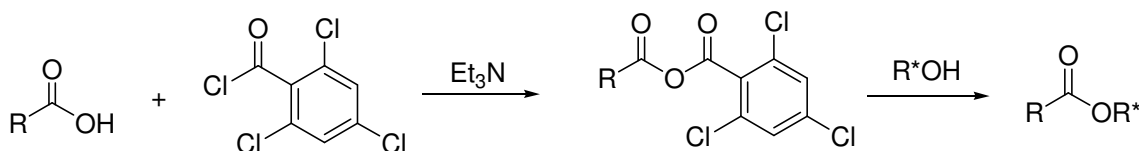
Esquema 45

Por reacción del carbonato **43** con Bu_4NOAc calentando en tolueno se obtuvo el monoacetil derivado **73**, con el hidroxilo de C-7 esterificado. La acetilación con CH_3COCl en presencia de *N,N*-dimetilalanilina durante 5 días proporcionó **74**, compuesto en el que ya está acetilado el hidroxilo de C-6. La hidrólisis selectiva de **74** con K_2CO_3 en MeOH conduce a **75**, análogo de **3** en el que el grupo que esterifica el hidroxilo de C-6 es acetato en vez de isovalerato.

La esterificación del hidroxilo de C-6 con ácido isovalérico no es inmediata debido al impedimento estérico, además de que este ácido es de mayor tamaño que el acético. Por tanto se opta por realizar esta reacción utilizando el método de Yamaguchi.¹³⁷

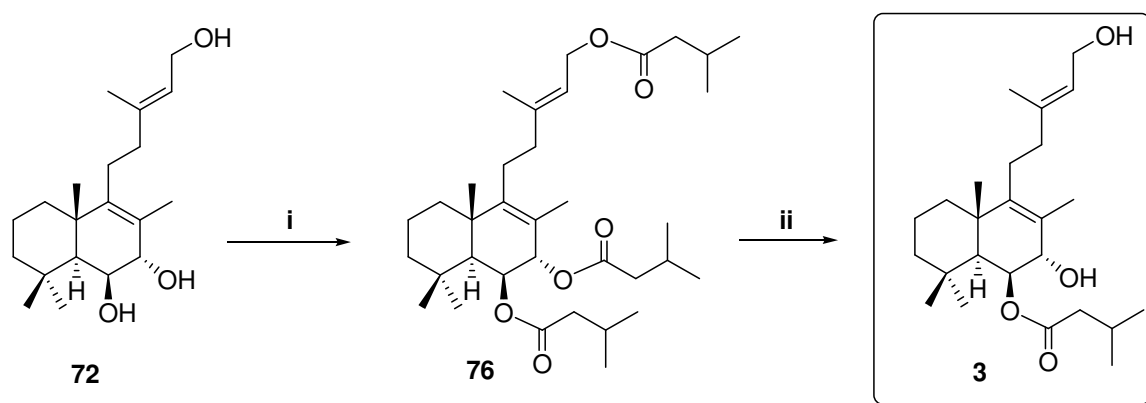
¹³⁷ a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5077; b) Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 663.

La esterificación de Yamaguchi¹³⁸ es la reacción entre un ácido carboxílico y 2,4,6-triclorobenzoilcloruro (reactivo de Yamaguchi) para formar un anhídrido mixto *in situ* que en presencia de un alcohol proporciona el ester deseado (Esquema 46).



Esquema 46

Así la esterificación del triol **72** se realiza de este modo consiguiendo el triisovaleril derivado **76** (Esquema 47).



i) ácido isovalérico, 2,4,6-triclorobenzoilcloruro, Et₃N, tolueno, 80°C, 28 h, (100%); ii) K₂CO₃, MeOH, t.a., 20 h, (85%).

Esquema 47

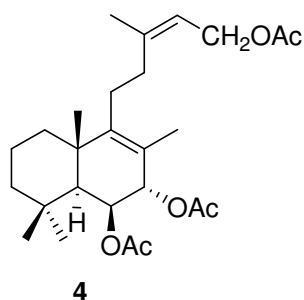
Por último, la hidrólisis selectiva de **76** proporciona **3**, $[\alpha]_D^{22} = + 40.0$ (c = 1.01, CHCl₃) cuyas propiedades son idénticas a las descritas para el producto natural aislado de *Trimuscullus reticulatus*¹³⁹ $[\alpha]_D^{22} = + 38.7$ (c = 0.83, CHCl₃).

¹³⁸ a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077; b) Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663.

¹³⁹ Manker, D. C.; Faulkner, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3677

2.- Síntesis del triacetilderivado 4.

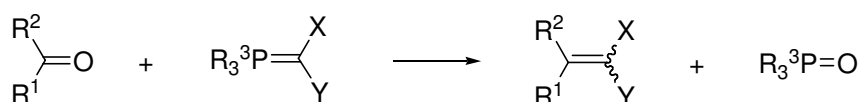
El producto natural **4** (Figura 17) aislado de *Trimuscullus peruvianus*¹⁴⁰ se caracteriza por poseer en la cadena lateral un doble enlace *Z*. Es poco frecuente encontrar cadenas laterales con dobles enlaces *cis* en este tipo de compuestos.



4

Figura 17

Para obtener el alqueno con la estereoquímica deseada se utiliza una reacción de Wittig. La representación general de esta reacción se indica en el esquema 48:



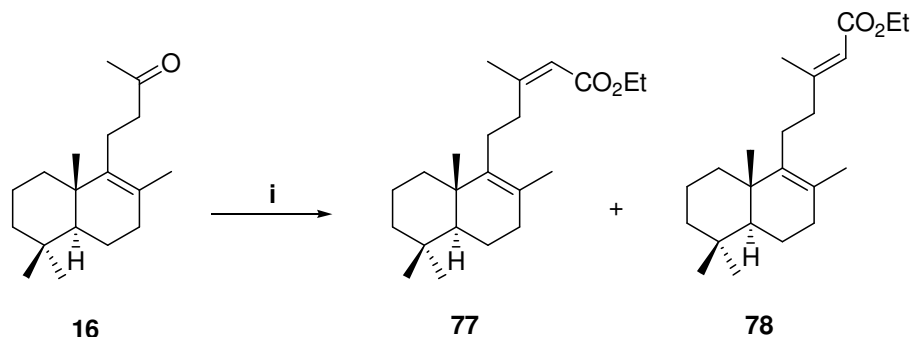
Esquema 48

La selectividad *Z* ó *E* de esta reacción puede ser controlada en función del tipo de iluro, del derivado carbonílico, del disolvente y del contraión utilizado en la formación del iluro. Como regla general, el uso de iluros no estabilizados en reacciones con aldehidos y condiciones libres de sales en un disolvente polar no prótico favorece la formación de alquenos *Z*, mientras que la utilización de iluros estabilizados conduce predominantemente a alquenos *E*.¹⁴¹

¹⁴⁰ Rovirosa, J.; Quezada, E.; San Martín, A. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **1992**, *37*, 143.

¹⁴¹ Trost, B. M.; Fleming, I. A. *Comprehensive Org. Synth.* Pergamon Press, Oxford, **1991**, *1*, 755.

El doble enlace *Z* de la cadena lateral se elabora a través de una reacción de Wittig y se ensaya primero en la metilcetona **16**. Así cuando **16** se trata con $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ se obtienen **77** y **78** (Esquema 49) después de calentar a 120°C durante cuatro días.

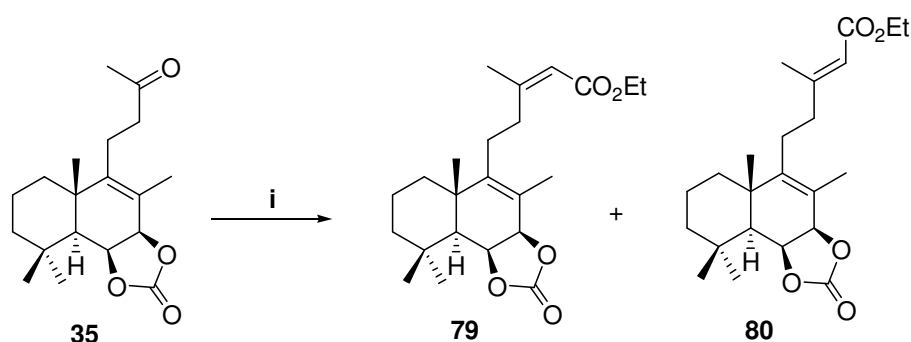


i) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, tolueno, 120°C , 4.5 días, (**77**, 38%; **78**, 57%).

Esquema 49

Estos compuestos se separan por cuidadosa cromatografía de columna. La configuración de la cadena lateral se establece mediante los espectros de RMN^1H de **77** y **78**. En **77** el Me-16 resuena a δ : 1.92 ppm, por lo que le corresponde configuración *Z*, mientras que en **78** dicho metilo aparece a δ : 2.19 ppm, por tanto el doble enlace es *E*.¹⁴²

Posteriormente se realizó esta misma reacción en la metilcetona **35** y así se obtienen **79** y **80** (Esquema 50) que se separan por cromatografía de columna.



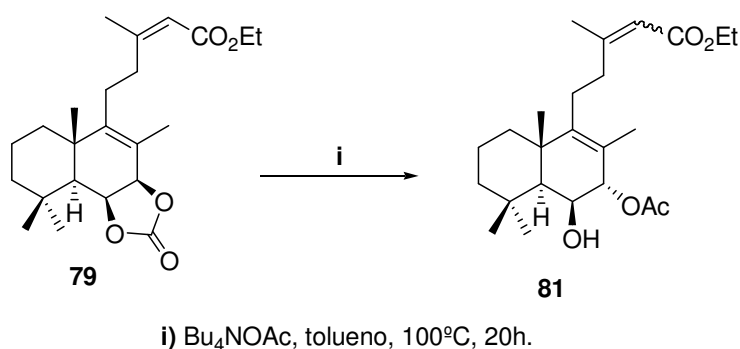
i) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, tolueno, 120°C , 48 h, (**79**, 19%; **80**, 28%; **35**, 31%).

Esquema 50

¹⁴² a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927; b) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405; c) Fraser-Reid, B.; Molino, B. F.; Magdzinski, L.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4505.

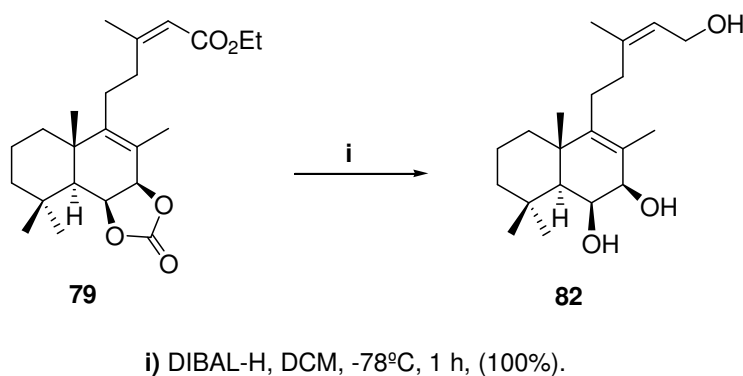
Los despazamientos químicos de Me-16 tanto de RMN¹H (**79**, δ : 1.91 ppm; **80**, δ : 2.17 ppm) como de RMN¹³C (**79**, δ : 22.7 ppm; **80**, δ : 18.1 ppm), ponen de manifiesto que **79** es el compuesto con doble enlace *Z* en la cadena lateral y **80** el que tiene doble enlace *E*.

La funcionalización del anillo B del producto natural objetivo, requiere invertir la configuración de C-7 en **79**. Por reacción de **79** con Bu₄NOAc en tolueno a 100°C se obtiene la mezcla **81** en la que se observa que además de la inversión en C-7 se produce también la isomerización *Z-E* en la cadena lateral (Esquema 51).



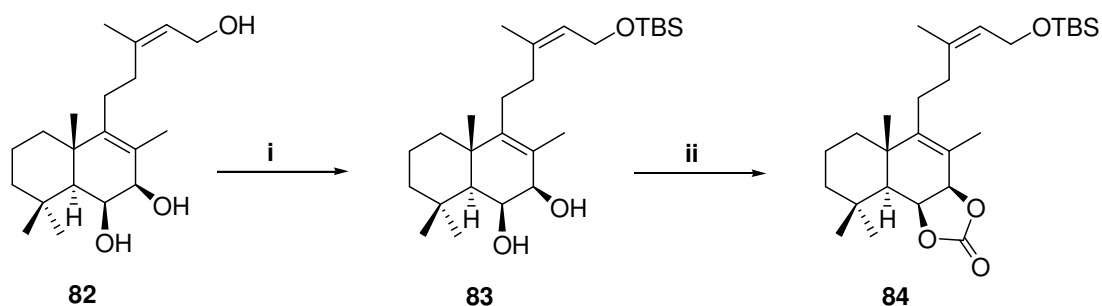
Esquema 51

Por este motivo se redujo el ester de la cadena lateral y después se procedió a realizar la inversión de C-7. Así, la reducción de **79** con DIBAL-H conduce cuantitativamente al triol **82** (Esquema 52).



Esquema 52

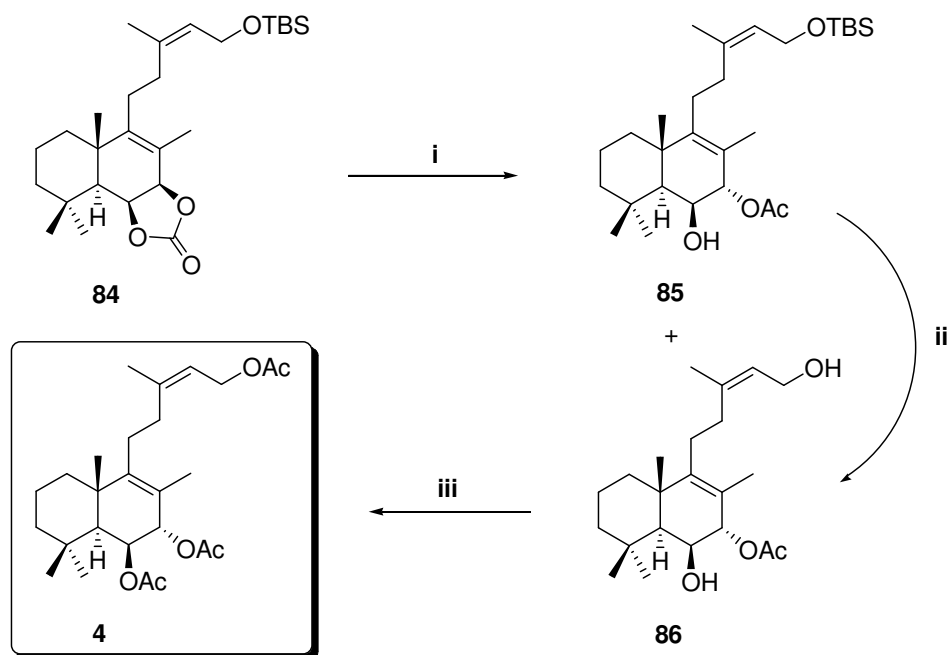
Para realizar la inversión de C-7 es necesario tener bloqueado el glicol del anillo B en forma de carbonato, y para ello hay que bloquear previamente el hidroxilo de C-15. El tratamiento de **82** con TBDMSCl condujo al sililderivado **83** (Esquema 53), que por reacción con trifosgeno proporcionó cuantitativamente **84**.



i) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 40 h, (96%); ii) $(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, DCM, py, -78°C , 1 h, (100%).

Esquema 53

La reacción de **84** con Bu_4NOAc calentando en tolueno produjo la mezcla del sililderivado **85** y su dihidroxiderivado correspondiente **86** (Esquema 54).



i) Bu_4NOAc , tolueno, 80°C , 46 h, (**85**, 27%; **86**, 56%); ii) TBAF, THF, t.a., 90 min., (90%); iii) CH_3COCl , *N,N*-dimetilanilina, DCM, t.a., 5 dias, (96%).

Esquema 54

El compuesto **85** se transforma en **86** por reacción con TBAF y por último la acetilación de éste con CH_3COCl en presencia de *N,N*-dimetilanilina conduce al triacetilderivado **4**, $[\alpha]_D^{22} = +32.1$ (*c* 0.51, CHCl_3) Sus propiedades físicas son idénticas a las del producto natural aislado de *Trimusculus peruvianus*¹⁴³ del que no se dispone de poder rotatorio.

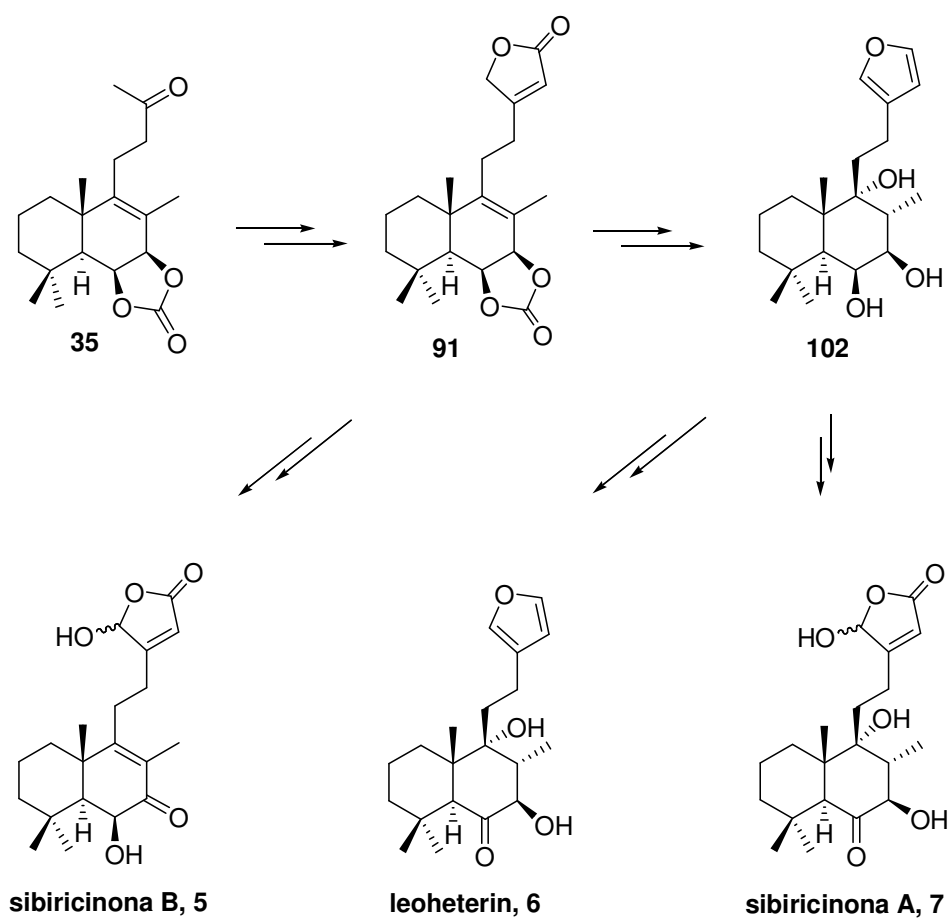
¹⁴³ San-Martin, A.; Quezada, E.; Soto, P.; Palacios, Y.; Roviroso, J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2471.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS:

*Síntesis de furolabdanos y labdanolidas altamente
funcionalizadas en el anillo B*

En este capítulo se describen las síntesis de las labdanolidas sibiricinona B **5**, sibiricina A **7**, y del furolabdano leoheterin **6**, propuestas como segundo objetivo del trabajo.

Todos ellos presentan agrupaciones α -hidroxicetona en el anillo B, además en sibiricinona A y leoheterin aparece un hidroxilo α en C-9.



Esquema 55

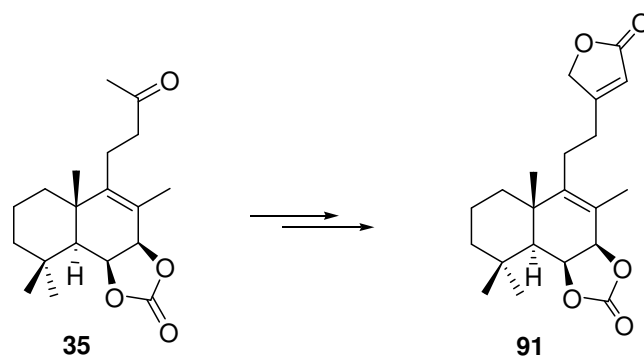
Las síntesis de estos compuestos se realizan de acuerdo al esquema 55. En dicho esquema aparece **91**, que ya contiene el esqueleto carbonado de dichos productos naturales, como intermedio común. Además, las síntesis de **6** y **7** requieren la formación previa del triol **102**.

Las síntesis de dichos productos naturales se describen de acuerdo a los siguientes apartados:

1. Preparación de **91**.
2. Síntesis de sibiricinona B **5**.
3. Síntesis de leoheterin **6** y sibiricinona A **7**.

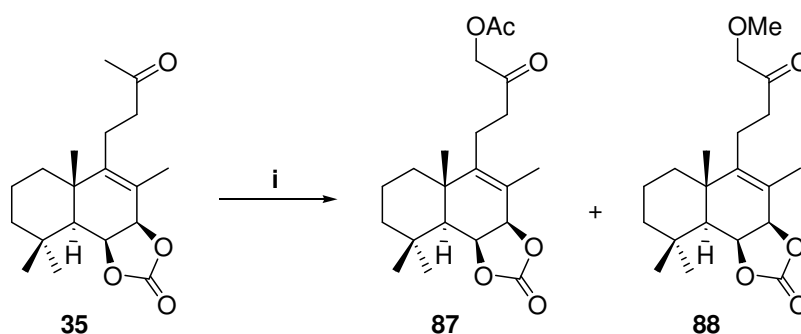
1. PREPARACIÓN DE **91**.

La elaboración de la lactona **91** (Esquema 56), intermedio clave para la síntesis de los productos naturales objetivo sibiricinona B, leoheterin y sibiricinona A, requiere la funcionalización de C-16, la elongación de dos carbonos de la cadena lateral y la formación de la γ -hidroxibutenolida.



Esquema 56

La reacción de **35** con LTA¹⁴⁴ en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ proporciona mayoritariamente el acetilderivado **87** junto con el metoxiderivado **88** (Esquema 57).



i) LTA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeOH, C_6H_6 , t.a., 50 min, (**87**, 60%; **88**, 21%).

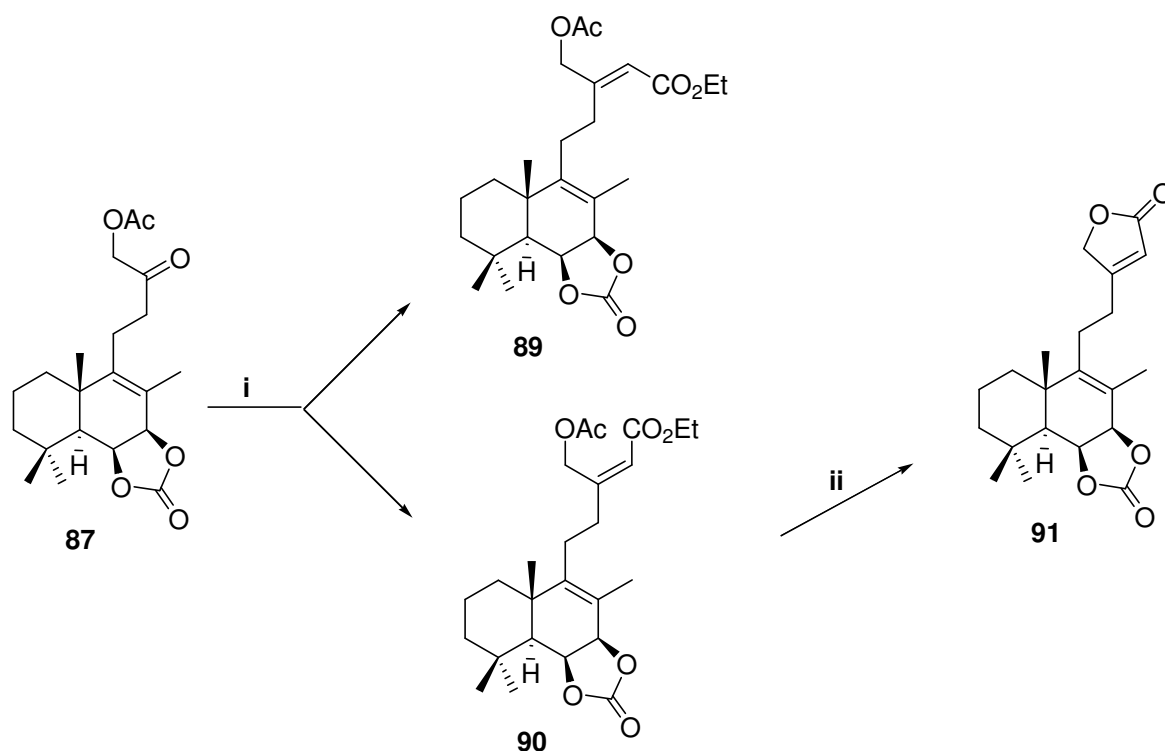
Esquema 57

¹⁴⁴ a) Pettitt, G. R.; Herald, C. L.; Yardley, Y. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1389; b) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 713.

Una vez funcionalizado C-16 se procede a la elongación de la cadena por reacción de Wittig, para finalmente realizar la lactonización.

Como se ha expuesto en el capítulo anterior, la reacción de Wittig es uno de los métodos más eficaces para la formación de alquenos a partir de grupos carbonilo.¹⁴⁵ En dicha reacción, la elección del iluro y el disolvente utilizado permiten en muchos casos la síntesis selectiva de alquenos *E* o alquenos *Z*. Sin embargo, los carbonilos con función oxigenada en posición α , como es el caso de **87**, presentan un comportamiento especial. Este comportamiento es dependiente del sustrato α -oxicarbonílico reaccionante y del disolvente de reacción, pero es difícil predecir las reglas precisas de selectividad *E/Z* en la formación de un alqueno desde sustratos carbonílicos α -oxigenados.¹⁴⁶

La reacción de **87** con $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ proporciona **89** y **90** (Esquema 58) que se separan por cuidadosa cromatografía de columna.



i) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, C_6H_6 , 80°C , 19h, (**89**, 60%; **90**, 32%); ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 30min, (85%).

Esquema 58

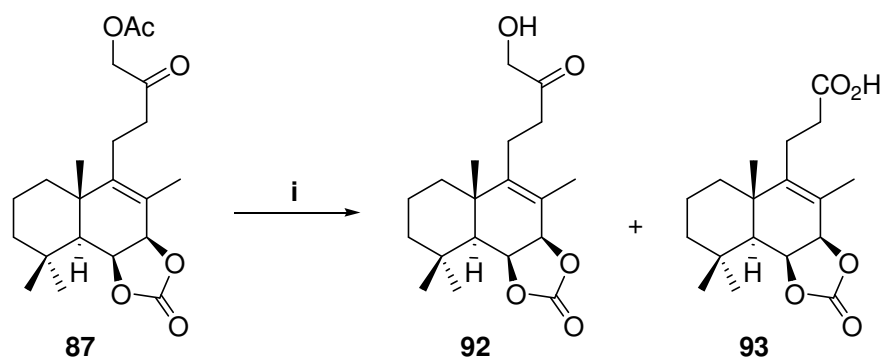
¹⁴⁵ a) Maryahoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863; b) Heron, B. M. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2357.

¹⁴⁶ Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Org. Synth.* Pergamon Press, Oxford, **1991**, *1*, 757.

La estereoquímica *E/Z* de estos compuestos se determina por sus espectros de RMN¹H. El desplazamiento químico de los hidrógenos geminales del acetoxilo es muy diferente en uno y otro, siendo para cada uno de ellos δ_{H-16} : 4.63 ppm y δ_{H-16} : 5.25 ppm. Los hidrógenos que resuenan a campo menor, δ : 5.25 ppm son los correspondientes al isómero *Z*, que sitúa a los hidrógenos geminales al acetoxilo en el mismo lado del doble enlace, y en consecuencia en el cono de desapantallamiento del etoxicarbonilo de C-15. Por tanto, a **89** le corresponde estereoquímica *E* y a **90** estereoquímica *Z*.

La hidrólisis selectiva de **90** con K₂CO₃ en MeOH proporciona, tras un proceso de transesterificación, la lactona **91**.

El rendimiento con el que se obtiene **91** por esta ruta es muy bajo por lo que se decide elaborar la citada lactona por una vía alternativa en la que se invierten la secuencia de elongación e hidrólisis.



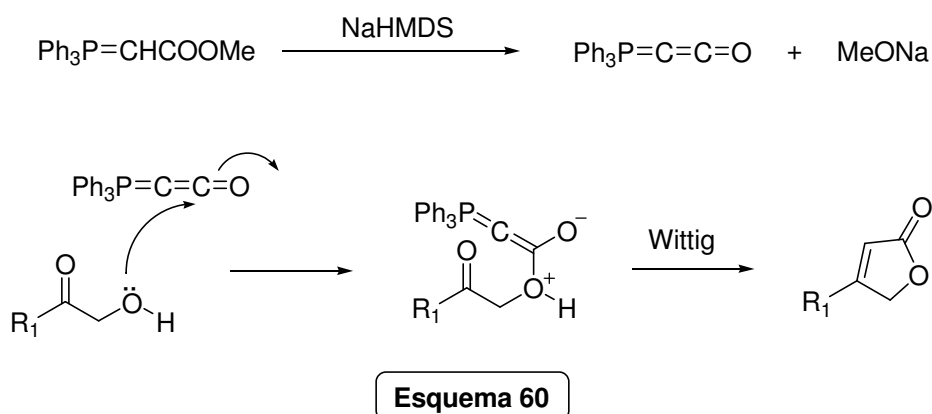
i) K₂CO₃, MeOH, t.a., 20 min. (**92**, 81%; **93**, 13%).

Esquema 59

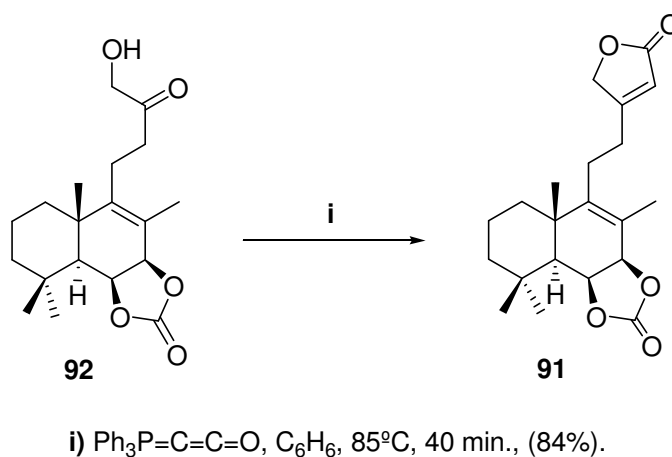
La hidrólisis selectiva de **87** proporciona el compuesto α -hidroxicarbonílico **92** y una pequeña cantidad del ácido **93** (Esquema 59), que se separan por cromatografía de columna.

Para formar la γ -lactona deseada a partir de **92** se utilizan las condiciones de Bestmann.¹⁴⁷ Las suaves condiciones y altos rendimientos obtenidos en esta transformación, hacen de esta reacción una de las mejores rutas de acceso a la formación de γ -lactonas. En el esquema 60 se resume el modo de formación de la cetena y el mecanismo de reacción de ésta con una α -hidroxicetona.

¹⁴⁷ a) Bestmann, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349; b) Bestmann, H. J.; Snadmeier, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 634; c) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; García, N.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Conde, A.; Moro, R. F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2005**, 3301.



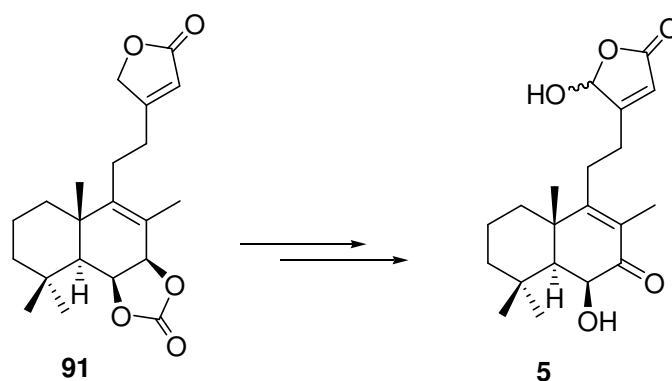
La α -hidroxicetona **92** por reacción con la cetena de Bestmann proporciona la lactona **91** (Esquema 61) con buen rendimiento.



Esquema 61

2. SÍNTESIS DE SIBIRICINONA B 5.

Las transformaciones requeridas para la síntesis de **5** a partir de **91** son la formación de la γ -hidroxibutenolida y la adecuación de las funciones del anillo B para obtener la α -hidroxicetona presente en dicho anillo (Esquema 62).

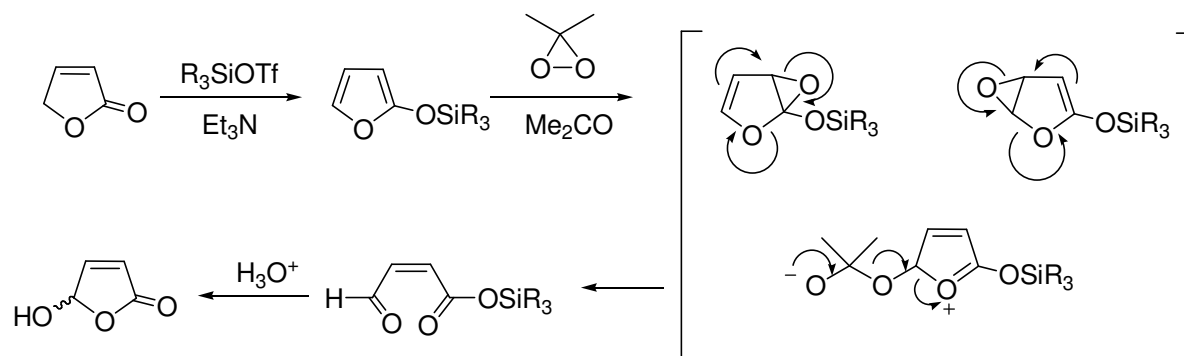


Esquema 62

La obtención de la γ hidroxibutenolida puede realizarse por dos metodologías diferentes que se describen a continuación:

- Metodología de Boukouvalas:¹⁴⁸

La formación de γ hidroxibutenolidas a partir de γ butenolidas es altamente eficiente cuando se realiza a través de 2-trialquilsililoxifuranos como productos intermedios, según se indica en el esquema 63:



Esquema 63

Estos 2-trialquilsililoxifuranos^{149,150,151} son en definitiva los sililenoleters de las butenolidas correspondientes y sufren una rápida apertura oxidativa al ser tratados con dimetildioxirano o perácidos, dando lugar a los (Z)-4-oxo-2-alquenolatos derivados cuya hidrólisis en medio ácido conduce a las γ hidroxibutenolidas.

¹⁴⁸ Boukouvalas, J.; Lachance, N. *Synlett* **1998**, 31.

¹⁴⁹ Jas, G. *Synthesis* **1991**, 965.

¹⁵⁰ Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299.

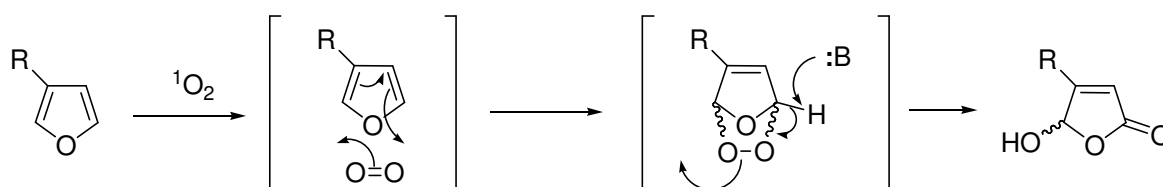
¹⁵¹ Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670.

- Metodología de Faulkner.¹⁵²

En este caso la γ -hidroxibutenolida se elabora a partir de un furano.

La oxidación de 3-alkilfuranos con oxígeno singlete, generado desde oxígeno molecular utilizando Rosa de Bengala como fotosensibilizador en una disolución de DCM a -78°C y en presencia de una base impedida como diisopropiletilamina (DIPEA) proporciona con buen rendimiento 3-alkil-4-hidroxibutenolidas.

La adición [4+2] del $^1\text{O}_2$ al 3-alkilfurano conduce a un endoperóxido intermedio (Esquema 64) que a baja temperatura y en presencia de una base impedida que captura regioselectivamente el hidrógeno situado en la posición C₁, descompone hacia la formación de 3-alkil-4-hidroxibutenolidas. No existe ningún control en la estereoquímica del carbono hemiacetalico ya que la adición del $^1\text{O}_2$ al 3-alkilfurano puede darse por las dos caras del mismo.



Esquema 64

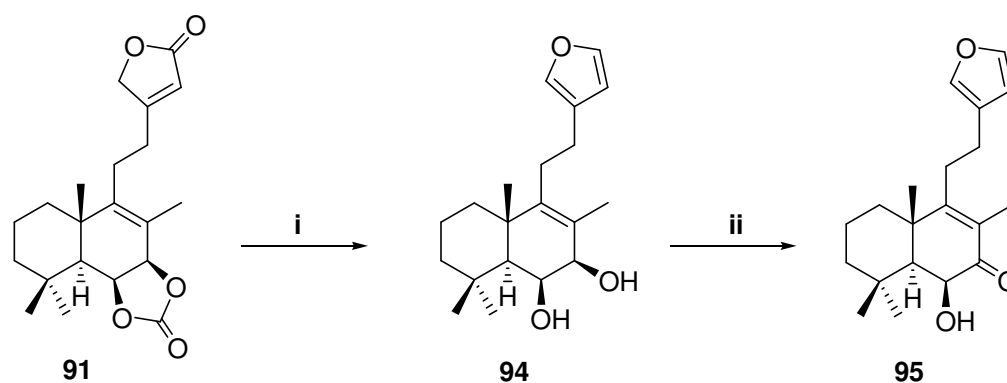
También ha sido utilizada una variante de este método en la que se utiliza azul de metileno como fotosensibilizador.¹⁵³

Con el sustrato **91** no parece aconsejable utilizar la metodología de Boukouvalas, debido a que la oxidación del 2-trialquilsililoxifurano intermedio competiría con la oxidación de Δ^8 . Por ello se decide seguir la estrategia de reducir la butenolida a furano u utilizar la metodología de Faulkner para elaborar la γ -hidroxibutenolida.

La reducción con DIBAL-H de **91** proporciona después de filtrar por gel de sílice una mezcla de furolabdano derivados (Esquema 65). En el espectro de RMN¹H del producto de reacción obtenido con DIBAL-H puede apreciarse la presencia de una mezcla de formiatos en C-6 y C-7 que no se aíslan, sino que se reducen de nuevo con LAH para obtener el diol **94**.

¹⁵² Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

¹⁵³ a) Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2021; b) Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585; c) Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4826.



i) a) DIBAL-H, DCM, -78°C , 30 min.; b) LAH, Et_2O , t.a., 1h, (91%); ii) MnO_2 , DCM, t.a., 2.5 h, (89%).

Esquema 65

La oxidación del hidroxilo alílico de **94** con MnO_2 ¹⁵⁴ proporciona **95**, producto con la misma funcionalización en el anillo B que el producto natural.

El compuesto **95** ha sido sintetizado recientemente por Davies-Coleman y col. a partir de hispanolona, mostrando que es el enantiómero del producto natural aislado de *Ballota aucheri*.¹⁵⁵ (Figura 18).

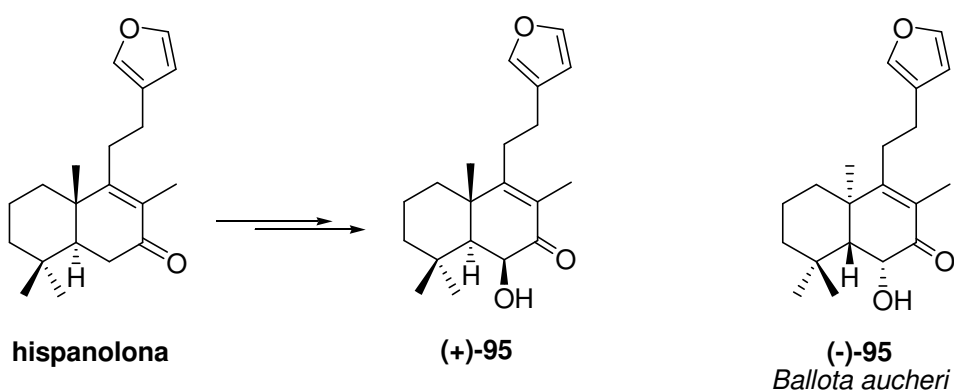
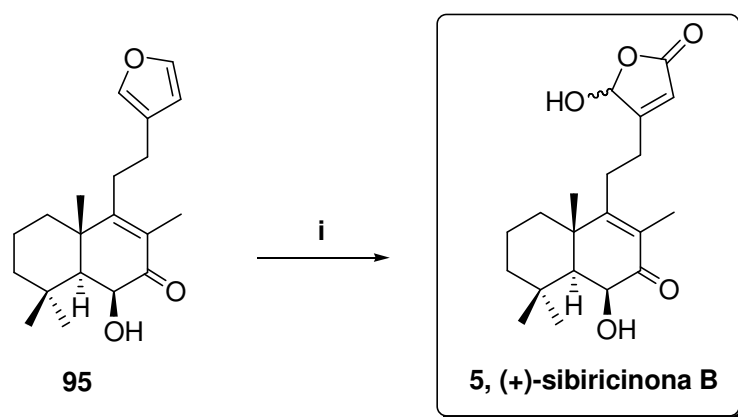


Figura 18

¹⁵⁴ a) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261;
b) Bentley, R. K.; Jones, E. R. H.; Thaller, V. *J. Chem. Soc.* **1969**, 1096.

¹⁵⁵ Gray, C. A.; Rivett, E. A.; Davies-Coleman, M. T. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 409.

La oxidación fotoquímica de **95** proporciona **5**, con un 85% de rendimiento (Esquema 66). Las propiedades físicas de **5**, $[\alpha]_D^{22} = +7.5$ (*c* 0.42, CHCl₃), son coincidentes con las del producto natural aislado de *Leonorus sibiricus*, $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ (*c* 0.18, CHCl₃).¹⁵⁶



i) ¹O₂, Rosa de Bengala, DIPEA, DCM, -78°C, 2.5 h, (85%).

Esquema 66

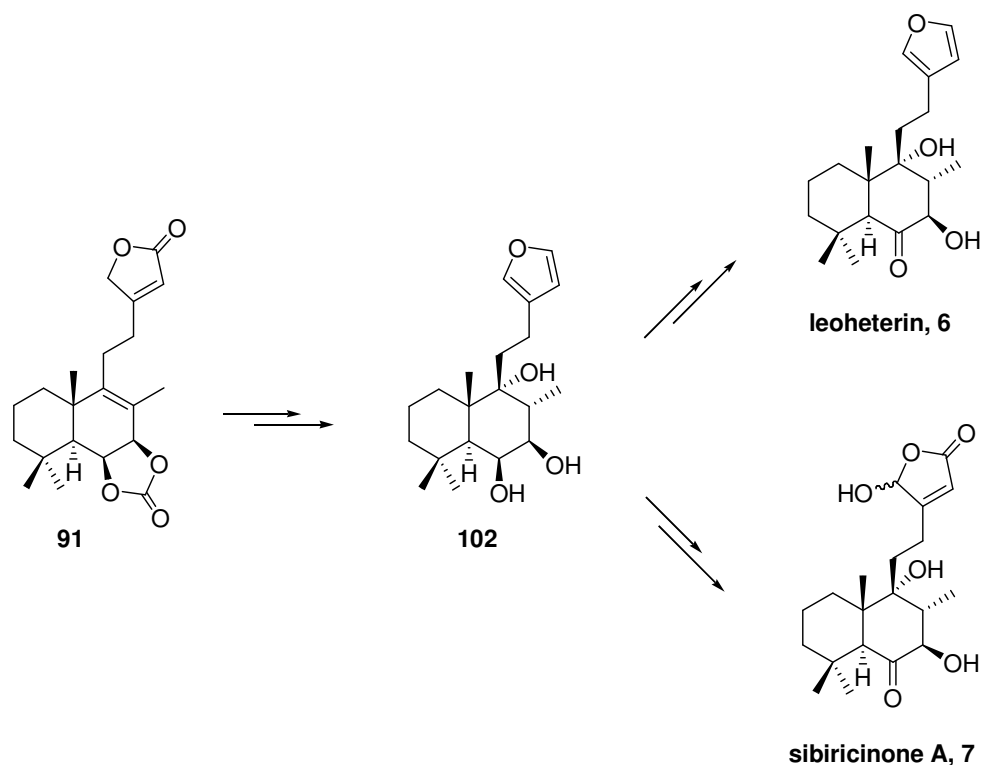
3. SÍNTESIS DE LEOHETERIN 6 Y SIBIRICINONA A 7.

La síntesis de leoheterin y sibiricinona A a partir de **91** requiere las siguientes transformaciones fundamentales:

- 1.- introducción de un grupo hidroxilo en α en C-9.
- 2.- adecuación de grupos funcionales en el anillo B.
- 3.- reducción de la γ -lactona de la cadena lateral en el caso de leoheterin y oxidación en el caso de sibiricinona A.

Para realizar estas transformaciones se propone el plan sintético que aparece en el esquema 67 en el que aparece el triol **102** como intermedio clave.

¹⁵⁶ Boalino, M. D.; McLean, S.; Reynolds, W. F.; Tinto, W. F. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 714.

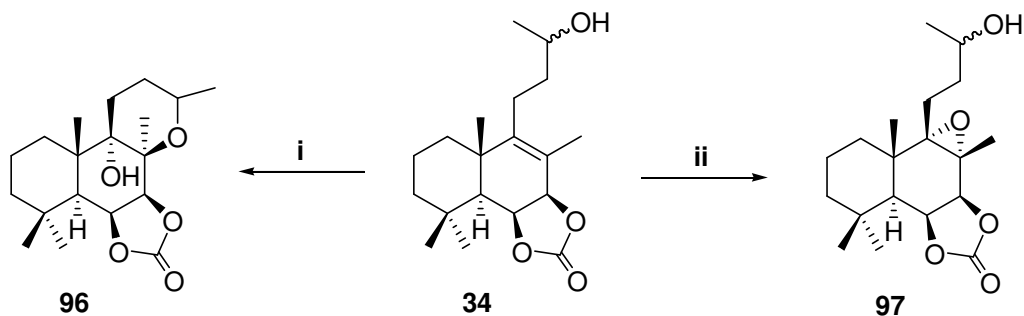


Esquema 67

En primer lugar se describe la síntesis del triol intermedio **102** y seguidamente la de los productos naturales leoheterin y sibiricinona A.

1.- Síntesis del triol 102.

La funcionalización de C-9 con grupo hidroxilo en α requiere la oxidación selectiva del Δ^8 y la orientación adecuada de esta oxidación. Ambas operaciones parecen asequibles en **91**, ya que el doble enlace de la cadena está conjugado y la orientación α requerida es la menos impedida. No obstante se decidió probar previamente esta funcionalización en la molécula modelo **34** (Esquema 68) antes de acometer la síntesis con **91**.

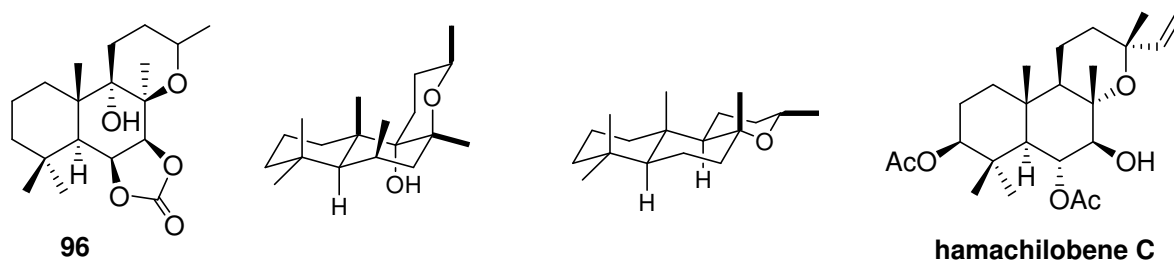


i) UHP/ATFA, DCM, t.a., 3 h, (98%); ii) *m*-CPBA, DCM, t.a., 5 días, (100%).

Esquema 68

La epoxidación de **34** con UHP/ATFA proporciona el óxido de manoilo **96** (Esquema 68). La presencia de ácido en el ATFA provoca la apertura *trans*-diaxial del epóxido situado en posición α .

La estructura *trans*-anti-*cis* de **96** se pone de manifiesto en el espectro de RMN¹H en el que aparecen tres metilos desapantallados. En bibliografía se han encontrado ejemplos de óxidos de manoilo *trans*-anti-*trans* como hamachilobene C,¹⁵⁷ las cuales solamente presenta dos metilos desapantallados (tabla 5).



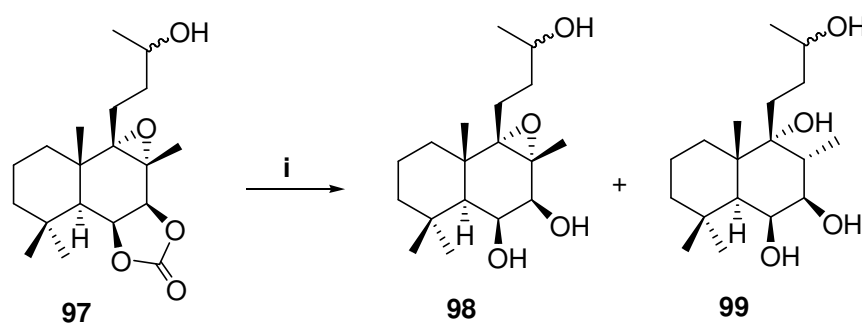
	96	hamachilobene C
Me-16	1.37	1.28
Me-17	1.39	1.39
Me-18	1.00	0.88
Me-19	1.17	1.04
Me-20	1.25	0.92

Tabla 5

¹⁵⁷ Toyota, M.; Nagashima, f.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1988**, 27, 1789.

En cambio, la reacción de **34** con *m*-CPBA proporciona cuantitativamente tras 5 días de reacción el epóxido **97**. La presencia del Me-20 axial, así como la del heterociclo protector del anillo B imposibilitan la oxidación por la cara β , por lo que el anillo oxiránico se encuentra en la cara α . El desplazamiento de Me-20 prácticamente no varía al pasar de **34** ($\delta_{\text{Me-20}}$: 1.22 ppm) a **97** ($\delta_{\text{Me-20}}$: 1.26 ppm), lo que efectivamente está de acuerdo con la situación del epoxido en α .

Finalmente para conseguir el hidroxilo en posición 9α requerida, es preciso reducir el epóxido **97**. Debido al fuerte impedimento que presenta la molécula para la entrada del reductor, es previsible una reacción muy lenta. Efectivamente la reducción de **97** con LiAlH_4 proporciona una mezcla del triol **98** y el tetraol **99** tras 5 días de reacción (Esquema 69). La apertura *trans*-diaxial del epóxido en la reducción exige que el grupo hidroxilo se sitúe en α en C-9 y además la entrada del hidruro por la cara β hace que el Me-17 ocupe una disposición ecuatorial. Estas consideraciones se comprobarán más adelante.

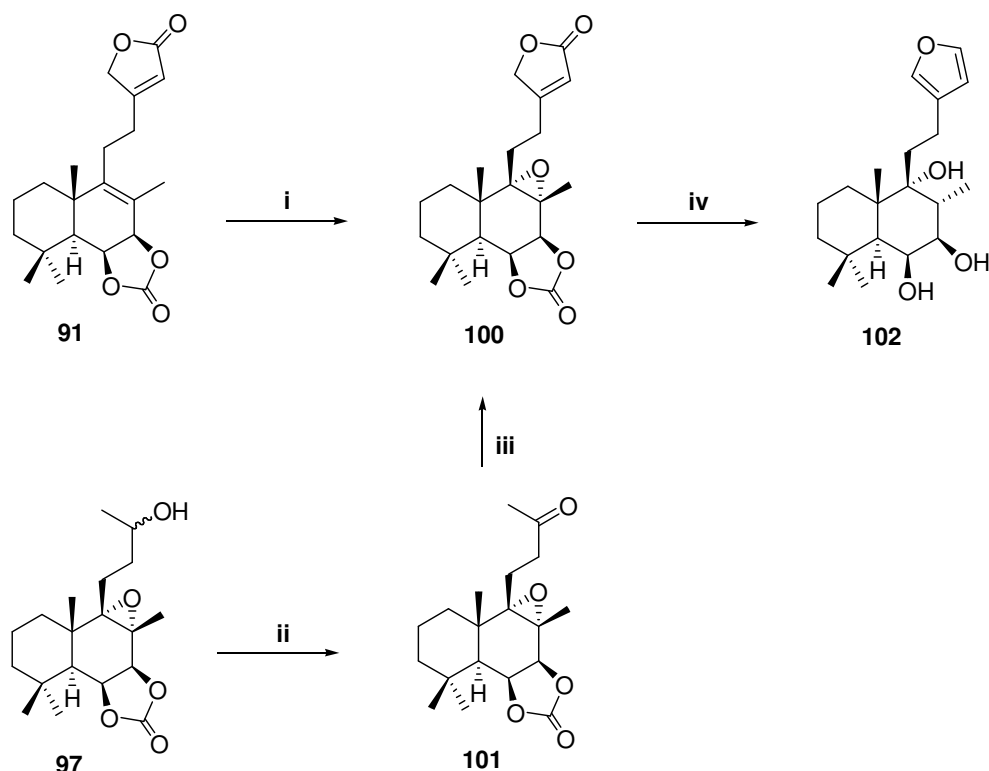


i) LiAlH_4 , THF, t.a., 5 días, (98%).

Esquema 69

Una vez abierta la ruta para funcionalizar adecuadamente C-9 se procede a la síntesis de **102**.

Para conseguir el triol **102** se utilizará el epoxiderivado **100** como intermedio (Esquema 70). Dicho intermedio se consigue por oxidación selectiva de **91**, si bien también se ha conseguido por una ruta alternativa como puede observarse en el esquema 70, desde el epóxido **97** que ha sido utilizado como modelo anteriormente.



i) *m*-CPBA, DCM, t.a., 40 h, (98%); ii) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 1 h, (88%); iii) a) LDA, TMSCl, THF, -78°C, 1h; b) OsO₄, NMO, *t*BuOH/THF/H₂O, t.a., 15 h; c) Ph₃P=C=O, C₆H₆, 85°C, 1h, (32%); iv) a) DIBAL-H, DCM, -78°C, 30 min.; b) LiAlH₄, THF, 50°C, 24 h, (70%).

Esquema 70

La epoxidación de **91** (Esquema 70) conduce cuantitativamente al epóxido **100**. Del mismo modo que en el caso de **34**, el anillo oxiránico se sitúa en la cara α de la molécula debido al impedimento estérico resultante de la presencia del Me-20 y la dioxolanona en β del anillo B.

La oxidación de **97** con TPAP proporciona la metilcetona **101** con excelente rendimiento. Posteriormente la funcionalización de C-16 en forma de sililenderivado y la utilización de la metodología de Bestmann conduce nuevamente a **100**, aunque la ruta a través de **91** proporciona mejor rendimiento.

La reducción de **100** con DIBAL-H proporciona un producto de reacción que tras filtrarlo por gel de sílice conduce a un epoxifurolabdano que fue seguidamente reducido con LiAlH₄ obteniendo el triol **102**.

En este caso la reducción con LiAlH₄ se realiza calentando a 50°C con lo que se disminuye notablemente el tiempo de reacción. La apertura del epóxido es *trans*-diaxial, por

tanto el hidroxilo de C-9 y Me-17 ocupan posiciones α . En el espectro de RMN¹H (Figura 19) se observa que los valores de las constantes de acoplamiento de H-7 corresponden a acoplamientos H_{ax-ec} y H_{ax-ax} con ángulos diedros de 45° y 180°, corroborando que el Me-17 ocupa posición α .

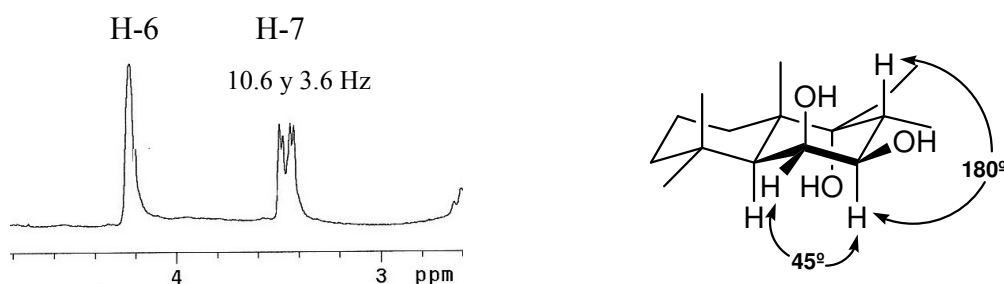


Figura 19

2.- Síntesis de leoheterin 6 y sibiricinona A 7.

Para conseguir los productos naturales objetivo leoheterin y sibiricinona A (Figura 20) lo primero que se realiza es la funcionalización adecuada del anillo B. Ambos compuestos presentan una agrupación α -hidroxicetona en C-6 y C-7. Para obtener esta agrupación hay que oxidar selectivamente el hidroxilo de C-6. Esto se puede conseguir bloqueando previamente el hidroxilo de C-7 y oxidando a continuación C-6.

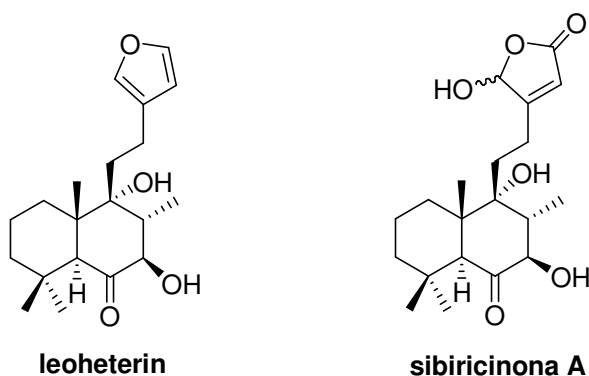
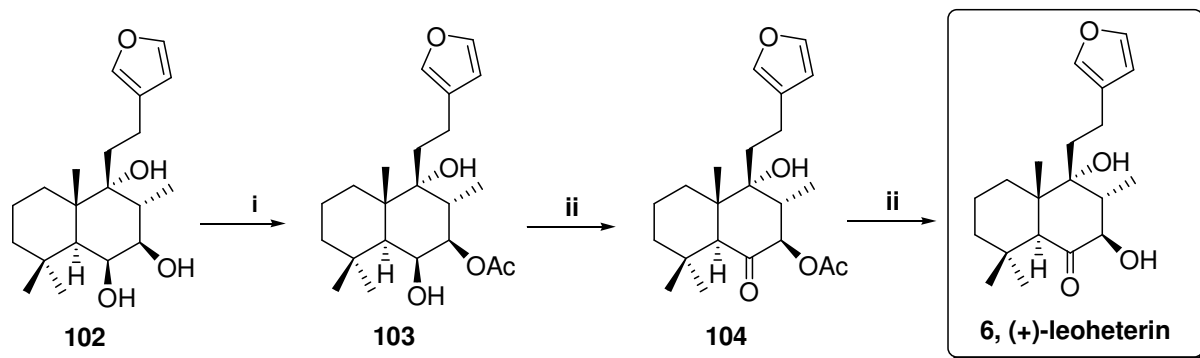


Figura 20

La acetilación selectiva de **102** proporciona el monoacetilderivado **103** (Esquema 71) cuya oxidación conduce al α -acetoxicetona **104**, que por hidrólisis del grupo acetoxilo proporciona **6**.



i) Ac_2O , py, t.a., 18 h, (98%); ii) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 3 h, (86%); iv) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 50 min., (99%).

Esquema 71

Las propiedades físicas de **6**, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +46.0$ (c 0.37, CHCl_3), son coincidentes con las descritas por Wong y col.¹⁵⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +47.7$ (c 0.65, EtOH) del compuesto aislado de *Leonorus heterophyllus*, por lo que leoheterin tiene la estructura y configuración absoluta de **6** y consecuentemente el compuesto descrito por Zdero y col.¹⁵⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -48.0$ (c 0.78, CHCl_3) aislado de *Ballota aucheri* es el enantiomero de **6** (Figura 21).

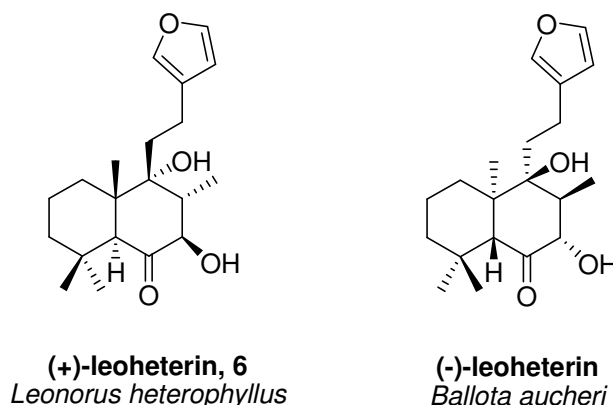
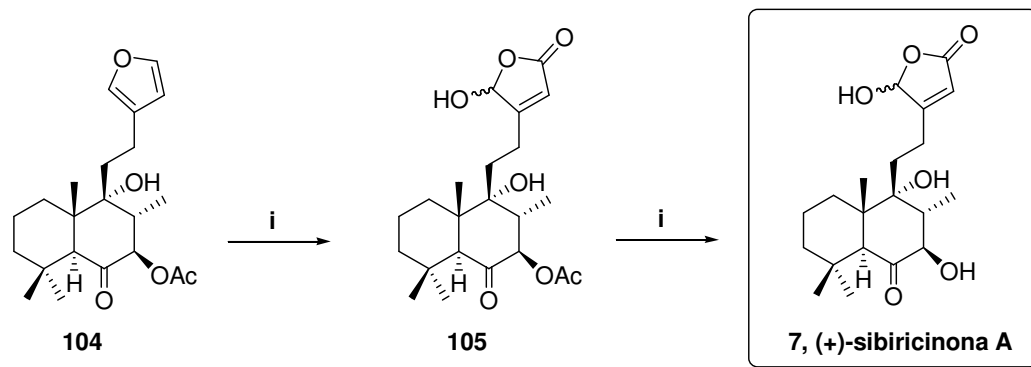


Figura 21

¹⁵⁸ Hon, P.M.; Wang, E.S.; Lam, S.K.M.; Choy, Y.M.; Lee, C.M.; Wong, H.N. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 639.

¹⁵⁹ Rustaiyan, A.; Mosslemin-Kupaii, M. H.; Zdero, C. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 344.

La oxidación de **104** con $^1\text{O}_2$ según la metodología de Faulkner conduce a la γ -hidroxibutenolida **105** (Esquema 72) con buen rendimiento, y la hidrólisis de éste con K_2CO_3 en MeOH proporciona **7**.



i) $^1\text{O}_2$, Rosa de Bengala, DIPEA, DCM, -78°C , 5 h, (92%); ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 1 h, (97%).

Esquema 72

Las propiedades físicas de **7** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +20.2$ (c 0.27, CHCl_3) son coincidentes con las del producto natural sibiricinona A $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.4$ (c 0.64, CHCl_3), aislado de *Leonorus sibiricus*.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Boalino, M. D.; McLean, S.; Reynolds, W. F.; Tinto, W. F. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 714.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS:

Síntesis de labdanos tetraoxigenados en el anillo B

No son muchos los labdanos tetraoxigenados en el anillo B conocidos. Sin embargo, este grupo es muy interesante debido a que uno de sus miembros es forskolin (Figura 22), que fue aislado de *Coleus forskohlii* y es uno de los diterpenos conocidos que destaca por la importancia biológica¹⁶¹ que posee, lo que ha hecho que este compuesto sea un objetivo de síntesis muy interesante.

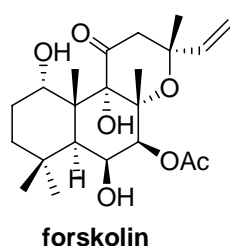


Figura 22

Forskolin es un labdano altamente oxigenado con estructura de óxido de manoílo que presenta ocho estereocentros, seis de los cuales están en el anillo B. Dicho anillo, con cuatro funciones oxigenadas dos de ellas en α y las otras dos en β , presenta una estructura similar a α -D-galactosa (Figura 23). Estudios de relación estructura-actividad atribuyen a dicha similitud la capacidad de forskolin para unirse a los transportadores de glucosa y activar la enzima adenilato ciclasa.¹⁶²

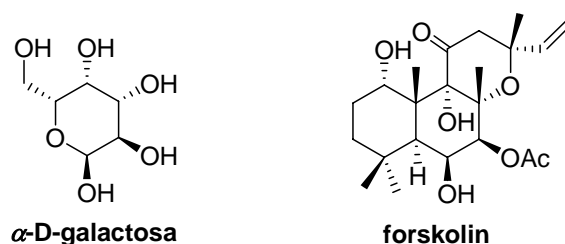
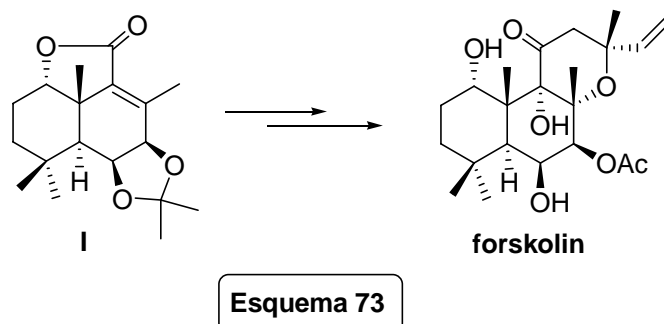


Figura 23

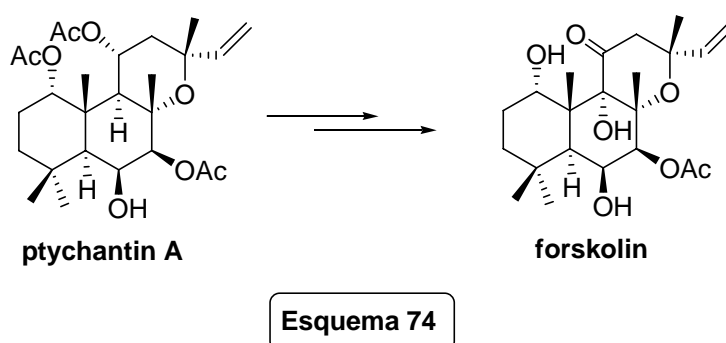
¹⁶¹ La actividad biológica de forskolin ha sido indicada en la introducción.

¹⁶² a) Abbadi, M.; Morin, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1779; b) Laurenza, A.; Sutkowski, M. E.; Seamon, K. B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, 10, 442.

Hasta el momento se conocen cuatro síntesis totales de forskolin.¹⁶³ y numerosas síntesis formales que utilizan en su mayoría la lactona **I** (Esquema 73) como intermedio clave.



También se ha sintetizado forskolin a partir del producto natural ptychantin A¹⁶⁴ (Esquema 74) aislado de *Ptychanthus striatus*, lo que constituye un excelente ejemplo de la ventaja que en determinadas ocasiones representa la transformación de productos naturales abundantes en compuestos biológicamente activos de alto interés frente a la síntesis total.



Como se ha indicado en los objetivos, el propósito general de este trabajo es el estudio de diterpenos naturales de esqueleto labdano altamente oxigenados en el anillo B. La síntesis de forskolin rebasa el propósito del mismo en estos momentos, sin embargo no se ha querido renunciar a la realización de una aproximación sintética que permita vislumbrar la posibilidad de abordar en trabajos posteriores la síntesis total de dicho producto natural desde esclareol.

¹⁶³ a) Ziegler, F. E.; Jaynes, B.H.; Salndane, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8115; b) Hashimoto, S.; Sakata, S.; Sonewaga, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670; c) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P.; Rohloff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3672; d) Corey, E. J.; Da Silva Jardine, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7297; e) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1015; f) Delpech, B.; Calvo, D.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1019; g) Calvo, D.; Port, M.; Delpech, B.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1023.

¹⁶⁴ Hawiwara, H.; Takeuchi, F.; Kudou, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4619.

En este apartado se expone la síntesis de algunos intermedios avanzados para la síntesis de forskolin, concretamente se describe la síntesis de los labdanos 6,7,8,9-tetraoxigenados **8**, **9** y **10** (Figura 24).

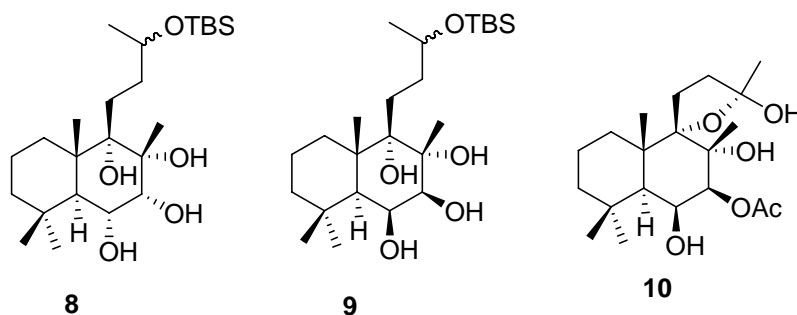


Figura 24

Dichas aproximaciones se tratarán en los siguientes apartados:

- Síntesis de labdanos $6\alpha,7\alpha,8\alpha,9\alpha$ -tetraoxigenados.
- Síntesis de labdanos $6\beta,7\beta,8\alpha,9\alpha$ -tetraoxigenados.

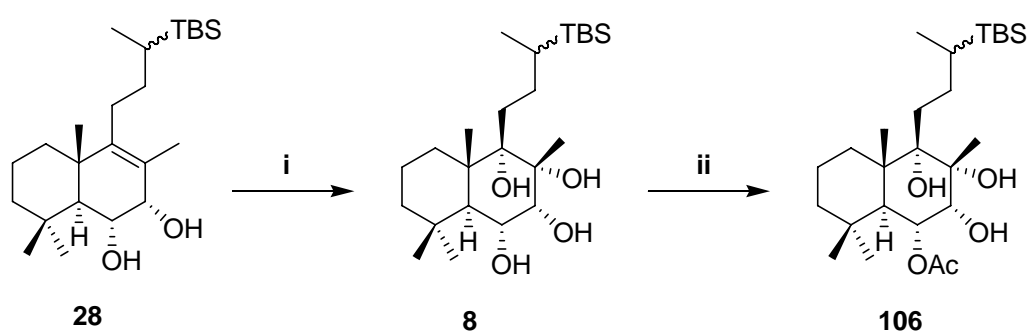
Como se ha descrito anteriormente en la memoria, se han diseñado distintas metodologías para sintetizar disposiciones α -cis, β -cis ó *trans*, de las funciones oxigenadas en C-6 y C-7 del anillo B de labdanos.

Algunos de los intermedios anteriormente descritos, como **28**, **33** y **35**, permiten acceder a derivados tetraoxigenados.

1. SÍNTESIS DE LABDANOS $6\alpha,7\alpha,8\alpha,9\alpha$ -TETRAOXIGENADOS

La posibilidad de disponer del diol **28** permitió realizar un estudio de oxidación del doble enlace del anillo B, con el fin de obtener compuestos tetraoxigenados.

La *cis*-hidroxilación de **28** con OsO₄¹⁶⁵ en presencia de NMO conduce después de dos días de reacción al tetraol **8** (Esquema 75). La presencia del Me-20 axial, imposibilita la oxidación por la cara β , por lo que todas las funciones oxigenadas del anillo B de este compuesto se encuentran en posición α . El desplazamiento del Me-20 prácticamente no varía al pasar de **28** ($\delta_{\text{Me-20}}$: 1.16 ppm) a **8** ($\delta_{\text{Me-20}}$: 1.15 ppm), lo que efectivamente está de acuerdo con la situación α de todas las funciones oxigenadas.



i) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/THF/H₂O, t.a., 2 días, (98%); ii) Ac₂O, py, t.a., 1 h, (77%).

Esquema 75

La acetilación con Ac₂O durante 1 hora conduce al monoacetilderivado **106**. Su espectro de RMN¹H se aprecia que únicamente se acetila el grupo hidroxilo secundario ecuatorial, pues se observa el desapantallamiento de H-6 (5.00 ppm, dd, $J = 10.1$ y 5.2 Hz). Esta transformación es interesante pues permite una fácil discriminación entre los grupos hidroxilos del anillo B.

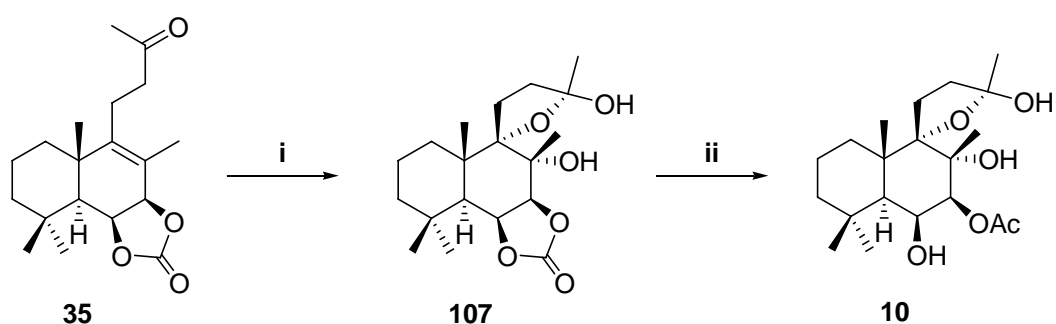
El anillo B de los compuestos **8** y **106** difiere del de forskolin en que las funciones oxigenadas de C-6 y C-7 se encuentran en posición α . Puesto que en capítulos anteriores se ha explicado la transformación de dioles α -*cis* en dioles β -*cis* estos compuestos pueden considerarse intermedios avanzados para la síntesis de forskolin.

¹⁶⁵ a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Pedrero, A. B.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1245; b) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996.

2. SÍNTESIS DE LABDANOS 6 β ,7 β ,8 α ,9 α -TETRAOXIGENADOS

De igual modo, la posibilidad de disponer de compuestos con doble enlace en el anillo B y funciones oxigenadas de C-6 y C-7 en posición β -*cis*, como **35** y **33**, permite realizar un estudio de oxidación del doble enlace, para obtener compuestos tetraoxigenados en el anillo B con una estereoquímica diferente a la obtenida anteriormente.

La reacción de *cis*-hidroxilación de la metilcetona **32** con OsO₄ en presencia de NMO conduce al tetrahidrofurano **107** (Esquema 76).



i) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/THF/H₂O, t.a., 2 días, (98%); ii) a) CH₂=CHMgBr, THF, -78°C/t.a., 2h; b) CH₃COCl, *N,N*-dimetilaniolina, t.a., 3 días, (92%).

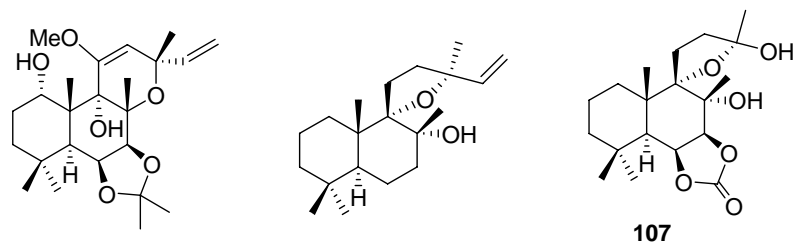
Esquema 76

En el estudio espectroscópico se aprecia inmediatamente, que además de la oxidación del doble enlace, ha tenido lugar la transformación de la cetona de la cadena lateral. Esta última forma un hemiacetal cíclico con uno de los hidroxilos generados en la reacción. La naturaleza furánica del nuevo ciclo formado se establece por comparación del espectro de RMN¹³C con los de derivados análogos encontrados en bibliografía¹⁶⁶ (Tabla 6). En la tabla 1 aparecen los desplazamientos de los carbonos cuaternarios unidos a oxígeno.

La formación de derivados furánicos frente a piránicos (en este caso grindelanos frente a óxidos de manoño) es un hecho descrito ampliamente en bibliografía.¹⁶⁷

¹⁶⁶ a) Hawiwara, H.; Takeuchi, F.; Kudou, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4619; b) Paquette, L. A.; Wang, H.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5352.

¹⁶⁷ Díez, D.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Romero, R. E.; Moreo, R. F.; Lumeras, W. *Synthesis* **2001**, 1013, y bibliografía citada.

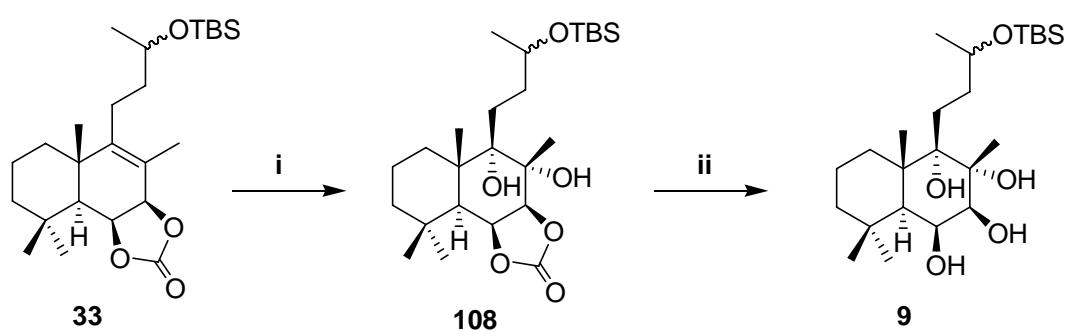


C-8	81.8	84.8	82.7
C-9	81.0	93.7	95.0
C-13	74.1	75.8	108.4

Tabla 6

Por reacción de **107** con bromuro de vinilmagnesio y posterior acetilación se obtiene el monoacetato **10** (Esquema 76). Dicho producto mantiene la agrupación hemiacetálica lo que pone de manifiesto su estabilidad. En este caso la acetilación también se produce con absoluta quimioselectividad en el hidroxilo ecuatorial de C-7 ($\delta_{\text{H-7}}$: 5.12 ppm, d, $J = 3.2$ Hz), tal como se observa en el espectro de RMN¹H.

El compuesto **10** es un análogo de forskolin ya que presenta el mismo anillo B que él, pero en la cadena lateral presenta un furano en lugar de un pirano. Para evitar esta ciclación se realiza la reacción de *cis*-hidroxilación en un sustrato que no presente carbonilo en la cadena lateral, como es el carbonato **33**.



i) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/THF/H₂O, t.a., 2 días, (98%); ii) LiAlH₄, Et₂O, t.a., 1 h, (86%).

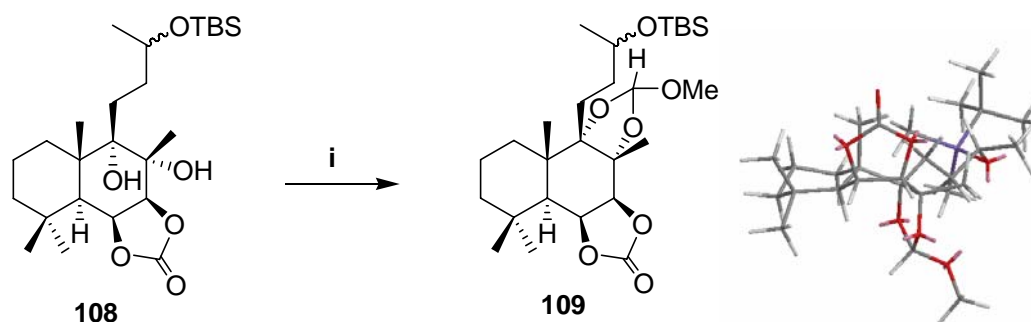
Esquema 77

La reacción de *cis*-hidroxilación de **33** conduce al α -diol **108** (Esquema 77) con excelente rendimiento. La reducción de **108** con LiAlH₄ proporciona el tetraol **9**. Los

compuestos **108** y **9** contienen cuatro funciones oxigenadas en el anillo B que presentan la misma estereoquímica que las funciones de forskolin en dicho anillo.

Una vez elaboradas las funciones del anillo B, es interesante disponer de un plan que permita bloquear los hidroxilos de dicho anillo para poder trabajar en la cadena lateral.

La reacción de **108** con trifosgeno sólo proporciona el producto de partida, y lo mismo ocurre por reacción con CH_3COCl en presencia de *N,N*-dimetilnilina. Sin embargo, la reacción de **108** con $\text{HC}(\text{OMe})_3$ ¹⁶⁸ en presencia de *p*-TsOH conduce a **109** (Esquema 78), compuesto en el que las funciones β de C-6 y C-7 están bloqueadas en forma de carbonato y las α de C-8 y C-9 forman un ortoformiato mixto.



i) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, *p*-TsOH, DCM, t.a., 20 min., (86%);

Esquema 78

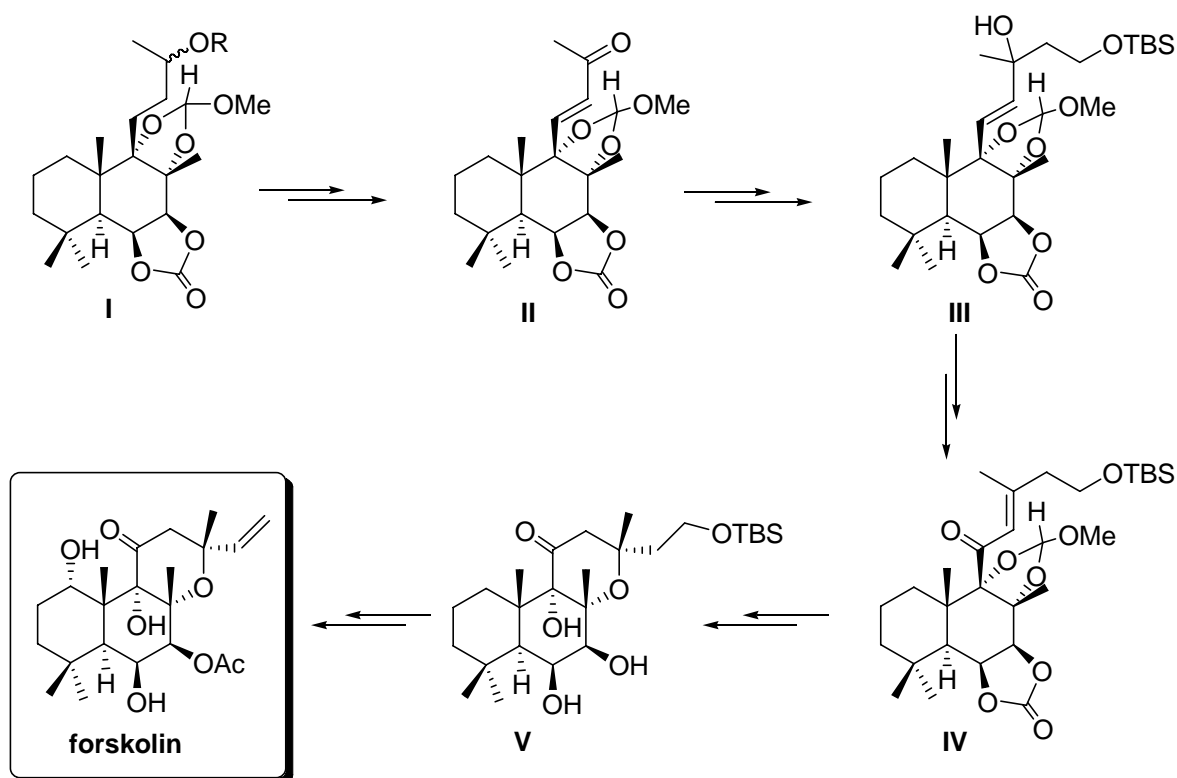
El compuesto **109** puede considerarse un intermedio muy valioso hacia la síntesis de forskolin pues presenta la misma estereoquímica que él en todos los centros del anillo B y además presenta todas las funciones oxigenadas de este anillo bloqueadas. Con dicho sustrato puede elaborarse una cadena lateral adecuada para después poder formar el óxido de manoílo presente en forskolin.

Para continuar la síntesis es necesario desbloquear el hidroxilo de la cadena lateral. Desafortunadamente, la reacción de **109** con TBAF conduce a productos de descomposición, por lo que puede ser necesario bloquear el hidroxilo de C-13 con un grupo diferente.

¹⁶⁸ Hashimoto, S.; Sakata, S.; Sonewaga, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670.

A partir de un compuesto análogo a **109** como **I** que posea el hidroxilo de C-13 bloqueado en forma de bencilderivado, se plantea para el futuro la síntesis de forskolin según el esquema 79.

En primer lugar se elabora la cetona α,β -insaturada en la cadena lateral **II** a partir de **I** por oxidación de Saegusa,¹⁶⁹ y por adición de un fragmento de dos carbonos se completa el esqueleto carbonado **III**. Después se instala la función carbonílica en C-11 por oxidación en la cadena obteniendo **IV**. Actualmente se conocen metodologías adecuadas para realizar el cierre crucial del anillo piránico mediante oxiselenaciones¹⁷⁰ desde intermedios tipo **IV** con los hidroxilos del anillo B desbloqueados.



Esquema 79

La elaboración de la olefina terminal en el intermedio **V**, seguida de la adecuación de grupos funcionales conduciría a 1-desoxiforskolin, desde el que se puede ensayar la oxigenación de C-1 mediante funcionalización a larga distancia desde un nitrito derivado instalado en C-11 y de este modo acceder a forskolin.

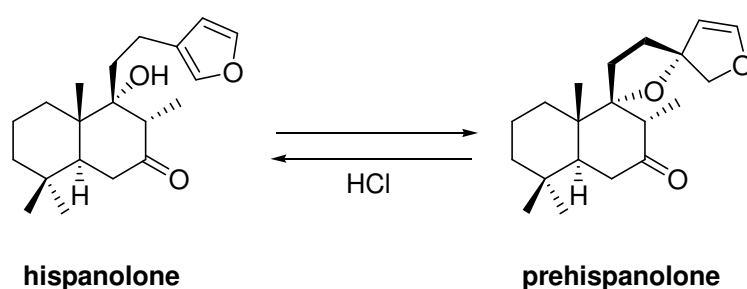
¹⁶⁹ a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011; b) Barrett, A. G. M.; Blaney, F.; Campbell, A. D.; Hamprecht, D.; Meyer, T.; White, A. J. P.; Witty, D.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2735.

¹⁷⁰ Hashimoto, S.; Sakata, S.; Sonewaga, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3670.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS:

*Síntesis de espirolabdanolidas 6,7-dioxigenadas:
leopersin D y 13-epi-leopersin D*

Los espirolabdanos forman un grupo relativamente numeroso de productos naturales que han sido aislados de plantas de la familia de las Lamiáceas, pero sorprendentemente hay muy pocos trabajos sobre la síntesis de dichos compuestos. El único ejemplo encontrado en bibliografía es la síntesis de prehispanolona comunicada por Wong y col.¹⁷¹ (Esquema 80). El espirolabdano prehispanolona resultó ser inestable en condiciones ácidas proporcionando el correspondiente furolabdano, hispanolona.^{171c}



Esquema 80

En este capítulo se describen las síntesis de las labdanolidas leopersin D **11** y 13-*epi*-leopersin D **12** a partir de esclareol (Figura 25), que constituyen el cuarto objetivo de este trabajo:

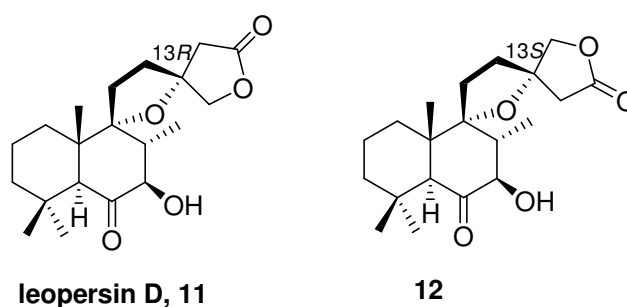
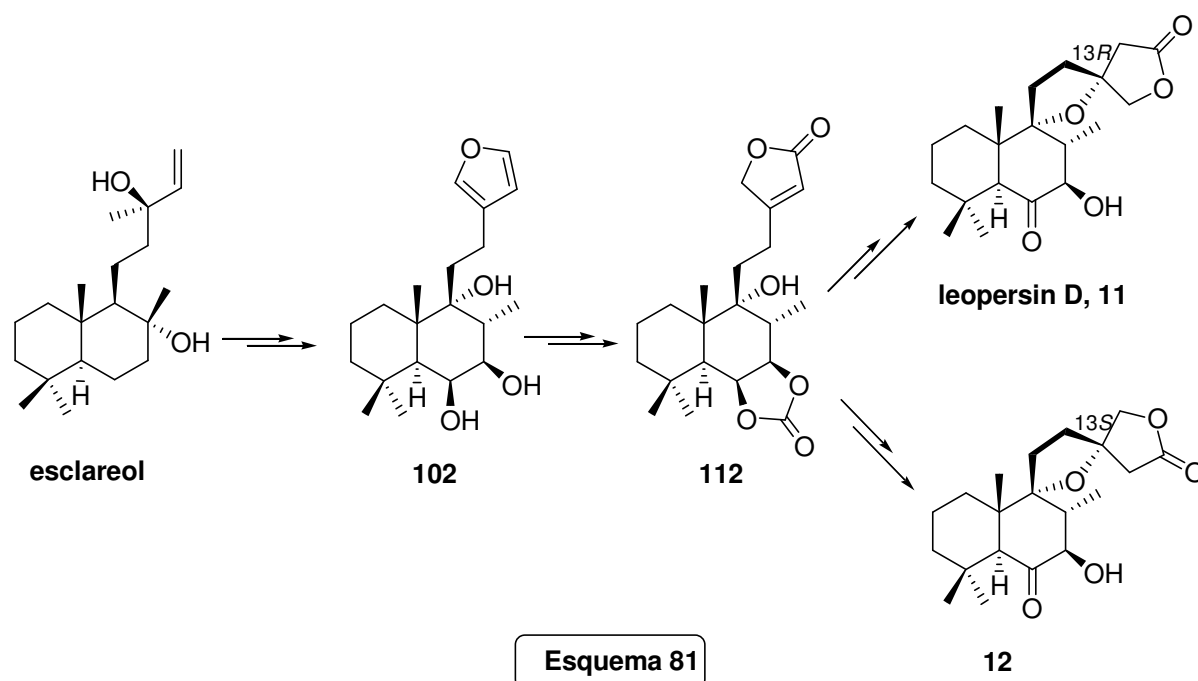


Figura 25

¹⁷¹ a) Wang, E. S.; Luo, B. S.; Mak, T. C. W.; Choy, Y. M.; Wong, H.N. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7404; b) Wang, E. S.; Choy, Y. M.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12137; c) Cheung, W. S.; Wong, N. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11001.

Estructuralmente, dichos compuestos son espirolabdanolidas que presentan un grupo dioxaespiro en C-9 y C-13 unido a la γ butenolida, y una agrupación α -hidroxicetona en el anillo B. La síntesis de estos compuestos se realiza desarrollando el plan sintético que aparece en el esquema 81.



A partir del triol **102** se obtiene la butenolida **112**, desde la que por reacción de oxo-Michael intramolecular y posterior adecuación del anillo B se accede a los productos objetivos.

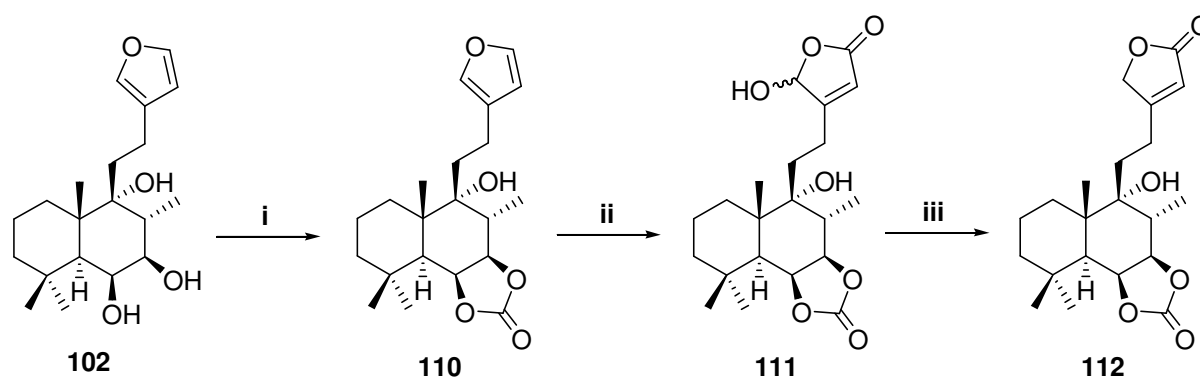
La discusión de la síntesis de las espirolabdanolidas **11** y **12** se realiza de acuerdo a los siguientes apartados:

- Obtención de **112**.
- Formación de las oxoespirolabdanolidas.
- Síntesis de **11** y **12**.

1. OBTENCIÓN DE 112

La lactona **112** es un intermedio clave para la síntesis de los productos naturales objetivo, **11** y **12**. A partir de ella se puede formar, a través de una reacción de Michael intramolecular, la oxoespirolabdanolida presente en estos compuestos.

La síntesis de la lactona **112** a partir de **102** requiere la protección del *cis*-diol del anillo B y la adecuación de la cadena lateral a través de una secuencia de reacciones de oxidación y reducción.



i) $(\text{CCl}_3)_2\text{CO}$, DCM, py, -78°C , 30 min., (100%); ii) $^1\text{O}_2$, Rosa de Bengala, DIPEA, DCM, -78°C , 12h, (95%); iii) NaBH_4 , EtOH, t.a., 20 min., (57%).

Esquema 82

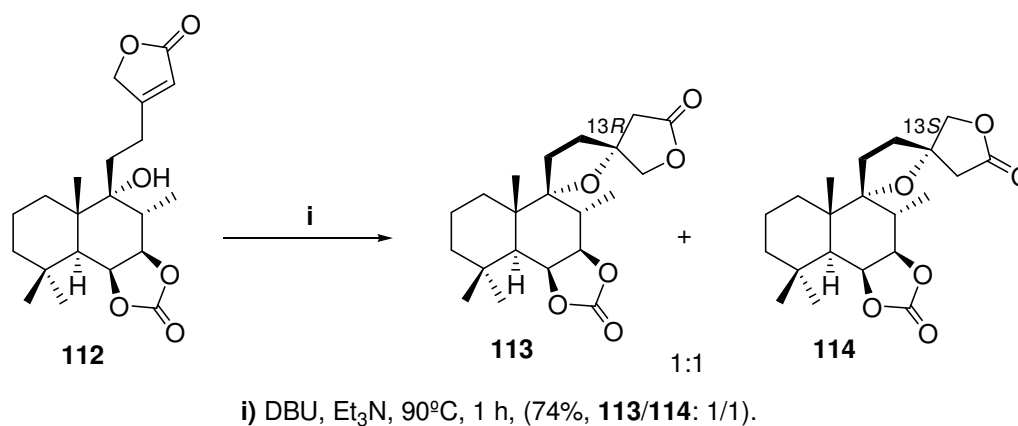
La reacción de **102** con trifosgeno conduce al furoderivado **110** (Esquema 82) y la oxidación de este último según la metodología de Faulkner proporciona la γ -hidroxibutenolida **111** con un 95% de rendimiento en los dos pasos. Finalmente la reducción de **111** con NaBH_4 proporciona la lactona deseada **112**.

2. FORMACIÓN DE LAS OXOESPIROLABDANOLIDAS

Las estructuras de los productos objetivo **11** y **12** difieren en la configuración de C-13 correspondiendo a **11** configuración $13R$ y a **12** $13S$. La estructura de dioxoespirobutenolida

presente en estos compuestos se pretende realizar mediante reacción de adición 1,4 del grupo hidroxilo instalado en C-9 al anillo de butenolida.

Dicha reacción puede ensayarse en diferentes condiciones. En primer lugar se decide utilizar bases, así la reacción de **112** con DBU¹ en Et₃N conduce a la mezcla de las espirolabdanolidas **113** y **114**, no separables por métodos cromatográficos normales (Esquema 83).



Esquema 83

La formación de la espirolabdanolida se pone de manifiesto por la desaparición tanto de la banda de OH en el espectro de IR como de la señal olefínica de H-14 en el espectro de RMN¹H, y la aparición en éste último de los sistemas AB de CH₂-14 y CH₂-16. Además en el espectro de RMN¹H se observa que los compuestos **113** y **114** están en proporción 1/1¹⁷² (Figura 26).

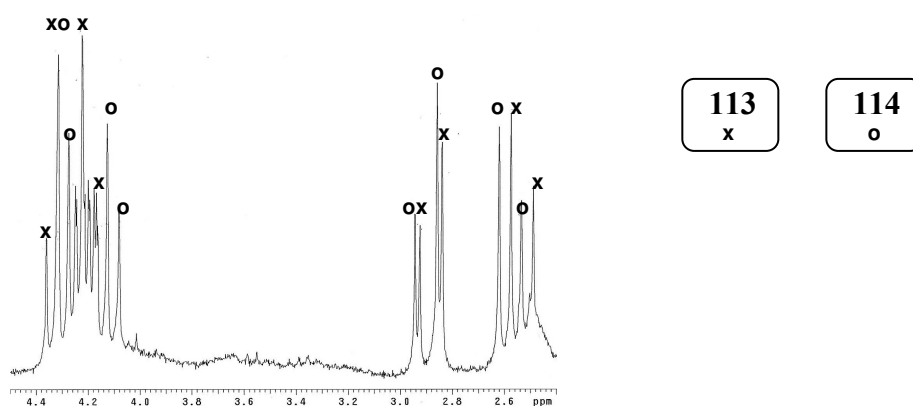
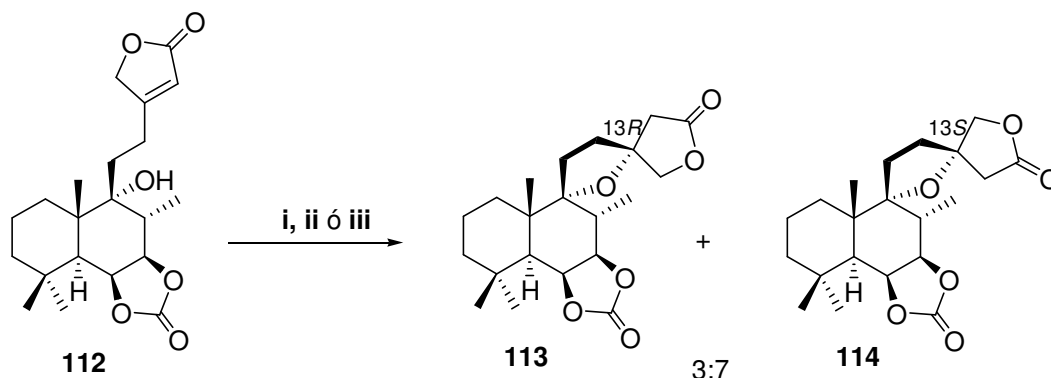


Figura 26

¹⁷² La asignación de las señales del espectro de **113** y **114** de la figura 26 sólo fue posible después de asignar las señales de los espectros de otras espirolabdanolidas separables que aparecen más adelante en la memoria.

Comprobada la viabilidad de la reacción de oxo-Michael, se decide ensayar la reacción en su modalidad asimétrica utilizando diferentes reactivos quirales, tanto ácidos como básicos.

En primer lugar se intenta el cierre asimétrico en medio ácido utilizando para ello el ácido quiral *R*-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato¹⁷³



- i) *R*-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato, tolueno, 80°C, 72h, (80%, **113/114**: 3/7);
 ii) *S*-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato, tolueno, 80°C, 82h, (83%, **113/114**: 3/7);
 iii) *S*-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, tolueno, 80°C, 22h, (79%, **113/114**: 3/7).

Esquema 84

Por reacción de **112** con el ácido *R*-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato se obtiene de nuevo la mezcla **113/114** (Esquema 84). Ahora bien, según se puede observar en el espectro de RMN¹H (Figura 27), en este caso la proporción de ambos compuestos **113/114** es (3:7).

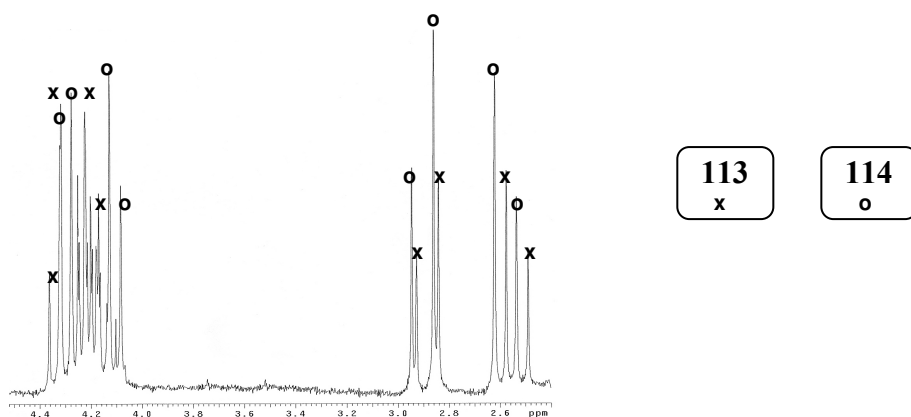


Figura 27

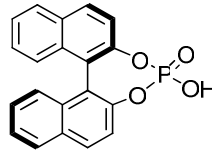
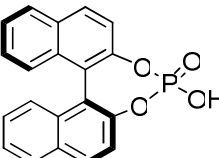
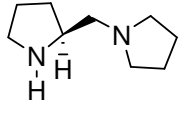
¹⁷³ Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.

Puesto que el compuesto que corresponde con la configuración del producto natural es el obtenido minoritariamente, se decide utilizar el ácido *S*-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato,² pero se obtiene la mezcla **113/114** en la misma proporción (3:7).

Debido a que el cierre asimétrico con ácidos quirales no proporciona los resultados deseados se decide probar con una base quiral.

Así cuando se utiliza la base *S*-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina se obtiene de nuevo la misma mezcla **113/114** en proporción (3:7).

Las condiciones utilizadas en la reacción de ciclación de **112**, así como los resultados obtenidos en cada uno de los casos aparecen recogidos en la tabla 7.

	Reactivo	113/114	Rendimiento (%)
1	DBU	1:1	74
2		3:7	80
3		3:7	83
4		3:7	79

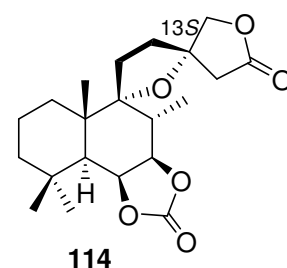
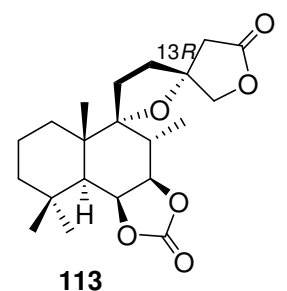


Tabla 7

De los resultados recogidos en la tabla 7 puede deducirse que la diferente proporción obtenida de **113/114** se debe a que el equilibrio termodinámico sólo se alcanza con DBU/Et₃N. Sin embargo, con los ácidos y la base quiral utilizada no se alcanza dicho equilibrio termodinámico, sino que se obtiene mayoritariamente el producto correspondiente a la adición en el conformero más estable de **112**.

Realizando un estudio sobre la conformación más estable de **112** con el soporte MM2 (Figura 28) y observando los modelos moleculares, parecen razonables los resultados obtenidos en la adición de Michael, ya que el conformelo más estable de **112** facilita la adición que conduce al isómero mayoritario 13*S*.

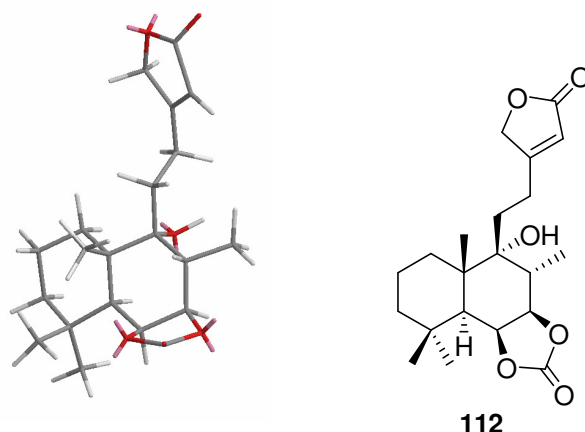
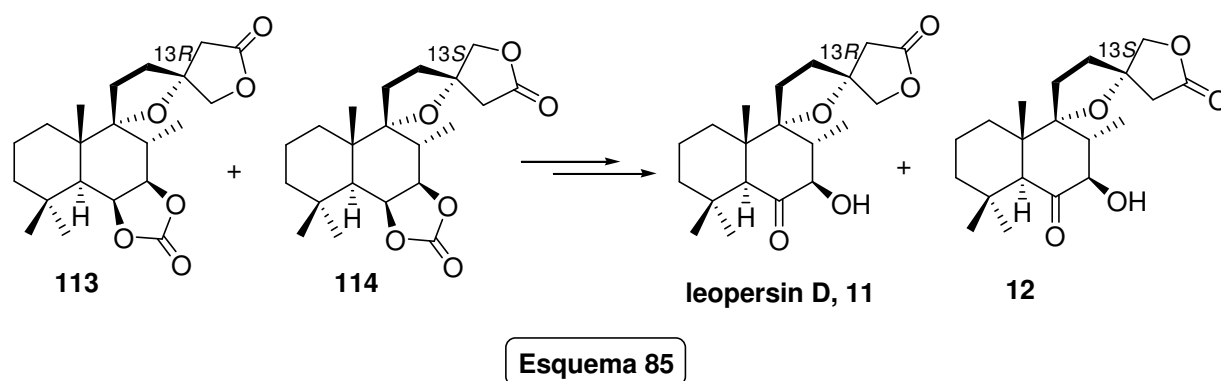


Figura 28

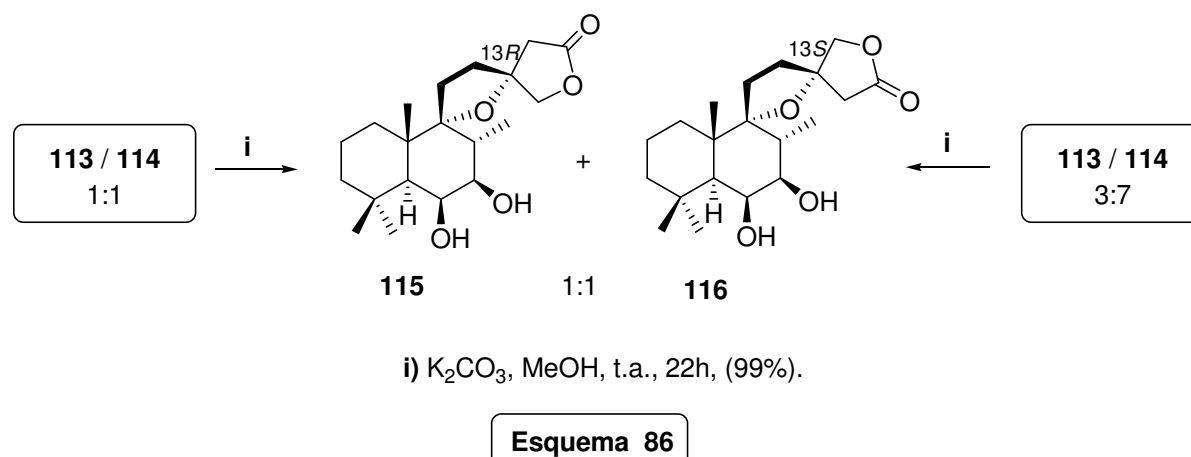
Puesto que los compuestos **113/114** no son separables y su síntesis asimétrica no fue posible se decide continuar la síntesis de los productos objetivo con la mezcla e intentar separarlos en pasos sucesivos.

3. SÍNTESIS DE 11 Y 12

Para llegar a los productos objetivo **11** y **12** (Esquema 85) es necesario adecuar las funciones del anillo B, para obtener la α -hidroxicetona que presenta el producto natural. Dicha α -hidroxicetona se puede obtener a partir de **113/114** desbloqueando el *cis* glicol del anillo B y oxidando selectivamente el hidroxilo de C-6.



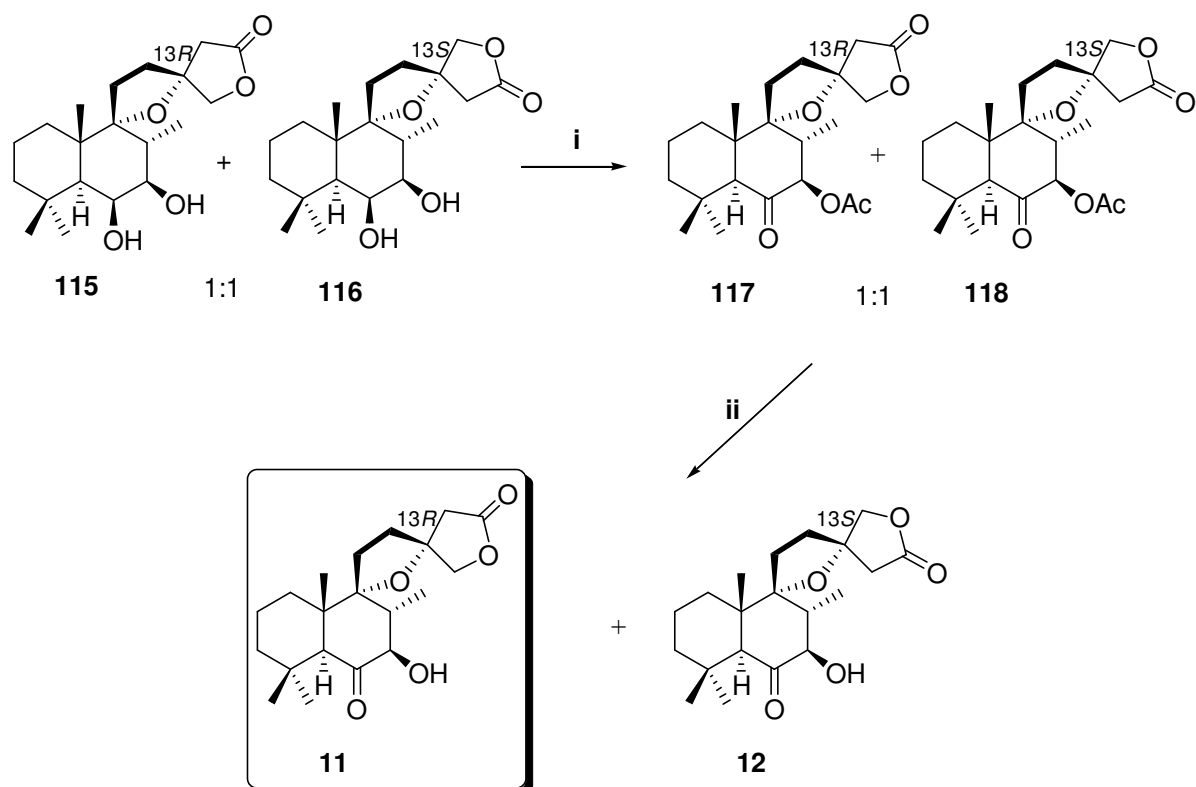
Para liberar el *cis*-glicol del anillo B de la mezcla **113/114** (1:1) se hidroliza con K_2CO_3 en MeOH, obteniendo cuantitativamente la mezcla **115/116** (1:1) que no pudo separarse en sus componentes (Esquema 86):



El resultado obtenido en la reacción de hidrólisis es el esperado, sin embargo, cuando dicha hidrólisis se realiza con la mezcla **113/114** (3:7) el resultado es sorprendente, pues se obtiene la misma mezcla **115/116** (1:1).

La mezcla **115/116** (1:1) aparece como consecuencia de la apertura y cierre en medio alcalino del oxoespiro derivado, llegando al equilibrio termodinámico de dichos compuestos.

Una vez liberados los hidroxilos de C-6 y C-7 para obtener **11** y **12** hay que oxidar selectivamente el hidroxilo de C-6. Para realizar esta oxidación primero se bloquea selectivamente C-7, después se oxida el hidroxilo de C-6 y por último se libera el grupo protector.



i) a) Ac_2O , py, t.a., 18 h; b) TPAP, NMO, Sieves, DCM, t.a., 4 h, (85%); ii) K_2CO_3 , MeOH, t.a., 90 min., (**11**, 47%; **12**, 47%).

Esquema 87

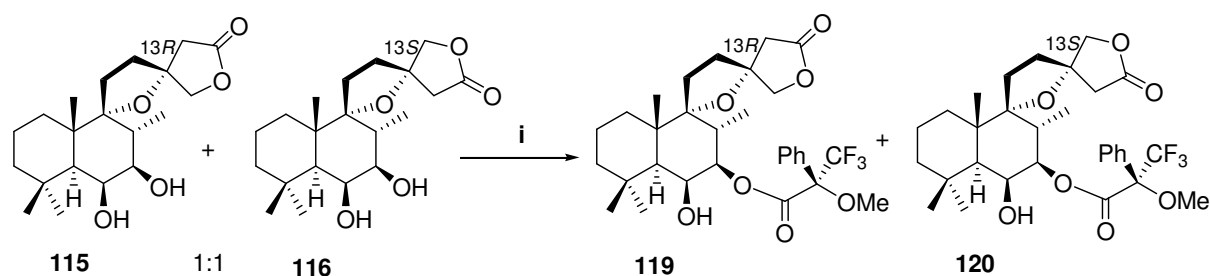
La acetilación de la mezcla **115/116** (1:1) seguida de la oxidación con TPAP proporciona la mezcla de α -acetoxicetonas **117/118** (1:1) (Esquema 87) que no se pudo resolver por cromatografía de columna.

La presencia en el espectro de IR de **117/118** de una banda a 1727 cm^{-1} pone de manifiesto la presencia de un carbonilo, y los singletes que aparece en el espectro de RMN^1H a 2,65 y 2,63 ppm corroboran que éste se encuentra en C-6.

Por último la hidrólisis de esta última mezcla proporciona una mezcla 1:1 de los hidroxycarbonilos **11** y **12**. Afortunadamente, estos compuestos pudieron ser separados por cuidadosa cromatografía de columna tal como se detalla más adelante.

Para tratar de resolver el problema de la separación de los epímeros de C-13 se decide utilizar un ácido más voluminosos como es el (*R*)-MTPA [(*R*)-C₆H₅C(OMe)(CF₃)COOH]¹⁷⁴ y probar la separación de dichos epímeros.

Por reacción de la mezcla **115/116** (1:1) con (*R*)-C₆H₅C(OMe)(CF₃)COOH en presencia de DCC y DMAP se obtiene la mezcla de compuestos **119/120** (Esquema 88).



i) (*R*)-C₆H₅C(OMe)(CF₃)COOH, DCC, DMAP, DCM, t.a., 16 h, (**119**, 39%; **120**, 42%).

Esquema 88

Afortunadamente estos compuestos son separables por cromatografía de columna. Las configuraciones de C-13 se establecieron por ROESY 2D. En **119** se observa el efecto nOe existente entre H-16 y Me-17, por lo que a éste le corresponde configuración 13*R*. En el experimento ROESY de **120** se observa efecto nOe entre H-14 y Me-17 por lo que a **120** se le asigna configuración 13*S* (figura 29).

El siguiente paso de la síntesis una vez esterificado el hidroxilo de C-7 y separados los epímeros de C-13 consiste en oxidar el hidroxilo de C-6.

¹⁷⁴ a) Ohtami, I.; Kusumi, T.; Pasman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092; b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; c) Ohtami, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **1995**, 513; d) Torre, M. C. de la; García, I.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 66; e) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569; f) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17

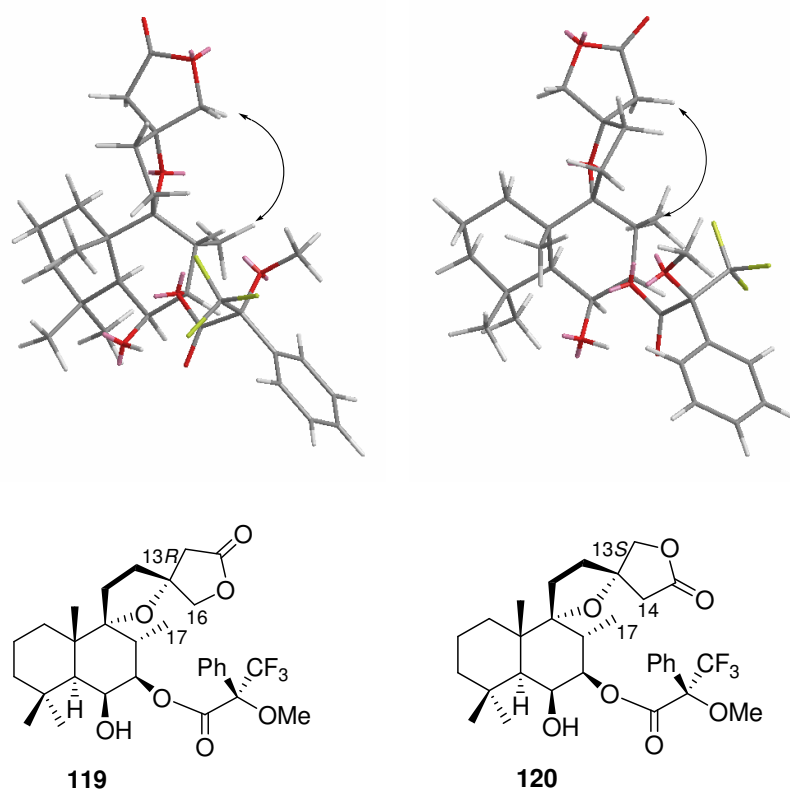
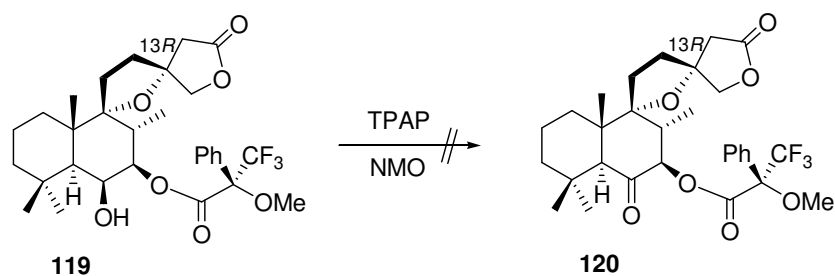


Figura 29

La reacción de oxidación de **120** con TPAP en las mismas condiciones que las utilizadas con los acetilderivados procedentes de la mezcla **115/116** proporciona únicamente el producto de partida (Esquema 89).

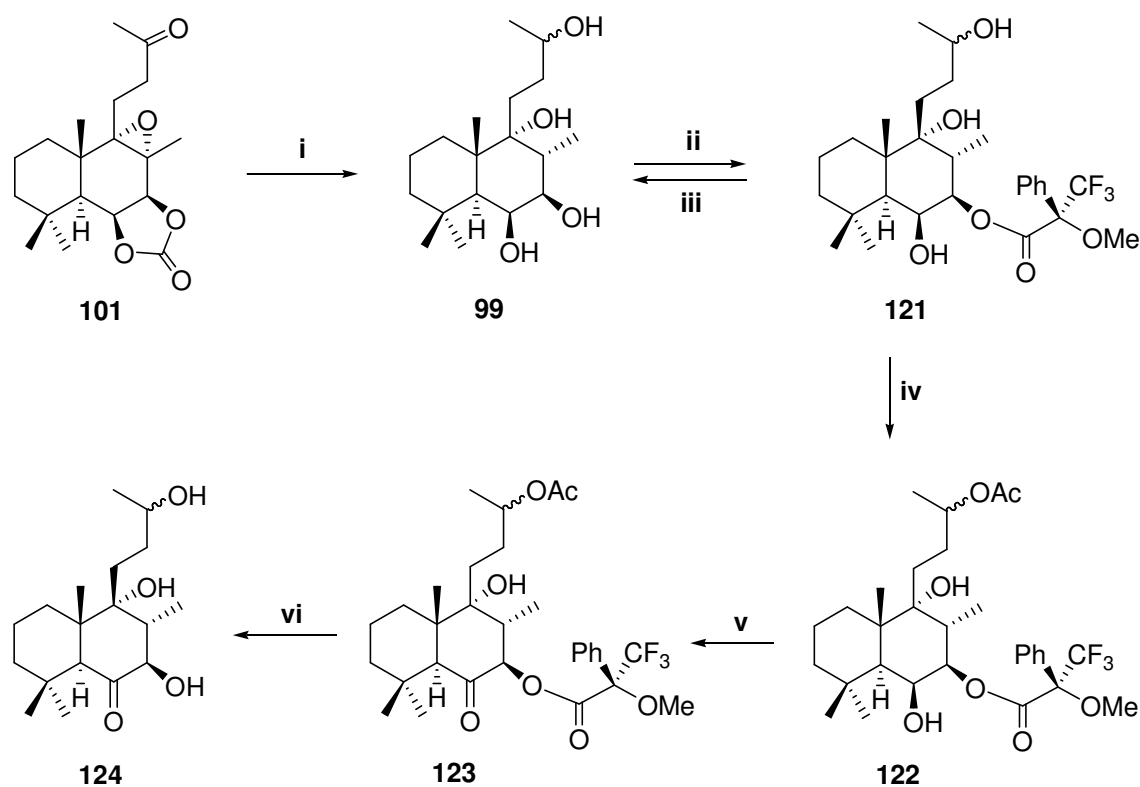


Esquema 89

Parece que la dificultad de la oxidación está relacionada con el gran volumen del grupo que esterifica el hidroxilo de C-7, por ello se hacen pruebas de oxidación en una molécula modelo.

En primer lugar se elabora el sustrato modelo **122** (Esquema 90) a partir de **101**, producto utilizado anteriormente en algunos ensayos.

La reducción de **101** con LiAlH_4 calentando a 50°C proporciona el tetraol **99**, producto en el que se ha producido la apertura *trans*-diaxial del epóxido en α . Por reacción de **99** con (*R*)-MTPA se esterifica el hidroxilo de C-7 obteniéndose **121**. Se realizan ensayos de desbloqueo del ester para comprobar que este grupo se puede liberar fácilmente, y así por hidrólisis de **121** en KOH/MeOH se recupera de nuevo **99** con excelente rendimiento. Por último la acetilación de **121** con Ac_2O en piridina proporciona **122**, sustrato en el que se prueba la oxidación.



i) LiAlH_4 , THF, 50°C , 4.5 días, (99%); **ii)** (*R*)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{OMe})(\text{CF}_3)\text{COOH}$, DCC, DMAP, DCM, t.a., 20 h, (**121**, 62%; **99**, 26%); **iii)** KOH , MeOH, t.a., 18h, (97%); **iv)** Ac_2O , py, t.a., 6 h, (100%); **v)** CrO_3 , py, DCM, 45°C , 1 h, (82%); **vi)** KOH , MeOH, t.a., 16 h, (100%).

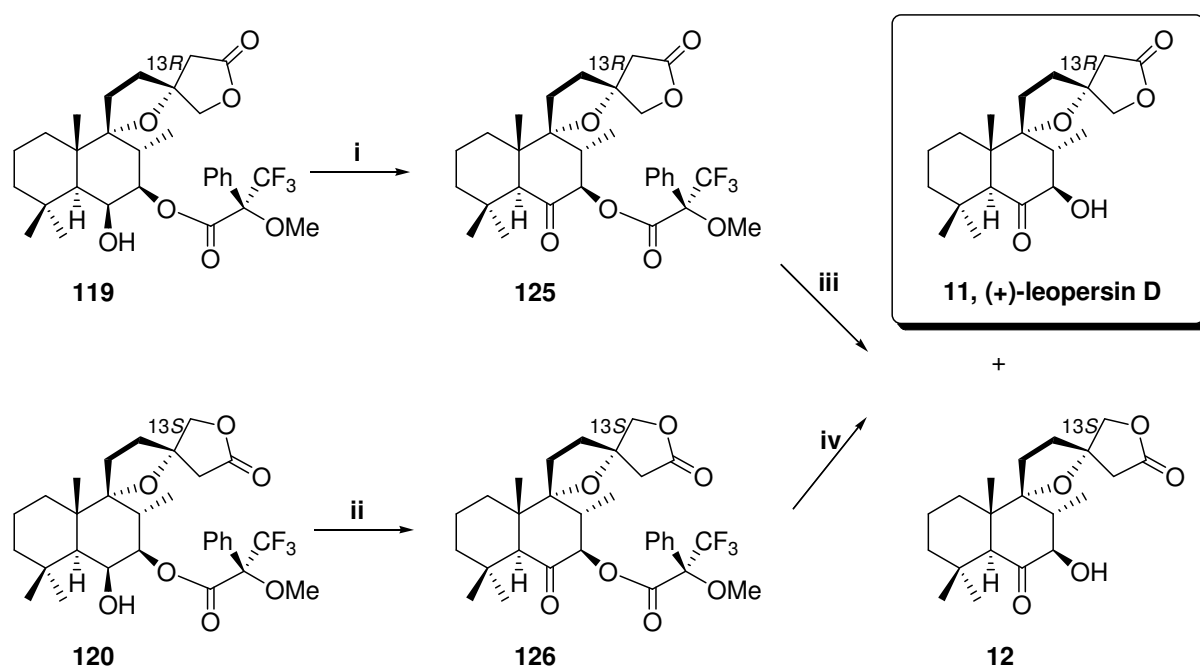
Esquema 90

La oxidación de **122** con CrO_3 en piridina¹⁷⁵ y DCM calentando a 45°C conduce a la cetona **123**. En el espectro de RMN^1H de **123** aparece H-5 como un singlete desapantallado a 2.97 ppm.

La reacción de **123** con KOH/MeOH proporciona cuantitativamente **124**, producto en el que se comprueba que se mantiene la configuración de C-7.

Una vez realizados los estudios de oxidación en C-6 e hidrólisis del ester de C-7 se aplican a **119** y **120**.

La oxidación de **119** con CrO_3 en piridina a 45°C proporciona **125** (Esquema 91), al igual que la oxidación de **120** en las mismas condiciones conduce a **126**.



i) CrO_3 , py, DCM, 45°C, 1h, (89%); ii) CrO_3 , py, DCM, 45°C, 1h, (81%); iii) KOH , MeOH , t.a., 15h, (99%); iv) KOH , MeOH , t.a., 15h, (99%).

Esquema 91

Para nuestra sorpresa la hidrólisis tanto de **125** como de **126** con KOH/MeOH conducen a la misma mezcla **11/12** (1:1). El único modo de explicar este hecho es que durante la reacción de hidrólisis se produce una reacción de retro-Michael seguida de la correspondiente

¹⁷⁵ Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem* **1970**, *35*, 4000.

ciclación de Michael en la que reaccionan ambos conforméros de la cadena abierta, generando la mezcla de epímeros en C-13.

Afortunadamente, tal como se indicó anteriormente **11** y **12** se separan por cromatografía de columna utilizando DCM y Et₂O como eluyentes.

Las propiedades espectroscópicas de **11** y **12** confirman las estructuras de estos compuestos que aparecen en el esquema 91. Los espectros de RMN¹H de cada uno de ellos confirman que el hidroxilo de C-7 ocupa en cada caso la posición ecuatorial más estable.

La configuración de C-13 se determinó por experimentos ROESY. En la espirolabdanolida **11** se observa nOe entre H-16 y Me-17, por lo que a este compuesto le corresponde configuración 13*R*, mientras que en **12** el nOe observado es entre H-14 y Me-17, por lo que su configuración 13*S* (Figura 30).

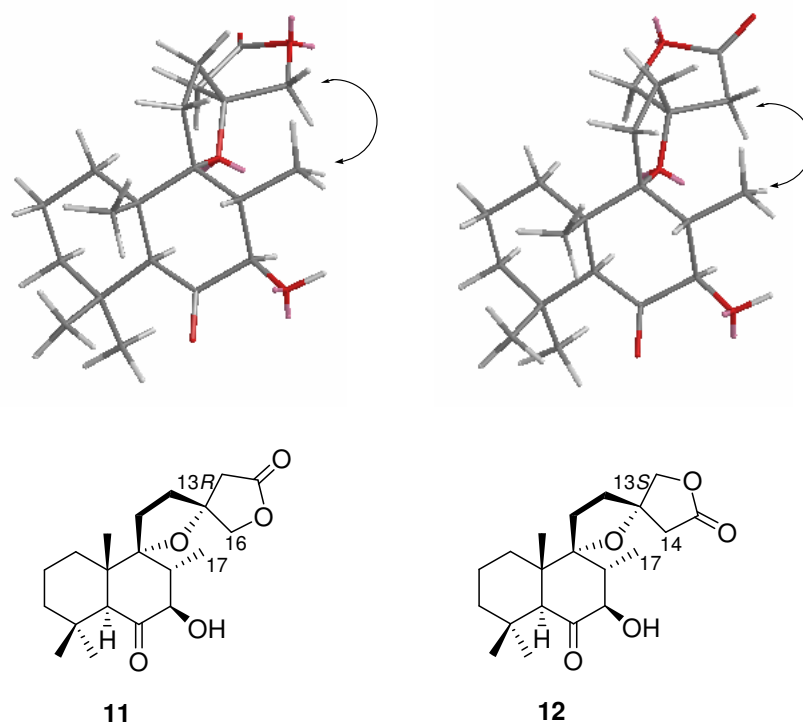


Figura 30

Las propiedades físicas de **11** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +25.4$ (*c* 0.14, CHCl₃) coinciden con las del producto natural leopersin D $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.3$ (*c* 0.18, CHCl₃), aislado de *Leonorus persicus*¹⁷⁶ por lo que se ha corroborado su estructura y se ha establecido la configuración absoluta del producto natural.

¹⁷⁶ Tasdermir, D.; Wright, A. D.; Sticher, O.; Calis, I. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 131.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS:

Pruebas de actividad

Los compuestos que aparecen en la figura 31 fueron sometidos a pruebas de actividad frente a diferentes líneas tumorales humanas: HL-60 (leucemia mieloide aguda), HeLa (carcinoma de cérvix), A549 (carcinoma de pulmón) y HT-29 (carcinoma de colon).

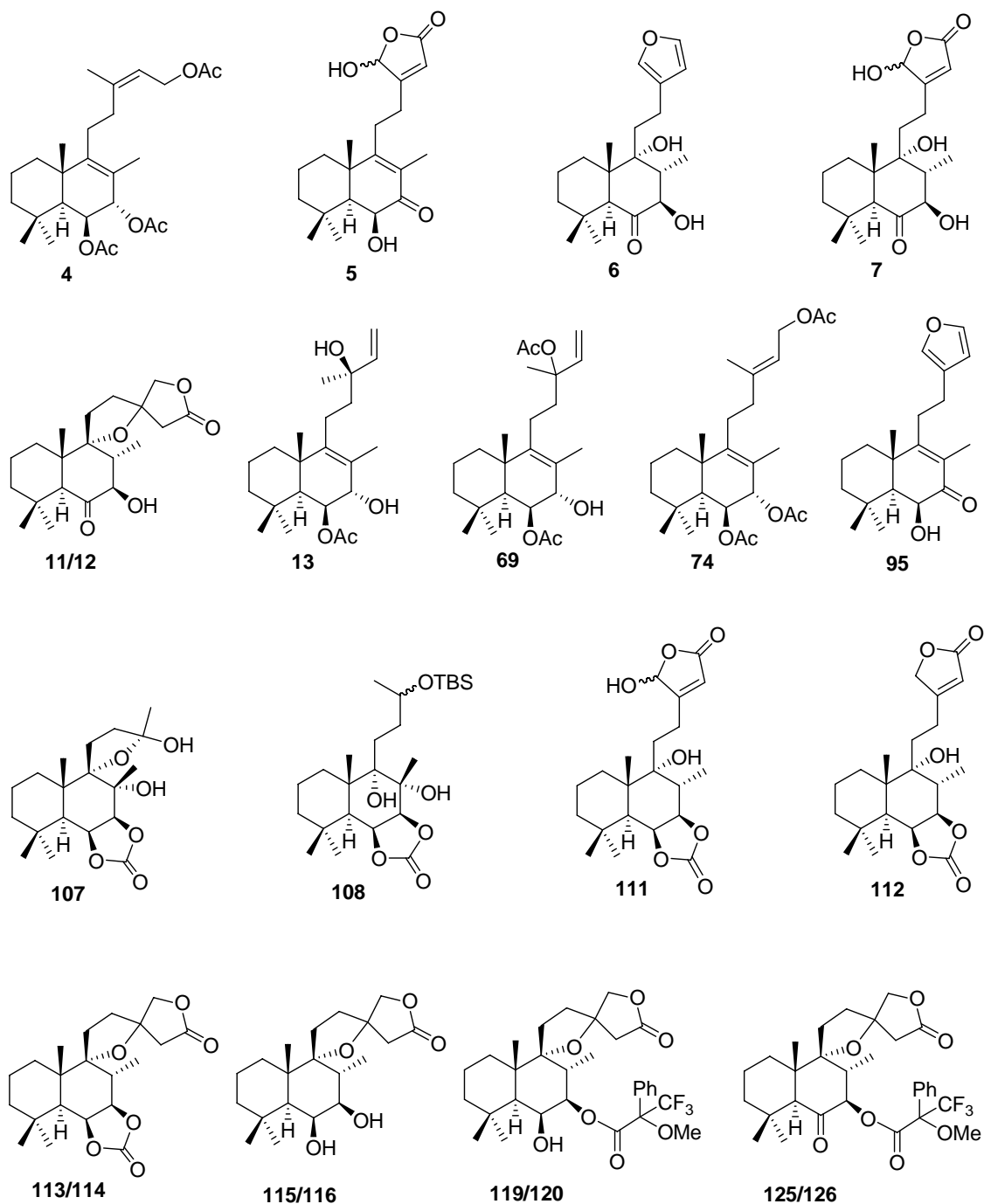


Figura 31

La actividad antitumoral *in vitro* de los labdanos 6,7-dioxigenados **4**, **5**, **13**, **69**, **74**, **95**, labdanos 6,7,9-trioxigenados **6**, **7**, **111**, **112**, labdanos 6,7,8,9-tetraoxigenados **107**, **108** y las espirolabdanolidas 6,7-oxigenadas **11/12**, **113/114**, **115/116**, **119/120** y **125/126** fue determinada mediante medida de su capacidad citotóxica y citoestática frente a varias líneas celulares tumorales humanas (HL-60, HeLa, A549 y HT-29) por ensayos XTT (actividad mitocondrial) en los que se determina la actividad metabólica de las células viables. Las células fueron incubadas utilizando medios de cultivo RPMI-1640 para HL-60 y DMEM para HeLa, A549 y HT-29, conteniendo un 10% de suero fetal bovino en ausencia y presencia de los compuestos indicados en un rango de concentraciones de 10^{-4} a 10^{-8} M en una placa de 96 pocillos, dejándolas un periodo de incubación de 72 h a 37°C en una atmósfera de aire/CO₂ (19/1) humidificada. Las medidas se realizaron por triplicado, determinándose los valores de IC₅₀ (concentración del compuesto requerida para causar el 50% de inhibición en la proliferación celular con respecto a los cultivos de control no infectados). Los datos indicados son valores medios ± S.E. de tres determinaciones independientes.¹⁷⁷

Compuesto	IC ₅₀ (10 ⁻⁵ M)			
	HeLa	A549	HT-29	HL-60
4	> 10	> 10	> 10	3.1 ± 0.1
5	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.2	3.0 ± 0.2	2.8 ± 0.1
6	3.1 ± 0.1	> 10	> 10	2.9 ± 0.2
7	> 10	> 10	> 10	3.1 ± 0.1
11/12	> 10	> 10	> 10	> 10
13	3.1 ± 0.1	> 10	> 10	3.1 ± 0.3
69	3.0 ± 0.1	> 10	> 10	3.2 ± 0.1
74	2.0 ± 0.3	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	2.9 ± 0.1
95	> 10	> 10	> 10	2.2 ± 0.1
107	3.2 ± 0.1	> 10	3.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1
108	0.6 ± 0.1	2.8 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.2 ± 0.1
111	1.7 ± 0.1	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1
112	> 10	> 10	> 10	2.3 ± 0.1
113/114	> 10	> 10	> 10	1.8 ± 0.1
115/116	> 10	> 10	> 10	> 10
119/120	> 10	> 10	> 10	> 10
125/126	> 10	> 10	> 10	> 10

Tabla 8. Inhibición de la proliferación de líneas celulares tumorales humanas.

¹⁷⁷ TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5965; b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743.

A la vista de los resultados de inhibición obtenidos con estos compuestos, mostrados en la tabla 8, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- De los compuestos 6,7-dioxigenados analizados, la γ -hidroxibutenolida **5** y el triacetato **74** son los que presentan mayor actividad para la inhibición de la proliferación de las líneas celulares tumorales estudiadas. Los compuestos **4**, **13**, **69** y **95** sólo son ligeramente activos para la inhibición de las líneas tumorales HeLa y/o HL-60.

- Entre los compuestos 6,7,9-trioxigenados, la γ -hidroxibutenolida **111** es activa frente a todas las líneas celulares estudiadas. En cambio, el compuesto **6** es activo frente a las líneas celulares HeLa y HL-60, y los compuestos **7** y **112** solamente son activos frente a ésta última línea de leucemia mieloide aguda.

- Los compuestos 6,7,8,9-tetraoxigenados **107** y **108** son los más activos de los aquí estudiados, encontrando los valores de IC₅₀ más bajos cuando los hidroxilos de C-8 y C-9 se encuentran libres. Es de destacar que ambos compuestos presentan un anillo B similar al de forskolin.

- En el grupo de las espirolabdanolidas se encuentra que solamente **113/114** es ligeramente activa frente a la línea celular HL-60. Todos los demás compuestos de este grupo son inactivos.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL:

Técnicas generales

1. INSTRUMENTACIÓN

Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241 (Figura 32), 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 32

Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) (Figura 33) y están sin corregir.



Figura 33

Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Figura 34) en película capilar sobre cristales de NaCl.



Figura 34

Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Figura 35) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Figura 36), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



Figura 35

Los espectros se realizaron en CDCl_3 como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual CHCl_3 (7.26 ppm en ^1H y 77.0 ppm en ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.



Figura 36

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, CH₂ y CH₃ utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135°.

nOe (nuclear Overhauser effect)

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

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

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

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes cada uno. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{H,C} = 145$ Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en ¹³C 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 (¹H) y una función sinusoidal en F1 (¹³C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/pt en F2 y 45.2 Hz/pt en F1.

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa

en función de la constante de acoplamiento $^1J_{H,C} = 145$ Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución [función $^1J_{H,C}$ cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4.5 Hz)] antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada uno.

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

COSY (COrrrelation SpectroscopY)

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

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

Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 de alta resolución capaz de llevar a cabo experimentos de impacto electrónico, ionización química y F.A.B. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm (Figura 37).

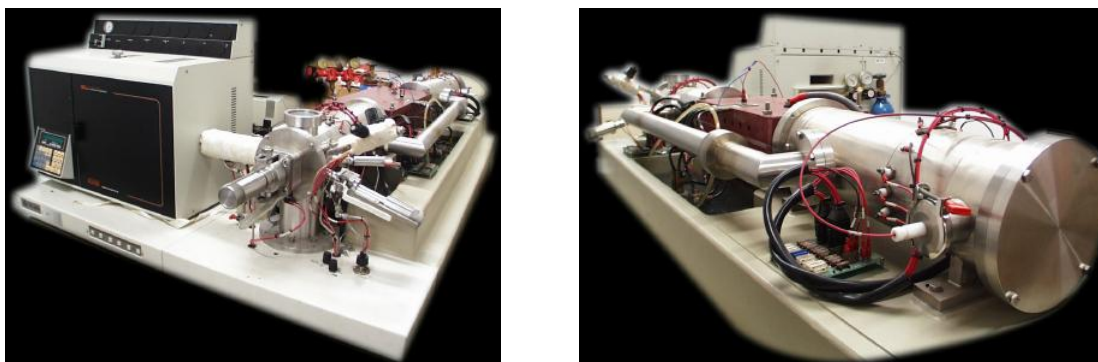


Figura 37

Difracción de Rayos-X

La determinación de estructuras cristalinas se ha realizado mediante la utilización de un equipo de difracción de Rayos X en monocristal SEIFERT XRD 3003 SC (Figura 38). El equipo lleva adaptado un dispositivo de baja temperatura OXFORD CRYOSYSTEMS que utiliza flujo de nitrógeno para mantener el cristal a una temperatura controlada. El operar a baja temperatura disminuye la agitación térmica de los átomos, con lo que se determinan con mayor precisión sus propiedades y se evitan fenómenos de desnaturalización, deshidratación, etc...

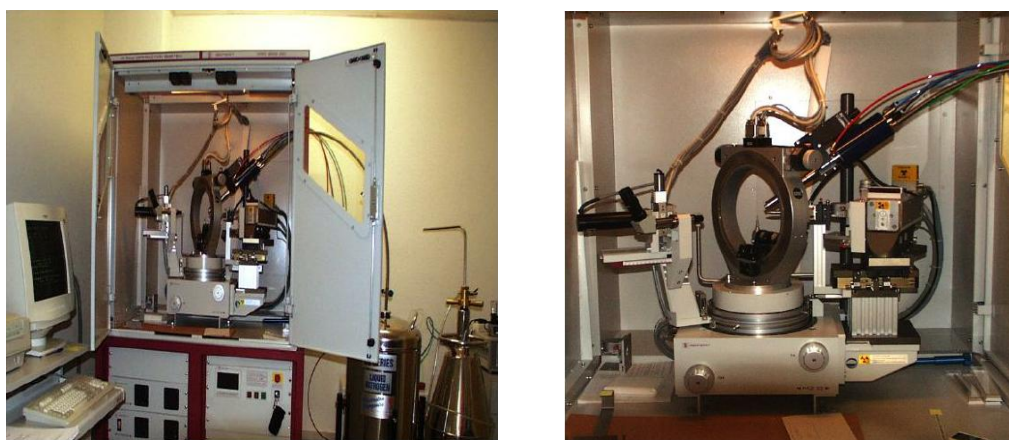


Figura 38

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS

Cromatografía en capa fina (CCF)

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F₂₅₄). Para su revelado se utilizaron disoluciones de molibdato amónico en H₂SO₄/H₂O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.

Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\lambda = 336 \text{ nm}$ antes de ser reveladas.

Cromatografía en columna (CC)

Se realizó en columna de vidrio, empaquetando con sílica gel Merck-60. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: 0.200-0.063 mm, llamada sílica gel normal y la que tiene un tamaño de partícula de 0.063-0.040 mm, llamada sílica gel flash que

necesita la aplicación de presión adicional. La relación usada va desde 20 g a 100 g de sílica gel por gramo de sustancia.

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

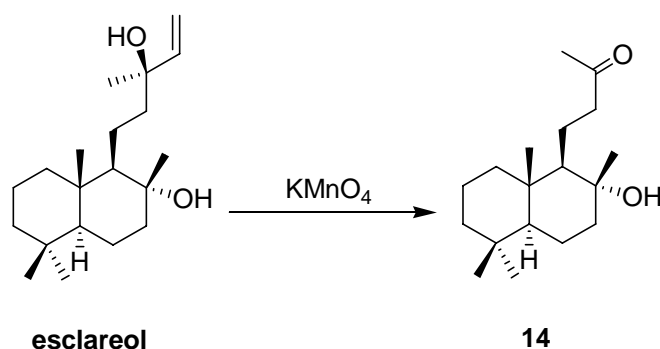
3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

- Acetato de etilo (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl₂.
- Acetona (Me₂CO): Se somete a ebullición sobre KMnO₄ y se destila.
- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-ClC₆H₄CO₂H): Se lava con disolución tampón de Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Anhídrido acético (Ac₂O): Se destila a partir del producto comercial.
- Benceno (C₆H₆): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de Ar. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl₃): Se destila y se almacena con P₂O₅.
- Diclorometano (CH₂Cl₂): Se destila sobre CaH₂ bajo atmósfera de Ar.
- Diisopropilamina (*i*-Pr₂NH): Se destila y almacena con KOH.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe₂): Se destila sobre CaH₂, bajo atmósfera de Ar y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter (Et₂O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C₆H₁₂): Se destila y almacena con CaCl₂ o Na.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina (C₅H₅N): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano (C₄H₈O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et₃N): Se somete a ebullición sobre CaH₂, se destila y almacena con KOH.

PARTE EXPERIMENTAL:

Síntesis de labdanos 6,7-dioxigenados

Oxidación de esclareol con KMnO_4 : 14

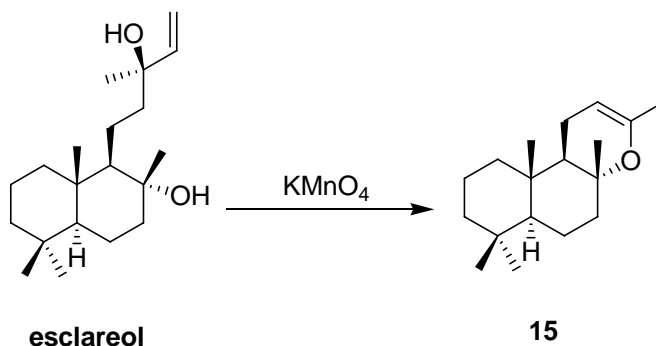


A una disolución de esclareol (4.00 g, 13.0 mmol) en Me_2CO (100 mL, destilada sobre KMnO_4), se añade KMnO_4 (7.48 g, 47.3 mmol) y MgSO_4 (6.35 g, 52.7 mmol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se añaden 15 mL de isopropanol y se deja agitando 30 min. más. Se filtra sobre florisil y celita, lavando con abundante Me_2CO y AcOEt. Después de evaporar el disolvente se obtiene **14** (2.94 g, 81%).

8 α -Hidroxi-14,15-dinor-labdan-13-ona (**14**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.48; $[\alpha]_D^{22} = +6.7$ (c 1.0, CHCl_3); **P.F.**: 38-40°C; **IR** (película, cm^{-1}) 3448, 1701, 1458, 1388; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2.75-2.58 (2H, m, H-12), 2.13 (3H, s, Me-16), 1.90-0.85 (14H, m), 1.14 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, s, Me-19); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 210.6 (C-13), 73.8 (C-8), 60.9 (C-9), 56.6 (C-5), 46.3 (C-12), 44.8 (C-7), 42.1 (C-3), 40.2 (C-1), 39.2 (C-10), 33.4 (C-4), 33.4 (C-18), 29.6 (C-16), 24.2 (C-17), 21.5 (C-19), 20.6 (C-6), 19.0 (C-11), 18.5 (C-2), 15.2 (C-20); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$: 303.2294; observado: 303.2281.

Oxidación de esclareol con KMnO_4 : 15

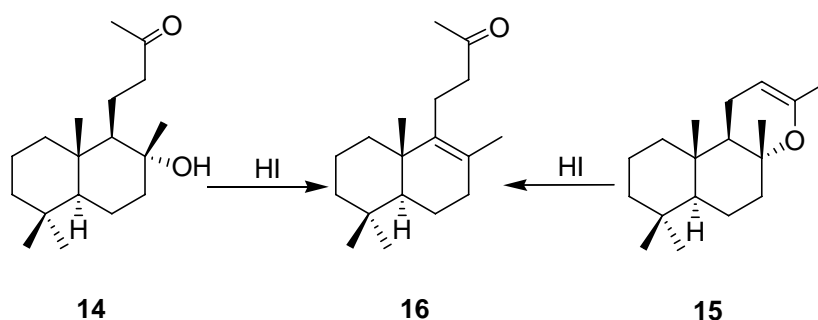


A una disolución de esclareol (4.00 g, 13.0 mmol) en Me₂CO (100 mL, destilados sobre KMnO₄), a 0°C, se añade KMnO₄ (7.48 g, 47.3 mmol) y MgSO₄ (6.35 g, 52.7 mmol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se añaden 4 mL de isopropanol y se deja agitando 30 min. más. Se filtra sobre gel de sílice, lavando con abundante Me₂CO y AcOEt. Después de evaporar el disolvente se obtiene **15** (2.79 g, 82%).

8 α ,13-Epoxi-14,15-dinor-labd-12-eno (15):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.87 ; **[α]_D²²** = -2.4 (*c* 0.97, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1683, 1449, 1378, 1327, 1265, 1179, 1123, 1083; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 4.48-4.41 (1H, m, H-12), 2.15-0.7 (14H, m), 1.69 (3H, s, Me-16), 1.15 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.81 (6H, s, Me-19 y Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 147.9 (C-13), 94.4 (C-12), 76.2 (C-8), 56.3 (C-9), 52.6 (C-5), 42.1 (C-7), 41.2 (C-3), 39.5 (C-1), 36.8 (C-10), 33.2 (C-4), 32.5 (C-18), 21.6 (C-19), 20.4 (C-17), 20.2 (C-16), 19.9 (C-6), 18.7 (C-2), 18.4 (C-11), 15.0 (C-20); **E.M.I.E.** (70 eV) m/e (%): 263 (M+H⁺, 5), 262 (M⁺, 20), 244 (8), 229 (15), 191 (23), 109 (80), 55 (100); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₃₀ONa: 262.2296; observado: 262.2305.

Reacción de 14 y 15 con HI: 16



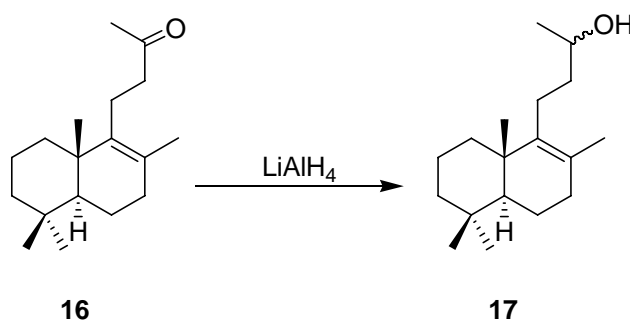
A una disolución de **14** (6.28 g, 22.4 mmol) en C₆H₆ (335 mL, disolución 6.7 10⁻²M), se añade HI (0.44 mL de HI al 57%, disolución 10⁻²M en HI). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 72 h. Después se añaden 40 mL de NaHCO₃ al 6%, se extrae con Et₂O, se lava con NaHCO₃ al 6%, NaHSO₃ al 10% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **16** (4,78 g, 82%).

A una disolución de **15** (2.73 g, 10.4 mmol) en C₆H₆ (155 mL, disolución 6.7·10⁻²M), se añade HI, (0.10 mL de HI al 57%, disolución 0.5·10⁻²M en HI). Se mantiene la reacción agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Después se añaden 20 mL de NaHCO₃ al 6%, se extrae con C₆H₆, se lava con NaHCO₃ al 6%, NaHSO₃ al 10% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **16** (1.90 g, 70%).

14,15-Dinor-labd-8-en-13-ona (16):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.82; **[α]_D²²** = +68.2 (*c* 1.40, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1719, 1459, 1363, 1159; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 2.60-0.80 (13H, m), 2.49 (2H, dd, *J* = 9.0 y 6.0 Hz, H-12), 2.14 (3H, s, Me-16), 1.54 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 208.3 (C-13), 139.5 (C-9), 126.5 (C-8), 52.0 (C-5), 44.6 (C-12), 41.8 (C-3), 39.1 (C-1), 37.0 (C-10), 33.7 (C-7), 33.3 (C-18), 33.2 (C-19), 32.2 (C-4), 29.6 (C-16), 21.6 (C-11), 20.2 (C-17), 19.3 (C-20), 19.1 (C-6), 19.0 (C-2); **E.M.A.R., I.E.:** (70 eV) m/e (%): 262 (M⁺, 10), 244 (12), 229 (30), 189 (30), 43 (100).

Reducción de 16 con LiAlH₄: 17

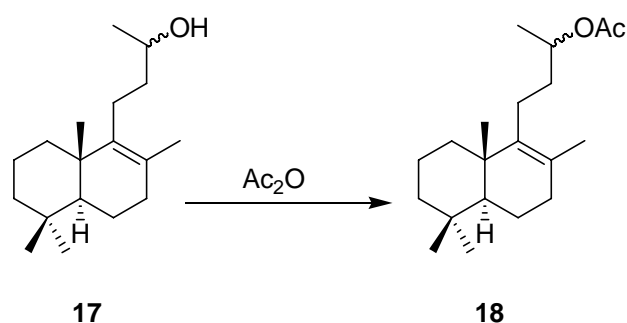


A una disolución de **16** (4.37 g, 16.68 mmol) en Et₂O (145 mL) enfriada a 0°C, se añade LiAlH₄ (0.94 g, 24.87 mmol). Se deja a temperatura ambiente durante 1 h, después se vuelve a enfriar, se añade lentamente AcOEt saturado de H₂O y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **17** (4.36 g, 99%).

14,15-Dinor-labd-8-en-13R/S-ol (17):

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.15; $[\alpha]_D^{22} = +61.8$ (c 1.17, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3346, 1460, 1387, 1374, 1118; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) 3.70 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (15H, m), 1.48 (3H, s, Me-17), 1.12 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, s, Me-18), 0.74 (3H, s, Me-19); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 140.4 (C-9), 126.0 (C-8), 69.0 (C-13), 52.1 (C-5), 42.0 (C-3), 40.2 (C-12), 39.2 (C-10), 37.3 (C-1), 33.8 (C-7), 33.4 (C-4), 33.4 (C-18), 24.3 (C-11), 23.6 (C-16), 21.9 (C-19), 20.3 (C-17), 19.7 (C-20), 19.3 (C-6), 19.2 (C-2); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{ONa}$: 287.2146; observado: 287.2151.

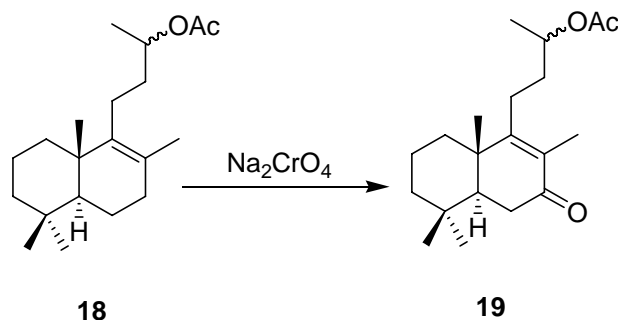
Acetilación de 17: 18



A una disolución de **17** (8.80 g, 33.3 mmol) en piridina (13 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (18.5 mL). Pasadas 6 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **18** (9.92 g, 98%).

Acetato de 14,15-dinor-labd-8-en-13R/S-ilo (18):

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.51; $[\alpha]_D^{22} = +54.9$ (c 1.41, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1739, 1458, 1372, 1241; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 4.87-4.81 (1H, m, H-13), 2.10-0.70 (15H, m), 2.03 (3H, s, MeCOO), 1.55 (3H, s, Me-17), 1.21 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 0.92 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 170.9 (MeCOO), 140.1 (C-9), 126.2 (C-8), 71.7 (C-13), 52.1 (C-5), 42.0 (C-3), 39.2 (C-10), 37.2 (C-1), 36.8 (C-12), 33.8 (C-7), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 23.7 (C-11), 21.9 (C-19), 21.6 (MeCOO), 20.3 (C-17), 19.9 (C-16), 19.6 (C-20), 19.3 (C-2), 19.3 (C-6); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$: 329.3241; observado: 329.3249.

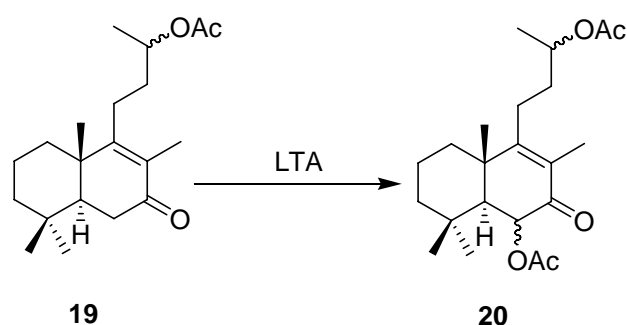
Oxidación de 18 con Na₂CrO₄: 19

A una disolución de **18** (5.34 g, 17.4 mmol) en C₆H₆ (110 mL) se añade Ac₂O (50 mL), AcOH glacial (50 mL), Na₂CrO₄ (12,44 g, 76.8 mmol) y NaOAc (7.54 g, 92.3 mmol). Se calienta a 60°C durante 5 h. y después se añade hielo y se deja agitando 30 min. Se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **19** (3.91 g, 71%).

13R/S-Acetoxi-14,15-dinor-labd-8-en-7-ona (19):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.37; **Espectro de U.V.:** 249 nm (ε= 12000); [α]_D²² = +48.2 (c 1.03, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1737, 1663, 1374, 1242; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.95-4.87 (1H, m, H-13), 2.60-0.80 (13H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.75 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, d, J = 6.2 Hz, Me-16), 1.08 (3H, s, Me-20), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-19); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (C-7), 170.5 (MeCOO), 166.9 (C-9), 130.3 (C-8), 70.9 (C-13), 50.4 (C-5), 41.4 (C-10), 41.0 (C-3), 36.2 (C-1), 35.3 (C-12), 35.0 (C-6), 33.0 (C-18), 32.5 (C-4), 25.1 (C-11), 21.3 (MeCOO), 19.7 (C-16), 19.6 (C-19), 18.3 (C-20), 18.7 (C-2), 11.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** (70 eV) m/e (%): 321 (M+H⁺, 72), 260 (100), 205 (30), 135 (50).

α -Acetoxilación de 19 con LTA: 20

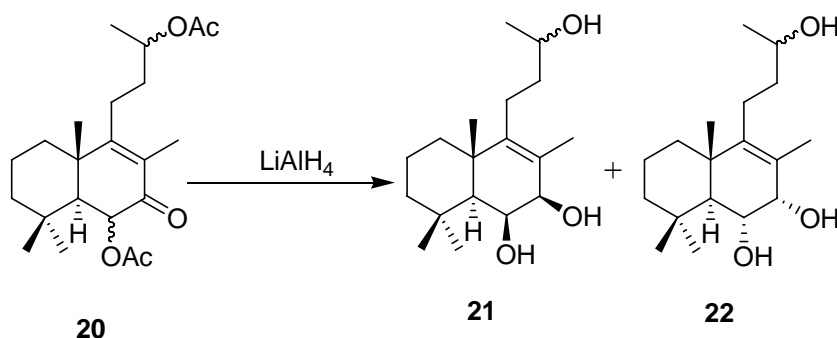


A una disolución de **19** (1.40 g, 4.37 mmol) en C_6H_6 (125 mL) se añade LTA (18.4 g, 41.5 mmol). Se calienta a 80°C durante 72 h y después se deja enfriar, se filtra y se extrae con abundante AcOEt, se lava varias veces con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **20** (1.53 g, 93%).

6 α / β ,13R/S-Diacetoxi-14,15-dinor-labd-8-en-7-ona (**20**):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.53; **IR** (película, cm^{-1}) 1739, 1672, 1373, 1239, 1033; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.60 (1H, m, H-6), 4.95-4.87 (1H, m, H-13), 2.40-1.20 (11H, m), 2.19 (3H, s, MeCOO-C6), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.26 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 1.04 (3H, s, Me-18), 1.00 (3H, s, Me-19). **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$: 385.4234; observado: 385.4242.

Reducción de 20 con LiAlH_4 : 21 y 22



A una disolución de **20** (98 mg, 0.26 mmol) en Et₂O (50 mL) enfriada a 0°C, se añade LiAlH₄ (33 mg, 0.85 mmol). Se deja a temperatura ambiente durante 1 h, después se vuelve a enfriar, se añade lentamente AcOEt saturado de H₂O y se seca sobre Na₂SO₄. Después se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **21** (15 mg, 19%) y **22** (42 mg, 54%).

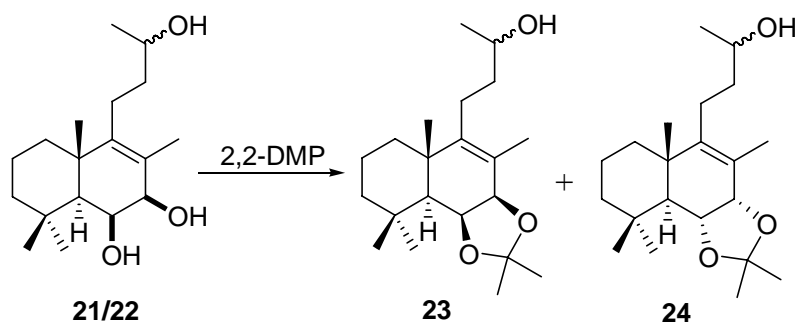
14,15-Dinor-labd-8-en-6β,7β,13R/S-triol (21):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.34; $[\alpha]_D^{22} = +63.0$ (*c* 0.40, DMSO); **IR** (película, cm⁻¹) 3358, 1459, 1375, 1265, 1125, 1021; **RMN** ¹H (200 MHz, DMSO) δ 4.43 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, OH), 4.36-4.32 (1H, m, OH), 4.10-4.00 (1H, m, H-7), 3.84 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, OH), 3.87-3.65 (1H, m, H-6), 3.60-3.45 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.15 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-16), 0.89 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, DMSO) δ 139.3 (C-9), 123.1 (C-8), 69.4 (C-7), 63.8 (C-13), 63.8 (C-6), 49.8 (C-5), 40.0 (C-3), 36.9 (C-1), 36.8 (C-12), 30.8 (C-10), 30.8 (C-18), 30.7 (C-4), 21.2 (C-11), 21.0 (C-19), 20.8 (C-16), 18.4 (C-20), 16.1 (C-2), 12.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₃₂O₃Na: 319.2244; observado: 319.2249.

14,15-Dinor-labd-8-en-6α,7α,13R/S-triol (22):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.14; $[\alpha]_D^{22} = +59.1$ (*c* 0.64, DMSO); **IR** (película, cm⁻¹) 3358, 1459, 1375, 1265, 1125, 1021; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H-7), 3.85-3.70 (2H, m, H-6 y H-13), 2.60-0.80 (11H, m), 1.69 (3H, s, Me-17), 1.21 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, Me-16), 1.18 (3H, s, Me-20), 1.07 (3H, s, Me-19), 1.07 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C-9), 126.6 (C-8), 80.2 (C-7), 74.7 (C-6), 68.8 (C-13), 54.0 (C-5), 43.8 (C-3), 42.3 (C-10), 39.3 (C-1), 37.5 (C-12), 36.6 (C-18), 33.5 (C-4), 24.6 (C-11), 23.4 (C-16), 22.4 (C-19), 21.6 (C-20), 18.9 (C-2), 14.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₃₂O₃Na: 319.2244; observado: 319.2223.

Reacción de 21/22 con 2,2-DMP: 23 y 24



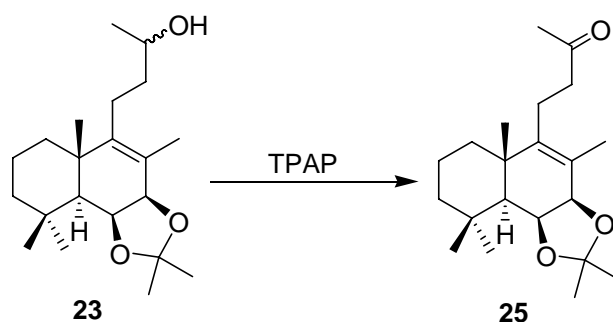
A una disolución de **21/22** (0,85 g, 2,53 mmol) en Me₂CO (12 mL, destilada sobre KMnO₄) se añade 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano) (1,2 mL) y *p*-TsOH (51 mg, 0.27 mmol), después de 1 h se añade abundante Et₂O, se lava con NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **23** (0,27 g, 31%) y **24** (0,58 g, 67%).

6β,7β-(2,2-Propilendioxi)-14,15-dinor-labd-8-en-13*R/S*-ol (**23**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.69; **IR** (película, cm⁻¹) 3400, 1458, 1377, 1366, 1236, 1216, 1126, 1022; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (1H, dd, *J* = 6.4 y 1.7 Hz, H-6), 4.30 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-7), 3.85-3.75 (1H, m, H-13), 2.30-0.80 (11H, m), 1.70 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me₂CO₂), 1.34 (3H, s, Me₂CO₂), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.22 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₆O₃Na: 336.4234; observado: 336.4245.

6α,7α-(2,2-Propilendioxi)-14,15-dinor-labd-8-en-13*R/S*-ol (**24**):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.13; **IR** (película, cm⁻¹) 3448, 1655, 1459, 1378, 1122, 1077, 1039; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (1H, dd, *J* = 12.8 y 2.0 Hz, H-6), 3.86-3.79 (1H, m, H-13), 3.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-7), 2.28-0.9 (11H, m), 1.83 (3H, s, Me-17), 1.25 (3H, s, Me₂CO₂), 1.25 (3H, s, Me₂CO₂), 1.22 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.17 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, M3-19), 1.15 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₆O₃Na: 336.4234; observado: 336.4245.

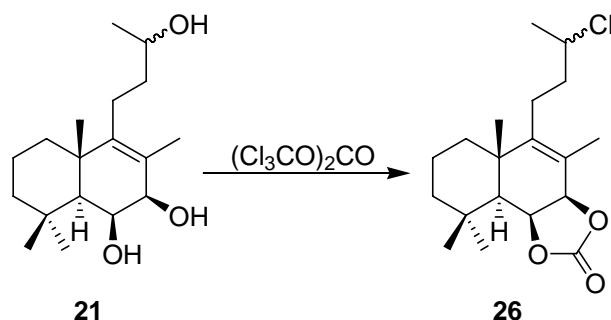
Oxidación de 23 con TPAP: 25

A una mezcla de **23** (22 mg, 0.07 mmol), NMO (31 mg, 0.230mmol) y moléculas sieves (74 mg) en DCM (1.5 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (2 mg, 0.006 mmol). Después de 2 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **25** (20 mg, 92%).

6 β ,7 β -(2,2-Propilendioxi)-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (25):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.47 ; $[\alpha]_D^{22} = +37.8$ (c 1.21, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1717, 1459, 1366, 1236, 1216, 1027, 875; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.55-2.18 (3H, m), 2.14 (3H, s, Me-16), 1.80-1.02 (8H, m), 1.65 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.33 (3H, s, Me_2CO_2), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 208.7 (C-13), 142.7 (C-9), 125.8 (C-8), 109.0 (Me_2CO_2), 78.9 (C-7), 72.6 (C-6), 51.9 (C-5), 44.1 (C-12), 42.9 (C-3), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 30.0 (C-16), 27.9 (Me_2CO_2), 26.3 (Me_2CO_2), 23.9 (C-19), 21.7 (C-11), 20.6 (C-20), 19.1 (C-2), 16.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$: 357.2400; observado: 357.2386.

Reacción de **21** con trifosgeno: **26**

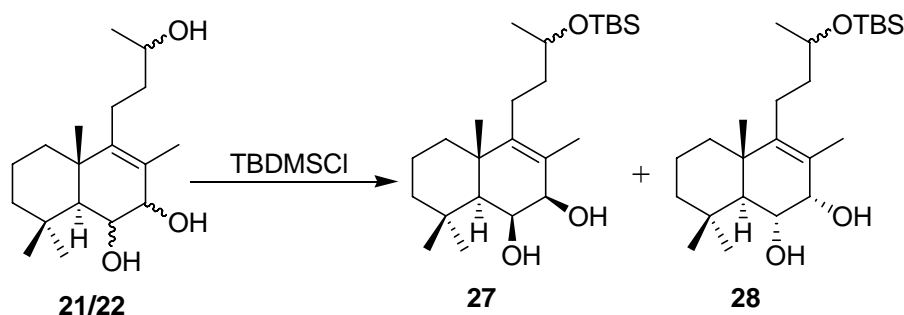


Una disolución de **21** (31 mg, 0.10 mmol) en piridina (0.1 mL) y DCM (0.4 mL), se añade con cánula a otra disolución con trifosgeno (31 mg, 0.10 mmol), piridina (0.05 mL) y DCM (0.3 mL) a -78°C . Se deja la reacción hasta que alcanza la temperatura ambiente y después se añade NH_4Cl saturado y Et_2O , se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **26** (30 mg, 81%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-13*R/S*-cloro-14,15-dinor-labd-8-eno (**26**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.59; **IR** (película, cm^{-1}) 1799, 1462, 1373, 1324, 1264, 1169, 1118, 1017, 738; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.6 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.07-3.98 (1H, m, H-13), 2.50-0.80 (11H, m), 1.77 (3H, s, Me-17), 1.54 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{ClNa}$: 363.1697; observado: 363.1680.

Reacción de **21/22** con **TBDMSCl**: **27** y **28**



A una disolución de **21/22** (259 mg, 0.87 mmol) en DMF (8.7 mL) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Ar, se añade TBDMSCl (132 mg, 0.87 mmol) e imidazol (119 mg, 1.75 mmol). Después de 15 h se vuelve a enfriar la reacción a 0°C y se añade H₂O. Se extrae con Et₂O y se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **27** (125 mg, 35%), **28** (196 mg, 55%).

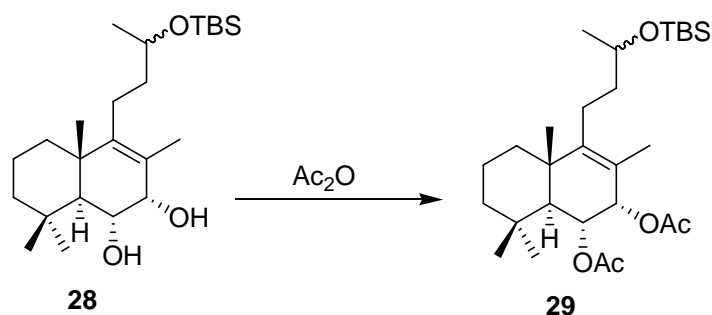
13R/S-terc-Butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-eno-6β,7β-diol (27):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.74; $[\alpha]_D^{22} = +43.5$ (*c* 1.14, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3411, 1472, 1255, 1033, 836; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (1H, s ancho, H-7), 3.98 (1H, s ancho, H-6), 3.80-3.72 (1H, m, H-13), 2.40-0.80 (11H, m), 1.71 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me-20), 1.22 (3H, s, Me-19), 1.14 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 0.96 (3H, s, Me-18), 0.89 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.05 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C-9), 124.9 (C-8), 73.6 (C-7), 69.2 (C-13), 68.0 (C-6), 53.2 (C-5), 43.0 (C-3), 40.1 (C-10), 40.1 (C-12), 39.6 (C-1), 34.0 (C-4), 33.8 (C-18), 26.1 (Me₂SiCMe₃), 24.2 (C-11), 24.2 (C-19), 23.8 (C-16), 22.1 (C-20), 19.2 (C-2), 18.3 (Me₂SiCMe₃), 15.0 (C-17), -4.3 (Me₂SiCMe₃), -4.5 (Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₄H₄₆O₃SiNa: 433.3108; observado: 433.3136.

13R/S-terc-Butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-eno-6α,7α-diol (28):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.61; $[\alpha]_D^{22} = +33.2$ (*c* 1.12, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3365, 1472, 1255, 1038, 835; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.95-3.80 (2H, m, H-6 y H-7), 3.80-3.72 (1H, m, H-13), 2.30-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.16 (3H, s, Me-20), 1.12 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.07 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-18), 0.89 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.05 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C-9), 126.2 (C-8), 80.4 (C-7), 74.9 (C-6), 69.2 (C-13), 54.0 (C-5), 43.9 (C-3), 42.4 (C-10), 39.7 (C-12), 39.4 (C-1), 33.6 (C-4), 33.6 (C-18), 26.1 (Me₂SiCMe₃), 24.5 (C-11), 23.8 (C-16), 22.4 (C-19), 21.6 (C-20), 18.9 (C-2), 18.3 (Me₂SiCMe₃), 14.8 (C-17), -4.2 (Me₂SiCMe₃), -4.5 (Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₄H₄₆O₃SiNa: 433.3108; observado: 433.3139.

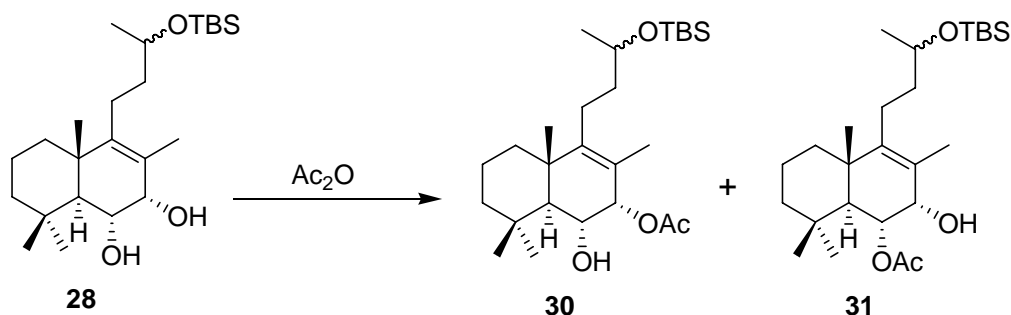
Acetilación de **28**: **29**



A una disolución de **28** (36 mg, 0.09 mmol) en piridina (0.5 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (0.5 mL). Pasadas 14 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **29** (43 g, 99 %).

Diacetato de 13*R/S*-*terc*-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-en-6 α ,7 α -ilo (**29**):

R_f (Hex/ AcOEt 8/2) = 0.58; $[\alpha]_D^{22} = +17.7$ (c 1.01, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1742, 1472, 1463, 1368, 1246, 1135, 1089, 1025, 835, 774; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.58-5.41 (2H, m, H-6 y H-7), 3.81-3.70 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 2.03 (3H, s, MeCOO), 2.01 (3H, s, MeCOO), 1.49 (3H, s, Me-17), 1.13 (3H, s, Me-20), 1.12 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 1.00 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, s, Me-18), 0.87 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.03 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 171.5 (MeCOO), 170.7 (MeCOO), 147.1 (C-9), 123.1 (C-8), 79.2 (C-7), 73.7 (C-6), 69.0 (C-13), 53.0 (C-5), 43.6 (C-3), 42.1 (C-10), 39.7 (C-12), 39.4 (C-1), 36.1 (C-18), 33.2 (C-4), 26.1 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 24.4 (C-11), 23.9 (C-16), 22.2 (C-19), 21.9 (C-20), 21.4 (MeCOO), 21.3 (MeCOO), 18.6 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 14.7 (C-17), -4.3 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -4.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{SiNa}$: 517.3320; observado: 517.3332.

Acetilación de 28: 30 y 31

A una disolución de **28** (2.44 g, 5.94 mmol) en piridina (10 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (8 mL). Pasadas 2 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **30** (2.18 g, 81%) y **31** (0.40 g, 15%).

7 α -Acetoxi-13R/S-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-en-6 α -ol (30):

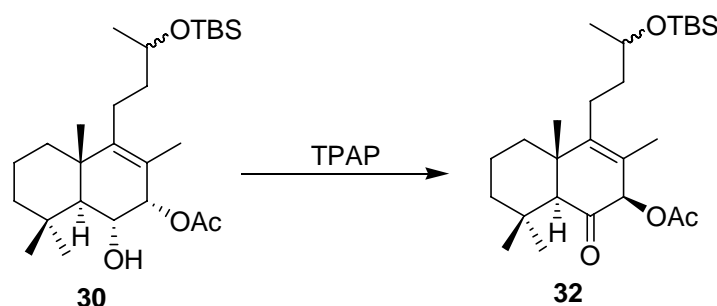
R_f (Hex/ AcOEt 8/2) = 0.45; $[\alpha]_D^{22} = +7.7$ (c 1.12, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3498, 1719, 1472, 1463, 1374, 1254, 1135, 1087, 1039, 1021, 976, 835, 774; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.22 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-7), 4.12-3.95 (1H, m, H-6), 3.85-3.70 (1H, m, H-13), 2.40-0.80 (11H, m), 2.14 (3H, s, MeCOO), 1.53 (3H, s, Me-17), 1.15 (3H, s, Me-20), 1.12 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, Me-16), 1.11 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.04 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (MeCOO), 148.3 (C-9), 122.8 (C-8), 84.2 (C-7), 73.6 (C-6), 69.1 (C-13), 54.8 (C-5), 43.8 (C-3), 41.6 (C-10), 39.7 (C-12), 39.4 (C-1), 36.5 (C-18), 33.8 (C-4), 26.1 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 24.5 (C-11), 23.7 (C-16), 22.2 (C-19), 21.7 (C-20), 21.5 (MeCOO), 18.8 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 15.2 (C-17), -4.2 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -4.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$: 475.3214; observado: 475.3217.

6 α -Acetoxi-13R/S-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-en-7 α -ol (31):

R_f (Hex/ AcOEt 8/2) = 0.29; $[\alpha]_D^{22} = +54.5$ (c 1.03, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3451, 1737, 1719, 1471, 1463, 1375, 1254, 1136, 1085, 1037, 835, 774; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.22 (1H, dd, $J = 12.2$ y 6.6 Hz, H-6), 3.95 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-7), 3.82-3.70 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 2.13 (3H, s, MeCOO), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.12 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, Me-16), 1.11 (3H, s, Me-20), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H,

s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.04 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 172.8 (MeCOO), 145.0 (C-9), 126.6 (C-8), 78.7 (C-7), 78.6 (C-6), 69.1 (C-13), 53.0 (C-5), 43.6 (C-3), 41.9 (C-10), 39.8 (C-12), 39.6 (C-1), 36.2 (C-18), 33.3 (C-4), 26.1 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 24.5 (C-11), 23.8 (C-16), 22.3 (C-19), 22.1 (C-20), 22.0 (MeCOO), 18.7 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 15.3 (C-17), -4.2 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -4.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{SiNa}$: 475.3214; observado: 475.3200

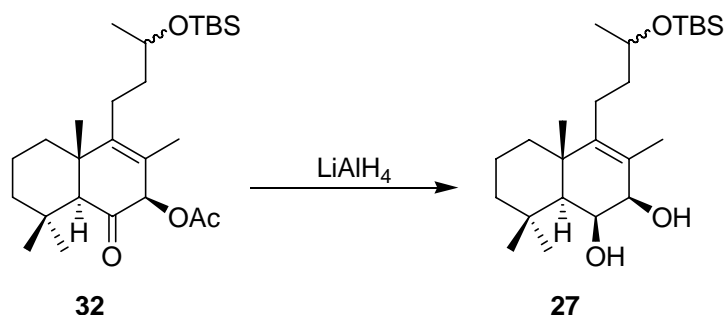
Oxidación de **30** con TPAP: **32**



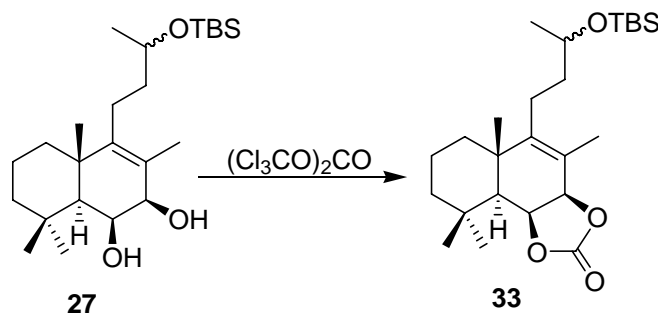
A una mezcla de **30** (2.18 g, 4.82 mmol), NMO (1.75 g, 13.0 mmol) y moléculas sieves (2.0 g) en DCM (40 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (49 mg, 0.14 mmol). Después de 1 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora lo filtrado y se obtiene **32** (2.15 g, 99%).

7 β -Acetoxi-13*R/S*-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-en-6-ona (**32**):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.61; **[α]_D²²** = +100.0 (*c* 0.42, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1751, 1734, 1472, 1463, 1370, 1229, 1135, 1089, 1035, 835, 774; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (1H, s, H-7), 3.85-3.70 (1H, m, H-13), 2.52 (1H, s, H-5), 2.20-0.80 (11H, m), 2.18 (3H, s, MeCOO), 1.62 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.13 (3H, d, J = 4.8 Hz, Me-16), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 203.6 (C-6), 171.0 (MeCOO), 147.8 (C-9), 124.1 (C-8), 77.9 (C-7), 69.0 (C-13), 62.7 (C-5), 46.7 (C-10), 42.4 (C-3), 39.8 (C-12), 39.5 (C-1), 32.5 (C-18), 32.5 (C-4), 26.1 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 24.6 (C-11), 23.8 (C-16), 22.3 (C-19), 21.7 (MeCOO), 20.9 (C-20), 18.7 (C-2), 18.3 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 15.3 (C-17), -4.2 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -4.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$: 473.3058; observado: 473.3051.

Reducción de 32 con LiAlH₄: 27

A una disolución de **32** (2.15 g, 4.77 mmol) en Et₂O (80 mL) enfriada a 0°C, se añade LiAlH₄ (0.50 g, 13.1 mmol). Se deja a temperatura ambiente durante 45 min., después se vuelve a enfriar, se añade lentamente Et₂O saturado de H₂O y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **27** (1.94 g, 99%).

Reacción de 27 con trifosgeno: 33

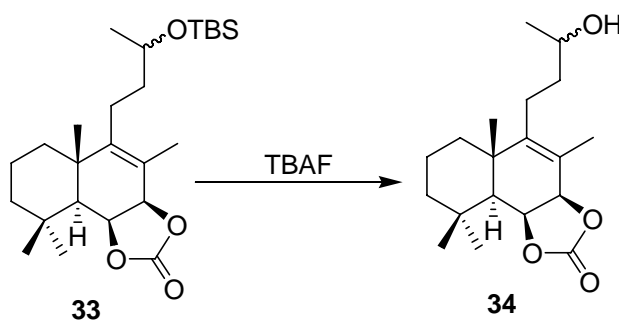
Una disolución de **27** (36 mg, 0.09 mmol) en DCM (0.2 mL), se añade con cánula a otra disolución con trifosgeno (26 mg, 0.09 mmol), piridina (0.04 mL) y DCM (0.6 mL) a -78°C. Se deja la reacción hasta que alcanza la temperatura ambiente y después se añade NH₄Cl saturado y Et₂O, se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **33** (39 mg, 100%).

6β,7β-Carbonildioxi-13*R/S*-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-8-eno (33):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.52; **[α]_D²²** = +49.7 (*c* 1.08, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1802, 1374, 1168, 1137, 1038, 1017, 836, 775; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (1H, dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 3.81-3.70 (1H, m, H-13), 1.90-1.75 (3H, m, H-1

y 2xH-11), 1.73 (3H, s, Me-17), 1.60-1.55 (1H, m, H-2), 1.50-1.40 (4H, m, H-2, H-3 y 2xH-12), 1.27 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 1.26-1.15 (2H, m, H-1 y H-3), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.14 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, Me-16), 1.08 (3H, s, Me-18), 0.89 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 149.7 (C-9), 120.4 (C-8), 79.0 (C-7), 75.0 (C-6), 68.7 (C-13), 51.6 (C-5), 42.5 (C-3), 39.3 (C-12), 38.9 (C-10), 38.5 (C-1), 34.0 (C-4), 32.8 (C-18), 25.8 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 24.1 (C-11), 23.6 (C-16), 23.5 (C-19), 22.3 (C-20), 18.5 (C-2), 18.0 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 16.1 (C-17), -4.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -4.8 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$: 459.2901; observado: 459.2917; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de **33** con TBAF: **34**



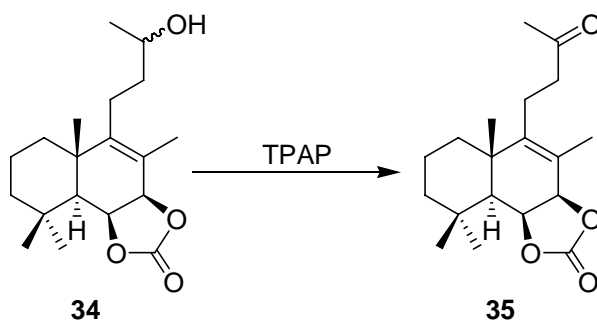
A una disolución de **33** (35 mg, 0.080 mmol) en THF (1.6 mL) a temperatura ambiente se añade TBAF (0.33 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.33 mmol). Después de 2 h se añade H_2O , se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **34** (25 mg, 95%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-14,15-dinor-labd-8-en-13*R/S*-ol (**34**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.35; **IR** (película, cm^{-1}) 3400, 1800, 1717, 1460, 1374, 1171, 1120, 1079, 1021; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.17 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.8 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 3.86-3.77 (1H, m, H-13), 2.40-0.80 (11H, m), 1.74 (3H, s, Me-17), 1.22 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 155.6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 149.7 (C-9), 120.9 (C-8), 79.1 (C-7), 75.3

(C-6), 68.5 (C-13), 51.8 (C-5), 42.6 (C-3), 39.9 (C-12), 39.0 (C-10), 38.6 (C-1), 34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 24.4 (C-11), 23.7 (C-19), 23.6 (C-16), 22.6 (C-20), 18.8 (C-2), 16.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₉H₃₀O₄Na: 345.2036; observado: 345.2037.

Oxidación de **34** con TPAP: **35**

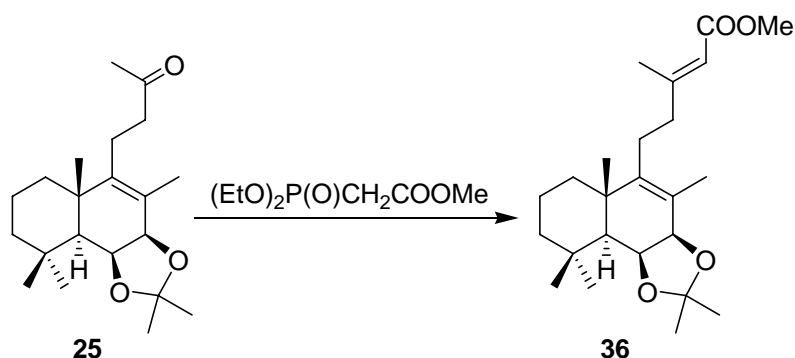


A una mezcla de **34** (35 mg, 0.11 mmol), NMO (58 mg, 0.429 mmol) y moléculas sieves (120 mg) en DCM (2.5 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (3 mg, 0.01 mmol). Después de 1 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora lo filtrado y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **35** (34 mg, 96%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (**35**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.64; **[α]_D²²** = +27.1 (*c* 0.73, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1801, 1717, 1461, 1373, 1166, 1137, 1119, 1076, 1017; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (1H, dd, *J* = 8.2 y 1.0 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-7), 2.60-0.80 (11H, m), 2.15 (3H, s, Me-16), 1.71 (3H, s, Me-17), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 207.6 (C-13), 155.3 (OCO), 148.8 (C-9), 121.7 (C-8), 78.9 (C-7), 75.1 (C-6), 51.8 (C-5), 43.5 (C-12), 42.6 (C-3), 39.1 (C-10), 38.6 (C-1), 34.1 (C-4), 33.0 (C-18), 30.0 (C-16), 23.7 (C-19), 22.5 (C-20), 21.5 (C-11), 18.8 (C-2), 16.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₉H₂₈O₄Na: 343.1880; observado: 343.1896.

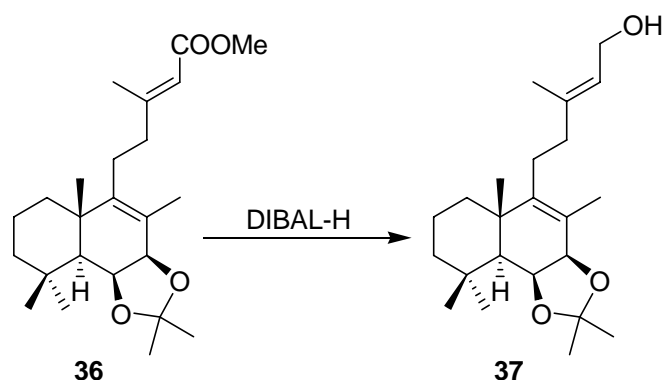
Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **25**: **36**



A una mezcla de NaH (327 mg al 60 % en aceite mineral, 8.17 mmol), y monoglime (1.25 mL), se añade bajo atmósfera de Ar dietil-fosfonoacetato de metilo (1.5 mL), la disolución resultante se mantiene agitando durante 40 min. a temperatura ambiente y a continuación se añade con cánula una disolución de **25** (91 mg, 0.27 mmol) en monoglime (0.8 mL). Se calienta a 60°C durante 90 min., después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y posteriormente a 0°C, se añade H₂O destilada (8 mL), se extrae con Et₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **36** (82 mg, 75%).

6β,7β-(2,2-Propilendioxi)-labda-8,13E-dien-15-oato de metilo (36):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.67; **[α]_D²²** = +43.5 (*c* 0.56, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1721, 1648, 1436, 1378, 1366, 1223, 1147, 1027; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (1H, s, H-14), 4.58 (1H, dd, *J* = 6.4 y 1.6 Hz, H-6), 4.29 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-7), 3.68 (3H, s, COOMe), 2.19 (3H, s, Me-16), 2.10-0.80 (11H, m), 1.70 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me₂CO₂), 1.34 (3H, s, Me₂CO₂), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (C-15), 160.7 (C-13), 142.7 (C-9), 125.9 (C-8), 115.0 (C-14), 109.0 (Me₂CO₂), 78.9 (C-7), 72.6 (C-6), 51.9 (C-5), 51.1 (COOMe), 42.9 (C-3), 41.1 (C-12), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 27.9 (Me₂CO₂), 26.5 (C-11), 26.4 (Me₂CO₂), 24.0 (C-19), 20.7 (C-20), 19.2 (C-16), 19.1 (C-2), 16.2 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₄H₃₈O₄Na: 413.2662; observado: 413.2652.

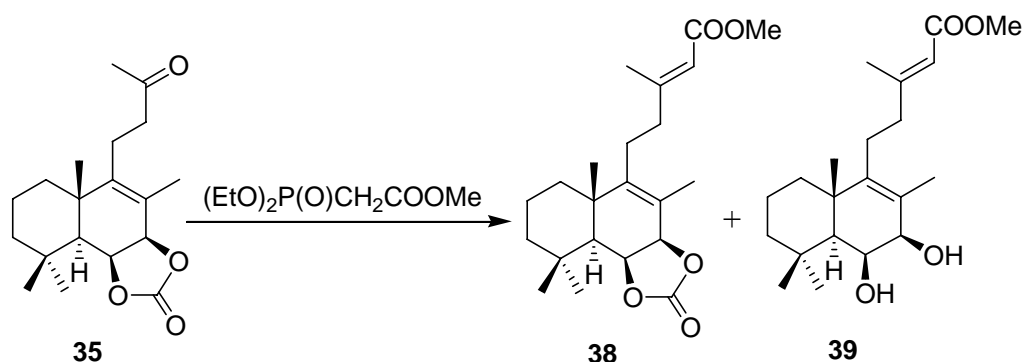
Reducción de 36 con DIBAL-H: 37

A una disolución de **36** (200 mg, 0.51 mmol) en DCM (9 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (1 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 1.50 mmol) y se mantiene la temperatura durante 15 min., después se enfría a 0°C y se añade H_2O (1 mL), se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et_2O , Na_2SO_4 (1.50 g) y NaHCO_3 (1.50 g), se deja agitando durante 30 min., se filtra lavando con abundante Et_2O y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **37** (185 mg, 100%).

6 β ,7 β -(2,2-Propilendioxi)-labda-8,13E-dien-15-ol (37):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.61; $[\alpha]_D^{22} = +45.4$ (c 0.61, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3410, 1377, 1366, 1235, 1215, 1125, 1020; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.43(1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 4.58 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.30 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 4.16 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 2.20-0.80 (11H, m), 1.70 (3H, s, Me-17), 1.69 (3H, s, Me-16), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (C-9), 139.6 (C-13), 124.5 (C-8), 122.4 (C-14), 108.2 (Me_2CO_2), 78.3 (C-7), 71.9 (C-6), 58.8 (C-15), 51.1 (C-5), 42.2 (C-3), 39.0 (C-12), 38.5 (C-10), 38.4 (C-1), 33.5 (C-4), 32.8 (C-18), 27.2 (Me_2CO_2), 26.2 (C-11), 25.6 (Me_2CO_2), 23.2 (C-19), 20.0 (C-20), 18.4 (C-2), 15.8 (C-16), 15.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$: 385.2713; observado: 385.2707.

Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 35: 38 y 39



A una mezcla de NaH (1.25 g al 60 % en aceite mineral, 31.2 mmol) y monoglime (4.75 mL), se añade bajo atmósfera de Ar dietil-fosfonoacetato de metilo (5.70 mL), la disolución resultante se mantiene agitando 40 min. a temperatura ambiente y a continuación se añade con cánula una disolución de **35** (0.33 g, 1.03 mmol) en monoglime (3 mL). Se calienta a 60°C durante 90 min., después se enfría a 0°C. Se añade H₂O destilada (30 mL), se extrae con Et₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **38** (0.28 g, 71%) y **39** (12 mg, 5%).

6β,7β-Carbonildioxi-labda-8,13E-dien-15-oato de metilo (**38**):

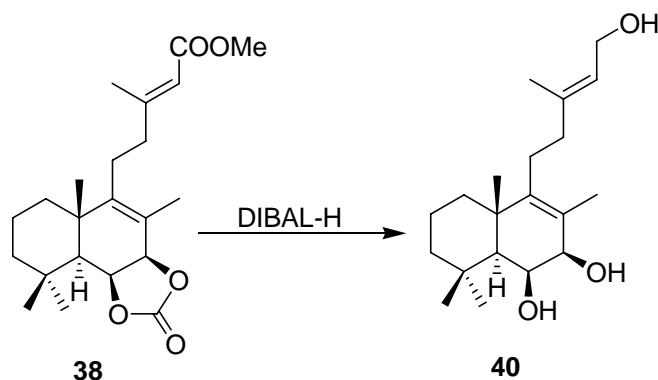
R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.47; $[\alpha]_D^{22} = +69.7$ (c 0.75, CHCl₃); IR (película, cm⁻¹) 1794, 1718, 1648, 1437, 1373, 1324, 1225, 1149, 1118, 1017, 916, 733; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.68(1H, s, H-14), 5.17 (1H, dd, J = 8.2 y 1.2 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-7), 3.69 (3H, s, COOMe), 2.40-0.80 (11H, m), 2.19 (3H, s, Me-16), 1.75 (3H, s, Me-17), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 167.3 (C-15), 159.4 (C-13), 155.3 (OCO), 148.5 (C-9), 121.9 (C-8), 115.4 (C-14), 78.8 (C-7), 75.1 (C-6), 51.8 (C-5), 51.1 (COOMe), 42.7 (C-3), 40.6 (C-12), 39.1 (C-10), 38.6 (C-1), 34.2 (C-4), 32.9 (C-18), 26.5 (C-11), 23.7 (C-19), 22.6 (C-20), 19.0 (C-16), 18.8 (C-2), 16.4 (C-17); E.M.A.R., I.E.: calculado para C₂₂H₃₂O₅Na: 399.2142; observado: 399.2151.

6β,7β-Dihidroxi-labda-8,13E-dien-15-oato de metilo (**39**):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.31; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (1H, s, H-14), 4.32 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-7), 3.98 (1H, dd, J = 4.8 y 1.2 Hz, H-6), 3.68 (3H, s, COOMe), 2.50-

0.70 (11H, m), 2.19 (3H, s, Me-16), 1.71 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me-20), 1.24 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-18).

Reducción de 38 con DIBAL-H: 40

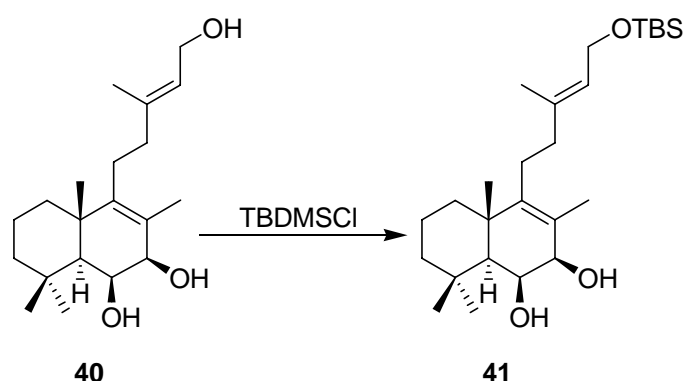


A una disolución de **38** (56 mg, 0.15 mmol) en DCM (2.5 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (0.6 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 0.900 mmol) y se mantiene la temperatura 30 min., después se enfría a 0°C y se añade H_2O (1 mL), se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et_2O , Na_2SO_4 (1 g) y NaHCO_3 (0.80 g), se deja agitando 1 h, se filtra lavando con abundante Et_2O y AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose **40** (49 mg, 100%).

Labda-8,13E-dien-6 β ,7 β ,15-triol (**40**):

R_f (Hex/ AcOEt 1/1) = 0.35; **P.F.**: 127°C ; $[\alpha]_D^{22} = +29.8$ (c 0.84, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3373, 1465, 1378, 1217, 1122, 1067, 1021, 926, 734; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.33 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7), 4.15 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-15), 4.01 (1H, s ancho, H-6), 2.20-0.80 (11H, m), 1.70 (6H, s, Me-16 y Me-17), 1.33 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 143.8 (C-9), 140.4 (C-13), 125.5 (C-8), 123.2 (C-14), 73.5 (C-7), 68.0 (C-6), 59.6 (C-15), 53.2 (C-5), 43.0 (C-3), 40.1 (C-10), 40.0 (C-12), 39.6 (C-1), 34.0 (C-4), 33.8 (C-18), 26.9 (C-11), 24.2 (C-19), 22.1 (C-20), 19.2 (C-2), 16.6 (C-16), 15.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$: 345.2400; observado: 345.2407.

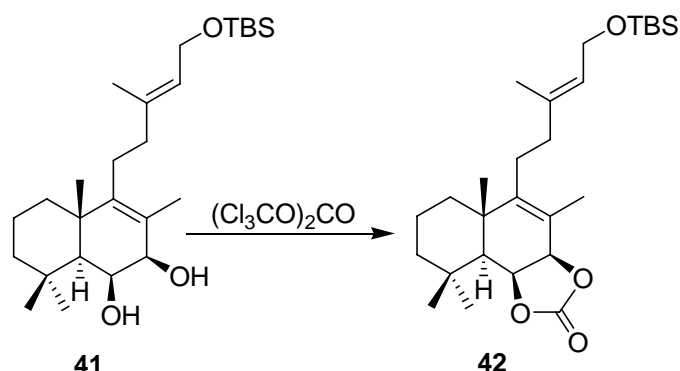
Reacción de 40 con TBDMSCl: 41



A una disolución de **40** (56 mg, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) enfriada a 0°C, se añade TBDMSCl (27 mg, 0.18 mmol) e imidazol (24 mg, 0.36 mmol). Después de 17 h se vuelve a enfriar la reacción a 0°C y se añade H₂O. Se extrae con Et₂O y se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **41** (68 mg, 92%).

15-*tert*-Butildimetilsililoxi-labda-8,13*E*-dien-6β,7β,-diol (41):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.74; **[α]_D²²** = +31.1 (*c* 0.84, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3390, 1471, 1386, 1253, 1110, 1072, 836, 776; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, H-14), 4.27 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-7), 4.17 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, H-15), 3.94 (1H, dd, *J* = 4.4 y 1.2 Hz, H-6), 2.20-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.63 (3H, s, Me-16), 1.32 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-18), 0.89 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.05 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C-9), 137.7 (C-13), 125.4 (C-8), 124.2 (C-14), 73.4 (C-7), 67.9 (C-6), 60.6 (C-15), 53.1 (C-5), 43.0 (C-3), 40.1 (C-10), 39.9 (C-12), 39.6 (C-1), 33.9 (C-4), 33.8 (C-18), 26.9 (C-11), 26.3 (Me₂SiCMe₃), 24.1 (C-19), 22.0 (C-20), 19.2 (C-2), 18.7 (Me₂SiCMe₃), 16.6 (C-16), 15.1 (C-17), -4.8 (Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₆H₄₈O₃SiNa: 459.3265; observado: 459.3278.

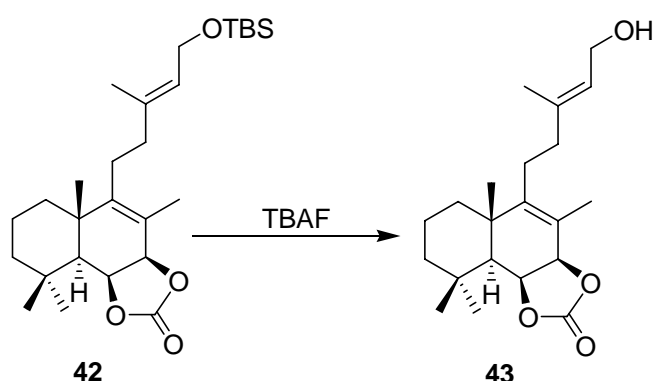
Reacción de 41 con trifosgeno: 42

Una disolución de **41** (65 mg, 0.15 mmol) en DCM (0.70 mL), se añade con cánula a otra disolución con trifosgeno (44 mg, 0.15 mmol), piridina (0.08 mL) y DCM (0.80 mL) a -78°C . Se deja la reacción hasta que alcanza la temperatura ambiente y después se añade NH_4Cl saturado y Et_2O , se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **42** (69 mg, 100%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-15-*terc*-butildimetilsililoxi-labda-8,13*E*-dieno (42):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.65; $[\alpha]_D^{22} = +59.0$ (c 1.15, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1803, 1471, 1373, 1332, 1254, 1166, 1114, 1075, 1038, 1017, 836, 776; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-14), 5.16 (1H, dd, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-7), 4.19 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H-15), 2.20-0.80 (11H, m), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.63 (3H, s, Me-16), 1.20 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.87 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.04 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 154.8 (OCOO), 148.8 (C-9), 136.1 (C-13), 124.1 (C-14), 120.5 (C-8), 78.4 (C-7), 74.5 (C-6), 59.8 (C-15), 51.1 (C-5), 42.0 (C-3), 38.6 (C-1), 38.4 (C-12), 38.3 (C-10), 33.5 (C-4), 32.3 (C-18), 26.3 (C-11), 25.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 23.0 (C-19), 21.9 (C-20), 18.1 (C-2), 17.9 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 15.9 (C-16), 15.7 (C-17), -5.5 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R.**, **I.E.**: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$: 485.3058; observado: 485.3067.

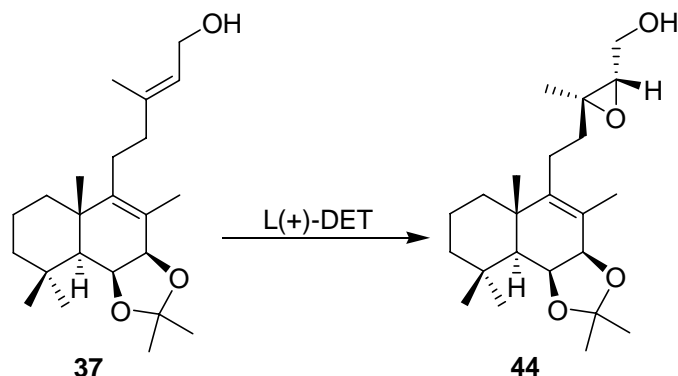
Reacción de **42** con TBAF: **43**



A una disolución de **42** (68 mg, 0.15 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar se añade TBAF (1 mL de disolución 1.0 M en THF, 1.00 mmol). Después de 2 h se añade H₂O, se extrae con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **43** (51 mg, 99%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-labda-8,13E-dien-15-ol (43):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.52; **[α]_D²²** = +66.3 (*c* 1.38, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3421, 1793, 1668, 1464, 1374, 1324, 1266, 1172, 1138, 1117, 1081, 1017, 781, 739, 714; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.43(1H, t, *J* = 6.6 Hz, H-14), 5.17 (1H, dd, *J* = 7.8 y 1.2 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-7), 4.16 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-15), 2.30-0.80 (11H, m), 1.75 (3H, s, Me-17), 1.70 (3H, s, Me-16), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 155.2 (O \overline{C} OO), 149.1 (C-9), 139.2 (C-13), 123.4 (C-14), 121.0 (C-8), 78.7 (C-7), 74.9 (C-6), 59.3 (C-15), 51.6 (C-5), 42.5 (C-3), 39.0 (C-1), 38.8 (C-10), 38.4 (C-12), 34.0 (C-4), 32.8 (C-18), 26.7 (C-11), 23.5 (C-19), 22.3 (C-20), 18.6 (C-2), 16.3 (C-16), 16.2 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₁H₃₂O₄Na: 371.2193; observado: 371.2179.

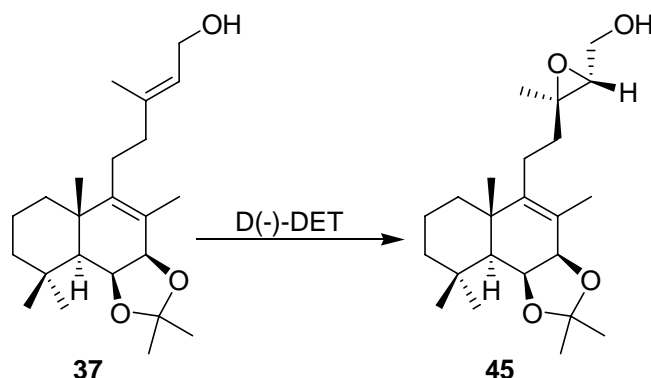
Epoxidación de Sharpless de 37 con L(+)-DET: 44

A L(+)-DET a -23°C y bajo atmósfera de Ar se añade DCM (1.5 mL) y $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.05 mL, 0.18 mmol) y se agita durante 30 min. Posteriormente, se añade con cánula una disolución de **37** (58 mg, 0.16 mmol) en DCM (1 mL) y t-BuOOH (0.06 mL de disolución 5.5 M en decano, 0.32 mmol) y se mantiene a esta temperatura durante 24 h. Se añade ácido tartárico (2 mL, disolución 5%) y después de 30 min. más a -23°C se deja a temperatura ambiente hasta que clarifica. Se filtra sobre celita y se lava con DCM, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en Et_2O (30 mL) y NaOH (5 mL, disolución 5%), se agita durante 1 h a 0°C , después se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con Et_2O . Se lavan las fases etéreas con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **44** (37 mg, 61%).

13S,14S-Epoxi-6 β ,7 β -(2,2-propilendioxi)-labd-8-en-15-ol (44):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.72; $[\alpha]_D^{22} = +39.0$ (c 0.67, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3421, 1458, 1378, 1366, 1236, 1216, 1125, 1029; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (1H, dd, $J = 6.2$ y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-7), 3.86 (1H, dd, $J = 12.2$ y 4.4 Hz, H_A -15), 3.72 (1H, dd, $J = 12.2$ y 6.6 Hz, H_B -15), 3.00 (1H, dd, $J = 6.6$ y 4.4 Hz, H-14), 2.20-0.80 (11H, m), 1.67 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.33 (3H, s, Me_2CO_2), 1.27 (3H, s, Me-16), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (C-9), 125.6 (C-8), 109.0 (Me_2CO_2), 79.0 (C-7), 72.6 (C-6), 63.0 (C-14), 61.7 (C-13), 61.7 (C-15), 51.8 (C-5), 42.9 (C-3), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 38.7 (C-12), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 27.9 (Me_2CO_2), 26.3 (Me_2CO_2), 24.0 (C-19), 23.3 (C-11), 20.7 (C-20), 19.2 (C-2), 16.9 (C-16), 16.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$: 401.2662; observado: 401.2653.

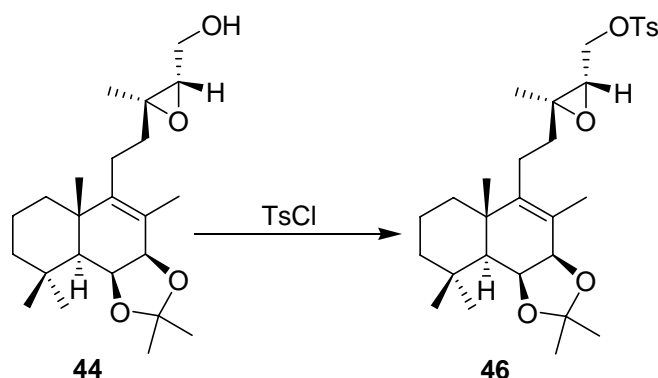
Epoxidación de Sharpless de 37 con D(-)-DET: 45



A D(-)-DET a -23°C y bajo atmósfera de Ar se añade DCM (1.5 mL) y $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.05 mL, 0.19 mmol) y se agita durante 30 min. Posteriormente, se añade con cánula una disolución de **37** (57 mg, 0.16 mmol) en DCM (1 mL) y *t*-BuOOH (0.06 mL de disolución 5.5 M en decano, 0.33 mmol) y se mantiene a esta temperatura durante 24 h. Se añade ácido tartárico (2 mL, disolución 5%) y después de 30 min. más a -23°C se deja a temperatura ambiente hasta que clarifica. Se filtra sobre celita y se lava con DCM, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en Et_2O (30 mL) y NaOH (5 mL, disolución 5%), se agita durante 1 h a 0°C , después se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con Et_2O . Se lavan las fases etéreas con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **45** (34 mg, 60%).

13R,14R-Epoxi-6 β ,7 β -(2,2-propilendioxi)-labd-8-en-15-ol (45):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.54; $[\alpha]_D^{22} = +42.2$ (*c* 0.97, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3420, 1459, 1378, 1366, 1236, 1216, 1126, 1028; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (1H, dd, $J = 6.2$ y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-7), 3.85 (1H, dd, $J = 12.4$ y 4.6 Hz, H_A -15), 3.70 (1H, dd, $J = 12.4$ y 6.4 Hz, H_B -15), 3.00 (1H, dd, $J = 6.4$ y 4.6 Hz, H-14), 2.20-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.33 (3H, s, Me_2CO_2), 1.28 (3H, s, Me-16), 1.25 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 142.7 (C-9), 125.5 (C-8), 109.0 (Me_2CO_2), 79.0 (C-7), 72.6 (C-6), 63.0 (C-14), 61.7 (C-13), 61.7 (C-15), 51.8 (C-5), 42.9 (C-3), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 38.6 (C-12), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 27.9 (Me_2CO_2), 26.3 (Me_2CO_2), 24.0 (C-19), 23.3 (C-11), 20.7 (C-20), 19.2 (C-2), 16.9 (C-16), 16.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$: 401.2662; observado: 401.2649.

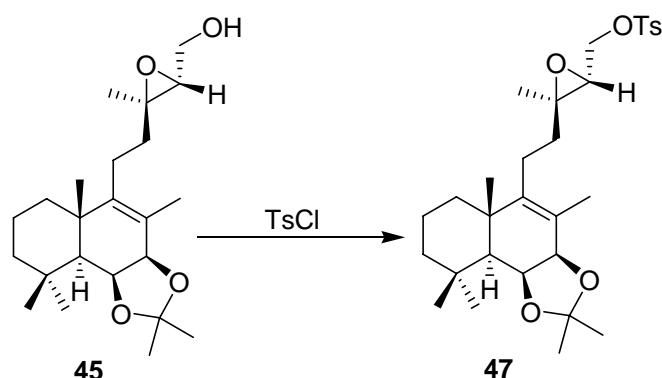
Tosilación de 44: 46

A una disolución de **44** (38 mg, 0.10 mmol) en piridina (1 mL), a 0°C se añade TsCl (78 mg, 0.41 mmol) y se mantiene bajo atmósfera de Ar durante 14 h. Después se añade hielo, se agita durante 30 min., se extrae con Et₂O y se lava con CuSO₄ al 20%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **46** (38 mg, 71%).

Tosilato de 13S,14S-epoxi-6β,7β-(2,2-propilendioxi)-labd-8-en-15-ilo (46):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.47; **IR** (película, cm⁻¹) 1736, 1458, 1366, 1190, 1178, 1021, 974; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2' y H-6'), 7.36 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3' y H-5'), 4.57 (1H, dd, *J* = 6.2 y 1.6 Hz, H-6), 4.27 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-7), 4.15 (1H, dd, *J* = 11.0 y 5.0 Hz, H_A-15), 4.12 (1H, dd, *J* = 11.0 y 5.0 Hz, H_B-15), 2.99 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, H-14), 2.46 (3H, s, Ph-Me), 2.20-0.80 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me-16), 1.25 (3H, s, Me₂CO₂), 1.24 (3H, s, Me₂CO₂), 1.20 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C-4'), 142.5 (C-9), 132.9 (C-1'), 130.2 (C-3'), 130.2 (C-5'), 128.2 (C-2'), 128.2 (C-6'), 125.6 (C-8), 109.0 (Me₂CO₂), 78.9 (C-7), 72.6 (C-6), 68.7 (C-15), 61.4 (C-13), 58.9 (C-14), 51.8 (C-5), 42.9 (C-3), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 38.5 (C-12), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 27.9 (Me₂CO₂), 26.3 (Me₂CO₂), 23.9 (C-19), 22.9 (C-11), 21.9 (PhMe), 20.7 (C-20), 19.2 (C-2), 16.9 (C-16), 16.0 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₃₀H₄₄O₆SNa: 555.2751; observado: 555.2747.

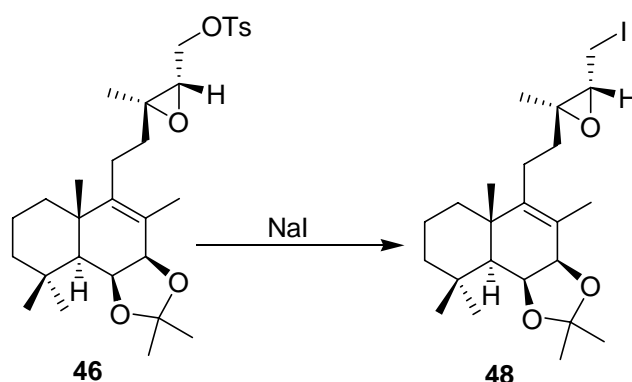
Tosilación de 45: 47



A una disolución de **45** (36 mg, 0.09 mmol) en piridina (1 mL), a 0°C se añade TsCl (72 mg, 0.38 mmol) y se mantiene bajo atmósfera de Ar durante 2 h. Después se añade hielo, se agita durante 30 min., se extrae con Et₂O y se lava con CuSO₄ al 20%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **47** (38 mg, 73%).

Tosilato de 13*R*,14*R*-epoxi-6β,7β-(2,2-propilendioxi)-labd-8-en-15-ilo (**47**):

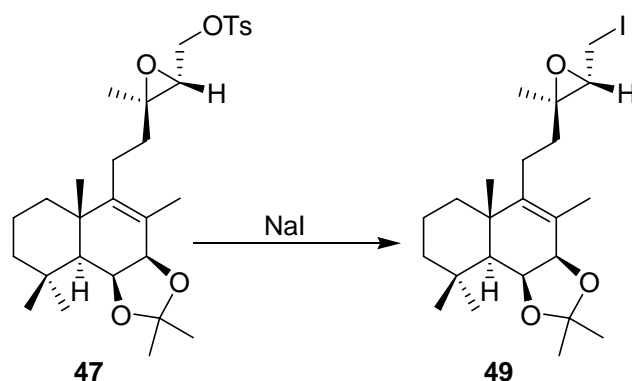
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.41; **[α]_D²²** = +30.1 (*c* 1.15, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1458, 1366, 1190, 1178, 1021, 973; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2' y H-6'), 7.36 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3' y H-5'), 4.57 (1H, dd, *J* = 6.2 y 1.6 Hz, H-6), 4.27 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-7), 4.15 (1H, dd, *J* = 12.0 y 5.5 Hz, H_A-15), 4.12 (1H, dd, *J* = 12.0 y 5.5 Hz, H_B-15), 2.99 (1H, t, *J* = 5.5 Hz, H-14), 2.45 (3H, s, Ph-Me), 2.20-0.80 (11H, m), 1.64 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me-16), 1.26 (3H, s, Me₂CO₂), 1.25 (3H, s, Me₂CO₂), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C-4'), 142.5 (C-9), 132.9 (C-1'), 130.2 (C-3'), 130.2 (C-5'), 128.2 (C-2'), 128.2 (C-6'), 125.7 (C-8), 109.0 (Me₂CO₂), 78.9 (C-7), 72.6 (C-6), 68.7 (C-15), 61.4 (C-13), 58.9 (C-14), 51.8 (C-5), 42.9 (C-3), 39.3 (C-1), 39.2 (C-10), 38.1 (C-12), 34.2 (C-4), 33.6 (C-18), 27.9 (Me₂CO₂), 26.3 (Me₂CO₂), 23.9 (C-19), 23.0 (C-11), 21.9 (PhMe), 20.7 (C-20), 19.1 (C-2), 16.8 (C-16), 16.0 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₃₀H₄₄O₆SNa: 555.2751; observado: 555.2739.

Reacción de 46 con NaI: 48

A una disolución de **46** (5 mg, 0.01 mmol) en Me₂CO (0.8 mL, destilada sobre KMnO₄) se añade NaI (6 mg, 0.04 mmol) y se calienta a ebullición (70°C) durante 8 h. Se evapora el disolvente y se añade H₂O. Se extrae con Et₂O, se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **48** (4 mg, 87%).

13S,14R-Epoxi-6β,7β-(2,2-propilendioxi)-15-yodo-labd-8-eno (48):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.58; **IR** (película, cm⁻¹) 1460, 1377, 1261, 1236, 1125, 1025; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (1H, dd, J = 6.2 y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-7), 3.36 (1H, dd, J = 9.0 y 5.0 Hz, H_A-15), 3.11 (1H, dd, J = 9.0 y 5.0 Hz, H-14), 3.01 (1H, dd, J = 9.0 y 9.0 Hz, H_B-15), 2.50-0.80 (11H, m), 1.71 (3H, s, Me-17), 1.37 (3H, s, Me₂CO₂), 1.35 (3H, s, Me₂CO₂), 1.34 (3H, s, Me-16), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18).

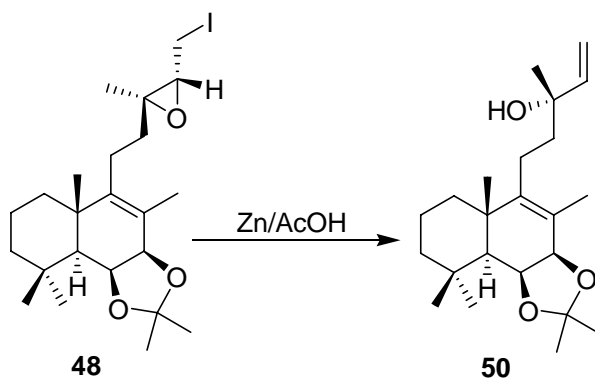
Reacción de 47 con NaI: 49

A una disolución de **47** (12 mg, 0.022 mmol) en Me₂CO (1.5 mL, destilada sobre KMnO₄) se añade NaI (15 mg, 0.100 mmol) y se calienta a ebullición (70°C) durante 8 h. Se evapora el disolvente y se añade H₂O. Se extrae con Et₂O, se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **49** (10 mg, 93%).

13R,14S-Epoxi-6β,7β-(2,2-propilendioxi)- 15-yodo-labd-8-eno (49):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.64; **IR** (película, cm⁻¹) 1460, 1377, 1261, 1236, 1125, 1025; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (1H, dd, *J* = 6.2 y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-7), 3.33 (1H, dd, *J* = 9.0 y 4.5 Hz, H_A-15), 3.10 (1H, dd, *J* = 9.0 y 4.5 Hz, H-14), 3.00 (1H, dd, *J* = 9.0 y 9.0 Hz, H_B-15), 2.30-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.38 (3H, s, Me₂CO₂), 1.35 (3H, s, Me₂CO₂), 1.34 (3H, s, Me-16), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18).

Reducción de 48 con Zn/AcOH: 50

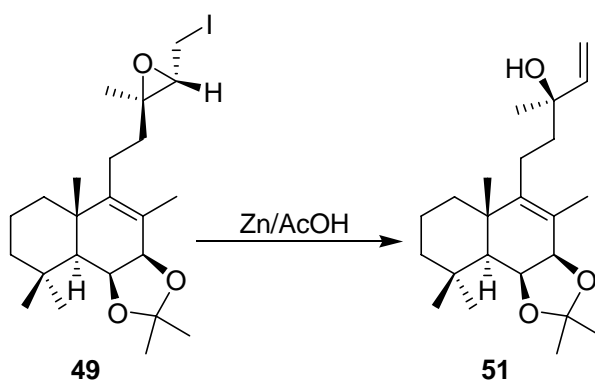


A una disolución de **48** (3 mg, 0.01 mmol) en AcOH glacial (0.5 mL) se añade a 0°C Zn en polvo activado* (3 mg, 0.49 mmol), después de 1.5 h se filtra lavando con abundante Et₂O y la fase orgánica resultante se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, Na₂CO₃ al 10% y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **50** (1 mg, 80%).

***Activación de Zn:** Se pone Zn en polvo en un balón, se lava 4 veces con HCl al 5%, agitando, dejando decantar y separando el sobrenadante con pipeta, 5 veces con H₂O destilada, 5 veces con MeOH absoluto, 6 veces con Et₂O y se seca cuidadosamente a vacío.

6 β ,7 β -(2,2-Propilendioxi)-labda-8,14-dien-13S-ol (50):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.39; **IR** (película, cm^{-1}) 3434, 1728, 1462, 1377, 1261, 1236, 1125, 1023; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (1H, dd, $J = 17.5$ y 10.7 Hz, H-14), 5.23 (1H, d, $J = 17.5$ Hz, H-15), 5.09 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-15), 4.58 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.29 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.40-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18).

Reducción de 49 con Zn/AcOH: 51

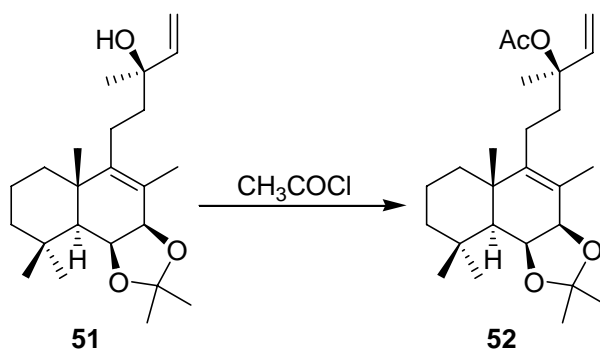
A una disolución de **49** (11 mg, 0.02 mmol) en AcOH glacial (0.5 mL) se añade a 0°C Zn en polvo activado* (10 mg, 0.15 mmol), después de 1.5 h se filtra lavando con abundante Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, Na_2CO_3 al 10% y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **51** (5 mg, 88%).

6 β ,7 β -(2,2-Propilendioxi)-labda-8,14-dien-13R-ol (51):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.37; **IR** (película, cm^{-1}) 3434, 1728, 1462, 1377, 1261, 1236, 1125, 1023; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (1H, dd, $J = 17.3$ y 10.7 Hz, H-14), 5.23 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, H-15), 5.09 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-15), 4.58 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.29 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.40-0.80 (11H, m), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 144.7 (C-14), 143.1 (C-9), 124.9 (C-8), 111.9 (C-15), 109.0 (Me_2CO_2), 78.8 (C-7), 73.4 (C-13), 72.4 (C-6), 51.7 (C-5),

42.7 (C-3), 41.8 (C-12), 39.1 (C-1), 39.0 (C-10), 34.0 (C-4), 33.3 (C-18), 27.6 (Me_2CO_2), 27.5 (C-16), 26.1 (Me_2CO_2), 23.7 (C-19), 22.1 (C-11), 20.5 (C-20), 18.9 (C-2), 15.8 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$: 385.2713; observado: 385.2730.

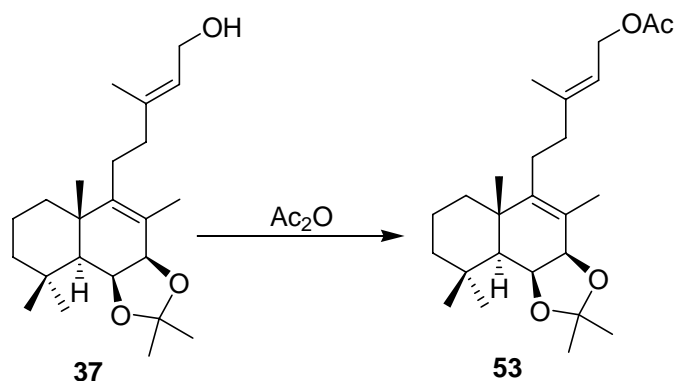
Acetilación de **51**: **52**



A una disolución de **51** (7 mg, 0.02 mmol) en DCM (0.1 mL) se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar, CH_3COCl (0.03 mL, 0.4 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (0.02 mL, 0.2 mmol). Después de 22 h se añade hielo y se espera hasta tener una disolución homogénea, se extrae con Et_2O y se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **52** (8 mg, 94%).

Acetato de **6 β ,7 β -(2,2-propilendioxi)-labda-8,14-dien-13*R*-ilo (52)**:

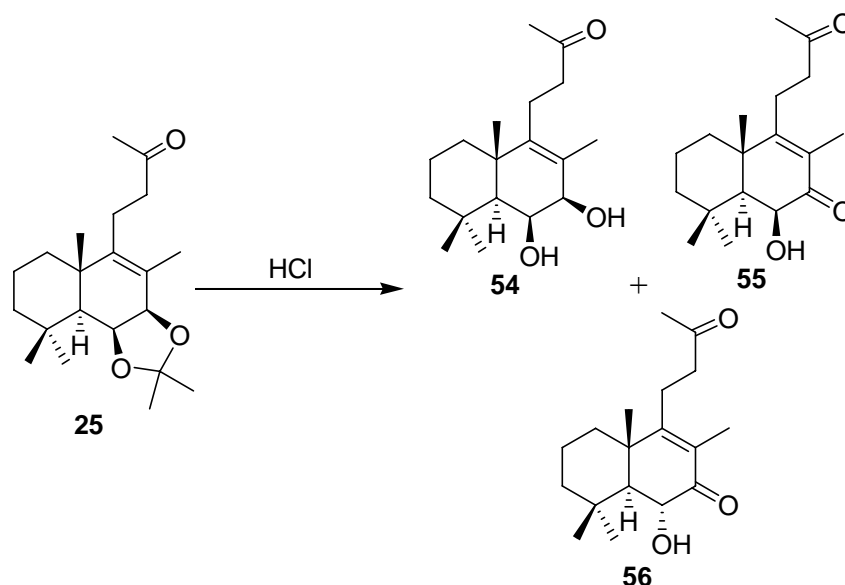
R_f(Hex/AcOEt 8/2) = 0.60; **IR** (película, cm^{-1}) 1740, 1465, 1366, 1241, 1070; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (1H, ddd, $J = 17.3, 11.3$ y 4.8 Hz, H-14), 5.17 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-15), 5.13 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-15), 4.57 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.28 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.40-0.80 (11H, m), 2.02 (3H, s, MeCOO), 1.67 (3H, s, Me-17), 1.56 (3H, s, Me-16), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.27 (3H, s, Me-20), 1.26 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$: 427.2819; observado: 427.2834.

Acetilación de 37: 53

A una disolución de **37** (77 mg, 0.21 mmol) en piridina (1.5 mL) a temperatura ambiente se añade Ac_2O (2 mL). Pasadas 15 h se añade hielo. Después de 30 min., se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **53** (89 mg, 100%).

Acetato de 6 β ,7 β -(2,2-propilendioxi)-labda-8,13E-dien-15-ilo (53):

$R_f(\text{Hex}/\text{AcOEt } 8/2) = 0.55$; IR (película, cm^{-1}) 1741, 1378, 1366, 1233, 1024; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.39 (1H, t, $J = 8$ Hz, H-14), 4.58 (1H, dd, $J = 6.4$ y 1.6 Hz, H-6), 4.58 (2H, d, $J = 8$ Hz, H-15), 4.32 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.06 (3H, d, MeCOO), 2.20-0.80 (11H, m), 1.74 (3H, s, Me-16), 1.70 (3H, s, Me-17), 1.35 (3H, s, Me_2CO_2), 1.34 (3H, s, Me_2CO_2), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18).

Reacción de 25 con HCl: 54, 55 y 56

A una disolución de **25** (13 mg, 0.04 mmol) en THF (0.2 mL) se añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, HCl (0.02 mL de HCl 4M, 0.80 mmol). Después de 5 h se añade abundante Et₂O y se lava NaHCO₃ al 6% y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **54** (2 mg, 19%), **55** (3 mg, 28%) y **56** (4 mg, 38%).

6 β ,7 β -Dihidroxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (54):

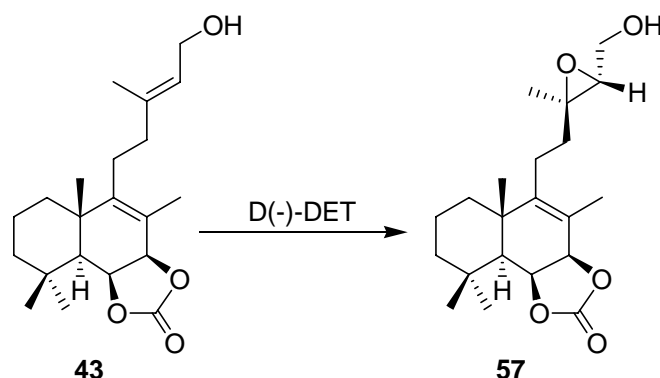
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.32; **IR** (película, cm⁻¹) 3447, 1716, 1458, 1364, 1161, 1025; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-7), 3.95 (1H, dd, *J* = 4.8 y 1.5 Hz, H-6), 2.60-0.80 (11 H, m), 2.14(3H, s, Me-16), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.34 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₃₀O₃Na: 317.2095; observado: 317.2013.

6 β -hidroxi-14,15-dinor-labd-8-eno-7,13-diona (55):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.57; **IR** (película, cm⁻¹) 3446, 1716, 1653, 1604, 1458, 1364, 1163; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H-6), 2.60-0.80 (11H, m), 2.18 (3H, s, Me-16), 1.78 (3H, s, Me-17), 1.38 (3H, s, Me-20), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₂₈O₃Na: 315.1931; observado: 315.1881.

6 α -hidroxi-14,15-dinor-labd-8-eno-7,13-diona (56):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.49; **IR** (película, cm⁻¹) 3449, 1717, 1656, 1363, 1317, 1120, 1038; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-6), 2.60-0.80 (11H, m), 2.18 (3H, s, Me-16), 1.77 (3H, s, Me-17), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.17 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₂₈O₃Na: 315.1931; observado: 315.1838.

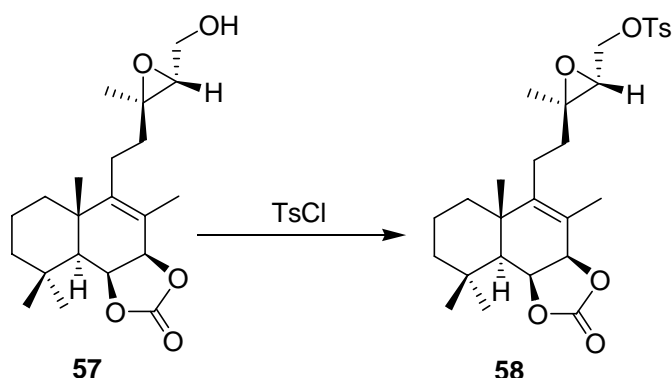
Epoxidación de Sharpless de **43 con D(-)-DET: **57****

A D(-)-DET (85 mg, 0.41 mmol) a -23°C y bajo atmósfera de Ar se añade DCM (2.8 mL) y $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.12 mL, 0.41 mmol) y se agita durante 30 min. Posteriormente, se añade con cánula una disolución de **43** (102 mg, 0.29 mmol) en DCM (2 mL) y t-BuOOH (0.12 mL de disolución 5.5 M en decano, 0.67 mmol) y se mantiene a esta temperatura durante 24 h. Se añade ácido tartárico (2 mL, disolución 10%) y después de 30 min más a -23°C se deja a temperatura ambiente hasta que clarifica. Se filtra sobre celita y se lava con DCM, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en Et_2O (55 mL). Se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **57** (69 mg, 65%).

13R,14R-Epoxi-6 β ,7 β -carbonildioxi-labd-8-en-15-ol (57**):**

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = +65.5$ (c 0.89, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3422, 1793, 1459, 1374, 1324, 1175, 1138, 1117, 1081, 1018; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.16 (1H, dd, $J = 8.2$ y 1.2 Hz, H-6), 4.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-7), 3.83 (1H, dd, $J = 12.0$ y 4.4 Hz, H_A -15), 3.69 (1H, dd, $J = 12.0$ y 6.6 Hz, H_B -15), 2.98 (1H, dd, $J = 6.2$ y 4.4 Hz, H-14), 2.30-0.80 (11H, m), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.32 (3H, s, Me-16), 1.22 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 155.5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 148.7 (C-9), 121.6 (C-8), 79.0 (C-7), 75.2 (C-6), 63.0 (C-14), 61.6 (C-15), 61.3 (C-13), 51.8 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-10), 38.6 (C-1), 38.3 (C-12), 34.3 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 23.3 (C-11), 22.6 (C-20), 18.8 (C-2), 16.9 (C-16), 16.3 (C-17); **E.M.A.R.**, **I.E.**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 387.2142; observado: 387.2132.

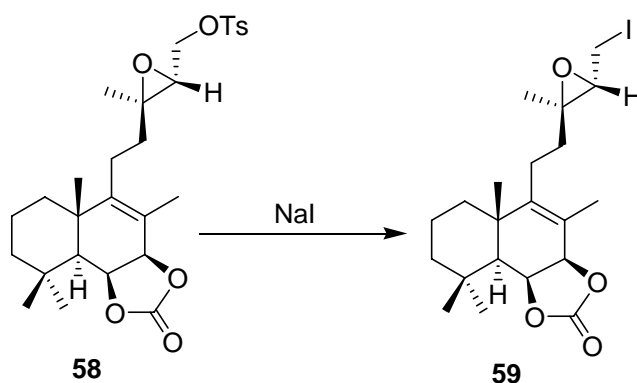
Tosilación de **57**: **58**



A una disolución de **57** (53 mg, 0.15 mmol) en piridina (2 mL) a 0°C se añade TsCl (110 mg, 0.58 mmol) y se mantiene bajo atmósfera de Ar durante 3 h. Después, se añade hielo, se agita durante 30 min., se extrae con Et₂O y se lava con CuSO₄ al 20%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **58** (65 mg, 87%).

Tosilato de 13*R*,14*R*-epoxi-6β,7β-carbonildioxi-labd-8-en-15-ilo (**58**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.59; $[\alpha]_D^{22} = +60.4$ (c 1.10, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1794, 1459, 1373, 1324, 1177, 1118, 1097, 1018, 964, 824, 777; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2' y H-6'), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3' y H-5'), 5.15 (1H, dd, $J = 8.2$ y 1.2 Hz, H-6), 4.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-7), 4.14 (1H, dd, $J = 11.8$ y 5.6 Hz, H_A-15), 4.09 (1H, dd, $J = 11.8$ y 5.2 Hz, H_B-15) 3.00 (1H, dd, $J = 5.6$ y 5.2 Hz, H-14), 2.44 (3H, s, Ph-Me), 2.30-0.80 (11H, m), 1.69 (3H, s, Me-17), 1.23 (3H, s, Me-16), 1.21 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (OCOO), 148.5 (C-9), 145.5 (C-4'), 132.8 (C-1'), 130.2 (C-3'), 130.2 (C-5'), 128.2 (C-2'), 128.2 (C-6'), 121.7 (C-8), 78.9 (C-7), 75.1 (C-6), 68.5 (C-15), 61.1 (C-13), 58.9 (C-14), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-1), 38.7 (C-10), 38.3 (C-12), 34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 23.1 (C-11), 22.6 (C-20), 21.9 (PhMe), 18.8 (C-2), 16.7 (C-16), 16.3 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₈H₃₈O₇SNa: 541.2230, observado: 541.2221.

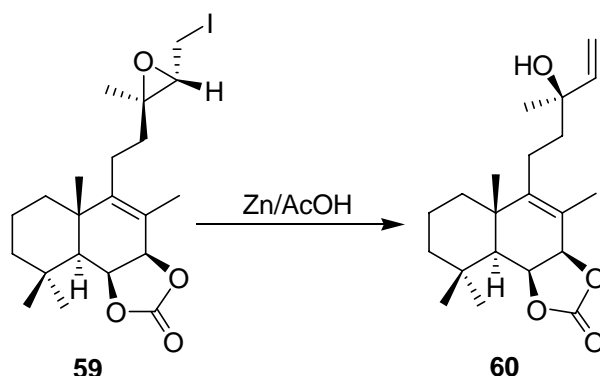
Reacción de 58 con NaI: 59

A una disolución de **58** (20 mg, 0.04 mmol) en Me₂CO (2.5 mL, destilada sobre KMnO₄) se añade NaI (27 mg, 0.18 mmol) y se calienta a ebullición (70°C) 3 h. Se evapora el disolvente y se añade H₂O. Se extrae con Et₂O, se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, NaHCO₃ al 6%, NaCl saturado y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **59** (16 mg, 86%).

13R,14S-Epoxi-6β,7β-carbonildioxi-15-yodo-labd-8-eno (59):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.47; **[α]_D²²** = +43.5 (*c* 0.98, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1794, 1463, 1374, 1324, 1176, 1138, 1118, 1081, 1018; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (1H, dd, *J* = 8.0 y 1.2 Hz, H-6), 4.89 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 3.38 (1H, dd, *J* = 8.6 y 5.2 Hz, H_A-15), 3.08 (1H, dd, *J* = 8.6 y 5.2 Hz, H-14), 2.99 (1H, dd, *J* = 8.6 y 8.6 Hz, H_B-15), 2.40-0.80 (11H, m), 1.73 (3H, s, Me-17), 1.31 (3H, s, Me-16), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (O_COO), 148.7 (C-9), 121.6 (C-8), 78.9 (C-7), 75.1 (C-6), 64.0 (C-13), 62.7 (C-14), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-10), 38.7 (C-1), 38.2 (C-12), 34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 23.6 (C-11), 18.8 (C-2), 16.4 (C-16), 15.8 (C-17), 2.4 (C-15); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₁O₄INa: 497.1159; observado: 497.1147.

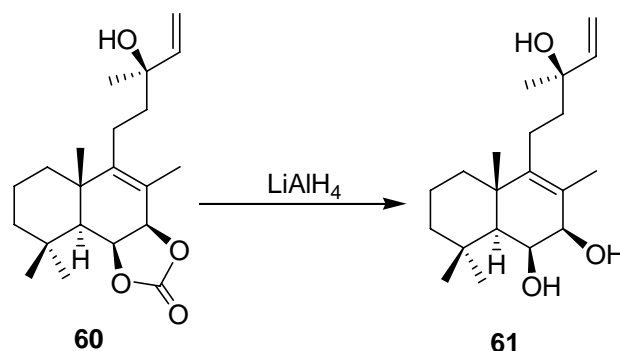
Reducción de 59 con Zn/AcOH: 60



A una disolución de **59** (29 mg, 0.06 mmol) en AcOH glacial (1.5 mL) se añade a 0°C Zn en polvo activado* (48 mg, 0.73 mmol), después de 2 h se filtra lavando con abundante Et₂O y la fase orgánica resultante se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, Na₂CO₃ al 10% y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **60** (21 mg, 98%).

6β,7β-Carbonildioxi-labda-8,14-dien-13R-ol (60):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.63; **[α]_D²²** = +23.8 (*c* 0.85, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3470, 1793, 1463, 1374, 1323, 1265, 1175, 1138, 1117, 1036, 1018, 738, 704; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (1H, dd, *J* = 17.6 y 10.8 Hz, H-14), 5.23 (1H, dd, *J* = 17.6 y 1.2 Hz, H-15), 5.16 (1H, dd, *J* = 8.4 y 1.2 Hz, H-6), 5.11 (1H, dd, *J* = 10.8 y 1.2 Hz, H-15), 4.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-7), 2.40-0.80 (11H, m), 1.73 (3H, s, Me-17), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 155.6 (OCOO), 149.7 (C-9), 144.5 (C-14), 121.0 (C-8), 112.7 (C-15), 79.1 (C-7), 75.2 (C-6), 73.6 (C-13), 51.9 (C-5), 42.8 (C-3), 41.5 (C-12), 39.2 (C-10), 38.7 (C-1), 34.3 (C-18), 33.1 (C-4), 28.2 (C-16), 23.7 (C-19), 22.6 (C-20), 22.5 (C-11), 18.9 (C-2), 16.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₂O₄Na: 371.2193; observado: 371.2184.

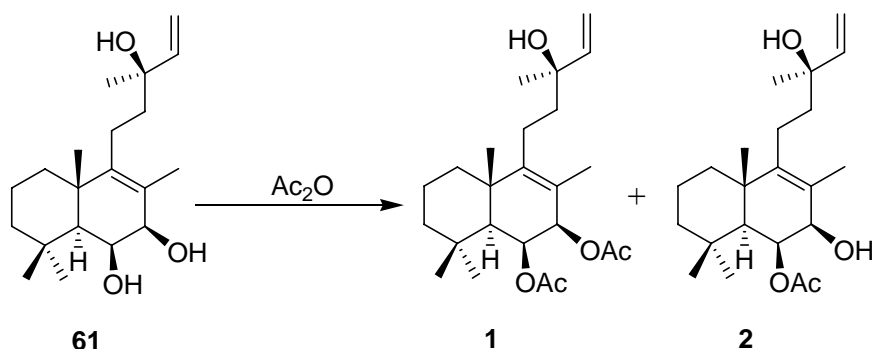
Reducción de 60 con LiAlH₄: 61

A una disolución de **60** (30 mg, 0.09 mmol) en Et₂O (2 mL), se añade LiAlH₄ (8 mg, 0.21 mmol). Se deja a temperatura ambiente 1 h y se añade lentamente Et₂O saturado de H₂O y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar lavando con abundante Et₂O y evaporar el disolvente se obtiene **61** (28 mg, 100%).

Labda-8,14-dien-6 β ,7 β ,13*R*-triol (61):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.38; **[α]_D²²** = +27.3 (*c* 1.04, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3389, 1717, 1647, 1464, 1375, 1341, 1264, 1216, 1124, 1068, 1023, 925, 902, 875, 787, 739; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (1H, dd, *J* = 17.2 y 10.6 Hz, H-14), 5.22 (1H, dd, *J* = 17.2 y 1.0 Hz, H-15), 5.08 (1H, dd, *J* = 10.6 y 1.0 Hz, H-15), 4.30 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-7), 3.95 (1H, s ancho, H-6), 2.40-0.80 (11H, m), 1.67 (3H, s, Me-17), 1.33 (3H, s, Me-16), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (C-14), 143.9 (C-9), 125.4 (C-8), 112.3 (C-15), 73.8 (C-13), 73.5 (C-7), 68.0 (C-6), 53.1 (C-5), 43.0 (C-3), 41.9 (C-12), 40.2 (C-10), 40.1 (C-1), 33.9 (C-18), 33.8 (C-4), 28.0 (C-16), 24.2 (C-19), 22.3 (C-11), 22.2 (C-20), 19.2 (C-2), 15.0 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₀H₃₄O₃Na: 345.2400; observado: 345.2394.

Acetilaciones de **61**: **1** y **2**



- A una disolución de **61** (10 mg, 0.03 mmol) en piridina (1 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (1 mL). Pasadas 70 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice flash, obteniéndose **1** (5 mg, 40%) y **2** (5 mg, 45%).

- A una disolución de **61** (10 mg, 0.03 mmol) en piridina (1 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (1 mL). Pasados 6 días se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **1** (12 mg, 96%).

- A una disolución de **61** (10 mg, 0.03 mmol) en piridina (1 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (1 mL). Pasadas 14 horas se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **2** (11 mg, 97%).

6β,7β-Diacetoxi-labda-8,14-dien-13R-ol (1):

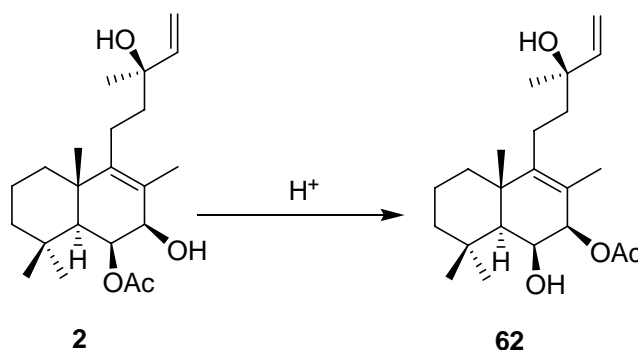
R_f (Bz/AcOEt 7/3) = 0.53; **[α]_D²²** = +22.3 (*c* 0.13, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3504, 1742, 1459, 1369, 1251, 1117, 1025, 946; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (1H, dd, *J* = 17.4 y 10.7 Hz, H-14), 5.68 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-7), 5.42 (1H, dd, *J* = 5.2 y 0.9 Hz, H-6), 5.24 (1H, dd, *J* = 17.4 y 1.2 Hz, H-15), 5.10 (1H, dd, *J* = 10.7 y 1.2 Hz, H-15), 2.20-0.80 (11H, m), 2.07 (3H, s, MeCOO), 2.01 (3H, s, MeCOO), 1.56 (3H, s, Me-17), 1.36 (3H, s, Me-16), 1.31 (3H, s, Me-20), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz,

CDCl₃) δ 170.9 (MeCOO), 170.9 (MeCOO), 145.2 (C-9), 144.8 (C-14), 122.1 (C-8), 112.4 (C-15), 73.7 (C-13), 72.9 (C-7), 66.6 (C-6), 51.5 (C-5), 43.0 (C-3), 41.9 (C-12), 40.5 (C-1), 39.9 (C-10), 33.9 (C-18), 33.6 (C-4), 28.2 (C-16), 23.3 (C-19), 22.4 (C-11), 21.6 (MeCOO), 21.6 (MeCOO), 21.1 (C-20), 19.1 (C-2), 14.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₄H₃₈O₅Na: 429.2611; observado: 429.2599.

6β-Acetoxy-labda-8,14-dien-7β,13R-diol (2):

R_f (Bz/AcOEt 7/3) = 0.42; **[α]_D²²** = +10.0 (*c* 0.13, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3467, 1763, 1461, 1371, 1248, 1117, 1025, 920; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (1H, dd, *J* = 17.4 y 10.6 Hz, H-14), 5.33 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-6), 5.20 (1H, dd, *J* = 17.4 y 0.9 Hz, H-15), 5.07 (1H, dd, *J* = 10.6 y 0.9 Hz, H-15), 4.36 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, H-7), 2.13 (3H, s, MeCOO), 2.12-0.80 (11H, m), 1.51 (3H, s, Me-17), 1.36 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (MeCOO), 146.0 (C-9), 144.9 (C-14), 121.4 (C-8), 112.2 (C-15), 76.6 (C-7), 73.7 (C-13), 66.1 (C-6), 53.0 (C-5), 43.3 (C-3), 41.8 (C-12), 40.4 (C-10), 40.0 (C-1), 34.0 (C-18), 33.8 (C-4), 28.0 (C-16), 23.9 (C-19), 22.3 (C-11), 21.8 (C-20), 21.6 (MeCOO), 19.1 (C-2), 14.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₂H₃₆O₄Na: 387.2506; observado: 387.2501.

Transformación de 2: 62

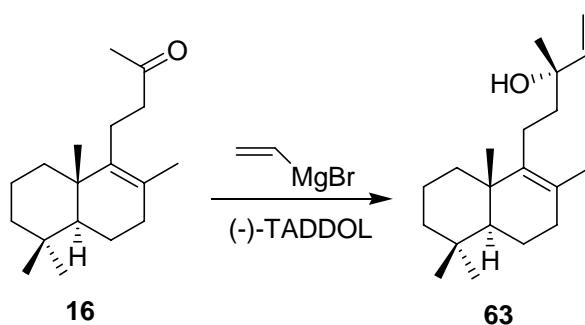


A una disolución de **2** (11 mg, 0.03 mmol) en CHCl₃ (1 mL), se añade AcOH (1 gota). Pasadas 48 h se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **42** (4.5 mg, 41%) y **62** (5.1 mg, 46%).

7 β -Acetoxi-labda-8,14-dien-6 β ,13R-diol (62):

R_f (Bz/AcOEt 7/3) = 0.13; $[\alpha]_D^{22} = +18.4$ (c 0.63, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3466, 1737, 1459, 1371, 1250, 1161, 1117, 1076, 1032, 945, 922; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (1H, dd, $J = 17.4$ y 10.8 Hz, H-14), 5.64 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-7), 5.21 (1H, dd, $J = 17.4$ y 1.2 Hz, H-15), 5.07 (1H, dd, $J = 10.8$ y 1.2 Hz, H-15), 4.12 (1H, s ancho, H-6), 2.15-0.80 (11H, m), 2.07 (3H, s, MeCOO), 1.65 (3H, s, Me-17), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-18); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (MeCOO), 144.9 (C-9), 143.5 (C-14), 125.3 (C-8), 112.2 (C-15), 73.7 (C-13), 72.5 (C-7), 69.6 (C-6), 51.7 (C-5), 43.2 (C-3), 41.8 (C-12), 40.1 (C-1), 39.9 (C-10), 33.8 (C-18), 33.5 (C-4), 28.0 (C-16), 23.3 (C-19), 22.3 (C-11), 21.8 (C-20), 21.6 (MeCOO), 19.1 (C-2), 14.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$: 387.2506, observado: 387.2499.

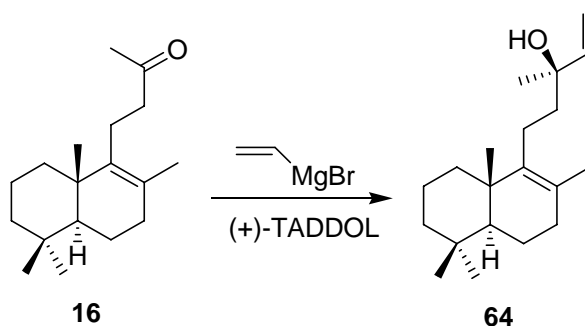
Reacción de 16 con bromuro de vinil magnesio/(-)-TADDOL: 63



Se disuelve (-)-TADDOL (0.19 g, 0.40 mmol) a -85°C y bajo atmósfera de Ar en THF (1.5 mL) y se añade bromuro de vinil magnesio (0.80 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.80 mmol) y se lleva la mezcla rápidamente a -50°C , temperatura a la que se vuelve a añadir bromuro de vinil magnesio (0.40 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.40 mmol) y se vuelve a subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vuelve a enfriar a -90°C y se añade una disolución de **16** (21 mg, 0.08 mmoles) en THF (1.5 mL) y se mantiene a esta temperatura durante 17 h. Posteriormente se añade NH_4Cl saturado (8 mL) y abundante Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **63** (18 mg, 78%).

Labda-8,14-dien-13S-ol (63):

R_f (Hex/AcOEt 85/15) = 0.51; $[\alpha]_D^{22} = +73.3$ (c 0.30, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3424, 1459, 1411, 1387, 1374, 1262, 1103, 1024, 995, 919; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (1H, dd, $J = 17.4$ y 10.8 Hz, H-14), 5.22 (1H, dd, $J = 17.4$ y 1.2 Hz, H-15), 5.07 (1H, dd, $J = 10.8$ y 1.2 Hz, H-15), 2.20-0.70 (15H, m), 1.55 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-16), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.9 (C-14), 139.8 (C-9), 125.8 (C-8), 111.7 (C-15), 73.6 (C-13), 51.9 (C-5), 42.4 (C-3), 41.8 (C-12), 39.1 (C-10), 37.0 (C-1), 33.6 (C-7), 33.6 (C-4), 33.3 (C-18), 27.5 (C-16), 22.0 (C-11), 21.6 (C-19), 20.1 (C-17), 19.4 (C-20), 19.0 (C-6), 19.0 (C-2).

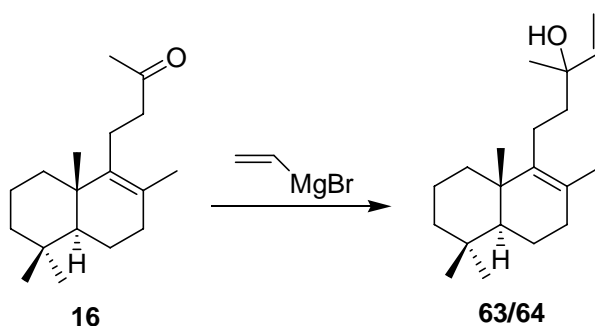
Reacción de 16 con bromuro de vinil magnesio/(+)-TADDOL: 64

Se disuelve (+)-TADDOL (0.17 g, 0.37 mmol) a -85°C y bajo atmósfera de Ar en THF (1.5 mL) y se añade bromuro de vinil magnesio (0.73 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.73 mmol) y se lleva la mezcla rápidamente a -50°C , temperatura a la que se vuelve a añadir bromuro de vinil magnesio (0.37 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.37 mmol) y se vuelve a subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vuelve a enfriar a -90°C y se añade una disolución de **16** (19 mg, 0.07 mmoles) en THF (1 mL) y se mantiene a esta temperatura durante 18 h. Posteriormente se añade NH_4Cl saturado (8 mL) y abundante Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **64** (15 mg, 75%).

Labda-8,14-dien-13R-ol (64):

R_f (Hex/AcOEt 85/15) = 0.51; $[\alpha]_D^{22} = +88.7$ (c 0.26, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3384, 1459, 1387, 1261, 1104, 1023, 996, 919; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (1H, dd, $J = 17.4$ y 10.8 Hz, H-14), 5.23 (1H, dd, $J = 17.4$ y 1.2 Hz, H-15), 5.08 (1H, dd, $J = 10.8$ y 1.2 Hz, H-15), 2.20-0.70 (15H, m), 1.55 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-16), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 144.8 (C-14), 139.9 (C-9), 125.8 (C-8), 111.8 (C-15), 73.7 (C-13), 51.9 (C-5), 42.4 (C-3), 41.8 (C-12), 39.1 (C-10), 36.9 (C-1), 33.6 (C-7), 33.6 (C-4), 33.3 (C-18), 27.5 (C-16), 22.3 (C-11), 21.6 (C-19), 20.1 (C-17), 19.4 (C-20), 19.0 (C-6), 19.0 (C-2).

Reacción de 16 con bromuro de vinil magnesio: 63/64



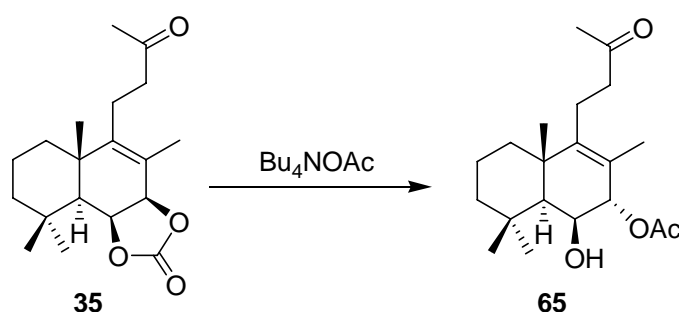
A una disolución de **16** (29 mg, 0.11 mmol) en THF (1.2 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar se añade lentamente bromuro de vinil magnesio (1.20 mL de disolución 1.0 M en THF, 1.20 mmol) y se mantiene la temperatura durante 1 h. Después se deja que alcance la temperatura ambiente y pasada 1 h se añade Et_2O saturado de H_2O y NH_4Cl saturado, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **63/64** (32 mg, 100%).

Labda-8,14-dien-13R/S-ol (63/64):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.49; **IR** (película, cm^{-1}) 3384, 1458, 1387, 1374, 1261, 1104, 1023, 996, 919; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (1H, dd, $J = 17.2$ y 10.6 Hz, H-14), 5.22 (1H, dd, $J = 17.2$ y 1.0 Hz, H-15), 5.07 (1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz, H-15), 2.20-0.70 (15H, m), 1.54 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-16), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H,

s, Me-19); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 145.1 (C-14), 140.2 (C-9), 126.1 (C-8), 112.0 (C-15), 73.9 (C-13), 52.1 (C-5), 42.7 (C-3), 42.0 (C-12), 39.4 (C-10), 37.3 (C-1), 33.9 (C-7), 33.6 (C-4), 33.6 (C-18), 27.8 (C-16), 22.3 (C-11), 21.9 (C-19), 20.3 (C-17), 19.7 (C-20), 19.3 (C-6), 19.3 (C-2).

Reacción de 35 con Bu_4NOAc : 65

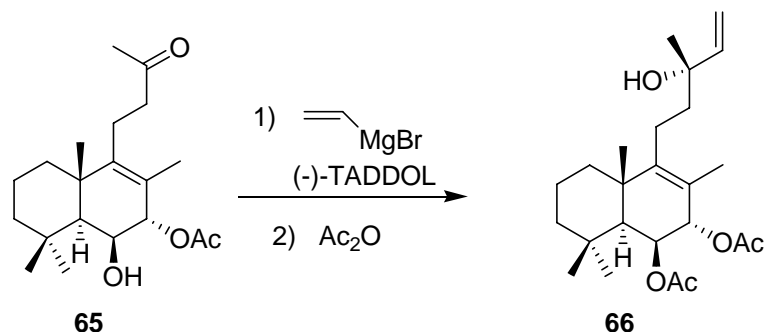


Una disolución de **35** (42 mg, 0.13 mmol) en tolueno seco (3 mL) se añade sobre Bu_4NOAc (60 mg, 1.99 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100°C bajo atmósfera de Ar durante 20 h. Después se enfría a temperatura ambiente y se añade abundante AcOEt . La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **65** (42 mg, 94%).

7 α -Acetoxi-6 β -hidroxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (**65**):

R_f (Hex/ AcOEt 6/4) = 0.56; $[\alpha]_D^{22} = +24.3$ (c 0.96, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3467, 1797, 1716, 1650, 1464, 1367, 1238, 1163, 1119, 1017; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4.83 (1H, s ancho, H-7), 4.14 (1H, s ancho, H-6), 2.60-0.80 (11H, m), 2.17 (3H, s, Me-16), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.60 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-18), 0.91 (3H, s, Me-19); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 208.6 (C-13), 171.4 (MeCOO), 148.0 (C-9), 121.5 (C-8), 78.2 (C-7), 68.9 (C-6), 50.4 (C-5), 44.3 (C-12), 43.1 (C-3), 39.5 (C-10), 39.2 (C-1), 33.8 (C-4), 33.5 (C-18), 29.9 (C-16), 24.1 (C-19), 21.5 (C-20), 21.3 (MeCOO), 20.4 (C-11), 19.2 (C-2), 17.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$: 359.2193; observado: 359.2175.

Reacción de 65 con bromuro de vinil magnesio/(-)-TADDOL y acetilación: 66



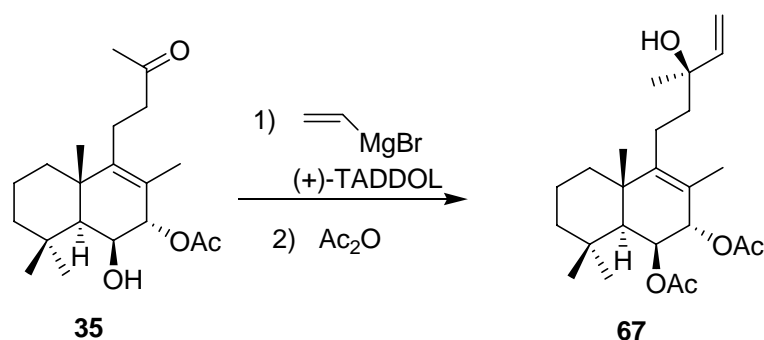
Se disuelve (-)-TADDOL (0.18 g, 0.38 mmol) a -85°C y bajo atmósfera de Ar en THF (1.2 mL) y se añade bromuro de vinil magnesio (0.76 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.76 mmol) y se lleva la mezcla rápidamente a -50°C , temperatura a la que se vuelve a añadir bromuro de vinil magnesio (0.38 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.38 mmol) y se vuelve a subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vuelve a enfriar a -90°C y se añade una disolución de **65** (18 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) y se mantiene a esta temperatura durante 24 h. Posteriormente se añade NH_4Cl saturado (10 mL) y abundante Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se disuelve en piridina (1 mL) y a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (1 mL). Pasadas 6 días se añade hielo y después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **66** (18 mg, 85%).

6 β ,7 α -Diacetoxi-labda-8,14-dien-13S-ol (66):

R_f (Hex/ AcOEt 6/4) = 0.52; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +34.3$ (c 0.14, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3464, 1742, 1461, 1369, 1242, 1115, 1019, 737; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (1H, dd, $J = 17.4$ y 10.6 Hz, H-14), 5.30 (1H, s ancho, H-6), 5.24 (1H, dd, $J = 17.4$ y 1.0 Hz, H-15), 5.10 (1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz, H-15), 4.95 (1H, s ancho, H-7), 2.08 (3H, s, MeCOO), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.80 (1H, m, H-12), 1.75-1.60 (2H, m, 2xH-1), 1.58 (3H, s, Me-17), 1.50-1.30 (4H, m, 2xH-2 y 2x H-3), 1.47 (1H, s ancho, H-5), 1.32 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.20-1.10 (1H, m, H-12), 1.00-0.85 (2H, m, 2xH-11), 0.96 (3H, s, Me-18), 0.95 (3H,

s, Me-19); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7 (MeCOO), 168.6 (MeCOO), 147.7 (C-9), 144.6 (C-14), 121.3 (C-8), 112.0 (C-15), 73.4 (C-13), 73.4 (C-7), 69.5 (C-6), 49.2 (C-5), 43.0 (C-3), 41.5 (C-12), 39.5 (C-10), 38.9 (C-1), 33.4 (C-4), 33.0 (C-18), 27.6 (C-16), 23.0 (C-19), 22.4 (C-11), 21.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO), 20.9 (C-20), 18.9 (C-2), 16.9 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$: 429.2611; observado: 429.2624; **HMQC** y **HMBC**: tablas bidimensionales.

Reacción de 35 con bromuro de vinil magnesio/(+)-TADDOL y acetilación: 67

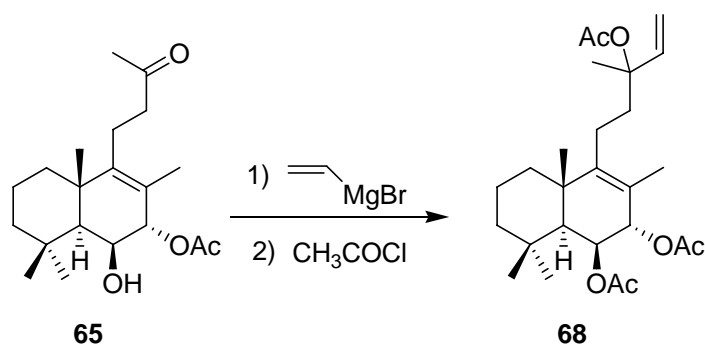


Se disuelve (+)-TADDOL (0.19 mg, 0.40 mmol) a -85°C y bajo atmósfera de Ar en THF (1.1 mL) y se añade bromuro de vinil magnesio (0.79 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.79 mmol) y se lleva la mezcla rápidamente a -50°C , temperatura a la que se vuelve a añadir bromuro de vinil magnesio (0.39 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.39 mmol) y se vuelve a subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vuelve a enfriar a -90°C y se añade una disolución de **35** (17 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) y se mantiene a esta temperatura durante 24 h. Posteriormente se añade NH_4Cl saturado (10 mL) y abundante Et_2O y la fase orgánica resultante se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se disuelve en piridina (1 mL) y a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (1 mL). Pasadas 6 días se añade hielo y después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **67** (17 mg, 84%).

6 β ,7 α -Diacetoxi-labda-8,14-dien-13*R*-ol (67):

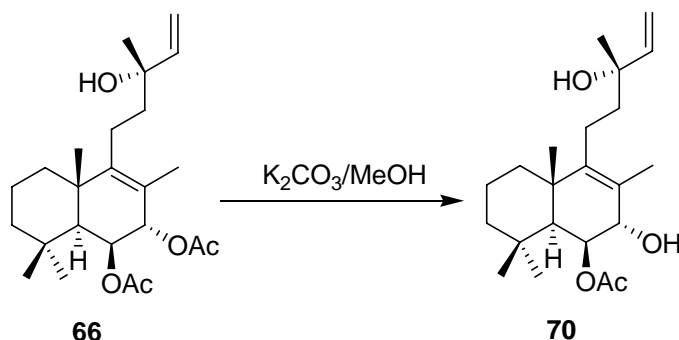
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.52; $[\alpha]_D^{22} = +52.0$ (c 0.24, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3457, 1742, 1461, 1448, 1369, 1242, 1122, 1076, 1020, 948; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (1H, dd, $J = 17.4$ y 10.6 Hz, H-14), 5.30 (1H, s ancho, H-6), 5.24 (1H, dd, $J = 17.4$ y 1.0 Hz, H-15), 5.10 (1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz, H-15), 4.95 (1H, s ancho, H-7), 2.08 (3H, s, MeCOO), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.95-1.90 (1H, m, H-12), 1.75-1.55 (2H, m, 2xH-1), 1.58 (3H, s, Me-17), 1.50-1.40 (3H, m, 2xH-2 y H-3), 1.48 (1H, s ancho, H-5), 1.35-1.30 (1H, m, H-3), 1.32 (3H, s, Me-16), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.15-1.10 (1H, m, H-12), 1.00-0.85 (2H, m, 2xH-11), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.95 (3H, s, Me-19); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (MeCOO), 169.7 (MeCOO), 147.8 (C-9), 144.5 (C-14), 121.3 (C-8), 112.1 (C-15), 73.5 (C-13), 73.4 (C-7), 69.5 (C-6), 49.2 (C-5), 43.0 (C-3), 41.4 (C-12), 39.5 (C-10), 38.9 (C-1), 33.4 (C-4), 33.0 (C-18), 27.6 (C-16), 23.0 (C-19), 22.7 (C-11), 21.5 (MeCOO), 21.2 (MeCOO), 20.9 (C-20), 18.9 (C-2), 16.9 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₄H₃₈O₅Na: 429.2611; observado: 429.2614; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de 65 con bromuro de vinil magnesio y acetilación: 68



A una disolución de **65** (7 mg, 0.02 mmol) en THF (0.3 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar se añade lentamente bromuro de vinil magnesio (0.30 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.30 mmol) y se mantiene la temperatura durante 1 h. Después se deja que alcance la temperatura ambiente y pasada 1 h se añade Et₂O saturado de H₂O y NH₄Cl saturado, se extrae con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se disuelve en DCM (0.6 mL) y al que se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar, CH₃COCl (0.05 mL, 0.70 mmol) y *N,N*-dimetilnilina (0.05 mL, 0.50 mmol). Después de 46 h se añade hielo y se espera hasta tener una disolución homogénea, se extrae con Et₂O y se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se

Hidrólisis de **66**: **70**

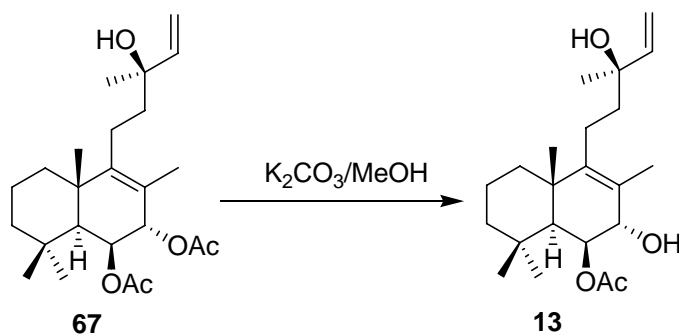


A una disolución de **66** (3 mg, 0.01 mmol) en MeOH (0.8 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (16 mg, disolución al 2%). Pasadas 75 min. se añade H_2O se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **70** (3 mg, 98%).

6 β -Acetoxi-labda-**8,14**-dieno-**7 α ,13S**-diol (**70**):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = +14.3$ (c 0.29, $CHCl_3$); **IR** (película, cm^{-1}) 3435, 1738, 1460, 1375, 1241, 1103, 1020, 736; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 (1H, dd, $J = 17.6$ y 10.6 Hz, H-14), 5.26 (1H, s ancho, H-6), 5.24 (1H, dd, $J = 17.6$ y 1.0 Hz, H-15), 5.10 (1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz, H-15), 3.66 (1H, s ancho, H-7), 2.20-0.70 (11H, m), 2.04 (3H, s, \underline{MeCOO}), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.31 (3H, s, Me-16), 1.25 (3H, s, Me-20), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (\underline{MeCOO}), 145.1 (C-9), 144.7 (C-14), 124.4 (C-8), 111.9 (C-15), 73.4 (C-13), 73.4 (C-6), 72.6 (C-7), 47.9 (C-5), 42.9 (C-3), 41.9 (C-12), 39.5 (C-10), 39.0 (C-1), 33.1 (C-18), 33.0 (C-4), 27.5 (C-16), 23.4 (C-19), 22.4 (C-11), 21.4 (\underline{MeCOO}), 21.0 (C-20), 19.0 (C-2), 17.5 (C-17). **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $C_{22}H_{36}O_4Na$: 387.2506, observado 387.2513.

Hidrólisis de **67**: **13**

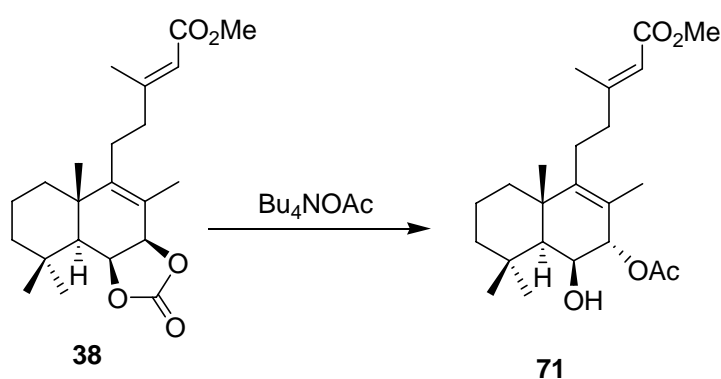


A una disolución de **67** (9 mg, 0.02 mmol) en MeOH (1.4 mL) a temperatura ambiente, se añade K₂CO₃ (28 mg, disolución al 2%). Pasados 75 min. se añade H₂O se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **13** (8 mg, 100%).

6β-Acetoxy-labda-8,14-dieno-7α,13R-diol (13):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.23; **[α]_D²²** = +27.0 (*c* 0.50, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3437, 1736, 1462, 1375, 1243, 1101, 1022, 738; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (1H, dd, *J* = 17.6 y 10.6 Hz, H-14), 5.26 (1H, s ancho, H-6), 5.24(1H, dd, *J* = 17.6 y 1.2 Hz, H-15), 5.10 (1H, dd, *J* = 10.6 y 1.2 Hz, H-15), 3.66 (1H, s ancho, H-7), 2.20-0.70 (11H, m), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.31 (3H, s, Me-16), 1.25 (3H, s, Me-20), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (MeCOO), 145.2 (C-9), 144.6 (C-14), 124.4 (C-8), 112.0 (C-15), 73.5 (C-13), 73.4 (C-6), 72.6 (C-7), 47.9 (C-5), 42.9 (C-3), 41.8 (C-1), 39.6 (C-10), 39.0 (C-12), 33.0 (C-4), 33.1 (C-18), 27.5 (C-16), 23.4 (C-19), 22.6 (C-11), 21.6 (MeCOO), 21.0 (C-20), 19.0 (C-2), 17.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₂H₃₆O₄Na: 387.2506; observado: 387.2518.

Reacción de 38 con Bu₄NOAc: 71

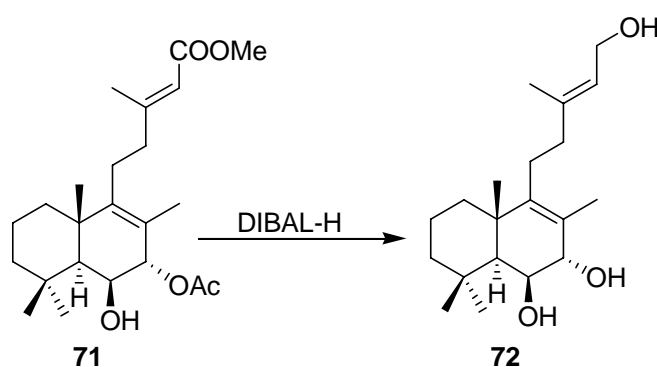


Una disolución de **38** (42 mg, 0.11 mmol) en tolueno seco (4 mL) se añade sobre Bu₄NOAc (103 mg, 3.43 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100°C bajo atmósfera de Ar durante 18 h. Después se enfría a temperatura ambiente y se añade abundante AcOEt. La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **71** (43 g, 98 %).

7a-Acetoxy-6β-hidroxi-labda-8,13E-dien-15-oato de metilo (71):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.74; $[\alpha]_D^{22} = +64.3$ (c 1.02, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3467, 1797, 1713, 1649, 1464, 1384, 1238, 1146, 1118, 1038, 1017; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (1H, s, H-14), 4.82 (1H, s ancho, H-7), 4.13 (1H, s ancho, H-6), 3.68 (3H, s, COOCH_3), 2.30-0.80 (11H, m), 2.17 (3H, s, Me-16), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.61 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-18); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (MeCOO), 165.8 (C-15), 158.3 (C-13), 147.9 (C-9), 121.4 (C-8), 114.9 (C-14), 78.3 (C-7), 68.8 (C-6), 51.1 (COOCH_3), 50.5 (C-5), 43.1 (C-3), 39.6 (C-12), 39.3 (C-10), 38.7 (C-1), 33.7 (C-4), 33.4 (C-18), 24.9 (C-11), 23.9 (C-19), 21.6 (C-20), 21.3 (MeCOO), 18.7 (C-2), 18.1 (C-16), 16.9 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Na}$: 428.2599, observado: 428.2419.

Reducción de 71 con DIBAL-H: 72



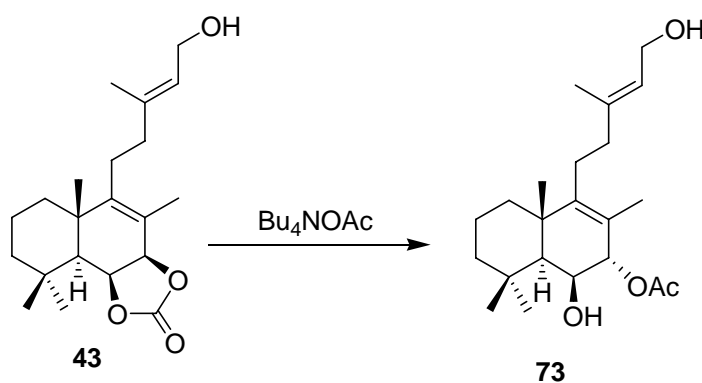
A una disolución de **71** (39 mg, 0.10 mmol) en DCM (1.7 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (0.4 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 0.60 mmol) y se mantiene la temperatura 30 min., después se enfría a 0°C y se añade H_2O (0.70 mL), se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et_2O , Na_2SO_4 (0.80 g) y NaHCO_3 (0.65 g), se deja agitando 1 h, se filtra lavando con abundante Et_2O y AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose **72** (31 mg, 98%).

Labda-8,13E-dien-6β,7α,15-triol (72):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.15; $[\alpha]_D^{22} = +27.2$ (c 0.93, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3376, 1460, 1371, 1222, 1128, 1063, 921, 730; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (1H, t,

$J = 6.8$ Hz, H-14), 4.25 (1H, s ancho, H-6), 4.17 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 3.71 (1H, s ancho, H-7), 2.15-2.05 (3H, m, 2xH-11 y H-12), 1.80 (3H, s, Me-17), 1.80-1.60 (2H, m, 2xH-1), 1.72 (3H, s, Me-16), 1.60-1.50 (2H, m, 2xH-2), 1.50-1.40 (1H, m, H-3), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.30-1.15 (3H, m, H-3, H-5 y H-12), 1.21 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.2 (C-9), 140.0 (C-13), 124.2 (C-8), 123.0 (C-14), 76.2 (C-7), 71.7 (C-6), 59.4 (C-15), 49.3 (C-5), 42.8 (C-3), 39.4 (C-10), 39.3 (C-1), 39.3 (C-12), 33.6 (C-4), 33.4 (C-18), 26.9 (C-11), 24.1 (C-19), 21.6 (C-20), 19.0 (C-2), 17.8 (C-17), 16.4 (C-16); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$: 345.2400, observado: 345.2411; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de **43** con Bu_4NOAc : **73**

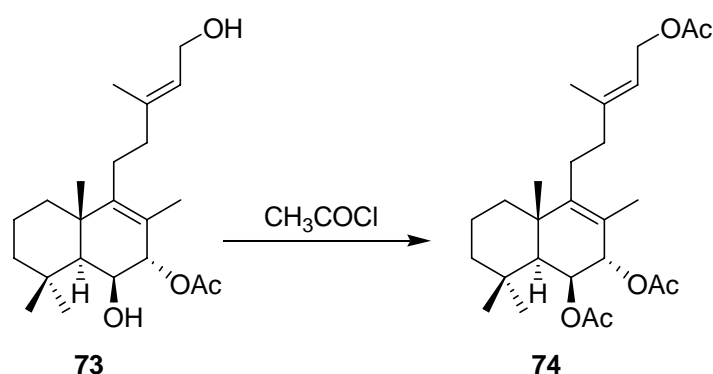


Una disolución de **43** (20.5 mg, 0.06 mmol) en tolueno seco (0.70 mL) se añade sobre Bu_4NOAc (267 mg, 0.88 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100°C bajo atmósfera de Ar durante 18 h. Después se enfría a temperatura ambiente y se añade abundante AcOEt . La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **73** (21.3 g, 99 %).

7 α -Acetoxi-labda-8,13E-dieno-6 β ,15-diol (73):

R_f (Hex/ AcOEt 1/1) = 0.43; **IR** (película, cm^{-1}) 3400, 1727, 1466, 1373, 1265, 1241, 1017; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 4.84 (1H, s ancho, H-7), 4.17 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 4.13 (1H, s ancho, H-6), 2.20-0.80 (11H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.71 (3H, s, Me-16), 1.64 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-18).

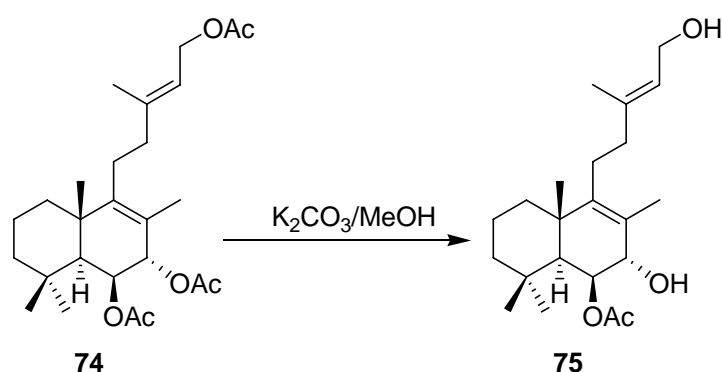
Acetilación de 73: 74



A una disolución de **73** (55 mg, 0.15 mmol) en DCM (1.5 mL) se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar, CH₃COCl (0.25 mL, 3.33 mmol) y *N,N*-dimetilanimilina (0.16 mL, 1.60 mmol). Después de 5 días se añade hielo y se espera hasta tener una disolución homogénea, se extrae con Et₂O y se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **74** (69 mg, 93 %).

Triacetato de labda-8,13*E*-dien-6β,7α,15-ilo (**74**):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.45; **[α]_D²²** = +44.8 (*c* 0.33, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1742, 1474, 1442, 1368, 1239, 1019; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14), 5.32 (1H, s ancho, H-6), 4.97 (1H, s ancho, H-7), 4.60 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15), 2.15-2.05 3H, m, 2xH-11 y H-12), 2.10 (3H, s, MeCOO), 2.07 (3H, s, MeCOO), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.70 (2H, m, 2xH-1), 1.74 (3H, s, Me-16), 1.62 (3H, s, Me-17), 1.60-1.50 (2H, m, 2xH-2), 1.48 (1H, s ancho, H-5), 1.35-1.30 (1H, m, H-3), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.25-1.20 (1H, m, H-3), 1.25-1.10 (1H, m, H-12), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, s, Me-19); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (MeCOO), 169.9 (MeCOO), 169.7 (MeCOO), 147.6 (C-9), 142.3 (C-13), 121.6 (C-8), 118.0 (C-14), 73.4 (C-7), 69.5 (C-6), 61.3 (C-15), 49.2 (C-5), 43.0 (C-3), 39.4 (C-10), 39.2 (C-1), 38.8 (C-12), 33.4 (C-4), 33.0 (C-18), 26.8 (C-11), 23.0 (C-19), 21.5 (C-20), 21.5 (MeCOO), 21.0 (MeCOO), 20.9 (MeCOO), 18.9 (C-2), 17.0 (C-17), 16.6 (C-16); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₆H₄₀O₆Na: 471.2717; observado: 471.2720; **HMQC** y **HMBC**: tablas bidimensionales.

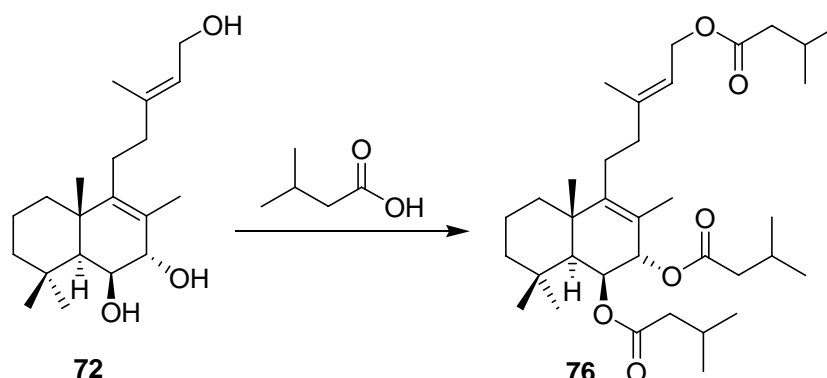
Hidrólisis de 74: 75

A una disolución de **74** (12.4 mg, 0.03 mmol) en MeOH (1.3 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (26 mg, disolución al 2%). Pasadas 1 h 30 min. se añade H_2O se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **75** (10 mg, 98 %).

6 β -Acetoxi-labda-8,13E-dien-7 α ,15-diol (75):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.19; $[\alpha]_D^{22} = +31.5$ (c 0.85, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3408, 1734, 1716, 1465, 1443, 1375, 1244, 1203, 1103, 1026; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 5.27 (1H, s ancho, H-6), 4.17 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 3.67 (1H, s ancho, H-7), 2.25-2.00 (4H, m, 2xH-1 y 2xH-11), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.85-1.75 (1H, m, H-11), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.72 (3H, s, Me-16), 1.60-1.50 (2H, m, 2xH-2), 1.55 (1H, s ancho, H-5), 1.50-1.40 (1H, m, H-3), 1.35-1.25 (1H, m, H-3), 1.25-1.15 (1H, m, H-12), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.00 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (MeCOO), 145.7 (C-9), 140.0 (C-13), 124.2 (C-8), 123.0 (C-14), 73.4 (C-6), 72.6 (C-7), 59.3 (C-15), 47.9 (C-5), 42.9 (C-3), 39.5 (C-10), 39.3 (C-1), 38.9 (C-12), 33.4 (C-4), 33.1 (C-18), 26.8 (C-11), 23.4 (C-19), 21.5 (MeCOO), 21.0 (C-20), 19.0 (C-2), 17.5 (C-17), 16.3 (C-16); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$: 387.2506; observado: 387.2490; **HMQC** y **HMBC**: tablas bidimensionales.

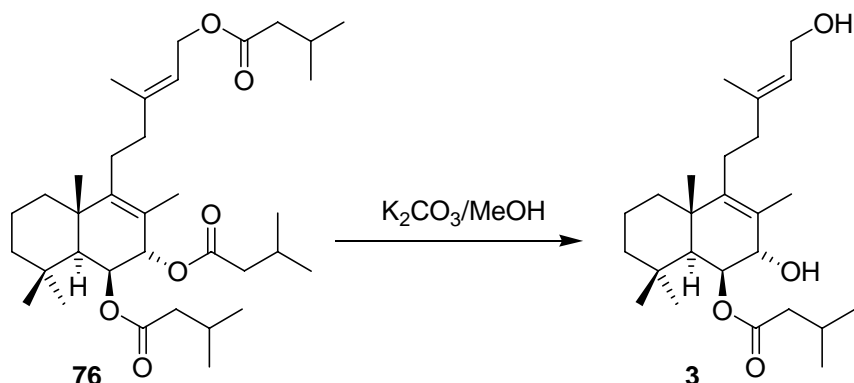
Reacción de **72** con ácido isovalérico: **76**



A una disolución de ácido isovalérico (0.16 mL, 1.5 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añadieron 2,4,6-trichlorobenzoil cloruro (0.23 mL, 1.5 mmol) y Et₃N (0.21 mL, 1.5 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Después se añadió otra disolución de **72** (24 mg, 0.07mmol) en tolueno (0.5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80°C y pasadas 2 h se filtró lavando con EtOAc. La fase orgánica resultante se lavó con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **76** (49 mg, 100%).

Triisovalerato de labda-8,13*E*-dien-6β,7α,15-ilo(**76**):

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.43; **[α]_D²²** = +52.2 (*c* 0.89, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1742, 1581, 1548, 1371, 1291, 1122, 987, 844; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-14), 5.33 (1H, s ancho, H-6), 4.98 (1H, s ancho, H-7), 4.61 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-15), 2.36-2.00 (10H, m), 1.90-0.90 (10 H, m), 1.75 (3H, s, Me-16), 1.61 (3H, s, Me-17), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.00 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.98 (12H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-18), 0.95 (3H, d, *J* = 6.5 Hz); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (OCOCH₂), 170.1 (OCOCH₂), 169.8 (OCOCH₂), 147.5 (C-9), 142.3 (C-13), 121.5 (C-8), 118.1 (C-14), 73.5 (C-7), 69.6 (C-6), 61.4 (C-15), 49.1 (C-5), 44.1 (OCOCH₂), 44.0 (OCOCH₂), 44.0 (OCOCH₂), 43.0 (C-3), 39.5 (C-10), 39.1 (C-1), 38.3 (C-12), 33.4 (C-4), 33.0 (C-18), 26.8 (C-11), 25.5 (CHMe₂), 25.4 (CHMe₂), 25.4 (CHMe₂), 22.9 (C-19), 22.5 (CHMe₂), 22.5 (CHMe₂), 22.4 (CHMe₂), 22.4 (CHMe₂), 22.3 (CHMe₂), 22.3 (CHMe₂), 21.5 (C-20), 18.9 (C-2), 17.0 (C-17), 16.6 (C-16); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₃₅H₅₈O₆Na: 597.4173, observado: 597.4198

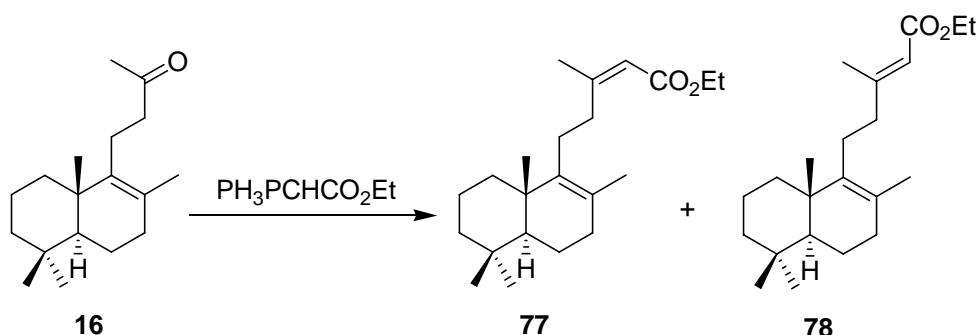
Hidrólisis de 76: 3

A una disolución de **76** (24 mg, 0.04 mmol) en MeOH (1.5 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (60 mg, disolución al 4%). Pasadas 20 h se añade H_2O se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2N y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **3** (13 mg, 85 %).

6 β -Isovaleriloxi-labda-8,13E-dieno-7 α ,15-diol (3):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = +40.0$ (c 1.01, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3400, 1732, 1466, 1377, 1294, 1260, 1192, 1169, 1101, 1008; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 5.27 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-6), 4.12 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 3.67 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-7), 2.30-2.10 (7H, m, 2xH-1, 2xH-11, 2xH-22 y H-23), 1.80-1.70 (3H, m, 2xH-2 y H-12), 1.74 (3H, s, Me-17), 1.71 (3H, s, Me-16), 1.60-1.50 (1H, s ancho, H-5), 1.50-1.40 (1H, m, H-3), 1.30-1.20 (1H, m, H-12), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.25-1.15 (1H, m, H-3), 1.00 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.93 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, Me-24 y Me-25); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (C-21), 145.7 (C-9), 140.1 (C-13), 124.1 (C-8), 123.0 (C-14), 73.2 (C-6), 72.6 (C-7), 59.4 (C-15), 48.0 (C-5), 44.0 (C-22), 42.9 (C-3), 39.5 (C-10), 39.3 (C-1), 38.9 (C-12), 33.5 (C-4), 33.2 (C-18), 26.8 (C-11), 25.5 (C-23), 23.5 (C-19), 22.5 (C-24), 22.4 (C-25), 21.1 (C-20), 19.0 (C-2), 17.5 (C-17), 16.4 (C-16); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Na}$: 429.2975; observado: 429.2995; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de Wittig de **16**: **77** y **78**



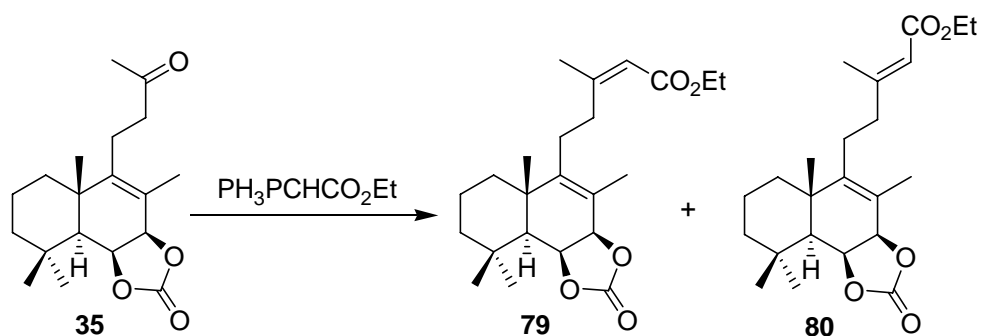
A una disolución de **16** (75 mg, 0.29 mmol) en tolueno seco (6 mL) se añade $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (4.99 g, 14.3 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 120°C durante 4.5 días bajo atmósfera de Ar. Después se diluye con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **77** (36 mg, 38 %) y **78** (54 mg, 57 %).

Labda-8,13*Z*-dien-15-oato de etilo (**77**):

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.58; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (1H, s, H-14), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.90-2.50 (2H, m, H-12), 2.30-0.80 (13H, m), 1.92 (3H, s, Me-16), 1.66 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

Labda-8,13*E*-dien-15-oato de etilo (**78**):

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.51; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (1H, s, H-14), 4.15 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.30-0.80 (15H, m), 2.19 (3H, s, Me-16), 1.57 (3H, s, Me-17), 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

Reacción de Wittig de 35: 79 y 80

A una disolución de **35** (200 mg, 0.62 mmol) en tolueno seco (42 mL) se añade $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (11 mg, 31.4 mmol) y se calienta a 120°C bajo atmósfera de Ar durante 48 h. Después se añade abundante AcOEt y se lava con NaCl saturado y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **35** (62 mg, 31%), **79** (46 mg, 19%) y **80** (68 mg, 28%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-labda-8,13Z-dien-15-oato de etilo (79):

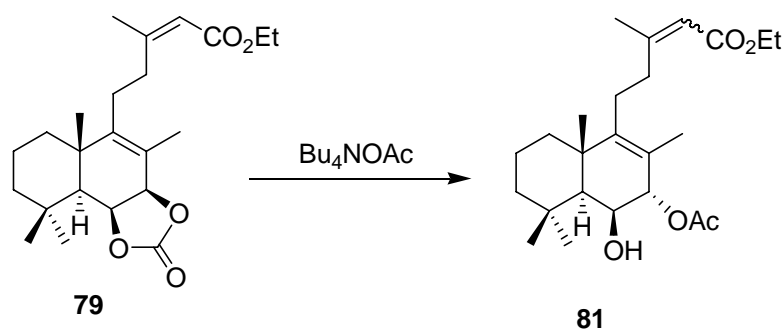
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.70; $[\alpha]_D^{22} = +54.8$ (c 0.82, CHCl_3); IR (película, cm^{-1}) 1801, 1713, 1649, 1463, 1442, 1373, 1323, 1227, 1176, 1159, 1038, 1017; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (1H, s, H-14), 5.16 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.0 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.13 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.90-2.50 (2H, m, H-12), 2.30-0.80 (9H, m), 1.91 (3H, s, Me-16), 1.82 (3H, s, Me-17), 1.24 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-18); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (C-15), 158.7 (C-13), 155.5 (OCO), 149.1 (C-9), 121.9 (C-8), 116.8 (C-14), 79.2 (C-7), 75.2 (C-6), 59.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.2 (C-10), 38.6 (C-1), 38.5 (C-12), 34.3 (C-4), 33.1 (C-18), 26.4 (C-11), 25.1 (C-19), 23.7 (C-20), 22.7 (C-16), 18.9 (C-2), 16.4 (C-17), 14.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); E.M.A.R., I.E.: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$: 413.2298; observado: 413.2310.

6 β ,7 β -Carbonildioxi-labda-8,13E-dien-15-oato de etilo (80):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.70; $[\alpha]_D^{22} = +69.9$ (c 1.13, CHCl_3); IR (película, cm^{-1}) 1801, 1713, 1649, 1464, 1384, 1373, 1323, 1146, 1118, 1038, 1017; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

δ 5.67 (1H, s, H-14), 5.17 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.0 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.14 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, COOCH₂CH₃), 2.30-0.80 (11H, m), 2.17 (3H, s, Me-16), 1.75 (3H, s, Me-17), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, COOCH₂CH₃), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 165.9 (C-15), 158.1 (C-13), 154.4 (OCO), 147.7 (C-9), 120.9 (C-8), 114.8 (C-14), 77.9 (C-7), 74.1 (C-6), 58.9 (CO₂CH₂CH₃), 50.9 (C-5), 41.7 (C-3), 39.6 (C-12), 38.1 (C-10), 37.7 (C-1), 33.3 (C-4), 32.1 (C-18), 25.5 (C-11), 22.7 (C-19), 21.6 (C-20), 18.1 (C-16), 17.8 (C-2), 15.5 (C-17), 13.6 (CO₂CH₂CH₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₃H₃₄O₅Na: 413.2298; observado: 413.2279.

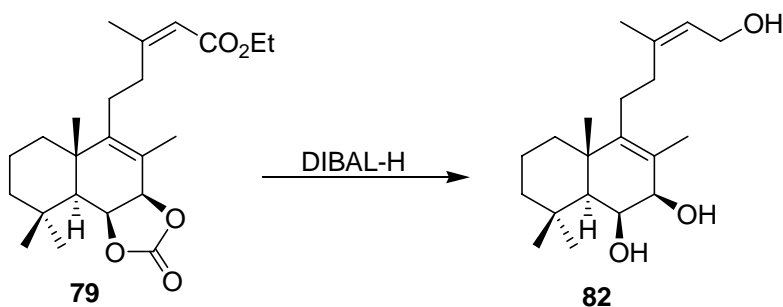
Reacción de 79 con Bu₄NOAc: 81



Una disolución de **38** (22 mg, 0.06 mmol) en tolueno seco (3 mL) se añade sobre Bu₄NOAc (54 mg, 1.79 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100°C bajo atmósfera de Ar durante 18 h. Después se enfría a temperatura ambiente y se añade abundante AcOEt. La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **81** (22 g, 96 %).

7a-Acetoxy-6β-hidroxi-labda-8,13E/Z-dien-15-oato de etilo (**81**):

R_f(Hex/AcOEt 7/3) = 0.62; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.67/5.64 (1H, s, H-14), 4.82 (1H, s ancho, H-7), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, COOCH₂CH₃), 4.10 (1H, s ancho, H-6), 2.30-0.80 (11H, m), 2.15/1.89 (3H, s, Me-16), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.68/1.61 (3H, s, Me-17), 1.27 (3H, s, Me-20), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, COOCH₂CH₃), 1.17 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-18).

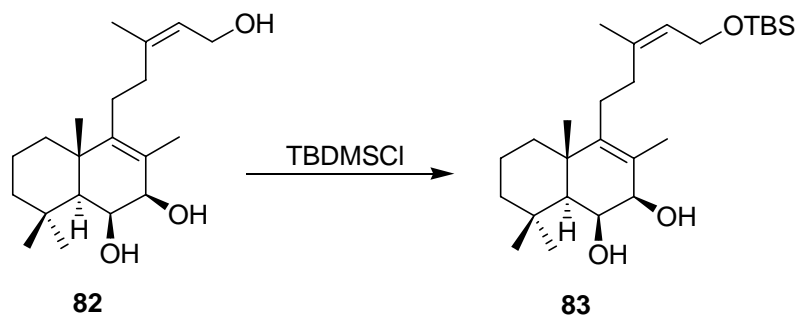
Reducción de 79 con DIBAL-H: 82

A una disolución de **79** (26 mg, 0.07 mmol) en DCM (2.5 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (0.3 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 0.45 mmol) y se mantiene la temperatura 1 h, después se enfría a 0°C y se añade H_2O (1 mL), se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et_2O , Na_2SO_4 (1.00 g) y NaHCO_3 (0.80 g), se deja agitando 1 h, se filtra lavando con abundante Et_2O y AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose **82** (22 mg, 100%).

Labda-8,13Z-dien-6 β ,7 β ,15-triol (82):

R_f (Hex/ AcOEt 1/1) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = +21.4$ (c 1.26, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3366, 1463, 1377, 1261, 1095, 1020, 799; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.39 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.32 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7), 4.13 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-15), 4.05-3.95 (1H, s ancho, H-6), 2.20-0.70 (11H, m), 1.78 (3H, s, Me-17), 1.75 (3H, s, Me-16), 1.33 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 143.9 (C-9), 140.6 (C-13), 125.8 (C-8), 124.1 (C-14), 73.5 (C-7), 67.9 (C-6), 59.4 (C-15), 53.1 (C-5), 42.9 (C-3), 40.1 (C-10), 40.1 (C-1), 33.9 (C-4), 33.8 (C-18), 32.3 (C-12), 26.9 (C-11), 24.2 (C-19), 23.6 (C-16), 22.0 (C-20), 19.2 (C-2), 15.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$: 345.2400; observado: 345.2416.

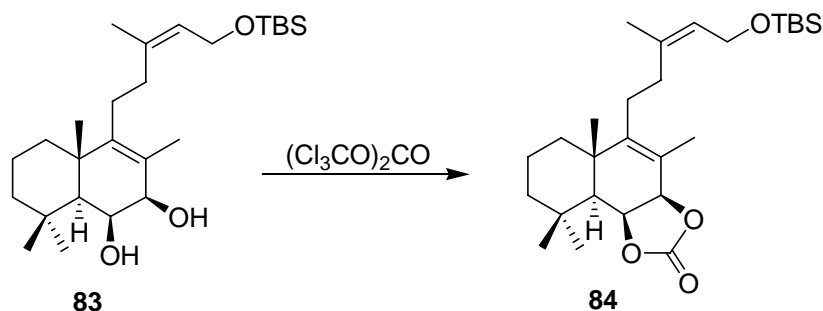
Reacción de **82** con TBDMSCl: **83**



A una disolución de **82** (19 mg, 0.06 mmol) en DMF (1 mL) enfriada a 0°C, se añade TBDMSCl (9 mg, 0.06 mmol) e imidazol (8 mg, 0.12 mmol). Después de 40 h se vuelve a enfriar la reacción a 0°C y se añade H₂O. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **83** (24 mg, 96%).

15-*terc*-Butildimetilsililoxi-labda-8,13*Z*-dieno-6β,7β-diol (**83**):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.56; **[α]_D²²** = +15.8 (*c* 0.92, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3399, 1463, 1379, 1259, 1104, 1071, 1044, 836, 805, 777; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, H-14), 4.33 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-7), 4.18 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, H-15), 3.99 (1H, dd, *J* = 5.0 y 1.0 Hz, H-6), 2.20-0.80 (11H, m), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.76 (3H, s, Me-16), 1.35 (3H, s, Me-20), 1.22 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.90 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.06 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C-9), 138.2 (C-13), 125.6 (C-8), 125.1 (C-14), 73.4 (C-7), 67.9 (C-6), 60.3 (C-15), 53.1 (C-5), 43.0 (C-3), 40.1 (C-10), 40.1 (C-1), 33.9 (C-4), 33.8 (C-18), 32.2 (C-12), 27.0 (C-11), 26.3 (Me₂SiCMe₃), 24.2 (C-19), 23.6 (C-16), 22.1 (C-20), 19.2 (C-2), 18.7 (Me₂SiCMe₃), 15.1 (C-17), 1.3 (Me₂SiCMe₃), -4.8 (Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₆H₄₈O₃SiNa: 459.3265; observado: 459.3259.

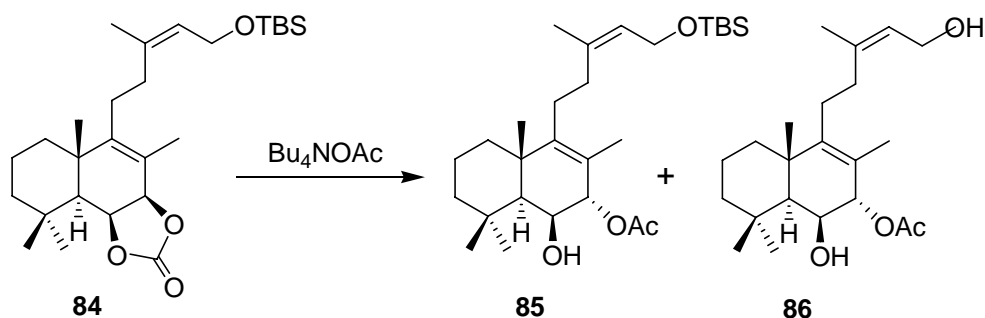
Reacción de 83 con trifosgeno: 84

Una disolución de **83** (11 mg, 0.02 mmol) en DCM (0.4 mL), se añade con cánula a otra disolución con trifosgeno (7 mg, 0.02 mmol), piridina (0.01 mL) y DCM (0.4 mL) a -78°C . Se deja la reacción hasta que alcanza la temperatura ambiente y después se añade NH_4Cl saturado y Et_2O , se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **84** (11 mg, 100%).

15-terc-Butildimetilsiloxi 6 β ,7 β -carbonildioxi-labda-8,13Z-dieno (84):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.72; $[\alpha]_D^{22} = +20.5$ (c 1.00, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1805, 1735, 1463, 1376, 1259, 1163, 1101, 1074, 1041, 1024, 804, 776; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-14), 5.17 (1H, dd, $J = 7.8$ y 1.2 Hz, H-7), 4.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-6), 4.16 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H-15), 2.20-0.80 (11H, m), 1.78 (3H, s, Me-16), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, s, Me-19), 1.04 (3H, s, Me-18), 0.90 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.06 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 154.9 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 148.8 (C-9), 138.2 (C-13), 125.1 (C-14), 120.5 (C-8), 78.4 (C-7), 74.5 (C-6), 60.3 (C-15), 51.1 (C-5), 42.0 (C-3), 38.6 (C-1), 38.3 (C-10), 33.6 (C-18), 32.3 (C-4), 32.3 (C-12), 27.0 (C-11), 25.6 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 23.6 (C-16), 23.4 (C-19), 21.9 (C-20), 18.1 (C-2), 18.0 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 15.6 (C-17), 1.2 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), -5.0 ($\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SiNa}$: 485.3058; observado: 485.3060.

Reacción de **84** con Bu_4NOAc : **85** y **86**



A una disolución de **84** (51 mg, 0.11 mmol) en tolueno seco (4 mL) se añade Bu_4NOAc (1.03 mg, 3.43 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 80°C bajo atmósfera de Ar durante 46 h. Después se enfría a temperatura ambiente y se añade abundante AcOEt. La fase orgánica resultante se lava con HCl 2N, $NaHCO_3$ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **85** (14 mg, 27%) y **86** (22 mg, 56%).

7 α -Acetoxi-15-terc-butildimetilsiloxi-labda-8,13Z-dien-6 β -ol (85):

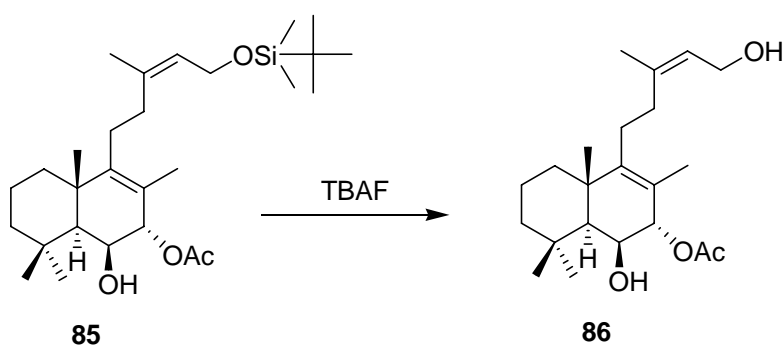
R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.80; $[\alpha]_D^{22} = +43.5$ (c 0.20, $CHCl_3$); IR (película, cm^{-1}) 3451, 1805, 1731, 1647, 1463, 1374, 1252, 1103, 1073, 1017, 941, 836, 776; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-14), 4.85 (1H, s ancho, H-7), 4.19 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-15), 4.18 (1H, s ancho, H-6), 2.30-0.70 (11H, m), 2.08 (3H, s, $MeCOO$), 1.77 (3H, s, Me-16), 1.69 (3H, s, Me-17), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-18), 0.90 (9H, s, Me_2SiCMe_3), 0.07 (6H, s, Me_2SiCMe_3); E.M.A.R., I.E.: calculado para $C_{28}H_{50}O_4SiNa$: 501.3371; observado: 501.3375.

7 α -Acetoxi-labda-8,13Z-dieno-6 β ,15-diol (86):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.45; $[\alpha]_D^{22} = +46.7$ (c 0.09, $CHCl_3$); IR (película, cm^{-1}) 3407, 1728, 1460, 1443, 1375, 1237, 1160, 1118, 1095, 1039, 1018; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-14), 4.84 (1H, s ancho, H-7), 4.16 (1H, s ancho, H-6), 4.14 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-15), 2.20-0.70 (11H, m), 2.07 (3H, s, $MeCOO$), 1.79 (3H, s, Me-16), 1.68 (3H, s, Me-17), 1.30 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-18); RMN ^{13}C

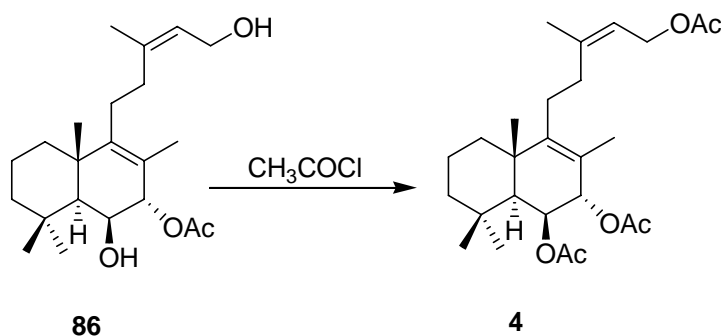
(50 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (MeCOO), 146.2 (C-9), 140.6 (C-13), 124.3 (C-8), 124.0 (C-14), 76.1 (C-7), 71.7 (C-6), 59.4 (C-15), 49.2 (C-5), 42.9 (C-3), 39.5 (C-1), 39.5 (C-10), 33.7 (C-4), 33.5 (C-18), 32.2 (C-12), 26.9 (C-11), 24.0 (C-19), 23.6 (C-16), 21.5 (C-20), 21.3 (MeCOO), 19.0 (C-2), 17.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$: 387.2506; observado: 387.2488.

Reacción de **85** con TBAF: **86**



A una disolución de **85** (8 mg, 0.02 mmol) en THF (0.4 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar se añade TBAF (0.4 mL de disolución 1.0 M en THF, 0.40 mmol). Después de 2 h se añade H_2O , se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **86** (6 mg, 90%).

Acetilación de **86**: **4**



A una disolución de **86** (6 mg, 0.02 mmol) en DCM (0.5 mL) se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar, CH_3COCl (0.12 mL, 1.5 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (0.12 mL, 1.2 mmol).

Después de 5 días se añade hielo y se espera hasta tener una disolución homogénea, se extrae con Et₂O y se lava con HCl 2N, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **4** (7 mg, 96%).

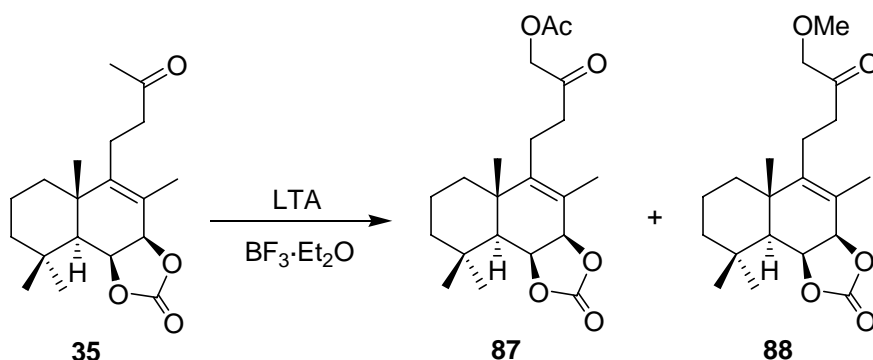
Triacetato de labda-8,13Z-dien-6β,7α,15-ilo (4):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.60; **[α]_D²²** = +32.1 (*c* 0.51, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1740, 1471, 1440, 1371, 1240, 1017; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14), 5.32 (1H, s ancho, H-6), 4.97 (1H, s ancho, H-7), 4.57 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15), 2.30-0.80 (11H, m), 2.09 (3H, s, MeCOO), 2.05 (3H, s, MeCOO), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.82 (3H, s, Me-16), 1.65 (3H, s, Me-17), 1.30 (3H, s, Me-20), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (MeCOO), 169.9 (MeCOO), 169.8 (MeCOO), 147.6 (C-9), 144.1 (C-13), 121.6 (C-8), 118.7 (C-14), 73.5 (C-7), 69.5 (C-6), 61.7 (C-15), 49.2 (C-5), 43.0 (C-3), 39.4 (C-10), 39.3 (C-1), 33.5 (C-4), 33.4 (C-18), 31.4 (C-12), 26.9 (C-11), 23.6 (C-16), 23.1 (C-19), 21.5 (MeCOO), 21.4 (C-20), 21.0 (MeCOO), 20.9 (MeCOO), 18.9 (C-2), 17.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₆H₄₀O₆Na: 471.2717; observado: 471.2722.

PARTE EXPERIMENTAL:

*Síntesis de furolabdanos y labdanolidas altamente
funcionalizados en el anillo B*

***α*-Acetoxilación de 35 con LTA/BF₃·Et₂O: 87 y 88**



A una disolución de **35** (163 mg, 0.51 mmol) en benceno seco (6.5 mL) y MeOH (0.025 mL), se añade LTA (308 mg, 0.71 mmol). Posteriormente bajo atmósfera de Ar se añade lentamente BF₃·Et₂O (1 mL). Después de 50 min. se diluye con Et₂O, se añade H₂O, se extrae con Et₂O, se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **35** (22 mg, 14%), **87** (115 mg, 60%) y **88** (37 mg, 21%).

16-Acetoxi-6β,7β-carbonildioxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (87):

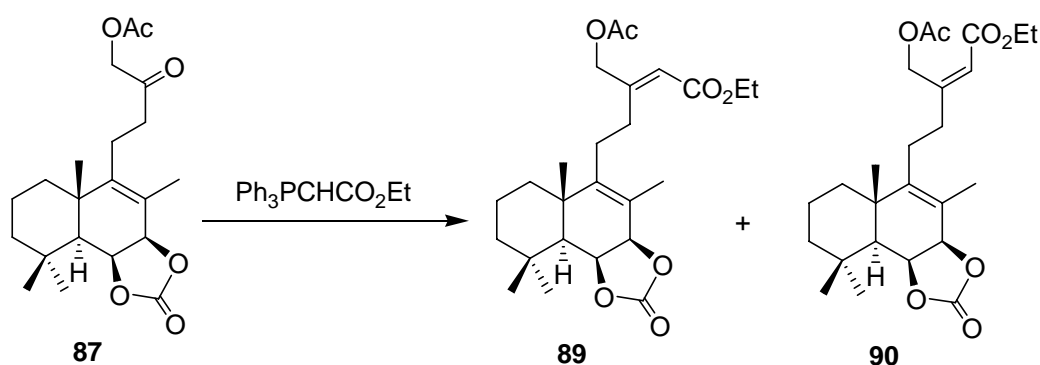
R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.39; **[α]_D²²** = +43.1 (*c* 1.09, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1795, 1740, 1732, 1463, 1417, 1375, 1323, 1233, 1171, 1118, 1077, 1018, 960, 781; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (1H, dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 4.63 (2H, s, CH₂OAc), 2.60-0.80 (11H, m), 2.17 (3H, s, MeCOO), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 203.0 (C-13), 170.5 (MeCOO), 155.3 (OCOO), 148.5 (C-9), 122.2 (C-8), 78.8 (C-7), 75.1 (C-6), 68.0 (C-16), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-10), 38.8 (C-1), 38.7 (C-12), 34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 22.6 (C-20), 21.0 (C-11), 20.7 (MeCOO), 18.8 (C-2), 16.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₀O₆Na: 401.1935; observado: 401.1940.

6β,7β-Carbonildioxi-16-metoxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (88):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.39; **[α]_D²²** = +32.4 (*c* 0.76, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1794, 1718, 1459, 1374, 1319, 1170, 1137, 1117, 1082, 1018; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (1H, dd, *J* = 8.0 y 1.4 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 3.98 (2H, s, CH₂OMe), 3.42 (3H, s, CH₂OMe), 2.60-0.80 (11H, m), 1.72 (3H, s, Me-17), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s,

Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 208.1 (C-13), 155.4 ($\text{C}=\text{O}$), 148.8 (C-9), 122.0 (C-8), 78.9 (C-7), 77.9 (C-16), 75.1 (C-6), 59.6 (OMe), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-10), 38.9 (C-1), 38.7 (C-12), 34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 22.5 (C-20), 21.1 (C-11), 18.8 (C-2), 16.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 373.1985; observado: 373.1958.

Reacción de Wittig de **87**: **89** y **90**



A una disolución de **87** (19 mg, 0.05 mmol) en benceno seco (1.3 mL) se añade $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$ (35 mg, 0.10 mmol) y se calienta a 80°C bajo atmósfera de Ar durante 19 h. Después se añade abundante AcOEt y se lava con NaCl saturado y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **89** (13 mg, 60%) y **90** (7 mg, 32%).

16-Acetoxy-6 β ,7 β -carbonildioxi-labd-8,13*E*-dien-15-oato de etilo (**89**):

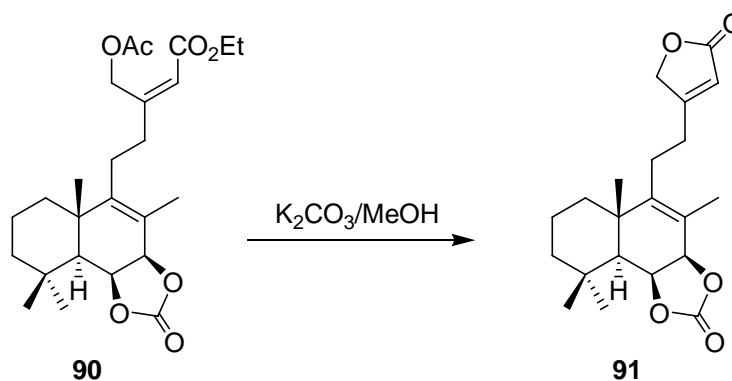
R_f (Hex/ AcOEt 6/4) = 0.54; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +50.1$ (c 0.88, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1800, 1745, 1716, 1655, 1464, 1373, 1325, 1226, 1177, 1118, 1018, 875, 776; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (1H, s, H-14), 5.18 (1H, dd, $J = 7.7$ y 1.0 Hz, H-6), 4.92 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-7), 4.63 (2H, s, CH_2OAc), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.40-0.80 (11H, m), 2.13 (3H, s, MeCOO), 1.85 (3H, s, Me-17), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (MeCOO), 167.8 (C-13), 165.8 (C-15), 154.4 (OCO), 148.7 (C-9), 122.4 (C-8), 116.7 (C-14), 79.1 (C-7), 75.2 (C-6), 66.2 (C-16), 60.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.9 (C-5), 42.8 (C-3), 39.2

(C-1), 39.2 (C-12), 38.6 (C-10), 34.3 (C-4), 33.1 (C-18), 26.6 (C-11), 23.7 (C-19), 22.7 (C-20), 21.0 (MeCOO), 18.9 (C-2), 16.5 (C-17), 14.5 (CO₂CH₂CH₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₅H₃₆O₇Na: 471.2353; observado: 471.2340.

16-Acetoxy-6 β ,7 β -carbonildioxi-labd-8,13Z-dien-15-oato de etilo (90):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.54; **IR** (película, cm⁻¹) 1798, 1744, 1714, 1655, 1371, 1226, 1177, 1018; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (1H, s, H-14), 5.25 (2H, s, CH₂OAc), 5.17 (1H, dd, *J* = 7.7 y 1.1 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H-7), 4.17(2H, q, *J* = 7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 2.50-0.80 (11H, m), 2.09 (3H, s, MeCOO), 1.77 (3H, s, Me-17), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, COOCH₂CH₃), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₅H₃₆O₇Na: 471.2353; observado: 471.2345.

Hidrólisis de 90: 91



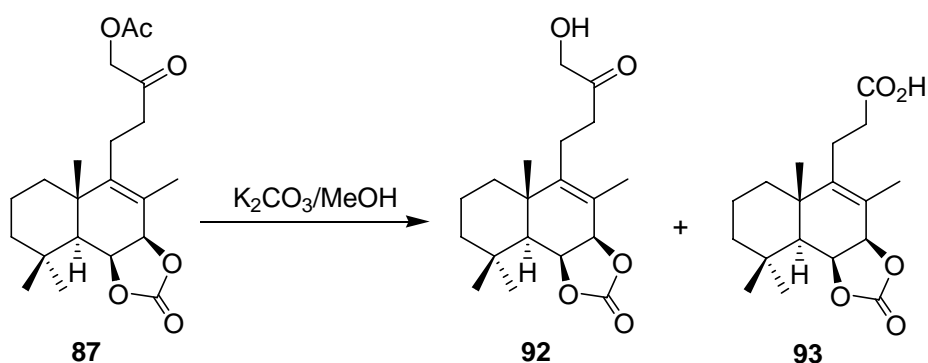
A una disolución de **90** (7 mg, 0.02 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente, se añade K₂CO₃ (10 mg, disolución al 1%). Pasados 30 min. se añade H₂O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **91** (5 mg, 85%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-labd-8,13-dien-15,16-olida (91):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.37; [α]_D²² = +48.7 (*c* 0.75, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1791, 1746, 1637, 1458, 1374, 1324, 1171, 1140, 1118, 1081, 1036, 1018; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (1H, s, H-14), 5.21 (1H, dd, *J* = 8.4 y 1.0 Hz, H-6), 4.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz,

H-7), 4.75 (2H, s ancho, H-16), 2.60-0.80 (11H, m), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C-15), 169.3 (C-13), 155.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 147.8 (C-9), 122.8 (C-8), 115.7 (C-14), 78.6 (C-7), 75.0 (C-6), 73.0 (C-16), 51.9 (C-5), 42.6 (C-3), 39.1 (C-10), 38.9 (C-1), 34.3 (C-4), 33.0 (C-18), 28.7 (C-12), 25.5 (C-11), 23.7 (C-19), 22.7 (C-20), 18.8 (C-2), 16.6 (C-17). **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 383.1907; observado: 383.1859.

Hidrólisis de 87: 92 y 93



A una disolución de **87** (110 mg, 0.29 mmol) en MeOH (6 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (60 mg, disolución al 1%). Pasados 20 min. se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **92** (79 mg, 81%) y **93** (12 mg, 13%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-16-hidroxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona (92):

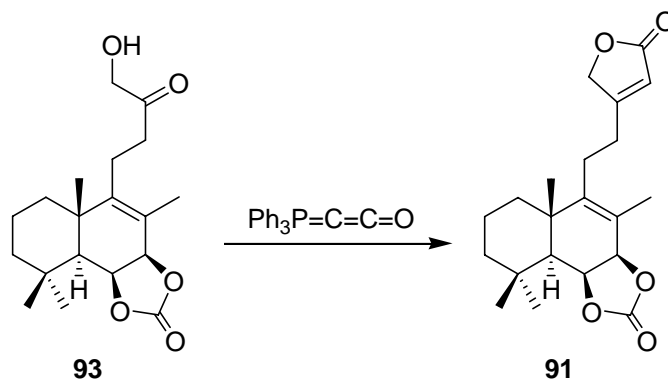
R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.53; $[\alpha]_D^{22} = +46.5$ (c 0.97, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3447, 1793, 1718, 1458, 1374, 1174, 1118, 1076, 1018; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (1H, dd, $J = 8.0$ y 1.8 Hz, H-6), 4.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.25 (2H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 2.60-0.80 (11H, m), 1.73 (3H, s, Me-17), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 208.6 (C-13), 155.3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OO}$), 148.3 (C-9), 122.4 (C-8), 78.8 (C-7), 75.0 (C-6), 68.2 (C-16), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.2 (C-10), 38.8 (C-1), 38.3 (C-12),

34.2 (C-4), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 22.6 (C-20), 21.3 (C-11), 18.8 (C-2), 16.5 (C-17);
E.M.A.R., I.E.: calculado para C₁₉H₂₈O₅Na: 359.1829; observado: 359.1815.

Ácido 6β,7β-carbonildioxi-labd-8-en-13-oico (93):

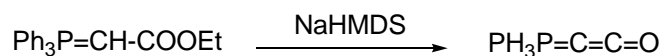
R_f(Hex/AcOEt 4/6) = 0.18; **[α]_D²²** = +37.9 (*c* 0.99, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3600-300 (banda ancha), 1793, 1716, 1458, 1374, 1171, 1138, 1018; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.18 (1H, dd, *J* = 8.0 y 2.0 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 2.60-0.80 (11H, m), 1.77 (3H, s, Me-17), 1.25 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.04 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 180.6 (C-13), 155.3 (O_COO), 148.0 (C-9), 122.5 (C-8), 78.8 (C-7), 75.1 (C-6), 51.9 (C-5), 42.7 (C-3), 39.1 (C-10), 38.7 (C-1), 34.2 (C-4), 33.7 (C-12), 33.0 (C-18), 23.7 (C-19), 23.0 (C-11), 22.5 (C-20), 18.8 (C-2), 16.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₂₆O₅Na: 322.1780; observado: 322.1785.

Reacción de 93 con la cetena de Bestmann: 91



A una disolución de **93** (71 mg, 0.211 mmol) en benceno seco (9 mL) se añade Ph₃P=C=C=O* (133 mg, 0.423 mmol) y se calienta a 85°C bajo atmósfera de Ar durante 40 min. Después se añade abundante AcOEt y se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **91** (64 mg, 84%).

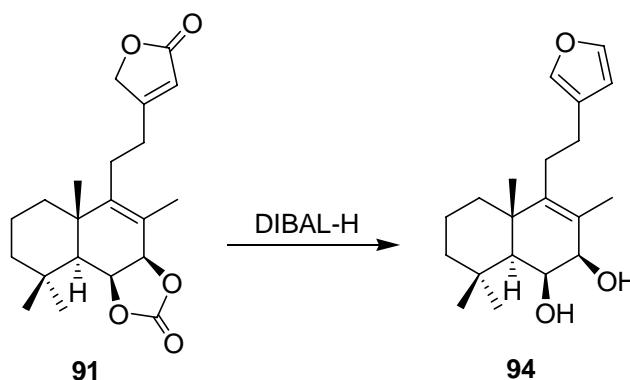
***Obtención de la cetena de Bestmann:**



A $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (5.20 g, 14.9 mmol) bajo atmósfera de Ar se añade NaHMDS ($\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$) 0.6 M en tolueno (25 mL, 15.0 mmol), resultando una solución límpida. Después de 20 min. se ve turbidez, se añaden 10 mL de benceno y se filtra. La disolución obtenida se concentra sin llegar a residuo y se añaden 30 mL de Et_2O , precipitando un sólido fino, que se filtra obteniéndose 3.90 g (86%) de la cetena de Bestmann.

Cetena de Bestmann: trifenilfosforanilidencetena. P.F.: 160-162°C (Et_2O)

Reducción de 91 con DIBAL-H y LAH: 94

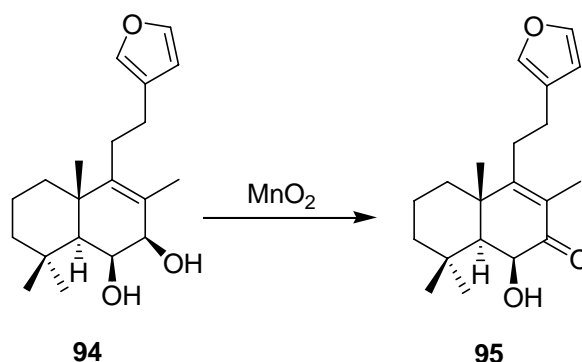


A una disolución de **91** (56 mg, 0.15 mmol) en DCM (4 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (0.31 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 0.47 mmol) y se mantiene la temperatura 30 min., después se enfría a 0°C , se añade H_2O (1 mL) y se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et_2O , Na_2SO_4 (1 g) y NaHCO_3 (0.80 g), se deja agitando 1 h, se filtra a través de sílice lavando con abundante Et_2O y AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se disuelve en Et_2O (5 mL), se enfría a 0°C y se añade LiAlH_4 (12 mg, 0.32 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después se vuelve a enfriar, se añade lentamente AcOEt saturado de H_2O y se seca sobre Na_2SO_4 . Después se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **94** (45 mg, 91%).

15,16-Epoxi-labd-8,13(16),14-trieno-6 β ,7 β -diol (94):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.47; $[\alpha]_D^{22} = +13.0$ (c 0.67, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3405, 1465, 1378, 1265, 1121, 1066, 1025, 929, 901, 874, 778, 739; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (1H, s ancho, H-15), 7.24 (1H, s ancho, H-16), 6.30 (1H, s ancho, H-14), 4.33 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7), 4.00 (1H, dd, $J = 4.4$ y 1.0 Hz, H-6), 2.60-0.80 (11H, m), 1.76 (3H, s, Me-17), 1.36 (3H, s, Me-20), 1.22 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 143.9 (C-9), 143.0 (C-15), 138.7 (C-16), 125.8 (C-8), 125.6 (C-13), 111.0 (C-14), 73.5 (C-7), 68.0 (C-6), 53.2 (C-5), 43.0 (C-3), 40.1 (C-1), 40.1 (C-10), 34.0 (C-4), 33.8 (C-18), 28.2 (C-12), 25.3 (C-11), 24.2 (C-19), 22.1 (C-20), 19.2 (C-2), 15.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$: 341.2087; observado: 341.2086.

Oxidación de 94 con MnO_2 : 95



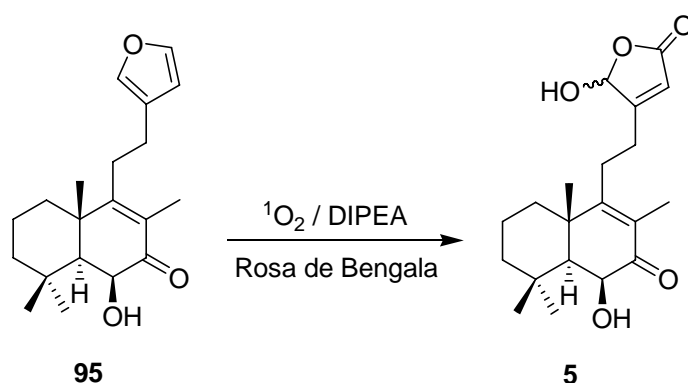
A una disolución de **94** (38 mg, 0.12 mmol) en DCM (3 mL) se añade MnO_2 (519 mg, 5.97 mmol). Después de 2.5 h se filtra sobre celita, se lava con DCM y AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose **95** (34 mg, 89 %).

6 β -Hidroxi-15,16-epoxi-labd-8,13(16),14-trien-7-ona (95):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.62; $[\alpha]_D^{22} = +16.3$ (c 0.91, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3406, 1651, 1604, 1462, 1378, 1157, 1121, 1067, 1026, 872, 784; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, s ancho, H-15), 7.28 (1H, s ancho, H-16), 6.32 (1H, s ancho, H-14), 4.33 (1H, s ancho, H-6), 2.70-0.70 (11H, m), 1.86 (3H, s, Me-17), 1.39 (3H, s, Me-20), 1.30 (3H, s, Me-19), 1.06 (3H, s, Me-18); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 199.6 (C-7), 170.0 (C-9), 143.3 (C-15), 138.9 (C-16), 128.7 (C-8), 124.7 (C-13), 110.8 (C-14), 71.3 (C-6), 53.4 (C-5), 43.6

(C-3), 41.3 (C-10), 37.7 (C-1), 34.4 (C-4), 32.6 (C-18), 30.9 (C-12), 24.6 (C-11), 24.2 (C-19), 22.4 (C-20), 19.0 (C-2), 11.9 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₀H₂₈O₃Na: 339.1931; observado: 339.1931.

Oxidación de **95** con ¹O₂: **5**



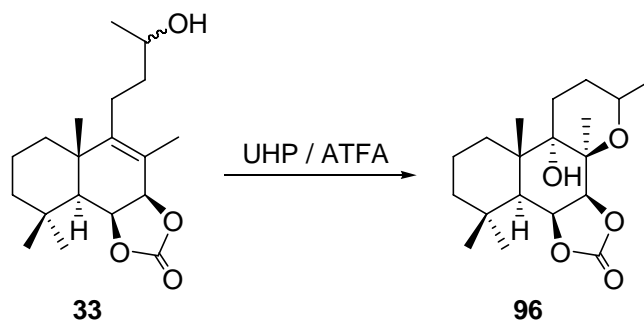
A una disolución de **95** (14 mg, 0.04 mmol) en DCM (4.5 mL) se añade DIPEA (0.08 mL, 0.49 mmol) y rosa de bengala (1.5 mg) y se hace burbujear O₂ durante 2 min. A continuación se enfría a -78°C y bajo atmósfera de O₂ se irradia con una lámpara de 200W. Después de 2.5 h se añaden 5 mL de ácido oxálico y H₂O y se deja agitando durante 30 min. Se extrae con DCM, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **5** (13 mg, 85 %).

6β,16-Diidroxi-7-oxo-labd-8,13-dien-15,16-olida (**5**, sibiricinona B):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.17; **[α]_D²²** = +7.5 (*c* 0.42, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3384, 1753, 1736, 1648, 1624, 1604, 1459, 1378, 1332, 1121, 1038, 948, 755; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.05 (1H, s, H-16), 5.95 (1H, s, H-14), 4.34 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-6), 1.95-1.80 (4H, m, 2xH-1 y 2xH-2), 1.84 (3H, s, Me-17), 1.55 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-5), 1.50-1.30 (5H, m, H-3, 2xH-11 y 2xH-12), 1.41 (3H, s, Me-20), 1.31 (3H, s, Me-19), 1.28-1.12 (1H, m, H-3), 1.06 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 199.1 (C-7), 170.2 (C-15), 167.6 (C-13), 167.5 (C-9), 129.0 (C-8), 118.0 (C-14), 98.3 (C-16), 70.9 (C-6), 53.3 (C-5), 43.2 (C-3), 41.1 (C-10), 37.5 (C-1), 34.1 (C-4), 32.4 (C-18), 26.8 (C-12), 26.7 (C-11), 23.9 (C-19), 22.1

(C-20), 18.6 (C-2), 11.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₀H₂₈O₅Na: 371.1829; observado: 471.1840; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de 33 con UHP/ATFA: 96

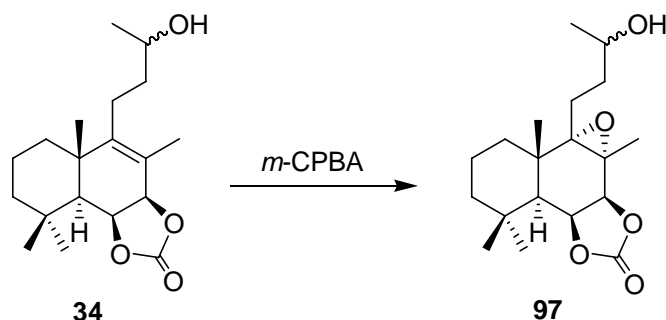


A una disolución de **33** (33 mg, 0.10 mmol) en DCM (1.2 mL) se añade UHP (0.18 mg, 1.26 mmol) y bajo atmósfera de Ar y a 0°C se adiciona ATFA (0.074 mL). Después de 3 h agitando a temperatura ambiente se vuelve a enfriar a 0°C, se añade NaHSO₃ al 40% y se deja agitando durante 30 min. Se extrae con Et₂O, se lava con NaHCO₃ al 6%, H₂O y NaCl se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **96** (34 mg, 98%).

6β,7β-Carbonildioxi-8β,13R/S-epoxi-14,15-dinor-labdan-9α-ol (**96**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.78; **[α]_D²²** = +21.2 (*c* 1.29, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3426, 1805, 1462, 1380, 1335, 1221, 1167, 1070, 1046, 911, 776, 731; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.15-4.95 (1H, m, H-13), 5.01 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.3 Hz, H-6), 4.75 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-7), 2.00-0.80 (11H, m), 1.39 (3H, s, Me-17), 1.37 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.25 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (OCO), 76.4 (C-13), 76.0 (C-7), 74.5 (C-6), 70.8 (C-9), 60.6 (C-8), 42.9 (C-5), 42.8 (C-3), 37.8 (C-10), 36.7 (C-1), 34.0 (C-4), 33.1 (C-18), 32.2 (C-12), 24.0 (C-19), 21.4 (C-11), 20.1 (C-20), 19.7 (C-16), 18.3 (C-2), 17.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₉H₃₀O₅Na: 361.1985; observado: 361.1980.

Reacción de **34** con *m*-CPBA: **97**

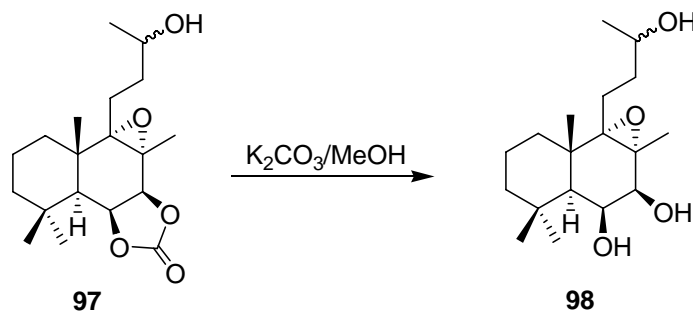


A una disolución de **34** (37 mg, 0.12 mmol) en DCM (0.2 mL) se añade otra disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (41 mg, 0.23 mmol) en DCM (0.5 mL). Pasados 5 días se añade NaHSO₃ al 10% y se deja agitando 30 min. Después se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ al 6% y H₂O y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **97** (39 mg, 100%)

6β,7β-Carbonildioxi-8α,9α-epoxi-14,15-dinor-labdan-13*R/S*-ol (**97**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.38; **IR** (película, cm⁻¹) 3412, 1802, 1460, 1377, 1330, 1175, 1070, 1046; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.2 Hz, H-6), 4.76 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-7), 3.85-3.70 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 1.41 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, d, *J* = 7.6 Hz, Me-16), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 154.5 (OC=O), 76.2 (C-7), 74.6 (C-6), 71.6 (C-9), 68.3 (C-13), 60.7 (C-8), 42.9 (C-3), 42.9 (C-5), 37.9 (C-10), 36.8 (C-12), 35.8 (C-1), 34.1 (C-4), 33.1 (C-18), 24.1 (C-16), 24.0 (C-19), 22.3 (C-11), 20.2 (C-20), 18.4 (C-2), 17.2 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₉H₃₀O₅Na: 361.1985; observado: 361.1976.

Hidrólisis de **97**: **98**

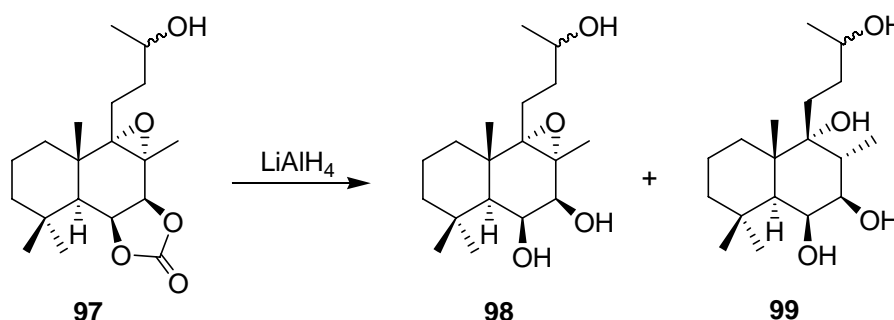


A una disolución de **97** (15 mg, 0.04 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (80 mg, disolución al 4%). Pasadas 4 h se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **98** (13 mg, 98 %).

8 α ,9 α -Epoxi-14,15-dinor-labdan-6 β ,7 β ,13R/S-triol (98):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.26; **IR** (película, cm^{-1}) 3429, 1460, 1376, 1258, 1118, 1082, 1060, 1027, 989, 922, 906, 733; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-7), 3.85-3.60 (2H, m, H-13 y H-6), 2.20-0.80 (11H, m), 1.38 (3H, s, Me-17), 1.32 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s Me-19), 1.18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-16), 0.93 (3H, s, Me-18).

Reducción de 97 con $LiAlH_4$: 98 y 99



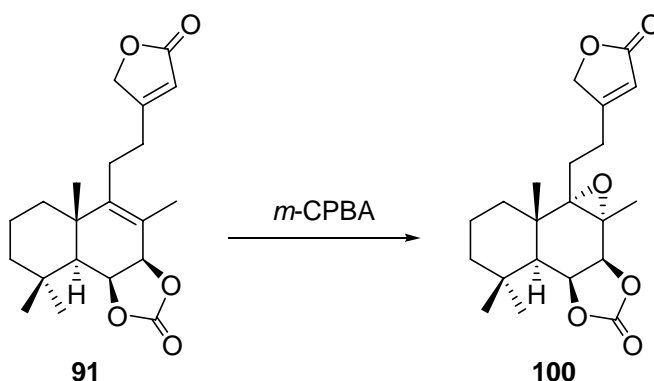
A una disolución de **97** (6.5 mg, 0.02 mmol) en THF (0.7 mL) se añade $LiAlH_4$ (5 mg, 0.13 mmol). Se deja a temperatura ambiente durante 5 días y después se añade lentamente Et_2O saturado de H_2O y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **98** y **99** (5.6 mg, 95 %).

(8R)-14,15-dinor-labda-6 β ,7 β ,9 α ,13R/S-tetraol (99):

R_f (Hex/AcOEt 3/7) = 0.27; $[\alpha]_D^{22} = +15.8$ (c 1.21, $CHCl_3$); **IR** (película, cm^{-1}) 3358, 1460, 1383, 1122, 1054, 985, 940, 735; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20 (1H, s ancho, H-6), 3.75-3.60 (1H, m, H-13), 3.39 (1H, dd, $J = 10.8$ y 2.2 Hz, H-7), 2.10-0.80 (12H, m), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-16), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 0.97

(3H, s Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 78.4/78.1 (C-9), 74.2/74.0 (C-6), 70.7/70.6 (C-6), 70.1/68.7 (C-13), 47.6/47.5 (C-5), 43.8 (C-10), 43.8/43.6 (C-3), 38.9/38.3 (C-8), 34.6 (C-1), 34.4 (C-4), 34.4/34.2 (C-12), 34.0 (C-18), 32.0/30.2 (C-11), 24.9 (C-19), 24.2/23.4 (C-16), 19.9/19.4 (C-20), 19.1 (C-2), 11.6 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$: 337.2349; observado: 337.2331.

Epoxidación de **91** con *m*-CPBA: **100**



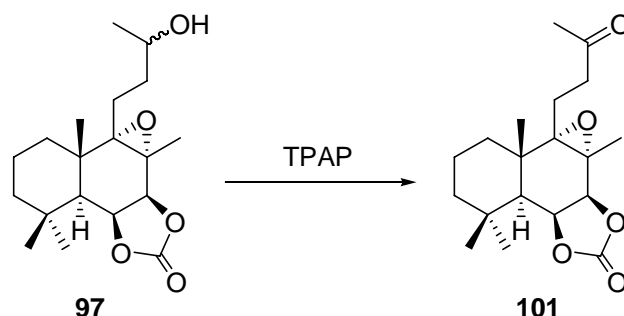
A una disolución de **91** (42 mg, 0.012 mmol) en DCM (1 mL) a 0°C se añade otra disolución de *m*-CPBA (31 mg, 0.17 mmol) en DCM (1 mL). Pasadas 40 h se para la reacción añadiendo NaHSO_3 al 10% y después se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **100** (43 mg, 98 %).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-**8 α ,9 α** -epoxi-labd-**13-en-15,16-olida (100):**

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.51; **[α]_D²²** = +28.8 (*c* 0.94, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1802, 1736, 1636, 1449, 1375, 1325, 1260, 1167, 1130, 1077, 1044, 894, 851, 776; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (1H, s, H-14), 5.02 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.2 Hz, H-6), 4.78 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-7), 4.73 (2H, s, H-16), 2.50-0.80 (11H, m), 1.41 (3H, s, Me-17), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 173.9 (C-15), 169.3 (C-13), 154.2 ($\text{O}=\text{C}=\text{O}$), 115.7 (C-14), 75.8 (C-7), 74.4 (C-6), 73.2 (C-16), 70.6 (C-9), 60.8 (C-8), 42.9 (C-5), 42.8 (C-3), 37.8 (C-10), 36.8 (C-1), 34.0 (C-4), 33.1 (C-18),

25.5 (C-12), 24.0 (C-19), 23.5 (C-11), 20.1 (C-20), 18.3 (C-2), 17.3 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $C_{21}H_{28}O_6Na$: 399.1778; observado: 399.1766.

Oxidación de **97** con TPAP: **101**

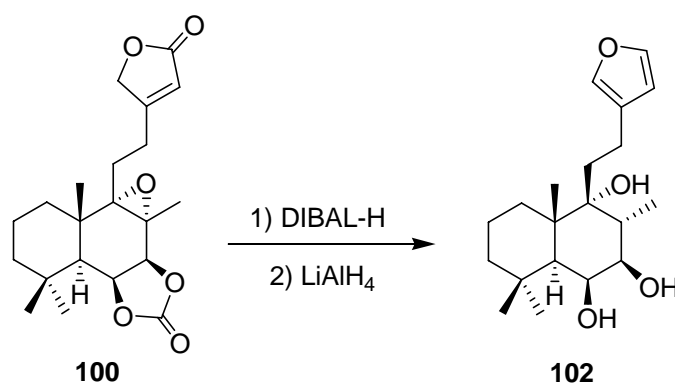


A una mezcla de **97** (330 mg, 0.98 mmol), NMO (528 mg, 3.90 mmol) y moléculas sieves (400 mg) en DCM (11 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (20 mg, 0.06 mmoles). Después de 1 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora lo filtrado y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **101** (289 mg, 88%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-8 α ,9 α -epoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona (101):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.68; **IR** (película, cm^{-1}) 1804, 1716, 1459, 1442, 1376, 1169, 1069, 1045, 773; **RMN ¹H** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (1H, dd, $J = 8.8$ y 2.2 Hz, H-6), 4.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 2.60-0.80 (11H, m), 2.14 (3H, s, Me-16), 1.38 (3H, s, Me-17), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 207.9 (C-13), 154.3 (OCO), 76.0 (C-7), 74.5 (C-6), 71.2 (C-9), 61.0 (C-8), 42.9 (C-5), 42.9 (C-12), 40.4 (C-3), 37.8 (C-10), 36.7 (C-1), 34.0 (C-4), 33.0 (C-18), 30.3 (C-16), 24.0 (C-19), 20.0 (C-20), 19.4 (C-11), 18.3 (C-2), 17.2 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $C_{19}H_{28}O_5(M)^+$: 359.1829; observado: 359.1835.

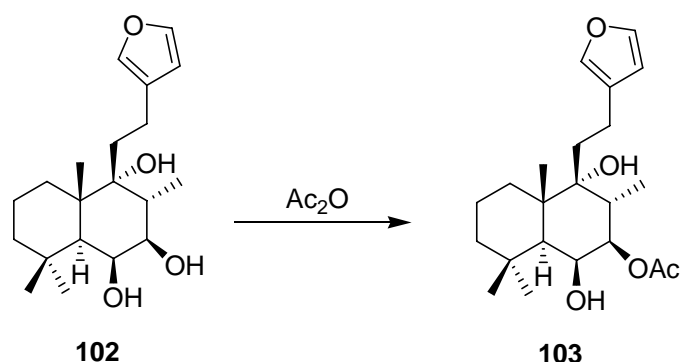
Reducción de **100** con DIBAL-H y LiAlH₄: **102**



A una disolución de **100** (39 mg, 0.10 mmol) en DCM (3.8 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar, se añade DIBAL-H (0.21 mL de disolución 1.5 M en tolueno, 0.32 mmol) y se mantiene la temperatura 30 min., después se enfria a 0°C y se añade H₂O (1 mL), se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añade Et₂O, Na₂SO₄ (1.0 g) y NaHCO₃ (1.0 g), se deja agitando 1 h, se filtra lavando con abundante Et₂O y AcOEt y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se disuelve en THF (2 mL) y se le añade LiAlH₄ (8 mg, 0.25 mmoles). Se calienta a 50°C durante 28 h bajo atmósfera de Ar y después se añade lentamente Et₂O saturado de H₂O y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de filtrar lavando con abundante AcOEt y evaporar el disolvente se obtiene **102** (24 mg, 70 %).

(8R)-15,16-Epoxi-labda-13(16),14-dieno-6 β ,7 β ,9 α -triol (**102**):

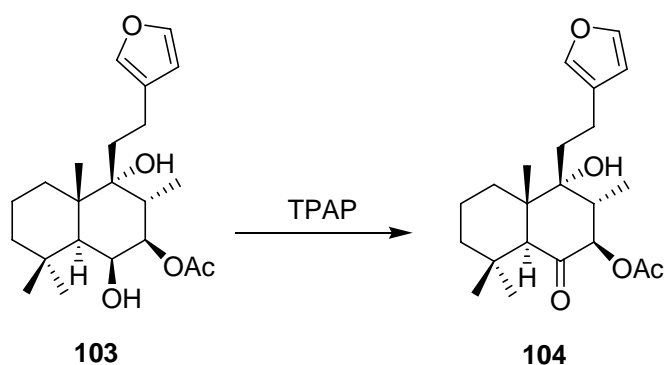
R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.59; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +7.4$ (c 0.50, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3405, 1459, 1383, 1239, 1156, 1126, 1025, 938, 874, 777; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (1H, s ancho, H-15), 7.22 (1H, s ancho, H-16), 6.27 (1H, s ancho, H-14), 4.23 (1H, s ancho, H-6), 3.46 (1H, dd, $J = 10.6$ y 3.6 Hz, H-7), 2.60-0.80 (12H, m), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.12 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C-15), 138.7 (C-16), 125.5 (C-13), 111.0 (C-14), 78.8 (C-9), 74.2 (C-7), 70.6 (C-6), 47.6 (C-5), 43.7 (C-3), 43.4 (C-10), 38.3 (C-8), 35.3 (C-1), 34.4 (C-4), 34.0 (C-18), 30.0 (C-12), 25.0 (C-19), 21.7 (C-11), 19.9 (C-20), 18.9 (C-2), 11.5 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₀H₃₂O₄Na: 359.2193, observado 359.2186.

Acetilación de 102: 103

A una disolución de **102** (24 mg, 0.07 mmol) en piridina (0.7 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac_2O (0.7 mL). Pasadas 18 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **103** (27 mg, 98 %).

(8R)-7 β -Acetoxi-15,16-epoxi-labda-13(16),14-dieno-6 β ,9 α -diol (103):

R_f (Hex/ AcOEt 6/4) = 0.74; **IR** (película, cm^{-1}) 3539, 1737, 1462, 1368, 1237, 1129, 1025, 971, 873, 775; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (1H, s ancho, H-15), 7.22 (1H, s ancho, H-16), 6.27 (1H, s ancho, H-14), 4.92 (1H, dd, $J = 11.2$ y 3.4 Hz, H-7), 4.29 (1H, s ancho, H-6), 2.60-0.80 (11H, m), 2.12 (3H, s, MeCOO), 1.29 (3H, s, Me-20), 1.25 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$: 401.2298; observado: 401.2288.

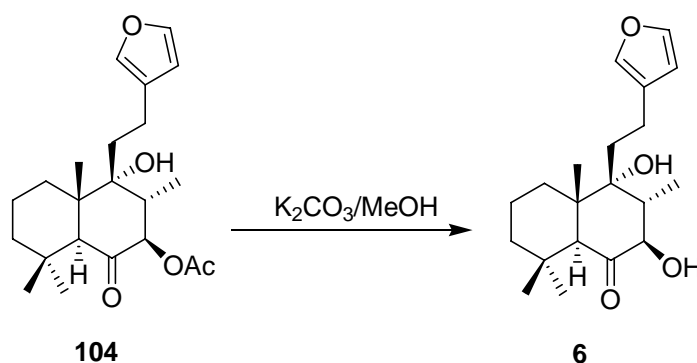
Oxidación de 103 con TPAP: 104

A una mezcla de **103** (33 mg, 0.09 mmol), NMO (50 mg, 0.37 mmol) y moléculas sieves (120 mg) en DCM (2 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (3 mg, 0.009 mmol). Después de 3 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora lo filtrado y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **104** (28 mg, 86 %).

(8R)-7β-Acetoxy-9α-hidroxi-15,16-epoxi-labda-13(16),14-dien-6-ona (104):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.55; $[\alpha]_D^{22} = +71.3$ (c 0.64, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3531, 1740, 1710, 1461, 1370, 1241, 1158, 1103, 1042, 1025, 966, 908, 874, 782; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, s ancho, H-15), 7.26 (1H, s ancho, H-16), 6.28 (1H, s ancho, H-14), 5.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-7), 2.91 (1H, s, H-5), 2.60-0.80 (10H, m), 2.18 (3H, s, MeCOO), 1.27 (3H, s, Me-18), 1.12 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 205.2 (C-6), 170.6 (MeCOO), 143.5 (C-15), 138.9 (C-16), 124.8 (C-13), 110.9 (C-14), 79.5 (C-7), 77.6 (C-9), 56.5 (C-5), 48.6 (C-10), 43.9 (C-8), 42.4 (C-3), 34.6 (C-1), 32.8 (C-18), 32.5 (C-4), 31.8 (C-12), 22.4 (C-19), 21.6 (C-11), 21.0 (MeCOO), 18.4 (C-2), 18.2 (C-20), 12.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 399.2142; observado: 399.2160.

Hidrólisis de 104: 6

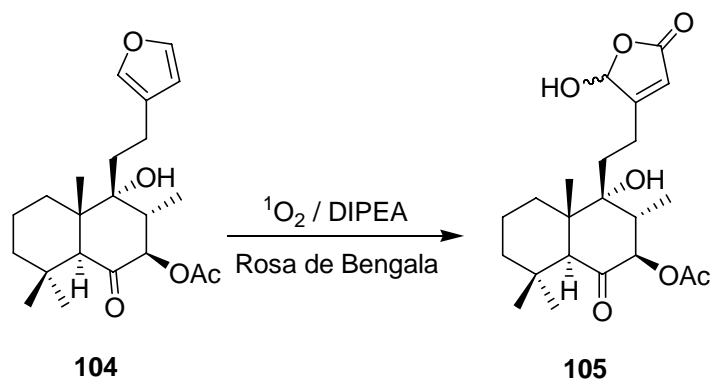


A una disolución de **104** (4.2 mg, 0.01 mmol) en MeOH (0.7 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (14 mg, disolución al 2%). Pasadas 50 min. se añade H_2O , se acidula hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **6** (3.7 mg, 99 %).

(8R)-7β,9α-Dihidroxi-15,16-epoxi-labda-13(16),14-dien-6-ona (6, leoheterin):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.47; **[α]_D²²** = +46.0 (*c* 0.37, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3464, 1706, 1461, 1384, 1258, 1161, 1126, 1096, 1046, 967, 906, 873; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, s ancho, H-15), 7.26 (1H, s ancho, H-16), 6.28 (1H, s ancho, H-14), 3.89 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-7), 2.95 (1H, s, H-5), 1.55-1.45 (3H, m, H-1 y 2xH-2), 1.45-1.30 (3H, m, H-3 y 2xH-11), 1.31 (3H, s, Me-18), 1.30-1.25 (1H, m, H-1), 1.26 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, Me-17), 1.15-1.05 (1H, m, H-3), 1.00-0.90 (2H, m, 2xH-12), 0.98 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 211.9 (C-6), 143.2 (C-15), 138.6 (C-16), 124.8 (C-13), 110.6 (C-14), 77.2 (C-9), 77.0 (C-7), 55.9 (C-5), 49.0 (C-10), 47.6 (C-8), 42.0 (C-3), 34.3 (C-1), 32.6 (C-18), 32.1 (C-4), 31.6 (C-12), 22.2 (C-19), 21.3 (C-11), 18.1 (C-2), 18.0 (C-20), 12.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₀H₃₀O₄Na: 357.2036; observado: 357.2052; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Oxidación de 104 con ¹O₂: 105

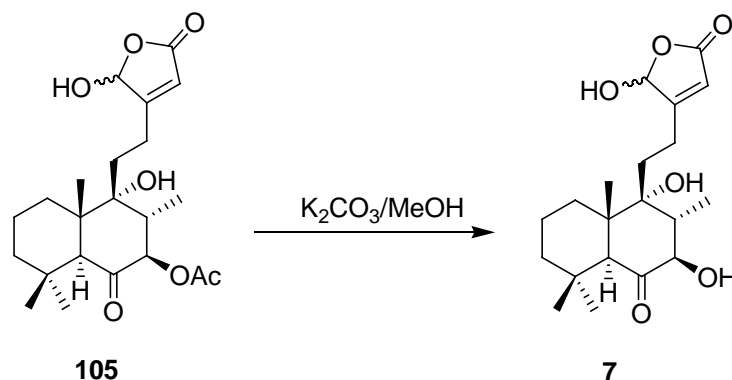


A una disolución de **104** (8.8 mg, 0.023 mmol) en DCM (2.2 mL) se añade DIPEA (0.042 mL, 0.241 mmol) y rosa de bengala (1.1 mg) y se hace burbujear O₂ durante 10 min. A continuación se enfría a -78°C y bajo atmósfera de O₂ se irradia con una lámpara de 200W. Después de 5 h se añaden 5 mL de disolución de ácido oxálico saturada y H₂O y se deja agitando durante 30 min. Se extrae con DCM, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **105** (8.6 mg, 92 %).

(8R)-7β-Acetoxy-9α,16-dihidroxi-6-oxo-labd-13-en-15,16-olida (105):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.48; $[\alpha]_D^{22} = +55.3$ (c 0.39, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3398, 1736, 1648, 1460, 1373, 1259, 1128, 1042, 949, 910, 742; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (1H, s ancho, H-16), 5.88 (1H, s ancho, H-14), 5.04 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-7), 2.89 (1H, s, H-5), 2.60-0.80 (10H, m), 2.18 (3H, s, MeCOO), 1.25 (3H, s, Me-18), 1.09 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, s, Me-20); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 204.9 (C-6), 171.3 (C-15), 170.9 (MeCOO), 169.3 (C-13), 117.8 (C-14), 99.2 (C-16), 79.4 (C-7), 77.3 (C-9), 56.4 (C-5), 48.7 (C-10), 47.6 (C-8), 42.3 (C-3), 32.8 (C-18), 32.6 (C-4), 31.8 (C-1), 31.1 (C-11), 24.4 (C-12), 22.4 (C-19), 21.0 (MeCOO), 18.3 (C-2), 18.2 (C-20), 12.4 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$: 431.2040; observado: 431.2036.

Hidrólisis de 105: 7



A una disolución de **105** (6 mg, 0.01 mmol) en MeOH (1.5 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (30 mg, disolución al 2%). Pasada 1 h se añade H_2O , se acidula hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **7** (6 mg, 97 %).

(8R)-7β,9α,16-Trihidroxi-6-oxo-labd-13-en-15,16-olida (7, sibiricinona A):

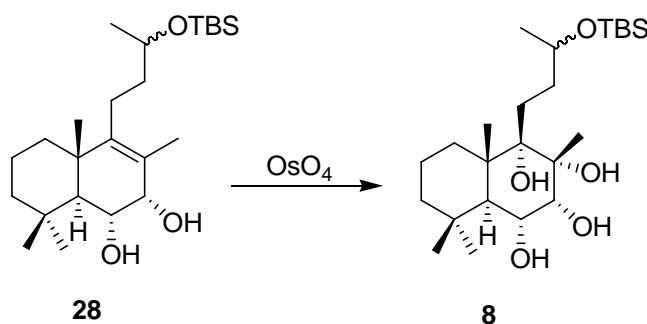
R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.30; $[\alpha]_D^{22} = +20.2$ (c 0.27, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3406, 1740, 1647, 1461, 1384, 1263, 1127, 1042, 951, 907, 737; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (1H, s ancho, H-16), 5.90 (1H, s ancho, H-14), 3.86 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-7), 2.91

(1H, s, H-5), 2.70-0.80 (10H, m), 1.30 (3H, s, Me-18), 1.24 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 0.98 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 211.5 (C-6), 170.5 (C-15), 169.3 (C-13), 118.2 (C-14), 98.7 (C-16), 77.4 (C-9), 77.2 (C-7), 56.5 (C-5), 49.3 (C-10), 47.7 (C-8), 42.1 (C-3), 32.9 (C-18), 32.5 (C-4), 31.9 (C-1), 31.2 (C-11), 22.5 (C-19), 21.7 (C-12), 18.3 (C-20), 18.2 (C-2), 12.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$: 389.1935; observado: 389.1950.

PARTE EXPERIMENTAL:

Síntesis de labdanos tetraoxigenados en el anillo B

cis-Hidroxilación de **28**: **8**

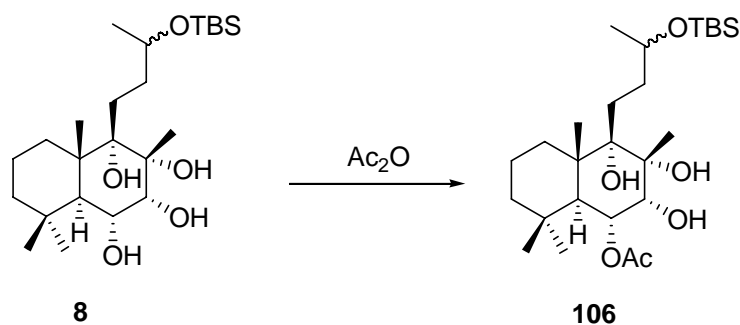


A una disolución de **28** (26.3 mg, 0.06 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 1.5 mL) se añade NMO (26 mg, .192 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (0.1 mL). Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente se añade Na₂SO₃ sat. (10 mL) y se deja agitando durante 30 minutos más. Se extrae con AcOEt y se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente se obteniéndose **8** (27.5 mg, 98%).

13*R/S*-*terc*-Butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labda-6*α*,7*α*,8*α*,9*α*-tetraol (**8**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.76; **IR** (película, cm⁻¹) 3415, 1462, 1375, 1255, 1137, 1098, 1025, 835, 774; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.55 (3H, m, H-6, H-7 y H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 1.18 (3H, s, Me-17), 1.15 (3H, s, Me-20), 1.14 (3H, d, *J* = 4.6 Hz, Me-16), 1.03 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.06 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para C₂₄H₄₈O₅SiNa: 467.3163; observado: 467.3142.

Acetilación de **8**: **106**

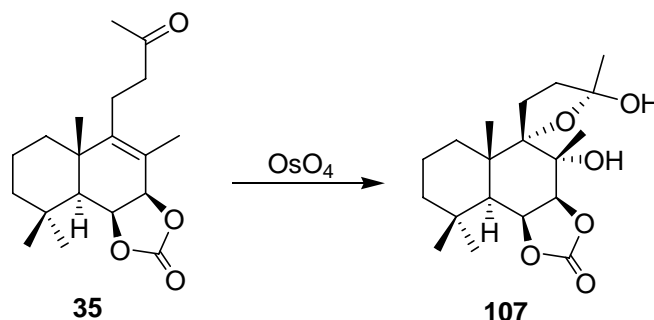


A una disolución de **8** (9.2 mg, 0.02 mmol) en piridina (0.3 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (0.3 mL). Pasadas 1 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **106** (7.8 mg, 77%).

6 α -Acetoxi-13R/S-terc-butildimetilsiloxi-14,15-dinor-labda-7 α ,8 α ,9 α -triol (106):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.91; **IR** (película, cm⁻¹) 3489, 1730, 1463, 1374, 1254, 1137, 1033, 890, 835, 810, 774, 738; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.00 (1H, dd, *J* = 10.1 y 5.2 Hz, H-6), 3.85-3.70 (2H, m, H-7 y H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 2.16 (3H, s, MeCOO), 1.28 (3H, s, Me-17), 1.17 (3H, s, Me-20), 1.13 (3H, d, *J* = 5.8 Hz, Me-16), 1.01 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.05 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₆H₅₀O₆SiNa: 509.3269; observado: 509.3249.

cis-Hidroxiclación de 35: 107



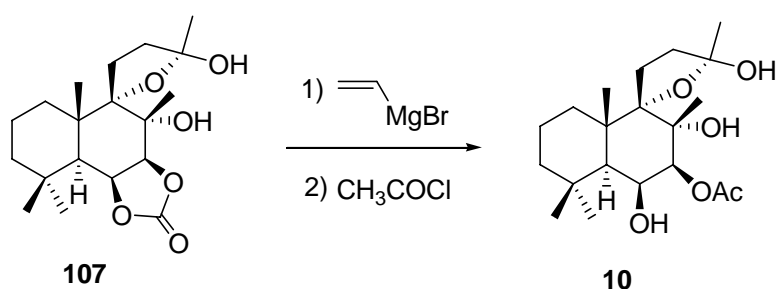
A una disolución de **35** (15 mg, 0.05 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 1 mL) se añade NMO (19 mg, 0.143 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (0.1 mL). Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente se añade Na₂SO₃ sat. (6 mL) y se deja agitando durante 30 minutos más. Se extrae con AcOEt y se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente se obteniéndose **107** (16 mg, 98%).

6 β ,7 β -Carbonildioxi-9 α ,13R/S-epoxi-14,15-dinor-labda-8 α ,13-diol (107):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.61; [α]_D²² = +63.8 (*c* 1.02, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3410, 1808, 1471, 1330, 1179, 1138, 1123, 1076, 1049, 1016, 932; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 5.05 (1H, dd, $J = 7.3$ y 3.0 Hz, H-6), 4.67 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.97 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-5), 1.93-1.84 (3H, m, H-1 y 2xH-11), 1.68-1.54 (5H, m, H-1, 2x H-2 y 2xH-12), 1.53 (3H, s, Me-17), 1.48-1.42 (1H, m, H-3), 1.40 (3H, s, Me-16), 1.31-1.25 (1H, m, H-3), 1.19 (3H, s, Me-20), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.07 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155.0 (OCOO), 108.4 (C-13), 95.0 (C-9), 86.1 (C-7), 82.7 (C-8), 77.8 (C-6), 45.9 (C-5), 42.6 (C-3), 36.8 (C-10), 36.8 (C-1), 34.2 (C-4), 34.2 (C-12), 32.4 (C-18), 23.7 (C-19), 23.6 (C-11), 19.7 (C-16), 19.4 (C-20), 18.5 (C-17), 17.9 (C-2); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 359.1820; observado: 359.1835; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de **107** con bromuro de vinil magnesio y acetilación: **10**



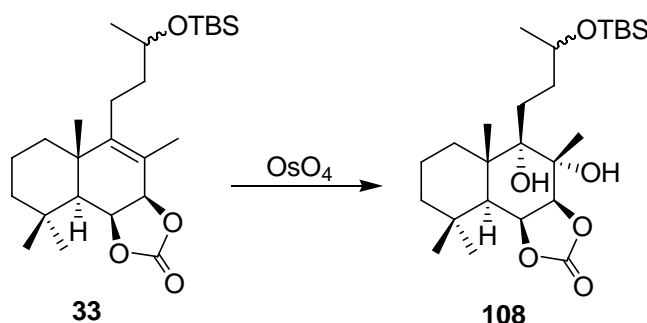
A una disolución de **107** (18 mg, 0.05 mmol) en THF (1 mL) a -78°C y bajo atmósfera de Ar se añade lentamente bromuro de vinilmagnesio (1.0 mL de disolución 1.0 M en THF, 1.00 mmol) y se mantiene la temperatura durante 1 h. Después se deja que alcance la temperatura ambiente y pasada 47 h se añade Et_2O saturado de H_2O y NH_4Cl saturado, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se disuelve en DCM (1 mL) y al que se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar, CH_3COCl (0.1 mL, 1.4 mmol) y N,N -dimetilnilina (0.1 mL, 1.0 mmol). Después de 3 días se añade hielo y se espera hasta tener una disolución homogénea, se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **10** (17 mg, 92%).

7 β -Acetoxi-9 α ,13R/S-epoxi-14,15-dinor-labda-6 β ,8 α ,13-triol (10):

R_f (Hex/ AcOEt 1/1) = 0.55; **IR** (película, cm^{-1}) 3497, 1736, 1378, 1239, 1175, 1138, 1123, 1048, 1021, 930; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-7), 4.34

(1H, s ancho, H-6), 2.14 (3H, s, MeCOO), 2.10-0.80 (11H, m), 1.54 (3H, s, Me-16), 1.53 (3H, s, Me-17), 1.33 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, s, Me-19), 0.99 (3H, s, Me-18); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₀H₃₂O₅(M)⁺: 375.2142; observado: 375.2152.

cis-Hidroxilación de **33**: **108**



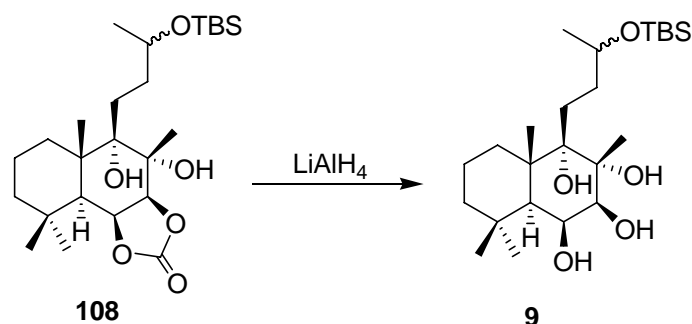
A una disolución de **33** (37 mg, 0.08 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 1.5 mL) se añade NMO (35 mg, .26 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (0.1 mL). Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente se añade Na₂SO₃ sat. (8 mL) y se deja agitando durante 30 minutos más. Se extrae con AcOEt y se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente se obteniéndose **108** (40 mg, 98%).

6β,7β-Carbonildioxi-13*R/S*-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labda-8*α*,9*α*-diol

(108):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.41; [α]_D²² = -102.5 (*c* 1.18, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3472, 1793, 1463, 1377, 1254, 1035, 835, 775; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (1H, dd, *J* = 7.0 y 1.4 Hz, H-6), 4.65 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-7), 3.90-3.70 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 1.36 (3H, s, Me-17), 1.33 (3H, s, Me-20), 1.16 (3H, d, *J* = 5.2 Hz, Me-16), 1.14 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-18), 0.88 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.06 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (O₂C=O), 86.0 (C-7), 80.6 (C-8), 78.0 (C-9), 79.1 (C-6), 69.7 (C-13), 44.9 (C-5), 42.9 (C-10), 42.8 (C-3), 34.9 (C-1), 34.4 (C-4), 34.3 (C-12), 32.9 (C-18), 25.8 (Me₂SiCMe₃), 25.2 (C-11), 23.8 (C-19), 23.6 (C-16), 21.5 (C-17), 19.0 (C-20), 18.4 (Me₂SiCMe₃), 18.3 (C-2), 1.24 (Me₂SiCMe₃), 1.24 (Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₅H₄₆O₆SiNa: 493.2956; observado: 493.2958.

Reducción de 108 con LiAlH_4 : 9

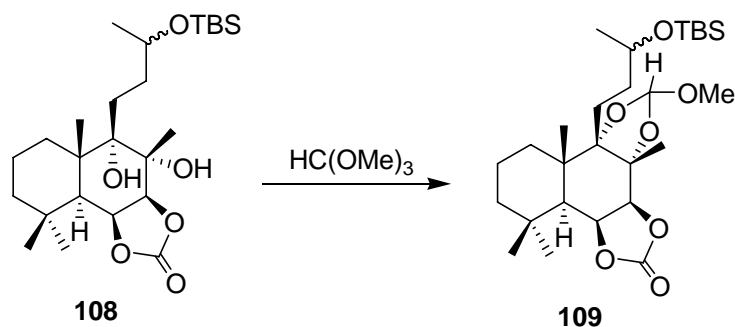


A una disolución de **108** (21 mg, 0.04 mmol) en Et_2O (1 mL) enfriada a 0°C , se añade LiAlH_4 (5 mg, 0.13 mmol). Se deja a temperatura ambiente durante 1 h., después se vuelve a enfriar, se añade lentamente Et_2O saturado de H_2O y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **9** (17 g, 86%).

13*R/S*-*tert*-Butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labda-6 β ,7 β ,8 α ,9 α -tetraol (**9**):

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.53; **IR** (película, cm^{-1}) 3407, 1472, 1463, 1376, 1255, 1128, 1060, 1030, 835, 773; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 3.84-3.80 (1H, m, H-6), 3.80-3.60 (1H, m, H-13), 2.20-0.80 (11H, m), 1.41 (3H, s, Me-20), 1.33 (3H, s, Me-17), 1.16 (3H, s, Me-19), 1.15 (3H, d, $J = 5.6$ Hz, Me-16), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.89 (9H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$), 0.07 (6H, s, $\text{Me}_2\text{SiCMe}_3$); ; **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{SiNa}$: 467.3163; observado: 467.3174.

Reacción de 108 con $\text{HC}(\text{OMe})_3/p\text{-TsOH}$: 109



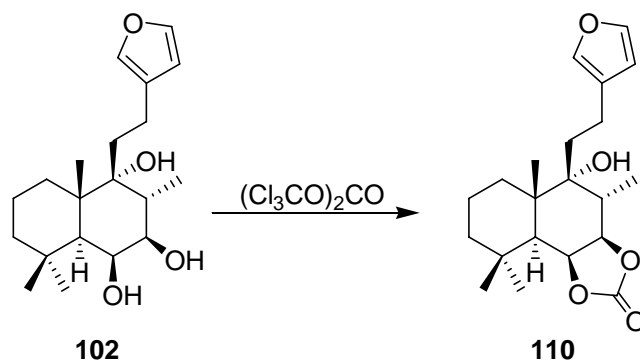
A una disolución de **108** (21 mg, 0.04 mmol) en HC(OMe)₃ (0.5 mL) se añade *p*-TsOH (0.1 mg). Después de 20 min. se añade NaHCO₃ al 6%, se extrae con DCM y se lava con H₂O, se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **109** (20 mg, 86%)

6β,7β-Carbonildioxi-8α,9α-metoximetilendioxi-13*R/S*-terc-butildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdano (109):

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.60; **IR** (película, cm⁻¹) 1809, 1723, 1463, 1373, 1255, 1179, 1130, 1042, 1002, 836, 773; **RMN** ¹**H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (1H, s, MeO-CH-O₂), 5.24 (1H, dd, *J* = 9.2 y 4.4 Hz, H-6), 4.95 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-7), 3.85-3.60 (1H, m, H-13), 3.32 (3H, s, MeO-CH-O₂), 2.40-0.80 (11H, m), 1.48 (3H, s, Me-17), 1.23 (3H, s, Me-20), 1.13 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.10 (3H, s, Me-19), 1.08 (3H, s, Me-18), 0.87 (9H, s, Me₂SiCMe₃), 0.04 (6H, s, Me₂SiCMe₃); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₇H₄₈O₇SiNa: 535.3061; observado: 535.3064.

PARTE EXPERIMENTAL:

*Síntesis de espirolabdanolidas 6,7-dioxigenadas:
leopersin D y 13-epi-leopersin D*

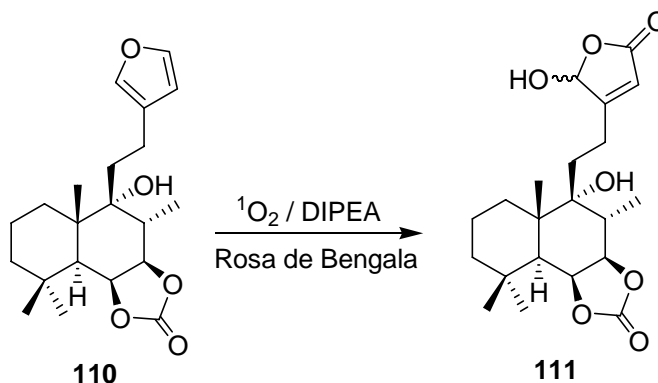
Reacción de 102 con trifosgeno: 110

Una disolución de **102** (16 mg, 0.05 mmol) en DCM (0.6 mL), se añade con cánula a otra disolución con trifosgeno (14 mg, 0.05 mmol), piridina (0.04 mL) y DCM (0.2 mL) a -78°C . Se deja la reacción hasta que alcanza la temperatura ambiente y después se añade NH_4Cl saturado y Et_2O , se lava con HCl 2N, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **110** (17 mg, 100%).

(8R)-6 β ,7 β -Carbonildioxi-15,16-epoxi-labda-13(16),14-dien-9 α -ol (110):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.55; $[\alpha]_D^{22} = +15.8$ (c 0.79, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3435, 1786, 1459, 1383, 1262, 1149, 1096, 1033, 943, 874, 799, 739; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, s ancho, H-16), 7.24 (1H, s ancho, H-15), 6.27 (1H, s ancho, H-14), 4.96 (1H, dd, $J = 6.2$ y 3.0 Hz, H-7), 4.32 (1H, dd, $J = 9.8$ y 6.2 Hz, H-6), 2.80-0.80 (12H, m), 1.25 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 1.18 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (OCOO), 143.5 (C-15), 138.9 (C-16), 124.9 (C-13), 110.9 (C-14), 82.1 (C-7), 78.0 (C-9), 77.6 (C-6), 48.5 (C-5), 43.0 (C-3), 42.5 (C-10), 38.8 (C-8), 34.4 (C-4), 33.8 (C-1), 32.8 (C-18), 32.8 (C-12), 24.0 (C-19), 21.4 (C-11), 18.6 (C-2), 18.2 (C-20), 12.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 385.1985; observado: 385.1977.

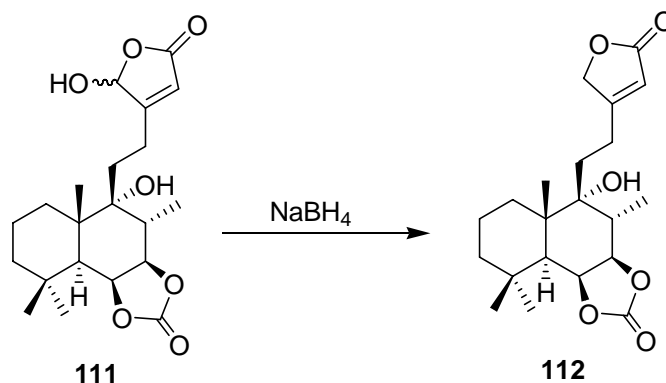
Oxidación de **110** con $^1\text{O}_2$: **111**



A una disolución de **110** (160 mg, 0.44 mmol) en DCM (39 mL) se añade DIPEA (0.79 mL) y rosa de bengala (1.1 mg) y se hace burbujear O_2 durante 10 min. A continuación se enfría a -78°C y bajo atmósfera de O_2 se irradia con una lámpara de 200W. Después de 12 h se añaden 50 mL de disolución de ácido oxálico saturada y H_2O y se deja agitando durante 30 min. Se extrae con DCM, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **111** (166 mg, 95 %).

(8*R*)-6β,7β-Carbonildioxi-9α,16-dihidroxi-labd-13-en-15,16-olida (**111**):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.40; $[\alpha]_D^{22} = -93.5$ (c 0.90, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3399, 1786, 1763, 1648, 1461, 1379, 1263, 1112, 1032, 945, 800, 737; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (1H, s ancho, H-16), 5.86 (1H, s ancho, H-14), 4.97 (1H, dd, $J = 6.2$ y 3.0 Hz, H-7), 4.32 (1H, dd, $J = 9.4$ y 6.2 Hz, H-6), 2.60-0.80 (12H, m), 1.25 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 1.17 (3H, s, Me-19), 1.06 (3H, s, Me-18); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C-15), 169.7 (C-13), 156.0 (OCO), 117.6 (C-14), 99.3 (C-16), 82.0 (C-7), 77.9 (C-9), 77.6 (C-6), 45.8 (C-5), 42.9 (C-3), 42.7 (C-10), 38.7 (C-8), 34.5 (C-4), 33.0 (C-18), 32.9 (C-1), 29.9 (C-12), 24.0 (C-19), 23.6 (C-11), 18.6 (C-2), 18.3 (C-20), 12.6 (C-17); **E.M.A.R.**, **I.E.**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$: 417.1884; observado: 417.1885.

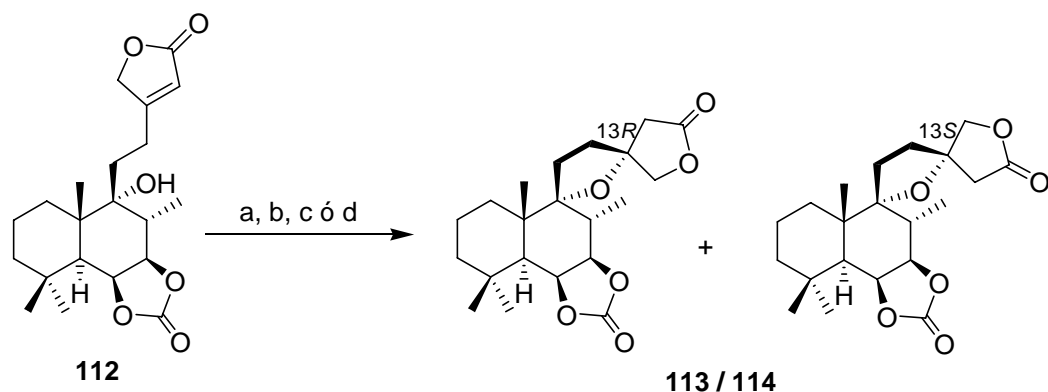
Reducción de 111 con NaBH₄: 112

Sobre una disolución de la mezcla **111** (165 mg, 0.42 mmol) en EtOH absoluto (14 mL) enfriada a 0°C se añade NaBH₄ (25 mg, 0.67 mmol). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente se añade HCl 2M hasta pH ácido. Se añade H₂O, se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice obteniéndose **112** (91 mg, 57%).

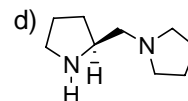
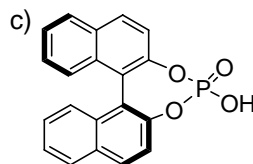
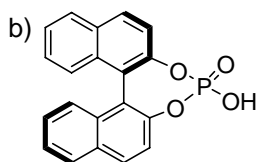
(8R)-6β,7β-Carbonildioxi-9α-hidroxi-labd-13-en-15,16-olida (112):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.41; **[α]_D²²** = +28.4 (*c* 0.32, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3468, 1783, 1745, 1461, 1446, 1378, 1172, 1149, 1112, 1034, 781; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (1H, s, H-14), 4.98 (1H, dd, *J* = 6.2 y 3.4 Hz, H-7), 4.76 (2H, s, H-16), 4.32 (1H, dd, *J* = 10.0 y 6.2 Hz, H-6), 2.60-0.80 (12H, m), 1.21 (3H, s, Me-20), 1.20 (3H, s, Me-19), 1.17 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 1.07 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C-15), 170.0 (C-13), 155.7 (OCO), 115.6 (C-14), 81.7 (C-7), 77.9 (C-9), 77.6 (C-6), 73.2 (C-16), 45.9 (C-5), 42.9 (C-3), 42.6 (C-10), 38.7 (C-8), 34.5 (C-4), 33.0 (C-18), 32.9 (C-1), 31.0 (C-12), 25.3 (C-11), 24.0 (C-19), 18.6 (C-2), 18.3 (C-20), 12.6 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₀O₆Na: 401.1935; observado: 401.1947.

Transformaciones de 112: 113/114



a) DBU/Et₃N



a) Sobre una disolución de **112** (69 mg, 0.18 mmol) en Et₃N (15 mL) se añade DBU (0.05 mL, 0.37 mmol) y se calienta a reflujo. Después de 1 hora se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **113/114** (1/1) (51 mg, 74 %).

b) Sobre una disolución de **112** (6 mg, 0.02 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añade *R*-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato (6 mg, 0.02 mmol) y se calienta a 80°C. Después de 72 horas se añade H₂O, se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **113/114** (3/7) (4 mg, 80 %).

c) Sobre una disolución de **112** (5 mg, 0.01 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añade *S*-(+)-1,1'-binaftil-2,2'-diyl hidrogenofosfato (5 mg, 0.01 mmol) y se calienta a 80°C. Después de 82 horas se añade H₂O, se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **113/114** (3/7) (4 mg, 83 %).

d) Sobre una disolución de **112** (5 mg, 0.01 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añade *S*-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (4 mg, 0.02 mmol) y se calienta a 80°C. Después de 22 horas se añade H₂O, se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **113/114** (3/7) (4 mg, 79 %).

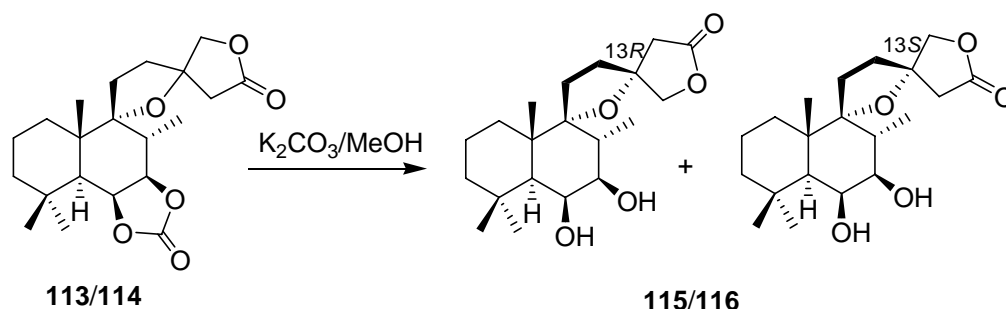
(8*R*)-6β,7β-Carbonildioxi-9α,13*R/S*-epoxi-labdan-15,16-olida (113/114):

R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.57; [α]_D²² = +13.9 (*c* 0.54, CHCl₃) (mezcla 13*R*/13*S*: 1/1); **IR** (película, cm⁻¹) 3399, 1792, 1716, 1459, 1377, 1167, 1096, 1031, 1020; **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₁H₃₀O₆Na: 401.1935; observado: 401.1946.

113: **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (1H, dd, *J* = 6.2 y 3.2 Hz, H-7), 4.33 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-16), 4.21 (1H, dd, *J* = 9.2 Hz, H-16), 4.20 (1H, d, *J* = 10.0 y 6.2 Hz, H-6), 2.86 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, H-14), 2.55 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, H-14), 2.40-0.80 (12H, m), 1.18 (3H, s, Me-20), 1.15 (3H, s, Me-19), 1.11 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 1.06 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (C-15), 155.6 (OCOO), 94.0 (C-9), 87.0 (C-13), 81.7 (C-7), 78.4 (C-16), 77.9 (C-6), 46.7 (C-5), 43.3 (C-3), 42.7 (C-14), 41.9 (C-10), 37.9 (C-8), 37.3 (C-12), 34.7 (C-4), 33.7 (C-1), 32.6 (C-18), 28.7 (C-11), 23.9 (C-19), 19.8 (C-20), 18.7 (C-2), 13.3 (C-17).

114: **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (1H, dd, *J* = 6.2 y 3.2 Hz, H-7), 4.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-16), 4.20 (1H, dd, *J* = 10.0 y 6.2 Hz, H-6), 4.11 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-16), 2.89 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H-14), 2.59 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H-14), 2.40-0.80 (12H, m), 1.18 (3H, s, Me-20), 1.15 (3H, s, Me-19), 1.11 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 1.06 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C-15), 155.6 (OCOO), 93.9 (C-9), 87.0 (C-13), 81.7 (C-7), 78.2 (C-16), 77.9 (C-6), 46.8 (C-5), 43.3 (C-3), 42.3 (C-14), 42.0 (C-10), 38.0 (C-8), 37.3 (C-12), 34.7 (C-4), 33.4 (C-1), 32.6 (C-18), 28.7 (C-11), 23.9 (C-19), 19.8 (C-20), 18.7 (C-2), 13.3 (C-17).

Hidrólisis de 113/114: 115/116



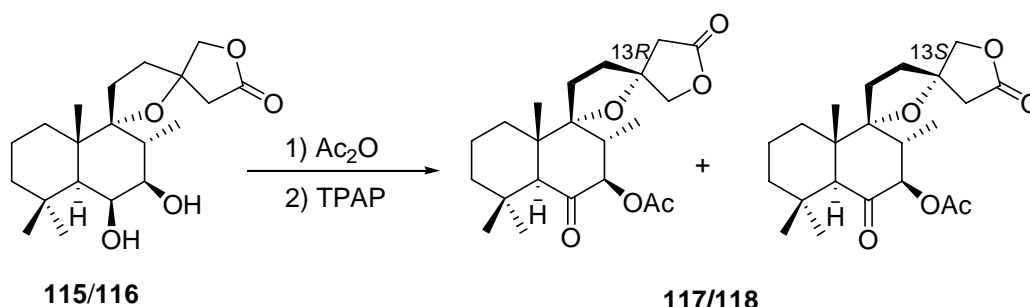
A una disolución de **113/114** (38 mg, 0.100mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (200 mg, disolución al 4%). Pasados 22 horas se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **115/116** (1/1) (35 mg, 99 %).

(8R)-6 β ,7 β -Dihidroxi-9 α ,13R/S-epoxi-labdan-15,16-olida (**115/116**):

R_f (Hex/AcOEt 3/7) = 0.54; $[\alpha]_D^{22} = +18.1$ (c 0.37, $CHCl_3$); IR (película, cm^{-1}) 3453, 1784, 1716, 1465, 1384, 1365, 1266, 1169, 1098, 1023, 737; E.M.A.R., I.E.: calculado para $C_{20}H_{32}O_5Na$: 375.2142; observado: 375.2153.

115: RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 4.23 (1H, s ancho, H-6), 4.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 3.40 (1H, dd, $J = 9.2$ y 2.6 Hz, H-7), 2.86 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.49 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.20-0.80 (12H, m), 1.24 (6H, s, Me-20 y Me-19), 1.23 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 1.00 (3H, s, Me-18); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1 (C-15), 95.5 (C-9), 86.4 (C-13), 78.7 (C-16), 74.3 (C-6), 70.7 (C-7), 48.7 (C-5), 44.0 (C-3), 43.1 (C-14), 42.7 (C-10), 37.9 (C-8), 37.8 (C-12), 34.8 (C-4), 34.8 (C-1), 33.5 (C-18), 29.9 (C-11), 25.1 (C-19), 20.2 (C-20), 18.9 (C-2), 12.3 (C-17).

116: RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 4.23 (1H, s ancho, H-6), 4.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 3.40 (1H, dd, $J = 9.2$ y 2.6 Hz, H-7), 2.92 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.58 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.20-0.80 (12H, m), 1.24 (6H, s, Me-20 y Me-19), 1.23 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 1.00 (3H, s, Me-18); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C-15), 94.0 (C-9), 86.4 (C-13), 78.5 (C-16), 74.3 (C-6), 70.7 (C-7), 48.7 (C-5), 44.0 (C-3), 42.7 (C-10), 42.6 (C-14), 38.0 (C-8), 37.8 (C-12), 34.8 (C-4), 34.3 (C-1), 33.5 (C-18), 29.9 (C-11), 25.1 (C-19), 20.2 (C-20), 18.9 (C-2), 12.3 (C-17).

Acetilación y oxidación de 115/116: 117/118

A una disolución de **115/116** (1/1) (9 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.5 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (0.5 mL). Pasadas 18 h se añade hielo y después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo, al que junto a, NMO (11 mg, 0.08 mmol) y moléculas sieves (100 mg) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (1 mg, 0.003 mmol). Después de 4 h la mezcla de reacción se filtra sobre sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. Se evapora lo filtrado y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **117/118** (1/1) (8 mg, 85 %).

(8R)-7β-Acetoxy-6-oxo-9R,13R/S-epoxi-labdan-15,16-olida (117/118):

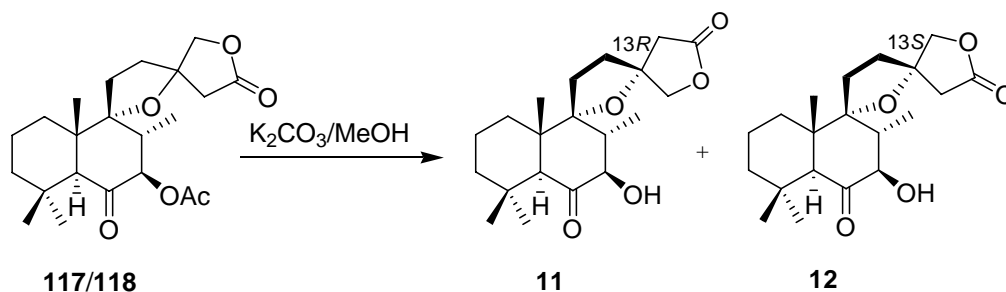
R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.38; **[α]_D²²** = +26.4 (*c* 0.69, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 1788, 1745, 1727, 1462, 1383, 1229 1166, 1092, 1031; **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₂₂H₃₂O₆Na: 415.2091; observado: 415.2102.

117: **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-7), 4.42 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-16), 4.24 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-16), 2.99 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H-14), 2.63 (1H, s, H-5), 2.61 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H-14), 2.30-0.70 (12H, m), 2.18 (3H, s, MeCOO), 1.24 (3H, s, Me-18), 1.00 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 204.4 (C-6), 174.0 (C-15), 170.4 (OCO), 93.8(C-9), 87.2 (C-13), 79.5 (C-7), 78.3 (C-16), 57.4 (C-5), 47.8 (C-10), 47.7 (C-8), 43.2 (C-14), 42.5 (C-3), 38.3 (C-12), 32.7 (C-1), 32.4 (C-4), 32.1 (C-18), 29.6 (C-11), 22.3 (C-19), 20.9 (MeCOO), 19.7 (C-20), 18.4 (C-2), 14.3 (C-17).

118: **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-7), 4.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-16), 4.20 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-16), 3.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H-14), 2.65 (1H,

s, H-5), 2.64 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-14), 2.30-0.70 (12H, m), 2.18 (3H, s, MeCOO), 1.24 (3H, s, Me-18), 1.04 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 204.4 (C-6), 174.2 (C-15), 170.4 (OCO), 93.8(C-9), 87.2 (C-13), 79.5 (C-7), 78.3 (C-16), 57.5 (C-5), 47.8 (C-10), 47.7 (C-8), 43.0 (C-14), 42.5 (C-3), 38.3 (C-12), 32.7 (C-1), 32.4 (C-4), 32.1 (C-18), 29.6 (C-11), 22.3 (C-19), 20.9 (MeCOO), 19.7 (C-20), 18.4 (C-2), 14.3 (C-17).

Hidrólisis de 117/118: 11 y 12



A una disolución de **117/118** (1/1) (5 mg, 0.01 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente, se añade K_2CO_3 (20 mg, disolución al 2%). Pasados 90 min. se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/ Et_2O (95/5) obteniéndose **11** (2.3 mg, 47 %) y **12** (2.3 mg, 47 %).

(8R)-7 β -Hidroxi-6-oxo-9R,13R-epoxi-labdan-15,16-olida (**11**, leopersin D):

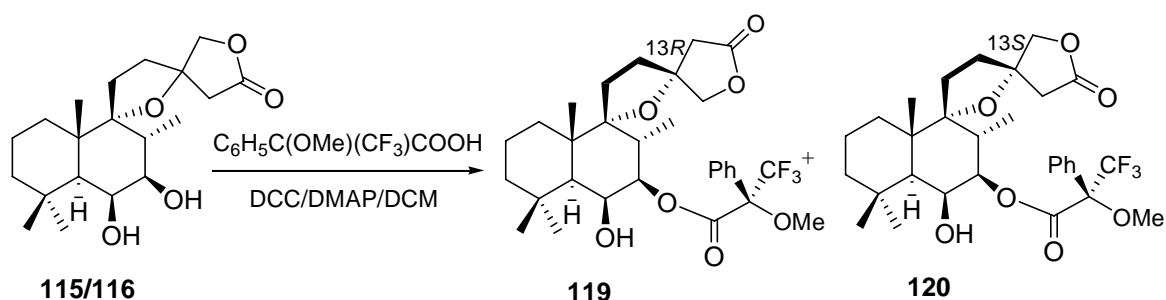
R_f (DCM/ Et_2O 9/1) = 0.38; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +25.4$ (c 0.14, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3465, 1788, 1707, 1463, 1385, 1364, 1264 1166, 1127, 1092, 1028; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-16), 4.27 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-16), 3.81 (1H, dd, $J = 11.1$ y 3.6 Hz, H-7), 3.71 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, OH-7), 2.98 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.67 (1H, s, H-5), 2.62 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.25-2.10 (3H, m, H-11 y 2xH-12), 1.90-1.80 (2H, m, H-8 y H-11), 1.60-1.30 (5H, m, 2xH-1, 2xH-2 y H-3), 1.28 (3H, s, Me-19), 1.14 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, Me-17), 1.15-0.95 (1H, m, H-3), 0.98 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.2 (C-6), 174.0 (C-15), 93.6 (C-9), 86.9 (C-13), 78.0 (C-16), 77.3 (C-7), 56.9 (C-5), 48.1 (C-10), 46.6 (C-8), 42.6 (C-14), 42.3 (C-3), 37.8 (C-12), 32.5

(C-1), 32.4 (C-4), 32.3 (C-18), 29.1 (C-11). 22.1 (C-19), 19.6 (C-20), 18.1 (C-2), 13.2 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $C_{20}H_{30}O_6Na$: 373.1985; observado: 373.1967; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

(8R)-7β-Hidroxi-6-oxo-9R,13S-epoxi-labdan-15,16-olida (12, epi-leopersin D):

R_f (DCM/Et₂O 9/1) = 0.32; $[\alpha]_D^{22} = +27.5$ (*c* 0.33, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3465, 1788, 1707, 1463, 1385, 1364, 1264 1166, 1127, 1092, 1028; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-16), 4.18 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-16), 3.81 (1H, dd, *J* = 11.0 y 3.6 Hz, H-7), 3.70 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, OH-7), 3.02 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, H-14), 2.66 (1H, d, *J* = 17.1 Hz, H-14), 2.65 (1H, s, H-5), 2.25-2.10 (3H, m, H-11 y 2xH-12), 1.90-1.80 (2H, m, H-8 y H-11), 1.60-1.30 (5H, m, 2xH-1, 2xH-2 y H-3), 1.28 (3H, s, Me-19), 1.17 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, Me-17), 1.15-0.95 (1H, m, H-3), 0.98 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, s, Me-20); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 211.2 (C-6), 174.1 (C-15), 93.5 (C-9), 86.9 (C-13), 78.0 (C-16), 77.3 (C-7), 57.0 (C-5), 48.0 (C-10), 46.9 (C-8), 42.2 (C-14), 42.2 (C-3), 37.7 (C-12), 32.4 (C-18), 32.3 (C-4), 32.2 (C-1), 29.1 (C-11). 22.2 (C-19), 19.6 (C-20), 18.1 (C-2), 13.3 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $C_{20}H_{30}O_6Na$: 373.1985; observado: 373.1967; **HMQC** y **HMBC:** tablas bidimensionales.

Reacción de 115/116 con (R)-C₆H₅C(OMe)(CF₃)COOH/DCC: 119 y 120



Sobre una mezcla de **115/116** (36 mg, 0.10 mmol), DCC 1M en DCM (0.20 mL, 0.20 mmol) y DMAP (0.5 mg, 0.005 mmol) en DCM (1 mL) se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar (R)-C₆H₅C(OMe)(CF₃)COOH (48 mg, 0.204 mmol). Después de 1 hora se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra el sólido blanco formado se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, Na₂CO₃ 6%, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se

filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **119** (23 mg, 39 %) y **120** (25 mg, 42 %).

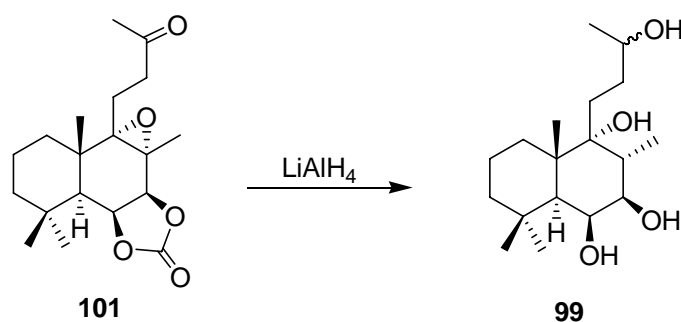
(8R)-6 β -Hidroxi-7 β -[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-9R,13R-epoxi-labdan-15,16-olida (119):

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.43; $[\alpha]_D^{22} = +46.5$ (c 0.38, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3546, 1785, 1744, 1464, 1452, 1365, 1270, 1169, 1123, 1022, 993, 873, 737; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.52 (2H, m, Ph), 7.45-7.42 (3H, m, Ph), 5.02 (1H, dd, $J = 11.6$ y 3.0 Hz, H-7), 4.43 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-16), 4.34 (1H, s ancho, H-6), 4.20 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-16), 3.55 (3H, s, MeO), 2.90 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.54 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, H-14), 2.50-0.70 (12H, m), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.22 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.74 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (C-15), 166.0 (OCO), 132.2 (C-1'), 130.1 (C-4'), 128.8 (C-3' y C-5'), 127.5 (C-2' y C-6'), 123.6 (q, $J = 287.5$ Hz, CF₃), 95.3 (C-9), 86.6 (C-13), 84.3 (q, $J = 27.5$ Hz, CCF₃), 80.9 (C-7), 78.5 (C-16), 68.8 (C-6), 55.7 (MeO), 48.6 (C-5), 43.8 (C-3), 43.1 (C-14), 42.8 (C-10), 38.1 (C-8), 38.1 (C-12), 34.7 (C-1), 34.7 (C-4), 33.4 (C-18), 29.8 (C-11), 24.7 (C-19), 20.1 (C-20), 18.8 (C-2), 11.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₃₀H₃₉O₇F₃Na: 591.2540; observado: 591.2550.

(8R)-6 β -Hidroxi-7 β -[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]- 9R,13S-epoxi-labdan-15,16-olida (120):

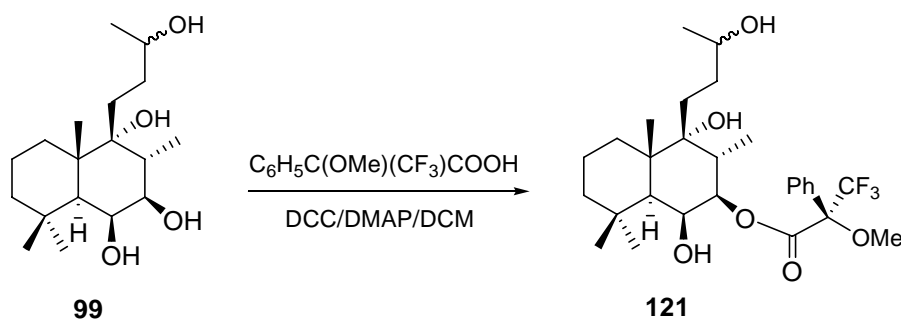
R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.46; $[\alpha]_D^{22} = +51.9$ (c 0.48, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹) 3545, 1786, 1743, 1663, 1452, 1364, 1262, 1168, 1122, 1022, 929, 873, 801, 736; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.53 (2H, m, Ph), 7.45-7.41 (3H, m, Ph), 5.01 (1H, dd, $J = 11.6$ y 3.0 Hz, H-7), 4.35 (1H, s ancho, H-6), 4.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 4.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 3.55 (3H, s, MeO), 3.02 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-14), 2.54 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-14), 2.50-0.70 (12H, m), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.23 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.75 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C-15), 166.0 (OCO), 132.2 (C-1'), 130.1 (C-4'), 128.8 (C-3' y C-5'), 127.5 (C-2' y C-6'), 123.6 (q, $J = 287.5$ Hz, CF₃), 95.2 (C-9), 86.6 (C-13), 84.3 (q, $J = 27.5$ Hz, CCF₃), 80.9 (C-7), 78.3 (C-16), 68.7 (C-6), 55.7 (MeO), 48.7 (C-5), 43.8 (C-3), 42.7 (C-10), 42.2 (C-14), 38.0 (C-8), 38.0 (C-12), 34.7 (C-4), 34.3 (C-1), 33.4 (C-18), 29.8 (C-11), 24.7 (C-19), 20.1 (C-20), 18.8 (C-2), 11.7 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₃₀H₃₉O₇F₃Na: 591.2540; observado: 591.2550.

Reducción de **101** con LiAlH_4 : **99**



A una disolución de **101** (108 mg, 0.32 mmol) en THF (6 mL) enfriada a 0°C, se añade LiAlH_4 (37 mg, 0.95 mmol). Después de 4.5 días calentando a 50°C se añade lentamente Et_2O saturado de H_2O y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **99** (100 mg, 99%).

Reacción de **99** con $(R)\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{OMe})(\text{CF}_3)\text{COOH}/\text{DCC}$: **121**

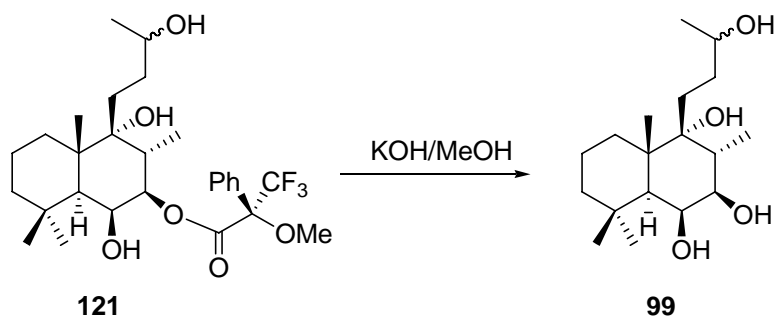


Sobre una mezcla de **99** (97 mg, 0.29 mmol), DCC 1M en DCM (0.59 mL, 0.59 mmol) y DMAP (1.5 mg, 0.015 mmol) en DCM (22 mL) se añade a 0°C y bajo atmósfera de Ar $(R)\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{OMe})(\text{CF}_3)\text{COOH}$ (138 mg, 0.589 mmol). Después de 1 hora se deja a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra el sólido blanco formado se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, Na_2CO_3 6%, H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y el producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice, obteniéndose **121** (97 mg, 62 %) y **99** (25 mg, 26 %).

(8R)-7β-[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-14,15-dinor-labda-6β,9α,13R/S-triol (121):

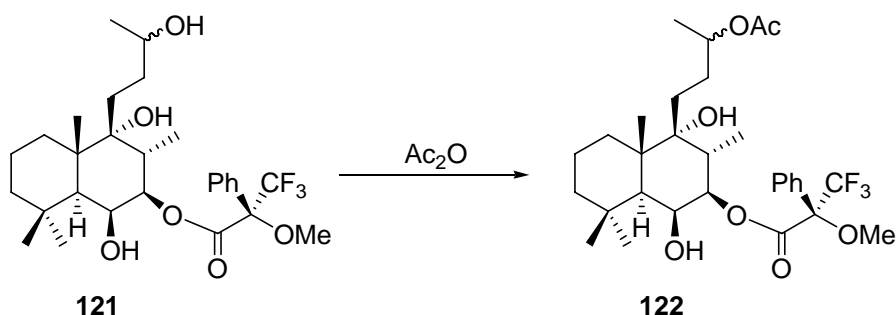
R_f (Hex/AcOEt 4/6) = 0.65; $[\alpha]_D^{22} = +47.5$ (c 0.45, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 3399, 1746, 1452, 1385, 1271, 1169, 1124, 1021, 994, 721; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.50 (2H, m, Ph), 7.50-7.35 (3H, m, Ph), 5.10 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-7), 4.38 (1H, s ancho, H-6), 3.75-3.60 (1H, m, H-13), 3.56 (3H, s, MeO), 2.40-0.70 (12H, m), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.21 (3H, s Me-19), 1.21 (3H, d, $J = 5.4$ Hz, Me-16), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ 166.1 (OCO), 132.4 (C-1'), 129.9 (C-4'), 128.8 (C-3' y C-5'), 127.6 (C-2' y C-6'), 123.7 (q, $J = 286.7$ Hz, CF_3), 84.8 (q, $J = 27.1$ Hz, CCF_3), 81.4 (C-7), 78.2 (C-9), 70.5/68.8 (C-13), 68.8 (C-6), 55.6 (MeO), 47.4 (C-5), 43.8 (C-10), 43.6 (C-3), 36.0 (C-8), 34.5 (C-4), 34.5 (C-12), 34.2 (C-1), 33.9 (C-18), 29.7 (C-11), 24.7 (C-19), 23.6 (C-16), 19.8 (C-20), 19.8 (C-2), 11.1 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{F}_3\text{Na}$: 553.2747; observado: 553.2761.

Hidrólisis de 121: 99



Una disolución de KOH en MeOH al 10% (0.5 mL) se añade a **121** (5.8 mg, 0.01 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **99** (3.5 mg, 97 %).

Acetilación de **121**: **122**

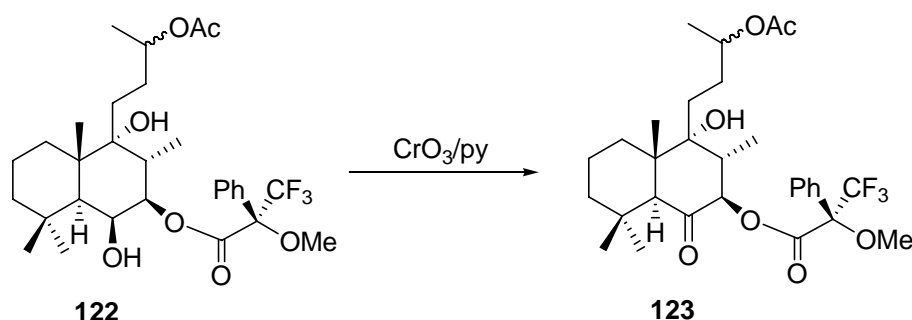


A una disolución de **121** (17 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.5 mL) a temperatura ambiente, se añade Ac₂O (0.5 mL). Pasadas 6 h se añade hielo. Después de 30 min. se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **122** (18 g, 100%).

(8R)-13R/S-Acetoxi-7β-[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-14,15-dinor-labda-6β,9α,-diol (122**):**

R_f (Hex/AcOEt 75/25): 0.52; **IR** (película, cm⁻¹) 3550, 1744, 1452, 1375, 1249, 1169, 1124, 1082, 1020, 995, 720; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.30 (5H, m, Ph), 5.09 (1H, dd, *J* = 11.3 y 2.5 Hz, H-7), 4.85-4.70 (1H, m, H-13), 4.37 (1H, s, H-6), 3.56 (3H, s, MeO), 2.40-0.70 (12H, m), 2.02 (3H, s, MeCOO), 1.24 (3H, s, Me-20), 1.24 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-16), 1.18 (3H, s Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (MeCOO), 166.1 (OCO), 132.4 (C-1'), 130.0 (C-4'), 128.7 (C-3' y C-5'), 127.5 (C-2' y C-6'), 123.6 (q, *J* = 287.0 Hz, CF₃), 84.7 (q, *J* = 27.3 Hz, CCF₃), 81.2 (C-7), 78.5 (C-9), 72.1 (C-13), 68.7 (C-6), 55.6 (MeO), 47.5 (C-5), 43.6 (C-10), 43.6 (C-3), 35.5 (C-8), 34.5 (C-4), 34.4 (C-1), 34.0 (C-18), 32.1 (C-12), 25.1 (C-11), 24.7 (C-19), 21.6 (MeCOO), 20.2 (C-16), 19.9 (C-20), 18.9 (C-2), 10.8 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₃₀H₄₃O₆F₃Na: 595.2853; observado: 595.2830.

Oxidación de 122 con CrO₃/py: 123

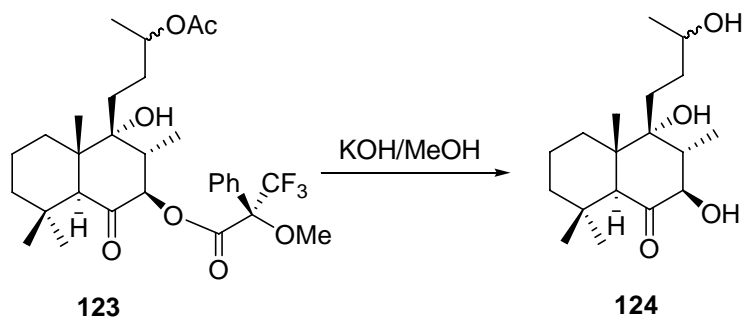


A una disolución de CrO₃ (40 mg, 0.40 mmol) en DCM (0.2 mL) y piridina (0.07 mL) se añade **122** (4.5 mg, 0.01 mmol) en DCM (0.4 mL) y la solución resultante se calienta a 45°C. Después de 1 hora se filtra lavando con AcOEt y la fase orgánica resultante se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **123** (3.7 mg, 82 %).

(8*R*)-13*R*/*S*-Acetoxi-6-oxo-7β-[*R*-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-14,15-dinor-labdan-9α,-ol (**123**):

R_f (Hex/AcOEt 75/25): 0.39; **IR** (película, cm⁻¹) 3389, 1741, 1726, 1452, 1383, 1245, 1170, 1124, 1022, 720; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.65 (2H, m, Ph), 7.45-7.35 (3H, m, Ph), 5.14 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H-7), 4.90-4.70 (1H, m, H-13), 3.78 (3H, s, MeO), 2.97 (1H, s, H-5), 2.60-0.70 (12H, m), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.29 (3H, s, Me-18), 1.24 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.00 (3H, s Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₃₀H₄₁O₆F₃Na: 593.2697; observado: 593.2707.

Hidrólisis de 123: 124

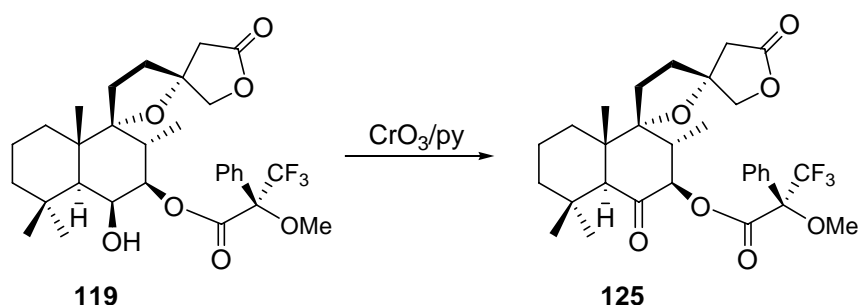


Una disolución de KOH en MeOH al 10% (0.5 mL) se añade a **123** (3.3 mg, 0.01 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añade H₂O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **124** (1.8 mg, 100 %).

(8R)-7β,9α,13R/S-trihidroxi-14,15-dinor-labdan-6-ona (124):

R_f (Hex/AcOEt 7/3): 0.13; **IR** (película, cm⁻¹) 3390, 1705, 1463, 1377, 1264, 1096, 1043, 739; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (1H, dd, *J* = 11.2 y 3.6 Hz, H-7), 3.80-3.70 (1H, m, H-13), 3.69 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, OH-7), 2.98 (1H, s, H-5), 2.20-0.80 (11H, m), 1.31 (3H, s, Me-19), 1.22 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-16), 1.09 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, s, Me-20); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para C₁₈H₃₂O₄Na: 335.2193; observado: 335.2188.

Oxidación de 119 con CrO₃/py: 125

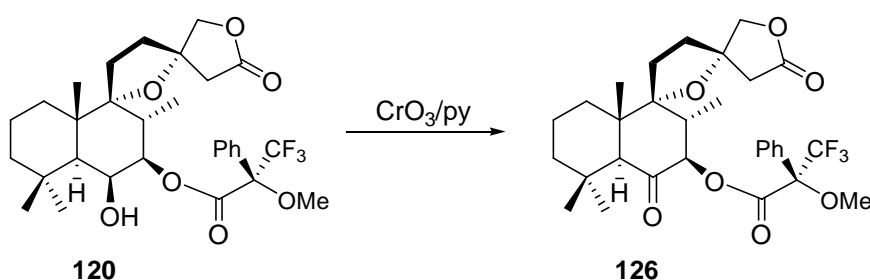


A una disolución de CrO₃ (40 mg, 0.40 mmol) en DCM (0.2 mL) y piridina (0.07 mL) se añade **119** (6 mg, 0.010 mmol) en DCM (0.4 mL) y la solución resultante se calienta a 45°C. Después de 1 hora se filtra lavando con AcOEt y la fase orgánica resultante se lava con HCl 2M, NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **125** (5 mg, 89 %).

(8R)-6β-Oxo-7β-[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-9R,13R-epoxi-labdan-15,16-olida (125):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.38; $[\alpha]_D^{22} = +56.0$ (c 0.49, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1787, 1755, 1728, 1463, 1452, 1365 1267, 1169, 1111, 1028, 737; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.68 (2H, m, Ph), 7.44-7.40 (3H, m, Ph), 5.03 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-7), 4.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-16), 4.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-16), 3.75 (3H, s, MeO), 3.00 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-14), 2.68 (1H, s, H-5), 2.63 (1H, d, $J = 16.9$ Hz, H-14), 2.30-0.70 (12H, m), 1.26 (3H, s, Me-19), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.75 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 202.6 (C-6), 174.0 (C-15), 166.1 (OCO), 132.7 (C-1'), 129.8 (C-4'), 128.5 (C-3' y C-5'), 127.7 (C-2' y C-6'), 123.2 (q, $J = 316.5$ Hz, CF_3), 93.8 (C-9), 87.4 (C-13), 84.7 (q, $J = 27.1$ Hz, CCF_3), 81.3 (C-7), 78.2 (C-16), 57.4 (C-5), 56.3 (MeO), 47.8 (C-10), 47.7 (C-8), 43.2 (C-14), 42.6 (C-3), 38.2 (C-12), 32.8 (C-1), 32.5 (C-4), 33.5 (C-18), 29.6 (C-11), 22.4 (C-19), 19.7 (C-20), 18.3 (C-2), 12.8 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{F}_3\text{Na}$: 589.2384; observado: 589.2393.

Oxidación de 120 con CrO_3/py : 126



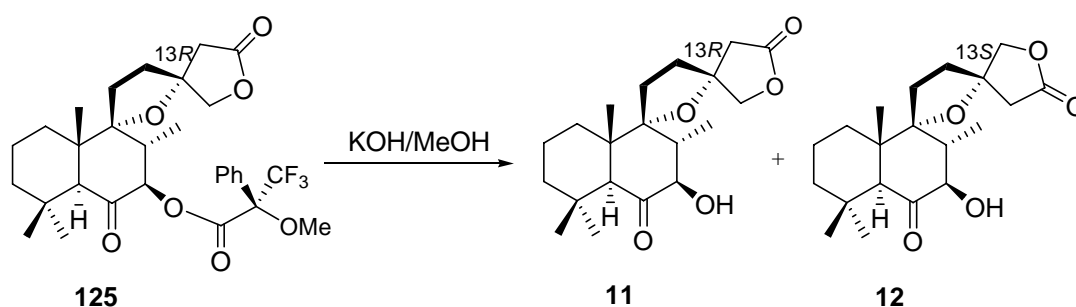
A una disolución de CrO_3 (40 mg, 0.40 mmol) en DCM (0.2 mL) y piridina (0.07 mL) se añade **120** (7 mg, 0.012 mmol) en DCM (0.4 mL) y la solución resultante se calienta a 45°C . Después de 1 hora se filtra lavando con AcOEt y la fase orgánica resultante se lava con HCl 2M, NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **126** (6 mg, 81 %).

(8R)-6 β -Oxo-7 β -[R-(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil)-propionoxi]-9R,13S-epoxi-labdan-15,16-olida (**126**):

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.39; $[\alpha]_D^{22} = +58.4$ (c 0.64, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}) 1788, 1755, 1728, 1451, 1364, 1262, 1230, 1169, 1109, 1028, 803; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.68 (2H, m, Ph), 7.48-7.42 (3H, m, Ph), 5.03 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-7), 4.39 (1H, d,

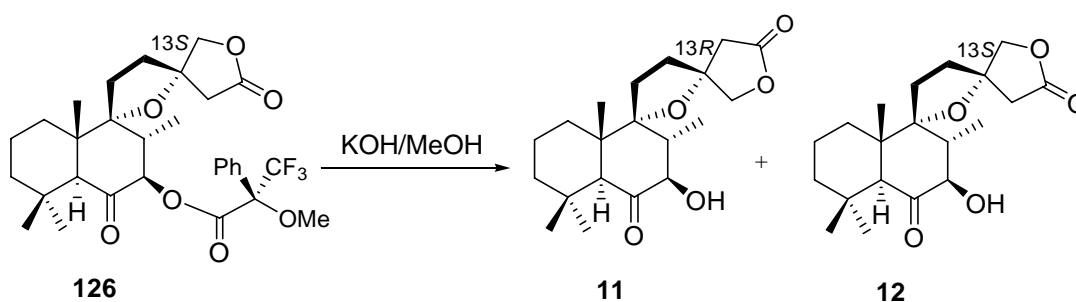
$J = 8.8$ Hz, H-16), 4.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-16), 3.76 (3H, s, MeO), 3.05 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-14), 2.67 (1H, s, H-5), 2.61 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-14), 2.30-0.70 (12H, m), 1.26 (3H, s, Me-19), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.76 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 202.6 (C-6), 174.0 (C-15), 166.1 (OCO), 132.7 (C-1'), 129.8 (C-4'), 128.5 (C-3' y C-5'), 127.7 (C-2' y C-6'), 123.2 (q, $J = 316.5$ Hz, CF_3), 93.8 (C-9), 87.4 (C-13), 84.7 (q, $J = 27.1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{CF}_3$), 81.3 (C-7), 78.3 (C-16), 57.5 (C-5), 56.3 (MeO), 47.8 (C-10), 47.7 (C-8), 42.9 (C-14), 42.6 (C-3), 38.2 (C-12), 32.7 (C-1), 33.5 (C-18), 32.5 (C-4), 29.6 (C-11), 22.4 (C-19), 19.7 (C-20), 18.3 (C-2), 12.9 (C-17); **E.M.A.R., I.E.:** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{F}_3\text{Na}$: 589.2384; observado: 589.2393.

Hidrólisis de 125: 11 y 12



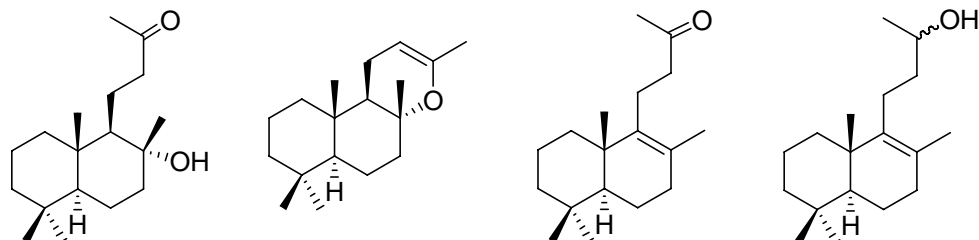
Una disolución de KOH en MeOH al 10% (0.5 mL) se añade a **125** (5 mg, 0.01 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añade H_2O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO_3 al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **11/12** (3.7 mg, 99 %).

Hidrólisis de 126: 11 y 12



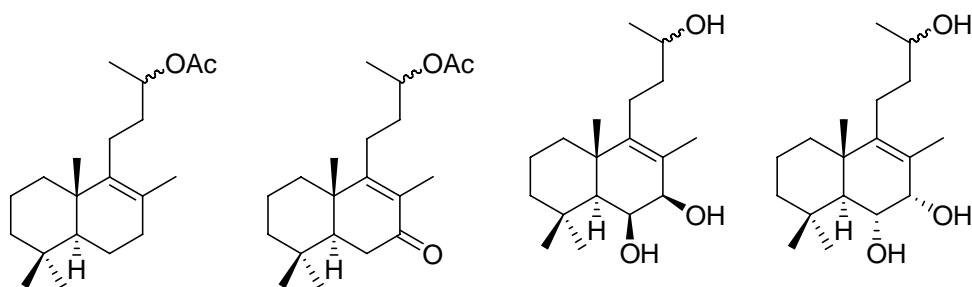
Una disolución de KOH en MeOH al 10% (0.5 mL) se añade a **126** (7 mg, 0.01 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añade H₂O y HCl 2M hasta pH ácido, se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ al 6% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **11/12** (4.4 mg, 99 %).

TABLAS RMN ¹³C

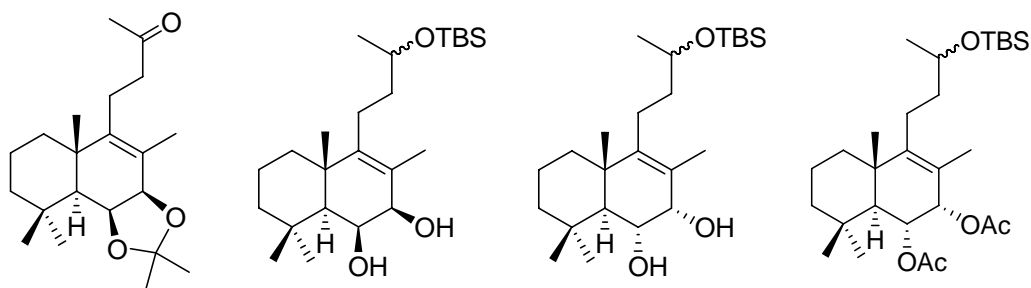


C/N°	14	15	16	17
1	40.2	39.5	37.0	37.3
2	18.5	18.7	19.0	19.2
3	42.1	41.2	41.8	42.0
4	33.4	33.2	32.2	33.4
5	56.6	52.6	52.0	52.1
6	20.6	19.9	19.1	19.3
7	44.8	42.1	33.7	33.8
8	73.8	76.2	126.5	126.0
9	60.9	56.3	139.5	140.4
10	39.2	36.8	39.1	39.2
11	19.0	18.4	21.6	24.3
12	46.3	94.4	44.6	40.2
13	210.6	147.9	208.3	69.0
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	29.6	20.2	29.6	23.6
17	24.2	20.4	20.2	20.3
18	33.4	32.5	33.2	33.4
19	21.5	21.6	21.0	21.9
20	15.2	15.0	19.3	19.7

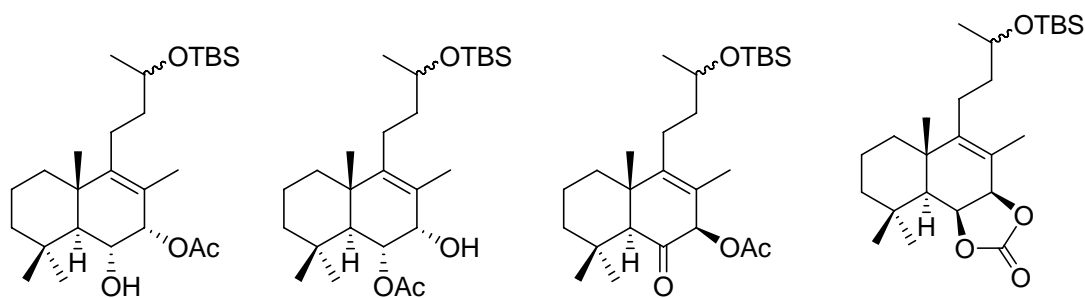
* Asignación mediante experimentos de correlación bidimensional.



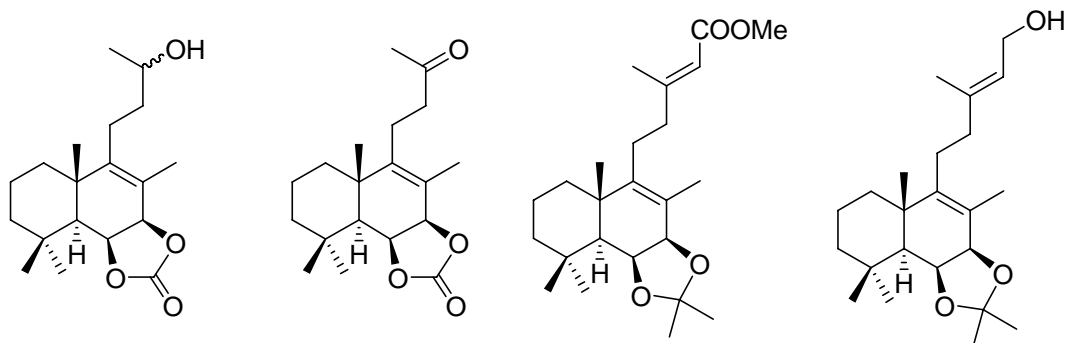
C/N°	18	19	21 (DMSO)	22
1	37.2	36.2	36.9	39.3
2	19.3	18.7	16.1	18.9
3	42.0	41.0	40.0	43.8
4	33.5	32.5	30.7	33.5
5	52.1	50.4	49.8	54.0
6	19.3	35.0	63.8	74.7
7	33.8	199.7	69.4	80.2
8	126.2	130.3	123.1	126.6
9	140.1	166.9	139.3	144.1
10	39.2	41.4	30.8	42.3
11	23.7	25.1	21.2	24.6
12	36.8	35.3	36.8	37.5
13	71.7	70.9	68.3	68.8
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	19.9	19.7	20.8	23.4
17	20.3	11.7	12.1	14.4
18	33.5	33.0	30.8	36.6
19	21.9	19.6	21.0	22.4
20	19.6	18.3	18.4	21.6
<u>MeCOO</u>	170.9	170.5	-	-
<u>MeCOO</u>	21.6	21.3	-	-



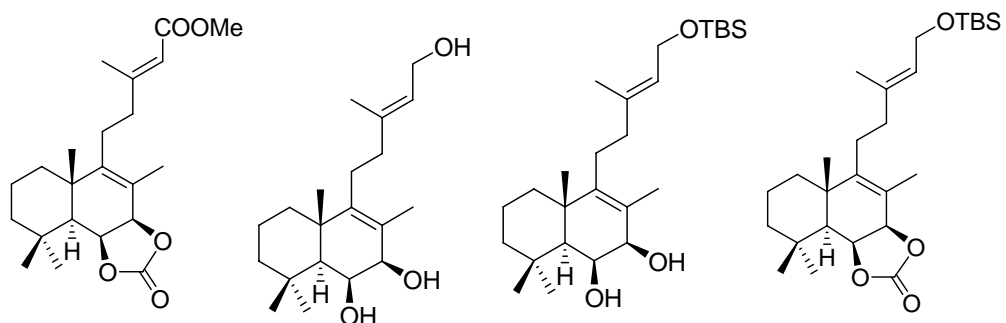
C/N°	25	27	28	29
1	39.3	39.6	39.4	39.4
2	19.1	19.2	18.9	18.6
3	42.9	43.0	43.9	43.6
4	34.2	34.0	33.6	33.2
5	51.9	53.2	54.0	53.0
6	72.6	68.0	74.9	73.7
7	78.9	73.6	80.4	79.2
8	125.8	124.9	126.2	123.1
9	142.7	144.4	144.4	147.1
10	39.2	40.1	42.4	42.1
11	21.7	24.2	24.5	24.4
12	44.1	40.1	39.7	39.7
13	208.7	69.2	69.2	69.0
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	30.0	23.8	23.8	23.9
17	16.1	15.0	14.8	14.7
18	33.6	33.8	33.6	36.1
19	23.9	24.2	22.4	22.2
20	20.6	22.1	21.6	21.9
<u>Me₂C</u> O ₂	109.0	-	-	-
<u>Me</u> ₂ C O ₂	27.9	-	-	-
<u>Me</u> ₂ C O ₂	26.3	-	-	-
<u>Me</u> ₂ SiCMe ₃	-	-4.5	-4.5	-4.5
<u>Me</u> ₂ SiCMe ₃	-	-4.3	-4.2	-4.3
Me ₂ Si <u>C</u> Me ₃	-	18.3	18.3	18.3
Me ₂ SiC <u>Me</u> ₃	-	26.1	26.1	26.1
Me <u>C</u> OO	-	-	-	171.5/170.7
<u>Me</u> C OO	-	-	-	21.4/21.3



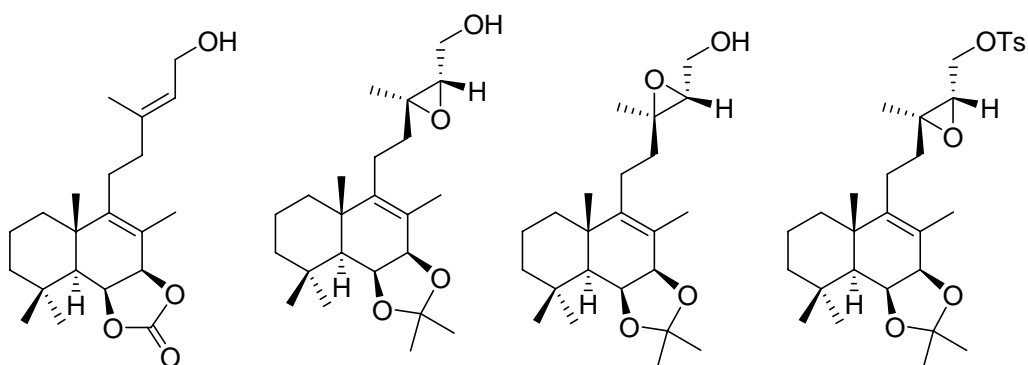
C/Nº	30	31	32	33*
1	39.4	39.6	39.5	38.5
2	18.8	18.7	18.7	18.5
3	43.8	43.6	42.4	42.5
4	33.8	33.4	32.5	34.0
5	54.8	53.0	62.7	51.6
6	73.6	78.6	203.6	75.0
7	84.2	78.7	77.9	79.0
8	122.8	126.6	124.1	120.4
9	148.3	145.0	147.8	149.7
10	41.6	41.9	46.7	38.9
11	24.5	24.5	24.6	24.1
12	39.7	39.8	39.8	39.3
13	69.1	69.1	69.0	68.7
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	23.7	23.8	23.8	23.6
17	15.2	15.3	15.3	16.1
18	36.5	36.2	32.5	32.8
19	22.2	22.3	22.3	23.5
20	21.7	22.1	20.9	22.3
<u>Me</u> ₂ SiCMe ₃	-4.2	-4.2	-4.2	-4.5
<u>Me</u> ₂ SiCMe ₃	-4.5	-4.5	-4.5	-4.8
Me ₂ Si <u>C</u> Me ₃	18.3	18.3	18.3	18.0
Me ₂ SiC <u>Me</u> ₃	26.1	26.1	26.1	25.8
Me <u>C</u> OO	173.5	172.8	171.0	-
<u>Me</u> COO	21.5	22.0	21.7	-
<u>O</u> COO	-	-	-	155.3



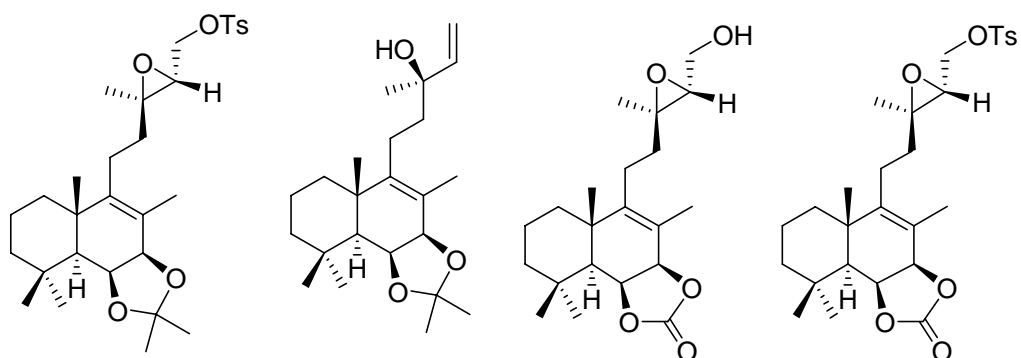
C/N°	34	35	36	37
1	38.6	38.6	39.3	38.4
2	18.8	18.8	19.1	18.4
3	42.6	42.6	42.9	42.2
4	34.2	34.1	34.2	33.5
5	51.8	51.8	51.9	51.1
6	75.3	75.1	72.6	71.9
7	79.1	78.9	78.9	78.3
8	120.9	121.7	125.9	124.5
9	149.7	148.8	142.7	142.7
10	39.0	39.1	39.2	38.5
11	24.4	21.5	26.5	26.2
12	39.0	43.5	41.1	39.0
13	68.5	207.6	160.7	139.6
14	-	-	115.0	122.4
15	-	-	167.5	58.8
16	23.6	30.0	19.2	15.8
17	16.4	16.4	16.2	15.4
18	33.0	33.0	33.6	32.8
19	23.7	23.7	24.0	23.2
20	22.6	22.5	20.7	20.0
<u>OCOO</u>	155.6	155.3	-	-
<u>Me₂CO₂</u>	-	-	109.0	108.2
<u>Me₂CO₂</u>	-	-	27.9	27.2
<u>Me₂CO₂</u>	-	-	26.4	25.6
<u>COOMe</u>	-	-	51.1	-



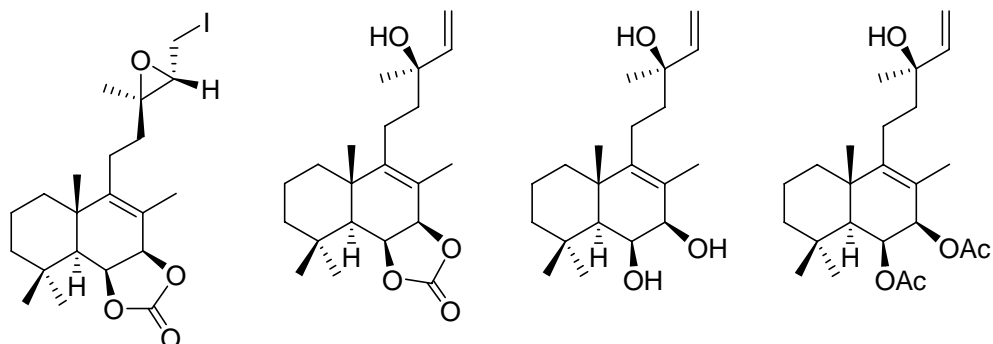
C/N°	38	40	41	42
1	38.6	39.6	39.6	38.6
2	18.8	19.2	19.2	18.1
3	42.7	43.0	43.0	42.0
4	34.2	34.0	33.9	33.5
5	51.8	53.2	53.1	51.1
6	75.1	68.0	67.9	74.5
7	78.8	73.5	73.4	78.4
8	121.9	125.5	125.4	120.5
9	148.5	143.8	144.0	148.8
10	39.1	40.1	40.1	38.3
11	26.5	26.9	26.9	26.3
12	40.6	40.0	39.9	38.4
13	159.4	140.4	137.7	136.1
14	115.4	123.2	124.2	124.1
15	167.3	59.6	60.6	59.8
16	19.0	16.6	16.6	15.9
17	16.4	15.1	15.1	15.7
18	32.9	33.8	33.8	32.3
19	23.7	24.2	24.1	23.0
20	22.6	22.1	22.0	21.9
<u>OCOO</u>	155.3	-	-	154.8
<u>COOMe</u>	51.1	-	-	-
<u>Me₂SiCMe₃</u>	-	-	-4.8	-5.5
<u>Me₂SiCMe₃</u>	-	-	-4.8	-5.5
<u>Me₂SiCMe₃</u>	-	-	18.7	17.9
<u>Me₂SiCMe₃</u>	-	-	26.3	25.5



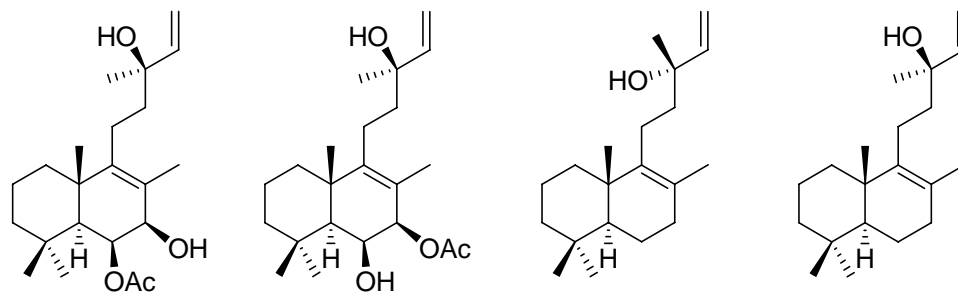
C/N°	43	44	45	46
1	39.0	39.3	39.3	39.3
2	18.6	19.2	19.2	19.2
3	42.5	42.9	42.9	42.9
4	34.0	34.2	34.2	34.2
5	51.6	51.8	51.8	51.8
6	74.9	72.6	72.6	72.6
7	78.7	79.0	79.0	78.9
8	121.0	125.6	125.5	125.6
9	149.1	142.7	142.7	142.5
10	38.8	39.2	39.2	39.2
11	26.7	23.3	23.3	22.9
12	38.4	38.7	38.6	38.5
13	139.2	61.7	61.7	61.4
14	123.4	63.0	63.0	58.9
15	59.3	61.7	61.7	68.7
16	16.3	16.9	16.9	16.9
17	16.2	16.1	16.1	16.0
18	32.8	33.6	33.6	33.6
19	23.5	24.0	24.0	23.9
20	22.3	20.7	20.7	20.7
OCO	155.2	-	-	-
Me₂CO₂	-	109.0	109.0	109.0
MeCO₂	-	27.9	27.9	27.9
MeCO₂	-	26.3	26.3	26.3
1'	-	-	-	132.9
2' y 6'	-	-	-	128.2
3' y 5'	-	-	-	130.2
4'	-	-	-	145.4
Ph-Me	-	-	-	21.9



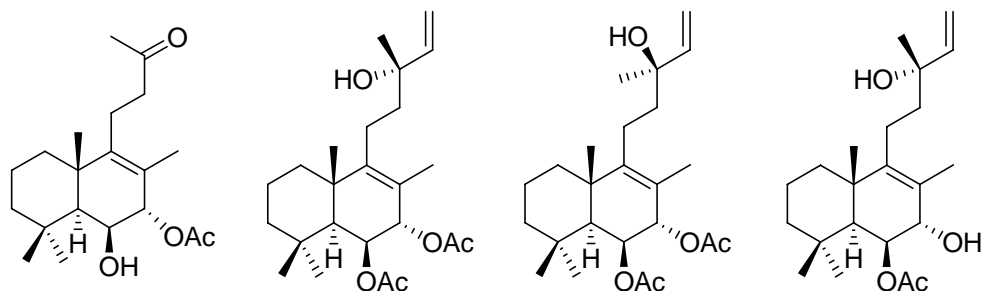
C/N°	47	51	57	58
1	39.3	39.1	38.6	39.1
2	19.1	18.9	18.8	18.8
3	42.9	42.7	42.7	42.7
4	34.2	34.0	34.3	34.2
5	51.8	51.7	51.8	51.9
6	72.6	72.4	75.2	75.1
7	78.9	78.8	79.0	78.9
8	125.7	124.9	121.6	121.7
9	142.5	143.1	148.7	148.5
10	39.2	39.0	39.1	38.7
11	23.0	22.1	23.3	23.1
12	38.1	41.8	38.3	38.3
13	61.4	73.4	61.3	61.1
14	58.9	144.7	63.0	58.9
15	68.7	111.9	61.6	68.5
16	16.8	27.5	16.9	16.7
17	16.0	15.8	16.3	16.3
18	33.6	33.3	33.0	33.0
19	23.9	23.7	23.7	23.7
20	20.7	20.5	22.6	22.6
Me ₂ C=O	109.0	109.0	-	-
MeCO	27.9	27.6	-	-
MeCO	26.3	26.1	-	-
1'	132.9	-	-	132.8
2' y 6'	128.2	-	-	128.2
3' y 5'	130.2	-	-	130.2
4'	145.4	-	-	145.5
Ph-Me	21.9	-	-	21.9
OCOO	-	-	155.5	155.4



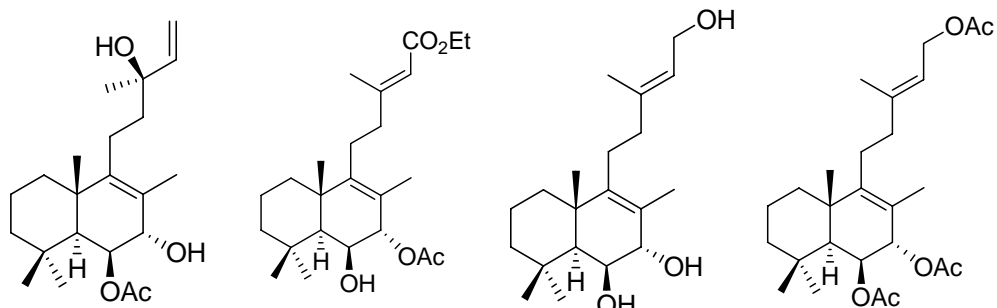
C/N°	59	60	61	1
1	38.7	38.7	40.1	40.5
2	18.8	18.9	19.2	19.1
3	42.7	42.8	43.0	43.0
4	34.2	33.1	33.8	33.6
5	51.9	51.9	53.1	51.5
6	75.1	75.2	68.0	66.6
7	78.9	79.1	73.5	72.9
8	121.6	121.0	125.4	122.1
9	148.7	149.7	143.9	145.2
10	39.1	39.2	40.2	39.9
11	23.6	22.5	22.3	22.4
12	38.2	41.5	41.9	41.9
13	64.0	73.6	73.8	73.7
14	62.7	144.5	144.9	144.8
15	2.4	112.7	112.3	112.4
16	16.4	28.2	28.0	28.2
17	15.8	16.4	15.0	14.5
18	33.0	34.3	33.9	33.9
19	23.7	23.7	24.2	23.3
20	22.6	22.6	22.2	21.1
<u>OCOO</u>	155.4	155.6	-	-
<u>MeCOO</u>	-	-	-	170.9
<u>MeCOO</u>	-	-	-	21.6
<u>MeCOO</u>	-	-	-	170.9
<u>MeCOO</u>	-	-	-	21.6



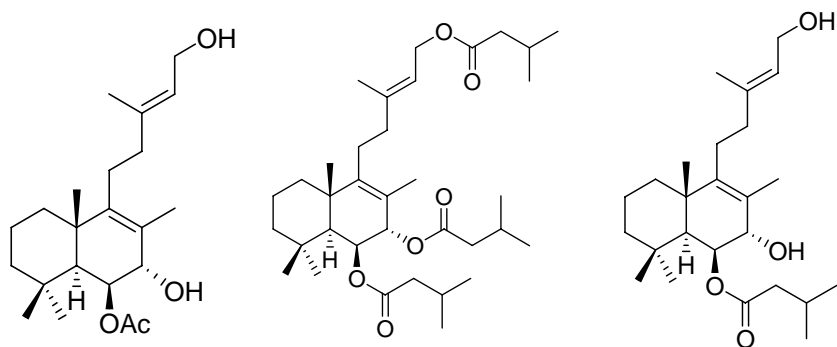
C/N°	2	62	63	64
1	40.0	40.1	37.0	36.9
2	19.1	19.1	19.0	19.0
3	43.3	43.2	42.4	42.4
4	33.8	33.5	33.6	33.6
5	53.0	51.7	51.9	51.9
6	66.1	69.6	19.0	19.0
7	76.6	72.5	33.6	33.6
8	121.4	125.3	125.8	125.8
9	146.0	144.9	139.8	139.9
10	40.4	39.9	39.1	39.1
11	22.3	22.3	22.0	22.3
12	41.8	41.8	41.8	41.8
13	73.7	73.7	73.6	73.7
14	144.9	143.5	144.9	144.8
15	112.2	112.2	111.7	111.8
16	28.0	28.0	27.5	27.5
17	14.7	14.7	20.1	20.1
18	34.0	33.8	33.3	33.3
19	23.9	23.3	21.6	21.6
20	21.8	21.8	19.4	19.4
MeCOO	170.8	172.4	-	-
MeCOO	21.6	21.6	-	-



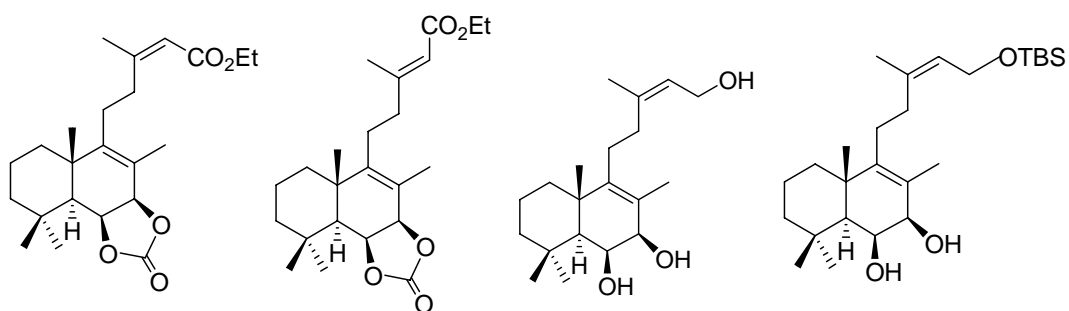
C/N°	65	66*	67*	70
1	39.2	38.9	38.9	39.0
2	19.2	18.9	18.9	19.0
3	43.1	43.0	43.0	42.9
4	33.8	33.4	33.4	33.0
5	50.4	49.2	49.2	47.9
6	68.9	69.5	69.5	73.4
7	78.2	73.4	73.4	72.6
8	121.5	121.3	121.3	124.4
9	148.0	147.7	147.8	145.1
10	39.5	39.5	39.5	39.5
11	20.4	22.4	22.7	22.4
12	44.3	41.5	41.4	41.9
13	208.6	73.4	73.5	73.4
14	-	144.6	144.5	144.7
15	-	112.0	112.1	111.9
16	29.9	27.6	27.6	27.5
17	17.5	16.9	16.9	17.5
18	33.5	33.0	33.0	33.1
19	24.1	23.0	23.0	23.4
20	21.5	20.9	20.9	21.0
<u>Me</u> COO	171.4	169.7	169.9	170.7
<u>Me</u> COO	21.3	21.3	21.5	21.4
<u>Me</u> COO		168.6	169.7	-
<u>Me</u> COO		21.2	21.2	-



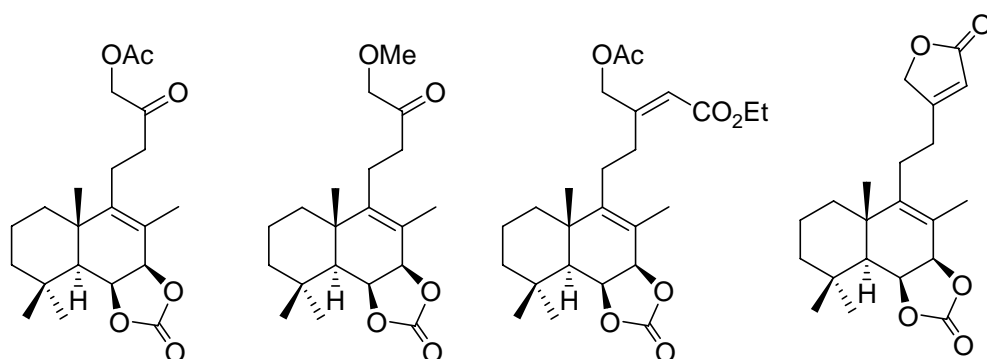
C/N°	13	71	72	74
1	39.0	38.7	39.3	39.2
2	19.0	18.7	19.0	18.9
3	42.9	43.1	42.8	43.0
4	33.0	33.7	33.6	33.4
5	47.9	50.5	49.3	49.2
6	73.4	68.8	71.7	69.5
7	72.6	78.3	76.2	73.4
8	124.4	121.4	124.2	121.6
9	145.2	147.9	146.2	147.6
10	39.6	39.3	39.4	39.4
11	22.6	24.9	26.9	26.8
12	41.8	39.6	39.3	38.8
13	73.5	158.3	140.0	142.3
14	144.6	114.9	123.0	118.0
15	112.0	165.8	59.4	61.3
16	27.5	18.1	16.4	16.6
17	17.5	16.9	17.8	17.0
18	33.1	33.4	33.4	33.0
19	23.4	23.9	24.1	23.0
20	21.0	21.6	21.6	21.5
<u>Me</u> COO	170.8	169.6	-	171.1
<u>Me</u> COO	21.6	21.3	-	21.5
CO ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₃	-	58.8	-	-
CO ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₃	-	13.6	-	-
<u>Me</u> COO	-	-	-	169.9
<u>Me</u> COO	-	-	-	169.7
<u>Me</u> COO	-	-	-	21.0
<u>Me</u> COO	-	-	-	20.9



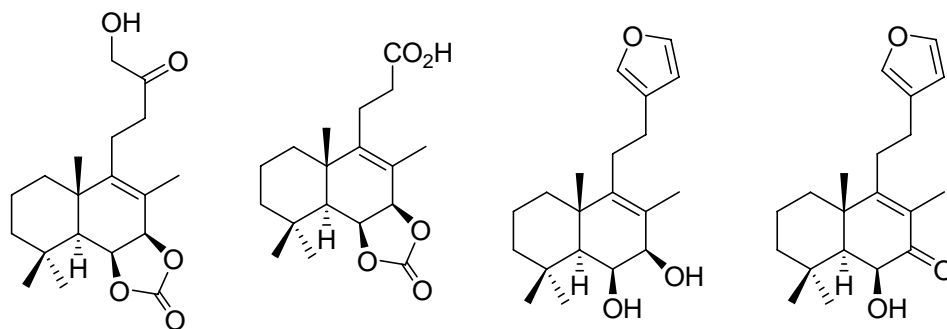
C/N°	75	76	3
1	39.3	39.1	39.3
2	19.0	18.9	19.0
3	42.9	43.0	42.9
4	33.4	33.4	33.5
5	47.9	49.1	48.0
6	73.4	69.6	73.2
7	72.6	73.5	72.6
8	124.2	121.5	124.1
9	145.7	147.5	145.7
10	39.5	39.5	39.5
11	26.8	26.8	26.8
12	38.9	38.3	38.9
13	140.0	142.3	140.1
14	123.0	118.1	123.0
15	59.3	61.4	59.4
16	16.3	16.6	16.4
17	17.5	17.0	17.5
18	33.1	33.0	33.2
19	23.4	22.9	23.5
20	21.0	21.5	21.1
MeCOO	170.8	-	-
MeCOO	21.5	-	-
OCOCH₂	-	172.5/170.1/169.8	172.9
OCOCH₂	-	44.1 / 44.0 / 44.0	44.0
CH(CH₃)₂	-	25.5 / 25.4 / 25.4	25.5
CH(CH₃)₂	-	22.5 / 22.5 / 22.4 22.4 / 22.3 / 22.3	22.5 / 22.4



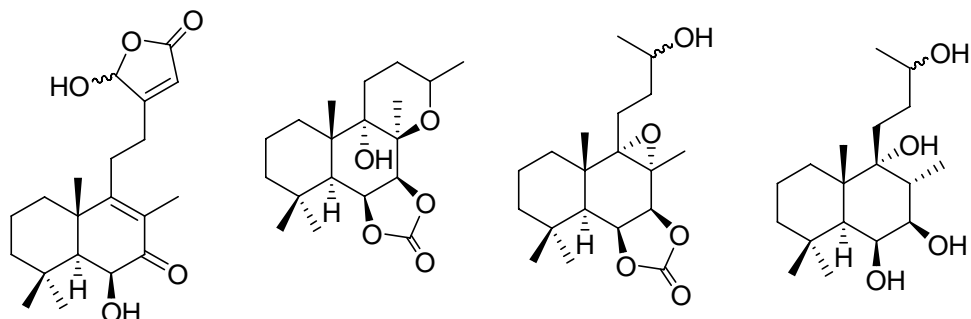
C/N°	79	80	82	83
1	38.6	37.7	40.1	40.1
2	18.9	17.2	19.2	19.2
3	42.7	41.7	42.9	43.0
4	34.3	33.3	33.9	33.9
5	51.9	50.9	53.1	53.1
6	75.2	74.1	67.9	67.9
7	79.2	77.9	73.5	73.4
8	121.9	120.9	125.8	125.6
9	149.1	147.7	143.9	143.9
10	39.2	38.1	40.1	40.1
11	26.4	25.5	26.9	27.0
12	38.5	39.6	32.3	32.2
13	158.7	158.1	140.6	138.2
14	116.8	114.8	124.1	125.1
15	166.3	165.9	59.4	60.3
16	22.7	18.1	23.6	23.6
17	16.4	15.5	15.4	15.1
18	33.1	32.1	33.8	33.8
19	25.1	22.7	24.2	24.2
20	23.7	21.6	22.0	22.1
O <u>COO</u>	155.5	154.4	-	-
CO <u>2</u> CH <u>2</u> CH <u>3</u>	59.8	58.9	-	-
CO <u>2</u> CH <u>2</u> CH <u>3</u>	14.5	13.6	-	-
Me <u>2</u> Si C Me <u>3</u>	-	-	-	1.3
Me <u>2</u> Si C Me <u>3</u>	-	-	-	-4.8
Me <u>2</u> Si C Me <u>3</u>	-	-	-	18.7
Me <u>2</u> Si C Me <u>3</u>	-	-	-	26.3



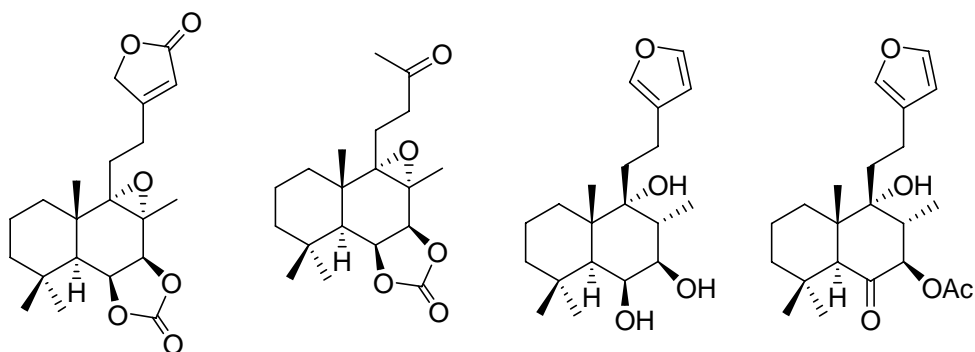
C/Nº	87	88	89	91
1	38.8	38.9	39.2	38.9
2	18.8	18.8	18.9	18.8
3	42.7	42.7	42.8	42.6
4	34.2	34.2	34.3	34.3
5	51.9	51.9	51.9	51.9
6	75.1	75.1	75.2	75.0
7	78.8	78.9	79.1	78.6
8	122.2	122.0	122.4	122.8
9	148.5	148.8	148.7	147.8
10	39.1	39.1	38.6	39.1
11	21.0	21.1	26.6	25.5
12	38.7	38.7	39.2	28.7
13	203.0	208.1	167.8	169.3
14	-	-	116.7	115.7
15	-	-	165.8	173.8
16	68.0	77.9	66.2	73.0
17	16.5	16.5	16.5	16.6
18	33.0	33.0	33.1	33.0
19	23.7	23.7	23.7	23.7
20	22.6	22.5	22.7	22.7
<u>OCOO</u>	155.3	155.4	154.4	155.2
<u>OCOMe</u>	170.5	-	170.5	-
<u>OCOMe</u>	20.7	-	21.0	-
OMe	-	59.6	-	-
<u>CO₂CH₂CH₃</u>	-	-	60.3	-
<u>CO₂CH₂CH₃</u>	-	-	14.5	-



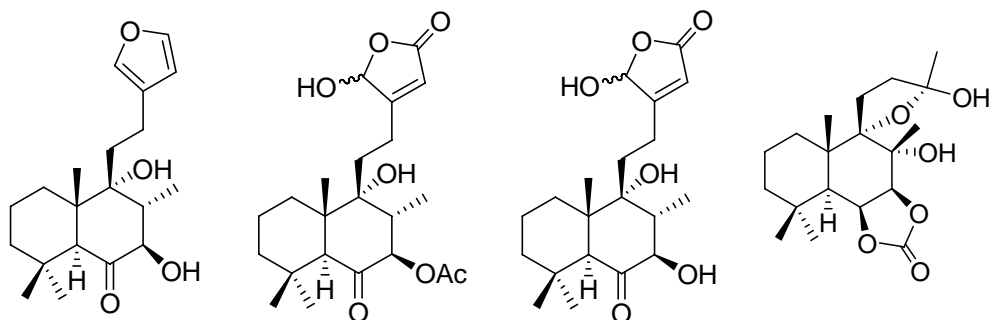
C/N°	92	93	94	95
1	38.8	38.7	40.1	37.7
2	18.8	18.8	19.2	19.0
3	42.7	42.7	43.0	43.6
4	34.2	34.2	34.0	34.4
5	51.9	51.9	53.2	53.4
6	75.0	75.1	68.0	71.3
7	78.8	78.8	73.5	199.6
8	122.4	122.5	125.8	128.7
9	148.3	148.0	143.9	170.0
10	39.2	39.1	40.1	41.3
11	21.3	23.0	25.3	24.6
12	38.3	33.7	28.2	30.9
13	208.6	180.6	125.6	124.7
14	-	-	111.0	110.8
15	-	-	143.0	143.3
16	68.2	-	138.7	138.9
17	16.5	16.4	15.1	11.9
18	33.0	33.0	33.8	32.6
19	23.7	23.7	24.2	24.2
20	22.6	22.5	22.1	22.4
<u>OCOO</u>	155.3	155.3	-	-



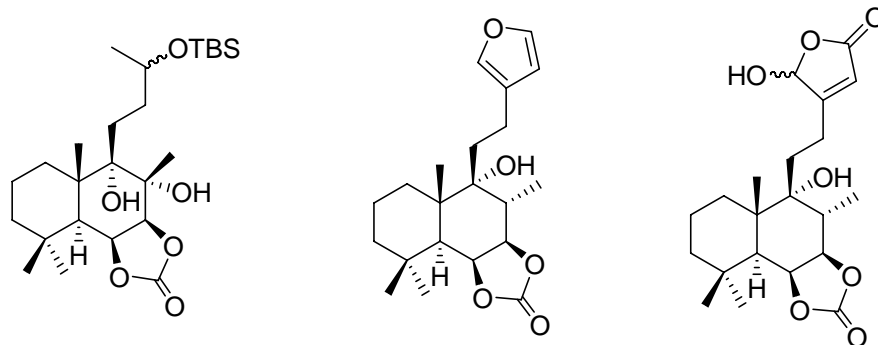
C/N°	5*	96	97	99
1	37.5	36.7	35.8	34.6
2	18.6	18.3	18.4	19.1
3	43.2	42.8	42.9	43.8/43.6
4	34.1	34.0	34.1	34.4
5	53.3	42.9	42.9	47.6/47.5
6	70.9	74.5	74.6	70.7/70.6
7	199.1	76.0	76.2	74.2/74.0
8	129.0	60.6	60.7	38.9/38.3
9	167.5	70.8	71.6	78.4/78.1
10	41.1	37.8	37.9	43.8
11	26.7	21.4	22.3	32.0/30.2
12	26.8	32.2	36.8	34.4/34.2
13	167.6	76.4	68.3	70.1/68.7
14	118.0	-	-	-
15	170.2	-	-	-
16	98.3	19.7	24.1	24.2/23.4
17	11.7	17.1	17.2	11.6
18	32.4	33.1	33.1	34.0
19	23.9	24.0	24.0	24.9
20	22.1	20.1	20.2	19.9/19.4
OCOO	-	154.3	154.5	-



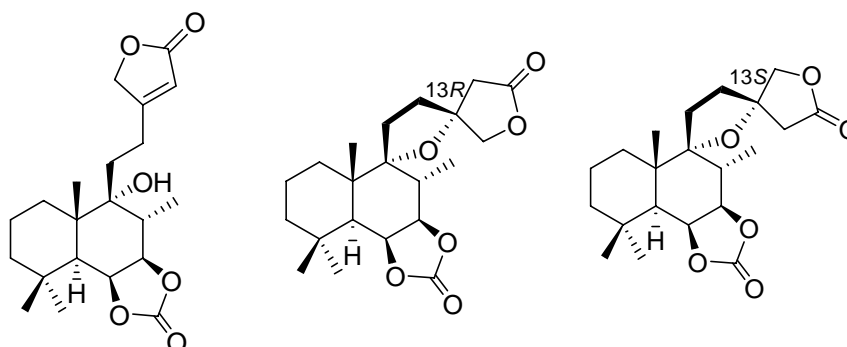
C/N°	100	101	102	104
1	36.8	36.7	35.3	34.6
2	18.3	18.3	18.9	18.4
3	42.8	40.4	43.7	42.4
4	34.0	34.0	34.4	32.5
5	42.9	42.9	47.6	56.5
6	74.4	74.5	70.6	205.2
7	75.8	76.0	74.2	79.5
8	60.8	61.0	38.3	43.9
9	70.6	71.2	78.8	77.6
10	37.8	37.8	43.4	48.6
11	23.5	19.4	21.7	21.6
12	25.5	42.9	30.0	31.8
13	169.3	207.9	125.5	124.8
14	115.7	-	111.0	110.9
15	173.9	-	143.2	143.5
16	73.2	30.3	138.7	138.9
17	17.3	17.2	11.5	12.4
18	33.1	33.0	34.0	32.8
19	24.0	24.0	25.0	22.4
20	20.1	20.0	19.9	18.2
OCOO	154.2	154.3	-	-
MeCOO	-	-	-	170.6
MeCOO	-	-	-	21.0



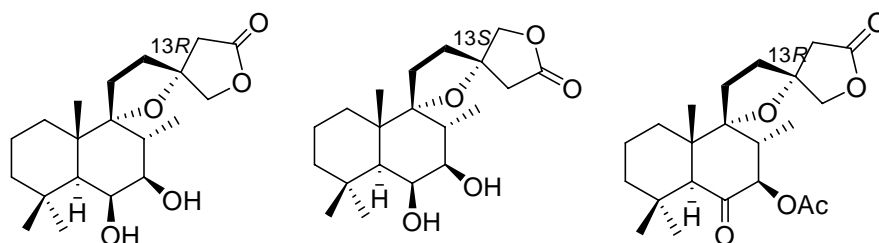
C/N°	6*	105	7	107*
1	34.3	31.8	31.9	36.8
2	18.1	18.3	18.3	17.9
3	42.0	42.3	42.1	42.6
4	32.1	32.6	32.5	34.2
5	55.9	56.4	56.5	45.9
6	211.9	204.9	211.5	77.8
7	77.0	79.4	77.2	86.1
8	47.6	47.6	47.7	82.7
9	77.2	77.3	77.4	95.0
10	49.0	48.7	49.3	36.8
11	21.3	31.1	31.2	23.6
12	31.6	24.4	21.7	34.2
13	124.8	169.3	169.3	108.4
14	110.6	117.8	118.2	-
15	143.2	171.3	170.5	-
16	138.6	99.2	98.7	19.7
17	12.4	12.4	12.7	18.5
18	32.6	18.2	32.9	32.4
19	22.2	32.8	22.5	23.7
20	18.0	22.4	18.3	19.4
MeCOO	-	170.9	-	-
MeCOO	-	21.0	-	-
OCO	-	-	-	155.0



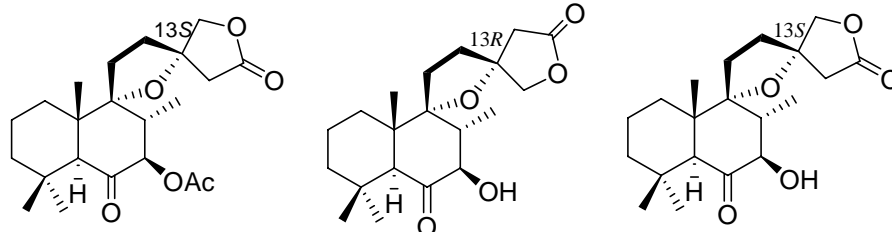
C/N°	108	110	111
1	34.9	33.8	32.9
2	18.3	18.6	18.6
3	42.8	43.0	42.9
4	34.4	34.4	34.5
5	44.9	48.5	45.8
6	79.1	77.6	77.6
7	86.0	82.1	82.0
8	80.6	38.8	38.7
9	78.0	78.0	77.9
10	42.9	42.5	42.7
11	25.2	21.4	23.6
12	34.3	32.8	29.9
13	69.7	124.9	169.7
14	-	110.9	117.6
15	-	143.5	171.4
16	23.6	138.9	99.3
17	21.5	12.7	12.6
18	32.9	32.8	33.0
19	23.8	24.0	24.0
20	19.0	18.2	18.3
OCOO	156.0	156.0	156.0
<u>Me</u>₂SiCMe₃	1.24	-	-
<u>Me</u>₂SiCMe₃	1.24	-	-
Me₂SiC<u>Me</u>₃	18.4	-	-
Me₂SiCMe₃	25.8	-	-



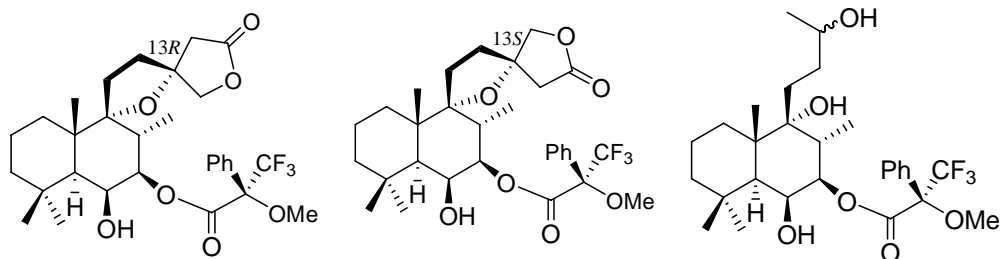
C/N°	112	113	114
1	32.9	33.7	33.4
2	18.6	18.7	18.7
3	42.9	43.3	43.3
4	34.5	34.7	34.7
5	45.9	46.7	46.8
6	77.6	77.9	77.9
7	81.7	81.7	81.7
8	38.7	37.9	38.0
9	77.9	94.0	93.9
10	42.6	41.9	42.0
11	25.3	28.7	28.7
12	31.0	37.3	37.3
13	170.0	87.0	87.0
14	115.6	42.7	42.3
15	173.9	174.3	174.2
16	73.2	78.4	78.2
17	12.6	13.3	13.3
18	33.0	32.6	32.6
19	24.0	23.9	23.9
20	18.3	19.8	19.8
<u>OCOO</u>	155.7	155.6	155.6



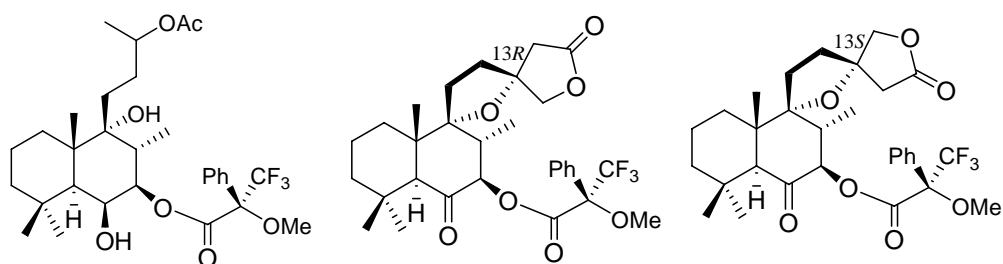
C/N°	115	116	117
1	34.8	34.3	32.7
2	18.9	18.9	18.4
3	44.0	44.0	42.5
4	34.8	34.8	32.4
5	48.7	48.7	57.4
6	74.3	74.3	204.4
7	70.7	70.7	79.5
8	37.9	38.0	47.7
9	95.5	94.0	93.8
10	42.7	42.7	47.8
11	29.9	29.9	29.6
12	37.8	37.8	38.3
13	86.4	86.4	87.2
14	43.1	42.6	43.2
15	174.1	174.0	174.0
16	78.7	78.5	78.3
17	12.3	12.3	14.3
18	33.5	33.5	32.1
19	25.1	25.1	22.3
20	20.2	20.2	19.7
<u>Me</u> COO	-	-	170.4
<u>Me</u> COO	-	-	20.9



C/Nº	118	11*	12*
1	32.7	32.5	32.2
2	18.4	18.1	18.1
3	42.5	42.3	42.2
4	32.4	32.4	32.3
5	57.5	56.9	57.0
6	204.4	211.2	211.2
7	79.5	77.3	77.3
8	47.7	46.6	46.9
9	93.8	93.6	93.5
10	47.8	48.1	48.0
11	29.6	29.1	29.1
12	38.3	37.8	37.7
13	87.2	86.9	86.9
14	43.0	42.6	42.2
15	174.2	174.0	174.1
16	78.3	78.0	78.0
17	14.3	13.2	13.3
18	32.1	32.3	32.4
19	22.3	22.1	22.2
20	19.7	19.6	19.6
<u>MeCOO</u>	170.4	-	-
<u>MeCOO</u>	20.9	-	-

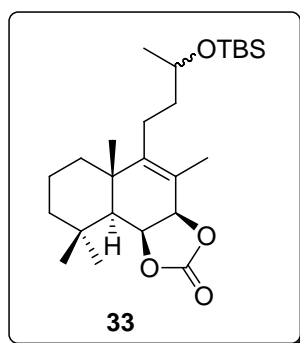


C/N°	119	120	121
1	34.7	34.3	34.2
2	18.8	18.8	19.8
3	43.8	43.8	43.6
4	34.7	34.7	34.5
5	48.6	48.7	47.4
6	68.8	68.7	68.8
7	80.9	80.9	81.4
8	38.1	38.0	36.0
9	95.3	95.2	78.2
10	42.8	42.7	43.8
11	29.8	29.8	29.7
12	38.1	38.0	34.5
13	86.6	86.6	70.5/68.8
14	43.1	42.2	-
15	174.7	174.5	-
16	78.5	78.3	23.6
17	11.7	11.7	11.1
18	33.4	33.4	33.9
19	24.7	24.7	24.7
20	20.1	20.1	19.8
OCO	166.0	166.0	166.1
1'	132.2	132.2	132.4
2'y 6'	127.5	127.5	127.6
3'y 5'	128.8	128.8	128.8
4'	130.1	130.1	129.9
MeO	55.7	55.7	55.6
CF ₃	123.6 (q, <i>J</i> = 287.5 Hz)	123.6 (q, <i>J</i> = 287.5 Hz)	123.7 (q, <i>J</i> = 286.7 Hz)
CCF ₃	84.3 (q, <i>J</i> = 27.5 Hz)	84.3 (q, <i>J</i> = 27.5 Hz)	84.8 (q, <i>J</i> = 27.1 Hz)

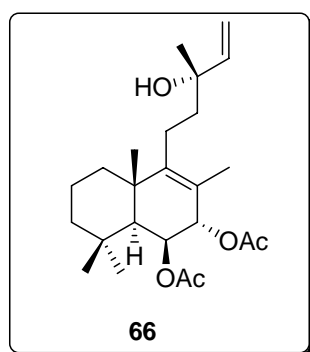


C/N°	122	125	126
1	34.4	32.8	32.7
2	18.9	18.3	18.3
3	43.6	42.6	42.6
4	34.5	32.5	32.5
5	47.5	57.4	57.5
6	68.7	202.6	202.6
7	81.2	81.3	81.3
8	35.5	47.7	47.7
9	78.5	93.8	93.8
10	43.6	47.8	48.7
11	25.1	29.6	29.6
12	32.1	38.2	38.2
13	72.1	87.4	87.4
14	-	43.2	42.9
15	-	174.0	174.0
16	20.2	78.2	78.3
17	10.8	12.8	12.9
18	34.0	33.5	33.5
19	24.7	22.4	22.4
20	19.9	19.7	19.7
<u>OCO</u>	166.1	166.1	166.1
<u>1'</u>	132.4	132.7	132.7
<u>2'y 6'</u>	127.5	127.7	127.7
<u>3'y 5'</u>	128.7	128.5	128.5
<u>4'</u>	130.0	129.8	129.8
<u>MeO</u>	55.6	56.3	56.3
<u>CF₃</u>	123.6 (q, <i>J</i> = 287.0Hz)	123.2 (q, <i>J</i> = 316.5 Hz)	123.2 (q, <i>J</i> = 316.5 Hz)
<u>CCF₃</u>	84.7 (q, <i>J</i> = 23.7 Hz)	84.7 (q, <i>J</i> = 27.1 Hz)	84.7 (q, <i>J</i> = 27.1 Hz)
<u>MeCOO</u>	171.0	-	-
<u>MeCOO</u>	21.6	-	-

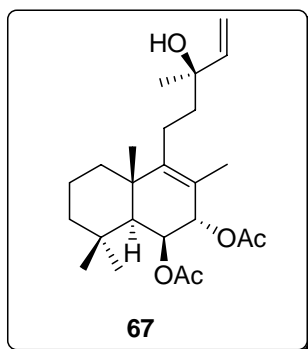
TABLAS BIDIMENSIONALES



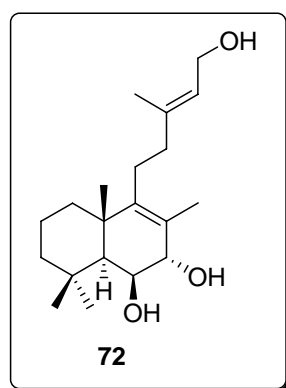
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	38.5	1,90-1,75, 1H, m/1.26-1.16, 1H, m	20
2	18.5	1,60-1,55, 1H, m/1,50-1,40, 1H, m	
3	42.5	1.50-1.40, 1H, m/1.25-1.15, 1H, m	19, 18
4	34.0	-	5, 18
5	51.6	1.27, 1H, d, $J = 1.2$ Hz	18, 19, 20
6	75.0	5.16, 1H, dd, $J = 8.0$ y 1.2 Hz	8, 10
7	79.0	4.90, 1H, d, $J = 8.0$ Hz	5, 17
8	120.4	-	6, 7, 17
9	149.7	-	7, 17, 20
10	38.9	-	5
11	24.1	1,90-1,85, 1H, m 1,80-1,75, 1H, m	
12	39.3	1.49-1.41, 2H, m	16
13	68.7	3.81-3.70, 1H, m	16
16	23.6	1.14, 3H, d, $J = 6.5$ Hz	
17	16.1	1.73, 3H, s	7, 8, 9
18	32.8	1.08, 3H, s	19
19	23.9	1.18, 3H, s	5
20	22.3	1.23, 3H, s	1, 9
OCOO	155.3	-	7
<u>Me</u>₂SiCMe₃	-4.5	0.05, 3H, s	
<u>Me</u>₂SiCMe₃	-4.8	0.05, 3H, s	
Me₂SiC<u>Me</u>₃	18.0	-	Me ₂ SiCMe ₃
Me₂SiCMe₃	25.8	0.89, 9H, s	Me ₂ SiCMe ₃



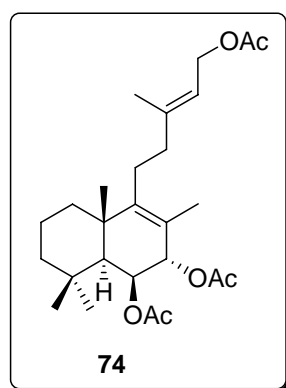
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	41.5	1,75-1,60, 2H, m	20
2	18.9	1,50-1,40, 2H, m	
3	43.0	1,50-1,30, 2H, m	18, 19
4	33.4	-	18, 19
5	49.2	1.47, 1H, s ancho	18, 19, 20
6	69.5	5.30, 1H, s ancho	7
7	73.4	4.95, 1H, s ancho	6, 17
8	121.3	-	17
9	147.7	-	17, 20
10	39.5	-	5, 20
11	22.4	1,00-0,90, 1H, m/0,92-0,85, 1H, m	
12	38.9	1,90-1,80, 1H, m/1,20-1,10, 1H, m	
13	73.4	-	15, 16
14	144.6	5.93, 1H, dd, $J = 17.4$ y 10.6 Hz	16
15	112.0	5.24, 1H, dd, $J = 17.4$ y 1.0 Hz 5.10, 1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz	
16	27.6	1.32, 3H, s	
17	16.9	1.58, 3H, s	
18	33.0	0.96, 3H, s	5, 19
19	23.0	0.95, 3H, s	5, 18
20	20.9	1.28, 3H, s	5
MeCOO	21.3	2.08, 3H, s	
MeCOO	21.2	2.04, 3H, s	
MeCOO	169.7	-	
MeCOO	168.6	-	



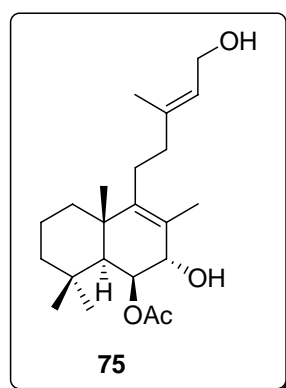
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	41.5	1,75-1,55, 2H, m	20
2	18.9	1,50-1,40, 2H, m	
3	43.0	1.45-1.40, 1H, m/1.35-1.30, 1H, m	18, 19
4	33.4	-	5, 18, 19
5	49.2	1.48, 1H, s ancho	18, 19, 20
6	69.5	5.30, 1H, s ancho	7
7	73.4	4.95, 1H, s ancho	6, 17
8	121.3	-	6, 7, 17
9	147.8	-	17, 20
10	39.5	-	5, 20
11	22.7	1,00-0,90, 1H, m/0,92-0,85, 1H, m	
12	38.9	1.95-1.90, 1H, m/1.15-1.10, 1H, m	16
13	73.5	-	
14	144.5	5.93, 1H, dd, $J = 17.4$ y 10.6 Hz	
15	112.1	5.24, 1H, dd, $J = 17.4$ y 1.0 Hz 5.10, 1H, dd, $J = 10.6$ y 1.0 Hz	
16	27.6	1.32, 3H, s	
17	16.9	1.58, 3H, s	
18	33.0	0.97, 3H, s	19
19	23.0	0.95, 3H, s	5, 18
20	20.9	1.28, 3H, s	5
MeCOO	21.5	2.08, 3H, s	
MeCOO	21.2	2.04, 3H, s	
MeCOO	169.9	-	MeCOO
MeCOO	169.7	-	MeCOO



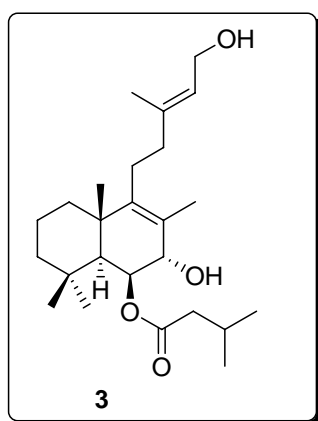
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	39.3	1,80-1,60, 2H, m	20
2	19.0	1,60-1,50, 2H, m	
3	42.8	1.50-1.40, 1H, m/1.30-1.20, 1H, m	18, 19
4	33.6	-	
5	49.3	1.30-1.20, 1H, m	6, 18, 19, 20
6	71.7	4.25, 1H, s ancho	5, 7
7	76.2	3.71, 1H, s ancho	6, 17
8	124.2	-	7, 17
9	146.2	-	7, 17, 20
10	39.4	-	6, 20
11	26.9	2.10-2.05, 2H, m	
12	39.3	2,15-2,05, 1H, m/1,25-1,15, 1H,m	14, 16
13	140.0	-	15, 16
14	123.0	5.44, 1H, t, $J = 6.8$ Hz	15, 16
15	59.4	4.17, 2H, d, $J = 6.8$ Hz	
16	16.4	1.72, 3H, s	14
17	17.8	1.80, 3H, s	7
18	33.4	1.01, 3H, s	5, 19
19	24.1	1.21, 3H, s	5, 18
20	21.6	1.31, 3H, s	5



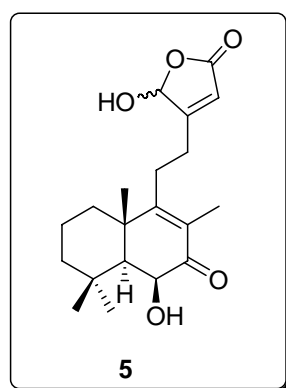
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	39.2	1,90-1,70, 2H, m	20
2	18.9	1,60-1,50, 2H, m	
3	43.0	1.35-1.30, 1H, m/1.25-1.20, 1H, m	18, 19
4	33.4		5, 18, 19
5	49.2	1.48, 1H, s ancho	18, 19, 20
6	69.4	5.32, 1H, s ancho	7
7	73.4	4.97, 1H, s ancho	6, 17
8	121.6	-	6, 7, 17
9	147.6	-	7, 17, 20
10	39.4	-	5, 20
11	26.8	2,15-2,05, 2H, m	
12	38.8	2,15, 2,05, 1H, m/1,25-1,10, 1H, m	14, 16
13	142.3	-	15, 16
14	118.0	5.35, 1H, t, $J = 7.0$ Hz	15, 16
15	61.3	4.60, 2H, d, $J = 7.0$ Hz	
16	16.6	1.74, 3H, s	14
17	17.0	1.62, 3H, s	7
18	33.0	0.97, 3H, s	19
19	23.0	0.96, 3H, s	5, 18
20	21.5	1.28, 3H, s	5
<u>MeCOO</u>	21.5	2.10, 3H, s	
<u>MeCOO</u>	21.0	2.07, 3H, s	
<u>MeCOO</u>	20.9	2.04, 3H, s	
<u>MeCOO</u>	171.1	-	15, <u>MeCOO</u>
<u>MeCOO</u>	169.9	-	7, <u>MeCOO</u>
<u>MeCOO</u>	169.7	-	6, <u>MeCOO</u>



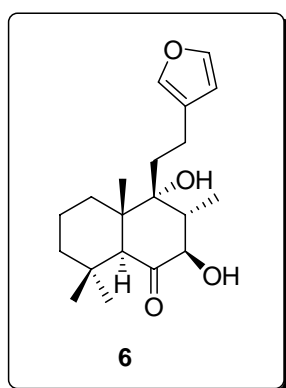
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	39.3	2.25-2.00, 2H, m	
2	19.0	1.60-1.50, 2H, m	
3	42.9	1.50-1.40, 1H, m/1.35-1.25, 1H, m	18, 19
4	33.4	-	5, 18, 19
5	47.9	1.55, 1H, s ancho	6, 7, 18, 19, 20
6	72.6	5.27, 1H, s ancho	5, 7
7	73.4	3.67, 1H, s ancho	6, 17
8	124.2	-	6, 7, 17
9	145.7	-	7, 17, 20
10	39.5	-	20
11	26.8	2.25-2.10, 2H, m	
12	38.9	1.85-1.75, 1H, m/1.25-1.15, 1H, m	
13	140.0	-	15, 16
14	123.0	5.44, 1H, t, $J = 6.8$ Hz	15, 16
15	59.3	4.17, 2H, d, $J = 6.8$ Hz	
16	16.3	1.72, 3H, s	14
17	17.5	1.76, 3H, s	7
18	33.1	0.99, 3H, s	5, 19
19	23.4	1.00, 3H, s	5, 18
20	21.0	1.28, 3H, s	5
MeCOO	21.5	2.04, 3H, s	
MeCOO	171.8	-	6, MeCOO



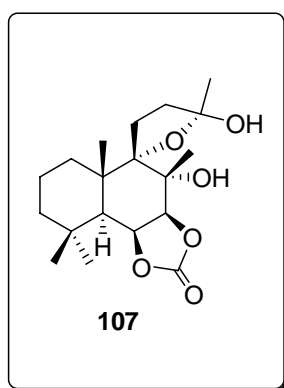
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	39.3	2,20-2,10, 2H, m	5, 20
2	19.2	1,80-1,70, 2H, m	
3	42.9	1,50-1,40, 1H, m/1,25-1,15, 1H, m	18, 19
4	33.5	-	5, 18, 19
5	48.0	1.60-1.50, 1H, s ancho	6, 7, 18, 19, 20
6	73.2	5.27, 1H, d, $J = 1.4$ Hz	7
7	72.6	3.67, 1H, d, $J = 1.4$ Hz	6
8	124.1	-	7, 17
9	145.7	-	7, 11, 17, 20
10	39.5	-	5, 20
11	26.8	2.15-2.05, 2H, m	
12	38.9	1,80-1,70, 1H, m/1,30-1,20, 1H, m	11, 16
13	140.1	-	15, 16
14	123.0	5.44, 1H, t, $J = 6.8$ Hz	16
15	59.4	4.12, 2H, d, $J = 6.8$ Hz	
16	16.4	1.71, 3H, s	14
17	17.5	1.74, 3H, s	7
18	33.2	1.00, 3H, s	5, 19
19	23.5	1.00, 3H, s	5, 18
20	21.1	1.26, 3H, s	5
21	172.9	-	6
22	44.0	2,30-2,15, 2H, m	24, 25
23	25.5	2,20-2,10, 1H, m	24, 25
24	22.5	0.93, 3H, d, $J = 6.5$ Hz	25
25	22.4	0.93, 3H, d, $J = 6.5$ Hz	24



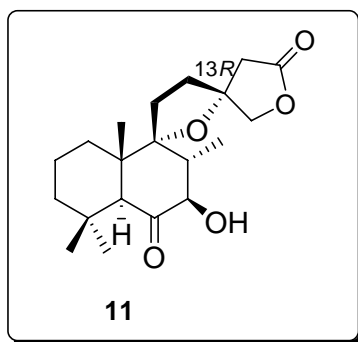
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	37.5	1.95-1.85, 2H, m	20
2	18.6	1.90-1.80, 2H, m	
3	43.2	1.50-1.40, 1H, m/1.28-1.12, 1H, m	18, 19
4	34.1	-	5, 18, 19
5	53.3	1.55, 1H, d, $J = 3.6$ Hz	18, 19, 20
6	70.9	4.34, 1H, d, $J = 3.6$ Hz	
7	199.1	-	17
8	129.0	-	
9	167.5	-	17, 20
10	41.1	-	
11	26.7	1.50-1.30, 2H, m	
12	26.8	1.50-1.30, 2H, m	
13	167.6	-	
14	118.0	5.95, 1H, s	
15	170.2	-	
16	98.3	6.05, 1H, s	14
17	11.7	1.84, 3H, s	
18	32.4	1.06, 3H, s	3, 19
19	23.9	1.31, 3H, s	3, 5, 18
20	22.1	1.41, 3H, s	5



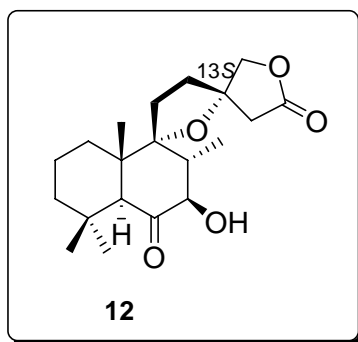
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	34.3	1,55-1,45, 1H, m/1,30-1,25, 1H, m	
2	18.1	1,55-1,45, 2H, m	
3	42.0	1,45-1,35, 1H, m/1,15-1,05, 1H, m	18
4	32.1	-	5, 18, 19
5	55.9	2.95, 1H, s	18, 19, 20
6	211.9		5, 7
7	77.0	3.89, 1H, d, $J = 10.6$ Hz	17
8	47.6	-	17
9	77.2	-	17, 20
10	49.0	-	20
11	21.3	1,40-1,30, 2H, m	
12	31.6	1,00-0,90, 2H, m	
13	124.8	-	12, 14, 15, 16
14	110.6	6.28, 1H, s ancho	12, 15, 16
15	143.2	7.37, 1H, s ancho	14, 16
16	138.6	7.26, 1H, s ancho	12, 14, 15
17	12.4	1.26, 3H, d, $J = 6.4$ Hz	7
18	32.6	1.31, 3H, s	5, 19
19	22.2	0.98, 3H, s	5
20	18.0	0.90, 3H, s	5



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	36.8	1.93-1.86, 1H, m/1.68-1.60, 1H, m	2, 20
2	17.9	1.61-1.55, 2H, m	
3	42.6	1.48-1.42, 1H, m/1.31-1.25, 1H, m	18, 19
4	34.2	-	3, 5
5	45.9	1.97, 1H, d, $J=3.0$ Hz	18, 19
6	77.8	5.05, 1H, dd, $J=7.3$ y 3.0 Hz	
7	86.1	4.67, 1H, d, $J=7.3$ Hz	6
8	82.7	-	6, 7
9	95.0	-	11
10	36.8	-	5
11	23.6	1.90-1.84, 2H, m	
12	34.2	1.65-1.59, 1H, m/1.60-1.54, 1H, m	
13	108.4	-	11
16	19.7	1.40, 3H, s	
17	18.5	1.19, 3H, s	
18	32.4	1.07, 3H, s	
19	23.7	1.18, 3H, s	5, 18
20	19.4	1.53, 3H, s	
OCOO	155.0	-	7



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	32.5	1.50-1.35, 2H, m	20
2	18.1	1.60-1.45, 2H, m	1, 3
3	42.3	1.40-1.30, 1H, m/1.15-0.95, 1H, m	1, 18, 19
4	32.4	-	5, 18, 19
5	56.9	2.67, 1H, s	3, 18, 19, 20
6	211.2	-	5, 7
7	77.3	3.81, 1H, dd, $J = 11.1$ y 3.6 Hz	8, 17
8	46.6	1.90-1.80, 1H, m	11, 17
9	93.6	-	17, 20
10	48.1	-	5, 10
11	29.1	2.25-2.15, 1H, m/1.90-1.85, 1H, m	12
12	37.8	2.20-2.10, 2H, m	11, 14, 16
13	86.9	-	11, 12, 14, 16
14	42.6	2.98, 1H, d, $J = 16.9$ Hz 2.62, 1H, d, $J = 16.9$ Hz	12, 16
15	174.0	-	14, 16
16	78.0	4.44, 1H, d, $J = 9.1$ Hz 4.27, 1H, d, $J = 9.1$ Hz	12, 14
17	13.2	1.14, 3H, d, $J = 6.5$ Hz	7, 11
18	32.3	0.98, 3H, s	5, 19
19	22.1	1.28, 3H, s	3, 5, 18
20	19.6	0.87, 3H, s	5



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	32.2	1.50-1.35, 2H, m	20
2	18.1	1.60-1.45, 2H, m	1, 3
3	42.2	1.40-1.30, 1H, m/1.15-0.95, 1H, m	1, 18, 19
4	32.3	-	5, 18, 19
5	57.0	2.65, 1H, s	3, 18, 19, 20
6	211.2	-	5, 7
7	77.3	3.81, 1H, dd, $J = 11.0$ y 3.6 Hz	8, 17
8	46.9	1.90-1.80, 1H, m	11, 17
9	93.5	-	17, 20
10	48.0	-	5, 10
11	29.1	2.25-2.15, 1H, m/1.90-1.85, 1H, m	12
12	37.7	2.20-2.10, 2H, m	11, 14, 16
13	86.9	-	11, 12, 14, 16
14	42.2	3.02, 1H, d, $J = 17.1$ Hz 2.66, 1H, d, $J = 17.1$ Hz	12, 16
15	174.1	-	14, 16
16	78.0	4.38, 1H, d, $J = 8.9$ Hz 4.18, 1H, d, $J = 8.9$ Hz	12, 14
17	13.3	1.17, 3H, d, $J = 6.5$ Hz	7, 11
18	32.4	0.98, 3H, s	5, 19
19	22.2	1.28, 3H, s	3, 5, 18
20	19.6	0.87, 3H, s	5

DATOS CRISTALOGRAFICOS

INSTRUMENTACIÓN

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difractómetro automático de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación CuK_α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$).

Difracción de Rayos-X de 40

Para la determinación estructural del compuesto $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones $0.10 \times 0.08 \times 0.06 \text{ mm}$. Las dimensiones de la celdilla unidad se determinaron mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular $8 < \theta < 20$. Las intensidades difractadas se midieron mediante barridos $\omega/2\theta$ y se les aplicó las correcciones de Lorentz y Polarización. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de carbono y oxígeno se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía.¹⁷⁸

La estructura fue resuelta en el grupo espacial monoclinico P2_1 ($N^\circ = 4$). Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno e isotrópicos para los átomos de hidrógeno, condujeron a los factores de acuerdo $R = 0.0884$, $\omega R_2 = 0.2414$. En la Tabla 9 se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. La estructura de la molécula se ha representado en la Figura 39.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRY SOM¹⁷⁹ para la toma de datos, XRAY80¹⁸⁰ para la reducción de datos y SHELXTLTM 181 para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

¹⁷⁸ *International Tables for Crystallography*, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York **1995**.

¹⁷⁹ Martínez-Ripoll, M.; Cano, F. H. *An Interactive Program for Operating Rich*. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers. Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid **1996**.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₃₄ O ₃
Peso molecular	322.47
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	1.54180 Å
Sistema cristalográfico, grupo espacial	Monoclínico, P2(1)
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 13.484 (3) Å α = 90 deg. b = 6.0220 (12) Å β = 103.03(3) deg. c = 24.655 (5) Å γ = 90 deg.
Volumen	1950.5 (7) Å ³
Z, Densidad calculada	4, 1.098 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.560 mm ⁻¹
F(000)	712
Tamaño del cristal	0.10 x 0.08 x 0.06 mm
Límites de θ	1.84-65.01 deg.
Límites de los índices	-14 \leq h \leq 14, 0 \leq k \leq 7, -25 \leq l \leq 0
Reflexiones recogidas	3609/3536
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	3536/1/432
Bondad del ajuste en F ²	0.754
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0884, ω R2 = 0.2414
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.2501, ω R2 = 0.3681
Parámetro de estructura absoluta	-0.22(151)

Tabla 9

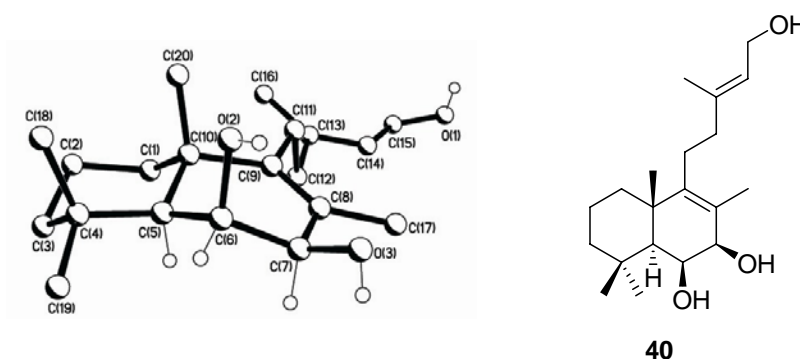


Figura 39

¹⁸⁰ Stewart, J. M.; Kundell, F. A.; Baldwin, J. C. *The X-RAY80 System*. Computer Science Center, University of Maryland. College Park, Maryland, USA **1990**.

¹⁸¹ Siemens SHELXTL™ Version 5.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, WI 53719, **1995**.

CONCLUSIONES

- 1.- A partir de esclareol se ha realizado la síntesis de siete compuestos de esqueleto labdano naturales, seis de los cuales han sido sintetizados por primera vez.
- 2.- Con dichas síntesis se ha abierto una nueva ruta para la obtención de labdanos di, tri y tetraoxigenados en el anillo B. Las cadenas laterales de dichos compuestos presentan diferentes agrupaciones como alcoholes alílicos, γ -hidroxibutenolidas, furanos y espirobutanolidas.
- 3.- Se ha realizado una revisión de los labdanos naturales di, tri y tetraoxigenados en el anillo B, y más concretamente de los compuestos que contienen funciones oxigenadas en C-6 y C-7 conocidos hasta el momento. Se han clasificado en cuatro grupos de acuerdo a su complejidad estructural.
- 4.- Se ha diseñado una nueva estrategia que permite obtener labdanos 6,7-dioxigenados α -*cis* y β -*cis*. Los dioles α -*cis* pueden ser transformados en tres pasos y con excelente rendimiento en dioles β -*cis*, y desde éstos por inversión de la configuración de C-7 se obtienen compuestos con las funciones oxigenadas del anillo B en disposición *trans*.
- 5.- Se ha comprobado que son incorrectas las estructuras propuestas en bibliografía para los derivados de labda-6,7-diol *cis*: $6\beta,7\beta$ -diacetoxi-labda-8,14-dieno-13*R*-ol **1**, y 6β -acetoxi-labda-8,14-dieno-7 β ,13*R*-diol **2**.
- 6.- La síntesis de 6β -acetoxi-labda-8,14-dieno-7 α ,13*R*-diol **13**, ha permitido corregir la estructura propuesta para el producto natural aislado de *Haplopappus parvifolious*, que presenta configuración *trans*-diaxial de las funciones oxigenadas de C-6 y C-7 en lugar de β -*cis*. El control en la estereoquímica de la agrupación alílica de la cadena lateral se realiza utilizando TADDOL como auxiliar quiral.
- 7.- Los derivados *trans* de labda-6,7-dioles, 6β -isovaleriloxi-labda-8,13*E*-dieno-7 α ,15-diol **3**, y triacetato de labda-8,13*Z*-dien-6 β ,7 α ,15-ilo **4** se sintetizan desde un mismo intermedio sintético, $6\beta,7\beta$ -carbonildioxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona **35**. La agrupación *trans/cis* de la cadena lateral de **3** y **4** se consigue por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons y

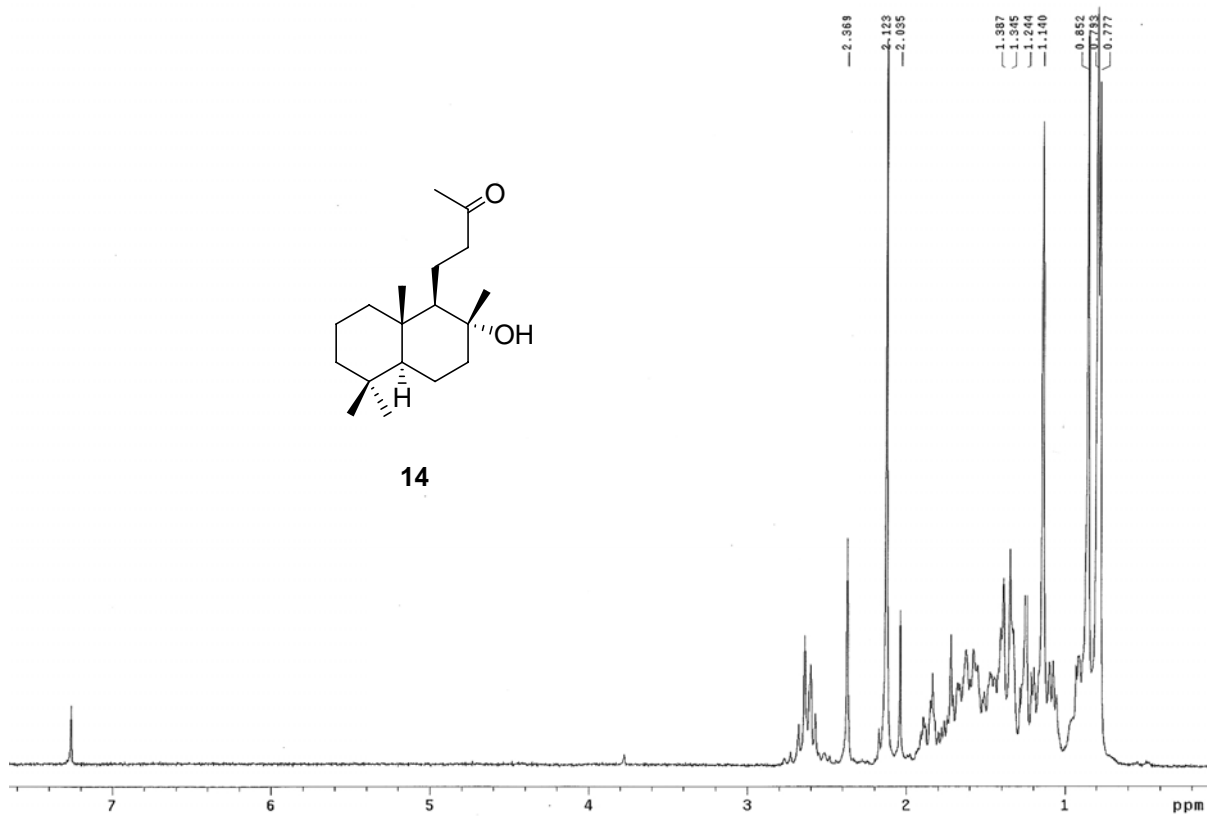
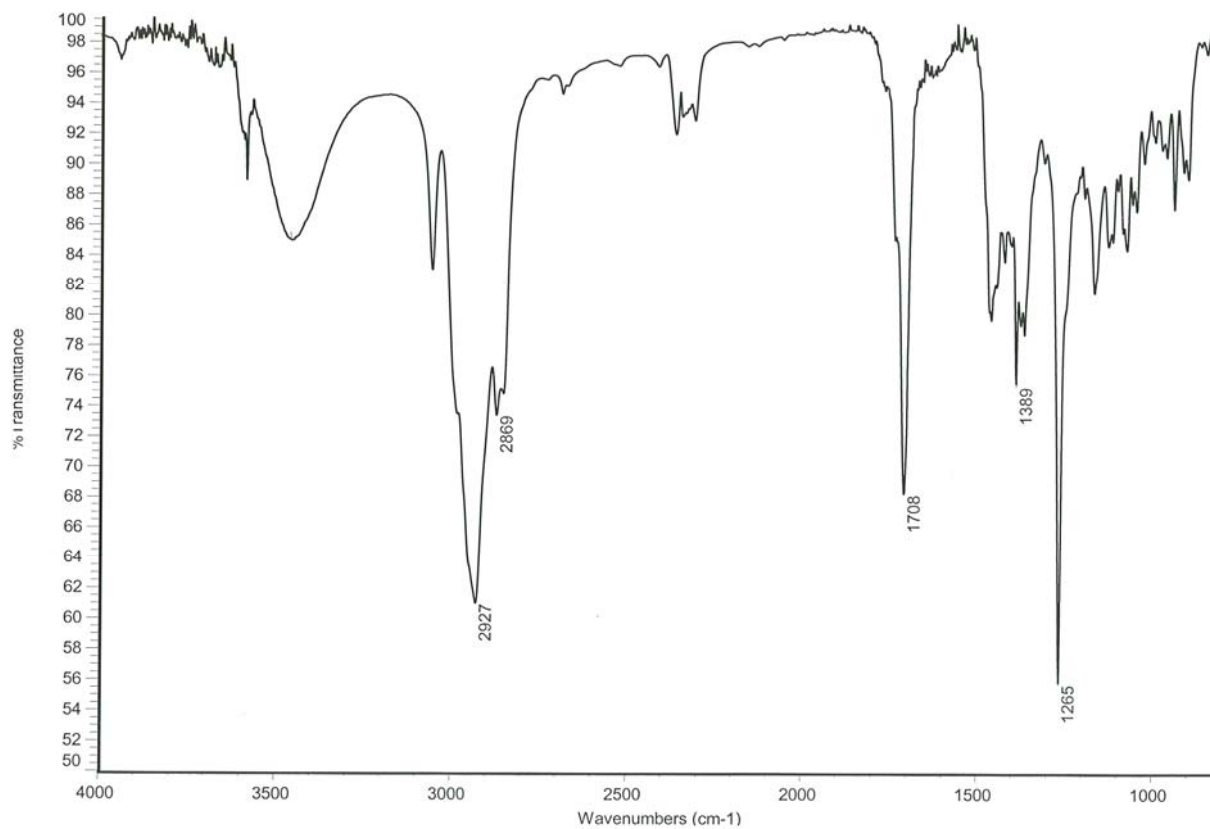
de Wittig respectivamente. Para la esterificación del hidroxilo de C-6, en la síntesis de **3**, se utiliza la metodología de Yamaguchi. Las propiedades físicas de **3** y **4** corresponden a las encontradas en bibliografía para los productos naturales aislados de *Trimuscullus reticulatus* y *Trimuscullus peruvianus* respectivamente.

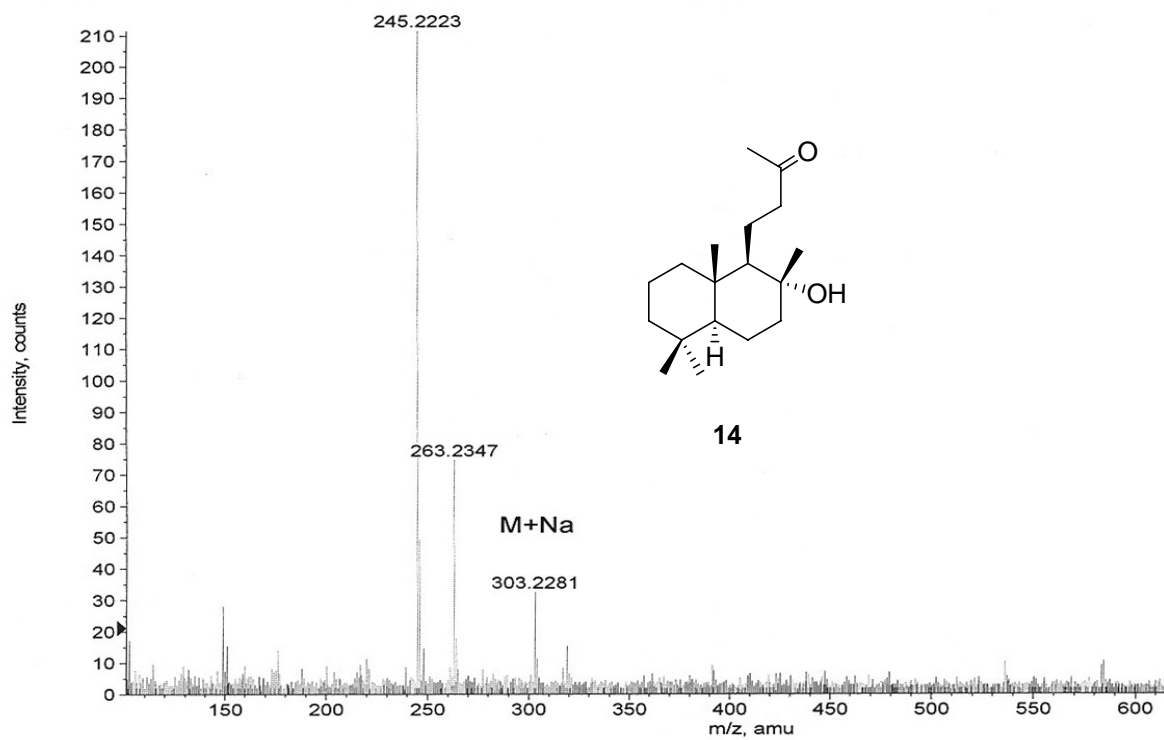
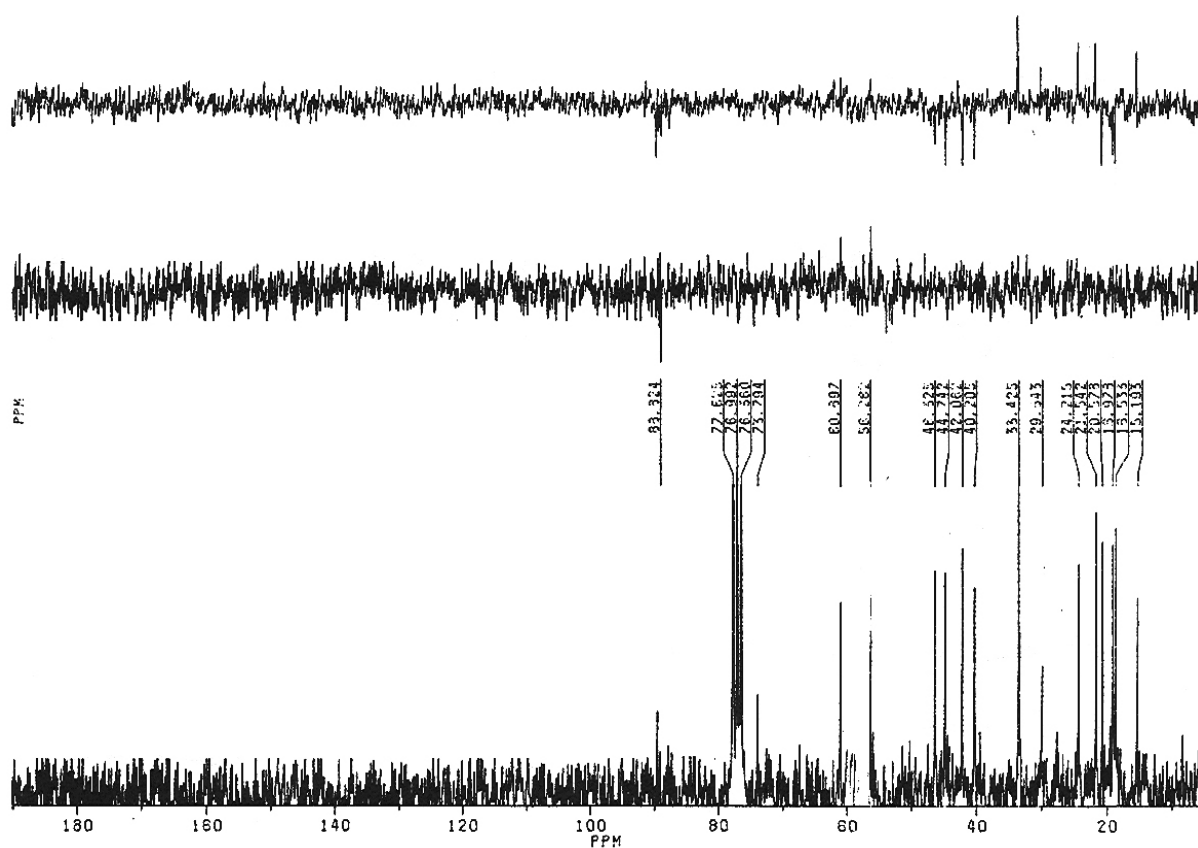
- 8.- La síntesis de la labdanolida (+)-sibiricinona B **5** ha permitido corroborar la estructura y establecer la configuración absoluta del producto natural. La agrupación de γ -hidroxibutenolida de la cadena lateral se consigue utilizando sucesivamente las metodologías de Bestmann y Faulkner.
- 9.- Se ha abierto una nueva ruta para la síntesis de labdanos 6,7,9-trioxigenados en el anillo B, sintetizando por primera vez el furolabdano (+)-leoheterin **6** y la γ -hidroxibutenolida (+)-sibiricinona A **7**.
- 10.- Se han sintetizado una serie de intermedios avanzados hacia la síntesis de forskolin. Dichos intermedios son compuestos tetraoxigenados en el anillo B que presentan las funciones oxigenadas en disposiciones $6\alpha,7\alpha,8\alpha,9\alpha$ ó $6\beta,7\beta,8\alpha,9\alpha$.
- 11.- La espirolabdanolida (+)-leopersin D **11** ha sido sintetizada corroborando la estructura y estableciendo la configuración absoluta del producto natural. La agrupación oxoespirolabdanolida se ha elaborado mediante reacción de oxo-Michael intramolecular. En dicha síntesis se ha puesto de manifiesto la labilidad de la agrupación oxoespirobutanolida, presente en la estructura del producto natural, que en condiciones básicas suaves establece un equilibrio de apertura y cierre.
- 12.- La valoración biológica realizada con algunos de los compuestos altamente oxigenados sintetizados indica que algunos de ellos son activos como antitumorales a concentraciones de 10^{-5} , concretamente la mayor actividad se encuentra para los compuestos que presentan un anillo B similar al de forskolin.

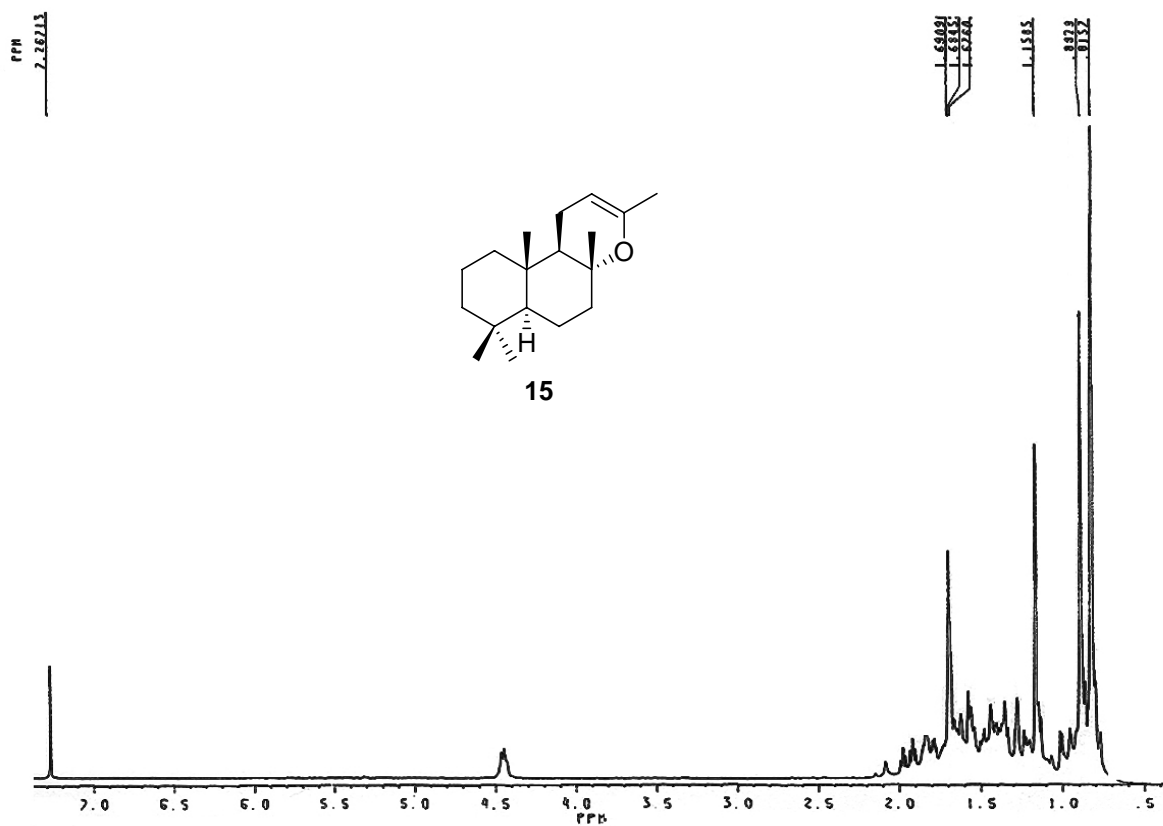
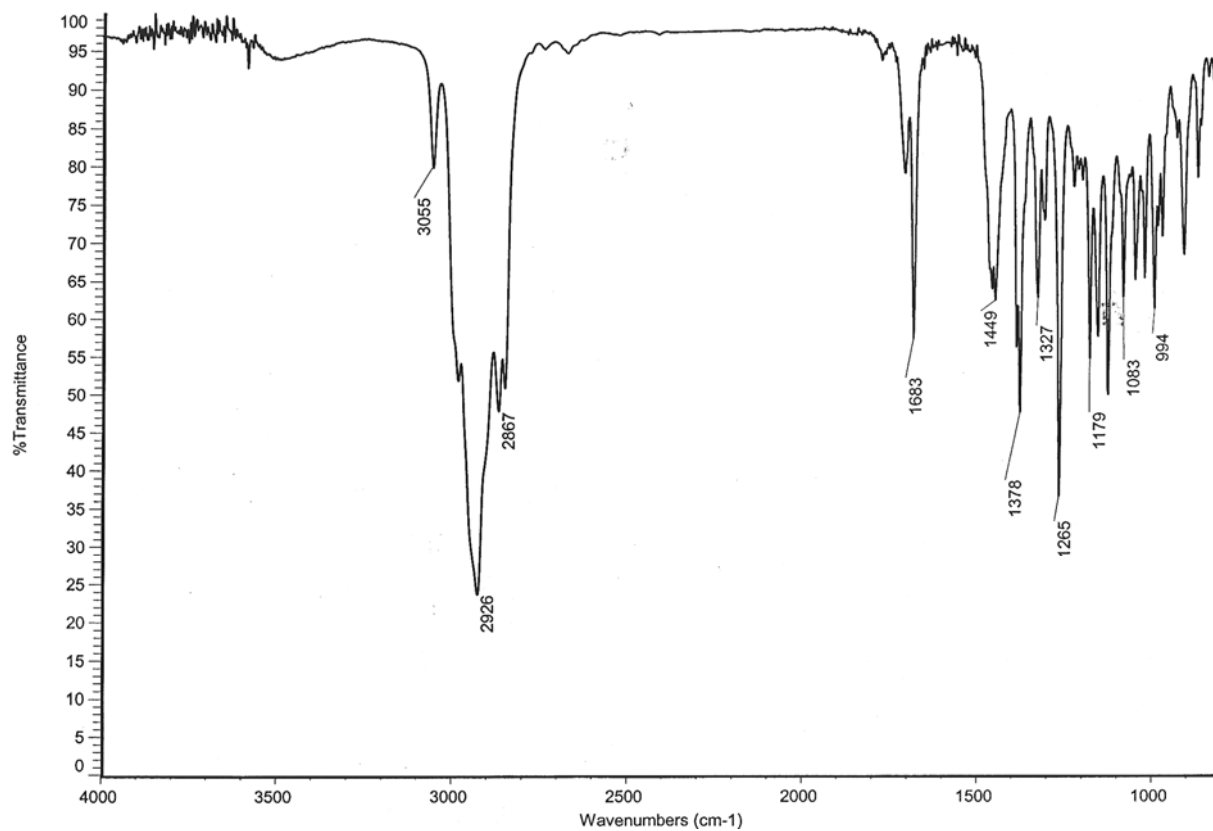
ESPECTROSCOPIA

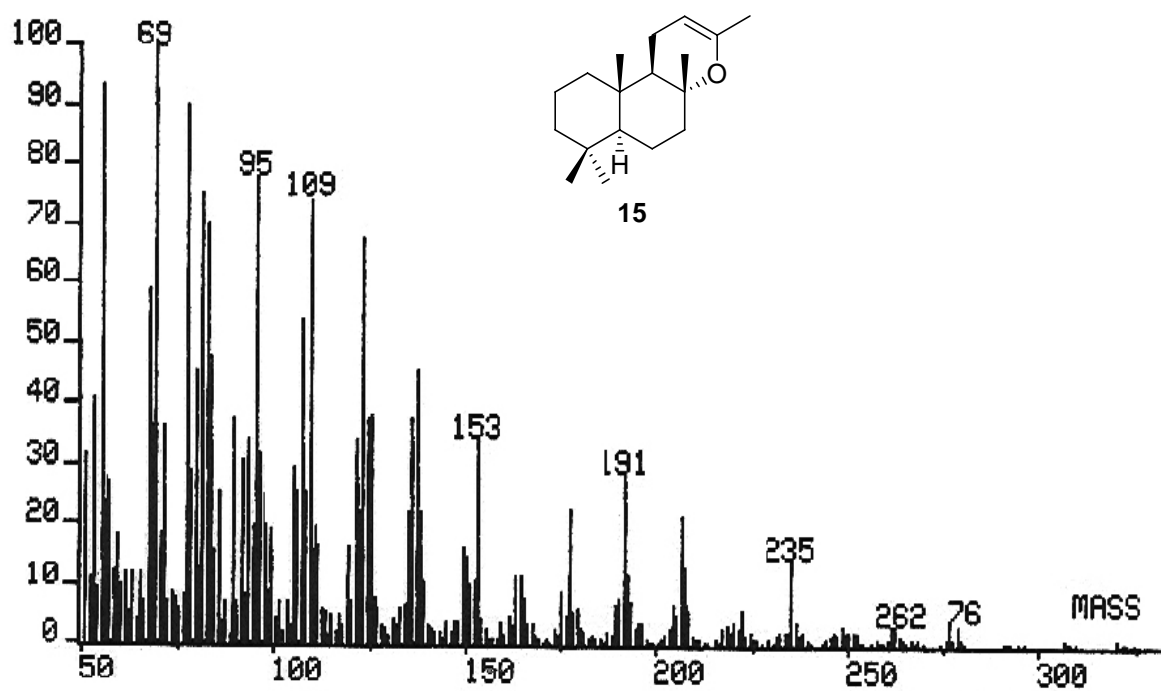
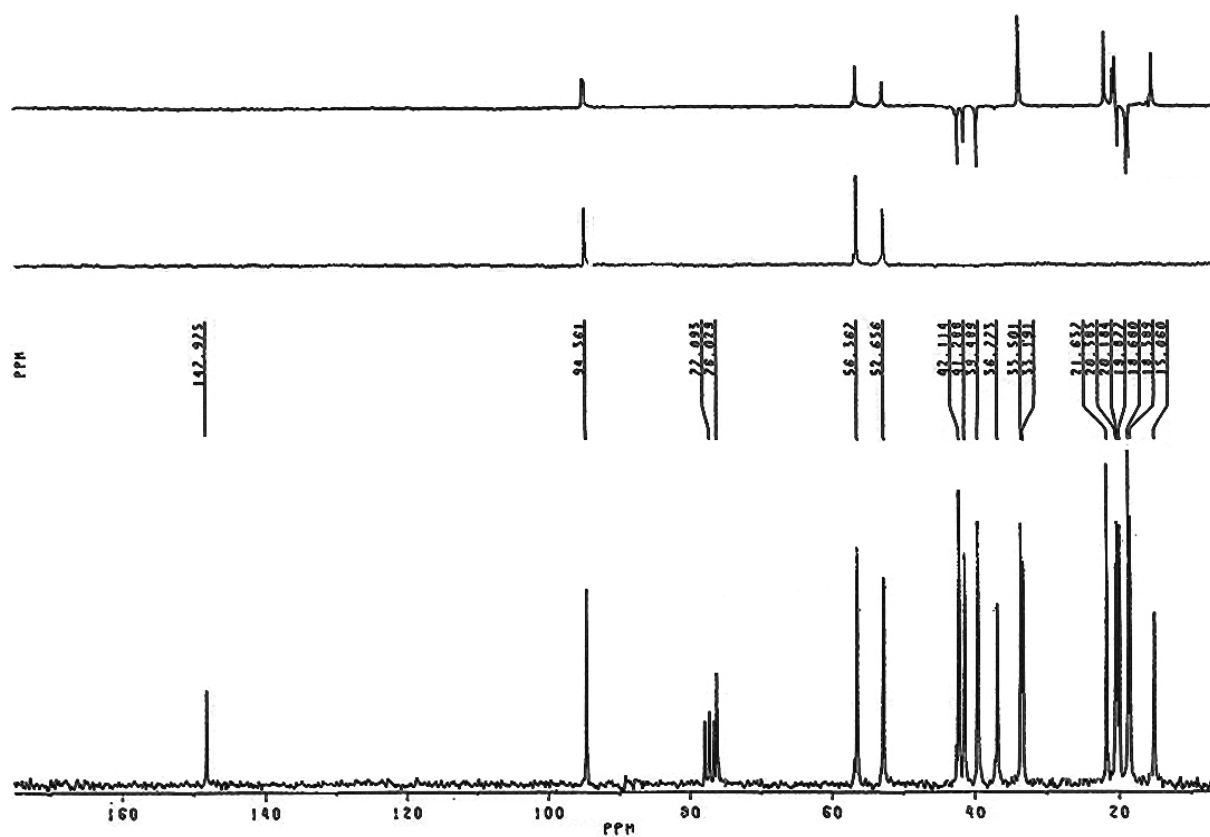
ESPECTROSCOPIA

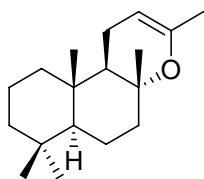
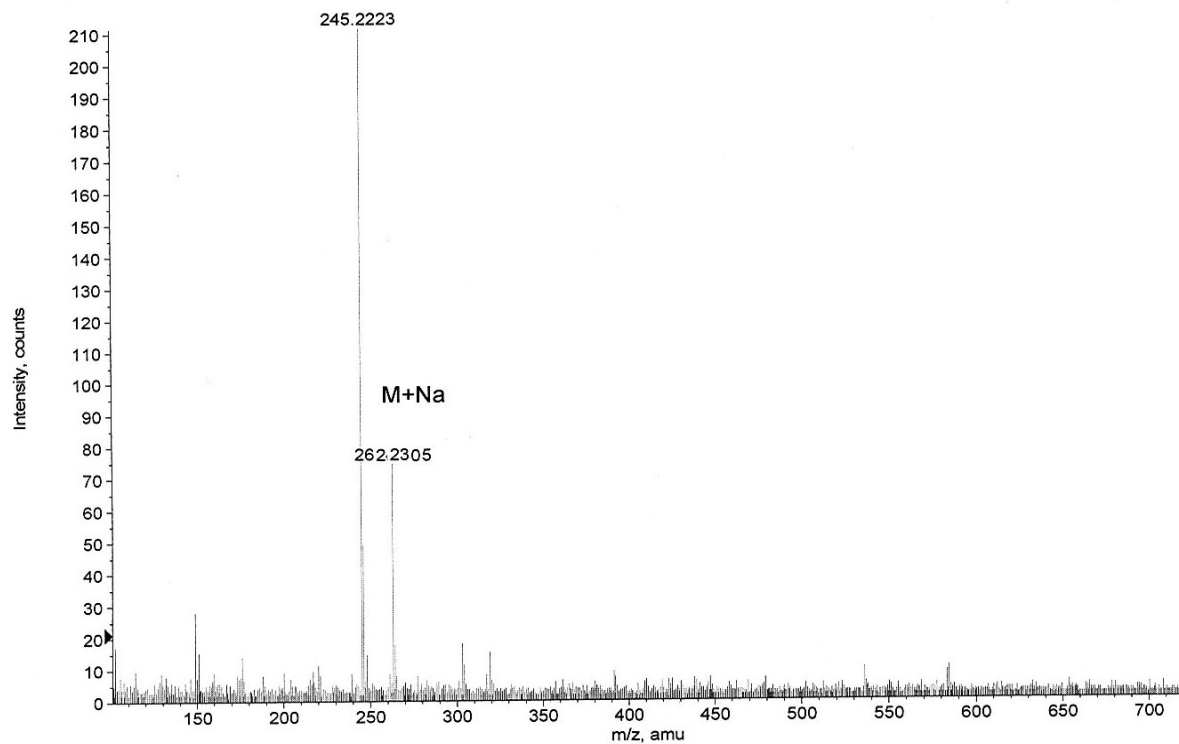
Labdanos 6,7-dioxigenados



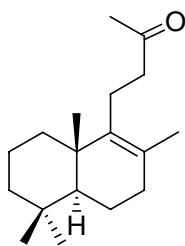
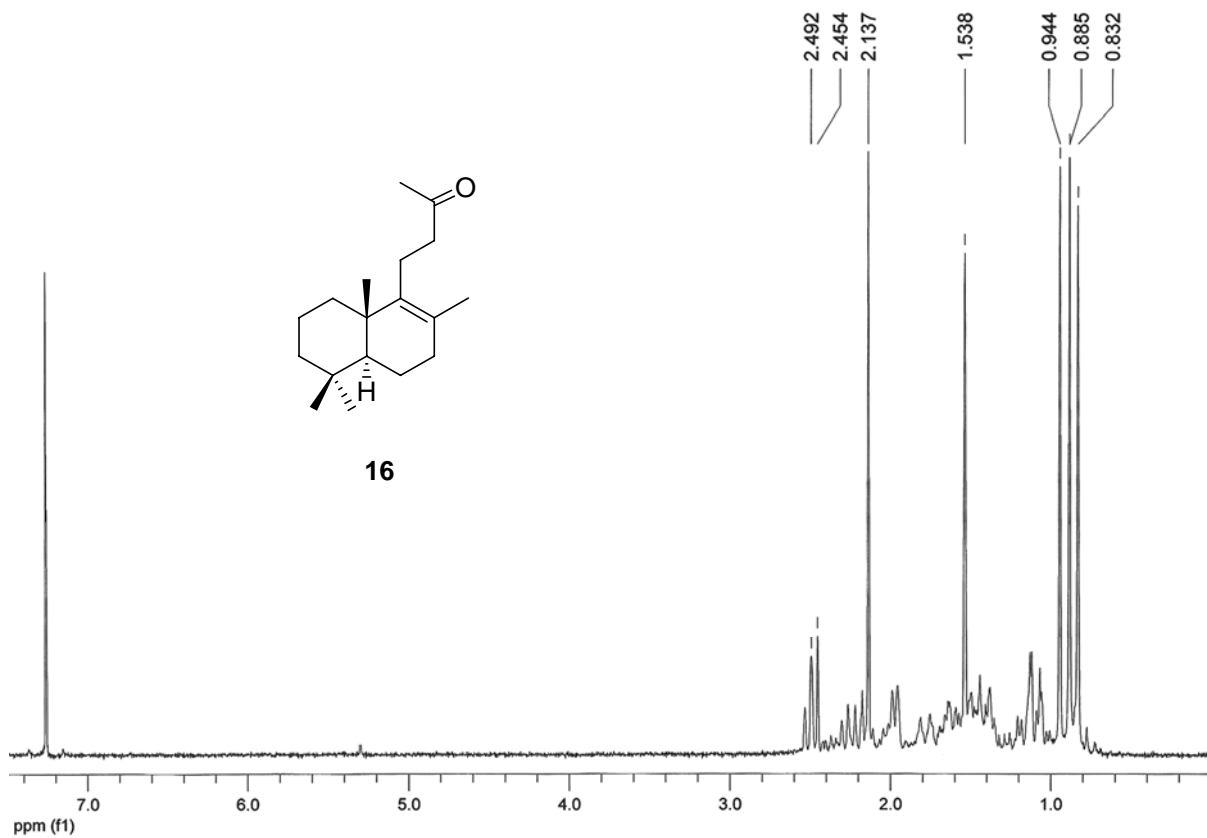
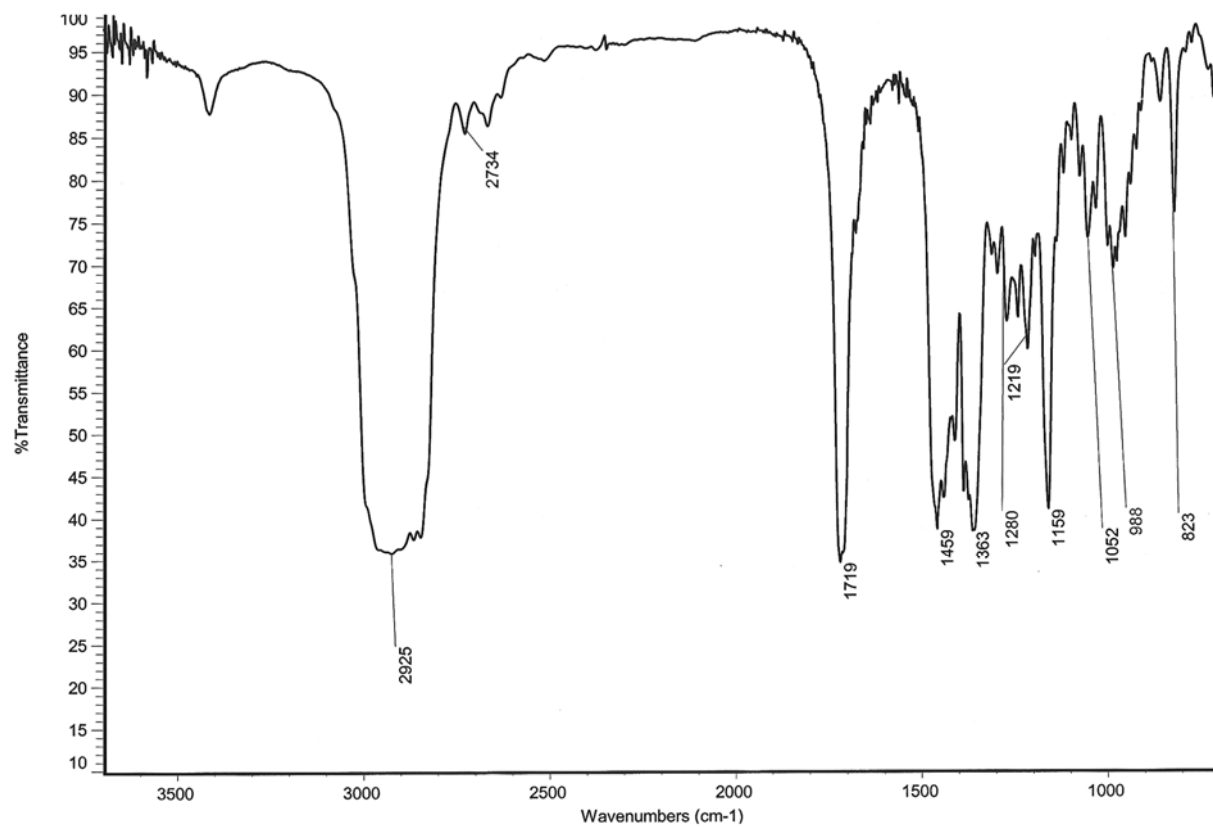




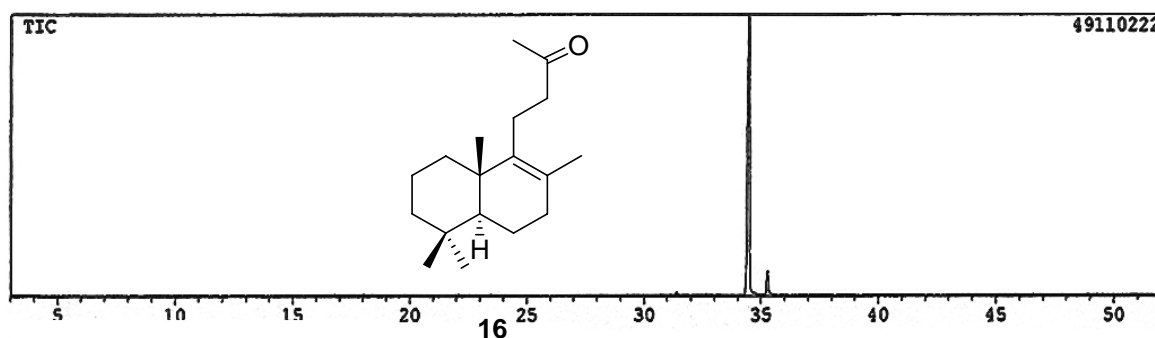
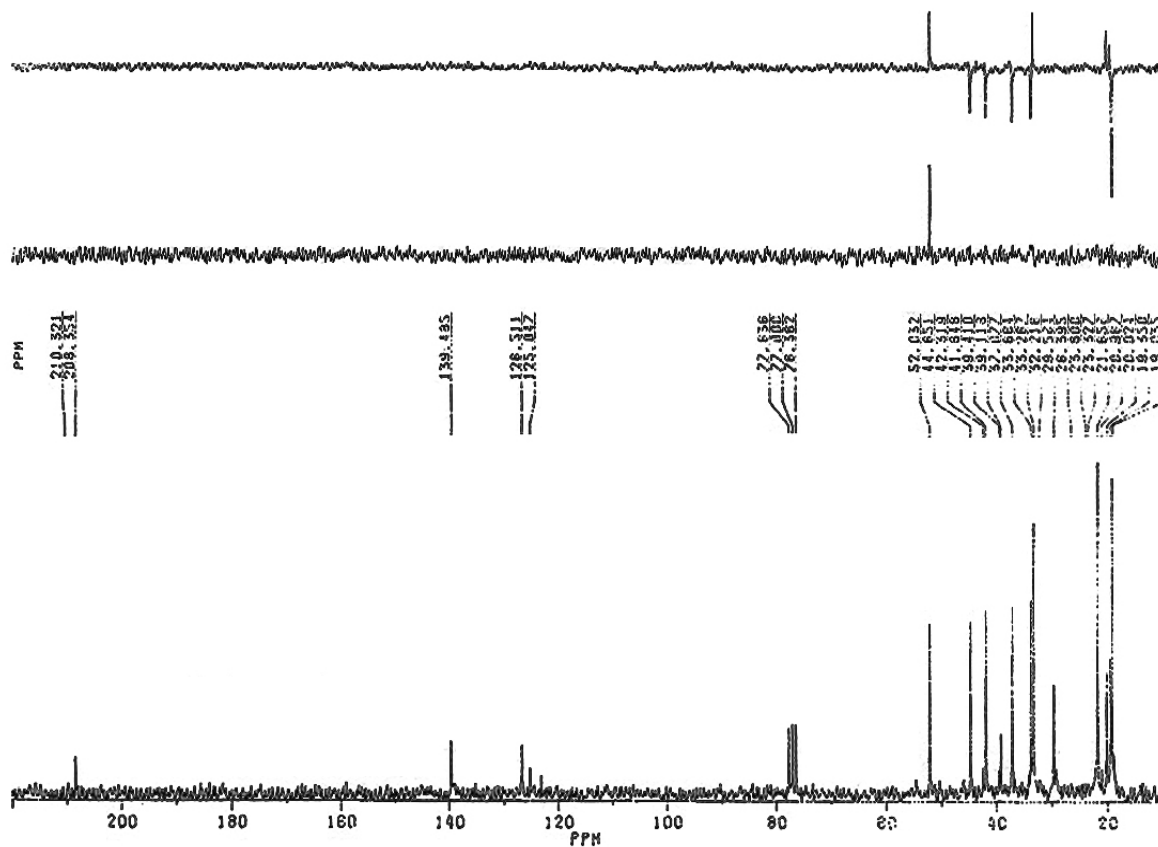




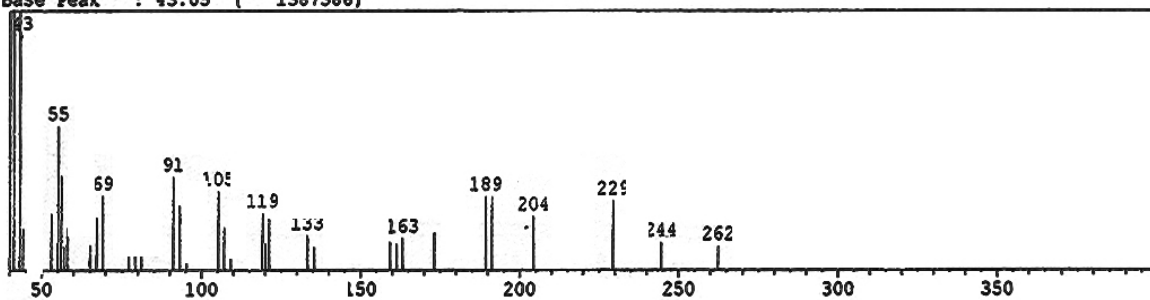
15

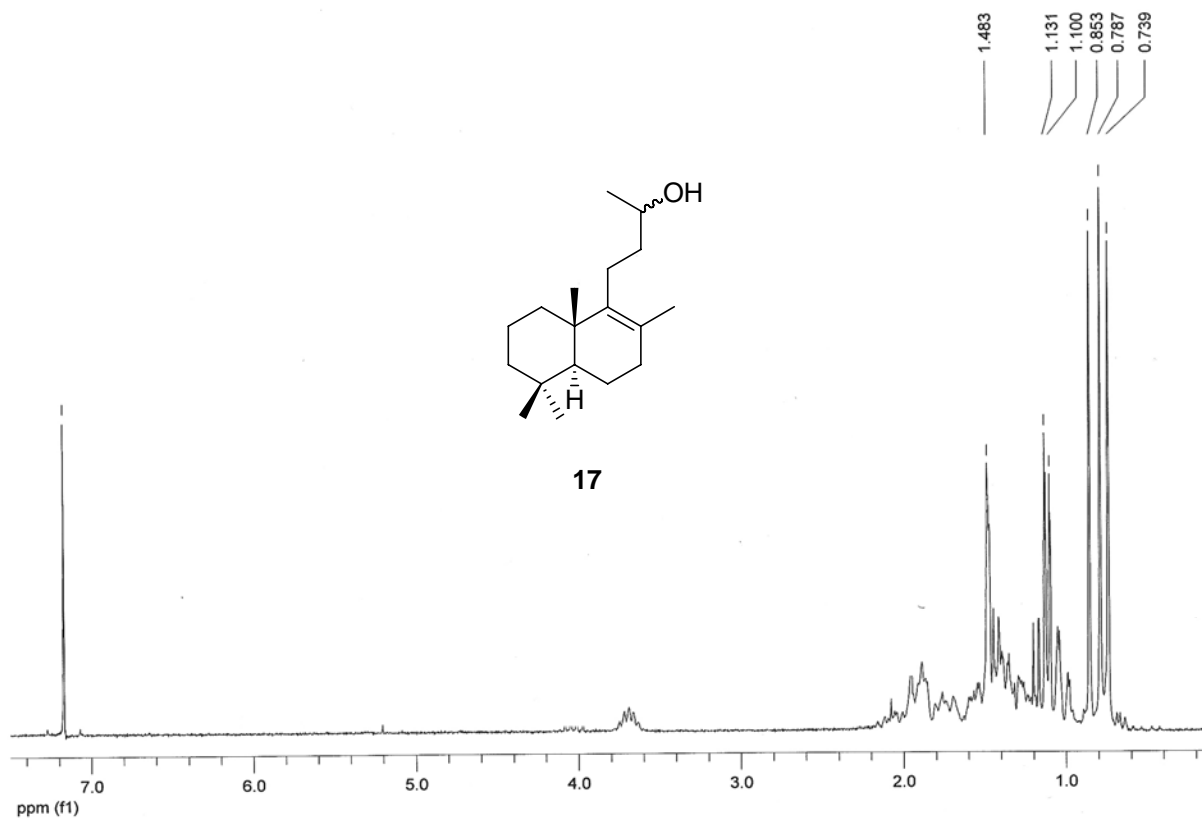
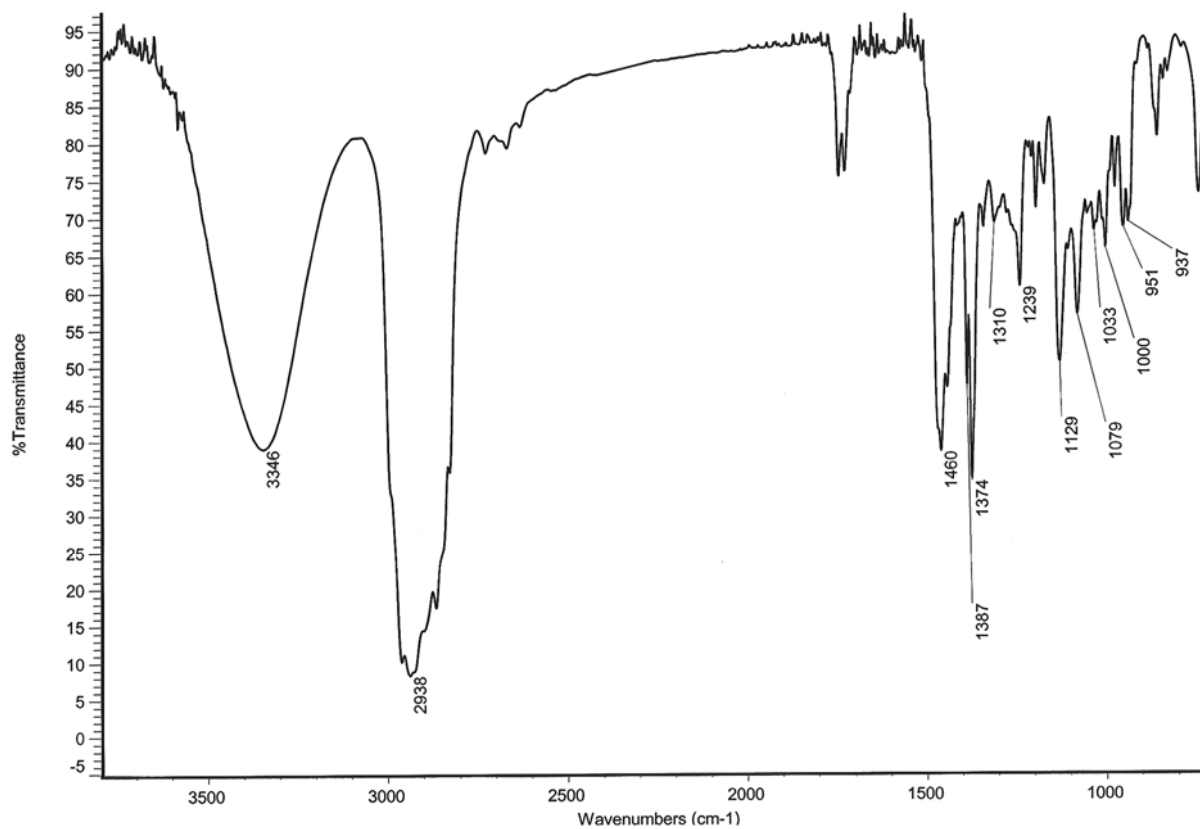


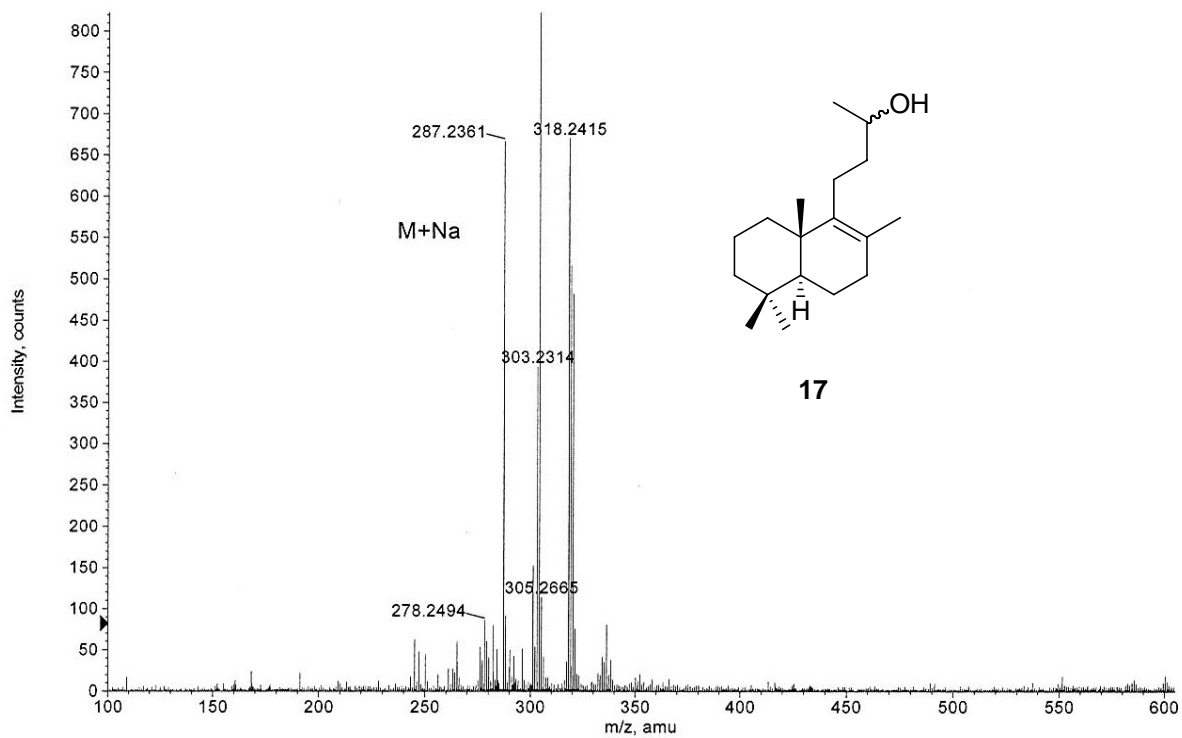
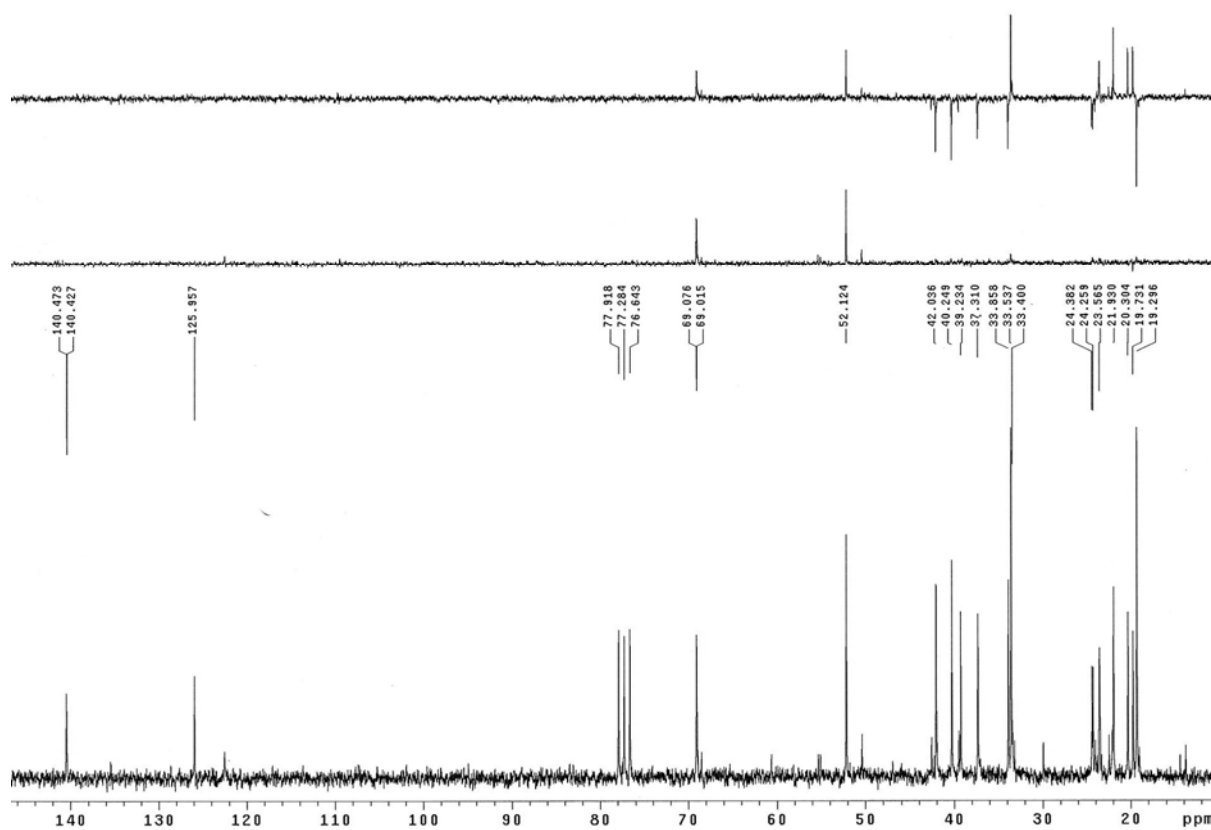
16

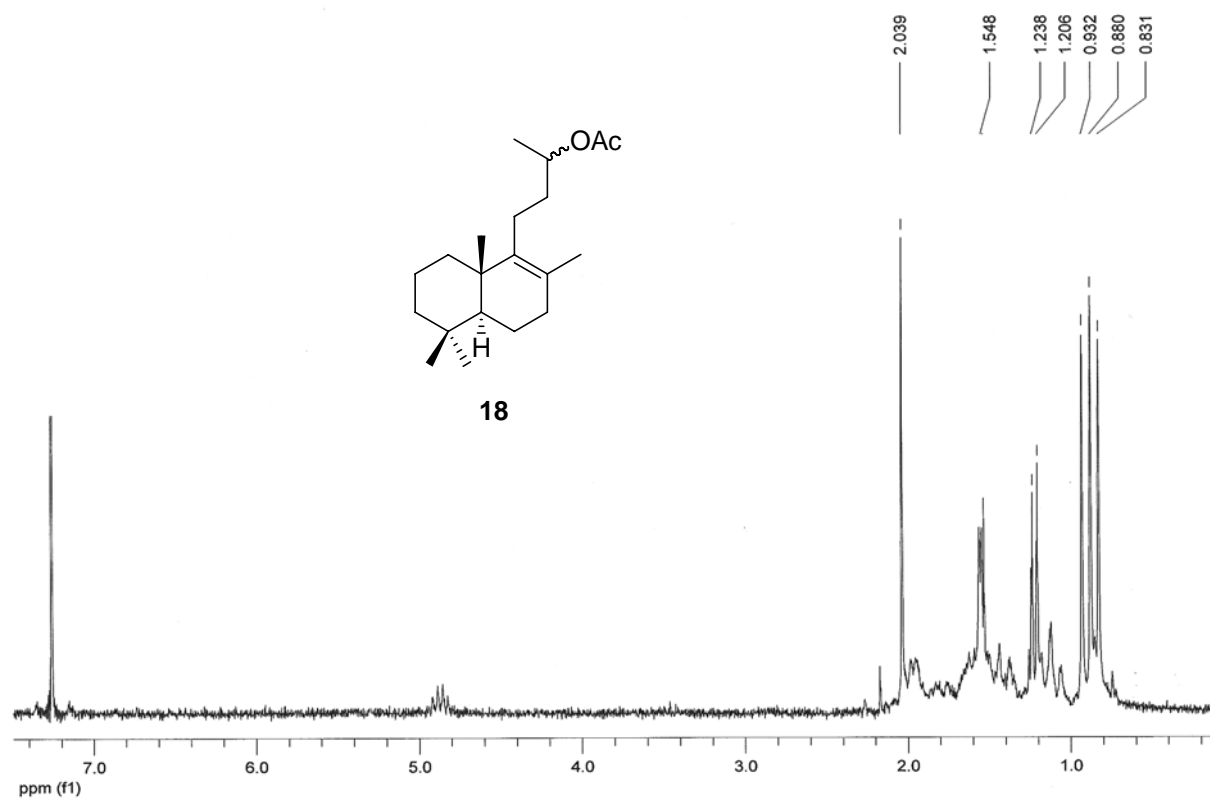
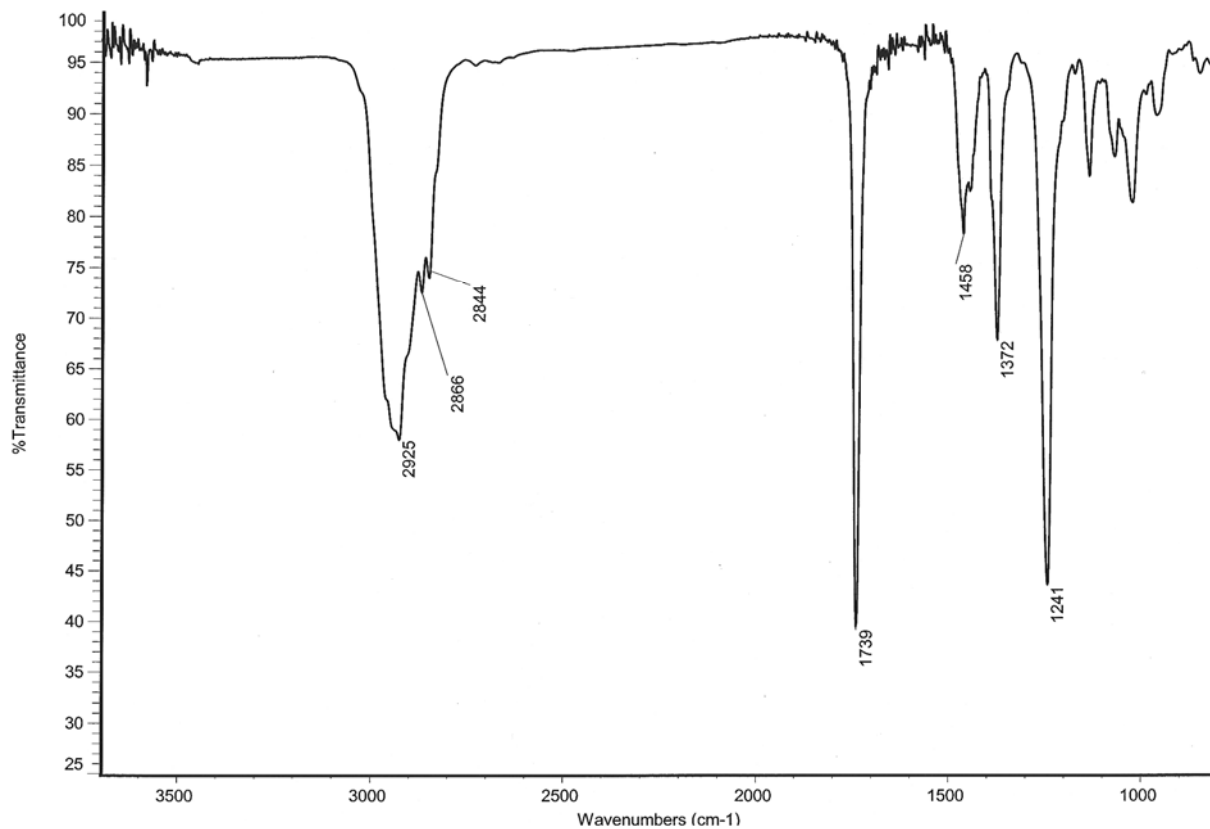


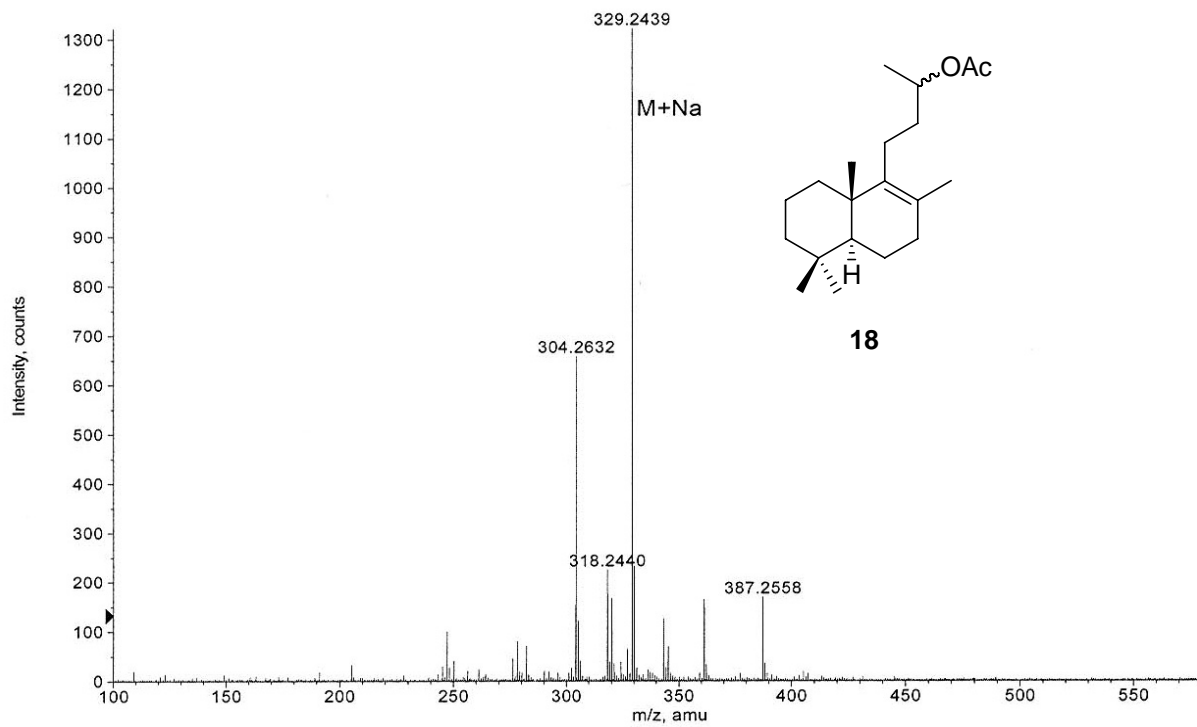
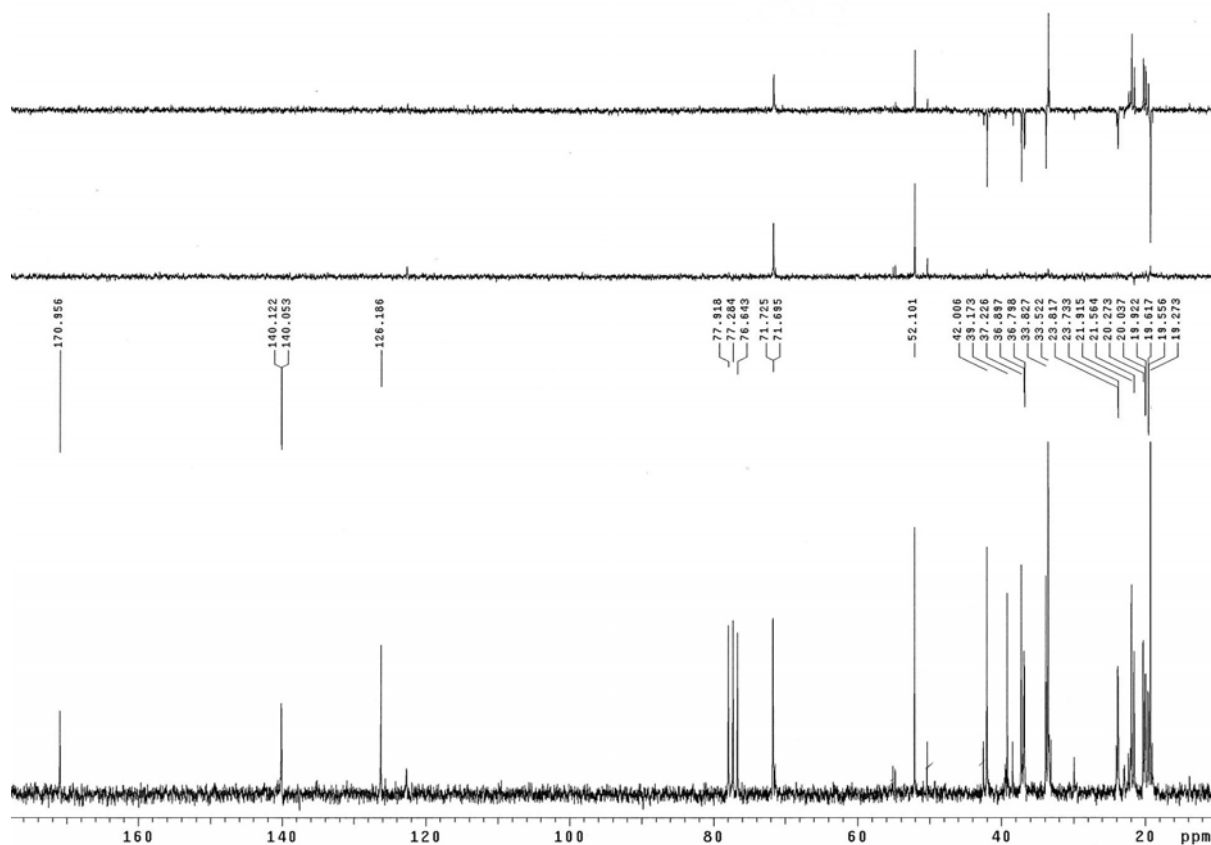
Scan # : (3725 - 3822)
 Mass Peak # : 35 Ret. Time : (34.031 - 34.839)
 Base Peak : 43.05 (1387386)

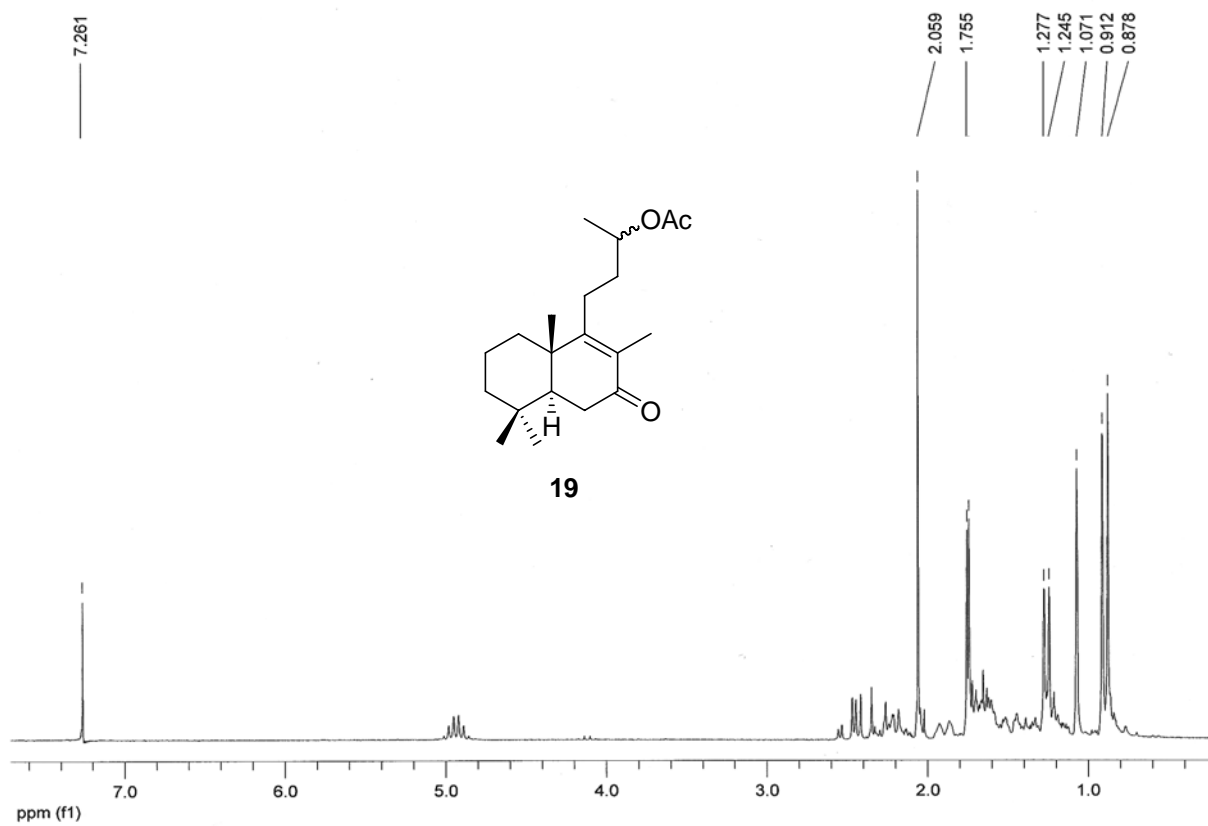
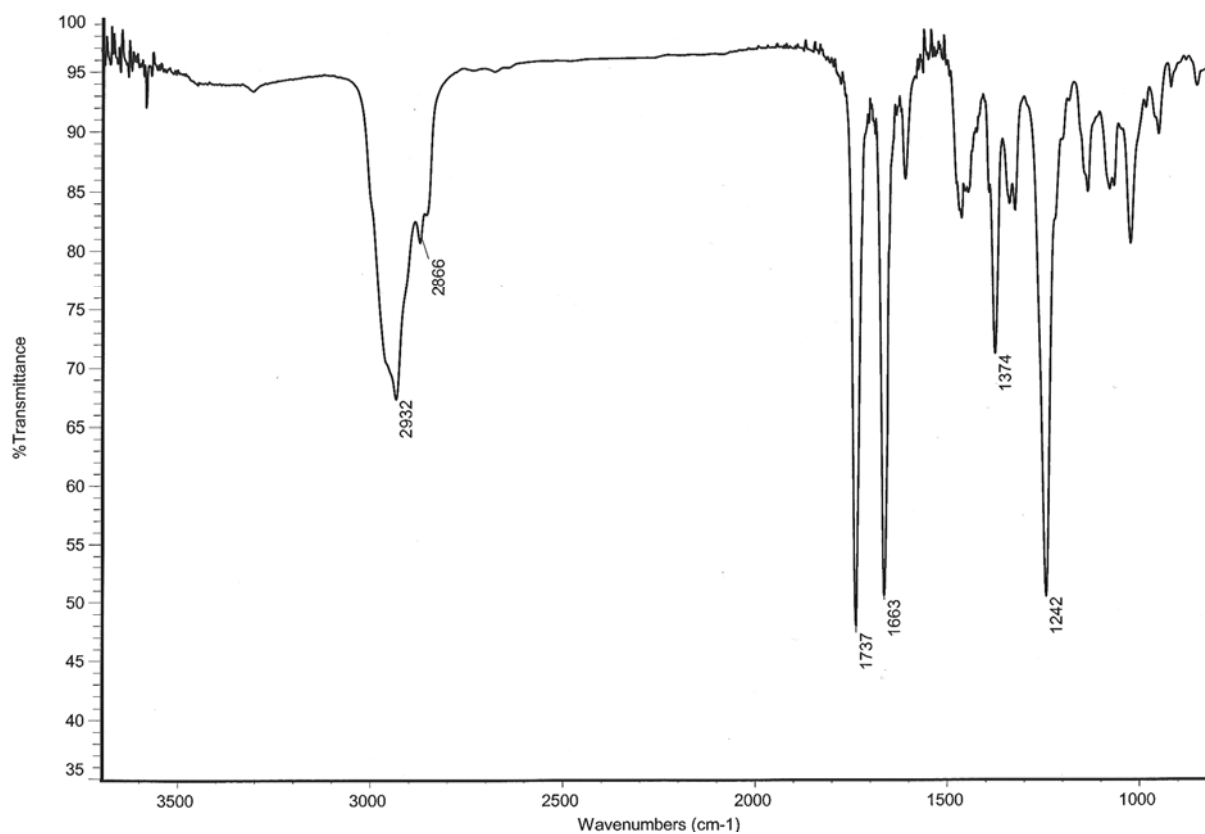


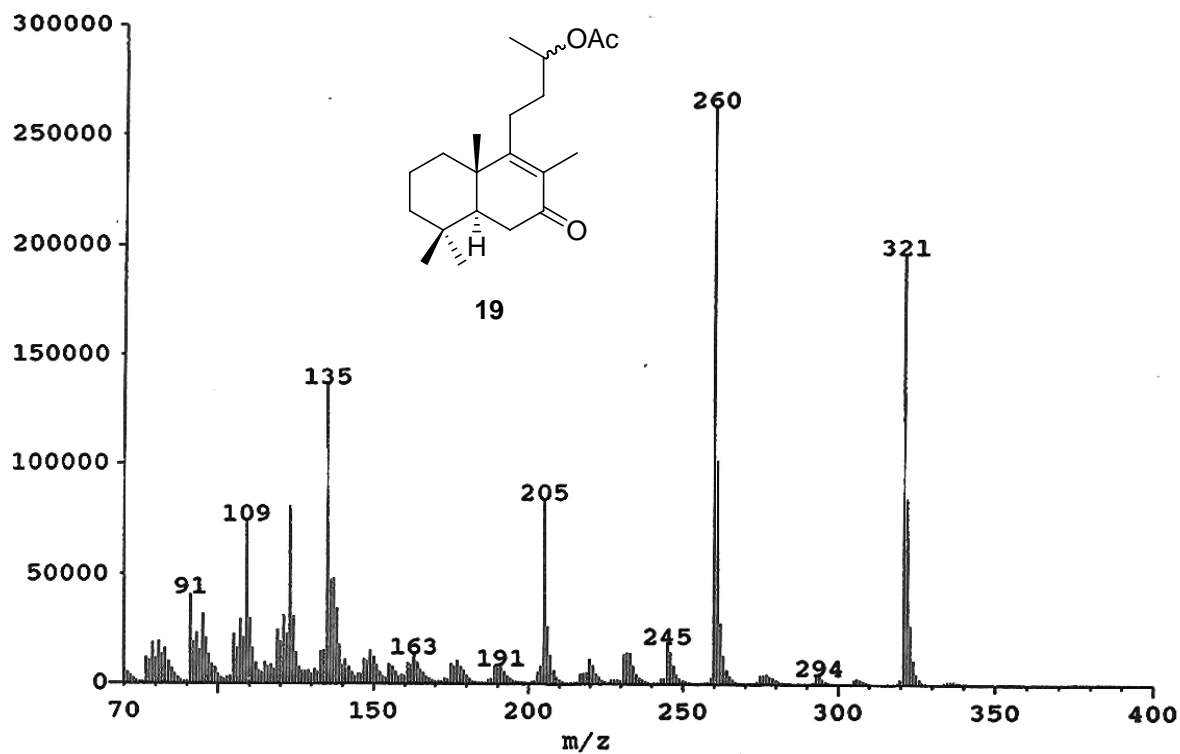
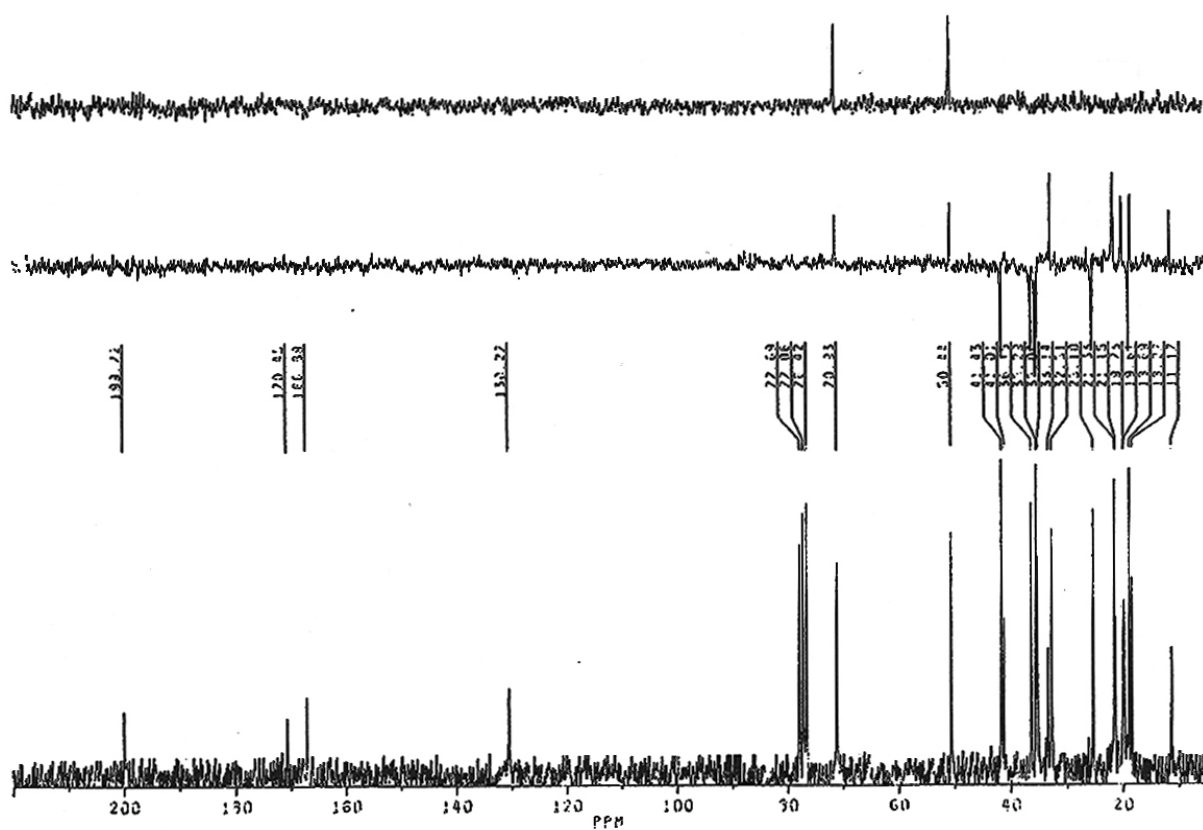


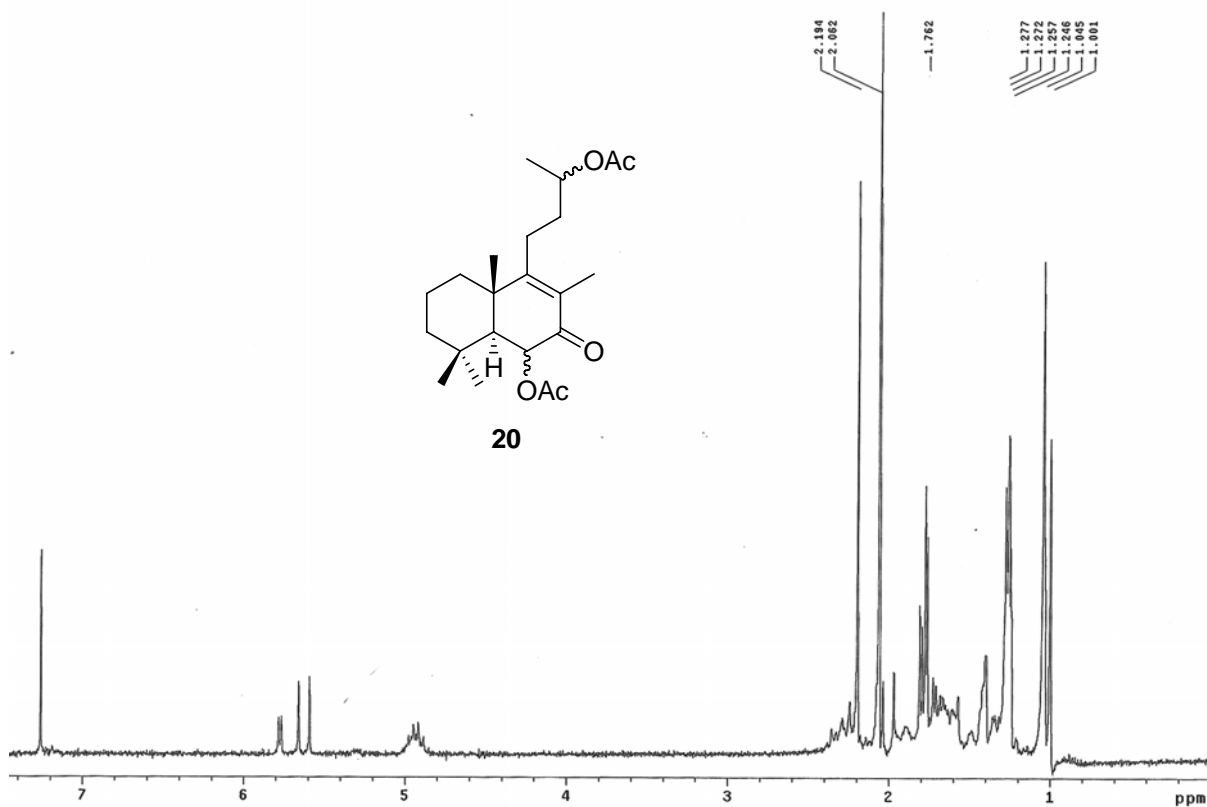
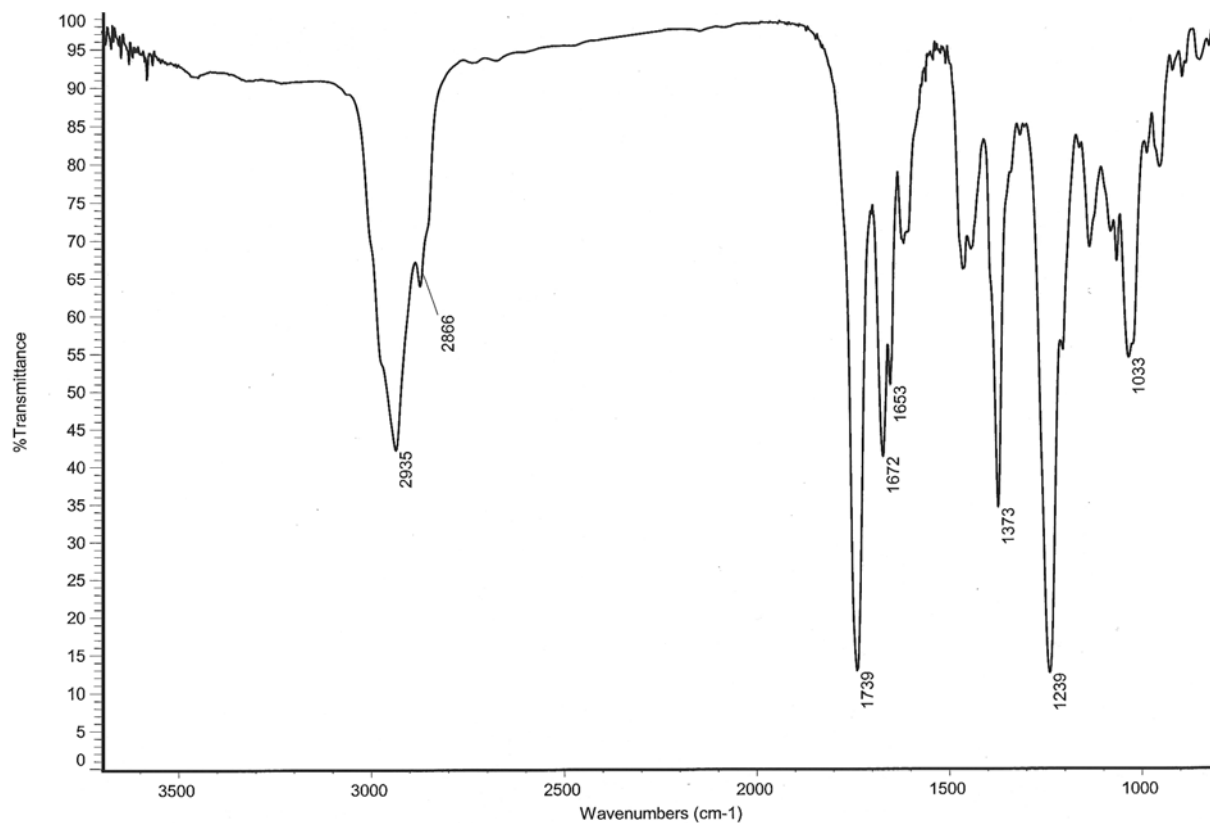


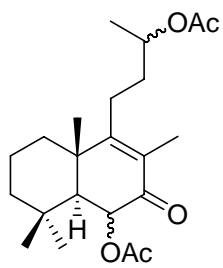
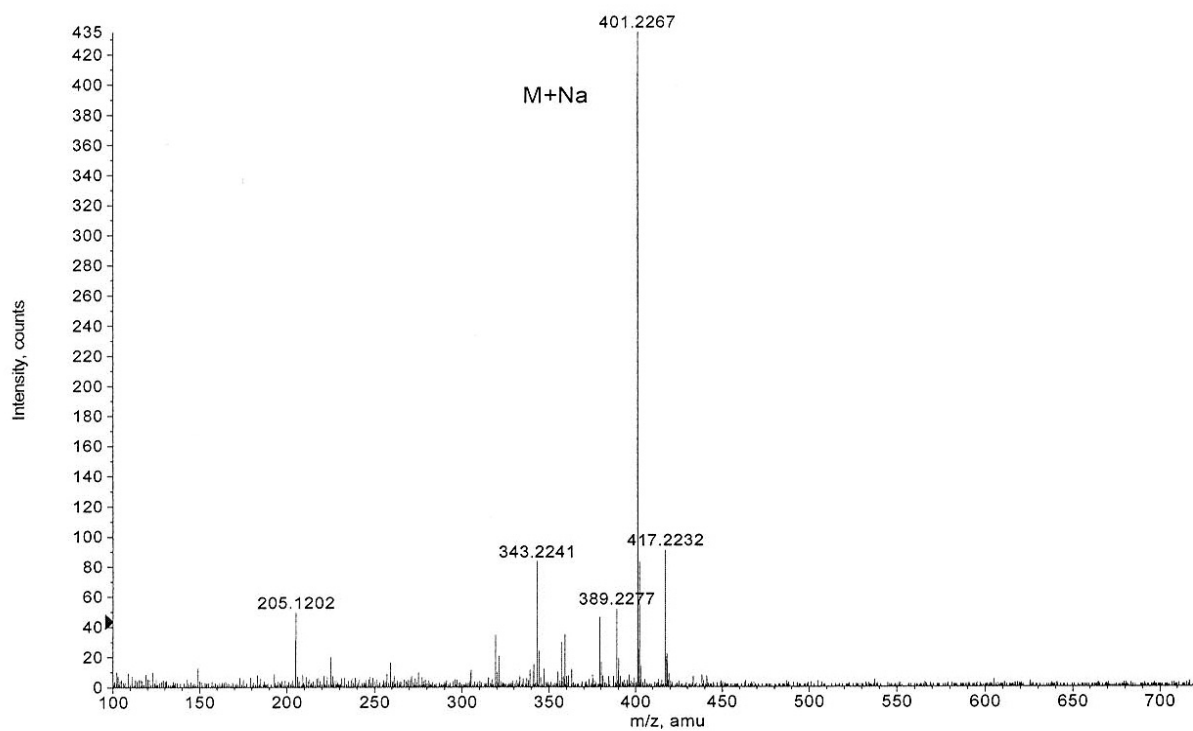




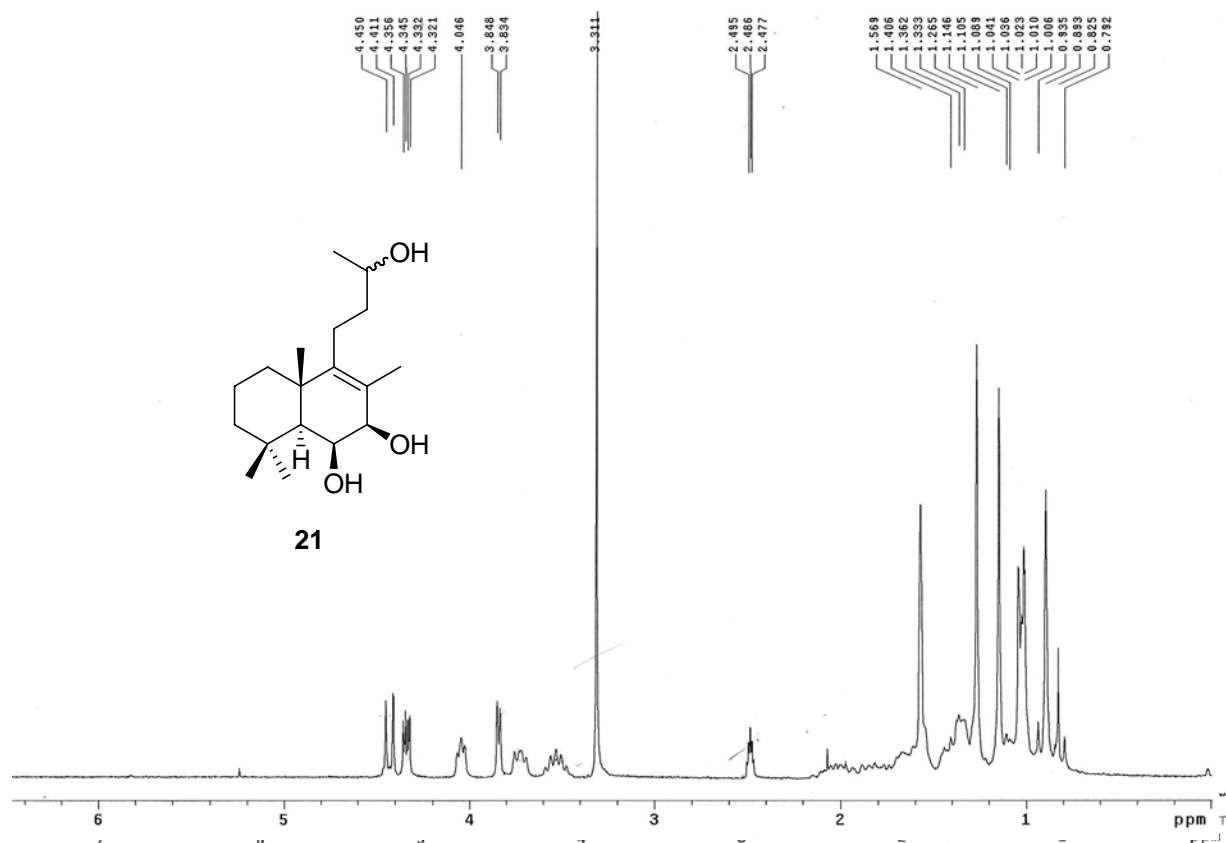
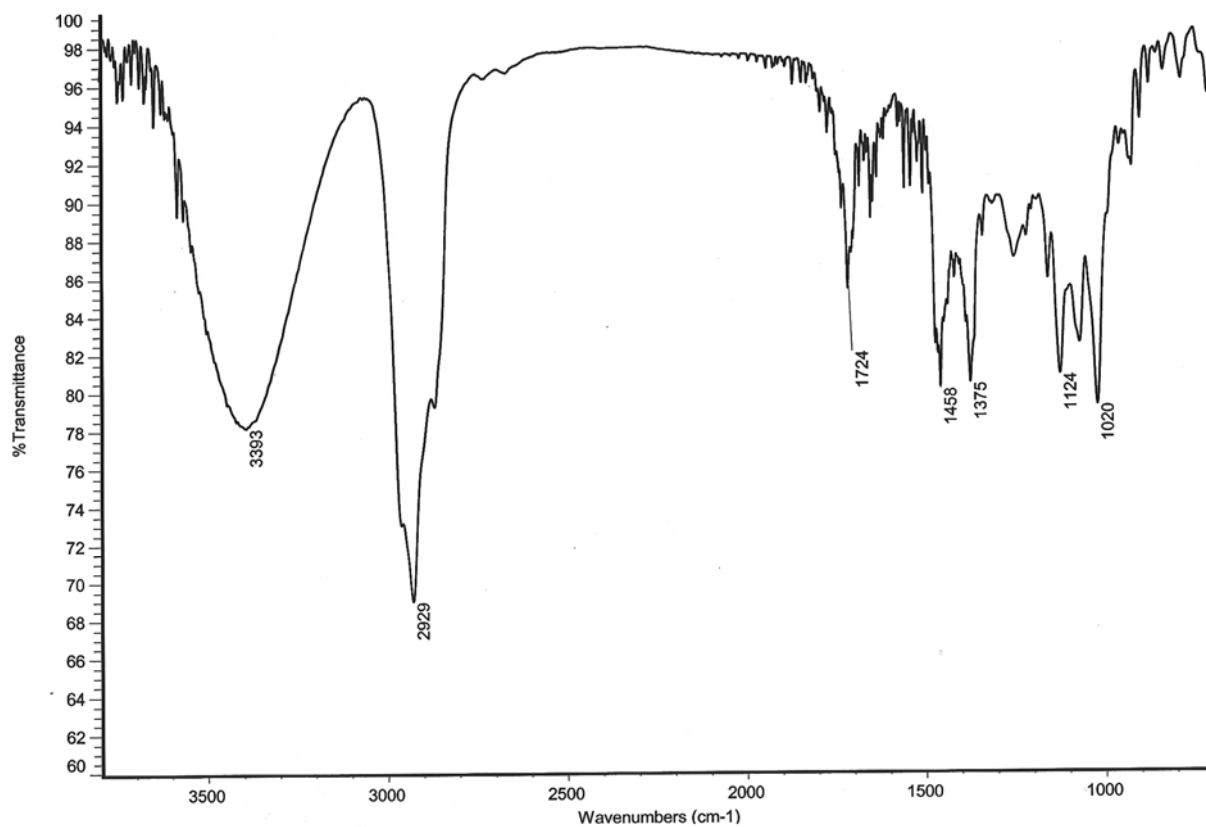


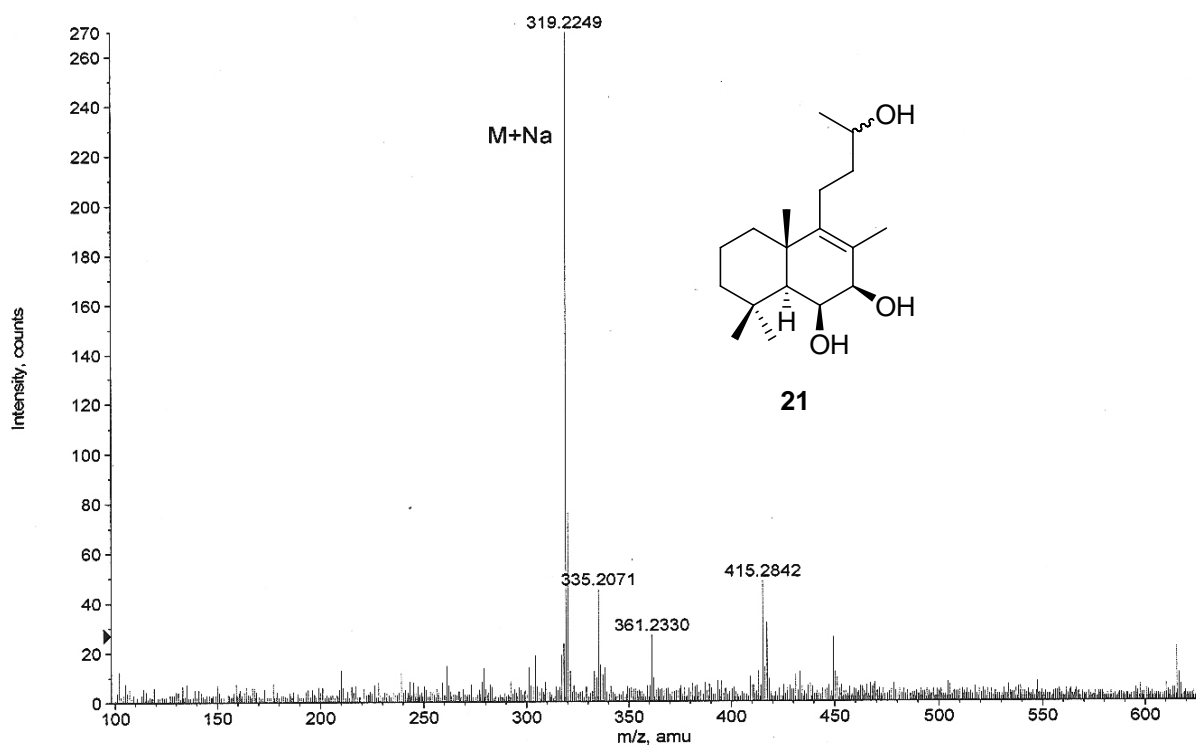
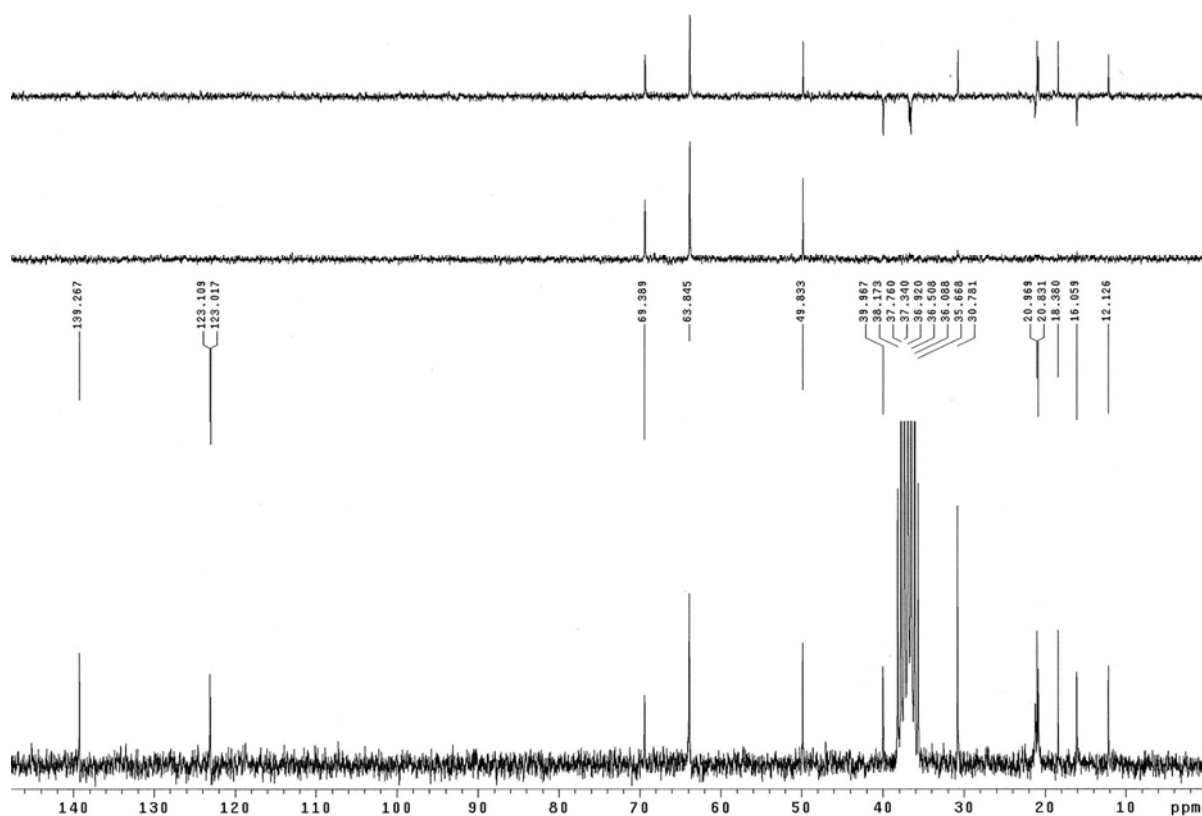


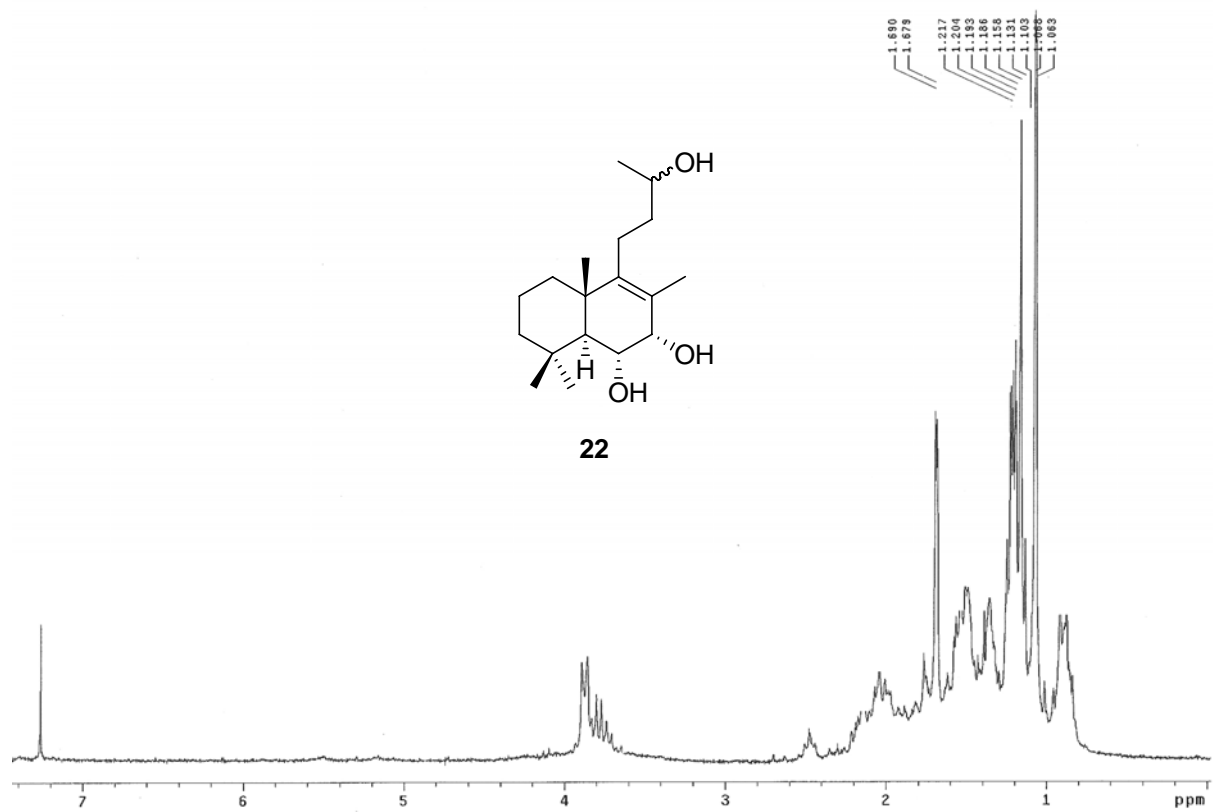
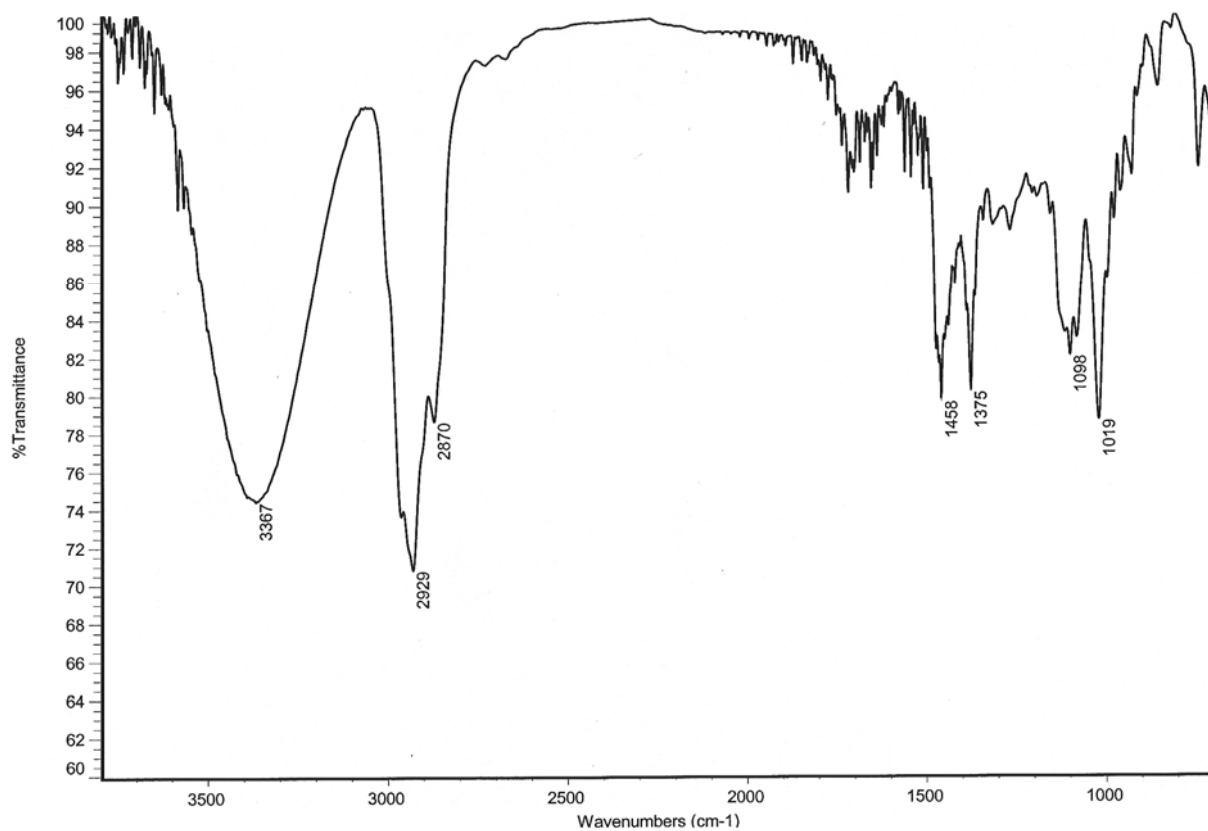


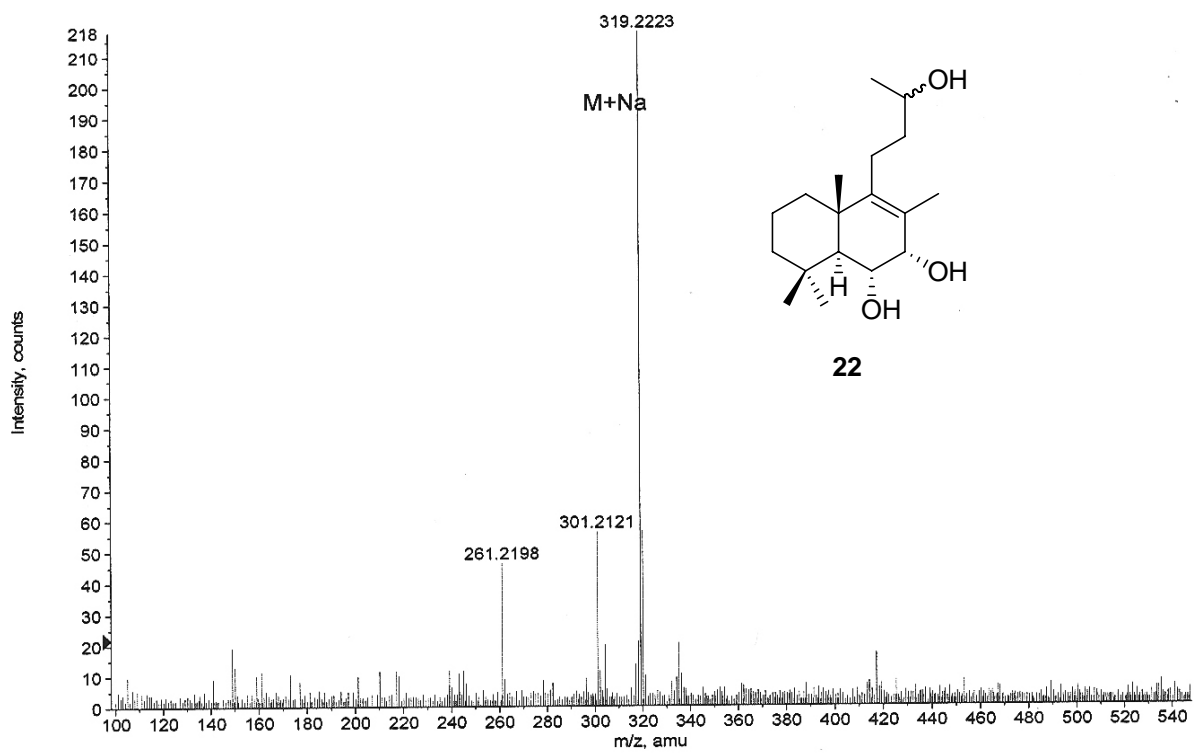
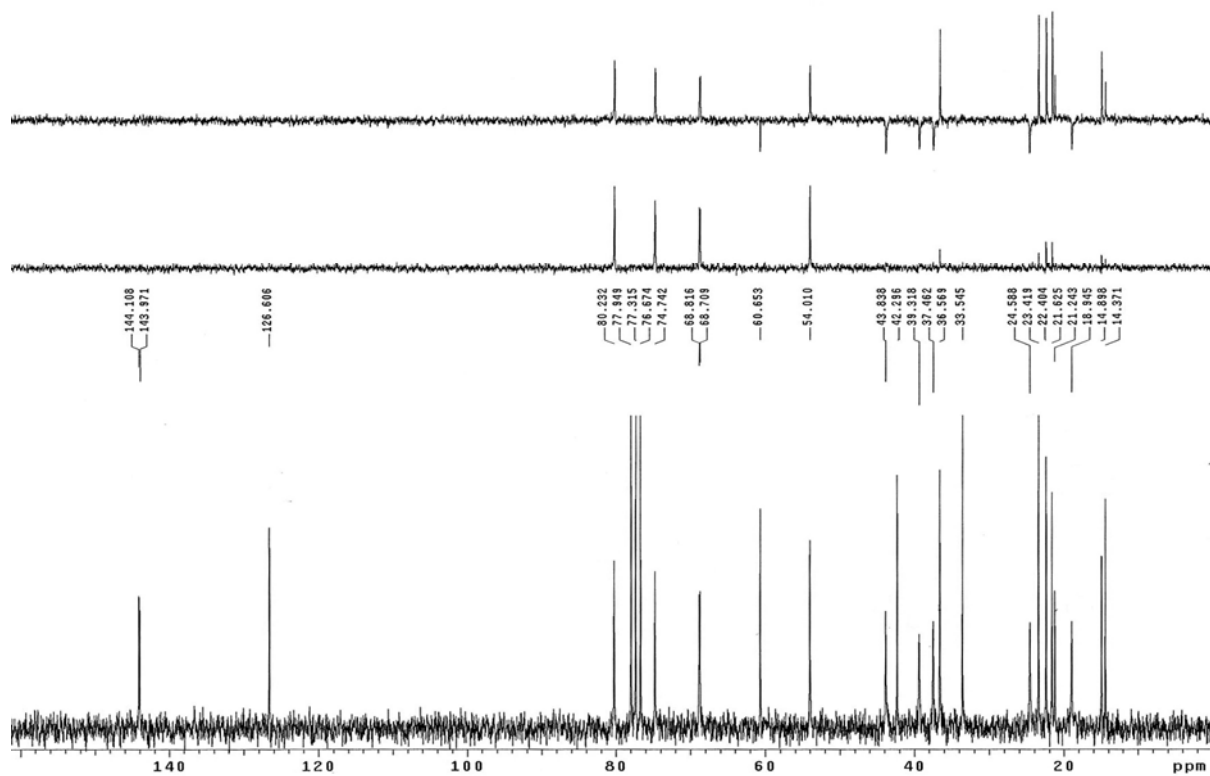


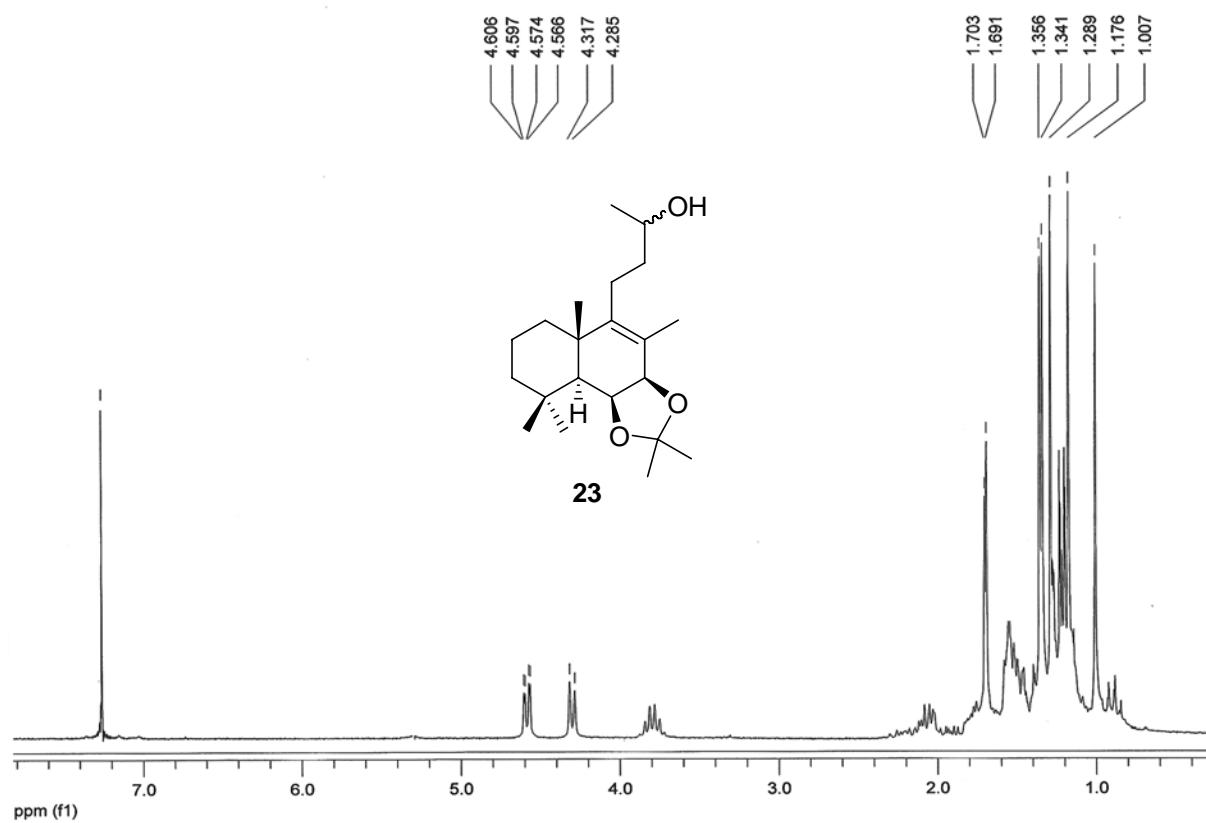
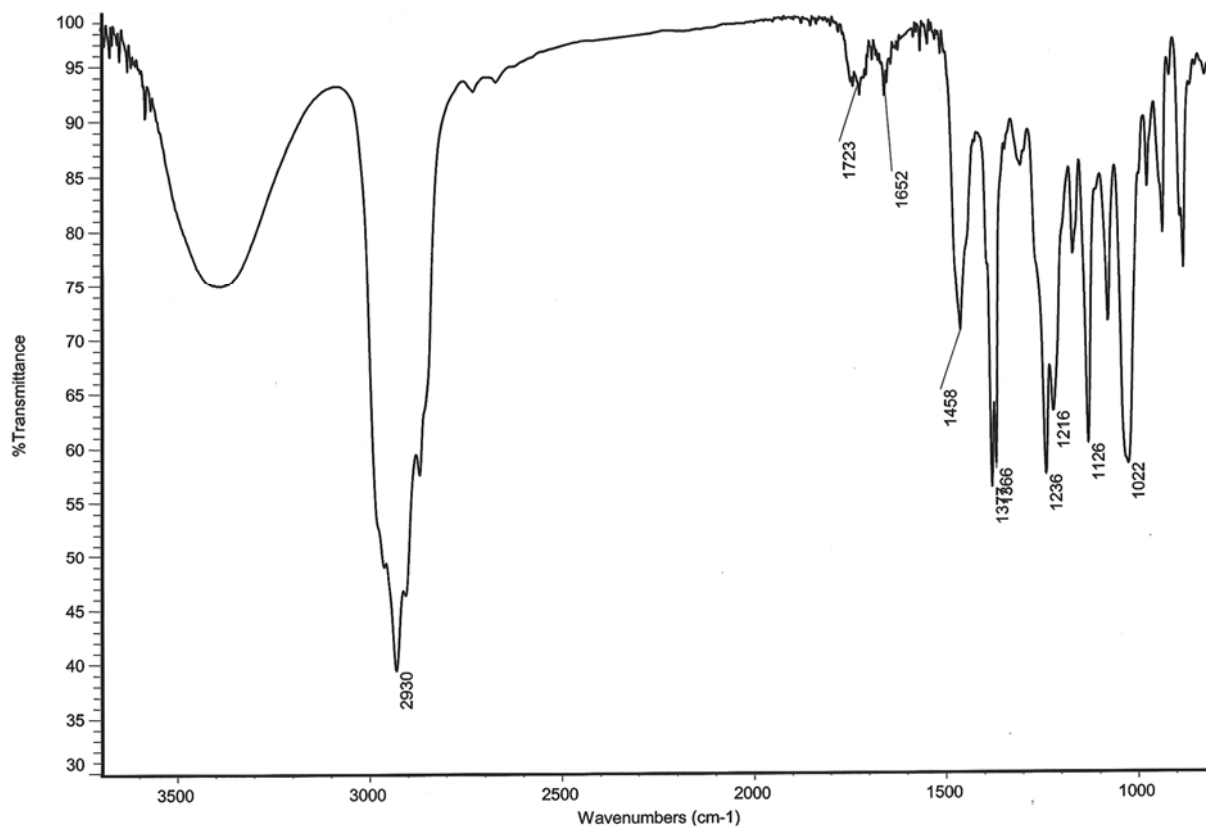
20

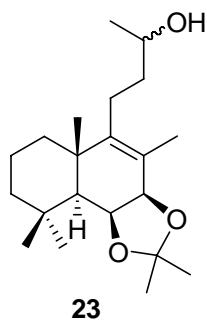
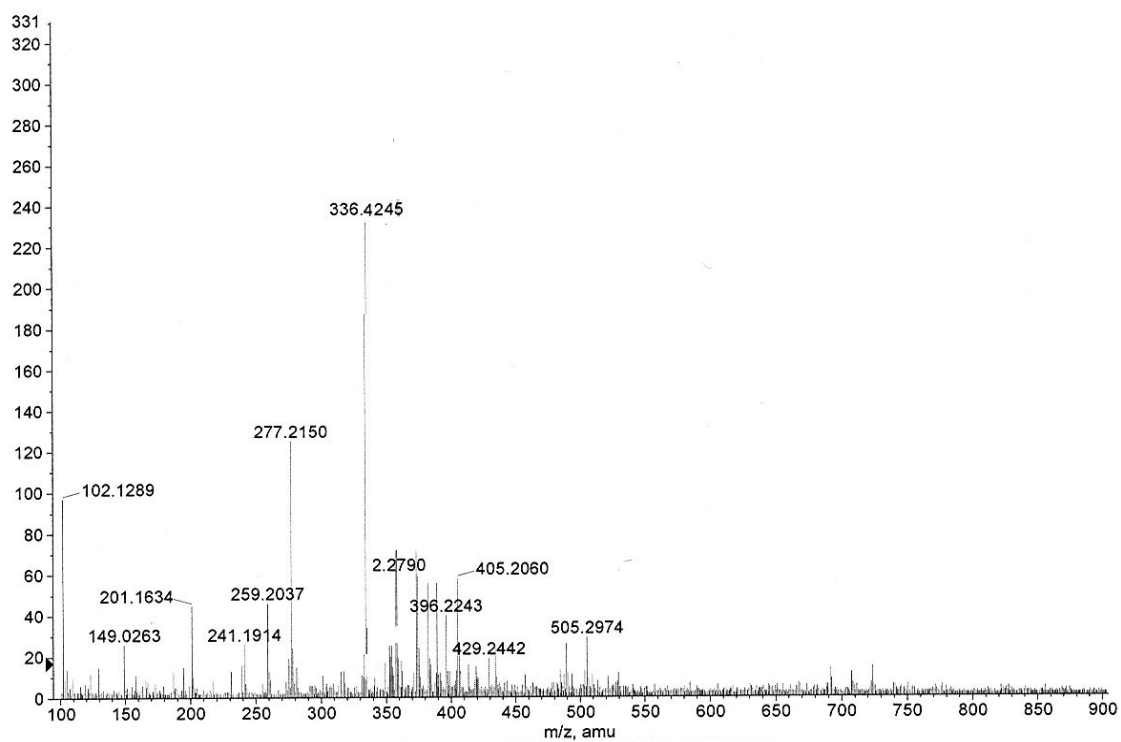


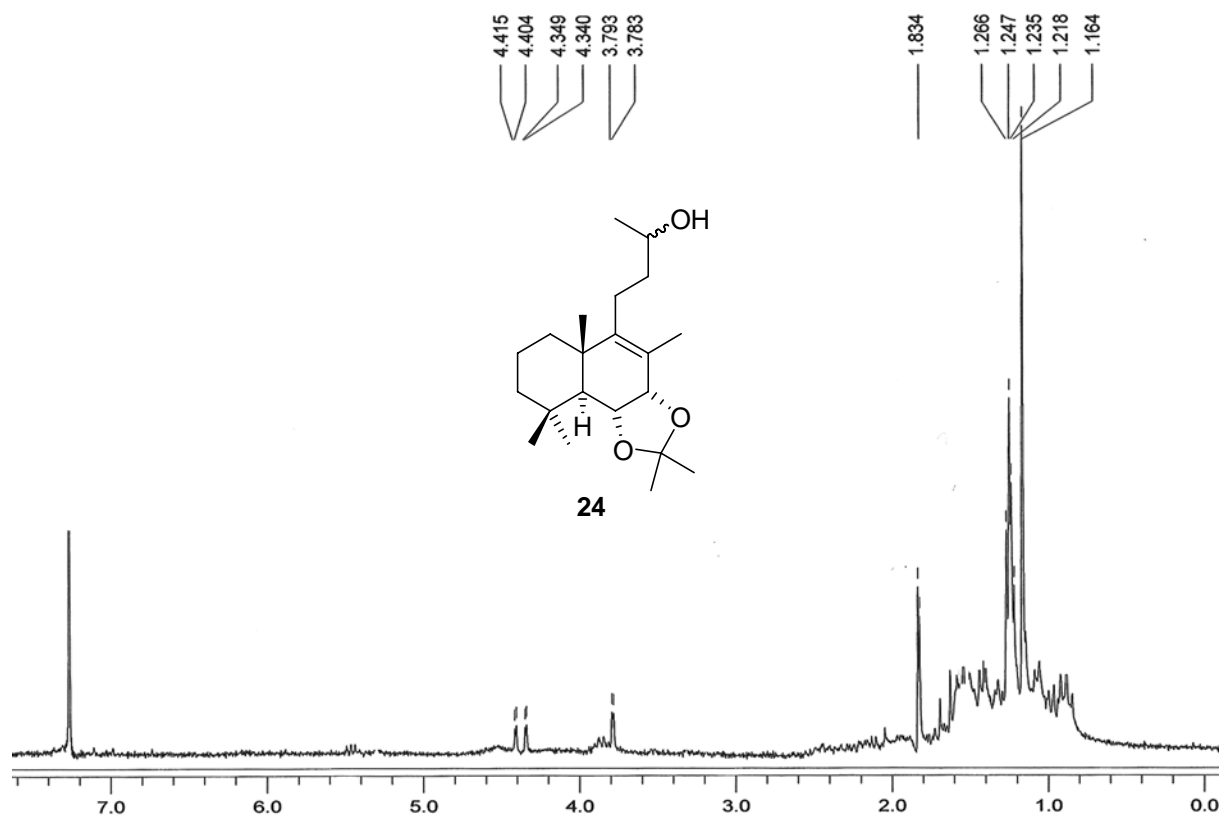
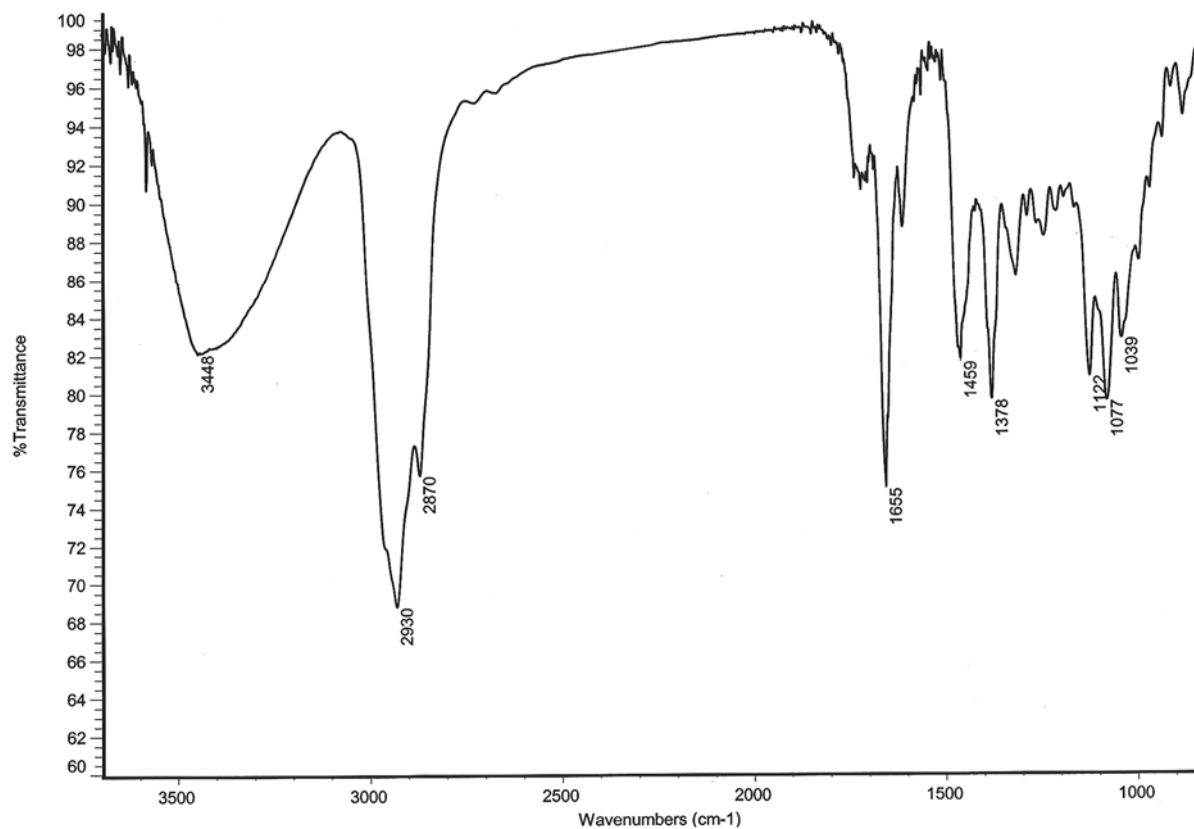


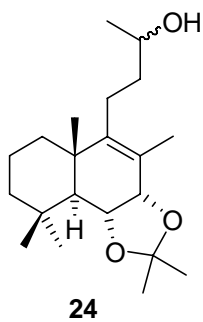
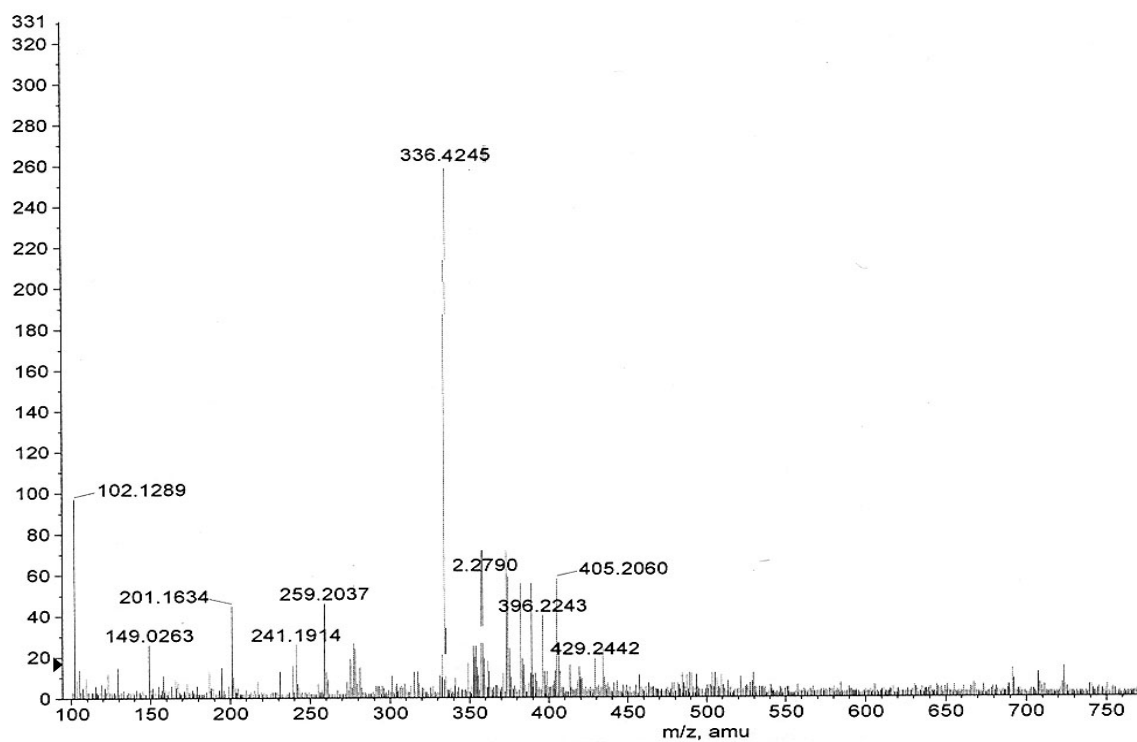


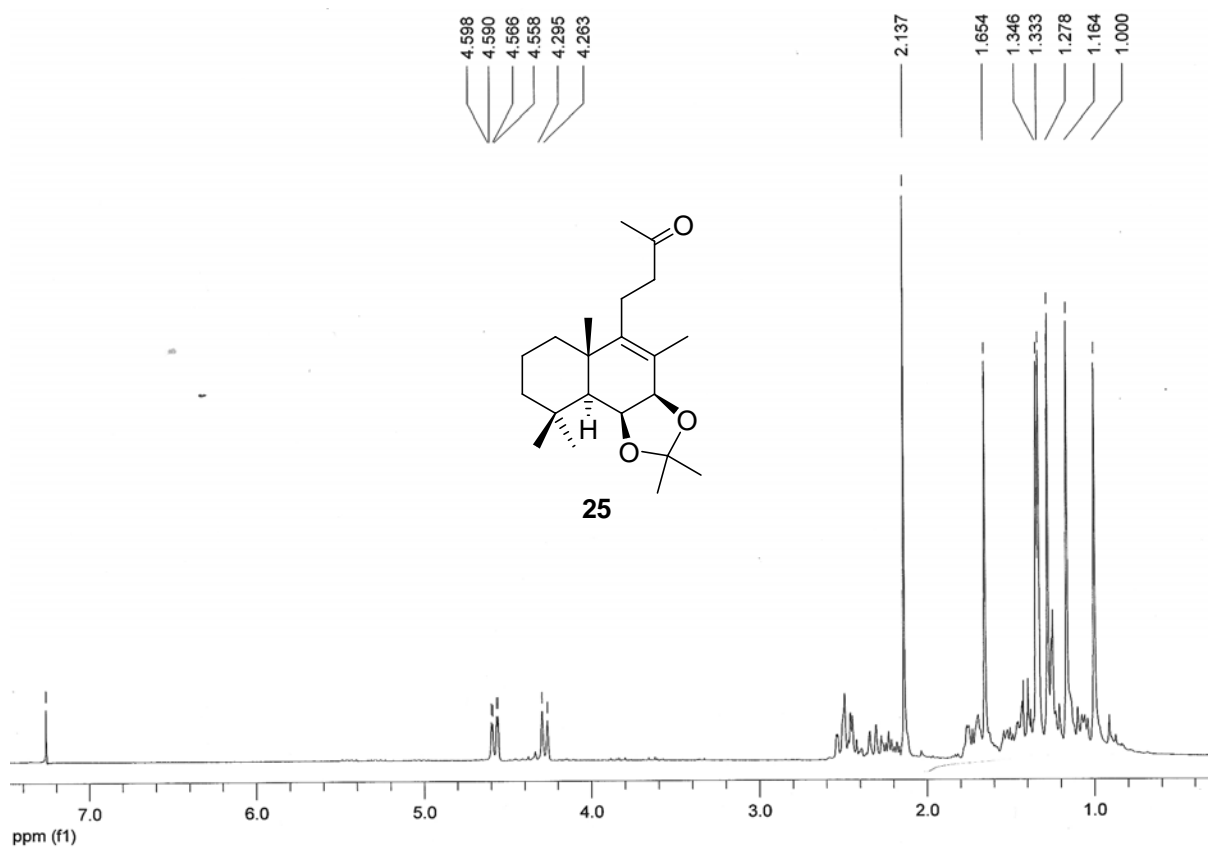
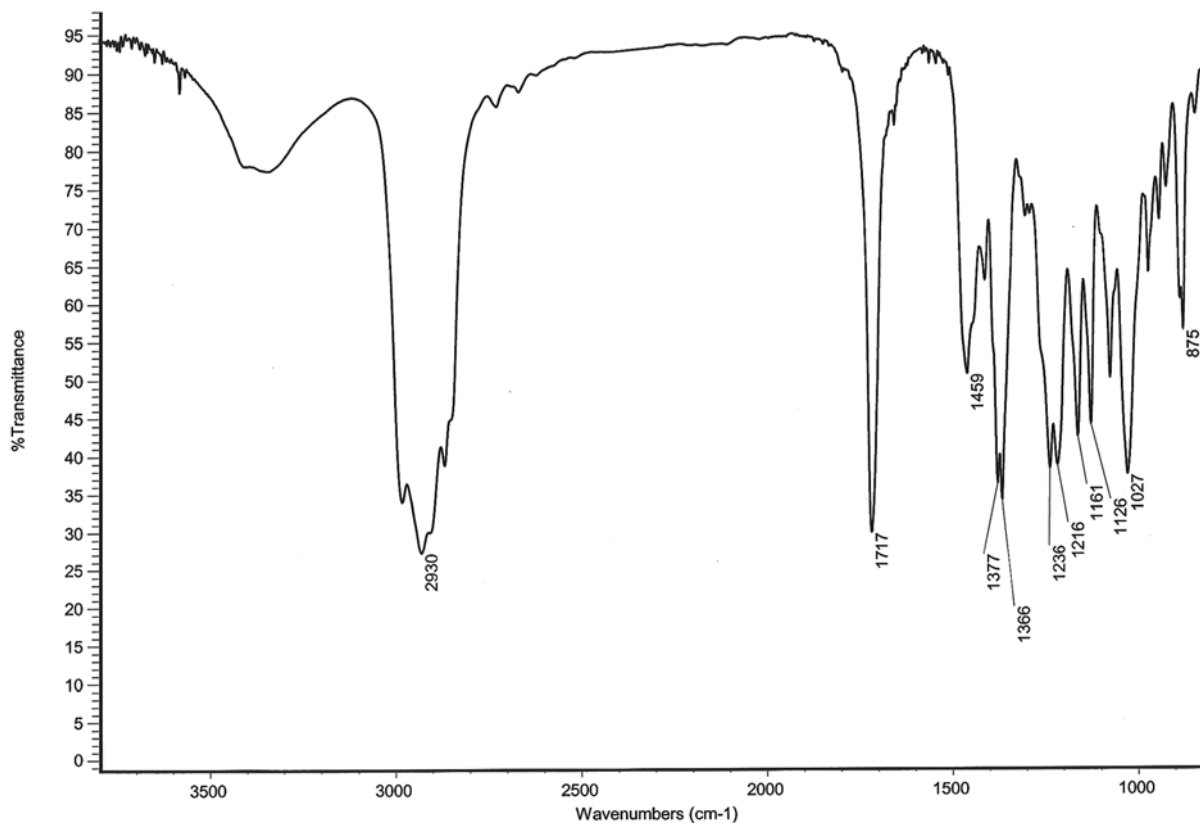


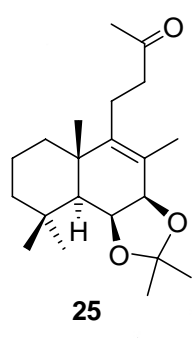
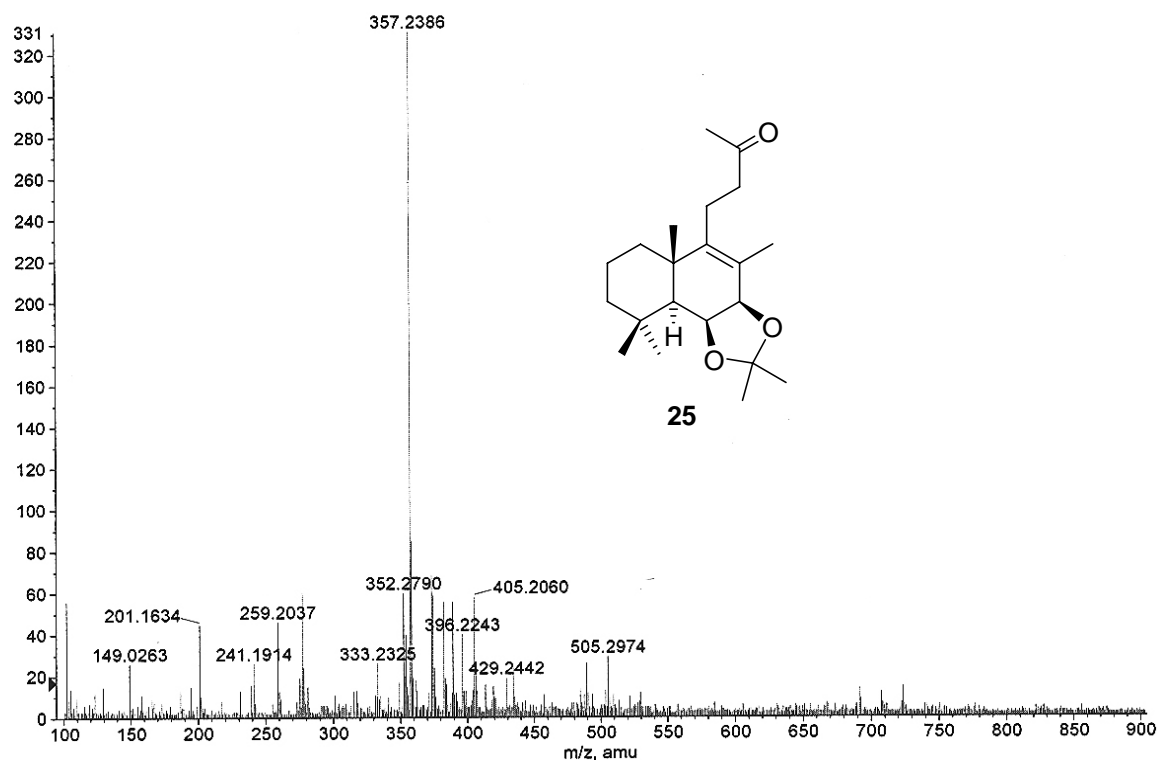
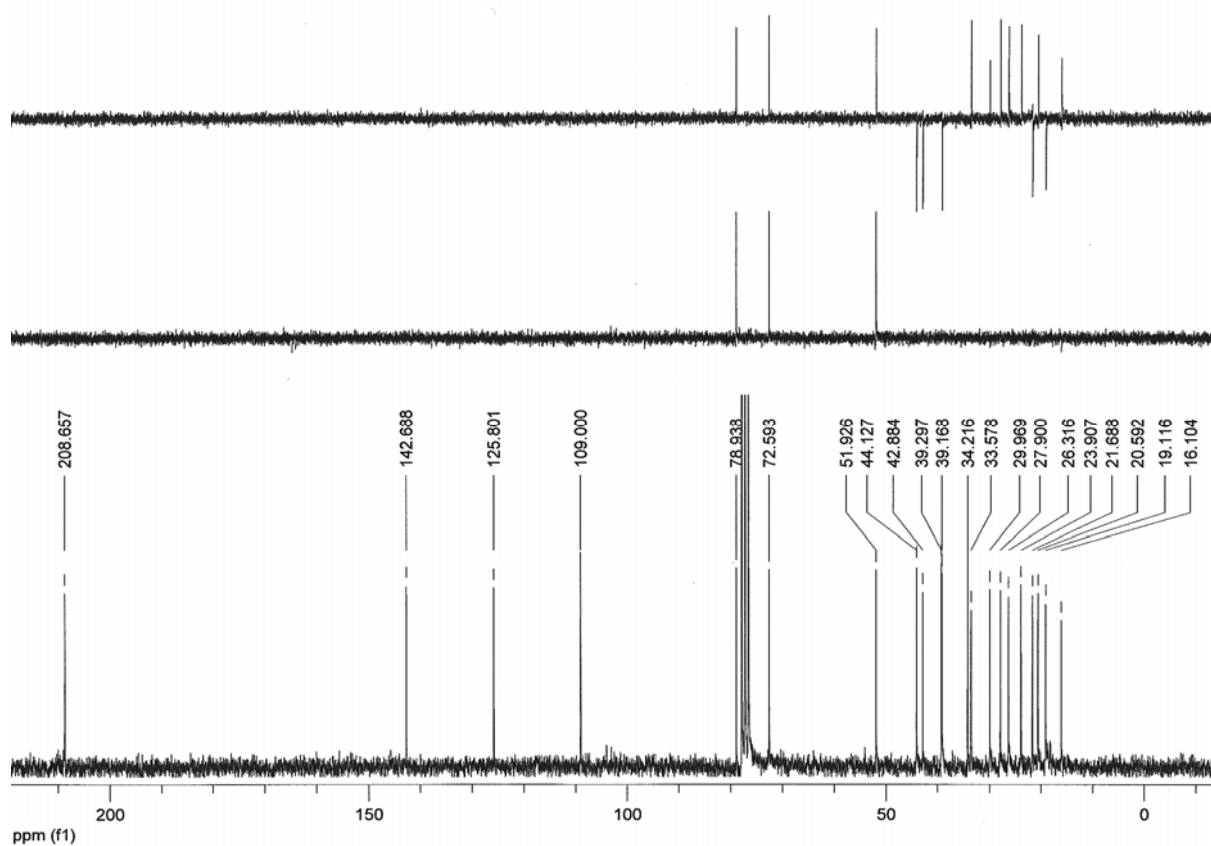


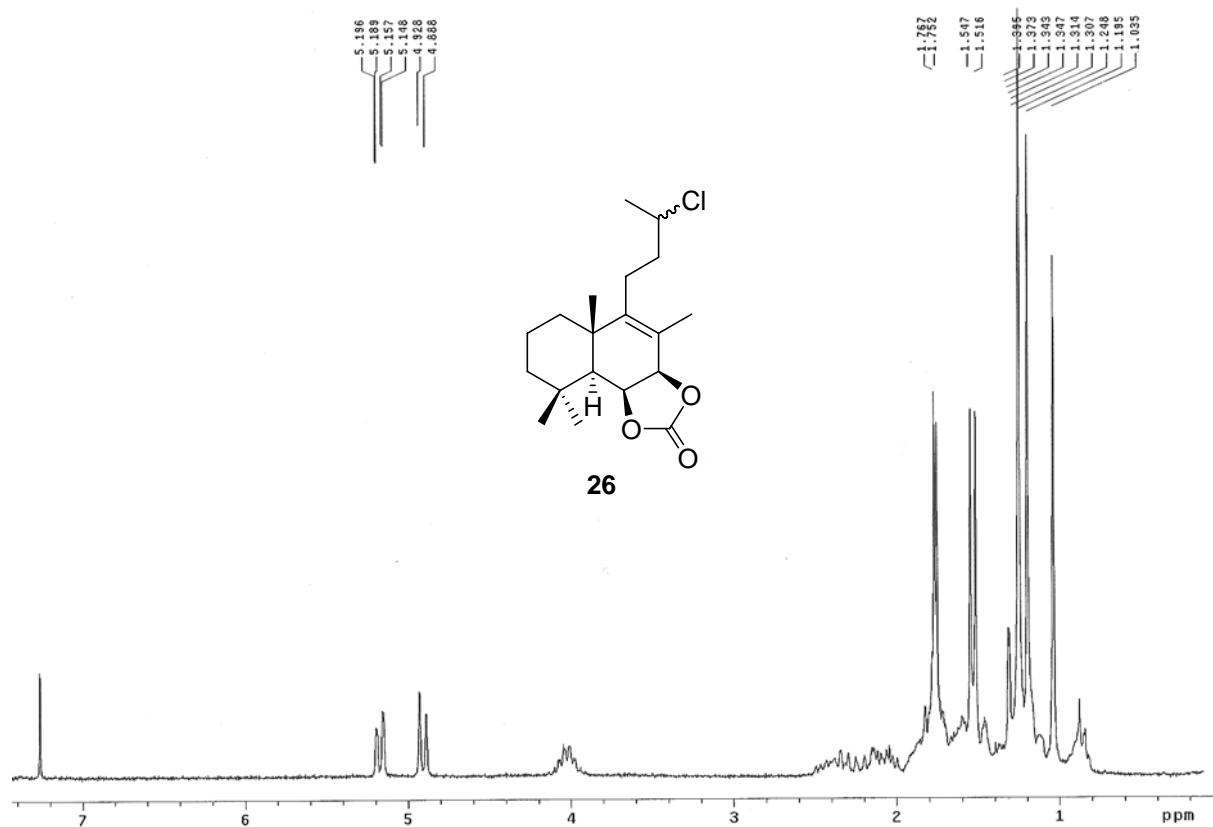
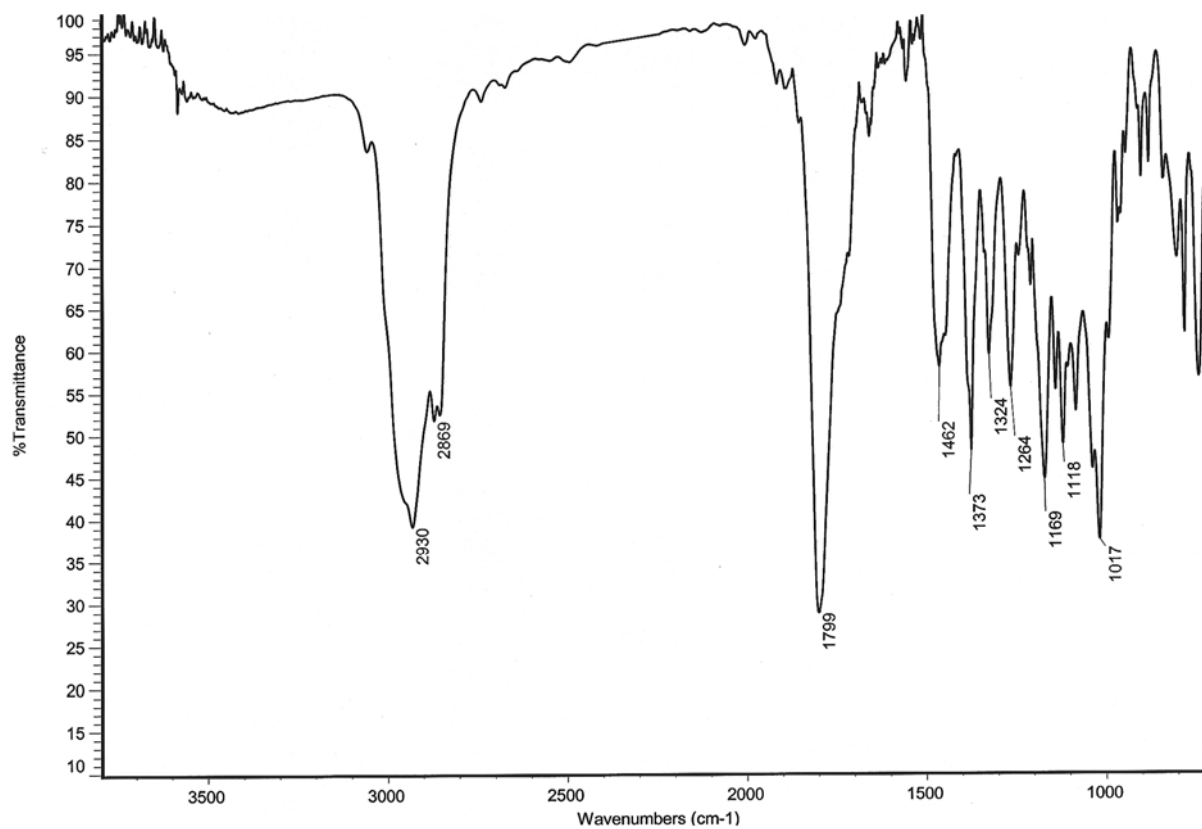


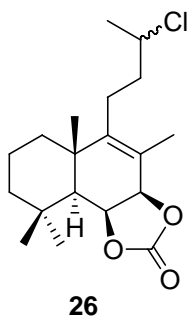
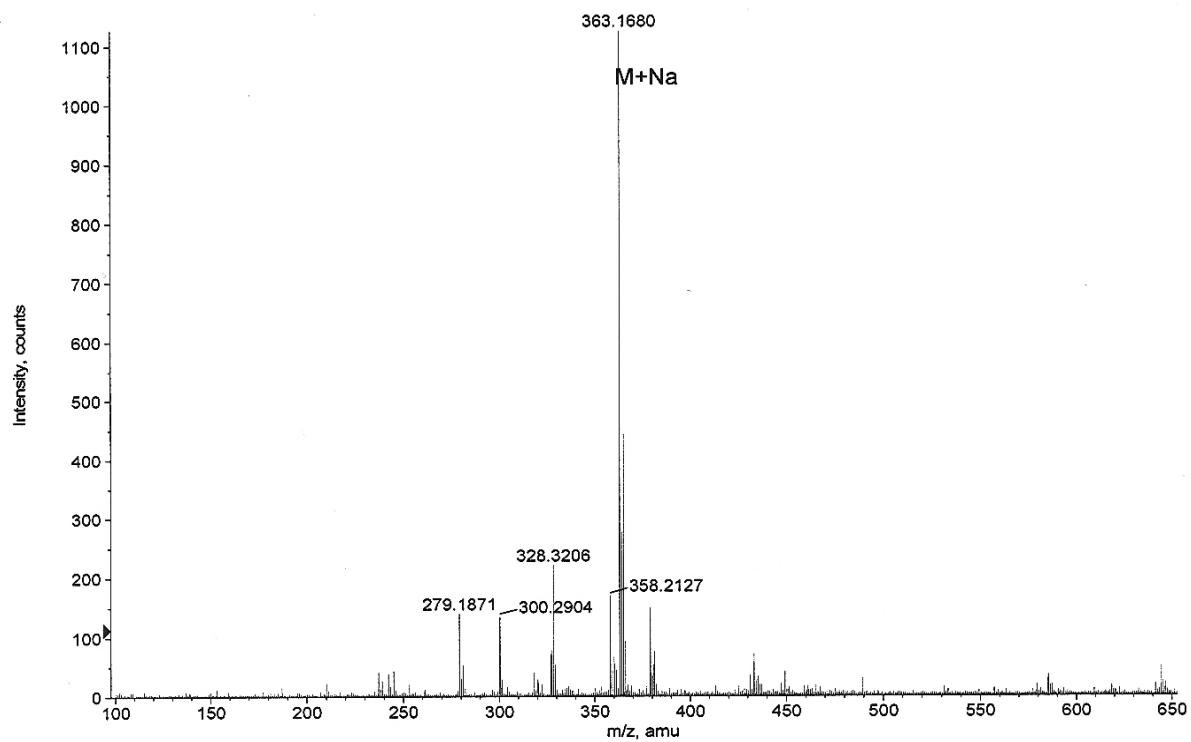


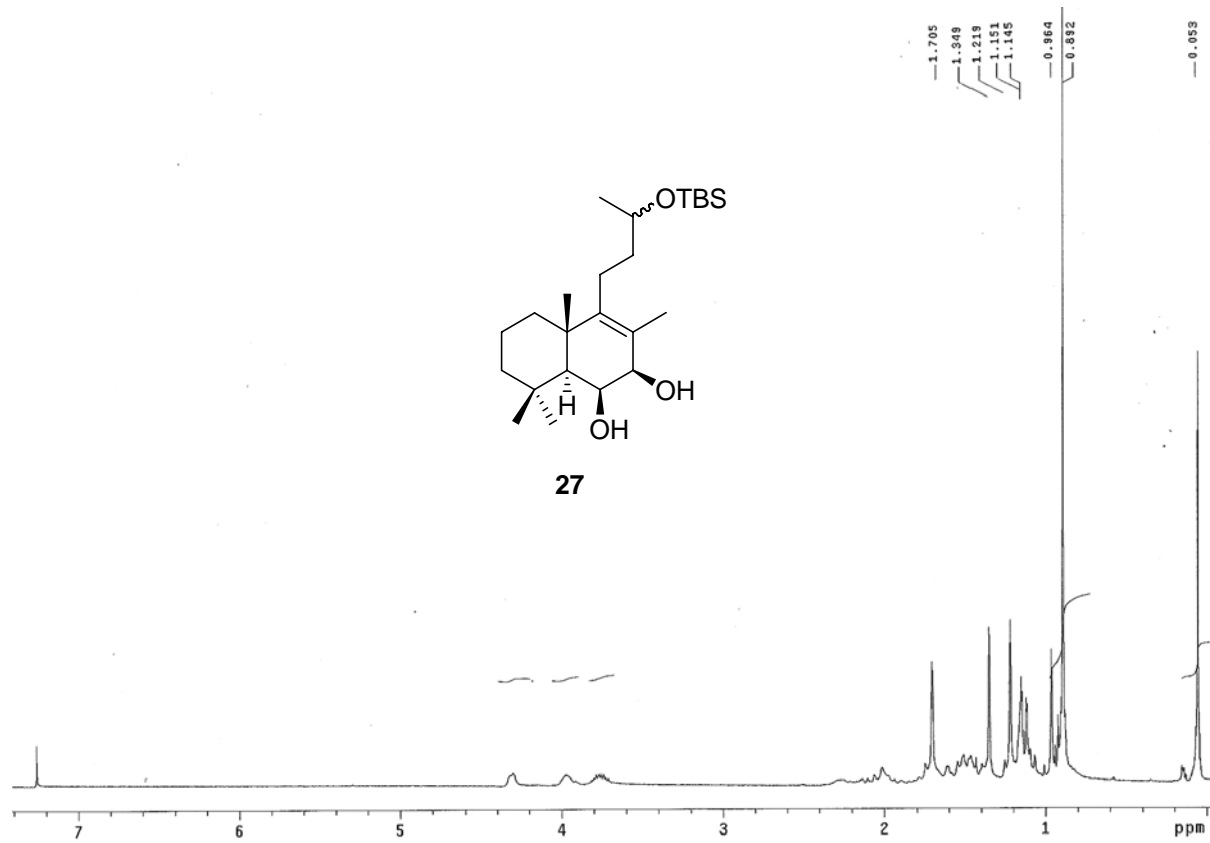
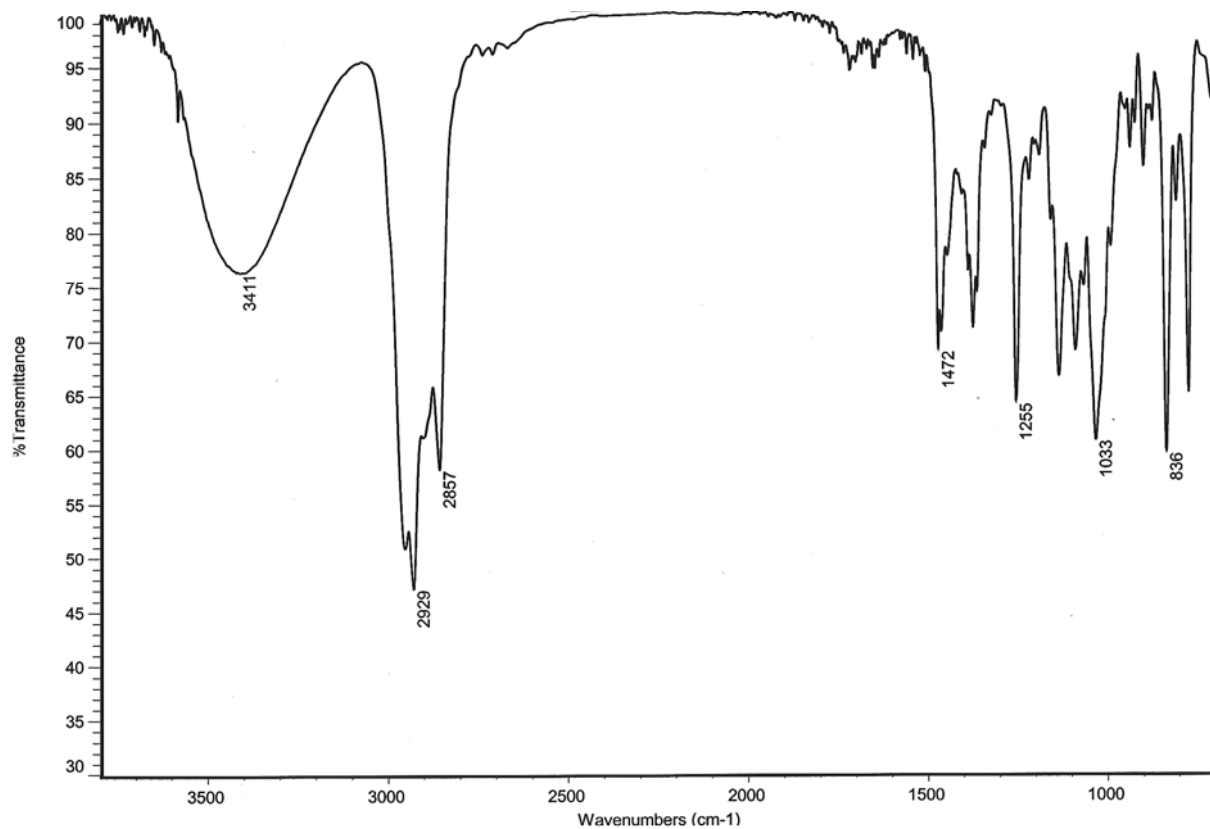


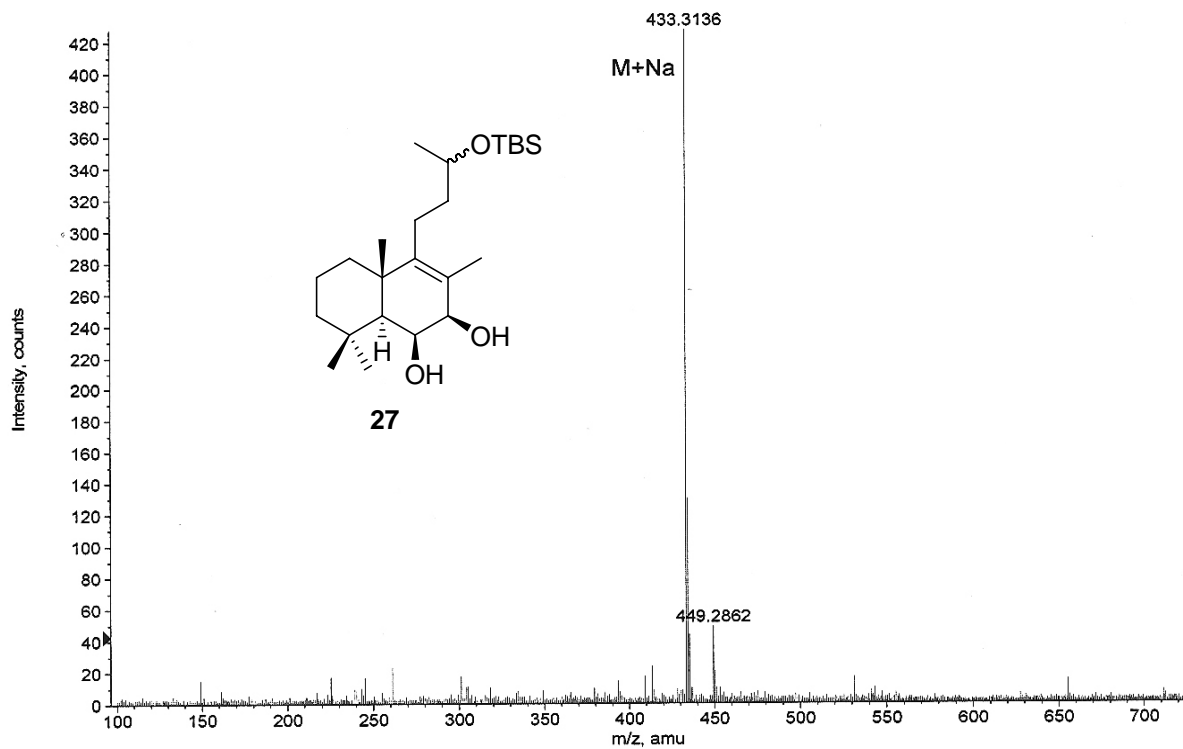
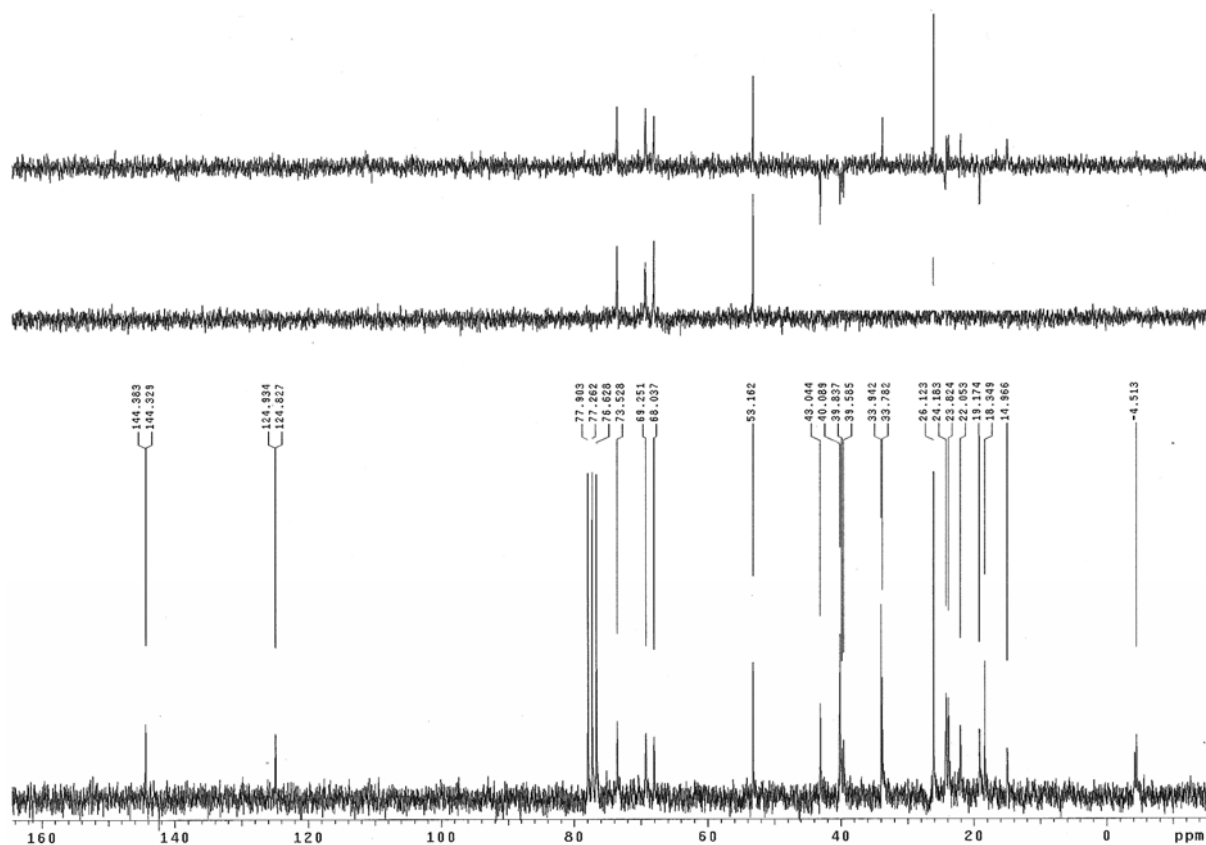


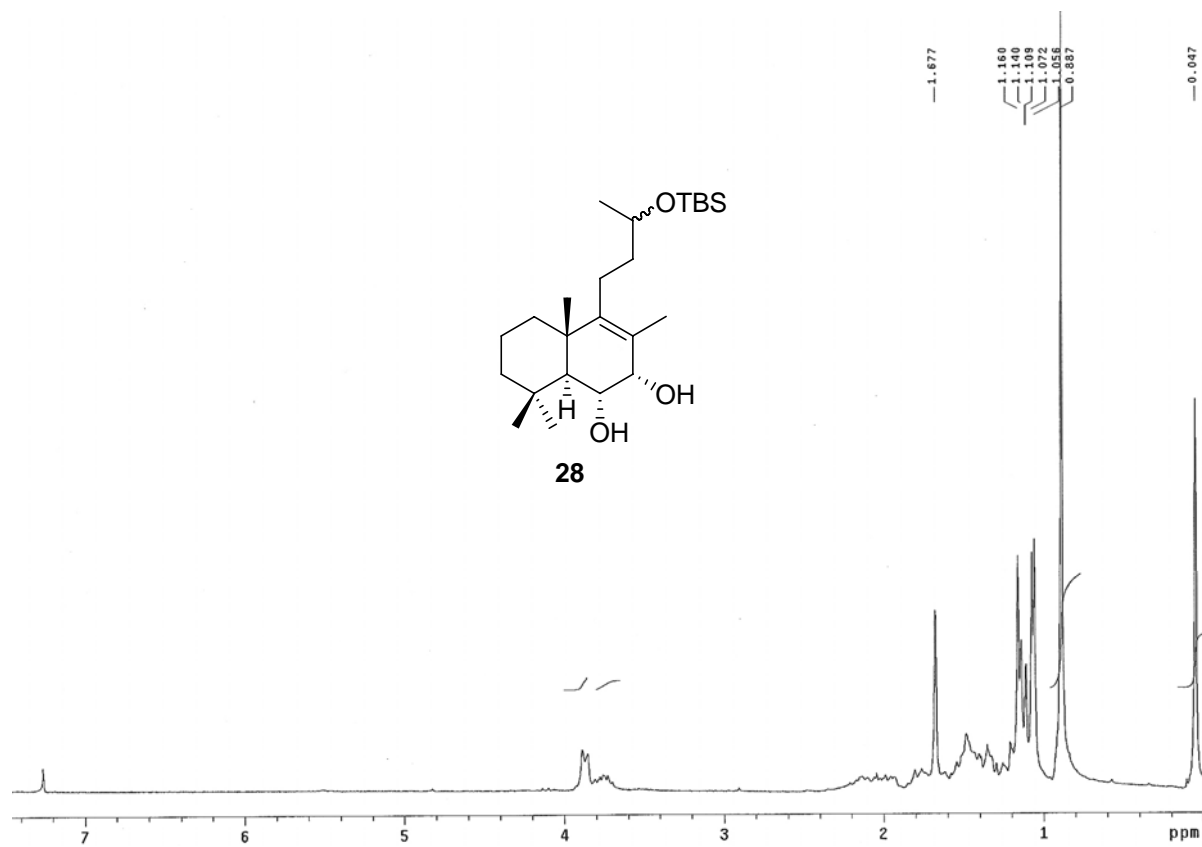
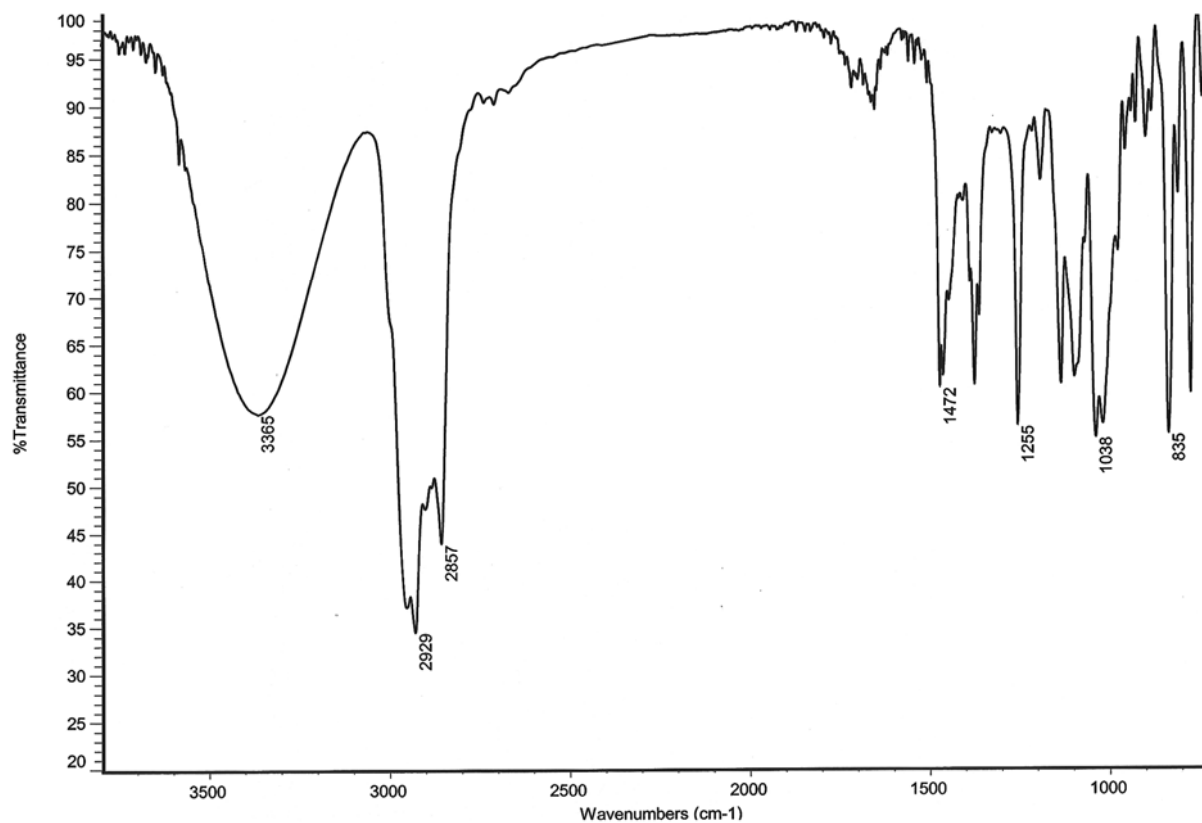


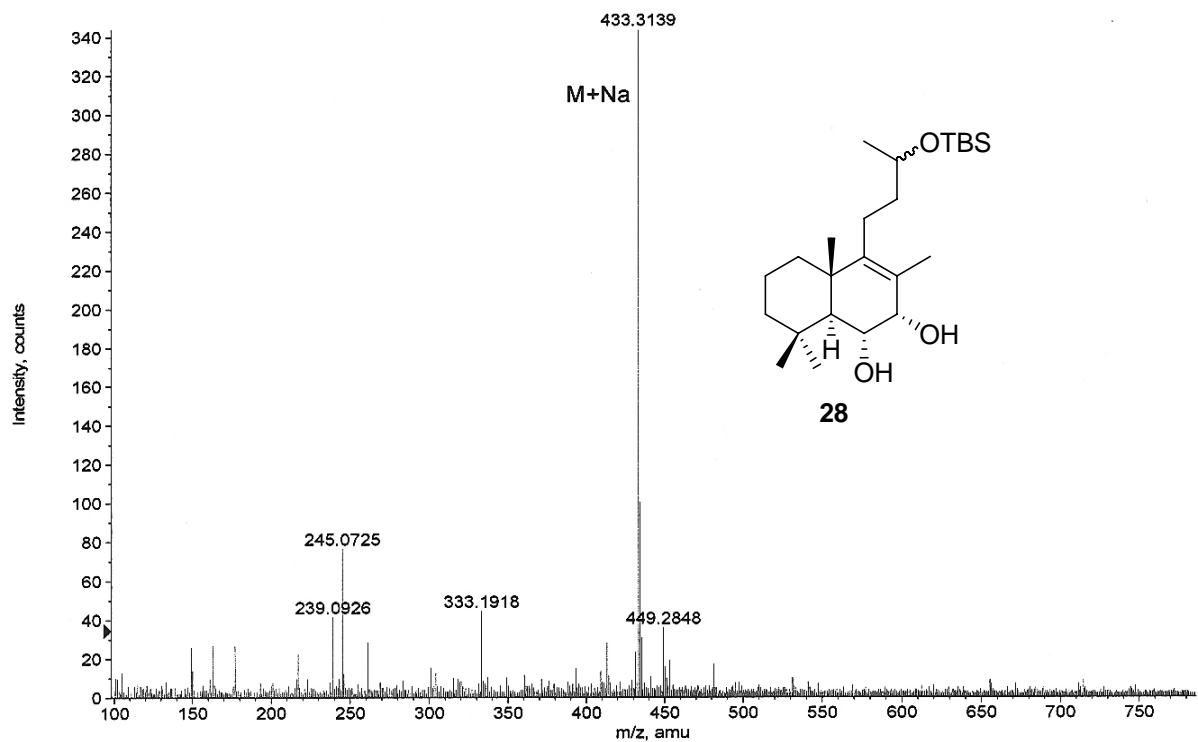
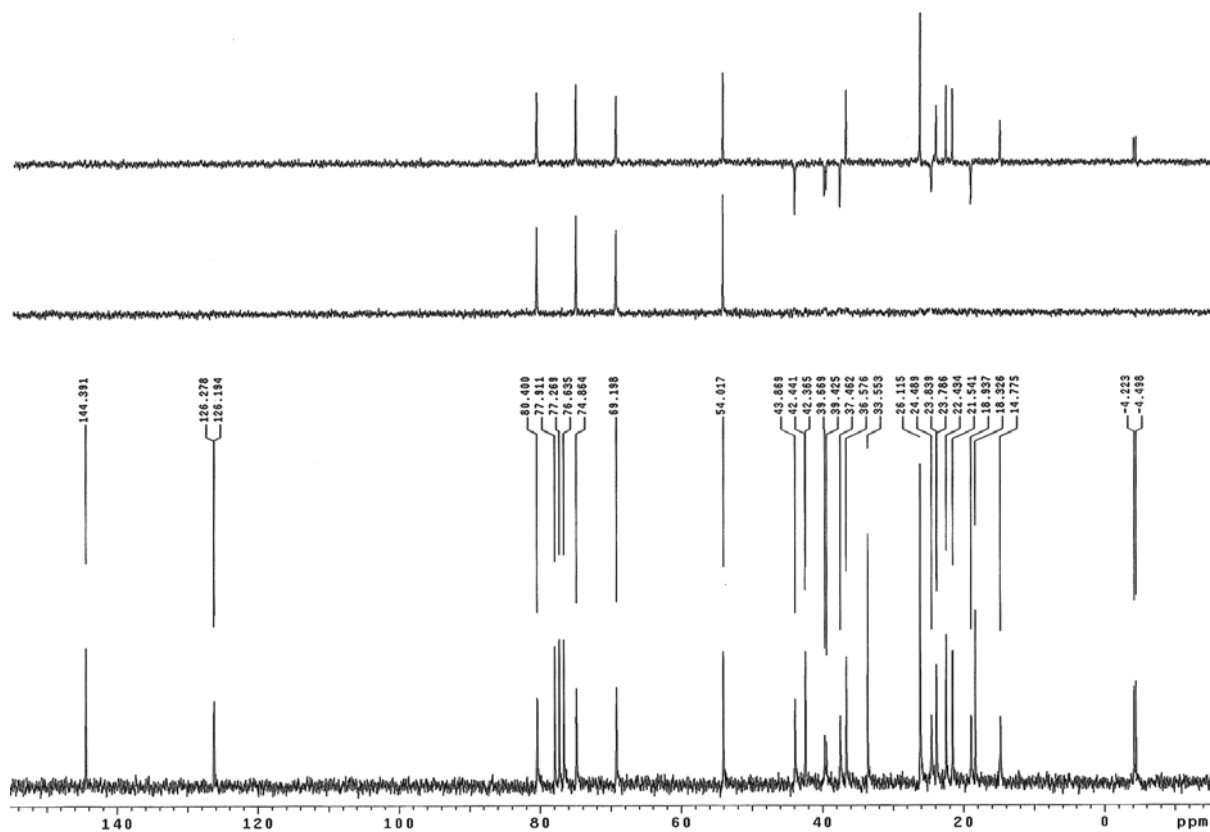


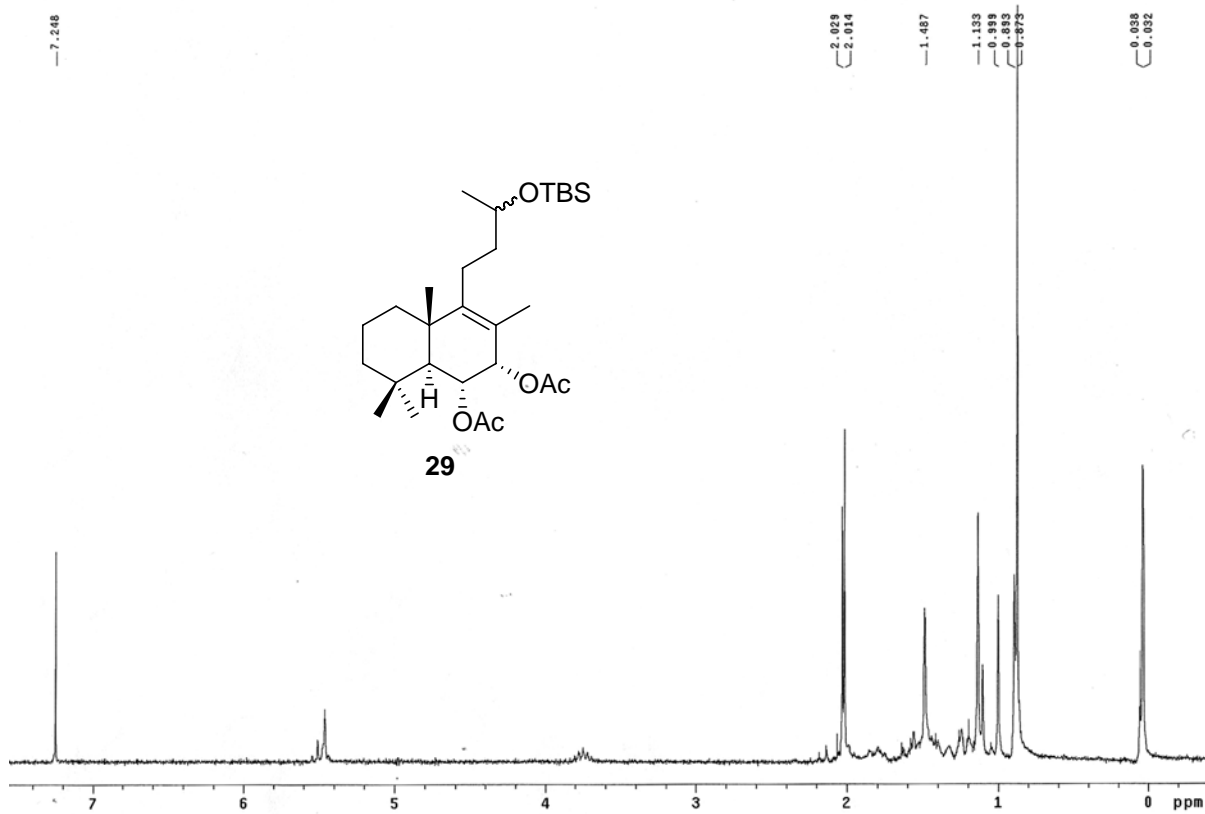
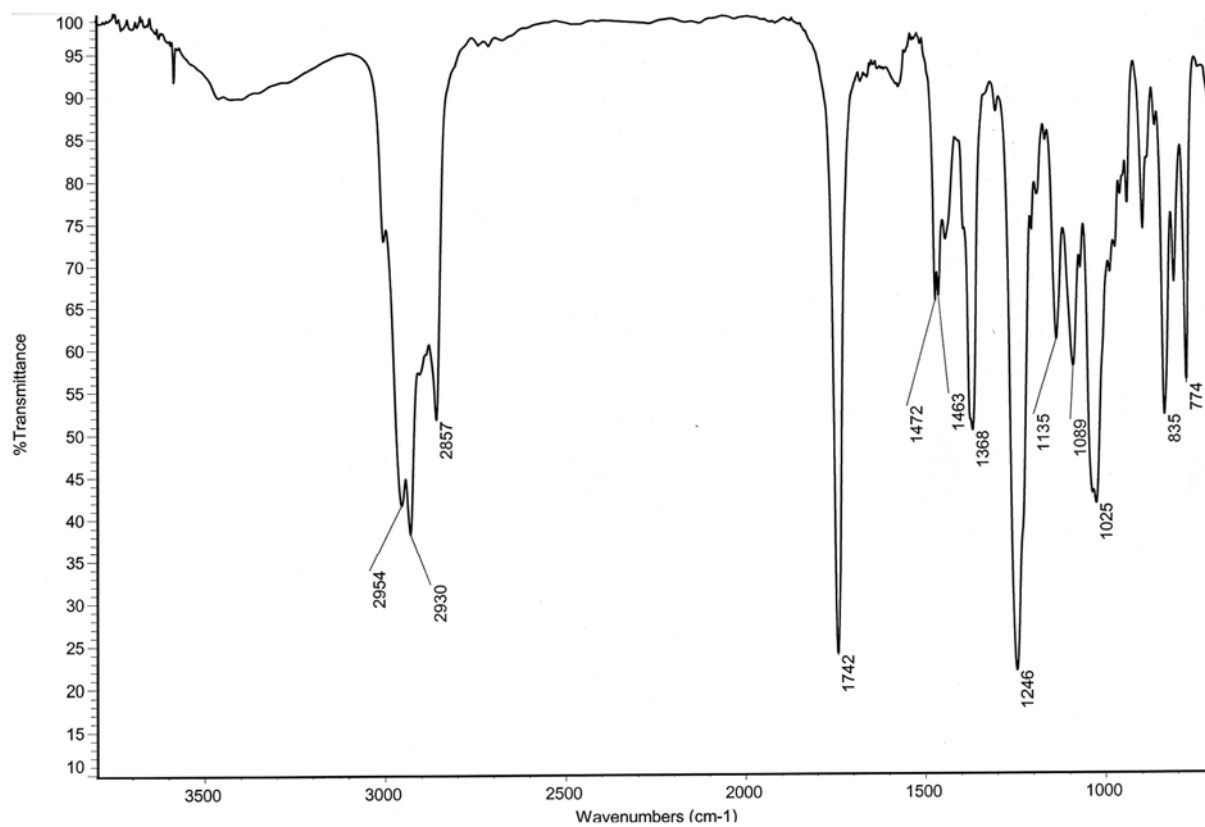


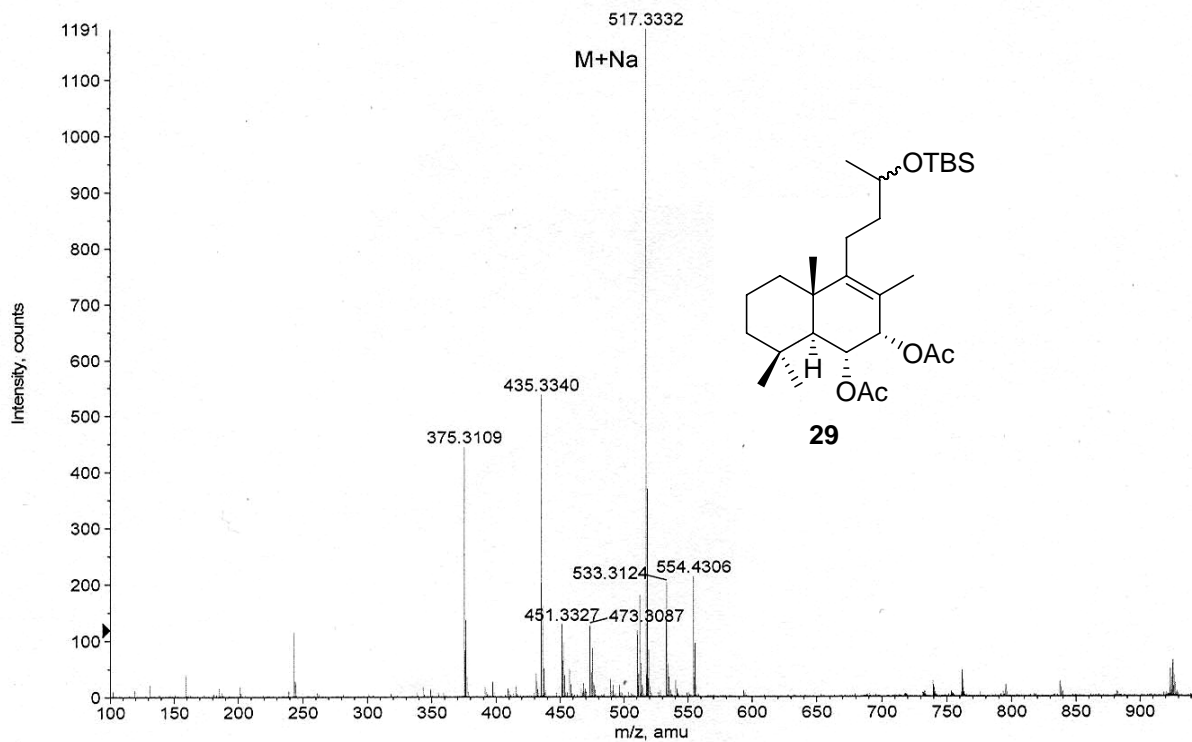
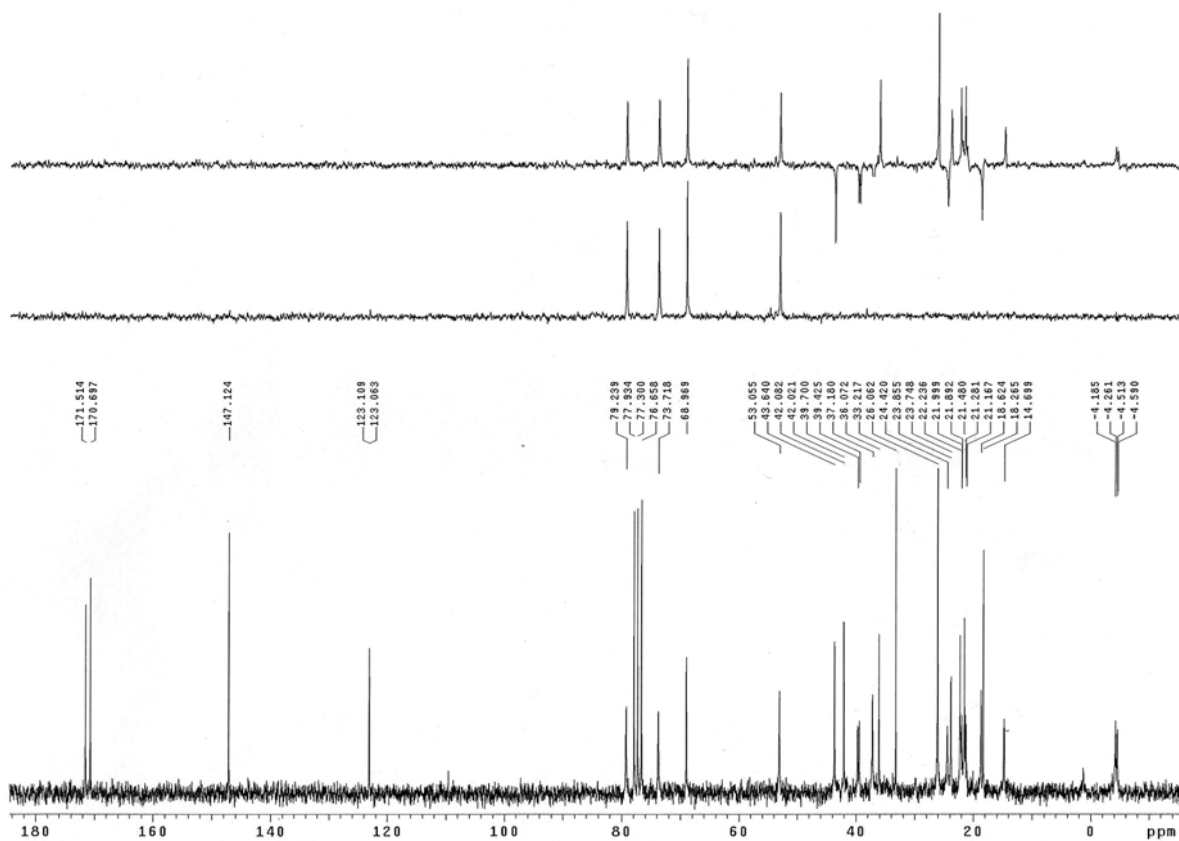


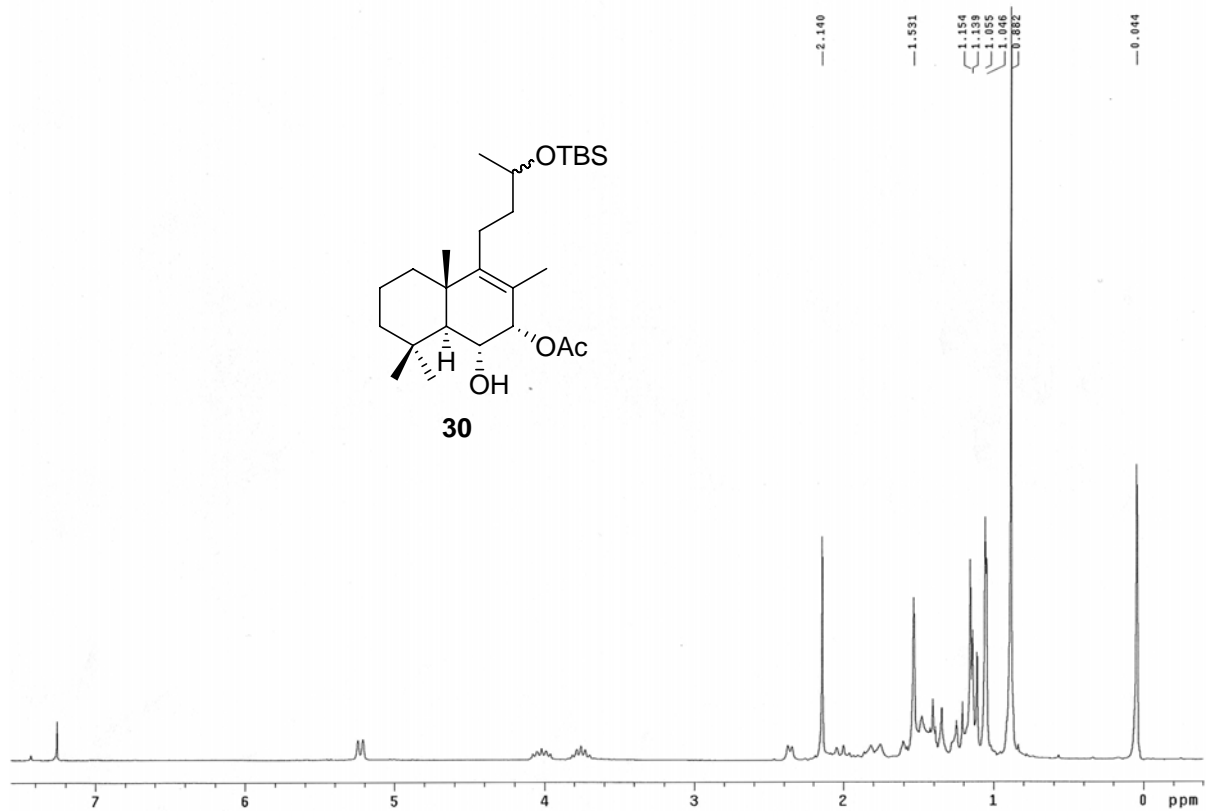
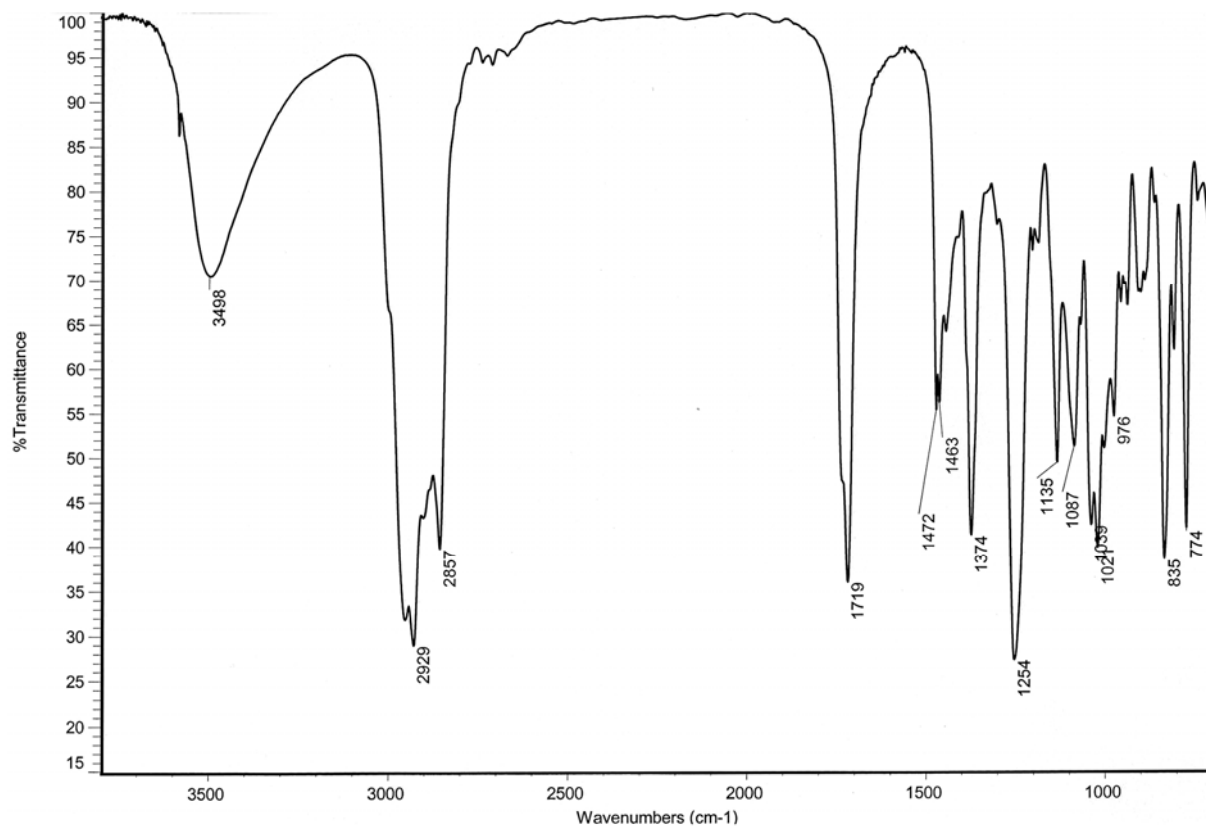


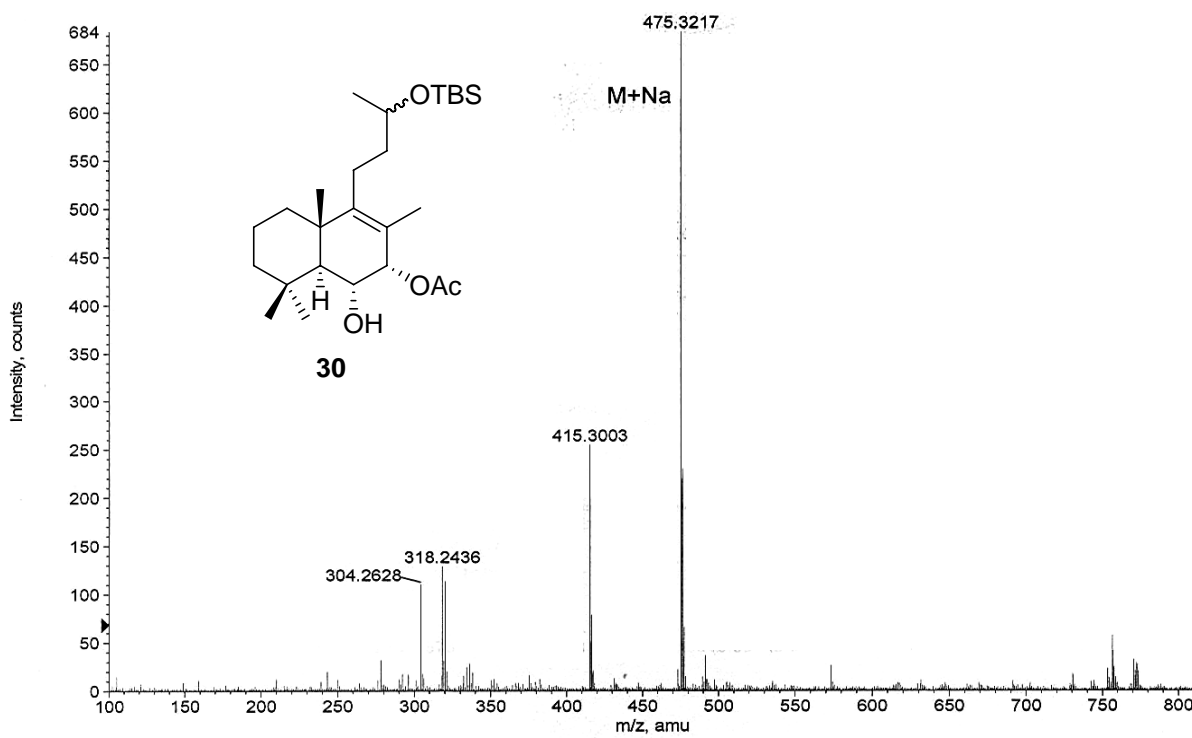
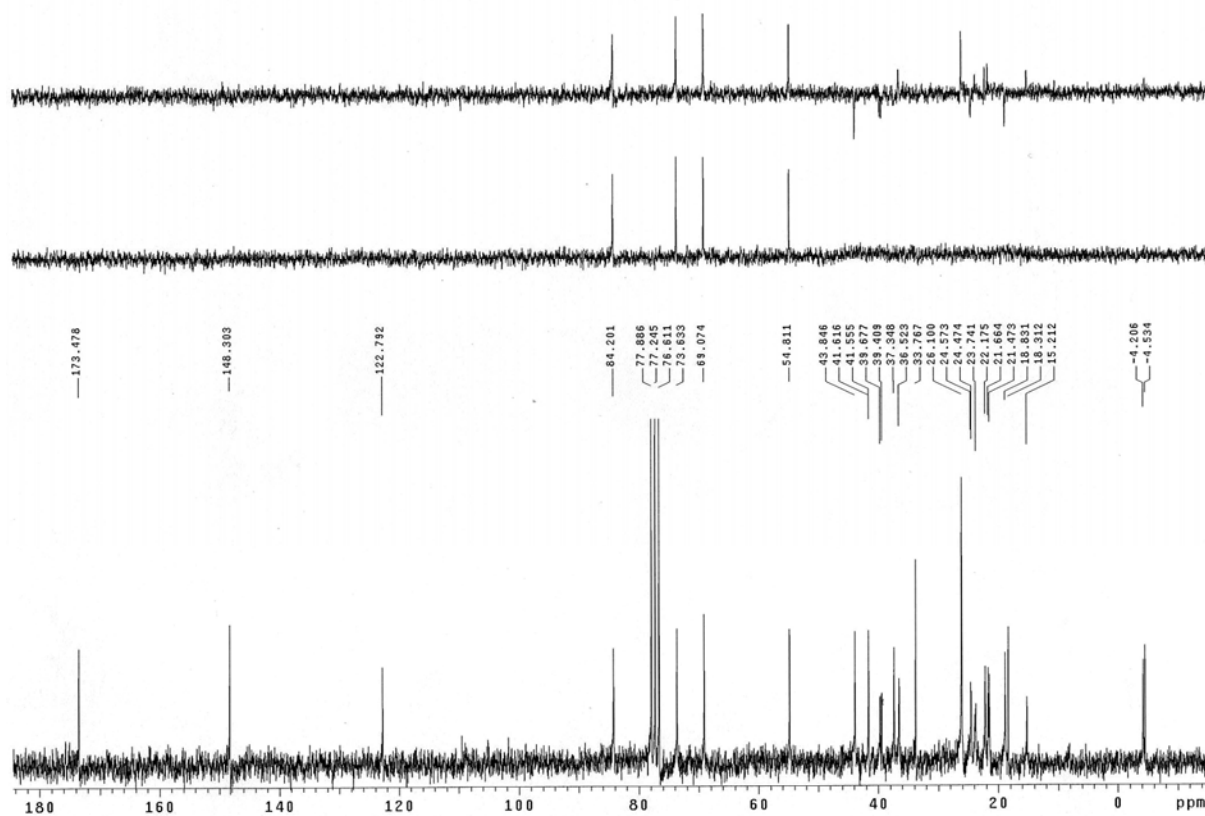


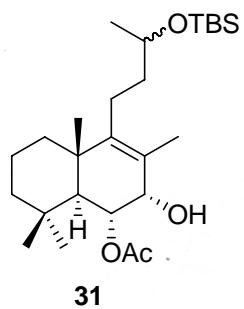
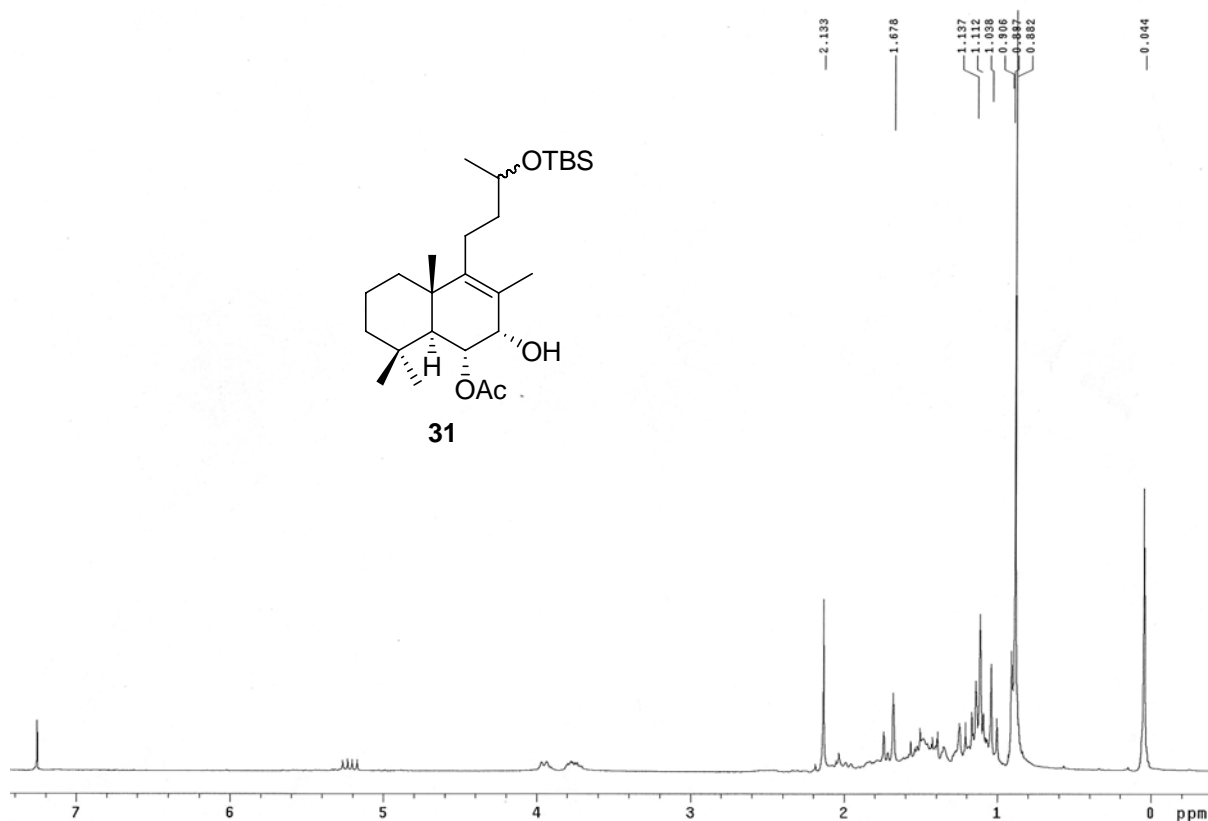
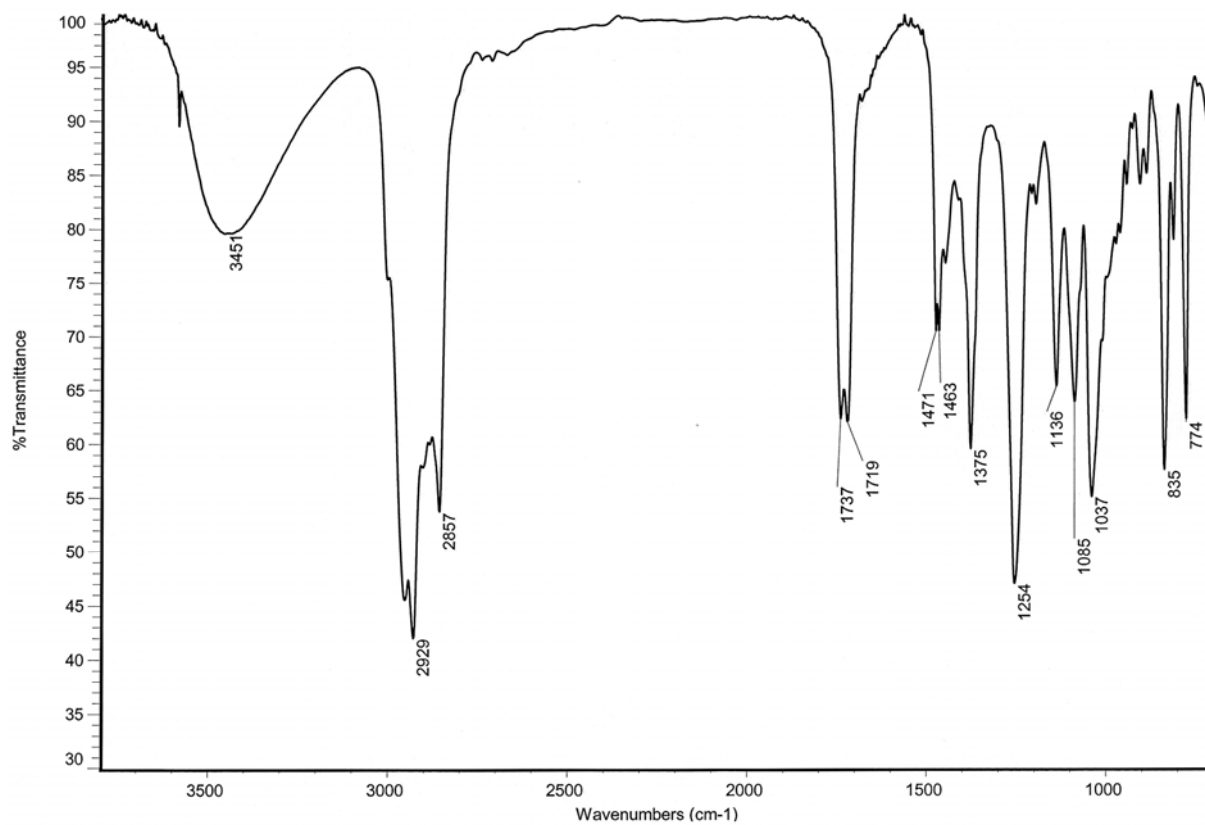


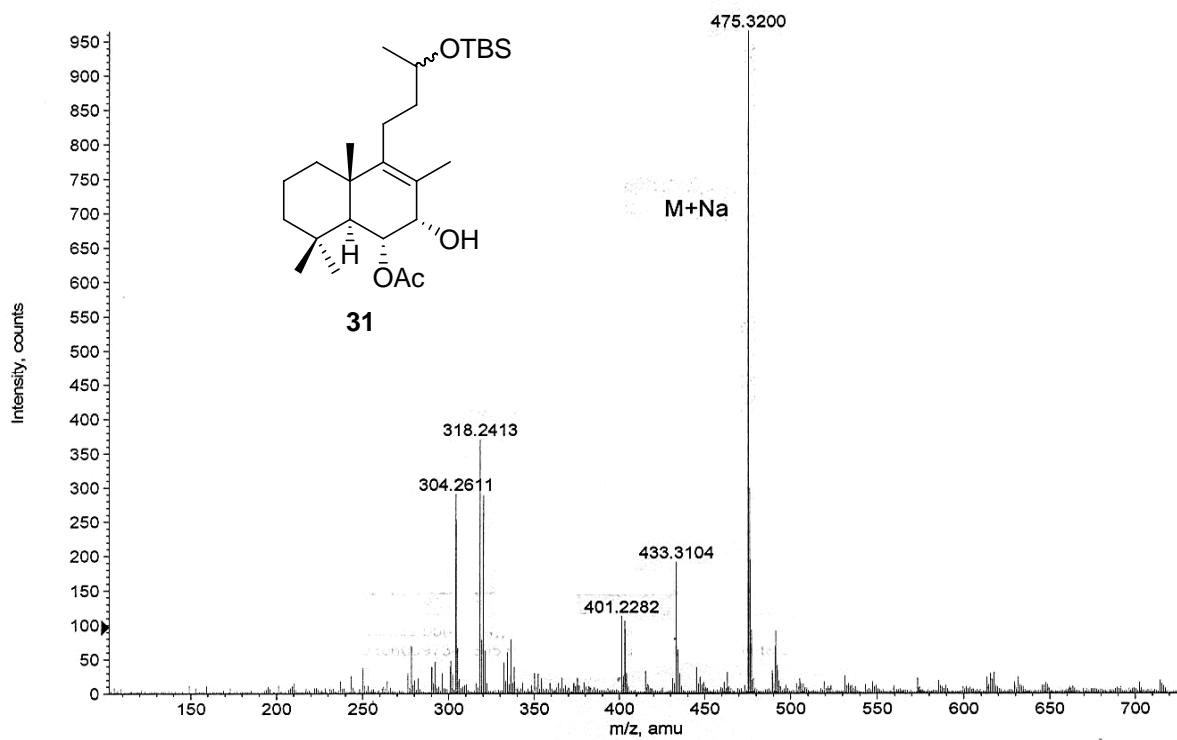
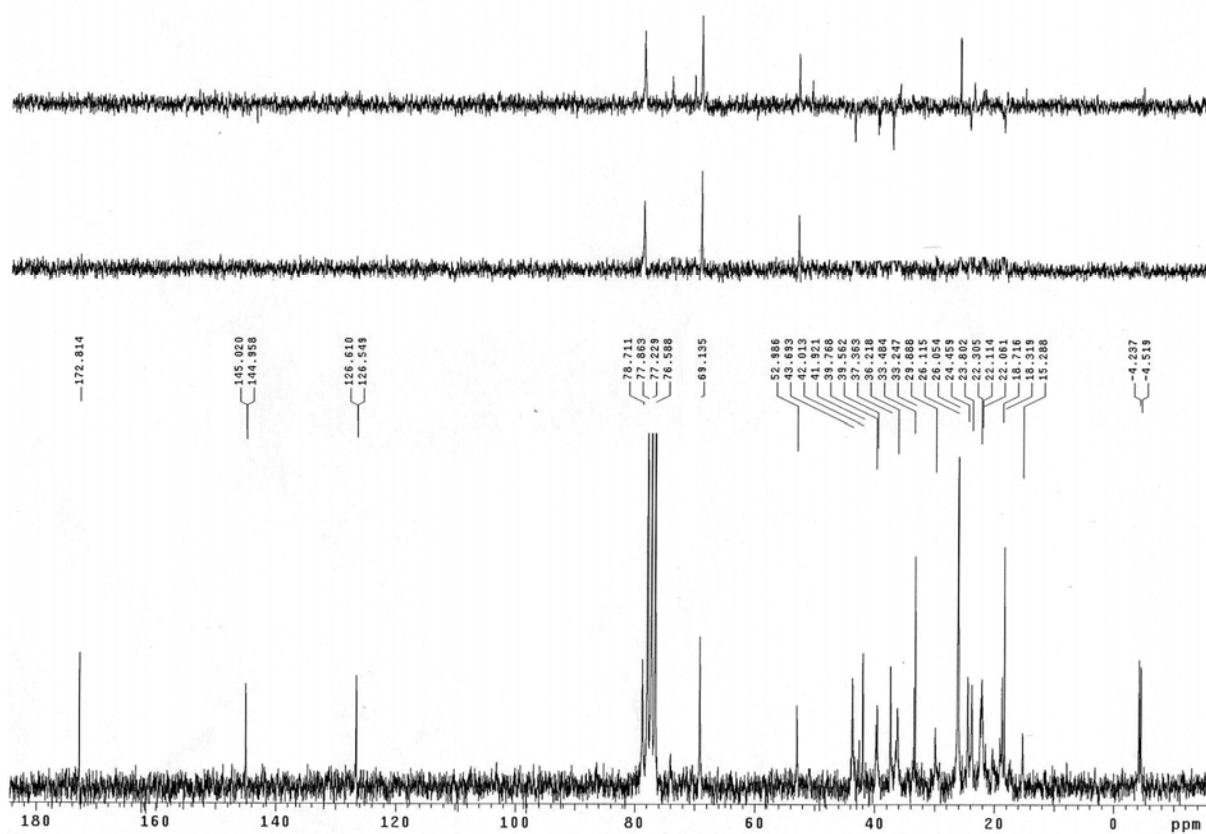


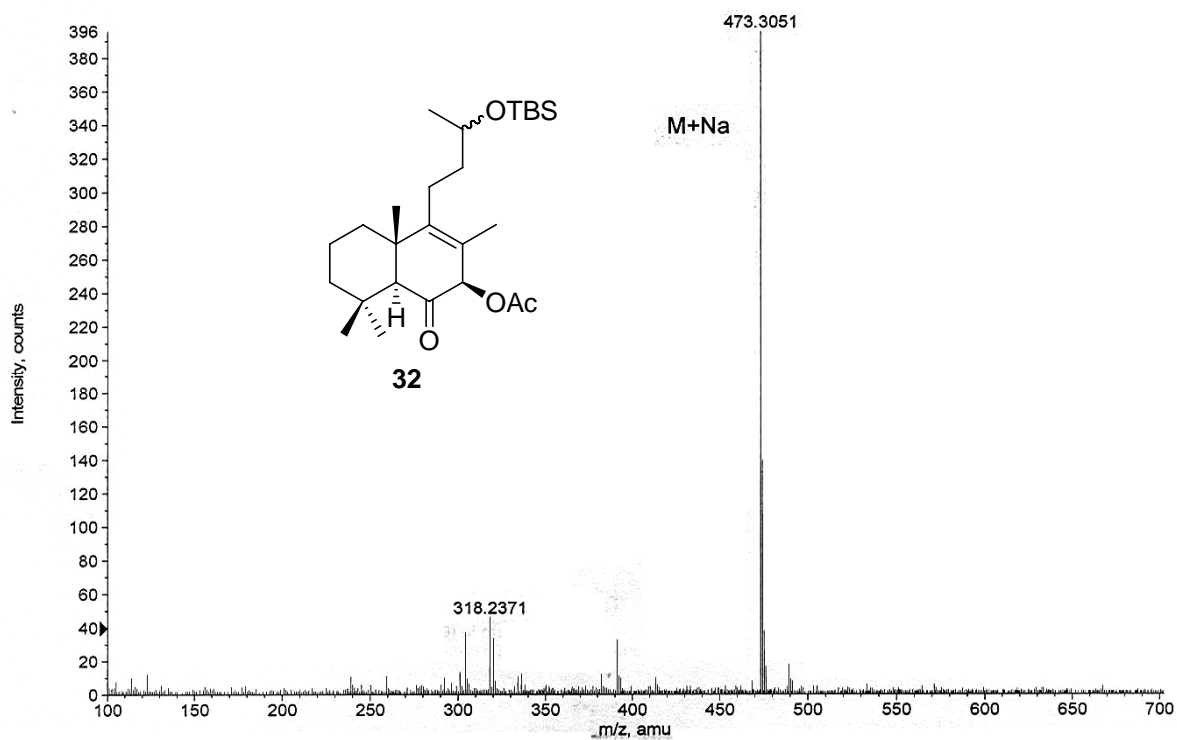
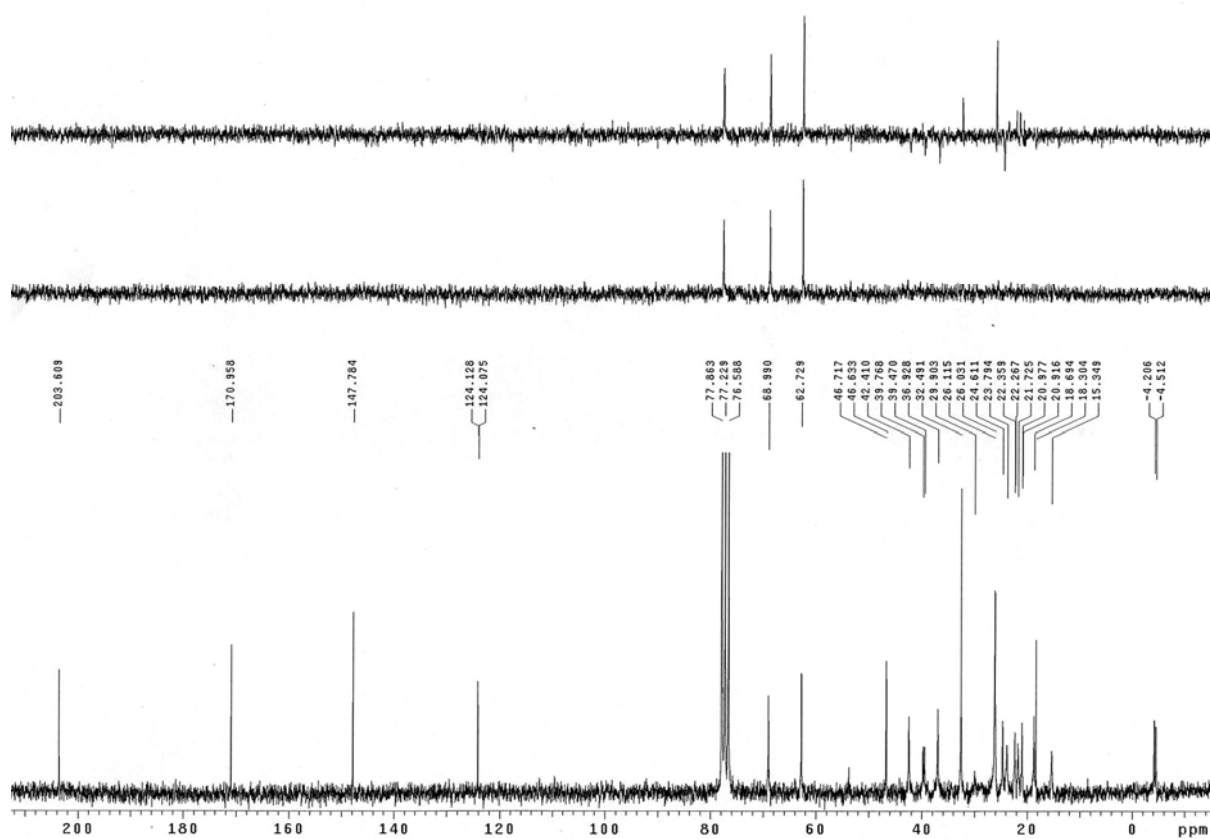


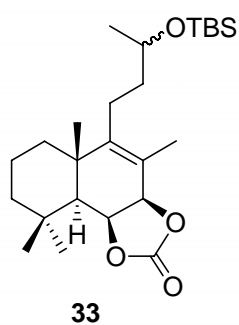
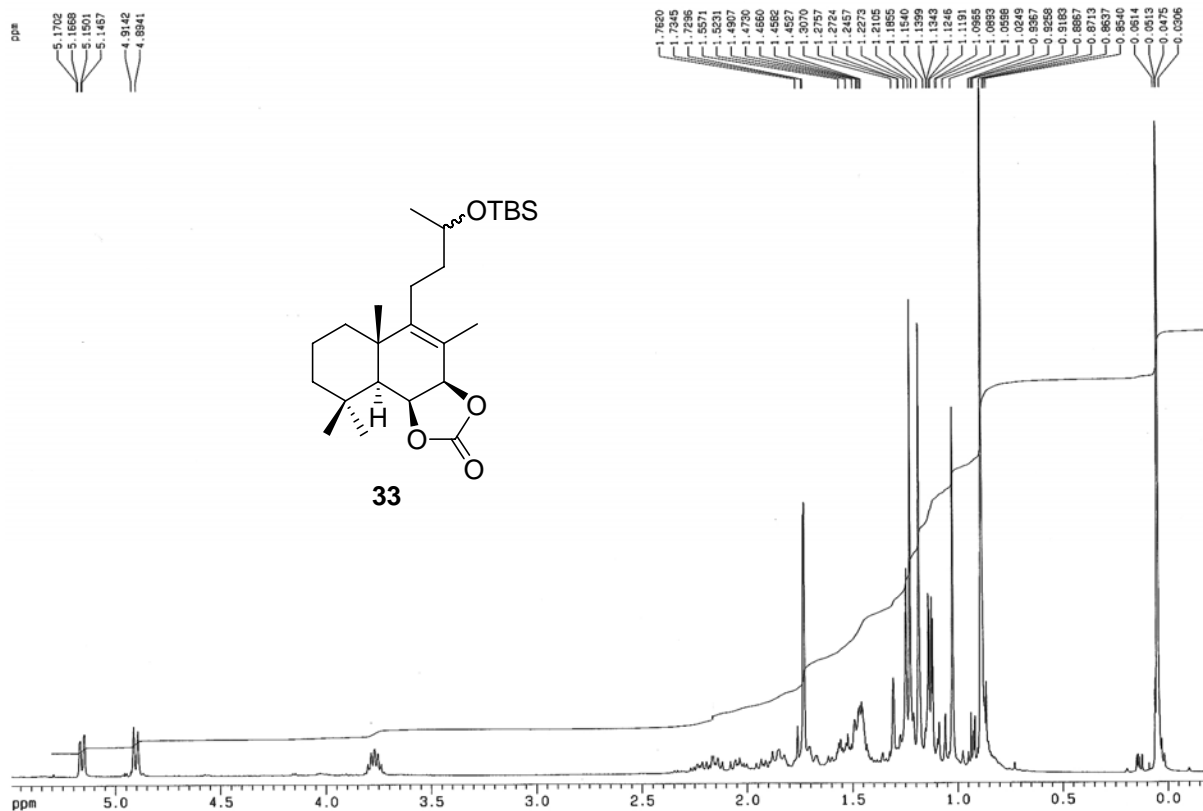
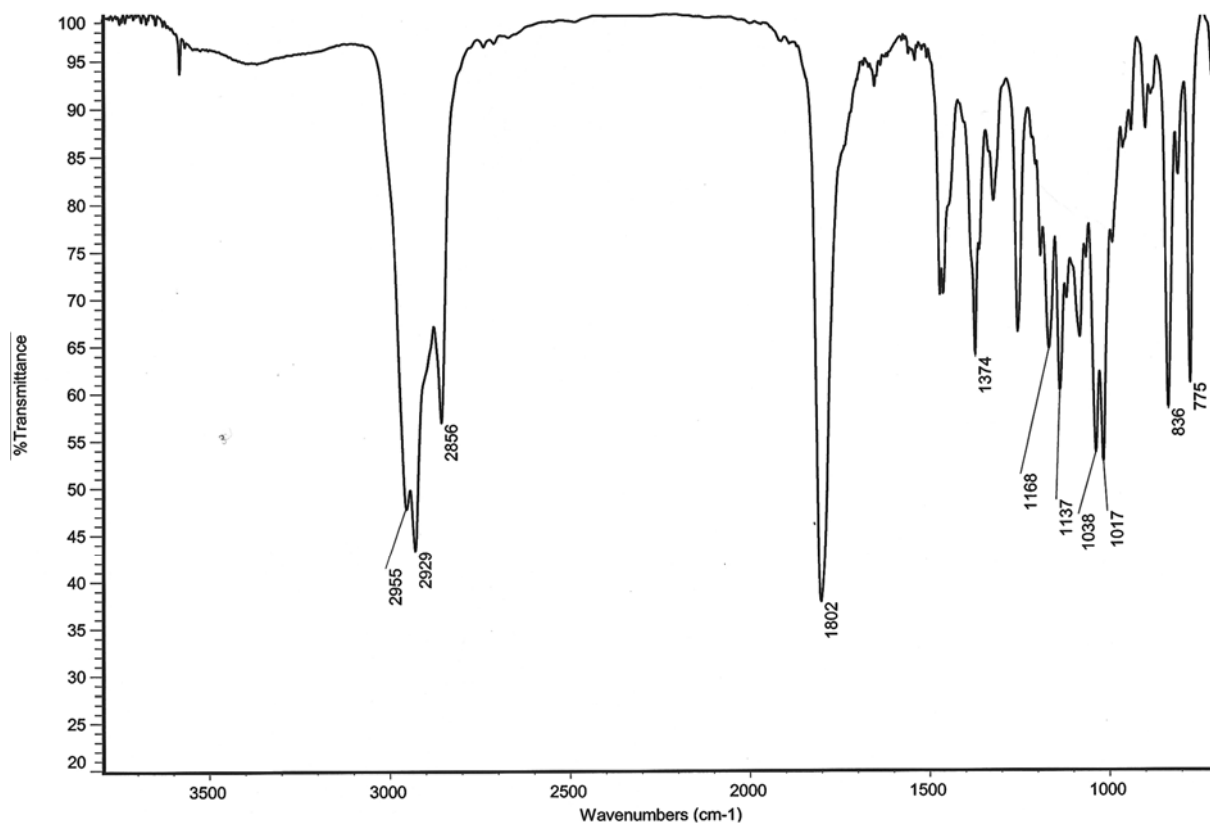


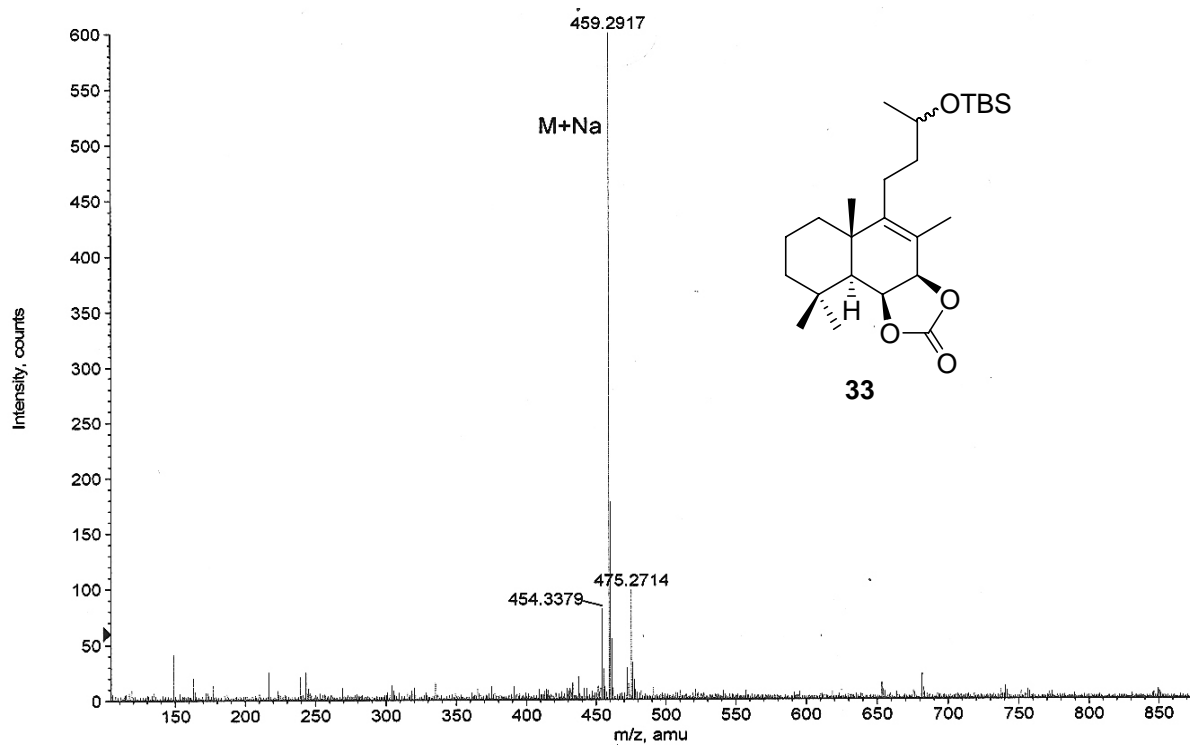
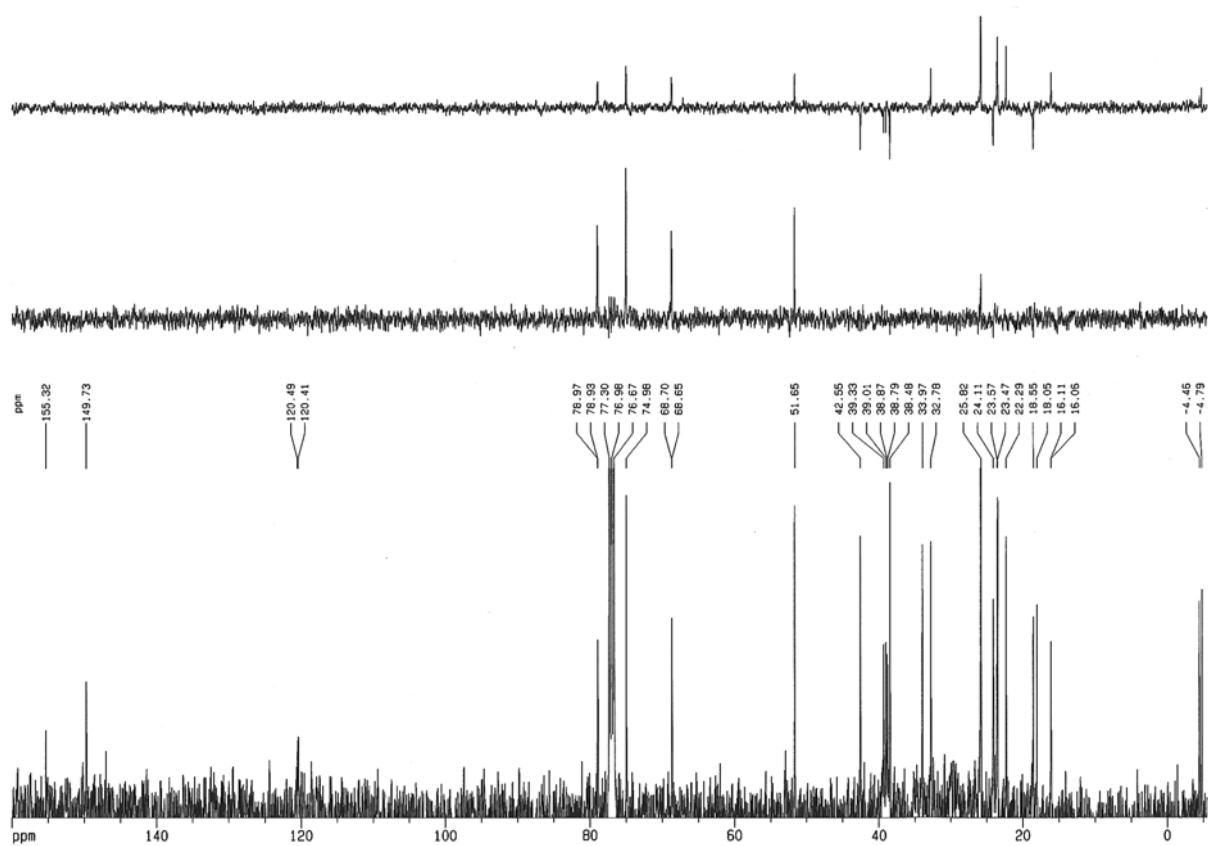


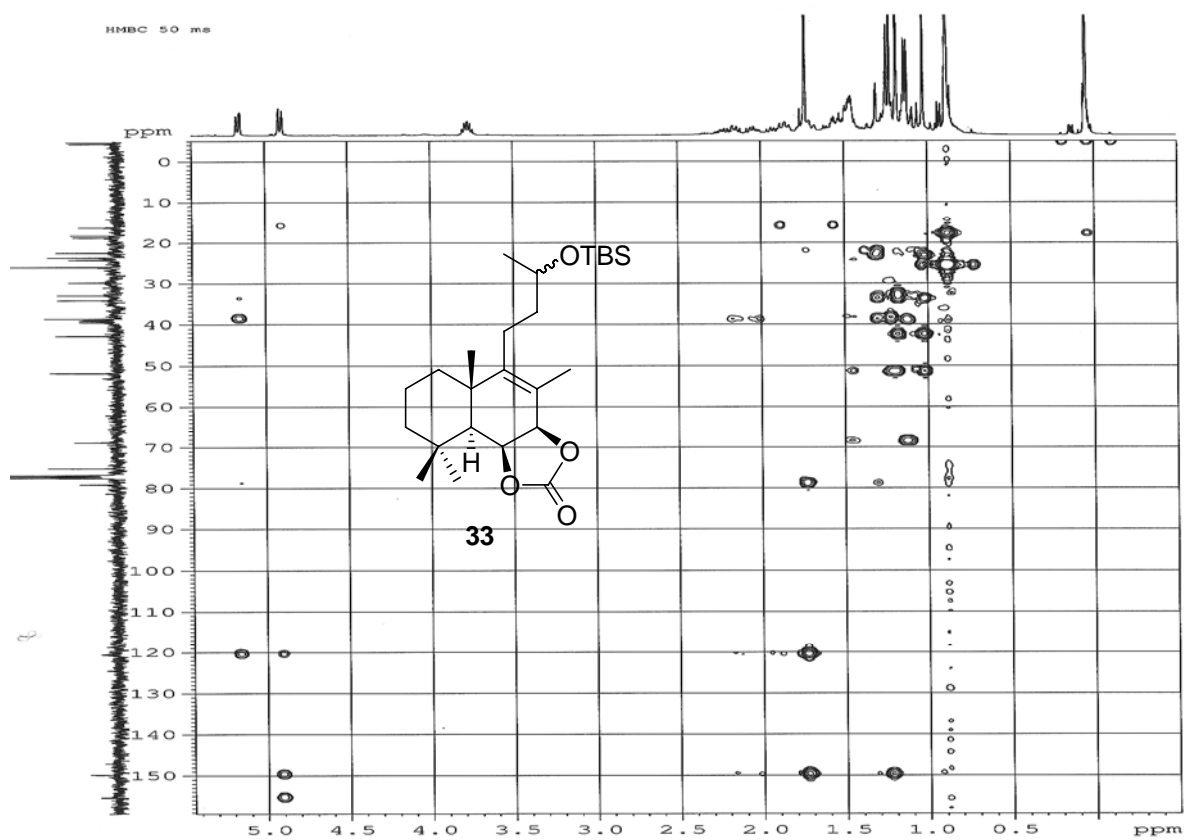
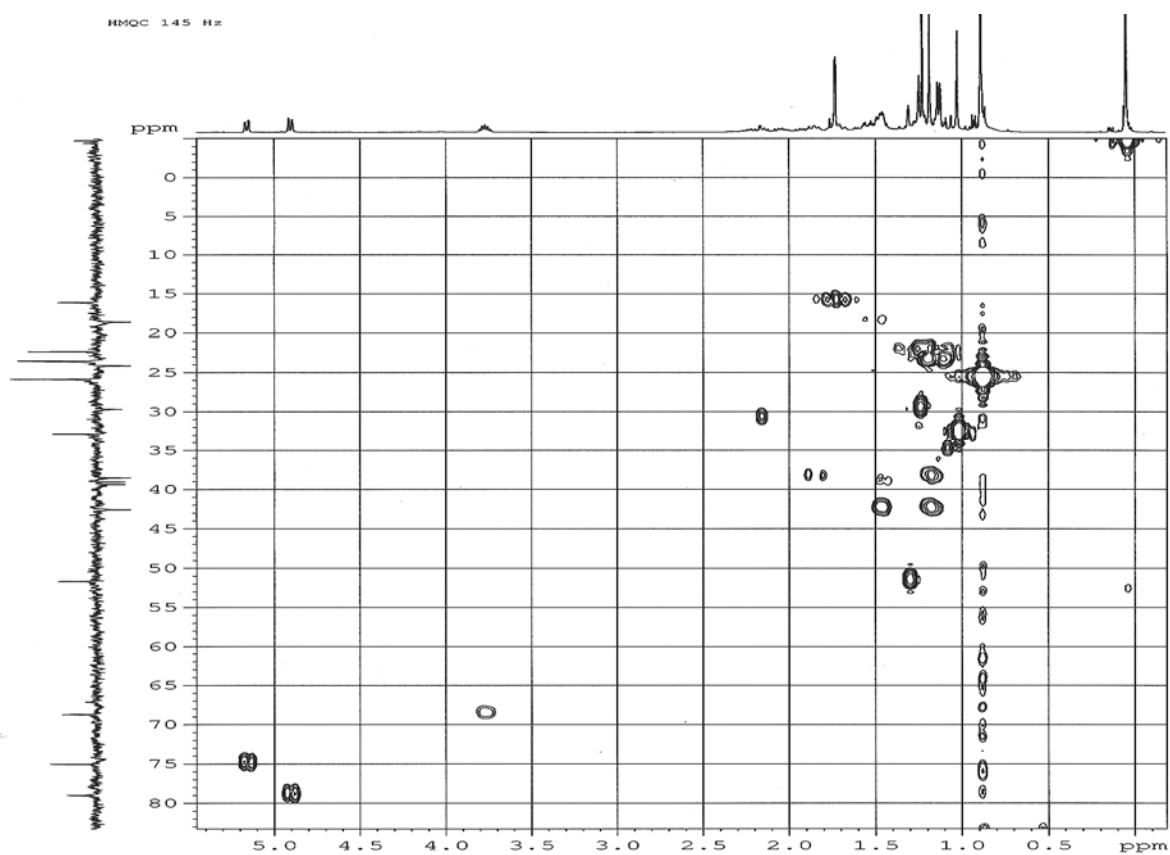


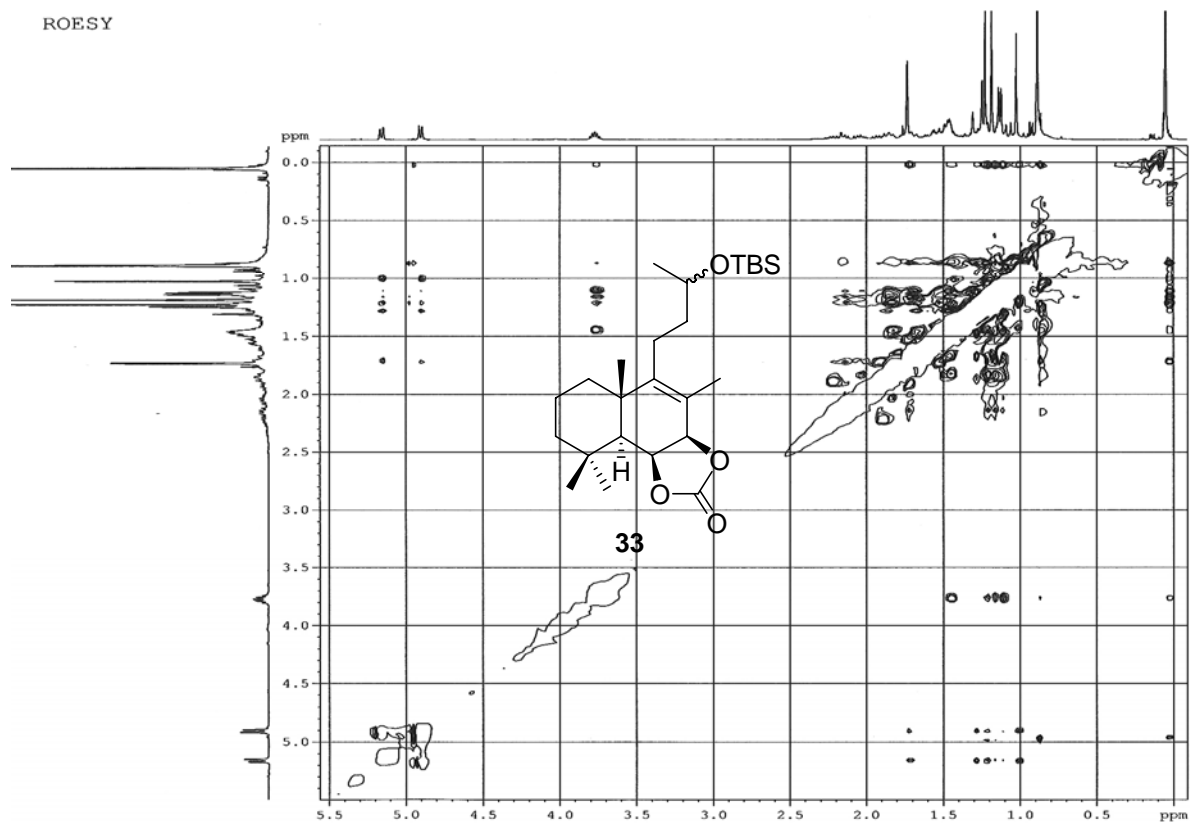
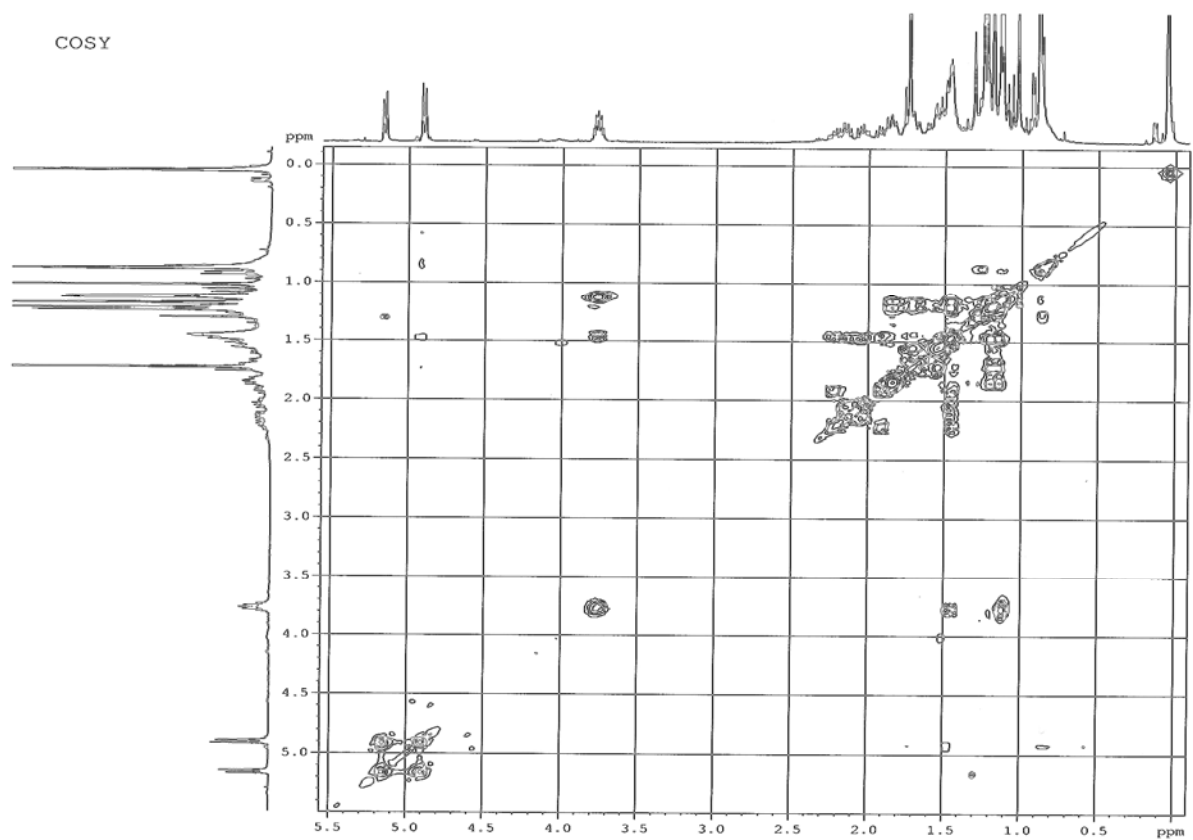


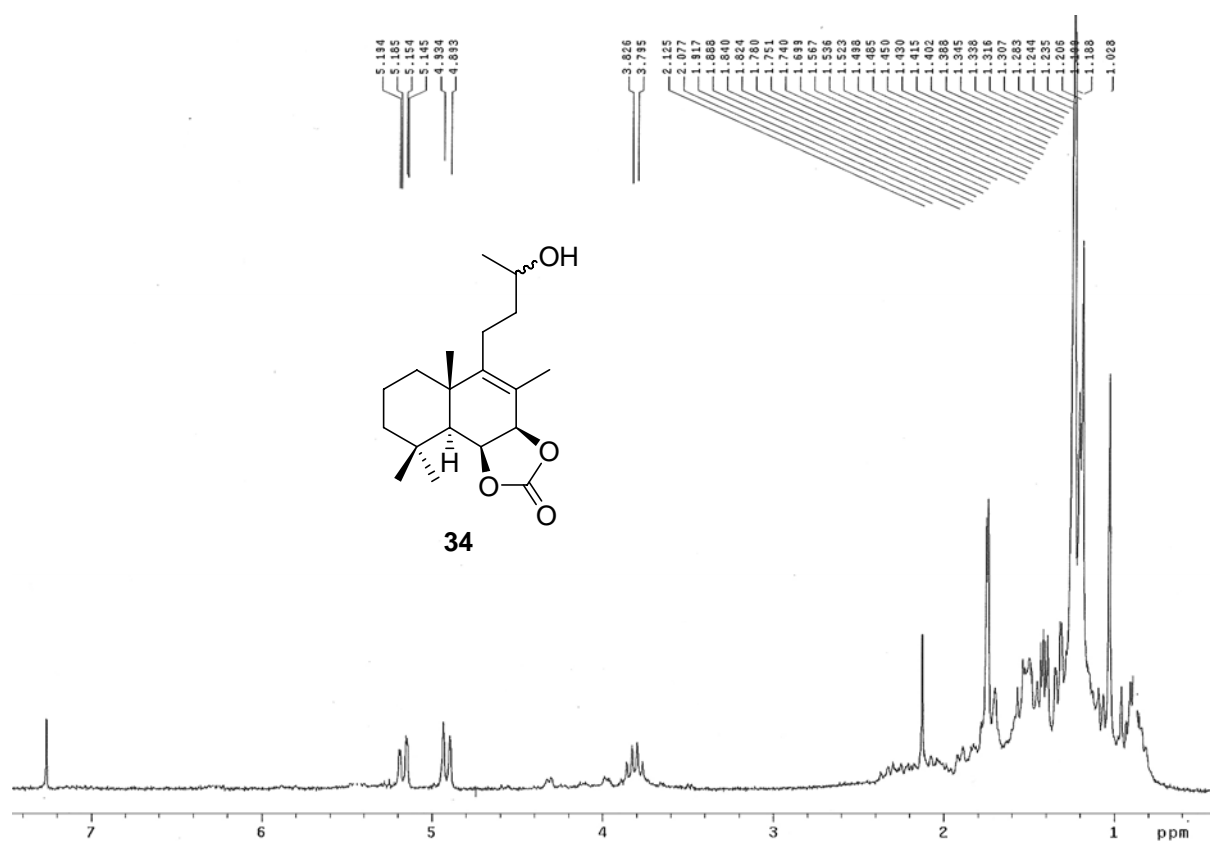
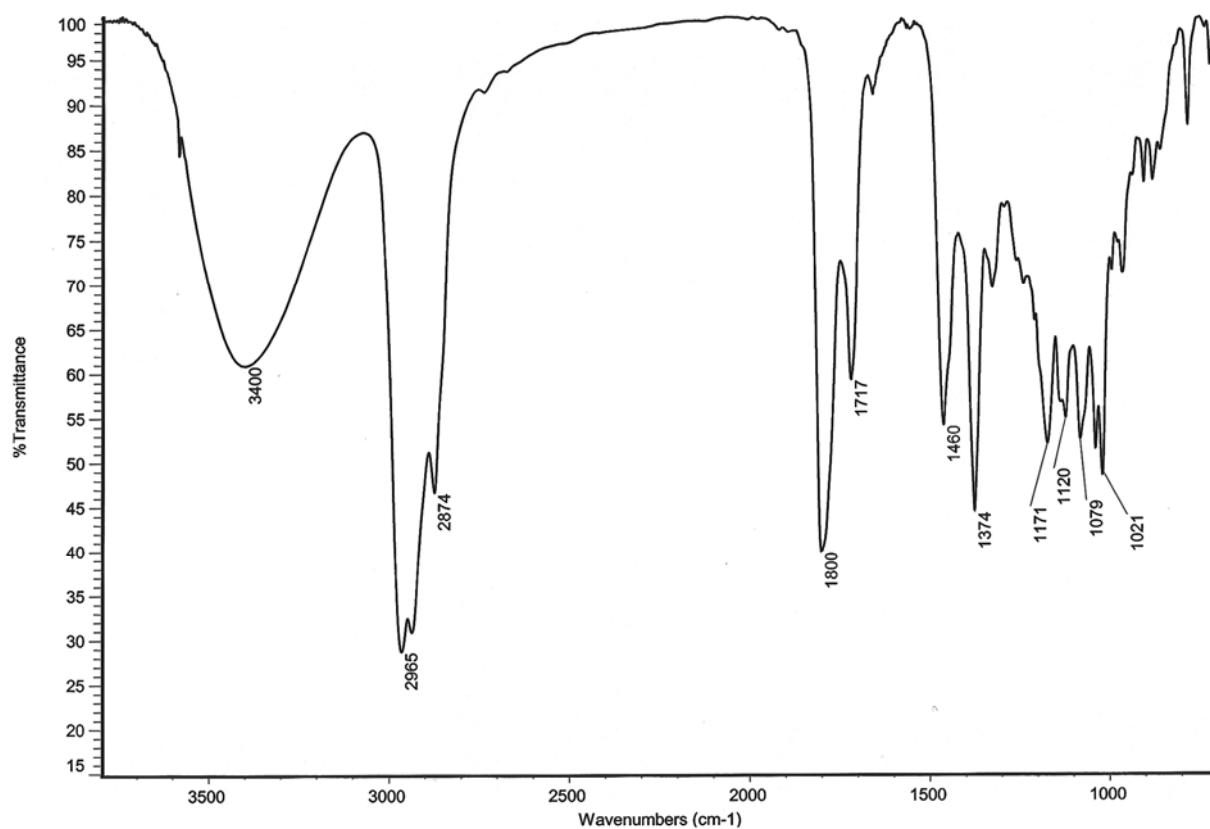


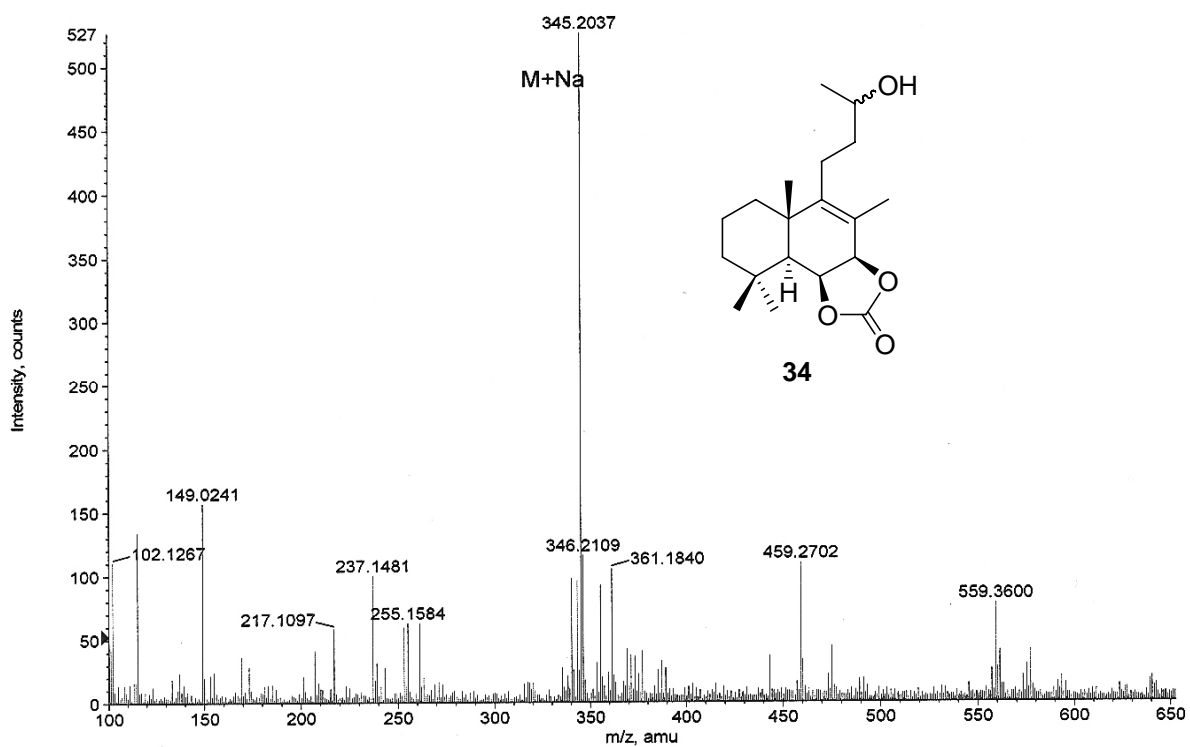
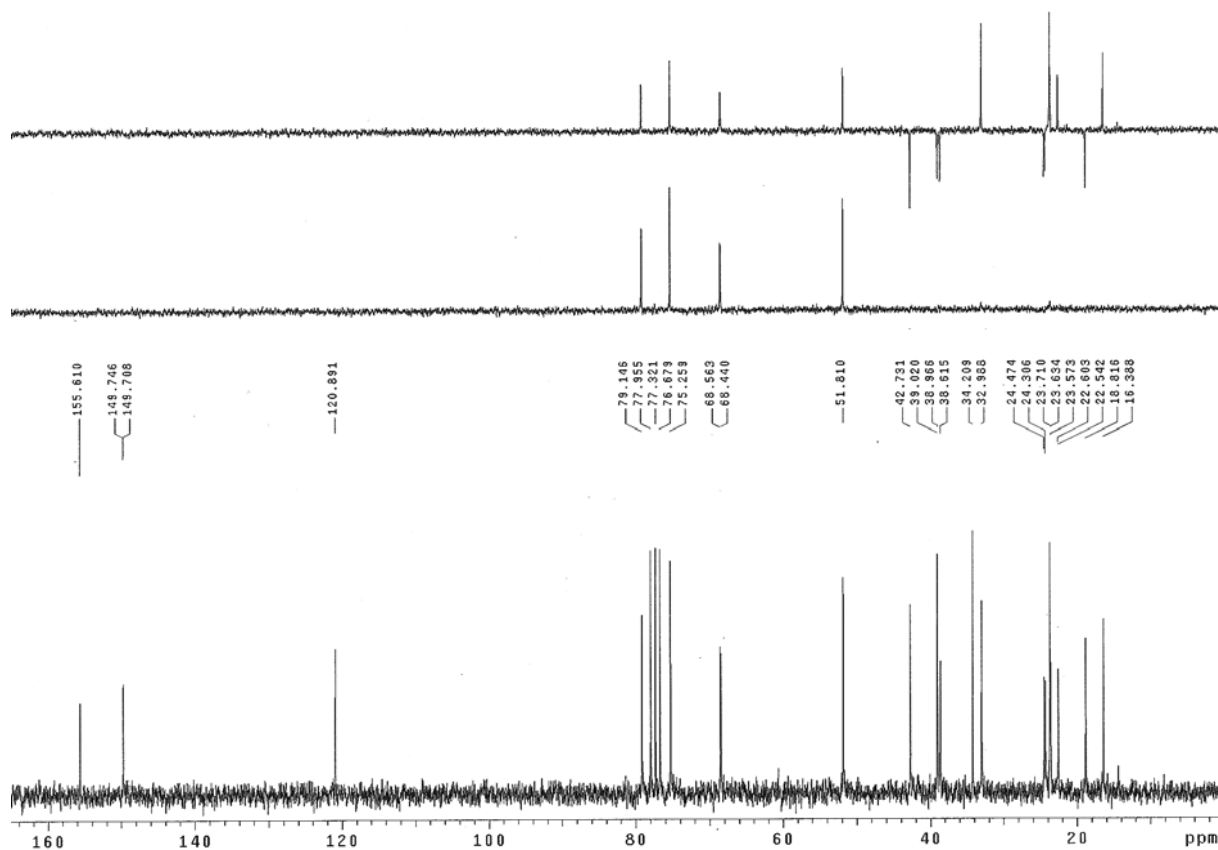


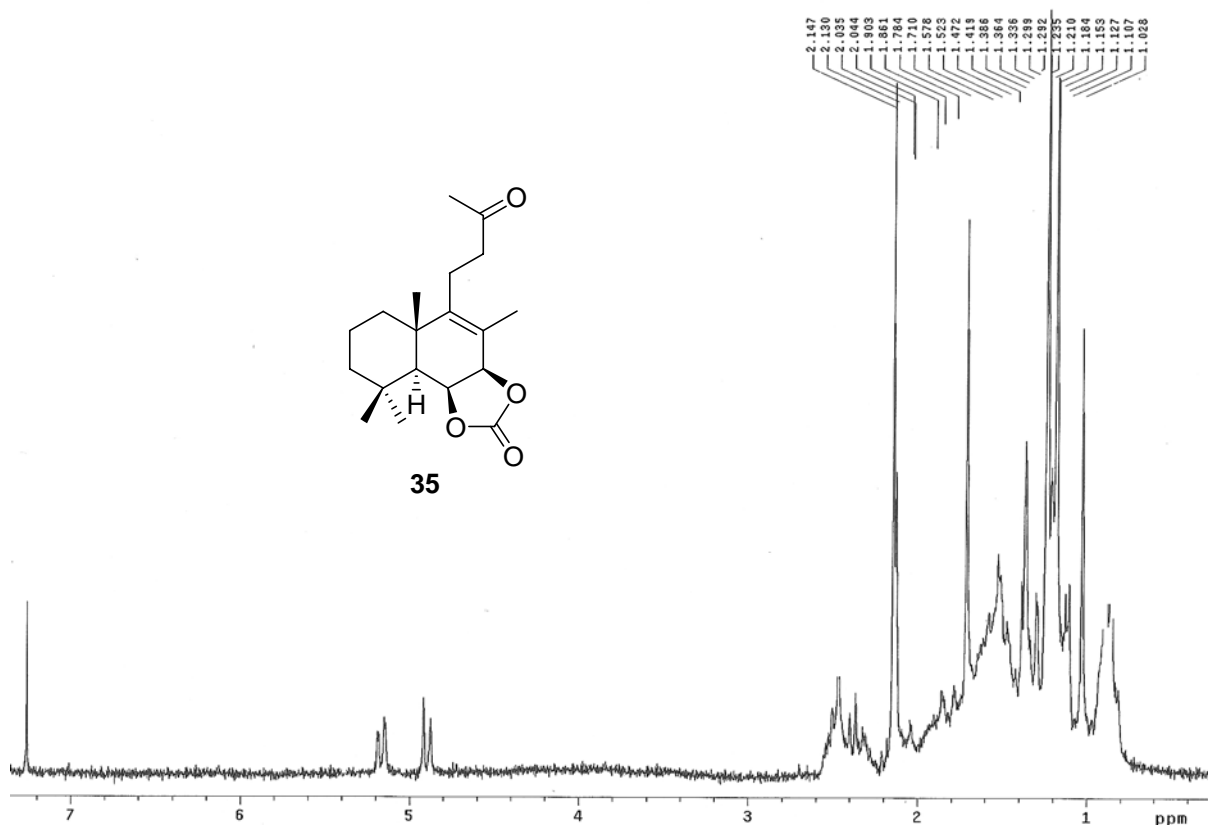
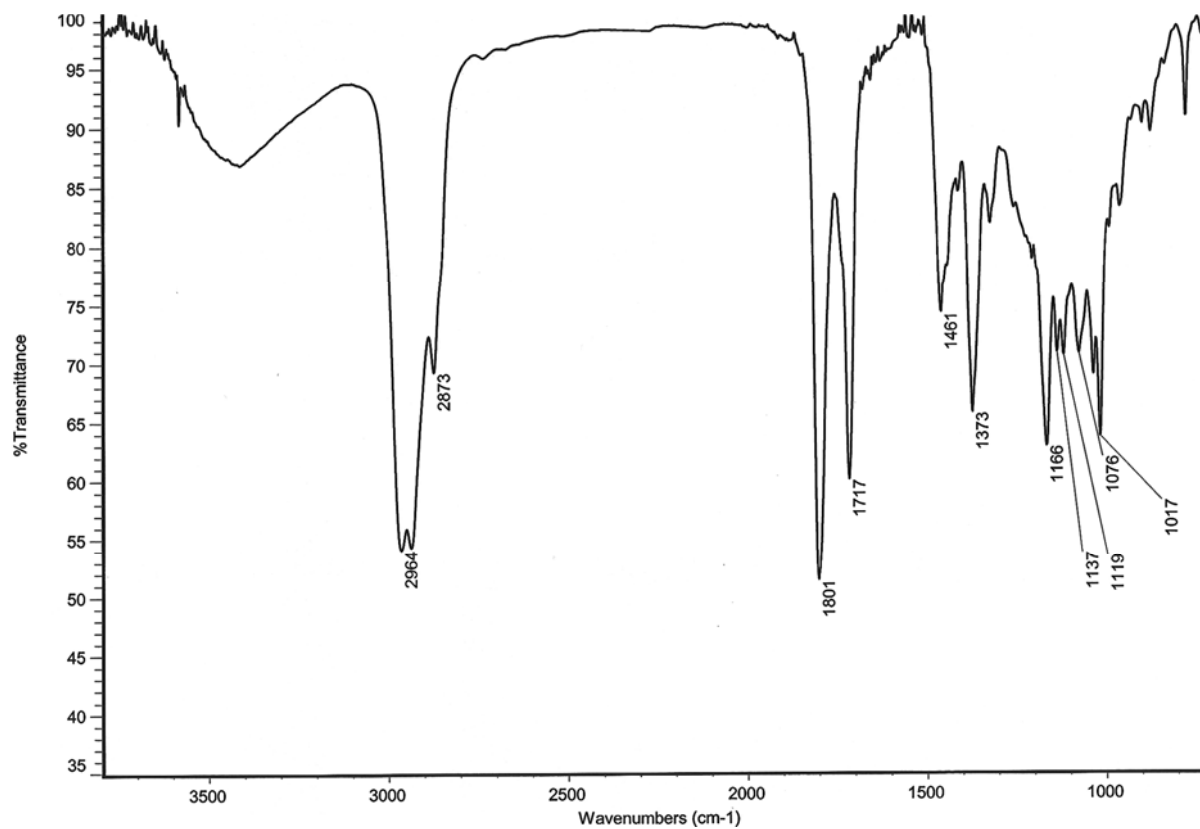


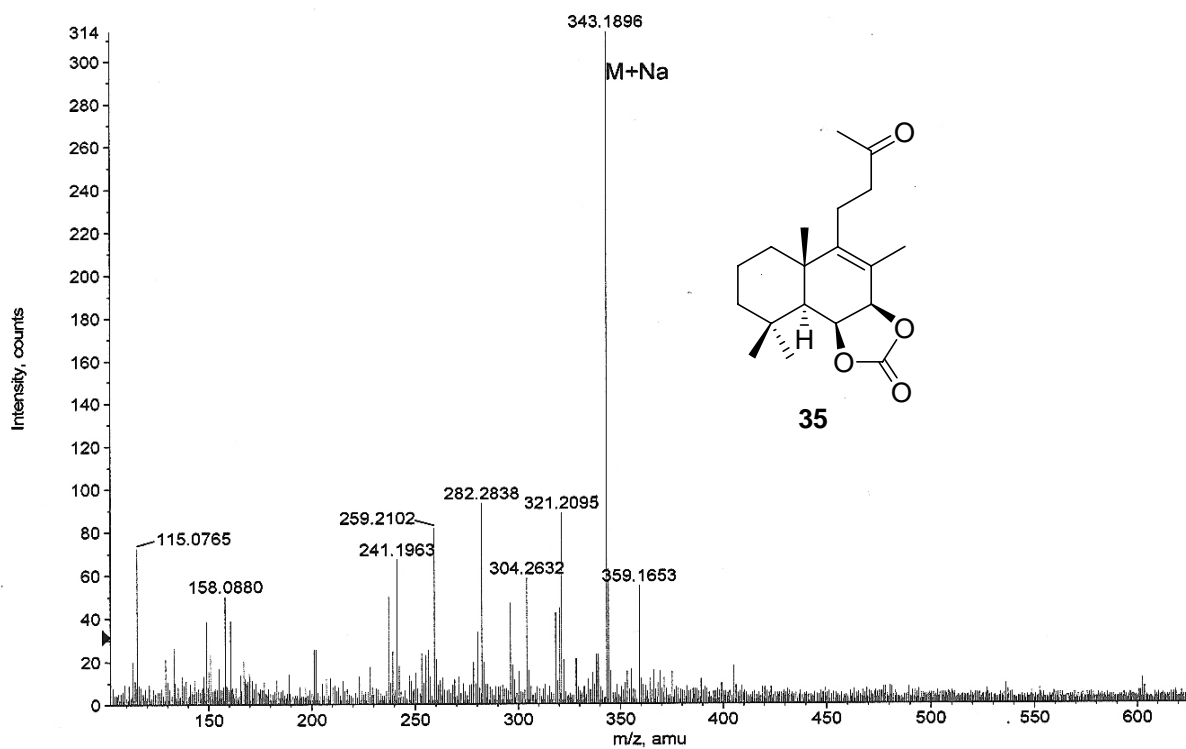
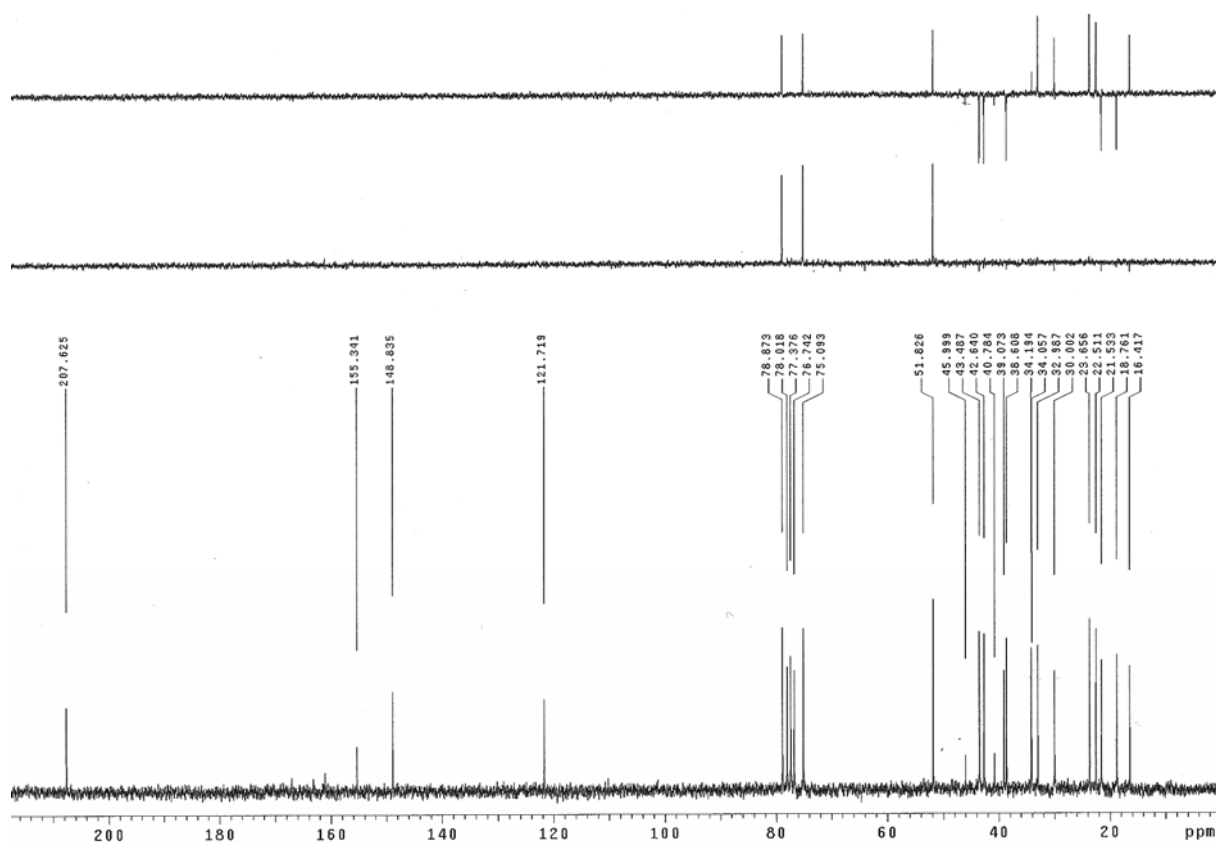


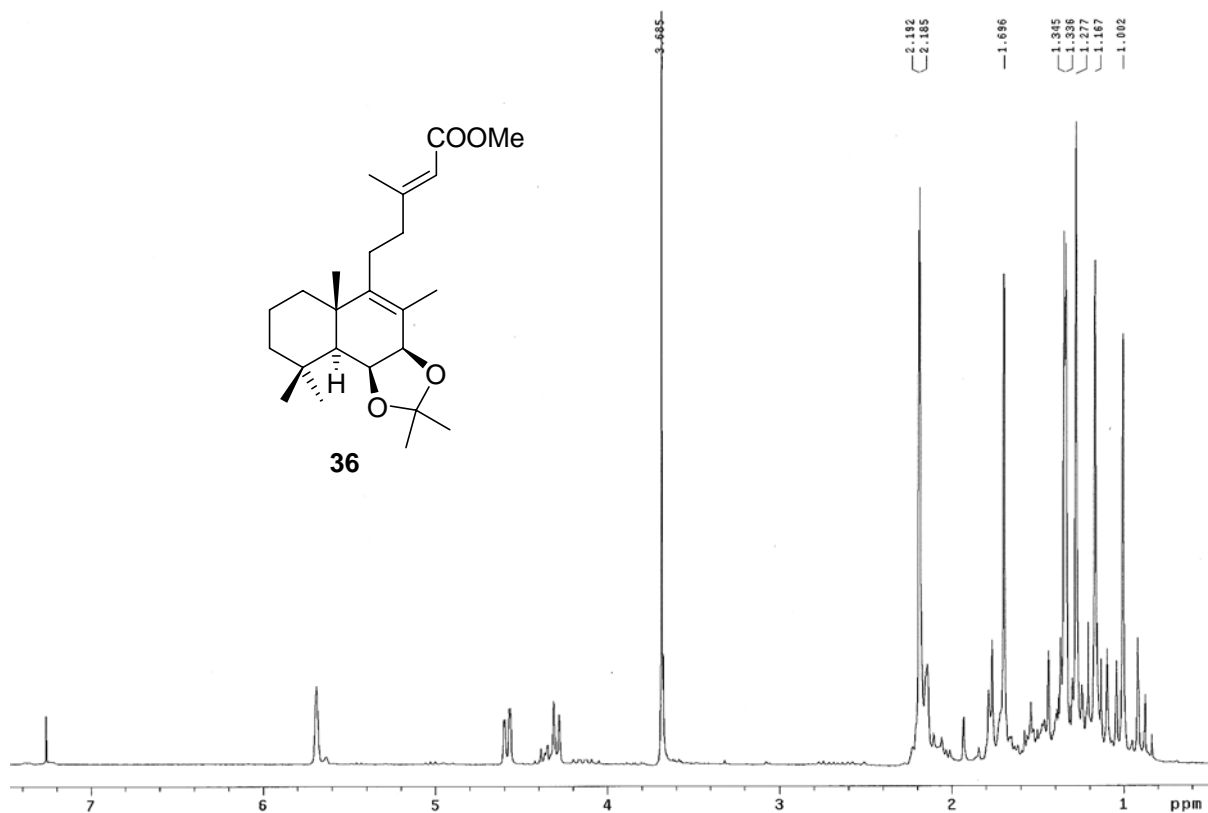
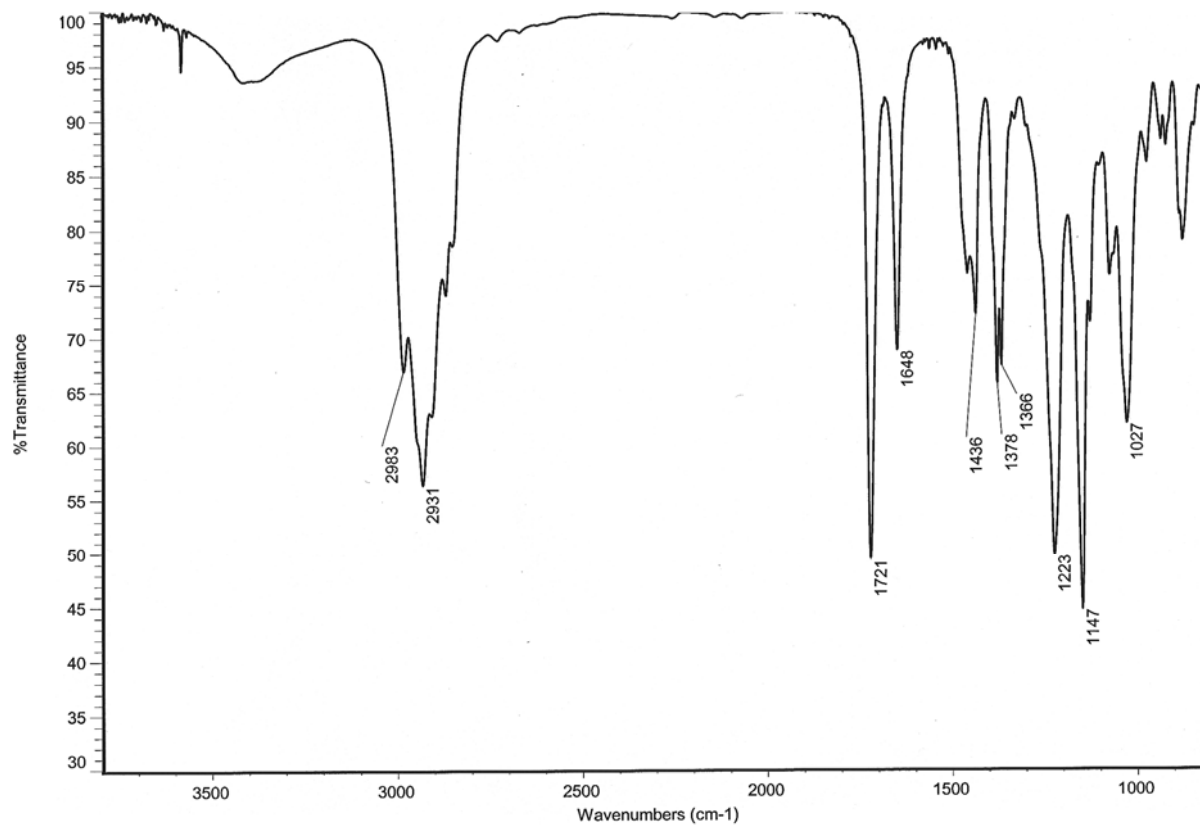


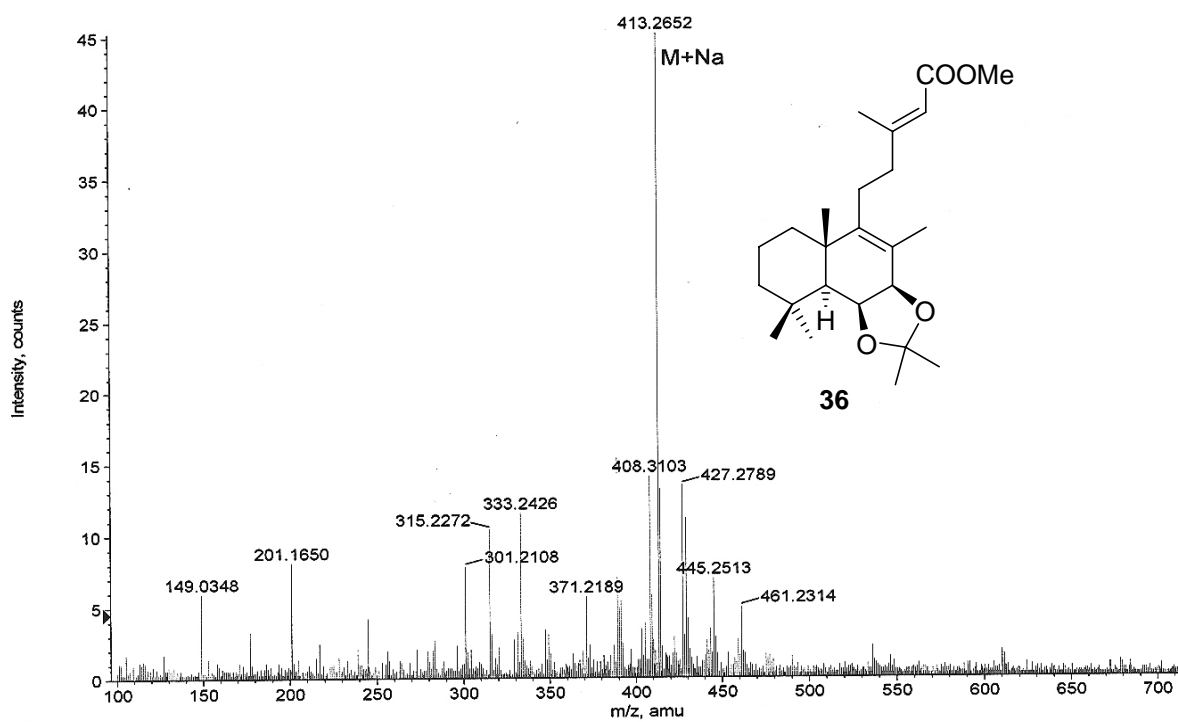
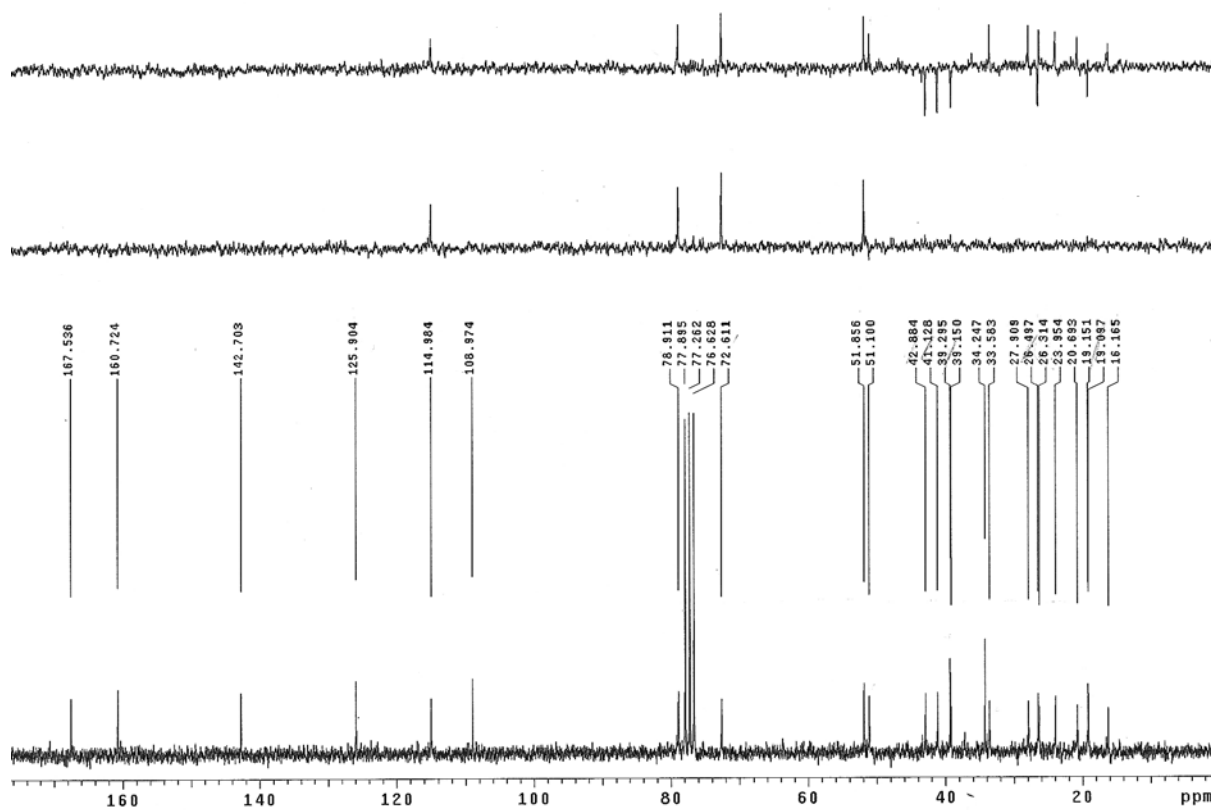


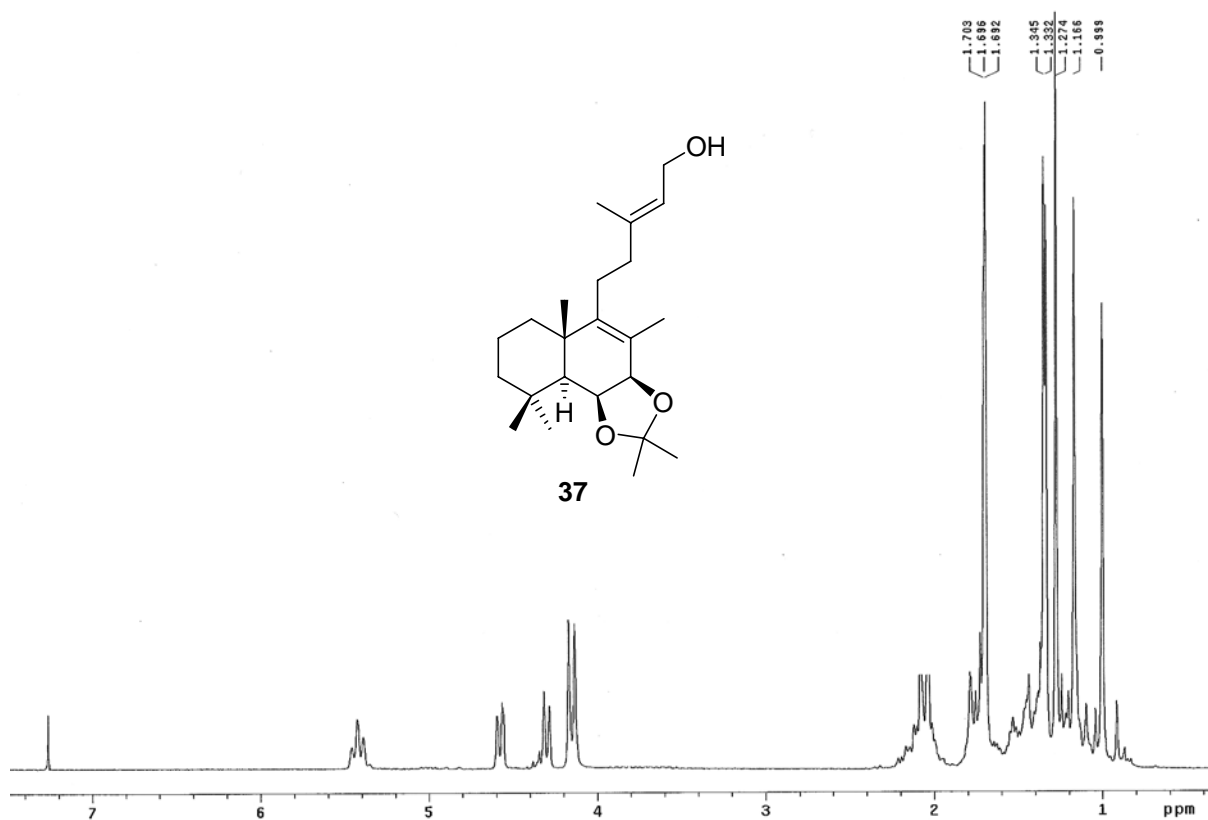
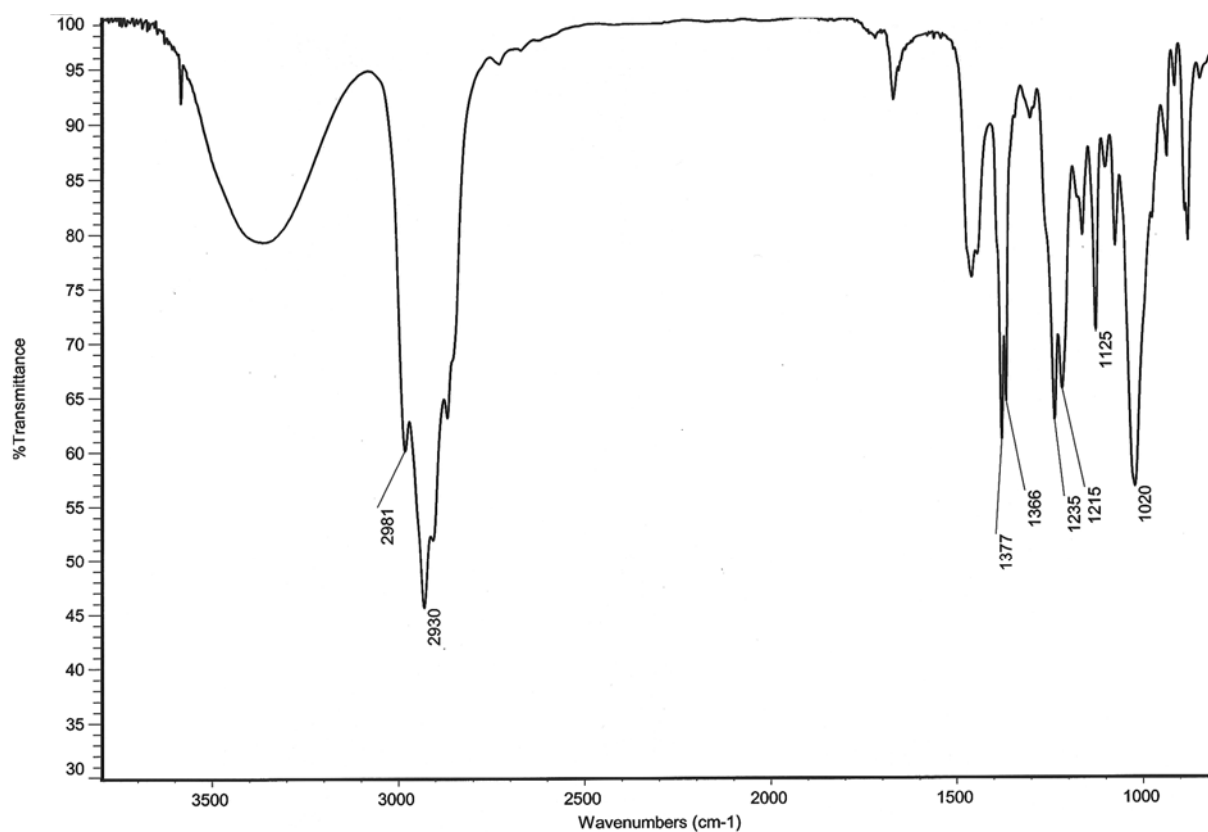


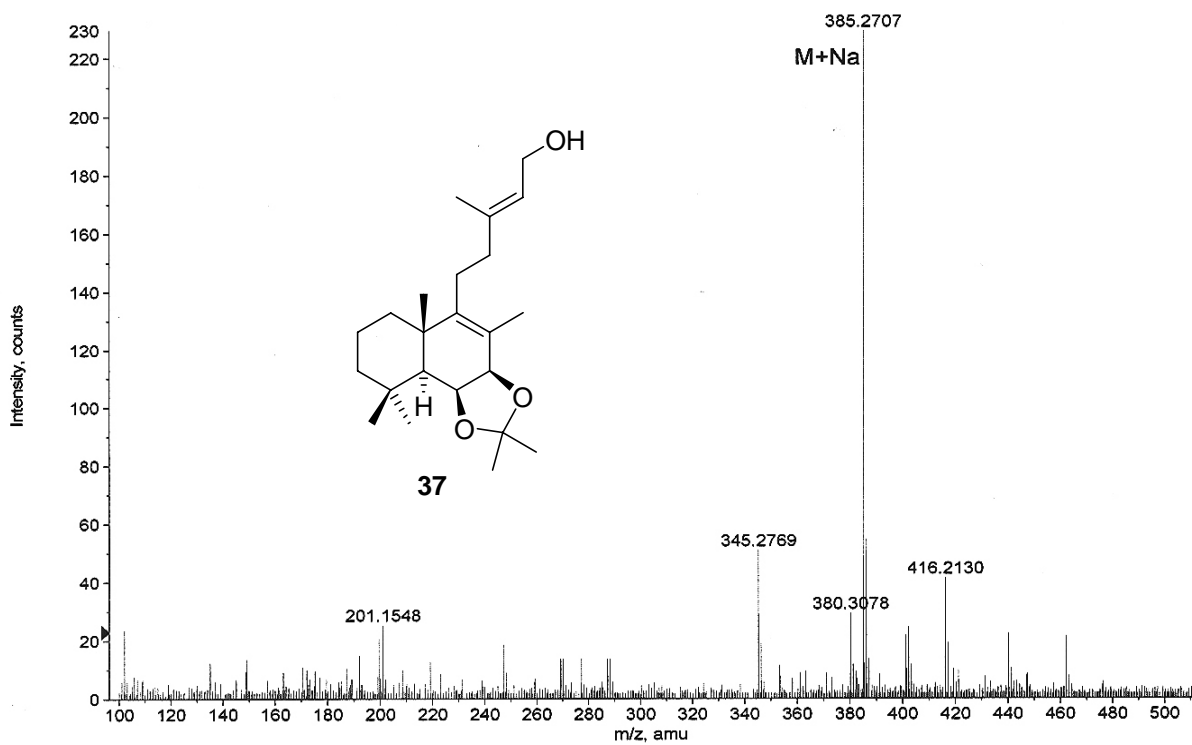
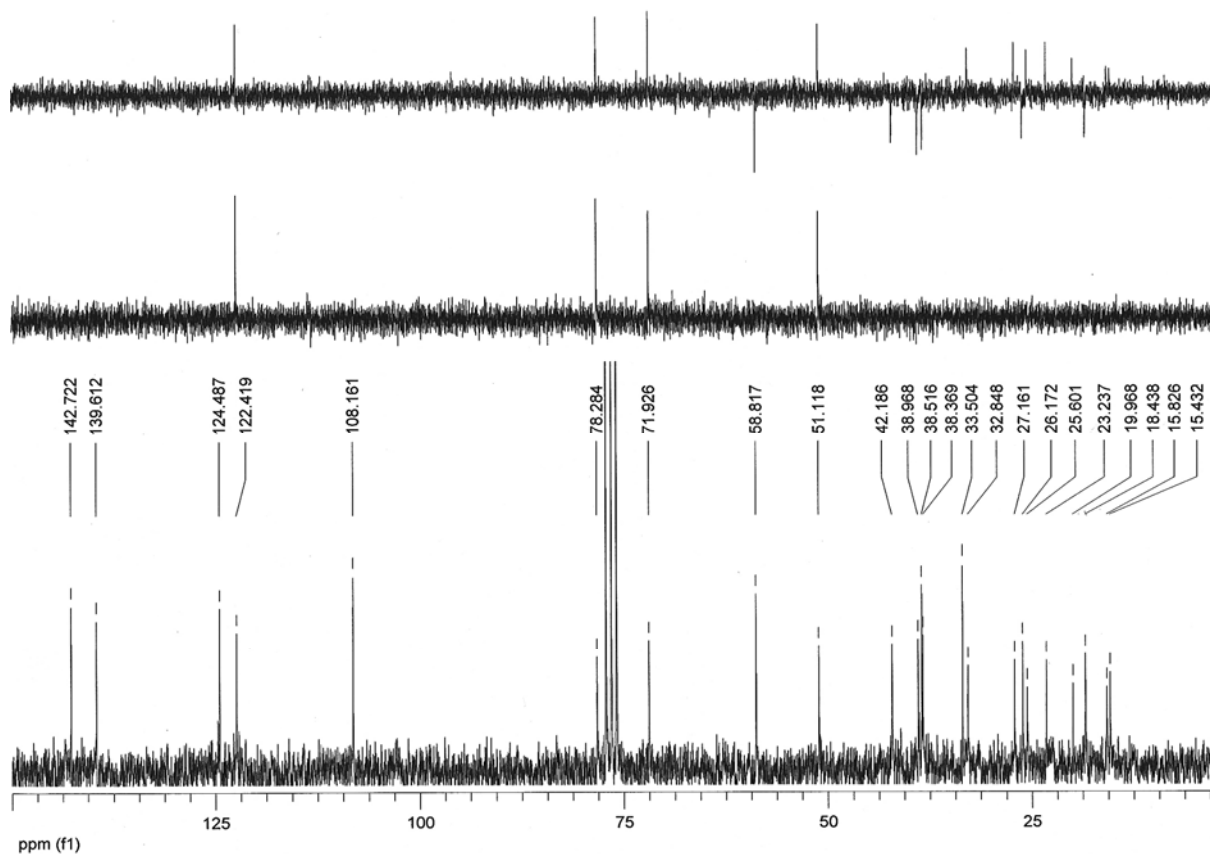


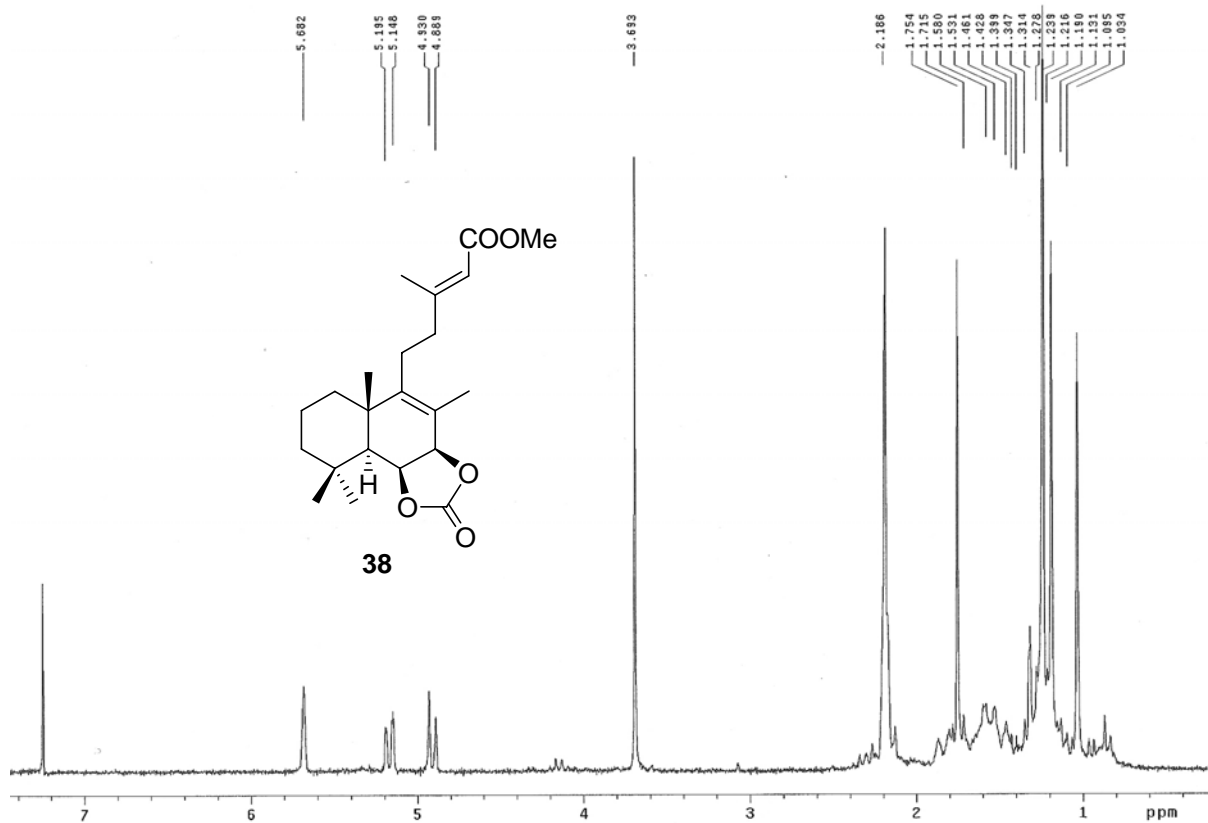
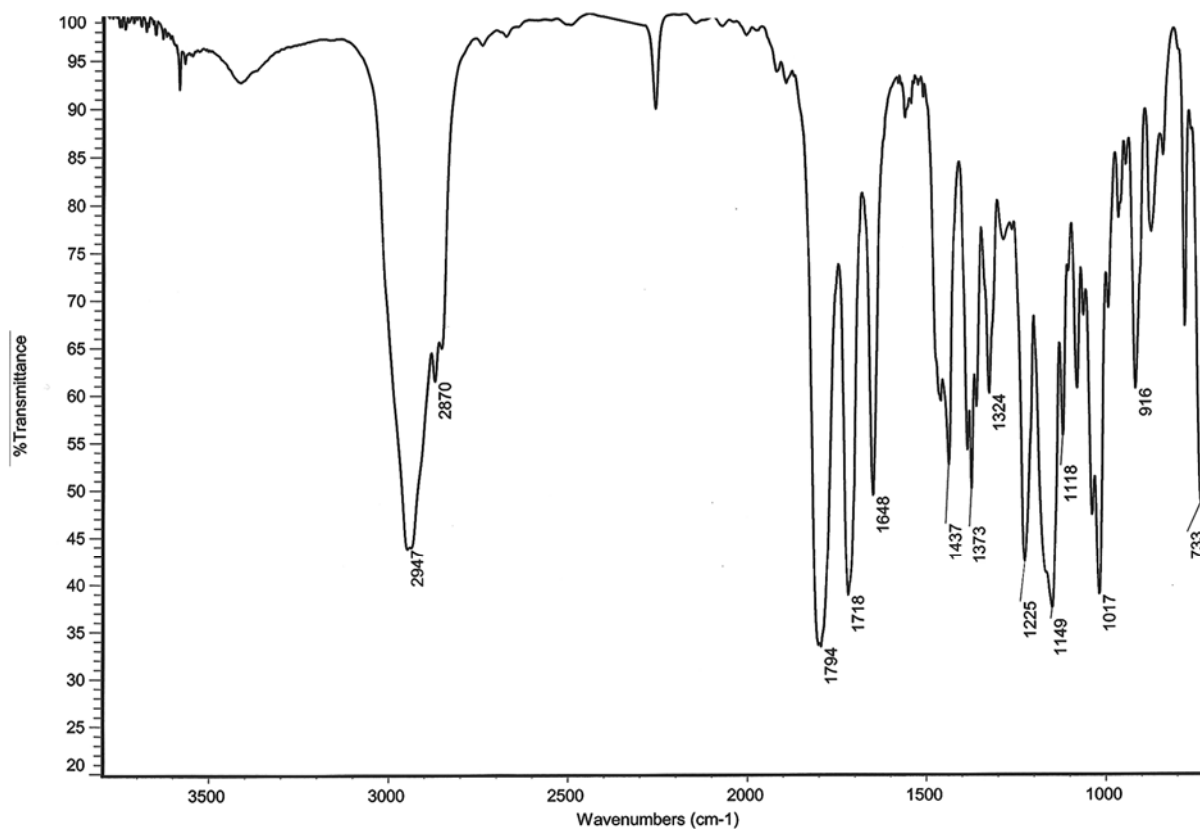


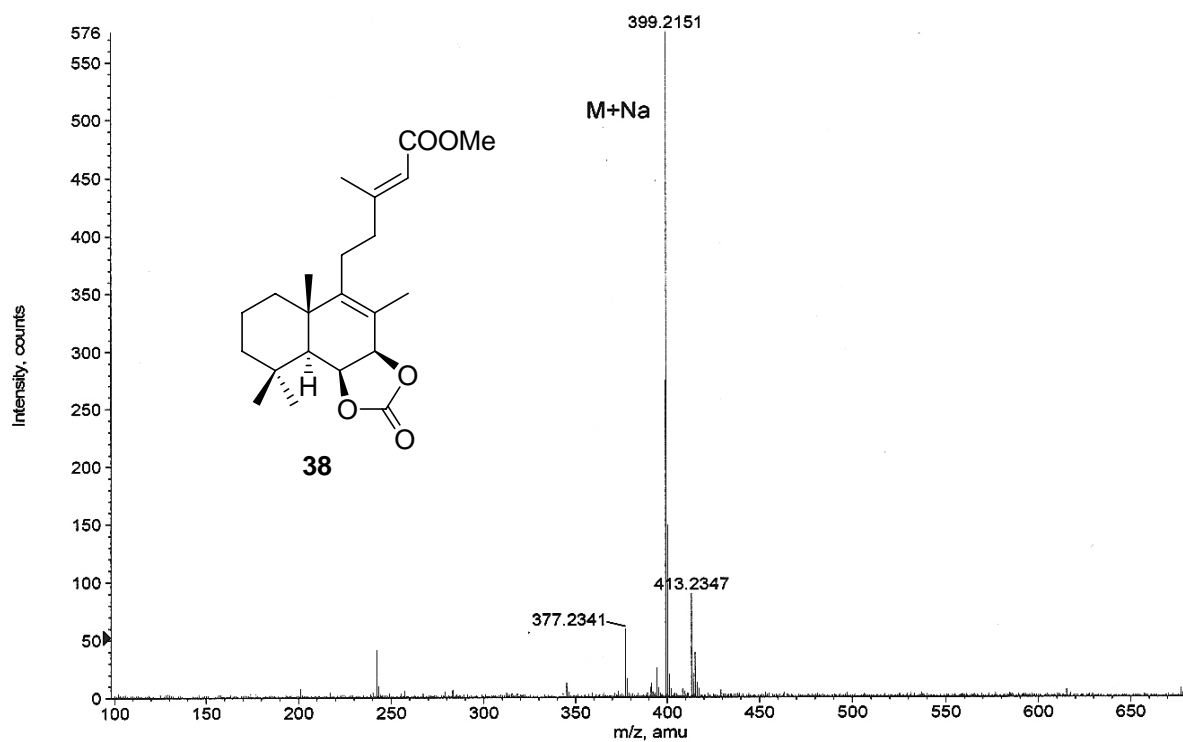
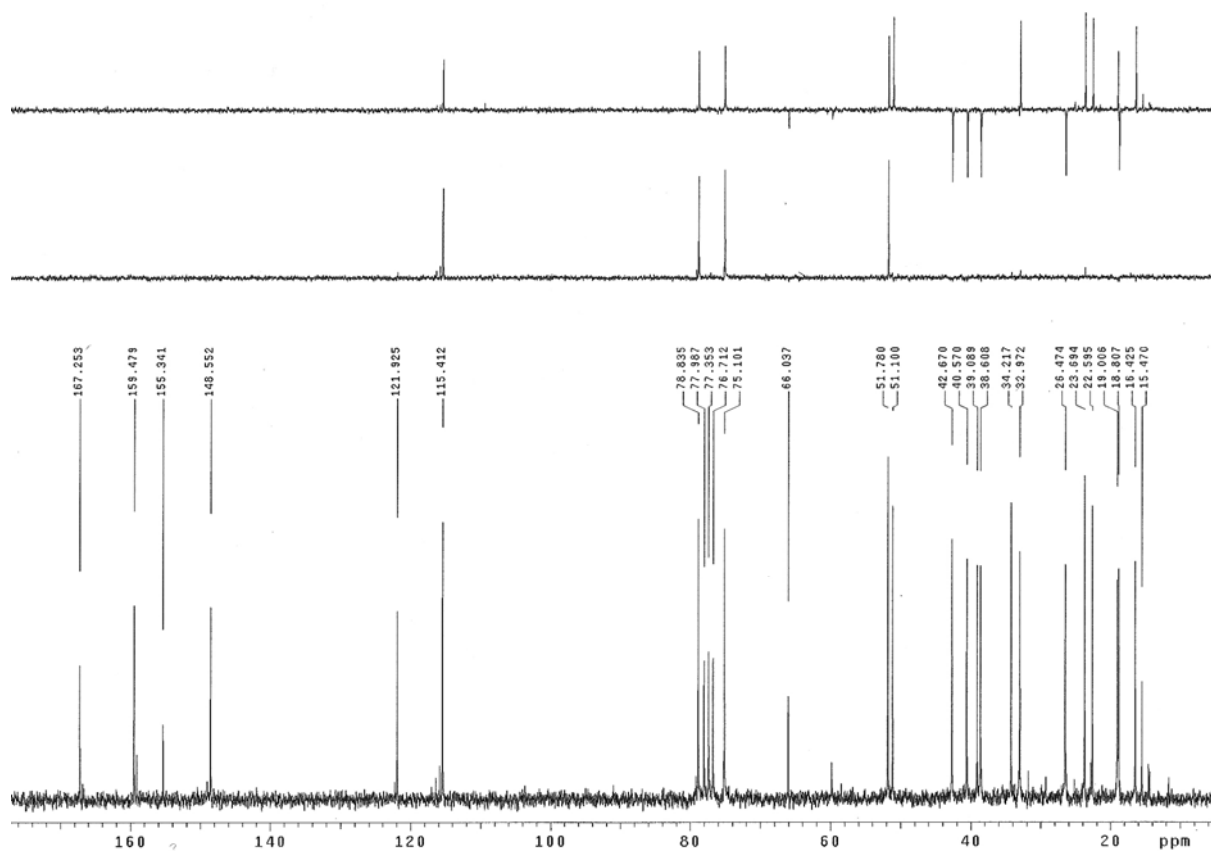


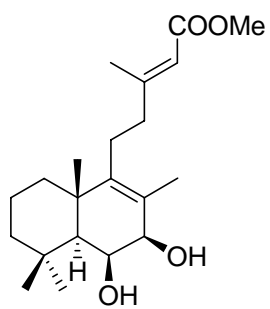
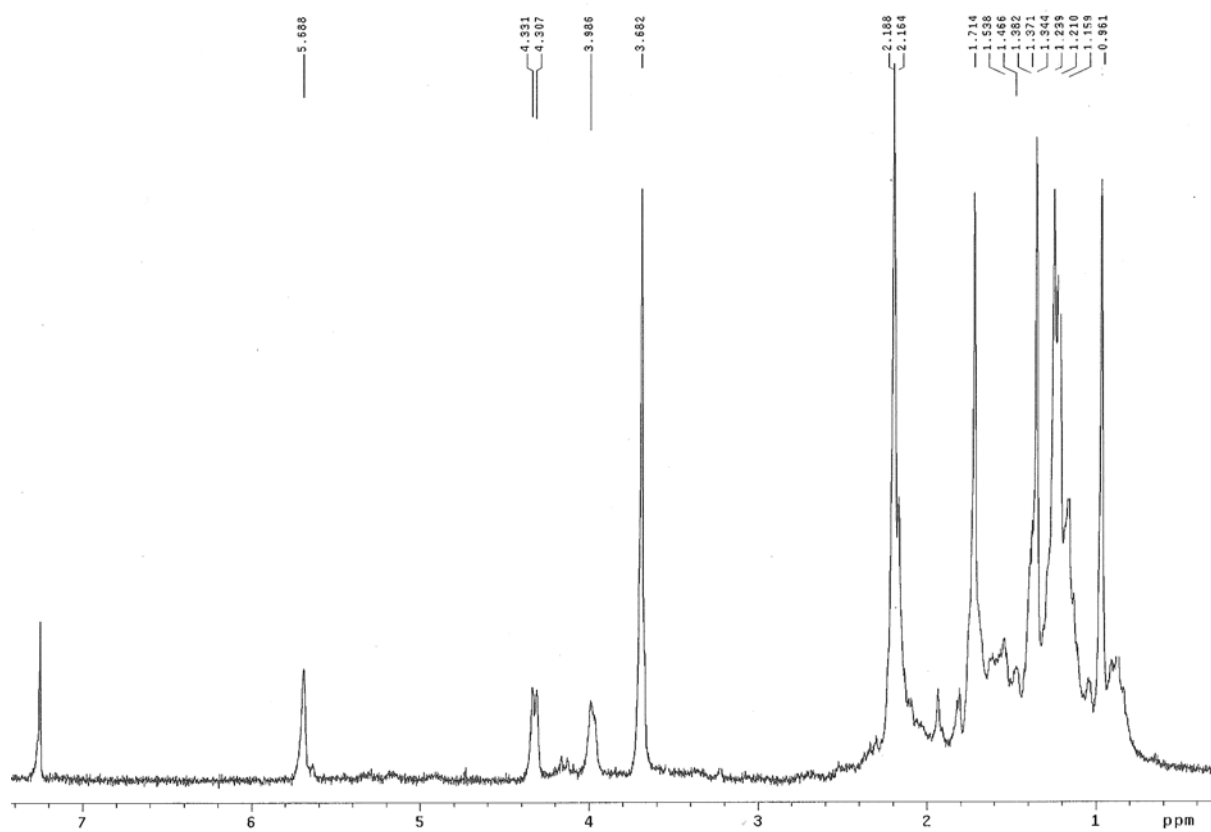




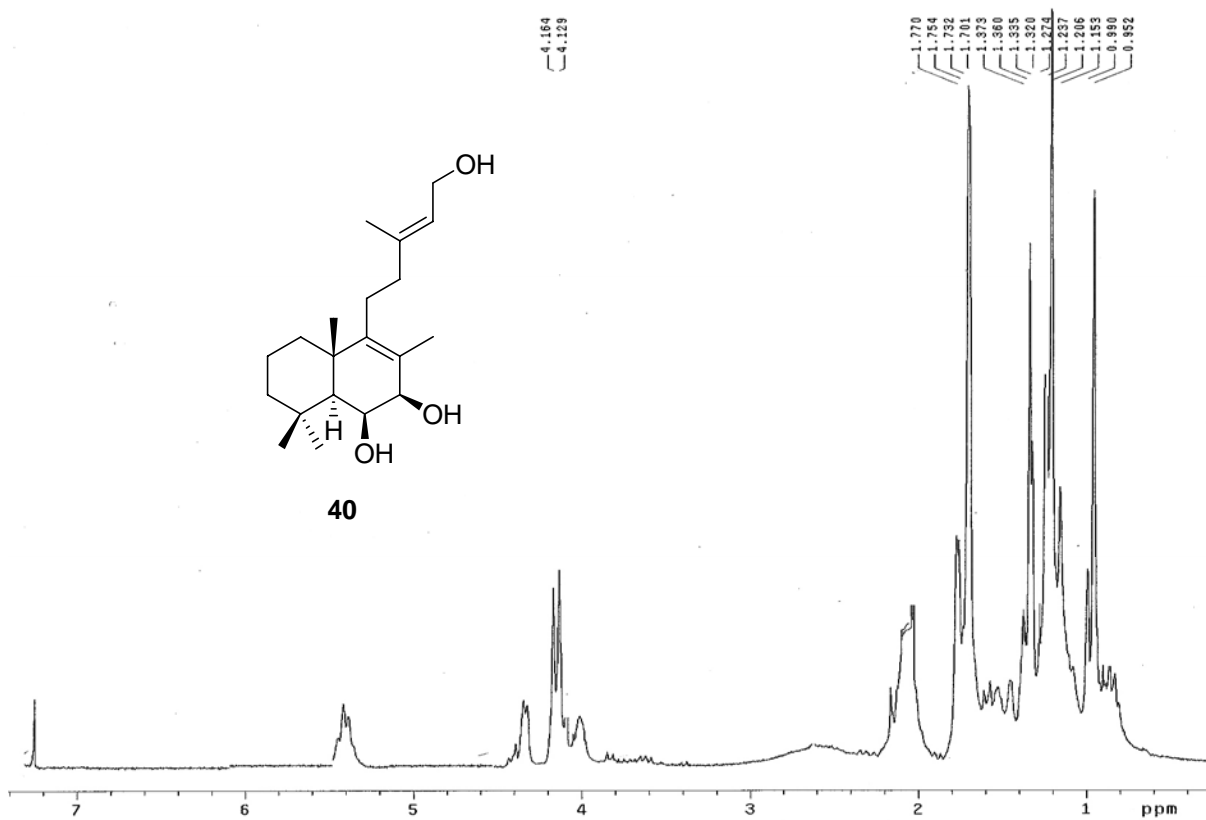
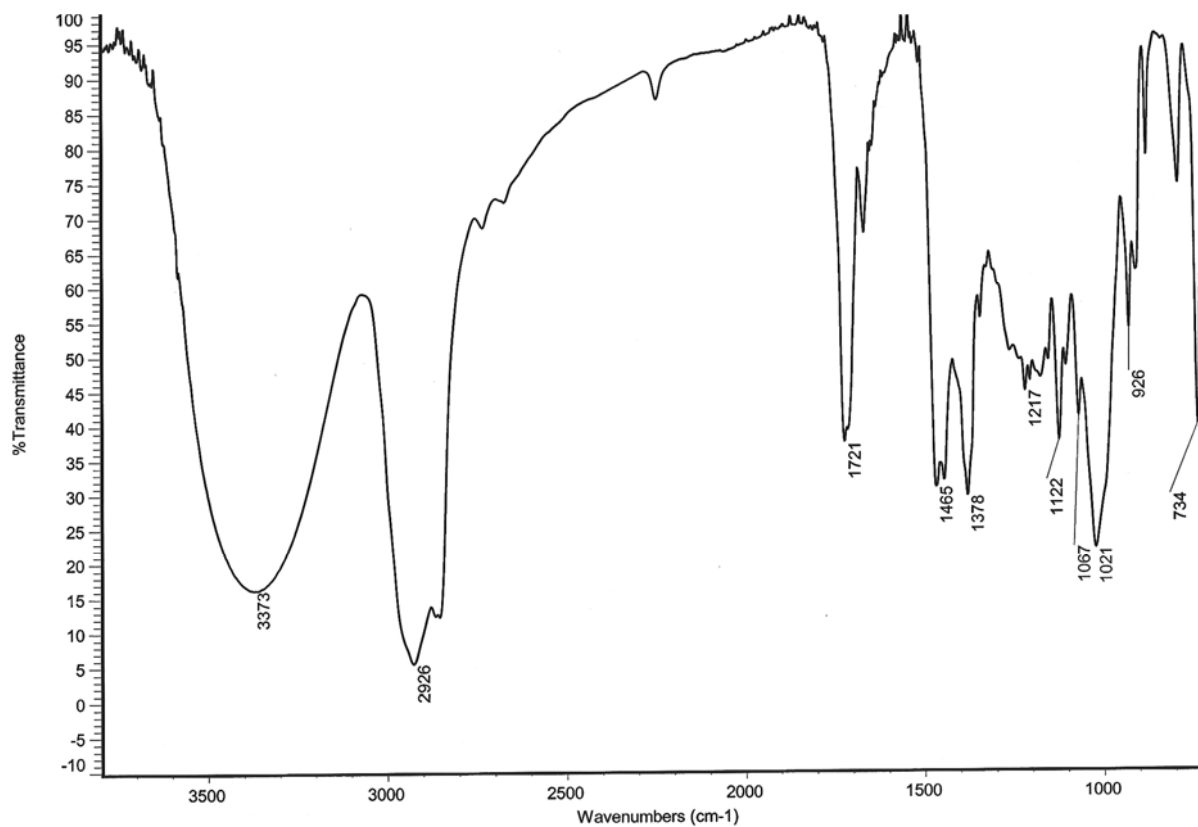


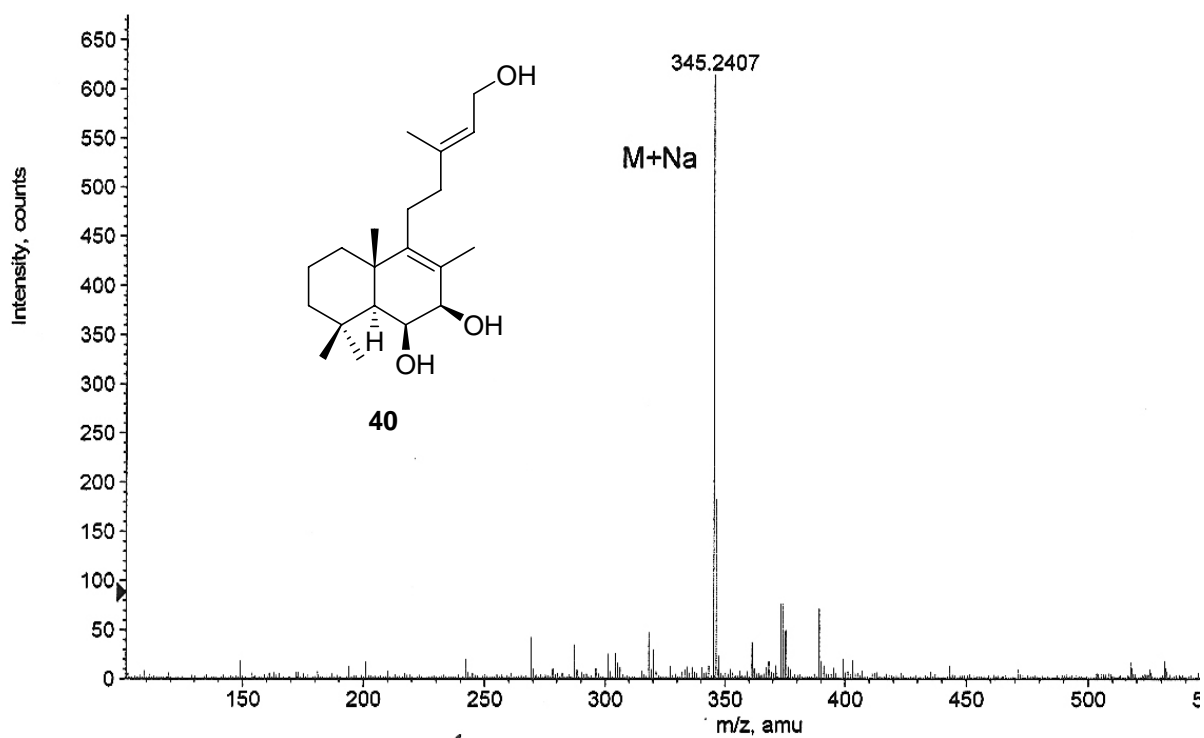
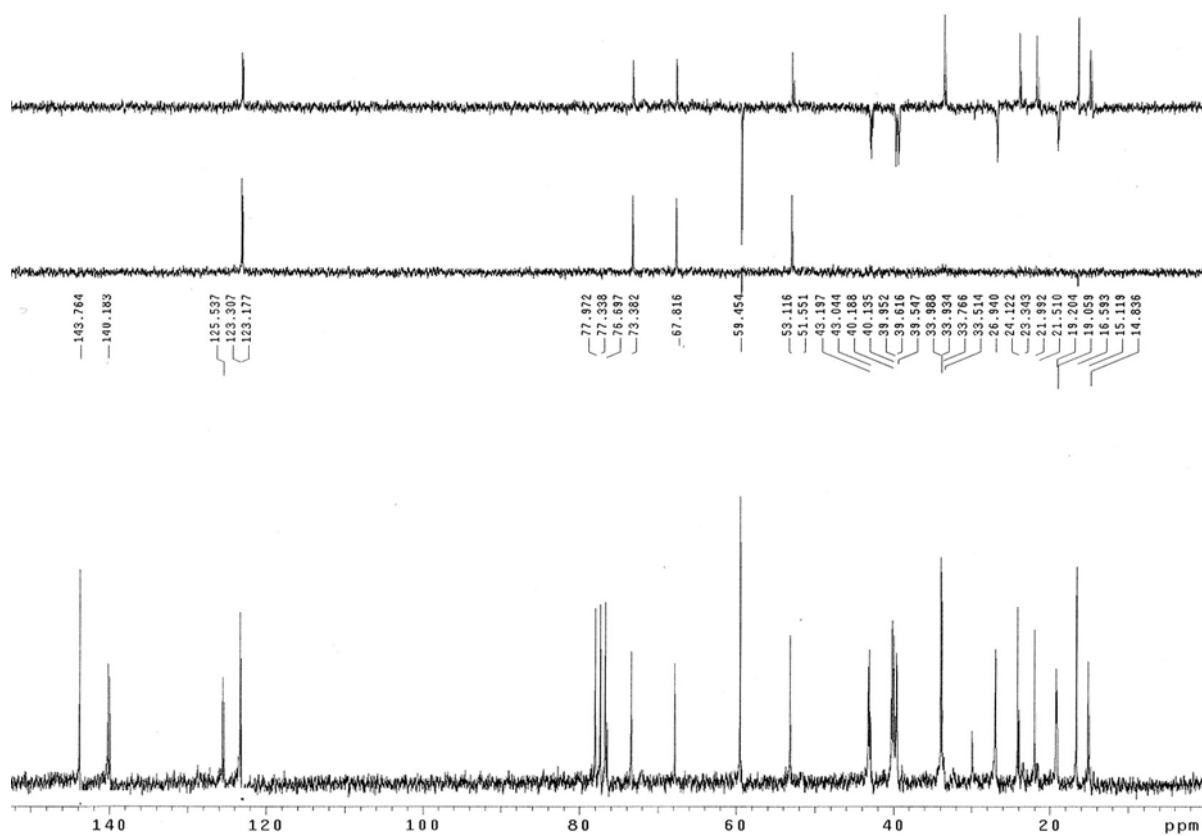


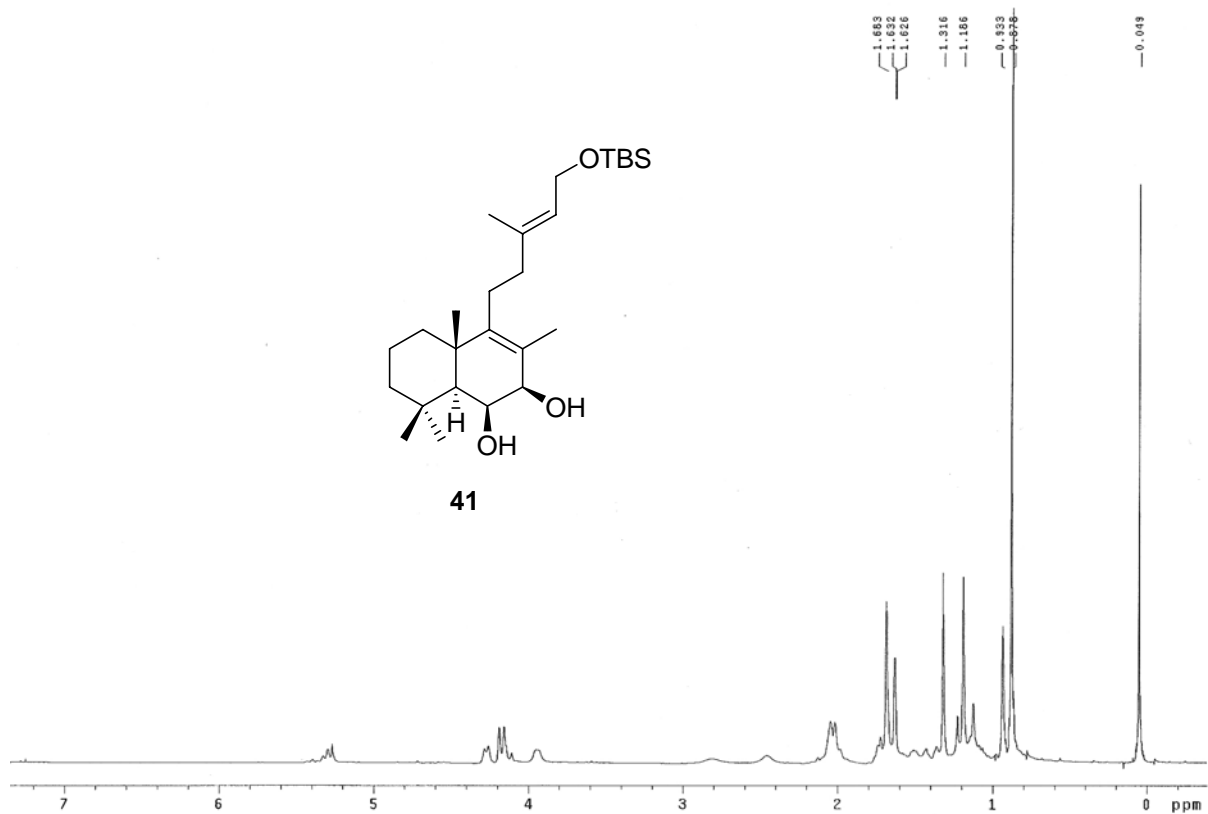
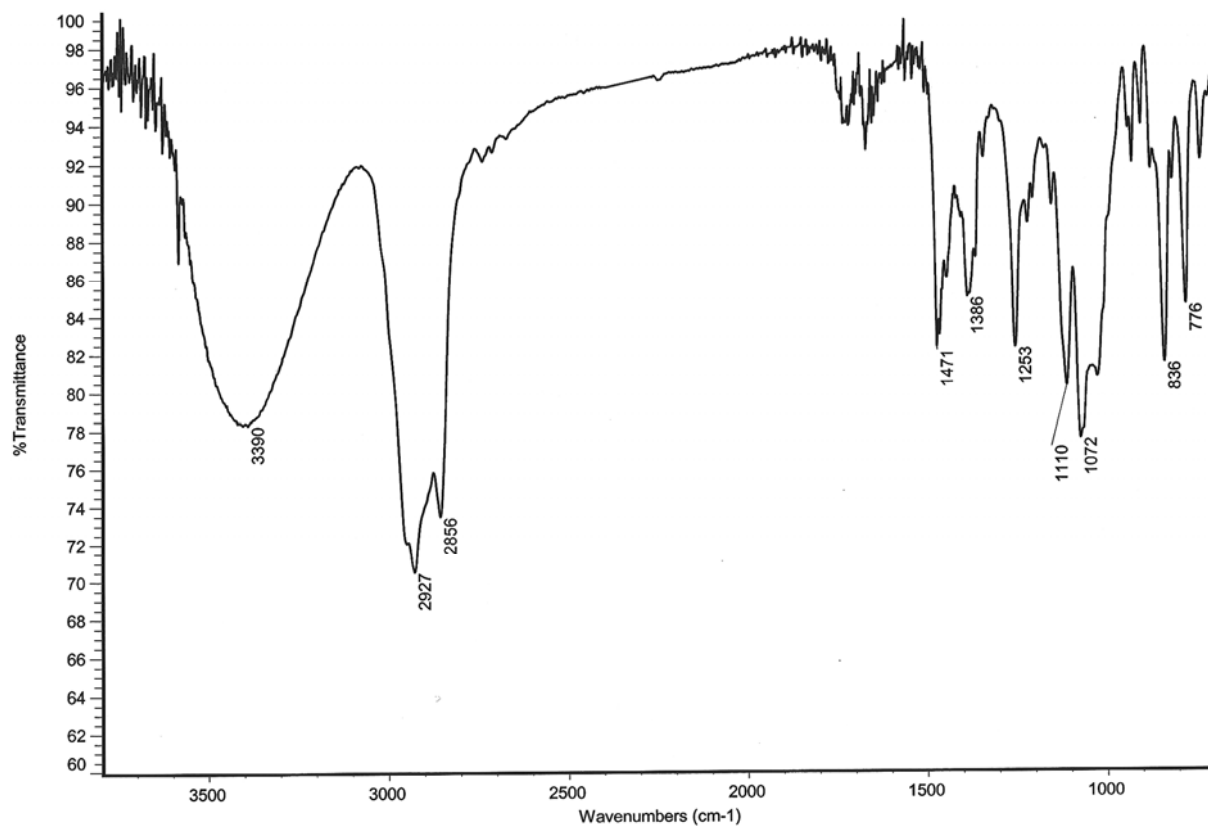


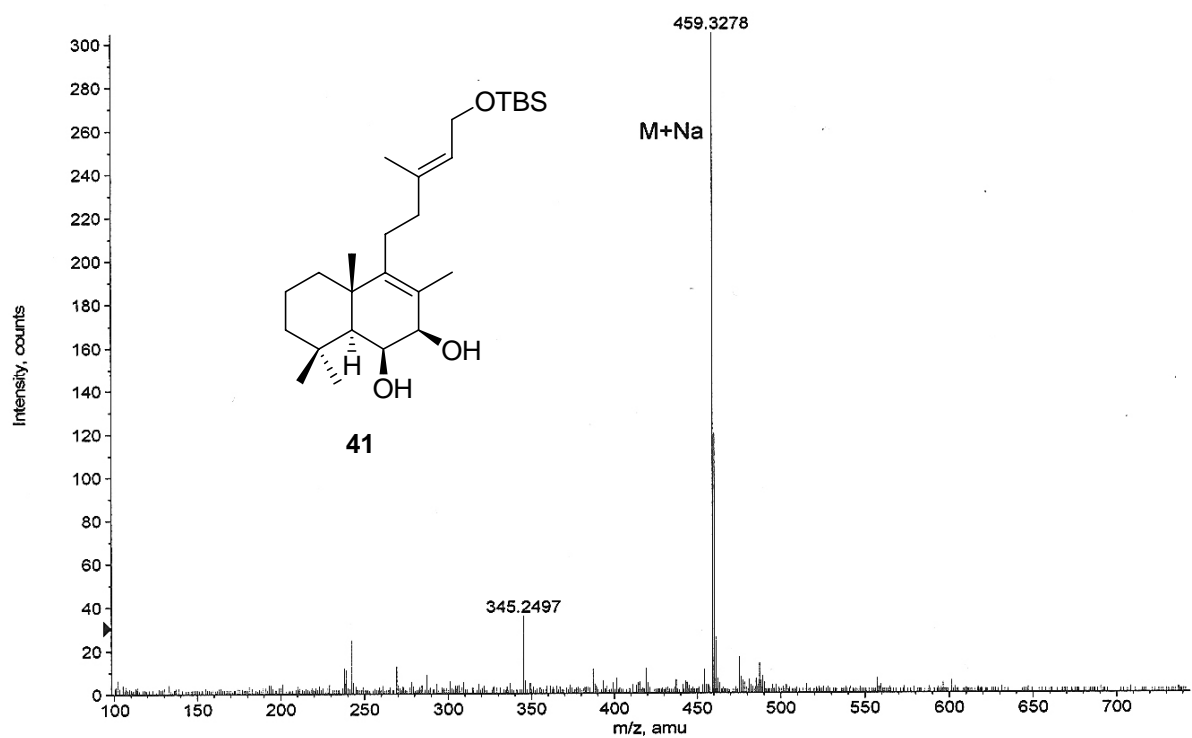
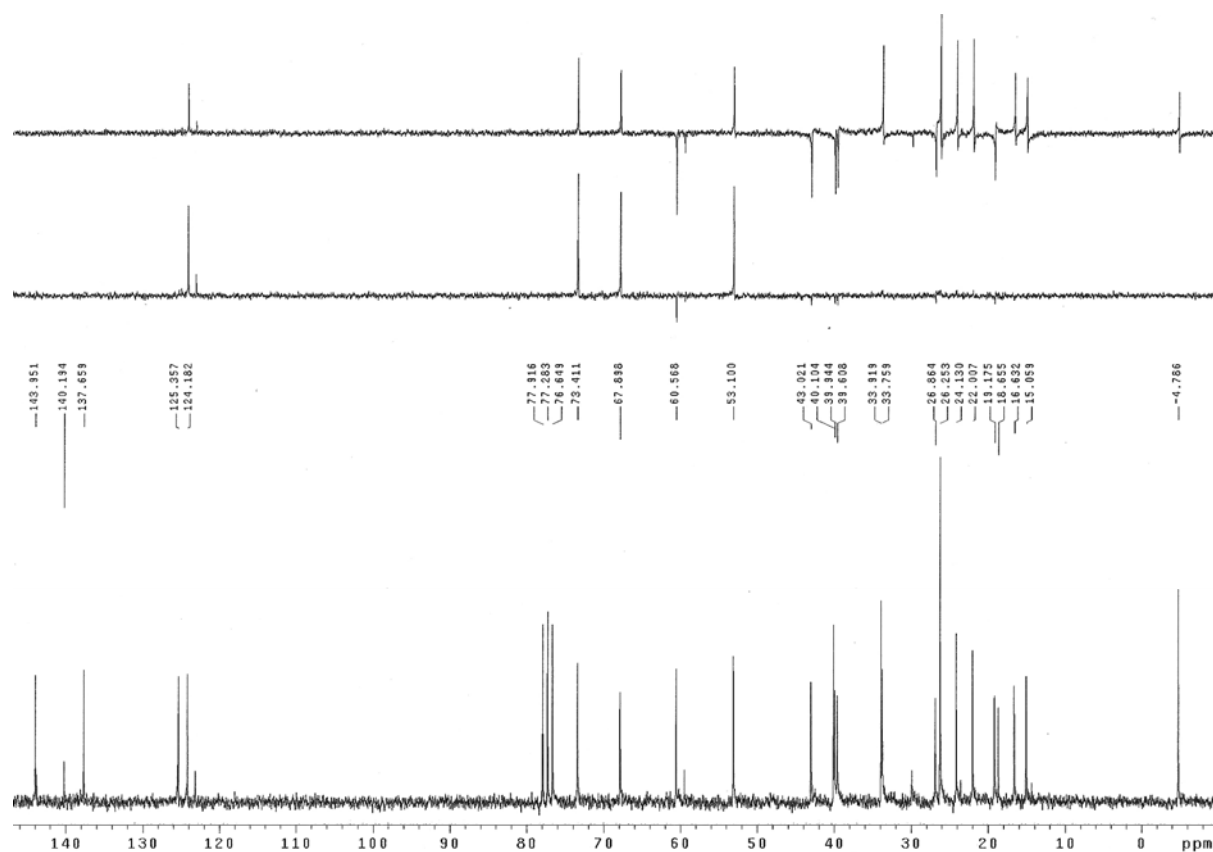


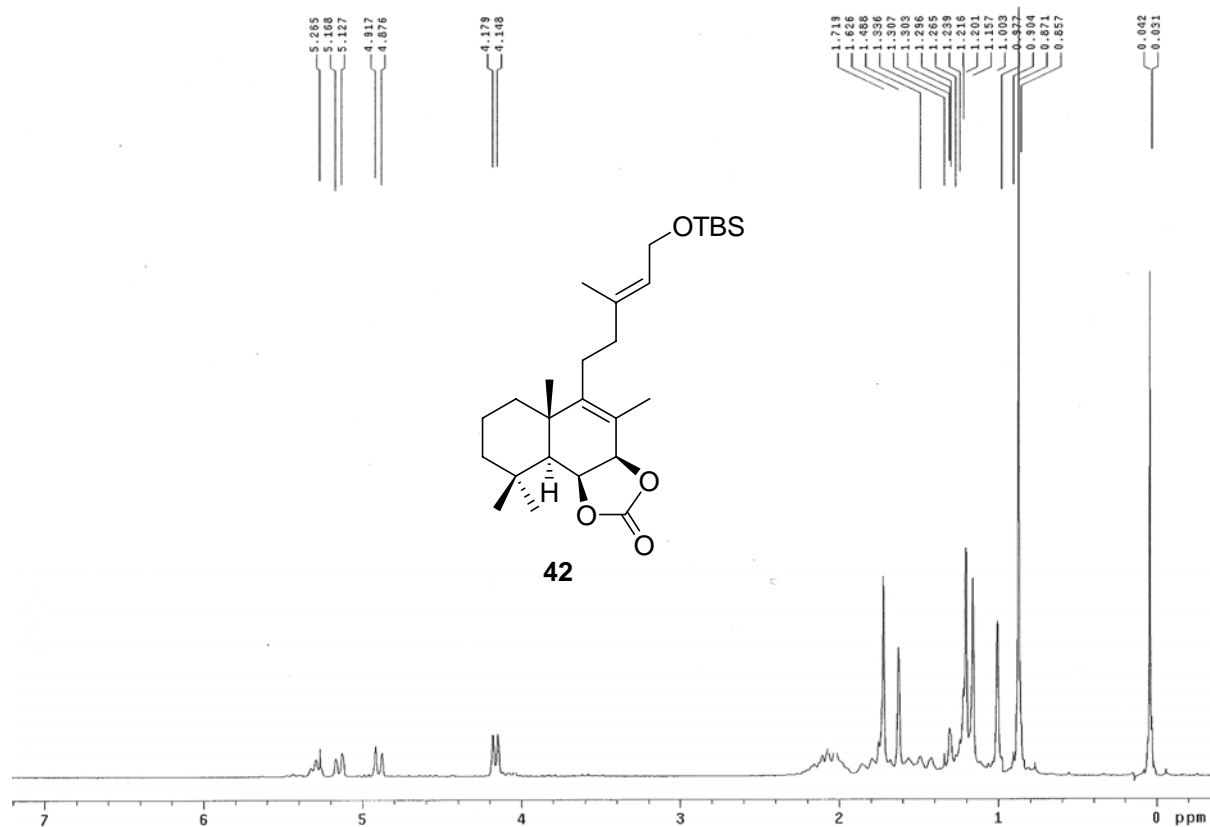
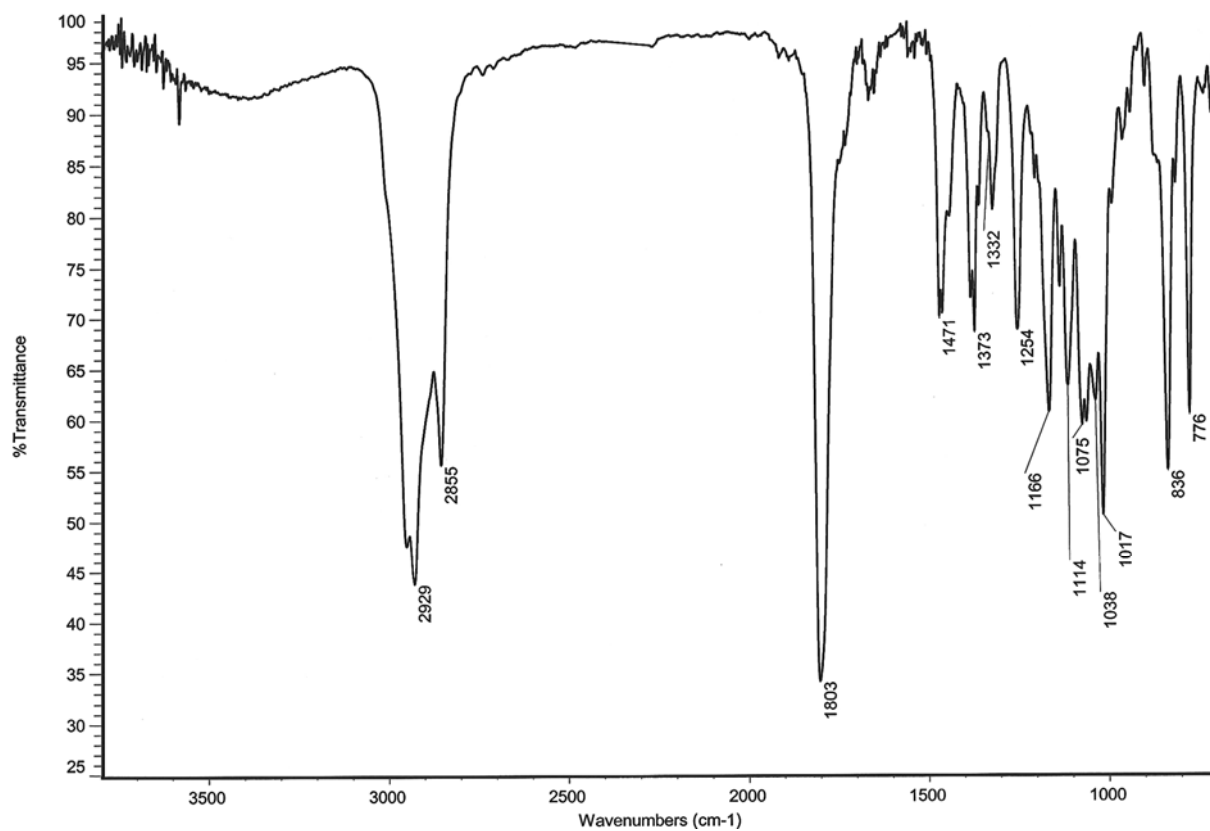
39

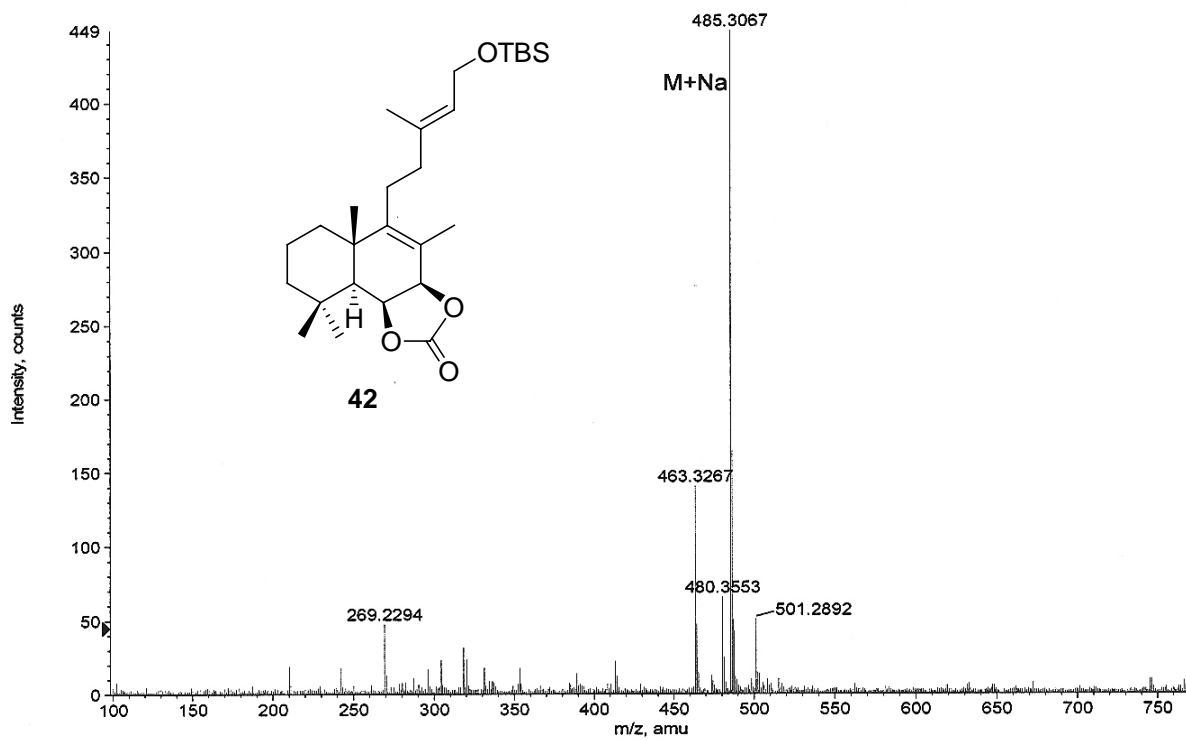
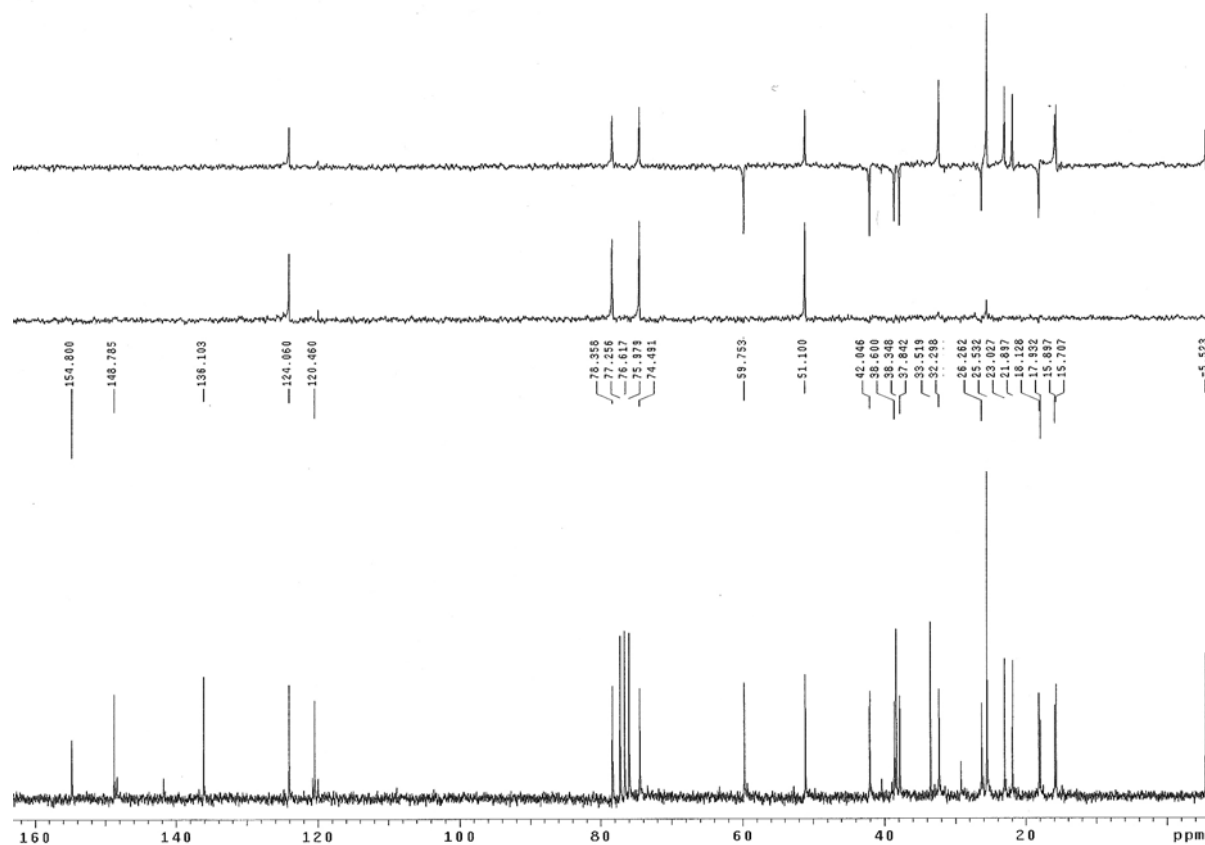


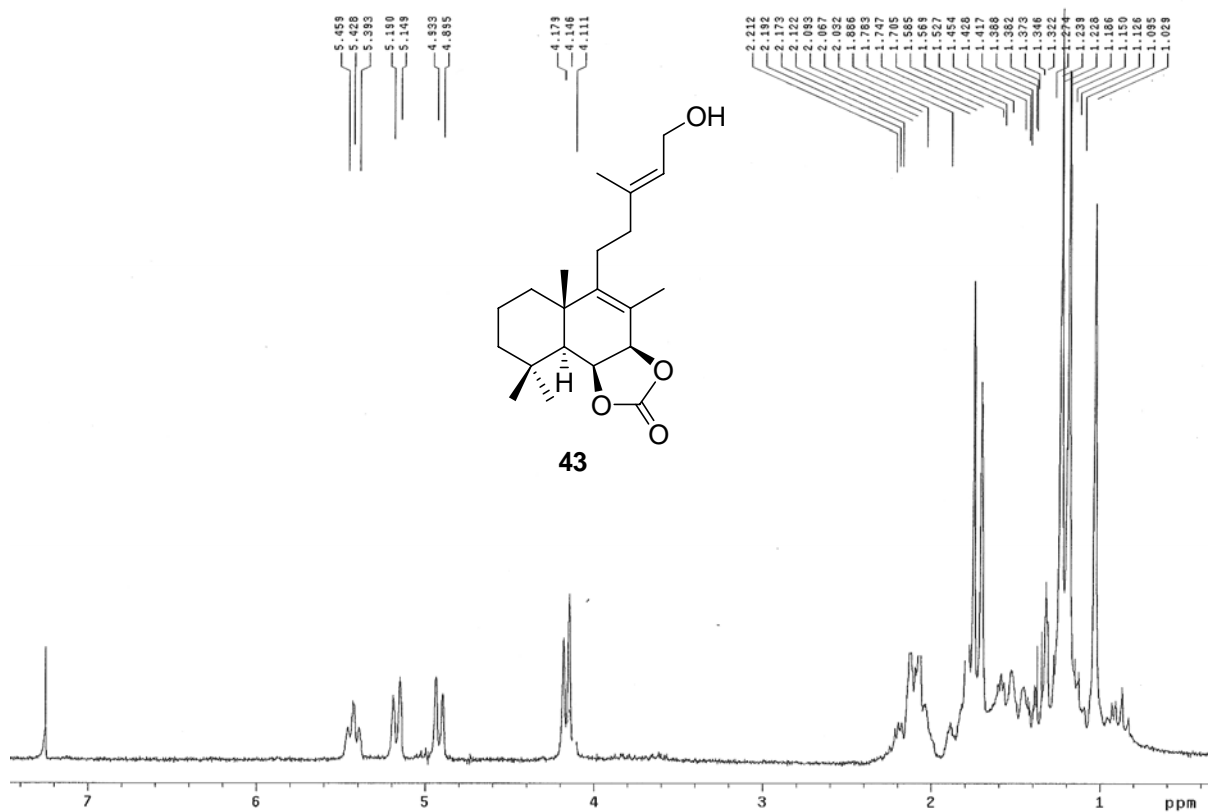
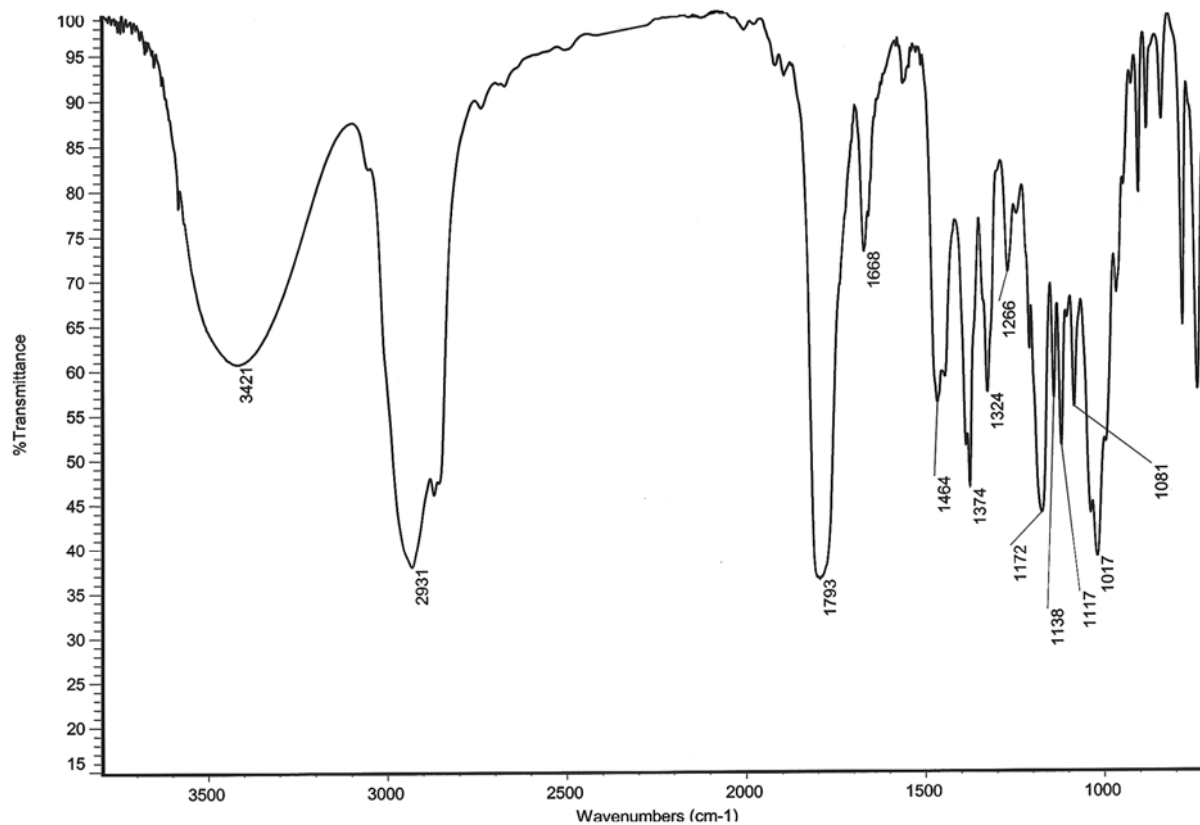


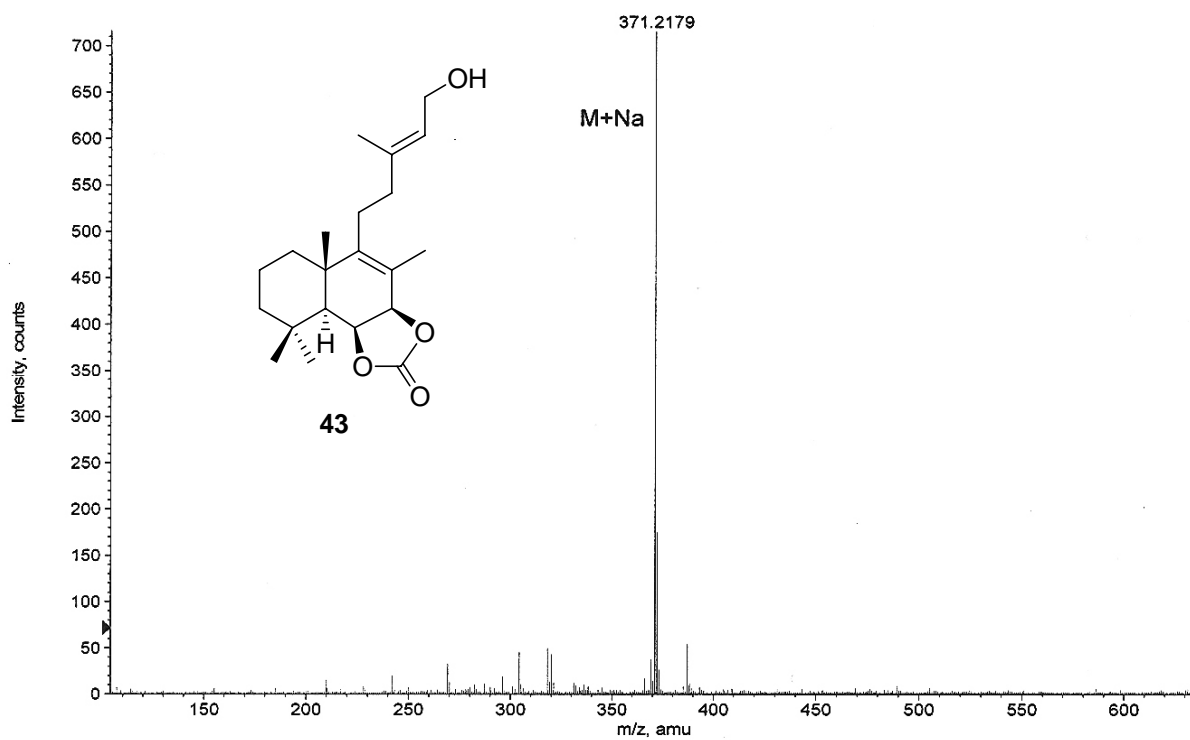
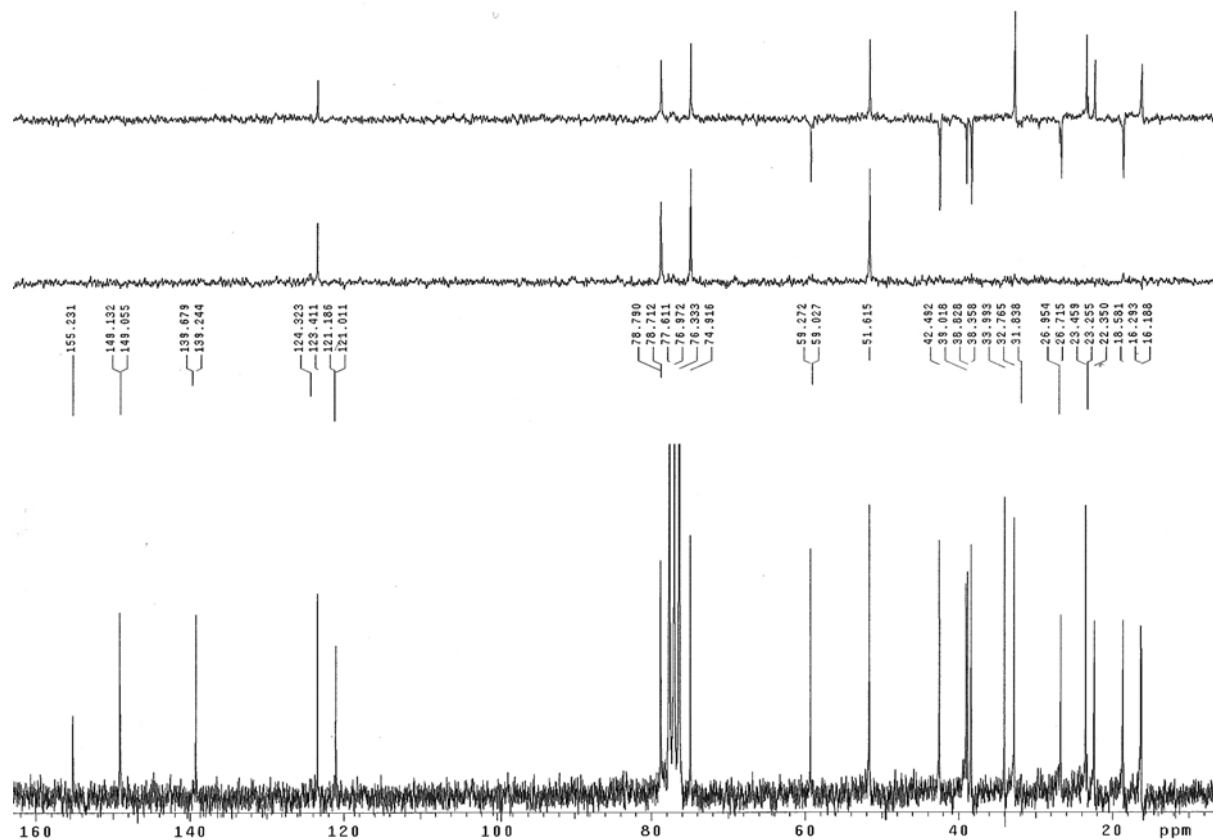


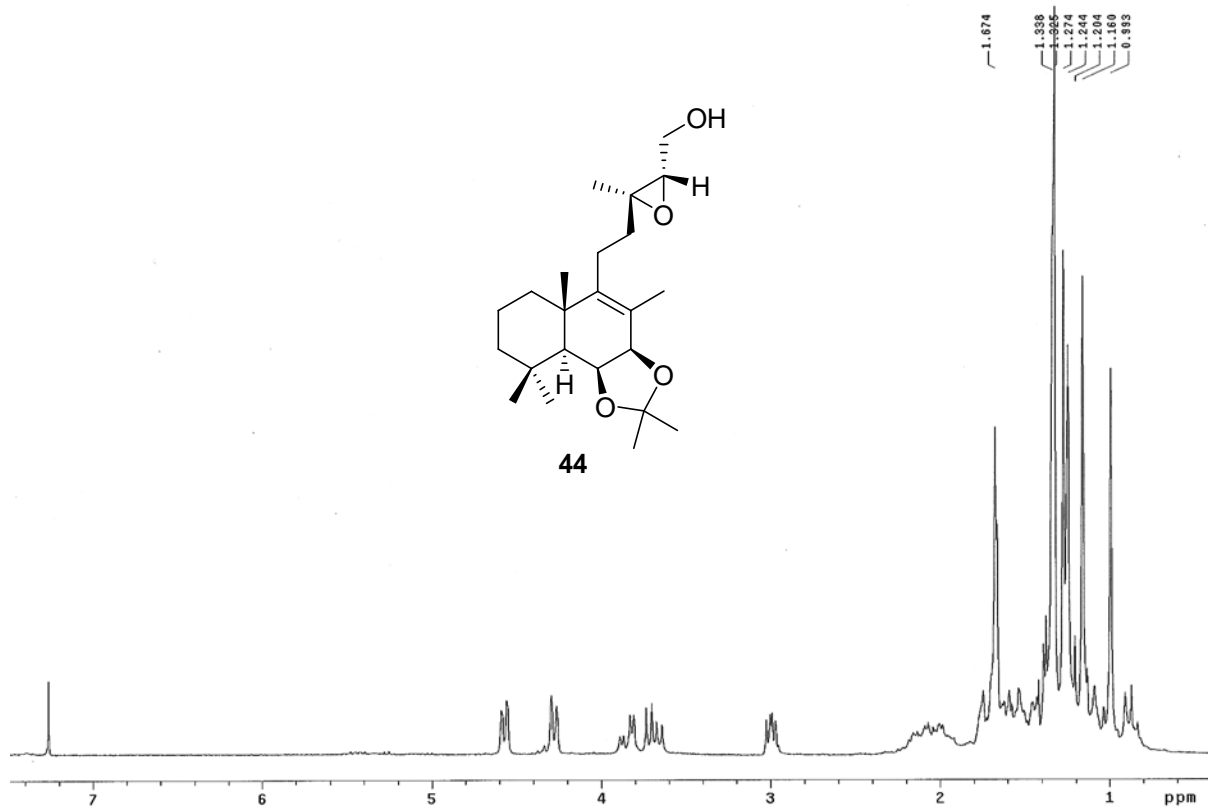
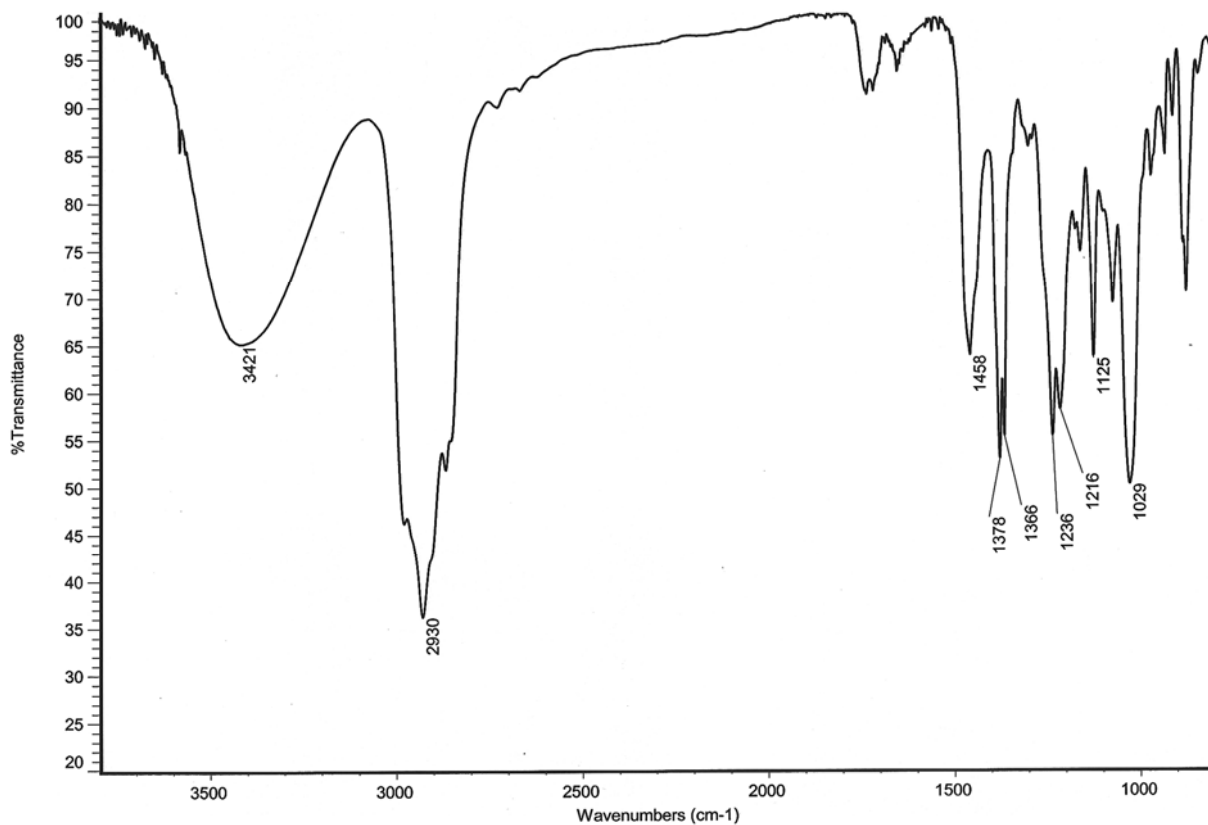


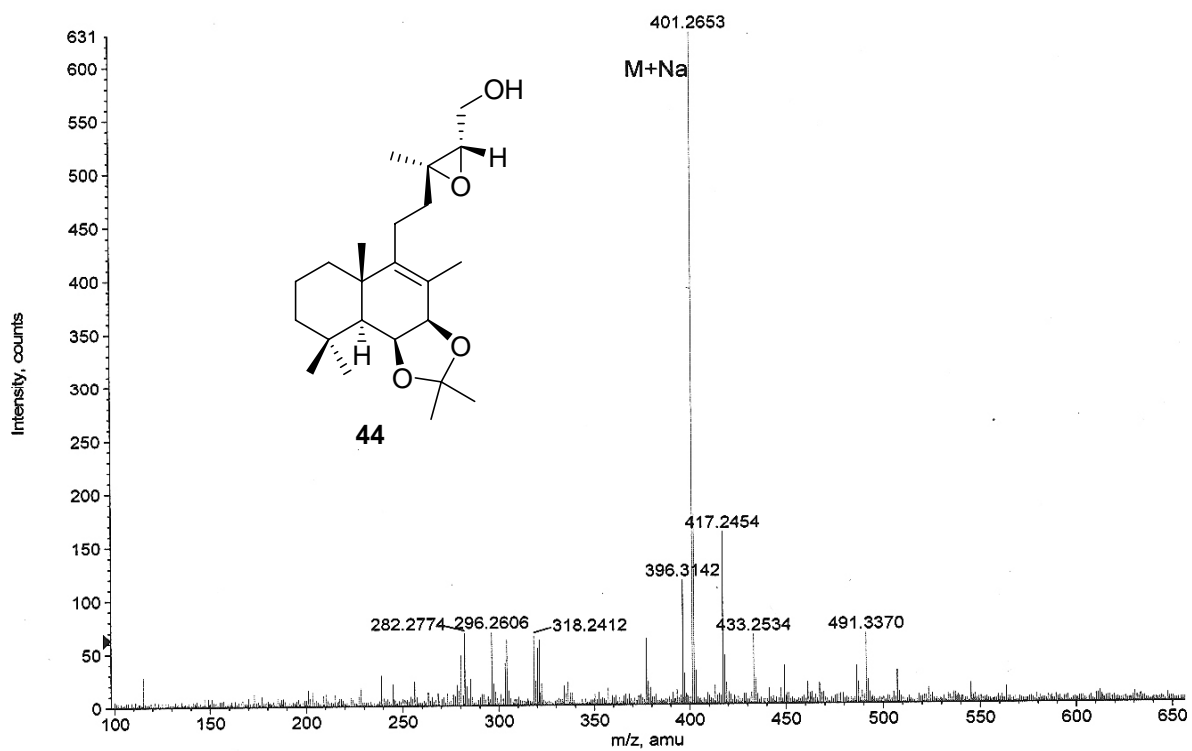
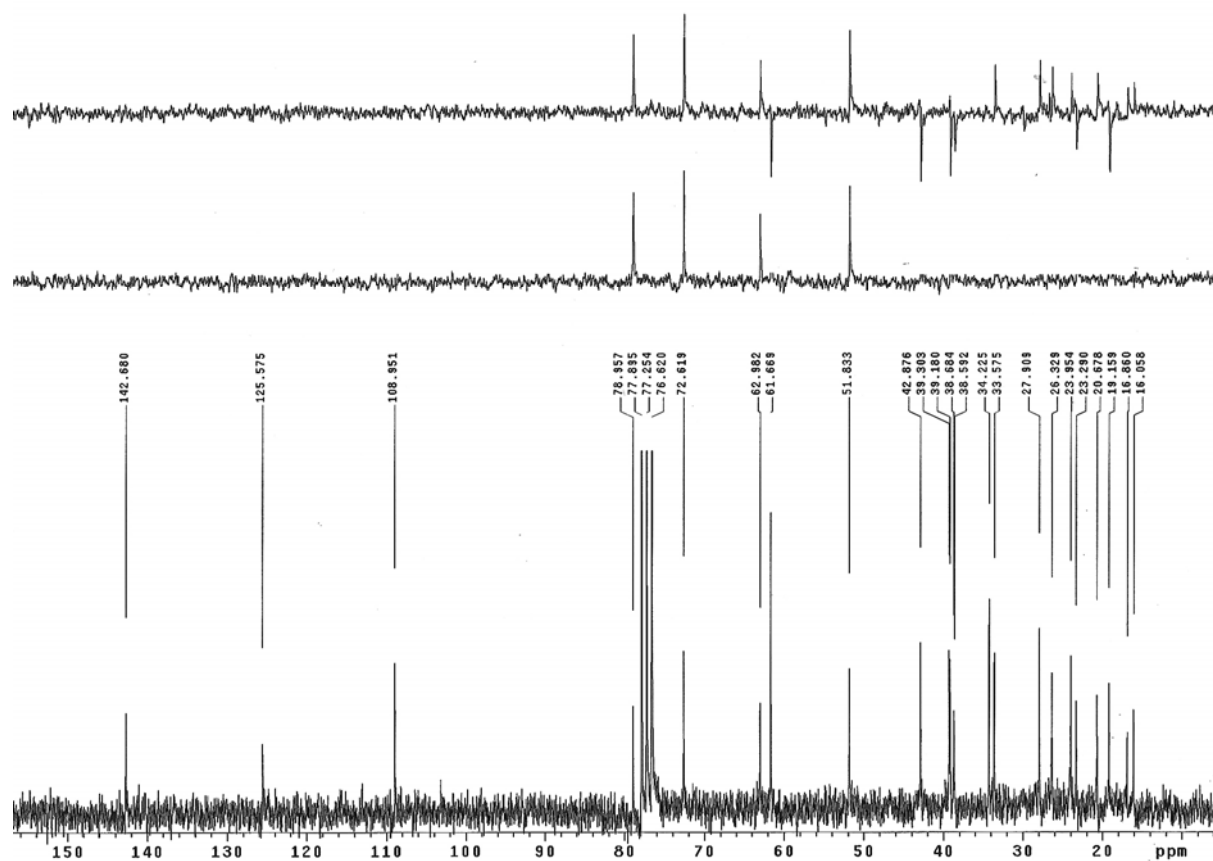


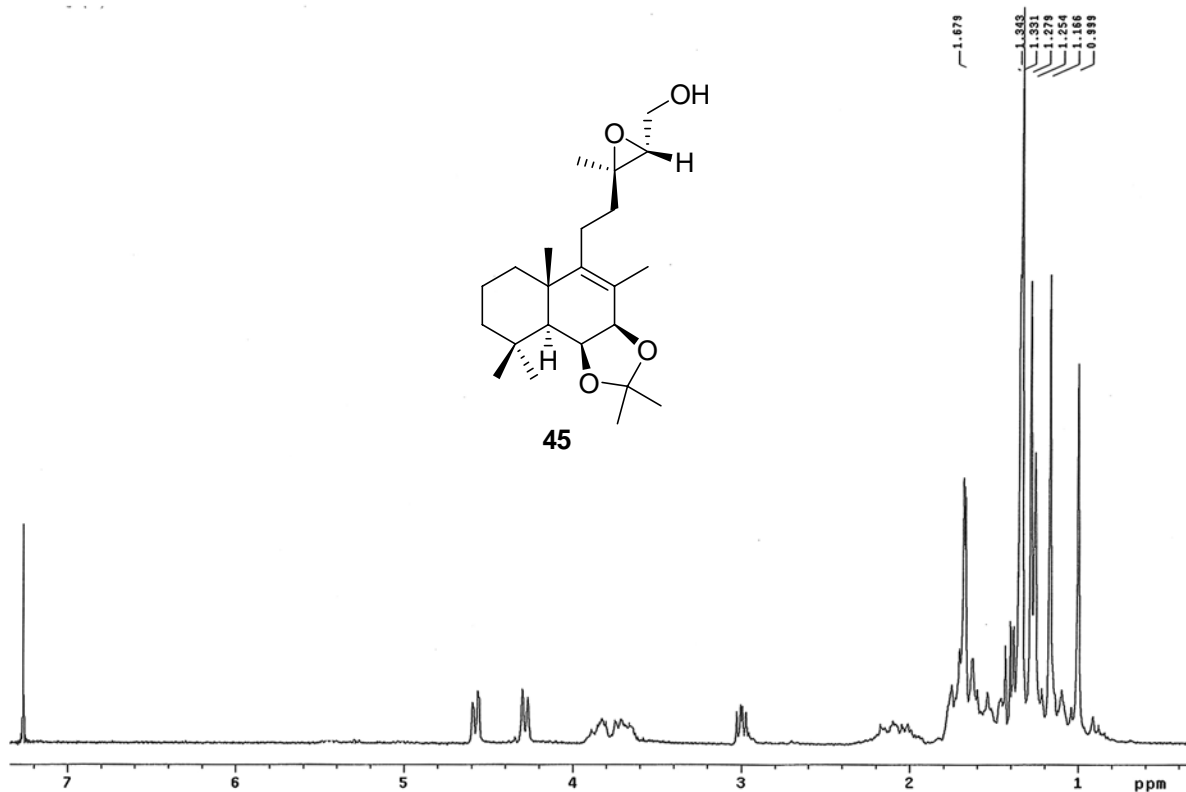
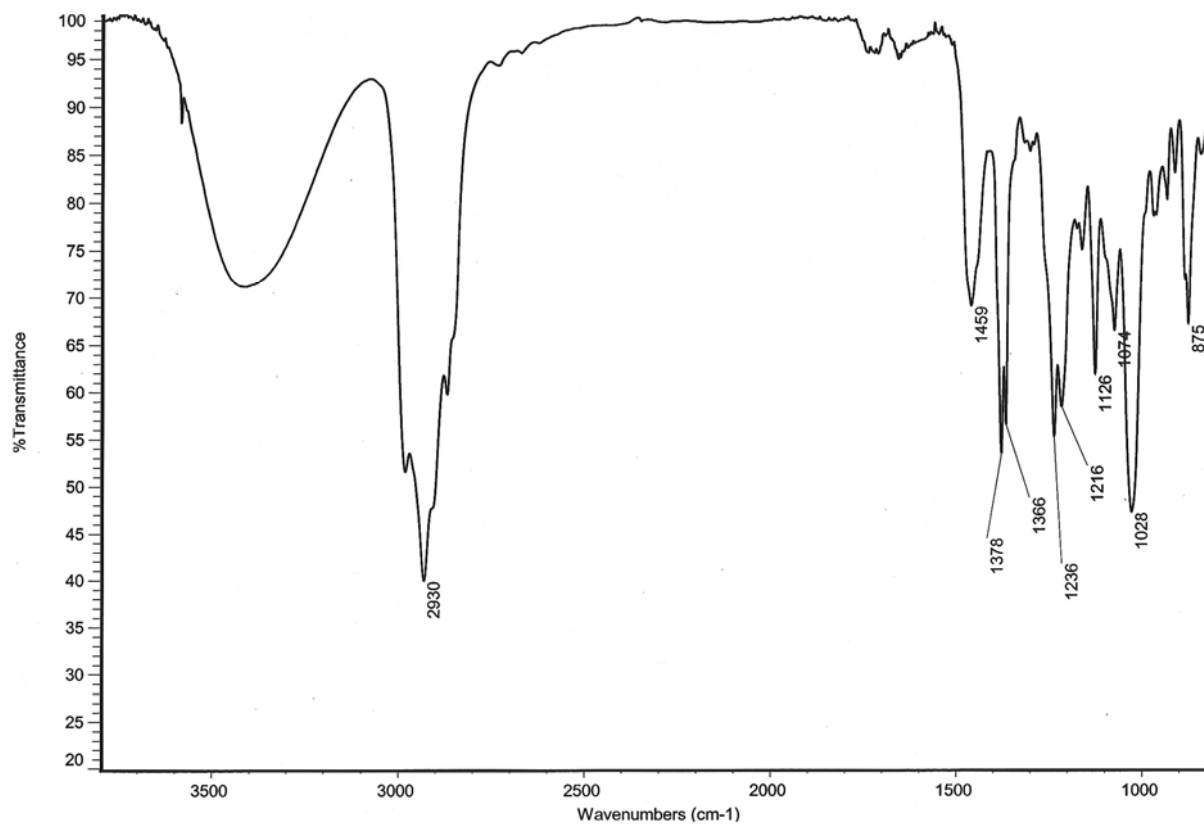


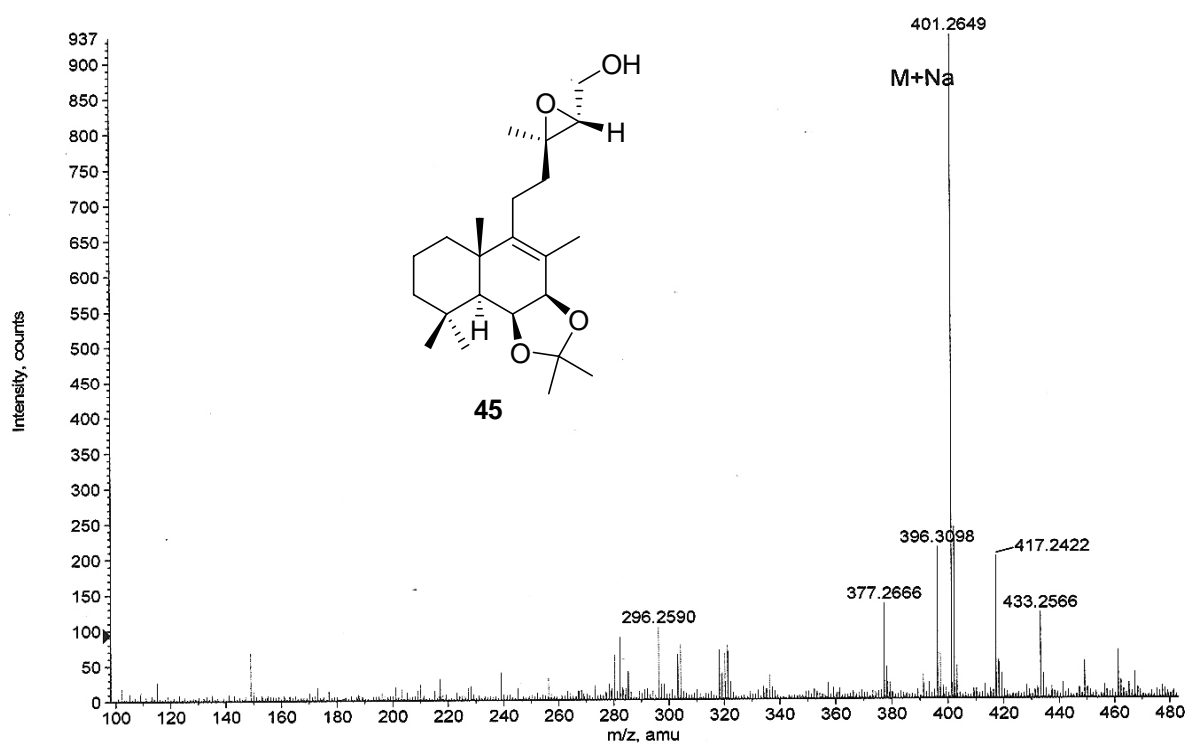
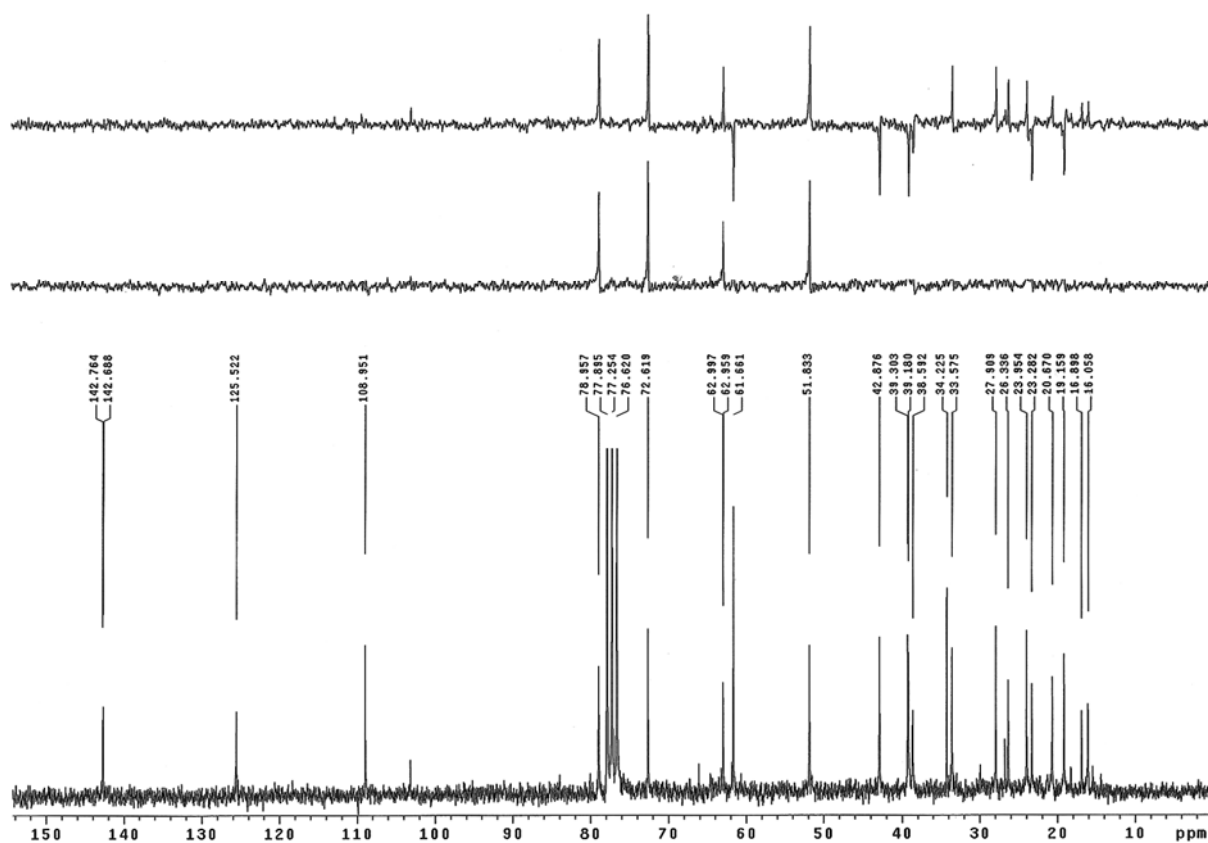


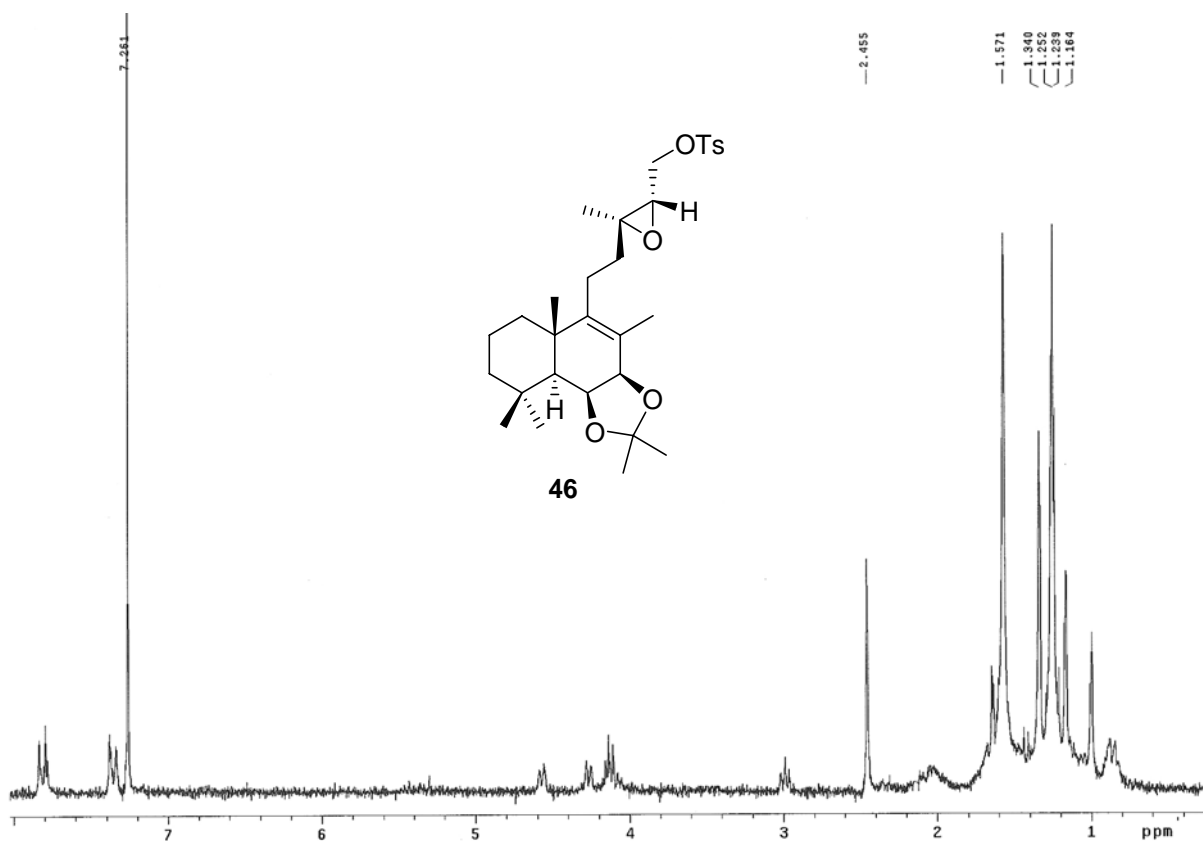
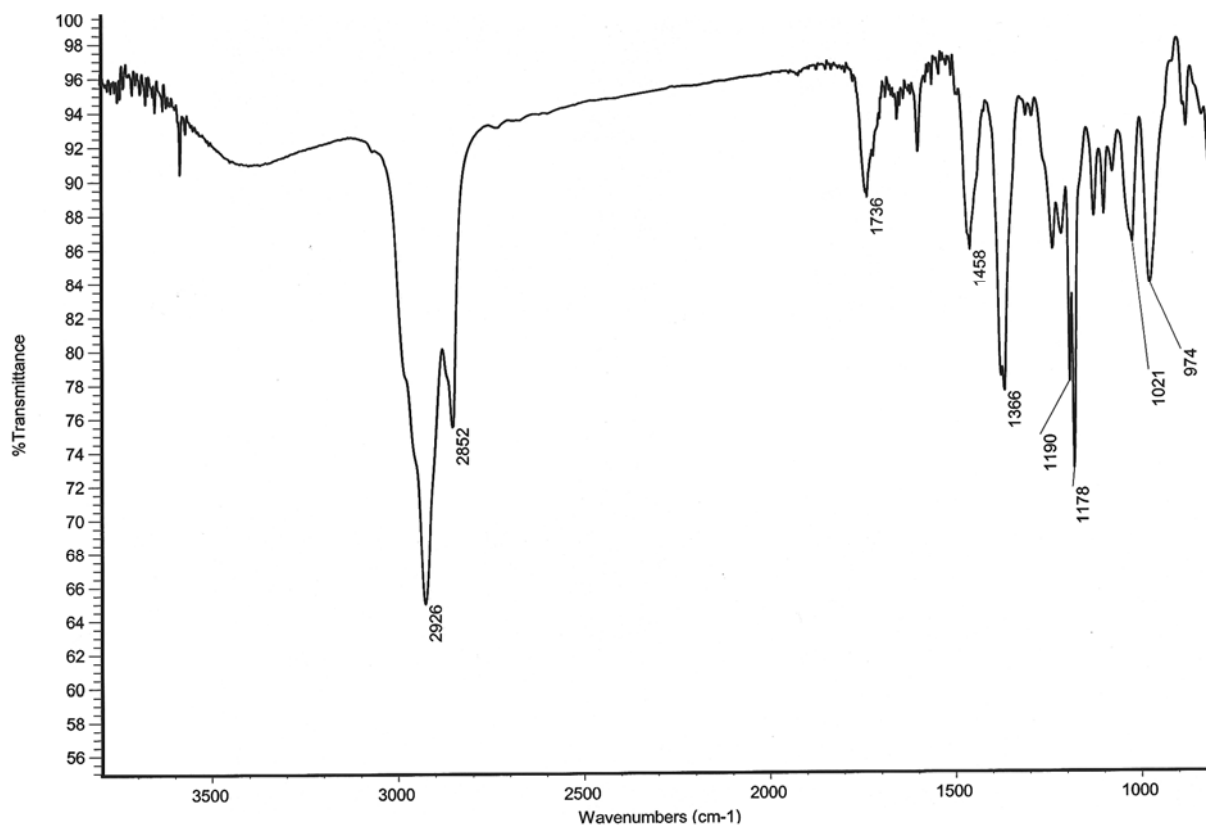


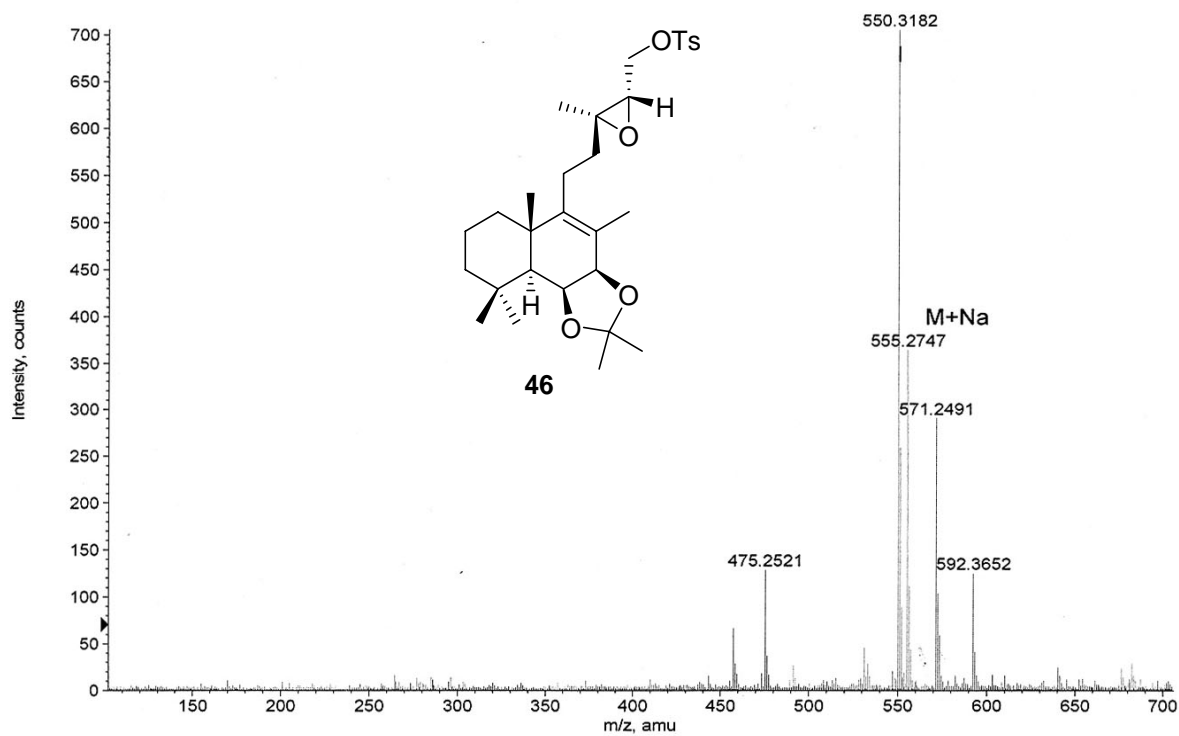
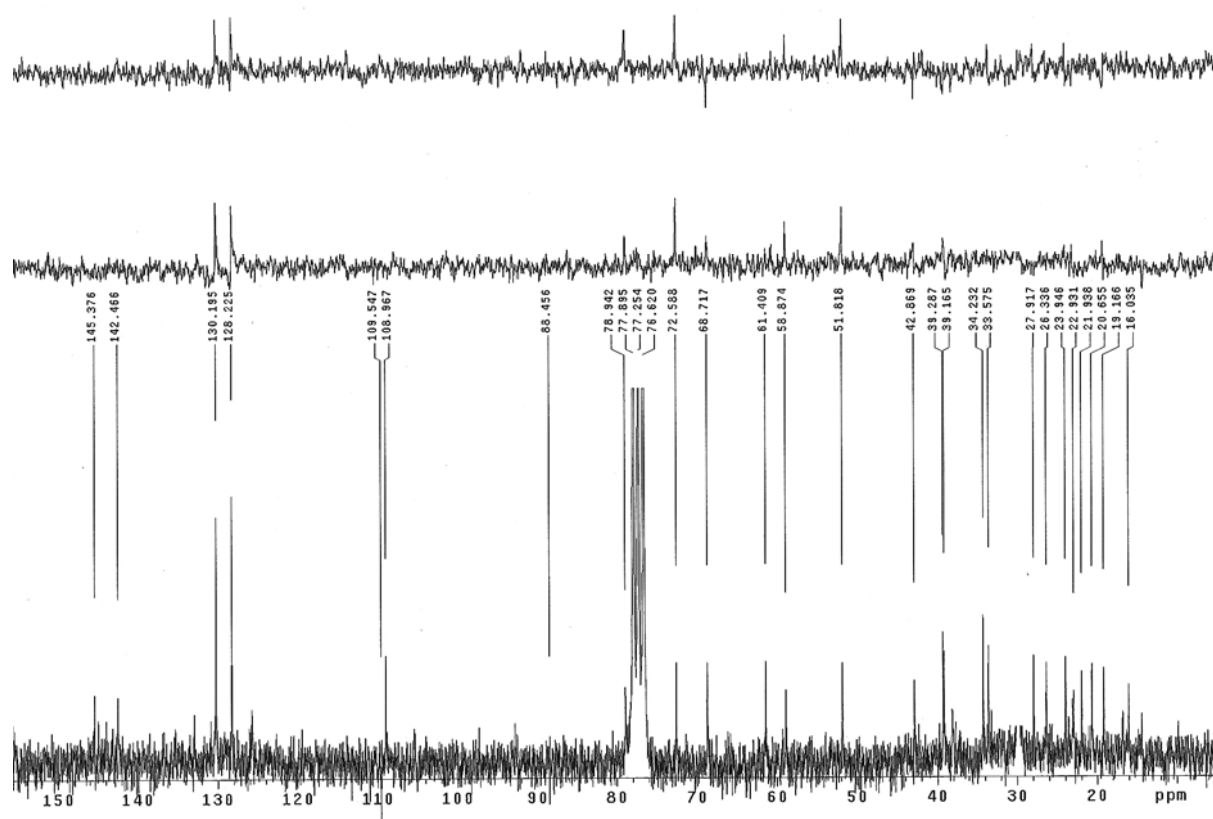


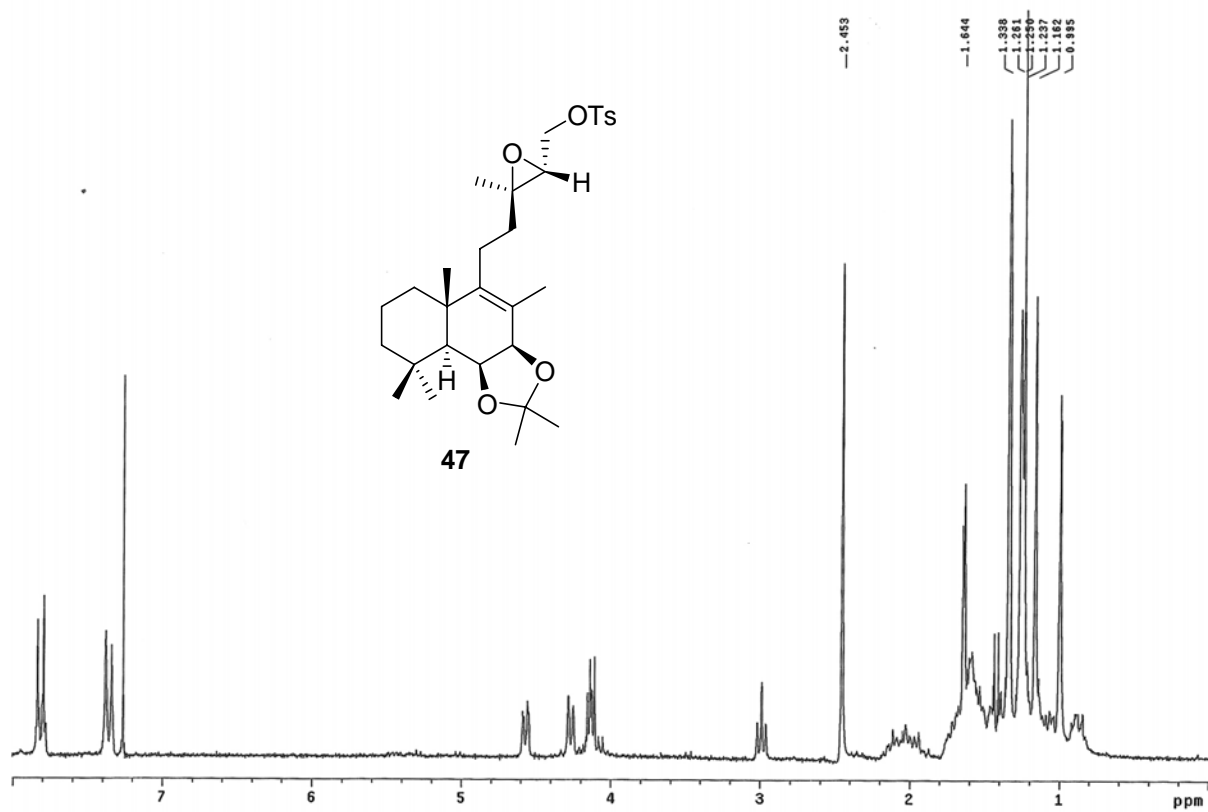
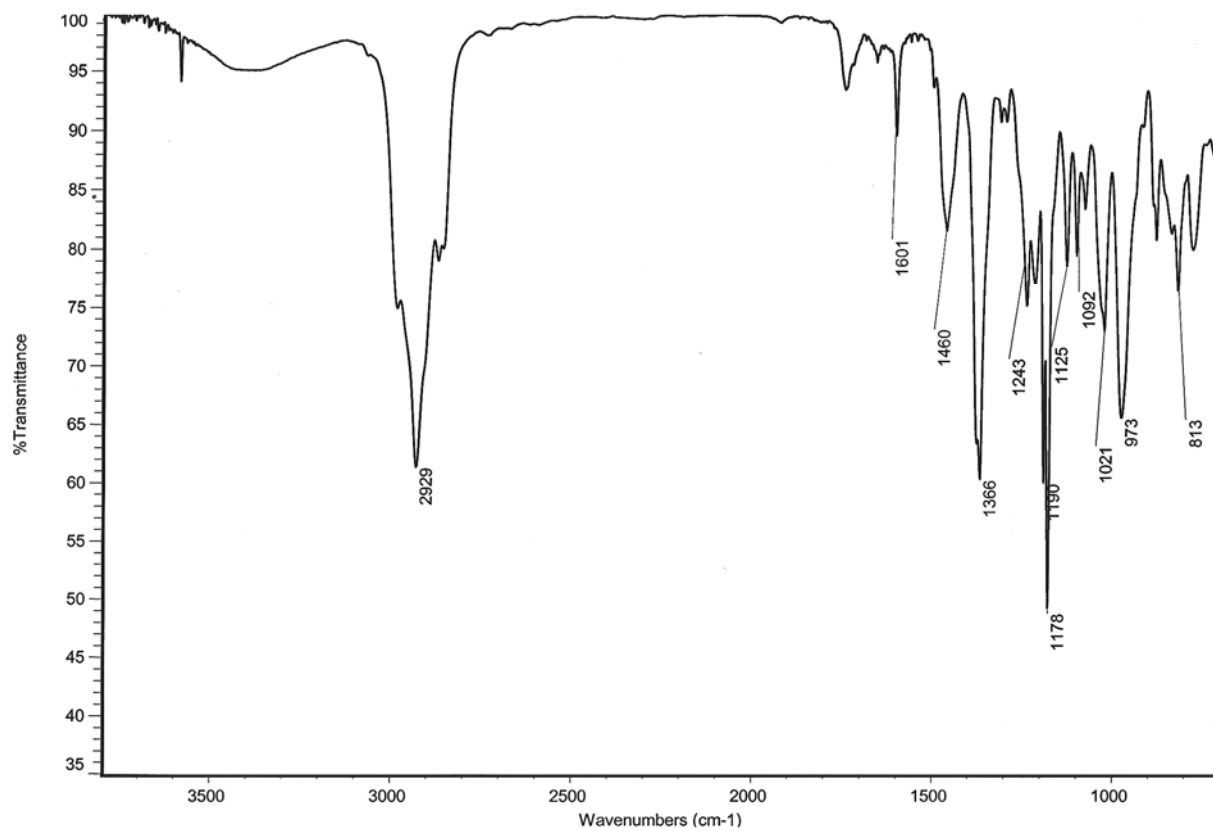


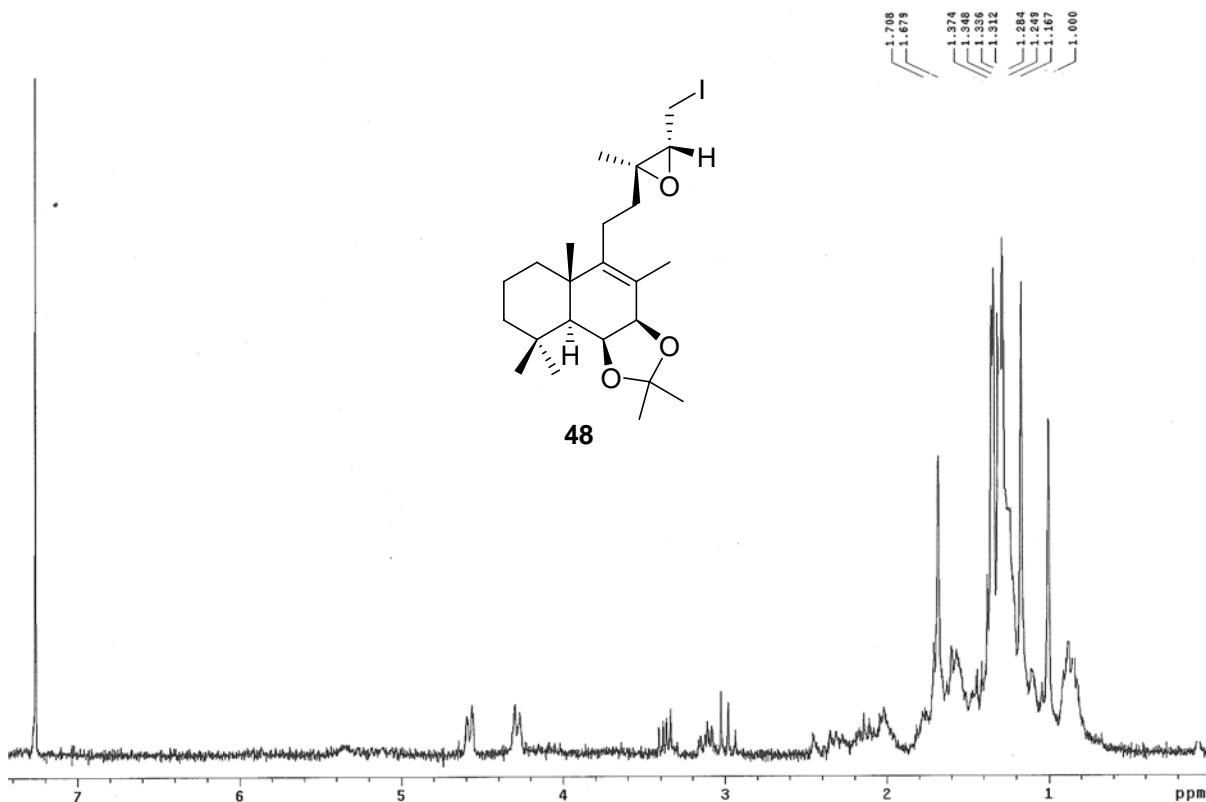
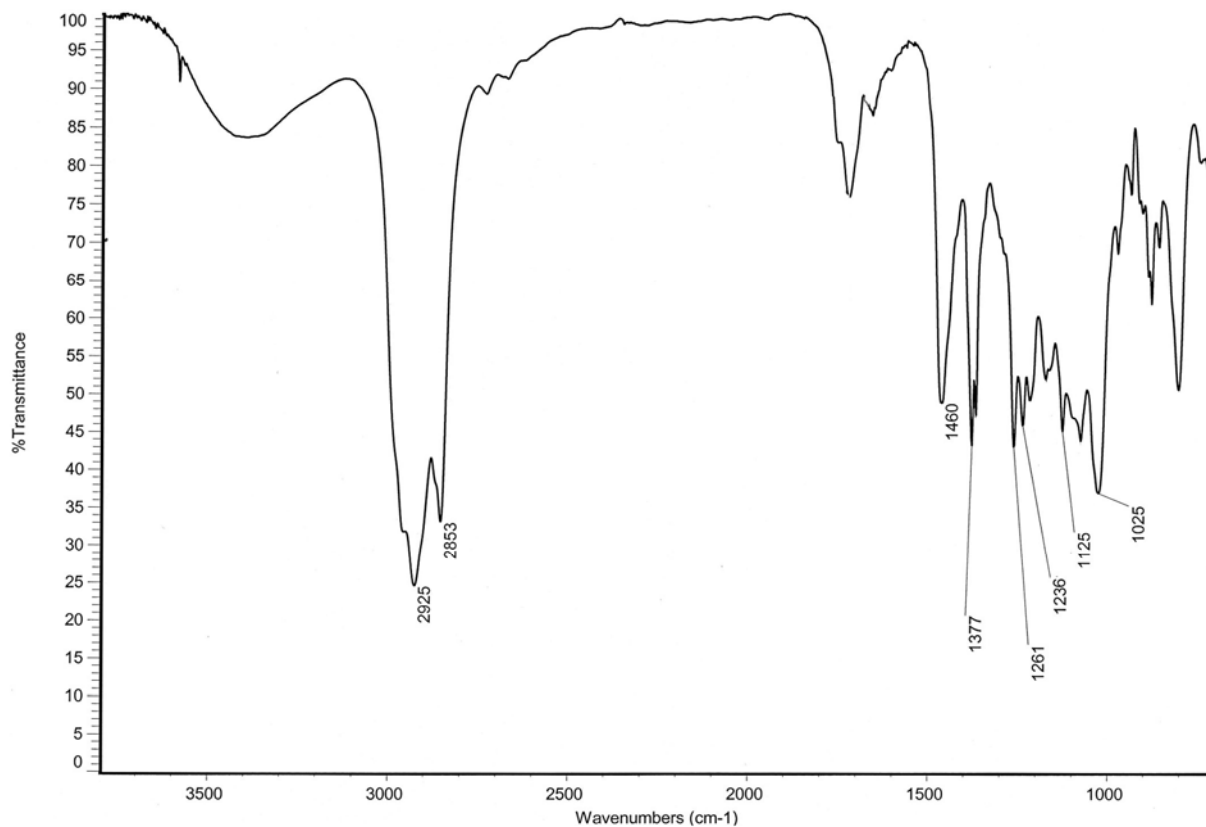


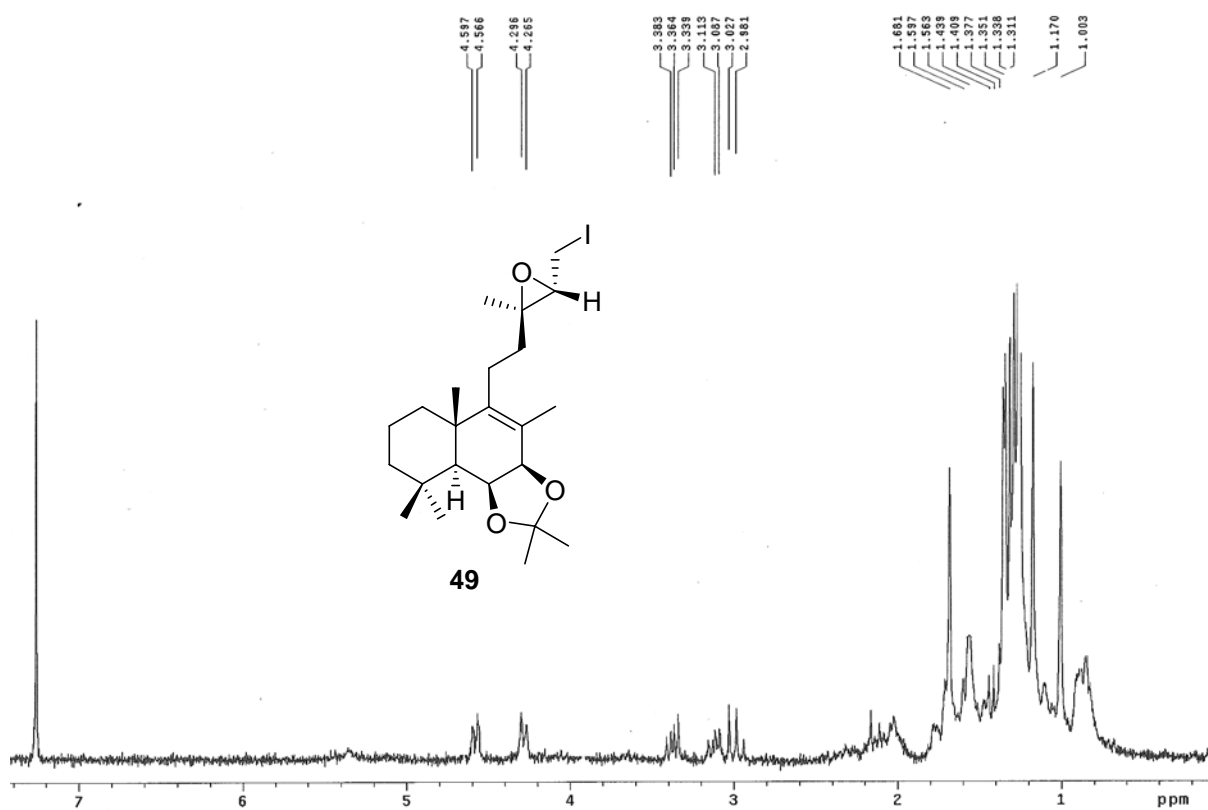
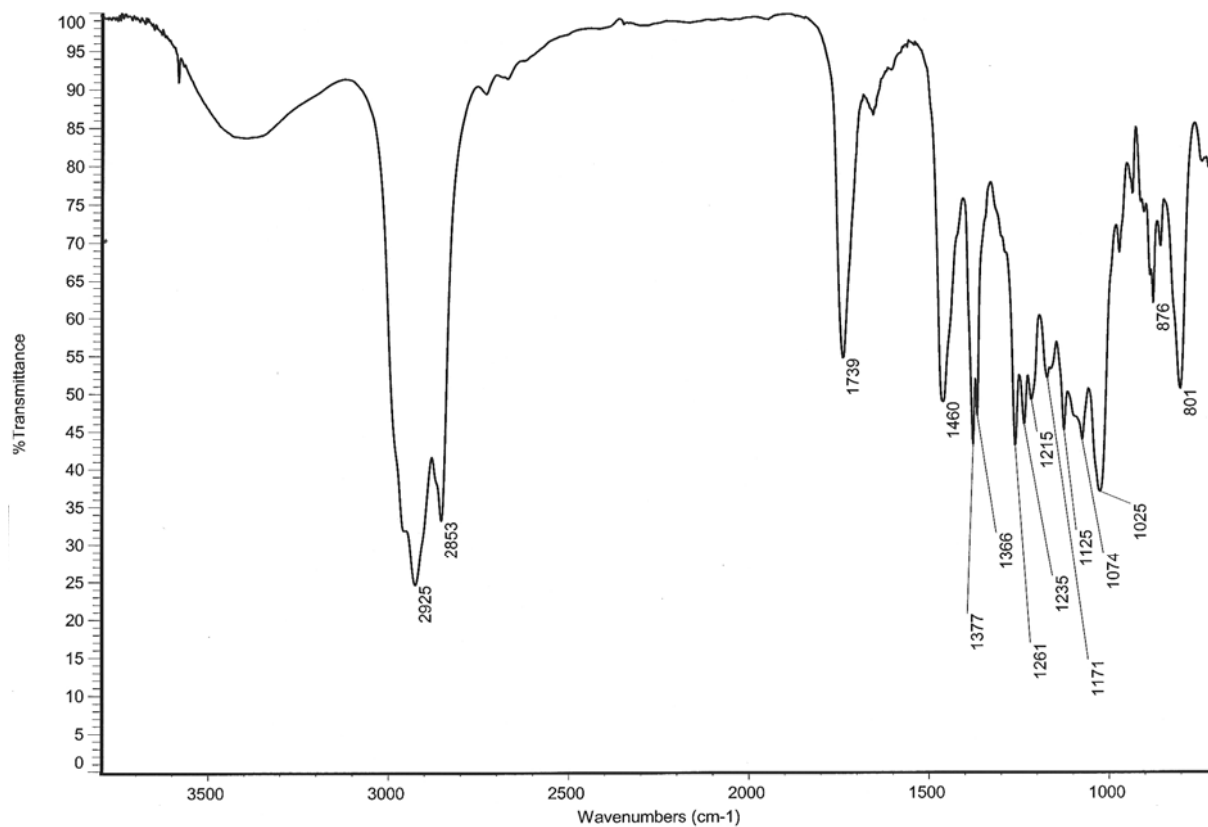


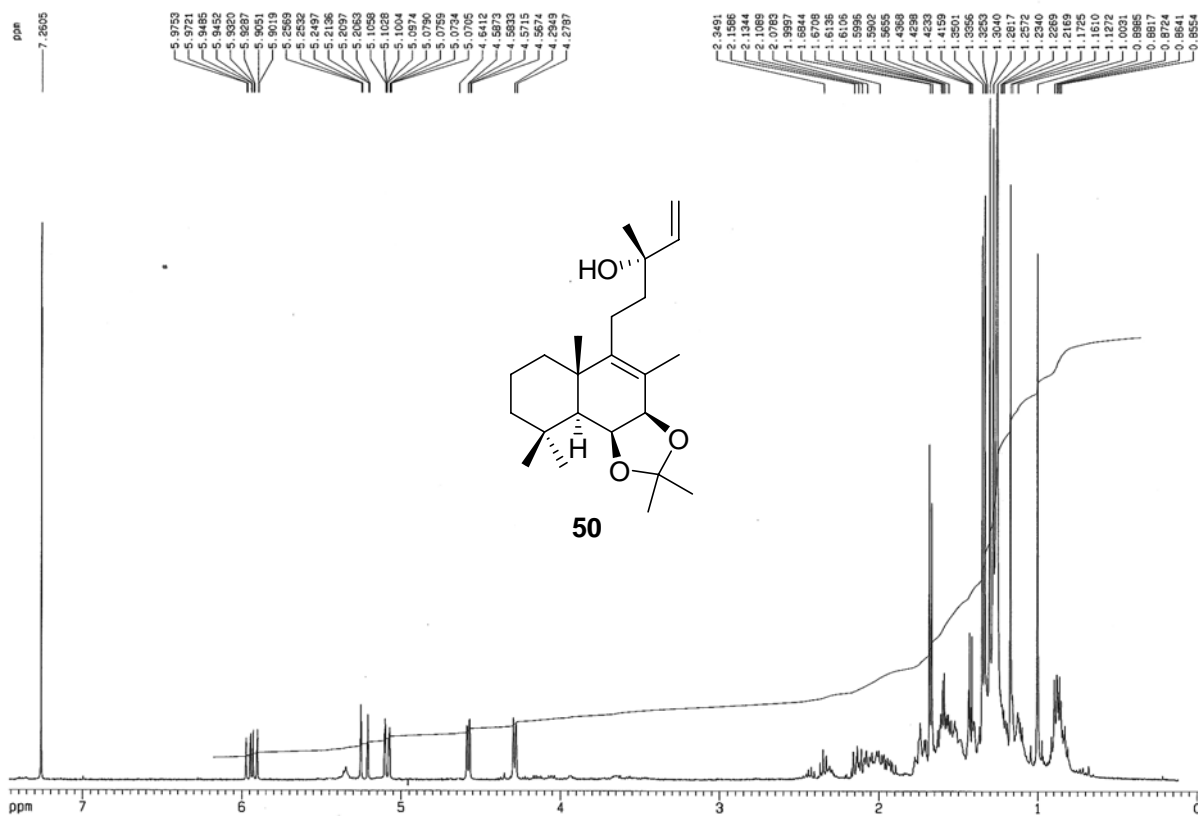
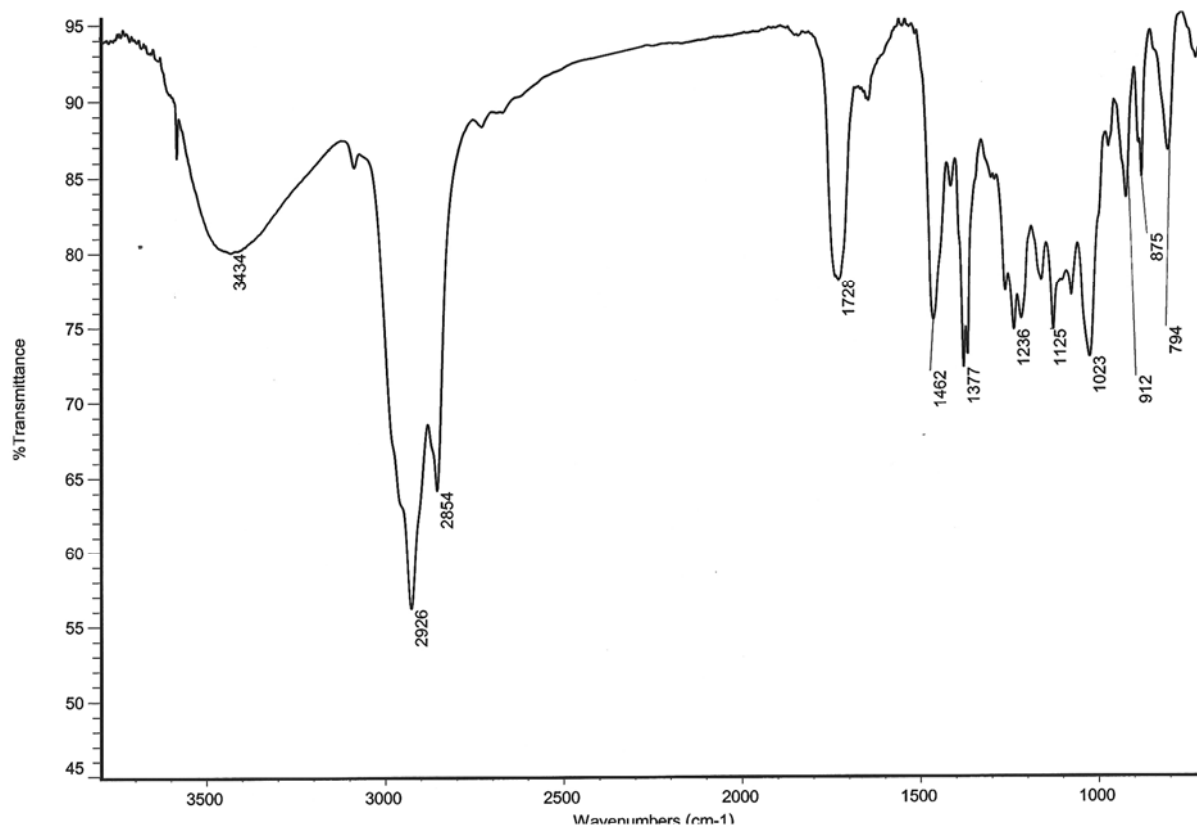


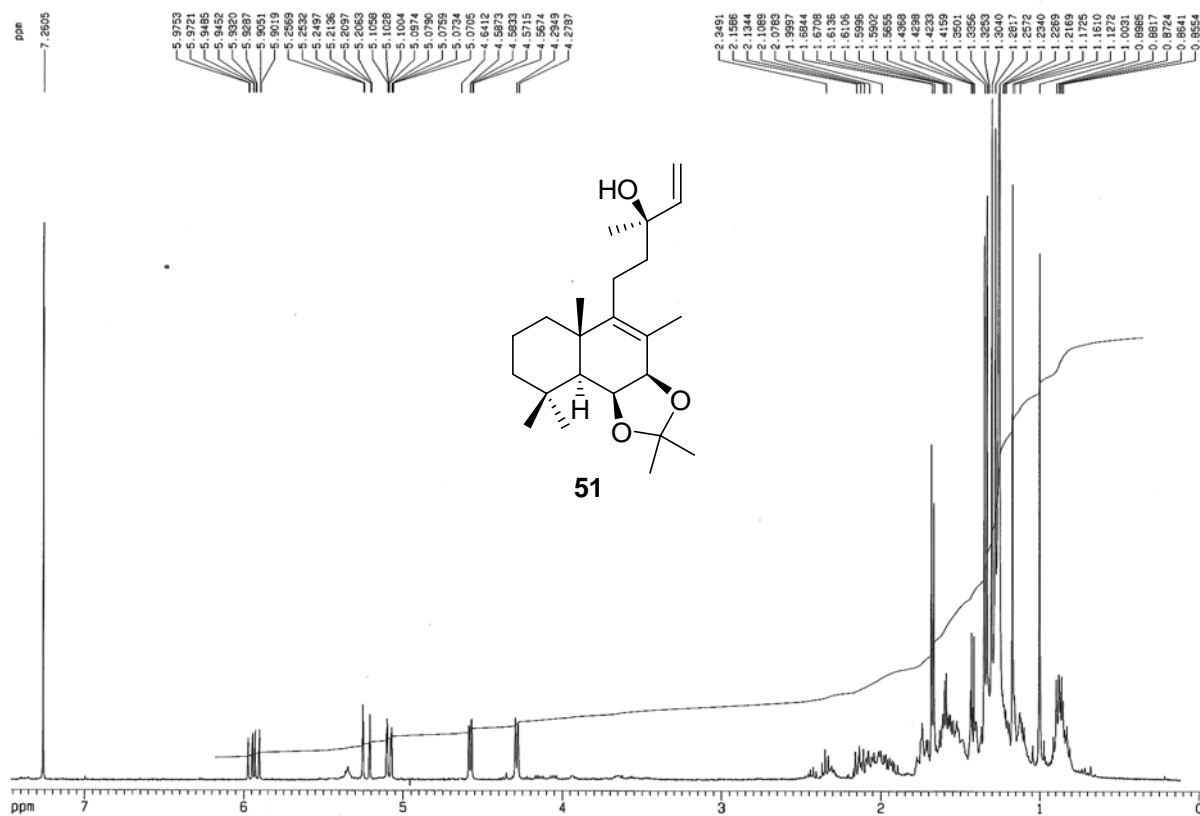
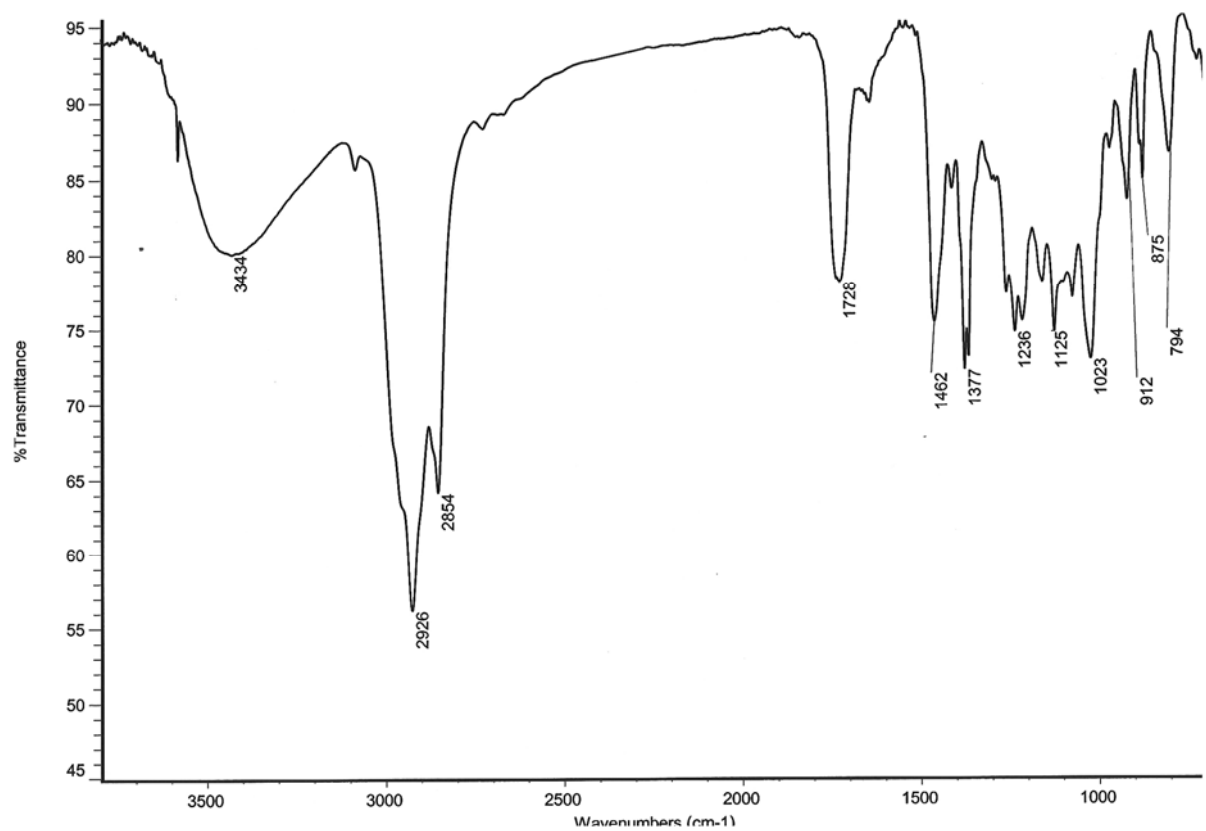


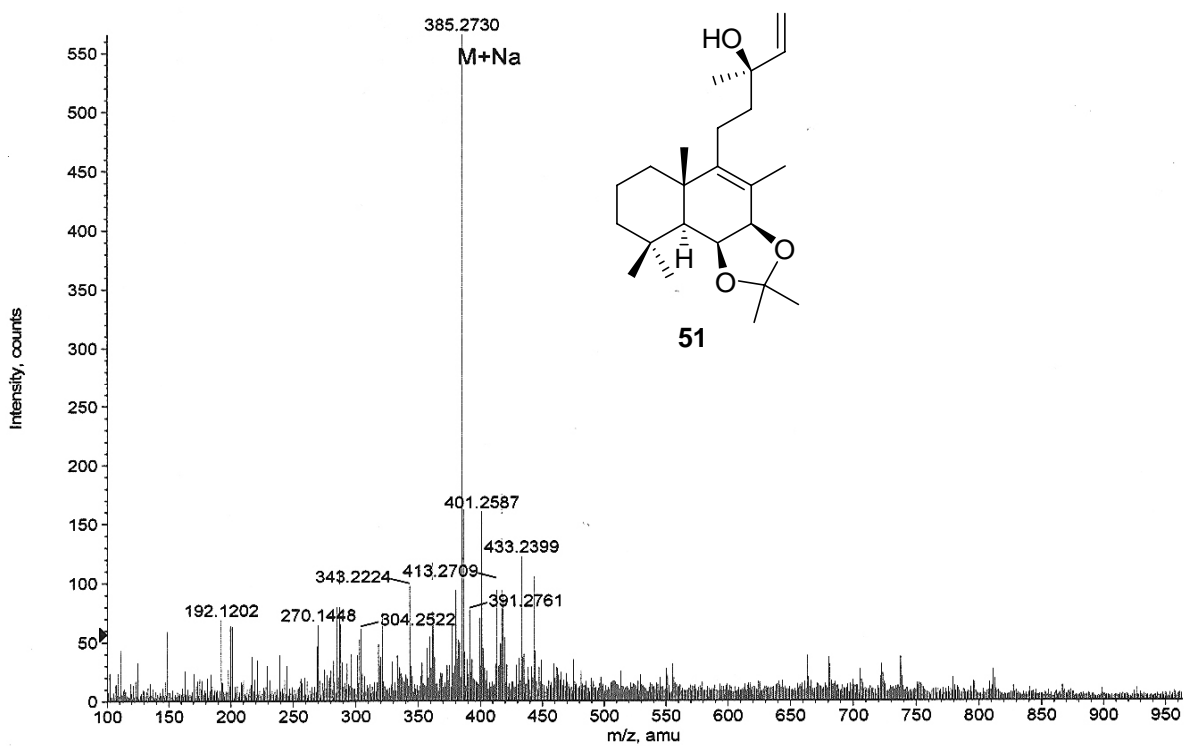
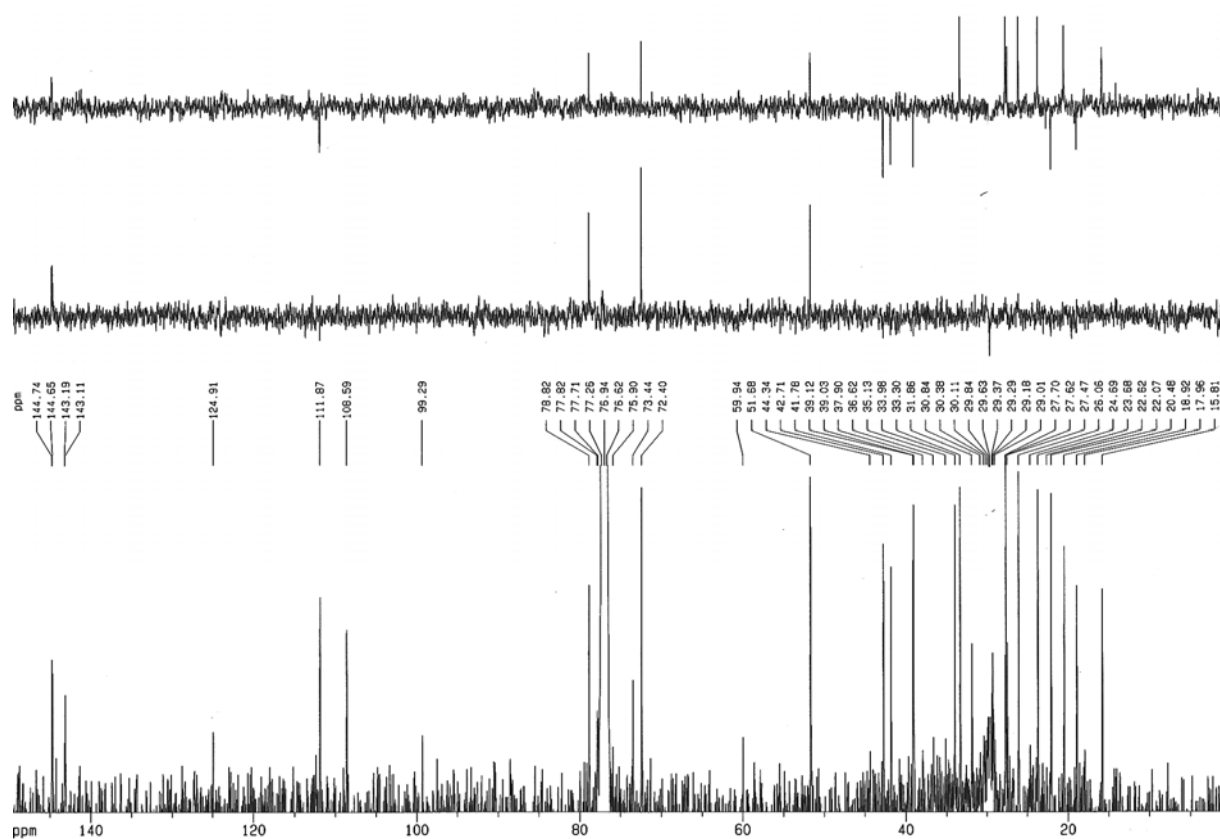


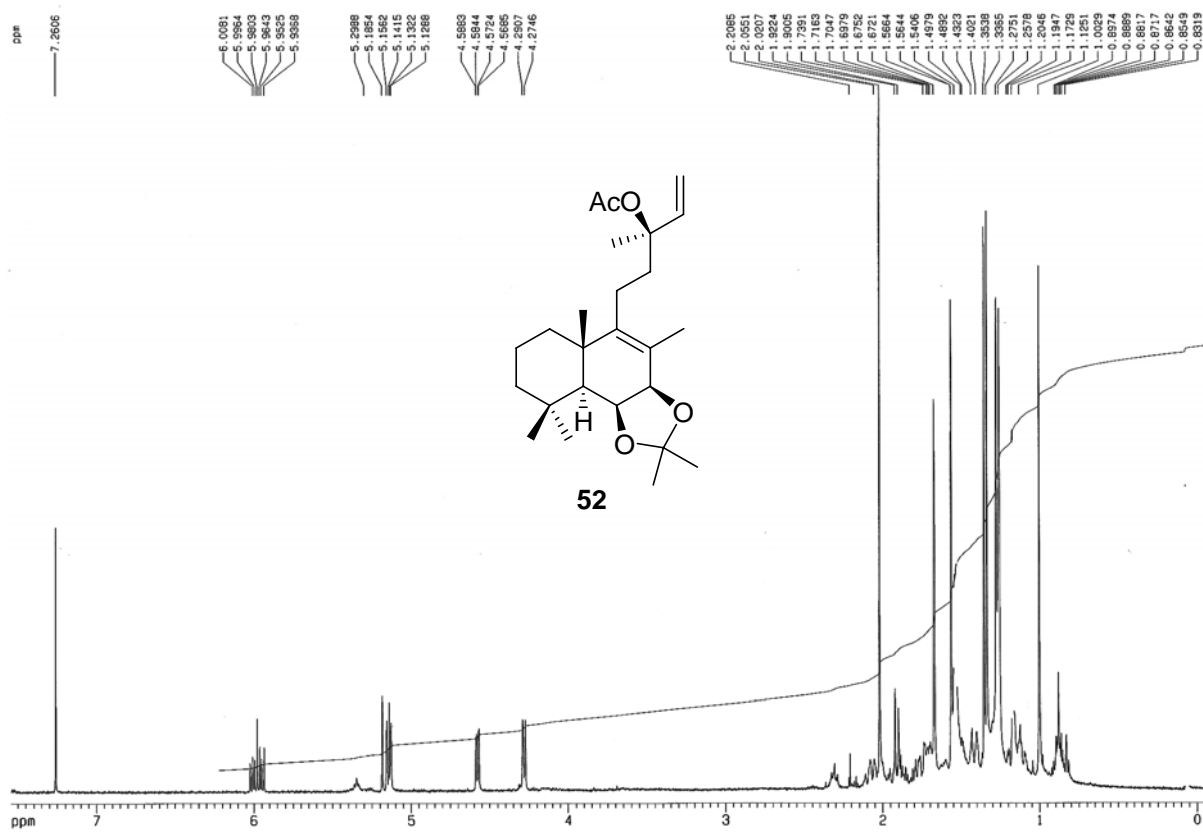
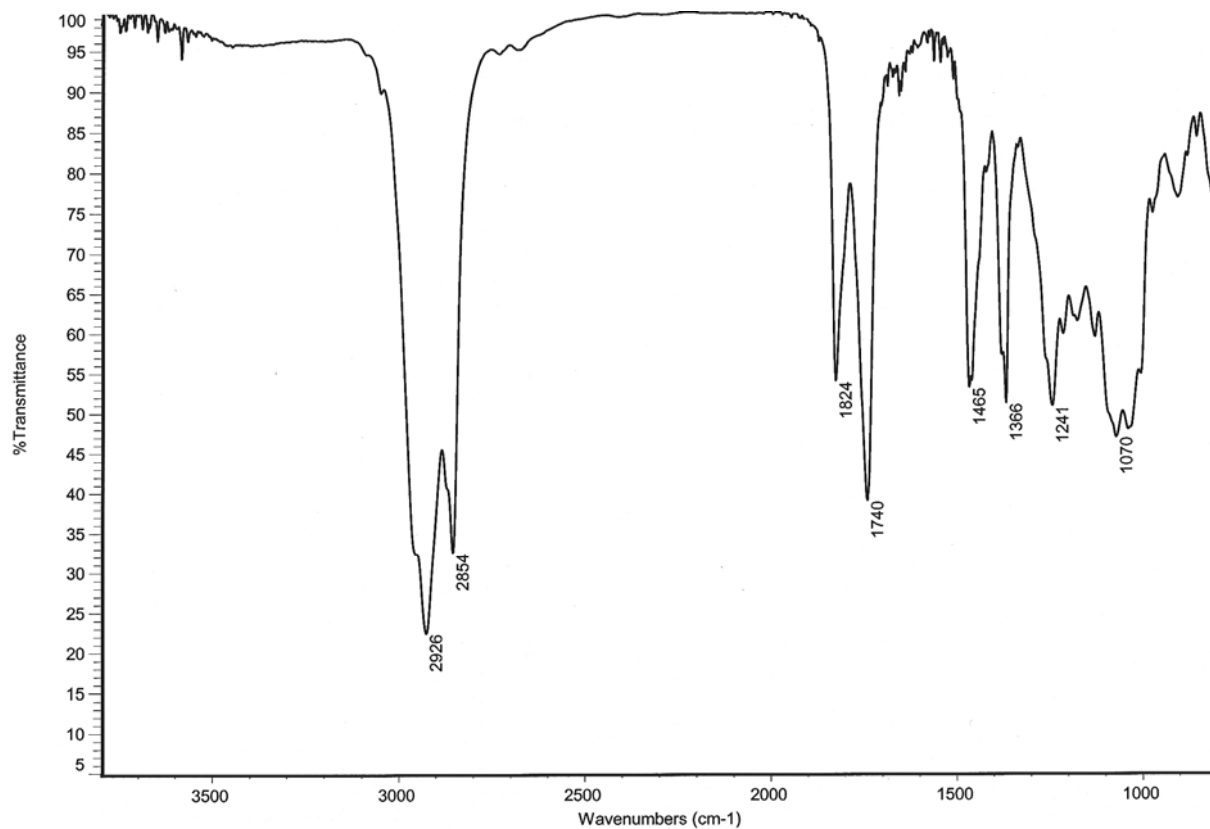


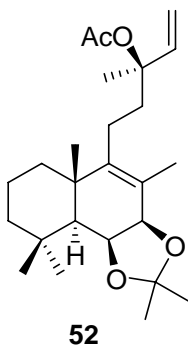
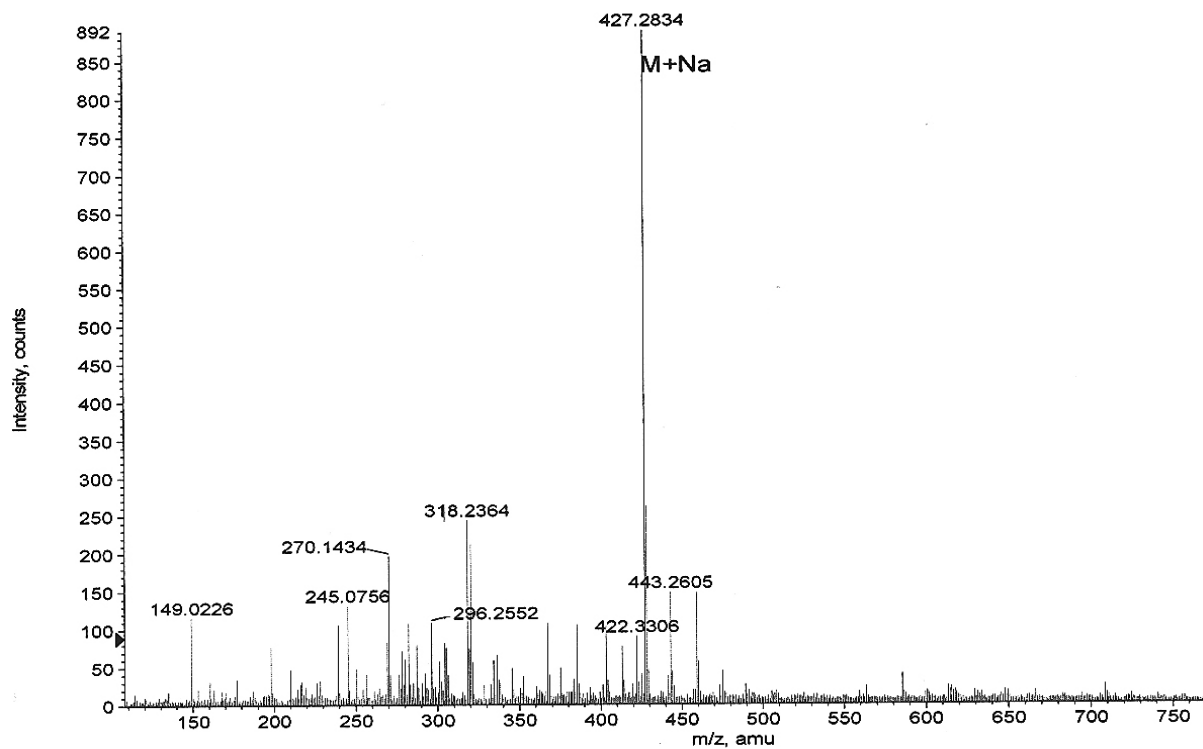


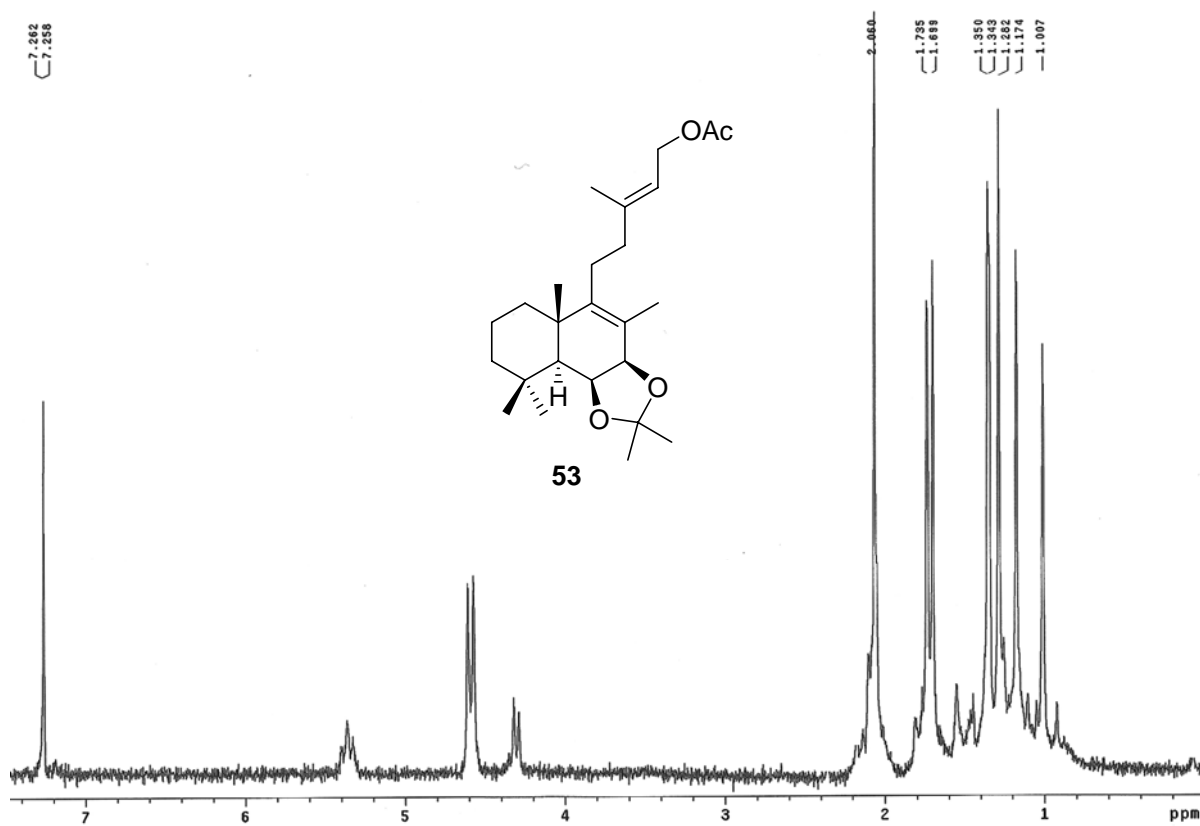
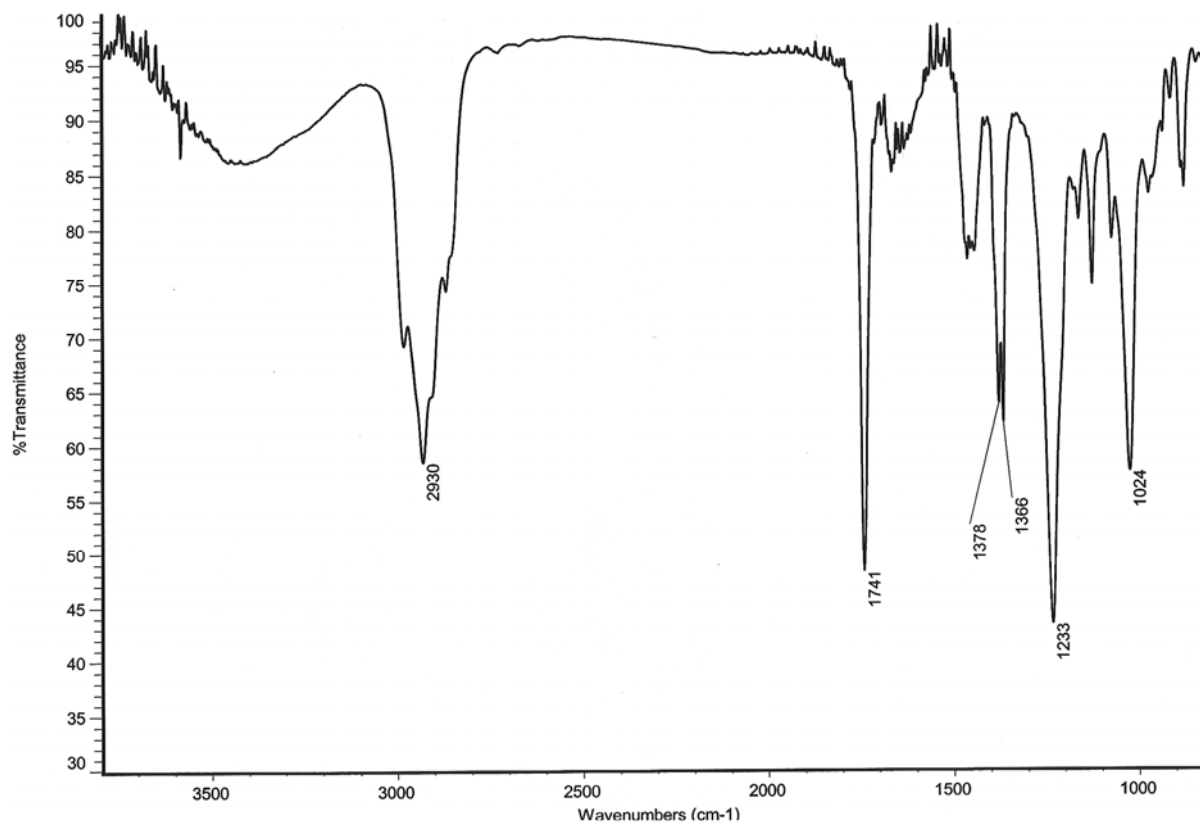


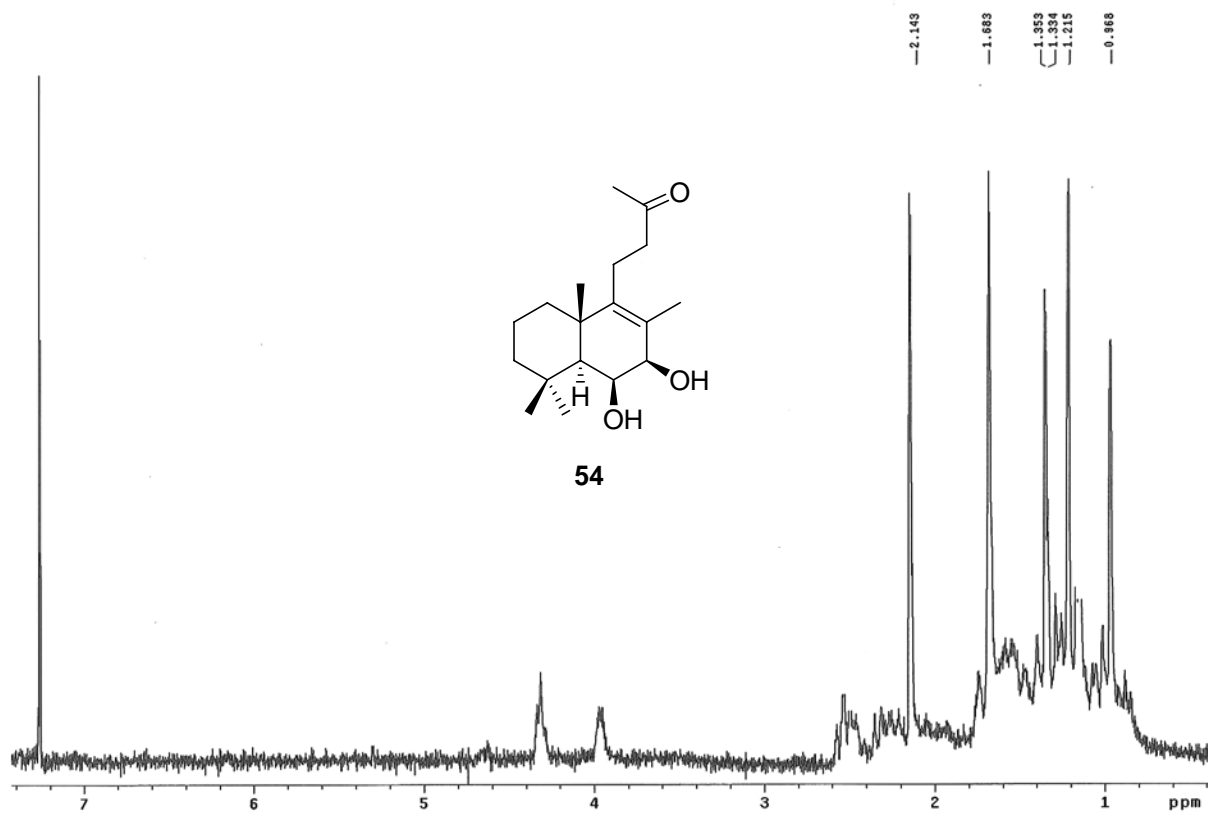
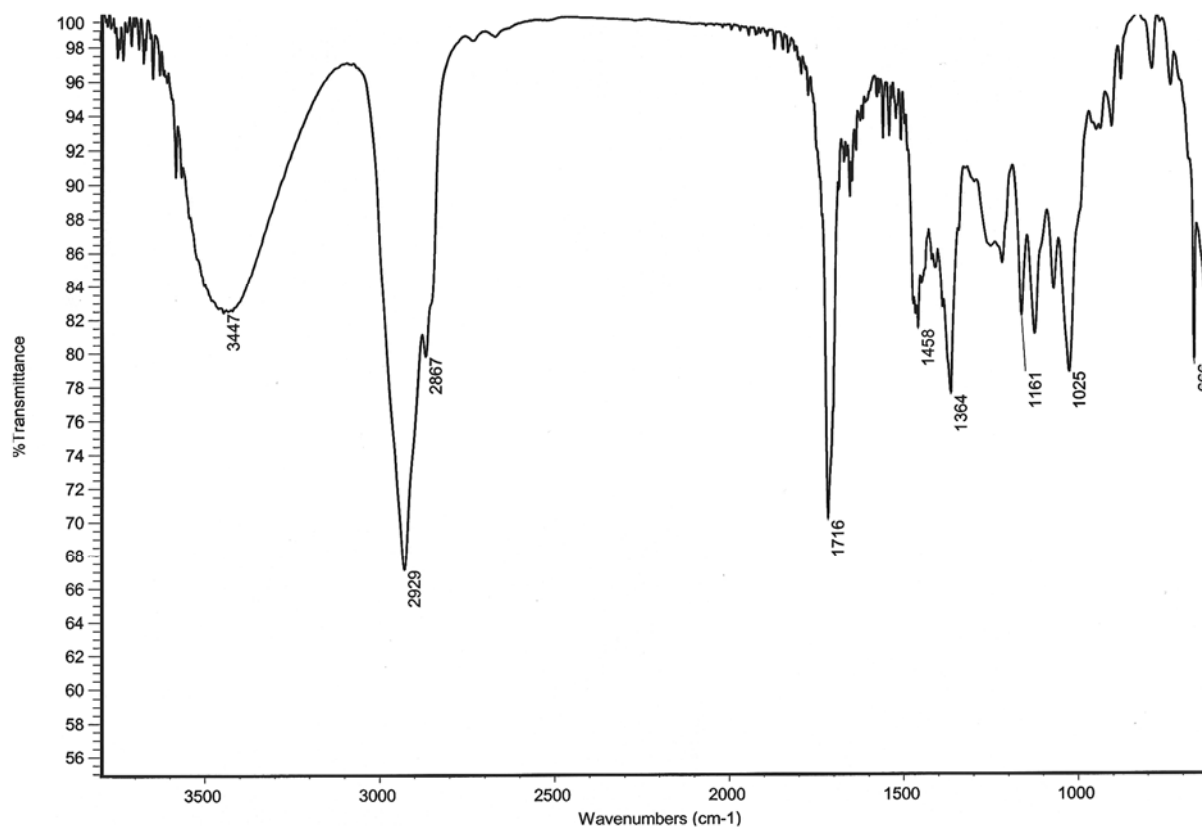


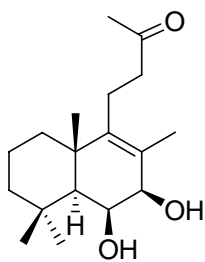
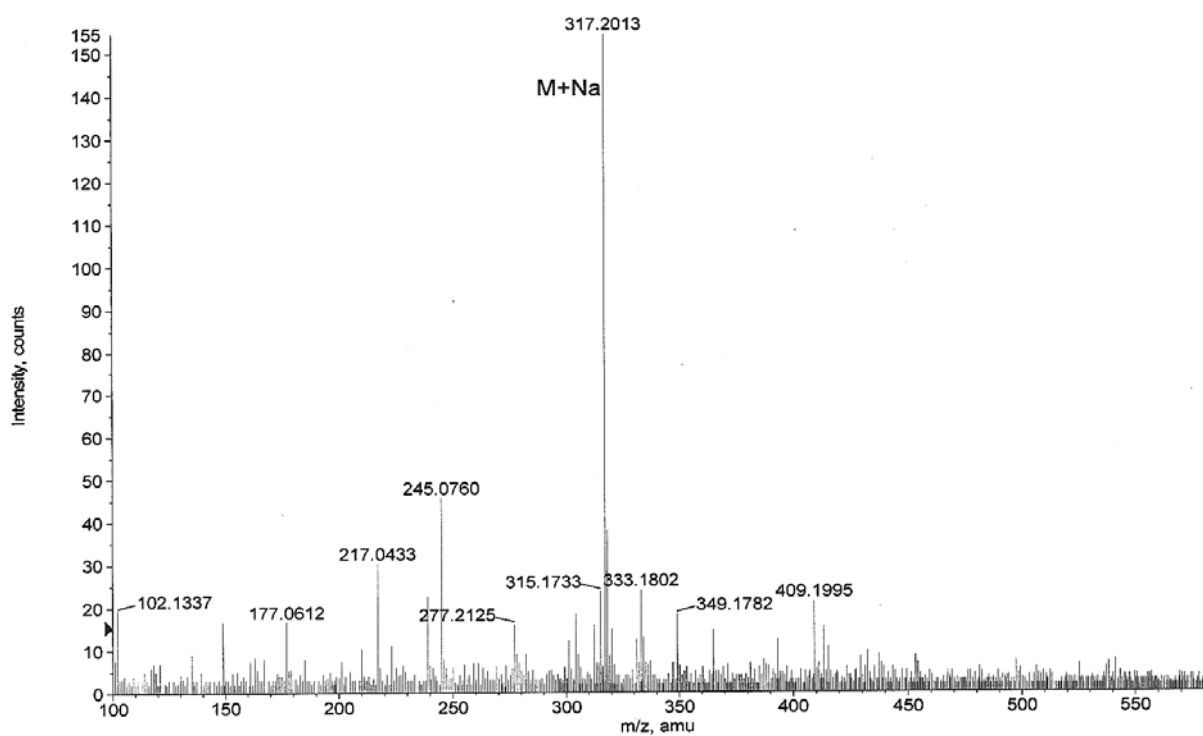




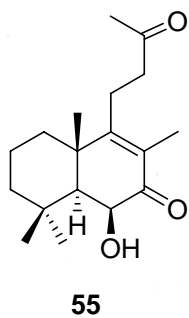
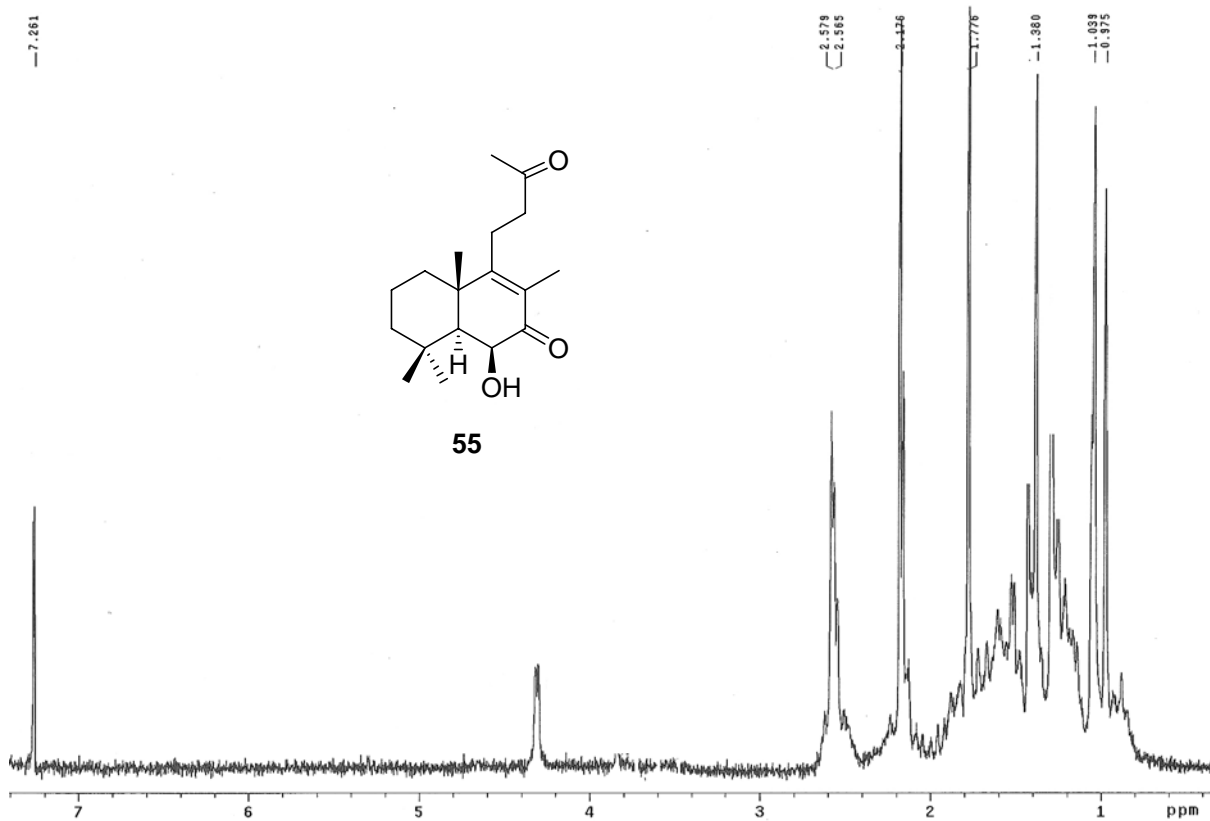
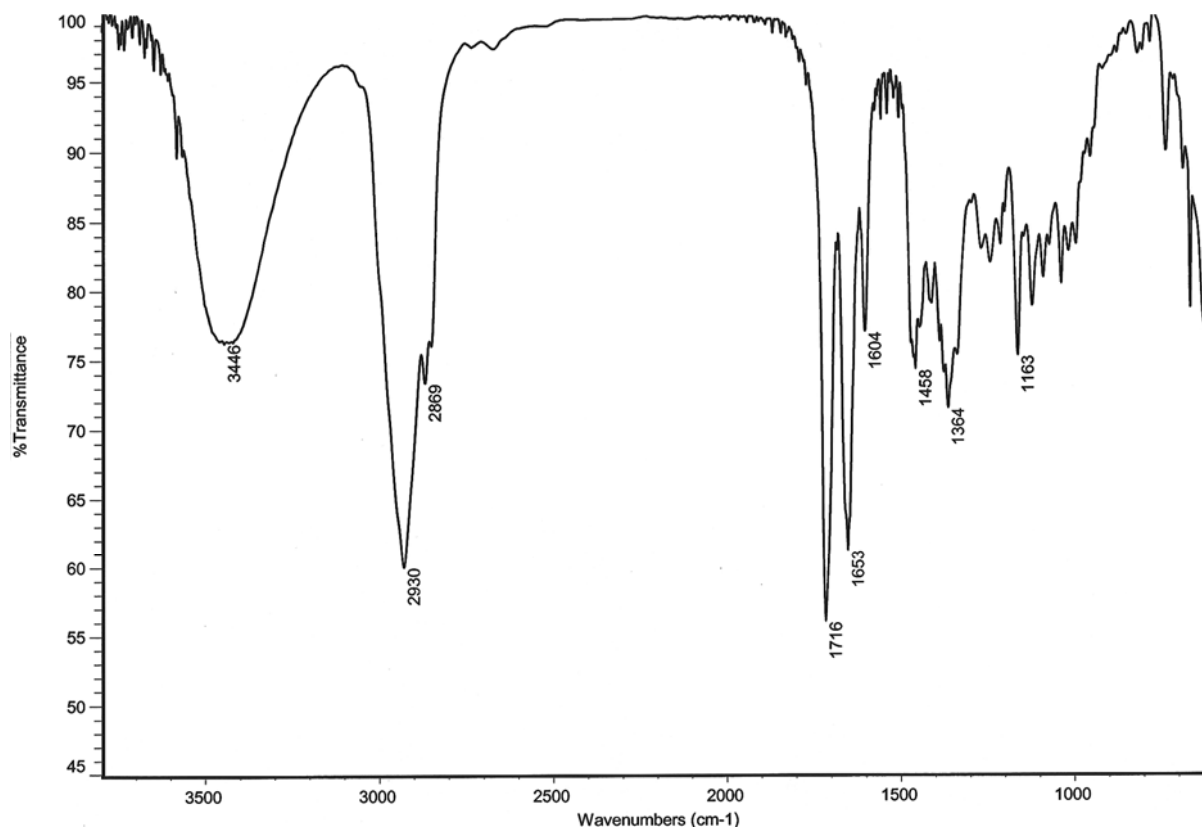


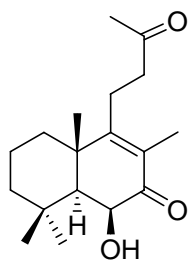
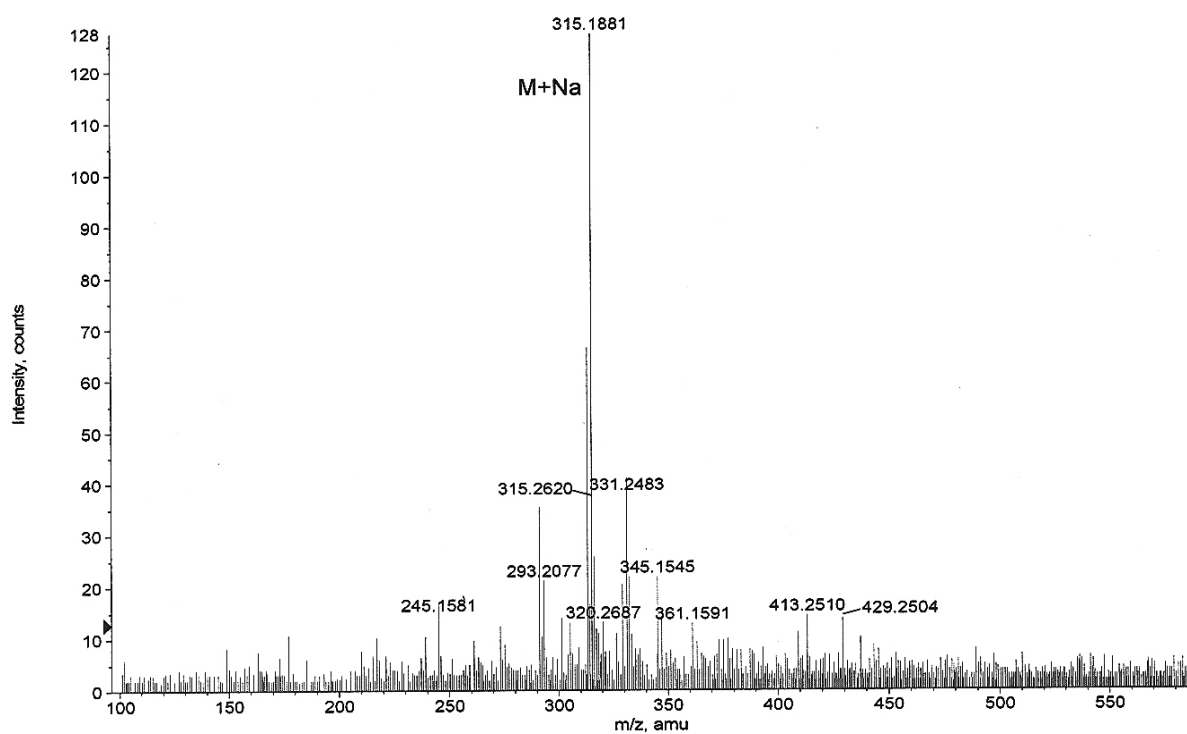




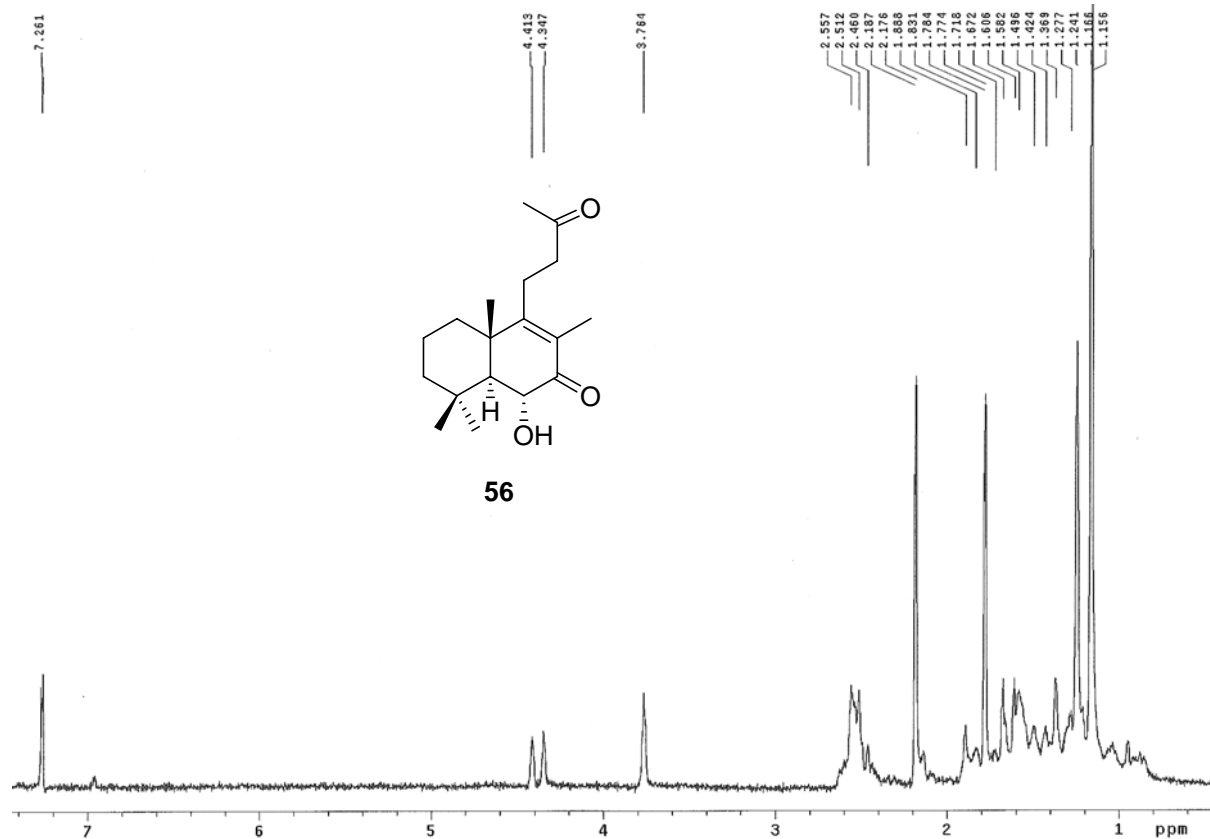
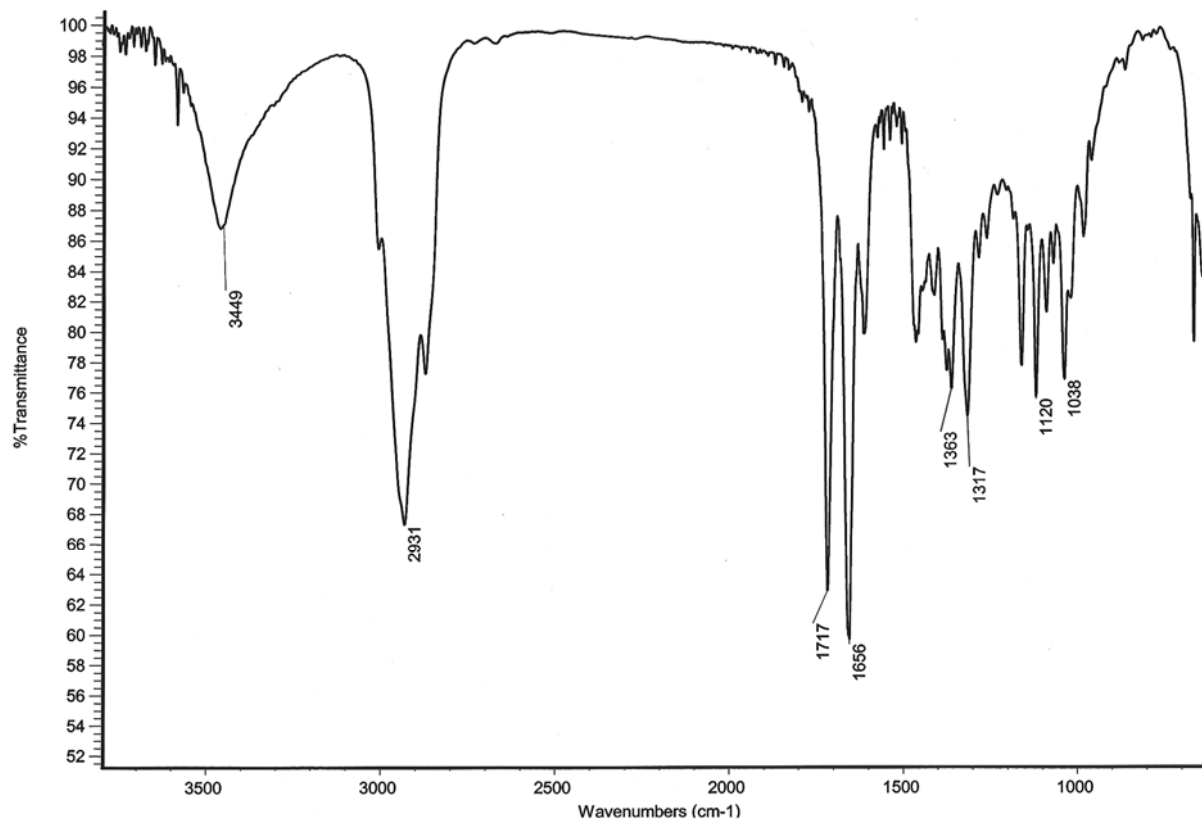


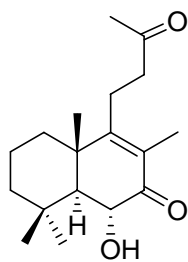
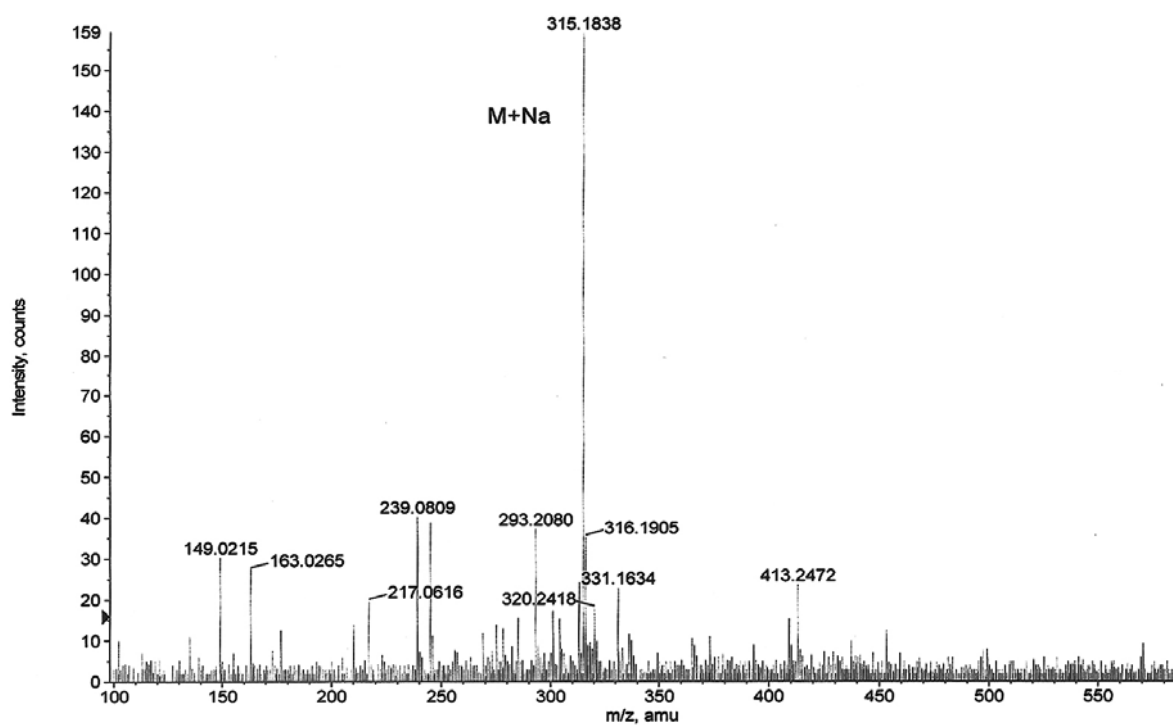
54



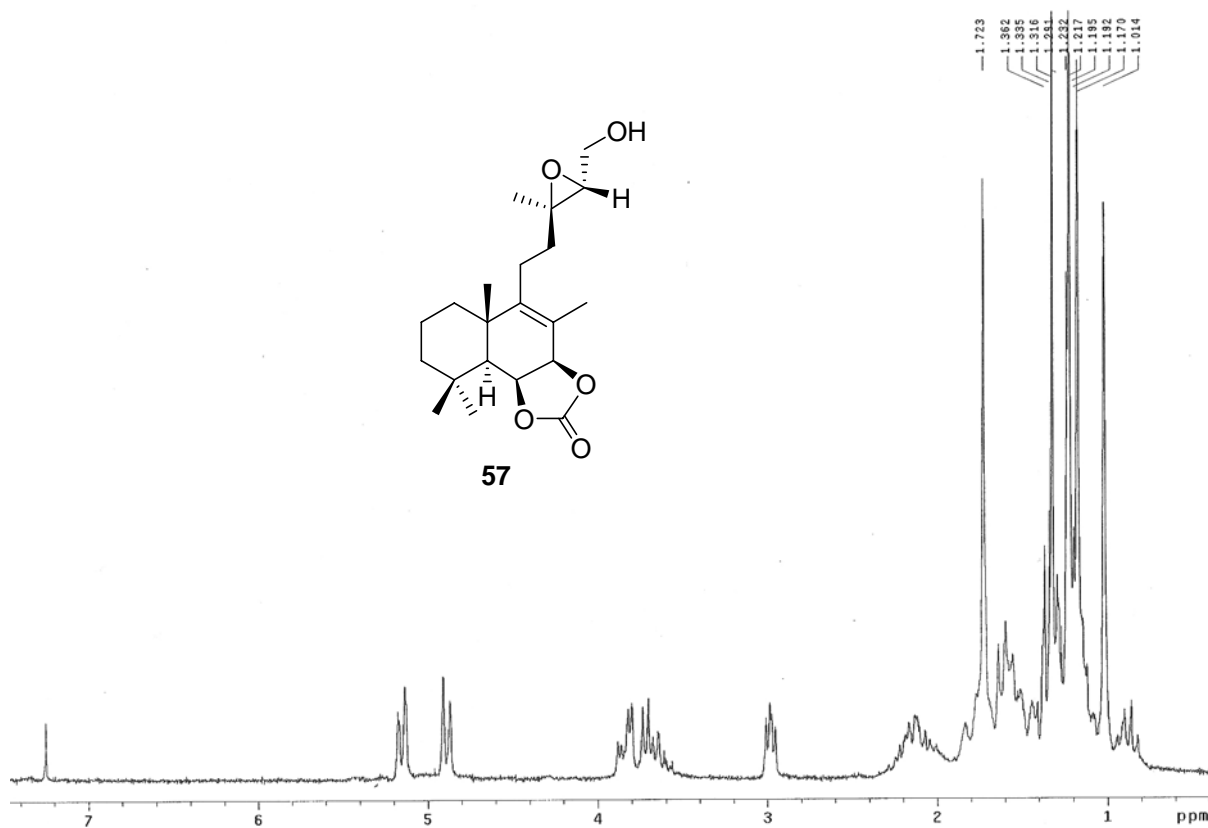
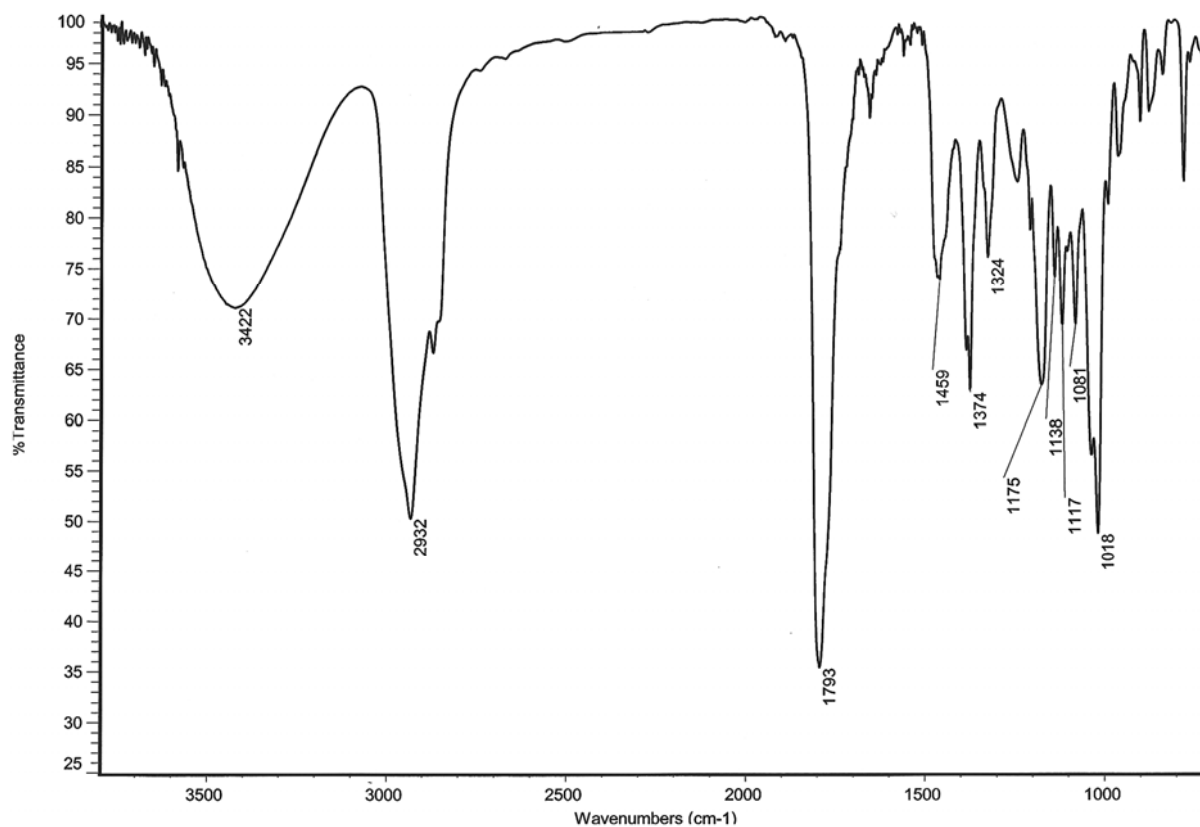


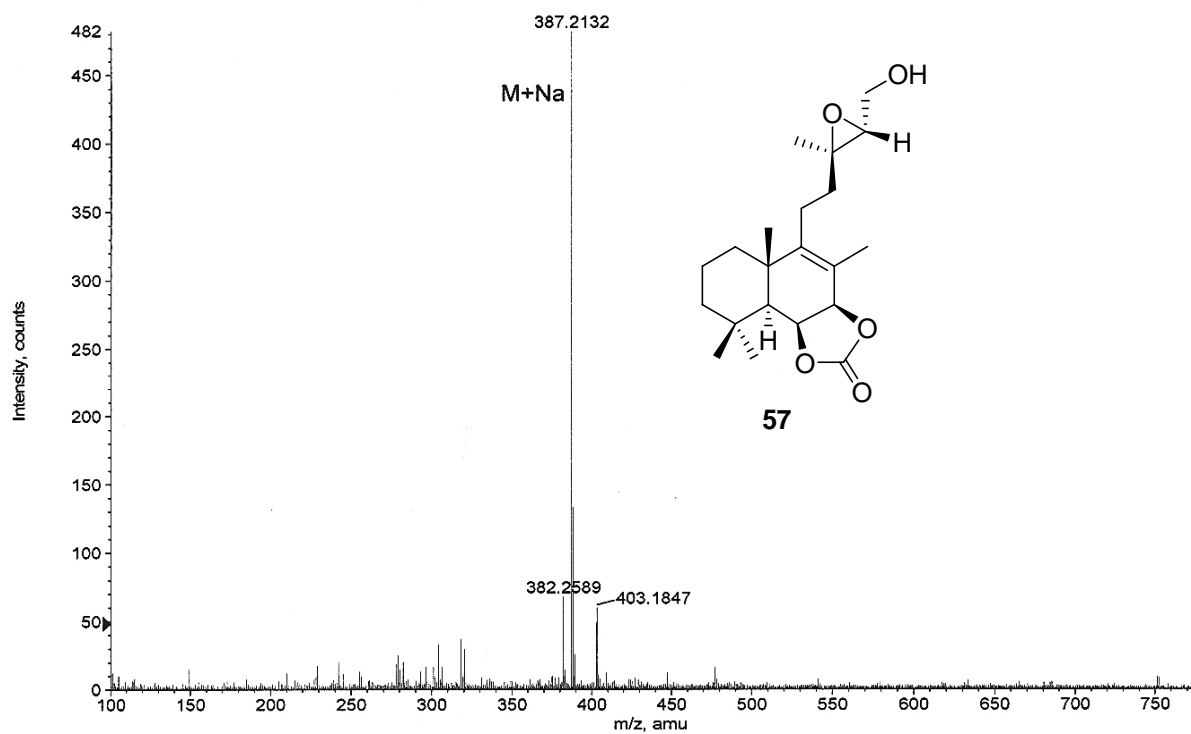
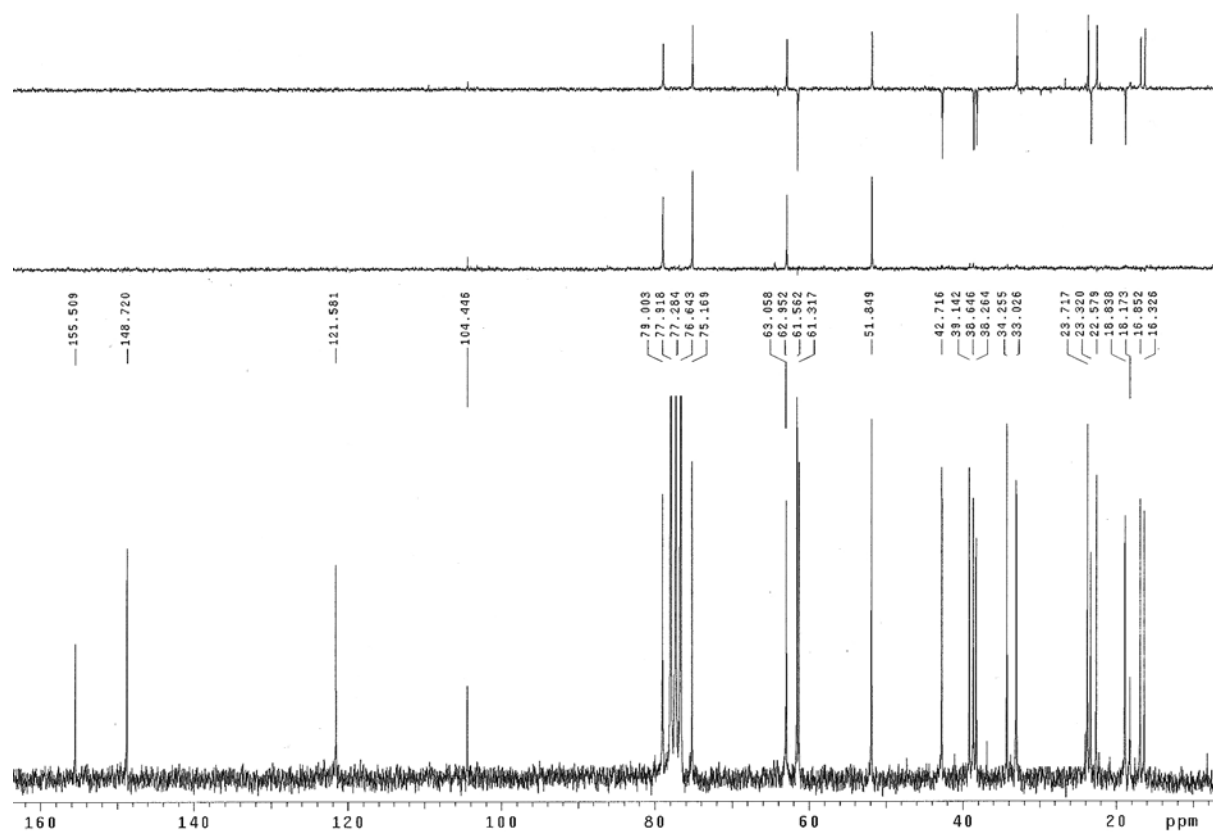
55

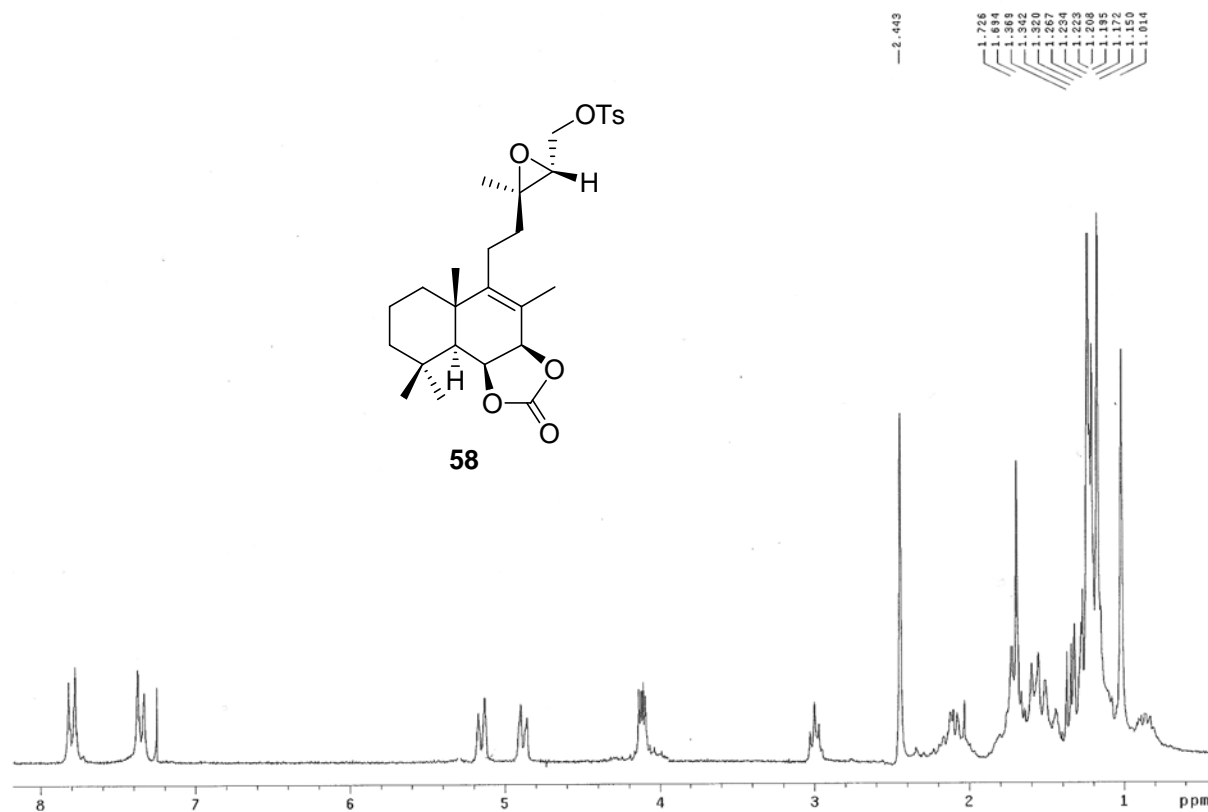
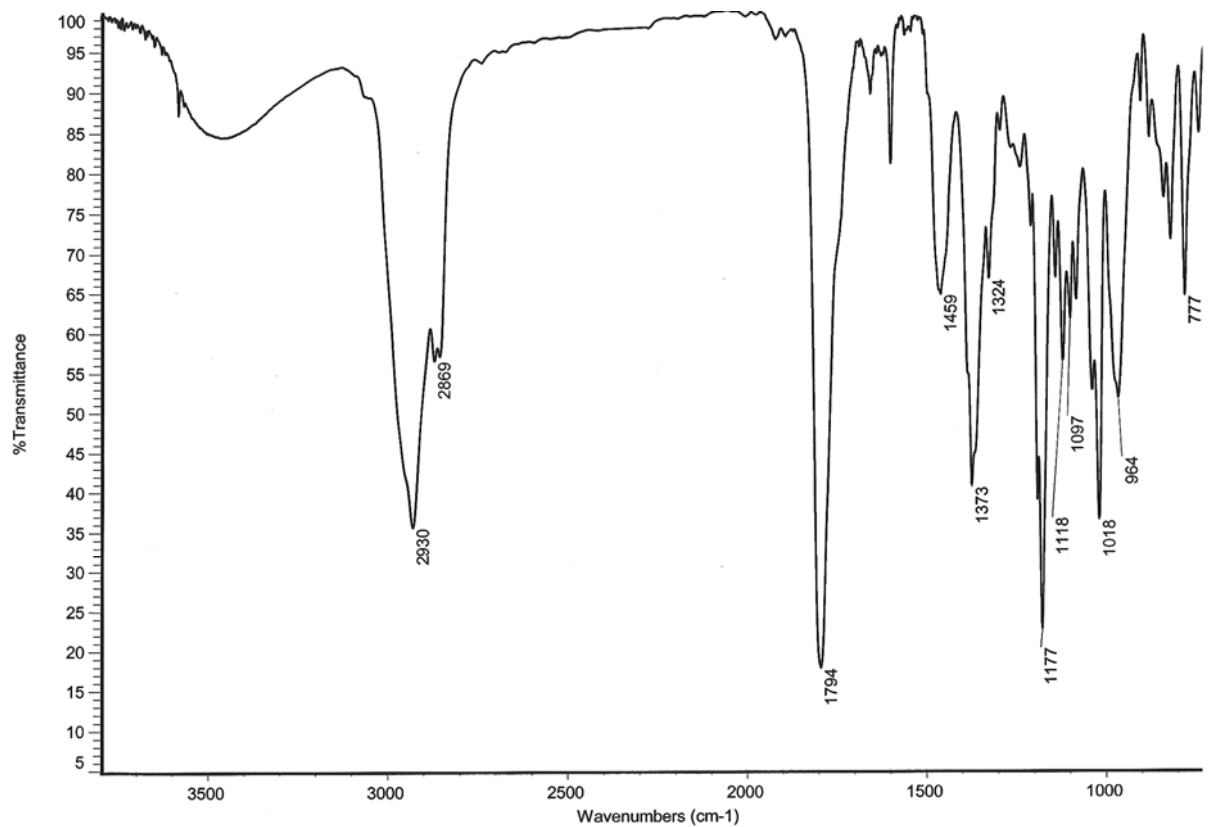


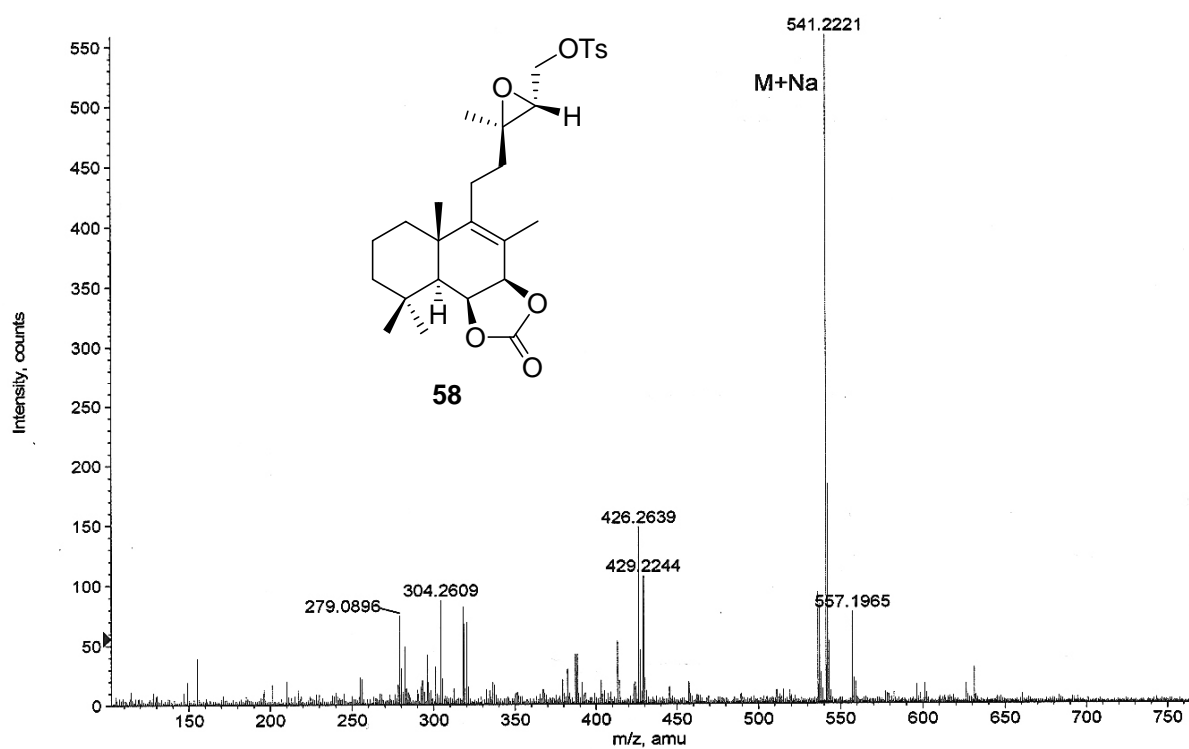
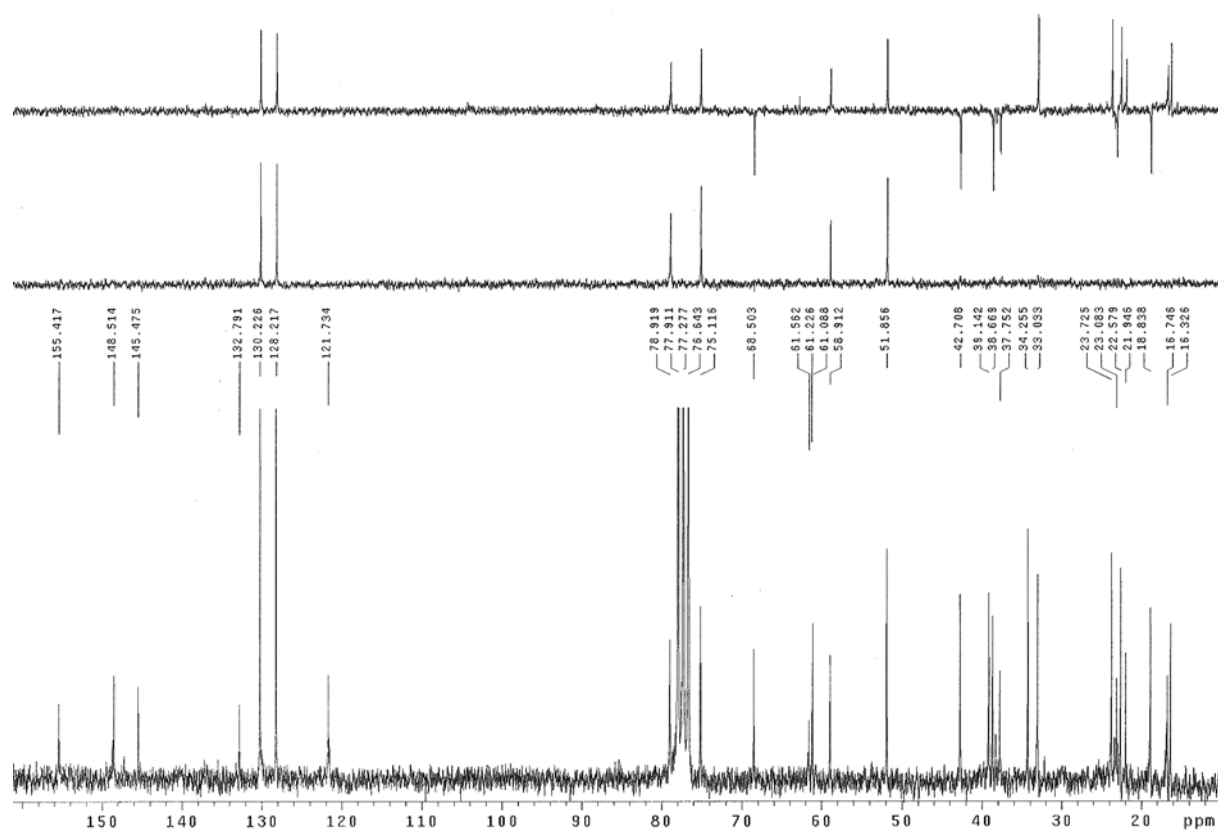


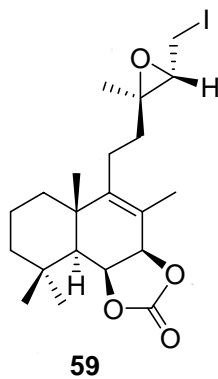
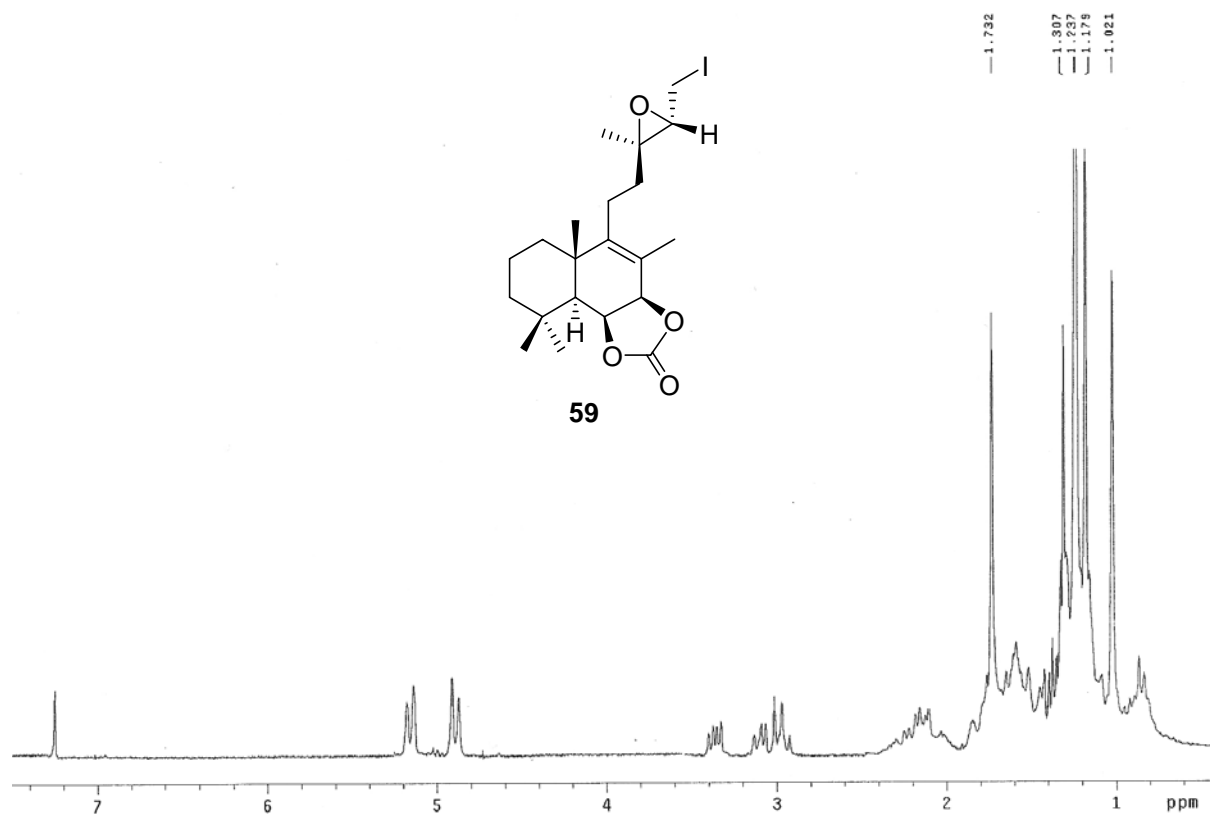
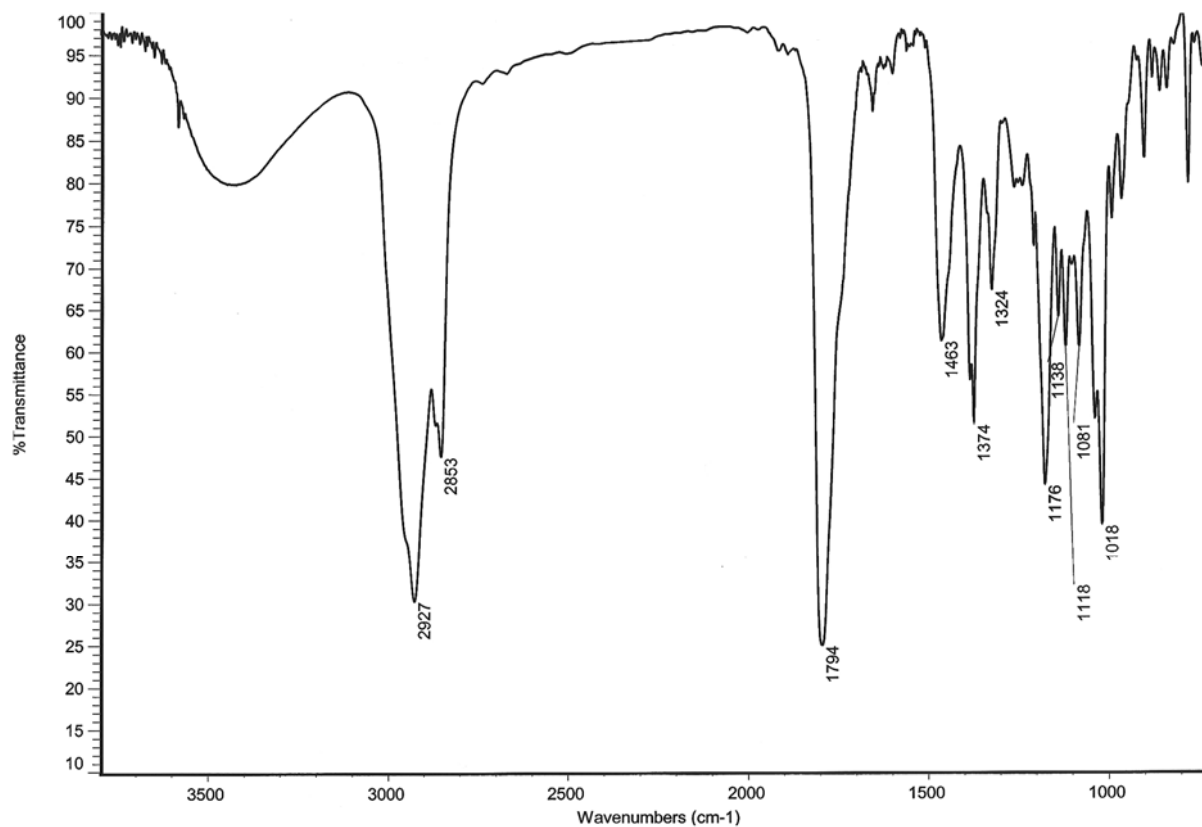
56

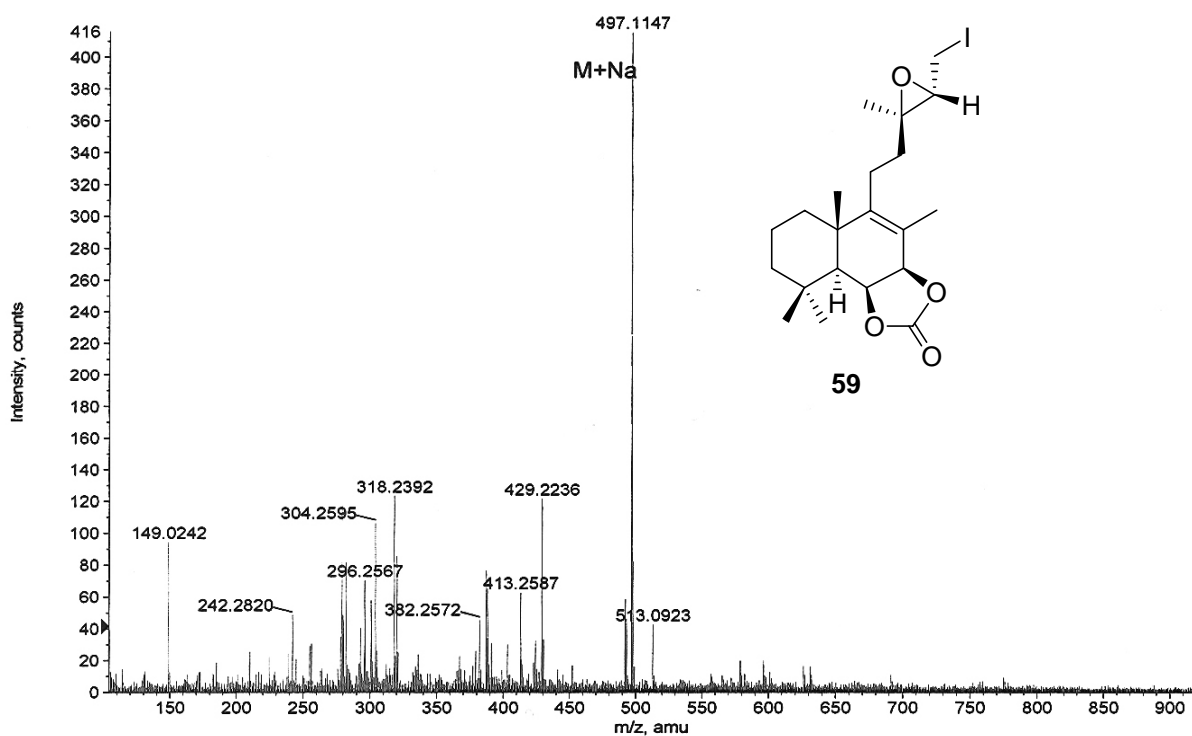
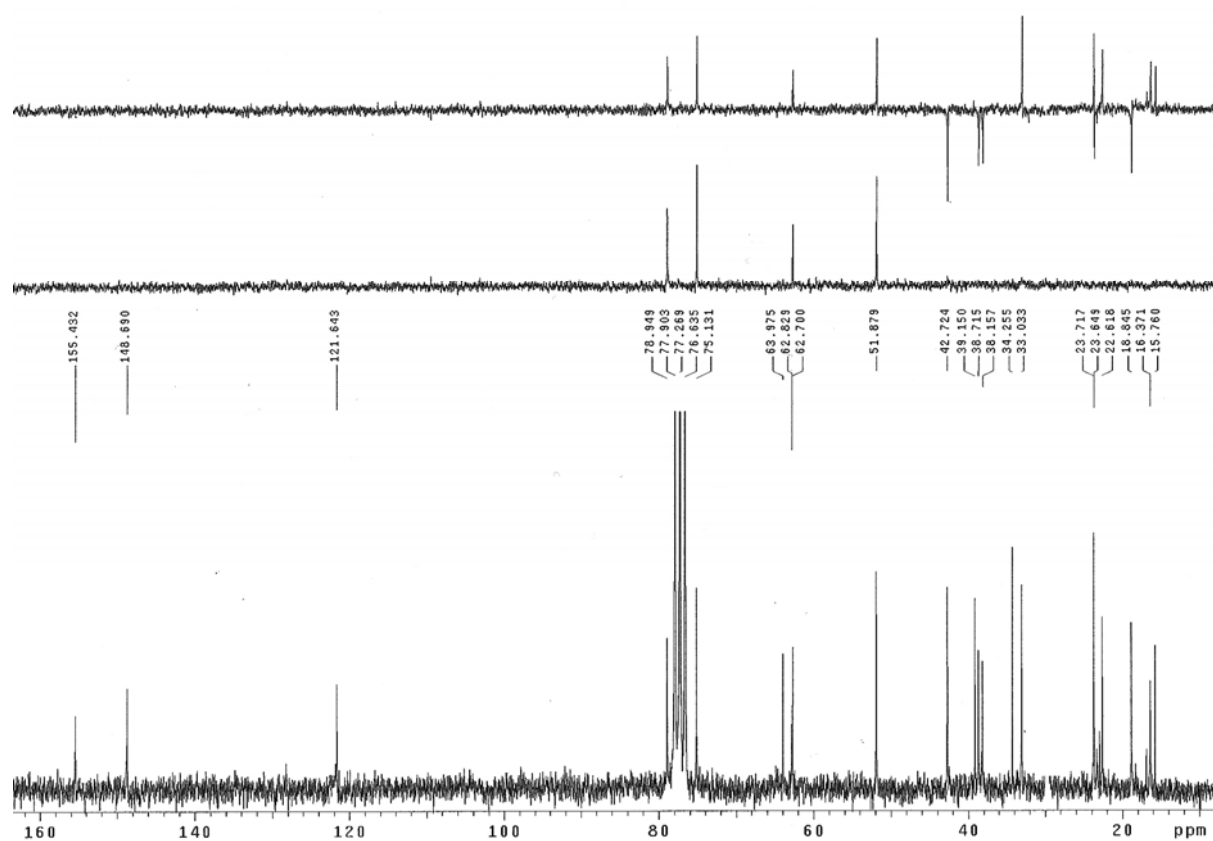


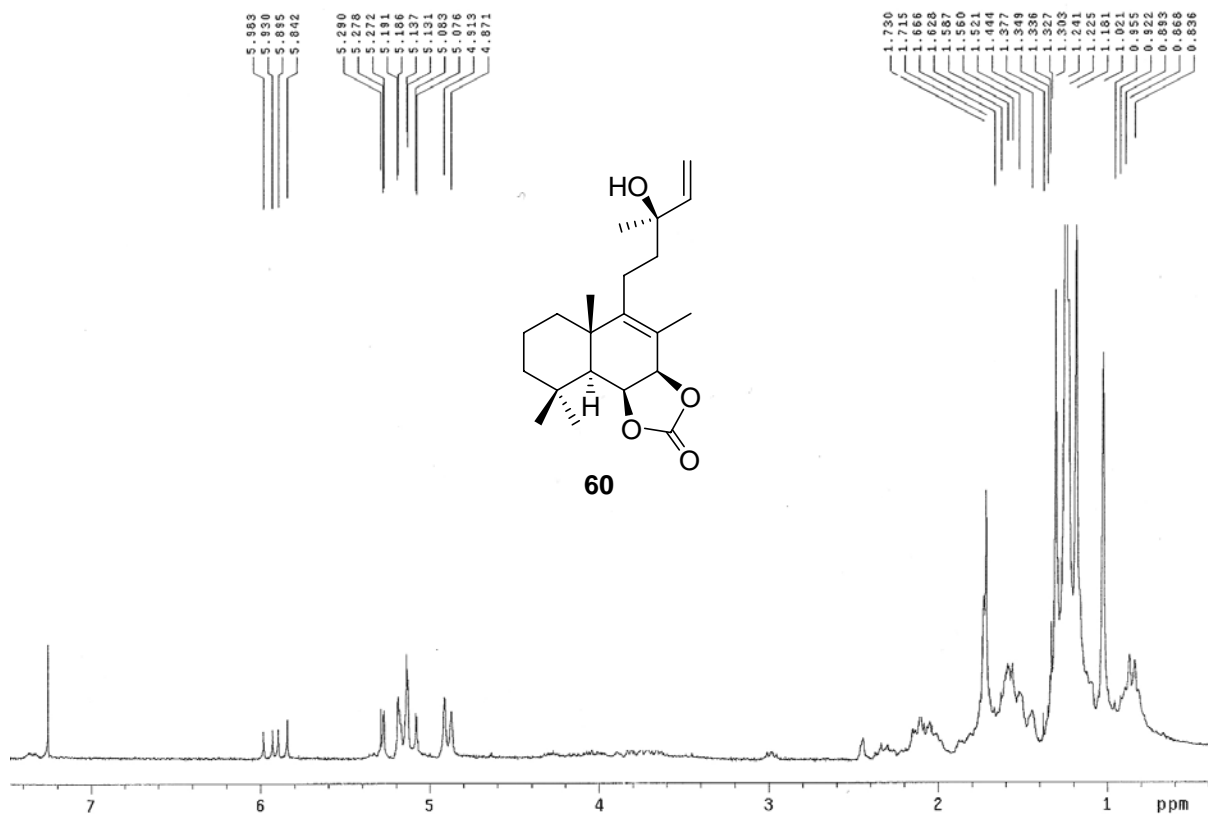
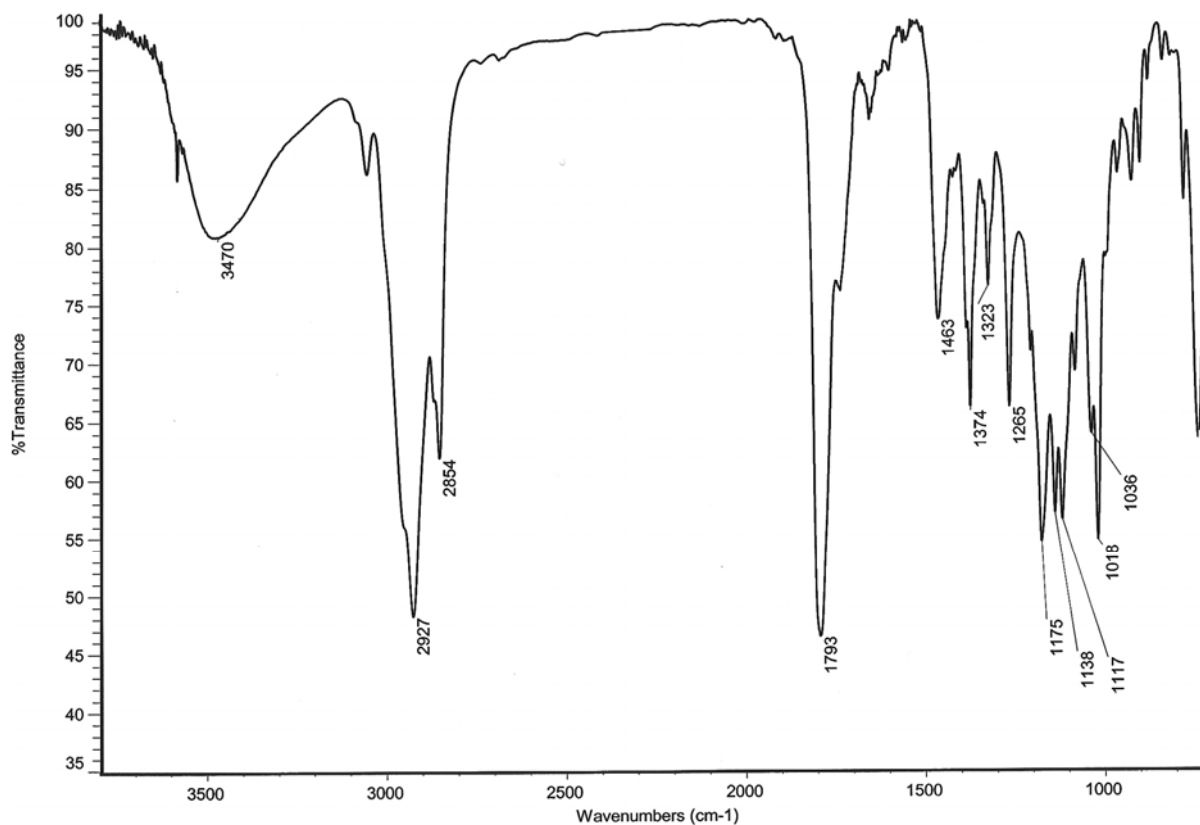


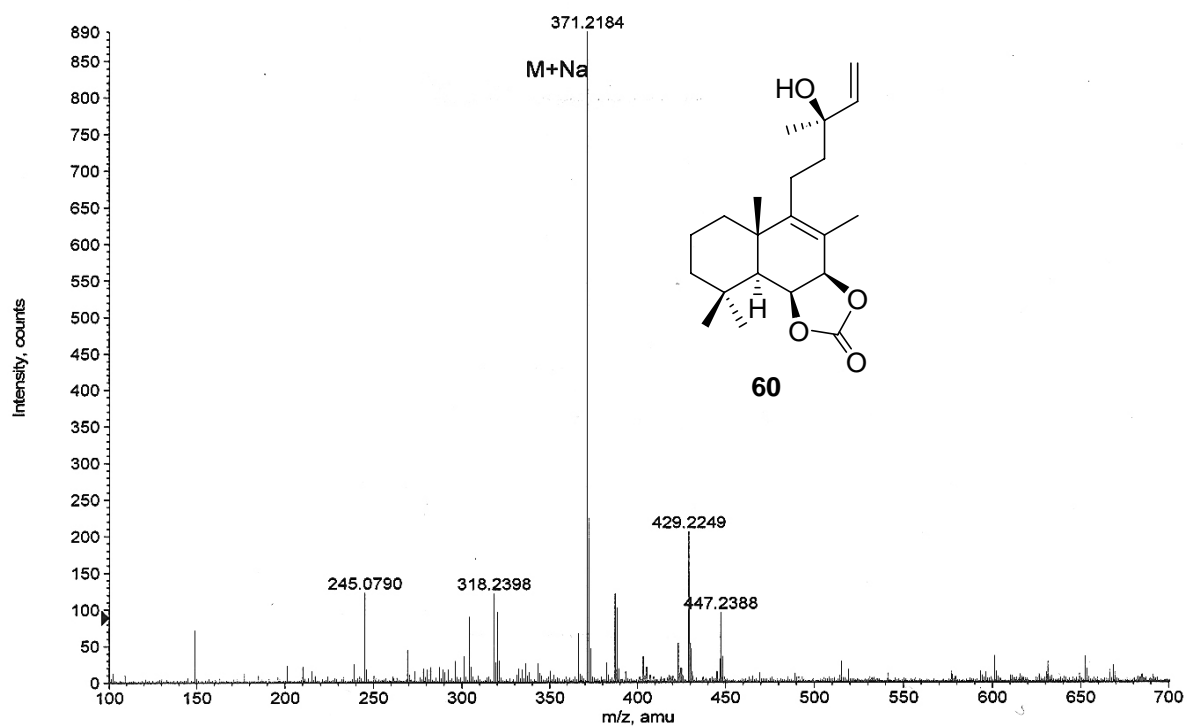
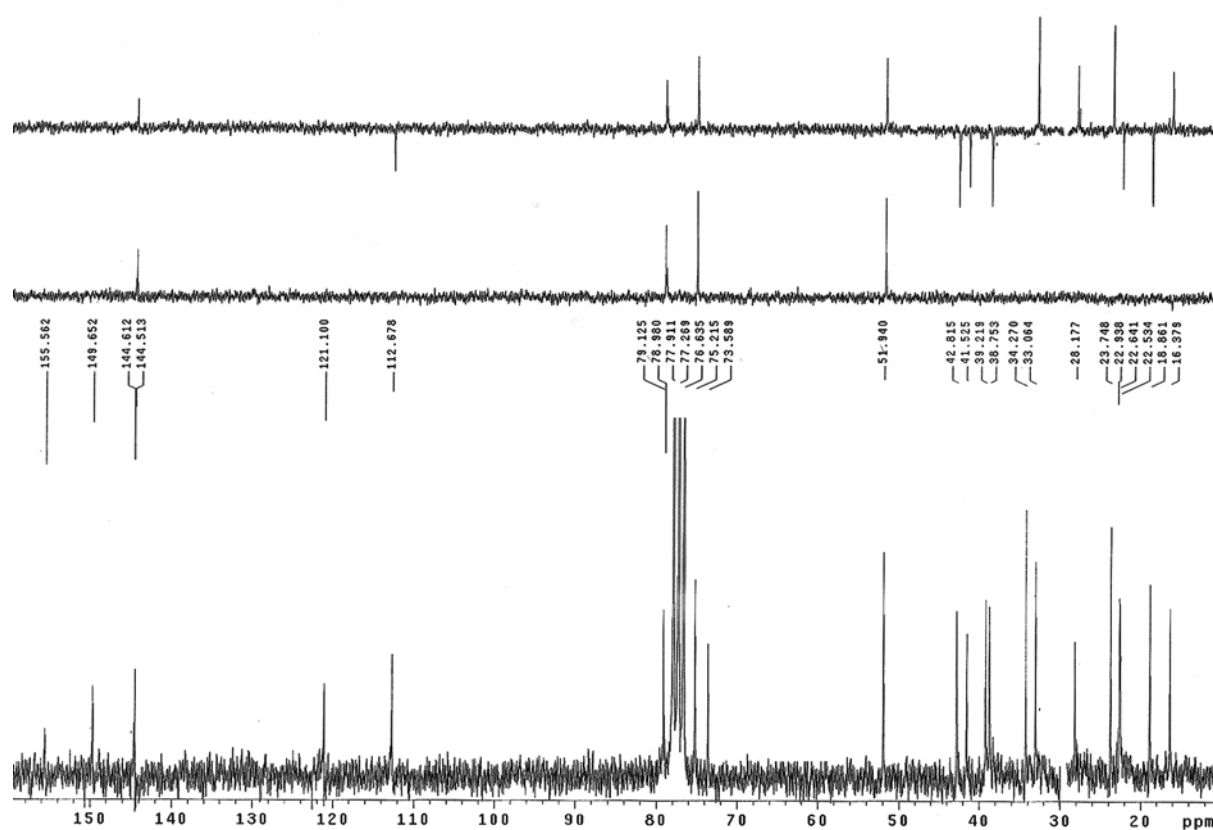


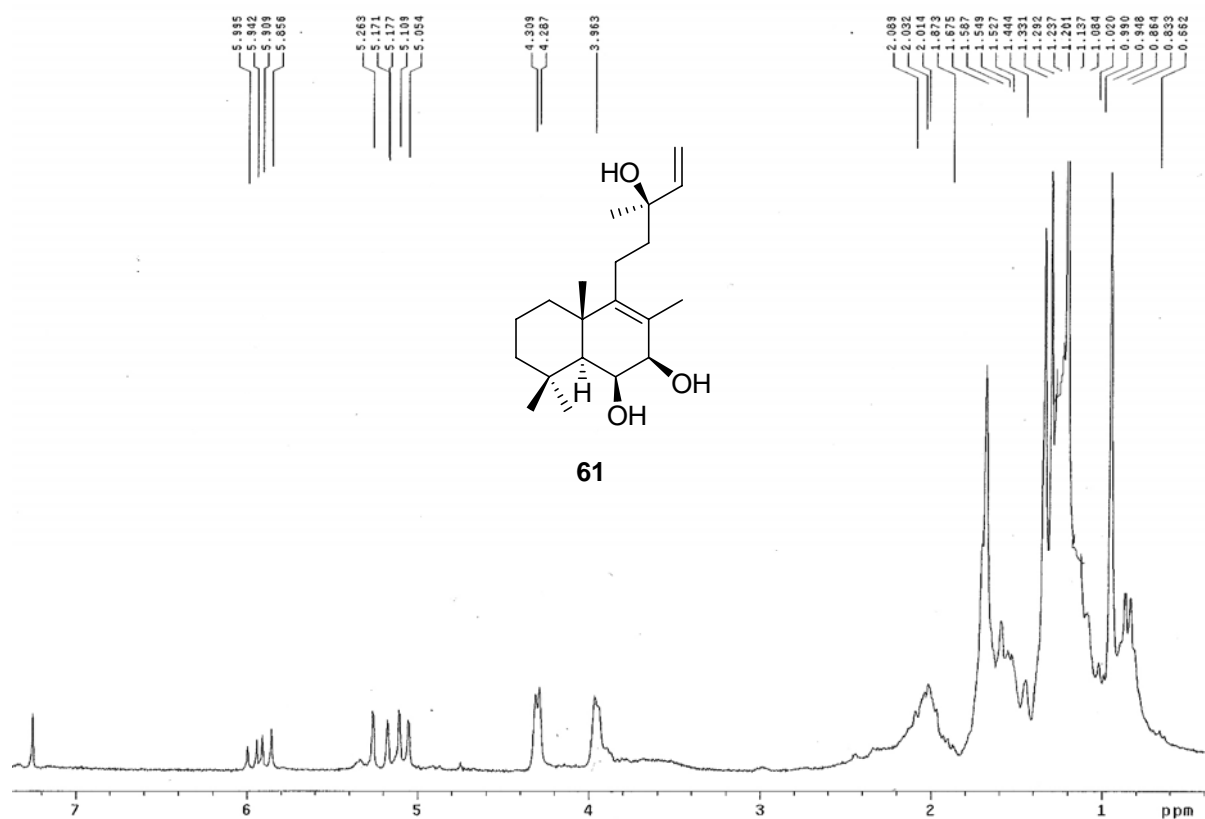
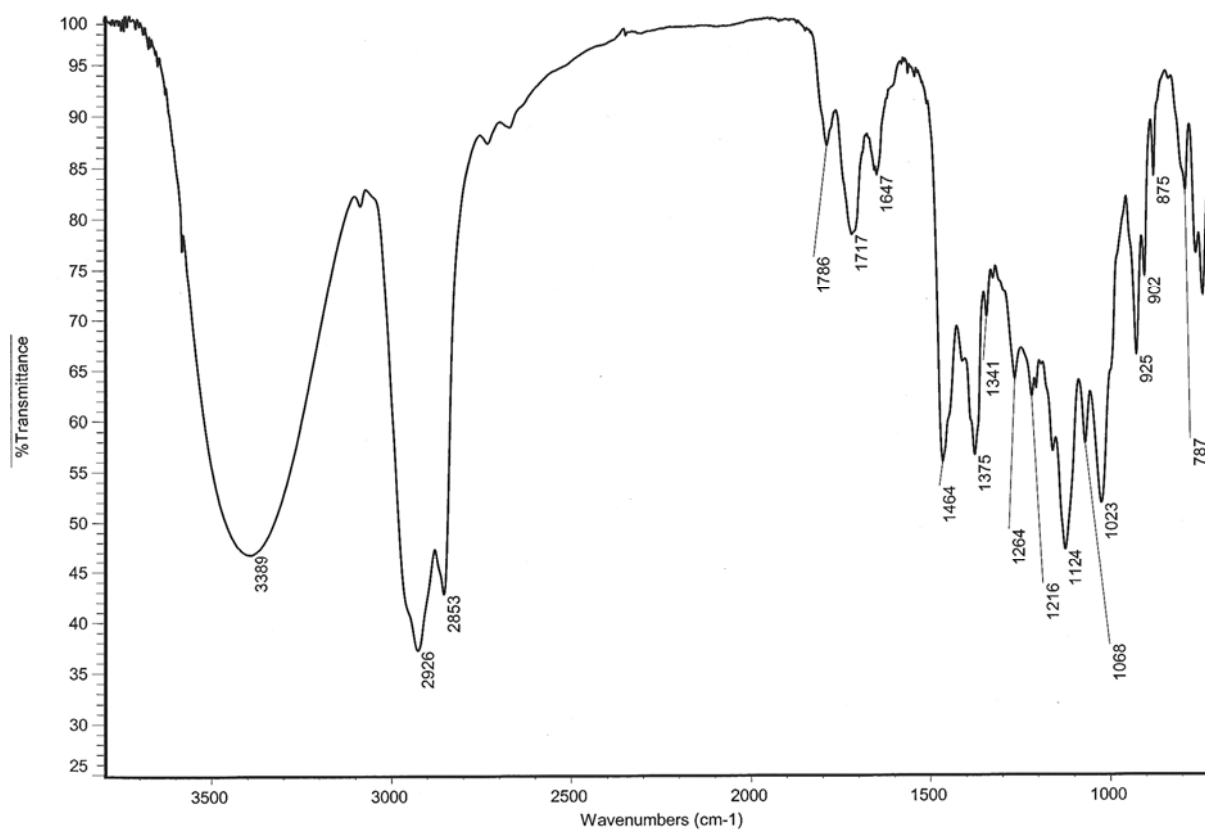


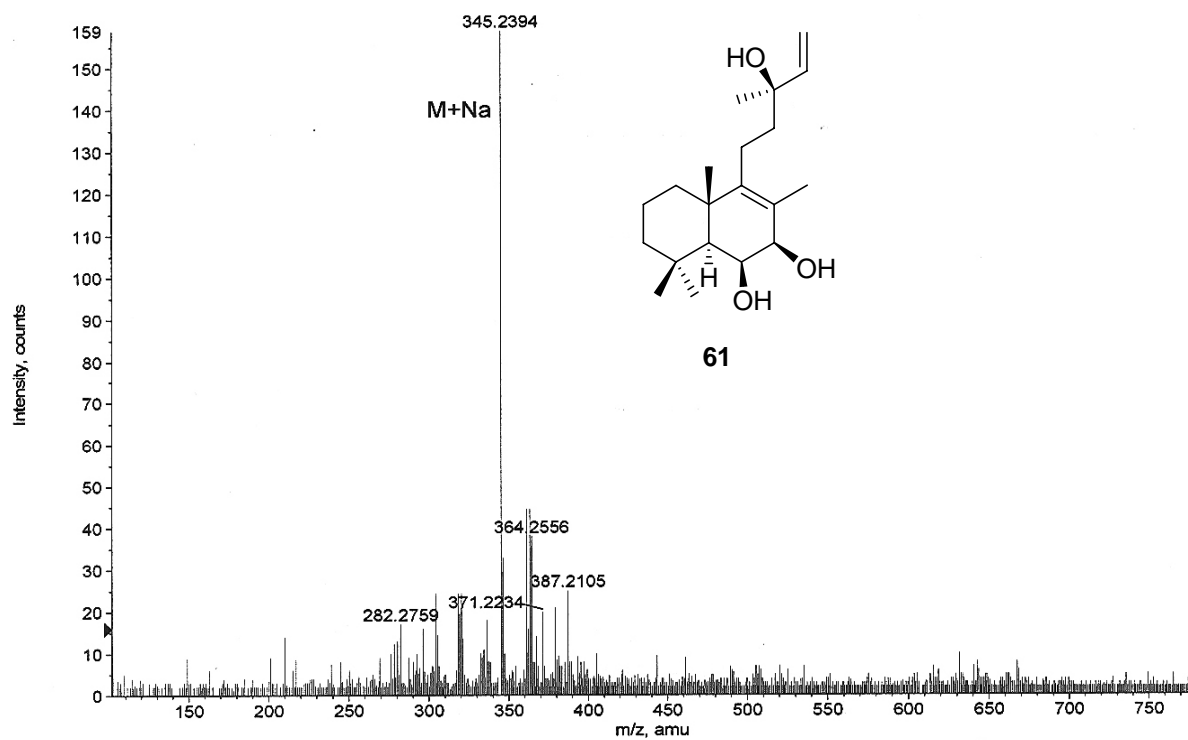
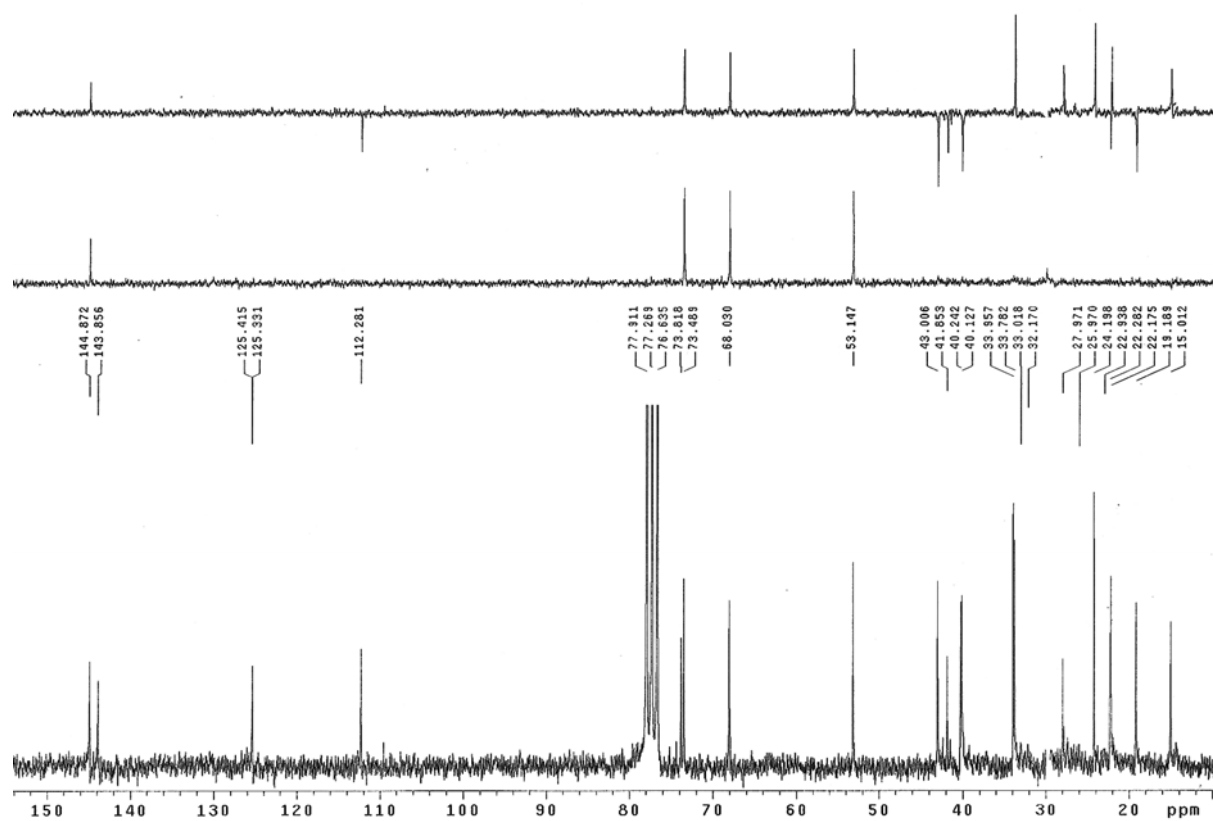


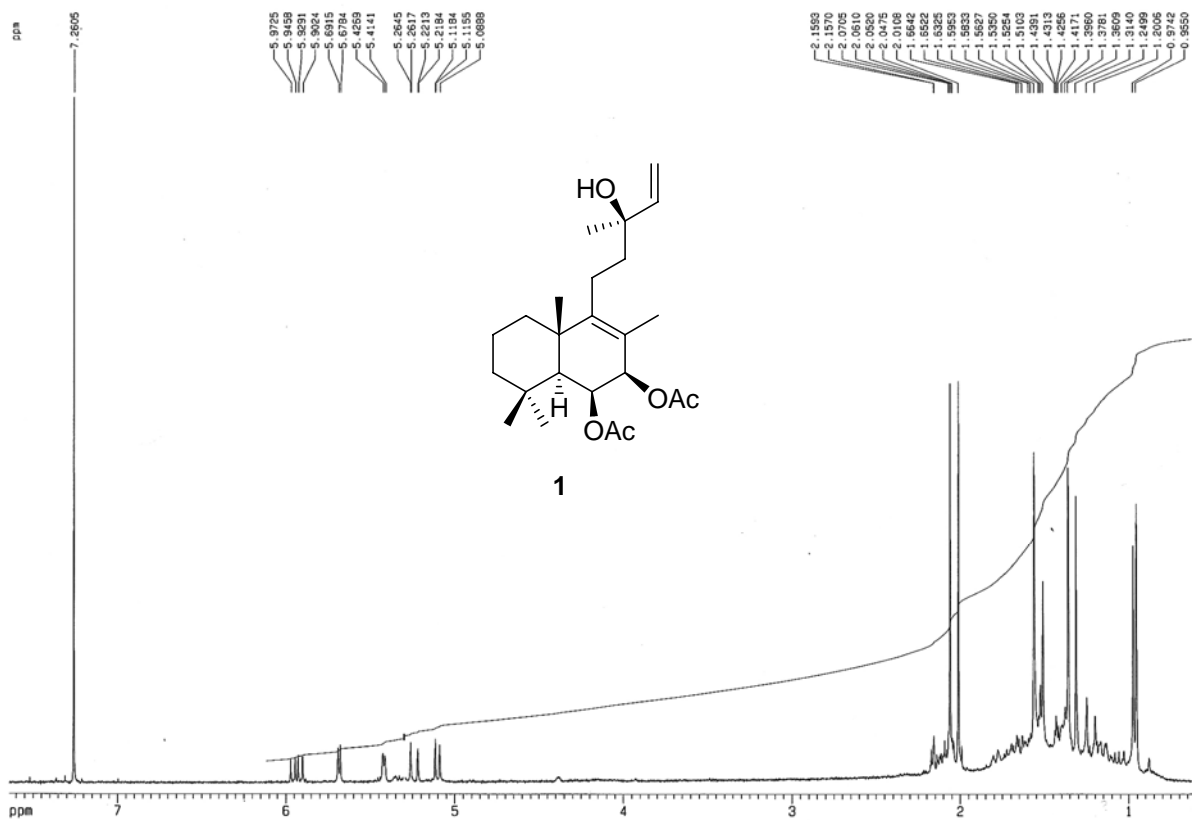
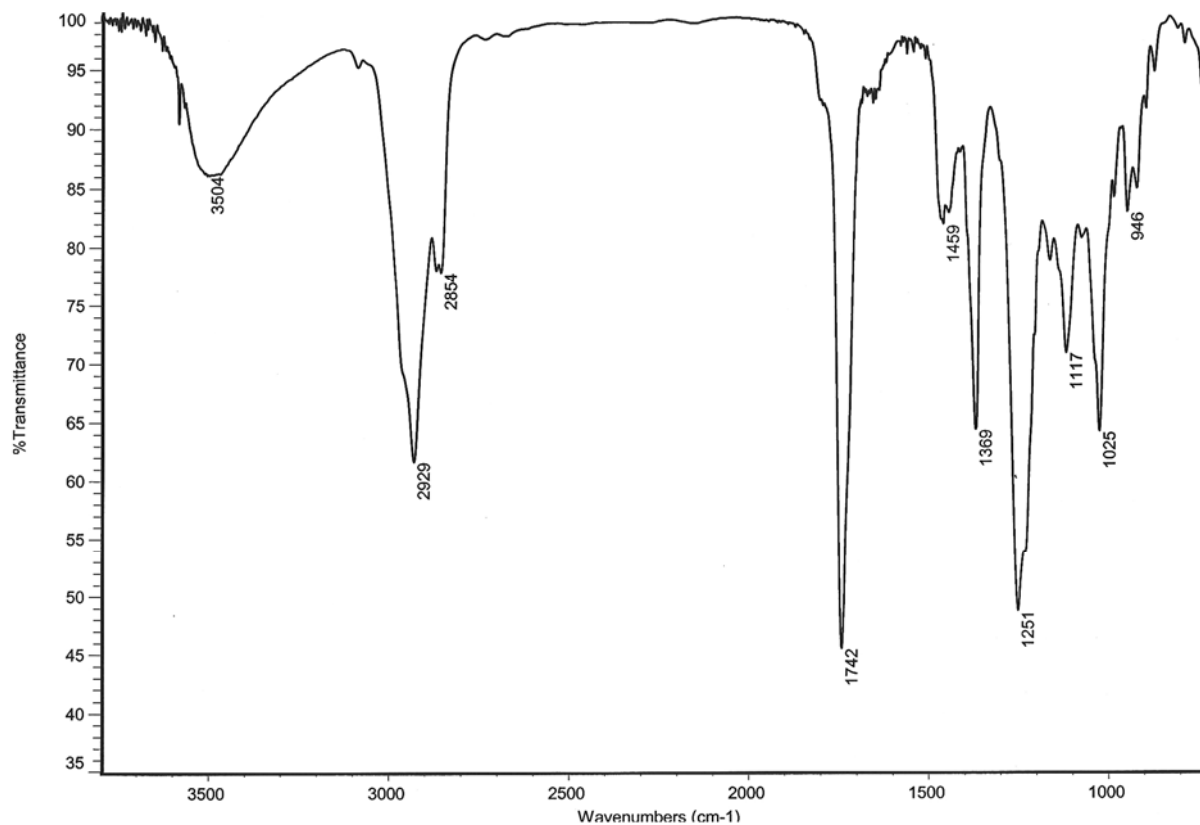


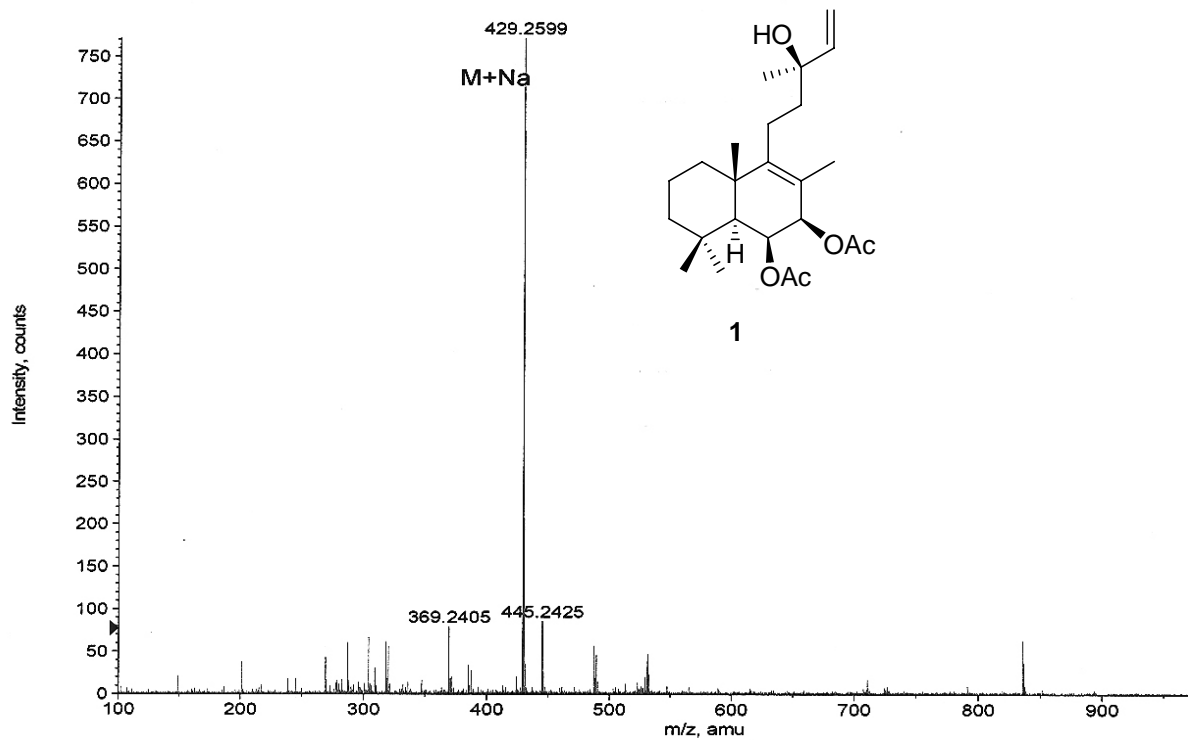
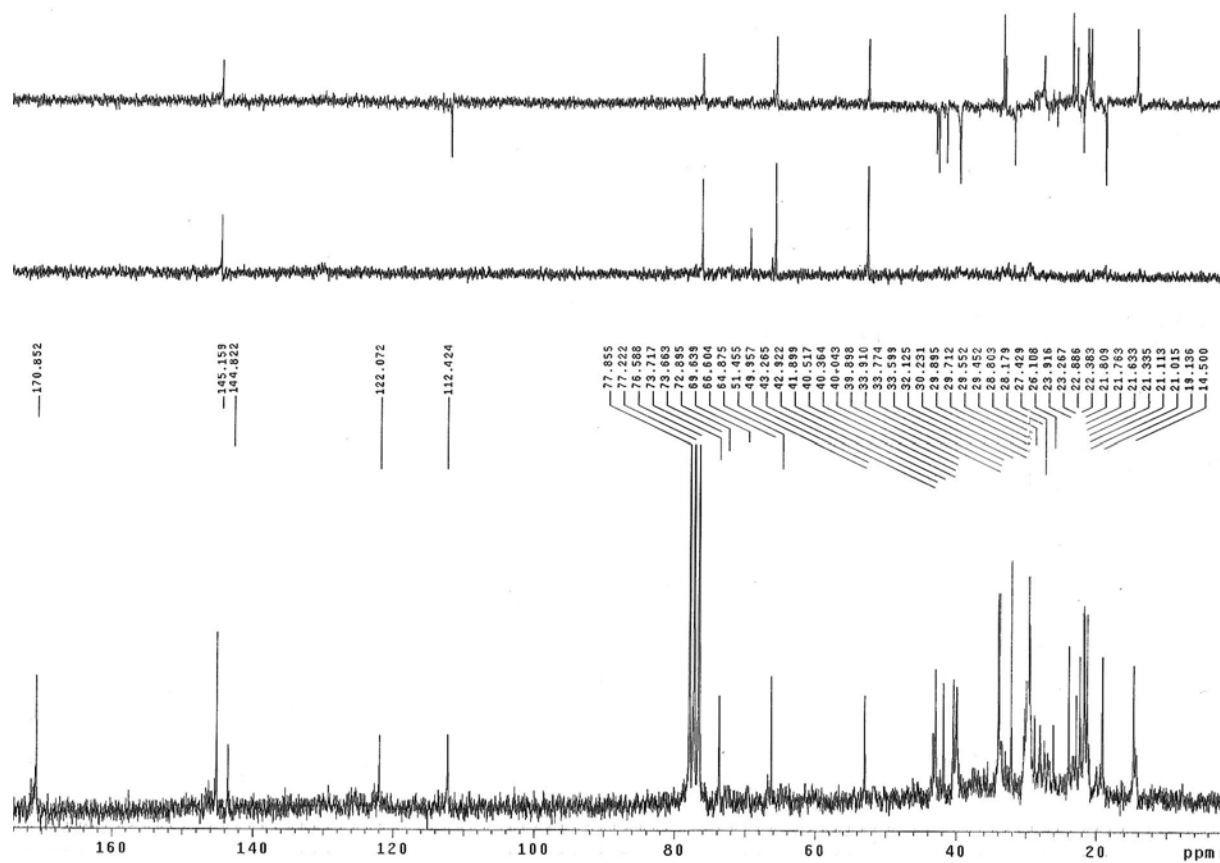


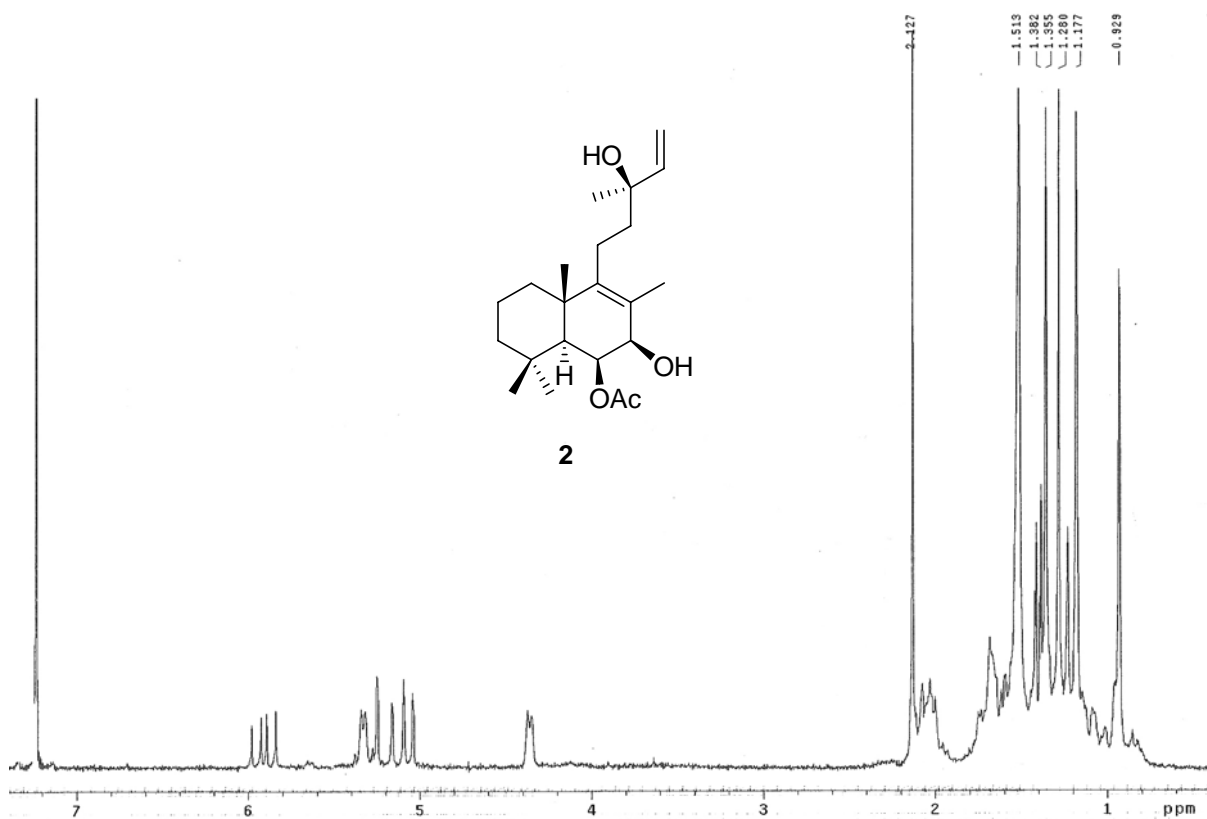
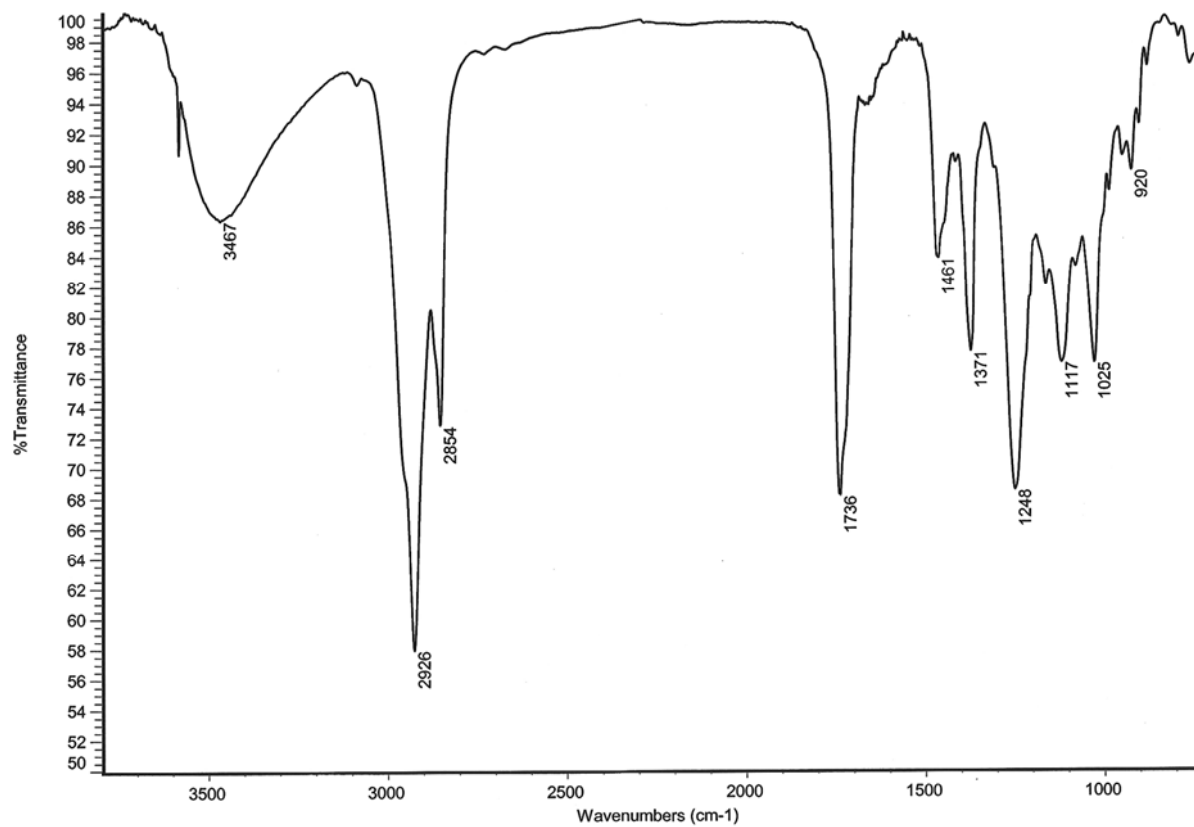


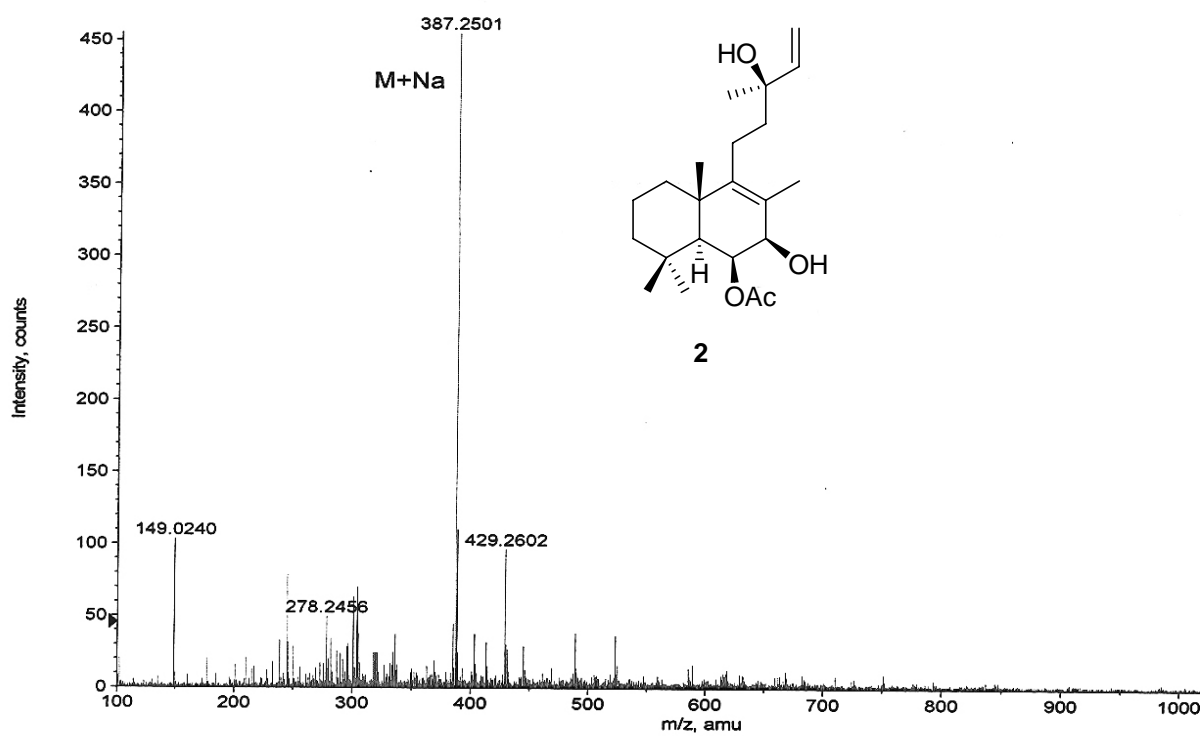
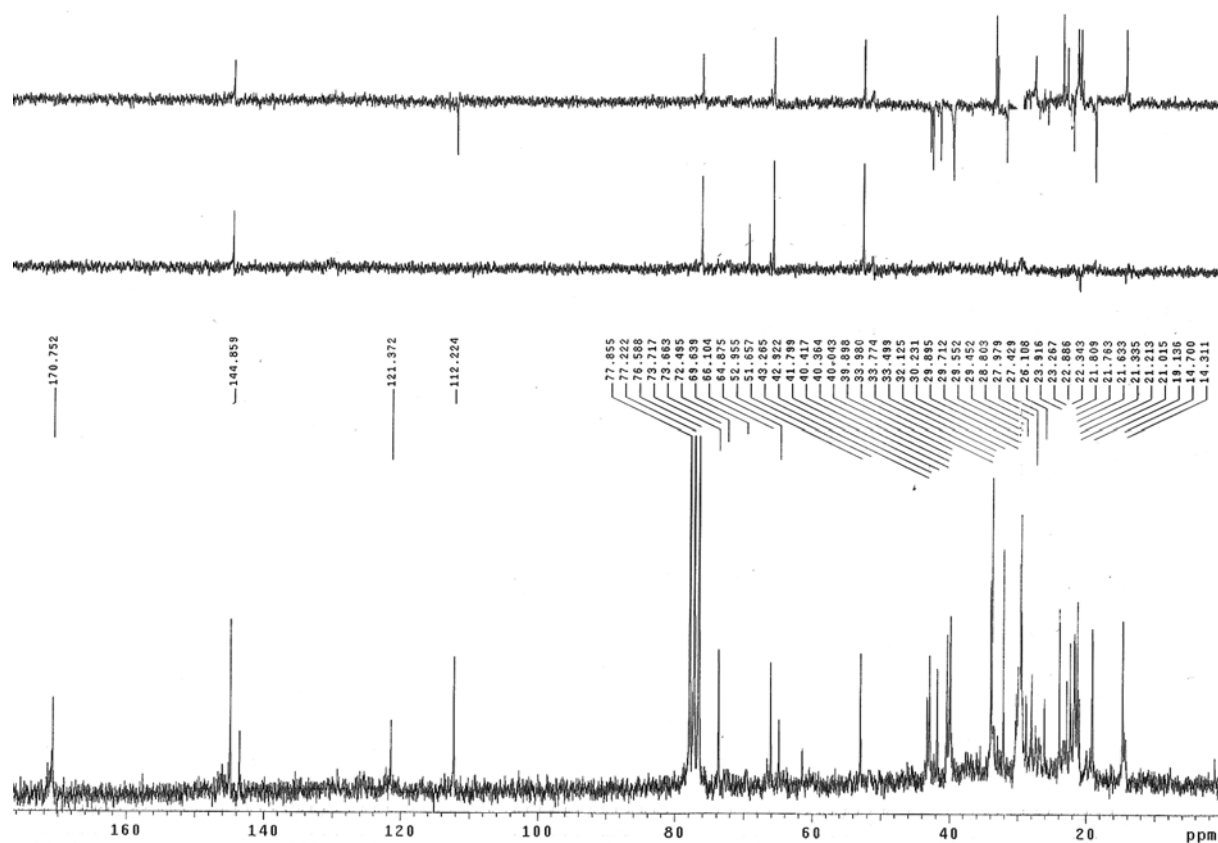


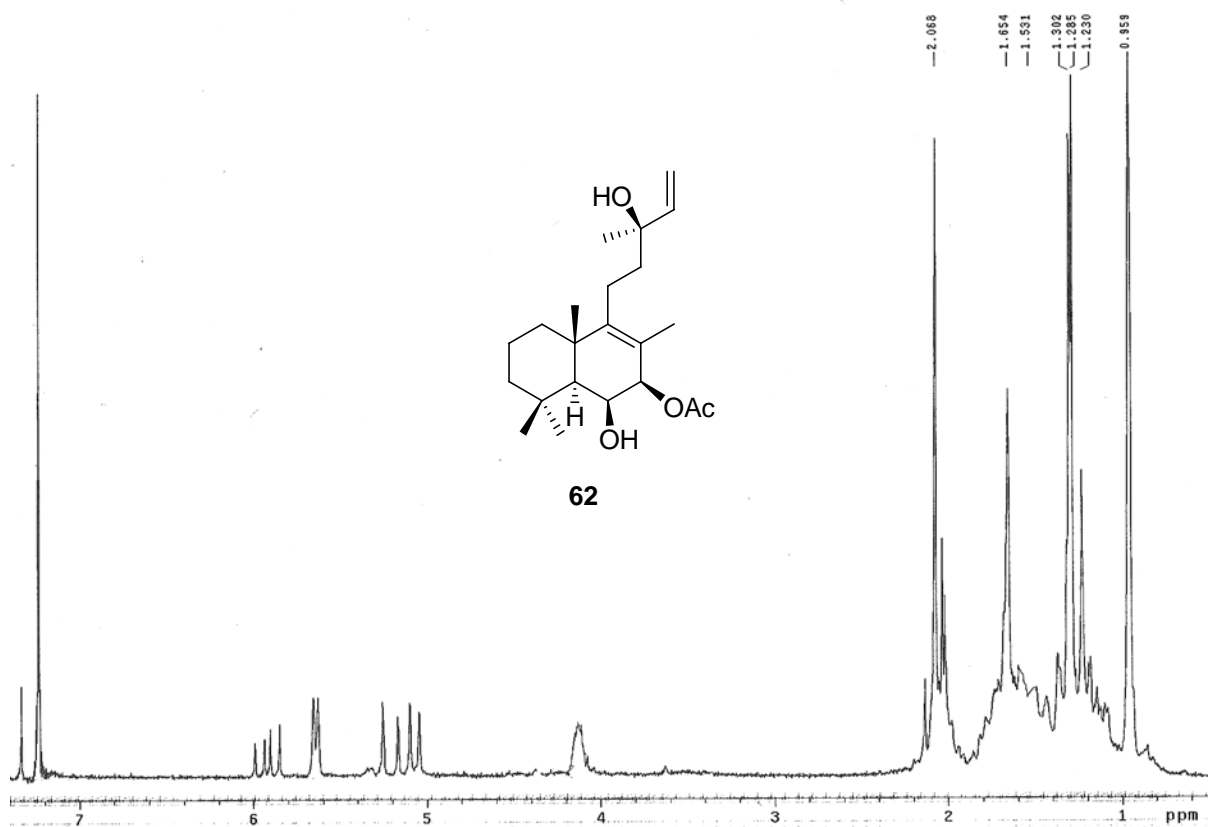
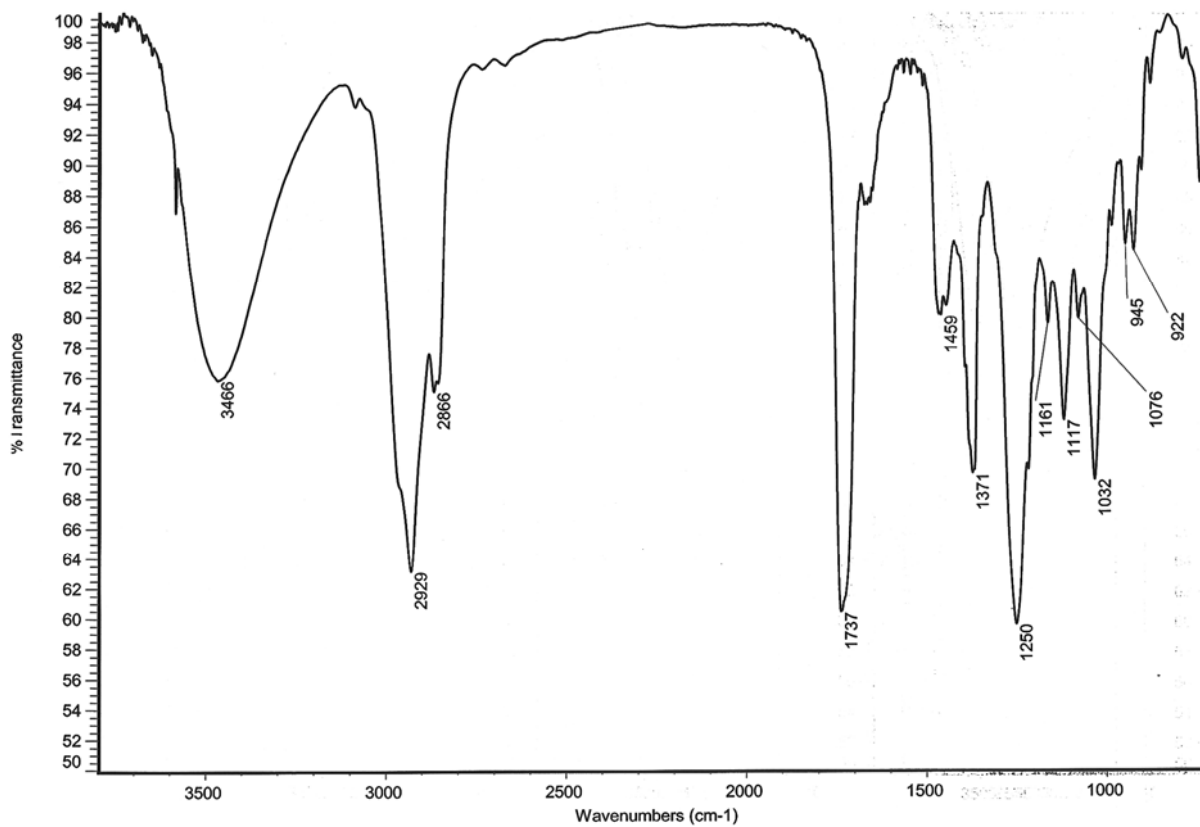


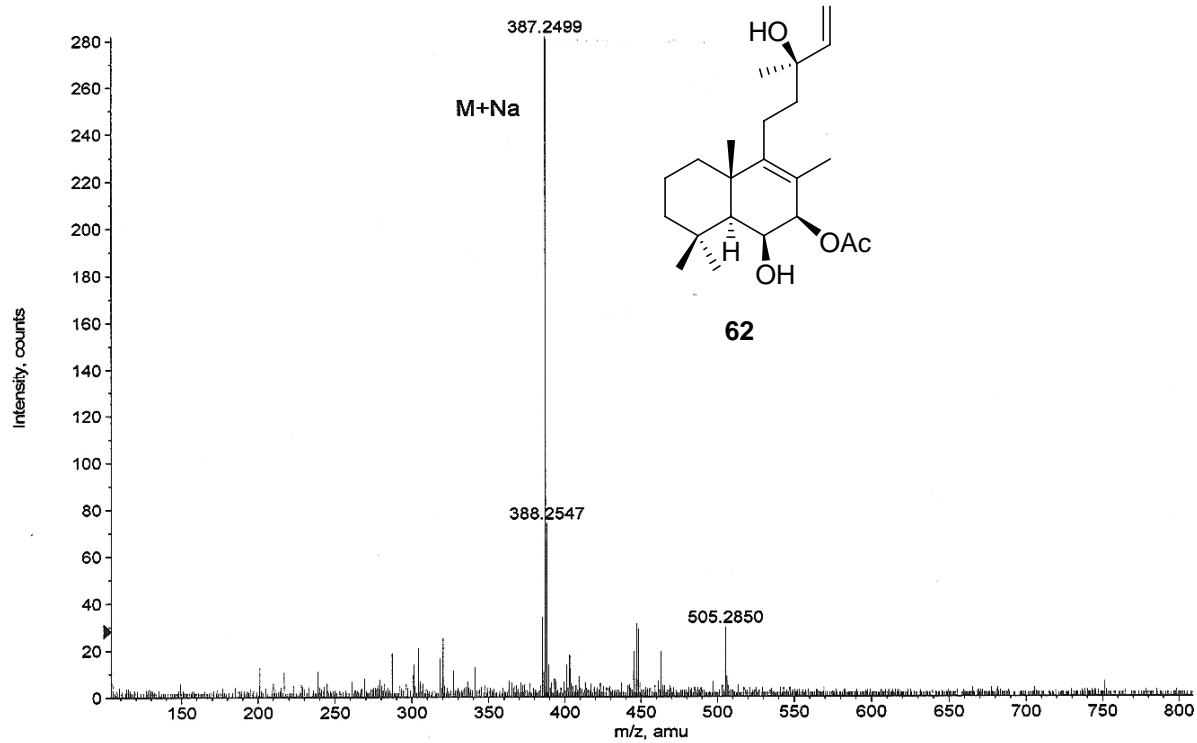
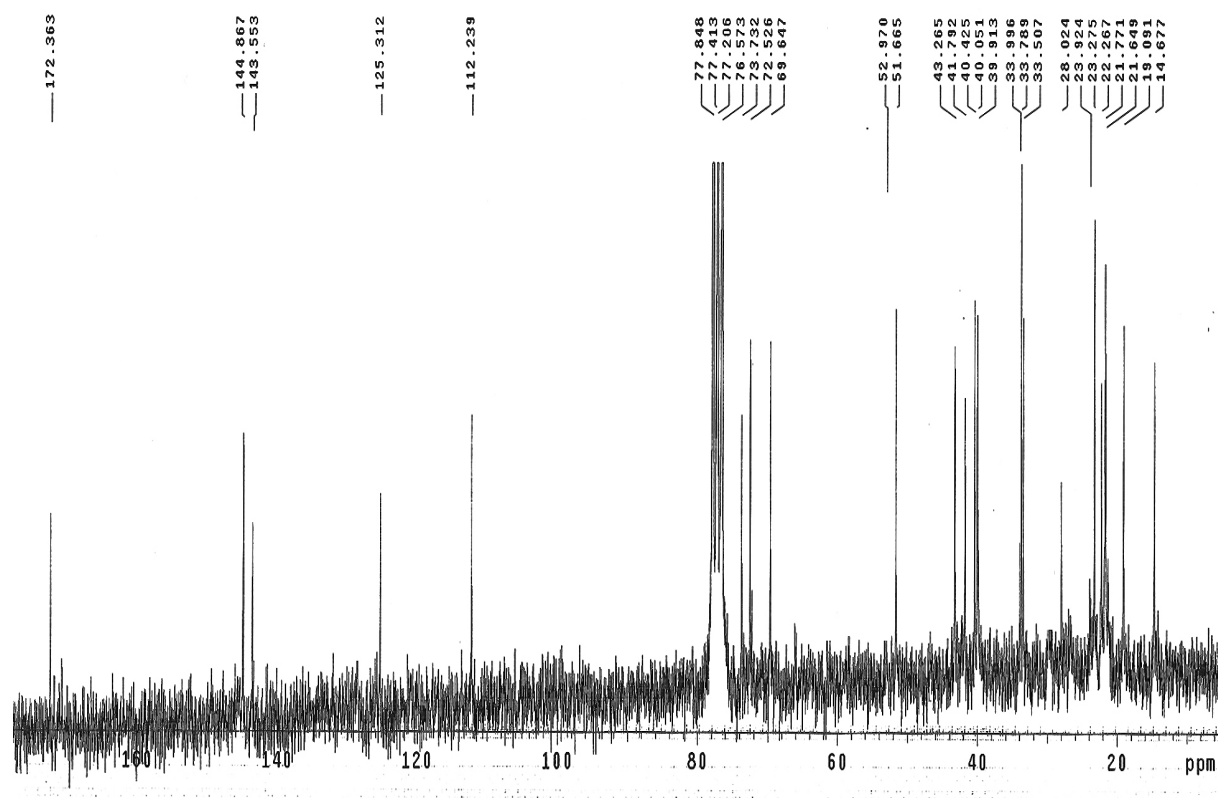


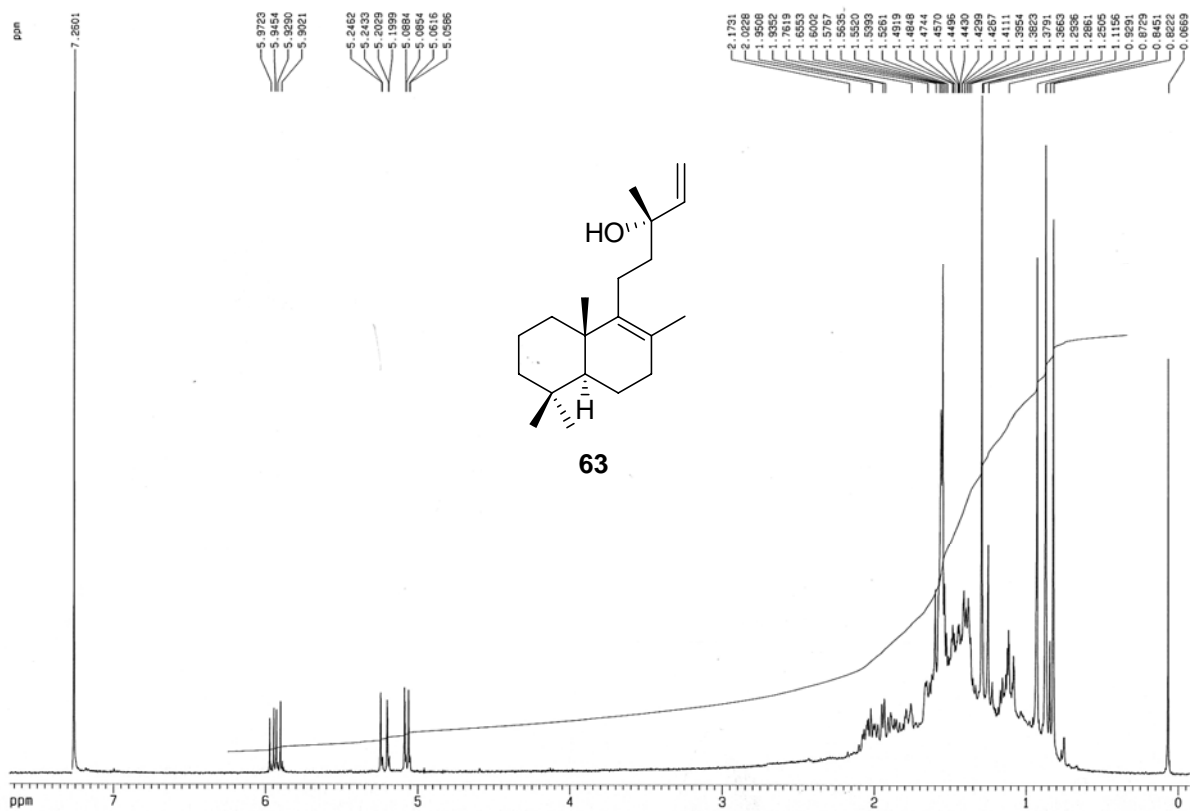
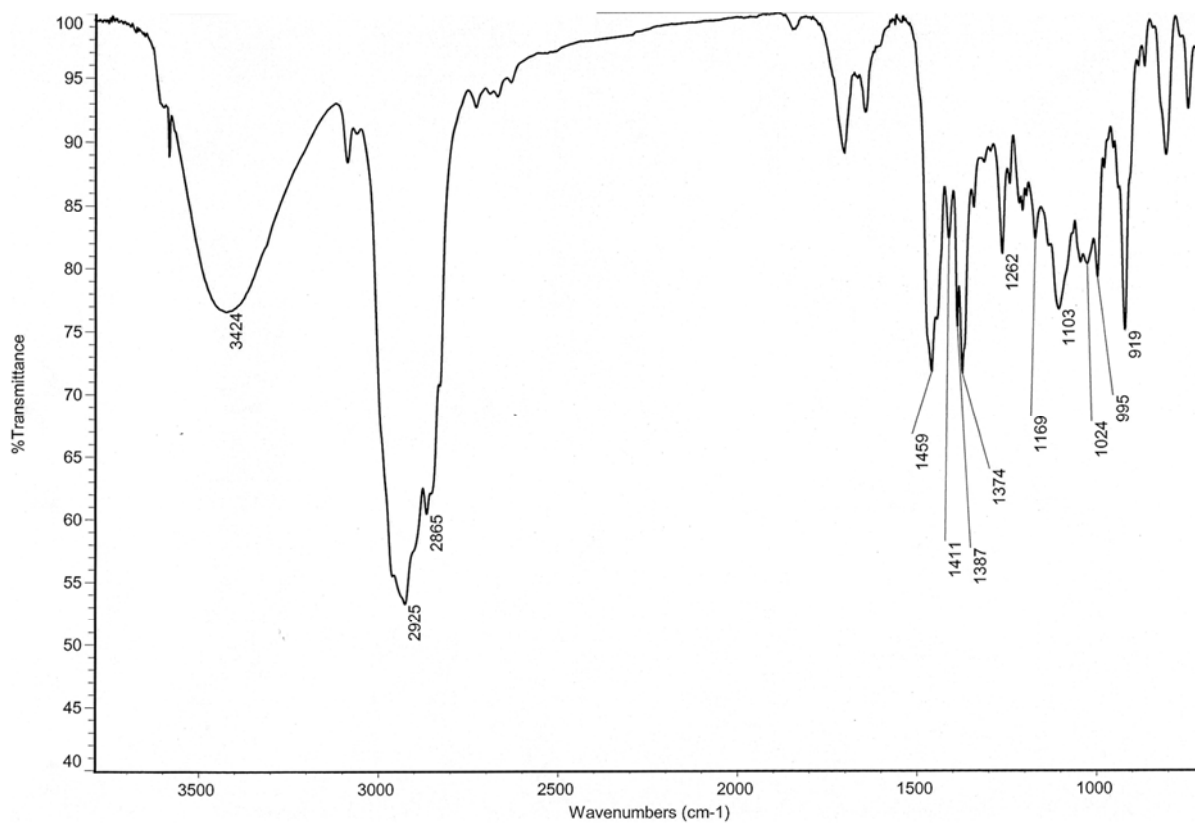


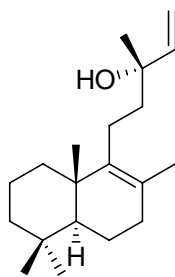
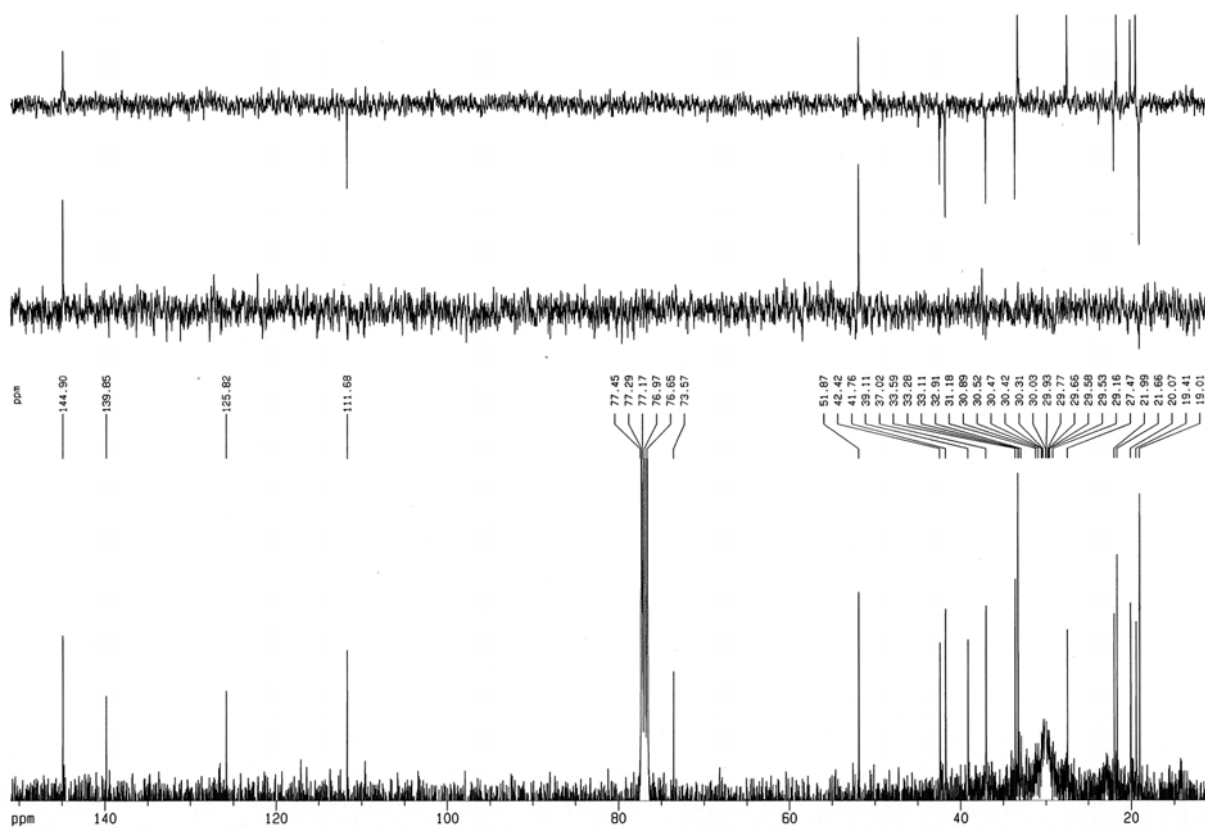




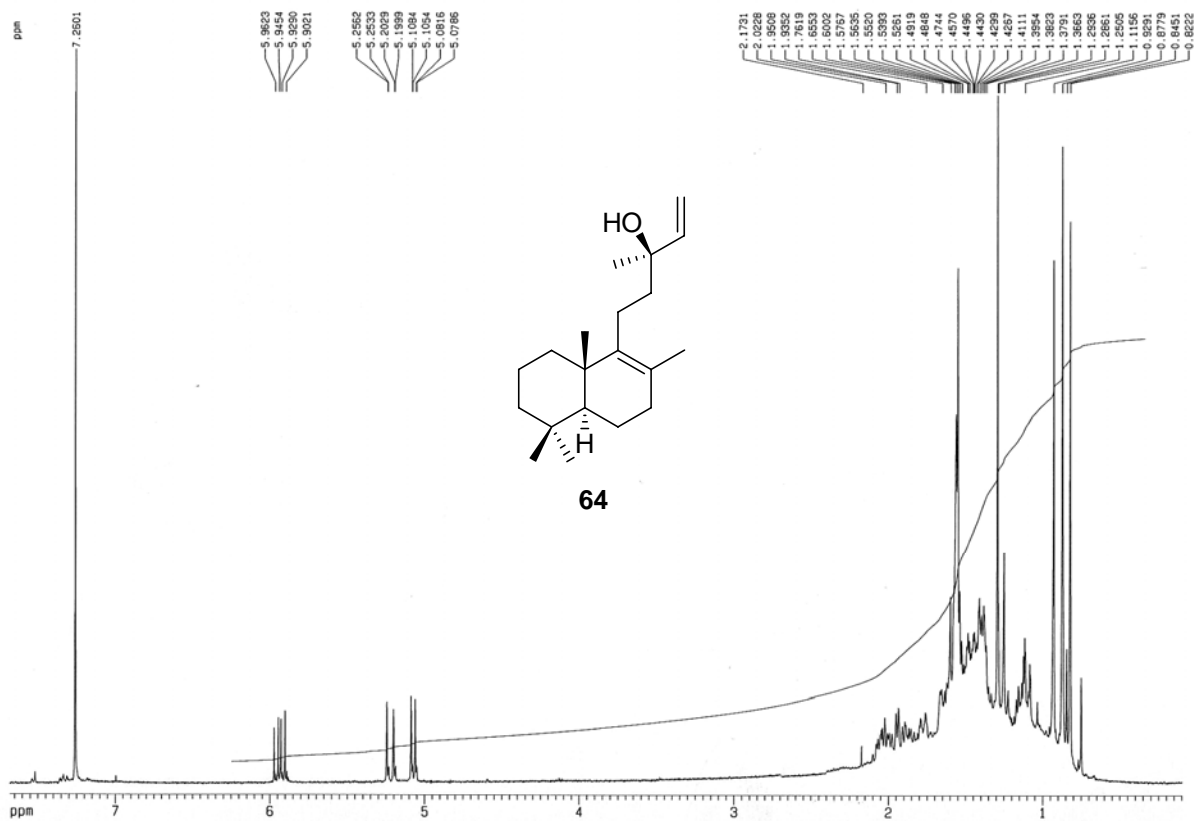
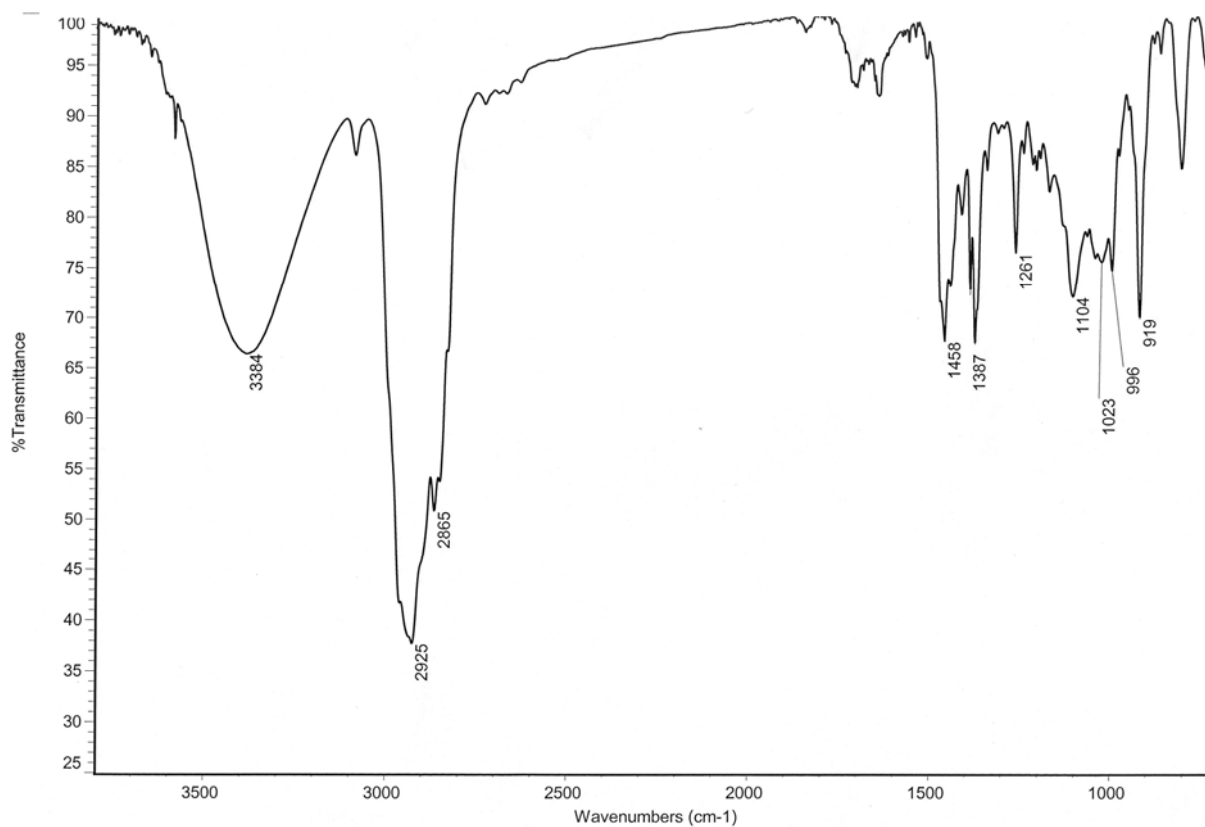


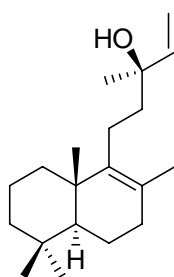
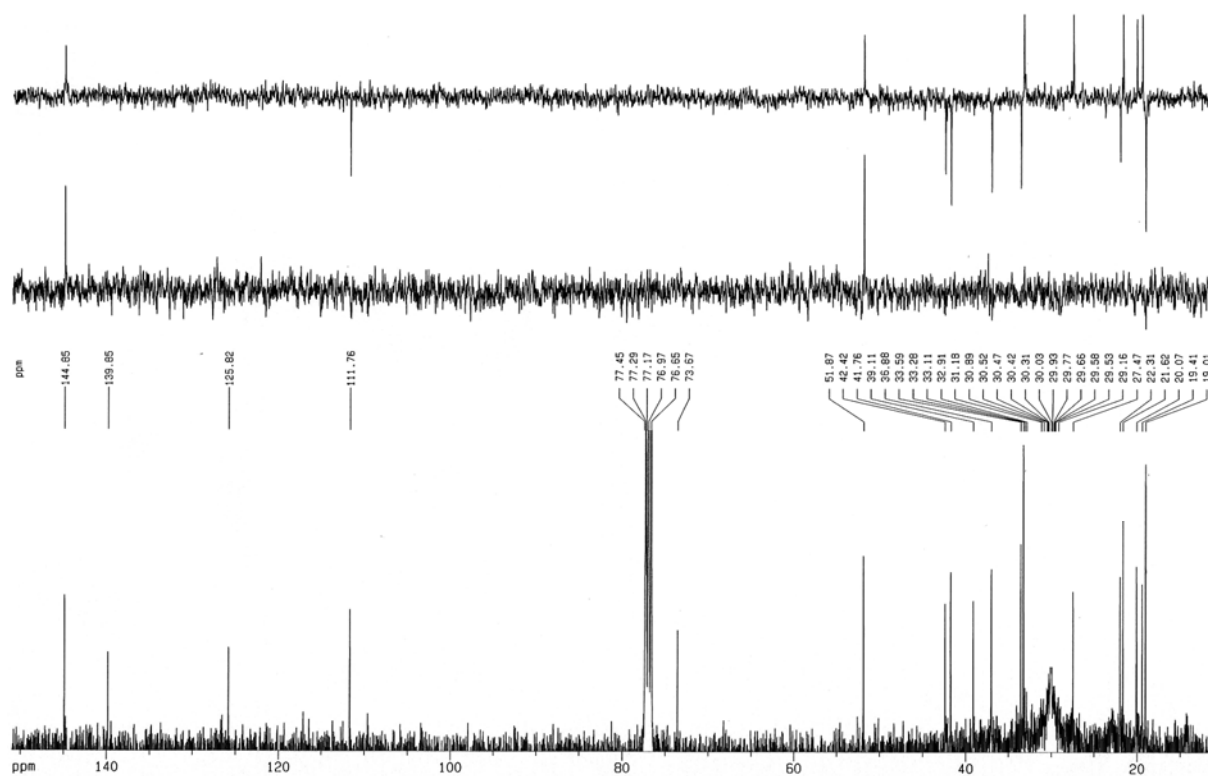




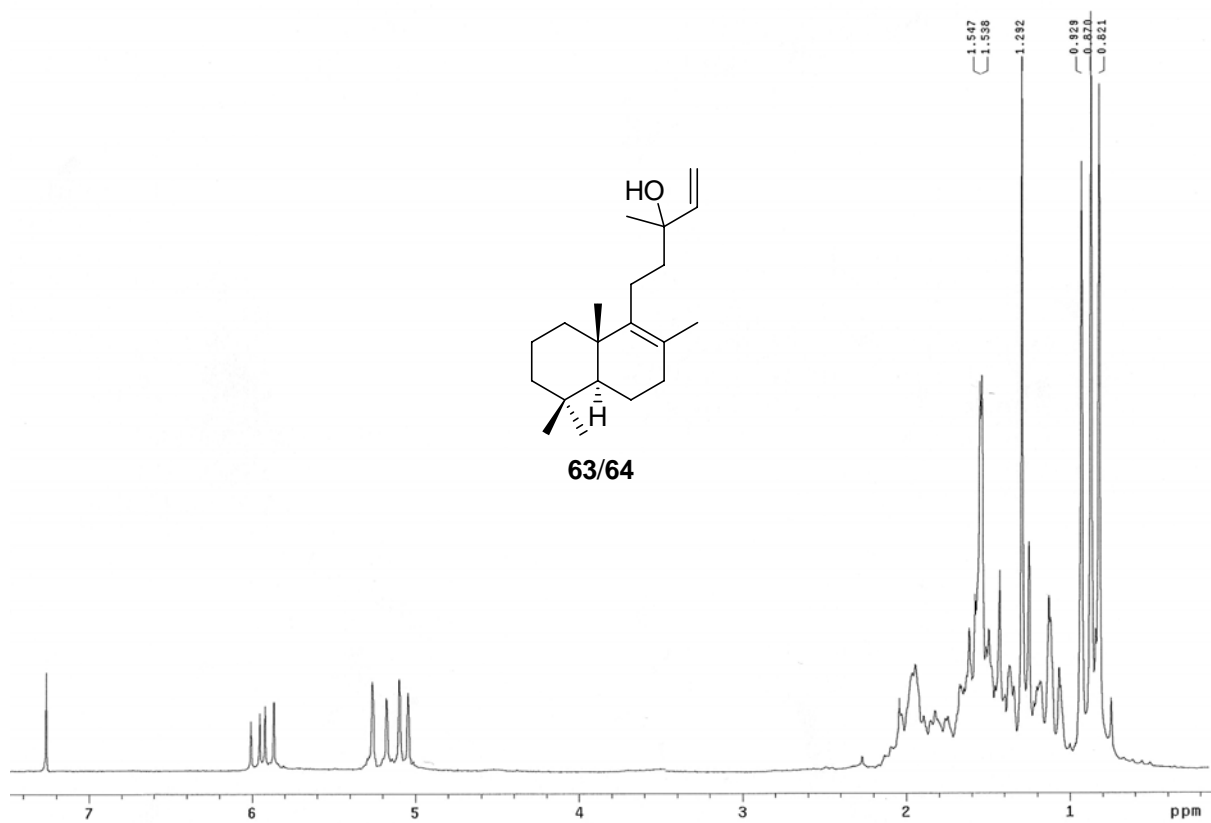
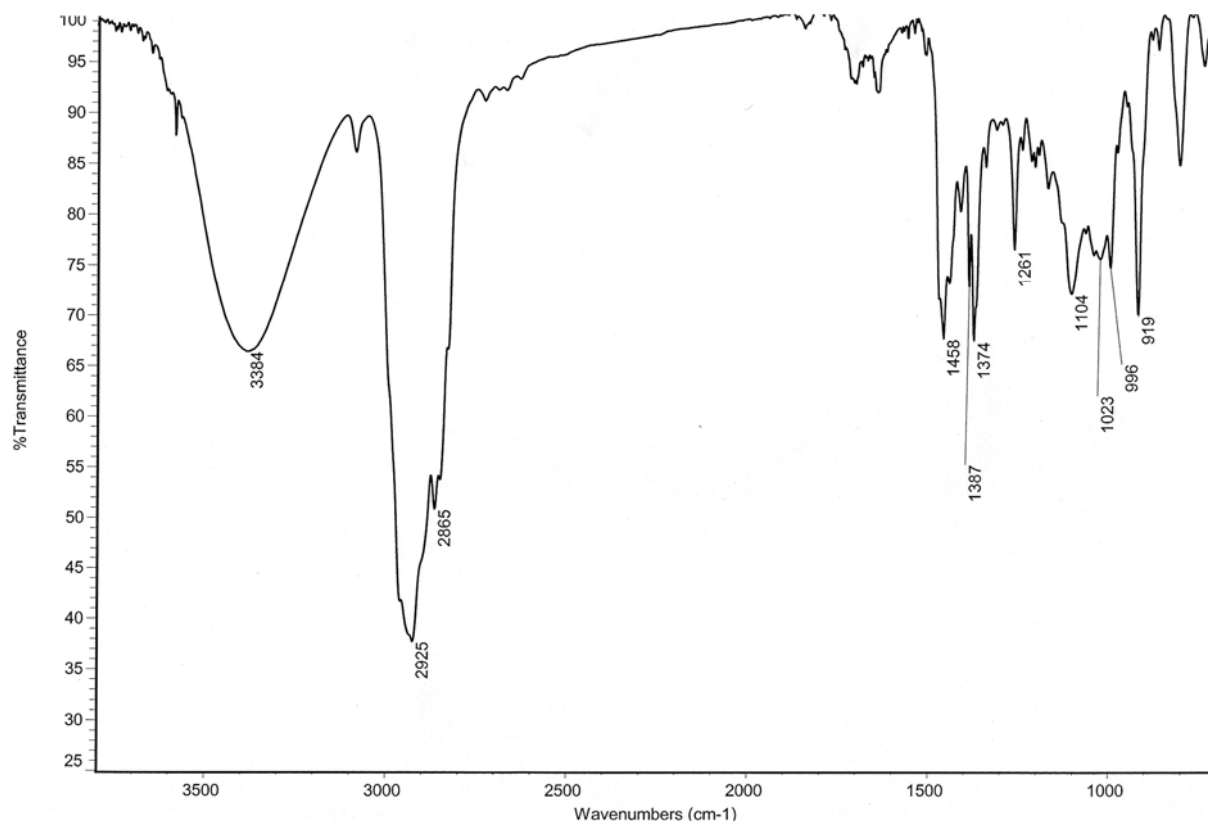


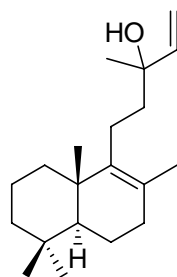
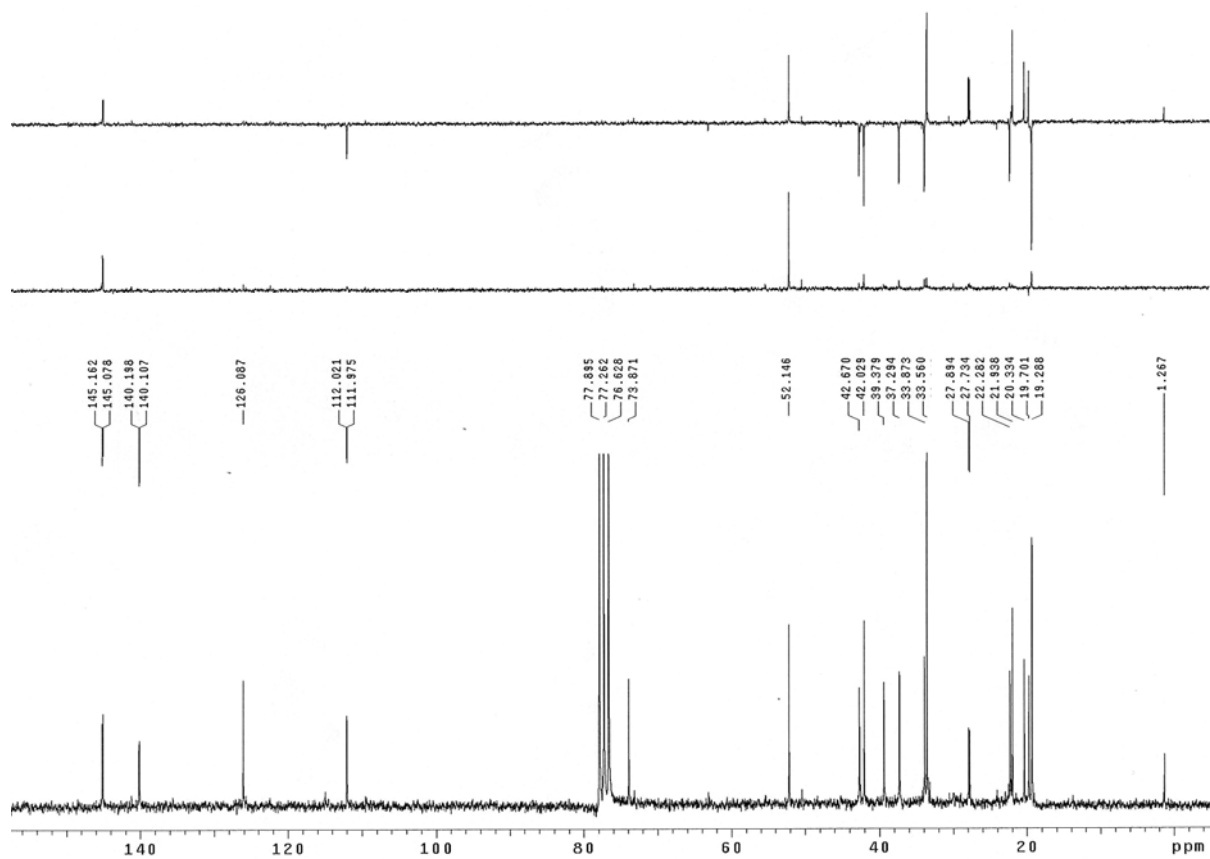
63



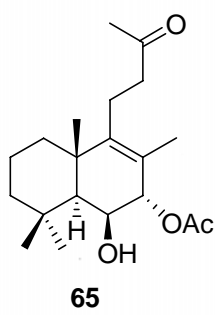
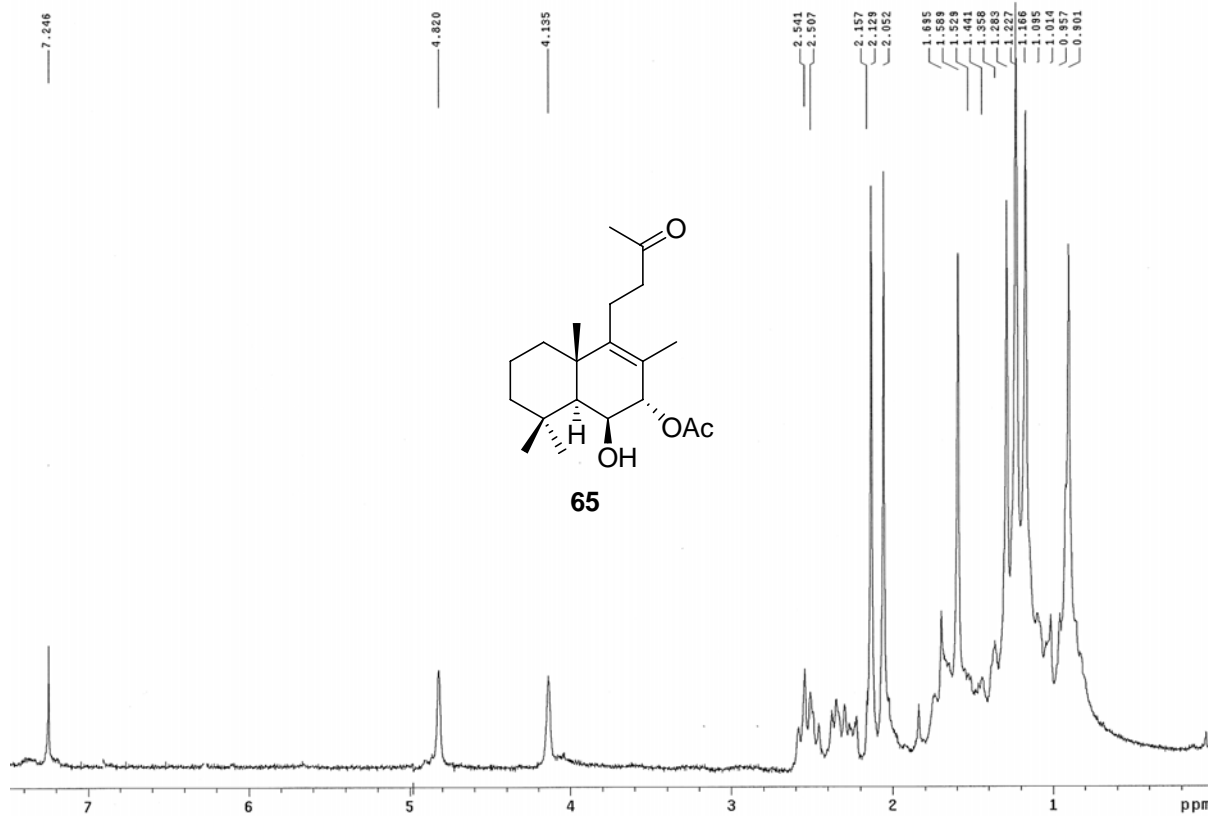
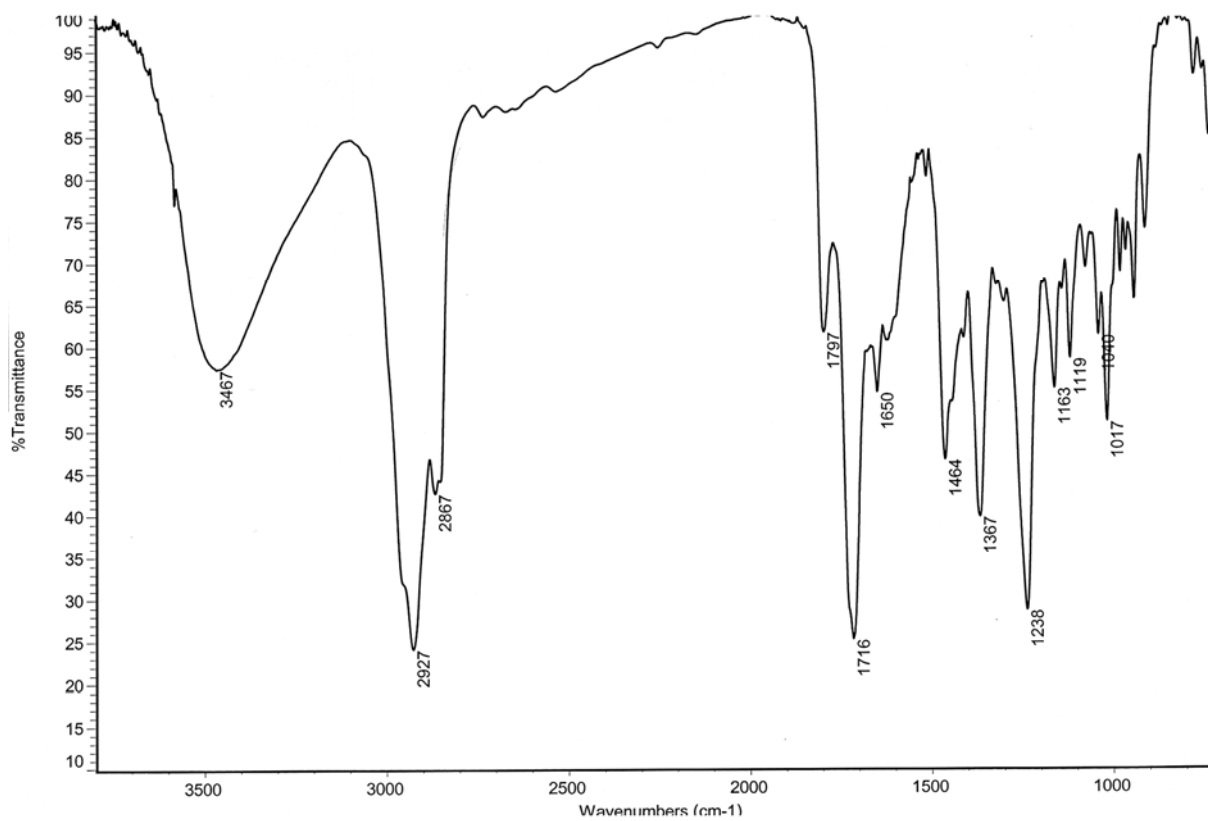


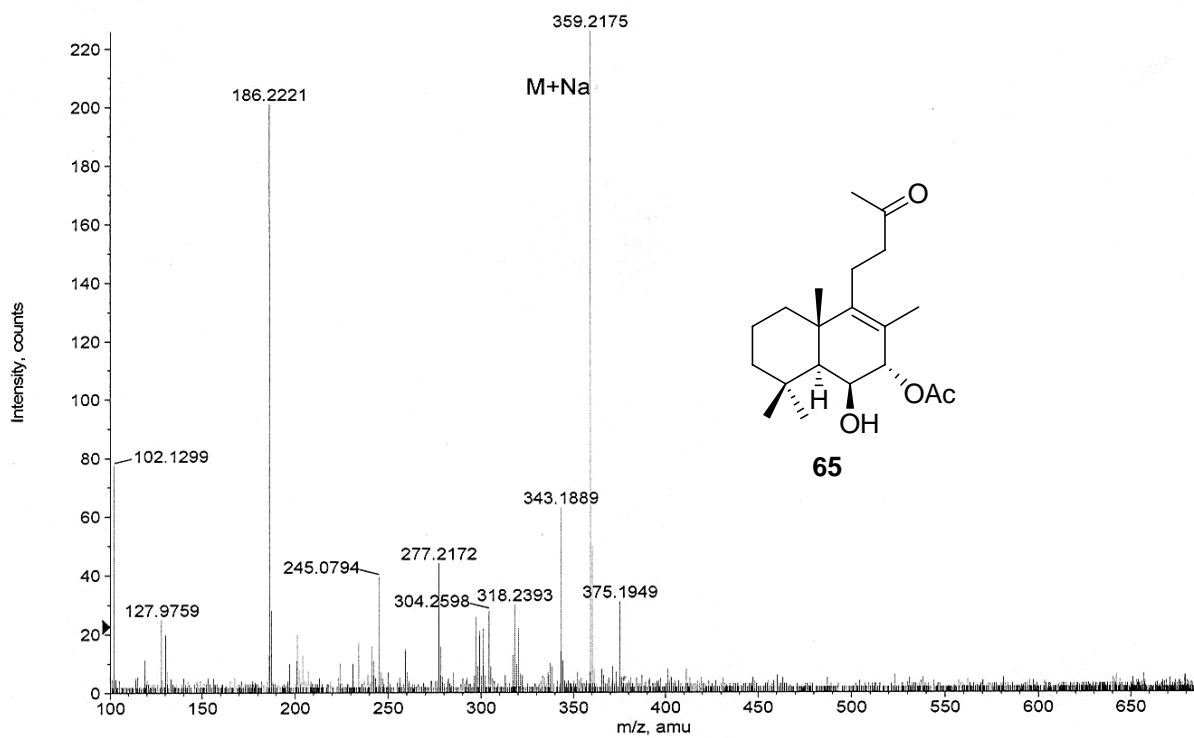
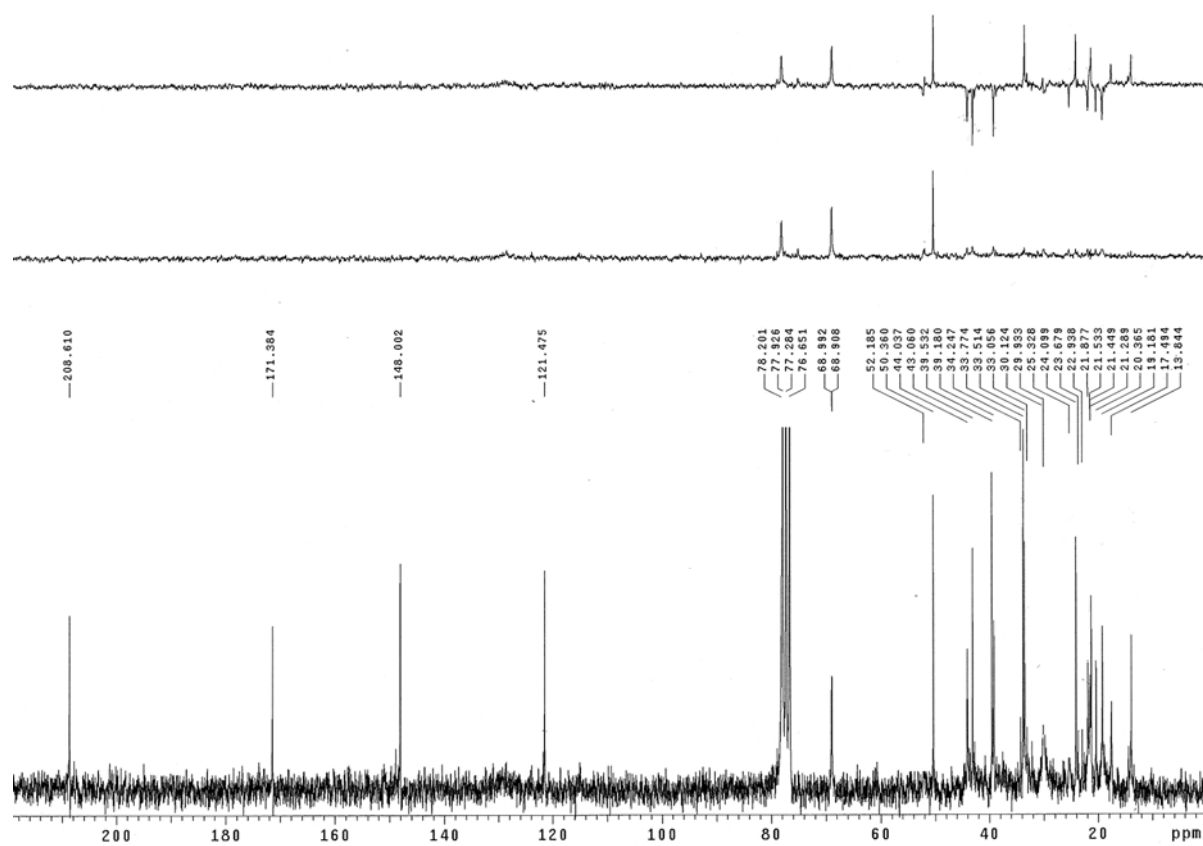
64

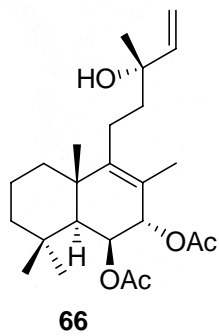
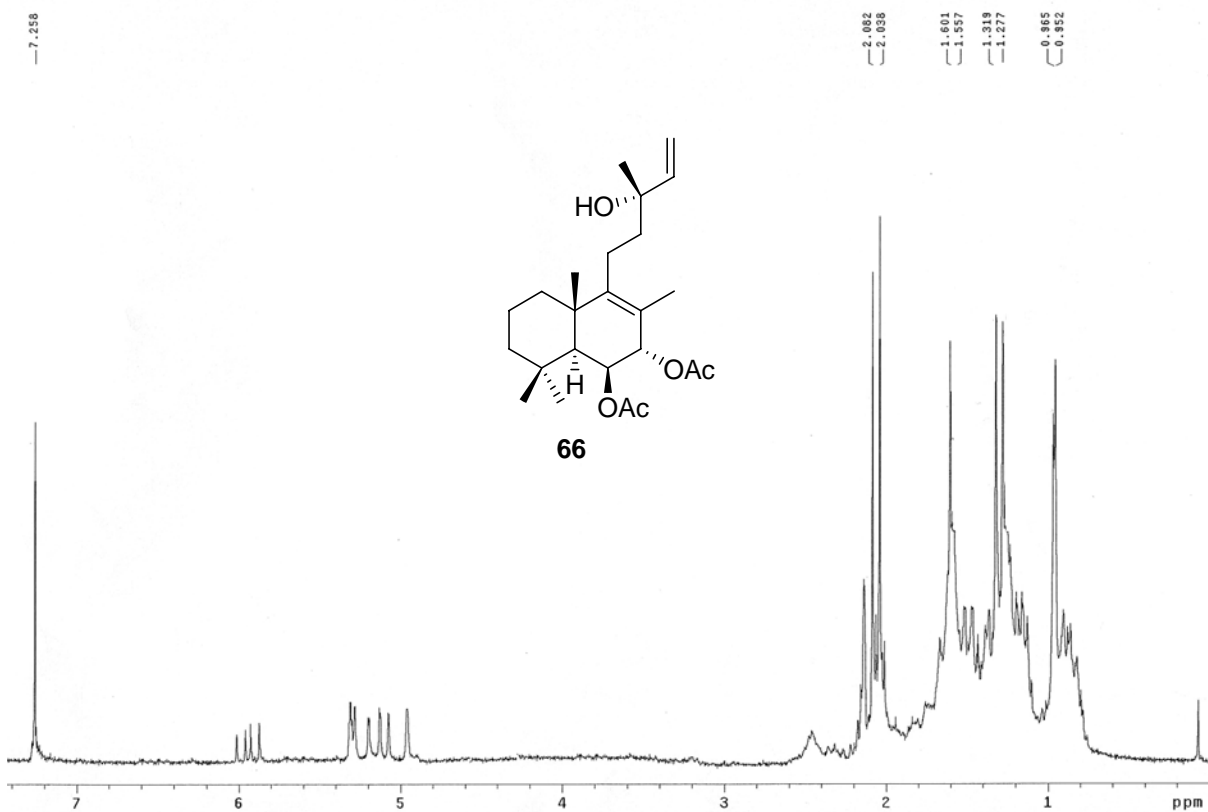
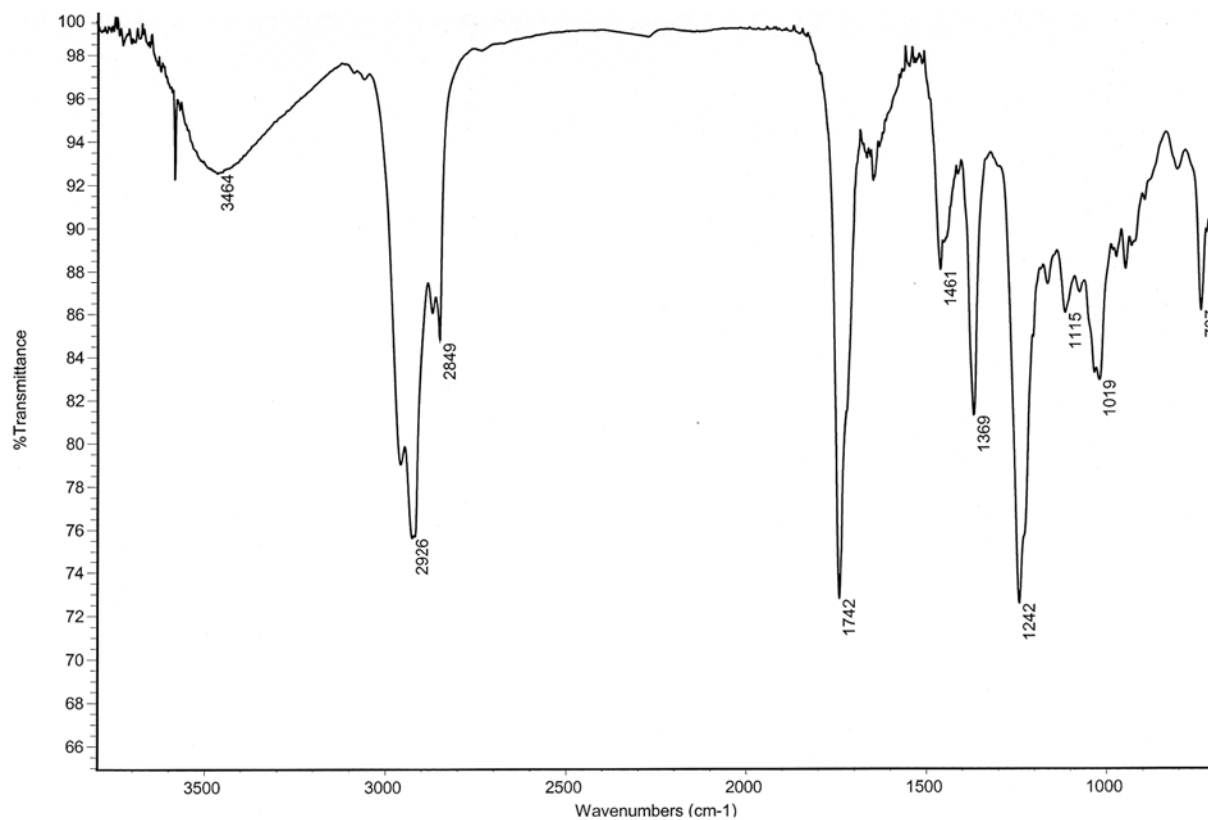


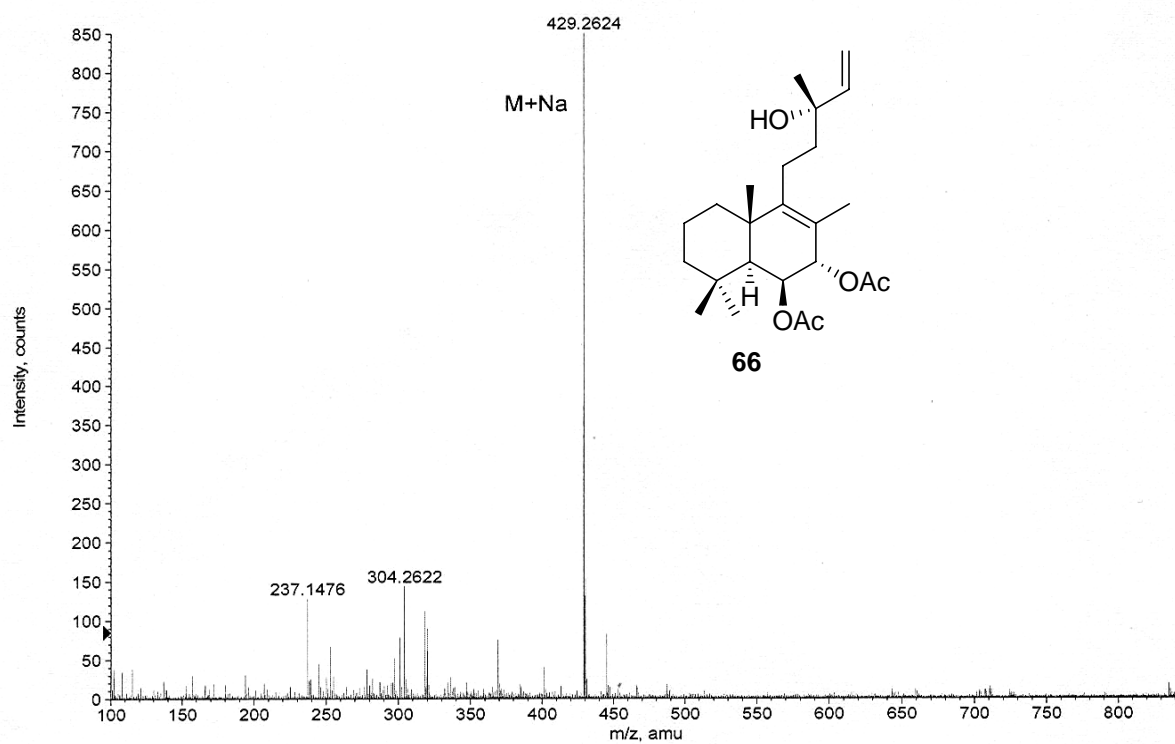
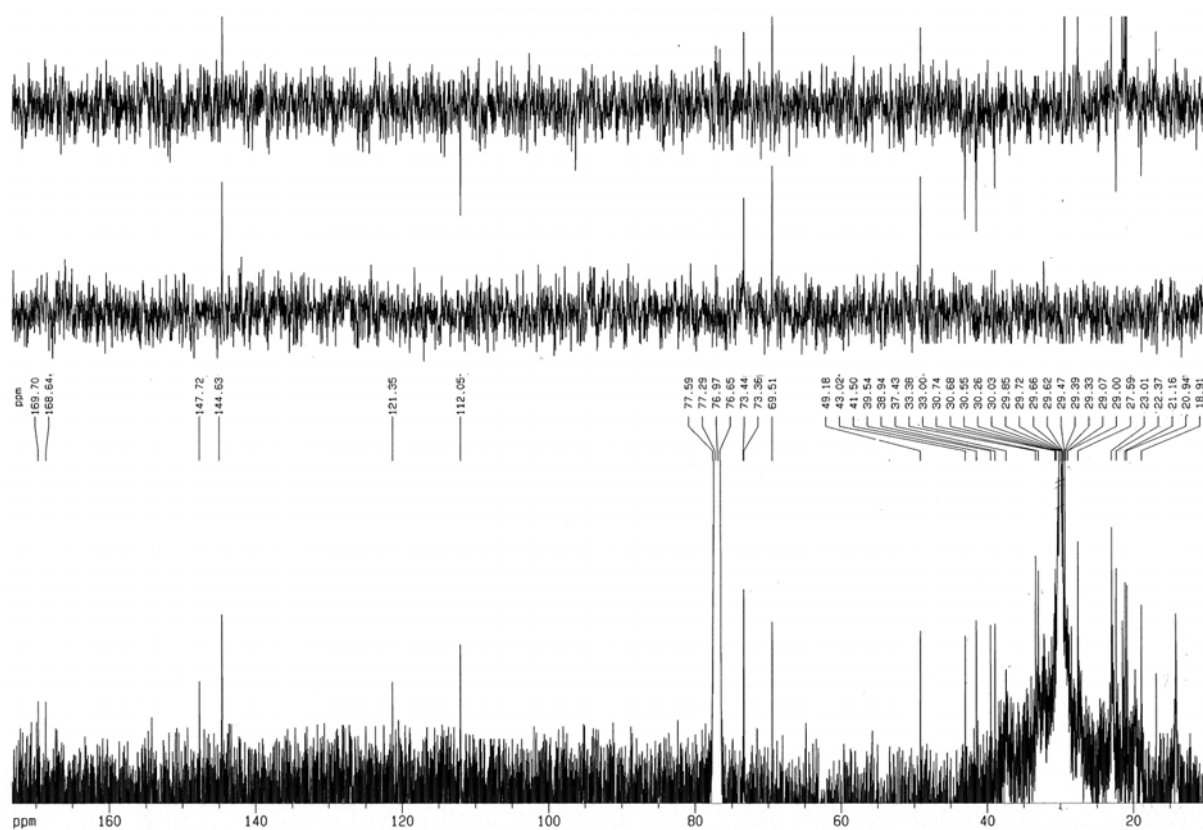


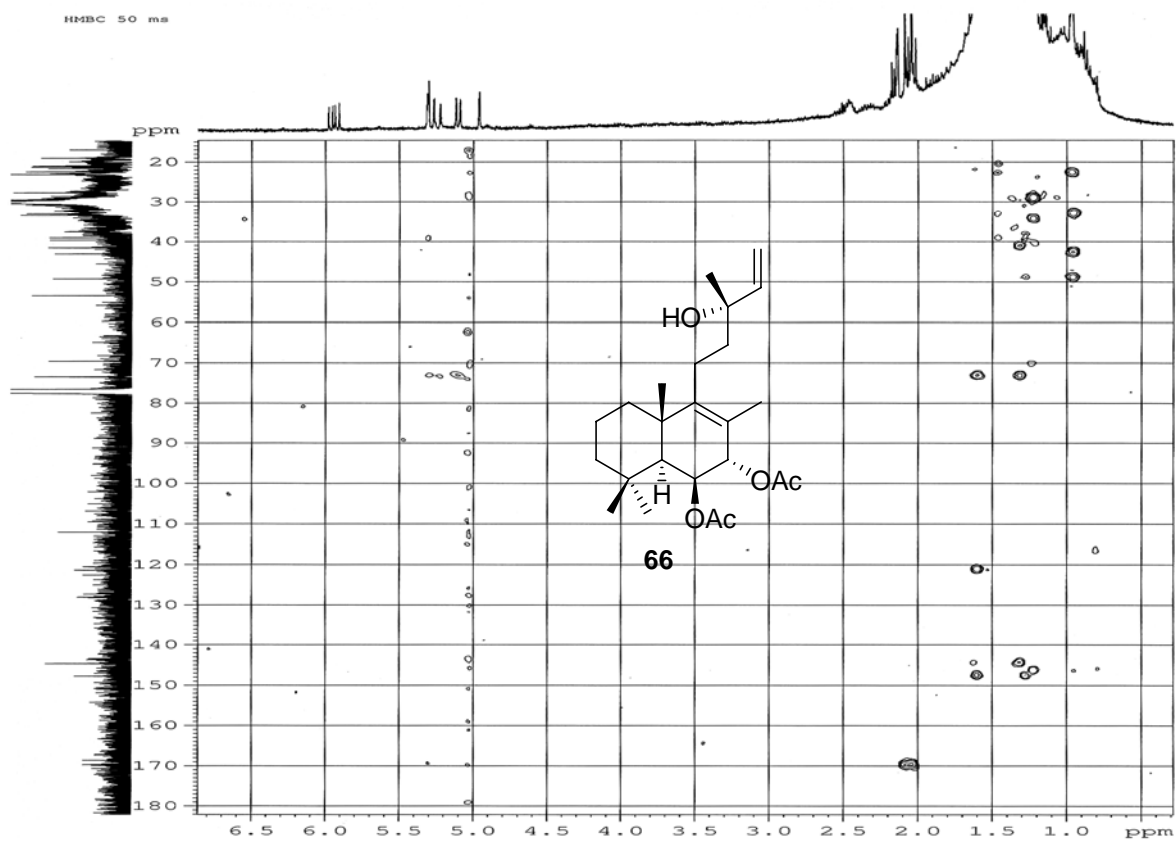
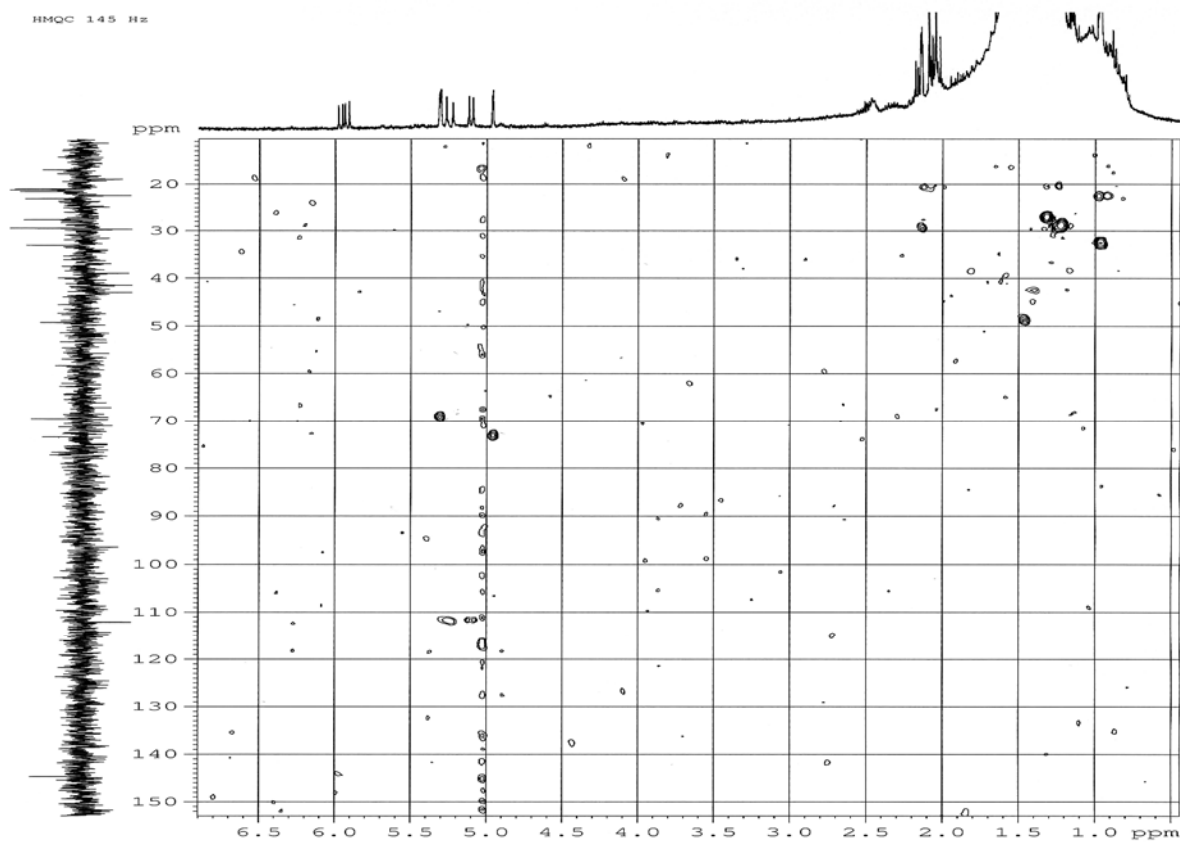
63/64



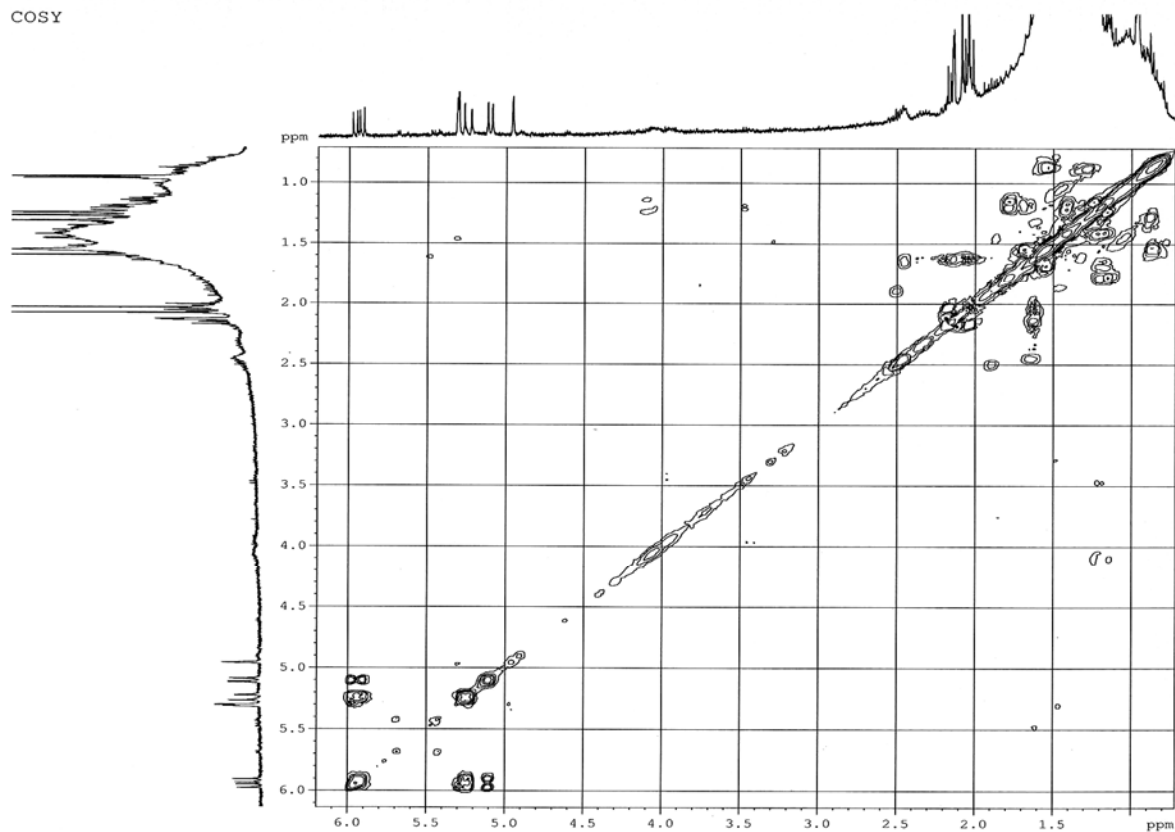




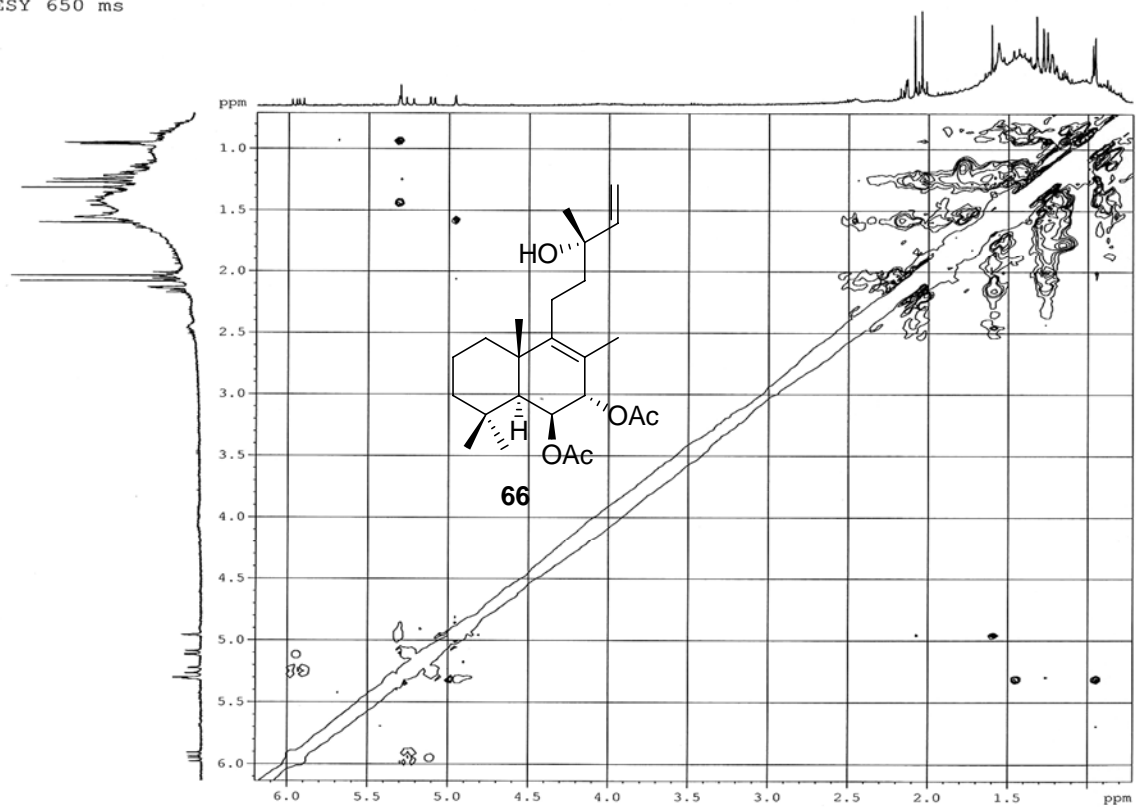


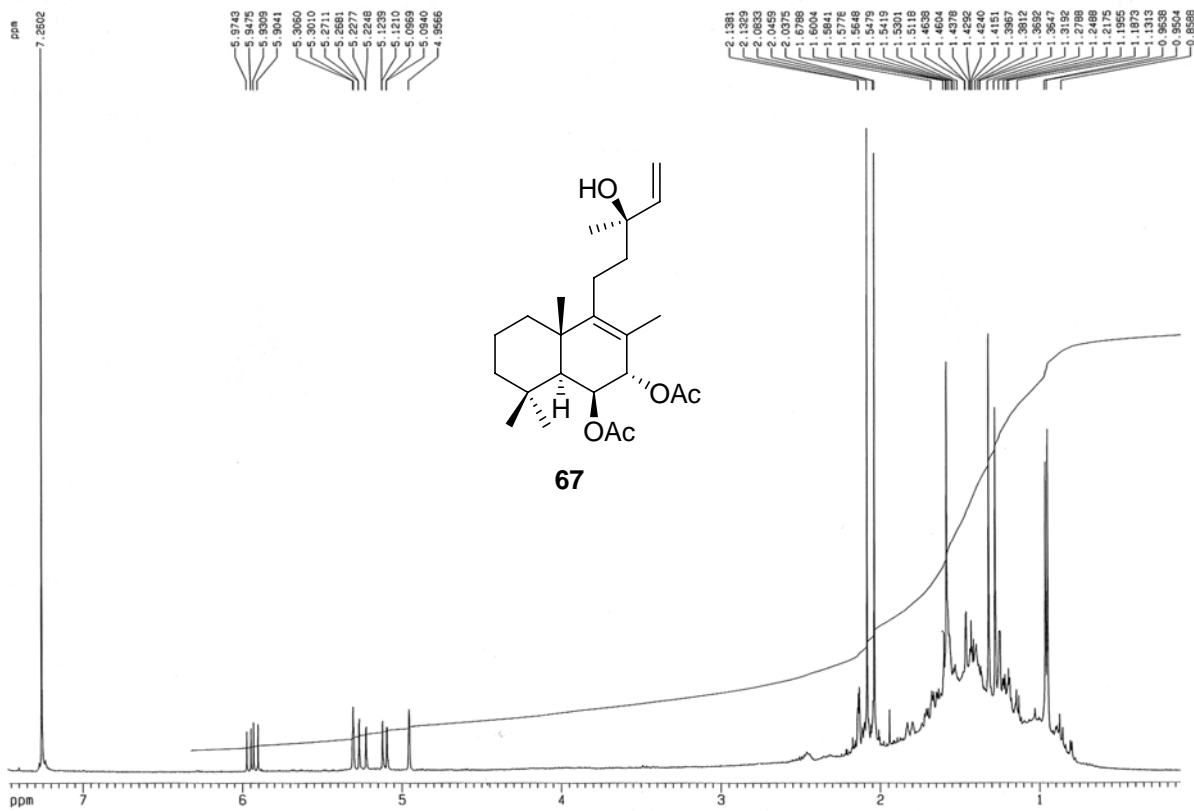
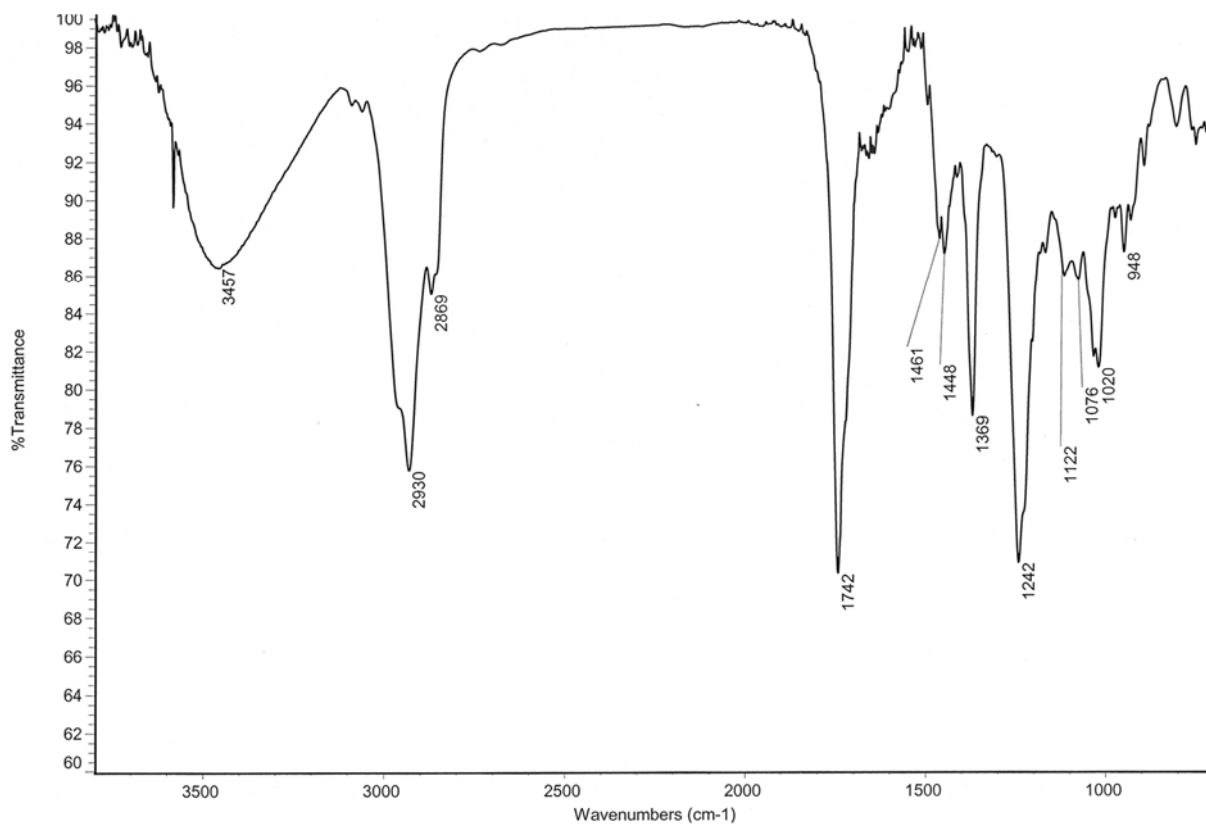


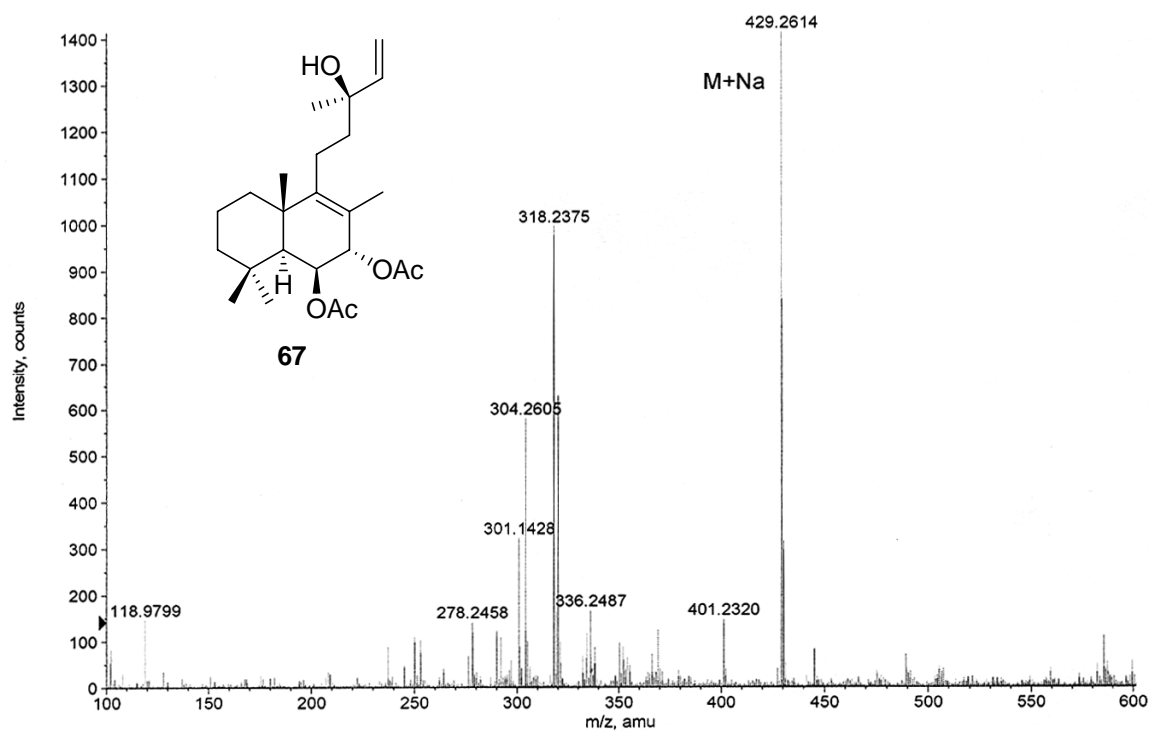
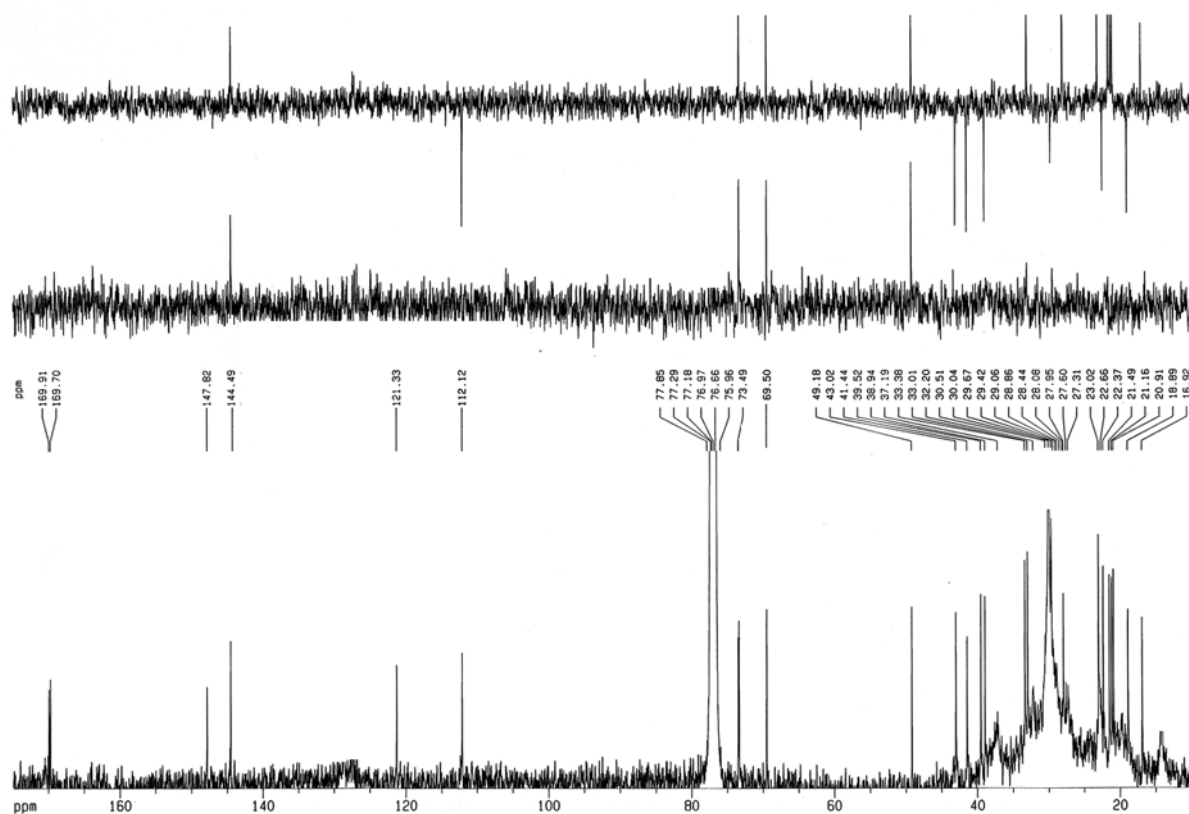
COSY

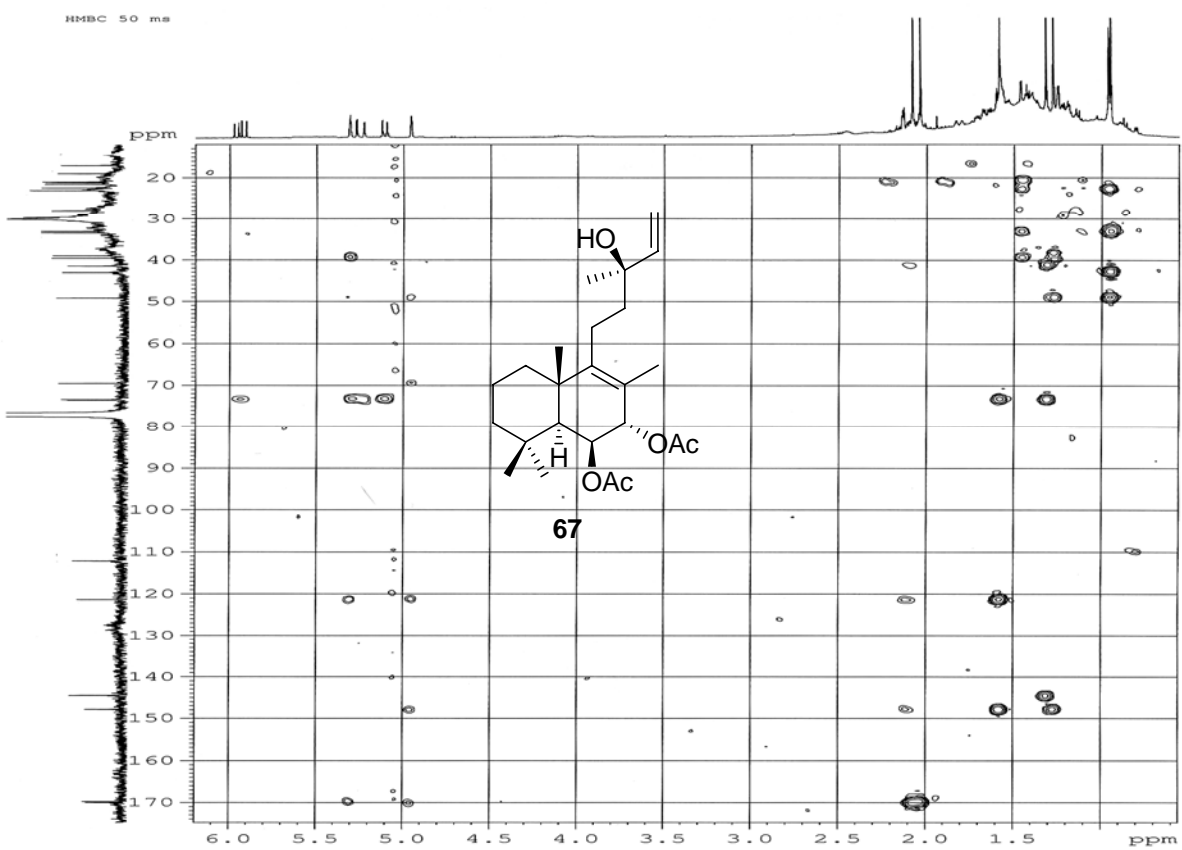
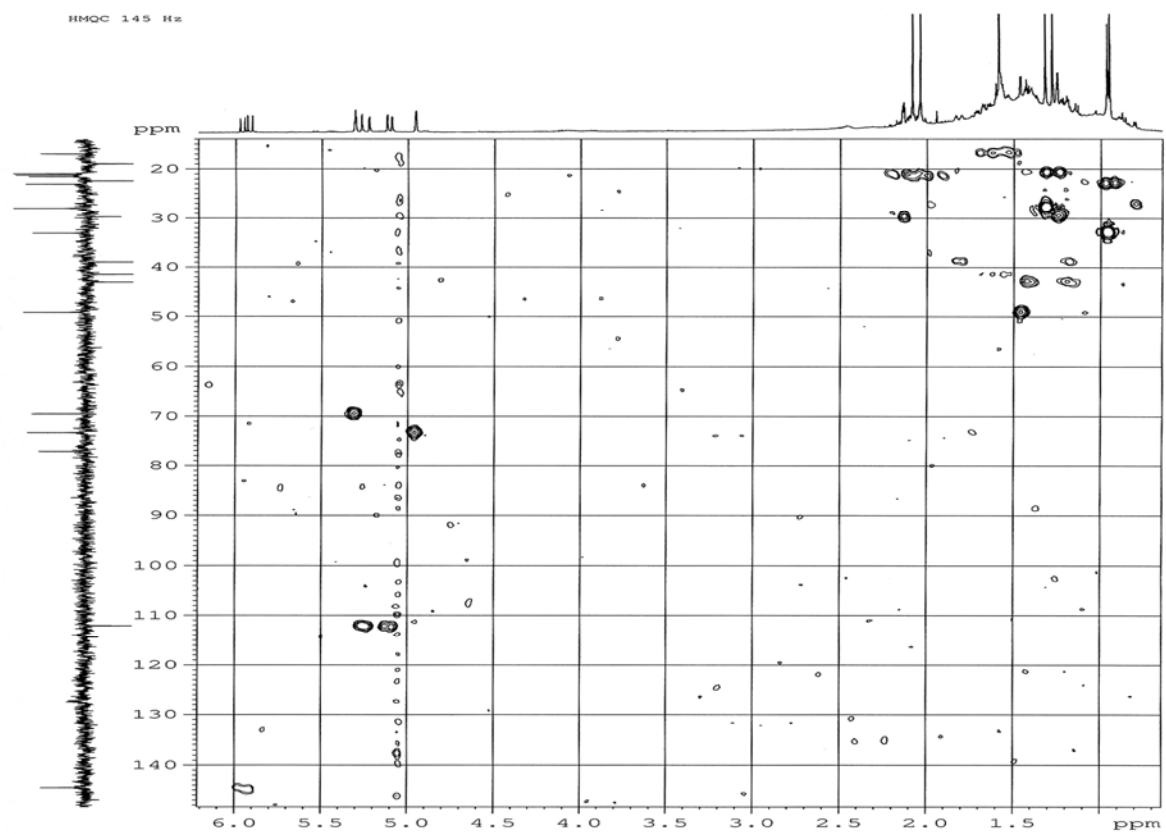


ROESY 650 ms

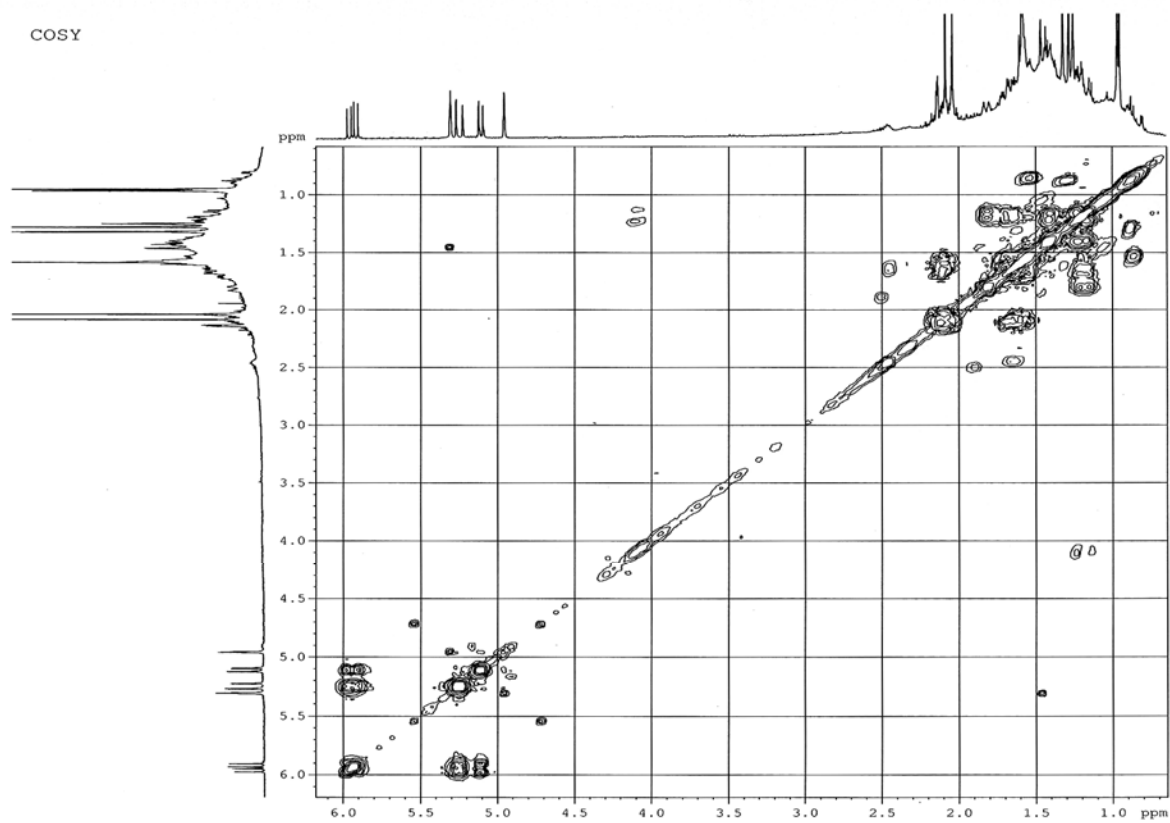




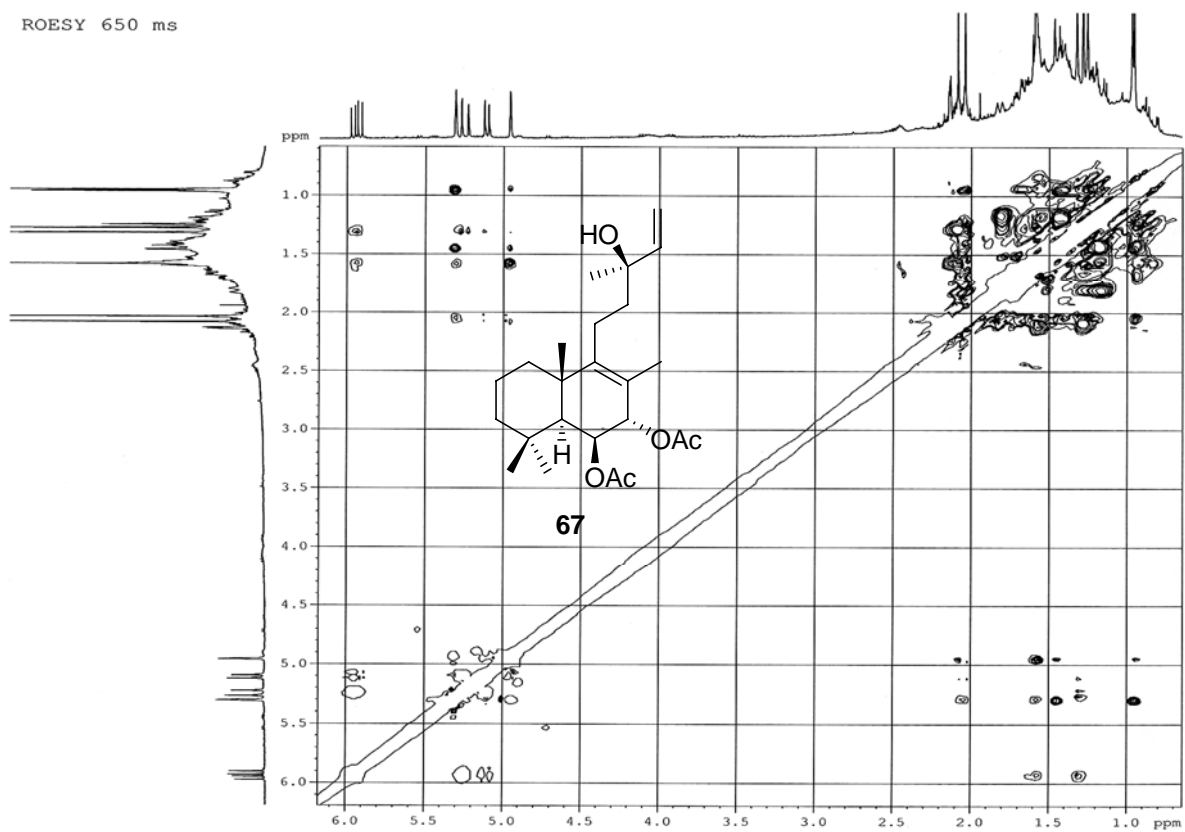


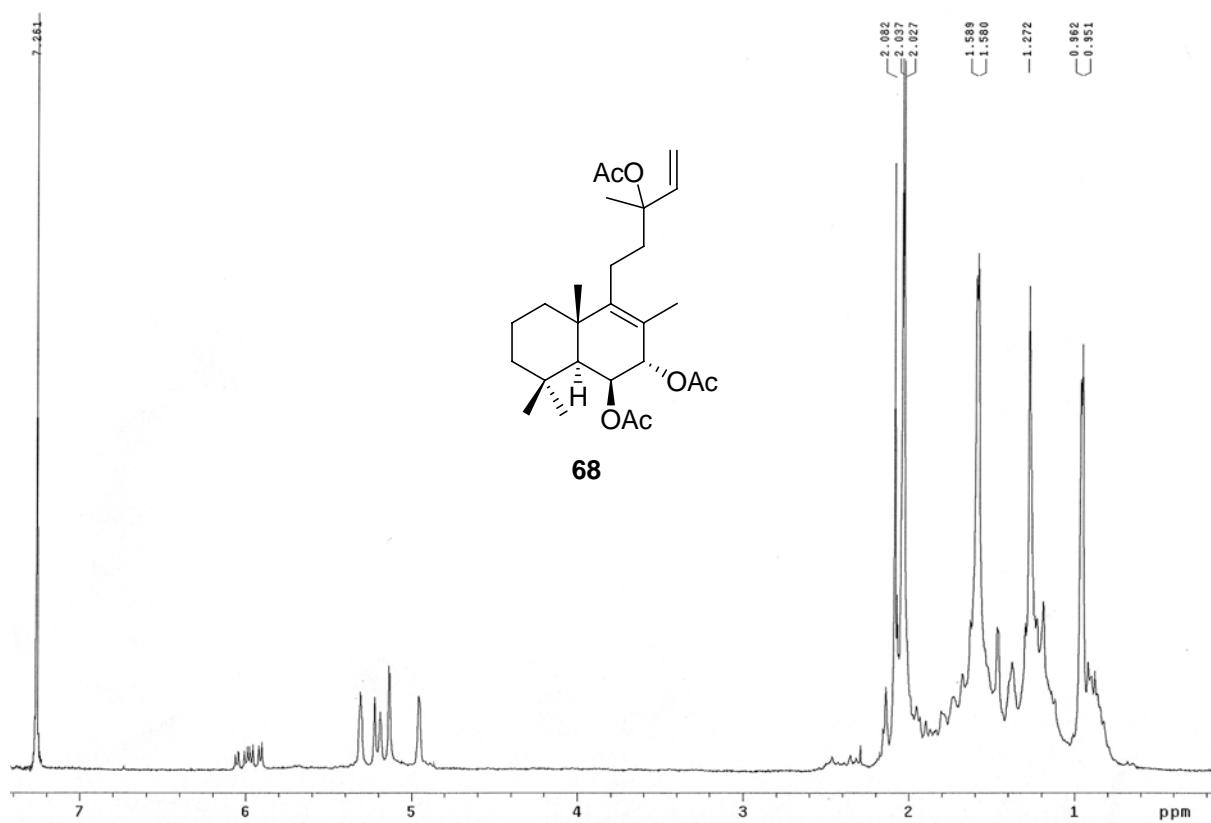
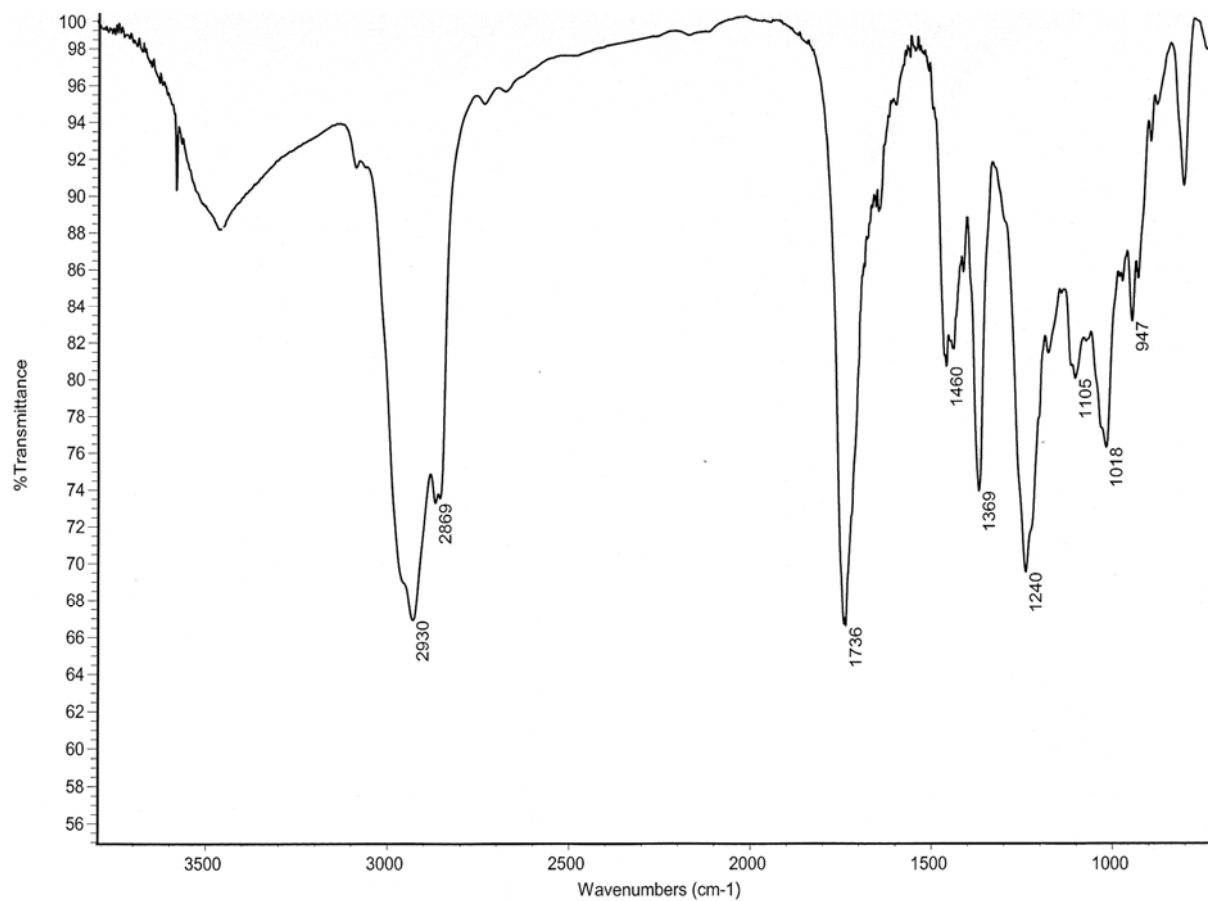


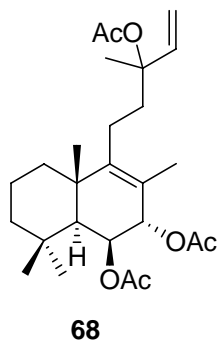
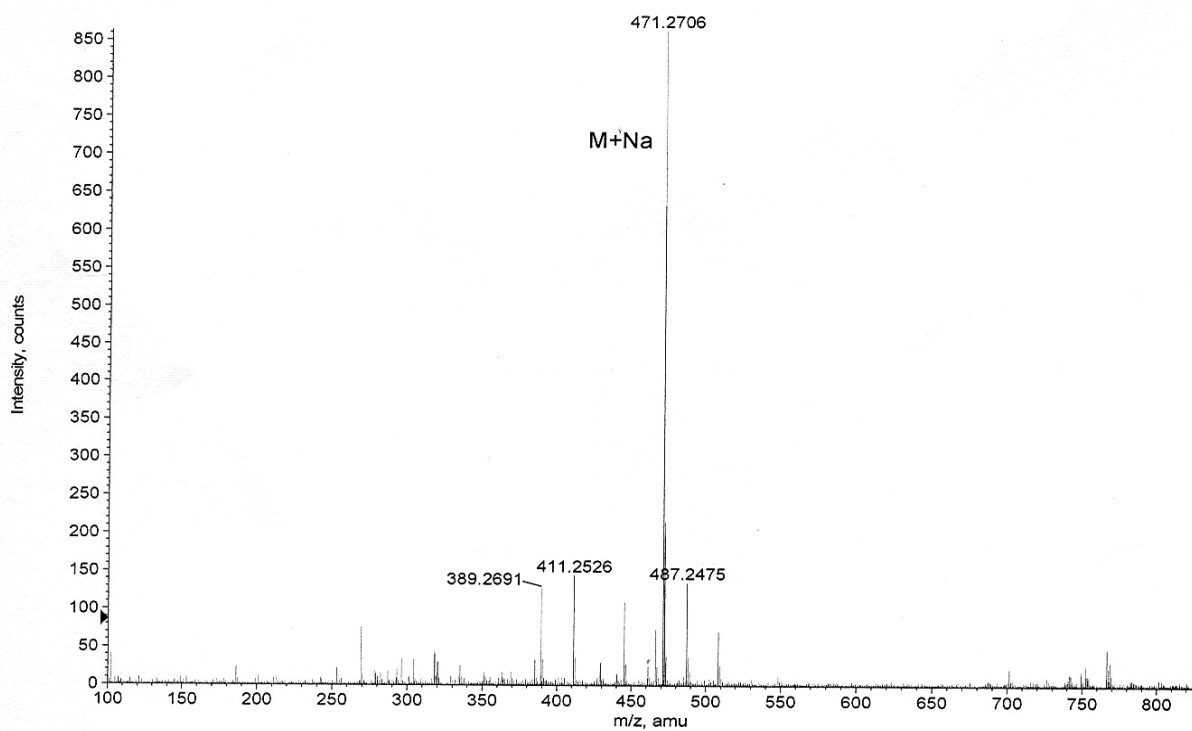
COSY

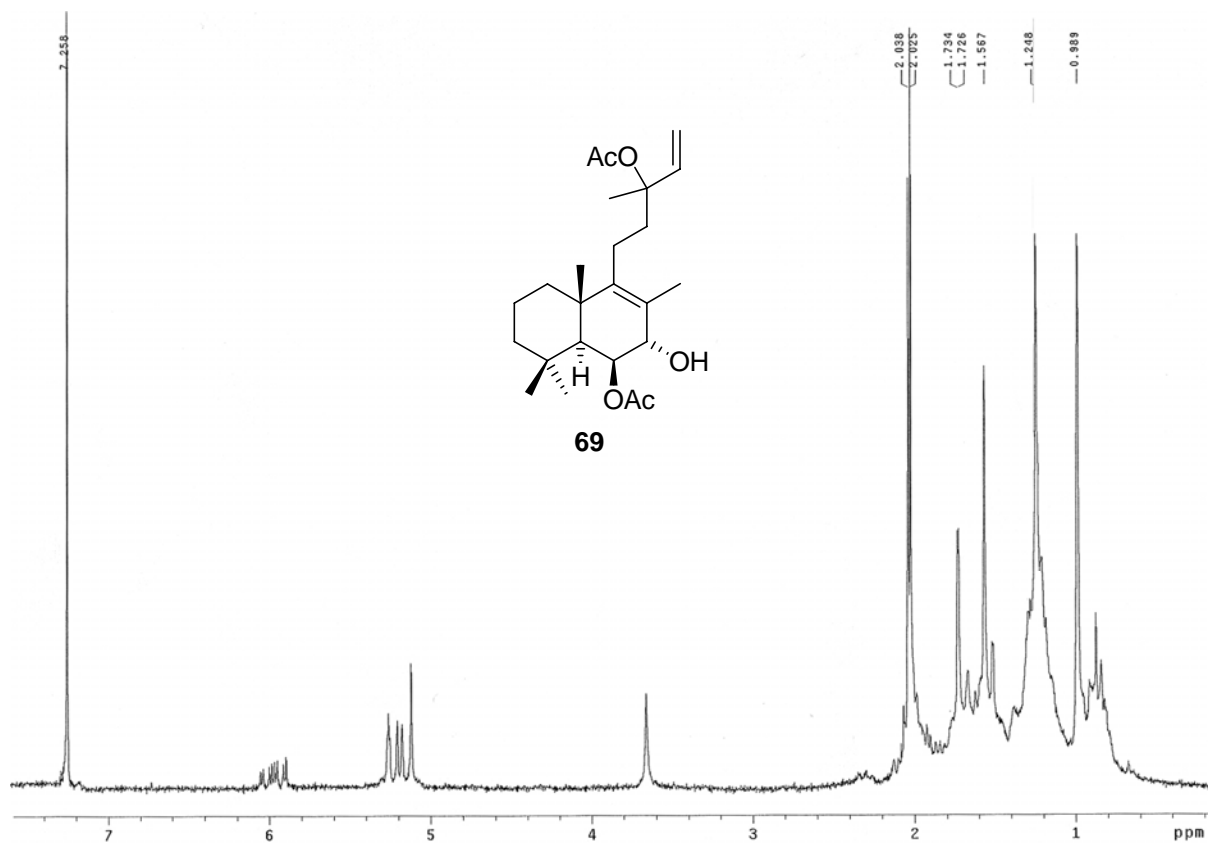
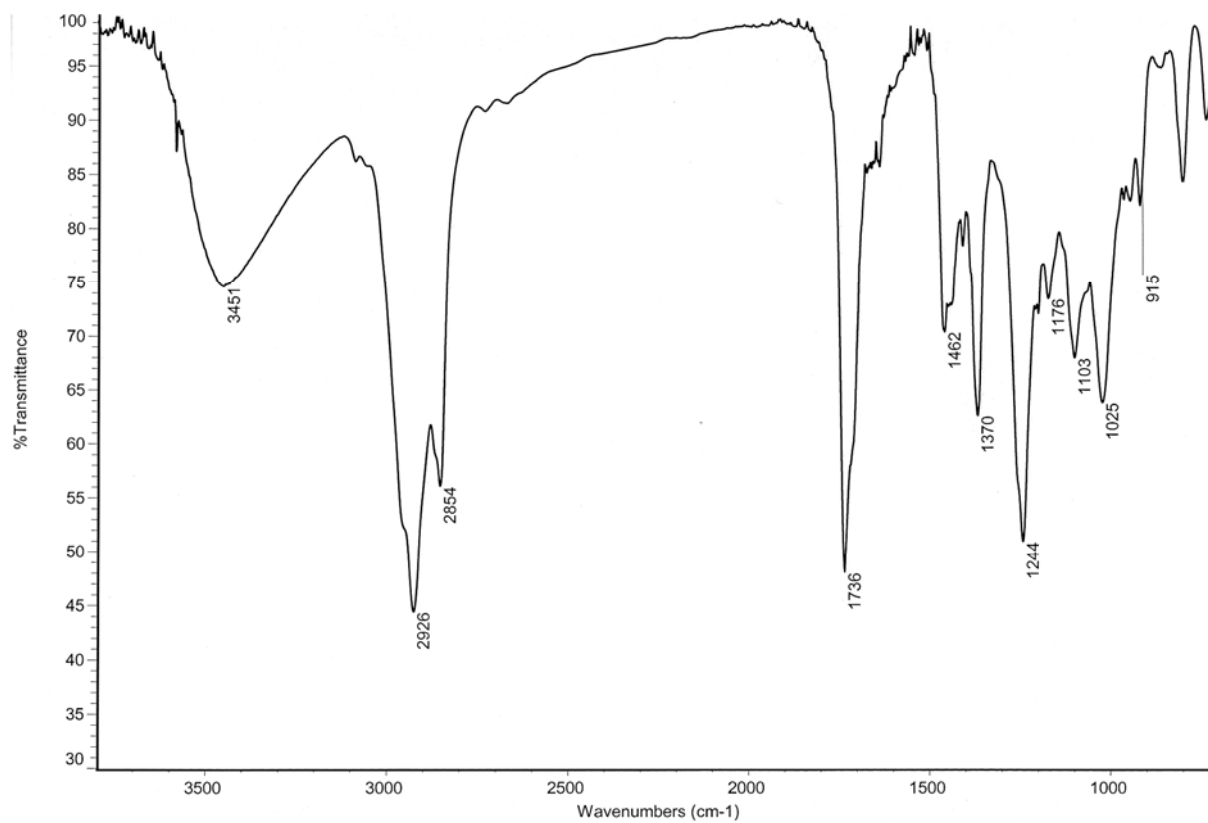


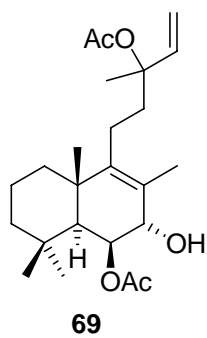
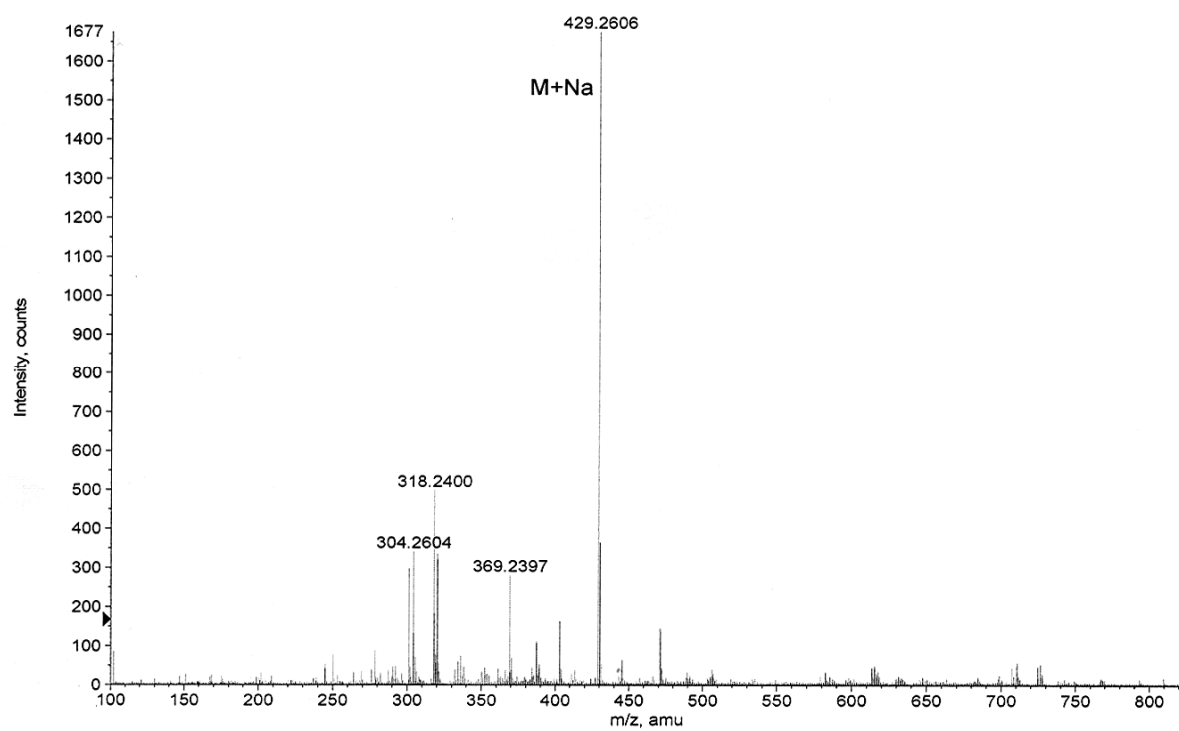
ROESY 650 ms

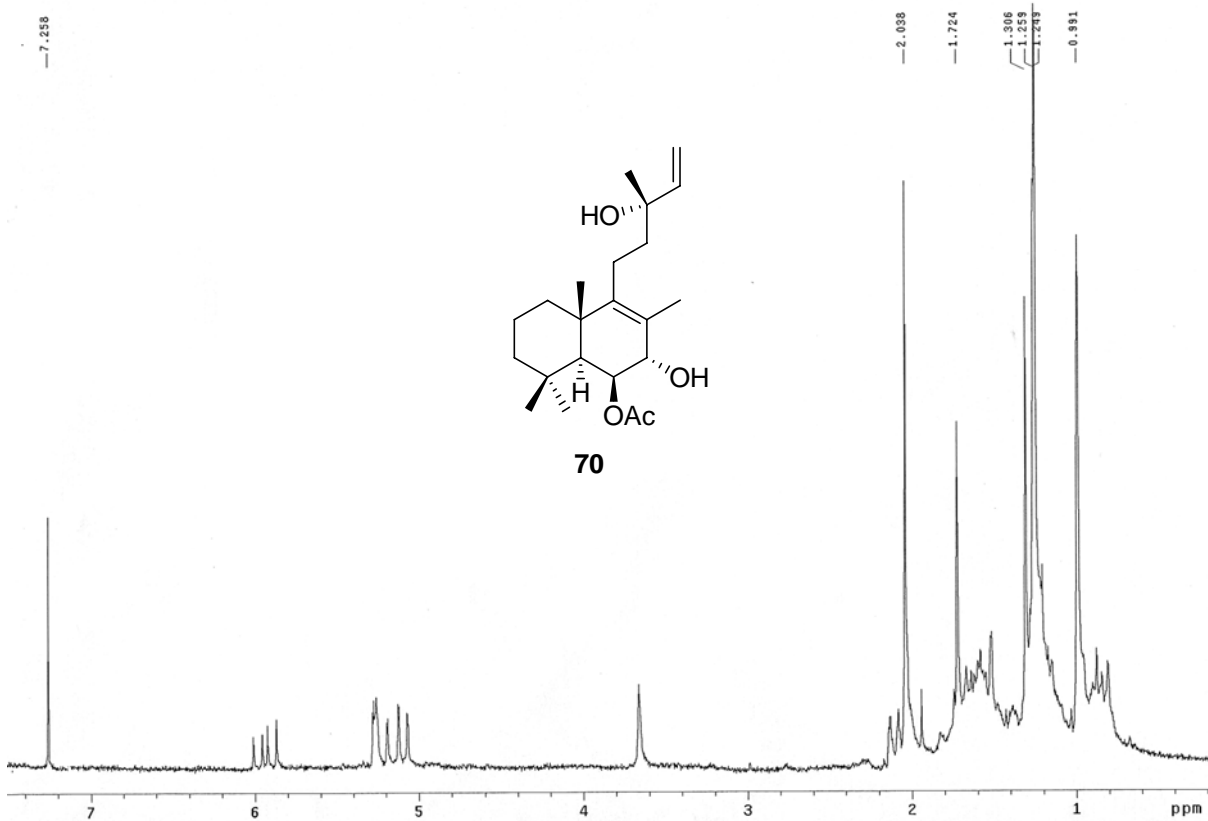
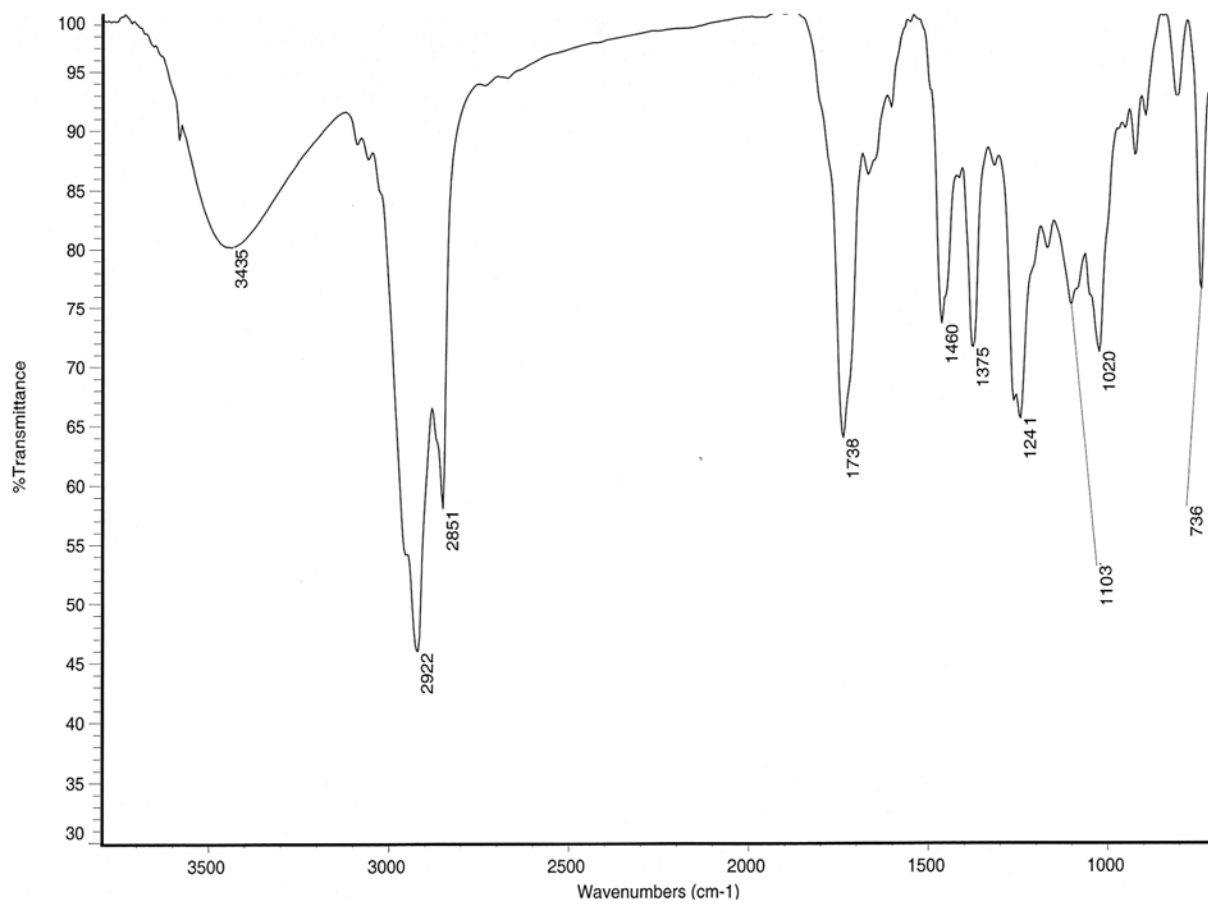


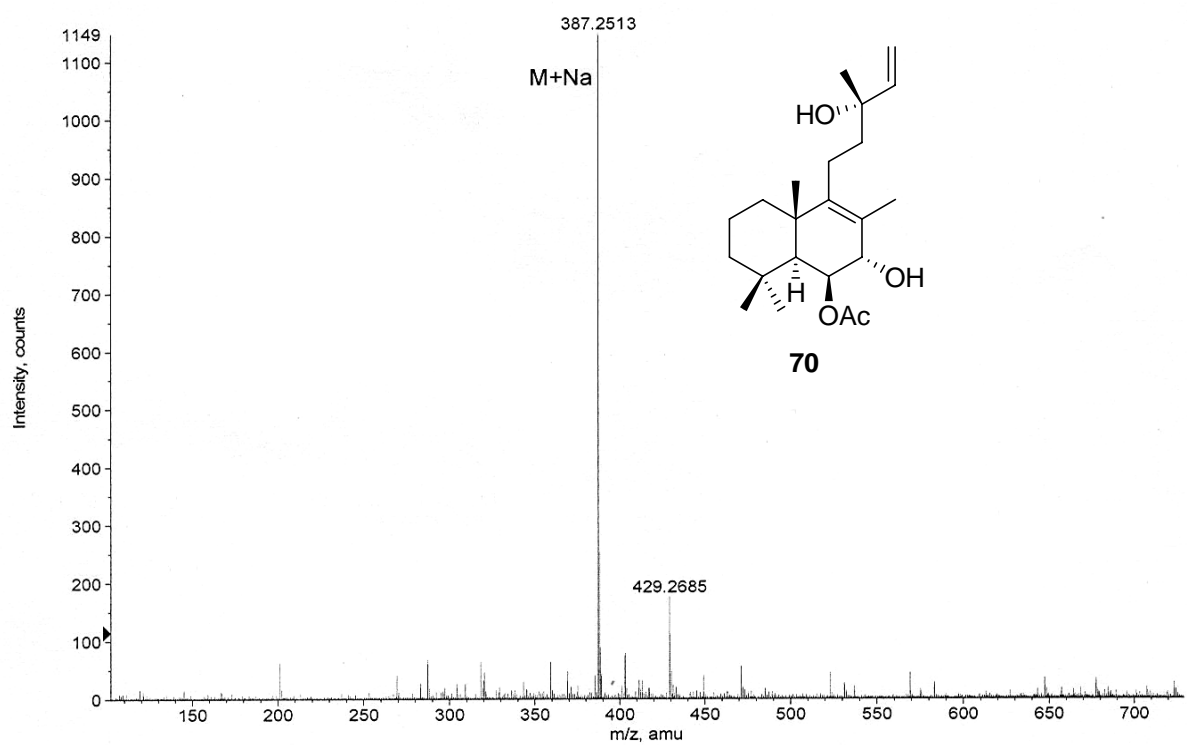
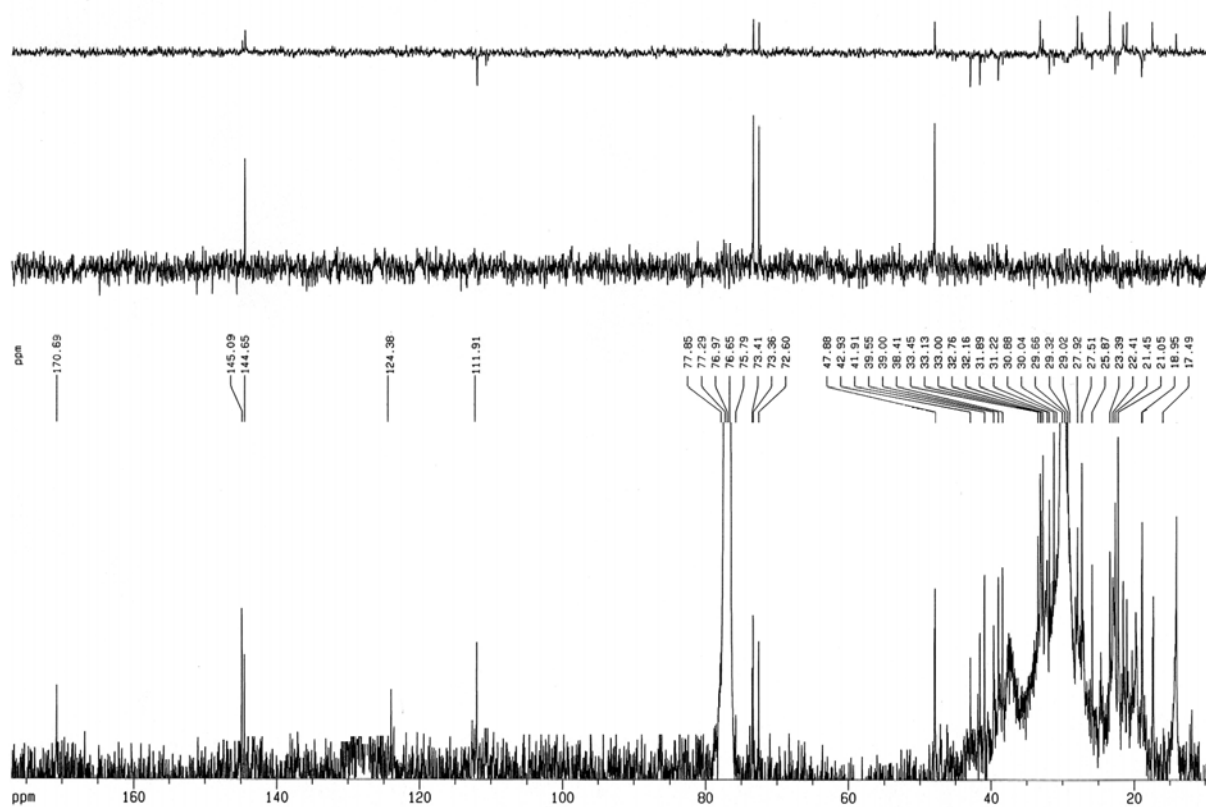


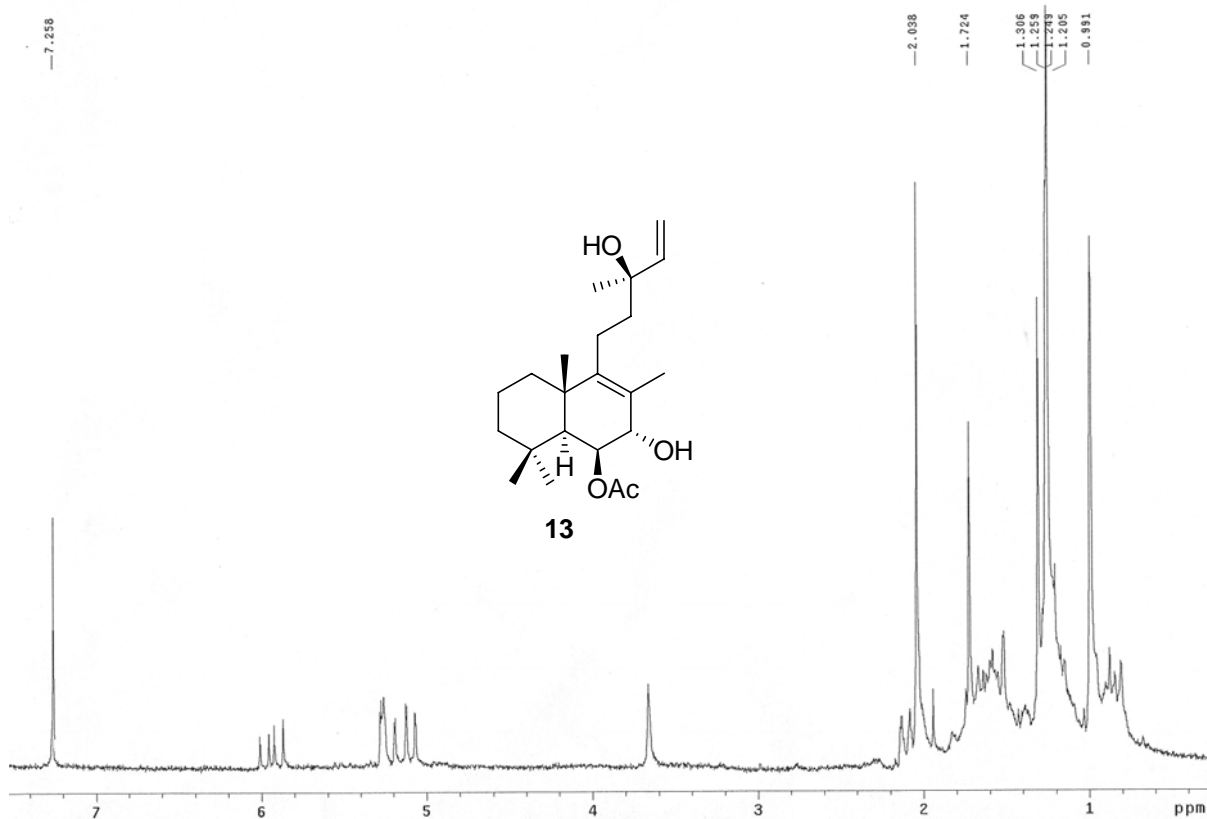
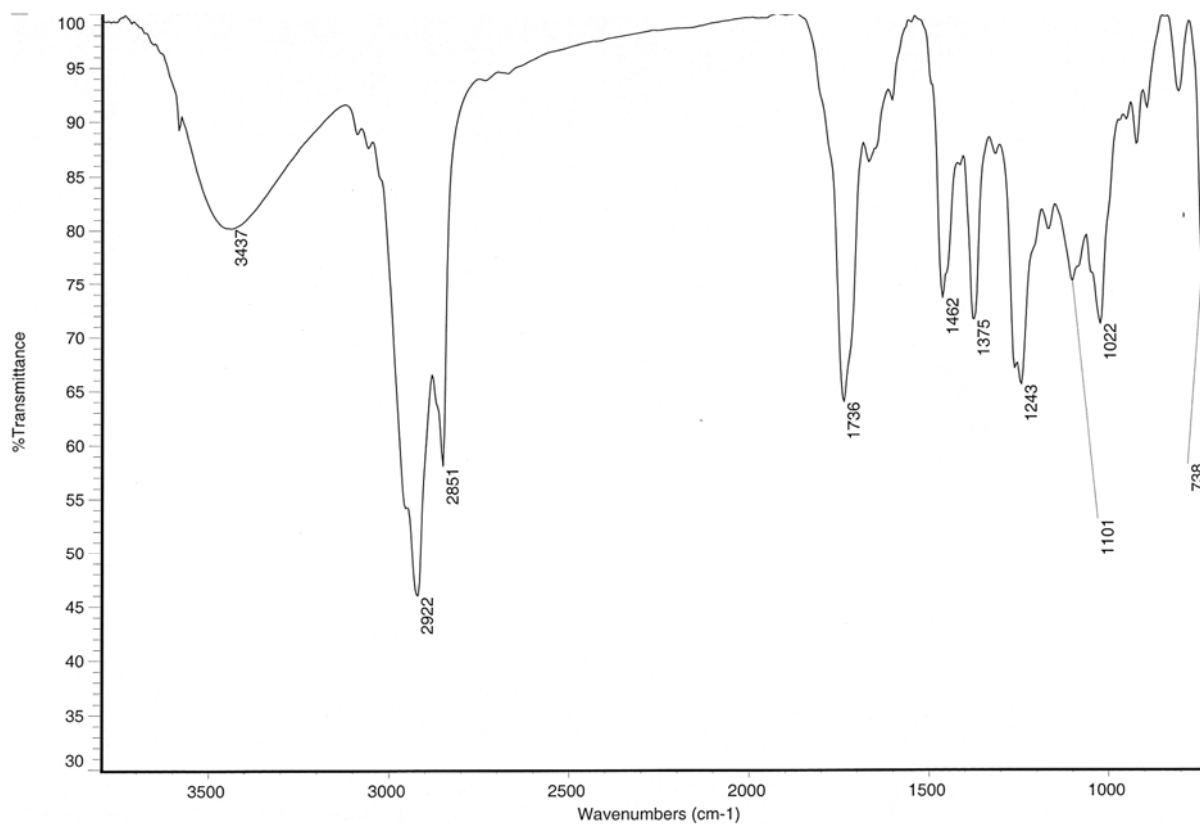


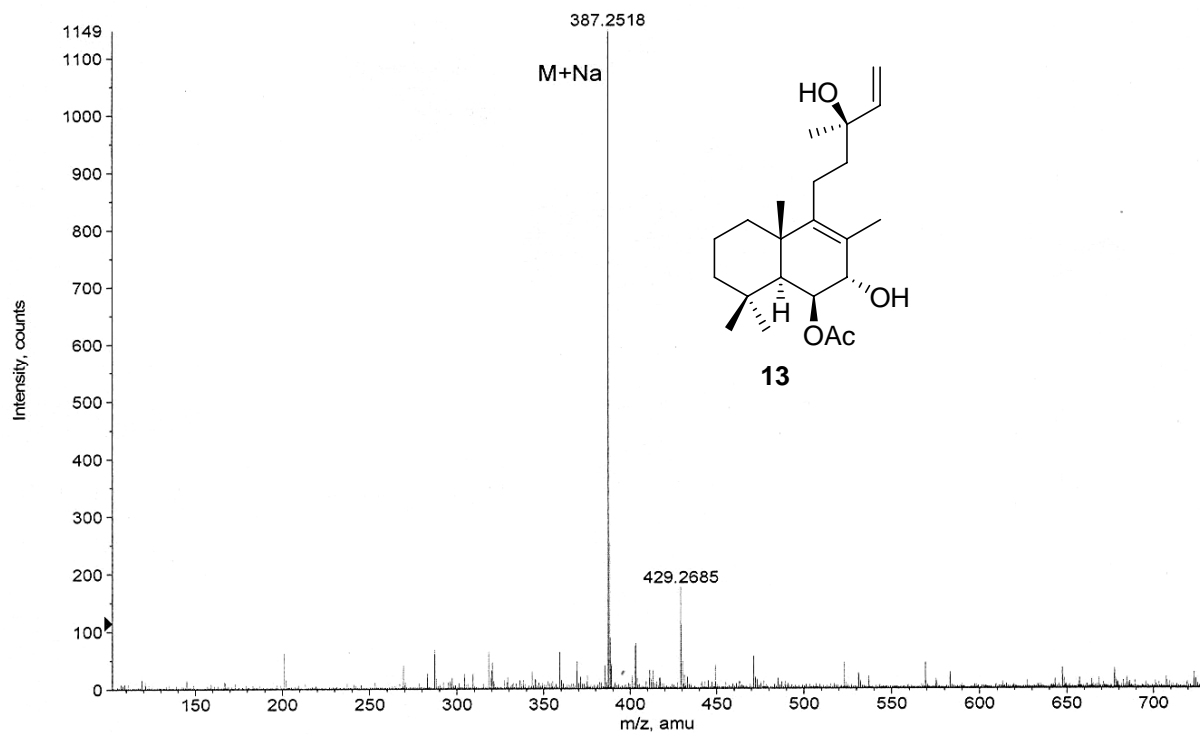
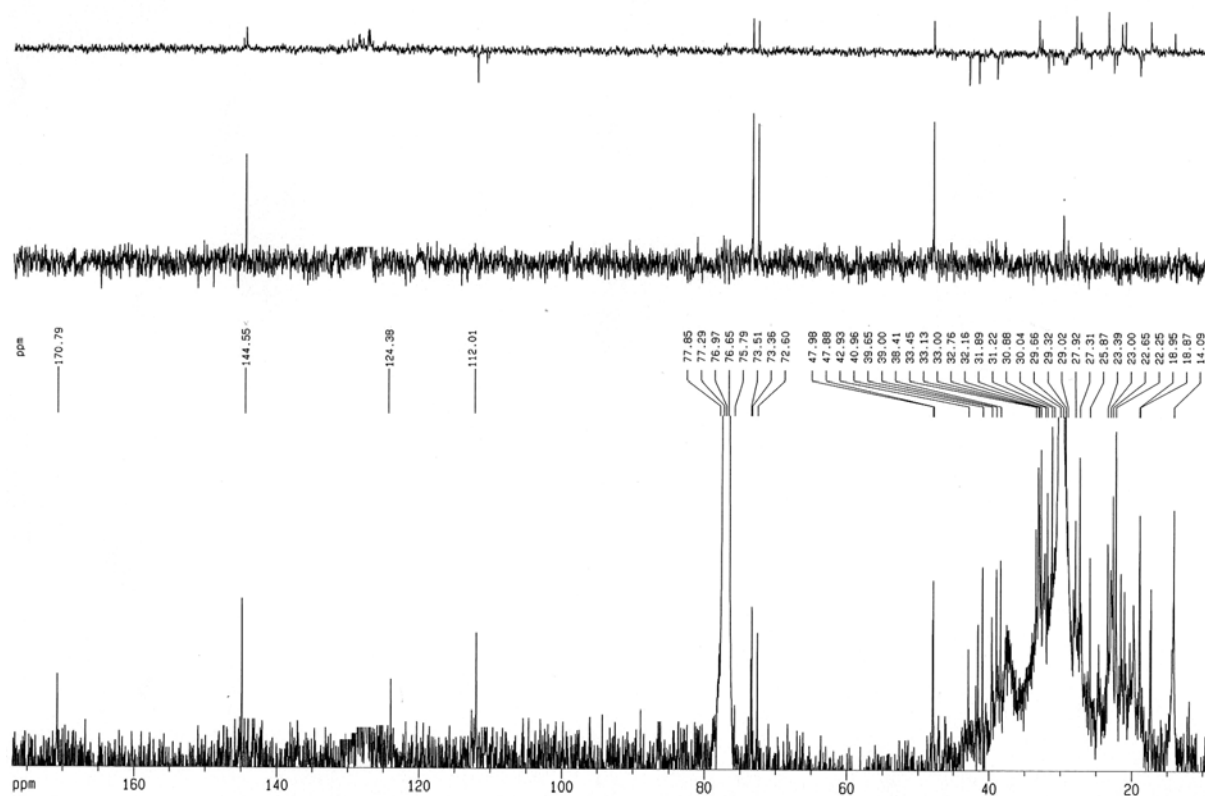


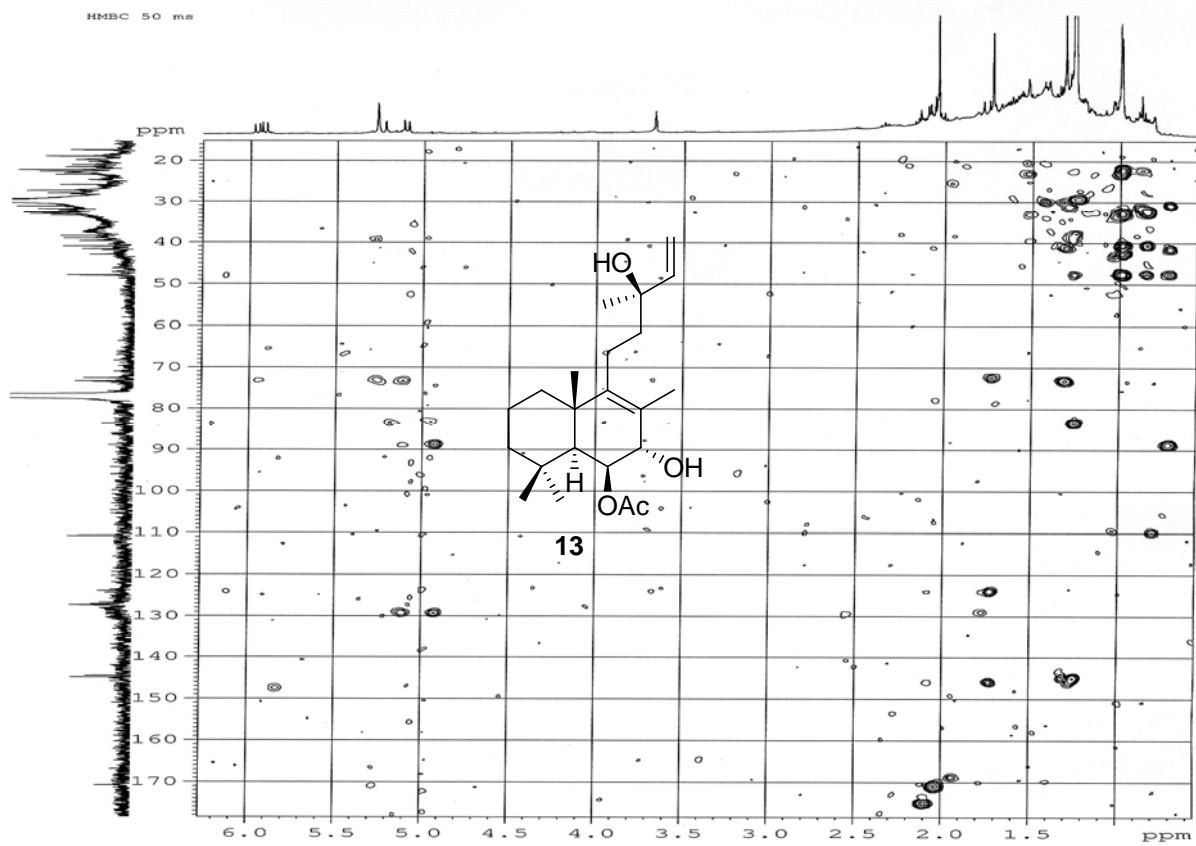
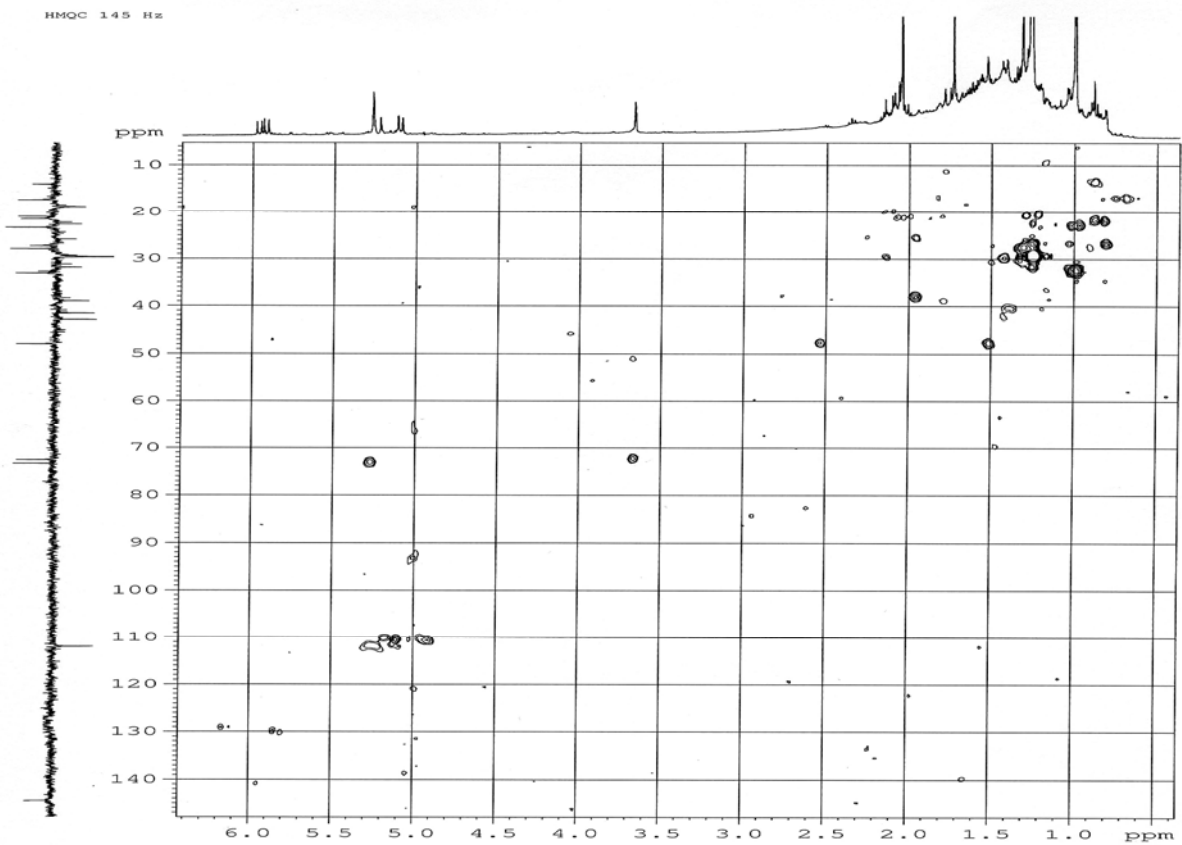




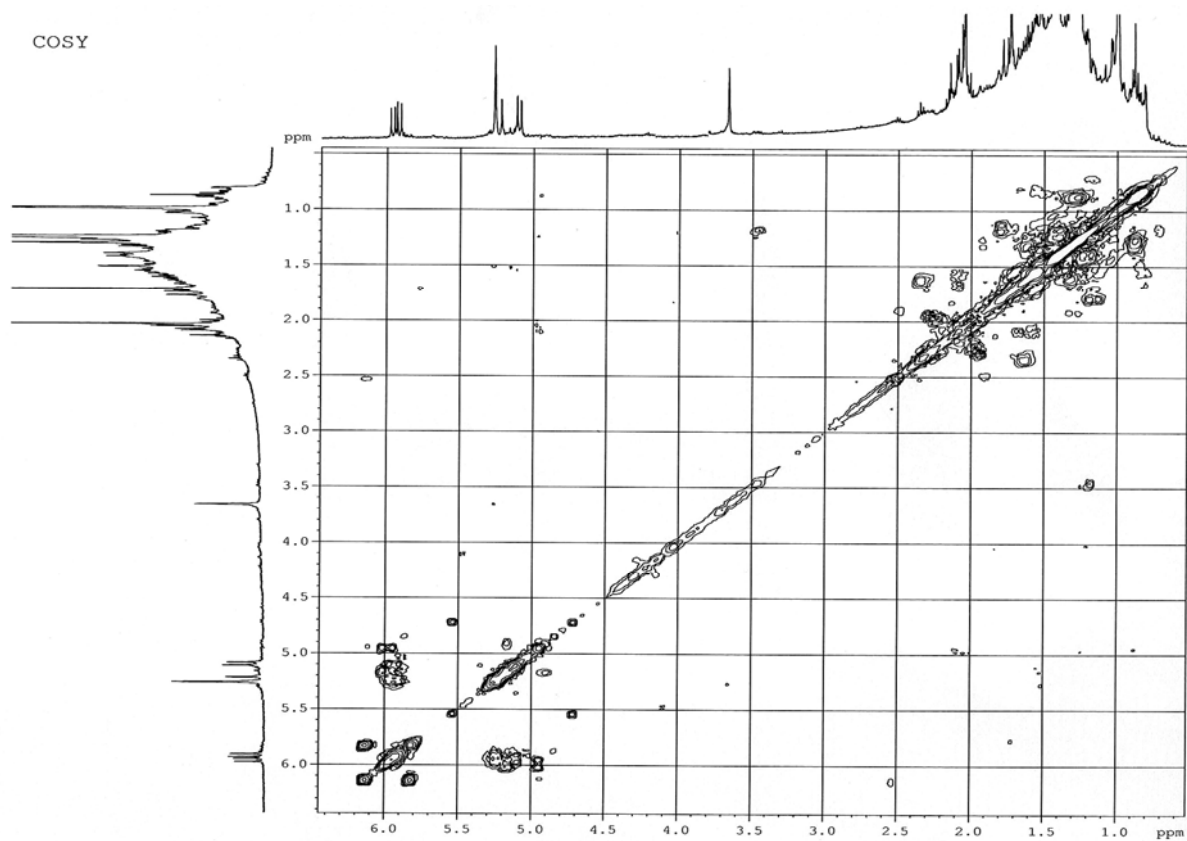




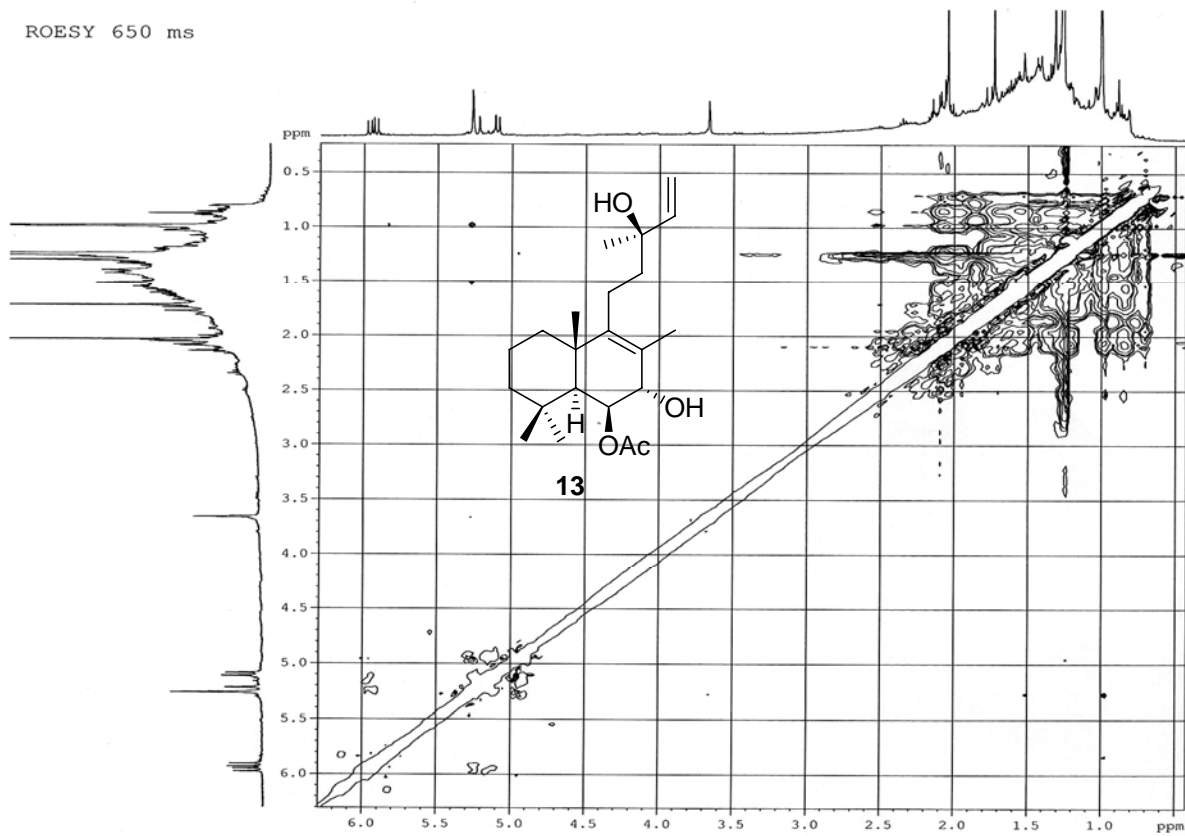


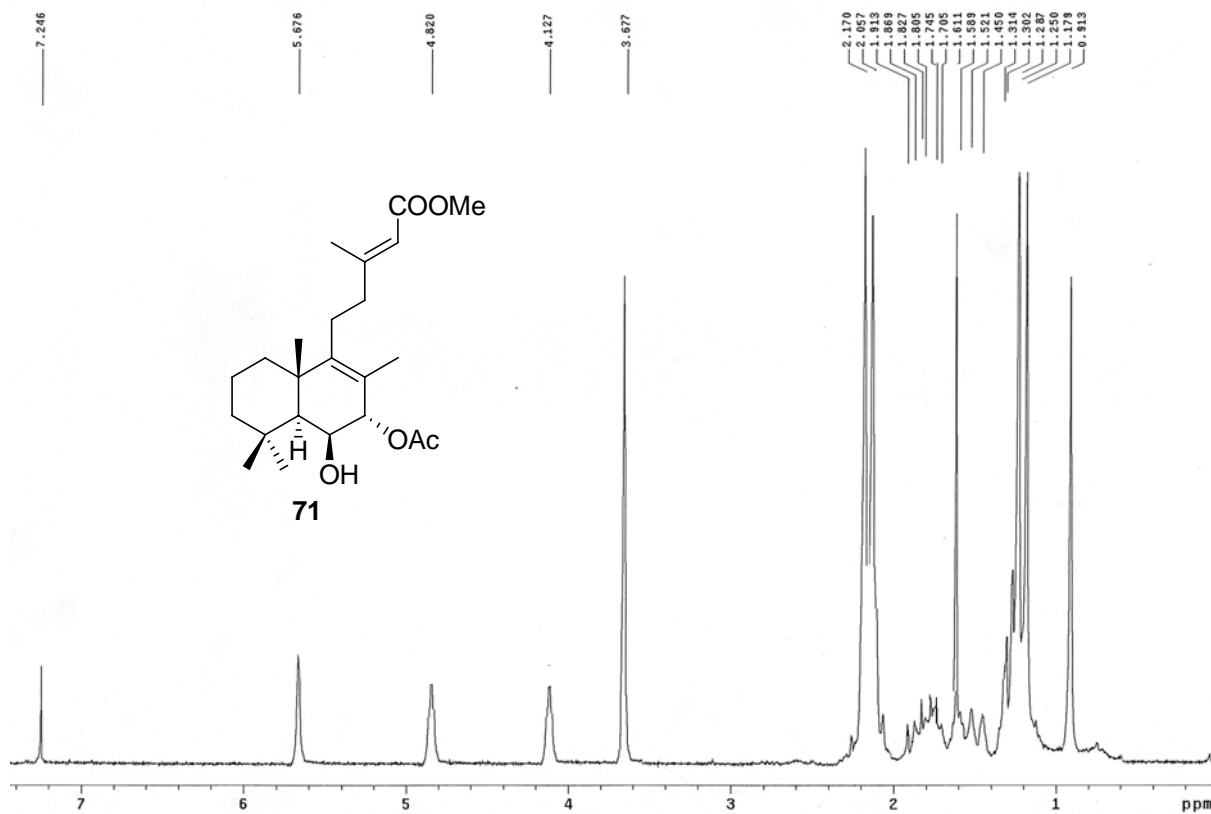
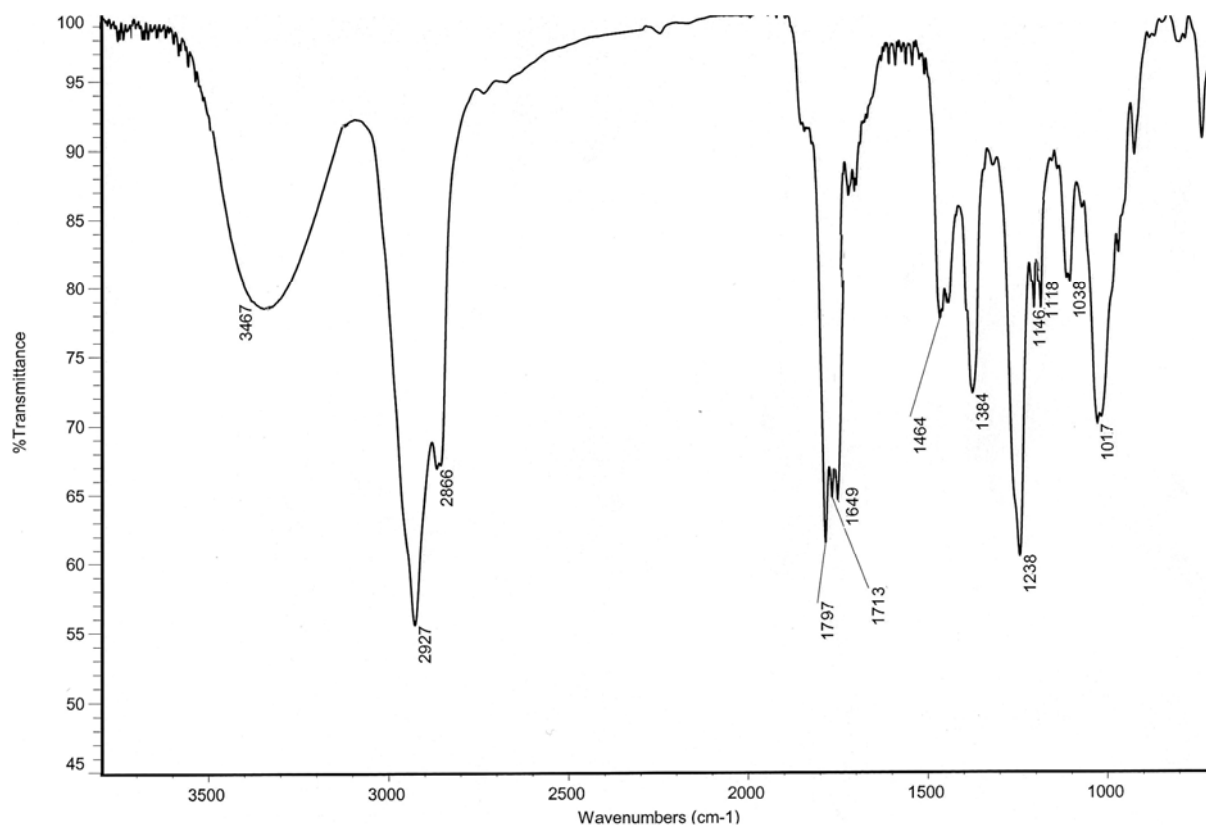


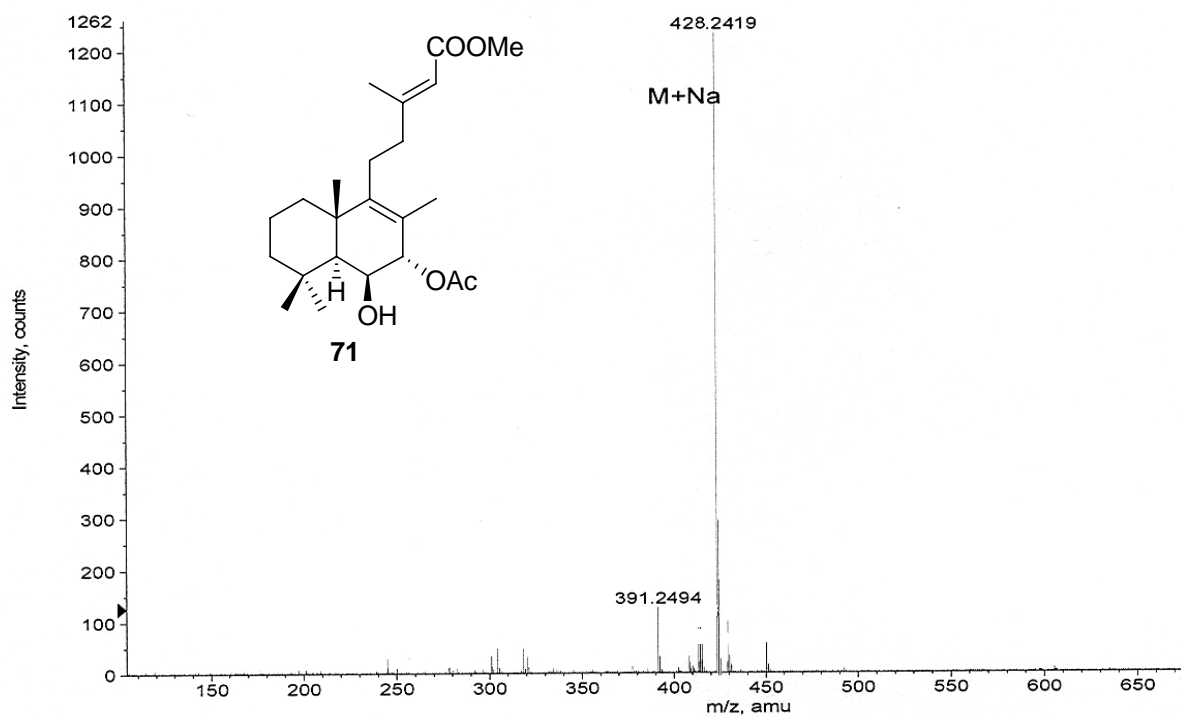
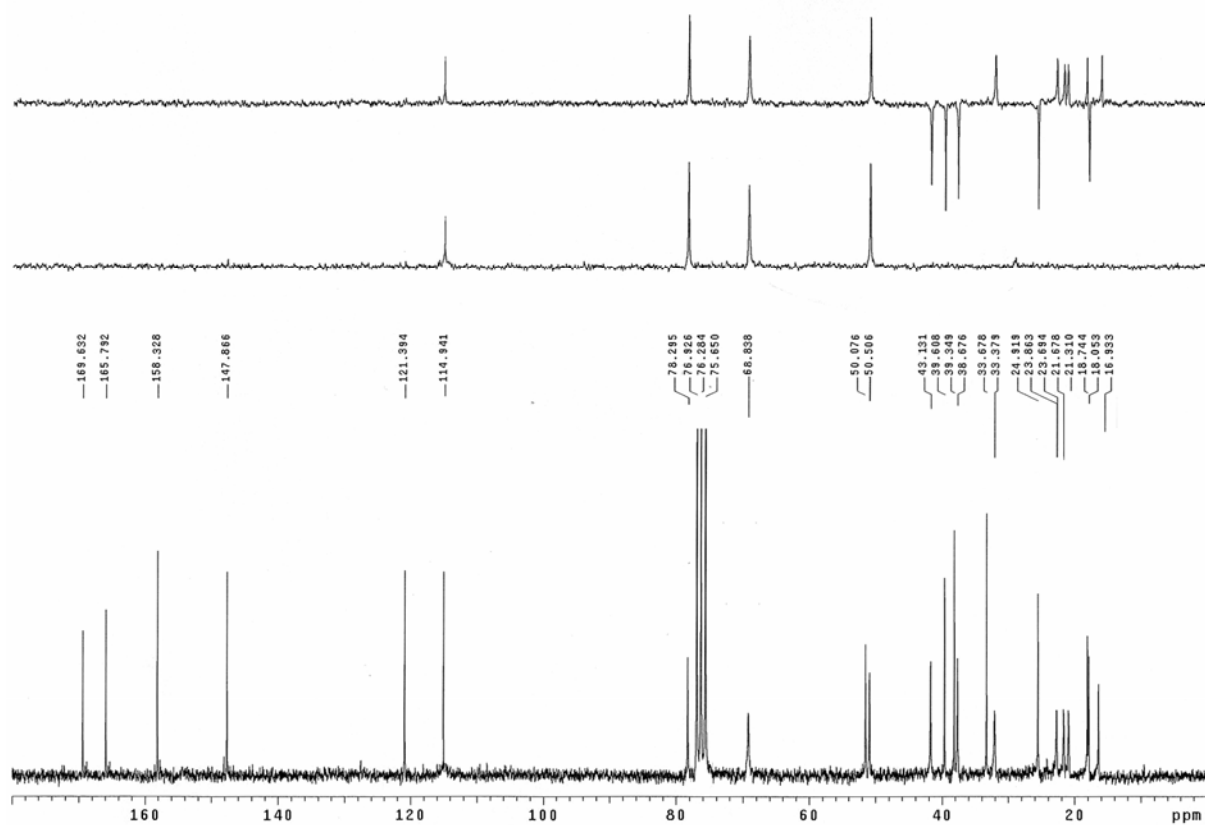
COSY

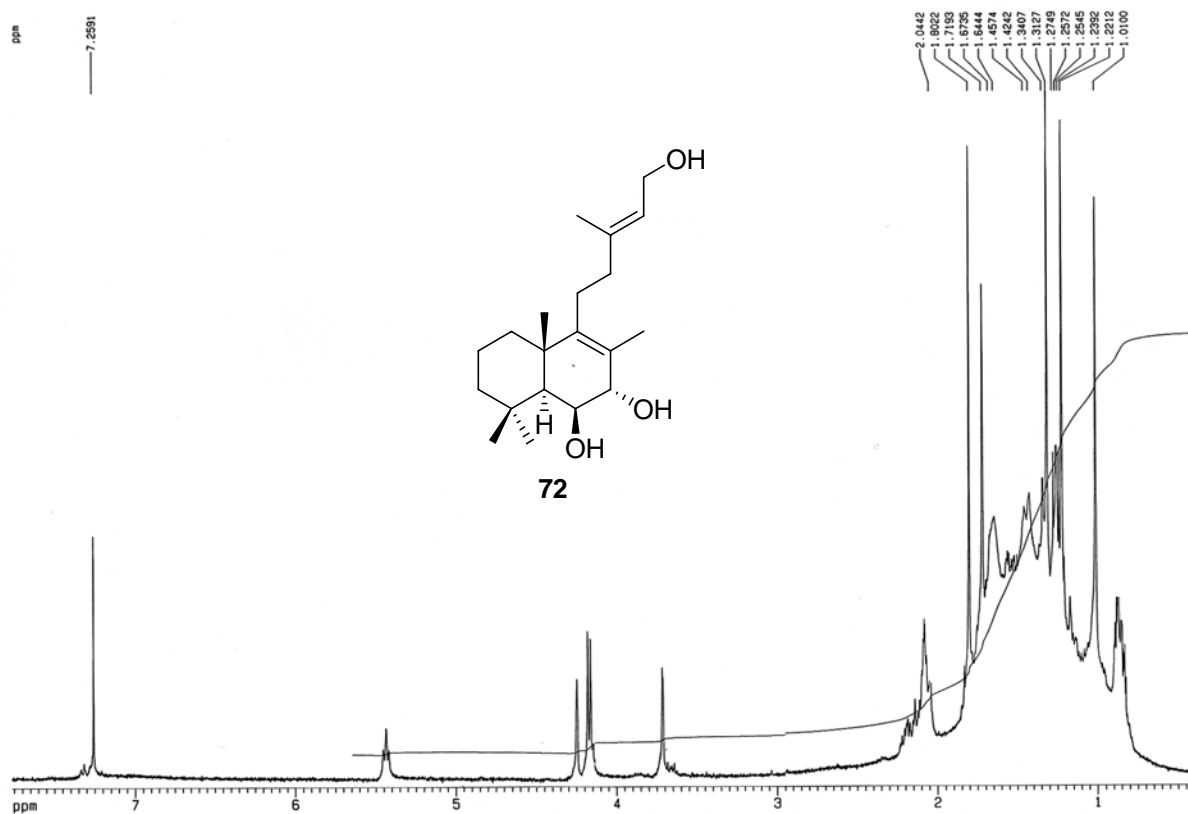
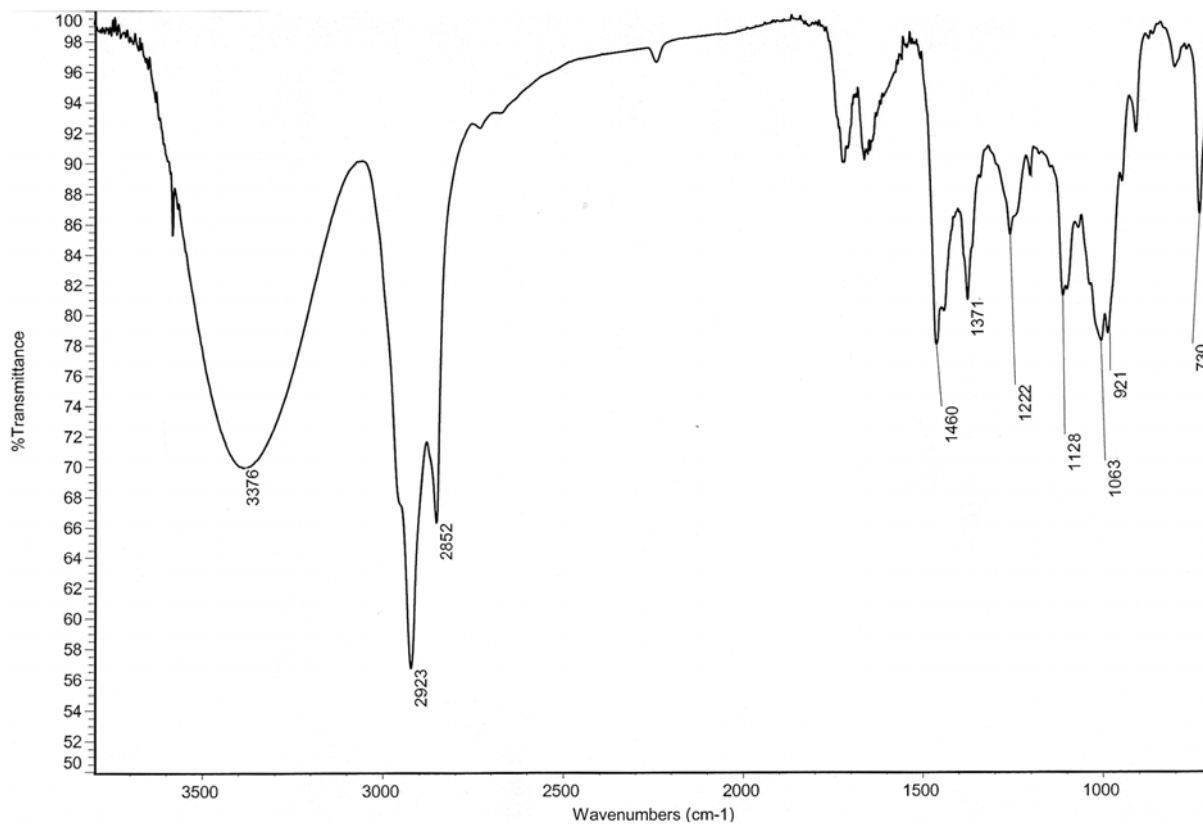


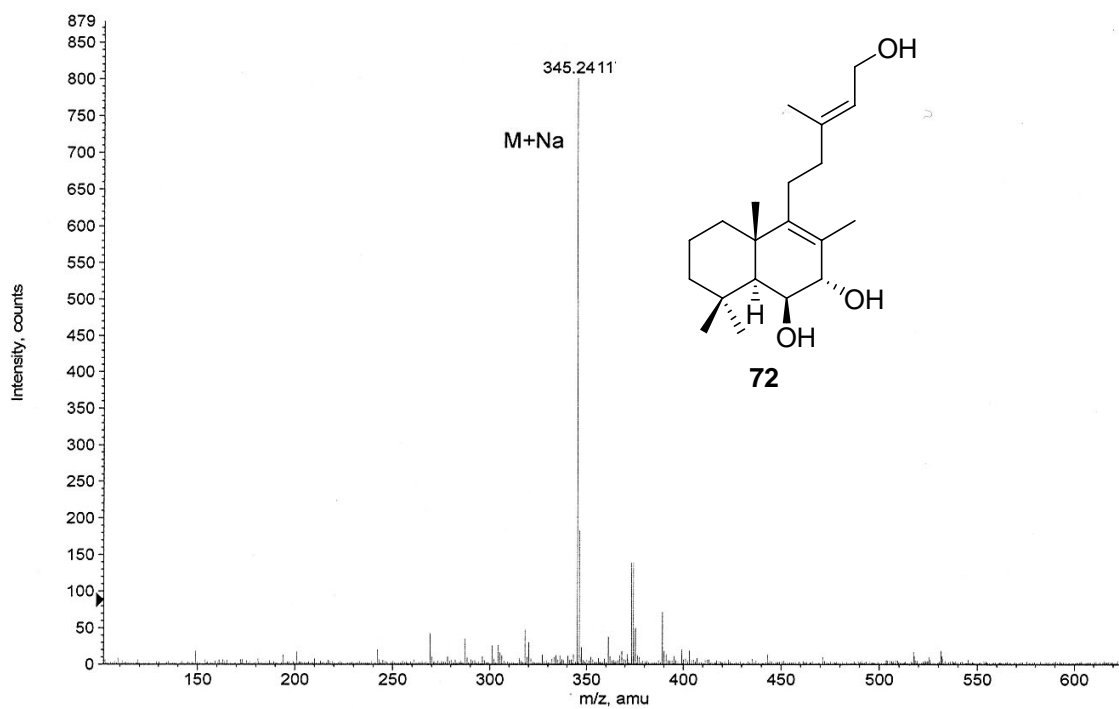
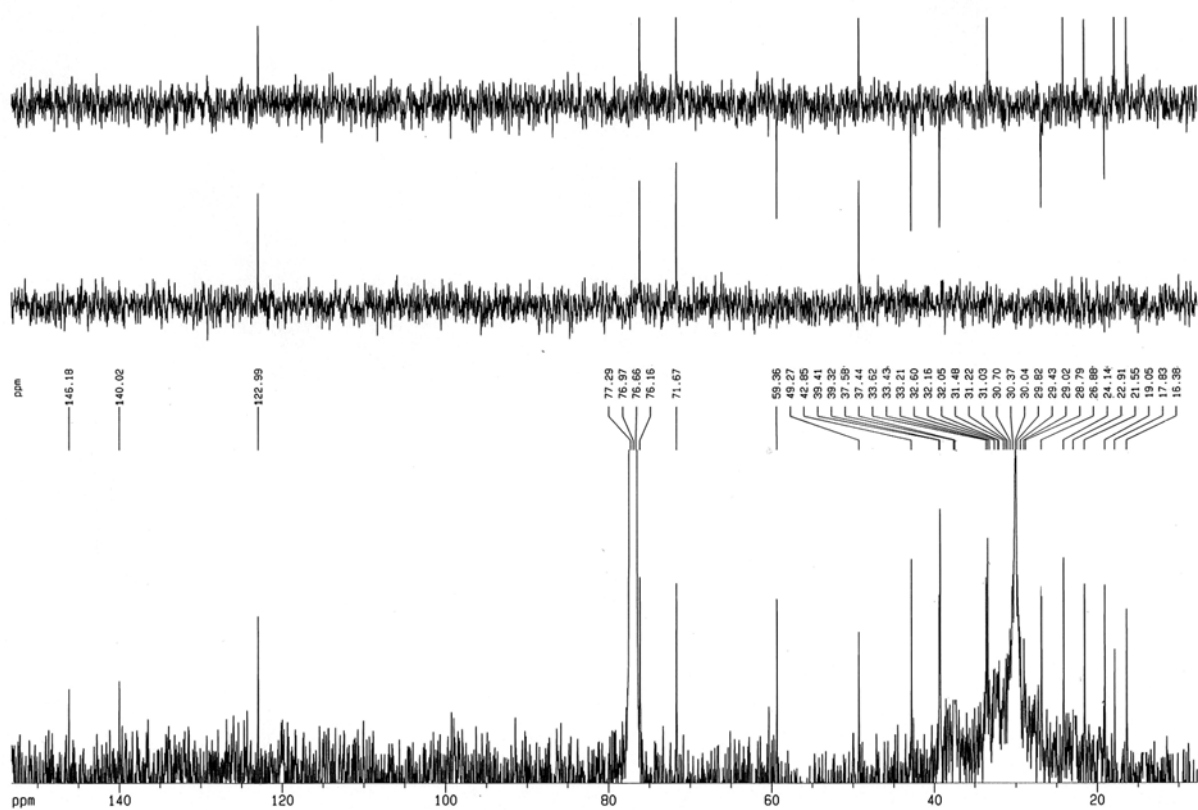
ROESY 650 ms

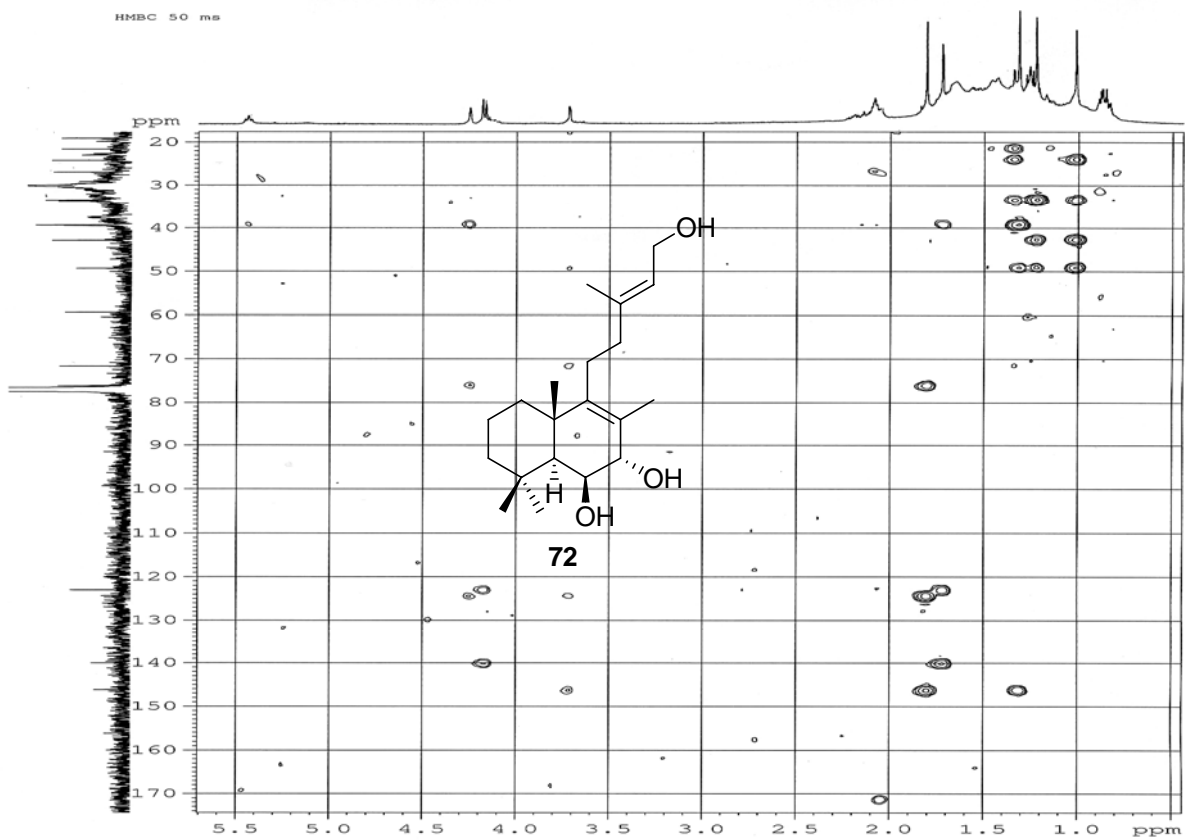
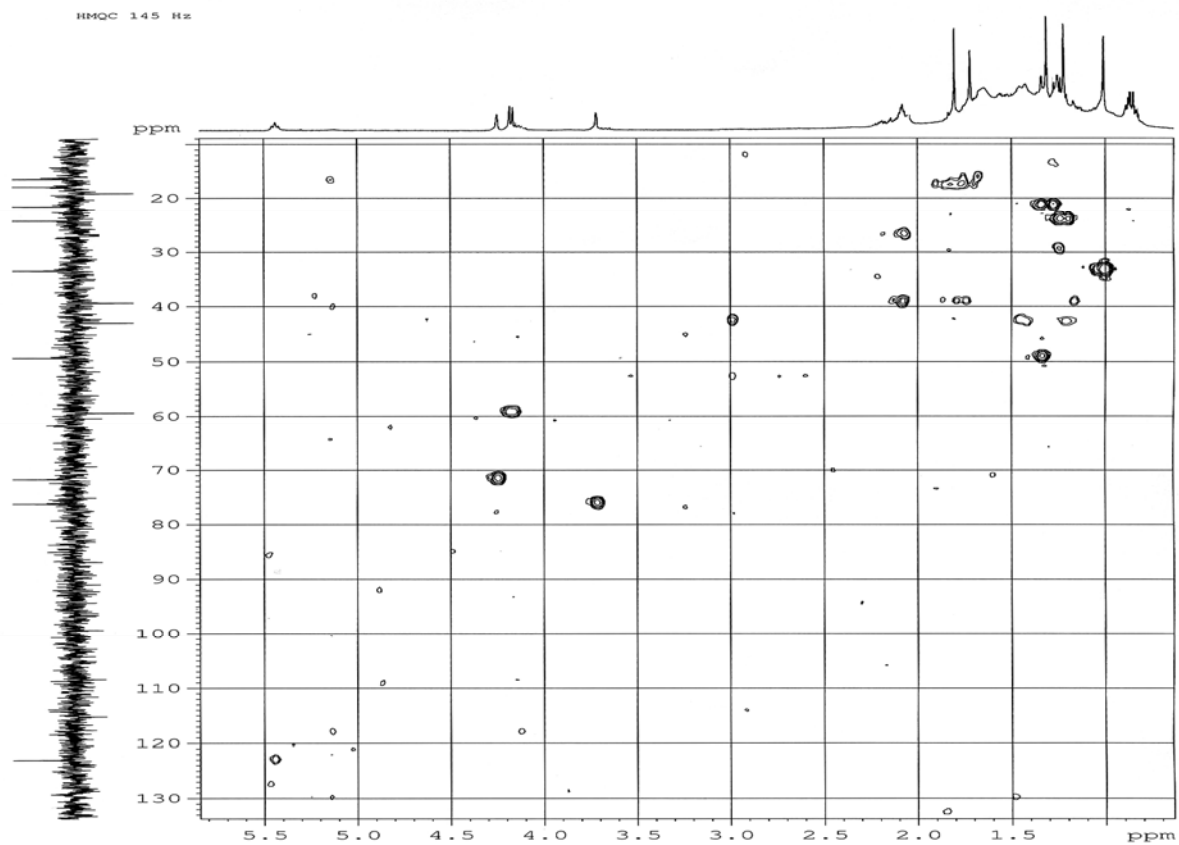




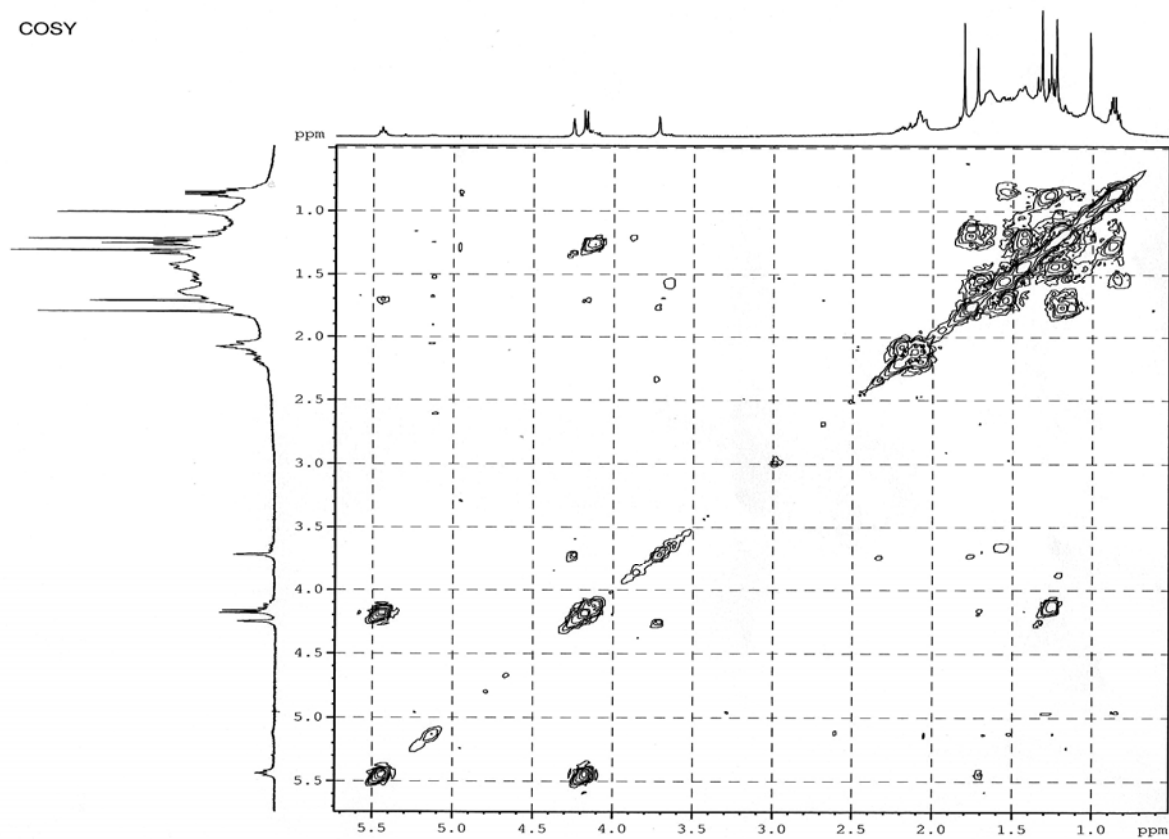




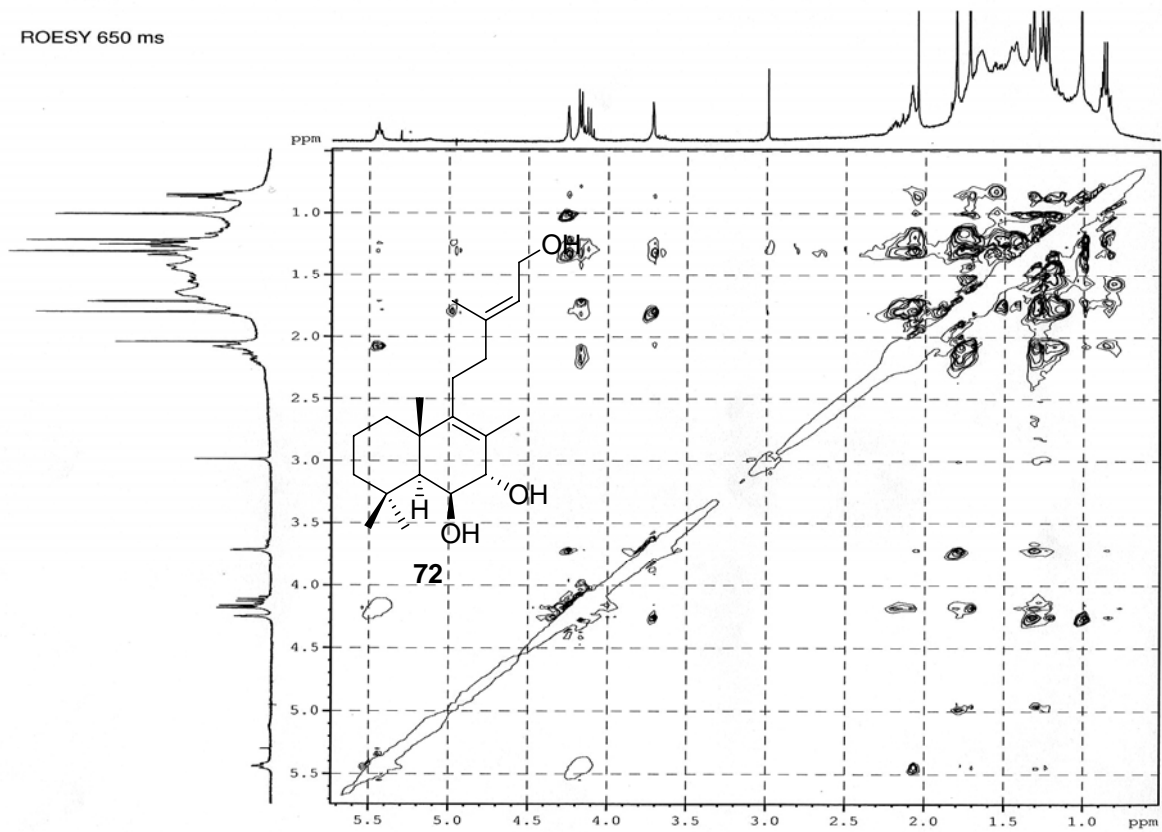


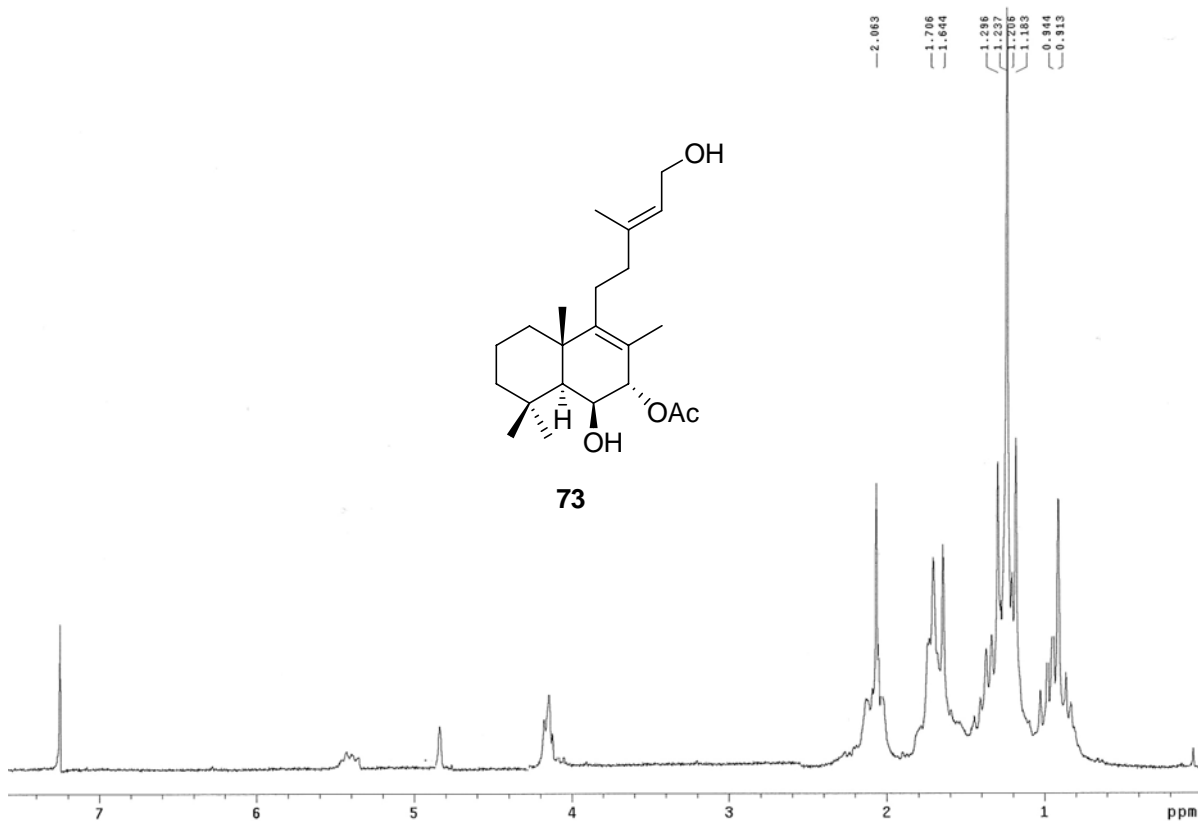
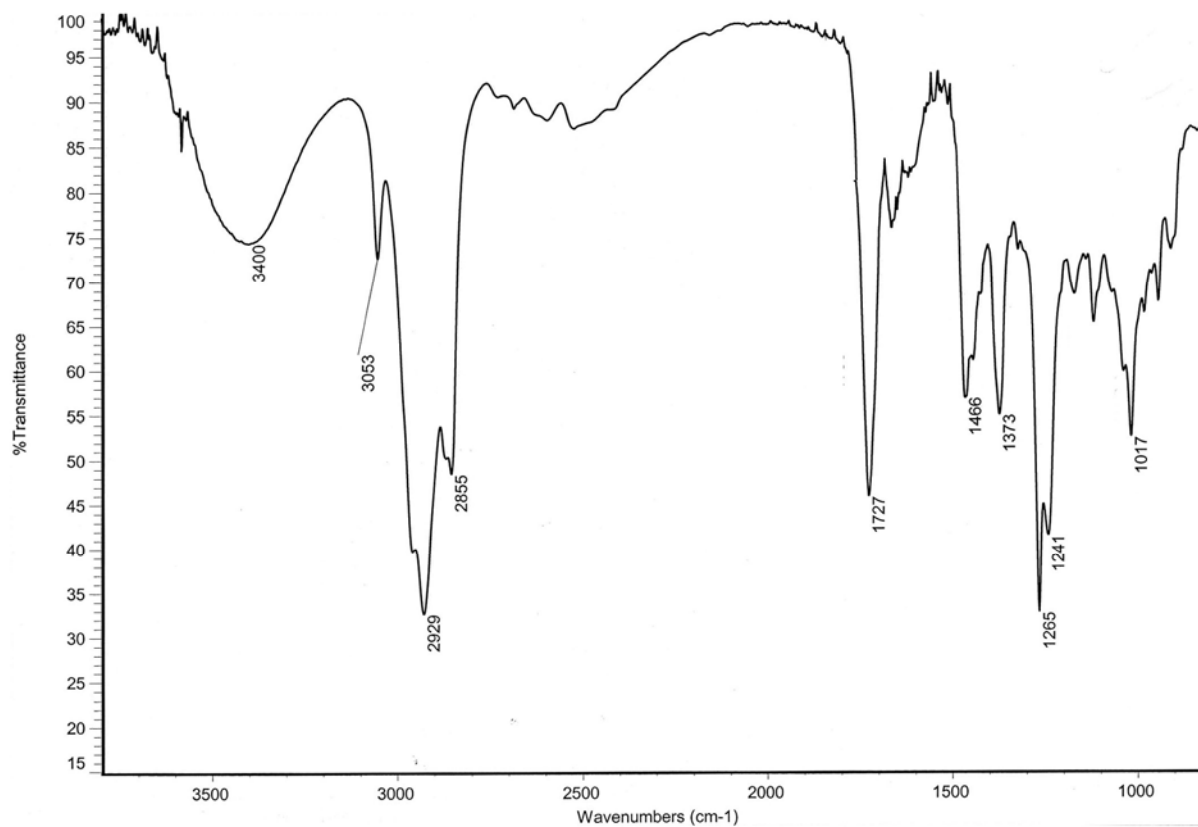


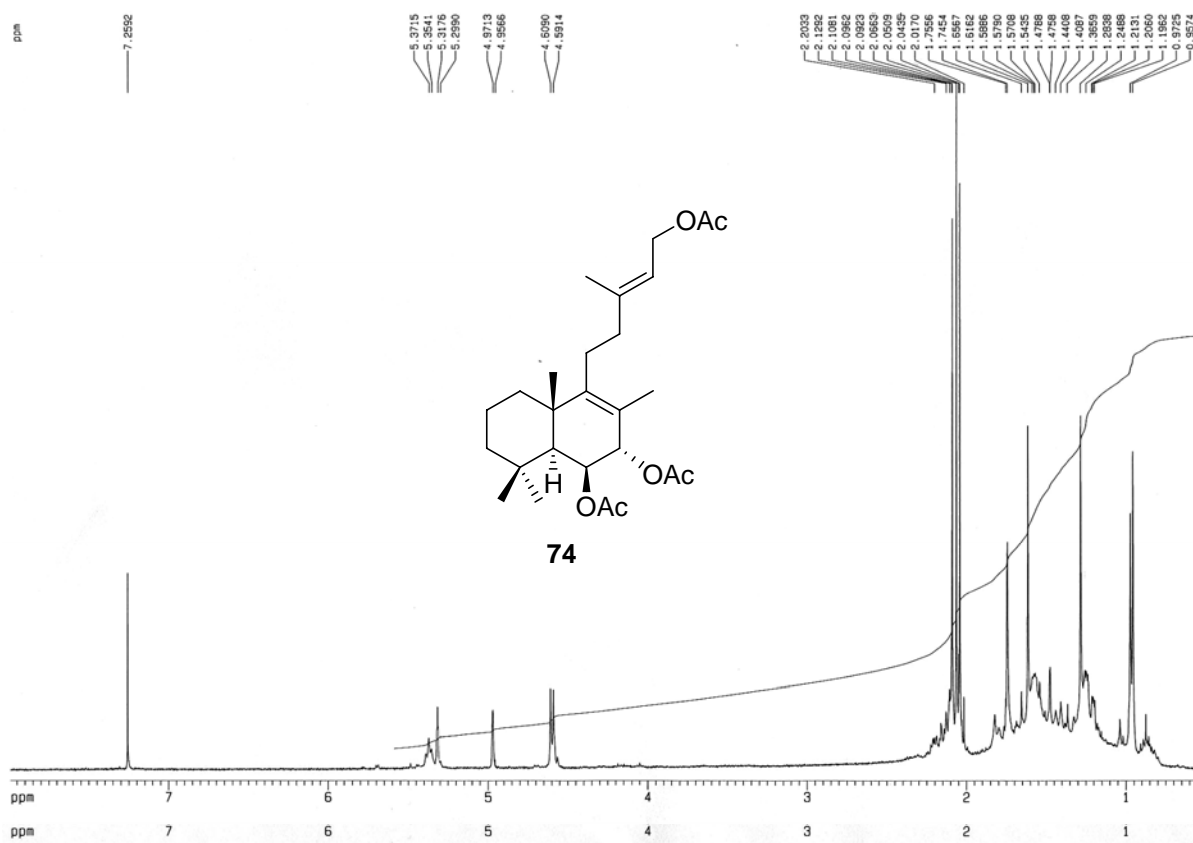
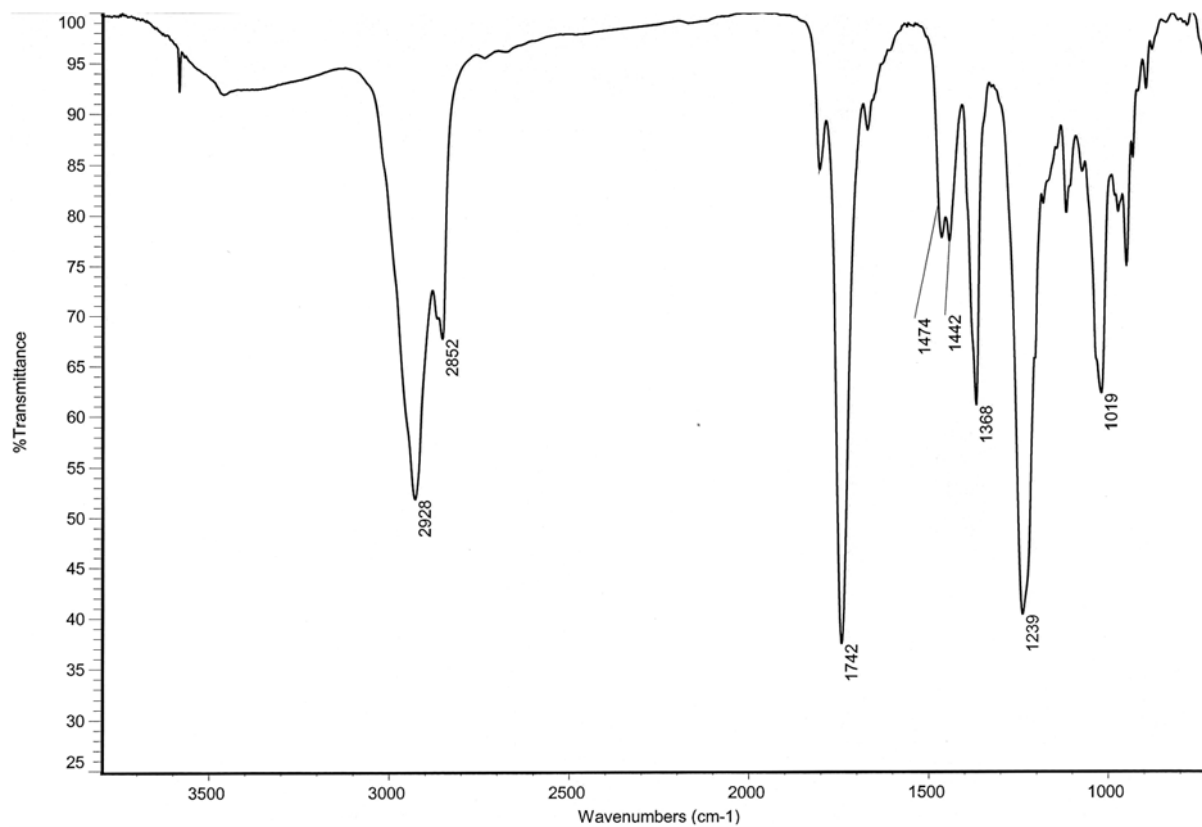
COSY

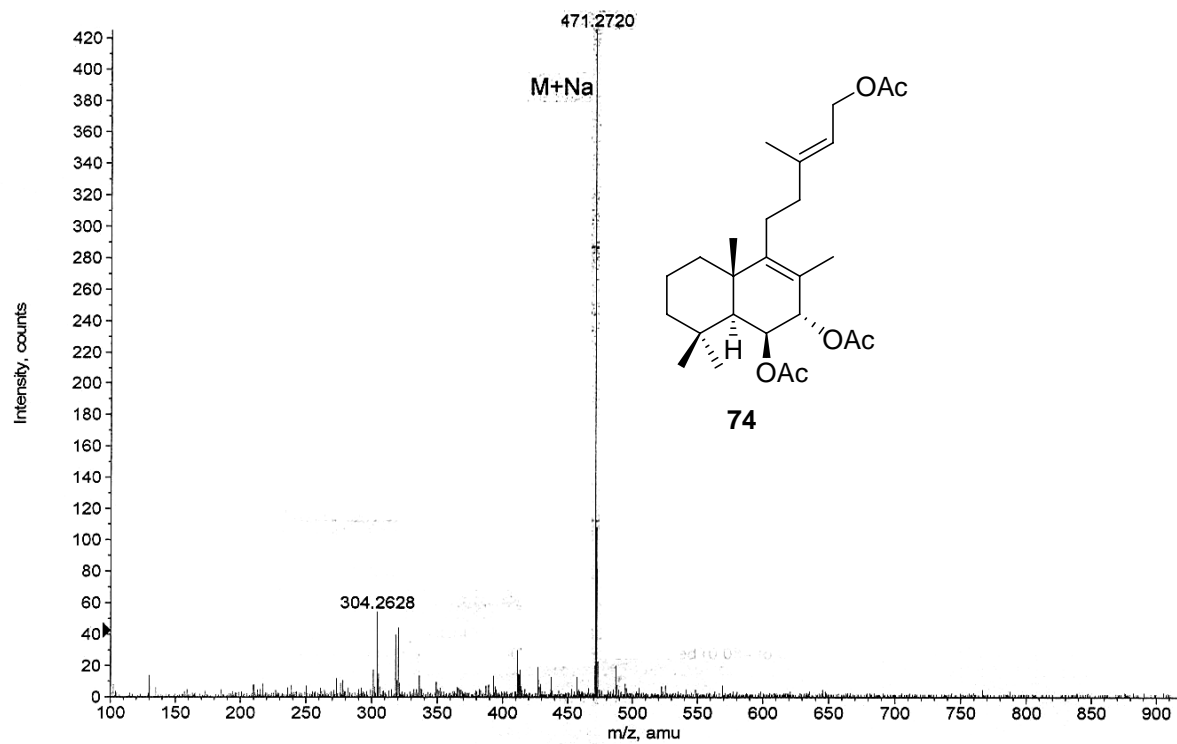
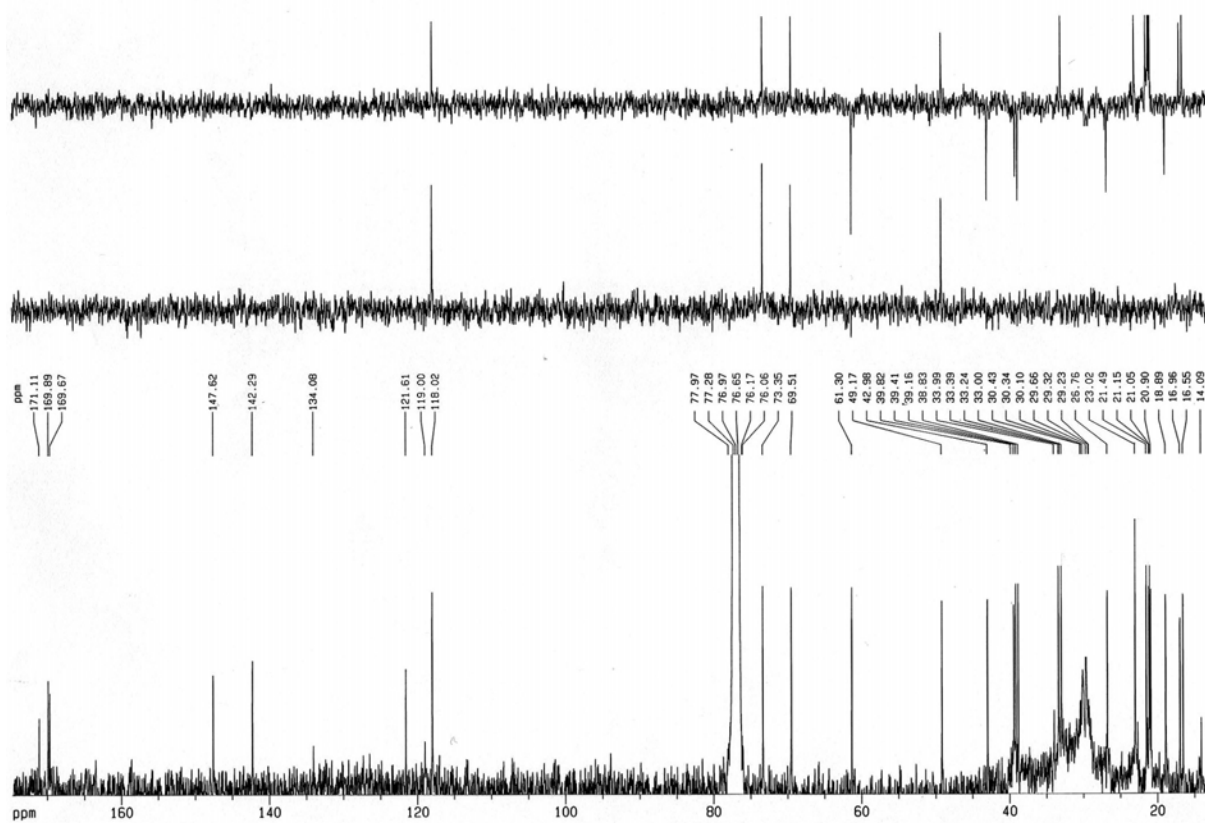


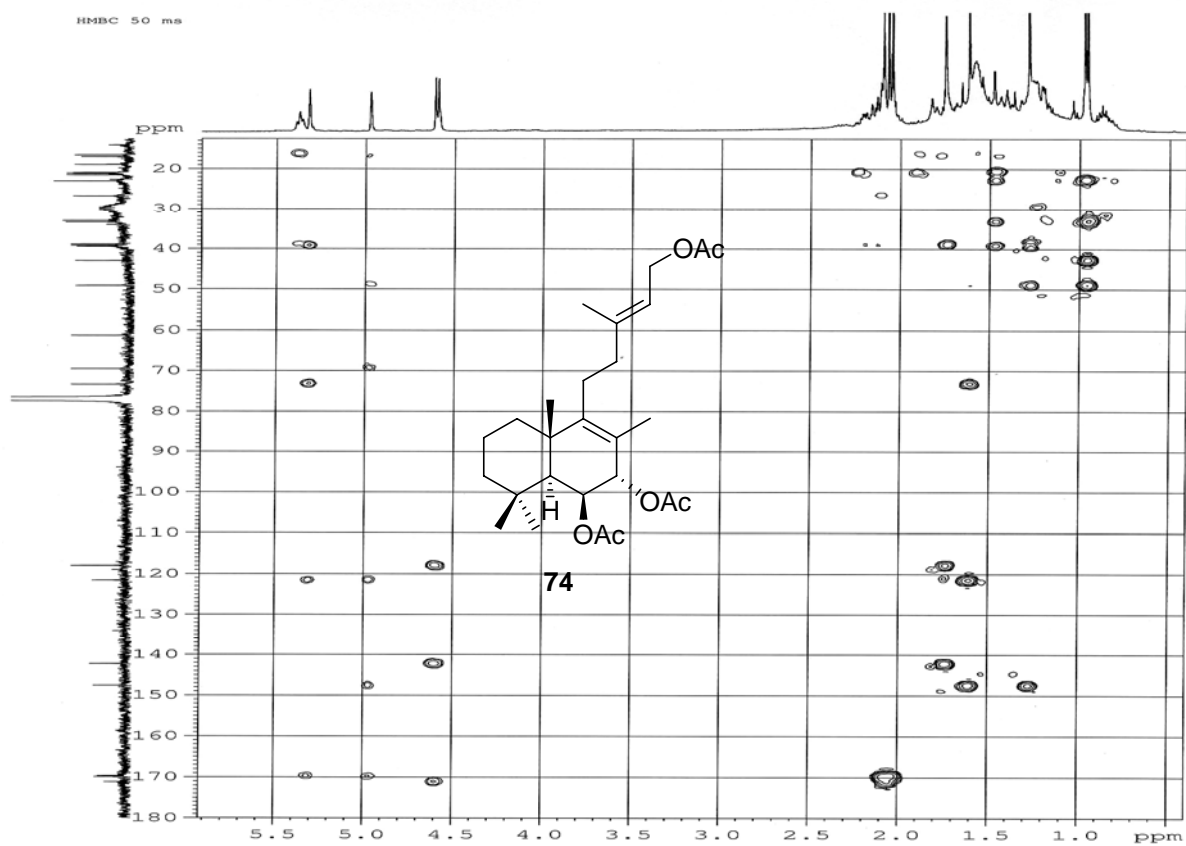
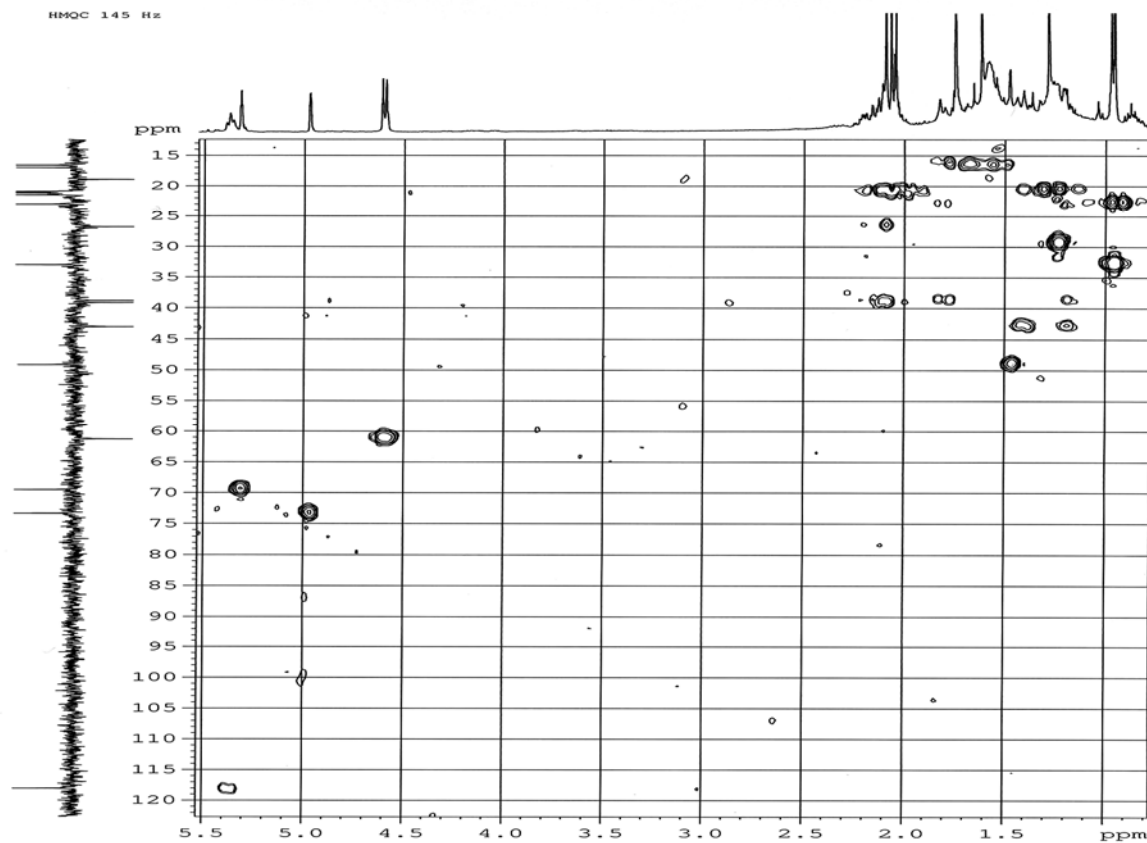
ROESY 650 ms



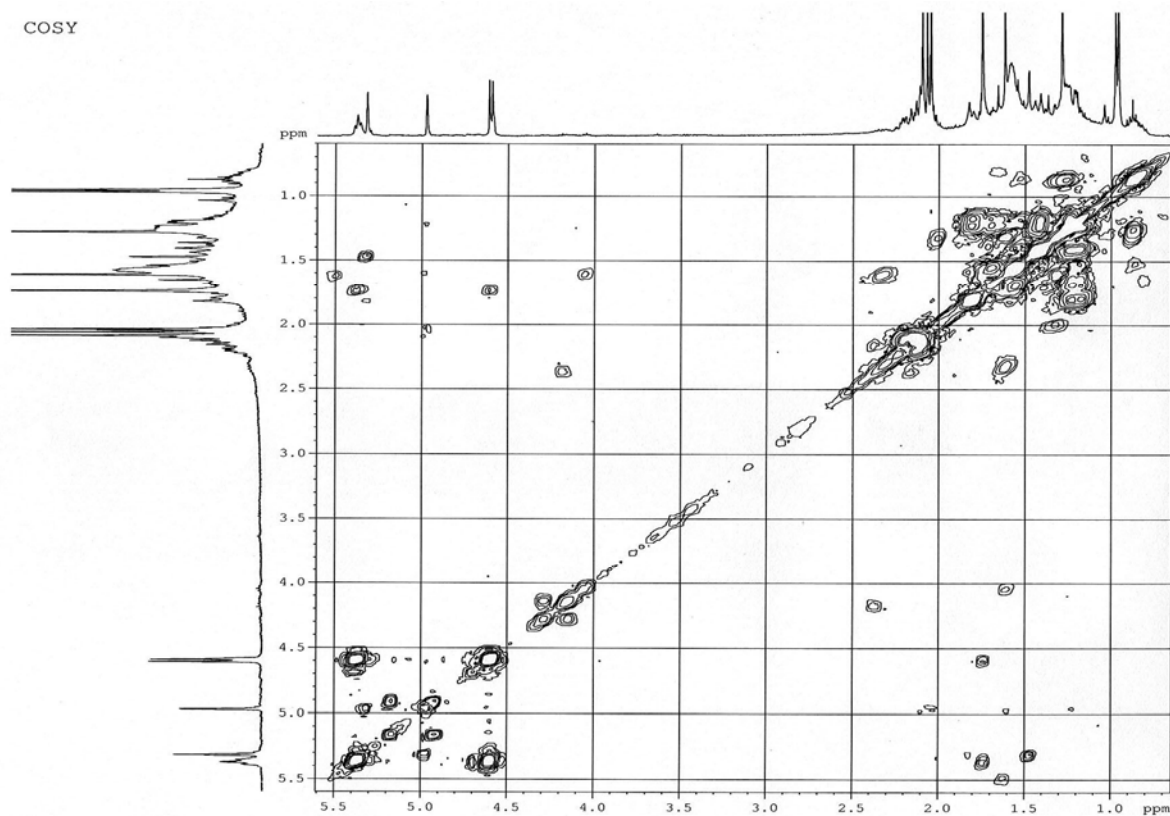




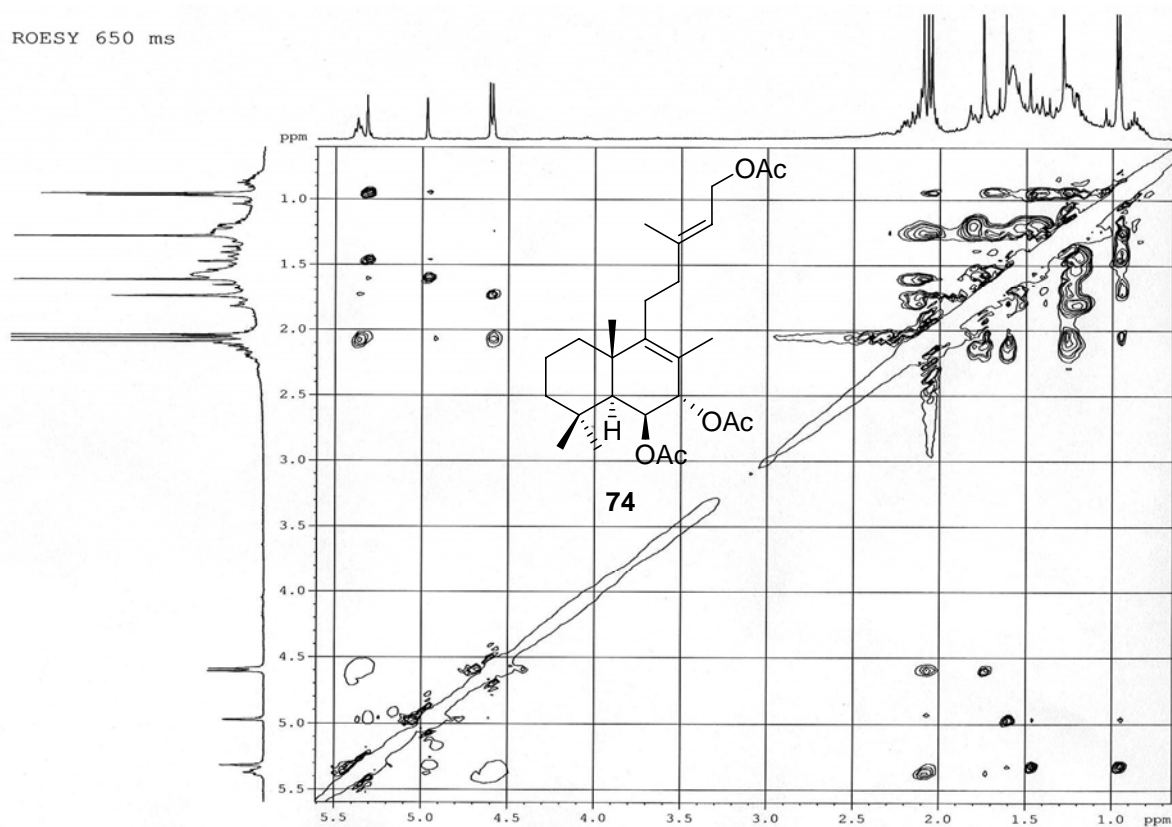


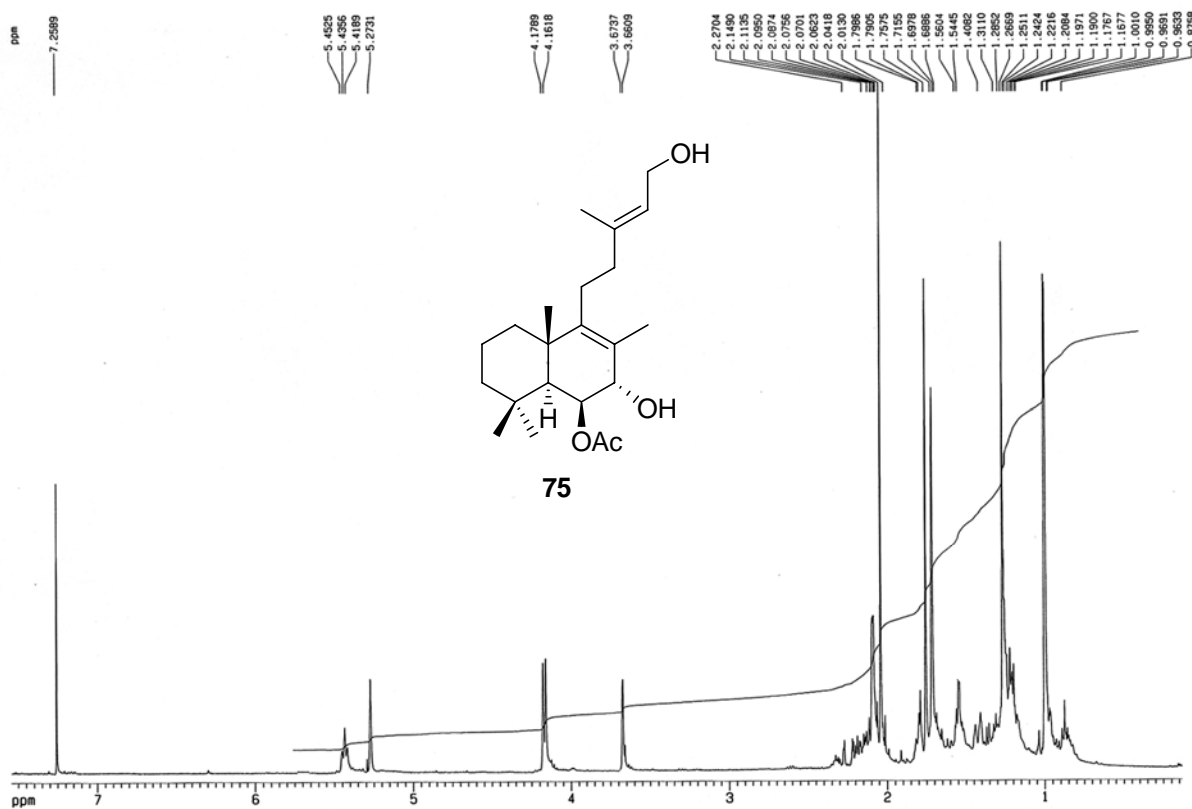
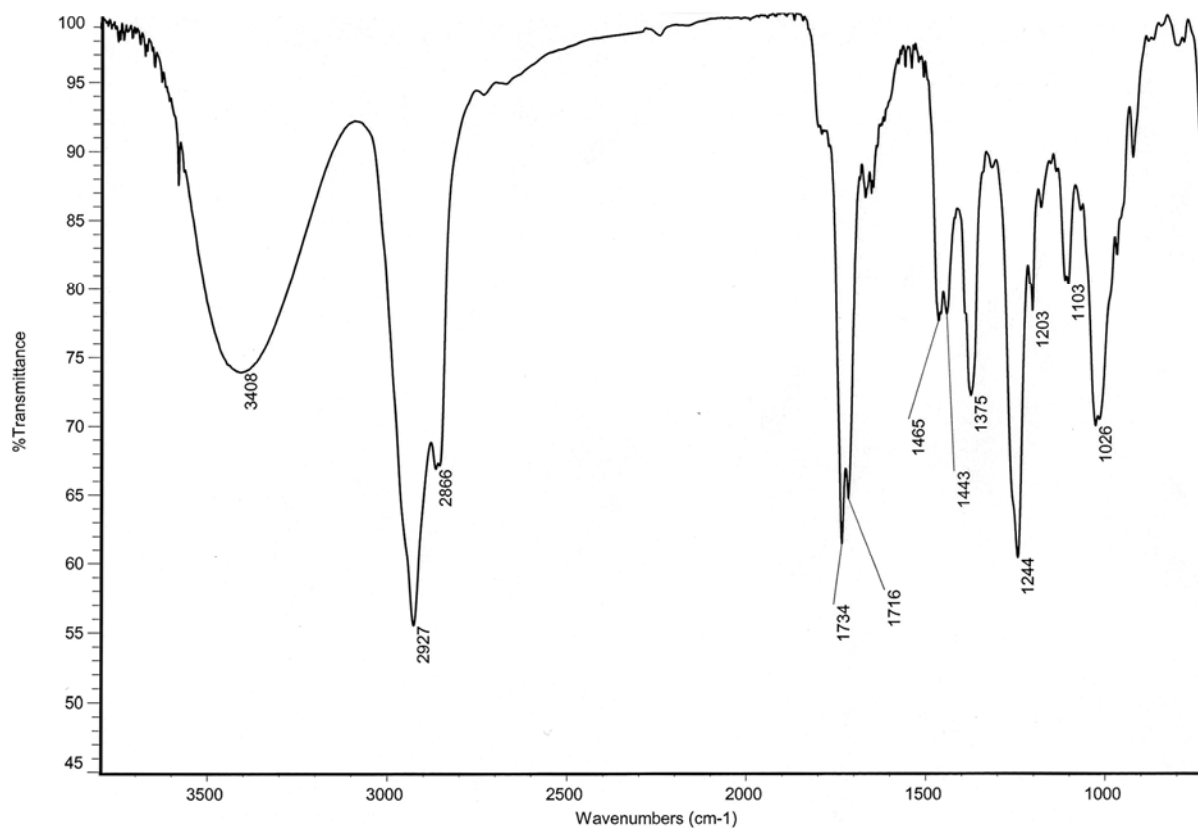


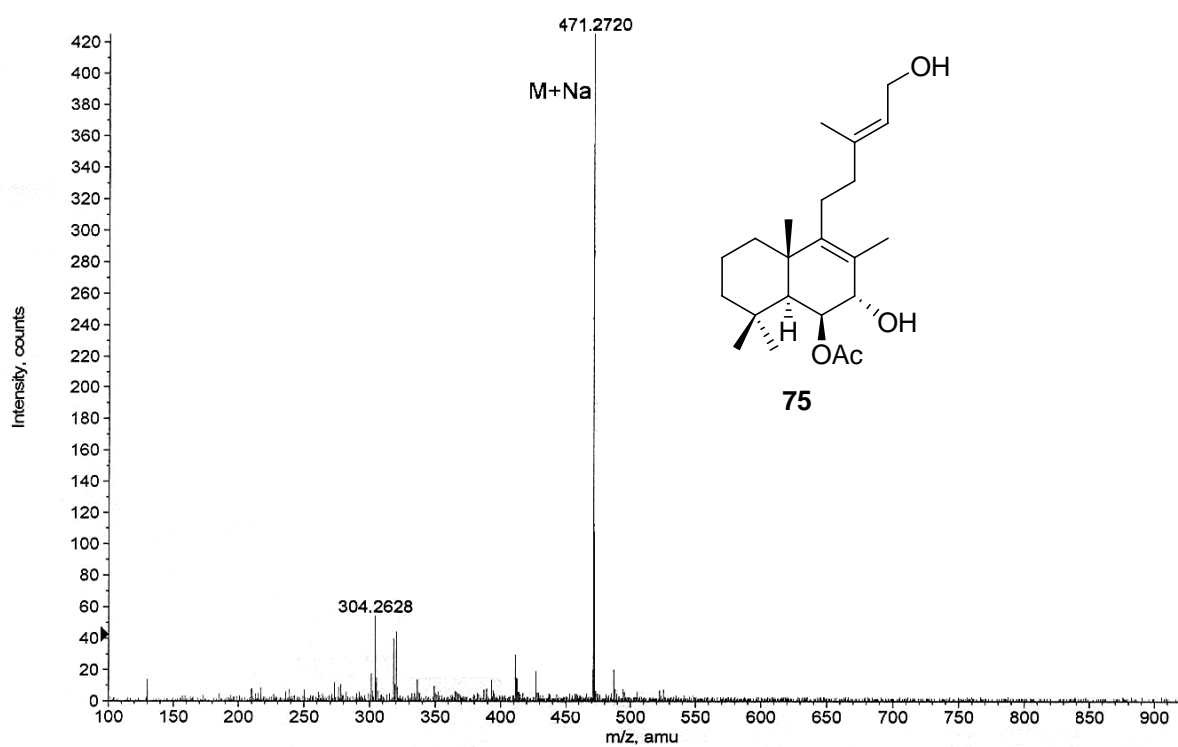
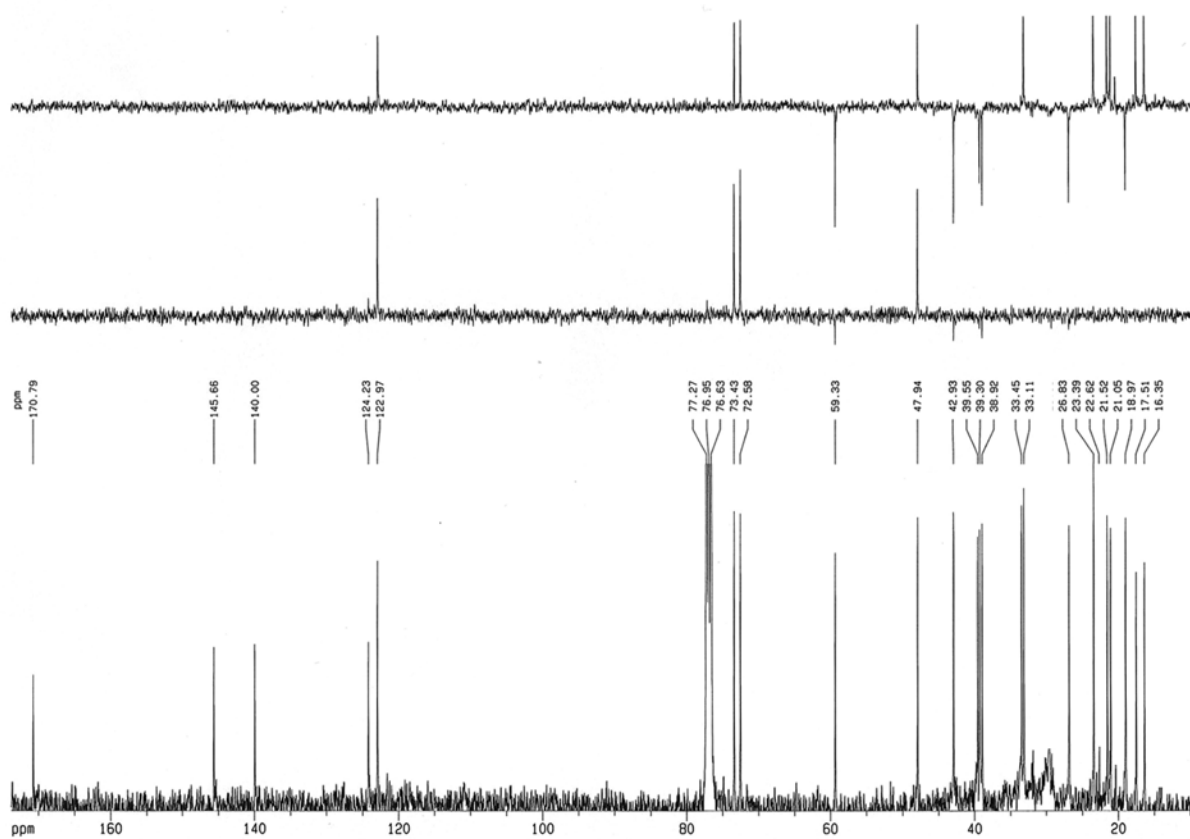
COSY

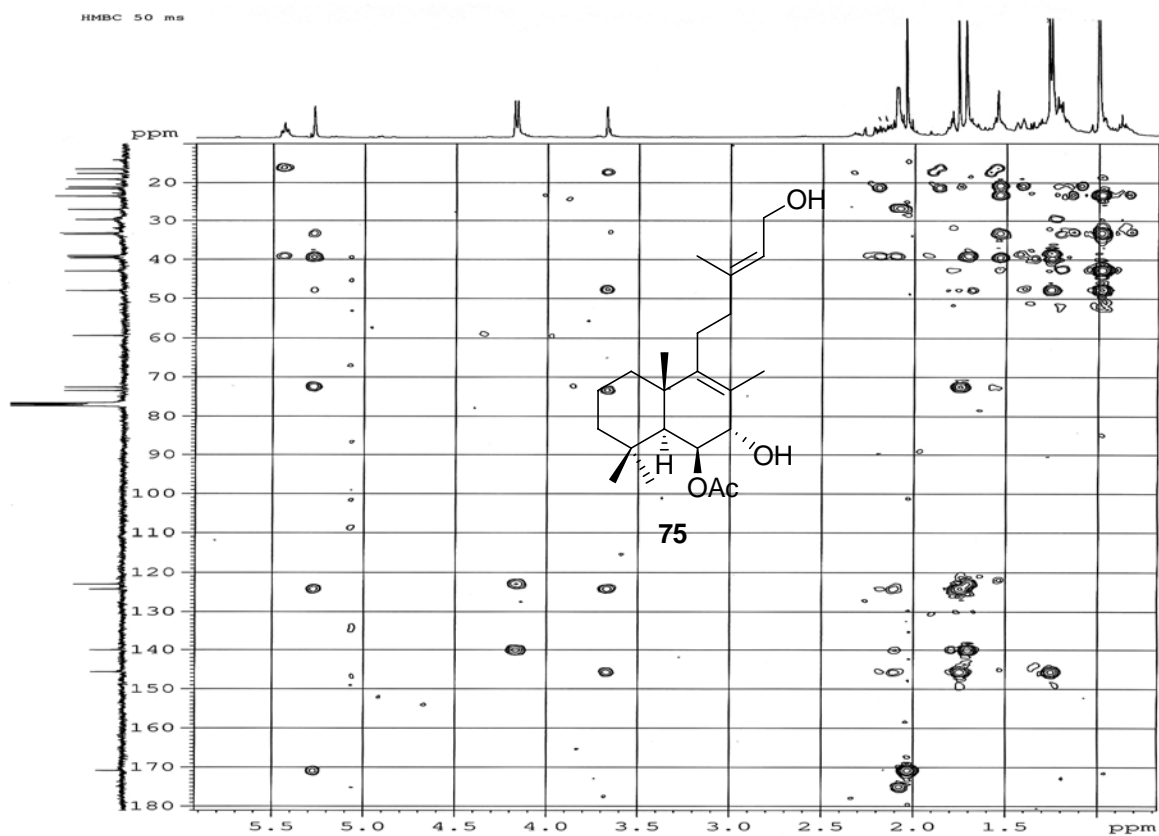
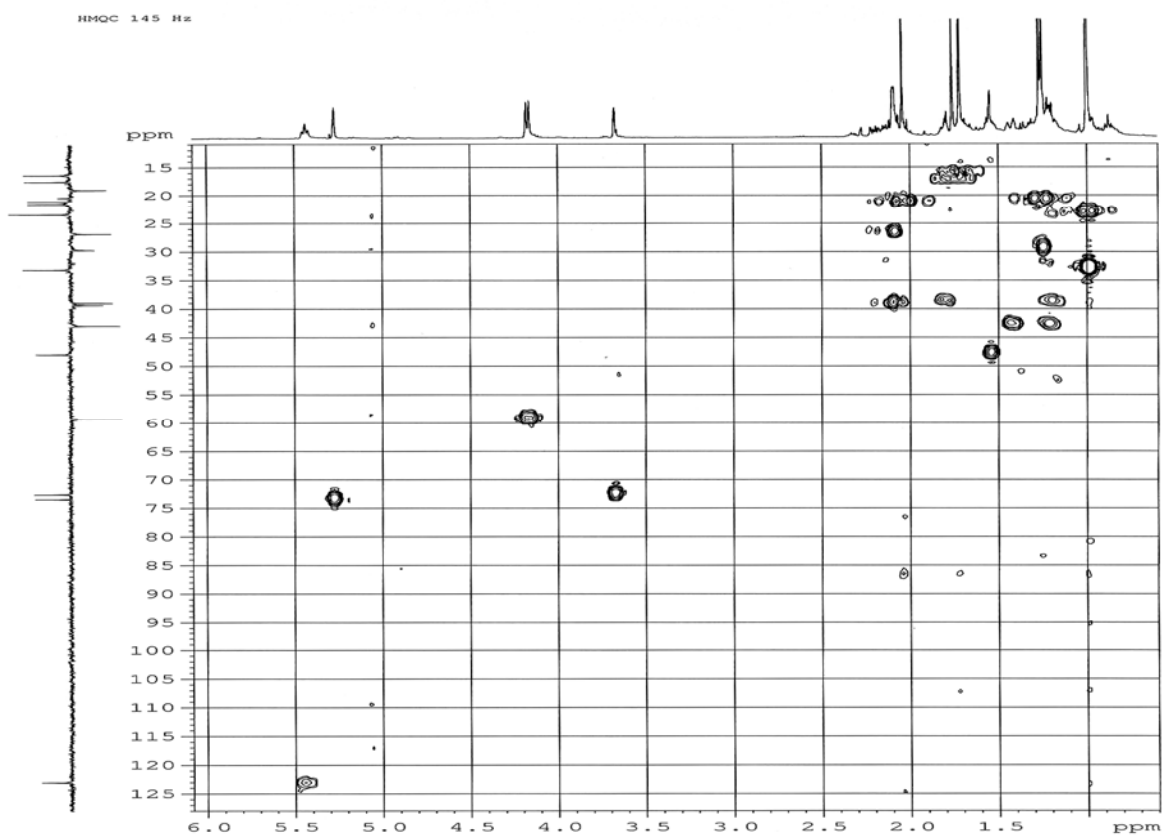


ROESY 650 ms

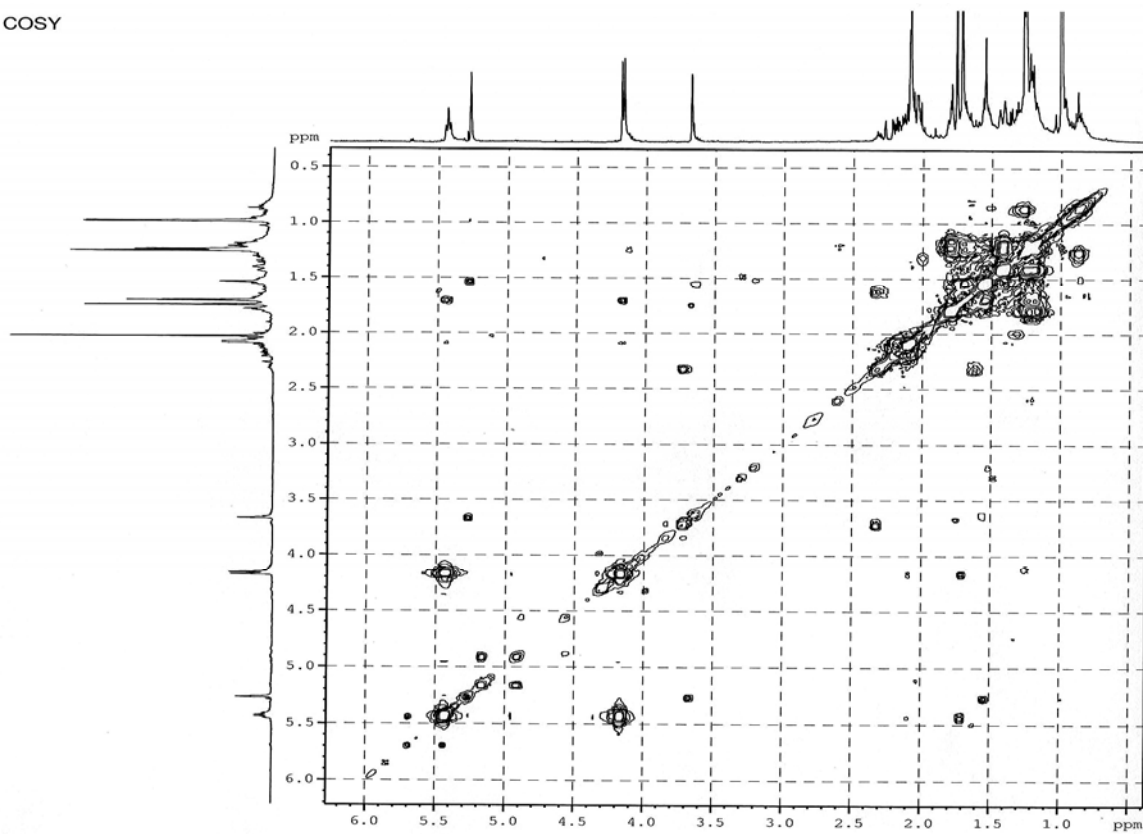




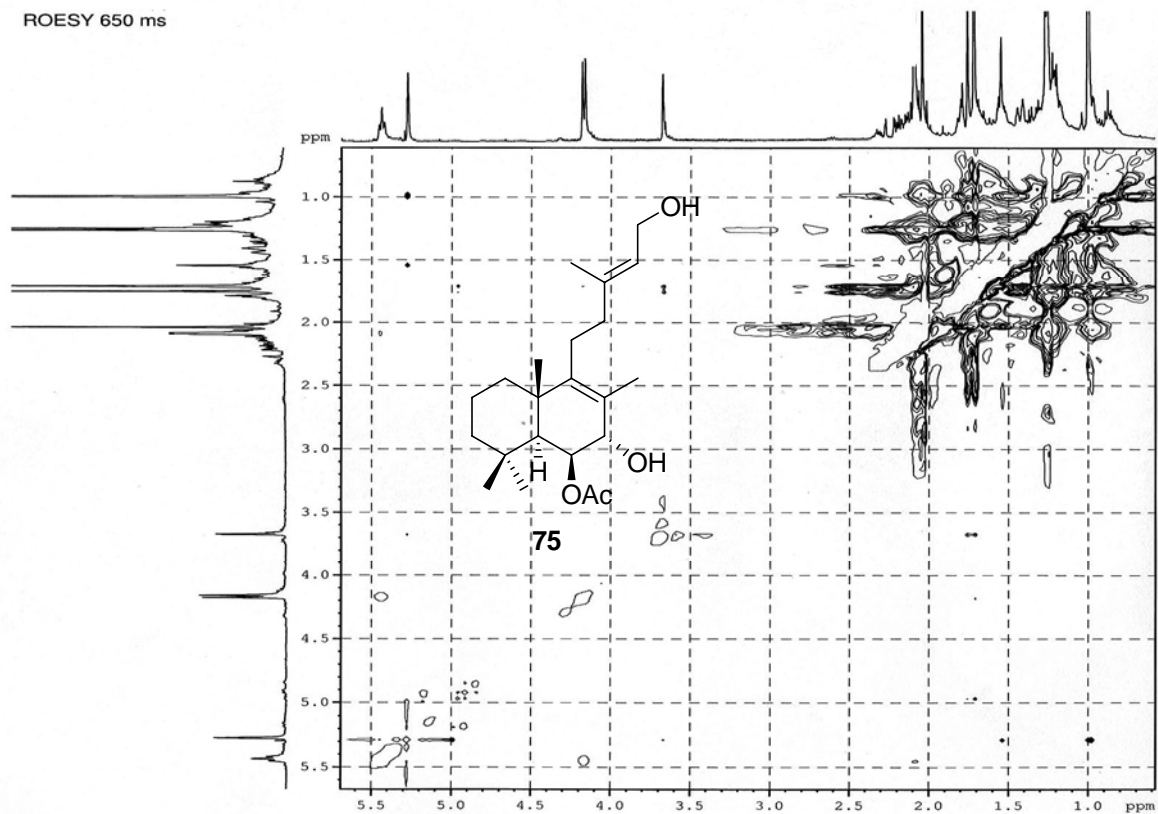


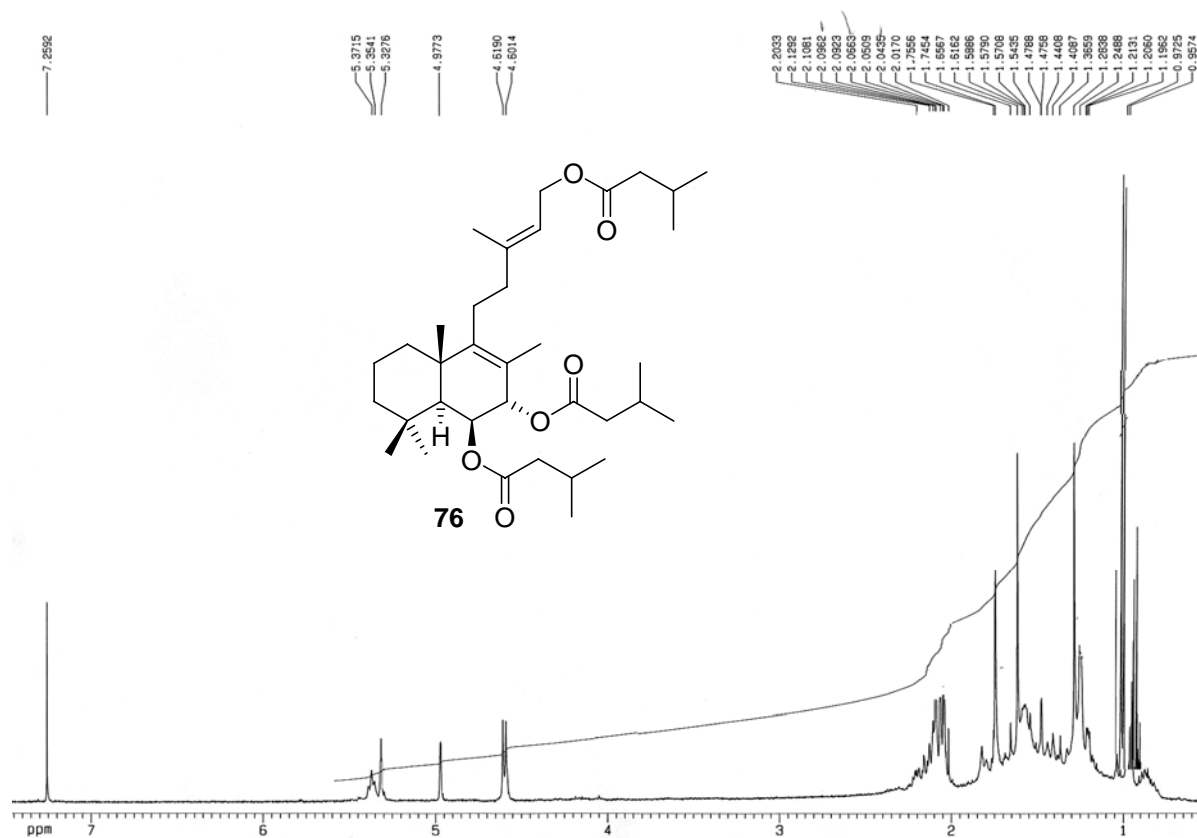
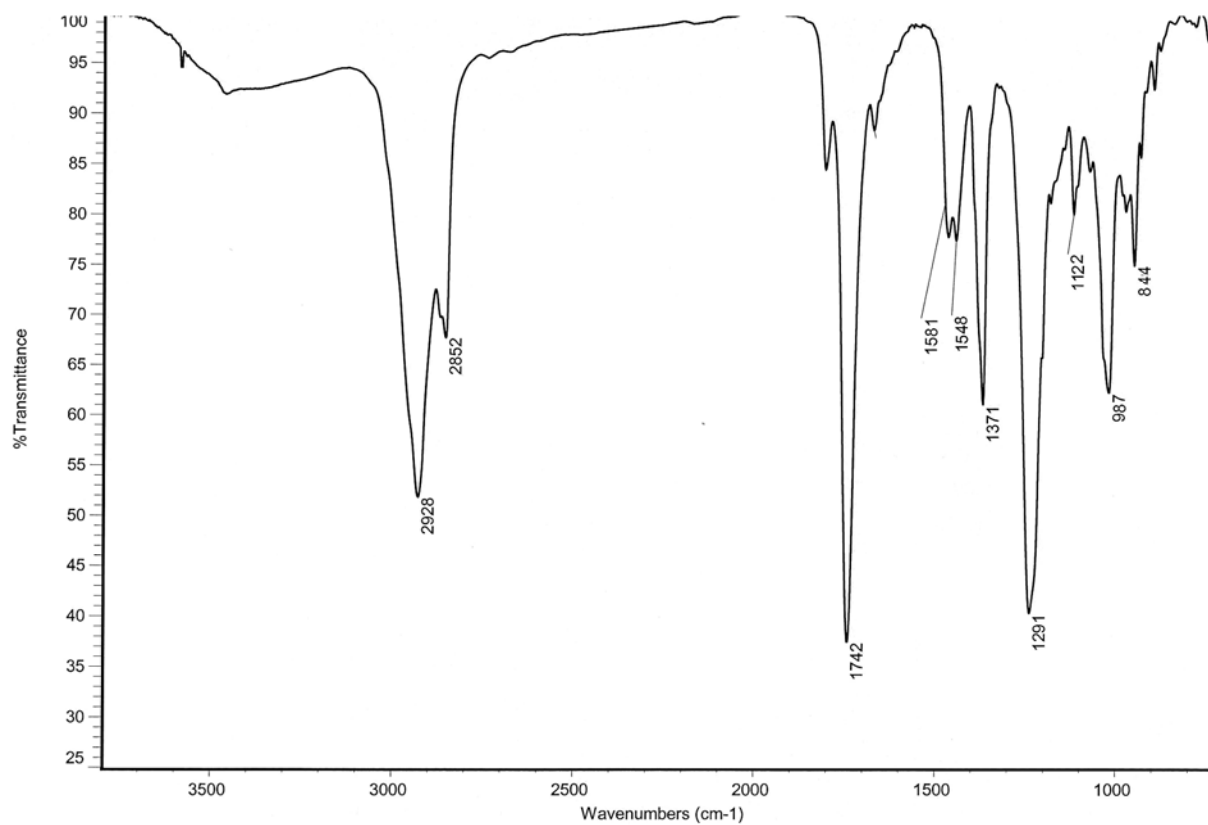


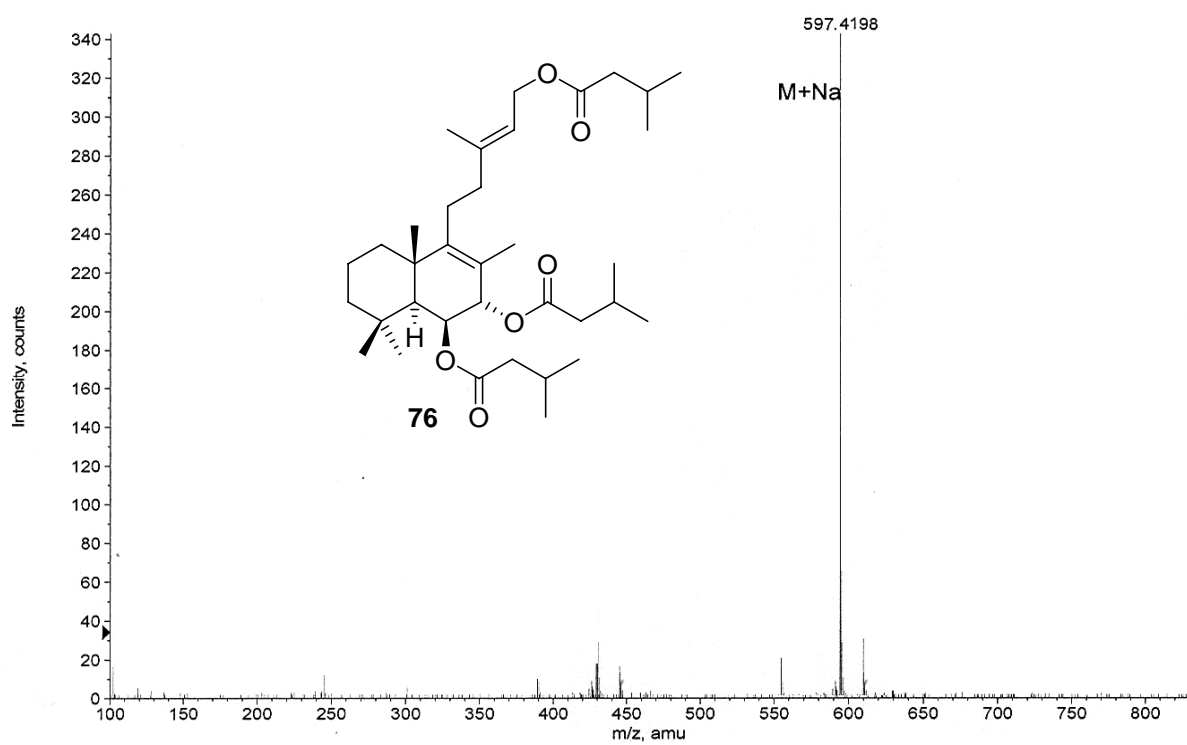
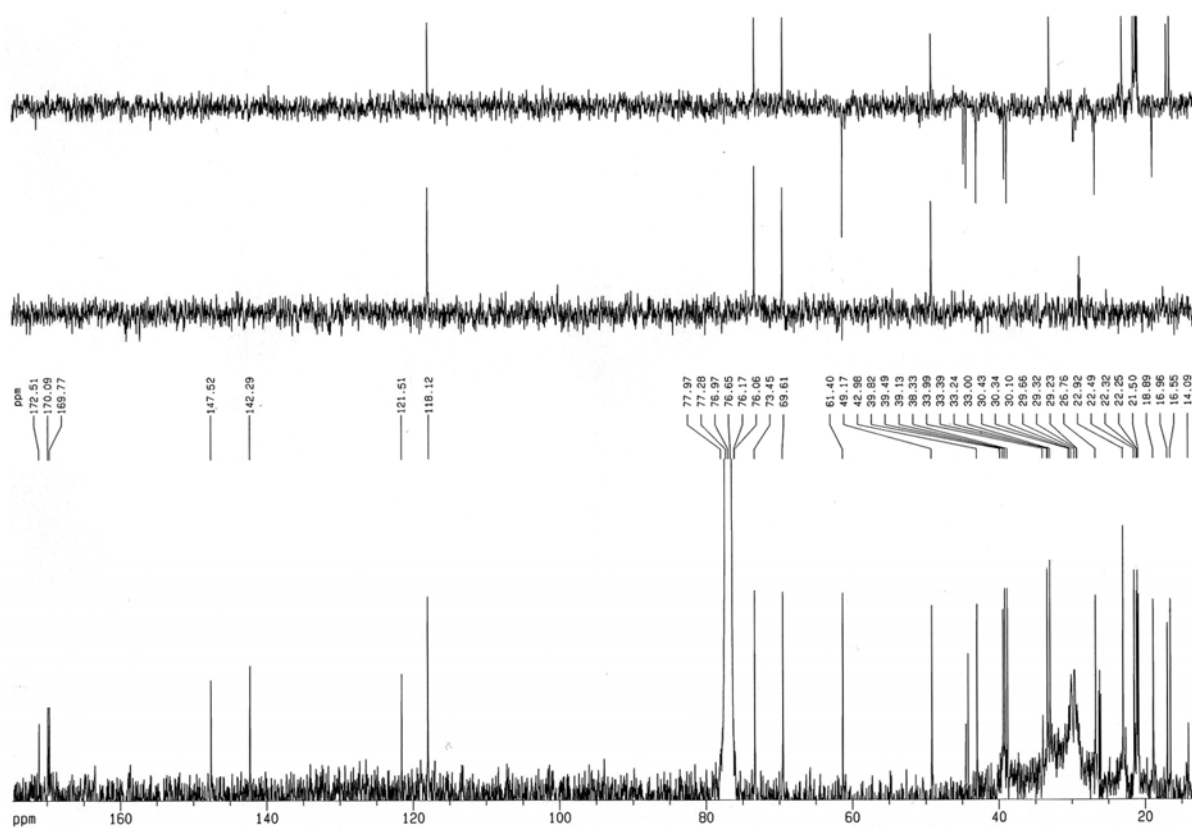
COSY

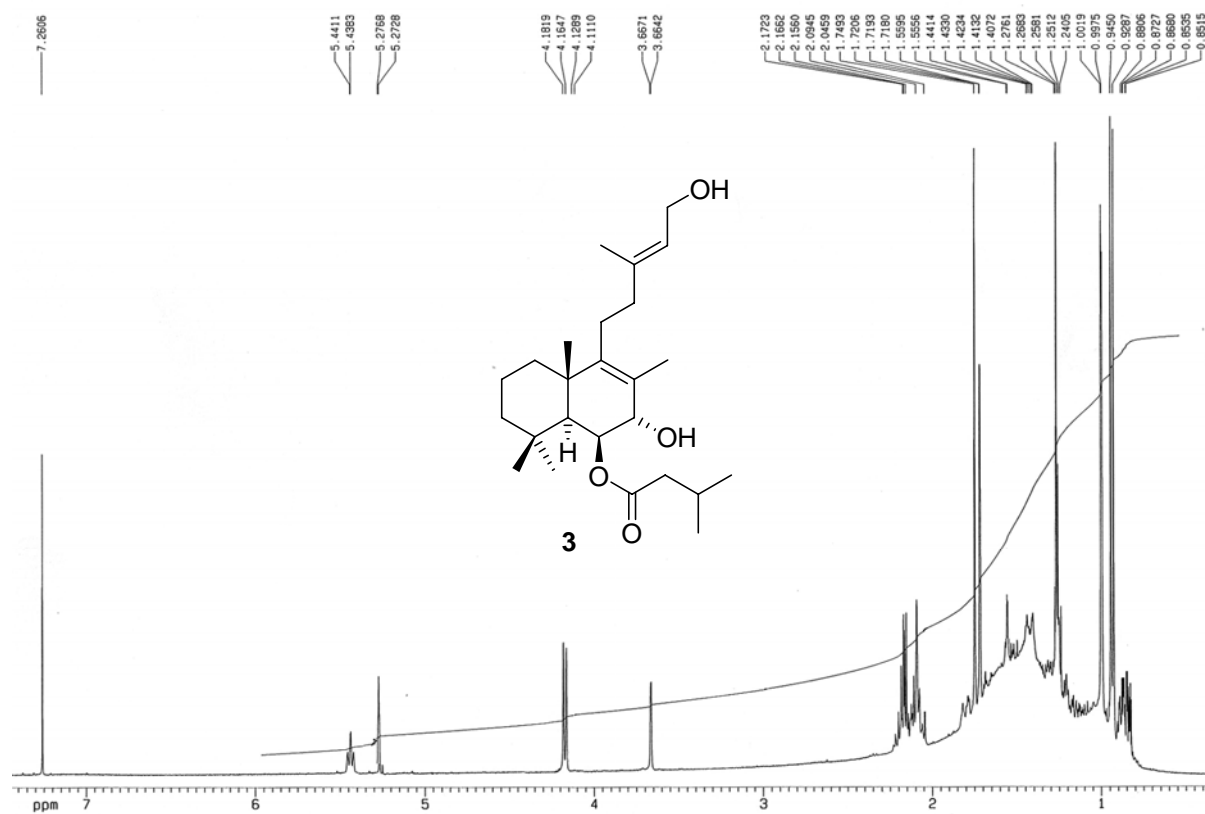
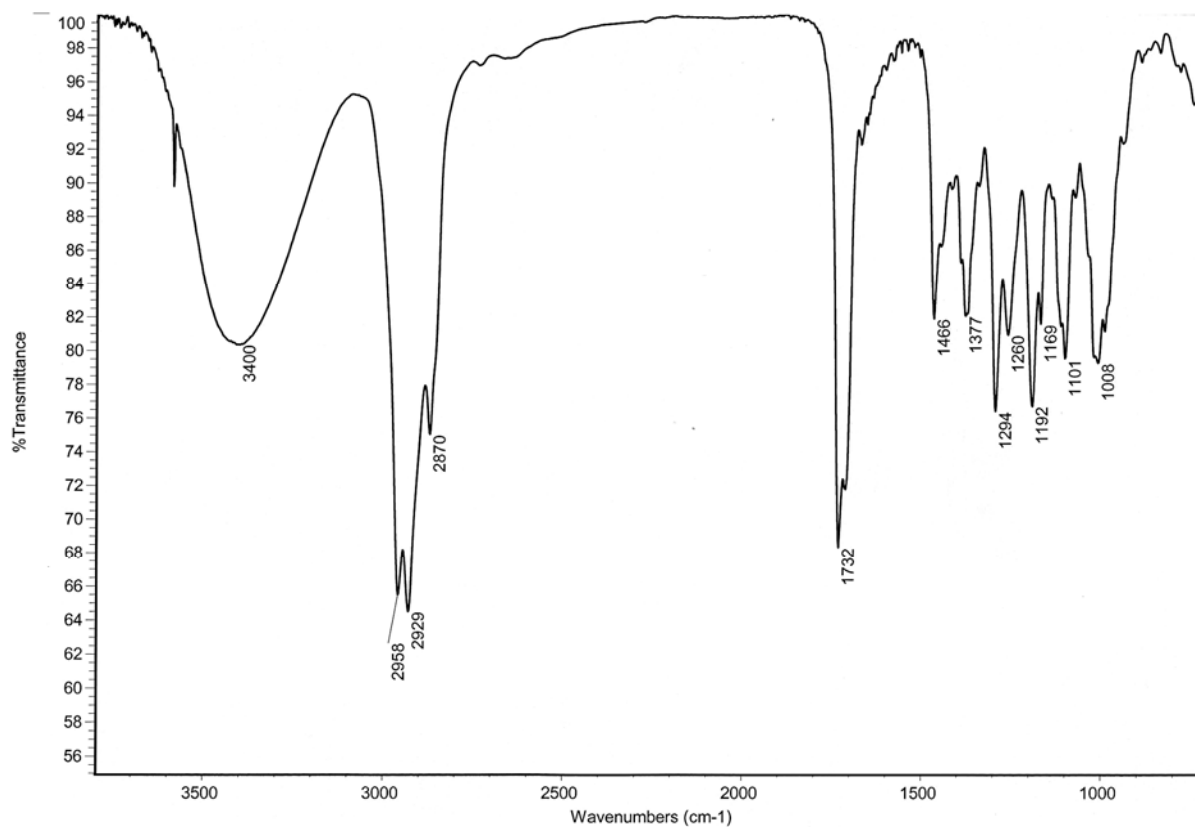


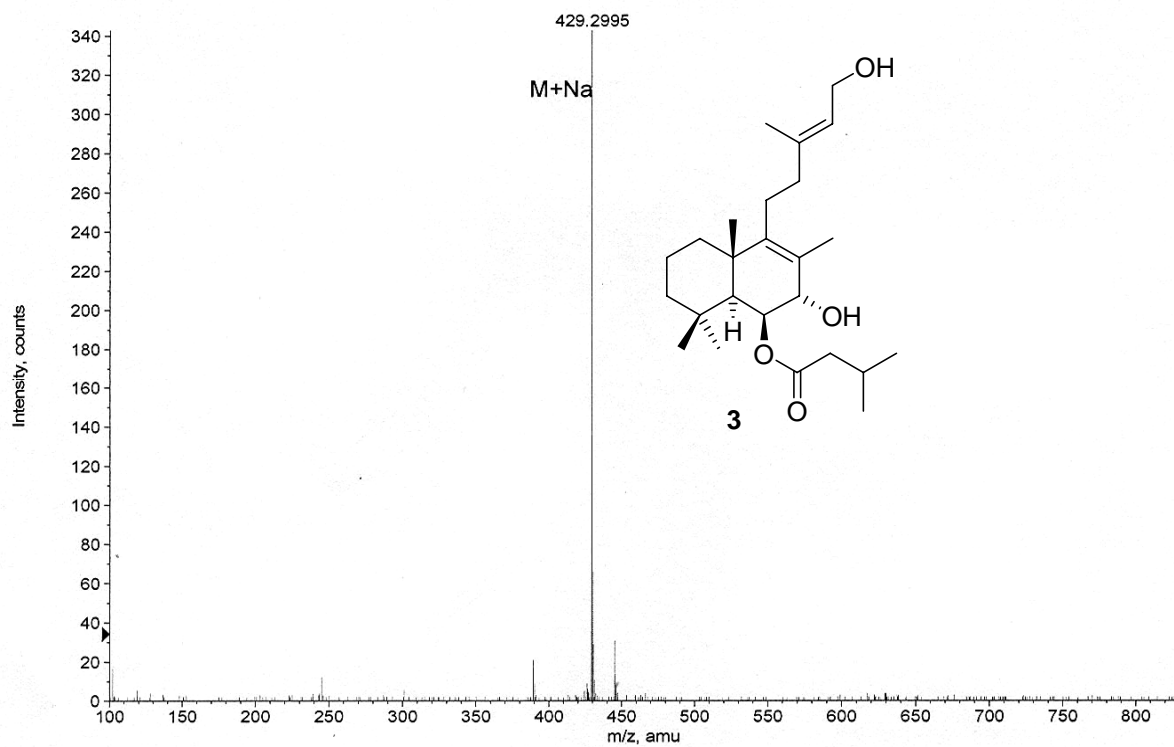
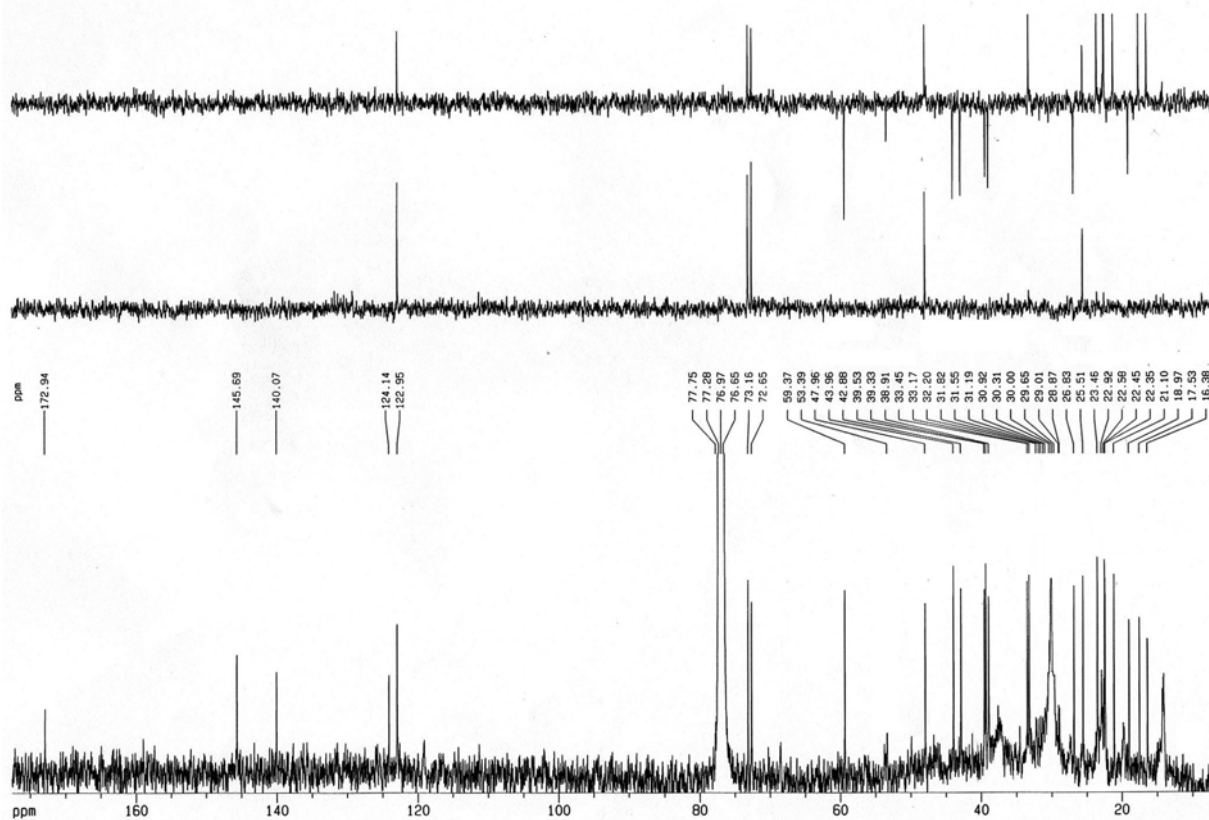
ROESY 650 ms

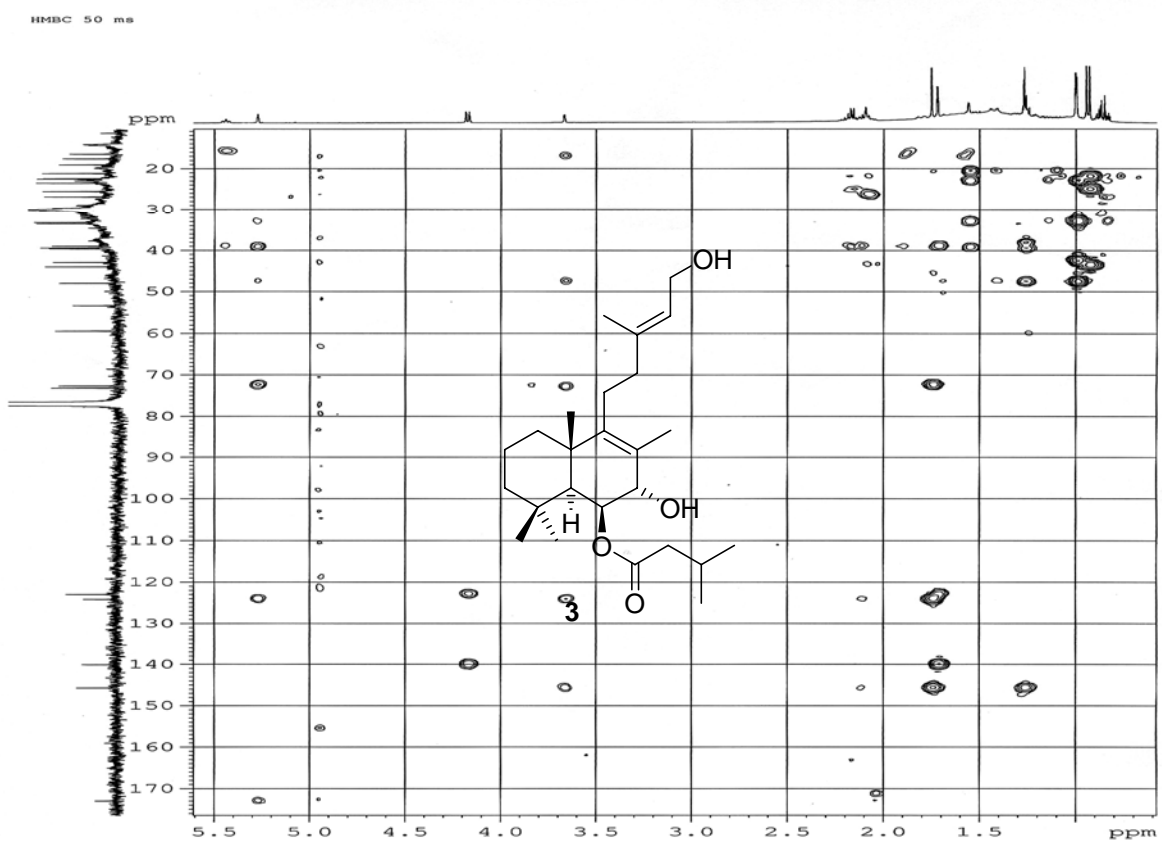
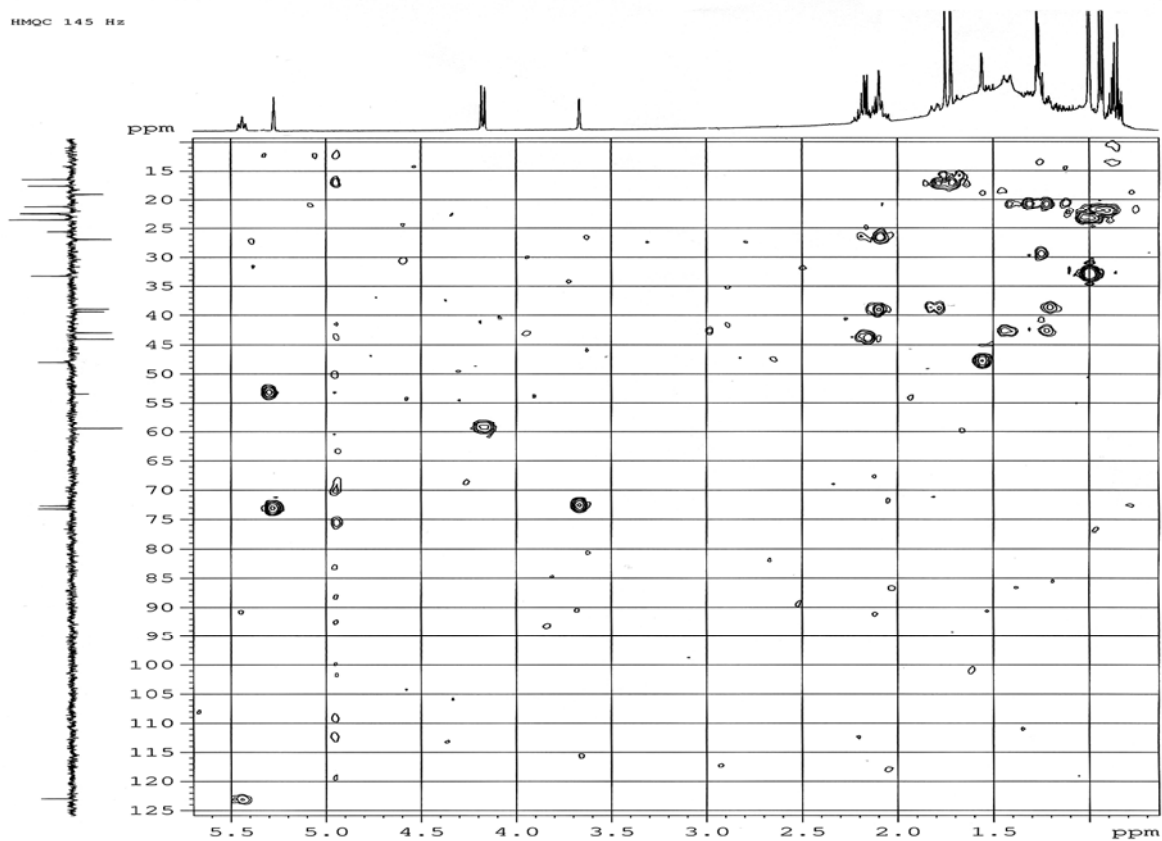




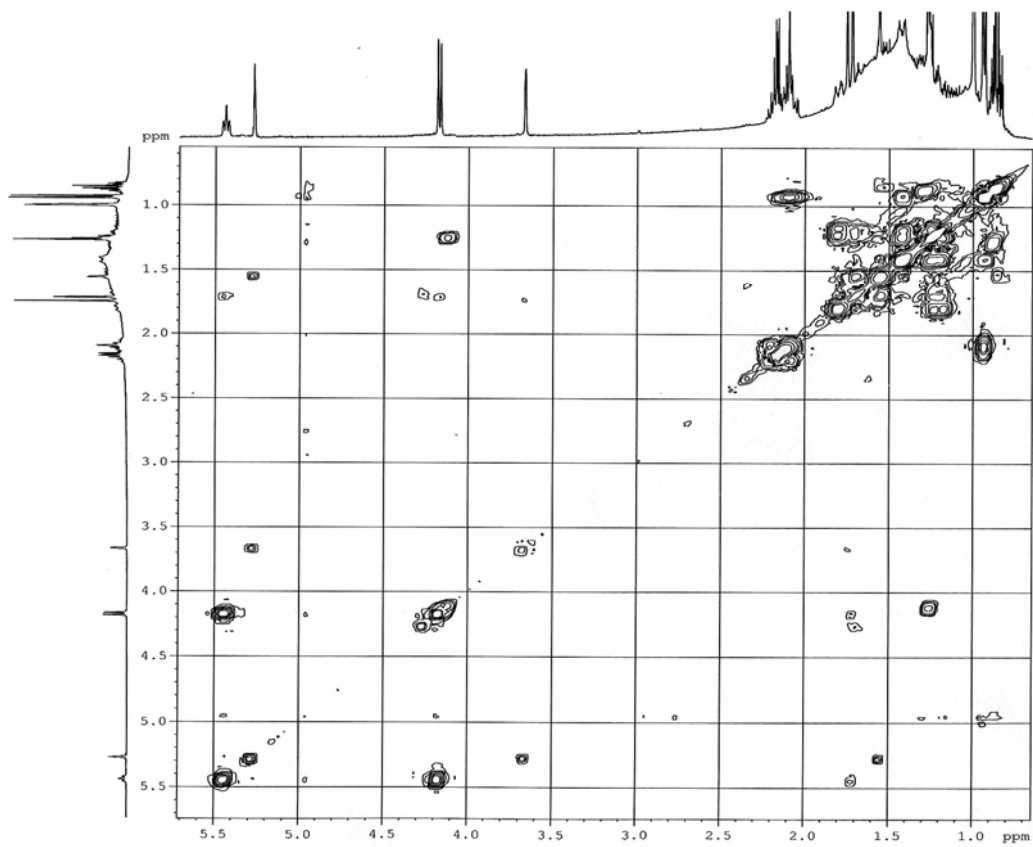




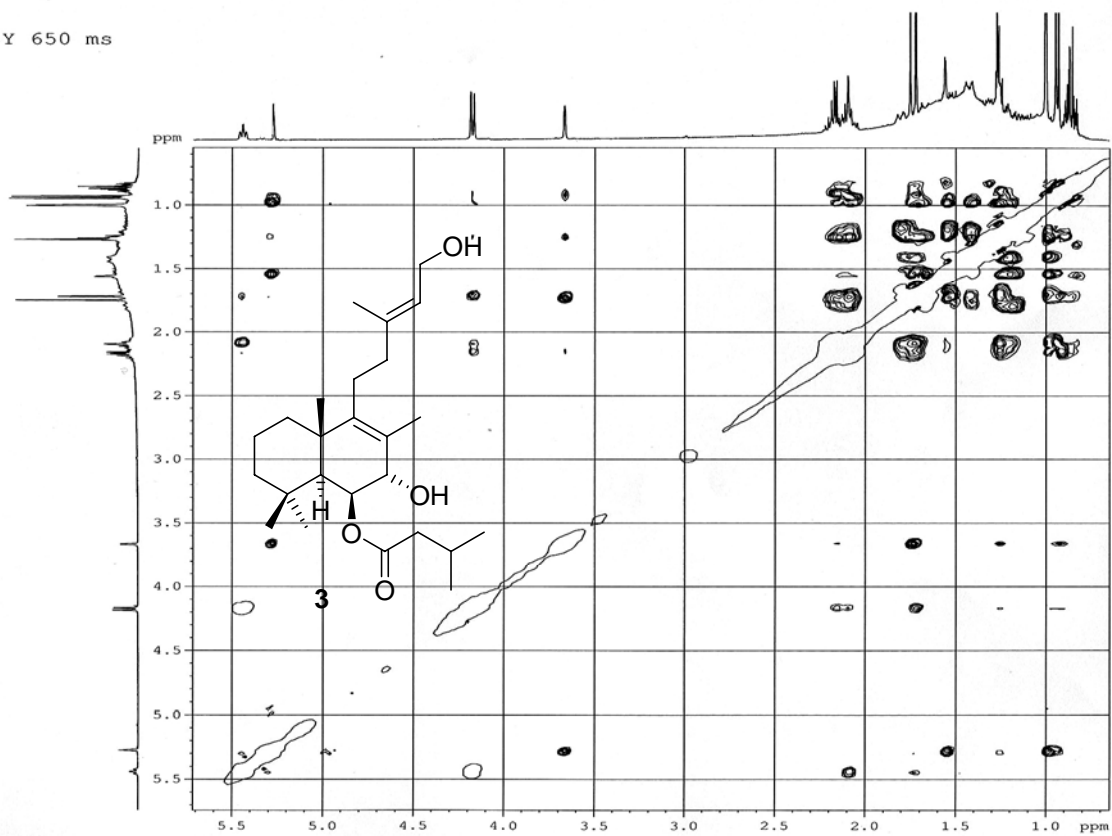


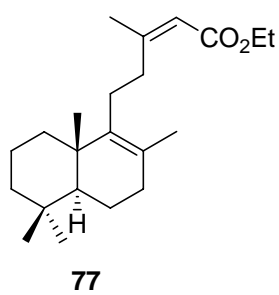
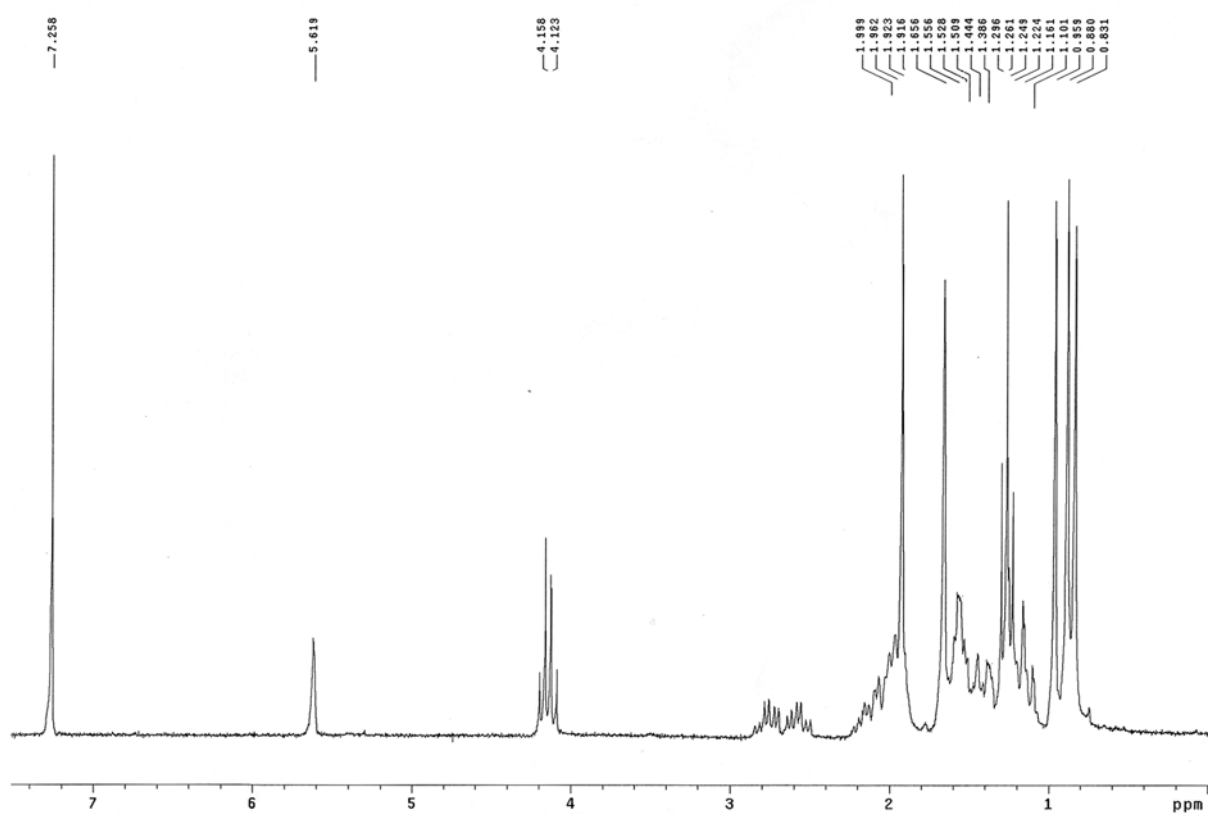


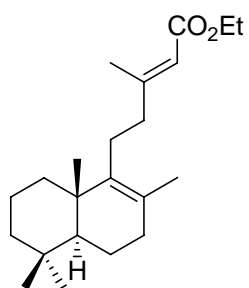
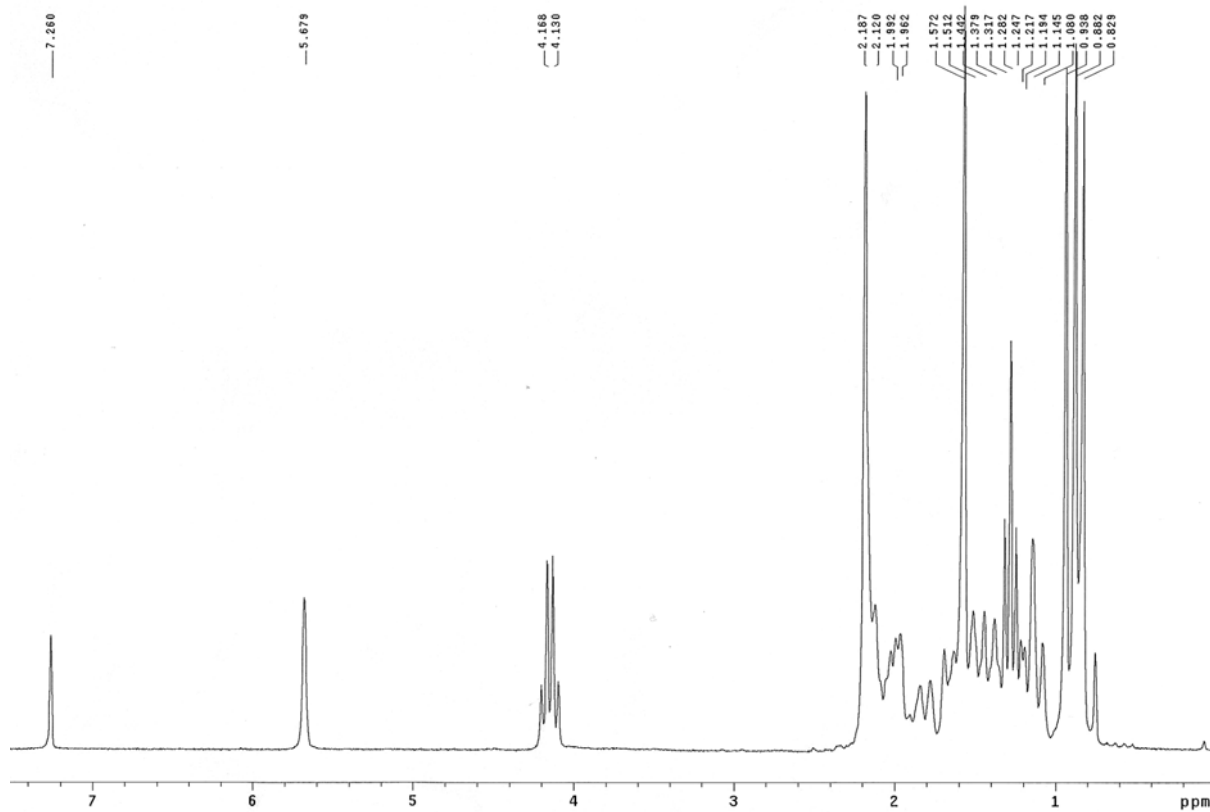
COSY



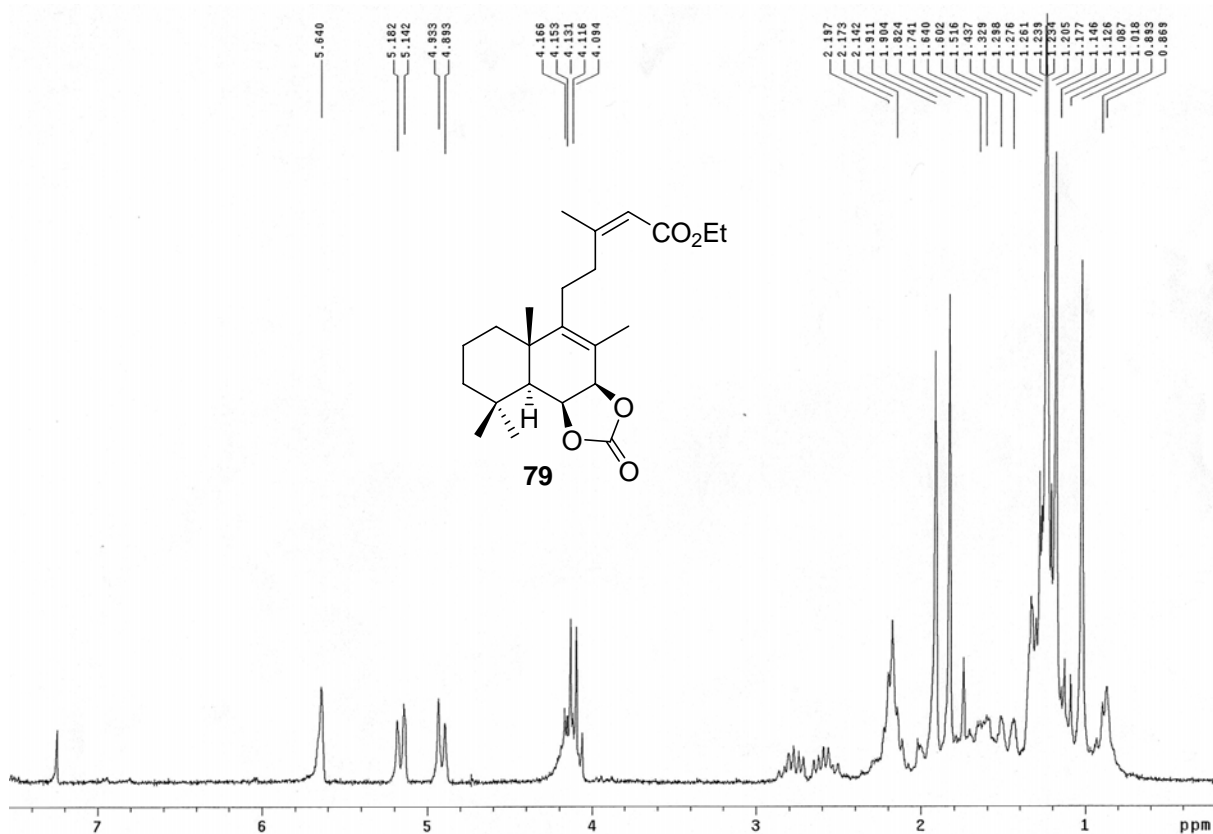
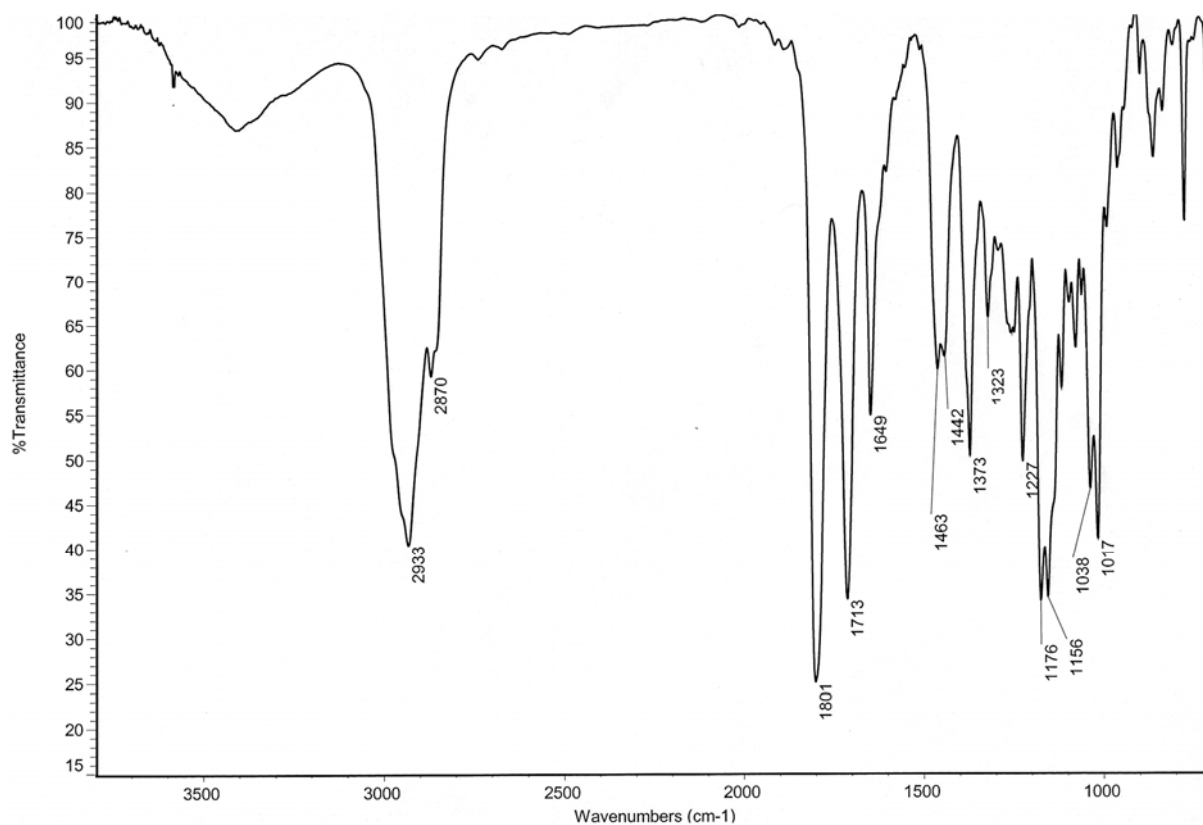
ROESY 650 ms

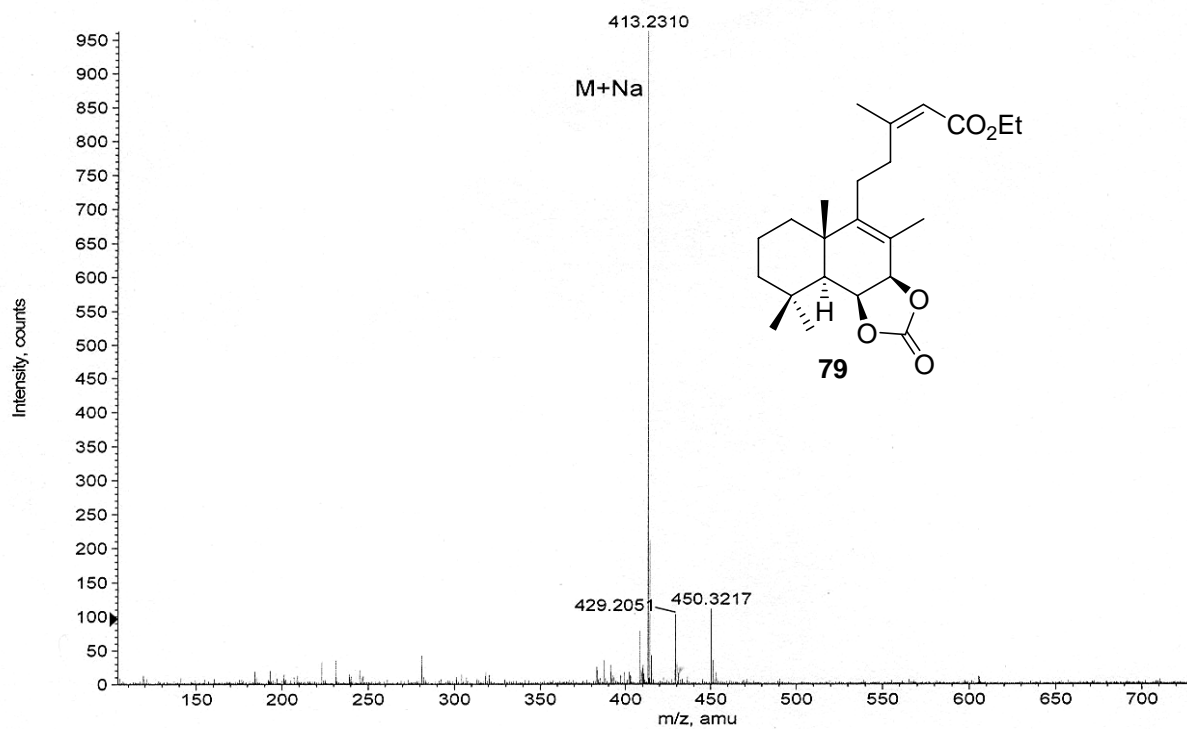
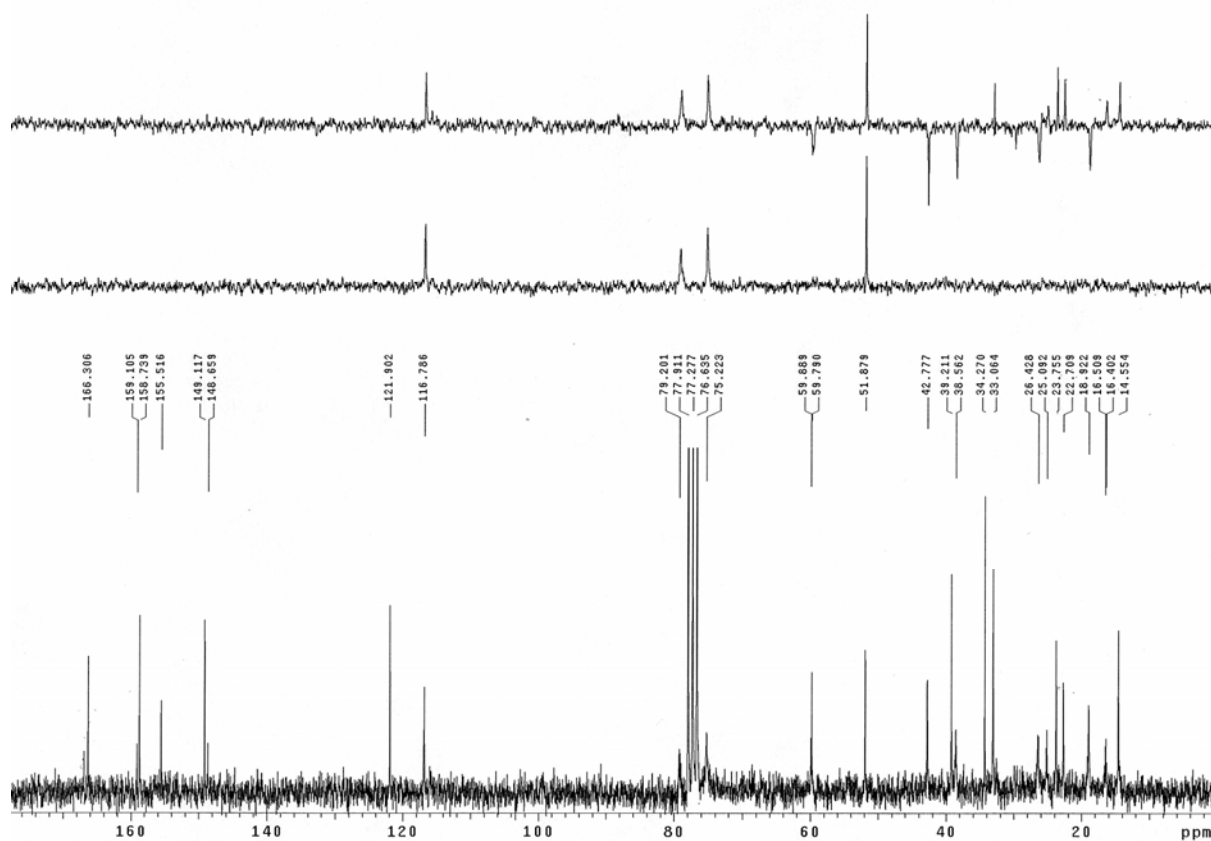


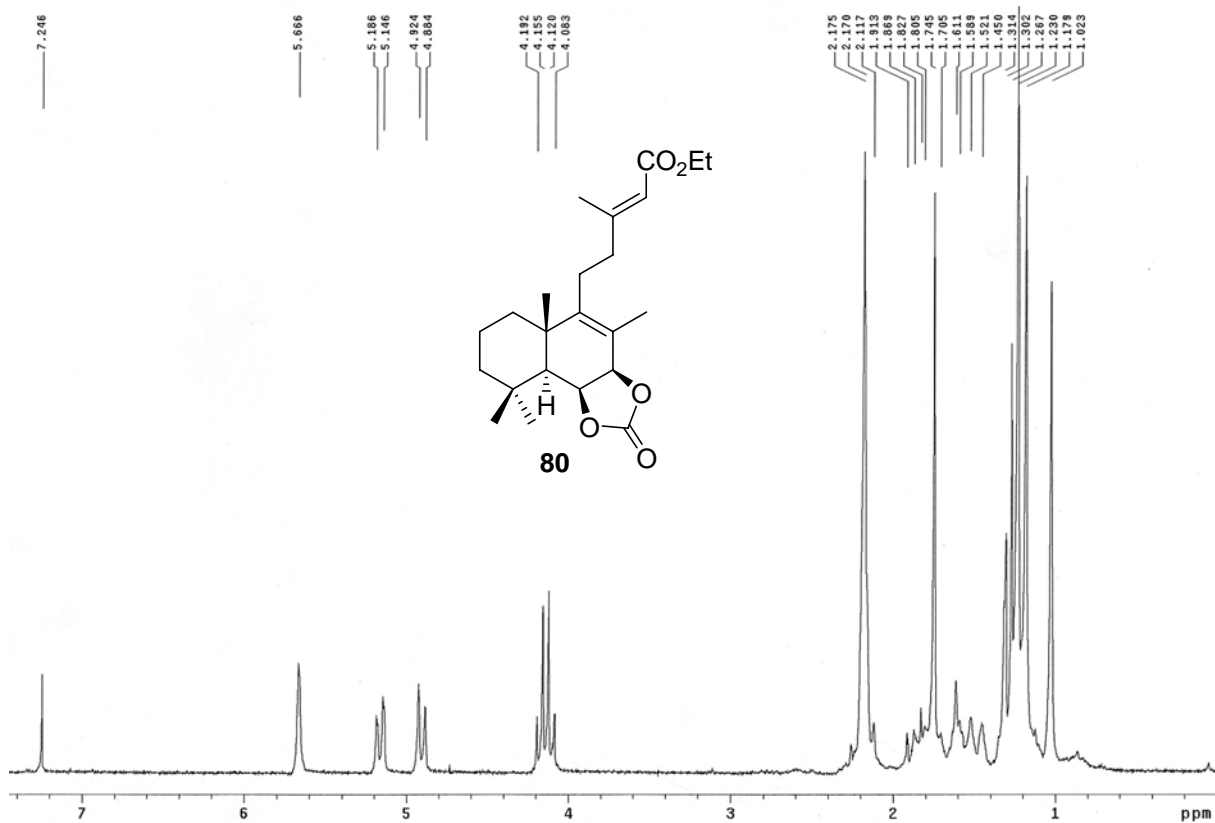
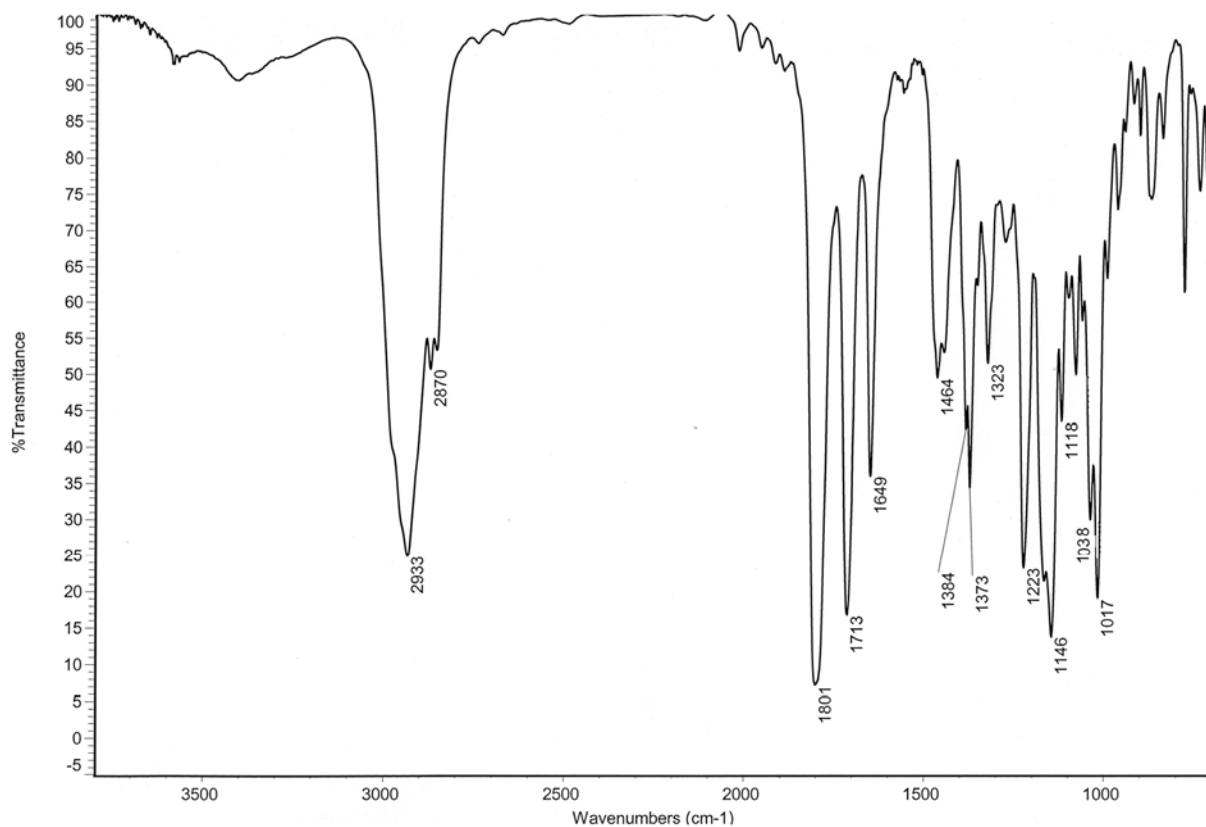


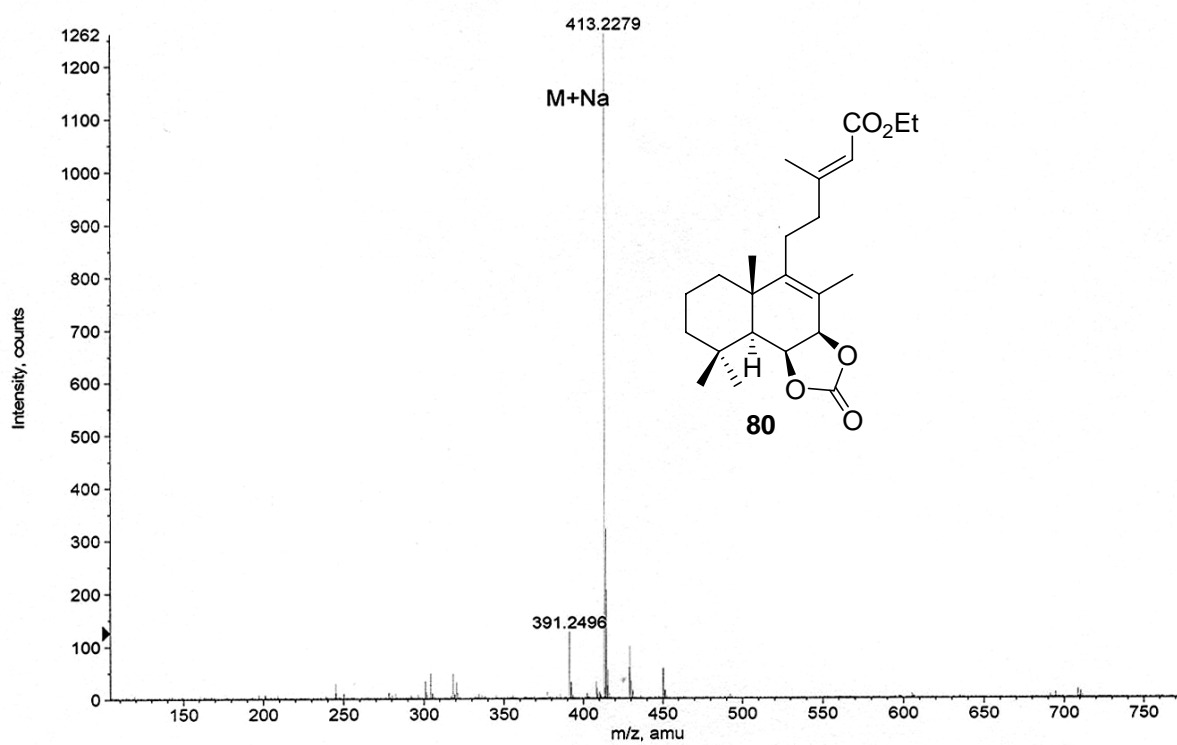
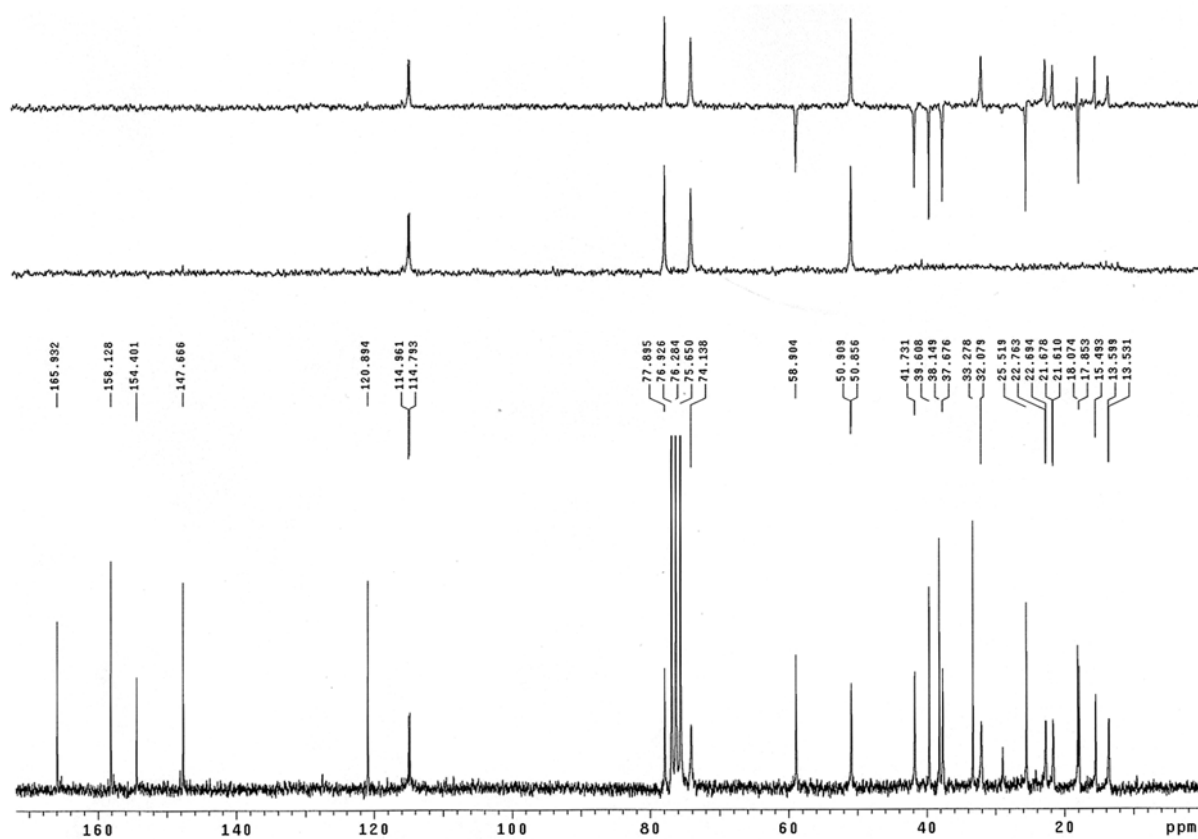


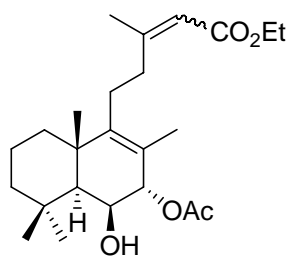
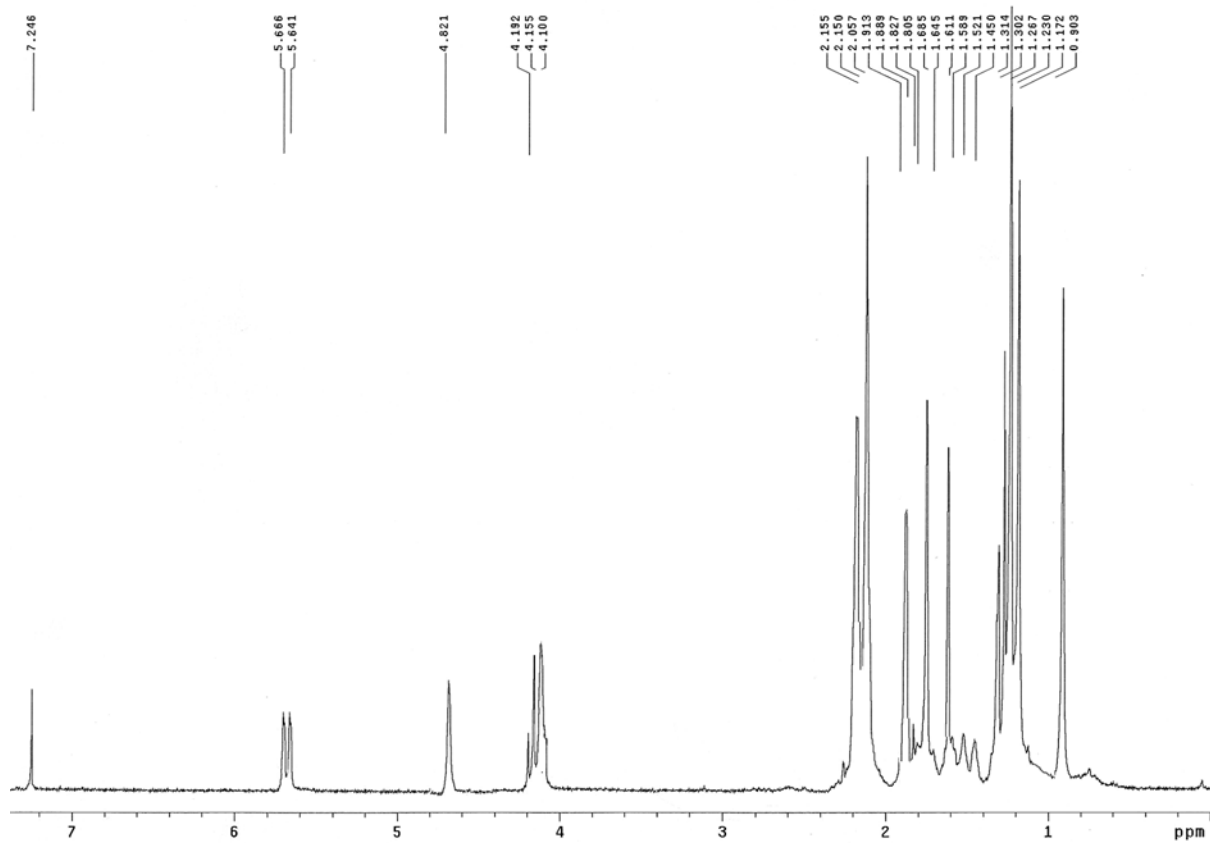
78



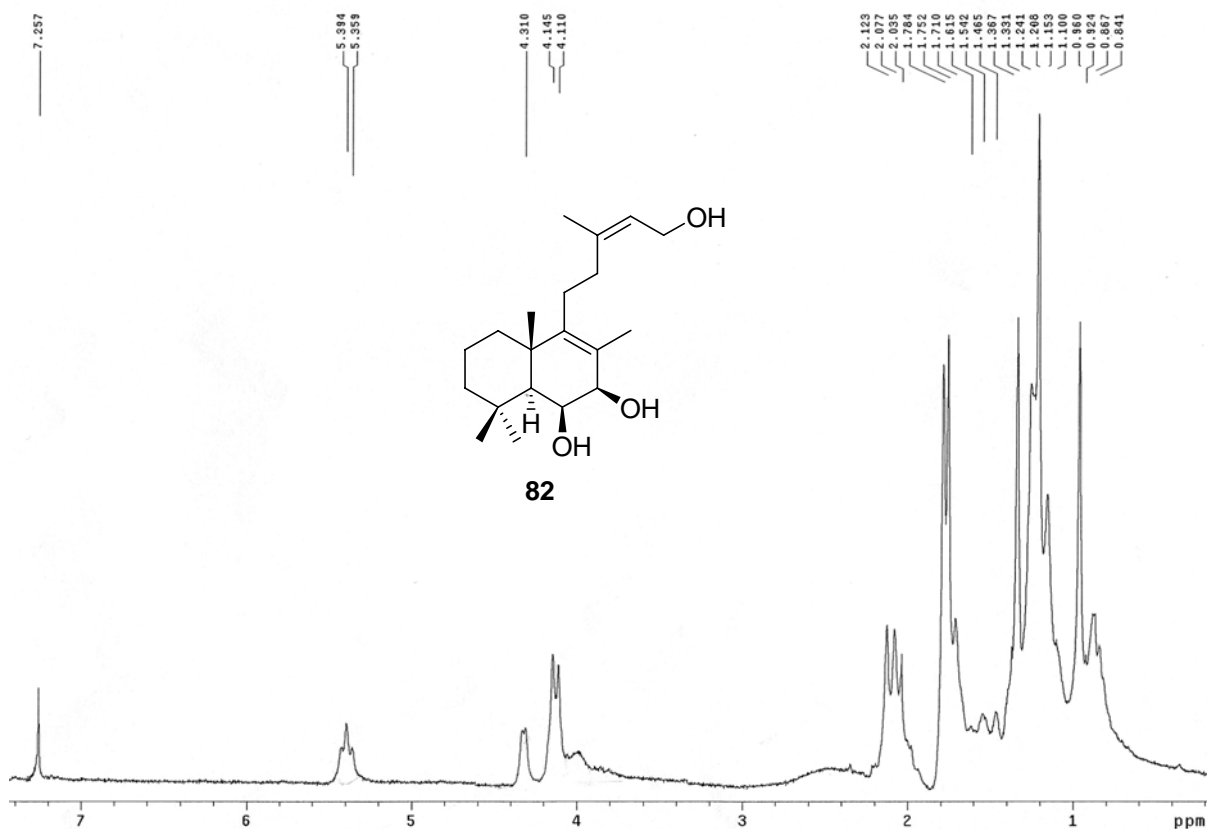
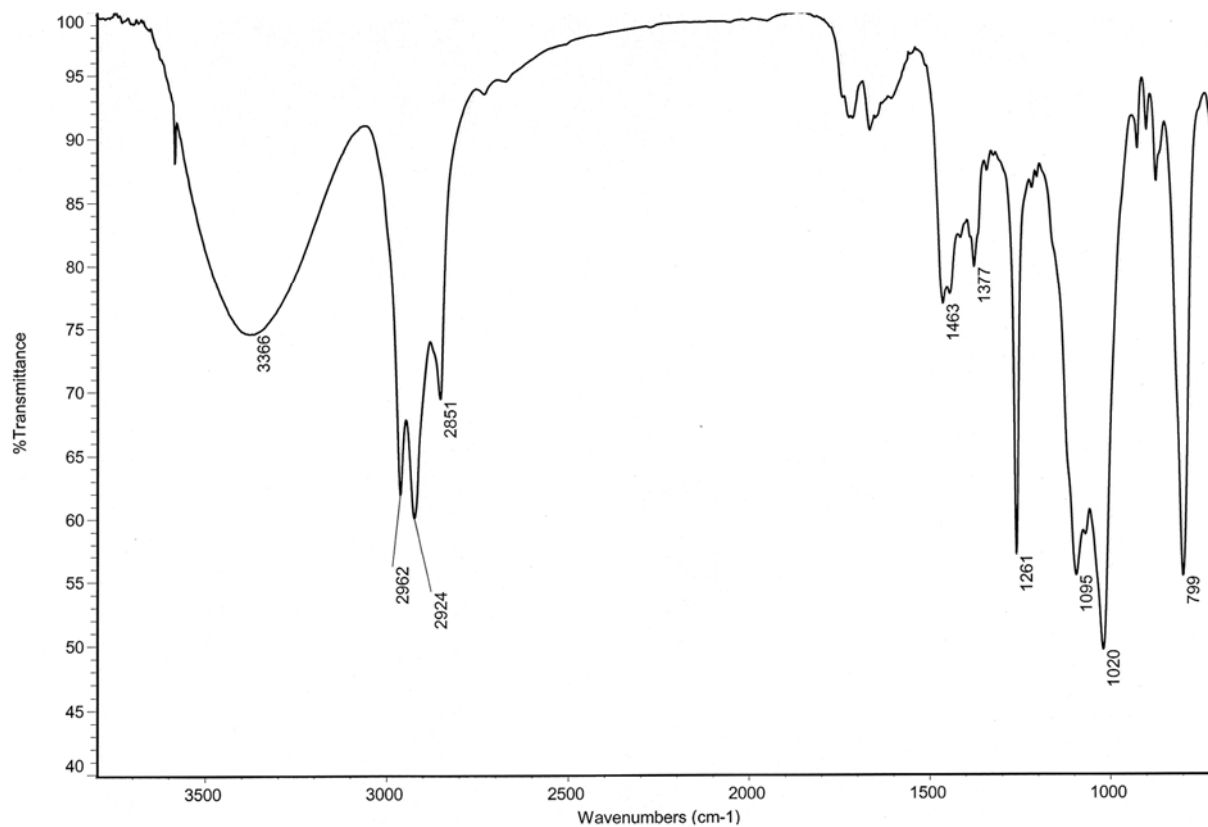


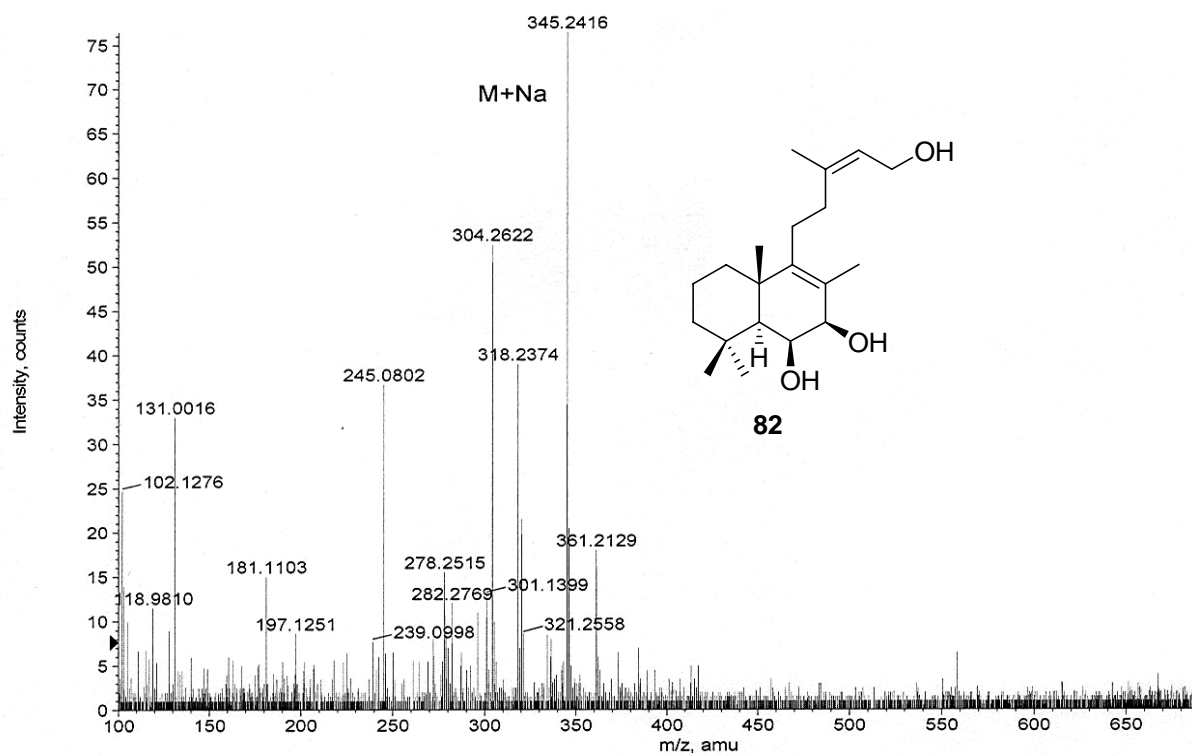
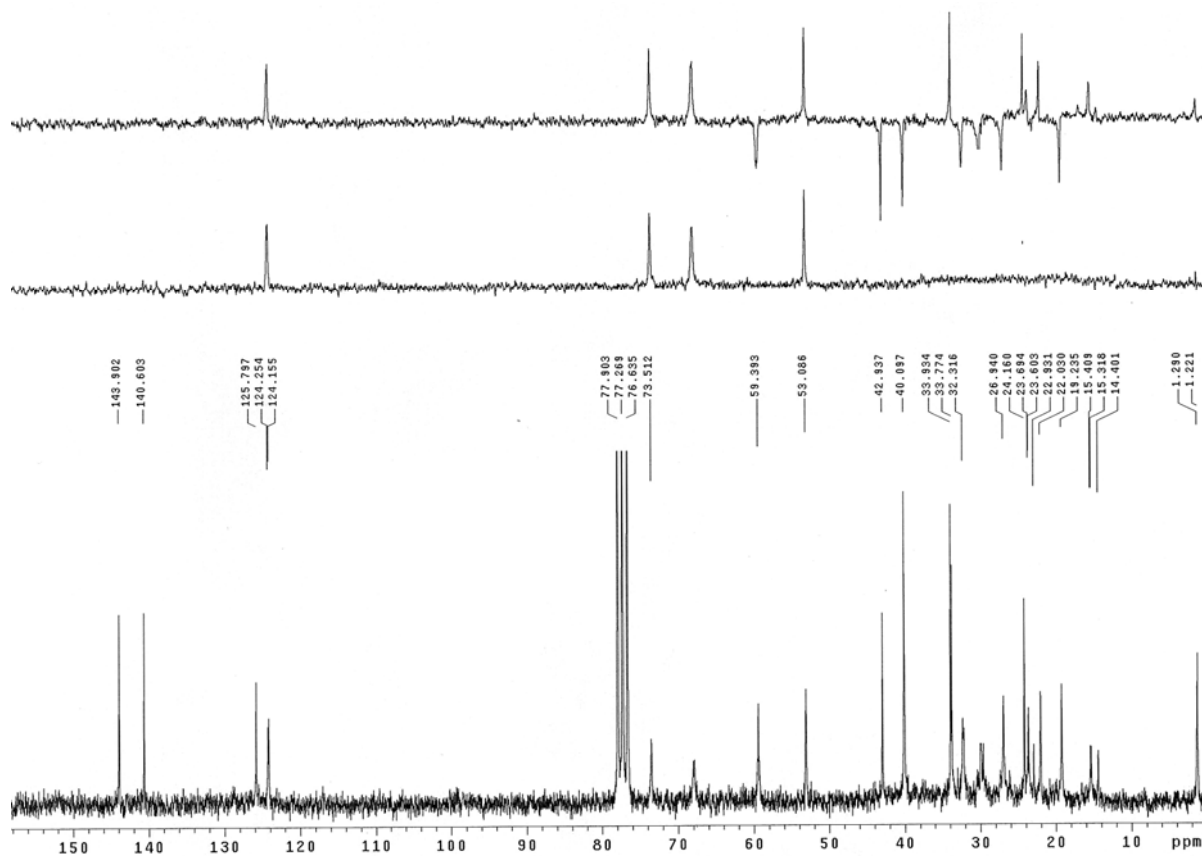


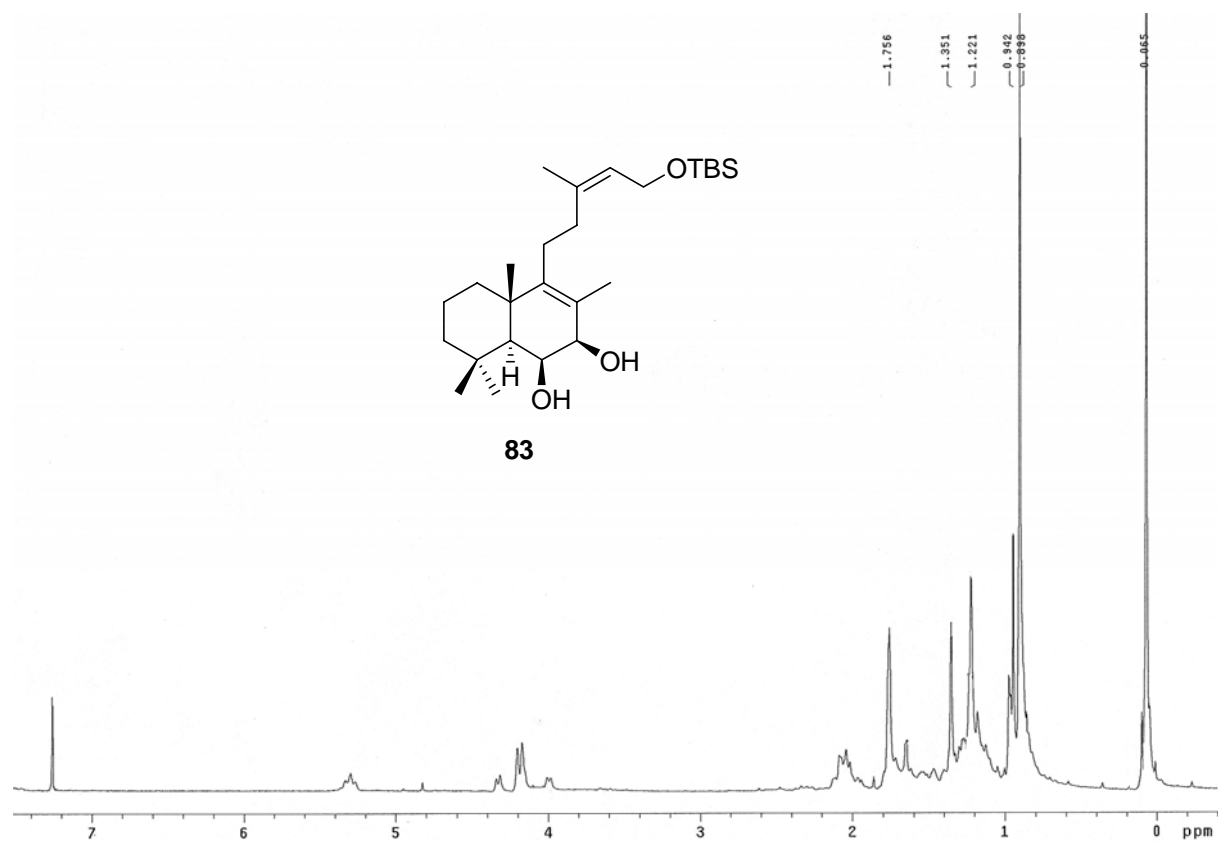
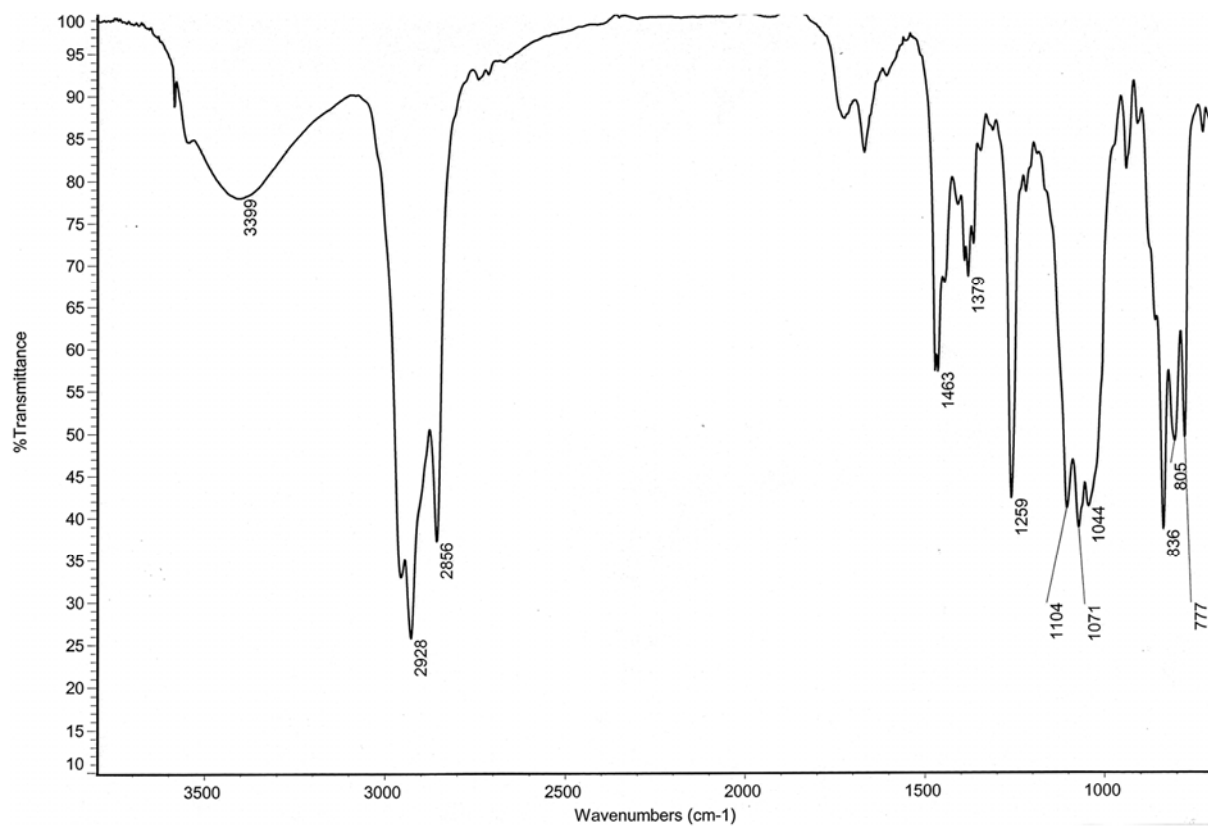


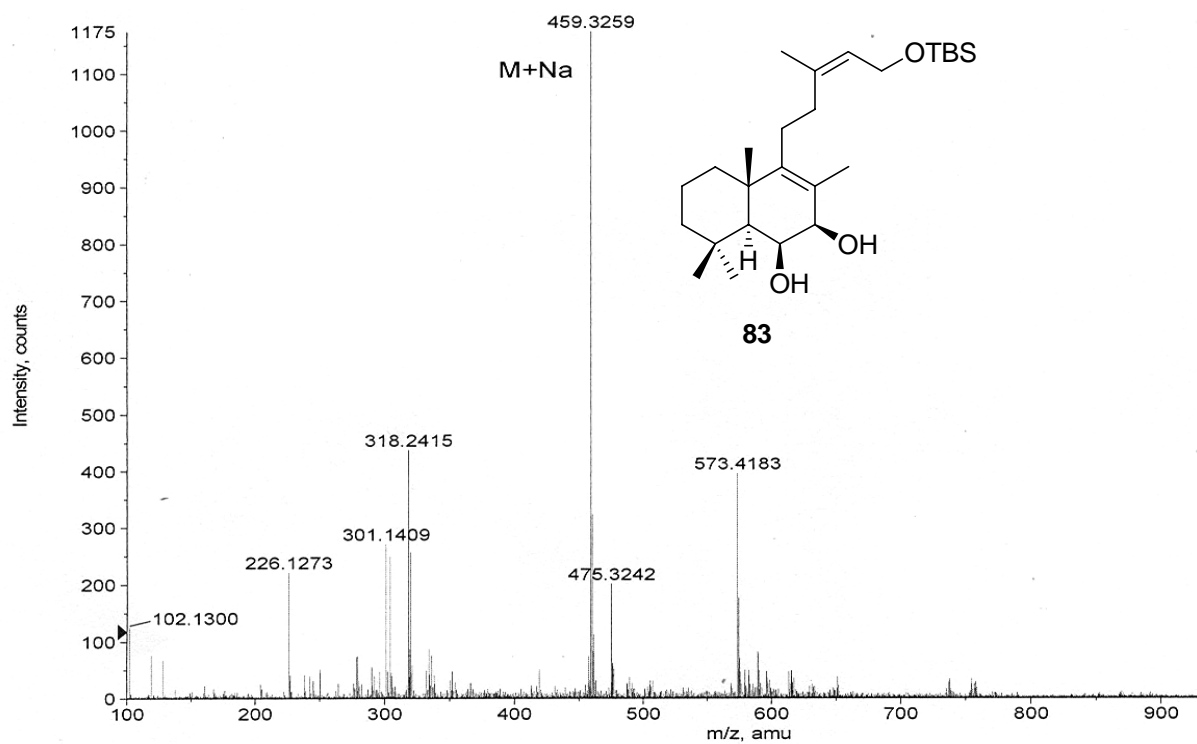
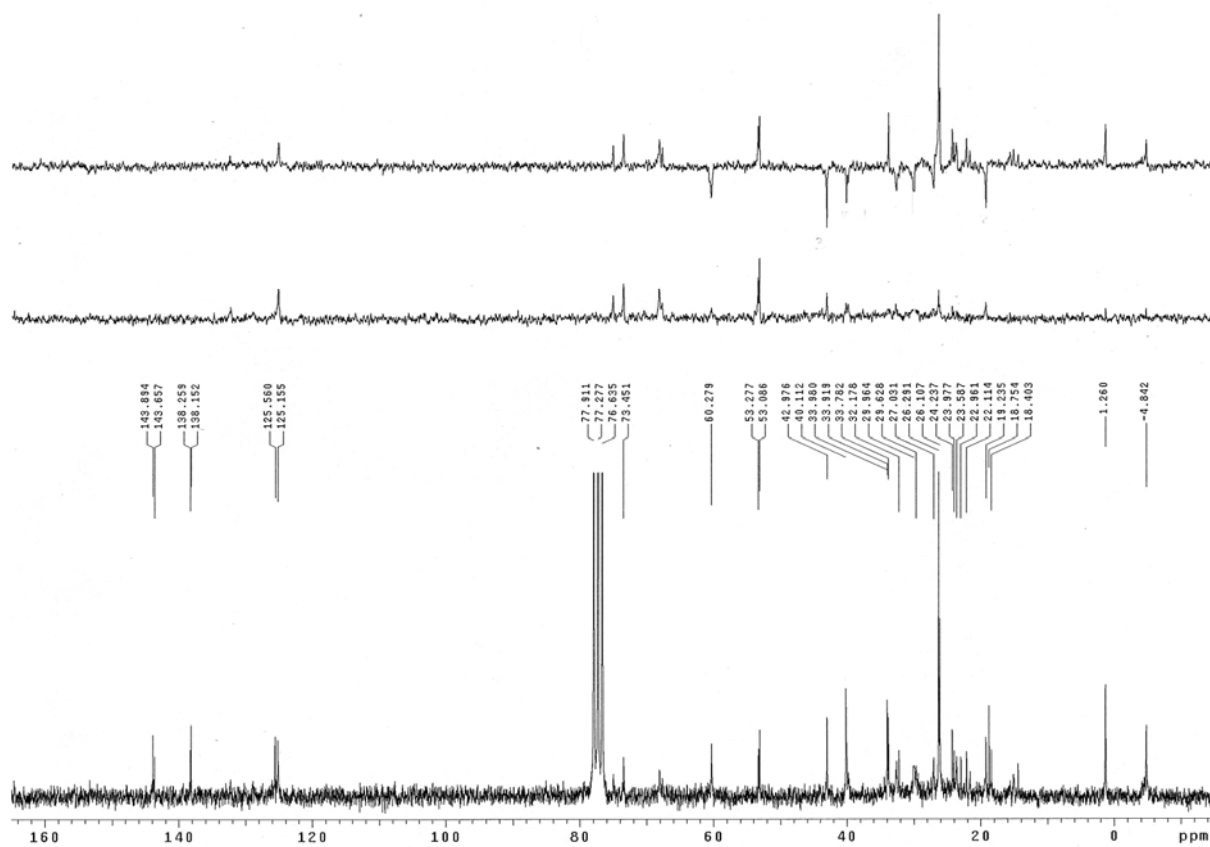


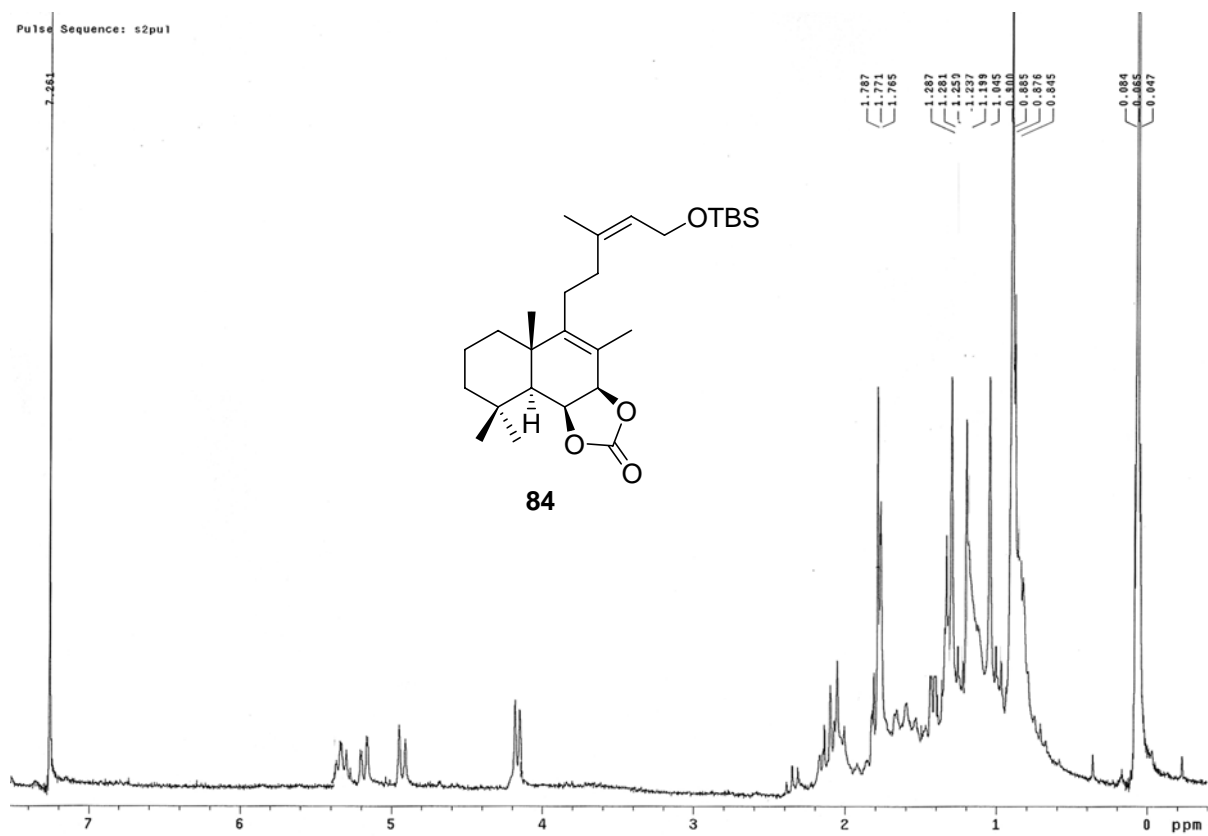
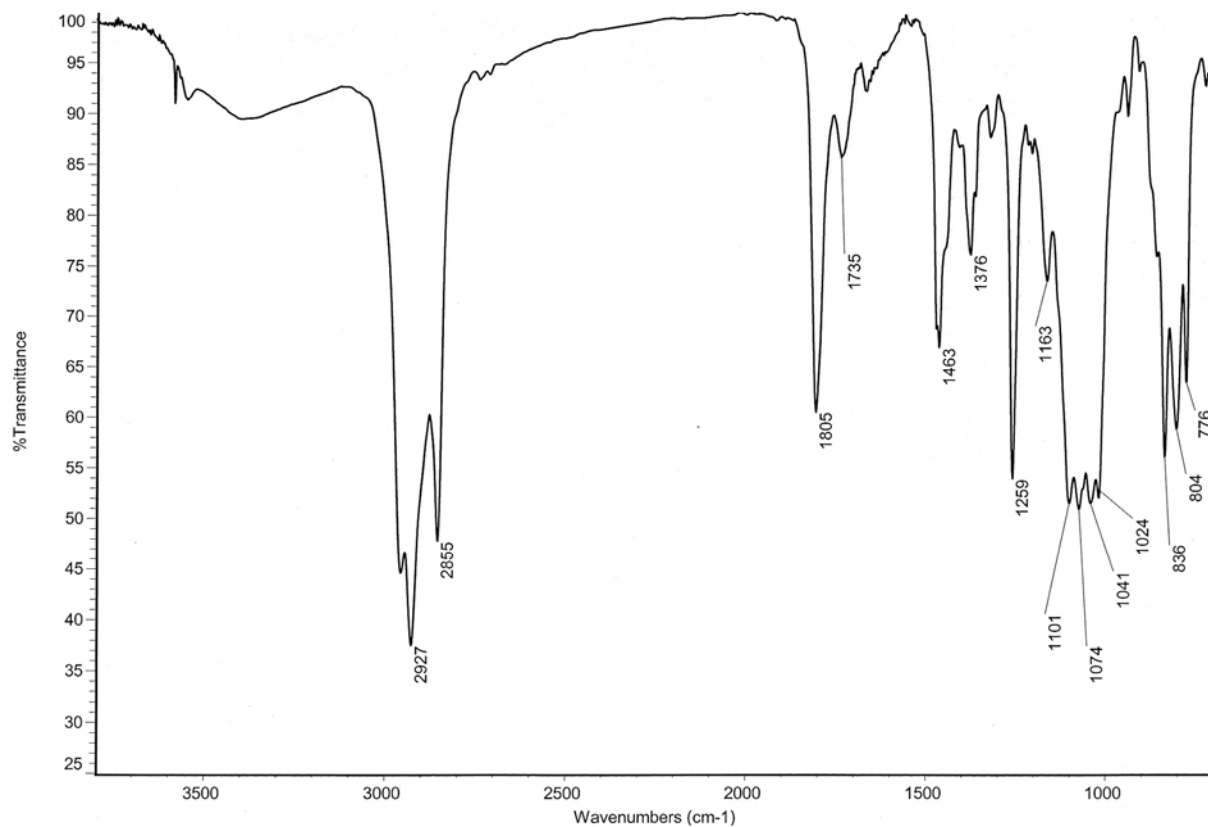
81

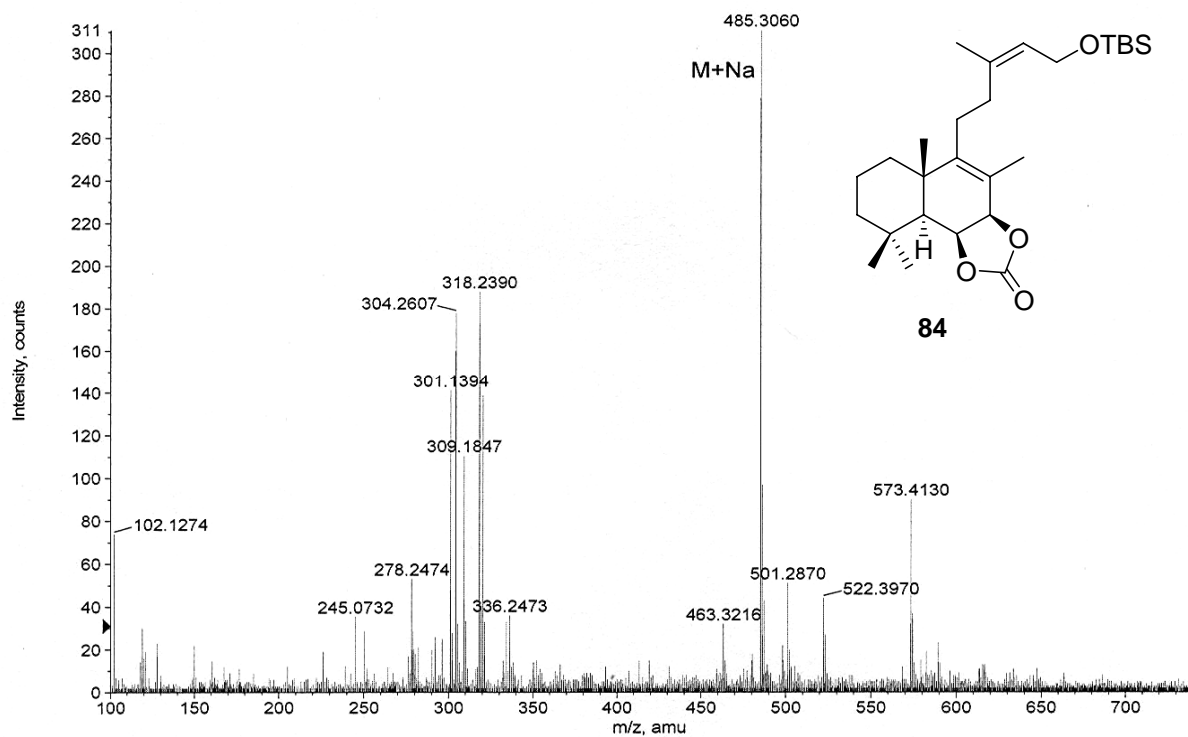
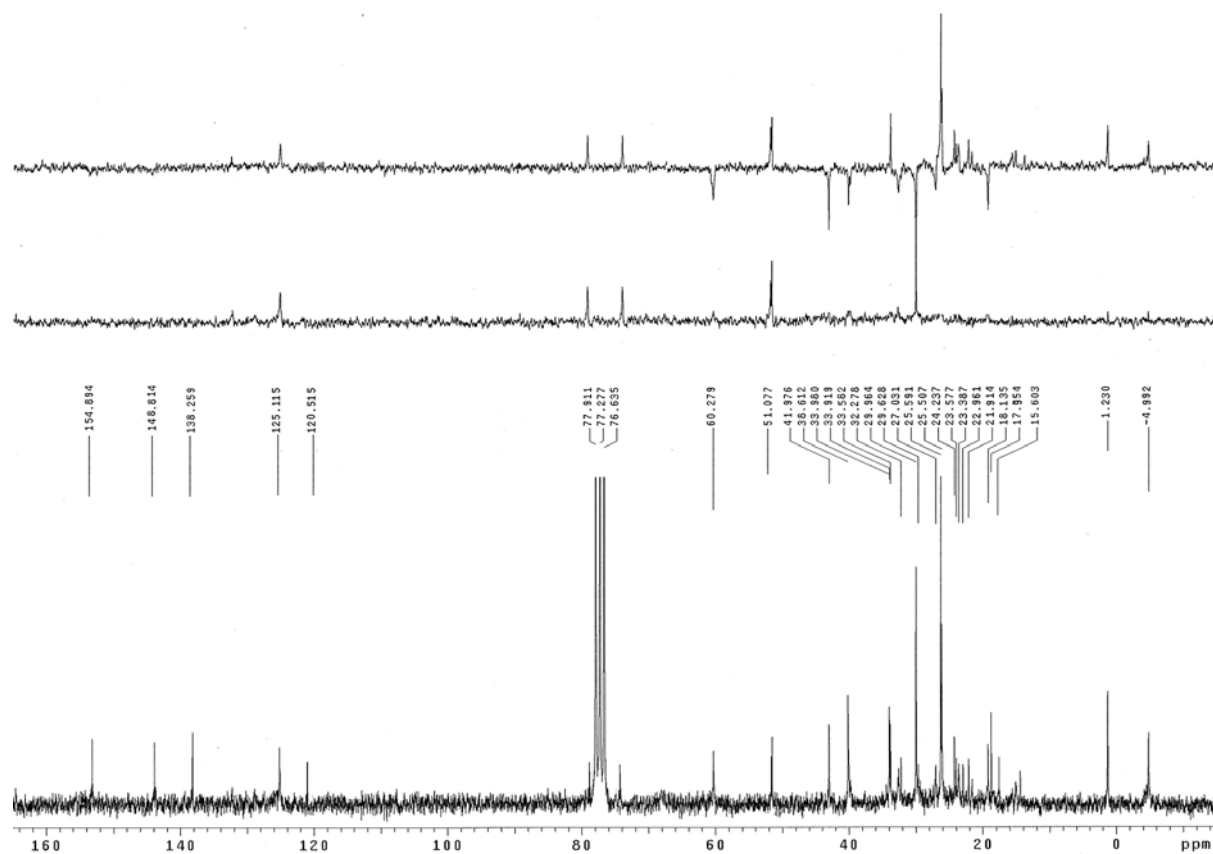


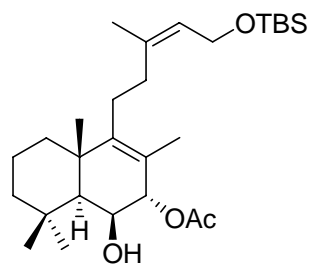
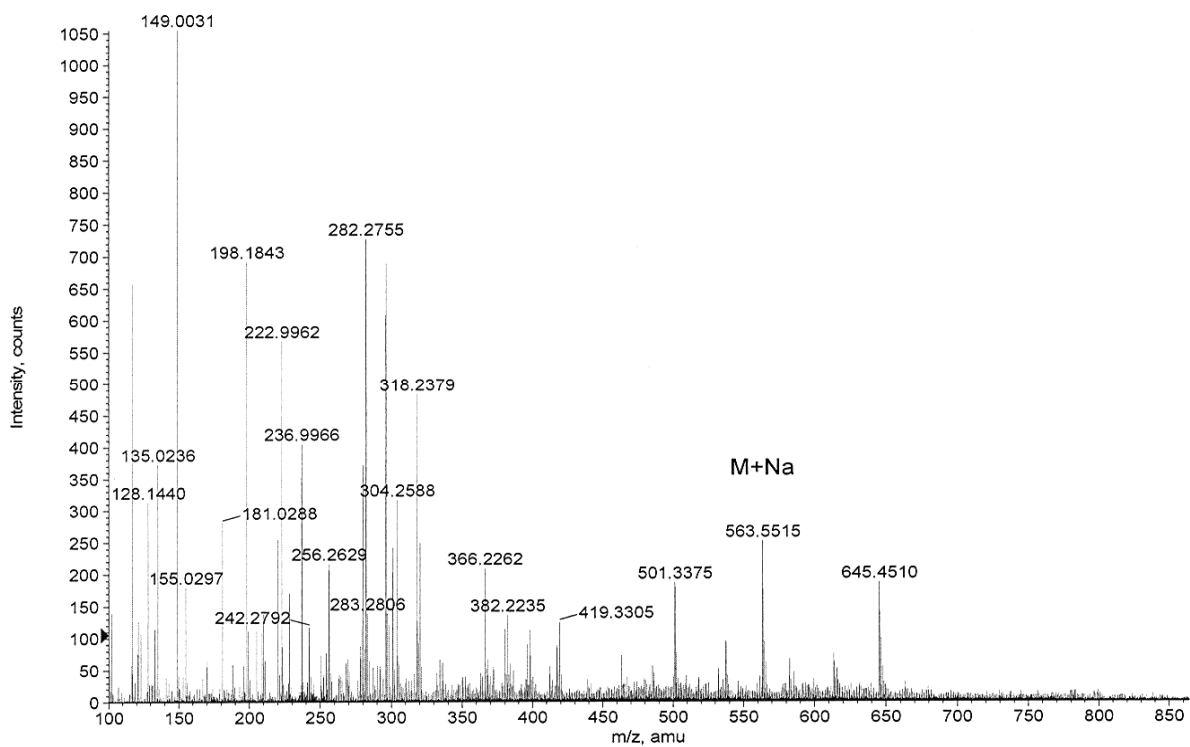




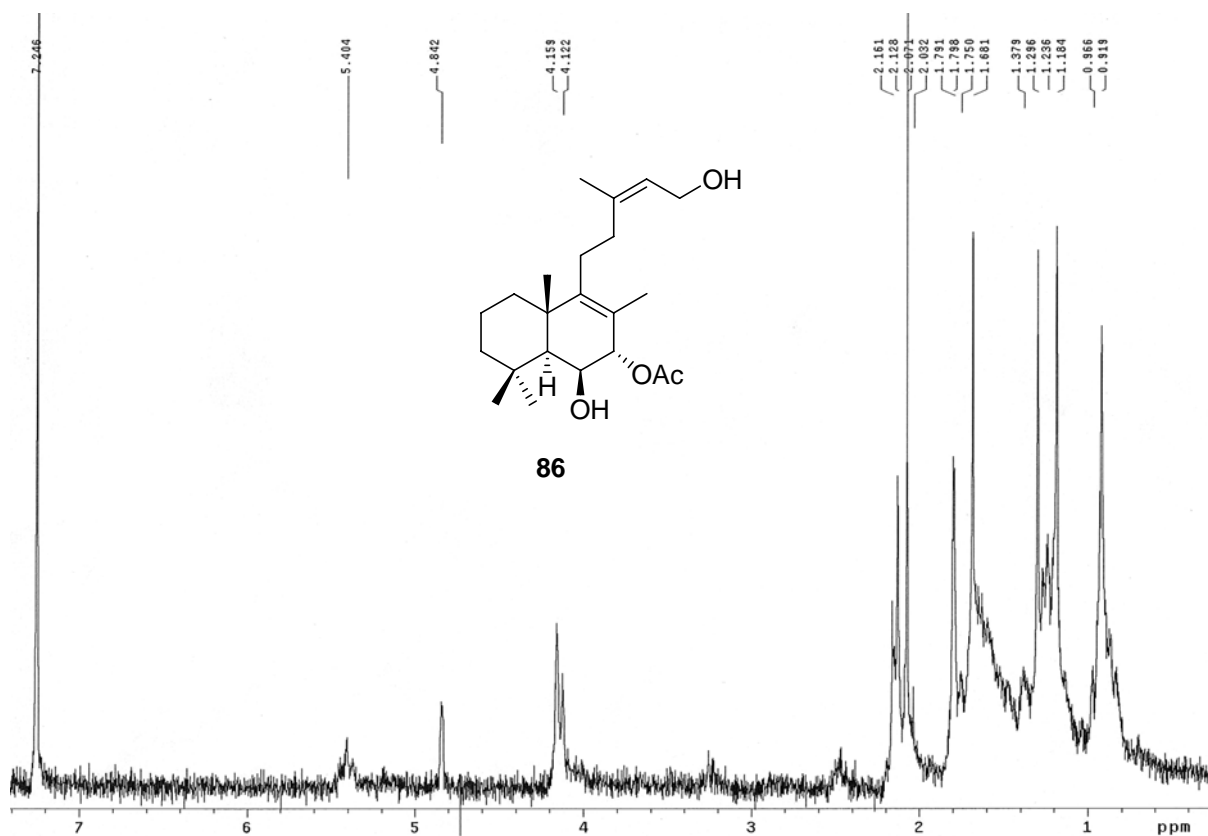
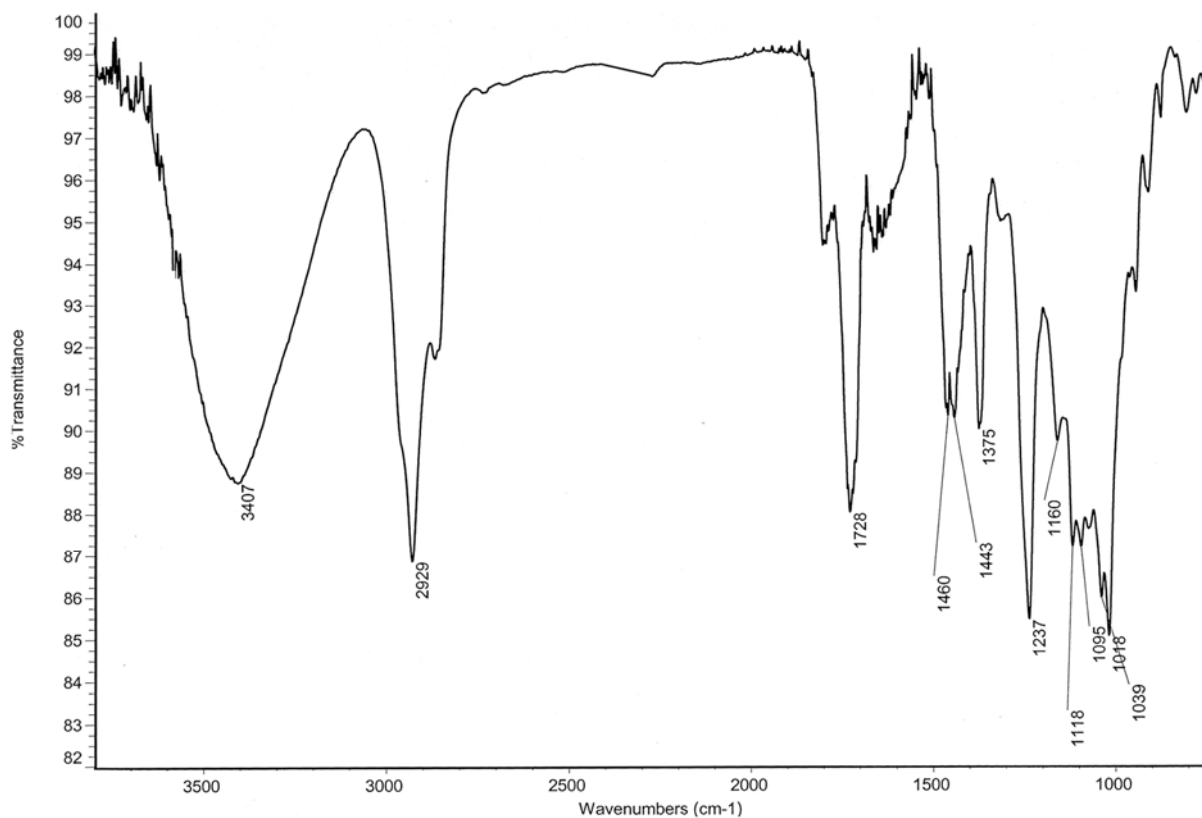


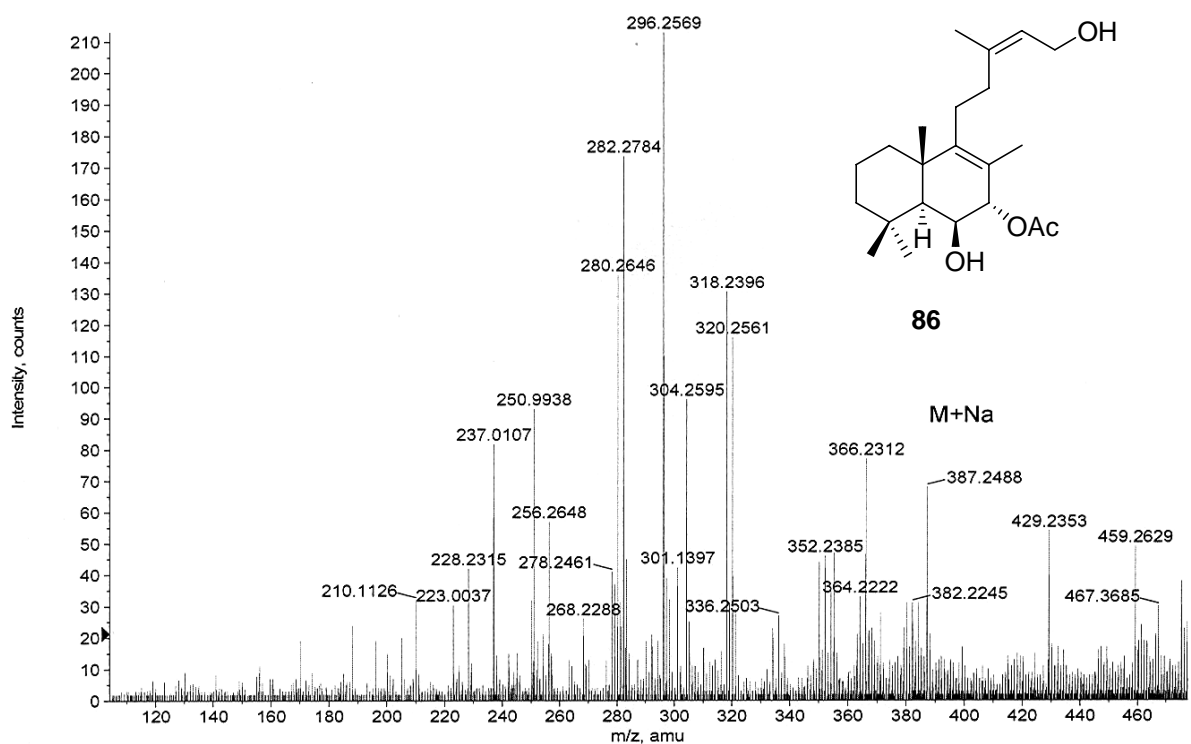
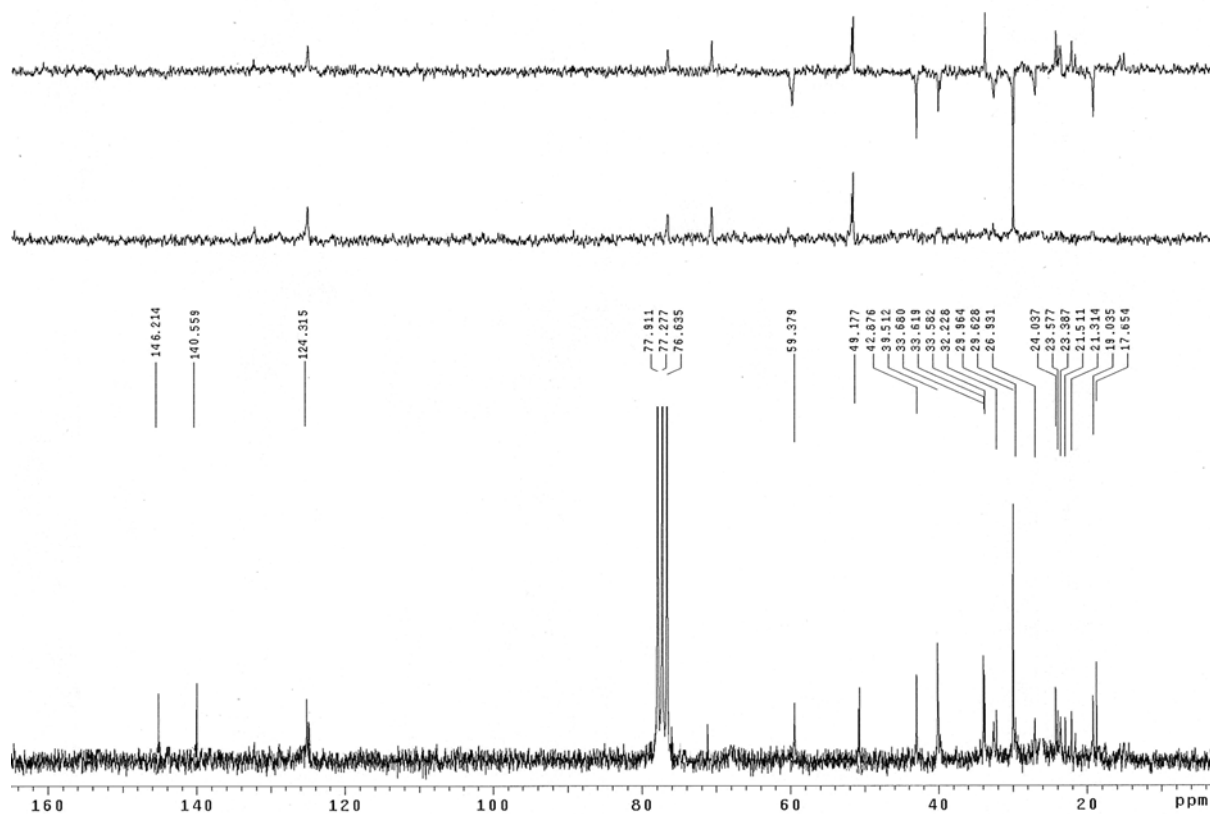


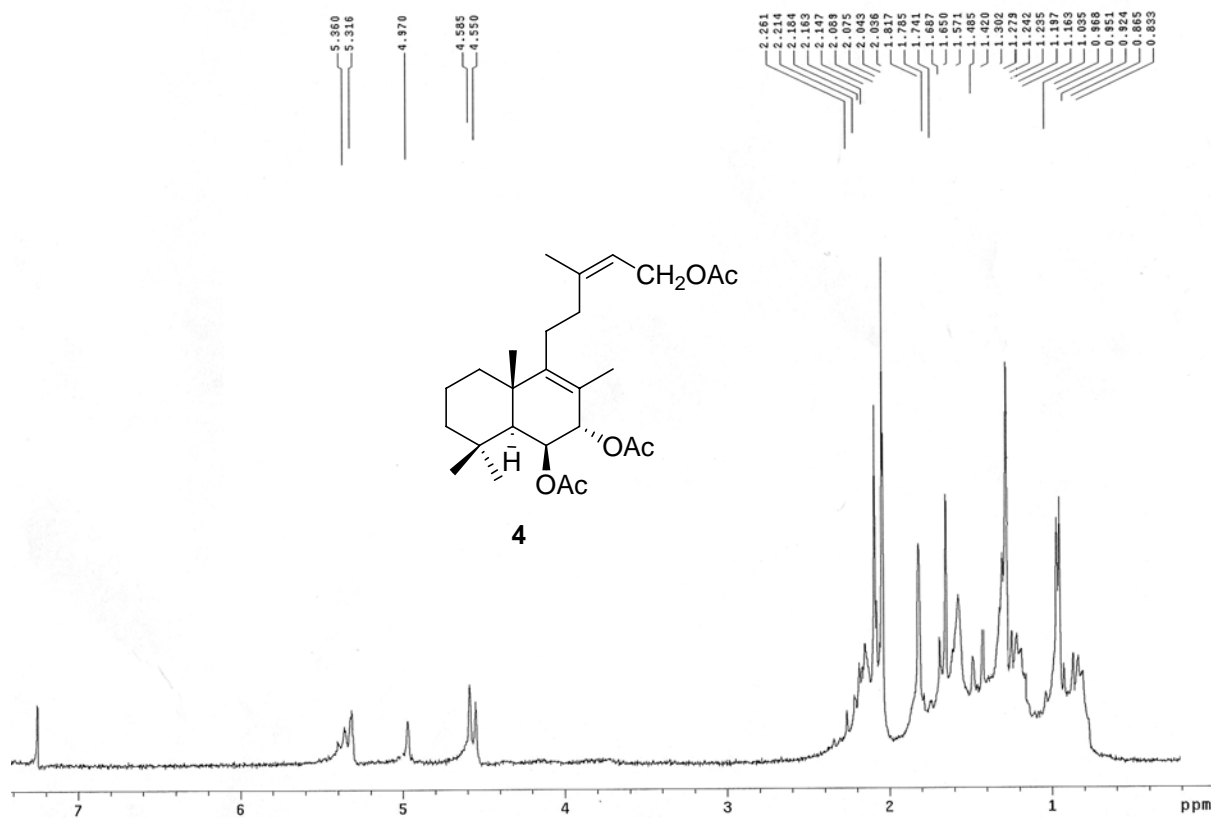
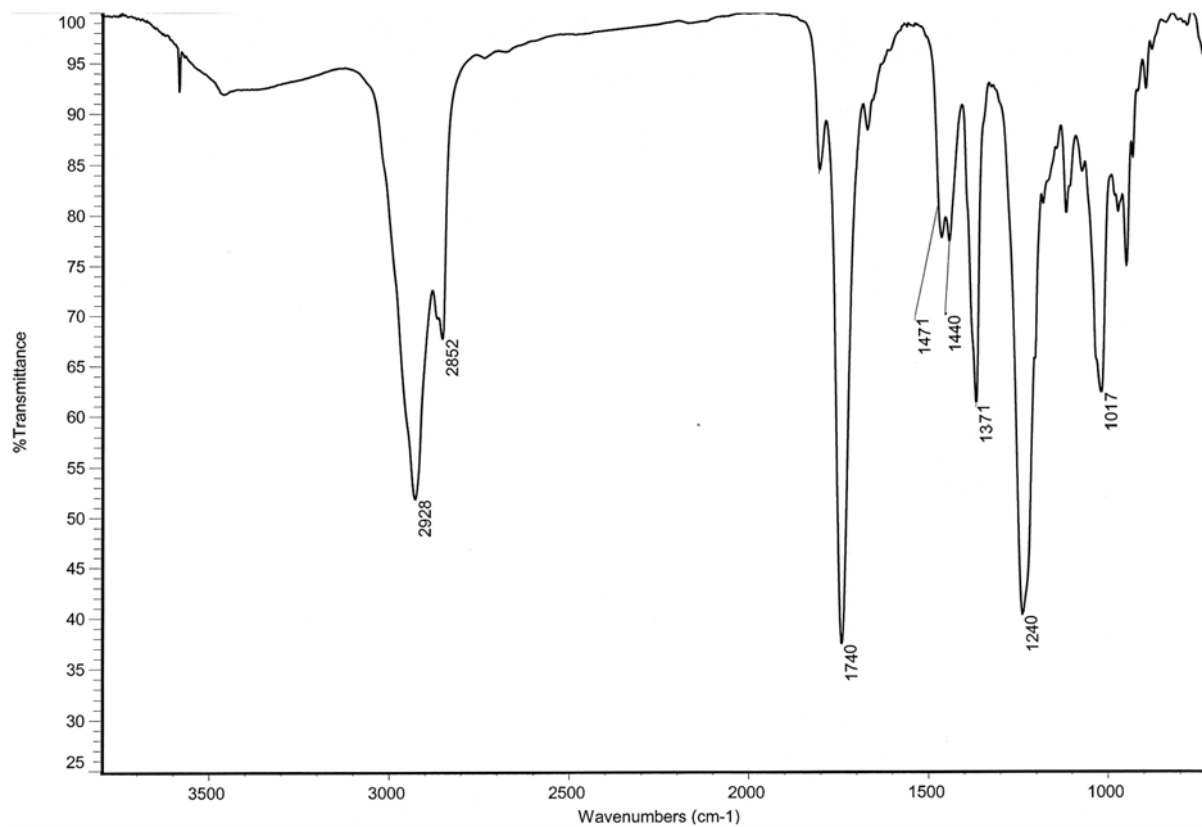


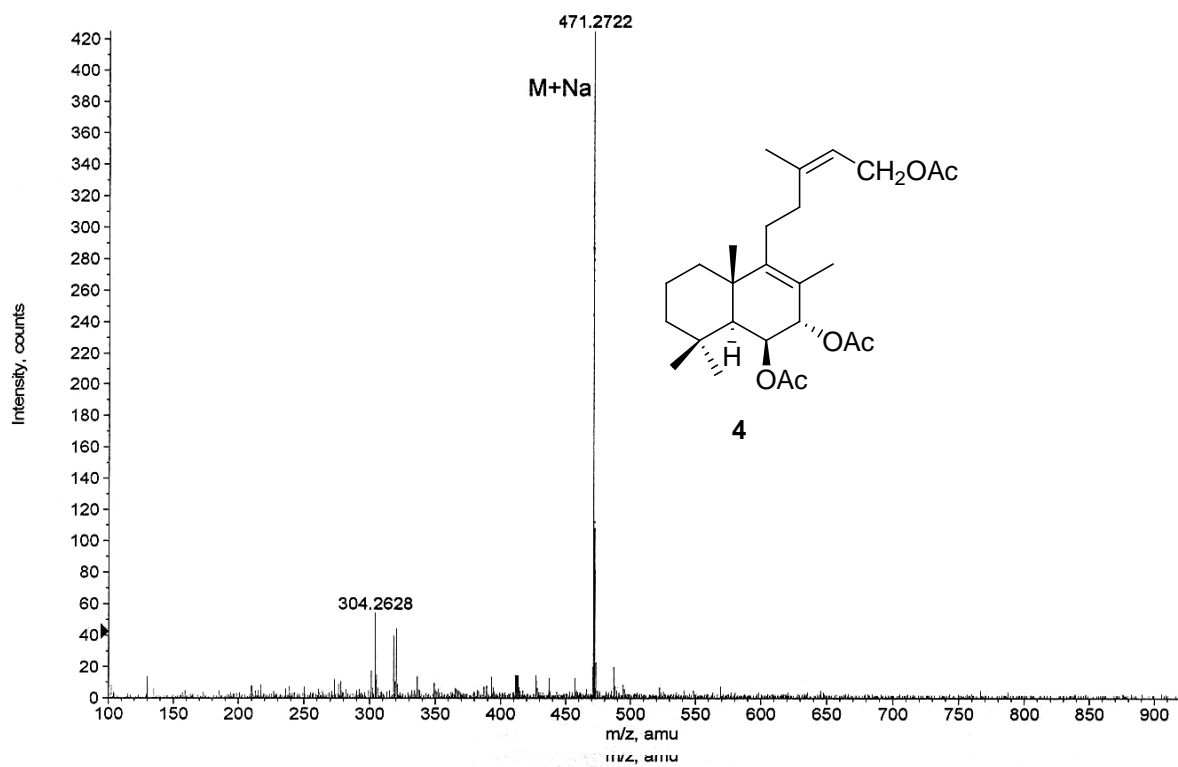
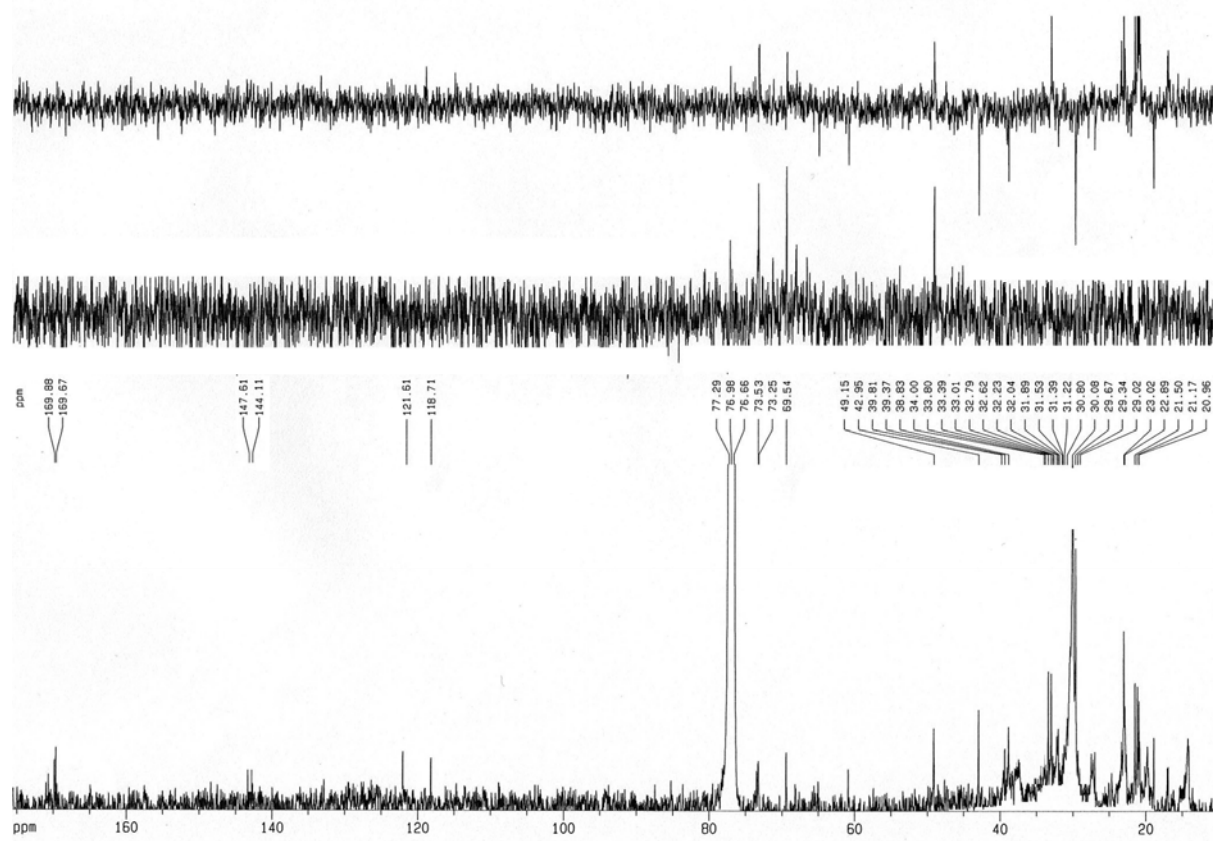


85



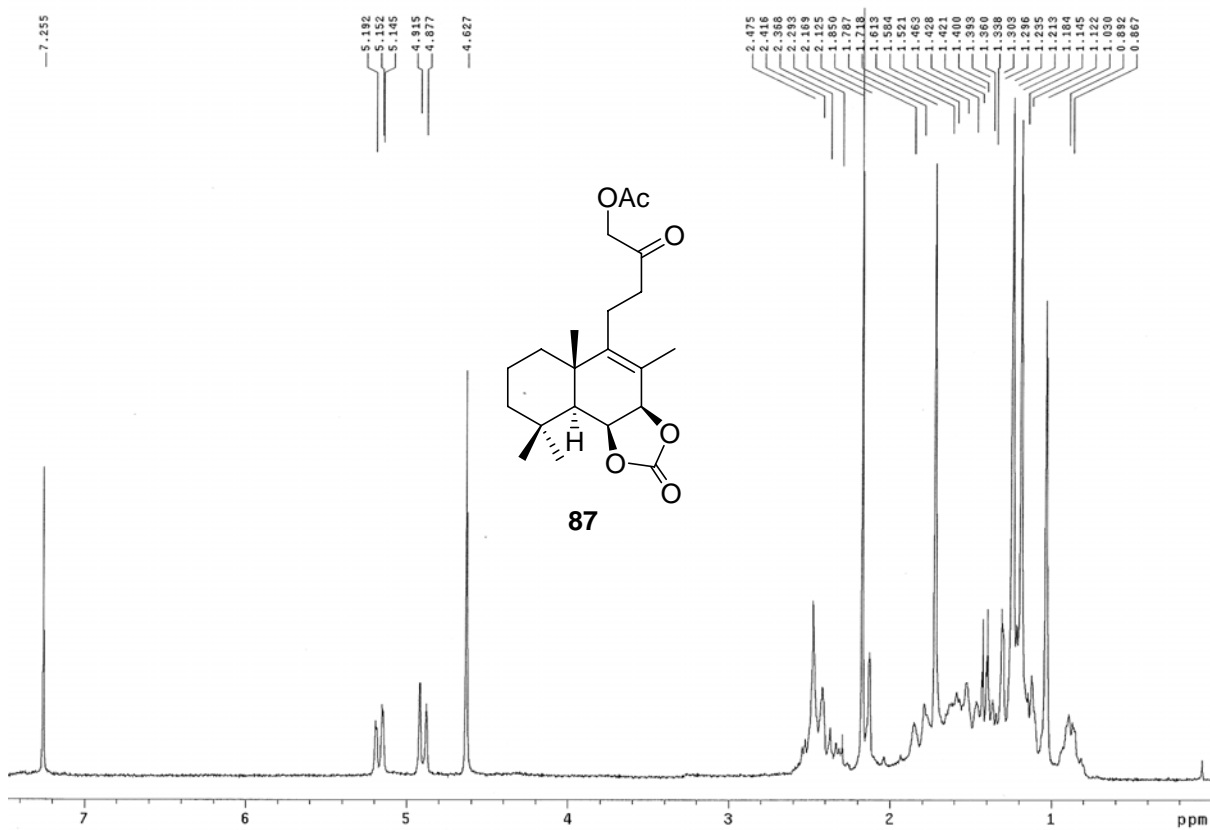
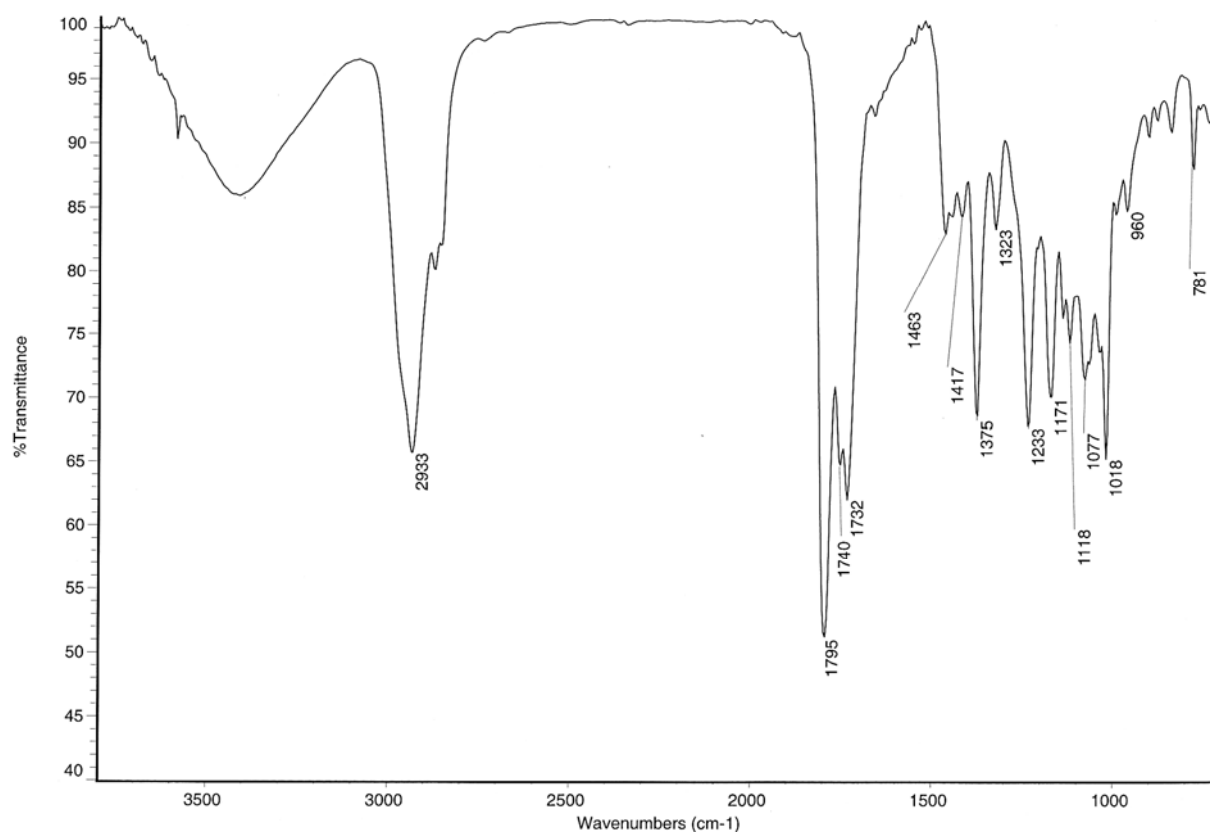


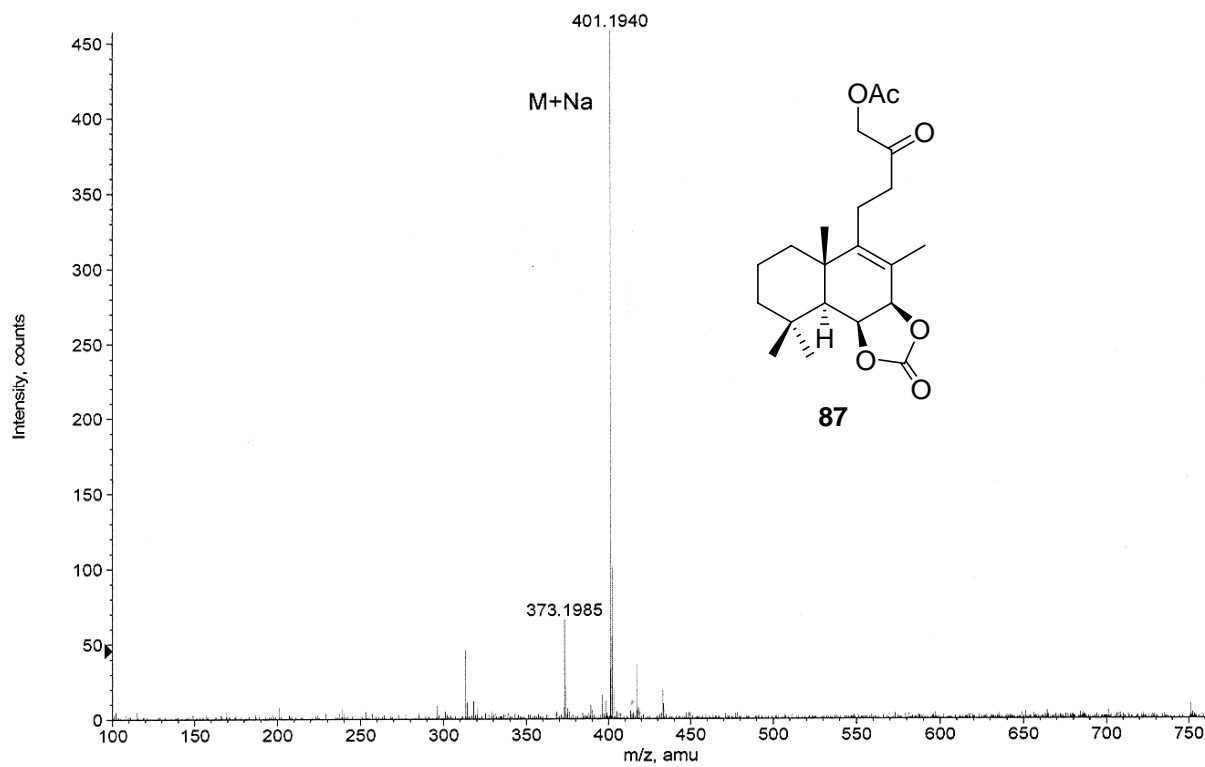
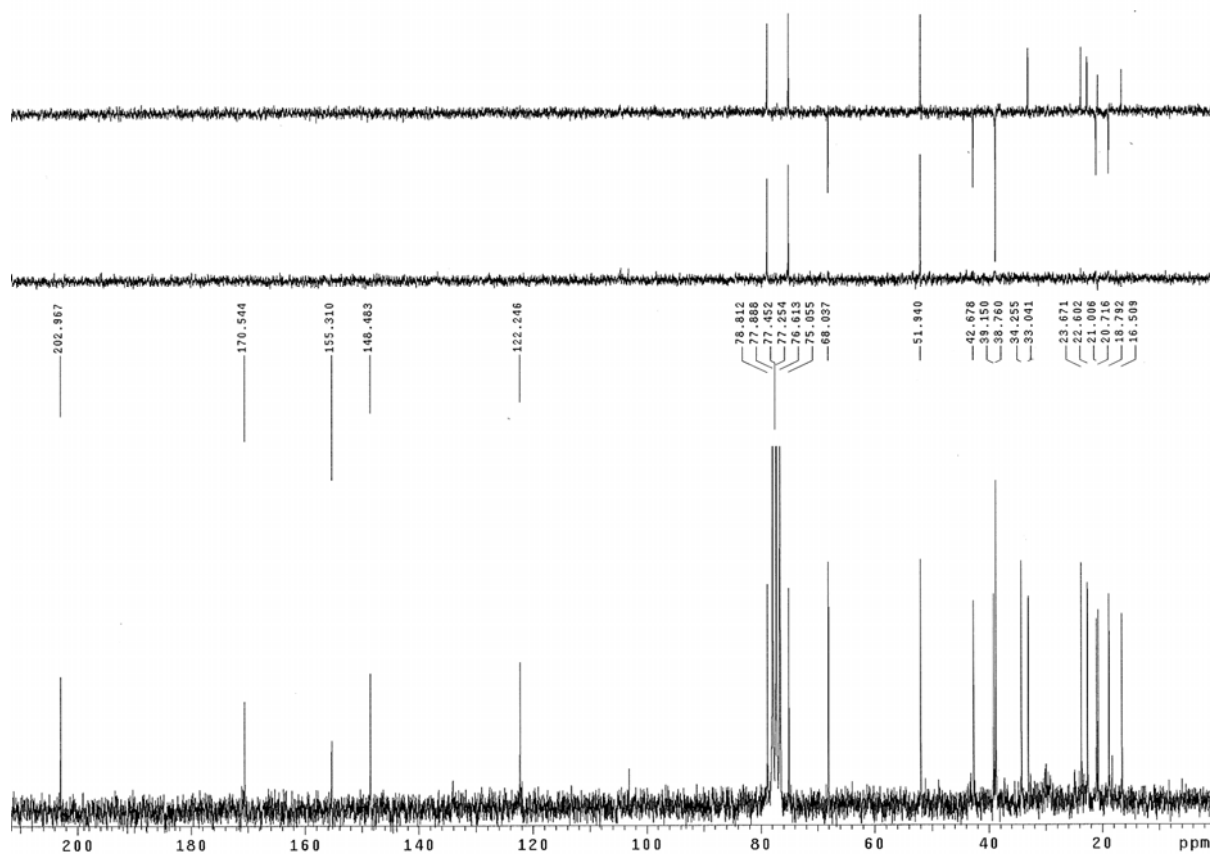


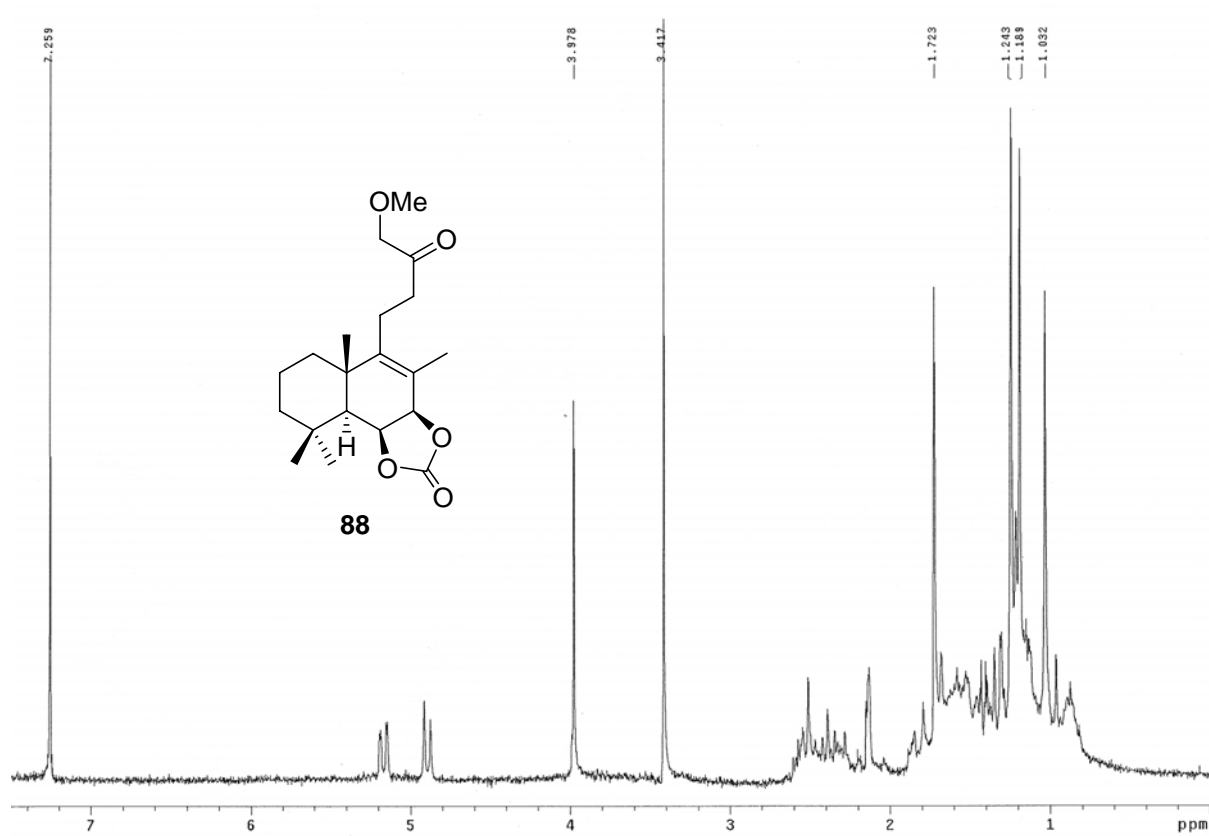
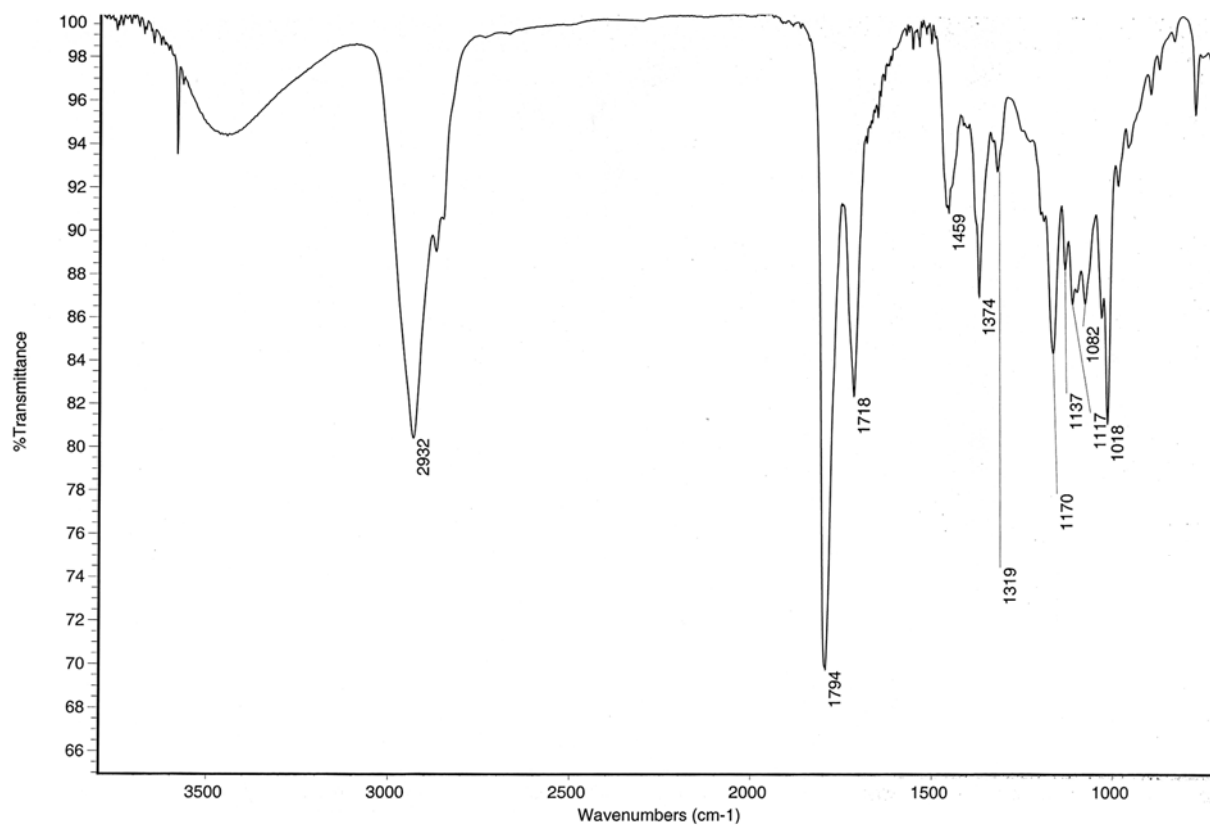


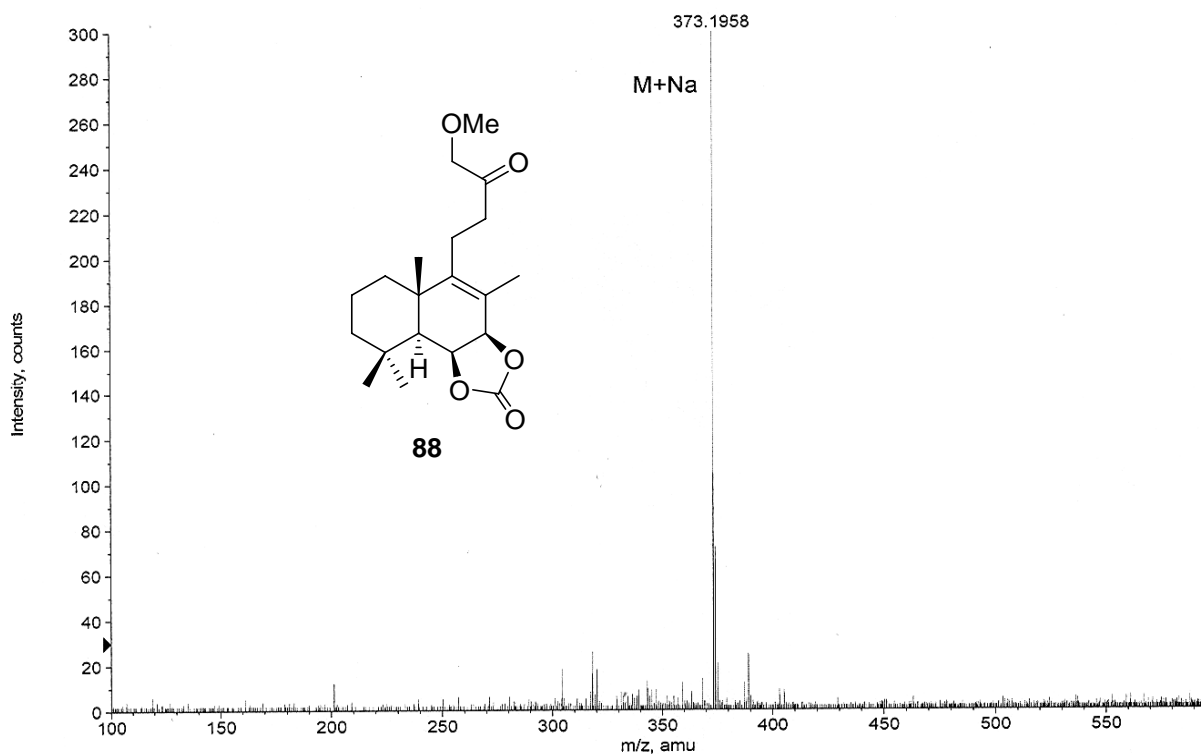
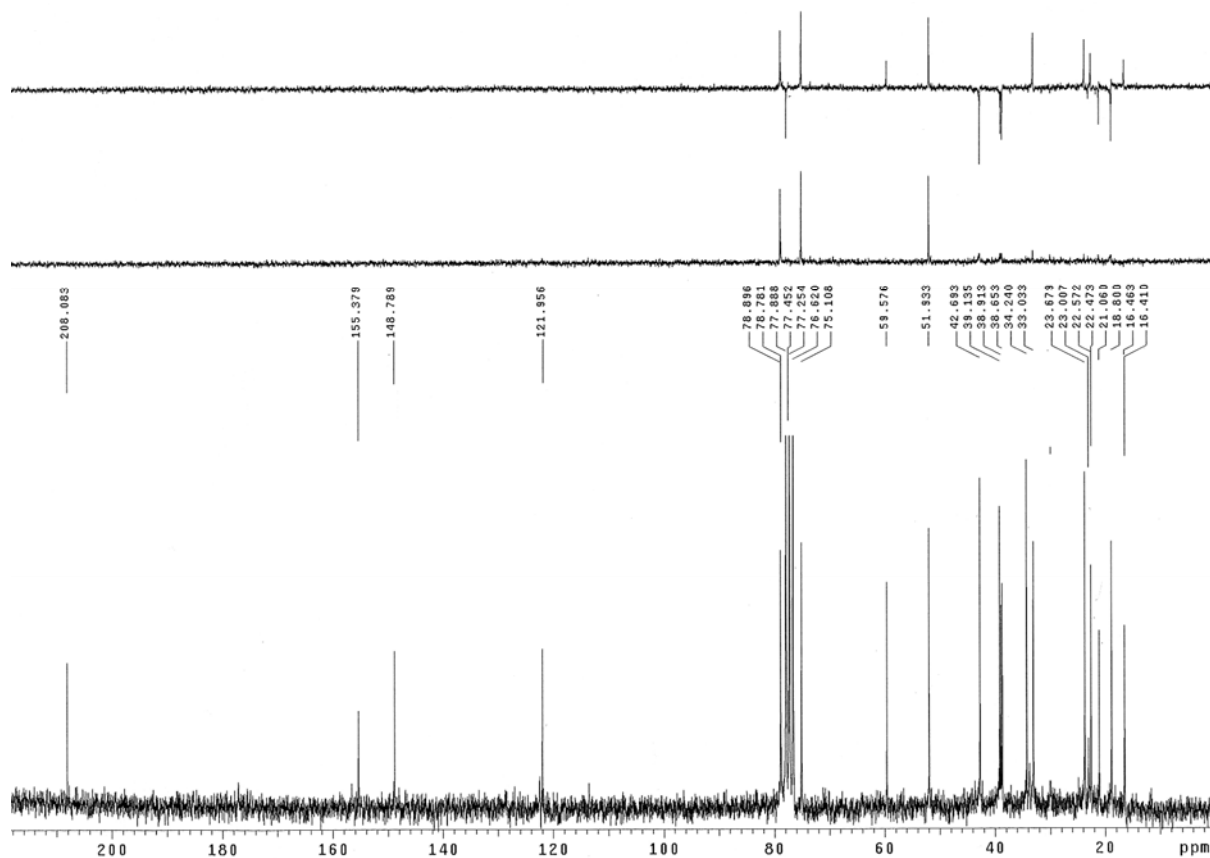
ESPECTROSCOPIA

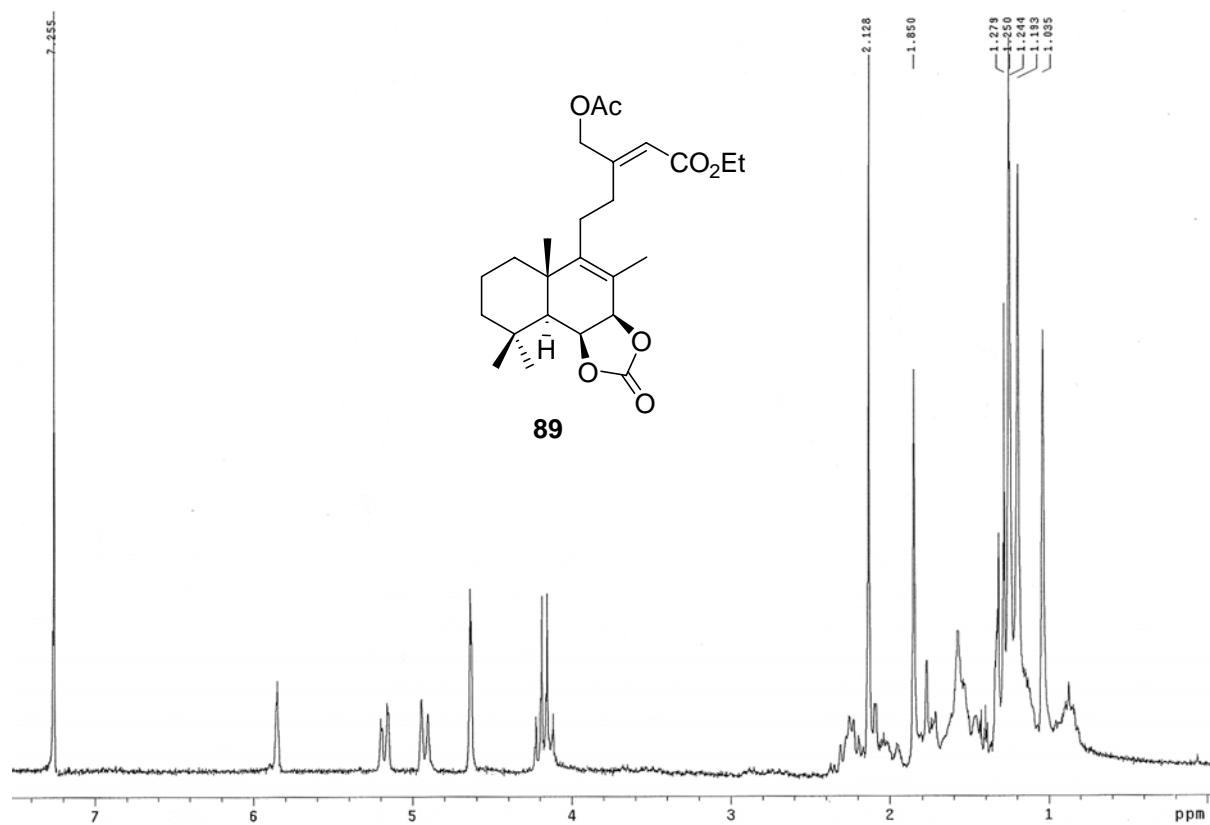
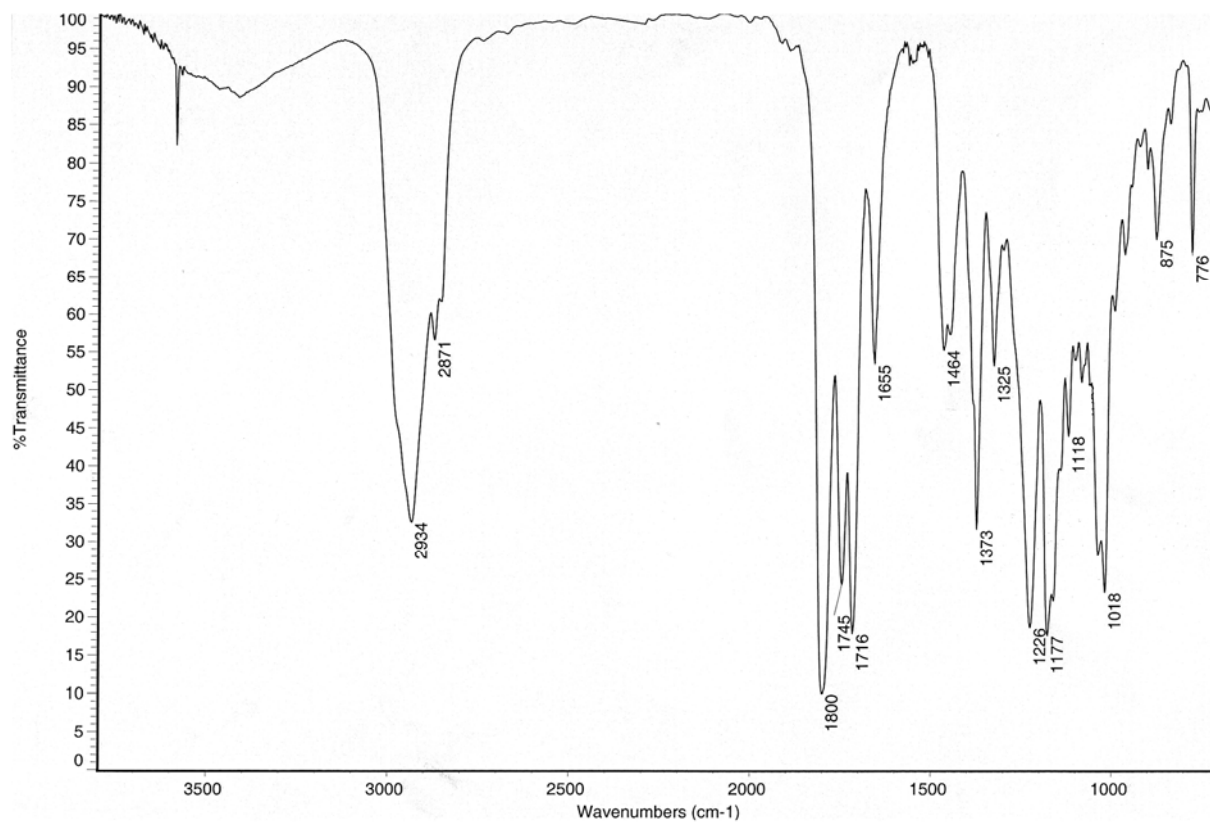
*Furolabdanos y labdanolidas altamente
funcionalizados en el anillo B*

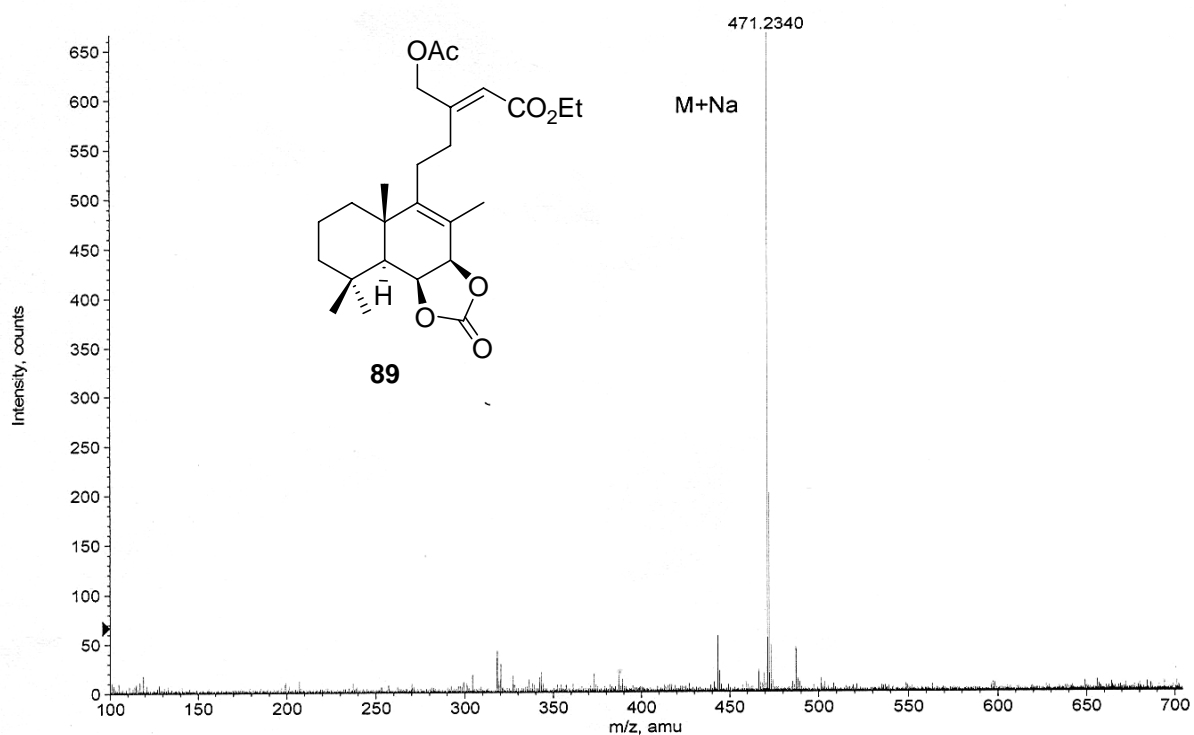
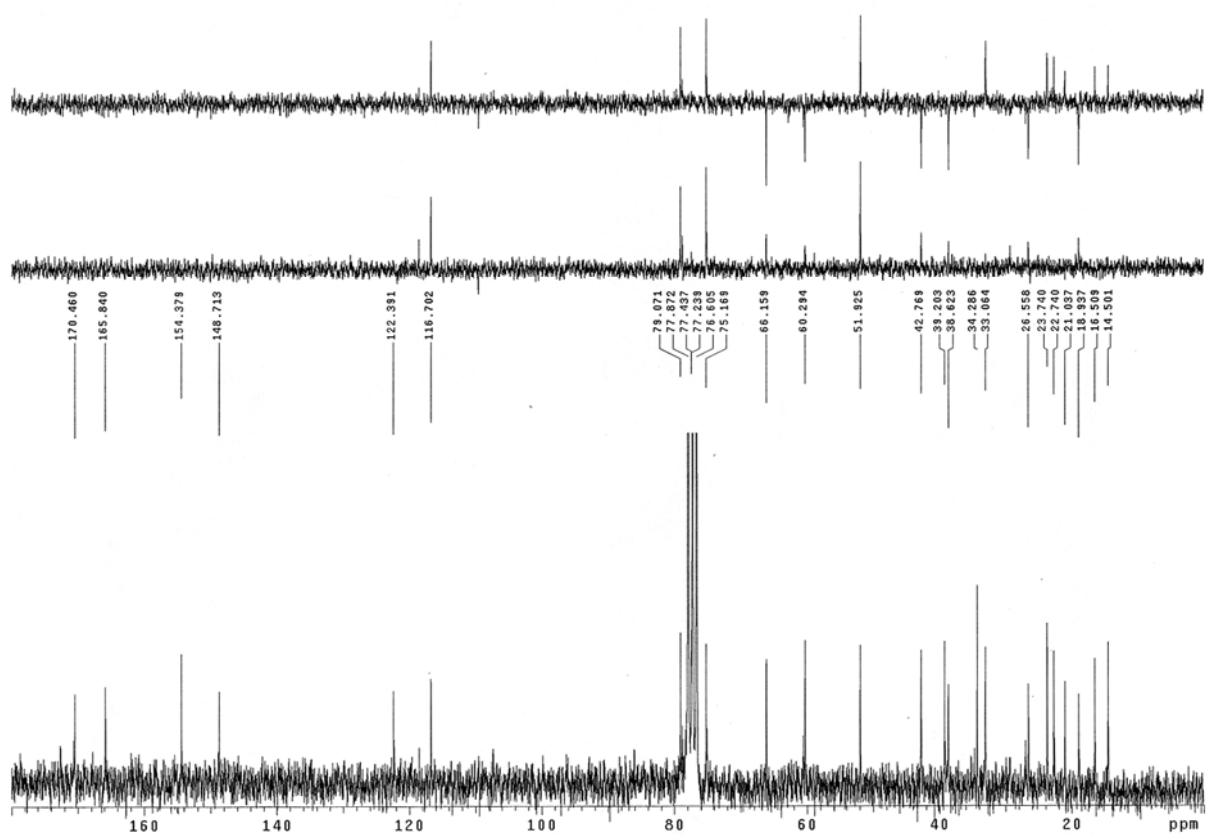


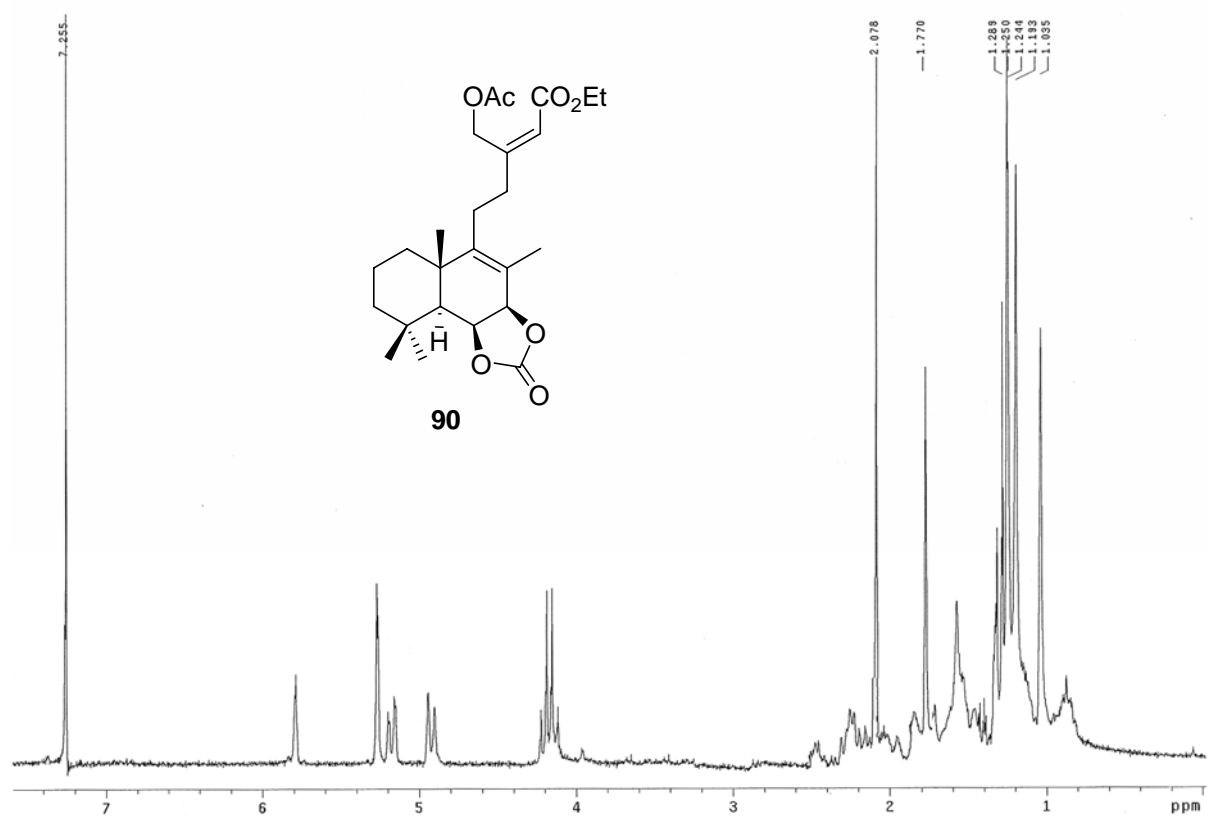
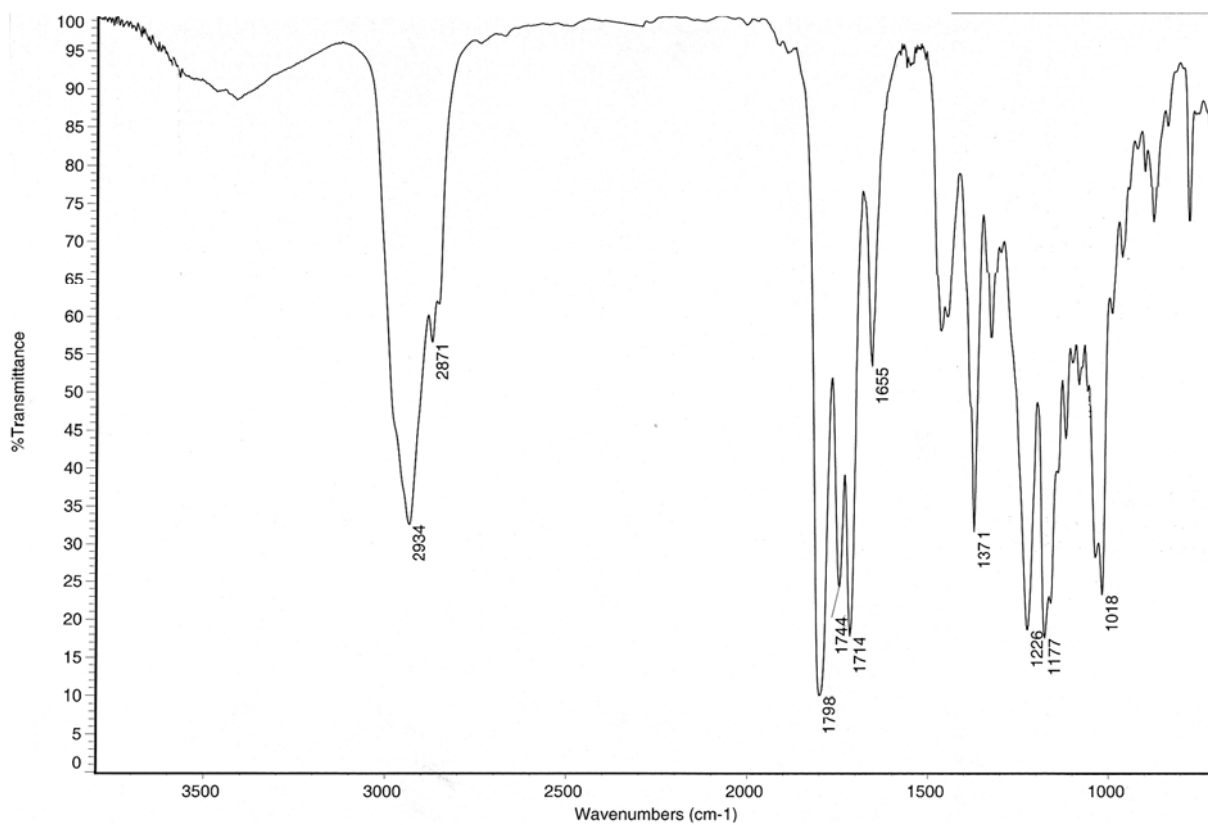


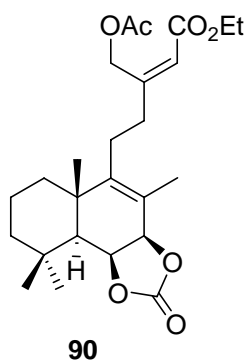
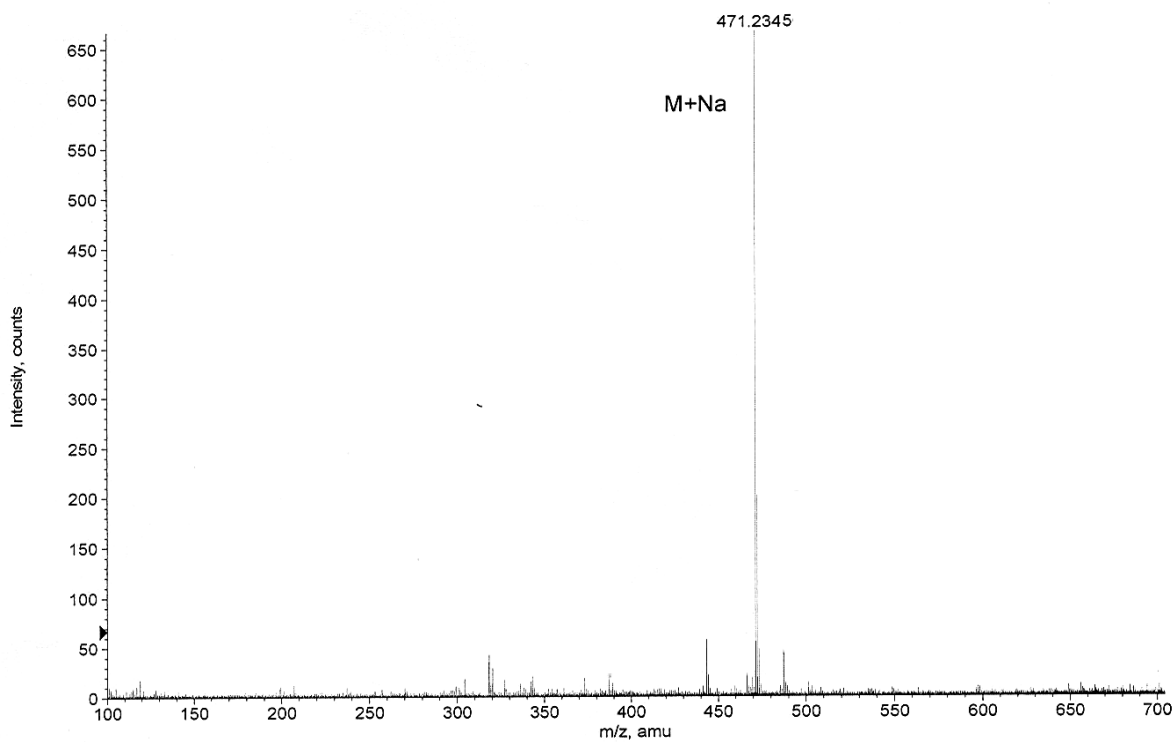


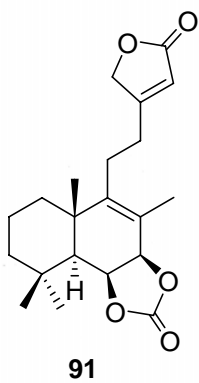
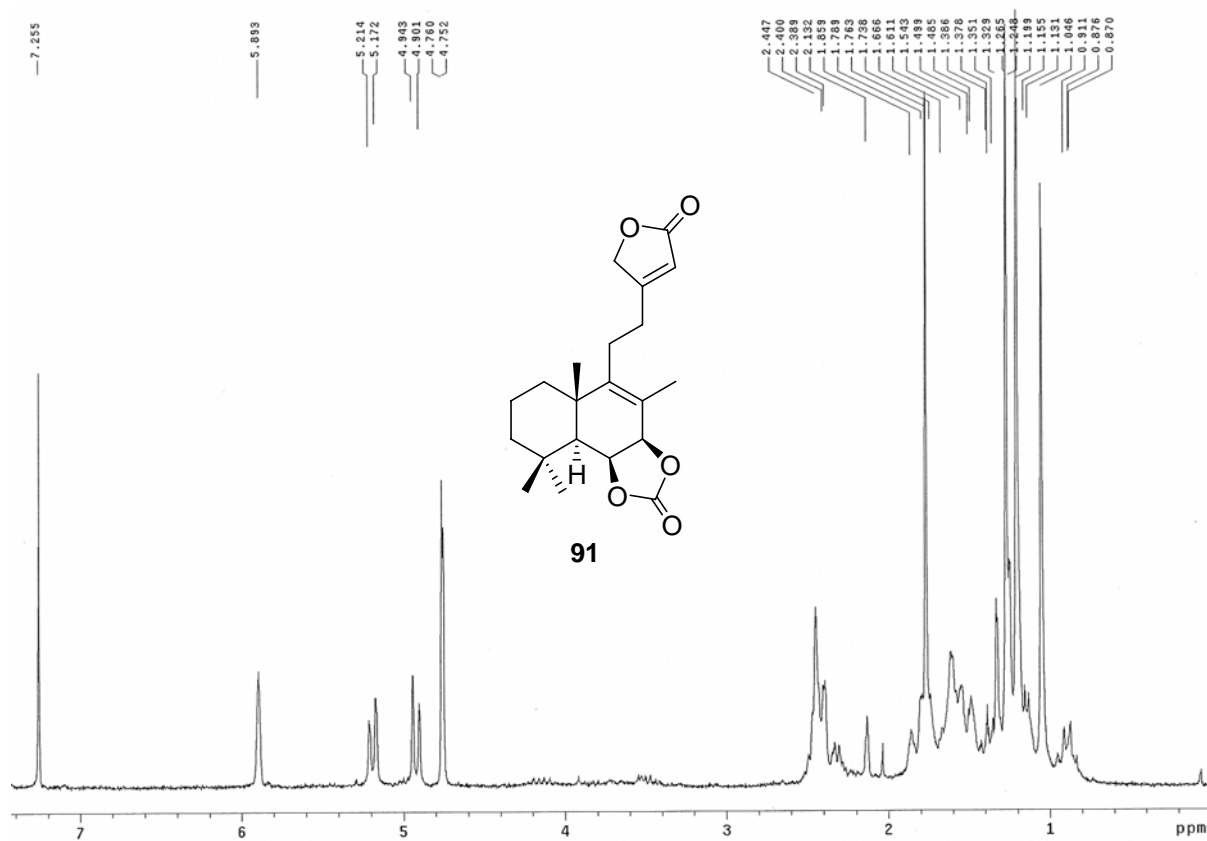
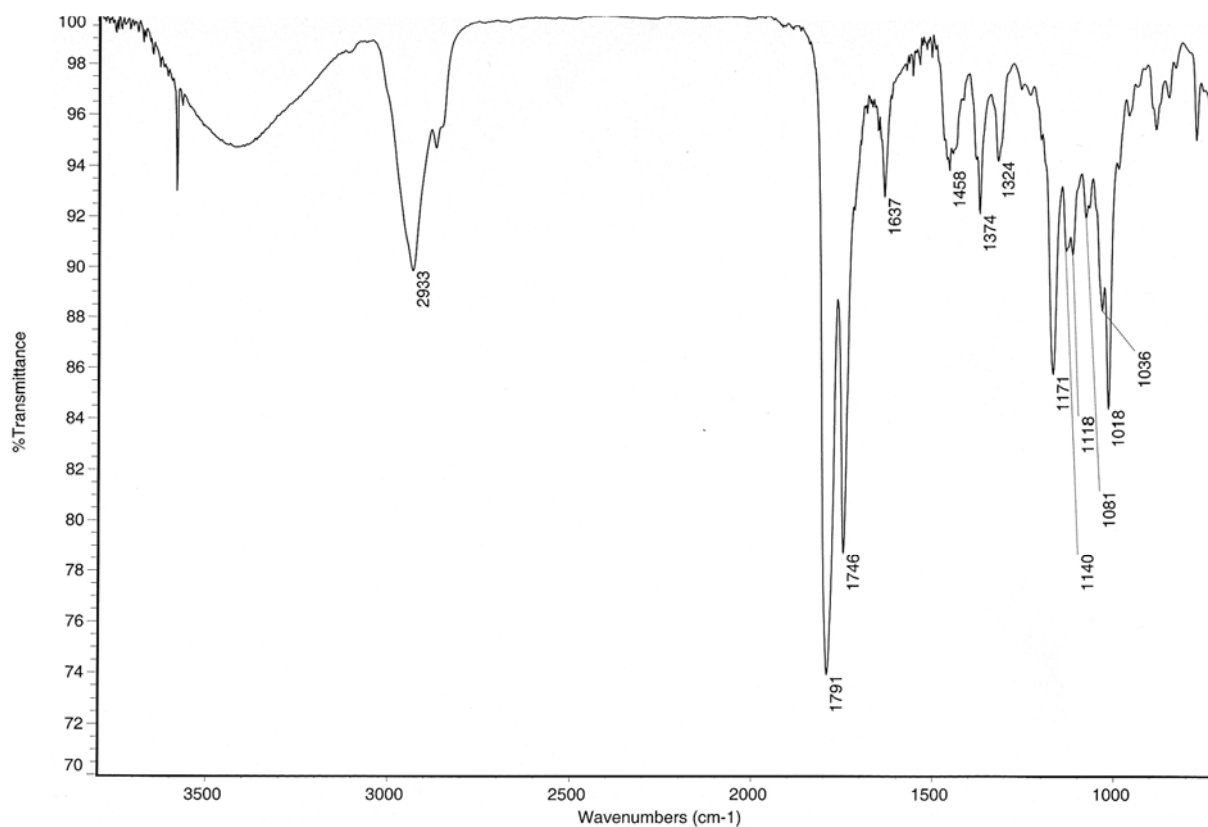


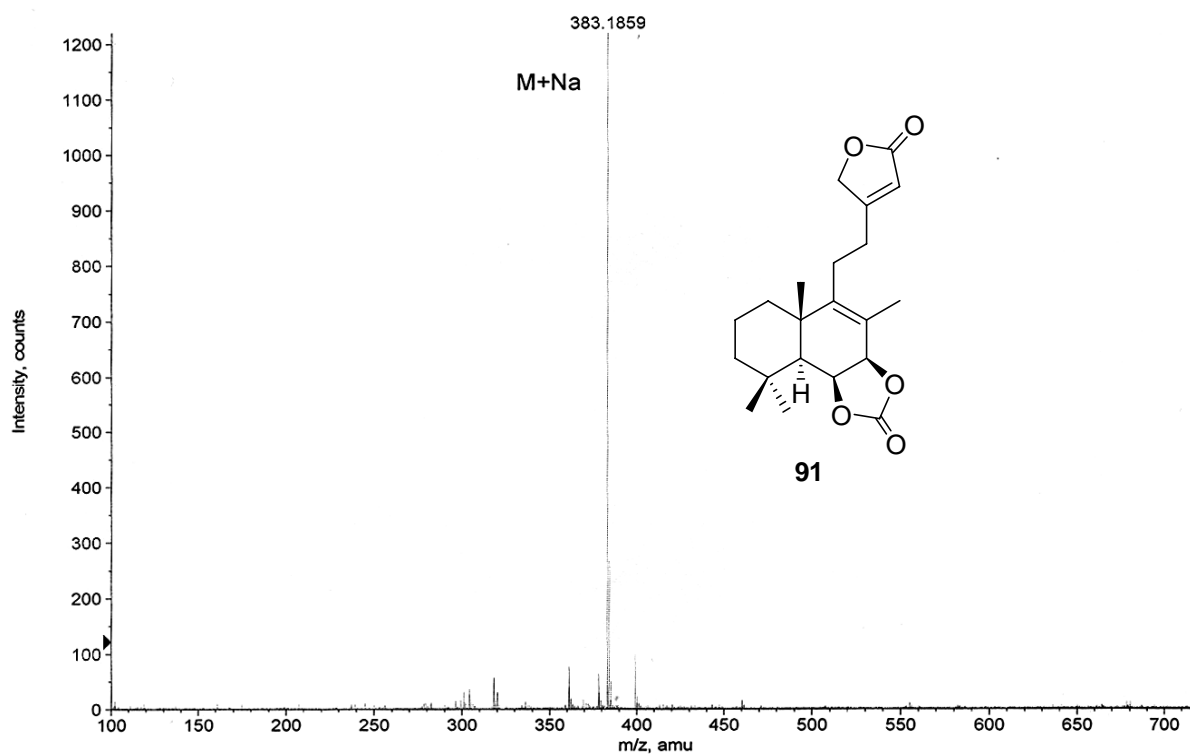
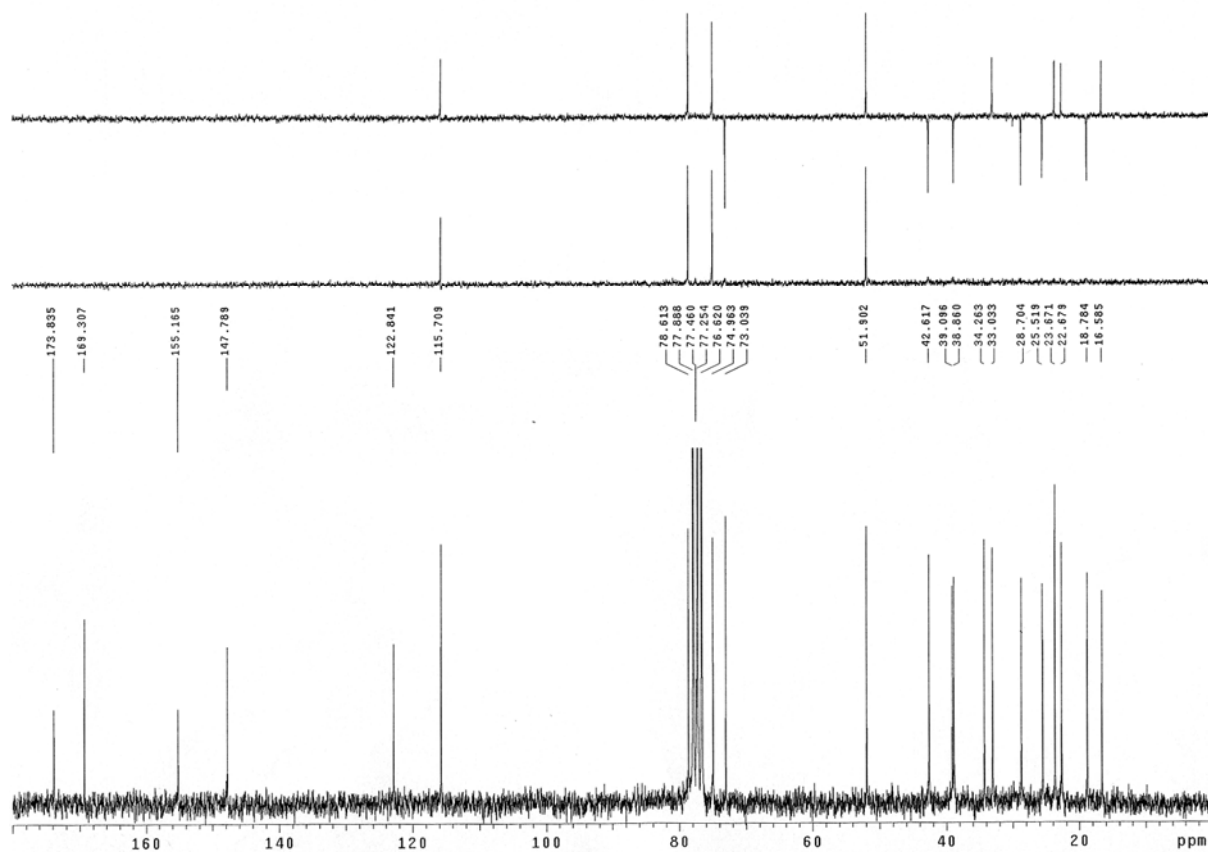


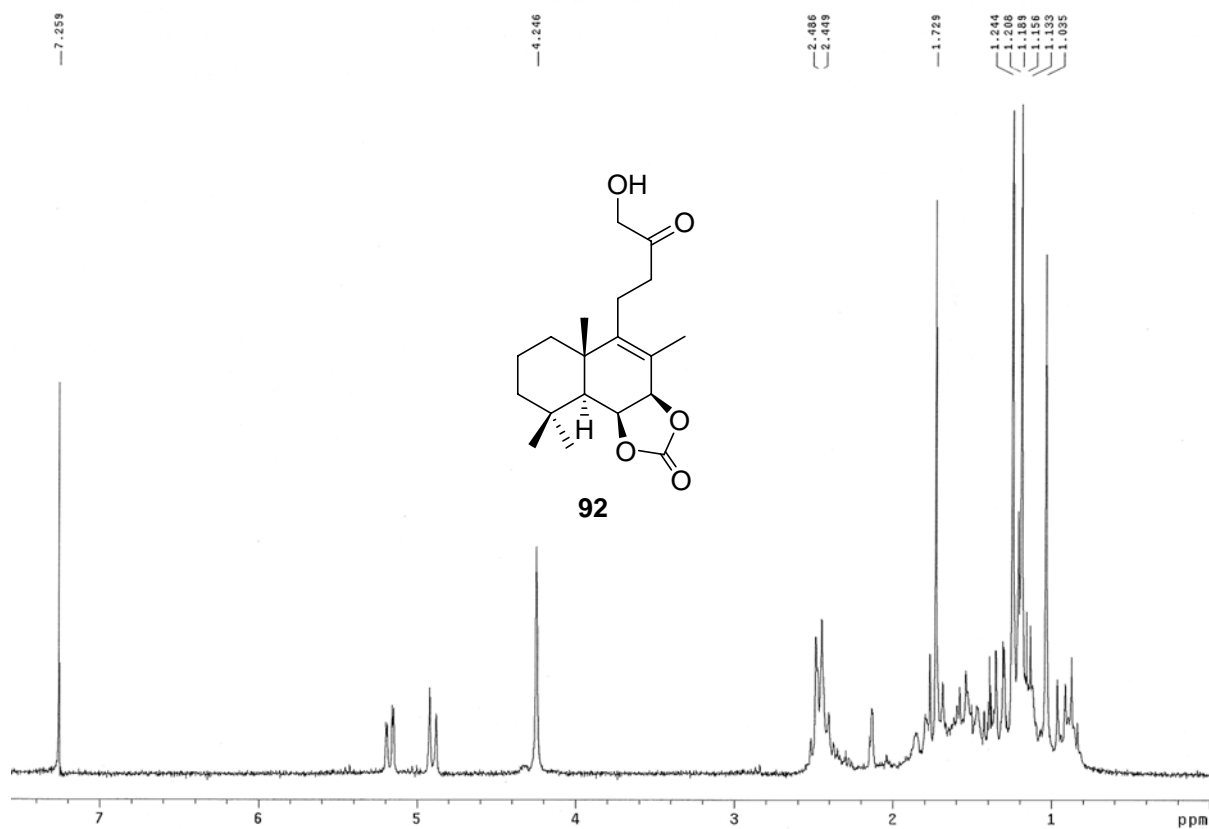
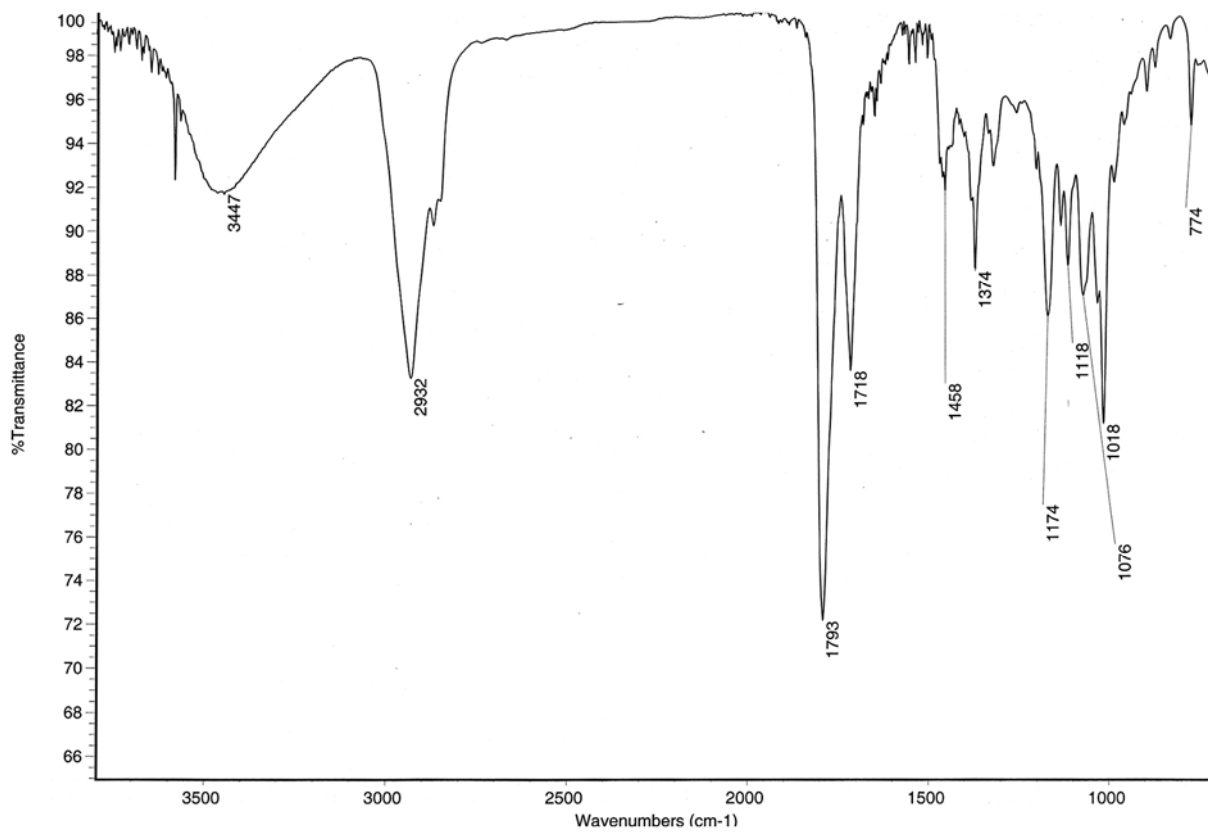


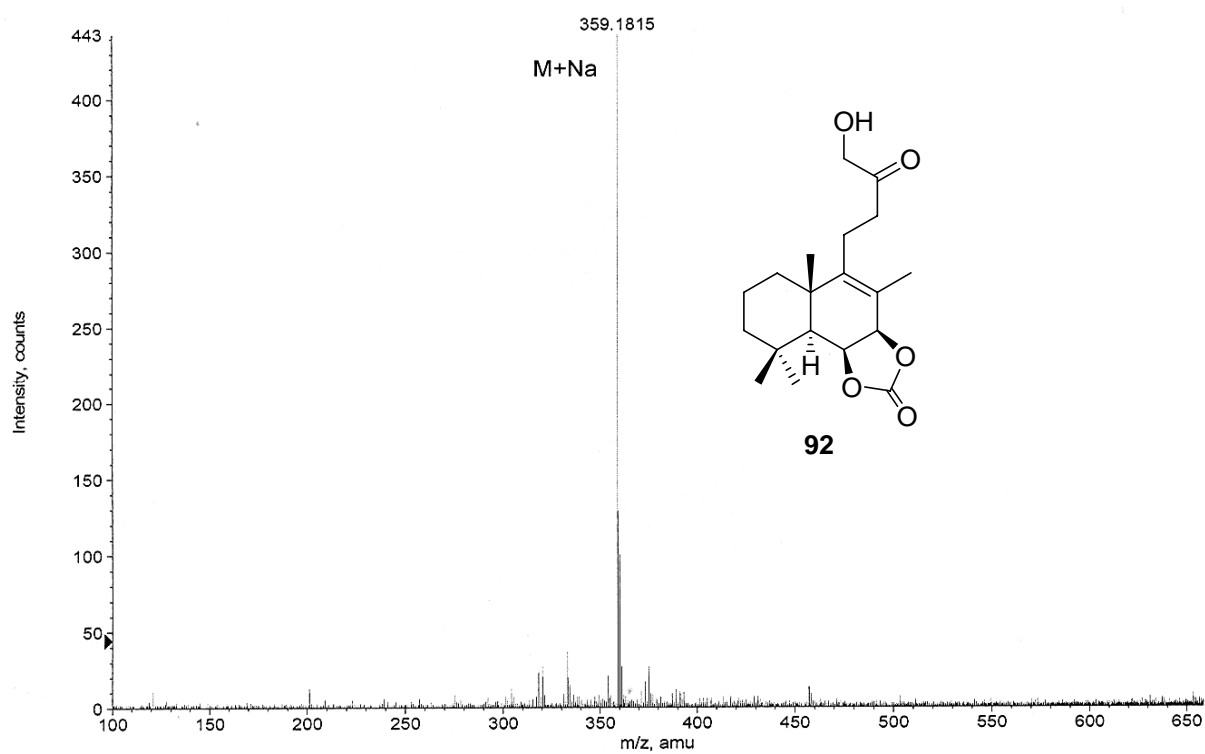
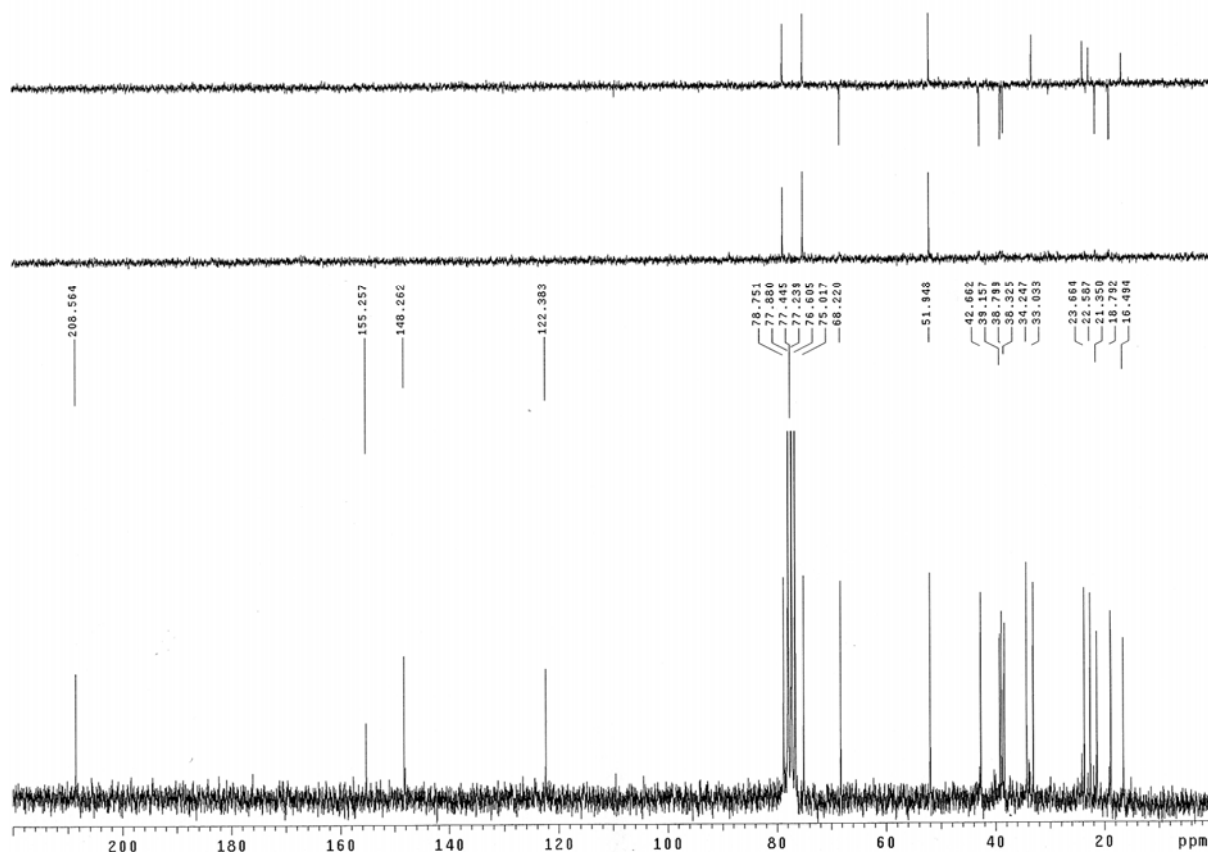


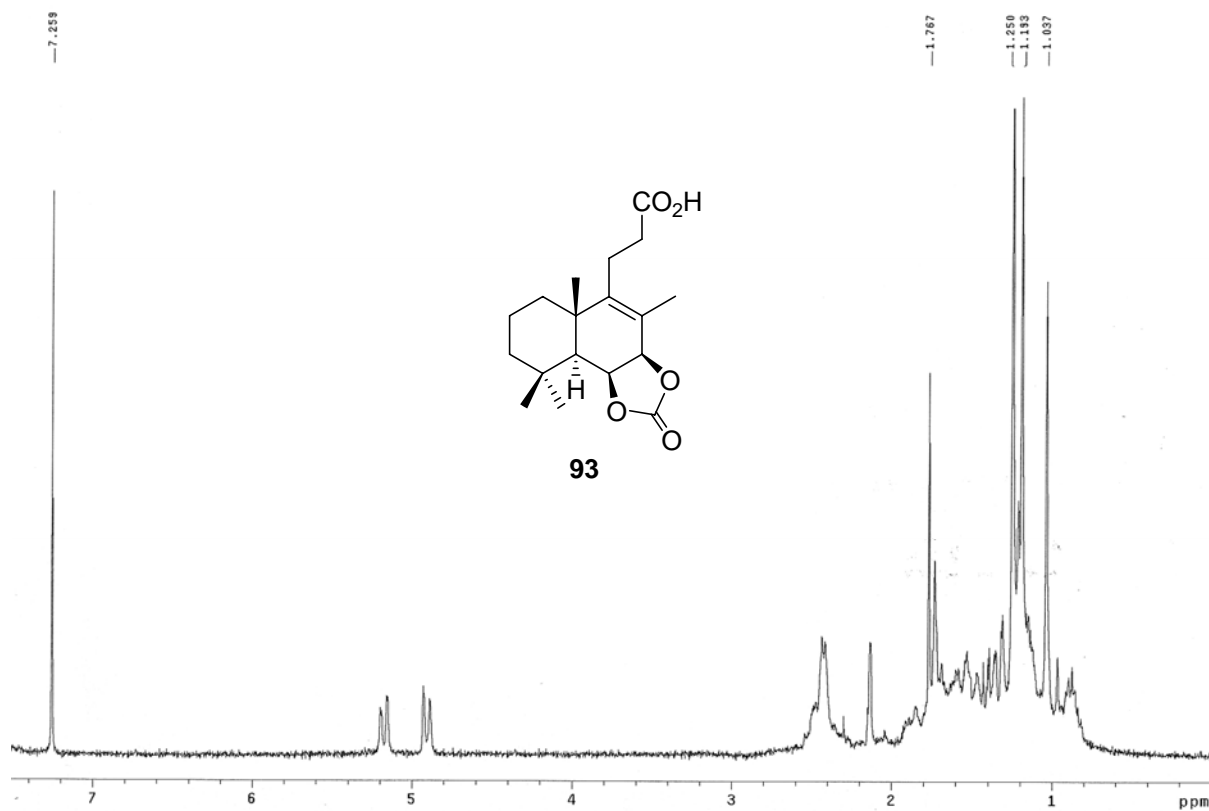
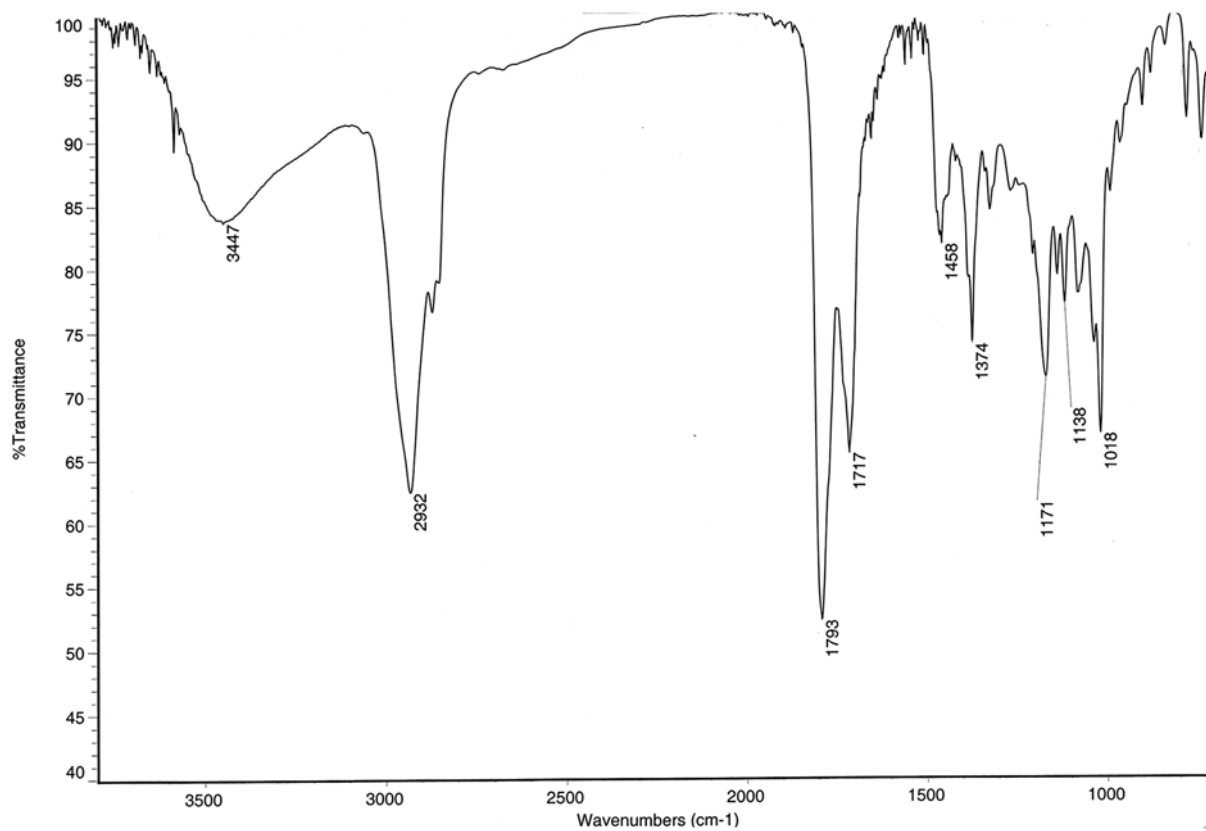


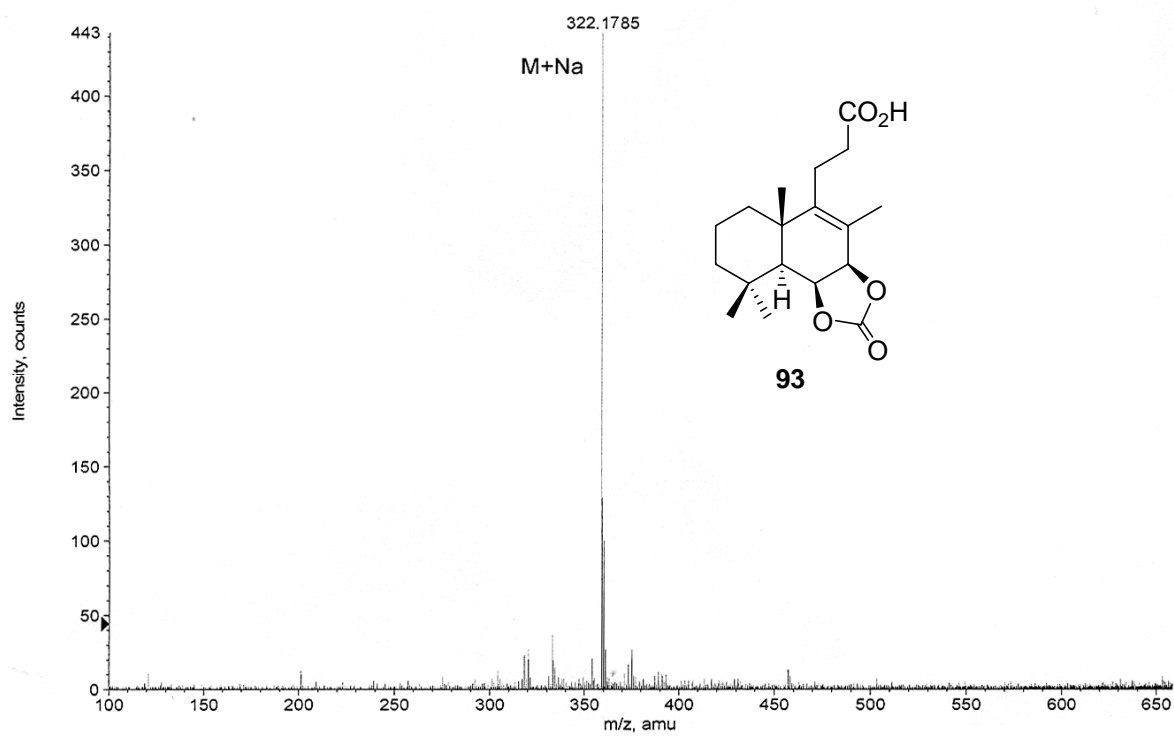
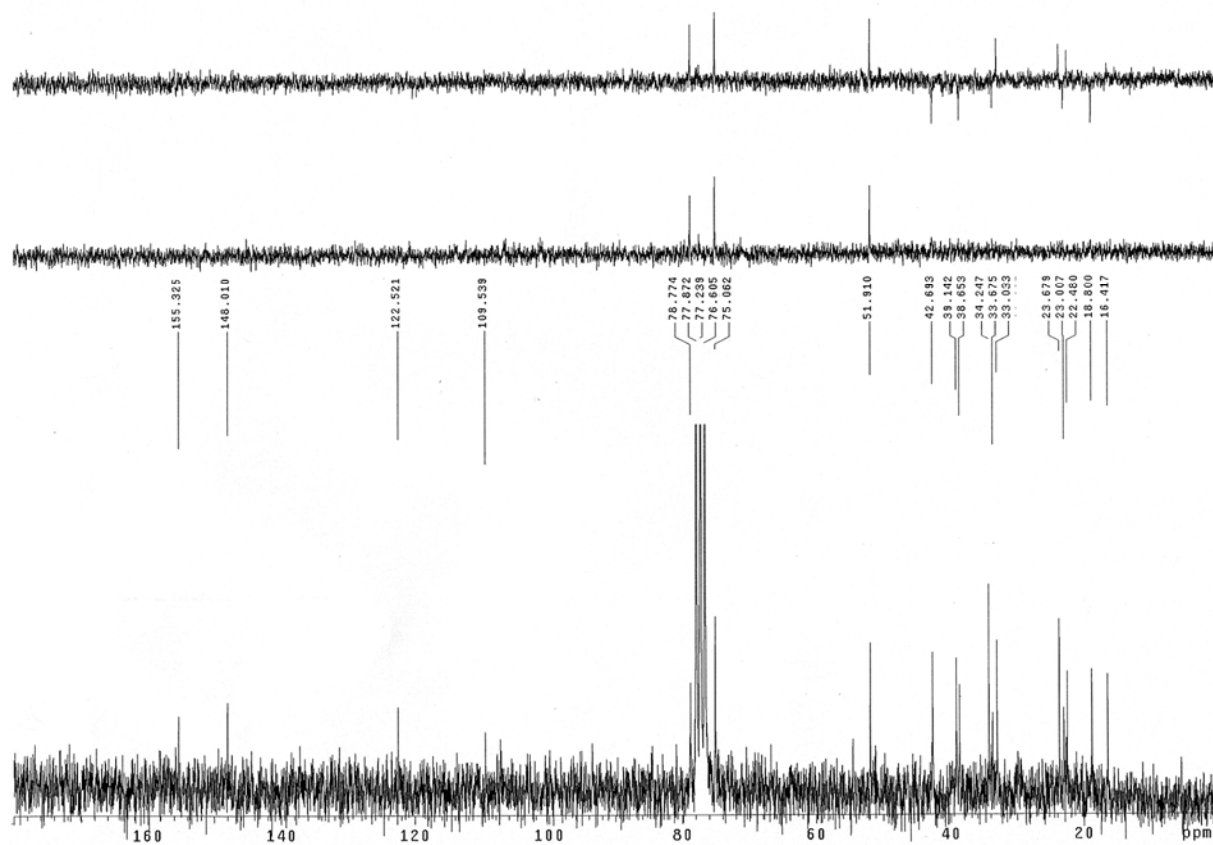


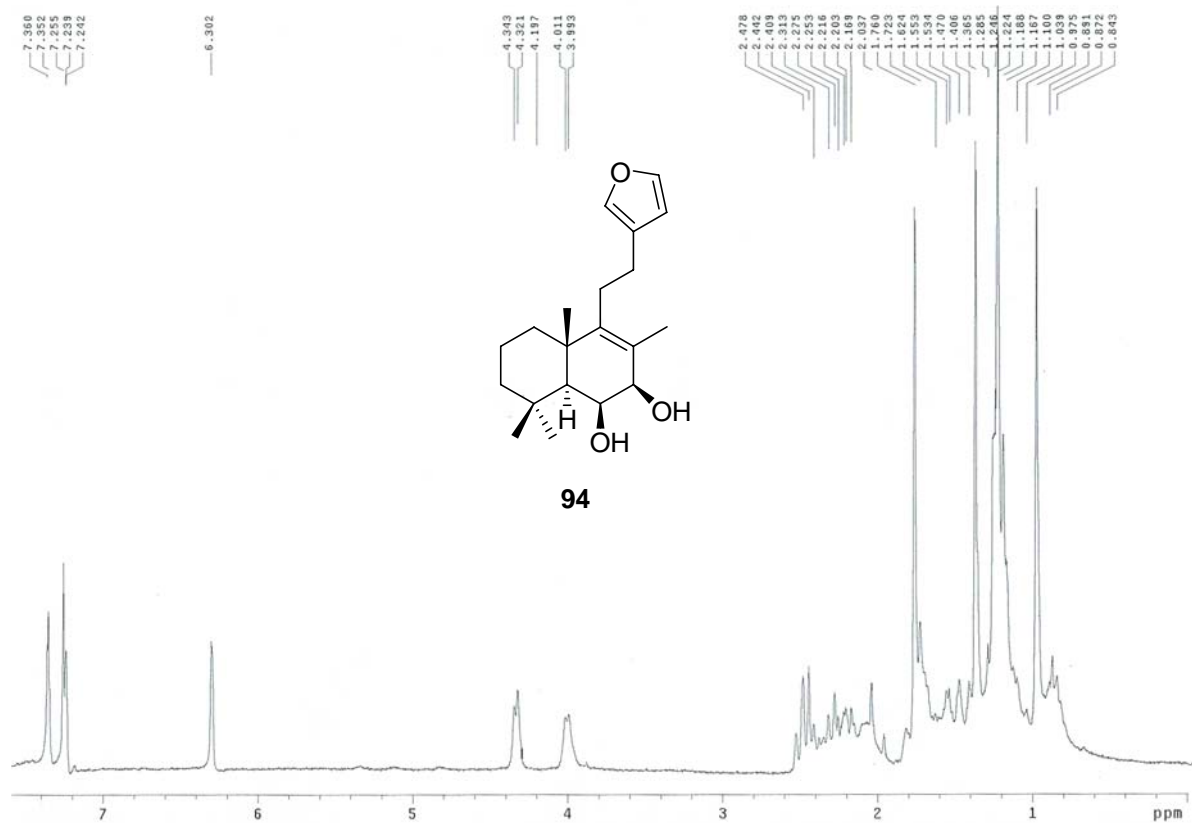
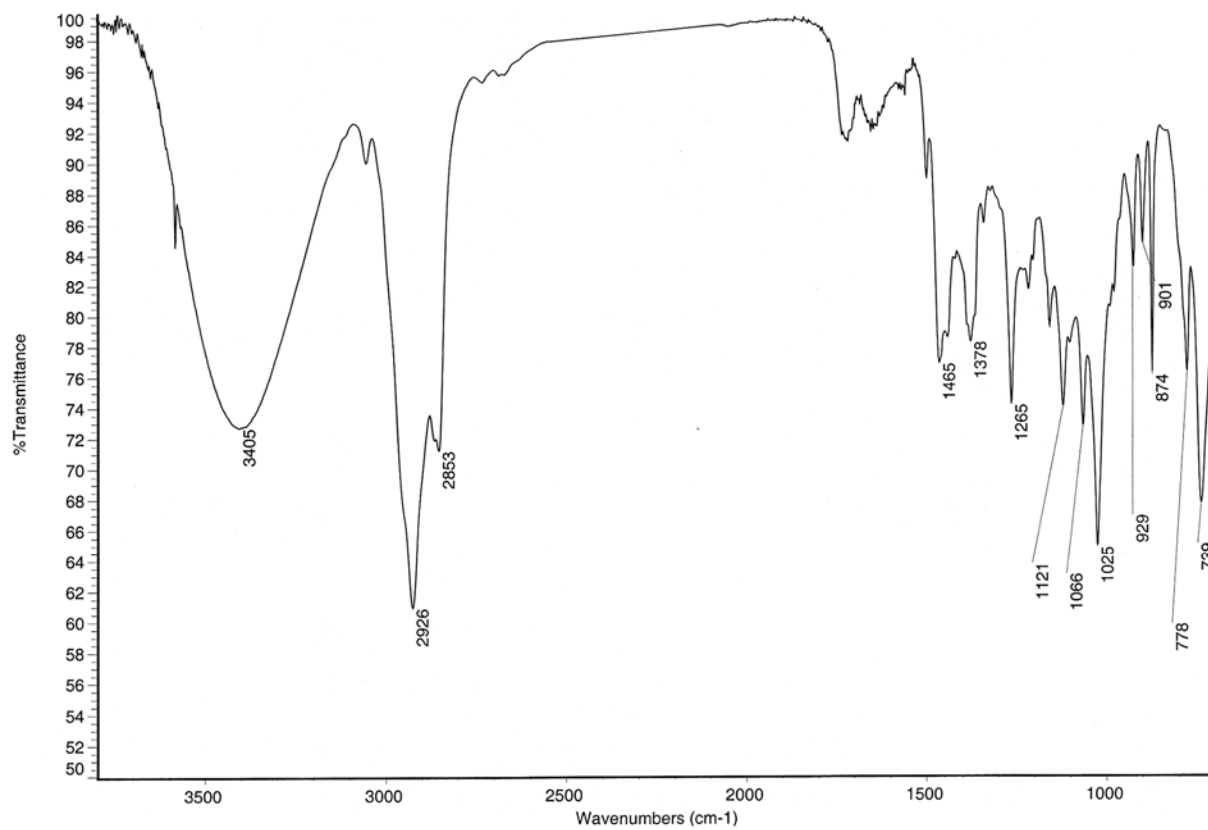


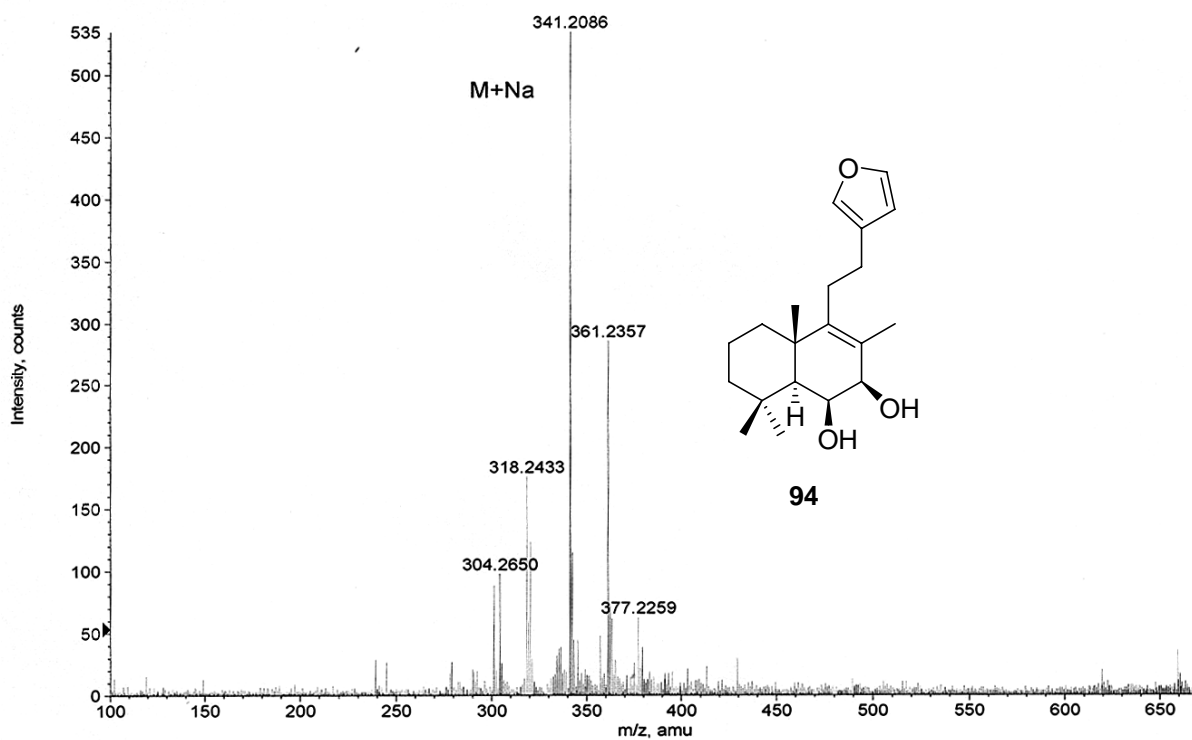
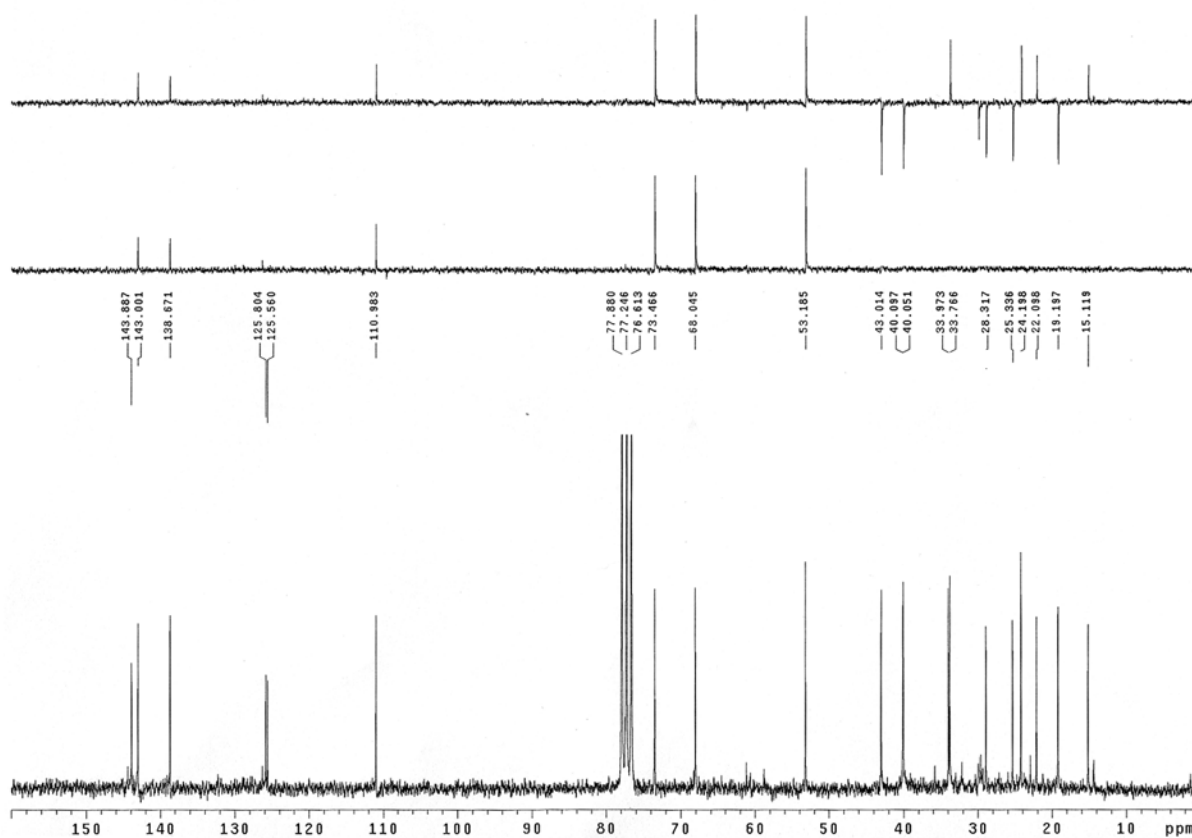


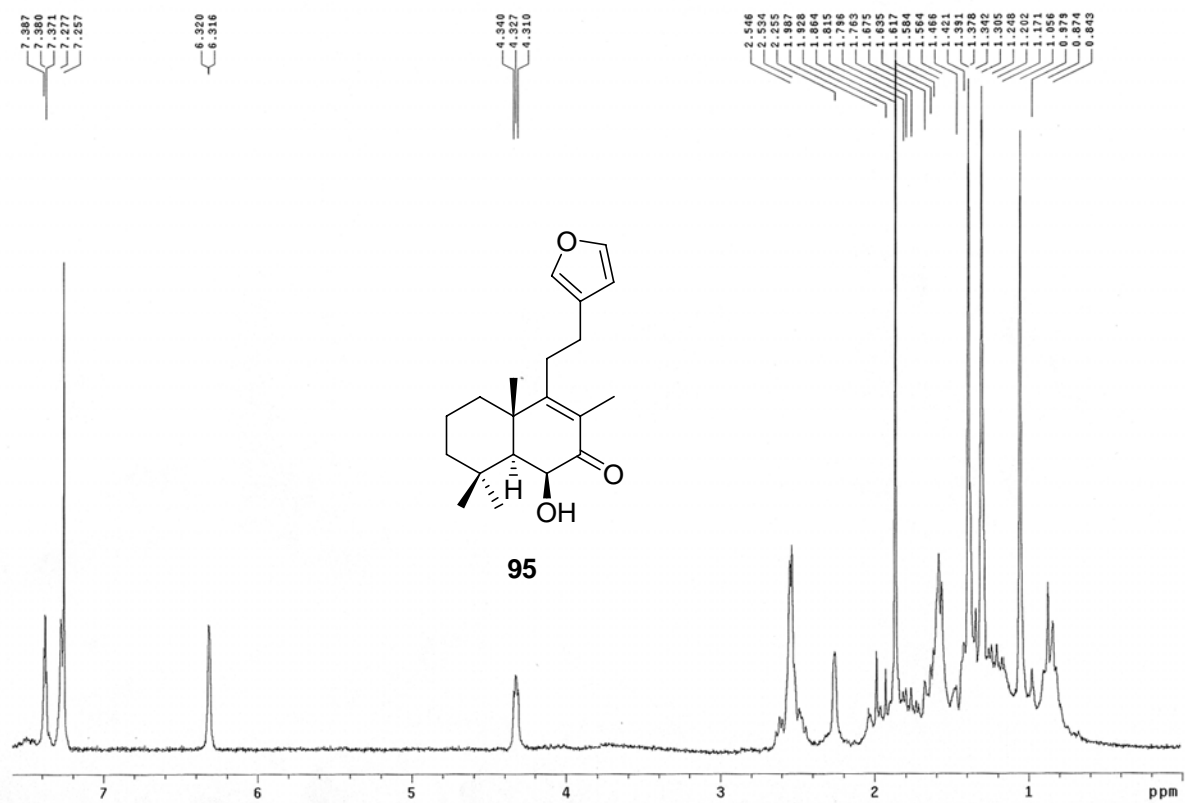
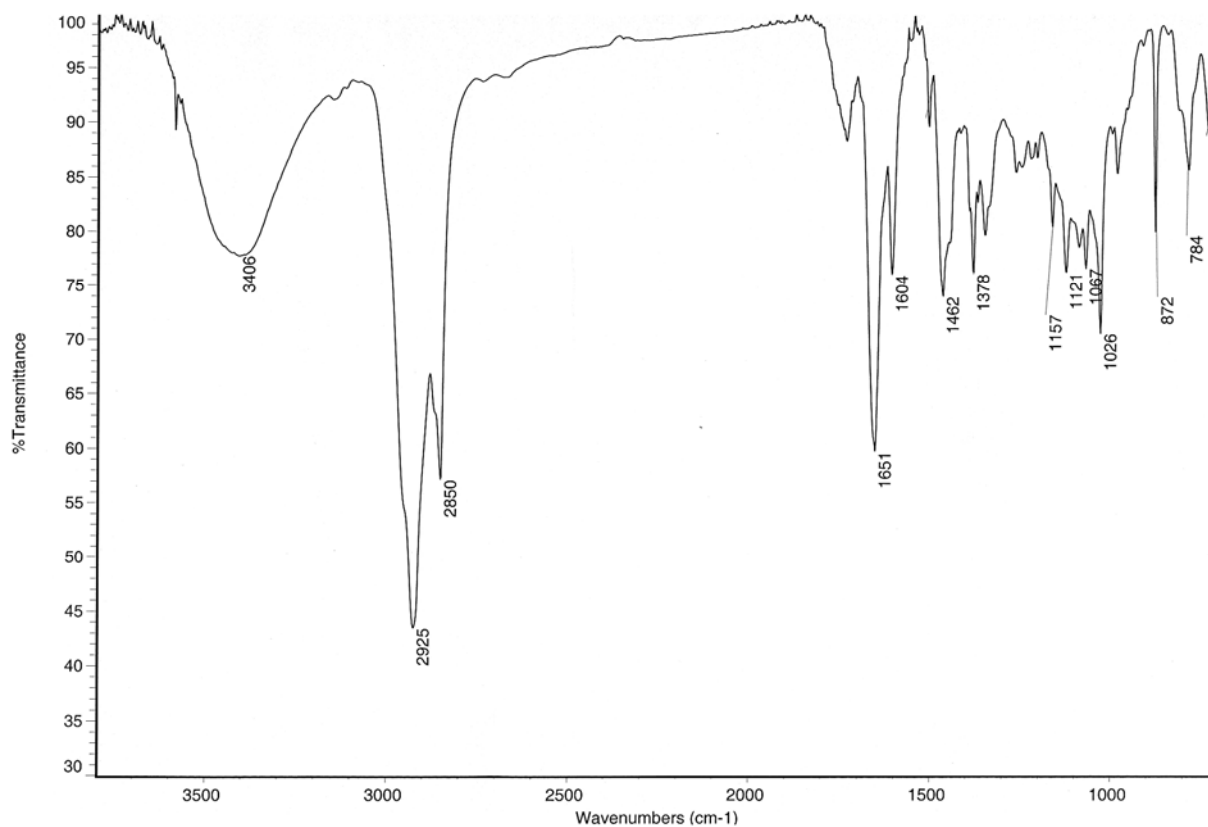


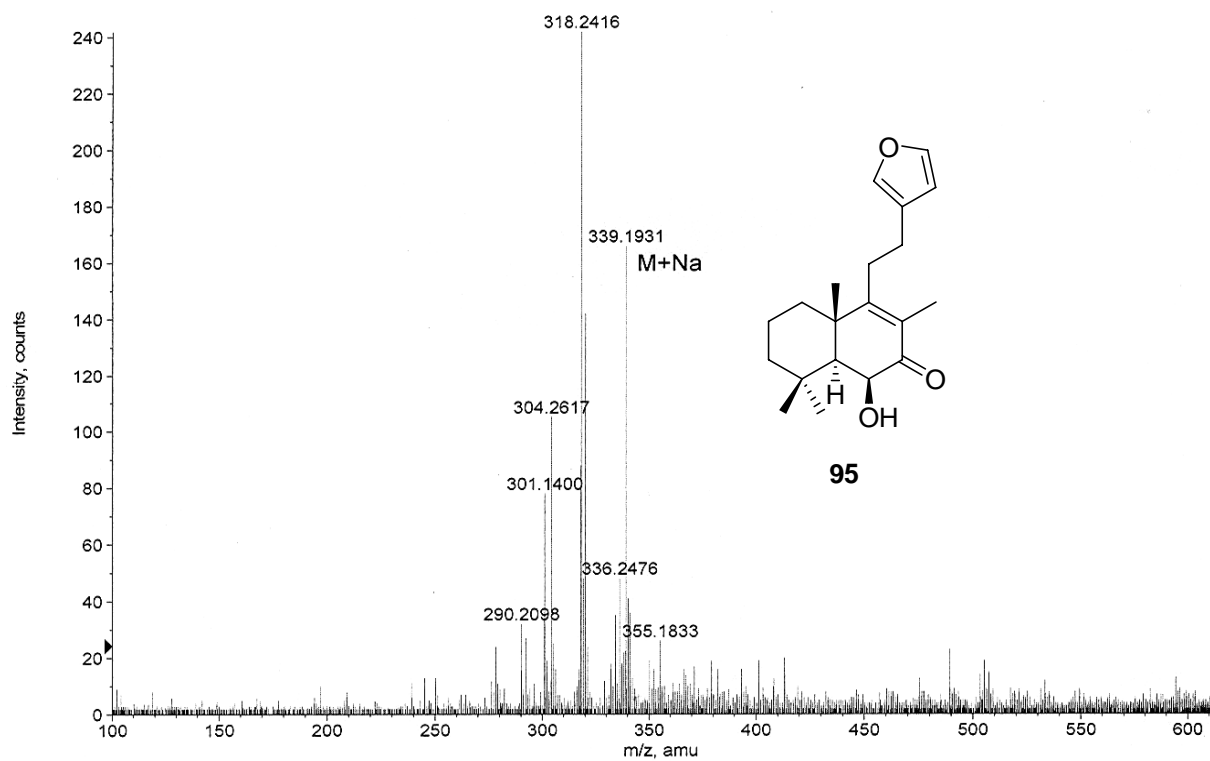
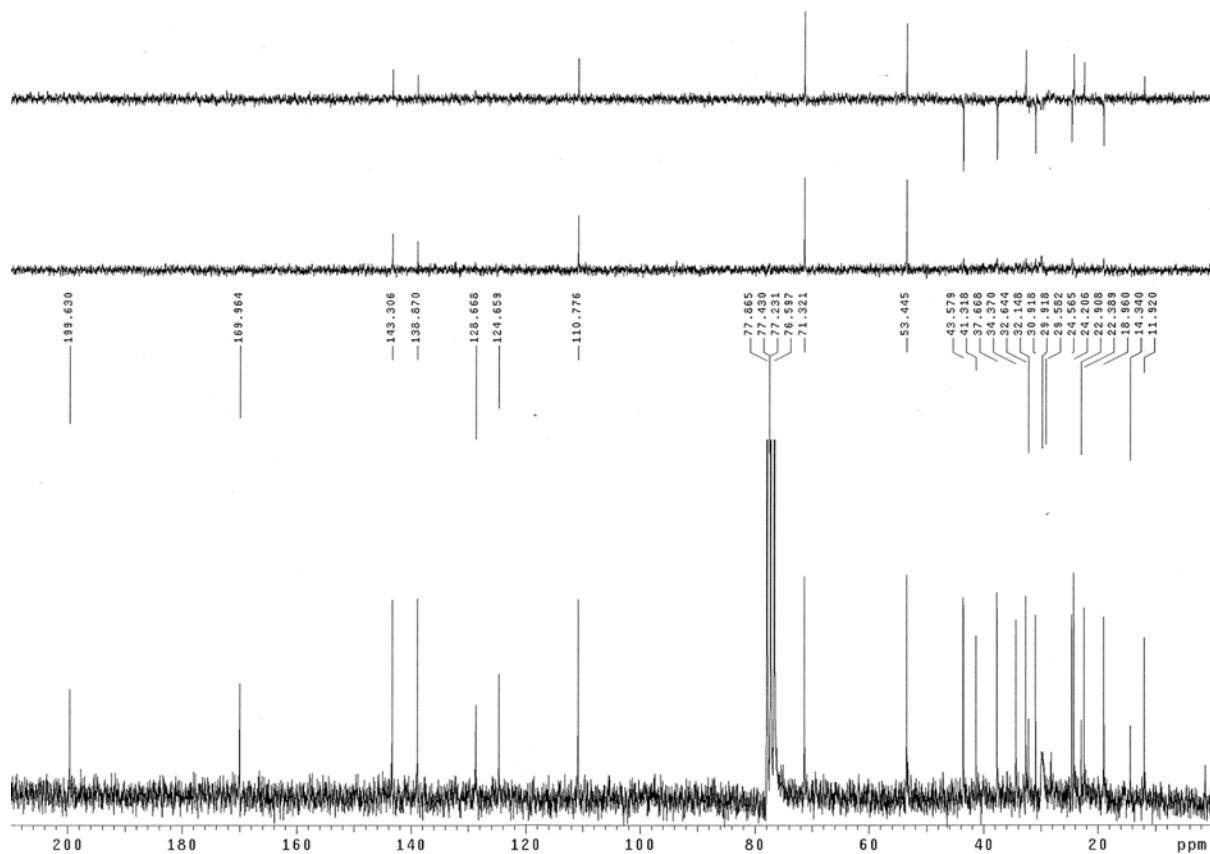


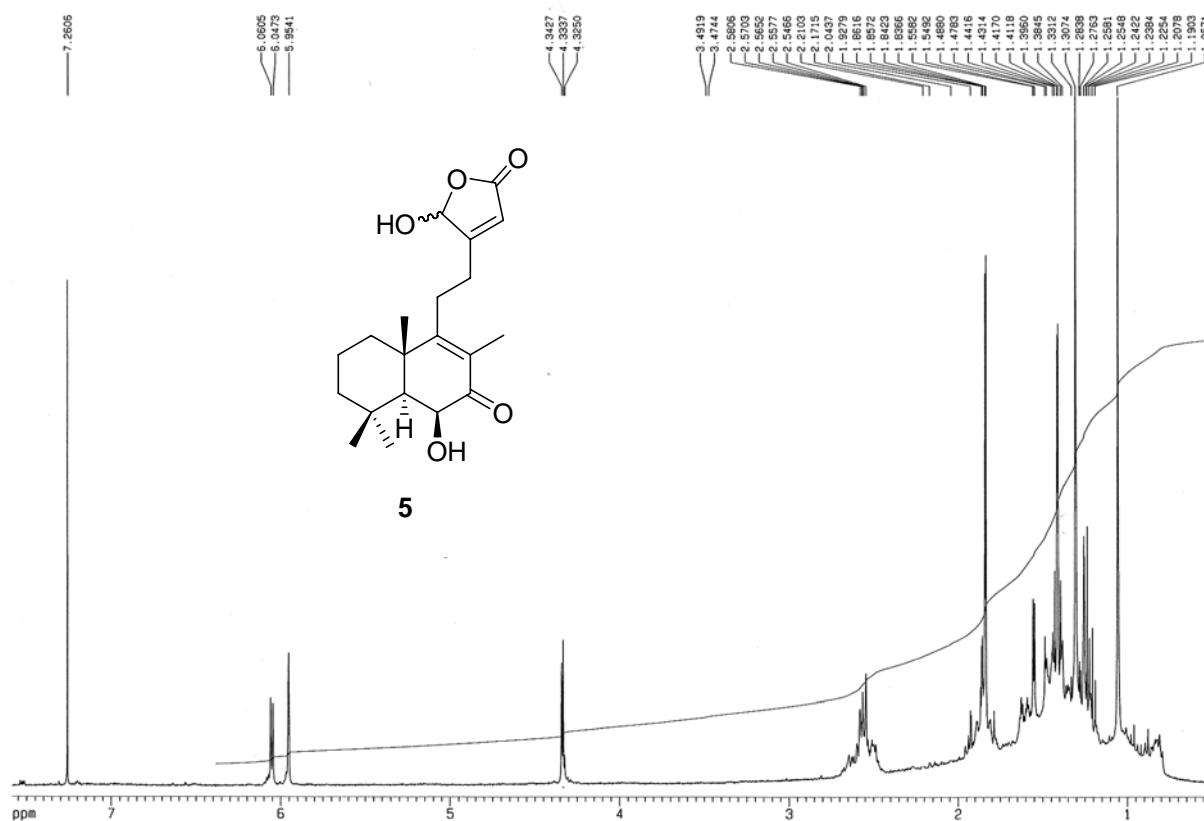
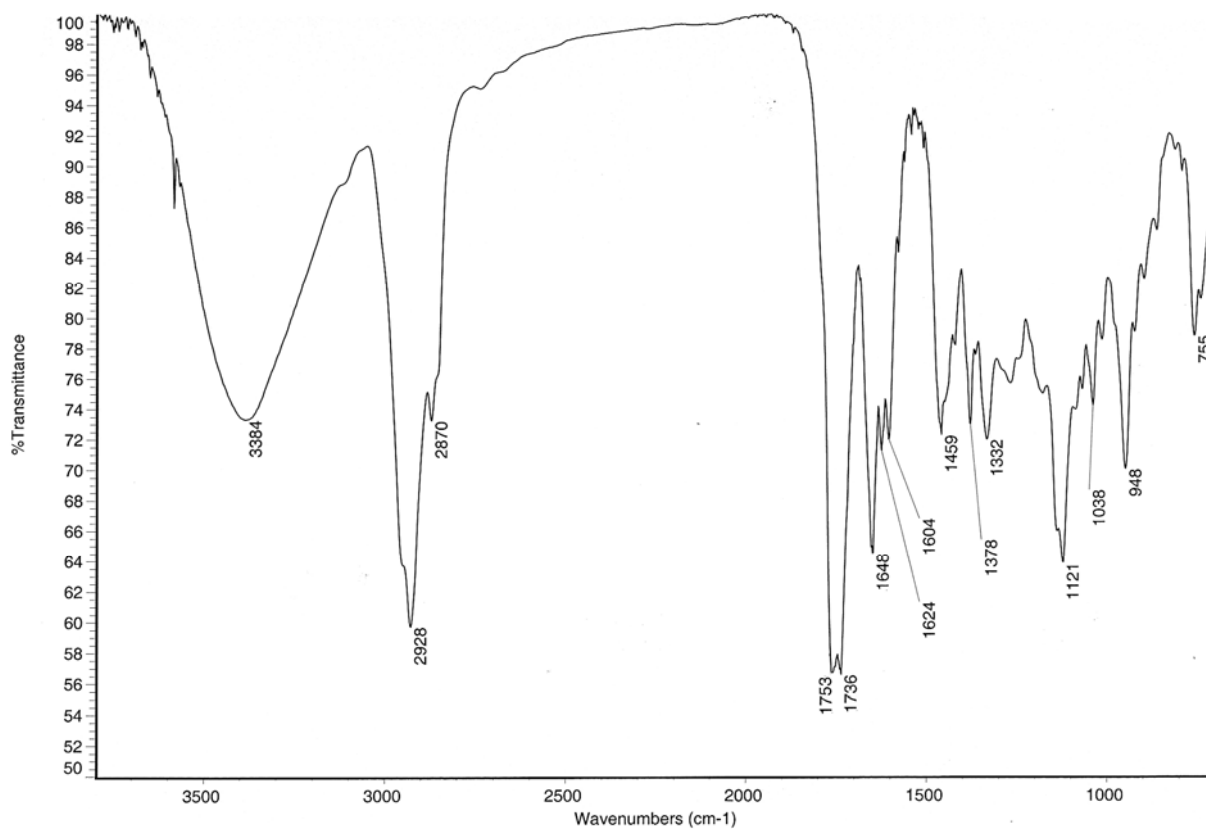


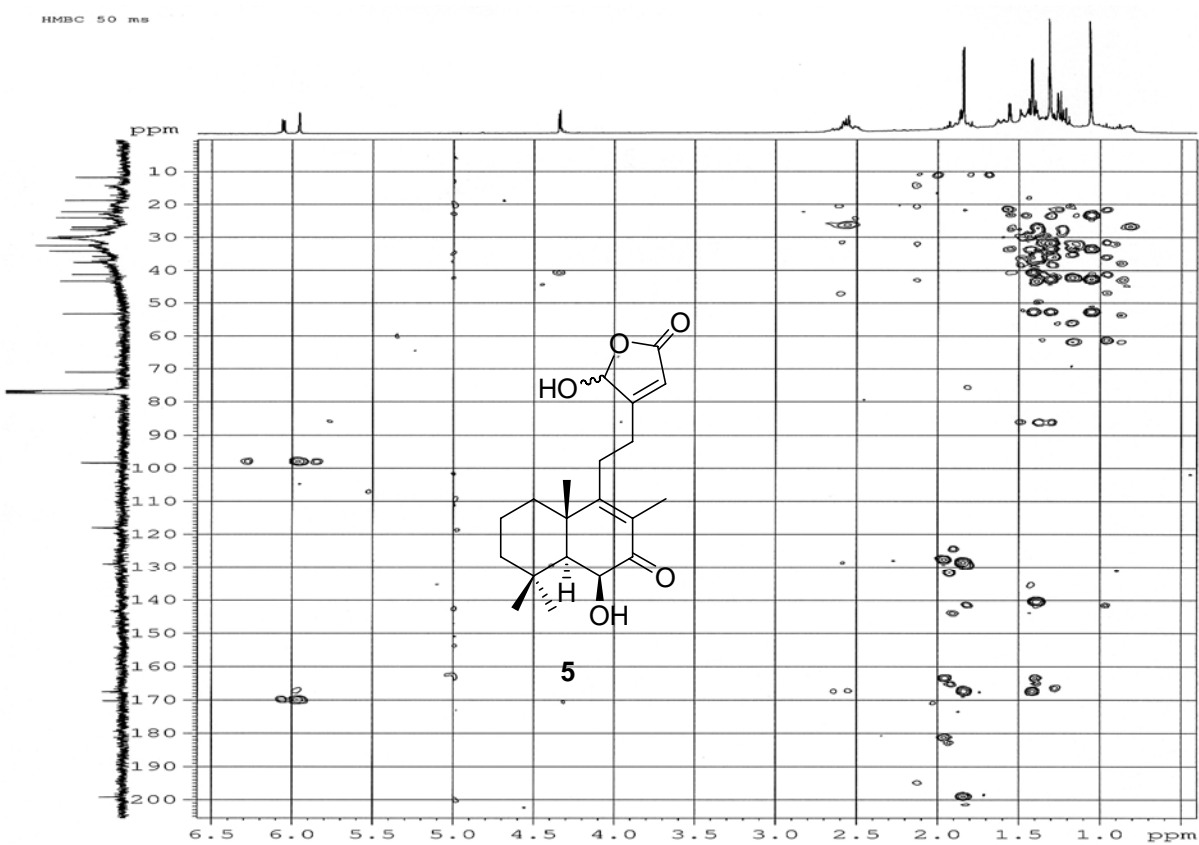
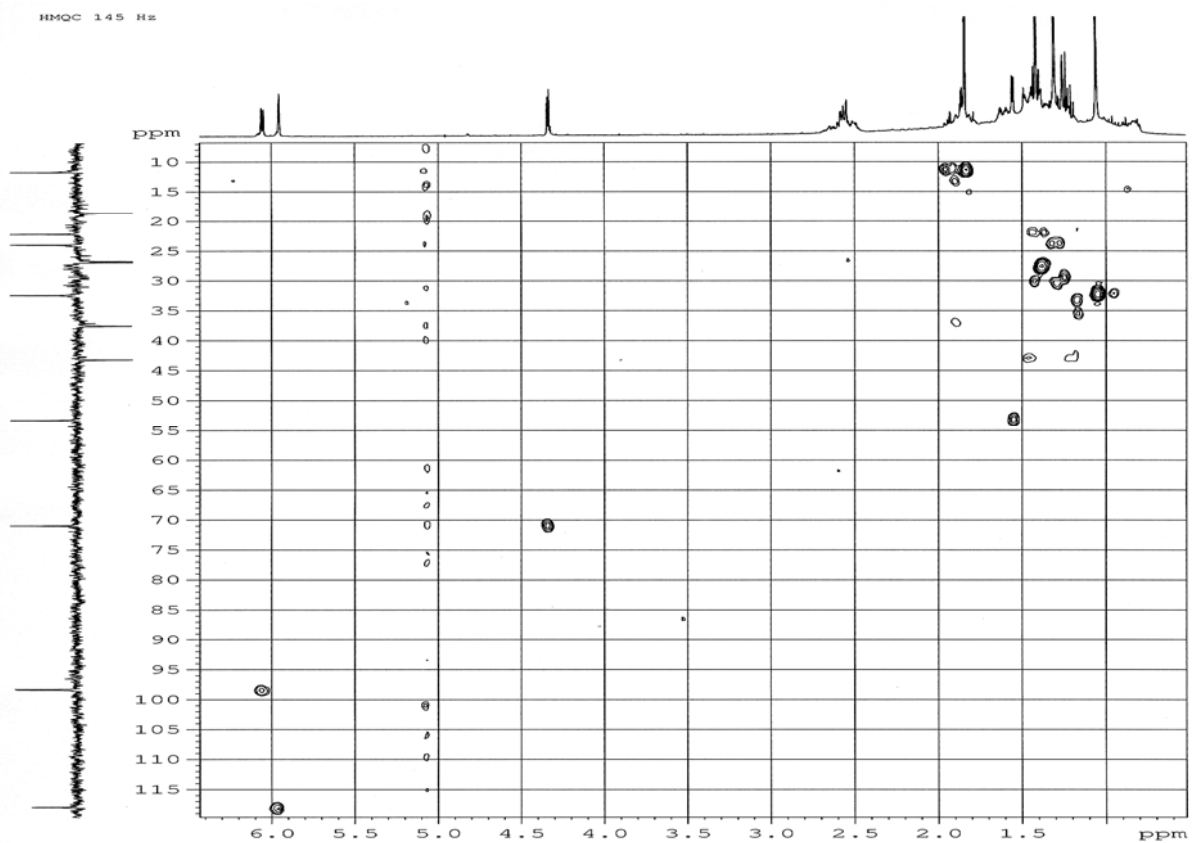




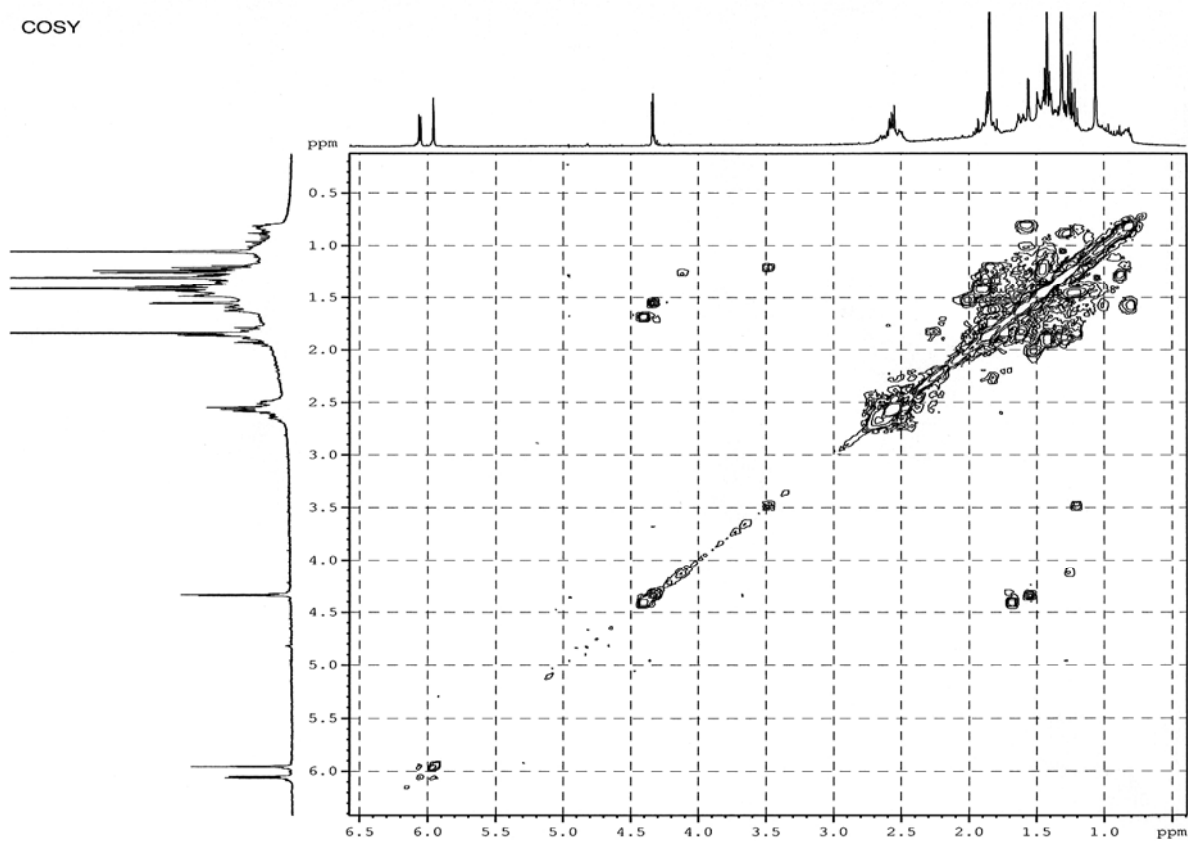




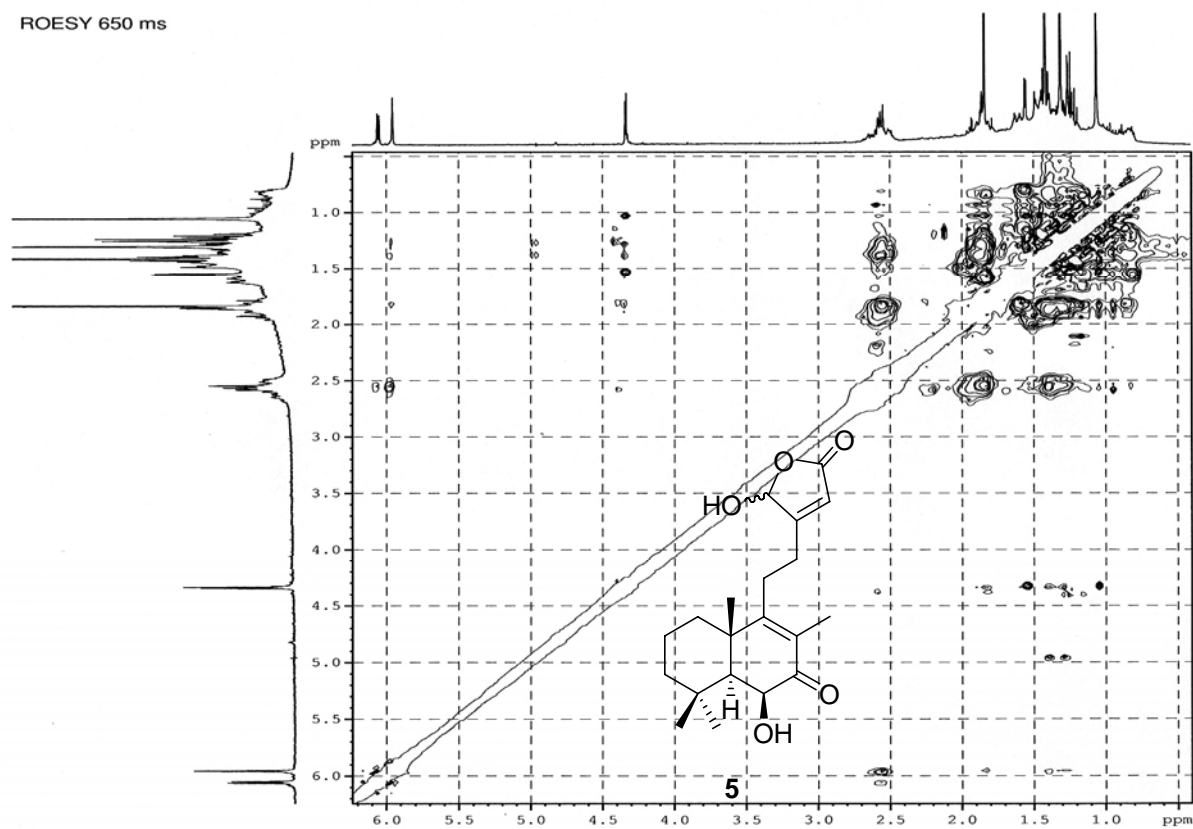


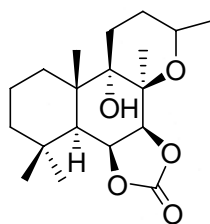
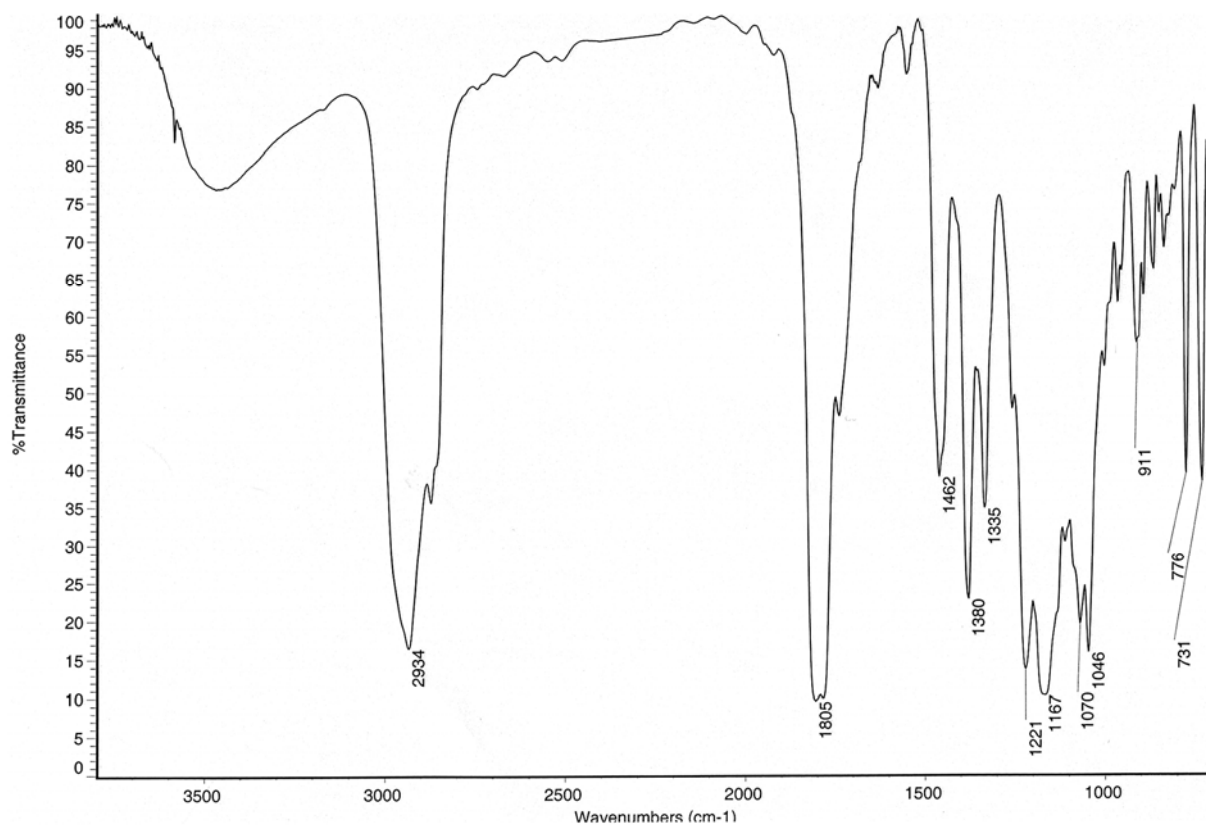


COSY

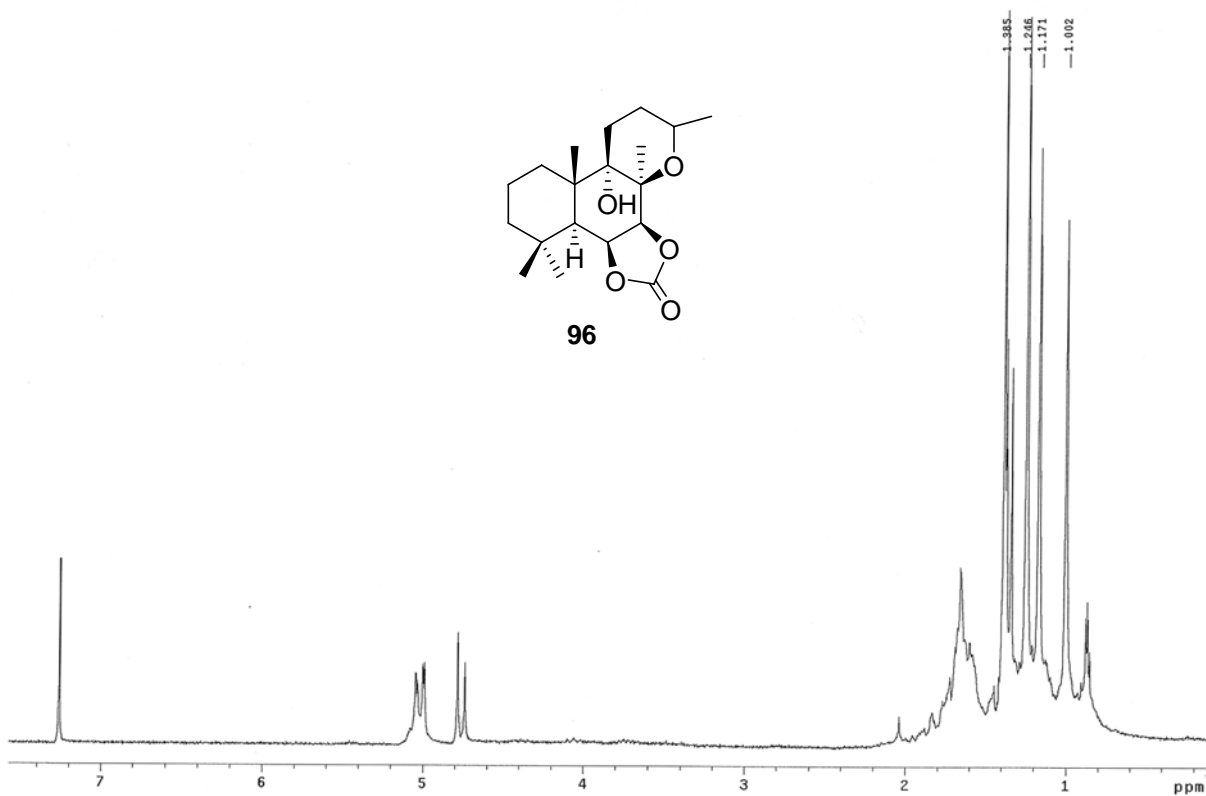


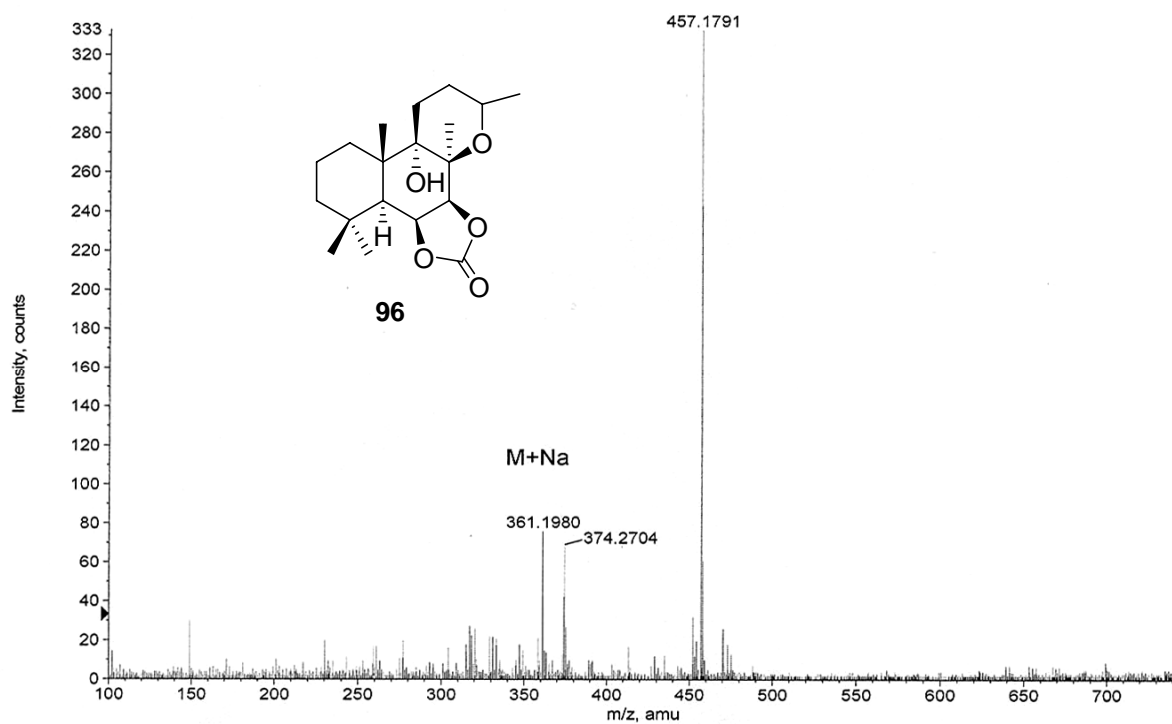
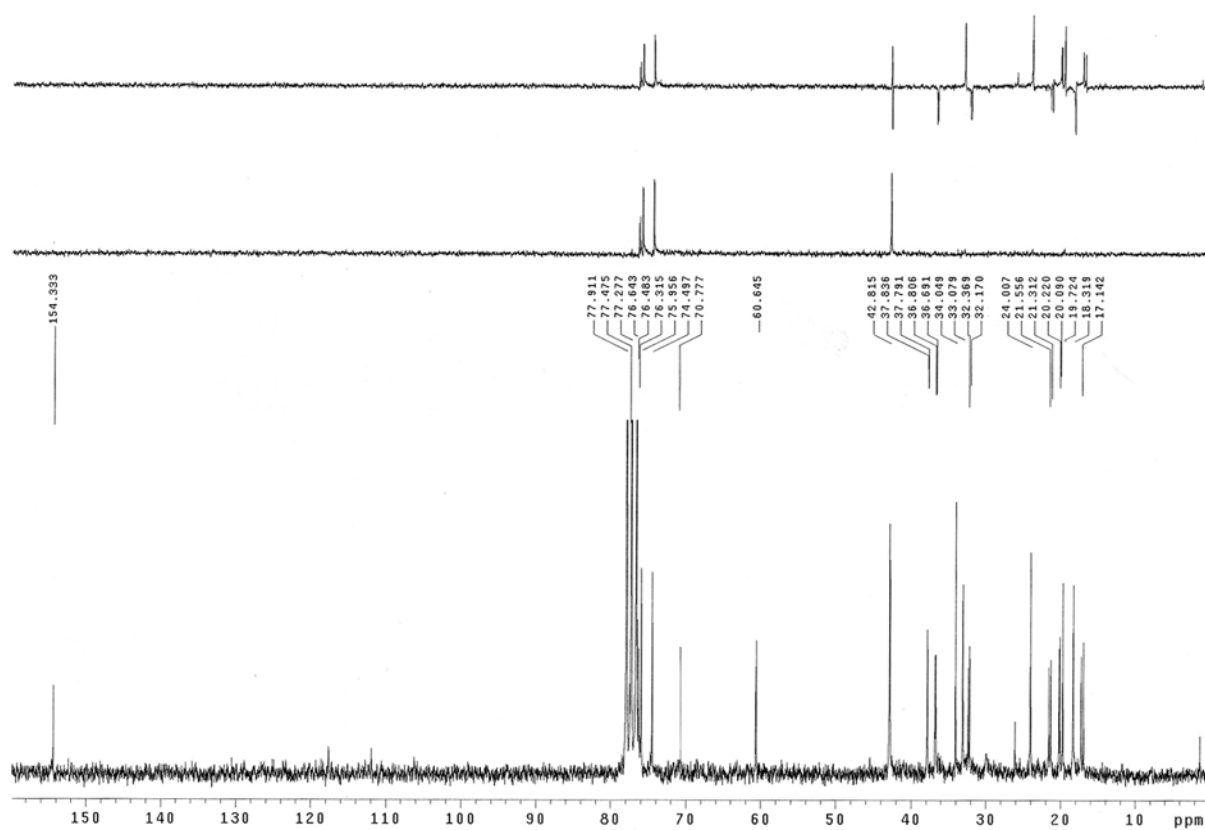
ROESY 650 ms

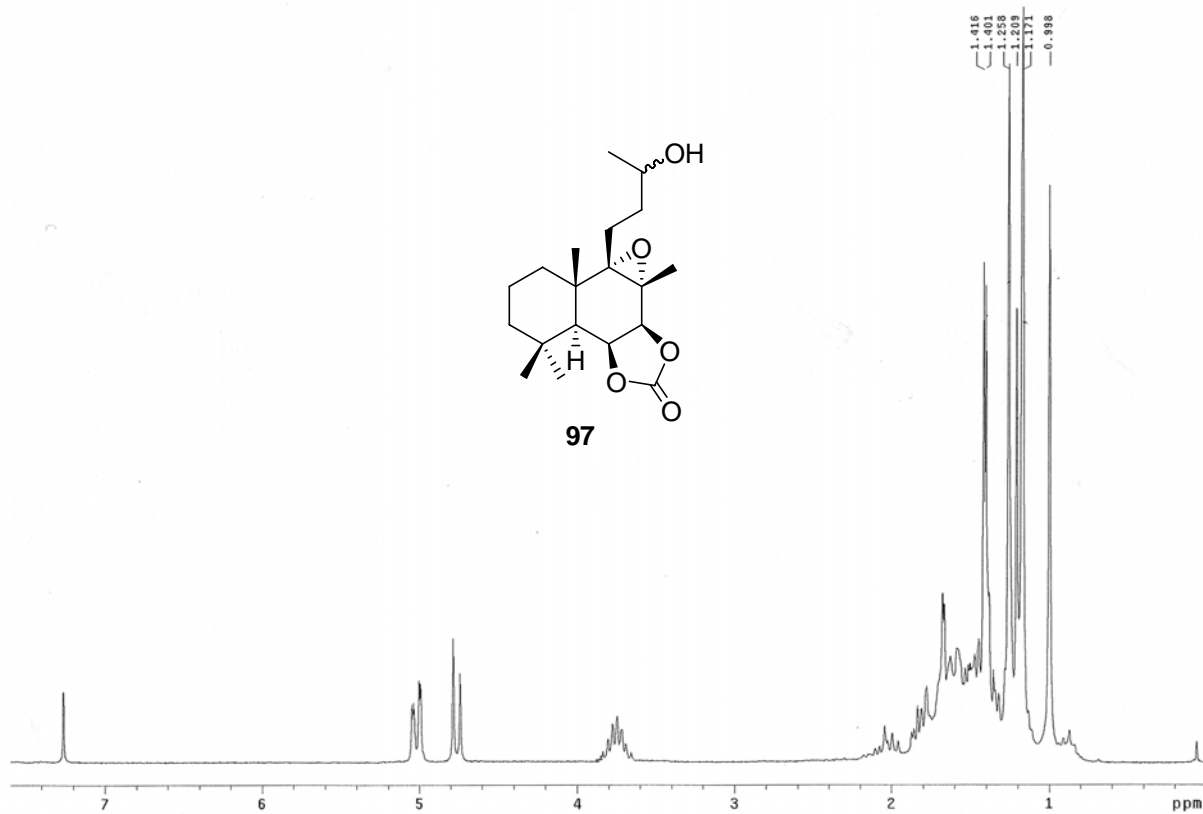
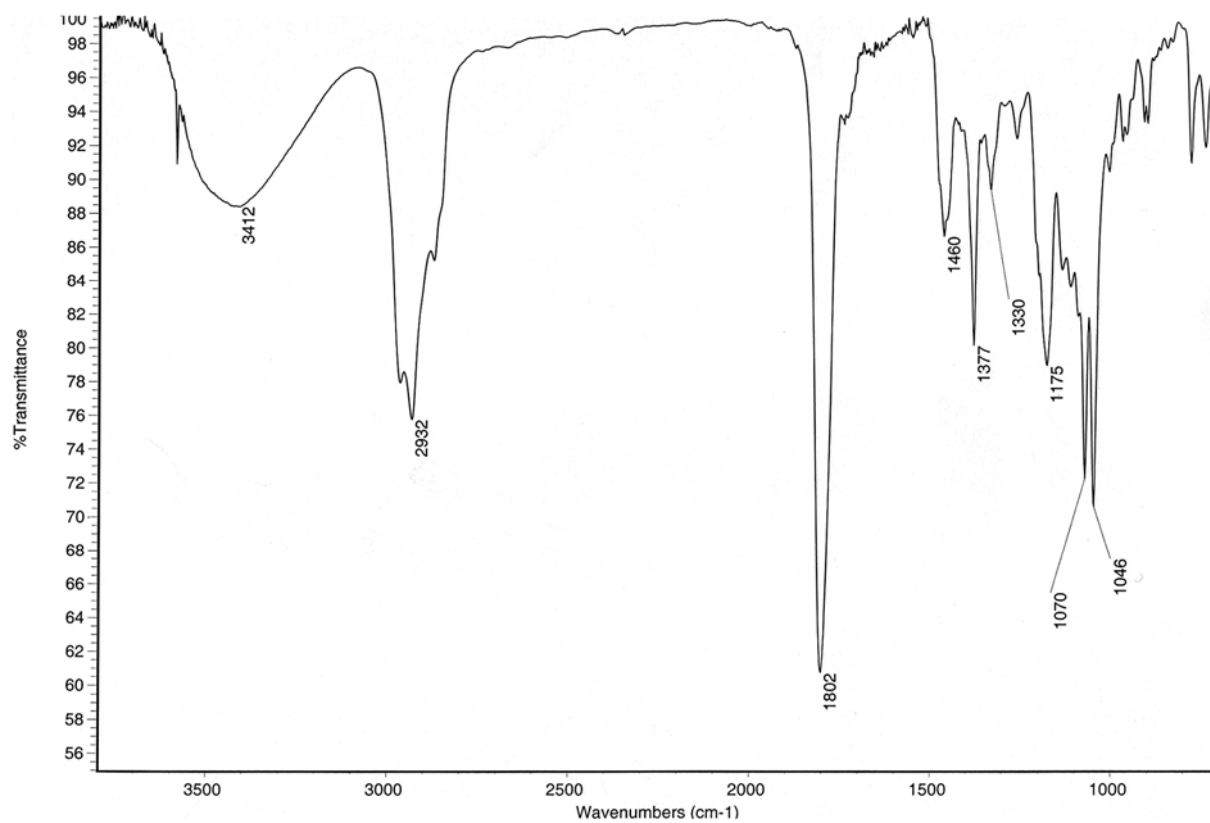


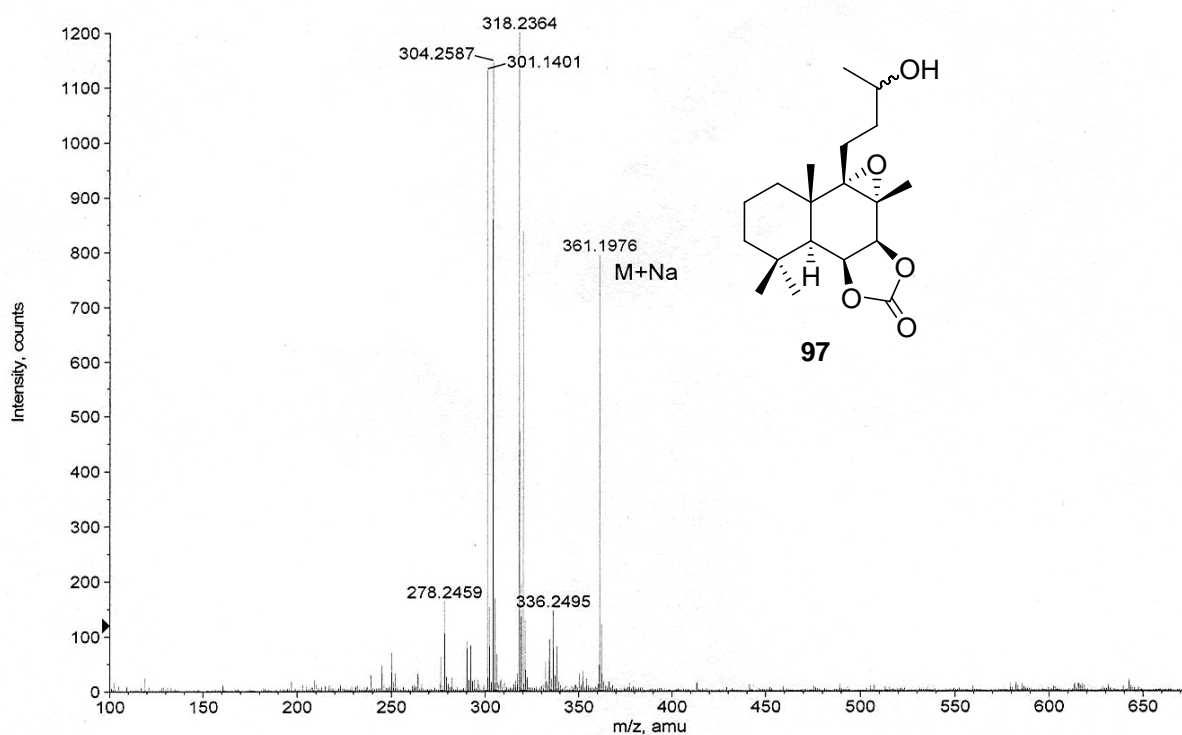
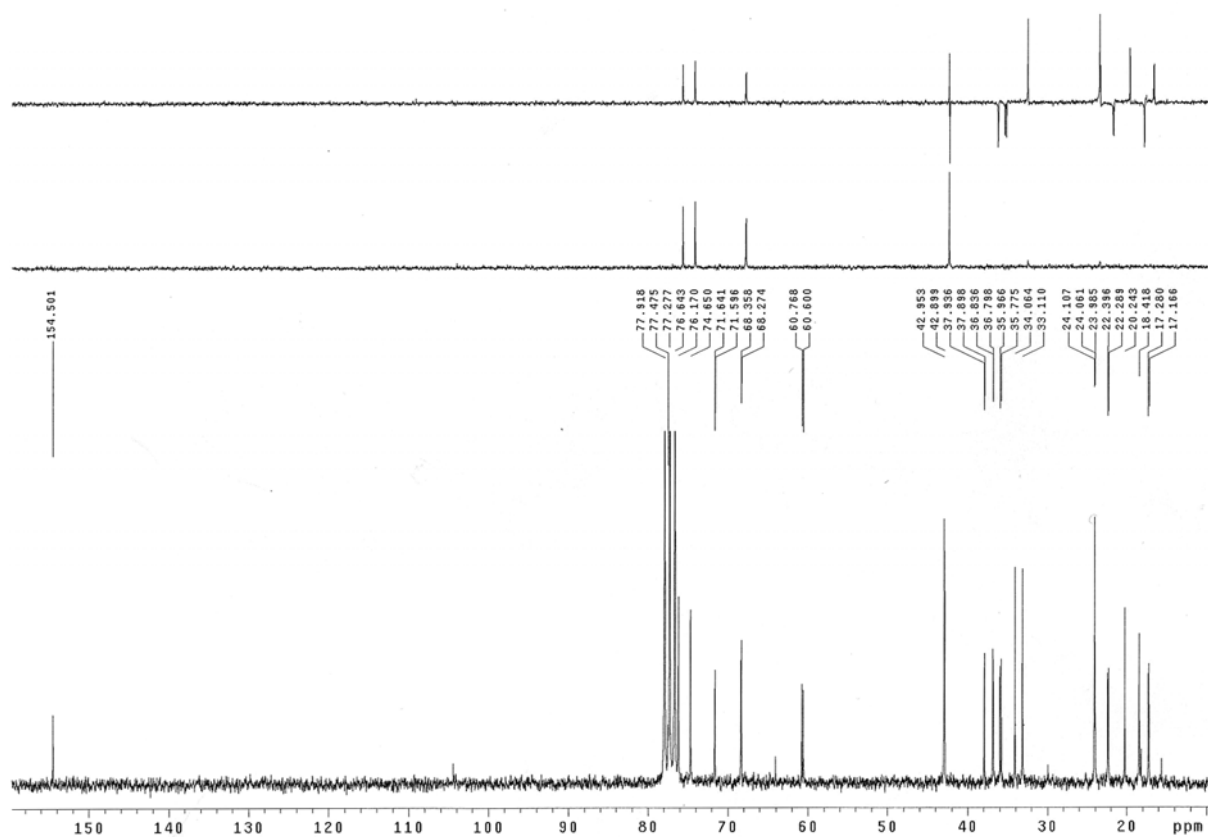


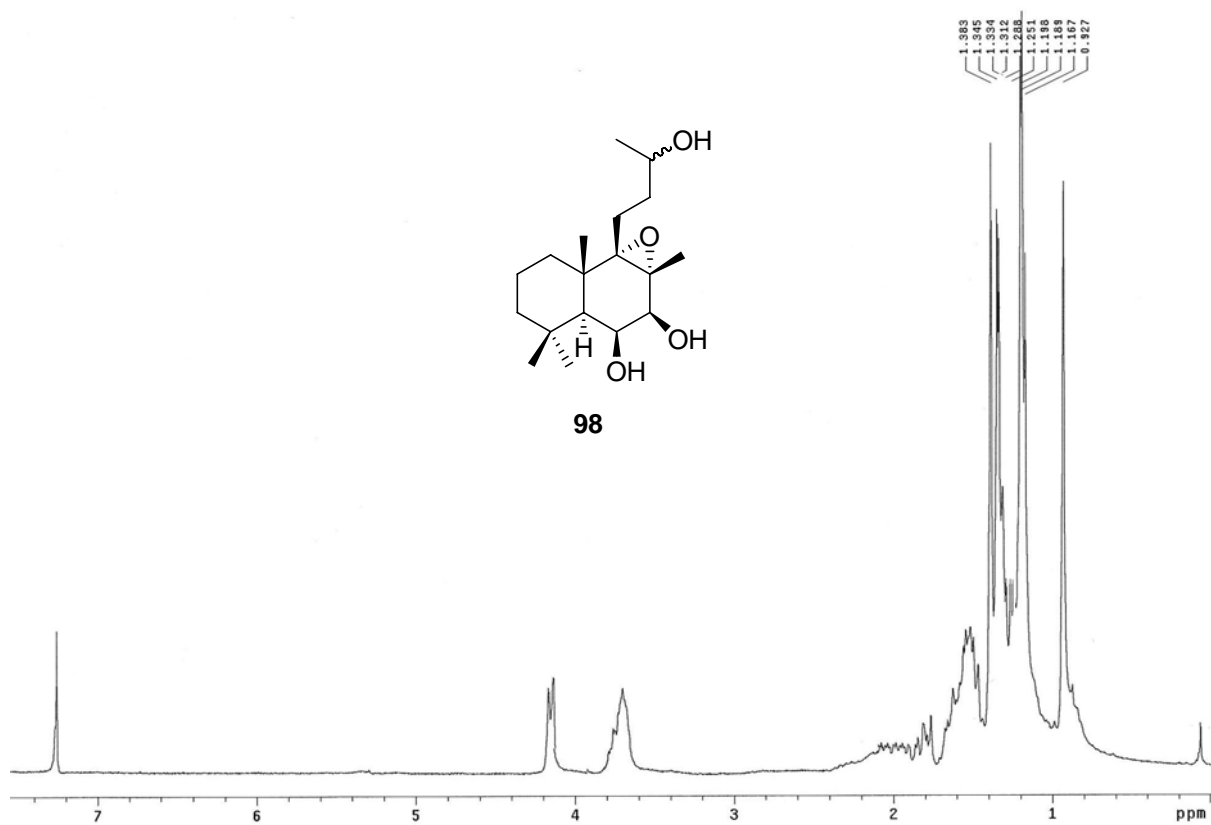
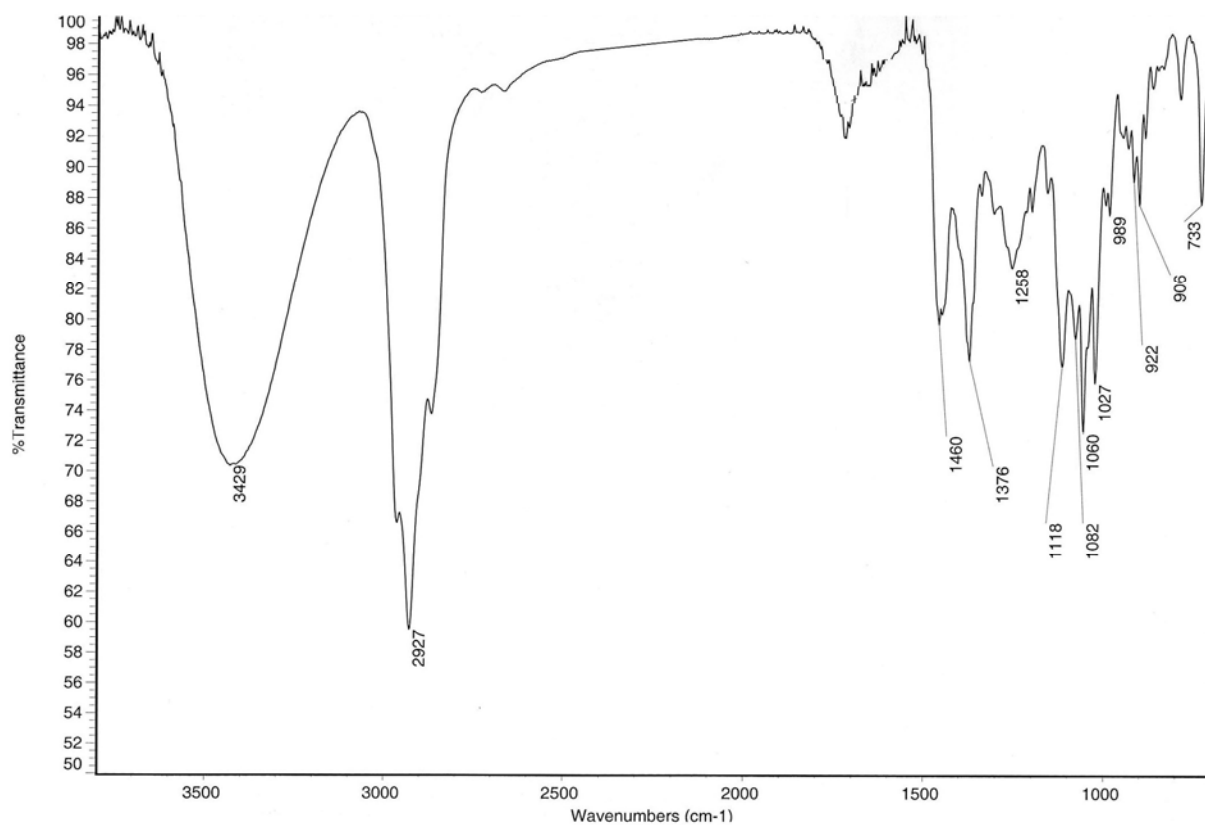
96

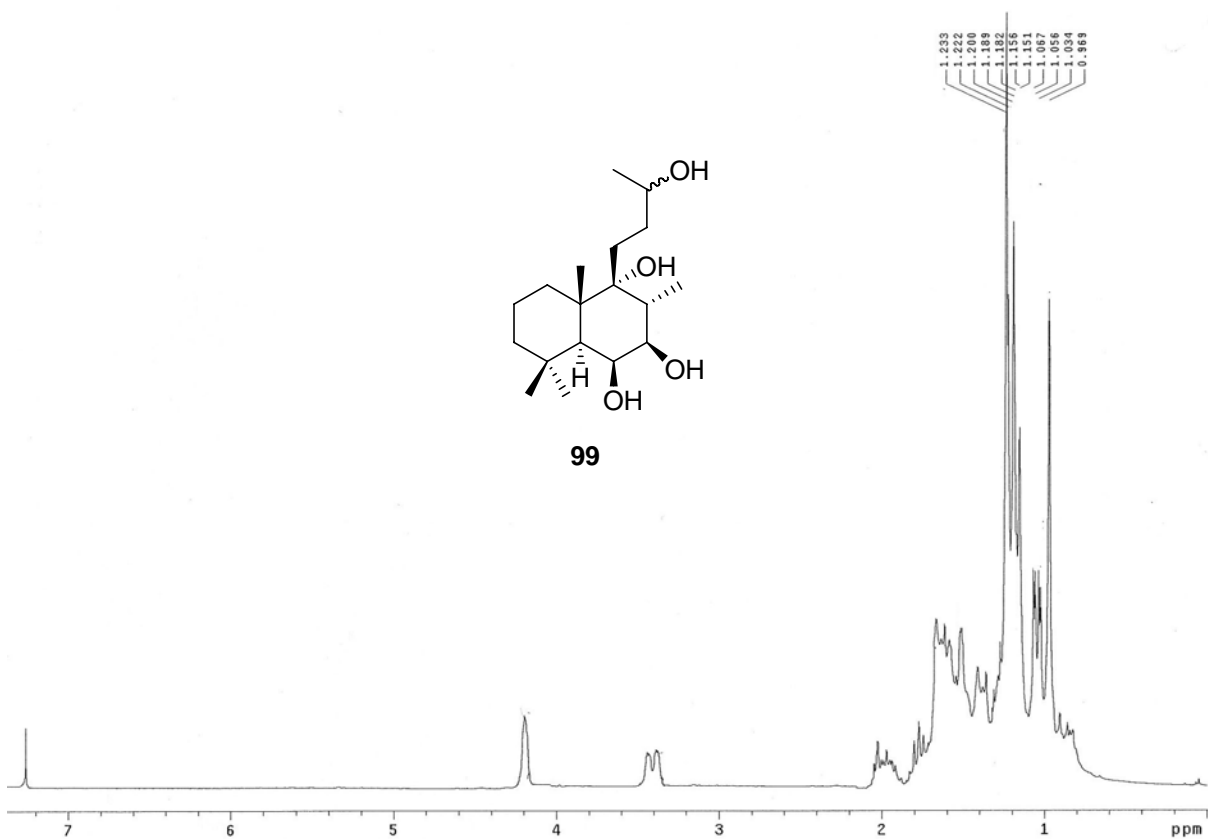
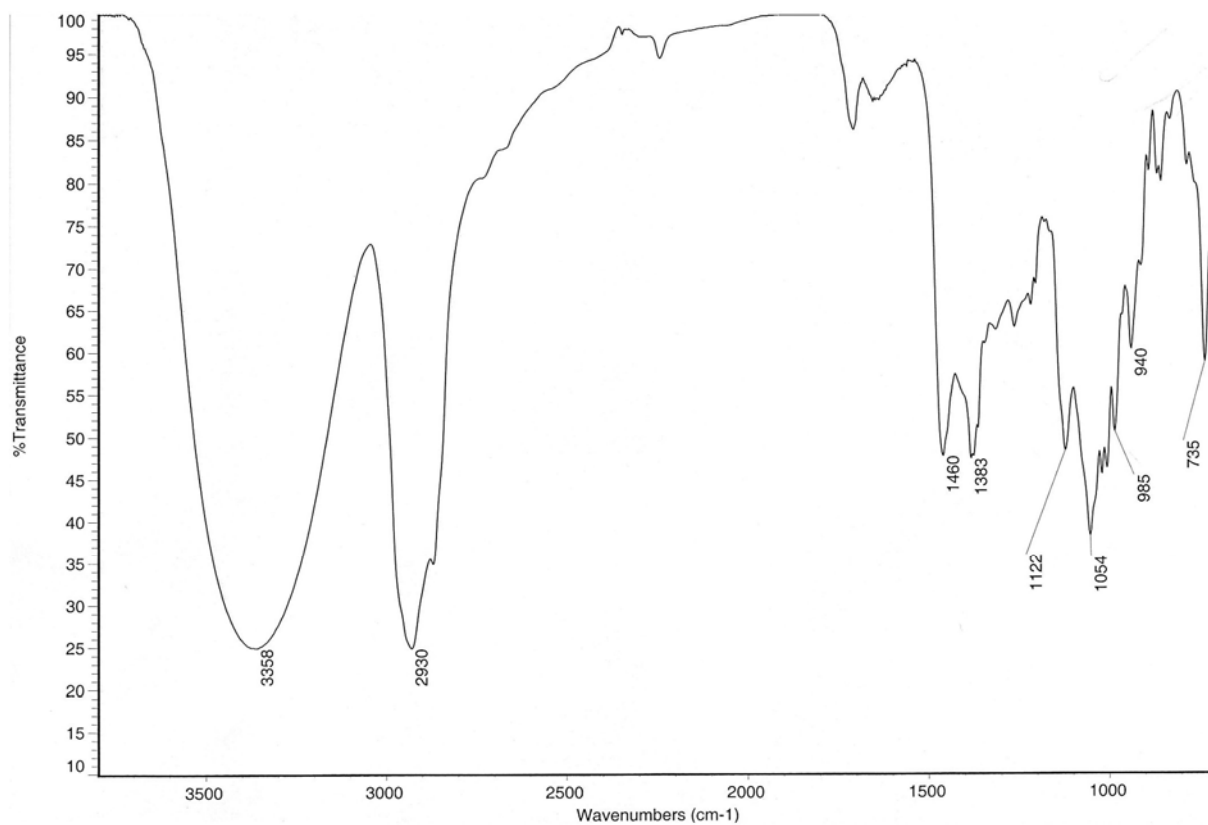


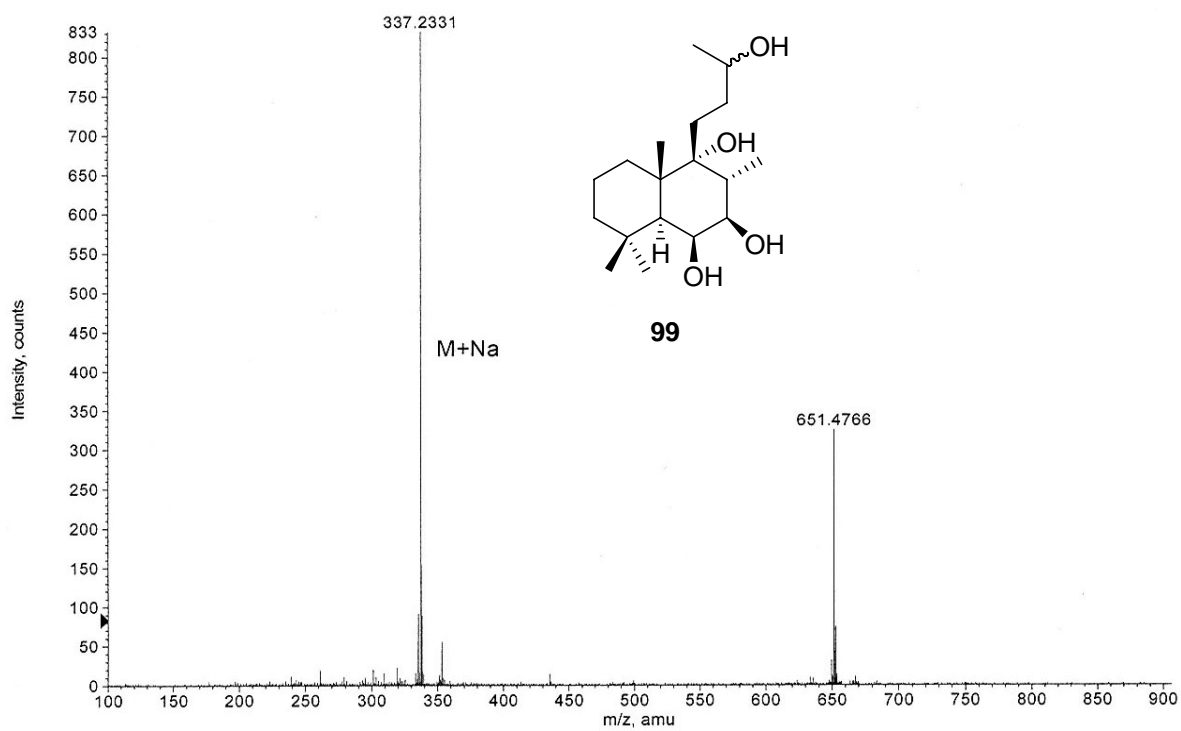
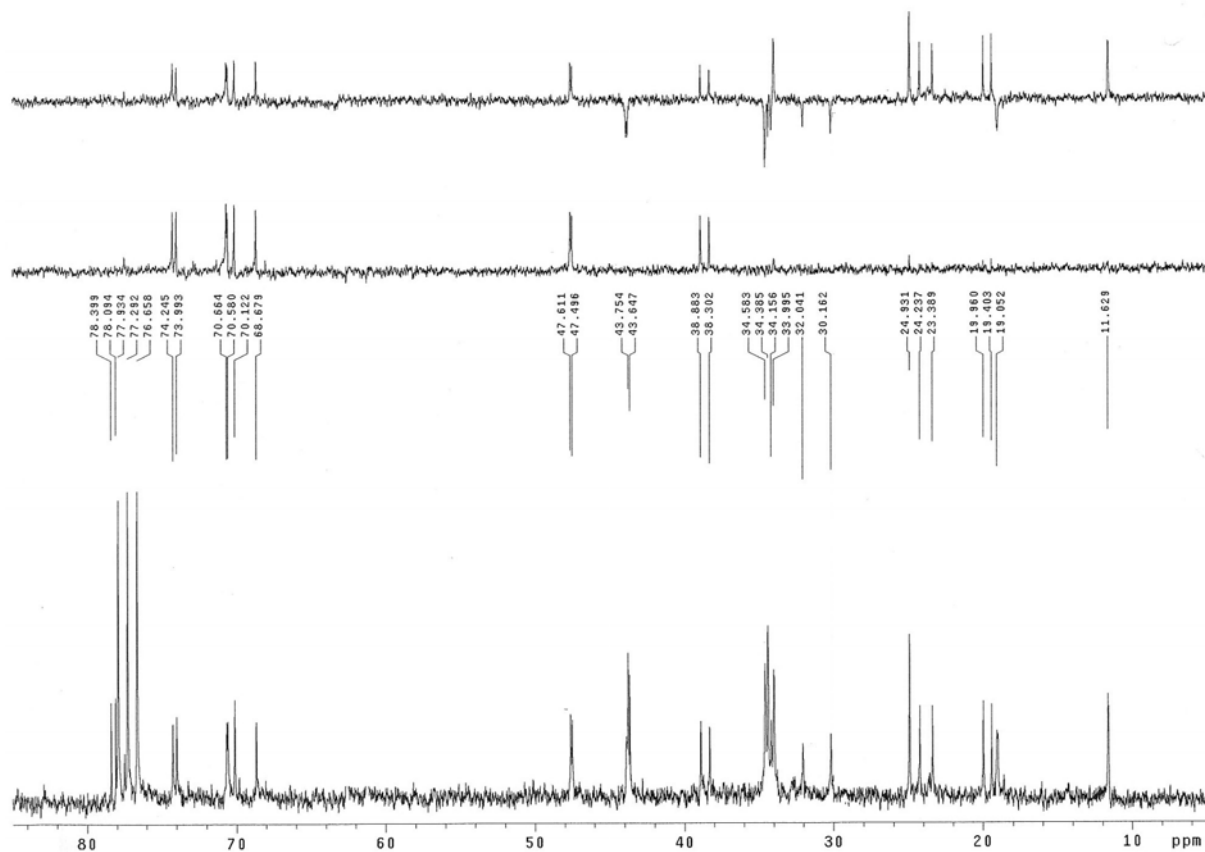


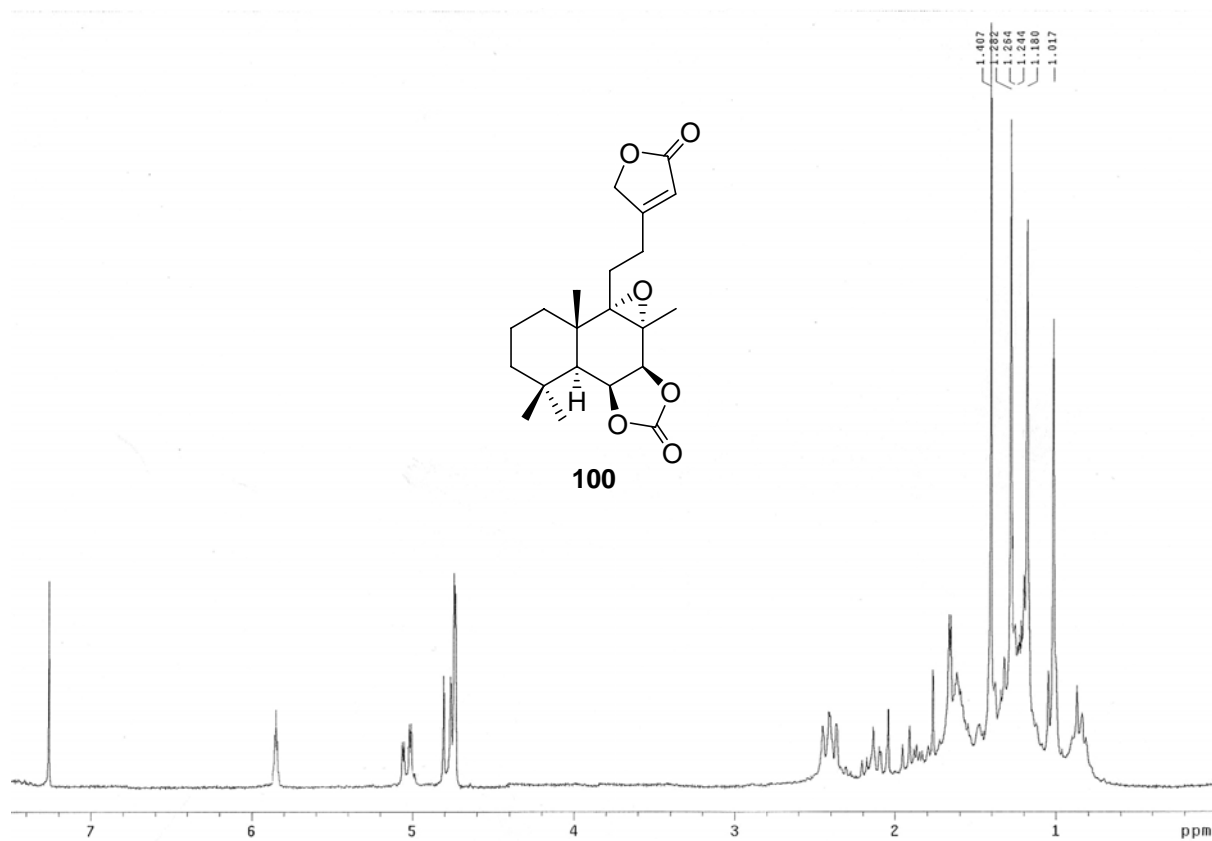
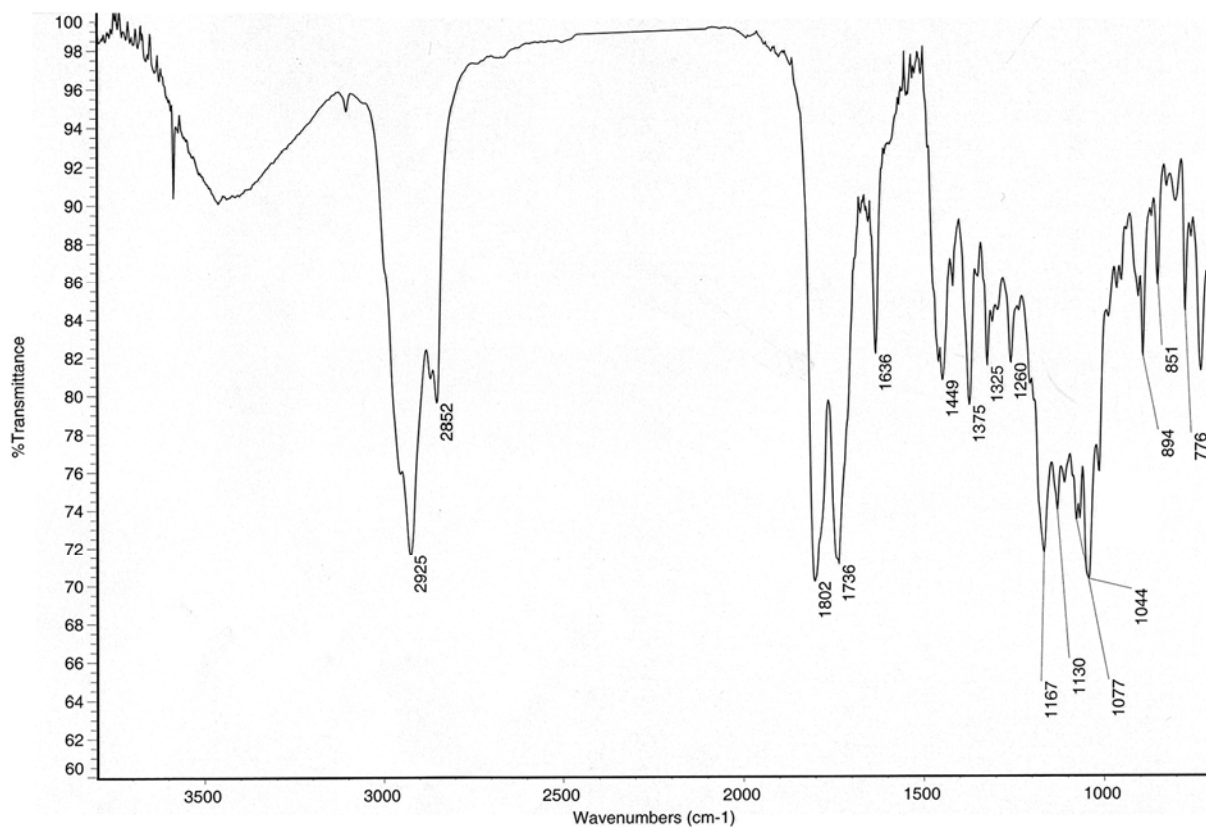


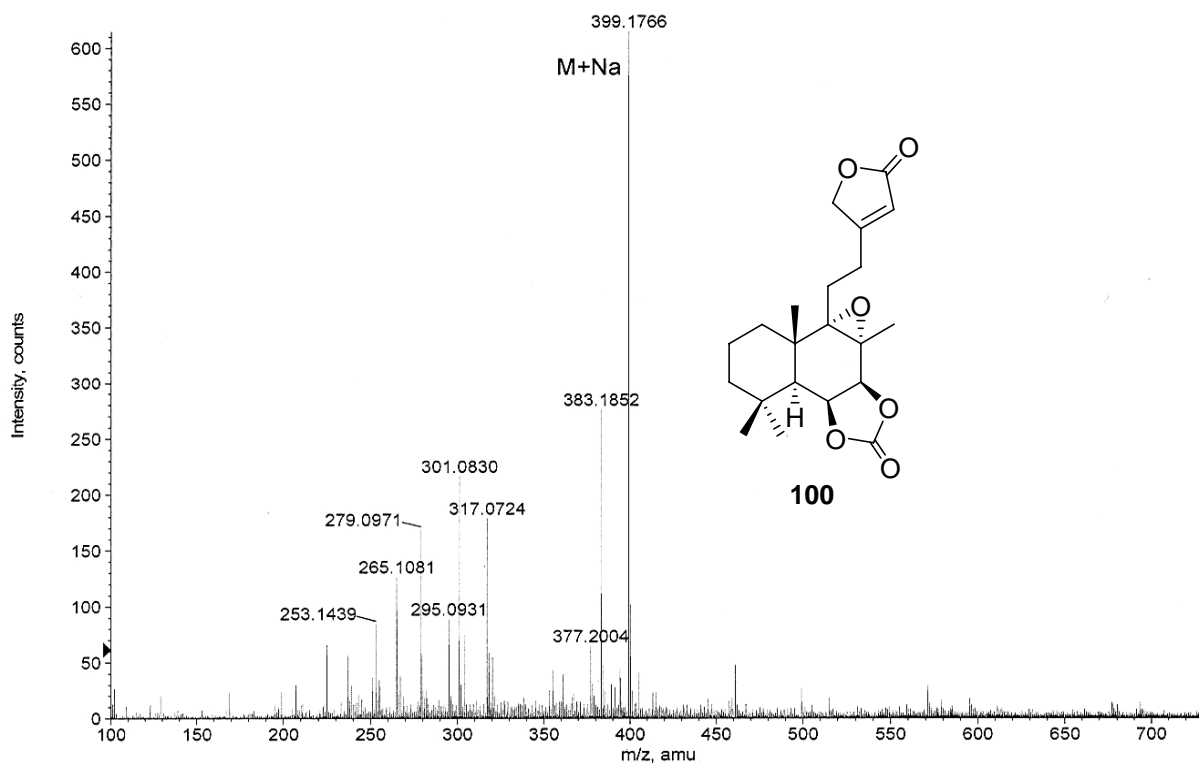
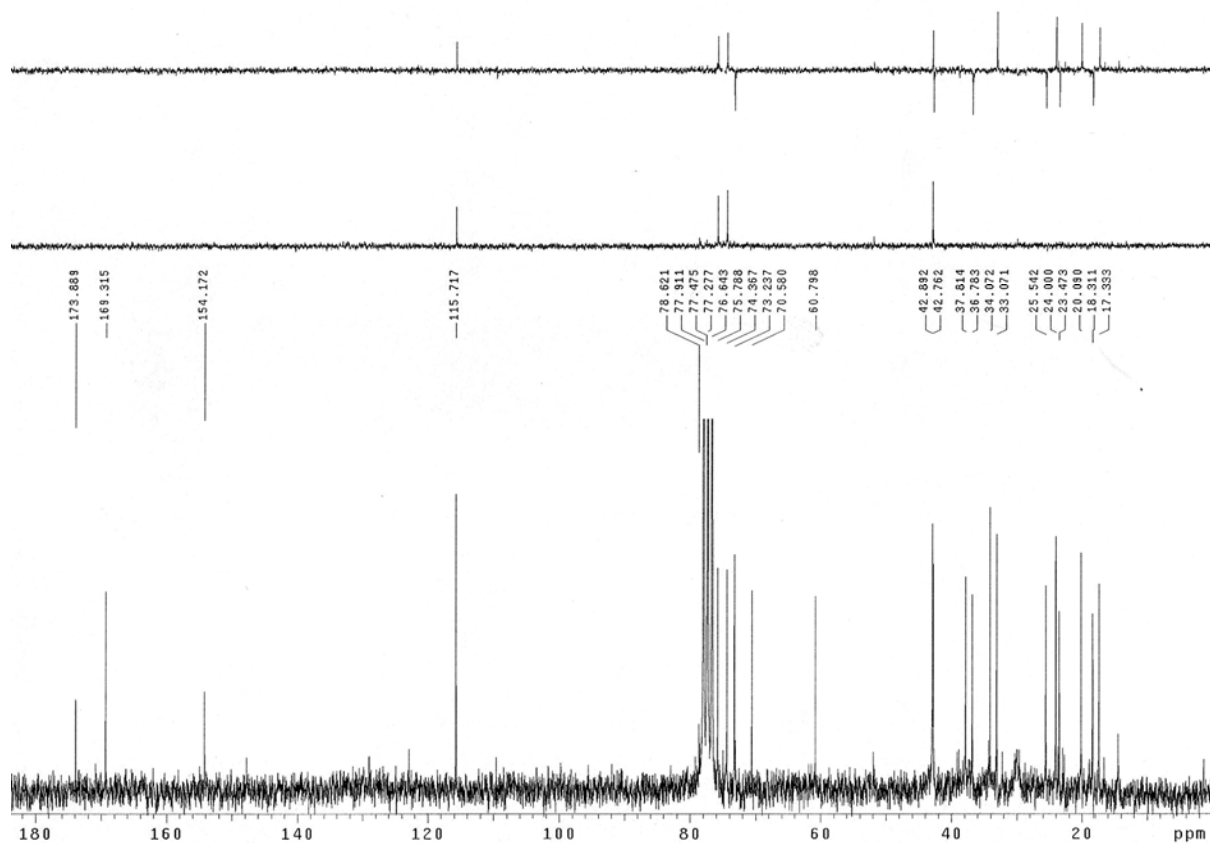


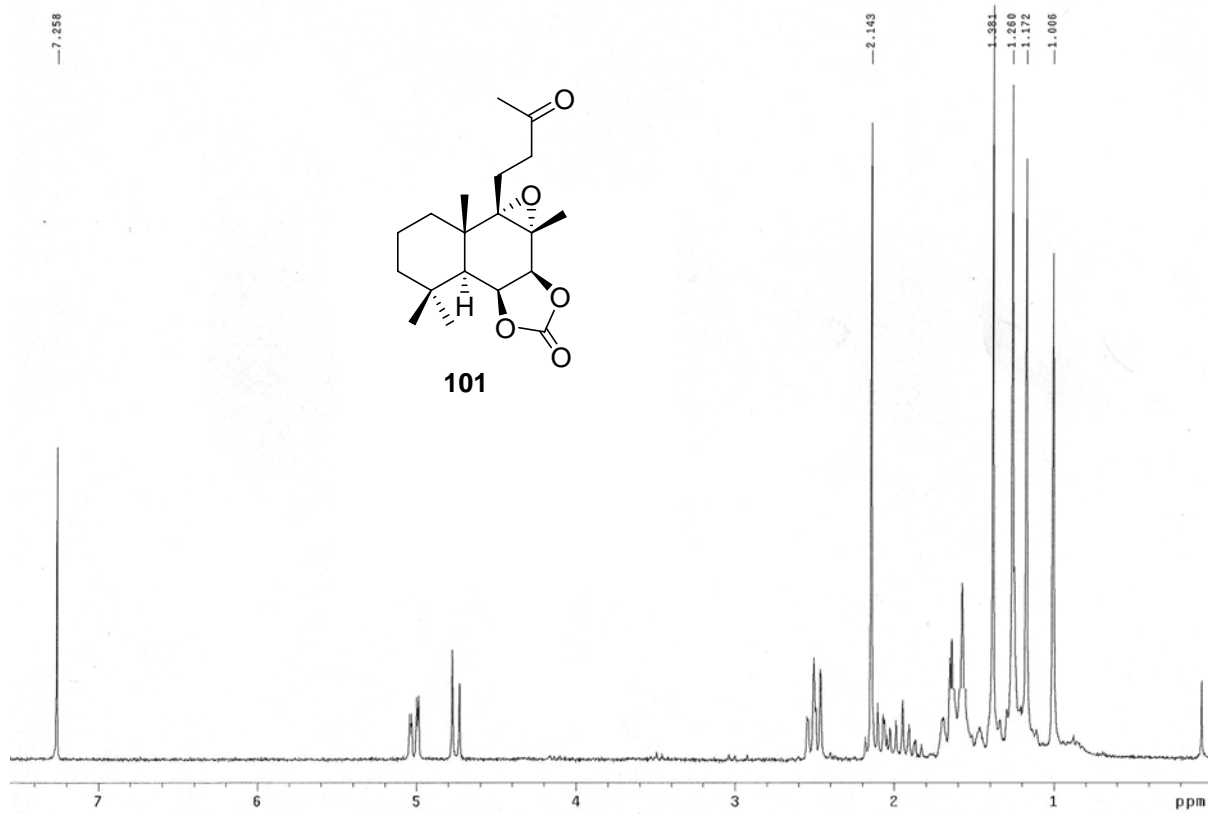
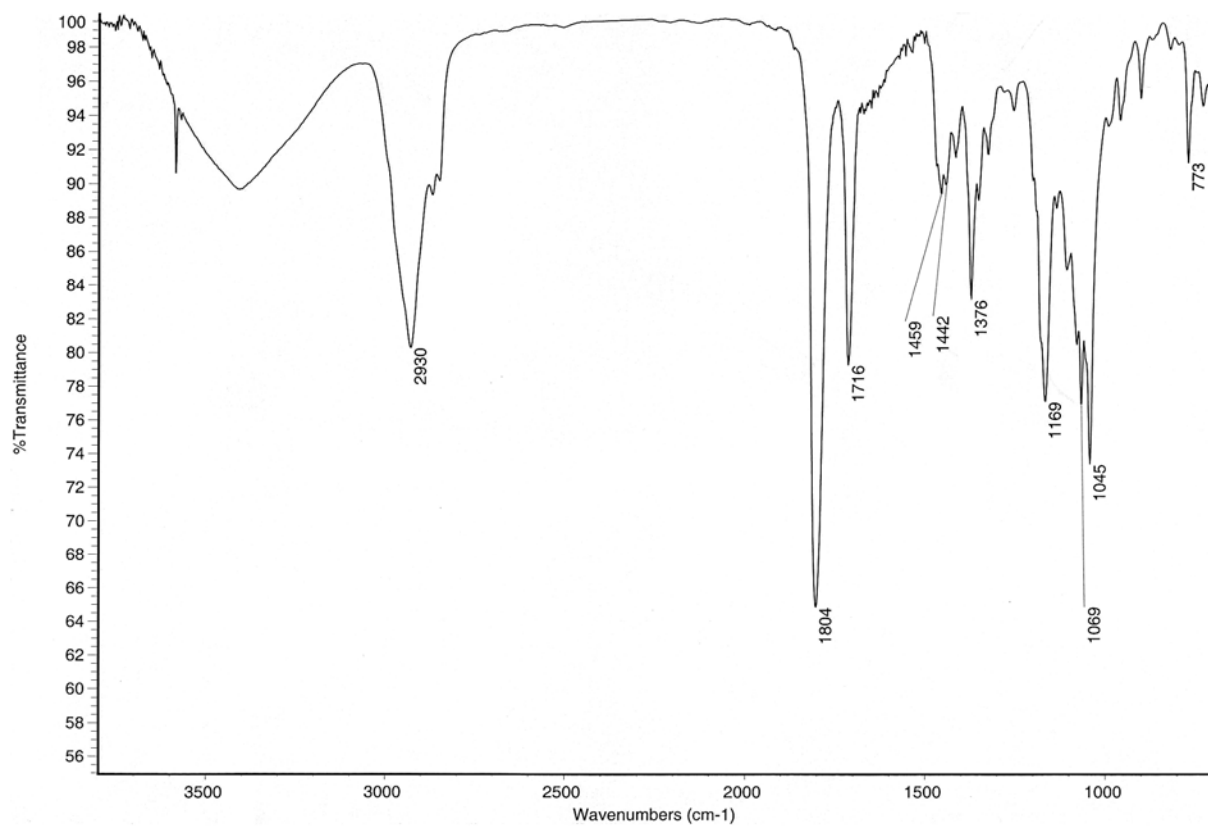


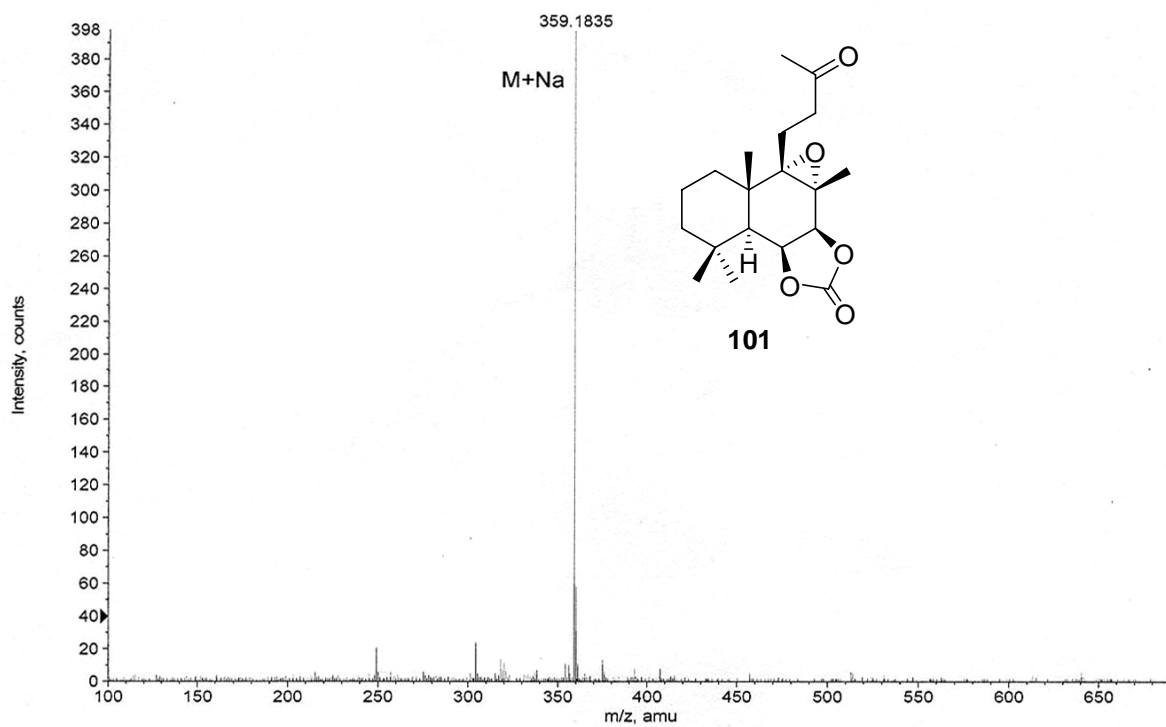
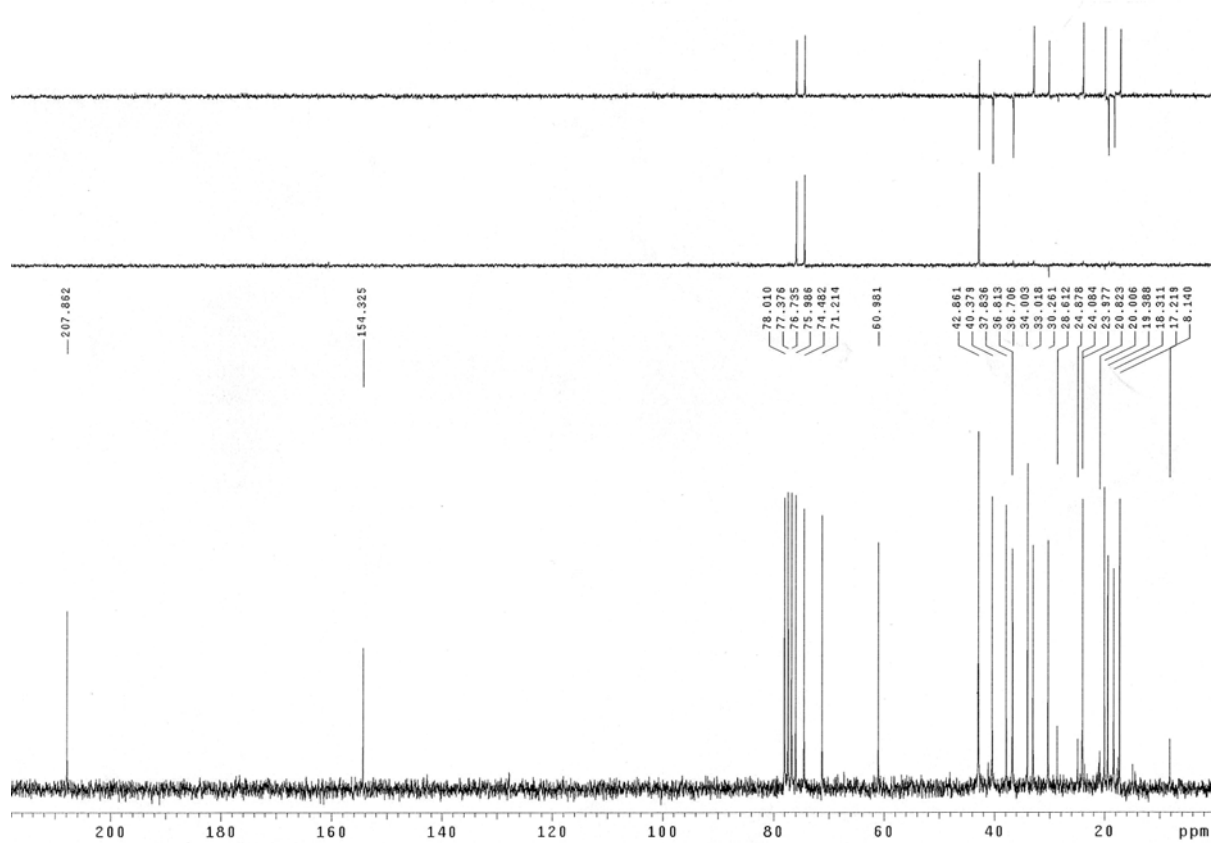


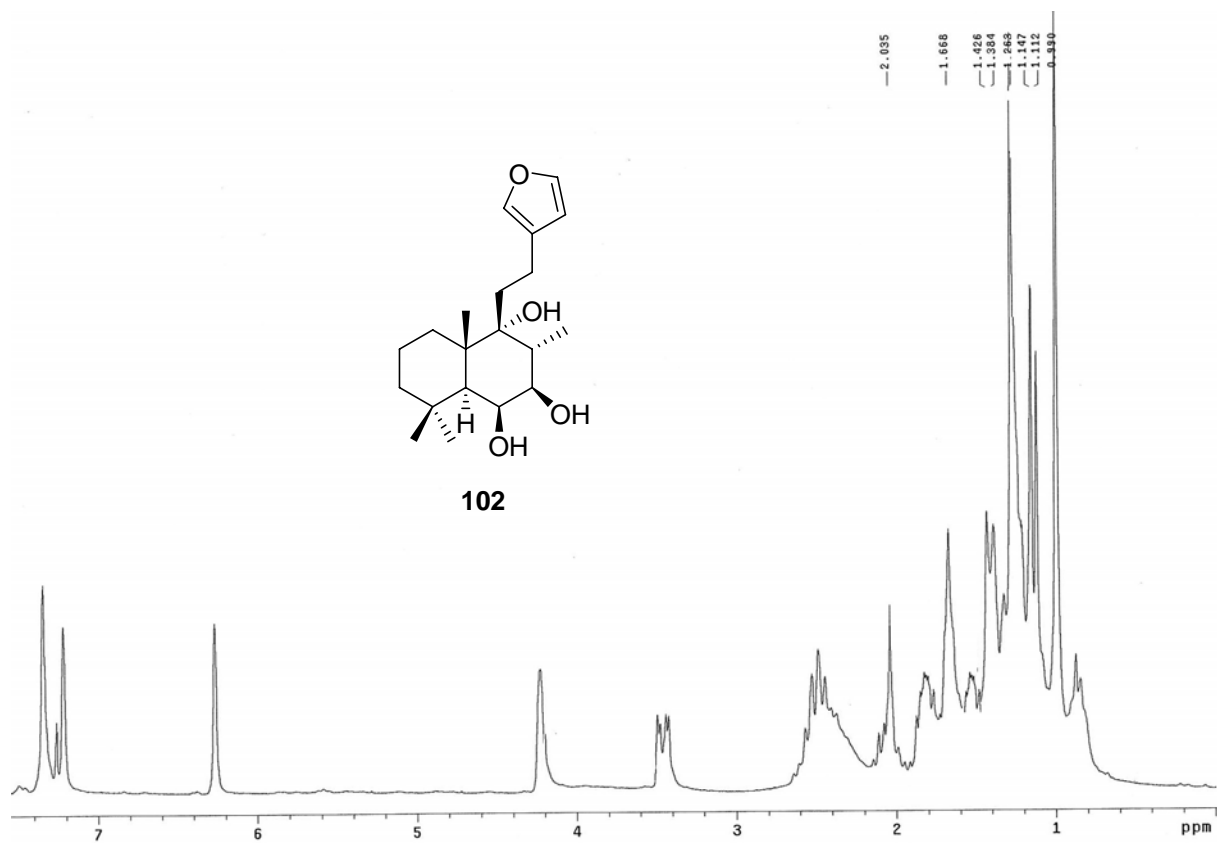
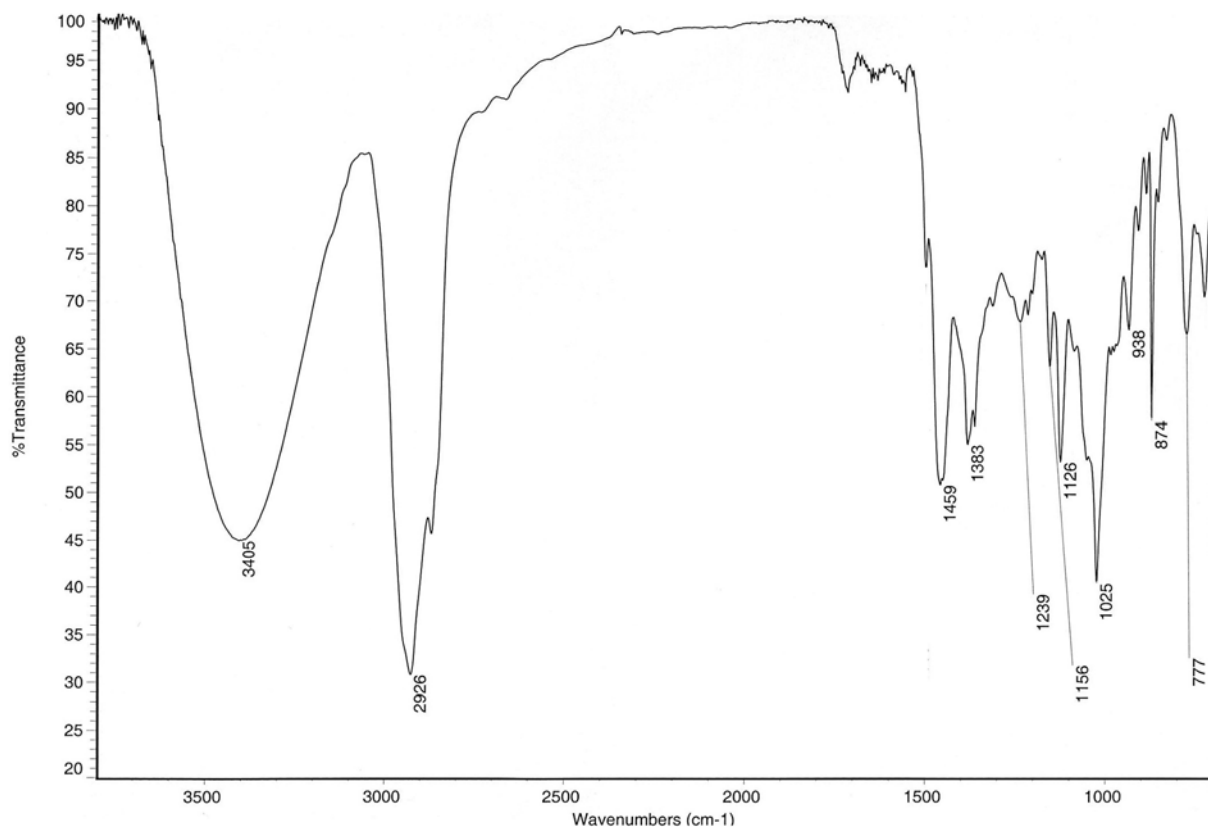


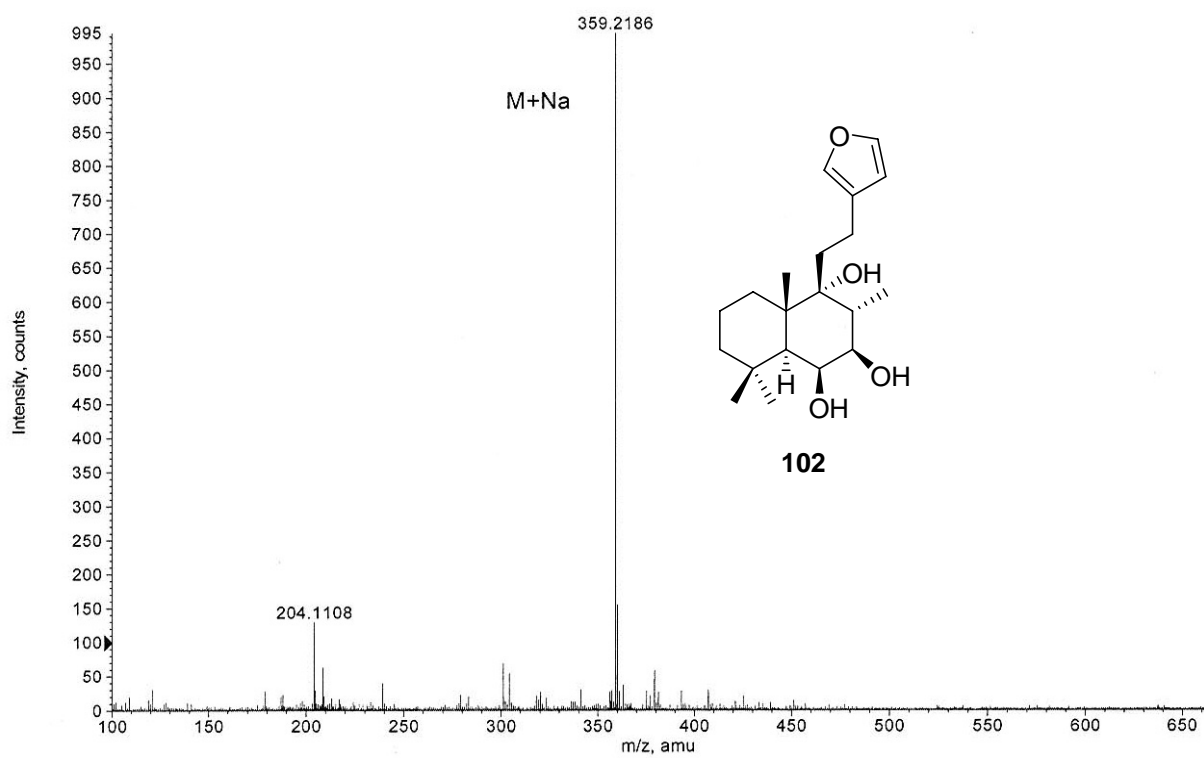
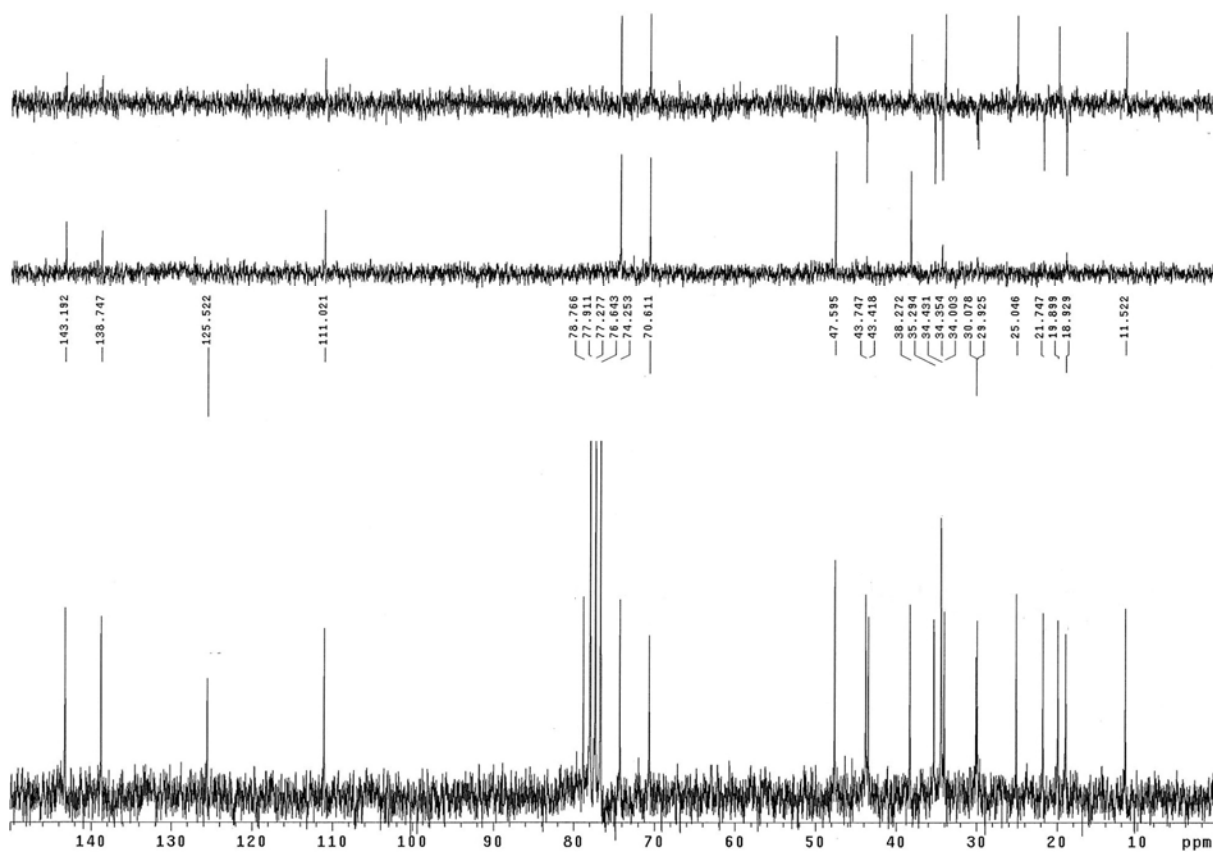


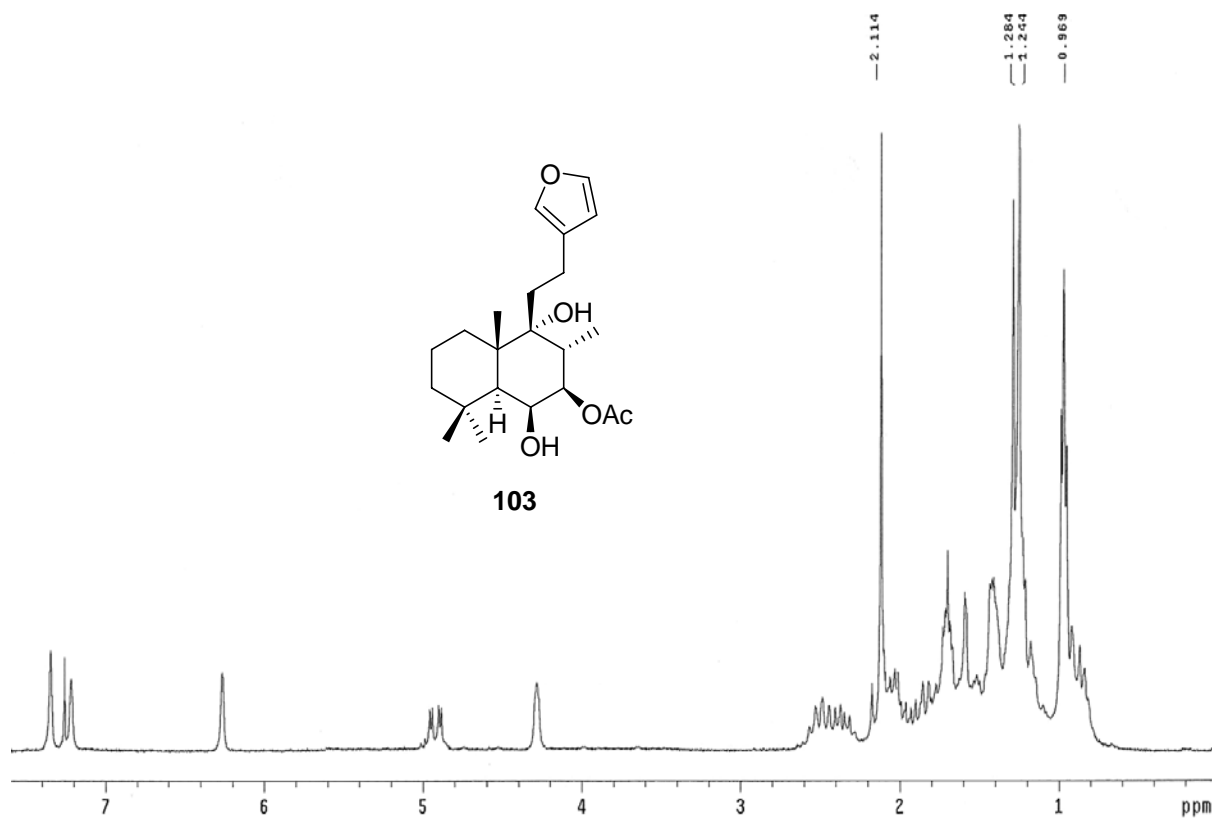
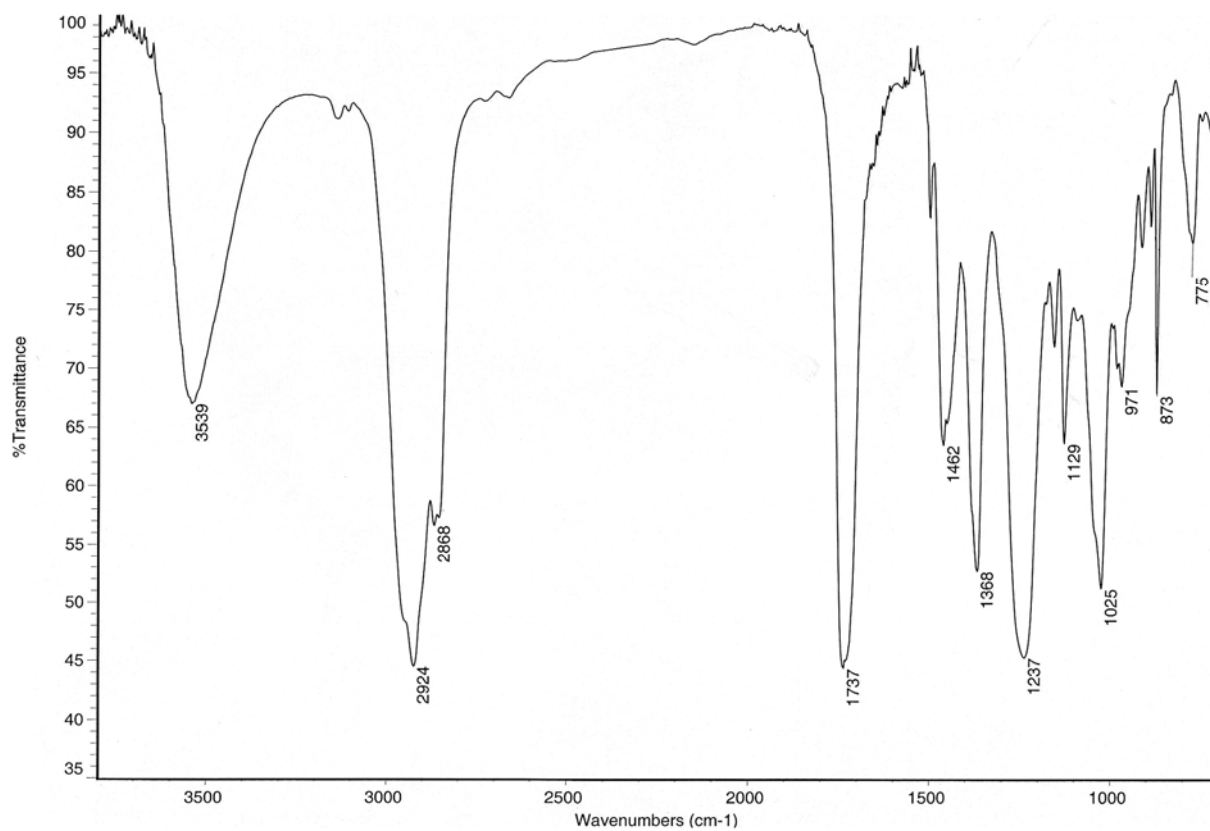


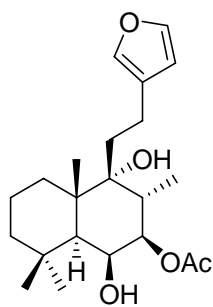
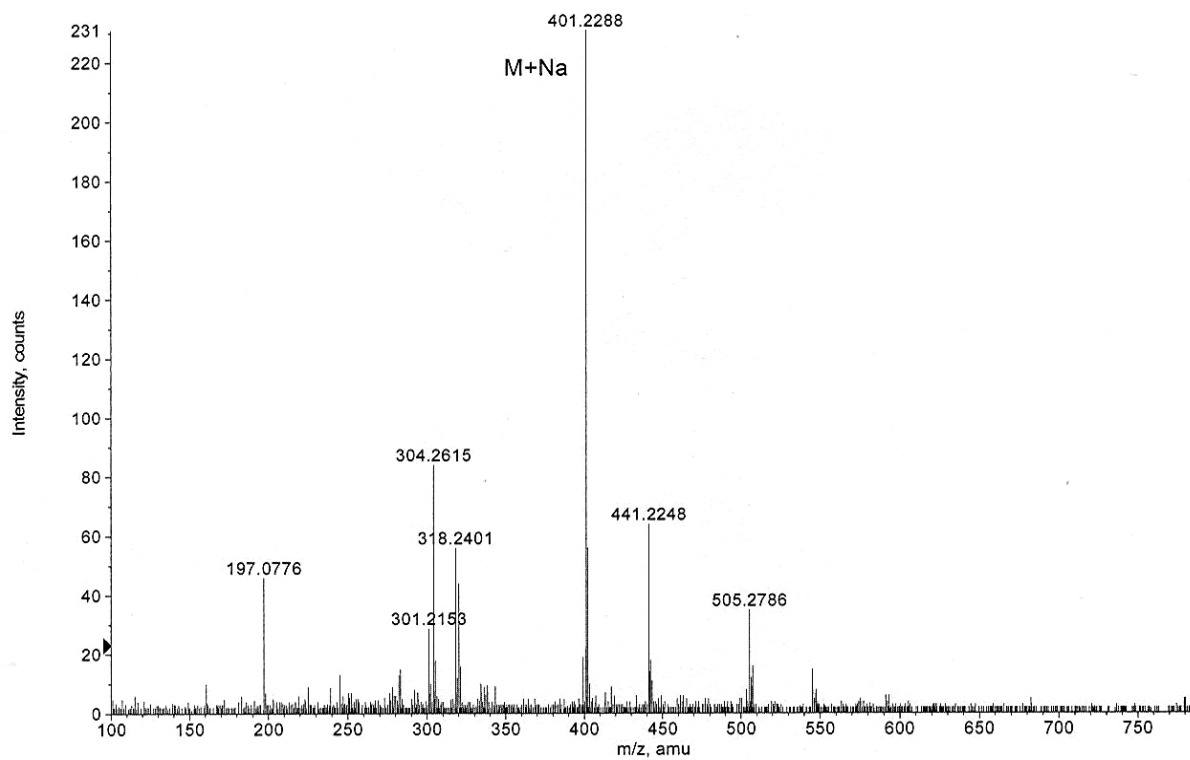




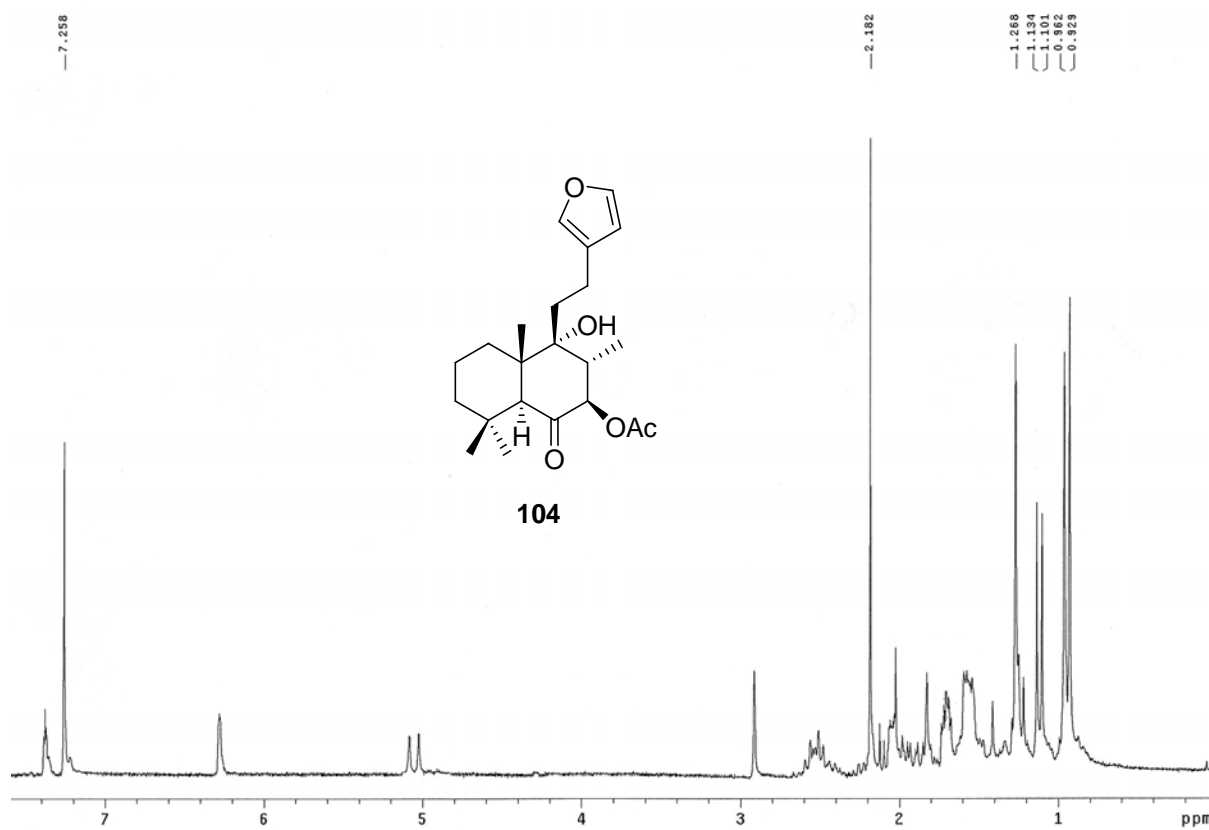
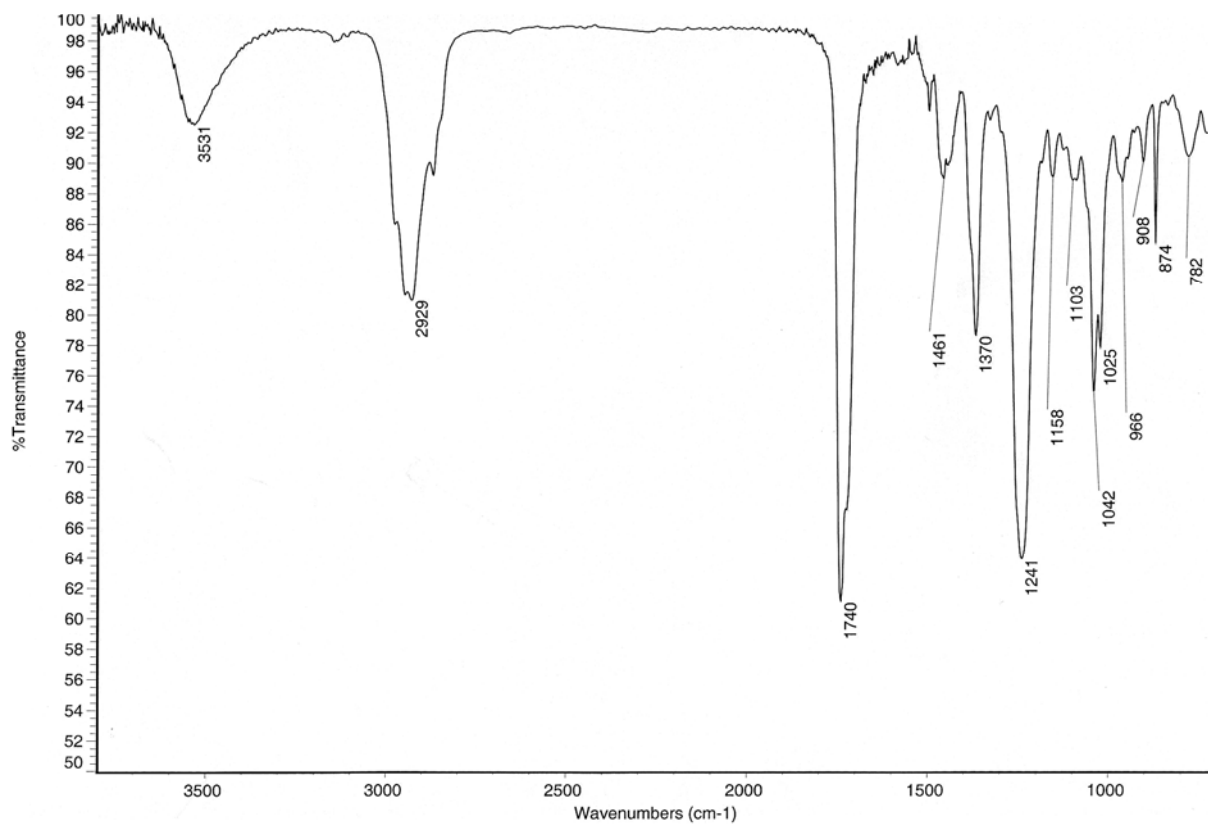


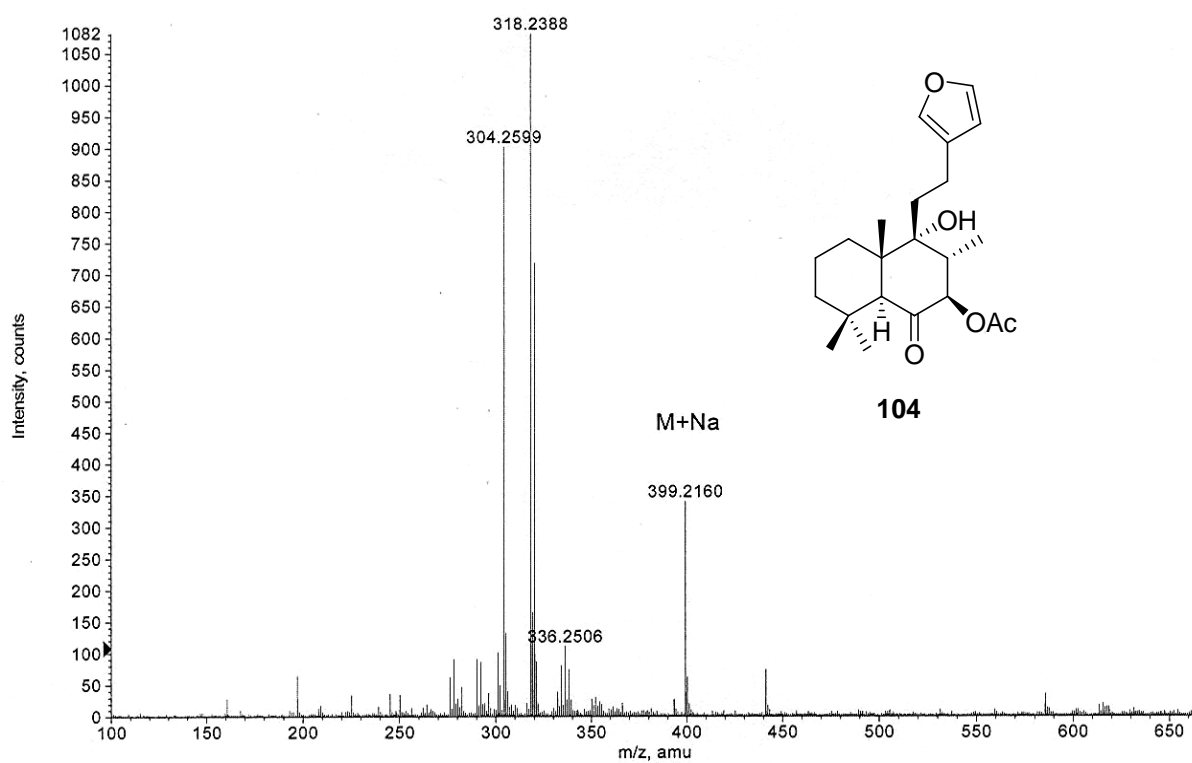
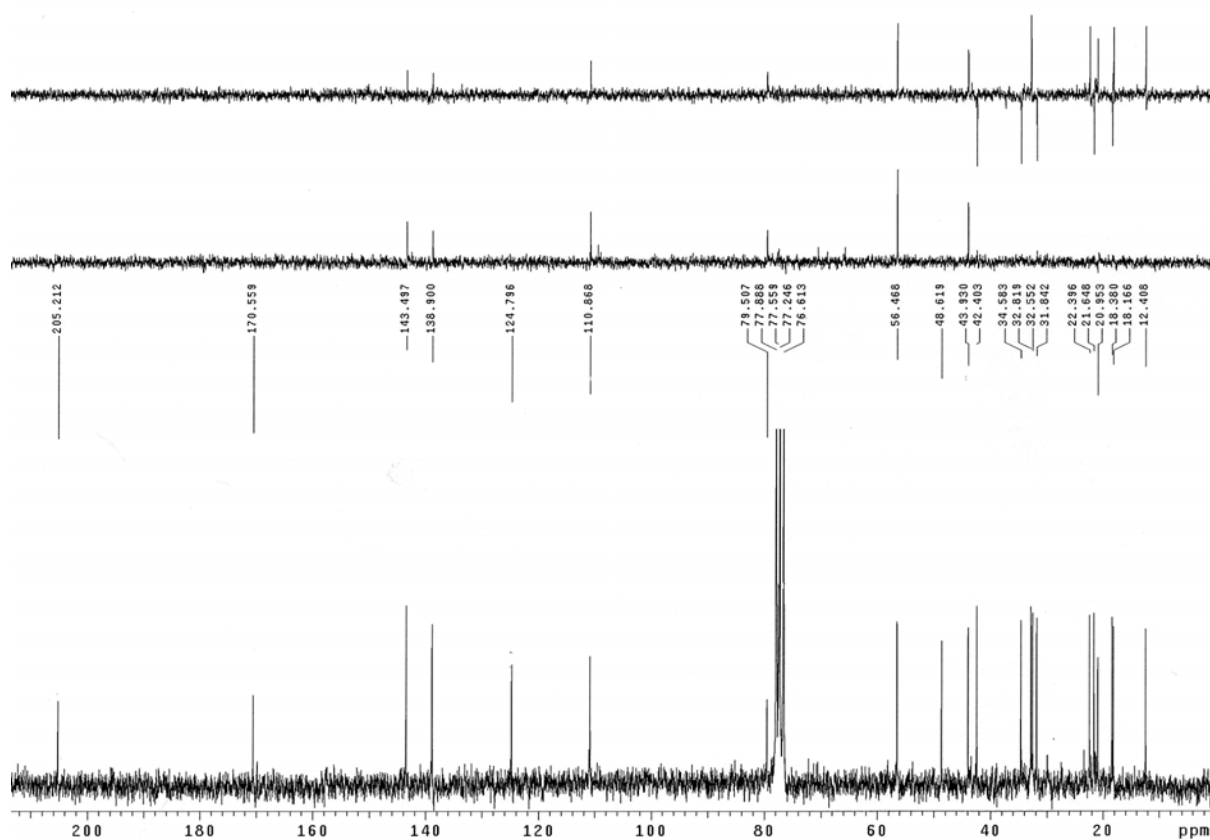


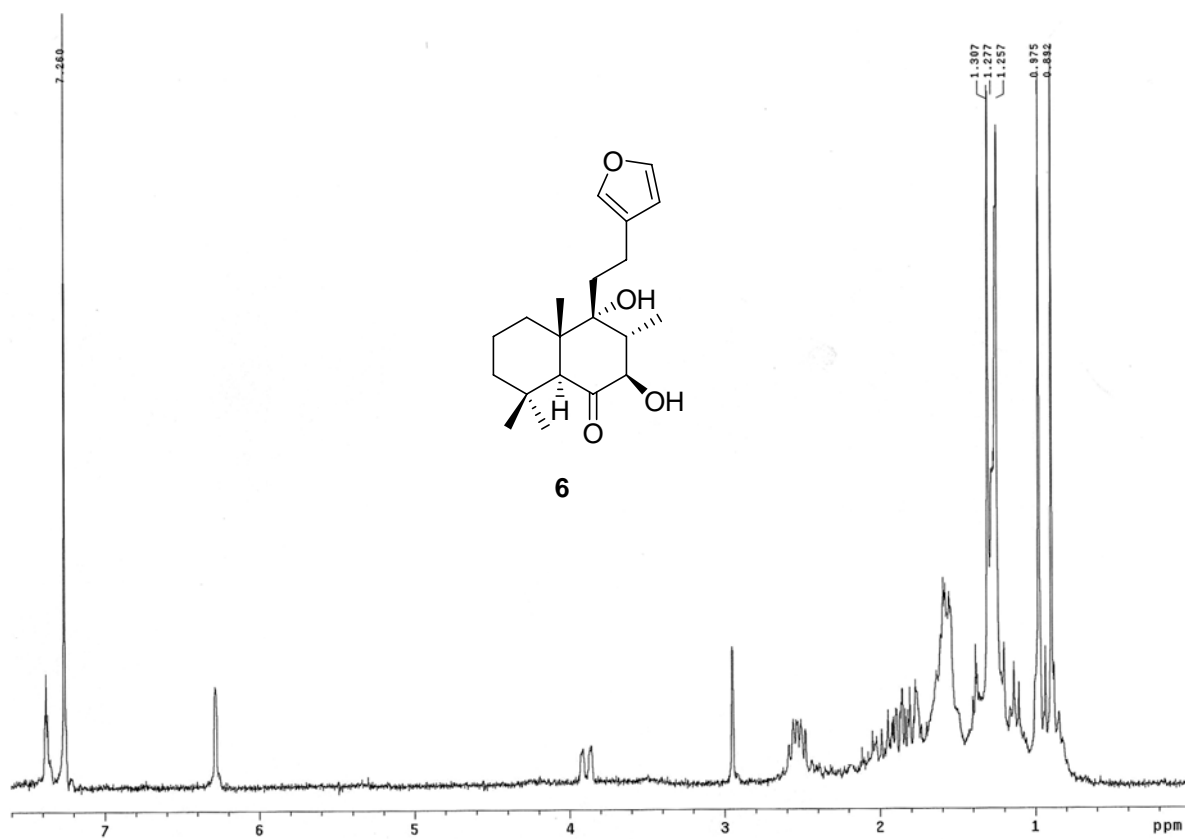
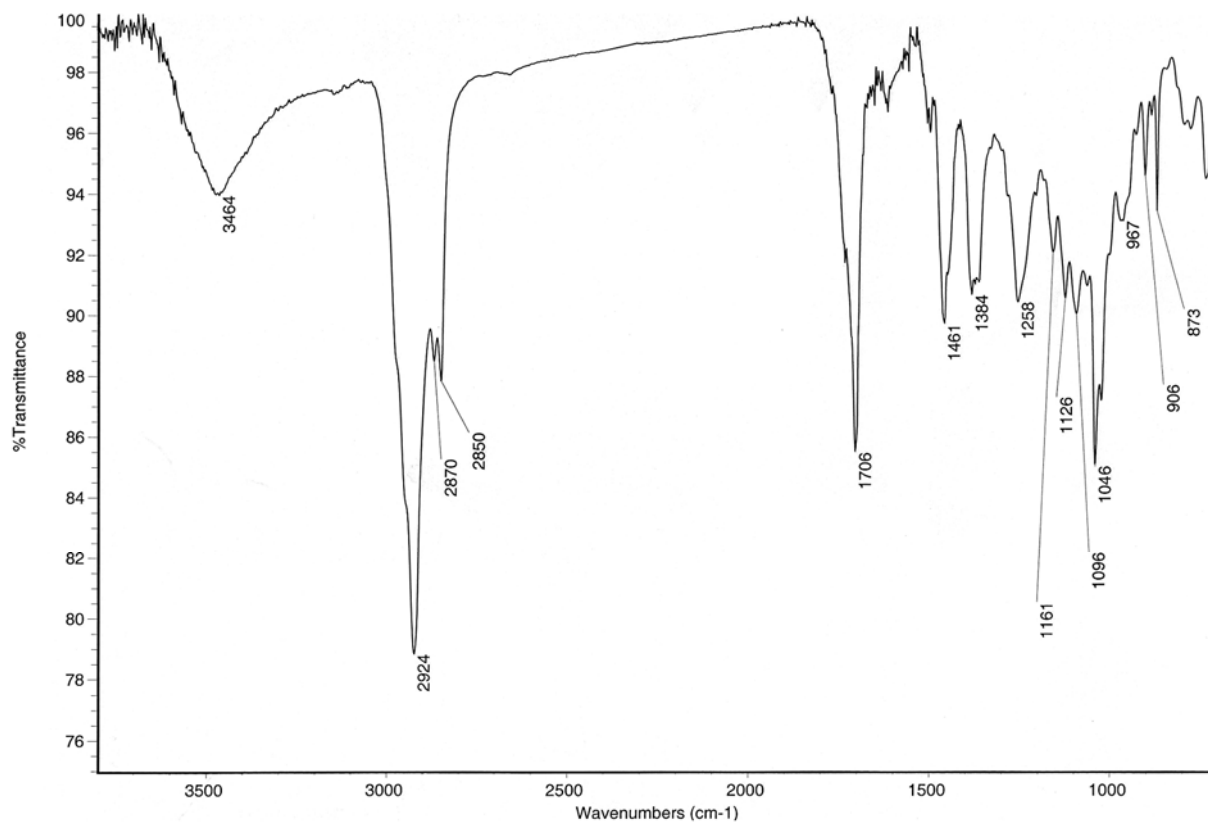


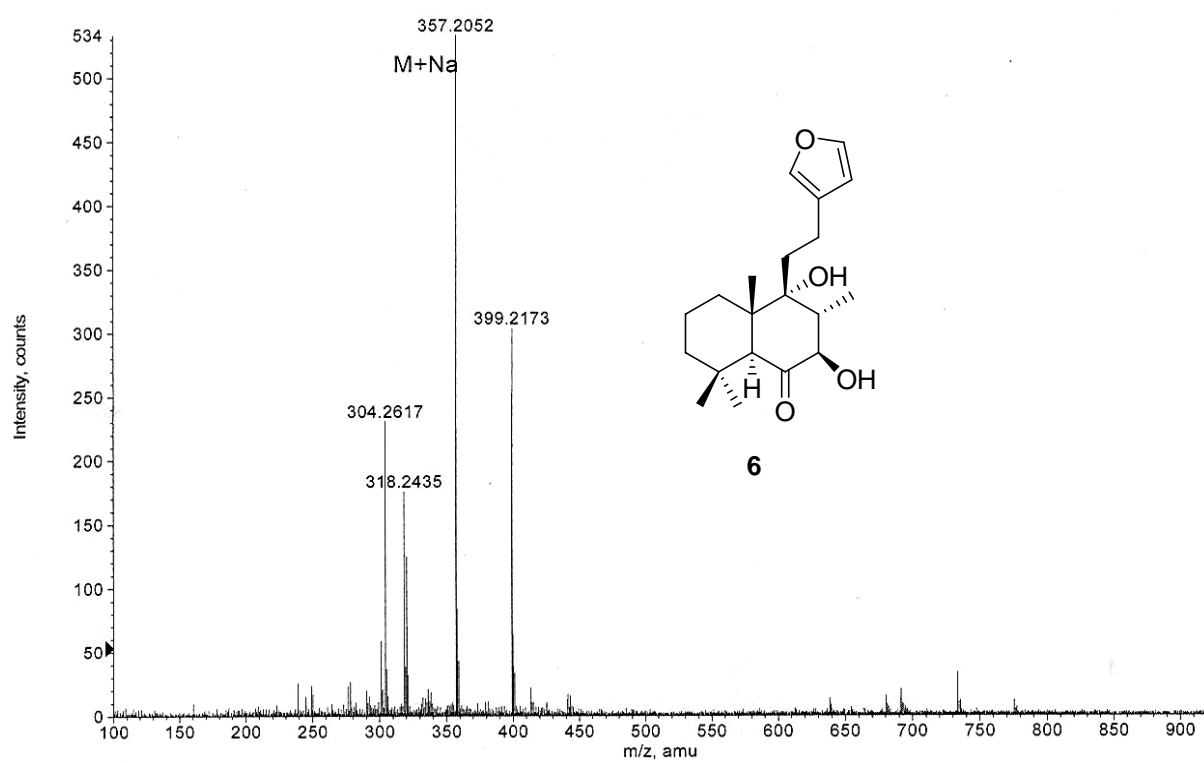
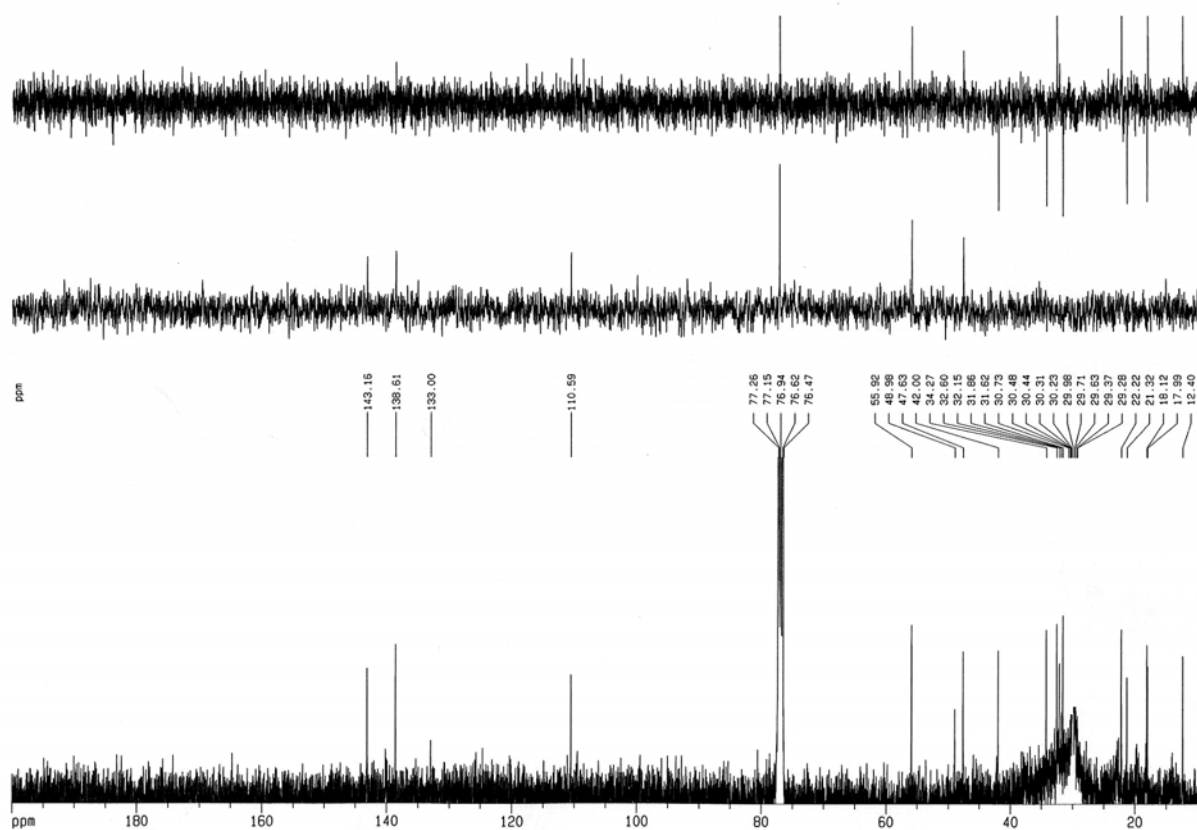


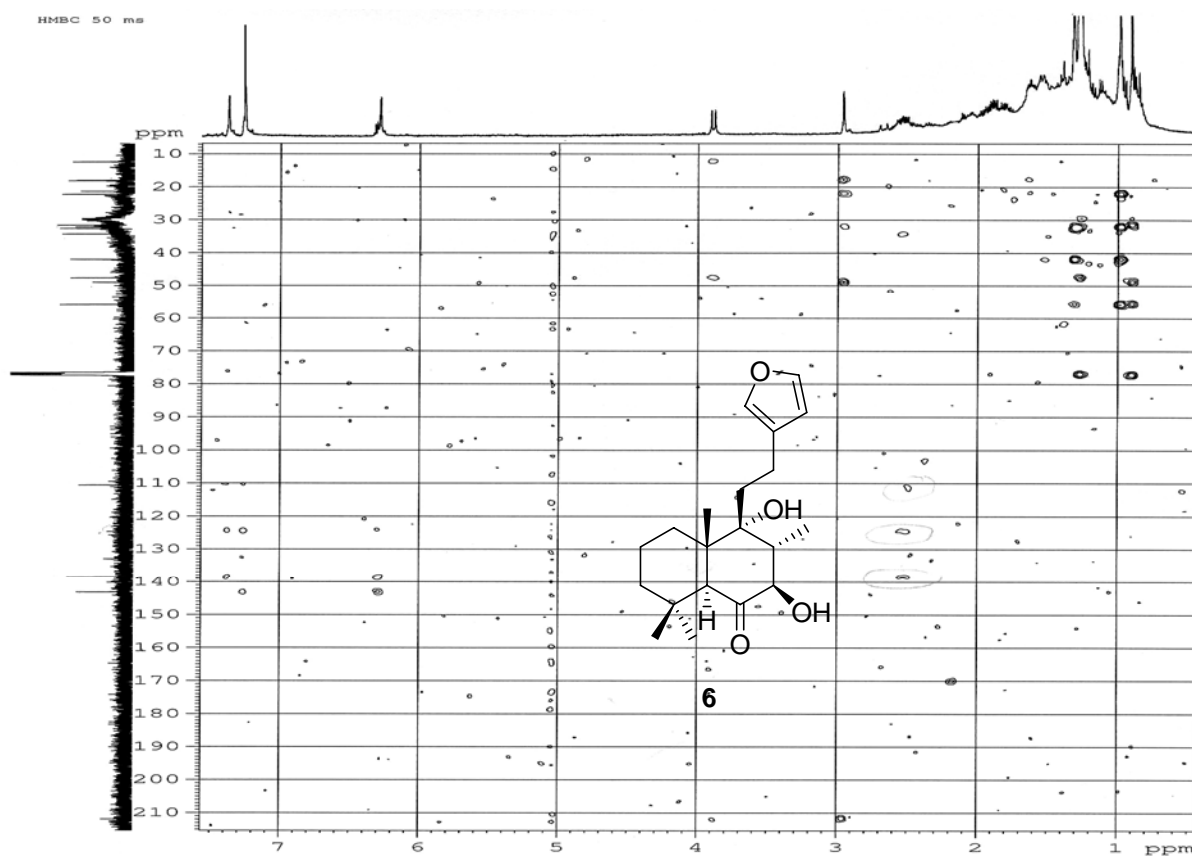
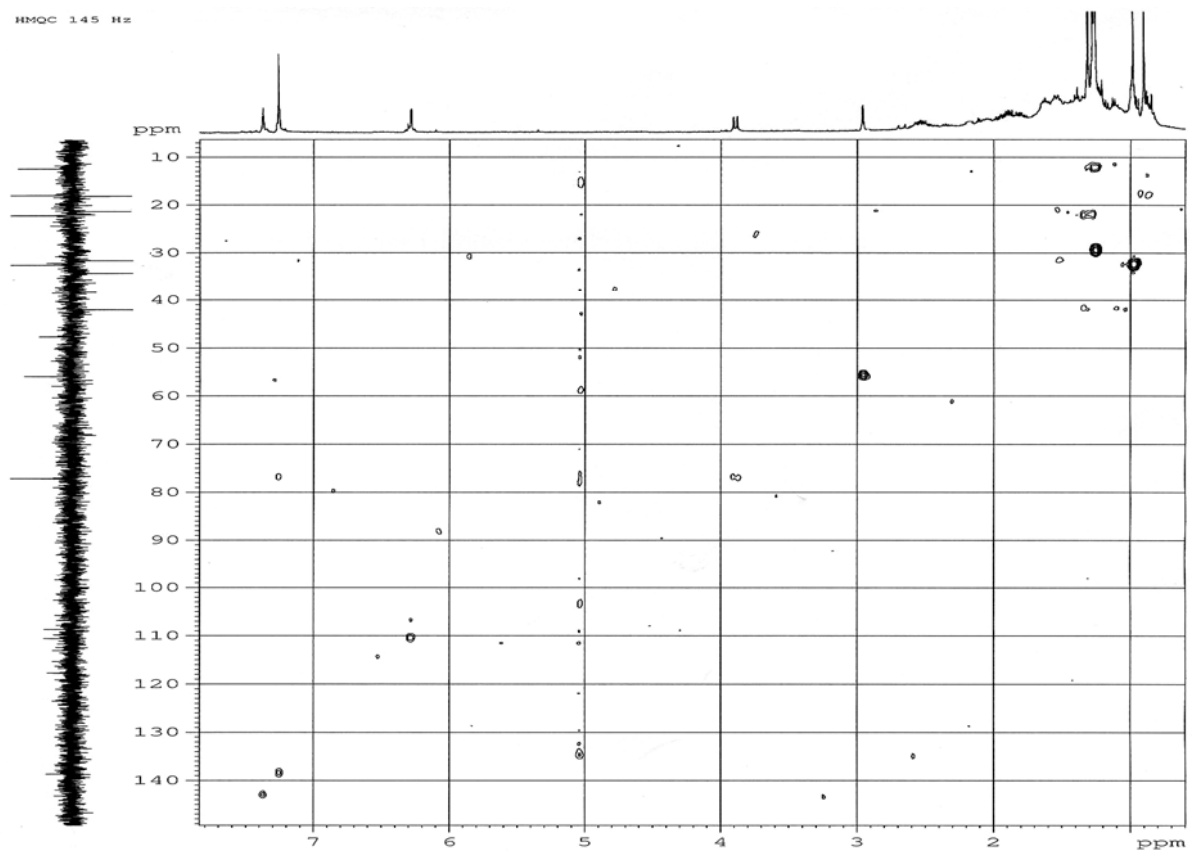
103



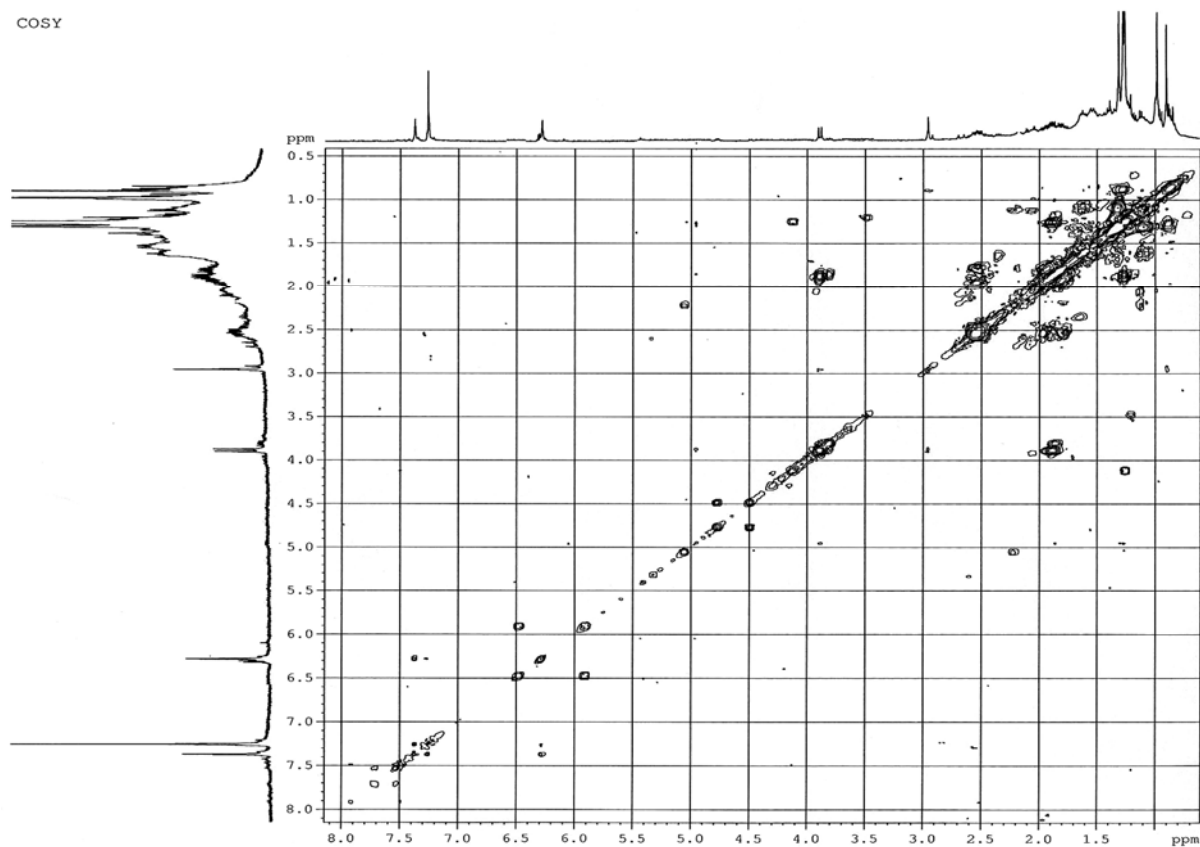




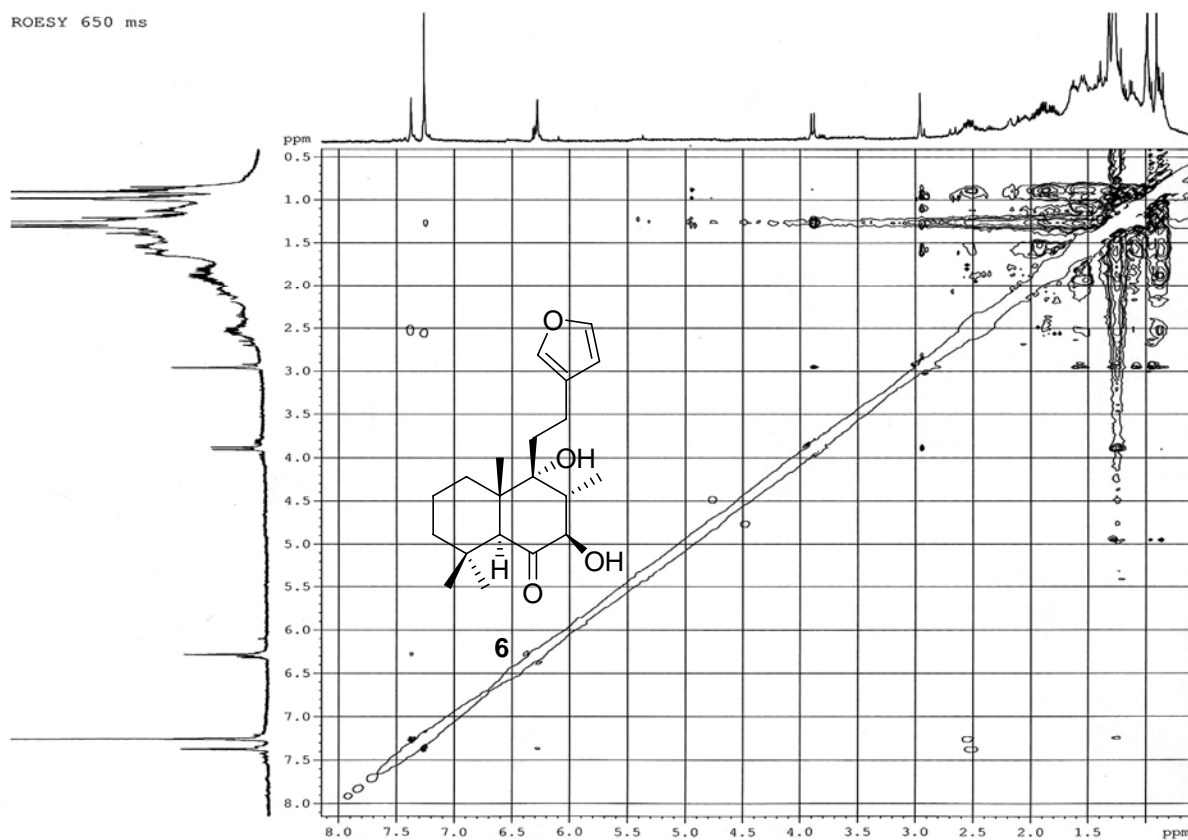


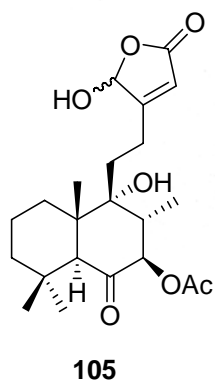
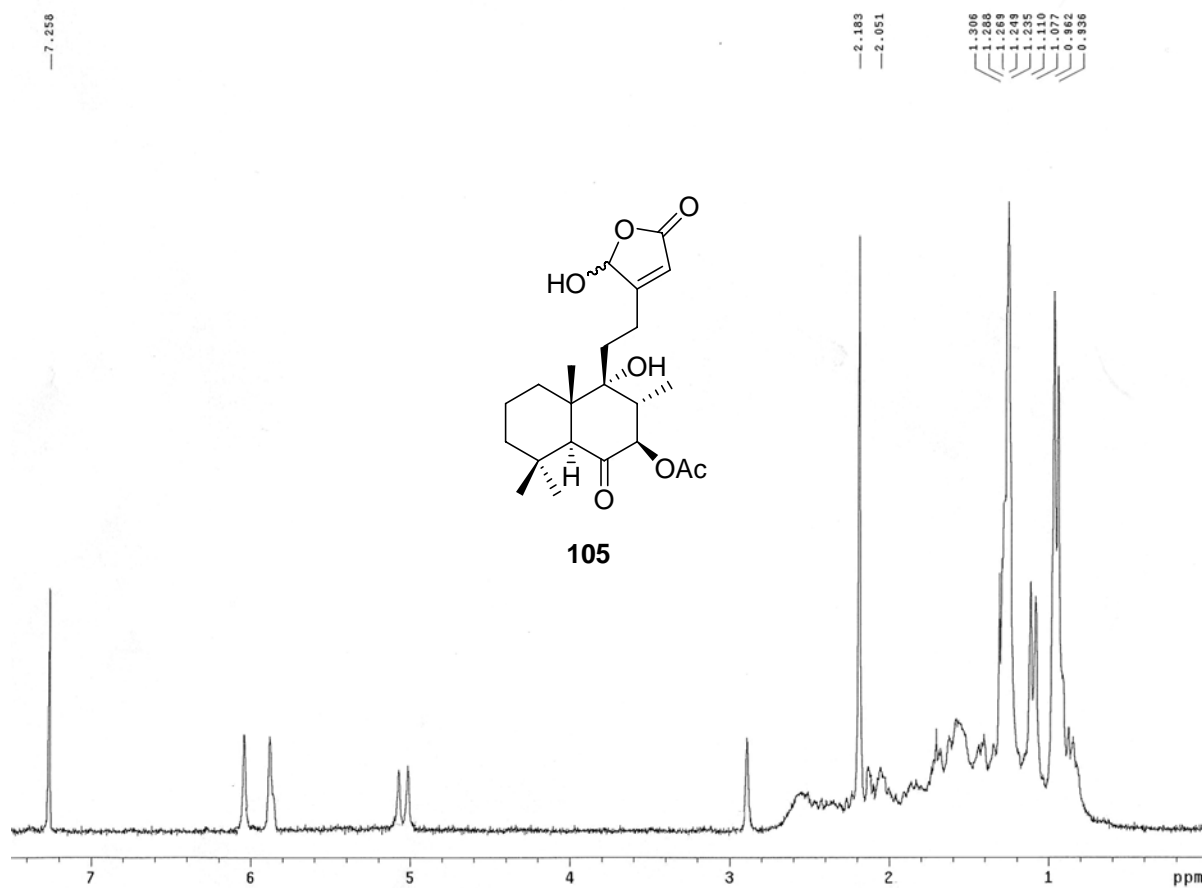
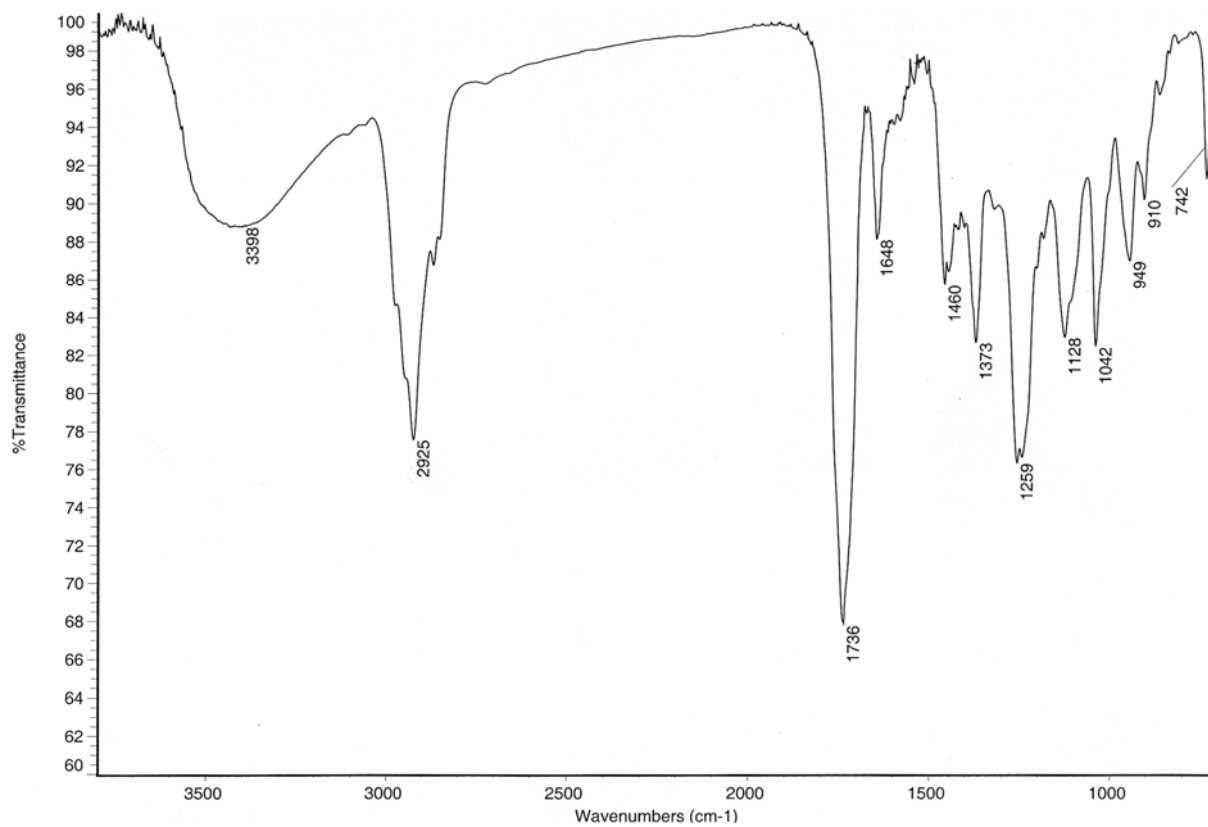


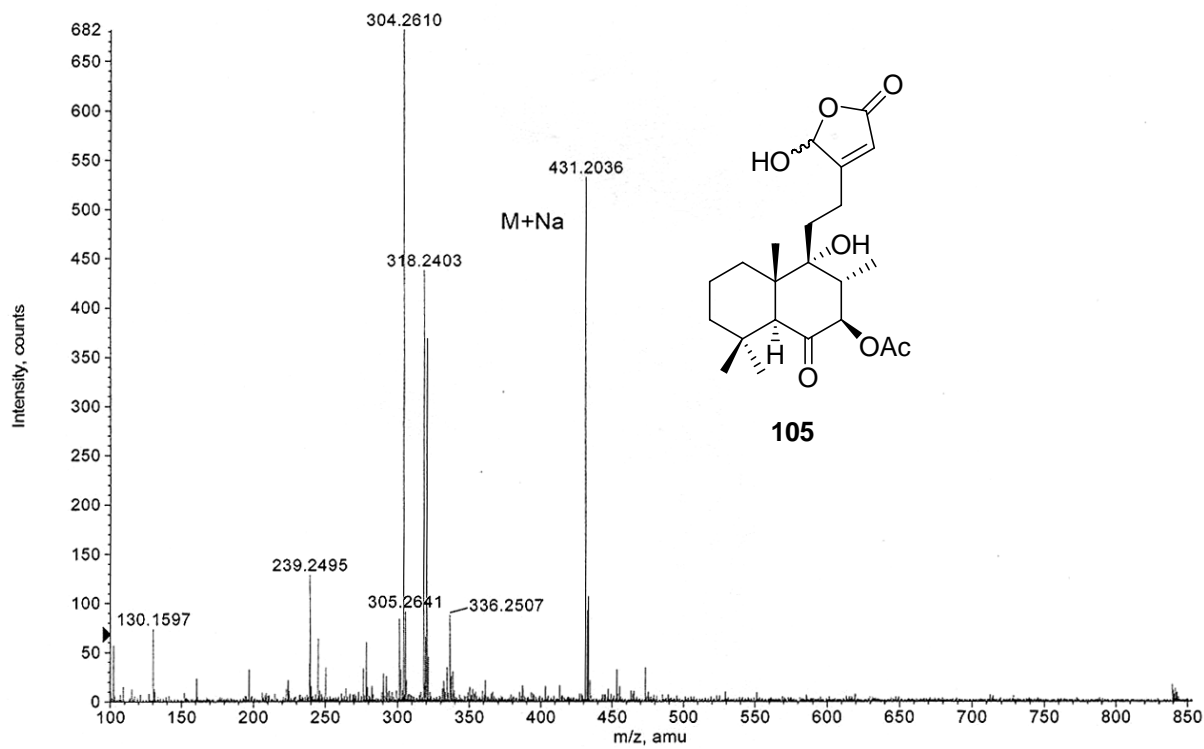
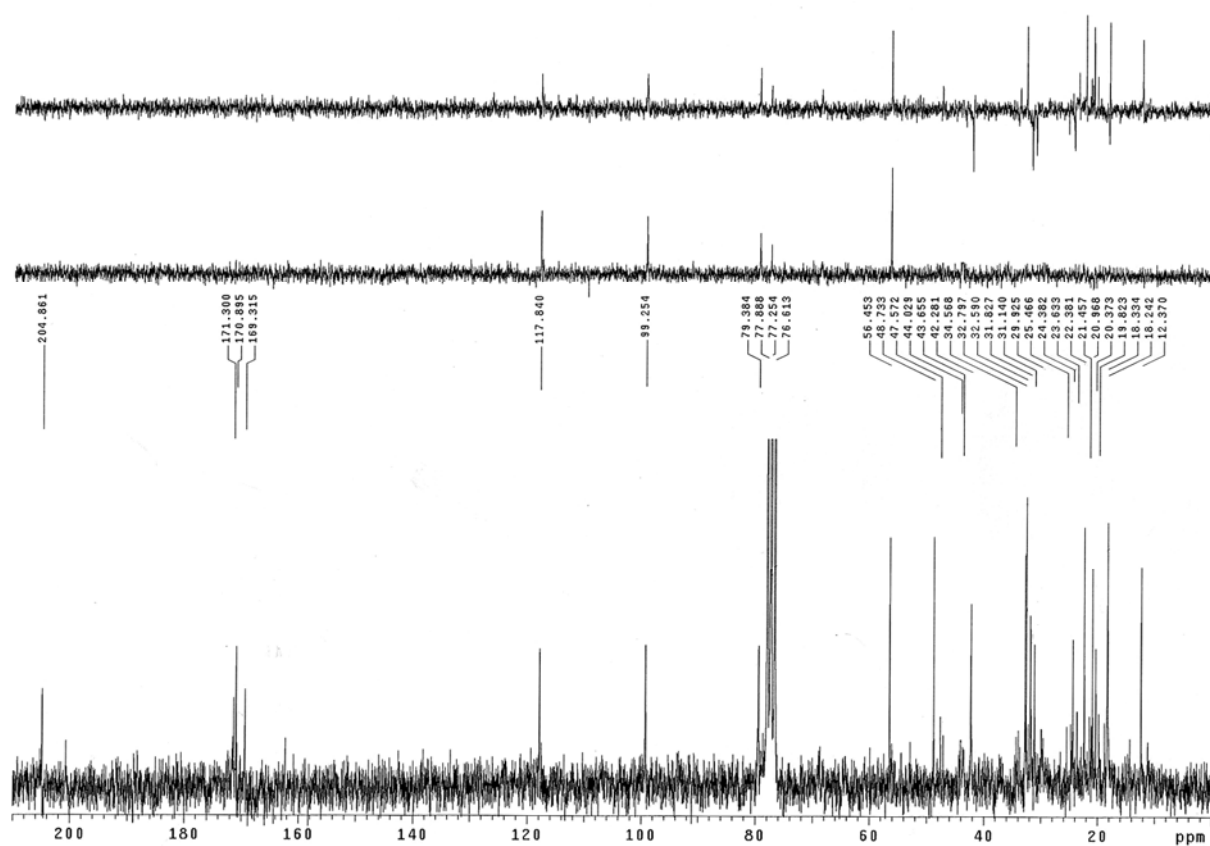
COSY

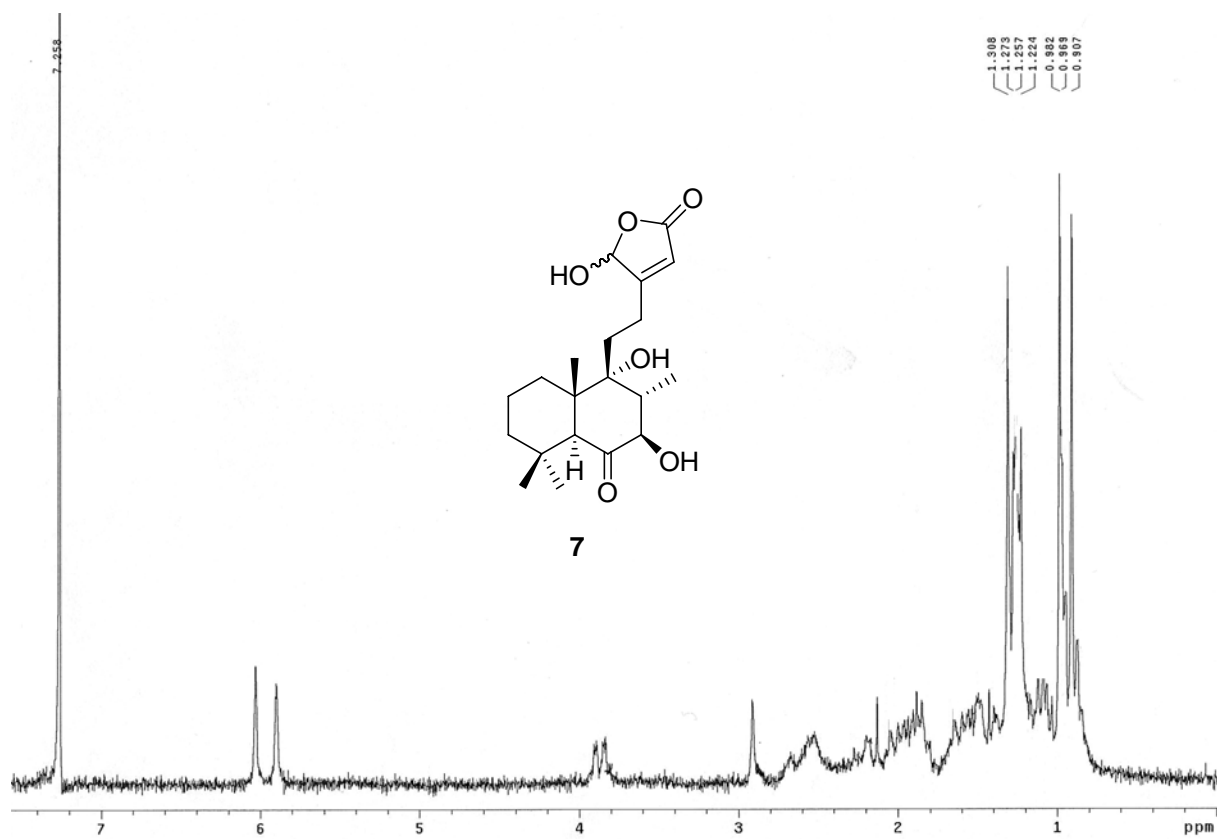
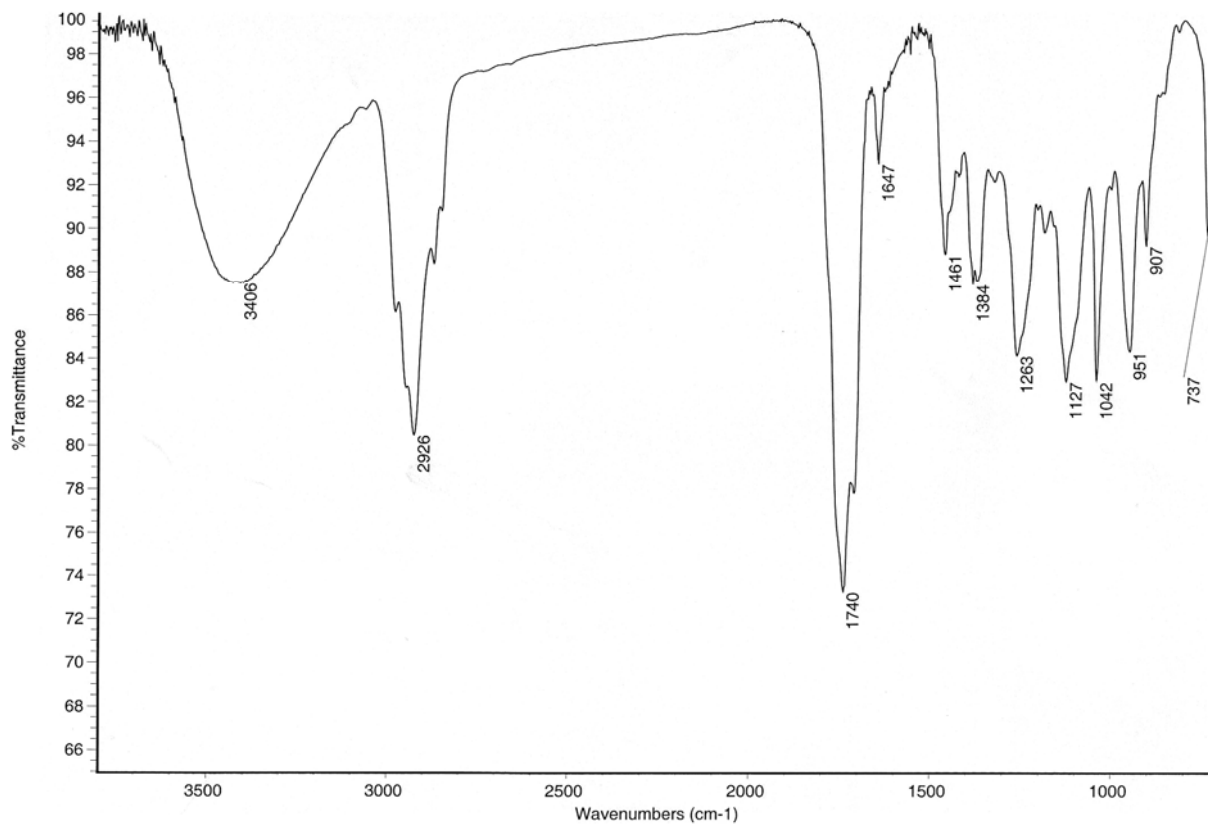


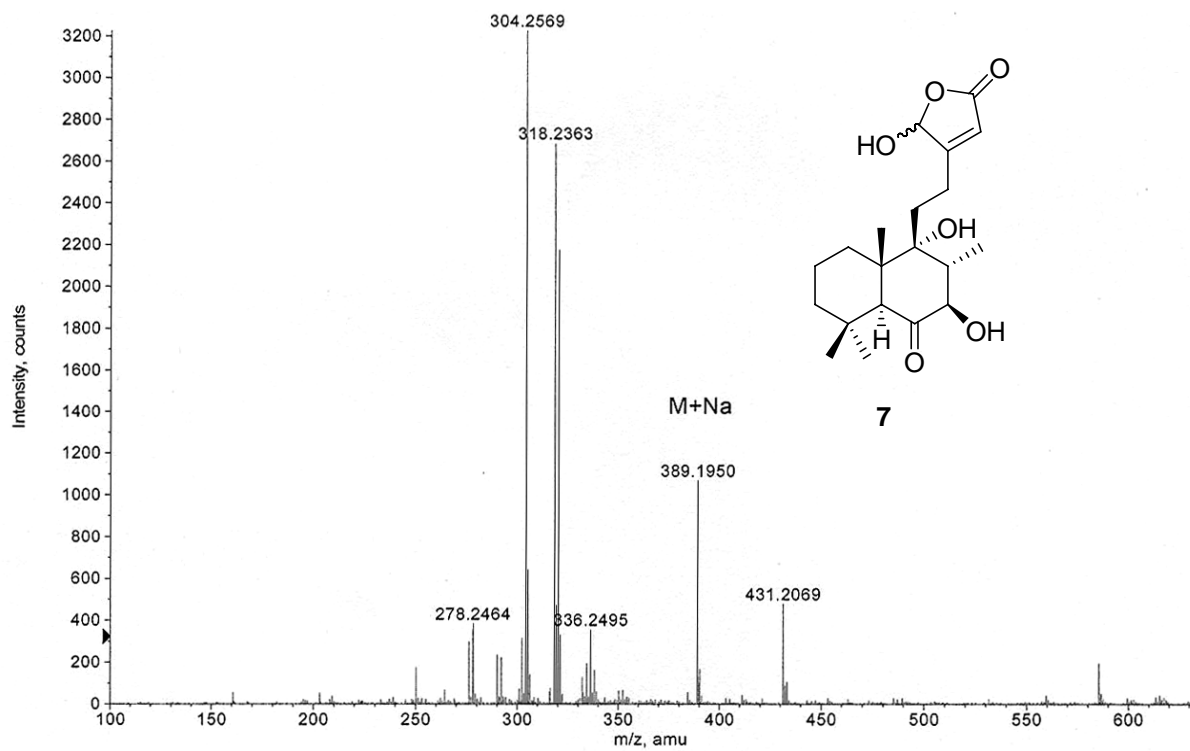
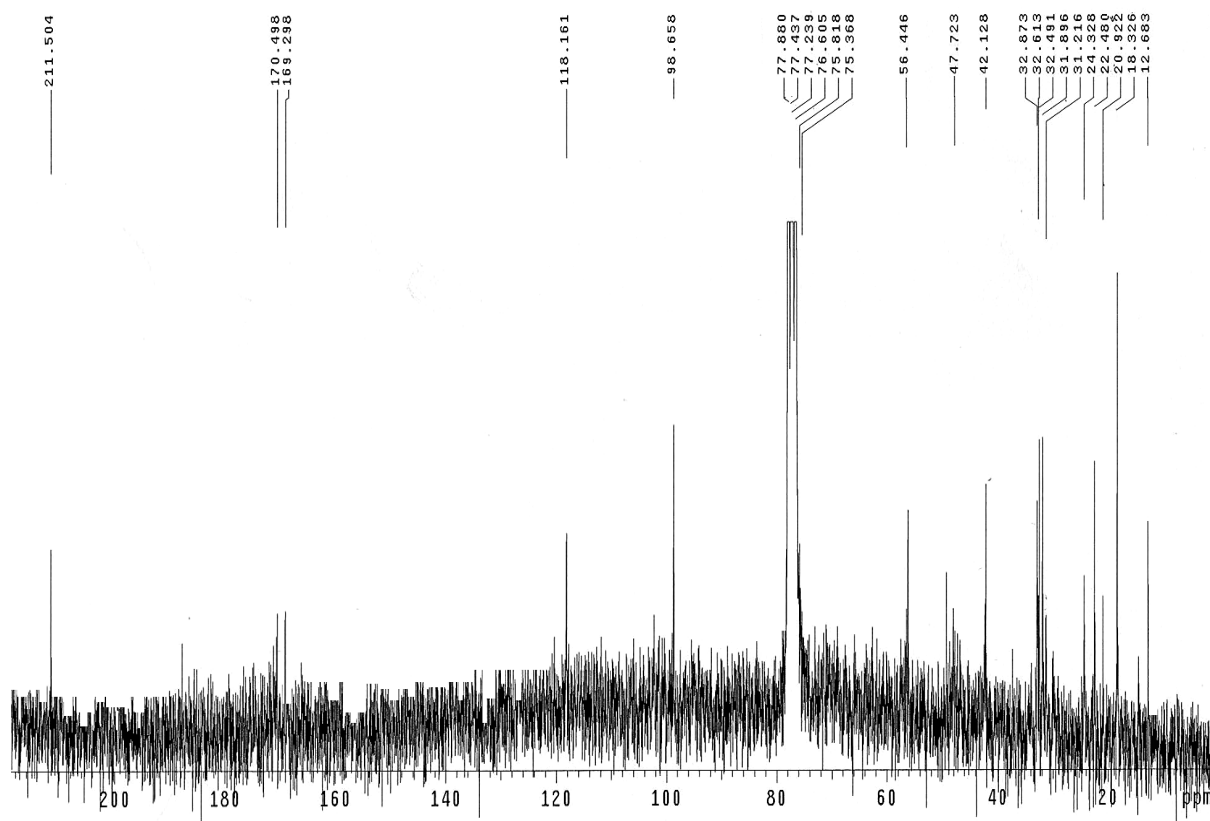
ROESY 650 ms





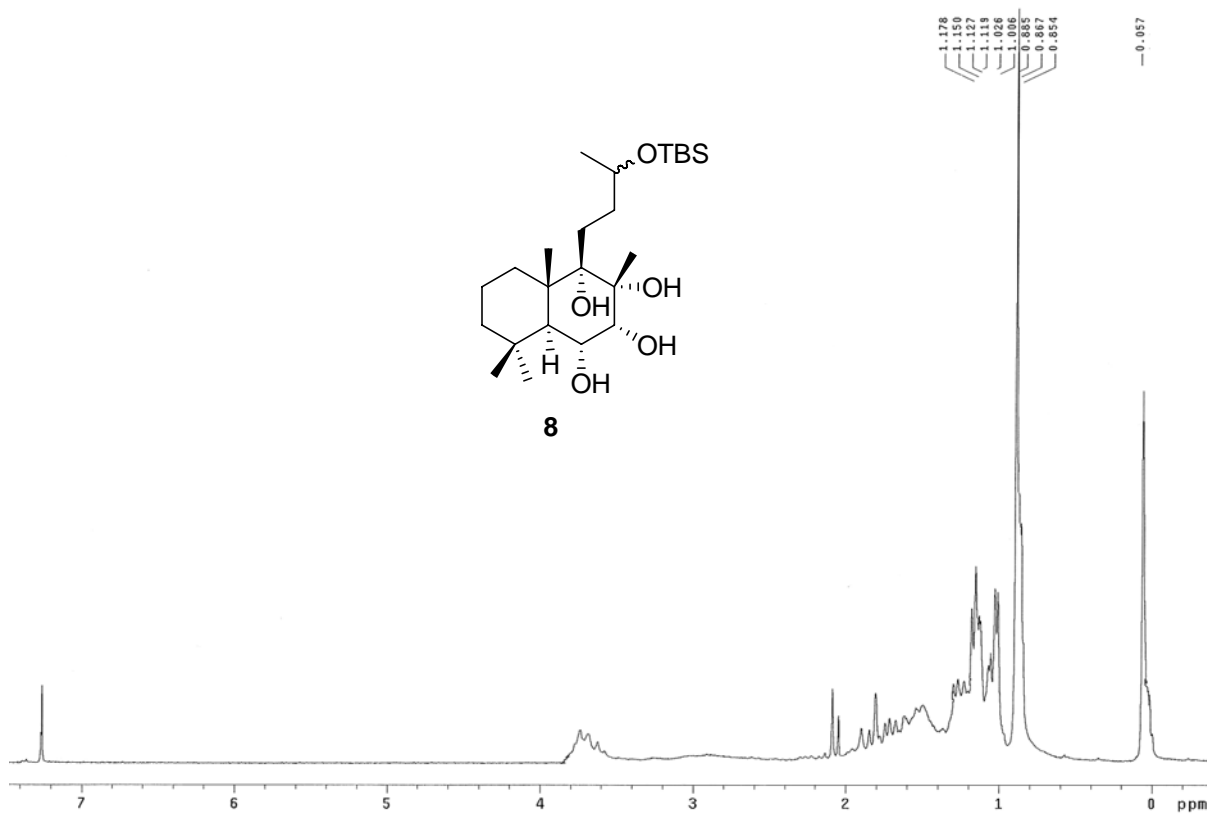
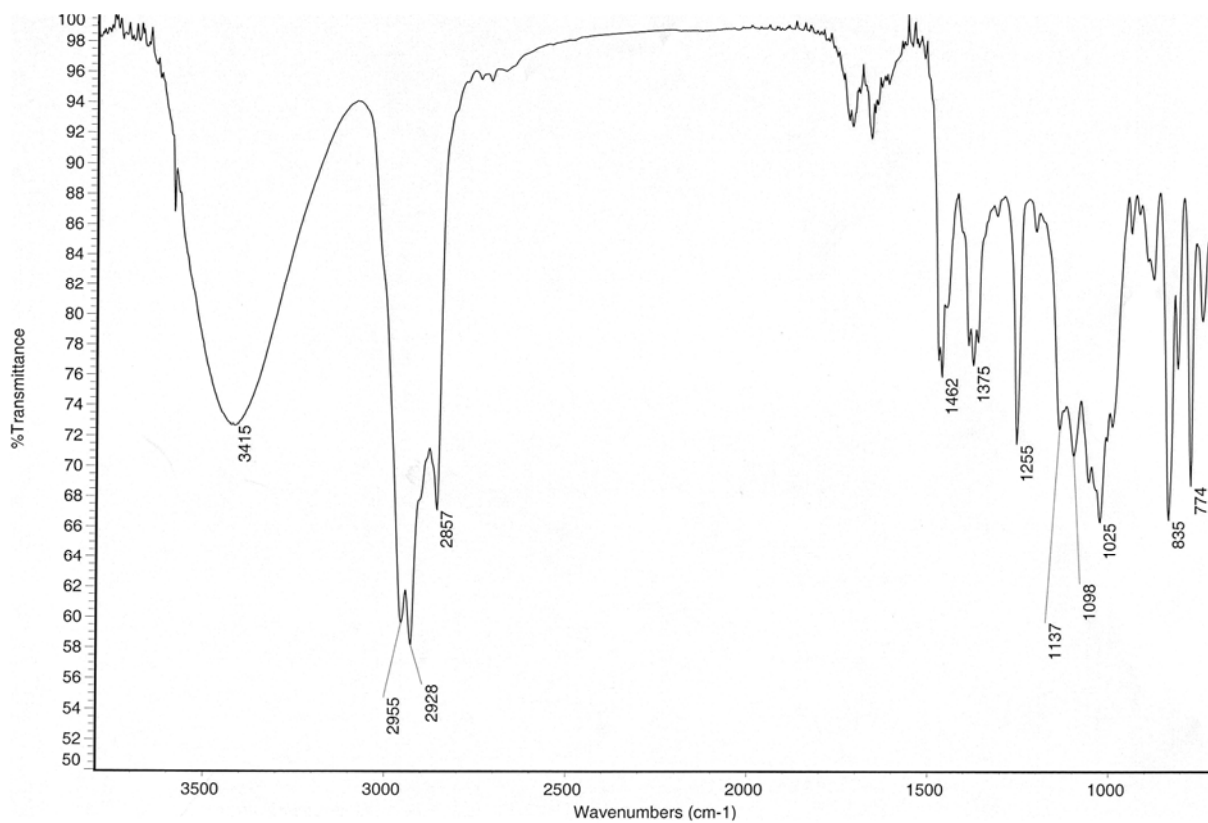


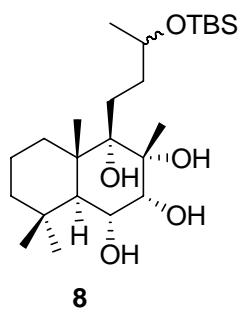
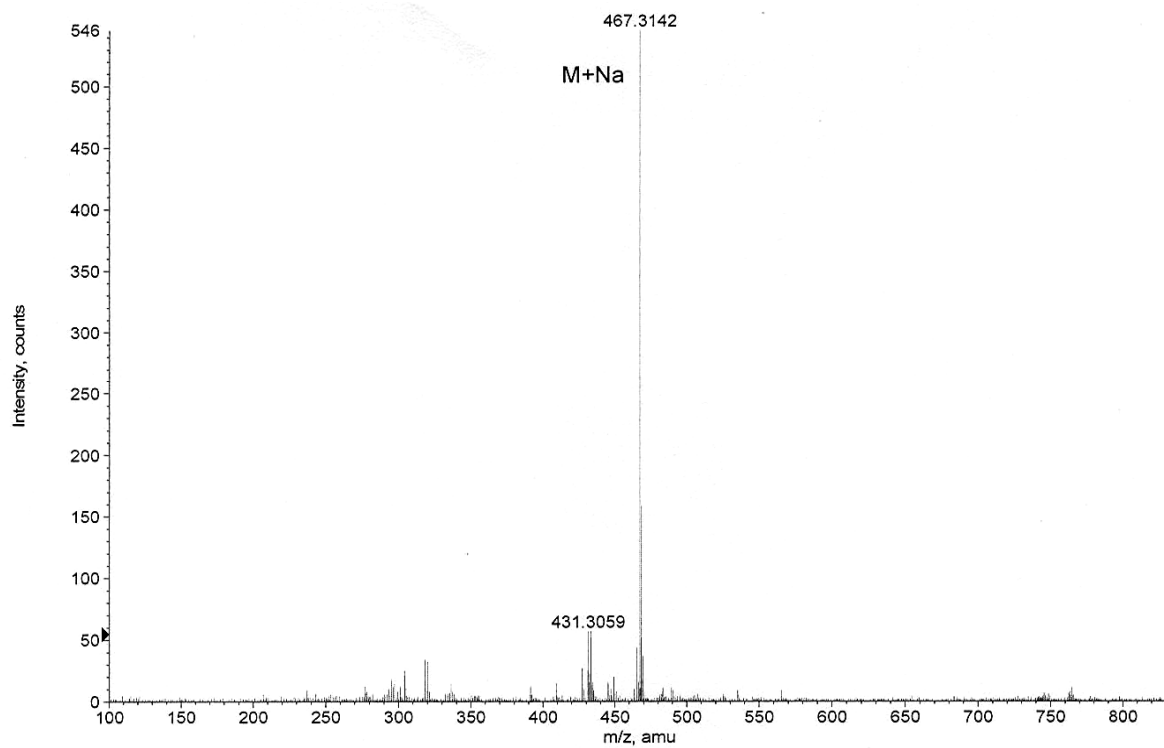


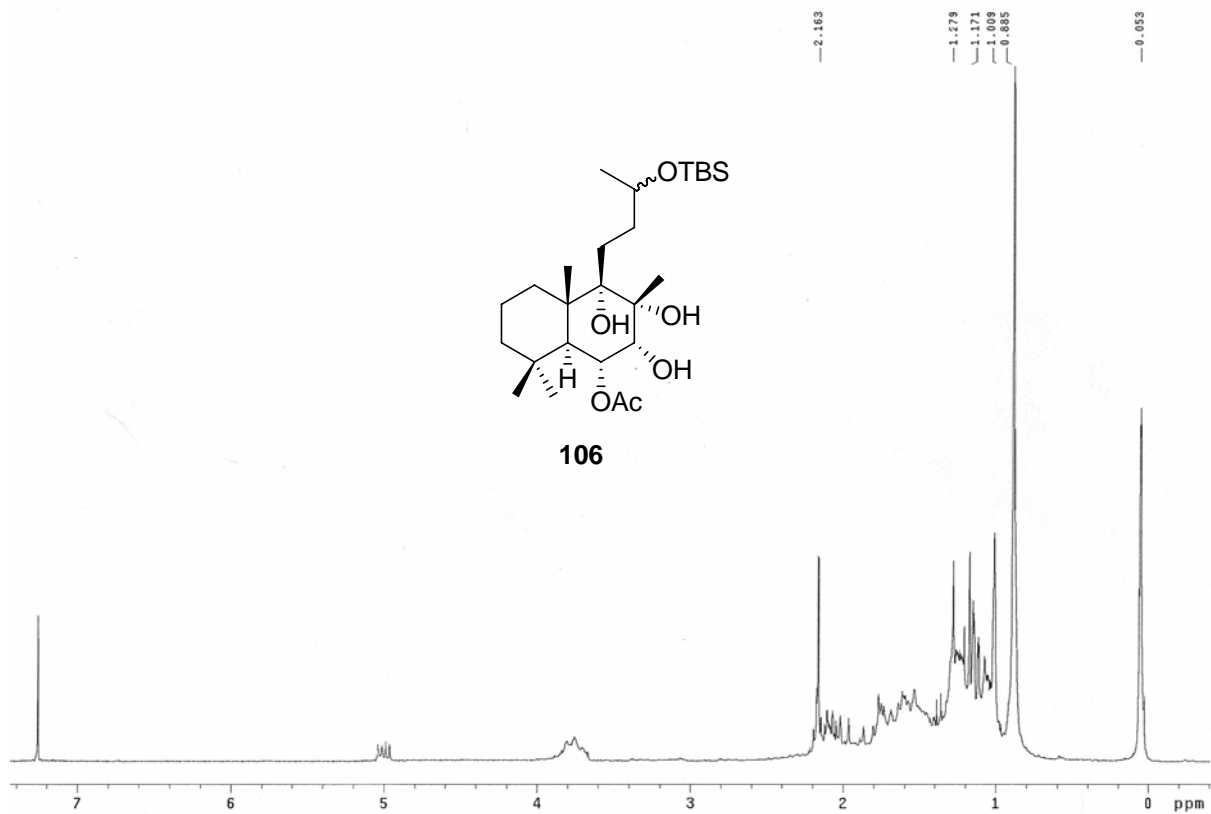
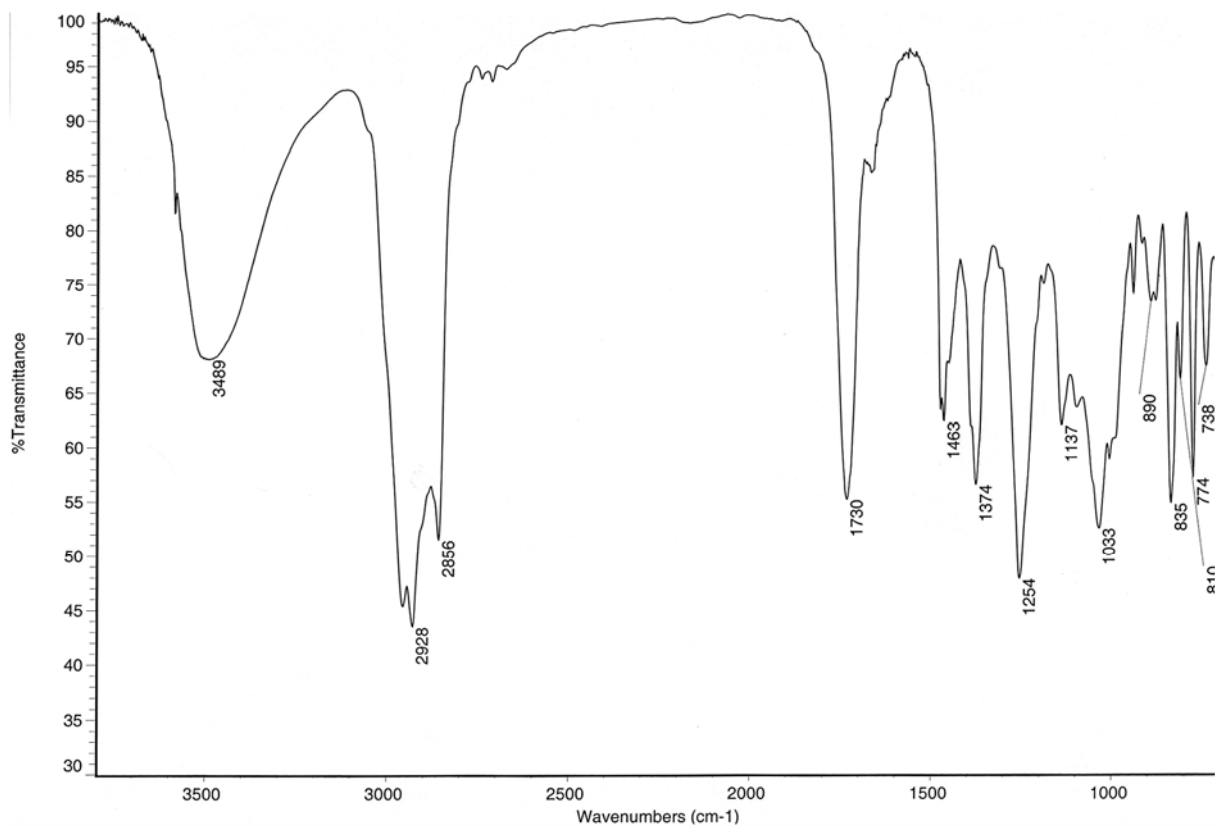


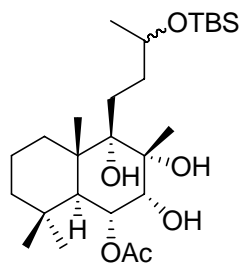
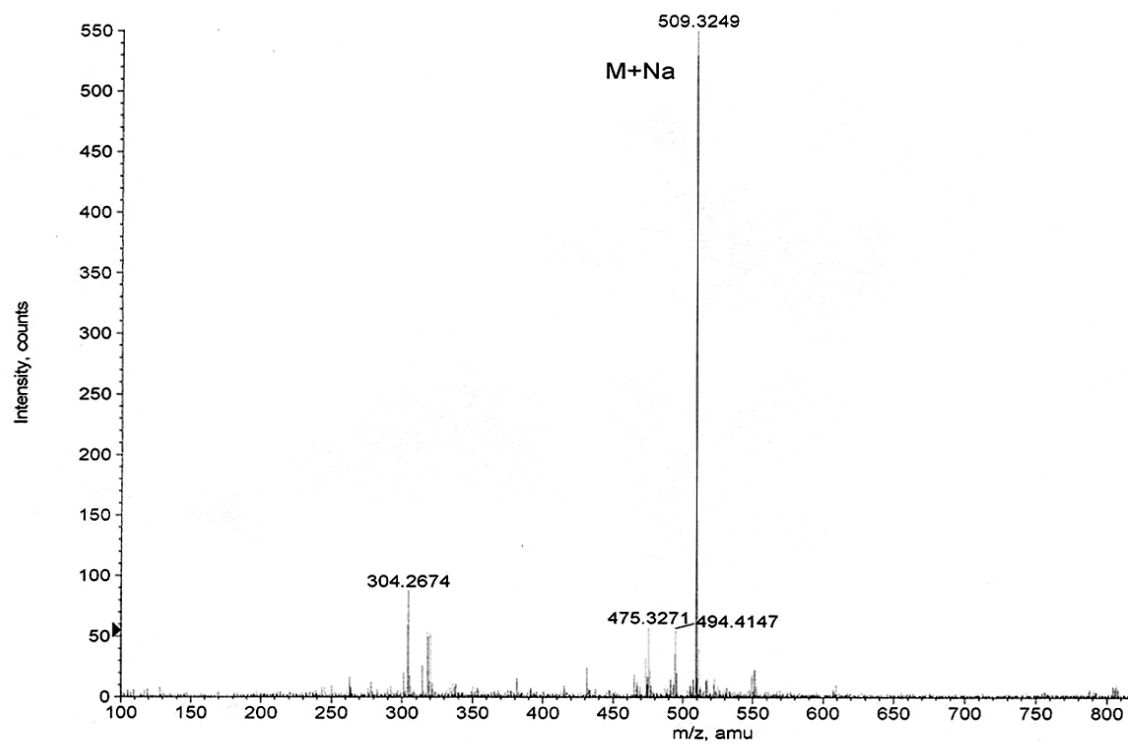
ESPECTROSCOPIA

Labdanos tetraoxigenados en el anillo B

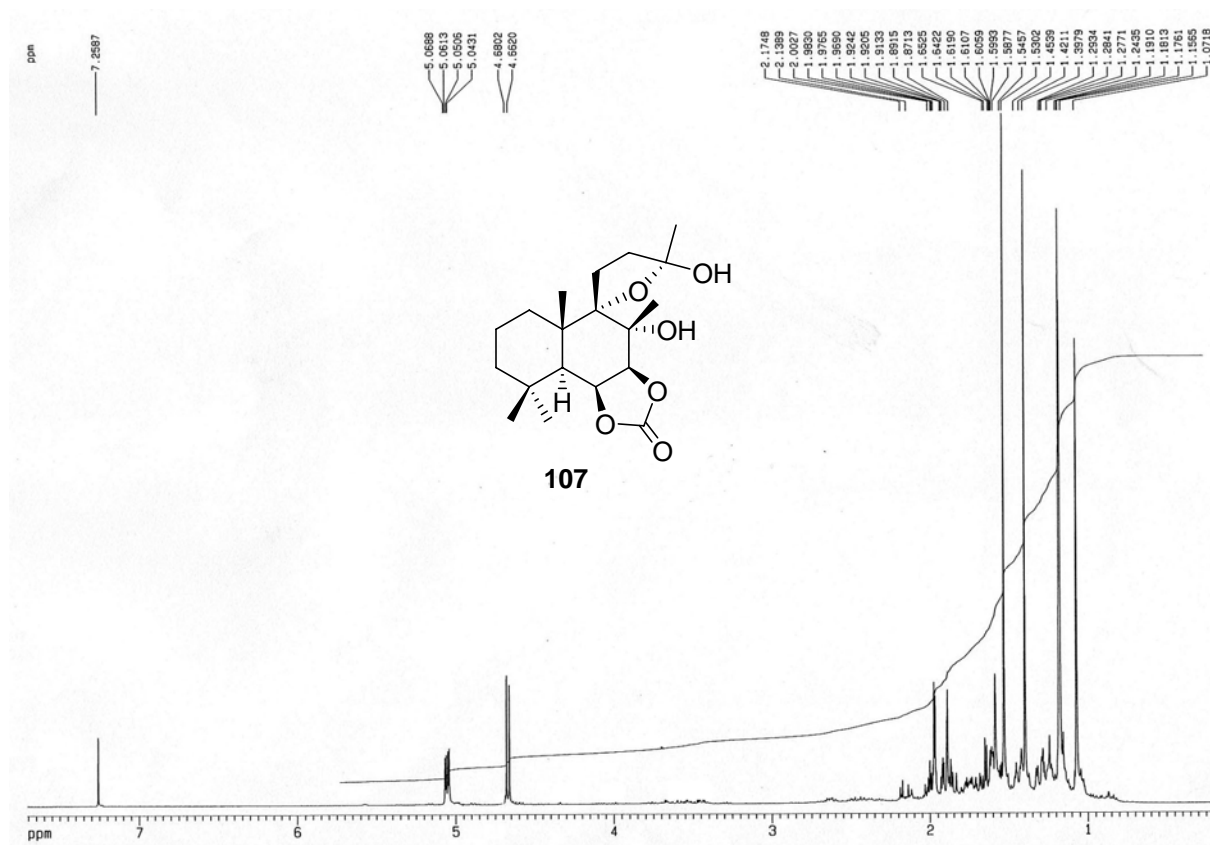
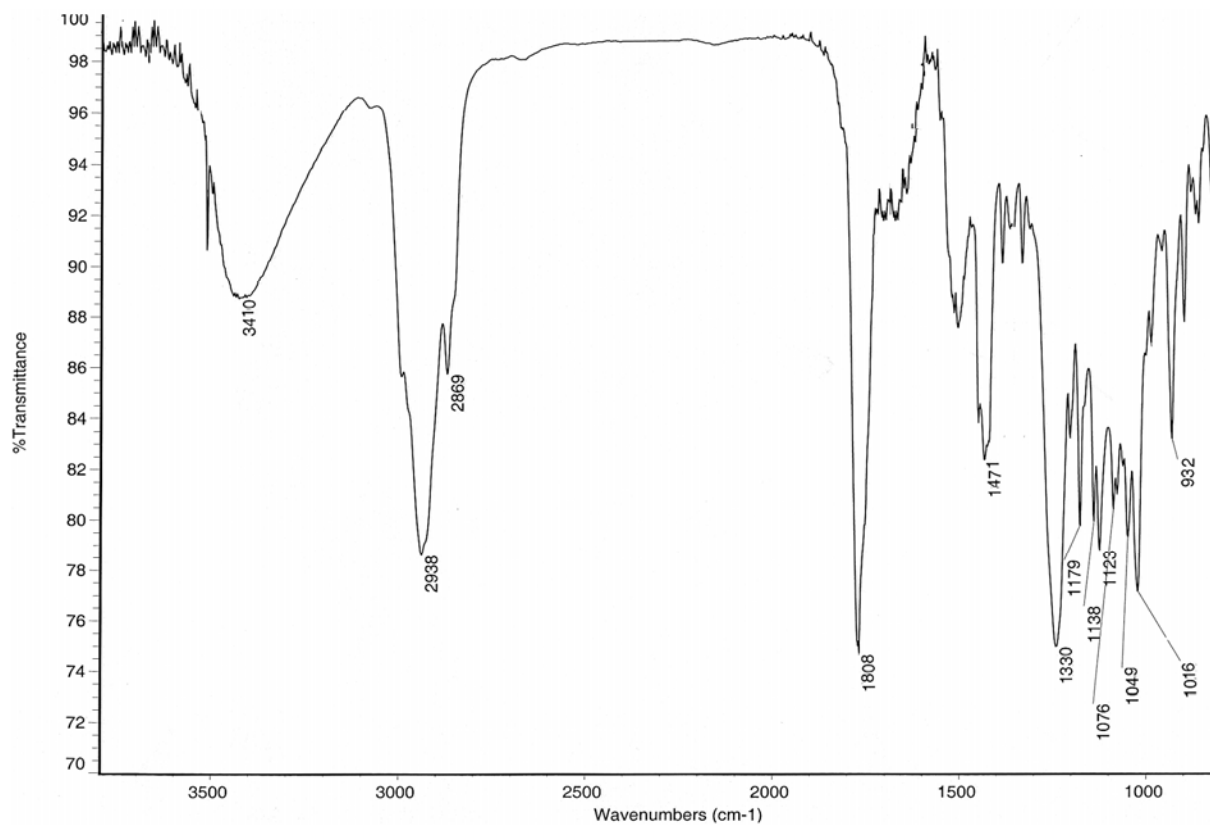


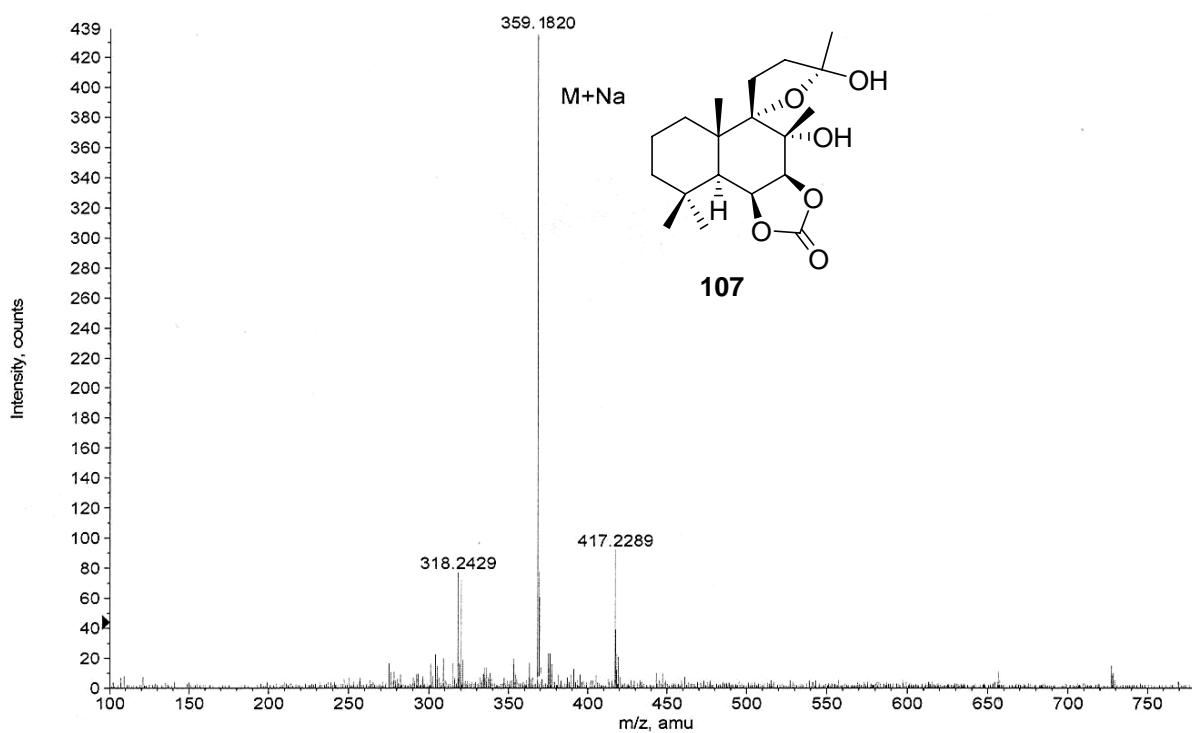
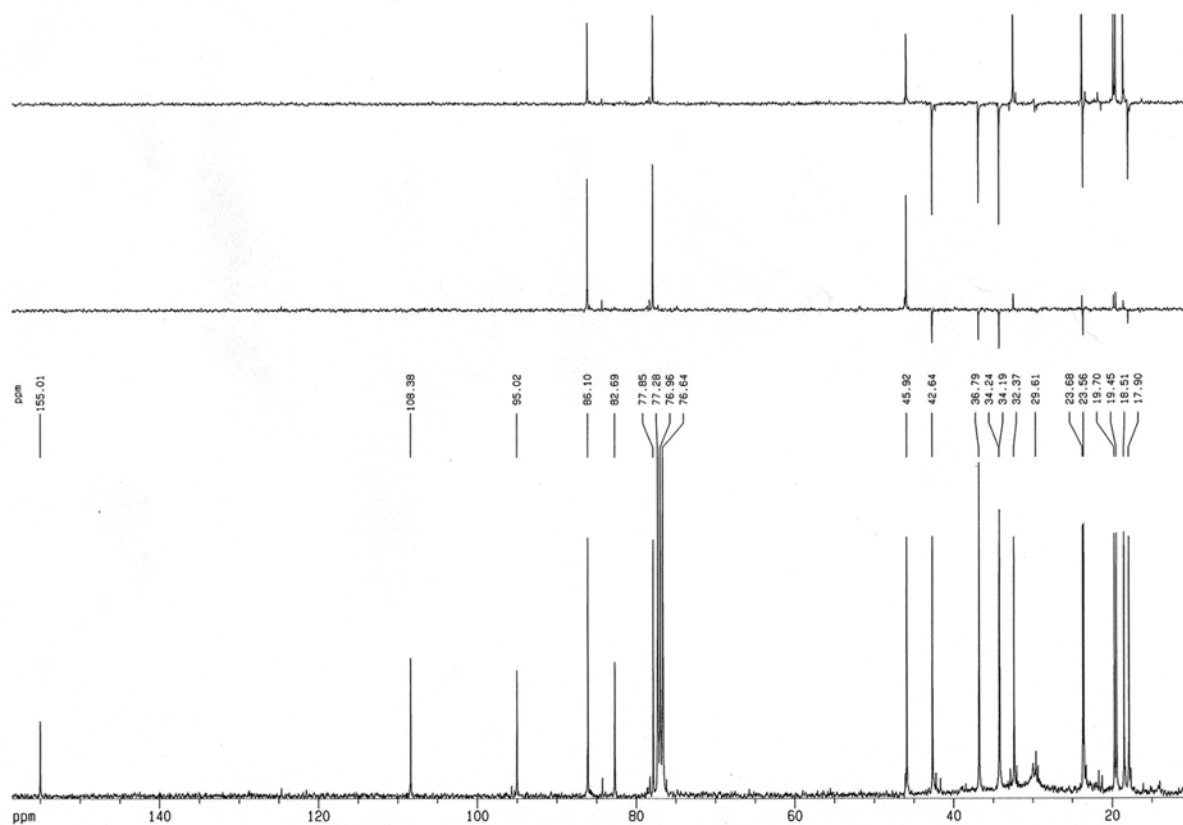


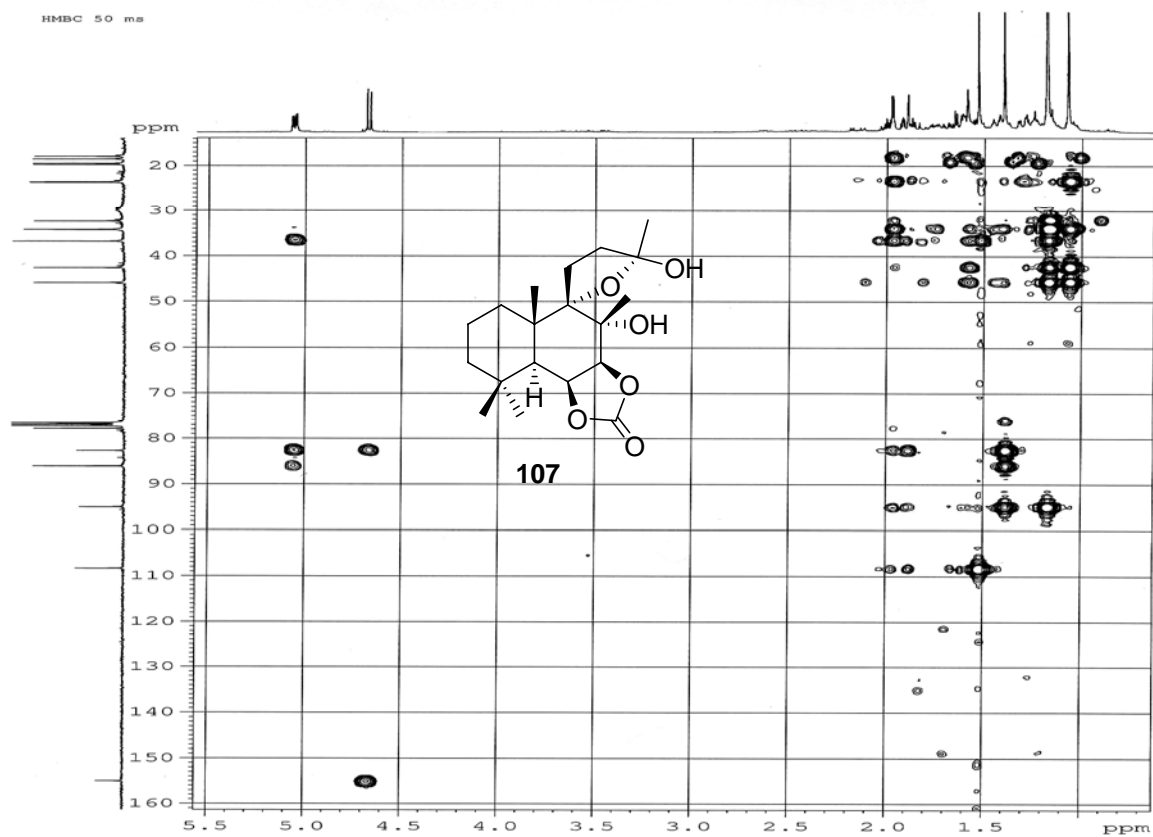
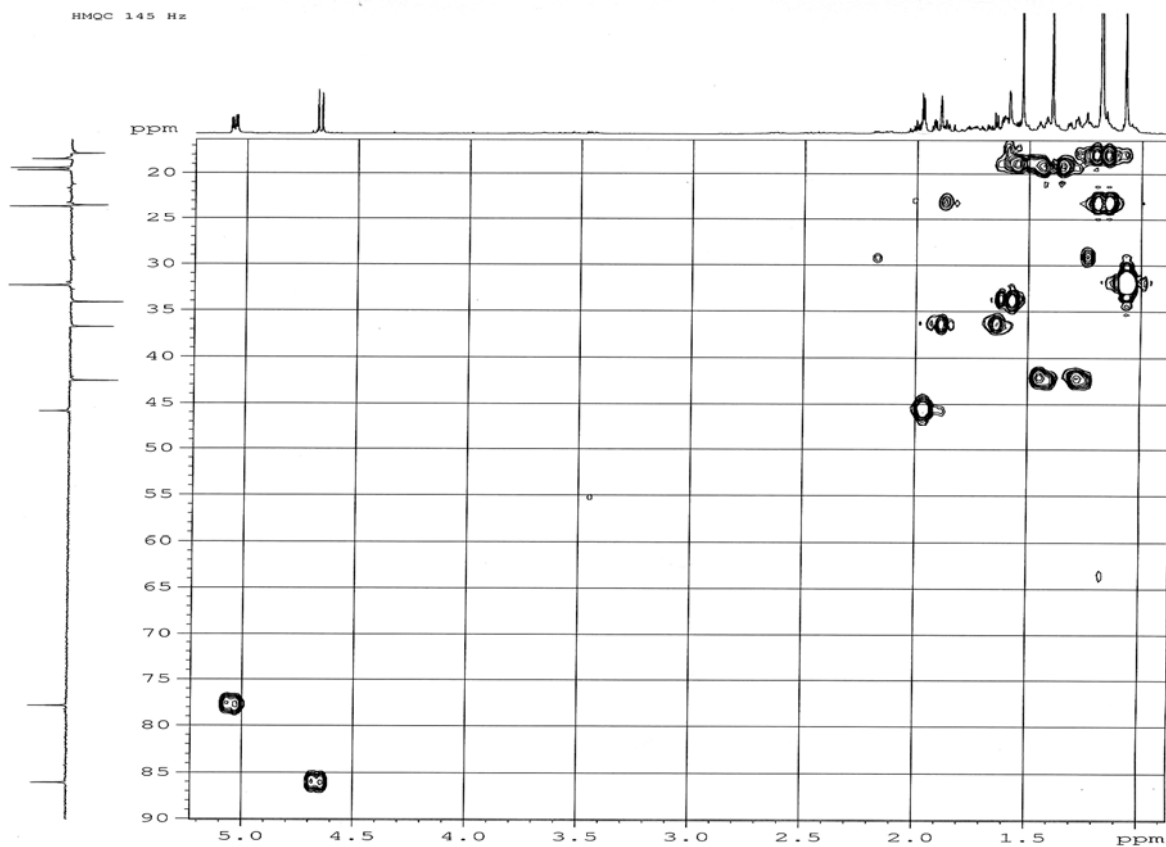




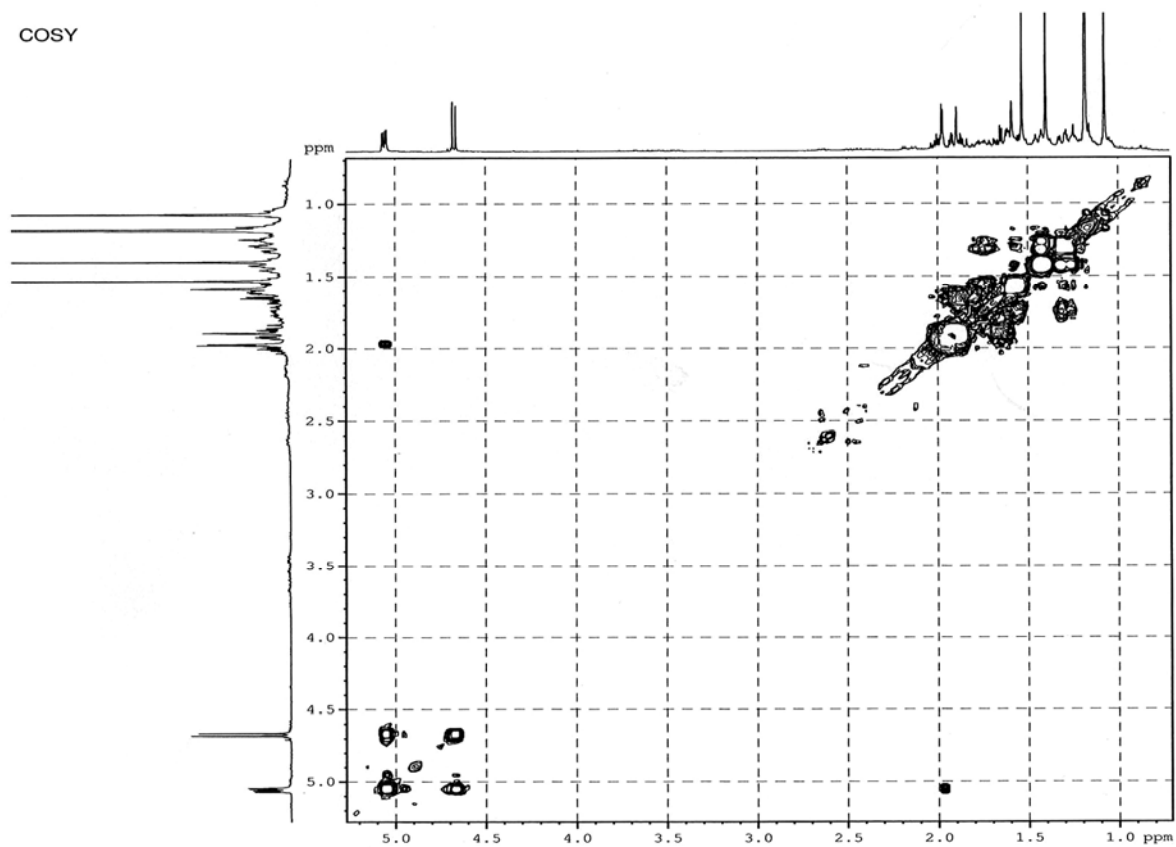
106



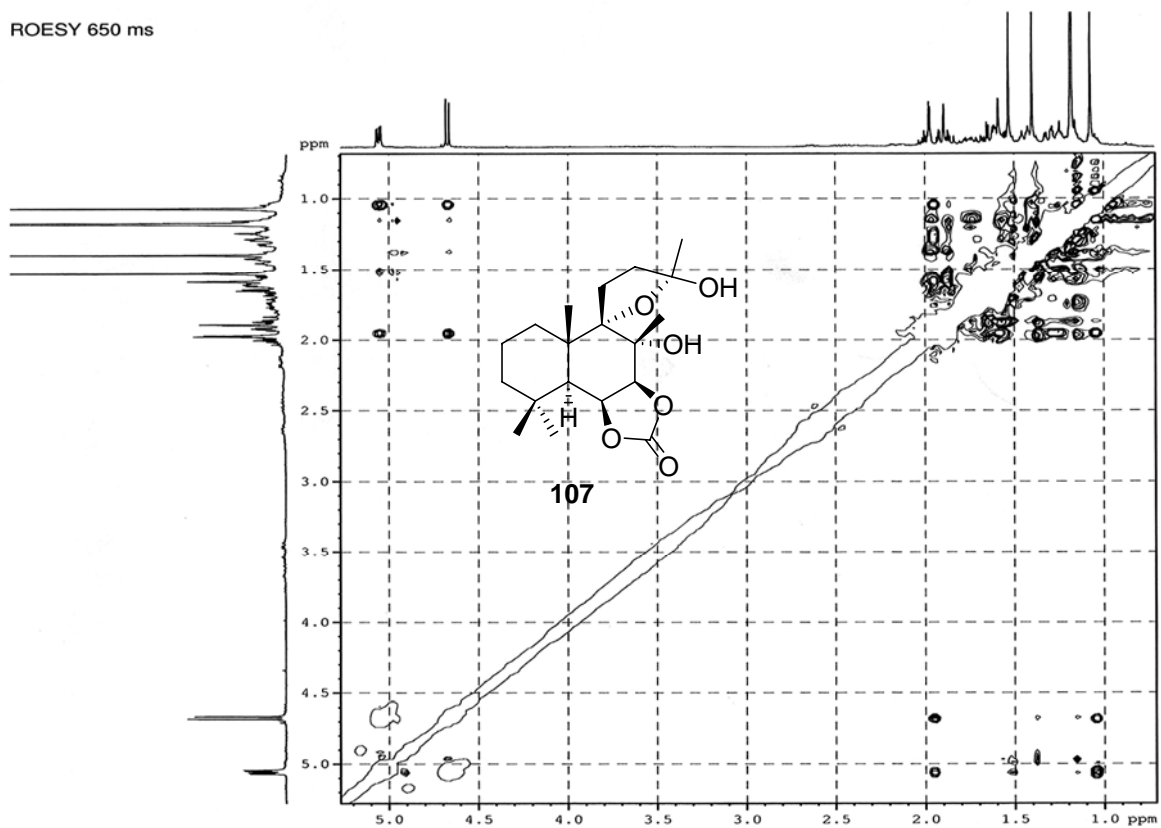


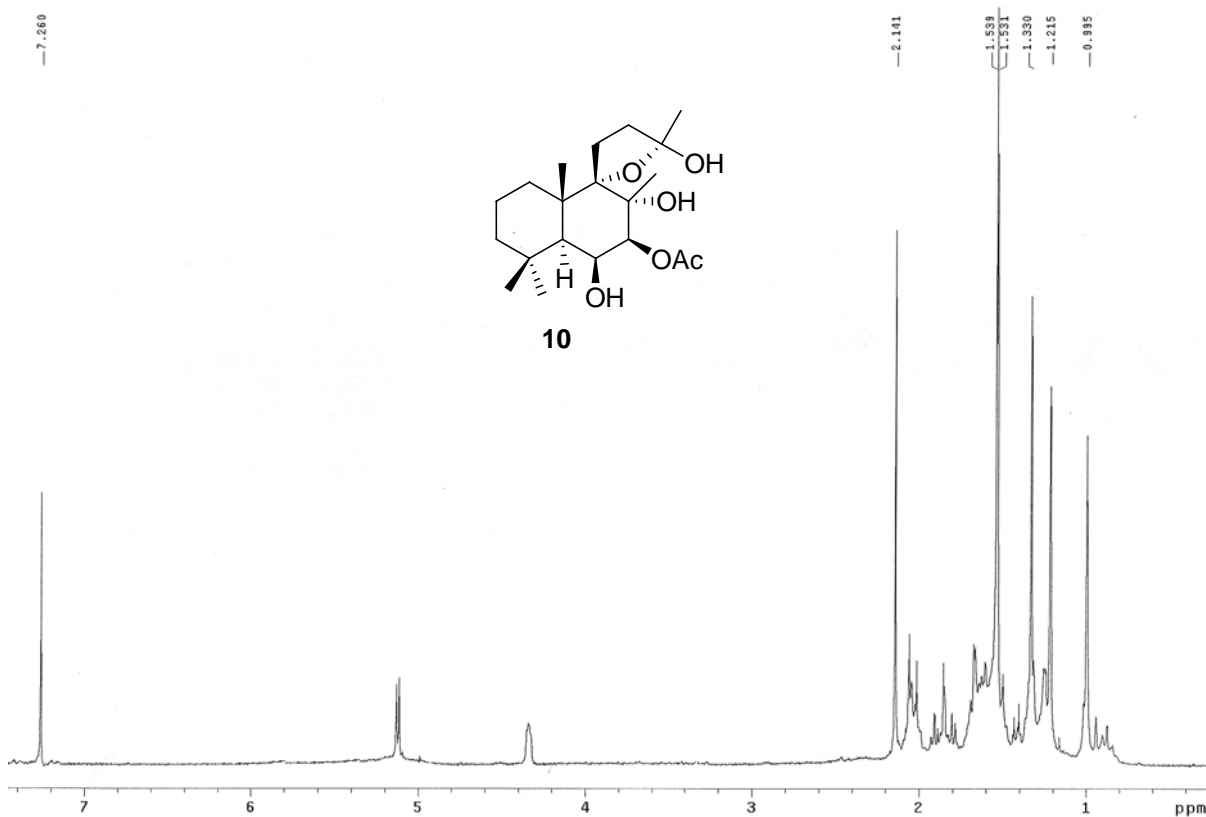
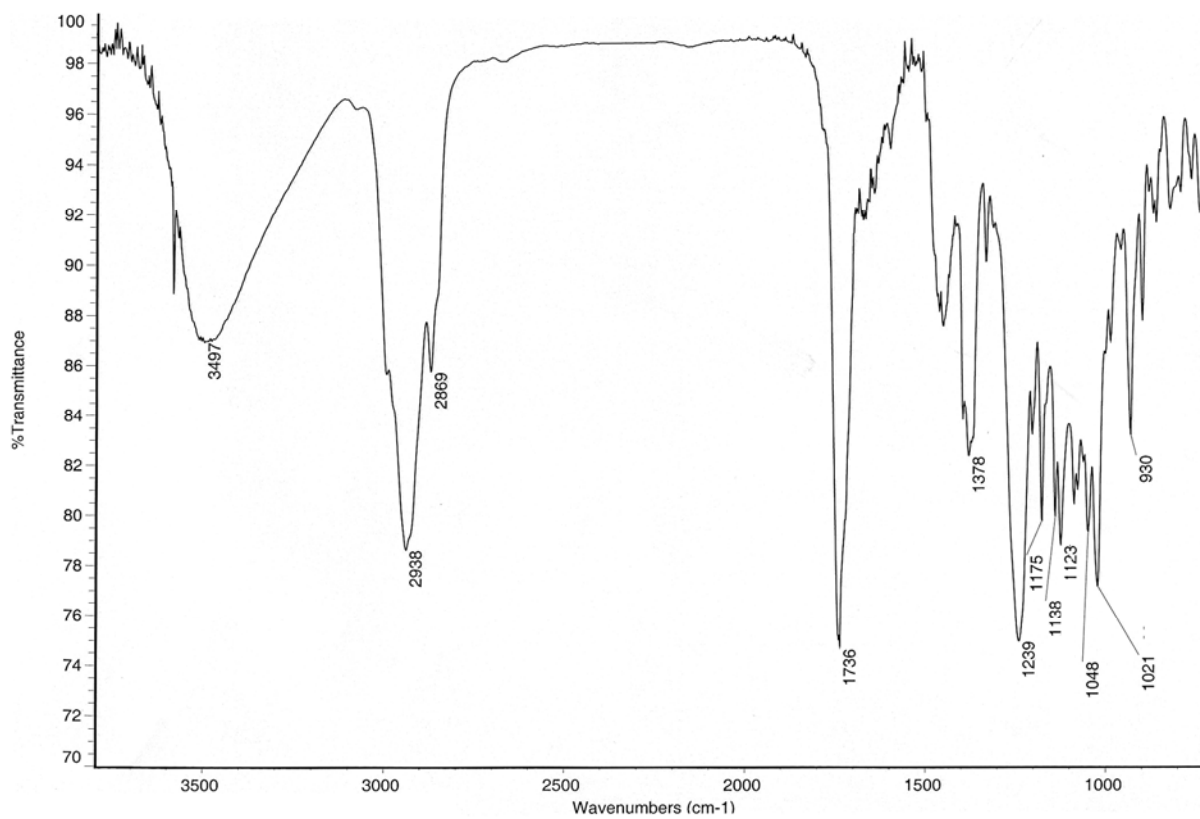


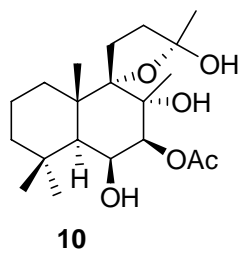
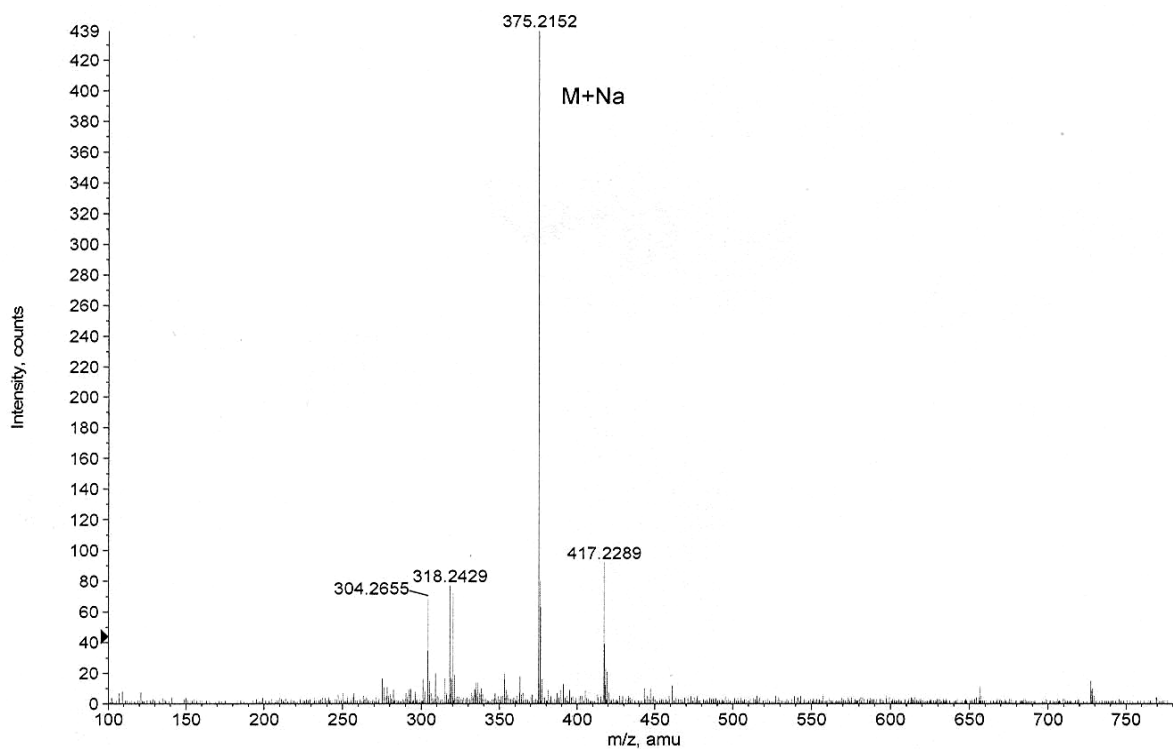
COSY

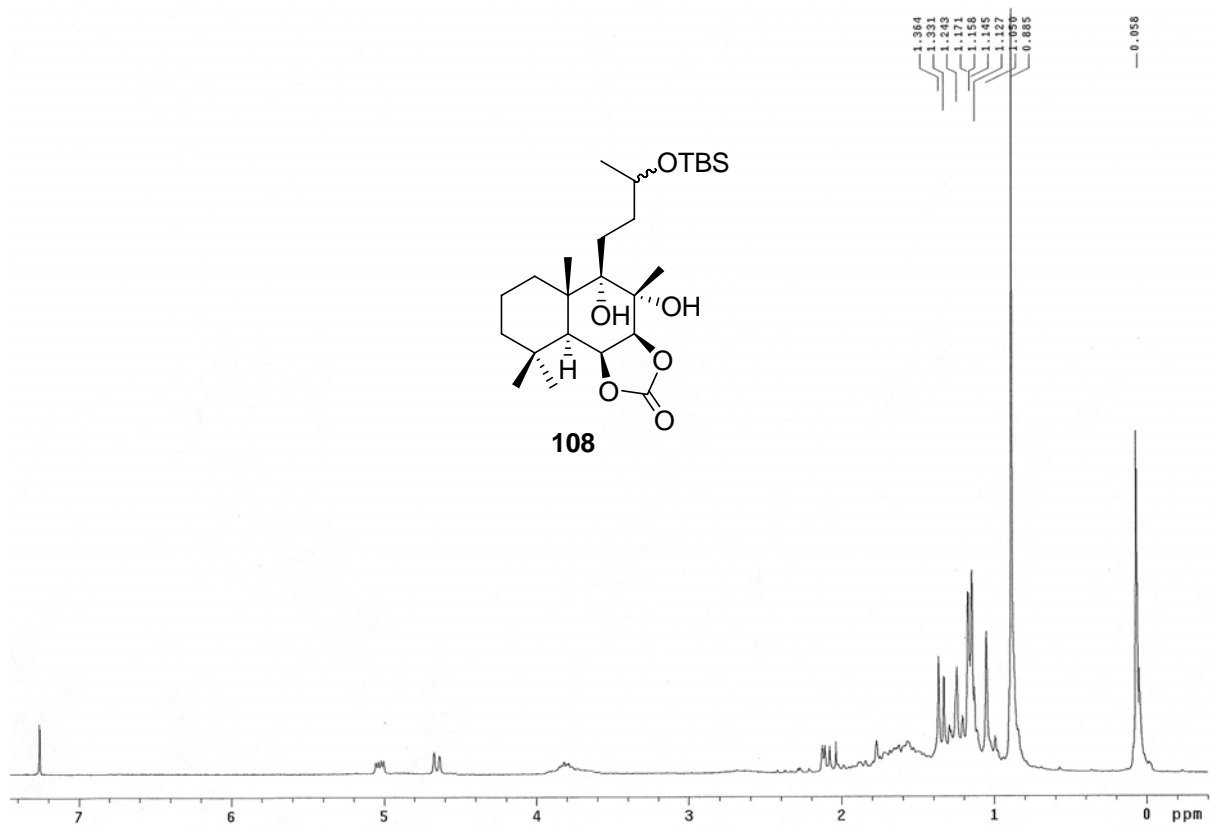
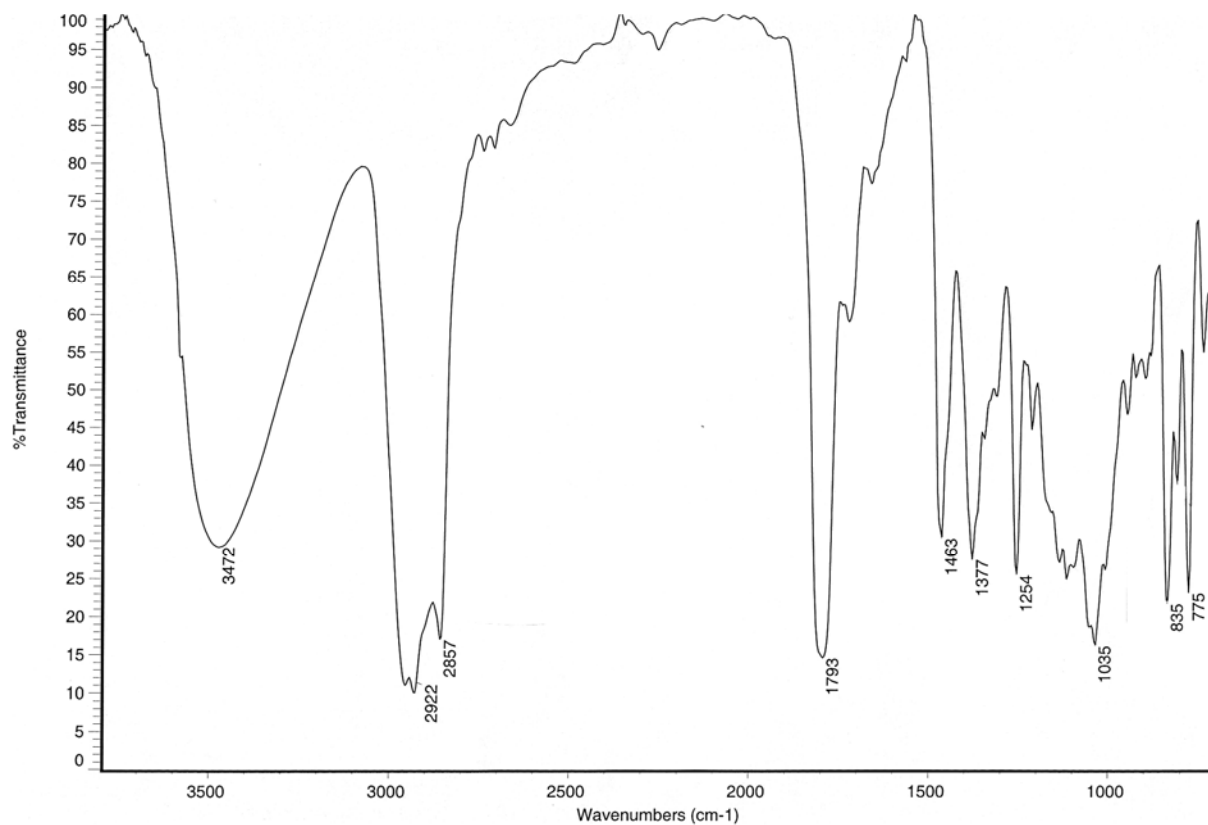


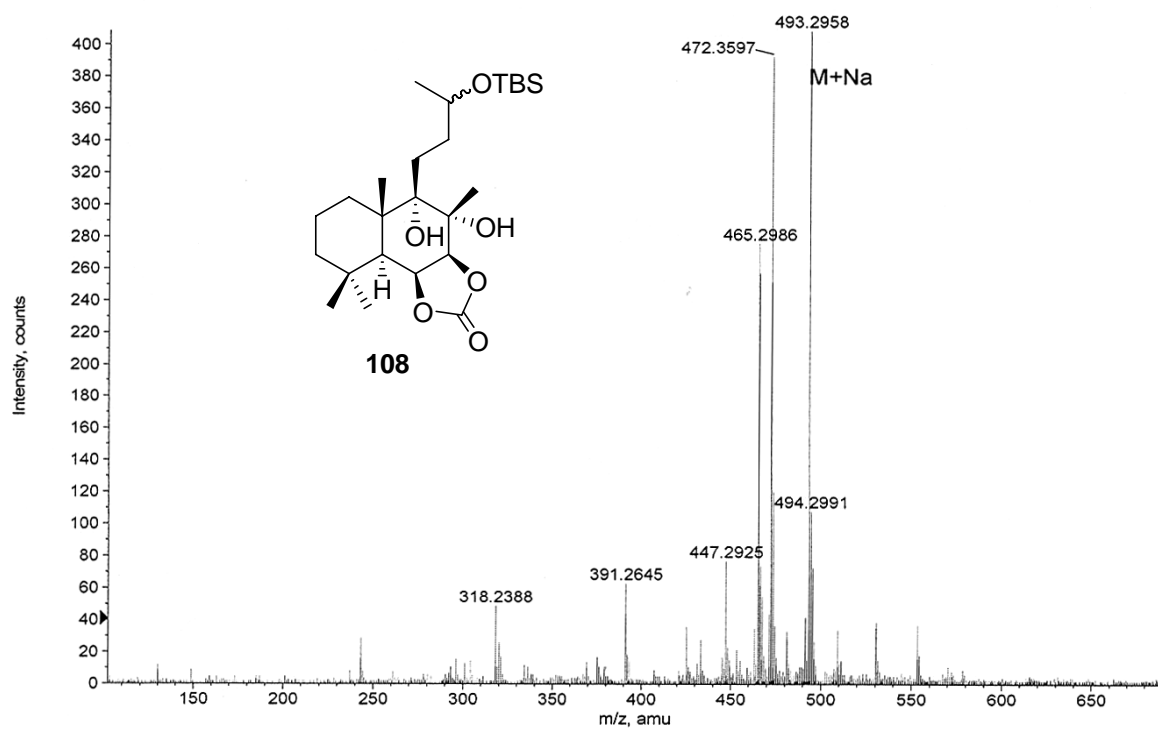
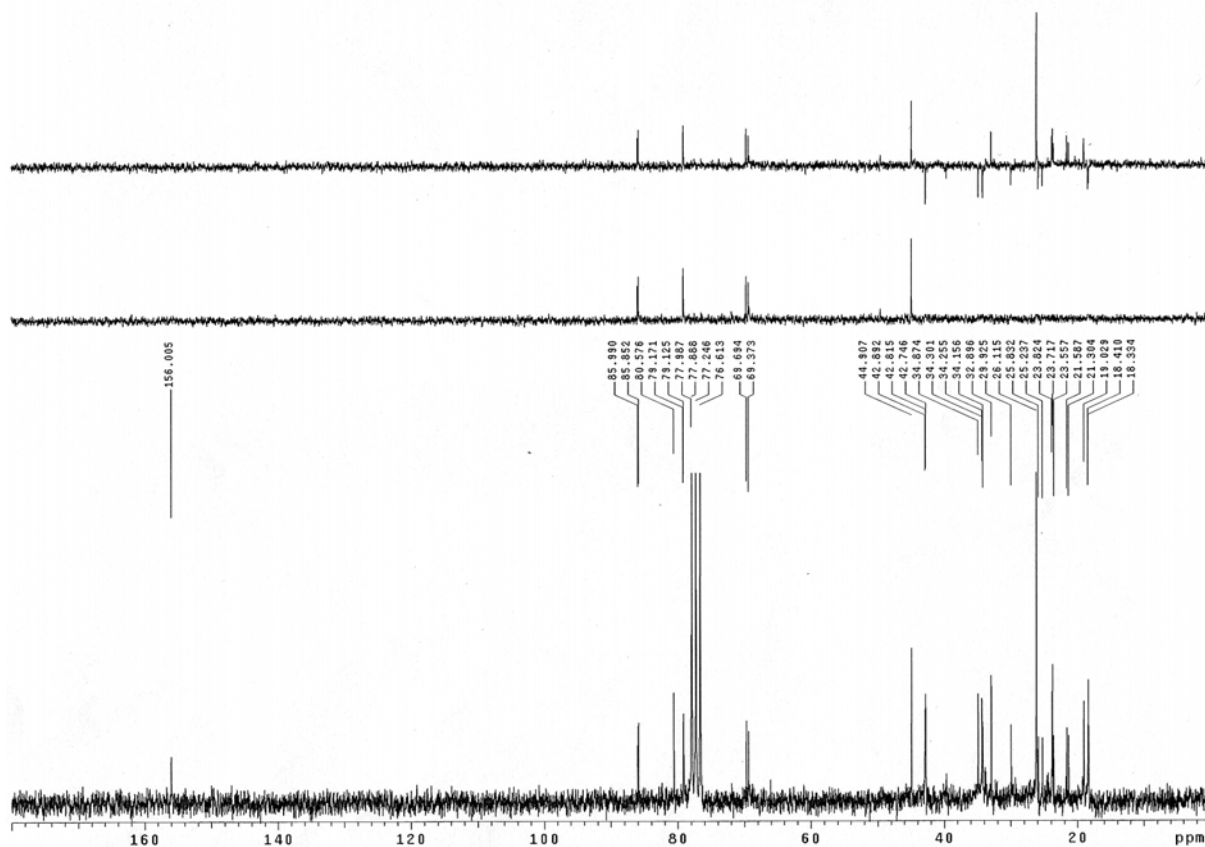
ROESY 650 ms

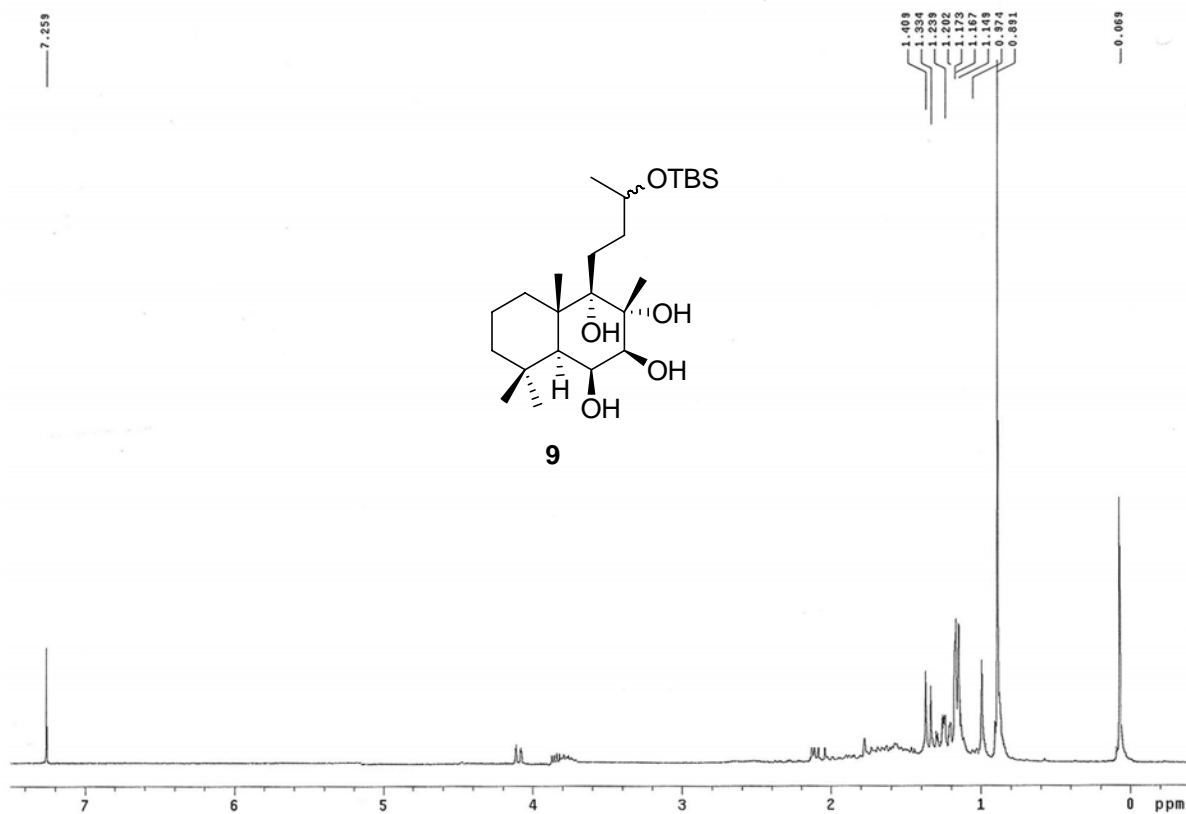
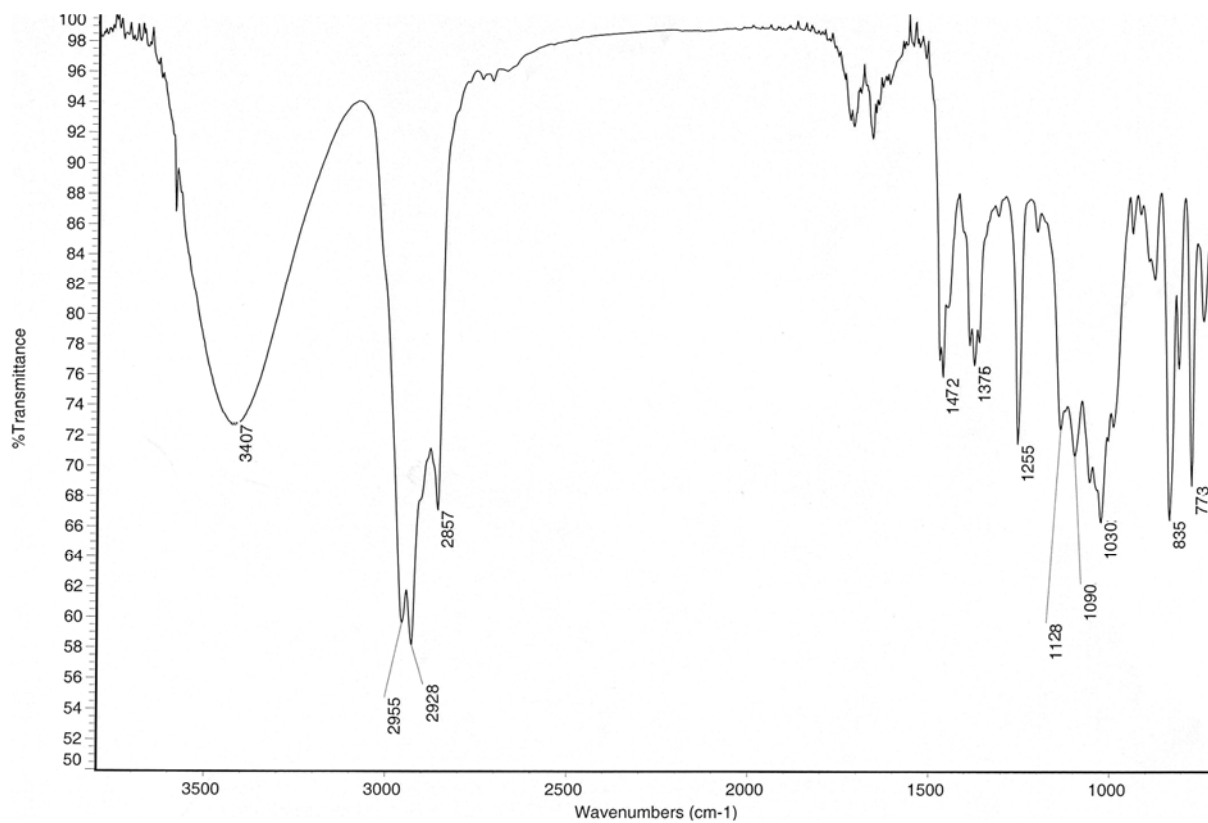


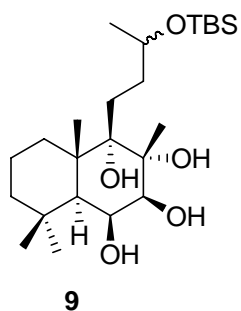
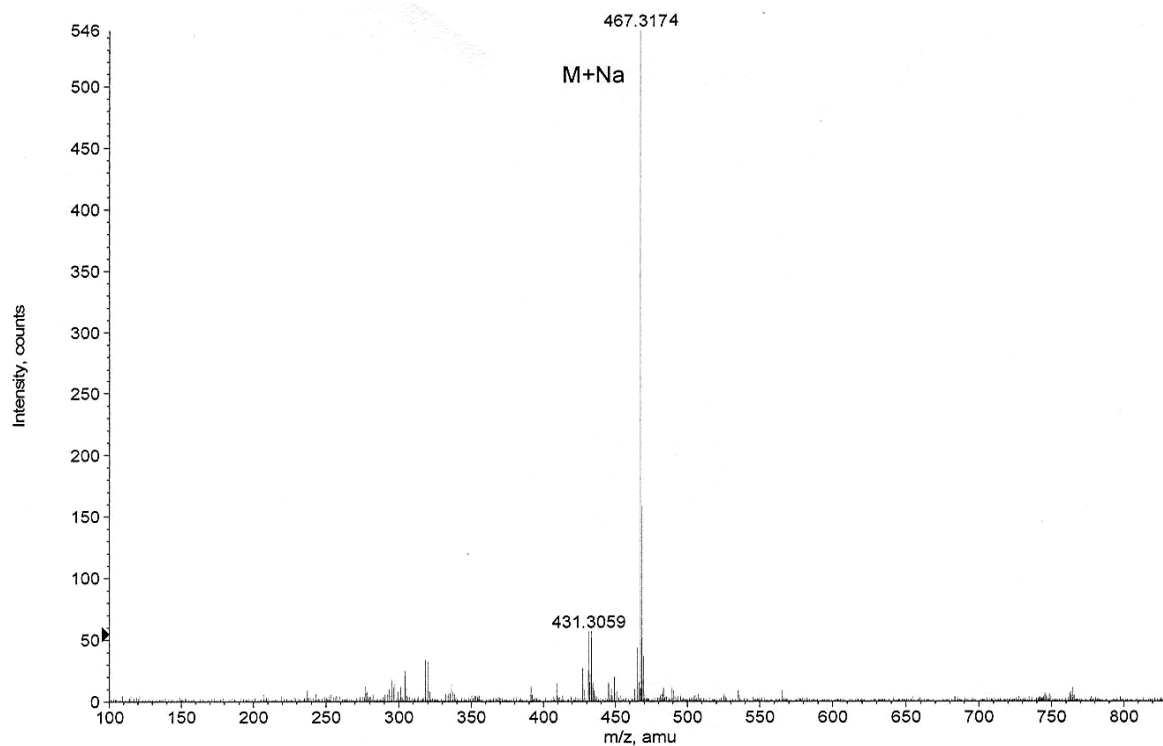


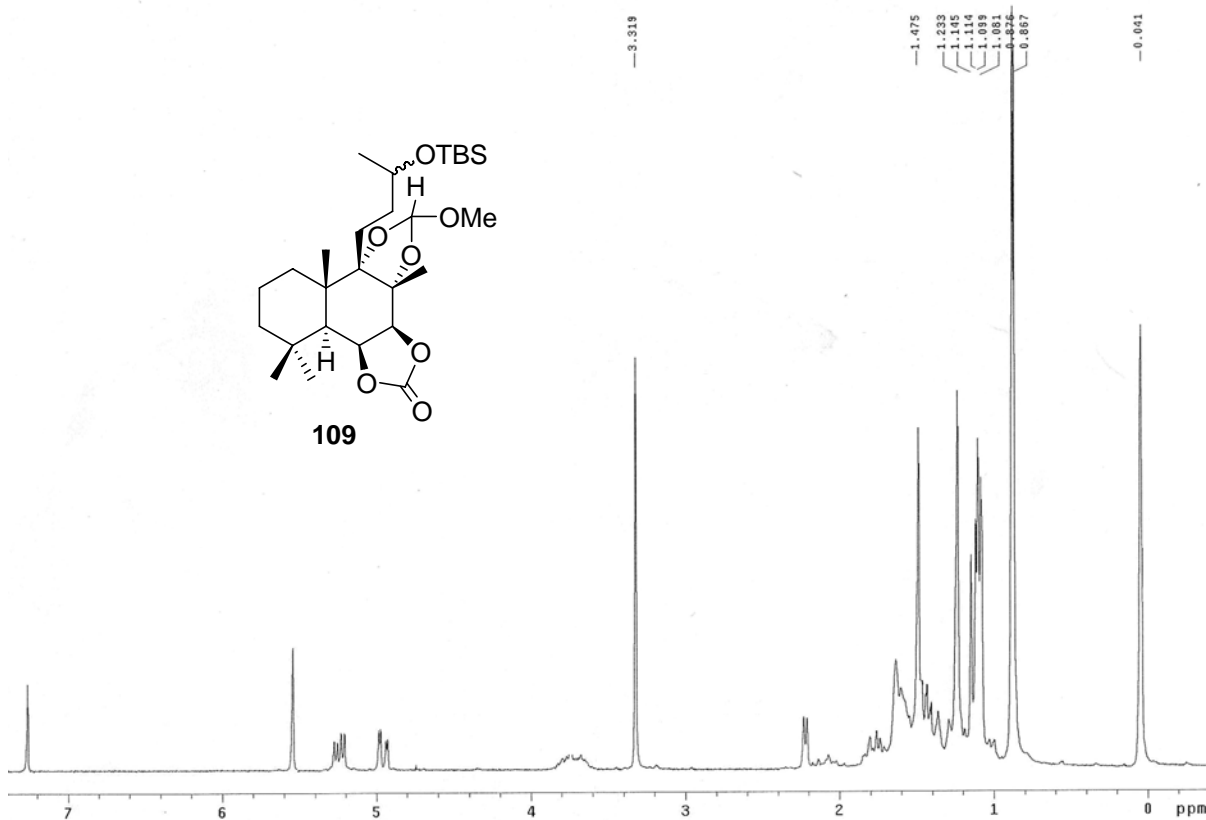
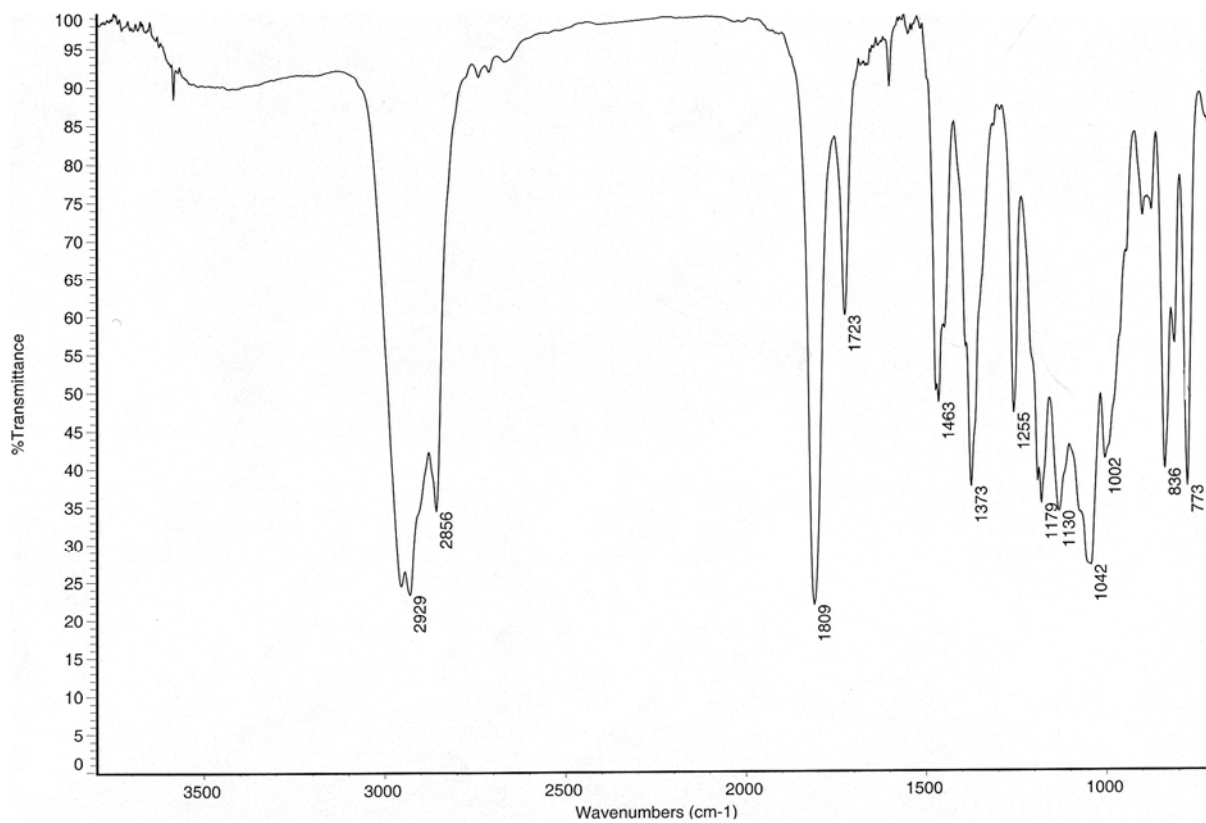


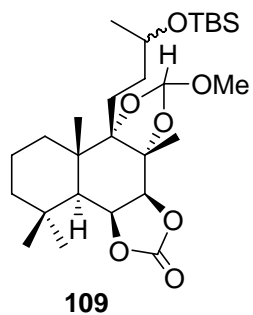
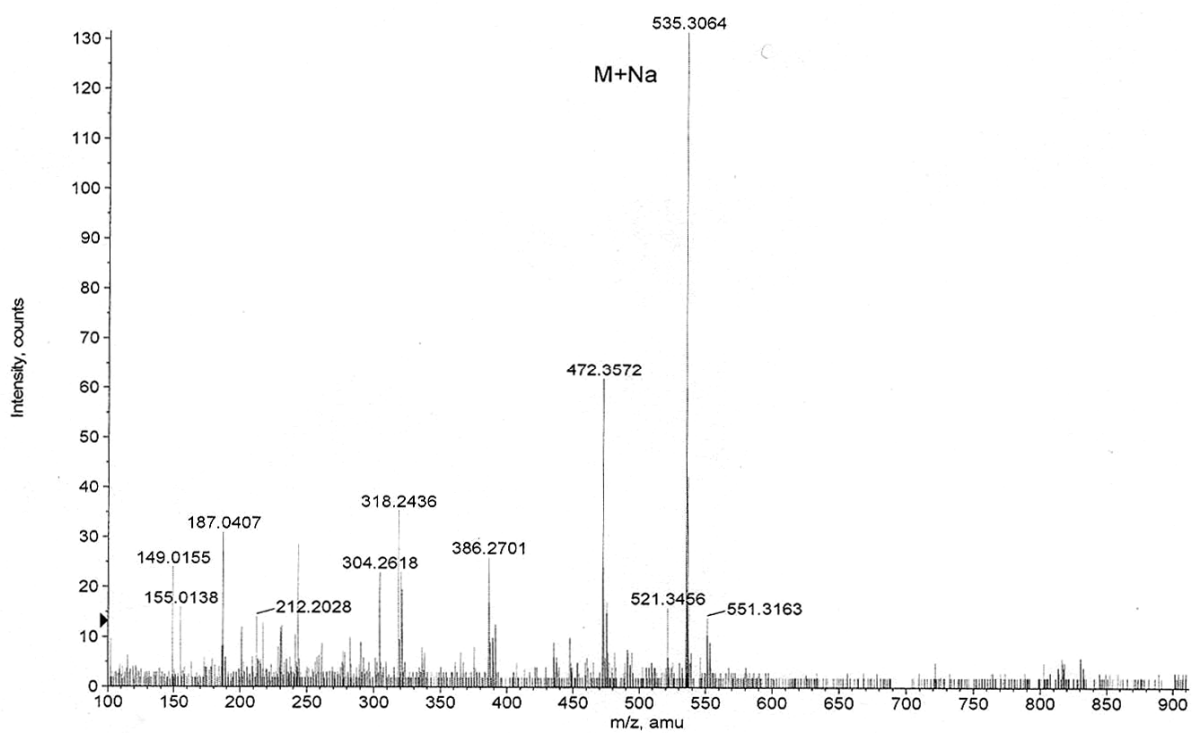






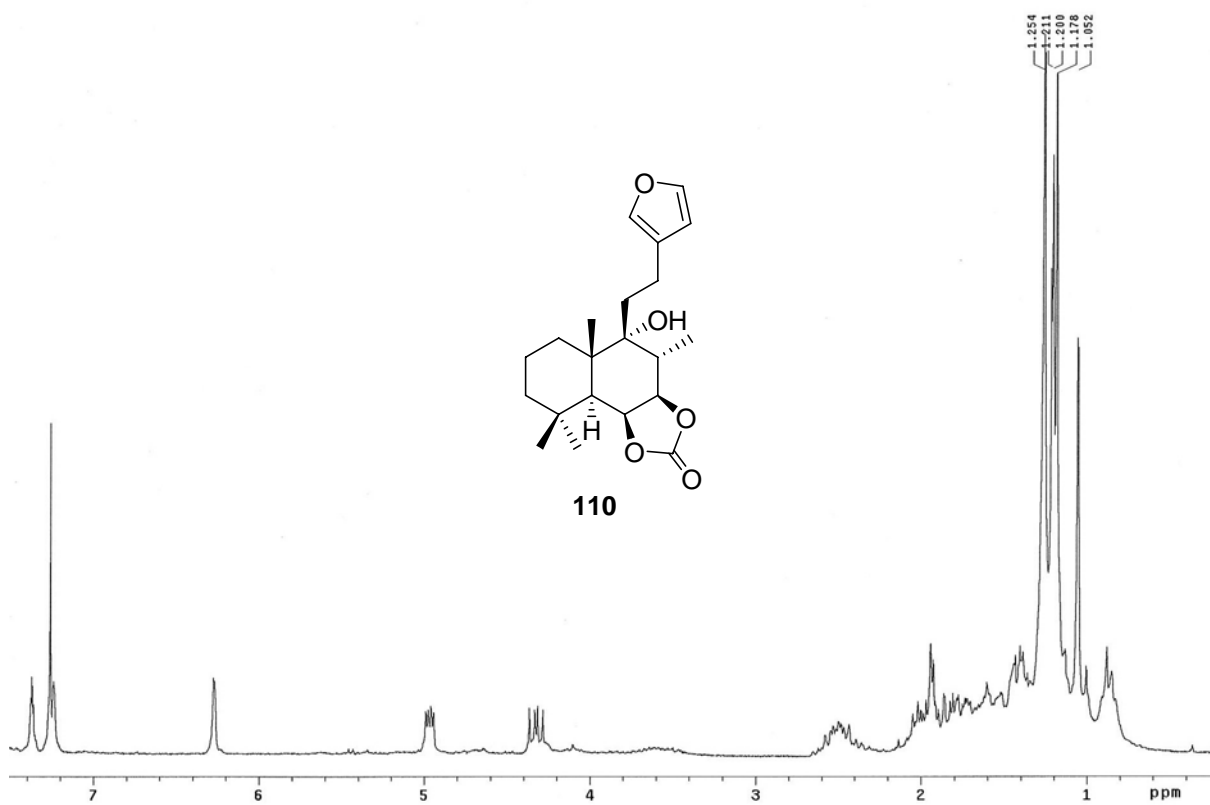
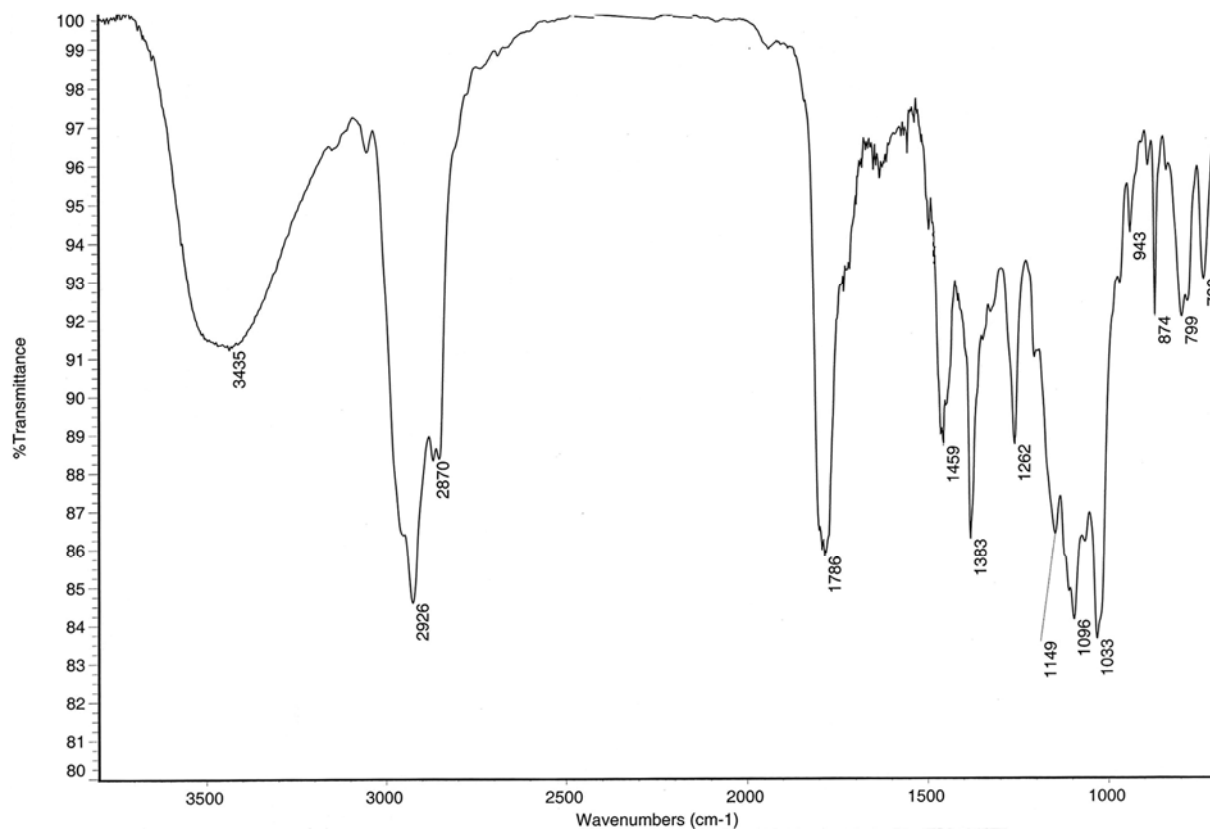


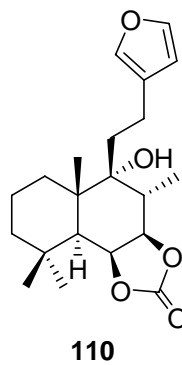
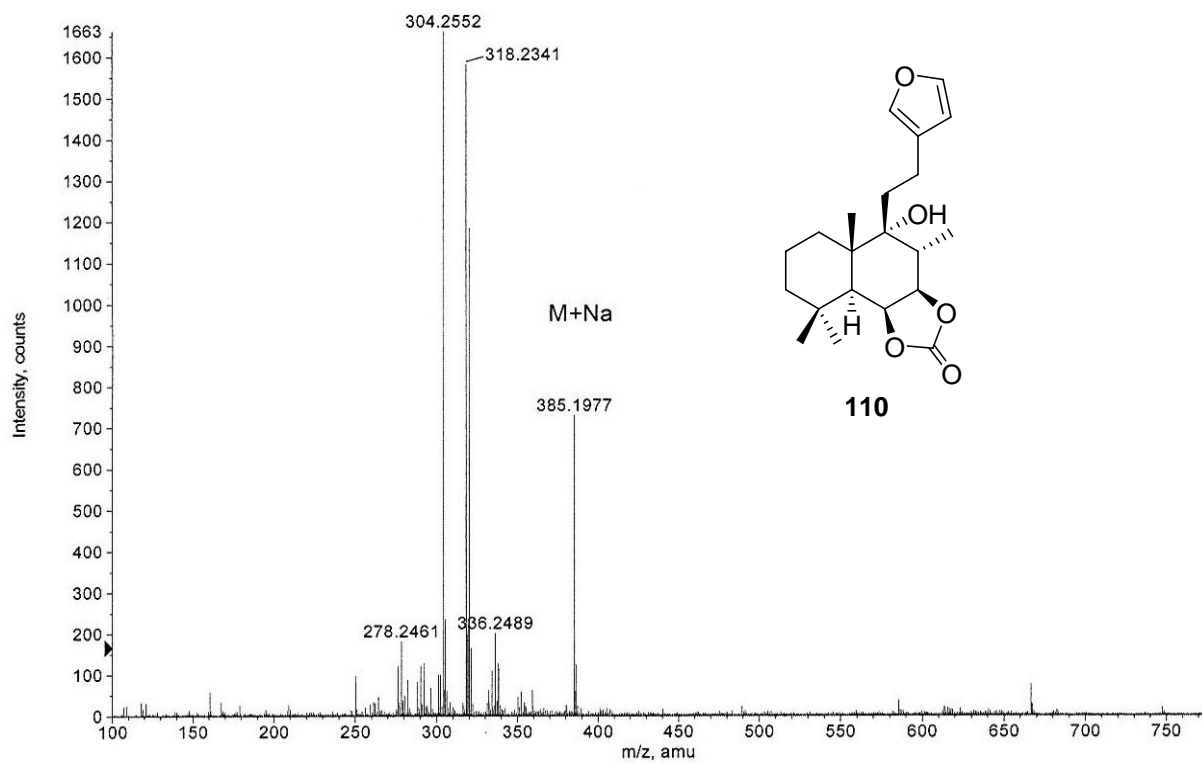
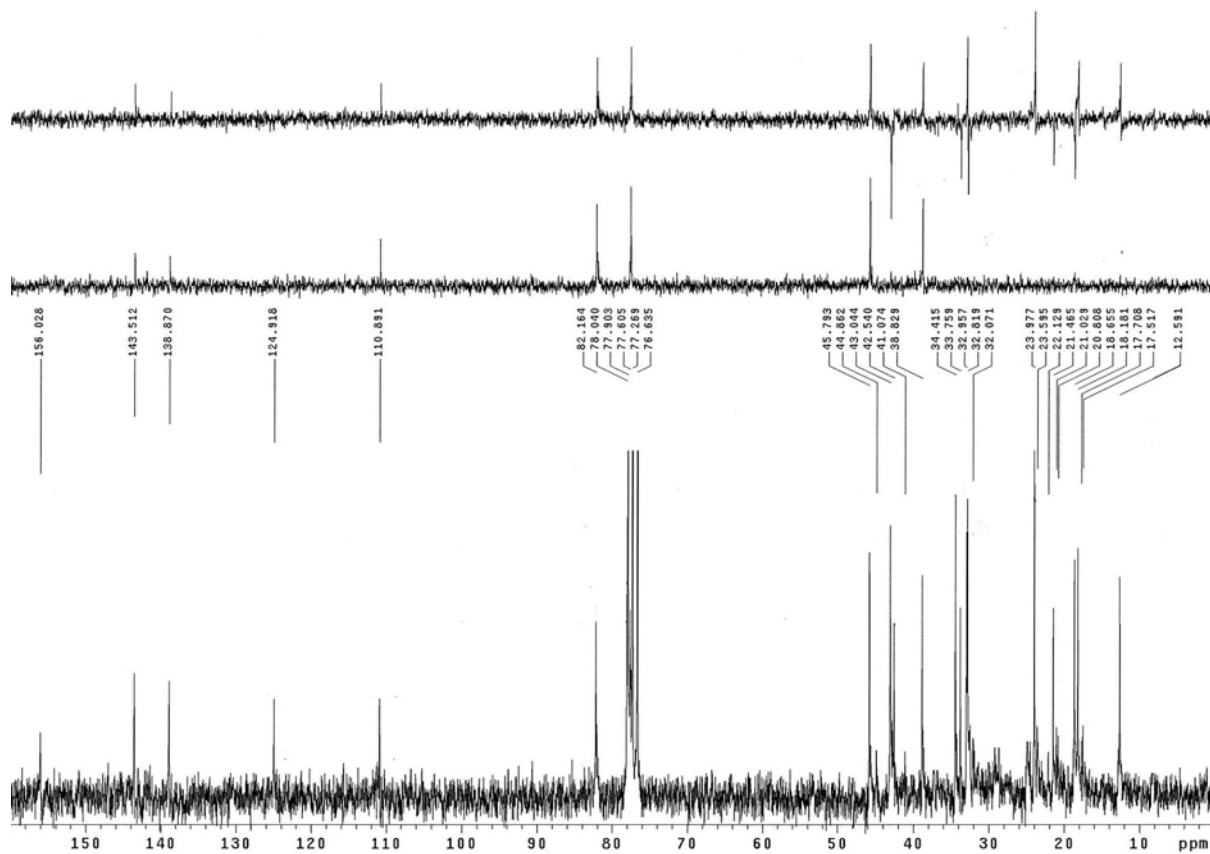


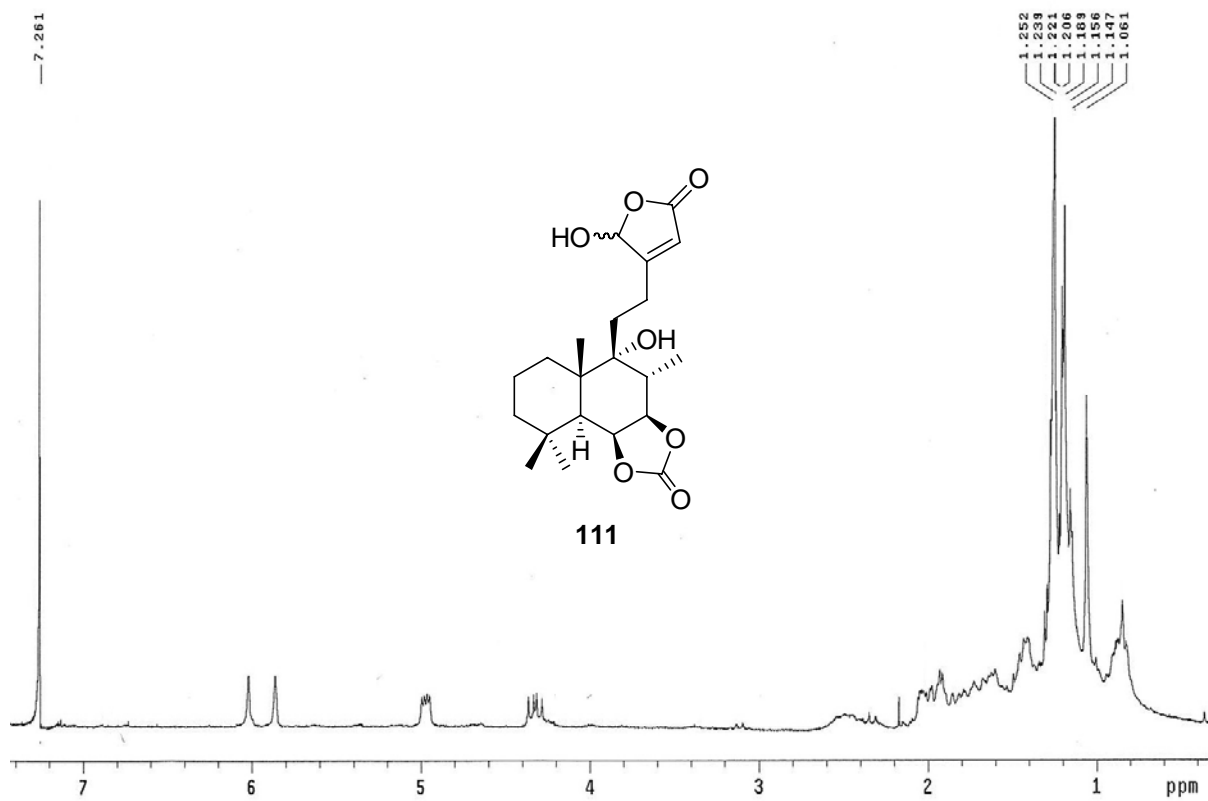
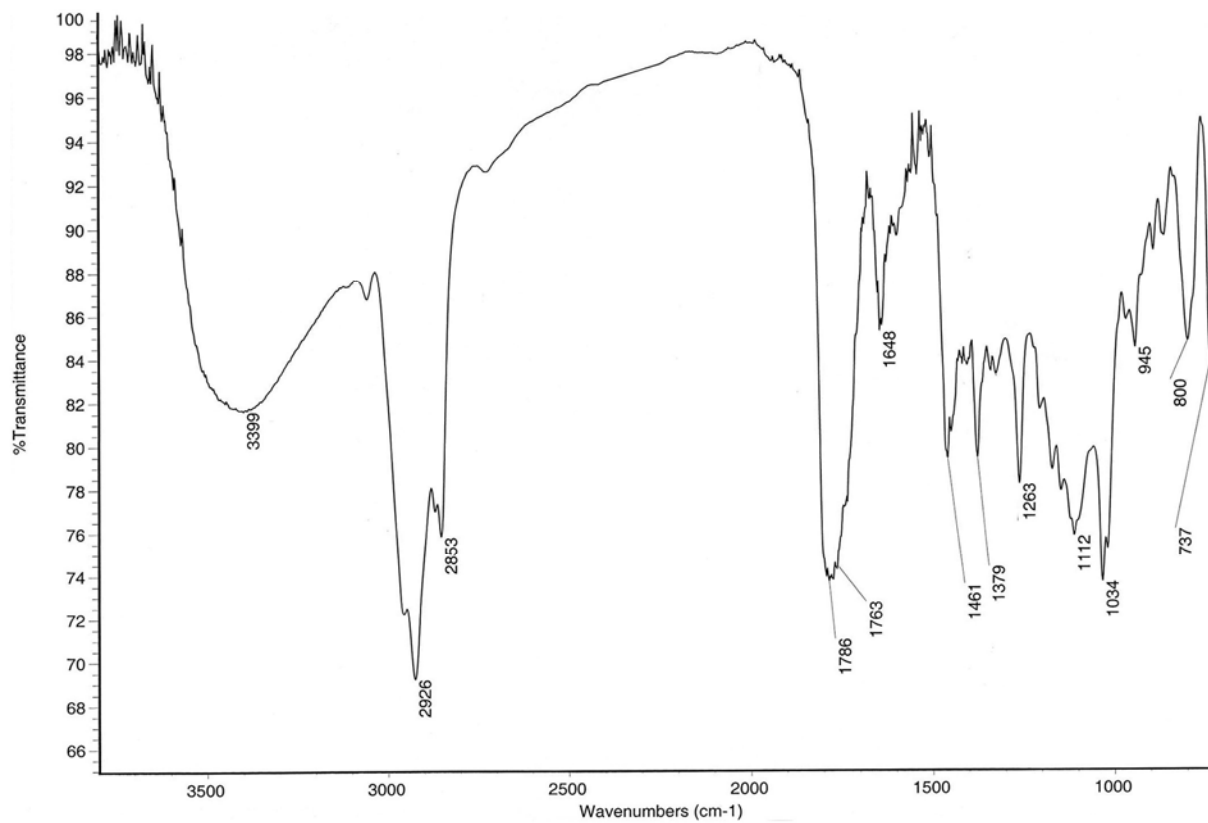


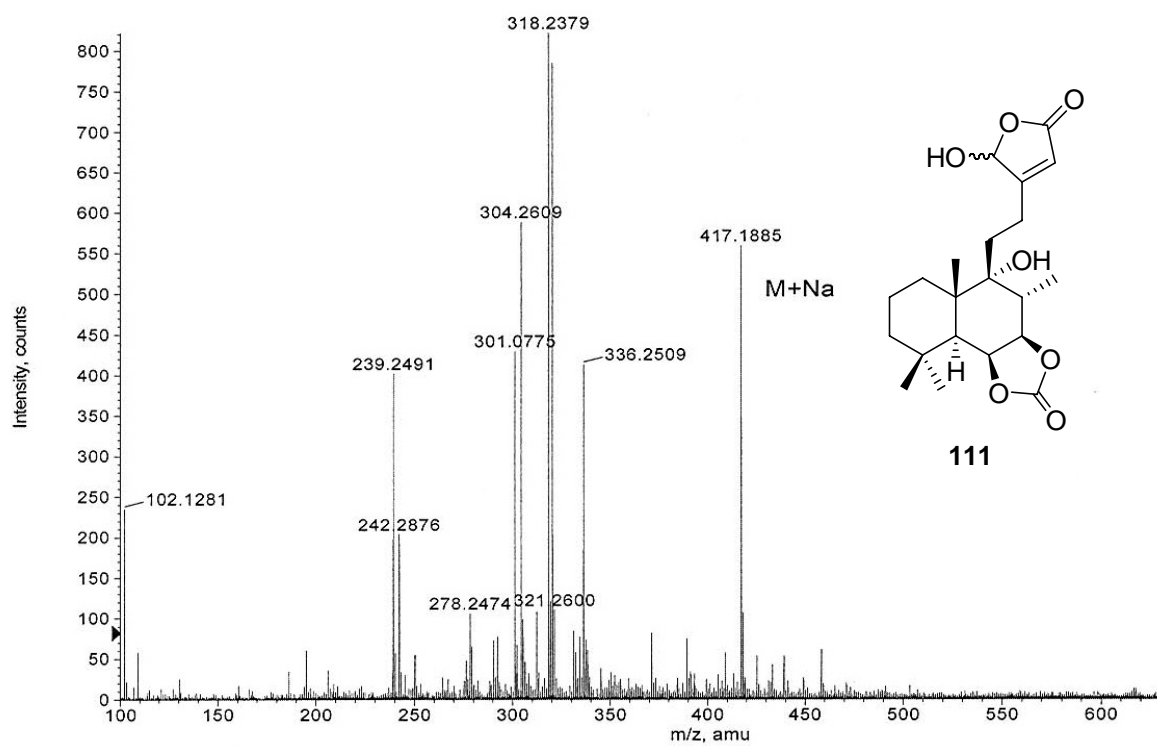
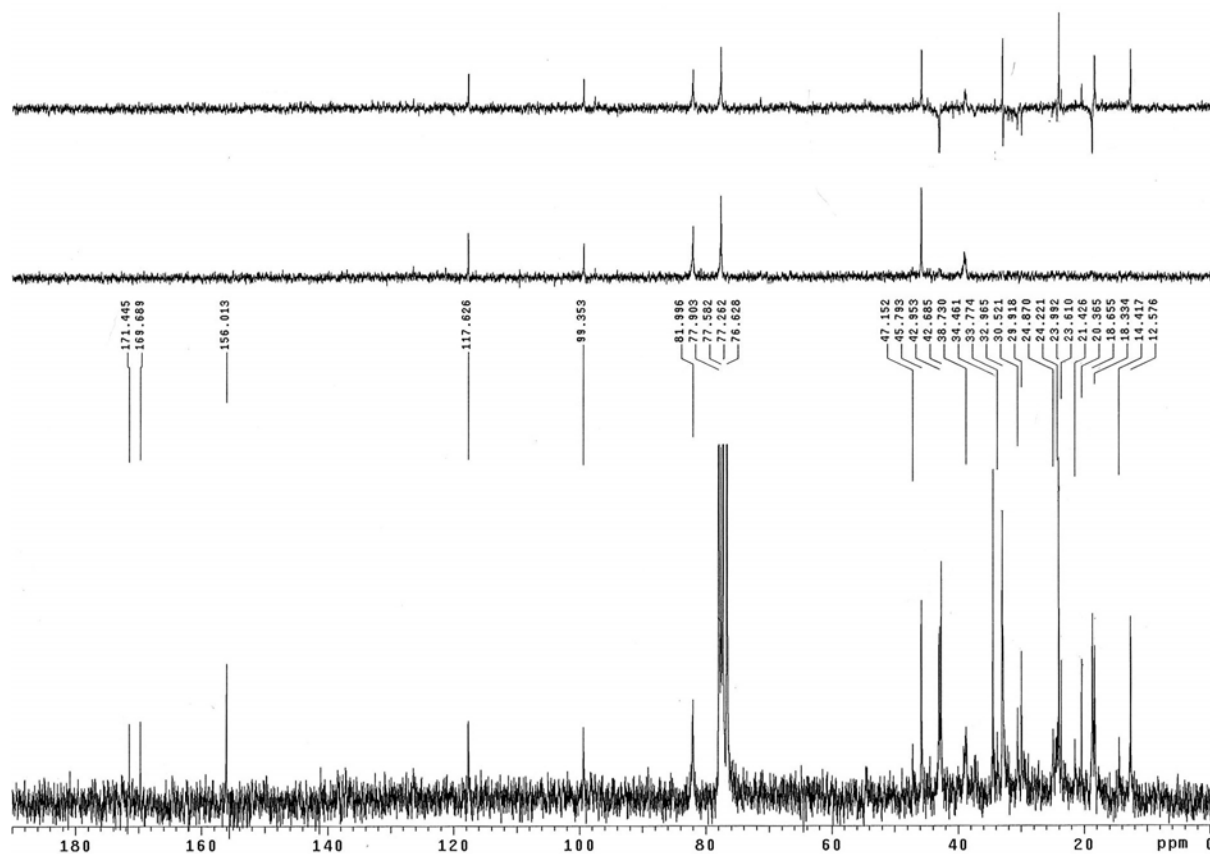
ESPECTROSCOPIA

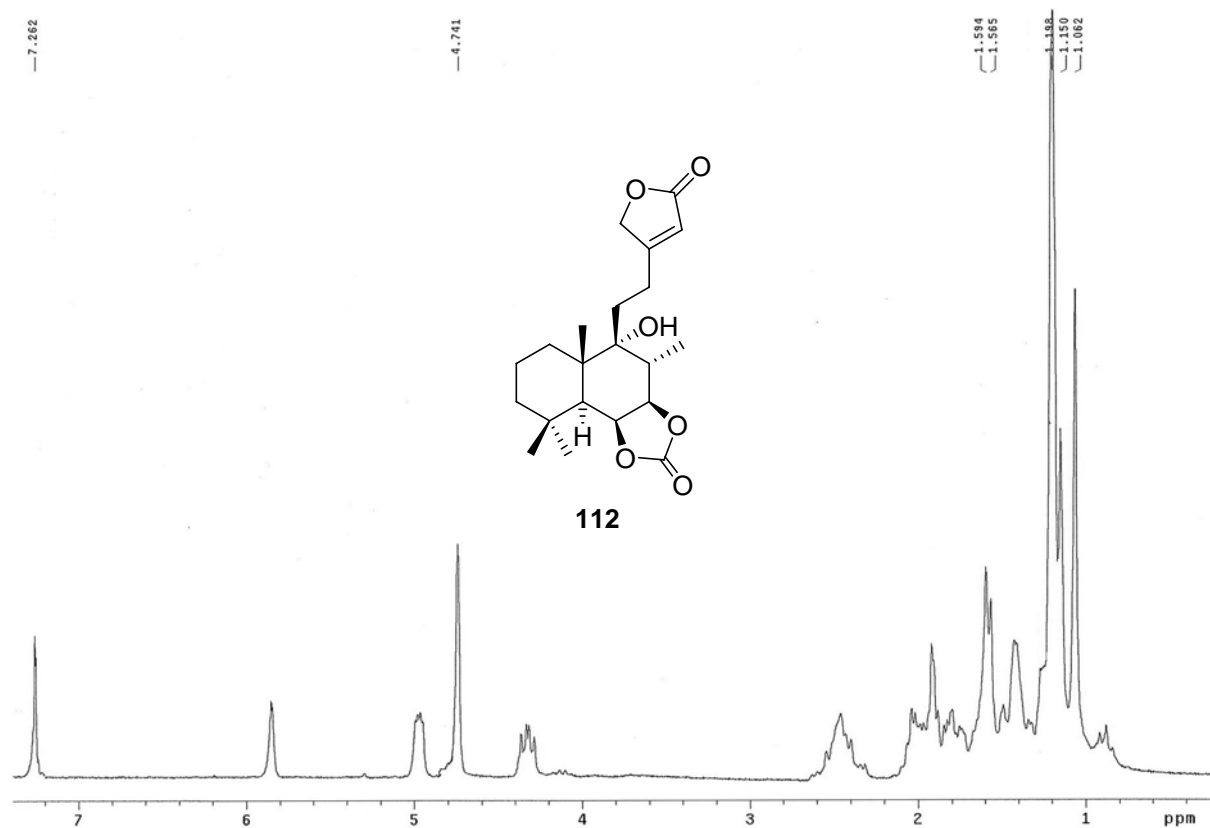
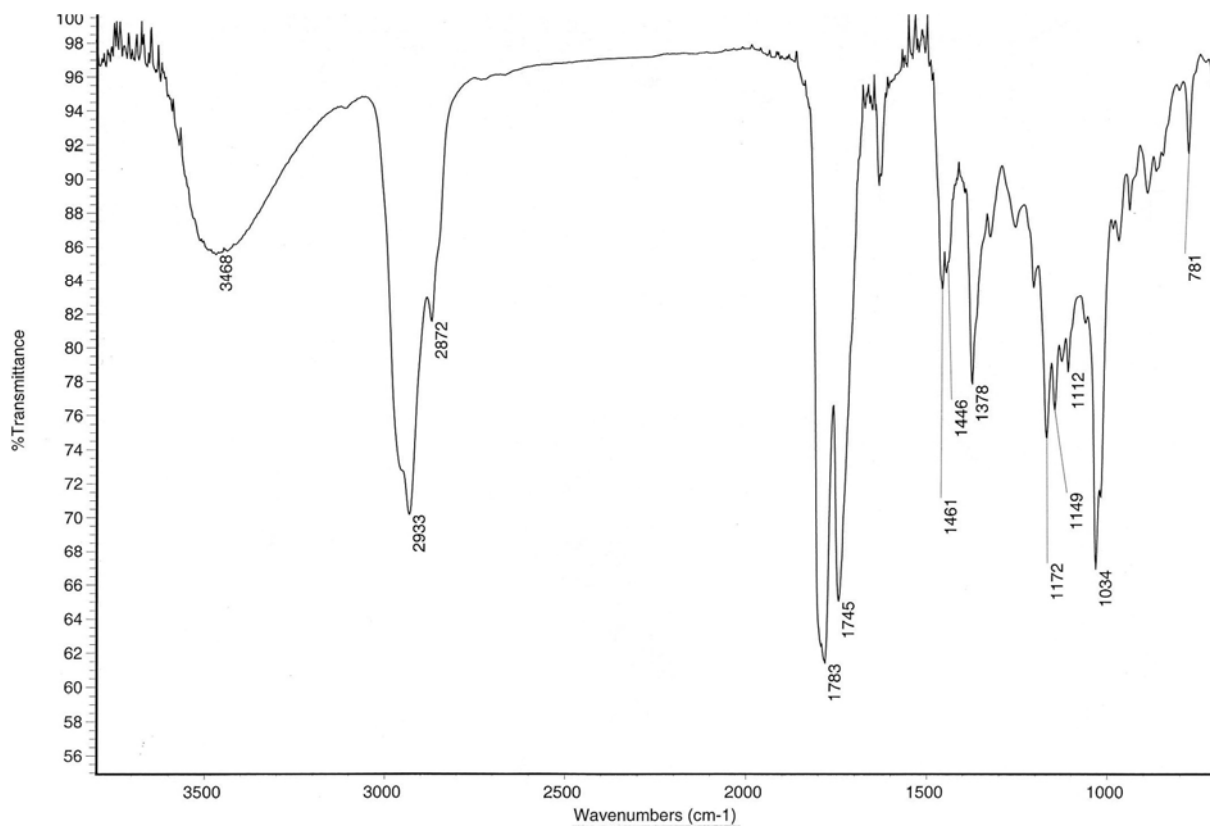
*Epirolabdanolidas 6,7-dioxigenadas:
leopersin D y 13-epi-leopersin D*

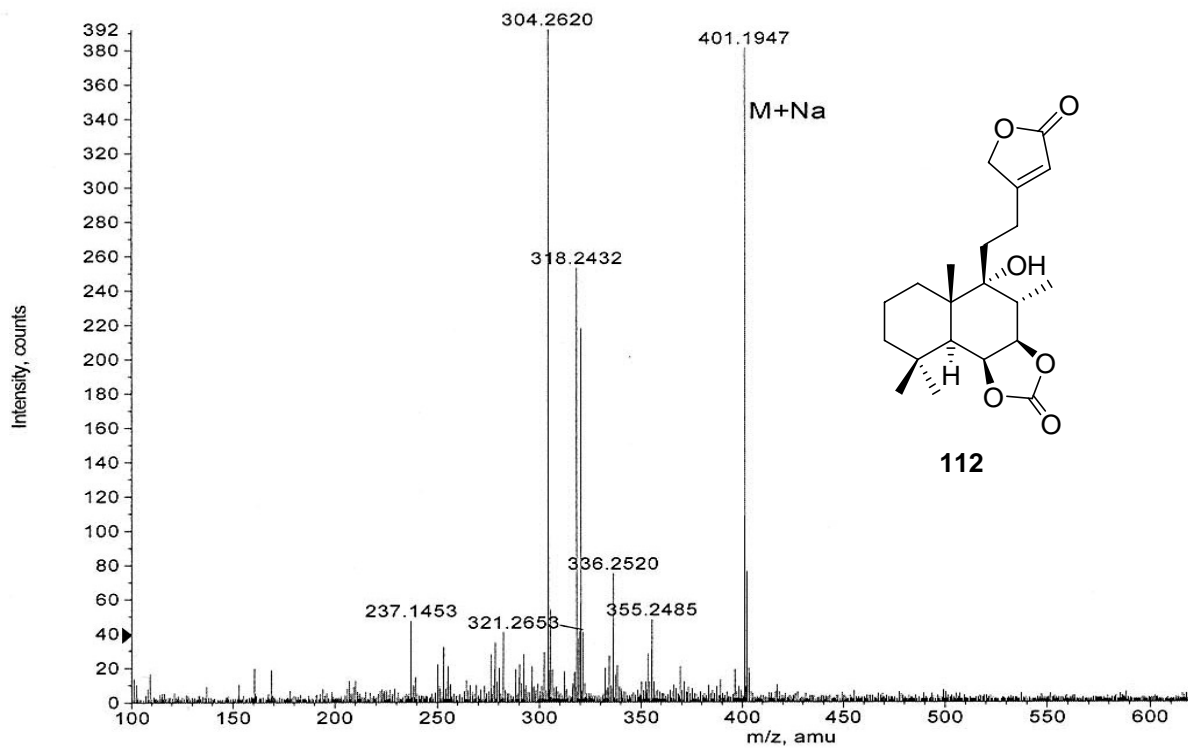
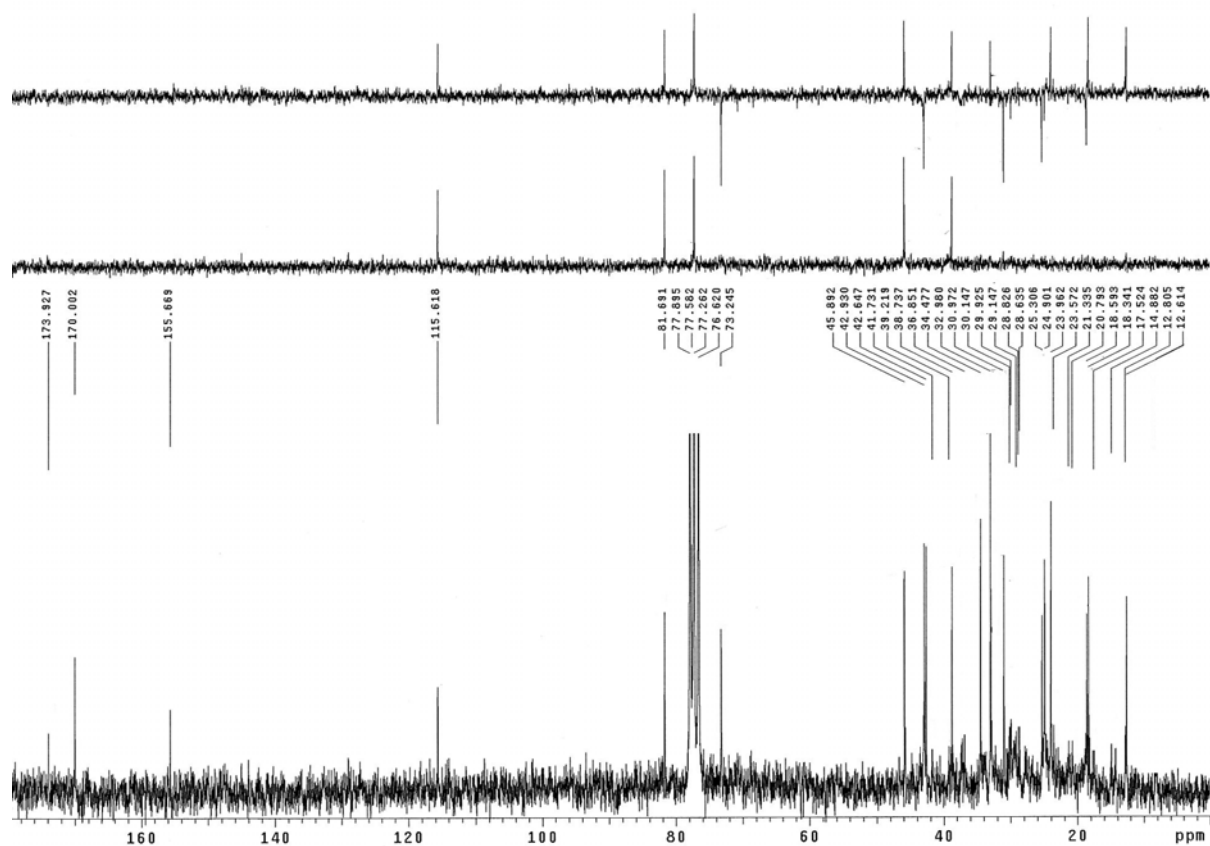


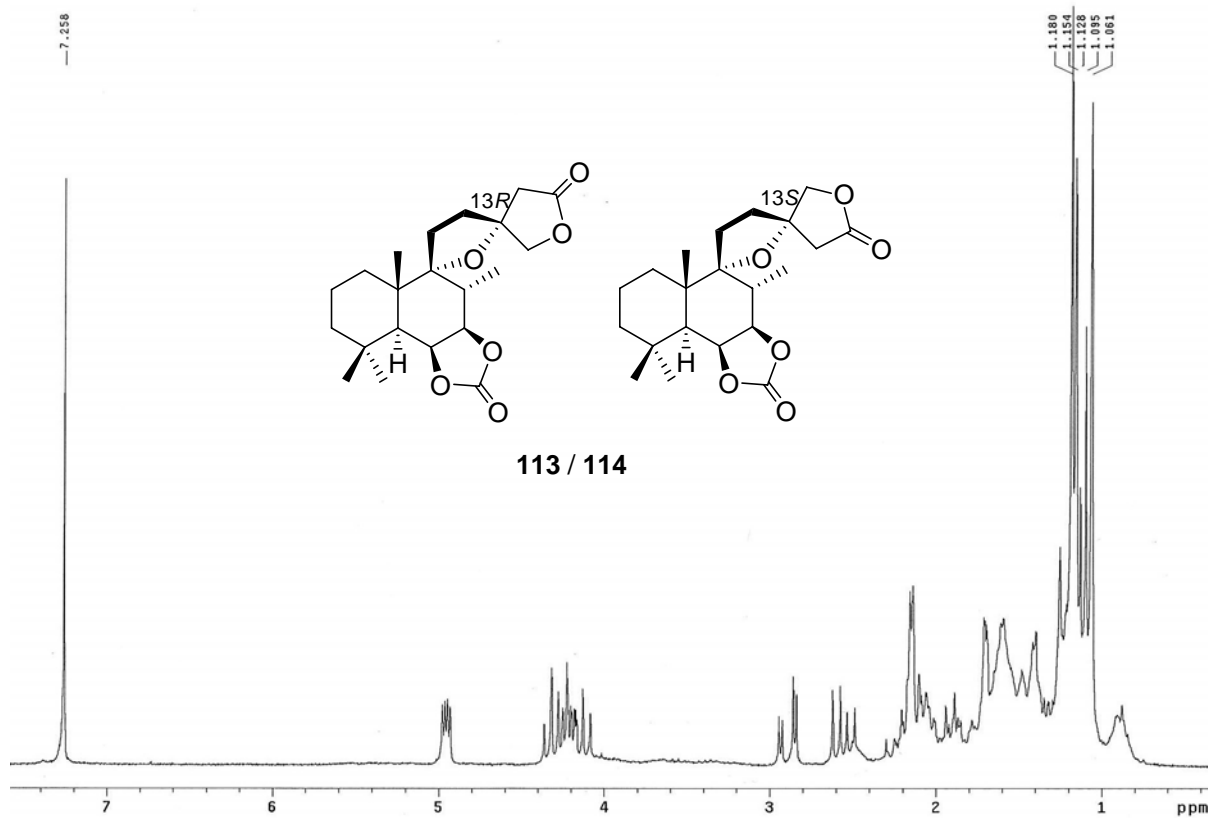
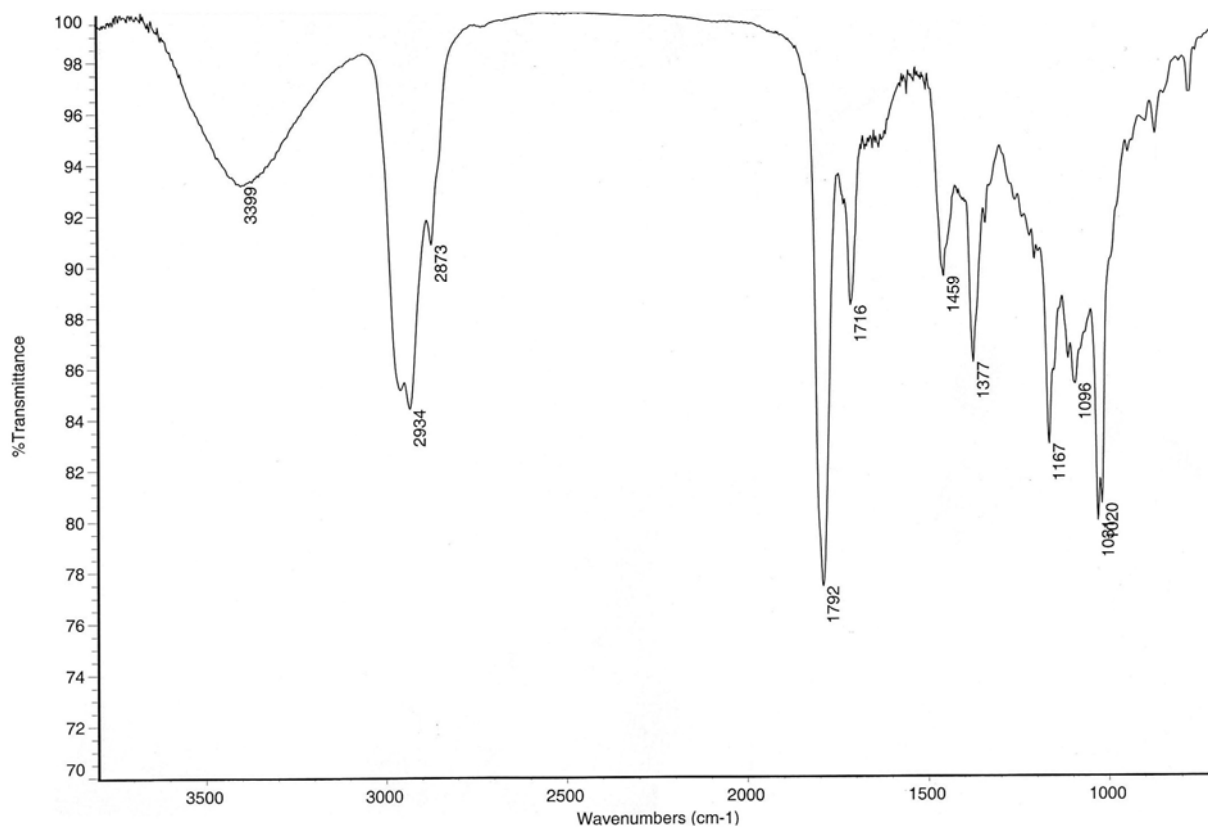


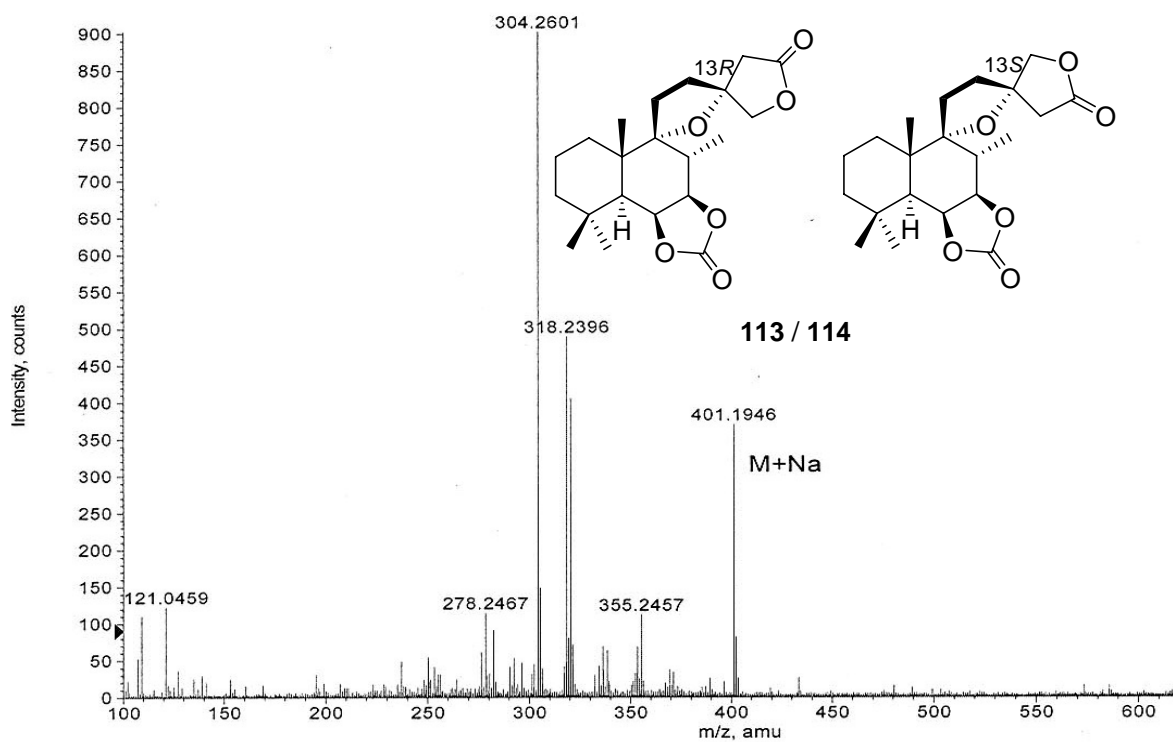
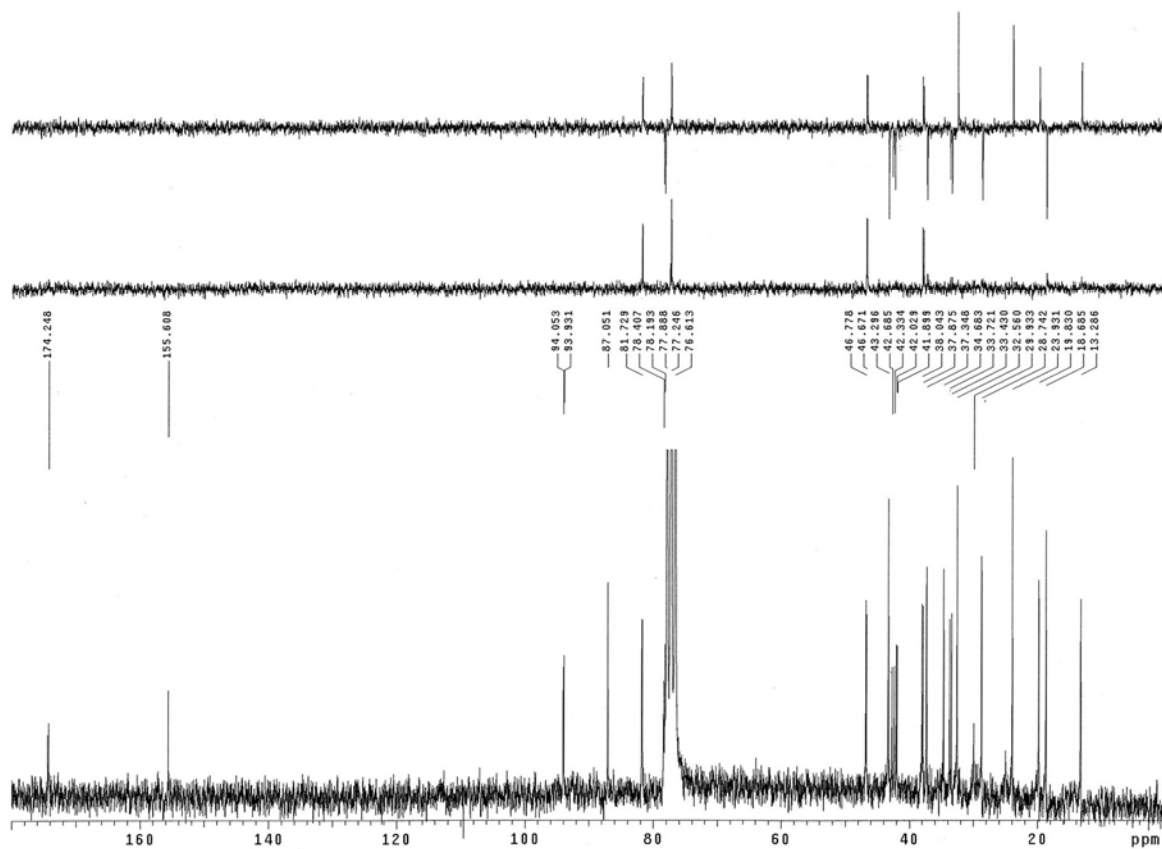


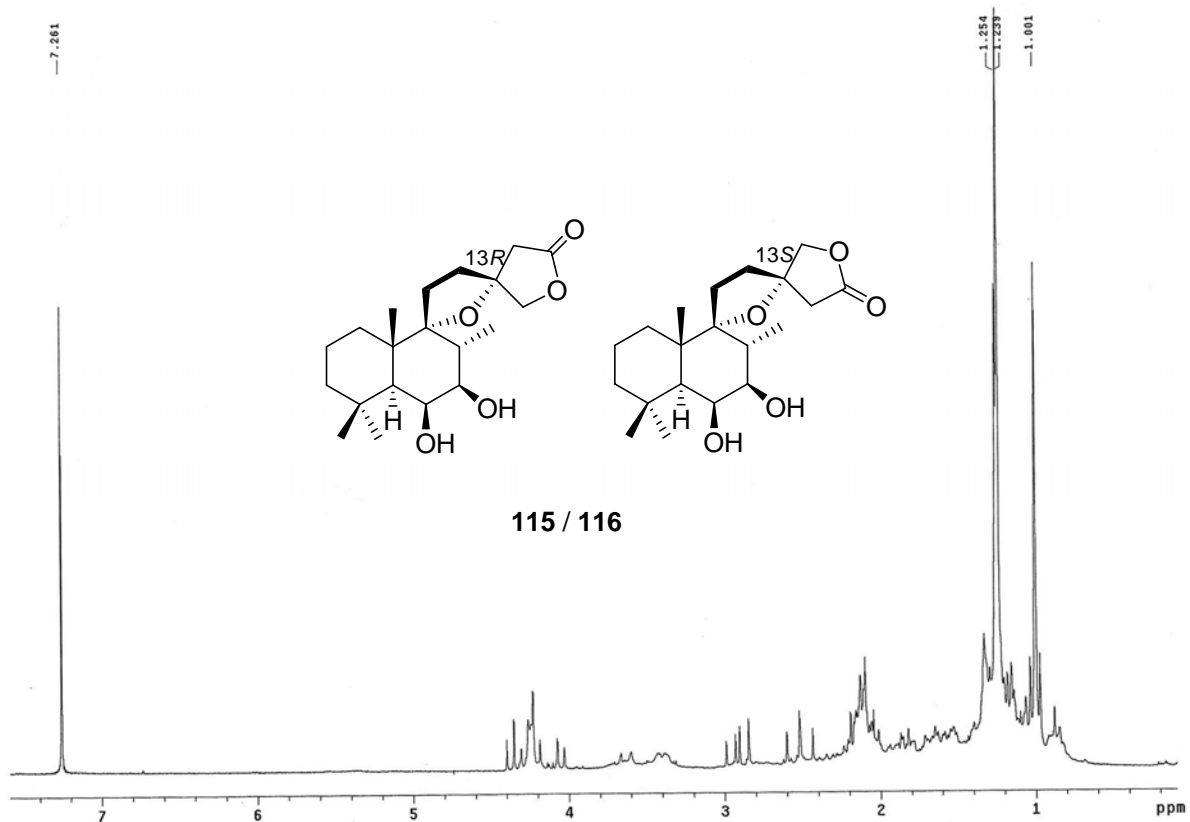
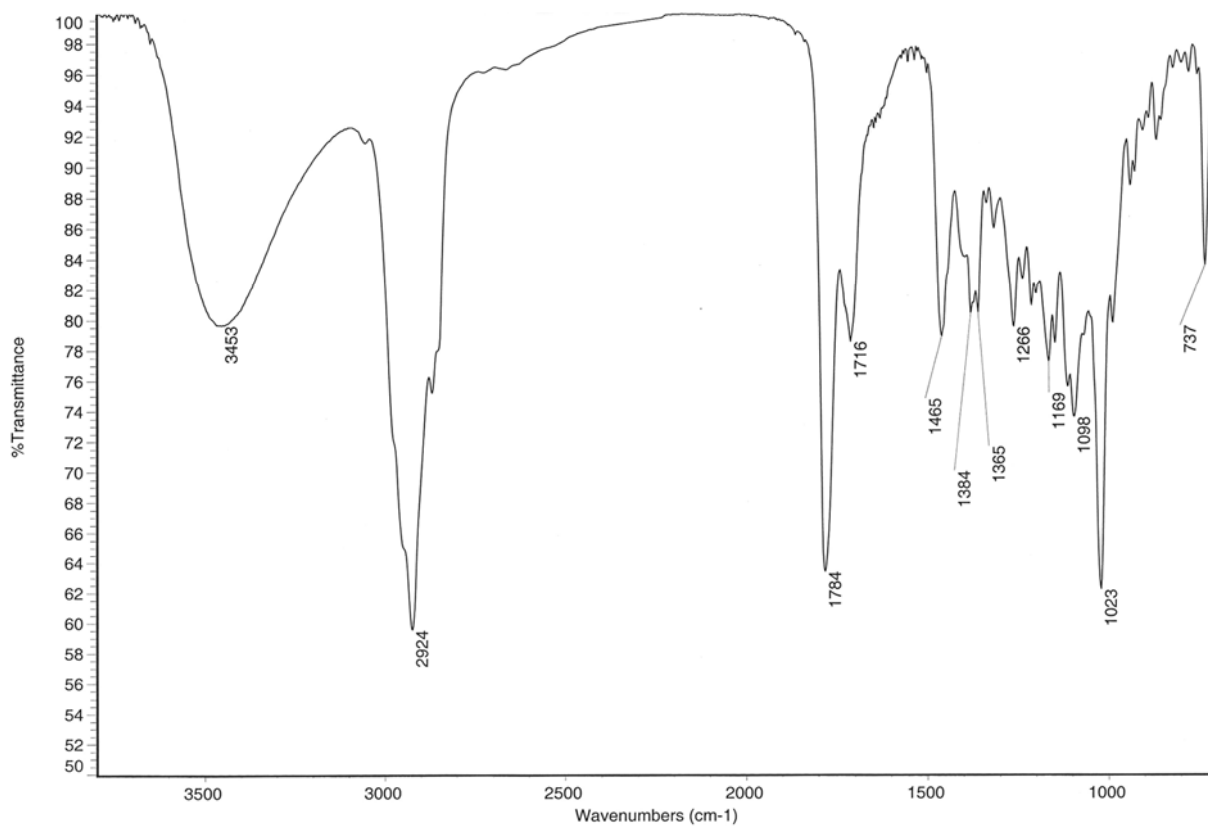


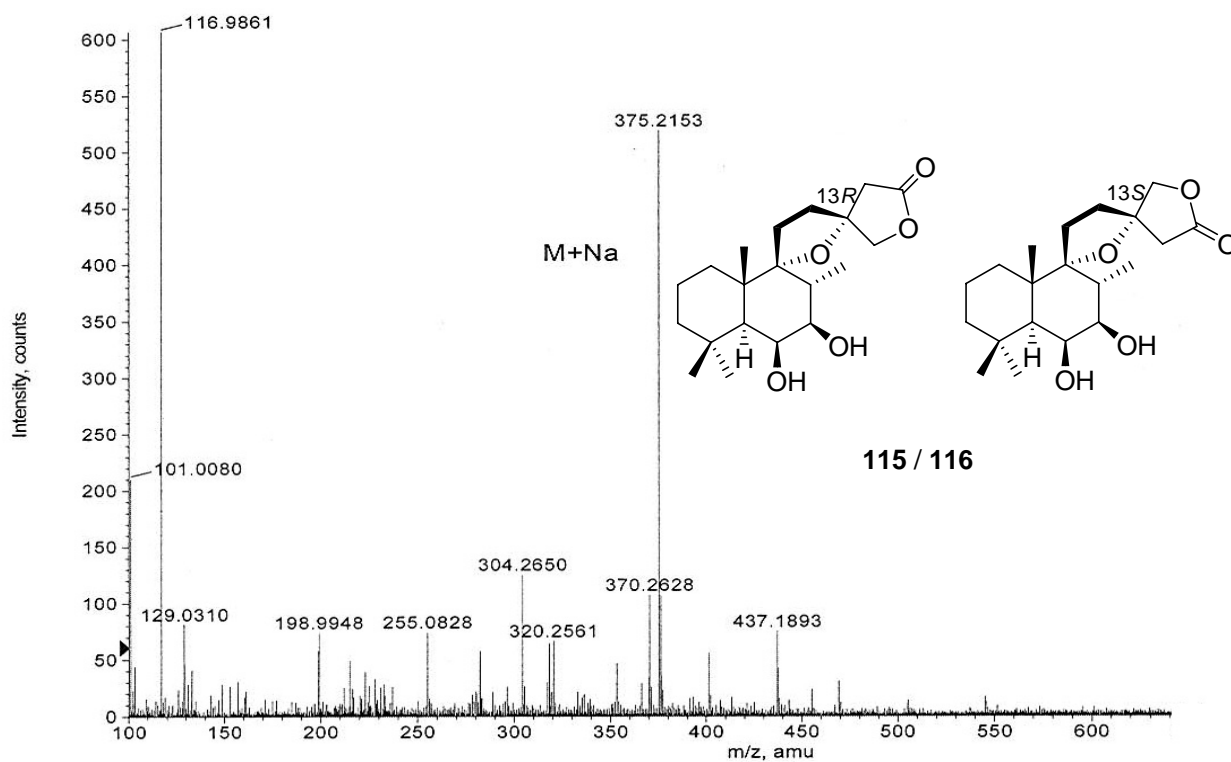
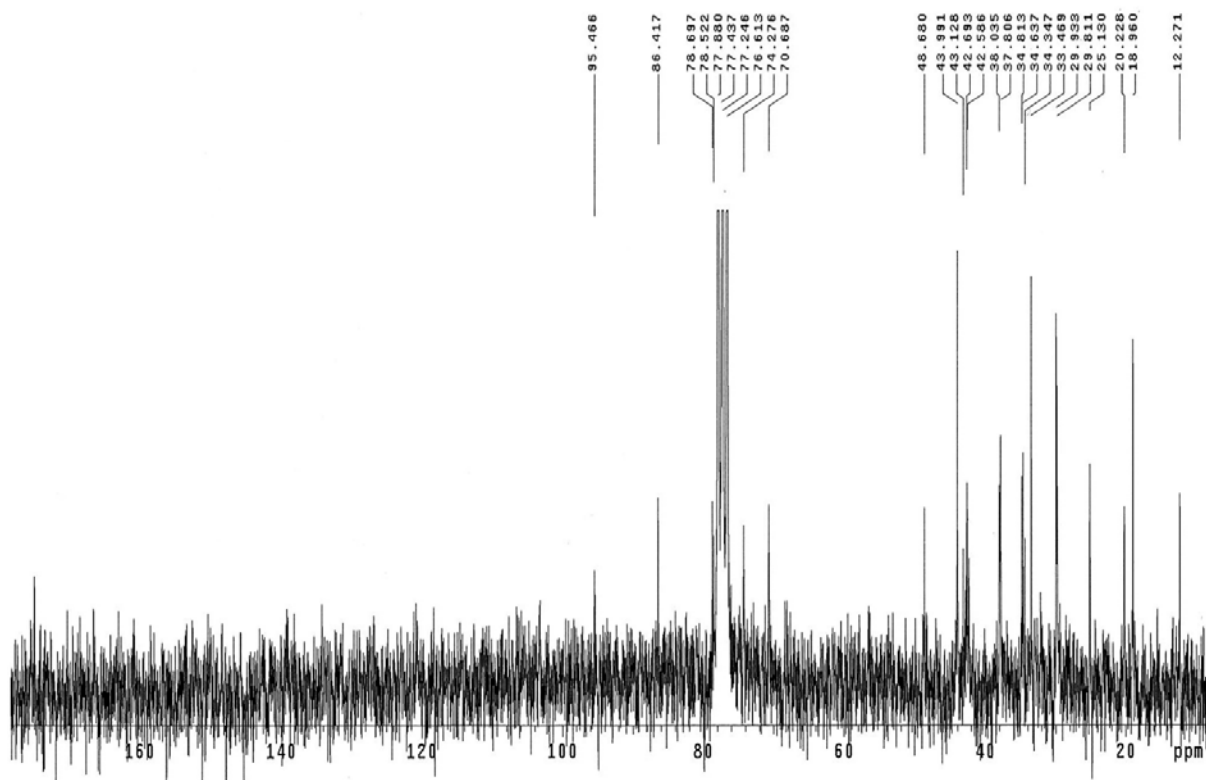


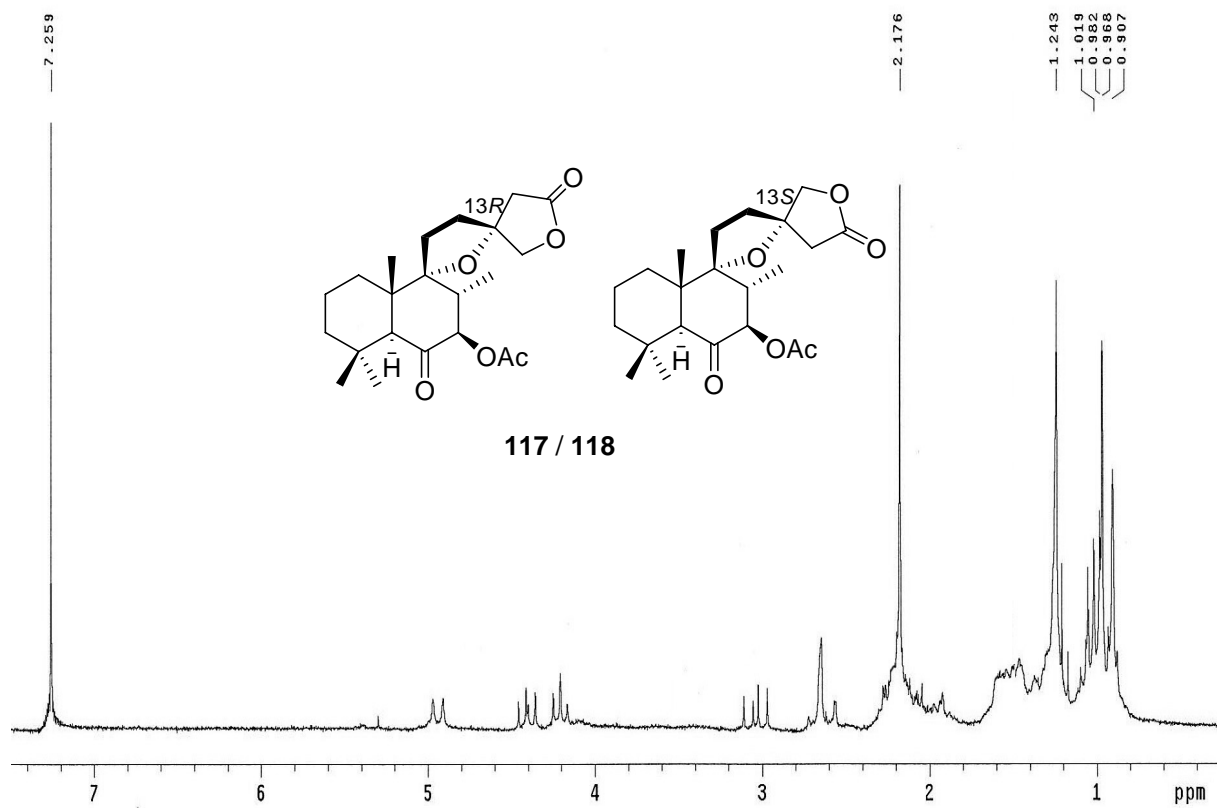
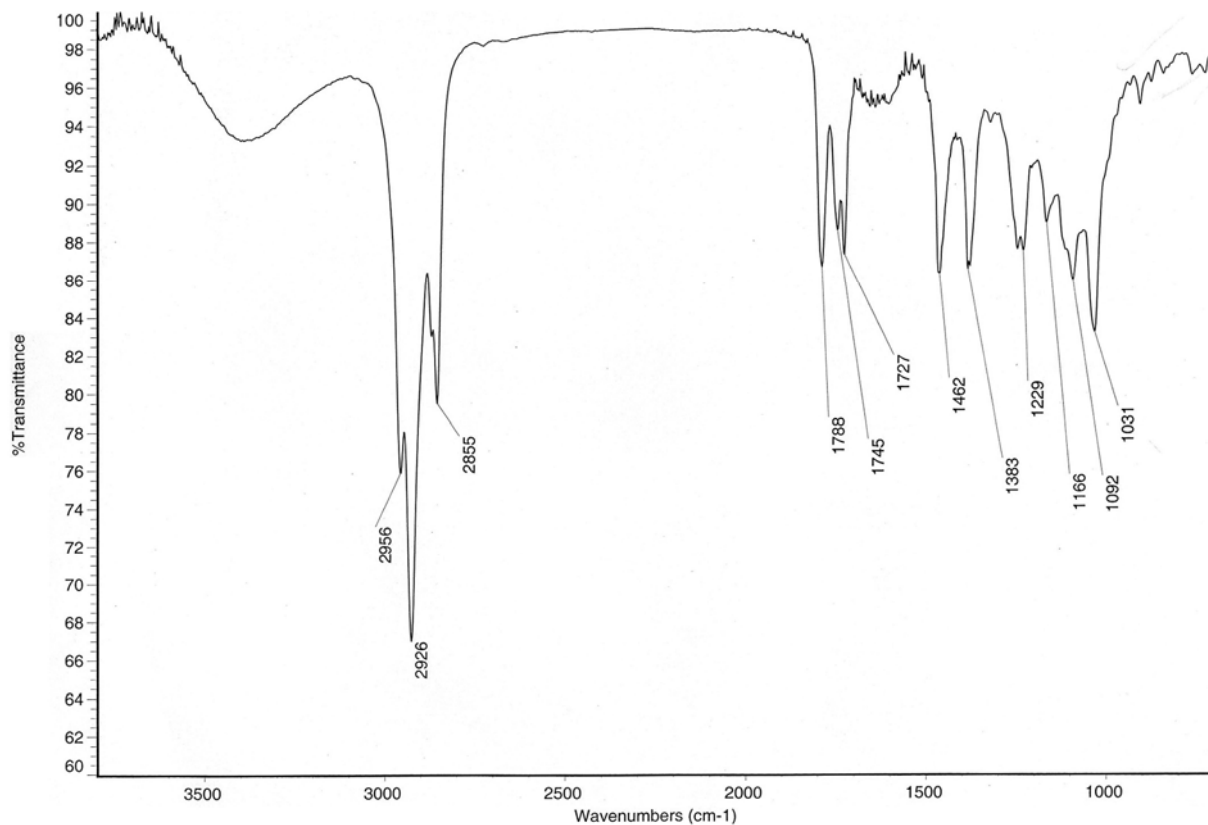


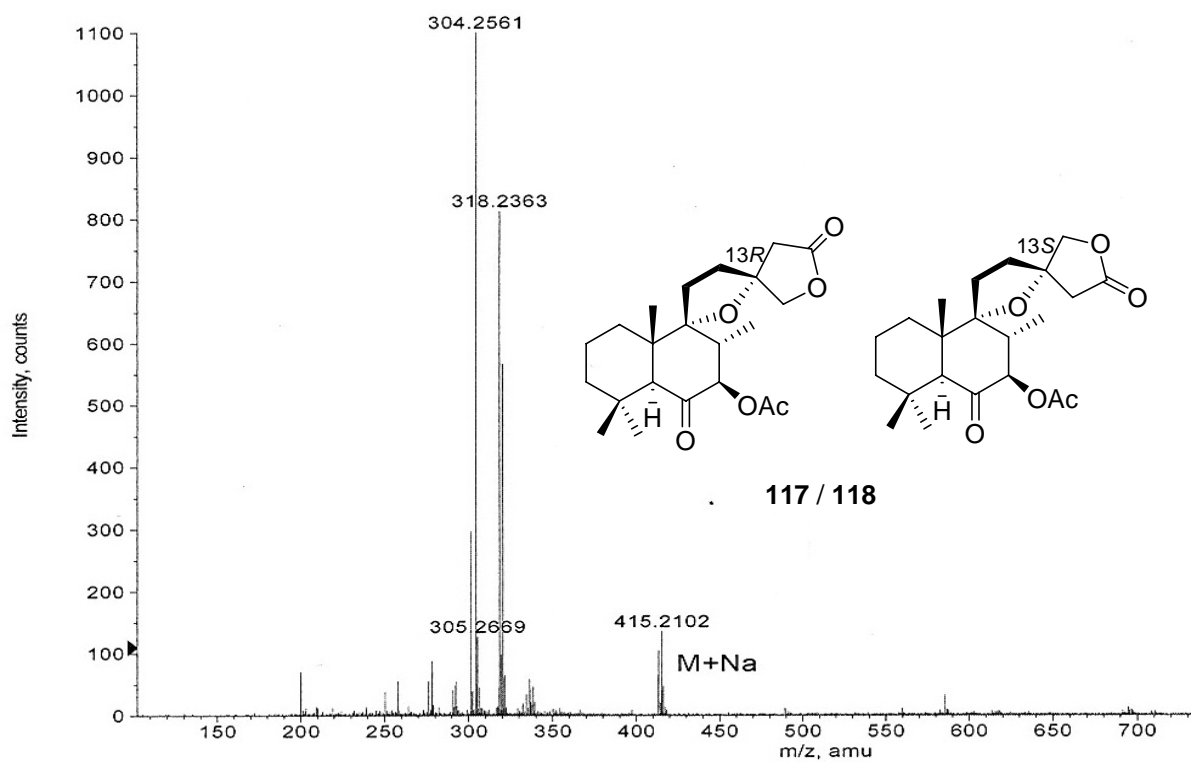
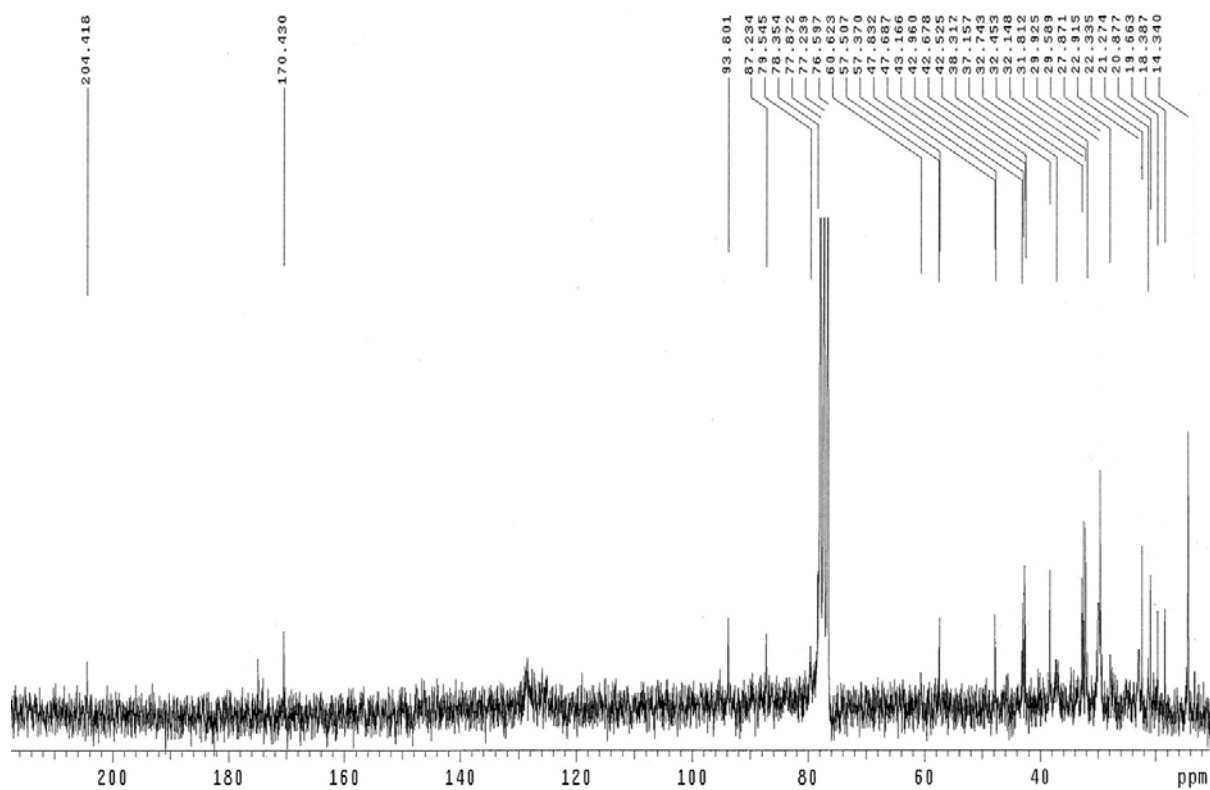


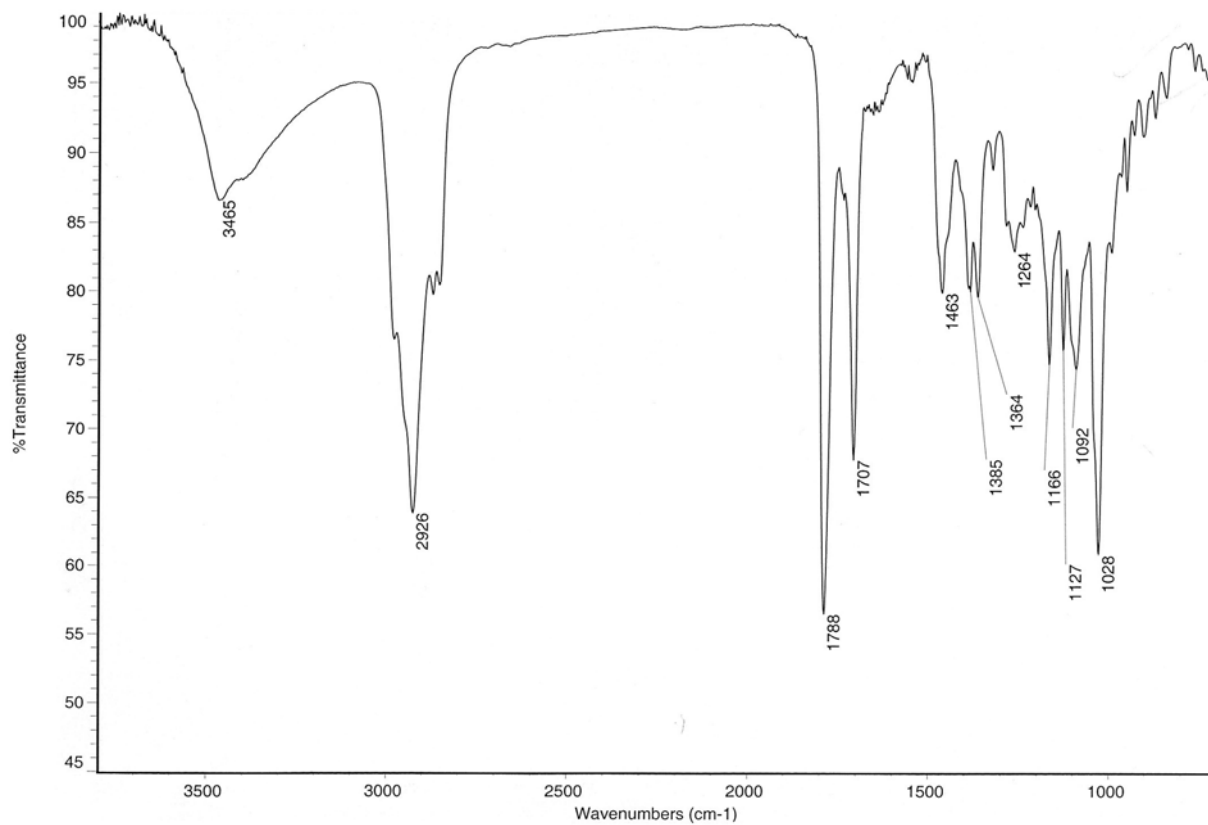






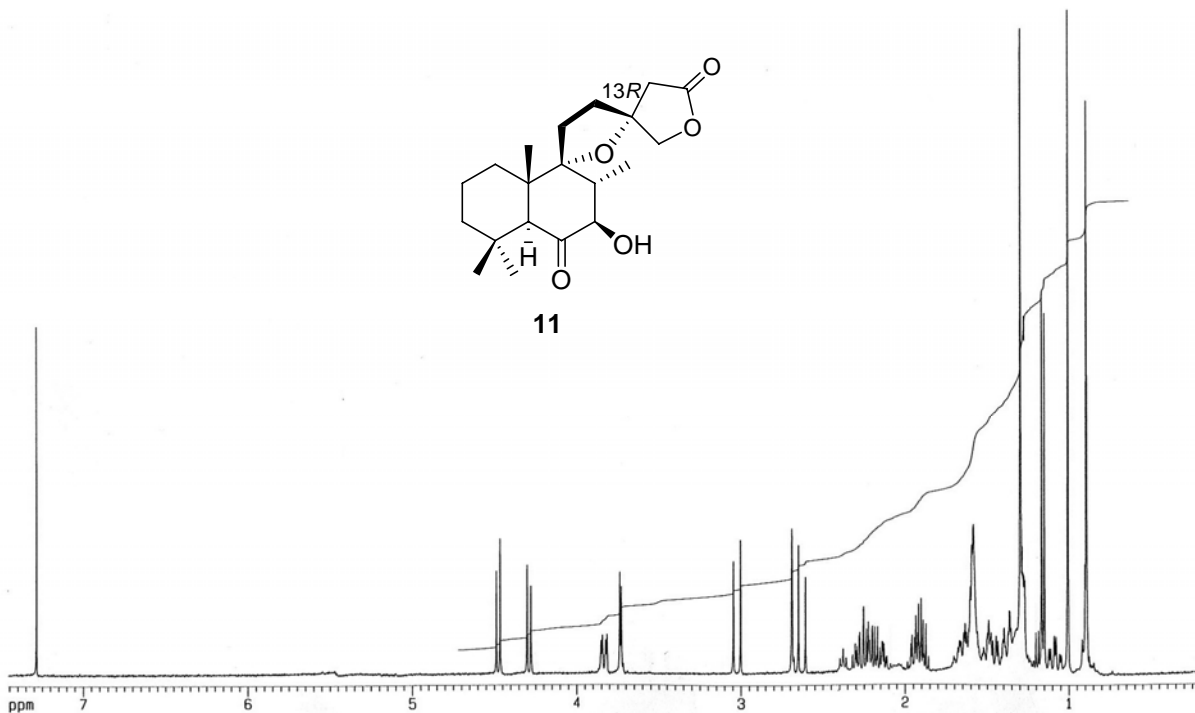


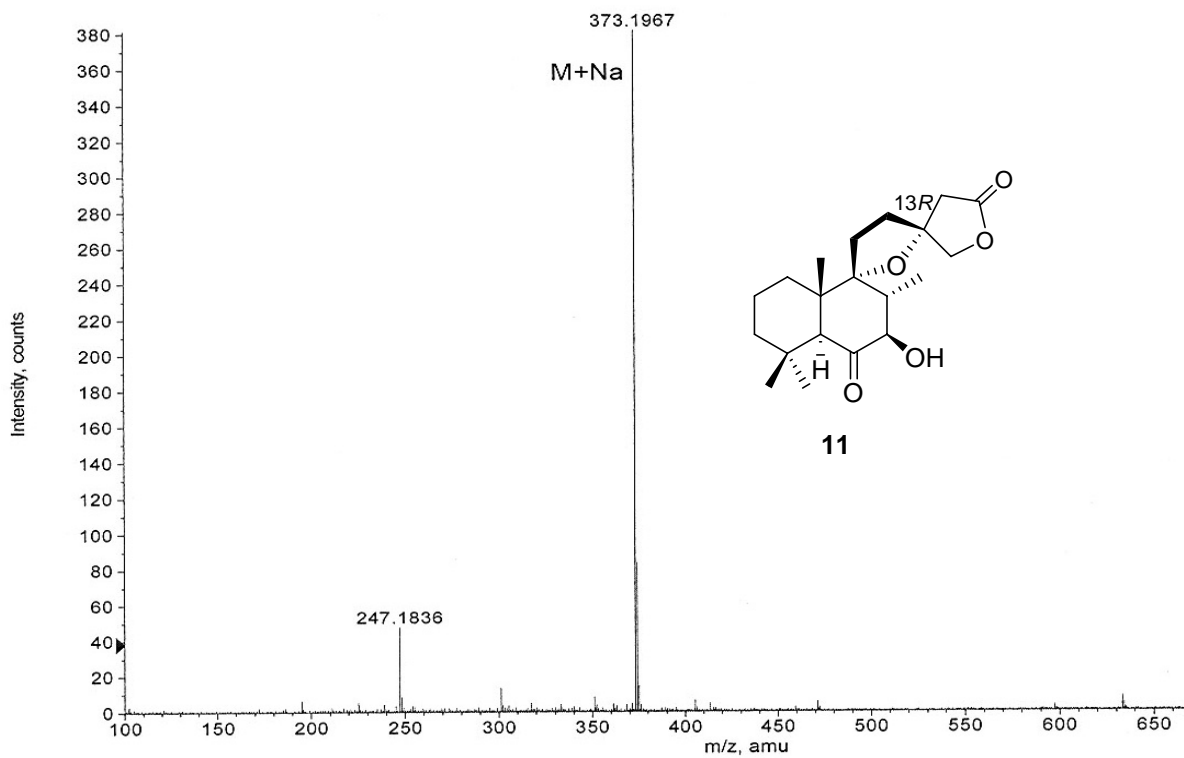
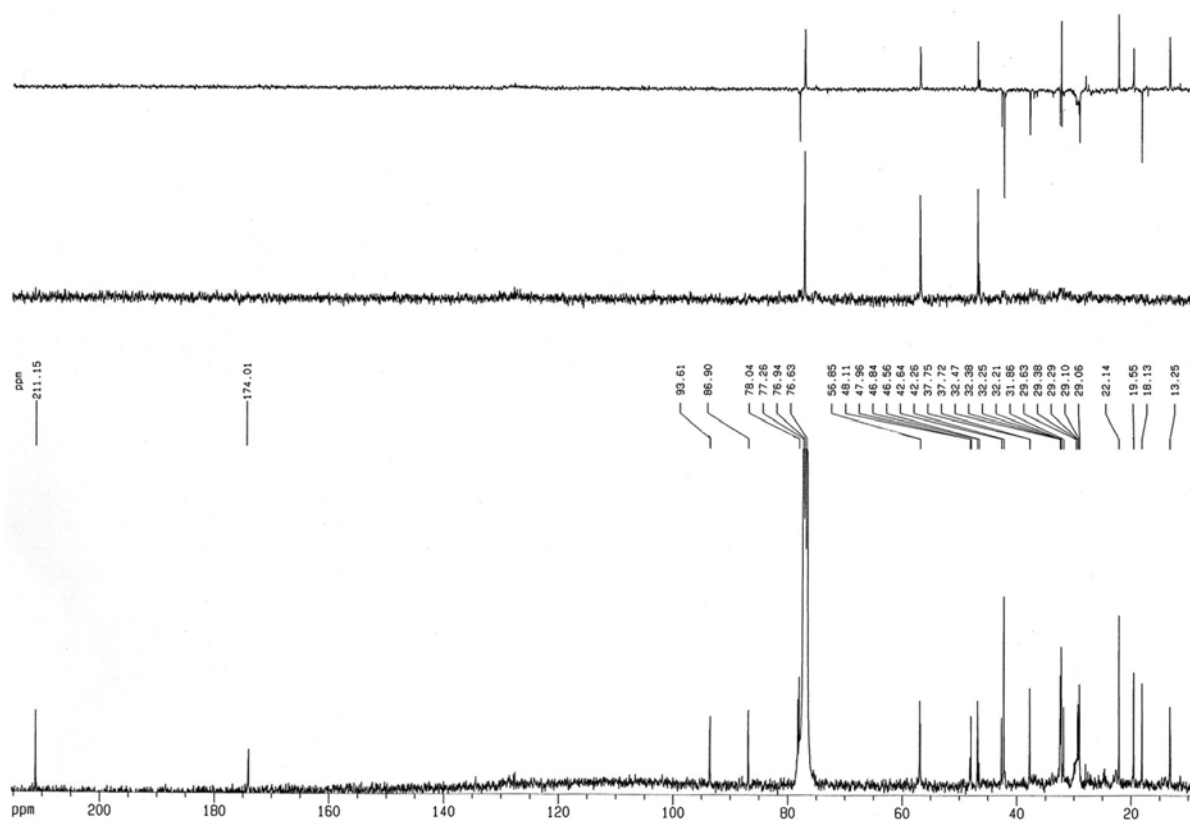




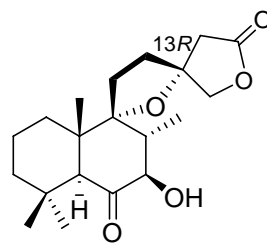
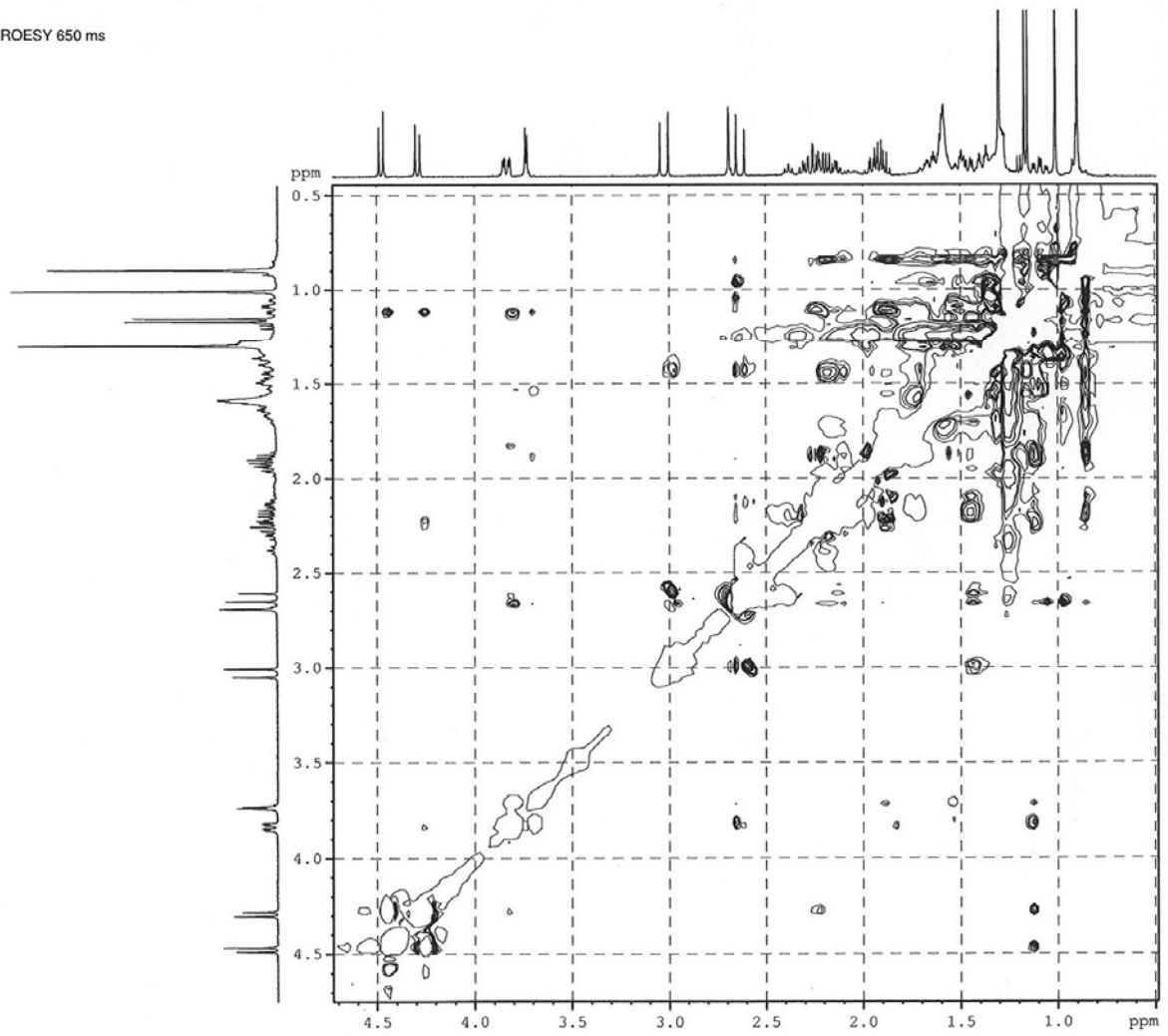
ppm
7.28528

- 5.10120
- 4.48753
- 4.46497
- 4.30119
- 4.27852
- 3.84513
- 3.84248
- 3.81745
- 3.81508
- 3.73817
- 3.72908
- 3.51224
- 3.49469
- 3.04580
- 3.00328
- 2.69091
- 2.64982
- 2.60742
- 2.25298
- 2.22499
- 1.93555
- 1.91877
- 1.90269
- 1.89134
- 1.87499
- 1.60393
- 1.59535
- 1.58502
- 1.49331
- 1.36557
- 1.36286
- 1.29803
- 1.27623
- 1.25078
- 1.23324
- 1.21570
- 1.16749
- 1.15113
- 1.00685
- 0.90256
- 0.89518

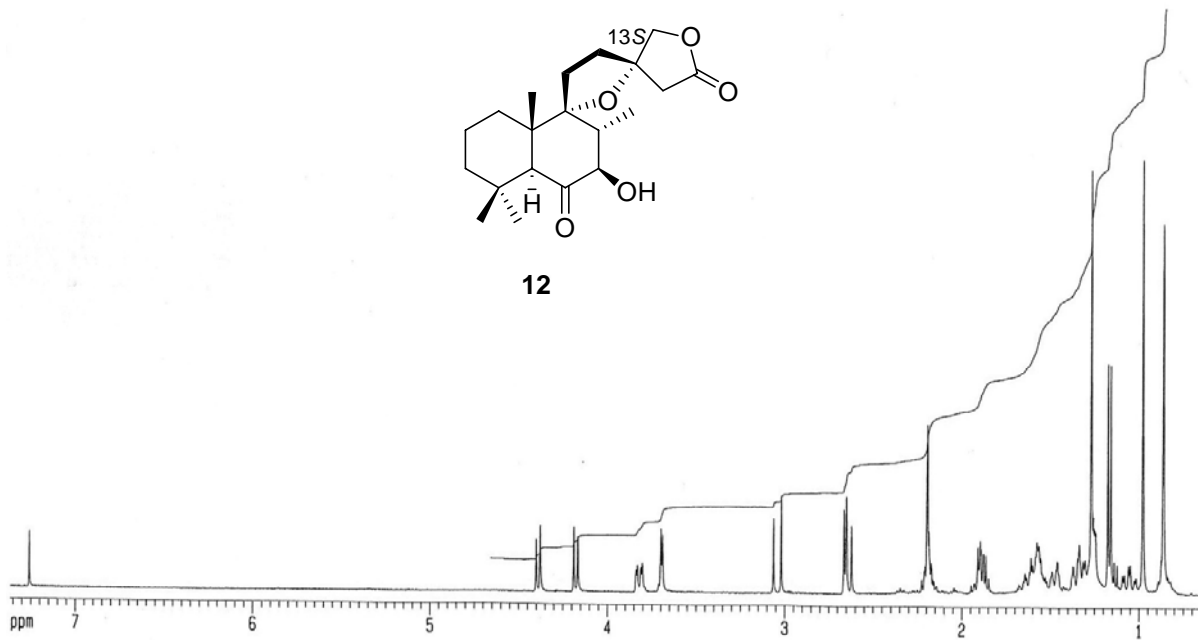
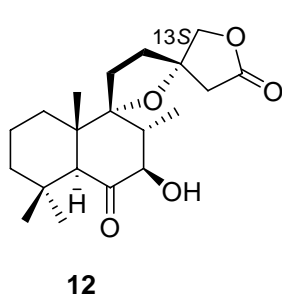
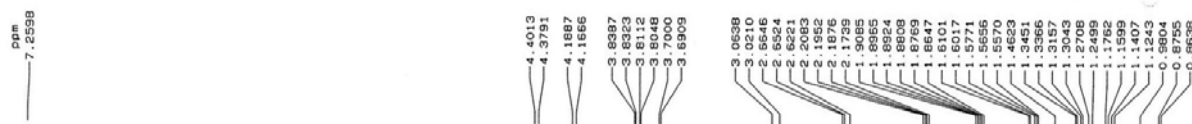
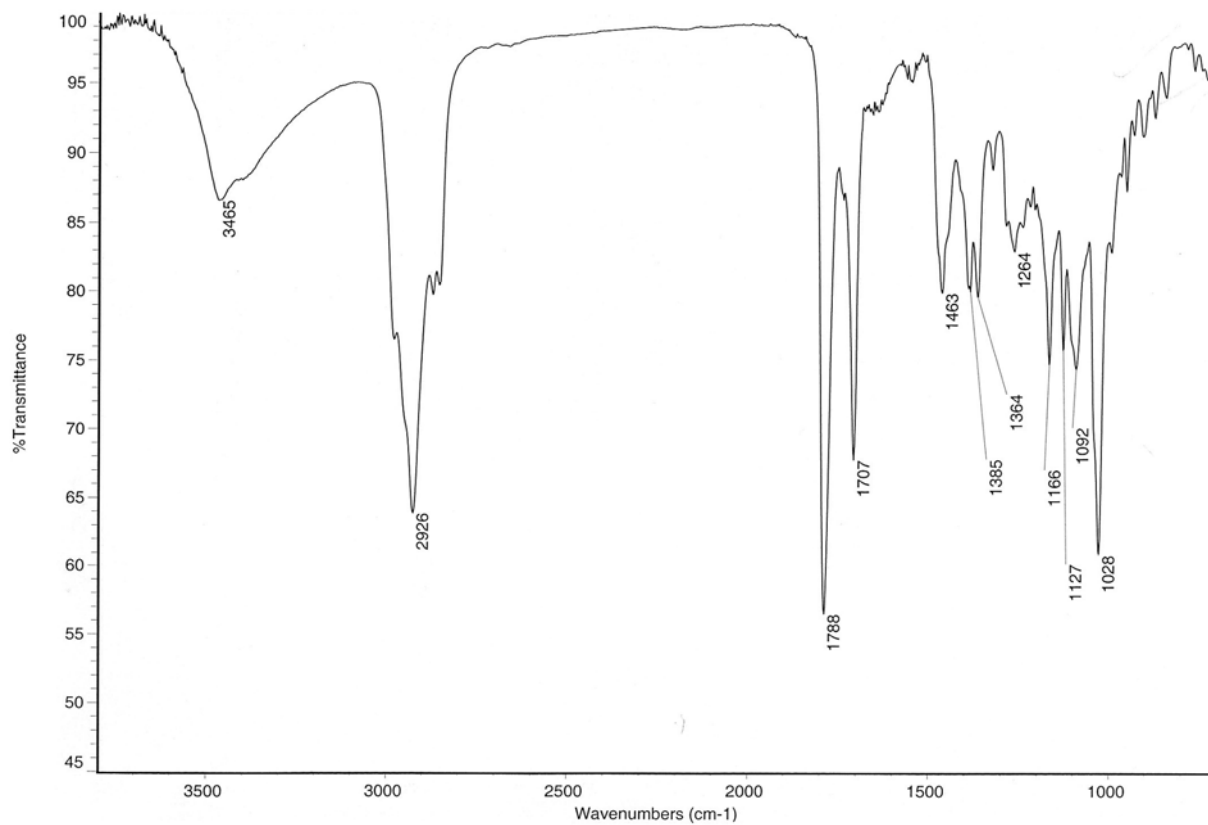


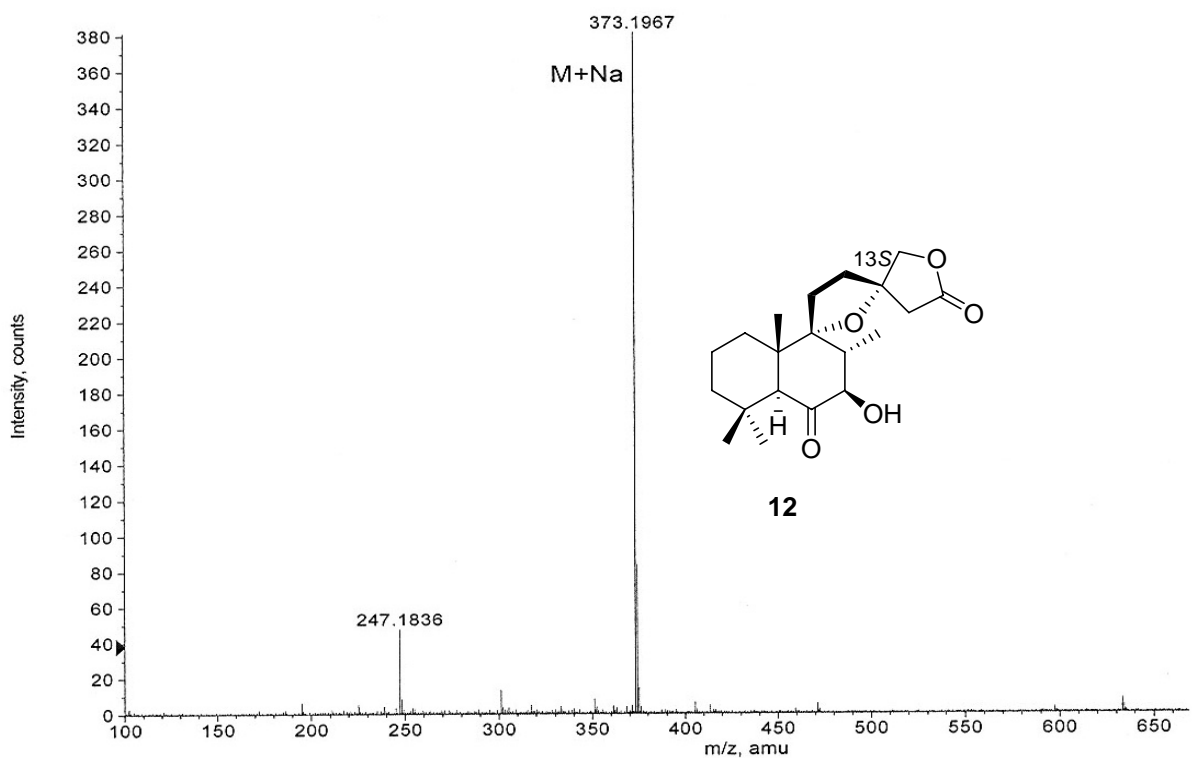
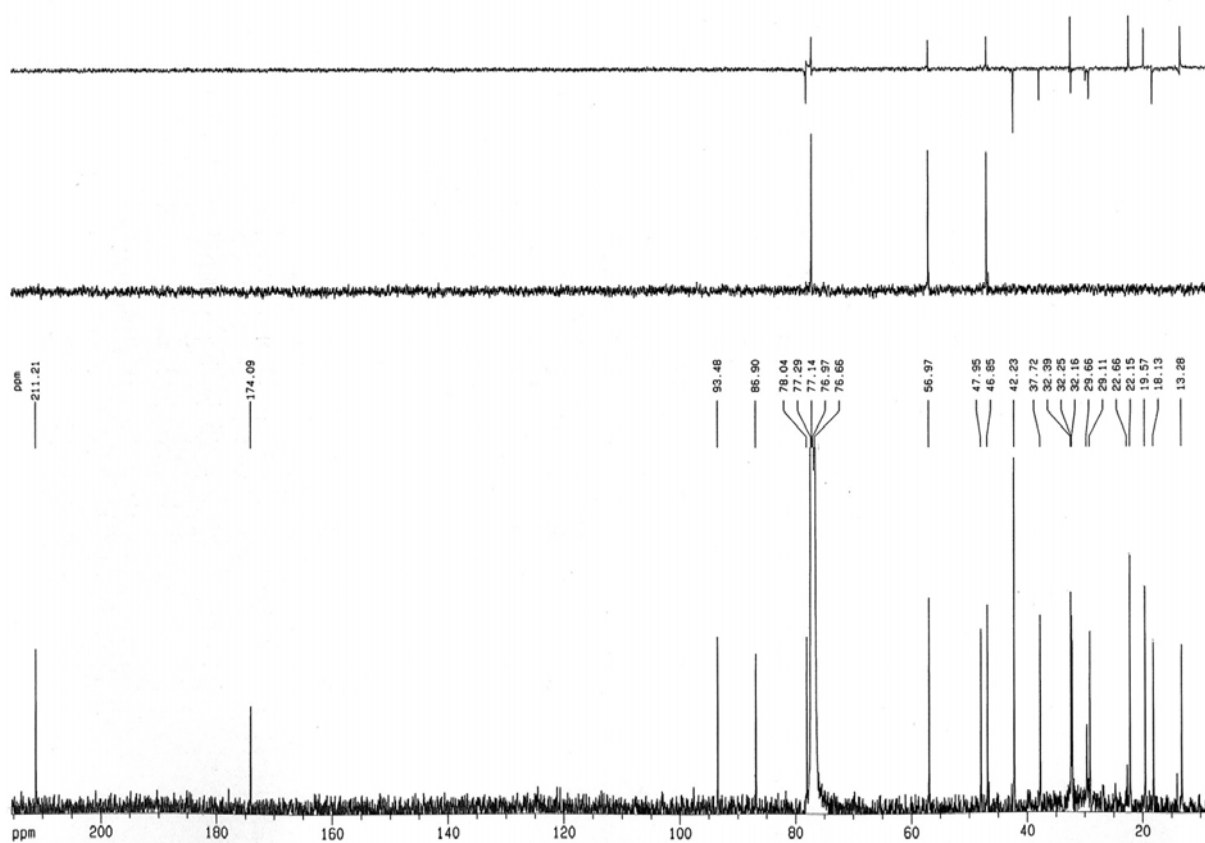


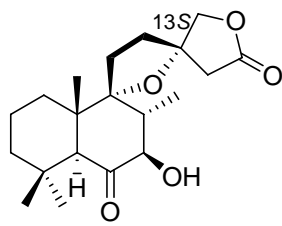
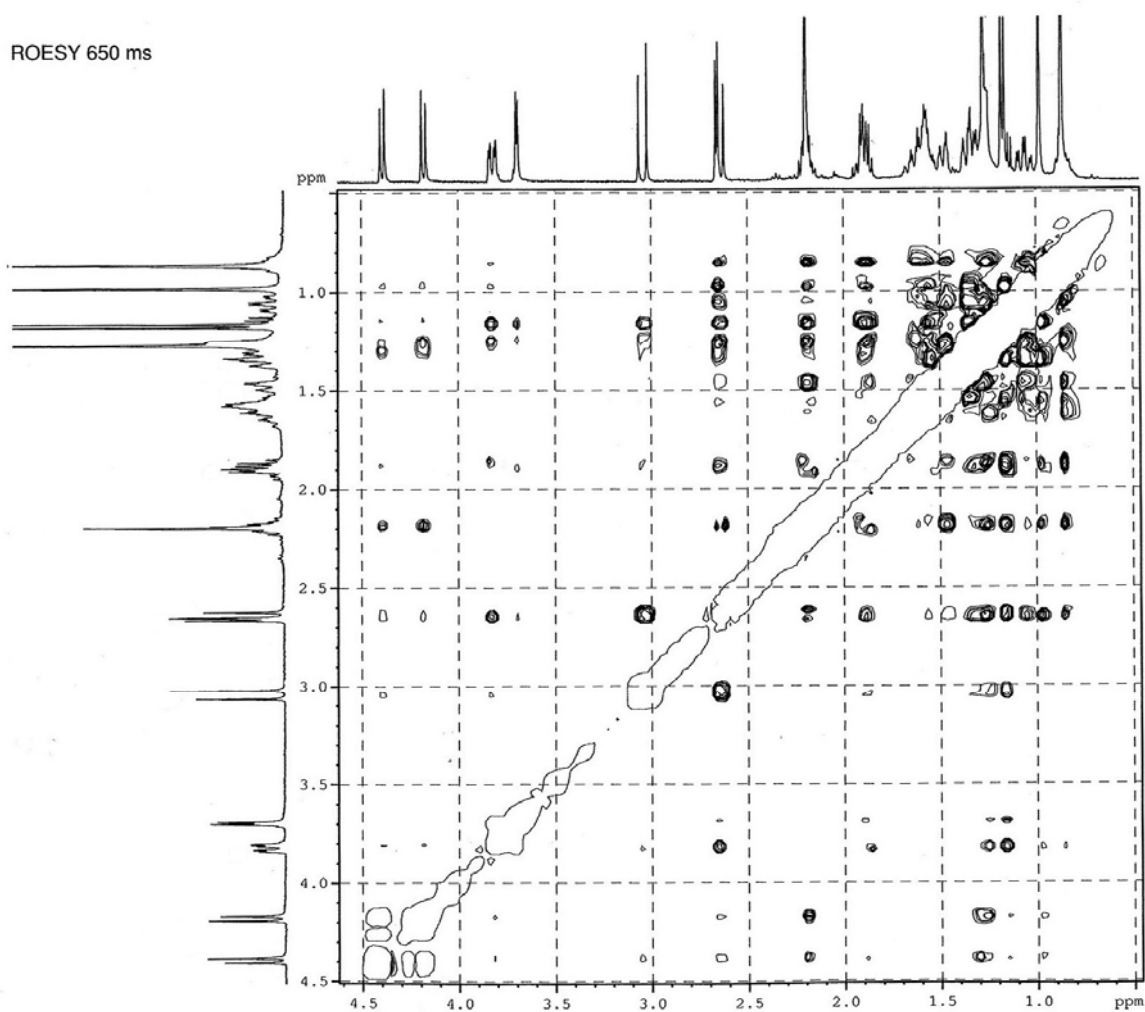
ROESY 650 ms



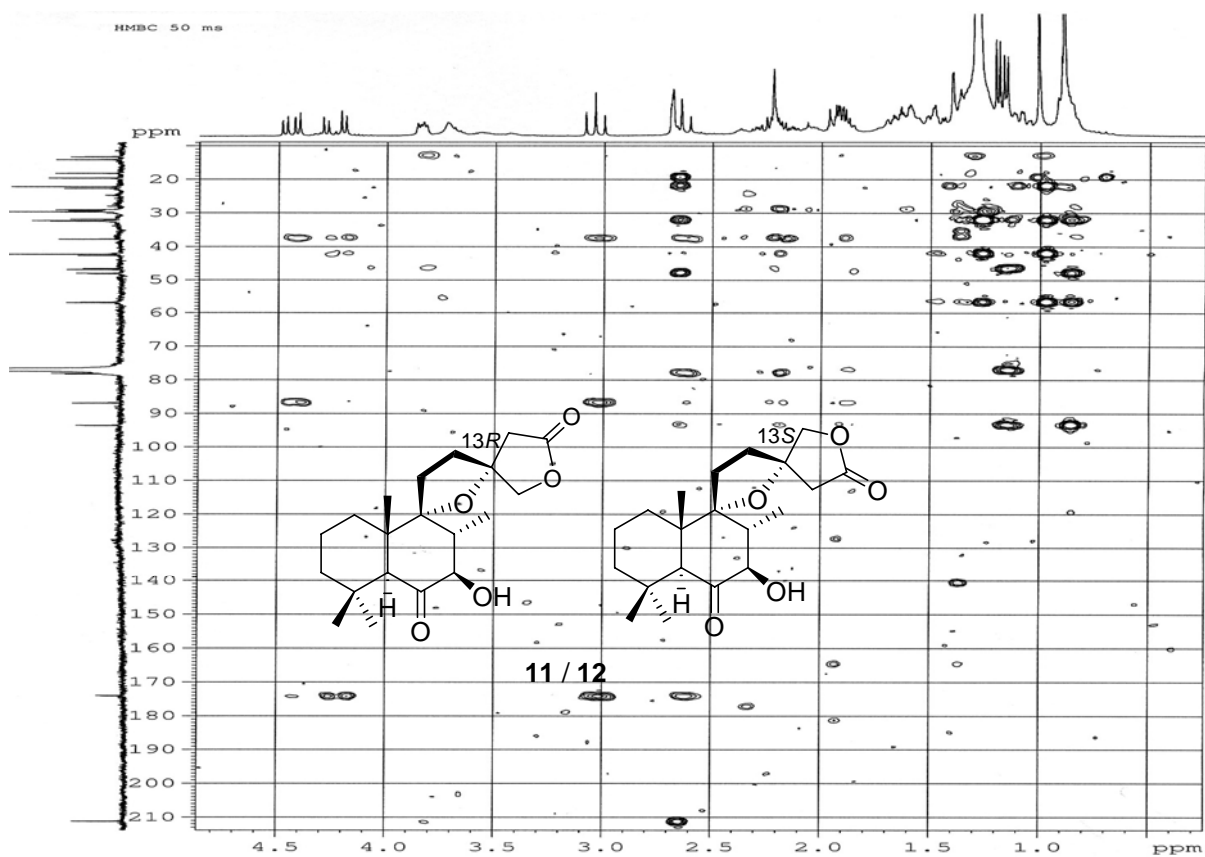
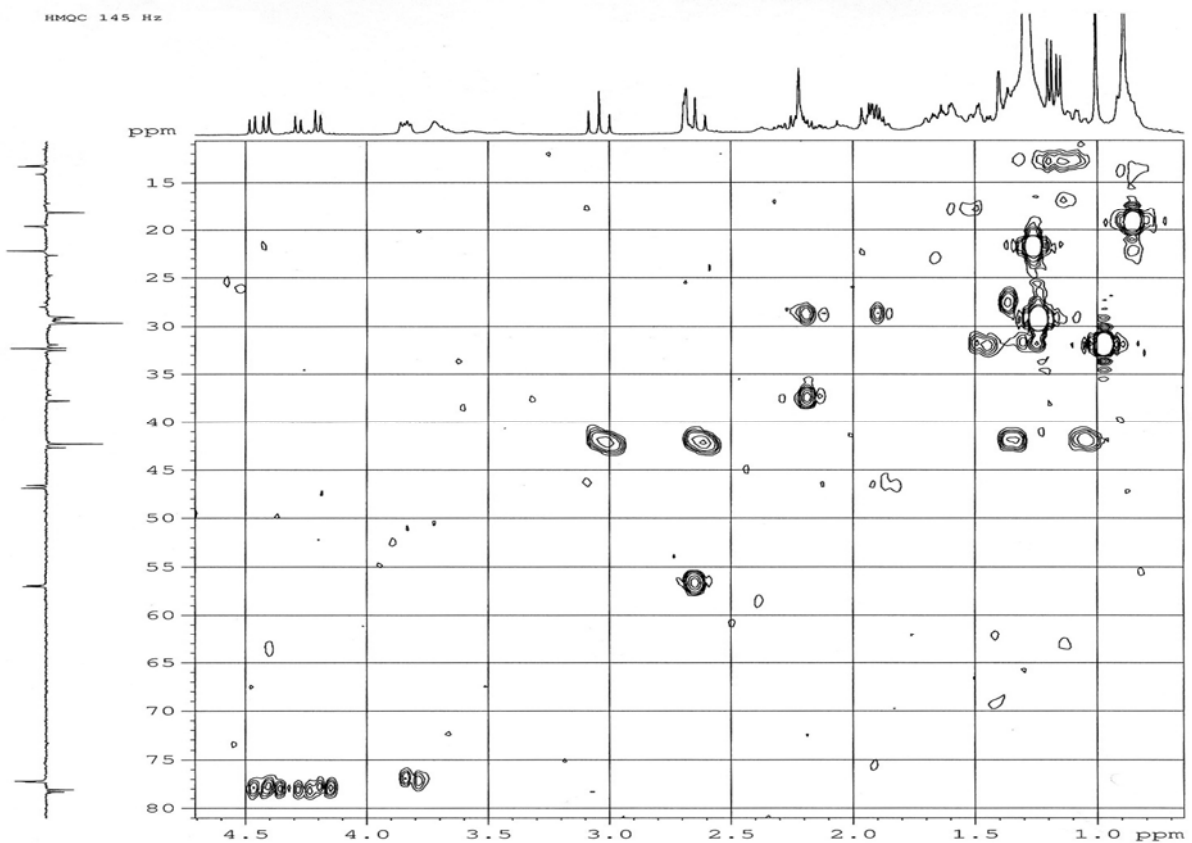
11



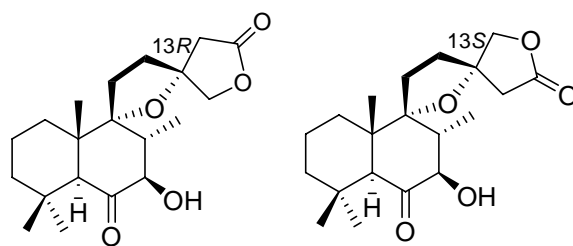
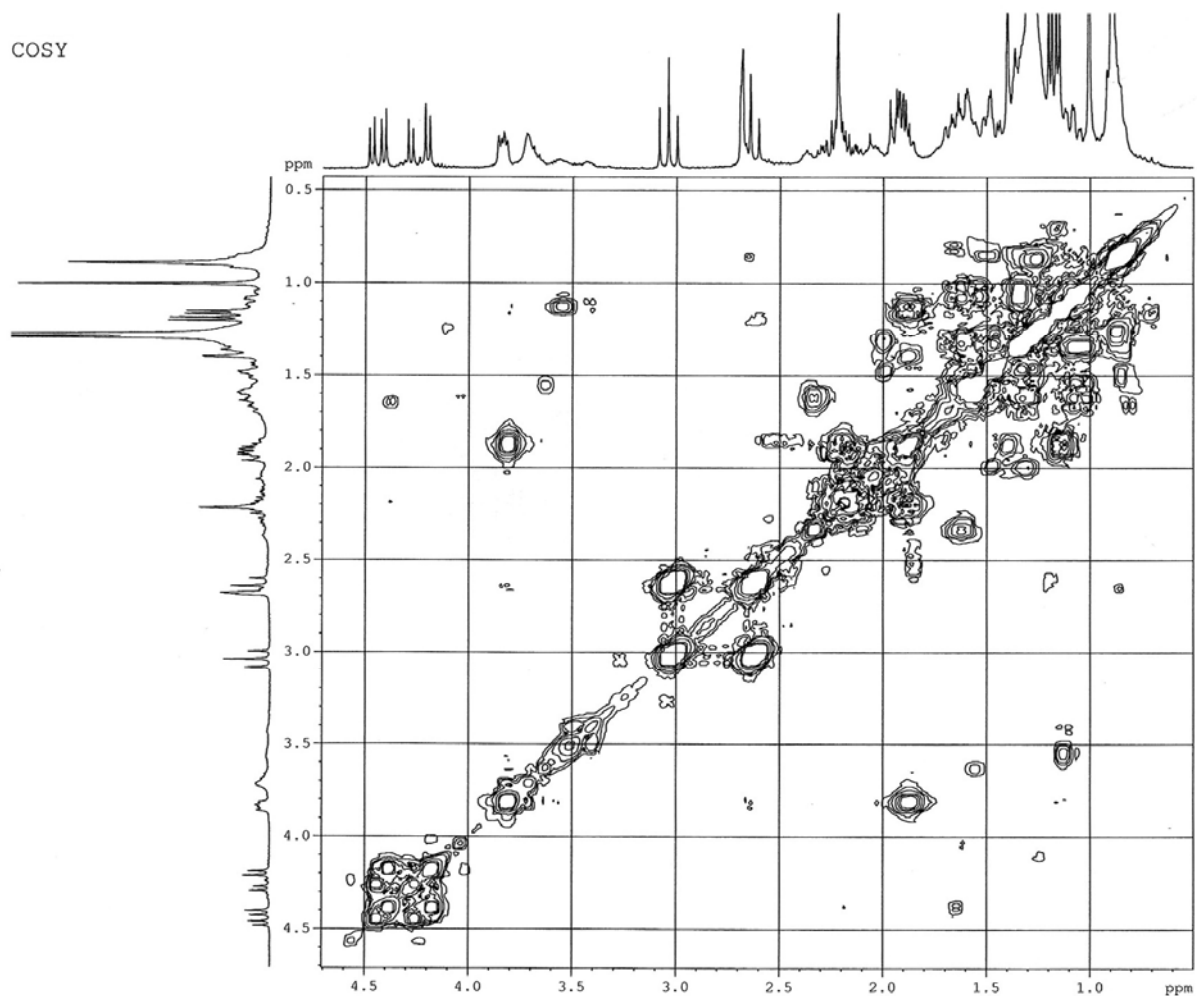




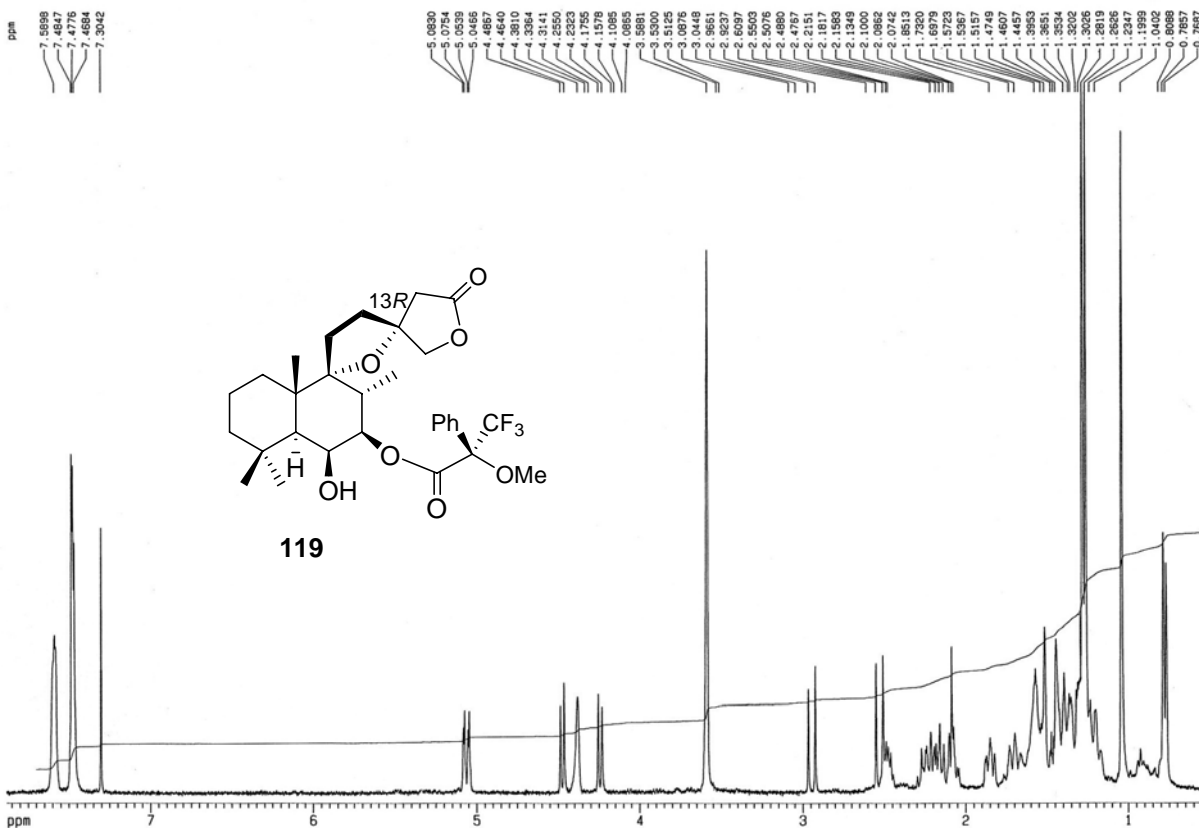
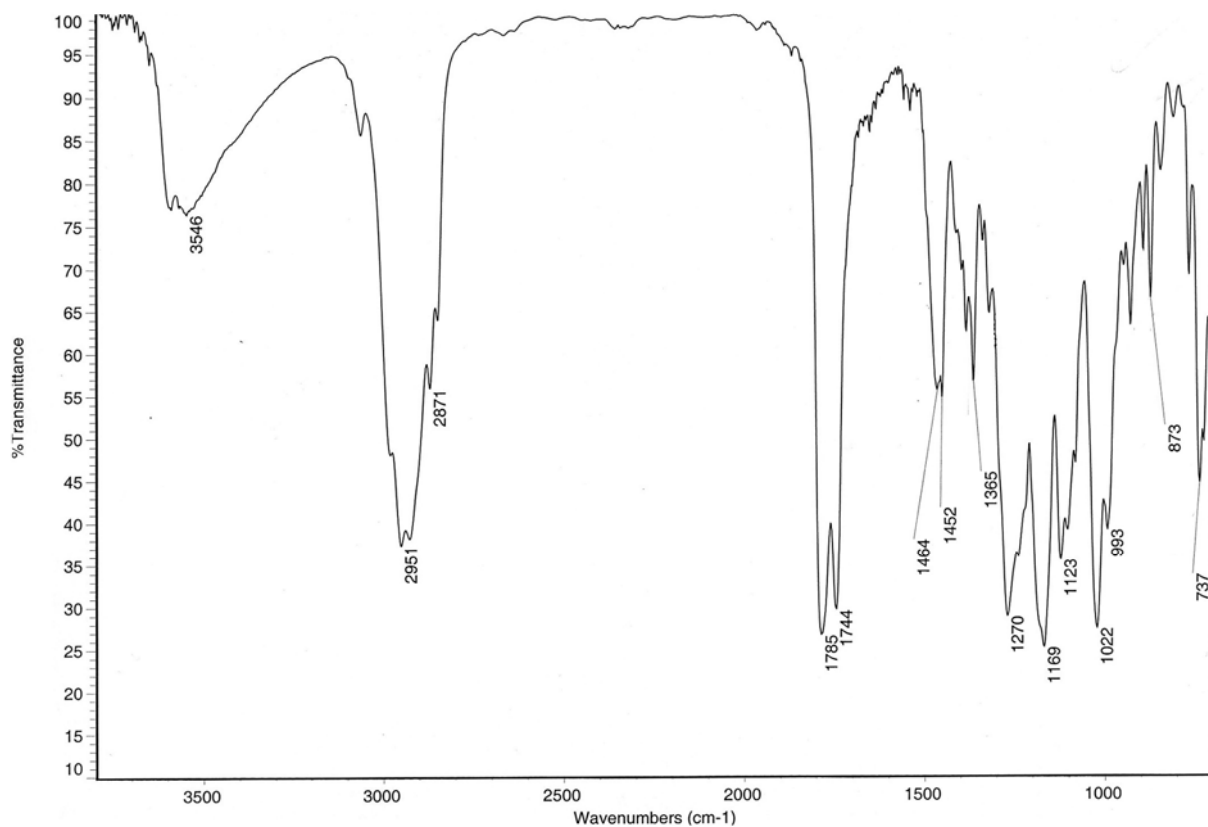
12

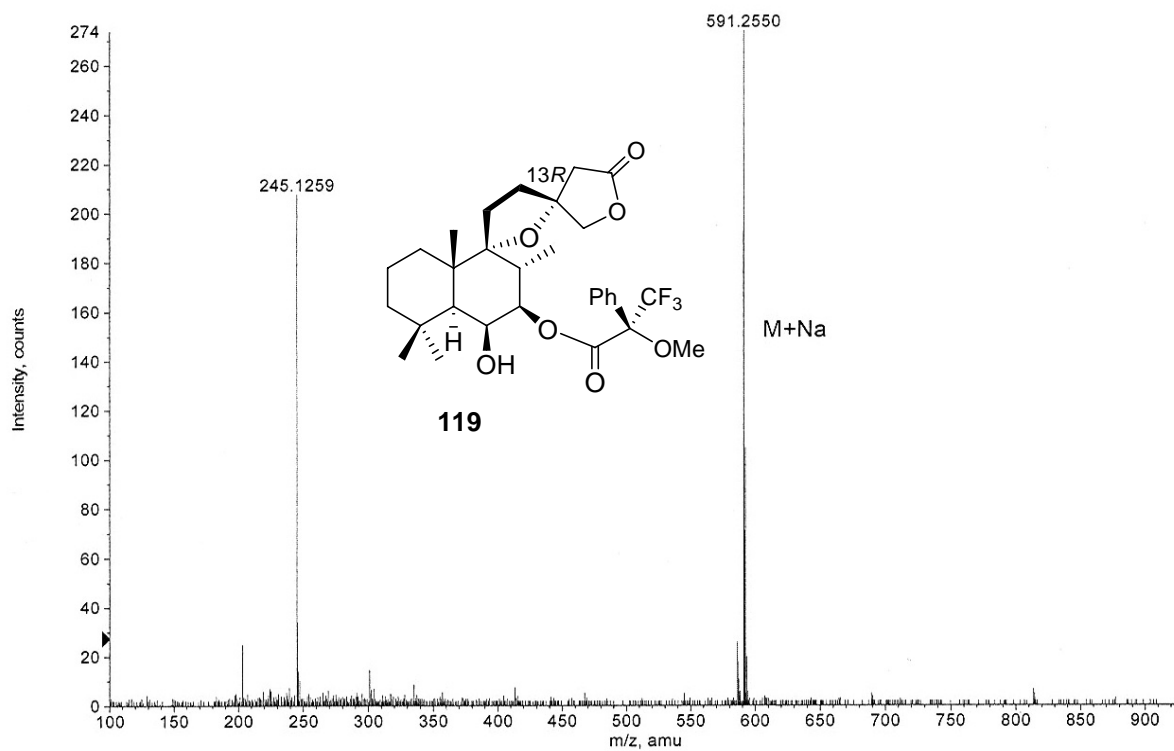
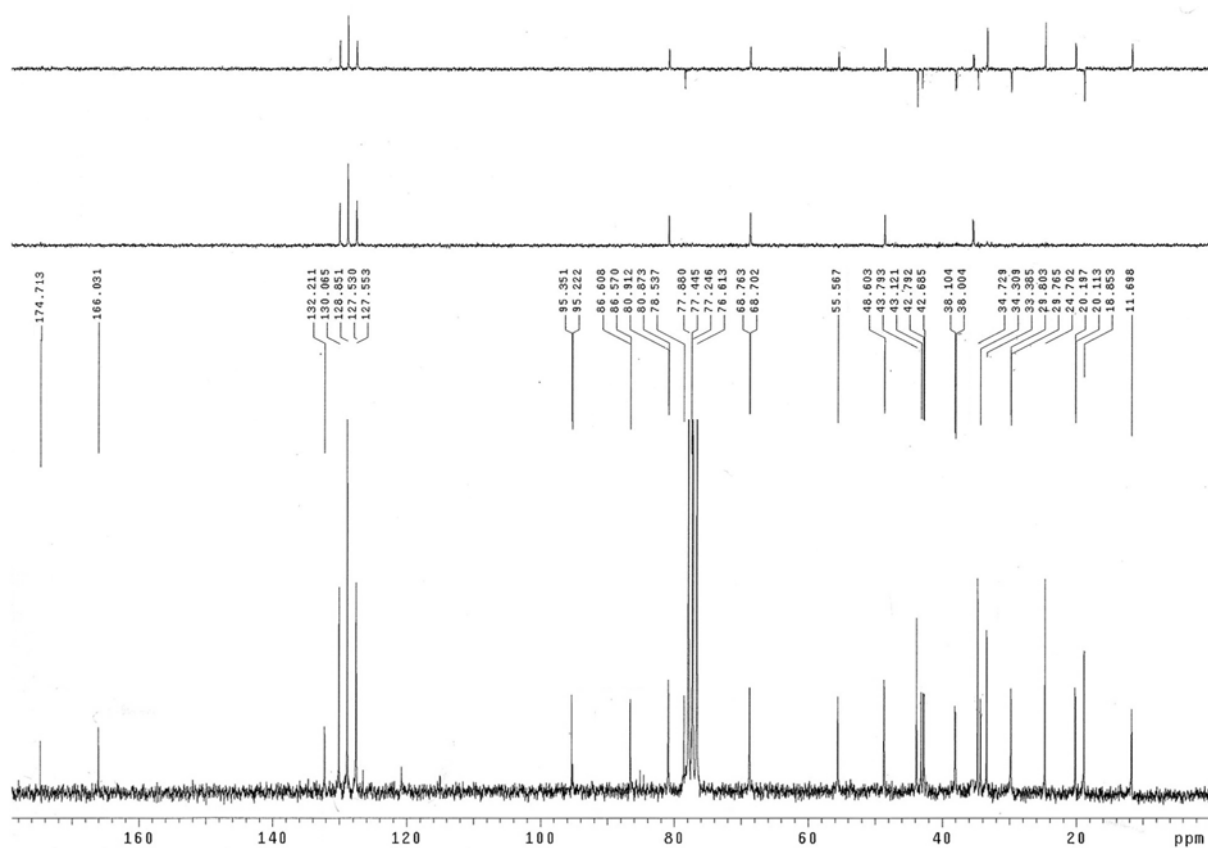


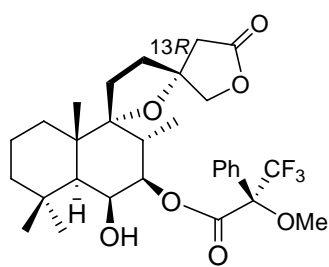
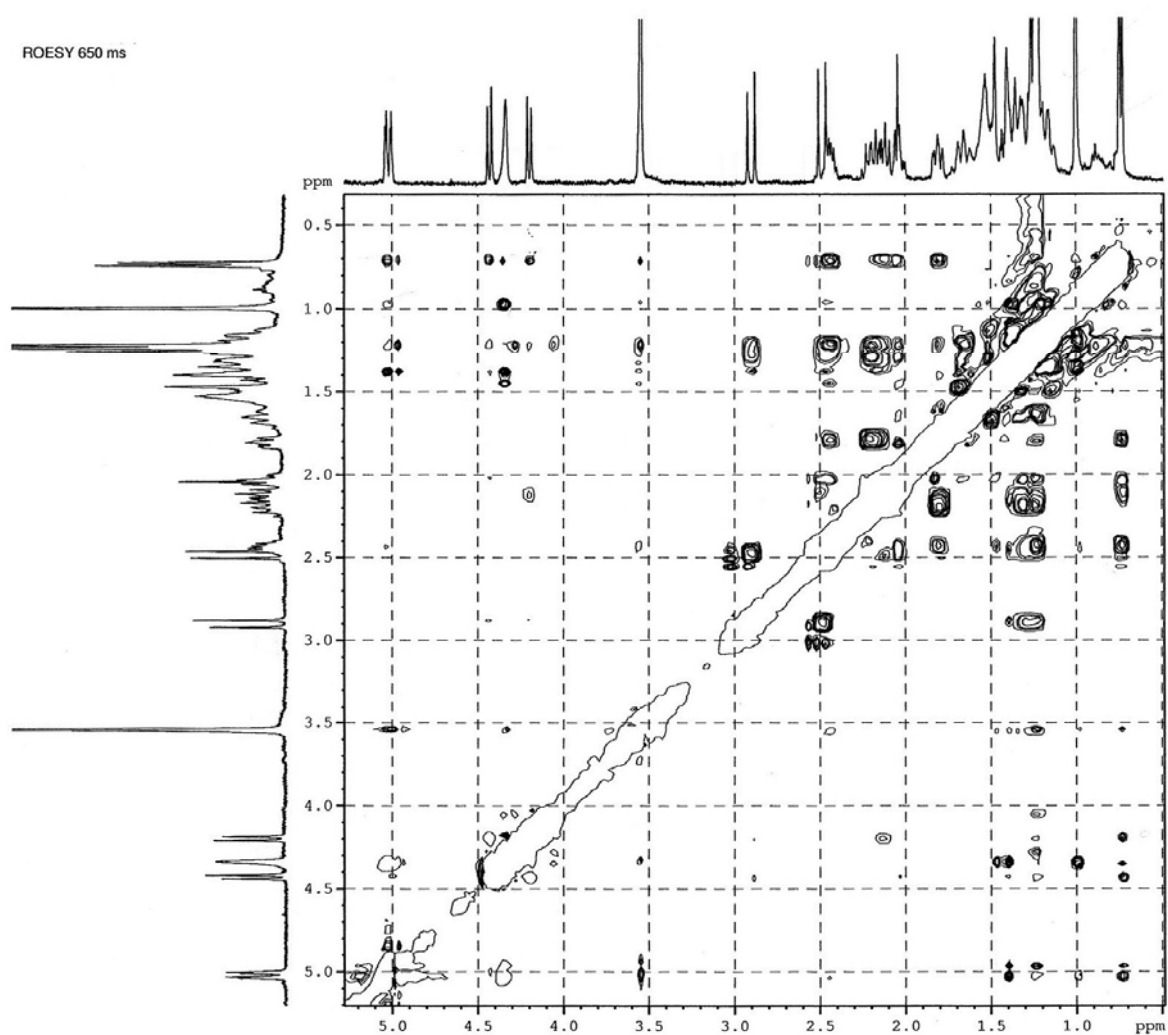
COSY



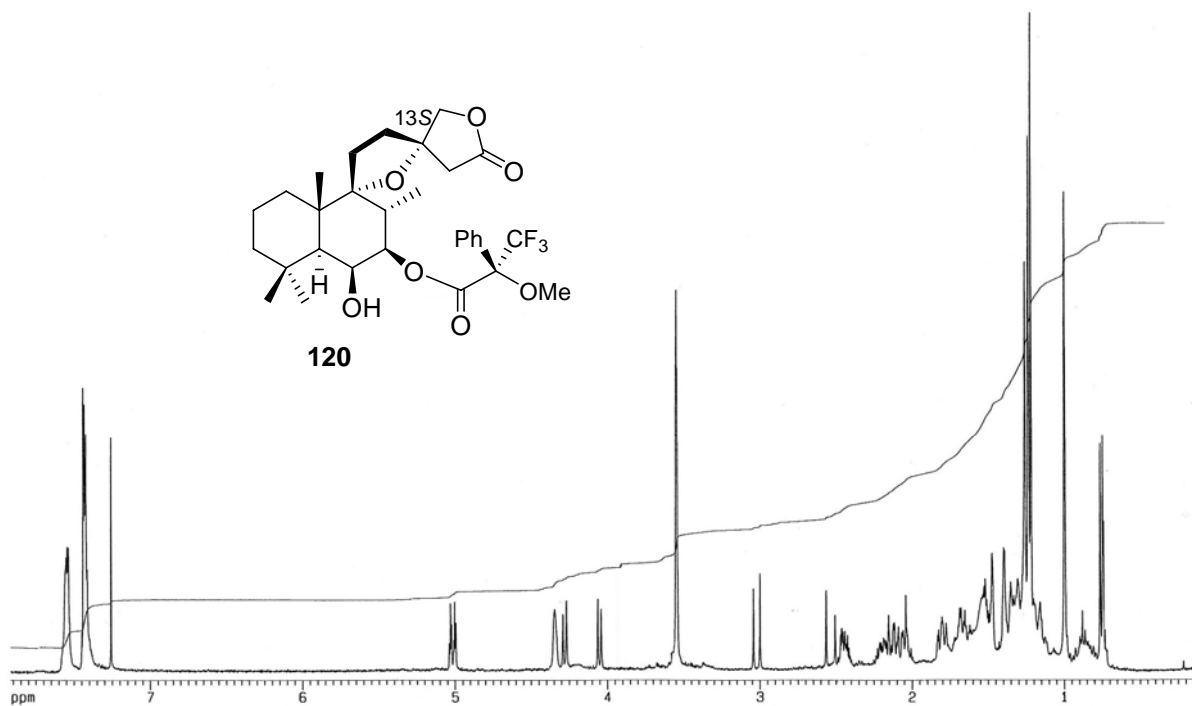
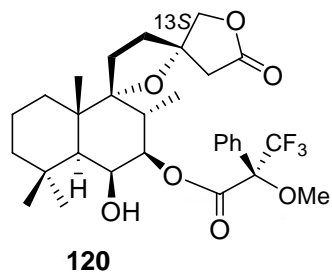
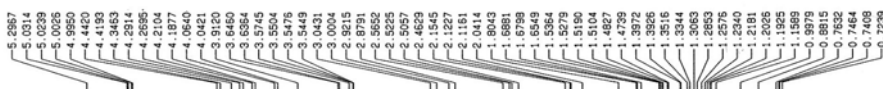
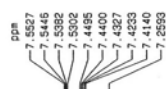
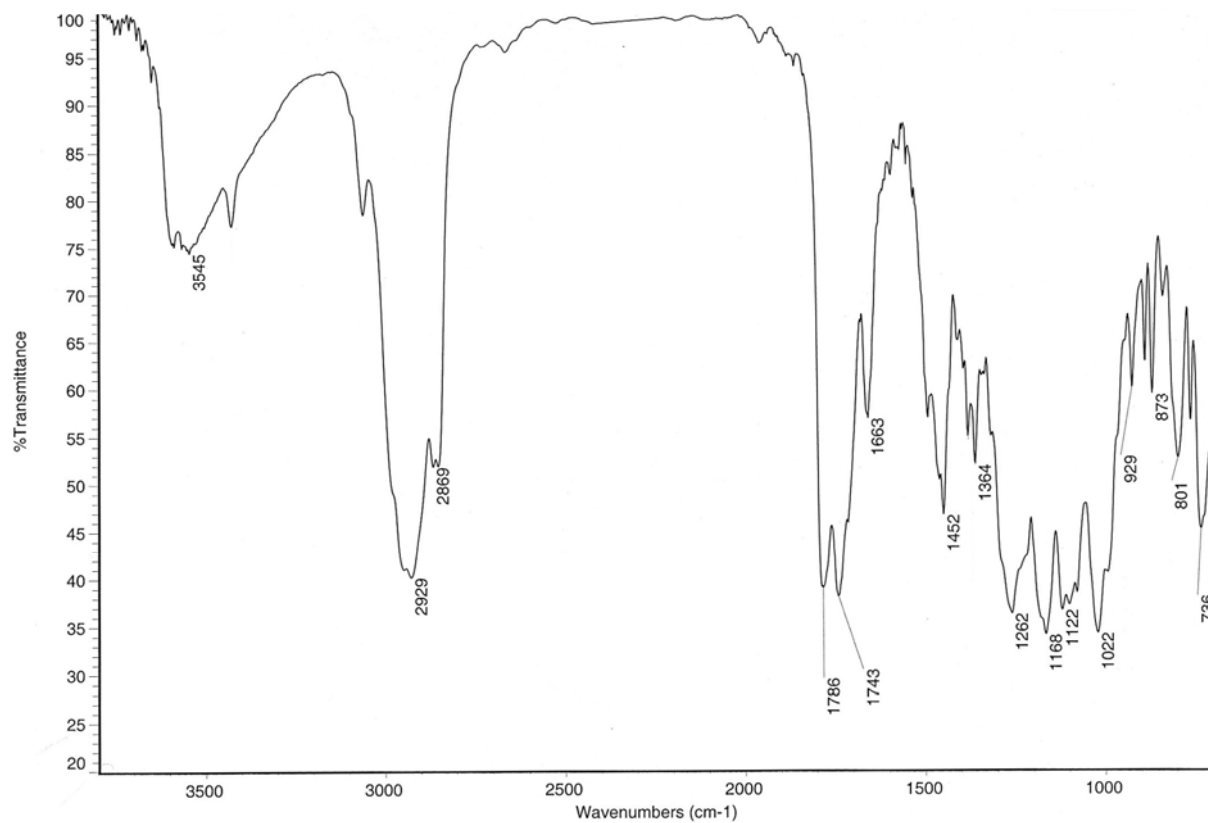
11 / 12

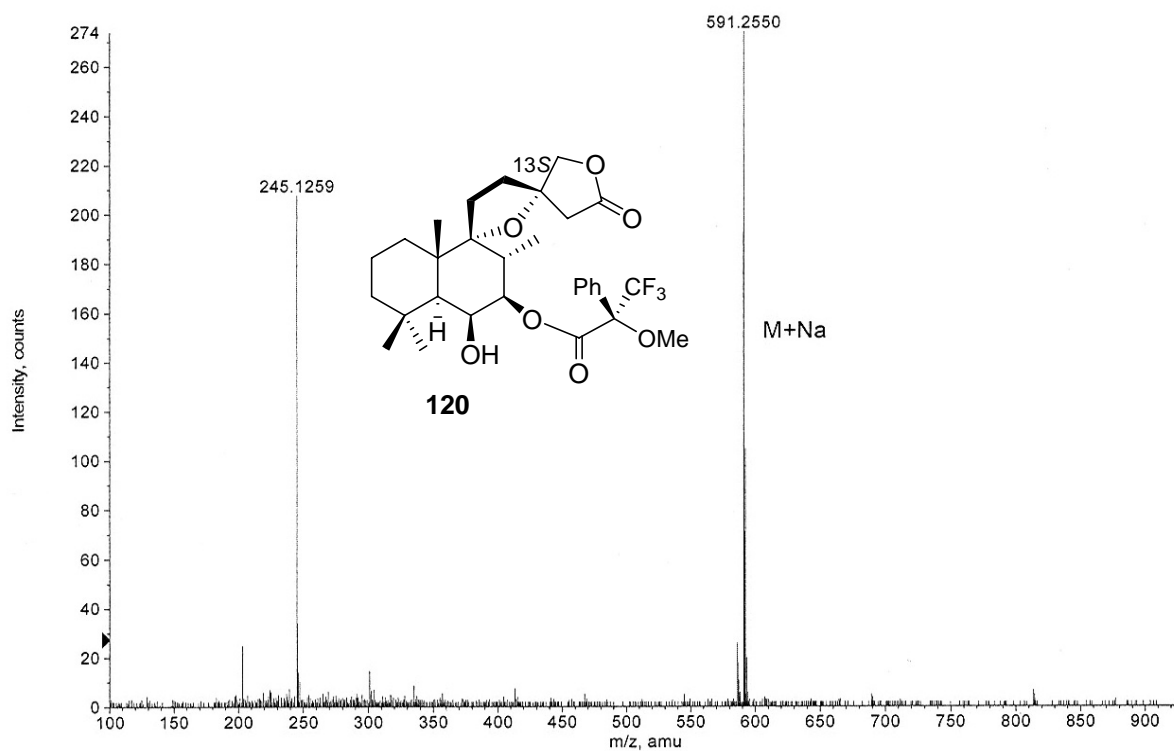
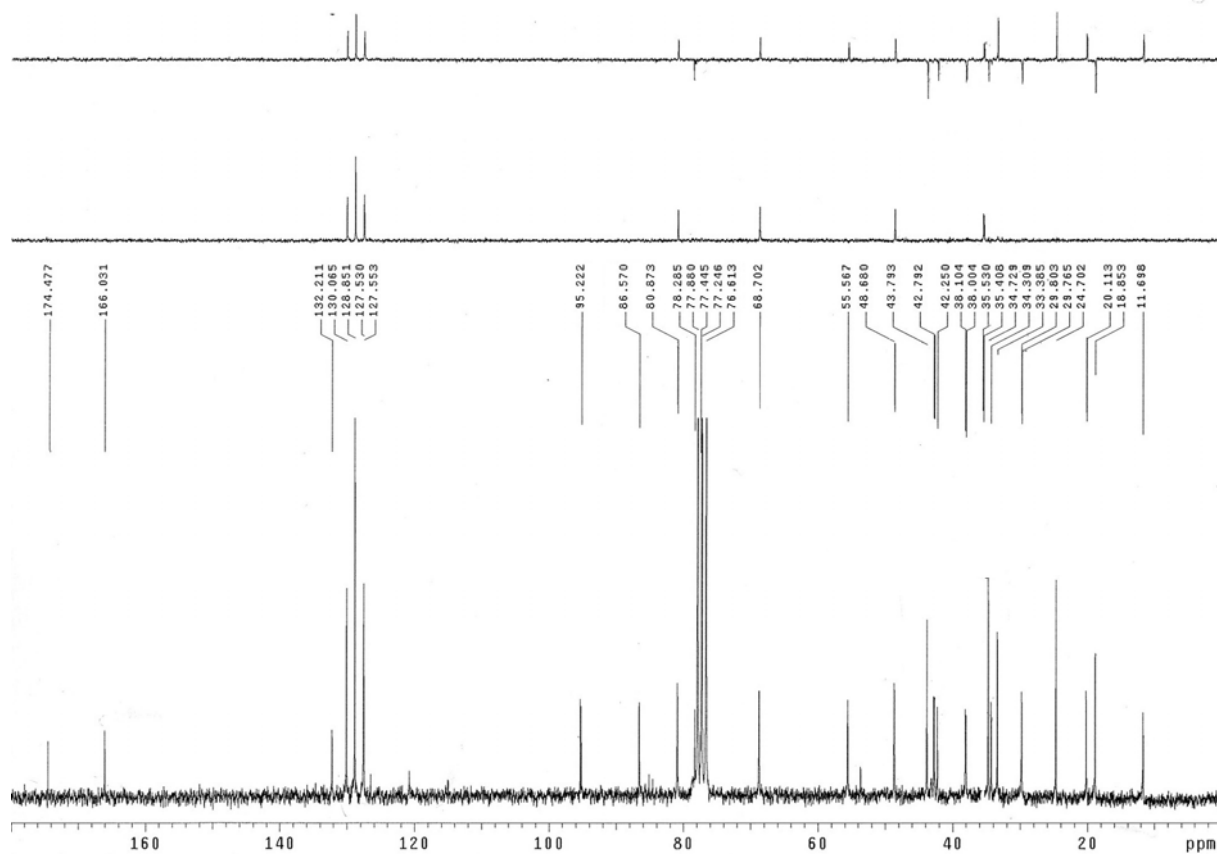




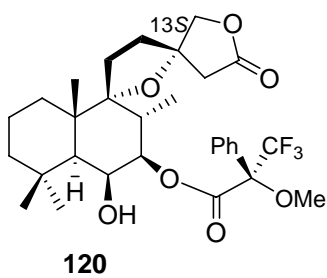
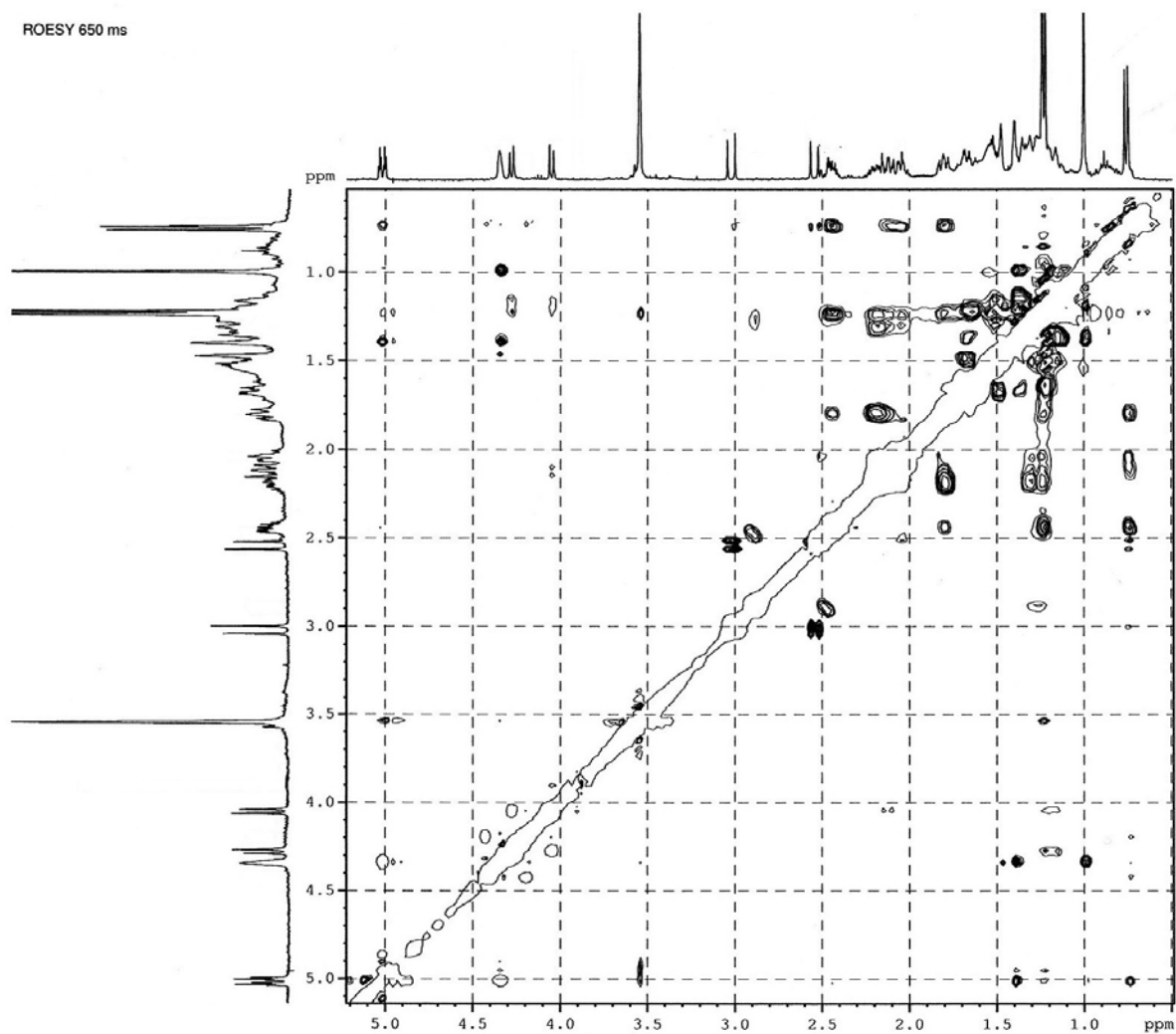


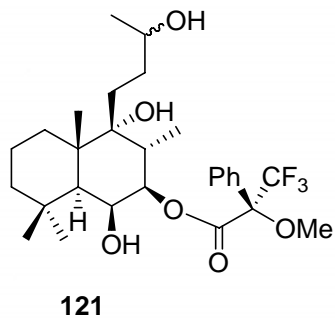
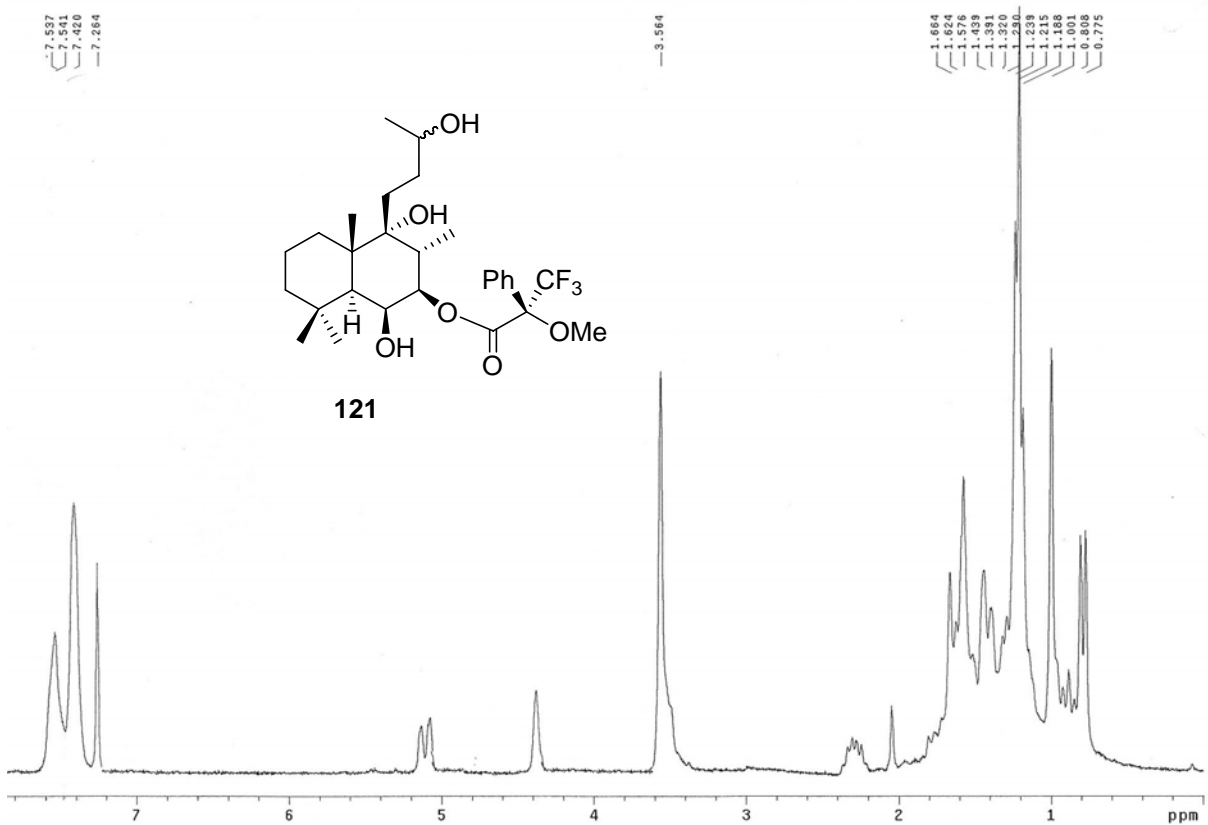
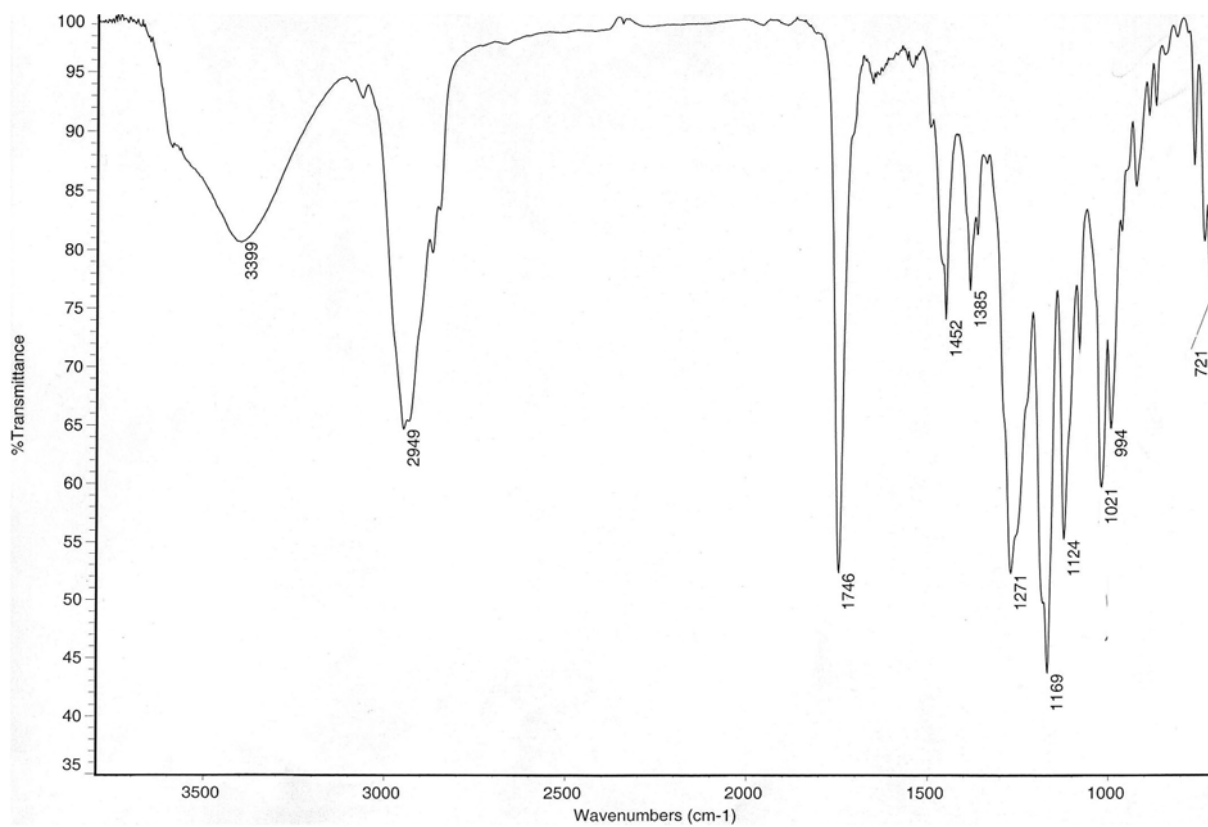
119

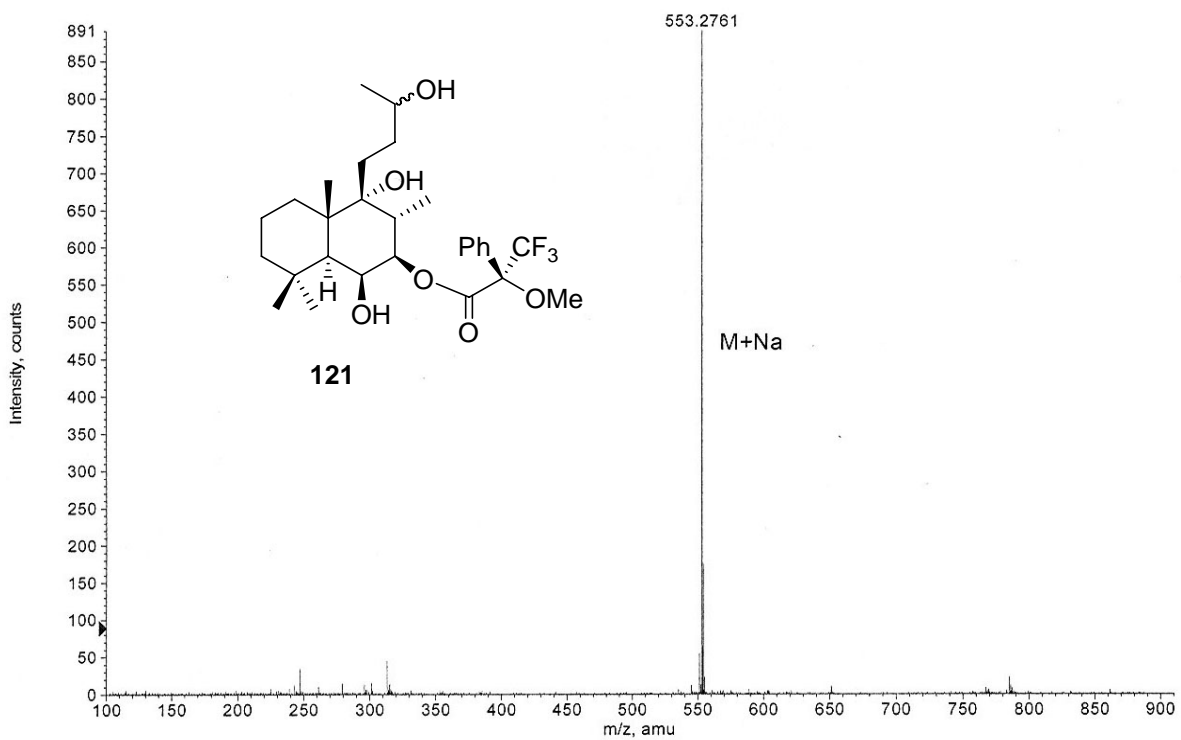
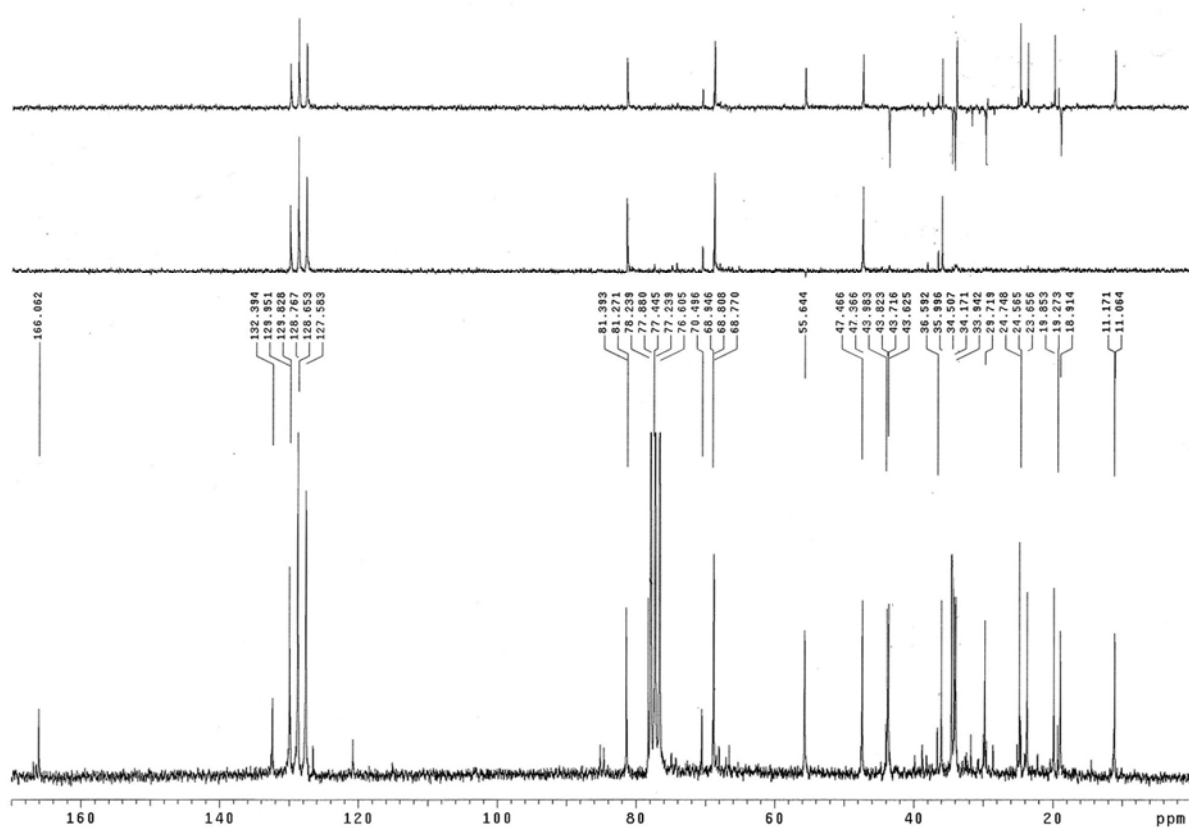


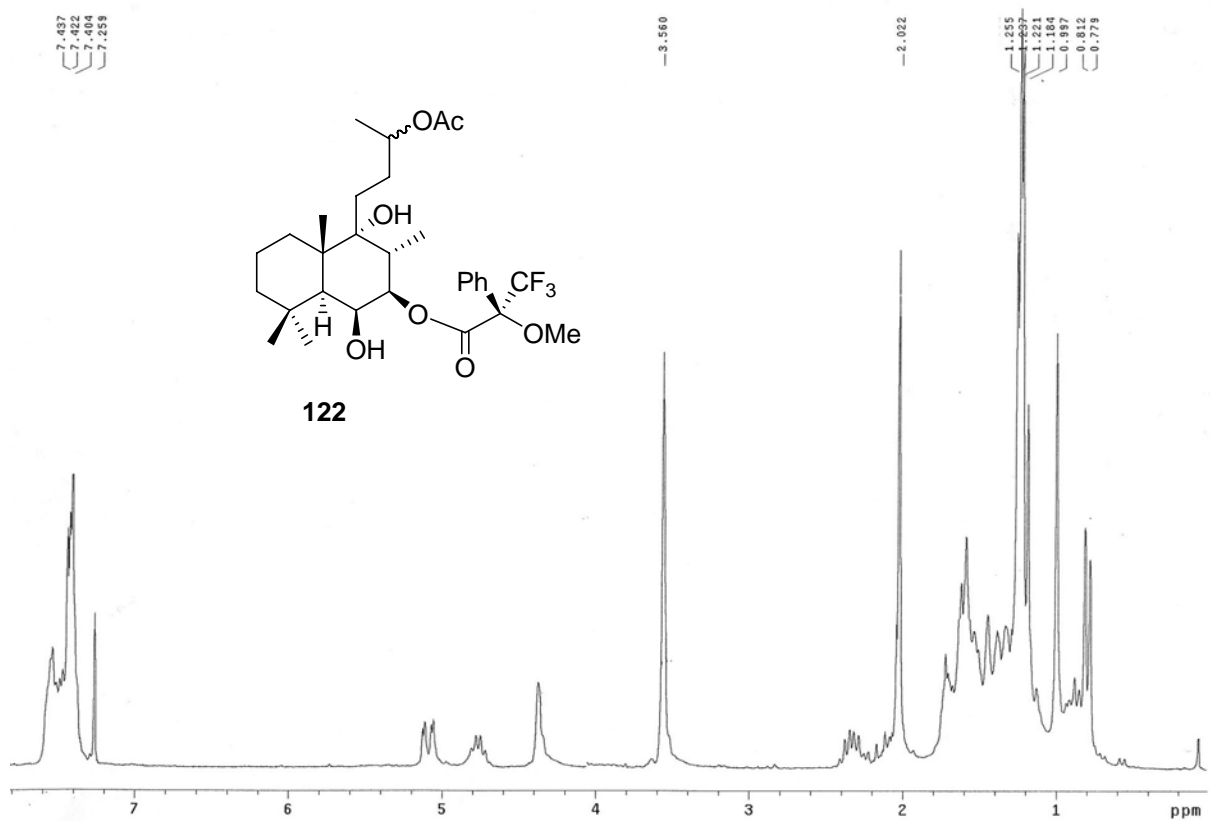
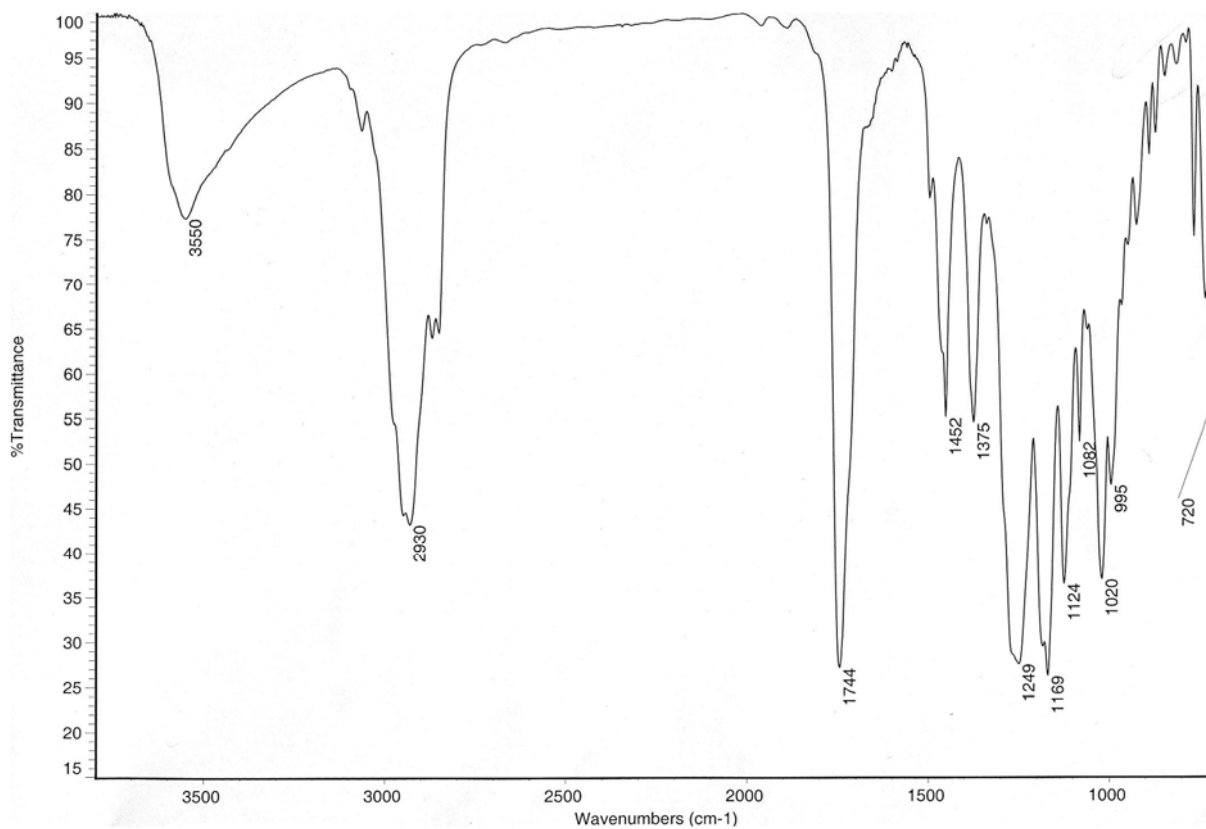


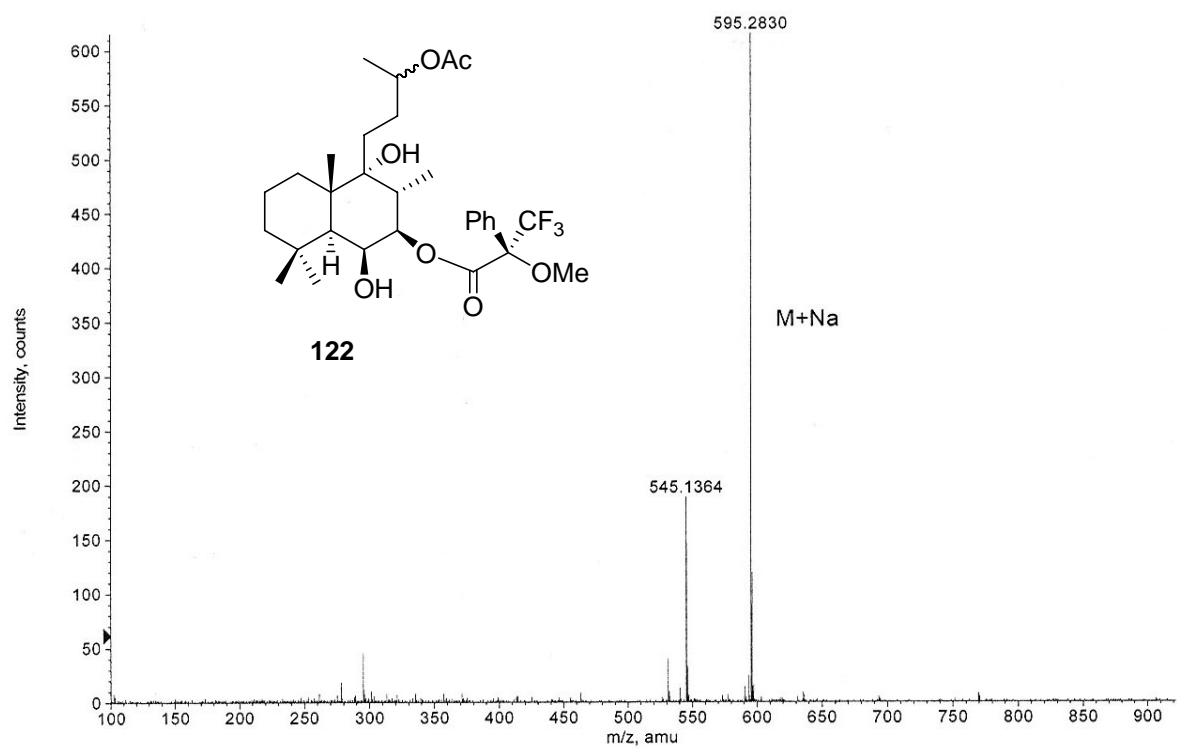
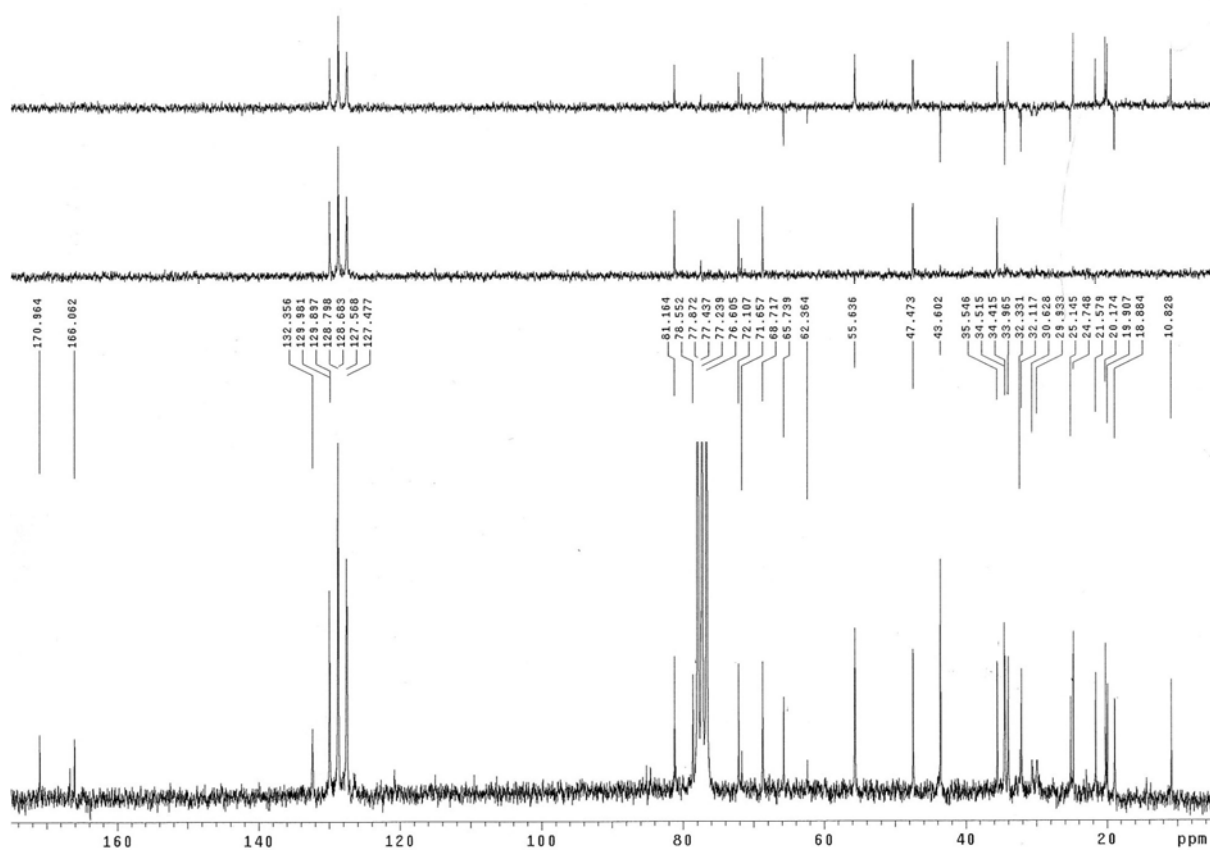
ROESY 650 ms

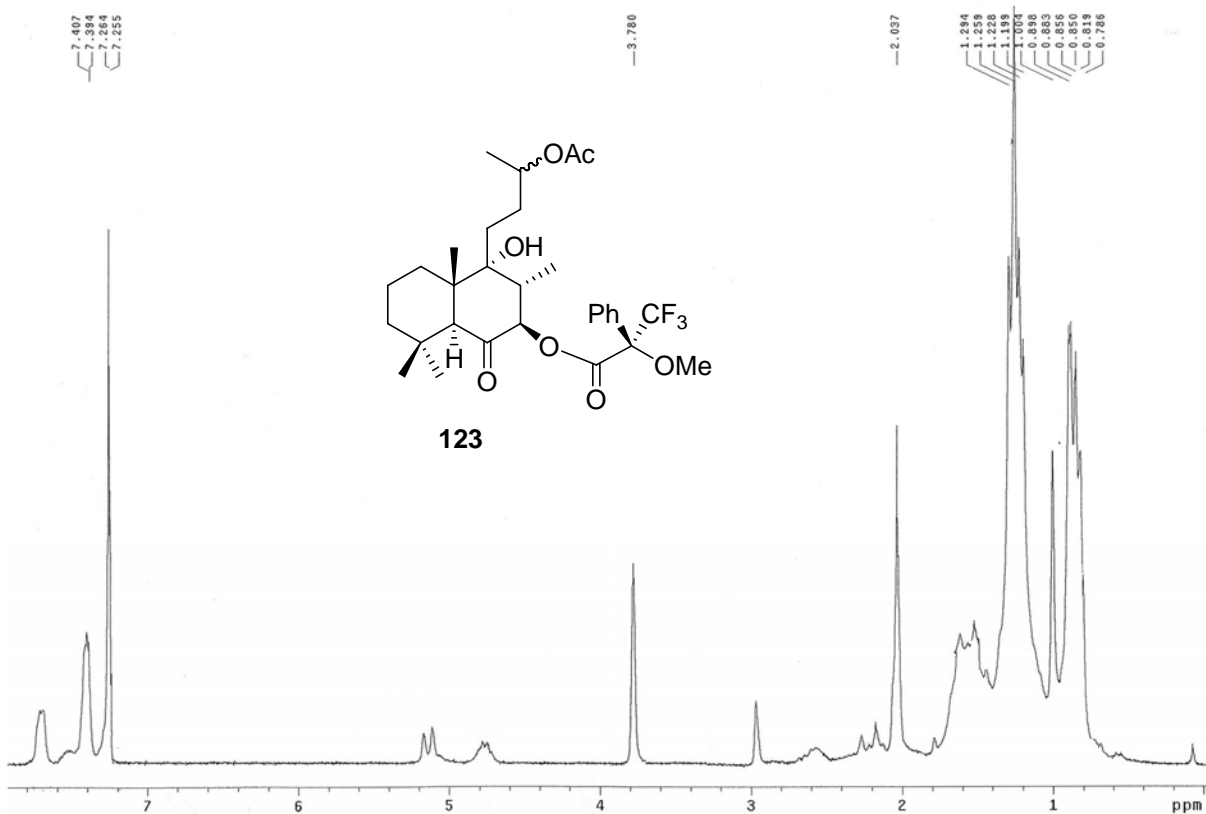
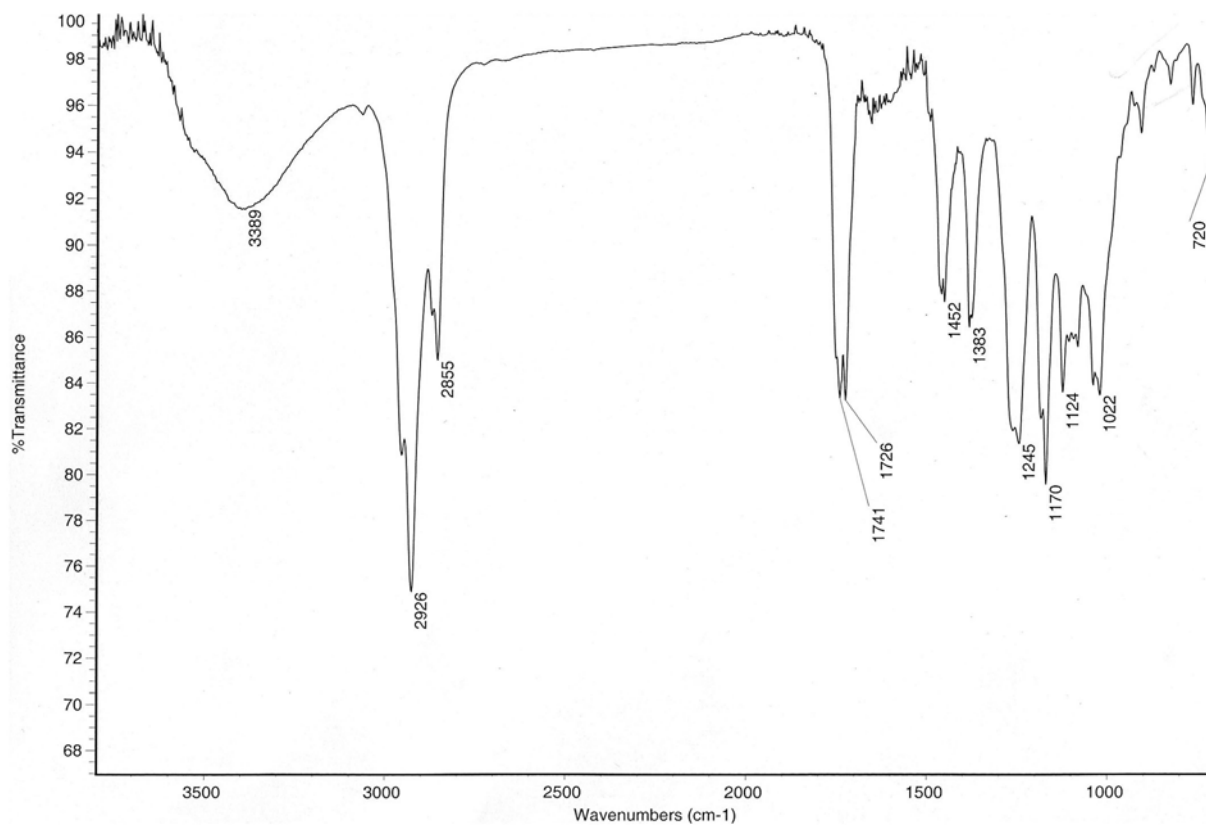


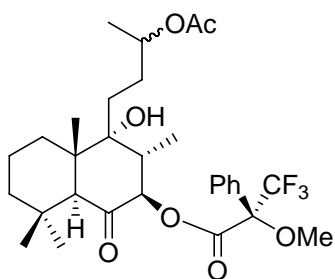
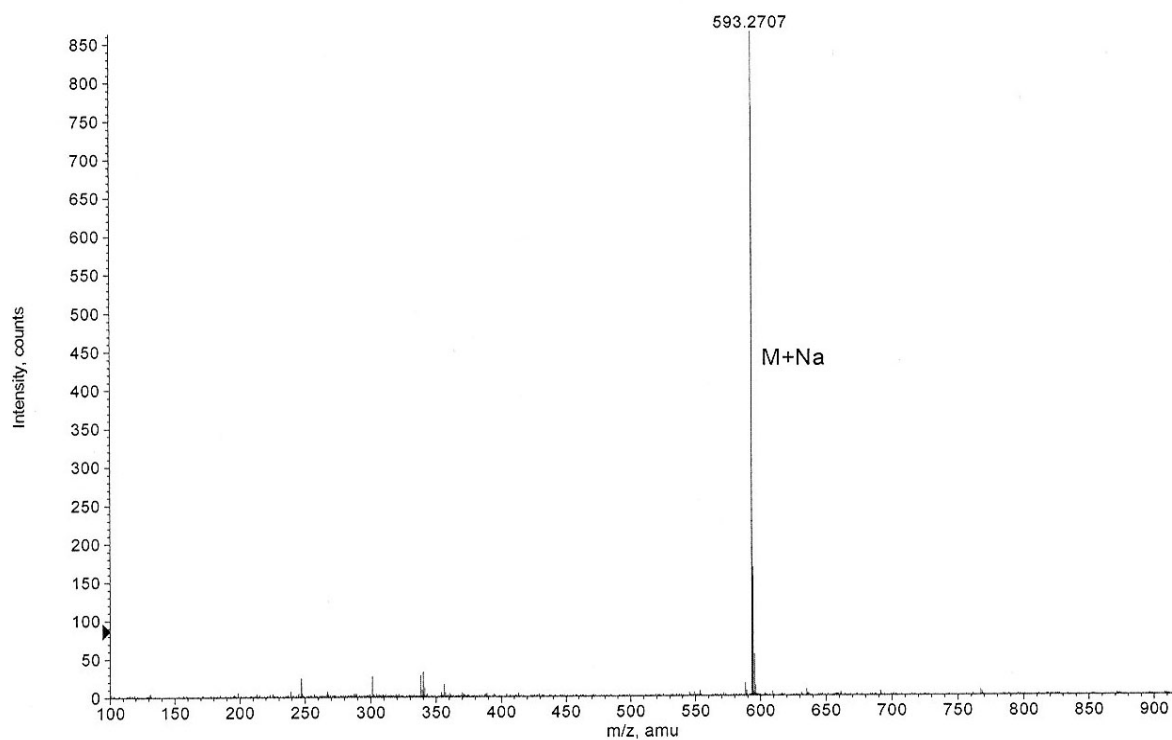




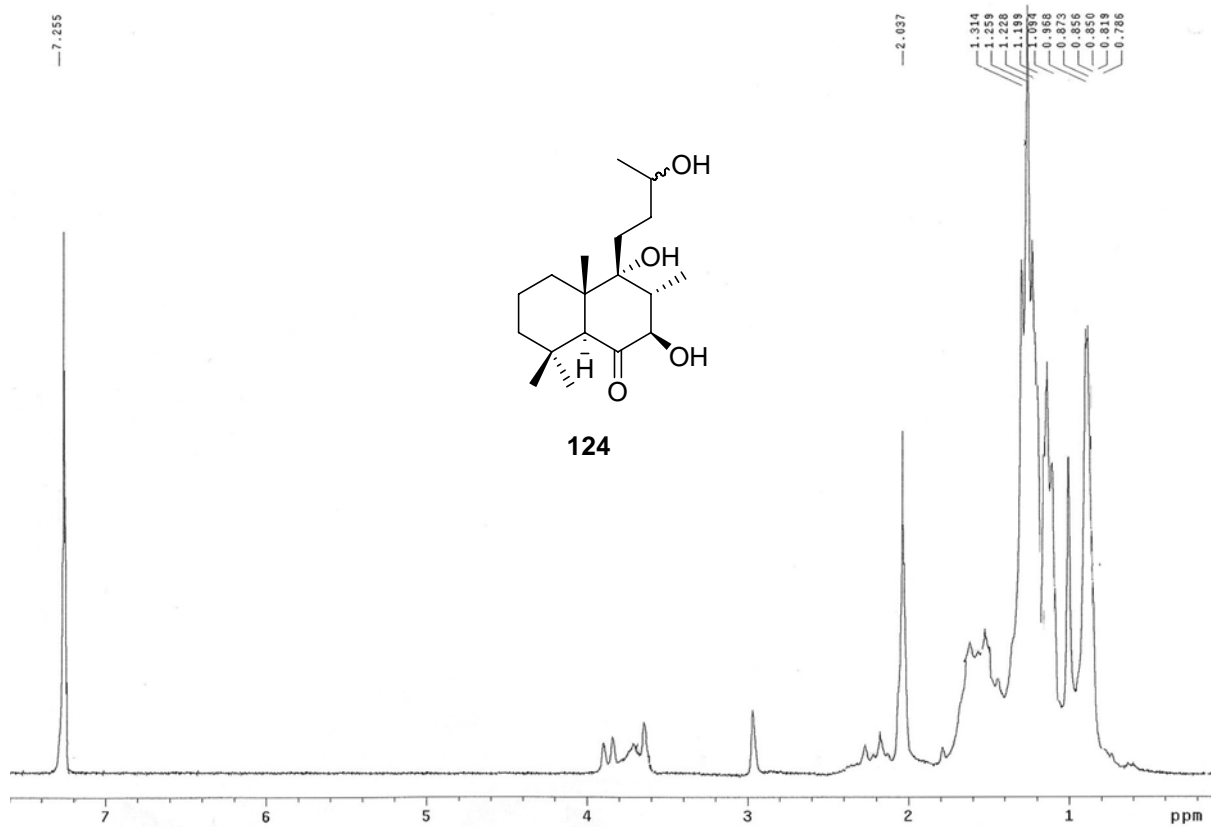
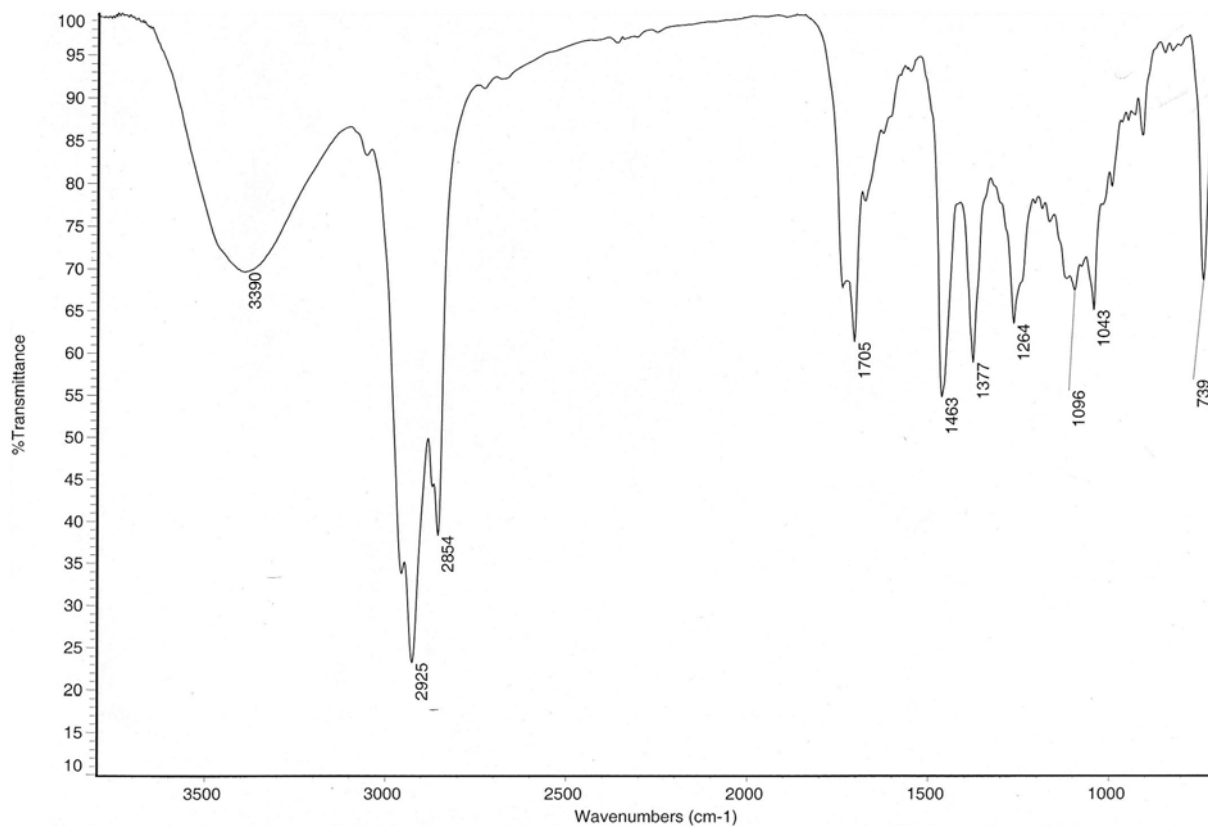


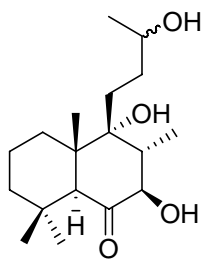
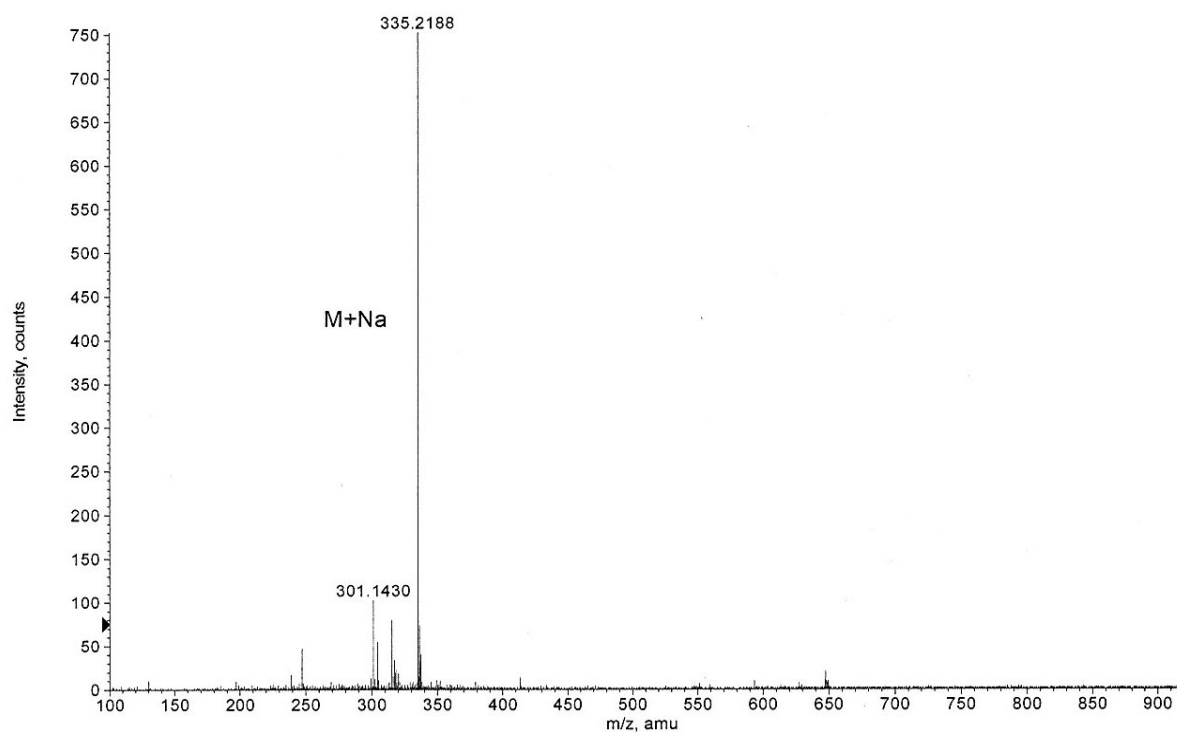




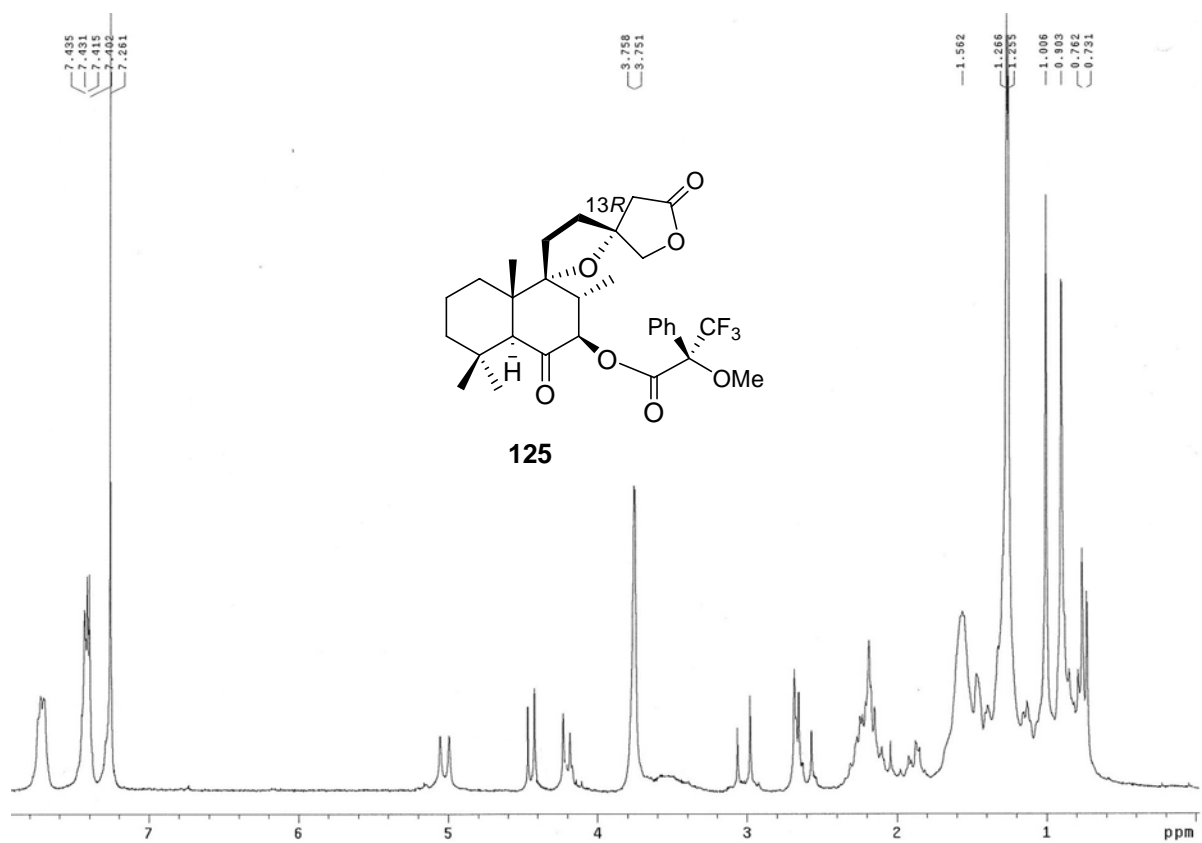
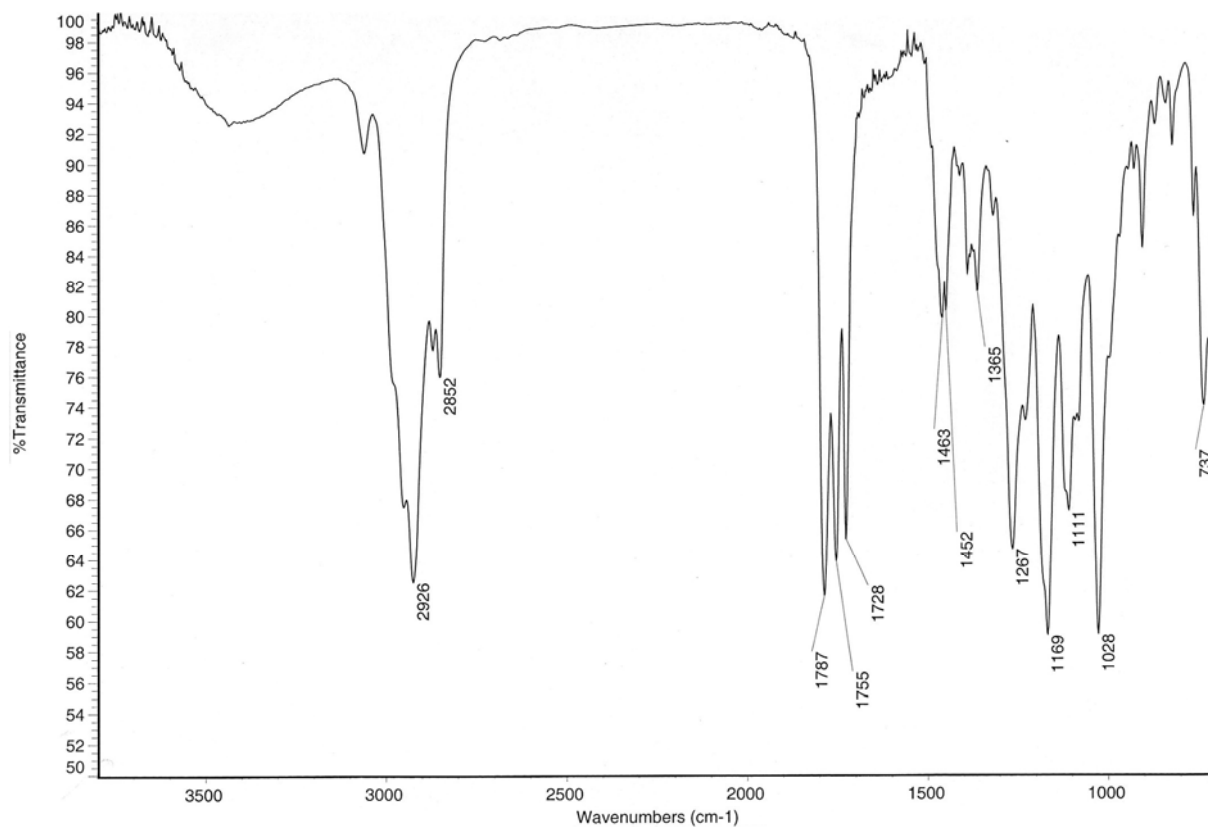


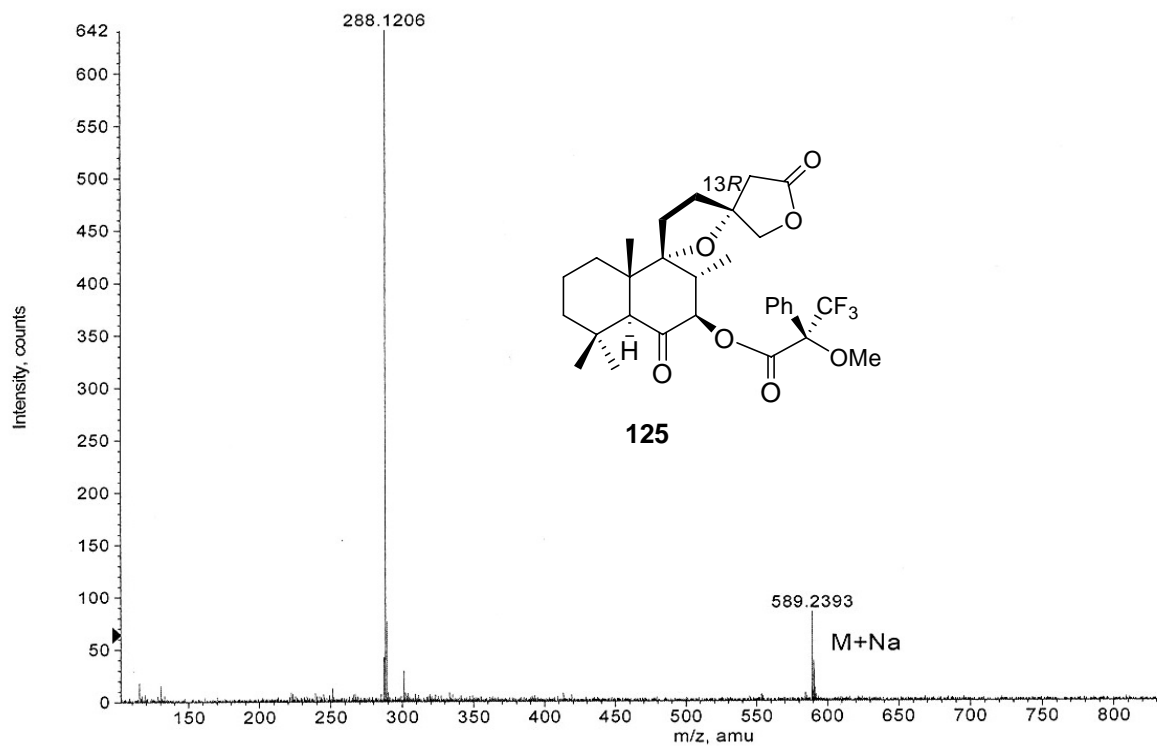
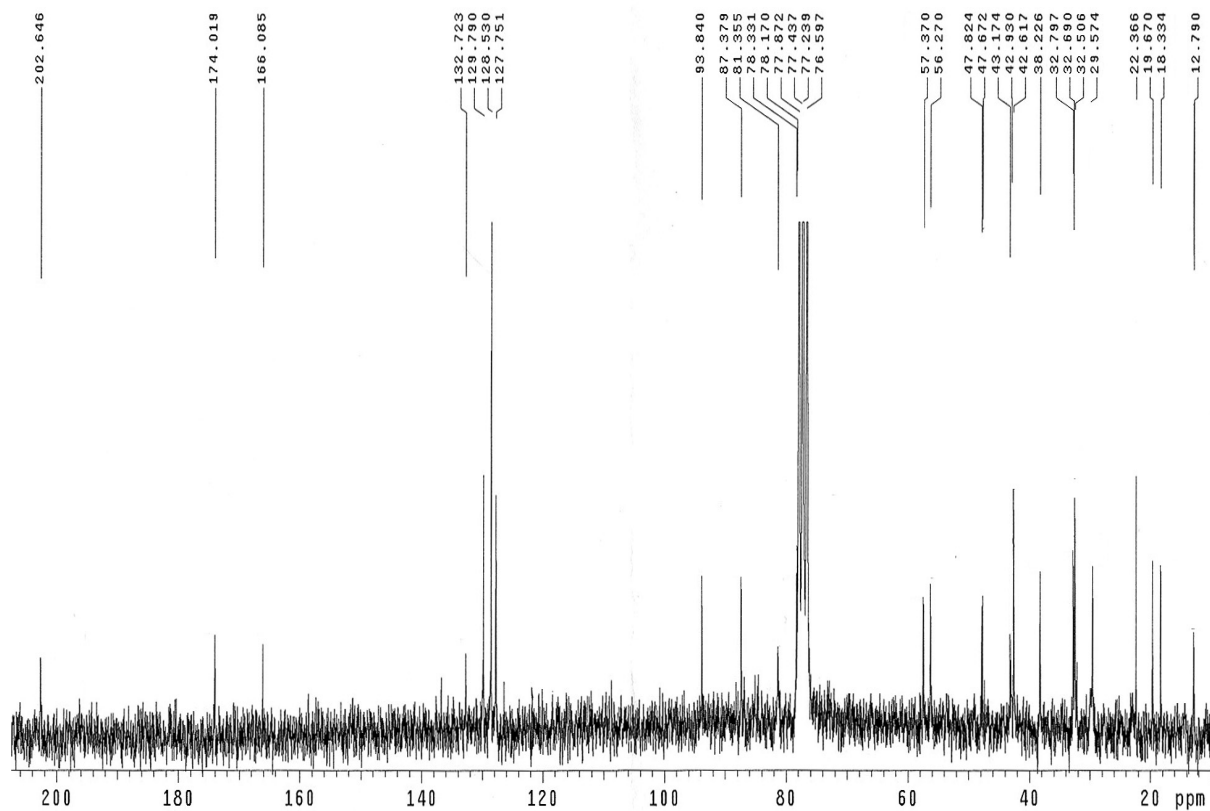
123

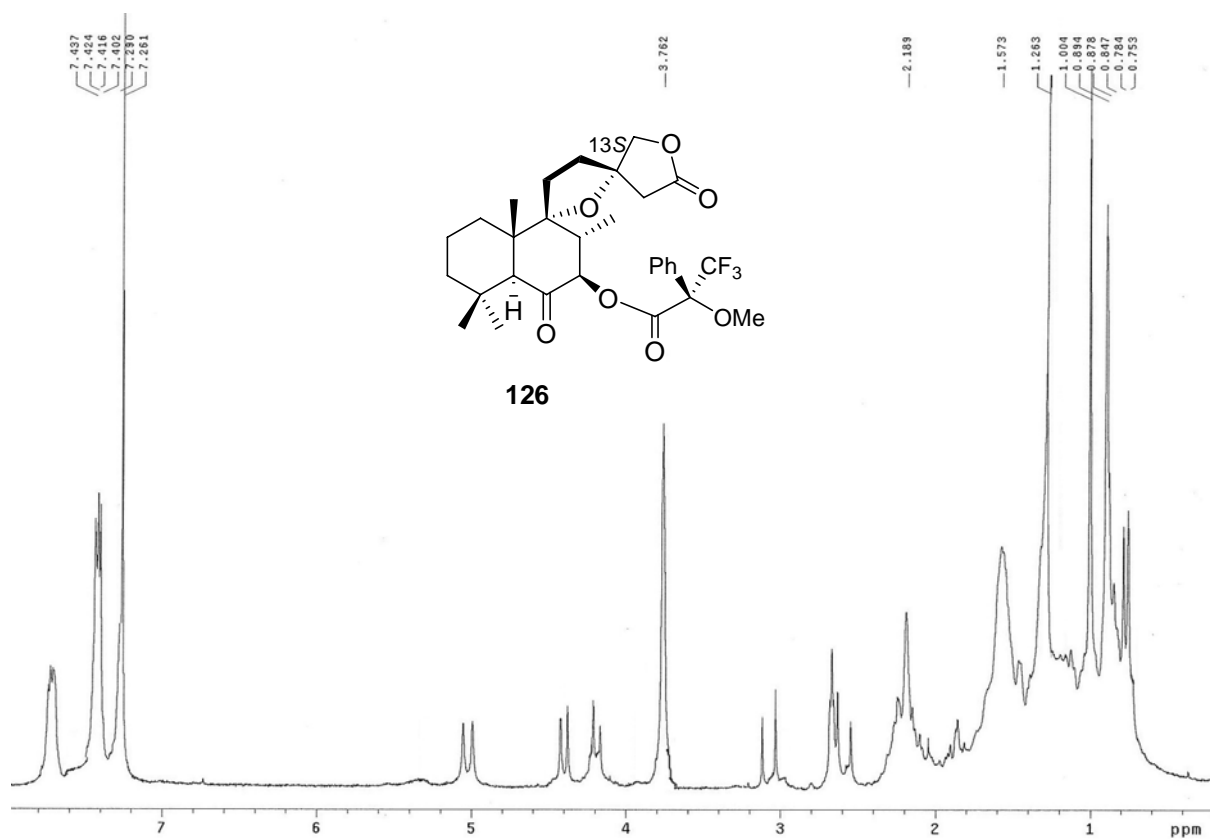
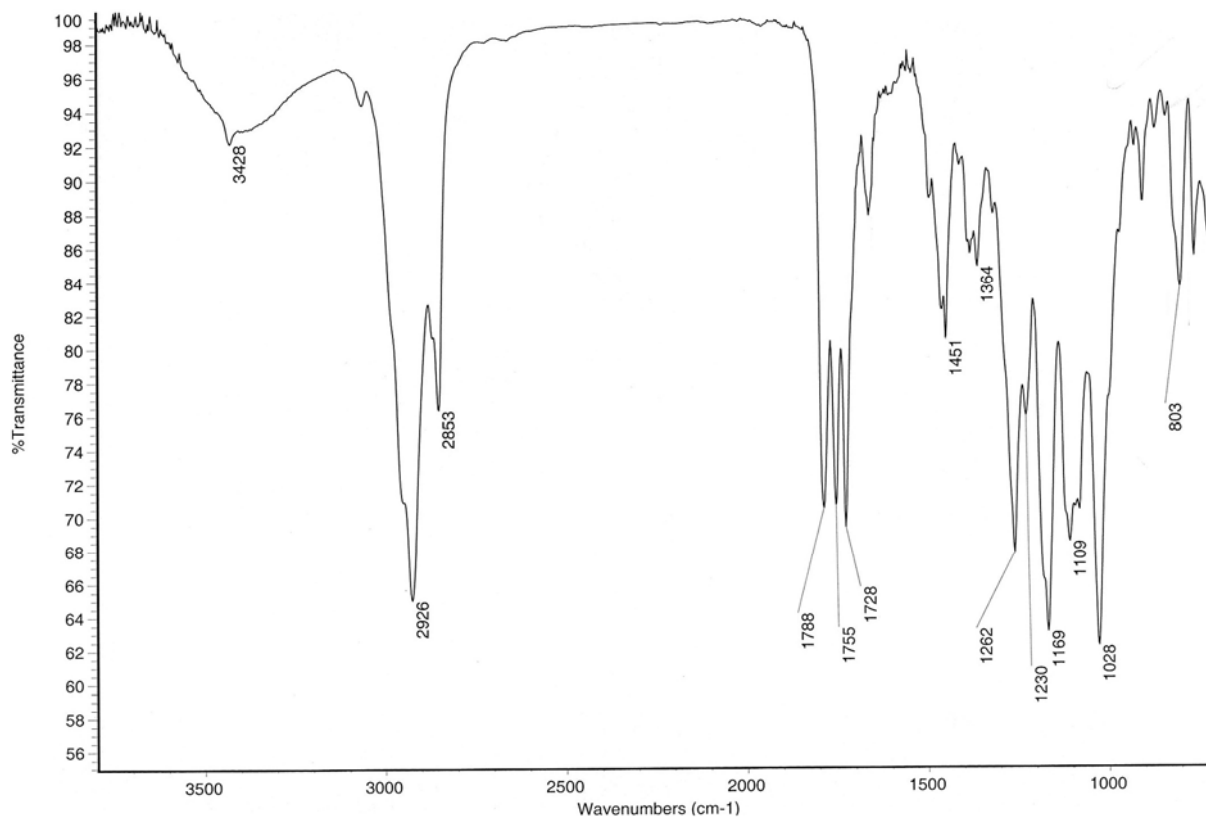


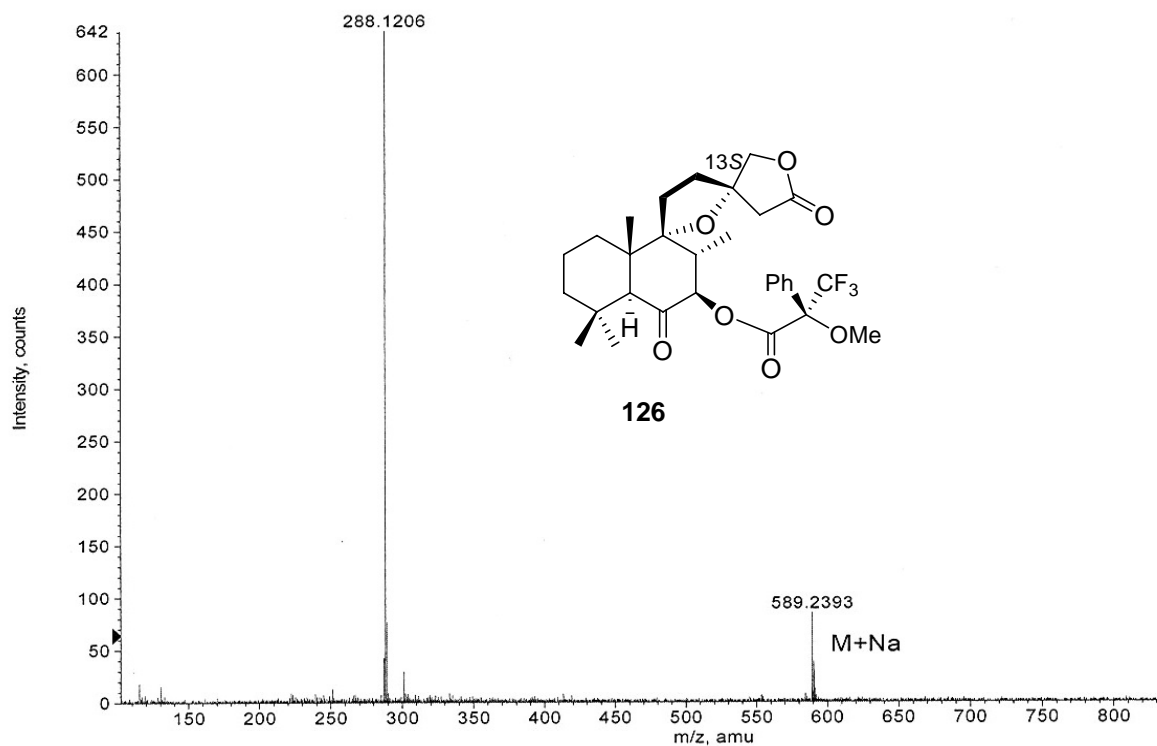
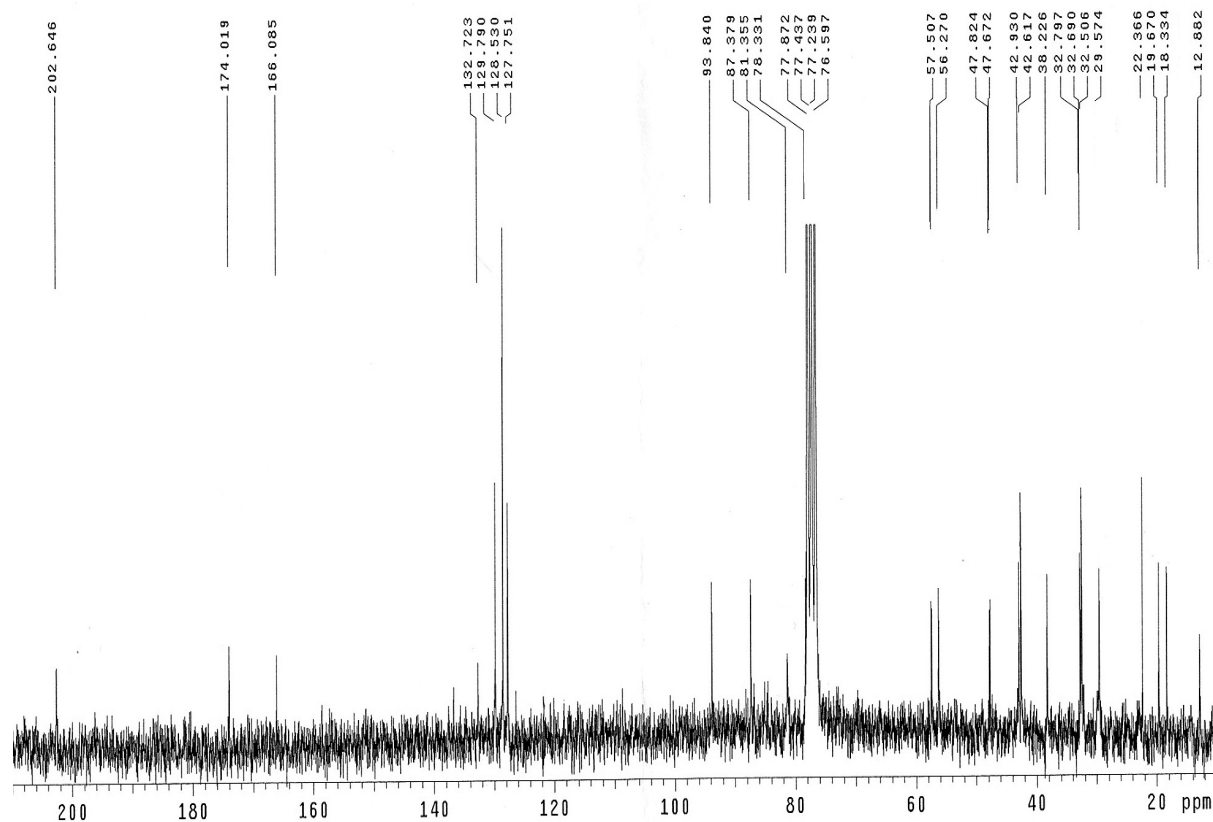


124









NUMERACION DE COMPUESTOS

