

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Síntesis de sesterterpenos bioactivos

(+)-Luffalactona

Olga Boderó Bahillo

Noviembre 2009

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**Síntesis de sesterterpenos bioactivos:
(+)-luffalactona**

Trabajo presentado para optar
al Título de Doctor por:

Olga Boderó Bahillo

Salamanca, Noviembre de 2009

Visado en Salamanca

Noviembre de 2009

Fdo: Julio González Urones

Pilar Basabe Barcala

Isidro Sánchez Marcos

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. Dña. PILAR BASABE BARCALA, D. ISIDRO SÁNCHEZ MARCOS y D. JULIO GONZÁLEZ URONES, a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la ayuda prestada y el interés que han mostrado hasta la conclusión del mismo.

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

Del mismo modo, agradecer su ayuda a la Dra. Dña. Anna Lithgow del Servicio de RMN, al Dr. D. César Raposo del Servicio de Espectrometría de Masas y a la Dra. Dña. Francisca Sanz del Servicio de Difracción de Rayos-X.

Todas las personas a las que conoces dejan, de alguna manera, una pequeña huella en ti, enseñándote nuevas formas de ver el mundo. Quisiera dar las gracias a todos los que durante estos cinco años me han ayudado a tener miras más amplias y que han influido en quién soy hoy. Mis compañeros de laboratorio me han acompañado en este viaje y se han ganado un sitio en esta Tesis: los que ya conocía y con los que invadí el departamento en 2004 (Marta C., Piedad, M^a Rosa, Bari, Enrique, Alfonso, Imanol y Lourdes), los que ya estaban allí (Noelia, Belén, Miguel, Merce, Mariajo, Alber y Sergio), las nuevas generaciones (Isabel, Ana, Mari Fe, Carlos, Juan Antonio y María), los que vinieron de lejos (Magda y Jesús) y los de arriba (Muñiz, que pacientemente me envió todas las publis que le pedía, Pablo, María, Raquel, etc...).

Algunos merecen una mención especial, ya que, con el tiempo, he pasado a considerarles amigos más que compañeros de trabajo. Las “Pilarinas” (Mónica, Cheli y Patri), gracias por las risas cuando las cosas no salían, los momentos de confianzas y las tardes de café. El Club de la Biblioteca (Álvaro, también responsable del soporte técnico, y Almudena), sin vosotros escribir esta Tesis hubiese sido infinitamente más aburrido. A la más internacional, Pilar, por sus consejos y opinión “experta”. Por último (pero no por ello menos importante) a Marta, que hoy por hoy es una de mis mejores Amigas (de las que merecen escribirse con mayúsculas).

A todos vosotros, ¡MUCHÍSIMAS GRACIAS!

Para mi madre y mis abuelos, que siempre han estado orgullosos de mí, gracias por vuestro apoyo incondicional.

*Sobre todo para ti. Lo mejor de estos cinco años ha sido
conocerte y descubrir por fin lo que es la FELICIDAD.*

La Science, mon garçon, est faite d'erreurs, mais d'erreurs qu'il est bien de commettre, car elles mènent peu à peu à la vérité.

(La ciencia está hecha de errores, que a su vez son los pasos que nos llevan a la verdad)

*Jules Verne
(Voyage au centre de la Terre)*

ÍNDICE

Índice

	Página
Abreviaturas y Acrónimos	1
1. Introducción	7
1.1 Metabolitos marinos y fármacos	9
1.2 Sesterterpenos	17
1.3 Compuestos aislados de esponjas <i>Luffariella</i>	37
1.4 Inhibidores de fosfolipasa A₂	51
1.5 Síntesis de sesterterpenolidas	57
2. Objetivos	65
3. Discusión y resultados	69
3.1 Ruta 1	73
3.1.1 Obtención del Fragmento A	75
3.1.2 Adición de los carbonos 14-16	80
3.2 Ruta 2	91
3.2.1 Síntesis de (+)-lagerstronolida	93
3.2.2 Transformación de 40 en intermedios avanzados	98
3.3 Ruta 3	115
3.3.1 Obtención del Fragmento A	117
3.3.2 Adición de los carbonos 14-16	119
3.3.3 Adición de furil litio y funcionalización final	122
4. Conclusiones	129
5. English summary*	135
6. Parte experimental	243
6.1 Parte experimental: Ruta 1	253
6.2 Parte experimental: Ruta 2	291
6.3 Parte experimental: Ruta 3	335
7. Tablas de carbono	365
8. Tablas bidimensionales	389
9. Espectroscopia	403
10. Relación de compuestos	427

* Table of contents for this section is available on page 137

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

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

- **Ac:** acetilo
- **Ac₂O:** anhídrido acético
- **AcOEt:** acetato de etilo
- **AcCl:** cloruro de acetilo
- **[α]^D₂₂:** rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del sodio) y a 22 °C
- **Bn:** bencilo
- **BnBr:** bromuro de bencilo
- **Bu:** butilo
- **nBuLi:** *n*-butil litio
- **tBuOH:** *tert*-butanol
- **Bz:** benzoilo
- **BzCl:** cloruro de benzoilo
- **CAN:** nitrato cérico amónico
- **CC:** Cromatografía en Columna
- **CCF:** Cromatografía de Capa Fina
- **COSY:** COrrrelation SpectroscopY
- **mCPBA:** ácido *meta*-cloro perbenzoico
- **DCM:** diclorometano
- **DDQ:** dicloro diciano quinona
- **DEPT:** Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- **DHP:** dihidropirano
- **DIBALH:** diisobutil aluminio hidruro
- **DIPEA:** diisopropil etil amina
- **DMAP:** dimetil amino piridina
- **DMF:** dimetil formamida

- **DMM:** dimetoxi metano
- **DMP:** peryodinano de Dess-Martin
- **DMSO:** dimetil sulfóxido
- **δ :** desplazamiento químico
- **d:** doblete
- **dd:** doble doblete
- **ddd:** doble doblete de dobletes
- **dt:** doble triplete
- **EMIEAR.:** Espectrometría de Masas de Impacto Electrónico de Alta Resolución
- **Et:** etilo
- **HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMDSNa:** hexametil disilazida sódica
- **HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **HMPA:** hexametil fosforamida
- **HRMS:** High Resolution Mass Spectrum
- **Hz:** Hertzio
- **IR:** infrarrojo
- ***J*:** constante de acoplamiento
- **LDA:** diisopropilamiduuro de litio
- **λ :** longitud de onda
- **MHz:** Megahertzio
- **Ms:** metanosulfonilo (mesilo)
- **MsCl:** cloruro de metanosulfonilo (mesilo)
- **(+)-MTPA:** ácido *R*-(+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacético
- **m/z:** relación masa/carga
- **NMO:** *N*-óxido de *N*-metil morfolina
- **nOe:** nuclear Overhauser effect
- **ppm:** partes por millon

- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY:** Rotating Overhauser Enhancement Spectroscopy
- **s.m.:** material de partida
- **t:** triplete
- **t.a.:** temperatura ambiente
- **TBAF:** fluoruro de tetrabutil amonio
- **TBSCl:** cloruro de *ter*butildimetilsililo
- **TBSTf:** triflato de *ter*butildimetilsililo
- **THF:** tetrahidrofurano
- **THP:** tetrahidropirano
- **TMSCl:** cloruro de trimetilsililo
- **TOF:** time of flight
- **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamonio
- **Ts:** *p*-toluensulfonilo (tosilo)
- **TsCl:** cloruro de *p*-toluensulfonilo (tosilo)
- **v:** frecuencia

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Metabolitos marinos y fármacos

Durante miles de años los productos naturales han jugado un papel importante en el tratamiento y la prevención de las enfermedades. La procedencia de los productos naturales usados en medicina es muy variada, incluyendo plantas, microorganismos y animales tanto terrestres como acuáticos.¹

Las plantas han sido la base de la medicina tradicional más sofisticada. Los primeros registros datan de Mesopotamia (del año 2600 a. C. aproximadamente) y en ellos se recogen unas 1000 sustancias derivadas de plantas como el cedro, muchas de las cuales aún se usan hoy para el tratamiento de diferentes dolencias. La medicina tradicional china y el Ayurveda indio han sido extensamente estudiados, datando los primeros archivos de hace más de 3000 años.

Estos y muchos otros estudios llevados a cabo en diferentes culturas a lo largo de la historia fueron recogidos en 1618 en la publicación *London Pharmacopoeia*. De aquí surgió la idea de que los principios activos podrían ser aislados de sus fuentes e identificados. Las primeras sustancias aisladas fueron la estriquina, la morfina, la atropina y la colchicina en los primeros años del siglo XIX. El primer producto natural que puede considerarse como comercializado puro fue la morfina en 1826 por la casa Merck y el primer producto semi-sintético basado en un producto natural lo comercializó Bayer en 1899 al lanzar la aspirina.

Hoy en día, los remedios basados en plantas siguen siendo esenciales para una gran parte de la población (un 80% de la población según estudios realizados por la OMS) y más de la mitad de los medicamentos recetados en países desarrollados contienen productos naturales en su formulación.

¹ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.

Todos estos datos nos llevan a la conclusión de que los programas de investigación farmacéutica de hoy deben mucho a los productos naturales. De hecho, los compuestos naturales farmacológicamente activos representan una importante línea de investigación para la obtención de nuevos medicamentos.²

El interés por los organismos marinos como nuevas fuentes de compuestos biológicamente activos tardó en desarrollarse, en parte por las dificultades técnicas que se presentaban a la hora de recoger los especímenes de estudio (esto se solucionó con la mejora de los equipos de submarinismo). Sin embargo, a finales de los años 50 el concepto “drug from the sea” había suscitado ya un interés notable. Esto se debió al descubrimiento por parte de Bergmann y colaboradores en 1951 de unos nucleósidos poco comunes³ aislados de esponjas recogidas en Florida. Estos compuestos llevaron al desarrollo de los derivados ara-A (vidarabina) y ara-C (cytarabina), nucleósidos anticancerígenos que han tenido utilidad clínica durante décadas.

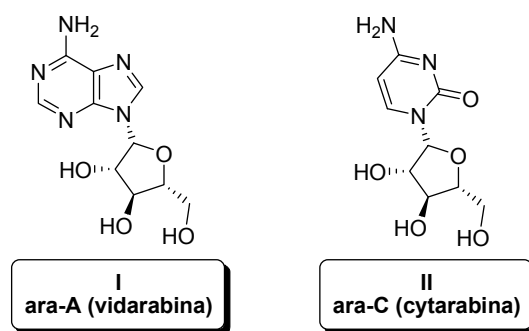


Figura 1

El papel de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos medicamentos ha sufrido numerosos cambios en los últimos 30 años. Sin embargo, el interés por estas líneas de investigación ha resurgido en los últimos años, debido en parte a que la química combinatoria no ha proporcionado los resultados esperados en el desarrollo de nuevos compuestos activos.

Teniendo en cuenta que los océanos cubren el 70% de la superficie de la Tierra, y corresponden al 90% de la biosfera, muchos investigadores han puesto sus miras en los organismos marinos como fuente de nuevos productos farmacológicamente activos o

² a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.

³ a) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981. b) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *22*, 226. c) Bergmann, W.; Stempien, M. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575.

que puedan llevar al descubrimiento de nuevos fármacos. Esta idea deriva de que durante millones de años, innumerables formas de vida marina han evolucionado para producir una inmensa variedad de entidades químicas de exclusiva sofisticación. Entre éstos se encuentran moléculas con actividades biológicas potentes, desarrolladas como una forma de guerra bioquímica para sobrevivir en un entorno extremadamente competitivo.

Desde los comienzos de Bergmann se han descubierto más de 15000 sustancias aisladas de organismos marinos⁴ y ya se han obtenido los primeros éxitos derivados de estas líneas de investigación.

En 2004 los Estados Unidos aprobaron el uso del primer medicamento obtenido de un organismo marino. Se trata de una forma sintética de ω -conotoxina MVIIA⁵ (un péptido obtenido de un molusco tropical) que se comercializa con el nombre de Prialt® y que se receta contra el dolor crónico.^{5,6} Las conotoxinas, grupo al que pertenece, son sustancias presentes en los venenos de dichos moluscos que inmovilizan a las presas atacando el sistema nervioso⁷.

Otro de los grandes logros ha sido la aparición de Yondelis® (trabectedina o ecteinascidina-743). Dicho compuesto es un agente antitumoral de origen marino descubierto en el tunicado colonial *Ecteinascidia turbinata*. La elucidación de su estructura data de 1990⁸ y actualmente se produce por semisíntesis.⁹ Tiene un mecanismo de acción único: se une al surco menor del ADN e interfiere con la división celular y los procesos de transcripción genética y la maquinaria de reparación del ADN.¹⁰

⁴ Sipkema, D.; Franssen, C. R. M.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Marine Biotech.* **2004**, *7*, 142.

⁵ Miljanich G. P. *Current Med. Chem.* **2004**, *11*, 3029.

⁶ a) *The Medical letter on drugs and therapeutics* **2005**, *47*, 103. b) Winquist, R. J.; Pan, J. Q.; Gribkoff, V. K. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 489. c) McGivern, J. G. *Drug discovery today* **2006**, *11*, 245. d) Schroeder, C. I.; Lewis, R. J. *Marine Drugs* **2006**, *4*, 193. e) Schroeder, C. I.; Doering, C. J.; Zamponi, G. W.; Lewis, R. J. *Med. Chem.* **2006**, *2*, 535. f) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes J. P. *Nature reviews. Drug discovery* **2009**, *8*, 69.

⁷ Olivera, B. M., *Science*, **1985**, *230*, 1338.

⁸ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. b) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508.

⁹ a) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes J. P. *Nature reviews. Drug discovery* **2009**, *8*, 69. b) www.pharmamar.com

¹⁰ a) Aune, G. J.; Takagi, K.; Sordet, O.; Guirouilh-Barbat, J.; Antony, S.; Bohr, V. A.; Pommier, Y. *Clinical Cancer Research* **2008**, *14*, 6449. b) Aune, G. J.; Furuta, T.; Pommier, Y. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 545. c) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D. B.;

En septiembre de 2007 recibió la autorización de comercialización por la Comisión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastático.

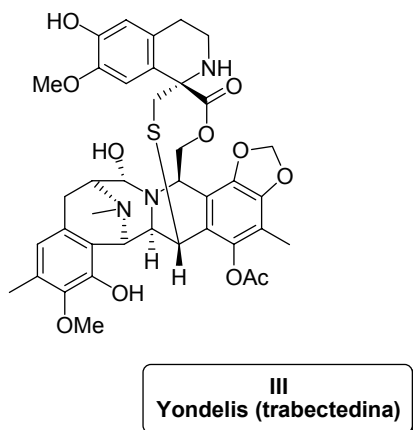


Figura 2

De entre todos los organismos marinos estudiados hay que destacar, por la cantidad de compuestos bioactivos que han proporcionado, a las esponjas.¹¹ La relación de las esponjas con la medicina se remonta a Alejandría y fue documentada con detalle por el historiador romano Plinio. Se usaban esponjas empapadas en yodo para favorecer la coagulación de la sangre, o con extractos de plantas para anestesiarse pacientes.

Durante los últimos 50 años las esponjas marinas han sido consideradas como una mina de oro sobre todo por la gran diversidad de sus metabolitos secundarios, tanto en estructura como en actividades. De los más de 15000 productos nuevos aislados de organismos marinos mencionados anteriormente, más de 5000 proceden de esponjas,⁴ descubriéndose cientos de compuestos nuevos cada año.

Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.; Popescu, N.; Kraemer, K. H.; Pommier, Y. *Nature Medicine* **2001**, 7, 961. d) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6485. e) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2493. f) Pommier, Y.; Kohlhagen, G.; Bailly, C.; Waring, M.; Mazumder, A.; Kohn, K. W. *Biochemistry* **1996**, 35, 13303.

¹¹ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Nortcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 1.

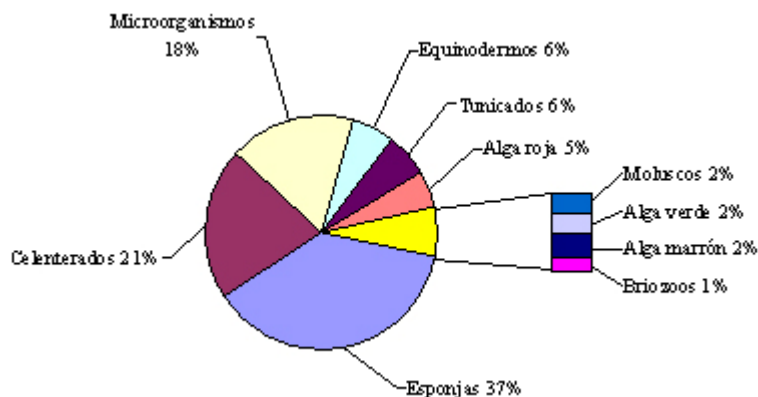


Figura 3

En este campo cabe destacar el trabajo realizado por John Faulkner,¹² fallecido en 2002, y que ha servido de referencia para numerosos investigadores.

La variabilidad estructural de dichos compuestos es enorme, abarcando todo tipo de estructuras, desde los nucleótidos a los terpenos pasando por alcaloides y ácidos grasos. Algunos ejemplos son xestospongina C (una bis-oxaquinolizidina aislada de la esponja *Xestospongia sp.*),¹³ contignasterol (esterol polioxigenado aislado de la esponja *Petrosia contignata*)¹⁴ o los nucleósidos mencionados anteriormente ara-A y ara-C.

¹² a) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 223. b) Reddy M V; Harper M K; Faulkner D J *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 41. c) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 259. d) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 1. e) Salomon, C. E.; Deerinck, T.; Ellisman, M. H.; Faulkner, D. J. *Marine Biology* **2001**, *139*; 313. f) Lerch, M. L.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4091. g) Fujita, M.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Seiki, M.; Itoh, Y.; van Soest, R. W. M.; Heubes, M.; Faulkner, D. J.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3885. h) Faulkner, D. J.; Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 50.

¹³ Hoye, T. R.; North, J. T.; Yao, L. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6904.

¹⁴ Burgoyne, D. L.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 525.

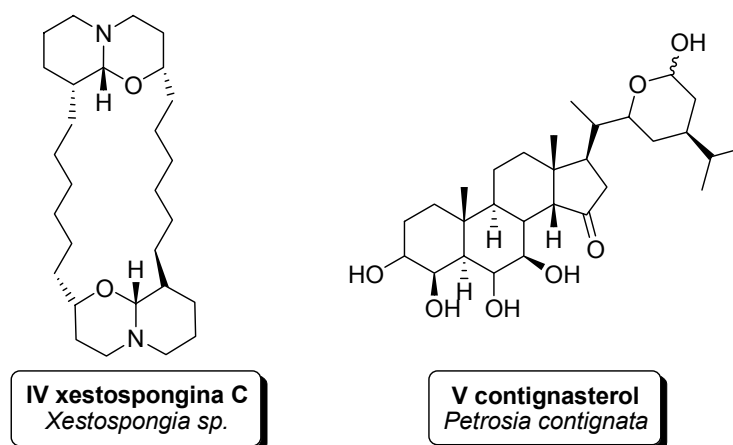


Figura 4

Además muchos de estos metabolitos presentan interesantes actividades biológicas. Esto hace de estos compuestos el objetivo sintético de muchos grupos de investigación, lo que ha permitido corroborar sus estructuras y verificar su bioactividad.

Entre las actividades más interesantes descritas para compuestos provenientes de esponjas marinas cabe destacar:

- compuestos que poseen actividad anti-inflamatoria por inhibición de la fosfolipasa A₂ como los terpenoides manoalida¹⁵ o scalaradial.¹⁶

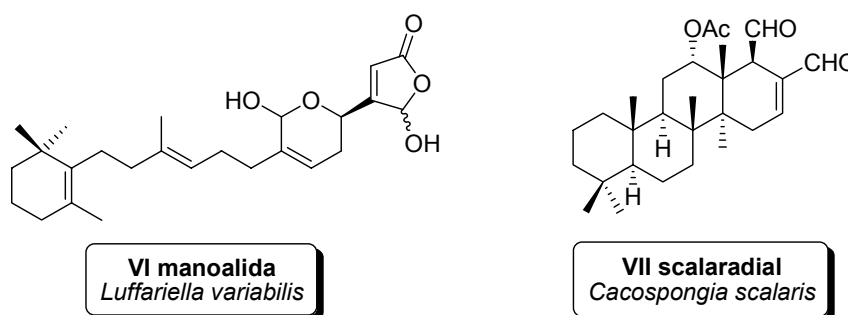


Figura 5

¹⁵ de Silva, E. D.; Scheuner, P. J. ; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611.

¹⁶ De Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1621.

- Compuestos con actividad antitumoral como la terpenolida disidiolida¹⁷ y la macrolida espongiostatina 1.¹⁸

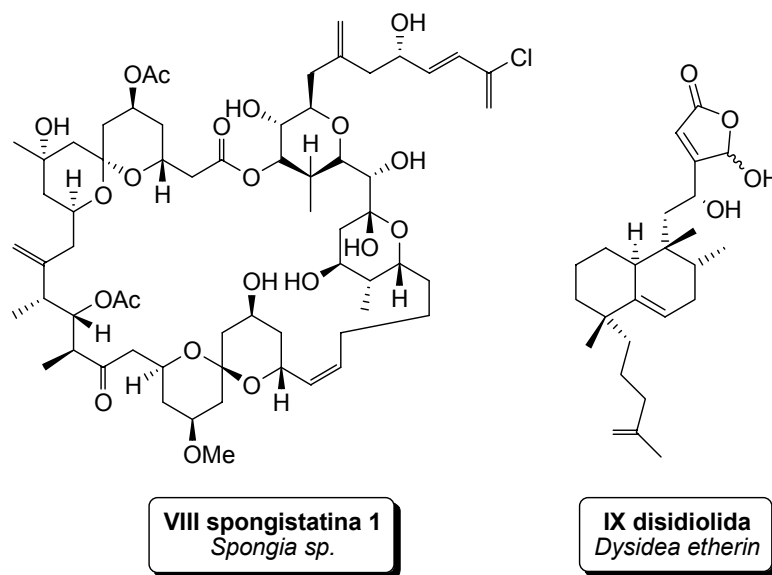


Figura 6

- antivirales como la sesquiterpeno hidroquinona avarol¹⁹ o el alcaloide indólico dragmacidina F.²⁰

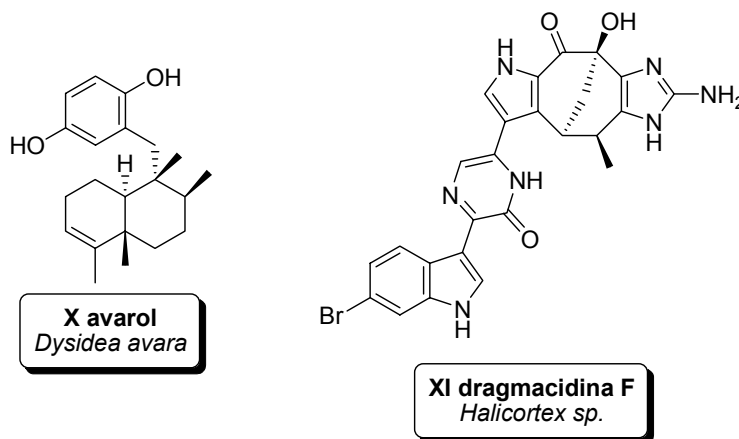


Figura 7

¹⁷ Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

¹⁸ Bai, R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Molecular Pharmacology* **1993**, *44*, 757.

¹⁹ a) Minale, L.; Riccio, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Letters* **1974**, *38*, 3401. b) Mueller, W. E. G.; Sobel, C.; Diehl-Seifert, B.; Maidhof, A.; Schroeder, H. C. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 1489.

²⁰ Cutignano, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Casapullo, A.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3743.

- antimaláricos como el cianuro sesquiterpenoide axisonitrilo-3²¹ o antifúngicos como el esteroide sulfatado acanthosterol I.²²

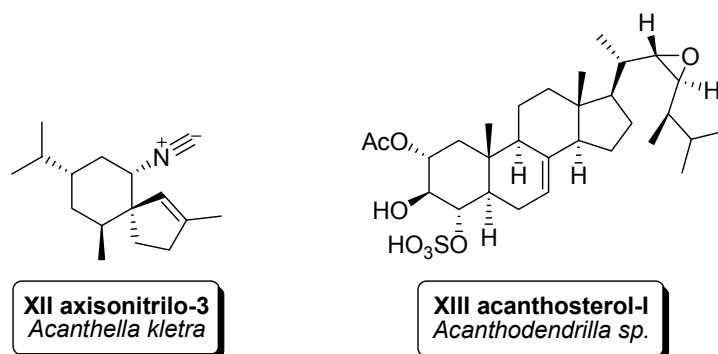


Figura 8

Los ejemplos aquí presentados dan una pequeña muestra de la variabilidad estructural de los metabolitos secundarios de las esponjas.

Dentro de éstos destacan, por las diversas propiedades biológicas que presentan, los sesterterpenos. Son precisamente estas propiedades las que los han hecho objetivo tanto con propósitos biomédicos como sintéticos y que nos han llevado a la realización de este trabajo de investigación.

²¹ Angerhofer, C. K.; Pezzuto, J. M.; Koenig, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1787.

²² Tsukamoto, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1374.

1.2 Sesterterpenos

Los sesterterterpenos son un grupo de terpenoides que se caracterizan por poseer en su estructura cinco unidades de isopreno y cuyas estructuras derivan del geranilfarnesil difosfato. Son un grupo relativamente pequeño de terpenoides y a pesar de que desde 1965 se ha avanzado mucho en la elucidación estructural de estos compuestos y en el conocimiento de su biosíntesis, todavía se consideran un grupo “raro” de derivados del isopreno.

Las fuentes de las que se han aislado sesterterpenos son muy variadas (hongos, líquenes, plantas superiores, insectos...) ²³ pero tienen mayor presencia en organismos marinos y especialmente en las esponjas.

Los estudios biosintéticos de estos compuestos son bastante escasos. Sin embargo los esqueletos carbonados de los sesterterpenos parecen revelar dos modos principales de ciclación como ruta biogénica: ²⁴

- ciclaciones de polienos catalizadas por ácidos.
- ciclaciones basadas en la alquilación intramolecular del pirofosfato terminal, lo que suele conducir a la formación de ciclos de tamaño medio-grande que a veces experimentan nuevas reacciones de ciclación.

La variedad de esqueletos carbonados que han sido aislados hace difícil la clasificación de los mismos. En este trabajo presentaremos una clasificación de los esqueletos sesterterpénicos basándonos en el número de carbociclos que presente la estructura. De este modo nos encontramos con esqueletos lineales, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos.

²³ a) Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2343. b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 123. c) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 481. d) Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J. H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401.

²⁴ Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 181.

I. Sesterterpenos lineales.

El primer sesterterpeno acíclico aislado fue el *todo trans*-geranilnerolidol, separado del hongo *Cochliobolus heterostrophus*.²⁵ Un compuesto isomérico, el geranilfarnesol, fue aislado de la cera del insecto *Ceroplastes albolineatus*.²⁶ Posteriormente, se ha aislado un número considerable de sesterterpenos lineales a partir de esponjas de la familia de las Poríferas.

Puede hacerse una subdivisión de los sesterterpenos lineales basándonos en la funcionalidad presente en la estructura.

Así, el primer grupo se caracteriza por poseer un anillo furánico en uno de los extremos de la cadena. Los primeros en aislarse fueron furospingín-3 y furospingín-4, ambos obtenidos a partir de extractos de *Spongia officinalis* (Figura 9).²⁷

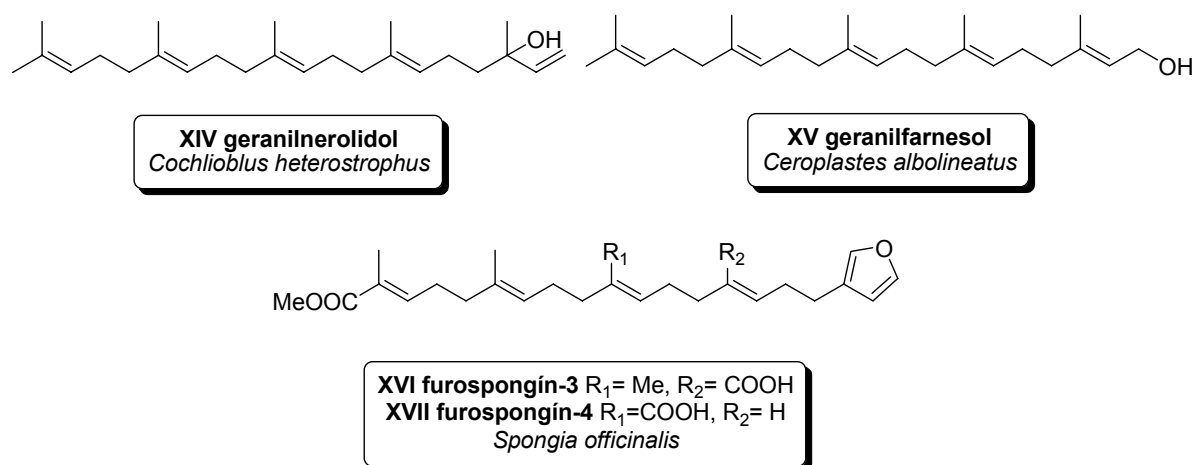


Figura 9

Más ejemplos de furano-sesterterpenos fueron aislados de *Spongia idia*,²⁸ *Cacospongia scalaris*,²⁹ *Hyrtios erectus*,³⁰ *Smenospongia sp.*³¹ o *Sarcotragus sp.*³² Las

²⁵ Nozoe, S.; Morisaki, M.; Fukushima, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 42, 4457.

²⁶ Ríos, T.; Pérez, C. S. *Chem. Commun.* **1969**, 214.

²⁷ Cimino, G.; Stefano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5983.

²⁸ Walter, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4976.

²⁹ Tsoukatou, M.; Siapi, H.; Vagias, C.; Roussis, V. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 444.

³⁰ Qiu, Y.; Deng, Z.; Pei, Y.; Li, J.; Proksch, P.; Lin, W. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 921.

³¹ Rho, J. R.; Lee, H. S.; Shin, H. J.; Ahn, J. W.; Kim, J. Y.; Sim, C. J.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1748.

estructuras se diferencian en el grado de insaturación y las posiciones de los dobles enlaces principalmente. Alguno de estos compuestos presenta actividad citotóxica.³¹

Las estructuras de alguno de estos compuestos se muestran en la Figura 10.

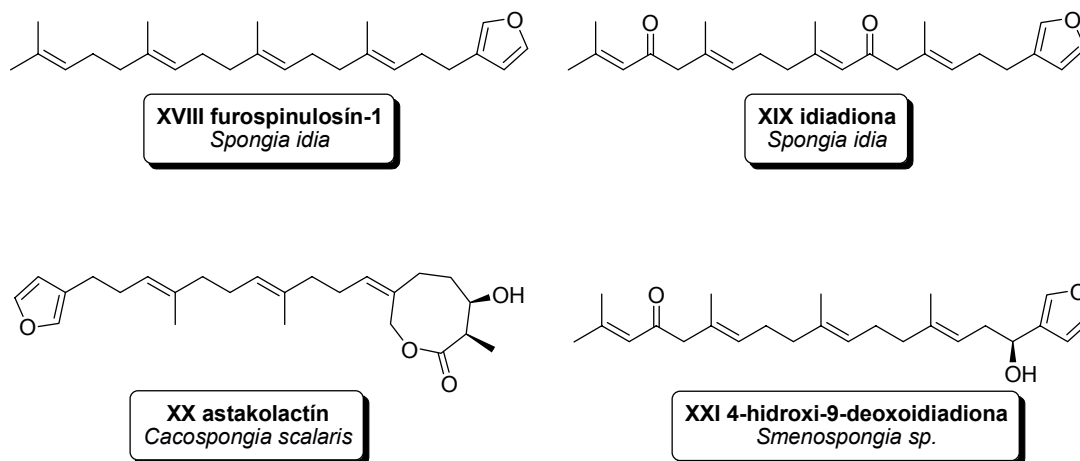


Figura 10

Otra familia de compuestos se caracteriza por poseer una unidad de ácido tetrónico en uno de sus extremos. Así, de la esponja *Ircinia oros*, Fattorusso³³ y col. aislaron dos nuevos compuestos llamados ircinín-1 e ircinín-2. Compuestos relacionados con estos últimos son fasciculatín, aislado de *Ircinia fasciculata*³⁴ y variabelín, aislado de *Ircinia variabilis*.³⁵ La estereoquímica definitiva de variabelín se estableció en 1993.³⁶ El compuesto (18R)-variabilín se aisló de la esponja *Ircinia felix* (Figura 11).³⁷

³² Wang, N.; Song, J.; Jang, K. H.; Lee, H. S.; Li, X.; Oh, K. B.; Shin, J. J. *Nat. Prod.* **2008**, *71*, 551.

³³ Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Fattorusso, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 333.

³⁴ Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1579.

³⁵ Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3821.

³⁶ Ishibashi, M.; Kurosaki, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, *3*, 189.

³⁷ Martínez, A.; Dunque, C.; Hara, N.; Fujimoto, Y. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 281.

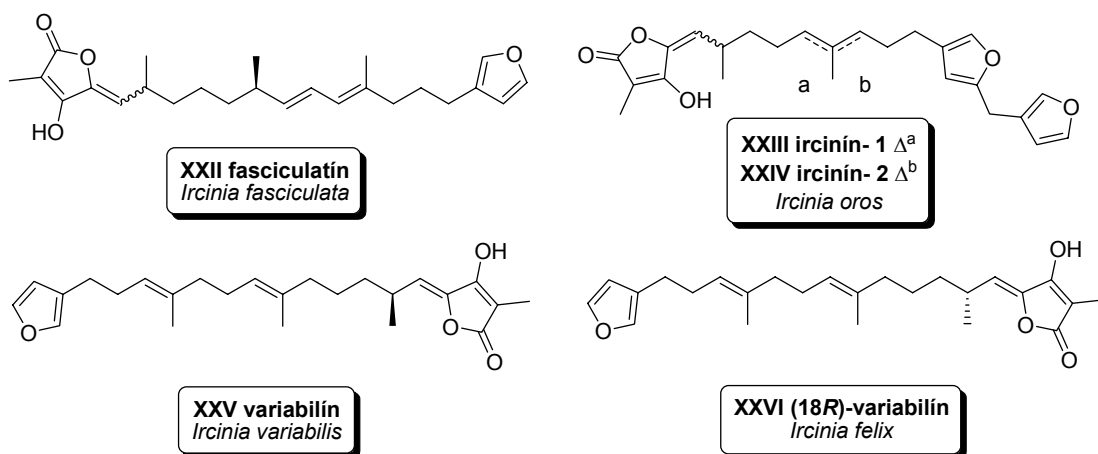


Figura 11

Muchos otros compuestos de este tipo han sido aislados a partir de diferentes esponjas, como *Sarcotragus sp.*,³² *Dysidea sp.*³⁸ o *Psammocinia sp.*³⁹ Algunos ejemplos pueden verse en la Figura

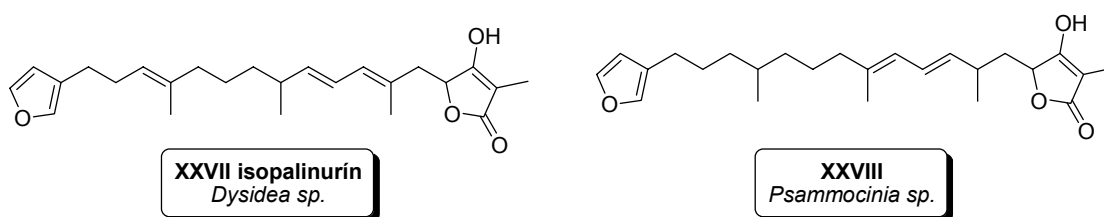


Figura 12

Estos compuestos mostraron una amplia gama de actividades biológicas^{32,38,39, 40}, como son antiviral, antibacteriana, anti-inflamatoria, antitumoral e inhibidora de la enzima proteina-fosfatasa.

Una familia menos abundante se caracteriza por poseer una unidad de γ -lactona en uno de sus extremos, tanto saturada como insaturada. Dentro de este grupo

³⁸ Murray, L.; Sim, A. T. R.; Rostas, J. A. P. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1291.

³⁹ a) Murria, L.; Hamit, H.; Hooper, J. N. A.; Hobbs, L.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1899. b) Choi, K., Hong, J.; Lee, C. O.; Kim, D. K.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1186.

⁴⁰ a) Liu Y.; Bae B. H.; Alam N.; Hong J.; Sim C. J.; Lee C. O.; Im K. S.; Jung J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1301. b) Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C.O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1307. c) Liu, Y.; Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1451.

podemos citar luffarín Q, aislado en primer lugar de la esponja *Thorecta horridus*⁴¹ y posteriormente de *Luffariella geométrica*.⁴² Este compuesto presenta actividad inflamatoria, provocando la liberación de histamina. De *Hyrtios sp.* se aisló el monoacetato de thorectolida⁴³ que posee propiedades anti-inflamatorias (Figura 13).

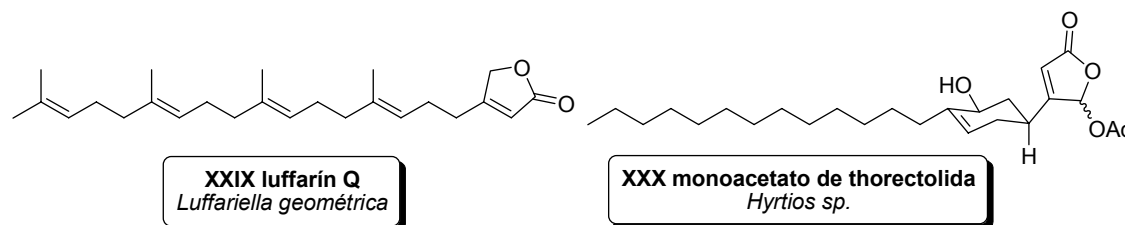


Figura 13

Junto con estas lactonas se aíslan además compuestos lineales de degradación con 21 y 22 átomos de carbono que se consideran nor-sesterterpenos. Es el caso de los sesterterpenoides C₂₂ aislados a partir de *Ircinia formosana*,⁴⁴ los cuales presentan actividad citotóxica ante cáncer de colon humano, o de los compuestos obtenidos de *Sarcotragus sp.*,⁴⁵ que poseen el mismo tipo de actividad que los anteriores (Figura 14).

⁴¹ Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L.; DiRosa, M.; Ialenti, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *1*, 639.

⁴² Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705.

⁴³ Bourguet-Kondracki, M.-L.; Debitus, C.; Guyot, M. *J. Chem. Res.* **1996**, 192.

⁴⁴ Shen, Y.-C.; Lo, K.-L.; Lin, Y.-C.; Khalil, A. T.; Kuo, Y.-H.; Shih, P.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4007.

⁴⁵ Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Im, K. S.; Kim, N. D.-, Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *60*, 10619.

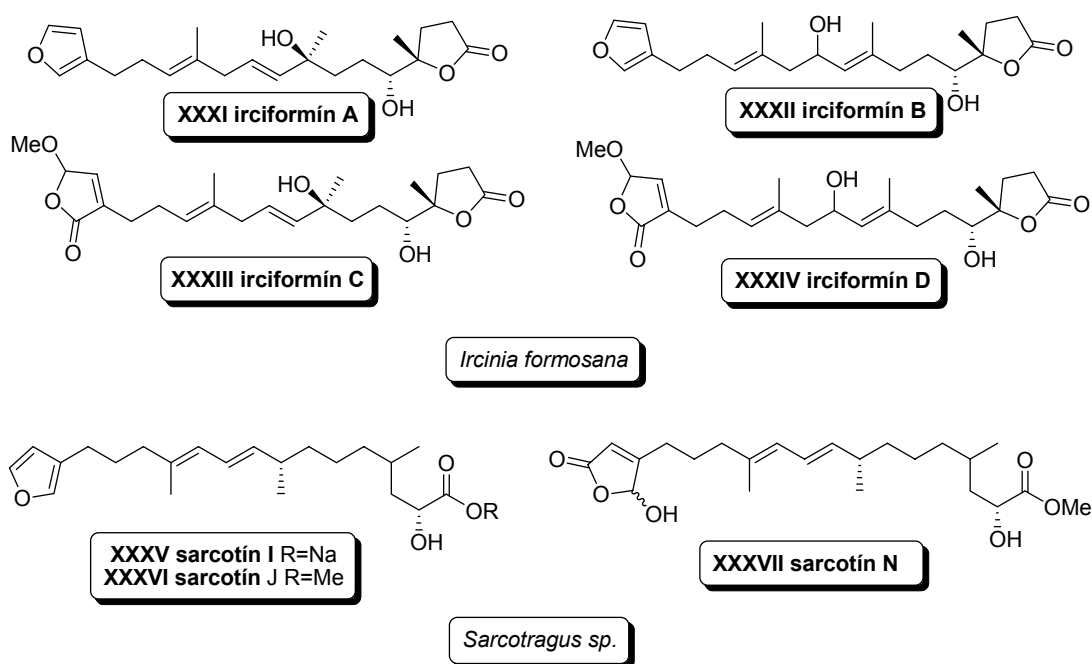


Figura 14

También existen compuestos con átomos de nitrógeno en su estructura, como es el caso de los pirrolona-sesterterpenoides sarcotín F e isosarcotín F y otras estructuras relacionadas, aislados todos de *Sarcotragus sp.*,^{46,32} aunque son muy poco abundantes (Figura 15).

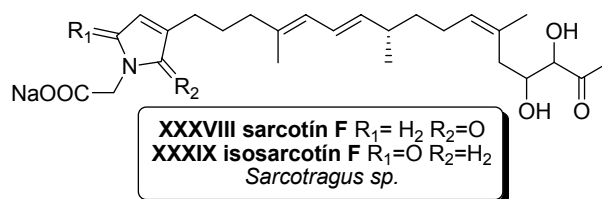


Figura 15

Por último, de la esponja *Hippospongia sp* se ha obtenido una serie de compuestos que presentan actividad inhibidora de la proteasa RCE y que se caracterizan por contener una unidad tetrahidropiránica en su estructura.⁴⁷ Éstos son el

⁴⁶ Liu, Y.; Mnasoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J., Im, K. S.; Kim, N. D.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1451.

⁴⁷ Craig, K. S.; Williams, D. E.; Hollander, I.; Frommer, E.; Mallon, R.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Tahir, A.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4801.

ácido barangcadoico A y los ácidos nor-sesterterpénicos rhopaloicos A-G. Algunos de estos compuestos se recogen en la Figura 16.

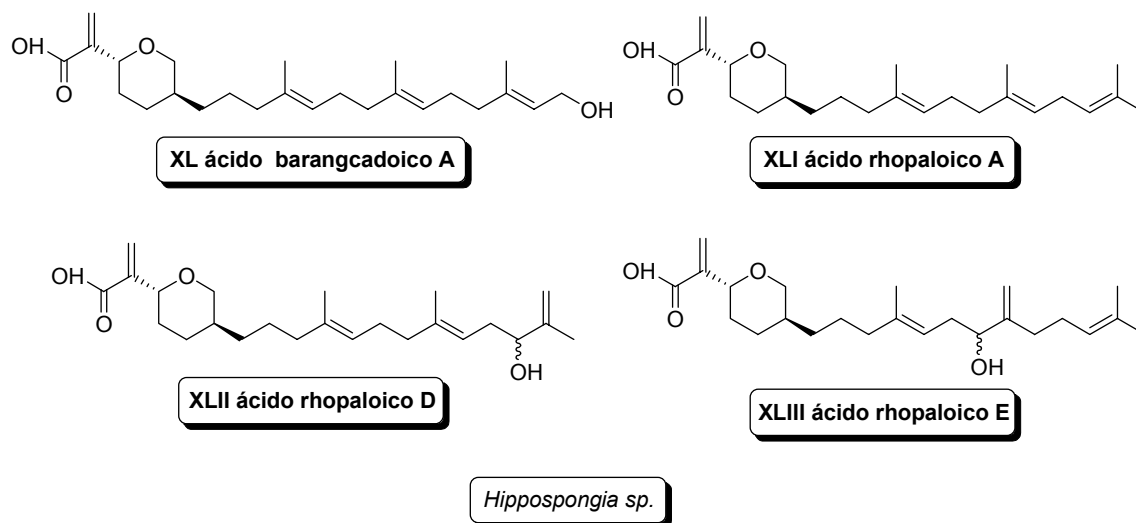


Figura 16

2. Sesterterpenos monocíclicos.

El representante más característico de este grupo es manoalida (Figura 17),¹⁵ compuesto aislado por Silva y Scheuer en 1980 de la esponja *Luffariella variabilis* y que presenta una potente actividad analgésica y anti-inflamatoria.⁴⁸ Desde su descubrimiento, la manoalida ha sido considerada una importante herramienta farmacológica siendo objeto de numerosos estudios, tanto para elucidar su mecanismo de acción como inhibidor de la fosfolipasa A₂ como sintéticos.⁴⁹ Las diferentes especies de *Luffariella* estudiadas en estos años han proporcionado, además de manoalida, toda una serie de compuestos con estructuras muy similares a esta última. Estos compuestos se analizarán con más detalle en el siguiente capítulo de este trabajo.

⁴⁸ Jacobs, R. S.; Culver, P., Langson, R., O'Brien, T.; White, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 981.

⁴⁹ (a) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5827. (b) Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793 (c) Pommier, A.; Kocienski, *Chem. Commun.* **1997**, *12*, 1139. (d) Coombs, J.; Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1998**, *9*, 1367. (e) Soriente, A.; De Rosa, M.; Apicella, A.; Scettri, A.; Sodano, G. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 4481 (f) .De Rosa, M.; Soriente, A.; Sodano, G.; Scettri, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2095. (g) Pommier, A., Stepanenko, V.; Jaworicki, K.; Kocienski, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008.

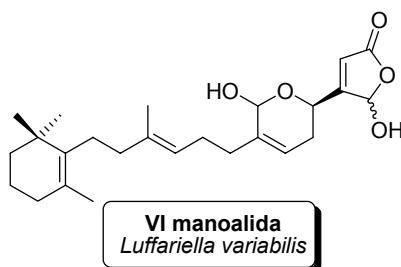


Figura 17

Compuestos similares a la manoalida pero aislados de otras esponjas son, entre muchos otros, las acantholidas A y B (aisladas de *Acanthodendrilla* sp. y que presentan actividad antimicrobiana),⁵⁰ ciclolinteinol (aislado de *Cacospongia* cf. *linteiformis*),⁵¹ la aplysinoplida A (sesterterpenolida citotóxica aislada de la esponja *Aplysinopsis digitata*)⁵² o hipposulfato C e igernellín (ambos aislados de *Spongia irregularis*).⁵³ Todos estos compuestos se caracterizan por tener un ciclohexeno en su estructura (Figura 18).

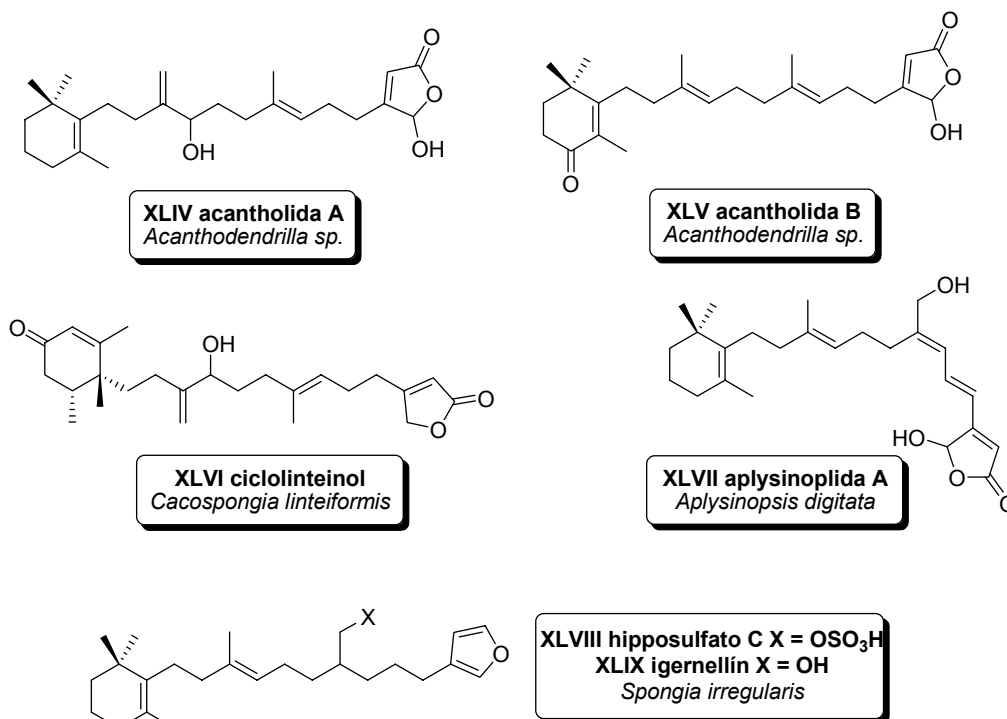


Figura 18

⁵⁰ Elkhayalt, E.; Edrada, R.; Ebel, R.; Wray, V.; Van Soest, R.; Wiryowidagdo, S.; Mohamed, M. H.; Müller, W. E. G.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1809.

⁵¹ Caroteuno, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; D'Aquisto, F. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7305.

⁵² Ueoka, R.; Nakao, Y.; Fujii, S.; Van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1089.

⁵³ Carr, G.; Raszec, M.; Van Soest, R.; Matainaho, T.; Shopik, m.; Colmes, C. F. B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1812.

Otra clase de compuestos mucho menos numerosos se caracterizan por tener un anillo ciclopentánico en su estructura. Es el caso de las acantholidas D y E (Figura 19).⁵⁰

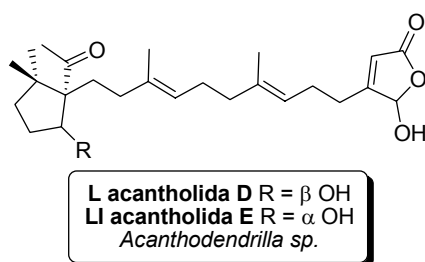


Figura 19

3. Sesterterpenos bicíclicos.

Estas estructuras provienen de una ciclación del geranil farnesil pirofosfato, similar a la que se da en los diterpenos (Figura 20).⁵⁴

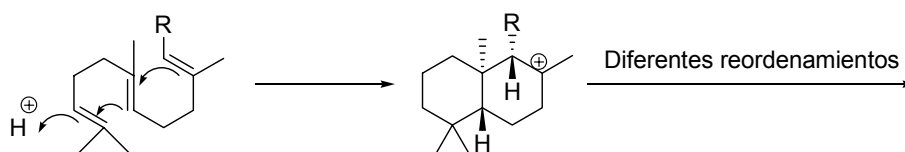


Figura 20

Dependiendo de cuál sea el metilo que migre, se obtienen diferentes sustituciones en la decalina. Un ejemplo son las cacospongionolidas aisladas de *Fasciospongia cavernosa* (Figura 21).⁵⁵

⁵⁴ Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 125.

⁵⁵ (a) De Rosa, S.; De Stefano, S.; Zavodnik, N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5020. (b) Puliti, R.; De Rosa, S.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L. *Acta Crystallogr.* **1990**, C46, 1533. (c) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Pronzato, R.; Zavodnik, N. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1776. (e) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Amadeo, P.; Tancredi, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1316.

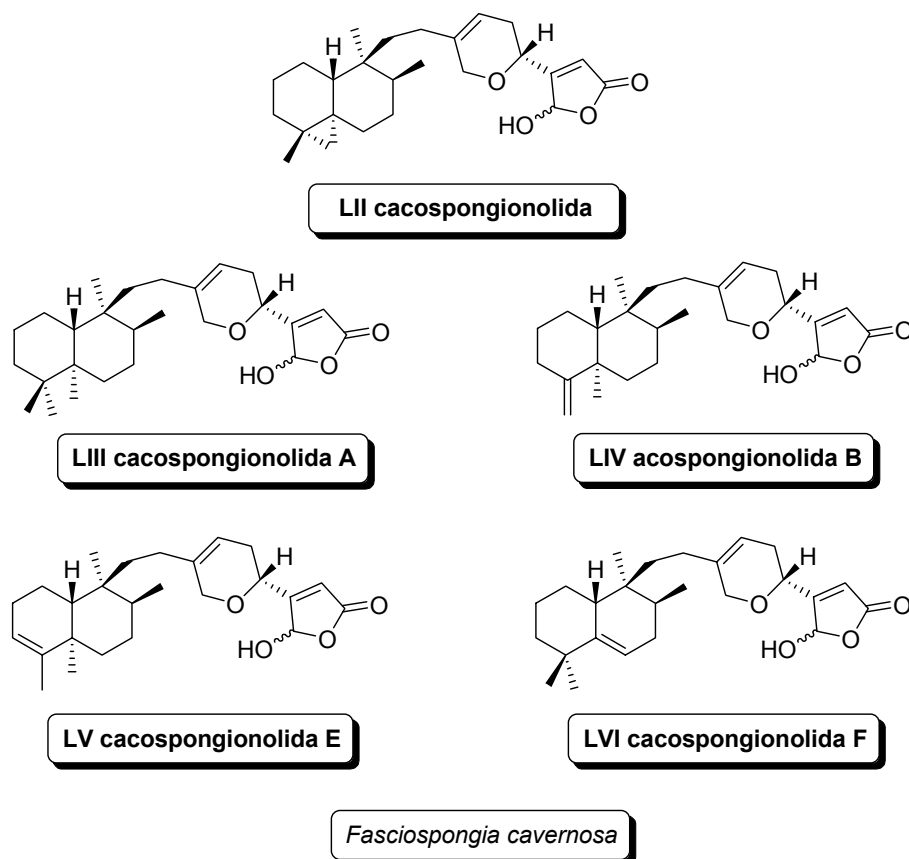


Figura 21

Aunque todos estos ejemplos presentan la misma funcionalidad en la cadena lateral, se han hallado compuestos con agrupaciones muy diversas, como son alcaloides,⁵⁶ furanos,⁵⁷ butenolidas⁵⁶ o peróxidos.⁵⁸ Muchos de estos metabolitos presentan grupos sulfato en diferentes posiciones (Figura 22).

⁵⁶ (a) Yao, G.; Chang, L. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3037. (b) Yao, G.; Kondratyuk, T. P.; Tam, G. T.; Pezzuto, J. M.; Chang, L. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 319.

⁵⁷ Fu, X.; Ferreira, M. L. G.; Schmitz, F. J.; Nelly, M. J. *Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1190.

⁵⁸ Albericci, M.; Collar-Lempereur, M.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Tursch, B.; DeClercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2687.

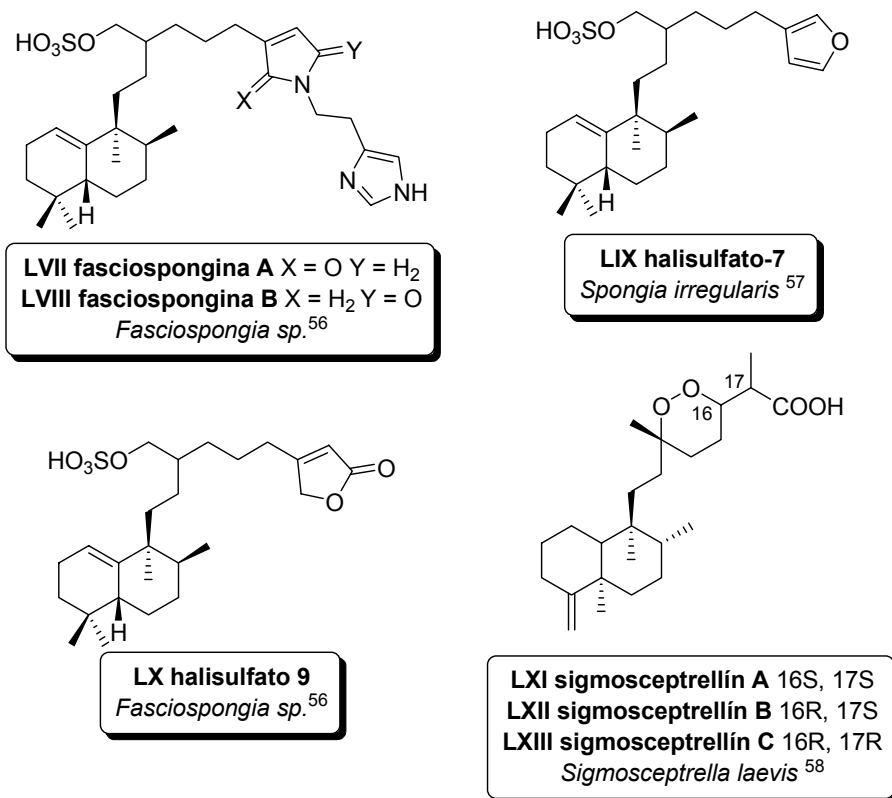


Figura 22

Muchos de estos compuestos presentan interesantes actividades biológicas. Así las cacospongionolidas **LIII-LVI** son inhibidores de la fosfolipasa A_2 , los sesterterpenoalcaloides **LVII** y **LVIII** y la butenolida **LX** presentan actividad antibacteriana mientras que el furano derivado **LIX** actúa como inhibidor de fosfatasa.

La ciclación puede producirse también en otros puntos del geranyl farnesil pirofosfato, dando lugar a estructuras con cadenas laterales más o menos largas (Figura 23).

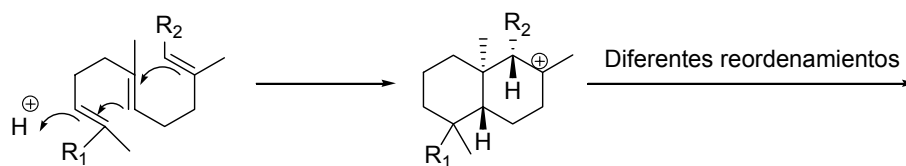


Figura 23

Pertenece a este grupo compuestos tan importantes como la disidiolida y cladocorán A y B. Disidiolida, sesterterpenolida aislada de *Dysidea etherea*,¹⁷ es uno de los metabolitos aislados de esponjas más atractivos debido a que es el primer compuesto natural descubierto que actúa como inhibidor de la enzima fosfatasa cdc25B, produciendo la interrupción del ciclo celular.⁵⁹ Su configuración absoluta es la enantiómera de la propuesta inicialmente, y fue establecida un año después de su aislamiento por Corey y colaboradores mediante síntesis total.⁶⁰ Por su parte, cladocorán A y B fueron aislados en 1998 por Fontana y col.⁶¹ de *Cladocora cespitosa*. Su estructura fue finalmente establecida por Miyaoka y col.⁶² por síntesis total en 2003 y, como cabía esperar por su gran similitud estructural, presentan el mismo tipo de actividad biológica que disidiolida.

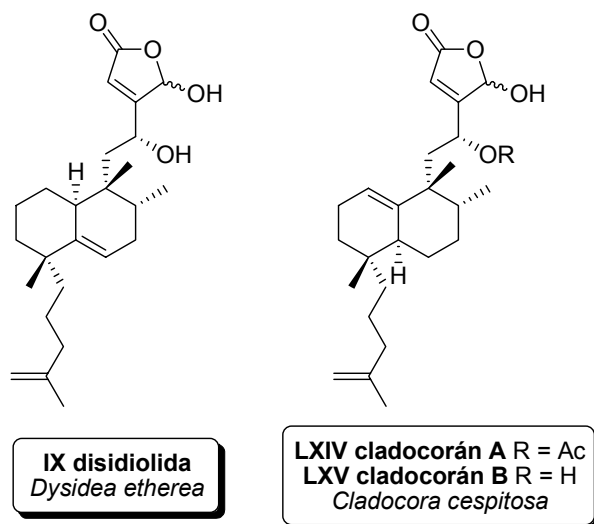


Figura 24

Por último, un caso digno de mención dentro de los sesterterpenos bicíclicos es el de (+)-wistarín, aislado de *Ircinia wistarii*,⁶³ y (-)-wistarín, aislado de *Ircinia sp.*⁶⁴ Aunque los productos naturales son, por lo general, enantioméricamente puros, pueden

⁵⁹ (a) Millar, J. B. A.; Russell, P. *Cell* **1992**, *68*, 407. (b) Baratte, B.; Meijer, L.; Galaktionov, K.; Beach, D. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 873.

⁶⁰ Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425.

⁶¹ Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

⁶² Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476.

⁶³ Gregson, R. P.; Ouvrier, D. J. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 412.

⁶⁴ Fontana, A.; Fakir, I.; Mollo, E.; Cimino, G. *Tetrahedron Assymetry* **1999**, *10*, 3869.

encontrarse en literatura casos en los que aparecen ambos enantiómeros aislados de diferentes organismos.⁶⁵ Este es el primer caso conocido para sesterterpenos.

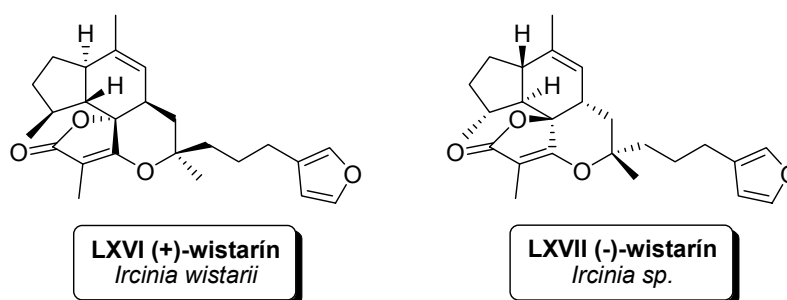


Figura 25

4. Sesterterpenos tricíclicos.

A. Sesterterpenos de esqueleto cheilantano.

Son una clase relativamente nueva de sesterterpenoides tricíclicos cuyo nombre deriva del helecho *Cheilantes farinosa*, fuente del primer compuesto perteneciente a este grupo: cheilantatriol.⁶⁶ Desde entonces, numerosos cheilantanos han sido aislados de plantas, sedimentos fósiles y sobre todo de organismos marinos, y entre estos últimos, principalmente de esponjas.⁶⁷ La mayor parte de ellos fueron descubiertos en los años 90 y han despertado el interés de numerosos grupos de investigación, entre ellos el nuestro, debido a las interesantes actividades biológicas que presentan.

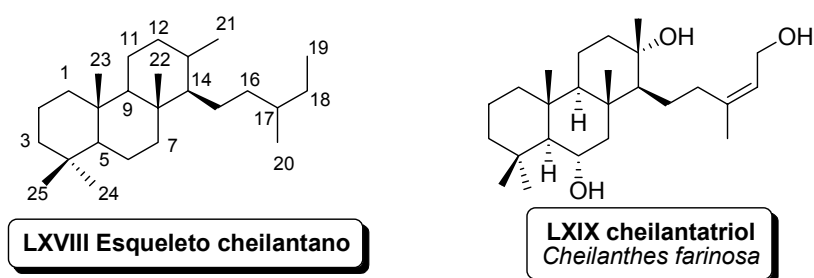


Figura 26

⁶⁵ (a) Kazauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Daly, J. J.; Schonholzer, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4951. (b) Guella, G.; Mancini, I.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1276. (c) Cimino, G.; De Stefano, S.; Guerreiro, A.; Minale, L. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1425. (d) Spinella, A.; Alvarez, L. A.; Avila, C.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8665. (e) Gustafson, K.; Andersen, R. J. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1101. (f) Zubia, E.; Gavagnin, M.; Crispido, A.; Martinez, E.; Ortea, J.; Cimino, G. *Experientia* **1993**, *48*, 268.

⁶⁶ Khan, H.; Zaman, A.; Chetty, G. L.; Gupta, A. S.; Dev. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4443.

⁶⁷ Ungur, N.; Kulcički, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3815.

El primer cheilantano aislado de un esponja fue suvanina, obtenido de *Ircinia sp.*⁶⁸

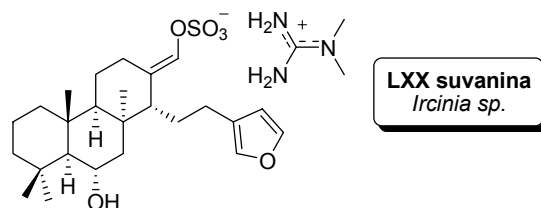


Figura 27

Los sesterterpenos de tipo cheilantano son muy abundantes entre los metabolitos de las esponjas. Esto hace que de un mismo espécimen se aislen series enteras de compuestos. Este es el caso de *Cacospongia linteiformis*, de la que se han aislado las lintenolidas A-G⁶⁹ o *Petrospongia nigra*, que es la fuente de las petrosaspongiolidas A-R.⁷⁰ Algunos ejemplos de estas series de compuestos se muestran en la Figura 28.

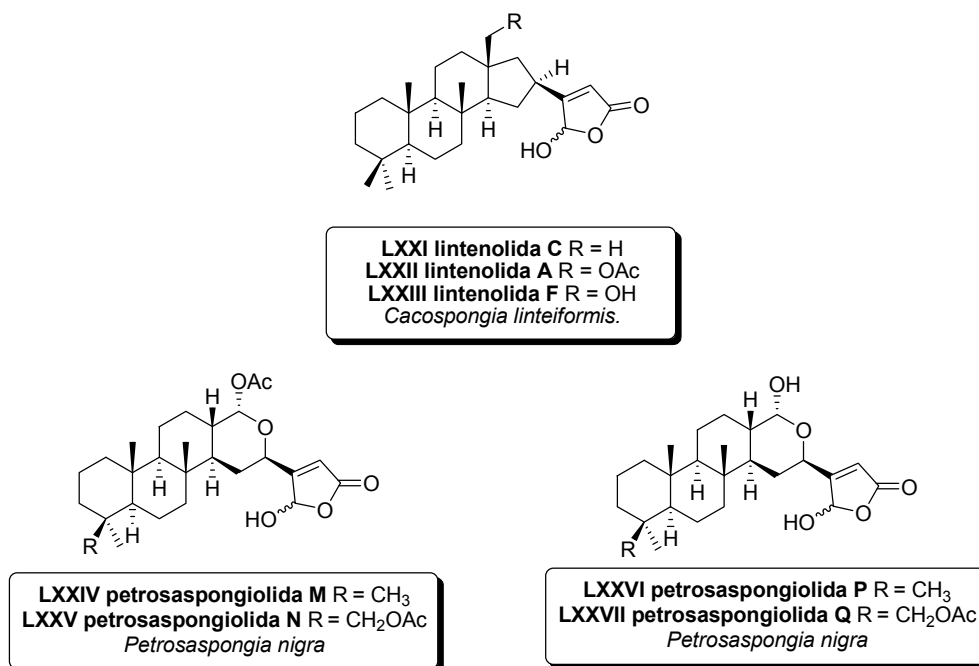


Figura 28

⁶⁸ Manes, L. V.; Taylor, S.; Crews, P.; Bakus, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 284.

⁶⁹ (a) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *77*. (b) Conte, M. R.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 849. (c) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; Iuvone, T. *Comp. Biochem. Physiol.* **1998**, *119C*, 119.

⁷⁰ (a) Gomez-Paloma, L.; Randazzo, A.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakin, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10451. (b) Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M. J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 571.

Uno de los metabolitos más importantes del tipo cheilantano es luffolida (Figura 29), aislado de *Luffariella sp*⁷¹ y que presenta actividad anti-inflamatoria por inhibición de la fosfolipasa A₂.

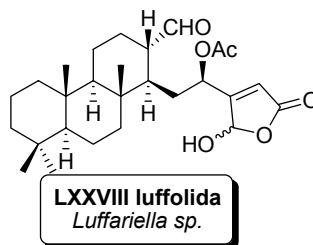


Figura 29

Hay que destacar que, dentro de la variabilidad estructural encontrada, la mayor parte de los cheilantanos obtenidos de esponjas marinas presentan una unidad de γ -hidroxibutenolida en su esqueleto. Esto sugiere una ruta biosintética común para todos ellos.

Recientemente también han aparecido en bibliografía compuestos con átomos de nitrógeno en su estructura. Es el caso de coscinolactamas A y B, aisladas de la esponja *Coscinoderma mathewsi*⁷² o las espongidinas A-D, aisladas de *Spongia sp* (Figura 30).⁷³

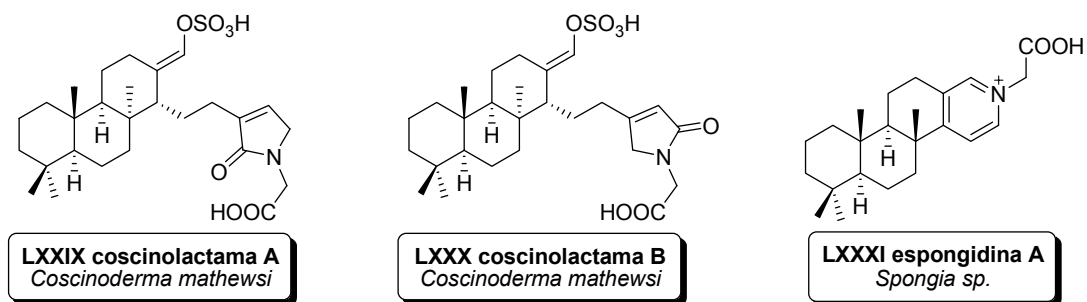


Figura 30

⁷¹ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, *45*, 388.

⁷² De Marino, S.; Festa, C.; D'Auria, M. V.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Petek, S.; Debitus, C.; Andrés, R. M.; Tenecio, M. C.; Payá, M.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2905.

⁷³ De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.

Los cheilantanos son considerados los precursores biosintéticos de otra clase de sesterterpenos tricíclicos como hyrtiosal (Figura 31), aislado de la esponja *Hyrtios erecta* de aguas japonesas.⁷⁴ La estructura de hyrtiosal presenta una estructura de cheilantano reordenado con una contracción del anillo C, que es ciclopentánico. Hyrtiosal presenta actividad como inhibidor de las células KB.

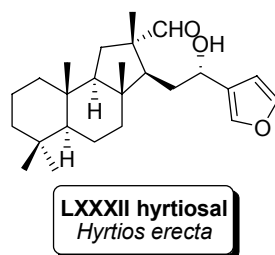


Figura 31

B. Sesterterpenos de esqueleto ophiobolano.

Los ophiobolanos son un grupo de compuestos basados en un sistema de anillos 5-8-5. Se aíslan principalmente de hongos patogénicos. El primero en conocerse fue ophiobolín A, aislado del hongo *Helminthosporium oryzae*.⁷⁵ También se han aislado compuestos de este tipo de la cera del insecto *Ceroplastes albolineatus* (Figura 32).⁷⁶

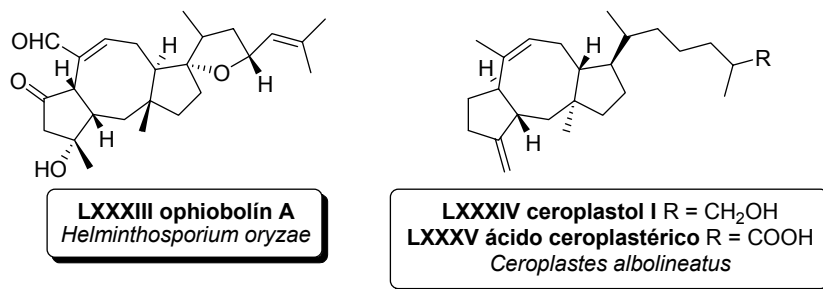


Figura 32

⁷⁴ Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

⁷⁵ Orseningo, M. *Phytopathol. Z.* **1957**, *29*, 189.

⁷⁶ Itaka, Y.; Watanabe, I.; Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1092.

La biosíntesis de estos esqueletos ha fascinado a los investigadores durante años, llevándose a cabo extensos estudios al respecto.⁷⁷ La ruta biosintética que se desprende de estos estudios se muestra en la Figura 33.

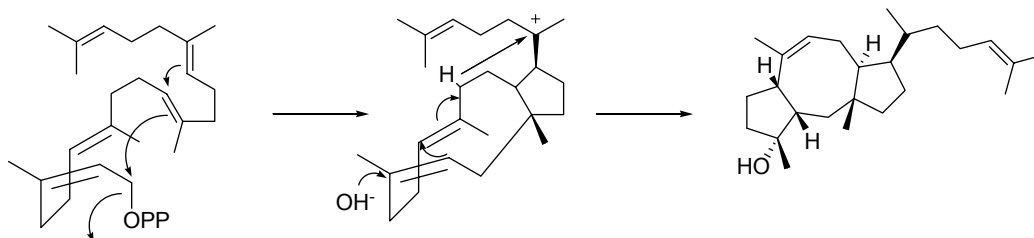


Figura 33

C. Otras estructuras

Además de los compuestos tipo cheilantano y ophioblano, existen sesterterpenos tricíclicos cuyo esqueleto no se ajusta a las series anteriormente mencionadas. Estos metabolitos se caracterizan por poseer esqueletos novedosos con patrones de ciclación poco abundantes en la naturaleza.

Uno de estos compuestos es el ácido gascárdico, que se aisló del insecto *Gascardia madagascariensis* y fue uno de los primeros sesterterpenoides descritos.⁷⁸

Otro ejemplo es lintenona, aislado de *Cacospongia linteiformis*.⁷⁹

⁷⁷ (a) Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Ranzi, B. M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3035. (b) Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Ranzi, B. M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3371. (c) Nozoe, S.; Morisaki, M.; Tsuda, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3365. (d) Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Ranzi, B. M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4657. (e) Nozoe, S.; Morisaki, M.; Tsuda, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 275.

⁷⁸ Brochere, G.; Polonski, J. *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 963.

⁷⁹ Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L.; Pansini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6921.

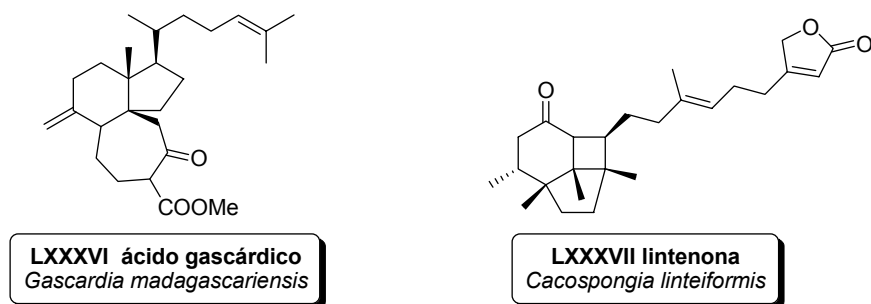


Figura 34

5. Sesterterpenos tetracíclicos: scalaranos.

Son los sesterterpenos más abundantes, especialmente entre los aislados de esponjas y forman un grupo de compuestos íntimamente relacionados entre sí. Estos compuestos han sido aislados de diversos tipos de esponjas del orden *Dictyoceratida* (*Hyrtios erectus*, *Spongia* sp. *Coscinoderma mathewsi*, *Cacospongia scalaris*...).

El primero en ser descubierto fue scalarín, aislado de *Cacospongia scalaris*.⁸⁰ De esta misma esponja se aislaron también una serie de dialdehídos, entre los cuales los más representativos son scalaradial y su derivado 12-deacetoxiscalaradial (Figura 35).^{16,81} Estos compuestos presentan interesantes actividades biológicas, como antiapetentes o anti-inflamatorios.

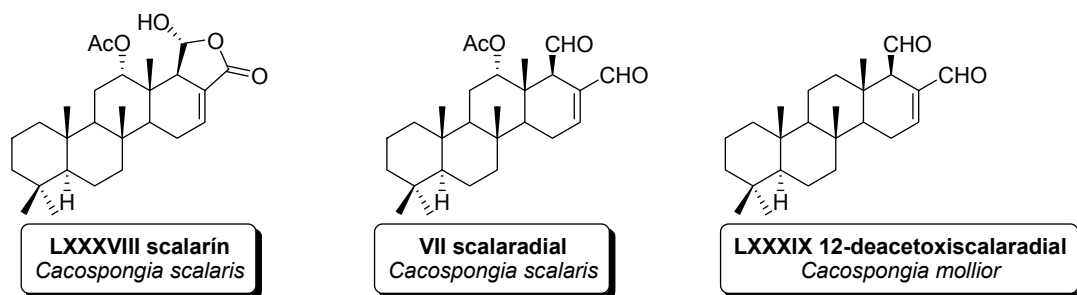


Figura 34

⁸⁰ Fattorusso, E; Magno, S., Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5993.

⁸¹ Yasuda, F., Tada, H. *Experientia* **1981**, *37*, 110.

Existen cientos de compuestos relacionados con el scalarín. Algunas estructuras que han aparecido recientemente en literatura se recogen en la Figura 35.^{82,83,84,85,86} Muchos más ejemplos se recogen en las revisiones dedicadas a sesterterpenos.⁸⁷

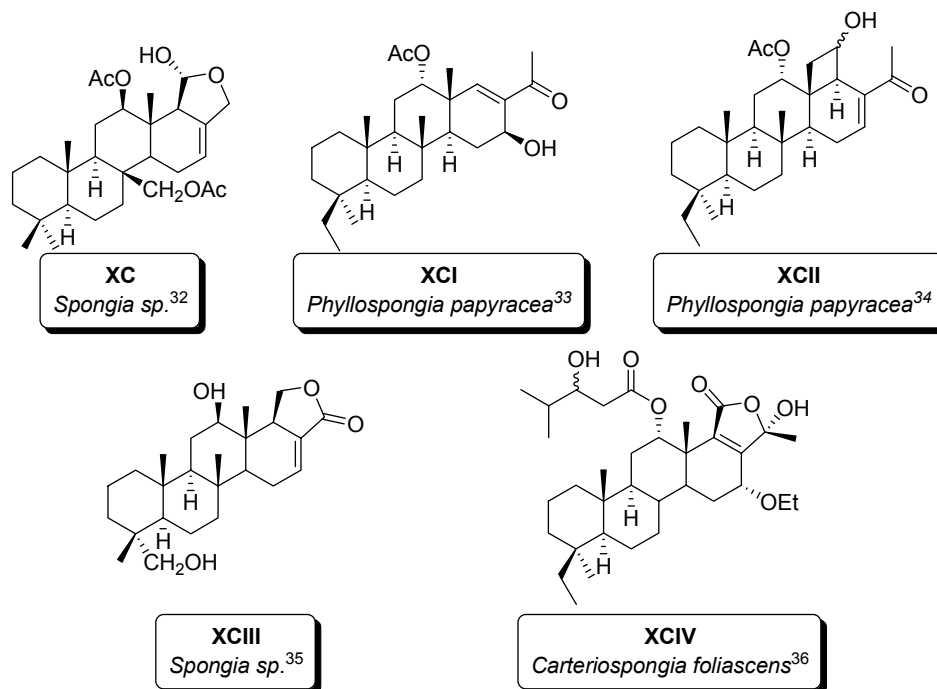


Figura 35

6. Otras estructuras

Algunos esqueletos sesterterpénicos no se ajustan a ninguna de las clases vistas anteriormente.

Es el caso del ácido retigeránico, aislado del líquen del Himalaya *Lobaria retigera*⁸⁸ o de salmahyrtisol A, obtenido de *Hyrtios erecta*.⁸⁹ La estructura de este último

⁸² Nam, S.-J.; Ko, H.; Shin, M.; Ham, J.; Chin, J.; Kim, Y.; Kin, H.; Shin, K.; Choi, H.; Kang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5398.

⁸³ Lan, W.-J. Li, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1218.

⁸⁴ Li, H.-J.; Amagata, T.; Tenney, K.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 802.

⁸⁵ Nam, S.-J.; Ko, H.; Ju, M. K.; Hwang, H.; Chin, J.; Ham, J.; Lee, B.; Lee, J.; Won, D. H., Choi, H.; Ko, J.; Shin, K.; Oh, T.; Kim, S.; Rho, J.-R.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2007**, *20*, 1691.

⁸⁶ Williams, D. E., Hollander, I.; Feldberg, L., Frommer, E., Mallon, R.; Tahir, R.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1106.

⁸⁷ (a) Liu, Y., Wang, L.; Jung, J. H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401. (b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 529. (c) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 123.

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

⁸⁹ Youssef, d. T. A.; Yamaki, R. K., Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2.

compuesto esta relacionada con hyrtiosal y presenta actividad citotóxica contra líneas tumorales humanas.

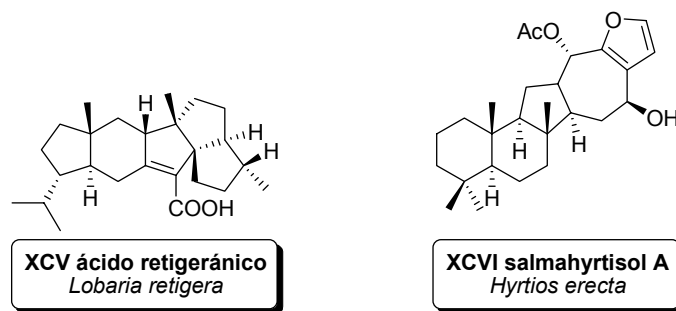


Figura 35

Muchos otros compuestos pueden encontrarse en las revisiones mencionadas anteriormente.⁸⁷

1.3 Compuestos aislados de esponjas del género *Luffariella*

Las esponjas del género *Luffariella* (orden *Dictyoceratida*, familia *Thorectidae*) se encuentran principalmente en aguas tropicales y subtropicales y a menudo constituyen formas de vida sobre los arrecifes de coral.



Luffariella variabilis

Estudios sobre especies de *Luffariella* han revelado la presencia de numerosos productos naturales con nuevas estructuras y esqueletos carbonados, muchos de los cuales poseen, además, interesantes actividades biológicas.

Dentro de las esponjas del género *Luffariella* se hará una revisión de los compuestos aislados de las especies *variabilis*, *geometrica* y otras especies de *Luffariella*. Como se pondrá de manifiesto a lo largo de este capítulo, de una misma especie se aíslan diferentes metabolitos dependiendo de la zona de recolección de los especímenes y también de las técnicas de extracción.

En 1980, Silva y Scheuer constataron que los extractos obtenidos de *Luffariella variabilis* recolectada en Palau poseían una significativa actividad *in vitro* contra *Streptomyces pyogenes* y *S. aureus*. Del extracto aislaron por primera vez manoalida,¹⁵ a la que ya se hizo referencia en el capítulo anterior. Posteriormente, manoalida demostró

tener también propiedades como anti-inflamatorio por inhibir de forma irreversible la enzima fosfolipasa A₂.⁴⁸

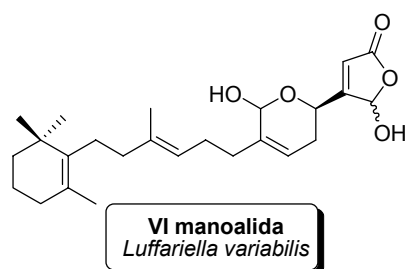


Figura 36

Los mismos investigadores publicaron en 1981 el aislamiento de tres nuevos sesterterpenos de la misma esponja,⁹⁰ cuya estructura estaba íntimamente relacionada con manoalida (Figura 37). Todos ellos presentaban actividad antibiótica *in vitro*.

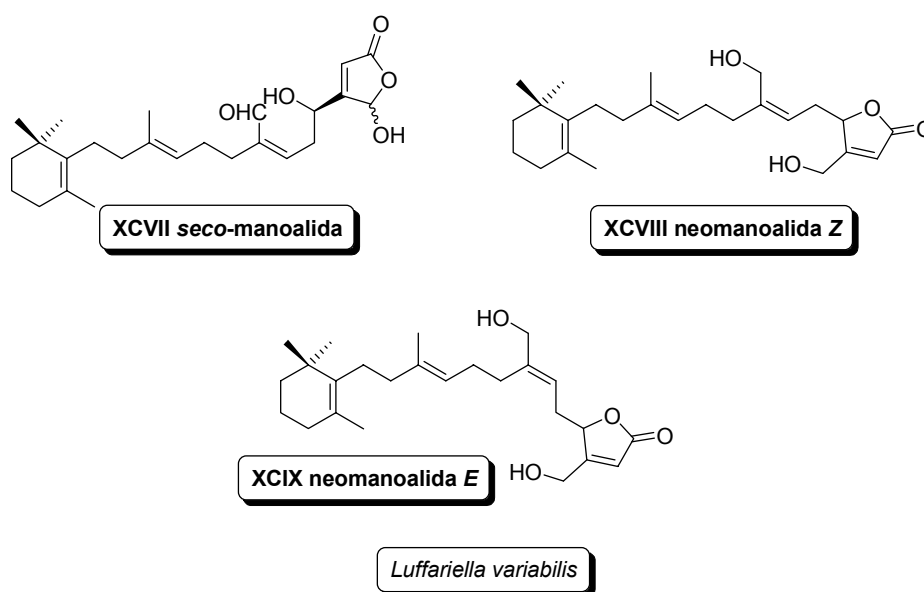


Figura 37

Faulkner ha sido uno de los investigadores que más ha contribuido al estudio de los compuestos naturales de origen marino, siendo las esponjas del género *Luffariella* uno de los objetivos de sus investigaciones.

⁹⁰ Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 33, 3147.

En 1987, Faulkner y Kernan, aislaron de *Luffariella variabilis* recogida de tres localizaciones distintas de las islas Palau dos nuevos sesterterpenos: luffarielín A y B.⁹¹ Estos dos nuevos metabolitos sustituían, parcial o totalmente, a manoalida y *seco*-manoalida en alguno de los especímenes estudiados y también presentaban actividad anti-inflamatoria (Figura 38).

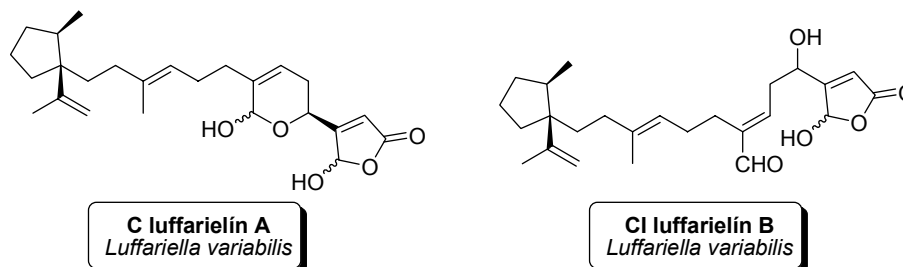


Figura 38

Con el objetivo de conseguir nuevos agentes anti-inflamatorios, Faulkner y colaboradores siguieron con el estudio de los metabolitos secundarios de esponjas *Luffariella*. Así, de *Luffariella* sp. recogida en Palau,⁹² obtuvieron luffariellolida, sesterterpenolida de estructura más simple que manoalida. Luffariellolida presenta una actividad anti-inflamatoria menor que manoalida, pero en su caso la inhibición de la fosfolipasa A₂ es parcialmente reversible.

Del mismo espécimen de *Luffariella* sp. se obtuvo también luffolida, a la que se hizo referencia en el capítulo anterior como compuesto de interés dentro de los sesterterpenos tricíclicos de esqueleto cheilantano.⁷²

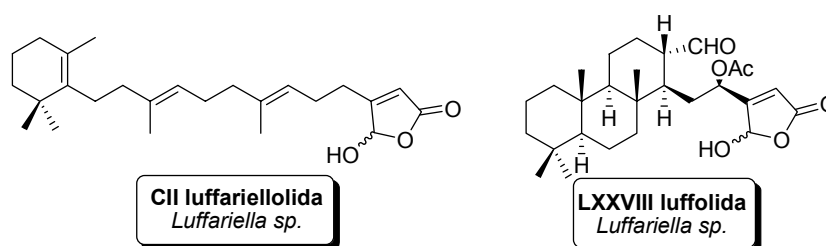


Figura 39

⁹¹ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3081.

⁹² Albizati, K. F.; Colman, T.; Faulkner, D. J.; Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1987**, *43*, 949.

Ya en la década de los 90 Potts, Capon y Faulkner⁹³ recogieron más de 400 ejemplares de *Luffariella variabilis* en aguas de Palau con el objeto de obtener cantidad suficiente de manoalida para realizar una evaluación clínica. Para su sorpresa, encontraron variaciones importantes en las composiciones de los metabolitos secundarios. Además de manoalida, *seco*-manoalida y los luffarielines A y B (los cuales representaban distintos porcentajes del extracto dependiendo del espécimen) aislaron dos nuevos compuestos. El primero es un derivado de manoalida: (4*E*,6*E*)-dehidromanoalida (Figura 40). El segundo es luffalactona, sesterterpenolida cuyo esqueleto carbonado no había sido encontrado nunca en compuestos de origen marino.

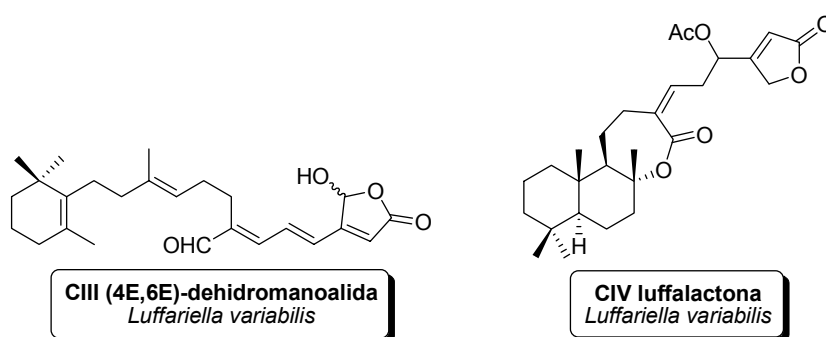


Figura 40

La estructura de luffalactona se propuso en función de sus propiedades espectroscópicas, quedando su configuración absoluta sin definir. Luffalactona presenta actividad anti-inflamatoria en edema de oído de ratón.

Los prometedores resultados obtenidos hasta el momento con manoalida atrajeron la atención de numerosos grupos de investigación sobre los metabolitos obtenidos de esponjas *Luffariella*. Así, en 1992, investigadores japoneses publicaron el aislamiento y la determinación estructural de cinco nuevos metabolitos de *Luffariella sp.* recogida en Okinawa.⁹⁴ Estos compuestos, denominados luffariolidas A-E, presentan actividad citotóxica (Figura 41).

⁹³ Potts, C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

⁹⁴ Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3503.

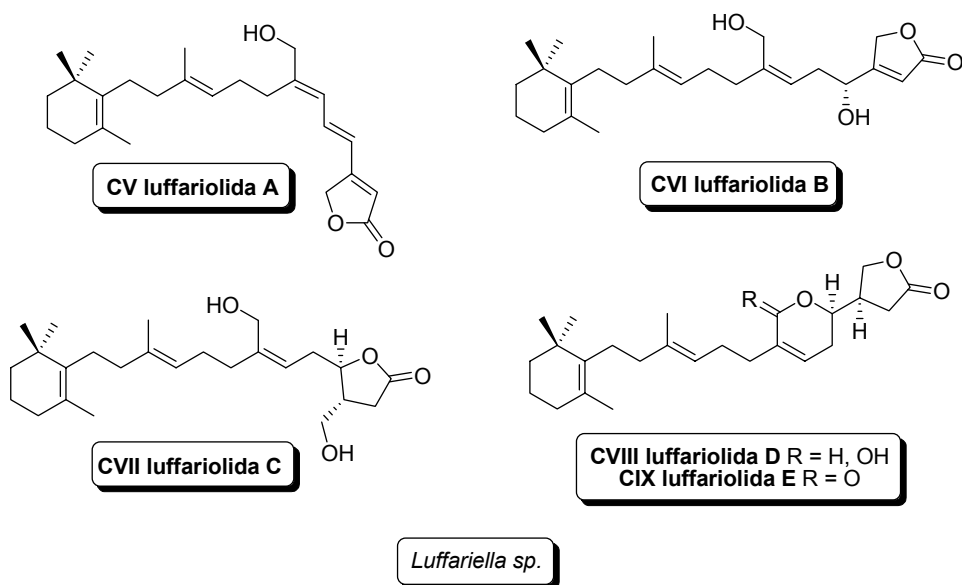


Figura 41

El extracto de obtenido de *Luffariella sp.* recogida por König y colaboradores⁹⁵ en la región norte de la Gran Barrera de Coral (Australia) presentaba actividad antibacteriana y toxicidad para moluscos. De este extracto se aislaron, además de manoalida, *seco*-manoalida y *Z* y *E*-neomanoalida, cuatro nuevos metabolitos cuyas estructuras están íntimamente relacionadas (Figura 42).

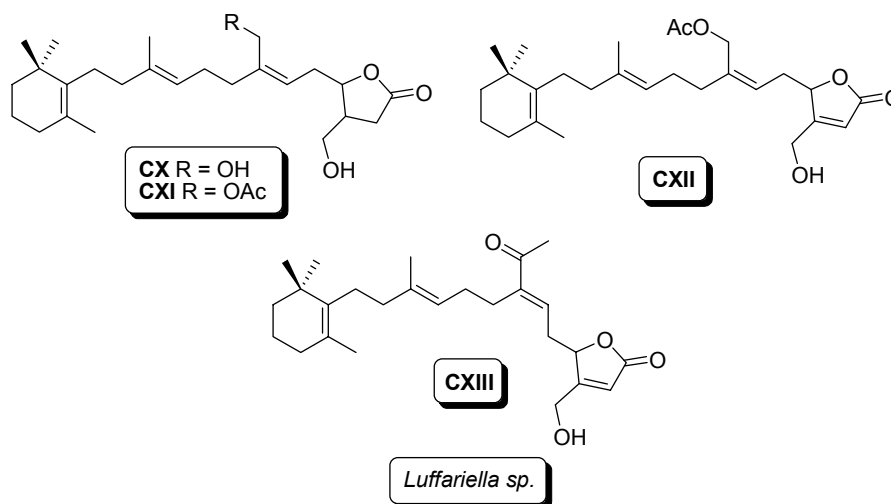


Figura 42

⁹⁵ König, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. *J. Nat. Prod.* **1992**, 2, 174.

Las propiedades espectroscópicas de **CX** así como su poder rotatorio $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2,5$ ($c = 0,44$, CHCl_3) coinciden con los descritos para los de luffariolida C **CVII**, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4,4$ ($c = 1,6$ CHCl_3).

Uno de los trabajos que ha aportado un mayor número de nuevos compuestos es el realizado por Butler y Capon, de la universidad de Melbourne. Estos investigadores aislaron hasta veintiséis nuevos metabolitos de *Luffariella geometrica*⁹⁶ recogida de las costas del sur de Australia. Los autores asignan las estructuras basándose en estudios espectroscópicos, estudios de correlación bidimensional y transformaciones químicas simples. Los compuestos aislados en este trabajo se recogen en las Figuras 43-49 y son:

⁹⁶ Butler, M. S.; Capon, R. *J. Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705.

- catorce sesterterpenos bicíclicos:

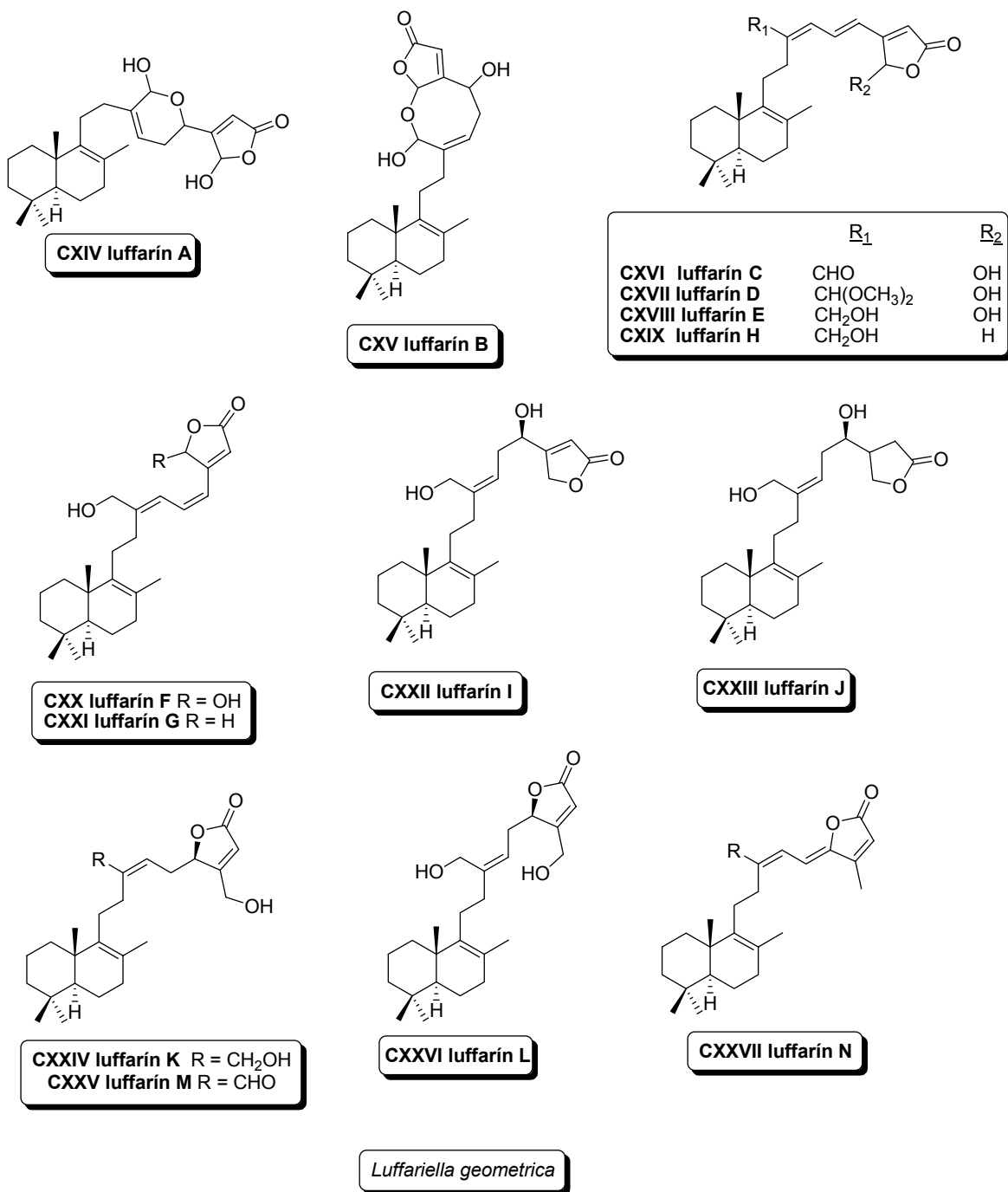
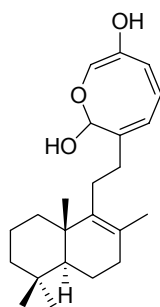


Figura 43

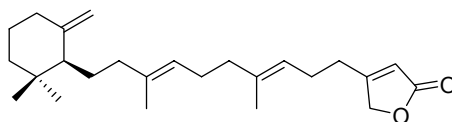
- un nuevo bisnorsesterterpeno.



CXXVIII luffarin O
Luffariella geometrica

Figura 44

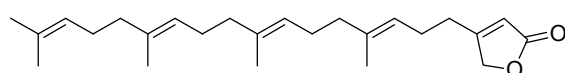
- un sesterterpeno monocíclico.



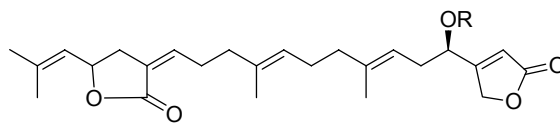
CXXIX luffarin P
Luffariella geometrica

Figura 45

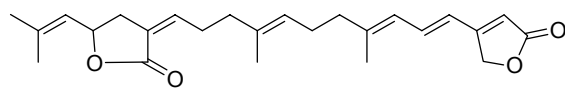
- seis sesterterpenos lineales.



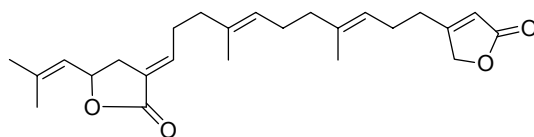
XXIX luffarin Q



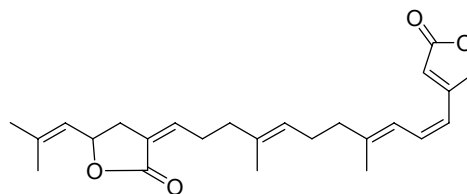
CXXX luffarin R R = H
CXXXI luffarin S R = Ac



CXXXII luffarin T



CXXXIV luffarin V



CXXXIII luffarin U

Luffariella geometrica

Figura 46

- un diterpeno monocíclico.

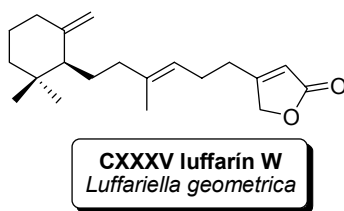


Figura 47

- un diterpeno lineal.

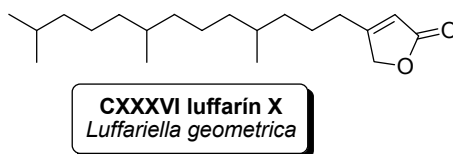


Figura 48

- dos bisnorditerpenos.

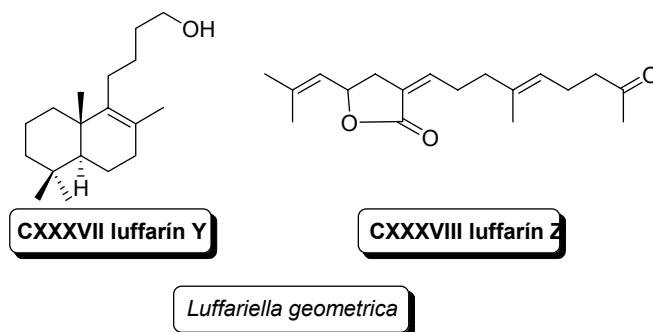


Figura 49

Debido a que todos estos metabolitos se han aislado de una misma esponja, la biogénesis de todos ellos debe estar relacionada. Los autores proponen como ruta común aplicable a todos los metabolitos de *Luffariella*, la que se recoge en la Figura 50. Es interesante resaltar que ninguno de los metabolitos lineales obtenidos de *Luffariella geometrica* presenta una unidad de γ -hidroxibutenolida, corriente en todos los compuestos aislados de esponjas y que en cambio, sí se encuentra en alguno de los compuestos ciclados (luffarín A-F).

Dentro de toda esta variedad de estructuras, resulta especialmente interesante la que presentan luffarín B y luffarín O. El patrón de ciclación de estos dos compuestos era desconocido en compuestos de este tipo. Además, el anillo de ocho miembros con la funcionalidad trieno-enol éter de luffarín O representa una novedad, tanto en productos naturales aislados de organismos tanto marinos como terrestres.

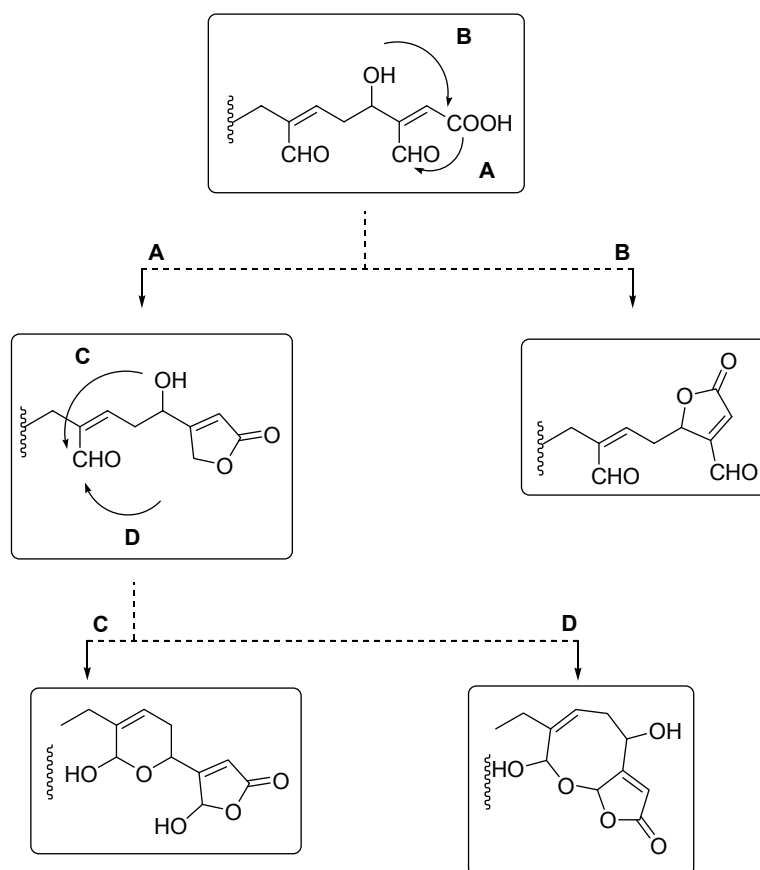


Figura 50

Los autores no mencionan datos sobre la bioactividad de ninguno de estos compuestos. Sin embargo, dada la similitud estructural que presentan con respecto a metabolitos cuya actividad sí es conocida (por ejemplo manoalida) puede esperarse que alguno de ellos tenga el mismo tipo de propiedades.

Un año después, en 1993, Kobayashi, Zeng e Ishibashi obtuvieron dos nuevas luffariolidas a partir de un extracto de *Luffariella sp.*⁹⁷ recogida en aguas de Okinawa (Figura 51). Las luffariolidas F y G están estructuralmente ligados a luffariolida A-E

⁹⁷ Kobayashi, J.; Zeng, C.-M.; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 436.

(Figura 41), descritas por los mismos autores, y presentan una moderada actividad citotóxica frente a células KB.

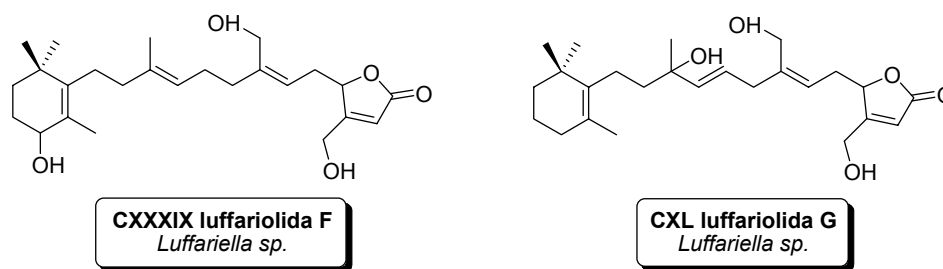


Figura 51

Faulkner y colaboradores siguieron trabajando en este campo durante toda la década de los 90. Así en 1997 publicaron la obtención de tres compuestos con esqueleto *seco*-esteroide aislado del extracto de *Luffariella sp.* recogida en el archipiélago de Palau.⁹⁸ Los luffasteroles A-C aparecían en el extracto junto con manoalida y *seco*-manoalida, siendo estos últimos los metabolitos mayoritarios (Figura 52).

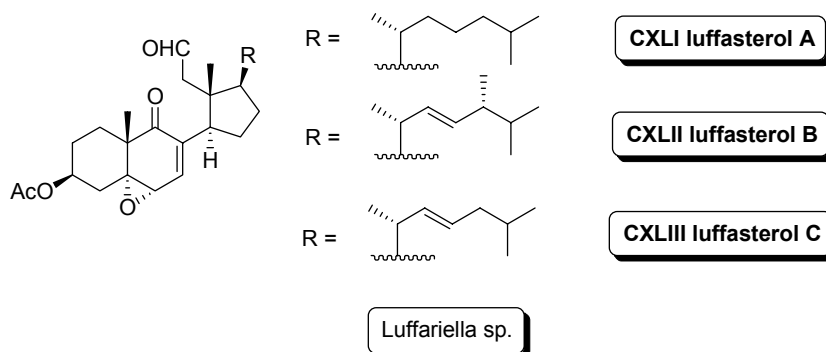


Figura 52

Los luffasteroles A-C presentan una estructura de 3 β -acetoxi-5 α ,6 α -epoxi-9-oxo-9,11-*seco*-colest-7-en-11-al unida a tres diferentes cadenas laterales. Los 9-11-*seco*-esteroles son un grupo minoritario dentro de los compuestos bioactivos procedentes de esponjas.⁹⁹ Un ejemplo con interesante actividad biológica lo encontramos en herbasterol, metabolito citotóxico aislado de *Dysidea herbacea* (Figura 53).¹⁰⁰

⁹⁸ Reddy, M. V. R.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 41.

⁹⁹ (a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75 y reviews previos en la serie. (b) D'Auria, M. V.; Minale, L.; Riccio, R. R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1839.

¹⁰⁰ Capon, R. J., Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4771.

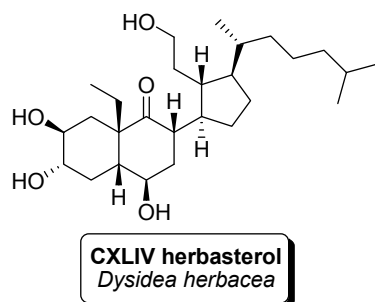


Figura 53

En la última década han seguido apareciendo nuevos compuestos, pero de forma mucho menos prolífica.

Kerhaus, König y Wright aislaron un nuevo compuesto, geometricín A, de *Luffariella geometrica*¹⁰¹ junto con variabilín (XXV), metabolito común en las esponjas del género *Ircinia*,¹⁰² clathryimina A, encontrada anteriormente en la esponja *Clathria basilana*¹⁰³ procedente de la zona Indo-Pacífica, y typtophol, anteriormente aislado de hongos pero no de organismos marinos (Figura 54).¹⁰⁴

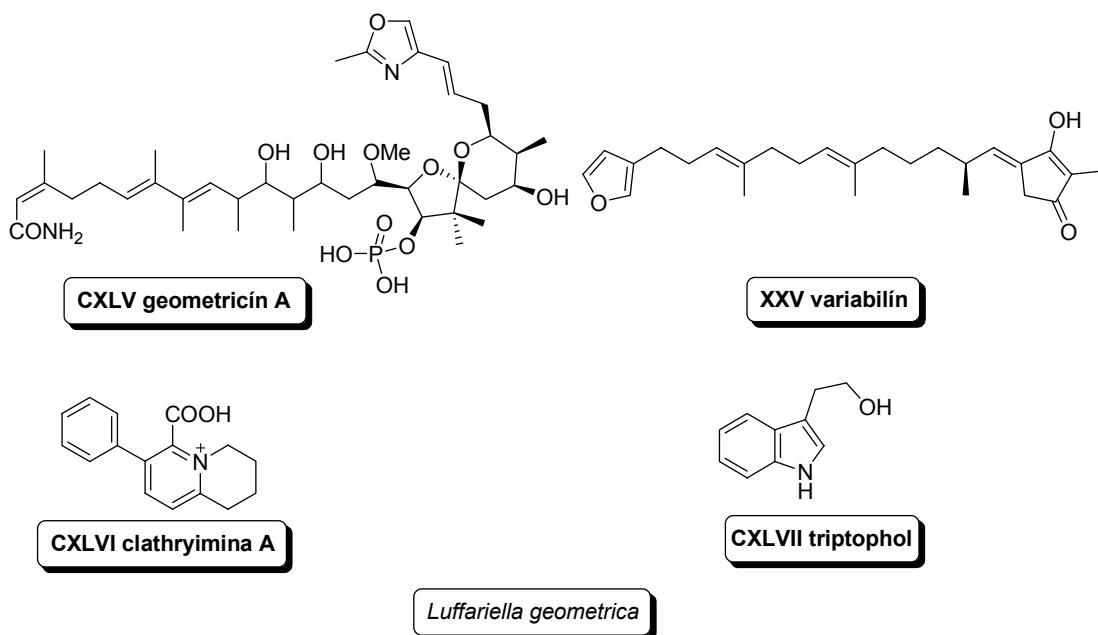


Figura 54

¹⁰¹ Kerhaus, S.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1056.

¹⁰² Höller, U.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 832.

¹⁰³ Sperry, S.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2389.

¹⁰⁴ (a) Sugawara, F.; Strobel, G. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1349. (b) Mantle, P. G.; Weedon, C. M. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1209.

Geometricín A posee una moderada actividad citotóxica contra células tumorales de las líneas HM02 y HEPG2, así como actividad anti-algas.

Tsuda y col. aislaron de un extracto metanólico de *Luffariella sp.* recolectada en Okinawa las luffariolidas H y J (Figura 55).¹⁰⁵ Ambos compuestos presentan actividad citotóxica *in vitro* contra células de linfoma L1210 y carcinoma de células KB. También poseen actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Mycrococcus luteus*.

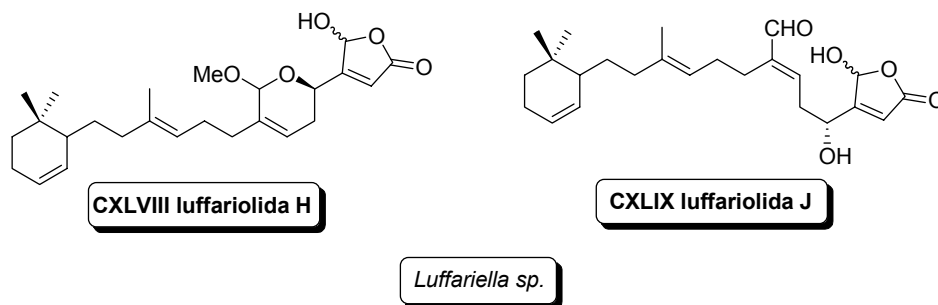


Figura 55

Científicos australianos publicaron en 2007 el aislamiento de metabolitos acetilados de *Luffariella variabilis* recolectada de la Gran Barrera de Coral.¹⁰⁶ La estructura de los tres nuevos compuestos se determinó por sus propiedades espectroscópicas y por comparación con otros metabolitos similares ya descritos (Figura 56).

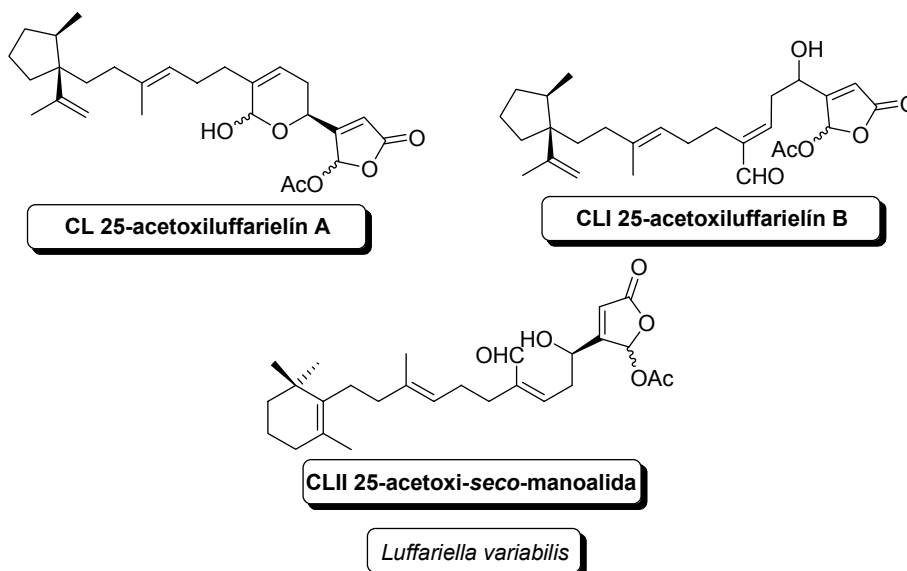


Figura 56

¹⁰⁵ Tsuda, M.; Ende, T.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1507.

¹⁰⁶ Ettinger-Epstein, P.; Motti, C. A.; de Nys, R.; Wright, A. D.; Battershill, C. N.; Tapiolas, D. *M. J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 648.

Lo novedoso del trabajo reside en la preparación de la muestra. La esponja fue congelada nada más llegar a la superficie y posteriormente liofilizada. A continuación se extrajo con diclorometano y los extractos fueron purificados por HPLC. Los acetilderivados eran lábiles en el tejido de la esponja cuando las muestras eran descongeladas antes del proceso de liofilización y extracción, pero estables una vez aislados. Cuando las muestras se dejaban descongelar completamente antes de la extracción, se obtenían únicamente compuestos hidroxilados. A partir de este descubrimiento, puede deducirse que los compuestos acetilados son degradados o transformados de manera enzimática en el organismo.

El último compuesto que aparece en literatura es 24-O-etilmanoalida, aislado de un extracto en metanol/cloroformo de *Luffariella variabilis*,¹⁰⁷ del que también se obtuvieron 24-O-metilmanoalida, manoalida, y *seco*-manoalida. El hecho de que el extracto fuese metanólico elimina la posibilidad de que el compuesto no fuese natural, sino derivado del trabajo de extracción.

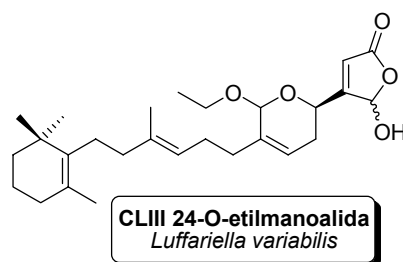


Figura 57

¹⁰⁷ Gauvin-Bialecki, A.; Akinin, M.; Smadja, J. *Molecules* **2008**, *13*, 3184.

1.4 Inhibidores de PLA₂

En los capítulos anteriores de este trabajo se han descrito numerosos compuestos que presentan actividad anti-inflamatoria porque actúan como inhibidores de fosfolipasa A₂. En este capítulo se explicará cuál es el papel de dichas enzimas en la respuesta inflamatoria, por qué resulta tan interesante su inhibición y cuál es el mecanismo de acción de los compuestos marinos, que conduce a la anulación de la actividad enzimática.

1. Qué son y cómo actúan las fosfolipasas A₂.

La existencia de estas enzimas se conoce desde hace más de 100 años, pero ha sido en los últimos 40 años cuando se ha puesto de manifiesto su importancia en muchos procesos biológicos.¹⁰⁸

Las fosfolipasas A₂ (PLA₂) son una clase de enzimas que catalizan la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, para liberar ácidos grasos. El proceso más importante que catalizan es la liberación estequiométrica de una molécula de ácido araquidónico y un lisofosfolípido a partir de un fosfolípido. Ambos metabolitos son precursores de los responsables de la respuesta inflamatoria a nivel celular, como son el factor de activación de plaquetas (PAF en sus siglas inglesas) y los compuestos eicosanoides (leucotrienos y prostaglandinas).¹⁰⁹

La respuesta inflamatoria es un proceso celular complejo en el que influyen numerosos factores. La Figura 58 representa de manera muy esquemática lo que ocurre en una célula cuando se activa el mecanismo de inflamación.

¹⁰⁸ Wittcoff, H. “*The Phosphatides*” Reynhold Press, New York 1951, 99.

¹⁰⁹ Meyer, M. C.; Rastogi, P.; Beckett, C. S.; McHowat, J. *Current Pharmaceutical Design* 2005, 11, 1301.

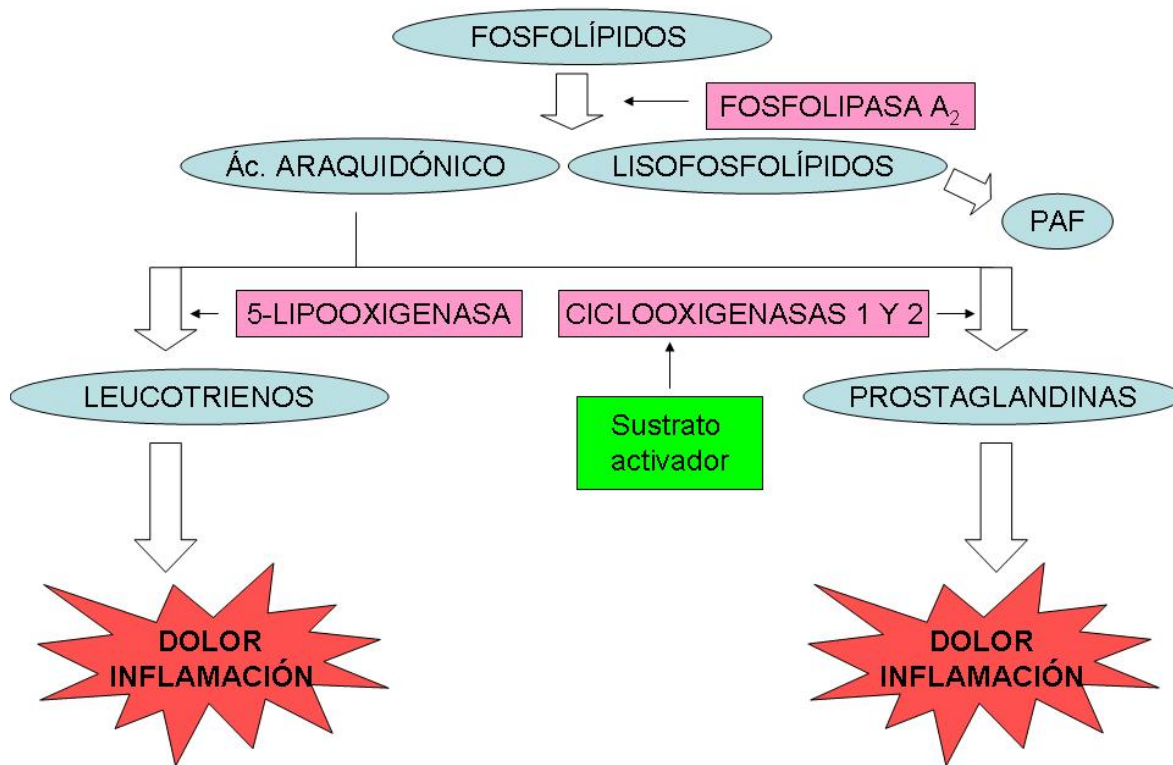


Figura 58

Cuando el estímulo llega a la célula, la PLA₂ cataliza la hidrólisis de fosfolípidos liberando el ácido graso en posición sn-2 y un lisofosfolípido. Como ya se ha dicho antes, éste último es el precursor del factor de activación de las plaquetas (PAF). Por su parte, si el ácido graso es el ácido araquidónico, puede seguir dos vías alternativas:

- la enzima 5-lipooxigenasa puede transformarlo en leucotrienos.
- las ciclooxigenasas 1 y 2 pueden actuar transformándolo en prostaglandinas.

Esta ruta marca los puntos en los que pueden actuar los medicamentos anti-inflamatorios, ya que la inhibición de alguna de las enzimas anteriormente mencionadas detendrá la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, aliviará los síntomas que ésta produzca.

Así, los corticosteroides¹¹⁰ inhiben la PLA₂ y los anti-inflamatorios de tipo no-esteroideo actúan al nivel de las ciclooxigenasas,¹¹¹ tanto inhibiendo la actividad enzimática (aspirina) como actuando sobre el sustrato que activa las ciclooxigenasas (caso del paracetamol).

La desventaja que presentan los inhibidores de ciclooxigenasa es que detienen la formación de eicosanoides, pero no del PAF. Según esto, a priori, los inhibidores de PLA₂ serían medicamentos anti-inflamatorios más eficaces. Además, el hecho de que los niveles de ácido araquidónico sean extremadamente bajos¹¹² en ausencia de estímulos, sugiere que la activación de la PLA₂ constituye el paso limitante en todo el proceso de síntesis de mediadores del dolor.¹¹³ De hecho, la inhibición de la PLA₂ es un enfoque atractivo a la hora de diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de la inflamación. La problemática radica en encontrar un compuesto que inhiba selectivamente la producción de los metabolitos responsables de la inflamación sin afectar al resto de procesos catalizados por PLA₂. Además, muchos inhibidores de PLA₂ diseñados específicamente para una clase concreta han resultado activos para otras según se han ido descubriendo nuevas clases.

2. Inhibición de la PLA₂

Históricamente, los compuestos usados como inhibidores de PLA₂ incluían antimaláricos, aminoglicósidos y poliaminas. Posteriormente se descubrió que estos agentes no actuaban realmente sobre la enzima, si no que interaccionaban con el complejo enzima-sustrato o modificando los niveles de ion calcio intracelular.¹¹⁴

Es necesario conocer en profundidad el mecanismo de regulación de la actividad enzimática para poder ejercer un control eficaz sobre ella. De entre todos los factores

¹¹⁰ (a) Currie, G. P.; Lipworth, B. J. “*Allergy and Allergic Diseases (2nd Edition)*” **2008**, *1*, 694. (b) Hirata, F. “*Advances in Prostaglandins, Thromboxanes and Leukotriene Research*” Raven Press, New York **1983**.

¹¹¹ Avram, S.; Duda-Seiman, D. M.; Svab, I.; Mancas, S.; Duda-Seiman, C.; Mihailescu, D. F. *Current Computer-Aided Drug Design* **2009**, *5*, 1.

¹¹² (a) Flower, R. J., Backwell, G. J. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *25*, 285. (b) Kunze, H.; Vogt, W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *180*, 123.

¹¹³ Ghiara, P.; Meli, R.; Parente, L.; Rersico, P. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 1445.

¹¹⁴ Chang, J.; Musser, J. H.; McGregor, H. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2429.

que están involucrados en la regulación de la PLA₂¹¹⁵ los que potencialmente pueden servir para controlar la actividad enzimática son:

- la superficie enzima-sustrato. La actividad de la enzima depende del estado fisicoquímico del fosfolípido. Así, cualquier cambio en la interfase lípido-agua disminuye la actividad de la PLA₂.¹¹⁶ De este modo, una sustancia que modifique el estado de la interfase membrana-agua puede actuar como inhibidor.

- el nivel de Ca²⁺ en la célula.¹¹⁷ La enzima necesita la presencia de calcio iónico para poder adoptar la conformación activa, por eso se han investigado compuestos moduladores de la concentración de calcio como posibles inhibidores de la actividad enzimática.

Otros posibles mecanismos de acción son:

- inducir en la célula la síntesis de una sustancia que inhiba la acción enzimática. Es el caso de los anti-inflamatorios de tipo esteroideo, que inducen la síntesis de lipocortín,¹¹⁸ molécula que interacciona directamente con la enzima.

- modificar la enzima por unión covalente con alguno de los aminoácidos. Este es el mecanismo de acción de compuestos como manoalida.

Los primeros estudios sobre el posible uso de los metabolitos marinos aislados por Faulkner y Fenical en farmacología datan de 1985 y en ellos se describe manoalida como un potente anti-inflamatorio.^{37,119} Este hecho resultaba sorprendente e intrigante al mismo tiempo, ya que la estructura de manoalida no estaba relacionada con la de otras sustancias con actividad similar, como morfina, endorfina o los salicilatos.

Sin embargo, cuando la inflamación se inducía con ácido araquidónico, manoalida era inactiva. Esto llevó a la conclusión de que la acción de manoalida era anterior a la liberación de dicho ácido y, por lo tanto, interfería con la enzima responsable de este proceso, la PLA₂.

¹¹⁵ van den Bosch, H. *Biochim. biophys. Acta* **1980**, 191.

¹¹⁶ Bonsen, P. P. M.; de Haas, G. H.; Pieterse, A.; Van Deenen, L. L. M. *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, 270, 364.

¹¹⁷ Verheij, H. M.; Volwerk, J. J.; Jansen, E. H. J. M., Puyk, W. C., Dijkstra, B. W.; Drenth, J.; de Haas, G. H. *Biochemistry* **1980**, 19, 743.

¹¹⁸ Santagada, V.; Ialenti, A.; Metafora, S.; Caliendo, G.; Maffia, P.; Morelli, F.; De Rosa, R.; De Maria, S.; Carteni, M. *Recent Research Developments in Peptides* **2002**, 1, 1.

¹¹⁹ Lombardo, D.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 7234.

Desde estos primeros descubrimientos se han llevado a cabo numerosas investigaciones, no sólo con manoalida o análogos de manoalida,¹²⁰ si no también con otros metabolitos de origen marino, como scalaradial,¹²¹ la familia de las petrosaspongiolidas,¹²² variabelín¹²³ o luffariellolida.¹²⁴

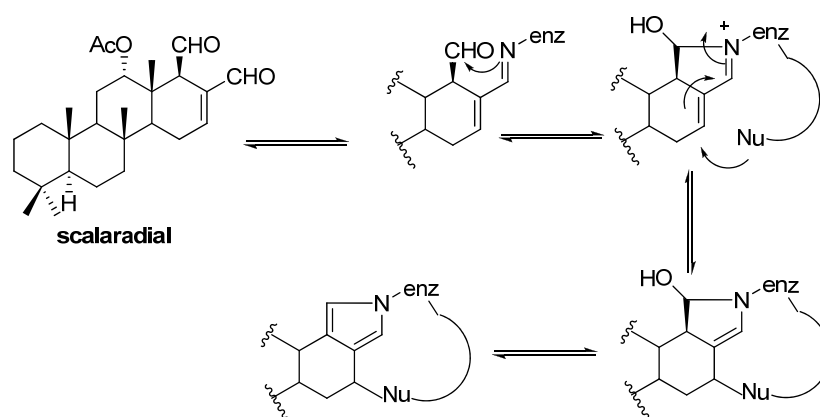
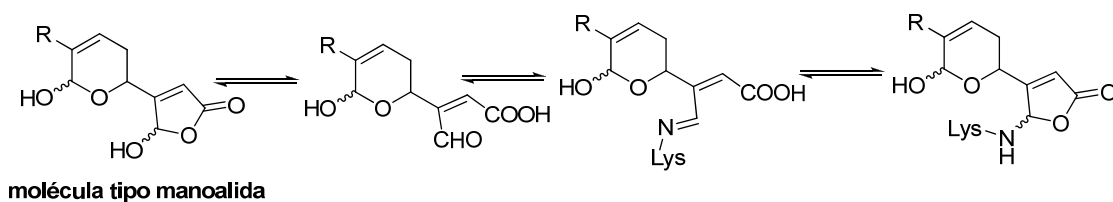


Figura 59

¹²⁰ (a) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 449. (b) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2079. (c) , K. B.; Vedvick, T. S.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3639. (d) Jacobson, P. B.; Marshall, L. A., Sung, A.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1557. (e) Pruzanski, W.; Keystone, E. C.; Bombardier, C.; Snow, K. M.; Vadas, P. *Arthritis Rheum* **1987**, *30*, S-114. (f) Reynolds, L. J.; Morgan, B. P.; Hite, G. A.; Mihelich, e. D.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5172. (g) Reynolds, L. J.; Mihelich, E. D.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 16512. (h) Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093. (i) Katsumura, S., Han, Q.; Kadono, H.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Fujii, S.; Nishimura, H.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1263. (j) Bianco, I. D.; Kelley, M. J.; Crawl, R. M.; Dennis, E. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 197.

¹²¹ (a) Glaser, K. B., Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S.; Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 782. (b) Potts, B.; Faulkner, D. J.; Jacobs, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1701. (c) Monti, M. C., Casapullo, A.; Cavasoto, C. N. Napolitano, A.; Riccio, R. *Chem. Bio. Chem.* **2007**, *8*, 1585.

¹²² (a) García-Pastor, P.; Randazzo, A.; Gomez-Paloma, L.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 166. (b) ¹²² Del Piaz, F.; Casapullo, A., Randazzo, A.; Riccio, R.; Pucci, P.; Marino, G.; Gomez-Paloma, L. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 664. (c) Monti, M. C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gómez-Paloma, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1467.

¹²³ Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 123.

¹²⁴ Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093.

Aunque cada compuesto presenta sus propias peculiaridades, todos los estudios apuntan a una unión covalente entre el compuesto marino y la enzima a través de uno o varios aminoácidos de ésta (Figura 59).

Aunque hoy en día todavía no existe en el mercado ningún medicamento anti-inflamatorio que contenga una molécula de origen marino como principio activo, estas líneas de investigación llevan al diseño de análogos que potencialmente podrían ser utilizados como fármacos en un futuro. De hecho, ya se ha comenzado a trabajar en librerías de compuestos de este tipo para evaluar su actividad biológica.¹²⁵

La empresa Allergan registró manoalida y llevó a cabo ensayos clínicos como medicamento de uso tópico contra la psoriasis. Se llegó a Fase II, pero los estudios fueron abandonados debido a que, en la formulación desarrollada, el producto natural no atravesaba la piel de los pacientes en la cantidad necesaria.¹²⁶

¹²⁵ (a) Guerrero, M. D.; Aquino, M.; Bruno, I.; Terencio, M. C.; Paya, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2176. (b) Aquino, M.; Guerrero, M. D.; Bruni, I.; Terencio, M. C.; Paya, M.; Riccio, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9056.

¹²⁶ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Current Med. Chem.* **2004**, *11*, 1693.

1.5 Síntesis de sesterterpenolidas

La síntesis de productos naturales es uno de los grandes objetivos de la Química Orgánica. El método sintético, además de continuar siendo fundamental para corroborar las estructuras de los numerosos metabolitos que continuamente se aíslan, resulta clave para la obtención y evaluación de productos naturales bioactivos.

Así, la utilidad de un compuesto natural como posible fármaco depende no sólo de su actividad, si no también de la cantidad en la que se pueda aislar de la fuente natural o de la posibilidad de sintetizarlo de forma asequible.

Los compuestos naturales bioactivos son moléculas quirales y que se aíslan enantioméricamente puros. La actividad de estos compuestos está ligada a su estructura de modo que sólo uno de los enantiómeros es activo. Llega a darse el caso de que dos enantiómeros presenten actividades diferentes. Un caso dramático es el de la talidomida, comercializado como sedante y calmante de las náuseas durante los tres primeros meses del embarazo. Sin embargo sólo el enantiómero *R* posee actividad sedante, mientras que el enantiómero *S* tiene graves efectos secundarios en el desarrollo fetal.¹²⁷

Hay diferentes formas de conseguir compuestos enantioméricamente puros: resolución de racematos,¹²⁸ síntesis enantioselectiva partiendo de sustancias naturales

¹²⁷ Enders, D. *Chemica Scripta* **1985**, 25, 139.

¹²⁸ (a) Jaques, J.; Collet, A.; “*Enantiomers Racemates and Resolution*”, John Wiley, New York **1981**. (b) Kagan, H. B.; Fiand, J. C. “*Topics in Stereochemistry*” **1988**, 18, 249.

quirales (lo que se conoce como “pool quirál”) ¹²⁹ y la síntesis asimétrica, en la que la fuente de quiralidad pueden ser catalizadores, ¹³⁰ reactivos ¹³¹ o auxiliares quirales. ¹³²

La síntesis total de productos naturales y análogos de estructuras complejas en muchas ocasiones puede llegar a ser inviable debido a que se requieren elaboradas estrategias sintéticas y reactivos demasiado costosos en procesos de varias etapas, poco adecuados para ser usados en escala semipreparativa, con lo que el rendimiento final suele ser pobre.

Una alternativa es el uso de materiales de partida que ya contengan parte del esqueleto carbonado de la molécula objetivo. En este aspecto, los productos naturales constituyen una rica fuente de materia prima homoquiral que puede usarse para la síntesis de compuestos biológicamente activos. Constituyen por tanto una alternativa razonable y más barata que la síntesis total.

Son varios los compuestos terpénicos que se han utilizado ampliamente en la síntesis de metabolitos activos. Entre ellos podemos citar la carvona (CLVI) y la esclareolida (CLVII).

La carvona es un monoterpeno natural disponible comercialmente en sus dos formas enantioméricas y que ha sido ampliamente utilizado como material de partida quirál en la síntesis de productos naturales. ¹³³

¹²⁹ (a) Scout, J. W. “*Asymmetric synthesis*” Morrison J. D. Academic Press, New York **1984**, 4, 1226. 8b) Tse-Lok, H. “*Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*”, John Wiley, New York **1992**.

¹³⁰ (a) Ouzumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887; (b) Montelatici, S.; Van der Ent, A.; Osborn, J. A.; Wilkinson G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 1054; (c) Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942; (d) Knowler, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 1445; (e) Kagan, H. B. *Pure and Appl. Chem.* **1975**, *43*, 401; (f) Noyori, R.; Takaya, T. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; (g) Noyori, R. “*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*”. J. Wiley. New York **1994**. Cap. 2; (h) Noyori, R. *Science* **1990**, *248*, 1194; (i) Trost, B. M.; Fleming, I. “*Comprehensive Organic Synthesis*”, Pergamon Press, Oxford **1991**, *7*, 389; (j) Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3003; (k) Katsuki, T.; Martin, V. S. “*Organic Reactions*” **1996**, *48*, 1; (l) Crispino, G. A.; Hu, P. T.; Sharpless, K. B. *Science* **1993**, *259*, 64; (m) Davies, D. L.; Kandola, S. K.; Patel, R. K. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 77.

¹³¹ (a) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307; (b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.

¹³² (a) Evans, D. A.; Gage, L. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83; (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 387.

¹³³ (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996. (b) Shing, T. K. M.; Zhu, X. Y.; Yeung, Y. Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489. (c) Nicolau, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, T.; Ohshima, D.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661.

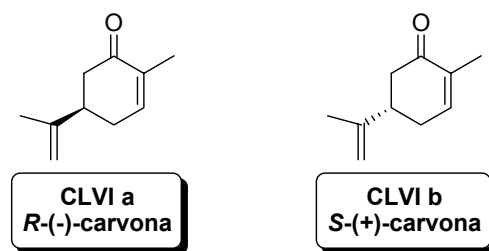


Figura 65

La esclareolida es un tetranorditerpeno aislado de *Salvia sclarea* y que actualmente es un producto comercial y se ha usado también en la síntesis de compuestos diterpénicos de origen natural.¹³⁴

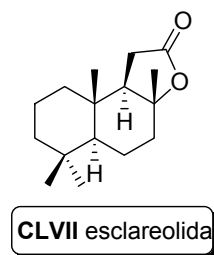


Figura 66

(d) Shing, T. K. M.; Lee, C. M.; Lo, H. Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9179. (e) Meulemans T. M.; Stork, G. A.; Jansen, B. J. M.; Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6565. (f) Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J. *Synlett* **1994**, 733. (g) González, M. A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5039. (h) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2337. (i) Srikrishna, A.; Dethe, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 165. (j) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; García, A. B.; Giménez-Saiz, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9523. (k) Ghosh, A K.; Xi, K *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1163. (l) Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765. (m) Lefranc, B.; Valla, A.; Ethiraj, K.; Jaubert, J.-N.; Metzner, P.; Briere, J.-F. *Synlett* **2008**, 1679. (n) Feng, J.-P.; Shi, Z.-F.; Li, Y.; Zhang, J.-T.; Qi, X.-L.; Chen, J.; Cao, X.-Pi. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6873.

¹³⁴ (a) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6611. (b) Hua, D. H.; Huang, X.; Chen, Y.; Battina, S. K.; Tamura, M.; Noh, S. K.; Koo, S. I.; Namatame, I.; Tomada, H.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065. (c) Fráter, G.; Helmlinger, D.; Kraft, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 678. (d) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6351. (e) Poigny, S.; Nouri, S.; Chiaroni, A.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7263. (f) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3659. (g) Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2021. (h) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7747. (i) Oh, S.; Jeong, I. H.; Shin, W.-S.; Wang, Q.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1656.

Nuestro grupo de trabajo tiene una amplia experiencia en la síntesis de productos bioactivos a partir de compuestos naturales abundantes. Entre los materiales de partida más utilizados están esclareol¹³⁵ y ácido *ent*-halímico,¹³⁶ diterpenos que se aíslan de fuentes vegetales de manera abundante y que presentan una funcionalidad adecuada para su transformación en compuestos bioactivos.

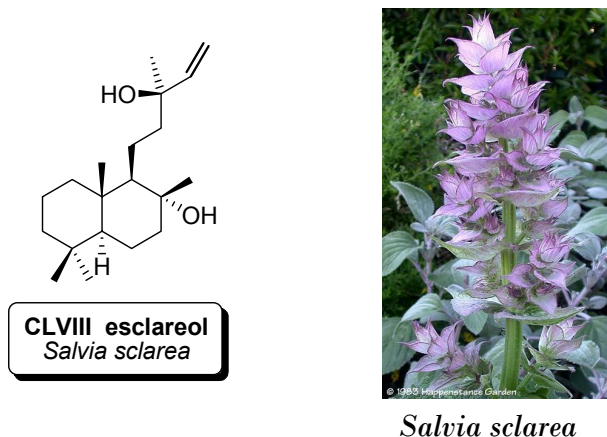


Figura 67

¹³⁵ (a) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10860. (b) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815. (c) Basabe, P.; de Roman, M.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Boderó, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149. (d) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Diez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838. (e) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Castañeda, L.; Moro, R. F.; Basabe, Pilar; Diez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 1589. (f) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173. (g) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Diez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419. (h) Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, *11*, 1523. (i) Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 1807.

¹³⁶ (a) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Molecules* **2008**, *13*, 1120. (b) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017. (c) Marcos, I. S.; Garcia, N.; Sexmero, M. J.; Hernandez, F. A.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2335. (d) Marcos, I. S.; Martinez, B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2006**, *22*, 3865. (e) Marcos, I. S.; Sexmero, M. J.; Hernandez, F. A.; Corrales, M.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, *11*, 792. (f) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Garcia, N.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Conde, A.; Moro, R. F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2005**, *19*, 3301. (g) Marcos, I. S.; Garcia, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672. (h) Marcos, I. S.; Hernandez, F. A.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; Garcia, N.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 685. (i) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Hernandez, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 369. (j) Marcos, I. S.; Hernandez, F. A.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; Garcia, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243. (k) Marcos, I. S.; Gonzalez, J. L.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Williams, D. J.; Simmonds, M. S. J.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2553.

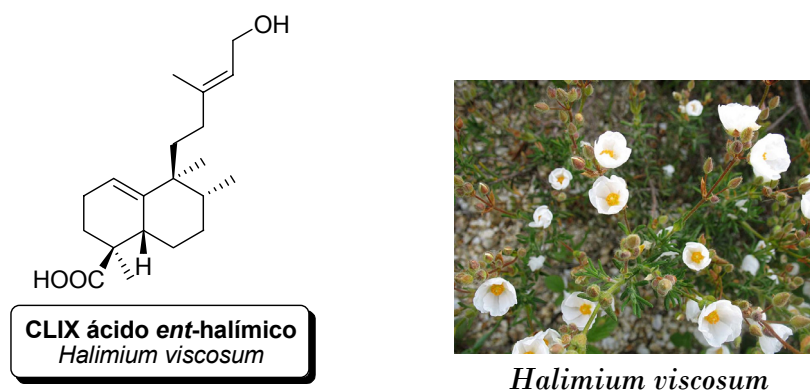


Figura 68

Unos de los compuestos que más interés han generado desde su descubrimiento han sido las sesterterpenolidas. Esto se debe a que, como ya se ha comentado a lo largo de los anteriores capítulos, poseen interesantes actividades biológicas. Además, las estructuras de muchos de estos compuestos estaban determinadas únicamente por sus propiedades espectroscópicas, así que su síntesis permite corroborar o corregir dichas estructuras. Varias de estas estructuras han sido sintetizadas en nuestro grupo de trabajo a partir de los materiales de partida antes mencionados.

A. Síntesis realizadas a partir de esclareol

A partir de esclareol se ha llevado a cabo la síntesis de luffolida (LXXVIII) y dos sesterterpenolidas (CLX y CLXI) estructuralmente relacionadas,¹³⁷ aisladas de la esponja *Ircinia sp.*¹³⁸ La síntesis de estos tres compuestos tiene como intermedio común el isoanticopalato de metilo, que se obtiene de esclareol.¹³⁹ También se sintetizó el compuesto CLXII¹⁴⁰ que puede considerarse análogo de las petrosaspongiolidas.

También a partir de esclareol, Ferreiro-Mederos y colaboradores han sintetizado recientemente el compuesto petrosaspongiolida R.¹⁴¹

¹³⁷ Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

¹³⁸ Buchanan, M. S.; Edser, A.; King, G.; Whitmore, J.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 300.

¹³⁹ (a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Caballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. (b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

¹⁴⁰ Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8939.

¹⁴¹ Ferreiro-Mederos, L.; Lanners, S.; Henchiri, H.; Fekih, A.; Hanquet, G. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 256.

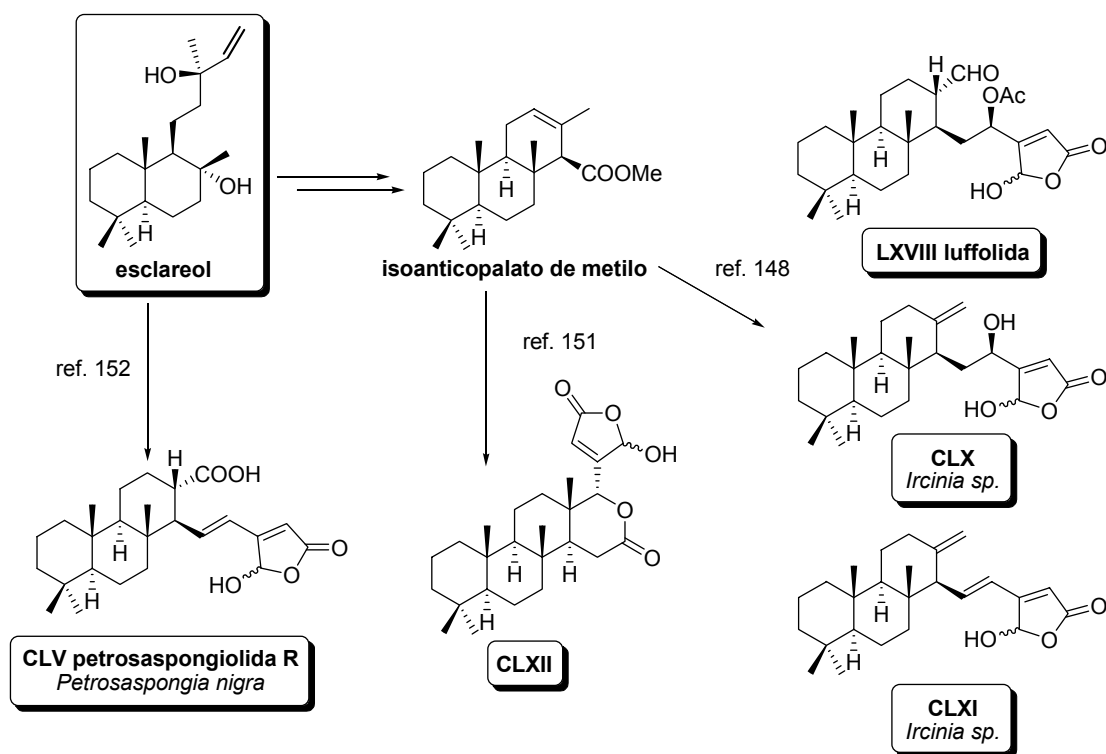


Figura 69

B. Síntesis realizadas a partir de ácido *ent*-halímico

Una de las sesterterpenolidas que más ha interesado a los investigadores, por su actividad citotóxica, ha sido disidiolida (IX). Como consecuencia, pueden encontrarse en bibliografía numerosas síntesis tanto del producto natural¹⁴² como de sus análogos.¹⁴³

Como las estructuras de cladocorán A y B son análogas de disidiolida, también constituyen un interesante objetivo sintético. Así, investigadores japoneses han

¹⁴² (a) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425. (b) Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615. (c) Hiroaki, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 911. (d) Takahashi, M.; Dodo, K.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2111. (e) Paczkowski, R., Maichle-Mossmer, C.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3967. (f) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3177. (g) Piers, E., Caille, S., Chen, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2483. (h) Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113. (i) Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Hara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1429. (j) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6531.

¹⁴³ (a) Shimazawa, R.; Suzuki, T.; Dodo, T.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3291. (b) Brohm, D.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307. (c) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171. (d) Takahashi, M.; Dodo, K.; Sugimoto, Y.; Aoyagi, Y.; Yamada, Y.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2571.

publicado la actividad anti-inflamatoria de cladocorán A y B, sus diastereoisómeros y varios análogos.¹⁴⁴

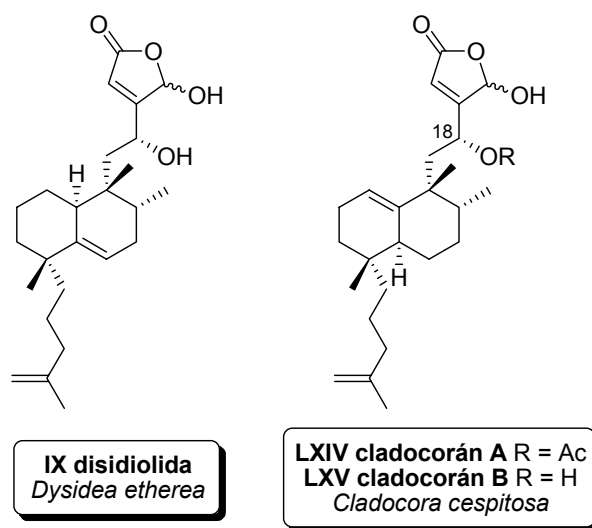


Figura 70

Las estructuras de cladocorán A y B que se muestran en la figura corresponden a las “estructuras revisadas”, establecidas por Miyaoka y colaboradores tras síntesis total en 2003.⁶¹ En nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo, a partir de ácido *ent*-halímico, la síntesis de las estructuras propuestas por Fontana y col. (Figura 71)⁶⁰ para cladocorán A y B (CLXIII y CLXIV).¹⁴⁵ Las propiedades espectroscópicas de los compuestos sintetizados no coincidían con las de los productos naturales, lo que provocó la revisión de las estructuras de ambos compuestos.

Además, se han sintetizado los epímeros de CLXIII y CLXIV en C-18 (CLXV y CLXVI)¹⁴⁶ y seis sesterterpenolidas análogas de disidiolida (CLXVII-CLXXII).¹⁴⁷ Todos estos análogos presentan actividad antitumoral, al igual que disidiolida.

¹⁴⁴ Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Mitote, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 268.

¹⁴⁵ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, 105.

¹⁴⁶ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; García N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

¹⁴⁷ Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719.

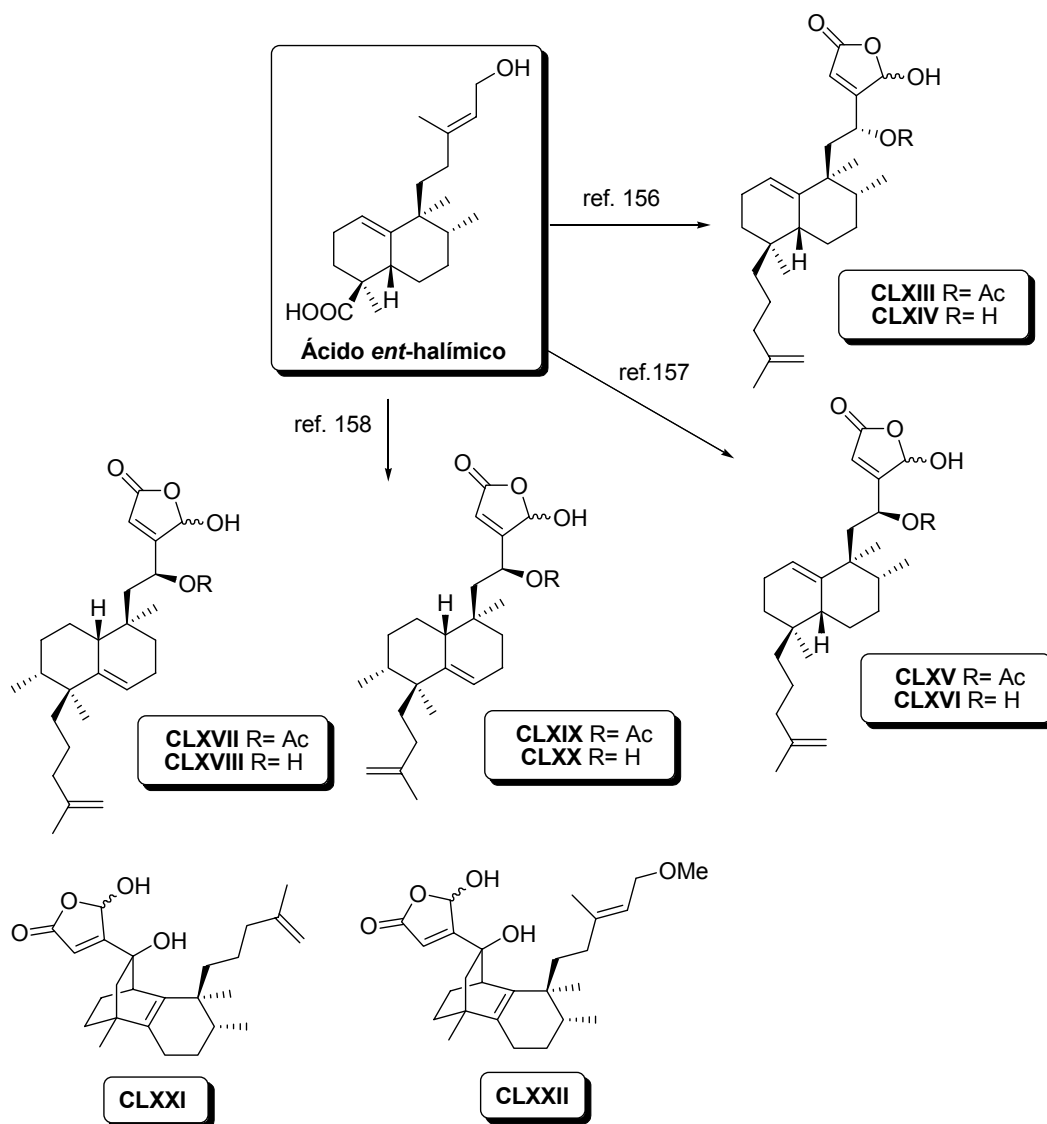
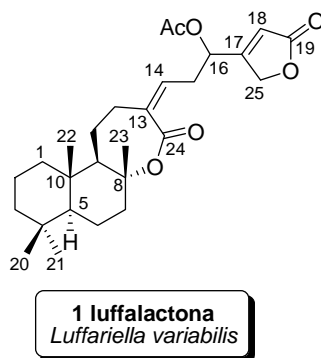


Figura 71

2. OBJETIVOS

Ya hemos comentado anteriormente que muchos de los productos aislados de organismos marinos presentan interesantes actividades biológicas. Sin embargo la utilidad de los productos marinos como potencial fuente sostenible de fármacos está limitada por varios factores como son los bajos rendimientos en que se aíslan y la dificultad de sintetizarlos de forma económica. Una alternativa para la síntesis de algunos de estos compuestos puede ser la hemisíntesis a partir de otros compuestos naturales abundantes y que posean en su estructura parte del esqueleto carbonado de la molécula objetivo.

La sesterterpenolida luffalactona, aislada de *Luffariella variabilis*, presenta una interesante actividad anti-inflamatoria así como un novedoso esqueleto carbonado que no había sido visto antes en compuestos aislados de fuentes marinas. Además, luffalactona presenta una novedad estructural dentro de la familia de sesterterpenolidas de origen marino, como es la presencia de una segunda agrupación lactónica entre los carbonos 24 y 8. En este trabajo se ha respetado la numeración asignada por J. Faulkner para luffalactona y a los derivados de luffalactona se los ha denominado 8,14-*seco*-luffolanos.



La estructura del compuesto natural se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas y la estereoquímica de C-16 quedó sin determinar.

Estos hechos hacen de la molécula de luffalactona un interesante objetivo sintético.

Por ello se establece como objetivo final de este trabajo la síntesis de luffalactona, lo que permitirá la confirmación de su estructura y su estereoquímica.

Como material de partida para la síntesis de luffalactona se ha elegido esclareol, dado que ambos compuestos presentan el mismo sistema bibíclico.

La propuesta sintética a desarrollar se muestra en la Figura 72, en la que aparecen los intermedios claves de la síntesis.

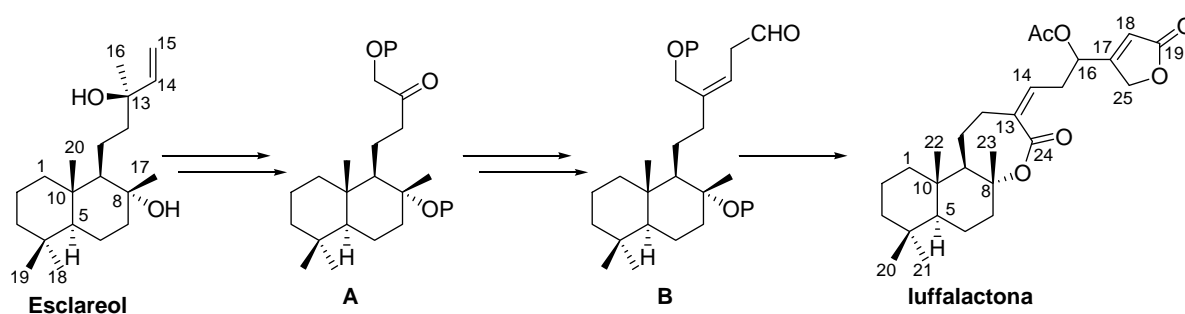


Figura 72

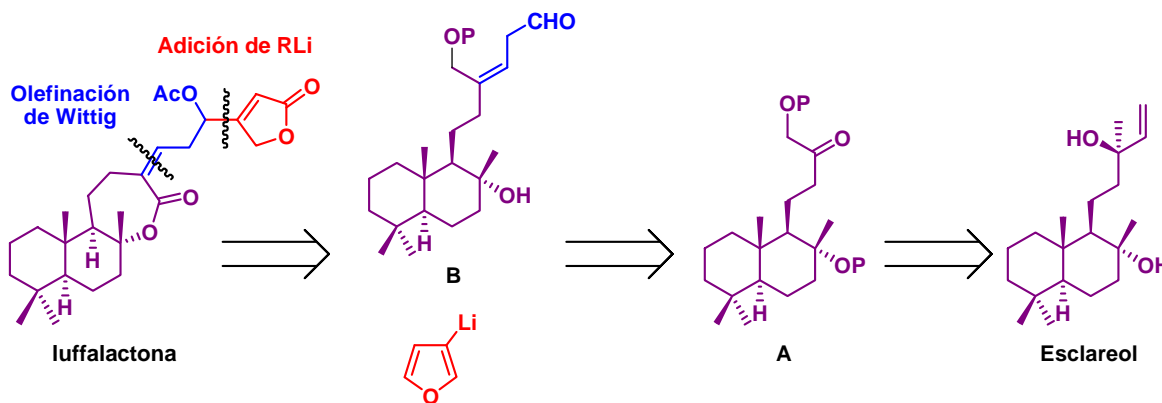
Por lo tanto, podemos establecer los siguientes objetivos parciales:

- Síntesis del fragmento **A** desde esclareol, mediante una degradación de la cadena lateral y posterior funcionalización del metilo 16 de la estructura labdánica.
- Optimización de los reactivos y condiciones para la elongación en tres carbonos del fragmento anterior, lo que conducirá al intermedio **B**.
- Anclaje del anillo heterocíclico con los cuatro carbonos restantes para completar la estructura sesterterpénica y ajuste de los grupos funcionales.

3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La desconexión de C-16/C-17 de luffalactona conduce al aldehído intermedio **B** y a un compuesto organometálico derivado de 3-bromofurano. La adición del organometálico al aldehído **B** completaría el esqueleto sesterterpénico. La adecuación de grupos funcionales llevaría al producto natural.

Al aldehído **B** se puede acceder desde la cetona **A** por olefinación de Wittig con un iluro de fósforo de tres átomos de carbono. El intermedio **A** es un dinorlabdano que procede de esclareol por degradación de la cadena lateral y funcionalización en C-16 (Esquema 1).



Esquema 1

El fragmento **A** del esquema retrosintético es clave para la obtención del intermedio **B**. Se ha trabajado en tres rutas de síntesis que se pueden resumir como:

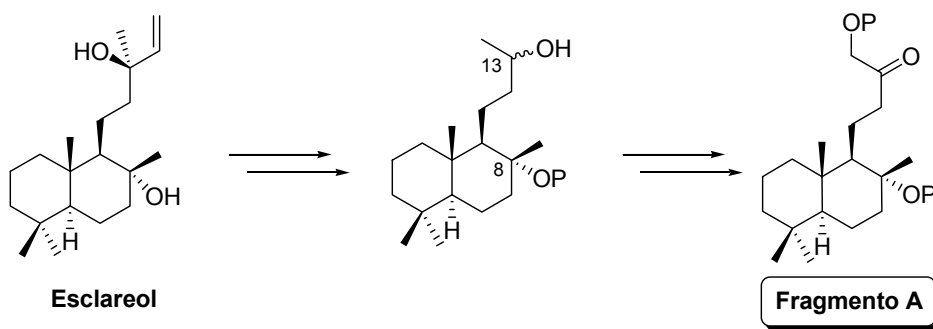
- Ruta 1. En esta ruta el grupo protector utilizado para el hidroxilo de C-8 es *tert*-butildimetilsililo (TBS).
- Ruta 2. Se realiza a partir de moléculas en las que la agrupación presente en C-8 es un doble enlace terminal $\Delta^{8(17)}$.
- Ruta 3. Se utiliza como grupo protector del hidroxilo de C-8 un acetoxilo.

A continuación se discuten los resultados obtenidos en cada una de estas rutas.

3.1 RUTA 1

3.1.1. Obtención del Fragmento A

Dentro de esta ruta el primer objetivo es, a partir de esclareol, la obtención del compuesto norderivado como el que se muestra en el Esquema 2, que tiene el hidroxilo terciario de C-8 protegido. A partir de esta mezcla de epímeros en C-13 se obtendrá posteriormente el fragmento A (Esquema 2).



3.1.1.1. Reacciones de protección del diol 2a/2b

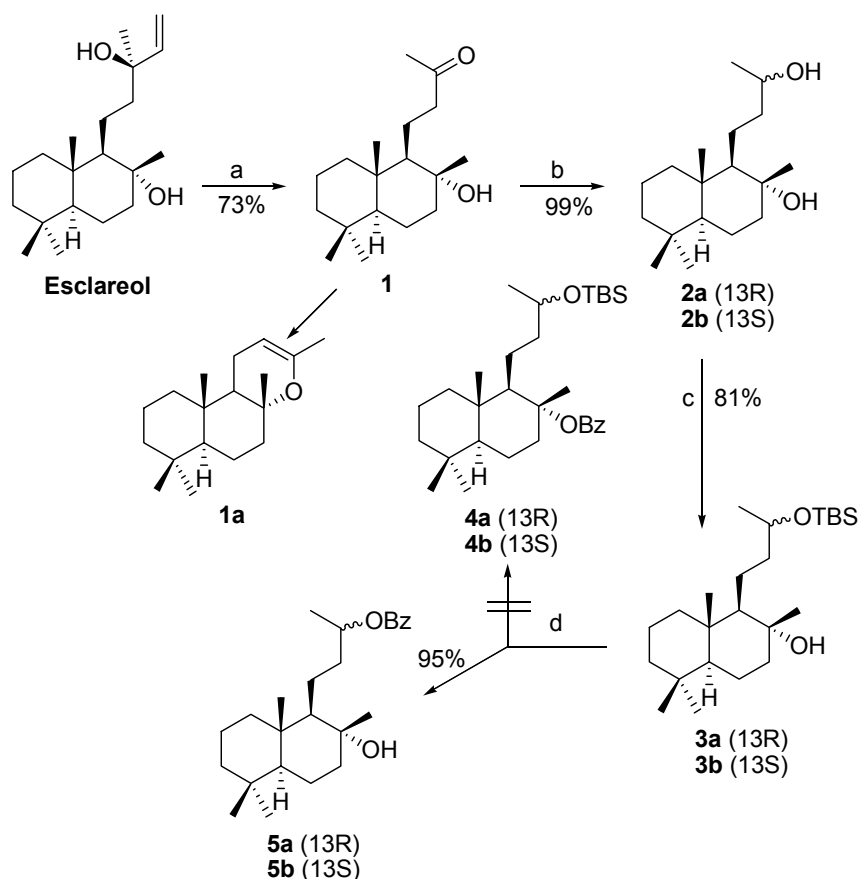
El tratamiento de esclareol con KMnO_4 a temperatura ambiente^{148,149} conduce a la hidroxicetona **1** (Esquema 3) que debe reducirse rápidamente a la mezcla de dioles epímeros en C-13,¹⁵⁰ **2a/2b**, para evitar que en las manipulaciones posteriores se forme el óxido indeseado **1a**. Una vez obtenida la mezcla de dioles **2a/2b** se protegen selectivamente los grupos hidroxilos de C-8 y C-13, para poder desproteger posteriormente el de C-13.

¹⁴⁸ Ruzicka, L.; Seidel, C. F.; Engel, L. L. *Helv. Chim. Acta*, **1941**, 25, 621.

¹⁴⁹ Leite, M. A. F.; Sarragiotto, M. H.; Imamura, P.; Marscuoli, A. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5409.

¹⁵⁰ Basabe, P.; Estrella, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Lithgow, A. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Urones, J. G. *Synlett*, **2001**, 153.

Por tratamiento de **2a/2b** con TBSCl en presencia de imidazol y DMAP¹⁵¹ se obtiene el compuesto monoprotegido **3a/3b** con buen rendimiento. Pero cuando se intenta introducir un grupo benzoilo en el hidroxilo terciario de **3a/3b** con BzCl y N,N-dimetilanilina,¹⁵² en lugar del producto deseado **4a/4b**, se obtiene el benzoato **5a/5b** correspondiente a la pérdida del grupo protector en C-13 y posterior introducción del grupo benzoilo (Esquema 3).

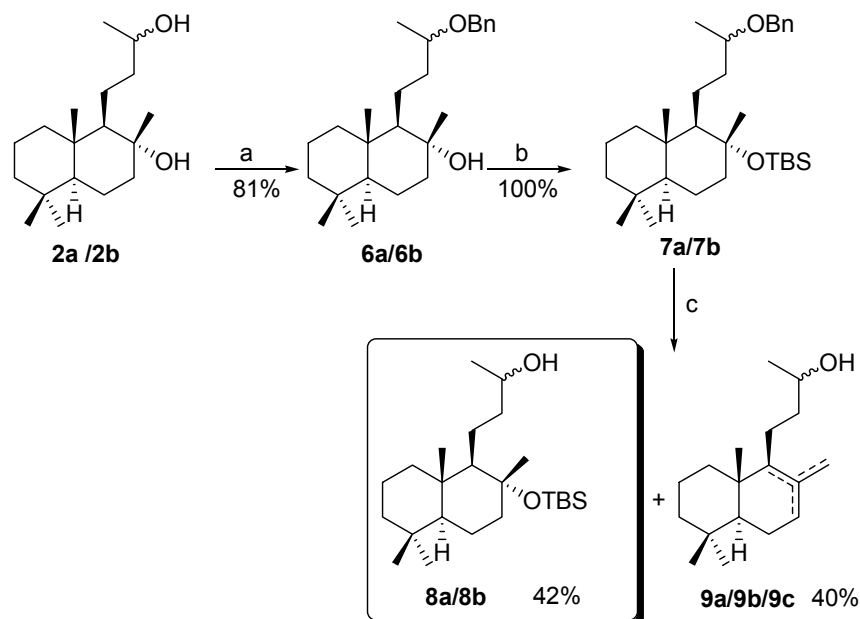


Esquema 3: (a) KMnO_4 , MgSO_4 , Me_2CO . (b) LiAlH_4 , éter, 0°C . (c) TBSCl, imidazol, DMAP; DMF. (d) BzCl, N,N-dimetilanilina.

Como esta estrategia no dio el resultado deseado, se decidió cambiar los grupos protectores. Así, la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 4 conduce a la mezcla de epímeros monoprotegidos **8a/8b**.

¹⁵¹ (a) Chudhary, S. K.; Hernández, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99. (b) Ermolenko, L.; Sasck, N.A.; Potier, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 2465. (c) Nakagawa, Y.; Irie, K.; Masuda, A.; Ohigashi, H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2101.

¹⁵² Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic Synthesis 3^a ed.* Wiley-Interscience publication, **1999**, 173.



Esquema 4: (a) NaH, BnBr, THF. (b) TBSTf, 2,6-lutidina, THF. (c) Pd/C 10%, H₂, AcOEt seco.

La mezcla de dioles **2a/2b** se trata con bromuro de bencilo¹⁵³ en presencia de NaH obteniendo la mezcla de benciloxi derivados **6a/6b** con un rendimiento del 81%.

Posteriormente se protege el hidroxilo terciario de C-8 en forma de *terc*-butildimetilsilil derivado. Se escoge este grupo protector por su resistencia a los reactivos que se utilizarán posteriormente.¹⁵⁴ La introducción de dicho grupo se intenta inicialmente con TBSCl en presencia de imidazol y DMAP, pero la reacción no tiene éxito, por lo que se prueba con TBSTf/ 2,6-lutidina¹⁵⁵ obteniéndose con un rendimiento cuantitativo el compuesto **7a/7b**.

Una vez obtenido el producto diprotegido **7a/7b** se pretende la liberación del grupo hidroxilo de C-13 por hidrogenolisis¹⁵⁶ del grupo benciloxi.

¹⁵³ van Tamelen, E. E.; Zawacky, S. R.; Russell, R.K.; Carlson, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142.

¹⁵⁴ Greene, T.W.; Wuts, P. G.M. *Protective groups in organic Synthesis 3^a ed.* Wiley-Interscience publication, **1999**, 127.

¹⁵⁵ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5953.

¹⁵⁶ (a) Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1246. (b) Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanasse, B. *Synthesis*, **1981**, 396. (c) Félix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 21. (d) Díez, D.; Beneitez, M. T.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis*, **2005**, *4*, 565. (e) Kocienski, P. J.; Street, S. D. A.; Yeates, C.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1987**, 2171.

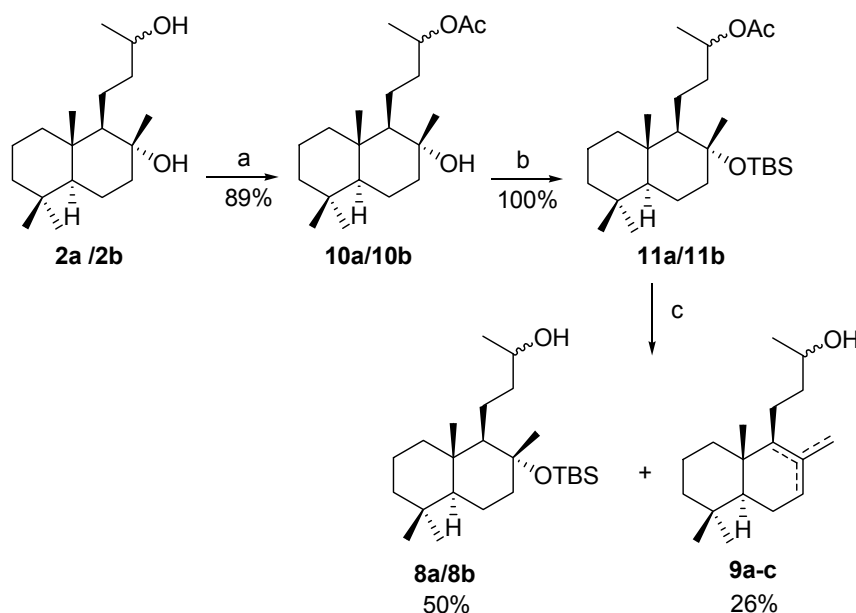
Se llevaron a cabo varias reacciones de hidrogenolisis de **7a/7b** en diferentes disolventes y temperaturas con objeto de aumentar el rendimiento en el producto requerido **8a/8b** frente al producto de eliminación **9a/9b/9c**.

Los resultados se recogen en la Tabla 1.

	Reactivos	Disolvente	t (h)	T (°C)	8a/8b (%)	9a/9b/9c (%)
1	H ₂ , Pd/C 10%	AcOEt	1	t.a.	42	40
2	H ₂ , Pd/C 10%	Éter	2	t.a.	47	38
3	H ₂ , Pd/C 10%	Éter	3	0	45	39
4	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C 10%	MeOH	17	t.a.	45	40
5	Ciclohexadieno, Pd/C 10%	EtOH	24	t.a.	-	-
6	<i>t</i> BuOH, Na/NH ₃	THF	1	-78	40	45

Tabla 1

Con objeto de evitar la formación del producto indeseado **9a/9b/9c** y evitar así las pérdidas en la reacción de hidrogenolisis del grupo bencilo se decide retomar el diol **2a/2b** y proteger el hidroxilo sobre C-13 en forma de acetoxilo y el de C-8 en forma de *tert*-butildimetilsilil derivado. Para ello se ponen a punto las reacciones que se recogen en el Esquema 5.



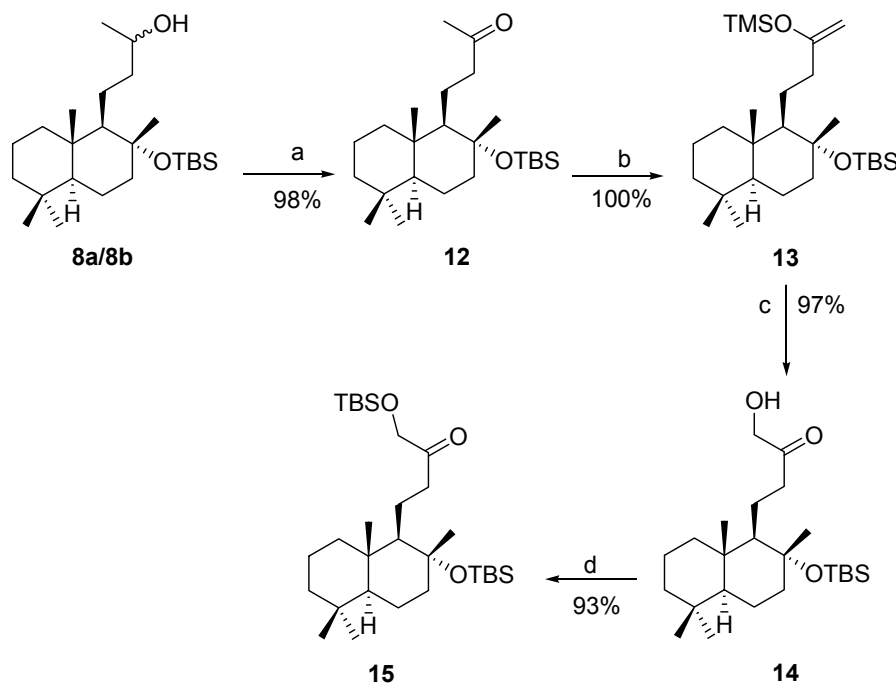
Esquema 5: (a) Ac₂O, piridina. (b) TBSTf, 2,6-lutidina, THF. (c) LiAlH₄, Et₂O, 0° C.

Como se puede observar en el Esquema 5 las reacciones de monoacetilación y la protección del grupo hidroxilo de **10a/10b** transcurren con excelente rendimiento (89% y 100% respectivamente). Sin embargo la reducción de **11a/11b** con LiAlH_4 conduce al hidroxiderivado deseado **8a/8b** con un rendimiento del 50%, produciéndose de nuevo la mezcla de olefinas **9a/9b/9c** correspondientes a la eliminación del grupo protector de C-8. Cuando **11a/11b** se trata con K_2CO_3 en MeOH al 3% para hidrolizar el acetoxilo de C-13, el resultado obtenido es exactamente el mismo.

Aunque no supone una mejora muy notable en cuanto al rendimiento, la ruta descrita en el Esquema 6 para la obtención de **8a/8b** resulta más cómoda de trabajar que la recogida en el Esquema 4 para la obtención de dicho producto.

3.1.1.2. Funcionalización del metilo 16 en el intermedio **8a/8b**

La obtención del fragmento A del esquema retrosintético requiere ahora la funcionalización del metilo 16 en el hidroxiderivado **8a/8b** obtenido anteriormente, lo cual se consigue mediante la secuencia de reacciones que se recoge en el Esquema 6.



Esquema 6: (a) TPAP, NMO, DCM. (b) LDA; TMSCl, THF, -78°C . (c) $\text{OsO}_4/t\text{BuOH}$ 2.5%, NMO, $t\text{BuOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 7:3:1. (d) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF.

La oxidación de **8a/8b** con el oxidante de Ley¹⁵⁷ (TPAP/NMO) conduce a la metilcetona **12** con excelente rendimiento (98%).

La funcionalización del metilo 16 de **12** se consigue a través del silil enol éter obtenido por tratamiento de **12** con LDA y TMSCl.¹⁵⁸

La posterior oxidación de **13** con OsO₄/NMO¹⁵⁹ conduce a la hidroxicetona **14** con excelente rendimiento.

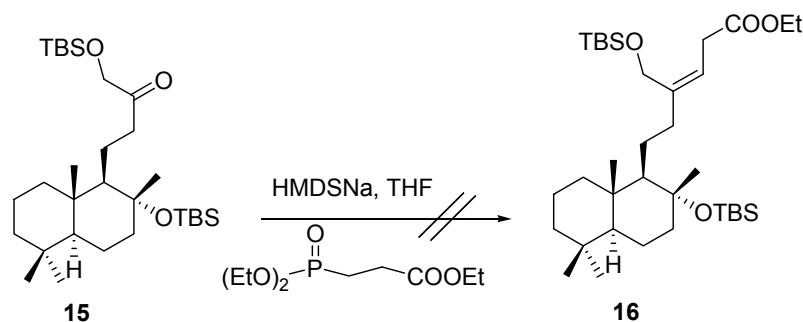
La protección del grupo hidroxilo de **14** con TBSCl en presencia de imidazol y DMAP permite obtener **15** con un rendimiento del 93%.

El compuesto **15** corresponde al fragmento A del esquema retrosintético inicial sobre el que ensayar ahora reacciones que conduzcan al alargamiento de tres carbonos necesarios para construir el esqueleto de luffalactona.

3.1.2 Adición a 15 de los carbonos 14-16 de la estructura de luffalactona.

3.1.2.1 Intentos de introducir tres carbonos en el grupo carbonilo presente en 15.

En primer lugar se intentó una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons¹⁶⁰ usando trietilfosfonopropionato y hexametildisilazida sódica como base, pero no se obtuvo el producto deseado **16** sino que se recuperó el producto de partida (Esquema 7).



Esquema 7

¹⁵⁷ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis*, **1994**, 2, 639-666.

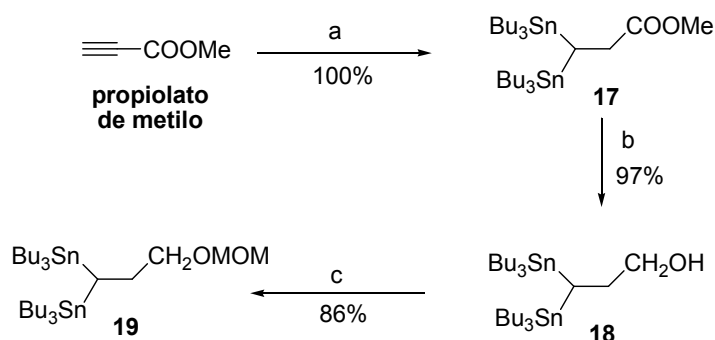
¹⁵⁸ (a) Ramussen, J. K., *Synthesis*, **1977**, 91. (b) Colvin, E. W. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 7, 15.

¹⁵⁹ McCormick, J. P.; Tomasik, W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 607.

¹⁶⁰ (a) Boutagi, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (c) Lorsbach, B. A.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1549. (d) Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2826.

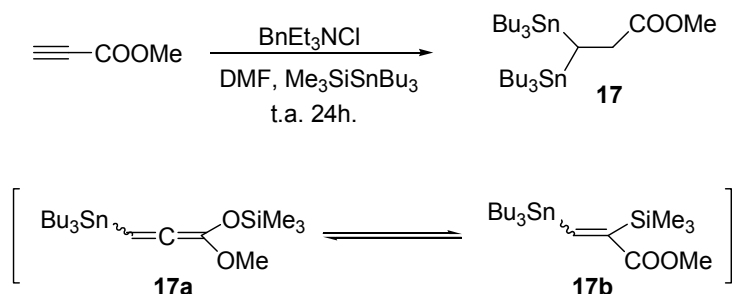
La reacción con el trietilfosfonopropionato se probó en varias condiciones recuperando siempre el producto de partida **15** sin reaccionar.

Ya que en ninguna de las reacciones ensayadas se consiguió el objetivo propuesto, se decidió probar la metodología de M. Mori y colaboradores.¹⁶¹ Estos autores describen un método para la elongación de tres carbonos a partir de un aldehído o una cetona utilizando un anión generado a partir de 3,3-bistributilestannil propanol. El reactivo de estaño requerido, **19**, se preparó siguiendo las reacciones descritas en el Esquema 8.



Esquema 8: (a) $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$, BnEt_3NCl , DMF. (b) LiAlH_4 , THF. (c) P_2O_5 , DMM, CH_3Cl .

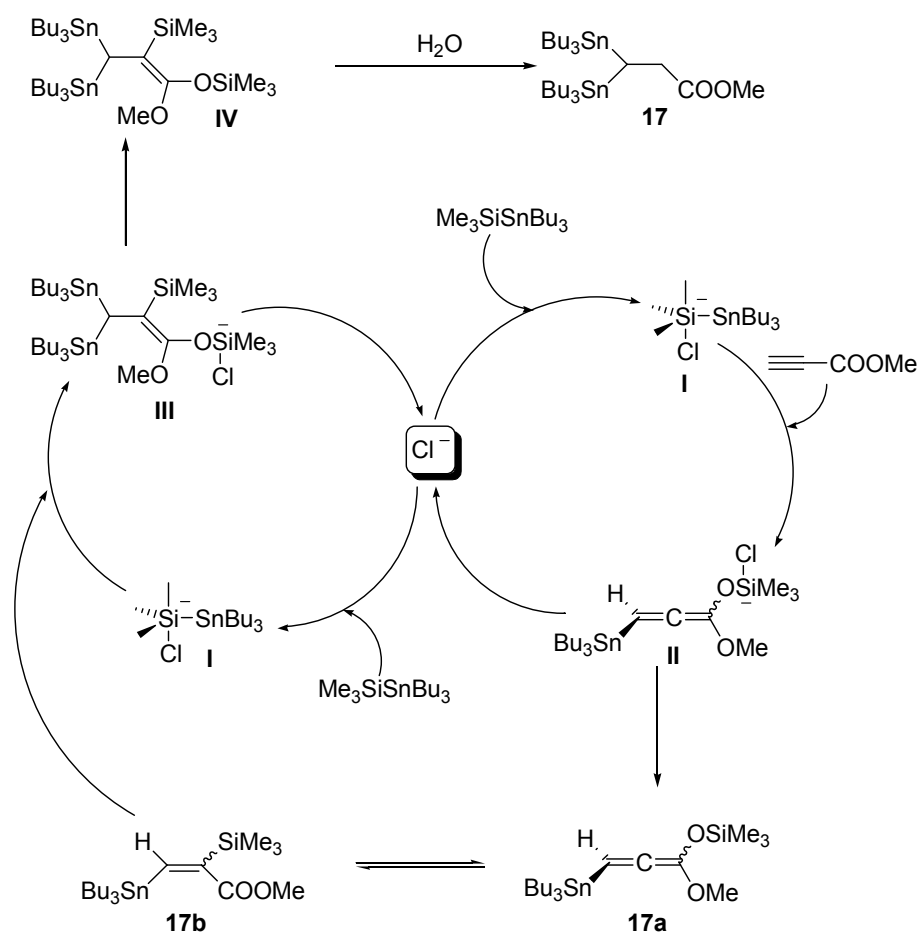
Cuando se trata propiolato de metilo con $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ en presencia de BnEt_3NCl se obtiene bis(tributylestannil)-propiolato de metilo **17** con excelente rendimiento. Aunque no está claro cómo se produce el propiolato **17** parece que el intermedio podría ser **17a**, que estaría en equilibrio con **17b** (Esquema 9).



Esquema 9

¹⁶¹ Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1773.

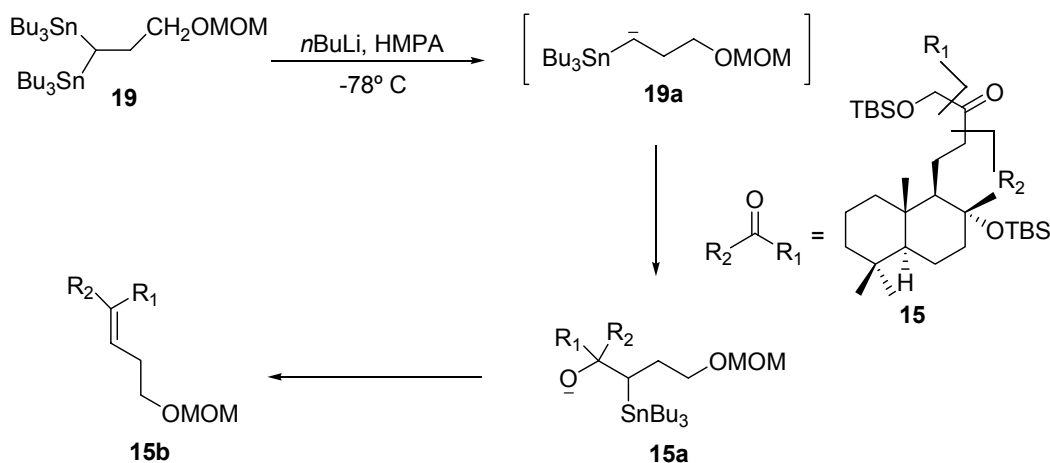
Los autores proponen un mecanismo de reacción que se recoge en el Esquema 10. El ion cloruro del $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ coordina con el silicio del $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ para dar el silicato hipervalente I que reacciona con el propiolato de metilo para dar II. Éste conduce a **17a**, que podría estar en equilibrio con el éster α,β -insaturado **17b**, que reacciona con $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ para dar III que se transforma en IV y Cl^- . La hidrólisis de IV conduce a **17**. El hecho de que el ion cloruro se regenere significa que el ciclo catalítico se establece respecto al ion cloruro. Por lo tanto, cuando se usan cantidades catalíticas de BnEt_3NCl (10% mmol) en esta reacción, se obtiene **17** con buen rendimiento.



Esquema 10

Por reducción de **17** se obtiene el hidroxiderivado **18**, que se protege en forma de metoximetil derivado para conducir a **19** con alto rendimiento.

Una vez preparado el reactivo de estaño **19** la idea fue hacerlo reaccionar con la cetona **15** para que, de acuerdo con el Esquema 11, se formase el alqueno **15b** con tres carbonos más a través de anión **19a** y del producto de adición **15a**.

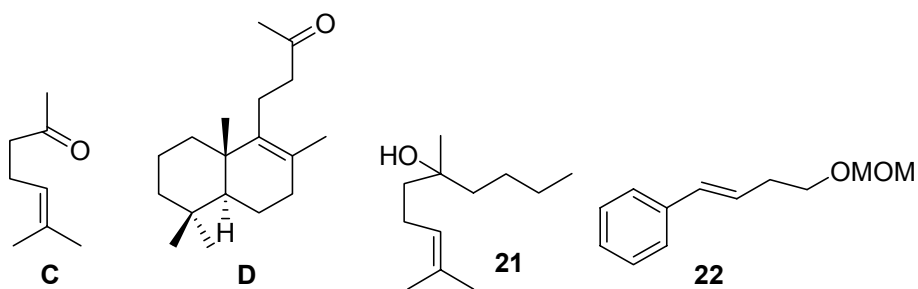


Esquema 11

Antes de intentar la reacción de elongación con la cetona requerida **15**, se realizaron pruebas con cetonas modelo y con benzaldehído.

Los resultados se recogen en la Tabla 2. Las condiciones descritas en el trabajo de Mori son las correspondientes a la Entrada 8 de dicha tabla, es decir, un exceso de electrófilo (0.8 mmol) frente al reactivo de estaño (0.15 mmol) y a su vez el doble de $n\text{BuLi}$ (0.3 mmol) frente a dicho reactivo. Con estas condiciones describen un rendimiento de 80% de producto de elongación **22**, pero el rendimiento se refiere al reactivo de estaño. Si el rendimiento se calcula en función de la cantidad de benzaldehído resulta de un 16%. En nuestro caso no podemos utilizar un exceso de electrófilo ya que es el sustrato valioso de la reacción. Por este motivo se llevaron a cabo varias pruebas con las cetonas modelo **C** y **D** variando las proporciones de reactivo de estaño y de $n\text{BuLi}$.

Cuando se opera con un exceso de $n\text{BuLi}$, como en las condiciones descritas en la bibliografía, se obtiene únicamente **21**, producto de adición de $n\text{BuLi}$ (Entrada 2). En el resto de los casos se recupera solamente producto de partida sin reaccionar. Con benzaldehído (Entrada 7) se obtuvo un 10% de producto de alargamiento **22**.



	Electrófilo	Electrófilo (mmol)	19 (mmol)	<i>n</i> BuLi (mmol)	HMPA (mmol)	Producto (rendimiento)
1 ^a	C	0.1	0.1	0.2	0.2	s.m.
2	C	0.15	0.3	0.6	0.6	21 (100%)
3	C	0.2	0.4	0.4	0.4	s.m.
4 ^b	C	0.1	0.2	0.2	0.2	s.m.
5 ^c	C	0.3	0.6	0.6	0.6	s.m.
6 ^c	D	0.2	0.4	0.4	0.4	s.m.
7 ^b	benzaldehído	0.1	0.2	0.4	0.4	22 (10%)
8 ^b	benzaldehído	0.8	0.15	0.3	0.3	22 (16%)* (80%)**

a tratamiento posterior con MsCl y Et₃N

b tratamiento posterior con gel de sílice

c tratamiento posterior con gel de sílice y calentamiento a 45° C durante 2h.

* basado en el benzaldehído

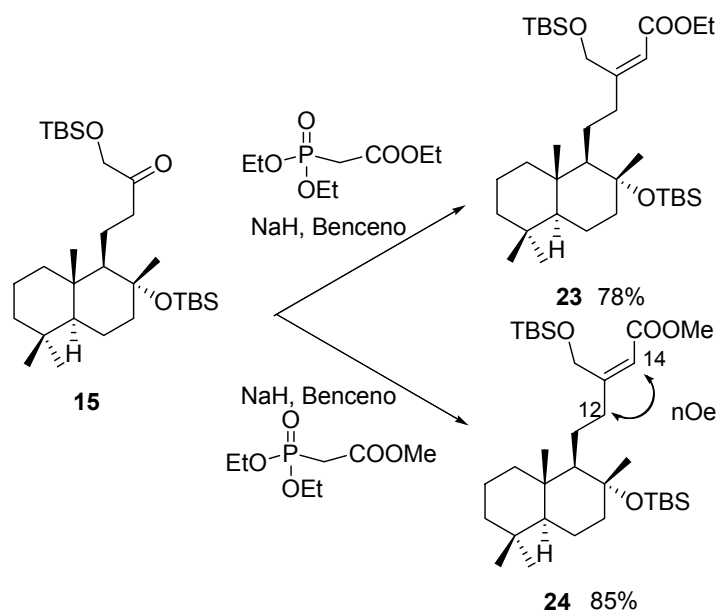
** basado en 19

Tabla 2

3.1.2.2 Introducción secuencial de los tres carbonos en 15

Ya que no resulta posible la elongación directa de tres carbonos a partir de **15** se intenta una elongación de dos carbonos para posteriormente alargar un tercero.

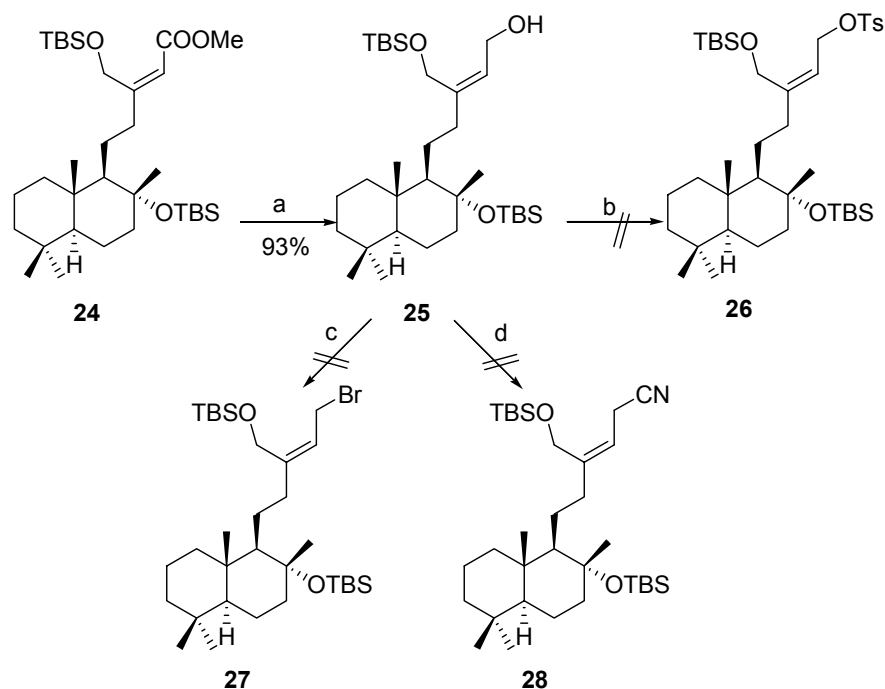
Para ello **15** se transforma en el éster etílico **23** o metílico **24** mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfonato adecuado (Esquema 12).



Esquema 12

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons es estereoselectiva obteniéndose únicamente el estereoisómero *Z*. El nOe entre H-14 y un hidrógeno de C-12 pone de manifiesto la estereoquímica del doble enlace de **24**.

Una vez obtenido el éster **24** en el que se han añadido dos carbonos a la cetona **15** se intentó introducir el carbono restante llevando a cabo las reacciones recogidas en el Esquema 13.



Esquema 13: (a) DIBALH, DCM. (b) TsCl, piridina. (c) CBr₄, PPh₃, DCM. (d) 1. Et₃N, MsCl, DCM. 2. NaCN, HMPA.

El éster **24** se reduce con DIBALH¹⁶² obteniéndose **25** con excelente rendimiento (93%). Con intención de añadir el carbono restante, **25** se intenta transformar en el tosilato **26** por tratamiento con cloruro de tosilo en piridina¹⁶³ recuperándose el producto de partida. También se intenta obtener el bromuro **27** por tratamiento de **25** con CBr₄/PPh₃¹⁶⁴ no obteniéndose el producto deseado y produciéndose únicamente productos de descomposición. El mismo resultado se obtiene cuando se intenta la formación del mesilato de **25** y su sustitución con NaCN/HMPA.¹⁶⁵

La falta de reactividad del alcohol **25** puede deberse al impedimento ejercido por el voluminoso grupo protector introducido en C-16.

A partir de **14** se obtiene el acetil derivado **29** y en éste se ensaya una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con 2,2-dietoxietil-fosfonato de dietilo, pero tampoco se

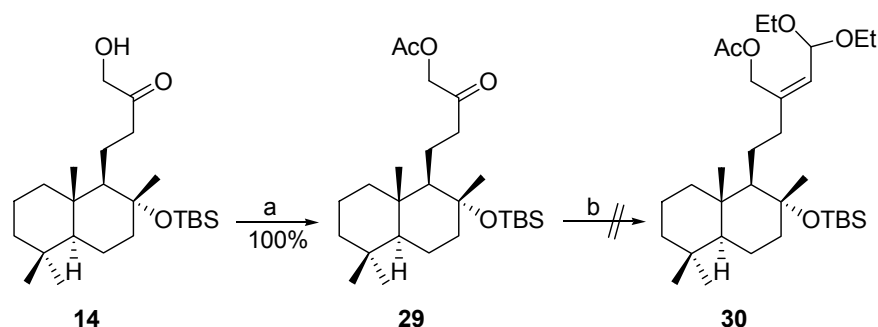
¹⁶² Daniewski, A. R.; Wojceichouska, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2993.

¹⁶³ Kabalka, G. W.; Varma, M.; Varma, R. S., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386.

¹⁶⁴ (a) Kang, S. H.; Hong, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 675. b) Khan, T. J.; Eilers, M.; Guo, Z.; Ksebati, M. B.; Simon, M.; Scholten, J. D.; Smith, S. O.; Gibbs, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7153.

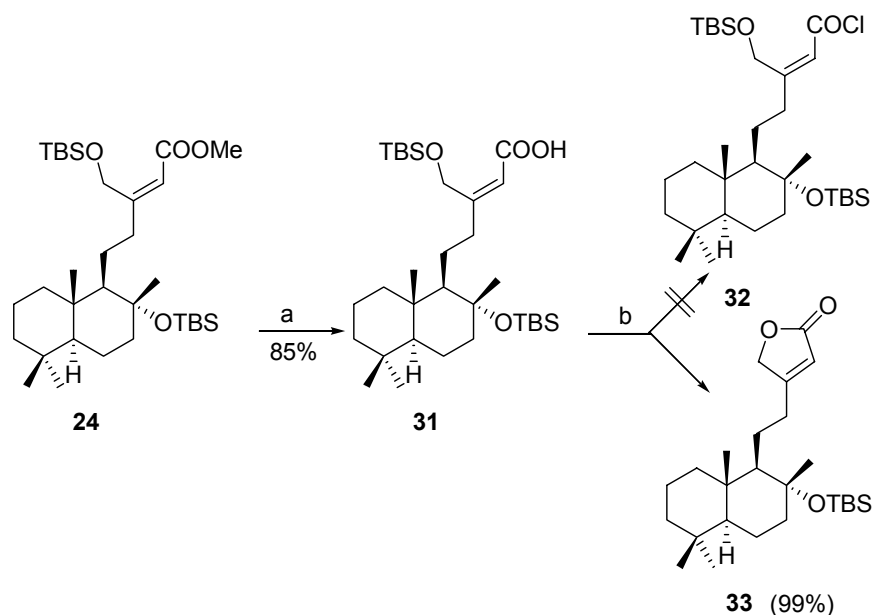
¹⁶⁵ (a) Fürst, A.; Koller, F., *Helv. Chem. Acta*, **1947**, *30*, 1454. (b) Wright, J. N.; Calder, W. J.; Akhtar, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1733.

consigue el producto esperado **30**, sino mezclas complejas en las que por RMN ^1H no se detecta nada del producto requerido **30** (Esquema 14).



Esquema 14: (a) Ac_2O , piridina. (b) NaH , 2,2-dietoxietilfosfonato, benceno.

A partir del ácido **31** obtenido por hidrólisis del éster **24** se intenta también una reacción de Arndt-Einstert,¹⁶⁶ para lo cual era necesario obtener el cloruro de ácido **32**. Las reacciones llevadas a cabo a partir del metil éster **24** se recogen en el Esquema 15.



Esquema 15: (a) KOH , MeOH 10%. (b) SOCl_2 , piridina, benceno.

La hidrólisis de **24** con KOH/MeOH conduce al ácido **31** con un rendimiento del 85%. Cuando **31** se trata con cloruro de tionilo en piridina¹⁶⁷ en vez de obtener el

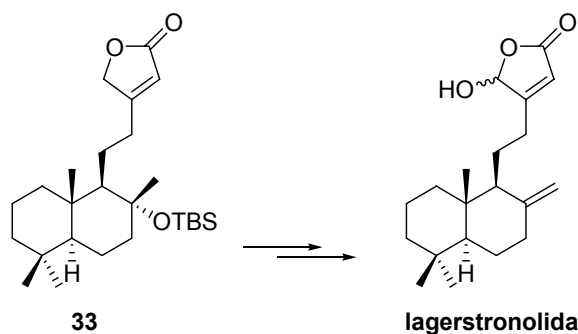
¹⁶⁶ (a) Arndt, F.; Einstert, B, *Ber. Chem.* **1935**, *68B*, 200. (b) Bachman, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* **1942**, *1*, 38. (c) Kimse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.

¹⁶⁷ Bachman, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 824.

cloruro de ácido **32** se obtiene un compuesto **33** que por sus propiedades espectroscópicas se identifica como 8 α -*ter*butildimetilsililoxi-labd-13-en-15,16-olida.

En este punto puede decirse que, aunque se ha conseguido la síntesis del fragmento A del esquema retrosintético presentado para la síntesis de luffalactona, será necesario introducir grupos protectores menos voluminosos que permitan acceder fácilmente al grupo carbonilo.

Sin embargo la ruta propuesta ha permitido obtener la butenolida **33** que es un intermedio avanzado en la síntesis de **lagerstronolida** (Esquema 16) aislada de *Lagerstroemia lancasteri*,¹⁶⁸ cuya estructura está determinada solamente en base a sus propiedades espectroscópicas y cuyas pruebas de actividad no están descritas.

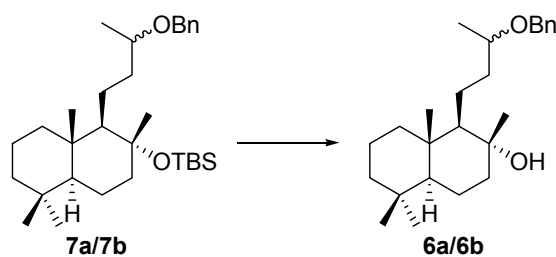


Esquema 16

Como se ha mencionado anteriormente la agrupación γ -hidroxibutenolida es un requerimiento estructural presente en muchos compuestos de importancia biomédica.

Con el fin de proponer una ruta para la obtención de lagerstronolida se realizaron diferentes pruebas para poner a punto la desprotección del grupo hidroxilo de C-8 de **33**. Las pruebas se llevan a cabo con el intermedio **7a/7b** más fácilmente accesible que **33** (Esquema 17).

¹⁶⁸ (a) Chaudhuri, P.K., *Phytochemistry*, **1987**, 26, 3361. (b) Hanson, J.R., *Nat. Prod.Rep.* **1988**, 5, 211.



Esquema 17

Se probaron diferentes reactivos TBAF en THF,¹⁶⁹ HF en acetonitrilo,¹⁷⁰ ácido fórmico/agua/THF,¹⁷¹ HIO₄ en THF,¹⁷² y PdCl₂(CH₃CN)₂ en acetona.¹⁷³ Las condiciones utilizadas se recogen en la Tabla 3.

	Reactivo	Disolvente	T (°C)	t (h)	Resultado
1	TBAF 1.0 M en THF	THF	t.a.	36	s.m.
2	HF 40%	CH ₃ CN	t.a.	5 min	s.m.
3	HCOOH	HCOOH/THF/H ₂ O 6:3:1	t.a.	24	Productos de descomposición
4	HIO ₄ ac. 1.0 M	THF	t.a.	8	Productos de descomposición
5	TBAF seco	THF	40	72	s.m.
6	PdCl ₂ (CH ₃ CN)	Me ₂ CO acuosa	t.a.	5	Productos de descomposición

Tabla 3

En todos los casos se recupera el producto de partida sin reaccionar (Entradas 1, 2 y 5) o bien productos de descomposición (Entradas 3, 4 y 6).

Los problemas de eliminación sufridos a la hora de desproteger selectivamente el hidroxilo de C-13 y la imposibilidad de desproteger el hidroxilo de C-8 nos llevó a abandonar esta ruta sintética y a buscar nuevas soluciones para acceder a la molécula objetivo.

¹⁶⁹ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

¹⁷⁰ (a) Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 3421. (b) Newton, R. F., Reynolds, D. P.; Webb, C. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2055.

¹⁷¹ Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258.

¹⁷² Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30.

¹⁷³ Wilson, N. S.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2918.

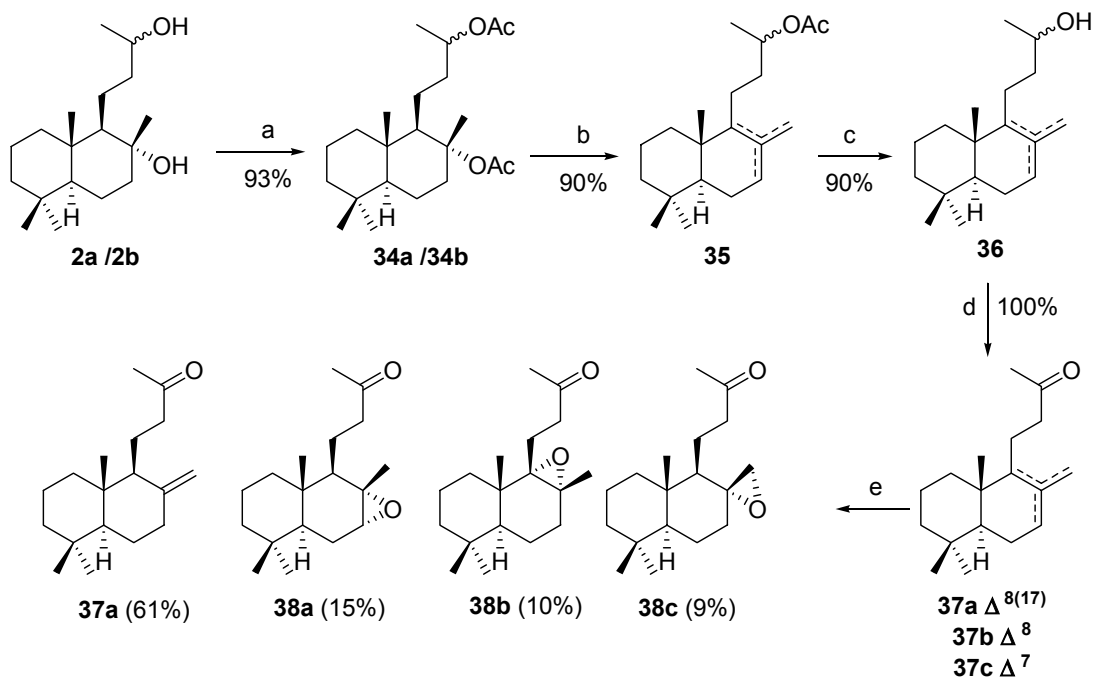
3.2 RUTA 2

En esta ruta pueden distinguirse dos grandes apartados, que corresponden a la síntesis de (+)-lagerstronolida y a los pasos encaminados a la síntesis de luffalactona.

3.2.1 Síntesis de (+)-lagerstronolida

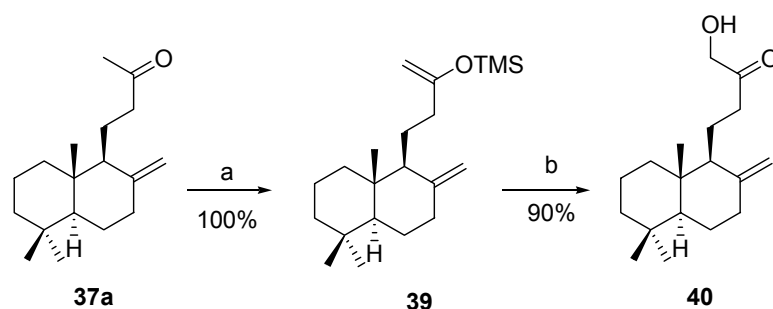
La hidroxicetona **40** es un intermedio clave tanto en la síntesis de lagerstronolida como en la de luffalactona.

El compuesto **40** puede obtenerse a partir del dihidroxiderivado **2a/2b**, obtenido anteriormente desde esclareol, mediante la secuencia de reacciones que se recogen en los Esquemas 18a y 18b.



Esquema 18a: (a) AcCl, N,N-dimetilanilina, DCM; (b) SiO₂, 100°C; (c) K₂CO₃/MeOH 3%; (d) TPAP, NMO, DCM; (e) *m*-CPBA, DCM.

La acetilación de **2a/2b** con cloruro de acetilo y N,N-dimetilanilina conduce a la mezcla de diacetatos **34a/34b** con un rendimiento del 93%. La eliminación del grupo acetoxilo de C-8 se llevó a cabo por pirólisis sobre gel de sílice¹⁷⁴ conduciendo a la mezcla de olefinas **35**. En la mezcla predomina el compuesto que posee el doble enlace terminal pero en este punto no es posible separarlo de los otros isómeros. Por ello se decidió hidrolizar el acetoxilo secundario con K₂CO₃/MeOH obteniendo la mezcla de alcoholes **36**, también inseparables por cromatografía. La oxidación de **36** con TPAP conduce a la mezcla de metilcetonas **37a-c**, siendo el compuesto mayoritario **37a** (70% por RMN ¹H de la mezcla). Con el fin de separar **37a** de sus isómeros se decide aprovechar la distinta reactividad que poseen los dobles enlaces según sean di-, tri- o tetrasustituidos frente a *m*CPBA. Para ello, se trata **37a-c** con *m*CPBA obteniéndose los epóxidos **38a-c** y recuperándose el compuesto **37a** sin reaccionar (61%) por cromatografía de la mezcla de reacción. A pesar de la menor reactividad de los dobles enlaces terminales frente a la epoxidación con *m*CPBA se produce un 9% del epóxido (8-17) **38c**.

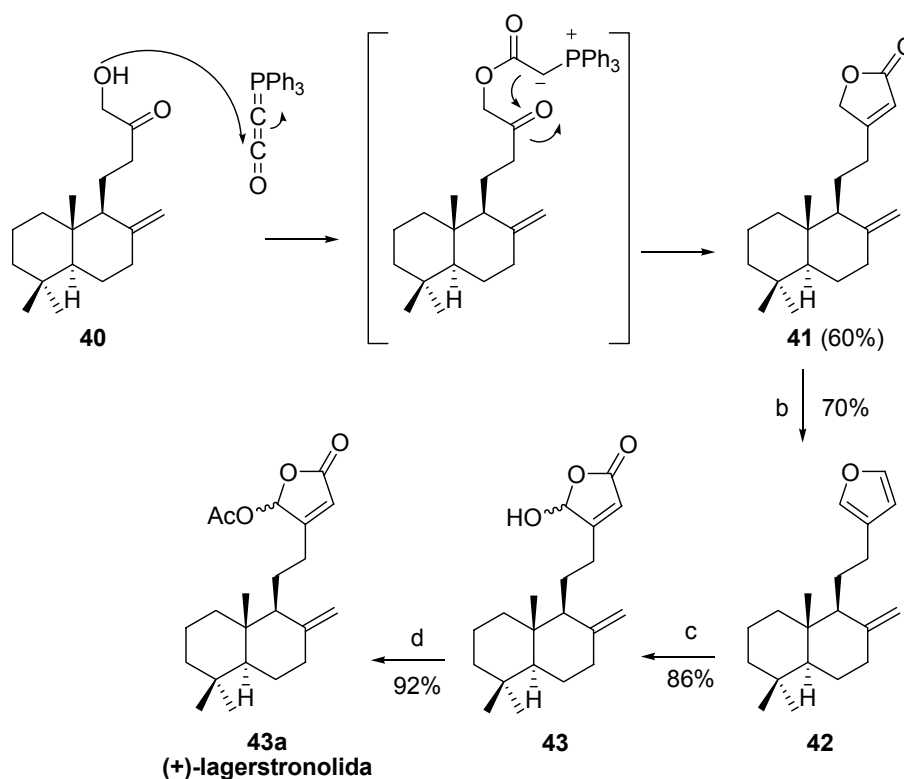


Esquema 18b: (a) LDA, TMSCl, THF, -78°C; (b) *m*-CPBA, DCM.

A partir de **37a** se obtiene **40** por tratamiento con LDA en presencia de TMSCl, seguida por oxidación del silil éter con *m*CPBA, con un rendimiento del 90% en dos pasos (Esquema 18b).

¹⁷⁴ Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

A partir de **40** la síntesis de lagerstronolida se llevó a cabo mediante la secuencia de reacciones recogida en el Esquema 19.



Esquema 19: (a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$, benceno, 90°C ; (b) DIBALH, DCM, -78°C y luego SiO_2 ; (c) $^1\text{O}_2$, DIPEA, DCM, $h\nu$; (d) Ac_2O , piridina.

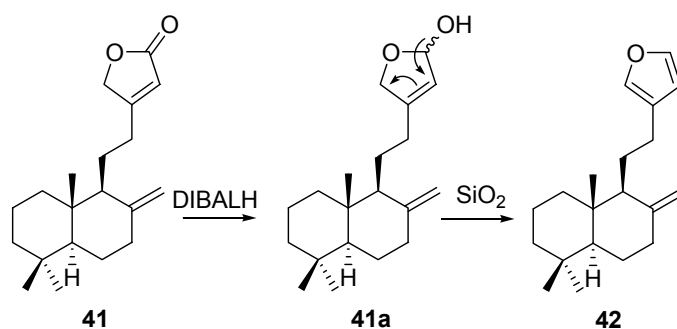
El tratamiento de **40** con la cetena de Bestmann¹⁷⁵ ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$) conduce a la γ -butenolida **41** con un rendimiento del 60%. La síntesis del anillo de γ -hidroxibutenolida presente en lagerstronolida se ha llevado a cabo siguiendo la metodología de Faulkner¹⁷⁶ ya usada con anterioridad por nuestro grupo de investigación.¹⁷⁷ Antes es necesario transformar la butenolida **41** en el furano **42**, lo cual se realiza por tratamiento de **41** con DIBALH.¹⁷⁸ La reducción de la butenolida con DIBALH conduce al hemiacetal **41a**, el cual, al ser cromatografiado sobre sílice, pierde una molécula de agua generando el furano **42** (Esquema 20).

¹⁷⁵ Bestmann, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349.

¹⁷⁶ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

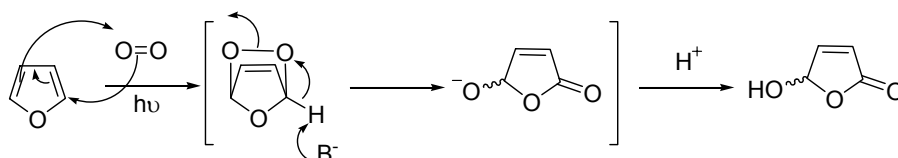
¹⁷⁷ (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2001**, 105; (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

¹⁷⁸ Kido, F.; Noda, Y.; Maruyama, T.; Kabuto, C.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4264.



Esquema 20

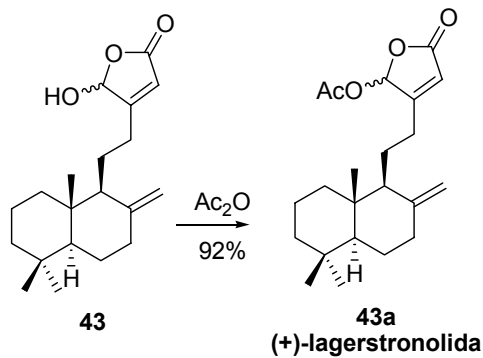
El derivado furánico **42**, por oxidación con oxígeno singlete en presencia de DIPEA conduce a la γ -hidroxibutenolida **43**. El mecanismo de esta reacción se muestra en el Esquema 21. El oxígeno singlete produce una cicloadición [4+2] sobre el anillo furánico, generando un endoperóxido. El papel de la DIPEA consiste en la abstracción de un protón por el lado menos impedido del sistema anular, lo cual conduce a la formación de a γ -hidroxibutenolida en su forma aniónica. La adición de una disolución acuosa de ácido oxálico produce la γ -hidroxibutenolida.



Esquema 21

La acetilación de **43** permite la obtención de un acetilderivado, **43a** (Esquema 22), cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas para (-)-lagerstronolida aislada de *Lagerstroemia lacasteri*.¹⁷⁹ No ocurre lo mismo con el valor de la rotación óptica: **43a** $[\alpha]_D^{22} = +34.1$ y (-)-lagerstronolida $[\alpha]_D^{22} = -7$. Los autores que aislaron el compuesto natural solamente proponen la esteoquímica absoluta

basándose en la analogía de la rotación óptica de compuestos similares.¹⁷⁹ Con este trabajo, se ha sintetizado (+)-lagerstronolida, quedando establecida la estereoquímica absoluta del compuesto natural, (-)-lagerstronolida.



Esquema 22

¹⁷⁹ (a) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Gupta, R. K.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2695; (b) Bohlmann, F.; Ahmed, M.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1981.

3.2.2 Transformación de la hidroxiketona 40 en intermedios avanzados para la síntesis de luffalactona.

Dados los problemas de eliminación del hidroxilo terciario de C-8 sufridos en las primeras etapas de la Ruta 1, decidimos proseguir la síntesis con el metileno terminal y regenerar el hidroxilo más adelante para evitar posibles problemas de inestabilidad en ese carbono.

Con el fin de poder racionalizar las transformaciones realizadas, se pueden establecer dos subapartados:

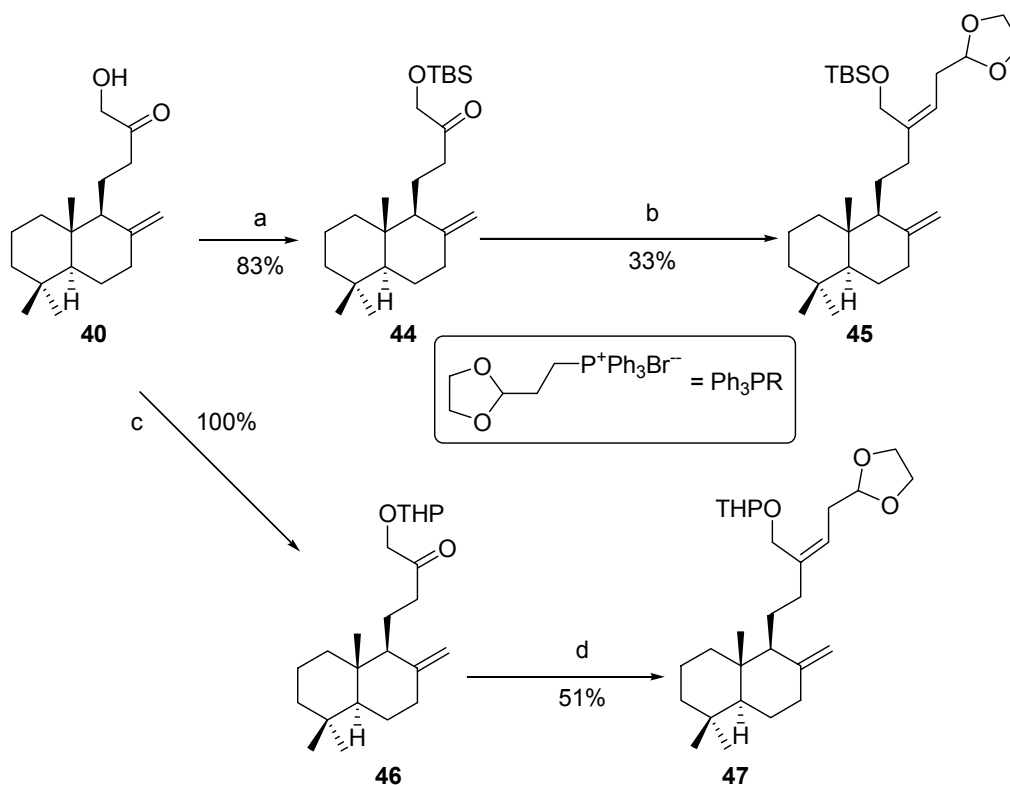
- Alargamiento de la cadena lateral de la hidroxiketona **40**.
- Construcción del anillo lactónico de siete eslabones presente en luffalactona.

3.2.2.1 Reacciones de Wittig a partir de 40.

Las reacciones de alargamiento de la cadena lateral de **40** se han llevado a cabo mediante la metodología de Wittig utilizando una sal de fosfonio que presenta una agrupación aldehído, protegida en forma de dioxolano¹⁸⁰ y que proporciona los tres carbonos necesarios para obtener la molécula objetivo.

En el Esquema 23 se recogen las reacciones realizadas a partir de **40** para obtener el intermedio **47**.

¹⁸⁰ Kaiser, A.; Marazano, C.; Maier, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3778.



Esquema 23: (a) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF; (b) Ph_3PR , $n\text{BuLi}$, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.; (c) DHP, $p\text{TsOH}$, benceno; (d) Ph_3PR , HMDSNa, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - t. a.

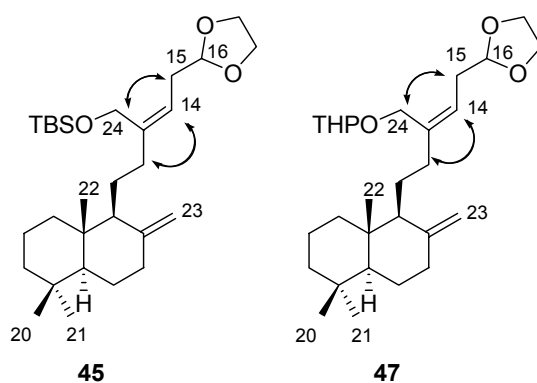
Por protección del grupo hidroxilo de **40** con cloruro de *t*-butildimetilsililo se obtiene **44**, a partir del cual se obtiene **45** por reacción de Wittig. Este intermedio posee ya los tres átomos de carbono adicionales requeridos. Sin embargo, a pesar de haber ensayado diversas condiciones de reacción (Tabla 4), el rendimiento con el que se obtiene **45** es muy bajo.

	Disolvente	T ($^\circ\text{C}$)	Eq. sal de fosonio	Base	T (h)	Resultado
1	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.	1.1	HMDSNa	16	s.m.
2	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.	5	HMDSNa	16	45 (10%)
3	Benceno	$0\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.	2	HMDSNa	16	s.m.
4	Benceno	$0\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.	5	HMDSNa	16	45 (10%)
5	THF	$-20\text{ }^\circ\text{C}$ – $78\text{ }^\circ\text{C}$ - t.a.	4.7	$n\text{BuLi}$	16	45 (33%)

Tabla 4

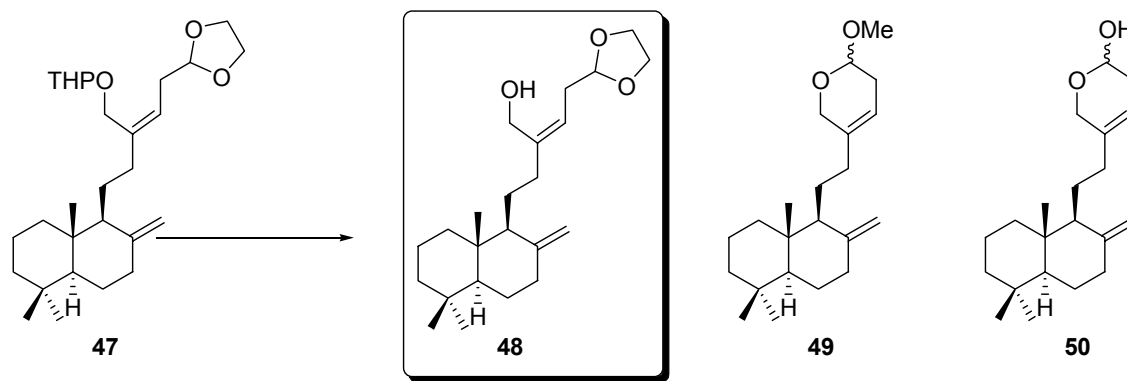
En principio, dada su reactividad, este grupo protector resultaba idóneo para nuestra síntesis. Sin embargo, los problemas experimentados a la hora de funcionalizar la cadena lateral en la Ruta 1 y el bajo rendimiento obtenido en esta última reacción de Wittig, nos hizo plantearnos que quizás fuese un grupo protector demasiado voluminoso. Por eso decidimos probar un grupo protector más pequeño.

Así, **40** se transforma en el tetrahidropiranyl derivado **46**. Con **46** se optimizan las condiciones de reacción con la misma sal de fosonio aumentándose el rendimiento de la reacción hasta el 51% (Esquema 23). La estereoquímica del doble enlace de C-13 tanto de **45** como de **47** se determina por espectroscopia bidimensional. Así, en los experimentos ROESY de ambos compuestos se observa nOe de los protones de C-15 con los de C-24 y de los protones de C-14 con los de C-12, lo que indica inequívocamente que el doble enlace es *Z* en ambos casos (Esquema 24). La reacción de Wittig resulta totalmente estereoselectiva, ya que no se observa el compuesto con estereoquímica *E*.



Esquema 24

A partir de **47** se llevan a cabo pruebas de desprotección selectiva del tetrahidropirano en presencia del dioxolano. Dependiendo de las condiciones de la reacción se obtiene **48** o mezclas de **48** y **49** ó **48** y **50** (Esquema 25).



Esquema 25

Las condiciones ensayadas se recogen en la Tabla 5. Las condiciones optimizadas para la obtención de **48** corresponden a la Entrada 9. El producto secundario **49** se forma cuando la reacción utiliza MeOH como disolvente, mientras que **50** se observa cuando se usa acetona. Cuando el disolvente es benceno, se recupera únicamente material de partida.

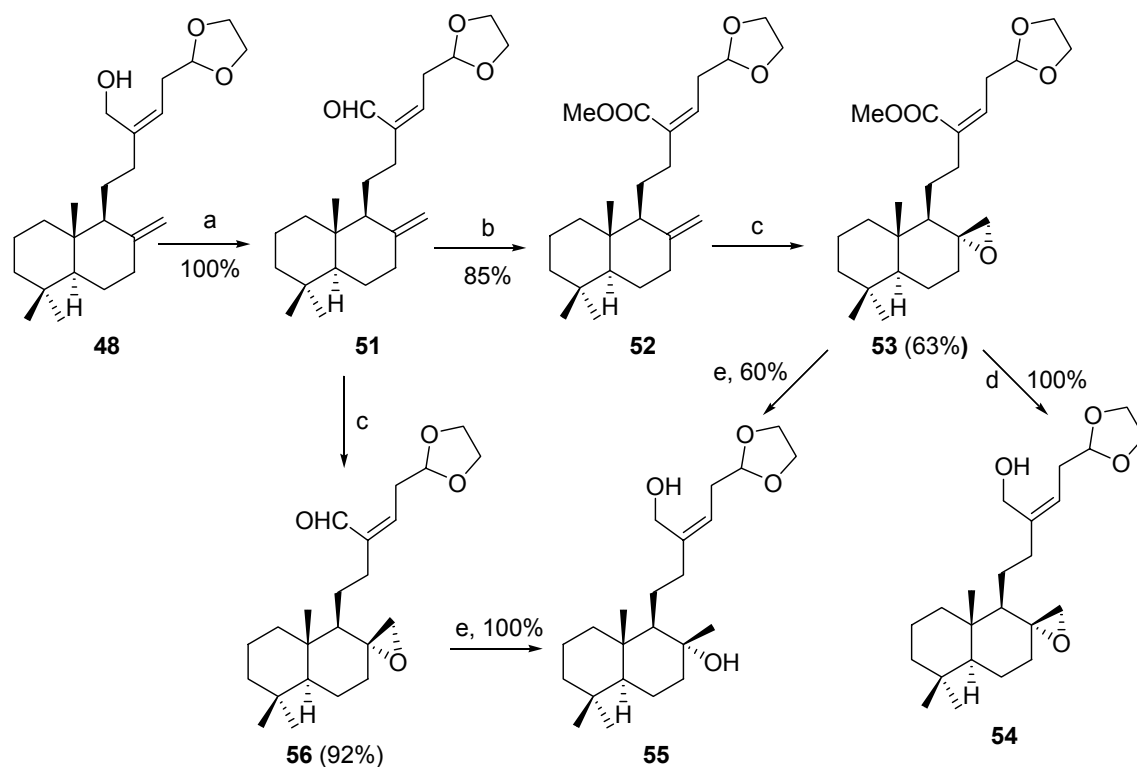
	47 (mmol)	Disolvente	[M]	<i>p</i> TsOH (mmol)	t (h)	48 (%)	49 (%)	50 (%)
1	0.06	MeOH	0.06	0.06	1	42	37	-
2	0.06	Me ₂ CO	0.06	0.06	6	-	-	50
3	0.075	Me ₂ CO	0.05	0.008	24	-	-	40
4	0.11	Me ₂ CO	0.05	0.011	24	9	-	75
5	0.02	C ₆ H ₆	0.02	0.002	16	-	-	-
6	0.04	<i>i</i> PrOH	0.04	0.004	72	-	-	-
7	0.01	MeOH	0.05	0.002	0.5	40	50	-
8	0.045	MeOH	0.01	0.004	1.5	88	-	-
9	0.72	MeOH	0.01	0.014	6	100	-	-

Tabla 5

Una vez obtenido el compuesto **48**, se puede afrontar la construcción de la lactona de siete eslabones presente en la molécula de luffalactona.

3.2.2.2 Construcción del anillo lactónico de siete miembros.

Para la construcción del anillo lactónico de siete miembros a partir de **48** se requiere introducir un grupo hidroxilo en C-8 en disposición α . Esta funcionalidad puede conseguirse a través de la reducción de un epóxido construido en el metileno terminal de **48**.



Esquema 26: (a) MnO_2 , DCM, 16h; (b) i. NaClO_2 25%, 2-metil-2-buteno, NaH_2PO_4 ac., tBuOH. ii. TMSCH_2N_2 , MeOH/benceno 1:1; (c) *m*CPBA, DCM, 0 °C; (d) LiAlH_4 , éter, t. a.; (e) LiAlH_4 , THF, 60 °C.

Con el fin de hacer selectivos los dos dobles enlaces presentes en **48** frente a *m*CPBA se introduce una agrupación carbonílica que controle la reactividad del doble enlace Δ^{13} (Esquema 26).

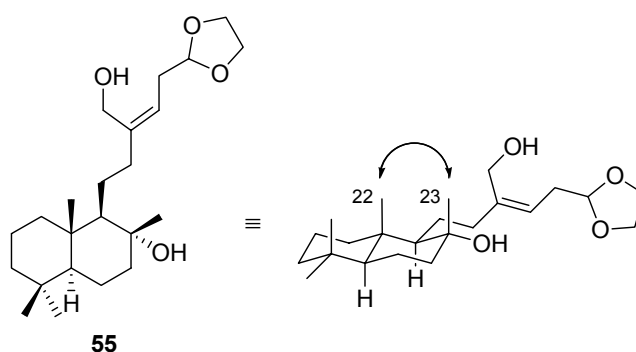
La oxidación de **48** se llevó a cabo tanto con TPAP y NMO como con MnO_2 .¹⁸¹ En ambos casos se obtiene el aldehído α,β -insaturado **51** con rendimiento cuantitativo. Se decidió usar MnO_2 por su menor precio y por el hecho de que el trabajo de reacción es más sencillo.

¹⁸¹ (a) Robeson, C. D. *Org. Chem. Bull.* **1960**, 32, 4. (b) Gritter, R. J.; Wallace, T. J. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1051. (c) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65.

Teniendo en cuenta experiencias previas en el grupo de investigación, el trabajo con este tipo de aldehídos resulta complicado por su inestabilidad. Así pues, se decidió transformar **51** en un análogo más estable. Para ello se oxida el aldehído **51** con NaClO_2 ,¹⁸² esterificándose el ácido obtenido con trimetilsilil diazometano para obtener el éster **52**.

Por epoxidación del éster metílico **52** con *m*CPBA se obtiene **53**. En principio, debido a la congestión estérica de la cara β producida por la presencia de la cadena lateral y del metilo 22, el epóxido debería formarse mayoritariamente por la cara α conduciendo a la estereoquímica buscada.

La reducción de **53** con LiAlH_4 a temperatura ambiente conduce a **54**, compuesto en el que únicamente se ha reducido el éster. La reducción hasta **55** se lleva a cabo con LiAlH_4 en THF a 60 °C.¹⁸³ La reacción de reducción es estereoselectiva, entrando el hidruro en el carbono menos sustituido del epóxido y regenerando de esta manera el hidroxilo terciario de C-8. Para comprobar la estereoquímica de C-8 se realizan experimentos de correlación bidimensional de **55**. La existencia de *nOe* entre el metilo 23 y el metilo 22 en el experimento ROESY indica que ambos están del mismo lado de la molécula y por lo tanto el metilo 23 está en disposición β y el hidroxilo en disposición α (Esquema 27). Las propiedades espectroscópicas de **55**, tanto en RMN ^1H como en RMN ^{13}C , muestran la presencia de un único compuesto. De esto puede deducirse que la reacción de epoxidación ha transcurrido con absoluta estereoselectividad y se ha formado únicamente el epóxido en disposición α .



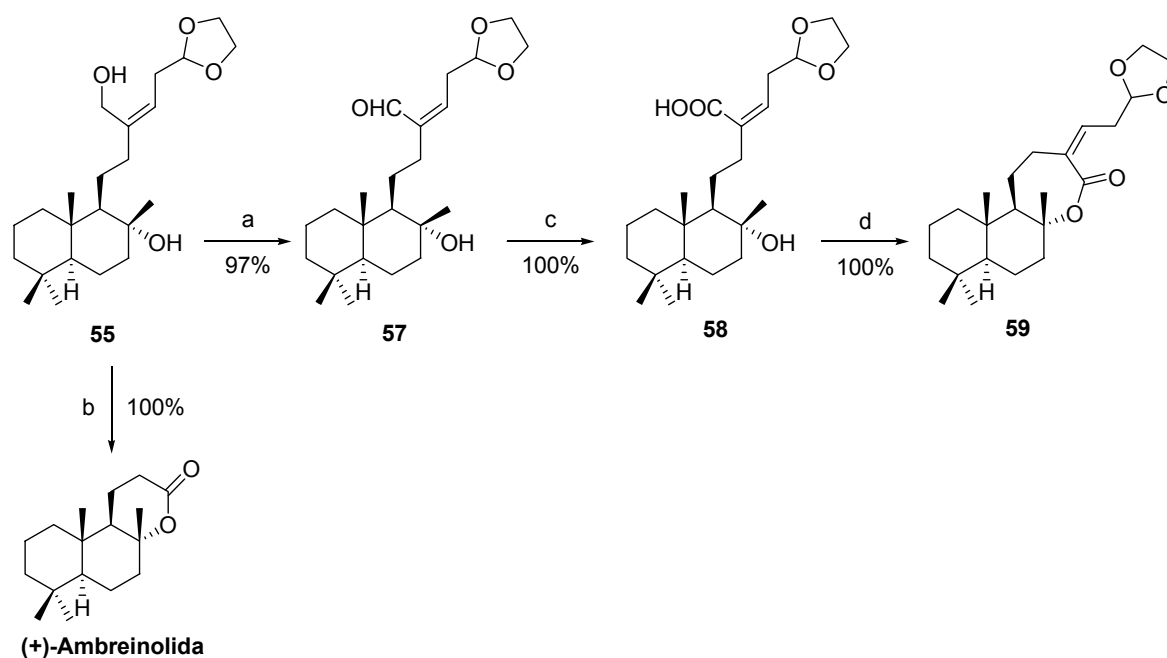
Esquema 27

¹⁸² (a) Makara, G. M.; Anderson, W. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5717. (b) Babu, B. R.; Balasubramaniam, K. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 123.

¹⁸³ Laube, T.; Schröder, J.; Stehle, R.; Seifert, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299.

Con el fin de acortar los pasos necesarios para la obtención de **55** y una vez comprobado que el aldehído α,β -insaturado resulta suficientemente estable, se obtiene el epoxialdehído **56** por tratamiento de **51** con *m*CPBA, con un 92% de rendimiento. La reducción de **56** con LiAlH_4 en THF a ebullición proporciona el compuesto **55** de manera cuantitativa. Además de acortar los pasos de síntesis se logra de esta manera un incremento sustancial en el rendimiento global de **55**.

Dicho compuesto **55** ya posee los hidroxilos en C-8 y C-24 con los que construir el anillo lactónico buscado. Con este fin y a partir de **55** se lleva a cabo la secuencia de reacciones que se recoge en el Esquema 28.



Esquema 28: (a) TPAP, NMO, DCM; (b) TPAP, NMO, DCM, 50 °C; (c) NaClO_2 25%, 2-metil-2-buteno, NaH_2PO_4 ac., *t*BuOH, 24h.; (d) i. Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et_3N , tolueno. ii. DMAP, tolueno, 24h (100%).

En un primer momento se pensó que, dada la gran reactividad de los aldehídos, al oxidar el hidroxilo alílico de C-24 el aldehído ciclaría espontáneamente con el hidroxilo terciario de C-8. Sin embargo, el tratamiento de **55** con TPAP y NMO conduce únicamente al aldehído **57**.

La formación de los ciclos de tamaño medio (7-9 miembros) es la más complicada de conseguir.¹⁸⁴ Además, hay que tener en cuenta que la cadena lateral está en disposición β mientras que el hidroxilo terciario está en α . Para intentar favorecer la libre rotación de la cadena en un intento de promover la formación del ciclo, se decidió realizar la oxidación a 50 °C. Sin embargo, en estas condiciones se obtiene un compuesto cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con (+)-ambreinolida.¹⁸⁵ Cuando la oxidación se lleva a cabo a elevada temperatura el aldehído α,β -insaturado se vuelve inestable, conduciendo a una degradación de la cadena lateral. El intermedio degradado produce ahora la ciclación formando una lactona de seis miembros.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se oxida el aldehído hasta ácido siguiendo la misma metodología usada previamente produciéndose el hidroxiácido **58** de manera cuantitativa.

Uno de los métodos descritos en bibliografía que mejores resultados da para la formación tanto de macrolidas como de lactonas de tamaño medio es el descrito por Yamaguchi.¹⁸⁶ Así, mediante una modificación de dicho método,¹⁸⁷ utilizando el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et_3N y DMAP en tolueno, se consigue la formación de la lactona requerida **59** con rendimiento cuantitativo. En el espectro de infrarrojo de **59** se aprecia la desaparición de la banda de ácido, apareciendo una banda a 1709 cm^{-1} correspondiente al carboxilo lactónico.

El mecanismo de la reacción se basa en la formación de un anhídrido mixto entre el ácido y el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. Este intermedio es lo suficientemente

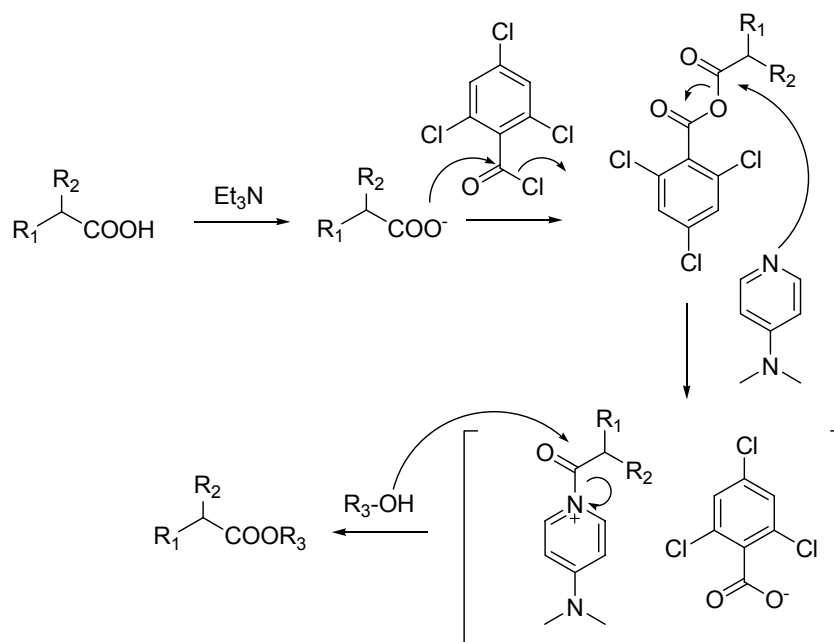
¹⁸⁴ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.

¹⁸⁵ (a) Urones, J. G.; Basabe, P.; Marcos, I. S.; González, J. L.; Jiménez, V.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A. N. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9991. (b) Tanimoto, H.; Oritani, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 1695. (c) Fujiwara, N.; Kinoshita, M.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3037.

¹⁸⁶ (a) Inanaga, J.; Hirata, K. N.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. (b) Haslam, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409. (c) Mulzer, J. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *6*, 323. (e) Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 107. (f) Thjis, I.; Egenberger, D. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2153. (g) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613.

¹⁸⁷ (a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077. (b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7101. (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664. (d) Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Laxman, P.; Dutta, S.; Samanta, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5447. (e) Allais, F.; Louvel, M.-C.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 451.

reactivo para formar la lactona. Además, el uso de DMAP favorece la electrofilia del anhídrido (Esquema 29).



Esquema 29

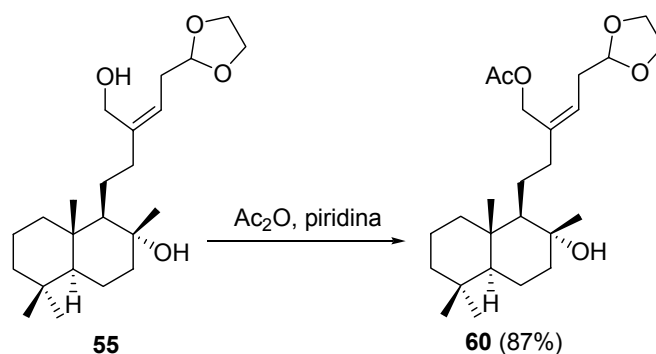
Comprobada la eficacia de la lactonización de Yamaguchi, el siguiente paso necesario es la desprotección del dioxolano. Sin embargo, el tratamiento de **59** en medio ácido no consigue el aldehído deseado, si no que provoca la apertura del anillo lactónico. Por ello, se decide llevar a cabo en primer lugar la desprotección del aldehído y la funcionalización de la cadena lateral para posteriormente formar la lactona (24-8).

Se decide proteger el hidroxilo alílico de **55** ya que la desprotección directa del dioxolano de este compuesto produciría un hemiacetal similar a **49** y **50**. Dado que muchos de los procedimientos descritos para la hidrólisis de acetales necesitan medios ácidos, como *p*TsOH¹⁸⁸ y HCl,¹⁸⁹ debe elegirse un grupo protector,¹⁸⁹ que sea estable en esas condiciones. Descartamos pues los grupos sililos, susceptibles de ser hidrolizados en medio ácido, resultando los ésteres una opción más adecuada.

¹⁸⁸ (a) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumimoto, H.; Fukuzumi, K.; Minami, H.; Miyamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2157. (b) Tori, M.; Furuta, H.; Asakawa, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1919.

¹⁸⁹ (a) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773. (b) Grieco, P. A.; Yokohama, Y.; Withers, G. P.; Okuniewicz, F. J.; Wang, C.-L. *J. J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178. (c) Méndez, J. M.; Flores, B.; León, F.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4099. (d) Jourdan, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3431. (e) Spittler, D.; Boland, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8743.

Así, por tratamiento con anhídrido acético en piridina se transforma **55** en el acetil derivado **60** (Esquema 30), sobre el que se ensayan diversas condiciones de reacción para la desprotección del dioxolano (Tabla 6).



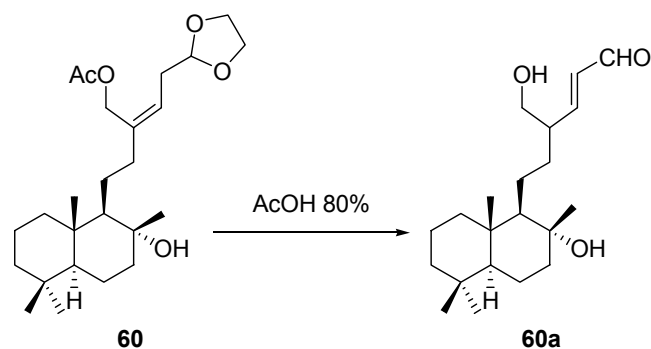
Esquema 30

	Disolvente	[M]	Eq. <i>p</i> TsOH	t (h)	T (°C)	Resultado
1	Benceno	0.1	0.1	6	t.a.	s.m
2	Benceno	0.1	0.4	6	t.a.	s.m
3	Acetona	0.1	0.1	6	t.a.	s.m
4	AcOH 80% ac.	0.1	-	16	t.a.	s.m
5	AcOH 80% ac. ¹⁹⁰	0.1	-	1.5	65	60a

Tabla 6

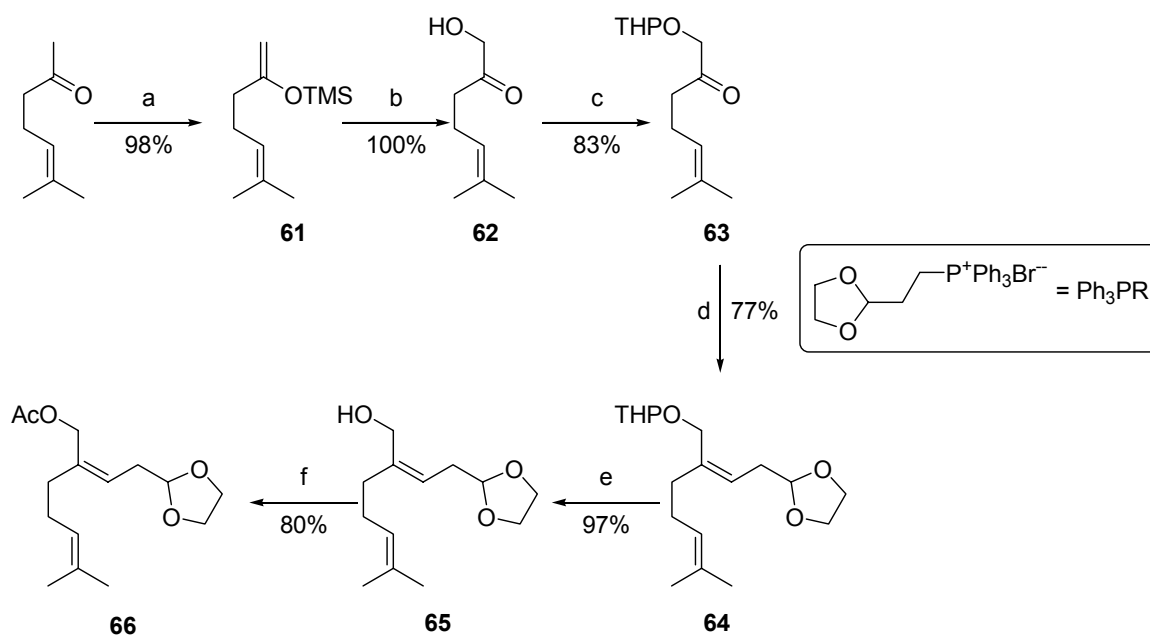
A partir de **60** todas las condiciones ensayadas para la desprotección del dioxolano resultaron infructuosas. Únicamente cuando se utiliza AcOH 80% (Entrada 5, Tabla 6) se detecta entre los productos de reacción la presencia de un aldehído α,β -insaturado **60a** visible a la luz UV que no pudo aislarse (Esquema 31).

¹⁹⁰ Babler, J. H.; Malek, N. C.; Coghlan, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1821.



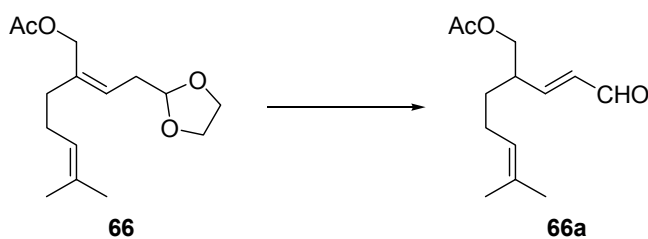
Esquema 31

Con el fin de poner a punto dicha reacción de desprotección se sintetiza la molécula modelo **66** mediante la secuencia de reacciones que se recoge en el Esquema 32 y que ya se había usado para obtener **60**.



Esquema 32: (a) LDA, TMSCl, THF, -78°C; (b) *m*-CPBA, DCM; (c) DHP, *p*TsOH, benceno; (d) Ph₃PR, NMDSNa, THF, -78 °C- t. a. (e) *p*TsOH, MeOH. (f) Ac₂O, piridina.

A partir de **66** se intenta la desprotección del dioxolano ensayando todas las condiciones que se recogen en la Tabla 7. Desafortunadamente ninguna de ellas dio el resultado deseado. En algunos casos se recupera el material de partida, mientras que en otros se obtienen productos de degradación. Los únicos casos en los que se logra desproteger el dioxolano, se produce además la conjugación del doble enlace, conduciendo al aldehído **66a** (Esquema 33), detectado por RMN ^1H en el crudo de reacción pero cuyo aislamiento no fue posible.



Esquema 33

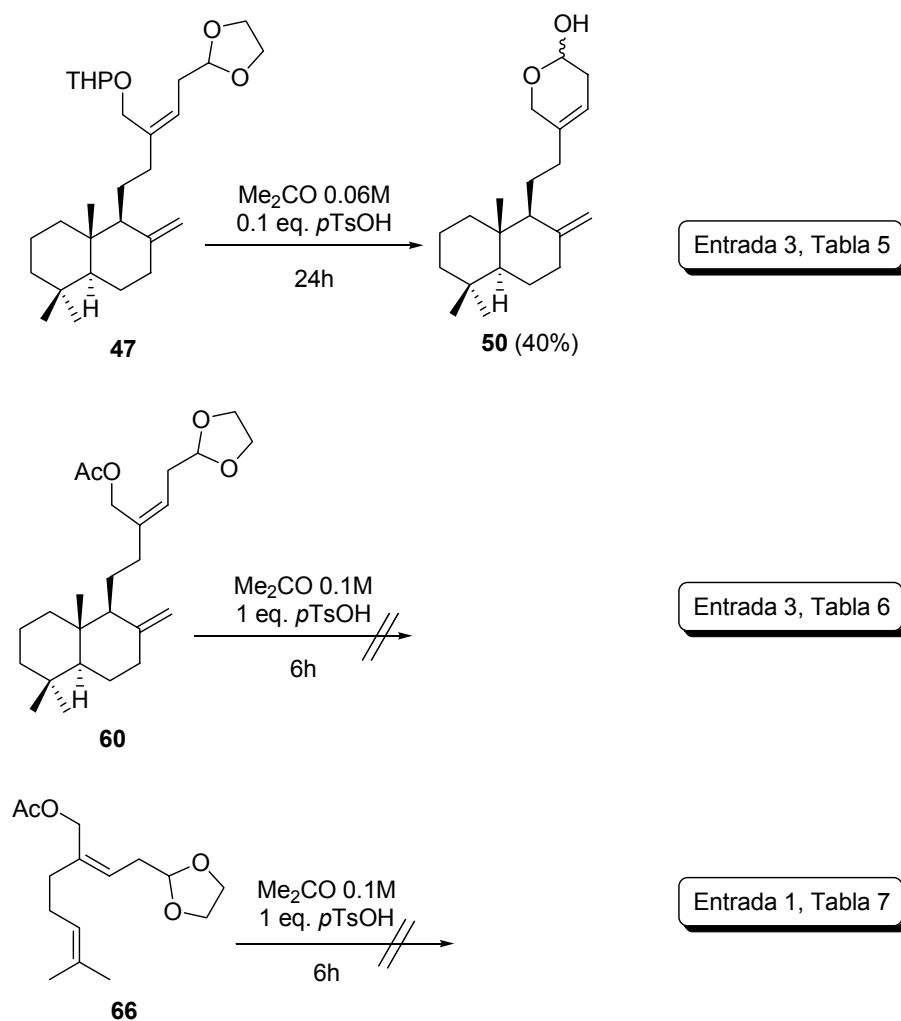
Cuando la reacción se lleva a cabo en acetona a bajas concentraciones y con un 10% de *p*TsOH no hay reacción (Entradas 1 y 2). Cuando se aumenta la cantidad de *p*TsOH o se usan concentraciones altas sólo se obtienen productos de degradación (Entradas 3 y 4). En benceno no hay reacción (Entrada 5).

	Disolvente	[M]	eq. Reactivo	t (h)	T (°C)	Resultado
1	Me ₂ CO	0.1	0.1 pTsOH	6	t.a.	s.m
2	Me ₂ CO	0.2	0.1 pTsOH	6	t.a.	s.m
3	Me ₂ CO	0.2	1.0 pTsOH	1	t.a.	Productos de degradación
4	Me ₂ CO	0.5	0.2 pTsOH	1	t.a.	Productos de degradación
5	C ₆ H ₆	0.1	0.2 pTsOH	96	t.a.	s.m
6	C ₆ H ₆	0.1	0.1 pTsOH*	0.5	t.a.	s.m
7	C ₆ H ₆	0.1	0.1 pTsOH*	3	t.a.	s.m
8	C ₆ H ₆	0.1	0.1. pTsOH*	16	t.a.	66a
9	propanal	0.1	0.01 pTsOH	24	t.a.	Productos de degradación
10	Me ₂ CO	0.1	AcOH 80%	6	45	66a
11	THF	0.2	HCl 6%	24	t.a.	66a
12	CH ₃ CN/H ₂ O 9:1	0.1	0.1 DDQ	7	t.a.	s.m
13	CH ₃ CN /tampón borato 1:1	0.1	0.03 CAN	6	70°C	66a
14	CH ₃ CN /tampón borato 1:1	0.1	0.03. CAN	17	t.a.	66a

* 1.5 eq. de propanal como aditivo

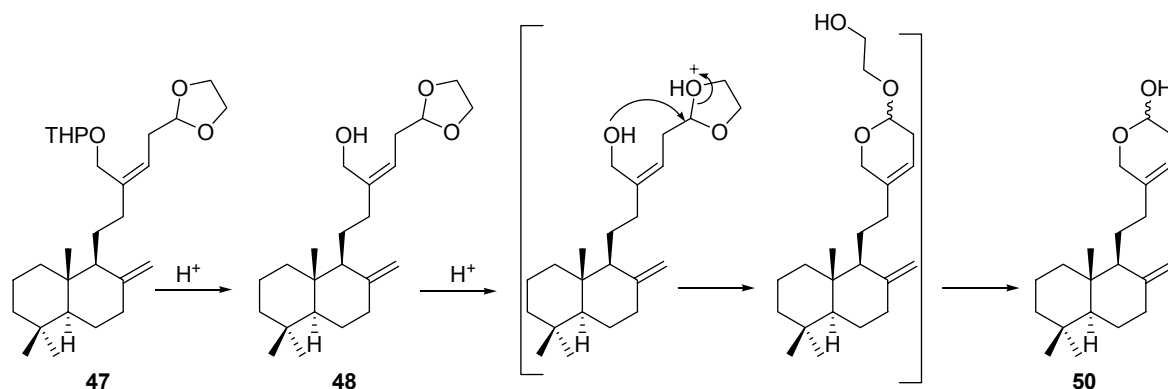
Tabla 7

En el Esquema 34 se lleva a cabo una comparación de los resultados obtenidos en la reacción de **47**, **60** y **66** en medio ácido en las mismas condiciones.



Esquema 34

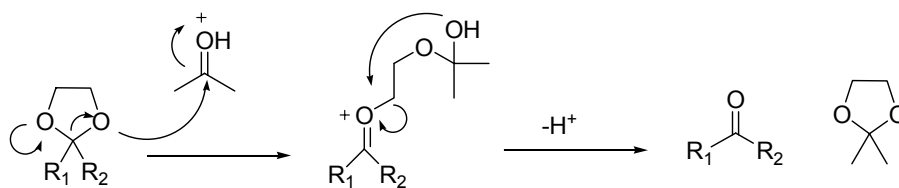
El hecho de que no se desproteja el dioxolano de **60** y de **66** y sí el de **47** puede explicarse si se tiene en cuenta que, al intentar desproteger el tetrahidropirano de **47**, el producto mayoritario de la reacción es el hemiacetal **50**. Esto indica que el hidroxilo alílico está involucrado en la reacción y favorece la apertura del dioxolano. El mecanismo propuesto se recoge en el Esquema 35. Así, el primer compuesto que se formaría sería **48**, que rápidamente evoluciona para dar **50**.



Esquema 35

Ni **60** ni **66** presentan el hidroxilo alílico libre, lo que explicaría que en las mismas condiciones en las que se obtiene **50** a partir de **47**, sólo se recupere material de partida.

El mecanismo de desprotección en acetona en medio ácido incluye una transcetalización del dioxolano del material de partida a la acetona (Esquema 36).¹⁹¹



Esquema 36

Dado que lo que se quiere desproteger es un aldehído, la transcetalización a la acetona no está favorecida. Para intentar favorecer la transcetalización, se lleva a cabo la reacción en benceno, adicionando 1.5 equivalentes de propanal (Entradas 6-8). En tiempos cortos de reacción no se aprecia reacción. Cuando se deja más tiempo, el primer producto que se aprecia por CCF es el aldehído α,β -insaturado, visible a la luz. Si se prescinde del disolvente, usando únicamente propanal, se obtiene una mezcla compleja de productos entre los que no se encuentra señal del aldehído esperado por RMN ^1H .

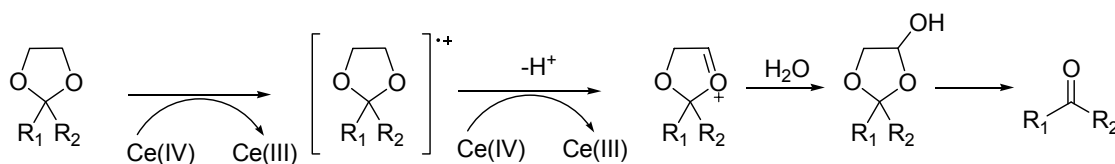
Se probaron otras condiciones ácidas (Entradas 10 y 11), siendo siempre el aldehído α,β -insaturado el primer producto observable por CCF.

¹⁹¹ (a) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 317. (b) Moraes, L. A. B.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrometry* **2001**, 12, 14. (c) Moraes, L. A. B.; Gozzo, F.C.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5096.

Además de las desprotecciones en medio ácido aparecen en bibliografía otros métodos cuyos medios de reacción son más suaves y por lo tanto, a priori, no provocarían la migración del doble enlace a la posición conjugada.¹⁹²

Uno de estos métodos utiliza DDQ catalítico en acetonitrilo acuoso¹⁹³ (Entrada 12). Sin embargo, en las condiciones propuestas por los autores no se observa reacción alguna.

Otro método que se ha probado es la desprotección catalizada por CAN en un medio tamponado a pH 8 usando un tampón borato comercial (Entradas 13 y 14).¹⁹⁴ En principio se propuso como mecanismo de reacción la transferencia de un solo electrón al cerio desde el sustrato (Esquema 37). Evidencias experimentales posteriores pusieron de manifiesto la existencia de un proceso catalítico en ausencia de un co-oxidante. De aquí se deduce que el Ce(IV) no está actuando como oxidante y, aunque su papel en la reacción no es conocido, los autores se inclinan por una actuación como ácido de Lewis.



Esquema 37

En las condiciones descritas por los autores (Entrada 13) el producto que se forma es el aldehído conjugado **66a**. Para intentar evitar la conjugación se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas, obteniéndose sin embargo, el mismo resultado (Entrada 14).

De todas estas pruebas puede extraerse la conclusión de que las condiciones necesarias para la desprotección del dioxolano no son aptas para nuestro sustrato, ya que provocan la migración del doble enlace a la posición conjugada, más estable pero no deseada.

¹⁹² (a) Sen, E. S.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684. (b) Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, S.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800. (c) Fadel, A.; Yefsah, R.; Salaün, J. *Synthesis* **1987**, 37. (d) Jung, M. E.; Andrus, W. A.; Ornstein, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4175.

¹⁹³ Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 979.

¹⁹⁴ Maulide, N.; Vanherck, J.-C.; Gautier, A.; Markó, I. E. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 381.

Incluso medios débilmente básicos (Entradas 13 y 14), como condiciones descritas para evitar la conjugación del doble enlace (Entrada 10)²⁰¹ producen directamente el aldehído α,β -insaturado sin apreciarse en ningún momento la formación del producto deseado. Por lo tanto, puede deducirse que el aldehído con enlace β,γ es muy inestable y genera de manera inmediata su isómero conjugado.

Por todo esto se decide buscar una nueva metodología para la introducción de los tres carbonos necesarios en la cadena lateral.

Un hecho destacable es que el hidroxilo terciario de C-8 de **60** es estable tanto en medios ácidos relativamente fuertes así como en presencia de oxidantes, en calentamientos a 60-70 °C y medios básicos. Todo esto unido al hecho de que la obtención de **55** requiere una reducción con LiAlH_4 a ebullición de THF no observándose ningún producto de eliminación del hidroxilo de C-8 nos llevó a analizar nuevamente los problemas de eliminación que aparecen en la Ruta 1.

La eliminación del grupo en C-8 podría no derivar de la inestabilidad del hidroxilo terciario de dicha posición, sino del grupo protector. El *tert*-butildimetilsililo es un grupo muy voluminoso y puede provocar un cambio en la estructura de silla del anillo B de la decalina. Este cambio conformacional puede ser el causante de la inestabilidad de la molécula y el que provoca la eliminación hacia las diferentes olefinas Δ^7 , Δ^8 y $\Delta^{8(17)}$.

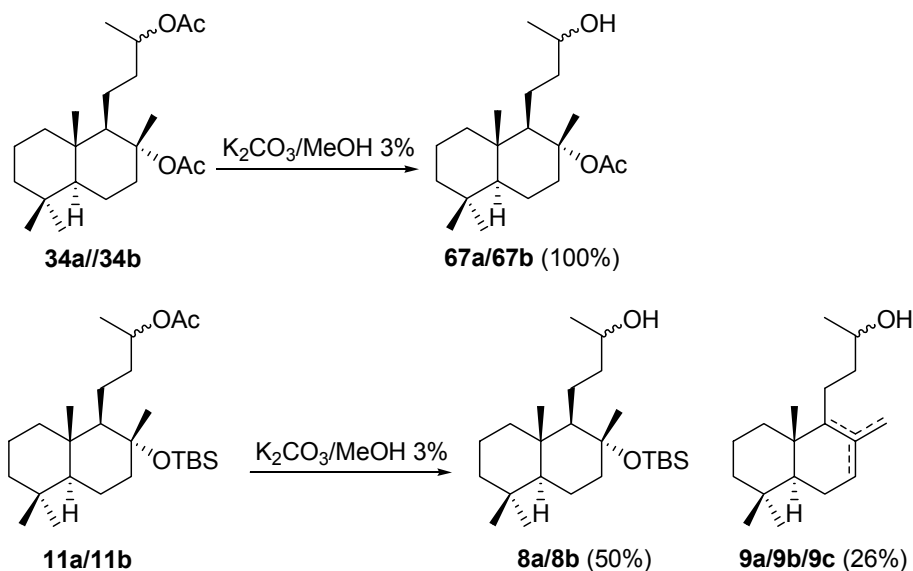
Si esta última hipótesis es acertada, la utilización de un grupo más pequeño en C-8 acortaría la síntesis de la molécula objetivo considerablemente. Así se propone la definitiva Ruta 3.

3.3 RUTA 3

3.3.1. Obtención del Fragmento A

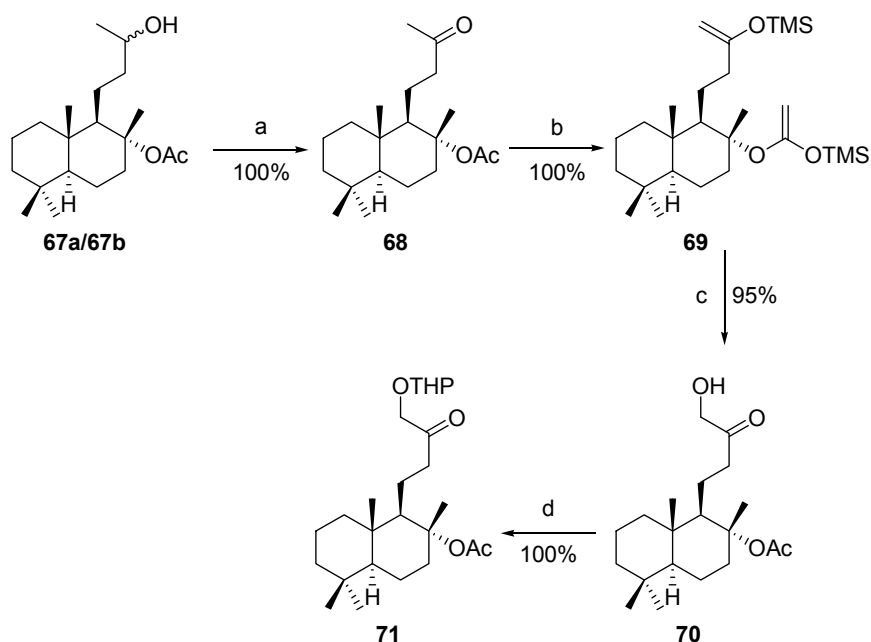
Como se vio en las conclusiones del capítulo anterior, se plantea el uso de un grupo protector menos voluminoso para el hidroxilo de C-8. El grupo elegido es un acetoxilo, ya que es fácil de eliminar en condiciones suaves.

Así, la hidrólisis de **34a/34b** en $K_2CO_3/MeOH$ al 3% conduce de manera cuantitativa a la mezcla de epímeros **67a/67b** (Esquema 38). Las condiciones de reacción son exactamente iguales a las usadas con **11a/11b** pero el resultado es completamente diferente, puesto que únicamente se forma el compuesto esperado no apareciendo productos de eliminación. Esto confirma la hipótesis de que los problemas de eliminación provenían del grupo *tert*-butildimetilsililo y no de la inestabilidad del hidroxilo terciario.



Esquema 38

La funcionalización del metilo 16 se lleva a cabo según la ruta sintética descrita en el Esquema 39.



Esquema 39: (a) TPAP, NMO, DCM. (b) LDA; TMSCl, THF, -78° C. (c) $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 4%, NMO, $t\text{BuOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 7:3:1. (d) DHP, $p\text{TsOH}$, benceno.

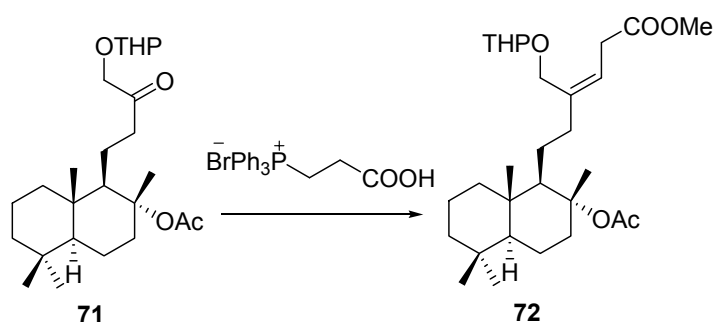
La oxidación de los alcoholes **67a/67b** con el reactivo de Ley conduce a la metilcetona **68** cuantitativamente. El tratamiento de **68** con LDA en presencia de TMSCl conduce al compuesto **69**, en el que tanto la metilcetona como el acetato han reaccionado para formar el enol éter. Esto se corrobora por RMN de ^1H ya que no se aprecia señal alguna del metilo del acetato en torno a 1.90 ppm. Cuando se trata **69** con OsO_4 y NMO únicamente reacciona el enol éter de la cadena lateral, debido seguramente al impedimento estérico del enol éter anclado en C-8, resultando la oxidación completamente quimioselectiva. El aislamiento del producto de reacción requiere el tratamiento con HCl 2N, suficiente para hidrolizar el silil enol éter, muy lábil, y regenerar el acetoxilo. De esta manera se obtiene **70** como único producto de reacción con un excelente rendimiento.

Dado que el grupo protector que mejores resultados había producido hasta el momento había sido el tetrahidropirano, se protegió el hidroxilo de **70** por tratamiento con dihiropirano y $p\text{TsOH}$ en benceno. Así se obtiene **71**, fragmento A del esquema retrosintético, con un rendimiento global del 95% desde **34a/34b**.

3.3.2 Adición de los carbonos 14-16 de la estructura de luffalactona

Uno de los objetivos de este capítulo era encontrar una nueva metodología que permitiese introducir tres carbonos en la cadena lateral.

Tras una larga revisión bibliográfica se decidió probar nuevamente la metodología de Wittig, pero usando esta vez el bromuro de 2-carboxiethyl trifenilfosfonio como reactivo (Esquema 40), con el que se obtendría directamente el éster **72**.



Esquema 40

Se ensayaron numerosas condiciones de reacción, recogidas en la Tabla 8, hasta optimizar el método.

	Disolvente	Eq. sal	Base	Eq Base	t (h)	T (°C)	Resultado
1	THF	1.5	tBuOK	3	7	0- t.a.	s.m.
2^a	THF	5	HMDSNa	5	2	0- t.a.	72 10%
3^b	THF	5	HMDSNa	7.5	2	0- t.a.	72 37%
4^b	THF	5	HMDSNa	10	2	0- t.a.	Productos de degradación
5	THF	5	nBuLi	5	16	0- t.a.	s.m.
6	THF	5	nBuLi	10	16	0- t.a.	s.m.
7^b	THF/DMSO	5	nBuLi	10	2	-5- t.a.	72 55%
8^a	THF/DMSO	5	nBuLi	10	2	-5- t.a.	72 70%

a. Se adiciona MeI y se deja reaccionar 16h. Se añade agua y se extrae con AcOEt.

b. Se añade NH₄Cl y se extrae con AcOEt. El crudo se esterifica con TMSCH₂N₂.

Tabla 8

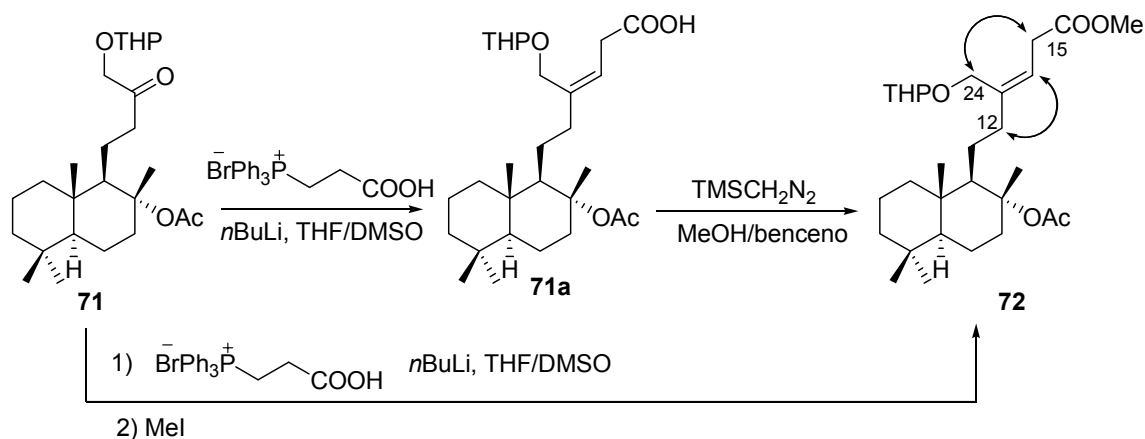
Como bases se probaron *t*BuOK, HMDSNa y *n*BuLi. También se probaron diferentes proporciones de base con respecto a la sal de fosfonio. Cuando se usan los mismos equivalentes de sal que de HMDSNa se obtiene un 10% del producto de reacción (Entrada 2) lo que indica que se ha formado una pequeña cantidad del iluro de fósforo necesario para dar la reacción de Wittig. Cuando se aumenta la cantidad de base hasta 1.5 equivalentes de HMDSNa por equivalente de sal, el rendimiento de la reacción aumenta (Entrada 3). Sin embargo, cuando se usa el doble de base que de sal sólo se aíslan productos de degradación (Entrada 4).

Debido a que con HMDSNa los rendimientos obtenidos no eran buenos, se decidió explorar el uso de *n*BuLi como base. Cuando se usa un equivalente de *n*BuLi por equivalente de sal no se observa reacción (Entrada 5). Lo mismo ocurre cuando se usa el doble de base (Entrada 6).

El cambio de disolvente de THF a una mezcla de THF/DMSO 4:1 modifica radicalmente el resultado de la reacción¹⁹⁵ (Entradas 7 y 8). Los bajos rendimientos obtenidos en la reacción se deben a la poca solubilidad de la sal en THF. Así mientras en THF se forma una suspensión, en la mezcla THF/DMSO se obtiene una disolución transparente que, tras la adición de la base se vuelve muy densa y de color naranja oscuro, color del iluro.

Cuando en lugar de aislar el ácido **71a** y esterificarlo posteriormente con trimetilsilil diazometano, se obtiene directamente el éster **72** por adición de MeI a la reacción, el rendimiento aumenta en un 15% (Entrada 8). Esto puede deberse a que el hidroxiaácido **71a** es parcialmente soluble en agua mientras que el éster **72**, mucho menos polar, no lo es, y se evitan así las pérdidas de producto de reacción en el proceso de extracción (Esquema 41).

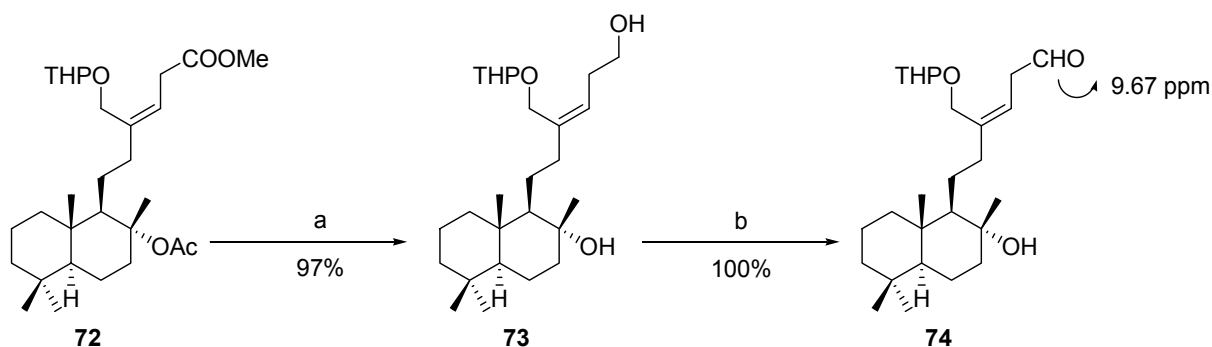
¹⁹⁵ (a) Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 941. (b) Wakita, H.; Yoshiwara, H.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1085. (c) Takeuchi, K.; Kohn, T. J.; Mais, D. E.; True, Timothy A.; Wyss, V. L.; Jakubowski, J. A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1943. (d) Baker, S. R.; Clissold, D. W.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 991. (e) Stumpp, M. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5941.



Esquema 41

Nuevamente la reacción resulta totalmente estereoselectiva ya que sólo se forma el isómero *Z* del doble enlace de C-13. Esto se corrobora mediante la existencia de *nOe* entre los protones de C-15 con los de C-24, lo que indica que dichos protones se encuentran próximos en el espacio, cosa que sólo sucede si la estereoquímica del doble enlace es *Z*. Además también existe *nOe* entre el protón olefínico y uno de los protones de C-12.

Para poder llevar a cabo la adición de furil litio es necesario transformar el éster de **72** en aldehído. Esto se realiza en dos pasos (Esquema 42), reduciendo el éster hasta el hidroxiderivado **73** con LiAlH_4 y oxidando posteriormente **73** con Dess-Martin peryodinano para obtener **74** con excelente rendimiento.¹⁹⁶ En el espectro de RMN ^1H de **74** aparece in triplete a 9.67 ppm ($J = 1.7$ Hz) correspondiente al hidrógeno del aldehído.


 Esquema 42: (a) LiAlH_4 , éter, 0°C , 15 min; (b) DMP, DCM, 30 min.

¹⁹⁶ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (b) Boeckman, R. K. J.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.

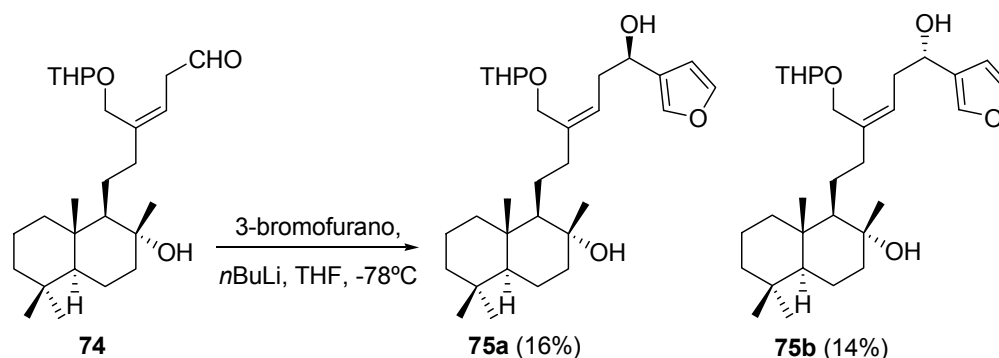
Además de DMP se probaron otros agentes oxidantes como son TPAP/NMO y CrO₃/piridina. Sin embargo, sólo con el primero se obtiene el aldehído **74**. Con CrO₃/piridina no se observa la formación del aldehído deseado, formándose desde el principio productos de degradación. Con TPAP sí que se observa la formación del aldehído por CCF, sin embargo éste reacciona rápidamente con el exceso de NMO dando productos de descomposición.

El aldehído **74** es, además, altamente inestable por lo que no se ha podido llevar a cabo el estudio completo de sus propiedades espectroscópicas.

El aldehído **74** se corresponde con el intermedio **B** del esquema retrosintético planteado al inicio de este trabajo.

3.3.3. Adición de furil litio y funcionalización hasta luffalactona

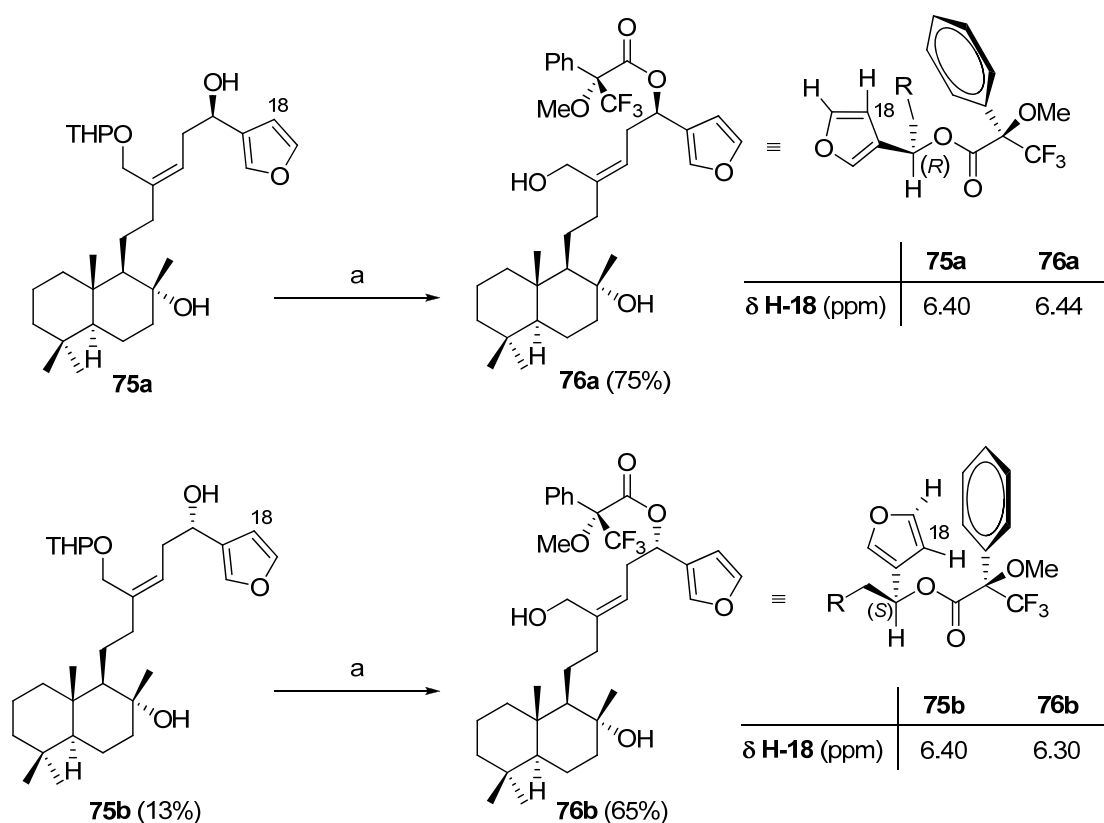
La adición de furil litio¹⁹⁷ al aldehído **74** (Esquema 43) conduce a la formación de una mezcla 1:1 de los compuestos epímeros **75a** y **75b**, separables cromatográficamente. El bajo rendimiento con el que se obtienen **75a** y **75b** se debe a la inestabilidad del aldehído **74** ya que, a pesar de realizarse la reacción de adición a -78 °C y en atmósfera inerte, se observan por CCF numerosas señales correspondientes a los productos de degradación del aldehído.



Esquema 43

¹⁹⁷ (a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 685. (b) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A.; Dubai, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1156. (c) Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615. (d) Palombo, E.; Audran, G.; Monti, H. *Synlett* **2005**, 2104. (e) Sibi, M. P.; He, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1749.

Para poder determinar la configuración en C-16 de **75a** y **75b** se aplica el método de Mosher modificado (Esquema 44).¹⁹⁸ Así, se hizo reaccionar **75a** y **75b** por separado con ácido *R*(+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacético en presencia de DCC y DMAP en DCM. Sin embargo, los estudios necesarios para determinar la configuración de C-16 resultaban complejos debido a la presencia de los dos epímeros de la agrupación tetrahidropiránica. Por ello, se decidió hidrolizar el grupo protector del hidroxilo de C-24 en condiciones muy suaves para evitar la posible epimerización de C-16, obteniéndose los derivados **76a** y **76b** (Esquema 44). Con estos compuestos ya pueden llevarse a cabo los estudios espectroscópicos necesarios.

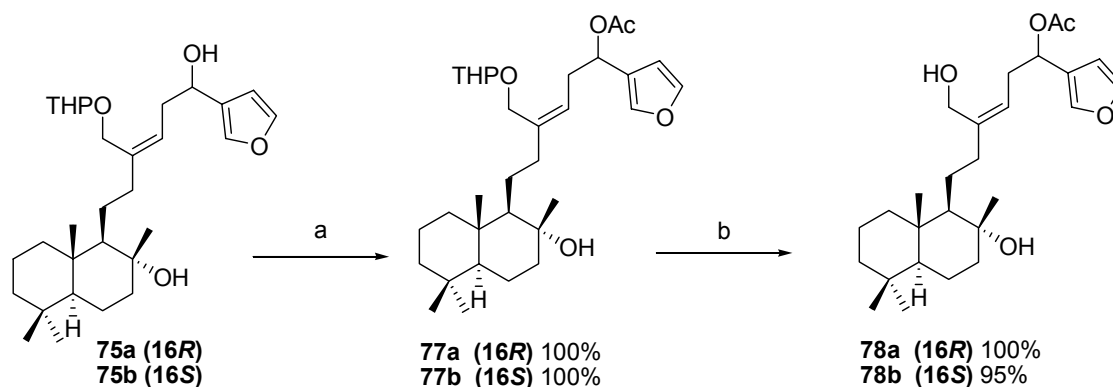


Esquema 44: (a) i. (+)-MTPA, DMAP, DCC, DCM, 24h. ii. cat. *p*TsOH/MeOH, 4h.

¹⁹⁸ (a) Ohtani, I., Kusimi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092. (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (c) Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 513. (d) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661. (e) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. (f) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569.

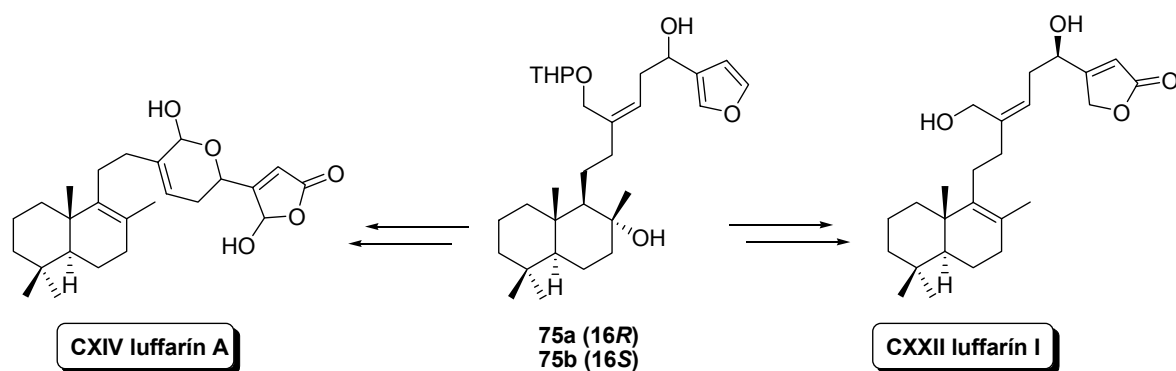
La comparación entre los espectros de ^1H de cada derivado con su compuesto precursor permite establecer la estereoquímica *R* para **75a** en C-16 y la *S* para **75b** en la misma posición. Las diferencias más importantes son las que se aprecian en el desplazamiento de la señal del protón de C-18, 6.40 y 6.44 ppm para **75a** y **76a** respectivamente y 6.40 y 6.30 ppm para **75b** y **76b** respectivamente. El protón de C-18 de **76b** se encuentra apantallado por el anillo bencénico lo que provoca un cambio apreciable en su desplazamiento químico hacia campos más altos.

Una vez determinada la estereoquímica de cada compuesto, se prosigue la ruta sintética por separado. Así, la acetilación de **75a** y **75b** seguida de la desprotección del tetrahidropirano en las mismas condiciones ensayadas anteriormente conduce a la formación de los compuestos **78a** y **78b** con excelentes rendimientos (Esquema 45).



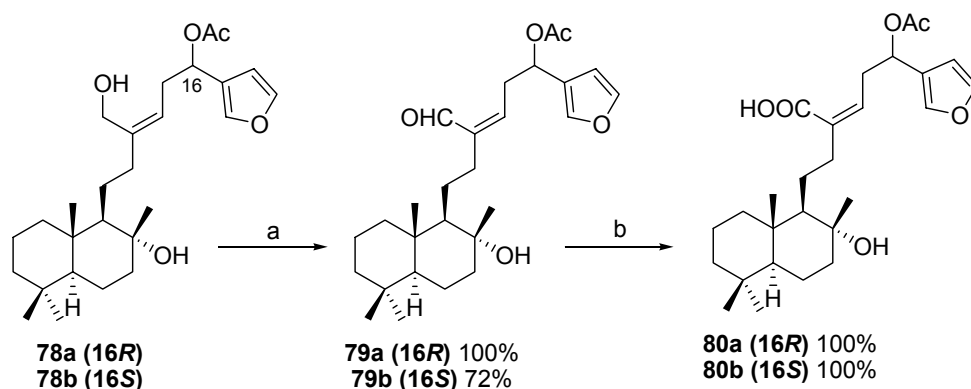
Esquema 45: (a) Ac_2O , piridina. (b) pTsOH cat./ MeOH

Los compuestos **75a** y **75b** pueden considerarse además intermedios avanzados para la síntesis de los compuestos luffarín A y luffarín I, aislados de *Luffariella geometrica* y mencionados en la introducción de este trabajo (Esquema 46). El hecho de disponer de los dos epímeros en C-16 permitirá la determinación de la estereoquímica de luffarín A en dicha posición.



Esquema 46

Una vez liberado, el hidroximetileno de **78a** y **78b** debe ser transformado en ácido para poder formar luego la lactona de siete miembros presente en luffalactona (Esquema 47).

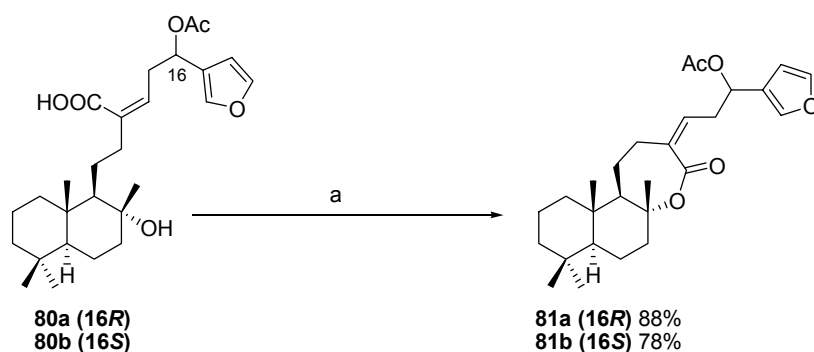


Esquema 47: (a) DMP, DCM, 30 min; (b) NaClO₂ 5%, *t*BuOH, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butenol.

La oxidación del alcohol alílico con DMP conduce a los aldehídos α - β -insaturados **79a** y **79b** con excelentes rendimientos. Para oxidar dichos aldehídos hasta ácidos se ensayaron las condiciones probadas anteriormente sobre otros sustratos (NaClO₂ 25%, 24h). Sin embargo, en estas condiciones se obtienen únicamente productos de degradación. Por ello, se utilizaron condiciones mucho más suaves (NaClO₂ 5%, 30 minutos), obteniéndose los ácidos deseados, **80a** y **80b**.

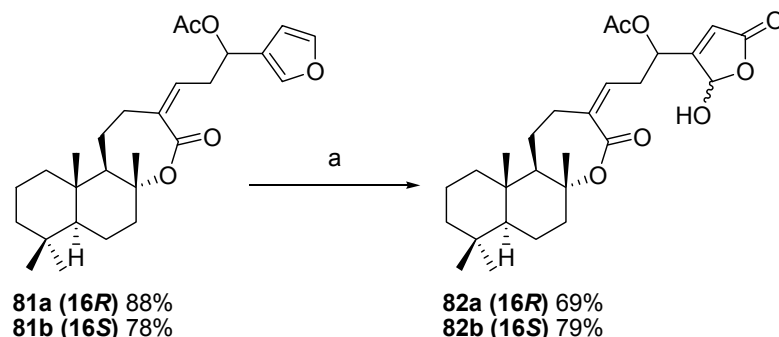
Desde los ácidos **80a** y **80b** sólo queda formar el anillo lactónico de siete miembros y transformar el anillo furánico en la butenolida requerida para obtener luffalactona y su compuesto epímero en C-16.

La lactonización de los ácidos **80a** y **80b** siguiendo la metodología tipo Yamaguchi empleada anteriormente conduce a las lactonas **81a** y **81b** con excelentes rendimientos (Esquema 48). Tanto para **81a** como para **81b** se observa en el espectro infrarrojo una banda a 1708 cm^{-1} correspondiente al carboxilo lactónico. En ningún caso se aprecia banda de ácido o de hidroxilo libre.



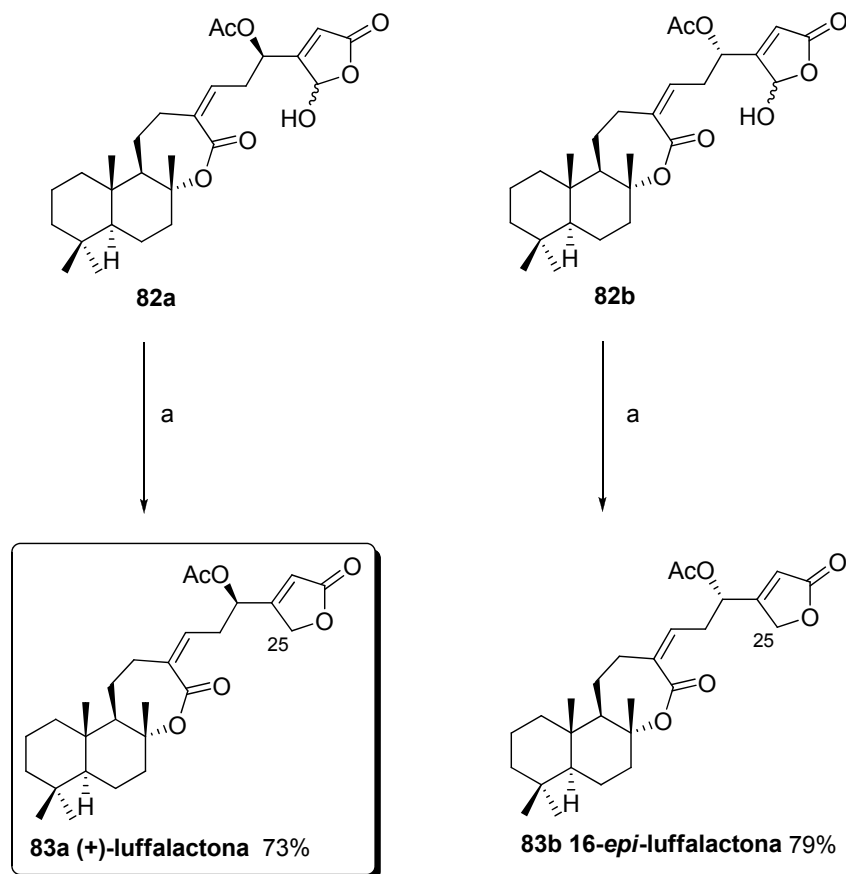
Esquema 48: (a) i. cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et_3N , tolueno; ii. DMAP, 24h.

La transformación del anillo furánico en la butenolida presente en luffalactona se llevó a cabo en dos etapas. En primer lugar se utilizó la metodología de Faulkner para obtener las γ -hidroxibutenolidas **82a** y **82b** (Esquema 49).



Esquema 49: (a) O_2 , Rosa de Bengala, $h\nu$, DCM, 5h.

La reducción de la γ -hidroxibutenolida a la butenolida (Esquema 50) con NaBH_4 en EtOH ¹⁹⁹ conduce a la molécula objetivo de este trabajo, **(+)-luffalactona**, y a su compuesto epímero en C-16, **16-*epi*-luffalactona**.



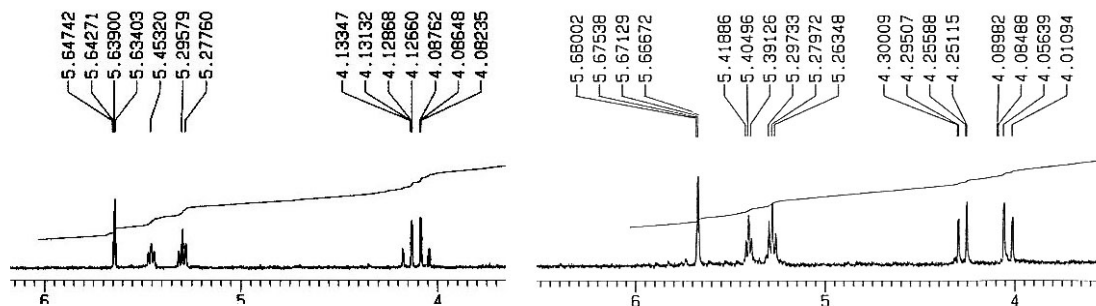
Esquema 50: (a) NaBH_4 , EtOH , 0°C , 5 min.

Las propiedades espectroscópicas del compuesto sintetizado **83a** así como el valor de la rotación óptica, $[\alpha]_D^{22} = +18.2$ ($c = 0.27 \text{ C}_6\text{H}_6$), coinciden con las descritas por Faulkner para el compuesto aislado de *Luffariella variabilis*, $[\alpha]_D^{22} = +18.8$ ($c = 0.48 \text{ C}_6\text{H}_6$).

Los espectros tanto de RMN ^1H como de RMN ^{13}C de **83a**, (+)-luffalactona, como de **83b**, 16-*epi*-luffalactona, son prácticamente idénticos. La única diferencia destacable se encuentra en las señales correspondiente a los hidrógenos de C-25. Para (+)-luffalactona se observan dos ddd a 4.15 ($J = 17.6, 2.0, 0.9 \text{ Hz}$) y 4.06 ppm ($J = 17.6,$

¹⁹⁹ Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356.

2.0, 0.5 Hz), mientras que para 16-*epi*-luffalactona aparece un dd a 4.28 ppm ($J = 17.8$, 1.9 Hz) y un ddd a 4.04 ppm ($J = 17.8$, 1.9, 0.8 Hz) (Esquema 51).



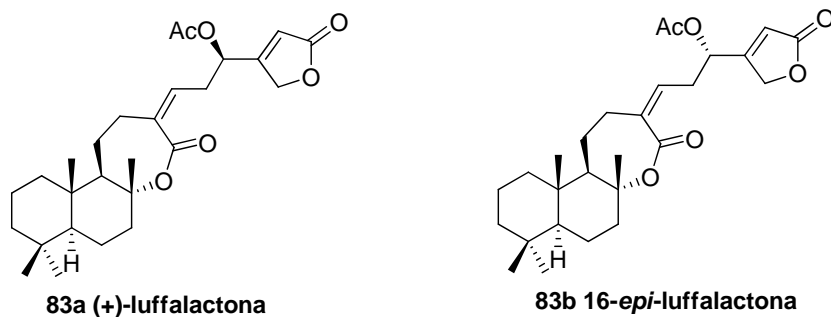
Esquema 44: Ampliación de los espectros de RMN de ¹H de luffalactona (izq.) y 16-*epi*-luffalactona (dcha.).

Así pues, se ha corroborado la estructura del compuesto natural (+)-luffalactona y queda establecida, además, su configuración absoluta como (5*S*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 16*R*).

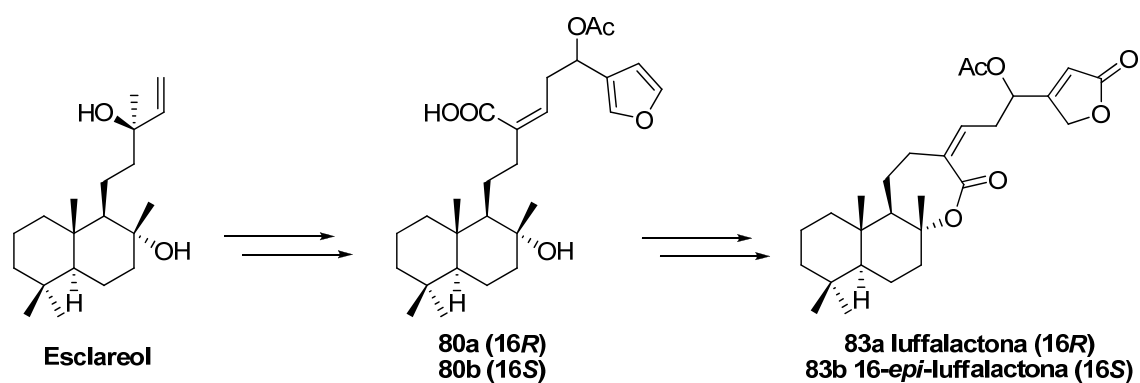
4. CONCLUSIONES*

* Las conclusiones en inglés se encuentran recogidas dentro de la sección English summary

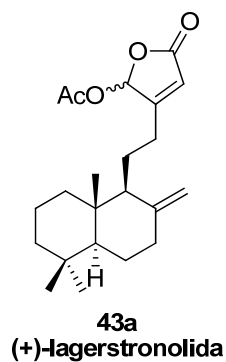
1. Se ha sintetizado luffalactona y su epímero 16-*epi*-luffalactona. Esta síntesis ha permitido confirmar la estructura del producto natural aislado de *Luffariella variabilis* y establecer su configuración absoluta como (5*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 16*R*).



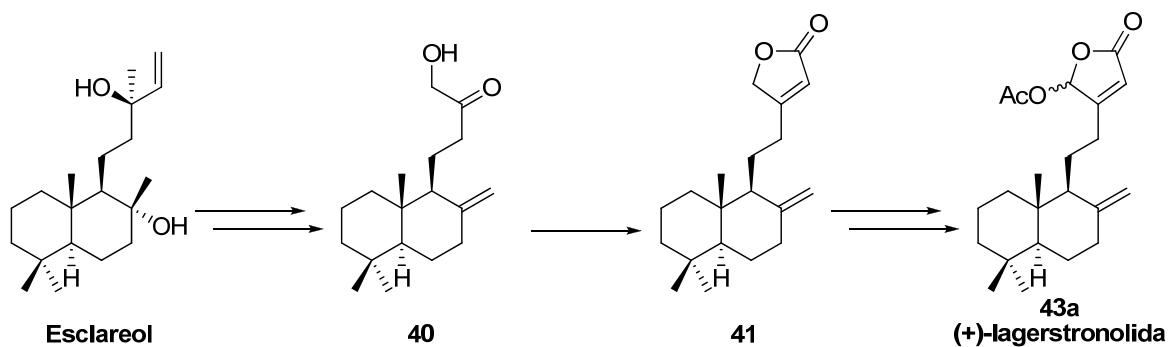
2. El paso clave de la síntesis de luffalactona y su epímero ha sido una ciclación tipo Yamaguchi de los furano derivados **80a** y **80b**, respectivamente. Ambos intermedios se obtienen a partir de esclareol.



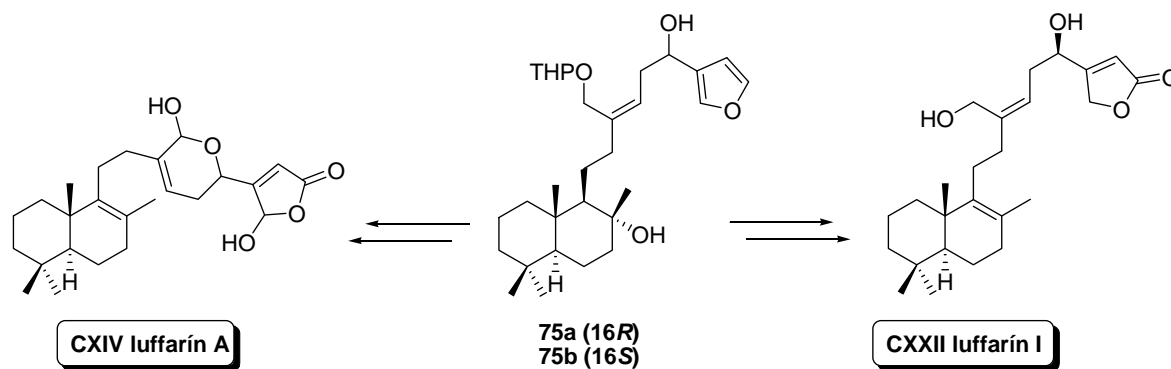
3. Se ha sintetizado (+)-lagerstronolida, estableciendo así la estereoquímica del producto natural aislado de *Lagerstroemia lancesteri* como (-)-lagerstronolida.



4. El paso clave en la síntesis de (+)-lagerstronolida ha sido la construcción del anillo lactónico por tratamiento del intermedio **40**, obtenido a partir de esclareol, con la cetena de Bestmann.



5. Los compuestos **75a** y **75b** pueden considerarse intermedios avanzados para la síntesis de los compuestos luffarín A y luffarín I, aislados de *Luffariella geometrica*. El hecho de disponer de los dos epímeros en C-16 permitirá la determinación de la estereoquímica de luffarín A en dicha posición. De este modo se ha abierto el camino hacia la síntesis de otros metabolitos aislados de *Luffariella variabilis*.



5. ENGLISH SUMMARY

Table of contents

1. Marine metabolites and drug discovery	page 139
2. Sesterterpenes	page 145
3. Luffariella metabolites	page 157
4. Phospholipase A₂ inhibitors	page 167
5. Synthesis of sesterterpenolides	page 171
6. Objectives	page 177
7. Results	page 179
- Synthetic pathway 1	page 181
- Synthetic pathway 2	page 187
- Synthesis of (+)-lagerstronolide	page 187
- Transformations of 40 into advanced intermediates for the synthesis of luffalactone	page 190
- Synthetic pathway 3	page 201
8. Conclusions	page 209
9. Experimental section	page 213
- General	page 213
- Synthesis of (+)-lagerstronolide	page 214
- Synthetic pathway 3: Synthesis of (+)-luffalactone and 16-<i>epi</i>-luffalactone	page 223

Marine metabolites and drug discovery

Medicine and natural products have always been closely linked through the use of traditional medicines and natural poisons.¹

Plants have formed the basis of sophisticated traditional medicine systems that have been in existence for thousands of years. The first records are from Mesopotamia (about 2600 b. C.) in which more than 1000 of plants are compiled, many of them being still in use for the treatment of different ailments. Other examples are the extensively studied traditional Chinese medicine or the Indian Ayurveda.

The first natural product that can be considered as purely commercialized was morphine in 1826 by Merck, and the first semi-synthetic drug based on a natural product was aspirin, by Bayer in 1899.

Nowadays, drugs based on plants are still essential for the major part of the world population (around 80%, according to studies done by the WHO) and more than the 50% of the prescribed medicines in developed countries contain natural products in their formula.

From all these data, it can be concluded that pharmaceutical research programmes owe a lot to natural products. In fact, pharmacologically active natural products continue to be an important research pipeline in new drugs development.²

Interest on marine organisms as sources of bioactive natural products took longer to appear due, in part, to technical difficulties to collect the specimens. By the end of 1950s, the concept “drug from the sea” started to attract some interest, with the discovery by Bergmann of some unusual nucleosides isolated from sponges collected in

¹ Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215

² a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.

Florida.³ Those compounds led to the development of ara-A (vidarabine) and ara-C (cytarabine), with significant anticancer properties that have been in clinical use form decades.

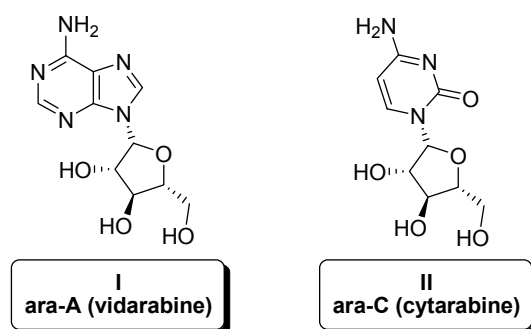


Figure 1

The role of natural products in drug development has dramatically changed in the last 30 years. However, they have enjoyed a renaissance in the last few years since alternative methods, such as combinatorial chemistry, did not deliver the expected results.

Having in mind that oceans cover the 70% of the Earth and are the 90% of the biosphere, numerous researchers focused on marine organisms as source of new pharmacologically active compounds. This idea comes from the fact that, during millions of years, marine organisms have evolved to produce a wide variety of exclusively sophisticated substances. Among them, strongly bioactive molecules can be found, developed as part of “biochemical war” to survive in such an extremely competitive environment.

From the beginning by Bergmann, more than 15000 substances have been isolated from marine organisms⁴ and the first hits from these research lines have been achieved.

In 2004, the first medicine from a marine organism was approved in the US: a synthetic form of ω -conotoxine MVIIA⁵ (a peptide isolated from a tropical mollusc) commercialized with the name Prialt® and active against chronic pain.^{5,6}

³ a) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981. b) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *22*, 226. c) Bergmann, W.; Stempien, M. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575.

⁴ Sipkema, D.; Franssen, C. R. M.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Marine Biotech.* **2004**, *7*, 142.

⁵ Miljanich G. P. *Current Med. Chem.* **2004**, *11*, 3029-40.

Another achievement was the development of Yondelis[®] (trabectedin or ecteinascidin-743), antitumour agent isolated from the tunicate *Ecteinascidia turbinata*. Structure elucidation dates from 1990⁷ and nowadays it is semi-synthetically produced.⁸ It interacts with the minor groove of DNA affecting various transcription factors involved in cell proliferation.⁹ In September 2007, it received marketing authorisation from the European Commission for the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma.

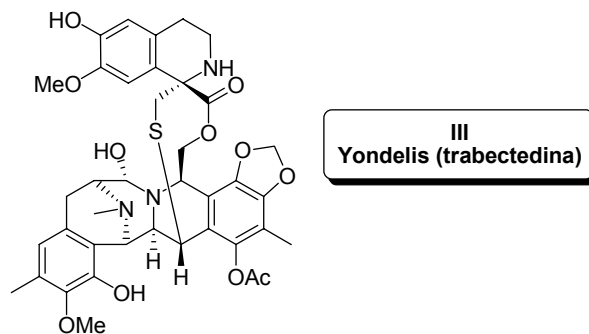


Figure 2

Among all the studied marine organisms, sponges have to be highlighted due to the amount of bioactive compounds isolated from them.¹⁰ Marine sponges have been considered a gold mine during the past 50 years, with respect to the diversity of their

⁶ a) *The Medical letter on drugs and therapeutics* **2005**, 47, 103. b) Winquist, R. J.; Pan, J. Q.; Gribkoff, V. K. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, 70, 489. c) McGivern, J. G. *Drug discovery today* **2006**, 11, 245. d) Schroeder, C. I.; Lewis, R. J. *Marine Drugs* **2006**, 4, 193. e) Schroeder, C. I.; Doering, C. J.; Zamponi, G. W.; Lewis, R. J. *Med. Chem.* **2006**, 2, 535. f) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes J. P. *Nature reviews. Drug discovery* **2009**, 8, 69.

⁷ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4512. b) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4508.

⁸ a) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes J. P. *Nature reviews. Drug discovery* **2009**, 8, 69. b) www.pharmamar.com

⁹ a) Aune, G. J.; Takagi, K.; Sordet, O.; Guirouilh-Barbat, J.; Antony, S.; Bohr, V. A.; Pommier, Y. *Clinical Cancer Research* **2008**, 14, 6449. b) Aune, G. J.; Furuta, T.; Pommier, Y. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, 13, 545. c) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D. B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.; Popescu, N.; Kraemer, K. H.; Pommier, Y. *Nature Medicine* **2001**, 7, 961. d) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6485. e) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2493. f) Pommier, Y.; Kohlhagen, G.; Bailly, C.; Waring, M.; Mazumder, A.; Kohn, K. W. *Biochemistry* **1996**, 35, 13303.

¹⁰ Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Nortcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 1.

secondary metabolites. More than 5000 compounds of those 15000 isolated from marine organisms, come from sponges,⁴ being hundreds of substances discovered every year.

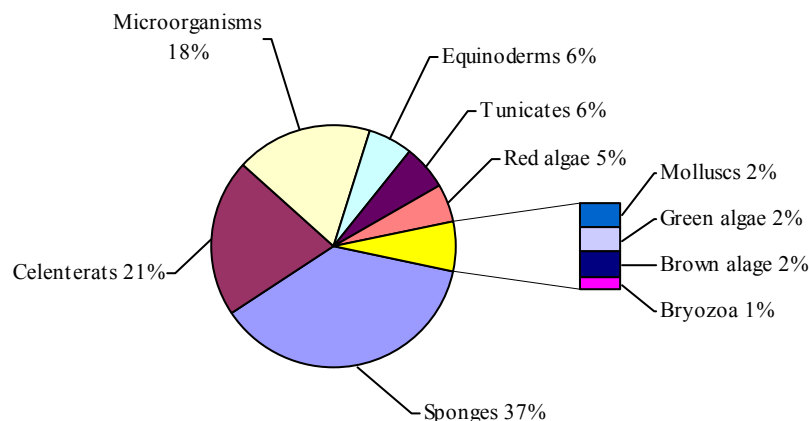


Figure 3

Structural variability of compounds isolated from sponges is enormous, including all kind of skeletons, from nucleosides to terpenes and alkaloids or fatty acids. Some examples are xestospongine C (bis-oxaquinolizidine isolated from the sponge *Xestospongia sp.*),¹¹ contignasterol (polioxygenated steroid isolated from *Petrosia contignata*)¹² or the already mentioned nucleosides ara-A and ara-C.

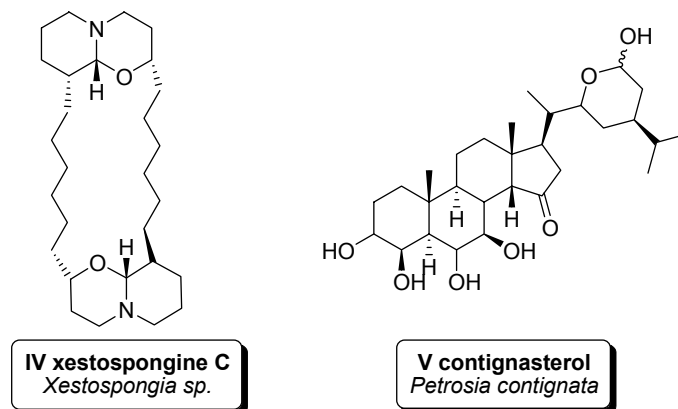


Figure 4

In addition, many of these metabolites possess interesting biological activities, which turn them into synthetic targets for many research groups. All these works have permitted to corroborate their structures and to verify their activity.

¹¹ Hoye, T. R.; North, J. T.; Yao, L. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6904.

¹² Burgoyne, D. L.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 525.

Among the described activities, the most interesting are:

- anti-inflammatory compounds for phospholipase A₂ inhibition, shown by manoalide¹³ or scalarial.¹⁴

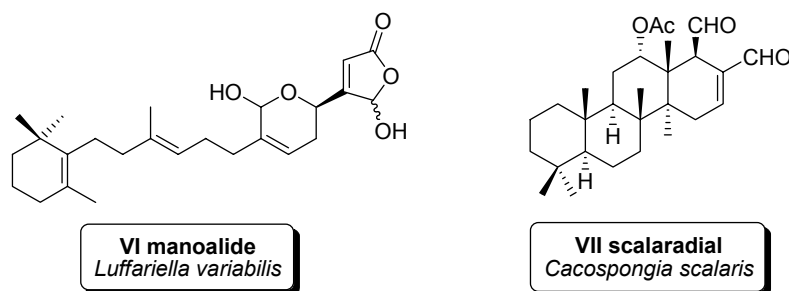


Figure 5

- antitumour compounds, such as dysidiolide¹⁵ or spongistatine 1.¹⁶

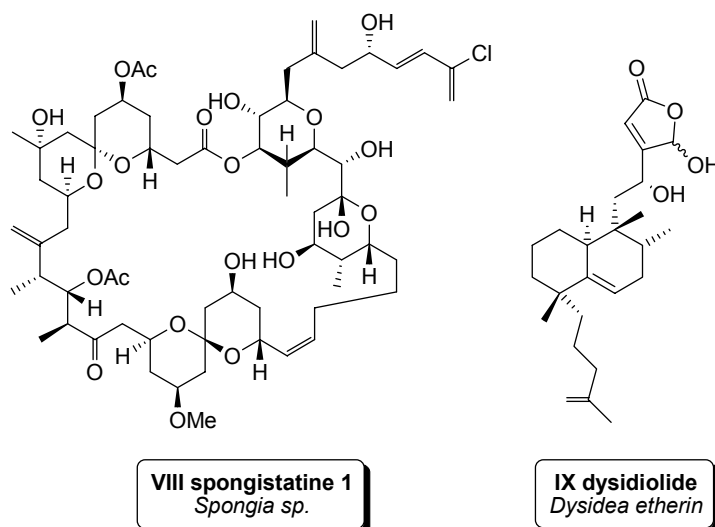


Figure 6

¹³ de Silva, E. D.; Scheuner, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611.

¹⁴ De Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1621.

¹⁵ Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

¹⁶ Bai, R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Molecular Pharmacology* **1993**, *44*, 757.

- antiviral compounds, such as the avarol¹⁷ or dragmacidine F.¹⁸

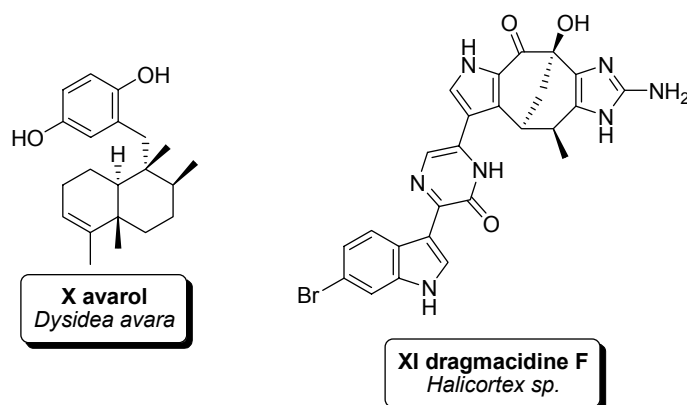


Figure 7

- antimalarial compounds, such as axisonitrile-3 or antifungal¹⁹ as acanthosterol

I.²⁰

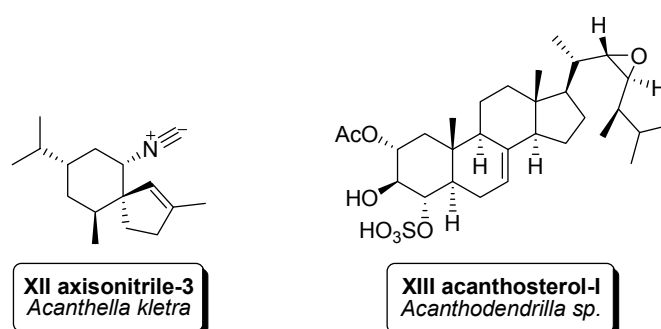


Figure 8

All these examples are a little sample of the structural variability of secondary metabolites isolated from sponges.

Among all them, it is worth noting, due to their biological properties, the group of sesterterpenes. These properties are exactly why they have become synthetic and biomedical targets and the reason that lead us to start this project.

¹⁷ a) Minale, L.; Riccio, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Letters* 1974, 38, 3401. b) Mueller, W. E. G.; Sobel, C.; Diehl-Seifert, B.; Maidhof, A.; Schroeder, H. C. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 1489.

¹⁸ Cutignano, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Casapullo, A.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3743.

¹⁹ Angerhofer, C. K.; Pezzuto, J. M.; Koenig, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1787.

²⁰ Tsukamoto, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1374.

Sesterterpenes

Sesterterpenes are a group of terpenoids that distinguish for having five units of isoprene in their structure, so they derive from geranyl farnesyl diphosphate. They are still considered as a small and rare group among terpenoids in spite of all the advances made since 1965, either in the elucidation of their structures or in the knowledge of their biosynthesis.

Sources of sesterterpenes are widespread in nature (fungus, lichens, plants, insects...) ²¹ but their presence is most significant in marine organisms, especially sponges.

Biosynthetic studies of these metabolites are scarce. However, their carbon skeletons reveal two main cyclisation pathways as possible biosynthetic route: ²²

- acid-catalyzed polyene cyclisations
- cyclizations based on intramolecular alkylation of the terminal pyrophosphate. This usually leads to the formation of medium or big-sized cycles, which can undergo further cyclization reactions.

The great variety of isolated structures makes it difficult to classify them. An easy way to do it is depending on the number of carbocycles they possess. According to this, sesterterpenes can be linear, bi-, tri- or tetra-cyclic.

²¹ a) Cordell, G. A. *Phytochemistry*, **1974**, *13*, 2343. b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 123. c) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 481. d) Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J. H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401.

²² Dewick, P. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 181.

I. Linear sesterterpenes

The first acyclic sesterterpene isolated was *all trans*-geranylnerolidol, from the fungus *Cochliobolus heterostrophus*.²³ Later on, a considerable amount of sesterterpenes has been isolated from Porifera family.

A subdivision can be made according to the functionality of these metabolites:

- a furan ring is placed at the end of the chain, as in furospingin-3 and -4 (both extracted from *Spongia officinalis*).²⁴ These compounds differ basically in the number and position of the double bonds and some of them possess cytotoxic activity.²⁵

- other group possess a tetrionic acid moiety at the end of the chain. This is the case of ircinin-1 and -2 (isolated from the sponge *Ircinia oros*)²⁶ or variabilin (isolated from *Ircinia variabilis*)²⁷ and whose stereochemistry was definitively determined in 1993).²⁸ Many of these compounds show interesting biological activities,^{29,30,31,32} such as antiviral, antibiotic, anti-inflammatory or antitumour.

- a less abundant type of compounds have a γ -butenolide in their structure, such as luffarin Q (isolated from *Luffariella geométrica*),³³ which possess inflammatory properties producing histamine releasing.

- other compounds have a tetrahydropirane in their structure, as barangadoic acid A isolated from *Hippospongia sp.*³⁴

²³ Nozoe, S.; Morisaki, M.; Fukushima, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 42, 4457.

²⁴ Cimino, G.; Stefano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5983.

²⁵ Rho, J. R.; Lee, H. S.; Shin, H. J.; Ahn, J. W.; Kim, J. Y.; Sim, C. J.; Shin, J. J. *Nat. Prod.* **2004**, 67, 1748.

²⁶ Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Fattorusso, E. *Tetrahedron* **1972**, 28, 333.

²⁷ Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3821.

²⁸ Ishibashi, M.; Kurosaki, M.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, 3, 189.

²⁹ Wang, N.; Song, J.; Jang, K. H.; Lee, H. S.; Li, X.; Oh, K. B.; Shin, J. J. *Nat. Prod.* **2003**, 71, 551.

³⁰ Murray, L.; Sim, A. T. R.; Rostas, J. A. P. *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 1291.

³¹ a) Murria, L.; Hamit, H.; Hooper, J. N. A.; Hobbs, L.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1899. b) Choi, K.; Hong, J.; Lee, C. O.; Kim, D. K.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1186.

³² a) Liu Y.; Bae B. H.; Alam N.; Hong J.; Sim C. J.; Lee C. O.; Im K. S.; Jung J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1301. b) Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C.O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1307. c) Liu, Y.; Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1451.

³³ Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1705.

³⁴ Craig, K. S.; Williams, D. E.; Hollander, I.; Frommer, E.; Mallon, R.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Tahir, A.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4801.

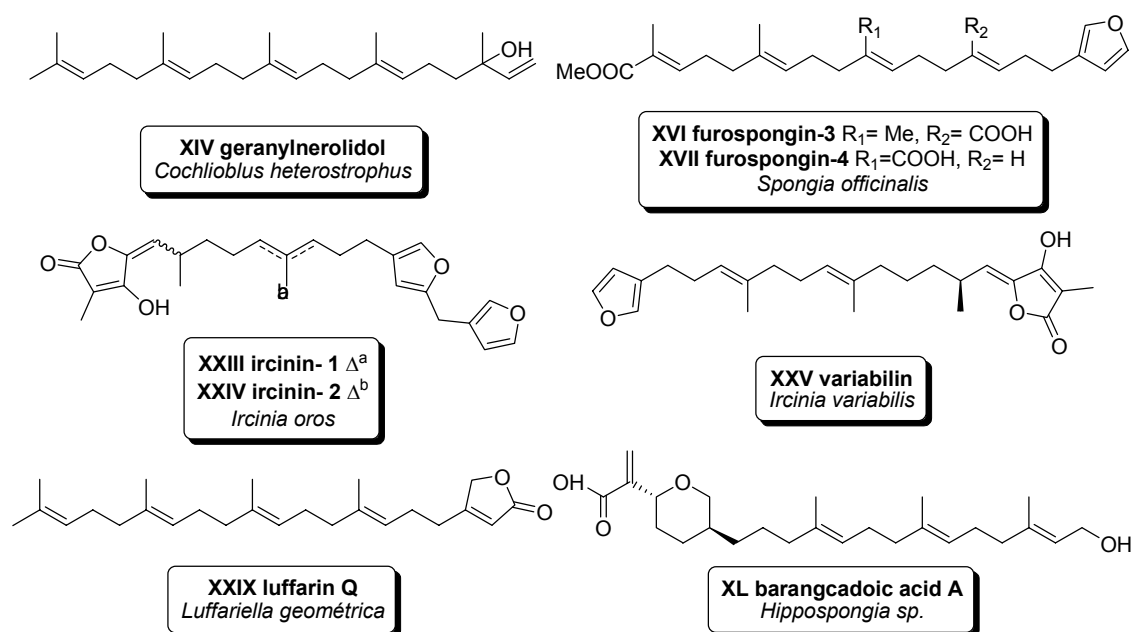


Figure 9: Different types of linear sesterterpenes

Although nitrogenated compounds are rare, some of them have been isolated. Some examples are sarcotin F and isosarcotin F (Figure 10), extracted from *Sarcotragus sp.*³⁵

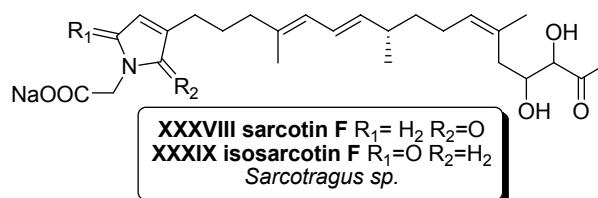


Figure 10

Degradation compounds as C_{21} and C_{22} *nor*-sesterterpenoids are also isolated along with all the previous kinds of C_{25} terpenoids. Some of them possess cytotoxic activities, as sarcotin I, sarcotin J or sarcotin N, from *Sarcotragus sp.*³⁶

³⁵ Liu, Y.; Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J., Im, K. S.; Kim, N. D.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1451.

³⁶ Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Im, K. S.; Kim, N. D., Choi, J. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *60*, 10619.

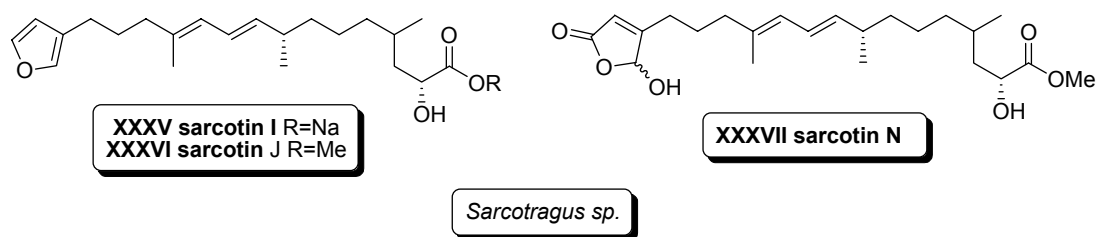


Figure 11

2. Monocyclic sesterterpenes

The most representative of this kind is manoalide,¹³ isolated by Silva and Scheuer in 1980 from the sponge *Luffariella variabilis*, which exhibits strong analgesic and anti-inflammatory activity.³⁷ Since its discovery, manoalide has been considered as an important pharmacological tool, being subjected to numerous studies in order to determine the mechanism of interaction with the phospholipase A₂ that causes its inhibition. Several synthesis of this natural product can be found in literature.³⁸

Very similar compounds, all having a cyclohexene moiety, have been isolated from other sponges as *Acanthodendrilla sp.*,³⁹ *Cacospongia cf.*,⁴⁰ *Aplysinopsis digitata*⁴¹ or *Spongia irregularis*.⁴²

Compounds with a cyclopentanic ring can also be found, although they are much less abundant.

³⁷ Jacobs, R. S.; Culver, P.; Langson, R.; O'Brien, T.; White, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 981.

³⁸ (a) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5827. (b) Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793 (c) Pommier, A.; Kocienski, *Chem. Commun.* **1997**, *12*, 1139. (d) Coombs, J.; Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1998**, *9*, 1367. (e) Soriente, A.; De Rosa, M.; Apicella, A.; Scettri, A.; Sodano, G. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 4481 (f) De Rosa, M.; Soriente, A.; Sodano, G.; Scettri, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2095. (g) Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jaworicki, K.; Kocienski, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008.

³⁹ Elkhayalt, E.; Edrada, R.; Ebel, R.; Wray, V.; Van Soest, R.; Wiryowidagdo, S.; Mohamed, M. H.; Müller, W. E. G.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1809.

⁴⁰ Caroteuno, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; D'Aquisto, F. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7305.

⁴¹ Ueoka, R.; Nakao, Y.; Fujii, S.; Van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1089.

⁴² Carr, G.; Raszec, M.; Van Soest, R.; Maitainaho, T.; Shopik, m.; Colmes, C. F. B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1812.

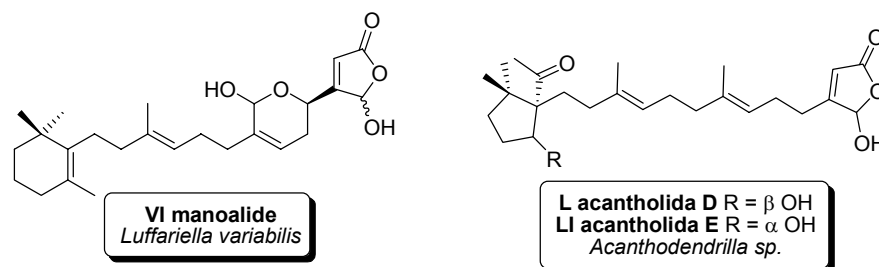


Figure 12

3. Bicyclic sesterterpenes

These structures come from a cyclization of the geranyl farnesyl pyrophosphate similar to that typical of the diterpene family (Figure 13).

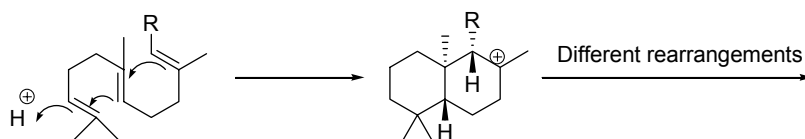


Figure 13

Depending on which methyl undergoes the migration reaction, different substitution patterns will be obtained. This is the case of the sesterterpenolides isolated from *Fasciospongia cavernosa*.⁴³ Although they are the most common, not only γ -hydroxybutenolides are present in the side chain of these natural products, but also alkaloids,⁴⁴ furans,⁴⁵ γ -butenolides⁴⁴ or even peroxides (Figure 13).⁴⁶

⁴³ (a) De Rosa, S.; De Stefano, S.; Zavodnik, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5020. (b) Puliti, R.; De Rosa, S.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L. *Acta Crystallogr.* **1990**, *C46*, 1533. (c) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Pronzato, R.; Zavodnik, N. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1776. (e) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Amadeo, P.; Tancredi, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1316.

⁴⁴ (a) Yao, G.; Chang, L. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3037. (b) Yao, G.; Kondratyuk, T. P.; Tam, G. T.; Pezzuto, J. M.; Chang, L. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 319.

⁴⁵ Fu, X.; Ferreira, M. L. G.; Schmitz, F. J.; Nelly, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1190.

⁴⁶ Albericci, M.; Collar-Lempereur, M.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Tursch, B.; DeClercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerse, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2687.

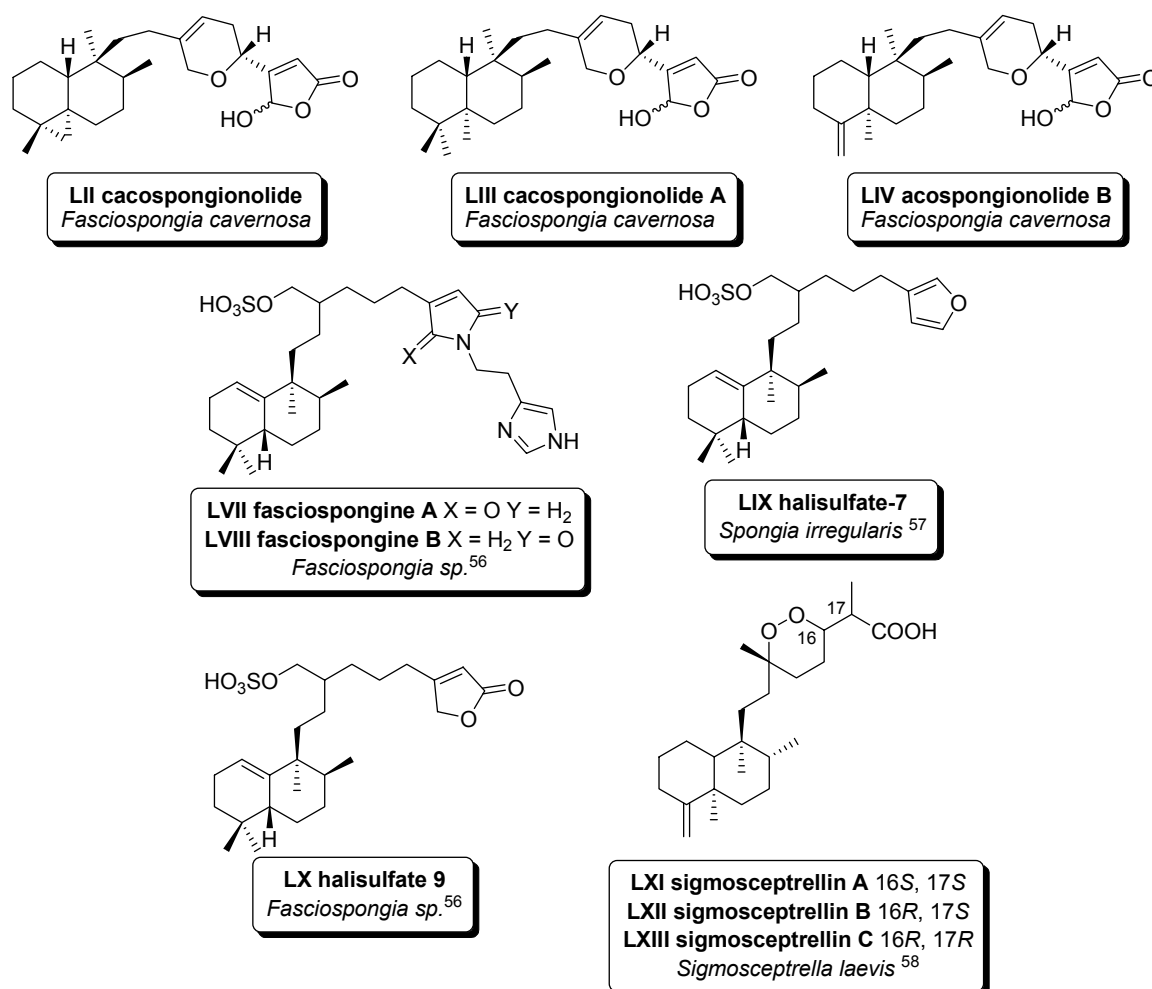


Figure 14

Many of these metabolites possess interesting biological activities. Cacospongionolides **LII-LIV** are phospholipase A₂ inhibitors, alkaloids **LVII** and **LVIII** and γ -butenolide **LX** act as antibacterial and furan **LIX** is an inhibitor of phosphatase.

Cyclization of the geranyl farnesyl pyrophosphate can occur in other sites of the molecule rather than in the end of the chain, producing structures with different side chains lengths.

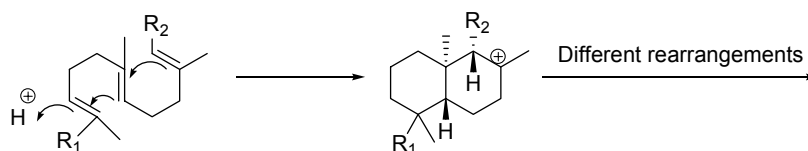


Figure 15

In this group dysidiolide and cladocoran A and B (isolated in 1998 by Fontana et al. from *Cladocora cespitosa*⁴⁷ and whose structure was established by Miyaoka et al. in 2003 by total synthesis)⁴⁸ must be highlighted due to their great relevance as antitumour compounds.

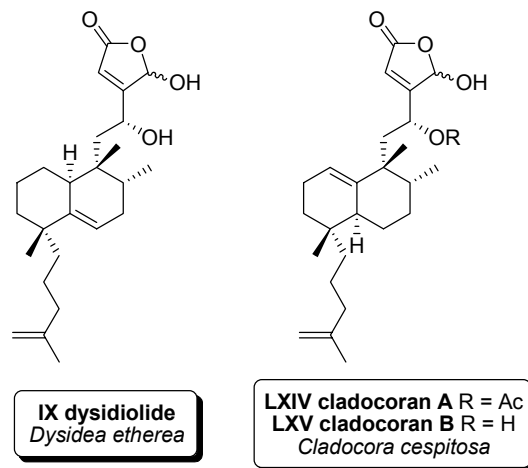


Figure 16

4. Tricyclic sesterterpenes

A. Cheilantane-type sesterterpenes

They represent a relatively new type of sesterterpenes whose name comes from the fern *Cheilantes farinosa*, source of cheilatatriol,⁴⁹ the first compound of this group. Cheilantanes have been extracted from plants, fossilized sediments and, above all, marine organisms, and among the latest, especially from sponges.⁵⁰ Most of them were discovered in the 90's and have become objectives of many research groups due to their bioactivities.

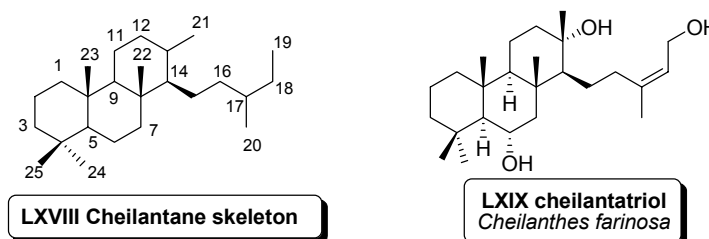


Figure 17

⁴⁷ Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

⁴⁸ Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476.

⁴⁹ Khan, H.; Zaman, A.; Chetty, G. L.; Gupta, A. S.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4443.

⁵⁰ Ungur, N.; Kulcički, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3815.

Some examples of cheilantanes isolated from sponges are lintenolide A-G (from *Cacospongia linteiformis*),⁵¹ petrosaspongiolide A-R (from *Petrosaspongia nigra*)⁵² or luffolide (from *Luffariella sp.*)⁵³

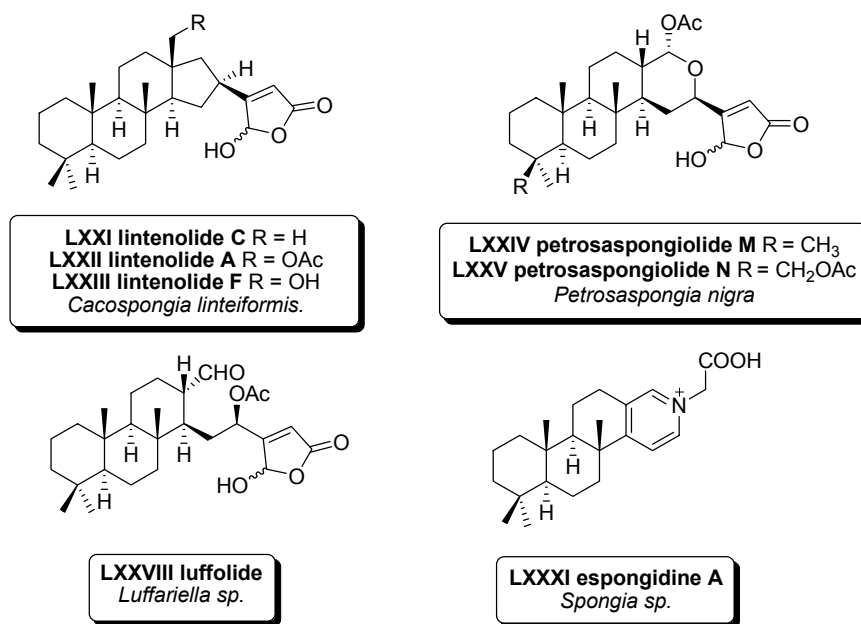


Figure 18

Most cheilantanes have a γ -hydroxybutenolide moiety, which suggest they have the same biosynthetic pathway.

Recently, the discovery of nitrogenated compounds has been reported. This is the case of spongidine A (Figure 18), isolated from *Spongia sp.*⁵⁴

In addition, cheilantanes are considered to be biosynthetic precursors of other kind of tricyclic sesterterpenes, such as hyrtiosal, isolated from *Hyrtios erecta*.⁵⁵ Hyrtiosal presents a rearranged cheilantane structure, with a C-ring contraction.

⁵¹ (a) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 77. (b) Conte, M. R.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron* **1994**, 50, 849. (c) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; Iuvone, T. *Comp. Biochem. Physiol.* **1998**, 119C, 119.

⁵² (a) Gomez-Paloma, L.; Randazzo, A.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakin, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10451. (b) Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M. J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 571.

⁵³ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, 45, 388.

⁵⁴ De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 322.

⁵⁵ Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 522.

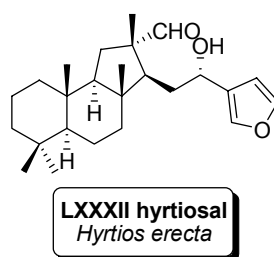


Figure 19

B. Ophiobolane sesterterpenes

They are based on a system of rings 5-8-5 and are mainly isolated from pathogenic fungus. The first known was ophiobolin A, isolated from *Helminthosporium oryzae*.⁵⁶ This kind of metabolites is also present in the wax of certain insects, such as *Ceroplastes albolineatus*.⁵⁷

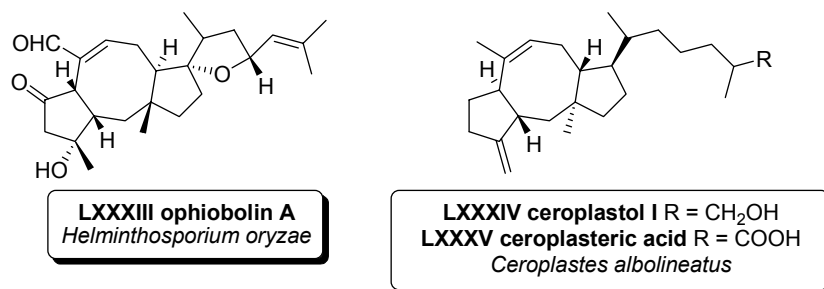


Figure 20

C. Other structures

There are some examples of tricyclic sesterterpenes that neither fit into the cheilantanes nor into the ophiobolanes. They have new skeletons with rare cyclization patterns.

One of them is gascardic acid, one of the first sesterterpenes isolated (from the insect *Gascardia madagascariensis*).⁵⁸ Other example is lintenone, from the sponge *Cacospongia linteiformis*.⁵⁹

⁵⁶ Orseningo, M. *Phytopathol. Z.* **1957**, *29*, 189.

⁵⁷ Itaka, Y.; Watanabe, I.; Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1092.

⁵⁸ Brochere, G.; Polonski, J. *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 963.

⁵⁹ Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L.; Pansini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6921.

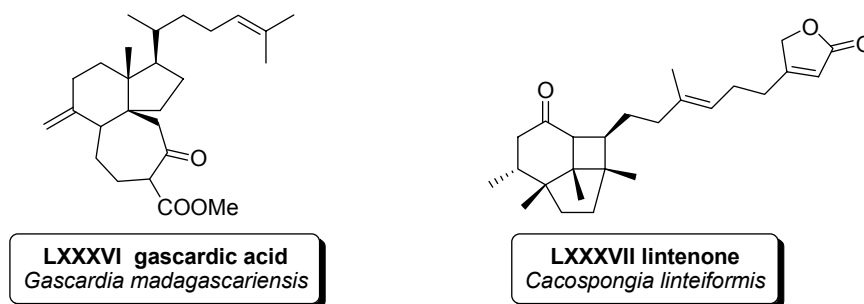


Figure 21

5. Tetracyclic sesterterpenes: scalaranes

These are the most numerous, especially among sesterterpenes from sponges, and are closely related between them in terms of structure. They have been isolated from many sponges of order *Dictyoceratida* (*Hyrtios erectus*, *Spongia sp.* *Coscinoderma mathewsi*, *Cacospongia scalaris*...).

The first reported was scalarin, isolated from *Cacospongia scalaris*.⁶⁰ A very important member of this group is scalaradial.¹⁴

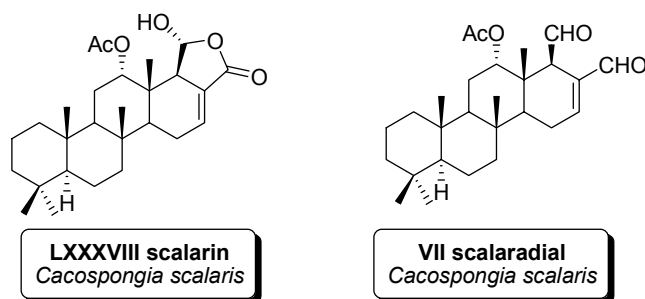


Figure 22

Hundreds of different scalaranes can be found in literature.⁶¹

⁶⁰ Fattorusso, E; Magno, S., Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5993.

⁶¹ (a) Liu, Y., Wang, L.; Jung, J. H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401. (b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 529. (c) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 123.

6. Other structures

Some examples that cannot be included in previous categories are retrigeratic acid (from the lichen *Lobaria retigera*)⁶² or salmahyrtisol A (from the sponge *Hyrtilis erecta* and structurally related to hyrtiosol).⁶³

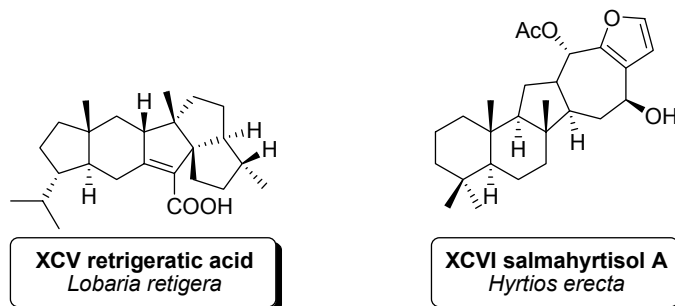


Figure 23

⁶² Kiuchi, H.; Tsukitani, I.; Shimizu, M.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1492.

⁶³ Youssef, d. T. A.; Yamaki, R. K., Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2.

Luffariella metabolites

Sponges of genus *Luffariella* (order *Dictyoceratida*, family *Thorectidae*) grow mainly in tropical and subtropical waters and are commonly found over the barrier reefs.

Studies carried out with different *Luffariella* species have revealed the existence of numerous natural products with new structures and carbon skeletons, many of which show strong bioactivities.

It is noteworthy to point out that different metabolites are isolated from the same *Luffariella* species depending on where the specimens have been collected and also on the extraction techniques used.

In 1980, Silva and Scheuer stated that several extracts obtained from *Luffariella variabilis* collected in the Palauan islands exhibited significant *in vitro* activity against *Streptomyces pyogenes* and *aureus*. From these extracts they isolated, for the first time, manoalide.¹³ Later on, manoalide turned out to be also active as anti-inflammatory, as it irreversibly inhibits the enzyme phospholipase A₂.³⁷

A year later, they reported the isolation, from the same sponge, of three new sesterterpenes whose structure was closely related to that of manoalide.⁶⁴ All of them showed *in vitro* antibiotic activity.

⁶⁴ Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 33, 3147.

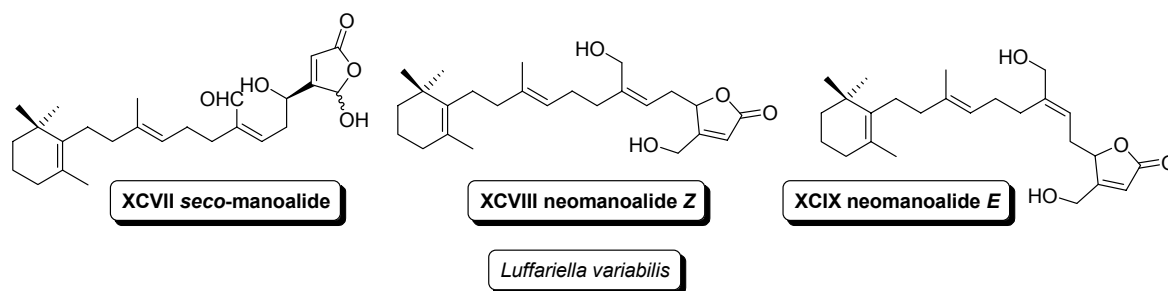


Figure 24

Faulkner was one of the most prolific researchers in the field of marine natural products, being *Luffariella* sponges one of the subjects of his studies.

In 1987, Faulkner and Kernan isolated two new sesterterpenes from *Luffariella variabilis* collected in Palau: luffarielin A and B (Figure 25).⁶⁵

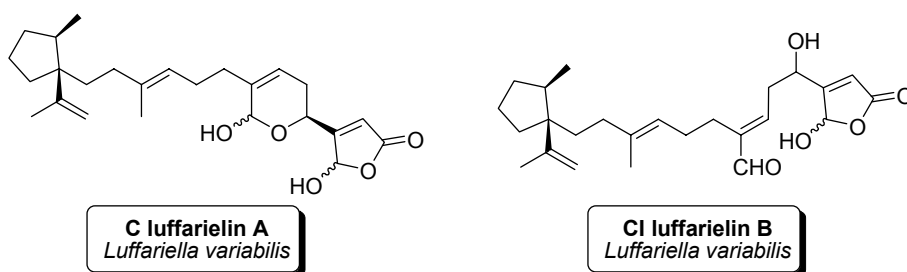


Figure 25

Aiming the discovery of new anti-inflammatory agents, Faulkner continued the study of secondary metabolites from *Luffariella*. Thus, from *Luffariella* sp collected in Palau, luffariellolide was isolated.⁶⁶ Its structure is simpler than that of manoalide and shows partially reversible inhibition of phospholipase A₂. From the same specimen luffolide was also obtained.⁵³

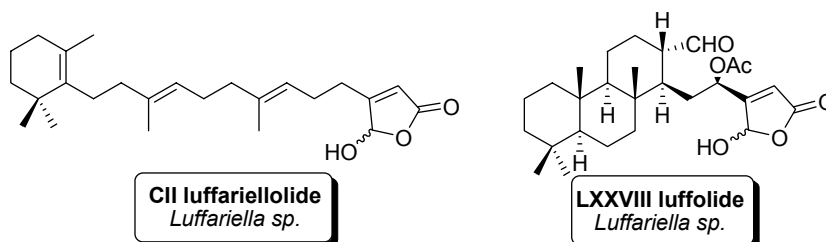


Figure 26

⁶⁵ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3081.

⁶⁶ Albizati, K. F.; Colman, T.; Faulkner, D. J.; Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1987**, *43*, 949.

In the 90's Faulkner, Capon and Potts collected more than 400 specimens of *Luffariella variabilis* in Palau in order to obtain enough amount of manoalide to carry out a clinical evaluation. Surprisingly, important variations in secondary metabolite composition were found. In addition to manoalide, *seco*-manoalide and luffarielin A and B (in different percentage depending on the specimen) two new compounds were identified: (4*E*,6*E*)-dehydromanoalide and luffalactone.⁶⁷ The latest had a carbon skeleton never seen before in marine metabolites.

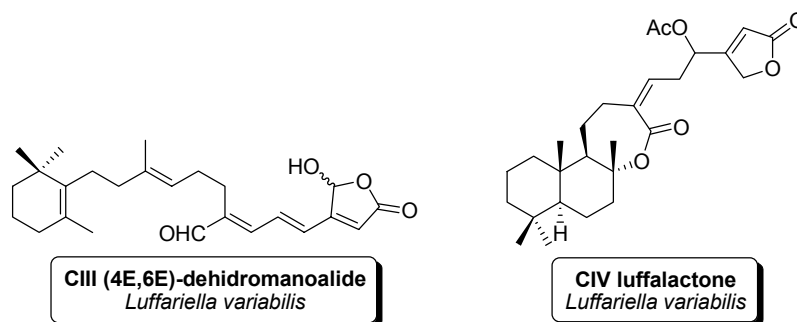


Figure 27

At that time, the promising results obtained by manoalide had attracted the attention of many researchers. In 1992, Japanese researchers published the isolation and structural elucidation of five new metabolites from *Luffariella sp* collected in Okinawa.⁶⁸ These compounds, called luffariolide A-E, exhibited cytotoxic activity.

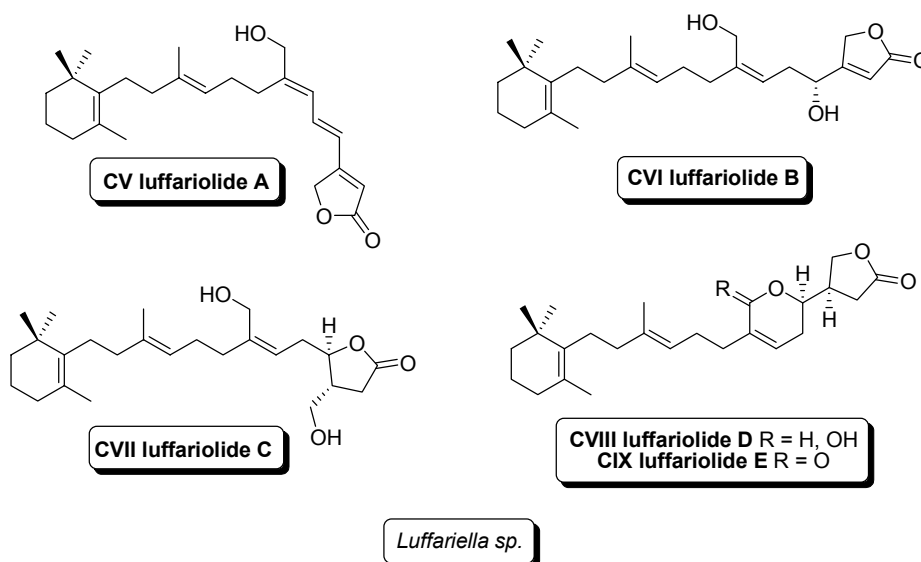


Figure 28

⁶⁷ Potts, C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

⁶⁸ Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3503.

From the extract of *Luffariella* sp. collected in the Great Barrier Reef (Australia) König and co-workers reported four new metabolites related to manoalide (Figure 29).⁶⁹

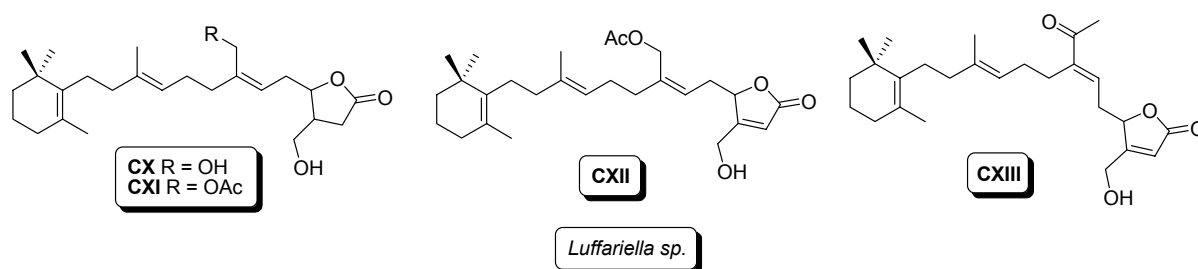


Figure 29

Spectroscopic properties and optical rotation of CX $[\alpha]_D^{22} = + 2,5$ ($c = 0,44$, CHCl_3) were identical to those described for luffariolide C CVII $[\alpha]_D^{22} = +4,4$ ($c = 1,6$ CHCl_3).

The work that has provided the largest number of compounds was developed by Butler and Capon.⁷⁰ They isolated up to twenty-six new metabolites from *Luffariella geometrica* collected in the southern coast of Australia. Structures were assigned on the basis of spectroscopic studies and simple reactions. The isolated compounds are:

- fourteen bicyclic sesterterpenes:

⁶⁹ König, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O. *J. Nat. Prod.* **1992**, *2*, 174.

⁷⁰ Butler, M. S.; Capon, R. *J. Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705.

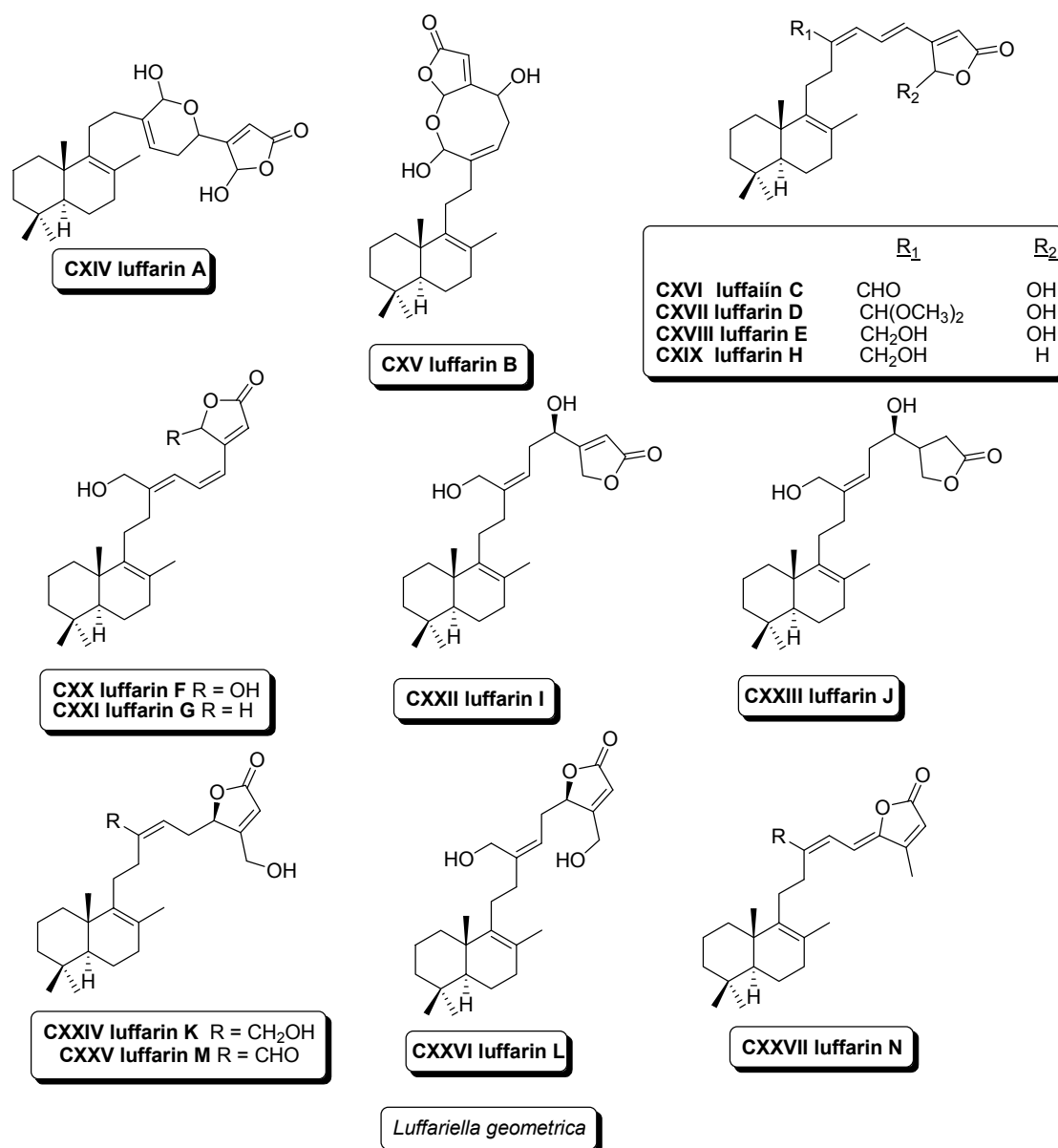


Figure 30

- a new bisnorsesterterpene

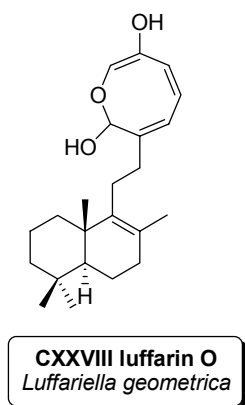
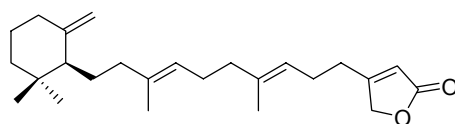


Figure 31

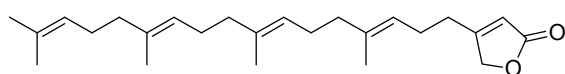
- a new monocyclic sesterterpene



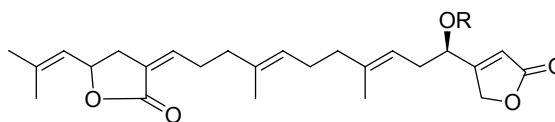
CXXIX luffarin P
Luffariella geometrica

Figure 32

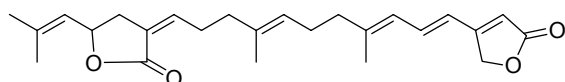
- six linear sesterterpenes



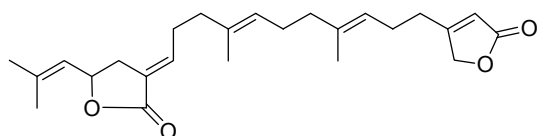
XXIX luffarin Q



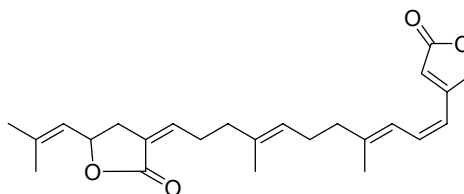
CXXX luffarin R R = H
CXXXI luffarin S R = Ac



CXXXII luffarin T



CXXXIV luffarin V

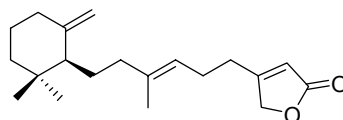


CXXXIII luffarin U

Luffariella geometrica

Figure 33

- a monocyclic sesterterpene



CXXXV luffarin W
Luffariella geometrica

Figure 34

- a linear sesterterpene

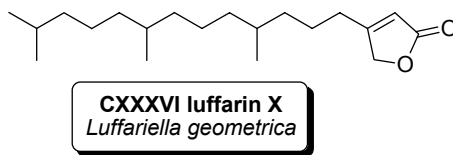


Figure 35

- two bisnorsesterterpenes

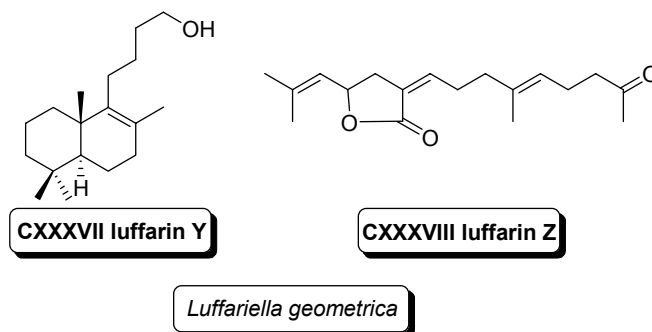


Figure 36

As all these compounds were isolated from the same sponge, their biogenesis must be connected. The authors suggest a biosynthetic pathway, shown in Figure 37.

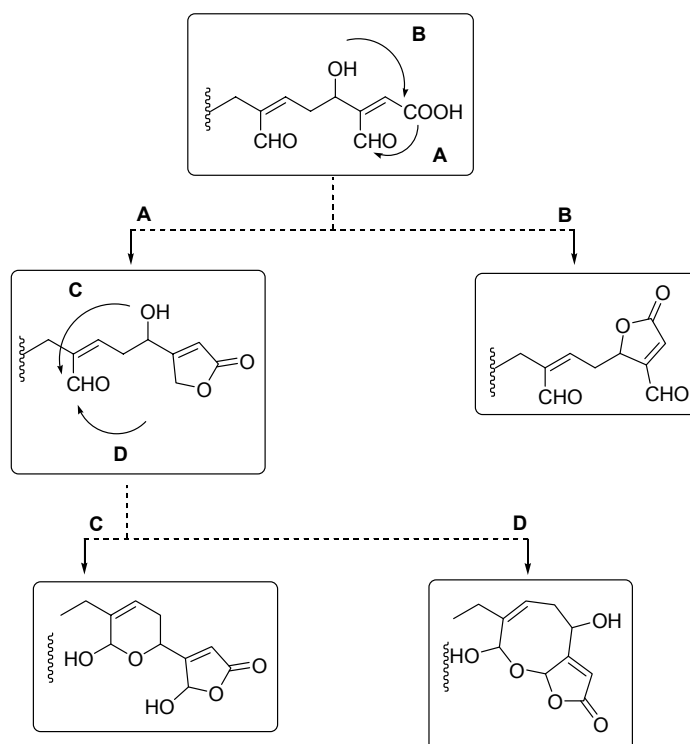


Figure 37

No mention about bioactivity is made, but as these metabolites are structurally similar to known bioactive compounds, it is expectable that some of them possess the same kind of properties.

Luffariolide F and G were isolated by Kobayashi, Zeng and Ishibashi from *Luffariella* sp collected in Okinawa.⁷¹ They exhibit the same cytotoxic activity as the related compounds luffariolide A-E.

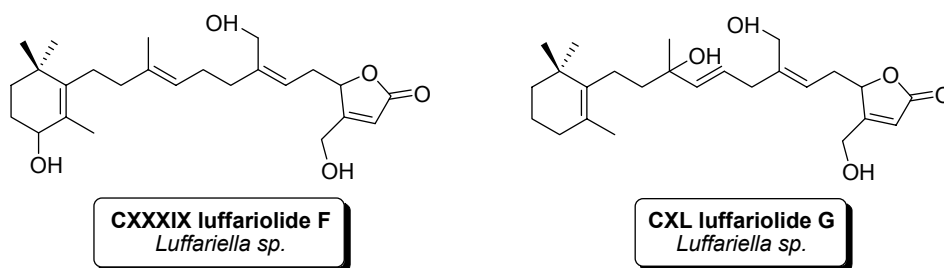


Figure 38

Faulkner and co-workers reported in 1997 three *seco*-steroids isolated from *Luffariella* sp.⁷²

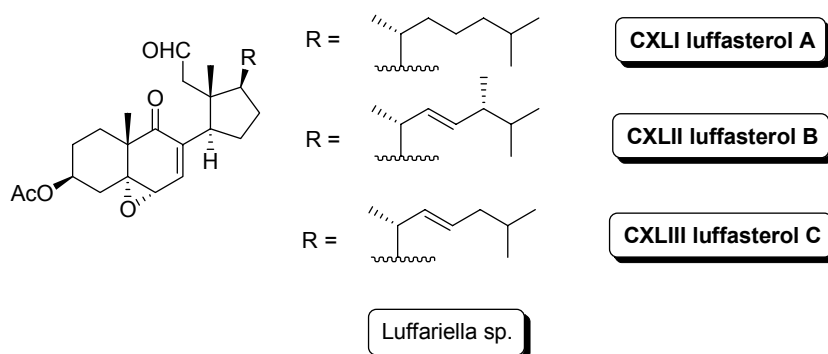


Figure 39

Los luffasterols A-C have structure of 3 β -acetoxy-5 α ,6 α -epoxy-9-oxo-9,11-*seco*-colest-7-en-11-al with three different side chains. 9,11-*seco*-sterols are a rare group in metabolites from sponges.

Kerhaus, König and Wright isolated a new compound, geometricin A, from *Luffariella geometrica*⁷³ along with variabilin (XXV), abundant in sponges *Ircinia*,⁷⁴

⁷¹ Kobayashi, J.; Zeng, C.-M.; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 436.

⁷² Reddy, M. V. R.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 41.

⁷³ Kerhaus, S.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1056.

clathryimine A, previously reported from the sponge *Clathria basilana*⁷⁵ and typtophol, previously isolated from fungus but never before from marine sources.⁷⁶

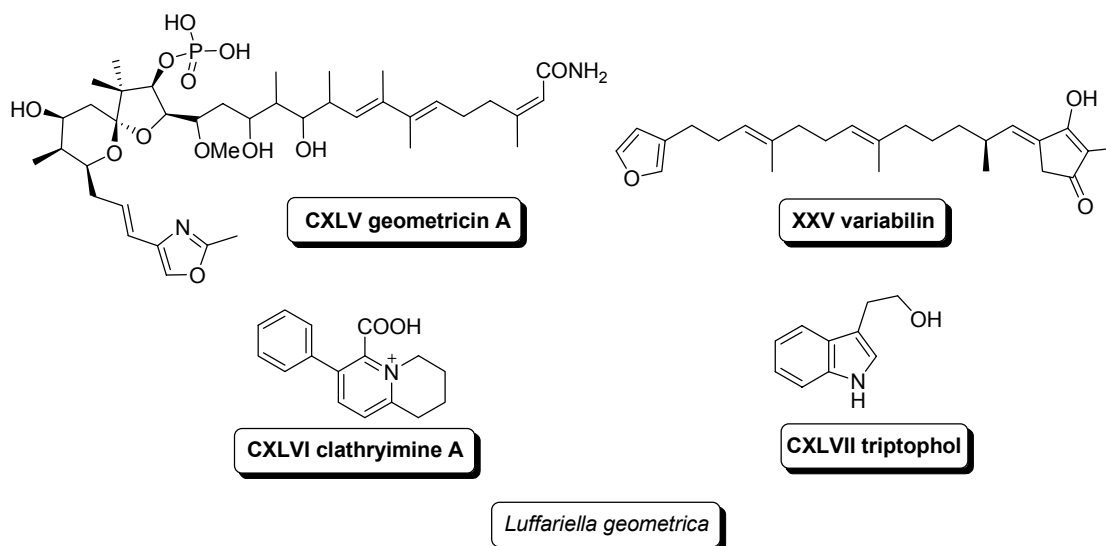


Figure 40

Geometricin A is moderately cytotoxic against tumour cell lines HM02 and HEPG2 as well as anti-algae.

Two more luffariolides were isolated by Tsuda and col. from *Luffariella* sp.⁷⁷ Both of them exhibit cytotoxic activity *in vitro* against cell lines L1210 and KB. They also have antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and *Mycrococcus luteus*.

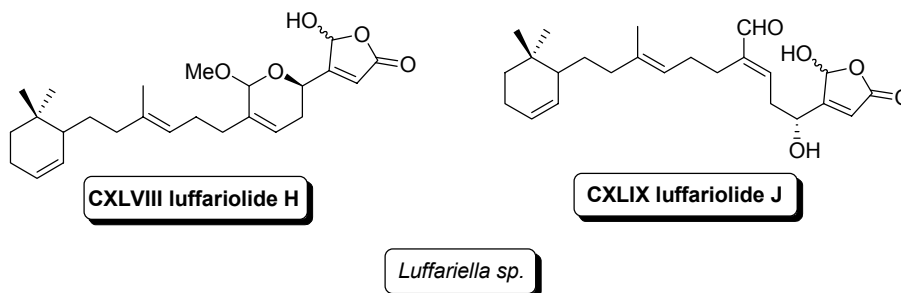


Figure 41

⁷⁴ Höller, U.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 832.

⁷⁵ Sperry, S.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2389.

⁷⁶ (a) Sugawara, F.; Strobel, G. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1349. (b) Mantle, P. G.; Weedon, C. M. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1209.

⁷⁷ Tsuda, M.; Ende, T.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1507,

Recently, in 2007, Australian researchers reported the isolation of three acetylated metabolites from *Luffariella variabilis* collected in the Great Barrier Reef (Figure 42).⁷⁸

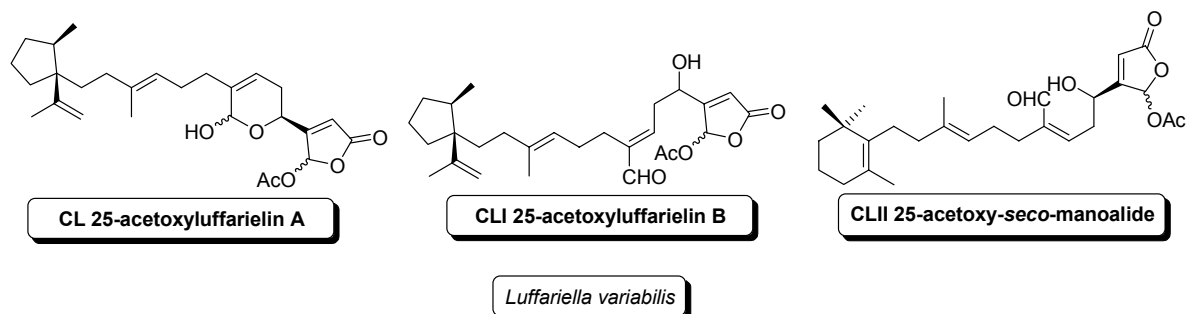


Figure 42

They used a novel method for sample preparation. Sponge was immediately frozen after collection and then lyophilized. If samples were allowed to completely defreeze before lyophilisation, only hydroxylated compounds were obtained. This fact meant that acetylated metabolites are enzymatically degraded or transformed in the organism.

24-O-ethylmanoalide was the last compound to be reported in literature.⁷⁹

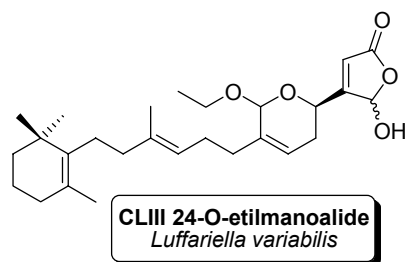


Figure 43

⁷⁸ Ettinger-Epstein, P.; Motti, C. A.; de Nys, R.; Wright, A. D.; Battershill, C. N.; Tapiolas, D. *M. J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 648.

⁷⁹ Gauvin-Bialecki, A.; Aknin, M.; Smadja, J. *Molecules* **2008**, *13*, 3184.

Phospholipase A₂ inhibitors

Along the previous sections, some of the natural products have been described as phospholipase A₂ (PLA₂) inhibitors. But, what does this mean?

Phospholipases have been known for more than a hundred years but its importance in many biological processes was noticed only 40 years ago.⁸⁰

PLA₂ specifically catalyze the hydrolysis of the ester in the *sn*-2 position of a phospholipid to stoichiometrically produce a fatty acid, most importantly arachidonic acid, and a lysophospholipid. Both of these metabolites serve as precursors for inflammatory mediators such as eicosanoids or platelet-activating factor (PAF).⁸¹

Figure 44 shows, very schematically, the inflammation process.

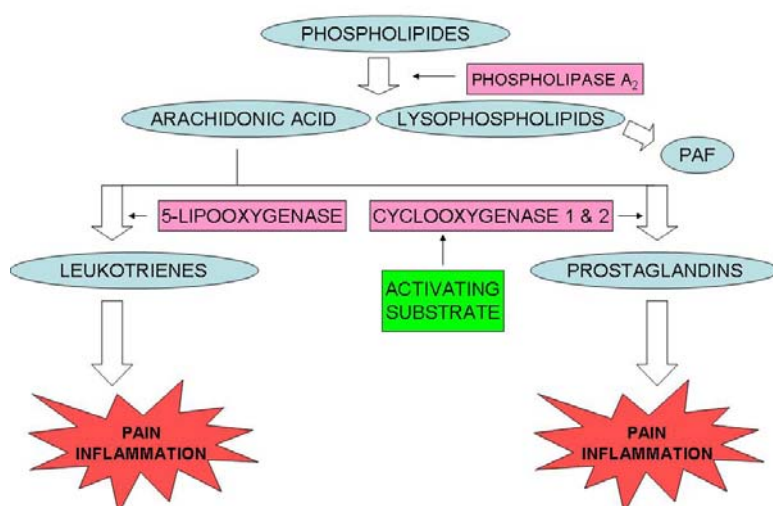


Figure 44

⁸⁰ Wittcoff, H. "The Phosphatides" Reynhold Press, New York 1951, 99.

⁸¹ Meyer, M. C.; Rastogi, P.; Beckett, C. S.; McHowat, J. *Current Pharmaceutical Design* 2005, 11, 1301.

Arachidonic acid can follow two different pathways:

- it can be transformed into leukotrienes by the enzyme 5-lipoxygenase.
- 1 and 2-cyclooxygenase can turn it into prostaglandins.

This pathway is regulated by the enzymes. Thus, their inhibition will stop the inflammation process.

Corticosteroids⁸² inhibit PLA₂ and non-steroidal anti-inflammatories inhibit prostaglandin synthesis⁸³ acting over both cyclooxygenase enzymes. A vast amount of drug development has been performed to selectively inhibit the production of the inflammatory metabolites of arachidonic acid while preserving their protective role.

Inhibition of PLA₂ is an attractive approach for new drugs development, as the levels of arachidonic acid are extremely low in the absence of stimulus,⁸⁴ suggesting that arachidonic acid release is the rate-limiting step of the whole process.⁸⁵ However, it is necessary to selectively inhibit inflammatory metabolite production without affecting the rest of the processes regulated by these enzymes.

A deep knowledge of the mechanism of enzymatic regulation is a must if an effective control wants to be achieved. Among all regulation factors,⁸⁶ those which can potentially be useful in this regard are:

- enzyme-substrate complex surface. Enzymatic activity depends on the physicochemical state of the phospholipid.⁸⁷
- intracellular Ca²⁺ levels.⁸⁸ Ca²⁺ is needed for the enzyme to adopt the active conformation.

⁸² (a) Currie, G. P.; Lipworth, B. J. “*Allergy and Allergic Diseases (2nd Edition)*” **2003**, *1*, 694. (b) Hirata, F. “*Advances in Prostaglandins, Thromboxanes and Leukotriene Research*” Raven Press, New York **1983**.

⁸³ Avram, S.; Duda-Seiman, D. M.; Svab, I.; Mancas, S.; Duda-Seiman, C.; Mihailescu, D. F. *Current Computer-Aided Drug Design* **2009**, *5*, 1.

⁸⁴ (a) Flower, R. J., Backwell, G. J. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *25*, 285. (b) Kunze, H.; Vogt, W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1984**, *180*, 123.

⁸⁵ Ghiara, P.; Meli, R.; Parente, L.; Rersico, P. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 1445.

⁸⁶ van den Bosch, H. *Biochim. biophys. Acta* **1980**, 191.

⁸⁷ Bensen, P. P. M.; de Haas, G. H.; Pieterse, A.; Van Deenen, L. L. M. *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, *270*, 364.

⁸⁸ Verheij, H. M.; Volwerk, J. J.; Jansen, E. H. J. M., Puyk, W. C., Dijkstra, B. W.; Drenth, J.; de Haas, G. H. *Biochemistry* **1980**, *19*, 743.

Other possible options are:

- inducing the production of a metabolite able to inhibit the enzymatic activity.

This is the case of steroidal drugs, which induce the synthesis of lipocortin,⁸⁹ molecule that directly interacts with the enzyme.

- modifying the enzyme through a covalent binding with some of the aminoacids. This is the mechanism of compounds such as manoalide.

First studies reported about the possible pharmacological use of the marine metabolites isolated by Faulkner and Fenical date from 1985, describing manoalide as anti-inflammatory.^{37,90} This fact was surprising and intriguing, as the structure of manoalide was not related to other substances with similar activity, such as morphine, endorphin or salicylates.

However, when the inflammation was induced by arachidonic acid manoalide was inactive. This led to the conclusion that manoalide acted before the release of arachidonic acid and consequently, it interfered with PLA₂ activity.

Since these initial discoveries, a huge amount of research has been made, not only with manoalide or manoalide analogues,⁹¹ but also with other metabolites such as sclaradial,⁹² petrosaspongiolides,⁹³ variabilin⁹⁴ or luffariellolide.⁹⁵

⁸⁹ Santagada, V.; Ialenti, A.; Metafora, S.; Caliendo, G.; Maffia, P.; Morelli, F.; De Rosa, R.; De Maria, S.; Carteni, M. *Recent Research Developments in Peptides* **2002**, *1*, 1.

⁹⁰ Lombardo, D.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 7234.

⁹¹ (a) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 449. (b) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2079. (c) Glaser, K. B.; Vedvick, T. S.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3639. (d) Jacobson, P. B.; Marshall, L. A.; Sung, A.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1557. (e) Pruzanski, W.; Keystone, E. C.; Bombardier, C.; Snow, K. M.; Vadas, P. *Arthritis Rheum* **1987**, *30*, S-114. (f) Reynolds, L. J.; Morgan, B. P.; Hite, G. A.; Mihelich, E. D.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5172. (g) Reynolds, L. J.; Mihelich, E. D.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 16512. (h) Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093. (i) Katsumura, S.; Han, Q.; Kadono, H.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Fujii, S.; Nishimura, H.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1263. (j) Bianco, I. D.; Kelley, M. J.; Crowl, R. M.; Dennis, E. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 197.

⁹² (a) Glaser, K. B.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S.; Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 782. (b) Potts, B.; Faulkner, D. J.; Jacobs, R. S. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1701. (c) Monti, M. C.; Casapullo, A.; Cavasoto, C. N.; Napolitano, A.; Ricio, R. *Chem. Bio. Chem.* **2007**, *8*, 1585.

⁹³ (a) García-Pastor, P.; Randazzo, A.; Gomez-Paloma, L.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 166. (b) Del Piaz, F.; Casapullo, A.; Randazzo, A.; Riccio, R.; Pucci, P.; Marino, G.; Gomez-Paloma, L. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 664. (c) Monti, M. C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gómez-Paloma, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1467.

⁹⁴ Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 123.

Although each metabolite has its own peculiarities, all the studies point to a covalent union between the marine molecule and one or two aminoacids of the enzyme (Figure 45).

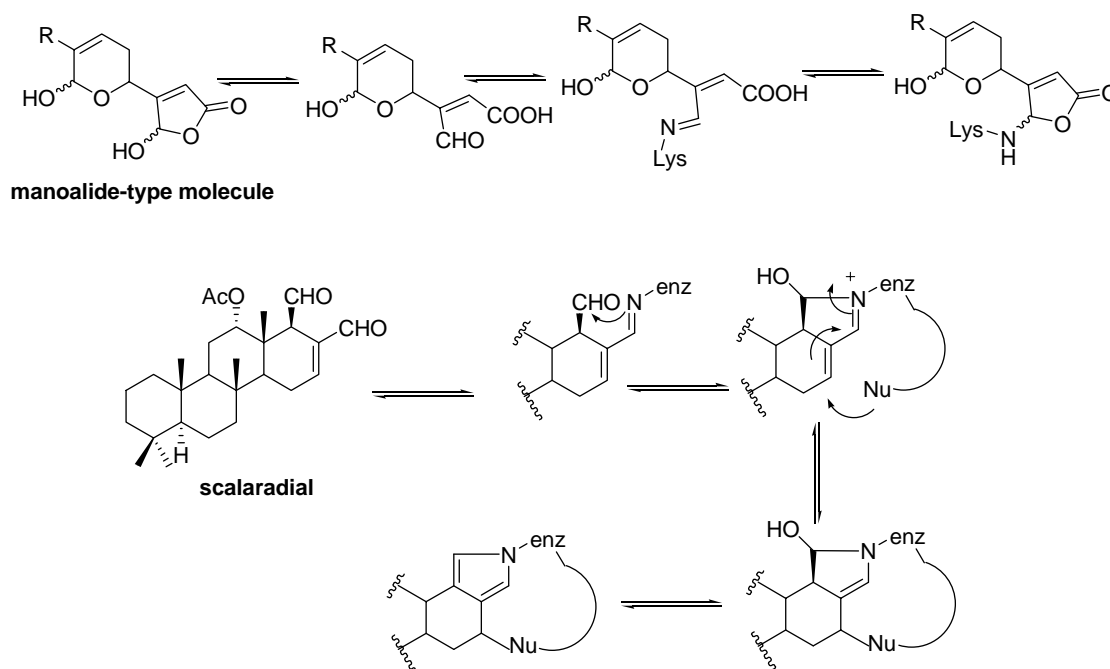


Figure 45

Even though nowadays no anti-inflammatory drug with a marine natural product as the active principle is commercially available, those research pipelines lead to the design of analogues that could be potentially used as drugs in a future. In fact, some analogues libraries have already been synthesized in order to evaluate their biological activity.⁹⁶

Manoalide was licensed to Allergan and placed into clinical trials as a topical antipsoriatic. It advanced to Phase II, but work on the natural product stopped as sufficient quantities of the compound would not pass through the skin using the formulations developed for the trials.⁹⁷

⁹⁵ Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093.

⁹⁶ (a) Guerrero, M. D.; Aquino, M.; Bruno, I.; Terencio, M. C.; Paya, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2176. (b) Aquino, M.; Guerrero, M. D.; Bruni, I.; Terencio, M. C.; Payá, M.; Riccio, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9056.

⁹⁷ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Current Med. Chem.* **2004**, *11*, 1693.

Synthesis of sesterterpenolides

Natural product synthesis is one of the main targets of the Organic Chemistry. Synthetic methods are essential in order to corroborate the structures of the new isolated metabolites and to produce substrates for activity evaluation.

The usefulness of a natural product as a drug depends, of course, on its activity but also on the obtained amount from the source or the yield of its synthesis.

Natural products are chiral molecules that are usually isolated enantiomerically pure. Biological activity is related to structure so, commonly, only one enantiomer is active. Sometimes both enantiomers have different activities. This is the case of thalidomide, commercialized as tranquiliser and antiemetic. However, only the *R* enantiomer has this activity, while the *S* enantiomer has severe secondary effects on foetal development.⁹⁸

There are different ways of getting enantiomerically pure compounds: racemate resolution,⁹⁹ enantioselective synthesis using starting material from the chiral pool¹⁰⁰ and asymmetric synthesis using chiral catalysts,¹⁰¹ reagents¹⁰² or auxiliaries.¹⁰³

⁹⁸ Enders, D. *Chemica Scripta* **1985**, 25, 139.

⁹⁹ (a) Jaques, J.; Collet, A.; “*Enantiomers Racemates and Resolution*”, John Wiley, New York **1981**. (b) Kagan, H. B.; Fiand, J. C. “*Topics in Stereochemistry*” **1988**, 18, 249.

¹⁰⁰ (a) Scout, J. W. “*Asymmetric synthesis*” Morrison J. D. Academic Press, New York **1984**, 4, 1226. 8b) Tse-Lok, H. “*Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*”, John Wiley, New York **1992**.

¹⁰¹ (a) Ouzumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9887; (b) Montelatici, S.; Van der Ent, A.; Osborn, J. A.; Wilkinson G. *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 1054; (c) Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942; (d) Knowler, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1968**, 1445; (e) Kagan, H. B. *Pure and Appl. Chem.* **1975**, 43, 401; (f) Noyori, R.; Takaya, T. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345; (g) Noyori, R. “*Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*”. J. Wiley. New York **1994**. Cap. 2; (h) Noyori, R. *Science* **1990**, 248, 1194; (i) Trost, B. M.; Fleming, I. “*Comprehensive Organic Synthesis*”, Pergamon Press, Oxford **1991**, 7, 389; (j) Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3003;

Total synthesis of natural products can be unfeasible due to the complexity of the targeted molecules. A reasonable alternative is the use of starting materials which partly possess the carbon skeleton of the desired molecule. In this regard, natural products are a magnificent source of homochiral starting materials.

Many terpenic compounds have been widely used in synthesis, among which carvone¹⁰⁴ and sclareolide¹⁰⁵ can be highlighted.

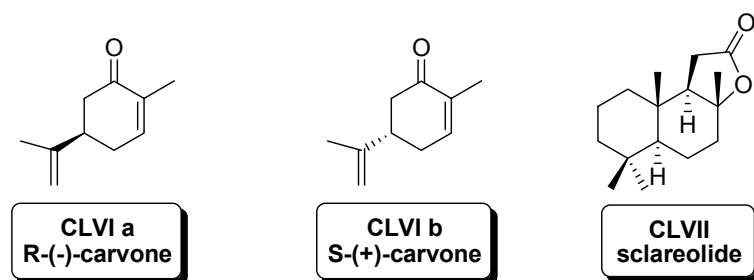


Figure 46

(k) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Organic Reactions* **1996**, *48*, 1; (l) Crispino, G. A.; Hu, P. T.; Sharpless, K. B. *Science* **1993**, *259*, 64; (m) Davies, D. L.; Kandola, S. K.; Patel, R. K. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 77.

¹⁰² (a) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307; (b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.

¹⁰³ (a) Evans, D. A.; Gage, L. R. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 83; (b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 387.

¹⁰⁴ (a) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996. (b) Shing, T. K. M.; Zhu, X. Y.; Yeung, Y. Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5489. (c) Nicolau, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Pfefferkorn, T.; Ohshima, D.; Vourloumis, D.; Hosokawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8661.

(d) Shing, T. K. M.; Lee, C. M.; Lo, H. Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9179. (e) Meulemans T. M.; Stork, G. A.; Jansen, B. J. M.; Groot, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6565. (f) Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J. *Synlett* **1994**, 733. (g) González, M. A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5039. (h) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2337. (i) Srikrishna, A.; Dethe, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 165. (j) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; García, A. B.; Giménez-Saiz, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9523. (k) Ghosh, A. K.; Xi, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1163. (l) Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765. (m) Lefranc, B.; Valla, A.; Ethiraj, K.; Jaubert, J.-N.; Metzner, P.; Briere, J.-F. *Synlett* **2008**, 1679. (n) Feng, J.-P.; Shi, Z.-F.; Li, Y.; Zhang, J.-T.; Qi, X.-L.; Chen, J.; Cao, X.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6873.

¹⁰⁵ (a) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6611. (b) Hua, D. H.; Huang, X.; Chen, Y.; Battina, S. K.; Tamura, M.; Noh, S. K.; Koo, S. I.; Namatame, I.; Tomada, H.; Perchellet, E. M.; Perchellet, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065. (c) Fráter, G.; Helmlinger, D.; Kraft, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 678. (d) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6351. (e) Poigny, S.; Nouri, S.; Chiaroni, A.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7263. (f) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3659. (g) Margaros, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2021. (h) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7747. (i) Oh, S.; Jeong, I. H.; Shin, W.-S.; Wang, Q.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1656.

Our research group has an extensive experience in bioactive natural products from abundant natural products. Among starting materials, the most widely used are sclareol¹⁰⁶ and *ent*-halimic acid.¹⁰⁷

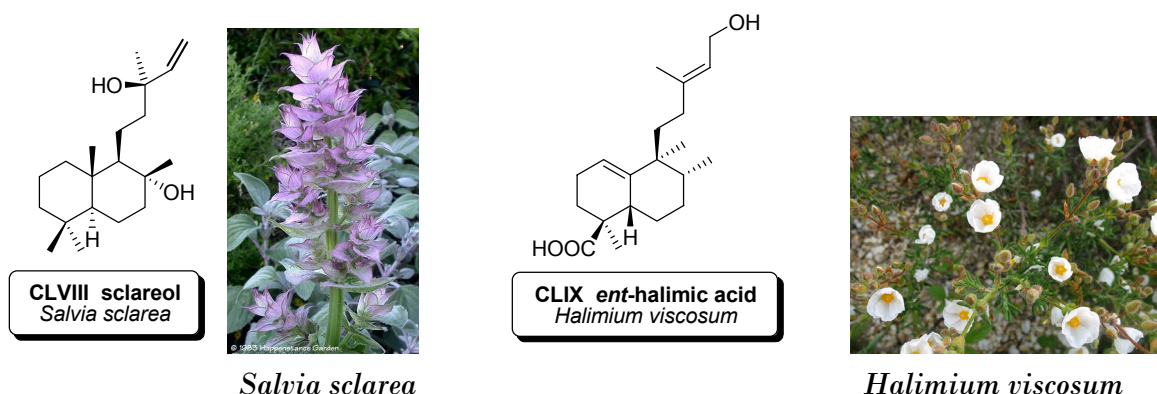


Figure 47

Sesterterpenolides have generated a considerable interest from their discovery due to their biological activity. In addition, many of the structures were determined only on the basis of their spectroscopic data, so they have to be confirmed by synthesis.

¹⁰⁶ (a) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10860. (b) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815. (c) Basabe, P.; de Roman, M.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Boderó, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149. (d) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Diez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838. (e) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Castañeda, L.; Moro, R. F.; Basabe, Pilar; Diez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 1589. (f) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173. (g) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Diez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419. (h) Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, *11*, 1523. (i) Basabe, P.; Diego, A.; Diez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 1807.

¹⁰⁷ (a) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Molecules* **2008**, *13*, 1120. (b) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017. (c) Marcos, I. S.; Garcia, N.; Sexmero, M. J.; Hernandez, F. A.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2335. (d) Marcos, I. S.; Martinez, B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2006**, *22*, 3865. (e) Marcos, I. S.; Sexmero, M. J.; Hernandez, F. A.; Corrales, M.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, *11*, 792. (f) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Garcia, N.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Conde, A.; Moro, R. F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2005**, *19*, 3301. (g) Marcos, I. S.; Garcia, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Diez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672. (h) Marcos, I. S.; Hernandez, F. A.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; Garcia, N.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 685. (i) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Hernandez, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 369. (j) Marcos, I. S.; Hernandez, F. A.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; Garcia, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243. (k) Marcos, I. S.; Gonzalez, J. L.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Williams, D. J.; Simmonds, M. S. J.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2553.

Several of those structures have been synthesized in our research group, starting from sclareol or *ent*-halimic acid.

A. Synthesis from sclareol.

Luffolide and two structurally related sesterterpenolides¹⁰⁸ isolated from *Ircinia* sp.¹⁰⁹ were synthesized with a same key intermediate, methyl isoanticopalate, obtained from sclareol.¹¹⁰ Compound **CLXII**, which can be considered analogue of petrosaspongiolides, was also synthesized.¹¹¹

Also from sclareol, Ferreiro-Mederos and co-workers have recently achieved the synthesis of petrosaspongiolide R.¹¹²

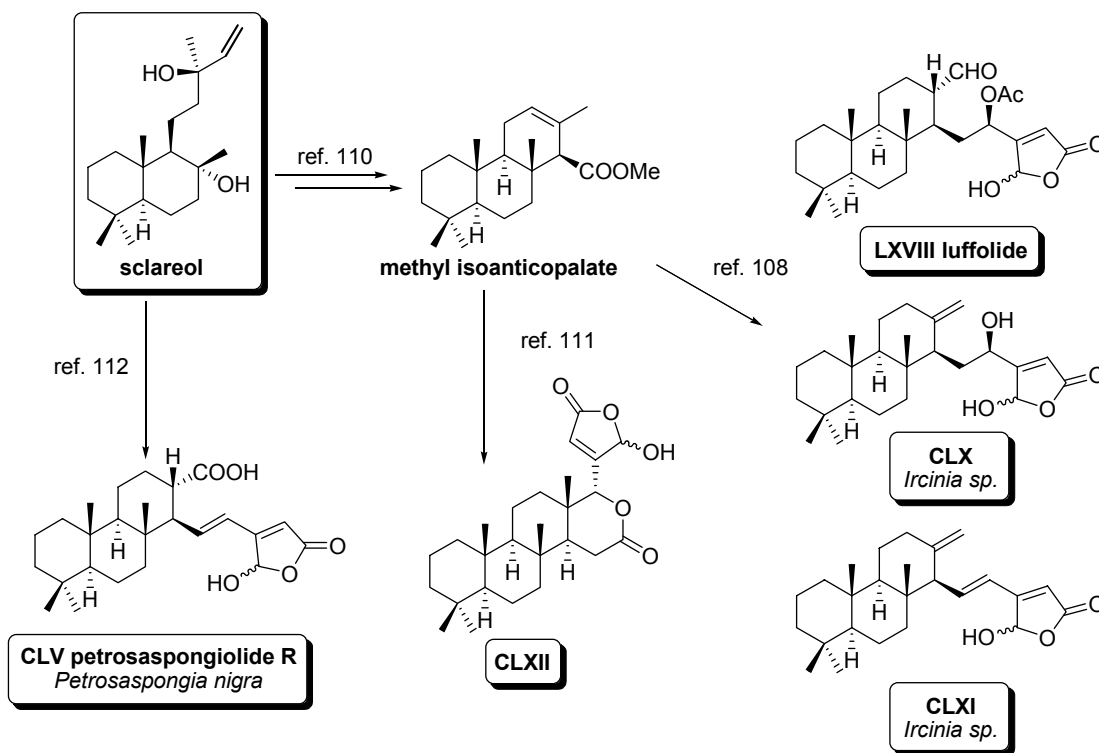


Figure 48

¹⁰⁸ Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

¹⁰⁹ Buchanan, M. S.; Edser, A.; King, G.; Whitmore, J.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 300.

¹¹⁰ (a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Caballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. (b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

¹¹¹ Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8939.

¹¹² Ferreiro-Mederos, L.; Lanners, S.; Henchiri, H.; Fekih, A.; Hanquet, G. *Nat. Prod. Res.* **2009**, *23*, 256.

B. Synthesis from *ent*-halimic acid

Due to its cytotoxic activity, dysidiolide has attracted great interest and, in consequence, lots of different synthesis of dysidiolide¹¹³ and its analogues can be found in literature.¹¹⁴

Cladocoran A and B, which are structurally related to dysidiolide, have also been object of synthetic and activity studies. Japanese researchers have reported anti-inflammatory activity for these molecules.¹¹⁵

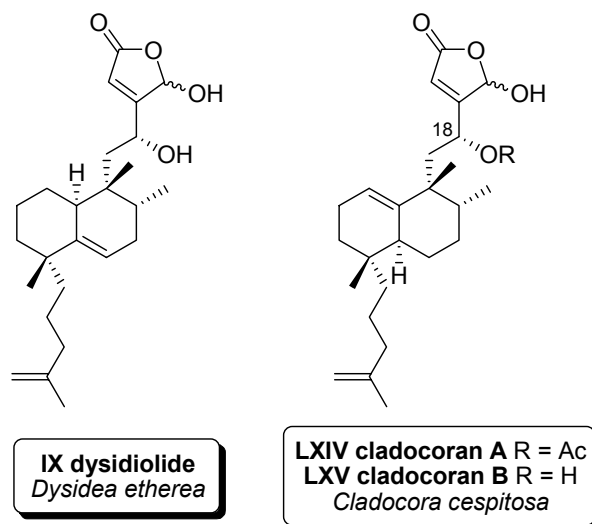


Figure 49

Structures for cladocoran A and B shown in Figure 49 are the “revised structures” established by Miyaoka in 2003 by total synthesis.⁴⁸ In our group, the synthesis of the structures initially described by Fontana and co-workers for cladocoran

¹¹³ (a) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425. (b) Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615. (c) Hiroaki, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 911. (d) Takahashi, M.; Dodo, K.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2111. (e) Paczkowski, R.; Maichle-Mossmar, C.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3967. (f) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3177. (g) Piers, E., Caille, S., Chen, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2483. (h) Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113. (i) Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Hara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1429. (j) Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6531.

¹¹⁴ (a) Shimazawa, R.; Suzuki, T.; Dodo, T.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3291. (b) Brohm, D.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307. (c) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171. (d) Takahashi, M.; Dodo, K.; Sugimoto, Y.; Aoyagi, Y.; Yamada, Y.; Hashimoto, Y.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2571.

¹¹⁵ Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Mitote, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 268.

A and B (**CLXIII** and **CLXIV**)⁴⁷ was achieved from *ent*-halimic acid.¹¹⁶ Spectroscopic properties of the natural product did not coincide with the synthetic product, which induced the revision of both structures.

In addition, epimers in C-18 of **CLXIII** and **CLXIV** (**CLXV** and **CLXVI**)¹¹⁷ and six new sesterterpenolides analogues to dysidiolide (**CLXVII-CLXXII**)¹¹⁸ were also synthesized.

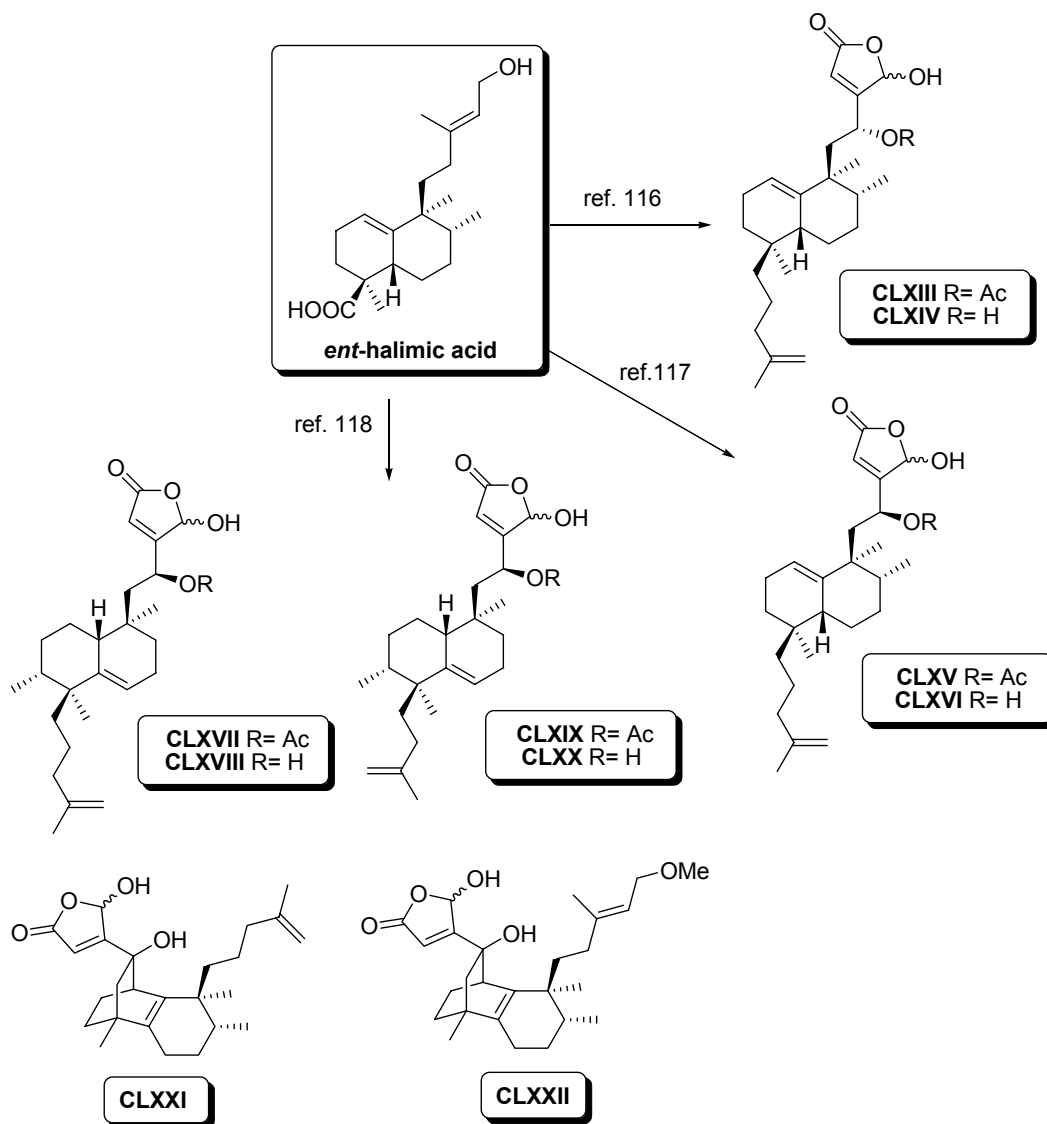


Figure 50

¹¹⁶ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, 105.

¹¹⁷ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; García N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

¹¹⁸ Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719.

Objectives

As stated before, hemisynthesis is an alternative way of obtaining bioactive natural products. This work follows this type of research line.

Luffalactone is a sesterterpenolide isolated from *Luffariella variabilis* which has an interesting bioactivity. Natural product structure was established according to its spectroscopic properties and stereochemistry at C-16 remained undetermined.

These facts make of luffalactone an interesting synthetic target. Thus, the synthesis of luffalactone is the final target of this work, aiming to corroborate its structure and to determine the stereochemistry at C-16.

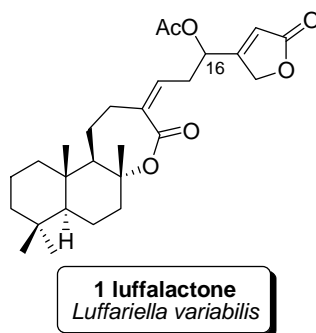


Figure 51

As starting material sclareol was chosen, as it presents the same bicyclic system as luffalactone.

Figure 52 shows the proposed synthetic pathway, with compounds **A** and **B** as the key intermediates.

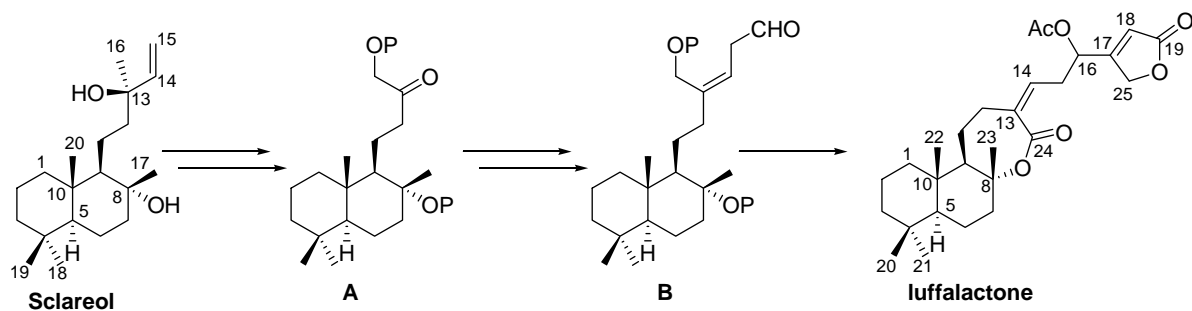


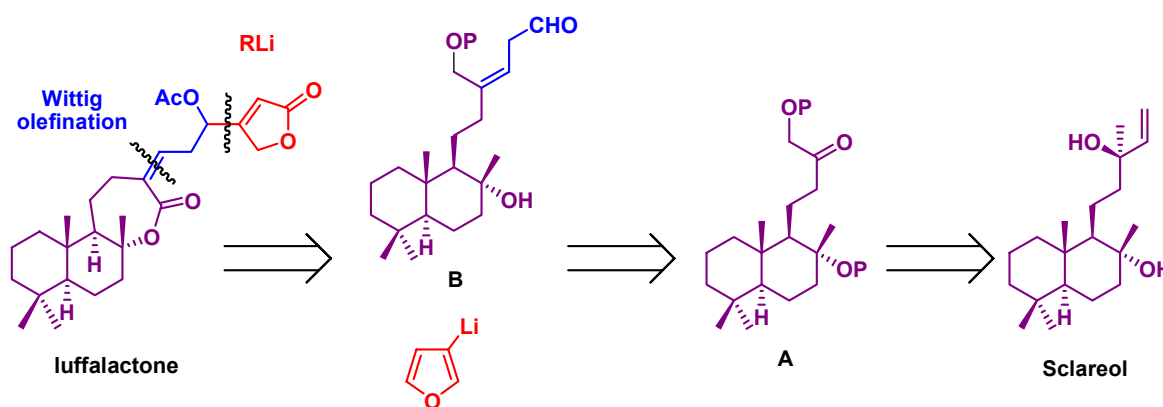
Figure 52

The partial objectives of this work are the followings:

- Synthesis of intermediate **A** from sclareol through a side chain degradation and subsequent functionalization on C-16.
- Optimization of reagents and conditions for the elongation of the side chain, which will lead to **B**.
- Addition of the heterocyclic moiety and adjustment of the functionality.

Results

In order to obtain luffalactone we designed the following retro-synthetic scheme (Scheme 1), which shows compound **B** as the key intermediate of the synthesis. Addition of furyllithium and subsequent change of the functional groups will lead to the targeted molecule, **1**.



Scheme 1

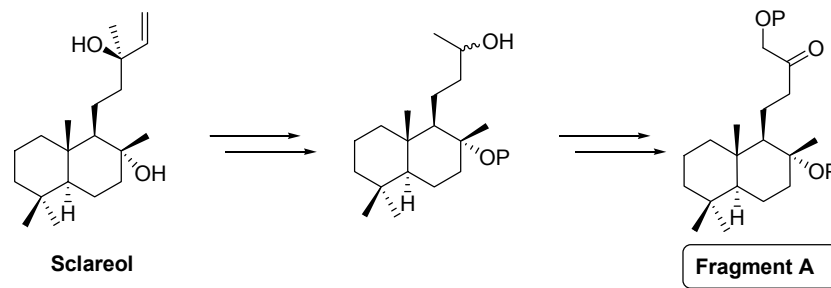
Intermediate **B** can be synthesized from **A** (Scheme 1) by a Wittig-type olefination reaction with an appropriate phosphonium ylide. Compound **A** comes from sclareol.

Three synthetic pathways have been followed, depending on the functional group on C-8: a TBS group, a terminal olefin $\Delta^{8(17)}$ or an acetoxy group.

Synthetic pathway 1

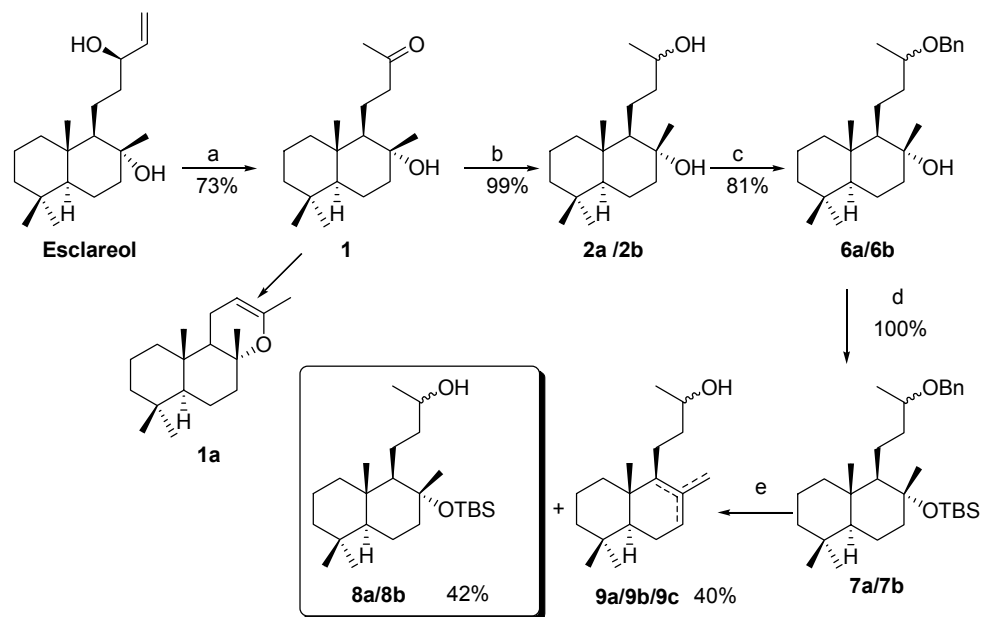
A TBS group was the first choice to protect the tertiary alcohol on C-8.

From sclareol, molecule that can be considered as part of the chiral pool, Fragment A will be synthesized.



Scheme 2

Sclareol was degraded with KMnO_4 ^{119,120} to yield hydroxyketone **1**, which has to be immediately reduced¹²¹ in order to prevent the formation of the undesired oxide, **1a**. Once obtained the epimeric mixture **2a/2b**, alcohols on C-8 and C-13 were selectively protected following the reaction sequence of Scheme 3.



Scheme 3: (a) KMnO_4 , MgSO_4 , Me_2CO . (b) LiAlH_4 , ether, 0°C . (c) NaH , BnBr , THF. (d) TBSTf , 2,6-lutidine, THF. (e) Pd/C 10%, H_2 , dry EtAcO .

¹¹⁹ Ruzicka, L.; Seidel, C. F.; Engel, L. L. *Helv. Chim. Acta*, **1941**, *25*, 621.

¹²⁰ Leite, M. A. F.; Sarragiotto, M. H.; Imamura, P.; Marscuoli, A. *J. J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5409.

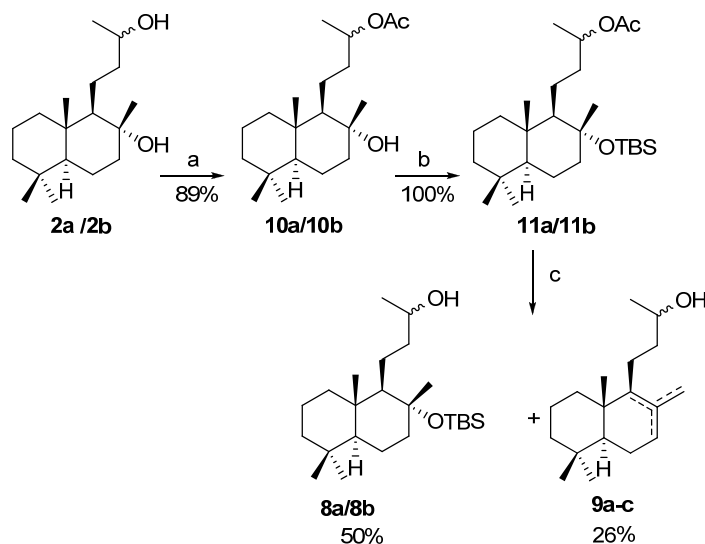
¹²¹ Basabe, P.; Estrella, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Lithgow, A. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Urones, J. G. *Synlett* **2001**, 153.

Protection of the secondary alcohol with BnBr^{122} and further reaction with TBSTf and 2,6-lutidine¹²³ led to compound **7a/7b** with very good yield. Then, selective deprotection of the benzyl group was attempted through hydrogenolysis.¹²⁴ Several conditions were tried to avoid formation of the undesired mixture **9** (Table 1).

	Reagents	Solvent	t (h)	T (°C)	8a/8b (%)	9a/9b/9c (%)
1	H_2 , Pd/C 10%	EtAcO	1	t.a.	42	40
2	H_2 , Pd/C 10%	Et_2O	2	t.a.	47	38
3	H_2 , Pd/C 10%	Et_2O	3	0	45	39
4	H_2 , Pd(OH) ₂ /C 10%	MeOH	17	t.a.	45	40
5	Ciclohexadiene, Pd/C 10%	EtOH	24	t.a.	-	-
6	<i>t</i> BuOH, Na/NH ₃	THF	1	-78	40	45

Table 1

As it was not possible to selectively obtain **8a/8b**, it was decided to change the protective group on C-13.



Scheme 4: (a) Ac_2O , pyridine. (b) TBSTf, 2,6-lutidine, THF. (c) LiAlH_4 , Et_2O , 0° C.

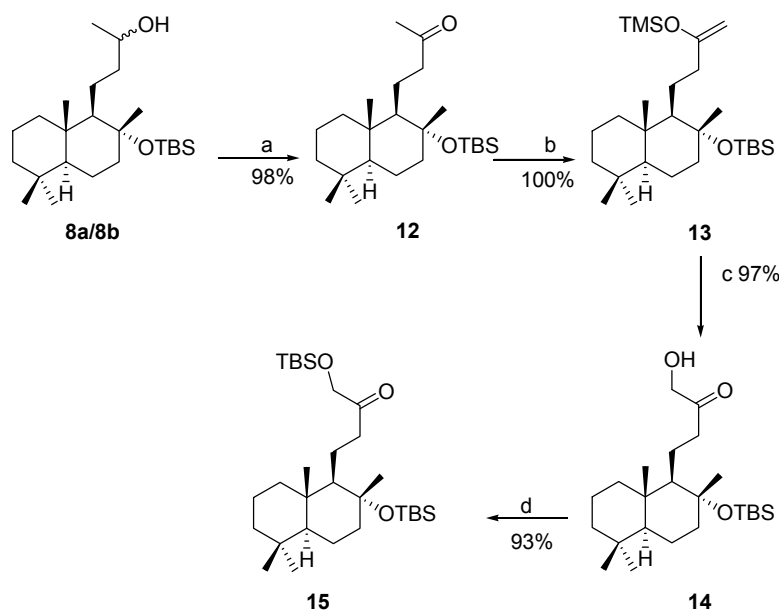
¹²² van Tamelen, E.E.; Zawacky, S.R.; Russell, R.K.; Carlson, J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 142.

¹²³ Mander, L.N.; Sethi, S.P., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5953.

¹²⁴ (a) Heathcock, C.H.; Ratcliffe, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1246. (b) Hanessian, S.; Liak, T.J.; Vanasse, B., *Synthesis*, **1981**, 396. (c) Félix, A.M.; Heimer, E.P.; Lambros, T.J.; Tzougraki, C., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 21. (d) Díez, D.; Beneitez, M. T.; Gil, M. J.; Moro, R. F.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis*, **2005**, *4*, 565. (e) Kocienski, P. J.; Street, S. D. A.; Yeates, C.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1987**, 2171.

As shown in Scheme 4, monoacetylation and protection of the alcohol of **10a/10b** gave **11a/11b** with excellent yield. However, reduction of the acetate with LiAlH_4 did not avoid formation of **9a-c**. The same result was obtained when **11a/11b** was treated with $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 3%.

From **8a/8b**, Fragment A was obtained following the reaction sequence shown in Scheme 5.



Scheme 5: (a) TPAP, NMO, DCM. (b) LDA; TMSCl, THF, -78°C . (c) $\text{OsO}_4/t\text{BuOH}$ 2.5%, NMO, $t\text{BuOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 7:3:1. (d) TBSCl, imidazole, DMAP, DMF.

Oxidation of **8a/8b** with Ley's reagent¹²⁵ yielded methylketone **12** with excellent yield. Functionalization on C-16 was achieved through the silyl enol ether **13**¹²⁶ and further oxidation with OsO_4/NMO .¹²⁷ Protection of **14** with TBSCl in the presence of imidazole¹²⁸ led to **15**, which corresponds to Fragment A of the retrosynthetic scheme, with very good yield.

From **15** all the attempts to introduce the necessary 3 carbon side chain in one step resulted unsuccessful. As a result, a 2+1 strategy was tried.

¹²⁵ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 2, 639.

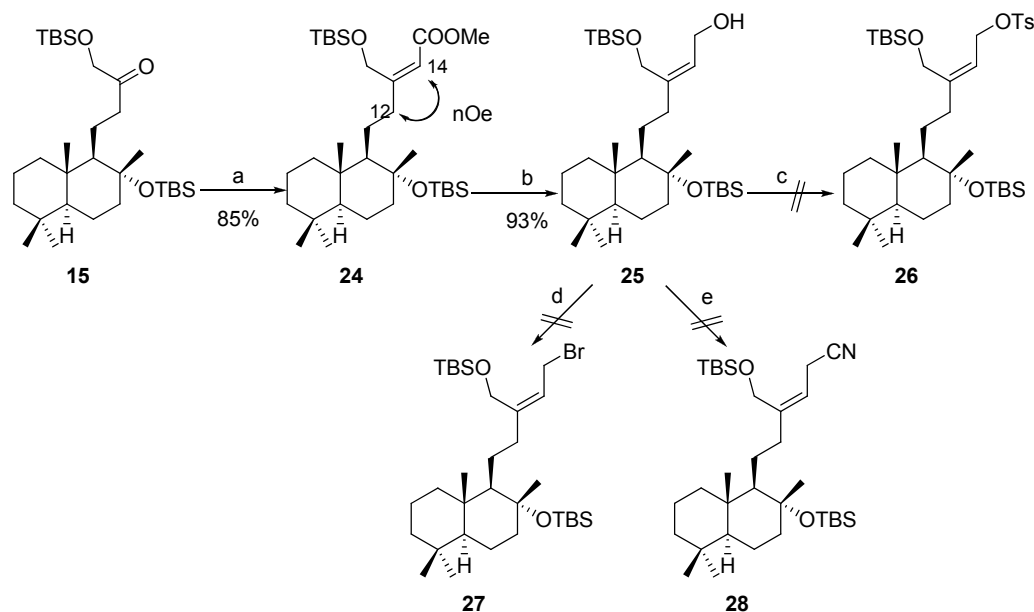
¹²⁶ (a) Ramussen, J. K., *Synthesis*, **1977**, 91. (b) Colvin, E. W. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 7, 15.

¹²⁷ McCormick, J. P.; Tomasik, W.; Johnson, M. W., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 607.

¹²⁸ (a) Chudhary, S. K.; Hernández, O., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99. (b) Ermolenko, L.; Sasck, N.A.; Potier, P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 2465. (c) Nakagawa, Y.; Irie, K.; Masuda, A.; Ohigashi, H, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2101

15 was transformed into the methyl ester **24** through a Horner-Wadsworth-Emmons reaction with the appropriate phosphonate (Scheme 6).¹²⁹ This reaction resulted to be absolutely stereoselective as only one isomer was observed by NMR. The existence of nOe between H-12 and H-14 confirmed that the double bond had *Z* stereochemistry.

24 was reduced with DIBALH to yield the allylic alcohol **25** with excellent yield. All attempts of functionalization failed.^{130,131,132}



Scheme 6: (a) methyl diethyl phosphonoacetate, NaH, benzene. (b) DIBAL, DCM. (c) TsCl, pyridine. (d) CBr₄, PPh₃, DCM. (e) 1. Et₃N, MsCl, DCM. 2. NaCN, HMPA.

An Arndt-Einstert reaction¹³³ was also tried from acid **31**, obtained from **24** by hydrolysis (Scheme 7). However, treatment of **31** with thionyl chloride in pyridine¹³⁴ did

¹²⁹ (a) Boutagi, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87. (b) Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. (c) Lorsbach, B.A.; Kurth, M.J., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1549. (d) Prunet, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2826.

¹³⁰ Kabalka, G.W.; Varma, M.; Varma, R.S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386.

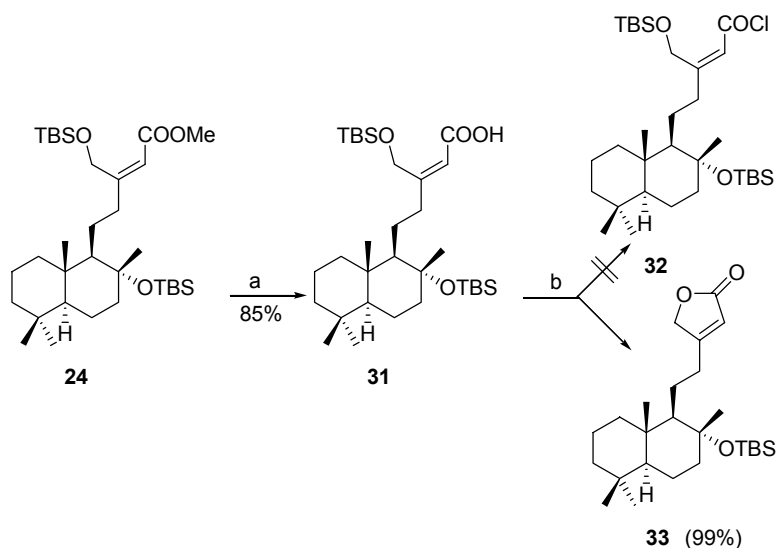
¹³¹ (a) Kang, S. H.; Hong, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 675. b) Khan, T. J.; Eilers, M.; Guo, Z.; Ksehati, M. B.; Simon, M.; Scholten, J. D.; Smith, S. O.; Gibbs, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7153.

¹³² (a) Fürst, A.; Koller, F., *Helv. Chem. Acta* **1947**, *30*, 1454. (b) Wright, J. N.; Calder, W. J.; Akhtar, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1733.

¹³³ (a) Arndt, F.; Einstert, B, *Ber. Chem.* **1935**, *68B*, 200. (b) Bachman, W. E.; Struve, W. S. *Org. React.* **1942**, *1*, 38. (c) Kimse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.

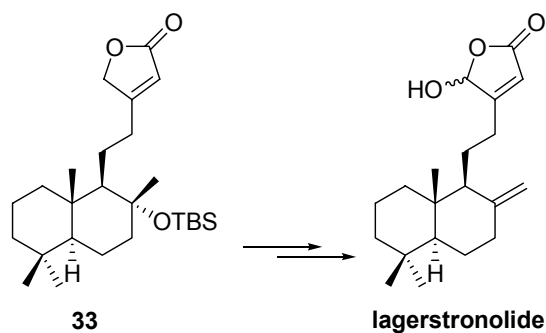
¹³⁴ Bachman, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 824.

not yield the desired acid chloride **32**, but a compound identified as 8 α -*terc*butildimetilsiloxi-labd-13-en-15,16-olide, **33**.



Scheme 7: (a) KOH, MeOH 10%. (b) SOCl₂, pyridine, benzene.

33 can be considered as an advanced intermediate in the synthesis of the diterpenolide **lagerstronolide**, isolated from *Lagerstroemia lancesteri*,¹³⁵ and whose structure was only established according to its spectroscopic data (Scheme 8).



Scheme 8

In order to evaluate the possible utility of **33** as intermediate for the synthesis of lagerstronolide it is necessary to deprotect the tertiary alcohol on C-8. To optimize this step, several conditions were tried: TBAF in THF,¹³⁶ HF en acetonitrile,¹³⁷ formic

¹³⁵ (a) Chaudhuri, P.K., *Phytochemistry* **1987**, 26, 3361. (b) Hanson, J.R., *Nat. Prod.Rep.* **1988**, 5, 211.

¹³⁶ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.

¹³⁷ (a) Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3421. (b) Newton, R. F., Reynolds, D. P.; Webb, C. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2055.

acid/H₂O/THF,¹³⁸ HIO₄ in THF,¹³⁹ y PdCl₂(CH₃CN)₂ in acetone.¹⁴⁰ Conditions can be found in Table 2.

	Reagent	Solvent	T (°C)	t (h)	Result
1	TBAF 1.0 M in THF	THF	r.t.	36	s.m.
2	HF 40%	Acetonitrile	r.t.	5 min	s.m.
3	Formic acid	HCOOH/THF/H ₂ O 6:3:1	r.t.	24	Degraded product
4	HIO ₄ ac. 1.0 M	THF	r.t.	8	Degraded product
5	Dry TBAF	THF	40	72	s.m.
6	PdCl ₂ (CH ₃ CN)	Ac. acetone	r.t.	5	Degraded product

Table 2

The experienced problems during the deprotection of the secondary alcohol on C-13 and the impossibility of deprotect the tertiary alcohol made us abandon this pathway.

¹³⁸ Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258.

¹³⁹ Kim, G.; Chu-Moyer, M. Y.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 30.

¹⁴⁰ Wilson, N. S.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2918.

Synthetic pathway 2

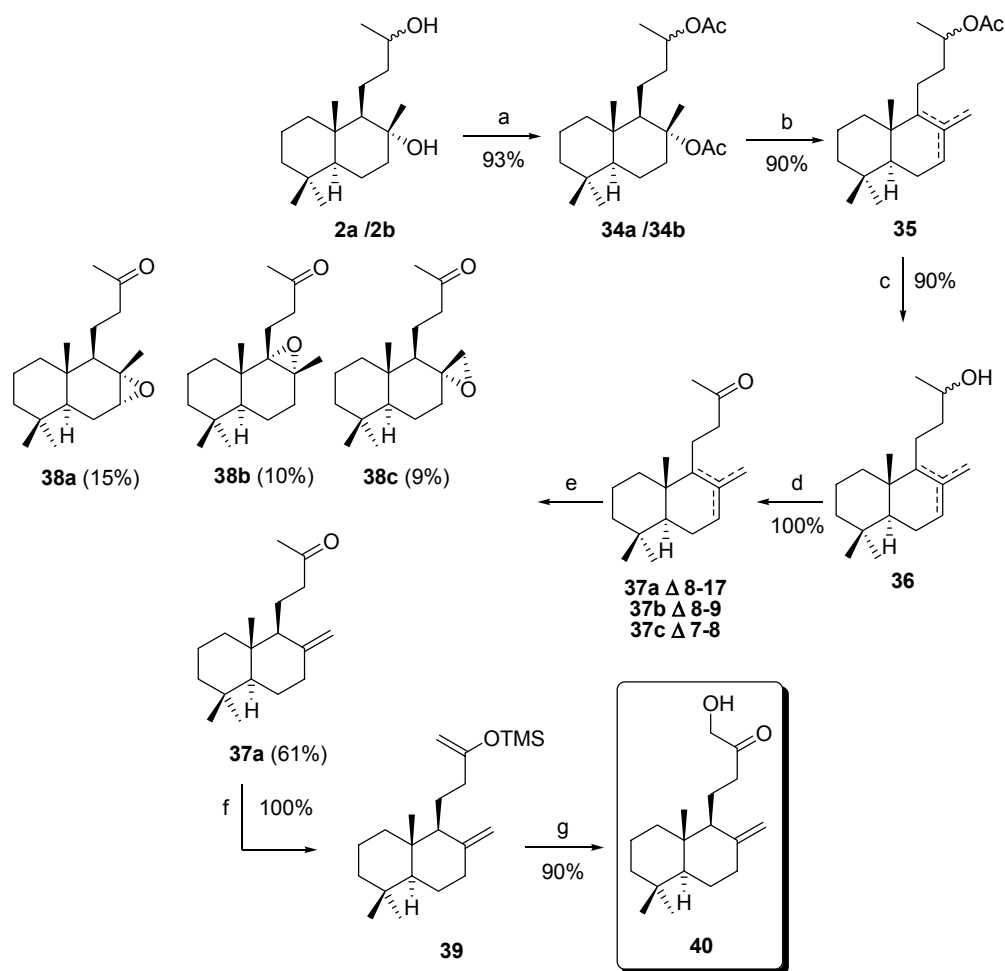
Two different sections can be distinguished: the synthesis of (+)-lagerstronolide and the reactions directed to the synthesis of luffalactone.

A. Synthesis of lagerstronolide.

The elimination of the hydroxyl group has been achieved by our group using different procedures.¹⁴¹ In this case, we planned to use the pyrolysis of an acetate. Acetylation of diol **2a/2b** gave the mixture of epimeric acetates at C-13, **34a/34b**. The elimination of the acetoxy group in the bicyclic system by pyrolysis on silica gel¹⁴² gave a mixture of olefins **35**. As this mixture was very difficult to separate we decided to go on with the synthesis and separate it later on. Hydrolysis of the secondary acetoxy group with K₂CO₃ in MeOH (3%) yielded the mixture of alcohols **36**. TPAP oxidation of **36** led to the mixture of methylketones **37**, being the major compound the desired **37a** (70% by ¹H NMR of the mixture). In order to separate **37a** from the other two isomers, it was decided to epoxidise the mixture. This led to a mixture of epoxides **38a**, **38b** and **38c**, remaining **37a**, which is the least reactive one. This compound is now very easy to separate by column chromatography in a 61% yield. This way we got intermediate **37a** in big quantity, which allowed us to continue with the synthesis (Scheme 9).

¹⁴¹ (a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A. M.; Basabe, P.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Estrella, A.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285; (b) 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.

¹⁴² Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

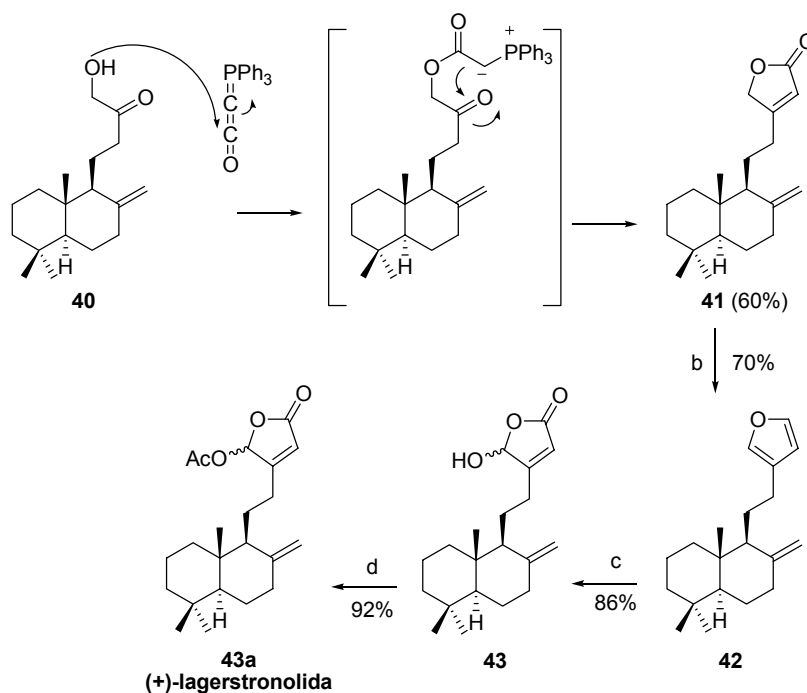


Scheme 9: (a) AcCl, N,N-dimethylaniline, DCM; (b) SiO₂, 100°C; (c) K₂CO₃/MeOH 3%; (d) TPAP, NMO, DCM, molecular sieves; (e) *m*-CPBA, DCM; (f) LDA, TMSCl, THF, -78°C; (g) *m*-CPBA, DCM.

The hydroxylation of **37a** was achieved by treatment with LDA, TMSCl in THF and further oxidation of the trimethylsilyl derivative with *m*-CPBA, to give the hydroxyketone **40**.

The synthesis of the butenolide ring was carried out following Bestmann methodology.¹⁴³ Treatment of **40** with Bestmann ketene gave the required γ -butenolide **41** in high yield (Scheme10).

¹⁴³ Bestmann, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349.



Scheme 10: (a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{O}$, benzene, 90°C ; (d) DIBALH, DCM, -78°C and then SiO_2 ; (b) $^1\text{O}_2$, DIPEA, DCM, $h\nu$; (c) Ac_2O , pyridine.

The synthesis of the γ -hydroxybutenolide ring of (+)-lagerstronolide was accomplished following Faulkner methodology,¹⁴⁴ which we had previously used.¹⁴⁵ It is necessary to obtain the furane derivative first, which was achieved by DIBALH¹⁴⁶ reduction of **41** (Scheme 10). The furane derivative **42** was transformed into the γ -hydroxybutenolide by photochemical oxidation with singlet oxygen to give **43**.

Final acetylation gave **43a**, compound that showed spectroscopic properties coincident with the ones described for (-)-lagerstronolide. However, the values of the optical rotation were not coincident: **43a** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +31.4$ and $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -7$ for the natural product.

As the authors that isolated the natural compound only assigned the absolute stereochemistry according to the analogy of the optical rotation value with similar

¹⁴⁴ Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

¹⁴⁵ (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2001**, 105; (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

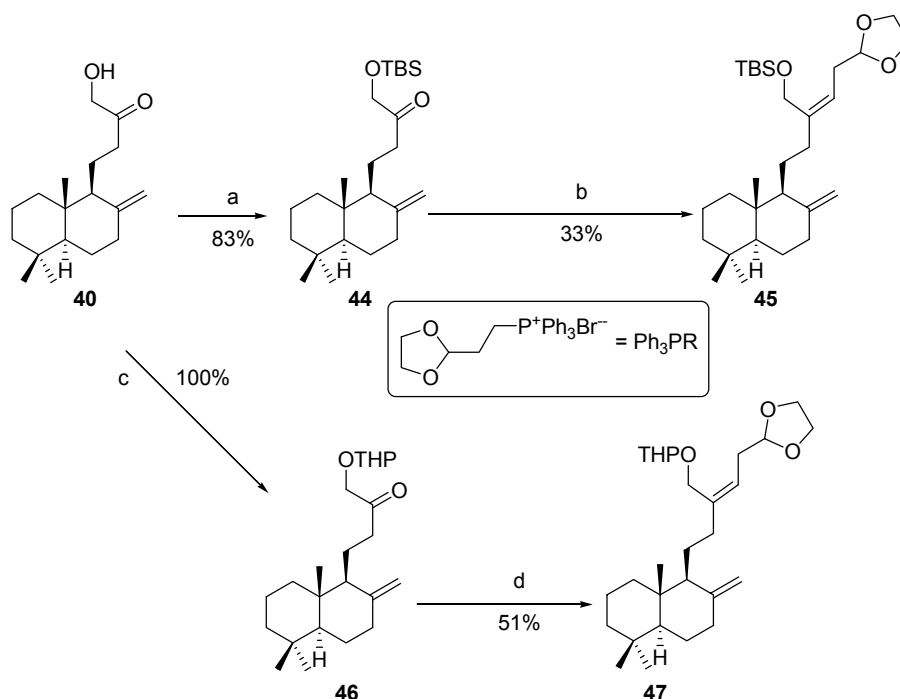
¹⁴⁶ Kido, F.; Noda, Y.; Maruyama, T.; Kabuto, C.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4264.

compounds,¹⁴⁷ this work definitively established the absolute stereochemistry of the natural compound as (-)-lagerstronolide, the enantiomer of **43a**: (+)-lagerstronolide.

B. Transformation of 40 into advanced intermediates in the synthesis of luffalactone.

Due to the problems of elimination suffered along Synthetic pathway 1, it was decided to continue the synthesis with the terminal double bond **8(17)** and to regenerate the tertiary alcohol on C-8 later on.

From the α -hydroxyketone **40** a Wittig type reaction was performed, using a three carbon phosphonium salt with a masked aldehyde.¹⁴⁸ Reactions are shown in Scheme 11.



Scheme 11: (a) TBSCl, imidazole, DMAP, DMF; (b) Ph_3PR , $n\text{BuLi}$, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ - r.t.; (c) DHP, $p\text{TsOH}$, benzene; (d) Ph_3PR , NMDSNa, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - r. t.

Protection of **40** with TBSCl yielded **44**, which led to **45** through a Wittig reaction. Although several conditions were tried (Table 3) the highest yield that was

¹⁴⁷ (a) Bohlmann, F.; Zdero, C.; Gupta, R. K.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2695; (b) Bohlmann, F.; Ahmed, M.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1981.

¹⁴⁸ Kaiser, A.; Marazano, C.; Maier, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3778.

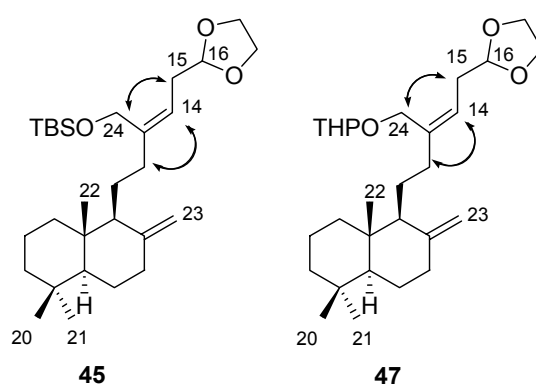
achieved was only 33%. The *t*-butyldimethylsilyl group possessed the perfect reactivity for the synthesis. However, its bulkiness may partially block the ketone for the Wittig reaction. Thus, we decided to try a less bulky group: the THP.

	Solvent	T (°C)	Phosphonium salt	Base	T (h)	Result
1	THF	-78 °C- r.t.	1.1	HMDSNa	16	s.m
2	THF	-78 °C- r.t.	5	HMDSNa	16	45 10%
3	Benzene	0 °C- r.t.	2	HMDSNa	16	s.m.
4	Benzene	0 °C- r.t.	5	HMDSNa	16	45 10%
5	THF	-20 °C – 78 °C- r.t.	4.7	<i>n</i> BuLi	16	45 33%

Table 3

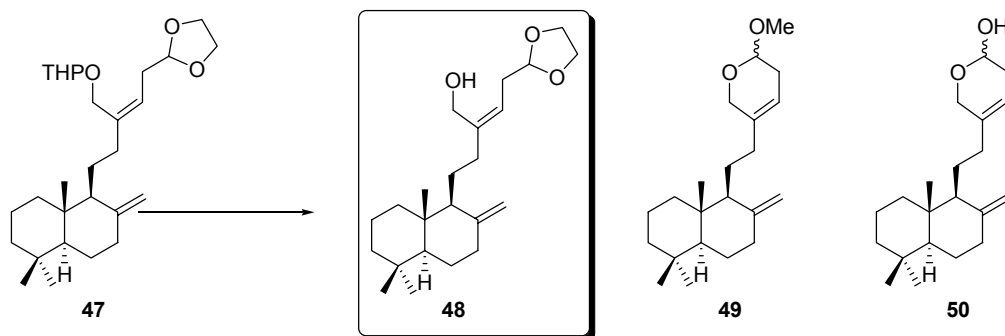
40 was treated with DHP and *p*TsOH to quantitatively yield **46**. After optimizing the conditions, **47** was obtained with a 51% yield.

The stereochemistry of the new double bond of **45** and **47** was determined by ROESY NMR. Both compounds present nOe between H-15 and H-24 and between H-12 and H-14 (Scheme 12). This means that the double bond of the side chain has *Z* stereochemistry. Wittig reaction was absolutely stereoselective, as no signal of the *E* compound is observed by NMR.



Scheme 12

From **47**, the next step was the selective deprotection of the tetrahydropyran in presence of the dioxolane (Scheme 13). Several conditions were tried to selectively obtain **48**, preventing the formation of **49** and **50**.



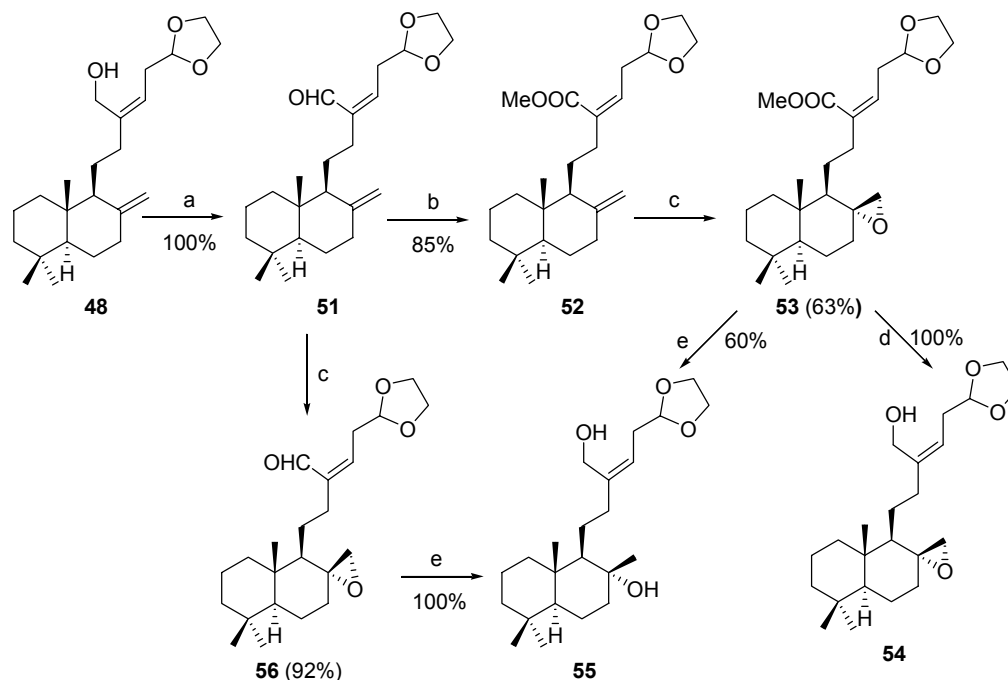
Scheme 13

Optimized conditions correspond to Entry 9 of Table 4.

	47 (mmol)	Solvent	[M]	<i>p</i> TsOH (mmol)	t (h)	48 (%)	49 (%)	50 (%)
1	0.06	MeOH	0.06	0.06	1	42	37	-
2	0.06	Me ₂ CO	0.06	0.06	6	-	-	50
3	0.075	Me ₂ CO	0.05	0.008	24	-	-	40
4	0.11	Me ₂ CO	0.05	0.011	24	9	-	75
5	0.02	C ₆ H ₆	0.02	0.002	16	-	-	-
6	0.04	<i>i</i> PrOH	0.04	0.004	72	-	-	-
7	0.01	MeOH	0.05	0.002	0.5	40	50	-
8	0.045	MeOH	0.01	0.004	1.5	88	-	-
9	0.72	MeOH	0.01	0.014	6	100	-	-

Table 4

In order to get to the seven member lactone ring, it is necessary to regenerate the alcohol in C-8 with α stereochemistry. This was achieved by reduction of the epoxide obtained by reaction of the double bond 8(17) with *m*CPBA (Scheme 14).



Scheme 14: (a) MnO_2 , DCM, 16h; (b) i. NaClO_2 25%, 2-methyl-2-butene, NaH_2PO_4 ac., tBuOH. ii. TMSCH_2N_2 , MeOH/benzene 1:1; (c) *m*CPBA, DCM, 0 °C; (d) LiAlH_4 , Et_2O , r. t.; (e) LiAlH_4 , THF, 60 °C.

To protect the double bond of the side chain, the alcohol was transformed into the aldehyde¹⁴⁹ and then, to avoid possible problems with the stability of the aldehyde, to the ester.¹⁵⁰ However, the highest yield of the overall process is obtained when working directly with the aldehyde (Scheme 14). Only the α epoxide is formed, as the β position is sterically hindered due to the presence of both the methyl and the side chain.

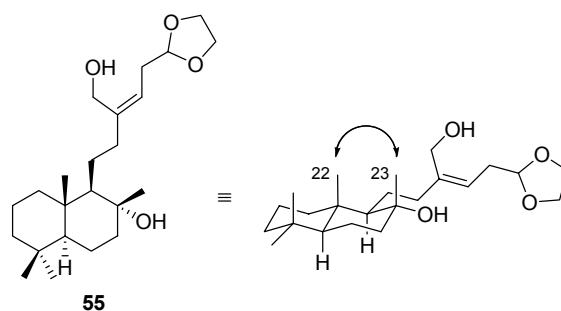
When reduction of **53** was performed at room temperature only the ester moiety was reduced. To fully reduce **53** to reach the diol **55** it was necessary to perform the

¹⁴⁹ (a) Robeson, C. D. *Org. Chem. Bull.* **1960**, 32, 4. (b) Gritter, R. J.; Wallace, T. J. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1051. (c) Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65.

¹⁵⁰ (a) Makara, G. M.; Anderson, W. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5717. (b) Babu, B. R.; Balasubramaniam, K. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 123.

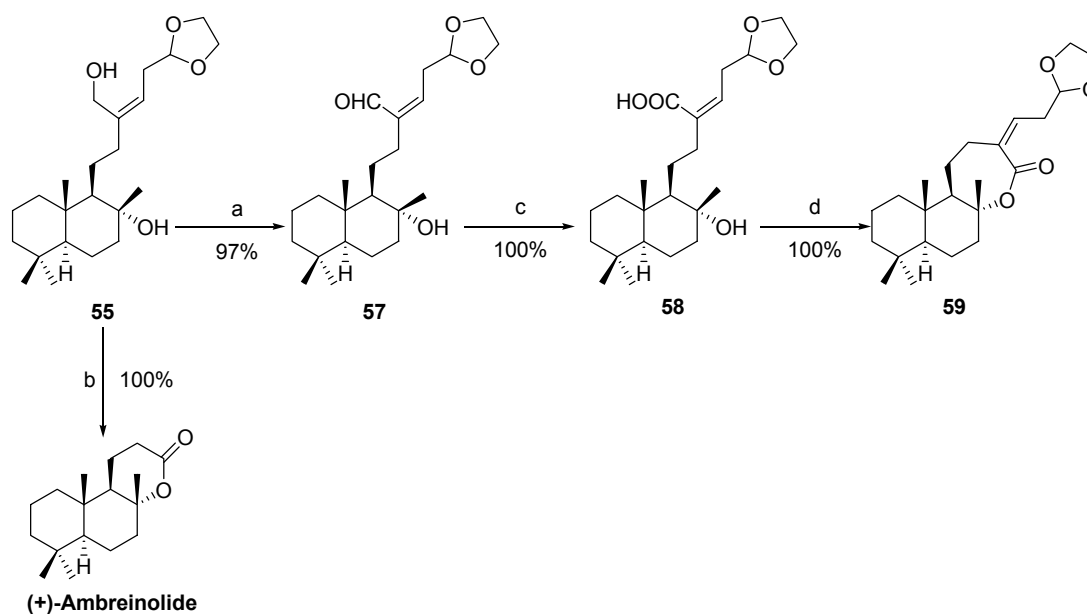
reduction in THF at 60°C.¹⁵¹ Reaction is regioselective, as the hydride came in only at the less substituted position of the epoxide.

In order to corroborate the stereochemistry at C-8 of compound **55**, bidimensional correlation experiments were done. The nOe between Me-22 and Me-23 indicates that they are spatially close. This is only possible if Me-23 is in β position and the alcohol in α (Scheme 15). The spectroscopic properties of **55** in ^1H and ^{13}C NMR correspond to only one products, which indicates that both the epoxidation and the reduction has been absolutely stereoselective.



Scheme 15

From **55**, the next step to luffalactone was the formation of the seven member lactone ring (Scheme 16).



Scheme 16: (a) TPAP, NMO, DCM; (b) TPAP, NMO, DCM, 50 °C; (c) NaClO₂ 25%, 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄ ac., tBuOH, 24h.; (d) i. 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, Et₃N, toluene. ii. DMAP, toluene, 24h.

¹⁵¹ Laube, T.; Schröder, J.; Stehle, R.; Seifert, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299.

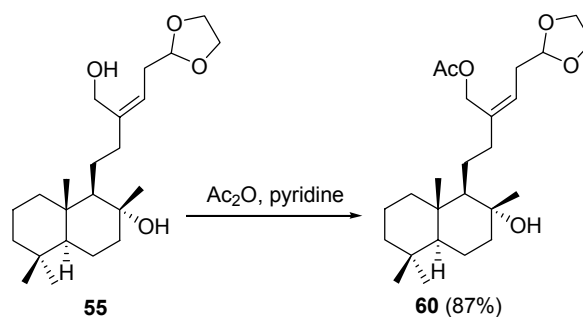
Due to the great reactivity of aldehydes, it was thought that an aldehyde in **C-24** could spontaneously react with the tertiary alcohol. However, treatment of the allylic alcohol of **55** with TPAP yielded only the α,β -unsaturated aldehyde **57**. Reaction was also performed at 50°C, in order to increase the possible rotation of the side chain. In this case, a only a degradation compound was obtained. Its spectroscopic properties were identical to those described for (+)-ambreinolide. At 50°C, the side chain is degraded to the acid, which undergoes the cyclazation reaction with the tertiary alcohol.

57 was then quantitatively oxidized to the acid **58**.

One of the best yielding methods for the formation of macrolides and sterically hindered esters or lactones is the one described by Yamaguchi.¹⁵² Using a modification to this method,¹⁵³ with 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride and DMAP, the acid **58** was quantitatively transformed into the required lactone **59**.

The attempts to deprotect the dioxolane moiety of **59** produced only the opening of the lactone ring. This fact led us to try to deprotect the dioxolane first, and then build the lactone ring.

The primary alcohol of **55** was protected by treatment with acetic anhydride in pyridine to give **60** (Scheme 17).

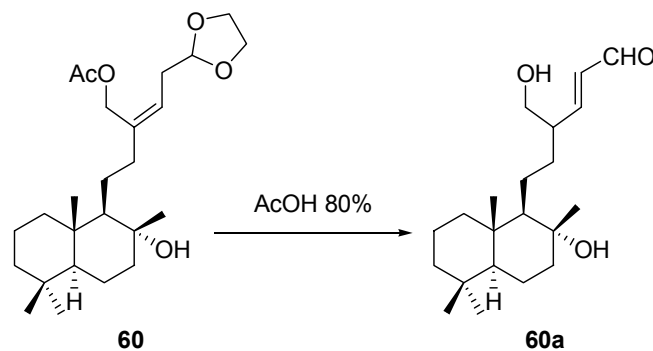


Scheme 17

¹⁵² (a) Inanaga, J.; Hirata, K. N.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. (b) Haslam, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409. (c) Mulzer, J. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *6*, 323. (e) Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 107. (f) Thjis, I.; Egenberger, D. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2153. (g) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613.

¹⁵³ (a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077. (b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7101. (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664. (d) Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Laxman, P.; Dutta, S.; Samanta, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5447. (e) Allais, F.; Louvel, M.-C.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 451.

Over **60**, several conditions were tried (Table 5). All of them were unsuccessful, recovering only the starting material. Only the α,β -unsaturated aldehyde **60a** was identified by NMR ^1H when heating **60** in AcOH 80% at 65°C (Scheme 18).



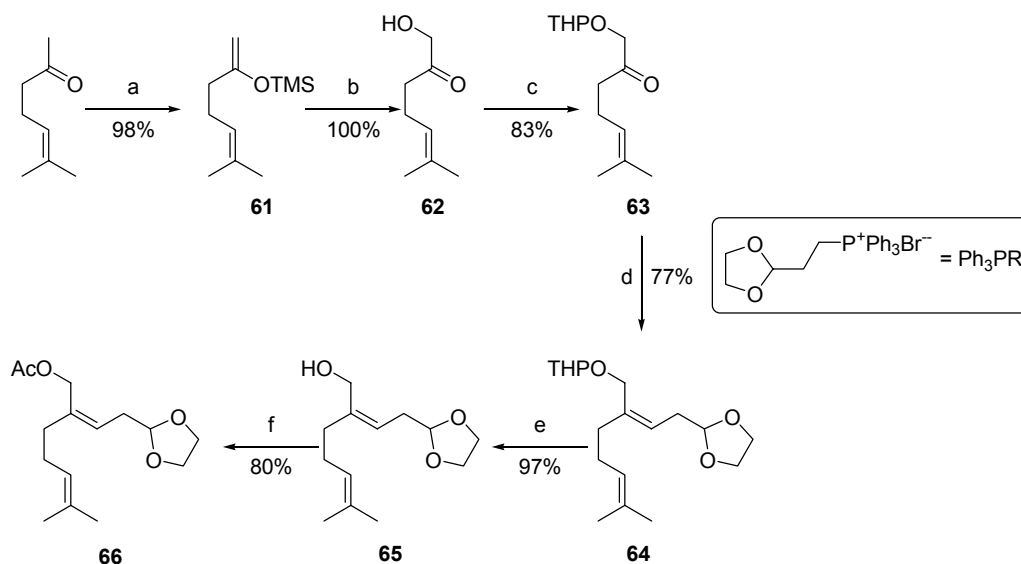
Scheme 18

	Solvent	[M]	Eq. <i>p</i> TsOH	t (h)	T (°C)	Result
1	Benzene	0.1	0.1	6	t.a.	s.m.
2	Benzene	0.1	0.4	6	t.a.	s.m.
3	Acetone	0.1	0.1	6	t.a.	s.m.
4	AcOH 80% ac.	0.1	-	16	t.a.	s.m.
5	AcOH 80% ac. ¹⁵⁴	0.1	-	1.5	65	60a

Table 5

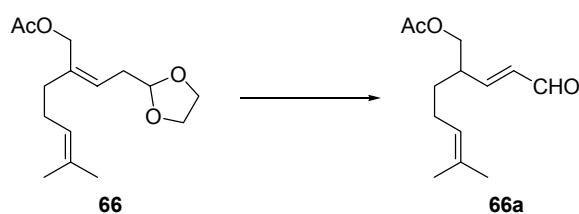
In order to test more conditions, a model compound was synthesized (Scheme 19).

¹⁵⁴ Babler, J. H.; Malek, N. C.; Coghlan, M. J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1821.



Scheme 19: (a) LDA, TMSCl, THF, -78°C ; (b) *m*-CPBA, DCM; (c) DHP, *p*TsOH, benzene; (d) Ph_3PR , NMDSNa, THF, -78°C - r.t. (e) *p*TsOH, MeOH. (f) Ac_2O , pyridine.

Over **66**, many conditions were tried (Table 6). Unfortunately, none of them gave the desired aldehyde. In some cases, the starting material was degraded; in others the dioxolane was removed, but the double bond isomerised to the α,β -unsaturated position **66a** (Scheme 20).



Scheme 20

	Solvent	[M]	eq. Reagent	t (h)	T (°C)	Result
1	Me ₂ CO	0.1	0.1 <i>p</i> TsOH	6	t.a.	s.m
2	Me ₂ CO	0.2	0.1 <i>p</i> TsOH	6	t.a.	s.m
3	Me ₂ CO	0.2	1.0 <i>p</i> TsOH	1	t.a.	Degradation
4	Me ₂ CO	0.5	0.2 <i>p</i> TsOH	1	t.a.	Degradation
5	C ₆ H ₆	0.1	0.2 <i>p</i> TsOH	96	t.a.	s.m
6	C ₆ H ₆	0.1	0.1 <i>p</i> TsOH*	0.5	t.a.	s.m
7	C ₆ H ₆	0.1	0.1 <i>p</i> TsOH*	3	t.a.	s.m
8	C ₆ H ₆	0.1	0.1. <i>p</i> TsOH*	16	t.a.	66a
9	propanal	0.1	0.01 <i>p</i> TsOH	24	t.a.	Degradation
10	Me ₂ CO	0.1	AcOH 80%	6	45	66a
11	THF	0.2	HCl 6%	24	t.a.	66a
12	CH ₃ CN/H ₂ O 9:1	0.1	0.1 DDQ	7	t.a.	s.m
13	CH ₃ CN /borate buffer 1:1	0.1	0.03 CAN	6	70°C	66a
14	CH ₃ CN /borate buffer 1:1	0.1	0.03. CAN	17	t.a.	66a

* 1.5 eq. propanal as additive

Table 6

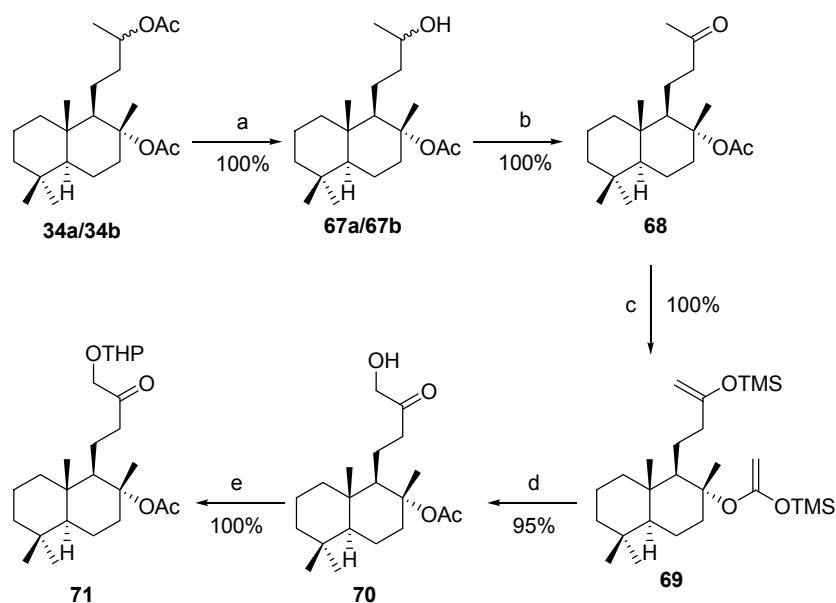
As a result of all these tests, it was concluded that the phosphonium salt with the masked aldehyde was not suitable for this synthesis, as the necessary conditions to unmask the aldehyde were not compatible with the other functional groups of the molecule.

In addition, the unexpected stability exhibited by the free tertiary alcohol on C-8 on the last steps of this synthetic pathway made us think that all the problems experienced with the elimination of the TBS group along Synthetic pathway 1, might have been caused by the bulkiness of the protecting group instead of the instability of the tertiary alcohol. If this last hypothesis was to be true, a smaller protecting group could be use, making the synthesis much more efficient as fewer steps would be needed.

Synthetic pathway 3

Along this pathway, an acetate is used as protecting group for the alcohol C-8.

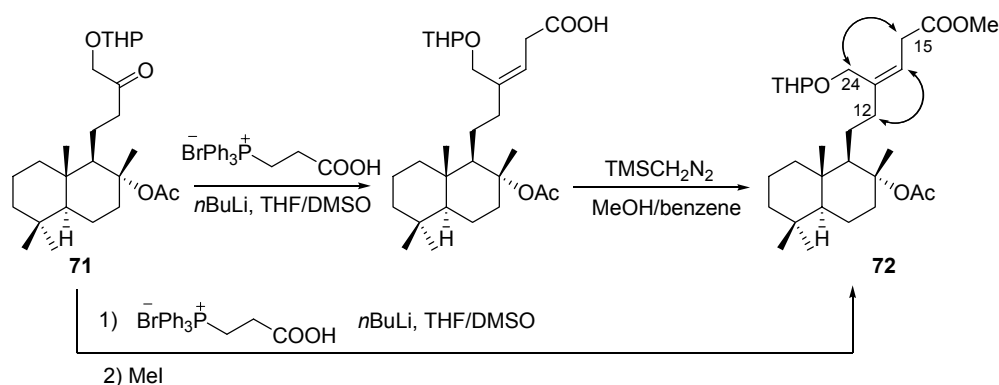
Chemoselective hydrolysis of **34a/34b** and further oxidation of the secondary alcohol in C-13 using Ley's reagent gives methylketone **68**. Transformation of **68** with LDA in presence of TMSCl and then oxidation of the obtained silyl enol ether with OsO₄ gave the α -hydroxyketone **70** with 95% yield in two steps. Protection of the primary alcohol with dihydropyran quantitatively yielded **71** (Scheme 21).



Scheme 21: (a) K₂CO₃/MeOH 3%. (b) TPAP, NMO, DCM. (c) LDA; TMSCl, THF, -78° C. (d) OsO₄/H₂O 4%, NMO, *t*BuOH/THF/H₂O 7:3:1. (e) DHP, *p*TsOH, benzene.

Interestingly, both the ketone and the acetate of **68** react with the LDA to form the distilylated compound **69**. Due to the steric impediments of C-8, only the ether on C-13 reacts with OsO₄ to give the α -hydroxyketone. The silyl ether resulting from the acetate is hydrolyzed during the acidic reaction work up, regenerating the original functionality.

With **71** in our hands, a three-carbon side chain was added through a Wittig reaction with (2-carboxyethyl)triphenylphosphonium bromide. Several conditions were tested for these reactions (Table 7) being the best solvent system THF/DMSO 4:1. When the resulting acid was isolated and then treated with TMSCH₂N₂, **72** was obtained with a 55% yield (Entry 7). However, when MeI was directly added to the reaction flask after the completion of the Wittig reaction¹⁵⁵ the yield went up to 70% (Entry 8). We conclude that the double bond had *Z* stereochemistry as nOe between H-15 and H-24, and between H-12 and H-14 were observed (Scheme 22).



Scheme 22

	Solvent	Eq. salt	Base	Eq Base	t (h)	T (°C)	Result
1	THF	1.5	tBuOK	3	7	0- t.a.	s.m.
2^a	THF	5	HMDSNa	5	2	0- t.a.	72 10%
3^b	THF	5	HMDSNa	7.5	2	0- t.a.	72 37%
4^b	THF	5	HMDSNa	10	2	0- t.a.	Productos de degradación
5	THF	5	<i>n</i> BuLi	5	16	0- t.a.	s.m.
6	THF	5	<i>n</i> BuLi	10	16	0- t.a.	s.m.
7^b	THF/DMSO	5	<i>n</i> BuLi	10	2	-5- t.a.	72 55%
8^a	THFDMSO	5	<i>n</i> BuLi	10	2	-5- t.a.	72 70%

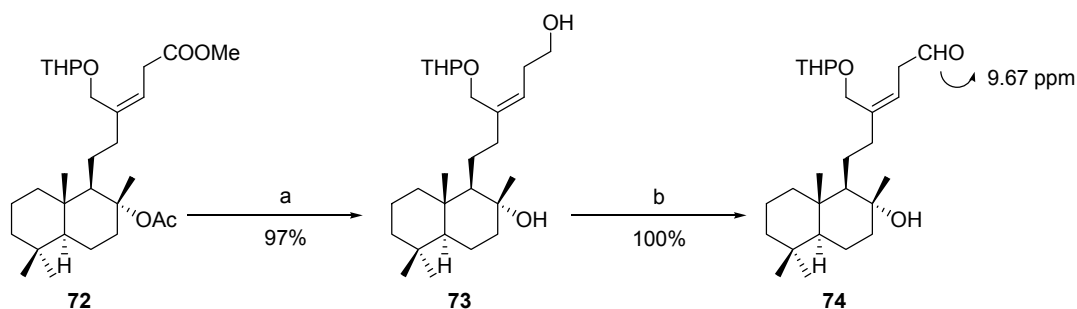
a. MeI is added and mixture is stirred overnight.

b. Quenched with NH₄Cl and extracted with EtAcO. Crude is treated with TMSCH₂N₂.

Table 7

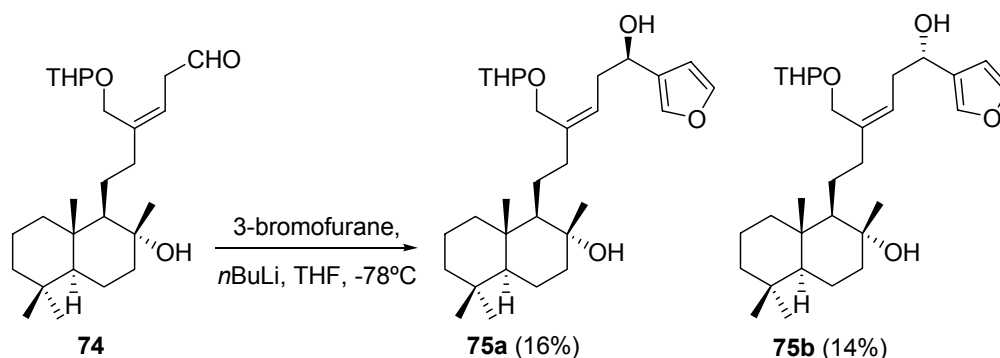
¹⁵⁵ (a) Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 941. (b) Wakita, H.; Yoshiwara, H.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1085. (c) Takeuchi, K.; Kohn, T. J.; Mais, D. E.; True, Timothy A.; Wyss, V. L.; Jakubowski, J. A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1943. (d) Baker, S. R.; Clissold, D. W.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 991. (e) Stumpp, M. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5941.

Reduction of **72** with LAH and subsequent oxidation of the primary alcohol **73** with Dess-Martin periodinane¹⁵⁶ yielded aldehyde **74** (Scheme 23).



Scheme 23: (a) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 15 min.; (b) Dess-Martin periodinane, DCM, 30 min.

Addition of 3-furyllithium to **74** gave a mixture 1:1 of diastereoisomers **75a** and **75b**, which were separated by column chromatography (Scheme 24).

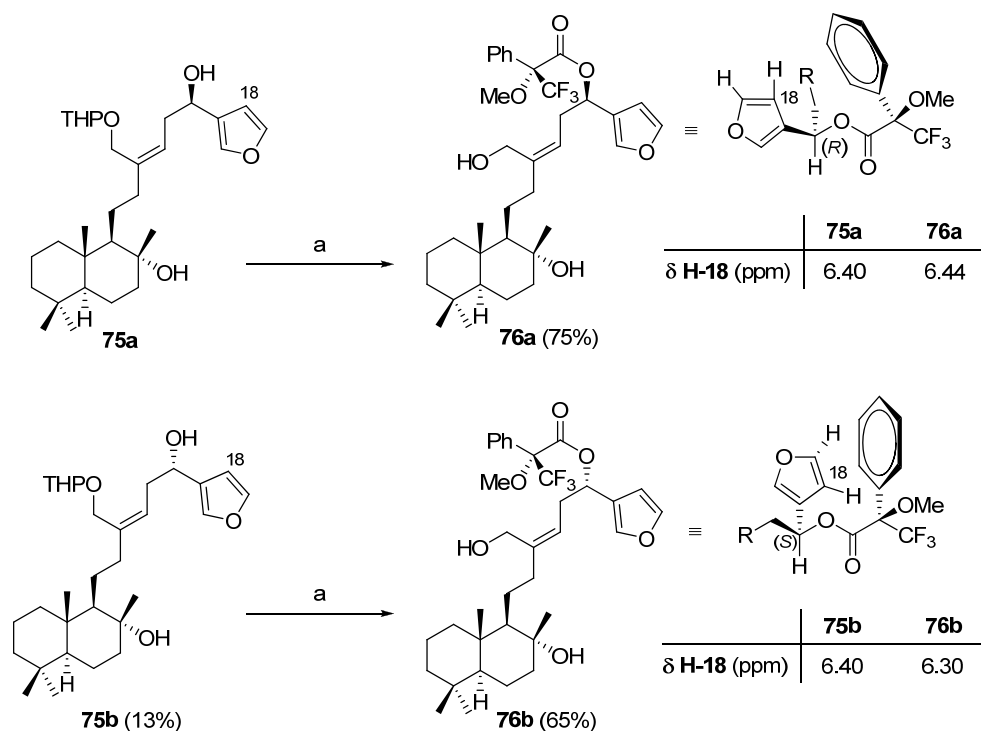


Scheme 23

Scheme 24: (a) 3-bromofuran, $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , 30 min; (b) i. (+)-MTPA, DMAP, DCC, DCM, 24h. ii. cat. $p\text{TsOH}/\text{MeOH}$, 4h. (c) Ac_2O , pyridine, 24h. (d) cat. $p\text{TsOH}/\text{MeOH}$ 4h.

¹⁵⁶ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (b) Boeckman, R. K. J.; Shao, P.; Mullins, J. *J. Org. Synth.* **2000**, 77.

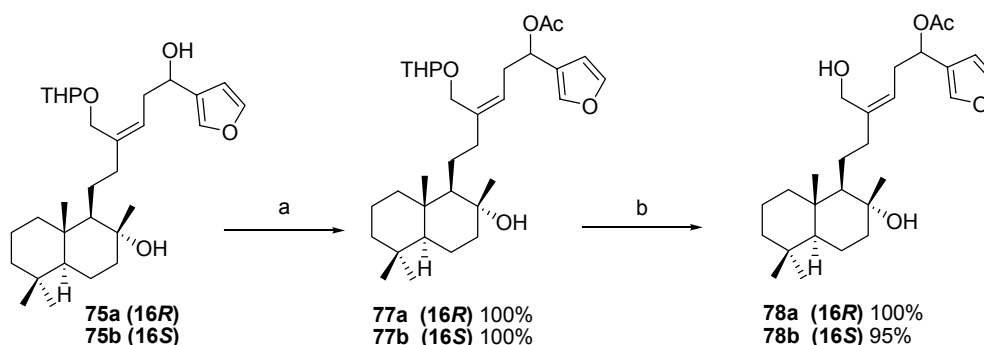
To determine the absolute configuration at C-16 of furane derivatives **75a** and **75b**, modified Mosher's method¹⁵⁷ was used. Alcohols **75a** and **75b** were treated with (+)-MTPA to obtain the corresponding esters. However, due to the presence of the THP group, NMR studies of the esters were too complicated to accurately determine the stereochemistry of C-16. To avoid this problem, we carried out the hydrolysis of the THP group under mild acidic conditions (catalytic *p*TsOH/MeOH). At that point, with compounds **76a** and **76b** in our hands, we were able to perform the required NMR studies. Comparison between NMR spectra of each parent compound and its derivative, especially the δ of H-18 (6.40 and 6.44 ppm for **75a** and **76a**, respectively, and 6.40 and 6.30 ppm for **75b** and **76b**, respectively) confirmed the (*R*)-configuration for **75a** at C-16 and the (*S*)-configuration for **75b** at the same position (Scheme 25).



Scheme 25: (a) i. (+)-MTPA, DMAP, DCC, DCM, 24h. ii. cat. *p*TsOH/MeOH, 4h.

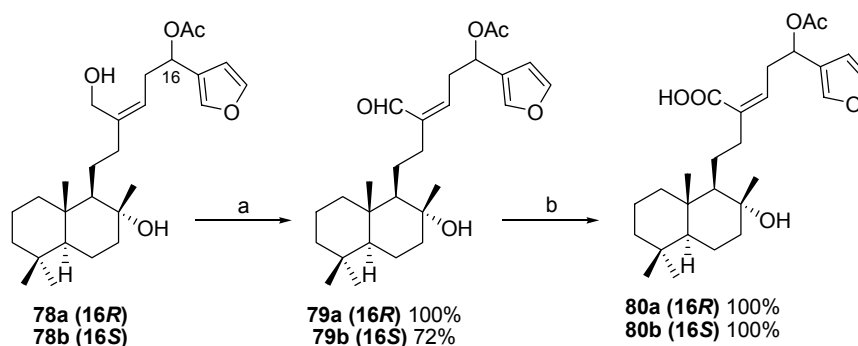
¹⁵⁷ (a) Ohtani, I., Kusimi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092. (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (c) Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 513. (d) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661. (e) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. (f) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569.

Acetylation of **75a** led to **77a** and, in the same way, **77b** was obtained from **75b**. Hydrolysis of **77a** and **77b** yielded the enantiopure compounds **78a** and **78b** respectively (Scheme 25).



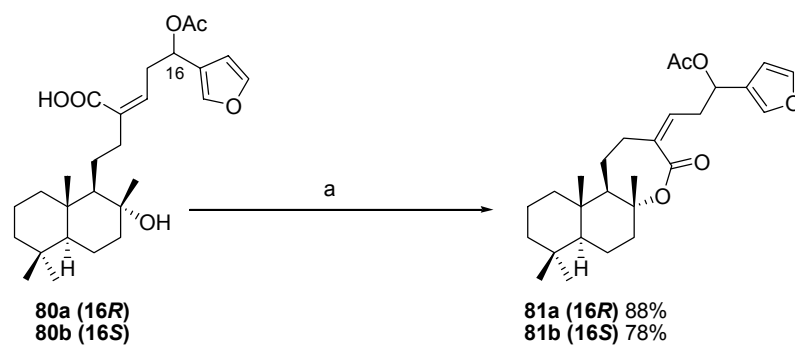
Scheme 26: (a) Ac₂O, pyridine. (b) pTsOH cat./MeOH

Oxidation of the allylic alcohol to the α,β -unsaturated acid is needed. Oxidation of **78a** and **78b** to the corresponding acids required two steps (Scheme 23). First, oxidation of the alcohols to give the α,β -unsaturated aldehydes **79a** and **79b** using Dess-Martin periodinane as oxidant and then, further oxidation to give the acids **80a** and **80b** with NaClO₂ (Scheme 27).



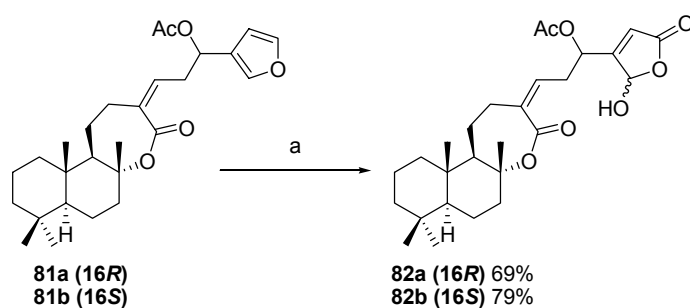
Scheme 27: (a) Dess-Martin periodinane, DCM, 30 min; (b) NaClO₂ 5%, *t*BuOH, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene.

To accomplish the lactonization between the acid group and the tertiary alcohol of **80a** and **80b**, they were treated first with 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride and Et₃N in toluene, and then with DMAP, obtaining the lactones **81a** and **81b** with 88% and 78% yield, respectively (Scheme 28).



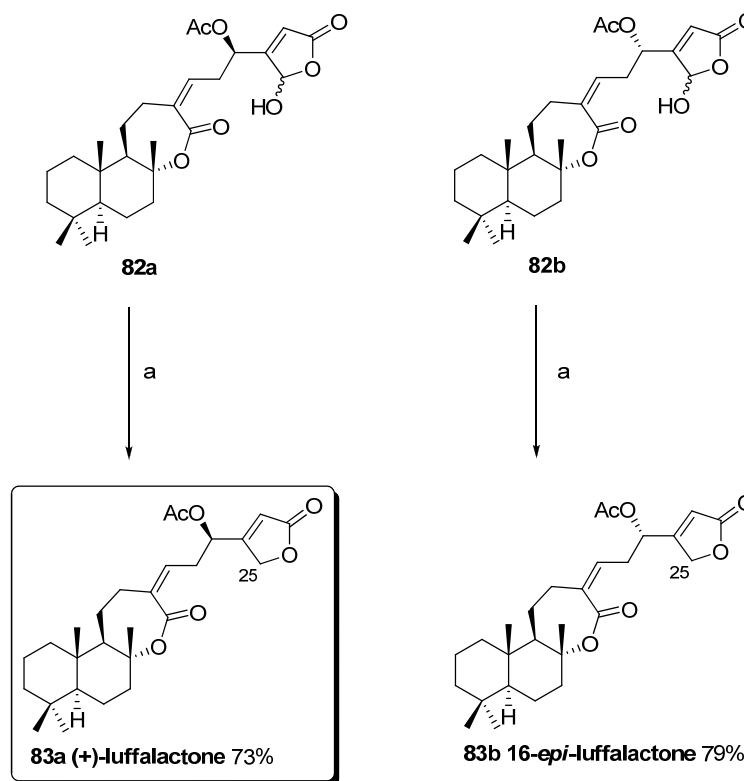
Scheme 28: (a) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, Et₃N, toluene; then DMAP, 24h.

Conversion of the furanic ring into the γ -hydroxybutenolide was carried out following Faulkner's methodology (Scheme 29). Photochemical oxidation of **81a** and **81b** with ¹O₂ in presence of Rose Bengal irradiating with a 200W lamp for 5 h gave the hydroxybutenolides **82a** (69%) and **82b** (79%).



Scheme 29: (a) O₂, Rose Bengal, hv, DCM, 5h.

Reduction with NaBH_4 ¹⁵⁸ transformed the γ -hydroxybutenolide ring into the required γ -butenolide present in **luffalactone** and **16-*epi*-luffalactone**.



Scheme 29: (a) NaBH_4 , EtOH , 0°C , 5 min.

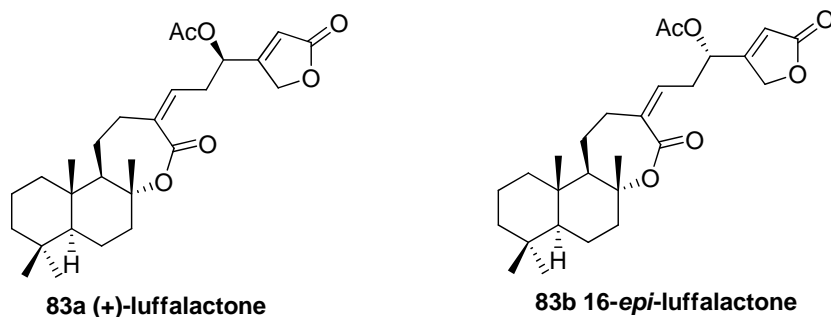
The spectroscopic characteristics of synthetic product **83a**, as well as its optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.2$ ($c = 0.27 \text{ C}_6\text{H}_6$), are identical to those corresponding to the natural product described by Faulkner as **luffalactone** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.8$ ($c = 0.48 \text{ C}_6\text{H}_6$).

It can be concluded that the stereochemistry of luffalactone at C-16 is *R*. The absolute stereochemistry of this natural product has been established as (5*S*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 16*R*).

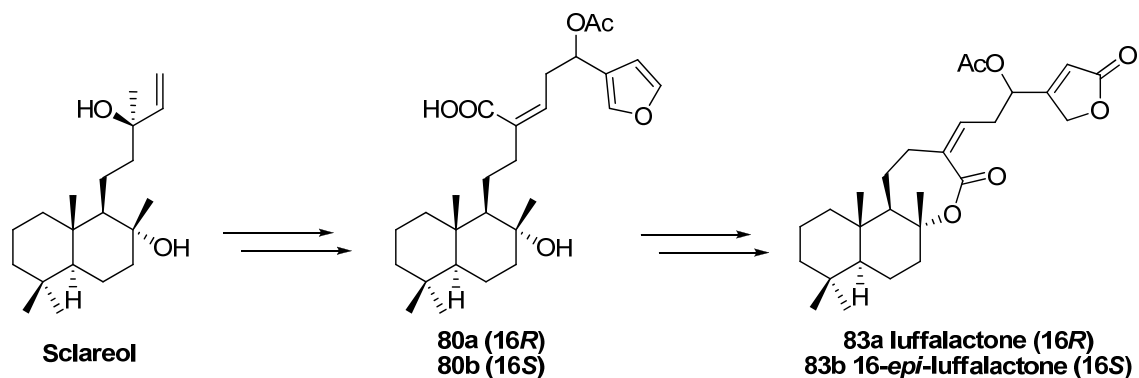
¹⁵⁸ Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356.

Conclusions

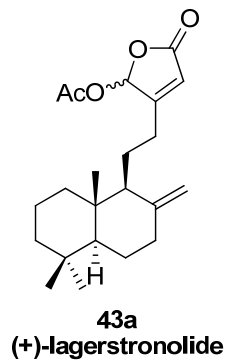
1. Luffalactone and its epimer 16-*epi*-luffalactone have been synthesised. The structure of the natural product has been corroborated and its absolute stereochemistry has been established as (5*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 16*R*).



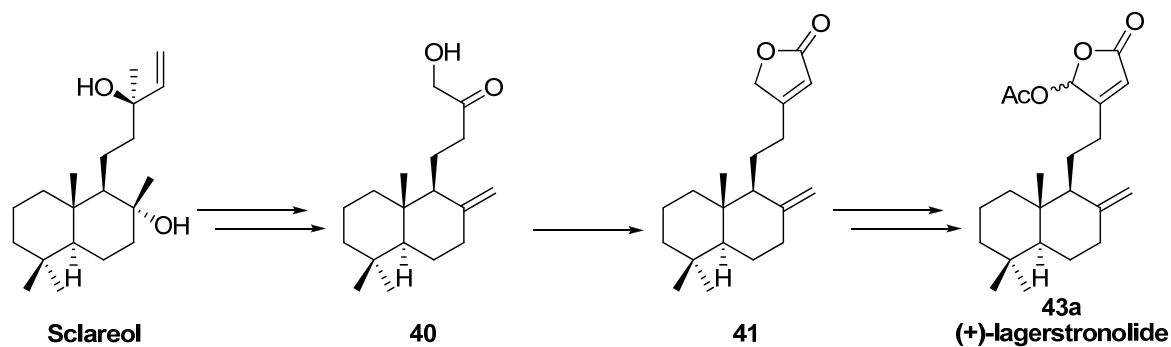
2. The key step in the synthesis of luffalactone and its epimer is a Yamaguchi type lactonization of **80a** and **80b**, respectively. Both intermediates are obtained from sclareol.



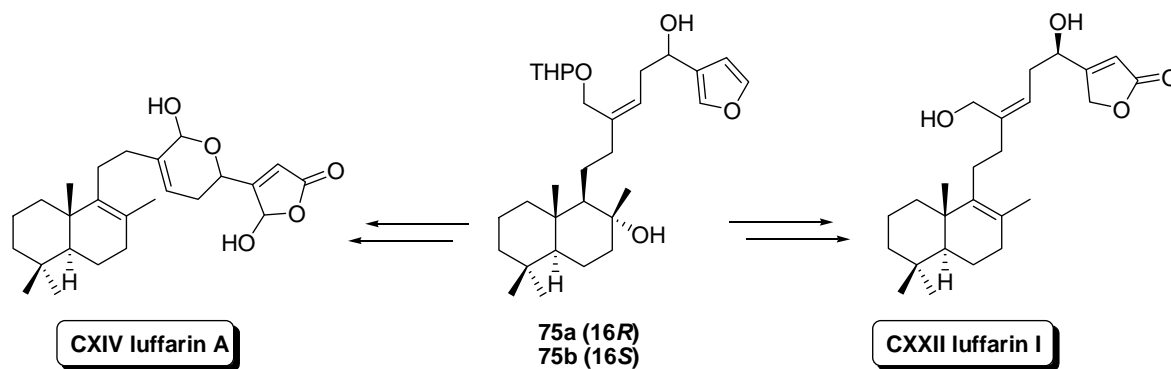
3. (+)-Lagerstronolide has been synthesised, establishing this way the stereochemistry of the natural product isolated from *Lagerstroemia lancesteri* as (-)-lagerstronolide.



4. The key step in the synthesis of (+)-lagerstronolide is the formation of a lactone ring treating **40**, which is obtained from sclareol, with the Bestmann ketene.



5. Compounds **75a** y **75b** can be considered as advanced intermediates in the synthesis of luffarin A and luffarin I, isolated from *Luffariella geometrica*. The availability of both epimers at C-16 will permit to determine the stereochemistry of luffarin A at that position. This way, a synthetic route for other metabolites isolated from *Luffariella variabilis* has been opened.



Experimental section

General

Unless otherwise stated, all chemicals were purchased as the highest purity commercially available and were used without further purification. IR spectra were recorded on an AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet spectrophotometers. ^1H and ^{13}C NMR spectra were performed in CDCl_3 and referenced to the residual peak of CHCl_3 at δ 7.26 ppm and δ 77.0 ppm, for ^1H and ^{13}C , respectively, using Varian 200 VX and Bruker DRX 400 instruments. Chemical shifts are reported in δ ppm and coupling constants (J) are given in Hz. HRMS were recorded on a VG Platform (Fisons) spectrometer using Electronic Impact (E.I.) technique. Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241 polarimeter in 1 dm cells. Diethyl ether and THF were distilled over sodium, and dichloromethane was distilled over calcium hydride under Argon atmosphere.

Synthesis of (+)-lagerstronolide

8 α -hidroxi-14,15-dinor-labdan-13-one: **1**

To a solution of 4.71 g (15.3 mmol) of sclareol in 120 mL of acetone (distilled over KMnO₄), 9.20 g of MgSO₄ (65 mmoles) and 9.67 g of KMnO₄ (61.2 mmoles) were added. Reaction was stirred at room temperature for 6 hours controlling by TLC. The mixture was then filtered through Florosil (60-100 mesh ASTM) and celite, washing with abundant acetone and EtAcO, obtaining 3.25 g (11.7 mmol) of **1** (73%).

$$[\alpha]_D^{22} = -38.6 (c = 2.50, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3507, 2927, 2869, 1708, 1389, 1265.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.13 (3H, s, H-16), 1.98-0.79 (16H, m), 1.26 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) 40.2 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.4 (C-4), 56.6 (C-5), 20.6 (C-6), 44.8 (C-7), 73.6 (C-8), 60.9 (C-9), 49.2 (C-10), 19.0 (C-11), 46.3 (C-12), 210.6 (C-13), 29.6 (C-16), 24.2 (C-17), 33.4 (C-18), 21.5 (C-19), 15.2 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₂O₂Na (M+Na⁺): 303.2294; found: 303.2281]

14,15-dinor-labdan-8 α ,13(R,S)-diol: **2a/2b**

3.25 g (11.7 mmol) of **1** were dissolved in 150mL of dry Et₂O. The resulting solution was cooled at 0°C and then 0.69 g (18.2 mmol) of LiAlH₄ were added. Reaction was stirred at room temperature for 2 hours monitoring by TLC. Then, wet EtAcO was added. After bubbling disappearance, the mixture was filtered through celite washing with EtAcO. The resulting solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. 3.25g (11.6 mmol) of the epimeric mixture **2a/2b** (99%) were obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm^{-1} 3357, 2924, 1459, 1388.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 3.87 (1H, m, C-13), 1.88-0.78 (16H, m), 1.24 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, H-16), 1.16 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.5 (C-1), 20.8 (C-2), 44.6 (C-3), 32.1 (C-4), 58.3/58.4 (C-5), 22.1 (C-6), 46.3 (C-7), 76.7 (C-8), 60.5 (C-9), 42.0 (C-10), 22.9 (C-11), 42.2 (C-12), 72.1 (C-13), 23.9 (C-16), 25.4 (C-17), 35.8 (C-18), 22.3/22.6 (C-19), 17.7 (C-20).

HRMS [calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 305.2451; found: 305.2431]

8 α ,13(R,S)-diacetoxy-14,15-dinor-labdane: 34a/34b

To a solution of **2a/2b** (247 mg, 0.9 mmol) in 1 mL of DCM cooled at 0°C under argon atmosphere *N,N*-dimethylaniline (1.1 mL, 8.8 mmol) and AcCl (0.44 mL, 6.1 mmol) were added. The reaction was allowed to stir at room temperature overnight. Then, ice was added and the mixture was stirred to get a homogeneous solution, which was extracted with EtOAc . The combined organic extracts were washed with HCl 2M, NaHCO_3 10%, water and brine. Then, it was dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. After evaporating the solvent, 300 mg of **34a/34b** (0.8 mmol, 93%) were obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm^{-1} 2928, 1739, 1459, 1372, 1199, 1130, 1072, 1020.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.85-4.79 (1H, m, H-13), 2.64-2.55 (2H, m, H-12), 2.02 (3H, s, MeCOO), 1.93 (3H, s, MeCOO epimer 1), 1.91 (3H, s, MeCOO epimer 2), 1.80-0.90 (14H, m), 1.42 (3H, s, H-17), 1.19 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.84 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.3 (C-1), 18.3 (C-2), 41.9 (C-3), 33.1 (C-4), 55.6 (C-5), 20.0 (C-6), 41.9 (C-7), 87.6 (C-8), 58.4/ 58.7 (C-9), 39.5 (C-10), 21.3 (C-11), 38.7/ 39.0 (C-12), 71.2/ 71.3 (C-13), 19.8 (C-16), 22.7 (C-17), 33.3 (C-18), 21.5 (C-19), 15.7 (C-20), 169.8/ 170.3 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

HRMS [calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 389.2662; found 389.2659]

Compounds 35

1.03g of **34a/34b** was dissolved in hexane (5 mL) and then silica gel was added (10g). Hexane was evaporated letting the compound adsorbed on the silica. The mixture was heated at 100°C for 1h with magnetic stirring under anhydrous conditions. After this time it could be observed by TLC that the starting material has disappeared. The silica was allowed to get to room temperature and then introduced in a chromatographic column eluting directly with hexane/EtOAc 95:5. 744 mg of **35** (2.4 mmol, 90%) were obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm^{-1} 2936, 1739, 1458, 1372, 1243.

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.39 (1H, br s), 4.84 (1H, m), 4.81 (1H, s), 4.50/4.45 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.90- 0.78 (20H, m), 0.86 (3H, s), 0.79 (3H, s), 0.65 (3H, s).

HRMS [calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 339.2451; found: 339.2455]

Compounds 36

To 688 mg of **35** (2.2 mmol) 10 mL of a solution of K_2CO_3 in MeOH (3%) were added. The reaction is allowed to stir at room temperature for 6h controlling the progress by TLC. Then, water was added and MeOH evaporated. It was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with NaHCO_3 10% and water. It was dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. After evaporating the solvent 536 mg (2.0 mmol, 90%) of **36** were obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm^{-1} 3345, 2925, 1459, 1387, 1374.

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.36 (1H, br s), 4.79 (1H, s), 4.50/4.46 (1H, s), 3.74 (1H, m), 2.40- 0.78 (20H, m), 0.84 (3H, m), 0.80 (3H, s), 0.65 (3H, s).

HRMS [calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 287.2345; found: 287.2326]

Compounds 37a/37b/37c

To a solution of **36** (543 mg, 2.1 mmol) in 40 mL of DCM molecular sieves (210 mg), NMO (850 mg, 6.3 mmol) and a catalytic amount of TPAP (84 mg) were added. The mixture was allowed to stir at room temperature under anhydrous atmosphere for

one hour. Then, the crude was filtered through celite and silica gel eluting with EtOAc. After evaporating the solvent 539 mg of **37a/37b/37c** (2.1 mmol, 100%) were obtained.

Compounds 37a, 38a, 38b and 38c.

To a solution of the mixture of ketones **37a/37b/37c** (963 mg, 3.6 mmol) in 45 mL of DCM cooled at 0°C *m*CPBA was added (286 mg, 1.5 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for one hour. Then, diethyl ether was added and the resulting solution was washed with a saturated solution of Na₂SO₃, NaHCO₃ 10% and water. It was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated. The mixture of compounds obtained was separated by silica chromatography eluting with hexane/EtOAc 98:2 and 95:5. 573.5 mg of **37a** (2.2 mmol, 61%), 153 mg of **38a** (0.32 mmol, 15%), 98 mg of **38b** (0.21 mmol, 10%) and 93g of **38c** (0.19 mmol, 9%) were obtained.

14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-one: 37a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +35.1 (c = 2.50, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3078, 2926, 1717, 1459, 1388, 1363, 1160, 889.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.81 (1H, s, H-17_A), 4.42 (1H, s, H-17_B), 2.09 (3H, s, H-16), 3.61- 0.90 (16H, m), 0.85 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.67 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.5 (C-1), 19.5 (C-2), 42.3 (C-3), 33.9 (C-4), 55.7 (C-5), 21.9 (C-6), 39.1 (C-7), 148.5 (C-8), 56.4 (C-9), 39.9 (C-10), 24.6 (C-11), 43.1 (C-12), 209.6 (C-13), 30.2 (C-16), 106.5 (C-17), 33.7 (C-18), 21.9 (C-19), 14.5 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₀ONa (M+Na⁺): 285.2189; found: 285.2173]

7 α .8 α -epoxy-14,15-dinor-labdan-13-one: 38a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +30.3 (c = 1.00, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2926, 1717, 1462, 1388, 1365, 1162.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.92 (1H, br s, H-7), 2.78-2.38 (2H, m, H-12), 2.11 (3H, s, H-16), 2.10- 0.90 (12H, m), 1.25 (3H, s, H-17), 0.81 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.71 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.9 (C-1), 18.8 (C-2), 41.6 (C-3), 33.2 (C-4), 55.2 (C-5), 23.0 (C-6), 61.0 (C-7), 58.5 (C-8), 46.2 (C-9), 36.2 (C-10), 19.5 (C-11), 45.6 (C-12), 208.4 (C-13), 30.3 (C-16), 22.8 (C-17), 32.8 (C-18), 22.1 (C-19), 14.3 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺): 301.2138; found: 301.2140]

8α,9α-epoxy-14,15-dinor-labdan-13-one: 38b

[α]_D²² = +47.4 (*c* = 0.50, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2924, 1717, 1462, 1438, 1365, 1160.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.47 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, H-12), 2.10 (3H, s, H-16), 2.10- 0.90 (13H, m), 1.12 (3H, s, H-17), 0.98 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 34.8 (C-1), 17.3 (C-2), 41.6 (C-3), 33.1 (C-4), 42.5 (C-5), 18.6 (C-6), 29.2 (C-7), 63.2 (C-8), 71.1 (C-9), 38.8 (C-10), 29.2 (C-11), 40.8 (C-12), 208.9 (C-13), 30.3 (C-16), 22.1 (C-17), 33.7 (C-18), 21.6 (C-19), 17.3 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺): 301.2138; found: 301.2140]

8α,17-epoxy-14,15-dinor-labdan-13-one: 38c

[α]_D²² = +7.9 (*c* = 0.50, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2944, 1716, 1461, 1338, 1365, 1162.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.79 (1H, m, H-17_A), 2.65-2.30 (2H, m, H-12), 2.47 (1H, d, *J* = 4.4, H-17_B), 2.07 (3H, s, H-16), 2.05- 0.90 (16H, m), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.2 (C-1), 18.9 (C-2), 42.1 (C-3), 33.6 (C-4), 55.0 (C-5), 22.0 (C-6), 36.8 (C-7), 59.7 (C-8), 53.4 (C-9), 40.4 (C-10), 16.2 (C-11), 45.4 (C-12), 209.6 (C-13), 30.1 (C-16), 51.1 (C-17), 33.6 (C-18), 21.9 (C-19), 14.7 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺): 301.2138; found: 301.2140]

13-trimethylsilyloxy-14,15-dinor-labda-8(17),13(16)-diene: 39

To a solution of *i*Pr₂NH (2.3 mL, 15 mmol) in 20 mL of THF under argon atmosphere cooled at -78°C *n*BuLi 1.6M in hexane was added (9.4 mL, 15 mmol) and allowed to stir for 30 min. Then, freshly distilled TMSCl was added (4.5 mL, 30 mmol)

and allowed to stir for 15 min more. After this time, a solution of **37** (799 mg, 3 mmol) in 20 mL of THF was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78°C for 3h. Then, 1 mL of Et₃N was added, and after 30 min the mixture was warmed to room temperature and NaHCO₃ 10% was added (3 mL). It was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After evaporating the solvent 998 mg (3 mmol, 100%) of **39** were obtained.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17.5 (c = 0.20, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3080, 3070, 2960, 1636, 1459, 1388, 1294, 889.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.81 (1H, s, H-17_A), 4.51 (1H, s, H-17_B), 4.01 (2H, br s, H-16), 2.40- 0.90 (16H, m), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.67 (3H, s, H-20), 0.19 (9H, s, Me₃Si).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.5 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 33.7 (C-4), 55.7 (C-5), 21.9 (C-6), 39.2 (C-7), 148.7 (C-8), 56.2 (C-9), 39.8 (C-10), 24.6 (C-11), 35.7 (C-12), 160.2 (C-13), 90.0 (C-16), 106.5 (C-17), 33.8 (C-18), 22.0 (C-19), 14.6 (C-20), 0.6 (SiMe₃).

HRMS [calculated for C₂₁H₃₈OSiNa (M+Na⁺): 357.2590; found: 357.2585]

16-hydroxy-14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-one: 40

To a solution of **39** (998 mg, 3 mmol) in 40 mL of DCM cooled at 0°C *m*CPBA was added (540 mg, 3 mmol) and the mixture was allowed to stir at room temperature for 2h. Then diethyl ether was added and washed with a saturated solution of Na₂SO₃, NaHCO₃ 10% and water. It was dried over Na₂SO₄ and filtered. The resulting crude after removing the solvent was purified by silica gel chromatography eluting with hexane/EtOAc 9:1, to yield 750 mg of **40** (2.7 mmol, 90%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +23.1 (c = 0.40, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3430, 2926, 1717, 1459, 1388, 1365, 888.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.84 (1H, s, H-17_A), 4.43 (1H, s, H-17_B), 4.19 (2H, s, H-16), 2.61- 0.90 (16H, m), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.69 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.4 (C-1), 19.5 (C-2), 42.3 (C-3), 33.3 (C-4), 55.6 (C-5), 17.7 (C-6), 39.2 (C-7), 148.2 (C-8), 56.5 (C-9), 39.9 (C-10), 24.6 (C-11), 42.3 (C-12), 210.4 (C-13), 68.3 (C-16), 106.6 (C-17), 33.8 (C-18), 21.9 (C-19), 14.5 (C-20).

HRMS [calculated for C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺): 301.2138; found: 301.2128]

labda-8(17),13-dien-15,16-olide: 41

To a solution of **40** in 4 mL of benzene Bestmann ketene (Ph₃P=C=C=O) was added (91 mg, 0.36 mmol) and then heated at 90°C for 1h. Solvent was evaporated and the crude was directly purified by chromatography eluting with hexane/EtOAc 9:1 to yield 44 mg of **41** (0.2 mmol, 60%).

[α]_D²² = +42.1 (*c* = 0.14, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2928, 1750, 1459, 1438, 1195, 1120, 887.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.85 (1H, s, H-14), 4.87 (1H, s, H-17_A), 4.71 (2H, s, H-16), 4.45 (1H, s, H-17_B), 2.62- 0.90 (16H, m), 0.88 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.4 (C-1), 19.5 (C-2), 42.2 (C-3), 33.8 (C-4), 55.7 (C-5), 21.4 (C-6), 39.4 (C-7), 148.5 (C-8), 56.3 (C-9), 40.0 (C-10), 24.6 (C-11), 27.7 (C-12), 171.4 (C-13), 115.3 (C-14), 174.4 (C-15), 73.4 (C-16), 106.7 (C-17), 33.3 (C-18), 21.9 (C-19), 14.7 (C-20).

HRMS [calculated for C₂₀H₃₀O₂Na (M+Na⁺): 325.2138; found: 325.2148]

15,16-epoxy-labda-8(17),13(16),14-triene: 42

To a solution of **41** (20 mg, 0.06 mmol) in 2 mL of DCM under argon atmosphere and cooled at -78°C DIBALH was added (0.08 mL, 0.12 mmol) and the mixture was allowed to stir at -78°C controlling the reaction progress by TLC. When starting material has disappeared MeOH was added and it was allowed to reach room temperature. Then a saturated solution of sodium and potassium tartrate was added and the resulting mixture was allowed to stir overnight. It was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with NaHCO₃ 10% and brine. It was dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The residue obtained after removing the

solvent was purified by silica chromatography eluting with hexane to yield 12 mg of **42** (0.04 mmol, 70%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.7 (c = 0.23, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm^{-1} 2925, 1643, 1461, 1026, 889, 873.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7.35 (1H, s, H-15), 7.20 (1H, s, H-16), 6.26 (1H, s, H-14), 4.86 (1H, s, H-17_A), 4.56 (1H, s, H-17_B), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.25-2.18 (2H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.67-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.42-1.38 (2H, m, H-2), 1.35-1.30 and 1.22-1.10 (1H, m e/o, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.86 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.9 (C-1), 19.3 (C-2), 42.1 (C-3), 33.6 (C-4), 55.4 (C-5), 24.0 (C-6), 38.3 (C-7), 148.5 (C-8), 56.0 (C-9), 39.5 (C-10), 24.4 (C-11), 23.6 (C-12), 125.6 (C-13), 110.9 (C-14), 142.6 (C-15), 138.6 (C-16), 106.2 (C-17), 33.6 (C-18), 21.7 (C-19), 14.5 (C-20).

HRMS [calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 309.2194; found: 309.2189]

16-hydroxy-labda-8(17),13-dien-15,16-olide: 43

Rose Bengal (2 mg) was added to a solution of **42** (12 mg, 0.04 mmol) and DIPEA (0.9 mL, 0.4 mmol) in 3 mL of DCM at room temperature. Anhydrous oxygen was bubbled in for 10 min, and after that the solution was placed under oxygen atmosphere at -78°C and irradiated with a 200W lamp. After 6 h irradiation was stopped, the pink solution was allowed to warm to room temperature, and aqueous oxalic acid (1 mL) was added. After 30 min of vigorous stirring, the mixture was diluted with water and extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After filtration, the solvent was evaporated to give a residue, which was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 9:1 and 8:2) to yield **43** (11 mg, 0.035 mmol, 86%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +45.8 (c = 0.12, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm^{-1} 3303, 2928, 1720, 1459, 1442, 1194, 947, 890.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.99/5.96 (1H, s, H-16), 5.86 (1H, br s, H-14), 4.88 (1H, s, H-17_A), 4.48 (1H, s, H-17_B), 2.52-2.48 (1H, m, H-12), 2.42-2.38 (1H, m, H-

7), 2.30-2.25 (1H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.38 (2H, m, H-2), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.88 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.5 (C-5), 20.7/20.9 (C-6), 38.2 (C-7), 147.9 (C-8), 56.2/56.4 (C-9), 39.8 (C-10), 24.3/24.6 (C-11), 26.6 (C-12), 169.9 (C-13), 117.2/117.4 (C-14), 170.9 (C-15), 98.4/98.9 (C-16), 106.4/106.5 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 14.7 (C-20).

HRMS [calculated for C₂₀H₃₀O₃Na (M+Na⁺): 341.2087; found: 341.2084]

16-acetoxy-labda-8(17),13-dien-15,16-olide: (+)-lagerstronolide

To a solution of **43** (6.8 mg, 0.02 mmol) in pyridine (0.5 mL) Ac₂O (0.5 mL) was added and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight. Then, ice was added and it was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with HCl 2M, NaHCO₃ 10% and dried over anhydrous Na₂SO₄. After filtering, the solvent was removed to yield **(+)-lagerstronolide** (7 mg, 0.018 mmol, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +31.4$ ($c = 0.21$, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2927, 1799, 1782, 1460, 1460, 1164, 887.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 6.83/6.80 (1H, s, H-16), 5.95 (1H, s, H-14), 4.87 (1H, s, H-17_A), 4.45/4.42 (1H, s, H-17_B), 2.70- 0.95 (16H, m), 2.16 (3H, s, MeCO), 0.88 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.5 (C-5), 20.7 (C-6), 38.2 (C-7), 149.7 (C-8), 56.1/56.3 (C-9), 39.8 (C-10), 24.3 (C-11), 26.5 (C-12), 167.9 (C-13), 118.0/118.1 (C-14), 170.9 (C-15), 93.7/94.2 (C-16), 106.3/106.4 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 14.4 (C-20), 33.5 (MeCO), 170.9 (MeCO)

HRMS [M+Na: 383.2185; calculated for C₂₀H₃₂O₄Na: 383.2193]

Synthetic pathway 3: Synthesis of (+)-luffalactone and 16-*epi*-luffalactone

8 α -acetoxy-14,15-dinor-labdan-13(*R,S*)-ol: 67a/67b

1.5 g of anhydrous K₂CO₃ was added to a solution of 3.04 g of **34a/34b** (8.3 mmol) in 50 mL of MeOH. Reaction was stirred for 6 h controlling by TLC. The mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The epimeric mixture **67a/67b** was quantitatively obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 3429, 2928, 1720, 1459, 1372, 1128, 1072, 1023.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.81-4.72 (2H, m, H-13), 2.70-2.59 (4H, m, H-12), 1.92 (6H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (30H, m), 1.44 (6H, s, H-17), 1.17 (6H, d, *J* = 6.2 Hz, H-16), 0.84 (6H, s, H-18), 0.82 (6H, s, H-19), 0.76 (6H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.2 (C-6), 42.3 (C-7), 88.4 (C-8), 58.5/ 58.9 (C-9), 39.7 (C-10), 21.3 (C-11), 38.9 (C-12), 68.2/68.8 (C-13), 23.6 (C-16), 20.5/20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.8 (C-20), 170.3 (MeCOO), 23.1 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₀H₃₆O₃Na (M+Na⁺): 347.2557; found: 347.2337]

8 α -acetoxy-14,15-dinor-labdan-13 one: 68

2.69 g (8.3 mmol) of **67a/67b** were dissolved in 250 mL of DCM. Then, 800 mg of molecular sieves, 3.38 g of NMO (24.9 mmol) and 50 mg of TPAP (catalytic) were added. The mixture was stirred at rt under anhydrous conditions for 6 h, and then filtered through a plug of silica gel and celite washing with EtAcO. After removal of the solvent, ketone **68** was quantitatively obtained.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.0$ (*c* = 0.10, CHCl₃)

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 2924, 2877, 1723, 1458, 1386, 1127, 1020.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.68-2.56 (2H, m, H-12), 2.07 (3H, s, H-16), 1.86 (3H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (14H, m), 1.40 (3H, s, H-17), 0.80 (3H, s, H-18), 0.78 (3H, s, H-19), 0.72 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.5 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 46.8 (C-7), 88.1 (C-8), 58.2 (C-9), 39.6 (C-10), 19.8 (C-11), 38.9 (C-

12), 209.3 (C-13), 30.0 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), 170.1 (MeCOO), 23.1 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₀H₃₄O₃Na (M+Na⁺): 345.2400; found: 345.2383]

Compound 69

To 1.4 mL of *i*Pr₂NH (9.2 mmol) in 10 mL of THF under Ar and cooled at -78 °C, 5.8 mL of *n*BuLi 1.6 M in hexane (9.2 mmol) were added. After stirring for 30 min, freshly distilled TMSCl was added (1.5 mL, 12.7 mmol) and the resulting solution was stirred for 15 min more. After that, **68** (589 mg, 1.82 mmol) was added as a solution in 10 mL of THF. Reaction was stirred at -78 °C for 3 h before adding 3 mL of Et₃N. After 30 min of vigorous stirring, 6 mL of NaHCO₃ 10% were added and mixture was allowed to warm to rt, diluted with water and extracted with EtAcO. The extracts were washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, compound **69** was quantitatively obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 2955, 1690, 1251, 1080, 1052.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.04 (4H, s, H-16 and OCCH₂), 1.80-0.90 (16H, m), 1.49 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20), 0.12 (18H, s, Me₃Si).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 55.9 (C-5), 20.2 (C-6), 42.1 (C-7), 87.4 (C-8), 59.1 (C-9), 39.3 (C-10), 23.7 (C-11), 39.9 (C-12), 160.3 (C-13 and CCH₂), 89.7 (C-16 and CCH₂), 20.2 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 15.9 (C-20), 0.4 (Me₃Si).

16-hydroxy-8 α -acetoxy-14,15-dinor-labdan-13 one: 70

887 mg (1.8 mmol) of **69** were dissolved in a mixture of *t*BuOH/THF/H₂O 7:2:1. Then, 750 mg (5.5 mmol) of NMO and 50 μ L of OsO₄ 4.0% in water were added. Reaction was stirred at rt for 24 h. Then, 10 mL of a saturated solution of Na₂SO₃ were added and stirred overnight. Mixture was diluted with water and extracted with EtAcO, and the extracts were washed with Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, water and brine and

dried over Na₂SO₄. The crude was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 8:2 to yield 587 mg of **70** (1.7 mmol, 95%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13.5 (c = 0.89, \text{CHCl}_3)$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3422, 2928, 1726, 1385, 1126, 1022.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.22 (2H, s, H-16), 2.68-2.56 (2H, m, H-12), 1.91 (3H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (15H, m), 1.45 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.5 (C-2), 41.9 (C-3), 33.6 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 41.2 (C-7), 88.2 (C-8), 58.5 (C-9), 39.9 (C-10), 19.8 (C-11), 38.9 (C-12), 210.0 (C-13), 68.2 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), 170.3 (MeCOO), 23.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₀H₃₄O₄Na (M+Na⁺): 361.2349; found: 361.2346]

16-(2-tetrahydropiranyloxy)-8 α -acetoxo-14,15-dinor-labdan-13 one: 71

To a solution of 395 mg of **70** (1.2 mmol) in 5 mL of dry benzene 7 mg (0.04 mmol) of *p*TsOH and 0.28 mL (3.5 mmol) of dihydropirane were added. The mixture was stirred at rt for 30 min before adding 5 mL of Na₂CO₃ 10% then diluted with water and extracted with EtAcO. The extracts were washed with water and brine. The crude obtained after removal of the solvent was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 8:2 to quantitatively yield **71**.

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2942, 2871, 1728, 1388, 1126, 1036.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.63 (1H, br s, H-2'), 4.21 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-16_A), 4.09 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-16_B), 3.89-3.77 (1H, m, H-6'), 3.55-3.47 (1H, m, H-6'), 2.69-2.53 (2H, m, H-12), 1.92 (3H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (20H, m), 1.46 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.7 (C-1), 18.5 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 42.0 (C-7), 88.2 (C-8), 58.3 (C-9), 39.8 (C-10), 19.4 (C-11), 39.0 (C-12), 209.4 (C-13), 72.3 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), 170.3 (MeCOO), 23.2 (MeCOO), 99.1 (C-2'), 30.5 (C-3'), 25.5 (C-4' and C-5'), 62.6 (C-6').

HRMS [calculated for C₂₅H₄₂O₅Na (M+Na⁺): 445.2924; found: 445.2926]

Methyl 8 α -acetoxy-24-(2-tetrahydropiranyloxy)-17,18,19,25-tetranor-8,14-secoluffol-13Z-en-16-oate: 72

To a solution of (2-carboxyethyl)triphenylphosphonium bromide (1.06 g, 2.56 mmol) in 15 mL of a mixture THF/DMSO 4:1 cooled at -5 °C, *n*BuLi 1.6 M in hexane was added dropwise (3.2 mL, 5.12 mmol). After stirring for 10 min, **71** (270 mg, 0.64 mmol) was added as a solution in 15 mL of THF/DMSO 4:1 *via cannula*. The reaction was vigorously stirred at -5 °C for 2 h, controlling progress by TLC. Then, 1.0 mL of MeI was added (17 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt overnight. After adding 20 mL of water it was extracted with EtAcO and the organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The crude obtained after removing the solvent was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 8:2 to yield 216 mg of **72** (0.45 mmol, 70%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.2 \text{ (} c = 0.56, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2944, 2872, 1728, 1388, 1251 1126, 1023.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.56 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, H-14), 4.57 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-2'), 4.18 (1H, dd, *J* = 11.9, 1.8 Hz, H-24_A), 4.03 (1H, dd, *J* = 11.9, 1.8 Hz, H-24_B), 3.88-3.83 (1H, m, H-6'), 3.68 (3H, s, COOMe), 3.52-3.49 (1H, m, H-6'), 3.18 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H-15), 2.63 (1H, dd, *J* = 12.3, 1.6 Hz, H-12), 2.26-2.12 (1H, m, H-12), 1.93 (3H, s, MeCOO), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.55-1.45 (6H, m, H-3', H-4' and H-5'), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.47 (3H, s, H-23), 1.45-1.40 (2H, m, H-3 and H-7), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.25-1.15 (1H, m, H-7), 1.15-1.10 (1H, m, H-3), 1.05-0.95 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.86 (3H, s, H-21), 0.84 (3H, s, H-20), 0.78 (3H, s, H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.0 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 55.9 (C-5), 19.2 (C-6), 42.1 (C-7), 88.2 (C-8), 59.0 (C-9), 39.7 (C-10), 19.6 (C-11), 38.9 (C-12), 140.6 (C-13), 120.3 (C-14), 33.3 (C-15), 172.8 (C-16), 21.6 (C-20), 33.1 (C-21), 15.9 (C-22), 20.7 (C-23), 64.4 (C-24), 97.8 (C-2'), 25.2 (C-3'), 25.7 (C-4'), 30.8 (C-5'), 62.3/62.4 (C-6'), 52.0 (COOMe), 170.4/170.5 (MeCOO), 23.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₉H₄₈O₆Na (M+Na⁺): 515.3343; found: 515.3323]

24-(2-tetrahydropiranyloxy)-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffol-13Z-en-8 α ,16-diol **73**

To a solution of **72** (13 mg, 0.027 mmol) in 2 mL of Et₂O cooled at 0°C 10 mg (0.25 mmol) of LAH were added. Mixture was stirred at rt for 15 min and then wet EtAcO was added. It was dried over Na₂SO₄ and filtered through celite washing with EtAcO. After removing the solvent 11 mg (0.026 mmol, 97%) of **73** were obtained.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.0 (c = 0.55, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3393, 2938, 2868, 1457, 1387, 1122, 1023.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.44 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.67-4.56 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (6H, m, H-16, H-24 and H-6'), 2.45-0.90 (26H, m, H-12), 1.13 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.12 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.4 (C-5), 20.5/20.6 (C-6), 43.4/43.5 (C-7), 74.1 (C-8), 60.0 (C-9), 39.4 (C-10), 19.4/19.8 (C-11), 31.7/31.8 (C-12), 138.6/138.8 (C-13), 128.2/128.5 (C-14), 40.0 (C-15), 62.1 (C-16), 21.6 (C-20), 33.6 (C-21), 15.7 (C-22), 24.6/24.7 (C-23), 65.5/66.0 (C-24), 98.3/99.1 (C-2'), 30.7 (C-3'), 25.6 (C-4'), 24.1 (C-5'), 62.2/62.7 (C-6').

HRMS [calculated for C₂₆H₄₆O₄Na (M+Na⁺): 445.3288; found: 445.3275]

8 α -hydroxy-24-(2-tetrahydropiranyloxy)-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffol-13Z-en -16-al: **74**

Dess-Martin periodinane (87 mg, 0.21 mmol) was added to a solution of **73** (57.6 mg, 0.14 mmol) in 10 mL of DCM. The resulting mixture was stirred for 30 min before diluting with EtAcO and washing with a mixture NaHCO₃ 10% and Na₂S₂O₃ 10% 1:1. The organic layer was dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, aldehyde **74** was quantitatively obtained.

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3362, 2938, 2868, 1683, 1263, 1122, 1023.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.67 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-16), 5.53 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14), 4.56 (1H, br s, H-2'), 4.28-3.28 (6H, m, H-15, H-24 and H-6'), 2.20-0.90 (23H, m), 1.12 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.13 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.87 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 and H-22).

75a and 75b

To 3 mL of dry Et₂O under Ar cooled at -78°C, 0.26 mL of 3-bromofuran (2.9 mmol) and 1.79 mL of *n*BuLi 1.6M in hexane (2.86 mmol) were added. After 10 min, aldehyde **74** was added (117 mg, 0.28 mmol) as a solution in 3 mL of Et₂O *via cannula*. Mixture was stirred for 30 min at -78 °C before adding 2 mL of a saturated solution of NH₄Cl. It was diluted with water and extracted with Et₂O and the extracts were washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. The crude obtained after evaporating the solvent was subjected to column chromatography eluting with mixtures of hexane/EtAcO. The two diastereoisomers at C-16 were separated, obtaining 22 mg (0.04 mmol, 16%) of **13**, 20 mg (0.035, 14%) of **14**

24-(2-tetrahydropiranyloxy)-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,16R-diol: 75a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.0 (c = 0.43, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3421, 2937, 2869, 1388 11191023.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.52 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14 epimer 1), 5.49 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14 epimer 2), 4.76-4.58 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (5H, m, H-16, H-24 and H-6'), 2.65-0.90 (26H, m), 1.14 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.13 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.0 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.1/56.4 (C-5), 20.5 (C-6), 43.3/43.6 (C-7), 74.1 (C-8), 59.8 (C-9), 39.4 (C-10), 19.4/19.8 (C-11), 36.5 (C-12), 139.6 (C-13), 126.5/127.1(C-14), 40.0 (C-15), 66.6 (C-16), 129.4 (C-17), 109.0 (C-18), 143.2 (C-19), 21.7 (C-20), 33.4 (C-21), 15.7 (C-22), 24.6/24.7 (C-23), 65.3/65.5 (C-24), 139.2 (C-25), 98.3/99.2 (C-2'), 30.7 (C-3'), 25.6 (C-4'), 24.0 (C-5'), 62.3/62.8 (C-6').

HRMS [calculated for C₃₀H₄₈O₅Na (M+Na⁺): 511.3378; found: 511.3385]

24-(2-tetrahydropiranyloxy)-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,16S-diol: 75b

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -18.2 (c = 0.28, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3421, 2937, 2869, 1388, 1119, 1023.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.41 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.52-5.44 (1H, m, H-14), 4.76-4.65 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (5H, m, H-16, H-24 and H-6'), 2.65-0.90 (26H, m), 1.12 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.10 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.4 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 56.2 (C-5), 20.3 (C-6), 43.4 (C-7), 73.8 (C-8), 59.4/59.6 (C-9), 39.2 (C-10), 19.1 (C-11), 37.5 (C-12), 139.1 (C-13), 127.1 (C-14), 39.6 (C-15), 66.4 (C-16), 129.0/129.1 (C-17), 108.6 (C-18), 143.2/142.9 (C-19), 21.6 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.4 (C-23), 65.3 (C-24), 138.8/139.0 (C-25), 98.1/98.7 (C-2'), 30.1 (C-3'), 25.3 (C-4'), 23.6/23.7 (C-5'), 61.9/62.4 (C-6').

HRMS [calculated for C₃₀H₄₈O₅Na (M+Na⁺): 511.3378; found: 511.3385]

16S-(R-α-methoxy-α-trifluoromethylphenyl)acetoxyl-19,25-epoxy-8,14-secoluffola-13Z,17(25),18-trien-8α,24-diol: 76b

33 μL of DCC 1.0M in DCM (0.033 mmol) were added to a solution of **75b** (14.4 mg, 0.03 mmol), 0.5 mg of DMAP (0.005 mmol) and 8 mg of R(+)-α-methoxy-α-trifluoromethyl phenylacetic acid (0.035 mmol) in 1 mL of DCM under Ar and cooled at 0°C. After 90 min at 0°C reaction was allowed to warm to rt and stirred during 24 h. Mixture was filtered to a separation funnel, diluted with water and extracted with EtAcO. Extracts were washed with HCl 2N, Na₂CO₃ 10%, water and brine and dried over Na₂SO₄. The crude obtained after removing the solvent was purified by column chromatography eluting with mixtures hexane/EtAcO 8:2. Once purified, product was re-dissolved in 3 mL of MeOH and 2 mg of *p*TsOH (0.01 mmol) were added. Solution was stirred at rt for 4 h before diluting with water and extracting with EtAcO. Extracts were washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. After removing the solvent 12 mg of **76b** were obtained (0.018 mmol, 65% over two steps).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3373, 2929, 2868, 1748, 1270, 1169, 1022.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.49-7.31 (7H, m, H-19, H-25 and Ph-), 6.30 (1H, dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, H-18), 5.98 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-16), 5.28 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-14), 4.16 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H-24_A), 4.06 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H-24_B), 3.52

(3H, s, OMe), 2.90-0.90 (20H, m), 1.13 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

HRMS [calculated for $C_{35}H_{47}O_6F_3Na$ ($M+Na^+$): 643.3217; found: 643.3207]

16R-(R- α -methoxy- α -trifluoromethylphenyl)acetoxy-19,25-epoxy-8,14-secoluffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,24-diol: 76a

9 μ L of DCC 1.0M in DCM (0.009 mmol) were added to a solution of **75a** (3 mg, 0.008 mmol), 0.1 mg of DMAP (0.001 mmol) and 3 mg of R(+)- α -methoxy- α -trifluoromethyl phenylacetic acid (0.01 mmol) in 0.2 mL of DCM under Ar and cooled at 0°C. After 90 min at 0°C reaction was allowed to warm to rt and stirred during 24 h. Mixture was filtered to a separation funnel, diluted with water and extracted with EtAcO. Extracts were washed with HCl 2N, Na_2CO_3 10%, water and brine and dried over Na_2SO_4 . The crude obtained after removing the solvent was purified by column chromatography eluting with mixtures hexane/EtAcO 8:2. Once purified, product was re-dissolved in 1 mL of MeOH and 0.4 mg of *p*TsOH (0.002 mmol) were added. Solution was stirred at rt for 4 h before diluting with water and extracting with EtAcO. Extracts were washed with water and brine and dried over Na_2SO_4 . After removing the solvent 3.5 mg of **76a** were obtained (0.006 mmol, 75% over two steps).

IR ν_{max} (layer) cm^{-1} 3373, 2929, 2868, 1748, 1270, 1169, 1022.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.49-7.31 (7H, m, H-19, H-25 and Ph-), 6.44 (1H, s, H-18), 6.05 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-16), 5.21 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14), 4.09 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_A), 3.96 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_B), 3.44 (3H, s, OMe), 2.90-0.90 (20H, m), 1.12 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

HRMS[calculated for $C_{35}H_{47}O_6F_3Na$ ($M+Na^+$): 643.3217; found: 643.3207]

16R-acetoxy-24-(2-tetrahydropiranyloxy)-19-25-epoxy-8,14-secoluffola-13Z,17(25),18-trien-8 α -ol: 77a

1 mL of acetic anhydride was added to a solution of **75a** (17 mg, 0.036 mmol) in 1 mL of pyridine and reaction was stirred at rt under anhydrous conditions for 24 h. Ice was added until a homogeneous solution is formed and the mixture was extracted with EtAcO and the extracts were washed with HCl 2M, $NaHCO_3$ 10% and water and dried

over Na₂SO₄. 18.3 mg (0.036 mmol) of **77a** (100%) were obtained after removal of the solvent.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6.8 (c = 0.25, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3482, 2939, 2868, 1740, 1387, 1119, 1024.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.42 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 5.83-5.74 (1H, m, H-16), 5.33-5.26 (1H, m, H-14), 4.55 (1H, br s, H-1'), 4.23-3.46 (4H, m, H-24 and H-6'), 2.65-0.90 (25H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.13 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.10 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.3 (C-5), 20.5 (C-6), 44.1/44.2 (C-7), 74.2 (C-8), 61.4/61.6 (C-9), 39.4 (C-10), 19.9 (C-11), 33.4 (C-12), 140.0/140.2 (C-13), 123.3/123.8 (C-14), 39.9 (C-15), 68.5 (C-16), 124.8 (C-17), 109.2 (C-18), 143.4 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.7 (C-22), 22.4 (C-23), 65.5/66.0 (C-24), 140.6 (C-25), 98.4/98.9 (C-1'), 30.9 (C-2'), 25.6/25.7 (C-3'), 24.3 (C-4'), 62.7 (C-5'), 170.6 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₃₂H₅₀O₆Na (M+Na⁺): 553.3499; found: 553.3513]

16S-acetoxy-24-(2-tetrahydropiranyloxy)-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,

17(25),18-trien-8 α -ol: **77b**

1 mL of acetic anhydride was added to a solution of **75b** (11 mg, 0.02 mmol) in 1 mL of pyridine and reaction was stirred at rt under anhydrous conditions for 24 h. Ice was added until a homogeneous solution is got and the mixture was extracted with EtAcO and the extracts were washed with HCl 2M, NaHCO₃ 10% and water and dried over Na₂SO₄. **77b** was quantitatively obtained after removal of the solvent.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10.8 (c = 0.11, \text{CHCl}_3).$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3482, 2939, 2868, 1740, 1387, 1119, 1024.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.42 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 5.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.32 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, H-14), 4.56 (1H, br s, H-1'), 4.24 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_A epimer 1), 4.22 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_A epimer 2), 4.02 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_B), 3.90-3.84 (1H, m, H-6'), 3.53-3.46 (1H, m,

H-6'), 2.65-0.90 (25H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23 epimer 1), 1.13 (3H, s, H-23 epimer 2), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 18.4 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 56.1 (C-5), 20.4 (C-6), 44.0 (C-7), 73.9 (C-8), 61.4 (C-9), 39.1 (C-10), 19.6 (C-11), 33.1 (C-12), 139.8 (C-13), 123.4 (C-14), 39.0 (C-15), 68.2 (C-16), 124.6 (C-17), 109.0 (C-18), 143.1 (C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.0 (C-23), 64.5 (C-24), 140.3 (C-25), 98.1/98.7 (C-1'), 30.6 (C-2'), 25.3/25.4 (C-3'), 24.1 (C-4'), 62.4 (C-5'), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₃₂H₅₀O₆Na (M+Na⁺): 553.3499; found: 553.3513]

16R-acetoxy-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8α,24-diol: 78a

To a solution of **77a** (18 mg, 0.036 mmol) in 3.5 mL of MeOH, *p*TsOH was added (2 mg, 0.01 mmol). After stirring at rt for 4 h the mixture was diluted with water (5 mL) and the extracted with EtAcO. The extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removing the solvent, **78a** was quantitatively obtained.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.2$ ($c = 0.14$, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3401, 2925, 2853, 1738, 1236, 1023.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, H-19), 6.41 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-18), 5.83 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-14), 4.20 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-24_A), 4.04 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-24_B), 2.64 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.23 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.30-2.20 (2H, m, H-12), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.85 (2H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.22-1.14 (1H, m, H-3), 1.13 (3H, s, H-23), 1.05-1.00 (1H, m, H-9), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.95-0.90 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.4 (C-2), 41.9 (C-3), 33.3 (C-4), 56.1 (C-5), 20.5 (C-6), 44.2 (C-7), 74.5 (C-8), 60.0 (C-9), 39.4 (C-10), 23.9 (C-11), 29.6 (C-12), 142.5 (C-13), 123.3 (C-14), 39.0 (C-15), 68.6 (C-16), 127.5 (C-17), 108.9 (C-18), 143.2

(C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.1 (C-23), 60.7 (C-24), 140.3 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₂O₅Na (M+Na⁺): 469.2924; found: 469.2929]

16S-acetoxy-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,24-diol: 78b

To a solution of **77b** (10 mg, 0.019 mmol) in 2 mL of MeOH, *p*TsOH was added (1 mg, 0.005 mmol). After stirring at rt for 4 h the mixture was diluted with water (3 mL) and then was extracted with EtAcO. The extracts were washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removing the solvent, **78b** was obtained (8mg, 0.018 mmol, 95%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10.6$ ($c = 0.18$, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3401, 2925, 2853, 1738, 1236, 1023.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44-7.42 (1H, m, H-25), 7.38 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-19), 6.41 (1H, dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, H-18), 5.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-14), 4.17 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-24_A), 4.07 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-24_B), 2.69 (1H, ddd, $J = 14.6, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.58 (1H, ddd, $J = 14.6, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.30-0.90 (18H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.7 (C-6), 44.5 (C-7), 74.8 (C-8), 60.5 (C-9), 39.5 (C-10), 24.0 (C-11), 29.5 (C-12), 142.9 (C-13), 123.2 (C-14), 39.4 (C-15), 68.7 (C-16), 124.8 (C-17), 109.2 (C-18), 143.5 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.7 (C-22), 24.4 (C-23), 60.9 (C-24), 140.6 (C-25), 170.7 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₂O₅Na (M+Na⁺): 469.2924; found: 469.2929]

16R-acetoxy-19,25-epoxy-8 α -hydroxy-8.14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-
al: 79a

18 mg (0.043 mmol) of Dess-Martin periodinane were added to a solution of **78a** (13 mg, 0.036 mmol) in 2 mL of DCM and the mixture was stirred for 30 min before being diluted with EtAcO and washing with a mixture NaHCO₃ 10% and Na₂S₂O₃ 10% 1:1. The organic layer was dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, aldehyde **79a** was quantitatively obtained.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.0 \text{ (} c = 0.42, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3502, 2927, 2868, 1736, 1675, 1229, 1029.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.04 (1H, s, H-24), 7.44 (1H, s, H-25), 7.41(1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 6.41 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-14), 5.98 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-16), 3.09 (2H, m, H-15), 2.27 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, H-12), 2.25-0.90 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.12 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.7 (C-6), 44.2 (C-7), 74.3 (C-8), 61.7 (C-9), 39.2 (C-10), 25.1 (C-11), 32.2 (C-12), 143.6 (C-13), 142.3 (C-14), 34.5 (C-15), 67.6 (C-16), 124.0 (C-17), 108.9 (C-18), 143.9 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.6 (C-22), 24.3 (C-23), 191.4 (C-24), 140.6 (C-25), 170.4 (MeCOO), 21.3 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₀O₅Na (M+Na⁺): 467.2768; found: 467.2755]

16S-acetoxy-19,25-epoxy-8 α -hydroxy-8.14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-
al: 79b

To a solution of **78b** (8 mg, 0.018 mmol) in 1 mL of DCM 9 mg (0.02 mmol) of Dess-Martin periodinane were added and the mixture was stirred for 30 min before diluting with EtAcO and washing with a mixture NaHCO₃ 10% and Na₂S₂O₃ 10% 1:1. The organic layer was dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent, 6 mg of the aldehyde **78b** (0.013 mmol, 72%) were obtained.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.3 \text{ (} c = 0.27, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3502, 2927, 2868, 1736, 1675, 1229, 1029.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.05 (1H, s, H-24), 7.44 (1H, s, H-25), 7.41(1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 6.40 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H-14), 5.90 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H-16), 3.09 (2H, m, H-15), 2.38-2.20 (2H, m, H-12), 2.25-0.90 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.13 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.6 (C-6), 44.2 (C-7), 74.4 (C-8), 61.8 (C-9), 39.1 (C-10), 25.2 (C-11), 32.4 (C-12), 143.6 (C-13), 142.3 (C-14), 34.6 (C-15), 67.6 (C-16), 124.0 (C-17), 108.9 (C-18), 143.9 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.6 (C-22), 24.3 (C-23), 191.4 (C-24), 140.6 (C-25), 170.4 (MeCOO), 21.3 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₀O₅Na (M+Na⁺): 467.2768; found: 467.2755]

16*R*-acetoxy-19,25-epoxy-8α-hydroxy-8,14-*seco*-luffola-13*Z*,17(25),18-trien-24-oic acid: 80a

To a solution of **79a** (16 mg, 0.036 mmol) in 0.47 mL of *t*BuOH 97 μL of 2-methyl-2-butene, an aqueous solution of NaH₂PO₄ (18 mg in 0.13 mL) and 91 μL of NaClO₂ at 5% in water (0.072 mmol) were added and the reaction was stirred at rt for 30 min. Water was added and the mixture was titrated with HCl 2M and extracted with Et₂O. Extracts were washed with water and dried over Na₂SO₄. After removing the solvent acid **80a** was quantitatively obtained.

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3452, 2928, 2855, 1738, 1237, 1024.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 5.93-5.82 (2H, m, H-14 and H-16), 3.02 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-15), 2.45-0.90 (17H, m), 2.07 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₀O₆Na (M+Na⁺): 483.2717; found: 483.2726]

16*S*-acetoxy-19,25-epoxy-8α-hydroxy-8,14-*seco*-luffola-13*Z*,17(25),18-trien-24-oic acid: 80b

To a solution of **79b** (6 mg, 0.013 mmol) in 0.17 mL of *t*BuOH 35 μL of 2-methyl-2-butene, 46 μL of an aqueous solution of NaH₂PO₄ (6.4 g in 44 mL) and 33 μL

of NaClO₂ at 5% in water (0.026 mmol) were added and the reaction was stirred at rt for 30 min. Water was added and the mixture was titrated with HCl 2M and extracted with Et₂O. Extracts were washed with water and dried over Na₂SO₄. After removing the solvent acid **80b** was quantitatively obtained.

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 3452, 2928, 2855, 1738, 1237, 1024.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14 and H-16), 3.03 (2H, m, H-15), 2.45-0.90 (17H, m), 2.07 (H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 and H-22).

HRMS [calculated for C₂₇H₄₀O₆Na (M+Na⁺): 483.2717; found: 483.2726]

16R-acetoxy-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24,8 α -olide: **81a**.

17 mg of **80a** (0.036 mmol) were dissolved in 1 mL of dry toluene under Ar and cooled at 0 °C. Then, 0.61 mL of a solution of Et₃N in toluene (100 μ L in 10 mL, 0.043 mmol) and 0.62 mL of a solution of 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride in toluene (100 μ L in 10 mL, 0.040 mmol) were added. Reaction was stirred at rt overnight. After that, 0.88 mL of a solution of DMAP in toluene (50 mg in 5 mL, 0.072 mmol) were added and the whitish mixture was stirred at rt for 2 h. After evaporating the solvent, the obtained crude was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 8:2 and 7:3 to yield 14 mg of **81a** (0.032 mmol, 88%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.1$ ($c = 0.45$, CHCl₃).

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 2930, 2867, 1740, 1708, 1237, 1022.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.47 (1H, br s, H-25), 7.37 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, H-19), 6.41 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, H-18), 5.87 (1H, dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz, H-16), 5.71 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 2.90-2.82 (1H, m, H-15), 2.41 (1H, ddd, $J = 13.7, 5.4, 2.1$ Hz, H-12), 2.06 (3H, s, MeCOO), 2.10-2.05 (1H, m, H-15), 2.02-1.98 and 1.90-1.85 (1H, m e/o, H-7), 1.90-1.85 (1H, m, H-12), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.65-1.60 (1H, m, H-9), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.60-1.50 (2H, m, H-11), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.39 (3H, s, H-23), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.95-0.90 (1H, m, H-5), 0.89 (3H, s, H-21), 0.80 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 33.3 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.3 (C-7), 86.9 (C-8), 58.0 (C-9), 38.6 (C-10), 25.5 (C-11), 34.6 (C-12), 138.0 (C-13), 133.2 (C-14), 34.6 (C-15), 67.8 (C-16), 124.2 (C-17), 108.9 (C-18), 143.3 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.2 (C-22), 22.3 (C-23), 170.3 (C-24), 140.6 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₃₈O₅Na (M+Na⁺): 465.2611; found: 465.2597]

16S-acetoxy-19,25-epoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24,8α-olide: 81b

6 mg of **80b** (0.013 mmol) were dissolved in 0.5 mL of dry toluene under Ar and cooled at 0 °C. Then, 0.22 mL of a solution of Et₃N in toluene (100 μL in 10 mL, 0.043 mmol) and 0.22 mL of a solution of 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride in toluene (100 μL in 10 mL, 0.040 mmol) were added. Reaction was stirred at rt overnight. After that, 0.32 mL of a solution of DMAP in toluene (50 mg in 5 mL, 0.072 mmol) were added and the whitish mixture was stirred at rt for 2 h. After evaporating the solvent, the obtained crude was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 8:2 and 7:3 to yield 4.5 mg of **81b** (0.01 mmol, 78%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +8.5$ ($c = 0.20$, CHCl₃).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 2930, 2867, 1740, 1708, 1237, 1022.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, br s, H-25), 7.37 (1H, dd, $J = 3.7$, 1.6 Hz, H-19), 6.41 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-18), 5.84 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-16), 5.71 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 2.89 (1H, ddd, $J = 14.8$, 7.1, 6.6 Hz, H-15), 2.41 (1H, ddd, $J = 7.7$, 5.8, 2.4 Hz, H-12), 2.25-0.90 (16H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.31 (3H, s, H-23), 0.89 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.77 (3H, s, H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 33.3 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.3 (C-7), 86.9 (C-8), 58.0 (C-9), 38.6 (C-10), 25.5 (C-11), 34.5 (C-12), 138.0 (C-13), 133.2 (C-14), 34.6 (C-15), 67.8 (C-16), 124.2 (C-17), 108.9 (C-18), 143.3 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.2 (C-22), 22.1 (C-23), 170.3 (C-24), 140.6 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₃₈O₅Na (M+Na⁺): 465.2611; found: 465.2597]

16R-acetoxy-25(R,S)-hydroxy-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8 α -19,25-diolide:

82a

Rose Bengal (2 mg) was added to a solution of **81a** (10 mg, 0.023 mmol) and DIPEA (50 μ L, 0.023 mmol) in 3 mL of dry DCM. Anhydrous oxygen was bubbled in for 10 min, and after that the solution was placed under oxygen atmosphere at -78 °C and irradiated with a 200W lamp. After 5 h irradiation was stopped, the pink solution allowed warming to rt, and saturated aqueous oxalic acid (5 mL) was added. After 30 min of vigorous stirring, the mixture was diluted with water and extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with water and dried over Na₂SO₄. After evaporating the solvent a pink residue was obtained, which was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 6:4 to yield 7.5 mg of **82a** (0.015 mmol, 69%).

IR ν_{max} (layer) cm⁻¹ 3357, 2929, 2867, 1766, 1748, 1706, 1229, 1041.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.11-5.50 (4H, m, H-14, H-16, H-18, H-25), 3.09-0.90 (18H, m), 2.13 (3H, s, MeCOO), 1.39 (3H, s, H-23), 0.90 (3H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20 and H-22).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 19.0 (C-2), 41.6 (C-3), 33.6 (C-4), 55.6 (C-5), 19.8 (C-6), 43.4 (C-7), 88.8 (C-8), 58.0 (C-9), 39.0 (C-10), 25.7 (C-11), 34.8 (C-12), 140.4 (C-13), 136.6/136.7 (C-14), 33.6 (C-15), 69.8 (C-16), 163.5 (C-17), 119.9/120.2 (C-18), 169.5 (C-19), 21.9 (C-20), 33.7 (C-21), 15.5 (C-22), 22.7 (C-23), 170.5 (C-24), 98.0/98.5 (C-25), 171.3 (MeCOO), 21.1 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₃₈O₇Na (M+Na⁺): 497.2509; found. 497.2504]

16S-acetoxy-25(R,S)-hydroxy-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8 α -19,25-diolide:

82b

Rose Bengal (1 mg) was added to a solution of **81b** (4.5 mg, 0.01 mmol) and DIPEA (20 μ L, 0.023 mmol) in 1.5 mL of dry DCM. Anhydrous oxygen was bubbled in for 10 min, and after that the solution was placed under oxygen atmosphere at -78 °C and irradiated with a 200W lamp. After 5 h irradiation was stopped, the pink solution allowed warming to rt, and saturated aqueous oxalic acid (2.5 mL) was added. After 30 min of vigorous stirring, the mixture was diluted with water and extracted with DCM.

The combined organic extracts were washed with water and dried over Na₂SO₄. After evaporating the solvent a pink residue was obtained, which was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 6:4 to yield 3.3 mg of **82b** (0.007 mmol, 79%).

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 3357, 2929, 2867, 1766, 1748, 1706, 1229, 1041.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.13-5.55 (4H, m, H-14, H-16, H-18, H-25), 3.09-0.90 (18H, m), 2.14 (3H, s, MeCOO), 1.39 (3H, s, H-23), 0.90 (3H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20 and H-22).

HRMS [calculated for C₂₇H₃₈O₇Na (M+Na⁺): 497.2509; found: 497.2504]

16R-acetoxy-8.14-seco-luffola-13Z.17-dien-24.8 α -19.25-diolide: (+)-luffalactone

To a solution of **82a** (6.4 mg, 0.015 mmol) in 1 mL absolute EtOH cooled at 0 °C NaBH₄ was added (1.5 mg, 0.04 mmol). Reaction was stirred at this temperature for 5 min. Then, it was diluted with 2 mL of water and titrated with HCl 2M. The resulting mixture was extracted with EtAcO and the combined organic layer washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. The obtained crude after removal of the solvent was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 7:3 to yield 5 mg of (+)-luffalactone (0.011 mmol, 73%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.2$ ($c = 0.27$, CHCl₃).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.2$ ($c = 0.27$, C₆H₆).

IR ν_{\max} (layer) cm⁻¹ 2927, 2852, 1782, 1752, 1703, 1229, 1042.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆, δ ppm): 5.64 (1H, dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz, H-18), 5.45 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, H-16), 5.30 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.15 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.9$ Hz, H-25_A), 4.06 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.5$ Hz, H-25_B), 2.72-2.65 and 2.40-2.30 (1H, m e/o, H-15), 1.99 (1H, ddd, $J = 13.1, 5.5, 3.2$ Hz, H-12), 1.86 (1H, dt, $J = 13.0, 3.1$ Hz, H-7), 1.84 (1H, br t, $J = 13.1$ Hz, H-12), 1.76 (1H, dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz, H-7), 1.60 (3H, s, MeCOO), 1.55-1.52 (1H, m, H-11), 1.40-1.35 (1H, m, H-1), 1.34-1.32 (2H, m, H-2), 1.32-1.30 (2H, m, H-3 and H-6), 1.22-1.18 (1H, m, H-11), 1.20-1.15 (1H, m, H-9), 1.13 (3H, s, H-23), 1.01 (1H, ddd, $J = 13.2, 12.9, 3.7$ Hz, H-3), 0.80-0.75 (1H, m, H-6), 0.78 (3H, s, H-21), 0.69 (3H, s, H-20), 0.56 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, H-1), 0.55-0.50 (1H, m, H-5), 0.50 (3H, s, H-22).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , δ ppm) 39.5 (C-1), 18.7 (C-2), 41.3 (C-3), 32.9 (C-4), 54.9 (C-5), 19.3 (C-6), 43.3 (C-7), 85.5 (C-8), 57.7 (C-9), 38.2 (C-10), 25.3 (C-11), 34.3 (C-12), 139.9 (C-13), 130.6 (C-14), 33.2 (C-15), 69.0 (C-16), 165.9 (C-17), 116.5 (C-18), 172.1 (C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 14.9 (C-22), 22.1 (C-23), 168.5 (C-24), 69.9 (C-25), 168.7 (MeCOO), 19.9 (MeCOO).

HRMS [calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 481.2561; found. 481.2554]

16S-acetoxy-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8 α -19,25-diolide: 16-*epi*-luffalactone

To a solution of **82b** (3.3 mg, 0.007 mmol) in 1 mL absolute EtOH cooled at 0 °C NaBH_4 was added (0.7 mg, 0.02 mmol). Reaction was stirred at this temperature for 5 min. Then, it was diluted with 1 mL of water and titrated with HCl 2M. The resulting mixture was extracted with EtAcO and the combined organic layer washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The crude obtained after removal of the solvent was purified by column chromatography eluting with hexane/EtAcO 7:3 to yield 2.3 mg of **16-*epi*-luffalactone** (0.005 mmol, 79%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.7$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

IR ν_{max} (layer) cm^{-1} 2927, 2853, 1782, 1751, 1701, 1230.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.02 (1H, dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, H-18), 5.75 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-16), 5.70 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.94 (1H, dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, H-25_A), 4.81 (1H, ddd, $J = 17.8, 1.9, 0.8$ Hz, H-25_B), 3.02-2.93 (1H, m, H-15), 2.71 (1H, td, $J = 16.3, 6.0$ Hz, H-15), 2.43 (1H, ddd, $J = 13.5, 5.1, 2.1$ Hz, H-12), 2.14 (3H, s, MeCOO), 2.02 (1H, dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 2.00-0.90 (14H, m), 1.37 (3H, s, H-23), 0.89 (3H, s, H-21), 0.80 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-22).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 5.67 (1H, dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, H-18), 5.40 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-16), 5.28 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.28 (1H, dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, H-25_A), 4.04 (1H, ddd, $J = 17.8, 1.9, 0.8$ Hz, H-25_B), 2.76-2.67 (1H, m, H-15), 2.49 (1H, td, $J = 16.3, 6.0$ Hz, H-15), 1.98 (1H, ddd, $J = 13.5, 5.1, 2.1$ Hz, H-12), 1.89 (1H, dt, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.83 (1H, t, $J = 12.5$ Hz, H-12), 1.75 (1H, dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.57 (3H, s, MeCOO), 1.52-0.50 (12H, m), 1.13 (3H, s, H-23), 0.78 (3H, s, H-21), 0.69 (3H, s, H-20), 0.51 (3H, s, H-22).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 32.6 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.2 (C-7), 87.7 (C-8), 57.9 (C-9), 38.7 (C-10), 25.4 (C-11), 34.5 (C-12), 139.8 (C-13), 129.8 (C-14), 33.4 (C-15), 68.9 (C-16), 165.6 (C-17), 116.9 (C-18), 172.1 (C-19), 21.7 (C-20), 33.3 (C-21), 15.2 (C-22), 22.3 (C-23), 169.7 (C-24), 70.9 (C-25), 170.0 (MeCOO), 20.8 (MeCOO).

HRMS [calculated for C₂₇H₃₈O₆Na (M+Na⁺): 481.2561; found: 481.2572]

6. PARTE EXPERIMENTAL

1. INSTRUMENTACIÓN

Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elementer 241 (Figura 1), 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 1

Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) (Figura 2) y están sin corregir.



Figura 2

Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Figura 3) en película capilar sobre cristales de NaCl.



Figura 3

Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Figura 4) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Figura 5), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



Figura 4

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.

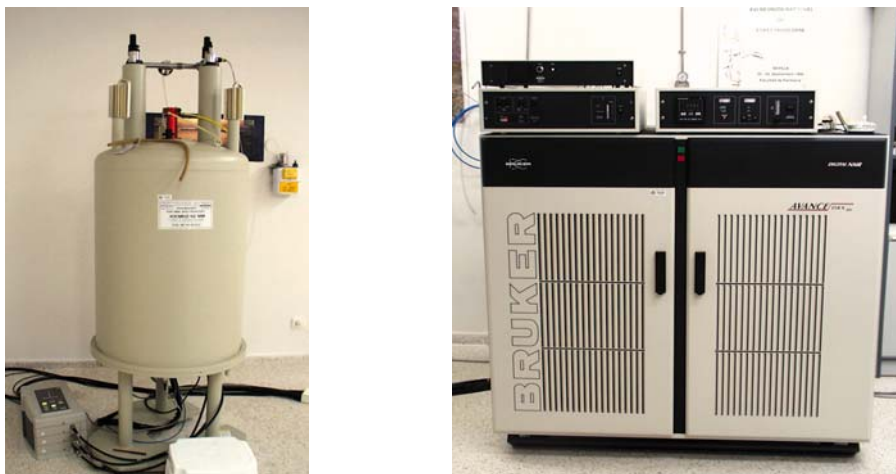


Figura 5

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 ^{13}C en el momento de la adquisición.

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

HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{H,C} = 145$ Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución [función $^1J_{H,C}$ cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4.5 Hz)] antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes 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 procesado 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 6).



Figura 6

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.

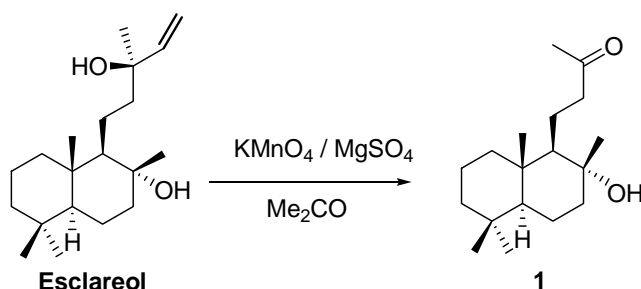
La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas *n*-hexano/AcOEt o *n*-hexano/éter) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

- Acetato de etilo (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl_2 .
- Acetona (Me_2CO): Se somete a ebullición sobre KMnO_4 y se destila.
- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-ClC₆H₄CO₃H): Se lava con disolución tampón de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Anhídrido acético (Ac_2O): Se destila a partir del producto comercial.
- Benceno (C_6H_6): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de Ar. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl_3): Se destila y se almacena con P_2O_5 .
- Diclorometano (CH_2Cl_2): Se destila sobre CaH_2 bajo atmósfera de Ar.
- Diisopropilamina (*i*-Pr₂NH): Se destila y almacena con KOH.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe_2): Se destila sobre CaH_2 , bajo atmósfera de Ar y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Dimetilsulfóxido (DMSO): Se calienta a reflujo sobre CaH_2 durante 2 horas, luego se destila en atmósfera anhidra. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter (Et_2O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C_6H_{12}): Se destila y almacena con CaCl_2 o Na.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et_3N): Se somete a ebullición sobre CaH_2 , se destila y almacena con KOH.

6.1 PARTE EXPERIMENTAL: RUTA 1

Oxidación de esclareol con KMnO₄/ MgSO₄: 1



A 4.71 g (15.3 mmol) de esclareol disueltos en 120 mL de acetona (destilada sobre KMnO₄), se le añaden 9.20 g de MgSO₄ (65 mmoles) y 9.67 g de KMnO₄ (61.2 mmoles). Se deja a temperatura ambiente con agitación durante 6 horas, controlando la reacción por CCF. Se filtra sobre Florosil (60-100 mesh ASTM) y celita, lavando con abundante acetona y posteriormente con acetato de etilo, obteniéndose 3.25 g (11.7 mmol) de **1** (73%).

8 α -hidroxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 1

$[\alpha]_D^{22} = -38.6$ ($c = 2.50$, CHCl₃).

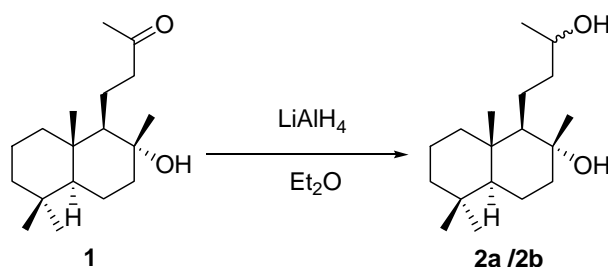
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3507, 2927, 2869, 1708, 1389, 1265.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.13 (3H, s, H-16), 1.98-0.79 (16H, m), 1.26 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) 40.2 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.4 (C-4), 56.6 (C-5), 20.6 (C-6), 44.8 (C-7), 73.8 (C-8), 60.9 (C-9), 39.2 (C-10), 19.0 (C-11), 46.3 (C-12), 210.6 (C-13), 29.6 (C-16), 24.2 (C-17), 33.4 (C-18), 21.5 (C-19), 15.2 (C-20).

EMIEAR [calculado para C₁₈H₃₂O₂Na (M+Na⁺): 303.2294; encontrado: 303.2281]

Reducción de 1 con LiAlH₄: 2a/2b



3.25 g (11.7 mmol) de **1** se disuelven en 150mL de éter seco. Se lleva la disolución a 0°C y se añaden 0.69 g (18.2 mmol) de LiAlH₄. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas controlándola por CCF. A continuación se añade AcOEt saturado de agua hasta que aparece un sólido blanco y cesa el burbujeo. Se filtra a vacío y se lava con abundante éter y AcOEt. La disolución obtenida se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 3.25 g (11.6 mmol) de la mezcla de epímeros **2a/2b** (99%)

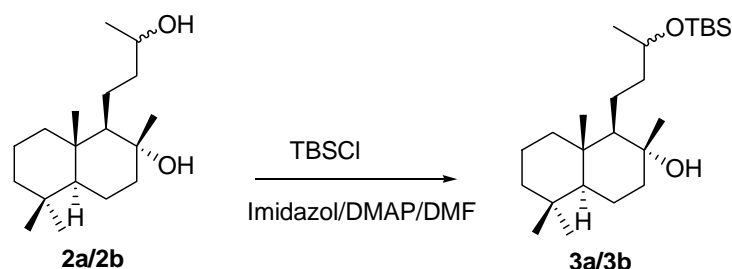
14.15-dinor-labdan-8 α .13(R,S)-diol: 2a/2b

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3357, 2924, 1459, 1388.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.87 (1H, m, C-13), 1.88-0.78 (16H, m), 1.24 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, H-16), 1.16 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.5 (C-1), 20.8 (C-2), 44.6 (C-3), 32.1 (C-4), 58.3/58.4 (C-5), 22.1 (C-6), 46.3 (C-7), 77.0 (C-8), 60.5 (C-9), 42.0 (C-10), 22.9 (C-11), 42.2 (C-12), 72.1 (C-13), 23.9 (C-16), 25.4 (C-17), 35.8 (C-18), 22.3/22.6 (C-19), 17.7 (C-20).

EMIEAR [calculado para C₁₈H₃₄O₂Na (M+Na⁺): 305.2451; encontrado: 305.2431]

Protección del hidroxilo secundario de 2 con TBSCl: 3a/3b

Se disuelven 80 mg (0.28 mmol) de **2a/2b** en 4 mL de DMF destilada. A continuación se añaden 74 mg (1.1 mmol) de imidazol, 15 mg (0.12 mmol) de DMAP y 126 mg (0.8 mmol) de TBSCl. Se mantiene con agitación y atmósfera inerte durante 16 horas controlando la reacción por CCF.

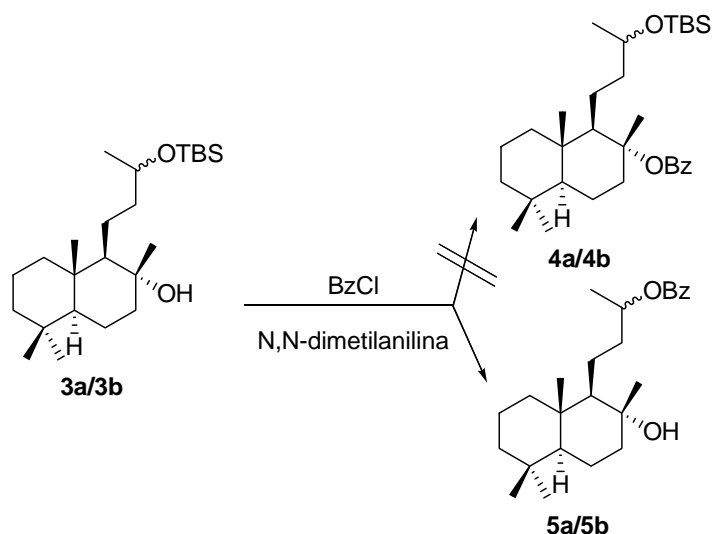
Posteriormente se añaden 4 mL de NaHCO₃ 10% y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua destilada y con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 90 mg (0.2 mmol) del producto deseado **3a/3b** (81%).

13 (R,S)-tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdan-8 α -ol: 3a/3b

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3176, 2928, 2856, 1668, 1605, 1533, 1463, 1387, 1255, 938, 835, 807.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.91 (1H, m, C-13), 1.89-0.78 (16H, m), 1.14 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 1.13 (3H, s, H-17), 0.91 (3H, s, H-18), 0.89 (9H, s, Me₃C), 0.88 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20), 0.06 (6H, s, Me₂Si).

Protección del hidroxilo terciario con cloruro de benzoilo: 5a/5b



A una disolución de 90 mg (0.2 mmol) de **3a/3b** en 0.1 ml de DCM seco se añaden 0.37 mL de N,N-dimetilanilina. La disolución se mantiene a 0° C con un baño de hielo y en atmósfera inerte. A continuación se añaden 0.15 mL de cloruro de benzoilo. Se sigue la reacción por CCF. Después de 10 horas se añade hielo y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 10% y agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

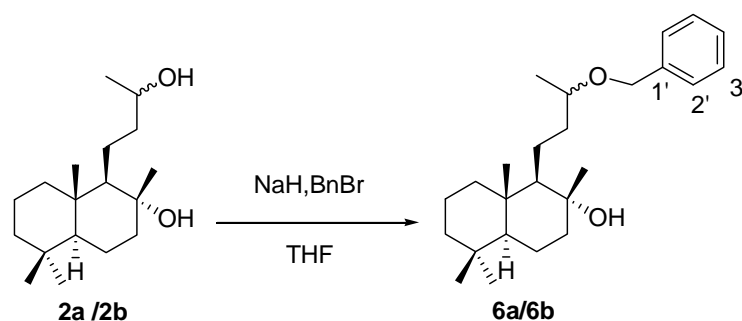
Se obtienen 110 mg de producto bruto que se cromatografía sobre columna con sílica gel eluyendo con hexano/ AcOEt 9:1.

Se aíslan 70 mg (0.2 mmol) de la mezcla de epímeros **5a/5b** (95%).

13 (R,S)-benzoiloxi-14,15-dinor-labdan-8 α -ol: 5a/5b

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 8.06-7.40 (5H, m, Ph), 5.11 (2H, m, C-13), 1.95-0.77 (16H; m), 1.33 (3H, d, $J =$, 6.2 Hz, H-16), 1.13 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, Me18), 0.78 (3H, s, Me19), 0.76 (3H, s, H-20).

Protección del hidroxilo secundario de 2 en forma de éter bencílico 6a/6b



A 0.64 g (15.6 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral en atmósfera inerte y lavados con THF, se añade vía cánula una disolución de **2** (1.52 g, 5.6 mmol) en 20 mL de THF. Después de 10 minutos se añaden 1.4 mL (11.8 mmol) de bromuro de bencilo. Se mantiene la reacción a temperatura ambiente y con agitación durante 8 horas controlándola por CCF.

Una vez que la reacción ha finalizado se enfría con un baño de hielo y se añade agua. Se extrae con AcOEt y se lava con NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2.45 g de producto que se cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano/AcOEt 9:1 como eluyente.

Se obtienen 1.61 g (4.5 mmoles) de la mezcla de epímeros **6a/6b** (81%).

13(R,S)-benciloxi-14,15-dinor-labdan-8α-ol: 6a/6b

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3449, 2927, 2867, 1458, 1388, 1129, 1084, 1066, 1028.

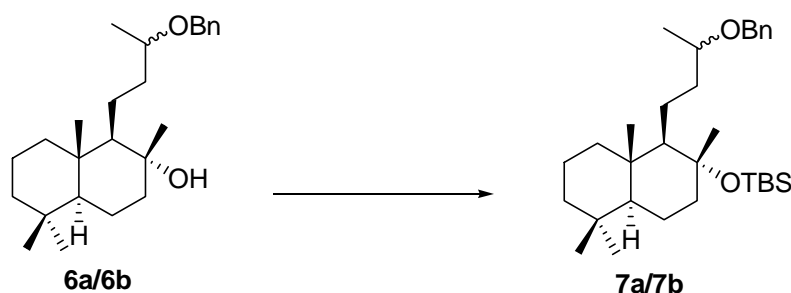
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.34 (5H, s, O-CH₂-Ph), 4.58 (2H, m, O-CH₂-Ph), 3.56 (1H, m, H-13), 1.89-0.77 (16H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-16), 1.12 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.78 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9/40.0 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.7 (C-4), 56.3 (C-5), 20.7 (C-6), 44.4/44.5 (C-7), 74.3/74.4 (C-8), 61.9/62.4 (C-9), 39.3/39.4 (C-10), 20.9/21.2 (C-11), 40.2 (C-12), 75.4/75.9 (C-13), 19.8 (C-16), 24.2

(C-17), 33.5 (C-18), 21.8 (C-19), 15.6 (C-20), 70.3 ($\underline{\text{CH}_2\text{-Ph}}$), 139.3 (C-1'), 127.6 (C-2' y C-6'), 127.9 (C-4'), 128.5 (C-3' y C-5').

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 395.2921; encontrado: 395.2920]

Protección del hidroxilo en C-8 en forma de TBS éter



1. Con TBSCl, DMAP e imidazol en DMF

Se disuelven 42 mg (0.12 mmol) de **6a/6b** en 2 mL de DMF destilada. Se pone agitación. A continuación se añaden 37 mg (0.6 mmol) de imidazol, 0.6 mg ($5.4 \cdot 10^{-3}$ mmol) de DMAP y 66 mg (0.6 mmol) de TBSCl. Se pone la mezcla en atmósfera inerte y se deja reaccionar durante 24 horas controlando la reacción por CCF.

Se añaden 2 mL de NaHCO_3 10% y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua destilada y con NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 34 mg de producto que por sus propiedades espectroscópicas se identifica como el producto sin reaccionar **6a/6b**.

2. Con TBSTf y lutidina en DCM

Se disuelven 1.61 g (4.5 mmol) de **6a/6b** en 95 mL de THF seco. Se pone atmósfera de argon y agitación y se baja la temperatura a 0°C .

Se añaden 2.3 mL (12.1 mmol) de lutidina y 3.8 mL (10 mmol) de TBSTf.

Se agita a 0°C durante 15 minutos y después 30 minutos más a temperatura ambiente, siguiendo la reacción por CCF.

Se añaden 20 mL de NaHCO₃ 10% y se deja con agitación durante 5 minutos más. A continuación se añaden 100 mL de agua y se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con NaHCO₃ 10%, agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 2.21 g (4.5 mmol) de **7a/7b** (100%).

13(R,S)-benciloxi-8 α -tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdano: 7a/7b

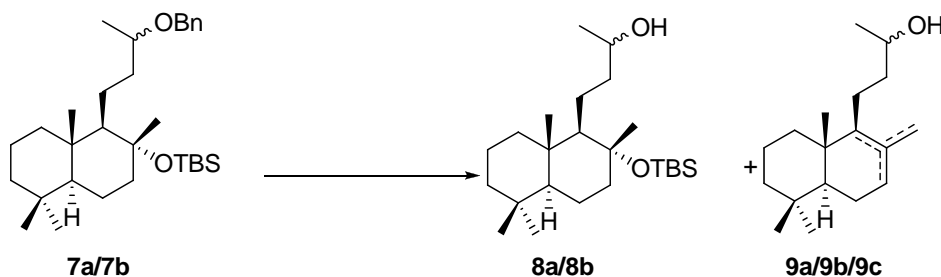
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2927, 2855, 1459, 1387, 1375, 1255, 1112.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.35 (10H, s, Ph), 4.43 (4H, m, CH₂-Ph), 3.80 (2H, m, H-13), 1.98-0.77 (32H, m), 1.26 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 1.17 (3H, s, H-17), 1.14 (3H, s, H-17), 0.88 (18H, s, CMe₃), 0.86 (6H, s, H-18), 0.80 (6H, s, H-19), 0.79 (6H, s, H-20), 0.09 (12H, s, SiMe₂).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.3/40.4 (C-1), 18.7 (C-2), 42.5 (C-3), 33.9 (C-4), 56.2 (C-5), 19.4/19.8 (C-6), 44.7 (C-7), 77.9 (C-8), 62.8 (C-9), 39.3 (C-10), 22.5 (C-11), 41.1/42.1 (C-12), 75.7/75.8 (C-13), 22.7 (C-16), 24.7 (C-17), 33.6 (C-18), 22.0 (C-19), 15.9/16.0 (C-20), 70.5 (CH₂-Ph), 139.5/139.6 (C-1'), 127.4 (C-2' y C-6'), 128.5 (C-4'), 127.8 (C-3' y C-5'), -1.4/-1.2 (Me₂Si), 18.4 (CMe₃), 26.3 (CMe₃).

EMIEAR [calculado para C₃₁H₅₄O₂NaSi (M+Na⁺): 509.3785; encontrado: 509.3792]

Liberación del hidroxilo secundario de 7: 8a/8b



1. Con H₂, Pd/C al 10% en AcOEt seco

Se disuelven 47 mg (0.1 mmol) de **7a/7b** en 5 mL de AcOEt seco y se añaden 17 mg de paladio sobre carbono al 10%. Se pone atmósfera de hidrógeno y se mantiene la reacción con agitación durante una hora, siguiendo su desarrollo por CCF.

Se filtra a vacío y se lava el residuo que queda con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre a sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/AcOEt 95:5.

Se obtienen 10 mg (0.04 mmol) de la mezcla de olefinas **9** (40%) y 14 mg (0.04 mmol) de la mezcla de epímeros **8a/8b** (42%).

2. Con H₂, Pd/C al 10%, en éter seco y a temperatura ambiente

Se disuelven 0.48 g (1.0 mmol) de **7a/7b** en 20 mL de éter seco. Se añaden 120 mg de Pd sobre carbono al 10%. Se pone atmósfera de hidrógeno y se mantiene la reacción con agitación y a temperatura ambiente durante 2 horas, controlándola por CCF.

Se filtra a vacío y se lava el residuo con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose una mezcla de productos que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 95:5.

Se obtienen 178 mg (0.5 mmol) de la mezcla de epímeros **8a/8b**, producto deseado de la reacción (47%) y 99 mg (0.4 mmol) de la mezcla de olefinas **9** (38%).

3. Con H₂, Pd/C al 10%, en éter seco y a 0° C

Se disuelven en 4 mL de éter 109.1 mg (0.2 mmol) de **7a/7b** y se añaden 36 mg de paladio sobre carbono al 10%. Se baja la temperatura a 0°C y se pone atmósfera de hidrógeno. Se mantiene con agitación durante 3 horas siguiendo la reacción por CCF.

Se filtra a vacío sobre celita y se lava con AcOEt. Se evapora el disolvente y la mezcla de productos resultante se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 95:5.

Se obtienen 39 mg (0.1 mmol) de **8a/8b** (45%) y 22 mg (0.08 mmol) de **9** (39%).

4. Con H₂, Pd(OH)₂/C en MeOH

Se disuelven 162 mg (0.3 mmol) de **7a/7b** en 2 mL de metanol. Se añaden 21 mg de hidróxido de paladio sobre carbono al 10%. Se pone atmósfera de hidrógeno y una agitación constante.

Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 17 horas siguiendo el desarrollo por CCF.

Se filtra sobre celita y se lava con abundante AcOEt. La mezcla obtenida se cromatografía sobre gel de sílice.

Se obtienen 59 mg (0.2 mmol) de **8a/8b** (45%) y 35 mg (0.1 mmol) de **9** (40%).

5. Con 1,4-ciclohexadieno, Pd/C 10% en EtOH.

Se disuelven 88 mg (0.2 mmol) de **7a/7b** en 2 mL de EtOH. Se pone atmósfera inerte y añade 16 mg del catalizador de paladio.

Se añade 0.2 mL (1.8 mmol) de 1,4-ciclohexadieno y se deja reaccionar a temperatura ambiente con agitación controlando la reacción por CCF.

Transcurridas 24 horas se filtra a vacío sobre celita para eliminar el catalizador lavando el sólido con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente recuperándose únicamente 80 mg de producto de partida **7a/7b**.

6. Con Na en NH₃

A 3 mL de NH₃ líquido se le añaden 10 mg de Na (0.4 mmol). La disolución se vuelve azul intenso. Se baja la temperatura hasta -78° C y se añaden 99 mg de **7a/7b** (0.2 mmol) disueltos en 1 mL de THF y 0.2 mL de *t*BuOH. Se deja que la reacción transcurra a reflujo de NH₃.

Pasada media hora se añade NH₄Cl. Se extrae con éter y el combinado de las fases etéreas se lava con NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 66 mg de bruto de reacción que se separa por cromatografía de columna sobre sílica gel.

Se obtienen 31 mg (0.08 mmol) de **8a/8b** (40%) y 25 mg (0.09 mmol) de **9** (45%).

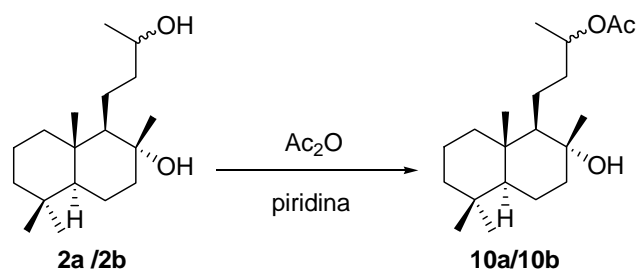
8 α -tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdan-13 (R,S)-ol: 8a/8b

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3423, 2928, 1637, 1461, 1388, 1255, 1133, 1084, 1048, 997.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.67 (1H, m, H-13), 1.98-0.77 (16H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 1.14 (3H, s, H-17), 0.85 (9H, s, CMe₃), 0.84 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20), 0.081 (6H, s, SiMe₂).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.3 (C-1), 18.4 (C-2), 43.2/43.5 (C-3), 33.6 (C-4), 56.1 (C-5), 20.7 (C-6), 44.5 (C-7), 77.9 (C-8), 62.5 (C-9), 39.3 (C-10), 22.6 (C-11), 42.2 (C-12), 69.1/69.5 (C-13), 23.8 (C-16), 24.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.7 (C-19), 15.9 (C-20), -1.4/-1.2 (Me₂Si), 18.6 (CMe₃), 26.2/26.3 (CMe₃).

EMIEAR [calculado para C₂₄H₄₈O₂NaSi (M+Na⁺): 419.3315; encontrado: 419.3279]

Acetilación del hidroxilo secundario de 2: 10a/10b

Se disuelven 884 mg (3.1 mmol) de **2a/2b** en 2 mL de piridina destilada y se añaden 2 mL de anhídrido acético. Se pone un tubo de CaCl₂ y se deja reaccionar con agitación durante 16 horas controlando la reacción por CCF.

Se añade hielo y después de media hora se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 10% y NaCl.

Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 891 mg (2.5 mmol) de producto de reacción **10a/10b** (89%).

13 (R,S)-acetoxi-8α-hidroxi-14,15-dinor-labdano: 10a/10b

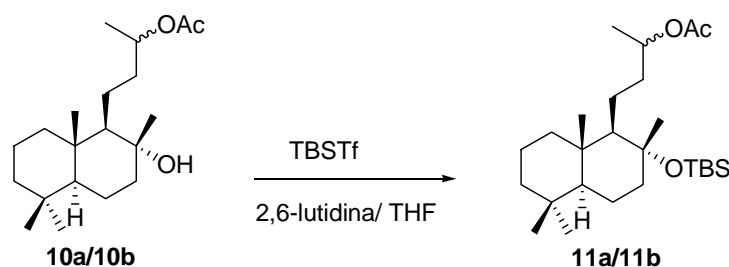
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3300, 1743, 1464, 1377, 1245, 1136, 1087, 1032.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.85 (1H, m, H-13), 1.99 (3H, s, MeCOO), 1.95-0.80 (16H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 1.12 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.77 (6H, s, H-19 y H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.3 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 56.3 (C-5), 20.6 (C-6), 44.7 (C-7), 74.1 (C-8), 61.8 (C-9), 39.3 (C-10), 21.0 (C-11), 40.0 (C-12), 71.6 (C-13), 19.9 (C-16), 24.1 (C-17), 33.4 (C-18), 21.5 (C-19), 15.4 (C-20), 21.3 (MeCOO), 170.8 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₂₀H₃₆O₃Na (M+Na⁺): 347.2557; encontrado: 347.2514]

Protección del hidroxilo terciario de 10 con TBSTf: 11a/11b



Se disuelven 0.70 g (2.1 mmol) de **10a/10b** en 20 mL de THF seco. Se pone atmósfera inerte y agitación y se baja la temperatura a 0°C.

Se añaden 2.4 mL (12.8 mmol) de lutidina y 2.4 mL (6.4 mmol) de TBSTf.

Se agita a 0°C durante 15 minutos y después 30 minutos más a temperatura ambiente, siguiendo la reacción por CCF.

Se añaden 20 mL de NaHCO₃ 10% y se deja con agitación durante 5 minutos más. A continuación se añaden 100 mL de agua y se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con NaHCO₃ 10%, agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 937 mg (2.1 mmol) del producto deseado **11a/11b** (100%).

13 (R,S)-acetoxi-8 α -tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdano: 11a/11b

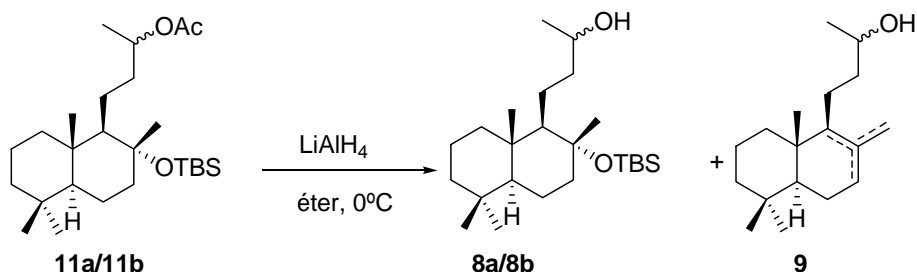
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2930, 2856, 1732, 1462, 1388, 1374 1252, 1131, 1083, 1048, 1003, 835.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.85 (1H, m, H-13), 2.01 (3H, s, MeCOO), 1.90-0.89 (16H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-16), 1.14 (3H, s, H-17), 0.86 (12H, s, H-18 y CMe₃), 0.77 (6H, s, H-19 y H-20), 0.07 (6H, s, Me₂Si).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 18.3 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.1 (C-5), 20.3 (C-6), 44.6 (C-7), 77.8 (C-8), 62.5 (C-9), 39.9 (C-10), 20.7 (C-11), 44.5 (C-12), 70.9 (C-13), 21.7 (C-16), 24.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.9 (C-19), 15.8 (C-20), 29.9 (MeCOO), 171.0 (MeCOO), -1.4/-1.2 (Me₂Si), 18.6 (CMe₃), 25.9 (CMe₃).

EMIEAR [calculado para $C_{26}H_{50}O_3NaSi$ ($M+Na^+$): 461.3421; encontrado: 461.3426]

Reducción de 11 con $LiAlH_4$: 8a/8b

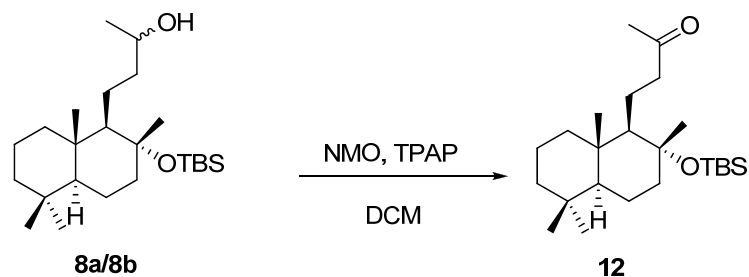


937 mg (2.14 mmol) de **11a/11b** se disuelven en 70 mL de éter seco. Se lleva la disolución a $0^\circ C$ y se añaden 244 mg (6.4 mmol) de $LiAlH_4$. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos controlándola por CCF. A continuación se añade AcOEt saturado de agua hasta que aparece un sólido blanco y cesa el burbujeo. Se filtra a vacío y se lava con abundante éter y AcOEt. La disolución obtenida se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 650 mg de mezcla de compuestos que se separa por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con hexano/AcOEt 95:5.

Se obtienen 412 mg (1.1 mmol) del producto deseado **8a/8b** (50%) y 145 mg (0.6 mmol) de la mezcla de olefinas **9** (26%).

Oxidación de 8a/8b con TPAP: 12



En 30 mL de DCM seco se disuelven 412 mg (1.0 mmol) de **8a/8b** y se añaden (en este orden) 100 mg de moléculas sieves, 421 mg (3.1 mmol) de NMO y 42 mg (catalítico) de TPAP. La reacción se mantiene con agitación y un tubo de CaCl₂ a temperatura ambiente durante una hora, controlándola por CCF.

Se filtra sobre sílice y celita, lavando con abundante AcOEt.

Se evapora el disolvente obteniéndose 403 mg (1.0 mmol) de **12** (98 %).

8α-tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 12

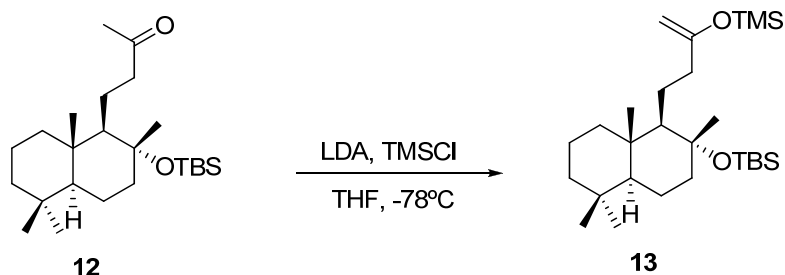
$[\alpha]_D^{22} = -12.6$ ($c = 4.68$, CHCl₃)

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2928, 2857, 1719, 1461, 1388, 1359, 1257, 997, 834, 807.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.08 (3H, s, H-16), 1.90-0.91 (16H, m), 1.16 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.83 (9H, s, CMe₃), 0.79 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.08 (6H, s, SiMe₂)

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.0 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.5 (C-4), 56.1 (C-5), 20.6 (C-6), 47.9 (C-7), 77.8 (C-8), 62.0 (C-9), 39.2 (C-10), 19.6 (C-11), 44.5 (C-12), 209.1 (C-13), 29.8 (C-16), 24.4 (C-17), 33.2 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), -1.6/-1.4 (Me₂Si), 18.2 (CMe₃), 26.1 (CMe₃).

EMIEAR [calculado para C₂₄H₄₆O₂NaSi (M+Na⁺): 417.3159; encontrado:417.3143]

Formación del silil enol éter de 12: 13

A 0.77 mL (5.1 mmol) de diisopropilamina en 5 mL de THF se añaden trazas de 2,2'-bipiridina. Se agita en atmósfera inerte y se baja la temperatura a -78°C . Se añaden 3.19 mL (5.1 mmol) de *n*-BuLi y se agita durante 10 minutos. La disolución se vuelve roja por la presencia de la 2,2'-bipiridina.

Pasados los 10 minutos se añaden 2.38 mL (20.4 mmol) de TMSCl (recién destilado en atmósfera inerte) y se deja reaccionar durante media hora.

A continuación se añaden vía cánula 403 mg (1.0 mmol) de **12** disueltos en 10 mL de THF.

Se deja reaccionar a -78°C durante 3 horas siguiendo la reacción por CCF. Transcurrido este tiempo se añaden 3 mL de trietilamina y se deja reaccionar media hora. Después se adicionan 5-6 mL de NaHCO_3 al 10% y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente.

Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 475 mg (1.0 mmol) de **13** (100%).

13-trimetilsililoxi-8 α -tercbutildimetilsililoxi-14,15-dinor-labd-13-eno: 13

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.8 \quad (c = 1.11, \text{CHCl}_3)$$

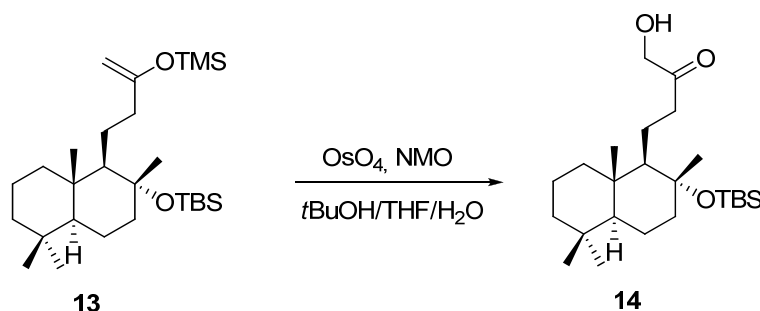
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2929, 2857, 1657, 1630, 1477, 1462, 1252, 1085, 1056, 1018.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.02 (2H, d, $J = 6.8$, H-16), 2.20-0.90 (16H; m), 1.17 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.85 (9H, s, Me_3C), 0.77 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.19 (9H, s, Me_3Si), 0.07 (6H, s, Me_2Si).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.4 (C-1), 18.6 (C-2), 42.3 (C-3), 33.3 (C-4), 56.2 (C-5), 20.8 (C-6), 44.6 (C-7), 77.7 (C-8), 62.3 (C-9), 39.3 (C-10), 23.7 (C-11), 40.1 (C-12), 160.7 (C-13), 89.3 (C-16), 24.6 (C-17), 33.6 (C-18), 21.6 (C-19), 15.9 (C-20), -1.2/-1.5 (Me_2Si), 18.4 (CMe_3), 26.3 (CMe_3), 0.5 (Me_3Si).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_2\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 489.3555; encontrado: 489.3568]

Oxidación de 13 con OsO_4 : 14



Se disuelven 475 mg (1.0 mmol) de **13** en una mezcla de $t\text{BuOH/THF/H}_2\text{O}$ en una proporción 7:2:1. Se añaden 434 mg (3.06 mmol) de NMO y 50 μL de OsO_4 2.5% en $t\text{BuOH}$.

Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 5 mL de Na_2SO_3 saturado y se deja con agitación 12 horas más.

A continuación se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%, HCl 2M, agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 404 mg (1.0 mmol) de **14** (97%).

8 α -tercbutildimetilsililoxi-16-hidroxi -14,15-dinor-labdan-13-ona: 14

$$[\alpha]_D^{22} = -8.3 (c = 3.08, \text{CHCl}_3)$$

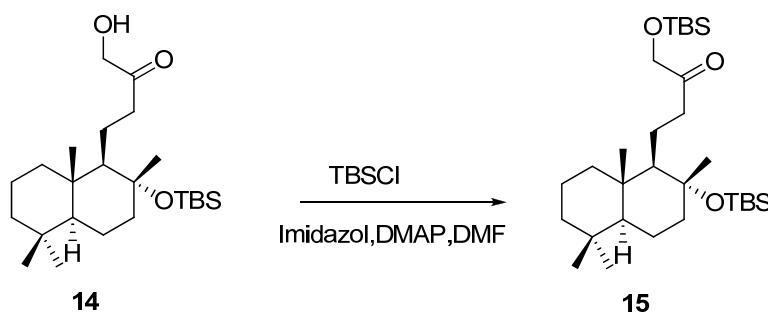
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3485, 2928, 1717, 1463, 1407, 1388, 1360, 1256, 1156, 1132, 1084, 973, 834, 973, 834, 812.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.20 (2H, s, H-16), 1.91-0.90 (16H, m), 1.16 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.83 (9H, s, Me_3C), 0.79 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20), 0.08 (3H, s, MeSi), 0.06 (3H, s, MeSi).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.2 (C-1), 18.6 (C-2), 42.5 (C-3), 33.6 (C-4), 56.2 (C-5), 20.6 (C-6), 44.5 (C-7), 77.9 (C-8), 62.3 (C-9), 39.3 (C-10), 19.2 (C-11), 42.1 (C-12), 210.2 (C-13), 68.0 (C-16), 24.5 (C-17), 33.4 (C-18), 21.7 (C-19), 15.8 (C-20), -1.5/-1.3 (Me_2Si), 18.3 (CMe_3), 26.2 (CMe_3).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 433.3108; encontrado: 433.3102]

Protección del hidroxilo en C-16 con TBSCl: 15



Se disuelven 200 mg (0.49 mmol) de **14** en 10 mL de DMF. Se añaden 26.8 mg (0.24 mmol) de DMAP, 120 mg (1.95 mmol) de imidazol y 150 mg (1.46 mmol) de TBSCl.

Se pone atmósfera inerte y se deja reaccionar con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

Se añaden 2 mL de NaHCO_3 10% y se deja con agitación 5 minutos más. Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases etéreas se lava con NaCl. Se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 237 mg (0.5 mmol) de **15** (93%).

8 α ,16-ditercbutildimetilsiloxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 15

$[\alpha]_D^{22} = -4.9$ ($c = 0.33$, CHCl₃)

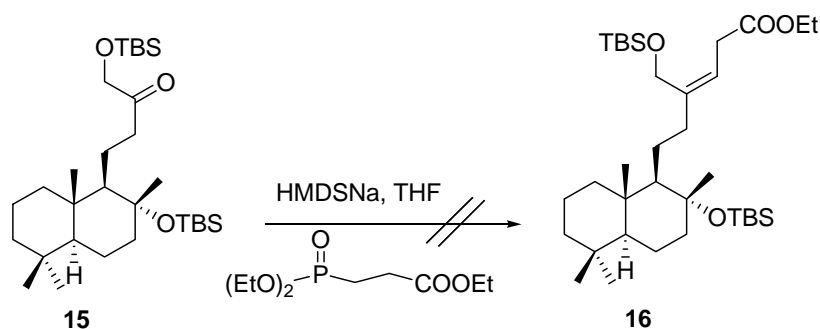
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2953, 2929, 2857, 1719, 1471, 1463, 1388, 1256, 1156, 1132, 1085, 1056, 1032, 1005, 836.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.13 (2H, s, H-16), 1.90-1.00 (16H, m), 1.15 (3H, s, H-17), 0.91 (9H, s, Me₃C), 0.85 (3H, s, H-18), 0.81 (9H, s, Me₃C), 0.78 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.07 (6H, s, Me₂Si), 0.06 (6H, s, Me₂Si).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.2 (C-1), 18.6 (C-2), 42.7 (C-3), 33.6 (C-4), 56.2 (C-5), 20.7 (C-6), 44.6 (C-7), 77.9 (C-8), 62.3 (C-9), 39.3 (C-10), 19.1 (C-11), 42.2 (C-12), 211.3 (C-13), 69.5 (C-16), 24.6 (C-17), 33.4 (C-18), 21.7 (C-19), 15.8 (C-20), -5.3/-1.5/-1.3 (Me₂Si), 18.3 (CMe₃), 26.1/26.6 (CMe₃).

EMIEAR [calculado para C₃₀H₆₀O₃NaSi₂ (M+Na⁺): 547.3973; encontrado: 547.3973]

Reacción de 15 con trietilfosfonopropionato: 16



A una disolución de trietilfosfonopropionato (0.2 mL, 0.8 mmol) en 1 mL de THF en atmósfera inerte y a -78° C se añaden 0.8 mL (0.8 mmol) de HMDSNa y se deja reaccionar con agitación constante durante media hora.

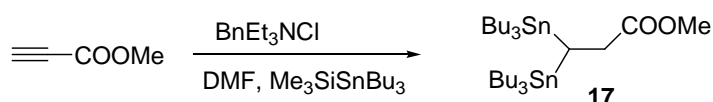
Posteriormente se añaden 41 mg (0.08 mmol) de **15** vía cánula disueltos en 1 mL de THF. Se deja reaccionar durante media hora.

Pasado ese tiempo se sube la temperatura a 0° C y se deja reaccionar a esta temperatura durante 2 horas. Posteriormente se deja 3 horas más a temperatura ambiente.

Se añade NH₄Cl y se deja con agitación 10 minutos más. Se extrae con éter y el combinado de las fases etéreas se lava con agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se recupera únicamente producto de partida.

Reacción de metil propiolato con trimetil silil tributil estaño: 17



Se disuelven 690 mg (3 mmol) de BnEt₃NCl en 10 mL de DMF destilada. Se baja la temperatura a 0° C y se pone atmósfera inerte. A esta disolución se le añaden 0.125 mL (1.5 mmol) de propiolato de metilo y 1.05 mL (3 mmol) de Me₃SiSnBu₃. Se deja reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 24 horas, controlando la evolución por CCF.

Una vez finalizada la reacción se añaden 3 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 999 mg (1.5 mmol) del producto deseado **17** (100%).

3,3-di(tributilestannil)-propanoato de metilo: 17

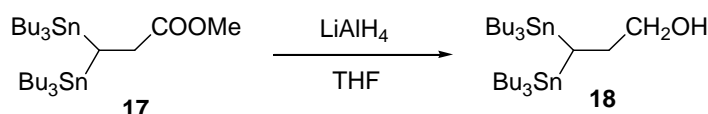
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2956, 2924, 2871, 2854, 1736, 1463, 1341, 1210, 1180, 1157.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.64 (3H, s, COOMe), 2.78 (1H, dt, $J_{Sn-H} = 31.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, H-2), 1.12-1.50 (24H, m), 0.77-0.92 (31H, m).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 176.4 (C-1), 51.9 (COOMe), 35.5 (C-2), 29.5 (C-3'), 27.8 (C-2'), 10.3 (C-1'), 13.9 (C-4'), -1.8 (C-3).

EMIEAR [calculado para C₂₄H₅₁O₂Sn₂ (M-Bu): 609.1927; encontrado: 609.1908]

Reducción de 17 con LiAlH₄: 18



Se disuelven 1.16 g (1.8 mmol) de **17** en 15 mL de THF y se baja la temperatura a -78° C. Lentamente se adicionan 72 mg (1.8 mmol) de LiAlH₄. Se sube la temperatura a 0° C y se deja reaccionar durante 2 horas controlando la reacción por CCF.

Una vez finalizada la reacción se añade acetato de etilo saturado en agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtra a vacío lavando bien el residuo sólido con abundante AcOEt.

Se evapora el disolvente obteniéndose 1.07 g (1.7 mmol) de **18** (97%).

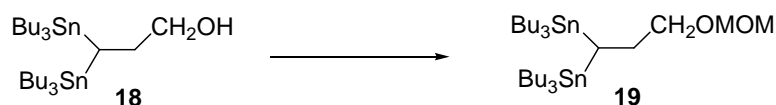
3,3-di(tributylestannil)-propan-1-ol: 18

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3347, 2956, 2924, 2871, 2854, 1463, 1376, 1070, 1020.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 3.52 (2H, t, $J = 7.4$, H-1), 2.06 (1H, ddd, $J_{Sn-H} = 31.9$ Hz, $J = 14.6, 7.4$ Hz, H-2), 1.16-1.56 (26H, m), 0.63-0.97 (31H, m).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm), 66.1 (C-1), 35.8 (C-2), 28.6 (C-3'), 26.9 (C-2'), 9.5 (C-1'), 12.9 (C-4'), -1.7 (C-3).

EMIEAR [calculado para C₂₃H₅₁OSn₂ (M-Bu): 581.1978; encontrado: 581.1937]

Protección de 18 en forma de metoximetil éter: 19**1. Con DMM y P₂O₅ en cloroformo.**

Se disuelven 54 mg (0.08 mmol) de **18** en 0.5 mL de CHCl₃. Se añaden 120 mg (0.9 mmol) de P₂O₅ y 0.5 mL (5.4 mmol) de DMM. Se controla la reacción por CCF.

A los 10 minutos se añade hielo y se deja con agitación hasta formar una disolución homogénea. Se extrae con éter y el combinado de las fases etéreas se lava con NaHCO₃ al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexano/AcOEt 98:2.

Se obtienen 47 mg (0.07 mmol) del producto deseado **19** (86%).

2. Con clorometil metil éter y DIPEA en DCM.

Se disuelven 56 mg (0.08 mmol) de **18** en 1 mL de DCM. En atmósfera inerte y a 0° C se añaden 0.06 mL (0.33 mmol) de DIPEA y 0.02 mL (0.16 mmol) de clorometil metil éter. Dejar reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo se añade NaHCO₃ 10% y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 56 mg de producto bruto de reacción, que se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con hexano/AcOEt 98:2.

Una vez limpio se obtienen 50 mg (0.07 mmol) de **19** (90%).

1-(metoximetoxi)-3,3-di(tributylestannil)-propano: 19

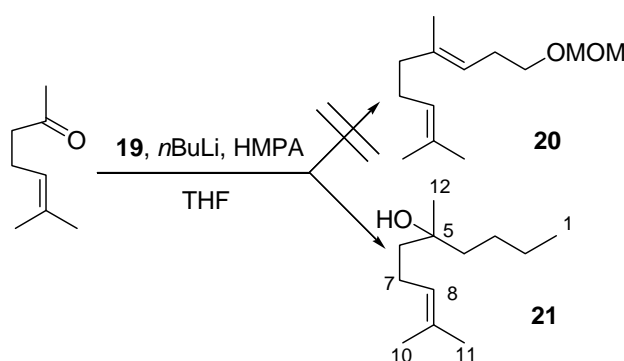
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2956, 2924, 2871, 2854, 1464, 1375, 1148, 1110, 1071, 1040.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.60 (2H, s, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -O), 3.39 (2H, t, $J = 7.3$, H-1), 3.35 (3H, s, OMe), 2.09 (2H, ddd, $J_{\text{Sn-H}} = 31.9$ Hz, $J = 14.8$, 7.4 Hz, H-2), 1.22-1.64 (24H, m), 0.74-0.96 (30H, m), 0.67 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-3).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm), 96.6 (O- $\underline{\text{CH}_2}$ -O), 71.8 (C-1), 55.4 (OMe), 31.5 (C-2), 29.6 (C-3'), 27.8 (C-2'), 10.5 (C-1'), 13.9 (C-4'), -0.4 (C-3).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{Sn}_2$ (M-Bu): 625.2240; encontrado: 625.2295]

Reacción de 19 con 6 metil hept-5-en-2-ona: 21



A una disolución de **19** (245 mg, 0.3 mmol) en 0.5 mL de THF en atmósfera inerte y a -78°C se añaden 0.44 mL (0.7 mmol) de $n\text{BuLi}$ y 0.14 mL (0.7 mmol) de HMPA. Se deja reaccionar con agitación a esa temperatura durante media hora.

Transcurrido este tiempo se añaden 0.03 mL (0.2 mL) de la cetona y se deja reaccionar 2 horas a -78°C :

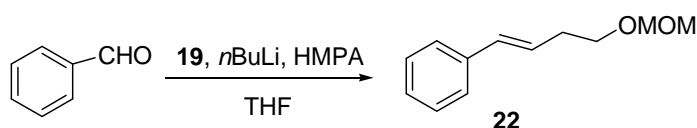
Pasado este tiempo se añade 1 mL de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 356.9 mg de producto bruto de reacción que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano y mezclas hexano/AcOEt 98:2 y 95:5.

Se obtienen 39 mg (0.2 mmol) **21** (100%).

5,9-dimetil-dec-8-en-5-ol: 21

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.11 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-8), 2.02 (2H, c, *J* = 7.4 Hz, H-7), 1.67 (3H, s, H-10), 1.60 (3H, s, H-11), 1.56-1.11 (8H, m), 1.14 (3H, s, H-12), 0.90 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, H-1).

Reacción de 19 con benzaldehído: 22

A una disolución de **20** (173 mg, 0.3 mmol) en 2 mL de THF en atmósfera inerte y a -78° C se añaden 0.32 mL (0.5 mmol) de *n*BuLi y 0.1 mL (0.5 mmol) de HMPA. Se deja reaccionar a esta temperatura durante media hora.

Se añaden 0.13 mL (1.25 mmol) de benzaldehído. Se deja reaccionar a 0° C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se añade 1 mL de NH₄Cl, se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 360 mg de producto bruto de reacción que se disuelven en 2 mL de hexano. Se añaden 2.5 g de sílice normal y se evapora el disolvente. El producto se cromatografía en una columna con otros 2.5 g de sílice normal, eluyendo con hexano y hexano/AcOEt 95:5.

Se obtienen 6 mg (0.03 mmol) de **22** (10%).

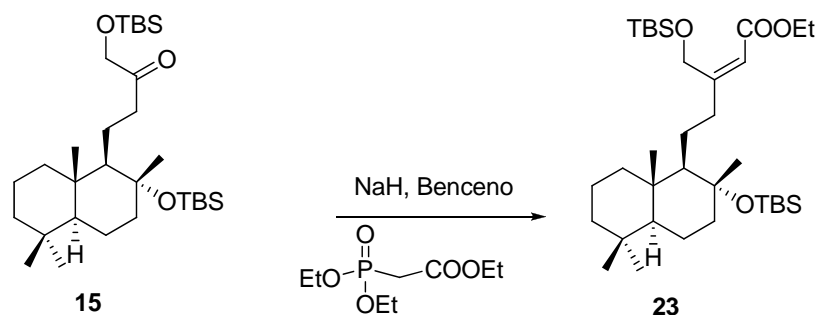
1-(3-metoxi-but-1E-enil)benceno: 22

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2956, 2930, 2871, 1453, 1149, 1112, 1071, 1035, 996.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 7.35-7.18 (5H, m, Ph), 6.44 (1H, s, H-1), 6.27 (1H, m, H-2), 4.55 (2H, s, O-CH₂-O), 3.66 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-4), 3.37 (3H, s, OMe), 2.51 (2H, c, *J* = 6.4 Hz, H-3).

EMIEAR [calculado para $C_{12}H_{16}O_2Na$ ($M+Na^+$): 215.1043; encontrado: 215.1042]

Reacción de Horner, Wadsworth, Emmons: 23



Sobre 216 mg (5.3 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral disueltos en 2 mL de benceno seco en atmósfera inerte se añaden 1.02 mL (5.4 mmol) de trietil fosfonoacetato y se deja reaccionar durante media hora.

Pasado este tiempo se añaden 94 mg (0.18 mmol) de **15** disueltos en 1 mL de benceno vía cánula. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante seis horas siguiendo la evolución por CCF.

Una vez que la reacción ha finalizado se pone en un baño de hielo y se añaden 5mL de agua destilada y se deja agitando durante 5 minutos.

Se extrae con éter, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El producto se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 98:2.

Se obtienen 81 mg (0.14 mmol) de **23** (78%).

8 α , 16- ditercbutildimetilsililoxi-labd-13E-en-15-oato de etilo: 23

$[\alpha]_D^{22} = -8.6$ ($c = 0.51$, $CHCl_3$)

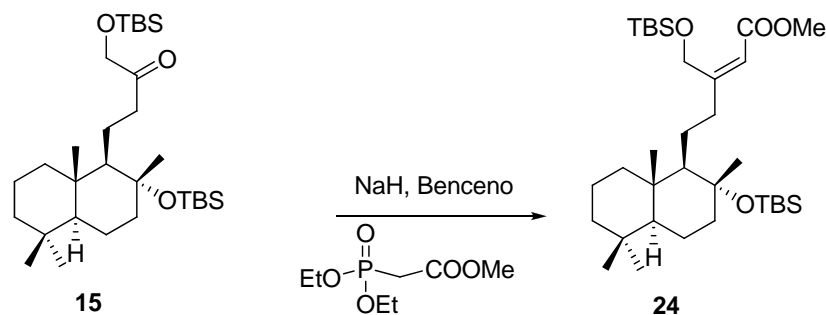
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2953, 2929, 2857, 1716, 1463, 1388, 1255, 1132, 1089, 1045, 998, 835.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.64 (1H, s, H-14), 4.82 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-16_A), 4.75 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-16_B), 4.12 (2H, c, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3), 1.91-1.15 (16H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3), 1.13 (3H, s, H-17), 0.89 (9H, s, Me_3C), 0.83 (3H, s, H-18), 0.83 (9H, s, Me_3C), 0.78 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.05 (12H, s, Me_2Si).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.2 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.2 (C-5), 20.7 (C-6), 44.6 (C-7), 77.8 (C-8), 62.7 (C-9), 39.3 (C-10), 24.2 (C-11), 37.8 (C-12), 165.1 (C-13), 113.9 (C-14), 166.7 (C-15), 62.0 (C-16), 24.7 (C-17), 33.1 (C-18), 21.7 (C-19), 15.9 (C-20), -5.1/-1.5/-1.3 (Me_2Si), 18.3 (CMe_3), 26.2 (CMe_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 59.7 (OCH_2CH_3).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 617.4392; encontrado: 617.4418]

Reacción de Horner, Wadsworth, Emmons: 24



Sobre 300 mg (7.5 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral disueltos en 2 mL de benceno y en atmósfera inerte se añaden 1.4 mL (7.5 mmol) de metil dietil fosfonocetato y se deja reaccionar durante media hora.

Pasado este tiempo se añaden 130 mg (0.3 mmol) de **15** disueltos en 1 mL de benceno vía cánula. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante seis horas siguiendo la evolución por CCF.

Una vez que la reacción ha finalizado se pone en un baño de hielo y se añaden 5mL de agua destilada y se deja agitando durante 5 minutos.

Se extrae con éter, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

EL bruto de reacción se cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/AcOEt 98:2.

Tras la cromatografía se obtienen 123 mg (0.21 mmol) de **24** (85%).

8α, 16- ditercbutildimetilsililoxi-labd-13E-en-15-oato de metilo: 24

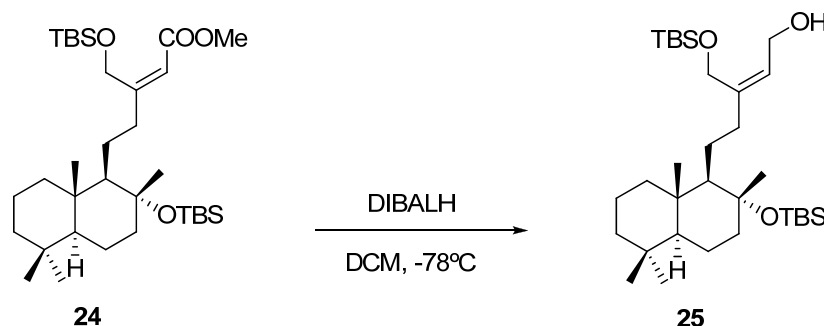
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.7$ ($c = 0.51$, CHCl₃)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2927, 2855, 1717, 1471, 1435 1387, 1255, 1132, 1085, 834.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.67 (1H, s, H-14), 4.85 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-16_A), 4.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-16_B), 3.67 (3H, s, COOMe), 1.91-1.15 (16H, m), 1.15 (3H, s, H-17), 0.90 (9H, s, Me₃C), 0.87 (3H, s, H-18), 0.84 (9H, s, Me₃C), 0.80 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20), 0.07 (12H, s, Me₂Si).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.2 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.2 (C-5), 20.7 (C-6), 44.6 (C-7), 77.8 (C-8), 62.7 (C-9), 39.3 (C-10), 24.3 (C-11), 37.8 (C-12), 165.6 (C-13), 113.4 (C-14), 167.1 (C-15), 62.0 (C-16), 24.6 (C-17), 33.4 (C-18), 21.7 (C-19), 15.9 (C-20), -5.1/-1.5/-1.3 (Me₂Si), 18.4 (CMe₃), 26.2 (CMe₃), 51.1(COOMe).

EMIEAR [calculado para C₃₃H₆₄O₄NaSi₂ (M+Na⁺): 603.4235; encontrado: 603.4244]

Reducción de 24 con DIBALH: 25

Se disuelven 130 mg (0.2 mmol) de **24** en 2 mL de DCM seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura hasta -78°C . Se añade 1 mL (0.66 mmol) de DIBALH y se deja reaccionar durante media hora controlando la reacción por CCF.

Se añade metanol y se deja que se alcance temperatura ambiente.

Se quita la atmósfera inerte y se añade una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio. Se pasa la mezcla a un erlenmeyer lavando con abundante AcOEt y se deja decantando toda la noche.

Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con NaHCO_3 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 113 mg (0.2 mmol) de **25** (93%).

8 α , 16-ditercbutildimetilsiloxi-labd-13E-en-15-ol: 25

$[\alpha]_D^{22} = -2.0$ ($c = 0.85$, CHCl_3)

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3354, 2928, 2857, 1463, 1471, 1387, 1361, 1338, 1255, 1188, 1156, 1085, 1032, 1005, 939, 813.

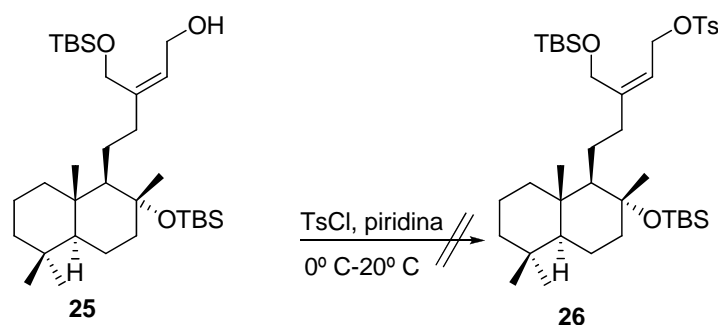
ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.58 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 4.17 (2H, s, H-16), 4.16 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-15), 2.10-0.95 (16H, m), 1.14 (3H, s, H-17), 0.90 (9H, s, Me_3C), 0.88 (3H, s, H-18), 0.85 (9H, s, Me_3C), 0.78 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20), 0.08 (6H, s, Me_2Si), 0.06 (6H, s, Me_2Si).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.5 (C-1), 17.8 (C-2), 41.5 (C-3), 32.9 (C-4), 55.4 (C-5), 20.0 (C-6), 43.9 (C-7), 77.1 (C-8), 61.8 (C-9), 38.6 (C-10), 25.4

(C-11), 43.9 (C-12), 143.6 (C-13), 124.7 (C-14), 58.3 (C-15), 61.5 (C-16), 24.2 (C-17), 32.7 (C-18), 23.9 (C-19), 15.5 (C-20), -2.0/-2.1 ($\underline{\text{Me}}_2\text{Si}$), 17.7 ($\underline{\text{CMe}}_3$), 25.5 ($\underline{\text{CMe}}_3$).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_3\text{NaSi}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$):5754286; encontrado: 575.4272]

Tosilación de 25: 26



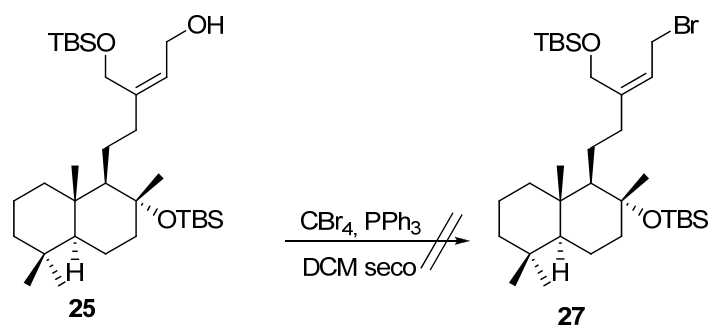
A 36 mg (0.06 mmol) de **25** disueltos en 0.2 mL de piridina, a 0° C y en atmósfera inerte, se le añaden 17 mg (0.09 mmol) de cloruro de tosilo.

La reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente controlándola por CCF.

A las 24 horas se añade hielo y se deja agitar durante 5 minutos. La mezcla obtenida se diluye en 25 mL de agua y se extrae con AcOEt, lavando el combinado de las fases orgánicas con CuSO_4 10%, NaHCO_3 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 31 mg de producto que por sus propiedades espectroscópicas se identifica como **25** sin reaccionar.

Reacción de 25 con CBr₄ y PPh₃: 27



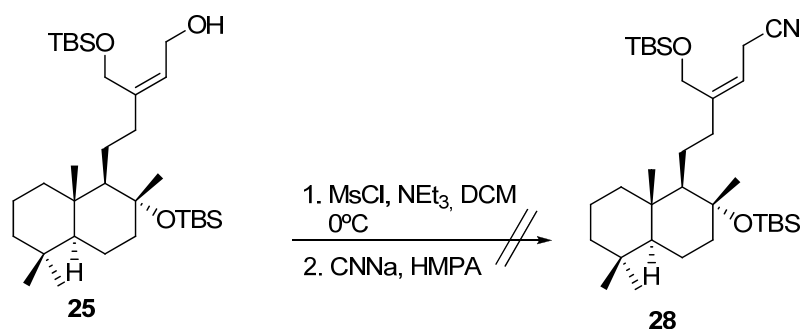
A 34 mg (0.06 mmol) de **25** disueltos en 0.4 mL de DCM seco enfriados a 0° C se le añaden 25 mg (0.08 mmol) de CBr₄. Se pone atmósfera inerte y a continuación se añaden 24 mg (0.1 mmol) de PPh₃ disueltos en 0.4 mL de DCM seco.

La disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, controlando la reacción por CCF.

El producto de la reacción se separa por solubilidad en hexano.

Se obtienen 25 mg de productos de descomposición.

Transformación del hidroxilo de 25 en nitrilo: 28



A 48 mg (0.09 mmol) de **25** disueltos en 2 mL de DCM seco y en atmósfera inerte se añaden 0.04 mL (0.3 mmol) de NEt₃. Se baja la temperatura a 0° C y se añaden 0.02 mL (0.2 mmol) de MsCl recién destilado.

La reacción se mantiene con agitación a 0° C durante 16 horas controlándola por CCF.

Posteriormente se añade agua y se extrae con éter, lavando el combinado de las fases etéreas con HCl 2M, NaHCO₃ 10%, agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

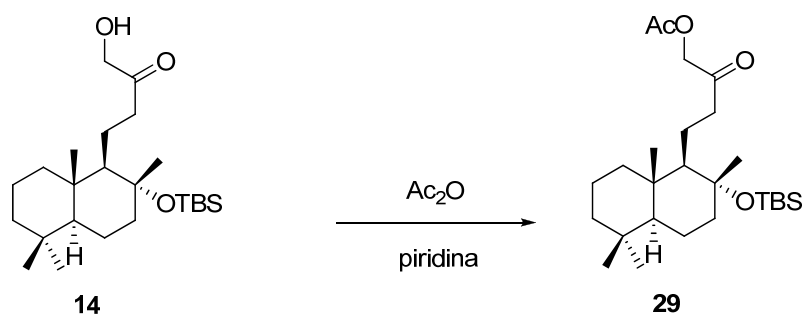
Se obtienen 45 mg producto de reacción que se disuelven en 0.14 mL de HMPA. A continuación se añaden 11 mg (0.2 mmol) de NaCN y se pone atmósfera inerte.

Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Se añade agua y se extrae con abundante AcOEt, lavando el combinado de las fases orgánicas con HCl 2M, NaHCO₃ 10% y NaCl saturado.

Se obtienen 32 mg de productos de descomposición.

Acetilación de 14: 29



Se disuelven en 1 mL de piridina 228 mg (0.6 mmol) de **14**. Se añade 1 mL de anhídrido acético y se deja con agitación y un tubo de CaCl₂ durante 16 horas.

Se comprueba que la reacción ha finalizado por CFF y se añade hielo.

Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2N. NaHCO₃ 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 253 mg (0.6 mmol) de **29** (100%).

8α-tercbutildimetilsililoxi-16-acetoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 29

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.9$ ($c = 0.68$, CHCl₃)

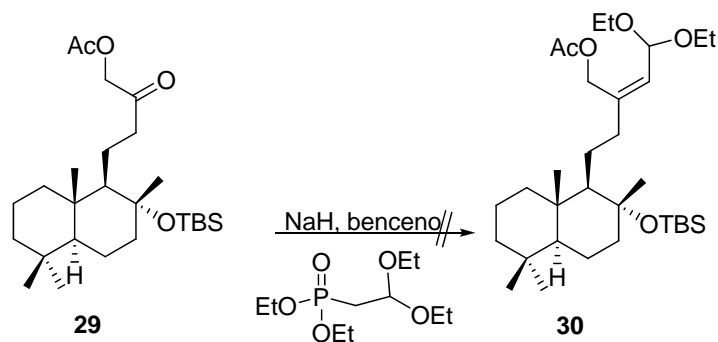
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2929, 2859, 1756, 1737, 1388, 1255, 1230, 1084, 1056, 835.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.59 (2H, d, $J = 2.2$, H-16), 2.15 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.18 (16H, m), 1.16 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.83 (9H, s, Me₃C), 0.78 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.07 (3H, s, MeSi), 0.05 (3H, s, MeSi).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 18.6 (C-2), 42.1 (C-3), 33.6 (C-4), 56.2 (C-5), 21.7 (C-6), 44.6 (C-7), 77.9 (C-8), 62.2 (C-9), 39.3 (C-10), 19.3 (C-11), 43.0 (C-12), 204.4 (C-13), 68.0 (C-16), 24.5 (C-17), 33.4 (C-18), 21.7 (C-19), 15.8 (C-20), -1.5/-1.3 (Me₂Si), 18.3 (CMe₃), 26.2 (CMe₃), 15.7 (MeCO), 170.4 (MeCO).

EMIEAR [calculado para C₂₆H₄₈O₄NaSi (M+Na⁺): 475.3214; encontrado: 475.3223]

Reacción de 29 con dietil-2,2-dietoxietilfosfonato: 30



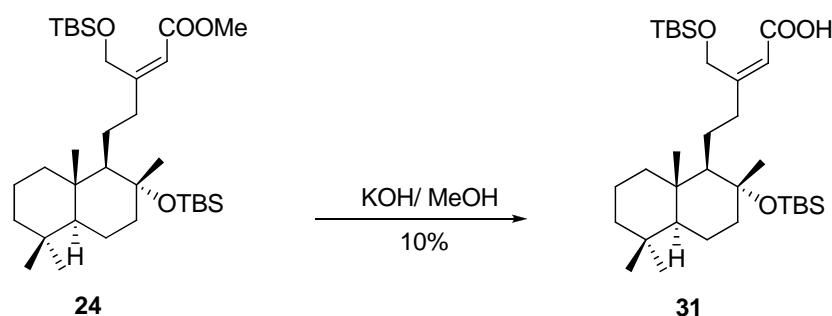
A una disolución de NaH al 60% en aceite mineral (47 mg, 1.2 mmol) en 1 mL de benceno seco en atmósfera inerte se añaden 0.30 mL de dietil 2,2- dietoxietilfosfonato y se deja reaccionar durante media hora.

A continuación se añade vía cánula una disolución de 36 mg (0.08 mmol) de **29** en 0.5 mL de benceno. Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Posteriormente se añade hielo y la mezcla resultante se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 1.1 g de producto bruto de reacción que se intenta cromatografiar sobre gel de sílice fluyendo con hexano y mezcla de hexano/ AcOEt 99:1 y 98:2.

Se obtienen mezclas complejas de productos en las que no aparece el producto esperado **30**.

Hidrólisis de 24: 31

A 21 mg (0.05 mmol) de **24** se le añaden 3 mL de una disolución de KOH al MeOH al 10%. Se calienta a 40° C durante 4 horas controlando la reacción por CCF.

Posteriormente se añaden 5 mL de agua, se evapora el disolvente y el residuo acuoso se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 18 mg (0.03 mmol) de **31** (85%).

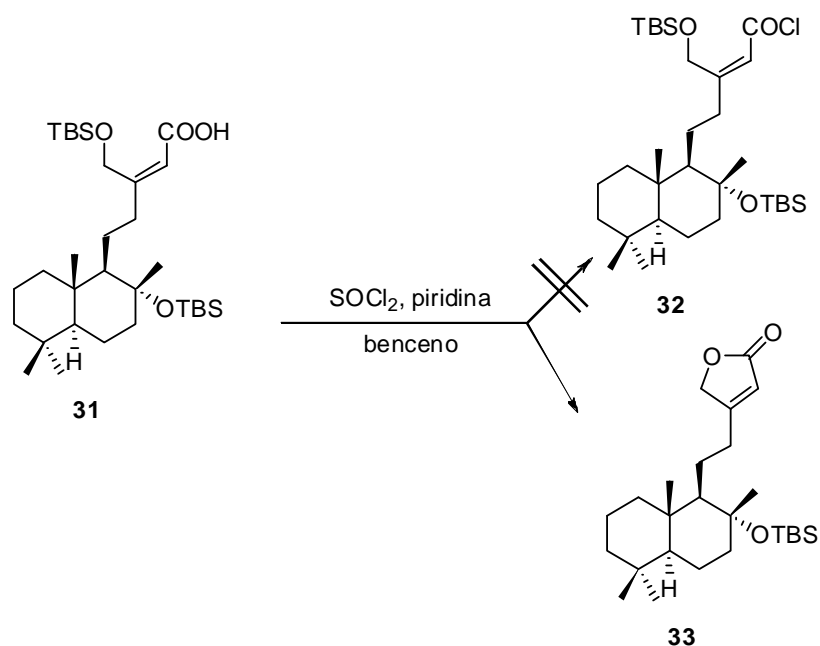
Ácido 8 α , 16- ditercbutildimetilsililoxi-labd-13E-en-15-oico: 31

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3400, 2928, 2856, 1619, 1578, 1462, 1388, 1255, 1132, 1085, 998, 835.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.62 (1H, s, H-14), 4.77 (1H, d, J = 12.0 Hz, H-16_A), 4.71 (1H, d, J = 12.0 Hz, H-16_B), 2.50-1.15 (16H, m), 1.12 (3H, s, H-17), 0.87 (9H, s, Me₃C), 0.82 (3H, s, H-18), 0.82 (9H, s, Me₃C), 0.77 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-20), 0.05 (12H, s, Me₂Si).

EMIEAR [calculado para C₃₂H₆₂O₄NaSi₂ (M+Na⁺): 589.4079; encontrado: 589.4064]

Reacción de 31 con SOCl₂: 33



A 81 mg (0.1 mmol) de **31** disueltos en 2.5 mL de benceno seco se le añaden 5 gotas de piridina. Se baja la temperatura a 0° C y se añaden 0.1 mL (1.4 mmol) de cloruro de tionilo.

Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos y 30 minutos más a 40° C controlando la reacción por CCF.

Se evapora el disolvente, se redisuelve en benceno y se evapora de nuevo (3 veces). El producto de reacción se aísla por solubilidad en éter.

Se obtienen 76 mg de un producto amarillo que por sus propiedades espectroscópicas se identifica como **33** (0.1 mmol, 99%).

8 α -tercbutildimetilsililoxi-labd-13-en-15,16-olida: 33

$$[\alpha]_D^{22} = -0.6 \ (c = 0.17, \text{CHCl}_3)$$

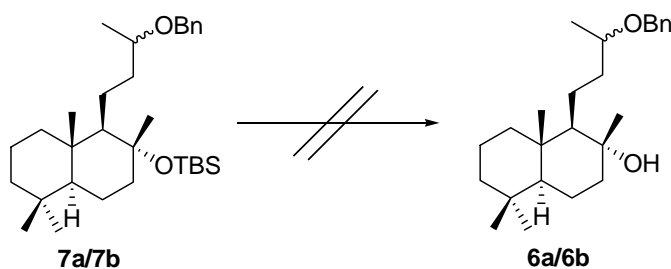
ESPECTRO IR ν_{max} (película) 2951, 2929, 2856, 1782, 1751, 1255, 1131, 1085, 1055, 835

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.80 (1H, s, H-13), 4.69 (2H, s, H-16), 2.50-1.15 (16H, m), 1.14 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (9H, s, Me_3C), 0.78 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20), 0.05-0.04 (6H, s, Me_2Si)

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.3(C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 56.1 (C-5), 20.7 (C-6), 44.4 (C-7), 77.8 (C-8), 62.8 (C-9), 39.2 (C-10), 23.9 (C-11), 32.6 (C-12), 171.6 (C-13), 115.0 (C-14), 174.5 (C-15). 73.2 (C-16), 24.6 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 15.9 (C-20), -1.5/-1.3 (Me_2Si), 18.3 (CMe_3), 26.1 (CMe_3)

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 457.3108; encontrado: 457.3099]

Intentos de desprotección del hidroxilo de C-8 de 7a/b



1. Con TBAF en THF.

Se disuelven 154 mg (0.32 mmol) de **7a/7b** en 1 mL de THF y se pone atmósfera inerte. Se añaden 3.2 mL de una disolución de TBAF 1.0M en THF y se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Tras 36 horas sólo se recupera el material de partida.

2. Con HF en acetonitrilo.

A un recipiente de polietileno que contiene una disolución de 30 mg (0.06 mmol) de **7a/7b** en 1.4 mL de acetonitrilo se añaden 0.6 mL de HF al 40%. Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. No se observa producto de desprotección por CCF.

3. Con ácido fórmico/H₂O/THF.

A 37 mg (0.08 mmol) de **7a/7b** se le añaden 0.5 mL de una disolución ácido fórmico/H₂O/THF en proporción 6:3:1 y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas sin que se observe la formación del producto de reacción por CCF.

4. Con HIO₄ en THF.

A una disolución de 24 mg (0.05 mmol) de **7a/7b** en 2 mL de THF en atmósfera inerte se añaden 0.2 mL de una disolución 1M de HIO₄ en agua. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas obteniéndose únicamente productos de descomposición.

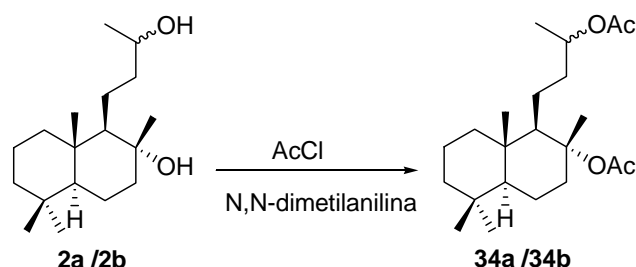
5. TBAF seco en THF a 40°C.

A una disolución de 21 mg (0.04 mmol) de **7a/7b** en 0.5 mL de THF se le añaden 55 mg (0.2 mmol) de TBAF seco (se evaporan 8 mL de la disolución comercial 1M en THF y el residuo sólido obtenido se redisuelve en benceno, repitiéndose el proceso 4 veces hasta llevar a sequedad total). La mezcla obtenida se calienta a 40°C durante 72 horas sin que se aprecie reacción por CCF.

6. Con PdCl₂(CH₃CN)₂ en acetona.

A una disolución de **7a/7b** (20 mg, 0.03 mmol) en 2 mL de acetona se añade una gota de agua y 2 mg del catalizador de paladio. Tras 5 horas a temperatura ambiente sólo se recuperan productos de descomposición.

6.2 PARTE EXPERIMENTAL: RUTA 2

Acetilación de 2a/2b: 34a/34b

A una disolución de **2a/2b** (2.96 g, 10.5 mmol) en 15 mL de DCM seco, enfriada a 0° C y en atmósfera inerte se le añaden 13 mL (105 mmol) de N, N-dimetilanilina y 5.4 mL (73.5 mmol) de cloruro de acetilo. La reacción se mantiene con agitación durante 24 horas.

Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.34 g (10.5 mmol) del producto de diacetilación **34a/34b** (100%).

8α,13(R,S)-diacetoxi-14,15-dinor-labdano: 34a/34b

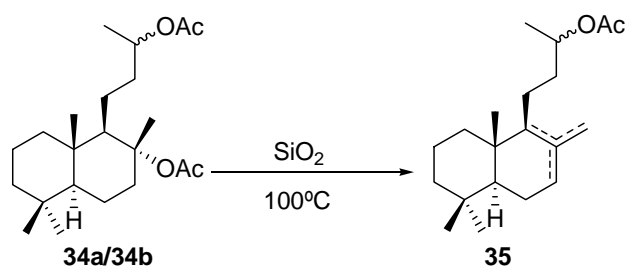
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2928, 1739, 1459, 1372, 1199, 1130, 1072, 1020.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.85-4.79 (1H, m, H-13), 2.64-2.55 (2H, m, H-12), 2.02 (3H, s, MeCOO), 1.93 (3H, s, MeCOO epímero 1), 1.91 (3H, s, MeCOO epímero 2), 1.80-0.90 (14H, m), 1.42 (3H, s, H-17), 1.19 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.84 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.3 (C-1), 18.3 (C-2), 41.9 (C-3), 33.1 (C-4), 55.6 (C-5), 20.0 (C-6), 41.9 (C-7), 87.6 (C-8), 58.4/ 58.7 (C-9), 39.5 (C-10), 21.3 (C-11), 38.7/ 39.0 (C-12), 71.7/ 71.3 (C-13), 19.8 (C-16), 22.7 (C-17), 33.3 (C-18), 21.5 (C-19), 15.7 (C-20), 169.8/ 170.3 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₂₂H₃₈O₄Na (M+Na⁺): 389.2662; encontrado 389.2659]

Reacción de 34a/34b con SiO₂: 35

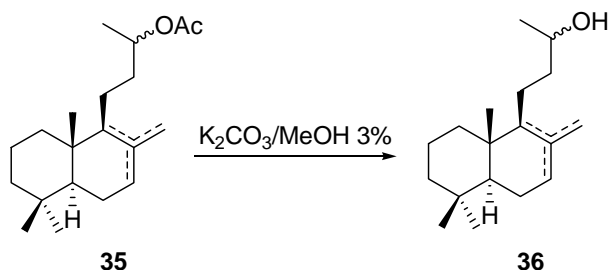


El compuesto **34a/34b** (1.03 g, 2.7 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de hexano posible y se añaden 10 g de gel de sílice formándose una papilla. Se evapora entonces el hexano dejando el compuesto adsorbido sobre la sílice. Se introduce en un baño de aceite a 100°C con agitación magnética y condiciones anhidras. Transcurrida una hora se observa la desaparición del producto de partida por CCF. Se introduce la sílice en la columna y se cromatografía directamente eluyendo con una mezcla de hexano/AcOEt 95:5. Se obtienen 744 mg (2.4 mmol, 90%) de la mezcla de compuestos **35**.

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 2936, 1739, 1458, 1372, 1243.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.39 (1H, s ancho), 4.84 (1H, m), 4.81 (1H, s), 4.50/4.45 (1H, s), 2.01 (3H, s), 1.90- 0.78 (20H, m), 0.86 (3H, s), 0.79 (3H, s), 0.65 (3H, s).

EMIEAR [calculado para C₂₀H₃₄O₂Na (M+Na⁺): 339.2451; encontrado: 339.2455]

Hidrólisis de 35: 36

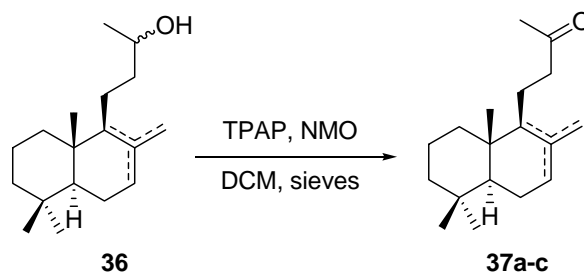
A 688 mg de **35** (2.2 mmol) se le añaden 10 mL de una disolución de K_2CO_3 en MeOH al 3%. Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 6 horas controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada se añade agua y se evapora el MeOH. Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M y agua hasta pH neutro. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 536 mg (2.0 mmol, 90%) de **36**.

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3345, 2925, 1459, 1387, 1374.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.36 (1H, s ancho), 4.79 (1H, s), 4.50/4.46 (1H, s), 3.74 (1H, m), 2.40- 0.78 (20H, m), 0.84 (3H, m), 0.80 (3H, s), 0.65 (3H, s).

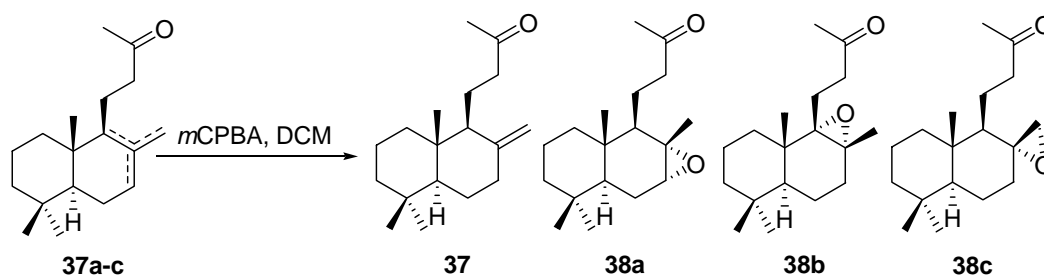
EMIEAR [calculado para $C_{18}H_{32}ONa$ ($M+Na^+$): 287.2345; encontrado: 287.2326]

Oxidación de 36: 37



A una disolución de **36** (543 mg, 2.1 mmol) en 40 mL de DCM se le añaden 210 mg de moléculas sieves, 850 mg (6.3 mmol) de NMO y 84 mg de TPAP. La reacción se deja con agitación a temperatura ambiente y en condiciones anhidras durante una hora controlándola por CCF. Una vez terminada la mezcla de reacción se pasa por una columna con sílice y celita eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose 539 mg (2.1 mmol, 100%) de la mezcla de metilcetonas **37a-c**.

Epoxidación de 37a-c: 37, 38a, 38b, 38c



A una disolución de **37a-c** (963 mg, 3.6 mmol) en 45 mL de DCM y enfriada a 0°C se le añaden 286 mg de *m*CPBA y se deja con agitación durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se añade éter y se lava con una disolución saturada de Na₂SO₃, NaHCO₃ 10% y agua hasta pH neutro. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. La mezcla de productos obtenida

secromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 98:2 y 95:5. Se obtienen 573.5 mg de **37** (2.2 mmol, 61%), 153 mg (0.32 mmol, 15%) de **38a**, 98mg (0.21 mmol, 10%) de **38b** y 93 mg de **30c** (0.19 mmol, 9%)

14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-ona: 37

$[\alpha]_D^{22} = +35.1$ ($c = 2.50$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3078, 2926, 1717, 1459, 1388, 1363, 1160, 889.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.81 (1H, s, H-17A), 4.42 (1H, s, H-17B), 2.09 (3H, s, H-16), 3.61- 0.90 (16H, m), 0.85 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.67 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.5 (C-1), 19.5 (C-2), 42.3 (C-3), 33.9 (C-4), 55.7 (C-5), 21.9 (C-6), 39.1 (C-7), 148.5 (C-8), 56.4 (C-9), 39.9 (C-10), 24.6 (C-11), 43.1 (C-12), 209.6 (C-13), 30.2 (C-16), 106.5 (C-17), 33.7 (C-18), 21.9 (C-19), 14.5 (C-20).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 285.2189; encontrado: 285.2173]

7 α ,8 α -epoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 38a

$[\alpha]_D^{22} = +30.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2926, 1717, 1462, 1388, 1365, 1162.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 2.92 (1H, s ancho, H-7), 2.78-2.38 (2H, m, H-12), 2.11 (3H, s, H-16), 2.10- 0.90 (12H, m), 1.25 (3H, s, H-17), 0.81 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.71 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.9 (C-1), 18.8 (C-2), 41.6 (C-3), 33.1 (C-4), 55.2 (C-5), 23.0 (C-6), 61.0 (C-7), 58.5 (C-8), 46.2 (C-9), 36.2 (C-10), 19.5 (C-11), 45.6 (C-12), 208.4 (C-13), 30.3 (C-16), 22.8 (C-17), 32.8 (C-18), 22.1 (C-19), 14.3 (C-20).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 301.2138; encontrado: 301.2140]

8 α ,9 α -epoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 38b

$[\alpha]_D^{22} = +47.4$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2924, 1717, 1462, 1438, 1365, 1160.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 2.47 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H-12), 2.10 (3H, s, H-16), 2.10- 0.90 (13H, m), 1.12 (3H, s, H-17), 0.98 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 34.8 (C-1), 17.3 (C-2), 41.6 (C-3), 33.1 (C-4), 42.5 (C-5), 18.6 (C-6), 29.2 (C-7), 63.2 (C-8), 71.1 (C-9), 38.8 (C-10), 29.2 (C-11), 40.8 (C-12), 208.9 (C-13), 30.3 (C-16), 22.1 (C-17), 33.7 (C-18), 21.6 (C-19), 17.3 (C-20).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 301.2138; encontrado: 301.2140]

8 α .17-epoxi-14,15-dinor-labdan-13-ona: 38c

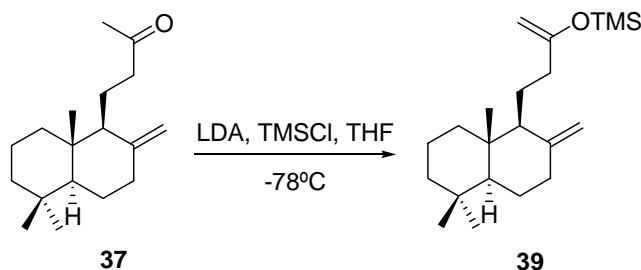
$[\alpha]_D^{22} = +7.9$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2944, 1716, 1461, 1338, 1365, 1162.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 2.79 (1H, m, H-17_A), 2.65-2.30 (2H, m, H-12), 2.47 (1H, d, $J = 4.4$, H-17_B), 2.07 (3H, s, H-16), 2.05- 0.90 (16H, m), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.79 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.2 (C-1), 18.9 (C-2), 42.1 (C-3), 33.6 (C-4), 55.0 (C-5), 22.0 (C-6), 36.8 (C-7), 59.7 (C-8), 53.4 (C-9), 40.4 (C-10), 16.2 (C-11), 45.4 (C-12), 209.6 (C-13), 30.1 (C-16), 51.1 (C-17), 33.6 (C-18), 21.9 (C-19), 14.7 (C-20).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 301.2138; encontrado: 301.2140]

Formación del silil enol éter de **37: **39****

A una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.3 mL, 15 mmol) en 20 mL de THF en atmósfera inerte y enfriada a -78°C se añaden $n\text{BuLi}$ 1.6 M en hexano (9.4 mL, 15 mmol). La mezcla se deja con agitación durante media hora a dicha temperatura y a continuación se añade TMSCl (4.5 mL, 30 mmol). Pasados 15 minutos se añade vía cánula una disolución de **37** (799 mg, 3 mmol) en 20 mL de THF. Se mantiene la reacción en atmósfera inerte y a -78°C durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo se añade 1 mL de NEt_3 y media hora después 3 mL de NaHCO_3 10%. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua y NaCl . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 998 mg de **39** (3 mmol, 100%).

13-trimetilsililoxi-14,15-dinor-labda-8(17),13(16)-dieno: 39

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17.5$ ($c = 0.20$, CHCl_3).

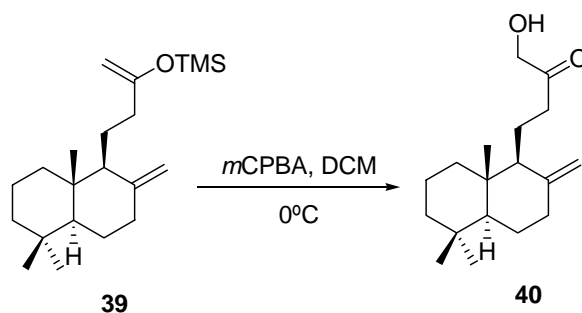
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3080, 3070, 2960, 1636, 1459, 1388, 1294, 889.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.81 (1H, s, H-17_A), 4.51 (1H, s, H-17_B), 4.01 (2H, s ancho, H-16), 2.40- 0.90 (16H, m), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.67 (3H, s, H-20), 0.19 (9H, s, Me_3Si).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.5 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 33.7 (C-4), 55.7 (C-5), 21.9 (C-6), 39.2 (C-7), 148.7 (C-8), 56.2 (C-9), 39.8 (C-10), 24.6 (C-11), 35.7 (C-12), 160.2 (C-13), 90.0 (C-16), 106.5 (C-17), 33.8 (C-18), 22.0 (C-19), 14.6 (C-20), 0.6 (SiMe_3).

EMIEAR [calculado para $C_{21}H_{38}OSiNa$ ($M+Na^+$): 357.2590; encontrado: 357.2585]

Oxidación de 39



A una disolución de **39** (998 mg, 3 mmol) en 40 mL de DCM enfriada a 0°C se le añaden 540 mg de *m*CPBA (540 mg, 3 mmol) y se deja con agitación a temperatura ambiente 2 horas. Pasado este tiempo se diluye en éter y se lava con Na_2SO_3 saturado, $NaHCO_3$ 10% y agua hasta pH neutro. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/ AcOEt 98:2, 95:5 y 9:1. Se obtienen 750 mg de **9** (2.7 mmol, 90%).

16-hidroxi-14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-ona: 40

$[\alpha]_D^{22} = +23.1$ ($c = 0.40$, $CHCl_3$).

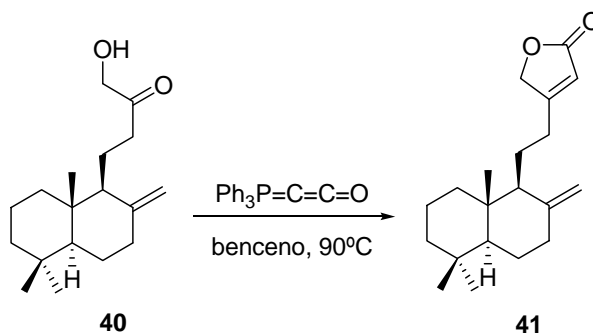
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3430, 2926, 1717, 1459, 1388, 1365, 888.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 4.84 (1H, s, H-17_A), 4.43 (1H, s, H-17_B), 4.19 (2H, s, H-16), 2.61- 0.90 (16H, m), 0.87 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.69 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 38.4 (C-1), 19.5 (C-2), 42.3 (C-3), 33.3 (C-4), 55.6 (C-5), 17.7 (C-6), 39.2 (C-7), 148.2 (C-8), 56.5 (C-9), 39.9 (C-10), 24.6 (C-11), 42.3 (C-12), 210.4 (C-13), 68.3 (C-16), 106.6 (C-17), 33.8 (C-18), 21.9 (C-19), 14.5 (C-20).

EMIEAR [calculado para $C_{18}H_{30}O_2Na$ ($M+Na^+$): 301.2138; encontrado: 301.2128]

Reacción de 40 con la cetena de Bestmann: 41



A una disolución de **40** (70 mg, 0.3 mmol) en 4 mL de benceno se añaden 91 mg (0.36 mmol) de cetena de Bestmann y se calienta a 90°C durante una hora. Se evapora el benceno y el residuo se cromatografía sobre sílice usando como eluyente una mezcla de hexano/ AcOEt 9:1. Se obtienen 44 mg de **41** (0.2 mmol, 60%).

labda-8(17),13-dien-15,16-olida: 41

$[\alpha]_D^{22} = +42.1$ ($c = 0.14$, $CHCl_3$).

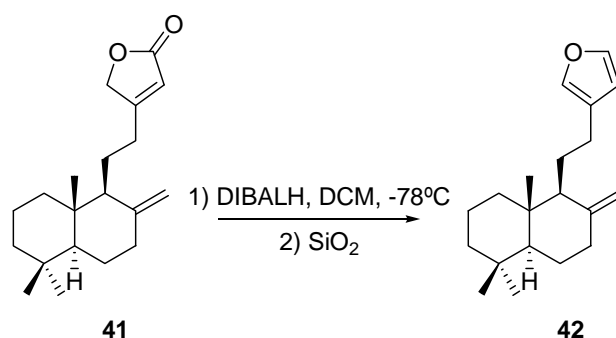
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2928, 1750, 1459, 1438, 1195, 1120, 887.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.85 (1H, s, H-14), 4.87 (1H, s, H-17_A), 4.71 (2H, s, H-16), 4.45 (1H, s, H-17_B), 2.62- 0.90 (16H, m), 0.88 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 38.4 (C-1), 19.5 (C-2), 42.2 (C-3), 33.8 (C-4), 55.7 (C-5), 21.4 (C-6), 39.4 (C-7), 148.5 (C-8), 56.3 (C-9), 40.0 (C-10), 24.6 (C-11), 27.7 (C-12), 171.4 (C-13), 115.3 (C-14), 174.4 (C-15), 73.4 (C-16), 106.7 (C-17), 33.3 (C-18), 21.9 (C-19), 14.7 (C-20).

EMIEAR [calculado para $C_{20}H_{30}O_2Na$ ($M+Na^+$): 325.2138; encontrado: 325.2148]

Reducción de 41: 42



A una disolución de **41** (20 mg, 0.06 mmol) en 2 mL de DCM en atmósfera inerte y a -78°C se añaden 0.08 mL de DIBALHH (0.12 mmol) y se deja con agitación a esta temperatura controlando la reacción por CCF. Se añade metanol y se deja que se alcance temperatura ambiente.

Se quita la atmósfera inerte y se añade una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio. Se pasa la mezcla a un erlenmeyer lavando con abundante AcOEt y se deja decantando toda la noche.

Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con NaHCO_3 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con hexano. Se obtienen 12 mg de **42** (0.04 mmol, 70%).

15,16-epoxi-labda-8(17),13(16),14-trieno: 42

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.7$ ($c = 0.23$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2925, 1643, 1461, 1026, 889, 873.

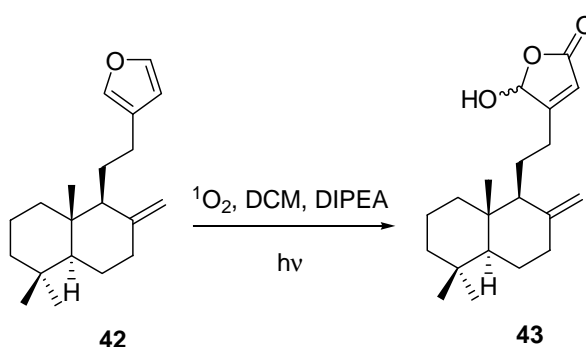
ESPECTRO RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ ppm) 7.35 (1H, s, H-15), 7.20 (1H, s, H-16), 6.26 (1H, s, H-14), 4.86 (1H, s, H-17_A), 4.56 (1H, s, H-17_B), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.25-2.18 (2H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.67-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.42-1.38 (2H, m, H-2), 1.35-1.30 y 1.22-1.10 (1H, m c/u, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.86 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.9 (C-1), 19.3 (C-2), 42.1 (C-3), 33.6 (C-4), 55.4 (C-5), 24.0 (C-6), 38.3 (C-7), 148.5 (C-8), 56.0 (C-9), 39.5 (C-10), 24.4 (C-11), 23.6 (C-12), 125.6 (C-13), 110.9 (C-14), 142.6 (C-15), 138.6 (C-16), 106.2 (C-17), 33.6 (C-18), 21.7 (C-19), 14.5 (C-20).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 309.2194; encontrado: 309.2189]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Formación de la γ -hidroxibutenolida **43**



Se disuelve **42** (12 mg, 0.04 mmol) en 3 mL de DCM y se añade 1 mg de rosa de Bengala y DIPEA (0.9 mL, 0.4 mmol). La mezcla se burbujea con O_2 durante 10 minutos, se baja la temperatura a -78°C y se irradia con una lámpara de 200W controlando el avance de la reacción por CCF. Cuando se observa la desaparición del producto de partida se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se añade 1 mL de disolución saturada de ácido oxálico y se deja agitar una hora más. Se añade agua y se extrae con DCM. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt 9:1 y 8:2. Se obtienen 11 mg de **43** (0.035 mmol, 86%).

16-hidroxi-labda-8(17),13-dien-15,16-olida: **43**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +45.8$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3303, 2928, 1720, 1459, 1442, 1194, 947, 890.

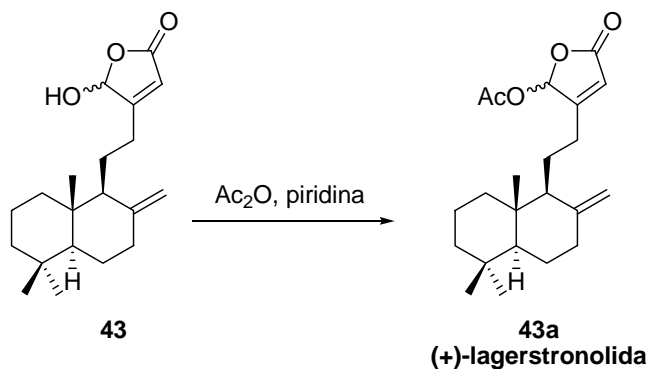
ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.99/5.96 (1H, s, H-16), 5.86 (1H, s ancho, H-14), 4.88 (1H, s, H-17_A), 4.48 (1H, s, H-17_B), 2.52-2.48 (1H, m, H-12), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.30-2.25 (1H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.38 (2H, m, H-2), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.88 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.5 (C-5), 20.7/20.9 (C-6), 38.2 (C-7), 147.9 (C-8), 56.2/56.4 (C-9), 39.8 (C-10), 24.3/24.6 (C-11), 26.6 (C-12), 169.9 (C-13), 117.2/117.4 (C-14), 170.9 (C-15), 98.4/98.9 (C-16), 106.4/106.5 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 14.7 (C-20).

EMIEAR [calculado para C₂₀H₃₀O₃Na (M+Na⁺): 341.2087; encontrado: 341.2084]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Acetilación de 43: 43a (+)-lagerstronolida



Se disuelven 7 mg de **43** (0.02 mmol) en 0.5 mL de piridina, se añaden 0.5 mL de Ac₂O y se deja agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo se añade hielo, se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 10%, agua hasta pH neutro y NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 7 mg de **43a, (+)-lagerstronolida** (0.018 mmol, 92%).

16-acetoxi-labda-8(17),13-dien-15,16-olida: 43a (+)-lagerstronolida

$[\alpha]_D^{22} = +31.4$ ($c = 0.21$, CHCl_3).

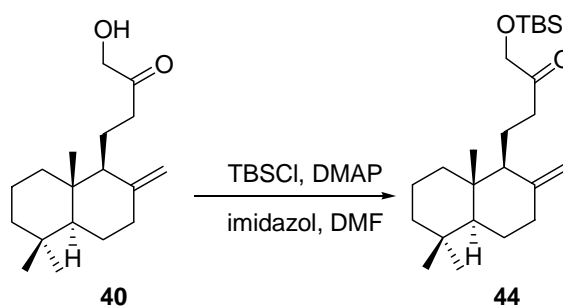
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2927, 1799, 1782, 1460, 1460, 1164, 887.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 6.83/6.80 (1H, s, H-16), 5.95 (1H, s, H-14), 4.87 (1H, s, H-17_A), 4.45/4.42 (1H, s, H-17_B), 2.70- 0.95 (16H, m), 2.16 (3H, s, MeCO), 0.88 (3H, s, H-18), 0.81 (3H, s, H-19), 0.70 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.1 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.5 (C-5), 20.7 (C-6), 38.2 (C-7), 149.7 (C-8), 56.1/56.3 (C-9), 39.8 (C-10), 24.3 (C-11), 26.5 (C-12), 167.9 (C-13), 118.0/118.1 (C-14), 170.9 (C-15), 93.7/94.2 (C-16), 106.3/106.4 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 14.4 (C-20), 33.5 (MeCO), 170.9 (MeCO)

EMIEAR [M+Na: 383.2185; calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$: 383.2193]

Protección de 40 con TBSCl: 44



Se disuelven 235 mg (0.84 mmol) de **40** en 10 mL de DMF destilada. A continuación se añaden 211 mg (3.38 mmol) de imidazol, 10 mg (0.1 mmol) de DMAP y 260 mg (2.52 mmol) de TBSCl. Se pone la mezcla en atmósfera inerte y se deja reaccionar durante 24 horas controlando la reacción por CCF.

Se añaden 10 mL de NaHCO_3 10% y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua destilada y con NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 275 mg del producto de reacción **44** (0.7 mmol, 83%)

16-tbutildimetilsiloxi-14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-ona: 44

$[\alpha]_D^{22} = +12.2$ ($c = 0.28$, CHCl_3).

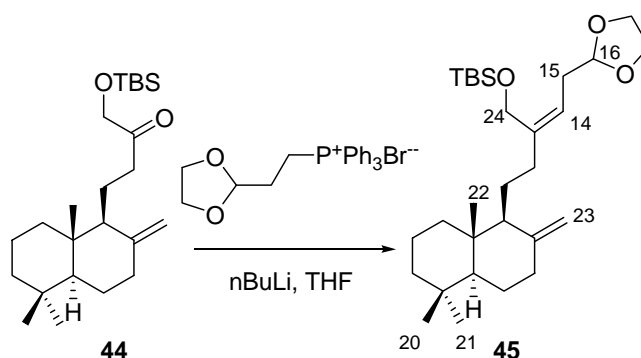
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2931, 1716, 1444, 1379, 1322, 949, 840.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.81 (1H, s, H-17_A), 4.43 (1H, s, H-17_B), 4.13 (2H, s, H-16), 2.65-0.92 (16H, m), 0.91 (9H, s, Me_3C), 0.86 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.68 (3H, s, H-20), 0.07 (6H, s, SiMe_2).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.2 (C-1), 18.2 (C-2), 42.3 (C-3), 33.7 (C-4), 55.7 (C-5), 19.5 (C-6), 38.5 (C-7), 148.1 (C-8), 56.5 (C-9), 40.0 (C-10), 24.7 (C-11), 37.7 (C-12), 211.9 (C-13), 69.6 (C-16), 106.6 (C-17), 33.8 (C-18), 21.9 (C-19), 14.5 (C-20), -5.3 (Me_2Si), 18.4 (CMe_3), 26.3 (CMe_3).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 415.3003; encontrado: 415.3005]

Reacción de Wittig de 44



Se prepara una suspensión de la sal de fosfonio (104 mg, 0.23 mmol) en 2 mL de THF. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a -20°C . A continuación se añaden 0.14 mL de nBuLi 1.6 M en hexano (0.23 mmol) y se deja agitar a esta temperatura durante una hora. Pasado este tiempo se baja la temperatura a -78°C y se añade 44 (20 mg, 0.05 mmol) disuelto en 1.5 mL de THF vía cánula. Se deja reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción se cromatografía sobre sílice usando mezclas de hexano/AcOEt 95:5 y 9:1 como eluyentes. Se obtienen 6 mg (0.008 mmol, 33%) de **45**.

16-etilendioxi-24-tbutildimetilsililoxi-17.18.19.25-tetranor-8.14-seco-luffola-8(23).13Z-dieno: 45

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17.2 \text{ (} c = 0.36, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 2928, 2856, 1460, 1252 1135, 1107, 837.

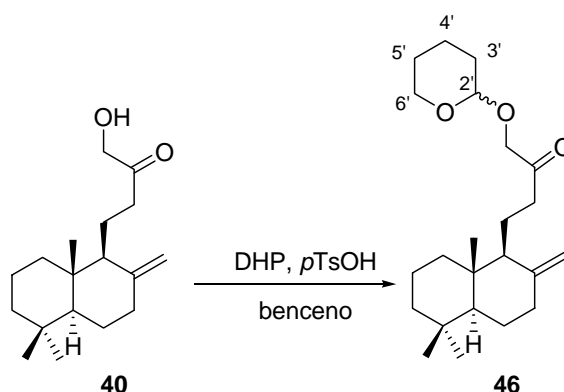
ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.25 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14), 4.86 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-16), 4.81 (1H, s, H-23_A), 4.56 (1H, s, H-23_B), 4.18 (1H, d, $J = 10.0$ Hz H-24_A), 4.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz H-24_B), 4.00-3.95 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 2.52-2.48 (1H, m, H-12), 2.50-2.40 (2H, m, H-15), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.30-2.25 (1H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.90 (9H, s, Me₃C), 0.87 (3H, s, H-20), 0.80 (3H, s, H-21), 0.67 (3H, s, H-22), 0.06 (6H, s, SiMe₂).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 19.4 (C-2), 42.2 (C-3), 33.7 (C-4), 55.5 (C-5), 22.3 (C-6), 38.5 (C-7), 148.5 (C-8), 56.4 (C-9), 39.6 (C-10), 24.4 (C-11), 32.6 (C-12), 142.7 (C-13), 118.8 (C-14), 32.6 (C-15), 104.3 (C-16), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 14.5 (C-22), 106.4 (C-23), 60.6 (C-24), -5.3 (Me₂Si), 18.3 (CMe₃), 25.9 (CMe₃), 64.9 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para C₂₉H₅₂O₃NaSi (M+Na⁺): 499.3578; encontrado: 499.3566]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Tratamiento de 40 con DHP: 46



Se disuelven 390 mg de **40** (1.4 mmol) en 6 mL de benceno seco y se añaden 7 mg (0.04 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y 0.36 mL (4.2 mmol) de dihidropirano. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada se añaden 5 mL de Na₂CO₃ 10% y se agita durante 30 minutos más. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **46** de manera cuantitativa.

16-tetrahidropirani-oxi-14,15-dinor-labd-8(17)-en-13-ona: 46

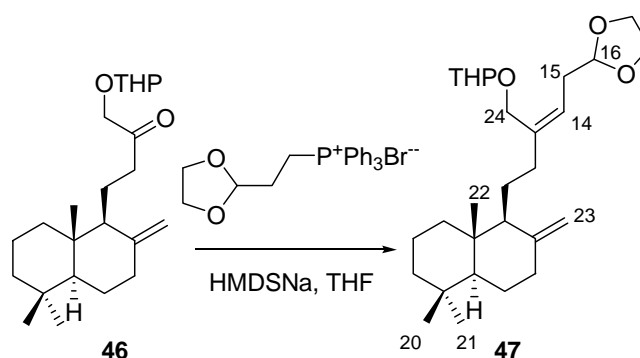
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2940, 2868, 2847, 1720, 1126, 1077, 1037, 1022.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) *Epímero 1*: 4.79 (1H, s, H-17_A), 4.61 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H-2'), 4.43 (1H, s, H-17_B), 4.19 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-16_A), 4.09 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-16_B), 3.85-3.79 (1H, m, H-6'), 3.54-3.46 (1H, m, H-6'), 2.65-0.92 (22H, m), 0.83 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-19), 0.66 (3H, s, H-20). *Epímero 2*: 4.79 (1H, s, H-17_A), 4.60 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H-2'), 4.43 (1H, s, H-17_B), 4.17 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-16_A), 4.06 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-16_B), 3.85-3.79 (1H, m, H-6'), 3.54-3.46 (1H, m, H-6'), 2.65-0.92 (22H, m), 0.83 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-19), 0.66 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 38.9 (C-1), 17.1 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.4 (C-5), 19.3 (C-6), 38.9 (C-7), 148.1 (C-8), 56.1 (C-9), 39.7 (C-10), 24.4 (C-11), 38.0 (C-12), 209.2 (C-13), 71.9 (C-16), 106.3 (C-17), 33.6 (C-18), 21.6 (C-19), 14.2 (C-20), 98.6/98.5 (C-2'), 30.2 (C-3'), 25.4 (C-4'), 25.2 (C-5'), 62.2 (C-6').

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 385.2713; encontrado: 385.2714]

Reacción de Wittig de 46



Se prepara una suspensión de la sal de fosfonio (3.01 g, 6.8 mmol) en 40 mL de THF. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a -78°C . A continuación se añaden 11.3 mL de hexametildisilazida sódica 0.6 M en tolueno (6.8 mmol) y se deja agitar a esta temperatura durante media hora. Pasado este tiempo se añade **46** (495 mg, 1.4 mmol) disuelto en 20 mL de THF vía cánula. Se sube la temperatura hasta temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 2 horas.

Se añaden 5 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción se cromatografía sobre sílice usando mezclas de hexano/AcOEt 95:5 y 9:1 como eluyentes. Se obtienen 321 mg (0.72 mmol, 51%) de **47**.

16-etilendioxi-24-tetrahidropiraniloxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffola-8(23).13Z-dieno: 47

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.8$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

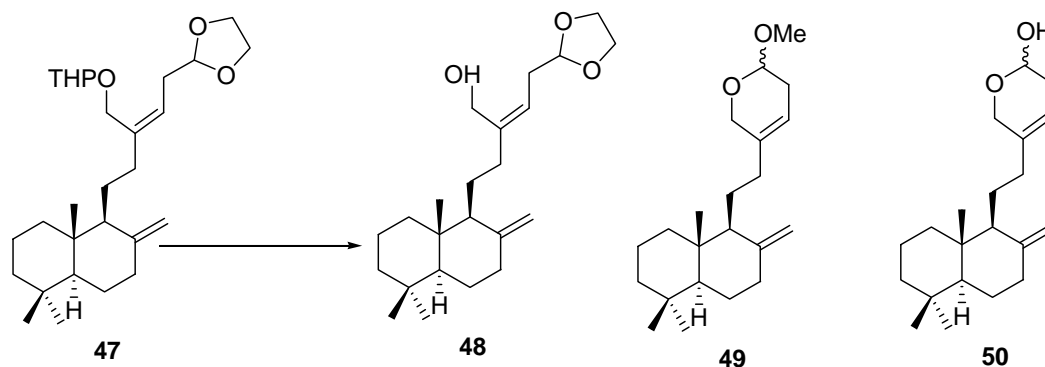
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 2928, 2856, 1460, 1252 1135, 1107, 837.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) *Epímero 1*: 5.43 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14), 4.87 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-16), 4.81 (1H, s, H-23_A), 4.59 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H-2'), 4.56 (1H, s, H-23_B), 4.19 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-24_A), 4.09 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-24_B), 3.99-3.83 (5H, m, H-6' y O-(CH₂)₂-O), 3.58-3.45 (1H, m, H-6'), 2.52-2.48 (2H, m, H-15), 2.48 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H-12), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.30-2.25 (1H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-2), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.60-1.40 (6H, m, H-3', H-4' y H-5'), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.87 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.67 (3H, s, H-22). *Epímero 2*: 5.41 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14), 4.87 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-16), 4.81 (1H, s, H-23_A), 4.59 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H-2'), 4.53 (1H, s, H-23_B), 4.15 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-24_A), 4.03 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-24_B), 3.99-3.83 (5H, m, H-6' y O-(CH₂)₂-O), 3.58-3.45 (1H, m, H-6'), 2.52-2.48 (2H, m, H-15), 2.48 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, H-12), 2.42-2.38 (1H, m, H-7), 2.30-2.25 (1H, m, H-12), 2.02-1.94 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-2), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.60-1.40 (6H, m, H-3', H-4' y H-5'), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.87 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.67 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.0 (C-1), 19.4 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 55.4 (C-5), 22.3 (C-6), 38.2 (C-7), 148.5 (C-8), 56.1/56.3 (C-9), 39.6 (C-10), 24.4 (C-11), 34.4 (C-12), 139.6/139.8 (C-13), 121.7/122.0 (C-14), 32.5 (C-15), 104.2 (C-16), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 14.3/14.5 (C-22), 106.3/106.4 (C-23), 64.1/64.5 (C-24), 97.3/97.4 (C-2'), 25.5 (C-3'), 25.5 (C-4'), 30.0 (C-5'), 62.0 (C-6'), 64.5 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 469.3288; encontrado: 469.33272]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Pruebas de desprotección del THP de 47: 48, 49 y 50.

Procedimiento general: Se disuelve **47** en el disolvente de reacción y se añade el ácido *p*-toluensulfónico. Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF. Una vez finalizada, se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción se purifica sobre sílice si fuese necesario.

* Las condiciones exactas de reacción se recogen en la Tabla 5, página 109.

16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffola-8(23),13*Z*-dien-24-ol: 48

$[\alpha]_D^{22} = +16.3$ ($c = 0.63$, CHCl₃).

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3437, 2929, 1460, 1387, 1261 1130, 888.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.31 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H-14), 4.86 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-16), 4.79 (1H, s, H-23_A), 4.49 (1H, s, H-23_B), 4.00 (2H, s, H-24), 3.99-3.50 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 2.50-0.88 (19H, m), 0.82 (3H, s, H-21), 0.76 (3H, s, H-20), 0.63 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.3 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 33.9 (C-4), 55.8 (C-5), 22.4 (C-6), 38.6 (C-7), 148.8 (C-8), 56.5 (C-9), 39.9 (C-10), 24.7 (C-11), 35.6 (C-12), 144.9 (C-13), 120.8 (C-14), 32.7 (C-15), 103.4 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.8 (C-22), 106.5 (C-23), 60.4 (C-24), 65.3 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para C₂₃H₃₈O₃Na (M+Na⁺): 385.2713; encontrado: 385.2736]

16-metoxi-16,24-epoxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffola-8(23),13Z-dieno: 49

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 2926, 2843, 1458, 1443, 1388, 1261 1056, 1022, 887.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) *Epímero 1*: 5.37 (2H, s ancho, H-14), 4.82 (1H, s, H-23_A), 4.74 (1H, t, $J = 3.5$ Hz, H-16), 4.47 (1H, s, H-23_B), 4.10 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-24_A), 3.96 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, H-24_B), 3.46 (3H, s, MeO), 2.50-2.28 (2H, m, H-15), 2.18-0.87 (14H, m), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.67 (3H, s, H-22). *Epímero 2*: 5.37 (2H, s ancho, H-14), 4.82 (1H, s, H-23_A), 4.74 (1H, t, $J = 3.5$ Hz, H-16), 4.47 (1H, s, H-23_B), 4.06 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H-24), 3.96 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H-24), 3.46 (3H, s, MeO), 2.50-2.28 (2H, m, H-15), 2.18-0.87 (14H, m), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.67 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.2 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 33.8 (C-4), 55.7 (C-5), 21.5/21.6 (C-6), 38.5 (C-7), 148.8 (C-8), 56.5 (C-9), 39.8 (C-10), 24.6 (C-11), 30.5 (C-12), 137.1 (C-13), 114.7/114.8 (C-14), 32.0/32.1 (C-15), 97.9 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.7 (C-22), 106.5 (C-23), 62.8/63.1 (C-24), 55.6 (OMe).

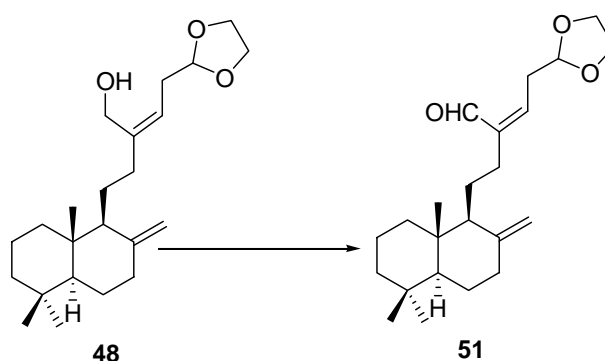
EMIEAR [calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 355.2607; encontrado: 355.2616]

16,24-epoxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffola-8(23),13Z-dien-16-ol: 50

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 3409, 2925, 2850, 1468, 1433, 1112, 1032.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.39 (2H, s ancho, H-14), 5.14 (2H, s ancho, H-16), 4.82 (2H, s, H-23_A), 4.47 (2H, s, H-23_B), 4.10 (4H, m, H-24), 2.43-2.28 (8H, m, H-15), 2.18-0.87 (34H, m), 0.86 (6H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20), 0.67 (6H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.3 (C-1), 19.6 (C-2), 42.3 (C-3), 33.8 (C-4), 55.7 (C-5), 21.6/21.7 (C-6), 38.5 (C-7), 148.7 (C-8), 56.5 (C-9), 39.9 (C-10), 24.7 (C-11), 30.5 (C-12), 137.1 (C-13), 114.9/115.0 (C-14), 31.4 (C-15), 98.8/98.9 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.7 (C-22), 106.5 (C-23), 64.4/64.5 (C-24).

Oxidación del alcohol alílico de 48**1. Con TPAP y NMO.**

A una disolución de **48** (17 mg, 0.048 mmol) en 1 mL de DCM se le añaden 10 mg de moléculas sieves, 19 mg (0.14 mmol) de NMO y una cantidad catalítica de TPAP (2 mg). La reacción se deja con agitación a temperatura ambiente y en condiciones anhidras durante una hora controlándola por CCF. Una vez terminada, la mezcla de reacción se pasa por una columna con sílice y celita eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose 17 mg (0.048 mmol, 100%) de la mezcla del aldehído **51**.

2. Con MnO₂.

A una disolución de **48** (267 mg, 0.72 mmol) en 15 mL de DCM se le añaden 2 g (21.6 mmol) de MnO₂. La mezcla se mantiene con agitación durante 16 horas controlando la reacción por CCF. Se filtra a través de celita lavando con AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose el aldehído esperado de manera cuantitativa.

16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffola-8(23),13Z-dien-24-al: 51

$[\alpha]_D^{22} = +15.1$ ($c = 0.35$, CHCl₃).

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹, 2929, 1678, 1135, 1023, 888.

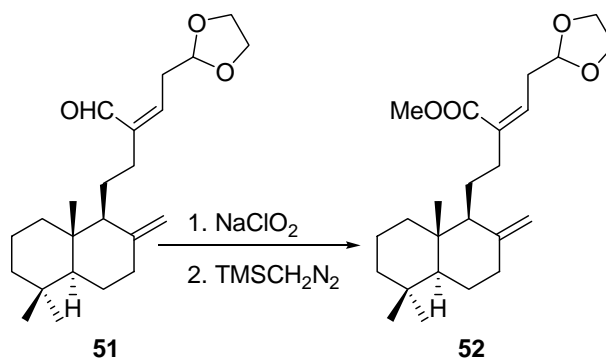
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.09 (1H, s, H-24), 6.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-14), 5.00 (1H, t, $J = 4.3$ Hz, H-16), 4.83 (1H, s, H-23_A), 4.58 (1H, s, H-

23B), 4.05-3.85 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 2.96-2.88 (2H, m, H-15), 2.50-0.90 (16H, m), 0.84 (3H, s, H-21), 0.76 (3H, s, H-20), 0.63 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.2 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 33.9 (C-4), 55.8 (C-5), 23.1 (C-6), 38.5 (C-7), 148.4 (C-8), 56.6 (C-9), 39.8 (C-10), 24.6 (C-11), 30.0 (C-12), 143.3 (C-13), 141.0 (C-14), 31.7 (C-15), 103.2 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.7 (C-22), 106.8 (C-23), 191.4 (C-24), 65.2/65.4 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para C₂₃H₃₆O₃Na (M+Na⁺): 383.2557; encontrado: 383.2543]

Oxidación de 51 y esterificación: 52



A una disolución de **51** (59 mg, 0.16 mmol) en 1.9 mL de *t*BuOH se le añaden 0.5 mL de 2-metil-2-buteno, una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (111 mg en 0.75 mL) y 0.5 mL de NaClO₂ al 25% en agua (1.6 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas.

Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con éter y se lava la fase etérea con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción obtenido se disuelve en 2 mL de una mezcla MeOH/benceno 1:1. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a 0°C. A continuación se añaden 0.16 mL de trimetil-silil-diazometano 2.0M en éter (0.32 mmol). Se deja agitar a 0°C durante 10 minutos y seguidamente se evapora el disolvente.

El producto obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1 y 8:2, aislándose 53 mg del éster **52** (0.14 mmol, 85%).

16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffola-8(23),13Z-dien-24-oato de metilo: **52**

$$[\alpha]_D^{22} = +14.8 \text{ (} c = 0.25, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

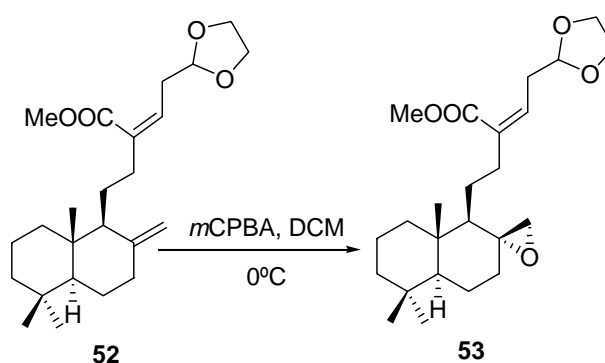
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} , 2949, 2845, 1717, 1459, 1440, 1387, 1226, 1168, 1122, 1037, 888.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.93 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.94 (1H, t, $J = 4.4$ Hz, H-16), 4.82 (1H, s, H-23_A), 4.56 (1H, s, H-23_B), 4.03-3.80 (4H, m, O-(CH_2)₂-O), 3.73 (3H, s, MeO), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, H-12), 2.50-0.90 (16H, m), 0.85 (3H, s, H-21), 0.78 (3H, s, H-20), 0.64 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.2 (C-1), 19.6 (C-2), 42.4 (C-3), 34.0 (C-4), 55.7 (C-5), 23.5 (C-6), 38.5 (C-7), 148.6 (C-8), 56.5 (C-9), 39.8 (C-10), 24.6 (C-11), 39.2 (C-12), 135.2 (C-13), 134.5 (C-14), 34.5 (C-15), 103.8 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.7 (C-22), 106.6 (C-23), 168.5 (C-24), 65.2 (O-(CH_2)₂-O), 51.5 (OMe).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 413.2662; encontrado: 413.2656]

Epoxidación quimioselectiva de **52**: **53**



A una disolución de **52** (41 mg, 0.11 mmol) en 2 mL de DCM enfriada a 0°C se le añaden 22 mg (0.13 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico y se agita a esta temperatura

controlando la reacción por CCF. Una vez finalizada, se añade éter y se lava con NaHCO₃ 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado.

El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 9:1 y 8:2 obteniéndose 28 mg (0.07 mmol, 63%) del compuesto **53**.

16-etilendioxi-8 α ,23-epoxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13*Z*-en-24-oato de metilo: 53

$$[\alpha]_D^{22} = +3.5 (c = 0.23, \text{CHCl}_3).$$

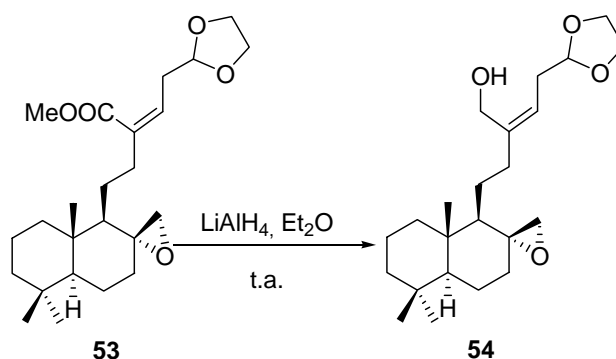
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹, 2947, 1719, 1461, 1442, 1383, 1214, 1173, 1123, 1038.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.96 (1H, t, $J = 6.7$ Hz, H-14), 4.94 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, H-16), 4.03-3.80 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 3.71 (3H, s, MeO), 2.84 (2H, t, $J = 5.0$ Hz, H-12), 2.71 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-23_A), 2.25 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-23_B), 2.40-0.90 (16H, m), 0.88 (3H, s, H-21), 0.81 (3H, s, H-20), 0.77 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 18.9 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 55.5 (C-5), 22.1 (C-6), 36.7 (C-7), 59.2 (C-8), 53.4 (C-9), 40.5 (C-10), 21.7 (C-11), 36.5 (C-12), 135.0 (C-13), 134.9 (C-14), 34.5 (C-15), 103.8 (C-16), 21.9 (C-20), 33.7 (C-21), 14.7 (C-22), 51.0 (C-23), 168.4 (C-24), 65.2 (O-(CH₂)₂-O), 51.5 (OMe).

EMIEAR [calculado para C₂₄H₃₈O₅Na (M+Na⁺): 429.2611; encontrado: 429.2610]

Reducción de 53 con LiAlH₄: 54



Se disuelven 11 mg de **53** (0.03 mmol) en 1 mL de éter y se baja la temperatura a 0°C. Se añaden 4 mg (0.1 mmol) de LiAlH₄ y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se deja reaccionar durante 3 horas controlando la reacción por CCF.

Se añade AcOEt húmedo y se agita 10 minutos más. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra a vacío lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose el compuesto **54** de manera cuantitativa.

16-etilendioxi-8 α .23-epoxi-17.18.19.25-tetranor-8.14-seco-luffol-13Z-en-24-ol: 54

$[\alpha]_D^{22} = +16.3$ ($c = 0.63$, CHCl₃).

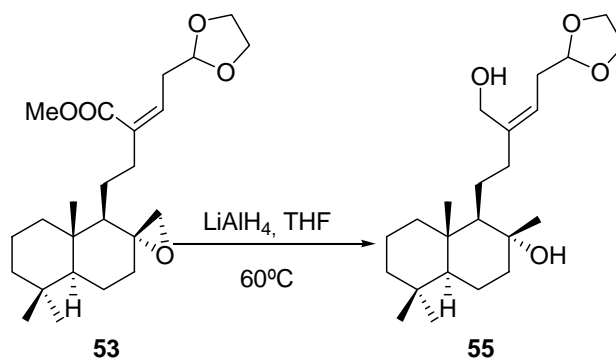
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3437, 2929, 1460, 1387, 1261 1130, 888.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.35 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-14), 4.89 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, H-16), 4.02 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, H-24_A), 3.98 (1H, d, $J = 17.3$ Hz, H-24_B), 3.97-3.70 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 2.75-2.72 (1H, m, H-23_A), 2.50-2.46 (3H, m, H-15 y H-23_B), 2.13-0.88 (17H, m), 0.89 (3H, s, H-21), 0.82 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 38.9 (C-1), 18.6 (C-2), 42.1 (C-3), 33.2 (C-4), 55.0 (C-5), 20.2 (C-6), 36.4 (C-7), 59.2 (C-8), 53.0 (C-9), 40.3 (C-10), 21.8 (C-11), 38.5 (C-12), 143.8 (C-13), 121.2 (C-14), 32.5 (C-15), 103.4 (C-16), 21.6 (C-20), 33.4 (C-21), 14.6 (C-22), 50.8 (C-23), 60.2 (C-24), 65.3 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para $C_{23}H_{38}O_4Na$ ($M+Na^+$): 401.2662; encontrado: 401.2659]

Reducción de 53 con $LiAlH_4$: 55



Se disuelven 234 mg de **53** (0.58 mmol) en 5 mL de THF y se añaden 46 mg de $LiAlH_4$. Se calienta la mezcla a $60^\circ C$ durante 30 minutos. Pasado este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añade AcOEt húmedo. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra a vacío lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente y el bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice. Se aíslan 134 mg (0.35 mmol, 60%) del diol **55**.

16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffol-13Z-en-8 α ,24-diol: 55

$[\alpha]_D^{22} = -13.8$ ($c = 0.08$, $CHCl_3$).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3406, 2933, 2869, 1468, 1381, 1128.

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.32 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.93 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, H-16), 4.18 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-24_A), 4.01-3.80 (5H, m, O-(CH_2)₂-O y H-24_B), 2.55-2.50 y 2.48-2.40 (1H, m c/u, H-15), 2.40-2.30 y 2.10-2.00 (1H, m c/u, H-12), 1.90-1.80 (1H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (2H, m, H-6), 1.54-1.52 y 1.48-1.45 (1H, m c/u, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.40-1.30 (1H, m, H-7), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.10-1.00 (1H, m, H-9), 1.08 (3H, s, H-

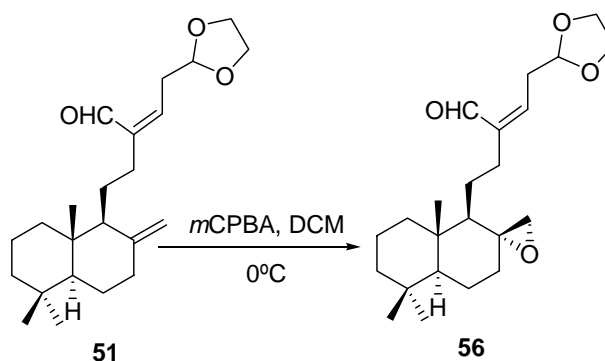
23), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.90-0.86 (1H, m, H-5), 0.85 (3H, s, H-21), 0.78 (3H, s, H-20), 0.77 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.4 (C-2), 42.0 (C-3), 33.2 (C-4), 56.2 (C-5), 20.4 (C-6), 44.4 (C-7), 74.4 (C-8), 60.0 (C-9), 39.3 (C-10), 23.6 (C-11), 39.8 (C-12), 143.1 (C-13), 121.9 (C-14), 32.6 (C-15), 103.9 (C-16), 21.5 (C-20), 33.4 (C-21), 15.5 (C-22), 23.5 (C-23), 60.8 (C-24), 64.8 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para C₂₃H₄₀O₄Na (M+Na⁺): 403.2819; encontrado; 403.2798]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Epoxidación quimioselectiva de 51: 56



A una disolución de **51** (246 mg, 0.68 mmol) en 10 mL de DCM enfriada a 0°C se le añaden 117 mg (0.69 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico y se agita a esta temperatura controlando la reacción por CCF. Una vez finalizada, se añade éter y se lava con NaHCO₃ 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado.

El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 9:1 y 8:2 obteniéndose 234 mg (0.62 mmol, 92%) del compuesto **56**.

16-etilendioxi-8 α ,23-epoxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13*Z*-en-24-al: 56

$[\alpha]_D^{22} = +3.5$ ($c = 0.23$, CHCl₃).

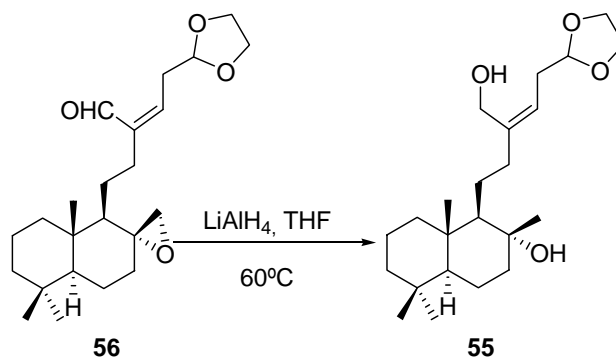
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} , 2929, 1678, 1135, 1023.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.04 (1H, s, H-24), 6.49 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-14), 5.02 (1H, t, $J = 4.3$ Hz, H-16), 4.03-3.84 (4H, m, O-(CH_2)₂-O), 2.97-2.89 (2H, m, H-15), 2.72-2.69 (1H, m, H-23_A), 2.47 (1H, d, $J = 4.2$, H-23_B), 2.26-0.89 (16H, m), 0.88 (3H, s, H-21), 0.81 (3H, s, H-20), 0.77 (3H, s, H-22).

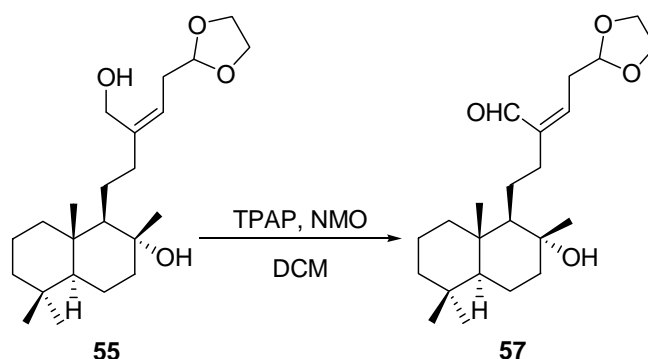
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.1 (C-1), 18.9 (C-2), 42.3 (C-3), 33.7 (C-4), 55.3 (C-5), 22.1 (C-6), 36.8 (C-7), 59.2 (C-8), 53.5 (C-9), 40.5 (C-10), 21.7 (C-11), 36.8 (C-12), 143.0 (C-13), 141.4 (C-14), 32.6 (C-15), 103.2 (C-16), 21.9 (C-20), 33.8 (C-21), 14.9 (C-22), 50.9 (C-23), 191.5 (C-24), 65.4 (O-(CH_2)₂-O).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ (M+Na⁺): 399.2506; encontrado: 399.2500]

Reducción de 56 con LiAlH_4 : 55



Se disuelven 217 mg de **56** (0.58 mmol) en 5 mL de THF y se añaden 90 mg de LiAlH_4 . (2.32 mmol). Se calienta la mezcla a 60°C durante 15 minutos. Pasado este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añade AcOEt húmedo. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra a vacío lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose **55** de manera cuantitativa.

Oxidación de 55: 57

A una disolución de **55** (172 mg, 0.45 mmol) en 20 mL de DCM se añaden 50 mg de moléculas sieves, 304 mg de NMO (2.2 mmol) y 5 mg de TPAP y se deja reaccionar en condiciones anhidras controlando la reacción por CCF.

Una vez finalizada se filtra sobre sílice y celita lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose 165 mg (0.43 mmol, 97%) del aldehído **57**.

16-etilendioxi-8 α -hidroxi-17.18.19.25-tetranor-8.14-*seco*-luffol-13*Z*-en-24-al: 57

$[\alpha]_D^{22} = +9.1$ ($c = 0.22$, CHCl_3).

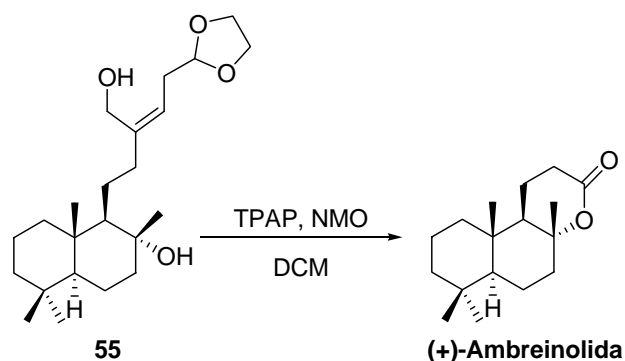
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} , 3462, 2928, 2869, 1676, 1128, 1034.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.09 (1H, s, H-24), 6.51 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-14), 5.33 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-16), 4.01-3.84 (4H, m, O-(CH_2)₂-O), 3.01-1.13 (19H, m), 1.12 (3H, s, H-23), 0.86 (3H, s, H-21), 0.74 (3H, s, H-20), 0.72 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.8 (C-1), 18.7 (C-2), 42.3 (C-3), 33.5 (C-4), 56.4 (C-5), 20.7 (C-6), 44.3 (C-7), 74.2 (C-8), 61.4 (C-9), 39.2 (C-10), 24.7 (C-11), 34.3 (C-12), 143.4 (C-13), 141.4 (C-14), 31.7 (C-15), 103.1 (C-16), 21.7 (C-20), 33.7 (C-21), 15.7 (C-22), 24.1 (C-23), 191.7 (C-24), 65.4 (O-(CH_2)₂-O).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 401.2662; encontrado: 401.2637]

Oxidación de 55 con TPAP: (+) ambreinolida



A una disolución de 15 mg de 55 (0.04 mmol) en 2 mL de DCM seco se añaden 2 mg de moléculas sieves, 27 mg de NMO (0.2 mmol) y 2 mg de TPAP (catalítico). Se calienta a 50°C durante 3 horas controlando la reacción por CCF.

Pasado ese tiempo se deja enfriar y se filtra sobre sílice y celita lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose **(+)-ambreinolida** de manera cuantitativa.

14.15.16-trinor-labdan-8 α .13-olida: (+)-Ambreinolida

$[\alpha]_D^{22} = +28.8$ ($c = 0.26$, CHCl₃).

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹, 2927, 2868, 1728, 1461, 1124, 1043.

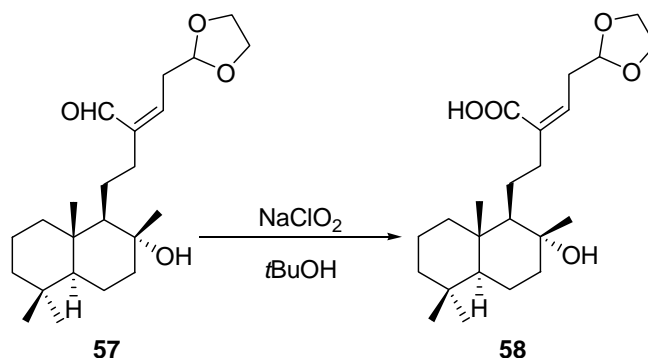
ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.64 (1H, ddd, $J = 18.4, 8.6, 3.0$ Hz, H-11_A), 2.54 (1H, dt, $J = 18.4, 8.6$ Hz, H-11_B), 2.05-1.95 (1H, m, H-7), 1.85-1.80 y 1.75-1.70 (1H, m c/u, H-12), 1.70-1.65 (2H, m, H-1 y H-7), 1.68-1.63 (2H, m, H-6), 1.64-1.60 (1H, m, H-2), 1.55-1.50 (1H, m, H-9), 1.48-1.45 (1H, m, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.38 (3H, s, H-17), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.05 -0.92 (2H, m, H-1 y H-5), 0.91 (3H, s, H-18), 0.85 (3H, s, H-20), 0.82 (3H, s, H-19).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.1 (C-1), 18.4 (C-2), 41.7 (C-3), 33.1 (C-4), 56.0 (C-5), 19.6 (C-6), 41.2 (C-7), 83.7 (C-8), 53.6 (C-9), 37.2 (C-10), 28.9 (C-11), 15.8 (C-12), 171.5 (C-13), 22.8 (C-17), 33.5 (C-18), 21.4 (C-19), 15.0 (C-20).

EMIEAR [calculado para $C_{17}H_{28}O_2Na$ ($M+Na^+$): 287.1982; encontrado: 287.1987]

HMBC y **HMQC** ver tablas de correlaciones bidimensionales

Oxidación de 57 con $NaClO_2$: 58



A una disolución de **57** (19 mg, 0.05 mmol) en 0.6 mL de *t*BuOH se le añaden 0.16 mL de 2-metil-2-buteno, una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (34 mg en 0.25 mL) y 0.16 mL de $NaClO_2$ al 25% en agua (0.5 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas.

Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con éter y se lava la fase etérea con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el ácido **58** cuantitativamente.

Ácido 16-etilendioxi-8 α -hidroxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13Z-en-24-oico: **58**

$[\alpha]_D^{22} = +8.7$ ($c = 0.15$, $CHCl_3$).

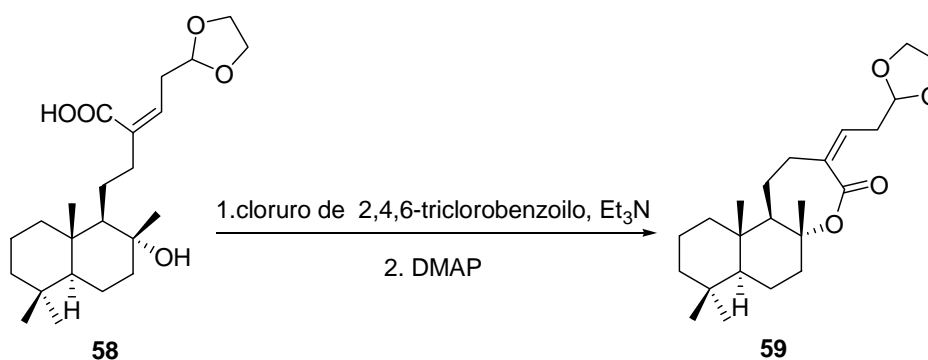
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} , 3433, 2927, 1700, 1457, 1388, 1258, 1024.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.71 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-14), 5.04 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, H-16), 4.07-3.78 (4H, m, O-(CH_2)₂-O), 2.79-2.63 (2H, m, H-15), 2.60-1.14 (18H, m), 1.13 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.8 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.5 (C-5), 20.6 (C-6), 44.3 (C-7), 75.1 (C-8), 60.4 (C-9), 39.1 (C-10), 24.1 (C-11), 34.7 (C-12), 137.4 (C-13), 129.9 (C-14), 37.7 (C-15), 103.5 (C-16), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.8 (C-22), 23.6 (C-23), 171.4 (C-24), 65.0/65.3 (O-(CH_2) $_2$ -O).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 417.2611, encontrado: 417.2606]

Lactonización de 58: 59



Se disuelven 20 mg de **58** (0.05 mmol) en 3 mL de tolueno seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a 0°C . A continuación se añaden 8.5 μL de Et_3N (0.06 mmol) y 8.6 μL de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.055 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se añaden 12 mg de DMAP (0.1 mmol) disueltos en 1 mL de tolueno seco y se agita durante 2 horas más.

Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/ AcOEt 8:2 y 7:3. Se obtiene **59** de manera cuantitativa.

16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13*Z*-en-24,8 α -olida: 59

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.4$ ($c = 0.28$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} , 2945, 1709, 1458, 1388, 1246, 1037.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.43 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-14), 4.99 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, H-16), 4.00-3.82 (4H, m, O-(CH_2) $_2$ -O), 2.65-2.60 (2H, m, H-12),

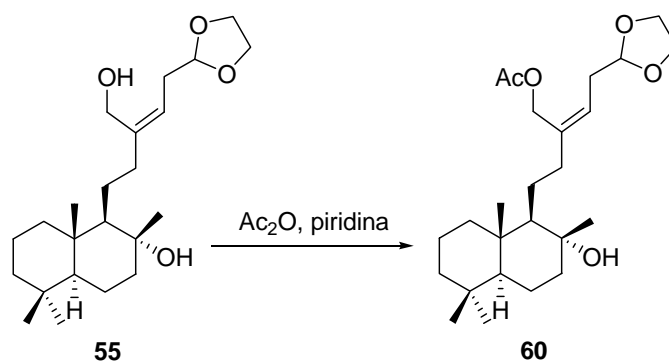
2.57-2.53 (2H, m, H-15), 2.05-1.98 y 1.89-1.85 (1H, m c/u, H-7), 1.85-1.75 (2H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-6), 1.64-1.60 (2H, m, H-2), 1.55-1.50 (1H, m, H-9), 1.39 (3H, s, H-23), 1.30-1.25 (1H, m, H-3), 1.20-1.15 (2H, m, H-11), 1.15-1.10 (1H, m, H-3), 0.98-0.90 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.5 (C-3), 33.5 (C-4), 55.5 (C-5), 19.7 (C-6), 43.4 (C-7), 87.1 (C-8), 58.5 (C-9), 38.3 (C-10), 23.4 (C-11), 27.1 (C-12), 138.3 (C-13), 123.8 (C-14), 32.8 (C-15), 103.9 (C-16), 21.7 (C-20), 33.3 (C-21), 15.4 (C-22), 22.2 (C-23), 172.4 (C-24), 64.8 (O-(CH₂)₂-O).

EMIEAR [calculado para C₂₃H₃₆O₄Na (M+Na⁺): 399.2506; encontrado: 399.2496]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Acetilación de 55: 60



Se disuelven 121 mg (0.30 mmol) de **55** en 3 mL de piridina y se añaden 3 mL de anhídrido acético. Se agita durante 16 horas en atmósfera anhidra. Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 110 mg (0.26 mmol) del producto de acetilación **60** (87%).

24-acetoxi-16-etilendioxi-17,18,19,25-tetranor-8,14-seco-luffol-13Z-en-8α-ol: 60

[α]_D²² = + 2.7 (c = 0.15, CHCl₃).

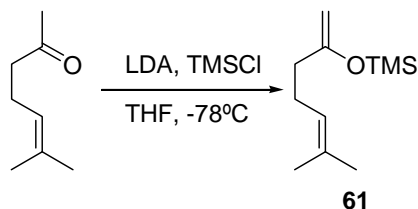
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 3459, 2935, 2869, 1736, 1458, 1386, 1237, 1127, 1027.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.42 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14), 4.84 (1H, t, $J = 4.9$ Hz, H-16), 4.63 (1H, d, $J = 17.0$, H-24_A), 4.60 (1H, d, $J = 17.0$, H-24_B), 3.98-3.80 (4H, m, O-(CH₂)₂-O), 2.45-1.06 (19H, m), 2.03 (3H, s, MeCOO), 1.07 (3H, s, H-23), 0.84 (3H, s, H-21), 0.77 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 40.0 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.4 (C-4), 56.4 (C-5), 20.8 (C-6), 44.6 (C-7), 73.8 (C-8), 60.8 (C-9), 39.4 (C-10), 23.6 (C-11), 38.5 (C-12), 138.3 (C-13), 124.0 (C-14), 33.0 (C-15), 103.9 (C-16), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.8 (C-22), 23.8 (C-23), 61.9 (C-24), 65.1 (O-(CH₂)₂-O), 21.2 (MeCOO), 171.3 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 445.2924; encontrado: 445.2906]

Formación del enol éter de 6-metil-hept-5-en-2-ona: 61



A una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (5.5 mL, 33.9 mmol) en 80 mL de THF en atmósfera inerte y enfriada a -78°C se añaden $n\text{BuLi}$ 1.6 M en hexano (21.2 mL, 33.9 mmol). La mezcla se deja con agitación durante media hora a dicha temperatura y a continuación se añade TMSCl (7.0 mL, 47.6 mmol). Pasados 15 minutos se añade 1 mL (6.8 mmol) de 6-metil-hept-5-en-2-ona. Se mantiene la reacción en atmósfera inerte y a -78°C durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo se añade 3 mL de NEt_3 y media hora después 10 mL de NaHCO_3 10%. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua y NaCl . Se

seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 1300 mg de **61** (6.7 mmol, 98%).

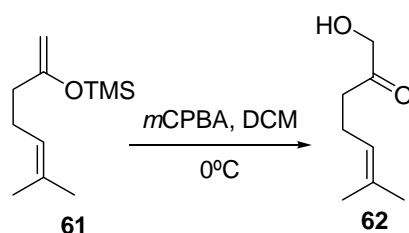
2-trimetilsililoxi-6-metil-hepta-1,5-dieno: 61

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2964, 1632, 1272, 1253, 1046, 1008, 846.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.10 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-5), 4.03 (2H, s, H-1), 2.15- 1.95 (4H, m, H-3 y H-4), 1.66 (3H, s, H-7), 1.59 (3H, s, Me-8), 0.19 (9H, s, Me₃Si).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 90.2 (C-1), 159.3 (C-2), 36.8 (C-3), 25.8 (C-4), 124.0 (C-5), 131.8 (C-6), 17.8 (C-7), 25.7 (Me-9), 0.3 (Me₃Si).

Oxidación de 61: 62



A una disolución de **61** (512 mg, 2.6 mmol) en 25 mL de DCM enfriada a 0°C se le añaden 436 mg de *m*CPBA (2.6 mmol) y se deja con agitación a temperatura ambiente 2 horas. Pasado este tiempo se diluye en éter y se lava con NaSO₃ saturado, NaHCO₃ 10% y agua hasta pH neutro. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/ AcOEt 98:2, 95:5 y 9:1. Se obtiene **62** de manera cuantitativa.

1-hidroxi-6-metil-hept-5-en-2-ona: 62

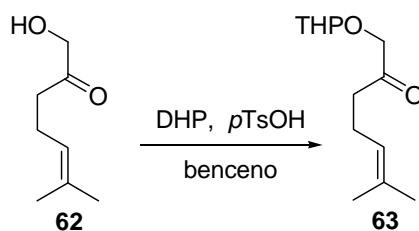
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3433, 2969, 2917 1720, 1433, 1406, 1377, 1250, 1069.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 5.04 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-5), 4.23 (2H, s, H-1), 2.42- 2.20 (4H, m, H-3 y H-4), 1.66 (3H, s, H-7), 1.59 (3H, s, Me-8).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 67.5 (C-1), 209.1 (C-2), 37.8 (C-3), 21.7 (C-4), 121.3 (C-5), 132.8 (C-6), 17.0 (C-7), 24.9 (Me-8).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 165.0886; encontrado: 165.0899]

Protección de 62 con DHP: 63



Se disuelven 374 mg de **62** (2.6 mmol) en 8 mL de benceno seco y se añaden 21 mg (0.1 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y 0.70 mL (7.8 mmol) de dihidropirano. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada se añaden 9 mL de Na_2CO_3 10% y se agita durante 30 minutos más. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 530 mg de **63** (2.2 mmol, 83%).

1-tetrahidropirani-oxi-6-metil-hept-5-en-2-ona: 63

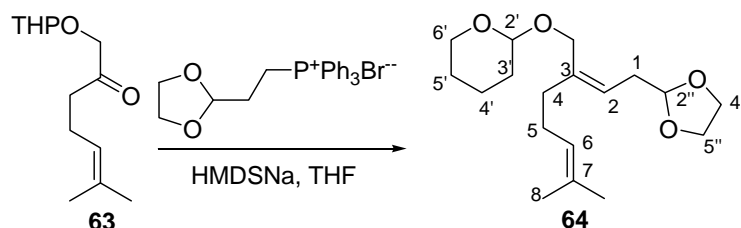
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2942, 2871 1720, 1441, 1378, 1353, 1076.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.06 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-5), 4.64 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-2'), 4.22 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-1_A), 4.12 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-1_B), 3.88-3.76 (1H, m, H-6'), 3.56-3.45 (1H, m, H-6'), 2.54- 2.13 (4H, m, H-3 y H-4), 1.90-1.40 (6H, m), 1.67 (3H, s, H-7), 1.61 (3H, s, Me-8).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 77.4 (C-1), 207.7 (C-2), 38.5 (C-3), 21.4 (C-4), 122.1 (C-5), 132.0 (C-6), 16.9 (C-7), 25.0 (Me-8), 98.0 (C-2'), 29.6/30.0 (C-3'), 18.5/19.0 (C-4'), 24.7/24.8 (C-5'), 61.5 (C-6').

EMIEAR [calculado para $C_{13}H_{22}O_3Na$ ($M+Na^+$): 249.1461; encontrado: 249.1442]

Reacción de Wittig de **63**: **64**



Se prepara una suspensión de la sal de fosfonio (5763 mg, 13 mmol) en 100 mL de THF. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a $-78^{\circ}C$. A continuación se añaden 22.4 mL de hexametildisilazida sódica 0.6 M en tolueno (13 mmol) y se deja agitar a esta temperatura durante media hora. Pasado este tiempo se añade **63** (530 mg, 2.2 mmol) disuelto en 20 mL de THF vía cánula. Se sube la temperatura hasta temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 2 horas.

Se añaden 10 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción se cromatografía sobre sílice usando mezclas de hexano/AcOEt 95:5 y 9:1 como eluyentes. Se obtienen 516.8 mg (1.7 mmol, 77%) de **64**.

Compuesto 64

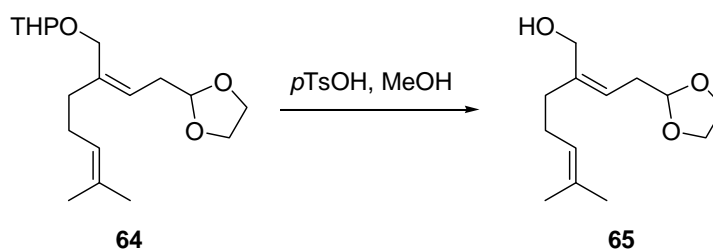
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2941, 1453, 1384, 1353, 1076.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.44 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 5.11 (1H, s ancho, H-6), 4.88 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-2''), 4.60 (1H, t, $J = 3.5$ Hz, H-2'), 4.17 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H- $\underline{CH_2}OTHP_A$), 4.07 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H- $\underline{CH_2}OTHP_B$), 4.00-3.80 (5H, m, H-6', H-4'' y H-5''), 3.60-3.45 (1H, m, H-6'), 2.50 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-1_A), 2.47 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-1_B), 2.44 (4H, s ancho, H-4 y H-5), 1.90-1.40 (6H, m), 1.67 (3H, s, H-8), 1.60 (3H, s, Me-9).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 35.6 (C-1), 122.4 (C-2), 138.9 (C-3), 32.8 (C-4), 26.9 (C-5), 124.4 (C-6), 131.3 (C-7), 17.7 (C-8), 25.6 (Me-9), 104.2 (C-2''), 65.0 (C-4'' y 5''), 64.5 ($\underline{\text{CH}_2\text{OTHP}}$), 97.4 (C-2'), 30.7 (C-3'), 19.5 (C-4'), 25.5 (C-5'), 61.9 (C-6').

EMIEAR [M+Na: 333.2037 calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$: 333.2036]

Desprotección del THP de 64: 65



A una disolución de 517 mg de **64** (1.7 mmol) en 170 mL de MeOH se le añaden 7 mg (0.03 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Una vez finalizada, se añade agua y se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 374 mg del producto de desprotección **65** (1.65 mmol, 97%).

Compuesto 65

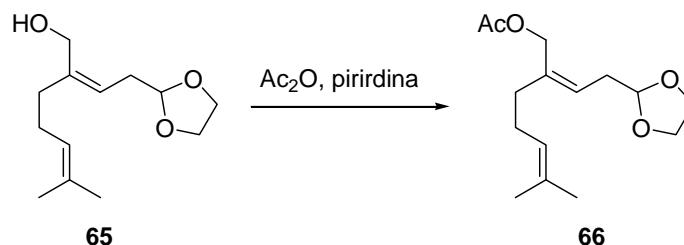
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3374, 2928, 1444, 1378, 1353, 1049.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 5.37 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-2), 5.10 (1H, s ancho, H-6), 4.90 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-2''), 4.04 (2H, s, H- $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$), 4.00-3.80 (4H, m, H-4'' y H-5''), 2.52 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, H-1_A), 2.48 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, H-1_B), 2.14 (4H, s ancho, H-4 y H-5), 1.67 (3H, s, H-8), 1.59 (3H, s, Me-9).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 36.2 (C-1), 121.1 (C-2), 143.2 (C-3), 32.5 (C-4), 26.8 (C-5), 124.1 (C-6), 131.7 (C-7), 18.2 (C-8), 25.8 (Me-9), 104.1 (C-2''), 65.2 (C-4'' y 5''), 64.0 ($\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$).

EMIEAR [calculado para $C_{13}H_{22}O_3Na$ ($M+Na^+$): 249.1461; encontrado: 249.1463]

Acetilación de 65: 66



Se disuelven 170 mg de **65** (0.75 mmol) en 2 mL de piridina y se añaden 2 mL de anhídrido acético. Se deja reaccionar a temperatura ambiente en atmósfera anhidra durante 24 horas. Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, $NaHCO_3$ 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 154 mg (0.6 mmol) del producto de acetilación **66** (80%).

3-acetoximetilen-1-(1,3-dioxolan-2-il)- 7-metilocta-2,8-dieno: 66

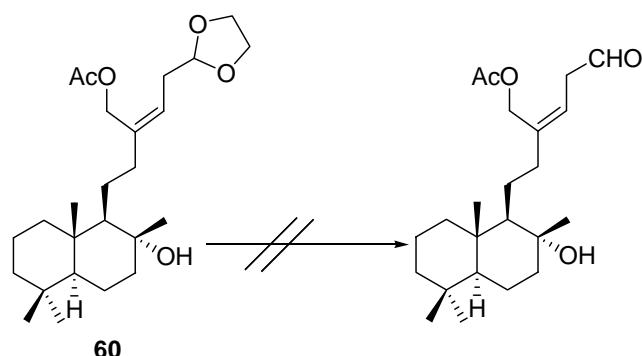
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2926, 1740, 1440, 1375, 1233, 1026.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 5.48 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-2), 5.08 (1H, s ancho, H-6), 4.88 (1H, t, $J = 4.8$ Hz, H-2''), 4.60 (2H, s, H- $\underline{CH_2}$ OAc), 4.07-3.83 (4H, m, H-4'' y H-5''), 2.50 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-1_A), 2.46 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-1_B), 2.11 (4H, s ancho, H-4 y H-5), 2.05 (3H, s, $CO\underline{Me}$), 1.67 (3H, s, H-8), 1.59 (3H, s, Me-).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 35.5 (C-1), 123.8 (C-2), 137.1 (C-3), 32.9 (C-4), 27.2 (C-5), 124.0 (C-6), 132.0 (C-7), 17.9 (C-8), 25.9 (Me-), 104.0 (C-2''), 65.2 (C-4'' y 5''), 62.2 ($\underline{CH_2}$ OAc), 21.1 ($CO\underline{Me}$), 171.2 ($\underline{CO}Me$).

EMIEAR [calculado para $C_{15}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 291.1567; encontrado: 291.1582]

Desprotección del acetal de 60



1. Con pTsOH.

Procedimiento general: Se disuelve **60** en el disolvente de reacción y se añade *p*TsOH. La reacción se controla por CCF.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre sílice.

*Para ver condiciones concretas de reacción ver Tabla 6, página 115.

2. Con AcOH al 80% en agua a temperatura ambiente

Se disuelven 25 mg de **60** (0.06 mmol) en 0.5 mL de una disolución de ácido acético en agua al 80%. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas controlando la reacción por CCF.

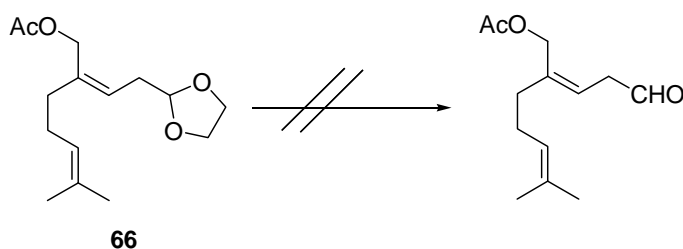
Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera en producto de partida sin reaccionar.

2. Con AcOH al 80% en agua a 65°C

Se disuelven 26 mg de **60** (0.06 mmol) en 0.5 mL de una disolución de ácido acético en agua al 80%. Se calienta a 65°C durante 90 minutos controlando la reacción por CCF.

Se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene una mezcla del material de partida y del aldehído α,β -insaturado.

Intentos de desprotección del acetal de 66



1. Con pTsOH

Procedimiento general: Se disuelve **60** en el disolvente de reacción y se añade pTsOH. La reacción se controla por CCF.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre sílice.

*Para ver condiciones concretas de reacción ver Tabla 7, página 117.

2. Con HCl en THF.

Se disuelven 23 mg de **66** (0.08 mmol) en 1.4 mL de THF y se añaden 0.2 mL de HCl 1M. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 72 horas.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose únicamente productos de degradación.

2. Con AcOH al 80% en agua a temperatura ambiente

Se disuelven 21 mg de **66** (0.08 mmol) en 0.4 mL de una disolución de ácido acético en agua al 80%. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas controlando la reacción por CCF.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y con NaHCO₃ 10%, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera en producto de partida sin reaccionar.

2. Con AcOH al 80% en agua a 75°C

Se disuelven 35 mg de **66** (0.13 mmol) en 0.6 mL de una disolución de ácido acético en agua al 80%. Se calienta a 65°C durante 30 minutos controlando la reacción por CCF.

Se deja enfriar a temperatura ambiente y a continuación se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y con NaHCO₃ 10%, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene una mezcla del material de partida y del aldehído α,β -insaturado.

3. Con DDQ en MeCN/agua

Se disuelven 35.2 mg de **66** (0.13 mmol) en 0.9 mL de una disolución MeCN/agua 9:1 y se añaden 3 mg (0.013 mmol) de DDQ. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 7 horas.

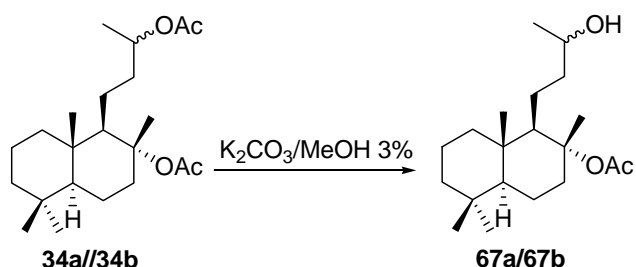
Se añade agua y se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida sin reaccionar.

4. Con CAN en MeCN/tampón borato

Se disuelven 16 mg de **66** (0.08 mmol) en 0.5 mL de una disolución de MeCN/tampón borato a pH 8 1:1. Se añaden 1.3 mg de CAN (0.002 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 17h.

Se añade agua y se extrae con éter. El combinado de las fases etéreas se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Por RMN se observa que el producto formado es el aldehído α,β -insaturado.

6.3 PARTE EXPERIMENTAL: RUTA 3

Hidrólisis quimioselectiva de 34a/34b: 67a/67b

Se disuelven 3.04 mg de **34** (8.3 mmol) en 50 mL de metanol y se añaden 1.5 g de K_2CO_3 anhidro. Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Se añade agua y se evapora el metanol. Se extrae con éter y se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtiene la mezcla de epímeros **67** de manera cuantitativa.

8 α -acetoxi-14,15-dinor-labdan-13(R, S)-ol: 67a/67b

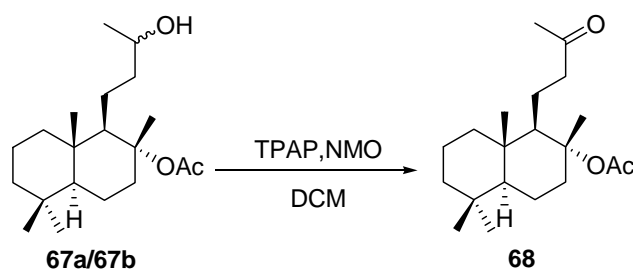
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3429, 2928, 1720, 1459, 1372, 1128, 1072, 1023.

ESPECTRO RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 3.81-4.72 (2H, m, H-13), 2.70-2.59 (4H, m, H-12), 1.92 (6H, s, \underline{MeCOO}), 1.80-0.90 (30H, m), 1.44 (6H, s, H-17), 1.17 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, H-16), 0.84 (6H, s, H-18), 0.82 (6H, s, H-19), 0.76 (6H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.2 (C-6), 42.3 (C-7), 88.4 (C-8), 58.5/ 58.9 (C-9), 39.7 (C-10), 21.3 (C-11), 38.9 (C-12), 68.2/68.8 (C-13), 23.6 (C-16), 20.5/20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.8 (C-20), 170.3 (\underline{MeCOO}), 23.1 (\underline{MeCOO}).

EMIEAR [calculado para $C_{20}H_{36}O_3Na$ ($M+Na^+$): 347.2557; encontrado: 347.2337]

Oxidación de 67a/67b: 68



A una disolución de **67** (2.69 g, 8.3 mmol) en 250 mL de DCM se añaden 800 mg de moléculas sieves, 3.38 g de NMO (24.9 mmol) y 50 mg de TPAP. Se agita temperatura ambiente controlando la reacción por CCF.

Una vez finalizada se filtra a través de sílice y celita lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose la cetona **68** de manera cuantitativa.

8 α -acetoxi-14,15-dinor-labdan-13 ona: 68

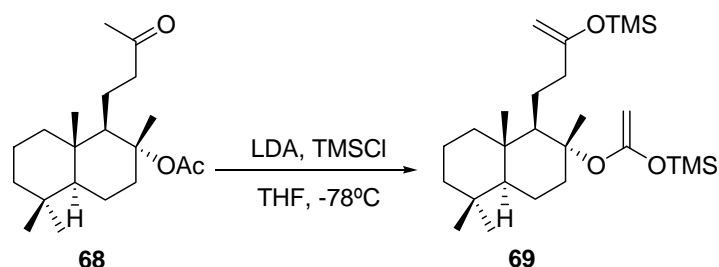
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.0 \quad (c = 0.10, \text{CHCl}_3)$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2924, 2877, 1723, 1458, 1386, 1127, 1020.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 2.68-2.56 (2H, m, H-12), 2.10 (3H, s, H-16), 1.86 (3H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (14H, m), 1.40 (3H, s, H-17), 0.80 (3H, s, H-18), 0.78 (3H, s, H-19), 0.72 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.8 (C-1), 18.5 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 46.8 (C-7), 88.1 (C-8), 58.2 (C-9), 39.6 (C-10), 19.8 (C-11), 38.9 (C-12), 209.3 (C-13), 30.0 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), 170.1 (MeCOO), 23.1 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 345.2400; encontrado: 345.2383]

Tratamiento de 68 con LDA y TMSCl: 69

A 1.4 mL (9.2 mmol) de diisopropilamina en 10 mL de THF se añaden trazas de 2,2'-bipiridina. Se agita en atmósfera inerte y se baja la temperatura a -78°C . Se añaden 5.8 mL (9.2 mmol) de *n*-BuLi y se agita durante 10 minutos. Pasados los 10 minutos se añaden 1.5 mL (12.7 mmol) de TMSCl (recién destilado en atmósfera inerte) y se deja reaccionar durante media hora. A continuación se añaden vía cánula 589 mg (1.82 mmol) de **68** disueltos en 10 mL de THF.

Se deja reaccionar a -78°C durante 3 horas siguiendo la reacción por CCF. Transcurrido este tiempo se añaden 3 mL de trietilamina y se deja reaccionar media hora. Después se adicionan 5 mL de NaHCO_3 al 10% y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente.

Se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **69** de manera cuantitativa.

Compuesto 69

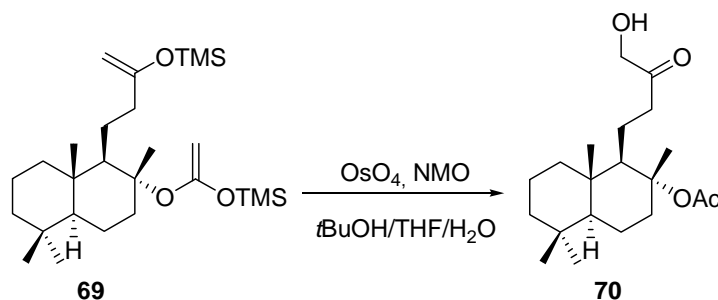
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2955, 1690, 1251, 1080, 1052.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 4.04 (4H, s, H-16 y OCCH_2), 1.80-0.90 (16H, m), 1.49 (3H, s, H-17), 0.86 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.78 (3H, s, H-20), 0.12 (18H, s, Me_3Si).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 55.9 (C-5), 20.2 (C-6), 42.1 (C-7), 87.4 (C-8), 59.1 (C-9), 39.3 (C-10), 23.7

(C-11), 39.9 (C-12), 160.3 (C-13 y $\underline{\text{CCH}_2}$), 89.7 (C-16 y $\underline{\text{CCH}_2}$), 20.2 (C-17), 33.5 (C-18), 21.6 (C-19), 15.9 (C-20), 0.4 ($\underline{\text{Me}_3\text{Si}}$).

Oxidación de 69: 70



Se disuelven 887 mg (1.8 mmol) de **69** en una mezcla de *t*BuOH/THF/H₂O en una proporción 7:2:1. Se añaden 750 mg (5.5 mmol) de NMO y 50 μL de OsO₄ 4.0% en agua. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 10 mL de Na₂SO₃ saturado y se deja con agitación 12 horas más.

A continuación se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

Se obtienen 585 mg (1.7 mmol) de **70** (95%).

16-hidroxi-8 α -acetoxi-14,15-dinor-labdan-13 ona: 70

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13.5 \quad (c = 0.89, \text{CHCl}_3)$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3422, 2928, 1726, 1385, 1126, 1022.

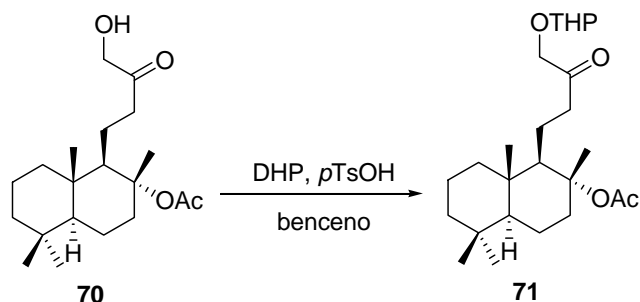
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.22 (2H, s, H-16), 2.68-2.56 (2H, m, H-12), 1.91 (3H, s, $\underline{\text{MeCOO}}$), 1.80-0.90 (15H, m), 1.45 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.76 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.5 (C-2), 41.9 (C-3), 33.6 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 41.2 (C-7), 88.2 (C-8), 58.5 (C-9), 39.9 (C-10), 19.8

(C-11), 38.9 (C-12), 210.0 (C-13), 68.2 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7 (C-20), 170.3 (MeCOO), 23.2 (MeCOO).

EMIEAR[calculado para C₂₀H₃₄O₄Na (M+Na⁺): 361.2349; encontrado: 361.2346]

Protección del hidroxilo de 70: 71



Se disuelven 395 mg de **70** (1.2 mmol) en 5 mL de benceno seco y se añaden 7 mg (0.04 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico y 0.28 mL (3.5 mmol) de dihidropirano. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada se añaden 5 mL de Na₂CO₃ 10% y se agita durante 30 minutos más. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **71** de manera cuantitativa.

16-(2-tetrahidropirani-oxi)-8 α -acetoxi-14,15-dinor-labdan-13 ona: 71

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 2942, 2871, 1728, 1388, 1126, 1036.

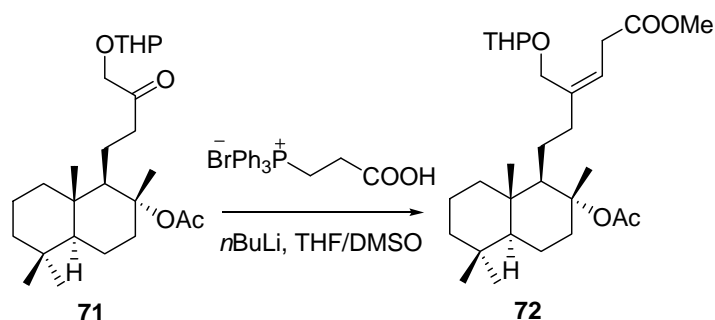
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm) 4.63 (1H, s ancho, H-2'), 4.21 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-16_A), 4.09 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-16_B), 3.89-3.77 (1H, m, H-6'), 3.55-3.47 (1H, m, H-6''), 2.69-2.53 (2H, m, H-12), 1.92 (3H, s, MeCOO), 1.80-0.90 (20H, m), 1.46 (3H, s, H-17), 0.85 (3H, s, H-18), 0.83 (3H, s, H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.7 (C-1), 18.5 (C-2), 42.0 (C-3), 33.5 (C-4), 55.8 (C-5), 20.1 (C-6), 42.0 (C-7), 88.2 (C-8), 58.3 (C-9), 39.8 (C-10), 19.4 (C-11), 39.0 (C-12), 209.4 (C-13), 72.3 (C-16), 20.6 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 15.7

(C-20), 170.3 (MeCOO), 23.2 (MeCOO), 99.1 (C-2'), 30.5 (C-3'), 25.5 (C-4' y C-5'), 62.6 (C-6').

EMIEAR [calculado para $C_{25}H_{42}O_5Na$ ($M+Na^+$): 445.2924; encontrado: 445.2926]

Reacción de Wittig de 71: 72



I. Aislando el ácido resultante y esterificándolo.

Se prepara una suspensión de la sal de fosfonio (285 mg, 0.66 mmol) en 4 mL de THF. Se pone atmósfera inerte y se añade 1 mL de DMSO, obteniéndose una disolución incolora. Se baja la temperatura a $-5^{\circ}C$ y se añaden 0.82 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (1.32 mmol). Se agita a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se añade **71** (97 mg, 0.22 mmol) via cánula disuelto en 5 mL de una mezcla THF/DMSO 4:1. Se deja reaccionar con agitación vigorosa controlando el avance de la reacción por CCF.

Una vez finalizada, se añaden 5 mL de NH_4Cl saturado, se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El bruto de reacción se disuelve en 4 mL de una mezcla benceno/MeOH 1:1. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a $0^{\circ}C$. Se añade una disolución de trimetilsilil diazomentano 2.0M en éter (0.5 mL, 1.0 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1 y 8:2.

Se obtienen 57 mg (0.12 mmol, 55%) del éster metílico **72**.

2. Adicionando MeI a la reacción de Wittig.

Se prepara una suspensión de la sal de fosfonio (1.06 g, 2.56 mmol) en 12 mL de THF. Se pone atmósfera inerte y se añade 3 mL de DMSO, obteniéndose una disolución incolora. Se baja la temperatura a -5°C y se añaden 3.2 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (5.12 mmol). Se agita a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se añade **71** (270 mg, 0.64 mmol) via cánula disuelto en 12 mL de una mezcla THF/DMSO 4:1. Se deja reaccionar con agitación vigorosa controlando el avance de la reacción por CCF.

Una vez finalizada, se añade 1 mL de MeI (17 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas.

Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1 y 8:2.

Se obtienen 216 mg (0.45 mmol, 70%) del éster metílico **72**.

8 α -acetoxi-24-(2-tetrahidropiraniiloxi)-17.18.19.25-tetranor-8.14-seco-luffol-13Z-en-16-oato de metilo: 72

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.2$ ($c = 0.56$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2944, 2872, 1728, 1388, 1251 1126, 1023.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.56 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.57 (1H, t, $J = 3.3$ Hz, H-2'), 4.18 (1H, dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, H-24_A), 4.03 (1H, dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, H-24_B), 3.88-3.83 (1H, m, H-6'), 3.68 (3H, s, COOMe), 3.52-3.49 (1H, m, H-6'), 3.18 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-15), 2.63 (1H, dd, $J = 12.3, 1.6$ Hz, H-12), 2.26-2.12 (1H, m, H-12), 1.93 (3H, s, MeCOO), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.62-1.56 (1H, m, H-9), 1.55-1.45 (6H, m, H-3', H-4' y H-5'), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.47 (3H, s, H-23), 1.45-1.40 (2H, m, H-3 y H-7), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.25-1.15 (1H, m, H-7), 1.15-1.10 (1H, m, H-3), 1.05-0.95 (1H, m, H-5), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.86 (3H, s, H-21), 0.84 (3H, s, H-20), 0.78 (3H, s, H-22).

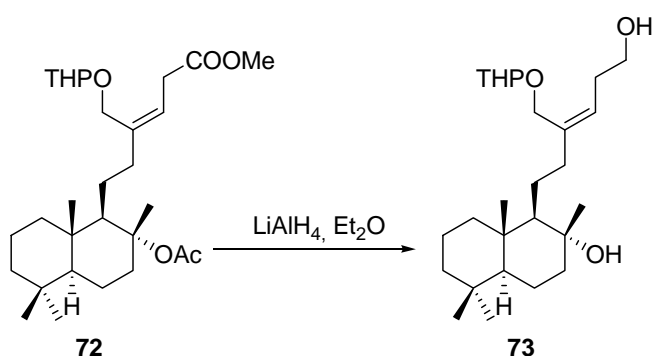
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.0 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 33.3 (C-4), 55.9 (C-5), 19.2 (C-6), 42.1 (C-7), 88.2 (C-8), 59.0 (C-9), 39.7 (C-10), 19.6 (C-11), 38.9 (C-12), 140.6 (C-13), 120.3 (C-14), 33.3 (C-15), 172.8 (C-16), 21.6 (C-20),

33.1 (C-21), 15.9 (C-22), 20.7 (C-23), 64.4 (C-24), 97.8 (C-2'), 25.2 (C-3'), 25.7 (C-4'), 30.8 (C-5'), 62.3/62.4 (C-6'), 52.0 (COOMe), 170.4/170.5 (MeCOO), 23.2 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₂₉H₄₈O₆Na (M+Na⁺): 515.3343; encontrado: 515.3323]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

Reducción de 72 con LiAlH₄: 73



A una disolución de **72** (13 mg, 0.027 mmol) en 2 mL de éter enfriada a 0°C se añaden 10 mg (0.25 mmol) de LiAlH₄. Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade AcOEt húmedo y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra a vacío sobre celita lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtienen 11 mg (0.026 mmol, 97%) del diol **73**.

24-(2-tetrahidropiranioloxi)-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13Z-en-8 α ,16-diol 73

$[\alpha]_D^{22} = -4.0$ ($c = 0.55$, CHCl₃).

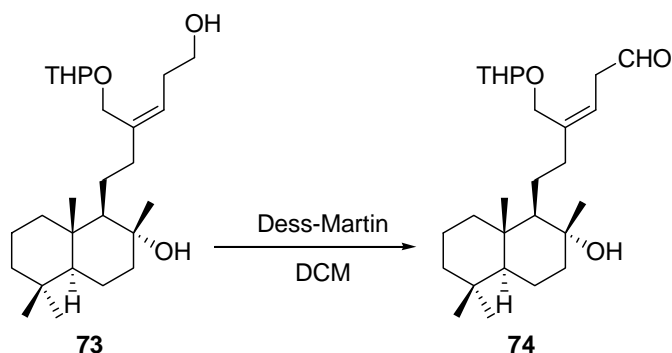
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm⁻¹ 3393, 2938, 2868, 1457, 1387, 1122, 1023.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.44 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.67-4.56 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (6H, m, H-16, H-24 y H-6'), 2.45-0.90 (26H, m, H-12), 1.13 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.12 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.4 (C-5), 20.5/20.6 (C-6), 43.4/43.5 (C-7), 74.1 (C-8), 60.0 (C-9), 39.4 (C-10), 19.4/19.8 (C-11), 31.7/31.8 (C-12), 138.6/138.8 (C-13), 128.2/128.5 (C-14), 40.0 (C-15), 62.1 (C-16), 21.6 (C-20), 33.6 (C-21), 15.7 (C-22), 24.6/24.7 (C-23), 65.5/66.0 (C-24), 98.3/99.1 (C-2'), 30.7 (C-3'), 25.6 (C-4'), 24.1 (C-5'), 62.2/62.7 (C-6').

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 445.3288; encontrado: 445.3275]

Oxidación de 73: 74



A una disolución de **73** (57.6 mg, 0.14 mmol) en 10 mL de DCM se le añaden 87 mg (0.21 mmol) de Dess-Martin peryodino y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de NaHCO_3 10% y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% 1:1. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el aldehído **74** de cuantitativamente.

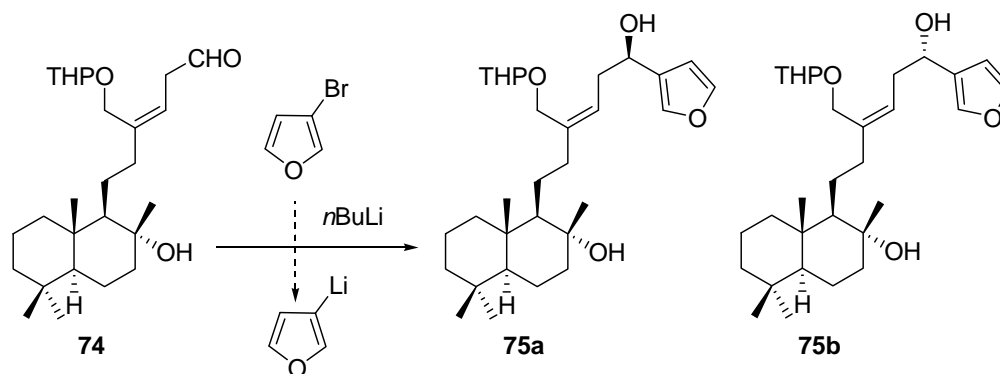
8 α -hidroxi-24-(2-tetrahidropiraniloxi)-17,18,19,25-tetranor-8,14-*seco*-luffol-13Z-en -16-al: 74

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3362, 2938, 2868, 1683, 1263, 1122, 1023.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.67 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-16), 5.53 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14), 4.56 (1H, s ancho, H-2'), 4.28-3.28 (6H, m, H-15, H-24 y

H-6'), 2.20-0.90 (23H, m), 1.12 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.13 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.87 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 y H-22).

Adición de furil litio al aldehído 74: 75a y 75b



A 3 mL de éter seco en atmósfera inerte y enfriados a -78°C se añaden 0.26 mL de 3-bromofurano (2.9 mmol) y 1.79 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (2.86 mmol). Pasados 10 minutos se añade el aldehído **74** (117 mg, 0.28 mmol) disuelto en 3 mL de éter vía cánula. Se deja reaccionar durante media hora y a continuación se añaden 2 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . Se extrae con éter y el combinado de las fases etéreas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

El crudo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt. Se obtienen 22 mg (0.04 mmol, 16%) de **75a**, 20 mg (0.035, 14%) de **75b**.

24-(2-tetrahidropiranioloxi)-19,25-epoxi-8,14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,16R-diol: **75a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6.0$ ($c = 0.43$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3421, 2937, 2869, 1388 11191023.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.40 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.52 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14 epímero 1), 5.49 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-14 epímero 2), 4.76-4.58 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (5H, m, H-16, H-24 y H-6'),

2.65-0.90 (26H, m), 1.14 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.13 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.0 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.1/56.4 (C-5), 20.5 (C-6), 43.3/43.6 (C-7), 74.1 (C-8), 59.8 (C-9), 39.4 (C-10), 19.4/19.8 (C-11), 36.5 (C-12), 139.6 (C-13), 126.5/127.2 (C-14), 40.0 (C-15), 66.6 (C-16), 129.4 (C-17), 109.0 (C-18), 143.2 (C-19), 21.7 (C-20), 33.4 (C-21), 15.7 (C-22), 24.6/24.7 (C-23), 65.3/65.5 (C-24), 139.2 (C-25), 98.3/99.2 (C-2'), 30.7 (C-3'), 25.6 (C-4'), 24.0 (C-5'), 62.3/62.8 (C-6').

EMIEAR [calculado para C₃₀H₄₈O₅Na (M+Na⁺): 511.3378; encontrado: 511.3385]

24-(2-tetrahidropiranioloxi)-19,25-epoxi-8,14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-8α,16S-diol: 75b

$[\alpha]_D^{22} = -18.2$ ($c = 0.28$, CHCl₃).

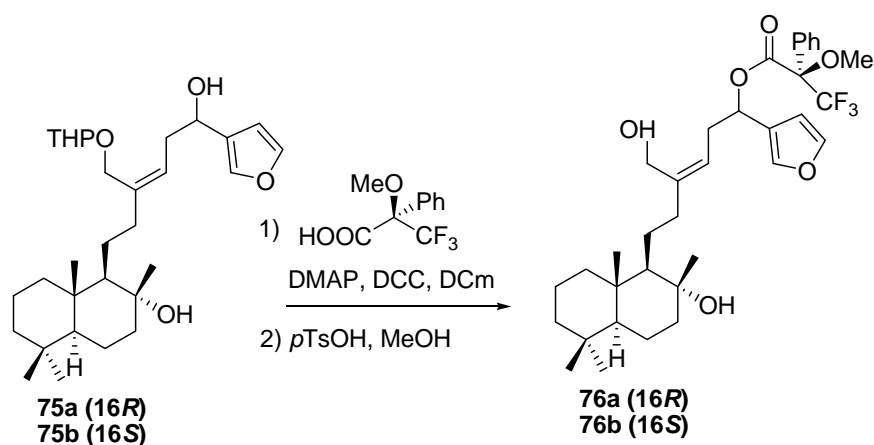
ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3421, 2937, 2869, 1388, 1119, 1023.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.41 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.52-5.44 (1H, m, H-14), 4.76-4.65 (1H, m, H-2'), 4.40-3.48 (5H, m, H-16, H-24 y H-6'), 2.65-0.90 (26H, m), 1.12 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.10 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.8 (C-1), 18.4 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 56.2 (C-5), 20.3 (C-6), 43.4 (C-7), 73.8 (C-8), 59.4/59.6 (C-9), 39.2 (C-10), 19.1 (C-11), 37.5 (C-12), 139.1 (C-13), 127.1 (C-14), 39.6 (C-15), 66.4 (C-16), 129.0/129.1 (C-17), 108.6 (C-18), 143.2/142.9 (C-19), 21.6 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.4 (C-23), 65.3 (C-24), 138.8/139.0 (C-25), 98.1/98.7 (C-2'), 30.1 (C-3'), 25.3 (C-4'), 23.6/23.7 (C-5'), 61.9/62.4 (C-6').

EMIEAR [calculado para C₃₀H₄₈O₅Na (M+Na⁺): 511.3378; encontrado: 511.3385]

Formación del éster de Mosher de 75a y 75b y desprotección del THP: 76a y 76b



A una disolución de **75b** (14.4 mg, 0.03 mmol), 0.5 mg de DMAP (0.005 mmol) y 8 mg del ácido R(+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacético (0.035 mmol) en 1 mL de DCM en atmósfera inerte y enfriada a 0°C se añaden 33 μ L de DCC 1.0M en DCM (0.033 mmol). Tras 90 minutos a 0°C se deja que alcance temperatura ambiente y se agita durante 24 horas más.

Se filtra la mezcla a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2N, Na₂CO₃ 10%, agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 8:2.

El producto obtenido se disuelve en 3 mL de MeOH y se añaden 2 mg de pTsOH (0.01 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 12 mg de **76b** (0.018 mmol, 65%).

A una disolución de **75a** (3 mg, 0.008 mmol), 0.1 mg de DMAP (0.001 mmol) y 2.3 mg del ácido R(+)- α -metoxi- α -trifluorometil fenilacético (0.01 mmol) en 0.2 mL de DCM en atmósfera inerte y enfriada a 0°C se añaden 9 μ L de DCC 1.0M en DCM (0.009

mmol). Tras 90 minutos a 0°C se deja que alcance temperatura ambiente y se agita durante 24 horas más.

Se filtra la mezcla a un embudo de decantación, se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2N, Na₂CO₃ 10%, agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 8:2.

El producto obtenido se disuelve en 1 mL de MeOH y se añaden 0.4 mg de ácido pTsOH (0.002 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 3.5 mg de **76a** (0.006 mmol, 75%).

16R-(R- α -metoxy- α -trifluorometil-fenil)acetoxi-19,25-epoxi-8,14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α , 24-diol: **76a**

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3373, 2929, 2868, 1748, 1270, 1169, 1022.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.49-7.31 (7H, m, H-19, H-25 y Ph-), 6.44 (1H, s, H-18), 6.05 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-16), 5.21 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14), 4.09 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_A), 3.96 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_B), 3.44 (3H, s, OMe), 2.90-0.90 (20H, m), 1.12 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

EMIEAR [calculado para C₃₅H₄₇O₆F₃Na (M+Na⁺): 643.3217; encontrado: 643.3207]

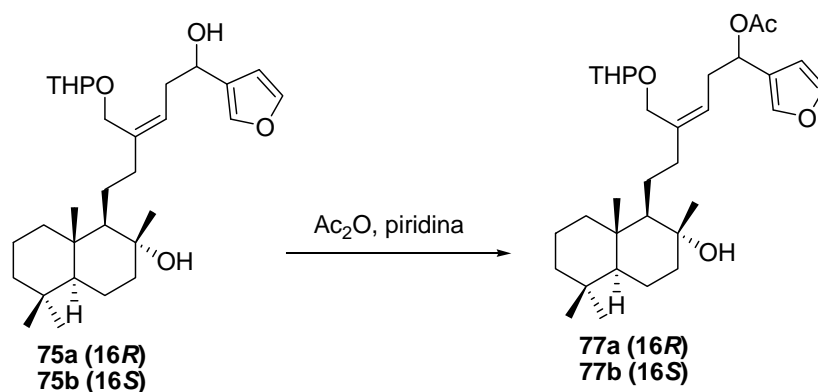
16S-(R- α -metoxy- α -trifluorometil-fenil)acetoxi-19,25-epoxi-8,14-*seco*-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α , 24-diol: **76b**

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3373, 2929, 2868, 1748, 1270, 1169, 1022.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.49-7.31 (7H, m, H-19, H-25 y Ph-), 6.30 (1H, dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, H-18), 5.98 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-16), 5.28 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 4.16 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_A), 4.06 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-24_B), 3.52 (3H, s, OMe), 2.90-0.90 (20H, m), 1.13 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

EMIEAR [calculado para $C_{35}H_{47}O_6F_3Na$ ($M+Na^+$): 643.3217; encontrado: 643.3207]

Acetilación de 75a y 75b: 77a y 77b



A una disolución de **75a** (17 mg, 0.036 mmol) en 1 mL de piridina se añade 1 mL de anhídrido acético y se agita a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 24 horas.

Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, $NaHCO_3$ 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 18.3 mg (0.036 mmol) del producto de acetilación **77a** (100%).

A una disolución de **75b** (10.7 mg, 0.02 mmol) en 1 mL de piridina se añade 1 mL de anhídrido acético y se agita a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 24 horas.

Posteriormente se añade hielo y agita hasta conseguir una disolución homogénea. A continuación se extrae con AcOEt y el combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M, $NaHCO_3$ 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen el producto de acetilación **77b** de manera cuantitativa.

16R-acetoxi-24-(2-tetrahidropiranioloxi)-19-25-epoxi-8,14-seco-luffola-

13Z,17(25),18-trien-8 α -ol: 77a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6.8 \text{ (} c = 0.25, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3482, 2939, 2868, 1740, 1387, 1119, 1024.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.42 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 5.83-5.74 (1H, m, H-16), 5.33-5.26 (1H, m, H-14), 4.55 (1H, s ancho, H-1'), 4.23-3.46 (4H, m, H-24 y H-6'), 2.65-0.90 (25H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.13 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.10 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.86 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.6 (C-4), 56.3 (C-5), 20.5 (C-6), 44.1/44.2 (C-7), 74.2 (C-8), 61.4/61.6 (C-9), 39.4 (C-10), 19.9 (C-11), 33.4 (C-12), 140.0/140.2 (C-13), 123.3/123.8 (C-14), 39.9 (C-15), 68.5 (C-16), 124.8 (C-17), 109.2 (C-18), 143.4 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.7 (C-22), 22.4 (C-23), 66.0/65.5 (C-24), 140.6 (C-25), 98.4/98.9 (C-1'), 30.9 (C-2'), 25.6/25.7 (C-3'), 24.3 (C-4'), 62.7 (C-5'), 170.6 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 553.3499; encontrado: 553.3513]

16S-acetoxi-24-(2-tetrahidropiranioloxi)-19,25-epoxi-8,14-seco-luffola-

13Z,17(25),18-trien-8 α -ol: 77b

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10.8 \text{ (} c = 0.11, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3482, 2939, 2868, 1740, 1387, 1119, 1024.

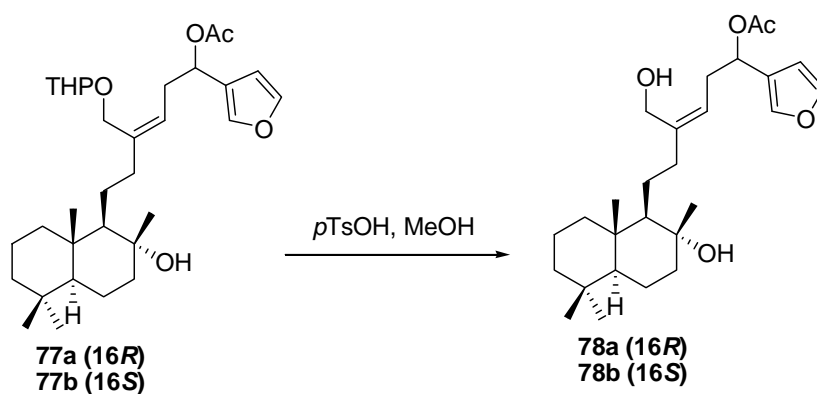
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.42 (1H, s, H-25), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 5.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.32 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, H-14), 4.56 (1H, s ancho, H-1'), 4.24 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_A epímero 1), 4.22 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_A epímero 2), 4.02 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-24_B), 3.90-3.84 (1H, m, H-6'), 3.53-3.46 (1H, m, H-6'), 2.65-0.90 (25H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23 epímero 1), 1.13 (3H, s, H-23 epímero 2), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.1 (C-1), 18.4 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 56.1 (C-5), 20.4 (C-6), 44.0 (C-7), 73.9 (C-8), 61.4 (C-9), 39.1 (C-10), 19.6 (C-11), 33.1 (C-12), 139.8 (C-13), 123.4 (C-14), 39.0 (C-15), 68.2 (C-16), 124.6 (C-17),

109.0 (C-18), 143.1 (C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.0 (C-23), 64.5 (C-24), 140.3 (C-25), 98.1/98.7 (C-1'), 30.6 (C-2'), 25.3/25.4 (C-3'), 24.1 (C-4'), 62.4 (C-5'), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₃₂H₅₀O₆Na (M+Na⁺): 553.3499; encontrado: 553.3513]

Desprotección del THP de 77a y 77b: 78a y 78b



Se disuelven 18 mg de **77a** (0.036 mmol) en 3.5 mL de MeOH y se añade 2 mg (0.01 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, 16 mg de **78a** (0.036 mmol, 100%).

Se disuelven 10 mg de **77b** (0.019 mmol) en 2 mL de MeOH y se añade 1 mg (0.005 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, 8 mg de **78b** (0.018 mmol, 95%).

16R-acetoxi-19,25-epoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,24-diol: 78a

$[\alpha]_D^{22} = +2.2$ ($c = 0.14$, CHCl₃).

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3401, 2925, 2853, 1738, 1236, 1023.

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, H-19), 6.41 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-18), 5.83 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-14), 4.20 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-24_A), 4.04 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, H-24_B), 2.64 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.23 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.30-2.20 (2H, m, H-12), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.85 (2H, m, H-7), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.70-1.65 (2H, m, H-11), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.22-1.14 (1H, m, H-3), 1.13 (3H, s, H-23), 1.05-1.00 (1H, m, H-9), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.95-0.90 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-21), 0.79 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) 39.9 (C-1), 18.4 (C-2), 41.9 (C-3), 33.3 (C-4), 56.1 (C-5), 20.5 (C-6), 44.2 (C-7), 74.5 (C-8), 60.0 (C-9), 39.4 (C-10), 23.9 (C-11), 29.6 (C-12), 142.5 (C-13), 123.3 (C-14), 39.0 (C-15), 68.6 (C-16), 127.5 (C-17), 108.9 (C-18), 143.2 (C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 15.4 (C-22), 24.1 (C-23), 60.7 (C-24), 140.3 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₂₇H₄₂O₅Na (M+Na⁺): 469.2924; encontrado: 469.2929]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

16S-acetoxi-19,25-epoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-8 α ,24-diol: 78b

$[\alpha]_D^{22} = -10.6$ ($c = 0.18$, CHCl₃).

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3401, 2925, 2853, 1738, 1236, 1023.

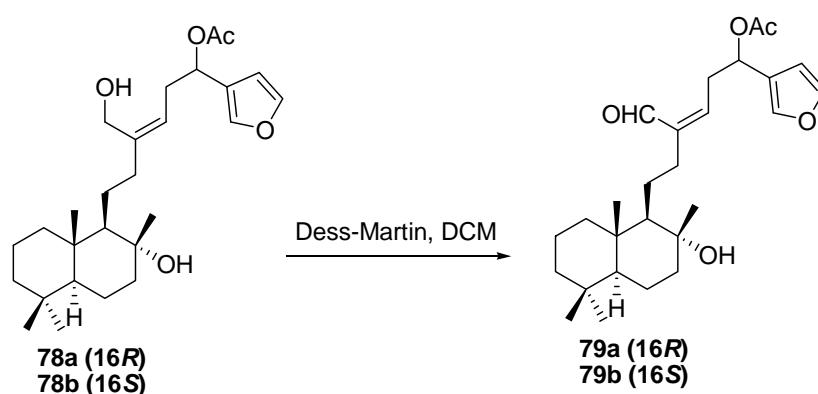
ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.44-7.42 (1H, m, H-25), 7.38 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, H-19), 6.41 (1H, dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, H-18), 5.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-16), 5.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-14), 4.17 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-24_A), 4.07 (1H, d, $J = 12.7$ Hz, H-24_B), 2.69 (1H, ddd, $J = 14.6, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.58 (1H, ddd, $J = 14.6, 7.5, 6.8$ Hz, H-15), 2.30-0.90 (18H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 18.6 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.7 (C-6), 44.5 (C-7), 74.8 (C-8), 60.5 (C-9), 39.5 (C-10), 24.0

(C-11), 29.5 (C-12), 142.9 (C-13), 123.2 (C-14), 39.4 (C-15), 68.7 (C-16), 124.8 (C-17), 109.2 (C-18), 143.5 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.7 (C-22), 24.4 (C-23), 60.9 (C-24), 140.6 (C-25), 170.7 (MeCOO), 21.5 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $C_{27}H_{42}O_5Na$ ($M+Na^+$): 469.2924; encontrado. 469.2929]

Oxidación del alcohol alílico de 78a y 78b: 79a y 79b



A una disolución de **78a** (16 mg, 0.036 mmol) en 2 mL de DCM se le añaden 18 mg (0.043 mmol) de Dess-Martin peryodinano y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de $NaHCO_3$ 10% y $Na_2S_2O_3$ 10% 1:1. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el aldehído **79a** de cuantitativamente.

A una disolución de **78b** (8 mg, 0.018 mmol) en 1 mL de DCM se le añaden 9 mg (0.02 mmol) de Dess-Martin peryodinano y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de $NaHCO_3$ 10% y $Na_2S_2O_3$ 10% 1:1. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 6 mg del aldehído **79b** (0.013 mg, 72%).

16R-acetoxi-19,25-epoxi-8 α -hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-al:

79a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.0 \text{ (} c = 0.42, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3502, 2927, 2868, 1736, 1675, 1229, 1029.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.04 (1H, s, H-24), 7.44 (1H, s, H-25), 7.41(1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 6.41 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-14), 5.98 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-16), 3.09 (2H, m, H-15), 2.27 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, H-12), 2.25-0.90 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.12 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.7 (C-6), 44.2 (C-7), 74.3 (C-8), 61.7 (C-9), 39.2 (C-10), 25.1 (C-11), 32.2 (C-12), 143.6 (C-13), 142.3 (C-14), 34.5 (C-15), 67.6 (C-16), 124.0 (C-17), 108.9 (C-18), 143.9 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.6 (C-22), 24.3 (C-23), 191.4 (C-24), 140.6 (C-25), 170.4 (MeCOO), 21.3 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 467.2768; encontrado: 467.2755]

16S-acetoxi-19,25-epoxi-8 α -hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-al:

79b

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.3 \text{ (} c = 0.27, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

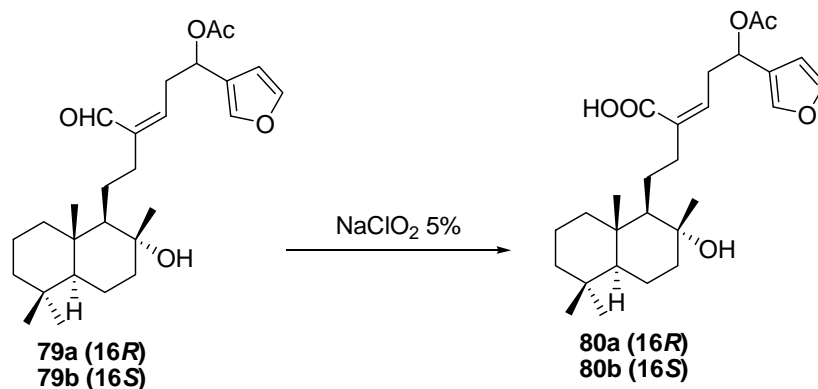
ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 3502, 2927, 2868, 1736, 1675, 1229, 1029.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.05 (1H, s, H-24), 7.44 (1H, s, H-25), 7.41(1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 6.40 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H-14), 5.90 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-16), 3.09 (2H, m, H-15), 2.38-2.20 (2H, m, H-12), 2.25-0.90 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.13 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 56.3 (C-5), 20.6 (C-6), 44.2 (C-7), 74.4 (C-8), 61.8 (C-9), 39.1 (C-10), 25.2 (C-11), 32.4 (C-12), 143.6 (C-13), 142.3 (C-14), 34.6 (C-15), 67.6 (C-16), 124.0 (C-17), 108.9 (C-18), 143.9 (C-19), 21.7 (C-20), 33.6 (C-21), 15.6 (C-22), 24.3 (C-23), 191.4 (C-24), 140.6 (C-25), 170.4 (MeCOO), 21.3 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 467.2768; encontrado: 467.2755]

Oxidación del aldehído de 79a y 79b: 80a y 80b



A una disolución de **79a** (16 mg, 0.036 mmol) en 0.47 mL de *t*BuOH se le añaden 97 μL de 2-metil-2-buteno, una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (18 mg en 0.13 mL) y 91 μL de NaClO_2 al 5% en agua (0.072 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con éter y se lava la fase etérea con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el ácido **80a** de cuantitativamente.

A una disolución de **79b** (6 mg, 0.013 mmol) en 0.17 mL de *t*BuOH se le añaden 35 μL de 2-metil-2-buteno, 46 μL de una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (6.4 g en 44 mL) y 33 μL de NaClO_2 al 5% en agua (0.026 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con éter y se lava la fase etérea con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el ácido **80b** de cuantitativamente.

Ácido 16R-acetoxi-19,25-epoxi-8 α -hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-oico: 80a

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 3452, 2928, 2855, 1738, 1237, 1024.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 5.93-5.82 (2H, m, H-14 y H-16), 3.02 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-15), 2.45-0.90 (17H, m), 2.07 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 483.2717; encontrado: 483.2726]

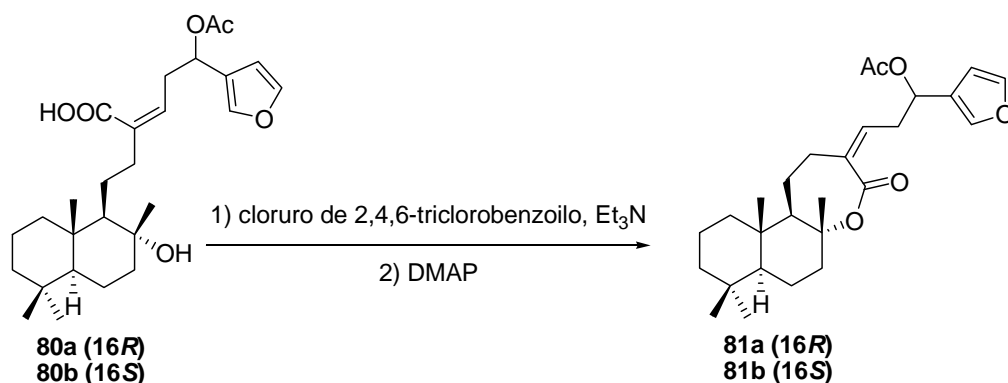
Ácido 16S-acetoxi-19,25-epoxi-8 α -hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24-oico: 80b

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm^{-1} 3452, 2928, 2855, 1738, 1237, 1024.

ESPECTRO RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.44 (1H, s, H-25), 7.38 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-18), 5.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-14 y H-16), 3.03 (2H, m, H-15), 2.45-0.90 (17H, m), 2.07 (3H, s, MeCOO), 1.14 (3H, s, H-23), 0.87 (3H, s, H-21), 0.78 (6H, s, H-20 y H-22).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 483.2717; encontrado: 483.2726]

Lactonización de 80a y 80b: 81a y 81b



Se disuelven 17 mg de **80a** (0.036 mmol) en 1 mL de tolueno seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a 0°C. A continuación se añaden 0.61 mL de una disolución de Et₃N en tolueno (100 µL en 10 mL, 0.043 mmol) y 0.62 mL de una disolución de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo en tolueno (100 µL en 10 mL, 0.040 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se añaden 0.88 mL de una disolución de DMAP en tolueno (50 mg en 5 mL, 0.072 mmol) y se agita durante 2 horas más.

Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 8:2 y 7:3. Se obtiene 14 mg de **81a** (0.032 mmol, 88%).

Se disuelven 6 mg de **80b** (0.013 mmol) en 0.5 mL de tolueno seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a 0°C. A continuación se añaden 0.22 mL de una disolución de Et₃N en tolueno (100 µL en 10 mL, 0.016 mmol) y 0.22 mL de una disolución de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo en tolueno (100 µL en 10 mL, 0.014 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se añaden 0.32 mL de una disolución de DMAP en tolueno (50 mg en 5 mL, 0.026 mmol) y se agita durante 2 horas más.

Se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 8:2 y 7:3. Se obtiene 5 mg de **81b** (0.010 mmol, 78%).

16R-acetoxi-19,25-epoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24,8 α -olida: 81a

$[\alpha]_D^{22} = +19.1$ ($c = 0.45$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2930, 2867, 1740, 1708, 1237, 1022.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.47 (1H, s ancho, H-25), 7.37 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, H-19), 6.41 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, H-18), 5.87 (1H, dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz, H-16), 5.71 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-14), 2.90-2.82 (1H, m, H-15), 2.41 (1H, ddd, $J = 13.7, 5.4, 2.1$ Hz, H-12), 2.06 (3H, s, MeCOO), 2.10-2.05 (1H, m, H-15), 2.02-1.98 y 1.90-1.85 (1H, m c/u, H-7), 1.90-1.85 (1H, m, H-12), 1.80-1.70 (1H, m, H-1), 1.65-1.60 (1H, m, H-9), 1.65-1.63 (1H, m, H-6), 1.60-1.50 (2H, m, H-11), 1.52-1.48 (2H, m, H-2), 1.45-1.40 (1H, m, H-3), 1.42-1.39 (1H, m, H-6), 1.39 (3H, s, H-23), 1.22-1.10 (1H, m, H-3), 1.00-0.90 (1H, m, H-1), 0.95-0.90 (1H, m, H-5), 0.89 (3H, s, H-21), 0.80 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 33.3 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.3 (C-7), 86.9 (C-8), 58.0 (C-9), 38.6 (C-10), 25.5 (C-11), 34.6 (C-12), 138.0 (C-13), 133.2 (C-14), 34.6 (C-15), 67.8 (C-16), 124.2 (C-17), 108.9 (C-18), 143.3 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.2 (C-22), 22.3 (C-23), 170.3 (C-24), 140.6 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 465.2611; encontrado: 465.2597]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

16S-acetoxi-19,25-epoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17(25),18-trien-24,8 α -olida: 81b

$[\alpha]_D^{22} = +8.5$ ($c = 0.20$, CHCl_3).

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2930, 2867, 1740, 1708, 1237, 1022.

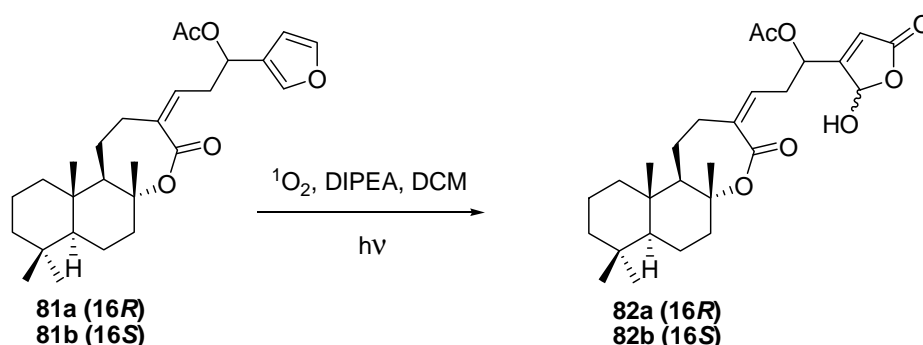
ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.44 (1H, s ancho, H-25), 7.37 (1H, dd, $J = 3.7, 1.6$ Hz, H-19), 6.41 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-18), 5.84 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H-16), 5.71 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 2.89 (1H, ddd, $J = 14.8, 7.1, 6.6$ Hz, H-15), 2.41 (1H, ddd, $J = 7.7, 5.8, 2.4$ Hz, H-12), 2.25-0.90 (16H, m), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.31 (3H, s, H-23), 0.89 (3H, s, H-21), 0.79 (3H, s, H-20), 0.77 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 33.3 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.3 (C-7), 86.9 (C-8), 58.0 (C-9), 38.6 (C-10), 25.5 (C-11), 34.5 (C-12), 138.0 (C-13), 133.2 (C-14), 34.6 (C-15), 67.8 (C-16), 124.2 (C-17),

108.9 (C-18), 143.3 (C-19), 21.7 (C-20), 33.5 (C-21), 15.2 (C-22), 22.1 (C-23), 170.3 (C-24), 140.6 (C-25), 170.3 (MeCOO), 21.2 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $C_{27}H_{38}O_5Na$ ($M+Na^+$): 465.2611; encontrado: 465.2597]

Oxidación de 81a y 819b con 1O_2 : 82a y 82b



Sobre una disolución de **81a** (10 mg, 0.023 mmol) en DCM (3 mL) se añade DIPEA (50 μ L, 0.23 mmol) y rosa de Bengala (2 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear O_2 durante 10 minutos. Seguidamente la disolución se enfría a $-78^\circ C$ y, bajo atmósfera de O_2 se irradia con una lámpara de 200W durante 5 horas. La reacción se controla mediante CCF.

Una vez finalizada, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de ácido oxálico (1 mL). Tras 30 minutos de agitación vigorosa se añade agua y se extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 6:4. Se obtienen 8 mg de **82a** (0.015 mmol, 69%).

Sobre una disolución de **81b** (5 mg, 0.01 mmol) en DCM (1.5 mL) se añade DIPEA (20 μ L, 0.10 mmol) y rosa de Bengala (1 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear O_2 durante 10 minutos. Seguidamente la disolución se enfría a $-78^\circ C$ y, bajo

atmósfera de O₂ se irradia con una lámpara de 200W durante 5 horas. La reacción se controla mediante CCF.

Una vez finalizada, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de ácido oxálico (0.5 mL). Tras 30 minutos de agitación vigorosa se añade agua y se extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 6:4. Se obtienen 3 mg de **82b** (0.007 mmol, 70%).

16R-acetoxi-25(R,S)-hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8α-19,25-diolida:

82a

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3357, 2929, 2867, 1766, 1748, 1706, 1229, 1041.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.11-5.50 (4H, m, H-14, H-16, H-18, H-25), 3.09-0.90 (18H, m), 2.13 (3H, s, MeCOO), 1.39 (3H, s, H-23), 0.90 (3H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20 y H-22).

ESPECTRO DE RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm) 40.1 (C-1), 19.0 (C-2), 41.6 (C-3), 33.6 (C-4), 55.6 (C-5), 19.8 (C-6), 43.4 (C-7), 88.8 (C-8), 58.0 (C-9), 39.0 (C-10), 25.7 (C-11), 34.8 (C-12), 140.4 (C-13), 136.6/136.7 (C-14), 33.6 (C-15), 69.8 (C-16), 163.5 (C-17), 119.9/120.2 (C-18), 169.5 (C-19), 21.9 (C-20), 33.7 (C-21), 15.5 (C-22), 22.7 (C-23), 170.5 (C-24), 98.0/98.5 (C-25), 171.3 (MeCOO), 21.1 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para C₂₇H₃₈O₇Na (M+Na⁺): 497.2509; encontrado. 497.2504]

16S-acetoxi-25(R,S)-hidroxi-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8α-19,25-diolida:

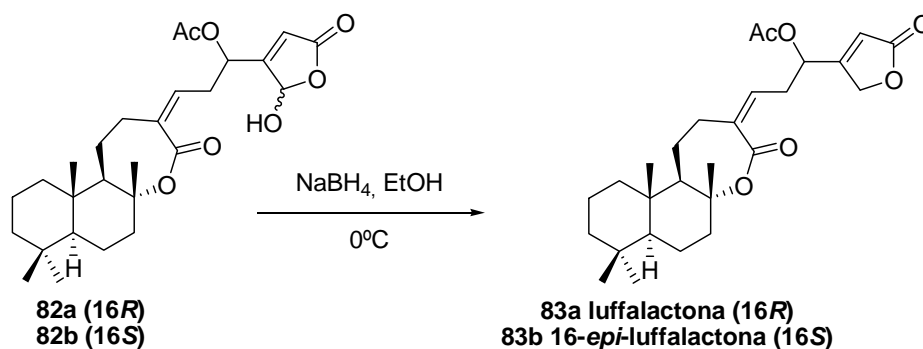
82b

ESPECTRO IR ν_{\max} (película) cm⁻¹ 3357, 2929, 2867, 1766, 1748, 1706, 1229, 1041.

ESPECTRO RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.13-5.55 (4H, m, H-14, H-16, H-18, H-25), 3.09-0.90 (18H, m), 2.14 (3H, s, MeCOO), 1.39 (3H, s, H-23), 0.90 (3H, s, H-21), 0.80 (6H, s, H-20 y H-22).

EMIEAR [calculado para $C_{27}H_{38}O_7Na$ ($M+Na^+$): 497.2509; encontrado: 497.2504]

Reducción de 82a y 82b: luffalactona y 16-*epi*-luffalactona



A una disolución de **82a** (6 mg, 0.015 mmol) en 1 mL de etanol absoluto enfriada a $0^\circ C$ se añaden 2 mg de $NaBH_4$ (0.04 mmol) y se agita a esta temperatura durante 5 minutos.

Se añade agua y se acidula con HCl 2N. Se extrae con AcOEt y se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 7:3. Se obtienen 5 mg de **83a**, luffalactona (0.011 mmol, 73%).

A una disolución de **82b** (3 mg, 0.007 mmol) en 1 mL de etanol absoluto enfriada a $0^\circ C$ se añaden 1 mg de $NaBH_4$ (0.02 mmol) y se agita a esta temperatura durante 5 minutos.

Se añade agua y se acidula con HCl 2N. Se extrae con AcOEt y se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 7:3. Se obtienen 2.5 mg de **83b**, 16-*epi*-luffalactona (0.005 mmol, 79%).

16R-acetoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8 α -19,25-diolida: 83a Luffalactona

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.2 \text{ (} c = 0.27, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.2 \text{ (} c = 0.27, \text{C}_6\text{H}_6\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2927, 2852, 1782, 1752, 1703, 1229, 1042.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 5.64 (1H, dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz, H-18), 5.45 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, H-16), 5.30 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.15 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.9$ Hz, H-25A), 4.06 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.5$ Hz, H-25B), 2.72-2.65 y 2.40-2.30 (1H, m c/u, H-15), 1.99 (1H, ddd, $J = 13.1, 5.5, 3.2$ Hz, H-12), 1.86 (1H, dt, $J = 13.0, 3.1$ Hz, H-7), 1.84 (1H, t ancho, $J = 13.1$ Hz, H-12), 1.76 (1H, dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz, H-7), 1.60 (3H, s, MeCOO), 1.55-1.52 (1H, m, H-11), 1.40-1.35 (1H, m, H-1), 1.34-1.32 (2H, m, H-2), 1.32-1.30 (2H, m, H-3 y H-6), 1.22-1.18 (1H, m, H-11), 1.20-1.15 (1H, m, H-9), 1.13 (3H, s, H-23), 1.01 (1H, ddd, $J = 13.2, 12.9, 3.7$ Hz, H-3), 0.80-0.75 (1H, m, H-6), 0.78 (3H, s, H-21), 0.69 (3H, s, H-20), 0.56 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, H-1), 0.55-0.50 (1H, m, H-5), 0.50 (3H, s, H-22).

ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , δ ppm) 39.5 (C-1), 18.7 (C-2), 41.3 (C-3), 32.9 (C-4), 54.9 (C-5), 19.3 (C-6), 43.3 (C-7), 85.5 (C-8), 57.7 (C-9), 38.2 (C-10), 25.3 (C-11), 34.3 (C-12), 139.9 (C-13), 130.6 (C-14), 33.2 (C-15), 69.0 (C-16), 165.9 (C-17), 116.5 (C-18), 172.1 (C-19), 21.5 (C-20), 33.2 (C-21), 14.9 (C-22), 22.1 (C-23), 168.5 (C-24), 69.9 (C-25), 168.7 (MeCOO), 19.9 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 481.2561; encontrado. 481.2554]

HMBC y HMQC ver tablas de correlaciones bidimensionales

16S-acetoxi-8,14-seco-luffola-13Z,17-dien-24,8 α -19,25-diolida: 83b 16-epi-luffalactona

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.7 \text{ (} c = 0.12, \text{CHCl}_3\text{)}.$$

ESPECTRO IR ν_{max} (película) cm^{-1} 2927, 2853, 1782, 1751, 1701, 1230.

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.02 (1H, dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, H-18), 5.75 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-16), 5.70 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.94 (1H, dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, H-25A), 4.81 (1H, ddd, $J = 17.8, 1.9, 0.8$ Hz, H-25B), 3.02-2.93 (1H, m, H-15), 2.71 (1H, td, $J = 16.3, 6.0$ Hz, H-15), 2.43 (1H, ddd, $J = 13.5, 5.1, 2.1$ Hz, H-12),

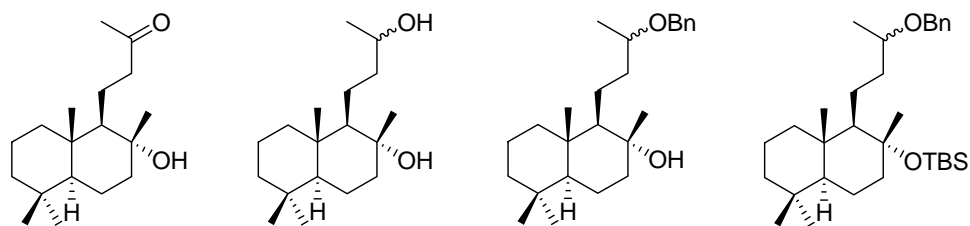
2.14 (3H, s, MeCOO), 2.02 (1H, dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 2.00-0.90 (14H, m), 1.37 (3H, s, H-23), 0.89 (3H, s, H-21), 0.80 (3H, s, H-20), 0.79 (3H, s, H-22).

ESPECTRO RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 5.67 (1H, dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, H-18), 5.40 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-16), 5.28 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-14), 4.28 (1H, dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, H-25_A), 4.04 (1H, ddd, $J = 17.8, 1.9, 0.8$ Hz, H-25_B), 2.76-2.67 (1H, m, H-15), 2.49 (1H, td, $J = 16.3, 6.0$ Hz, H-15), 1.98 (1H, ddd, $J = 13.5, 5.1, 2.1$ Hz, H-12), 1.89 (1H, dt, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.83 (1H, t, $J = 12.5$ Hz, H-12), 1.75 (1H, dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.57 (3H, s, MeCOO), 1.52-0.50 (12H, m), 1.13 (3H, s, H-23), 0.78 (3H, s, H-21), 0.69 (3H, s, H-20), 0.51 (3H, s, H-22).

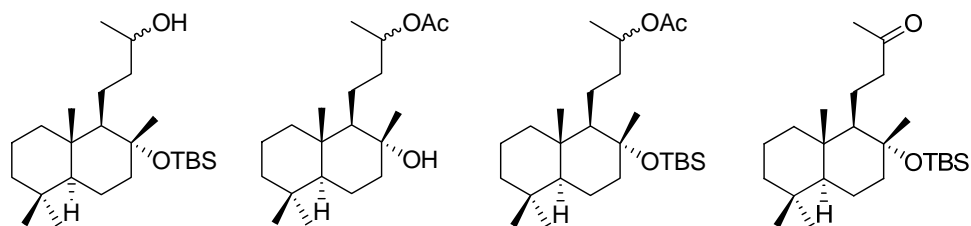
ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) 39.9 (C-1), 18.7 (C-2), 41.4 (C-3), 32.6 (C-4), 55.4 (C-5), 19.5 (C-6), 43.2 (C-7), 87.7 (C-8), 57.9 (C-9), 38.7 (C-10), 25.4 (C-11), 34.5 (C-12), 139.8 (C-13), 129.8 (C-14), 33.4 (C-15), 68.9 (C-16), 165.6 (C-17), 116.9 (C-18), 172.1 (C-19), 21.7 (C-20), 33.3 (C-21), 15.2 (C-22), 22.3 (C-23), 169.7 (C-24), 70.9 (C-25), 170.0 (MeCOO), 20.8 (MeCOO).

EMIEAR [calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 481.2561; encontrado: 481.2572]

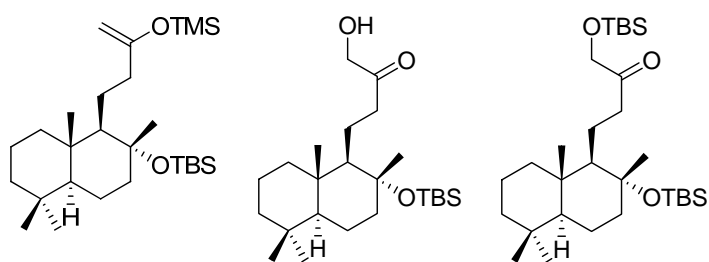
7. TABLAS DE CARBONO



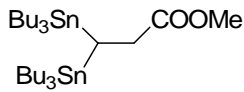
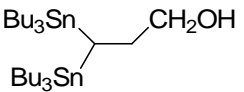
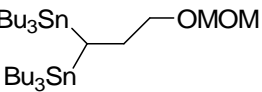
C	1	2a/2b	6a/6b	7a/7b
1	40.2	40.5	39.9 / 40.0	40.3/40.4
2	18.5	20.8	18.7	18.7
3	42.1	44.6	42.2	42.5
4	33.4	32.1	33.7	33.9
5	56.6	58.3/58.4	56.3	56.2
6	20.6	22.1	20.7	19.4/19.8
7	44.8	46.3	44.4 / 44.5	44.7
8	73.8	77.0/76.7	74.3/ 74.4	77.9
9	60.9	60.5	61.9 / 62.4	62.8
10	39.2	42.0	39.3/ 39.4	39.3
11	19.0	22.9	20.9/21.2	22.5
12	46.3	42.2	40.2	41.1/42.1
13	210.6	72.1	75.4 /75.9	75.7/75.8
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	29.6	23.9	19.8	22.7
17	24.2	25.4	24.2	24.7
18	33.4	35.8	33.5	33.6
19	21.5	22.3/22.6	21.8	22.0
20	15.2	17.7	15.6	15.9/16.0
CH₂-Ph	-	-	70.3	70.5
1'	-	-	139.3	139.5/139.6
2'-6'	-	-	127.6	127.4
3'-5'	-	-	128.5	128.5
4'	-	-	127.9	127.8
CMe₃	-	-	-	26.3
Me₂Si	-	-	-	-1.4/-1.2
CMe₃	-	-	-	18.4

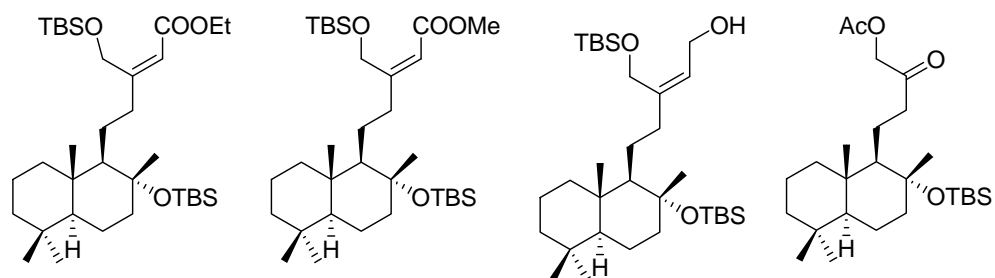


C	8a/8b	10a/10b	11a/11b	12
1	40.3	39.3	40.1	40.0
2	18.4	18.5	18.3	18.5
3	43.2 / 43.5	42.1	42.2	42.1
4	33.6	33.3	33.5	33.5
5	56.1	56.3	56.1	56.1
6	20.7	20.6	20.3	20.6
7	44.5	44.7	44.6	47.9
8	77.9	74.1	77.8	77.8
9	62.5	61.8	62.5	62.0
10	39.3	39.3	39.9	39.2
11	22.6	21.0	20.7	19.6
12	42.2	40.0	44.5	44.5
13	69.1 / 69.5	71.6	70.9	209.1
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	23.8	19.9	21.7	29.8
17	24.6	24.1	24.6	24.4
18	33.3	33.4	33.3	33.2
19	21.7	21.5	21.9	21.6
20	15.9	15.4	15.8	15.7
MeCOO		21.3	29.9	-
MeCOO		170.8	171.0	-
CMe₃	26.3/26.2	-	25.9	26.1
Me₂Si	-1.4/-1.2	-	-1.4/-1.2	-1.4/ -1.6
CMe₃	18.6	-	18.6	18.2

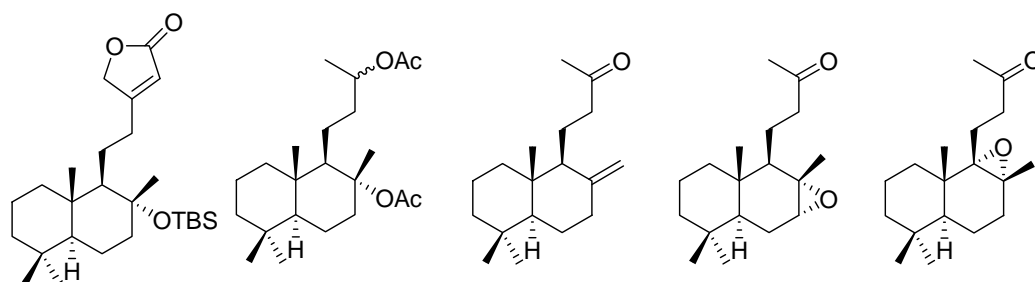


C	13	14	15
1	40.4	40.2	40.2
2	18.6	18.6	18.6
3	42.3	42.5	42.7
4	33.3	33.6	33.6
5	56.2	56.2	56.2
6	20.8	20.6	20.7
7	44.6	44.5	44.6
8	77.7	77.9	77.9
9	62.3	62.3	62.3
10	39.3	39.3	39.3
11	23.7	19.2	19.1
12	40.1	42.1	42.2
13	160.7	210.2	211.3
14	-	-	-
15	-	-	-
16	89.3	68.0	69.5
17	24.6	24.5	24.6
18	33.6	33.4	33.4
19	21.6	21.7	21.7
20	15.9	15.8	15.8
Si(Me)₃	0.5	-	-
CMe₃	26.3	26.2	26.1/26.6
Me₂Si	-1.2/ -1.5	-1.5/-1.3	-5.3/-1.3/ -1.5
CMe₃	18.4	18.3	18.3

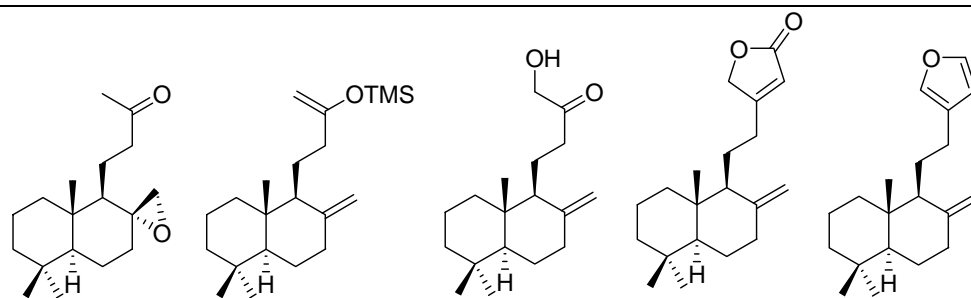
			
C	17	18	19
1	176.4	66.1	71.8
2	35.5	35.8	31.5
3	-1.8	-1.7	-0.4
1'	10.3	9.5	10.5
2'	27.8	26.9	27.8
3'	29.5	28.6	29.6
4'	13.9	12.9	13.9
COOMe	51.9	-	-
OMe	-	-	55.4
OCH₂O	-	-	96.6



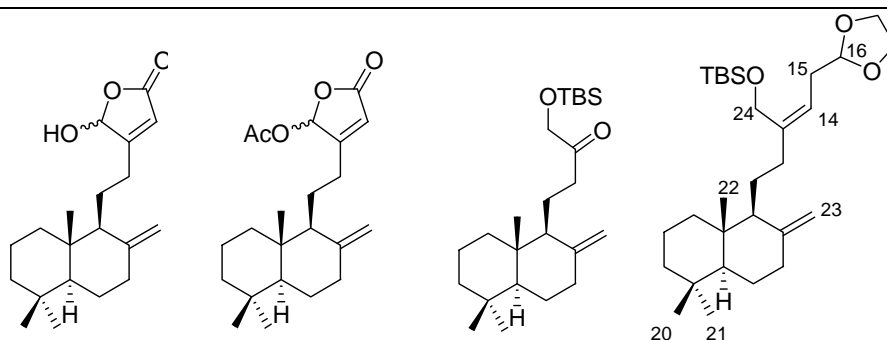
C	23	24	25	29
1	40.2	40.2	39.5	40.1
2	18.6	18.6	17.8	18.6
3	42.2	42.2	41.5	42.1
4	33.6	33.6	32.9	33.6
5	56.2	56.2	55.4	56.2
6	20.7	20.7	20.0	21.7
7	44.6	44.6	43.9	44.6
8	77.8	77.8	77.1	77.9
9	62.7	62.7	61.8	62.2
10	39.3	39.3	38.6	39.3
11	24.2	24.3	25.4	19.3
12	37.8	37.8	43.9	43.0
13	165.1	165.6	143.6	204.4
14	113.9	113.4	124.7	-
15	166.7	167.1	58.3	-
16	62.0	62.0	61.5	68.0
17	24.7	24.6	24.2	24.5
18	33.1	33.4	32.7	33.4
19	21.7	21.7	23.9	21.7
20	15.9	15.9	15.5	15.8
CMe₃	26.2	26.2	25.5	26.2
Me₂Si	-5.1/ -1.3/ -1.5	-5.1/-1.3/ -1.5	-2.0 / -2.1	-1.3/ -1.5
CMe₃	18.3	18.4	17.7	18.3
O-CH₂	59.7	-	-	-
CH₂CH₃	14.5	-	-	-
COOMe	-	51.1	-	-
MeCOO	-	-	-	170.4
MeCOO	-	-	-	15.7



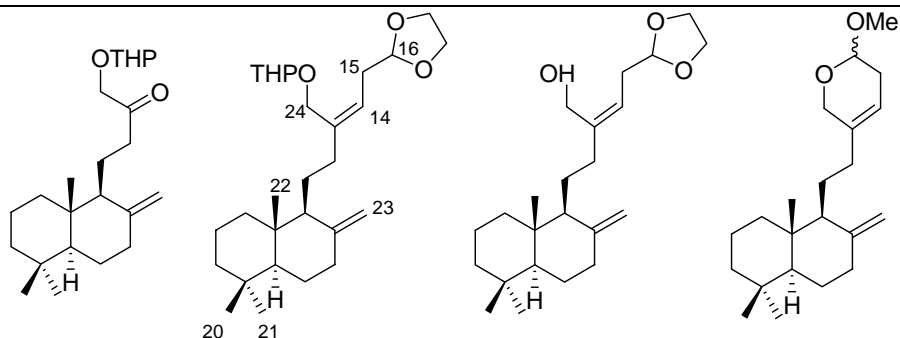
C	33	34a/34b	37	38a	38b
1	40.3	39.3	38.5	38.9	34.8
2	18.5	18.3	19.5	18.8	17.3
3	42.1	41.9	42.3	41.6	41.6
4	33.3	33.1	33.9	33.1	33.1
5	56.1	55.6	55.7	55.2	42.5
6	20.7	20.0	21.9	23.0	18.6
7	44.4	41.9	39.1	61.0	29.2
8	77.8	87.6	148.5	58.5	63.2
9	62.8	58.4/58.7	56.4	46.2	71.1
10	39.2	39.5	39.9	36.2	38.8
11	23.9	21.3	24.6	19.5	29.2
12	32.6	38.7/39.0	43.1	45.6	40.8
13	171.6	71.7/71.3	209.6	208.4	208.9
14	115.0	-	-	-	-
15	174.5	-	-	-	-
16	73.2	19.8	30.2	30.3	30.3
17	24.6	22.7	106.5	22.8	22.1
18	33.5	33.3	33.7	32.8	33.7
19	21.6	21.5	21.9	22.1	21.6
20	15.9	15.7	14.5	14.3	17.3
CMe₃	26.1	-	-	-	-
Me₂Si	-1.3/ -1.5	-	-	-	-
CMe₃	18.3	-	-	-	-
MeCOO	-	169.8/170.3	-	-	-
MeCOO	-	21.5	-	-	-



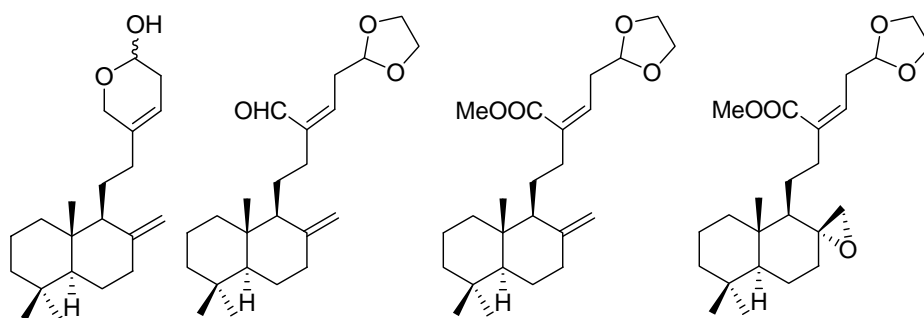
C	38c	39	40	41	42
1	39.2	38.5	38.4	38.4	38.9
2	18.9	19.6	19.5	19.5	19.3
3	42.1	42.4	42.3	42.2	42.1
4	33.6	33.7	33.3	33.8	33.6
5	55.0	55.7	55.6	55.7	55.4
6	22.0	21.9	17.7	21.4	24.0
7	36.8	39.2	39.2	39.4	38.3
8	59.7	148.7	148.2	148.5	148.5
9	53.4	56.2	56.5	56.3	56.0
10	40.4	39.8	39.9	40.0	39.5
11	16.2	24.6	24.6	24.6	24.4
12	45.4	35.7	42.3	27.7	23.6
13	209.6	160.2	210.4	171.4	125.6
14	-	-	-	115.3	110.9
15	-	-	-	174.4	142.6
16	30.1	90.0	68.3	73.4	138.6
17	51.1	106.5	106.6	106.7	106.2
18	33.6	33.8	33.8	33.3	33.6
19	21.9	22.0	21.9	21.9	21.7
20	14.7	14.6	14.5	14.7	14.5
SiMe₃	-	0.6	-	-	-



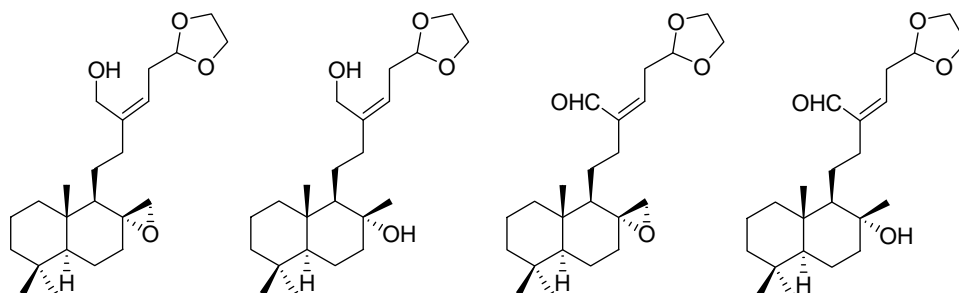
C	43	43a (+)-lagerstronolida	44	45
1	39.1	39.1	39.2	39.1
2	19.3	19.3	18.2	19.4
3	42.0	42.0	42.3	42.2
4	33.5	33.5	33.7	33.7
5	55.5	55.5	55.7	55.5
6	20.7/20.9	20.7	19.5	22.3
7	38.2	38.2	38.5	38.5
8	147.9	149.7	148.1	148.5
9	56.2/56.4	56.1/56.3	56.5	56.4
10	39.8	39.8	40.0	39.6
11	24.3/24.6	24.3	24.7	24.4
12	26.6	26.5	37.7	32.6
13	169.9	167.9	211.9	142.7
14	117.2/117.4	118.0/118.1	-	118.8
15	170.9	170.9	-	32.6
16	98.4/98.9	93.7/94.2	69.6	104.3
17	106.4/106.5	106.3/106.4	106.6	-
18	33.5	33.5	33.8	-
19	21.6	21.6	21.9	-
20	14.7	14.4	14.5	21.7
21	-	-	-	33.6
22	-	-	-	14.5
23	-	-	-	106.3
24	-	-	-	60.6
25	-	-	-	-
MeCOO	-	33.5	-	-
MeCOO	-	170.9	-	-
SiMe ₂	-	-	-5.3	-5.3
CMe ₃	-	-	26.3	25.9
CMe ₃	-	-	18.4	18.3
O-(CH ₂) ₂ -O	-	-	-	64.9



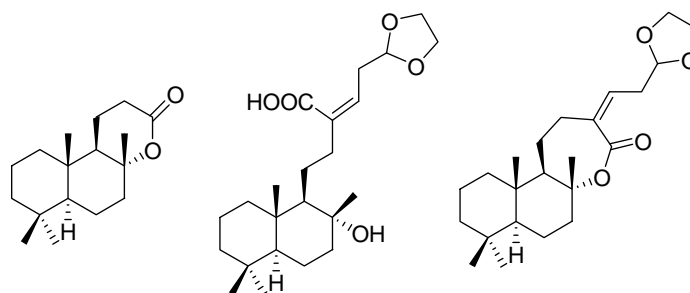
C	46	47	48	49
1	38.9	39.0	39.3	39.2
2	17.1	19.4	19.6	19.6
3	42.0	42.2	42.4	42.4
4	33.5	33.6	33.9	33.8
5	55.4	55.4	55.8	55.7
6	19.3	22.3	22.4	21.5/21.6
7	38.9	38.2	38.6	38.5
8	148.1	148.5	148.8	148.8
9	56.1	56.1/56.3	56.5	56.5
10	39.7	39.6	39.9	39.8
11	24.4	24.4	24.7	24.6
12	38.0	34.4	35.6	30.5
13	209.2	139.6/139.8	144.9	137.1
14	-	121.7/122.0	120.8	114.7/114.8
15	-	32.5	32.7	32.0/32.1
16	71.9	104.2	103.4	97.9
17	106.3	-	-	-
18	33.6	-	-	-
19	21.6	-	-	-
20	14.2	21.7	21.9	21.9
21	-	33.5	33.8	33.8
22	-	14.3/14.5	14.8	14.7
23	-	106.3/106.4	106.5	106.5
24	-	64.1/64.5	60.4	62.8/63.1
25	-	-	-	-
2'	98.5/98.6	97.3/97.4	-	-
3'	30.2	30.0	-	-
4'	25.4	25.5	-	-
5'	25.2	25.5	-	-
6'	62.2	62.0	-	-
O-(CH₂)₂-O	-	64.5	65.3	-
OMe	-	-	-	55.6



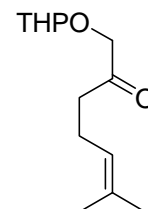
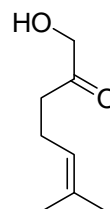
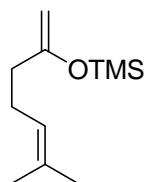
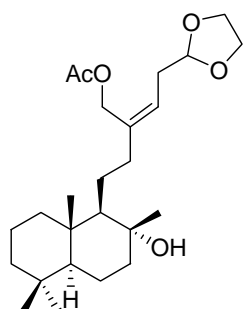
C	50	51	52	53
1	39.3	39.2	39.2	39.1
2	19.6	19.6	19.6	18.9
3	42.3	42.4	42.4	42.2
4	33.8	33.9	34.0	33.6
5	55.7	55.8	55.7	55.5
6	21.6/21.7	23.1	23.5	22.1
7	38.5	38.5	38.5	36.7
8	148.7	148.4	148.6	59.2
9	56.5	56.6	56.5	53.4
10	39.9	39.8	39.8	40.5
11	24.7	24.6	24.6	21.7
12	30.5	30.0	39.2	36.5
13	137.1	143.3	135.2	135.0
14	114.9/115.0	141.0	134.5	134.9
15	31.4	31.7	34.5	34.5
16	98.8/98.9	103.2	103.8	103.8
17	-	-	-	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	21.9	21.9	21.9	21.9
21	33.8	33.8	33.8	33.7
22	14.7	14.7	14.7	14.7
23	106.5	106.8	106.6	51.0
24	64.4/64.5	191.4	168.5	168.4
25	-	-	-	-
O-(CH ₂) ₂ -O	-	65.2/65.4	65.2	65.2
COOMe	-	-	51.5	51.5



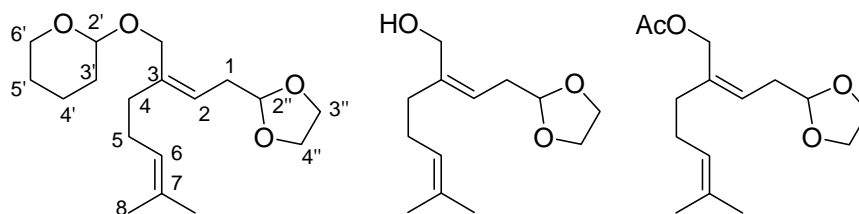
C	54	55	56	57
1	38.9	39.8	39.1	39.8
2	18.6	18.4	18.9	18.7
3	42.1	42.0	42.3	42.3
4	33.2	33.2	33.7	33.5
5	55.0	56.2	55.3	56.4
6	20.2	20.4	22.1	20.7
7	36.4	44.4	36.8	44.3
8	59.2	74.4	59.2	74.2
9	53.0	60.0	53.5	61.4
10	40.3	39.3	40.5	39.2
11	21.8	23.6	21.7	24.7
12	38.5	39.8	36.8	34.3
13	143.8	143.1	143.0	143.4
14	121.2	121.9	141.4	141.4
15	32.5	32.6	32.6	31.7
16	103.4	103.9	103.2	103.1
17	-	-	-	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	21.6	21.5	21.9	21.7
21	33.4	33.4	33.8	33.7
22	14.6	15.5	14.9	15.7
23	50.8	23.5	50.9	24.1
24	60.2	60.8	191.5	191.7
25	-	-	-	-
O-(CH₂)₂-O	65.3	64.8	65.4	65.4



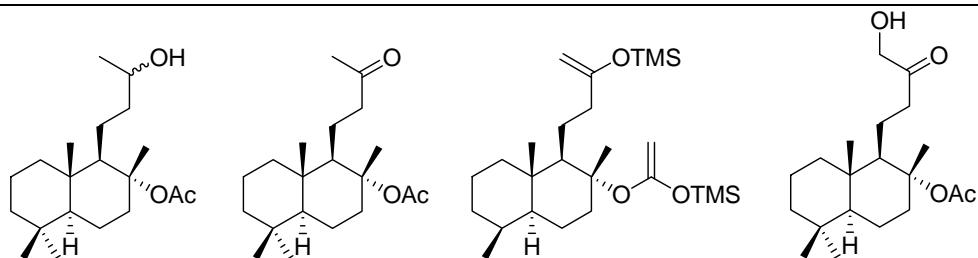
C	(+)- ambreinolida	58	59
1	39.1	39.8	39.9
2	18.4	18.6	18.7
3	41.7	42.2	41.5
4	33.1	33.5	33.5
5	56.0	56.5	55.5
6	19.6	20.6	19.7
7	41.2	44.3	43.4
8	83.6	75.1	87.1
9	53.6	60.4	58.5
10	37.2	39.1	38.3
11	28.9	24.1	23.4
12	15.8	34.7	27.1
13	171.5	137.4	138.3
14	-	129.9	123.8
15	-	37.7	32.8
16	-	103.5	103.9
17	22.8	-	-
18	33.5	-	-
19	21.4	-	-
20	15.0	21.7	21.7
21	-	33.6	33.3
22	-	15.8	15.4
23	-	23.6	22.2
24	-	171.4	172.4
25	-	-	-
O-(CH ₂) ₂ -O	-	65.0/65.3	64.8
2'	-	-	-
3'	-	-	-
4'	-	-	-
5'	-	-	-
6'	-	-	-
2''	-	-	-
3''	-	-	-
4''	-	-	-



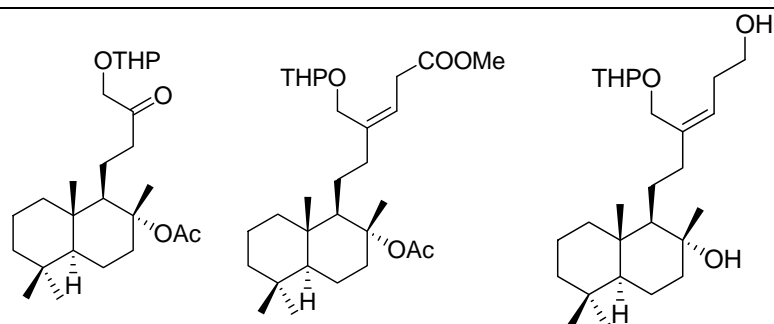
C	60	61	62	63
1	40.0	90.2	67.5	77.4
2	18.6	159.3	209.1	207.7
3	42.2	36.8	37.8	38.5
4	33.4	25.8	21.7	21.4
5	56.4	124.0	121.3	122.1
6	20.8	131.8	132.8	132.0
7	44.6	17.8	17.0	16.9
8	73.8	-	-	-
9	60.8	-	-	-
10	39.4	-	-	-
11	23.6	-	-	-
12	38.5	-	-	-
13	138.3	-	-	-
14	124.0	-	-	-
15	33.0	-	-	-
16	103.9	-	-	-
17	-	-	-	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	21.7	-	-	-
21	33.6	-	-	-
22	15.8	-	-	-
23	23.8	-	-	-
24	61.9	-	-	-
25	-	-	-	-
MeCOO	171.3	-	-	-
MeCOO	21.2	-	-	-
O-(CH ₂) ₂ -O	65.1	-	-	-
-Me	-	25.7	24.9	25.0
SiMe ₃	-	0.3	-	-
2'	-	-	-	98.0
3'	-	-	-	29.6/30.0
4'	-	-	-	18.5/19.0
5'	-	-	-	24.7/24.8
6'	-	-	-	61.5



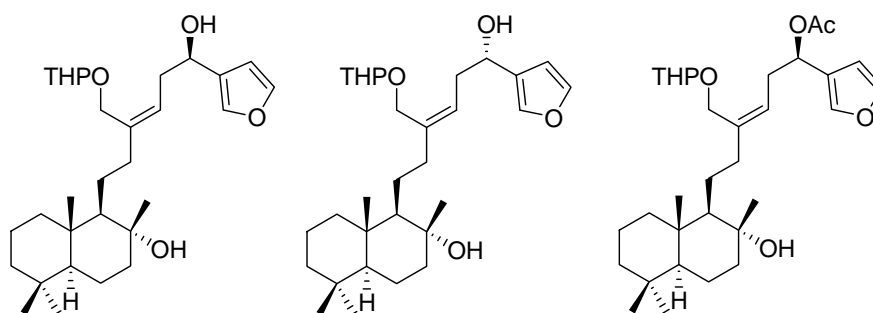
C	64	65	66
1	35.6	36.2	35.5
2	122.4	121.1	123.8
3	138.9	143.2	137.1
4	32.8	32.5	32.9
5	26.9	26.8	27.2
6	124.4	124.1	124.0
7	131.3	131.7	132.0
8	17.7	18.2	17.9
MeCOO	-	-	171.2
MeCOO	-	-	21.1
-Me	25.6	25.8	25.9
-CH₂O-	64.5	64.0	62.2
2'	97.4	-	-
3'	30.7	-	-
4'	19.5	-	-
5'	25.5	-	-
6'	61.9	-	-
2''	104.2	104.1	104.0
3''	65.0	65.2	65.2
4''	65.0	65.2	65.2



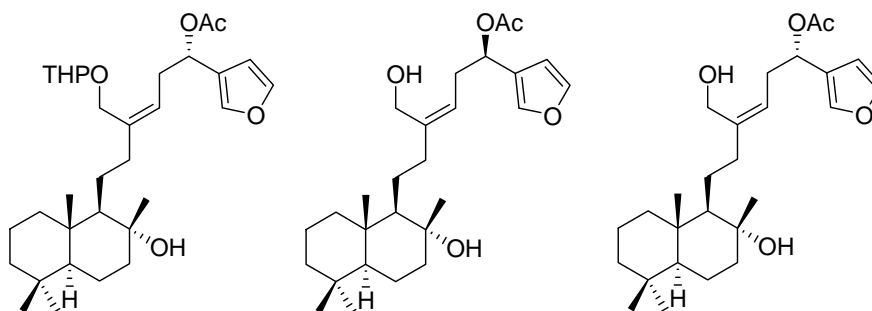
C	67a/67b	68	69	70
1	39.9	39.8	39.9	39.8
2	18.5	18.5	18.5	18.5
3	42.1	42.0	42.1	41.9
4	33.5	33.5	33.3	33.6
5	55.8	55.8	55.9	55.8
6	20.2	20.1	20.2	20.1
7	42.3	46.8	42.1	41.2
8	88.4	88.1	87.4	88.2
9	58.5/58.9	58.2	59.1	58.5
10	39.7	39.6	39.3	39.9
11	21.3	19.8	23.7	19.8
12	38.9	38.9	39.9	38.9
13	68.2/68.8	209.3	160.3	210.0
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	23.6	30.0	89.7	68.2
17	20.5/20.6	20.6	20.2	20.6
18	33.3	33.3	33.5	33.3
19	21.6	21.6	21.6	21.6
20	15.8	15.7	15.9	15.7
MeCOO	23.1	23.1	-	23.2
MeCOO	170.3	170.1	-	170.3
SiMe₃	-	-	0.4	-



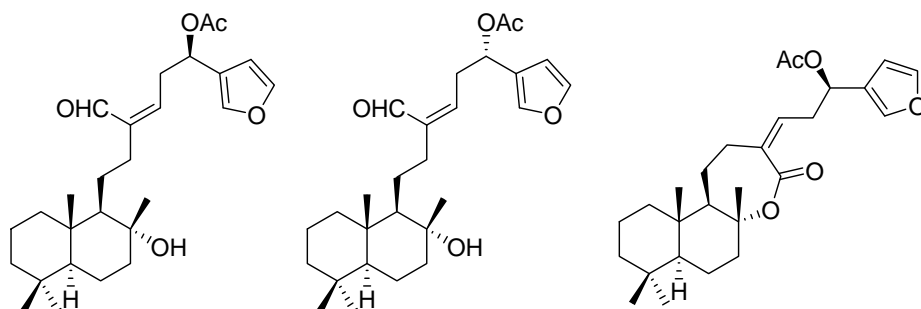
C	71	72	73
1	39.7	39.0	39.9
2	18.5	18.5	18.7
3	42.0	42.1	42.2
4	33.5	33.3	33.5
5	55.8	55.9	56.4
6	20.1	19.2	20.5/20.6
7	42.0	42.1	43.4/43.5
8	88.2	88.2	74.1
9	58.3	59.0	60.0
10	39.8	39.7	39.4
11	19.4	19.6	19.4/19.8
12	39.0	38.9	31.7/31.8
13	209.4	140.6	138.6/138.8
14	-	120.3	128.2/128.5
15	-	33.3	40.0
16	72.3	172.8	62.1
17	20.6	-	-
18	33.3	-	-
19	21.6	-	-
20	15.7	21.6	21.6
21	-	33.1	33.6
22	-	15.9	15.7
23	-	20.7	24.6/24.7
24	-	64.4	65.5/66.0
25	-	-	-
2'	99.1	97.8	98.3/99.1
3'	30.5	30.8	30.7
4'	25.5	25.7	25.6
5'	25.5	25.4	24.1
6'	62.6	62.3/62.4	62.2/62.7
MeCOO	23.2	23.2	-
MeCOO	170.3	170.4/170.5	-
COOMe	-	52.0	-



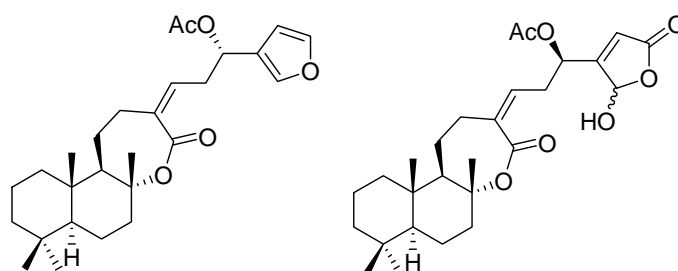
C	75a	75b	77a
1	40.0	39.8	39.9
2	18.7	18.4	18.7
3	42.2	42.0	42.2
4	33.6	33.3	33.6
5	56.1/56.4	56.2	56.3
6	20.5	20.3	20.5
7	43.3/43.6	43.4	44.1/44.2
8	74.1	73.8	74.2
9	59.8	59.4/59.6	61.4/61.6
10	39.4	39.2	39.4
11	19.4/19.8	19.1	19.9
12	36.5	37.5	33.4
13	139.6	139.1	140.0/140.2
14	126.5/127.2	127.1	123.3/123.8
15	40.0	39.6	39.9
16	66.6	66.4	68.5
17	129.4	129.0/129.1	124.8
18	109.0	108.6	109.2
19	143.2	142.9/143.2	143.4
20	21.7	21.6	21.7
21	33.4	33.2	33.5
22	15.7	15.4	15.7
23	24.6/24.7	24.4	22.4
24	65.3/65.5	65.3	65.5/66.0
25	139.2	138.8/139.0	140.6
2'	98.3/99.2	98.1/98.7	98.4/98.9
3'	30.7	30.1	30.9
4'	25.6	25.3	25.6/25.7
5'	24.0	23.6/23.7	24.3
6'	62.3/62.8	61.9/62.4	62.7
MeCOO	-	-	21.5
MeCOO	-	-	170.6



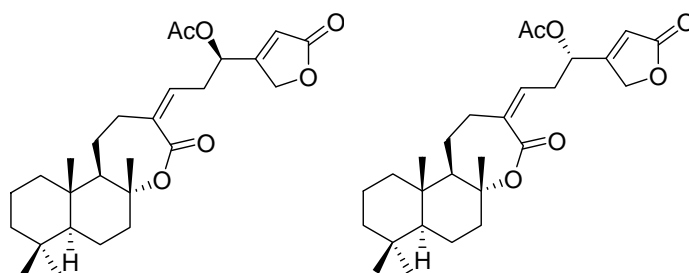
C	77b	78a	78b
1	39.1	39.9	40.1
2	18.4	18.4	18.6
3	42.0	41.9	42.2
4	33.3	33.3	33.5
5	56.1	56.1	56.3
6	20.4	20.5	20.7
7	44.0	44.2	44.5
8	73.9	74.5	74.8
9	61.4	60.0	60.5
10	39.1	39.4	39.5
11	19.6	23.9	24.0
12	33.1	29.6	29.5
13	139.8	142.5	142.9
14	123.4	123.3	123.2
15	39.0	39.0	39.4
16	68.2	68.6	68.7
17	124.6	127.5	124.8
18	109.0	108.9	109.2
19	143.1	143.2	143.5
20	21.5	21.5	21.7
21	33.2	33.2	33.6
22	15.4	15.4	15.7
23	24.0	24.1	24.4
24	64.5	60.7	60.9
25	140.3	140.3	140.6
2'	98.1/98.7	-	-
3'	30.6	-	-
4'	25.3/25.4	-	-
5'	24.1	-	-
6'	62.4	-	-
MeCOO	21.2	21.2	21.5
MeCOO	170.3	170.3	170.7



C	79a	79b	81a
1	39.9	39.9	39.9
2	18.7	18.7	18.7
3	42.2	42.2	41.4
4	33.5	33.5	33.3
5	56.3	56.3	55.4
6	20.7	20.6	19.5
7	44.2	44.2	43.3
8	74.3	74.4	86.9
9	61.7	61.8	58.0
10	39.2	39.1	38.6
11	25.1	25.2	25.5
12	32.2	32.4	34.6
13	143.6	143.6	138.0
14	142.3	142.3	133.2
15	34.5	34.6	34.6
16	67.6	67.6	67.8
17	124.0	124.0	124.2
18	108.9	108.9	108.9
19	143.9	143.9	143.3
20	21.7	21.7	21.7
21	33.6	33.6	33.5
22	15.6	15.6	15.2
23	24.3	24.3	22.3
24	191.4	191.4	170.3
25	140.6	140.6	140.6
MeCOO	21.3	21.3	21.2
MeCOO	170.4	170.4	170.3



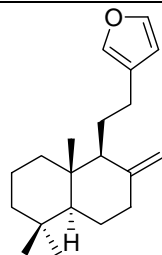
C	81b	82a
1	39.9	40.1
2	18.7	19.0
3	41.4	41.6
4	33.3	33.6
5	55.4	55.6
6	19.5	19.8
7	43.3	43.4
8	86.9	88.8
9	58.0	58.0
10	38.6	39.0
11	25.5	25.7
12	34.5	34.8
13	138.0	140.4
14	133.2	136.6/136.7
15	34.6	33.6
16	67.8	69.8
17	124.2	163.5
18	108.9	119.9/120.2
19	143.3	169.5
20	21.7	21.9
21	33.5	33.7
22	15.2	15.5
23	22.1	22.7
24	170.3	170.5
25	140.6	98.0/98.5
MeCOO	21.2	21.1
MeCOO	170.3	171.3



C	83a Luffalactona*	83b 16-epi-luffalactona
1	39.5	39.9
2	18.7	18.7
3	41.3	41.4
4	32.9	32.6
5	54.9	55.4
6	19.3	19.5
7	43.3	43.2
8	85.5	87.7
9	57.7	57.9
10	38.2	38.7
11	25.3	25.4
12	34.3	34.5
13	139.9	139.8
14	130.6	129.8
15	33.2	33.4
16	69.0	68.9
17	165.9	165.6
18	116.5	116.9
19	172.1	172.1
20	21.5	21.7
21	33.2	33.3
22	14.9	15.2
23	22.1	22.3
24	168.5	169.7
25	69.9	70.9
MeCOO	19.9	20.8
MeCOO	168.7	170.0

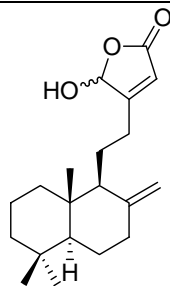
* C₆D₆ como disolvente

8. TABLAS BIDIMENSIONALES



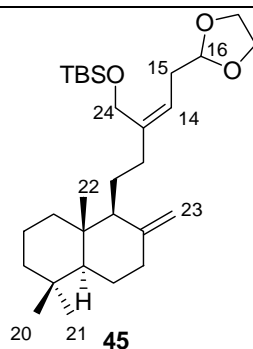
42

C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	38.9	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	3, 9
2	19.3	1.42-1.38 (2H, m)	
3	42.1	1.35-1.30 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	18, 19
4	33.6		
5	55.4	1.10-1.00 (1H, m)	18, 19, 20
6	24.0	1.65-1.63 (2H, m)	
7	38.3	2.42-2.38 y 2.02-1.94 (1H, m c/u)	17
8	148.5		
9	56.0	1.62-1.56 (1H, m)	17, 20
10	39.5		
11	24.4	1.67-1.65 (2H, m)	
12	23.6	2.25-2.18 (2H, m)	9
13	125.6		
14	110.9	6.26 (s, 1H)	15 y 16
15	142.6	7.35 (s, 1H)	14, 16
16	138.6	7.20 (s, 1H)	12, 14, 15
17	106.2	4.86 y 4.56 (s, 1H c/u)	
18	33.6	0.86 (3H, s)	5, 19
19	21.7	0.80 (3H, s)	2, 18
20	14.5	0.78 (3H,s)	5, 9

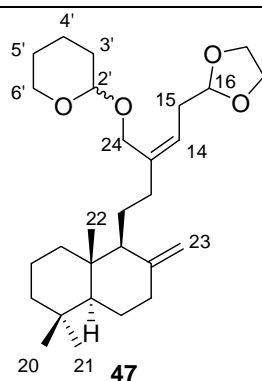


43

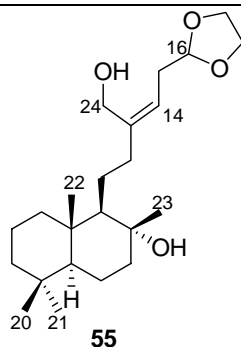
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.1	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	3, 9
2	19.3	1.42-1.38 (2H, m)	
3	42.0	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	18, 19
4	33.5		
5	55.5	1.10-1.00 (1H, m)	18, 19, 20
6	20.7/20.9	1.65-1.63 (2H, m)	
7	38.2	2.42-2.38 y 2.02-1.94 (1H, m c/u)	17
8	147.9		
9	56.2/56.4	1.62-1.56 (1H, m)	17, 20
10	39.8		
11	24.3/24.6	1.70-1.65 (2H, m)	
12	26.6	2.52-2.48 y 2.30-2.25 (1H, m, c/u)	9
13	169.9	-	
14	117.2/117.4	5.86 (s ancho, 1H)	12
15	170.9		12, 14, 16
16	98.4/98.9	5.96/5.99 (1H, s)	12, 14, 15
17	106.4/106.5	4.88 y 4.48 (s, 1H c/u)	
18	33.5	0.88 (3H, s)	5, 19
19	21.6	0.80 (3H, s)	18
20	14.7	0.70(3H,s)	5, 9



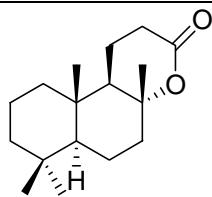
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.1	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	19.4	1.52-1.48 (2H, m)	
3	42.2	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.7		5
5	55.5	1.10-1.00 (1H, m)	20, 21
6	22.3	1.65-1.63 (2H, m)	
7	38.5	2.42-2.38 y 2.02-1.94 (1H, m c/u)	23
8	148.5		
9	56.4	1.62-1.56 (1H, m)	22, 23
10	39.6		
11	24.4	1.70-1.65 (2H, m)	
12	32.6	2.52-2.48 y 2.30-2.25 (1H, m, c/u)	14, 24
13	142.7		15, 24
14	118.8	5.25 (1H, t, $J = 6.6$ Hz)	12, 24
15	32.6	2.50-2.40 (2H, m)	24
16	104.3	4.86 (1H, t, $J = 4.8$ Hz)	O-(CH ₂) ₂ -O, 15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	21.7	0.87 (3H, s)	21
21	33.6	0.80 (3H, s)	20
22	14.5	0.67 (3H, s)	5
23	106.4	4.81 y 4.56 (1H, s c/u)	
24	60.6	4.18 y 4.15 (1H, d, $J = 10.0$ Hz c/u)	14
25	-	-	-
O-(CH ₂) ₂ -O	64.9	4.00-3.95 (4H, m)	
CMe ₃	25.9	0.90 (9H, s)	
CMe ₃	18.3		
SiMe ₂	-5.3	0.06 (6H, s)	



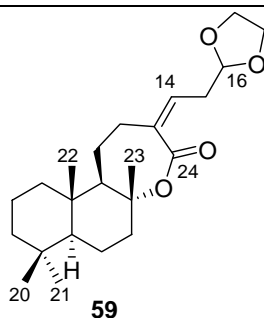
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.0	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	19.4	1.52-1.48 (2H, m)	
3	42.2	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.6		
5	55.4	1.10-1.00 (1H, m)	20, 21
6	22.3	1.65-1.63 (2H, m)	
7	38.2	2.42-2.38 y 2.02-1.94 (1H, m c/u)	23
8	148.5		
9	56.1/56.3	1.62-1.56 (1H, m)	22, 23
10	39.6		
11	24.4	1.70-1.65 (2H, m)	
12	34.4	2.48 (1H, t, $J = 5.9$ Hz) y 2.30-2.25 (1H, m, c/u)	14
13	139.6/139.8		15, 24
14	121.7/122.0	5.43/5.41 (1H, t, $J = 6.6$ Hz)	12, 24
15	32.5	2.52-2.48 (2H, m)	
16	104.2	4.87 (1H, t, $J = 4.8$ Hz)	O-(CH ₂) ₂ -O, 15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	21.7	0.87 (3H, s)	21
21	33.5	0.79 (3H, s)	20
22	14.3/14.5	0.67 (3H, s)	5
23	106.3/106.4	4.81 y 4.56/4.53 (1H, s c/u)	
24	64.1/64.5	4.19/4.15 y 4.09/4.03 (1H, d, $J = 17.2$ c/u)	14
25	-	-	-
O-(CH ₂) ₂ -O	64.5	3.99-3.83 (4H, m)	
2'	97.3/97.4	4.59 (1H, t, $J = 3.6$ Hz)	
3'	30.0	1.60-1.40 (2H, m)	
4'	25.5	1.60-1.40 (2H, m)	
5'	25.5	1.60-1.40 (2H, m)	
6'	62.0	3.99-3.83 y 3.58-3.45 (1H, m c/u)	



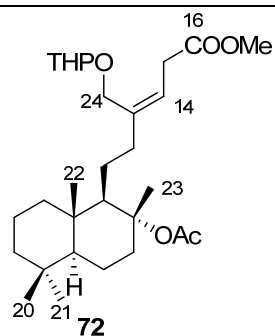
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.8	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	18.4	1.54-1.52 y 1.48-1.45 (1H, m c/u)	
3	42.0	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.2		
5	56.2	0.90-0.86 (1H, m)	1.3, 9, 20, 21, 22
6	20.4	1.65-1.63 (2H, m)	
7	44.4	1.90-1.80 y 1.40-1.30 (1H, m c/u)	9, 23
8	74.4		7, 23
9	60.0	1.10-1.00 (1H, m)	7, 12, 22, 23
10	39.3		
11	23.6	1.70-1.65 (2H, m)	
12	39.8	2.40-2.30 y 2.10-2.00 (1H, m c/u)	15, 14, 24
13	143.1		15, 24
14	121.9	5.32 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	12, 24
15	32.6	2.55-2.50 y 2.48-2.40 (1H, m c/u)	24
16	103.9	4.93 (1H, t, $J = 4.7$ Hz)	O-(CH₂)₂-O , 15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	21.5	0.78 (3H, s)	21
21	33.4	0.85 (3H, s)	20
22	15.5	0.77 (3H, s)	1, 5
23	23.5	1.08 (3H, s)	7, 9
24	60.8	4.18 y 4.01 (1H, d, $J = 12.0$ Hz)	14, 15
25	-	-	-
O-(CH₂)₂-O	64.8	3.99-3.83 (4H, m)	

**(+)-Ambreinolida**

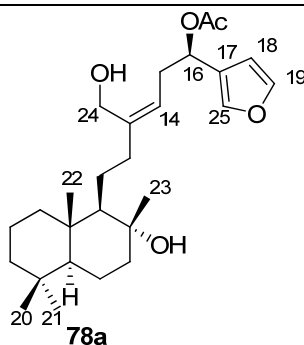
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.1	1.70-1.65 y 1.00-0.92 (1H, m c/u)	20
2	18.4	1.64-1.60 y 1.48-1.45 (1H, m c/u)	6
3	41.7	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	18,19
4	33.1		
5	56.0	1.05-0.92 (1H, m)	7, 18, 19, 20
6	19.6	1.68-1.63 (2H, m)	
7	41.2	2.05-1.95 y 1.70-1.65 (1H, m c/u)	9, 17
8	83.7		7, 9, 17
9	53.6	1.55-1.50 (1H, m)	
10	37.2		20
11	28.9	2.64 (1H, ddd, $J = 18.4, 8.6, 3.0$ Hz) y 2.54 (1H, dt, $J = 18.4, 8.6$ Hz)	
12	15.8	1.85-1.80 y 1.75-1.70 (1H, m c/u)	
13	171.5		11
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	22.8	1.38 (3H, s)	7, 9
18	33.5	0.91 (3H, s)	5, 19, 20
19	21.4	0.82 (3H, s)	5, 18
20	15.0	0.85 (3H, s)	5



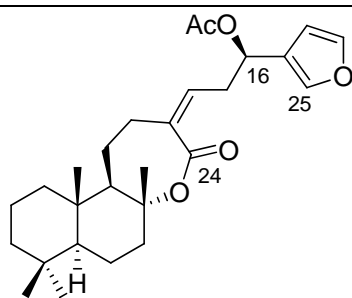
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.9	1.85-1.75 (2H, m)	22
2	18.7	1.64-1.60 (2H, m)	
3	41.5	1.30-1.25 y 1.15-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.5		
5	55.5	0.98-0.90 (1H, m)	20, 21, 22
6	19.7	1.70-1.65 (2H, m)	
7	43.4	2.05-1.98 y 1.89-1.85 (1H. mc/u)	23
8	87.1		9, 23
9	58.5	1.55-1.50 (1H, m)	22, 23
10	38.3		
11	23.4	1.20-1.15 (2H, m)	9
12	27.1	2.65-2.60 (2H, m)	14
13	138.3		
14	123.8	6.43 (1H, t, $J = 7.5$ Hz)	
15	32.8	2.57-2.53 (2H, m)	
16	103.9	4.99 (1H, t, $J = 4.5$ Hz)	
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	21.7	0.80 (3H, s)	
21	33.3	0.86 (3H, s)	5, 20, 22
22	15.4	0.80 (3H, s)	
23	22.2	1.39 (3H, s)	22
24	172.4		
25	-	-	-
O-(CH₂)₂-O	64.8	4.00-3.82 (4H, m)	



C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.0	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	18.5	1.52-1.48 (2H, m)	
3	42.1	1.45-1.40 y 1.15-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.3		
5	55.9	1.05-0.95 (1H, m)	20, 21, 22
6	19.2	1.65-1.63 y 1.42-1.39 (1H, m c/u)	
7	42.1	1.45-1.30 y 1.25-1.15 (1H, m c/u)	23
8	88.2		23
9	59.0	1.62-1.56 (1H, m)	22, 23
10	39.7		
11	19.6	1.70-1.65 (2H, m)	
12	38.9	2.63 (1H, dd, $J=12.3, 1.6$ Hz) y 2.26-2.12 (1H, m)	9, 14, 24
13	140.6		15, 24
14	120.3	5.56 (1H, t, $J=7.1$ Hz)	12, 15, 24
15	33.3	3.18 (2H, d, $J=7.1$)	24
16	172.8		COOMe, 15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	21.6	0.84 (3H, s)	21
21	33.1	0.86 (3H, s)	5, 20, 22
22	15.9	0.78 (3H, s)	5, 9
23	20.7	1.47 (3H, s)	
24	64.4	4.18 y 4.03 (1H, dd, $J=11.9, 1.8$ Hz c/u)	14
25	-	-	-
2'	97.8	4.57 (1H, t, $J=3.3$ Hz)	24
3'	25.2	1.55-1.45 (2H, m)	
4'	25.7	1.55-1.45 (2H, m)	
5'	30.8	1.55-1.45 (2H, m)	
6'	62.3/62.4	3.88-3.83 y 3.52-3.49 (1H, m c/u)	
MeCOO	23.2	1.93 (3H, s)	
MeCOO	170.4/170.5		MeCOO
COOMe	52.0	3.68 (3H, s)	

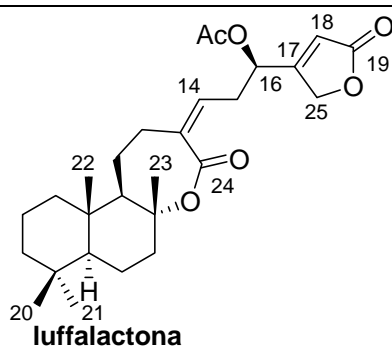


C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.9	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	18.4	1.52-1.48 (2H, m)	
3	41.9	1.45-1.40 y 1.22-1.14 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.3		
5	56.1	0.95-0.90 (1H, m)	20, 21, 22
6	20.5	1.65-1.63 y 1.42-1.39 (1H, m c/u)	
7	44.2	1.90-1.85 (2H, m)	23
8	74.5		23
9	60.0	1.05-1.00 (1H, m)	22, 23
10	39.4		
11	23.9	1.70-1.65 (2H, m)	
12	29.6	2.30-2.20 (2H, m)	9, 14, 24
13	142.5		15, 24
14	123.3	5.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz)	12, 15, 24
15	39.0	2.64 (1H, ddd, $J = 6.8, 7.5, 14.2$ Hz) y 2.23 (1H, ddd, $J = 6.8, 7.5, 14.2$ Hz)	24
16	68.6	5.83 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	MeCOO, 15
17	127.5		25
18	108.9	6.41 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)	25
19	143.2	7.38 (1H, t, $J = 1.9$ Hz)	18, 25
20	21.5	0.79 (3H, s)	21
21	33.2	0.86 (3H, s)	5, 20
22	15.4	0.79 (3H, s)	5, 9
23	24.1	1.13 (3H, s)	
24	60.7	4.20 y 4.04 (1H, d, $J = 12.2$ Hz c/u)	14
25	140.3	7.44 (1H, s)	18, 19
MeCOO	21.2	2.06 (3H, s)	
MeCOO	170.3		MeCOO



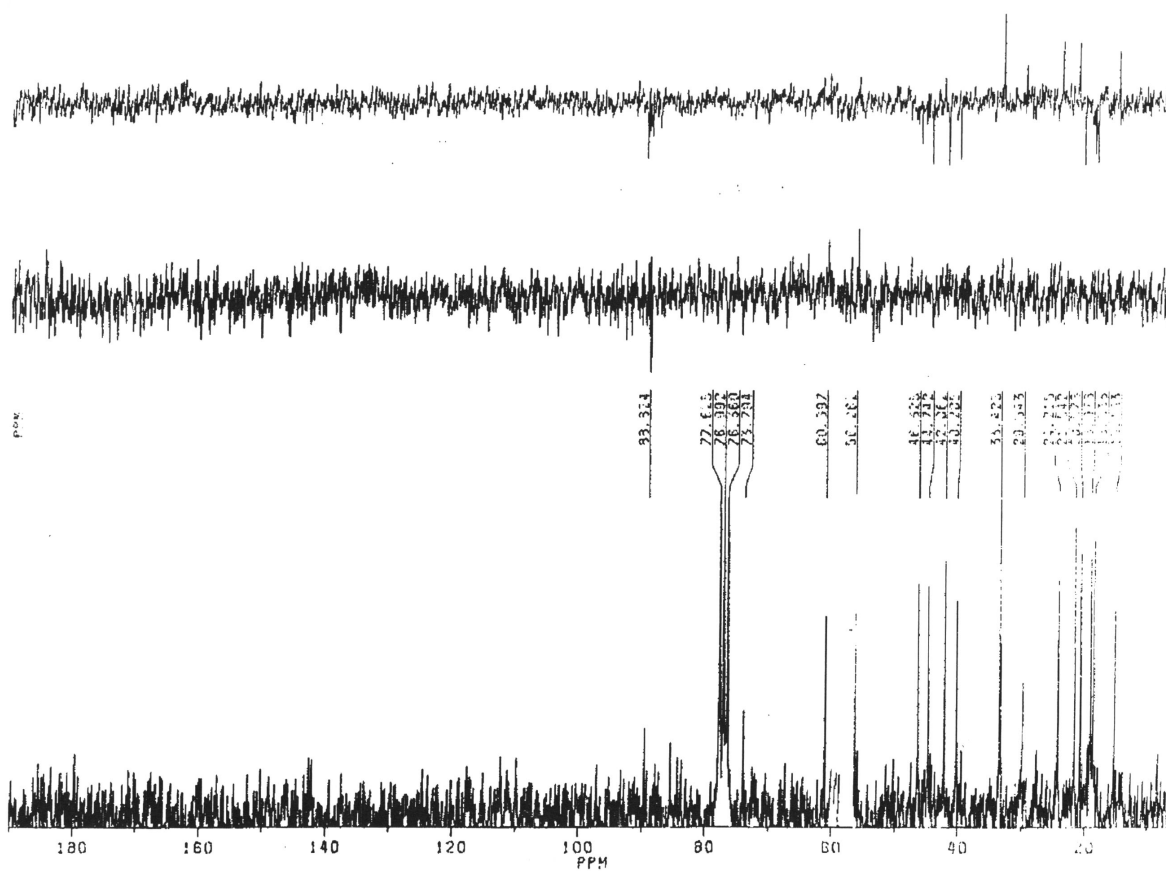
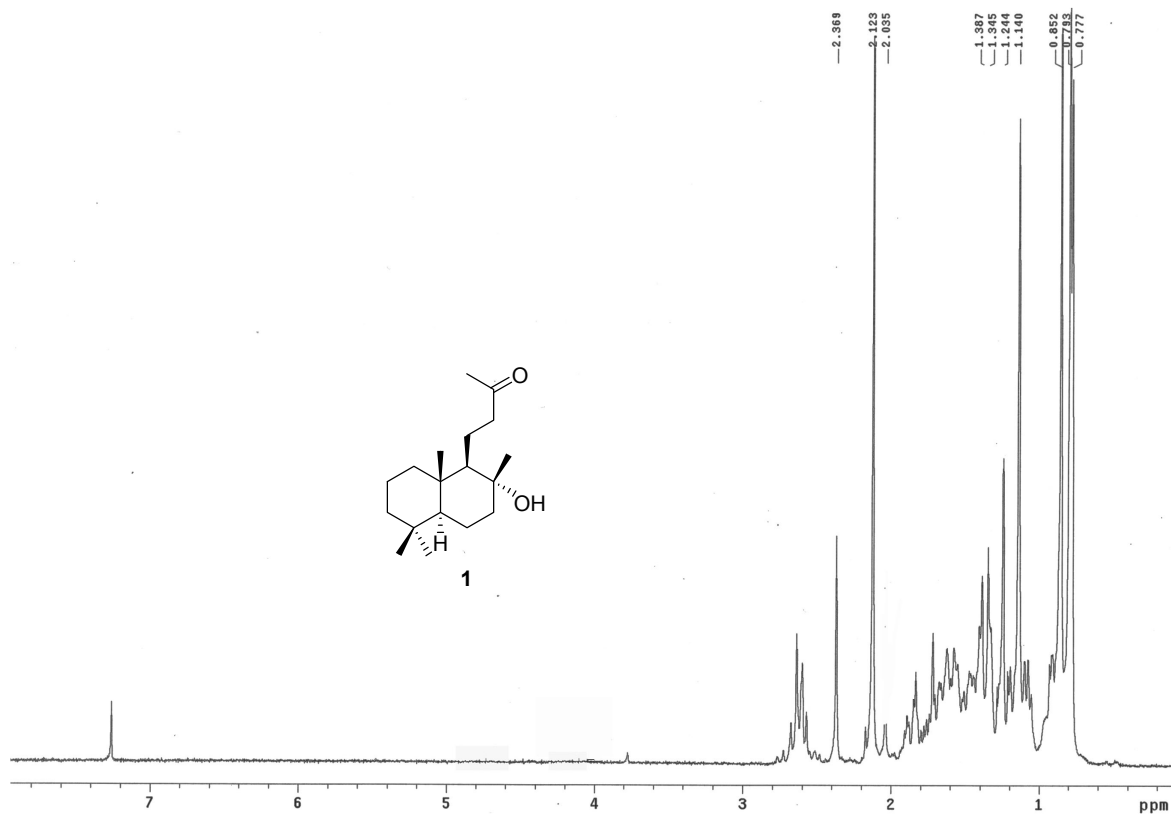
81a

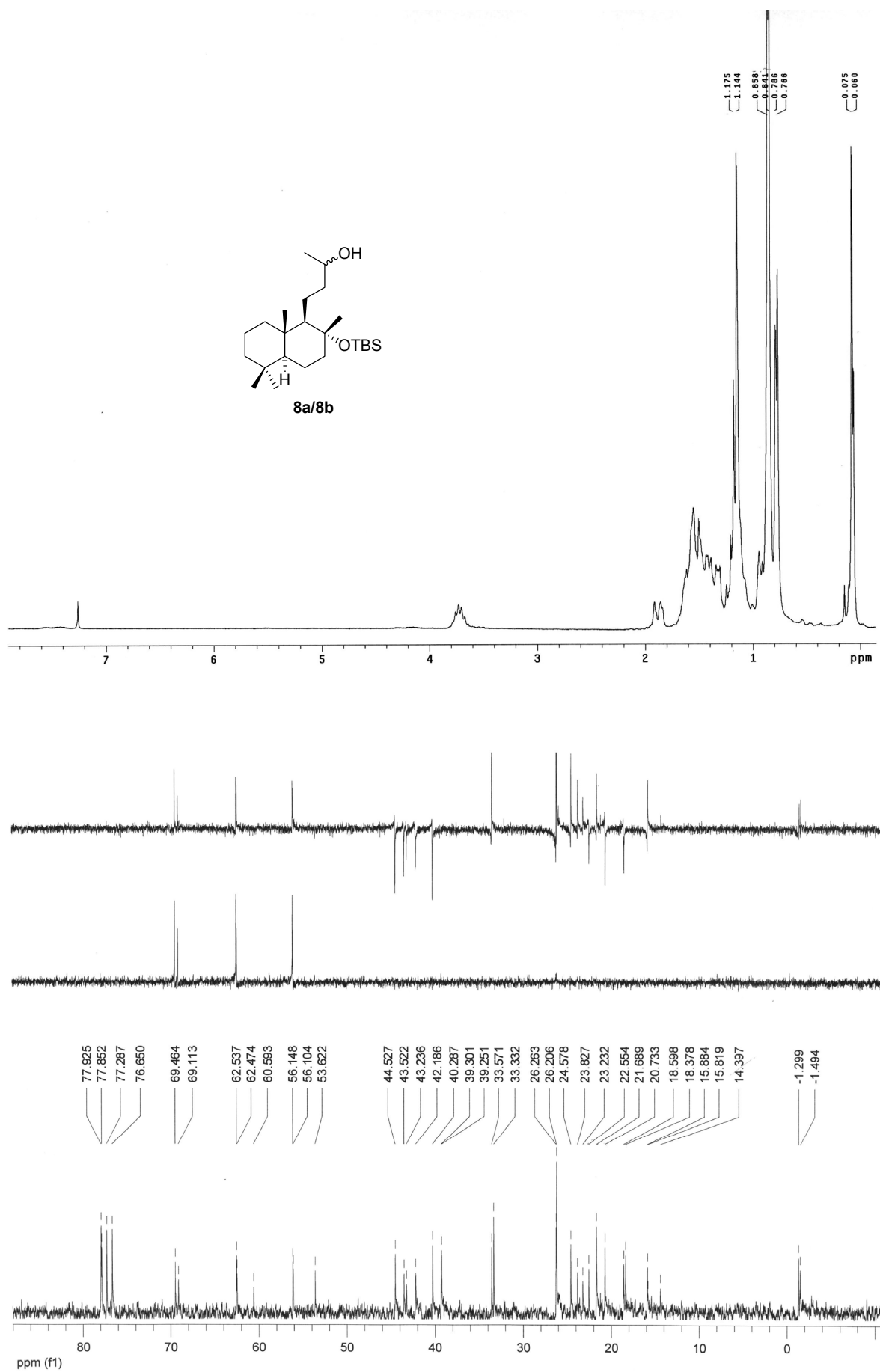
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.9	1.80-1.70 y 1.00-0.90 (1H, m c/u)	22
2	18.7	1.52-1.48 (2H, m)	5
3	41.4	1.45-1.40 y 1.22-1.10 (1H, m c/u)	20, 21
4	33.3		
5	55.4	0.95-0.90 (1H, m)	20, 21, 22
6	19.5	1.65-1.63 y 1.42-1.39 (1H, m c/u)	3
7	43.3	2.02-1.98 y 1.90-1.85 (1H, m c/u)	23
8	86.9		23
9	58.0	1.65-1.60 (1H, m)	22, 23
10	38.6		
11	25.5	1.60-1.50 (2H, m)	22
12	34.6	2.41 (1H, ddd, $J = 13.7, 5.4, 2.1$ Hz), 1.90-1.85 (1H, m)	14
13	138.0		15, MeCOO
14	133.2	5.71 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)	15
15	34.6	2.90-2.82 y 2.10-2.05 (1H, m c/u)	16
16	67.8	5.87 (1H, dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz)	15
17	124.2		15, 19
18	108.9	6.41 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz)	25
19	143.3	7.37 (1H, t, $J = 1.6$ Hz)	18, 25
20	21.7	0.80 (3H, s)	21
21	33.5	0.89 (3H, s)	5, 20, 22
22	15.2	0.79 (3H, s)	5, 9
23	22.3	1.39 (3H, s)	
24	170.3		12, 14,
25	140.6	7.47 (1H, s ancho)	18, 19
MeCOO	21.2	2.06 (3H, s)	
MeCOO	170.3		MeCOO

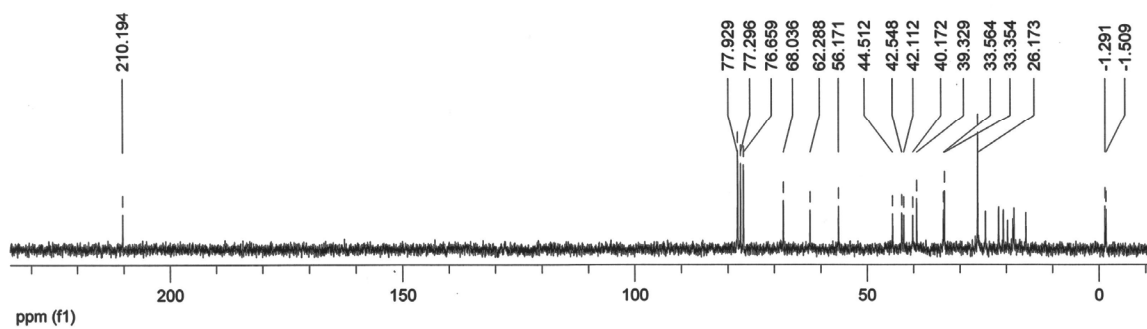
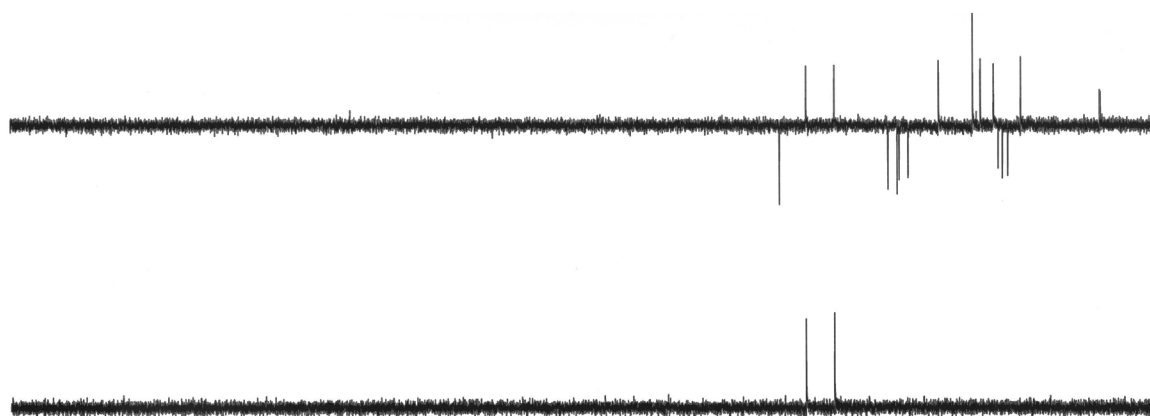
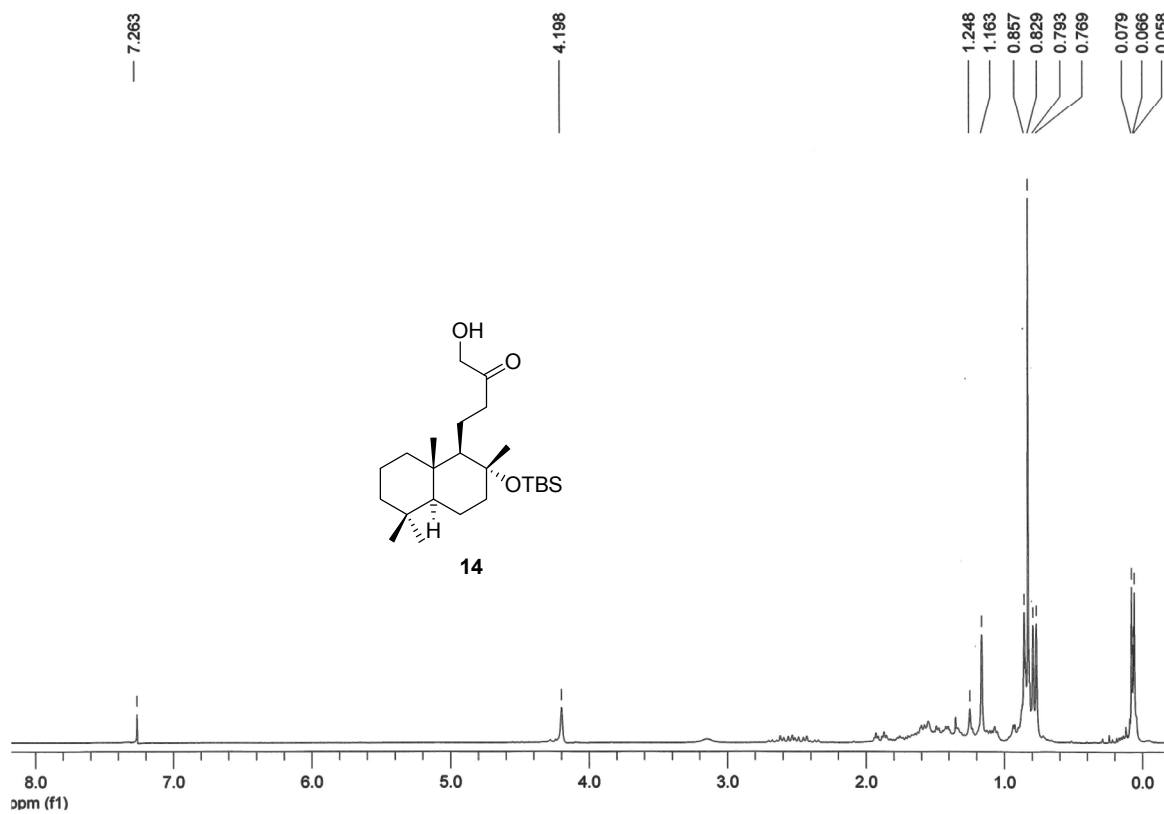


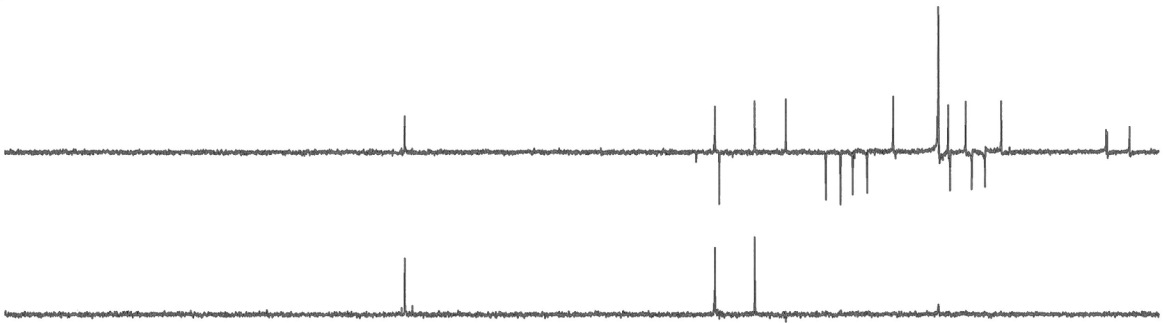
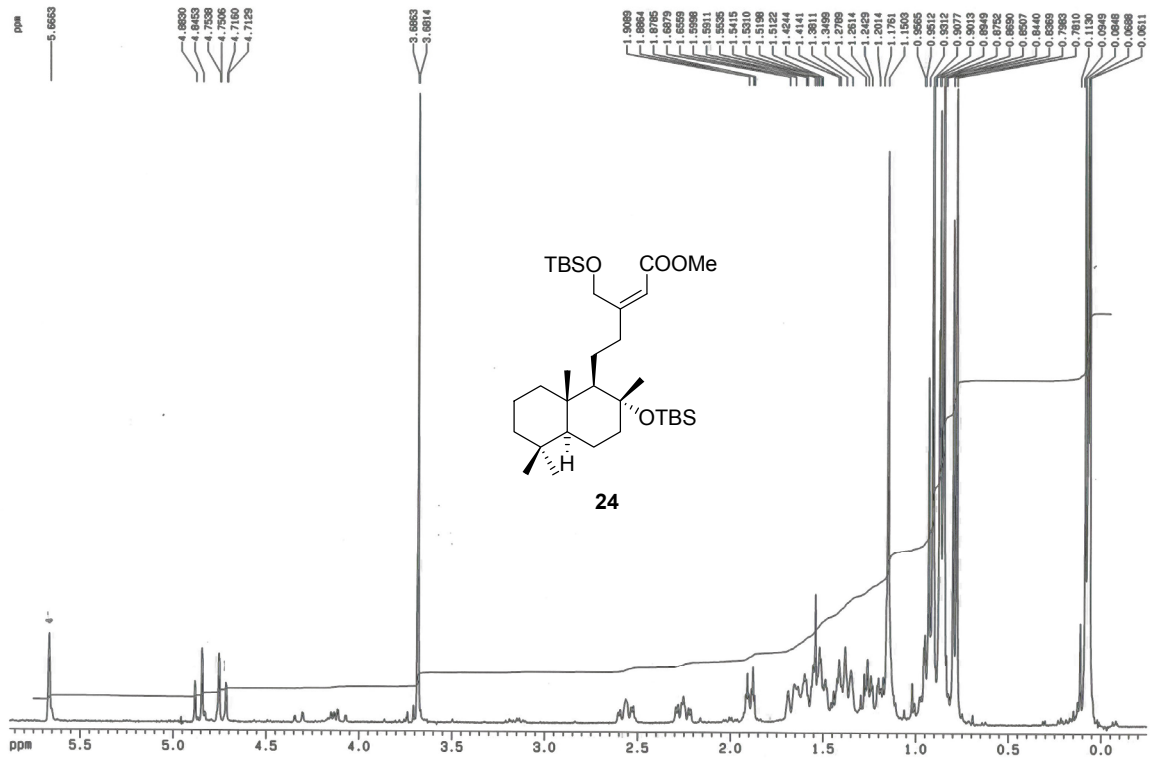
C/ N°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.5	1.40-1.35 (1H, m) y 0.56 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz)	22
2	18.7	1.34-1.32 (2H, m)	
3	41.3	1.32-1.20 (1H, m) y 1.01 (1H, ddd, $J = 13.2, 12.9, 3.7$ Hz)	20, 21
4	32.9		
5	54.9	0.55-0.50 (1H, m)	20, 21, 22
6	19.3	1.32-1.30 y 0.80-0.75 (1H, m)	3
7	43.3	1.86 (1H, dt, $J = 13.0, 3.1$ Hz) y 1.76 (1H, dd, $J = 13.0, 4.7$ Hz)	23
8	85.5		23
9	57.7	1.20-1.15 (1H, m)	22, 23
10	38.2		22
11	25.3	1.55-1.52 y 1.22-1.18 (1H, m c/u)	
12	34.3	1.99 (1H, ddd, $J = 13.1, 5.5, 3.2$ Hz) y 1.84 (1H, t ancho, $J = 13.1$ Hz)	14
13	139.9		15
14	130.6	5.30 (1H, t, $J = 7.1$ Hz)	15
15	33.2	2.72-2.65 y 2.40-2.30 (1H, m c/u)	16
16	69.0	5.45 (1H, t, $J = 5.6$ Hz)	14, 15
17	165.9		25
18	116.5	5.64 (1H, dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz)	25
19	172.1	7.47 (1H, singlete ancho)	18
20	21.5	0.69 (3H, s)	21
21	33.2	0.78 (3H, s)	20
22	14.9	0.50 (3H, s)	
23	22.1	1.13 (3H, s)	7, 9
24	168.5		16
25	69.9	4.15 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.9$ Hz) y 4.06 (1H, ddd, $J = 17.6, 2.0, 0.5$ Hz)	18, 19
MeCOO	19.9	1.60 (3H, s)	16
MeCOO	168.7		MeCOO

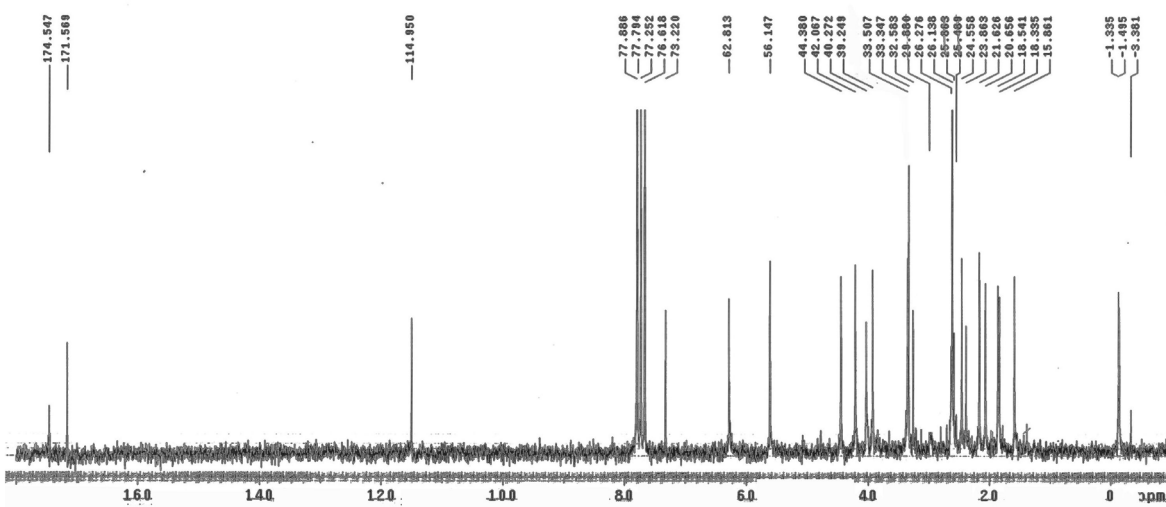
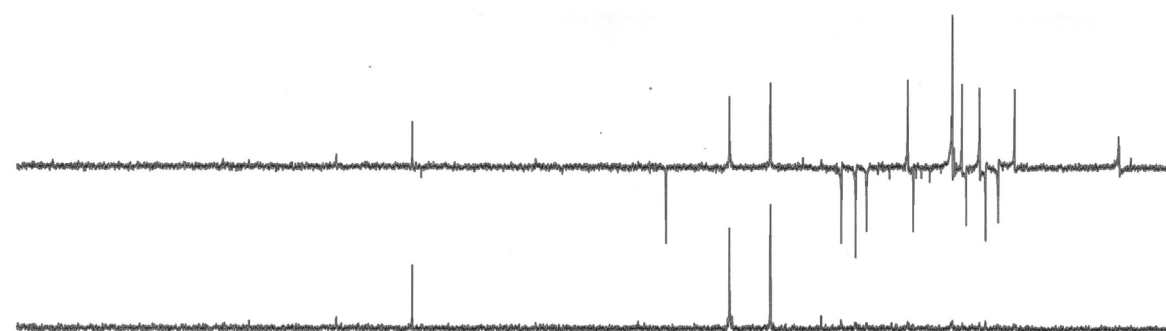
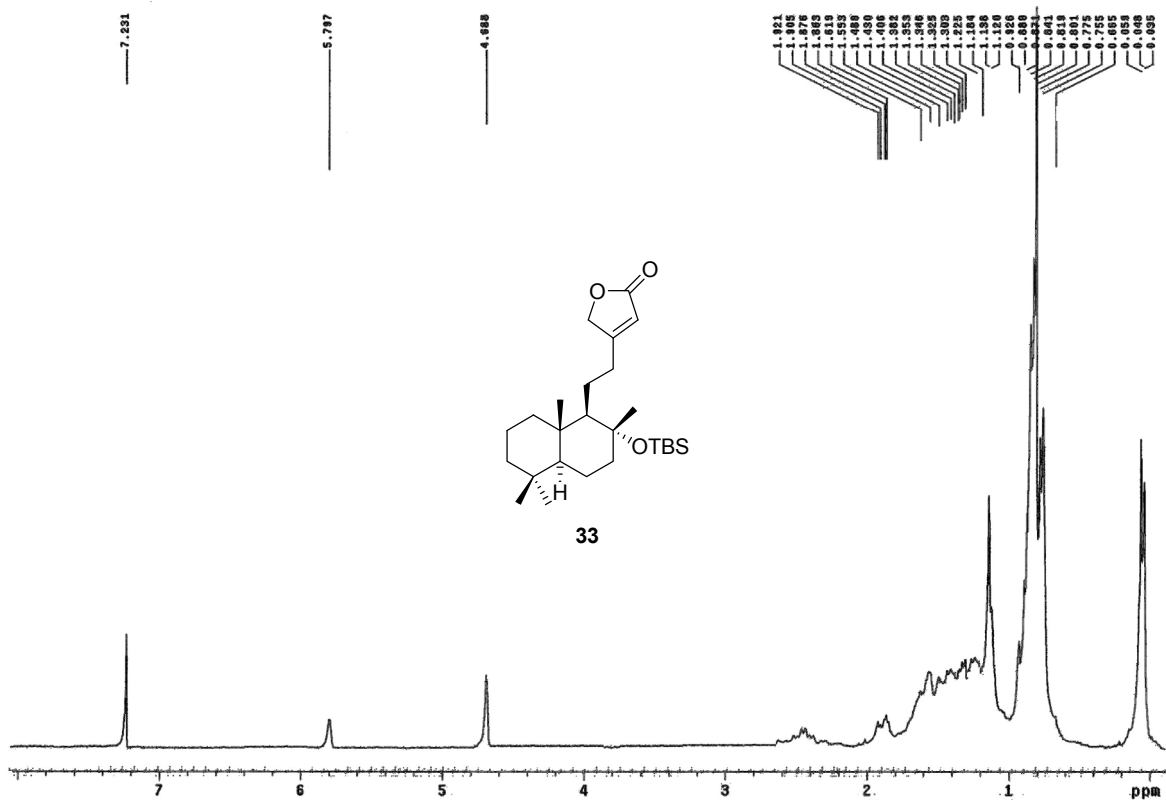
9. ESPECTROSCOPIA

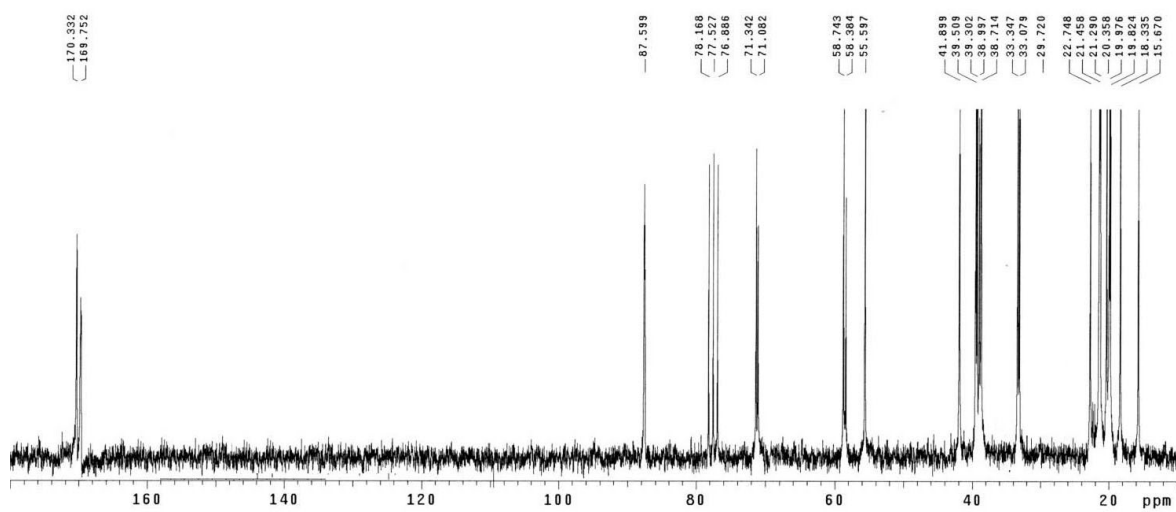
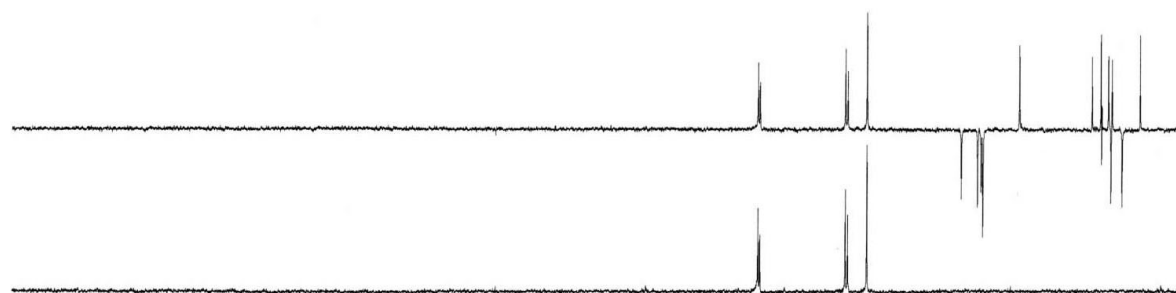
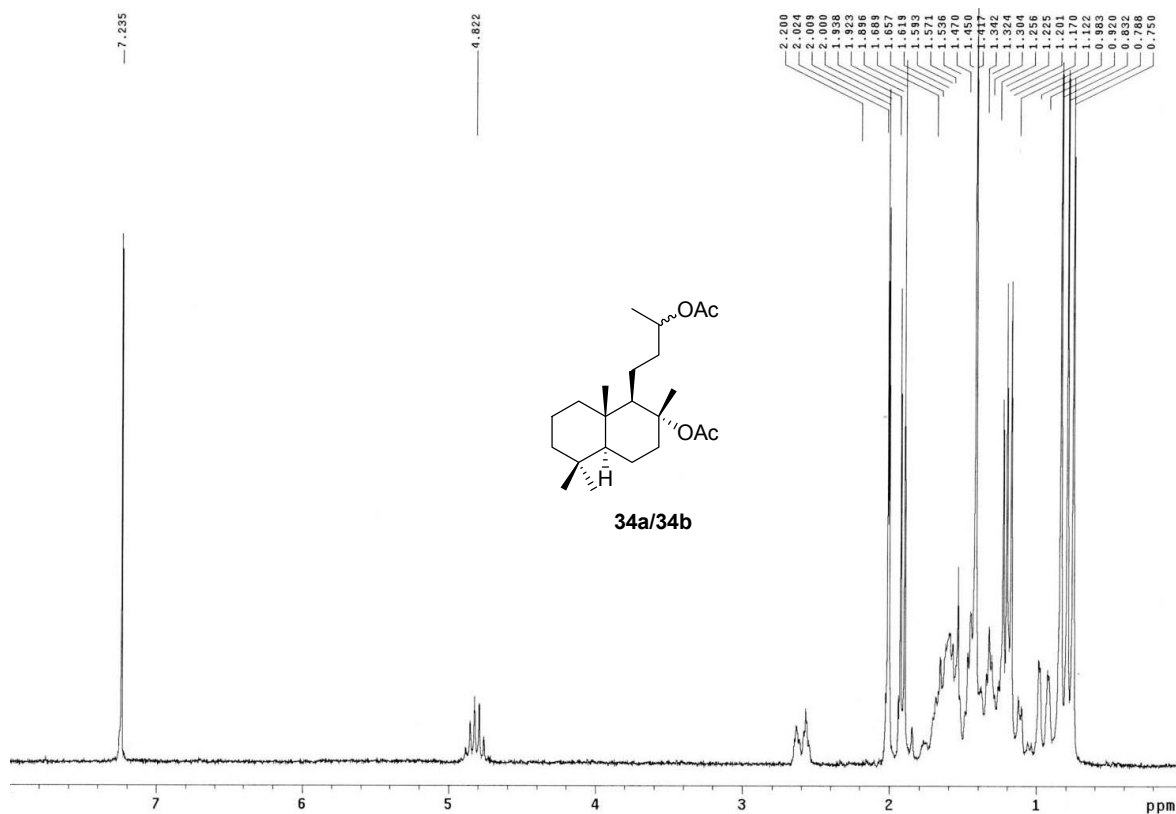


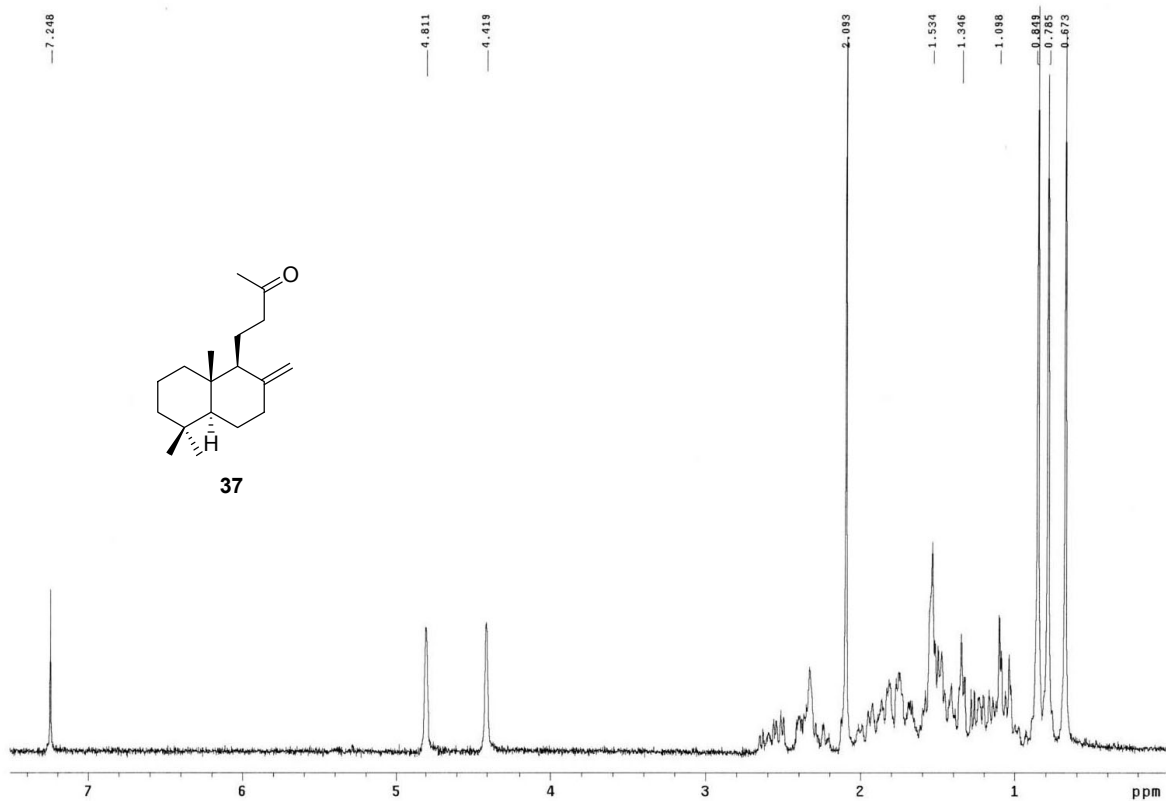


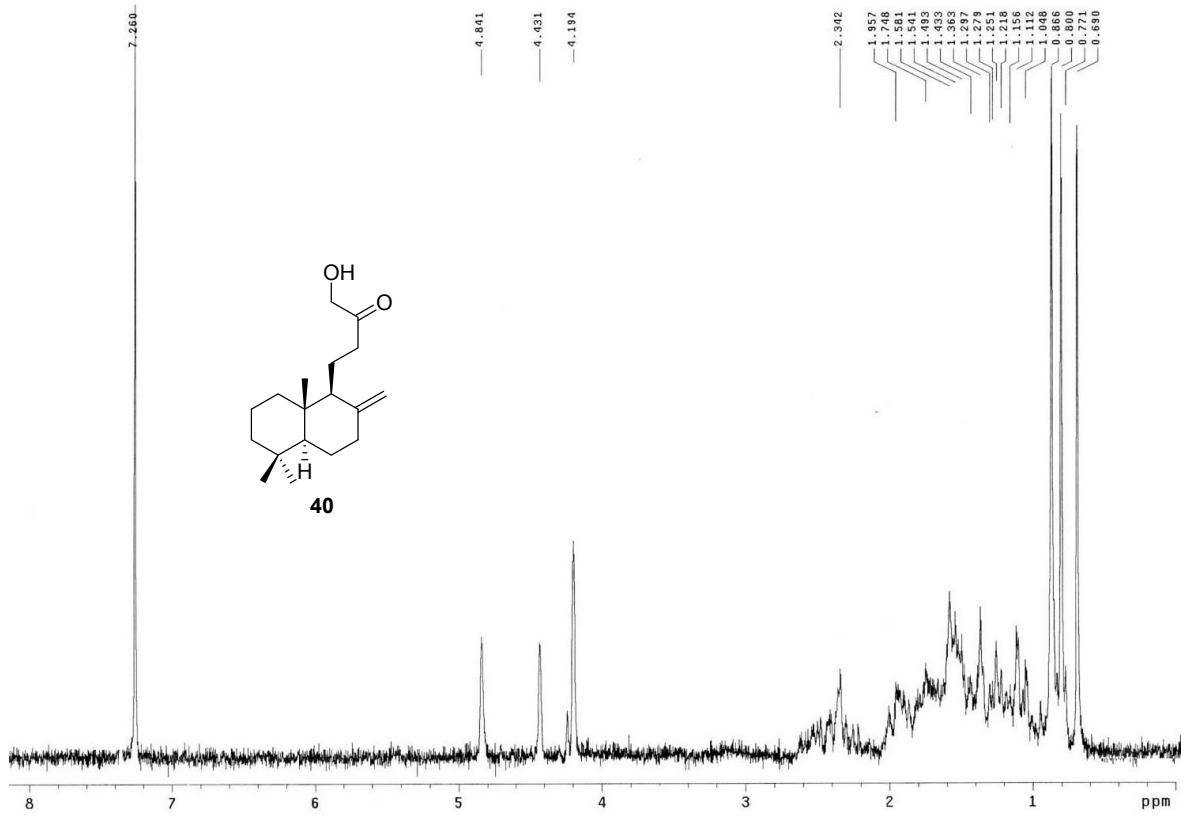


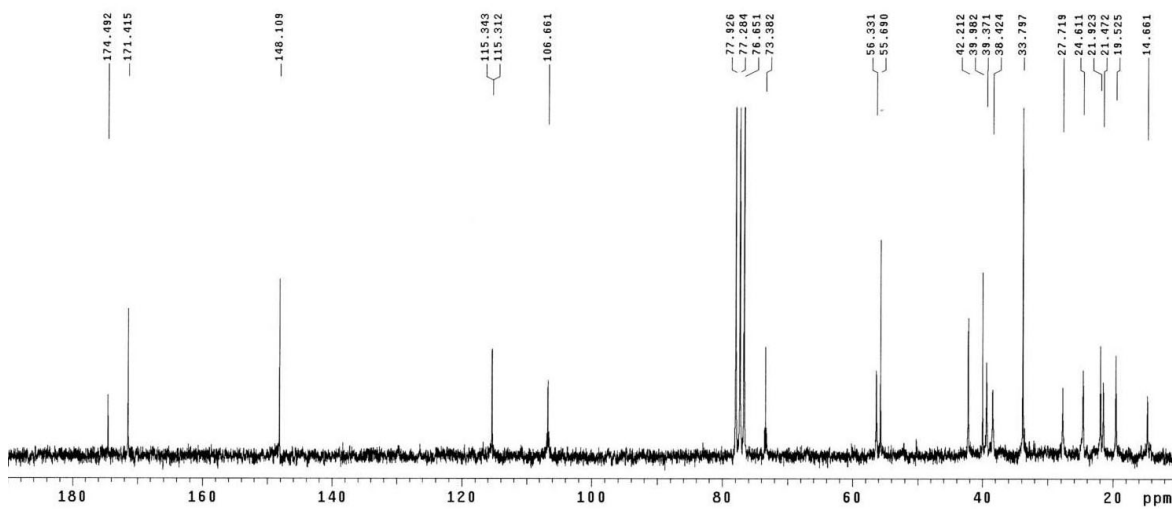
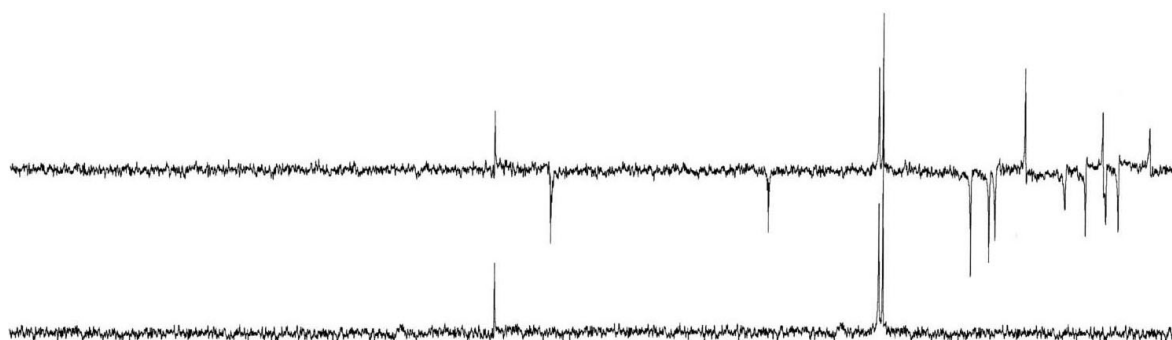
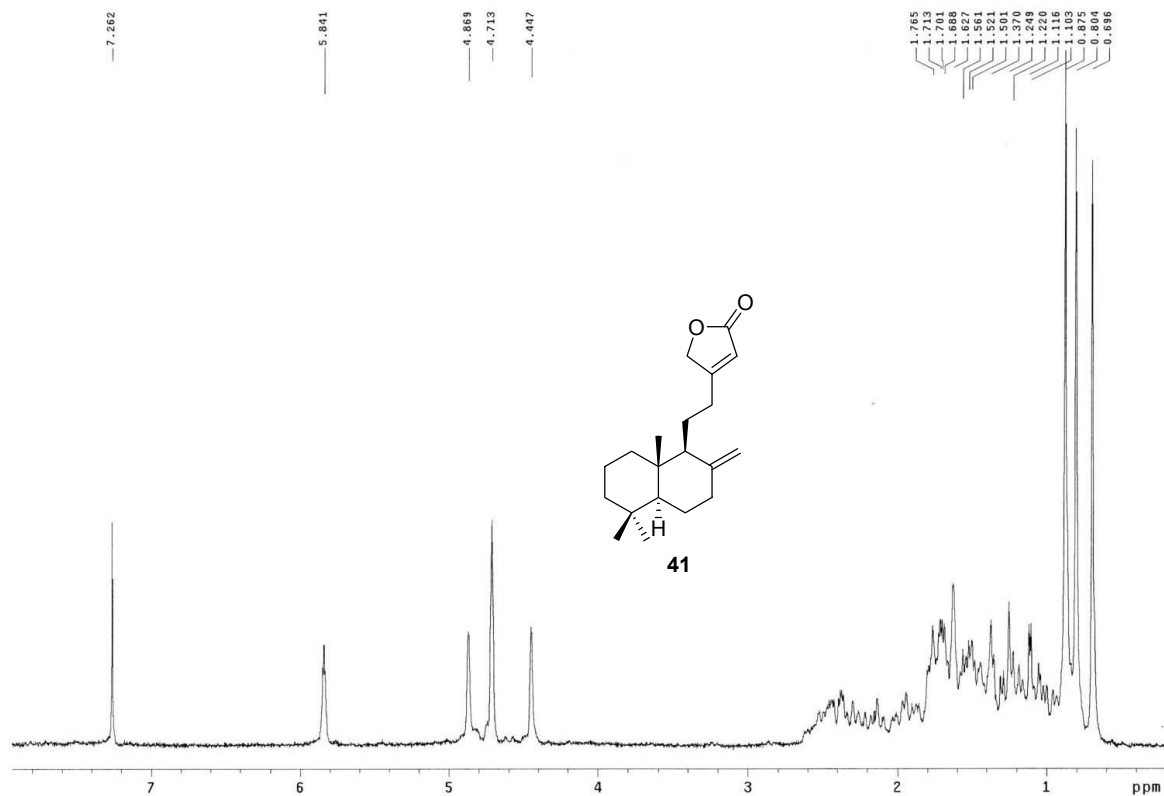


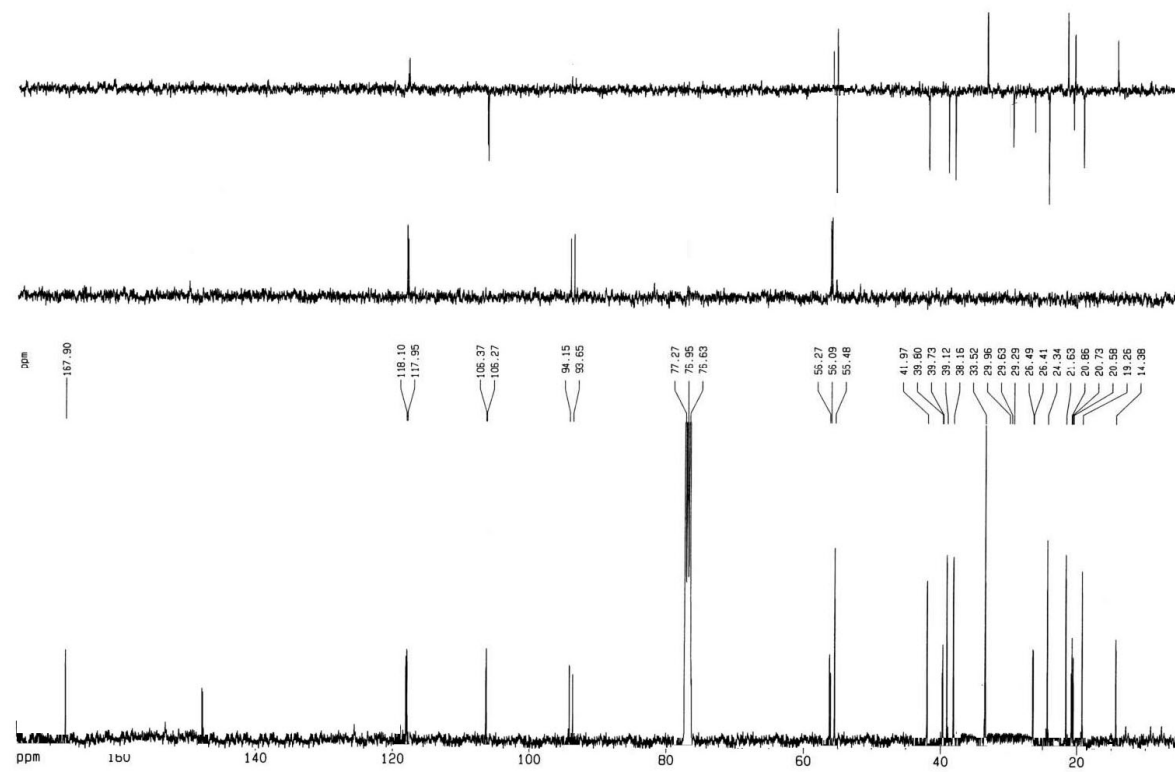
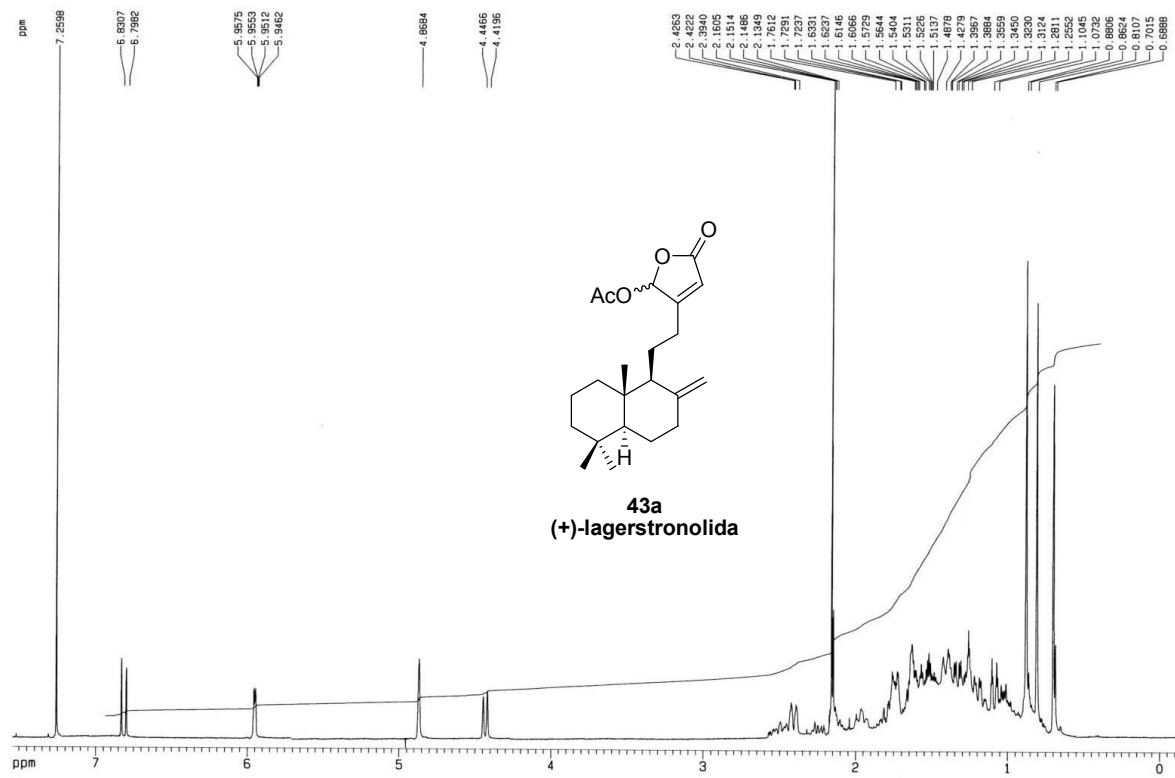


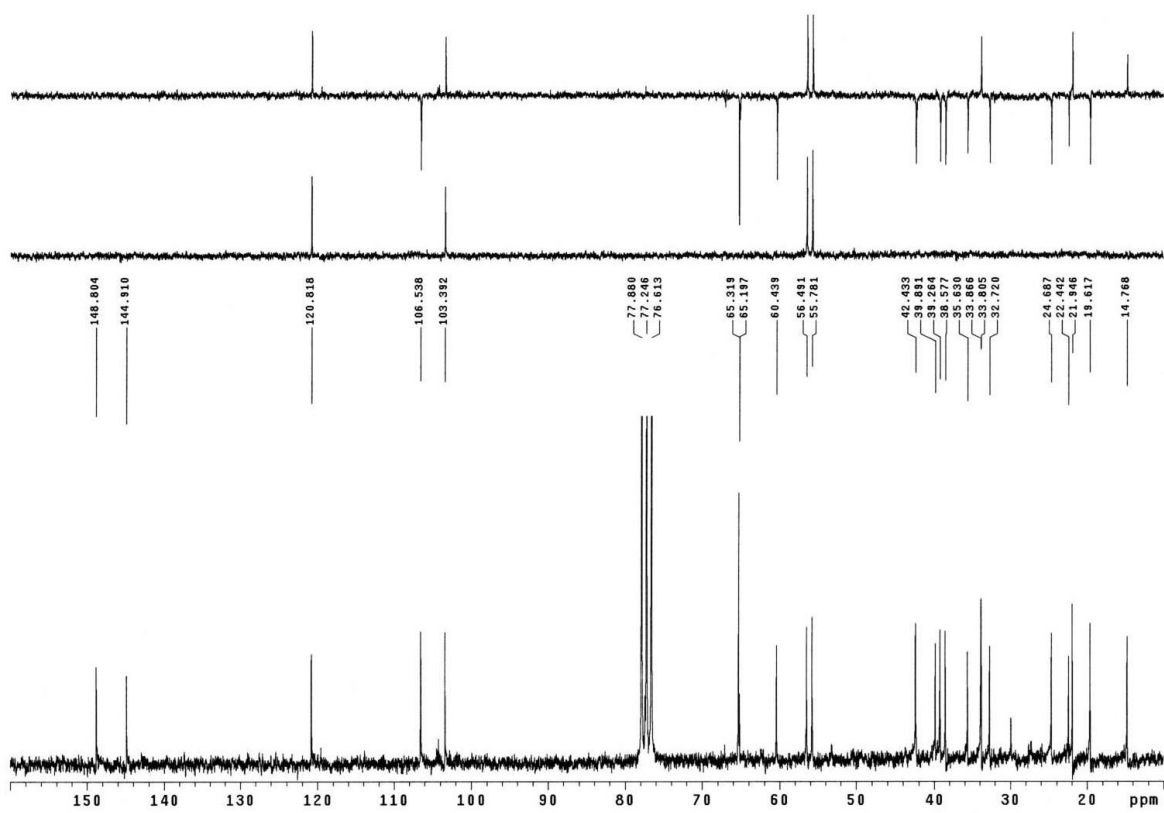
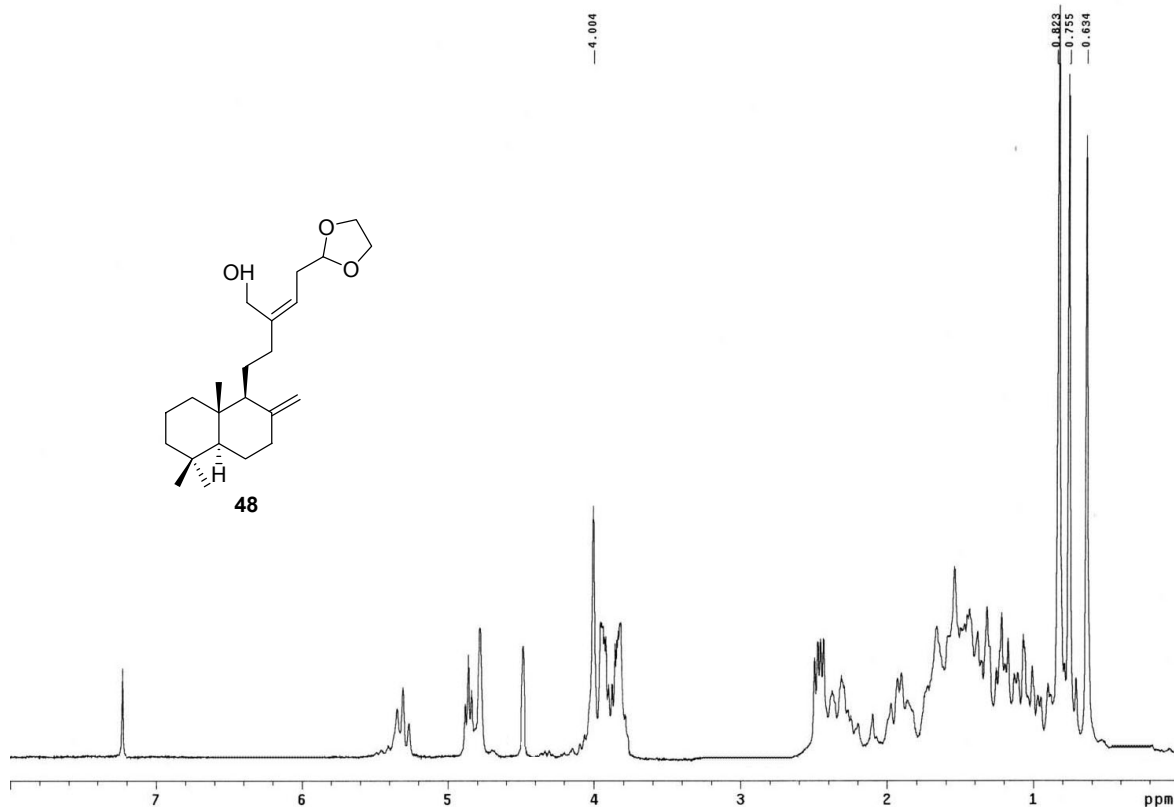


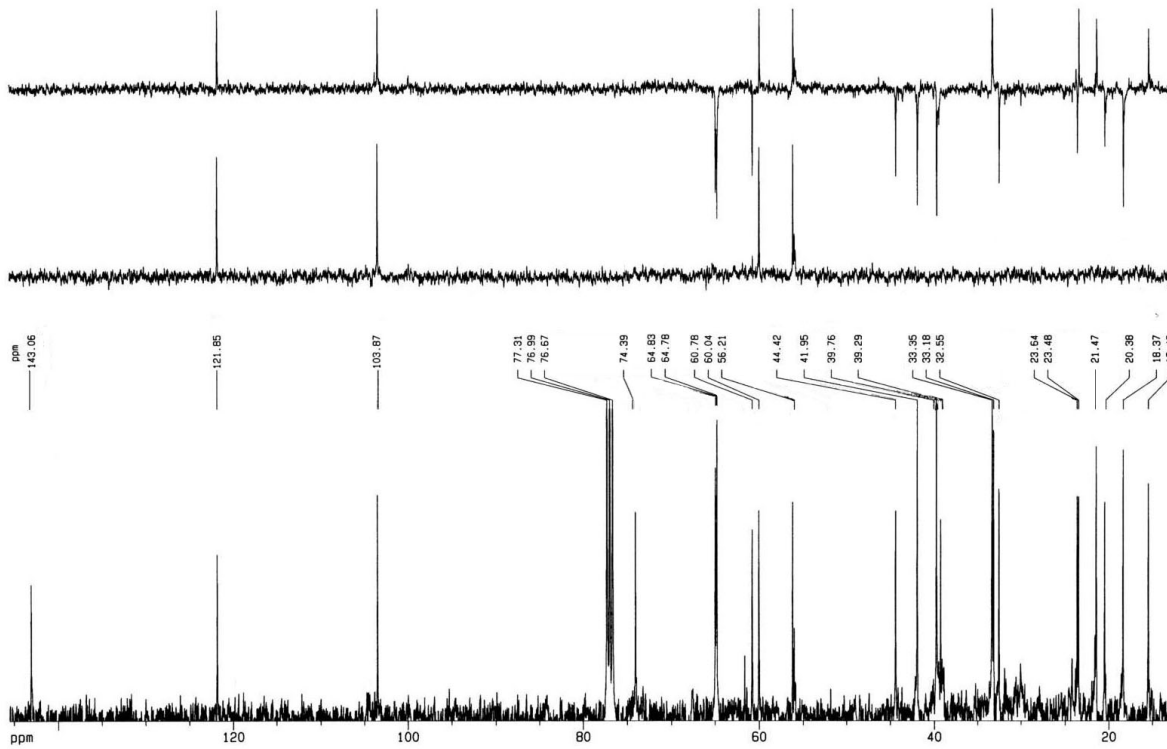
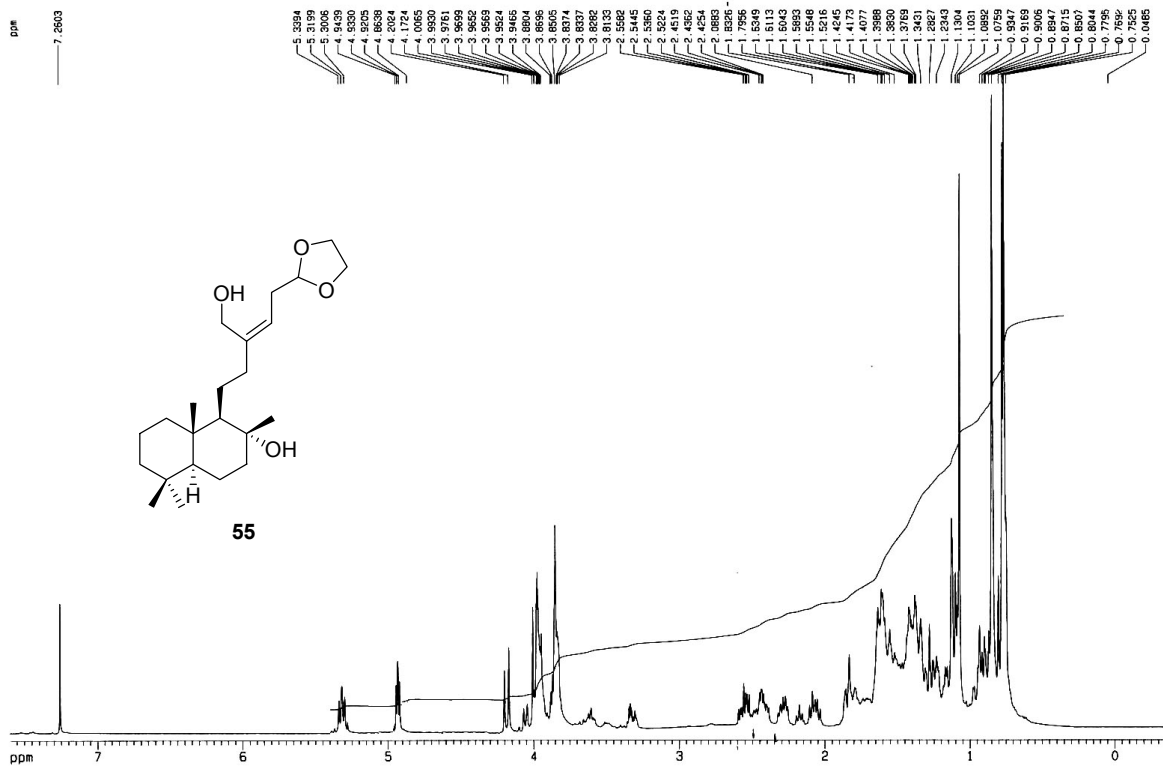


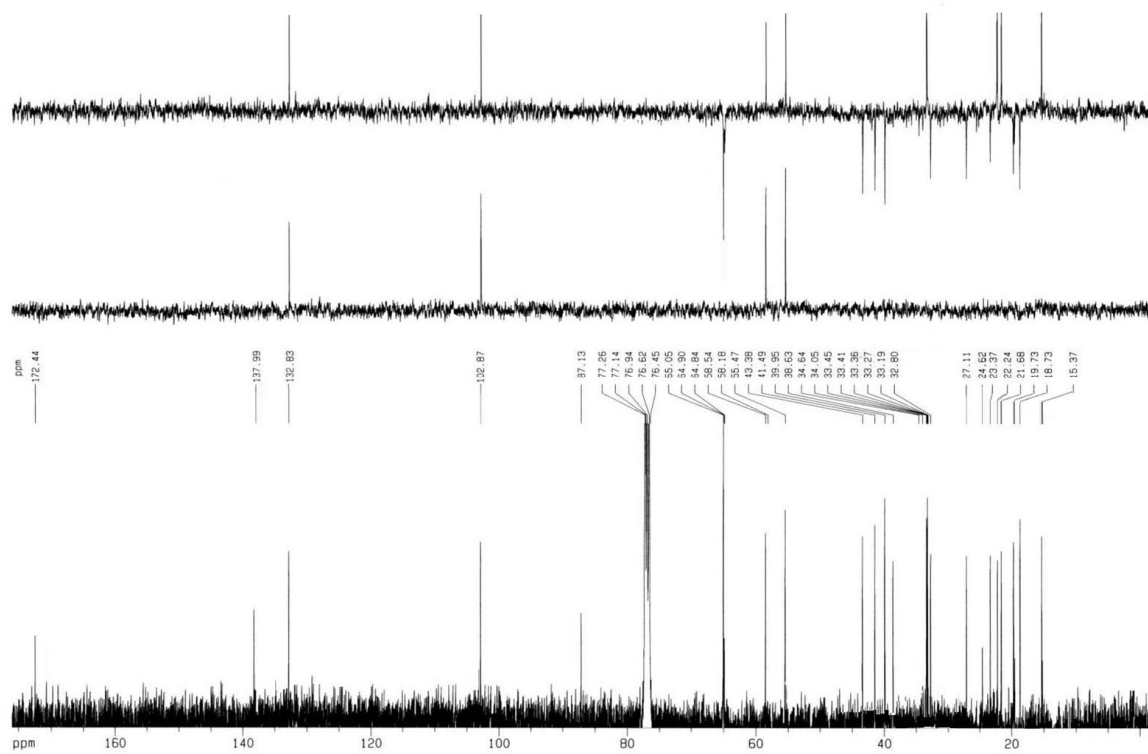
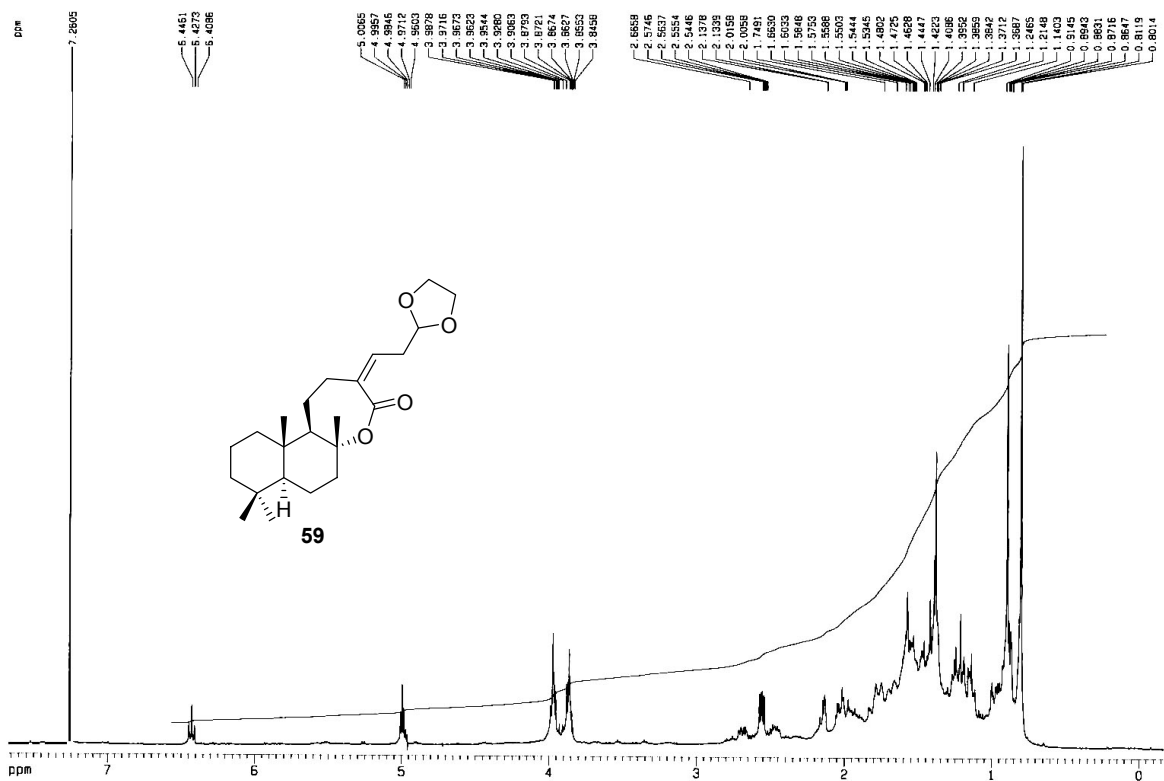


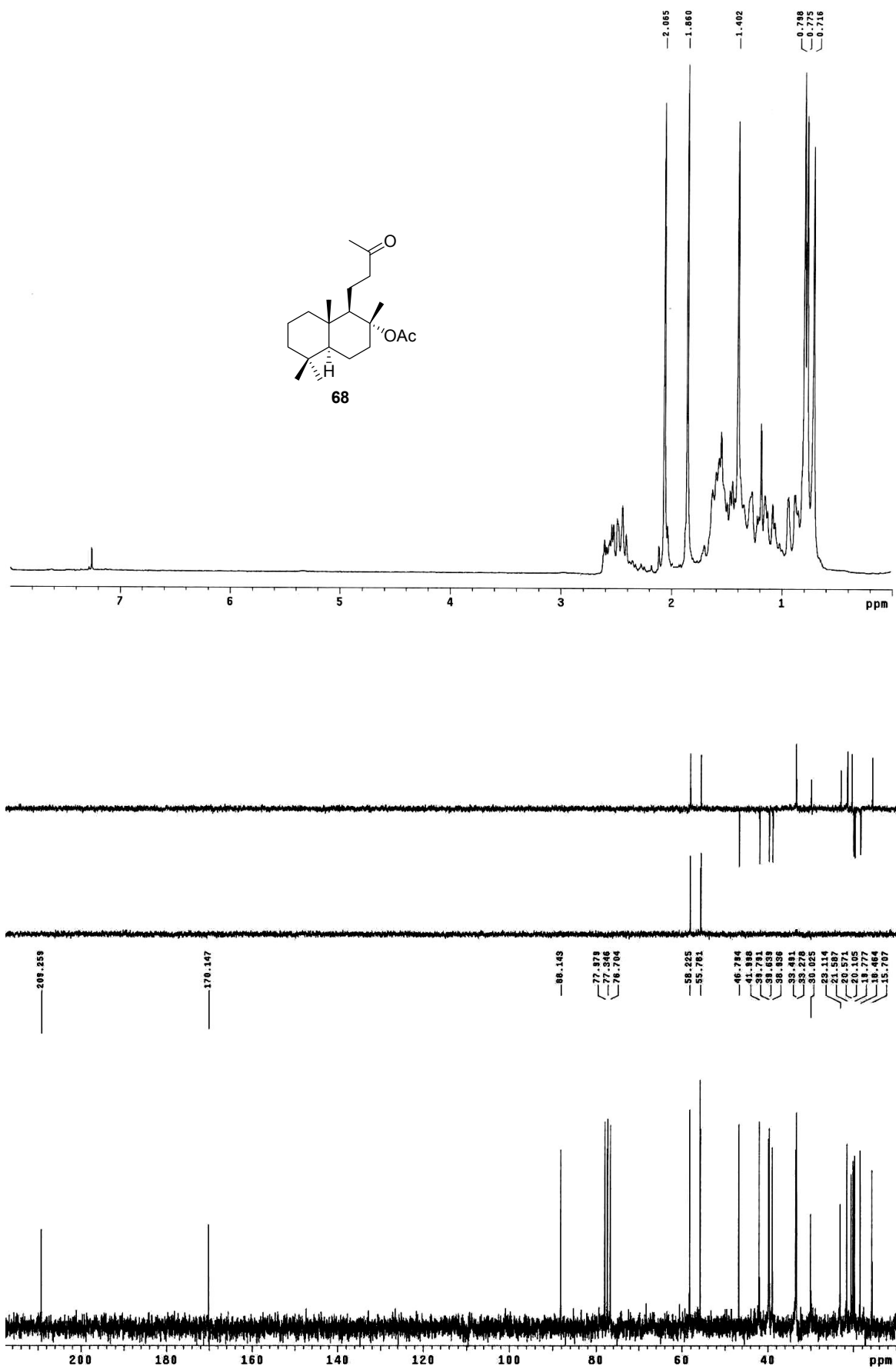


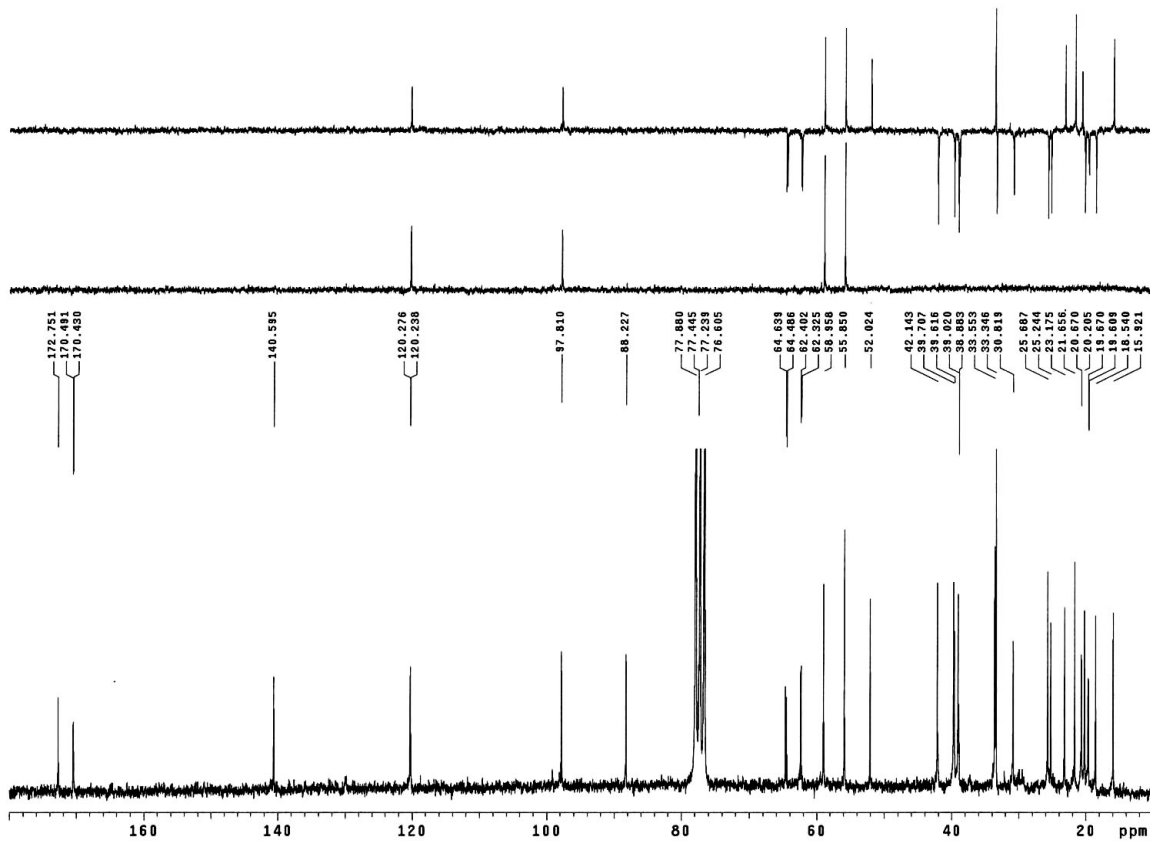
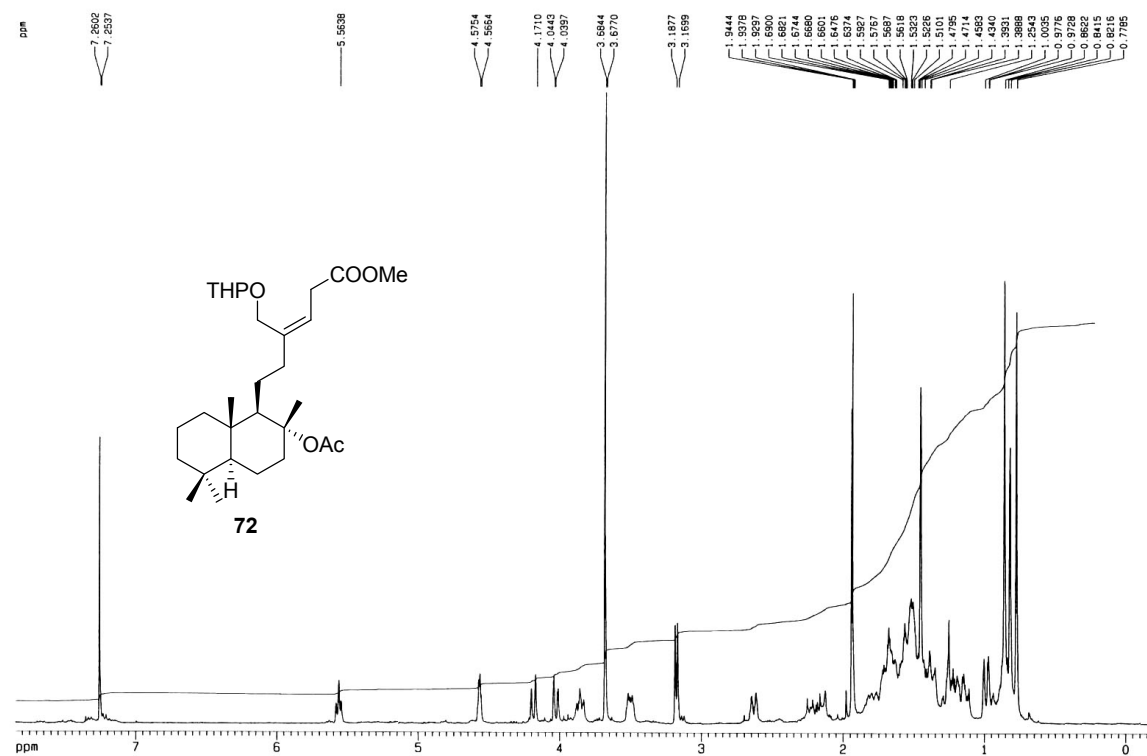


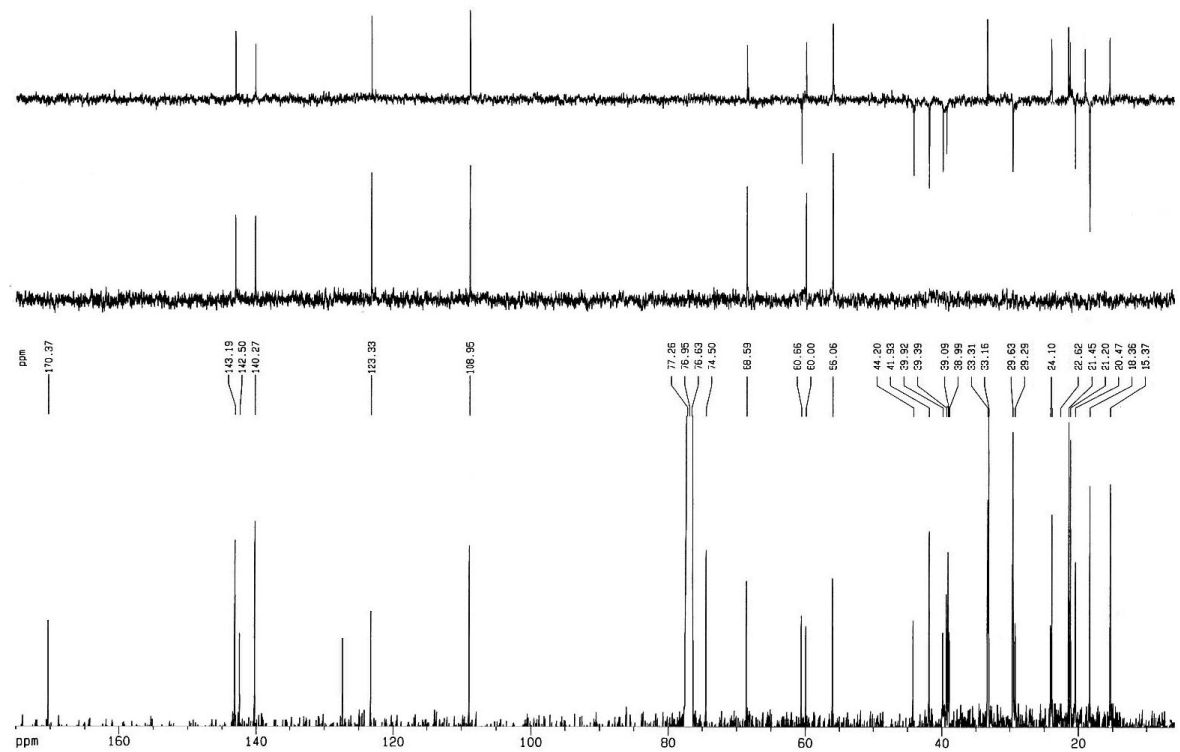
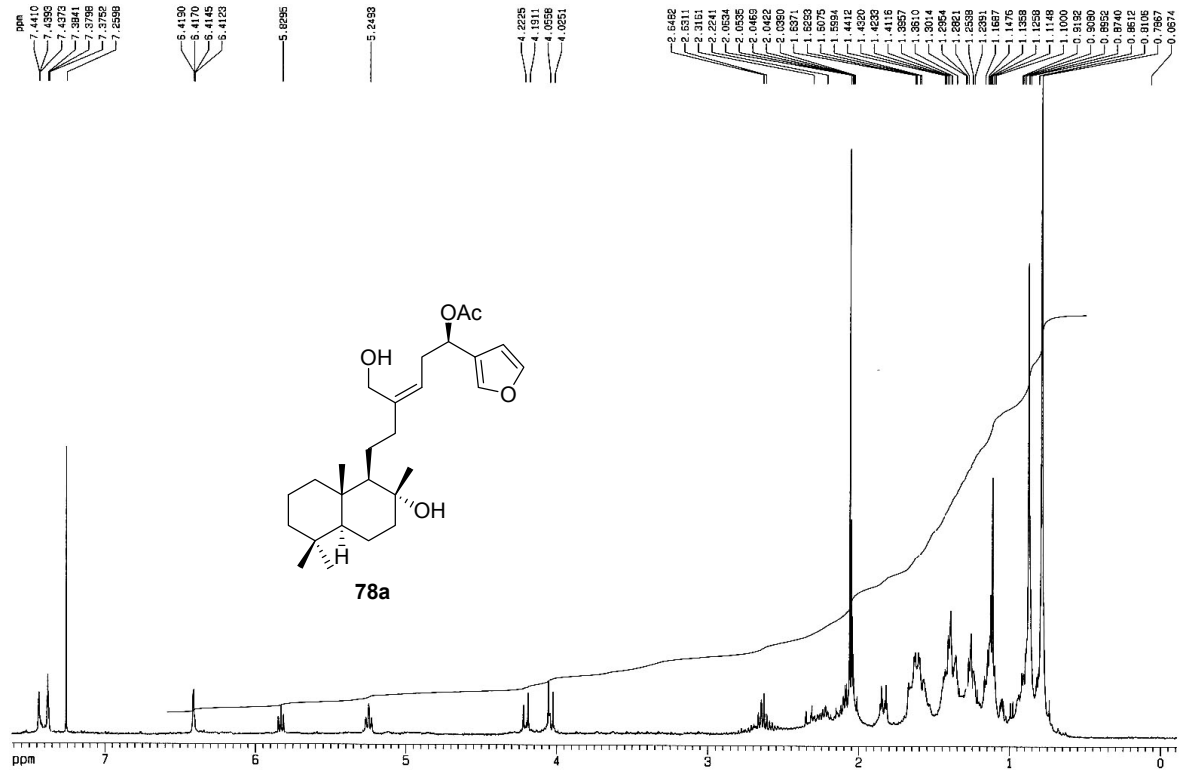


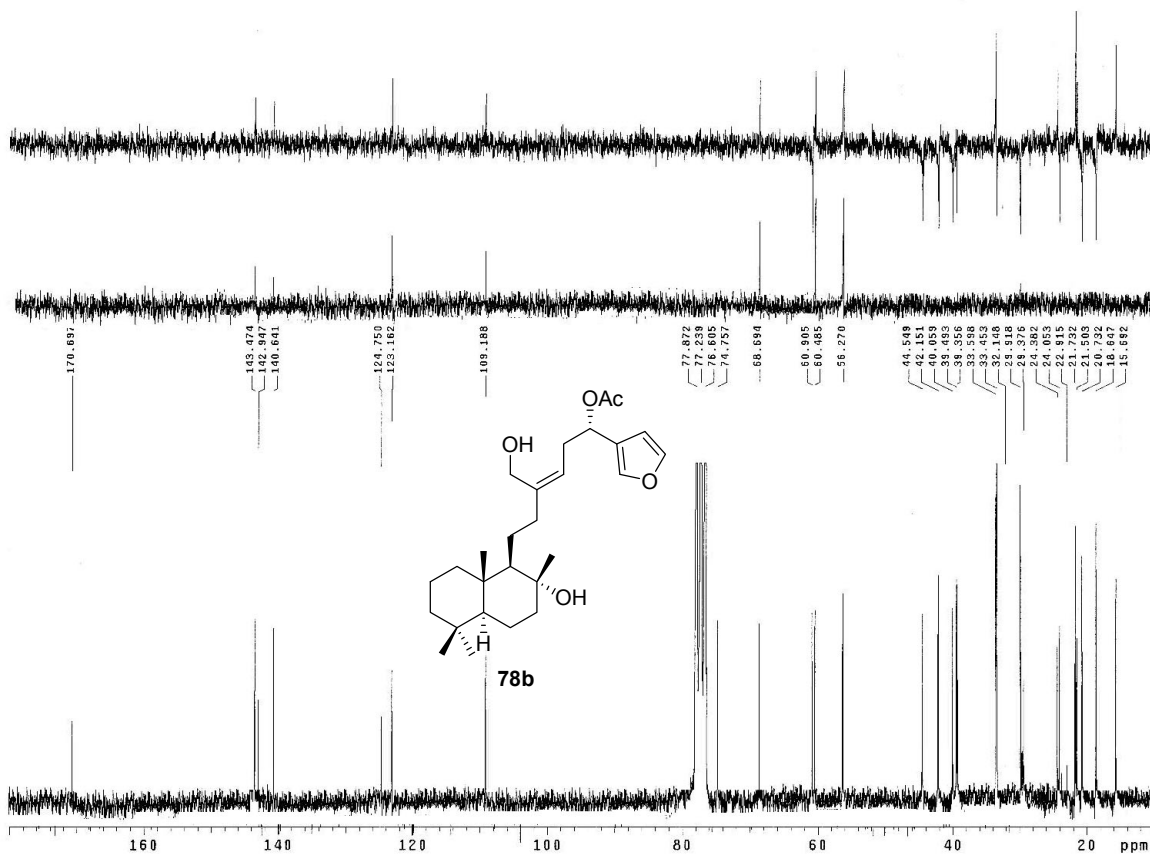
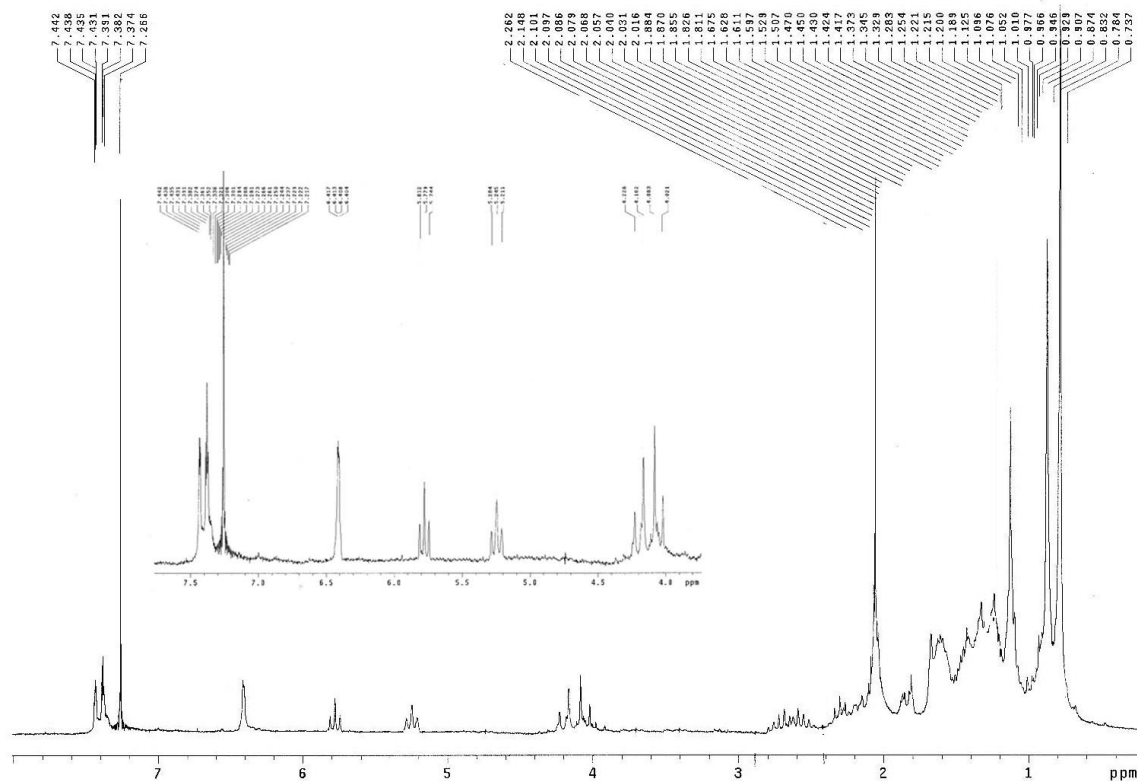


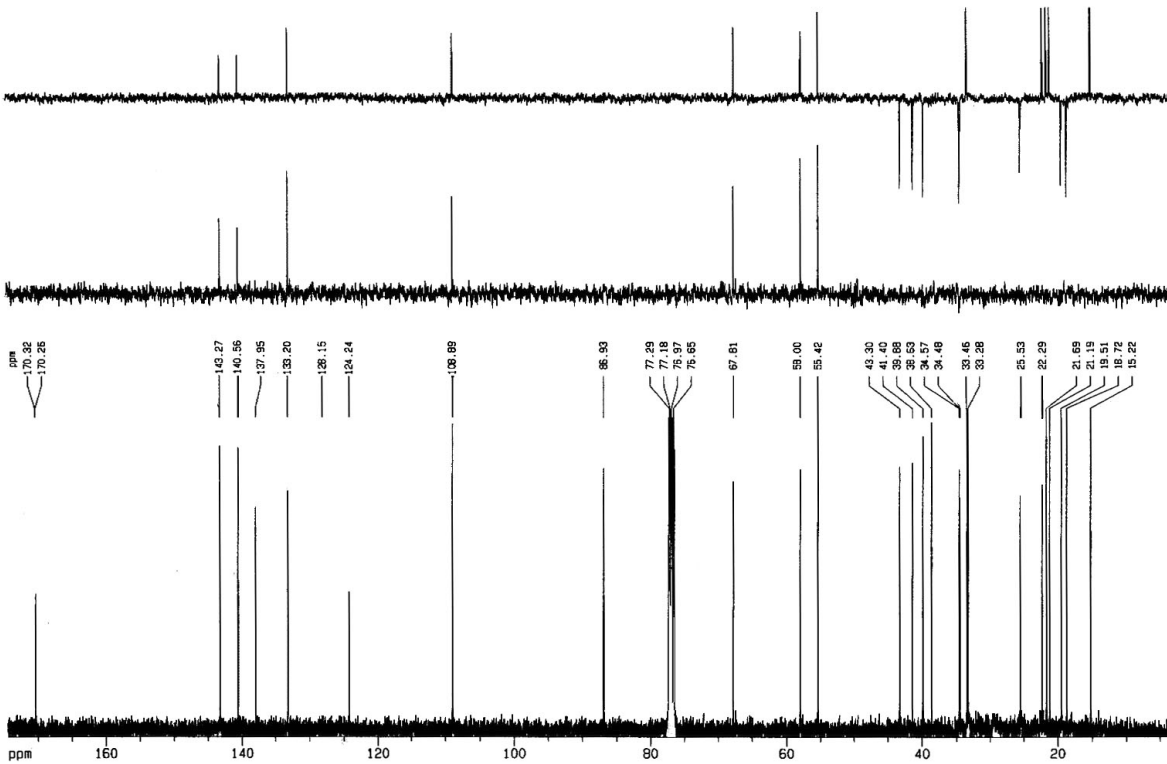
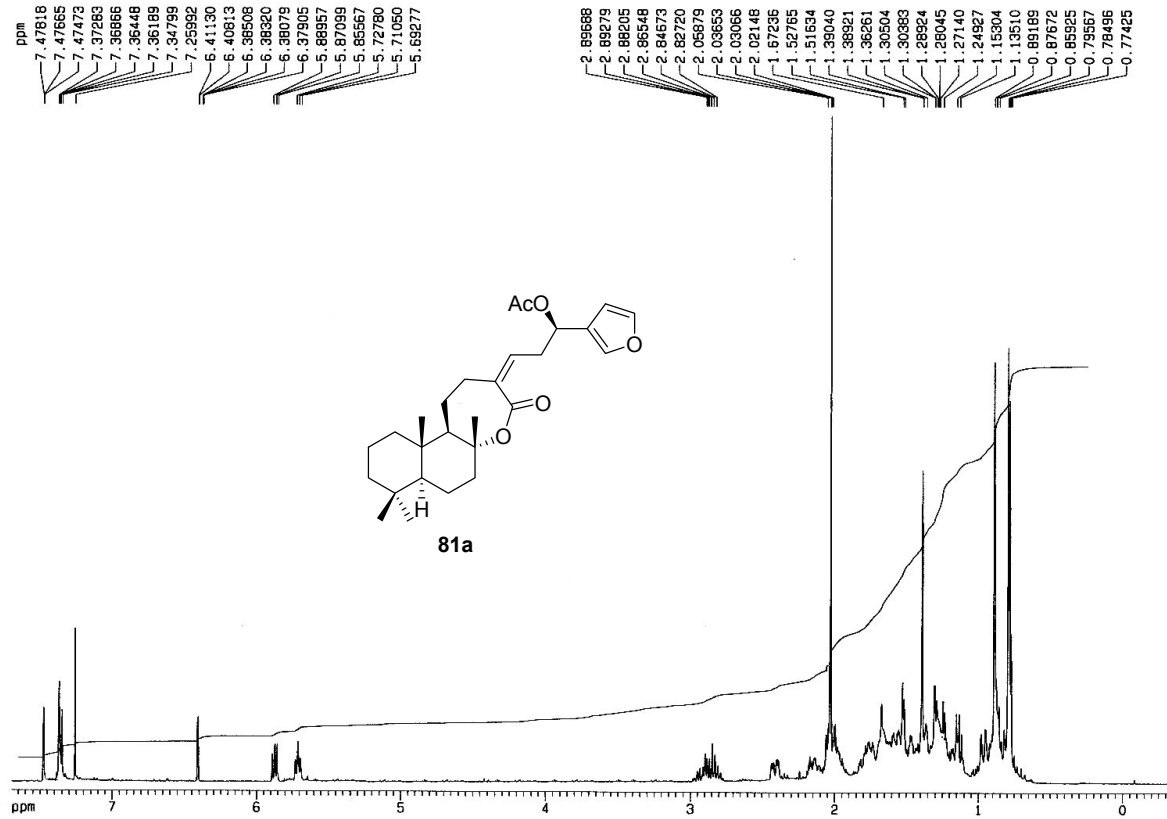


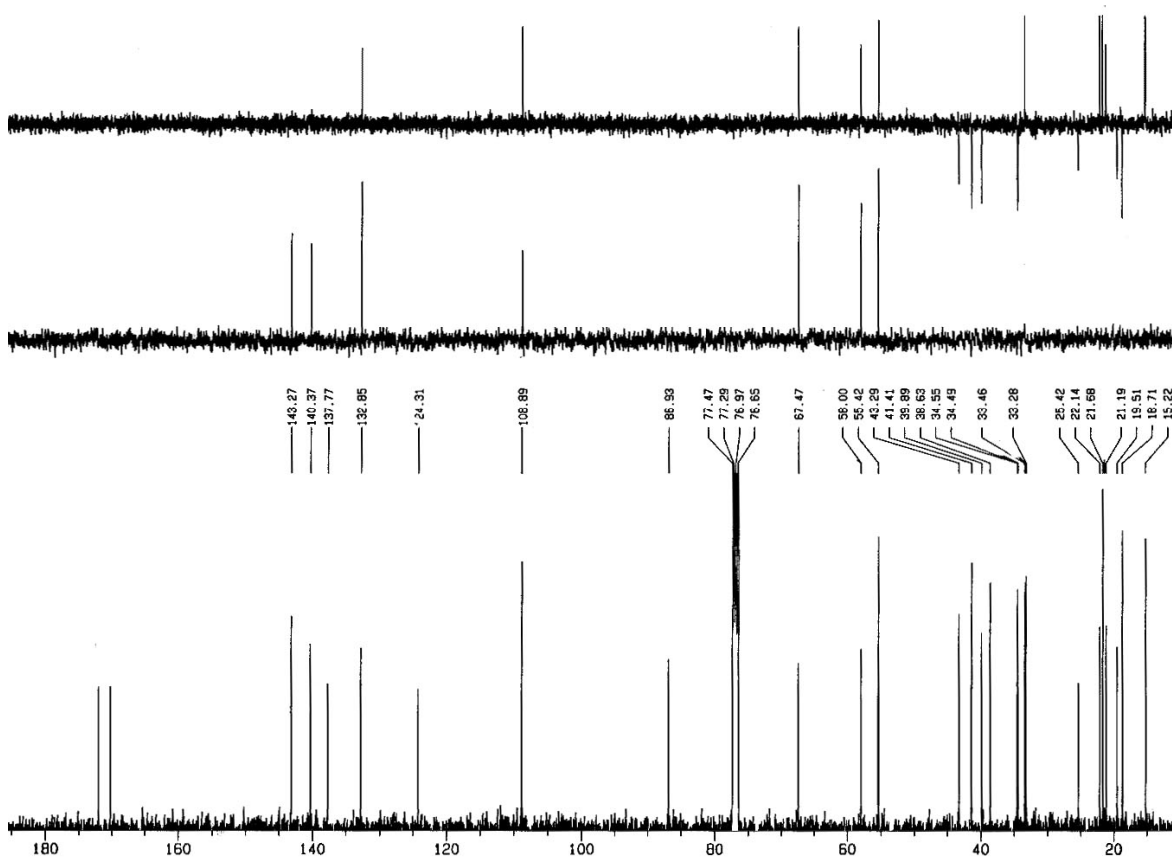
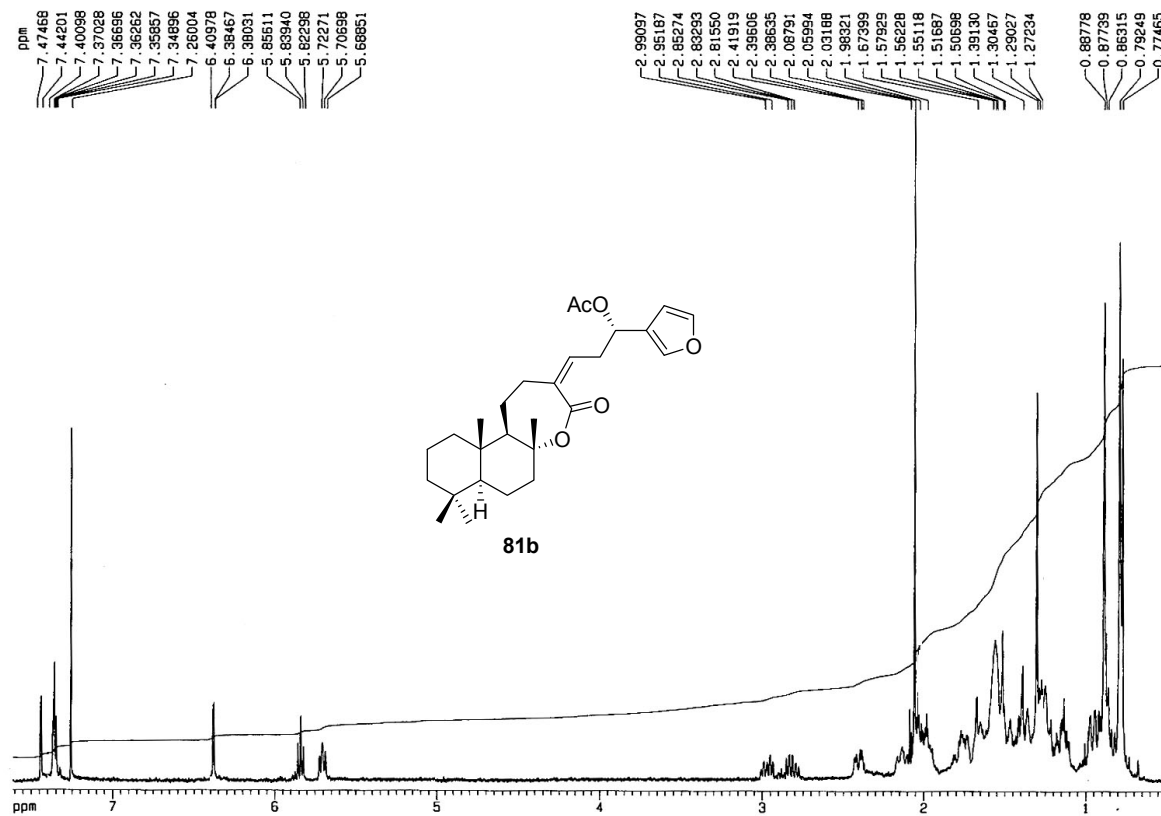


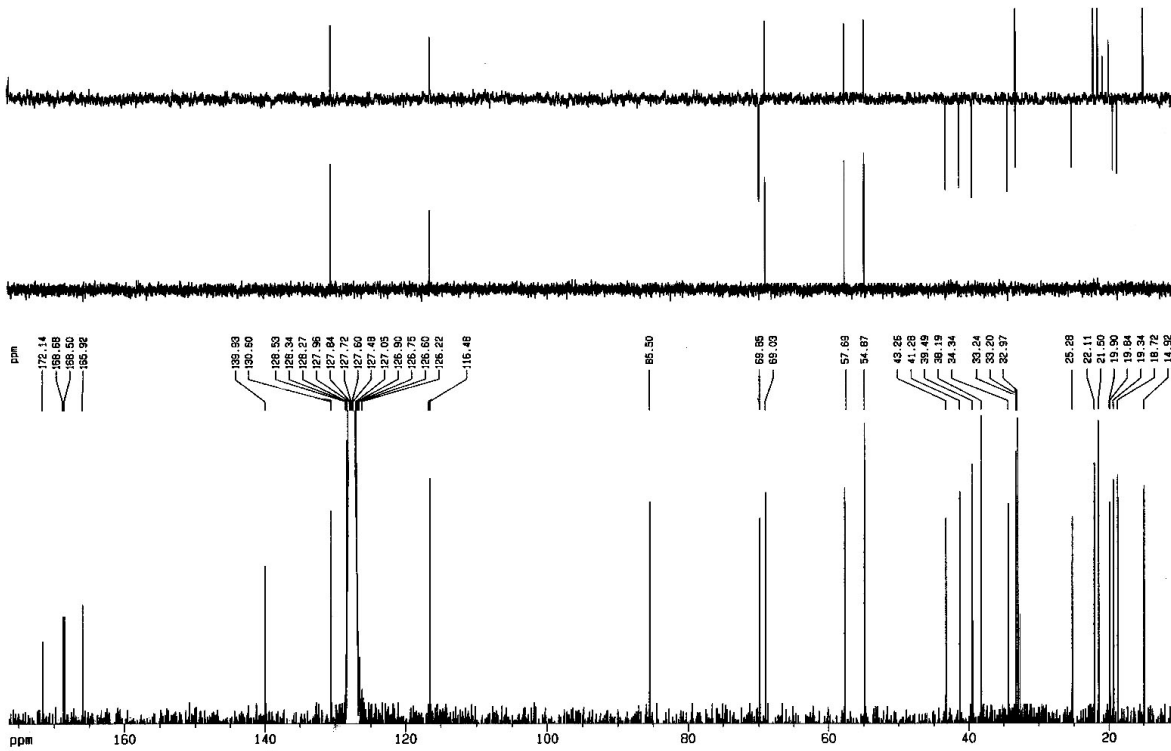
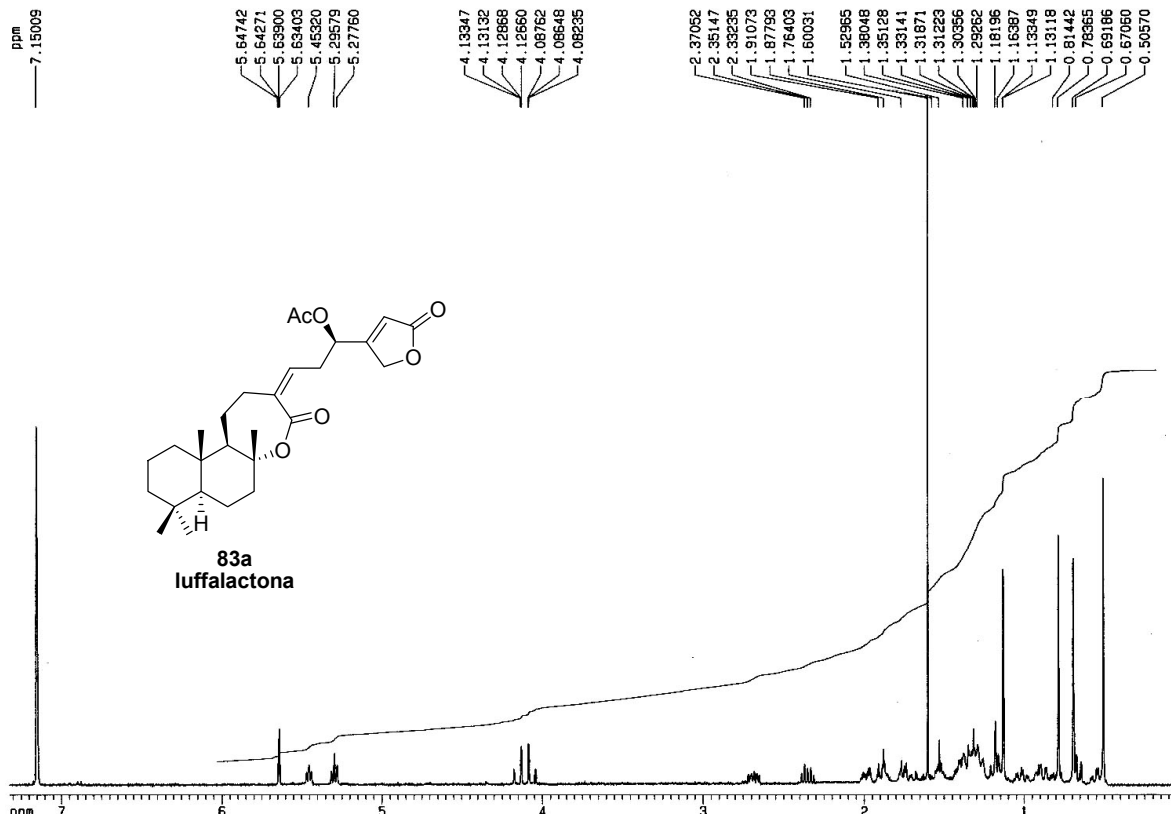


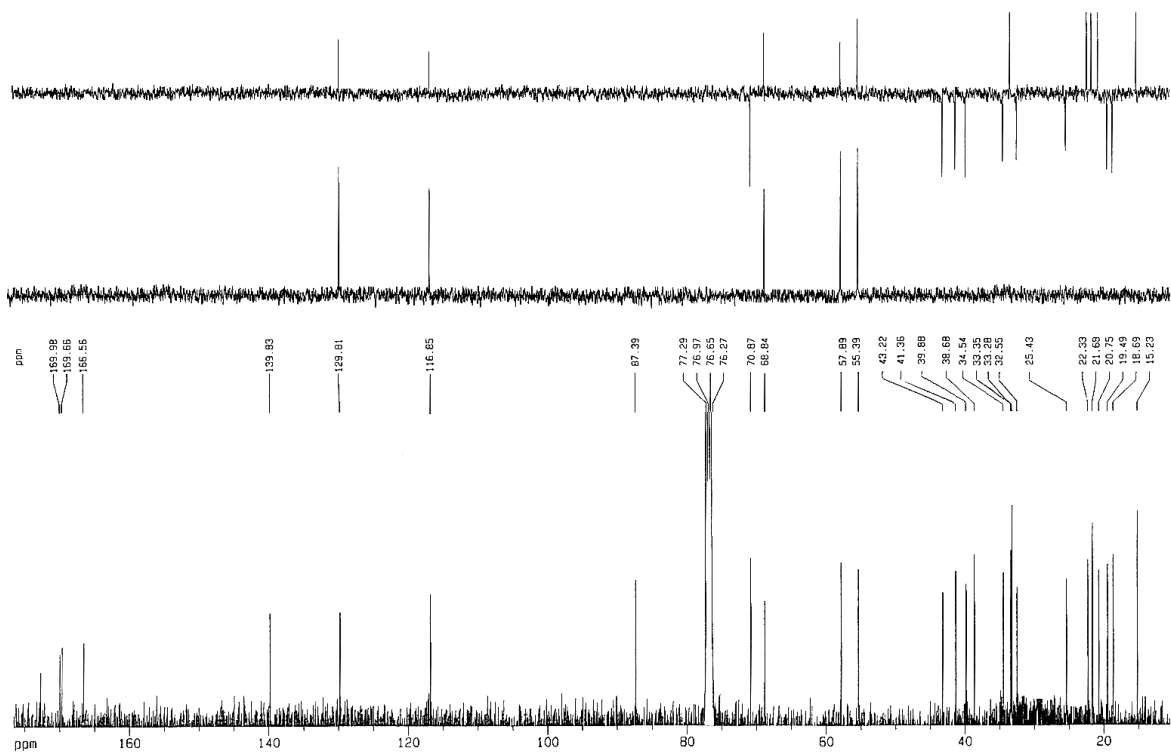
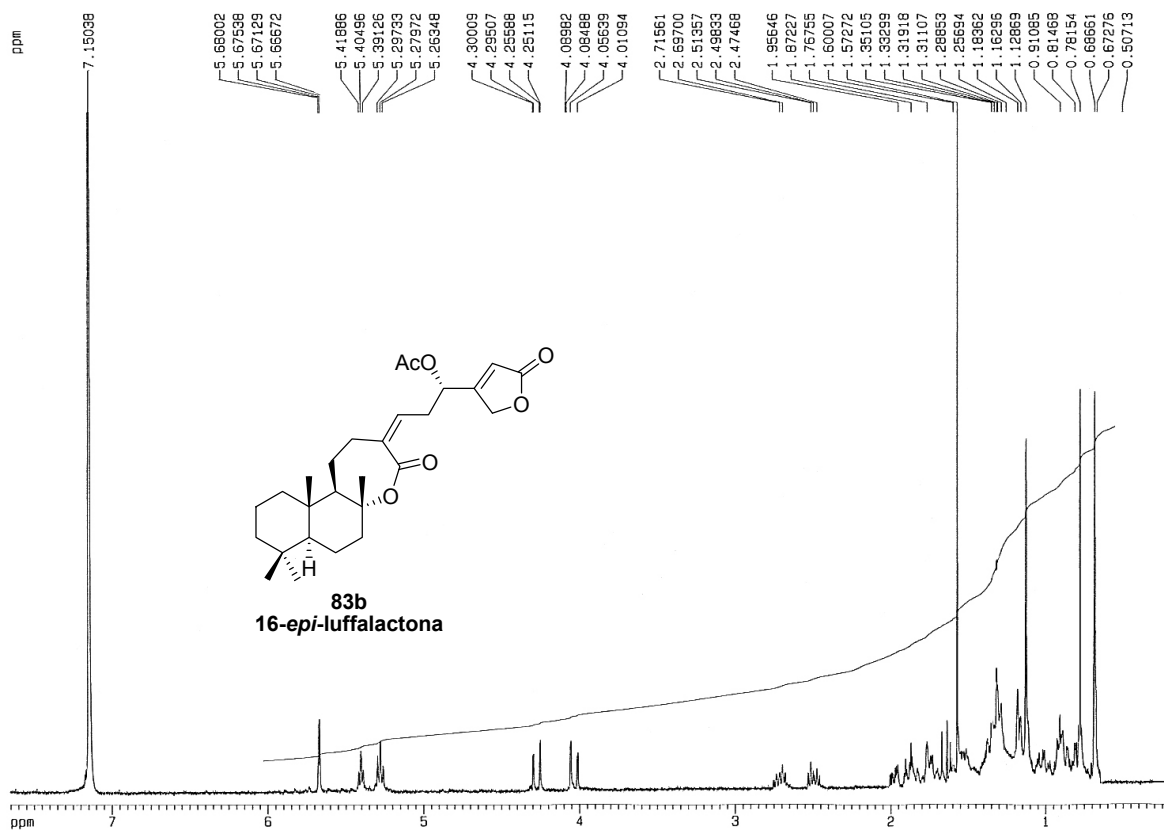












10. RELACIÓN DE COMPUESTOS

