

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES	25
OBJETIVOS	69
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	
• SÍNTESIS DE <i>ENT</i> -HALIMANOLIDA	77
1. OBTENCIÓN DEL INTERMEDIO 7	81
2. SÍNTESIS DE 19 POR LA RUTA A.....	82
2.1. Elaboración del tetranor derivado 10	
2.2. Elaboración del anillo lactónico, intermedio 16	
2.3. Elaboración de la cadena lateral y obtención de 19.	
3. SÍNTESIS DE 19 POR LA RUTA B.....	85
3.1. Obtención del tetranor derivado 24	
3.2. Elaboración de la cadena lateral, intermedios 31 y 32	
3.3. Lactonización y obtención del producto final, 19.	
• SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA	89
1. APROXIMACIÓN AB→ABC→ABCD	93
1.1. Reducción de C-18 y obtención del dinor derivado.....	94
1.1.1 Ruta A	
1.1.2 Ruta B	
1.2. Degradación de dinor a trinor derivado.....	100
1.3. Reacción de oxigenación en C-10.....	101
1.3.1 Lactonizaciones en medio ácido	
1.3.2 Yodolactonizaciones	
1.3.3 Bromolactonizaciones	
1.3.4 Clorolactonizaciones	
1.3.5 Epoxidaciones	

2. APROXIMACIÓN AB→ABD→ABCD	119
2.1. Estudios previos con trinor derivado	121
2.1.1 Obtención del intermedio 80	
2.1.2 Síntesis de homosesquiterpenos quinona/hidroquinona	
2.2. Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona $\Delta^{1(10)}$	126
2.2.1 Síntesis del tetranor derivado $\Delta^{1(10)}$	
2.2.2 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona	
2.3. Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona $\Delta^{5(10)}$	130
2.3.1 Síntesis del tetranor derivado $\Delta^{5(10)}$	
2.3.2 Síntesis de aureol y derivados	
2.3.3 Síntesis de quinonas polioxigenadas	
2.3.4 Síntesis de neomamanuthaquinona, smenoqualona y cyclosmenospongina.	
• ESTUDIOS PREVIOS PARA LA SÍNTESIS DE ADOCIASULFATO	153
• PRUEBAS DE ACTIVIDAD	159
 PARTE EXPERIMENTAL	
• TÉCNICAS GENERALES	165
1. INSTRUMENTACIÓN	
2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS	
3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES	
• SÍNTESIS DE ENT-HALIMANOLIDA	175
• SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA	209
TABLAS RMN ^{13}C	301
TABLAS BIDIMENSIONALES.....	329
ESPECTROSCOPIA.....	351
DATOS CRISTALOGRAFICOS	387
CONCLUSIONES	391
NUMERACIÓN DE COMPUESTOS.....	395

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de una diterpeno *ent*-halimanolida (15,16-epoxi-12-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida) y de varios sesquiterpenos quinona/hidroquinona naturales, aureol, neomamanuthaquinona, y smenoqualona. También se han realizado estudios para la obtención de sulfato-derivados de hidroquinonas. Como producto de partida se ha utilizado ácido *ent*-halímico (componente mayoritario de *Halimium viscosum*, quimiotipo: Villarino de los aires).

La síntesis de la 15,16-epoxi-12-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida, ha permitido corroborar su estructura y establecer la configuración absoluta del producto natural. Dicho compuesto se aísla del extracto de las raíces de *Adenochlaena siamensis* Ridl. (Euphobiaceae) una planta del centro y nordeste de Tailandia, cuyas raíces se emplean en la medicina tradicional como agente carminativo. La *ent*-halimanolida sintetizada se ha sometido a ensayos de actividad antitumoral mostrando actividad frente a la línea celular tumoral humana HeLa.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona de esqueleto drimano y drimano reordenado que constituyen un grupo muy amplio y diverso de productos naturales, de gran interés debido tanto a su variedad estructural como a las interesantes actividades biológicas que presentan. Para la síntesis de este tipo de compuestos se han desarrollado dos estrategias sintéticas diferentes. Mediante la primera de ellas (AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD) se llega a un intermedio avanzado en la síntesis, mientras que con la segunda (AB \rightarrow ABD \rightarrow ABCD) se ha culminado con éxito la síntesis de aureol, neomamanuthaquinona y smenoqualona.

La valoración biológica realizada de algunos de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona intermedios obtenidos, así como de aureol y 19-metoxiaureol indica que son activos como antitumorales a concentraciones de 10^{-5} .

Los estudios realizados para la obtención de sulfato-derivados de hidroquinonas, han permitido establecer las condiciones adecuadas para la síntesis de los mismos.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

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

- **Ac**: acetilo.
- **AcOEt**: acetato de etilo.
- **Ac₂O**: anhídrido acético.
- **AIBN**: azaisobutironitrilo.
- **ATFA**: anhídrido trifluoroacético.
- **[α]_D**: rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm (línea D de emisión del Na) y a 25 °C.
- ***n*-BuLi**: *n*-butillitio.
- **CC**: Cromatografía en Columna.
- **CCF**: Cromatografía de Capa Fina.
- **col.**: colaboradores.
- **COSY**: COrrrelation SpectroscopY.
- ***m*-CPBA**: ácido *m*-cloro-perbenzoico.
- **c/u**: cada uno.
- **d**: doblete.
- **DCC**: diciclohexilcarbodiimida.
- **DCM**: diclorometano.
- **dd**: doble doblete.
- **ddd**: doble doblete de dobletes.
- **DEPT**: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- **DHP**: 3,4-dihidro-2*H*-pirano.
- **DMF**: *N,N*-dimetilformamida.
- **DMSO**: dimetilsulfóxido.
- **dt**: doble triplete.
- **δ**: desplazamiento químico.
- **E.M.F.A.B.**: Espectrometría de Masas, Bombardeo con Átomos Rápidos.
- **E.M.I.E.**: Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico.
- **E.M.I.E.A.R.**: Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución.
- **Et₂O**: éter dietílico.
- **F.A.B.**: bombardeo con átomos rápidos.
- **FT**: transformada de Fourier.
- **Hex**: hexano.
- **HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity.
- **HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherente.
- **HRMS**: High Resolution Mass Spectrum
- **Hz**: Hertzio
- **IR**: infrarrojo.
- ***J***: constante de acoplamiento.
- **LAH**: hidruro de aluminio y litio.
- **LDA**: diisopropilamido de litio.
- **LTA**: tetraacetato de plomo.
- **m**: multiplete.
- **max**: máxima.
- **MHz**: megahertzios.
- **NaHMDS**: hexametildisilazida de sodio.
- **m/z**: relación masa/carga

- **NBS:** *N*-bromosuccinimida.
- **NCS:** *N*-clorosuccinimida
- **NMO:** óxido de *N*-metilmorfolina.
- **nOe:** Efecto Nuclear Overhauser.
- **pf:** punto de fusión.
- **pi:** piridina
- **ppm:** partes por millón.
- ***p*-TsOH:** ácido *p*-toluensulfónico.
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- **ROESY:** Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy.
- **s:** singlete (singulete).
- **sat.:** saturado.
- **t:** triplete.
- **t.a.:** temperatura ambiente
- ***t*-BuOH:** *terc*-butanol.
- **td:** triple doblete.
- **THF:** tetrahidrofurano.
- **THP:** tetrahidropirano
- **TMSCHN₂:** trimetilsilil diazometano
- **TMSCl:** Cloruro de trimetilsililo
- **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamonio.
- **UHP:** urea hidroperóxido.
- **U.m.a.:** Unidad de masa atómica
- **U.V.:** ultravioleta.
- **λ:** longitud de onda.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los productos naturales, sus derivados y análogos constituyen uno de los grandes objetivos de la Química Orgánica. Dichos compuestos representan una de las vías más eficaces para encontrar nuevos agentes terapéuticos y constituyen una de las áreas más importantes en la investigación e interrelación de la Química Orgánica con la Química Biológica y la Química Médica.¹

La pronunciada bioactividad de muchos metabolitos secundarios se debe al hecho de que durante su biosíntesis y su participación en la función biológica interaccionan con una gran variedad de proteínas como sustrato o como diana lo que les confiere estructuras tridimensionales bien definidas que están además enriquecidas con grupos funcionales adecuadamente orientados en el espacio y que proporcionan enlaces, normalmente de hidrógeno, aceptor/donador. Este hecho, unido a la selección evolutiva natural para la optimización de

¹ Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224.

compuestos biológicamente activos, les confiere una alta especificidad y potencia en comparación con las moléculas de diseño artificial.

Aproximadamente la mitad de los fármacos que actualmente tienen uso clínico son de origen natural.² En el caso de los compuestos antitumorales, en los últimos años el 73% de estos fármacos son productos naturales, derivados de los mismos o compuestos inspirados en ellos.³

Debido a que los métodos alternativos⁴ a los productos naturales como son la Química Combinatoria y la Síntesis Orientada a la Diversidad⁵ introducidas en las últimas décadas del siglo pasado no han proporcionado los resultados esperados (en aproximadamente 30 años únicamente se ha comercializado un fármaco procedente de estas vías) en los últimos años se percibe un renovado interés en la investigación en el campo de los productos naturales.⁶

La síntesis de dichos compuestos continúa atrayendo la atención de los químicos sintéticos debido a las novedades estructurales que siguen apareciendo de los mismos así como a sus interesantes bioactividades. A menudo la síntesis de estas moléculas inspira el desarrollo de nuevas metodologías que pueden finalmente utilizarse en una nueva síntesis total. De cualquier modo y hasta el momento actual, la prueba absoluta de la estructura de un producto natural no se completa hasta que no se ha culminado su síntesis.⁷

Las propiedades biológicas de los productos naturales van ligadas, generalmente, a su estructura tridimensional y concretamente a uno de sus enantiómeros por lo que es preciso realizar síntesis enantioselectivas de los mismos.

Para la síntesis enantioselectiva de productos naturales o análogos de estructuras complejas, en numerosas ocasiones, resulta ventajoso utilizar como materiales de partida productos naturales abundantes y fácilmente asequibles.⁸ La principal ventaja de este método

² Paterson, I.; Anderson, E. D. *Science* **2005**, *310*, 451.

³ a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. b) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329.

⁴ Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141.

⁵ Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46

⁶ Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589.

⁷ Banwell, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4669.

⁸ a) Marcos, I. S.; Cubillo, M. A.; Moro R. F.; Díez, D.; Basabe, P.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8831; b) Marcos, I. S.; Moro R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 541; c) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 5419; d) Marcos, I. S.; Moro R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, 458; e) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.;

frente a la síntesis total, que generalmente requiere complicadas estrategias sintéticas y un gran número de etapas, es que los productos de partida en muchos casos son compuestos de estructura carbonada similar a la de los objetivos lo cual reduce el número de pasos sintéticos y permite obtener mayores rendimientos.

Nuestro grupo de trabajo desde hace unos años viene desarrollando proyectos dirigidos a la síntesis enantioselectiva de productos naturales biológicamente activos. Para ello se utilizan como producto de partida una serie de diterpenos abundantes en la naturaleza y que se separan fácilmente y en elevada proporción de las fuentes vegetales. Uno de estos diterpenos es el ácido *ent*-halímico, aislado de *Halimium viscosum* (quimiotipo: Villarino de los aires) (Figura 1). Este ácido estructuralmente se caracteriza por poseer una cadena lateral insaturada Δ^{13} , funcionalizada en C-15; un grupo carboxílico en C-18 y un doble enlace 1(10). Dicha funcionalización convierte al ácido *ent*-halímico en un excelente producto de partida en la síntesis de productos naturales bioactivos o de alto valor añadido.

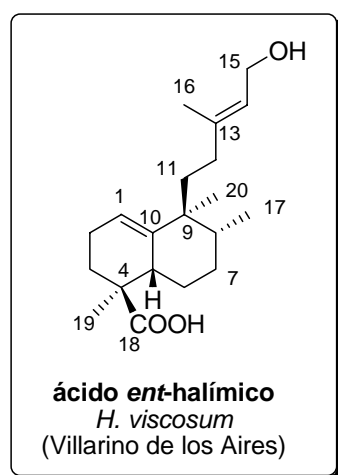


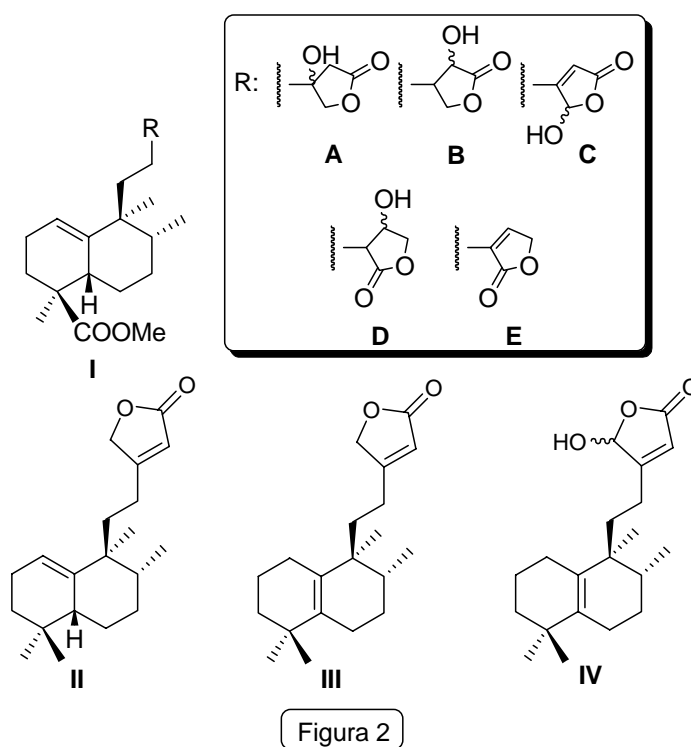
Figura 1

A continuación se comentan brevemente los trabajos más relevantes realizados hasta el momento utilizando ácido *ent*-halímico como producto de partida.

Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *60*, 9173; f) Pathak, A.; Aslaomi, J.; Morin, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4184; g) Boukouvalas, J.; Wang, T.-X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3397; h) Torre, M. G. de la; García, I.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661; i) Oh, S.; Jeong, I. H.; Shin, W.S.; Lee, S. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2009; k) Boukouvalas, J.; Wang, J. X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670; l) Pathak, A.; Askioni, J.; Morin, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4184. m) Margarov, I.; Vassilikogiannakis, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2021.

➤ Síntesis de *ent*-halimanolidas

Partiendo de ácido *ent*-halímico se han sintetizado una serie de lactonas **I**, y se ha comprobado que presentan alta actividad como antiapetentes.⁹ Además se han sintetizado las primeras *ent*-halimanolidas naturales conocidas **II**, **III** y **IV** (Figura 2),¹⁰ lo que ha permitido establecer la configuración absoluta de las mismas y probar su actividad citotóxica y antiviral.¹¹



➤ Síntesis de Chettaphanin I y II

Los primeros *ent*-halimanos conocidos, Chettaphanin I y II (Figura 3), se aislaron de extractos de *Adenochlaena siamensis* Ridl. (Euphobiaceae),¹² utilizado como remedio para trastornos estomacales en medicina popular. La estructura de estos compuestos se resolvió espectroscópicamente y se corroboró por Rayos X, pero su configuración absoluta no pudo resolverse. Recientemente, partiendo de ácido *ent*-halímico, se ha corroborado por síntesis la

⁹ Marcos, I. S.; González, J. L.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Williams, D. J.; Simmonds, M. S. J.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2553.

¹⁰ Hara, N.; Asaki, H.; Fujimoto, Y.; Gupta, Y. K.; Singh, A. K.; Sahai, M. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 189.

¹¹ a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369; b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Escola, M. A.; Conde, A.; Moro, R. F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2005**,

¹² a) Sato, A.; Kurabayashi, M.; Nagahori, H.; Ogiso, A.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *13*, 1095. b) Sato, A.; Kurabayashi, M.; Ogiso, A.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *13*, 839.

estructura de dichos compuestos naturales y se han establecido sus configuraciones absolutas^{13,14} que corresponden a las que aparecen en la figura 3.

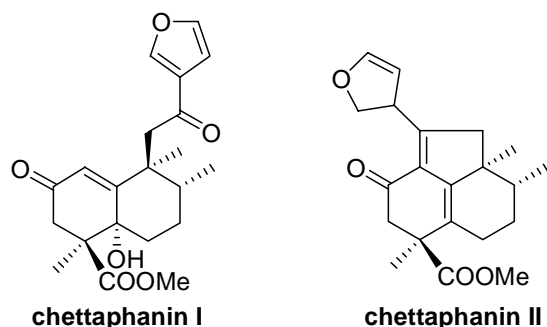


Figura 3

► Síntesis de sesterterpenoidas

La síntesis, partiendo de ácido *ent*-halímico, de una serie de sesterterpenoidas 15,18-bisepi-*ent*-cladocoran A y B **V** y **VI** y 15-epi-*ent*-cladocorán A y B **VII** y **VIII**,¹⁵ (Figura 4) permitió corregir la estructura original propuesta para los productos naturales cladocoran A y B,¹⁶ dos sesterterpenoidas análogas de disidiolida.¹⁷

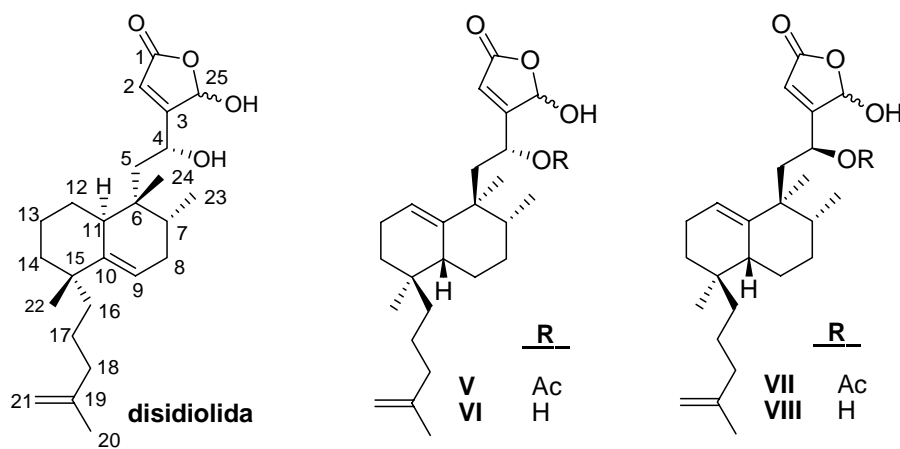


Figura 4

¹³ Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845

¹⁷ a) Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759; b) Millar, J. B. A.; Russell, P. *Cell* **1992**, *68*, 407; c) Baratte, B.; Meijer, L.; Galaktionov, K.; Beach, D. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 873; d) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425; e) Brohm, D.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 307. e) Brohm, D.; Philippe, N.; Metzger, S.; Bhargava, A.; Müller, O.; Lieb, F.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171.

Las γ -hidroxibutenolidas sintetizadas **V-VIII** inhiben la proliferación de varias líneas tumorales humanas de leucemia y otros tumores sólidos.¹⁸ Concretamente, dichas lactonas se probaron frente a líneas celulares HL-60 (leucemia mieloide aguda humana), HeLa (carcinoma de cerviz humano), HT-29 (carcinoma de colon humano), A-549 (carcinoma de pulmón humano), y resultaron ser tan potentes como la disidiolida.

Debido a la interesante actividad mostrada por las lactonas **V-VIII**, se procedió a sintetizar nuevas sesterterpenolidas **IX-XVII** (Figura 5), análogas de disidiolida,¹⁹ en las que se ha modificado las cadenas norte y sur de la misma, y que también muestran actividad antitumoral.

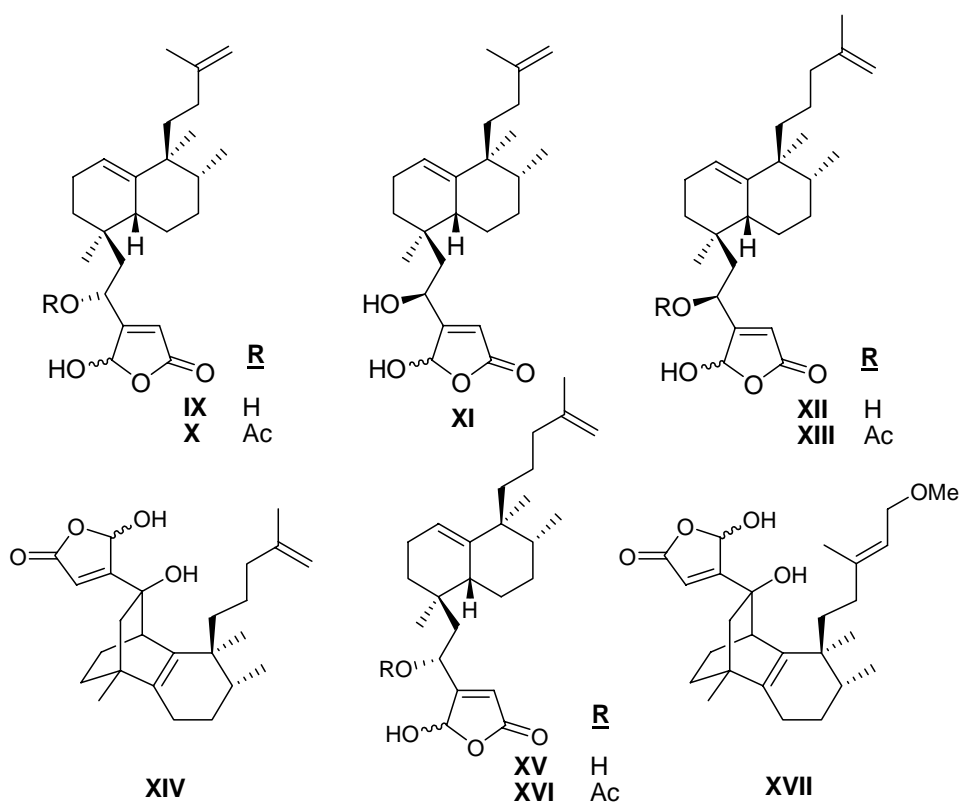


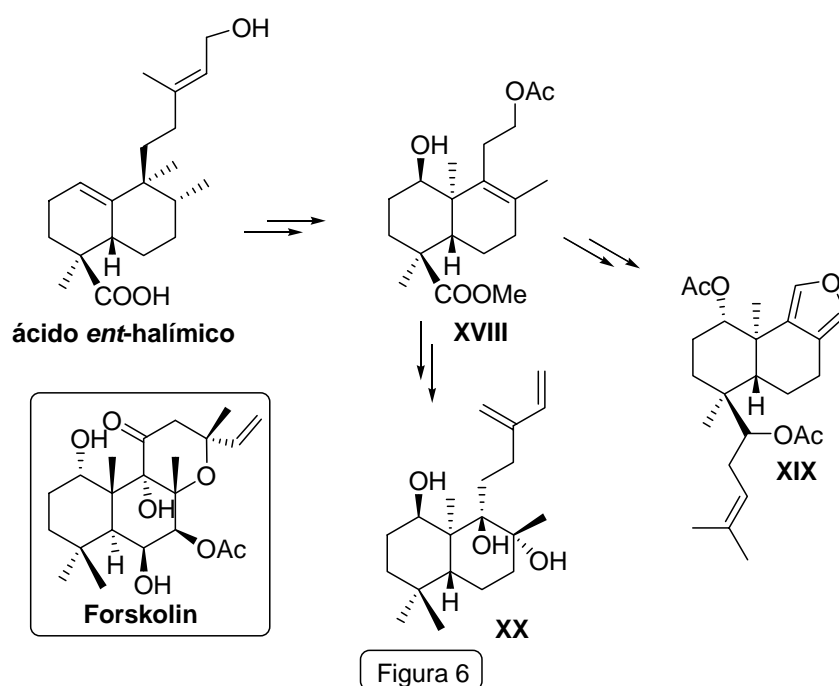
Figura 5

¹⁸ 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.

¹⁹ Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; Iglesia-Vicente, J. de la; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719.

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

Hasta el momento no se conocen demasiados diterpenos bioactivos funcionalizados en C-1 (Figura 6), Sin embargo existen labdanos de la serie normal, cuyo ejemplo más representativo es forskolin,²⁰ así como sacculatanos²¹ y *ent*-labdanos²² como **XIX** y **XX**, con dicha posición funcionalizada. Mediante el reordenamiento del esqueleto *ent*-halimano utilizando ácidos de Lewis se ha conseguido el intermedio clave **XVIII** para la síntesis de *ent*-labdanos o sacculatanos bioactivos.²³



➤ **Síntesis de Quassinoides y Diterpenos tricíclicos**

A partir de ácido *ent*-halímico se ha sintetizado un intermedio tricíclico de esqueleto seco-picrasano **XXI**, a partir del cual se realiza una aproximación a la síntesis de triterpenos

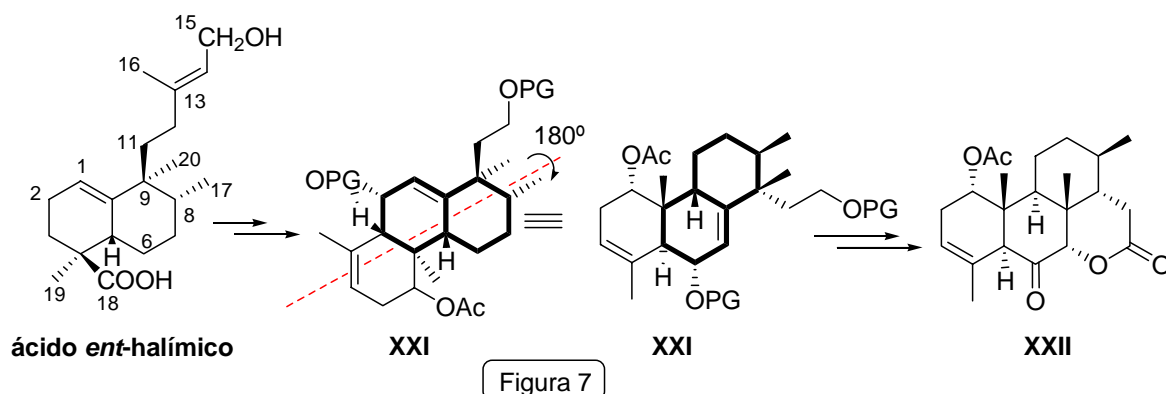
²⁰ Behnke, D.; Henning, L.; Findeisen, M.; Wenzel, P.; Müller, D.; Thormann, M.; Hofmann, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1081.

²¹ Feld, H.; Hertwich, U. M.; Zapp, J.; Connolly, J. D.; Becker, H. *Phytochemistry* **2005**, 66, 1094.

²² Feld, H.; Zapp, J.; Connolly, J. D.; Becker, H. *Phytochemistry* **2004**, 65, 2357.

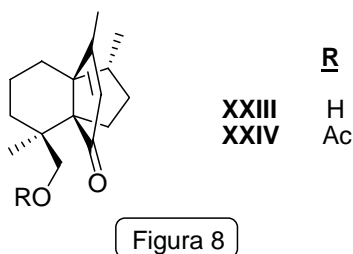
²³ Marcos, I. S.; Sexmero, M. J.; Hernández, F. A.; Corrales, M.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, 11, 792.

degradados con esqueleto pircasano **XXII**, compuestos que presentan actividad antiinflamatoria, antitumoral y antiviral²⁴ (Figura 7).



➤ Síntesis de propellanos

Mediante reacción de reordenamiento de esqueleto, se ha conseguido sintetizar [4,3,3] propellanos **XXIII** y **XXIV**,²⁵ (Figura 8) un tipo de compuesto clave para ciertas industrias perfumeras debido a sus características organolépticas.²⁶ La funcionalización de estas moléculas en C-18, diferente de las utilizadas hasta el momento podría permitir acceder a otros derivados de mayor interés.



➤ Síntesis de terpeno-alcaloides

Partiendo de ácido *ent*-halímico se ha conseguido completar la síntesis del diterpeno alcaloide (+)-agelasina C, **XXV**, lo cuál ha permitido establecer correctamente la estructura de

²⁴ Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Hernández, F. A.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2335.

²⁵ Marcos, I. S.; Martínez, B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Synthesis* **2006**, 3865.

²⁶ a) Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2980; b) Pihko, A. J.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8769; c) Fráter, G.; Helmlinger, D.; Kraft, P. *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, *86*, 678.

(-)-agelasina C y realizar una propuesta estructural del producto natural *epi*-agelasina.²⁷ (Figura 9).

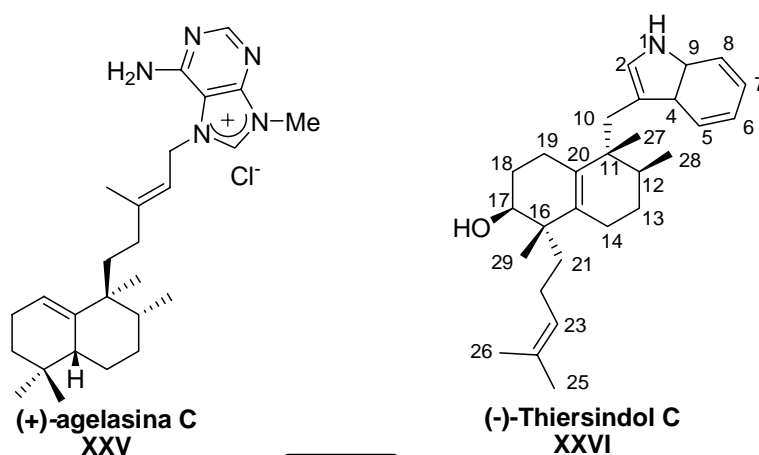


Figura 9

Recientemente se ha llevado a cabo la síntesis de (+)-Thiersindol C **XXVI**,²⁸ con un rendimiento global del 14%, lo que ha permitido corroborar su estructura y establecer la configuración absoluta del producto natural (-)-Thiersindol C (Figura 9).

Y se han sintetizado una serie de derivados pentacíclicos de estructura carbazólica **XXVII-XXX** análogos de Tubingensin A²⁹ (Figura 10).

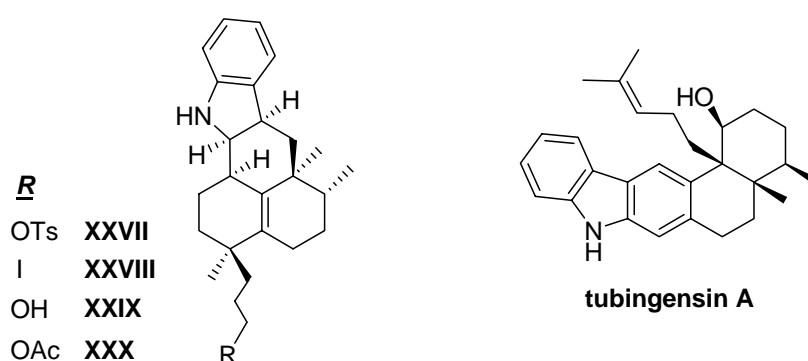


Figura 10

²⁷ Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.

²⁸ Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017-2033.

²⁹ Isabel Costales Gonzalez. Grado de Salamanca.

El trabajo que se presenta puede encuadrarse dentro de esta línea de investigación basada en la obtención de productos naturales y compuestos bioactivos por aprovechamiento de recursos naturales, y como objetivo global pretende la obtención de *ent*-halimanolidas y sesquiterpenos quinona/hidroquinona naturales biológicamente activos.

Como se verá más adelante el grupo de *ent*-halimanolidas conocidas es muy pequeño, en cambio los sesquiterpenos quinona/hidroquinona conocidos constituyen un grupo muy numeroso, siendo muchos de ellos biológicamente activos.

Dentro del grupo de sesquiterpenos quinona/hidroquinona conocidos se ha centrado la atención en los compuestos de este tipo con esqueleto drimano y drimano reordenado ya que los compuestos objetivo de este trabajo pertenecen a dicho grupo.

A continuación se presenta una recopilación de dichos compuestos.³⁰

³⁰ a) La bibliografía referente a la revisión de sesquiterpenos quinona/hidroquinona que aparece en este trabajo se adjunta al final de dicha revisión, con numeración independiente y no aparece a pie de página como la del resto de la memoria. b) La numeración de las estructuras aparece en cursiva e igualmente, es independiente de la del resto de la memoria.

ANTECEDENTES

- **SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA**

Los Sesquiterpenos quinona/hidroquinona de esqueleto drimano o drimano reordenado constituyen un grupo muy amplio y diverso de metabolitos secundarios de biogénesis mixta, en los que la unidad terpénica se encuentra asociada a un anillo de quinona o quinol.¹ Este tipo de compuestos despierta un gran interés debido tanto a la enorme cantidad de variantes estructurales aisladas, como a las interesantes y variadas propiedades biológicas que presentan.² En su mayoría, los sesquiterpenos quinona/hidroquinona, son aislados de esponjas marinas, aunque algunos de estos metabolitos también se han encontrado en algas marrones³ y en hongos.^{4, 5, 6}

A continuación se presenta una recopilación de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona naturales, conocidos hasta el momento, procedentes de sesquiterpenos bicíclicos. Para su organización primero aparecen las estructuras de todos ellos y seguidamente los organismos de los que proceden, las actividades biológicas que presentan y se señalan los compuestos sintetizados y la bibliografía.

- Relación de estructuras

En primer lugar se muestra una relación numerada de todas las estructuras acompañadas de su nombre común. Estas, han sido clasificadas atendiendo a una serie de criterios relacionados con su biogénesis y complejidad estructural.

Todos los sesquiterpenos quinona/hidroquinona que se recogen en estos apartados poseen un esqueleto drimano o drimano reordenado de diferentes tipos (Figura 11). Para los compuestos con esqueletos sesquiterpénicos reordenados se propone la denominación de avaranos y aureanos, considerando los primeros miembros conocidos de cada serie (avarol/avarona⁷ y aureol⁸ respectivamente). Dentro de los avaranos se ha considerado conveniente distinguir dos tipos en función de la posición en la que se encuentra el doble enlace Δ^3 o bien $\Delta^{4(13)}/\Delta^{4(14)}$, debido al elevado número de compuestos con dicho esqueleto carbonado. Los compuestos de

esqueleto aureano y avarano surgen como consecuencia de migraciones 1,2 del esqueleto drimano.

Los compuestos aparecen relacionados indistintamente sin considerar la serie normal o antípoda a la que pertenezcan.

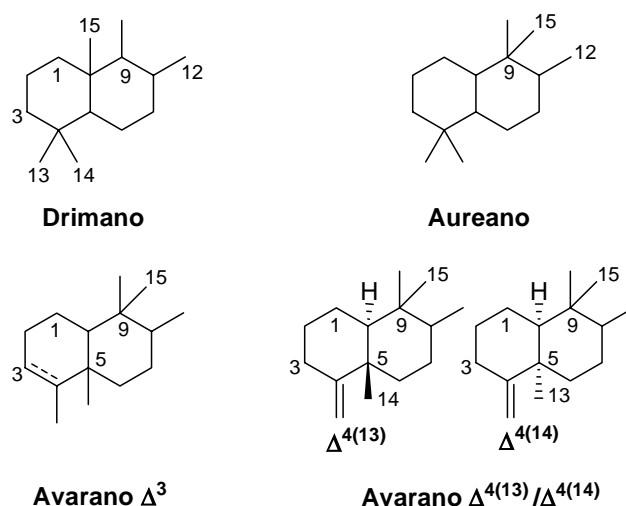


Figura 11

En la clasificación global se han establecido ocho grupos diferentes en los que se reúnen los compuestos según el esqueleto sesquiterpénico que poseen. Los cuatro primeros, se ordenan de acuerdo con la evolución biogénica desde el esqueleto drimano precursor. De este modo aparecen sucesivamente:

- **Drimanos** (Figura 12)
- **Aureanos** (Figura 13)
- **Avaranos Δ^3** (Figura 14)
- **Avaranos $\Delta^{4(13)}/\Delta^{4(14)}$** (Figura 15)
- **Tetracarbo-cíclicos** (Figura 16) En este grupo aparecen los compuestos que presentan dos uniones C-C del sesquiterpeno con el polifenol.

➤ **Norsesquiterpenos quinona/hidroquinona** (Figura 17). En este grupo se recogen los compuestos que tienen un carbono menos en el esqueleto terpénico, hasta el momento, todos ellos contienen esquetos tetracarbocíclicos y un anillo furánico fusionado con los anillos A y B.

➤ **Otros esqueletos reordenados** (Figura 18). En este grupo se recogen sesquiterpenos quinona/hidroquinona característicos, bien porque el esqueleto sesquiterpénico se encuentra reordenado de una forma atípica o bien porque el anillo B aparece expandido.

➤ **Dímeros y compuestos relacionados** (Figura 19). Corresponde a las estructuras diméricas y compuestos que sin llegar a ser propiamente dímeros poseen dos unidades de sesquiterpeno quinona/hidroquinona unidas entre sí.

Dentro de las cuatro primeras categorías se ha establecido, además, una subdivisión separando las estructuras según posean anillo quinónico o hidroquinónico, y se han organizado los compuestos, cuando ha sido posible, en orden creciente de sustitución en la parte aromática.

- Fuentes naturales y actividades biológicas

En segundo lugar se presentan una serie de tablas (una por cada uno de los apartados anteriores, Tablas 1-8), en las que aparece el nombre del sesquiterpeno quinona/hidroquinona junto con el número que se le asignó; las fuentes naturales de las que se aíslan estos compuestos (esponjas marinas, algas u hongos); la actividad biológica que presentan, en los casos en que procede; y por último las citas bibliográficas en las que se hace referencia a cada uno de estos metabolitos.

Junto al nombre de algunos de estos compuestos aparece un asterisco, lo cual indica, que esa molécula además de aislarse de fuentes marinas se ha obtenido de síntesis.

- Aspectos sintéticos

Los aspectos relativos a la síntesis, se reflejan en la tercera parte, donde se muestran los compuestos naturales sintetizados y los productos de partida utilizados en la síntesis de cada uno de ellos.

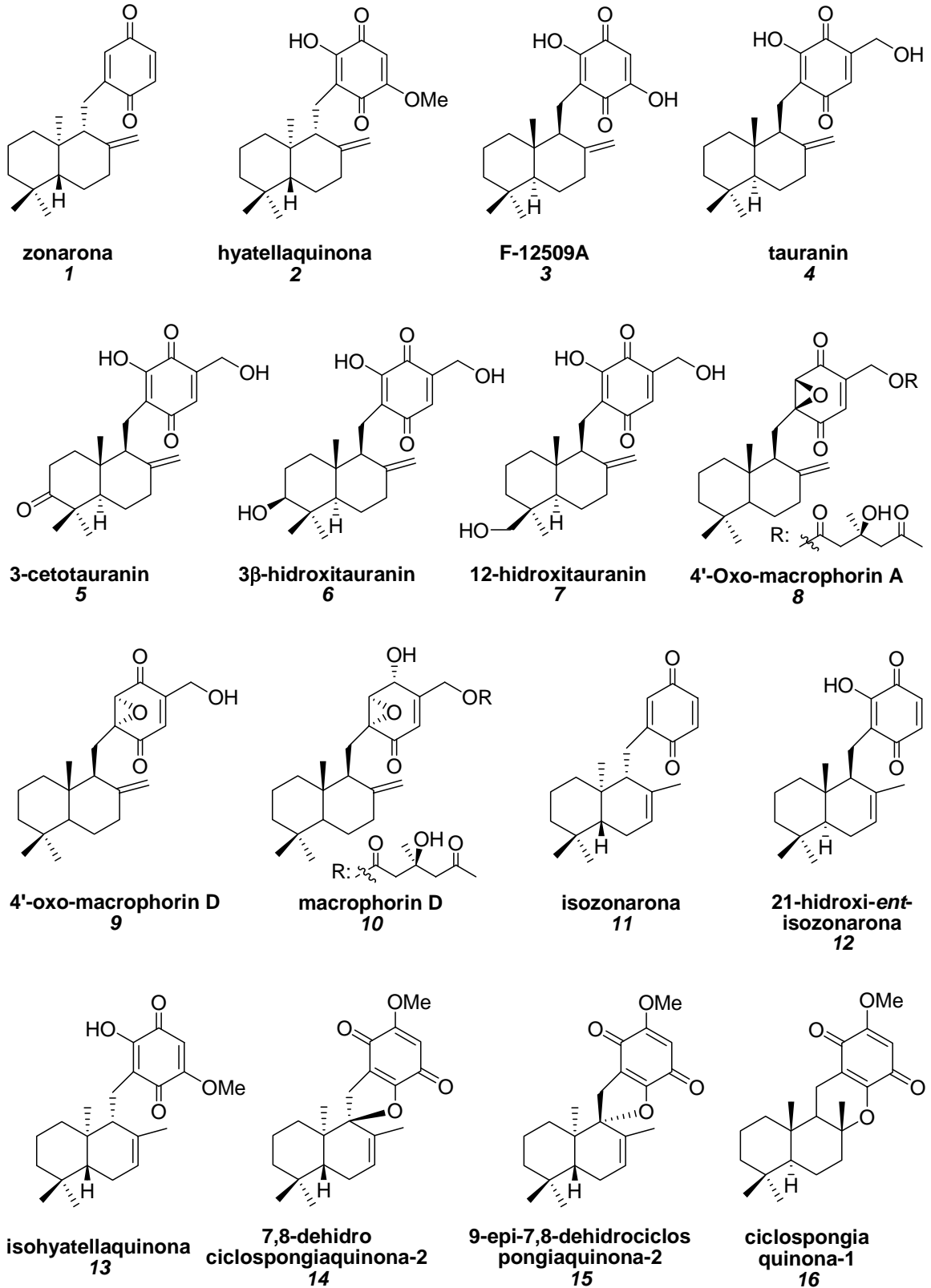
- Bibliografía

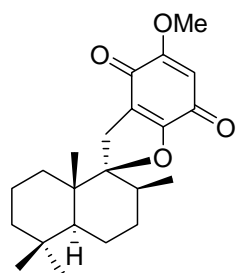
Por último se recoge toda la bibliografía que hace referencia al aislamiento, determinación de la configuración absoluta, estudio de las propiedades biológicas, o síntesis de estos productos naturales.

- **Relación de estructuras:**

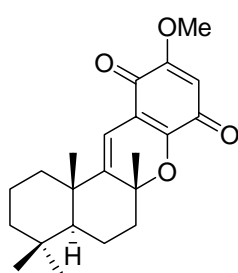
Figura 12. Drimanos

- **Quinonas**

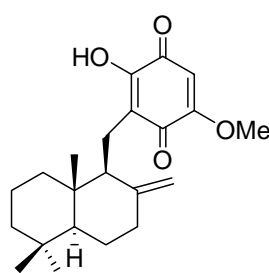




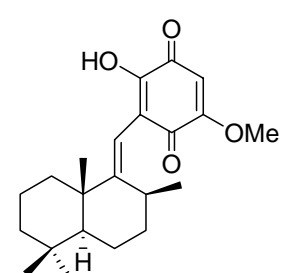
ciclospungia
quinona-2
17



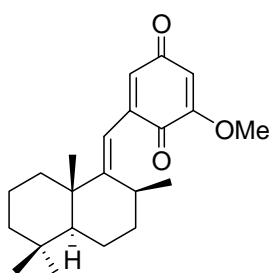
dehidrociclospungia
quinona-1
18



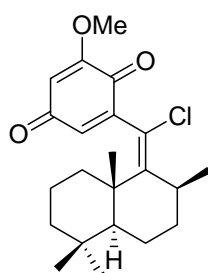
preciclospungia
quinona-1
19



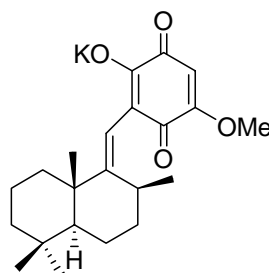
spongiaquinona
20



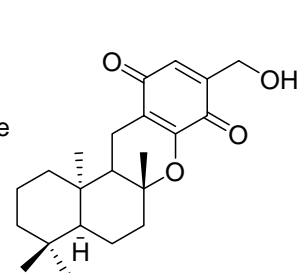
deoxispongia
quinona
21



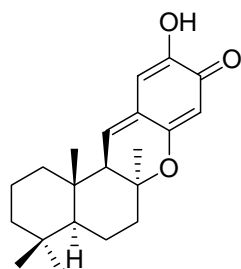
(E)-clorodeoxi
spongiaquinona
22



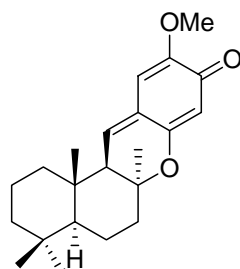
spongiaquinona
sal potásica
23



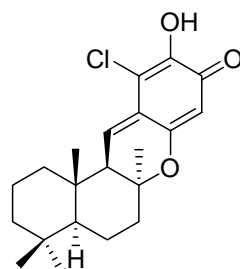
BE-40644
24



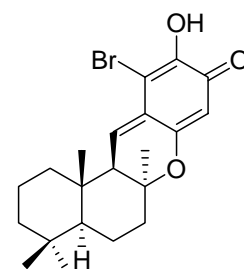
puupehenona
25



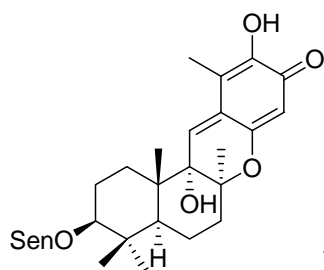
20-metoxipuupehenona
26



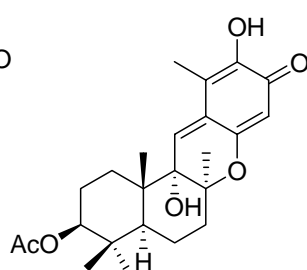
cloropuupehenona
27



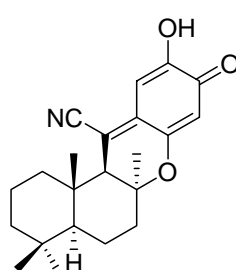
bromopuupehenona
28



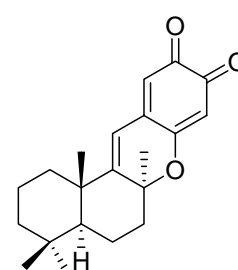
UPA0043
29



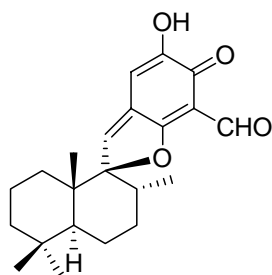
UPA0044
30



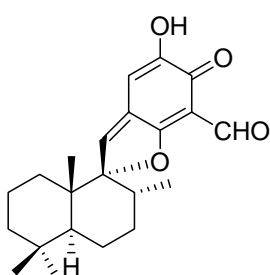
15-cianopuupehenona
31



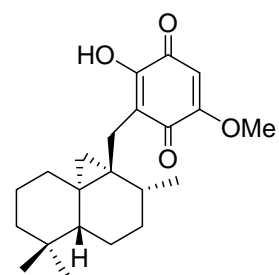
puupehediona
32



corallidictyal A
33

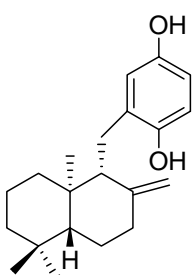


corallidictyal B
34

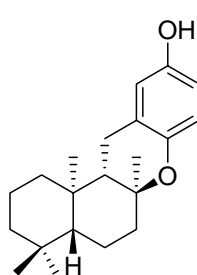


dictyoceratidaquinona
35

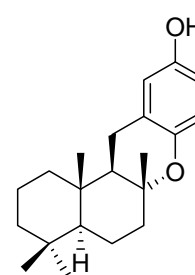
• Hidroquinonas



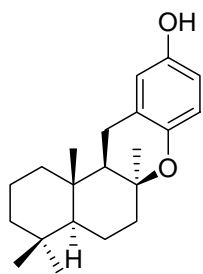
zonarol
36



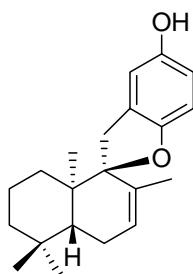
chromazonarol
37



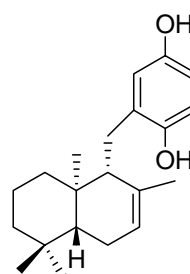
ent-chromazonarol
38



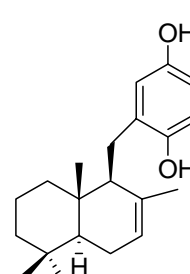
8-epi-chromazonarol
39



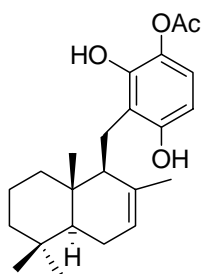
isochromazonarol
40



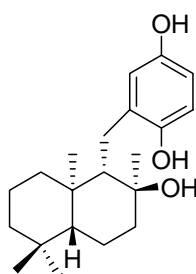
isozonarol
41



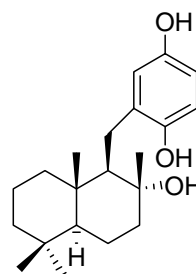
ent-isozonarol
42



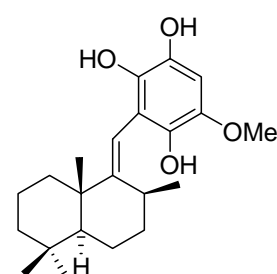
20-O-acetil-21-
hidroxi-
ent-isozonarol
43



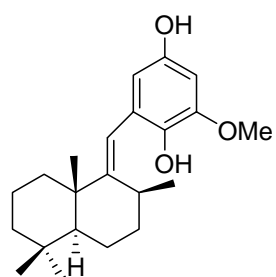
yahazunol
44



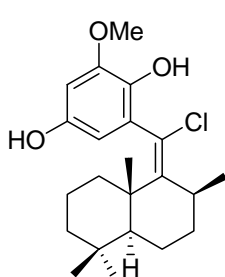
ent-yahazunol
45



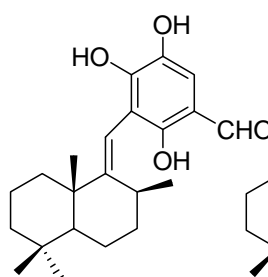
spongiaquinol
46



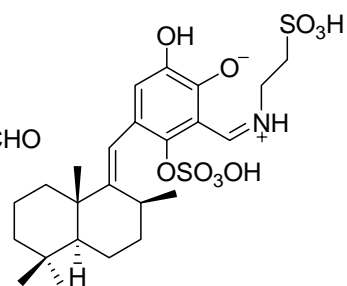
deoxispongiaquinol
47



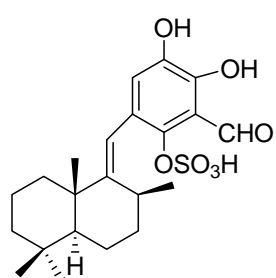
(E)-clorodeoxi
spongiaquinol
48



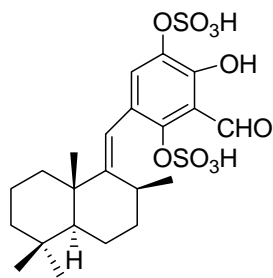
siphonodictyal-B
49



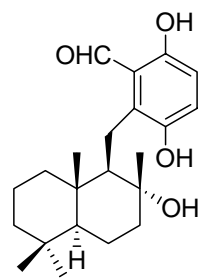
siphonodictyal-B1
50



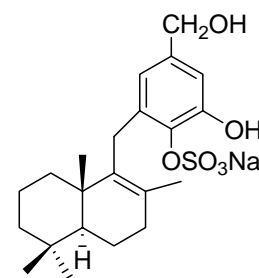
siphonodictyal-B2
51



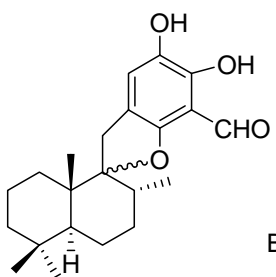
siphonodictyal-B3
52



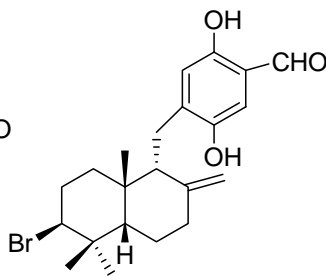
siphonodictyal-A
53



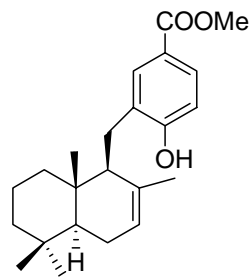
siphonodictyol H
54



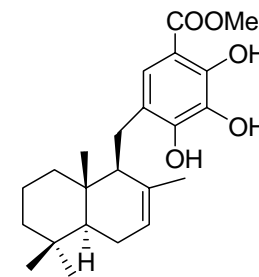
corallidictyal-C
55 (9S)
corallidictyal-D
56 (9R)



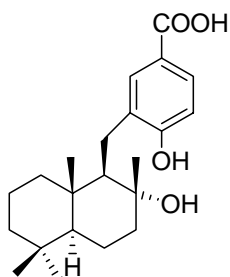
peyssonol A
57



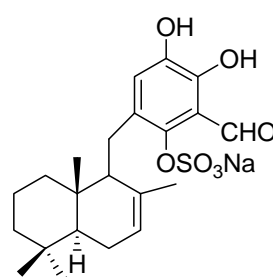
dactylosponol#
58



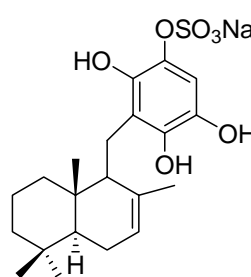
dactylospontriol
59



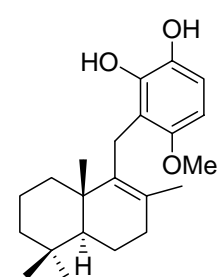
ácido dictyvarico#
60



siphonodictyal C
61

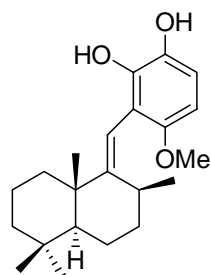


siphonodictyol I
62

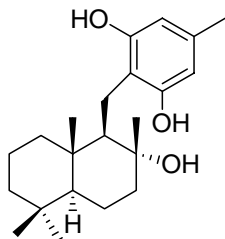


widendiol A
63

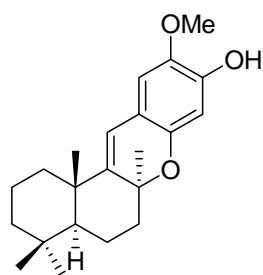
Aunque estos compuestos no son propiamente sesquiterpenos quinona/hidroquinona, se incluyen en la relación dada su analogía estructural.



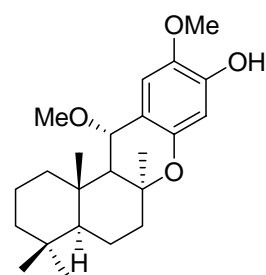
wiedendiol B
64



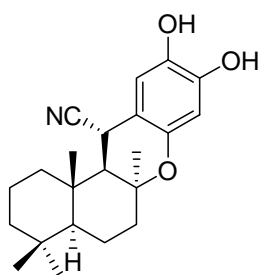
albaconol #
65



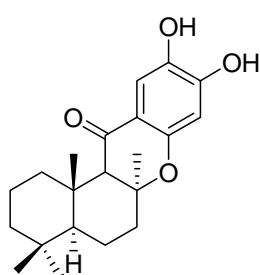
20-metoxipuupehenol
66



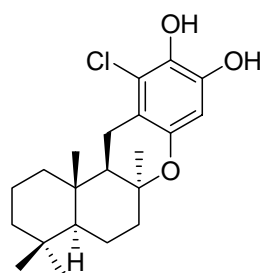
15,20-dimetoxi-
puupehenol
67



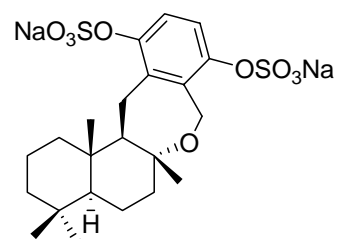
15-cianopuupehenol
68



15-oxopuupehenol
69



21-cloropuupehenol
70

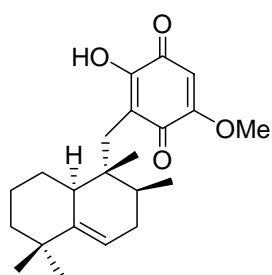


bis(sulfato)-
ciclosiphonodictyol A
71

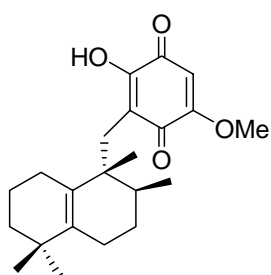
Aunque estos compuestos no son propiamente sesquiterpenos quinona/hidroquinona, se incluyen en la relación dada su analogía estructural.

Figura 13. Aureanos

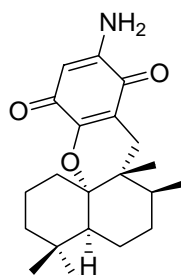
• **Quinonas**



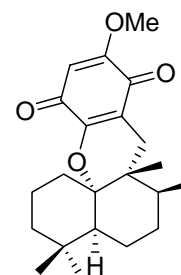
(-)-mamanuthaquinona
72



neomamanuthaquinona
73

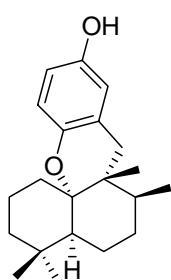


cyclosmenospongina
74

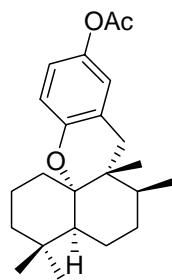


smenoqualona
75

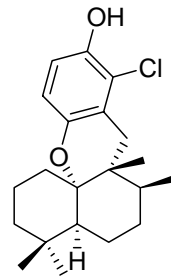
• **Hidroquinonas**



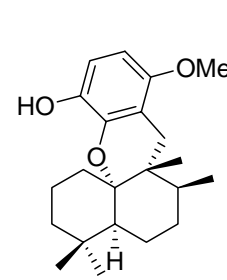
aureol
76



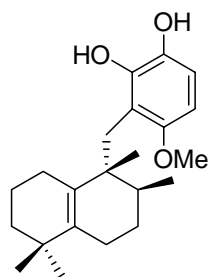
aureol acetato
77



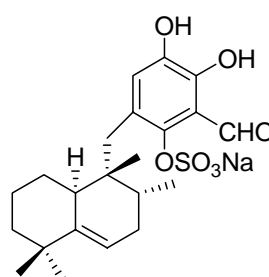
6-cloroaureol
78



stronglylin A
79



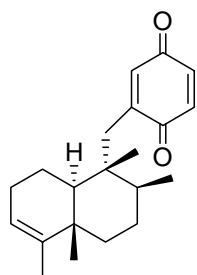
sesquiterpeno hidroquinona
80



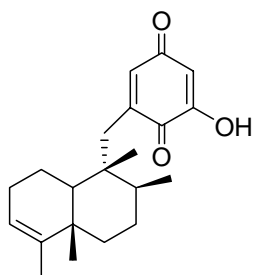
siphonodictyal D
81

Figura 14. Avaranos Δ^3

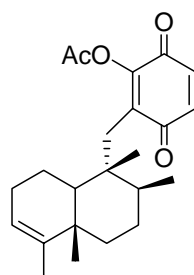
• **Quinonas**



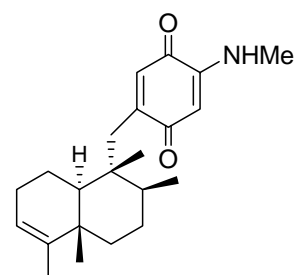
**avarona
82**



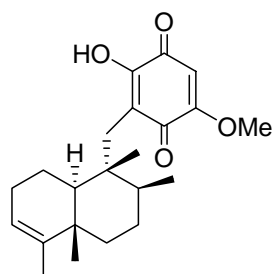
**avarona A
83**



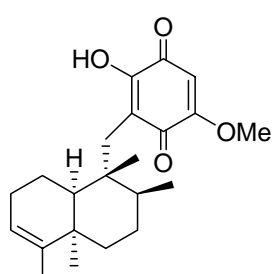
**6'-acetoxiavarona
84**



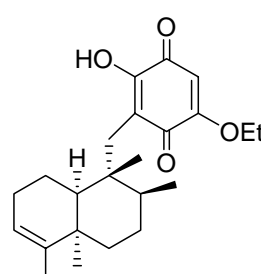
**4'-metilaminoavarona
85**



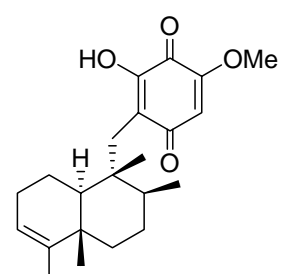
**isospongiaquinona
86**



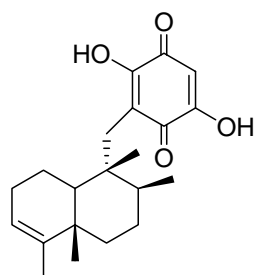
**5-epi-
isospongiaquinona
87**



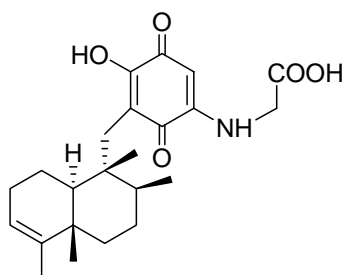
**5-epi-homo
isospongiaquinona
88**



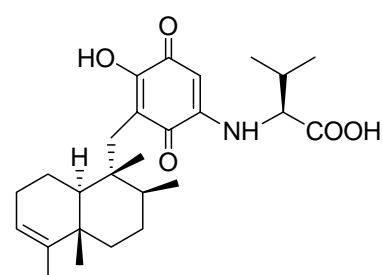
**6'hidroxi-4'-
metoxiavarona
89**



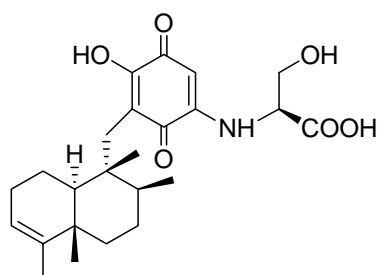
**avarona B
90**



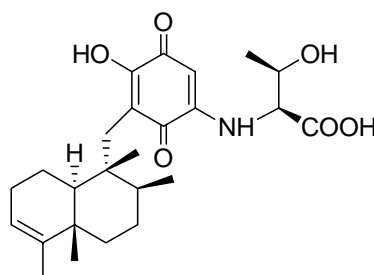
**nakijiquinona A
91**



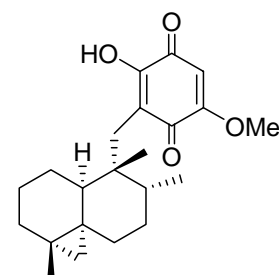
**nakijiquinona B
92**



**nakijiquinone C
93**

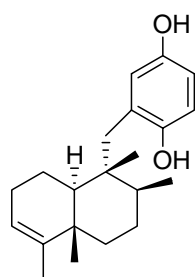


**nakijiquinone D
94**

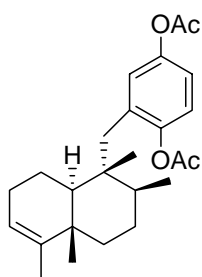


**dactylospongiaquinone
95**

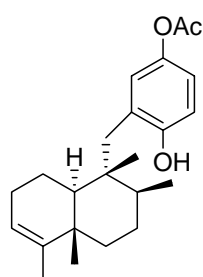
• Hidroquinonas



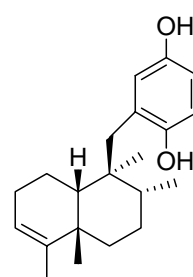
avarol
96



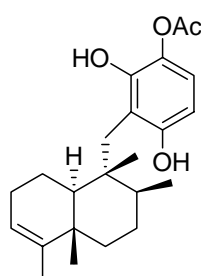
diacetylavarol
97



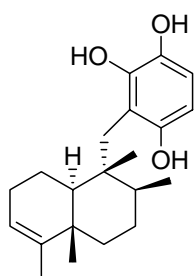
20-O-acetylavarol
98



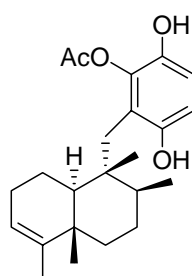
isoarenarol
99



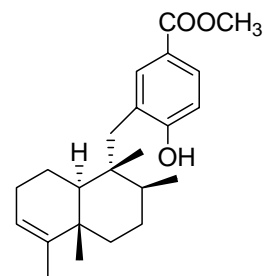
6'-hidroxi-
5'-acetilavarol
100



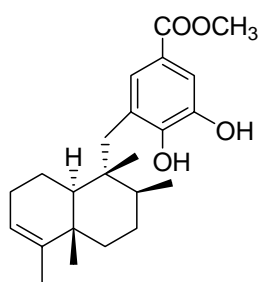
6'-hidroxiavarol
101



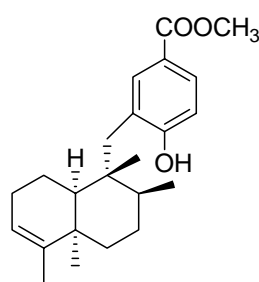
6'-acetoxiavarol
102



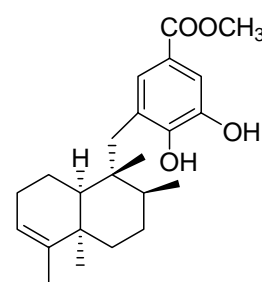
hyrtiofenol #
103



18-hidroxihyrtiofenol
104



5-epi-hyrtiofenol #
105

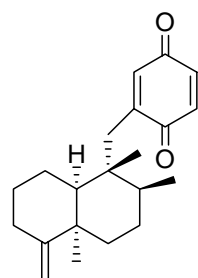


18-hidroxi-5-epi-hyrtiofenol
106

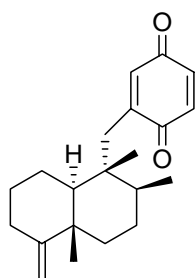
Aunque estos compuestos no son propiamente sesquiterpenos quinona/hidroquinona, se incluyen en la relación dada su analogía estructural.

Figura 15. Avaranos $\Delta^{4(14)}/\Delta^{4(13)}$

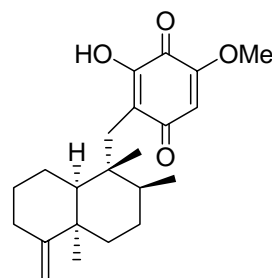
• **Quinonas**



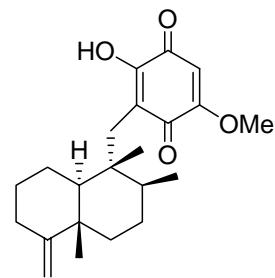
**arenarona
107**



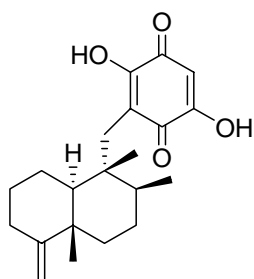
**neoavarona
108**



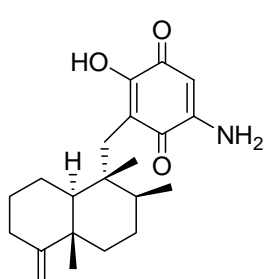
**21-hidroxi-19-metoxi-arenarona
109**



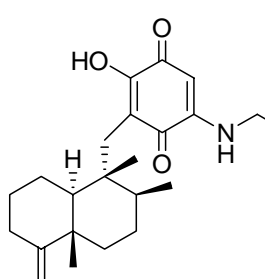
**Ilimaquinona
110**



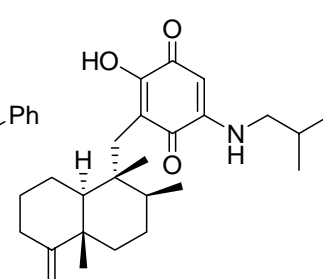
**smenoquinona
111**



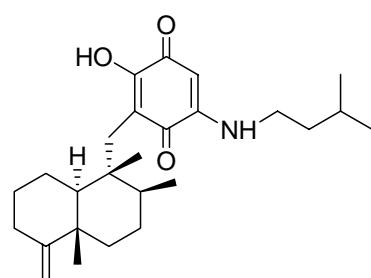
**smenospongina
112**



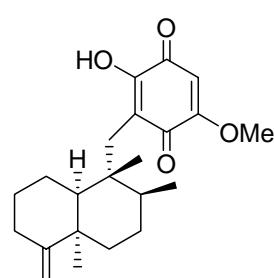
**smenospongidina
113**



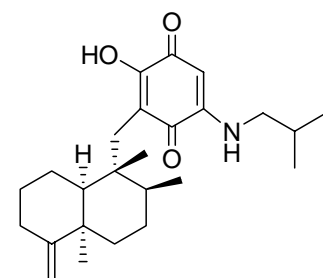
**smenospongorina
114**



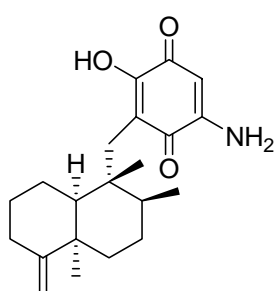
**smenospongiarina
115**



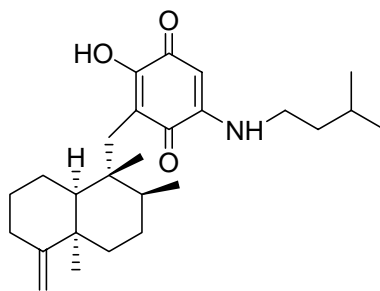
**5-epi-ilimaquinona
116**



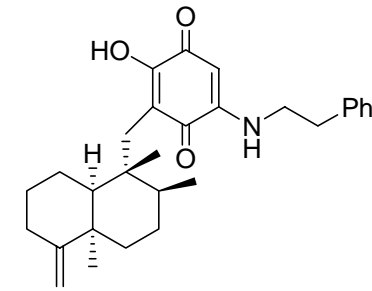
**5-epi-smenospongorina
117**



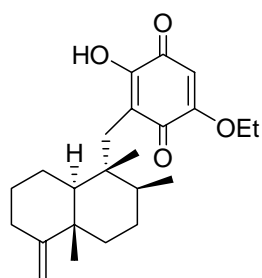
**5-epi-smenospongina
118**



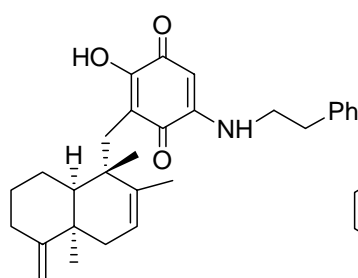
**5-epi-smenospongiarina
119**



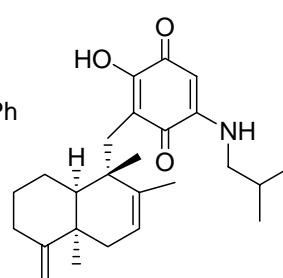
**5-epi-smenospongidina
120**



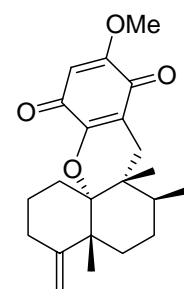
smenorthoquinona
121



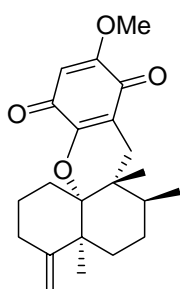
epismenospongida
122



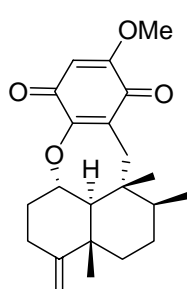
epismenospongiarina
123



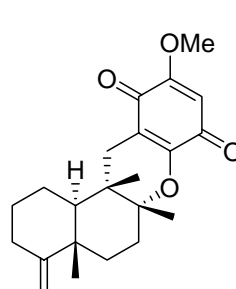
dactyloquinona A
124



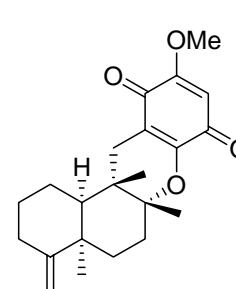
dactyloquinona B
125



dactyloquinona C
126

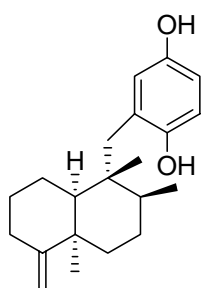


dactyloquinona D
127

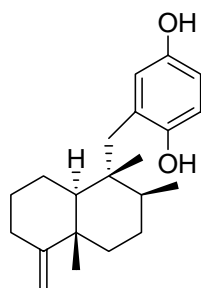


dactyloquinona E
128

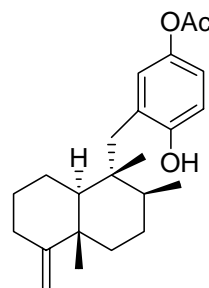
• *Hidroquinonas:*



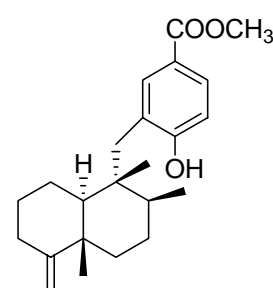
arenarol
129



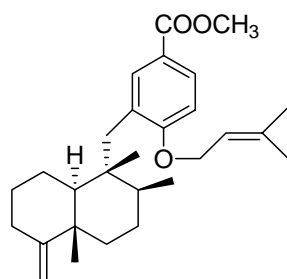
neoavarol
130



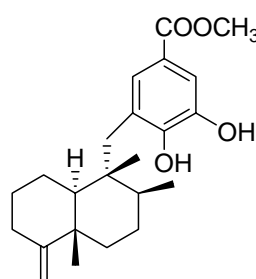
20-O-acetil-neoavarol
131



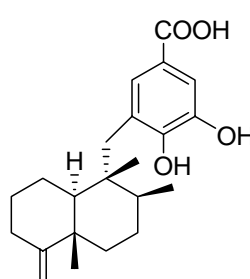
dictyoceratin C #
132



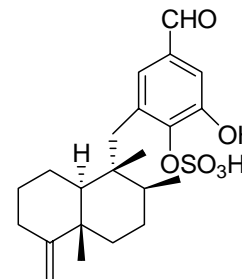
O-isoprenil
dictyoceratin C #
133



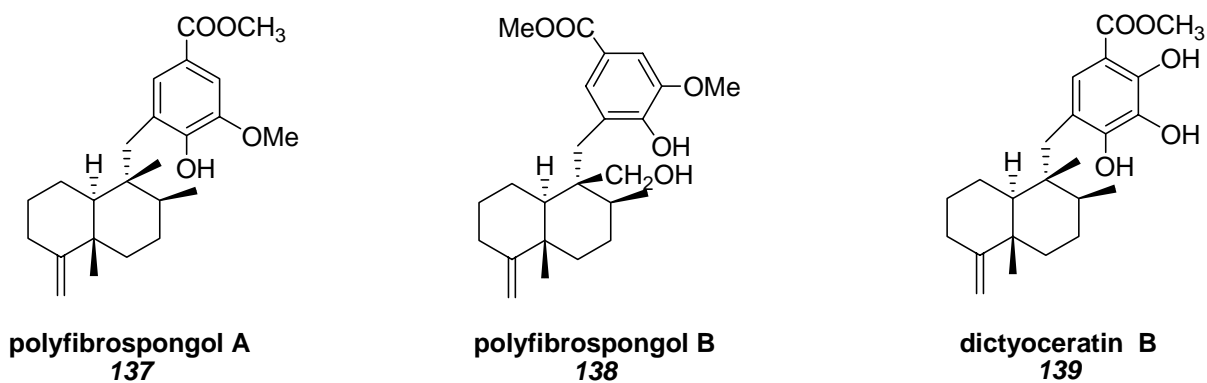
smenospondiol o
dictyoceratin A
134



ácido syphonodictyoico
135



siphonodictyal G
136



Aunque estos compuestos no son propiamente sesquiterpenos quinona/hidroquinona, se incluyen en la relación dada su analogía estructural.

Figura 16. Tetracarbocíclicos

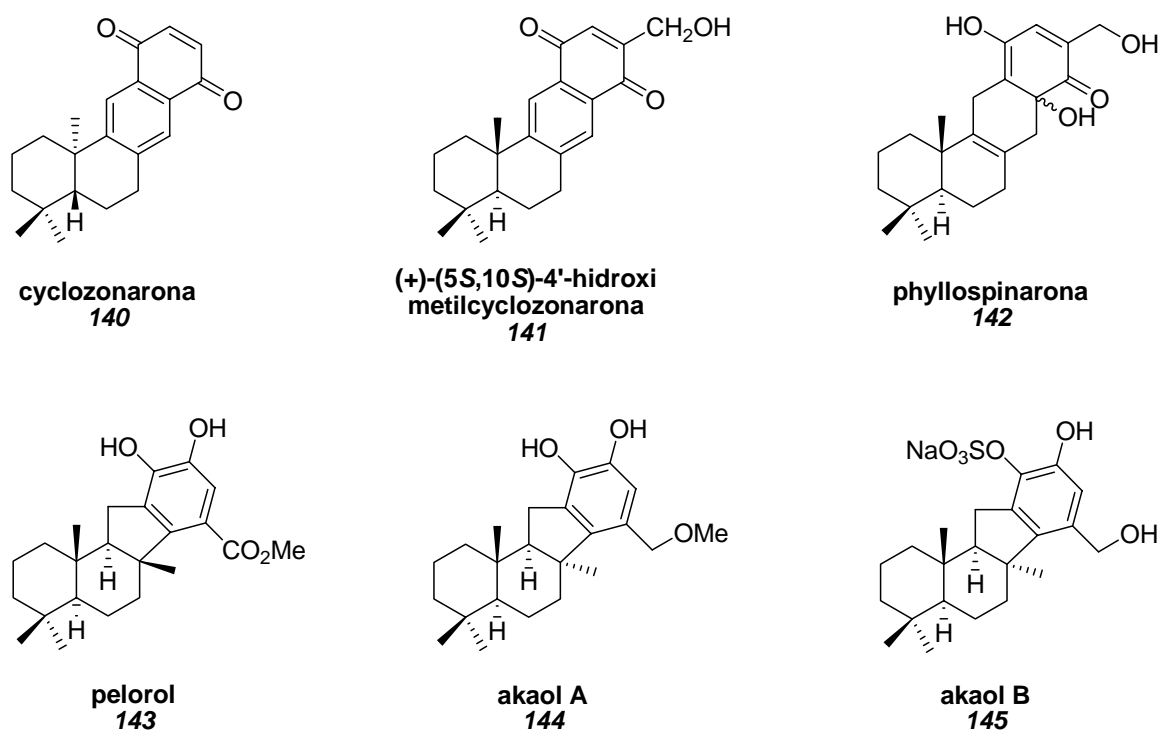


Figura 17. Norsesquiterpeno Quinona/Hidroquinona

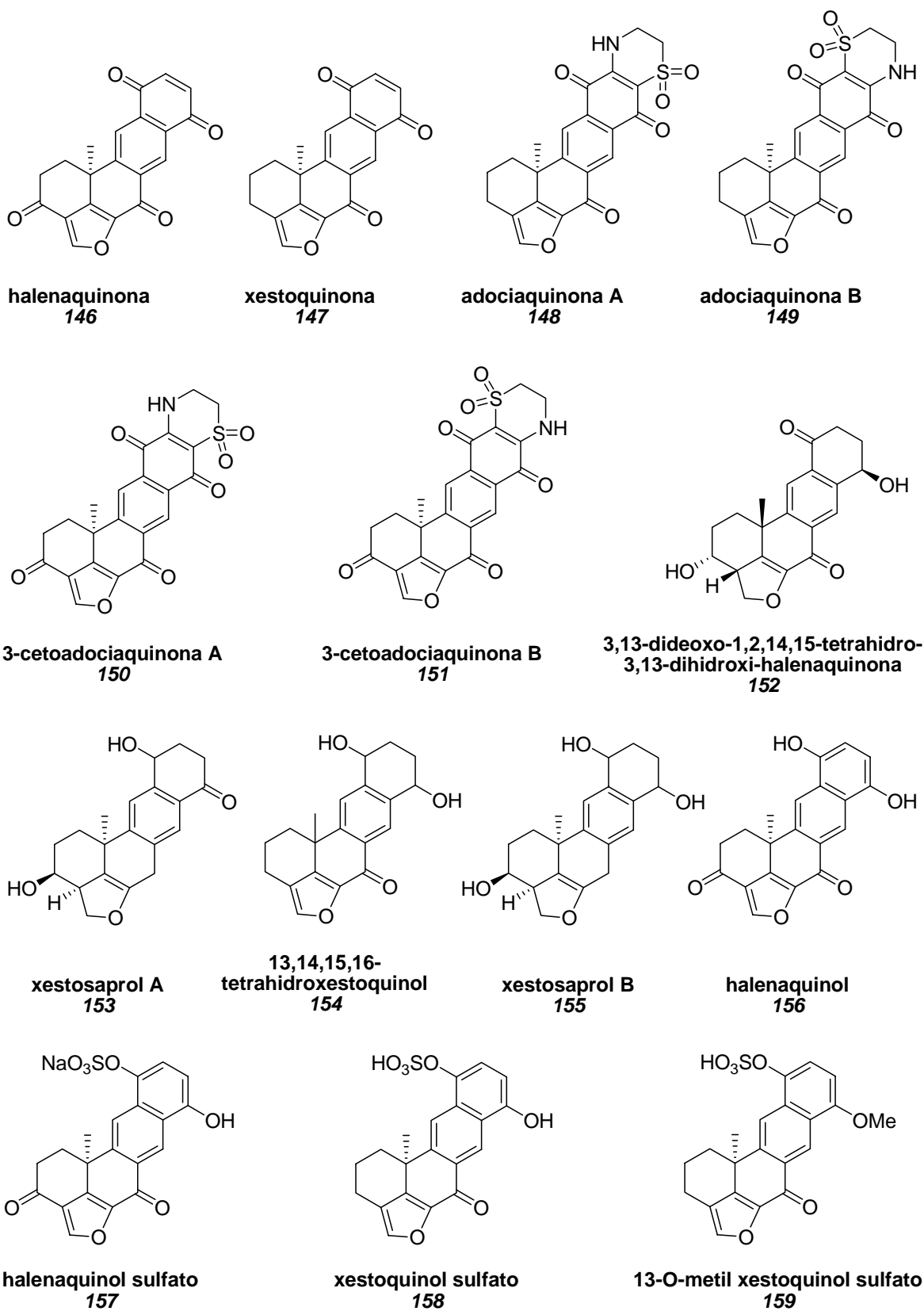
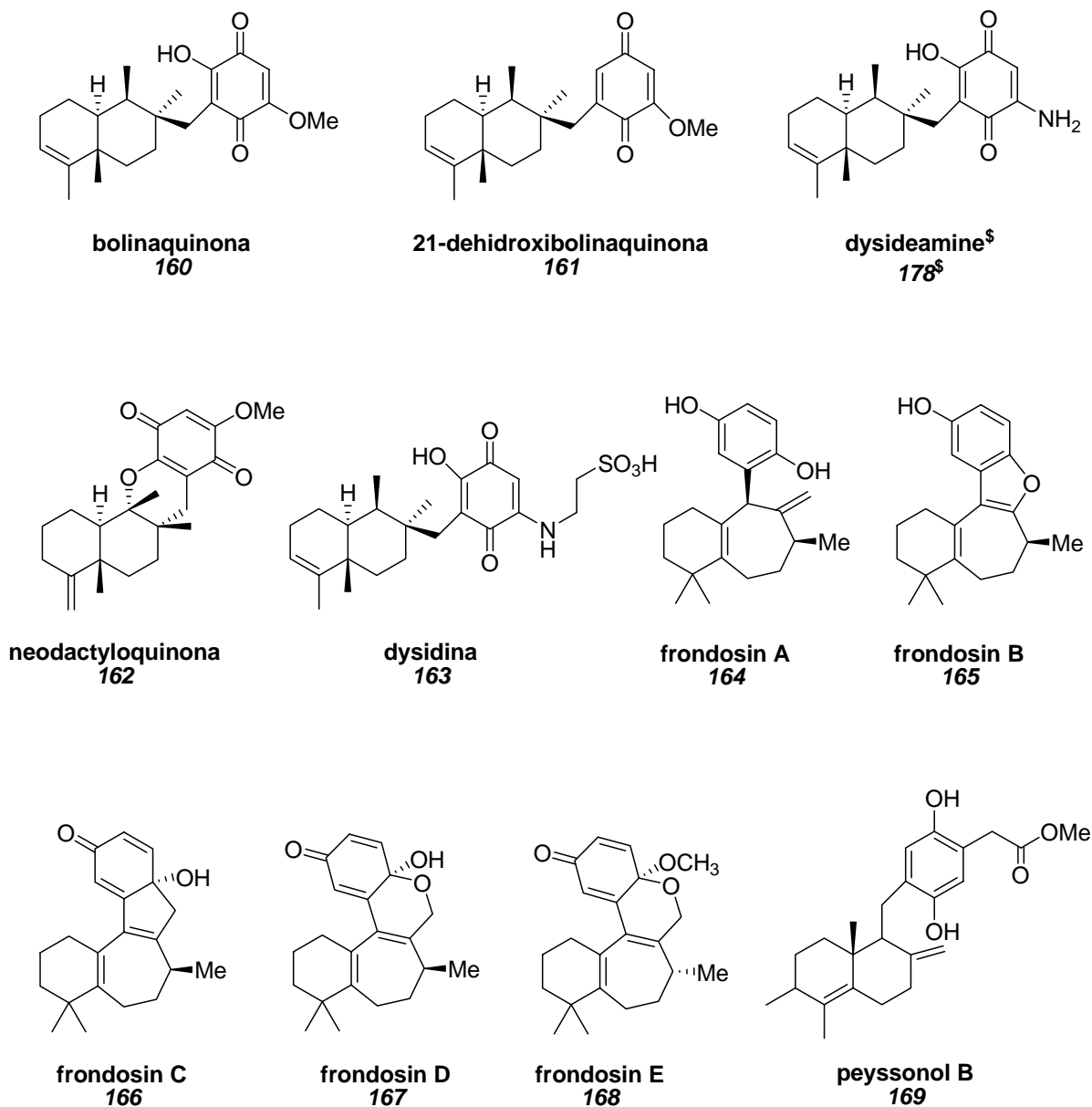
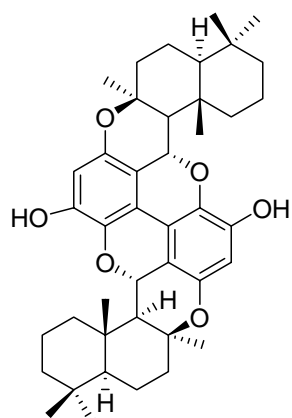


Figura 18. Otros esqueletos reordenados

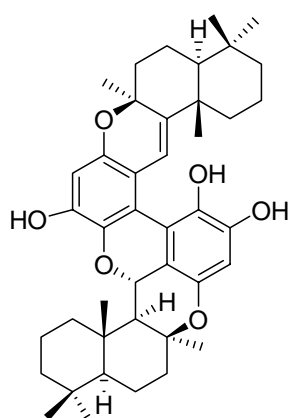


[§] El compuesto **178** ha sido aislado durante la elaboración de esta recopilación, por este motivo aparece con un número fuera del orden que siguen el resto de los compuestos, tanto en las figuras (Figura 18) como en las tablas (Tabla 7)

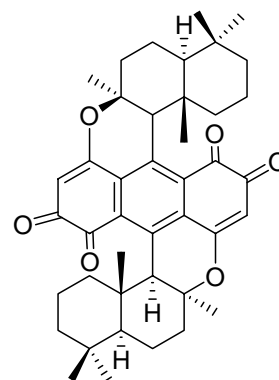
Figura 19. Dímeros y compuestos relacionados



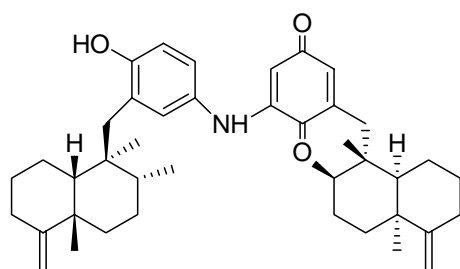
bispuupehenona
170



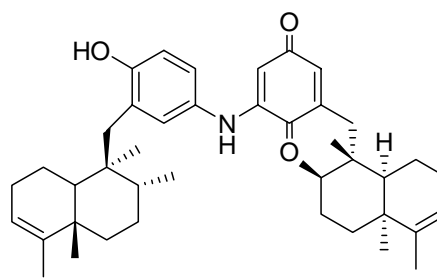
dipuupehetriol
171



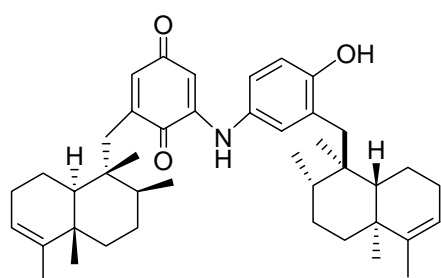
dipuupehediona
172



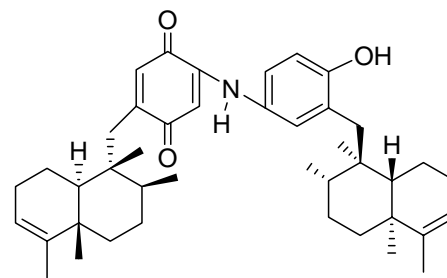
popolohuanona A
173



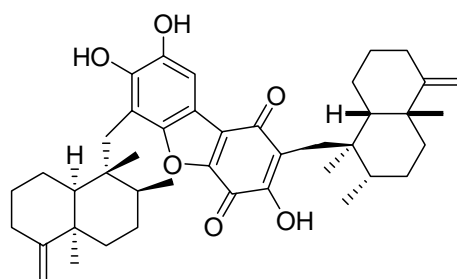
popolohuanona B
174



popolohuanona C
175



popolohuanona D
176



popolohuanona E
177

- **Fuentes naturales y actividades biológicas:**

Tabla 1. Drimanos

SESQUITERPENO-QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
<u>Quinonas</u>			
zonarona, 1 *	<i>Dictyoperis undulada</i>	Antiinflamatorio	9, 10, 11, 12, 13, 14
hyatellaquinona, 2 *	<i>Hyatella intestinalis</i> <i>Dactylosporgia elegans</i> <i>Peyssonnelia sp.</i> <i>Spongia sp.</i>	Anti-VIH Citostático Citotóxico Antiproliferante Antiinflamatorio	12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
F-12509A, 3 *	<i>Trichopezizella barbata</i>	Inhibidor de la Sphingosina Kinasa	2, 6, 22, 23
tauranin, 4	<i>Phyllosticta spinarum</i>	Antitumoral Inhibidor de la biosíntesis de colesterol.	17, 24
3-cetotauranin, 5	<i>Phyllosticta spinarum</i>		24
3 α -hidroxitauranin, 6	<i>Phyllosticta spinarum</i>		24
12-hidroxitauranin, 7	<i>Phyllosticta spinarum</i>		24
4'-oxo-macrophorin A, 8	<i>Eupenicillium crustaceum</i>	Inmunosupresor	4, 25
4'-oxo-macrophorin D, 9	<i>Eupenicillium crustaceum</i>	Inmunosupresor	4, 25
macrophorin D, 10	<i>Eupenicillium crustaceum</i>		25
isozonarona, 11 *	<i>Dictyoperis undulada</i>	Antiinflamatorio	9, 10, 11, 12, 13, 14
21-hidroxi-ent-isozonarona, 12	<i>Dysidea cf. Cristagalli</i>	Antiinflamatorio Inhibidor de la producción de superóxido por neutrofilos humanos	26, 27, 28

(Continuación tabla 1)

isohyatellaquinona, 13	<i>Dactylospongia</i> <i>Dactylospongia</i> <i>elegans</i>		16
7,8-dehidro- ciclospongiaquinona-2, 14	<i>Dactylospongia</i> <i>elegans</i>		16
9-epi-7,8-dehidro- ciclospongiaquinona-2, 15	<i>Dactylospongia</i> <i>elegans</i>		16
ciclospongiaquinona-1, 16	<i>Stelospongia</i> <i>conulata</i> <i>Dactylospongia</i> sp. <i>Dactylospongia</i> <i>elegans</i>		29, 30, 31, 32
ciclospongiaquinona-2, 17	<i>Stelospongia</i> <i>conulata</i> <i>Dactylospongia</i> sp.		16, 29, 30
dehidro- ciclospongiaquinona-1, 18	<i>Stelospongia</i> <i>conulata</i> <i>Spongia</i> sp. <i>Dactylospongia</i> sp.		16, 29, 30
preciclospongiaquinona-1, 19	<i>Spongia</i> sp.		1
spongiaquinona, 20 *	<i>Stelospongia</i> <i>conulata</i> <i>Southern</i> <i>Australian spongia</i> sp. <i>Dactylospongia</i> sp.	Citostática y citotóxica Antiproliferante antiinflamatoria	12, 16, 21, 29, 30, 33
deoxispongiaquinona, 21	<i>Euryspongia</i>		34, 35, 36
(E)-clorodeoxispongia quinona, 22	<i>Euryspongia</i>		34, 35, 36
spongiaquinona sal potásica, 23	<i>Spongia</i> sp.		19
BE-40644, 24	<i>Actinoplanes</i> sp.	Inhibidor del sistemade tieredoxina humano	34
puupehenona, 25 *	<i>Sponge order</i> <i>Verongida</i> <i>Dysidea</i>	Antitumoral Antivírca Antimalárica Antibiótica Inmunomodulatoria Actividad antituberculosis	14, 17, 19, 20, 32, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

(Continuación tabla 1)

20-metoxipuupehenona, 26	<i>Hyrtios sp.</i>		32, 33
cloropuupehenona, 27	<i>Sponge order Verongida</i>	Antitumoral Antivírica Antimalárica Antibiótica Inmunomodulatoria	17, 19, 38, 39
bromopuupehenona, 28		Antitumoral Antivírica Antimalárica Antibiótica Inmunomodulatoria	17, 39
UPA 0043, 29*		Antibiótico	176
UPA 0044, 30*		Antibiótico	176
15-cianopuupehenona, 31	<i>Sponge order Verongida</i>		17, 19, 42
puupehediona, 32 *	<i>Sponge order Verongida</i>		17, 19, 45
corallidictyal A, 33	<i>Aka coralliphagum</i>		46, 47
corallidictyal B, 34	<i>Aka coralliphagum</i>		46, 47
dictyoceratidaquinona, 35	<i>Dictyoceratid sponge Dactylospongia elegans</i>		16
<u>Hydroquinonas</u>			
zonarol, 36	<i>Dictyopteris undulada Dictyopteris zonaroides</i>	Antitinflamatorio	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 48,
chromazonarol, 37	<i>Dictyopteris undulada</i>		13
ent-chromazonarol, 38 *	<i>Dysidea pallescens</i>		20, 49, 50
8-epi-chromazonarol, 39	<i>Dysidea pallescens</i>		1
isochromazonarol, 40	<i>Dysidea sp.</i>		16, 182

(Continuación tabla 1)

isozonarol, 41 *	<i>Dictyopteris undulada</i> <i>Dictyopteris zonaroides</i> <i>Dysidea</i>	Antitinflamatorio	9, 10, 11, 12, 13, 48
ent-isozonarol, 42 *	<i>Dysidea</i>	Antitumoral	49, 51
20-O-acetil-21-hidroxi-ent-isozonarol, 43	<i>Dysidea cf.cristagalli</i> <i>Dysidea</i> genus	Antiinflamatorio Citotóxico	26, 27, 28
yahazunol, 44 *	<i>Dictyopteris undulada</i>		9, 10, 14, 27, 52, 53
ent-yahazunol, 45	<i>Dysidea</i> genus		27, 28, 51
spongiaquinol, 46	<i>Euryspongia</i>		34, 36
deoxispongiaquinol, 47	<i>Euryspongia</i>		34, 35, 36
(E)-cloro-deoxispongiaquinol, 48	<i>Euryspongia</i>		34, 35, 36
siphonodictyal-B, 49	<i>Siphonodictyon coralliphagum</i>	Antimicrobiano	54, 55, 56, 177
siphonodictyal-B1, 50	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47
siphonodictyal-B2, 51	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47
siphonodictyal-B3, 52	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47
siphonodictyal-A, 53	<i>Siphonodictyon coralliphagum</i>		54, 57
siphonodictyol H, 54	<i>Aka sp.</i>		1, 56, 57
corallidictyal C, 55	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47
corallidictyal D, 56	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47
peyssonol A, 57	<i>Peyssonnelia sp.</i> <i>Hyatella intestinalis</i>		15, 18
dactylosponol, 58	<i>Dactylospongia elegans</i>	Citotóxico	58, 59
dactylospontriol, 59	<i>Dactylospongia elegans</i>	Citotóxico	58, 59

(Continuación tabla 1)

ácido dictyvárico, 60	<i>Dictyopteris divaricata</i>		60, 61
siphonodictyal C, 61 *	<i>Siphonodictyon coralliphagum</i>	Antimicrobiano	12, 33, 54, 56, 57
siphonodictyol I, 62	<i>Aka sp.</i>		33, 57
wiedendiol A, 63 *	<i>Xestospongia wiedemayeri</i>	Inhibidor de la proteína de transporte de colesterol.	2, 12, 49, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68
wiedendiol B, 64 *	<i>Xestospongia wiedemayeri</i>	Inhibidor de la proteína de transporte de colesterol. Inhibidor de la ciclooxigenasa 2 Antiinflamatorio	12, 37, 49, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 177
albaconol, 65	<i>Albatrellus confluens</i>		5, 25
20-metoxipuupehenol, 66	<i>Hyrtilios sp.</i>		32, 33
15,20-dimetoxipuupehenol, 67	<i>Hyrtilios sp.</i>		32, 33
15-cianopuupehenol, 68	<i>Hyrtilios</i>	Antitumoral Antivírica Antimalárica Antibiótica Inmunomodulatoria	17, 39, 42
15-oxopuupehenol, 69 *	<i>Hyrtilios</i>	Antitumoral Antimalárico Antivírica Antibiótica Inmunomodulatoria	17, 27, 39, 42, 62, 64, 70
21-cloropuupehenol, 70	<i>Hyrtilios</i>	Antitumoral Antimalárico	42, 64
bis(sulfato)-cyclosiphonodictyol, 71	<i>Siphonodictyon coralliphagum</i>	Antiinflamatorio	71

Tabla 2. Aureanos

SESQUITERPENO- QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
<u>Quinonas</u>			
(-)-mamanuthaquinona, 72	<i>Dactylospongia elegans</i>		16, 72, 74, 75
neomamanuthaquinona, 73	<i>Dactylospongia</i>	Antiinflamatoria Citotóxica Antiproliferativa	12, 16, 73, 76, 77
cyclosmenospongina, 74	<i>Spongia</i> sp.	Antimicrobial Citotóxica Antitumoral	33, 77, 78
smenoqualona, 75	<i>Smenospongia</i> sp.		58, 77, 79
<u>Hidroquinonas</u>			
aureol, 76 *	<i>Smenospongia aurea</i>	Citotóxica Antitumoral Antiviral	8, 14, 73, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 183
aureol acetato, 77	<i>Smenospongia aurea</i>		14, 86
6-cloroaureol, 78	<i>Smenospongia aurea</i>	Antimicrobiano	14, 19, 86
strongylin A, 79	<i>Strongyliphora hartmani</i>		65, 89
sesquiterpeno hidroquinona, 80			12
siphonodictyal D, 81	<i>Siphonodictyon coralliphagum</i>	Antimicrobiano	56

Tabla 3. Avaranos Δ^3

SESQUITERPENO-QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
<u>Quinonas</u>			
avarona, 82 *	<i>Dysidea avara</i> <i>Dysidea</i> <i>cf. cristagalli</i>	Antivírico Anti-VIH-I Antiinflamatorio Antileucémico	7, 20, 26, 34, 35, 49, 55, 59, 84, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99
avarona A, 83	<i>Dysidea cinerea</i>	Anti-VIH-I	100, 101
6'-acetoxiavarona, 84	<i>Dysidea cinerea</i>	Anti-VIH-I	100
4'-metilaminoavarona, 85	<i>Dysidea avara</i>		63
isospongiaquinona, 86 *	<i>Stelospongia conulata</i> <i>Hyrtilos tubulatus</i>		16, 29, 30, 59, 77, 102, 103, 104
5-epi-isospongiaquinona, 87	<i>Spongia hispida</i>	Antibiótico	30, 58, 73, 105
5-epi-homoisospongia quinona, 88	<i>Spongia hispida</i>		105
6'-hidroxi-4'-metoxiavarona, 89	<i>Dysidea cinerea</i>		100, 101
avarona B, 90	<i>Dysidea cinerea</i>		100, 101
nakijiquinona A, 91 *	<i>Spongiidae</i>	Antifúngico Antivírico Citotóxico	18, 75, 106, 179
nakijiquinona B, 92 *	<i>Spongiidae</i>	Antifúngico Antivírico Citotóxico	18, 75, 179
nakijiquinona C, 93 *	<i>Spongiidae</i>	Inhibidor de C-erb-B2 Kinasa Inhibidor de Her-2/Neu protooncogeno Antivírico Citotóxico	20, 62, 64, 75, 104, 178
nakijiquinona D, 94 *	<i>Spongiidae</i>	Inhibidor de C-erb-B2 Kinasa Antivírico Citotóxico	62, 64, 75, 178

(Continuación tabla 3)

dactylospongiaquinona, 95	<i>Dactylospongia sp.</i>		2, 16, 30
<u>Hidroquinonas</u>			
avarol, 96 *	<i>Dysidea avara</i> <i>Dysidea</i> <i>cf.cristagalli</i>	Antivírico Anti-VIH-I Antiinflamatorio Antitumoral	2, 7, 15, 20, 26, 34, 35, 51, 55, 73, 84, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 99, 103, 107, 108
diacetil avarol, 97	<i>Dysidea avara</i>		51, 64, 91
20-O-acetilavarol, 98	<i>Dysidea avara</i>		64, 96
isoarenarol, 99	<i>Dysidea arenaria</i>	Inhibidor de la proteína kinasa	33, 110
6'-hidroxi-5'-acetil-avarol, 100	<i>Dysidea avara</i>		26, 91
6'-hidroxiavarol, 101	<i>Dysidea cinerea</i>	Anti-VIH-I	100
6'-acetoxiavarol, 102	<i>Dysidea cinerea</i>	Anti-VIH-I	26, 100
hyrtiofenol, 103	<i>Hyrtios tubulatus</i> <i>Petrosiaspongia</i> <i>metachromia</i>		22, 102, 111, 112
18-hidroxi-hyrtiofenol, 104	<i>Hyrtios tubulatus</i> <i>Petrosiaspongia</i> <i>metachromia</i>		22, 102, 111, 112
5-epi-hyrtiofenol, 105	<i>Hyrtios tubulatus</i>		22, 102, 112
18-hidroxi-5-epi-hyrtiofenol, 106	<i>Hyrtios tubulatus</i>		22, 102, 112

Tabla 4. Avaranos $\Delta^{4(14)}/\Delta^{4(13)}$

SESQUITERPENO-QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
<u>Quinonas</u>			
arenarona, 107	<i>Dysidea arenaria</i>		105, 109
neoavarona, 108 *	<i>Dysidea</i> genus		82, 84, 103, 105, 113
21-hidroxi-19-metoxiarenarona, 109	<i>Hyrtilos tubulatus</i>		22, 102, 112
ilimaquinona, 110 *	<i>Hippospongia metachromia</i> <i>Hyatella intestinales</i> <i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia</i> sp. <i>Polyfibrospongia australis</i> <i>Petrosiaspongia metachromia</i> <i>Fenestraspongia</i> sp. <i>Smenospongia</i> sp.	Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos Antitumoral	14, 15, 16, 31, 55, 59, 63, 64, 72, 73, 76, 85, 92, 94, 103, 105, 106, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124
smenoquinona, 111	<i>Hippospongia</i> sp.		1, 118
smenospongina, 112	<i>Smenospongia</i> sp. <i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia</i> sp.	Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos Antitumoral	31, 38, 59, 60, 115, 116, 118, 119, 125, 126, 127
smenospongidina, 113 *	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia</i> sp. <i>Smenospongia</i> sp.	Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos	9, 59, 92, 115, 118
smenospongiorina, 114	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia</i> sp.	Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos	115, 116

(Continuación tabla 4)

smenospongiarina, 115	<i>Smenospongia sp.</i>		59, 116
5-epi-il imaquinona, 116	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia sp.</i> <i>Polyfibrospongia australis</i> <i>Hyrrios tubulatus</i> <i>Petrosiaspongia metachromia</i> <i>Fenestraspongia sp.</i>	Antimicrobial Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos	31, 59, 73, 76, 102, 105, 111, 115, 116, 117, 123
5-epi-smenospongorina, 117	<i>Smenospongia sp.</i> <i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia sp.</i>	Induce diferenciación de células K-562 de leucemia en eritrocitos	60, 115, 116, 118
5-epi-smenospongina, 118	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia sp.</i> <i>Petrosiaspongia metachromia</i>	Induce diferenciación de células K562 en los eritroblastos	22, 111, 112, 115, 116
5-epi-smenospongiarina, 119	<i>Hippospongia sp.</i>	Antileucémico	59, 116, 118
5-epi-smenospongidina, 120	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Hippospongia sp.</i>	Induce diferenciación de células K-562 en los eritroblastos	59, 115, 116
smenorthoquinona, 121	<i>Smenospongia sp</i> <i>Spongia hispida</i>		105, 118
epismenospongidina, 122	<i>Dactylospongia elegans</i>	Citotóxica	58
epismenospongiarina, 123	<i>Dactylospongia elegans</i>	Citotóxica	58
dactyloquinona A, 124	<i>Dactylospongia elegans</i>		31, 128, 129
dactyloquinona B, 125	<i>Dactylospongia elegans</i>		31, 128, 129
dactyloquinona C, 126	<i>Dactylospongia elegans</i>		14, 31, 130
dactyloquinona D, 127	<i>Dactylospongia elegans</i>		14, 31, 130

(Continuación tabla 4)

dactyloquinona E, 128	<i>Dactylospongia elegans</i>		14, 31, 130
<u>Hidroquinonas</u>			
arenarol, 129 *	<i>Hyrtilios tubulatus</i> <i>Dysidea arenaria</i>		37, 63, 64, 73, 80, 81, 83, 102, 103, 105, 109, 131, 132, 176
neoavarol, 130 *	<i>Dysidea genus</i>		20, 51, 82, 84, 105, 113
20-O-acetilneoavarol, 131	<i>Dysidea genus</i> <i>Dysidea cf.cristagalli</i>	Inhibidor de la producción de superóxido por neutrofilos humanos	27, 28, 51
dictyoceratin C, 132	<i>Dactylospongia elegans</i> <i>Petrosiaspongia metachromia</i>		111, 115, 124
O-isoprenil-dictyoceratin, 133	<i>Spongia genus</i>	Inhibe la actividad lyasa de la DNA polimerasa	38, 60, 124
dictyoceratin A o smenospondiol, 134 *	<i>Polyfibrospongia australis</i> <i>Hippospongia sp.</i> <i>Dactylospongia elegans</i> <i>Smenospongia sp.</i>		59, 117, 123, 133, 134, 31, 59, 115, 118, 129
ácido siphonodictyoico, 135	<i>Aka coralliphagum</i>		1, 56
siphonodictyal G, 136	<i>Aka coralliphagum</i>		2, 47, 56
polyfibrospongol A, 137	<i>Polyfibrospongia australis</i>	Citotóxico frente a KB-16, A-549 y murine P-388.	37, 117, 123
polyfibrospongol B, 138	<i>Polyfibrospongia australis</i>	Citotóxico frente a KB-16, A-549 y murine P-388.	37, 117, 123
dictyoceratin B, 139	<i>Hippospongia sp.</i>		1, 134

Tabla 5. Tetracarboíclicos

SESQUITERPENO QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
ciclozonarona, 140 *	<i>Dictyopteris undulada</i>	Antiafetente	9, 10, 13, 34, 35, 135, 136
(+)-(5S,10S)-4'-hidroximetilciclozonarona, 141	<i>Phyllosticta spinarum</i>		24
phyllospinarona, 142	<i>Phyllosticta spinarum</i>		24
pelorol, 143 *	<i>Dactylosporgia elegans</i> <i>Petrosaspongia metachromia</i>		22, 31, 57, 111, 131, 137, 180
akaol A, 144	<i>Aka sp.</i>		33, 57
akaol B, 145	<i>Aka sp.</i>		1, 57

Tabla 6. Norsesquiterpenos quinona/hidroquinona

SESQUITERPENO QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
halenaquinona, 146 *	<i>Xestospongia sapra</i> <i>Xestospongia exigua</i>	Inhibidor de la proteina tirosina Kinasa, PI3 Kinasa, topoisomerasa I, ATPasa de Ca ²⁺ . Cítotóxica frente a líneas celulares KB y P388 Actividad cardiotónica	1, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149

(Continuación tabla 6)

xestoquinona, 147 *	<i>Xestospongia sapra</i> <i>Xestospongia exigua</i> <i>Adocia sp.</i>	Actividad Cardiotónica Inhibidor de la actividad Ca^{2+}/K^{+} ATPasa de miosina. Activador de ATPasa de actomiosina. Inhibidor de la proteína tirosina Kinasa, PI3 Kinasa, topoisomerasa I, ATPasa de Ca^{2+} . Antiplasmódico Antimalárico	1, 138, 139, 142, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156
adociaquinona A, 148 *	<i>Xestospongia</i> genus <i>Adocia sp.</i>	Citotóxica frente a las líneas celulares P388, HCT, KB16 y HEP-3B.	1, 139, 142, 154
adociaquinona B, 149 *	<i>Xestospongia</i> genus <i>Adocia sp.</i>	Citotóxica frente a las líneas celulares P388, HCT, KB16 y HEP-3B.	1, 139, 142, 154
3-cetoadociaquinona A, 150	<i>Xestospongia</i> genus <i>Adocia sp.</i>		1, 139, 142
3-cetoadociaquinona B, 151	<i>Xestospongia</i> genus		1, 139
3,13-dideoxo-1,2,14,15-tetrahidro-3,13-dihidroxi-halenaquinona, 152	<i>Adocia sp.</i>		1, 139, 142, 149
xestosaprol A, 153	<i>Xestospongia</i> genus <i>Xestospongia sapra</i>		1, 139, 157
13,14,15,16-tetrahidroxestoquinol, 154	<i>Adocia sp.</i>		1, 149
xestosaprol B, 155	<i>Xestospongia sapra</i>		1, 157
halenaquinol, 156 *	<i>Xestospongia sapra</i> <i>Xestospongia exigua</i>	Inhibidor de la proteína tirosina Kinasa	1, 138, 140, 144, 145, 146, 147, 148, 148

(Continuación tabla 6)

halenaquinol sulfato, 157	<i>Xestospongia sapra</i> <i>Xestospongia exigua</i>	Inhibidor de procesos de fusión de membrana en gametos de equinodermos	1, 138, 148, 149
xestoquinol sulfato, 158	<i>Xestospongia sapra</i>		1, 149, 157
13-O-metil xestoquinol sulfato, 159	<i>Xestospongia</i> genus		1, 139

Tabla 7. Otros esqueletos reordenados

SESQUITERPENO QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
bolinaquinona, 160	<i>Dysidea villosa</i>	Citotóxica contra líneas celulares HeLa	63, 90, 158, 159
21-dehidroxibolina quinona, 161	<i>Dysidea villosa</i>		90
Dysideamina, [§] 178 [§]	<i>Dysidea</i> sp.	Efecto neuroprotector de muerte celular inducida por ácido iodoacético	184
neodactyloquinona, 162	<i>Dactylospongia elegans</i>	Citotóxica frente a líneas celulares HeLa	33, 160
dysidina, 163	<i>Dysidea villosa</i>	Inhibidor de PTP1B	90, 158
frondosin A, 164 *	<i>Dysidea frondosa</i>	Inhibidor de los receptores de Interleukin-8	161, 162, 163, 165
frondosin B, 165 *	<i>Dysidea frondosa</i> <i>Euryspongia</i> sp.	Inhibidor de los receptores de Interleukin-8 Anti-VIH	161, 163, 164, 165, 166, 167
frondosin C, 166	<i>Dysidea frondosa</i>	Inhibidor de los receptores de Interleukin-8	161, 163, 165

[§] El compuesto **178** ha sido aislado durante la elaboración de esta recopilación, por este motivo aparece con un número fuera del orden que siguen el resto de los compuestos.

(Continuación tabla 7)

frondosin D, 167	<i>Dysidea frondosa</i> <i>Euryspongia sp.</i>	Inhibidor de los receptores de Interleukin-8 Anti-VIH	161, 163, 165, 167
frondosin E, 168	<i>Dysidea frondosa</i>	Inhibidor de los receptores de Interleukin-8	163, 165
peyssonol B, 169	<i>Peyssonnelia sp.</i> <i>Hyatella intestinales</i>		15, 18

Tabla 8. Dímeros y compuestos relacionados

SESQUITERPENO QUINONA	ORGANISMO MARINO	ACTIVIDAD	REFERENCIAS
bispuupehenona, 170	<i>Hyrtilos eubamma</i> <i>Dysidea sp.</i>		1, 44, 168
dipuupehetriol, 171	<i>Hyrtilos sp.</i>		42
dipuupehediona, 172	<i>Hyrtilos sp.</i> <i>Dysidea sp.</i>	Citotóxica	34, 35, 169
popolohuanona A, 173	<i>Dysidea sp.</i>		170
popolohuanona B, 174	<i>Dysidea sp.</i>		170
popolohuanona C, 175	<i>Dysidea</i> <i>Dysidea avara</i>	Inhibidor de la proteína tirosina kinasa	51, 58, 159, 171
popolohuanona D, 176	<i>Dysidea avara</i>	Inhibidor de la proteína tirosina kinasa	58, 171
popolohuanona E, 177	<i>Dysidea sp.</i>	Inhibidor de la topoisomerasa II Ctotoxic frente a línea celular A549 Antitumoral	172, 173, 174, 175

* Sesquiterpenos quinona/hidroquinona que además de aislarse de fuentes naturales se han obtenido de síntesis. Los productos de partida empleados en dichas síntesis son los que aparecen en la figura 1.

• **Aspectos sintéticos:**

En la figura 20 aparecen los productos de partida utilizados en la síntesis de sesquiterpenos quinona/ hidroquinona.

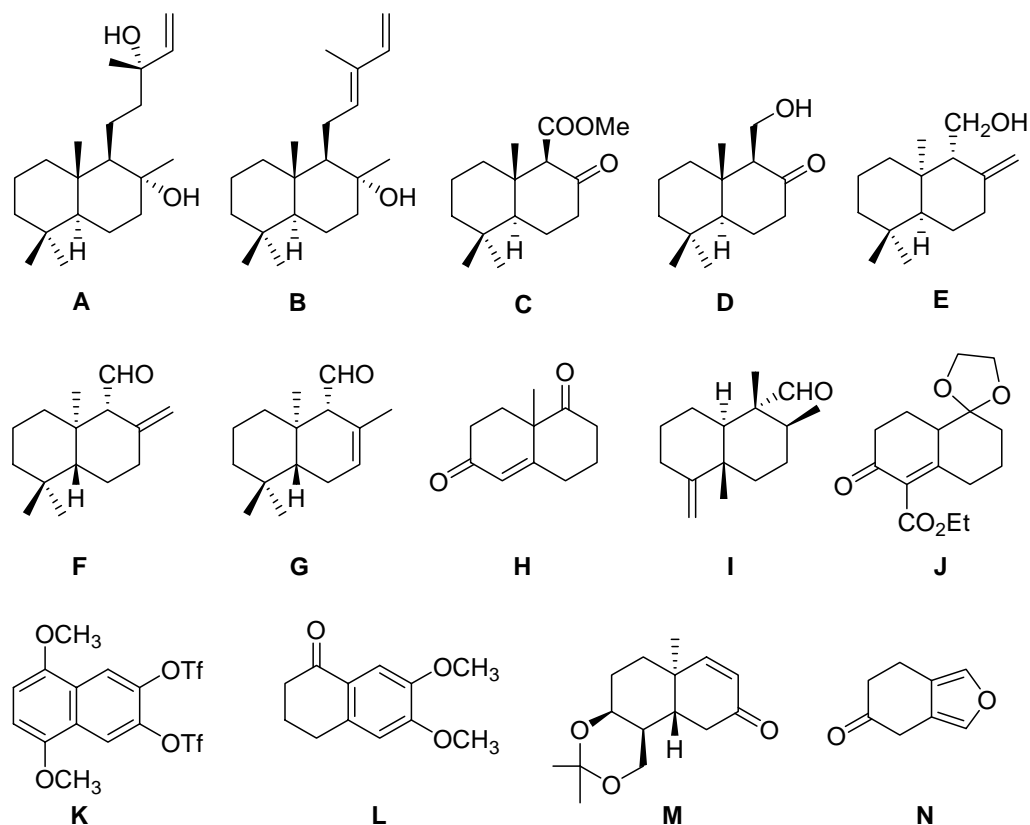


Figura 20

A continuación se especifica cuales de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona recogidos en la recopilación han sido obtenidos de cada uno de los productos de partida que aparecen en la figura 20, se indica el número que le corresponde a cada sesquiterpeno quinona/hidroquinona.

Sesquiterpenos obtenidos a partir de:

- sclareol, **A: 2, 69, 25, 32, 63, 64, 143, 42, 38**
- *cis*-abienol, **B: 64, 25, 63**
- β -cetoester **C: 44, 63, 3**

- Derivado del β -cetoester **C, D: 44**
- albicanol, **E: 140**
- albicanal, **F: 44, 1, 36, 20, 2**
- isómero de Albicanal, **G: 11, 41**
- Enona de Wieland-Miescher, **H: 96, 82, 129, 76, 92, 93, 94, 11, 130, 108, 91, 114, 86, 146, 156.**
- Intermedio obtenido de geraniol, **I: 134**
- Derivado **J: 129**
- Naftalen derivado **K: 146, 156.**
- Tetrahidronaftalen derivado **L: 146, 156.**
- Decalona **M: 147.**
- Tetrahidro benzofurano **N: 147.**
- Xestoquinona **147: 148, 149.**

Por otra parte, halenaquinona, **146** ha sido sintetizada empleando estrategias basadas en reacciones de Diels Alder y ciclación de Heck intramolecular.^{143, 144}

- **Bibliografía**

- 1.- Capon, R. J. In *Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry* (Part C); Atta-Ur Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1995; Vol. 15, pp. 289-326.
- 2.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 1180.
- 3.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 174.
- 4.- Fujimoto, H.; Nakamura, E.; Kim, Y. P.; Okuyama, E.; Ishibashi, M.; Sassa, T. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 123.
- 5.- Zhi-Hui, D.; Ze-Jun, D.; Ji-Kai, L. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 259.
- 6.- Kono, K.; Tanaka, T.; Ogita, T.; Hosoya, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459.
- 7.- Minale, L.; Sodano, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *38*, 3401.
- 8.- Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435.
- 9.- Laube, T.; Beil, W.; Seifert, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1141.
- 10.- Laube, T.; Schröder, J.; Stehle, R.; Seifert, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299.
- 11.- Schröder, J.; Magg, C.; Seifert, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5469.
- 12.- Laube, T.; Bernet, A.; Dahse, H.; Jacobsen, I. D.; Seifert, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422.

- 13.- Kurata, K.; Taniguchi, K.; Suzuki, M. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 749.
- 14.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 392.
- 15.- Talpir, R.; Rudi, A.; Kashman Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179. M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6341.
- 16.- Yong, K. W. L. ; Jankam, A.; Hooper, J. N. A.; Suksamrarn, A.; Garson, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6341.
- 17.- Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, E.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Tapia, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A.; Barranco, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1139.
- 18.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 307.
- 19.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 223.
- 20.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1.
- 21.- Bernet, A.; Schröder, J.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2009.
- 22.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 650.
- 23.- Maezawa, N.; Furuichi, N.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4865.
- 24.- Wijeratne, E. M. K.; Paranagama, P. A. ; Marron, M. T.; Gunatilaka, M. K.; Arnold, A. E.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218.
- 25.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 650.
- 26.- McNamara, C. E. ; Larse, L.; Perry, N. B.; Harper, J. L.; Berridge, M. V.; Chia, E. W.; Kelly, M.; Webb, V. L. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1431.
- 27.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 943.
- 28.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31.
- 29.- Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Warren, R. G.; Wells, R. J.; Blount, J. F. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2685.
- 30.- Jankam, A.; Somerville, M. J.; Hooper, J. N. A.; Brecknell, D. J.; Suksamrarn, A.; Garson, M. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1577.
- 31.- Mitome, H.; Nagasawa, T.; Miyaoka, H.; Yamada, Y.; Soest, W. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1693.
- 32.- Piña, I. C.; Sanders, M. L.; Crews, P., *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 2.
- 33.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 15.
- 34.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 73.
- 35.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113.
- 36.- Urban, S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 611.
- 37.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155.
- 38.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26.
- 39.- Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975.
- 40.- El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X. D.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949.
- 41.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1997**, *38*, 2325.
- 42.- Nasu, E. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290.
- 43.- Urban, S.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 900.
- 44.- Ciavatta, M. L.; Lopez Gresa, M. P.; Gavagnin, M.; Romero, V.; Melck, D.; Manzo, E.; Guo, Y-W.; van Soest, R.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1380.
- 45.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181.

- 46.- Chan, J. A.; Freyer, A. J.; Carte, B. K.; Hemling, M. E.; Hofmann, G. A.; Mattern, M. R.; Mentzer, M. A.; Westley, J. W. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1543.
- 47.- Grube, A.; Assman, M.; Lichte, E.; Sasse, F.; Pawlik, J. R.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 504.
- 48.- Fenical, W.; Sims, J. J.; Squatrito, D.; Wing, R. M.; Radlick, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2383.
- 49.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325.
- 50.- Ciminio, G.; De Stefano, S.; Minale, L. *Experientia* **1975**, *31*, 1117.
- 51.- Perez-García, E.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Carballo, J. L. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 643.
- 52.- Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 251.
- 53.- Ochi, M.; Kotsuki, H.; Muraoka, K.; Tokoroyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 629.
- 54.- Sullivan, B.; Djura, P.; McIntyre, E.; Faulkner, J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 979.
- 55.- Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1988**, *5*, 613.
- 56.- Sullivan, B. W.; Faulkner, D. J.; Matsumoto, G. K.; Cun-Heng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4568.
- 57.- Mukku, V. J. R. V.; Edrada, R. A.; Schmitz, F. J.; Shanks, M. K.; Chaudhuri, B.; Fabbro, D. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 686.
- 58.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 533.
- 59.- Rodríguez, J.; Quiñoá, E.; Riguera, R.; Peters, B. M.; Abrell, L. M.; Crews, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6667.
- 60.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 465.
- 61.- Song, F. H.; Fan, X.; Xu, X. L.; Zhao, J. L.; Han, L. J.; Shi, J. G. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 316.
- 62.- Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 145.
- 63.- Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 7.
- 64.- Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 259.
- 65.- Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J. K.; Burrier, B. E.; Ahn, H. S.; Boykow, G. C.; Patel, M.; Pomponi, S. A. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605.
- 66.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635.
- 67.- Chackalamannil, S.; Wang, Y.; Xia, Y.; Czarniecki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5315.
- 68.- Arima, Y.; Kinoshita, M.; Akita, H. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1701.
- 69.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101.
- 70.- Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Pérez, I. B.; Cabrera, E.; Alvarez, E., Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477.
- 71.- Killday, K. B.; Wright, A. E.; Jackson, R. H.; Sills, M. A. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 958.
- 72.- Spyroudis, S. *Molecules* **2000**, *5*, 1291.
- 73.- Urban, S.; Capon, R. *J. Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1023.
- 74.- Swersey, J. C.; Barrows, L. R.; Ireland, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6687.
- 75.- Stahl, P.; Kissau, M.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586.
- 76.- Carté, B.; Rose, C.; B.; Faulkner, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2785.
- 77.- Utkina, N. K.; Denisenko, V. A.; Scholokova, O. V.; Makarchenko, A. E. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1263.
- 78.- Utkina, N. K.; Denisenko, V. A.; Scholokova, O. V.; Virovaya, M.; Prokof'eva, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 101.
- 79.- Bourguet-Kondracki, M. L.; Martin, M. T.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8079.
- 80.- Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929.

- 81.- Lakshmi, V.; Gunasekera, S. P.; Schmitz, F. J.; Ji, X.; Helm, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4709.
- 82.- Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, *3*, 329.
- 83.- Nakatani, M.; Nakamura, M.; Suzuki, A.; Kawaguchi, K.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Arkivoc* **2003**, 45.
- 84.- Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 829.
- 85.- Kochanowska, A. J.; Rao, K. V.; Childress, S.; El-Alfy, A.; Matsumoto, R. R.; Kelly, M.; Stewart, G. S.; Suftka, K. J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 186.
- 86.- Hu, J. F.; Schetz, J. A.; Kelly, M.; Peng, J. N.; Ang, K. K. H.; Flotow, H.; Leong, C. Y.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Wilkins, S. P.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 476.
- 87.- Longley, R. E.; McConell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915.
- 88.- Tymiak, A. A.; Rinehart, K. L.; Bakus, G. J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1039.
- 89.- Wright, A. E.; Rueth, S. A.; Cross, S. S. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1108.
- 90.- Li, Y.; Zhang, Y.; Shen, X.; Guo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 390.
- 91.- De Giulio, A.; De Rosa, S.; Di Venzo, G.; Strazzullo, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7971.
- 92.- Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261.
- 93.- Ling, T.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089.
- 94.- Radeke, H. S.; Digits, C. A.; Bruner, S. D.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823.
- 95.- An, J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8775.
- 96.- Crispino, A.; De Giulio, A.; De Rosa, S.; Strazzullo, G. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 646.
- 97.- De Rosa, S.; DeGiulio, A.; Iodice, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1711.
- 98.- Sarma, A. S.; Chattopadhyay, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1727.
- 99.- Locke, E. P.; Hecht, S. M. *Chem. Comm.* **1996**, 2717.
- 100.- Hirsch, S.; Rudi, A.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 92.
- 101.- Stewart, M.; Fell, P. M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 341.
- 102.- Salmoun, M.; Devijver, C.; daloze, D.; Braekman, J. C.; Gomez, R.; Kluijver, M.; Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 452.
- 103.- Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 753.
- 104.- Stahl, P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3710.
- 105.- Urban, S.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1638.
- 106.- Bruner, S. D.; Radeke, H. S.; Tallarico, J. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1114.
- 107.- Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6271.
- 108.- Sladic, D.; Gasic, M. *J. Molecules* **2006**, *11*, 1.
- 109.- Schmitz, F. J.; Lakshmi, V.; Powel, D. R.; Helm, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 241.
- 110.- Yoo, H.-D.; Leung, D.; Sanghara, J.; Daley, D.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Pharm. Biol.* **2003**, *41*, 223.
- 111.- Kwak, J. H.; Schmitz, F. J.; Kelly, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1153.
- 112.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1.
- 113.- Iguchi, K.; Sahashi, A.; Kohno, J.; Yamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1121
- 114.- Luibrand, R. T.; Erdman, T. R.; Vollmer, J. J.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 609.
- 115.- Aoki, S.; Kong, D.; Matsui, K.; Rachmat, R.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 935.
- 116.- Oda, T.; Wang, W.; Ukai, K.; Nakazawa, T.; Mochizuki, M. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 151.
- 117.- Shen, Y.; Hsieh, P. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 93.
- 118.- Kondracki, M.; Guyot, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1995.
- 119.- Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 269.

- 120.- Capon, R. J.; MacLeod, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5059.
- 121.- Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890.
- 122.- Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819.
- 123.- Shen, Y.; Hsieh, P. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 93.
- 124.- Cao, S.; Gao, Z.; Thomas, S. J.; Hetch, S. M.; Lazo, J. S.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1716.
- 125.- Kondracki, M.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5815.
- 126.- Aoki, S.; Kong, D.; Matsui, K.; Kobayashi, M. *Anti-Cancer Drugs* **2004**, *15*, 363.
- 127.- Kondracki, M.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5815.
- 128.- Mitome, H.; Nagasawa, T.; Miyaoka, H.; Yamada, Y.; van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1506.
- 129.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 1.
- 130.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1.
- 131.- Anderson, J. C.; Pearson, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2023.
- 132.- Watson, A. T.; Park, K.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5102.
- 133.- Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett* **2001**, *12*, 1935.
- 134.- Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4197.
- 135.- Schröder, J.; Matthes, B.; Seifert, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8151.
- 136.- Cortés, M.; Valderrama, J. A.; Cuellar, M.; Armstrong, V.; Preite, M. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 348.
- 137.- Goclick, E.; Knig, G. M.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1150.
- 138.- Nakamura, M.; Kakuda, T.; Oba, Y.; Ojika, M.; Nakamura, H. *Bioor. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3077.
- 139.- Cao, S.; Foster, C.; Brisson, M.; Lazo, J. S.; Kingston, D. G. I. *Bioor. Med. Chem.* **2005**, *13*, 999.
- 140.- Toyooka, N.; Nagaoka, M.; Sasaki, E.; Hongbo, Q.; Kakuda, H.; Nemoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6097.
- 141.- Roll, D. M.; Scheuer, P. J.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6177.
- 142.- Schmitz, F. J.; Bloor, S. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3922.
- 143.- Kienzler, M. A.; Suseno, S.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8604.
- 144.- Sutherland, H. S.; Souza, F. E. S.; Rodrigo, R. G. A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3639.
- 145.- Kojima, A.; Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Synthesis* **1998**, (espec), 581.
- 146.- Kojima, A.; Takemoto, T.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4876.
- 147.- Harada, N.; Sugioka, T.; Ando, Y.; Hiyoshi, N.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8483.
- 148.- Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Kitagawa, I.; Kyogoku, Y.; Harada, N.; Uda, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3833.
- 149.- Harada, N.; Uda, H.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Kitagawa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5668.
- 150.- Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Kobayashi, M.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Chem. Lett.* **1985**, *6*, 713.
- 151.- Laurent, D.; Jullian, V.; Parenty, A.; Knibiehler, M.; Dorin, D.; Schmitt, S.; Lozach, O.; Lebouvier, N.; Frostin, M.; Alby, F.; Maurel, S.; Doerig, C.; Meijer, L.; Sauvain, M. *Bioor. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4477.
- 152.- Sutherland, H. S.; Higgs, K. C.; Taylor, N. J.; Rodrigo, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 309.

- 153.- Maddaford, S. P.; Andresen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766.
- 154.- Harada, N.; Sugioka, T.; Soutome, T.; Hiyoshi, N.; Uda, H.; Kuriki, T. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 375.
- 155.- Kanematsu, K.; Soejima, S.; Wang, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4761.
- 156.- Harada, N.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3158.
- 157.- Kobayashi, J.; Hirase, T.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Bae, M. A.; Tsuji, T.; Sasaki, T. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 994.
- 158.- Gianinni, C.; Debitus, C.; Lucas, R.; Ubeda, A.; Payá, M.; Hooper, J. N. A.; D'Auria, M. *V. J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 612.
- 159.- de Guzman, F. S.; Copp, B. R.; Mayne, C. L.; Concepcion, G. P.; Mangalindan, G. C.; Barrows, L. R.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8042.
- 160.- Mitome, H.; Nagasawa, T.; Miyaoka, H.; Yamada, Y.; van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 46.
- 161.- Chambers, C.; Trauner, H.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569.
- 162.- Chambers, C.; Trauner, H.; Trauner, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9675.
- 163.- Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Killmer, L.; Offen, P.; Carte, B.; Jurewicz, A. J.; Johnson, R. K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5047.
- 164.- Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3287.
- 165.- Mehta, G.; Likhite, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7113.
- 166.- Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11781.
- 167.- Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *11*, 153.
- 168.- Amade, P.; Chevelot, L.; Perzanowski, H. P.; Scheuer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1672.
- 169.- Bourguet-Kondracki, M.-L.; Debitus, C.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3861.
- 170.- Rodriguez, A. D.; Yoshida, W. Y.; Scheur, J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8025.
- 171.- Alvi, K. A.; Díaz, M. C.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6604.
- 172.- Carney, J. R.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3727.
- 173.- Kawano, H.; Itoh, M.; Katoh, T.; Terahima, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7769.
- 174.- Anderson, J. C.; Denton, R. M.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 123.
- 175.- Katoh, T.; Nakatani, M.; Shikita, S.; Sampe, R.; Ishiwata, A.; Ohmori, O.; Nakamura, M.; Terashima, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2701.
- 176.- Munday, R. H.; Denton, R. M.; Anderson, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8033.
- 177.- Bernet, A.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784.
- 178.- Kobayashi, J.; Madono, T.; Shigemori, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10867.
- 179.- Shigemori, H.; Madono, T.; Sasaki, T.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8347.
- 180.- Yang, L.; Williams, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073.
- 181.- Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*.
- 182.- Dave, M.-N.; Kusumi, T.; Ishitsuka, M.; Iwashita, T.; Kakisawa, M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2301.
- 183.- Wright, A. E.; Cross, S. S.; Burren, N. S.; Koehn, F. *Harbor Branch Oceanographic Institution, Inc., USA*, PCT WO 9112250 A1 August 22, 1991.
- 184.- Suna, H.; Arai, M.; Tsubotani, Y.; Hayashi, A.; Setiawan, A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2009**, *17*, 3968.

Dentro de este amplio grupo de productos naturales hemos focalizado nuestra atención en cuatro de ellos, aureol, neomamanuthaquinona, smenoqualona y cyclosmenospongina. (Figura 21).

Estructuralmente estos cuatro sesquiterpenos quinona/hidroquinona se caracterizan por poseer esqueleto drimano reordenado del tipo aureano.

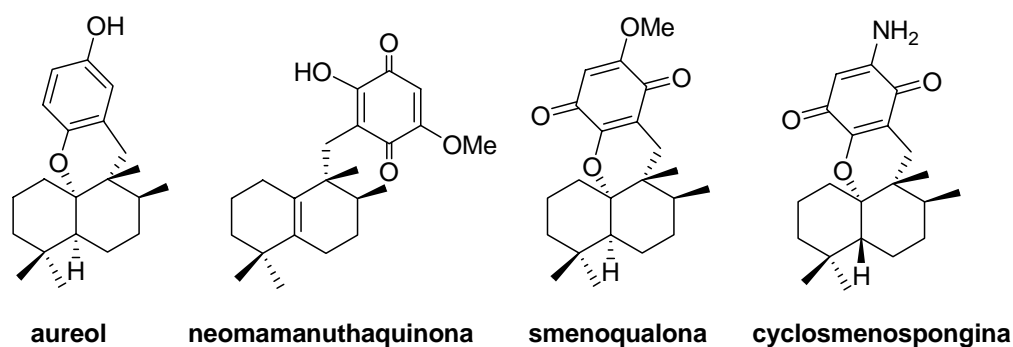


Figura 21

OBJETIVOS

En este trabajo, que se encuadra dentro de una línea de investigación dirigida a la síntesis de productos naturales bioactivos por aprovechamiento de recursos naturales, se plantean tres objetivos fundamentales:

- 1.- Síntesis de furo *ent*-halimanolidas naturales.
- 2.- Síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona
- 3.- Estudios previos para las síntesis de adociasulfatos. Obtención de sesquiterpeno quinona sulfatos.

A continuación se detallan cada uno de ellos.

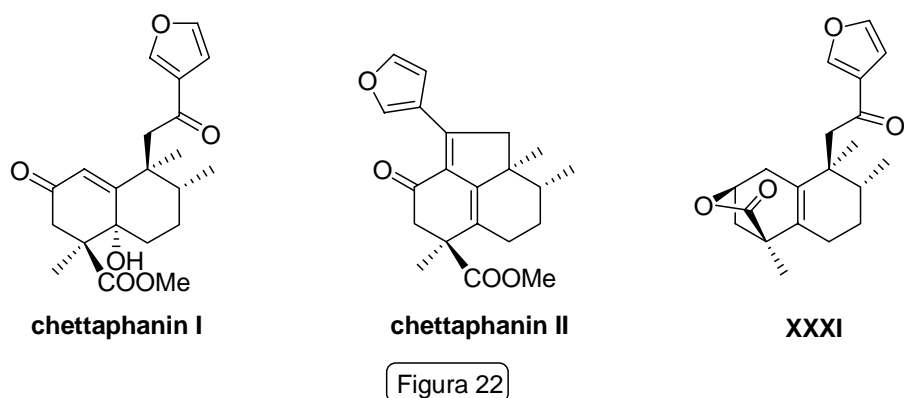
- **SÍNTESIS DE FURO *ENT*-HALIMANOLIDAS**

Como primer objetivo se plantea la síntesis de 5,16-epoxi-12-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida **XXXI** (Figura 22), a partir de ácido *ent*-halímico, para establecer su configuración absoluta.

Esta furo *ent*-halimanolida diterpénica se aísla de las raíces de *Adenochlaena siamensis* Ridl. (Euphorbiaceae), una planta del centro y nordeste de Tailandia, utilizada en la medicina tradicional como agente carminativo.³¹ De los extractos de esta planta se han aislado, además, chettaphanin I y chettaphanin II (Figura 22), dos furo-*ent*-halimanos sintetizados previamente por nuestro grupo de trabajo.³²

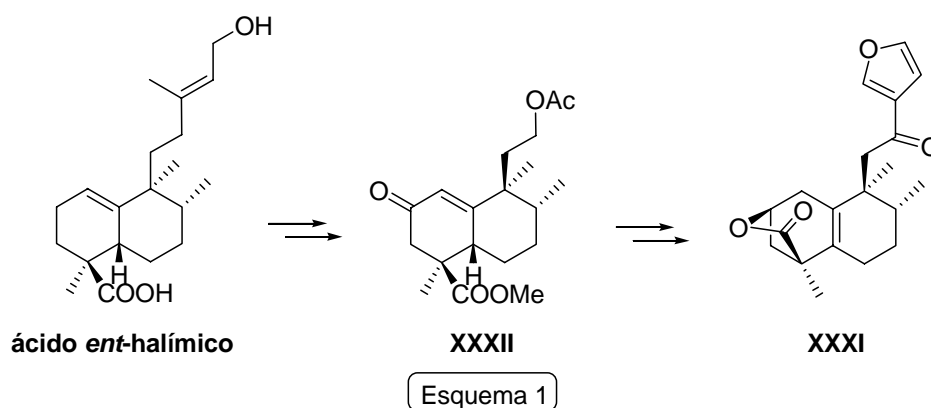
³¹ Kanlayavattanakul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 7.

³² a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243. b) 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.



Estructuralmente **XXXI** se caracteriza por poseer un anillo furánico en la cadena lateral, una γ -lactona en el anillo A de la decalina y la posición 12 funcionalizada.

La obtención de **XXXI** a partir de ácido *ent*-halímico **1** (Esquema 1) debe transcurrir a través de un intermedio **XXXII** en el que aparece funcionalizada la posición 2, y la cadena lateral degradada en cuatro carbonos. Desde **XXXII** se formará la γ -lactona y se completará la cadena lateral introduciendo el anillo furánico.



• SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA

Como segundo objetivo de este trabajo se pretende realizar la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona bioactivos de esqueleto drimano reordenado. Estos compuestos se engloban dentro de un grupo muy amplio de productos naturales de biogénesis mixta en los que el esqueleto sesquiterpénico se encuentra asociado a una unidad de quinona o quinol, que

presenta diferentes tipos de sustitución. Generalmente se aíslan de esponjas marinas aunque también están presentes en algas pardas y menos frecuentemente se encuentran en hongos.

Más concretamente se pretende la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona de esqueleto aureano (Figura 23), tanto tricíclicos, neomamanuthaquinona, como tetracíclicos, aureol, smenoqualona y cyclosmenospongina. En estos últimos la unidad quinónica aparece anclada al esqueleto terpénico a través de un anillo dihidropirano formado por un puente oxigenado entre C-10 y C-21. Cyclosmenospongina es el único que presenta fusión *trans* entre los anillos de la decalina.

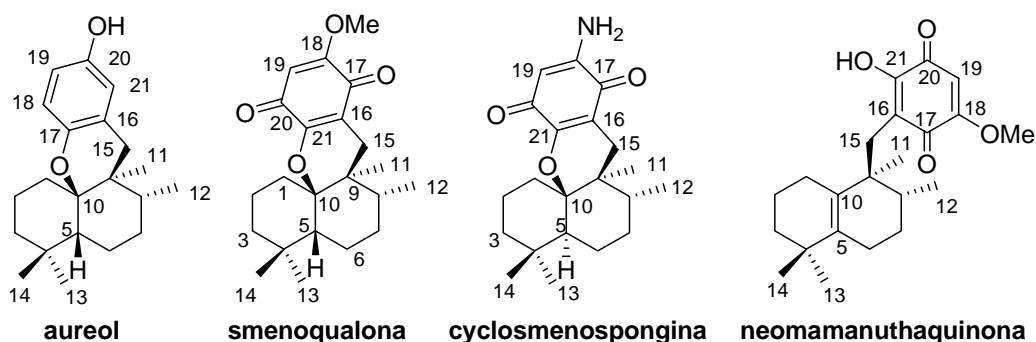


Figura 23

Los sesquiterpenos quinona/hidroquinona con este tipo de esqueleto son los menos abundantes en la naturaleza, sin embargo, se ha encontrado que poseen interesantes actividades biológicas tales como antivírica, citotóxica³³ frente a la línea celular A549 de cáncer de pulmón humano³⁴ y contra células cancerígenas de Ehrlich de ratón, actividad hemolítica,³⁵ antiinflamatoria,³⁶ antiproliferativa³⁷ y antimicrobiana.

Las características estructurales de estos compuestos, así como sus importantes propiedades biológicas los convierten en interesantes objetivos de síntesis.

³³ Longley, R. E.; McConell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915.

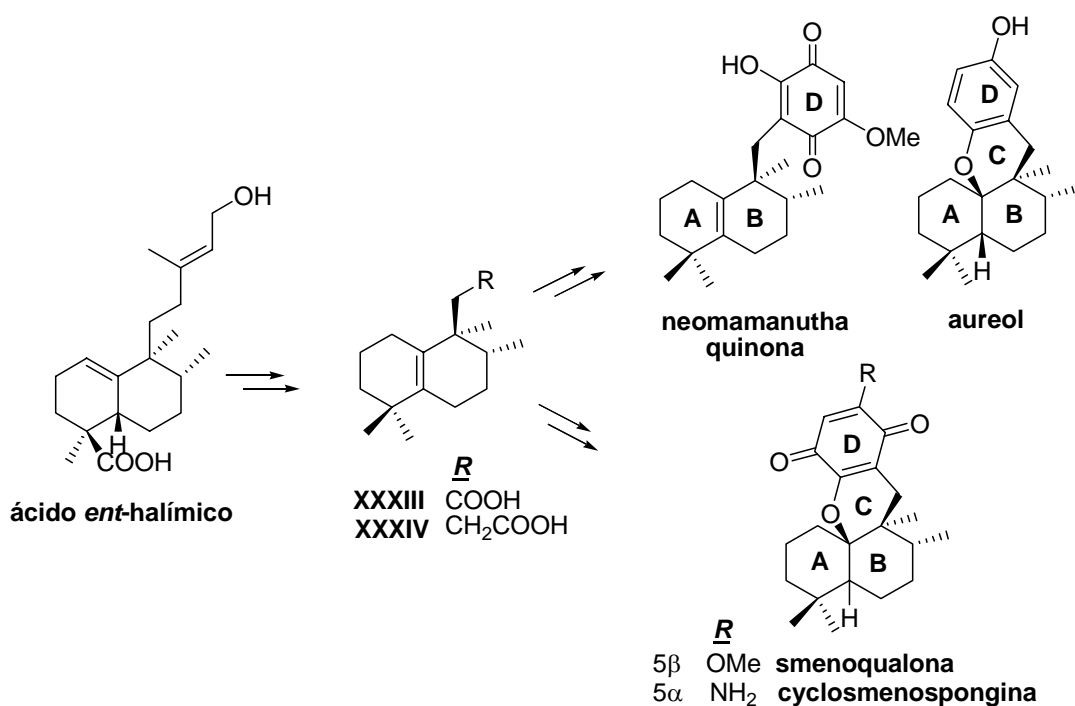
³⁴ Wright, A. E.; Cross, S. S.; Burres, N. S.; Koehn, F. *Harbor Branch Oceanographics Institution, Inc., USA*, PCT WO 9112250 A1 August 22, 1991.

³⁵ Utkina, N. K.; Denisenko, V. A.; Scholokova, O. V.; Virovaya, M.; Prokof'eva, N. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 101.

³⁶ a) Laube, T.; Bernet, A.; Dahse, H.; Jacobsen, I. D.; Seifert, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422. b) Yong, K. W. L.; Jankam, A.; Hooper, J. N. A.; Suksamrarn, A.; Garson, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6341.

³⁷ Laube, T.; Bernet, A.; Dahse, H.; Jacobsen, I. D.; Seifert, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1422.

La síntesis de estas moléculas a partir de ácido *ent*-halímico (Esquema 2), requiere la reducción de la posición 18 así como la elaboración de los anillos C y D (en el caso de las estructuras tetracíclicas) o D, en el caso de neomamanuthaquinona. Por tanto, un intermedio clave en la secuencia sintética sería un tetranor o trinor derivado como **XXXIII** y **XXXIV**, sobre el que introducir o construir el anillo quinona/hidroquinona y finalmente realizar los cambios de grupos funcionales para obtener los compuestos objetivo.



Esquema 2

• ESTUDIOS PREVIOS PARA LA SÍNTESIS DE ADOCIASULFATOS

El tercer objetivo de este trabajo es realizar una serie de ensayos dirigidos a la elaboración de estructuras de sulfatos de hidroquinonas presentes en productos naturales como adociasulfato 3 y adociasulfato 4, o sesquiterpenos quinona/hidroquinona de esqueleto drimano como siphonodictyal B2, siphonodictyal B3, siphonodictyal H, siphonodictyal C, siphonodictyol I y cyclosiphonodictyal (Figura 24).

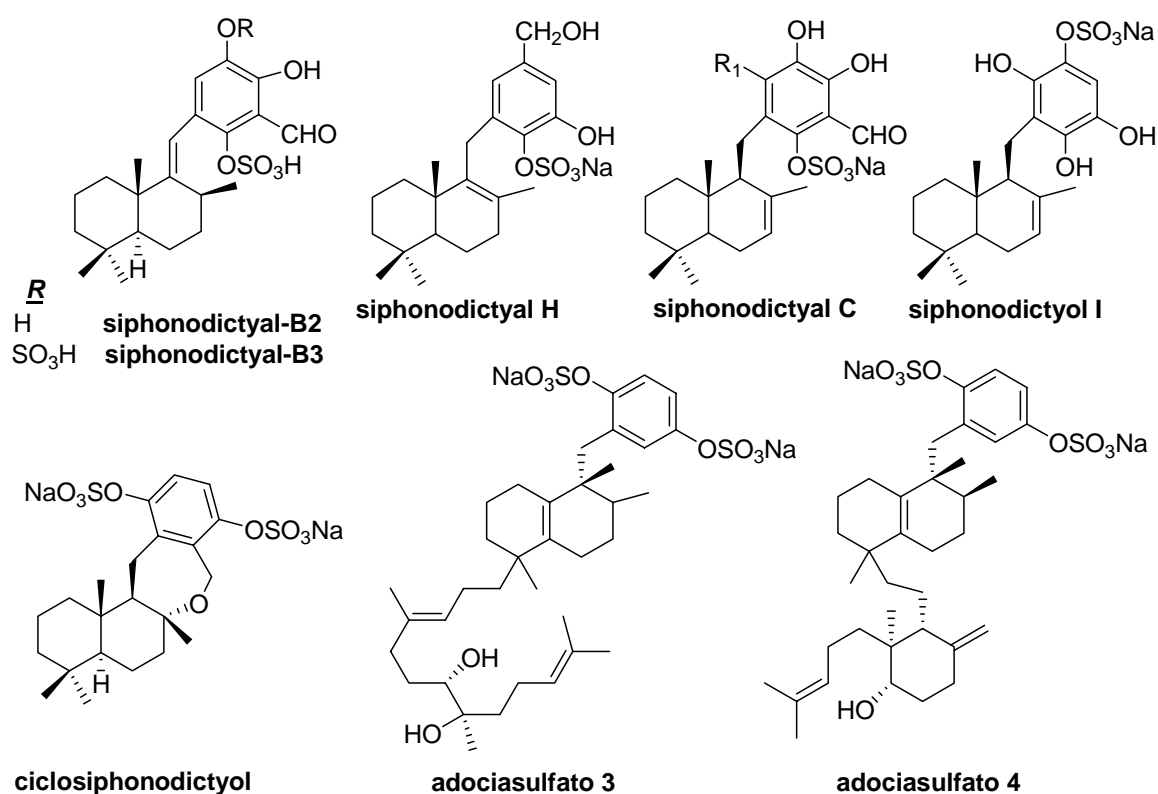


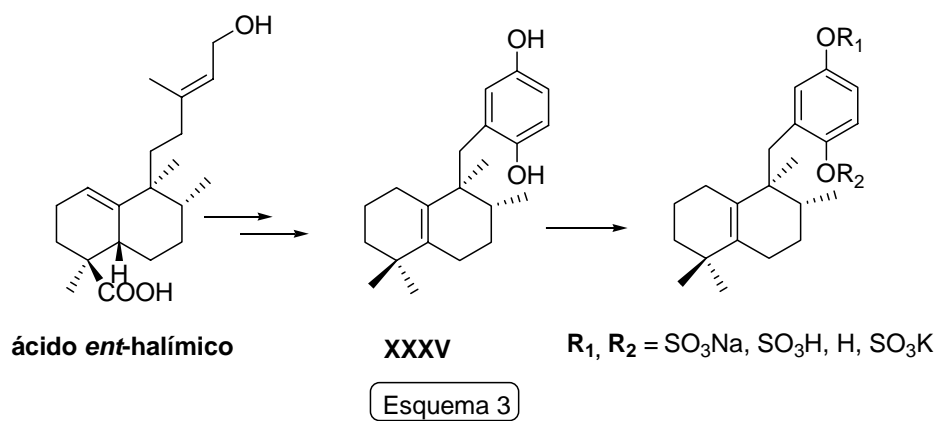
Figura 24

Los adociasulfatos³⁸ son compuestos de biogénesis mixta aislados de esponjas marinas. En ellos, el resto triterpénico se encuentra unido a una subunidad hidroquinónica, en la que uno o los dos grupos hidroxilo de la hidroquinona se encuentran en forma de sulfato derivado. Existen en la naturaleza una gran variedad de adociasulfatos con diferentes esqueletos terpénicos y que poseen interesantes actividades biológicas.³⁹

En el futuro, nuestro grupo pretende realizar la síntesis de triterpeno quinoles tipo adociasulfato 3. Por este motivo, resulta muy interesante estudiar las posibilidades de obtener sulfato derivados a partir de compuestos hidroquinónicos.

³⁸ a) Blackburn, C. L.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8429. b) Kalaitzis, J. A.; Leone, P. de A.; Harris, L.; Butler, M. S.; Ngo, A.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5571. c) West, L. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1001.

³⁹ a) Gray, C. A.; de Lira, S. P.; Silva, M.; Pimenta, E. F.; Thieman, O. H.; Oliva, G.; Hajdu, E.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8685. b) Blackburn, C. L.; Hopmann, P.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5565.



Para llevar a cabo los ensayos anteriormente mencionados, se utilizarán como modelos sesquiterpenos hidroquinona como **XXXV** obtenidas a partir de ácido *ent*-halímico. (Esquema 3)

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

ENT-HALIMANOLIDA

- **SÍNTESIS DE 15,16-EPOXI-12-OXO-ENT-HALIMA-5(10),13(16),14-TRIEN-18,2 β -OLIDA**

Para realizar la síntesis de la furo *ent*-halimanolida **XXXI**, propuesta como objetivo de este trabajo, se ha utilizado ácido *ent*-halímico como producto de partida.

Las transformaciones fundamentales para conseguir **XXXI** (Figura 25) desde **1** son:

- Funcionalización de las posiciones C-2 y C-12.
- Introducción del grupo furano en la cadena lateral.
- Isomerización del doble enlace desde la posición trisustituida hasta la posición tetrasustituida más estable.

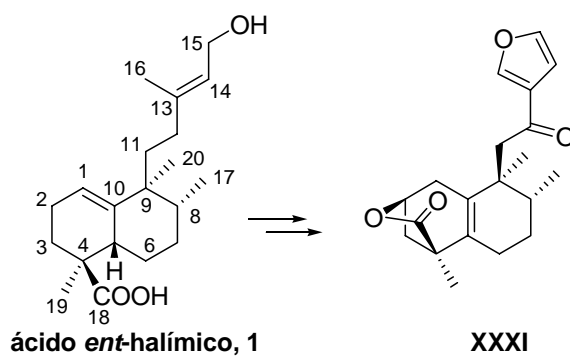
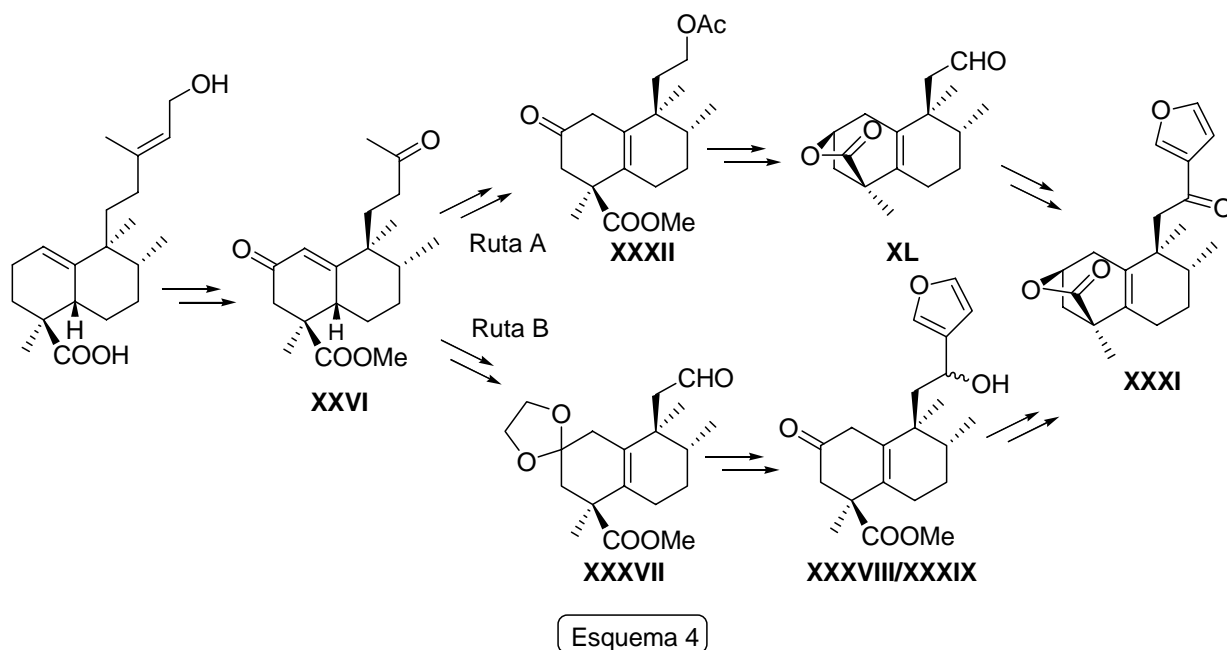


Figura 25

Para la obtención de **XXXI** se han desarrollado dos rutas alternativas, que difieren en el orden en la secuencia de obtención de la γ -lactona en el anillo A y la introducción del grupo furano en la cadena lateral, como puede verse en el esquema 4.



En ambas rutas, la metilcetona **XXXVI** funcionalizada en la posición C-2, se presenta como intermedio clave de la síntesis.

A partir de **XXXVI**, se desarrollan dos estrategias diferentes. En la primera de ellas (Ruta A) los pasos clave son; obtención del tetranor derivado **XXXII**, lactonización en el anillo A (intermedio **XL**) y por último elaboración de la cadena lateral con el grupo furano. Por el contrario, en la segunda de las estrategias sintéticas (Ruta B), se obtiene en primer lugar un tetranor derivado **XXXVII**, adecuado para introducir la agrupación furánica, y por último, sobre los compuestos **XXXVIII/XXXIX** se lleva a cabo la reacción de obtención de la γ -lactona.

Así pues, este capítulo se dividirá en tres apartados:

1. Obtención del intermedio **7**.
2. Síntesis de **19** por la Ruta A.
 - 2.1 Elaboración del tetranor derivado, **10**.
 - 2.2 Elaboración del anillo lactónico, intermedio **16**.

2.3 Elaboración de la cadena lateral, y obtención de **19**.

3. Síntesis de **19** por la Ruta B.

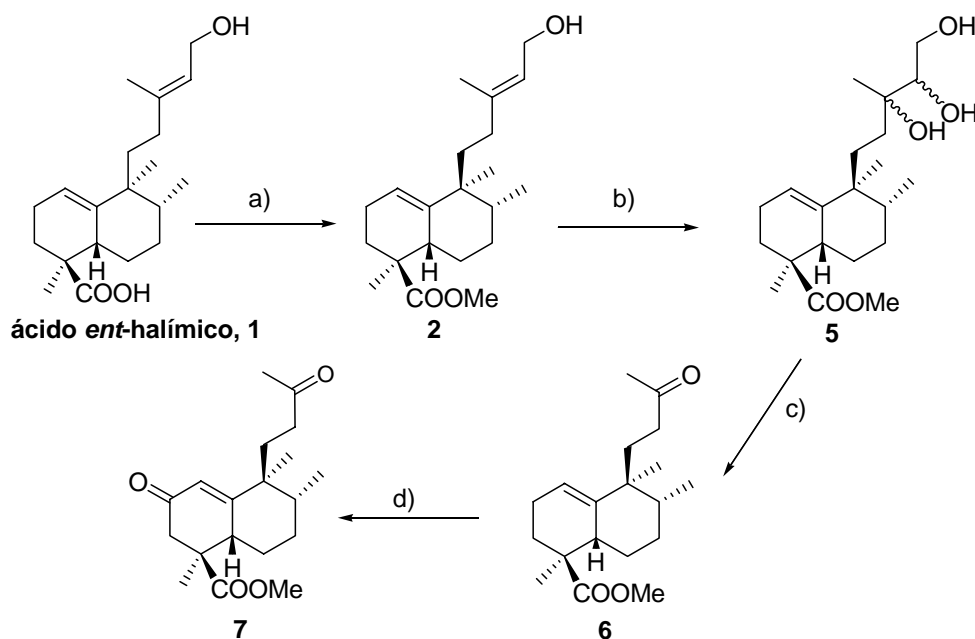
3.1 Elaboración del tetranor derivado, **24**.

3.2 Elaboración de la cadena lateral, intermedios **31** y **32**.

3.3 Lactonización y obtención del producto final, **19**.

1. OBTENCIÓN DEL INTERMEDIO 7

La síntesis de **7** a partir de ácido *ent*-halímico **1**, se realiza mediante una secuencia perfectamente establecida anteriormente por nuestro grupo⁴⁰ (Esquema 5). La esterificación de **1** con TMSCHN₂ seguida de *cis*-hidroxilación quimioselectiva del doble enlace de la cadena lateral de **2** con OsO₄ conduce al trihidroxiderivado **5**. La ruptura oxidativa del mismo con LTA genera **6**, que por oxidación alílica con Na₂CrO₄ proporciona **7**.



a) TMSCHN₂, C₆H₆/MeOH, t.a., 1 h, 99%. b) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/THF/H₂O, t.a., 12 h, 98%. c) LTA, C₆H₆, 30 min, 97%. d) Na₂CrO₄, C₆H₆, Ac₂O/AcOH/NaOAc, 55 °C, 15 h, 66%.

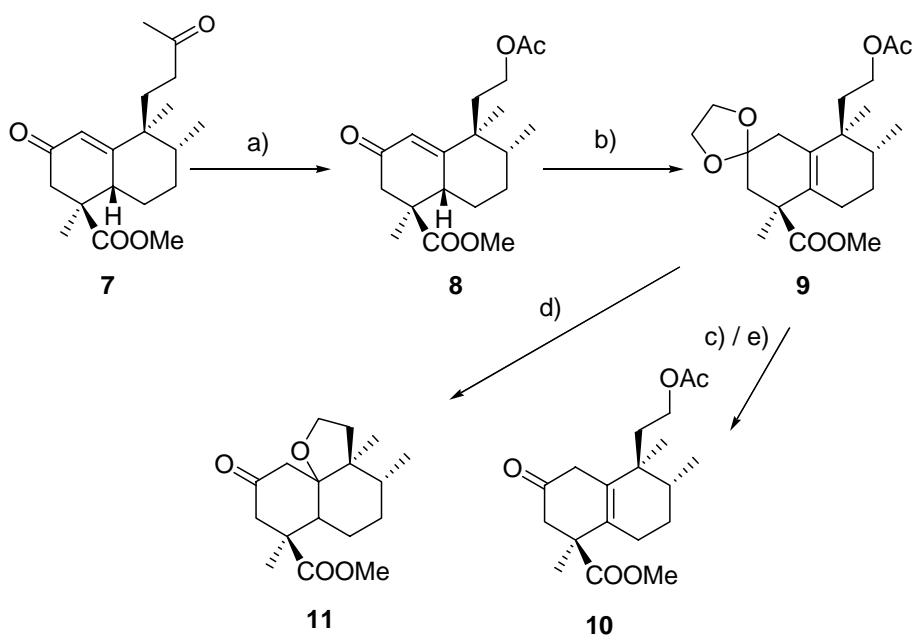
Esquema 5

⁴⁰ a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 685. b) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243.

2. SÍNTESIS DE 19 POR LA RUTA A

2.1 Elaboración del tetranor derivado 10

La síntesis del intermedio **10**, en el que ya se ha degradado la cadena lateral de ácido *ent*-halímico, se lleva a cabo en tres etapas, a partir de la metilcetona **7** como puede verse en el Esquema 6.



a) UHP, ATFA, DCM, t.a., 50 min, 61%. b) Etilenglicol, *p*-TsOH, C₆H₆, reflujo, 16 h, 97%. c) *p*-TsOH, acetona, t. a., 4 h, 49%. d) HCl conc, MeOH, t. a., 4 h, 83%. e) HCl 2M, EtOH, 3 h, 92%.

Esquema 6

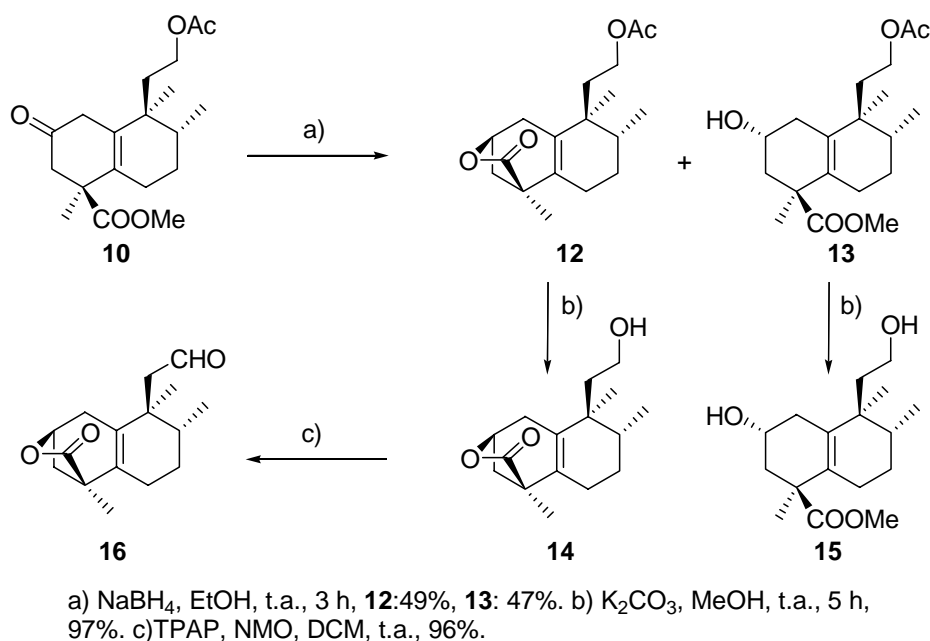
La reacción de **7**, con UHP/ATFA conduce a **8** con un 61% de rendimiento. La protección del grupo carbonilo en **8** proporciona el dioxolano **9**. Esta protección va acompañada de una isomerización concomitante del doble enlace del sistema bicíclico a la posición tetrasustituída, más estable.

Para realizar la desprotección del carbonilo en C-2, se ensayan varias condiciones. La reacción debe realizarse controlando el medio ácido y el tiempo. (Esquema 6).

Por reacción de **9** con *p*-TsOH/Acetona, se obtiene **10** con un 49 % de rendimiento, junto con el producto de partida. Cuando se utiliza HCl concentrado en MeOH, el producto de reacción es **11**, en el que se ha producido tanto la desprotección del carbonilo como la ciclación del hidroxilo en C-12. Sin embargo, por reacción de **9** con HCl 2M y EtOH como disolvente, se obtiene el intermedio deseado **10** con excelente rendimiento. Esta secuencia de protección/desprotección constituye un método eficaz de desconjugación del doble enlace.

2.2 Elaboración del anillo lactónico, intermedio 16

El tratamiento de **10** con NaBH₄/EtOH, proporciona una mezcla 1:1 de la lactona **12** y el hidroxiderivado **13** (Esquema 7). Estos compuestos se separan por cromatografía sobre gel de sílice. **12** corresponde al producto de ciclación del hidroxiderivado resultante en disposición β, con el éster de C-18, mientras que **13** es el hidroxiderivado α. Por reacción de cada uno de ellos con K₂CO₃, se obtienen **14** y **15**, respectivamente. La lactona **14**, por oxidación con TPAP/NMO,⁴¹ proporciona el aldehído **16** con un excelente rendimiento. Este aldehído es el sustrato idóneo para elaborar la cadena lateral.

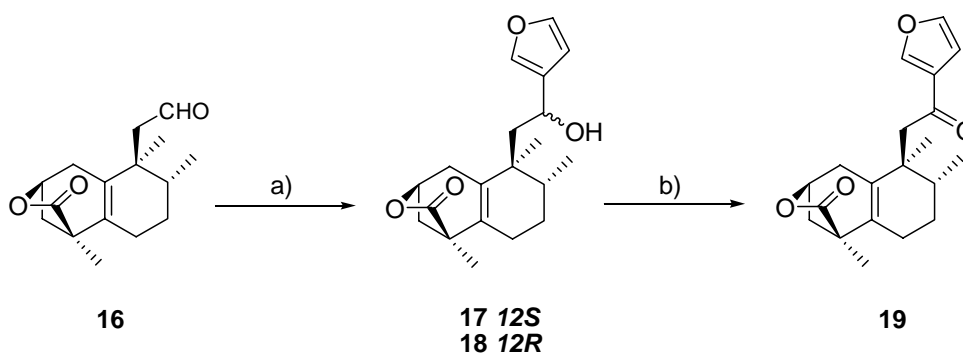


Esquema 7

⁴¹ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

2.3 Elaboración de la cadena lateral y obtención de 19

El aldehído **16** se trata con 3-furil litio,⁴² (Esquema 8) obteniéndose una mezcla de los hidroxiderivados **17** y **18**. La configuración de C-12 en estos compuestos se establece por comparación de sus propiedades físicas con las de otros compuestos similares.⁴³ Esta reacción debe realizarse cuidadosamente controlando que la cantidad de *n*-BuLi y 3-bromofurano sean estequiométricas con el aldehído **16**.



a) 3-bromofurano, *n*-BuLi, THF, 1 h, **17**: 54%, **18**: 36%. b) TPAP, NMO, DCM, 50 min, 92%.

Esquema 8

Por último, la oxidación del hidroxilo de C-12, utilizando TPAP/NMO proporciona la furo *ent*-halimanolida, **19**, $[\alpha]_D^{22} = -101.4$, objeto de la síntesis. Las propiedades físicas de **19** son idénticas a las encontradas en bibliografía para el producto natural 15,16-epoxi-12-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida, $[\alpha]_D^{22} = -151.5$, aislado de *Adenochlaena siamensis* Ridl,⁴⁴ por lo que de este modo queda establecida la configuración absoluta de dicho producto natural.

⁴² a) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A.; Dubay, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1156. b) Magnuson, S. R.; Sep-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615. c) Boukouvalas, J.; Wang, J.X.; Marion, O.; Ndzi, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670.

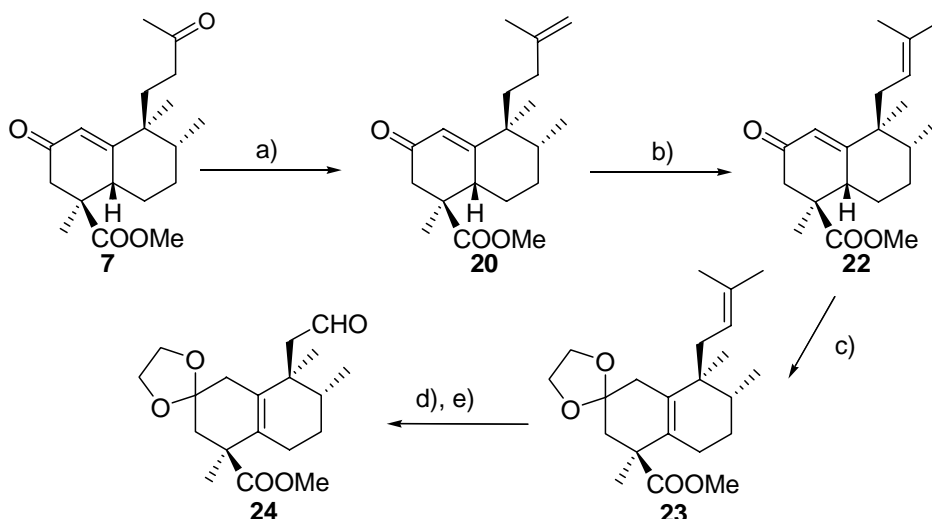
⁴³ a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496-7504. b) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Sierra B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719.

⁴⁴ Kanlayavattanakul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 7.

3. SÍNTESIS DE 19 POR LA RUTA B

3.1 Elaboración del tetranor derivado, 24

Por reacción quimioselectiva de Wittig⁴⁵ de **7**, utilizando 1.4 equivalentes de Ph₃PCH₂ por mol de sustrato, se obtiene **20** con un rendimiento de 94%. (Esquema 9) Cuando se ponen excesos mayores de reactivo, se pierde la selectividad y se produce reacción en los dos grupos carbonilos. Por isomerización del doble enlace de la cadena lateral de **20** utilizando *p*-TsOH, se obtiene **22**, cuya protección del grupo carbonilo en C-2, proporciona el intermedio **23**. La protección del grupo carbonilo lleva implícita la isomerización del doble enlace en el sistema bicíclico hasta la posición tetrasustituida, más estable.



a) MePPh₃, NaHMDS, THF, -20 °C t.a., 30 min -78°C, 4 h, 94%. b) *p*-TSOH, C₆H₆, 60 °C, 2 h, 96%. c) (CH₂OH)₂, *p*-TsOH, C₆H₆, Dean Stark, 16 h, 97%. d) OsO₄, NMO, *t*-BuOH, THF, H₂O, t.a., 12 h. e) Pb(OAc)₄, C₆H₆, t.a., 40 min, (96% en los dos pasos).

Esquema 9

Por *cis*-hidroxilación quimioselectiva de **23** con OsO₄,⁴⁶ seguida de ruptura oxidativa con Pb(OAc)₄, se obtiene el tetranor derivado **24** con un 96 % de rendimiento en los dos pasos. **24** se forma, por tanto, desde ácido *ent*-halímico con un rendimiento global de 84%. Con este método,

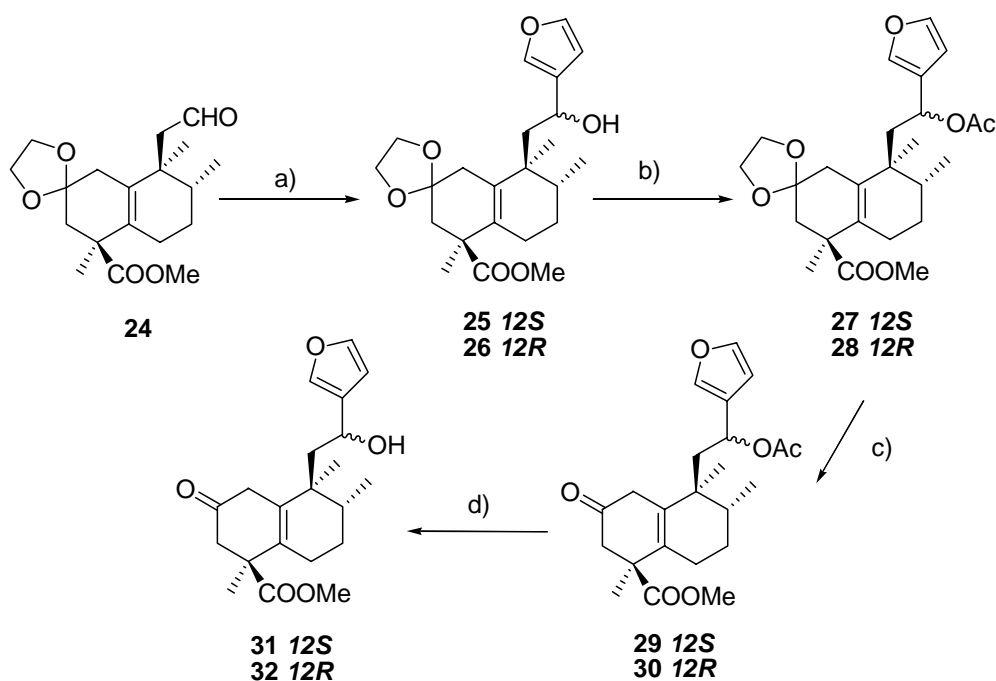
⁴⁵ a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. b) Vedejs, E.; Fleck, T. J. *Kinetic, J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5861. c) Kelly, S. E. *Alkene Synthesis. Phosphorus-Stabilized Alkenation*; In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 1, pp. 755-782.

⁴⁶ a) Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187. b) Lohray, B. B. *Tetrahedron Asymm.* **1992**, 3, 1317. c) Haines, A. H. *Reactions with Formation of Carbon-Oxygen Bonds: (iii) Glycol Forming Reactions*; In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds. Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 7, pp. 437-448. d) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 5996.

se abre una nueva ruta para la obtención de este intermedio, clave en la síntesis de diferentes productos naturales como Chettaphanin I y Chettaphanin II.⁴⁷

3.2 Elaboración de la cadena lateral, intermedios 31 y 32

El aldehído **24**, (Esquema 10) se trata con 3-furil litio en cantidad estequiométrica para obtener la mezcla de alcoholes **25/26**. Para su caracterización, se separa una parte de cada uno de ellos por cuidadosa cromatografía de columna. La acetilación de **25** y **26** con Ac₂O/Piridina, proporciona los acetil derivados **27** y **28**, sobre los que se lleva a cabo la desprotección del grupo carbonilo en C-2, evitando la conjugación del doble enlace anular. Se obtienen, de este modo, los compuestos **29** y **30**.



a) 3-bromofurano, *n*-BuLi, THF, 1 h, **25**: 54%, **26**: 39%. b) Ac₂O, Pi, 12 h, 99%. c) HCl 2M, EtOH, t.a., 3 h, 96%. d) K₂CO₃, MeOH, 2 h, 96%.

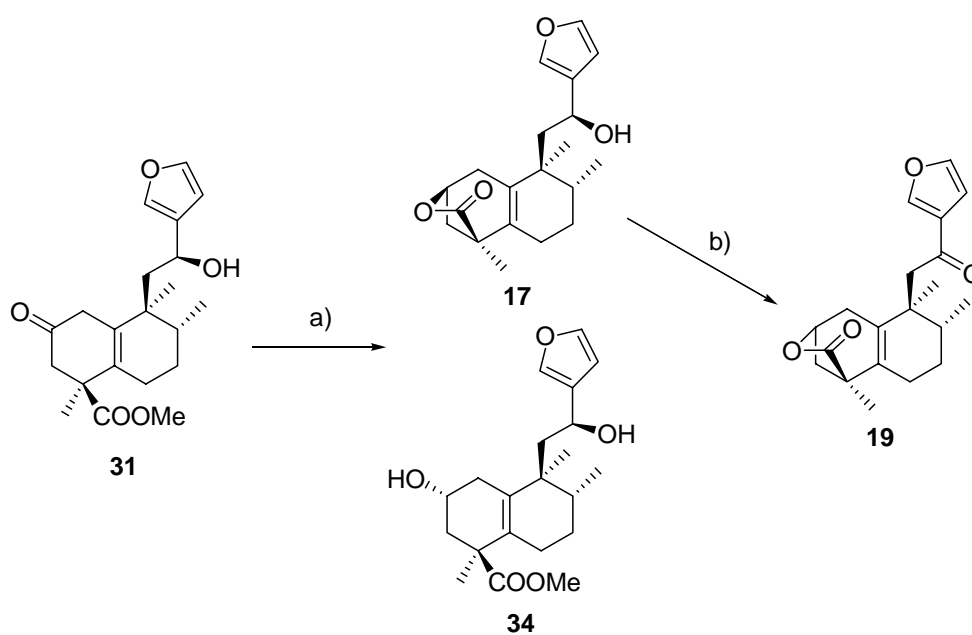
Esquema 10

La hidrólisis con K₂CO₃ de **29** y **30**, conduce a los hidroxiderivados **31** y **32** (Esquema 10)

⁴⁷ a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1243. b) 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.

3.3 Lactonización y obtención del producto final, 19

El hidroxiderivado **31**, se reduce con NaBH₄ para obtener la mezcla de la γ -lactona **17** y del hidroxiderivado **34** en una proporción aproximada de 1:1. Una última etapa de oxidación del hidroxilo de C-12, en la molécula **17** da lugar a la furo *ent*-halimanolida **19** deseada (Esquema 11).



a) NaBH₄, EtOH, t.a., 3 h, **17**: 38%, **34**: 43%. b) TPAP, NMO, DCM, t.a., 50 min, 92%.

Esquema 11

Evidentemente, la misma secuencia de reacciones realizada con la mezcla **31/32**, conduce al mismo resultado final.

La γ -lactona, **17** se obtiene como consecuencia de la ciclación en el propio medio de reacción del compuesto de reducción que posee el grupo hidroxilo de C-2 en disposición β .

Se intentó aumentar la selectividad de la reacción de reducción utilizando oxazaborolidinos,⁴⁸ y CeCl_3 ⁴⁹ en el medio de reacción, pero en ninguno de los casos se obtuvieron los resultados esperados, incrementándose incluso, la proporción del hidroxiderivado al emplear *R* y *S* metiloxazaborolidinos (Figura 26).

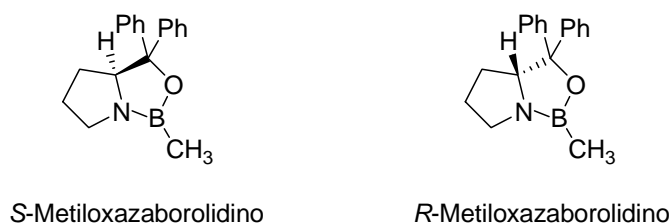


Figura 26

La síntesis de la *ent*-halimanolida **19**, se culmina con éxito por las dos vías.

La Ruta A se desarrolla en 12 pasos de síntesis con un rendimiento global del 13%. En la Ruta B, a pesar de que se requieren 15 pasos sintéticos, se obtiene la molécula objetivo **19**, con un rendimiento más alto, 26%.

La ventaja de la primera secuencia frente a la segunda, se encuentra en la transformación de **53** en **54**, que en un solo paso permite la obtención del tetranorderivado desde la metilcetona, acortando de esta forma la síntesis de **19**. Sin embargo, esta estrategia sintética tiene en su contra que es difícil de escalar y por otra parte que la adición de 3-furil litio se realiza en los últimos pasos de la síntesis y resulta complicado considerando las pequeñas cantidades a manejar.

En la Ruta B, en cambio, la reacción de adición de 3-furil itio se lleva a cabo en los primeros pasos de la secuencia, con lo que dicha operación, se realiza de modo más sencillo. Por otra parte, a través de esta vía, es posible realizar la síntesis en escala de multigramos, y a pesar de requerir tres pasos sintéticos más que la primera secuencia, proporciona un rendimiento global más elevado.

⁴⁸ a) Corey, E. J.; Jardine, P. S.; Morí, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409. b) Corey, E. J.; Gavai, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3201. c) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 601. d) King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731. e) Cai, D.; Tschaen, D.; Shi, Y.-J.; Verhoven, T. R.; Reamer, R. A.; Douglas, W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243.

⁴⁹ a) Urones, J. G.; Díez, D.; Gómez, P. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Moro, R. F. *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *11*, 145. b) Urones, J. G.; Díez, D.; Gómez, P. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Moro, R. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1997**, 1815. c) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4077.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA

• SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA

En este capítulo se aborda la síntesis, a partir de ácido *ent*-halímico, de sesquiterpenos quinona/hidroquinona bioactivos de esqueleto drimano reordenado tetracíclicos como aureol, smenoqualona y cyclosmenospongina, y tricíclicos como neomamanuthaquinona (Figura 27).

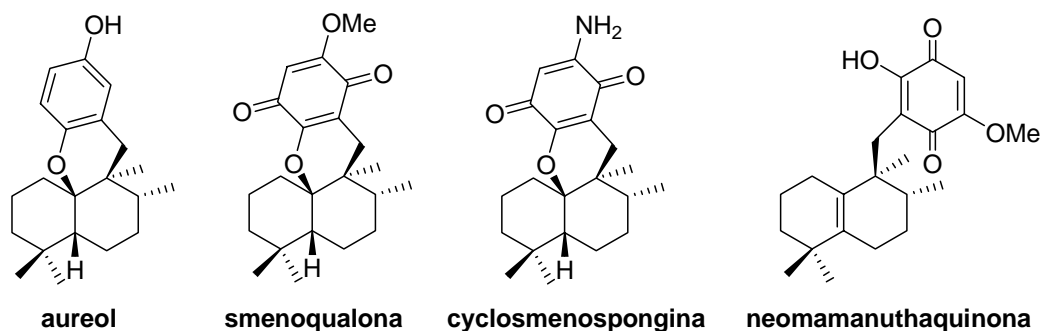
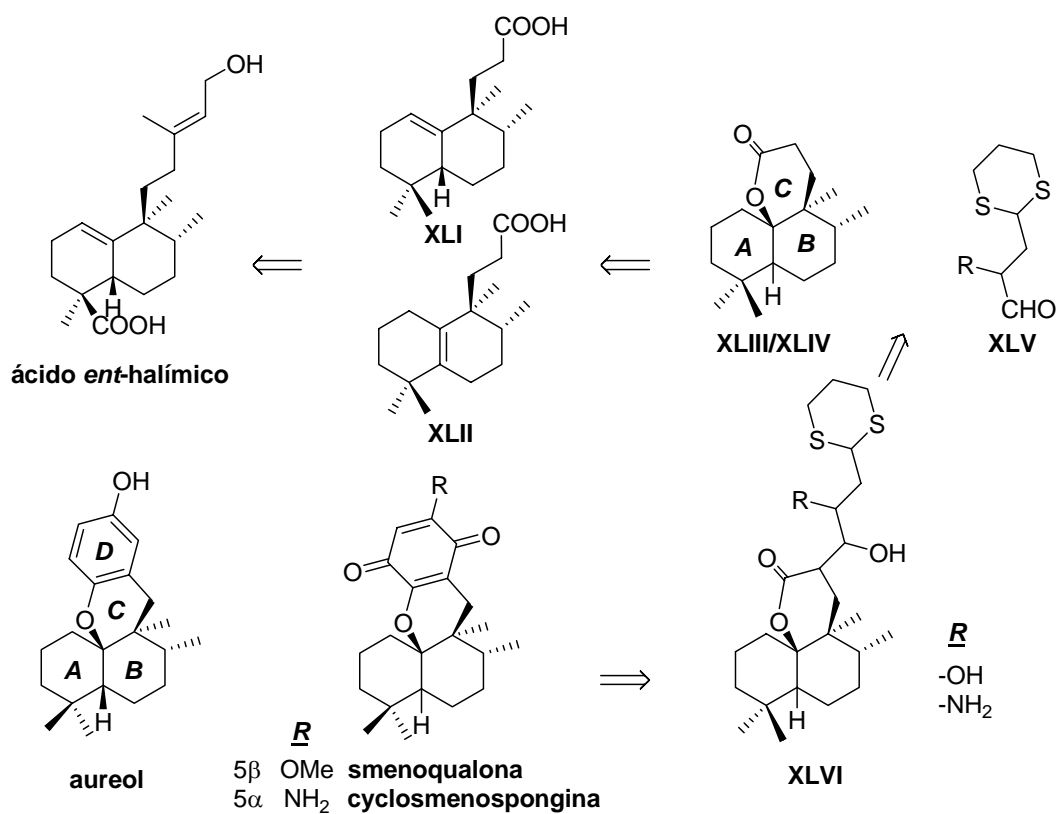


Figura 27

Para los compuestos tetracíclicos se han desarrollado dos aproximaciones sintéticas.

La primera de ellas es la aproximación AB → ABC → ABCD que aparece en el esquema

12.



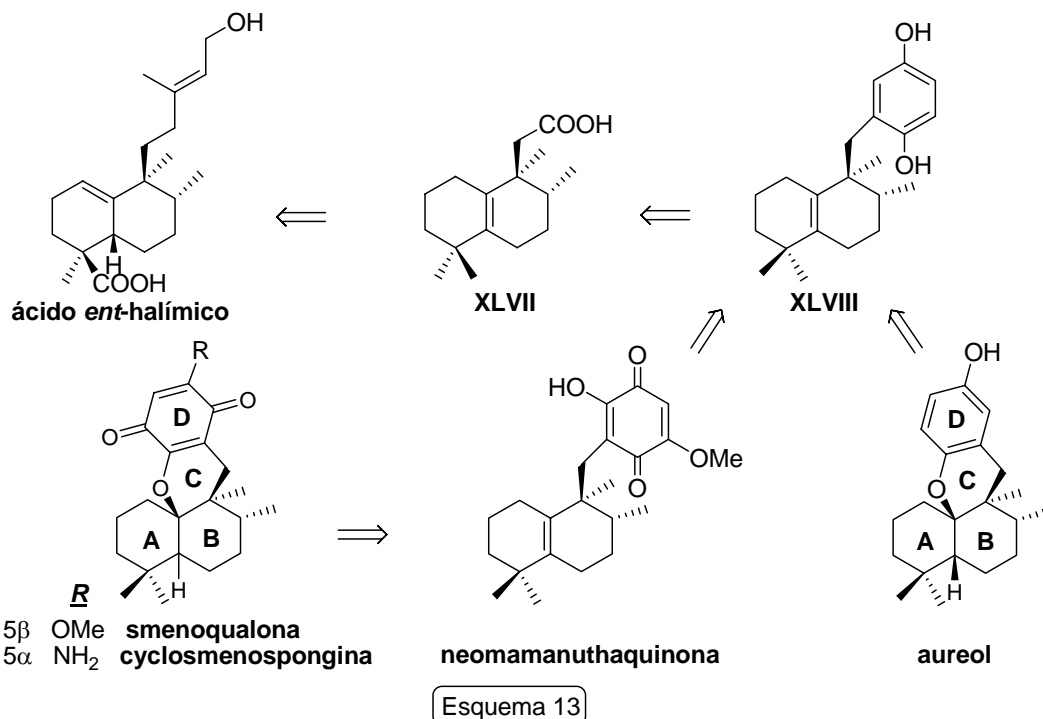
Esquema 12

Los compuestos objetivo, aureol, cyclospenpongina y smenoqualona (Esquema 12) pueden elaborarse utilizando el compuesto **XLVI** como intermedio. La funcionalización adecuada del sistema quinónico completaría la estructura de estos productos naturales.

El ciclo D podría conseguirse aprovechando la presencia del 1,3-ditiano para realizar cierre de anillo por condensación con la lactona. Al intermedio **XLVI** se puede acceder desde las lactonas **XLIII/XLIV** y el aldehído **XLV** derivado de ácido málico o de ácido aspártico.

La segunda ruta se desarrolla mediante una aproximación $AB \rightarrow ABD \rightarrow ABCD$ que se presenta en el esquema 13.

En este caso los compuestos quinónicos o hidroquinónicos se elaborarían desde la hidroquinona intermedia **XLVIII** (Esquema 13) que ya contiene el anillo D. Dicho intermedio se puede conseguir a partir del tetranor derivado **XLVII** procedente de ácido *ent*-halímico. La transformación clave sería una reacción fotoquímica de Barton en presencia de benzoquinona.

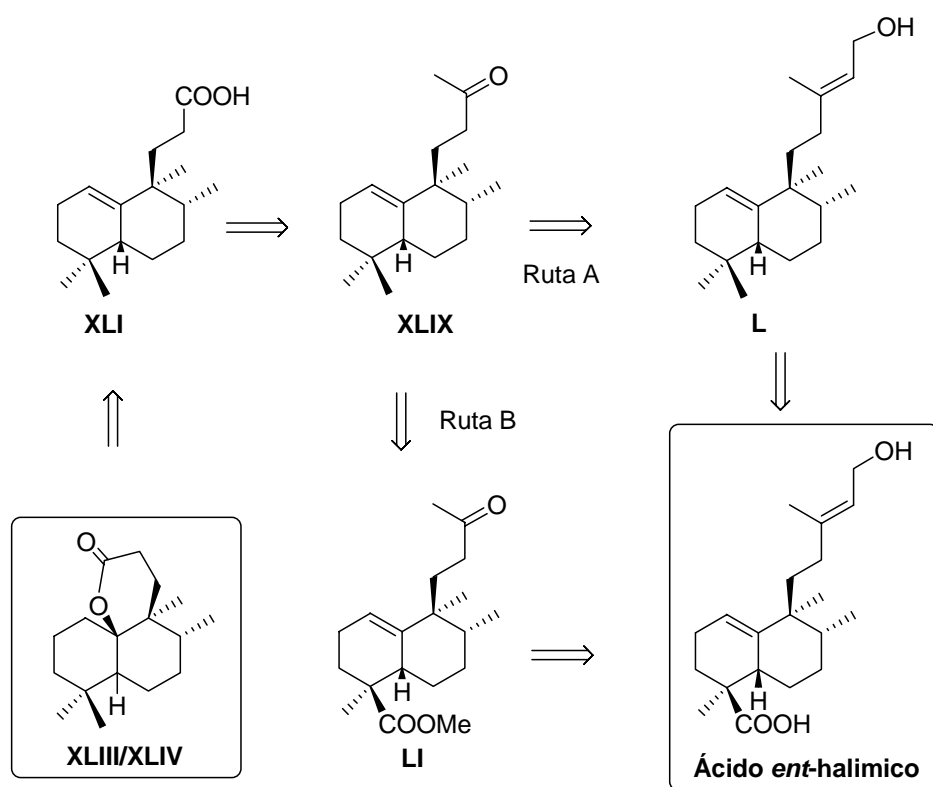


Neomamanuthaquinona (Esquema 13) podría conseguirse desde la quinona derivada de **XLVIII** por sucesivas adiciones de NaOMe al anillo quinónico. La ciclación directa de **XLVIII** proporcionaría aureol, mientras que desde neomamanuthaquinona se podría acceder a smenoqualona y cyclospenpongina.

1. APROXIMACIÓN AB → ABC → ABCD

Para realizar la síntesis de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona propuestos como objetivo, mediante esta estrategia sintética, son necesarios varios pasos. El primero de ellos es la obtención de las δ -lactonas que aparecen en el Esquema 14 consiguiendo así el sistema tricíclico ABC.

Para la obtención de las δ -lactonas **XLIII/XLIV**, se ha diseñado el siguiente esquema retrosintético. (Esquema 14)



Esquema 14

Tal como se aprecia, para conseguir la transformación de ácido *ent*-halímico en las δ -lactonas **XLIII/XLIV**, hay que realizar las siguientes transformaciones fundamentales: reducción de C-18, degradación de la cadena lateral y oxigenación en C-10.

La descripción del trabajo realizado, en consecuencia, se desarrollará de acuerdo con los siguientes apartados:

1.1 - Reducción de C-18 y obtención del dinorderivado **XLIX**.

Ruta A

1.1.1.- Reducción de C-18.

1.1.2.- Obtención del dinorderivado **XLIX**.

Ruta B

1.1.3.- Degradación de la cadena.

1.1.4.- Reducción de C-18.

1.2.- Degradación de dinor a trinorderivado.

1.3.- Reacción de oxigenación en C-10.

1.3.1.- Lactonizaciones en medio ácido

1.3.2.- Yodolactonizaciones

1.3.3.- Bromolactonizaciones

1.3.4.- Clorolactonizaciones

1.3.5.- Epoxidaciones

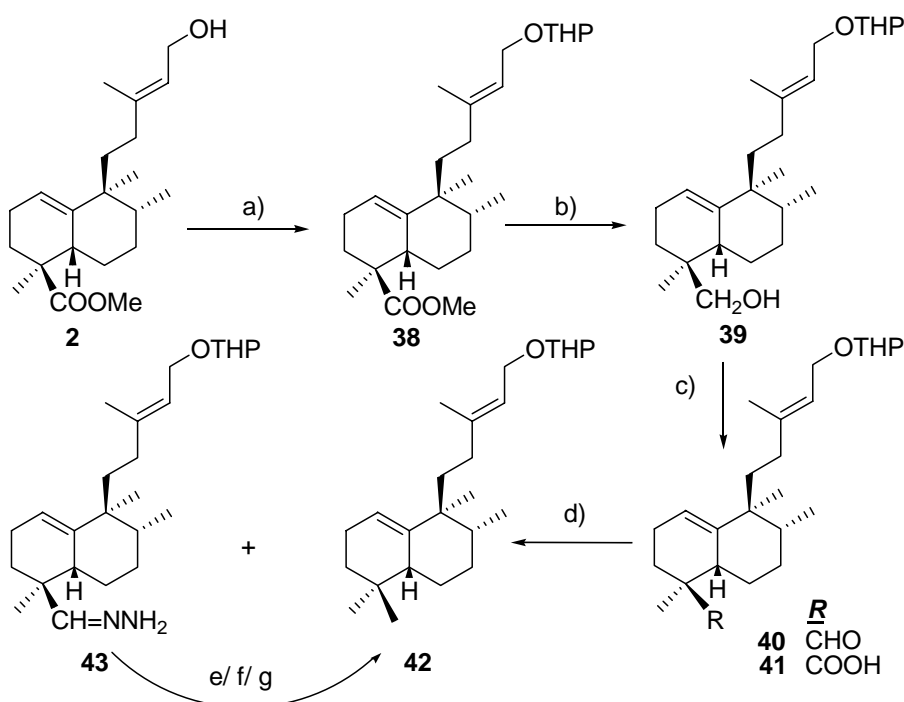
1.1 - Reducción de C-18 y obtención del dinorderivado

La reducción de C-18 se ensaya en diferentes sustratos, surgidos de estrategias distintas que consisten en llevar a cabo en primer lugar la reducción y seguidamente la obtención del dinorderivado correspondiente (Ruta A), o al contrario, primero degradar la cadena lateral y después reducir C-18 (Ruta B).

Reducción y posterior degradación de la cadena: RUTA A

1.1.1 -Reducción de C-18

Para la reducción de la posición C-18 del éster metílico del ácido *ent*-halímico **1**, es preciso, en primer lugar, proteger el grupo hidroxilo de la cadena lateral tal como se indica en el esquema 15. El paso clave en esta primera etapa de la síntesis es la reacción de Huang-Minlon.



a) DHP, *p*-TsOH, C₆H₆, t.a., 20 min, 97%. b) LAH, Et₂O, t.a., 1 h, 93%. c) TPAP, NMO, DCM, t.a., 20 min, **40**: 89%, **41**: 7%. d) NH₂-NH₂·H₂O, KOH, dietilenglicol, 175-230 °C, 24 h, 76%. e) KOH, dietilenglicol, 230 °C, 4h, 5%. f) *t*-BuOK, tolueno, 135 °C, 5 h. g) *t*-BuOK, DMSO, 100 °C, 24 h.

Esquema 15

Por reacción del éster metílico del ácido *ent*-halímico, **2** con dihidropirano⁵⁰ se obtiene su tetrahidropiranyl derivado **38**, que por reducción con LiAlH₄, proporciona el hidroxi derivado **39**, con excelente rendimiento (93%). La oxidación de **39** con perrutenato de tetrapropilamonio⁵¹ (TPAP) conduce al aldehído **40** (89%), y una pequeña proporción del ácido **41**.

⁵⁰ Bernady, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438.

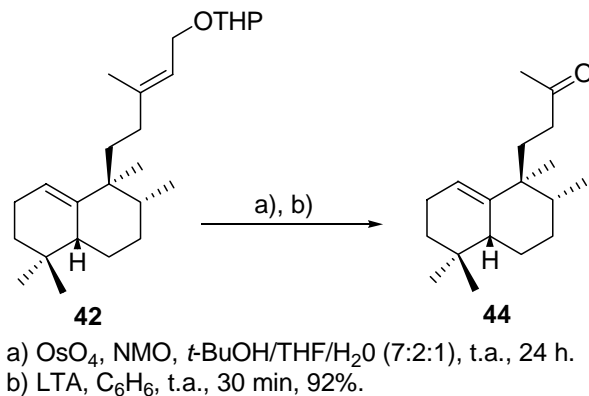
⁵¹ a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639; b) Díez Martín, D.; Kotecha, N. R.; Ley, S. V.; Mantegani, S.; Menéndez, J. C.; Organ, H. H.; White, A. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7899; c) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625.

Este aldehído se somete inmediatamente a reducción de Huang-Minlon⁵² bajo las condiciones habituales (esquema 15) para dar el producto de reducción **42** (76%) y una pequeña proporción de la hidrazona **43** (5%).

Con la hidrazona **43** (Esquema 15) se prueban diferentes condiciones para transformarla en el compuesto **42**. En primer lugar, por tratamiento con hidróxido potásico en dietilenglicol a 230 °C, no se consigue apenas transformación (5%). Posteriormente por tratamiento con *tert*-butóxido potásico en tolueno⁵³ o en dimetilsulfóxido,⁵⁴ se recupera el producto de partida.

1.1.2.- Obtención del dinorderivado **44**.

La transformación de **42** en la metilcetona **44**, se lleva a cabo mediante *cis*-hidroxilación quimioselectiva⁵⁵ del doble enlace de la cadena lateral, con tetróxido de osmio y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), y posterior ruptura oxidativa con LTA;⁵⁶ obteniéndose el dinorderivado correspondiente con un rendimiento global del 92% (Esquema 16).



Esquema 16

⁵² a) Pascual Teresa, J. de; Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Bermejo, F.; Basabe, P.; Queimadelos, P. *An. Quim.* **1983**, *79*, C, 451; b) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487; c) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3301; d) Desmaële, D.; Mekouar, K.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890; e) Toyota, M.; Wada, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4916; f) Toyota, M.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4565; g) Hsu, D-S.; Liao, C-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4741; h) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436; i) Bredenkötter, B.; Flörke, U.; Kuck, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3387.

⁵³ Grundon, M. F.; Henbest, H. B.; Scott, M. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 1855.

⁵⁴ Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V.; Knox, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1934.

⁵⁵ a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Pedrero, A. B.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1245; b) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5996.

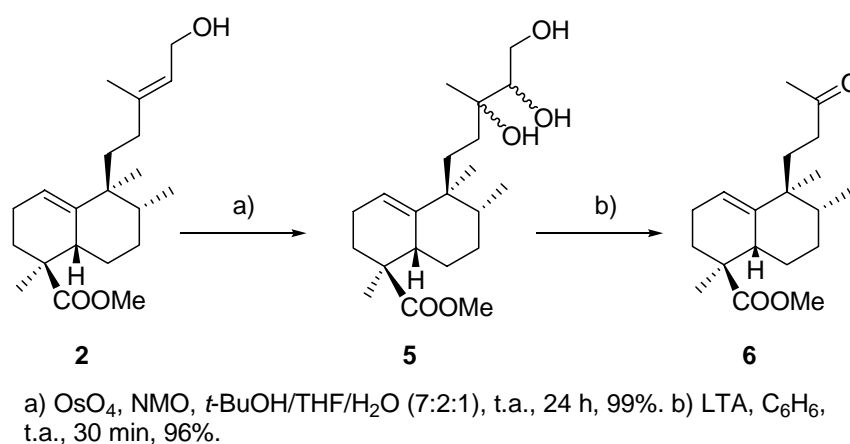
⁵⁶ Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synthesis* **2000**, *4*, 541.

Debido a que en esta ruta sintética la reacción de Huang-Minlon se realiza en los primeros pasos de la síntesis, que dicha reacción no puede escalarse, y que proporciona rendimientos bajos; se decide cambiar de estrategia para obtener la metilcetona **44**.

Degradación de la cadena y posterior reducción: RUTA B

1.1.3.-Degradación de la cadena lateral de **2**

La secuencia de reacciones realizada para conseguir el sustrato con la cadena lateral degradada en dos carbonos, se muestra en el esquema 17.

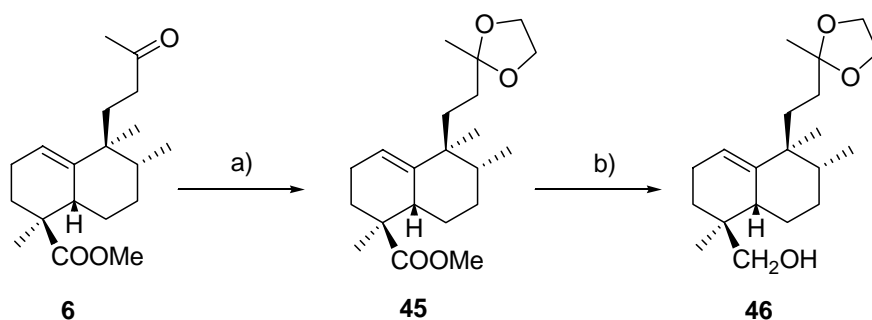


Esquema 17

De forma semejante al caso anterior, la oxidación de **2** con tetróxido de osmio en presencia de NMO, conduce al triol **5**, que por tratamiento con LTA proporciona la metilcetona **6** con excelente rendimiento (Esquema 17)

1.1.4.- Reducción en C-18.

La reducción en la posición C-18, se realiza mediante dos procedimientos diferentes, siendo necesario, en ambos casos, la protección del carbonilo en C-13 como su dioxolan derivado, según se indica en el esquema 18.

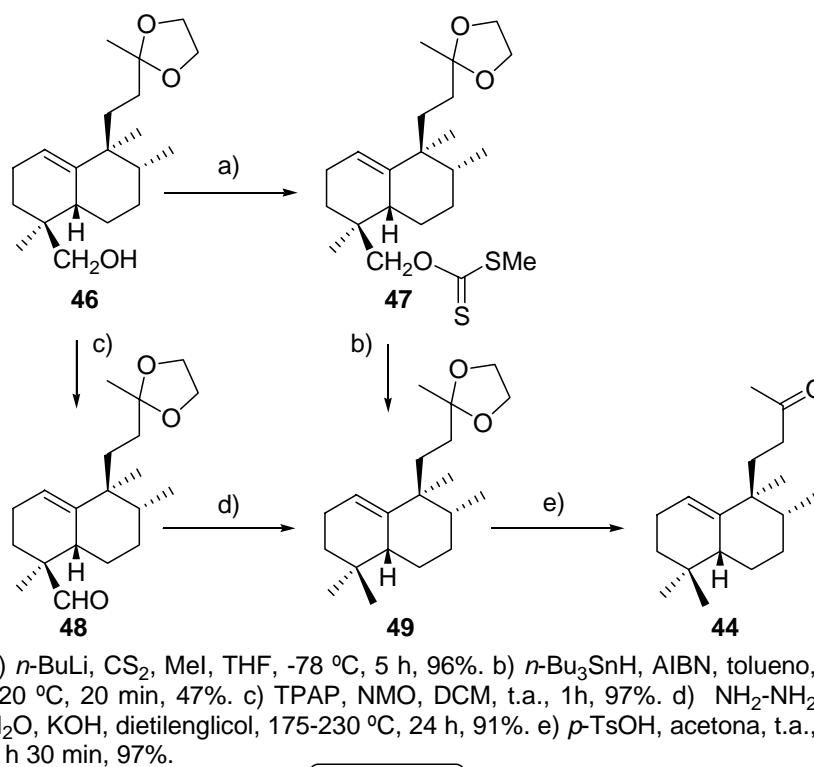


a) Etilenglicol, *p*-TsOH, C₆H₆, 140 °C, 16 h, 97%. b) LAH, Et₂O, t.a., 40 min, 98%.

Esquema 18

El tratamiento de **6** con etilenglicol⁵⁷ y *p*-TsOH, conduce al producto protegido **45**, que por reducción con LiAlH₄, proporciona el hidroxi derivado **46** (Esquema 18), intermedio común en los dos procesos de reducción para la obtención del dinorderivado **44** (Esquema 19).

⁵⁷ a) Greene, T.; "Protective Groups in Organic Chemistry", Wiley, New York **1981**; b) Daignault, R. A.; Eliel, E. L. *Org. Synth.* **1973**, V, 303; c) Kwu, J. R.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3946; d) Kwu, R.; Leu, L. C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzel, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 188; e) Sakayane, K.; Otsuji, Y.; Imoto, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 2410; d) Johnson, W. S.; Rogier, E. R.; Szmuszkovicz, J.; Hadler, H. I.; Ackerman, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6289.



Esquema 19

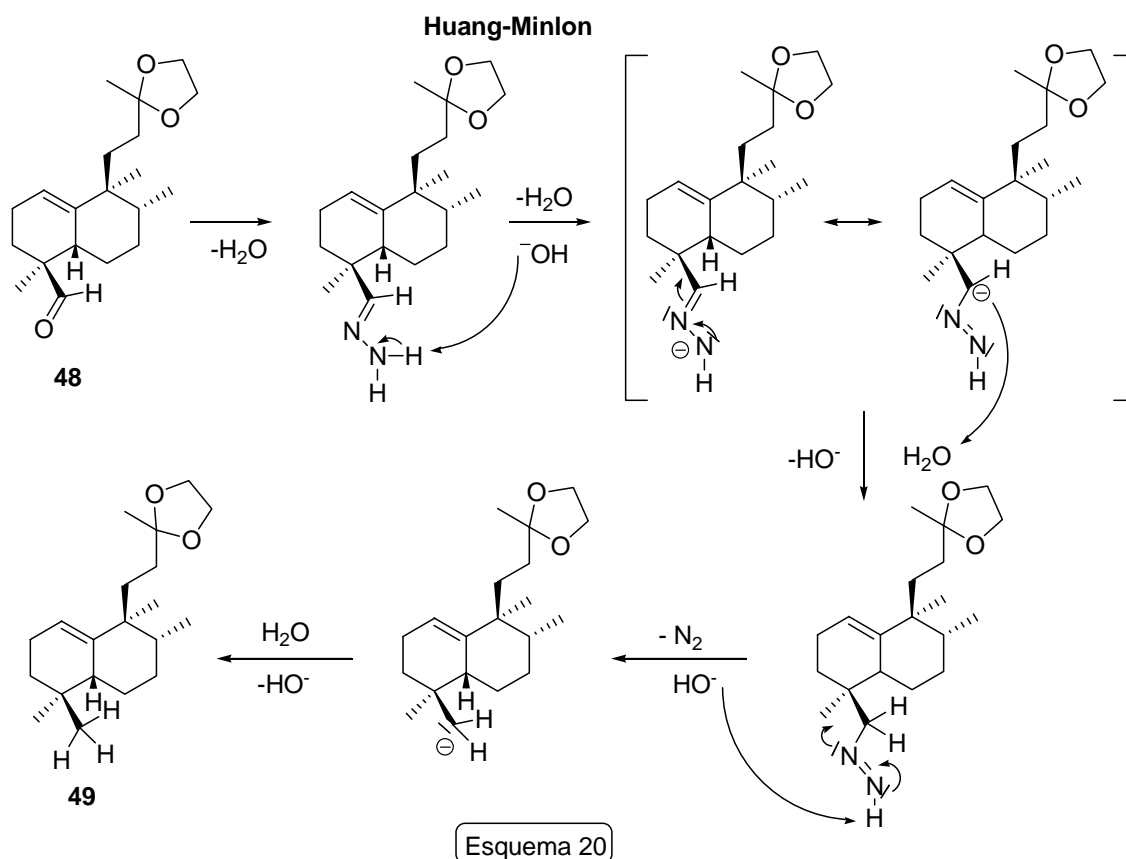
En primer lugar el hidroximetileno de **46**, se transforma en metilo, utilizando la metodología de Barton-McCombie que consiste en una reducción radicalaria del xantogenato **47** con Bu₃SnH. Este último se obtiene por tratamiento de **46** con CS₂ en presencia de n -BuLi⁵⁸ y posterior metilación del xantogenato de litio con MeI. Así se consigue **49** con rendimiento moderado (47%) (Esquema 19).

Puesto que el rendimiento en la obtención del intermedio **49**, mediante este método, no es muy satisfactorio, se opta por realizar la reducción en C-18, mediante el procedimiento de Huang-Minlon. (Esquema 19).

En este caso, la oxidación de **46** con TPAP y NMO genera el aldehído **48**, que inmediatamente se somete a reducción de Huang-Minlon, para dar **49** con excelente rendimiento (91%). La desprotección de **49** en medio ácido, conduce a la metilcetona deseada, **44**, como se indica en el esquema 19.

⁵⁸ a) Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2004**, *43*, 739; b) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.;c) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743; d) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, Ch-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733; e) Barton, D. H. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2529; f) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413; g) Srikrishna, A.; Gharpure, S. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4379.

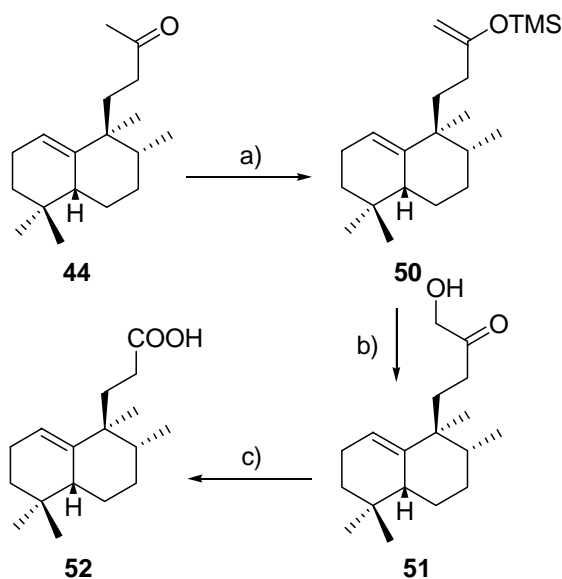
En la reducción de Huang-Minlon por adición de hidracina sobre un aldehído, se forma la hidrazona. La segunda etapa de calentamiento a 230 °C, con sucesivas desprotonaciones y liberación de nitrógeno, da lugar al producto de reducción. El mecanismo puede verse en el esquema 20.



A la vista de los resultados obtenidos, se eligen la ruta B y la reducción de Huang-Minlon, para la consecución de nuestro objetivo.

1.2.- Degradación de dinorderivado a trinorderivado

El siguiente paso de la síntesis consiste en degradar la cadena lateral en un carbono más. A continuación se describe la transformación de la metilcetona **44**, en el ácido **47** (Esquema 21).



a) $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, $n\text{-BuLi}$, TMSCl , THF , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h 15 min, 97%.
 b) OsO_4 , NMO , $t\text{-BuOH/THF/H}_2\text{O}$, t.a., 15 h, 98%. c)
 H_5IO_6 , $\text{THF/H}_2\text{O}$, t.a., 3 h, 84%.

Esquema 21

La obtención del silenoléter **50**, se realiza, por tratamiento de la metilcetona **44**, con LDA en presencia de cloruro de trimetilsililo.⁵⁹ La oxidación de **50** con OsO_4/NMO da lugar a la α -hidroxicetona **51** (95%), que por ruptura oxidativa⁶⁰ con ácido peryódico, proporciona el trinorderivado **52** deseado, con un 84% de rendimiento.

1.3.- Reacción de oxigenación en C-10

Una vez obtenido el trinorderivado **52**, se dispone del sustrato adecuado para ensayar reacciones de oxigenación en C-10, es decir, orientadas a la obtención de la lactona **XLIV**, en la cual el hidrógeno de C-5 se encuentra en disposición β , igual que en el producto de partida, ácido *ent*-halímico. (Figura 28)

⁵⁹ a) Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1; b) Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 495. c) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, 2017-2033.

⁶⁰ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1599; b) Rubottom, G. M.; Vázquez, M. A.; Pelegrina D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 49, 4319.

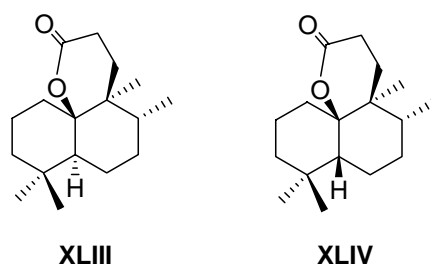
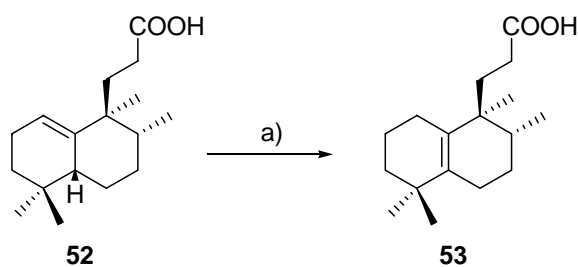


Figura 28

Puesto que también se desea obtener la lactona **XLIII** epímera de **XLIV** en C-5, será necesario contar con un sustrato diferente, por ejemplo, con una insaturación $\Delta^{5(10)}$ que permita la inversión en C-5 en el proceso de lactonización. Para ello se lleva a cabo la isomerización⁶¹ del doble enlace del compuesto **52** en las condiciones señaladas en el esquema 22, obteniéndose de este modo el ácido **53**.



a) HI, C₆H₆, 85 °C, 6 h, 97%.

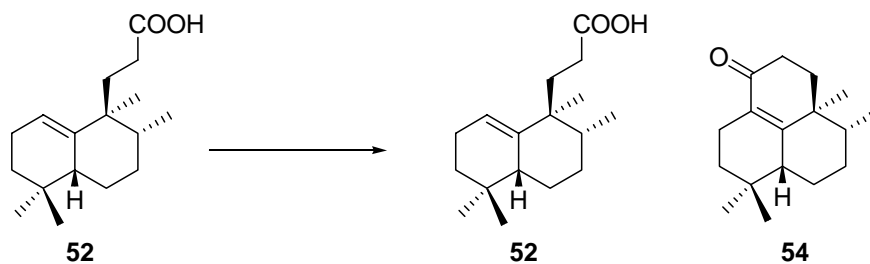
Esquema 22

A continuación se describen los procedimientos ensayados para conseguir la lactonización en ambos sustratos.

3.1.1- Lactonizaciones en medio ácido

Utilizando **52** como producto de partida, se ensayan las condiciones de reacción en medio ácido recogidas en la tabla 9.

⁶¹ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 369.



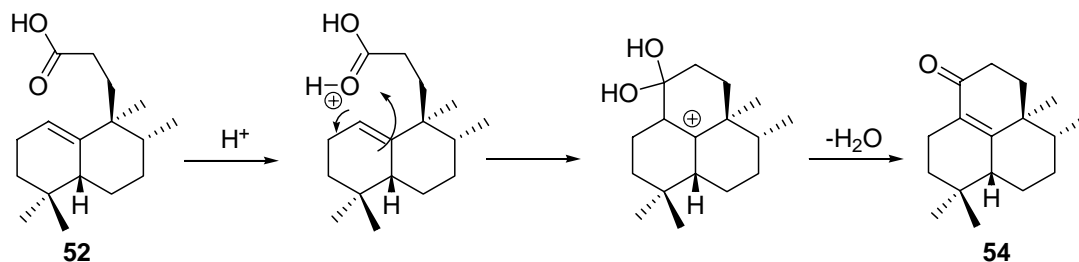
Esquema 23

	<i>Reactivo</i>	<i>Disolvente</i>	<i>t^a (°C)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	<i>p</i> -TsOH	Me ₂ CO	50-60	7 h 30 min.	52
2	<i>p</i> -TsOH	Me ₂ CO	70-75	48 h	52
3	<i>p</i> -TsOH	C ₆ H ₆	85	15 h	52 (34%) 54 (48%)

Tabla 9

Como puede observarse, en ninguno de los casos, se obtiene el resultado deseado. En las condiciones de las entradas 1 y 2 de la tabla, se recupera el producto de partida **52**, mientras que en la de la entrada 3, se obtiene, además de **52**, el producto de ciclación **54** (48%).

En el espectro de IR de **54** aparece una banda a 1670 cm⁻¹ correspondiente a un carbonilo α,β -insaturado. Dicha agrupación puede explicarse por ciclación de Prins⁶² de **52**, según el mecanismo propuesto en el esquema 24.



Esquema 24

⁶² Snider, B. B.; The Prins and carbonyl Ene Reactions. En “*Comprehensive Organic Synthesis*” Trost, B. M.; Fleming, I. Eds; Pergamon Press. New York, **1991**; Vol. 2, p 527.

Por este motivo, y al comprobar que la reacción evoluciona hacia la formación de un enlace C-C, en vez de hacia la deseada oxigenación de C-10, se decide ensayar una estrategia diferente.

3.2.- Reacciones de yodolactonización

Utilizando nuevamente **52** como producto de partida, se ensayan diferentes condiciones de yodolactonización, es decir, formación del ion yodonio y apertura intramolecular del mismo. Sin embargo, en ninguno de los casos se obtiene el resultado deseado recuperándose siempre el producto de partida inalterado.

Las diferentes condiciones empleadas se reflejan en la tabla 10.

	<i>Reactivo</i>	<i>Disolvente</i>	<i>t^a (°C)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	I ₂ /NaHCO ₃ ⁶³	MeCN/H ₂ O	t.a.	10 h	52
2	I ₂ /NaHCO ₃	MeCN/H ₂ O	50	8 h 30 min.	52
3	I ₂ /NaHCO ₃	MeCN/H ₂ O	60	10 h	52
4	I ₂ ⁶⁴	MeCN	80	10 h	52

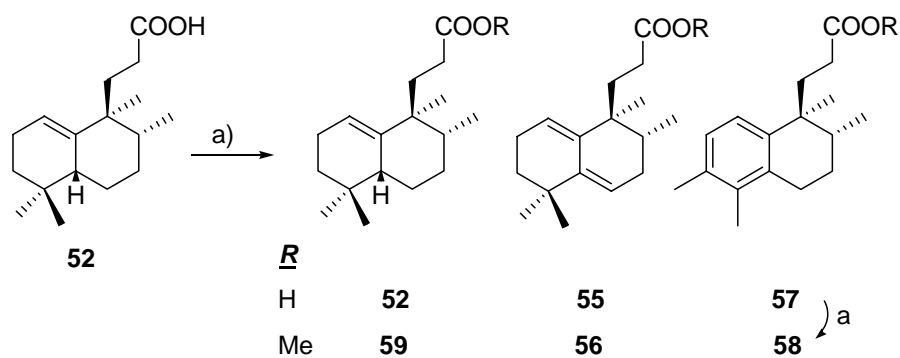
Tabla 10

3.3.- Reacciones de bromolactonización

Se ensayan diferentes condiciones de bromolactonización utilizando el sustrato **52** como producto de partida (esquema 25), tal y como se indica en la tabla 11.

⁶³ Britton, R. A.; Piers, E.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3068.

⁶⁴ Bartlett, P. A.; Myerson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950.



a) TMSCHN₂, C₆H₆/MeOH (1:1), t.a., 20 min, 99%.

Esquema 25

	<i>Reactivo</i>	<i>Mol_{reac}/mol_{sustr}</i>	<i>Disolvente</i>	<i>t^a (°C)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	NBS	2.1	DMF	0→t.a.	26 h	52
2	KBr ₃ /NaHCO ₃	25	THF/H ₂ O	0→t.a.	6 h	55 (36%)
3	KBr ₃ /NaHCO ₃	50	THF/H ₂ O	0→t.a.	30 min.	52, 55, 57

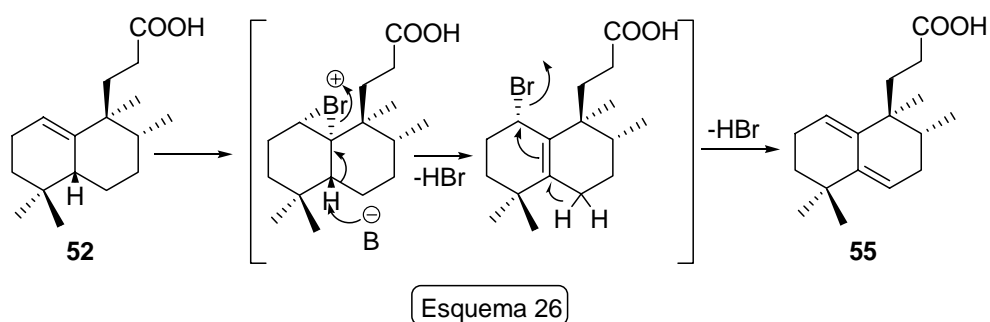
Tabla 11

Cuando se realiza la bromolactonización con NBS,⁶⁵ se recupera el producto de partida sin transformar (entrada 1). Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo con exceso de KBr₃/NaHCO₃⁶⁶ (entrada 2), se consigue como único producto de reacción el dieno **55**. Cuando en la misma reacción se utiliza un exceso mayor de reactivo, se obtiene la mezcla de compuestos **52**, **55** y **57** (entrada 3). Esta mezcla de ácidos, solamente se puede separar en forma de sus ésteres metílicos correspondientes **59** (24%), **56** (51%) y **58** (16%).

El producto mayoritario, **56**, en su espectro de RMN ¹H presenta un multiplete de dos hidrógenos olefínicos correspondiente a un dieno conjugado (U.V.: 238 nm), que puede formarse de acuerdo con el mecanismo que aparece en el esquema 26.

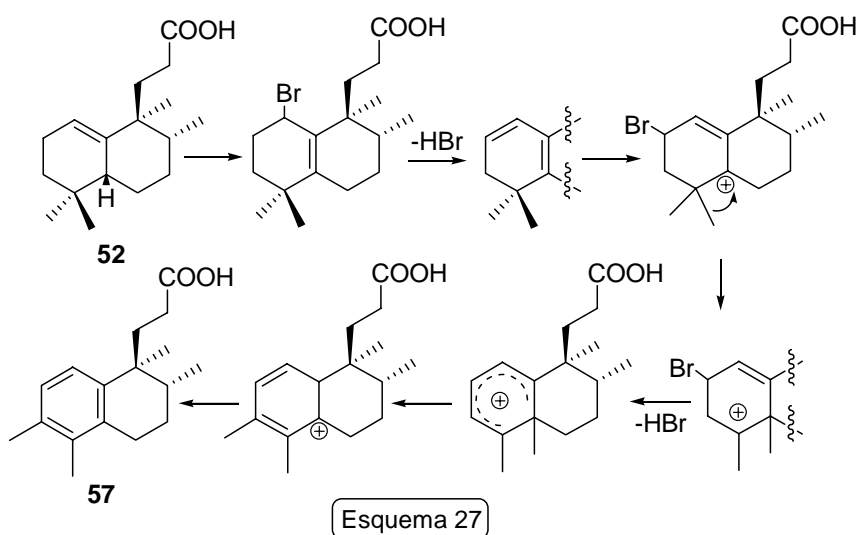
⁶⁵ a) Jew, S.; Roh, E.; Kim, H.; Kim, M. G.; Park, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3985; b) Jew, S.; Lim, D., Kim, J.; Roh, E.; Yi, H.; Ku, J.; Park, B.; Jeong, B.; Park, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 155.

⁶⁶ Jiu, J.; Mander, L. N.; Koshioka, M. *Arkivoc* **2004**, 68.

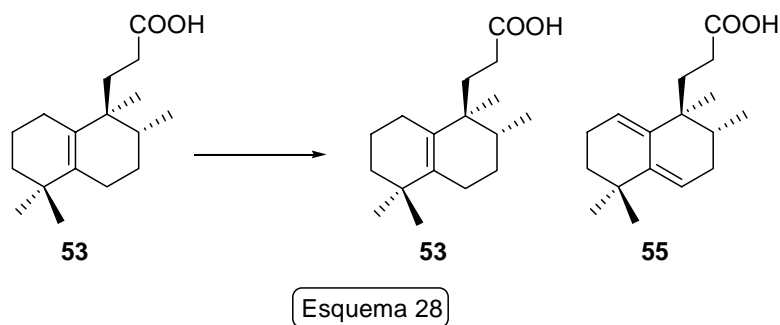


El producto minoritario, **58**, presenta en su espectro de RMN ^1H dos dobletes ($J = 8.0$ Hz) de hidrógenos aromáticos a δ 7.07 y 6.98 ppm en posición *orto*. Sobre dicho anillo aparecen además dos metilos a 2.25 y 2.11 ppm. Para **58**, se propone por tanto, la estructura del tetrahidronaftaleno que aparece en el esquema 25. El espectro de masas de esta molécula, presenta un ion molecular a m/z : 297.1795, que está de acuerdo con dicha estructura.

La formación de **57** puede explicarse de acuerdo con el mecanismo propuesto en el esquema 27.



Posteriormente, se ensayan las condiciones anteriores de bromolactonización sobre el sustrato **53** (esquema 28). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 12.



	<i>Reactivo</i>	<i>Disolvente</i>	<i>t^a (°C)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	NBS	DMF	0→t.a.	26 h	53
2	KBr ₃ /NaHCO ₃	THF/H ₂ O	0→t.a.	5 h	55 (54%)

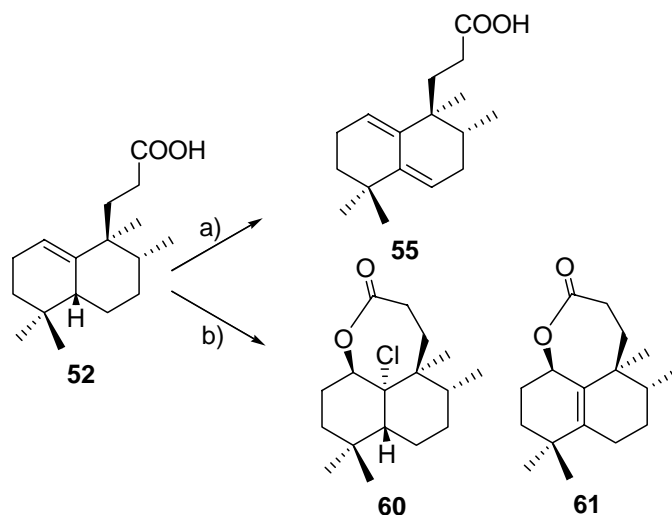
Tabla 12

De nuevo, al emplear *N*-Bromosuccinimida, únicamente se recupera el producto sin transformar (entrada 1), y al utilizar KBr₃/NaHCO₃ se obtiene el dieno **55** (entrada 2).

Los resultados obtenidos, nos llevan a abandonar esta vía, e intentar la lactonización mediante derivados clorados.

1.3.4.- Reacciones de clorolactonización

Los resultados obtenidos en las reacciones de clorolactonización realizadas en diferentes condiciones y utilizando el sustrato **52** como producto de partida (esquema 29) se recogen en la tabla 13.



a) Entradas 1 y 2 (tabla 13); b) Entradas 3 y 4 (tabla 13).

Esquema 29

	<i>Reactivo</i>	<i>Disolvente</i>	<i>t^a (°C)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	NCS	Dioxano	0 → t.a.	7 h	52 (39%), 55 (30%)
2	NCS	Dioxano/H ₂ O	85	45 min.	55 (50%)
3	NaClOaq	DCM	0	1 h	60 (23%), 61 (52%)
4	NaClOaq	DCM	0	30 min.	60 (33%) 61 (45%)

Tabla 13

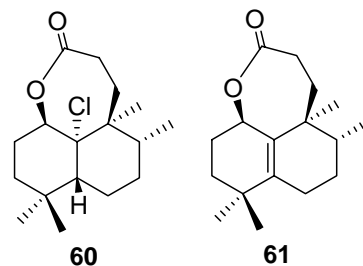
Al realizar la clorolactonización con NCS,⁶⁷ de nuevo se obtiene el dieno **55** (entradas 1 y 2). Sin embargo, cuando dicha reacción se lleva a cabo con NaClO,⁶⁸ se obtienen las lactonas **60** y **61** (entradas 3 y 4).

Los espectros de masas de **60** y **61** se diferencian en 36 unidades de masa, correspondientes a una molécula de HCl, por lo que pueden relacionarse como una clorolactona y su producto de eliminación.

⁶⁷ Kirby, G. W.; Tan, S. L.; Uff, B. C. *J.Chem .Soc. Perkin I.* **1978**, 8/313, 266.

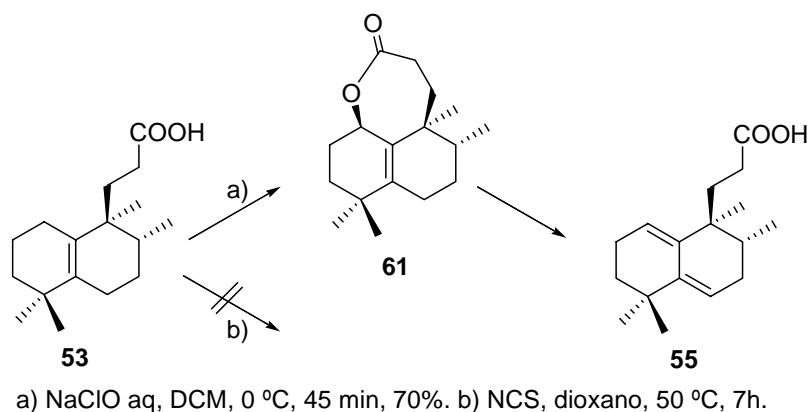
⁶⁸ a) "Encyclopedia of reagents for organic synthesis" Paquette, L.A.; Eds John Wiley & sons. New York, **1995**; Vol.4, p 2788; b) Hegde, S. G.; Wolinsky, J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3148.

El espectro de RMN ^{13}C de **61** presenta señales de dos carbonos de un doble enlace tetrasustituido (145.7 y 129.7 ppm) así como la de un carbono oxigenado a 71.8 ppm. En consecuencia, a **61** le corresponde la estructura de ϵ -lactona de la figura y **60** sería el producto directo de clorolactonización.



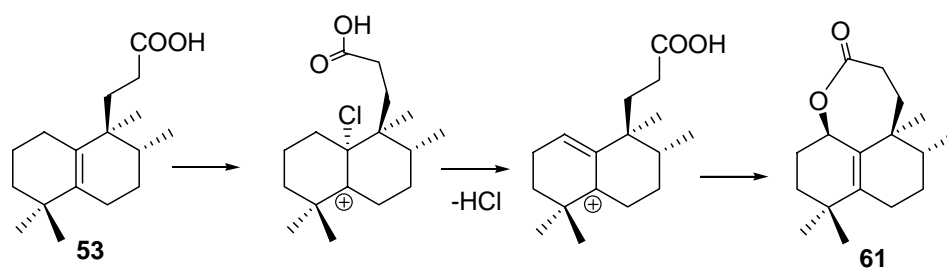
Dado que la lactonización ha tenido lugar en la posición C-1, en lugar de en la deseada, C-10, se prueban las condiciones anteriores sobre el isómero **53**. (Esquema 30)

Por reacción de **53** con NCS a 50°C, no se observa producto de transformación. Cuando **53** se trata con NaClO en las mismas condiciones descritas para el compuesto **52**, se obtiene únicamente la lactona **61**, que una vez aislada, evoluciona completamente hasta el dieno **55**.



Esquema 30

Para la formación de **61** desde **53** se propone el siguiente mecanismo (Esquema 31).



Esquema 31

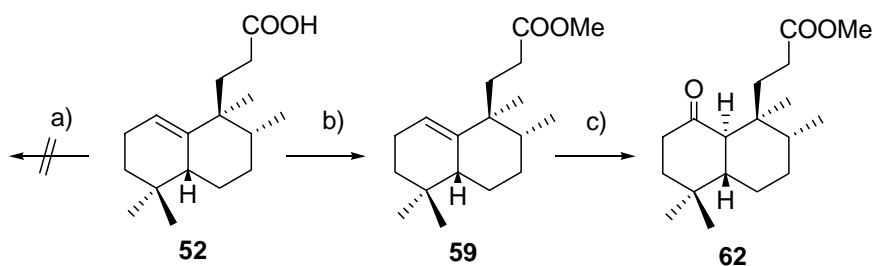
Una vez comprobado que tanto las lactonizaciones directas, como las yodo-, bromo- y clorolactonizaciones no conducen a ninguna de las lactonas deseadas, se decide cambiar de estrategia. Así, se tratará de utilizar los epóxidos de los isómeros **52** y **53**, como productos intermedios, que por posterior apertura intramolecular, conducirían a las lactonas objetivo.

1.3.5.- Reacciones de epoxidación

En primer lugar se describirán las epoxidaciones del compuesto **52**, y a continuación las de su isómero **53**.

3.5.1.- Epoxidaciones del doble enlace 1(10)

Cuando se intenta epoxidar con *m*-CPBA⁶⁹ el compuesto **52**, se recupera inalterado el producto de partida, por lo que se decide esterificar dicho ácido, y llevar a cabo la epoxidación con UHP/ATFA.⁷⁰ (Esquema 32).



a) *m*-CPBA, DCM, t.a., 48 h. b) TMSCHN₂, C₆H₆/MeOH (1:1), t.a., 1 h, 100%.
c) UHP, ATFA, DCM, t.a., 30 min, 62% o bien, UHP, ATFA, Na₂HPO₄, DCM, t.a., 30 min, 68%.

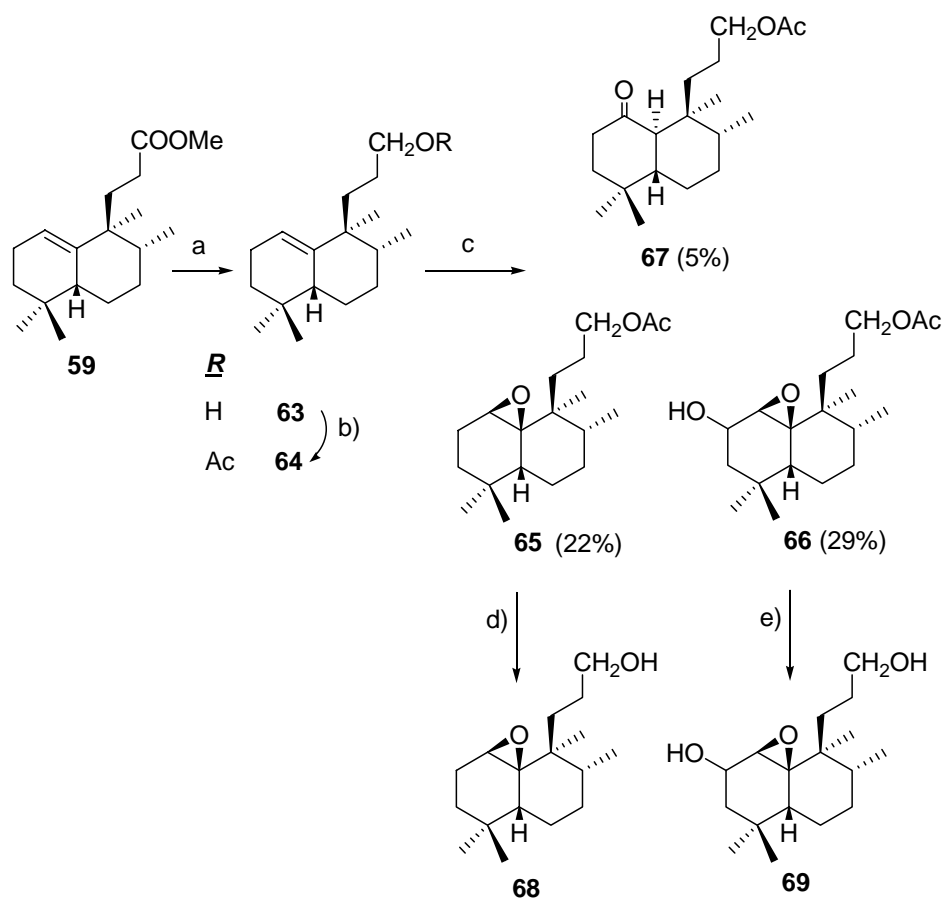
Esquema 32

⁶⁹ a) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 713; b) Imuta, M.; Ziffer, H. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 1351; c) Anderson, W. K.; Veysoglu, J. J. *Org. Chem.* **1973**, *38*, 2267.

⁷⁰ a) Demnitz, F. W. J.; Philippini, C.; Raphael, R. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5114; b) Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A.; Sanderson, W. *Synlett* **1990**, 533.

Al tratar **59** con UHP/ATFA inesperadamente se obtiene el compuesto carbonílico **62**, cuyo precursor debe ser un epóxido intermedio. La apertura de éste, seguida de migración de hidruro conduce al compuesto carbonílico obtenido. Cuando esta misma reacción se realiza en presencia de Na_2HPO_4 , el resultado es idéntico.

Puesto que en ninguno de los experimentos llevados a cabo es posible obtener el epóxido deseado, se decide cambiar la funcionalización de la cadena lateral para realizar posteriormente la epoxidación, siguiendo la secuencia de reacciones descrita en el esquema 33.



a) LAH, Et_2O , t.a., 45 min, 95%. b) Ac_2O , Py, t.a., 9 h, 99%. c) UHP, ATFA, Na_2HPO_4 , DCM, t.a., 30 min. d) LAH, Et_2O , t.a., 5 h, 99% o bien LAH, THF, 75°C , 26 h, 99%. e) LAH, Et_2O , t.a / 45°C , 22 h, 99%.

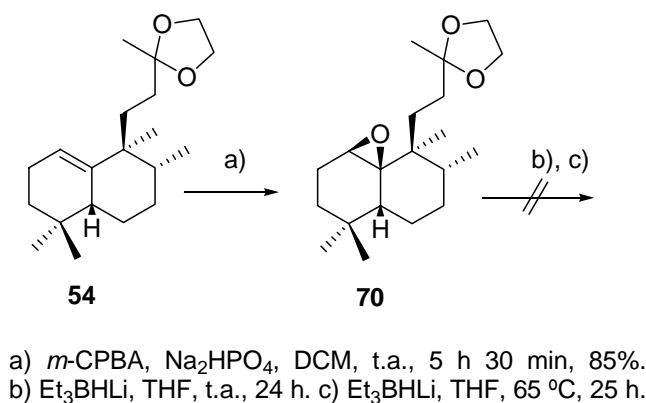
Esquema 33

La reducción de **59** con LAH conduce al hidroxi derivado **63**, que por reacción con Ac_2O en piridina se transforma en el acetilderivado **64**, sobre el que se realizará la epoxidación con UHP en presencia de ATFA. Esta reacción proporciona la mezcla de epóxidos **65** y **66** junto con un compuesto que posee un grupo carbonílico en C-1 (**67**), equivalente al obtenido en la epoxidación del compuesto **59**.

El epóxido **65** es el producto esperado de reacción. El anillo oxiránico se encuentra por la cara β según se deduce de los experimentos nOe. En éstos, se aprecia nOe de H-1 con Me-17 y Me-20. El compuesto **66** debe formarse por epoxidación de un hidroxiderivado alílico formado previamente, si bien esta reacción se ha realizado una sola vez y no podemos asegurar que sea repetitiva.

Sobre cada uno de los compuestos, **65** y **66** se ensayan diferentes condiciones de reducción a fin de conseguir la apertura del epóxido que dejaría un grupo hidroxilo en C-10, apropiado para la posterior lactonización. Sin embargo, en esta reacción de reducción, lo que se recupera son los hidroxiderivados **68** y **69** que mantienen los anillos oxiránicos. (Esquema 33).

Con el fin de probar la eficacia de un reactivo diferente (super-hidruro)⁷¹ en la reducción del epóxido en posición 1(10), se emplea como modelo, un intermedio menos avanzado, **70**, obtenido por epoxidación del compuesto **54** con *m*-CPBA, como se indica en el esquema 34.



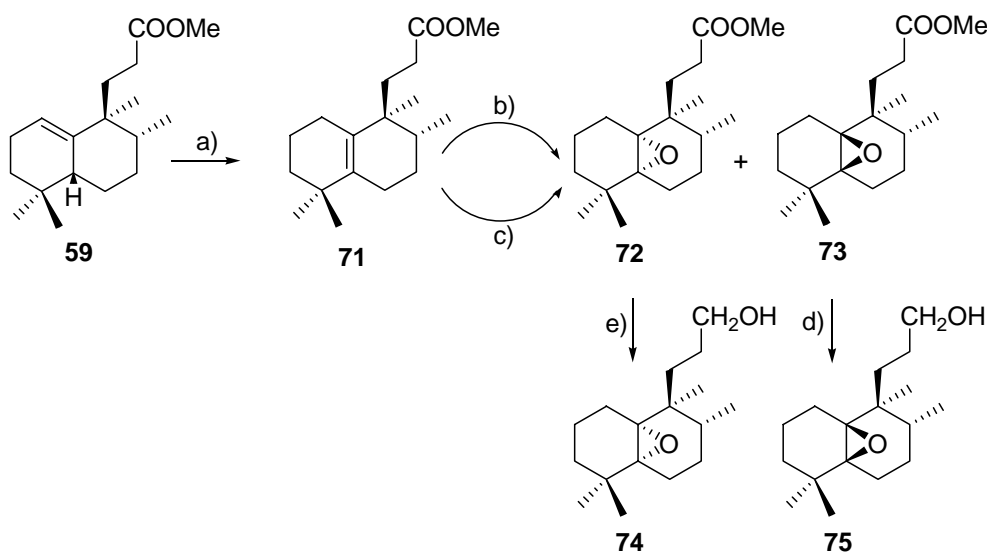
Esquema 34

Tampoco en este caso se consigue obtener el producto de reducción y apertura del epóxido.

3.5.2.- Epoxidaciones del doble enlace 5(10)

Por isomerización del doble enlace 1(10) del compuesto **59**, se obtiene **71**, sustrato sobre el que se llevará a cabo la reacción de epoxidación, tanto con *m*-CPBA como con UHP/ATFA. (Esquema 35)

⁷¹ Krishnamurthy, S.; Schubert, R. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *12*, 8486.

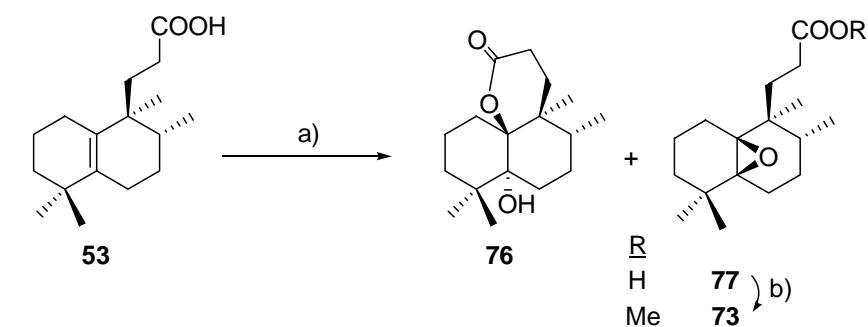


a) H_2 , C_6H_6 , 85°C , 18 h, 98%. b) *m*-CPBA, DCM, t.a., 1 h 15 min. c) UHP, ATFA, DCM, t.a., 1 h 30 min. d) LAH, Et_2O , t.a., 19 h o bien LAH, Et_2O , 45°C , 8 h. e) LAH, Et_2O , t.a., 5 h.

Esquema 35

La reacción del éster **71** con *m*-CPBA, proporciona los epóxidos **72** y **73** en una proporción aproximada del 50%. Cuando esta misma reacción se lleva a cabo con UHP/ATFA, aumenta ligeramente la proporción del epóxido β , **73** (56%) con respecto al α , **72** (37%). Estos epóxidos se separan por cromatografía en columna y la configuración de los mismos se deduce posteriormente. La reducción de dichos epóxidos con LAH, conduce a los hidroxiderivados **74** y **75** en los que se mantienen inalterados los anillos oxiránicos (Esquema 35).

Finalmente se intenta la lactonización directa a partir del ácido con doble enlace **53**, por tratamiento del mismo con *m*-CPBA, obteniéndose una mezcla de **76** y **77** (Esquema 36).



a) *m*-CPBA, DCM, t.a., 24 h; b) TMSCHN_2 , $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$ (1:1), t.a., 30 min.

Esquema 36

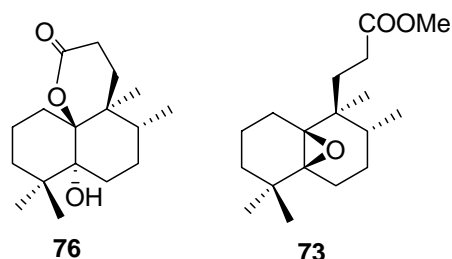
Dicha mezcla se resuelve de diferentes formas, bien mediante cromatografía en columna en la que se separan **76** y **77** seguida de esterificación de **77** para conseguir **73**; o bien por esterificación previa de la mezcla seguida de cromatografía en columna, separándose **76** y **73**.

Ninguna de las dos estrategias resulta plenamente satisfactoria, y tal como se verá más adelante, pueden resolverse más fácilmente por un procedimiento diferente.

Los espectros de IR de **76** y **73** se diferencian fundamentalmente en la presencia de una banda correspondiente a grupo hidroxilo (3400 cm^{-1}) en **76**, que no aparece en **73**.

Los espectros de RMN ^1H de estos dos compuestos también presentan una diferencia evidente, como es la presencia de un metoxicarbonilo a 3.65 ppm en **73** ausente en **76**.

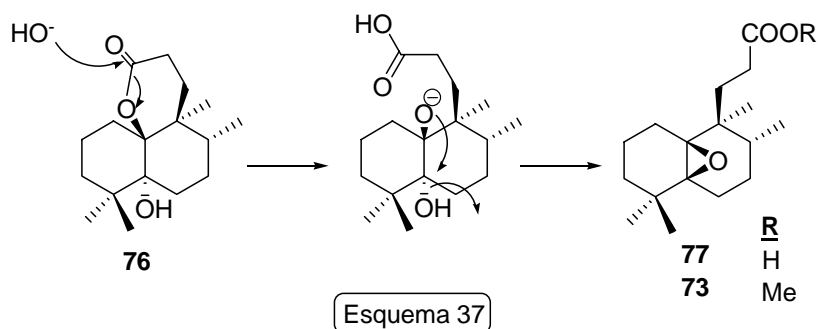
Del mismo modo, los espectros de RMN ^{13}C , de **76** y **73**, presentan la misma multiplicidad en sus carbonos, distinguiéndose fundamentalmente por la ausencia o no del metilo del éster.



El estudio espectroscópico permite proponer para **76** y **73**, las estructuras de la lactona y el éster que aparecen en la figura del esquema 36, lo que está de acuerdo con los espectros de masas que se diferencian en 14 u.m.a.

Una vez identificados los productos de reacción y verificada la naturaleza de los mismos (un ácido y una lactona), el producto bruto de la reacción se manipula empleando un procedimiento diferente, que consiste en lavar con una disolución de Na_2CO_3 6%. De este modo se separan satisfactoriamente **76** (53%) y **77** (44%), que se caracteriza como su metil éster, **73**.

En una operación previa de lavado con NaOH 10%, se observó la transformación parcial de **76** en **77**. Dicha transformación se explica según el mecanismo propuesto en el esquema 37.



La estereoquímica de estos compuestos, se propone de acuerdo con el proceso que conduce a cada uno de ellos. La epoxidación del doble enlace de **53**, proporciona la mezcla de epóxidos α y β . Mediante apertura intramolecular del epóxido α se genera la lactona **76** apareciendo en C-5 un hidroxilo en α , en consecuencia, a **73** le corresponde la disposición β del epóxido.

Las estructuras de **76** y **73**, se confirman mediante espectroscopia de correlación bidimensional $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, HMQC y HMBC.

Además, la estructura de **76**, se corrobora mediante difracción de Rayos X (Figura 29)

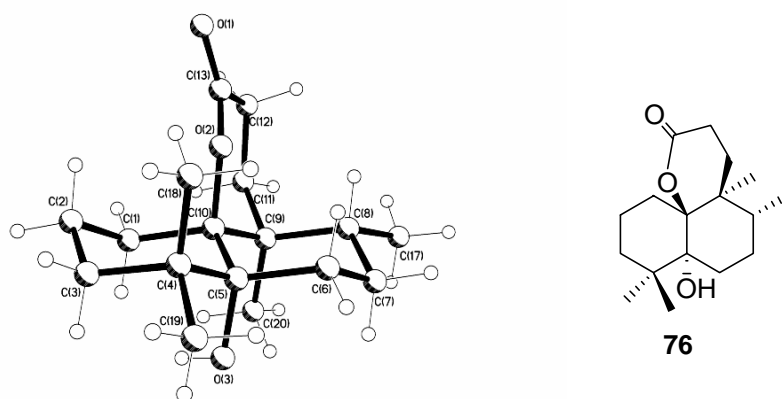


Figura 29

La lactona **76**, se trata bajo diferentes condiciones con el fin de eliminar el grupo hidroxilo en C-5, y tener acceso a las lactonas **XLIII** y **XLIV**.

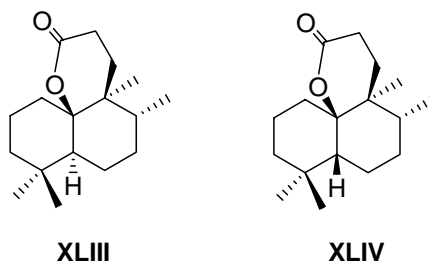


Figura 30

Por reacción de **76** con POCl_3 en piridina⁷² con distintos tiempos de reacción se recupera el producto de partida inalterado. Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando SOCl_2 , se producen mezclas complejas (Tabla 14).

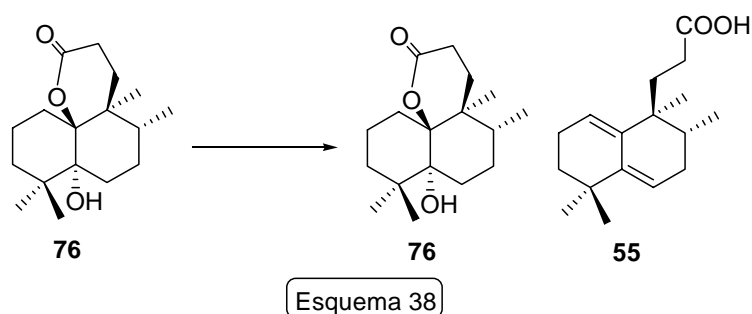
	<i>Reactivo</i>	$\frac{\text{Mol}_{\text{reac}}}{\text{mol}_{\text{sustr}}}$	<i>Disolvente</i>	t^a (°C)	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	POCl_3	2.3	piridina	t.a.	7 h	76
2	POCl_3	5.7	piridina	t.a.	8 h	76
3	SOCl_2	13	piridina	t.a	2h 30 min	-

Tabla 14

En ninguno de los casos en que se intenta una deshidratación directa, se obtienen los resultados deseados, por tanto, se decide llevar a cabo un proceso indirecto de acetilación y posterior pirolisis, aunque tampoco esta estrategia resulta satisfactoria, dada la imposibilidad de formar el acetil derivado del hidroxilo en C-5.

⁷² Box, J. M.; Harwood, L. M.; Humphreys, J. L.; Morris, G. A.; Redon, P. M.; Whitehead, R. C. *Synlett* **2002**, 2, 358.

La reacción de **76** con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ⁷³ bajo las condiciones recogidas en la tabla 15 tampoco permite obtener el producto de deshidratación de **76**, obteniéndose únicamente el producto de partida (entradas 1 y 2), o el dieno **55** (entradas 3 y 4).



	<i>Reactivo</i>	$\frac{\text{Mol}_{\text{reac}}}{\text{mol}_{\text{sustr}}}$	<i>Disolvente</i>	t^a (°C)	<i>Tiempo</i>	<i>Producto</i>
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0.12	THF	t.a.	7 h	76
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0.15	THF	70	6 h	76
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0.6	Hexano	60	7 h	76 (63%) 55 (15%)
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2.3	$\text{C}_6\text{H}_6/\text{Hex}$	85	5 h 30 min	76 (45%) 55 (42%)

Tabla 15

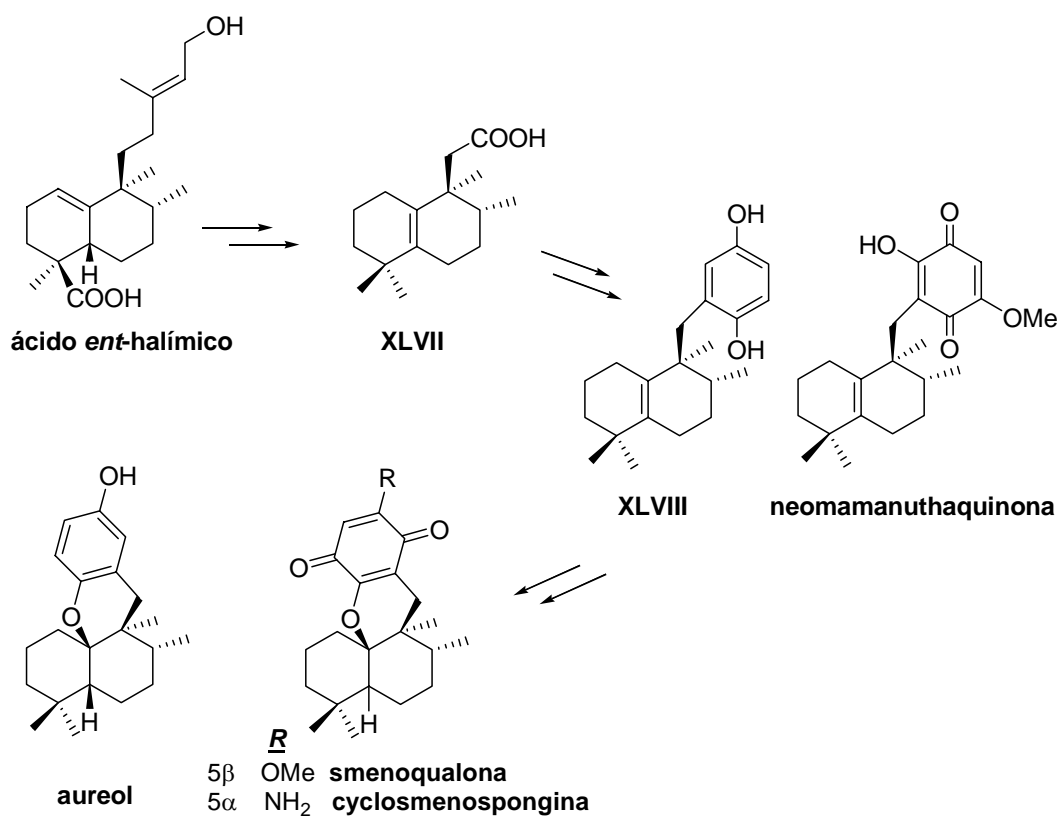
Ante la imposibilidad de llevar a cabo la deshidratación del hidroxilo sobre C-5 de **71** se decide cambiar la estrategia sintética para la obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona, pasando así a la aproximación $\text{AB} \rightarrow \text{ABD} \rightarrow \text{ABCD}$.

⁷³ Laali, K.; Germina, R. J.; Flajnik, C. M.; Geric, C. M.; Dombroski, A. M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 607.

• SÍNTESIS DE SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA

2. APROXIMACIÓN AB → ABD → ABCD

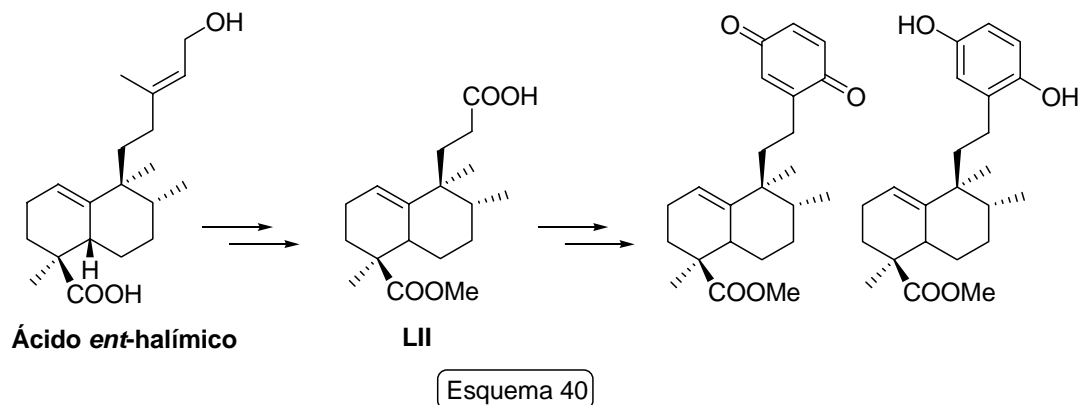
Una vez comprobada la dificultad para llevar a cabo la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona mediante la elaboración de un sistema tricíclico ABC, se propone una aproximación diferente (Esquema 39). Ésta consiste en introducir el anillo quinónico en el tetranor derivado correspondiente de ácido *ent*-halímico mediante reacción de descarboxilación radicalaria de Barton⁷⁴ y adición a quinona. Una vez conseguido el sistema tricíclico ABD faltaría una segunda etapa de funcionalización de la quinona y en el caso de los esqueletos tetracíclicos, ciclación para formar el anillo C.



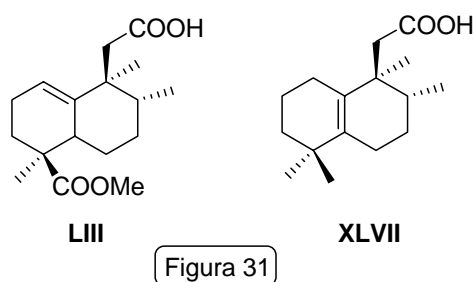
Esquema 39

⁷⁴ a) Barton, D. H. R.; Sas, W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3419; b) Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321; c) Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5314.

La reacción fotoquímica que conduce al sistema tricíclico ABD se puso a punto en un intermedio modelo, **LII** de fácil obtención y menos elaborado que los tetranor derivados reducidos en C-18 (Esquema 40).



Una vez puesta a punto dicha reacción fotoquímica, se realiza la secuencia sintética con los tetranor derivados $\Delta^{1(10)}$ y $\Delta^{5(10)}$ **LIII** y **XLVII** (Figura 31) respectivamente, idóneos para la obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona.



Por tanto, el trabajo realizado, se describirá según los siguientes apartados:

2.1 Estudios previos con un triterpeno derivado de ácido ent-halímico.

2.1.1 Obtención de **LII**.

2.1.2 Síntesis de homosesquiterpenos quinona/hidroquinona tricíclicos.

2.2 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona $\Delta^{1(10)}$ y ester en C-18

2.2.1 Síntesis del tetranor derivado $\Delta^{1(10)}$, **LIII**.

2.2.2 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona tricíclicos.

2.3 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona $\Delta^{5(10)}$.

2.3.1 Síntesis del tetranor derivado $\Delta^{5(10)}$, **XLVII**.

2.3.2 Síntesis de aureol y derivados.

2.3.3 Síntesis de quinonas polioxigenadas

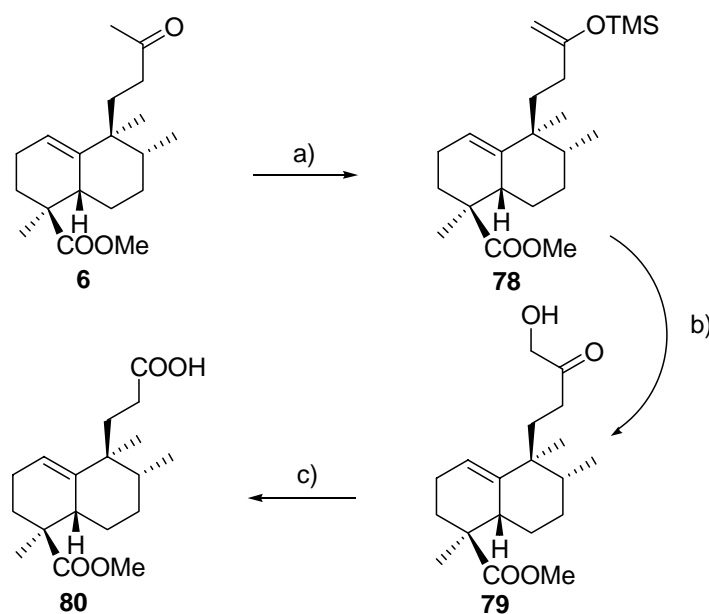
2.3.4 Síntesis de neomamanuthaquinona, smenoqualona y cyclosmenospongina.

2.1 Estudios previos con el trinor derivado, de ácido *ent*-halímico

Para llevar a cabo la reacción fotoquímica de Barton, es necesario, en primer lugar, obtener un sustrato con ácido carboxílico en la cadena lateral. Para ello se llevará a cabo una degradación de tres carbonos en la cadena lateral de ácido *ent*-halímico.

2.1.1. Obtención de **80**

El tratamiento de la metilcetona **6** (Esquema 41), derivado de ácido *ent*-halímico, con LDA en presencia de cloruro de trimetilsililo, proporciona el sililenoléter **78** que inmediatamente se oxida con OsO₄/NMO para obtener la α -hidroxicetona **79**. La ruptura oxidativa de **79** con ácido periódico proporciona el trinor derivado deseado, **80**.

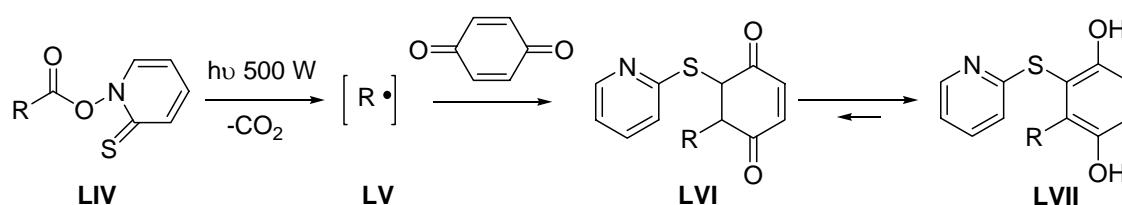


a) *i*-Pr₂NH, BuLi, TMSCl, THF, -78 °C, 75 min, 97%; b) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/THF/H₂O, t.a., 15 h, 98%; c) H₅IO₆, THF/H₂O, t.a., 3 h, 84%.

Esquema 41

2.1.2 Síntesis de homosesquiterpenos quinona/hidroquinona

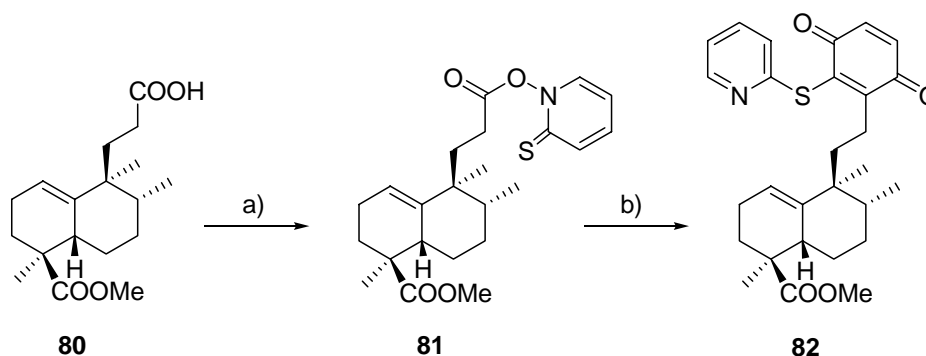
La unión del fragmento quinona/hidroquinona con el fragmento terpénico se realiza mediante reacción de descarboxilación radicalaria en presencia de benzoquinona. Conceptualmente esta reacción requiere la formación previa de un ester tiohidroxámico adecuado **LIV** que por activación fotoquímica genera, por descarboxilación, un radical **LV** que se atrapa con un radicófilo quinónico, en este caso benzoquinona, proporcionando el intermedio **LVI** que rápidamente tautomeriza a la hidroquinona correspondiente **LVII** (Esquema 42).



Esquema 42

La formación del ester tiohidroxámico fotolábil requerido **81** (Esquema 43) se consigue por reacción del ácido **80** con *N*-óxido de 2-mercaptopiridina induciendo la esterificación con DCC. La reacción debe transcurrir en ausencia de luz puesto que **81** es altamente fotosensible.

La irradiación de **81**, en presencia de benzoquinona, con una lámpara de 500 W induce la descarboxilación formándose un radical que reacciona *in situ* con la benzoquinona obteniéndose finalmente la quinona **82**.⁷⁵

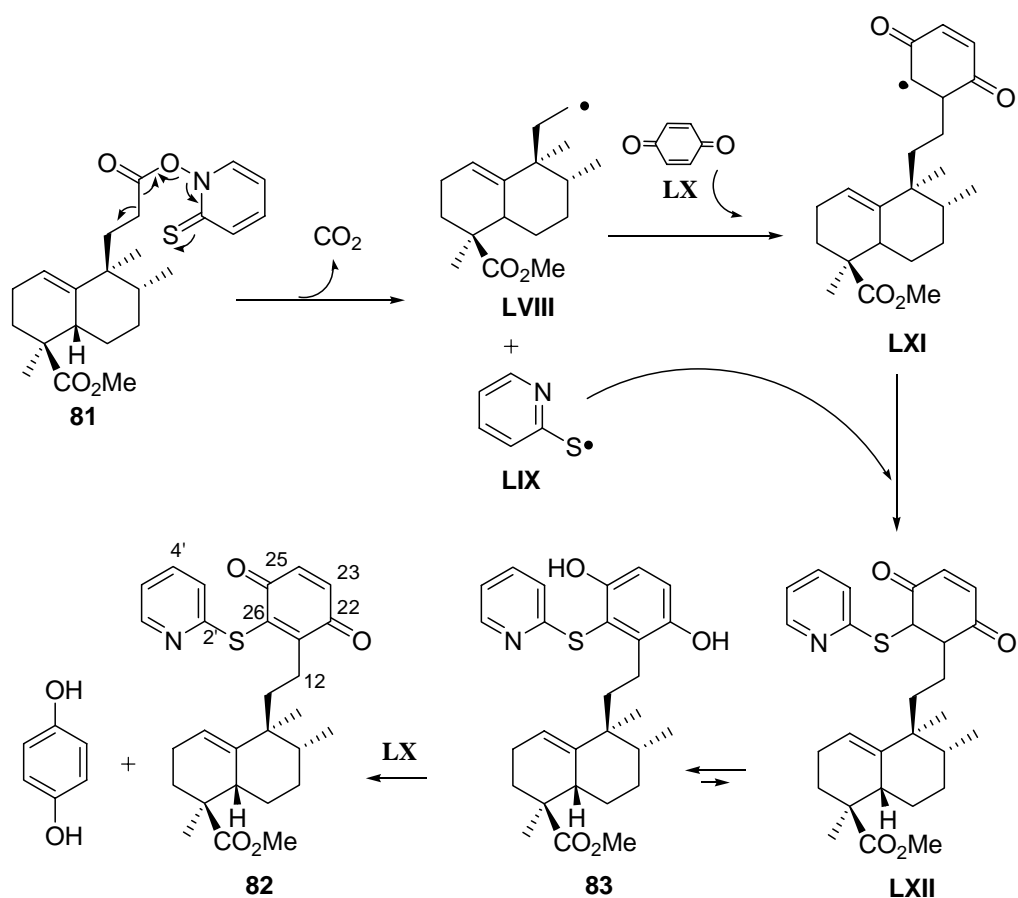


a) *N*-óxido de 2-mercaptopiridina, DCC, DCM, t.a., 15 h; b) *p*-benzoquinona, DCM, 0 °C, 2 h, $h\nu$ 500 W, **82**: 65% desde **80**.

Esquema 43

⁷⁵ a) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261; b) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819; c) Ling, T.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089.

El mecanismo radicalario que se propone para la reacción fotoquímica, aparece en el esquema 44. El derivado de tiopiridona **81**, en presencia de radiación visible (500 W) genera los radicales **LVIII** y **LIX** por descarboxilación. **LVIII** es capturado por la *p*-benzoquinona **LX** originando el radical **LXI** que a su vez reacciona con el resto de tiopiridona **LIX**. Se obtiene el intermedio **LXII** que tautomeriza a su hidroquinona correspondiente **83**. El exceso de *p*-benzoquinona presente en el medio de reacción actúa como sistema redox permitiendo la transformación de la hidroquinona **83** en la quinona **82**, producto de reacción.



Esquema 44

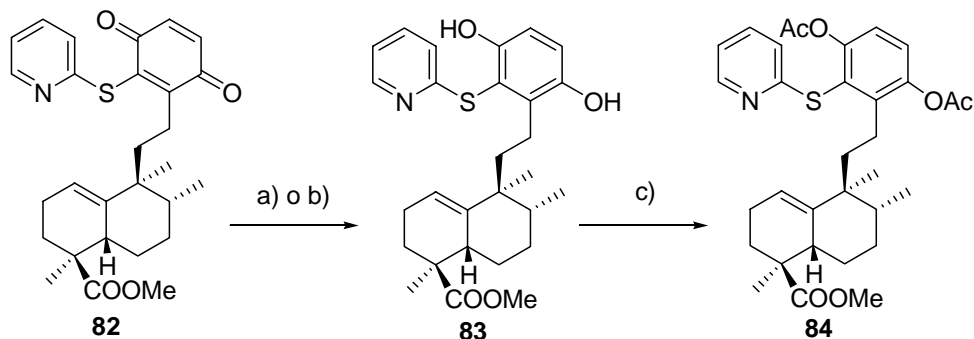
El espectro de RMN ^1H de **82** presenta señales correspondientes a hidrógenos aromáticos del anillo de piridina, 8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H-6'), 7.55 (1H, dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-4'), 7.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 7.02 (1H, dt, $J = 4.9, 1.8$ Hz, H-5'). En la misma zona también se puede ver una señal a 6.80 ppm correspondiente a dos hidrógenos que serán los del anillo quinónico, H-23 y H-24. El hecho de que aparezcan estas señales además de las correspondientes a los metilos del terpeno: 1.12 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz,

Me-17) es indicativo de que la reacción fotoquímica ha permitido el ensamblaje de ambas partes, lo que está de acuerdo con el espectro de masas en el que aparece un ion molecular a M^+ : 502 ($C_{28}H_{33}NO_4SNa$).

En el espectro de RMN ^{13}C aparecen señales correspondientes a 27 carbonos entre ellos los dos carbonos carbonílicos del anillo quinónico a 184.9 y 181.9 ppm.

Los experimentos bidimensionales HMQC y HMBC permiten establecer la correlación entre el C-26 y el H-12, con lo que queda fijado el punto de anclaje del resto tiopiridina y el esqueleto terpénico en el anillo quinónico.

Por reducción de **82** con $TiCl_3$ /acetona,⁷⁶ se obtiene la correspondiente hidroquinona **83** que debido a su naturaleza inestable, inmediatamente se hace reaccionar con Ac_2O /Py para capturarla como su diacetil derivado, **84**. El mismo resultado se obtiene cuando se reduce **82** con $Na_2S_2O_4$ ⁷⁷ (Esquema 45).



a) $TiCl_3$, acetona, t.a., 10 min; b) $Na_2S_2O_4$, EtOH, t.a., 15 min; c) Ac_2O , Piridina, t.a., 14 h, **84**: 68% desde **82**.

Esquema 45

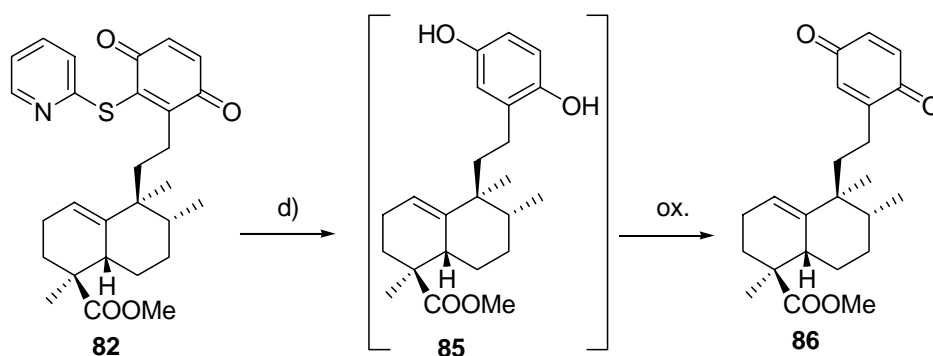
En el experimento de RMN bidimensional HMBC del compuesto **84**, se observa la correlación existente entre el H-12 y el C-26 lo cual corrobora la posición de anclaje del anillo de tiopiridina y por tanto la estructura de dicho compuesto.

⁷⁶ Blaszcak, L. C.; McMurry, J. E. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 258.

⁷⁷ Rabjohn, N. *Organic Synthesis*, collective vol. IV, John Ed. Wiley & sons, **1963** pp16.

Para la transformación de **82** en las homosesquiterpeno quinona/hidroquinona deseadas **85/86** es necesario realizar una reacción de desulfuración.

Por tratamiento de **82** con Niquel-Raney⁷⁸ se obtiene la homosesquiterpeno quinona **86**. Su correspondiente hidroquinona **85**, producto directo de la reacción de reducción es muy inestable y se oxida rápidamente generando la quinona **86** (Esquema 46)



d) Ni-Raney exceso, EtOH, t.a., 30 min, 98%.

Esquema 46

En el espectro de RMN ¹H de **86** ya no aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos de la piridina lo cual indica que se ha producido desulfuración en la reacción con Ni-Raney. Por otra parte, ahora se observan señales de tres hidrógenos quinónicos que aparecen más apantallados que en el compuesto **84**.

Una vez puesta a punto la elaboración del anillo quinónico en la cadena lateral del homosesquiterpeno, se procede a la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona.

⁷⁸ a) Bull, J. R.; Sickel, E. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 4476; b) Paquette, L. A. “*Reagents for Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, New York **1995**, 6, 4401; c) Kawabata, T.; Grieco, P. A.; Sham, H.-L.; Kim, H.; Jaw, J.; Tu, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3346

2.2 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona funcionalizadas en C-18

El primer paso para la obtención de este tipo de sesquiterpenos quinona/hidroquinona, es la síntesis de un tetranor derivado de ácido *ent*-halímico que posea una función carboxílica en la cadena lateral, **LIII** (Figura 32).

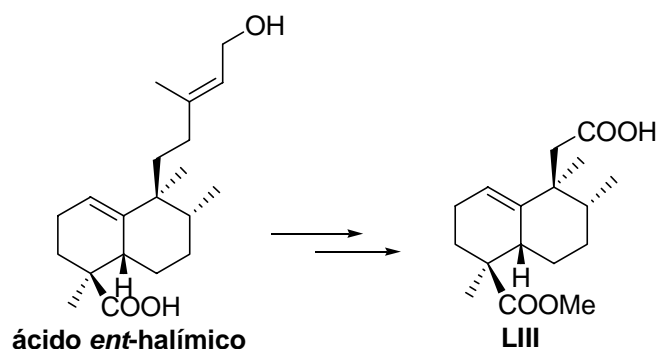
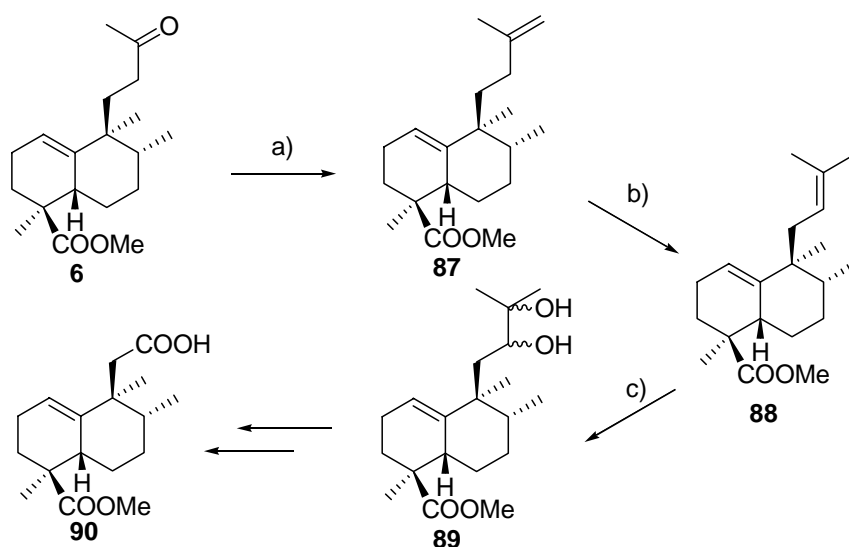


Figura 32

2.2.1 Obtención del derivado 90

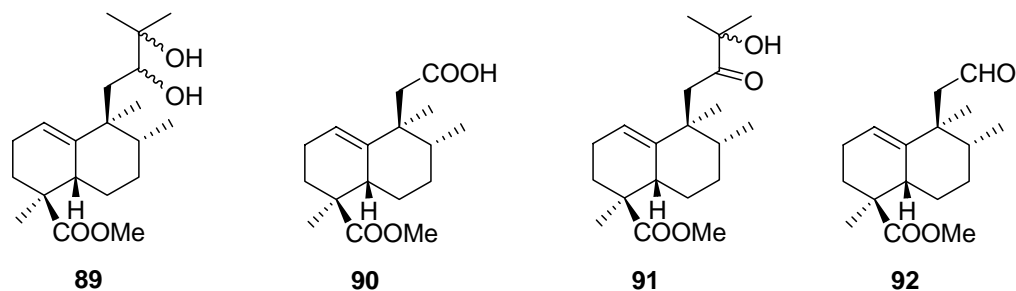
Por reacción de Wittig de **6** se obtiene **87** que por tratamiento con *p*-TsOH conduce a **88** por isomerización selectiva del doble enlace de la cadena lateral. La *cis*-hidroxilación quimioselectiva del doble enlace Δ^{12} proporciona el diol **89** (Esquema 47).



a) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, NaHMDS, THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, 4 h, 90%. b) *p*-TsOH, C_6H_6 , $60\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 99%. c) OsO_4 , NMO, *t*-BuOH/THF/ H_2O , t.a., 48 h, 92%.

Esquema 47

La transformación de **89** en **90** resulta más complicada de lo esperado, por lo que se ensayan diferentes condiciones (Tabla 16).



<i>Sustrato</i>	<i>Oxidante</i>	<i>Productos de reacción</i>		
		90	91	92
89	CrO ₃ /H ₂ SO ₄ Acetona	65%	30%	-
89	TPAP/NMO DCM	30%	-	17%
89	PDC/DMF	29%	-	53%
89	CrO ₃ /Pi DCM	-	-	90%
89	(COCl) ₂ /DMSO Et ₃ N, DCM	-	28%	-
92	NaClO ₂ /NaH ₂ PO ₄ <i>t</i> -BuOH	28%	-	-
91	LTA/C ₆ H ₆	-	97%	-
91	H ₅ IO ₆ THF/H ₂ O	17%	70%	-

Tabla 16

La oxidación directa de **89** con reactivo de Jones⁷⁹ proporciona **90**, la hidroxicetona **91** y mezclas complejas. Sin embargo, los resultados obtenidos en esta reacción no fueron repetitivos, por lo que se decide utilizar otros oxidantes (Tabla 16)

La reacción de **89** con TPAP/NMO conduce a una mezcla del ácido **90** (30%) y el aldehído **92** (25%) con rendimientos moderados. Los intentos de oxidación de **92** hasta ácido con

⁷⁹ a) Bowden, K.; Heilborn, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39. b) Cerny, I.; Pouzar, V.; Budesinsky, M.; Bicikova, M.; Hill, M.; Hampl, R. *Steroids* **2004**, 69, 161. c) Stapper, C.; Blechert, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6456.

NaClO₂⁸⁰ proporcionan rendimientos muy bajos, por lo que esta secuencia no resulta satisfactoria.

Por tratamiento de **89** con PDC⁸¹ en DMF se obtiene, de nuevo, la mezcla de **92** y **90** en la que el ácido aparece como componente minoritario de la misma (Tabla 16).

La oxidación de **89** con CrO₃/Pi⁸² proporciona **92** con un 90% de rendimiento, sin embargo la reacción no resulta útil dada la dificultad en la oxidación de dicho aldehído hasta ácido (Tabla 16).

Se decide entonces llevar a cabo la oxidación de **89** en condiciones suaves, reacción de Swern,⁸³ con el fin de conseguir **91** con buen rendimiento y acceder a **90** por ruptura oxidativa de la cadena lateral (Tabla 16). Sin embargo la oxidación de Swern proporciona la hidroxicetona **91** con tan sólo 28% de rendimiento, junto con el producto de partida. Por tratamiento de **91** con LTA no se consigue transformación alguna recuperándose únicamente el producto inicial y cuando **91** se hace reaccionar con H₅IO₆⁸⁴ se obtiene el ácido deseado pero con bajo rendimiento.

A pesar de que el ácido **90** se obtiene con bajo rendimiento mediante todos los procedimientos ensayados, con la cantidad disponible del mismo, se lleva a cabo la reacción fotoquímica de Barton, como se verá a continuación. La estructura del compuesto **90** se determina mediante espectroscopia de RMN y se corrobora por difracción de Rayos X. (Imagen 1)

⁸⁰ a) Paquette, L. A., *Encyclopedia of reagents for Organic Synthesis*, Ed: John Wiley and Sons, New York, **1995**, 4533. b) Tanaka, R.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8671. c) Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Bai, D.; Masaki, H.; Goto, T. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4767.

⁸¹ Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett* **1979**, 339.

⁸² a) Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *30*, 3363. b) Trost, B. M.; Fleming, I.; Ley, S. V. *Comprehensive Organic Synthesis* vol. 7, **1991**, Pergamon Press. pp 256.

⁸³ a) Ahmad, N. M. *Name reactions for functional group transformations*, **2007**, 291-308. b) Lopez-Alvarado, P.; Steinhoff, J.; Miranda, S.; Avendaño, C.; Menendez, J. C. *Synlett* **2007**, *18*, 2792. c) Kobayashi, T.; Kobayashi, S. *Molecules* **2000**, *5*, 1062. d) Kawada, K.; Gross, R. S.; Watt, D. S. *Synthetic Comm.* **1989**, *19*, 777.

⁸⁴ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599; b) Rubottom, G. M.; Vázquez, M. A.; Pelegrina D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49*, 4319.

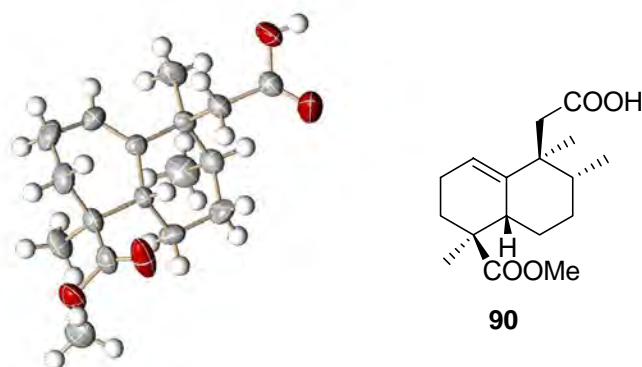
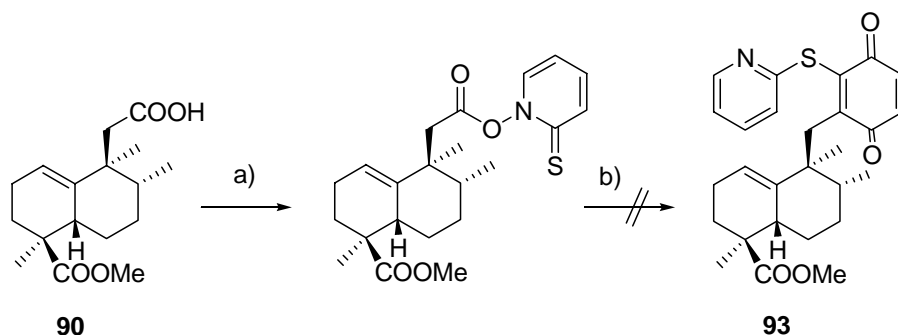


Imagen 1

2.2.2 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona tricíclicas.

Con el ácido **90**, se ensaya la esterificación con *N*-óxido de 2-mercaptopiridina (en ausencia de luz) seguida de reacción fotoquímica en presencia de benzoquinona, con el fin de obtener la sesquiterpeno quinona **93**. Sin embargo, en esta ocasión, la reacción de Barton, puesta a punto con el sustrato **80**, no proporciona los resultados esperados, obteniéndose únicamente mezclas complejas (Esquema 48).



a) *N*-óxido de 2-mercaptopiridina, DCC, DCM, t.a., 15 h; b) *p*-benzoquinona, DCM, 0 °C, 2 h, hν 500 W.

Esquema 48

Una vez comprobada la enorme dificultad para trabajar con este tipo de compuestos, tetranor derivados con ester metílico en C-18, se decide obtener tetranor derivados de ácido *ent*-halímico, con la posición 18 reducida y con doble enlace en posición 5(10), adecuado para la

síntesis de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona tetracíclicos, o que como neomamanuthaquinona poseen doble enlace 5(10).

2.3 Obtención de sesquiterpenos quinona/hidroquinona $\Delta^{5(10)}$

Para llevar a cabo la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona, el primer paso será obtener un tetranor derivado de ácido *ent*-halímico adecuadamente funcionalizado, con un grupo carboxílico en C-12 y doble enlace 5(10), **XLVII**. (Figura 33).

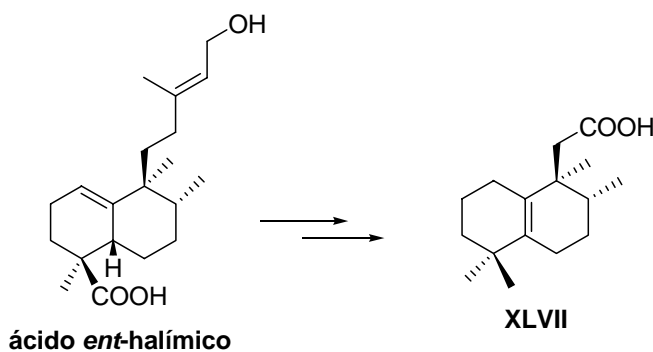


Figura 33

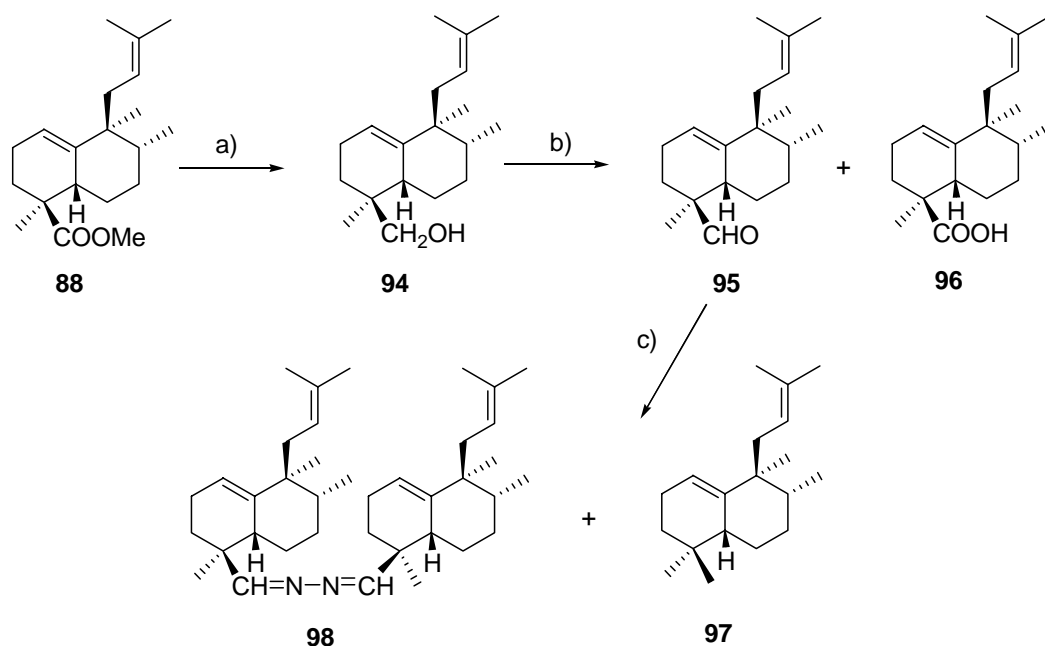
Para ello, a partir de ácido *ent*-halímico será necesario:

- Reducir la posición C-18.
- Degradar la cadena lateral en cuatro carbonos.
- Isomerizar el doble enlace de la posición trisustituida a la tetrasustituida más estable.

2.3.1 Síntesis del tetranor derivado $\Delta^{5(10)}$, **XLVII 107**

El primer paso para la obtención de **107** es realizar la reducción de C-18. Por reducción de **88** (Esquema 49), con LiAlH_4 , se obtiene el hidroxido derivado **94**, que se oxida con TPAP/NMO hasta el aldehído **95** junto al que aparece una pequeña proporción de ácido **96**. El

tratamiento de **95** con monohidrato de hidracina en medio alcalino (reacción de Huang-Minlon)⁸⁵ proporciona **97** y una pequeña cantidad de **98**.



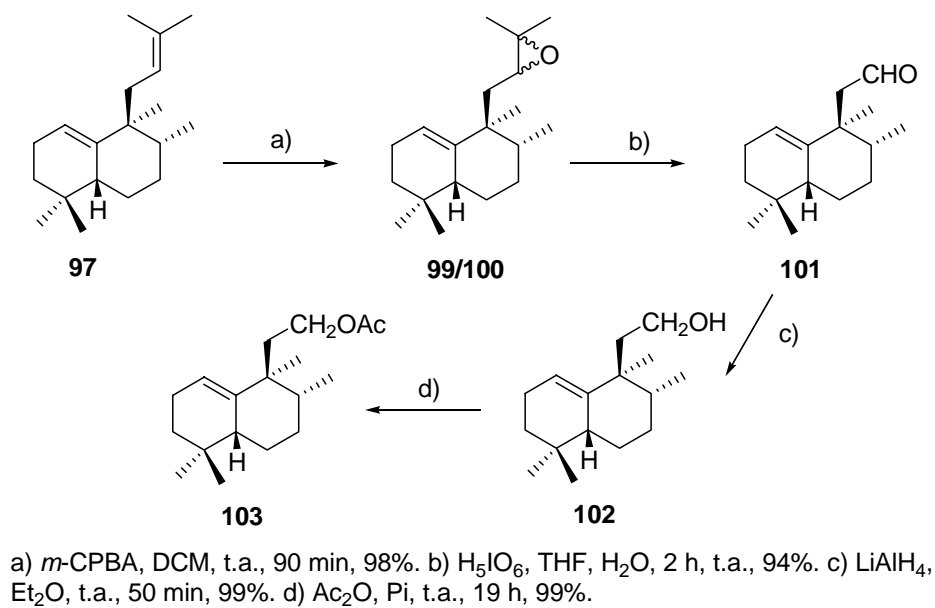
a) LiAlH_4 , Et_2O , t.a., 35 min, 97%, b) TPAP, NMO, DCM, t.a., 1h, **95**: 90%, **96**: 7%, c) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, dietilenglicol, 175 °C, 17 h, 230 °C, 3 h 30 min, **97**: 88%, **98**: 2%.

Esquema 49

Una vez obtenido **97**, por epoxidación del doble enlace de la cadena lateral con *m*-CPBA, se genera la mezcla de epóxidos **99/100** (Esquema 50). El tratamiento de los mismos con H_5IO_6 ⁸⁶ conduce al aldehído tetranor derivado **101** con buen rendimiento. Dicho aldehído se transforma en **103** por reducción con LiAlH_4 y acetilación del hidroxilo derivado **102**. (Esquema 50).

⁸⁵ a) Pascual Teresa, J. de; Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Bermejo, F.; Basabe, P.; Queimadelos, P. *An. Quim.* **1983**, *79*, *C*, 451; b) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487; c) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3301; d) Desmaële, D.; Mekouar, K.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890; e) Toyota, M.; Wada, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4916; f) Toyota, M.; Wada, T.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4565; g) Hsu, D-S.; Liao, C-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4741; h) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5436; i) Bredenkötter, B.; Flörke, U.; Kuck, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3387.

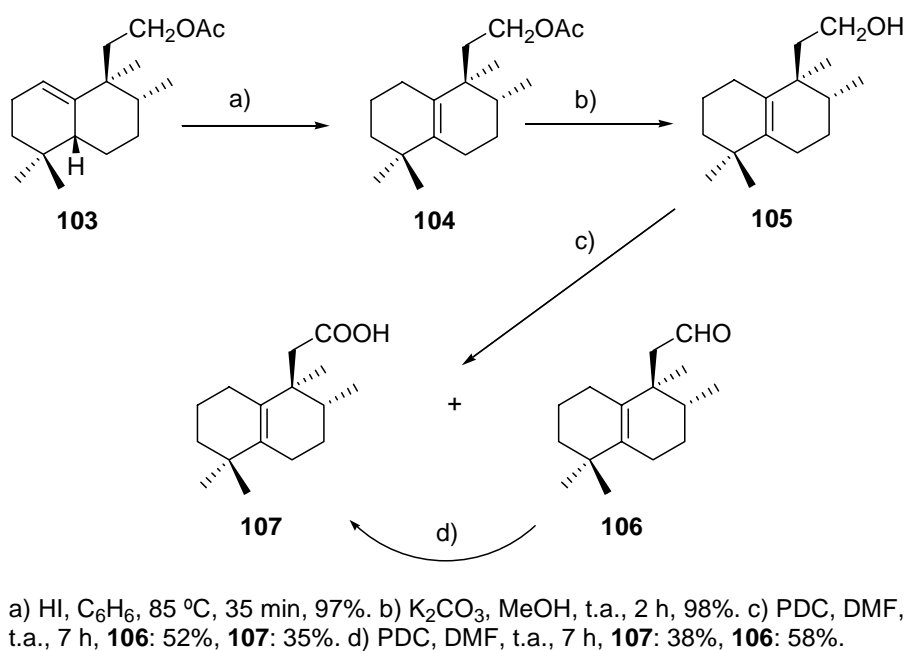
⁸⁶ Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187.



Esquema 50

La oxidación de **101** resulta más complicada de lo esperado. Así, por tratamiento de **101** con NaClO₂ únicamente aparecen mezclas complejas no útiles en el proceso sintético.

El acetil derivado **103** que posee el grupo hidroxilo en C-12 protegido es un sustrato adecuado para llevar a cabo la isomerización del doble enlace 1(10) a 5(10) evitando posibles ciclaciones de la cadena lateral sobre la decalina en el medio ácido de reacción.

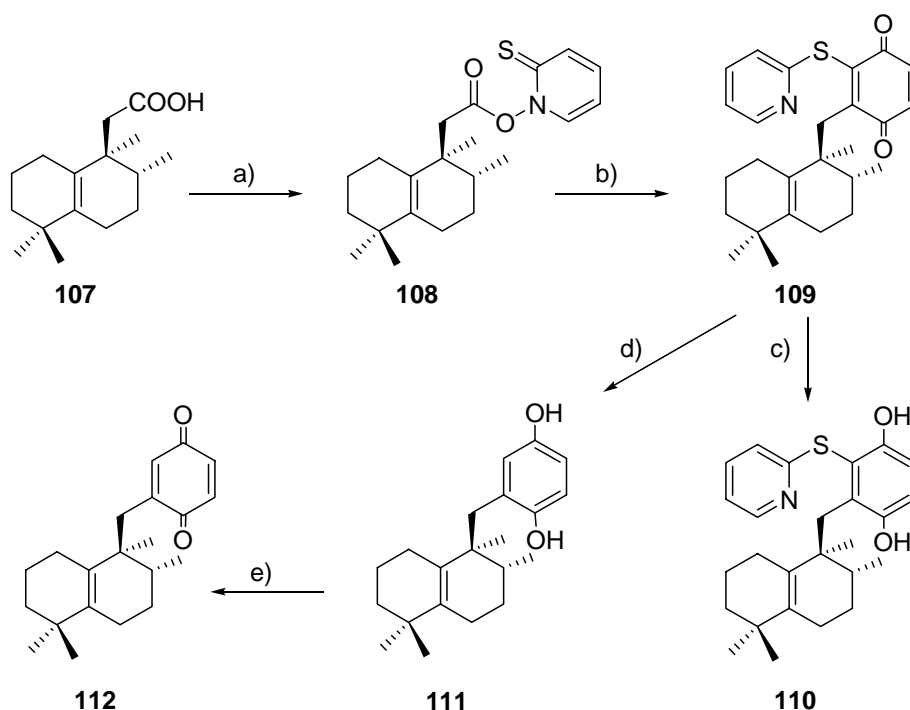


Esquema 51

Por reacción de **103** con HI se obtiene su isómero **104** que por hidrólisis conduce a **105**. La reacción de **105** con PDC proporciona una mezcla aproximadamente al 50% del aldehído **106** y el ácido **107**. Estos dos compuestos se separan durante el proceso de extracción y el aldehído **106** se oxida de nuevo con PDC consiguiéndose de este modo un buen rendimiento global del ácido **107** (Esquema 51). Si se alargan los tiempos de reacción únicamente se consigue la descomposición del producto final.

2.3.2 Síntesis de aureol y derivados

Una vez conseguido el tetranor derivado con grupo carboxílico en C-12 **107**, se procede a la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona mediante la metodología de Barton.⁸⁷



a) *N*-óxido de 2-mercaptopiridina, DCC, DCM, t.a., 16 h, oscuridad. b) *p*-benzoquinona, DCM, hν 500 W, 0 °C, 2 h, 65% desde **107**. c) Ni-Raney, EtOH/H₂O, t.a., 5 min, 99%. d) Ni-Raney, EtOH, t.a., 5 min, 99%. e) MnO₂, Et₂O, t.a., 30 min, 90%.

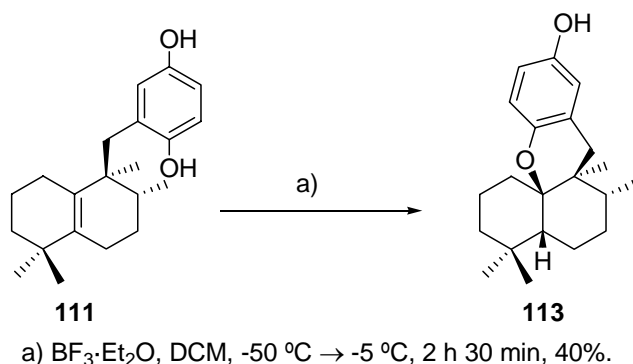
Esquema 52

⁸⁷ a) Barton, D. H. R.; Sas, W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3419; b) Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321; c) Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5314.

Por tratamiento de **107** con *N*-óxido de 2-mercaptopiridina en presencia de DCC se obtiene el éster tiohidroxámico fotosensible **108**. La reacción fotoquímica de **108** irradiando con lámpara de 500 W en presencia de *p*-benzoquinona, proporciona la sesquiterpeno quinona **109** sustituida con un resto de tiopiridina. (Esquema 52)

En la reducción de **109** con Ni-Raney, en EtOH/H₂O, se obtiene **110**, producto de reducción de la quinona que mantiene el resto de piridina. Sin embargo, la reducción de **109** en EtOH con Niquel-Raney permite obtener la hidroquinona **111** que por oxidación con MnO₂ conduce a **112**, más estable que la hidroquinona de la que procede (Esquema 52).

Una vez que se dispone de la hidroquinona **111**, la ciclación del hidroxilo de C-17 de la misma sobre la posición C-10 proporciona el producto deseado, **113** (Esquema 53).



Esquema 53

Cuando **111** se trata con trifluoruro de boro a baja temperatura tiene lugar la ciclación de forma totalmente estereoselectiva,⁸⁸ obteniéndose el compuesto **113**. Las propiedades espectroscópicas de **113** coinciden con las descritas por Faulkner y col. para aureol, $[\alpha]_D^{22} = +65$ (*c* 2.0 CCl₄)⁸⁹ lo cual permite fijar la configuración en C-5 de **113**. La estructura de (+)-aureol descrita por Faulkner y col. se corroboró mediante rayos X de un derivado del mismo.

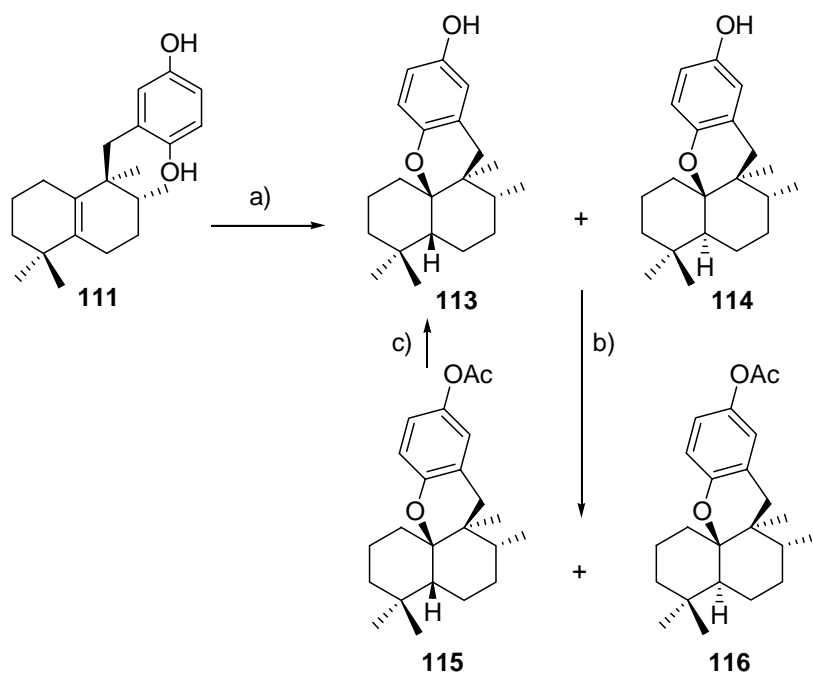
⁸⁸ a) Suzuki, A.; Nakatani, M.; Nakamura, M.; Kawaguchi, K.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2003**, 3, 329. b) Nakamura, M.; Suzuki, A.; Nakatani, M.; Fuchikami, T.; Inoue, M.; Katoh, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6929. c) Sakurai, J.; Oguchi, T.; Watanabe, K.; Abe, H.; Kanno, S.; Ishikawa, M.; Katoh, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 829.

⁸⁹ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1435.

La única diferencia entre estos compuestos se encuentra en el poder rotatorio. El signo del de **113** es contrario al del producto natural, por lo que **113** es enantiómero del mismo.

Aureol es un compuesto muy inestable que sufre rápidamente procesos de oxidación en el anillo aromático dando lugar a mezclas complejas. Motivo por el cual resulta muy complicado dar un valor correcto de su poder rotatorio. Después de la purificación de **113** por cromatografía en columna se mide dicha propiedad física obteniéndose un valor de $[\alpha]_D^{22} = -24.3$ (*c* 0.4 CHCl₃). Cuando la reacción se lleva a cabo nuevamente y se mide el poder rotatorio de **113** inmediatamente después de su purificación, el valor obtenido es $[\alpha]_D^{22} = -22.2$ (*c* 0.3 CHCl₃).

Si la reacción de ciclación del intermedio **111** se realiza utilizando *p*-TsOH,⁹⁰ en lugar de BF₃·Et₂O, se pierde la estereoselectividad y se obtiene una mezcla de dos compuestos ciclados, epímeros en C-5 **113** y **114**, muy inestables, que inmediatamente se transforman en sus acetil derivados por tratamiento con Ac₂O/Piridina. (Esquema 54). Por cromatografía sobre gel de sílice se separan **115** y **116**. Las propiedades espectroscópicas de **115** coinciden con las del producto natural acetato de aureol.⁹¹



a) *p*-TsOH, C₆H₆, t.a. 15 h, reflujo 2 h, **113**: 67%, **114**: 25%. b) Ac₂O, Pi, t.a., 15 h, **115**: 50%, **116**: 49%. d) LiAlH₄, Et₂O, t.a., 35 min, 100%.

Esquema 54

⁹⁰ a) Lakshmi, V.; Gunasekera, S. P.; Schmitz, F. J.; Ji, X.; Helm, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4709. b) Urban, S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1023.

⁹¹ Djura, P.; Stierle, D. B.; Sullivan, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1435.

En la tabla 17 se recogen los desplazamientos de RMN ^1H de **113** y **114**, epímeros en C-5.

	113 RMN ^1H	114 RMN ^1H
11	0.92, 3H, s	0.96, 3H, s
12	1.10, 3H, d, $J = 7.5$ Hz	0.75, 3H, d, $J = 6.8$ Hz
13	1.06, 3H, s	1.10, 3H, s
14	0.78, 3H, s	0.96, 3H, s
15	3.37, 1H, d, $J = 17.1$ Hz, 1.96, 1H, d, $J = 17.1$ Hz	2.52, 2H, s
16		
17		
18	6.60, 1H, d, $J = 8.6$ Hz	6.69, 1H, d, $J = 9.0$ Hz
19	6.56, 1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz	6.60, 1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz
20		
21	6.49, 1H, d, $J = 2.8$ Hz	6.49, 1H, d, $J = 3.1$ Hz

Tabla 17

Por tratamiento de **115** con LiAlH_4 se obtiene nuevamente **113**, aureol, cuyo poder rotatorio presenta un valor $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25.8$ (c 0.2 CHCl_3), coincidente con los dos obtenidos previamente y diferente al descrito por Faulkner y col. Probablemente debido a la gran labilidad de dicho compuesto.

Hay diferentes casos conocidos de la bibliografía de sesquiterpeno quinonas⁹² en los que aparecen claras discrepancias entre los valores de los poderes rotatorios de los productos naturales con los productos de síntesis aun siendo idénticos los datos espectroscópicos de dichos compuestos.

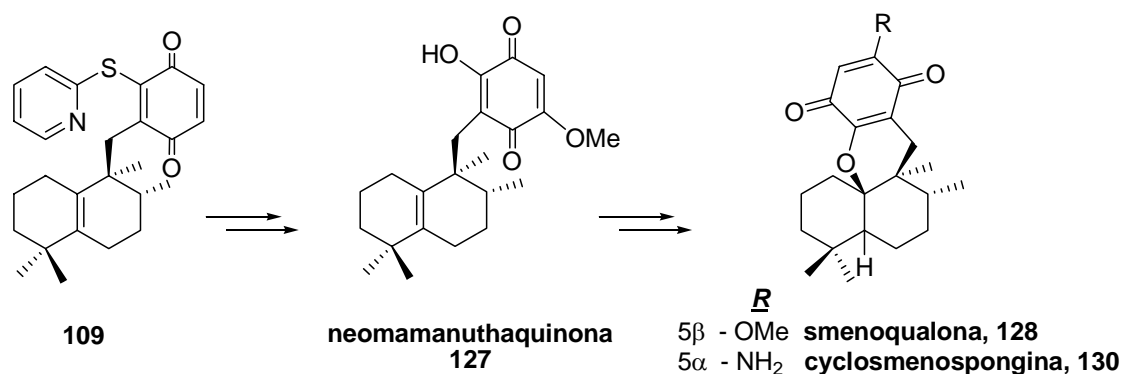
⁹² Stahl, P.; Kissau, M.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586.

2.3.3 Síntesis de quinonas polioxygenadas.

La química de las quinonas continúa, al cabo del tiempo, demandando la atención de los químicos debido a la importancia biológica que presentan muchos productos naturales que contienen agrupaciones de este tipo. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos referidos a la síntesis y al desarrollo de metodologías que permitan la preparación de quinonas diferentemente sustituidas. Algunos de ellos proporcionan acceso a estructuras quinónicas polioxygenadas.⁹³

En nuestro caso la síntesis de las quinonas polisustituidas, neomamanuthaquinona **127**, smenoqualona **128** y cyclosmenosongina **130**, se pretende realizar utilizando la quinona **109** como intermedio (Esquema 55).

Los sustituyentes del sistema quinónico se introducirán mediante adiciones sucesivas de NaOMe utilizando la metodología de Theodorakis en la síntesis de ilimaquinona.⁹⁴

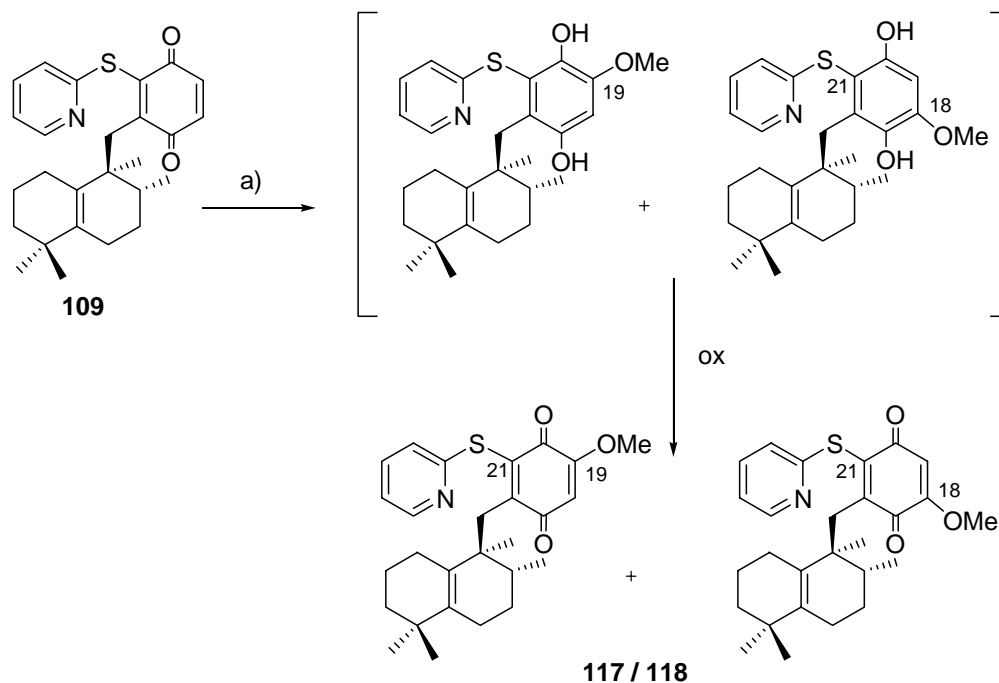


Esquema 55

⁹³ a) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819; b) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261; c) Ling, T.; Xiang, A. X.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3089; d) Stahl, P.; Kissau, M.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586; e) Bernet, A.; Schröder, J.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2009; f) Cox, A. L.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3695.

⁹⁴ Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261.

Por adición de NaOMe a **109** manteniendo la temperatura de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtiene una mezcla de hidroquinonas que se oxidan al aire proporcionando la mezcla de quinonas **117/118** en proporción 2.5:1 (Esquema 56) no separable por cromatografía en columna.



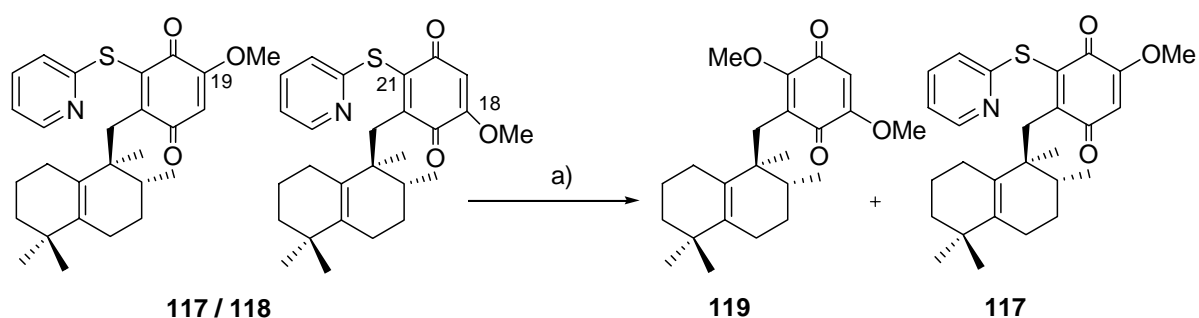
a) MeONa, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min, **117/118** 2.5:1, 70%.

Esquema 56

Muchas de las señales en el espectro de RMN ^1H en CDCl_3 de cada uno de los componentes de la mezcla (**117** y **118**), aparecen solapadas por lo que resulta complicada su interpretación. El espectro de RMN ^1H en C_6D_6 de una mezcla enriquecida en una de estas quinonas permite distinguir las señales características de uno y otro isómero, pero ni aún con la ayuda de experimentos bidimensionales HMQC y HMBC se puede resolver la estructura de los mismos.

La reacción directa de **117/118** con KOH, con el fin de obtener uno de los productos objetivo, neomamanuthaquinona **127**, no conduce al resultado deseado sino que produce mezclas complejas de reacción.

La estructura de **117** y **118** pudo determinarse mediante la transformación selectiva de uno de los componentes de la mezcla. En el análisis de CCF de la reacción de **117/118** con NaOMe, se observa que va desapareciendo lentamente el compuesto minoritario, de menor R_f , mientras que el compuesto mayoritario permanece inalterado (Esquema 57). De este modo se obtiene **119** como producto de reacción quedando **117** sin transformar.



a) MeONa, MeOH, -20 °C → 2 °C, 2h 45 min. **119**: 27%, **117**: 46%.

Esquema 57

El rendimiento de los productos de reacción refleja la sensibilidad de estos compuestos a la cromatografía en columna pues los espectros RMN de los productos brutos de reacción revelan una conversión limpia.

En el espectro de RMN ^1H de **119** se observa que han desaparecido las señales correspondientes a la piridina y aparecen las de dos grupos metoxilo a 4.03 y 3.81 ppm. En el espectro de masas aparece un ion molecular a M^+ : 372 correspondiente a $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$ lo que indica que efectivamente se ha producido una sustitución de la agrupación de tiopiridina por el grupo metoxilo.

Las propiedades físicas de **119**, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.1$ (c 0.2 CHCl_3), coinciden con las descritas para neomamanuthaquinona metil éter $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +14.6$ (c 0.1 CHCl_3),⁹⁵ obtenido por metilación del producto natural neomamanuthaquinona (Figura 34), si bien el signo del poder rotatorio es contrario, por lo que se trata de su enantiómero.

⁹⁵ a)Yong, K. W. L. ; Jankam, A.; Hooper, J. N. A.; Suksamrarn, A.; Garson, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6341. b) Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 753.

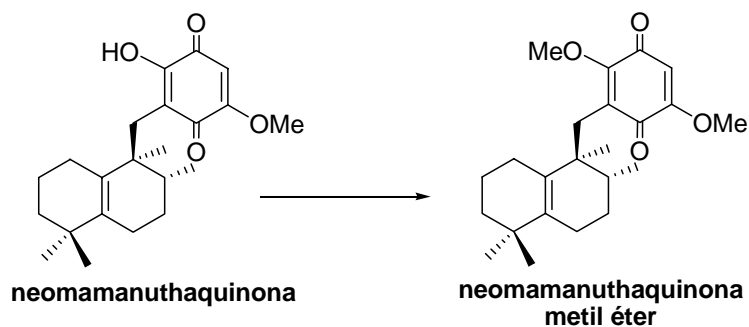
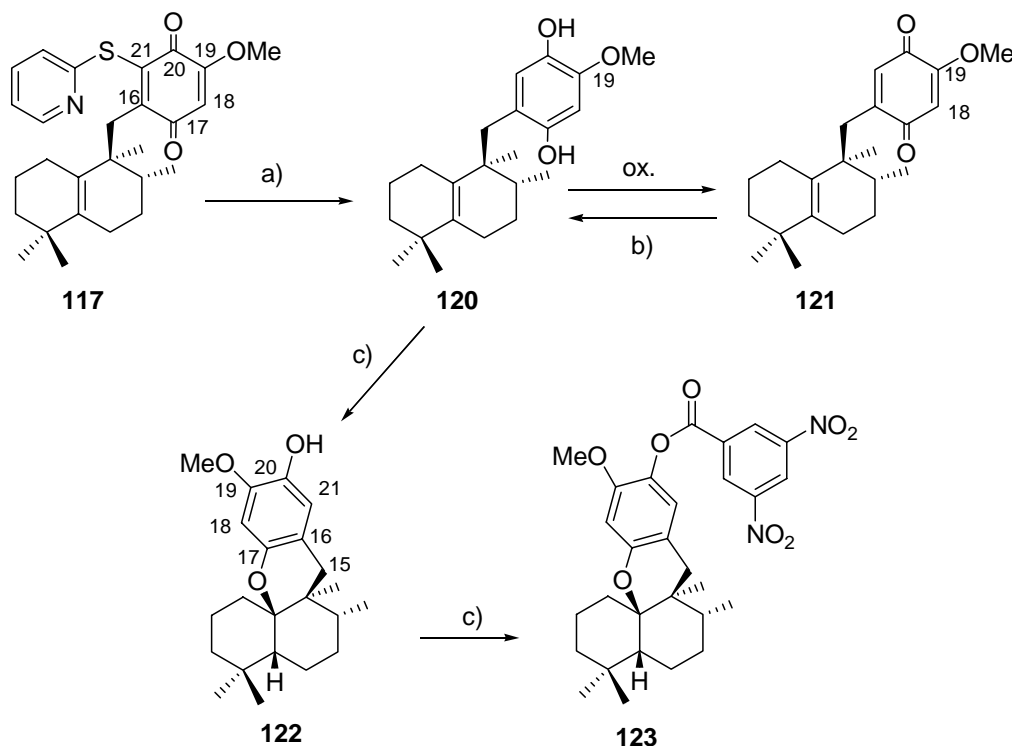


Figura 34

La determinación estructural del compuesto que permanece inalterado en la reacción con NaOMe, **117**, componente mayoritario de la mezcla, se facilita analizando espectroscópicamente alguno de los derivados de dicho compuesto (Esquema 58).



a) Ni-Raney, EtOH, t.a., 5 min, 95%. b) NaBH₄, THF, H₂O, t.a., 30 min, 97%. c) BF₃·Et₂O, DCM, -50 °C → -5°C, 5 h 30 min, 35%. d) (NO₂)₂C₆H₃COCl, piridina, t.a. 5 h, 72%.

Esquema 58

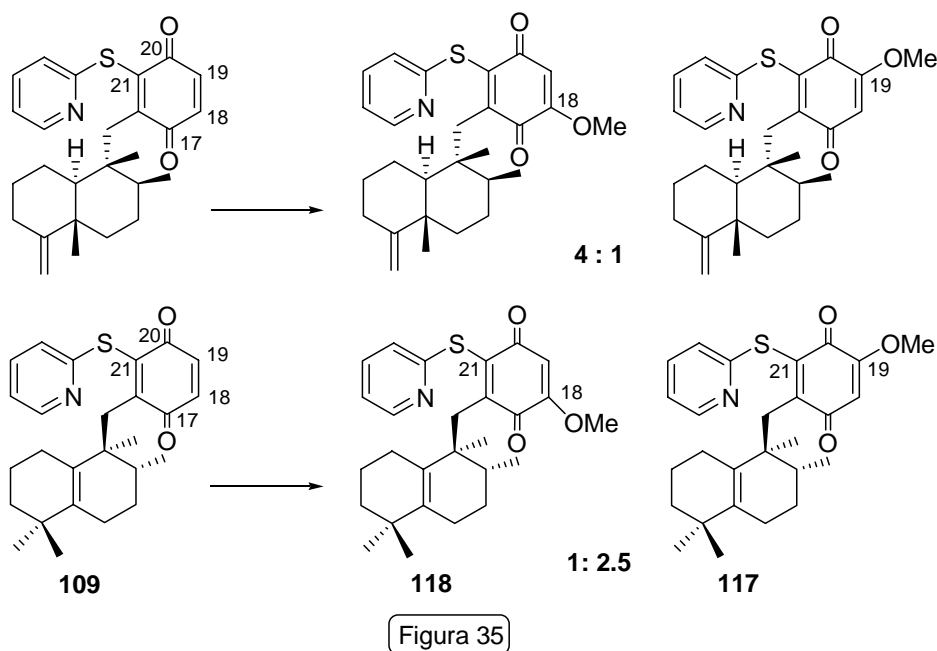
La reacción de **117** con Ni-Raney conduce al producto de desulfuración-reducción **120** que se oxida al aire generando la correspondiente quinona **121**. Por reducción de **121** con NaBH₄, se obtiene la hidroquinona **120** que mediante se trata con BF₃·Et₂O proporcionando el producto de ciclación **122**, (19-metoxiaureol).

Los experimentos bidimensionales HMBC y HMQC de **122** demuestran inequívocamente que el metoxilo adicionado al sistema quinónico se encuentra en la posición 19 y no en la posición 18. Efectivamente la correlación existente entre el metileno bencílico C-15 y uno de los hidrógenos aromáticos H-21, así como la correlación entre el otro hidrógeno aromático H-18 y el carbono cuaternario C-16 fijan la localización del grupo metoxilo en C-19. La estructura de este compuesto corrobora la posición del metoxilo sobre C-19 tanto en su precursor **120**, como en **117** (Esquema 58).

Ante la imposibilidad de conseguir cristales adecuados de **122** para su estudio de rayos X, dicho compuesto se esterifica con cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo obteniéndose el derivado **123** (Esquema 58) que está pendiente de cristalización.

La oxidación de **122** con CAN,⁹⁶ para funcionalizar la quinona en otras posiciones, sólo proporciona productos de descomposición.

Es importante señalar que el resultado obtenido en la reacción de adición de metóxido sódico es opuesto al que se esperaba *a priori* tal como describen Theodorakis y col. En la síntesis de ilimaquinona Theodorakis y col. realizan dicha reacción y obtienen una mezcla 4:1 del compuesto con metoxilo en C-18 respecto al que posee metoxilo en C-19⁹⁷ (Figura 35).



⁹⁶ a) Bernet, A.; Schröder, J.; Seifert, K. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2009. b) Owton, W. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 2409. c) Spyroudis, S. *Molecules* **2000**, *5*, 1291.

⁹⁷ Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261.

Según argumentan Theodorakis y col. el grupo carbonilo de C-17 posee mayor densidad electrónica que el de C-20 debido al efecto electrodonador del resto tiopiridilo situado sobre C-21. Por este motivo la posición 18 debería ser más electrófila para una adición conjugada y el ataque de metóxido sódico procede mayoritariamente en dicha posición frente a la posición 19.

Sin embargo, en nuestro caso sucede lo contrario pues aparece como compuesto mayoritario el producto resultante del ataque en C-19 (Figura 35). Tal vez intervengan en este caso factores de tipo estérico resultantes de la diferente disposición del anillo quinónico respecto al sistema bicíclico o efectos cinéticos que determinen la regioselección.

- **Ensayos para invertir la proporción de la mezcla 117/118:**

El hecho de haber obtenido minoritariamente el compuesto **118**, y por tanto **119** dificulta la síntesis de los sesquiterpenos quinona hidroquinona tricíclicos como neomamanuthaquinona **127**, y tetracíclicos como smenoqualona **128** y cyclosmenospongina **130**, por ello antes de continuar con la síntesis de dichos compuestos se ensayan nuevas vías de acceso a **119** (Figura 36).

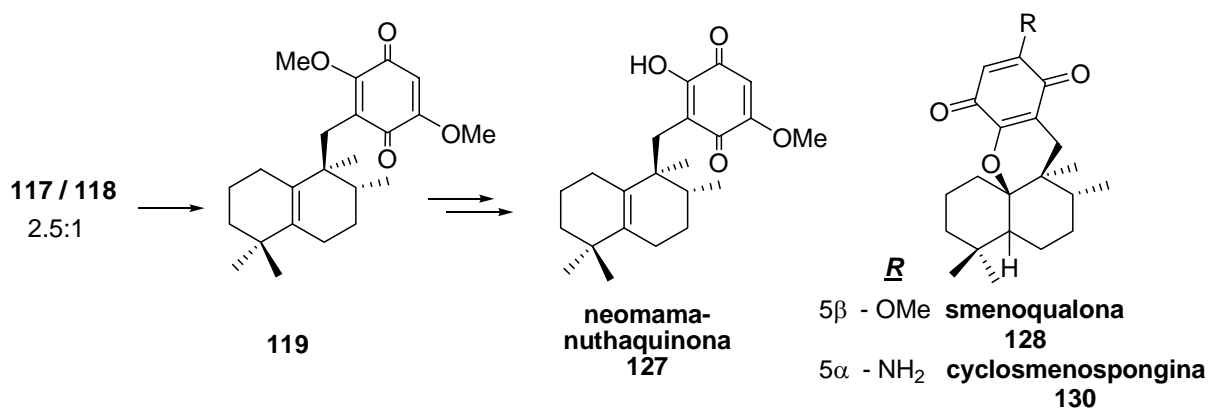


Figura 36

Para ello se ponen en práctica tres estrategias diferentes:

1. Modificar las condiciones de la reacciones con metóxido sódico.
2. Realizar la reacción de Barton con metoxi-*p*-benzoquinona en lugar de utilizar *p*-benzoquinona.
3. Introducir un grupo acetoxilo en lugar de metoxilo.

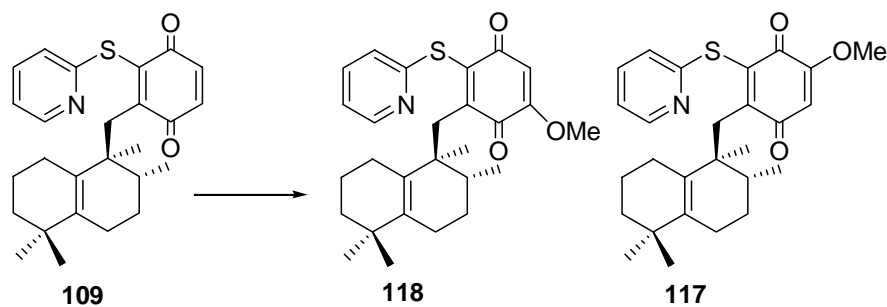
1.- Modificación de las condiciones de las reacciones con NaOMe.

En este apartado se analiza el resultado de las reacciones de **109** y **117** con metóxido sódico:

En la tabla 18 aparece el resultado de las reacciones de **109**.

En primer lugar se trata de realizar la transformación directa de **109** a **119** por introducción de dos grupos metoxilo en un solo paso, por lo cual se va subiendo paulatinamente la temperatura de reacción desde -20 °C a 2 °C en presencia de exceso de metóxido sódico. En estas condiciones sólo se obtienen productos de descomposición (Entrada 1, tabla 18).

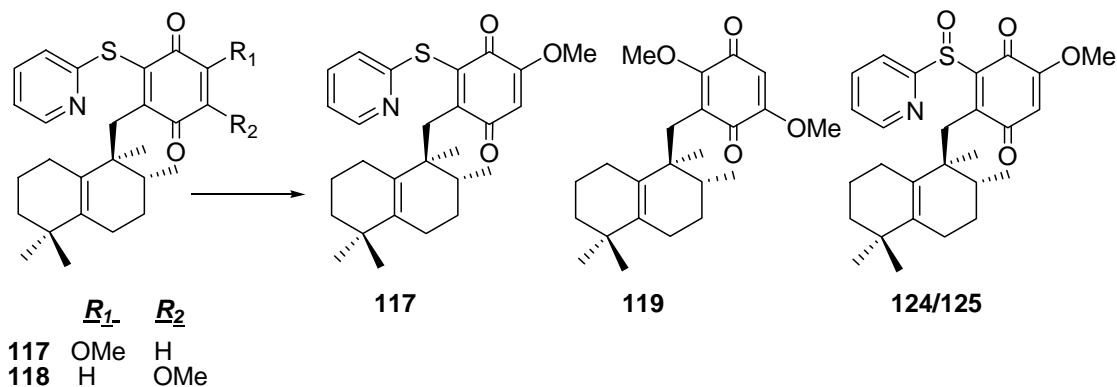
La reacción **109** con NaOMe a temperatura más baja, -78 °C, no tiene lugar. Al aumentar la temperatura hasta -58 °C se obtiene la misma proporción de **117** y **118** que en la reacción a -20 °C (Entrada 2, tabla 18).



	Reactivo	Mol_{react}/mol_{sustr}	Disolvente	t^a (°C)	tiempo	Producto
1	MeONa	3	THF	-20 → 2	2 h	-
2	MeONa	6	THF	-78 → -58	20 min	117 (37%) 118 (16%)

Tabla 18

En la tabla 19 se muestran los resultados obtenidos al modificar las condiciones de la reacción de sustitución del resto de tiopiridina por un grupo metoxilo en la mezcla **117/118**.



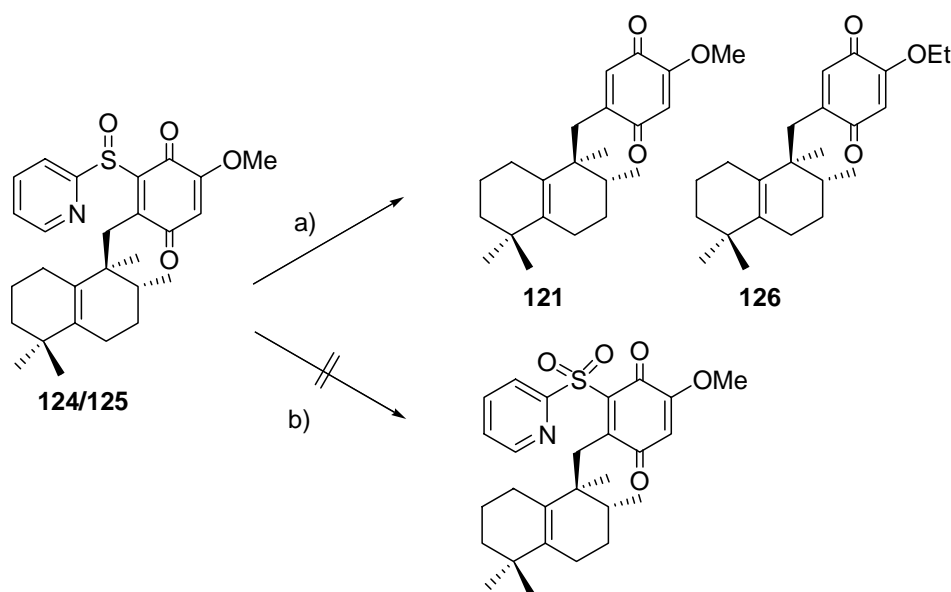
	Reactivo	Mol_{react}/mol_{sustr}	Disolvente	t^a (°C)	tiempo	Producto
1	MeONa	1.3	MeOH anhidro	-20/0/t.a./50	3 h	124/125 (28%) 119 (9%)
2	MeONa	1.3	MeOH anhidro	-20 → 3	2 h	124/125 (17%) 119 (12%)
3	MeONa	1	MeOH anhidro	-28 → -2	45 min	124/125 (69%) 119 (16%)
4	MeONa	1.2	MeOH anhidro	-25 → 5	4 h 30 min	124/125 (60%)

Tabla 19

Dichas reacciones se ensayan modificando el rango de temperatura en el que se desarrollan así como el tiempo de las mismas, y se realizan con MeOH anhidro como disolvente. El sustrato utilizado en todos los casos es la mezcla **117/118** sin purificar obtenida en la reacción anterior. En los casos ensayados no se observa incremento en el rendimiento de **119** sino que cuando se prolonga el tiempo de reacción disminuye dicho porcentaje. Junto a la quinona deseada **119** aparece el producto de oxidación de **117**, los sulfóxidos **124/125**. La presencia de estos últimos entre los productos de reacción puede explicarse debido al hecho de utilizar como producto de partida mezclas de **117/118** sin purificar, que pueden contener pequeñas cantidades

de benzoquinona, que actuaría como oxidante del sulfuro del resto de tiopiridina generando como producto de oxidación el sulfóxido correspondiente.

El análisis espectroscópico de **124/125** resulta muy complejo pues se trata de la mezcla de sulfóxidos y su estructura se intenta resolver por transformación en compuestos estructuralmente más sencillos, sin embargo, la oxidación con TPAP no conduce a la sulfona esperada. En cambio, la reducción con Ni-Raney proporciona la mezcla de metoxi y etoxi derivados **121** y **126** (Esquema 59).



a) Ni-Raney, EtOH, t.a., 1 h, **121**: 17%, **126**: 82%. b) TPAP, NMO, DCM, t.a., 32 h.

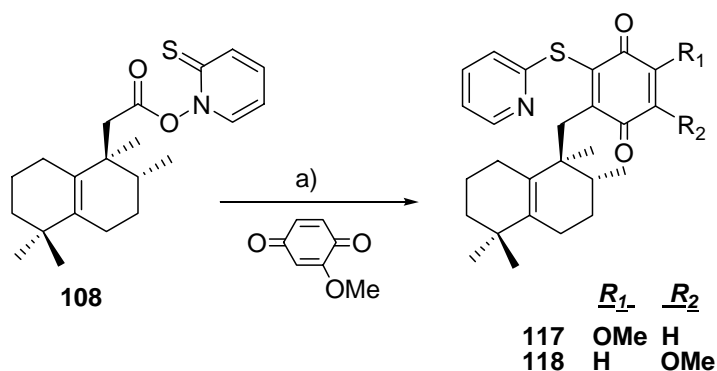
Esquema 59

2.- Reacción de Barton con metoxi-*p*-benzoquinona.

Theodorakis y col. realizan un amplio estudio referente al efecto de los sustituyentes alquilo o de diferentes heteroátomos sobre la regioquímica que aparece en las reacciones de adición radicalarias de quinonas asimétricamente sustituidas. Dicha reacción está fuertemente influenciada por el efecto de resonancia (efecto ester vinílico) de los heteroátomos localizados en el anillo quinónico.

No obstante, debido a los resultados opuestos obtenidos en la síntesis de ilimaquinona y en la obtención de **117/118**, se estudia la posibilidad de que la reacción radicalaria con una benzoquinona que ya contiene el grupo metoxilo pudiera ser una alternativa a las reacciones de metoxilación.

Por irradiación de **108**, con una lámpara de 500 W en presencia de metoxi-*p*-benzoquinona, se obtiene una mezcla 3/1 de **117** y **118**, tal como se espera considerando el efecto de resonancia del sustituyente sobre la quinona (Esquema 60).



a) metoxi-*p*-benzoquinona, DCM, $h\nu$ 500 W, 0 °C, 2 h, **117**: 49%, **118**: 17%.

Esquema 60

El porcentaje de **118** obtenido mediante esta reacción es aproximadamente el mismo que al hacer la adición de metóxido sódico en el sustrato **109**, además en este caso resulta muy difícil purificar **117** y **118** puesto que el exceso de metoxibenzoquinona se separa junto con ellos.

3.- Acetoxilación de la quinona.

Por último, se intenta introducir un grupo acetoxilo en la quinona siguiendo la metodología descrita por Snapper y col.⁹⁸ que mediante una modificación de las condiciones de Thiele-Winter⁹⁹ consigue realizar la adición de un grupo acetoxilo al anillo quinónico de **A**. (Figura 37).

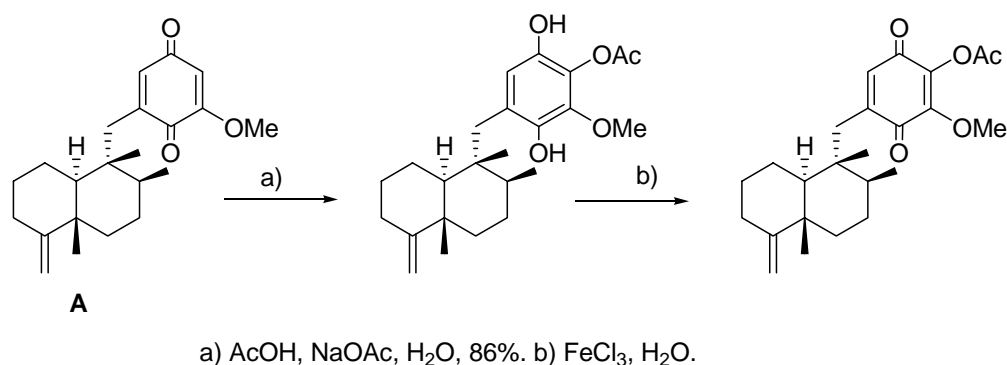


Figura 37

Por tratamiento de **109** con una disolución saturada de acetato sódico en ácido acético durante seis días se obtienen únicamente mezclas complejas, posiblemente de productos de sobreoxidación. Cuando esta misma reacción se realiza en presencia de anhídrido acético, durante 8 días únicamente se recupera el producto de partida

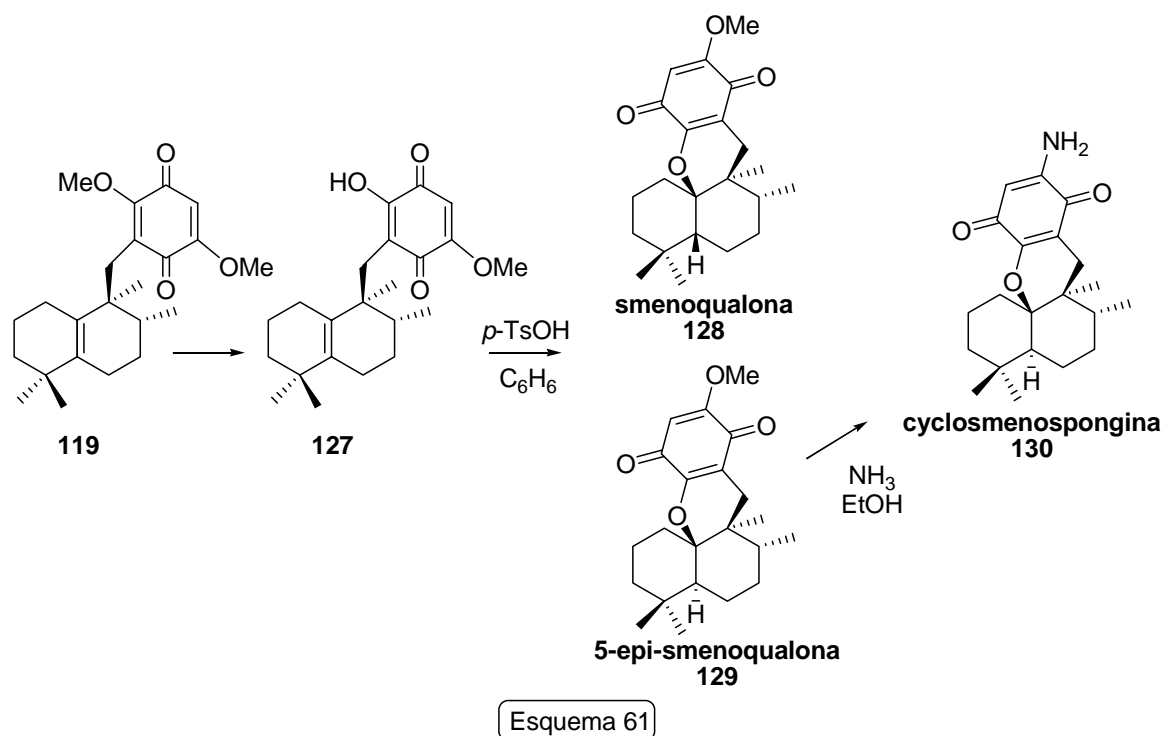
Dado que no se consigue incrementar el rendimiento de obtención de **118** mediante ninguna de las estrategias propuestas, la síntesis de los compuestos objetivo se continúa con el dimetoxi derivado **119** ya obtenido.

⁹⁸ Radeke, H. S.; Digits, C. A.; Bruner, S. D.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2823.

⁹⁹ a) McOmie, J. F. W.; Blatchly, J. M. *Org. React.* **1972**, *19*, 199. b) Almeida, W. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1367. c) Sargent, M. V.; Wangchareontrakul, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1990**, 1429. d) Blatchly, J. M. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1972**, 2286.

2.3.4 Obtención de los productos naturales neomamanuthaquinona, smenoqualona, cyclosmenospongina.

Neomamanuthaquinona metil éter **119** es el intermedio adecuado para abordar la síntesis de neomamanuthaquinona **127**, de acuerdo con el esquema sintético que se propone a continuación (Esquema 61)



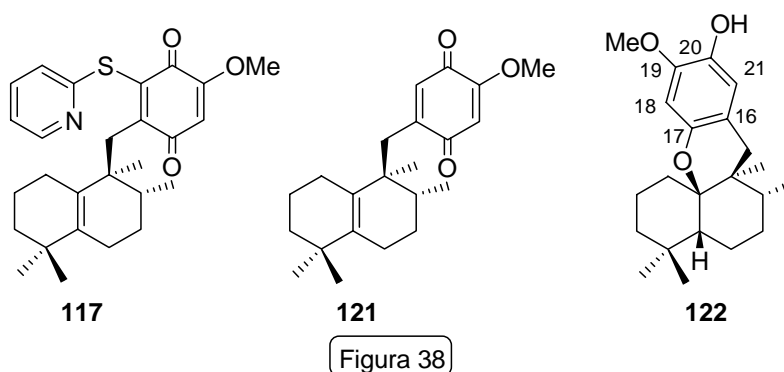
Una desmetilación selectiva de **119** conduciría a neomamanuthaquinona **127** desde la que es posible abordar la síntesis de smenoqualona **128** y cyclosmenospongina **130**. (Esquema 61).

- **Ensayos de desmetilación de 117, 121 y 122.**

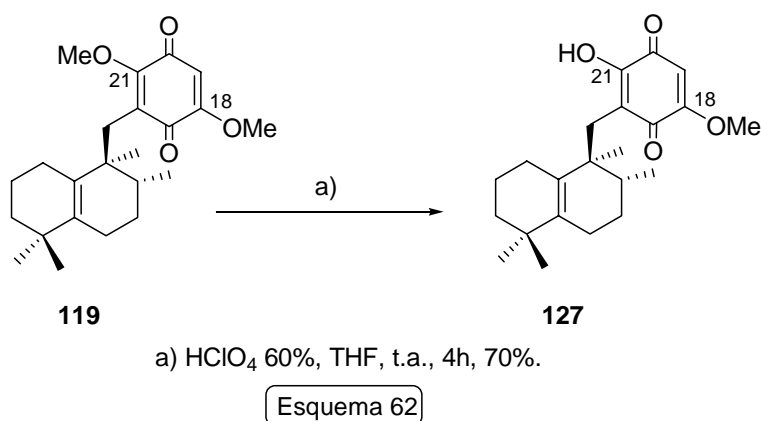
Antes de continuar con dicha síntesis, dado que la cantidad disponible de **119** es pequeña, se ensayan diferentes condiciones de reacción con el compuesto mayoritario de la reacción de Barton **117** con su producto de reducción **121** y con **122** con vistas a su posible utilización en el sustrato **119**.

En la bibliografía se encuentran numerosos ejemplos de desprotección de sistemas quinónicos que contienen grupos metoxilo, mediante la utilización de HClO_4 o BCl_3 ¹⁰⁰

Se han realizado varios intentos de desmetilación de **117**, **121** y **122** (Figura 38) utilizando diferentes reactivos, HClO_4 ,¹⁰¹ BBr_3 ,¹⁰² TMSCl/NaI ,¹⁰³ pero en ninguno de los casos se obtiene el producto de desmetilación.



Cómo se verá a continuación este comportamiento contrasta con el de sustratos como **119** (Esquema 62).



¹⁰⁰ a) Stahl, P.; Kissau, M.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586. b) Kubo, I.; Kim, M.; Ganjian, I. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2653. c) Kubo, I.; Kamikawa, T.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3825.

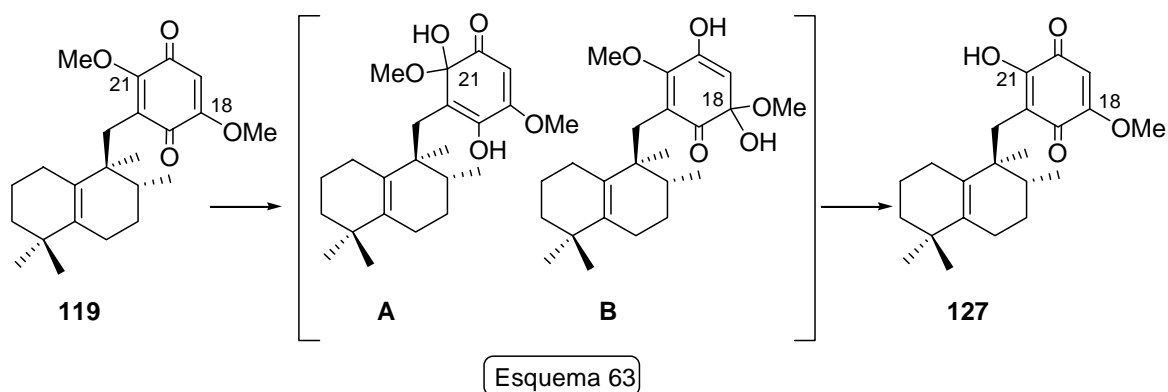
¹⁰¹ a) Fukuyama, Y.; Kiriya, Y.; Kodama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1770. b) Kubo, I.; Kamikawa, T.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3825. c) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261. d) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819.

¹⁰² a) Chai, C. L. L.; Elix, J. A.; Moore, F. K. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8915. b) Owton, W. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 2409.

¹⁰³ Wang, R.; Fang, F.; Tang, L.-Q.; Liu, Z.-P. *Letters in Org. Chem.* **2008**, *5*, 461.

Por reacción de **119** con HClO_4 ¹⁰⁴ se obtiene **127** con rendimiento de 70% (Esquema 62). Las propiedades espectroscópicas de **127** $[\alpha]_D^{22} = -9.1$ (*c* 0.1, CHCl_3), coinciden con las descritas para el producto natural neomamanuthaquinona. En bibliografía se encuentran diferentes valores para el poder rotatorio de dicho producto natural $[\alpha]_D^{22} = +3.3$ (*c* 0.14, CHCl_3),¹⁰⁵ $[\alpha]_D^{22} = +11$ (*c* 0.09, CHCl_3),¹⁰⁶ si bien, en cualquier caso, el valor de la rotación óptica de **127** es del orden de las descritas para neomamanuthaquinona y de signo contrario, de manera que **127** será el enantiómero del producto natural.

La selectividad observada durante esta etapa puede explicarse al considerar la estabilidad relativa del enol tetrasustituido **A** formado por adición conjugada de H_2O en la posición C-21 de la quinona frente al enol menos sustituido **B** que surgiría por adición conjugada a C-18, tal como se observa en el esquema 63.

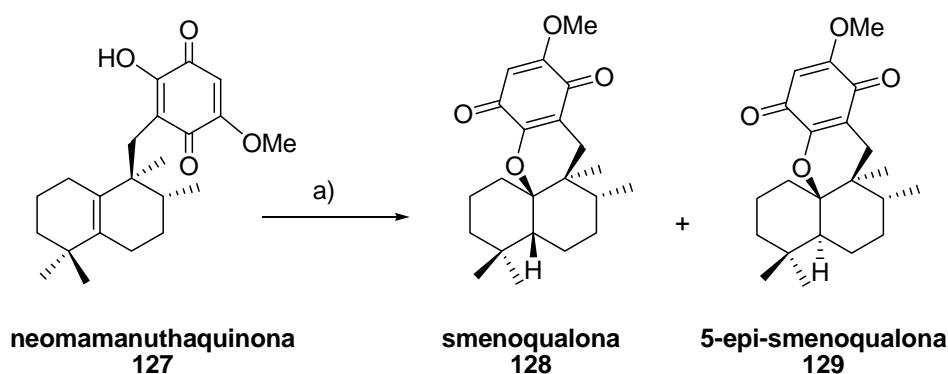


La reacción de **127**, con $p\text{-TsOH}/\text{C}_6\text{H}_6$ ³¹ proporciona una mezcla multicomponente de la que sólo se consigue aislar una pequeña cantidad de **128** y **129** (Esquema 64)

¹⁰⁴a) Fukuyama, Y.; Kiriyama, Y.; Kodama, M. *Chem. Pharm Bull.* **1998**, *46*, 1770. b) Kubo, I.; Kamikawa, T.; Miura, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3825. c) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Kim, S. H.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261. d) Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819.

¹⁰⁵Yong, K. W. L.; Jankam, A.; Hooper, J. N. A.; Suksamrarn, A.; Garson, M. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6341.

¹⁰⁶Utkina, N. K.; Denisenko, V. A.; Scholokova, O. V.; Makarchenko, A. E. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1263.



a) *p*-TsOH, C₆H₆, reflujo, 30 min, **128**: 24%, **129**: 20%.

Esquema 64

En el espectro de RMN ¹H de **128** se aprecia un desapantallamiento de la señal correspondiente al Me-12 de 0.3 ppm con respecto a la que aparecía en **127** de forma análoga a lo que ocurre entre el aureol **113** (compuesto cíclico) y su hidroquinona precursora **111**. La señal del espectro de RMN ¹³C correspondiente a un C cuaternario a 87.7 ppm, junto con la ausencia de los carbonos olefínicos correspondientes al doble enlace de la decalina pone de manifiesto la formación del puente oxigenado entre C-10 y C-21. Las propiedades espectroscópicas de **128** [α]_D²² = -63.5 (*c* 0.1, CHCl₃), coinciden con las descritas para el producto natural smenoqualona [α]_D²² = +70 (*c* 1.25·10⁻³, CHCl₃).¹⁰⁷ Los poderes rotatorios de smenoqualona y de **128** son de signo opuesto por lo que **128** es el enantiómero de dicho producto natural.

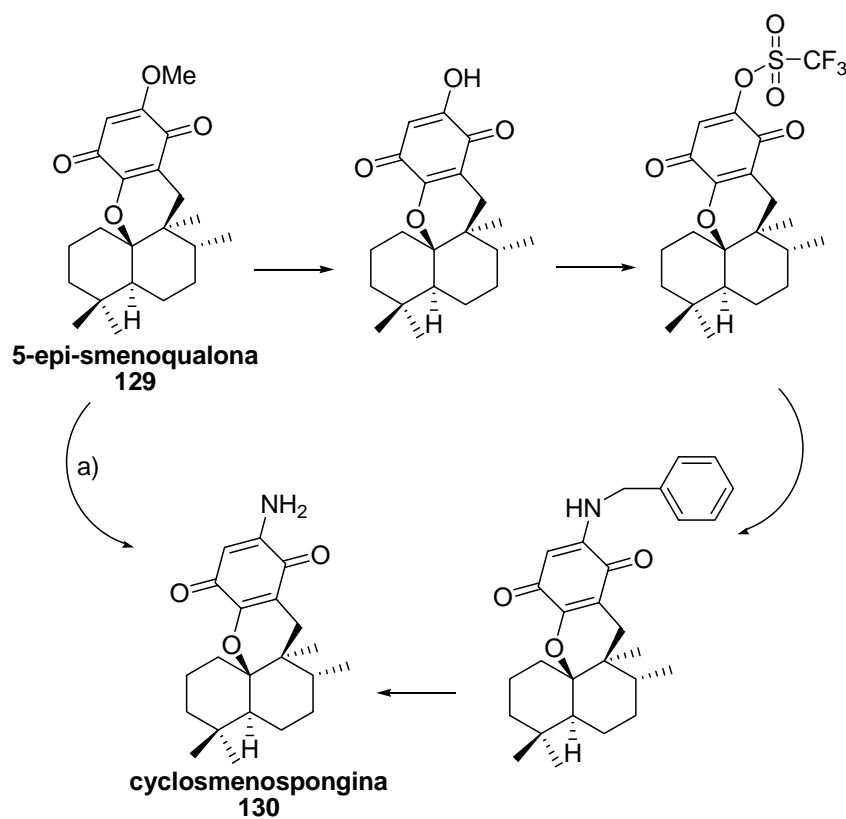
En el espectro de RMN ¹³C de **129** de forma análoga a lo que ocurría en el de **128**, la presencia de una señal de C cuaternario a 86.4 ppm y la ausencia de las señales correspondientes a C olefínicos de la decalina ponen de manifiesto la formación del puente oxigenado. Las propiedades espectroscópicas de **129**, [α]_D²² = +69.3 (*c* 0.1, CHCl₃), coinciden con las descritas para 5-epi-smenoqualona [α]_D²² = -75.6 (*c* 0.16, CHCl₃).¹⁰⁸ Los signos de los poderes rotatorios indican que ambos compuestos son enantiómeros.

¹⁰⁷ Bourguet-Kondracki, M. L., Martin, M. T.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8079.

¹⁰⁸ Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 753.

La transformación de 5-epi-smenoqualona, en cyclospinospongina ya ha sido realizada anteriormente por lo que la síntesis aquí descrita constituye una síntesis formal del enantiómero del sesquiterpeno quinona/hidroquinona cyclospinospongina.

La reacción directa de **129** con NH_3/EtOH .¹⁰⁹ conduce a cyclospinospongina **130** con muy bajo rendimiento por lo que en el futuro podría ensayarse dicha aminación utilizando la metodología de Buchwald-Hartwig¹¹⁰ (Esquema 65).



a) NH_3 aq. 25 %, EtOH aq. 50%, piridina, t.a., 24 h, 44%.

Esquema 65

¹⁰⁹ Utkina, N. K.; Denisenko, V. A.; Scholokova, O. V.; Makarchenko, A. E. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1263.

¹¹⁰ Schön, U.; Messenger, J.; Buchholz, M.; Reinecker, U.; Thole, H.; Prabhu, M. K. S.; Konda, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7111.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

ESTUDIOS PREVIOS ADOCIA SULFATOS

• ESTUDIOS PREVIOS PARA LA SÍNTESIS DE ADOCIASULFATOS

En el apartado anterior se describe la metodología a seguir para obtener compuestos quinónicos, más concretamente sesquiterpenos quinona/hidroquinona. Esta metodología podría aplicarse a la síntesis de compuestos con anillo quinónico y un resto terpénico diferente como el de los triterpeno quinoles.

Los adociasulfatos son un tipo de triterpeno quinoles (merotriterpenos) que forman un grupo de metabolitos relativamente raros cuyo interés se debe a las importantes actividades biológicas que presentan¹¹¹ como antifúngicos, inhibidores de transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de fosfatidilinositol específico de fosfolipasa C e inhibidores de la proteína motor de la kinesina.

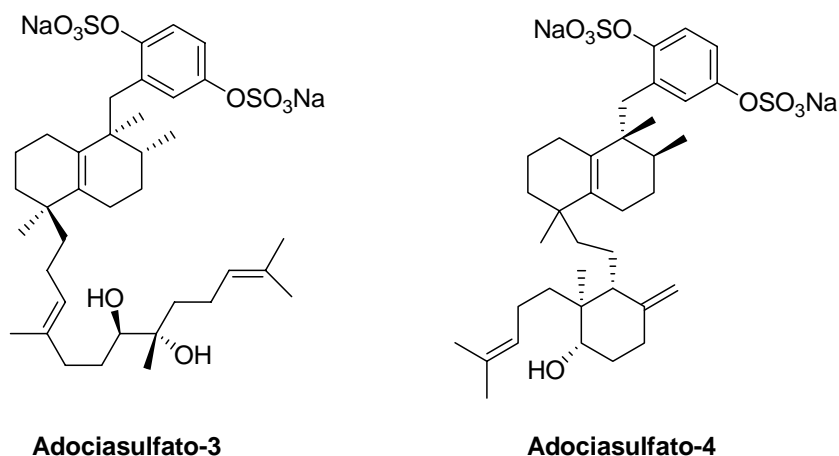
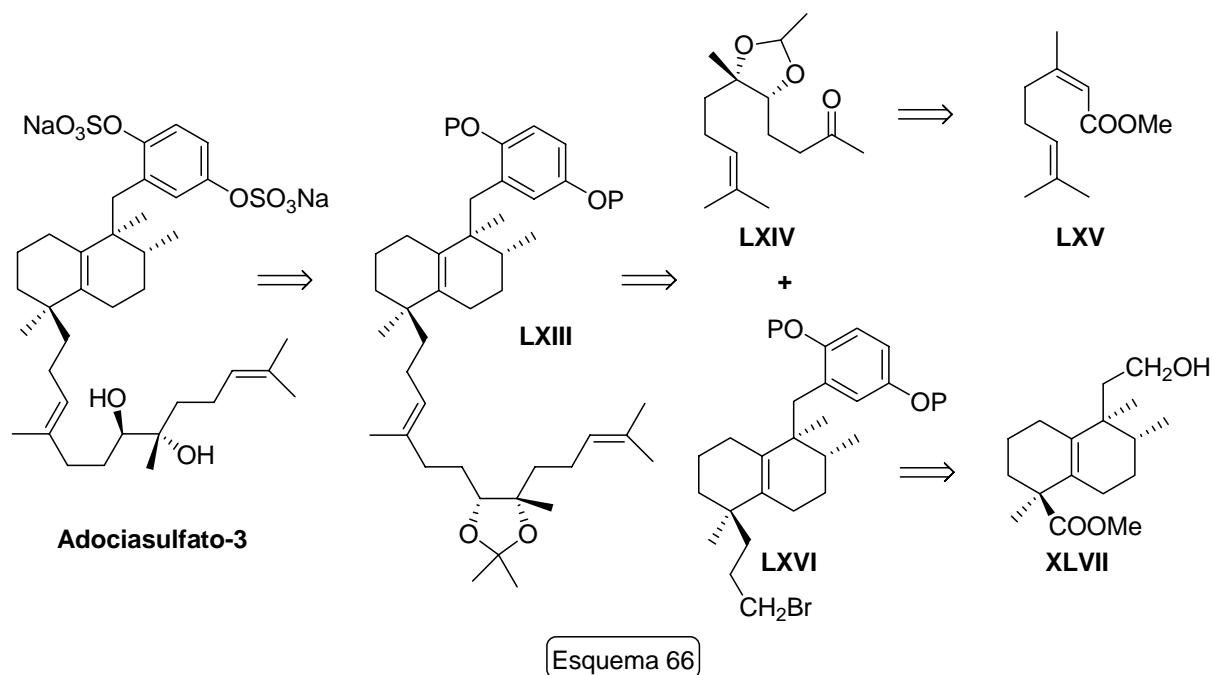


Figura 39

Adociasulfato 3 (Figura 39) es un nuevo producto natural que inhibe el transporte a través de los microtúbulos pues actúa sobre la proteína motor, kinesina. En nuestro grupo de investigación se están iniciando los trabajos dirigidos hacia la síntesis de adociasulfato 3. La

¹¹¹ a) West, L. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1001. b) Rubio, B. K.; Soest, R. W. M. Van; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 628. c) Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. *Science* **1998**, *280*, 292. d) Blackburn, C. L.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8429. e) Fakami, A.; Ikeda, Y.; Kondo, S.; Naganawa, H.; Takeuchi, T.; Furuya, S.; Hirabayashi, Y.; Shimoike, K.; Hosaka, S.; Watanabe, Y.; Umezawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1201. f) Isaacs, S.; Hizi, A.; Kashman, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4275. g) Isaacs, S.; Kashman, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2227. h) Kalaitzis, J. A.; de Almeida-Leone, P.; Harris, L.; Butler, M. S.; Ngo, A.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5571.

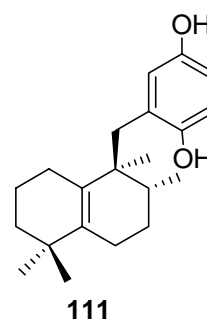
obtención de este producto natural se pretende desarrollar de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (Esquema 66).



A adociasulfato 3, se puede acceder desde el intermedio **LXIII** realizando la desprotección del diol de la cadena y la esterificación de la hidroquinona. El intermedio **LXIII** que ya contiene el esqueleto carbonado requerido se puede conseguir mediante reacción del iluro derivado de **LXVI** con el compuesto carbonílico **LXIV**. La obtención de los derivados **LXIV** y **LXVI** se consigue por elongación del derivado **LXV** procedente de nerol y desde el tetranor derivado **XLVII** respectivamente. Con este último, primero debe procederse a la elongación de la cadena sur y posteriormente introducir la *p*-quinona mediante reacción fotoquímica de Barton. La estereoquímica del glicol del fragmento **LXIV** se controlará mediante reacción de dihidroxilación asimétrica.

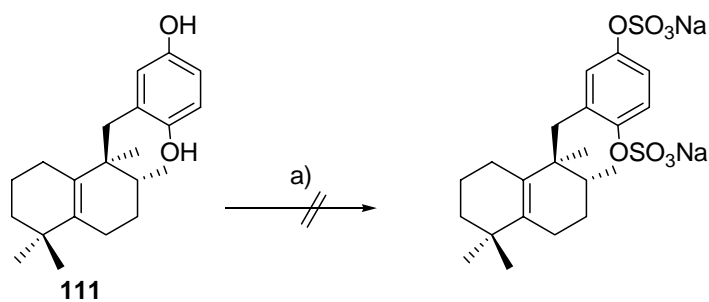
Antes de comenzar con la síntesis de este tipo de meroterpenos se quiere estudiar la transformación de los sesquiterpeno hidroquinonas en sus sulfato-derivados correspondientes, para abrir de este modo una vía a la síntesis de productos naturales como los adociasulfatos o los sesquiterpenos quinona/hidroquinona sulfatados.

A continuación se describe la obtención de análogos de adociasulfatos desde la hidroquinona **111**.



- Un método para la síntesis de sulfatos de fenoles,¹¹² carbohidratos,¹¹³ esteroides,¹¹⁴ etc, descrito en la síntesis de este tipo de derivados, es la utilización de H₂SO₄ en presencia de dicitclohexilcarbodiimida. Estas condiciones, sin embargo, no parecen las más adecuadas para aplicar a un sustrato como **111**, en el que un medio ácido podría ocasionar ciclación de la hidroquinona sobre el doble enlace de la decalina.

- En 1987 se describió un método alternativo a la utilización de ácido sulfúrico para obtención de sulfato-derivados que consiste en la utilización de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio/DCC.¹¹⁵ Esta metodología permitió la síntesis de varios sulfatos de flavonoides con buen rendimiento y resulta más adecuada para aplicarla a la obtención de los sulfatos derivados de la sesquiterpeno hidroquinona **111** (Esquema 67).



a) Bu₄NHSO₄, DCC, Piridina, 4 °C → t.a., 51 h.

Esquema 67

Por reacción de **111** con Bu₄NHSO₄ en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y piridina, se obtiene un producto de reacción del que resulta muy engorrosa la purificación de sus componentes (Esquema 67).

Se realizan varios intentos de aislamiento de los sulfato derivados mediante filtración a través de sephadex LH-20 y sephadex G-10, así como cromatografía sobre gel de sílice y extracción con distintos disolventes orgánicos a diferente pH, pero en ningún caso se puede acceder a los productos deseados.

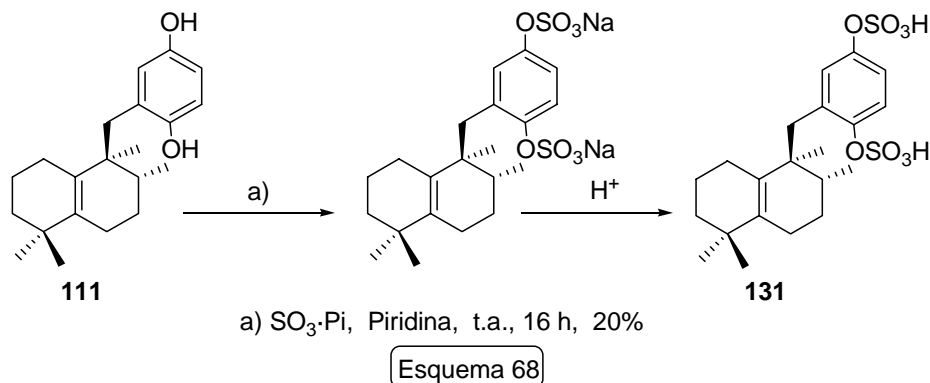
¹¹² a) Hoiberg, C. P.; Mumma, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4273.

¹¹³ Mumma, R. O.; Hoiberg, C. P. *Carbohydr. Res.* **1970**, *14*, 119.

¹¹⁴ Mumma, R. O.; Hoiberg, C. P.; Weber, W. W. *Steroids* **1969**, *14*, 67.

¹¹⁵ Barron, D.; Ibrahim, R. K. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5197.

• El complejo comercial $\text{SO}_3\cdot\text{Pi}$ se ha utilizado en la obtención de sulfatos derivados de hidroquinona, para la síntesis de Adociasulfato 1.¹¹⁶ Se decide, por tanto aplicar esta metodología para obtener los derivados de **111** deseados. (Esquema 68).



Por reacción de **111** con $\text{SO}_3\cdot\text{Pi}$, utilizando piridina como disolvente se obtiene una mezcla de reacción de la que la purificación de los sulfatos derivados resulta complicada. La parte soluble en agua, del crudo de reacción se cromatografía sobre sephadex G-10 empaquetada con agua y se separan diferentes fracciones cuyo contenido se evalúa por RMN ^1H en D_2O . Las fracciones que contienen los sulfatos derivados disueltas en agua se acidulan y se extraen con disolvente orgánico. Se obtiene un compuesto en cuyo espectro de RMN ^1H en D_2O se aprecia un desapantallamiento de las señales correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático, con respecto al producto de partida. Esto que indica que ha tenido lugar la esterificación. Como estructura de **131** se propone, por tanto, el hidrogenosulfato del esquema 68.

Para la síntesis de adociasulfato 3 propuesta para el futuro, lo más adecuado sería realizar la reacción de sulfatación en la última etapa de dicha síntesis. El manejo y la estabilidad de dichos compuestos, tal como se ha podido comprobar con los sesquiterpenos utilizados como modelo, así lo aconsejan.

¹¹⁶ Bogenstätter, M.; Limberg, A.; Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12206.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

PRUEBAS DE ACTIVIDAD

• **PRUEBAS DE ACTIVIDAD**

Los compuestos que aparecen en la figura 40 han sido sometidos a pruebas de actividad frente a diferentes líneas tumorales humanas: HL-60 (leucemia mieloide aguda), HeLa (carcinoma de cervix), A549 (carcinoma de pulmón), HT-29 (carcinoma de colon).

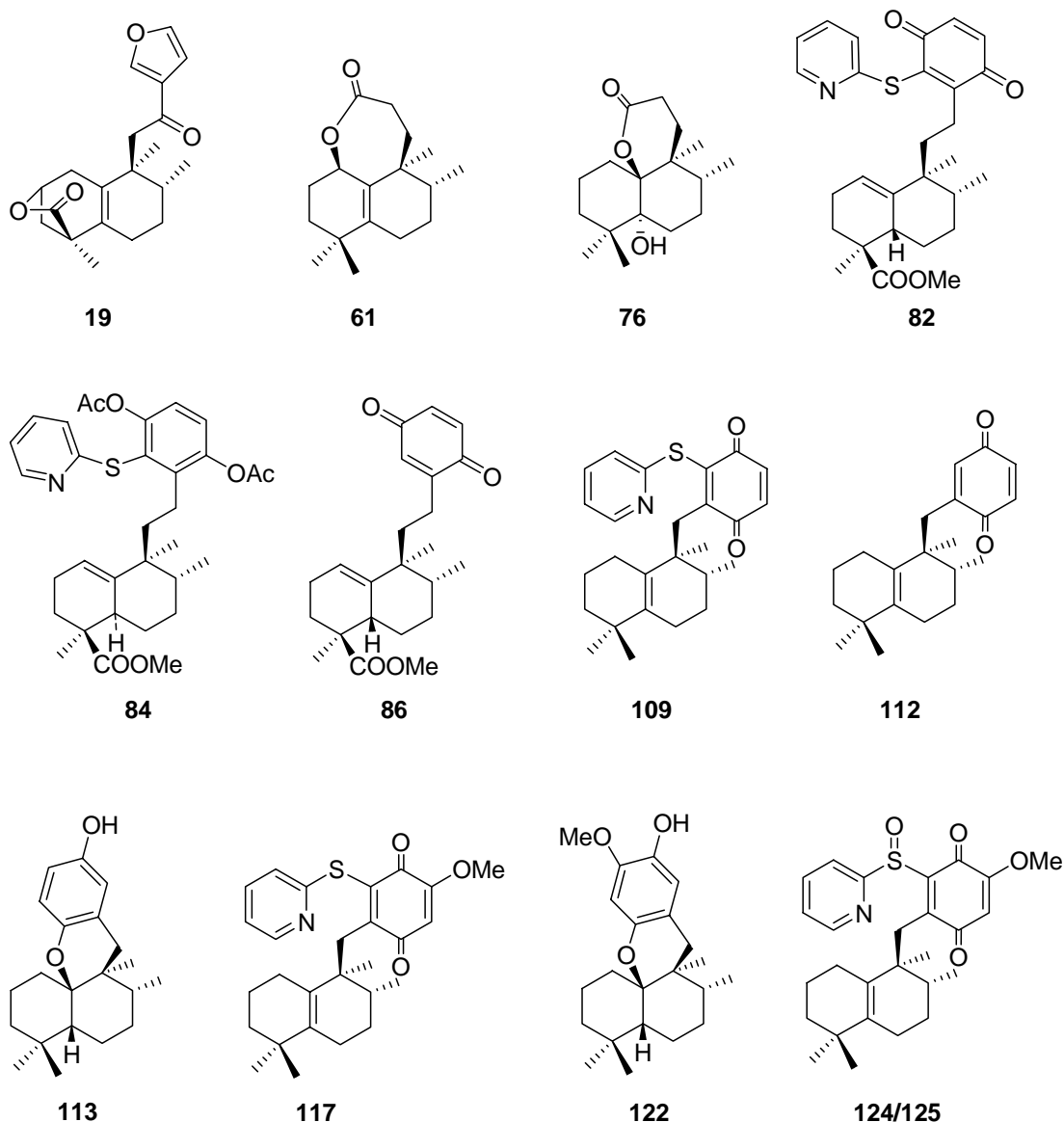


Figura 40

La actividad antitumoral *in vitro* de la *ent*-halimanolida **19**, de las lactonas **61** y **76**, de las homosesquiterpeno quinona/hidroquinonas **82**, **84** y **86** de las sesquiterpeno quinonas **109**, **112**, **117** y **124/125** y de aureol **113** y 19-metoxi-aureol **122** ha sido determinada mediante medida de

su capacidad citotóxica y citoestática frente a varias líneas celulares tumorales humanas (HL-60, HeLa, A549 y HT-29) por ensayos XTT (actividad mitocondrial) en los que se determina la actividad metabólica de las células viables. Las células fueron incubadas utilizando medios de cultivo DMEM conteniendo un 10% de suero fetal bovino en ausencia y presencia de los compuestos indicados en un rango de concentraciones de 10^{-4} a 10^{-8} M en una placa de 96 pocillos, dejándolas un periodo de incubación de 72 h a 37°C en una atmósfera de aire/CO₂ (19/1) humidificada. Las medidas se realizaron por triplicado, determinándose los valores de IC₅₀ (concentración del compuesto requerida para causar el 50% de inhibición en la proliferación celular con respecto a los cultivos de control no infectados). Los datos indicados son valores medios \pm S.E. de tres determinaciones independientes.¹¹⁷

Compuesto	IC ₅₀ (10 ⁻⁵ M)			
	HeLa	A549	HT-29	HL-60
61	2.1 \pm 0.1	> 10	> 10	> 10
76	> 10	> 10	> 10	> 10
19	1.6 \pm 0.1	> 10	> 10	> 10
82	2.0 \pm 0.4	2.8 \pm 0.1	2.6 \pm 0.2	0.37 \pm 0.03
86	2.5 \pm 0.1	2.6 \pm 0.2	2.5 \pm 0.1	0.31 \pm 0.01
84	3.0 \pm 0.3	3.1 \pm 0.1	3.2 \pm 0.1	2.4 \pm 0.1
109	0.31 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.5	0.23 \pm 0.3
112	3.1 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1	3.1 \pm 0.1
117	3.2 \pm 0.1	2.9 \pm 0.2	2.9 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1
124/125	2.6 \pm 0.3	2.9 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	2.9 \pm 0.1
113	2.6 \pm 0.1	> 10	> 10	2.2 \pm 0.3
122	2.6 \pm 0.1	3.2 \pm 0.1	2.9 \pm 0.2	0.52 \pm 0.5

Tabla 20

A la vista de los resultados de inhibición obtenidos con estos compuestos se pueden sacar las siguientes conclusiones:

¹¹⁷ TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5965; b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743.

- La δ -lactona **76** no resulta activa frente a ninguna de las líneas celulares en las que se ha ensayado, mientras que la ϵ -lactona **61** y la γ -lactona natural **19** presentan actividad únicamente frente a la línea celular HeLa.
- En el caso de los compuestos homosesquiterpeno quinona/hidroquinona **82**, **84** y **86** parece que la presencia de un anillo hidroquinónico hace aumentar ligeramente el IC₅₀ lo que indica que los compuestos quinónicos resultan ligeramente más activos que los compuestos hidroquinónicos.
- Entre los compuestos **109**, **112**, **117**, **124/125** y **113**, **122** todos ellos sesquiterpenos quinona/hidroquinona, el que presenta menores valores de IC₅₀ resulta ser **109**, compuesto con anillo quinónico y resto tiopiridina. **117** y **124/125** que poseen el resto tiopiridina sobre el anillo quinónico tienen valores más elevados de IC₅₀ posiblemente debido a la presencia de un grupo metoxilo sobre la posición C-19. Aunque las diferencias en la inhibición son pequeñas.
- La presencia de un grupo metoxilo sobre el anillo aromático en el esqueleto de aureol **113** aumenta la actividad frente a las líneas tumorales A549, HT-29 y HL-60 (compuesto **122**).

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS GENERALES

1. INSTRUMENTACIÓN

Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elementer 241 (Imagen 2), 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.



Imagen 2

Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) (Imagen 3) y están sin corregir.



Imagen 3

Espectroscopía de IR

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Imagen 4) en película capilar sobre cristales de NaCl.



Imagen 4

Espectroscopía de RMN

^1H y ^{13}C

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz ^1H y 50 MHz ^{13}C) (Imagen 5) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Imagen 6), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



Imagen 5

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.



Imagen 6

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH , CH_2 y CH_3 utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° y 135° .

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.

HMOC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1.5 ms y

los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes 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 procesamiento se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

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

Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 (Figura 6, izquierda) 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. También se ha utilizado el espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied Biosystems QSTAR XL. Dispone de sondas de electrospray, A.P.C.I. y fotospray, pudiendo trabajar en modo positivo y negativo. Es capaz de determinar la masa exacta de un compuesto, o de uno de sus fragmentos mediante espectrometría de masas bidimensional, con un margen de error del 0.0005% (Imagen 7, derecha).

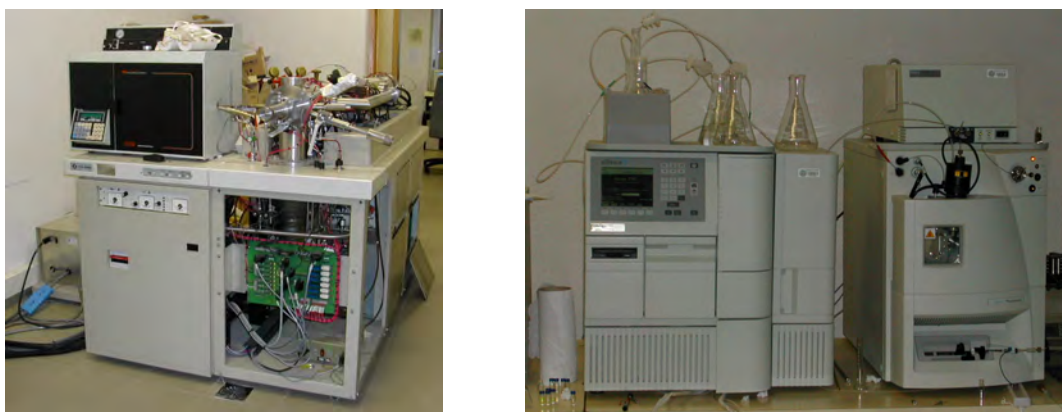


Imagen 7

Difracción de Rayos-X

La determinación de estructuras cristalinas se ha realizado mediante la utilización de un equipo de difracción de Rayos X en monocristal SEIFERT XRD 3003 SC (Imagen 8). El equipo lleva adaptado un dispositivo de baja temperatura OXFORD CRYOSSYSTEMS que utiliza flujo de nitrógeno para mantener el cristal a una temperatura controlada. El operar a baja temperatura disminuye la agitación térmica de los átomos, con lo que se determinan con mayor precisión sus propiedades y se evitan fenómenos de desnaturalización, deshidratación, etc...

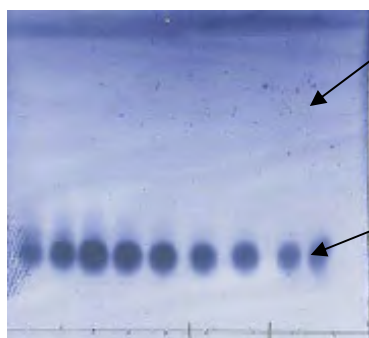


Imagen 8

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 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.



Placa de sílice Merck sobre un soporte de aluminio.

Manchas observadas al revelar la placa con molibdato amónico en $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ al 0.05/1 p/v.

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

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

PARTE EXPERIMENTAL

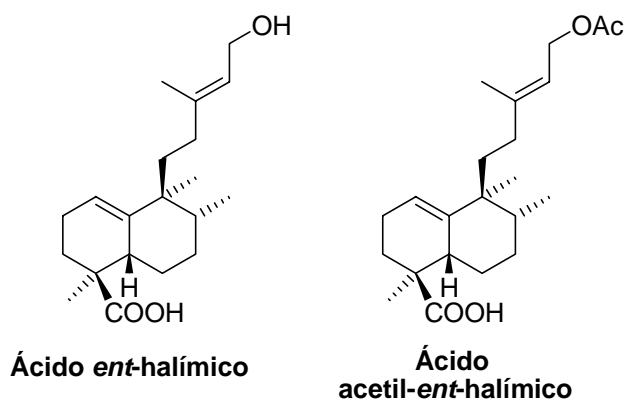
ENT-HALIMANOLIDA

EXTRACCIÓN DE ÁCIDO ENT-HALÍMICO

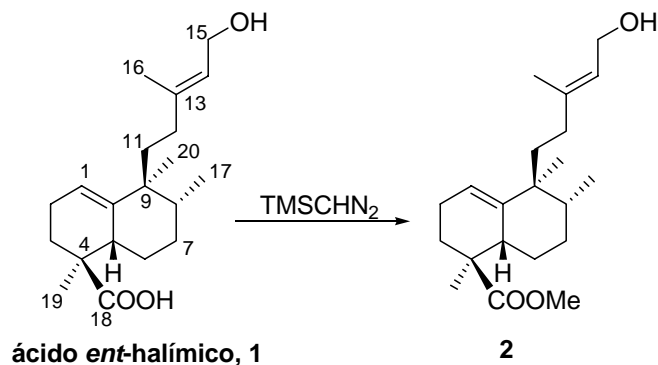
La planta *Halimium viscosum*, se recogió en Villarino de los Aires (Salamanca) en Mayo de 1999, se dejó secar al aire y una vez seca se troceó lo más finamente posible.

Par realizar la extracción de ácido *ent*-halímico, 1 Kg de la planta así preparada, se introduce en un erlenmeyer y se deja en éter a temperatura ambiente durante 48 h. Al cabo de este tiempo, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 75 g de extracto, que representa un 7.5 % respecto al peso de planta seca.

130 g de este extracto, se cromatografían sobre 700 g de gel de sílice, comenzando la elución con una mezcla de hexano/AcOEt 9/1, y aumentando la polaridad progresivamente. De este modo, se obtienen 68 g de una mezcla de ácido *ent*-halímico y ácido acetil-*ent*-halímico en una proporción aproximada 1/1, lo cual representa un 52% del extracto bruto de la planta.



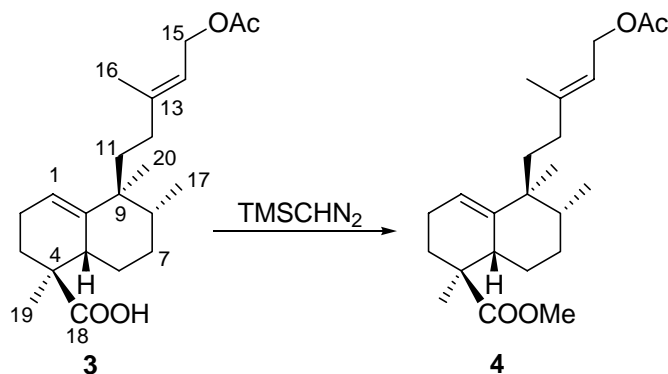
Estos ácidos se emplearán como producto de partida en las síntesis propuestas en este trabajo.

Esterificación del ácido *ent*-halímico: 2

Sobre una disolución del producto natural ácido *ent*-halímico, **1** (12.31 g, 38.90 mmol) procedente del extracto en éter de *Halimum viscosum* (quimiotipo Villarino de los Aires) en C₆H₆/MeOH (1:1, 100 mL) a t.a. se añade TMSCHN₂ 2M en éter (25 mL, 50 mmol), y se agita durante 1 h. Al cabo de este tiempo se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 326 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 8/2), obteniéndose **2** (12.6 g, 99%).

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

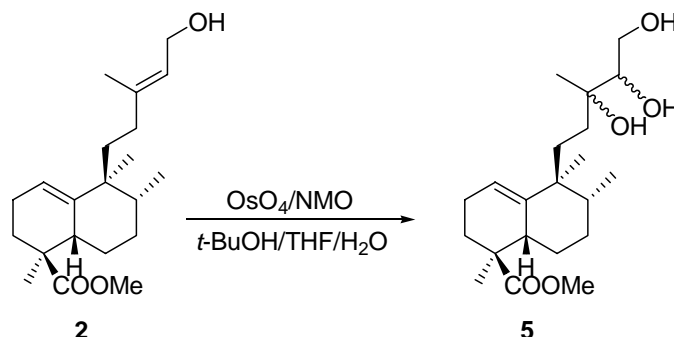
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.41; **[α]_D²²** = +57.8 (*c* 1.25, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3405, 1732, 1462, 1381, 1258, 1196, 1115, 1082, 1001; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.45 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-14), 5.35 (1H, s ancho, H-1), 4.13 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-15), 3.63 (3H, s, -COOMe), 2.73-2.58 (1H, m, H-5), 1.67 (3H, s, Me-16), 2.35-1.11 (13H, m), 1.09 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 178.4 (C-18), 141.2 (C-10), 140.6 (C-13), 122.8 (C-14), 119.6 (C-1), 59.2 (C-15), 51.5 (-COOMe), 44.8 (C-4), 42.7 (C-9), 38.3 (C-8), 38.3 (C-5), 37.7 (C-11), 33.8 (C-12), 30.6 (C-3), 30.0 (C-7), 22.9 (C-6), 22.7 (C-2), 22.3 (C-20), 19.9 (C-19), 16.4 (C-16), 15.4 (C-17); **EMIEAR:** Calculado para C₂₁H₃₄O₃-HOH: 316.2402; observado: 316.2412.

Esterificación del ácido acetil-*ent*-halímico: 4

Sobre una disolución del producto natural ácido acetil-*ent*-halímico, **3** (18.70 g, 51.6 mmol) procedente del extracto en éter de *Halimum viscosum* (quimiotipo Villarino de los Aires) en C₆H₆/MeOH (1:1, 103 mL) a temperatura ambiente se añade TMSCHN₂ 2M en éter (27 mL, 54 mmol), y se agita durante 1 h. Al cabo de este tiempo se evapora el disolvente. Se obtiene así, **4** (19.2 g, 99%).

15-acetoxi-*ent*-halima-1(10),13E-dien-18-oato de metilo, 4:

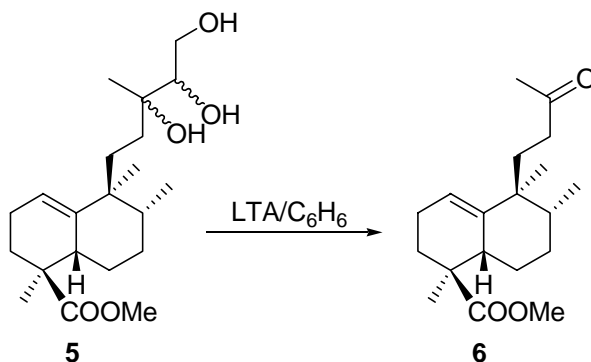
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.5; **[α]_D²²** = +51.4 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3430, 2921, 1732, 1468, 1381, 1227, 1156, 1112, 1030; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.33 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-14), 5.30-5.27 (1H, m, H-1), 4.54 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H-15), 3.61 (3H, s, -COOMe), 2.67-2.58 (1H, m, H-5), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 2.10-1.06 (13H, m), 1.68 (3H, s, Me-16), 1.08 (3H, s, Me-19), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.77 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 178.4 (C-18), 171.1 (MeCOO-), 143.6 (C-13), 141.1 (C-10), 119.7 (C-14), 117.5 (C-1), 61.5 (C-15), 51.6 (-COOMe), 44.8 (C-4), 42.7 (C-9), 38.3 (C-8), 38.3 (C-5), 37.4 (C-11), 33.9 (C-12), 30.5 (C-3), 28.3 (C-7), 22.9 (C-2), 22.8 (C-6), 22.4 (C-16), 21.0 (MeCOO-), 20.0 (C-19), 16.7 (C-20), 15.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₃H₃₆O₄ (M)⁺: 376.2614; observado: 376.2610.

Reacción de *cis*-hidroxilación de 2: 5

Sobre una disolución de **2** (6.10 g, 18.40 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 179 mL) se añade NMO (7.35 g, 54.30 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (1.2 mL). Al cabo de 24 h de agitación a t.a. se añade una disolución saturada de Na₂SO₃ (110 mL) y se deja agitando durante 30 min. más. A continuación se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **5** (6.6 g, 98%).

13,14,15-trihidroxi-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 5:

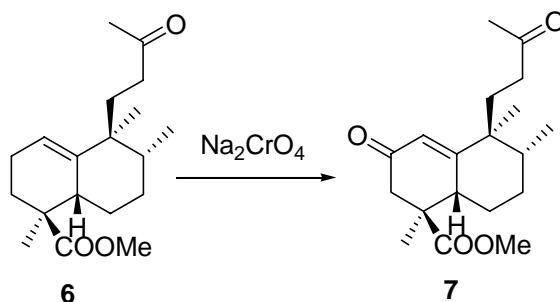
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.16; **IR** (película cm⁻¹): 3439, 2945, 1728, 1458, 1379, 1244, 1198, 1169, 1117, 1082; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30-5.18 (2H, m, H-1, H-1'), 3.80-3.50 (6H, m, H-14, H-14', H-15, H-15'), 3.61 (6H, s, -COOMe), 2.40-1.20 (15H, m), 1.08, 1.06, 1.05 y 1.04 (3H, s c/u, Me-16, Me-16', Me-19, Me-19'), 0.81 y 0.80 (3H, s c/u, Me-20, Me-20'), 0.75 (6H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17, Me-17'); **EMIE** [m/z (%)] 368 (M⁺, 1), 307 (5), 289 (10), 235 (100), 175 (90), 105 (27), 84 (62); **EMIEAR**: calculado para C₂₂H₃₈O₅(M)⁺: 382.2719; observado: 382.2724.

Reacción de 5 con LTA: 6

Sobre una disolución de **5** (6.77 g, 18.30 mmol) en C₆H₆ (122 mL) a t.a. se añade LTA (17.80 g, 40.20 mmol), y se agita durante 30 min. Tras este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita utilizando AcOEt como disolvente. El filtrado se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se cromatografía sobre 134 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **6** (5.41 g, 97%).

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

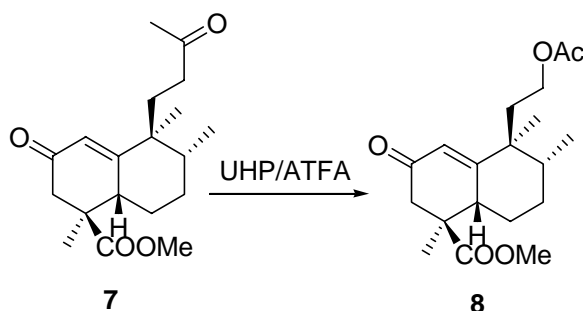
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.39; **[α]_D²²** = +101.6 (*c* = 1.25, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3050, 2947, 1726, 1480, 1379, 1354, 1256, 1184, 1117, 1082, 1001; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.18 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-1), 3.50 (3H, s, -COOMe), 2.57-2.43 (1H, m, H-5), 2.01 (3H, s, Me-16), 2.31-1.09 (13H, m), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.73 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 209.5 (C-13), 178.1 (C-18), 141.3 (C-10), 120.2 (C-1), 51.5 (-COOMe), 44.9 (C-4), 42.7 (C-9), 39.0 (C-8), 38.9 (C-12), 38.2 (C-5), 32.6 (C-11), 29.8 (C-16), 29.8 (C-3), 28.6 (C-7), 23.3 (C-6), 23.1 (C-2), 22.1 (C-20), 21.0 (C-19), 15.6 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 288 (M⁺-HOH, 12), 229 (42), 213 (14), 175 (100), 119 (28), 105 (41), 91 (27).

Reacción de 6 con Na₂CrO₄ : 7

Sobre una disolución de **6** (1.03 g, 3.36 mmol) en benceno (74 ml), se añade Na₂CrO₄ (0.95 g, 5.90 mmol), anhídrido acético (8.7 ml), ácido acético (4.7 ml) y NaOAc fundido (0.71 g, 8.70 mmol). Se calienta a 55 °C durante 15 horas. Tras este tiempo, se añade hielo, se extrae con éter y se lava con Na₂CO₃ 10% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre 34 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se separa **7** (0.71 g, 66%), junto con el producto de partida **6** (0.33 g, 31%).

2,13-dioxo-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 7:

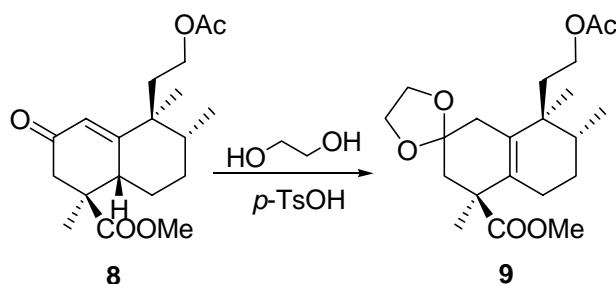
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.26; **pf**: 83 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +186.0$ (*c* 1.1, CHCl₃); **UV** (EtOH) ($\lambda_{\text{máx}}$. nm): 238; **IR** (película cm⁻¹): 1726, 1667, 1613, 1462, 1381, 1111, **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.79 (1H, s, H-1), 3.62 (3H, s, -COOMe), 2.99 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.3 Hz, H-5), 2.70 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-3_A), 2.50-2.00 (2H, m), 2.27 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-3_B), 2.12 (3H, s, Me-16), 1.90-1.70 (2H, m), 1.60-1.30 (5H, m), 1.21 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 208.1 (C-13), 196.5 (C-2), 176.6 (C-18), 169.1 (C-10), 125.1 (C-1), 52.2 (-COOMe), 46.3 (C-4), 44.8 (C-9), 42.9 (C-3), 40.8 (C-5), 40.7 (C-8), 38.3 (C-12), 32.2 (C-11), 29.8 (C-16), 28.2 (C-7), 23.5 (C-6), 21.9 (C-19), 20.6 (C-20), 15.6 (C-17); **EMIE** [*m/z* (%)] 320 (M⁺, 13), 219 (9), 189 (16), 243 (18), 153 (35), 121 (57), 77 (100); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₂₈O₄ (M)⁺: 320.1988; encontrado: 320.1978; **Análisis elemental**: Calculado para C₁₉H₂₈O₄: %C: 71.21, %H: 8.81. Experimental: %C: 71.07, %H: 8.92.

Reacción de 7 con UHP/ATFA: 8

Sobre una suspensión de **7** (107 mg, 0.33 mmol) y UHP (79 mg, 0.84 mmol), bajo atmósfera de argón y 0 °C, en DCM seco (6 ml), se añade ATFA (0.09 ml, 0.67 mmol). Pasados 5 min se retira el baño de hielo. Al cabo de 45 min se añade muy lentamente NaHSO₃ 40% y se deja agitando durante unos minutos. Tras los cuales se extrae con éter, se lava con NaHCO₃ 6% y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo (110 mg) se cromatografía sobre 6 g de gel de sílice flash obteniéndose **8** (68 mg, 61%), junto con producto sin transformar **7** (29 mg, 27%)

12-acetoxi-2-oxo-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 8:

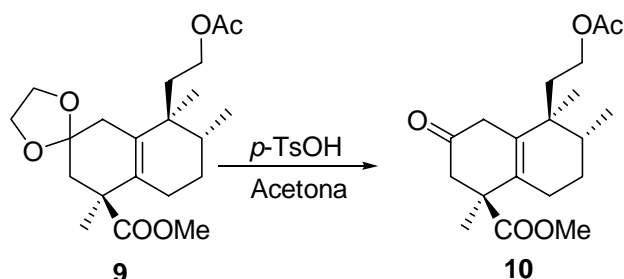
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.44; **[α]_D²²** = +110.0 (*c* 1.2, CHCl₃); **UV** (EtOH) (λ_{max}. nm): 240nm; **IR** (película cm⁻¹): 1738, 1678, 1240; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.84 (1H, s, H-1), 4.10-3.93 (1H, m, H-12_A), 3.89-3.70 (1H, m, H-12_B), 3.65 (3H, s, -COOMe), 3.10 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, H-5), 2.73 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-3_A), 2.40-2.10 (2H, m), 2.27 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, H-3_B), 2.03 (3H, s, MeCOO-), 1.90-1.70 (2H, m), 1.60-1.30 (3H, m), 1.23 (3H, s, Me-19), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, *J* = 7.5 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 196.7 (C-2), 176.6 (C-18), 170.8 (MeCOO-), 168.1 (C-10), 125.0 (C-1), 61.2 (C-12), 52.5 (-COOMe), 46.4 (C-4), 44.1 (C-9), 43.3 (C-3), 40.8 (C-5), 40.4 (C-8), 37.3 (C-11), 28.2 (C-7), 23.4 (C-6), 21.6 (C-19), 21.4 (MeCOO-), 20.9 (C-20), 15.2 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₂₈O₅ (M)⁺: 336.1937; encontrado: 336.1928.

Protección de 8 con Etilenglicol: 9

Sobre una disolución de **8** (1.02 g, 3.28 mmol) en benceno (33 mL) se añade etilenglicol (2.0 mL, 36.08 mmol) y *p*-TsOH (17 mg, 0.10 mmol) y se mantiene a ebullición en un montaje “Dean Stark” durante 16 h. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. De este modo se obtiene **9** (1.20 g, 97%).

12-acetoxi-2-etilendioxi-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-18-oato de metilo, 9:

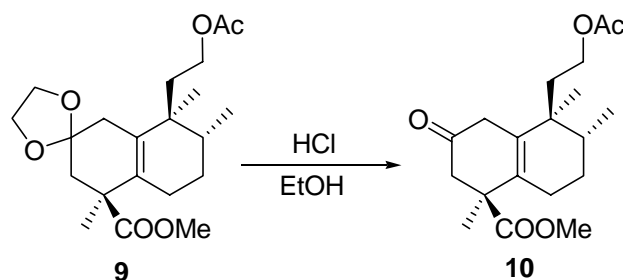
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.44; $[\alpha]_D^{22} = -19.1$ (*c* 1.3, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 1738, 1458, 1373, 1238, 1080, 1032; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.20-3.80 (6H, m, -OC₂H₄O-, H-12), 3.63 (3H, s, -COOMe), 2.41 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-3_A), 2.24 (2H, s, H-1), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 1.80-1.50 (4H, m), 1.72 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-3_B), 1.50-1.20 (3H, m), 1.33 (3H, s, Me-19), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 177.2 (C-18), 170.9 (MeCOO-), 132.7 (C-10), 130.9 (C-5), 107.5 (C-2), 64.3/64.1 (-OC₂H₄O-), 61.6 (C-12), 51.9 (-COOMe), 48.9 (C-4), 42.0 (C-3), 39.8 (C-9), 35.8 (C-1), 35.6 (C-11), 34.1 (C-8), 26.5 (C-7), 24.9 (C-6), 23.7 (C-19), 20.9 (C-20), 20.8 (MeCOO-), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₁H₃₂O₆ (M)⁺: 380.2199; encontrado: 380.2191.

Reacción de desprotección de 9: 10

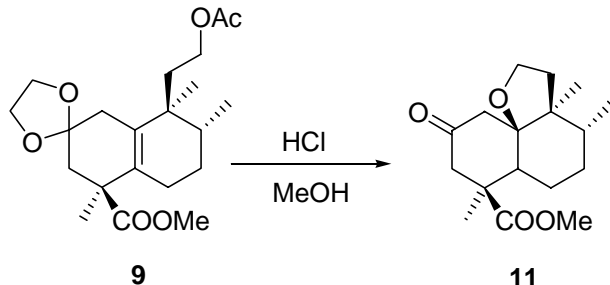
Sobre una disolución de **9** (96 mg, 0.26 mmol) en acetona (2.6 mL) se añade a temperatura ambiente *p*-TsOH (10 mg, 0.06 mmol). Al cabo de 4h de agitación se diluye con AcOEt y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 4 g de gel de sílice flash, (Hex/AcOEt 9/1), obteniéndose **10** (43 mg, 49%), junto con el producto sin transformar **9** (41 mg, 43%).

12-acetoxi-2-oxo-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-18-oato de metilo, 10:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.54; [α]_D²² = -9.8 (*c* 1.0, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2963, 1736, 1680, 1459, 1238, 1033; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.09-3.95 (1H, m, H-12), 3.83-3.74 (1H, m, H-12), 3.68 (3H, s, -COOMe), 2.92 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-1_A), 2.90 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H_A-3), 2.25 (1H, d, *J* = 15.0 Hz, H-3_B), 2.15-1.98 (3H, m), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 1.92-1.49 (5H, m), 1.27 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-20); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 208.2 (C-2), 174.3 (C-18), 170.7 (MeCOO-), 133.3 (C-10), 133.0 (C-5), 60.7 (C-12), 52.0 (-COOMe), 48.9 (C-1), 48.4 (C-4), 39.4 (C-9), 38.8 (C-3), 34.2 (C-11), 33.3 (C-8), 26.0 (C-7), 25.1 (C-6), 21.8 (C-19), 20.5 (C-20), 20.2 (MeCOO-), 15.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₂₈O₅ (M)⁺: 336.1937; encontrado: 336.1928.

Reacción de desprotección de 9: 10

Sobre una disolución de **9** (48 mg, 0.13 mmol) en EtOH (2.0 mL) se añade a t.a. HCl aq. (2M, 1.7 mL). Al cabo de 3h de agitación se diluye con Et₂O, se extrae con abundante Et₂O y se lava con H₂O y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **10** (41 mg, 92%).

Reacción de desprotección de 9: 11

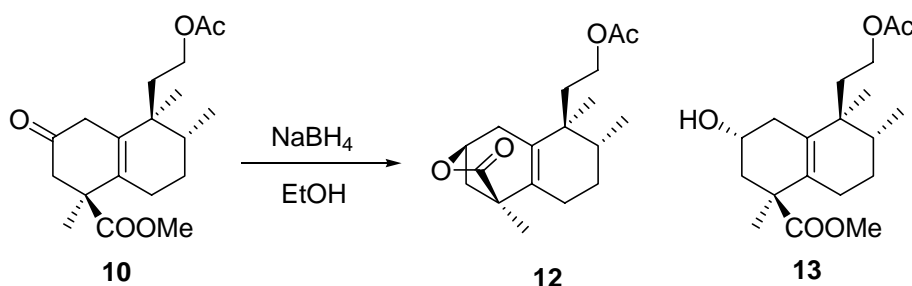
Sobre una disolución de **9** (18 mg, 0.05 mmol) en MeOH (1.5 mL) se añade a t.a. HCl conc. Al cabo de 4h de agitación se diluye con Et₂O, se extrae con abundante Et₂O. y se lava con H₂O y NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **11** (12 mg, 83%).

12,10-epoxi-2-oxo-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halima-18-oato de metilo, 11:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.49; $[\alpha]_D^{22} = -47.6$ (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2964, 1731, 1464, 1246, 1214, 1155, 1045, 1020; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.75 (2H, m, H-12), 3.55 (3H, s, -COOMe), 2.84-2.00 (4H, m), 1.90-1.50 (4H, m), 1.32 (3H, s, Me-20), 1.30-1.00 (4H, m), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ

ppm): 208.2 (C-2), 175.7 (C-18), 87.4 (C-10), 63.6 (C-12), 52.0 (-COOMe), 36.1 (C-3), 49.3 (C-5), 48.3 (C-1), 48.3 (C-4), 47.6 (C-9), 36.1 (C-11), 34.9 (C-8), 30.3 (C-7), 26.9 (C-19), 23.2 (C-6), 17.6 (C-17), 14.5 (C-20); **EMIEAR**: Calculado para $C_{17}H_{26}O_4(M+Na^+)$: 317.1723; encontrado: 317.1725.

Reacción de 10 con NaBH₄: 12 y 13



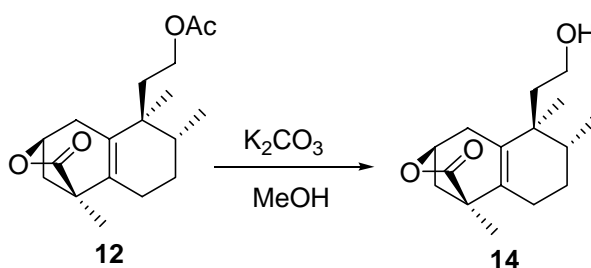
Sobre una disolución de **10** (150 mg, 0.43 mmol) en EtOH (4.3 mL) se añade a 0°C, NaBH₄ (16.2 mg, 0.43 mmol), y se agita a t.a. y bajo atmósfera de Ar, durante 3h. Tras este tiempo se añade HCl 2M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 6.0 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se separa la lactona **12** (73 mg, 49%), junto con el alcohol **13** (70 mg, 47%).

12-acetoxi-13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-18,2β-olida, 12:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.51; **[α]_D²²** = -103.1 (*c* 0.4, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2959, 1769, 1732, 1456, 1238, 1081, 1031; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.81 (1H, m, H-2), 4.03 (1H, m, H-12), 3.84 (1H, m, H-12), 2.61-2.24 (4H, m), 2.15-2.01 (3H, m), 2.02 (3H, s, MeCOO-), 1.95- 1.69 (4H, m), 1.30 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.1 (MeCOO-), 169.4 (C-18), 133.3 (C-10), 133.0 (C-5), 74.2 (C-2), 60.9 (C-12), 43.4 (C-4), 41.1 (C-1), 39.0 (C-9), 36.1 (C-3), 33.0 (C-8), 31.2 (C-11), 25.9 (C-7), 23.8 (C-6), 21.6 (C-19), 20.8 (MeCOO-), 16.8 (C-20), 15.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $C_{18}H_{24}O_4 (M+Na^+)$: 329.1723; encontrado: 329.1716.

12-acetoxi-2 α -hidroxi-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-18-oato de metilo, 13:

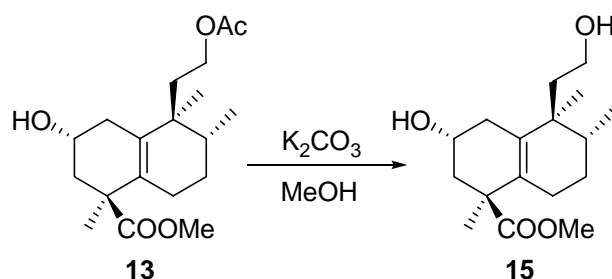
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.24; $[\alpha]_D^{22} = -88.0$ (c 0.7, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3440 (ancha), 2938, 1732, 1460, 1368, 1273, 1162, 1045; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.01 (3H, m, H-2, H-12), 3.64 (3H, s, $-\text{COOMe}$), 2.48-2.10 (4H, m), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 1.85-1.40 (6H, m), 1.30 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 176.8 (C-18), 170.7 (MeCOO-), 132.7 (C-10), 130.1 (C-5), 65.0 (C-2), 61.3 (C-12), 51.7 ($-\text{COOMe}$), 48.2 (C-4), 43.9 (C-1), 39.3 (C-9), 36.2 (C-3), 33.6 (C-8), 34.2 (C-11), 25.8 (C-7), 24.6 (C-19), 23.4 (C-6), 20.7 (MeCOO-), 20.7 (C-20), 15.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5(\text{M}+\text{Na}^+)$: 361.1985; encontrado: 361.1976.

Reacción de hidrólisis de 12: 14

Sobre **12** (73 mg, 0.24 mmol) se añade una suspensión de $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 3% (5 ml) y se agita durante 5 horas. Tras este tiempo se añade H_2O y se extrae con éter, se lava con HCl 2M y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **14** (61 mg, 97%).

12-hidroxi-13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-18,2 β -olida, 14:

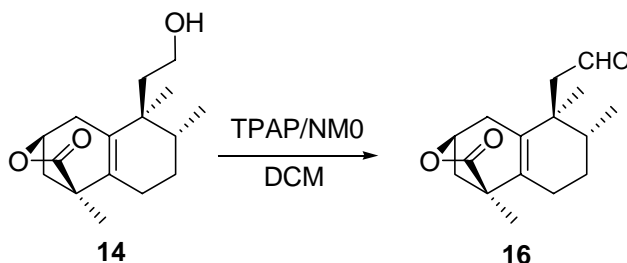
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.22; $[\alpha]_D^{22} = -105.5$ (c 0.4, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3419 (ancha), 2938, 1770, 1457, 1381, 1189, 1162, 948; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.82 (1H, m, H-2), 3.67-3.48 (1H, m, H-12_A), 3.42-3.28 (1H, m, H-12_B), 2.45-2.05 (5H, m), 1.96-1.43 (5H, m), 1.28 (3H, s, Me-19), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 179.2 (C-18), 134.0 (C-10), 133.3 (C-5), 74.6 (C-2), 59.2 (C-12), 43.7 (C-4), 41.3 (C-1), 40.3 (C-3), 39.3 (C-9), 33.7 (C-8), 31.4 (C-11), 26.4 (C-6), 24.5 (C-7), 21.8 (C-20), 17.1 (C-19), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)\text{Na}$: 287.1618; encontrado: 287.1612.

Reacción de hidrólisis de 13: 15

Sobre **13** (70 mg, 0.21 mmol) se añade una suspensión de $K_2CO_3/MeOH$ 3% (5 ml) y se agita durante 5 horas. Tras este tiempo se añade H_2O y se extrae con éter, se lava con HCl 2M y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **15** (60 mg, 97%).

2R,12-dihidroxi-13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-18-oato de metilo, 15:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.07; $[\alpha]_D^{22} = -65.3$ (c 0.7, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 3354 (ancha), 2938, 1729, 1461, 1368, 1162, 1045; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.02-3.87 (3H, m, H-2, H-12), 3.65 (3H, s, $-COOMe$), 2.60-2.40 (3H, m, H-1_A, H-3_A), 2.22-2.01 (3H, m, H-1_B, H-6), 1.97-1.63 (6H, m), 1.31 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 177.9 (C-18), 134.6 (C-10), 130.5 (C-5), 65.4 (C-2), 59.9 (C-12), 52.6 ($-COOMe$), 49.0 (C-4), 44.6 (C-1), 41.3 (C-3), 39.9 (C-9), 35.2 (C-11), 34.6 (C-8), 26.9 (C-6), 25.2 (C-19), 24.4 (C-7), 22.0 (C-20), 16.4 (C-17).

Reacción de 14 con TPAP/NMO: 16

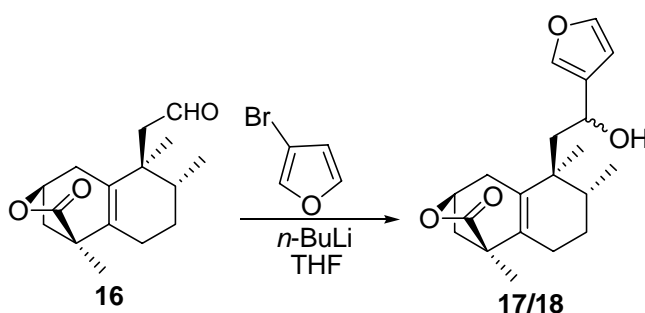
Sobre una mezcla de **14** (32 mg, 0.12 mmol), NMO (49.1 mg, 0.36 mmol) y moléculas sieves (20 mg) en DCM (1.2 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (1.8 mg, 5×10^{-3}

mmol). Al cabo de 30 min. la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y se obtiene **16** (30 mg, 96%).

12-oxo-13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-18,2β-olida, 16:

R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.55; RMN^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 9.56 (1H, m, H-12), 4.80 (1H, m, H-2), 2.48-2.41 (3H, m), 2.19-2.14 (2H, m), 1.96 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-11_B), 1.77-1.20 (5H, m), 1.30 (3H, s, Me-19), 1.02 (3H, s, Me-20), 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **EMIEAR**: Calculado para $C_{16}H_{22}O_3(M+Na^+)$: 285.1461; encontrado: 281.1476.

Reacción de 16 con 3-bromofurano/*n*-BuLi: 17 y 18



Sobre una disolución de 3-bromofurano en THF 1M (0.14 mL, 0.14 mmol), a $-78^\circ C$ y atmósfera de argón, se adiciona *n*-BuLi 1.6 M (0.09 mL, 0.14 mmol), se agita durante 30 min. y se añade, *vía cánula*, **16** (30 mg, 0.11 mmol) disuelto en THF (mL). Después de 30 min de agitación a $-78^\circ C$, se para la reacción añadiendo NH_4Cl 10%. Se extrae con éter, se lava con $NaHCO_3$ 6% y H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 4.0 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1), obteniéndose **17** (25 mg, 54%) y **18** (17 mg, 36%).

15,16-epoxi-12S-hidroxi-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2β-olida, 17:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.41; $[\alpha]_D^{22} = -63.1$ (c 0.3, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 3407 (ancha), 2927, 1769, 1460, 1075, 1024; RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.40 (1H, s, H-15), 7.36 (1H, s, H-16), 6.41 (1H, s, H-14), 4.76 (1H, dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, H-2), 4.44 (1H, d, $J = 7.9$, H-12), 2.38-1.93 (7H, m), 1.91-1.42 (4H, m), 1.32 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-17),

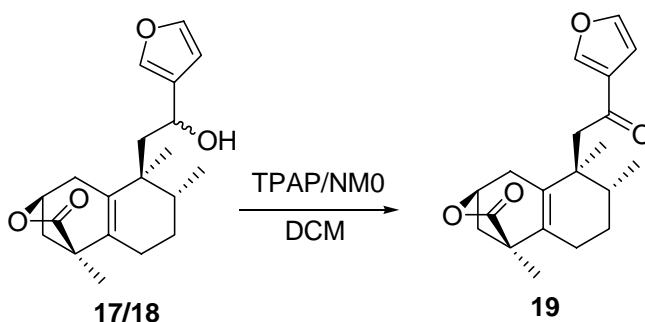
0.93 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.7 (C-18), 143.5 (C-16), 138.7 (C-15), 134.0 (C-10), 133.7 (C-5), 130.7 (C-13), 108.2 (C-14), 74.3 (C-2), 64.2 (C-12), 45.6 (C-11), 43.5 (C-4), 41.2 (C-3), 40.5 (C-9), 33.1 (C-8), 31.4 (C-1), 26.2 (C-7), 24.3 (C-6), 21.4 (C-20), 16.9 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$: 353.1723; encontrado: 353.1712.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

15,16-epoxi-12*R*-hidroxi-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida, **18**:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.39; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -31.1$ (*c* 0.4, CHCl_3); **IR** ν_{max} (película cm^{-1}): 3407, 2927, 1769, 1460, 1075, 1024; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39 (1H, s, H-15), 7.36 (1H, s, H-16), 6.40 (1H, d, $J = 2.20$ Hz, H-14), 4.76 (1H, dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, H-2), 4.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-12), 2.38-1.93 (7H, m), 1.91-1.42 (4H, m), 1.30 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17), 0.91 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.6 (C-18), 143.5 (C-16), 138.5 (C-15), 134.0 (C-10), 133.6 (C-5), 130.9 (C-13), 108.0 (C-14), 74.5 (C-2), 64.0 (C-12), 45.3 (C-11), 43.3 (C-4), 41.0 (C-3), 40.4 (C-9), 33.0 (C-8), 31.1 (C-1), 26.0 (C-7), 24.1 (C-6), 21.1 (C-20), 16.9 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$: 353.1723; encontrado: 353.1718.

Reacción de oxidación de 17/18: 19

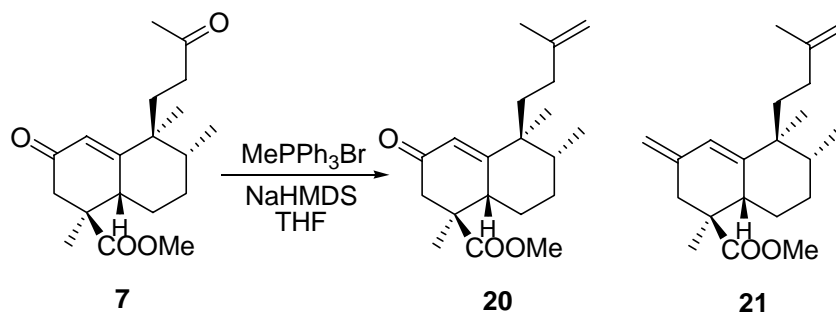


Sobre una mezcla de **17/18** (3 mg, 0.01 mmol), NMO (4.0 mg, 0.03 mmol) y moléculas sieves (15 mg) en DCM (0.3 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (1.0 mg, 3×10^{-3} mmol). Al cabo de 50 min. la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía sobre 1.0 g de gel de sílice obteniéndose **19** (3 mg, 92%).

15,16-epoxi-12-oxo-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida, 19:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.38; **[α]_D²²** = -87.4 (*c* 0.2, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2928, 1733, 1240, 1077, 1023; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.94 (1H, dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, H-16), 7.41 (1H, dd, *J* = 12.0, 1.6 Hz, H-15), 6.73 (1H, dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, H-14), 4.76 (1H, ddd, *J* = 5.6, 2.8, 2.8 Hz, H-2), 2.85 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-11_A), 2.74 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-11_B), 2.39-2.35 (2H, m, H-1), 2.19-2.10 (2H, m, H-6), 2.13 (1H, dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, H-3_A), 2.08-2.04 (1H, m, H-8), 1.94 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-3_B), 1.81-1.42 (2H, m, H-7), 1.32 (3H, s, Me-19), 1.09 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 193.5 (C-12), 178.2 (C-18), 146.9 (C-16), 144.1 (C-15), 132.4 (C-10), 132.1 (C-5), 129.3 (C-13), 108.7 (C-14), 73.9 (C-2), 47.7 (C-11), 43.5 (C-4), 41.1 (C-3), 40.3 (C-9), 33.2 (C-8), 31.6 (C-1), 25.2 (C-7), 22.1 (C-6), 21.8 (C-20), 16.4 (C-19), 15.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₂₄O₄(M+Na⁺): 351.1567; encontrado: 351.1567.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de Wittig de 7: 20 y 21

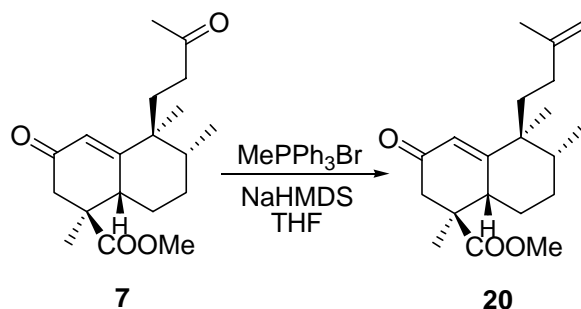
Sobre una suspensión de MePPh₃ (168 mg, 0.47 mmol) en THF (0.90 mL), enfriada a -20 °C y bajo atmósfera de Argon se añade NaHMDS 1M en THF (0.47 mL, 0.47 mmol). Se calienta a t.a. y se deja agitar durante 30 min. A continuación se enfria a -78 °C y se añade **7** (60 mg, 0.19 mmol) vía cánula. Tras la adición se agita a t.a. durante 4 h al cabo de las cuales se para la reacción añadiendo NH₄Cl sat. a -78 °C. Se extrae con AcOEt, y se lava con H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se cromatografía sobre 3.0 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 95/5) obteniéndose **20** (32 mg, 60%) y **21** (15 mg, 28%).

2-oxo-15-nor-ent-halima-1,13(14)-dien-18-oato de metilo, 20:

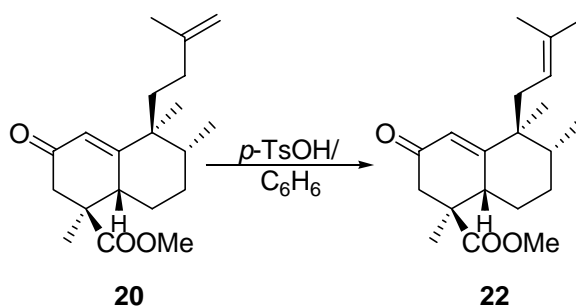
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.70; $[\alpha]_D^{22} = +179.9$ (c 1.4, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2964, 1732, 1676, 1455, 1267, 1160, 1113, 883; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.81 (1H, s, H-1), 4.68 (2H, s, H-14), 3.60 (3H, s, -COOMe), 3.00 (1H, dd, $J = 12.1$ Hz, 4.7 Hz, H-5), 2.66 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-3_A), 2.24 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-3_B), 2.18-1.97 (3H, m), 1.83-1.36 (6H, m), 1.70 (3H, s, Me-16), 1.20 (3H, s, Me-19), 0.98 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, $J = 7.4$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 196.3 (C-2), 175.9 (C-18), 168.7 (C-10), 145.2 (C-13), 124.2 (C-1), 108.9 (C-14), 51.6 (-COOMe), 45.5 (C-4), 44.9 (C-9), 42.2 (C-3), 40.2 (C-5), 39.9 (C-8), 36.4 (C-12), 31.1 (C-11), 27.5 (C-7), 22.8 (C-6), 21.9 (C-19), 21.2 (C-16), 20.0 (C-20), 14.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$: 341.2087; encontrado: 341.2073.

Compuesto 21:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.91; $[\alpha]_D^{22} = +59.3$ ° ($C = 1.6$, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2962, 1732, 1456, 1231, 1110, 882; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.89 (1H, s, H-1), 4.80 (1H, s, H-2'), 4.73 (1H, s, H-2''), 4.66 (2H, s, H-14), 3.61 (3H, s, -COOMe), 2.80 (1H, m, H-5), 2.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H-3_A), 2.15 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, H-3_B), 2.10-1.85 (3H, m), 1.80-1.22 (6H, m), 1.70 (3H, s, Me-16), 1.08 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.0 (C-18), 147.1 (C-2), 146.2 (C-13), 141.6 (C-10), 123.6 (C-1), 111.0 ($\text{CH}_2=\text{C}_2$), 109.4 (C-14), 52.1 (-COOMe), 45.8 (C-4), 43.4 (C-9), 39.4 (C-5), 39.0 (C-8), 39.0 (C-3), 38.0 (C-12), 32.4 (C-11), 28.5 (C-7), 23.2 (C-16), 23.1 (C-6), 22.4 (C-19), 20.2 (C-20), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2(\text{M}+\text{Na}^+)$: 339.2295; encontrado: 339.2289.

Reacción de Wittig de 7: 20

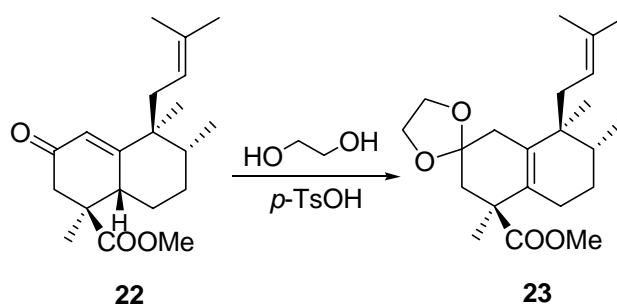
Sobre una suspensión de MePPh₃ (1.60 g, 4.06 mmol) en THF (7.70 mL), enfriada a -20 °C y bajo atmósfera de Argon se añade NaHMDS 1M en THF (4.06 mL, 4.06 mmol). Se calienta a t.a. y se deja agitar durante 30 min. A continuación se enfría a -78 °C y se añade **7** (1.00 g, 3.12 mmol) vía cánula. Tras la adición se agita a t.a. durante 1 h al cabo de la cual se para la reacción añadiendo NH₄Cl sat. a -78 °C. Se extrae con AcOEt, y se lava con H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 97/3) obteniéndose **20** (932 mg, 94%).

Reacción de 20 con *p*-TsOH: 22

Sobre una disolución de **20** (1.06 g, 3.35 mmol) en C₆H₆ (33 mL), se añade ácido *p*-TsOH, (0.16 g, 0.91 mmol). Se calienta a 60 °C durante 2h. Tras este tiempo se diluye con Et₂O y se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O, y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **22** (1.01 g, 96%).

2-oxo-15-nor-ent-halima-1,12(13)-dien-18-oato de metilo, 22:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.70; $[\alpha]_D^{22} = +45.4$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** ν_{max} (película cm^{-1}): 2929, 1732, 1676, 1457, 1269, 1116; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.74 (1H, s, H-1), 4.71 (1H, m, H-12), 3.57 (3H, s, -COOMe), 3.00 (1H, dd, $J = 12.4, 4.5$ Hz, H-5), 2.63 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-3_A), 2.19 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-3_B), 2.10-1.90 (3H, m), 1.85- 1.22 (5H, m), 1.53 (3H, s, Me-16), 1.47 (3H, s, Me- 14), 1.16 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.72 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 197.4 (C-2), 176.8 (C-18) 169.8 (C-10), 133.9 (C-13), 124.9 (C-1), 120.0 (C-12), 52.5 (-COOMe), 46.5 (C-4), 46.1 (C-9), 43.6 (C-3), 41.2 (C-5), 40.3 (C-8), 37.7 (C-11), 28.6 (C-7), 26.2 (C-19), 23.7 (C-6), 21.7 (C-20), 21.7 (C-16), 18.2 (C-14), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$: 341.2087; encontrado: 341.2097.

Protección de 22 con etilenglicol: 23

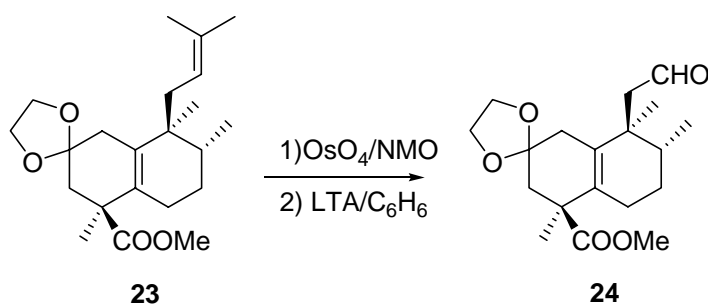
Sobre una disolución de **22** (1.00 g, 3.15 mmol) en benceno (32 mL) se añade etilenglicol (1.9 mL, 34.7 mmol) y p -TsOH (19 mg, 0.11 mmol) y se mantiene a ebullición en un montaje “Dean Stark” durante 16 h. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO_3 6%, H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. De este modo se obtiene **23** (1.11 g, 97%).

2-etilendioxi-15-nor-ent-halima-5(10),12(13)-dien-18-oato de metilo, 23:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.70; $[\alpha]_D^{22} = -20.3$ (c 1.4, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2964, 1733, 1237, 1118, 1078; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.98 (1H, m, H-12), 3.96 (4H, m, - $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 3.64 (3H, s, -COOMe), 2.31 (2H, s, H-3), 2.20-1.95 (4H, m), 1.92-1.30(5H, m), 1.66 (3H, s, Me-16), 1.57 (3H, s, Me-14), 1.33 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, $J =$

7.0 Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 176.1 (C-18), 132.5 (C-13), 131.0 (C-10), 129.2 (C-5), 120.6 (C-12), 106.7 (C-2), 63.2 (- $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 63.0 (- $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 50.7 (- COOMe), 48.0 (C-4), 40.8 (C-3), 39.8 (C-9), 34.8 (C-1), 34.7 (C-11), 32.8 (C-8), 25.6 (C-7), 25.1 (C-19), 23.9 (C-6), 22.6 (C-16), 19.4 (C-20), 17.0 (C-14), 15.2 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$: 385.2349; encontrado: 385.2362.

Reacción de 23 con OsO_4 y LTA: 24



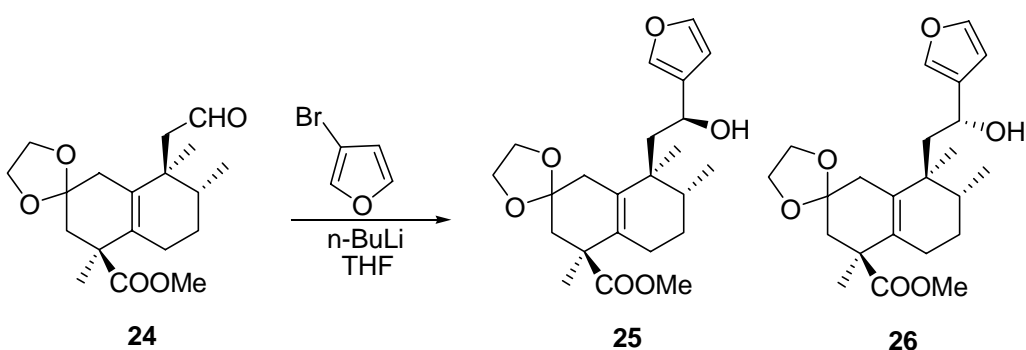
Sobre una disolución de **23** (1.05 g, 2.90 mmol) en *t*-BuOH/THF/ H_2O (7:2:1, 30.5 mL) se añade NMO (1.18 g, 8.70 mmol) y OsO_4 2.5% en *t*-BuOH (0.3 mL). Al cabo de 24 h de agitación a temperatura ambiente se añade una disolución saturada de Na_2SO_3 (35 mL) y se deja agitando durante 30 min. más. A continuación se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, HCl 2M, H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo de reacción que se disuelve en C_6H_6 (10.3 mL). Se añade LTA (1.48 g, 3.34 mmol), y se agita durante 30 min a t.a. Tras este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita utilizando AcOEt como disolvente. El filtrado se lava con NaHCO_3 6%, H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene de este modo, **11** (974 mg, 96%).

2-etilendioxi-12-oxo-13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-18-oato de metilo, 24:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.46; $[\alpha]_D^{22} = +2.1$ (*c* 0.9, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2928, 1734, 1717, 1456, 1375, 1238, 1152, 1078, 1032; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.63 (1H, s, H-12), 4.00-3.80 (4H, m, - $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 3.60 (3H, s, - COOMe), 2.60-2.20 (5H, m, H-11, H-1, H-3_A), 2.10-1.90 (1H, m), 1.62 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-3_B), 1.80-1.60 (2H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.31 (3H, s, Me-19), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz,

CDCl₃, δ ppm): 204.3 (C-12), 177.0 (C-18), 131.7 (C-10), 131.3 (C-5), 107.2 (C-2), 64.3/64.1 (-OC₂H₄O-), 51.9 (-COOMe), 51.2 (C-11), 48.8 (C-4), 42.2 (C-3), 40.1 (C-9), 36.4 (C-1), 36.4 (C-8), 26.2 (C-7), 24.5 (C-6), 23.9 (C-19), 21.1 (C-20), 15.7 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₂₈O₅ (M)⁺: 336.1937; encontrado: 336.1916.

Reacción de 24 con 3-bromofurano/*n*-BuLi: 25 y 26



Sobre una disolución recién preparada de 3-bromofurano en THF 0.89M (1.45 mL, 1.28 mmol), a -78 °C y atmósfera de argón, se adiciona *n*-BuLi 1.6 M (0.85 ml, 1.35 mmol), se agita durante 30 minutos y se añade, *vía cánula*, **24** (430 mg, 1.28 mmol) disuelto en THF (4.3 mL). Después de 30 minutos de agitación a -78°C, se para la reacción añadiendo NH₄Cl 10%. Se extrae con éter, se lava con NaHCO₃ 6% y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5), obteniéndose **25** (276 mg, 54%) y **26** (199 mg, 39%).

15,16-epoxi-2-etilendioxi-12*S*-hidroxi-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 25:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.63; **[α]_D²²** = +4.6 (*c* 0.8, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3500, 1724, 1458, 1375, 1262, 1157, 1078, 1030, 665; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.34 (2H, s, H-15, H-16), 6.39 (1H, s, H-14), 4.85 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, H-12), 4.00-3.80 (4H, m, -OC₂H₄O-), 3.67 (3H, s, -COOMe), 2.38 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-3_A), 2.35 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H-1_A), 2.15 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H-1_B), 2.00 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.0 Hz, H-11_A), 1.72 (1H, dd, *J* = 15.0, 2.2 Hz, H-11_B), 1.71-1.68 (2H, m, H-6), 1.70 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-3_B), 1.63-1.56 (1H, m, H-8), 1.37-1.27 (2H, m, H-7), 1.35 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.92 (3H, d, *J* = 6.8 Hz,

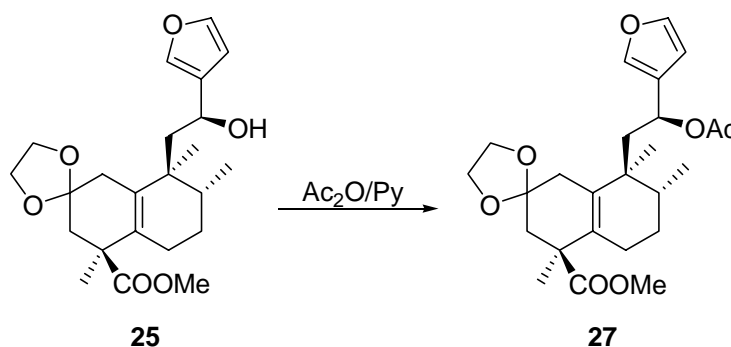
Me-17); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.6 (C-18), 143.0 (C-16), 138.3 (C-15), 133.2 (C-10), 131.7 (C-5), 130.8 (C-13), 108.6 (C-14), 107.3 (C-2), 64.4 (C-12), 64.4/64.2 (- $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 52.0 (- COOMe), 48.6 (C-4), 46.5 (C-11), 42.7 (C-3), 40.6 (C-9), 36.7 (C-1), 35.3 (C-8), 26.8 (C-7), 25.2 (C-6), 24.5 (C-19), 21.3 (C-20), 16.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (M) $^+$: 404.2199; encontrado: 404.2191.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

15,16-epoxi-2-etilendioxi-12*R*-hidroxi-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 26:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.50; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -17.2^\circ$ (C = 0.5, CHCl_3); **IR** ν_{max} (película cm^{-1}): 3500, 1730, 1464, 1377, 1159, 1089, 1030, 665; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38 (2H, s, H-15, H-16), 6.38 (1H, s, H-14), 4.91 (1H, dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, H-12), 4.00-3.80 (4H, m, - $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 3.65 (3H, s, - COOMe), 2.60-2.00 (5H, m), 1.90-1.60 (3H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.36 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.89 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.6 (C-18), 143.0 (C-16), 138.4 (C-15), 133.4 (C-10), 132.0 (C-5), 130.0 (C-13), 108.7 (C-14), 107.4 (C-2), 64.6/64.3 (- $\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}$ -), 64.2 (C-12), 52.1 (- COOMe), 48.7 (C-4), 47.7 (C-11), 42.9 (C-3), 40.6 (C-9), 36.1 (C-1), 35.8 (C-8), 26.9 (C-7), 25.1 (C-6), 24.5 (C-19), 21.8 (C-20), 16.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (M) $^+$: 404.2199; encontrado: 404.2193.

Reacción de acetilación de 25: 27



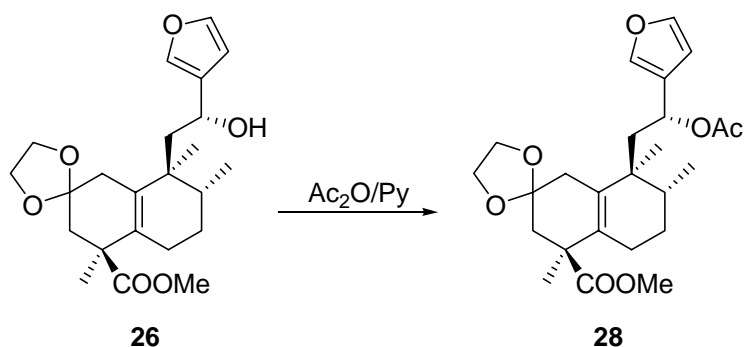
Sobre una disolución de **25** (118 mg, 0.29 mmol) en piridina (1.0 mL), se añade anhídrido acético, (1.0 mL). Tras 19 h, se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M,

NaHCO₃ 6 %, H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **27** (128 mg, 99%).

12S-acetoxi-15,16-epoxi-2-etilendioxi-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 27:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.60; **[α]_D²²** = -13.3 (*c* 0.7, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 1733, 1458, 1374, 1240, 1102, 1077, 1023, 874; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.36 (1H, s, H-16), 7.31 (1H, s, H-15), 6.36 (1H, s, H-14), 5.71 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.2 Hz, H-12), 4.00-3.80 (4H, m, -OC₂H₄O-), 3.69 (3H, s, -COOMe), 2.25 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-3_A), 2.19-1.99 (4H, m), 1.96 (3H, s, MeCOO-), 1.95-1.39 (5H, m), 1.66 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-3_B), 1.32 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-20); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 177.6 (C-18), 170.2 (MeCOO-), 143.3 (C-16), 140.2 (C-15), 132.9 (C-10), 131.7 (C-5), 126.7 (C-13), 109.0 (C-14), 107.7 (C-2), 66.4 (C-12), 64.5/64.3 (-OC₂H₄O-), 52.4 (-COOMe), 49.0 (C-4), 42.1 (C-3), 41.9 (C-11), 41.1 (C-9), 36.2 (C-1), 33.8 (C-8), 26.4 (C-7), 25.1 (C-6), 24.0 (C-19), 21.6 (MeCOO-), 20.8 (C-20), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₅H₃₄O₇ (M+Na⁺): 469.2197; encontrado: 469.2197.

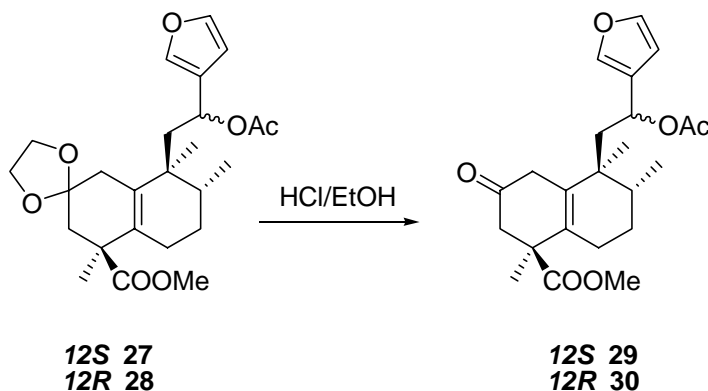
Reacción de acetilación de 26: 28



Sobre una disolución de **26** (22 mg, 0.05 mmol) en piridina (0.5 mL), se añade anhídrido acético, (0.5 mL). Tras 19 h, se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 6 %, H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **28** (22 mg, 99%).

12R-acetoxi-15,16-epoxi-2-etilendioxi-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 28:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.57; $[\alpha]_D^{22} = -51.8$ (c 0.6, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 1733, 1458, 1374, 1240, 1102, 1077, 1023, 874; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39 (1H, s, H-16), 7.34 (1H, s, H-15), 6.39 (1H, s, H-14), 5.89 (1H, dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, H-12), 3.96-3.80 (4H, m, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$), 3.66 (3H, s, $-\text{COOMe}$), 2.60-2.00 (5H, m), 2.19-1.99 (4H, m), 2.02 (3H, s, $\text{MeCOO}-$), 1.93-1.62 (3H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.36 (3H, s, Me-19), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.5 (C-18), 170.5 ($\text{MeCOO}-$), 143.3 (C-16), 140.4 (C-15), 133.3 (C-10), 129.7 (C-5), 126.6 (C-13), 109.1 (C-14), 107.9 (C-2), 65.4 (C-12), 64.6-64.2 ($-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$), 52.2 ($-\text{COOMe}$), 49.5 (C-4), 41.4 (C-3), 41.2 (C-11), 40.2 (C-9), 36.4 (C-1), 33.4 (C-8), 25.6 (C-7), 25.1 (C-6), 23.6 (C-19), 22.0 ($\text{MeCOO}-$), 21.4 (C-20), 16.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 469.2197; encontrado: 469.2197.

Reacción de 27 y 28 con HCl/EtOH: 29 y 30

- Sobre una disolución de **27** (118 mg, 0.27 mmol) en EtOH (2.60 mL), se añade HCl 2M (3.60 mL), y se agita a t.a. durante 3 h. Tras este tiempo se diluye con Et_2O , se extrae con Et_2O , y se lava con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose así **29** (102 mg, 96%).

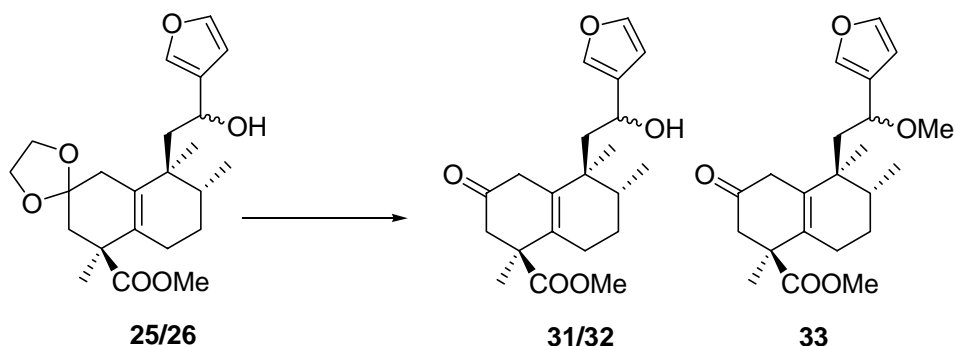
- Sobre una disolución de **28** (36 mg, 0.27 mmol) en EtOH (0.81 mL), se añade HCl 2M (1.00 mL), y se agita a t.a. durante 3 h. Tras este tiempo se diluye con Et_2O , se extrae con Et_2O , y se lava con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose así **30** (30 mg, 94%).

12S-acetoxi-15,16-epoxi-2-oxo-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 29:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.83; $[\alpha]_D^{22} = -5.0$ (c 0.9, CHCl_3); **IR** ν_{max} (película) cm^{-1} : 2922, 1734, 1717, 1458, 1374, 1234, 1023; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39 (1H, s, H-16), 7.31 (1H, s, H-15), 6.37 (1H, s, H-14), 5.52 (1H, dd, $J = 7.0, 3.4$ Hz, H-12), 3.76 (3H, s, -COOMe), 2.82-2.63 (2H, m), 2.23-2.06 (2H, m), 2.05-1.50 (5H, m), 1.96 (3H, s, MeCOO-), 1.40-1.20 (3H, m), 1.36 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 208.9 (C-2), 174.9 (C-18), 170.2 (MeCOO-), 143.6 (C-16), 140.4 (C-15), 134.3 (C-13), 134.0 (C-10), 125.6 (C-5), 108.8 (C-14), 66.0 (C-12), 52.8 (-COOMe), 49.2 (C-1), 48.8 (C-4), 41.3 (C-11), 41.3 (C-9), 39.8 (C-3), 33.9 (C-8), 26.7 (C-7), 26.0 (C-6), 22.2 (MeCOO-), 21.5 (C-19), 20.7 (C-20), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 425.1935; encontrado: 425.1944.

12R-acetoxi-15,16-epoxi-2-oxo-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 30:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.78; **IR** (película cm^{-1}): 2922, 1734, 1718, 1458, 1374, 1234, 1119, 1023; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.39 (1H, s, H-16), 7.36 (1H, s, H-15), 6.37 (1H, s, H-14), 5.83 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, H-12), 3.72 (3H, s, -COOMe), 3.27 (1H, d, $J = 21.0$ Hz, H-1_A), 2.99 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-3_A), 2.83 (1H, d, $J = 20.8$ Hz, H-1_B), 2.31 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-3_B), 2.20-1.60 (4H, m), 2.01 (3H, s, MeCOO-), 1.50-1.20 (3H, m), 1.24 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 209.1 (C-2), 175.1 (C-18), 170.4 (MeCOO-), 143.6 (C-16), 140.4 (C-15), 134.0 (C-13), 132.4 (C-10), 126.2 (C-5), 108.9 (C-14), 65.4 (C-12), 52.6 (-COOMe), 50.5 (C-1), 49.2 (C-4), 40.4 (C-9), 40.1 (C-11), 39.7 (C-3), 33.3 (C-8), 26.8 (C-7), 25.7 (C-6), 22.5 (MeCOO-), 22.5 (C-19), 21.8 (C-20), 16.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 425.1935; encontrado: 425.1944.

Reacción de 25/26 con HCl/MeOH: 31/32, 33

Sobre una disolución de **25/26** (30 mg, 0.08 mmol) en MeOH (0.8 mL), se añade HCl 2M (1.0 mL, 2.0 mmol) y se agita a t.a. durante 30 min. Tras este tiempo se diluye con EtOH, se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 3 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1), obteniéndose **31/32** (11 mg, 46%) y **33** (8 mg, 32%).

15,16-epoxi-12S-hidroxi-2-oxo-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 31:

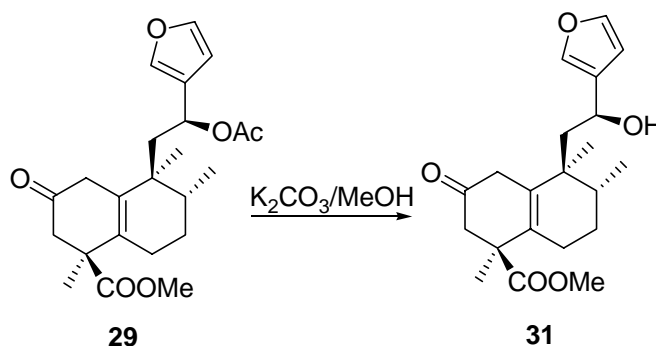
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.36; **[α]_D²²** = -6.1 (c 1.0, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3435 (ancha), 2956, 1724, 1461, 1242, 1120, 1075; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.34 (2H, m, H-15, H-16), 6.39 (1H, s, H-14), 4.51 (1H, m, H-12), 3.69 (3H, s, -COOMe), 2.78 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-3_A), 2.71 (1H, m, H-1_A), 2.22 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-3_B), 2.19-1.95 (3H, m), 1.93-1.34 (5H, m), 1.25 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-20); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 207.8 (C-2), 173.9 (C-18), 142.6 (C-16), 137.5 (C-15), 132.8 (C-13), 132.6 (C-10), 129.0 (C-5), 107.2 (C-14), 63.1 (C-12), 51.3 (-COOMe), 48.5 (C-1), 47.7 (C-4), 43.1 (C-11), 39.9 (C-9), 38.5 (C-3), 32.7 (C-8), 25.5 (C-7), 24.6 (C-6), 21.0 (C-19), 19.8 (C-20), 15.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₁H₂₈O₅(M+Na⁺): 383.1829; encontrado: 383.1831.

15,16-epoxi-12R-hidroxi-2-oxo-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 32:

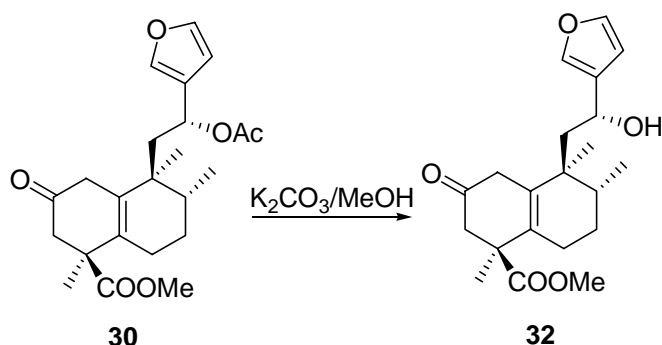
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.34; **IR** (película cm⁻¹): 3430 (ancha), 2956, 1725, 1461, 1242, 1119, 1075; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.35 (2H, m, H-15, H-16), 6.37 (1H, s, H-14), 4.71 (1H, m, H-12), 3.70 (3H, s, -COOMe), 2.77 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-3_A), 2.73 (1H, m, H-1_A), 2.24 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-3_B), 2.19-1.90 (3H, m), 1.90-1.34 (5H, m), 1.28 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-20).

15,16-epoxi-12-metoxi-2-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 33:

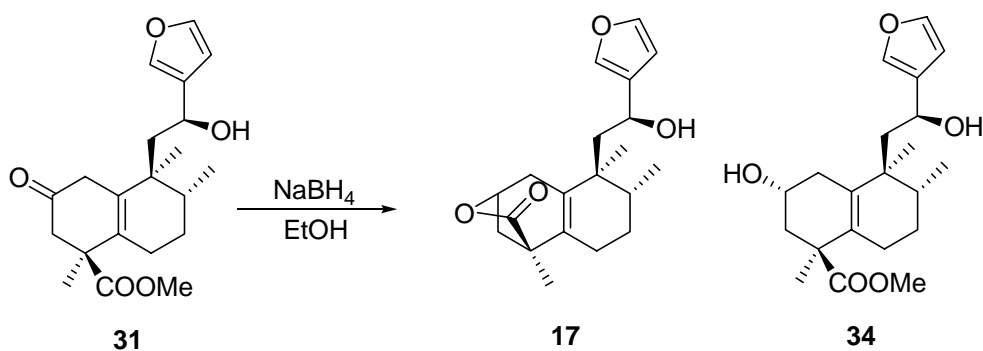
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.71; **IR** (película cm⁻¹): 3350, 2930, 1725, 1460, 1380, 1236, 1093, 1022, 602; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.35 (2H, s, H-15, H-16), 6.38 (1H, s, H-14), 3.71 (3H, s, -COOMe), 3.63 (1H, m, H-12), 3.07 (3H, s, -OMe), 2.91 (1H, d, *J* = 15.4 Hz, H-3_A), 2.77 (1H, m, H-1_A), 2.36-1.92 (6H, m), 1.81-1.17 (3H, m), 1.27 (3H, s, Me-19), 0.96 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-20); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 210.2/209.2 (C-2), 175.4 (C-18), 143.9 (C-16), 139.9 (C-15), 135.2/134.7 (C-10), 131.6 (C-13), 127.3/126.9 (C-5), 108.8/108.6 (C-14), 73.5/72.8 (C-12), 56.4/56.0 (-OMe), 52.6 (-COOMe), 49.9 (C-4), 49.6/49.2 (C-1), 43.6/43.3 (C-11), 41.4 (C-9), 40.7/40.4 (C-3), 34.1/34.0 (C-8), 27.1/26.9 (C-7), 26.1/25.9 (C-6), 22.2 (C-19), 21.2/20.9 (C-20), 16.3/16.2 (C-17).

Reacción de hidrólisis de 29: 31

Sobre una disolución de **29** (50 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1 mL), se añade K_2CO_3 (23 mg, 0.21 mmol). Se agita a t.a. durante 2h. Tras este tiempo se diluye con Et₂O, y se lava con HCl 2M y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **31** (42 mg, 96%).

Reacción de hidrólisis de 30: 32

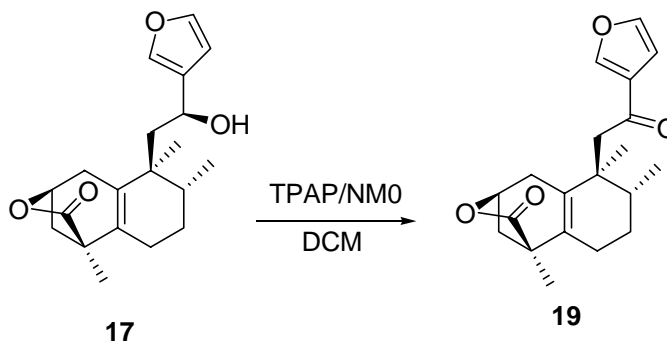
Sobre una disolución de **30** (50 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1 mL), se añade K_2CO_3 (23 mg, 0.21 mmol), Se agita a t.a. durante 2h. Tras este tiempo se diluye con Et_2O , y se lava con HCl 2M y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **32** (43 mg, 96%).

Reacción de 31 con NaBH_4 : 17 y 34

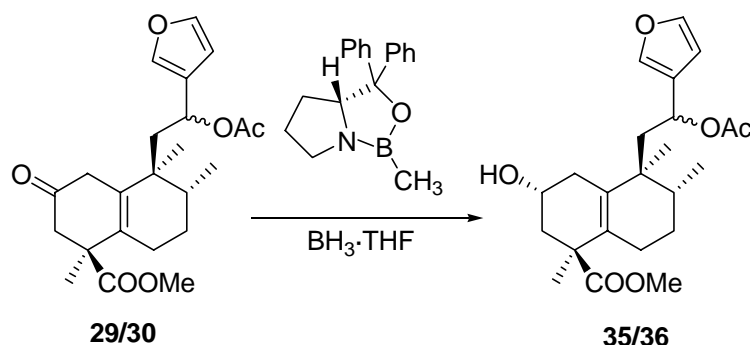
Sobre una disolución de **31** (22 mg, 0.07 mmol) en EtOH (0.7 mL) se añade a 0°C , NaBH_4 (12 mg, 0.33 mmol), y se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, durante 3h. Tras este tiempo se añade HCl 2M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 1 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se separa la lactona **17** (8 mg, 38%), junto con el alcohol **34** (9 mg, 43%).

15,16-epoxi-2*R*,12*S*-dihidroxi-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 34:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.19; $[\alpha]_D^{22} = -41.1$ (c 0.6, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3408, 2929, 1727, 1460, 1274, 1161, 1024; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.20 (2H, m, H-15, H-14), 6.41 (1H, bs, H-14), 3.97 (2H, m, H-2, H-12), 3.66 (3H, s, -COOMe), 2.42- 1.95 (5H, m), 1.92-1.47 (6H, m), 1.33 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.9 (C-18), 143.4 (C-16), 138.8(C-15), 139.9 (C-10), 131.4 (C-5), 130.8 (C-13), 108.8 (C-14), 65.5 (C-2), 64.9 (C-12), 52.6 (-COOMe), 49.2 (C-4), 47.3 (C-3), 47.3 (C-11), 45.0 (C-1), 40.6 (C-9), 35.4 (C-8), 29.3 (C-7), 26.5 (C-6), 22.1 (C-20), 16.1(C-19), 14.3 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 385.1985; encontrado: 385.1969.

Reacción de oxidación de 17: 19

Sobre una mezcla de **17** (3 mg, 0.01 mmol), NMO (4 mg, 0.03 mmol) y moléculas sieves (15 mg) en DCM (0.3 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (3.1 mg, 9×10^{-3} mmol). Al cabo de 50 min. la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía sobre 1 g de gel de sílice obteniéndose **19** (3 mg, 92%).

Reacción de 29/30 con (*R*)-metiloxazaborolidino: 35 y 36

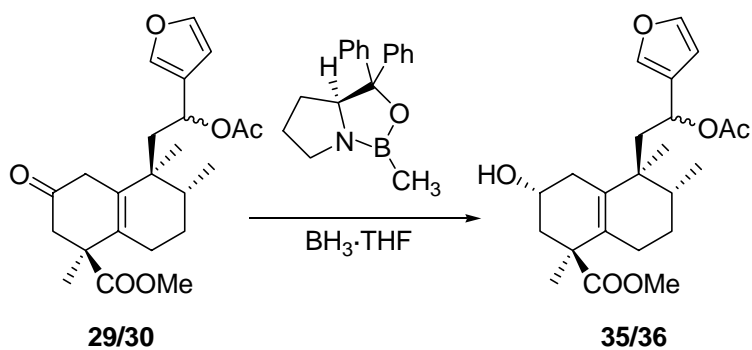
Sobre una disolución de **29/30** (13 mg, 0.03 mmol) en THF (0.15 mL), se añade (*R*)-metiloxazaborolidino 1M en THF (0.02 mL), y se calienta a 30 °C. Sobre la disolución anterior se añade, durante 20 min, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M en THF (0.018 mL). Tras la adición se agita durante 15 min, al cabo de los cuales se añade H_2O a 0°C y se extrae con Et_2O . Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1). Se obtienen así **35/36** (8 mg, 62%).

12*S*-acetoxi-15,16-epoxi-2*R*-hidroxi-ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 35:

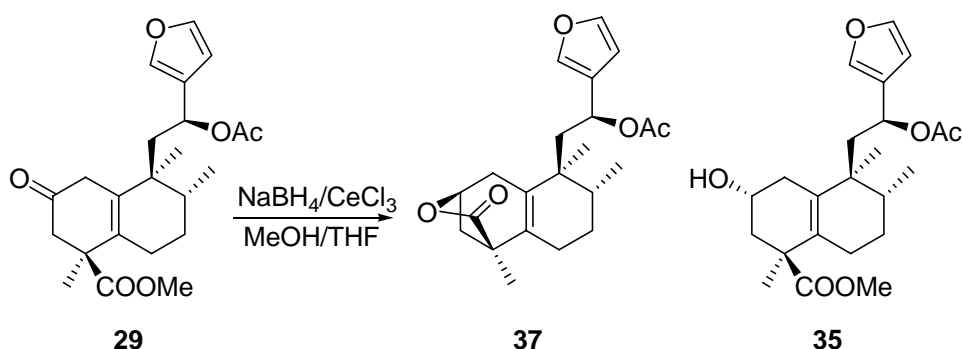
R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.25; $[\alpha]_D^{22} = -59.2$ (c 1.4, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3435 (ancha), 2936, 1728, 1739, 1373, 1238, 1162, 1044, 1022; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.38 (1H, s, H-16), 7.35 (1H, s, H-15), 6.38 (1H, s, H-14), 5.77 (1H, dd, $J = 8.2, 3.4$ Hz, H-12), 3.93 (1H, m, H-2), 3.68 (3H, s, -COOMe), 2.23-2.12 (4H, m), 1.99 (3H, s, MeCOO-), 1.95-1.37 (4H, m), 1.35-1.20 (3H, m), 1.39 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.4 (C-18), 170.4 (MeCOO-), 143.4 (C-16), 140.2 (C-15), 133.4 (C-13), 130.8 (C-10), 126.6 (C-5), 109.4 (C-14), 66.1 (C-12), 65.6 (C-2), 52.5 (-COOMe), 48.8 (C-4), 44.6 (C-1), 42.7 (C-11), 40.8 (C-9), 35.0 (C-3), 33.5 (C-8), 26.0 (C-7), 25.3 (MeCOO-), 23.8 (C-6), 21.7 (C-19), 21.2 (C-20), 15.7 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 427.2091; encontrado: 427.2083.

12*R*-acetoxi-15,16-epoxi-2*R*-hidroxi-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18-oato de metilo, 36:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = -96.6$ (c 1.2, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3434 (ancha), 2936, 1728, 1739, 1372, 1238, 1162, 1044, 1022; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.41 (1H, s, H-16), 7.36 (1H, s, H-15), 6.41 (1H, s, H-14), 5.81 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-12), 4.03 (1H, m, H-2), 3.68 (3H, s, -COOMe), 2.52-2.12 (4H, m), 1.99 (3H, s, MeCOO-), 1.95-1.40 (4H, m), 1.40-1.20 (3H, m), 1.32 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 177.4 (C-18), 170.5 (MeCOO-), 143.5 (C-16), 140.6 (C-15), 133.6 (C-13), 130.5 (C-10), 126.6 (C-5), 109.1 (C-14), 66.2 (C-12), 65.8 (C-2), 52.4 (-COOMe), 49.0 (C-4), 44.5 (C-1), 42.6 (C-11), 40.6 (C-9), 35.1 (C-3), 33.5 (C-8), 26.3 (C-7), 25.5 (MeCOO-), 23.9 (C-6), 21.8 (C-20), 21.6 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 427.2091; encontrado: 427.2092.

Reacción de 29/30 con (*S*)-metiloxazaborolidino: 35/36

Sobre una disolución de **29/30** (22 mg, 0.055 mmol) en THF (0.3 mL), se añade (*S*)-metiloxazaborolidino 1M en THF (0.015 mL), y se calienta a 30 °C. Sobre la disolución anterior se añade, durante 20 min, $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M en THF (0.037mL). Tras la adición se agita durante 10 min, al cabo de los cuales se añade H_2O a 0°C y se extrae con Et_2O . Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2.5 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1). Se obtienen así **35** (6 mg, 29%), y **36** (15 mg, 66%).

Reacción de 29 con NaBH₄/CeCl₃: 35 y 37

Sobre una disolución de **29** (17 mg, 0.04 mmol), en THF/MeOH 6/4 (0.5 mL), a 0°C y bajo atmósfera de Argon, se añaden CeCl₃ (15 mg, 0.05 mmol) y NaBH₄ (12 mg, 0.32 mmol). Se agita a t.a. durante 3 h. A continuación se añade H₂O y se extrae con Et₂O, se lava con HCl 2M y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) obteniéndose **37** (2 mg, 10%) y **35** (13 mg, 79%).

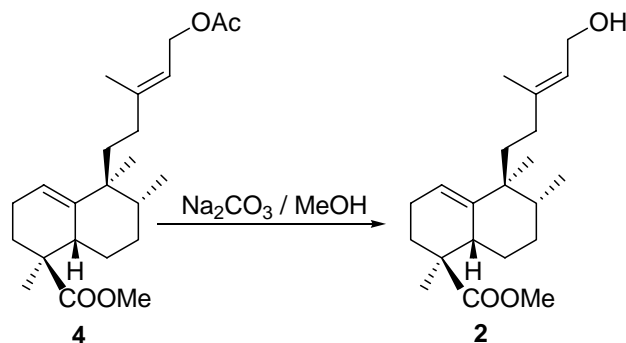
12S-acetoxi-15,16-epoxi -ent-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2β-olida, 37:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.47; $[\alpha]_D^{22} = -84.8$ (*c* 1.0, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2969, 1772, 1739, 1372, 1237, 1021, 949; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40 (1H, s, H-16), 7.35 (1H, s, H-15), 6.35 (1H, s, H-14), 5.72 (1H, dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, H-12), 4.76 (1H, m, H-2), 2.40-2.02 (4H, m), 2.00 (3H, s, MeCOO-), 1.98-1.50 (4H, m), 1.48-1.20 (3H, m), 1.31 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 178.7 (C-18), 170.3 (MeCOO-), 143.5 (C-16), 140.4 (C-15), 133.1 (C-13), 132.9 (C-10), 126.2 (C-5), 108.9 (C-14), 74.3 (C-2), 65.6 (C-12), 43.8 (C-11), 43.2 (C-4), 41.3 (C-3), 39.9 (C-9), 32.9 (C-8), 31.6 (C-1), 25.4 (C-7), 22.7 (C-6), 21.9 (MeCOO-), 21.6 (C-20), 16.7 (C-19), 15.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₂H₂₈O₅ (M+Na⁺): 395.1829; encontrado: 395.1813.

PARTE EXPERIMENTAL
SESQUITERPENOS QUINONA/HIDROQUINONA

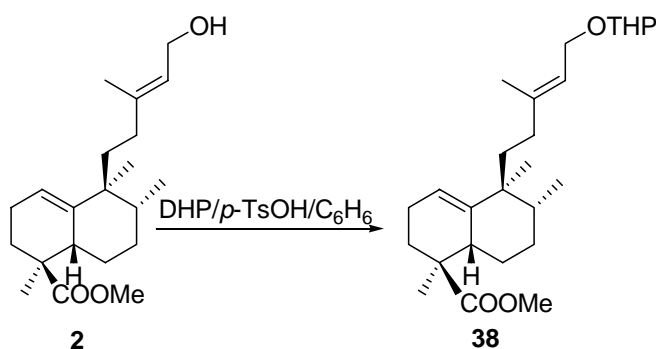
APROXIMACIÓN AB→ABC→ABCD

Reacción de hidrólisis de 4: 2



Sobre una disolución de **4** (18.6 g, 49.5 mmol) en MeOH (300 mL), se añade Na_2CO_3 (9 g, 84.9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Al cabo de este tiempo, se añade H_2O y Et_2O , y se deja agitando otros 15 min, tras los cuales, se extrae con Et_2O , y se lava con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 330 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **2** (16.1 g, 98%).

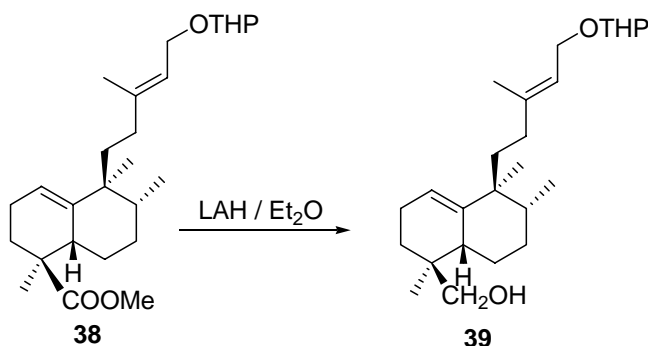
Reacción de 2 con DHP: 38



Sobre una disolución de **2** (4.05 g, 12 mmol) en C_6H_6 (41 mL), se añade *p*-TsOH (47 mg, 2.50 mmol) y DHP (3.3 mL, 36.00 mmol). Al cabo de 15 min se añade K_2CO_3 (446 mg, 3.20 mmol). A continuación se filtra, se extrae con Et_2O y se lava con Na_2CO_3 10% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. De este modo se obtiene **38** (4.90 g, 97%).

15-tetrahidropirani-oxi-ent-halima-1(10),13E-dien-18-oato de metilo, 38:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.33; $[\alpha]_D^{22} = +24.5$ (c 0.4, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2940, 1732, 1456, 1256, 1200, 1117, 1024; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.35-5.31 (2H, m, H-1, H-14), 4.98-4.93 y 4.66-4.60 (1H, m c/u, H-1'), 4.23 (1H, dd, $J = 12.1, 6.4$ Hz, H-15_A), 4.00 (1H, dd, $J = 12.1, 7.5$ Hz, H-15_B), 3.93-3.88 (1H, m, H-5'), 3.66 (3H, s, -COOMe), 3.58-3.53 (1H, m, H-5'), 2.72-2.55 (1H, m, H-5), 2.15-1.00 (19H, m), 1.69 (3H, s, Me-16), 1.11 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.4 (C-18), 141.3 (C-10), 141.3 (C-13), 120.1 (C-14), 119.6 (C-1), 97.9 (C-1'), 63.8 (C-15), 62.2 (C-5'), 51.6 (-COOMe), 44.9 (C-4), 42.8 (C-9), 38.4 (C-5), 38.4 (C-8), 37.7 (C-11), 34.0 (C-12), 30.7 (C-3), 30.7 (C-2'), 28.3 (C-7), 25.5 (C-3'), 22.9 (C-2), 22.9 (C-6), 22.4 (C-20), 19.7 (C-4'), 19.6 (C-19), 16.7 (C-16), 15.5 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 418 (M^+ , 1), 235 (35), 175 (35), 137 (15), 85 (100); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (M) $^+$: 418.3083; observado: 418.3090.

Reducción de 38 con LAH: 39

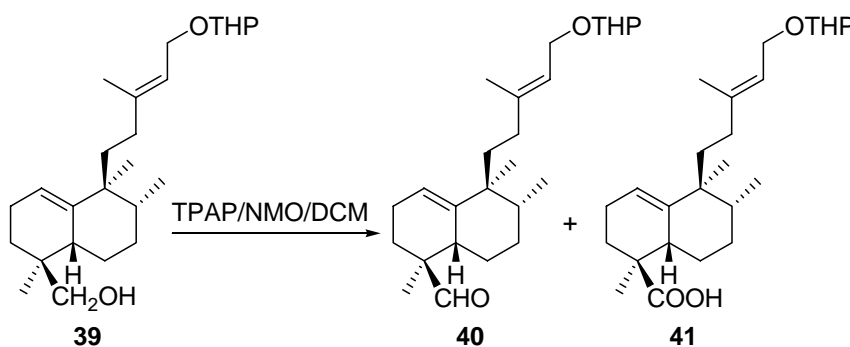
Sobre una disolución de **38** (5.87 g, 14.01 mmol) en Et_2O (150 mL) enfriada a 0°C se añade LAH (848 mg, 22.00 mmol). Se deja a t.a. durante 15 min y posteriormente, enfriando de nuevo, se añade lentamente Et_2O saturado de agua y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Por último, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 125 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) obteniéndose **39** (5.02 g, 93%).

15-tetrahidropirani-oxi-ent-halima-1(10),13E-dien-18-ol, 39:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.23; $[\alpha]_D^{22} = +36.2$ (c 0.8, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3468, 2940, 1454, 1379, 1117, 1022; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.35-5.31 (2H, m, H-1, H-14),

4.63-4.58 (1H, m, H-1'), 4.23 (1H, dd, $J = 11.8, 6.5$ Hz, H-15_A), 3.97 (1H, dd, $J = 11.8, 7.5$ Hz, H-15_B), 3.90-3.85 (1H, m, H-5'), 3.53-3.47 (1H, m, H-5'), 3.47 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-18_A), 3.24 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-18_B), 2.10-1.10 (20H, m), 1.64 (3H, s, Me-16), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.5 (C-10), 141.2 (C-13), 120.2 (C-14), 120.0 (C-1), 97.9 (C-1'), 69.6 (C-18), 63.8 (C-15), 62.2 (C-5'), 43.0 (C-9), 39.0 (C-8), 37.8 (C-5), 37.5 (C-11), 36.5 (C-4), 34.4 (C-12), 30.7 (C-2'), 29.0 (C-3), 28.6 (C-7), 25.5 (C-3'), 23.3 (C-6), 22.6 (C-2), 22.3 (C-20), 20.6 (C-19), 19.6 (C-4'), 16.6 (C-16), 15.6 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 390 (M⁺, 1), 257 (25), 207 (40), 177 (25), 149 (10), 85 (100); **EMIEAR**: Calculado para C₂₅H₄₂O₃ (M)⁺: 390.3133; observado: 390.3140.

Oxidación de 39 con TPAP: 40 y 41



Sobre una mezcla de **5** (0.28 g, 0.72 mmol), NMO (0.29 g, 2.15 mmol) y moléculas sieves (200 mg) en DCM (7.0 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (7 mg, 0.02 mmol). Al cabo de 1 h la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre 13 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) obteniéndose **6** (0.25 g, 89%) y **7** (0.02g, 7%).

15-tetrahidropiranolxi-ent-halima-1(10),13E-dien-18-al, 40:

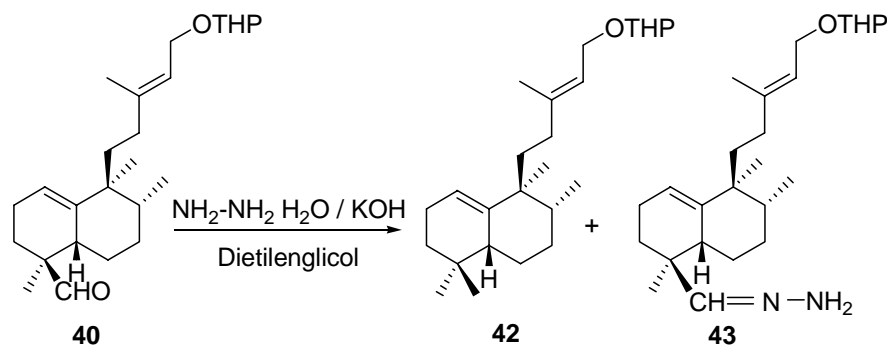
R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.27; **IR** (película cm⁻¹): 2940, 2872, 1724, 1672, 1456, 1381, 1123, 1024; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.43 (1H, s, H-18), 5.45-5.25 (2H, m, H-1, H-14), 4.65-4.55 (1H, m, H-1'), 4.20 (1H, dd, $J = 11.8, 6.5$ Hz, H-15_A), 3.97 (1H, dd, $J = 11.8, 7.5$ Hz, H-15_B), 3.90-3.80 (1H, m, H-5'), 3.55-3.40 (1H, m, H-5'), 2.50-2.35 (1H, m, H-5), 2.20-1.20 (19H, m), 1.66 (3H, s, Me-16), 0.95 (3H, s, Me-19), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 205.9 (C-18), 141.2 (C-10), 141.1 (C-13),

120.4 (C-1), 120.3 (C-14), 97.9 (C-1'), 63.9 (C-15), 62.3 (C-5'), 48.0 (C-4), 43.2 (C-9), 38.9 (C-8), 37.6 (C-11), 36.2 (C-5), 34.4 (C-12), 30.9 (C-2'), 28.7 (C-3), 27.9 (C-7), 25.8 (C-3'), 23.2 (C-6), 22.6 (C-2), 22.5 (C-20), 22.5 (C-20), 19.9 (C-4'), 17.6 (C-19), 16.9 (C-16), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₅H₄₀O₃ (M)⁺: 388.2977; observado: 388.2982.

ácido 15-tetrahidropirani-oxi-ent-halima-1(10),13E-dien-18-oico, 41:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.36; **IR** (película cm⁻¹): 3400 (banda ancha), 2945, 1726, 1697, 1454, 1381, 1283, 1200, 1117, 1022; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.33 (2H, m, H-1 y H-14), 4.62 (1H, m, H-1'), 4.20 (1H, dd, *J* = 12.0 y 6.5 Hz, H-15_A), 3.97 (1H, dd, *J* = 12.0 y 7.5 Hz, H-15_B), 3.90 y 3.50 (1H, m c/u, H-5'), 1.64 (3H, s, Me-16), 1.11 (3H, s, Me-19), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 183.9 (C-18), 141.2 (C-10), 141.2 (C-13), 120.0 (C-14), 119.6 (C-1), 97.8 (C-1'), 63.9 (C-15), 62.1 (C-5'), 44.7 (C-4), 42.8 (C-9), 38.2 (C-8), 38.2 (C-5), 37.6 (C-11), 34.0 (C-12), 30.7 (C-3), 30.7 (C-2'), 28.3 (C-7), 25.5 (C-3'), 22.9 (C-6), 22.7 (C-2), 22.3 (C-20), 19.6 (C-19), 19.6 (C-4'), 16.5 (C-16), 15.6 (C-17).

Reacción de Huang-Minlon de 40: 42 y 43



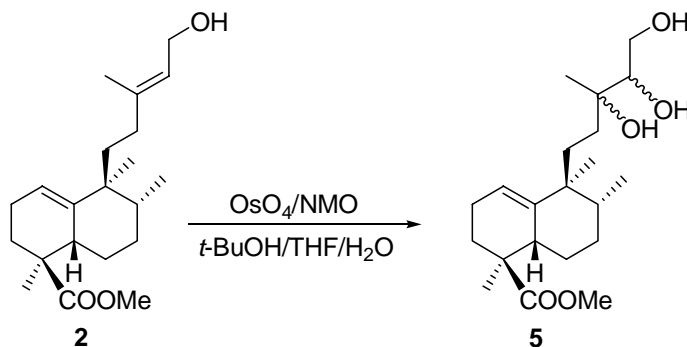
Sobre una disolución de **40** (0.24 g, 0.62 mmol) en dietilenglicol (6.3 mL) se añade KOH (0.25 g, 4.40 mmol) y monohidrato de hidrazina 85% (0.97 mL, 19.30 mmol). Se calienta a 175 °C durante 17 h. Tras este tiempo, se retira el refrigerante durante 15 min y se eleva la temperatura de calentamiento a 230 °C, manteniéndose así durante 3h 30min. A continuación se deja enfriar y se añade H₂O (6 mL) y HCl 6M (6 mL). Se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **42** (0.18 g, 76%) y **43** (0.01g, 5%)

15-tetrahidropirani-*ent*-halima-1(10),13*E* –dieno, 42:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.32; **IR** (película cm⁻¹): 2940, 2870, 1653, 1454, 1379, 1200, 1132, 1117, 1024, 907, 870; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.34-5.30 (2H, m, H-1, H-14), 4.63-4.58 (1H, m, H-1'), 4.20 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.5 Hz, H-15_A), 3.97 (1H, dd, *J* = 11.8, 7.5 Hz, H-15_B), 3.90-3.85 (1H, m, H-5'), 3.53-3.47 (1H, m, H-5'), 2.15-1.00 (20H, m), 1.66 (3H, s, Me-16), 0.89 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.7 (C-10), 141.4 (C-13), 120.2 (C-14), 119.8 (C-1), 97.9 (C-1'), 63.9 (C-15), 62.3 (C-5'), 43.6 (C-5), 43.1 (C-9), 39.4 (C-8), 37.7 (C-11), 34.5 (C-12), 33.5 (C-3), 31.6 (C-4), 31.0 (C-2'), 29.4 (C-7), 28.4 (C-19), 26.3 (C-18), 25.8 (C-3'), 23.9 (C-6), 23.4 (C-2), 22.6 (C-20), 19.9 (C-4'), 16.9 (C-16), 15.9 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 374 (M⁺, 8), 272 (15), 191 (90), 121 (14), 85 (100); **EMIEAR**: Calculado para C₂₅H₄₂O₂ (M)⁺: 374.3185; observado: 374.3172.

Hidrazona de 15-tetrahidropirani-*ent*-halima-1(10),13*E*-dien-18-al, 43:

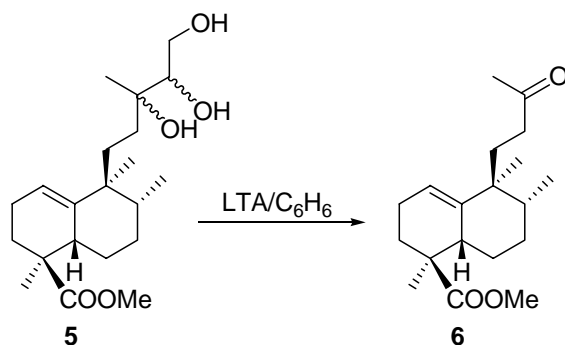
R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.32; **IR** (película cm⁻¹): 2927, 1455, 1379, 1200, 1117, 1023; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.60 (1H, s), 7.5 (1H, s), 5.36 (4H, m), 4.58 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.90-3.85 (2H, m), 3.53-3.87 (2H, m), 2.15-1.00 (40H, m), 1.65 (6H, s), 1.06 (6H, s), 0.92 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.82 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 170.2 (C-18), 141.5 (C-10), 141.0 (C-13), 120.2 (C-14), 120.0 (C-1), 98.1 (C-1'), 64.0 (C-15), 62.4 (C-5'), 43.0 (C-9), 39.4 (C-8), 37.7 (C-11), 37.4 (C-5), 34.6 (C-12), 31.6 (C-4), 31.1 (C-2'), 30.9 (C-3), 28.2 (C-7), 25.7 (C-3'), 22.7 (C-20), 22.6 (C-2), 22.6 (C-6), 19.8 (C-4'), 17.0 (C-19), 15.9 (C-16), 15.9 (C-17).

Reacción de *cis*-hidroxilación de 2: 5

Sobre una disolución de **2** (6.1 g, 18.4 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 179 mL) se añade NMO (7.35 g, 54.3 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (1.2 mL). Al cabo de 24 h de agitación a temperatura ambiente se añade una disolución saturada de Na₂SO₃ (110 mL) y se deja agitando durante 30 min más. A continuación se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene **5** (6.67 g, 99%).

13,14,15-trihidroxi-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 5:

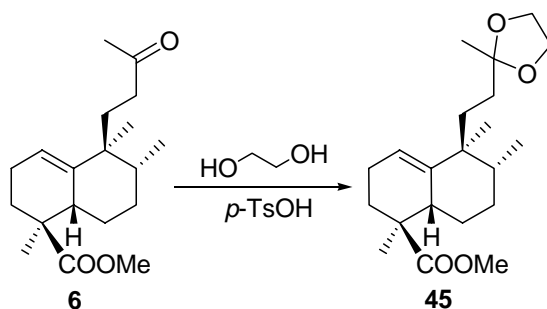
R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.16; **IR** (película cm⁻¹): 3439, 2945, 1728, 1458, 1379, 1244, 1198, 1169, 1117, 1082; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30-5.19 (2H, m), 3.74 y 3.61 (6H, m), 3.61 (6H, s), 1.08 (3H, s), 1.06 (6H, s), 1.04 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.75 (6H, d, *J* = 6.8 Hz); **EMIE** [m/z (%)] 368 (M⁺, 1), 307 (5), 289 (10), 235 (100), 175 (90), 105 (27), 84 (62); **EMIEAR**: calculado para C₂₂H₃₈O₅(M)⁺: 382.2719; observado: 382.2724.

Reacción de 5 con LTA: 6

Sobre una disolución de **5** (6.77 g, 18.30 mmol) en C_6H_6 (122 mL) a t.a. se añade LTA (17.80 g, 40.20 mmol), y se agita durante 30 min. Tras este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre celita utilizando AcOEt como disolvente. El filtrado se lava con $NaHCO_3$ 6%, H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre 134 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **6** (5.36 g, 96%).

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

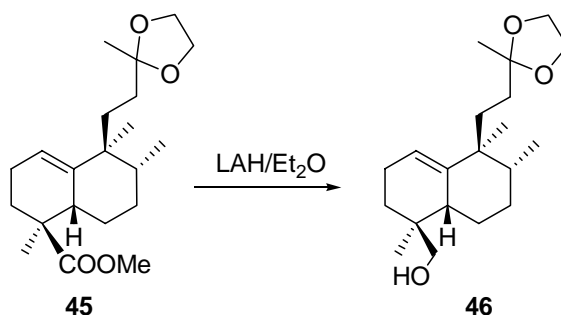
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.39; $[\alpha]_D^{22} = +101.6$ (c 1.25, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 3050, 2947, 1726, 1480, 1379, 1354, 1256, 1184, 1117, 1082, 1001; **RMN** 1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.18 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-1), 3.50 (3H, s, -COOMe), 2.57-2.43 (1H, m, H-5), 2.01 (3H, s, Me-16), 2.31-1.09 (13H, m), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.73 (3H, s, Me-20), 0.69 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 209.5 (C-13), 178.1 (C-18), 141.3 (C-10), 120.2 (C-1), 51.5 (-COOMe), 44.9 (C-4), 42.7 (C-9), 39.0 (C-8), 38.9 (C-12), 38.2 (C-5), 32.6 (C-11), 29.8 (C-3), 29.8 (C-16), 28.6 (C-7), 23.3 (C-6), 23.1 (C-2), 22.1 (C-20), 21.0 (C-19), 15.6 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 288 (M^+ -HOH, 12), 229 (42), 213 (14), 175 (100), 119 (28), 105 (41), 91 (27).

Protección de 6 con Etilenglicol: 45

Sobre una disolución de **6** (5.02 g, 16.30 mmol) en benceno (163 mL) se añade etilenglicol (10.0 mL, 17.96 mmol) y *p*-TsOH (19 mg, 0.11 mmol) y se mantiene a ebullición en un montaje “Dean Stark” durante 16 h. Tras este tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. De este modo se obtiene **45** (5.52 g, 97%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 45:

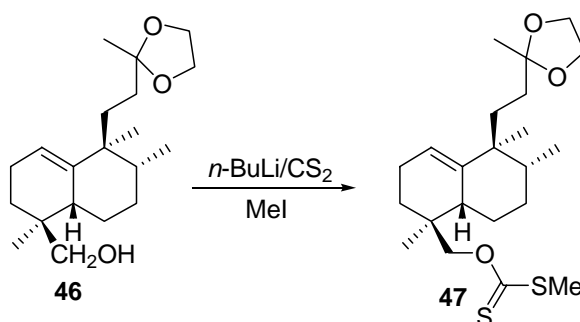
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.39; **[α]_D²²** = +49.4 (*c* = 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3073, 2932, 1732, 1458, 1379, 1252, 1165, 1115; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.26 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-1), 3.86 (4H, s, -O C₂H₄O-), 3.57 (3H, s, -COOMe), 2.69-2.52 (1H, m, H-5), 1.25 (3H, s, Me-16), 2.10-1.03 (13H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20), 0.73 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 178.3 (C-18), 141.2 (C-10), 119.6 (C-1), 110.4 (C-13), 64.4 (-OC₂H₄O-), 51.5 (-COOMe), 44.8 (C-4), 42.4 (C-9), 38.5 (C-5), 38.3 (C-8), 33.2 (C-12), 30.7 (C-3), 30.7 (C-11), 28.3 (C-7), 23.6 (C-16), 22.8 (C-2), 22.7 (C-6), 22.3 (C-20), 19.8 (C-19), 15.5 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 350 (M⁺, 2), 288 (49), 235 (61), 213 (10), 175 (100), 115 (57), 87 (68); **EMIEAR**: Calculado para C₂₁H₃₄O₄(M)⁺: 350.2457; observado: 350.2452.

Reducción de 45 con LAH: 46

Sobre una disolución de **45** (5.52 g, 15.7 mmol) en Et₂O (100 mL) enfriada a 0 °C se añade LAH (0.65 g, 17.00 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 45 min. Tras este tiempo se enfría de nuevo a 0 °C y se añade lentamente éter húmedo, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente para obtener **46** (4.98 g, 98%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-ol, 46:

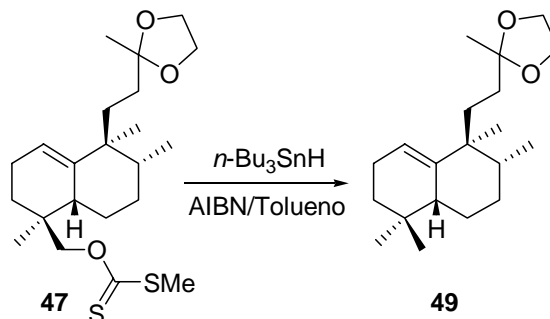
R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.35; **[α]_D²²** = +80.9 (*c* 0.6, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3447, 3074, 2934, 1456, 1379, 1045; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-1), 3.95 (4H, s, -OC₂H₄O-), 3.45 (1H, dd, *J* = 10.6 y 5.8 Hz, H-18_A), 3.25 (1H, dd, *J* = 10.6 y 7.6 Hz, H-18_B), 2.26-1.87 (5H, m), 1.28 (3H, s, Me-16), 1.74-1.05 (9H, m), 0.89 (3H, s, Me-19), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.4 (C-10), 120.0 (C-1), 110.6 (C-13), 69.3 (C-18), 64.4-64.6 (-OC₂H₄O-), 43.1 (C-9), 39.7 (C-5), 36.8 (C-8), 36.3 (C-4), 33.8 (C-12), 32.4 (C-3), 32.4 (C-11), 28.6 (C-7), 23.8 (C-16), 22.6 (C-2), 22.6 (C-6), 21.9 (C-19), 21.7 (C-20), 15.6 (C-17); **EMIE** [*m/z* (%)] 322 (M⁺, 1), 260 (27), 207 (100), 173 (16), 115 (38), 87 (99); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₄O₃(M)⁺: 322.2508; observado: 322.2515.

Reacción de 46 con CS₂/MeI: 47

Sobre una disolución de **46** (0.11 g, 0.34 mmol) en THF (7.7 ml) enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de Ar, se añade una disolución 1.6 M en hexano de *n*-BuLi (0.23 ml, 0.38 mmol) y se deja con agitación durante 30 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añade CS₂ (0.19 ml, 3.25 mmol) y se agita durante 2 h más a temperatura ambiente, tras las cuales se añade MeI (0.08 ml, 0.95 mmol) y después de dos horas y media de agitación, se añade hielo picado. El producto de reacción se extrae con AcOEt y se lava con HCl 0.5 M, H₂O y NaCl sat. Se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **47** (0.13 g, 96%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-xantogenato de metilo, 47:

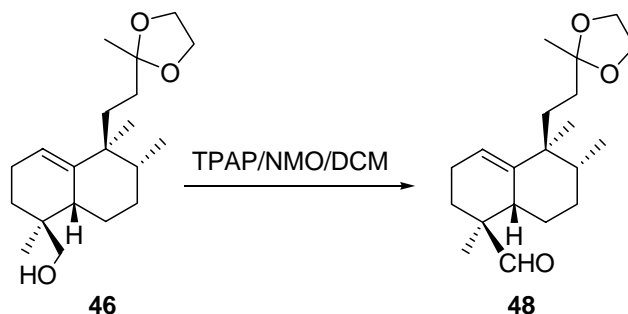
R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.65; **[α]_D²²** = +41.2 (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3051, 2931, 2876, 1465, 1379, 1265, 1219, 1069, 967, 946, 738; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.35 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H-1), 4.44 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-18_A), 4.20 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-18_B), 3.94 (4H, s, -OC₂H₄O-), 2.54 (3H, s, MeS-), 2.12-1.82 (5H, m), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.5-1.05 (9H, m), 0.96 y 0.88 (3H, s c/u, Me-19 y Me-20), 0.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 216.0 (-CS₂), 141.0 (C-10), 120.5 (C-1), 110.6 (C-13), 80.4 (C-18), 64.6 (-OC₂H₄O-), 43.0 (C-9), 39.6 (C-8), 38.4 (C-5), 36.0 (C-4), 33.9 (C-12), 33.0 (C-11), 29.1 (C-7), 28.8 (C-3), 23.9 (C-16), 23.5 (C-2), 22.7 (C-6), 22.5 (C-20), 21.6 (C-19), 19.1 (-SMe), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₂H₃₆O₃NaS₂(M)⁺: 435.1998; observado: 435.2010.

Reacción de 47 con *n*-Bu₃SnH: 49

Sobre una disolución de **47** (62 mg, 0.15 mmol) en tolueno (2.0 ml), se añade AIBN (2 mg, 0.02 mmol) y *n*-Bu₃SnH (0.10 ml, 0.37 mmol) y la mezcla se calienta a 120 °C durante 20 min. La disolución se deja enfriar y se pasa por una columna con sílice normal eluyendo con hexano /AcOEt (98/2). Así se obtiene **49** (21 mg, 47%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-eno, 49:

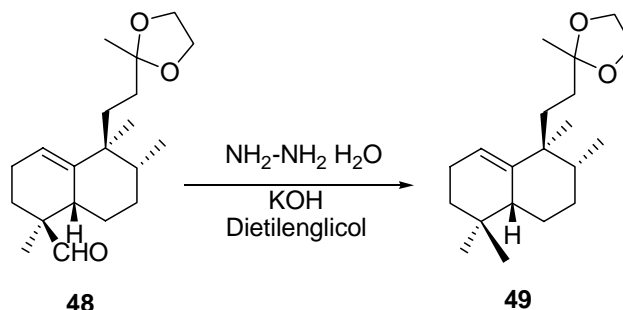
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.68; $[\alpha]_D^{22} = +61.4$ (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3047, 2900, 2872, 1452, 1378, 1218, 1060; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.28 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-1), 3.93-3.88 (4H, m, -OC₂H₄O-), 2.10-1.90 (3H, m), 1.8-0.9 (11H, m), 1.30 (3H, s, Me-16), 0.86 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.7 (C-10), 120.0 (C-1), 110.8 (C-13), 64.7 (-OC₂H₄O-), 43.3 (C-5), 42.8 (C-9), 39.5 (C-8), 33.7 (C-3), 33.5 (C-12), 33.2 (C-11), 31.6 (C-4), 29.3 (C-7), 28.3 (C-16), 26.4 (C-19), 23.9 (C-18), 23.3 (C-2), 23.3 (C-6), 22.5 (C-20), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₂O₃(M)⁺: 306.2559; observado: 306.2554.

Reacción de 46 con TPAP: 48

Sobre una mezcla de **46** (0.71 g, 2.21 mmol), NMO (0.89 g, 6.60 mmol) y moléculas sieves (1.1 g, 500 mg/mmol) en DCM (22.0 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (34 mg, 0.10 mmol). Se mantiene agitando bajo atmósfera inerte durante 1 h. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene gel de sílice y celita, utilizando DCM y AcOEt como eluyentes. El filtrado se evapora y se obtiene **48** (0.68 g, 97%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-ent-halim-1(10)-en-18-al, 48:

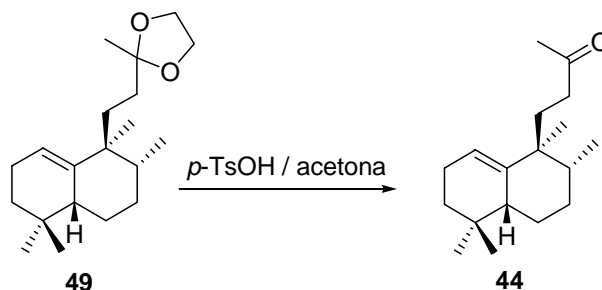
R_f (Hex/AcOEt 1/1) = 0.64; $[\alpha]_D^{22} = +54.6$ (c 0.9, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3050, 2936, 2693, 1724, 1458, 1379, 1262, 1221, 1109, 1059, 949, 864; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.40 (1H, s, H-18), 5.33 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H-1), 3.91 (4H, s, $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$), 2.49-2.35 (1H, m, H-5), 2.18-2.82 (4H, m), 1.30 (3H, s, Me-16), 1.64-1.03 (9H, m), 0.95 (3H, s, Me-19), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 206.7 (C-18), 141.1 (C-10), 120.7 (C-1), 110.7 (C-13), 64.7 ($-\text{OC}_2\text{H}_4\text{O}-$), 48.1 (C-4), 42.9 (C-9), 39.1 (C-5), 36.1 (C-8), 33.7 (C-12), 33.2 (C-11), 28.7 (C-3), 27.8 (C-7), 23.9 (C-16), 23.2 (C-6), 22.5 (C-2), 22.5 (C-20), 17.6 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 320 (M^+ , 4), 230 (27), 205 (14), 177 (26), 115 (48), 87 (100); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3(\text{M})^+$: 320.2351; observado: 320.2341.

Reacción de Huang-Minlon de 48: 49

Sobre una disolución de **48** (0.68 g, 2.14 mmol) en dietilenglicol (19.0 mL), se añade KOH (0.75 g, 13.3 mmol) y monohidrato de hidrazina 85% (2.8 mL, 57.7 mmol). Se calienta a 175 °C durante 20 h 15 min. Tras este tiempo se retira el refrigerante durante 15 min y se eleva la temperatura hasta los 230 °C, manteniéndose este calentamiento durante 3 h 30 min. Posteriormente, se deja enfriar y se añade H₂O (15.0 mL) y HCl 2M (15.0 mL). Se extra con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **49** (0.60 g, 91%).

13-etilendioxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-eno, 49:

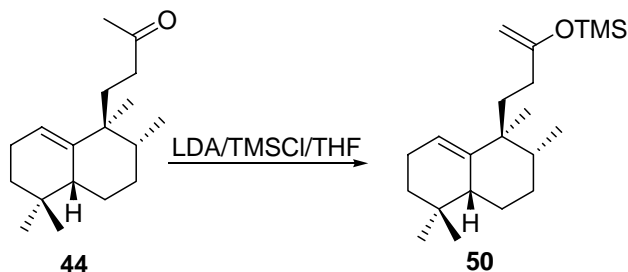
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.68; **[α]_D²²** = +61.5 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3047, 2929, 2872, 1452, 1378, 1358, 1218, 113, 1060; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.28 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-1), 3.93-3.88 (4H, m, -OC₂H₄O-), 2.1-1.9 (3H, m), 1.8-0.9 (11H, m), 1.30 (3H, s, Me-16), 0.86 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.7 (C-10), 120.0 (C-1), 110.8 (C-13), 64.7 (-OC₂H₄O-), 43.3 (C-5), 42.8 (C-9), 39.5 (C-8), 33.7 (C-3), 33.5 (C-12), 33.2 (C-11), 31.6 (C-4), 29.3 (C-7), 28.3 (C-16), 26.4 (C-19), 23.9 (C-18), 23.3 (C-2), 23.3 (C-6), 22.5 (C-20), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₂O₃ (M)⁺: 306.2559, observado: 306.2554.

Reacción de desprotección de 49: 44

Sobre una disolución de **49** (1.86 g, 6.07 mmol) en acetona (30.0 mL) se añade a temperatura ambiente *p*-TsOH (100 mg, 0.65 mmol). Al cabo de 3 h 30 min. de agitación se añade H₂O y se extrae con abundante AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O y NaCl sat. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **44** (1.55 g, 97%).

14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ona, 44:

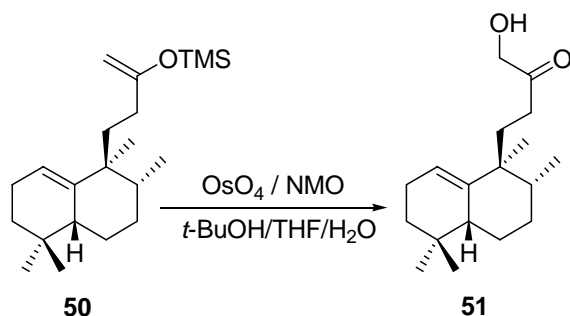
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.68; **[α]_D²²** = +65.1 (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2928, 1721, 1466, 1379; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.31 (1H, t, *J* = 3.8 Hz, H-1), 2.11 (3H, s, Me-16), 2.30-1.05 (14 H, m), 0.85 (6H, s, Me-20 y Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 209.7 (C-13), 141.1 (C-10), 120.2 (C-1), 43.2 (C-5), 43.2 (C-9), 39.0 (C-8), 38.9 (C-12), 33.2 (C-11), 32.2 (C-3), 31.3 (C-4), 29.9 (C-16), 28.9 (C-7), 28.0 (C-19), 25.7 (C-18), 23.4 (C-6), 23.0 (C-2), 22.2 (C-20), 15.6 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 262 (M⁺, 2), 191 (100), 135 (12), 95 (8), 69 (7); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O (M)⁺: 262.2297; observado: 262.2262.

Reacción de 44 con TMSCl, LDA: 50

Sobre un balón enfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo atmósfera de Ar y con agitación, se añade *i*-Pr₂NH (9.8 mL, 69.7 mmol), THF (12.2 mL), *n*-BuLi (38.0 mL, 61.00 mmol) y trazas de 2,2'-dipiridina. Se calienta a t.a. durante 10 min. y la disolución adquiere un color rojizo. Posteriormente, se enfría de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade TMSCl recién destilado (8.1 mL, 43.6 mmol). Tras 5 min, se añade una disolución de **44** (2.28 g, 8.70 mmol) en THF (41.1 mL) y se deja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Transcurrido este tiempo se añade NaHCO₃ 6% (30.0 mL), y se deja a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min. Seguidamente se extrae con AcOEt y se lava con NaCl sat. y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y después de evaporar el disolvente se obtiene **50** (2.83 g, 97%).

13-trimetilsililoxi-14,15-dinor-*ent*-halima-1(10),13(16)-dieno, 50:

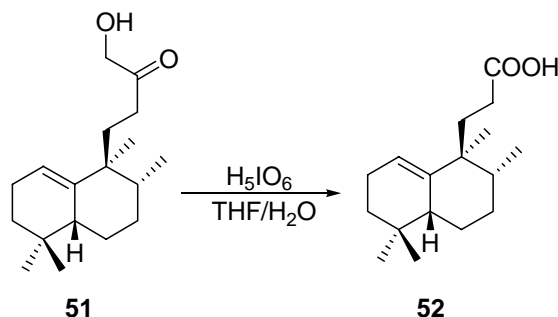
R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.84; **IR** (película cm⁻¹): 3078, 3050, 2959, 1634, 1466, 1379, 1300, 1252, 1123, 1017, 847; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 4.03 (1H, s, H-16_A), 4.01 (1H, s, H-16_B), 2.15-1.15 (14 H, m), 0.88 (6H, s, Me-20 y Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17), 0.20 (9H, s, Me₃Si); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 160.8 (C-13), 141.6 (C-10), 119.7 (C-1), 89.4 (C-16), 43.2 (C-5), 42.8 (C-9), 39.1 (C-8), 38.6 (C-12), 33.5 (C-3), 31.5 (C-11), 31.4 (C-4), 29.1 (C-7), 28.2 (C-19), 25.8 (C-18), 23.6 (C-6), 23.1 (C-2), 22.2 (C-20), 15.3 (C-17), 0.2 (-OTMS).

Oxidación de 50 con OsO₄: 51

Sobre una disolución de **50** (2.83 g, 8.45 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7/2/1, 87.0 mL), se añade NMO (3.53 g, 26.1 mmol) y OsO₄ (*t*-BuOH 25%, 0.56 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Tras este tiempo, se añade Na₂SO₃ sat. (45.0 mL) y se deja agitando 30 min. más. Se extrae con AcOEt, se lava con Na₂S₂O₃ 10%, con HCl 2M y con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente. Se obtiene **51** (2.31 g, 98%).

16-hidroxi-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ona, 51:

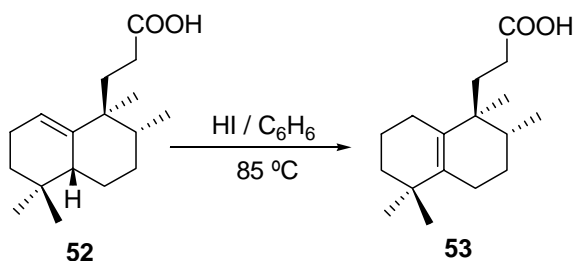
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.36; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +77.0$ (*c* 0.9, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3462, 3048, 2928, 1721, 1456, 1379, 1285, 1115, 1067, 849; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.32 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-1), 4.20 (2H, s, H-16), 2.45- 1.02 (14H, m), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 210.3 (C-13), 140.7 (C-10), 120.7 (C-1), 68.0 (C-16), 43.4 (C-5), 42.7 (C-9), 39.1 (C-8), 33.7 (C-12), 33.3 (C-11), 32.3 (C-3), 31.4 (C-4), 29.0 (C-7), 28.2 (C-19), 25.7 (C-18), 23.5 (C-6), 23.1 (C-2), 22.3 (C-20), 15.7 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 278 (M⁺, 2), 191 (100), 135 (17), 107 (10), 91 (11), 69 (12); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O₂ (M)⁺: 278.2246; observado: 278.2231.

Reacción de 51 con H₅IO₆: 52

Sobre una disolución de **51** (2.42 g, 8.70 mmol) en THF/H₂O (15/5, 67.0 mL), se añade H₅IO₆ (4.91 g, 21.60 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Al cabo de este tiempo se añade HCl 2M hasta pH=1, se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 48 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98:2), obteniéndose **52** (1.92 g, 84%).

ácido-14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-oico, 52:

$[\alpha]_D^{22} = +72.9$ (*c* 0.9, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3700-3400 (banda ancha), 2953, 1709, 1456, 1381, 1287; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.33 (1H, m, H-1), 2.40-1.05 (14H, m), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 180.0 (C-13), 140.8 (C-10), 120.7 (C-1), 43.3 (C-5), 42.6 (C-9), 39.0 (C-8), 33.6 (C-11), 33.5 (C-3), 31.4 (C-4), 29.2 (C-12), 29.0 (C-7), 28.2 (C-19), 25.5 (C-18), 23.3 (C-6), 23.1 (C-2), 22.1 (C-20), 15.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₈O₂ (M+Na⁺): 287.1982; observado: 287.1964.

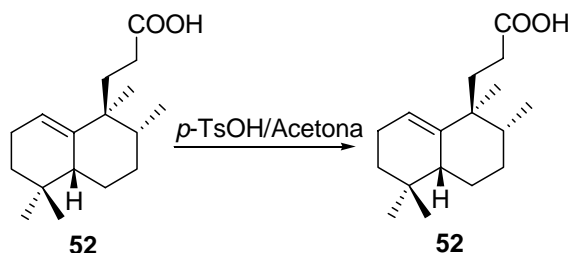
Reacción de isomerización de 52: 53

Sobre una disolución de **52** (99 mg, 0.37 mmol) en C_6H_6 (12.0 mL), se añade HI al 57%, (79 μ L, 0.6 mmol). Se calienta a 85°C siguiendo la reacción por RMN 1H . Al cabo de 6 h se deja enfriar a t. a. y se añade Et_2O y H_2O . Se extrae con Et_2O y la fase orgánica se lava con $NaHSO_3$ al 10%, con $NaHCO_3$ 6% y con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **53** (96 mg, 97%).

ácido 14,15,16-trinor-ent-halim-5(10)-en-13-oico, 53:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.45; $[\alpha]_D^{22} = +52.9$ (c 0.9, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 3350-3500 (banda ancha), 2963, 2926, 1708, 1458, 1412, 1295, 1205, 940, 925; **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2.4-1.9 (3H, m), 1.8- 1.2 (12H, m), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.95 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.84 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 181.2 (C-13), 138.2 (C-5), 131.4 (C-10), 40.4 (C-9), 39.8 (C-3), 34.5 (C-4), 33.7 (C-8), 30.5 (C-7), 29.4 (C-12), 29.2 (C-18), 27.5 (C-19), 27.1 (C-11), 25.6 (C-6), 25.2 (C-1), 20.7 (C-20), 19.8 (C-2), 16.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $C_{17}H_{28}O_2Na$: 287.1982; observado: 287.1951.

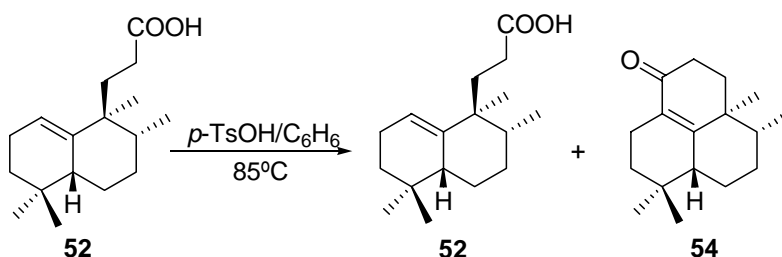
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 52 con *p*-TsOH/Acetona:

Sobre una disolución de **52** (16 mg, 0.06 mmol) en acetona (0.70 mL), se añade ácido *p*-TsOH (12 mg, 0.07 mmol). Se calienta a 55-60 °C durante 7 h 30 min. Al cabo de este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 6% y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 1g de gel de sílice (Hex/AcOEt 99/1), recuperándose el producto de partida, **52** (7 mg, 43%), junto con productos de descomposición.

La fase acuosa se acidula con HCl conc., se lava con NaCl sat., se filtra y se evapora el disolvente recuperándose únicamente restos del reactivo.

Esta reacción también se llevó a cabo en las condiciones anteriores, modificando la temperatura: Se calentó a 75 °C durante 7 h 30 min. y posteriormente, a 85 °C 24 h más, obteniéndose de nuevo el producto de partida sin transformar.

Reacción de 52 con *p*-TsOH, C₆H₆: 54

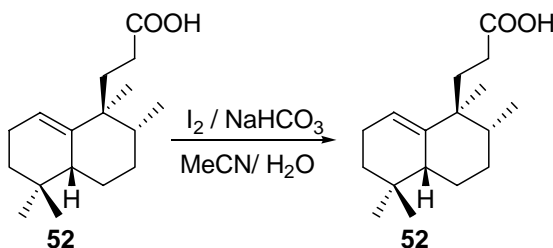
Sobre una disolución de **52** (18 mg, 0.07 mmol) en C₆H₆ (0.22 mL), se añade ácido *p*-TsOH (25 mg, 0.13 mmol) y se calienta a 85°C durante 15 h. Al cabo de este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O y la fase orgánica se lava con NaHCO₃ 6%, con H₂O y con una disolución de NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2.5 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 99/1). Se obtiene **54** (8 mg, 48%), y **52** (6 mg, 34%).

1,13-ciclo-14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-ona, 54:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.26; $[\alpha]_D^{22} = -98.8$ (*c* 0.7, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2924, 2859, 1670, 1460, 1375, 1274, 1182, 1084; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.50-2.10 (4H, m), 2.10-1.10 (10H, m), 1.06 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 199.5 (C-13), 164.7 (C-10), 129.1 (C-1), 45.6 (C-5), 43.2 (C-8), 39.5 (C-9), 35.1 (C-11), 33.6 (C-12), 32.7 (C-3), 31.1 (C-4), 30.7 (C-7), 28.6 (C-6), 28.0 (C-18), 25.7 (C-19), 20.5 (C-2), 17.7 (C-20), 15.5 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] Calculado para C₁₇H₂₆O (M)⁺: 246.1984; observado: 246.2027

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 52 con I₂/NaHCO₃:

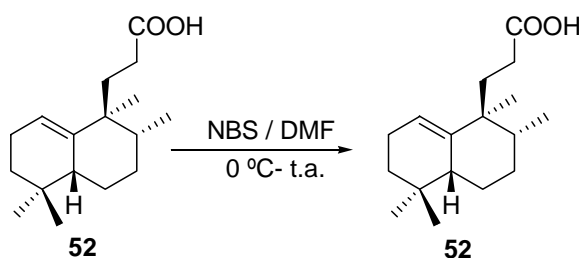


Sobre una disolución de **52** (27 mg, 0.10 mmol) en MeCN/H₂O (7/3, 2 mL), se añade NaHCO₃ (37 mg, 0.44 mmol) y se agita la suspensión durante 5 min. Una vez transcurrido este tiempo, se añade I₂ (57.1 mg, 0.23 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. Al cabo de este tiempo, al no observarse evolución por TLC, se calienta a 50 °C 7 h más. Finalmente, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ y se diluye con Et₂O. Se extrae con Et₂O, se lava con Na₂SO₃ 10%, y con NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, recuperándose el producto de partida, **52**.

Este proceso también se realiza, en las mismas condiciones, variando únicamente el tiempo de reacción: 10 h a temperatura ambiente, seguidas de un calentamiento a 60 °C durante 10 h más. Se obtiene de nuevo el producto sin transformar.

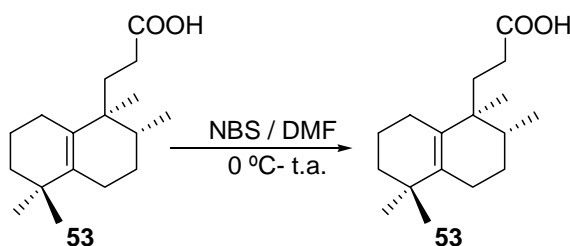
Por último, la reacción se lleva a cabo en una disolución de **52** en MeCN (0.80 mL), sin añadir NaHCO₃, y ampliando el tiempo de reacción: 24 h de agitación a temperatura ambiente, seguidas de un calentamiento a 80 °C. durante 10 h. Como resultado se obtiene nuevamente el producto sin transformar.

Reacción de 52 con NBS:



Sobre una disolución de **52** (38 mg, 0.14 mmol) en DMF destilada (0.26 mL) refrigerada a 0 °C, se añade una disolución de *N*-Bromosuccinimida (53 mg, 0.30 mmol) en DMF (0.32 mL). Se agita a 0 °C durante 2 h y tras este tiempo se deja reaccionar a temperatura ambiente otras 24 h, al cabo de las cuales se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ sat, H₂O, HCl 2M y por último con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida.

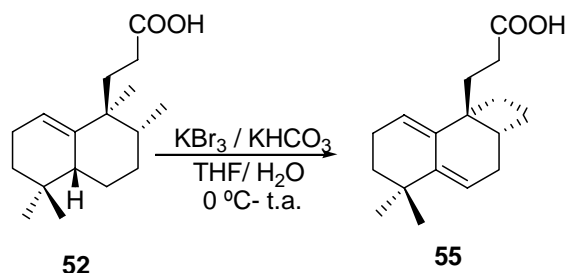
Reacción de 53 con NBS:



Sobre una disolución de **53** (39 mg, 0.15 mmol) en DMF destilada (0.26 mL) a 0 °C, se añade una disolución de *N*-Bromosuccinimida (54 mg, 0.30 mmol) en DMF (0.32 mL). Se agita a 0 °C durante 2 h y tras este tiempo se deja reaccionar a temperatura ambiente otras 24 h, al cabo de las cuales se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃

sat, H₂O, HCl 2M y por último con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se evapora el disolvente. El residuo proporciona el producto de partida.

Reacción de 52 con KBr₃/KHCO₃: 55

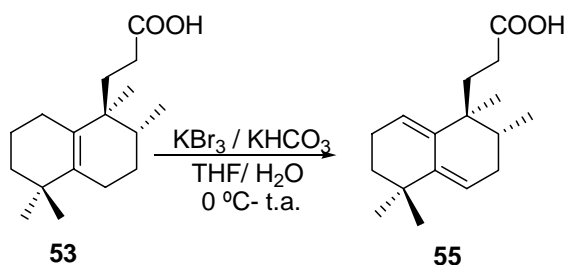


Sobre una disolución de **52** (28 mg, 0.11 mmol) en THF (9.0 mL) a 0°C, se añade una disolución acuosa de KHCO₃ 1M (3.4 mL), y a continuación otra disolución acuosa de KBr₃ 1M (2.8 mL). Se deja reaccionar a t. a. durante 6 h. Al cabo de este tiempo, se añade KHSO₃ 10% (5.0 mL) y AcOEt (10.0 mL). Se extrae con AcOEt, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 3 g de gel de sílice, obteniéndose **55** (10 mg, 36%).

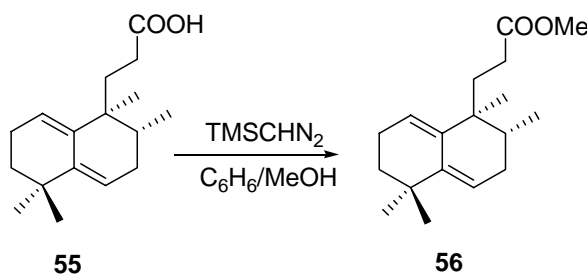
ácido 14,15,16-trinor-ent-halima-1(10),5-dien-13-oico, 55:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.45; **U.V.** = 238 nm; **[α]_D²²** = +26.0 (*c* 1.03, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3500-2600 (banda ancha), 3041, 2962, 2921, 1708, 1457, 1291; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.47 (1H, m, H-1), 5.42 (1H, m, H-6), 2.45-2.10 (4H, m), 1.85-1.15 (7H, m), 1.02 (3H, s, Me-18), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 180.5 (C-13), 140.7 (C-5), 137.1 (C-10), 121.4 (C-1), 116.1 (C-6), 23.2 (C-2), 39.5 (C-9), 36.6 (C-3), 35.3 (C-8), 33.3 (C-4), 32.6 (C-11), 31.0 (C-7), 29.1 (C-12), 28.1 (C-18), 27.2 (C-19), 21.5 (C-20), 16.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₇O₂ (M)⁺: 263.2060; observado: 263.2021.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 53 con KBr₃/KHCO₃: 55

Sobre una disolución de **53** (29 mg, 0.11 mmol) en THF (9.0 mL) refrigerada a 0 °C, se añade una disolución acuosa de KHCO₃ 1M (3.4 mL), y a continuación otra disolución acuosa de KBr₃ 1M (2.8 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Al cabo de este tiempo, se añade KHSO₃ 10% (5.0 mL) y AcOEt (10.0 mL). Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se evapora el disolvente, y el residuo se cromatografía sobre 3 g de gel de sílice. Se obtiene así **55** (15 mg, 54%).

Reacción de esterificación de 55: 56

Sobre una disolución de **55** (252 mg, 0.96 mmol), en C₆H₆/MeOH (1:1, 2.0 mL) a temperatura ambiente, se añade, gota a gota TMSCHN₂ 2M en éter (0.50 mL, 0.99 mmol). Al cabo de 20 min. se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre 8.5 g de gel de sílice, obteniéndose, **56** (258 mg, 98%).

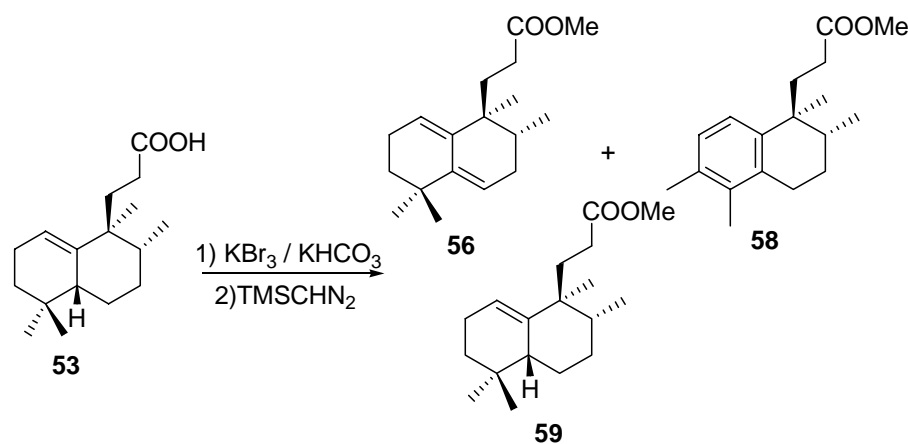
14,15,16-trinor-*ent*-halima-1(10),5-dien-13-oato de metilo, 56:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.57; [α]_D²² = +17.6 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2959, 2917, 1741, 1457, 1435, 1285, 1196, 1167; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.47 (1H, m, H-1), 5.41 (1H, m, H-6), 3.62 (3H, s, -COOMe), 2.45-2.10 (6H, m), 1.85-1.15 (5H, m), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C

(100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 174.9 (C-13), 140.7 (C-5), 137.2 (C-10), 121.2 (C-1), 116.1 (C-6), 51.4 (-COOMe), 39.5 (C-9), 36.6 (C-3), 35.2 (C-8), 33.3 (C-4), 32.8 (C-11), 31.0 (C-7), 29.1 (C-12), 28.1 (C-18), 27.3 (C-19), 23.5 (C-2), 21.5 (C-20), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₂₈O₂Na: 299.1982; observado: 299.1964.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 52 con KBr₃ y esterificación: 56, 58 y 59



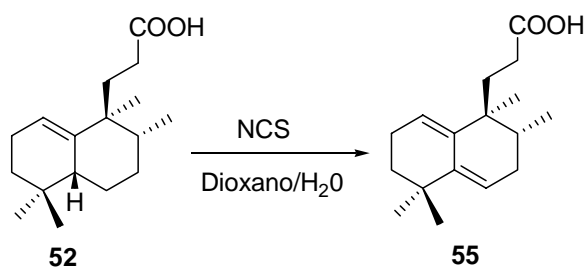
Sobre una disolución de **52** (23 mg, 0.09 mmol) en THF (15.0 mL) a 0 °C, se añade una disolución acuosa de KHCO₃ 1M (11.0 mL), y a continuación otra disolución acuosa de KBr₃ 1M (7.20 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Al cabo de este tiempo, se añade KHSO₃ 10% (5 mL) y AcOEt (10 mL). Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se evapora el disolvente, y el residuo se esterifica, disolviendo la mezcla de ácidos (27 mg, 0.96 mmol), en C₆H₆/MeOH (1:1, 2 mL) a t.a., y añadiendo TMSCHN₂ 2M en éter (0.48 mL, 0.96 mmol). Al cabo de 20 min. se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre 8 g de gel de sílice, obteniéndose, **59** (6 mg, 24%), **56** (13 mg, 51%), y **58** (4 mg, 16%).

14,15,16-trinor-abeo-4(19→3)-ent-halima-1,3,5(10)-trien-13-oato de metilo, 58:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.37; **IR** (película cm⁻¹): 2924,1740, 1458, 1382, 1288, 1166; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-1), 6.98 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.60 (3H, s, -COOMe), 2.25 (3H,s, Me-18), 2.11 (3H, s, Me-19), 1.8-1.4 (9H, m), 1.16 (3H,s, Me-20), 0.96 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₂₆O₂ (M)⁺: 297.1825, observado: 297.1795.

14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-oato de metilo, 59:

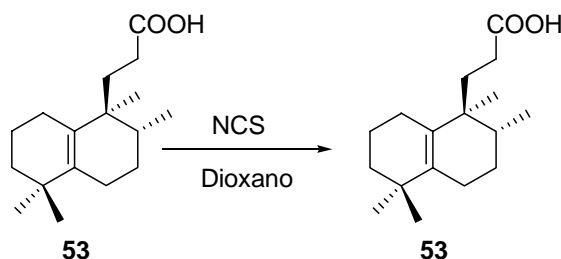
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.69; **[α]_D²²** = +64.6 (*c* 1.7, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2951, 2873, 1741, 1459, 1436, 1381, 1197, 1299, 1166; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.23 (1H, m, H-1), 3.56 (3H, s, -COOMe), 2.15-1.93 (3H, m), 1.50-1.07 (11H, m), 0.79 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.74 (3H, s, Me-18), 0.73 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 174.4 (C-13), 140.3 (C-10), 119.9 (C-1), 50.8 (-COOMe), 42.6 (C-9), 42.0 (C-5), 38.4 (C-8), 33.1 (C-3), 32.8 (C-11), 30.7 (C-4), 28.7 (C-12), 28.4 (C-7), 27.5 (C-19), 25.1 (C-18), 22.8 (C-2), 22.5 (C-6), 21.5 (C-20), 15.1 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O₂Na: 301.2138; observado: 301.2152.

Reacción de 52 con NCS: 55

Sobre una disolución de **52** (50 mg, 0.19 mmol) en dioxano (0.30 mL), se añade una disolución de *N*-Clorosuccinimida (30 mg, 0.25 mmol) en dioxano/H₂O (2:1, 0.45 mL), y se agita calentando a 85 °C durante 45 min. Tras este tiempo se diluye con H₂O y se extrae con Et₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **55** (25 mg, 50%).

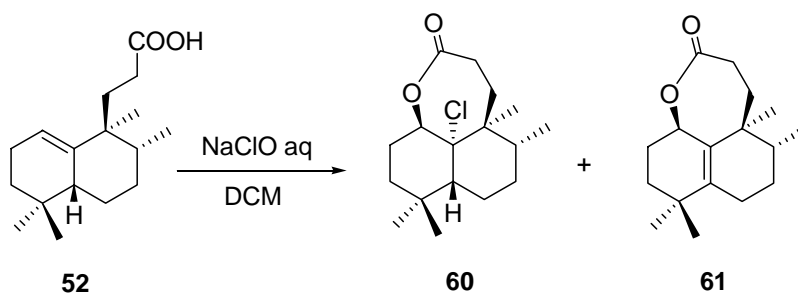
Cuando la reacción de cloro-lactonización se lleva a cabo con NCS en dioxano agitando a temperatura ambiente durante 4 h, y calentando posteriormente a 50 °C durante 3 h más, se obtiene **55** junto con el producto de partida **52**.

Reacción de 53 con NCS:



Sobre una disolución de **53** (22 mg, 0.08 mmol) en dioxano (0.15 mL) se añade una disolución de *N*-Clorosuccinimida (15 mg, 0.13 mmol) en dioxano (0.23 mL), y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 4 h, posteriormente se calienta a 50 °C 3h más. Tras este tiempo se diluye con H₂O y se extrae con Et₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora. El residuo proporciona el producto de partida, **53**.

Reacción de 52 con hipoclorito sódico: 60 y 61



Sobre una disolución de **52** (30 mg, 0.11 mmol) en DCM (5.5 mL) a 0 °C, se añade lentamente NaClO aq. (5%, 1.7 mL) y se deja agitando a 0 °C durante 1h. Tras este tiempo se diluye con H₂O y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con DCM, se lava con NaCl sat, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora. El residuo se cromatografía sobre 1.5 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **60** (7 mg, 23%) y **61** (16 mg, 52%).

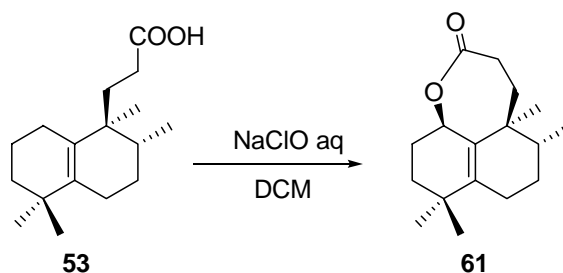
Cuando la reacción se realiza con **52** (30 mg, 0.11 mmol), durante 30 min. Manteniendo el resto de las condiciones inalterado, se obtiene como resultado **60** (10 mg, 33%) y **61** (14 mg, 45%).

10 α -cloro-14,15,16-trinor-ent-haliman-13,1 β -olida, 60:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.38; **IR** (película cm⁻¹): 2963, 1736, 1454, 1368, 1263, 1221, 1050, 993; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.09 (1H, m, H-1), 2.57-2.41 (4H, m), 1.92-1.41 (10H, m), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.16 (3H, s, Me-20), 1.05 (3H, d, J = 7.4 Hz, Me-17), 0.98 (3H, s, Me-18); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₇O₂NaCl (M)⁺: 321.1592; observado: 321.1576.

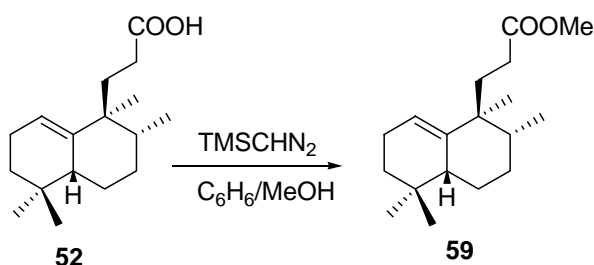
14,15,16-trinor-ent-halim-5(10)-en-13,1 β -olida, 61:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.30; **[α]_D²²** = +100.4 (c 0.7, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2935, 1732, 1460, 1361, 1281, 1190, 1028, 993; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.84 (1H, s, H-1), 2.90-2.71 (4H, m), 2.57- 2.40 (9H, m), 0.99 (3H, s, Me-18), 0.98 (3H, s, Me-19), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.89 (3H, d, J = 6.2 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 176.2 (C-13), 145.7 (C-5), 129.7 (C-10), 71.8 (C-1), 39.8 (C-9), 38.9 (C-8), 35.1 (C-4), 33.6 (C-3), 33.0 (C-2), 30.9 (C-7), 28.6 (C-19), 27.3 (C-11), 26.8 (C-12), 26.3 (C-18), 26.0 (C-6), 19.8 (C-20), 16.7 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₇O₂ (M)⁺: 263.2006; observado: 263.2000.

Reacción de 53 con hipoclorito sódico: 61

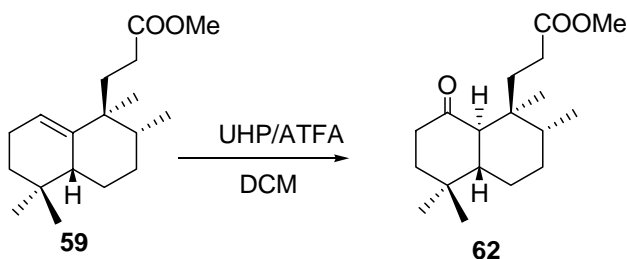
Sobre una disolución de **53** (31 mg, 0.12 mmol) en DCM (6.6 mL) a 0 °C, se añade lentamente NaClO aq. (5%, 1.9 mL) y se deja agitando a 0 °C durante 45 min. A continuación se diluye con H₂O y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con DCM, se lava con NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora. Se obtiene así, **61** (21 mg, 70%).

Reacción de esterificación de 52: 59



Sobre una disolución de **52** (602 mg, 2.28 mmol), en C₆H₆/MeOH (1:1, 4.8 mL) a temperatura ambiente, se añade, gota a gota TMSCHN₂ 2M en éter (1.2 mL, 2.42 mmol). Al cabo de 1 h se evapora el disolvente obteniéndose **59** (628 mg, 100%).

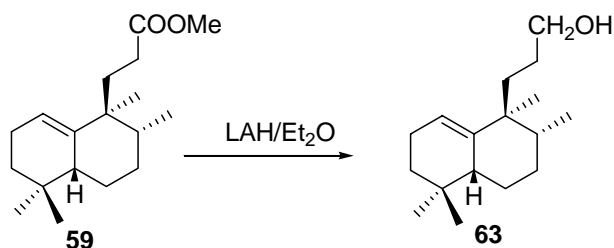
Reacción de 59 con UHP/ATFA: 62



Sobre una disolución de **59** (113 mg, 0.40 mmol) en DCM (4.5 mL), se añade UHP (700 mg, 7.43 mmol). A continuación se añade ATFA (0.30 mL, 2.14 mmol) refrigerando a 0 °C y bajo atmósfera inerte. Se deja agitando a temperatura ambiente 30 min., al cabo de los cuales se añade muy lentamente y a 0 °C, NaHSO₃ 40% y se deja agitando 30 min. más. Se extrae con Et₂O, se lava con NaHCO₃ 6%, con H₂O, y con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 4.2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5), separándose **62** (69 mg, 62%) junto con otros productos de descomposición.

10R-1-oxo-14,15,16-trinor-ent-haliman-13-oato de metilo, 62:

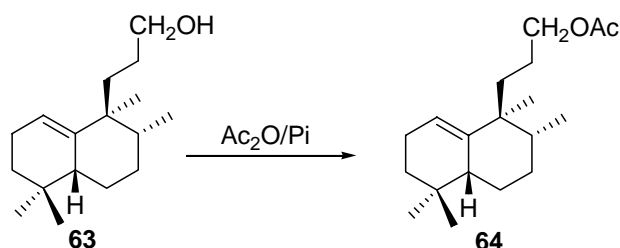
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.55; $[\alpha]_D^{22} = -9.1$ (c 1.2, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2952, 2872, 1740, 1713, 1464, 1436, 1386, 1294, 1199, 1172; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.63 (3H, s, -COOMe), 2.47-2.01 (4H, m), 1.90-1.30 (11H, m), 1.19 (3H, s, Me-19), 1.11 (3H, s, Me-18), 0.98 (3H, d, $J = 7.4$ Hz, Me-17) 0.93 (3H, s, Me-20); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 212.4 (C-1), 174.8 (C-13), 53.5 (C-10), 51.9 (-COOMe), 48.1 (C-5), 40.4 (C-2), 38.1 (C-9), 36.5 (C-12), 35.9 (C-3), 35.8 (C-8), 33.5 (C-4), 29.7 (C-7), 29.3 (C-11), 28.5 (C-19), 27.2 (C-18), 22.0 (C-20), 20.2 (C-6), 17.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 317.2087; observado: 317.2075

Reacción de 59 con LAH: 63

Sobre una disolución de **59** (86 mg, 0.31 mmol) en Et_2O (2.0 mL) a 0 °C, se añade lentamente LAH (17 mg, 0.50 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 45 min., al cabo de los cuales se añade Et_2O saturado de H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtiene **63** (74 mg, 95%).

14,15,16-trinor-ent-halim-1(10)-en-13-ol, 63:

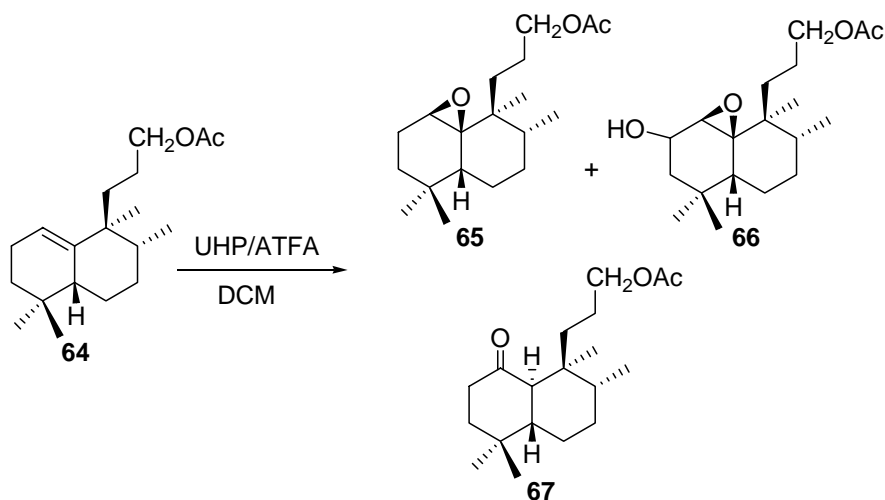
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.36; $[\alpha]_D^{22} = +52.4$ (c 0.8, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3337, 2926, 1464, 1456, 1379, 1057, 1019; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 3.58 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-13), 2.15-1.93 (3H, m), 1.60-1.07 (11H, m), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 141.6 (C-10), 119.6 (C-1), 63.8 (C-13), 43.2 (C-5), 42.6 (C-9), 39.0 (C-8), 35.0 (C-11), 33.4 (C-3), 31.3 (C-4), 29.0 (C-7), 28.2 (C-18), 27.5 (C-12), 25.8 (C-19), 23.4 (C-2), 23.0 (C-6), 22.4 (C-20), 15.6 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$ (M^+): 273.2189; observado: 273.2192

Reacción de acetilación de 63: 64

Sobre una disolución de **63** (66 mg, 0.26 mmol) en piridina (1.0 mL), se añade anhídrido acético, (1.0 mL). Tras 19 h, se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 6 %, H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **64** (76 mg, 99%).

acetato de 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-13-ol, 64:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.63; **[α]_D²²** = +45.4 (c 0.8, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2927, 1742, 1466, 1379, 1365, 1239, 1032; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 3.99 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-13), 2.03 (3H, s, MeCOO-), 2.01-1.93 (3H, m), 1.63-1.02 (11H, m), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, *J* = 7.4 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.5 (MeCOO-), 141.6 (C-10), 120.2 (C-1), 65.7 (C-13), 43.6 (C-5), 43.0 (C-9), 39.3 (C-8), 35.3 (C-11), 33.6 (C-3), 31.6 (C-4), 31.6 (MeCOO-), 29.9 (C-12), 29.3 (C-7), 28.4 (C-19), 26.1 (C-18), 23.8 (C-2), 23.3 (C-6), 21.3 (C-20), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₃₂O₂ (M+Na⁺): 315.2295; observado: 315.2317.

Reacción de 64 con UHP/ATFA: 65, 66 y 67

Sobre una disolución de **64** (51 mg, 0.17 mmol) en DCM (2.9 mL), se añade UHP (160 mg, 1.70 mmol), y Na_2HPO_4 (241 mg, 1.70 mmol). A continuación se añade el ATFA (0.30 mL, 2.14 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera inerte. Se deja agitando a temperatura ambiente 30 min., al cabo de los cuales se añade muy lentamente y a 0 °C, NaHSO_3 40% y se deja agitando 30 min. más. Se extrae con Et_2O , se lava con NaHCO_3 6%, con H_2O , y con NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora. El residuo se cromatografía sobre 3.2 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 95/5), separándose **65** (11 mg, 22%), **66** (15 mg, 29%), y **67** (8 mg, 5%) junto con otros productos de descomposición.

acetato de 1 β -10 β -epoxi-14,15,16-trinor-*ent*-halim-13-ol, 65:

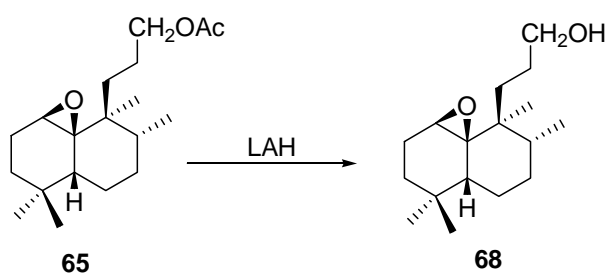
R_f (Hex/ AcOEt 8/2) = 0.63; $[\alpha]_D^{22} = +0.2$ (c 0.9, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2924, 1741, 1464, 1366, 1240, 1169, 1039; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.04 (2H, m, H-13), 2.92 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-1), 2.53 (1H, m, H-5), 2.06 (3H, s, MeCOO-), 1.85-1.07 (13H, m), 1.02 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Me-17), 0.87 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.66 (3H, s, Me-20); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.5 (MeCOO-), 65.4 (C-13), 65.0 (C-10), 52.7 (C-1), 41.8 (C-5), 39.7 (C-9), 39.0 (C-8), 36.8 (C-11), 35.1 (C-12), 32.0 (MeCOO-), 32.0 (C-4), 29.6 (C-7), 23.6 (C-3) 21.4 (C-6), 21.3 (C-20), 21.1 (C-18), 19.6 (C-2), 17.8 (C-19), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 331.2244; observado: 331.2252

13-acetoxi-1 β -10 β -epoxi-14,15,16-trinor-ent-haliman-2-ol, 66:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.27; $[\alpha]_D^{22} = +2.4$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3375, 2926, 1740, 1462, 1366, 1240, 1171, 1039; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.23 (1H, m, H-2), 4.02 (2H, m, H-13), 3.10 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-1), 2.65 (1H, m, H-5), 2.04 (3H, s, MeCOO-), 2.01-1.25 (11H, m), 1.07 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.73 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, Me-17), 0.72 (3H, s, Me-20); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 171.4 (MeCOO-), 68.1 (C-2), 66.5 (C-10), 65.1 (C-13), 52.3 (C-1), 40.8 (C-5), 37.2 (C-9), 34.9 (C-4), 34.1 (C-12), 33.4 (C-8), 31.7 (C-11), 31.6 (C-7), 29.6 (C-3), 25.1 (C-20), 23.9 (MeCOO-), 22.2 (C-6), 21.3 (C-18), 18.4 (C-19), 14.6 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$: 347.2199; observado: 347.2163.

10R-13-acetoxi-14,15,16-trinor-ent-haliman-1-ona, 67:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.5; **IR** (película cm^{-1}): 2925, 1740, 1713, 1465, 1367, 1240, 1135, 1037; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.02 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-13), 2.53 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H-10), 2.40 (2H, m, H-2), 2.06 (3H, s, MeCOO-), 1.90-1.05 (12H, m), 1.23 (3H, s, Me-18), 1.15 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17), 0.97 (3H, s, Me-20).

Reacción de 65 con LAH/ Et_2O : 68

Sobre una disolución de **65** (6 mg, 0.02 mmol) en Et_2O (0.40 mL) refrigerada a 0 °C, se añade lentamente LAH (17 mg, 0.50 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 5 h, al cabo de las cuales se añade Et_2O saturado de H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **68** (4 mg, 99%).

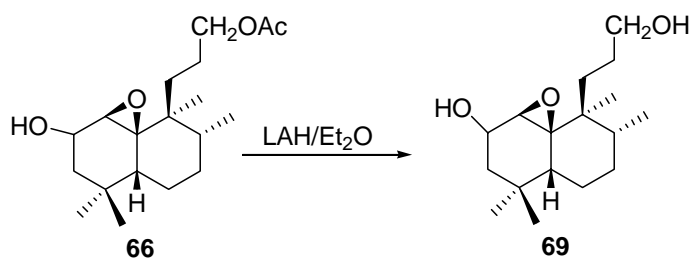
Sobre una disolución de **65** (6 mg, 0.02 mmol) en THF (0.40 mL) refrigerada a 0 °C, se añade lentamente LAH (17 mg, 0.50 mmol). Tras la adición se calienta a 75 °C durante 23 h, al

cabo de las cuales se añade Et₂O saturado de H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **68** (4 mg, 99%).

1β,10β-epoxi-14,15,16-trinor-ent-haliman-13-ol, 68:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.55; **IR** (película cm⁻¹): 3340, 2924, 1464, 1376, 1159, 1045; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.65 (2H, m, H-13), 2.91 (1H, m, H-1), 2.10-1.95 (3H, m), 1.60-1.07 (11H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, Me-17), 0.87 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.66 (3H, s, Me-20).

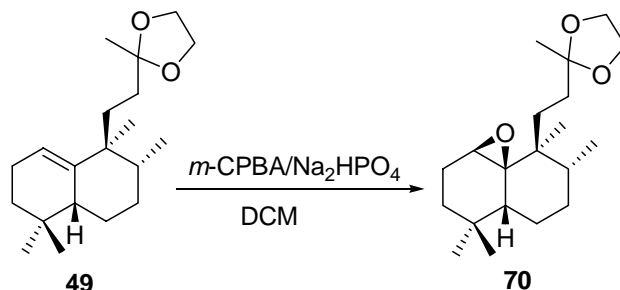
Reacción de 66 con LAH/Et₂O: 69



Sobre una disolución de **66** (8 mg, 0.03 mmol) en Et₂O (0.5 mL) refrigerada a 0 °C, se añade lentamente LAH (5 mg, 0.12 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 18 h, tras las cuales se calienta a 45 °C durante 4 h. Posteriormente se añade Et₂O saturado de H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora. Se obtiene **69** (6 mg, 99%)

1β,10β-epoxi-14,15,16-trinor-ent-halima-2,13-diol, 69:

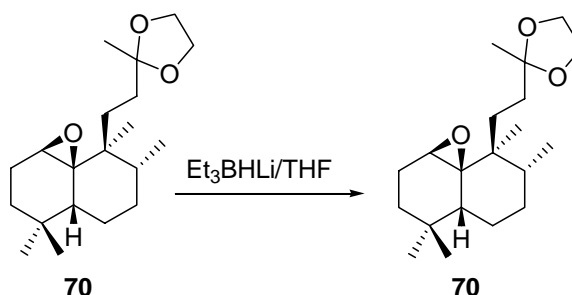
R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.11; **IR** (película cm⁻¹): 3365, 2924, 1463, 1379, 1154, 1064; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.24 (1H, m, H-2), 3.61 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-13_A), 3.59 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-13_B), 3.10 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-1), 2.10-1.06 (12H, m), 1.07 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.73 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.71 (3H, s, Me-20).

Reacción de epoxidación de 49: 70

Sobre una disolución de **49** (20 mg, 0.07 mmol) en DCM (0.14 mL) a 0 °C, se añade Na₂HPO₄ (12 mg, 0.08 mmol), y *m*-CPBA (15 mg, 0.08 mmol) disuelto en DCM (0.10 mL), y se agita a temperatura ambiente durante 5 h 30 min. Posteriormente se añade NaHSO₃ 10%, y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 6%, y con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 1 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) obteniéndose **70** (19 mg, 85%).

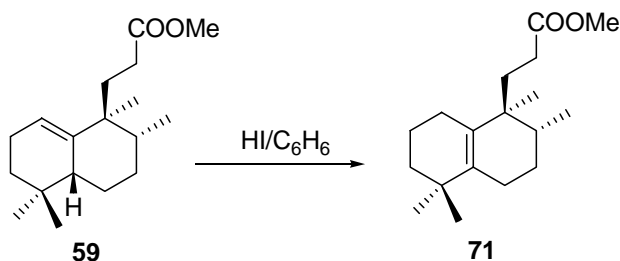
13-etilendioxi-1β,10β-epoxi-14,15-dinor-*ent*-halimano, 70:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.68; [α]_D²² = +5.8 (*c* 0.3, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3357, 2933, 1466, 1379, 1078, 959, 859; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.94 (4H, m, -OC₂H₄O-), 2.91-2.89 (1H, m, H-1), 2.02-1.88 (3H, m), 1.69-1.05 (11H, m), 1.32 (3H, s, Me-16), 1.02 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17), 0.86 (6H, s, Me-18 y Me-19), 0.64 (3H, s, Me-20); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 110.5 (C-13), 65.1 (C-10), 64.8 (-OC₂H₄O-), 52.7 (C-1), 41.5 (C-5), 39.5 (C-9), 39.5 (C-4), 39.1 (C-8), 36.9 (C-11), 32.9 (C-3), 32.7 (C-12), 32.0 (C-16), 29.6 (C-7), 23.8 (C-20), 21.5 (C-6), 21.0 (C-18), 19.6 (C-2), 17.7 (C-19), 16.0 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₄O₃Na: 345.2400; observado: 345.2380.

Reacción de reducción de 70:

Sobre una disolución de **70** (13 mg, 0.04 mmol) en THF (0.1 mL), se añade Et_3BHLi 1M en THF (0.12 mL, 0.12 mmol), y se agita, calentando a 65 °C durante 25 h. Al cabo de este tiempo, se añade Et_2O saturado de agua, muy lentamente, y se deja agitando 30 min. más. A continuación se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con Et_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo proporciona el producto de partida.

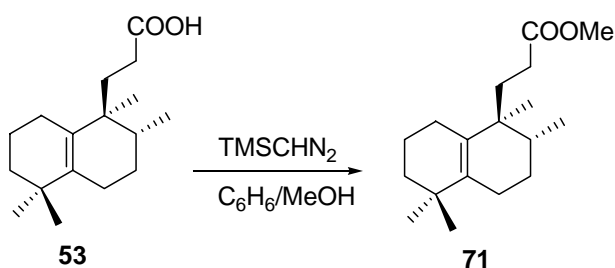
Cuando la reacción se realiza con las mismas proporciones de reactivos pero calentando a 65 °C durante 25 h., se obtiene nuevamente el producto de partida

Reacción de isomerización de 59: 71

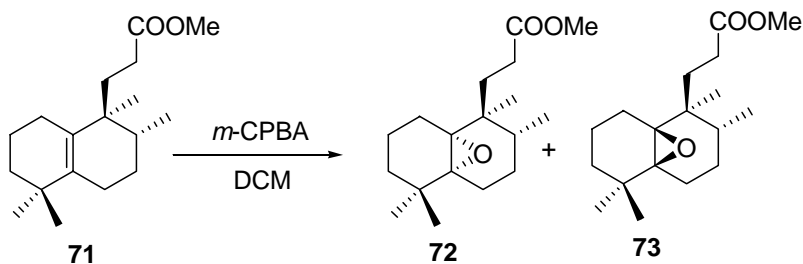
Sobre una disolución de **59** (307 mg, 1.10 mmol) en C_6H_6 (33.0 mL), se añade el HI (0.05M, 0.21 mL), y se agita calentando a 85 °C. La reacción se controla por RMN ^1H . Tras 18 h de calentamiento se añade H_2O y se diluye con Et_2O . A continuación se extrae con Et_2O , se lava con Na_2SO_3 10%, con NaHCO_3 6% y con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **71** (297 mg, 98%).

14,15,16-trinor-ent-halim-5(10)-en-13-oato de metilo, 71:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.69; $[\alpha]_D^{22} = +52.9$ (c 1.3, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2970, 2926, 1741, 1459, 1435, 1382, 1287, 1198, 1171; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.65 (3H, s, -COOMe), 2.4-1.9 (4H, m), 1.8-1.2 (11H, m), 0.96 (3H, s, Me-18), 0.94 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 175.0 (C-13), 138.1 (C-5), 131.8 (C-10), 51.6 (-COOMe), 40.5 (C-9), 40.0 (C-3), 34.6 (C-4), 33.9 (C-8), 31.0 (C-7), 29.5 (C-12), 29.4 (C-18), 27.7 (C-19), 27.3 (C-11), 25.8 (C-6), 25.4 (C-1), 21.0 (C-20), 20.0 (C-2), 16.3 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 301.2138; observado: 301.2152.

Reacción de esterificación de 53: 71

Sobre una disolución de **53** (44 mg, 0.16 mmol), en $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$ (1:1, 0.40 mL) a temperatura ambiente, se añade, gota a gota TMSCHN_2 2M en éter (0.08 mL, 0.16 mmol). Al cabo de 45 min. se evapora el disolvente obteniéndose **71** (44 mg, 100%).

Reacción de 71 con *m*-CPBA: 72 y 73

Sobre una disolución de **71** (45 mg, 0.16 mmol) en DCM (0.20 mL) a 0 °C, se añade una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (55 mg, 0.31 mmol) en DCM (0.70 mL). Tras la adición

se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 1 h 15 min. Una vez transcurrido este tiempo se añade NaHSO₃ 10% y se deja agitando 30 min. más, tras los cuales se extrae con AcOEt, se lava con NaHCO₃ 6%, y con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 1.7 g de gel de sílice flash (C₆H₆/Et₂O 99/1), separándose **72** (21 mg, 46%,) y **73** (22 mg, 48%).

5 α ,10 α -epoxi-14,15,16-trinor-*ent*-haliman-13-oato de metilo, 72:

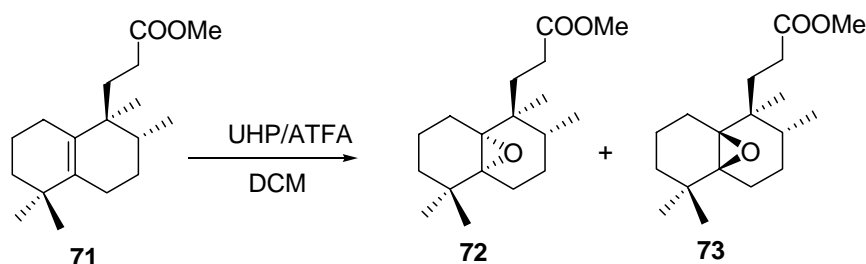
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.69; **[α]_D²²** = +28.3 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2930, 2873, 1741, 1464, 1436, 1290, 1198, 1173; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.69 (3H, s, -COOMe), 2.61-2.16 (4H, m), 1.98- 1.49 (11H, m), 1.00 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.78 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 173.9 (C-13), 69.5 (C-10), 67.9 (C-5), 51.3 (-COOMe), 38.5 (C-9), 37.5 (C-1), 33.9 (C-4), 32.4 (C-8), 31.7 (C-11), 29.3 (C-12), 26.6 (C-19), 25.9 (C-3), 25.9 (C-7), 24.3 (C-6), 23.8 (C-18), 17.1 (C-20), 16.9 (C-2), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O₃Na: 317.2087 ; observado: 317.2100

5 β ,10 β -epoxi-14,15,16-trinor-*ent*-haliman-13-oato de metilo, 73:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.31; **[α]_D²²** = +11.8° (*c* 0.7, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2956, 2872, 1740, 1461, 1435, 1299, 1199, 1173; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.65 (3H, s, -COOMe), 2.51-2.01 (4H, m), 1.92-1.31 (11H, m), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.74 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 174.9 (C-13), 70.0 (C-10), 66.0 (C-5), 51.4 (-COOMe), 39.0 (C-9), 34.8 (C-3), 33.7 (C-4), 30.2 (C-11), 28.9 (C-12), 27.6 (C-8), 25.3 (C-19), 25.2 (C-1), 25.0 (C-7), 24.7 (C-18), 23.5 (C-6), 18.8 (C-20), 17.4 (C-2), 15.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O₃Na: 317.2087; observado: 317.2078.

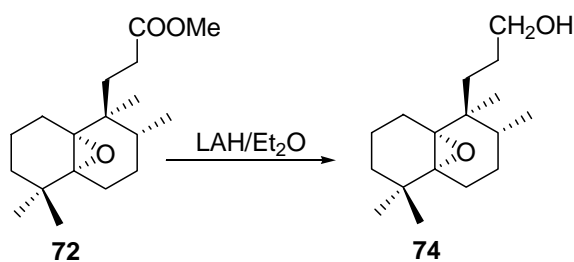
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 71 con UHP/ATFA: 72 y 73



Sobre una disolución de **71** (50 mg, 0.18 mmol) en DCM (2.0 mL), se añade UHP (309 mg, 3.28 mmol). A continuación a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se añade ATFA (0.13 mL, 0.94 mmol). Se deja agitando a temperatura ambiente 1 h 30 min., al cabo de los cuales se añade muy lentamente y a 0 °C, NaHSO₃ 40% y se agita durante 30 min. más. Se extrae con Et₂O, se lava con NaHCO₃ 6%, con H₂O, y con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice flash (C₆H₆/Et₂O 99/1). Se obtienen **72** (19 mg, 38%) y **73** (28 mg, 56%).

Reacción de 72 con LAH: 74

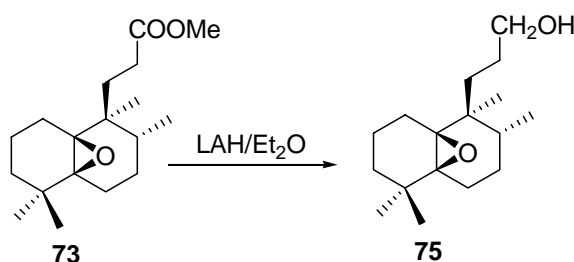


Sobre una disolución de **72** (12 mg, 0.04 mmol) en Et₂O (0.50 mL) refrigerada a 0 °C, se añade lentamente LAH (9 mg, 0.23 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 5 h, al cabo de las cuales se añade Et₂O saturado de H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **74** (8 mg, 71%).

5 α ,10 α -epoxi-14,15,16-trinor-ent-haliman-13-ol, 74:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.25; **IR** (película cm^{-1}): 3432, 2937, 2872, 1464, 1383, 1356, 1118, 1059, 962; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.64 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_2 -13), 1.95-1.83 (2H, m), 1.76-1.25 (13H, m), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.97 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.77 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 69.9 (C-5), 68.8 (C-10), 63.5 (C-13), 39.0 (C-9), 38.0 (C-3), 34.2 (C-8), 33.3 (C-11), 32.8 (C-4), 27.7 (C-12), 27.2 (C-19), 26.4 (C-1), 26.4 (C-6), 24.8 (C-7), 24.2 (C-18), 17.8 (C-20), 17.4 (C-2), 16.3 (C-17).

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

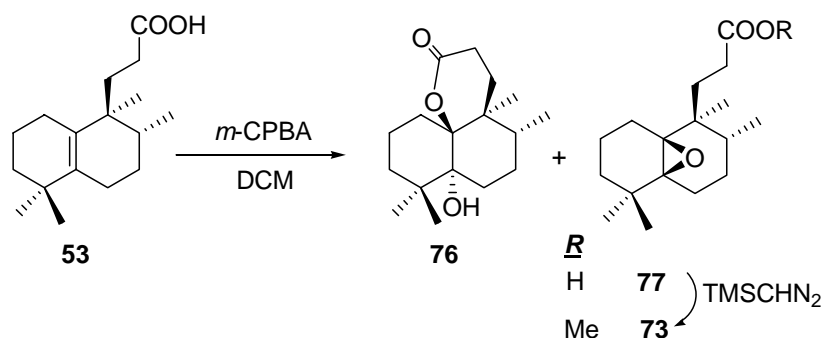
Reacción de 73 con LAH: 75

Sobre una disolución de **73** (12 mg, 0.04 mmol) en Et_2O (0.70 mL) a 0 °C, se añade lentamente LAH (4 mg, 0.08 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 19 h, al cabo de las cuales se calienta a 45 °C 8 h más. Una vez transcurrido este tiempo se añade Et_2O saturado de H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **75** (8 mg, 76%).

5 β ,10 β -epoxi-14,15,16-trinor-ent-haliman-13-ol, 75:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.21; **IR** (película cm^{-1}): 3422, 2929, 2871, 1459, 1384, 1363, 1120, 1061; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.59 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H-13), 2.05-1.85 (2H, m), 1.77-1.36 (13H, m), 1.00 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 70.3 (C-10), 66.0 (C-5), 63.8 (C-13), 39.0 (C-9), 34.9 (C-3), 33.7 (C-4), 31.5 (C-11), 27.8 (C-8), 27.2 (C-12), 25.2 (C-7), 25.2 (C-19), 25.1 (C-1), 24.7 (C-18), 23.5 (C-6), 18.6 (C-20), 17.5 (C-2), 15.6 (C-17).

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 53 con *m*-CPBA: 76 y 77. Esterificación

• Sobre una disolución de **53** (30 mg, 0.11 mmol) en DCM (0.20 mL) a 0 °C, se añade una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (41 mg, 0.23 mmol) en DCM (0.50 mL). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo se añade NaHSO₃ 10% y se deja agitando 30 min. más. A continuación se extrae con AcOEt, se lava con disolución tampón Na₂HPO₄/Na₃PO₄, y con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente.

La mitad del residuo se cromatografía sobre 1.0 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5), separándose **76** (3 mg, 21%) y **77** (5 mg, 34%). Sobre este último disuelto en C₆H₆/MeOH (1:1, 0.20 mL) a temperatura ambiente, se le añade, TMSCHN₂ 2M en éter (0.03 mL, 0.05 mmol). Al cabo de 20 min. se evapora el disolvente obteniéndose **73** (6 mg, 99%).

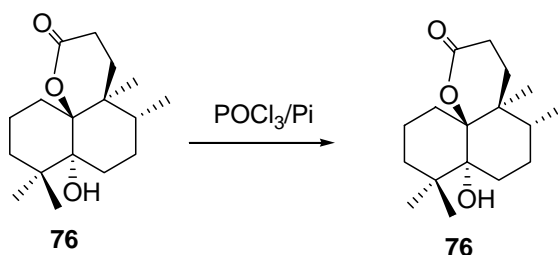
La otra mitad del residuo se esterifica disolviendo la mezcla en C₆H₆/MeOH (1:1, 0.40 mL) a temperatura ambiente, y añadiendo TMSCHN₂ 2M en éter (0.04 mL, 0.08 mmol). Al cabo de 45 min. se evapora el disolvente y se cromatografía el producto sobre 1.3 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 97/3), obteniéndose, **73** (6 mg, 35%) y **76** (3 mg, 19%).

• Cuando la reacción de **53** (34 mg, 0.12 mmol) con *m*-CPBA (46 mg, 0.26 mmol) se realiza en las mismas condiciones anteriores, pero tras la extracción con AcOEt, se lava con Na₂CO₃ 6%, a temperatura inferior a 10°C, se obtienen dos fracciones. La fase neutra se lava con NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente, proporcionando **76** (18 mg, 53%). La fase alcalina se acidula cuidadosamente con HCl conc. y se extrae con AcOEt, se lava con NaCl sat., se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **77** (15 mg, 44%). Este último se esterifica disolviéndolo en C₆H₆/MeOH (1:1, 0.40 mL) a temperatura ambiente, y añadiendo TMSCHN₂ 2M en éter (0.04 mL, 0.08 mmol). Al cabo de 45 min. se evapora el disolvente obteniéndose **73** (16 mg, 99%).

5 α -hidroxi-14,15,16-trinor-*ent*-haliman-13,10 β -olida, 76:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.46; **pf**: 184-187 °C; $[\alpha]_D^{22} = -3.8$ (c 0.8, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3431, 2965, 2874, 1709, 1458, 1375, 1165, 1052, 973; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.50-2.40 (2H, m), 2.10-1.35 (13H, m), 1.28 (3H, s, Me-18), 1.04 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.4 (C-13), 89.6 (C-10), 76.5 (C-5), 39.1 (C-4), 38.1 (C-9), 36.0 (C-3), 30.8 (C-8), 28.4 (C-6), 27.5 (C-1), 27.5 (C-2), 26.8 (C-19), 25.7 (C-11), 25.6 (C-12), 24.7 (C-18), 19.3 (C-20), 17.6 (C-7), 15.6 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₈O₃(M+Na⁺): 303.1931 ; observado: 309.1928 .

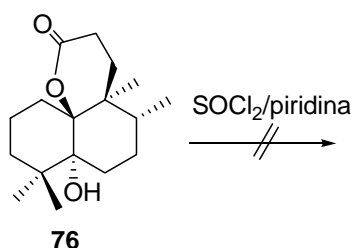
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 44 con POCl₃: 76

- Sobre una disolución de **76** (8 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.25 mL), a 0 °C se añade POCl₃ disuelto en piridina (0.136 M, 0.25 mL). Se agita a t.a. bajo atmósfera inerte durante 2 h. Tras este tiempo se añaden 0.25 mL de la disolución de POCl₃ (0.136 M, 0.25 mL) y se agita a t.a. durante 5 h. A continuación se diluye con Et₂O y se añade hielo, se lava con HCl 2M, con NaHCO₃ 6%, y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose el producto de partida, **76**.

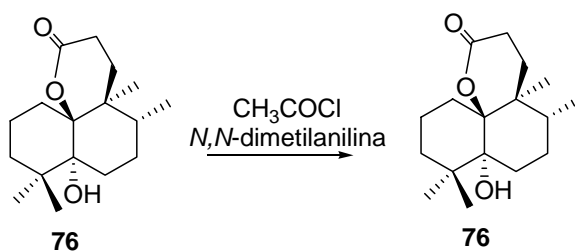
- Sobre una disolución de **76** (8 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.25 mL) a 0 °C, se añade POCl₃ disuelto en piridina (0.204 M, 0.84 mL). Se agita a t.a. bajo atmósfera inerte durante 8 h. A continuación se diluye con Et₂O y se añade hielo, se lava con HCl 2M, con NaHCO₃ 6%, y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose el producto de partida, **76**.

Reacción de 76 con SOCl₂: 76



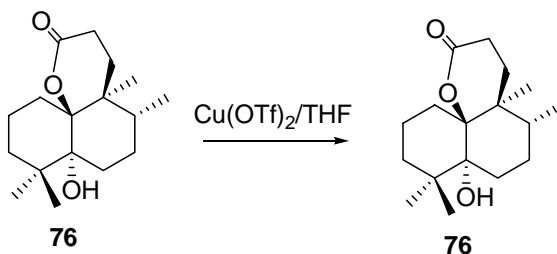
Sobre una disolución de **76** (8 mg, 0.03 mmol) en piridina (0.3 mL), a 0 °C se añade SOCl₂ (0.03 mL, 0.40 mmol). Se agita a t.a. bajo atmósfera inerte durante 2h 30 min. A continuación se diluye con Et₂O y se añade hielo, se extrae con Et₂O, se lava con HCl 2M, con NaHCO₃ 6%, y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen productos de descomposición.

Reacción de 76 con CH₃COCl₂: 76



Sobre una disolución de **76** (16 mg, 0.06 mmol) en DCM (0.3 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se añade CH₃COCl (0.09 mL), y *N,N*-dimetilanilina (0.06 mL). Se agita a t.a. durante 3 días. A continuación se agita a 50 °C durante 2 días. Tras este tiempo se añade hielo, se extrae con Et₂O, se lava con HCl 2M, con NaHCO₃ 6%, y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida, **76**.

Reacción de 76 con Cu(OTf)₂: 76

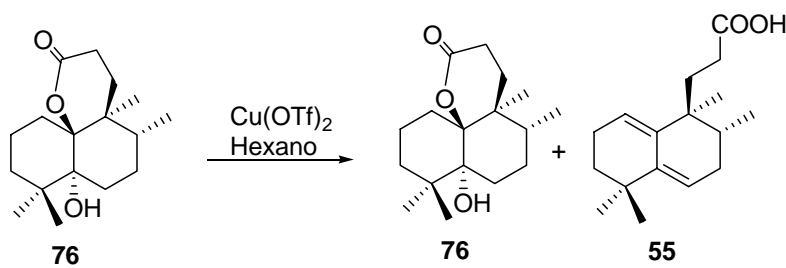


- Sobre una disolución de **76** (20 mg, 0.07 mmol), en THF (0.2 mL), se añade Cu(OTf)₂ (3 mg, 8.3·10⁻³ mmol). Se agita a t.a. y bajo atmósfera inerte durante 7 h. Tras este tiempo se

añade H₂O y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida, **76**.

- Sobre una disolución de **76** (18 mg, 0.06 mmol), en THF (0.5 mL), se añade Cu(OTf)₂ (4 mg, 9.7·10⁻³ mmol). Se agita a 70 °C. durante 6 h. Tras este tiempo se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida, **76**.

Reacción de **76** con Cu(OTf)₂: **76** y **55**

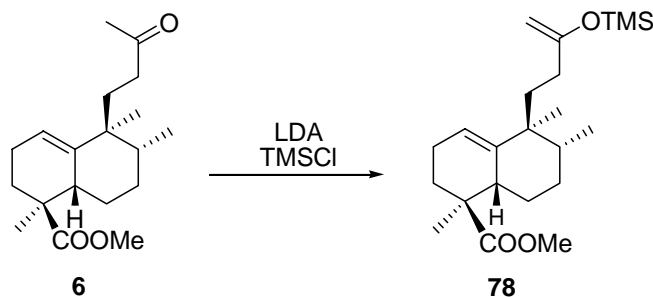


- Sobre una disolución de **76** (20 mg, 0.07 mmol), en Hexano (0.5 mL), se añade Cu(OTf)₂ (5 mg, 0.014 mmol). Se agita a 60 °C. durante 7 h. Tras este tiempo se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida, **76** (12 mg, 63%), y **55** (3 mg, 15%).

- Sobre una disolución de **76** (62 mg, 0.22 mmol), en Hexano/C₆H₆ (1.8/1.8 mL), se añade Cu(OTf)₂ (181 mg, 0.50 mmol). Se agita a 85 °C. durante 5 h 30 min. Tras este tiempo se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto de partida, **76** (27 mg, 45%), y **55** (24 mg, 42%).

APROXIMACIÓN AB→ABD→ABCD

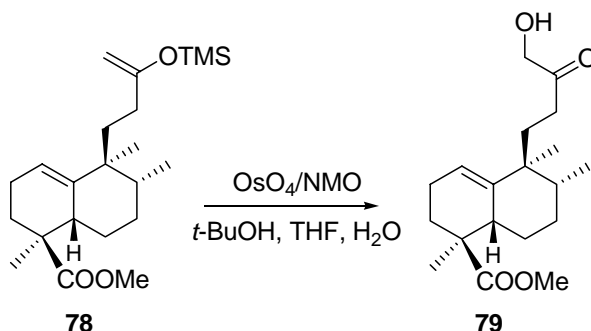
Reacción de 6 con LDA/TMSCl: 78



Sobre una disolución de diisopropilamina (12.0 mL, 85.81 mmol) y biperidina (1mg, 0.006 mmol) en THF (50.0 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de Ar se añade lentamente *n*-BuLi 1.6 M en THF (47.0 mL, 75.20 mmol). La disolución se agita 30 min. a temperatura ambiente. Se enfría de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade TMSCl destilado (6.5 mL, 51.29 mmol) seguido de **6** (3.29 g, 10.75 mmol) en THF (30.0 mL) y la mezcla se agita durante otros 30 min. Se añade NaHCO_3 6 % y se extrae con Et_2O . La fase orgánica se lava con NaCl sat., se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **78** (3.90 g, 97 %).

13-trimetilsililoxi-14,15-dinor-*ent*-halima-1(10),13(16)-dien-18-oato de metilo, 78:

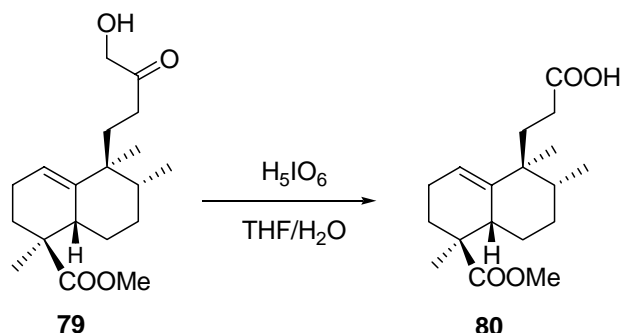
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +52.5$ (*c* 0.96, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}): 3110, 3050, 2953, 1732, 1634, 1458, 1379, 1298, 1252, 1163, 1116, 1018, 845; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.25 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-1), 4.00 y 3.94 (1H, s c/u, H-16), 3.56 (3H, s, -COOMe), 2.69-2.54 (1H, m, H-5), 2.12-0.90 (13H, m), 1.04 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20), 0.74 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17), 0.13 (9H, s, -OSiMe₃); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.4 (C-18), 160.7 (C-13), 141.3 (C-10), 119.9 (C-1), 89.6 (C-16), 51.7 (-COOMe), 45.0 (C-4), 42.8 (C-9), 38.8 (C-8), 38.4 (C-5), 36.7 (C-11), 31.4 (C-12), 30.7 (C-3), 28.6 (C-7), 23.1 (C-6), 23.0 (C-2), 22.5 (C-20), 20.2 (C-19), 15.8 (C-17), 0.3 (-OSiMe₃); **EMIE** [*m/z* (%): 288 (M^+ -HOSiMe₃, 39), 235 (45), 175 (100), 105 (11).

Reacción de 78 con OsO₄: 79

Sobre una disolución de **78** (2.69 g, 7.12 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 71 mL) se añade NMO (2.89 g, 21.38 mmol) y OsO₄ 2.5 % en *t*-BuOH (0.5 mL). Al cabo de 18 horas de agitación a temperatura ambiente se añade una disolución de Na₂SO₃ sat. (100 mL) y se deja agitando durante 30 minutos más. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ 10 %, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente se obtiene **79** (2.25 g, 97 %).

16-hidroxi-13-oxo-14,15-dinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 79:

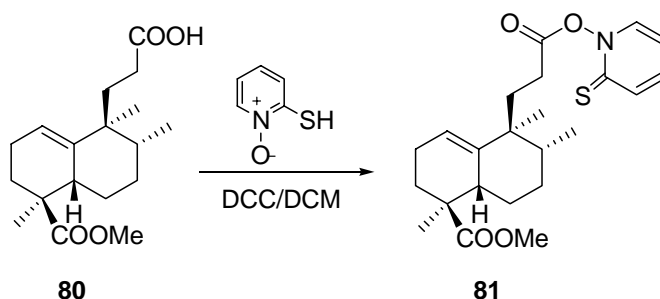
$[\alpha]_D^{22} = +91.5$ (*c* 0.91, CHCl₃); **pf**: 65-67 °C; **IR** (película, cm⁻¹): 3479, 3049, 2948, 1724, 1456, 1379, 1255, 1195, 1165, 1117, 1082, 844; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.18 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-1), 4.22 (1H, d, *J* = 19.2 Hz, H-16_A), 4.08 (1H, d, *J* = 19.2 Hz, H-16_B), 3.52 (3H, s, -COOMe), 2.55-2.40 (1H, m, H-5), 2.39-0.97 (13H, m), 1.14 (3H, s, Me-19), 0.76 (3H, s, Me-20), 0.70 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 211.3 (C-13), 178.4 (C-18), 141.1 (C-10), 120.7 (C-1), 68.1 (C-16), 51.7 (-COOMe), 45.0 (C-4), 43.0 (C-9), 39.4 (C-8), 38.2 (C-5), 33.7 (C-12), 32.3 (C-11), 29.4 (C-3), 28.8 (C-7), 23.6 (C-6), 23.3 (C-2), 22.1 (C-20), 21.8 (C-19), 15.7 (C-17); **EMIE** [*m/z* (%)] 322 (M⁺, 3), 291 (6), 274 (54), 235 (52), 175 (100), 105 (37); **EMIEAR**: calculado para C₁₉H₃₀O₄ (M)⁺: 322.2144; observado: 322.2137.

Reacción de 79 con H₅IO₆: 80

Sobre una disolución de **79** (1 g, 3.1 mmol) en THF/H₂O (15/5, 23.8 mL), se añade H₅IO₆ (1.8 g, 7.8 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Al cabo de este tiempo se añade HCl 2M hasta pH=1, se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 48 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98:2), obteniéndose **80** (812 mg, 85%).

13-carboxi- 14,15,16-trinor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 80:

IR (película cm⁻¹): 3200 (ancha), 2948, 1729, 1708, 1249, 1111; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.32 (1H, m, H-1), 3.64 (1H, s, -COOMe), 2.62 (1H, M, H-5), 2.41-1.99 (5H, m), 1.98-1.17 (9 H, m), 1.10 (3H, s, Me-19), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17).

Reacción de 80 con N-óxido de 2-mercaptopiridina: 81

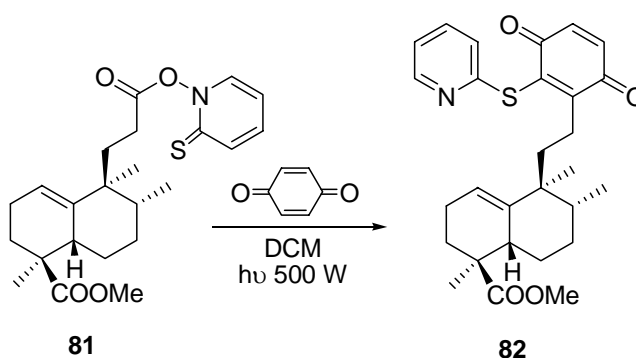
Sobre una disolución de **80** (129 mg, 0.44 mmol) en DCM (0.5 mL), se añade N-óxido de 2-mercaptopiridina (55 mg, 0.44 mmol), y DCC 1M en DCM (0.44 mL, 0.44 mmol). Se agita bajo atmósfera inerte a t. a. y en ausencia de luz durante toda la noche. A continuación se diluye

con DCM y se filtra a través de algodón. El filtrado se lava con NaHCO₃ sat y se extrae con DCM. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **81** (101 mg, 56%).

Compuesto **81**:

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.69 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.2 Hz, H-3'), 7.25 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-6'), 7.19 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, H-4'), 6.61 (1H, dt, *J* = 7.0, 3.0, H-5'), 5.38 (1H, m, H-1), 3.66 (1H, s, -COOMe), 2.09-1.12 (14H, m), 1.12 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17).

Reacción fotoquímica de **81** con *p*-benzoquinona: **82**



Sobre una disolución de **81** (140 mg, 0.34 mmol) en DCM (2 mL), se añade *p*-benzoquinona (95 mg, 1.02 mmol). Se burbujea Argon durante 5 min y a continuación se agita 2 h a 0 °C, irradiando con una lámpara de 500 w. Tras este tiempo se retira la luz y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 6 g de gel de sílice, obteniéndose **82** (135 mg, 65% desde **80**).

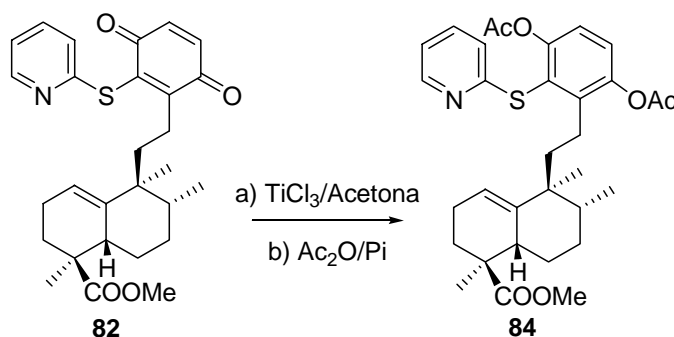
Compuesto **82**:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.61; **[α]_D²²** = +37.6 (*c* 0.8, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹): 2932, 1726, 1653, 1575, 1452, 1477, 1255, 1114; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.31 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H-6'), 7.55 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, H-4'), 7.33 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3'), 7.02 (1H, dt, *J* = 4.9, 1.9 Hz, H-5'), 6.80 (2H, s, H-23, H-24), 5.42 (1H, m, H-1), 3.65 (3H, s, -COOMe), 2.64-2.00 (4H, m), 1.85-1.32 (10H, m), 1.12 (3H, s, Me-19), 1.03 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 184.9 (C-22), 181.9 (C-25), 178.6 (C-18),

157.2 (C-2'), 153.6 (C-26), 149.8 (C-6'), 140.7 (C-10), 140.3 (C-21), 137.4 (C-4'), 136.6 (C-23), 136.6 (C-24), 123.0 (C-3'), 120.6 (C-5'), 120.1 (C-1), 51.7 (-COOMe), 44.9 (C-4), 43.3 (C-9), 38.2 (C-11), 38.1 (C-5), 37.5 (C-8), 31.7 (C-3), 27.9 (C-7), 24.9 (C-12), 23.0 (C-20), 22.6 (C-6), 22.5 (C-2), 18.2 (C-19), 15.6 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₈H₃₃NO₄S(M+Na⁺): 502.2023; observado: 502.2020.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 82 con TiCl₃ y acetilación: 84



Sobre una disolución de **82** (16 mg, 0.033 mmol) en acetona (0.8 mL), se añade TiCl₃ (disolución aq 10%), (0.1mL, 0.08 mmol) y se agita a t.a. durante 10 min. A continuación se añade una disolución de NaCl sat. y se extrae con Et₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se disuelve en piridina (0.5 mL) y se añade Ac₂O (0.5 mL), se agita a t.a. durante 14 h. Tras este tiempo se añade hielo, se extrae con AcOEt, se lava la fracción orgánica con HCl 2M, NaHCO₃ 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía sobre 1 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) y se obtiene **84** (12 mg, 68%).

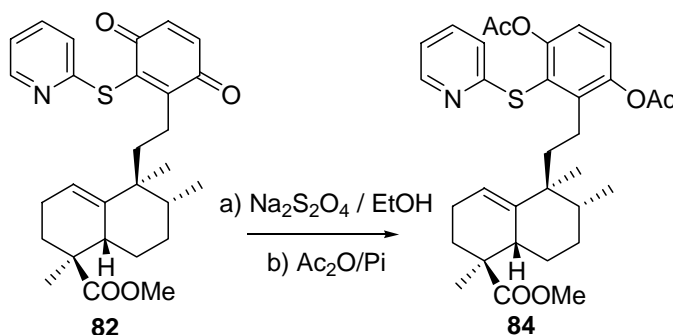
Compuesto 84:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.73; [α]_D²² = +32.8 (c 0.3, CHCl₃); **IR** (película, cm⁻¹): 2928, 2873, 1773, 1726, 1448, 1370, 1254, 1162; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.36 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-6'), 7.45 (1H, dt, *J* = 3.8 Hz, 8.1, 1.9 Hz, H-4'), 7.32 (2H, s), 6.99 (1H, dt, *J* = 3.8, 1.9 Hz, H-5'), 6.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H-3'), 5.31 (1H, m, H-1), 3.64 (3H, s, -COOMe), 2.62-2.56 (4H, m), 2.36 (3H, s, MeCOO-), 2.18 (3H, s, MeCOO-), 2.09-1.39 (10H, m), 1.09 (3H, s, Me-19),

0.93 (3H, s, Me-20), 0.75 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.4 (C-18), 169.0 (MeCOO-), 167.7 (MeCOO-), 159.6 (C-2'), 149.4 (C-6'), 147.7 (C-26), 147.0 (C-25), 140.8 (C-10), 140.6 (C-22), 136.7 (C-4'), 126.8 (C-21), 125.9 (C-23), 125.7 (C-24), 120.6 (C-3'), 120.0 (C-5'), 119.8 (C-1), 51.7 ($-\text{COOMe}$), 44.9 (C-4), 42.8 (C-9), 39.3 (C-11), 38.7 (C-5), 37.4 (C-8), 31.7 (C-3), 28.0 (C-7), 24.8 (C-12), 22.9 (C-19), 22.5 (C-2), 22.1 (C-6), 20.8 (C-20), 20.2 (MeCOO-), 20.2 (MeCOO-), 15.4 (C-17).

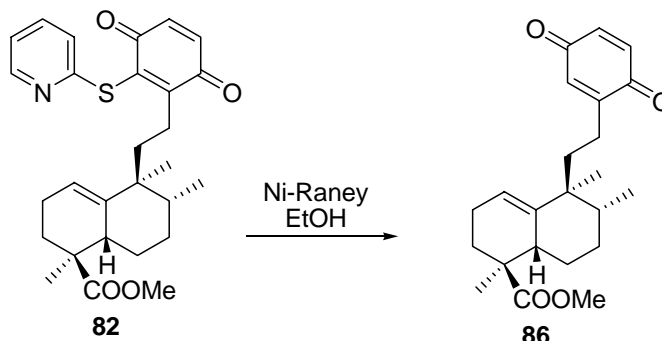
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de **82** con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y acetilación: **84**



Sobre una disolución de **82** (12 mg, 0.03 mmol) en EtOH (0.2 mL), se añade una disolución acosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.13 g/mL, 0.15 mL) y se agita a t.a. durante 15 min. A continuación se evapora el EtOH y se extrae con AcOEt, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se disuelve en piridina (0.5 mL) y se añade Ac_2O (0.5 mL), se agita a t.a. durante 14 h. Tras este tiempo se añade hielo, se extrae con AcOEt, se lava la fracción orgánica con HCl 2M, NaHCO_3 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) y se obtiene **84** (15 mg, 41%).

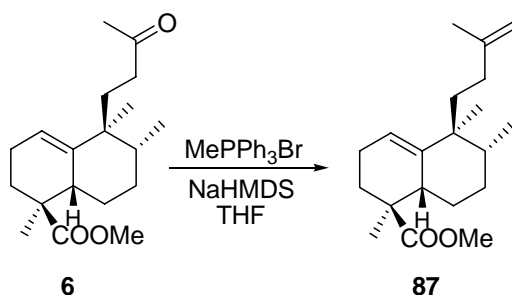
Reacción de 82 con Niquel-Raney: 86



Sobre una disolución de **82** (12 mg, 0.025 mmol) en EtOH (0.3 mL), se añade Ni-Raney (exceso). Se agita a t.a. durante 30 min. A continuación se filtra a través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El filtrado se evapora y se obtiene **86** (9 mg, 99%)

Compuesto 86:

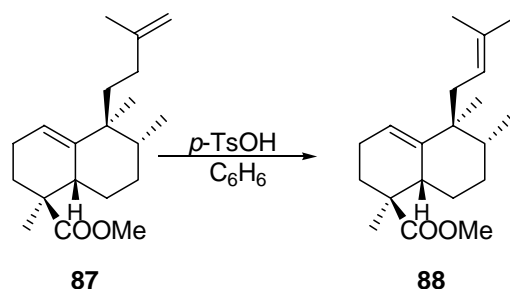
R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.51; $[\alpha]_D^{22} = +48.1$ (c 0.4, CHCl_3); **IR** (película, cm^{-1}): 2928, 1727, 1658, 1449, 1255, 1165, 1082; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.71 (3H, m, H-22, 24, 25), 5.38 (1H, m, H-1), 3.65 (3H, s, -COOMe), 2.67-2.02 (4H, m), 1.72-1.12 (10H, m), 1.11 (3H, s, Me-19), 0.98 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 188.2 (C-22), 187.6 (C-25), 178.3 (C-18), 151.0 (C-21), 140.8 (C-10), 136.8 (C-23), 136.2 (C-24), 132.4 (C-26), 120.5 (C-1), 51.8 (-COOMe), 44.9 (C-4), 43.2 (C-9), 38.7 (C-5), 38.2 (C-8), 33.9 (C-11), 28.5 (C-3), 25.6 (C-7), 25.6 (C-2), 24.0 (C-12), 23.0 (C-6), 22.2 (C-20), 19.9 (C-19), 15.6 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4(\text{M}+\text{Na}^+)$: 393.2036; observado: 393.2024.

Reacción de Wittig de 6: 87

Sobre una suspensión de MePPh_3Br (9.40 g, 29.4 mmol) en THF (55 mL), enfriada a -20°C y bajo atmósfera de Argon se añade NaHMDS 1M en THF (29.4 mL). Se calienta a t.a. y se deja agita durante 30 min. A continuación se enfría a -78°C y se añade **6** (2.62 g, 8.60 mmol) *vía cánula*. Tras la adición se agita a t.a. durante 1 h al cabo de la cual se para la reacción añadiendo NH_4Cl sat. a -78°C . Se extrae con AcOEt , y se lava con H_2O y NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto de reacción se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 99/1) obteniéndose **87** (2.34 g, 90%).

15-nor-ent-halima-1(10),13-dien-18-oato de metilo, 87:

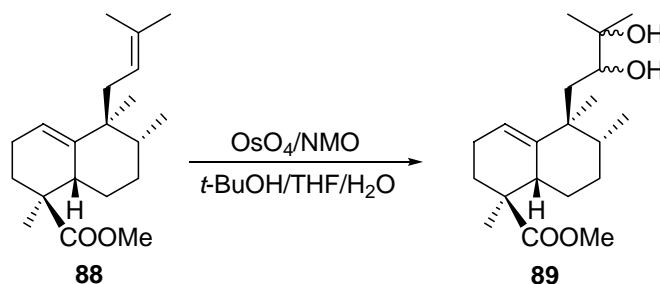
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +59.8$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** ν_{max} (película cm^{-1}): 3090, 1732, 1451, 1379, 1258, 1196, 1163, 1113, 1022, 883, 804; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.33 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-1), 4.68 (2H, s ancho, H-14), 3.64 (3H, s, $-\text{COOMe}$), 2.74-2.62 (1H, m, H-5), 1.73 (3H, s, Me-16), 2.16-1.19 (13H, m), 1.11 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.80 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.8 (C-18), 147.5 (C-13), 141.5 (C-10), 119.9 (C-1), 109.3 (C-14), 51.9 ($-\text{COOMe}$), 45.1 (C-4), 43.0 (C-9), 38.7 (C-8), 38.6 (C-5), 37.8 (C-11), 32.4 (C-12), 30.8 (C-3), 28.6 (C-7), 23.1 (C-6), 23.0 (C-2), 22.6 (C-16), 22.6 (C-20), 20.3 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 304 (M^+ , 7), 245 (36), 235 (93), 175 (100), 105 (24), 91 (13), 69 (12); **EMIEAR**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (M^+): 304.2402; encontrado: 304.2411.

Reacción de 87 con *p*-TsOH: 88

Sobre una disolución de **87** (1.65 g, 5.43 mmol) en C₆H₆ (55 mL), se añade ácido *p*-TsOH, (0.25 g, 1.47 mmol). Se calienta a 60 °C durante 2 h. Tras este tiempo se diluye con Et₂O y se lava con NaHCO₃ 6%, H₂O, y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **88** (1.63 g, 99%).

15-nor-*ent*-halima-1(10),12-dien-18-oato de metilo, 88:

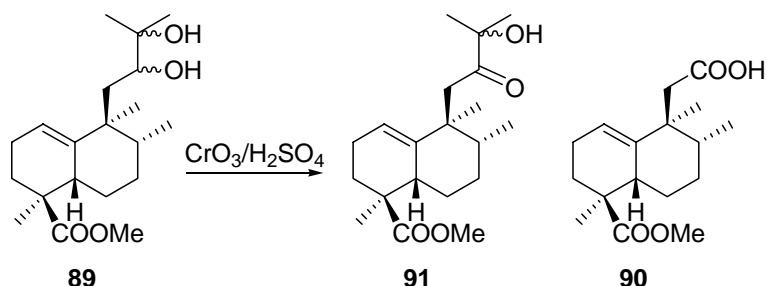
$[\alpha]_D^{22} = -15.4$ (*c* 1.7, CHCl₃); **IR** ν_{max} (película cm⁻¹): 1732, 1452, 1379, 1250, 1196, 1163, 1111; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.32 (1H, s, H-1), 5.03-4.96 (1H, m, H-12), 3.65 (3H, s, -COOMe), 2.79-2.73 (1H, m, H-5), 2.15-1.96 (4H, m), 1.83-1.16 (7H, m), 1.62 y 1.60 (3H, s *c/u*, Me-14, Me-16), 1.11 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 178.9 (C-18), 141.7 (C-10), 132.1 (C-13), 121.8 (C-1), 119.5 (C-12), 51.9 (-COOMe), 45.2 (C-4), 43.8 (C-9), 38.7 (C-8), 38.1 (C-5), 38.0 (C-11), 31.2 (C-3), 28.7 (C-7), 26.3 (C-14), 23.0 (C-6), 22.9 (C-2), 19.6 (C-19), 18.3 (C-20), 16.3 (C-16), 15.8 (C-17); **EMIE** [m/z (%)] 304 (M⁺, 10), 235 (85), 175 (100), 105 (20), 69 (15); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₂O₂ (M)⁺: 304.2402; encontrado: 304.2412.

Reacción de *cis*-hidroxilación de **88: **89****

Sobre una disolución de **88** (3.04 g, 10 mmol) en *t*-BuOH/THF/H₂O (7:2:1, 100 mL) se añade NMO (4.06 g, 30 mmol) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (0.65 mL). Al cabo de 48 h de agitación a temperatura ambiente se añade una disolución saturada de Na₂SO₃ (110 mL) y se deja agitando durante 30 min más. A continuación se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con Na₂S₂O₃ al 10%, HCl 2M, H₂O y NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **89** (3.12 g, 92%).

12,13-dihidroxi-15-nor-*ent*-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, **89:**

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.08; $[\alpha]_D^{22} = +86.5$ (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (película cm⁻¹): 3477, 2939, 1720, 1461, 1380, 1169, 1117, 1078; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.44 (1H, m, H-1), 4.02 (1H, m, H-12), 3.67 (3H, s, -COOMe), 2.77 (1H, m, H-5), 2.43-1.98 (4H, m), 1.92-1.12 (7H, m), 1.16 (9H, s, Me-14, Me-16, Me-20), 0.96 (3H, s, Me-19), 0.79 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 179.8 (C-18), 141.8 (C-10), 121.9 (C-1), 75.3 (C-12), 73.2 (C-13), 52.6 (-COOMe), 45.7 (C-9), 43.0 (C-4), 42.3 (C-11), 41.3 (C-5), 38.2 (C-8), 29.1 (C-7), 28.9 (C-3), 25.9 (C-20), 24.5 (C-6), 24.0 (C-2), 23.4 (C-16), 23.0 (C-14), 19.8 (C-19), 17.7 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₄O₄Na: 361.2349; observado: 361.2350.

Reacción de 89 con reactivo de Jones: 90 y 91

Sobre una disolución de **89** (20 mg, 0.06 mmol) en acetona (0.6 mL) agitada vigorosamente, se añaden 0.3 mL de reactivo de Jones (3.48 g CrO₃, 3 mL, H₂SO₄, 25 mL H₂O). Se agita a t.a. durante 2 h, tras las cuales se añade isopropanol y se agita 15 min más, se diluye con Et₂O y se lava con NaHCO₃ 6% y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **91** (6 mg, 30%). Las aguas de lavado se acidulan hasta pH=1 (HCl conc.) y se extrae con Et₂O, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **90** (11 mg, 65%).

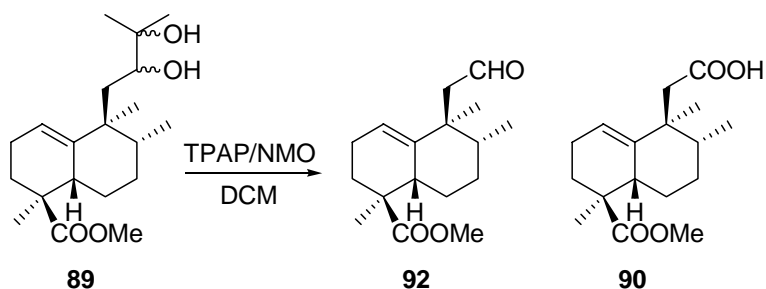
Ácido 13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-1(10)-en-12-oico, 90:

$[\alpha]_D^{22} = +18.2$ (c 1.2, CHCl₃); **IR** ν_{\max} (película cm⁻¹): 3200 (ancha), 2948, 1728, 1705, 1253, 1114; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.50 (1H, m, H-1), 3.67 (3H, s, COOMe), 2.76 (1H, m, H-5), 2.81 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H-11_A), 2.51 (1H, d, $J = 13.1$ Hz, H-11_B), 1.14-1.32 (9H, m), 1.14 (3H, s, Me-19), 1.11 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 179.1 (C-18), 176.0 (C-12), 140.1 (C-10), 121.2 (C-1), 45.2 (C-11), 45.0 (C-4), 42.6 (C-9), 38.2 (C-5), 38.2 (C-8), 30.2 (C-3), 28.5 (C-7), 23.4 (C-20), 23.0 (C-11), 23.0 (C-6), 20.0 (C-19), 15.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₇H₂₆O₄ (M+Na⁺): 317.1723; observado: 317.1737.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

13-hidroxi-12-oxo-15-nor-ent-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 91:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.72; $[\alpha]_D^{22} = +0.58$ (*c* 1.2, CHCl₃); **IR** ν_{max} (película cm⁻¹): 3477, 2936, 1727, 1711, 1461, 1178, 1115, 1049, 970; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.43 (1H, m, H-1), 4.12 (1H, s ancho, -OH), 3.67 (3H, s, -COOMe), 3.02 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H-11_A), 2.69 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H-11_B), 2.68 (1H, m, H-5), 2.13-2.01 (3H, m), 1.99-1.22 (6H, m), 1.35 (6H, s, Me-14, Me-16), 1.11 (6H, s, Me-19, Me-20), 0.79 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 213.7 (C-12), 178.9 (C-18), 140.9 (C-10), 120.1 (C-1), 52.2 (-COOMe), 52.2 (C-13), 45.2 (C-9), 43.4 (C-11), 43.1 (C-4), 38.8 (C-5), 37.2 (C-8), 30.2 (C-3), 29.1 (C-7), 26.6 (C-14), 26.6 (C-16), 22.9 (C-2), 22.9 (C-6), 20.9 (C-20), 20.3 (C-19), 15.3 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₂₀H₃₂O₄ (M+Na⁺): 359.2192; observado: 359.2179.

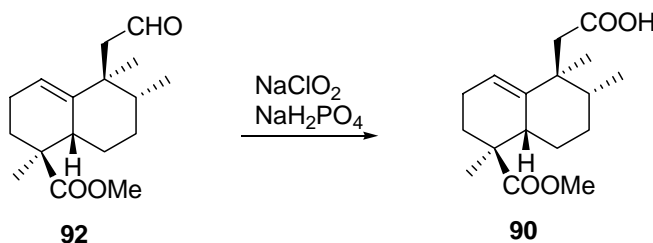
Reacción de de 89 con TPAP: 92 y 90

Sobre una mezcla de **89** (99 mg, 0.30 mmol), NMO (125 mg, 0.93 mmol) y moléculas sieves (100 mg) en DCM (3 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (5 mg, 0.013 mmol). Después de 90 min la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre 3 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **92** (13 mg, 17%) y **90** (26 mg, 30%).

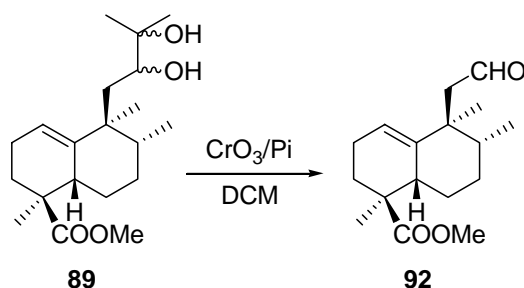
Sobre una mezcla de **89** (105 mg, 0.3 mmol), NMO (125 mg, 0.93 mmol) y moléculas sieves (100 mg) en DCM (3.5 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (5 mg, 0.013 mmol). Al cabo de 5 h la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre 3 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **92** (28 mg, 32%) y **90** (25 mg, 27%).

12-oxo-13,14,15,16-tetranor-ent-halim-1(10)-en-18-oato de metilo, 92:

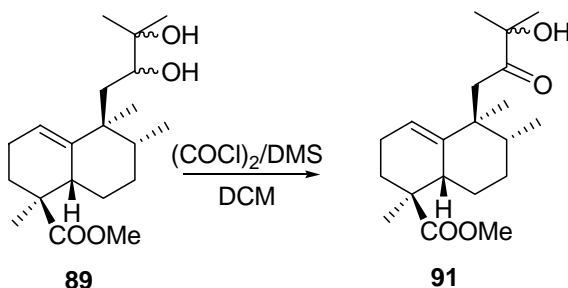
$[\alpha]_D^{22} = +9.6$ (*c* 0.7, CHCl₃), **P. f.:** 60 °C, **IR** ν_{\max} (película cm⁻¹): 1723, 1462, 1383, 1244, 1167, 1117, 667; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.57 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz, H-12), 5.48 (1H, t, *J* = 3.7 Hz, H-1), 3.63 (3H, s, -COOMe), 3.03 (1H, dd, *J* = 14.6, 1.8, H-11), 2.87-2.81 (1H, m, H-5), 2.16-1.93 (4H, m), 1.80 (1H, ddd, *J* = 12.4, 5.8, 5.8 Hz, H-3), 1.67-1.10 (5H, m), 1.13 (3H, s, Me-19), 1.06 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 205.1 (C-12), 178.3 (C-18), 140.3 (C-10), 121.2 (C-1), 52.0 (-COOMe), 51.7 (C-11), 45.1 (C-4), 42.4 (C-9), 39.3 (C-8), 38.7 (C-5), 30.0 (C-3), 28.9 (C-7), 23.7 (C-20), 23.4 (C-6), 23.2 (C-2), 21.1 (C-19), 14.9 (C-17); **EMIE** [*m/z* (%)] 278 (M⁺), 260 (5), 234 (90), 201 (55), 175 (100), 145 (20), 105 (40), 77 (15); **EMIEAR:** Calculado para C₁₇H₂₆O₃ (M)⁺: 278.1882; encontrado: 278.1881.

Reacción de 92 con NaClO₂: 90

Sobre una disolución de **92** (39 mg, 0.12 mmol) en *t*-BuOH (3.2 mL) y 2-metil-2-buteno (0.8 mL), se añade gota a gota una disolución de NaH₂PO₄ (223 mg, 1.43 mmol) y NaClO₂ (0.49 mL) en H₂O (1.1 mL). Se agita a t.a. durante 16 h. Tras este tiempo se evapora y se añade H₂O y se acidula hasta pH=1. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **90** (13 mg, 28%)

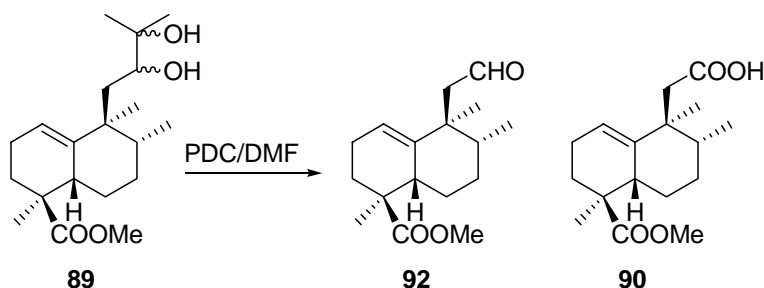
Reacción de de 89 con CrO₃/Pi: 92

Sobre una disolución de piridina (0.75 mL) en DCM (2.4 mL), se añade CrO₃ (450 mg, 4.5 mmol) y se agita a t.a. durante 30 min. A continuación se añade una disolución de **99** (60 mg, 0.18 mmol), en DCM (2.6 mL) *vía cánula* y se agita a t.a. durante 1 h. Tras este tiempo se añade Et₂O y se filtra. Se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 6%, y H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **114** (45 mg, 90%).

Reacción de Swern de 89: 91

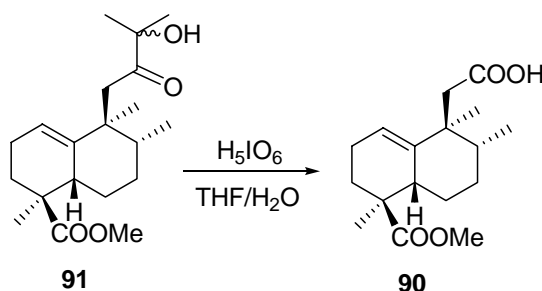
Sobre una disolución de (COCl)₂ (0.13 mL, 0.13 mmol) y DMSO (0.20 mL, 2.86 mmol), en DCM (1.5 mL) enfriada a -78 °C, se añade, *vía cánula*, una disolución de **89** (136 mg, 0.41 mmol) en DCM (3.5 mL) y se agita a esta temperatura durante 90 min. Tras este tiempo se añade Et₃N (1.2 mL), se calienta hasta t.a. y se agita 2 h a esta temperatura. Se añade Na₂SO₃ sat. y se agita 30 min más. Se extrae con AcOEt, se lava con Na₂S₂O₃ 10%, HCl 2M, y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto se cromatografía sobre 3 g de gel de sílice (Hex/ AcOEt 9/1). Se obtiene así **91** (39 mg, 28%), junto con el producto de partida **89** (40 mg, 30%).

Reacción de 89 con PDC: 92 y 90

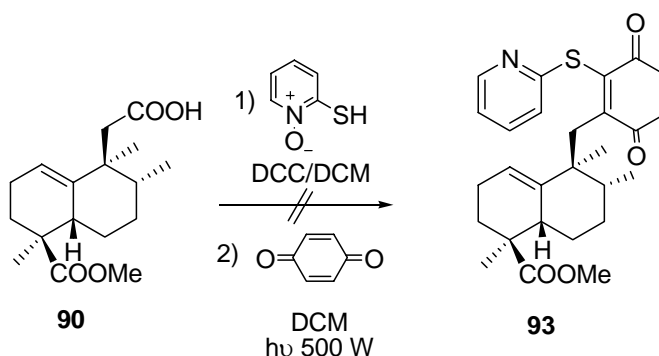


Sobre una disolución de **89** (29 mg, 0.09 mmol), en DMF (0.7 mL), se añade PDC (334 mg, 0.86 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Tras este tiempo se enfría a 0 °C y se diluye con agua. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. A continuación se lava con NaOH 10%. La fase orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **92** (13 mg, 53%). La fase acuosa se acidula hasta pH=1 y se extrae con AcOEt, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se evapora el disolvente y se obtiene **90** (8 mg, 29%)

Reacción de 91 con H₅IO₆: 90

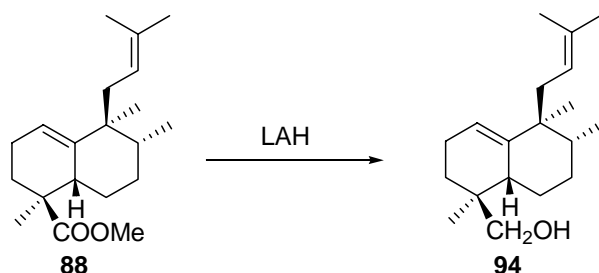


Sobre una disolución de **91** (40 mg, 0.12 mmol) en THF/H₂O (0.7/0.25 ml), se añade H₅IO₆ (139 mg, 0.61 mmol) y se agita a t.a. durante 16 h. A continuación se añade HCl 2M hasta pH ácido y se extrae con AcOEt, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **90** (6 mg, 17%), junto con el producto de partida (28 mg, 70%)

Reacción de 90 con N-óxido de 2-mercaptopiridina y reacción fotoquímica

Sobre una disolución de **90** (170 mg, 0.58 mmol) en DCM (3.4 mL), se añade N-óxido de 2-mercaptopiridina (73 mg, 0.58 mmol), y DCC 1M en DCM (0.58 mL, 0.58 mmol). Se agita bajo atmósfera inerte a t. a. y en ausencia de luz durante toda la noche. A continuación se diluye con DCM y se filtra a través de algodón. El filtrado se lava con NaHCO₃ sat y se extrae con DCM. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así un crudo de reacción que se mantiene en ausencia de luz.

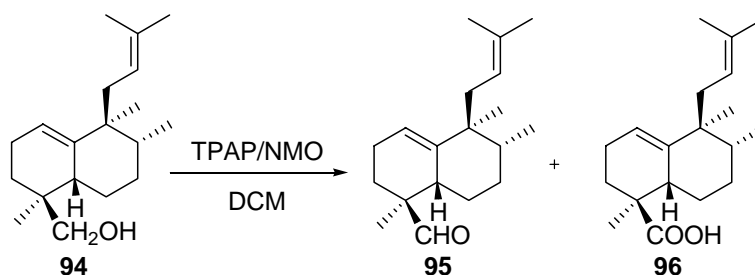
Sobre una disolución del crudo de reacción en DCM (6.5 mL) se añade *p*-benzoquinona (187 mg, 1.73 mmol). Se burbujea Argon durante 5 min y a continuación se agita 2 h a 0°C, irradiando con una lámpara de 500 W. Tras este tiempo se retira la luz y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 8 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose mezclas complejas.

Reducción de 88 con LAH: 94

Sobre una disolución de **88** (5.74 g, 18.9 mmol) en Et₂O (120 mL) enfriada a 0°C se añade LAH (718 mg, 18.9 mmol). Se deja a t.a. durante 35 min y posteriormente, enfriando de nuevo, se añade lentamente Et₂O saturado de agua y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Por último, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 125 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) separándose **94** (5.05 g, 97%).

15-nor-ent-halima-1(10),12-dien-18-ol, 94:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.29; $[\alpha]_D^{22} = +42.3$ (*c* 0.6, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3346 (ancha), 2921, 1453, 1378, 1044, 666; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 4.93 (1H, m, H-12), 3.43 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-18_A), 3.24 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-18_B), 2.50 (1H, m, H-5), 2.10-1.81 (4H, m), 1.67 (3H, s, Me-14), 1.59 (3H, s, Me-16), 1.39-1.20 (7H, m), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.84 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 142.0 (C-10), 132.9 (C-13), 121.8 (C-12), 119.8 (C-1), 69.5 (C-18), 43.9 (C-9), 38.9 (C-5), 38.1 (C-8), 37.6 (C-11), 36.6 (C-4), 29.5 (C-3), 28.5 (C-7), 26.3 (C-14), 23.6 (C-2), 23.2 (C-20), 22.8 (C-6), 21.1 (C-19), 18.3 (C-16), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₉H₃₂ONa (M+Na⁺): 299.2351; observado: 299.2345.

Oxidación de 94 con TPAP: 95

Sobre una mezcla de **94** (0.80 g, 2.88 mmol), NMO (1.18 g, 8.73 mmol) y moléculas sieves (700 mg) en DCM (29.0 mL) a t.a. y bajo atmósfera de Ar, se añade TPAP (44.3 mg, 0.13 mmol). Al cabo de 1 h la mezcla de reacción se filtra a través de una columna que contiene celita y gel de sílice, eluyendo con DCM y AcOEt. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre 13 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) obteniéndose **95** (0.71 g, 90%) y **96** (0.06 g, 7%).

15-nor-ent-halima-1(10),12-dien-18-al, 95:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.61; **IR** (película cm^{-1}): 2925, 2697, 1726, 1458, 1378, 666; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.37 (1H, s, H-18), 5.32 (1H, m, H-1), 4.98 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-12), 2.42 (1H, m, H-5), 2.11-1.96 (4H, m), 1.65 (3H, s, Me-14), 1.57 (3H, s, Me-16), 1.39-1.18 (7H, m), 0.93 (3H, s, Me-19), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.77 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 207.1 (C-18), 141.4 (C-10), 132.4 (C-13), 121.5 (C-12), 120.2 (C-1), 48.0 (C-4), 43.9 (C-9), 38.4 (C-8), 37.7 (C-11), 36.5 (C-5), 28.9 (C-7), 27.9 (C-3), 26.3 (C-14), 23.2 (C-2), 23.0 (C-20), 22.4 (C-6), 18.3 (C-16), 17.4 (C-19), 15.8 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 297.2189; observado: 297.2171.

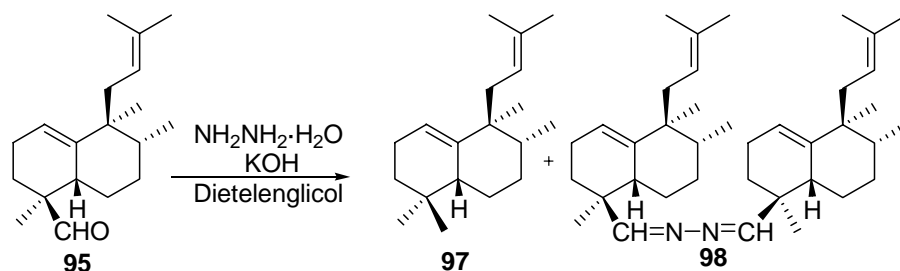
Ácido 15-nor-ent-halima-1(10),12-dien-18-oico, 96:

R_f (Hex/AcOEt 98/2) = 0.20; $[\alpha]_D^{22} = +6.0$ (c 0.8, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3500-3200 (ancha), 1698, 1456, 1378, 1282, 1122; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.32 (1H, m, H-1), 4.99 (1H, m, H-12), 2.75 (1H, m, H-5), 2.21-1.84 (4H, m), 1.66 (3H, s, Me-14), 1.59 (3H, s, Me-16), 1.37-1.20 (7H, m), 1.14 (3H, s, Me-19), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.79 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 185.0 (C-18), 141.6 (C-10), 132.2 (C-13), 121.8 (C-12), 119.5 (C-1), 45.0 (C-4), 43.9 (C-9), 38.5 (C-8), 38.2 (C-5), 38.2 (C-11), 31.6 (C-3), 28.7

(C-7), 26.4 (C-14), 23.9 (C-20), 23.3 (C-6), 23.2 (C-2), 19.4 (C-19), 18.3 (C-16), 15.9 (C-17);

EMIEAR: Calculado para $C_{19}H_{30}O_2Na$ ($M+Na^+$): 313.2138; observado: 313.2128.

Reacción de Huang-Minlon de 95: 97 y 98



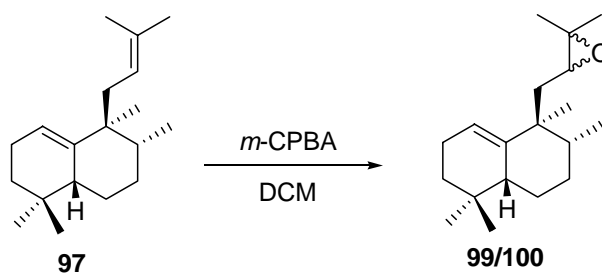
Sobre una disolución de **95** (0.70 g, 2.57 mmol) en dietilenglicol (23.0 mL) se añade KOH (0.89 g, 15.9 mmol) y monohidrato de hidrazina 85% (3.6 mL, 16.7 mmol). Se calienta a 175 °C durante 17 h. Tras este tiempo, se retira el refrigerante durante 15 min y se eleva la temperatura de calentamiento a 230 °C, manteniéndose así durante 3 h 30 min. A continuación se deja enfriar y se añade H₂O (10 mL) y HCl 6M (10 mL). Se extrae con Et₂O y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 19 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) separándose **97** (550 mg, 88%) y **98** (26 mg, 2%).

15-nor-ent-halima-1(10),12-dieno, 97:

R_f (Hex/AcOEt 98/2) = 0.91; $[\alpha]_D^{22} = +15.0$ (*c* 2.4, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2924, 1457, 1378, 1327, 1130, 1030, 954, 849; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.30 (1H, m, H-1), 4.97 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-12), 2.43 (1H, m, H-5), 2.06-1.83 (4H, m), 1.67 (3H, s, Me-14), 1.60 (3H, s, Me-16), 1.39-1.09 (7H, m), 0.87 (6H, s, Me-19 y Me-20), 0.83 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, Me-17); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 142.3 (C-10), 131.9 (C-13), 122.0 (C-12), 119.5 (C-1), 43.9 (C-9), 43.5 (C-5), 38.8 (C-8), 37.8 (C-11), 33.7 (C-3), 31.6 (C-4), 29.5 (C-7), 28.3 (C-19), 26.3 (C-14), 26.1 (C-18), 23.8 (C-6), 23.3 (C-2), 23.2 (C-20), 18.3 (C-16), 15.9 (C-17). **EMIEAR:** Calculado para $C_{19}H_{32}$ ($M+Na^+$): 283.2402; observado: 283.2398.

15-nor-ent-halima-1(10),12-dieno, 98:

R_f (Hex/AcOEt 98/2) = 0.50; $[\alpha]_D^{22} = -37.1$ (c 1.3, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3049, 2924, 2872, 1727, 1453, 1378, 1111, 951; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.62 (2H, s, H-18), 5.37 (2H, m, H-1), 5.01 (2H, m, H-12), 2.43-1.90 (5H, m), 1.67 (6H, s, Me-14), 1.57 (6H, s, Me-16), 1.51-1.11 (7H, m), 1.39-1.09 (7H, m), 1.06 (6H, s, Me-19), 0.88 (6H, s, Me-20), 0.80 (6H, d, $J = 6.0$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 170.8 (C-18), 141.4 (C-10), 132.1 (C-13), 121.8 (C-12), 120.1 (C-1), 43.9 (C-9), 39.8 (C-4), 39.6 (C-8), 38.3 (C-5), 38.0 (C-11), 31.7 (C-7), 28.9 (C-3), 26.3 (C-14), 23.2 (C-20), 22.8 (C-2), 22.7 (C-6), 19.9 (C-19), 18.3 (C-16), 15.9 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 567.4649; observado: 567.4678.

Reacción de 97 con *m*-CPBA: 99/100

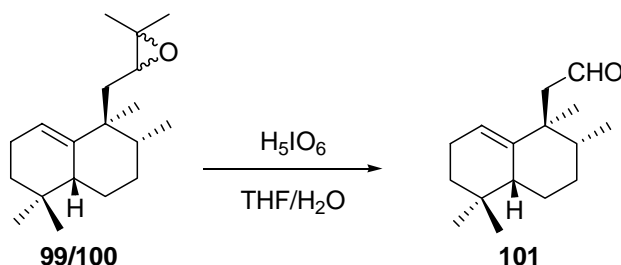
Sobre una disolución de **97** (0.21 g, 0.79 mmol) en DCM (7.7 mL) a 0°C , se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (0.15 g, 0.80 mmol). Tras la adición se deja reaccionar agitando a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. Una vez transcurrido este tiempo se añade NaHSO_3 10% y se deja agitando 30 min, tras los cuales se extrae con AcOEt, se lava con NaHCO_3 6%, y con H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Obteniéndose la mezcla de **99/100** (0.22 g, 98%)

12,13*R/S*-epoxi-15-nor-ent-halim-1(10)-eno, 99/100:

R_f (Hex/AcOEt 98/2) = 0.37; **IR** (película cm^{-1}): 2926, 1462, 1378, 1248, 1123, 1030; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.46 (1H, m, H-1a), 5.37 (1H, m, H-1b), 2.82-2.57 (2H, m, H-12a y H-12b), 2.39 (1H, m, H-5a), 2.29 (2H, m, H-11a, H-11b), 2.20 (1H, m, H-5b), 2.02-1.81 (8H, m), 1.67-1.25 (12H, m), 1.27 (6H, s, Me-14a, Me-14b), 1.23 (6H, s, Me-16a y Me-16b), 0.89 (3H, s, Me-19a), 0.86 (3H, s, Me-19b), 0.84 (6H, d, $J = 7.9$ Hz, Me-17a y Me-17b). 0.83

(12H, s, Me-20a/20b y Me-18a/18b); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 141.4 (C-10a/C-10b), 120.7 (C-1a), 120.5 (C-1b), 62.2 (C-12a), 62.0 (C-12b), 58.5 (C-13a), 57.2 (C-13b), 43.5 (C-8a), 43.3 (C-8b), 42.3 (C-4a/C-4b), 39.6 (C-5a), 39.2 (C-5b), 38.1 (C-11a), 37.6 (C-11b), 33.9 (C-7a), 33.7 (C-7b), 31.6 (C-9a/C-9b), 29.9 (C-3a), 29.6 (C-3b), 29.3 (C-18a/C-18b), 25.8 (C-19a/C-19b), 25.6 (C-6a/C-6b), 25.0 (C-16a/C-16b), 23.5 (C-20a/C-20b), 23.3 (C-2a/C-2b) 19.5 (C-14a), 19.4 (C-14b), 15.6 (C-17a), 15.4 (C-17b); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 299.2345; observado: 299.2335.

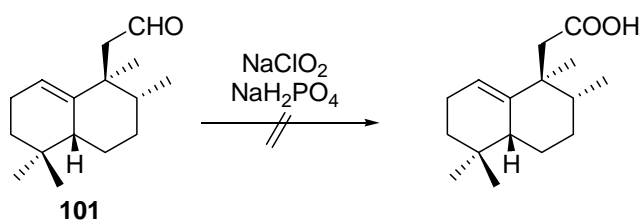
Reacción de 99/100 con H_5IO_6 : 101



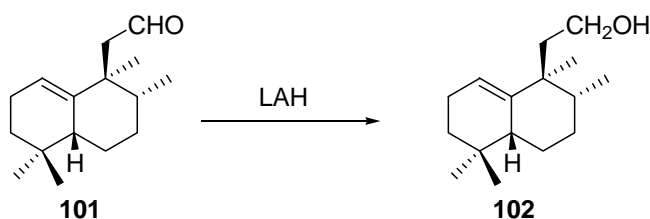
Sobre una disolución de **99/100** (0.22 g, 0.78 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1, 11.0 mL), se añade H_5IO_6 (0.53 g, 2.34 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Al cabo de este tiempo se añade Na_2SO_3 10% y se agita 30 min. Se extrae con AcOEt , se lava con Na_2SO_3 10%, NaHCO_3 6% y H_2O . Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniéndose **101** (0.17 g, 94%) .

13,14,15,16-tetranor-ent-halim-1(10)-en-12-al, 101:

R_f (Hex/ AcOEt 6/4) = 0.58; **IR** (película cm^{-1}): 2925, 2705, 1719, 1464, 1381, 1265, 1243, 1046, 740; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.57 (1H, m, , H-12), 5.47 (1H, m, H-1), 2.95 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H-11_A), 2.12-1.77 (6H, m), 1.65-1.10 (5H, m), 1.09 (3H, s, Me-20), 0.89 (3H, s, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-17); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 204.5 (C-12), 140.2 (C-10), 121.4 (C-1), 51.8 (C-11), 43.8 (C-5), 42.3 (C-9), 39.3 (C-8), 33.7 (C-3), 31.7 (C-4), 28.3 (C-7), 28.3 (C-19), 25.7 (C-18), 24.1 (C-20), 23.4 (C-6), 23.1 (C-2), 14.9 (C-17).

Reacción de 101 con NaClO₂:

Sobre una disolución de **101** (15 mg, 0.07 mmol) en *t*-BuOH (1.5 mL) y 2-metil-2-buteno (0.4 mL), se añade gota a gota una disolución de NaH₂PO₄ (107 mg, 0.69 mmol) y NaClO₂ (0.24 mL) en H₂O (0.6 mL). Se agita a t.a. durante 14 h. Tras este tiempo se evapora y se añade H₂O y se acidula hasta pH 1. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen mezclas complejas.

Reducción de 101 con LAH: 102

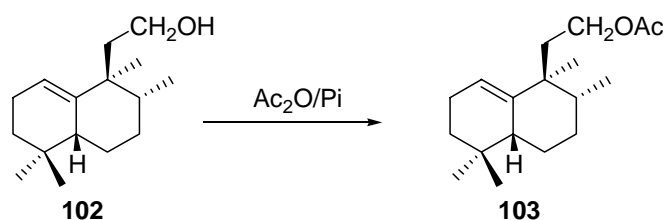
Sobre una disolución de **101** (68 mg, 0.29 mmol) en Et₂O (1.9 mL) enfriada a 0 °C se añade LAH (13 mg, 0.32 mmol). Se deja a t.a. durante 50 min. Posteriormente, enfriando de nuevo, se añade lentamente Et₂O saturado de agua y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Por último, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **102** (68 mg, 99%).

13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-1(10)-en-12-ol, 102:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.36; **[α]_D²²** = +47.8 (*c* 0.8, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3334 (ancha), 2925, 1464, 1380, 1364, 1050, 1021; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.36 (1H, m, H-1), 3.54 (2H, m, H-12), 2.30 (1H, m, H-5), 2.09-1.78 (4H, m), 1.60-1.05 (7H, m), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 142.1 (C-10), 120.0 (C-1), 60.2 (C-12), 43.5 (C-5), 42.1 (C-9), 41.8

(C-11), 39.6 (C-8), 33.8 (C-3), 31.7 (C-4), 29.2 (C-7), 28.3 (C-19), 25.7 (C-18), 23.6 (C-6), 23.2 (C-2), 23.0 (C-20), 15.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $C_{16}H_{28}O$ ($M+Na^+$): 259.2032; observado: 259.2043.

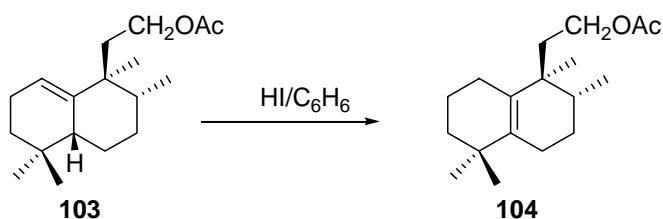
Reacción de acetilación de 102: 103



Sobre una disolución de **102** (68 mg, 0.29 mmol) en piridina (1.0 mL), se añade anhídrido acético, (1.0 mL). Tras 19 h, se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 6 %, H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **103** (79 mg, 99%).

Acetato de 13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-1(10)-en-12-ol, 103:

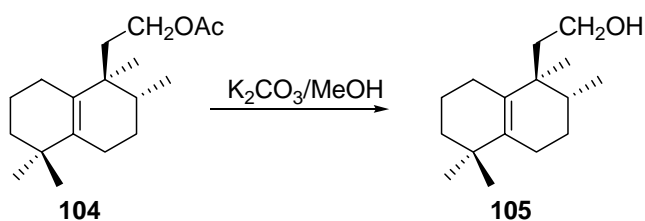
R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.63; **[α]_D²²** = +38.1 (*c* 0.9, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2926, 1743, 1457, 1364, 1240, 1031; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.34 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-1), 4.01 (1H, dt, *J* = 10.4, 6.0 Hz, H-12_A), 3.86 (1H, dt, *J* = 10.4, 6.0 Hz, H-12_B), 2.25 (1H, m, H-5), 2.02 (3H, s, MeCOO-), 2.01-1.71 (4H, m), 1.58-1.08 (7H, m), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, d, *J* = 7.4 Hz, Me-17); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.4 (MeCOO-), 141.0 (C-10), 120.5 (C-1), 62.4 (C-12), 43.5 (C-5), 42.1 (C-9), 39.3 (C-8), 37.2 (C-11), 33.7 (C-3), 31.6 (C-4), 29.2 (C-7), 28.4 (C-19), 25.9 (C-18), 23.6 (C-6), 23.3 (C-2), 23.0 (C-20), 21.4 (MeCOO-), 15.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $C_{18}H_{30}O_2$ ($M+Na^+$): 301.2138; observado: 301.2143.

Reacción de isomerización de 103: 104

Sobre una disolución de **103** (70 mg, 0.25 mmol) en C₆H₆ (3.1 mL), se añade HI al 57%, (20 µL, mmol). Se calienta a 85 °C siguiendo la reacción por RMN ¹H. Al cabo de 35 min. se deja enfriar a t. a. y se añade Et₂O y H₂O. Se extrae con Et₂O y la fase orgánica se lava con NaHSO₃ al 10%, con NaHCO₃ 6% y con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **104** (68 mg, 97%).

Acetato de 13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-12-ol, 104:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.63; [α]_D²² = +69.2 (c = 0.8, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 2926, 1743, 1458, 1364, 1234, 1032; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.03 (1H, dt, *J* = 11.0, 7.6 Hz, H-12_A), 3.83 (1H, dt, *J* = 10.4, 7.6 Hz, H-12_B), 2.02 (3H, s, MeCOO-), 2.01-1.63 (6H, m), 1.60-1.09 (7H, m), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.83 (3H, s, Me-18); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 171.5 (MeCOO-), 137.6 (C-5), 131.9 (C-10), 62.3 (C-12), 40.1 (C-9), 40.0 (C-3), 34.6 (C-4), 35.5 (C-11), 34.6 (C-8), 29.2 (C-18), 27.9 (C-19), 27.3 (C-7), 26.1 (C-1), 25.3 (C-6), 21.3 (C-20), 21.3 (MeCOO-), 20.1 (C-2), 16.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₈H₃₀O₂ (M+Na⁺): 301.2138; observado: 301.2136.

Reacción de hidrólisis de 104: 105

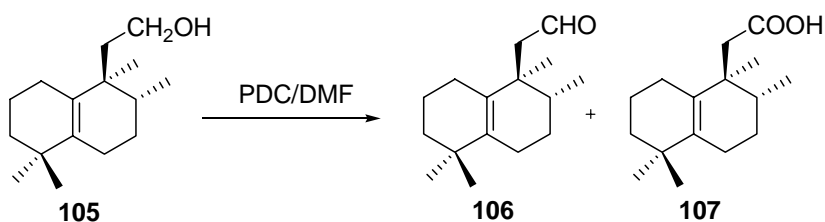
Sobre una disolución de **104** (66 mg, 0.24 mmol) en MeOH (1.9 mL), se añade K₂CO₃ (30 mg, 0.28 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Al cabo de este tiempo, se añade

H₂O y Et₂O, y se deja agitando otros 15 min, tras los cuales, se extrae con Et₂O, y se lava con HCl y H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 9/1) y se obtiene **105** (56 mg, 98%).

13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-12-ol, 105:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.37; **[α]_D²²** = +96.0 (*c* 1.1, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3323 (ancha), 2926, 1460, 1380, 1359, 1057, 1026; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.53 (2H, m H-12), 1.99-1.80 (4H, m), 1.71-1.12 (9H, m), 0.96 (3H, s, Me-20), 0.93 (3H, s, Me-19), 0.86 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17). 0.82 (3H, s, Me-18); **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 137.3 (C-5), 132.7 (C-10), 60.3 (C-12), 40.1 (C-9), 40.1 (C-3), 39.0 (C-11), 34.8 (C-8), 34.7 (C-4), 29.3 (C-18), 27.9 (C-19), 27.4 (C-7), 26.3 (C-1), 25.4 (C-6), 21.4 (C-20), 20.2 (C-2), 16.5 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para C₁₆H₂₈O (M+Na⁺): 259.2069; observado: 259.2065.

Reacción de 105 con PDC: 106 y 107



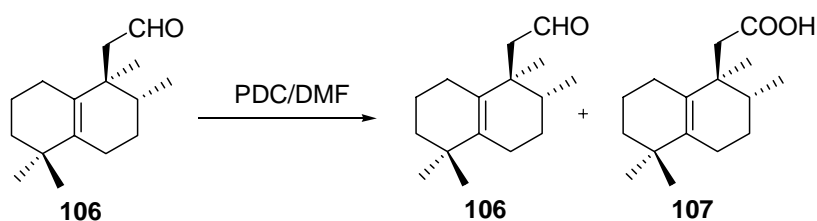
Sobre una disolución de **105** (98 mg, 0.42 mmol), en DMF (2.6 mL), se añade PDC (1.04 g, 2.77 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 7 h. Tras este tiempo se enfría a 0 °C y se diluye con agua. Se extrae con AcOEt y se lava con H₂O. A continuación se lava con NaOH 10% y se separan la fracción orgánica y la fracción acuosa: La fracción orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **106** (51 mg, 52%). La fracción acuosa se acidula hasta pH=1 y se extrae con AcOEt, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se evapora el disolvente y se obtiene **107** (40 mg, 35%).

13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-12-al, 106:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.73; **[α]_D²²** = +51.7 (*c* 0.9, CHCl₃); **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.57 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, H-12) 2.48 (1H, dd, *J* = 16.0, 1.4 Hz, H-11_A), 2.32 (1H, dd, *J* = 16.0, 1.4 Hz, H-11_B), 2.01-1.83 (4H, m), 1.62-1.05 (7H, m), 1.05 (3H, s, Me-20), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.91 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17).

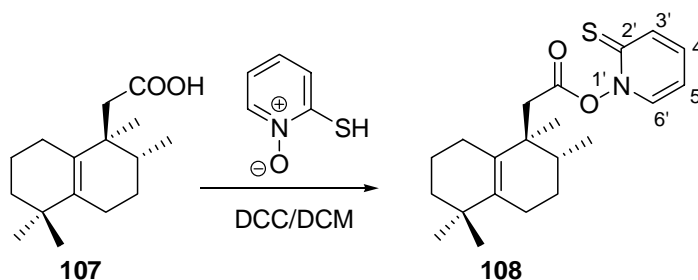
Ácido 13,14,15,16-tetranor-ent-halim-5(10)-en-12-oico, 107:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.40; $[\alpha]_D^{22} = +42.5$ (c 1.0, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3100 (ancha), 2927, 1705, 1459, 1407, 1381, 1311, 1231, 944; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.53 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-11_A), 2.39 (1H, d, $J = 14.2$ Hz, H-11_B), 2.01-1.82 (4H, m), 1.62-1.09 (9H, m), 0.97 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-19), 0.93 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-17); **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 178.1 (C-12), 137.0 (C-5), 131.5 (C-10), 42.2 (C-3), 41.1 (C-9), 39.9 (C-11), 35.0 (C-8), 34.6 (C-4), 28.9 (C-18), 28.2 (C-19), 27.1 (C-7), 26.4 (C-1), 24.1 (C-6), 21.3 (C-20), 20.2 (C-2), 16.4 (C-17); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 273.1825; observado: 273.1833.

Reacción de 106 con PDC: 107

Sobre una disolución de **106** (0.21 g, 0.76 mmol), en DMF (4.7 mL), se añade PDC (1.89 g, 5.03 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Tras este tiempo se enfria a 0 °C y se diluye con agua. Se extrae con AcOEt y se lava con H_2O . A continuación se lava con NaOH 10% y se separan la fracción orgánica y la fracción acuosa: La fracción orgánica se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **106** (103 mg, 58%). La fracción acuosa se acidula hasta pH=1 y se extrae con AcOEt, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora el disolvente y se obtiene **107** (79 mg, 38%).

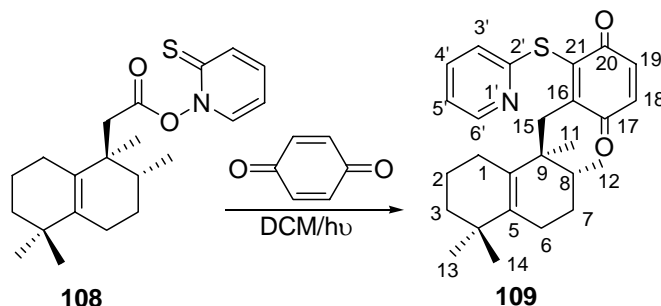
Reacción de 107 con *N*-óxido de 2-mercaptopiridina: 108



Sobre una disolución de **107** (115 mg, 0.46 mmol) en DCM (2.7 mL), se añade *N*-óxido de 2-mercaptopiridina (60 mg, 0.46 mmol), y DCC 1M en DCM (0.46 mL, 0.46 mmol). Se agita bajo atmósfera inerte a t. a. y en ausencia de luz durante toda la noche. A continuación se diluye con DCM y se filtra a través de algodón. El filtrado se lava con NaHCO₃ sat. y se extrae con DCM. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene así **108** (86 mg, 61%).

13,14,15,16-tetranor-*ent*-halim-5(10)-en-12-oato de *N*-óxido de 1-(2-mercaptopiridona), 108:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.28; **IR** (película cm⁻¹): 2928, 1810, 1725, 1609, 1527, 1448, 1134, 1042; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.69 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-3'), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-6'), 7.19 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-4'), 6.61 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.8, H-5'), 2.94 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, H-11_A), 2.80 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, H-11_B), 2.05-1.90 (4H, m), 1.88-1.51 (2H, m), 1.40-1.05 (5H, m), 1.01 (3H, s, Me-20), 0.98 (3H, s, Me-18), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-19).

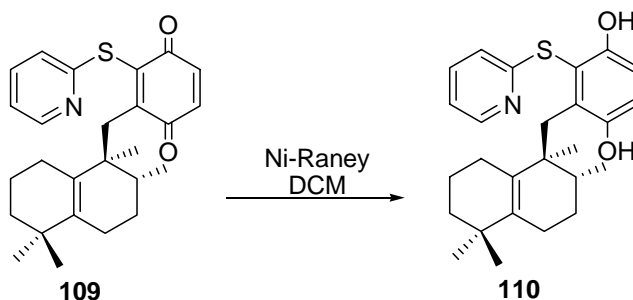
Reacción fotoquímica de 108 con *p*-benzoquinona: 109

Sobre una disolución de **108** (86 mg, 0.29 mmol) en DCM (3.5 mL), se añade *p*-benzoquinona (109 mg, 0.87 mmol). Se burbujea Argon durante 5 min y a continuación se agita 2 h. a 0 °C, irradiando con una lámpara de 500 W. Tras este tiempo se retira la luz y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 6 g de gel de sílice, obteniéndose **109** (85 mg, 70%).

Compuesto 109:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.38; $[\alpha]_D^{22} = -115.7$ (c 0.6, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3300 (ancha), 2929, 2117, 1655, 1577, 1560, 1452, 1418, 1274, 1121; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.28 (1H, ddd, $J_{6,5} = 4.8$, $J_{6,4} = 2.0$, $J_{6,3} = 1.0$ Hz, H-6'), 7.54 (1H, dt, $J_{4,5}$ y $J_{4,3} = 8.0$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, H-4'), 7.31 (1H, dt, $J_{3,4} = 8.0$, $J_{3,5}$ y $J_{3,6} = 1.0$ Hz, H-3'), 7.02 (1H, ddd, $J_{5,4} = 8.0$, $J_{5,6} = 4.8$, $J_{5,3} = 1.0$ Hz, H-5'), 6.82 (2H, s, H-19, H-20), 3.15 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-15_A), 2.85 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-15_B), 2.20-1.85 (4H, m), 1.71-1.32 (7H, m), 1.04 (3H, s, Me-14), 0.95 (3H, s, Me-13), 0.87 (3H, s, Me-11), 0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, Me-12); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 185.3 (C-17), 182.0 (C-20), 157.5 (C-2'), 152.3 (C-21), 149.7 (C-6'), 142.9 (C-16), 137.3 (C-19), 136.8 (C-4'), 136.6 (C-18), 136.1 (C-5), 130.3 (C-10), 122.9 (C-3'), 120.6 (C-5'), 44.3 (C-9), 39.8 (C-15), 39.7 (C-3), 35.9 (C-8), 33.9 (C-4), 29.0 (C-14), 27.8 (C-13), 27.4 (C-1), 25.9 (C-7), 22.8 (C-11), 20.7 (C-6), 19.7 (C-2), 15.6 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NS}(\text{M}+\text{Na}^+)$: 444.1979; observado: 444.1968.

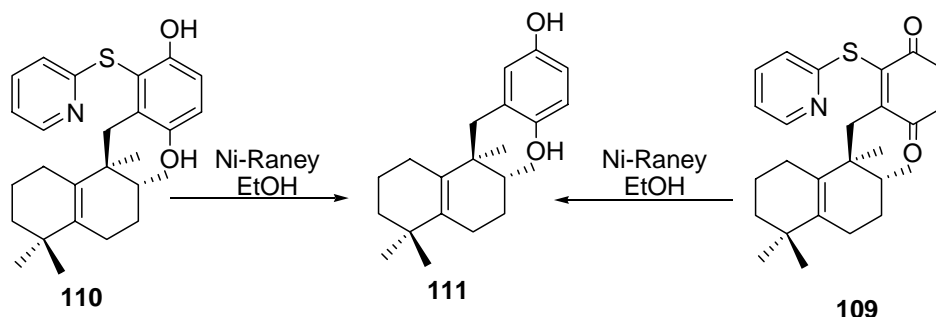
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 109 con Ni-Raney: 110

Sobre una disolución de **109** (17 mg, 0.04 mmol) en EtOH/H₂O (1 mL), se añade Ni-Raney (1.2 g, exceso). Se agita a t.a. durante 5 min. A continuación se filtra a través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El filtrado se evapora y se obtiene **110** (17 mg, 99%)

Compuesto 110:

IR (película cm⁻¹): 3424 (ancha), 2929, 1658, 1579, 1561, 1453, 1420, 1379, 1264, 1185, 759, 738; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.43 (1H, ddd, *J* = 4.8, 2.0, 1.0 Hz, H-6'), 7.48 (1H, dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H-4'), 7.05 (1H, ddd, *J* = 8.0, 4.8, 1.0 Hz, H-5'), 6.96 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-19), 6.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-18), 6.71 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H-3'), 5.67 (1H, s, -OH), 3.26 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H-15_A), 3.00 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H-15_B), 2.19-1.98 (4H, m), 1.78-1.23 (7H, m), 1.09 (3H, s, Me-14), 0.99 (6H, s, Me-13 y Me-11), 0.82 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, Me-12); **EMIEAR**: Calculado para C₂₆H₃₁O₂NS(M+Na⁺): 446.2124 observado: 446.2133.

Reacción de 110 y 109 con Ni-Raney: 111

- Sobre una disolución de **110** (17 mg, 0.04 mmol) en EtOH, se añade Ni-Raney (1.4 g, exceso) previamente lavado con EtOH. Se agita a t.a. durante 5 min. A continuación se filtra a

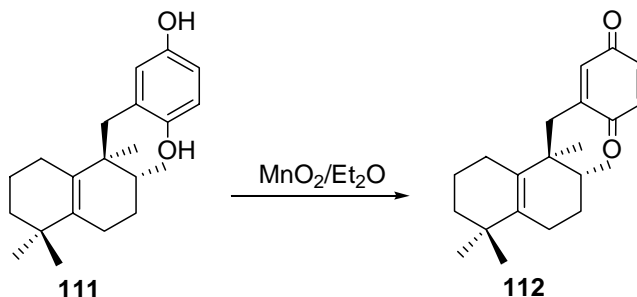
través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El filtrado se evapora y se obtiene **111** (11 mg, 95%)

- Sobre una disolución de **109** (17 mg, 0.04 mmol) en EtOH, se añade Ni-Raney (1.4 g, exceso) previamente lavado con EtOH. Se agita a t.a. durante 5 min. A continuación se filtra a través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El filtrado se evapora y se obtiene **111** (12 mg, 99%)

Compuesto 111:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.41; $[\alpha]_D^{22} = -13.3$ (c 0.5, CHCl_3); **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-18), 6.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-21), 6.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-19), 4.84 (1H, s ancho, -OH), 4.38 (1H, s ancho, -OH), 2.93 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-15_A), 2.51 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-15_B), 2.06-1.95 (4H, m), 1.90-1.27 (7H, m), 1.05 (3H, s, Me-14), 0.99 (3H, s, Me-13), 0.98 (3H, s, Me-11), 0.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-12). **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 337.2143 observado: 337.2150.

Reacción de 111 con MnO_2 : 112



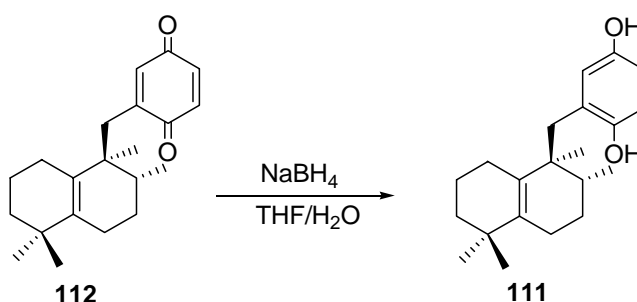
Sobre una disolución de **111** (5 mg, 0.02 mmol) en Et_2O (0.5 mL), se añade MnO_2 (7 mg, 0.08 mmol) y se agita a t.a. durante 30 min. Tras este tiempo se filtra a través de celita lavando con DCM y AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtiene **112** (4.5 mg, 90%).

Compuesto 112:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.51; $[\alpha]_D^{22} = +8.2$ (c 0.2, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2929, 2119, 1656, 1598, 1522, 1457, 1289, 1068; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.70 (3H, m, H-18, H-19, H-21), 2.78 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-15_A), 2.38 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-15_B), 2.05-1.60 (5H, m), 1.43-1.05 (6H, m), 1.00 (3H, s, Me-11), 0.93 (3H, s, Me-14), 0.88 (3H, s, Me-13), 0.81 (3H,

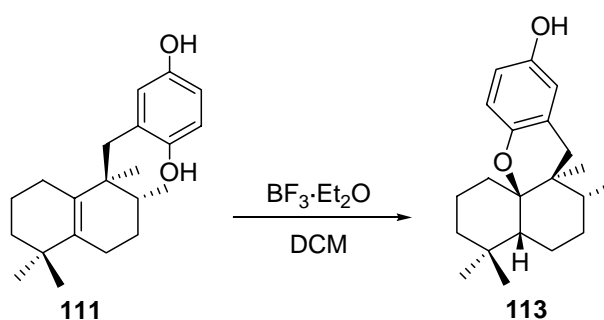
d, $J = 6.6$ Hz, Me-12); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 188.1 (C-17), 187.5 (C-20), 147.4 (C-16), 138.3 (C-5), 137.1 (C-18), 136.2 (C-19), 134.1 (C-21), 131.4 (C-10), 42.0 (C-9), 39.9 (C-3), 34.8 (C-4), 34.3 (C-8), 34.3 (C-15), 28.8 (C-14), 28.1 (C-13), 27.1 (C-1), 26.6 (C-7), 24.4 (C-6), 22.4 (C-11), 20.0 (C-2), 16.6 (C-12). **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 335.1987 observado: 335.1995.

Reacción de 112 con NaBH_4 : 111



Sobre una disolución de **112** (31 mg, 0.10 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (30/0.3 mL), se añade NaBH_4 (8 mg, 0.20 mmol) a 0°C . Se agita a t.a. y bajo atmosfera de Argon durante 30 min. Tras este tiempo se añade NH_4Cl sat, se extrae con AcOEt , y se lava con NaCl sat. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **111** (34 mg, 97%)

Reacción de 111 con $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$: 113

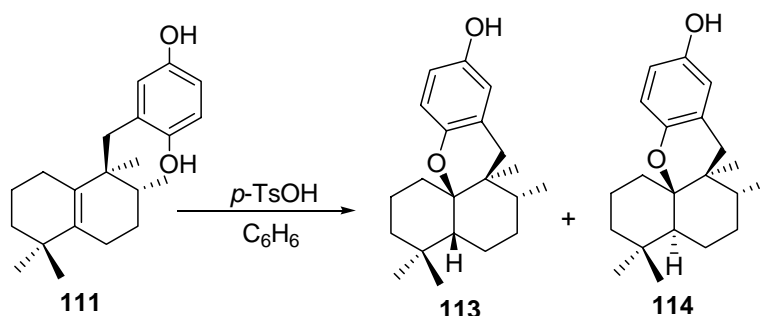


Sobre una disolución de **111** (11 mg, 0.03 mmol) en DCM (3mL) enfriada a -50°C y bajo atmósfera inerte, se añade $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.015 mL, 0.13 mmol). Se agita dejando que la temperatura suba lentamente. Al cabo de 2 h 30 min, cuando la temperatura llega a -5°C se añade NH_4Cl sat. Se extrae con DCM , se lava con NaCl sat, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **113** (6 mg, 60%).

Compuesto 113:

R_f (Hex/AcOEt 8/2) = 0.38; $[\alpha]_D^{22} = -24.3$ ($c = 0.4$, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3389, 2932, 1495, 1456, 1384, 1263, 1232, 1186, 981, 954, 808; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-18), 6.56 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, H-19), 6.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-21), 3.37 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-15_A), 1.96 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-15_B), 1.82-1.64 (5H, m), 1.50-1.28 (7H, m), 1.10 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, Me-12), 1.06 (3H, s, Me-13), 0.92 (3H, s, Me-11), 0.78 (3H, s, Me-14); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 148.3 (C-20), 145.7 (C-17), 122.2 (C-16), 117.2 (C-18), 115.0 (C-21), 113.9 (C-19), 82.3 (C-10), 44.1 (C-5), 39.3 (C-8), 38.0 (C-9), 37.3 (C-15), 33.9 (C-3), 33.8 (C-4), 31.9 (C-14), 29.8 (C-13), 29.2 (C-1), 27.8 (C-7), 22.2 (C-6), 20.2 (C-11), 18.3 (C-2), 17.3 (C-12). **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 337.2143 observado: 337.2138.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 111 con *p*-TsOH: 113 y 114

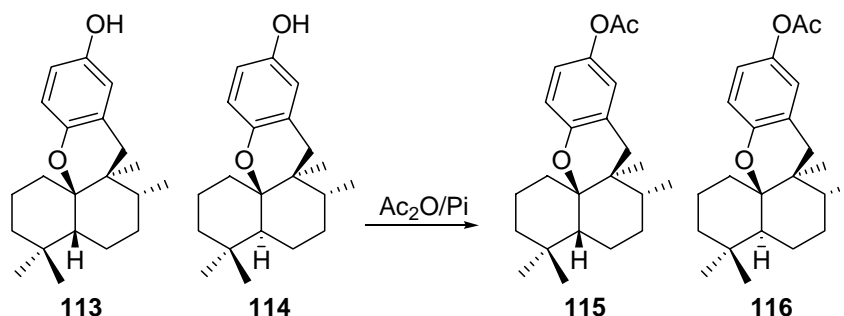
Sobre una disolución de **111** (12 mg, 0.04 mmol) en C_6H_6 (30 mL), se añade *p*-TsOH (100 mg, 0.51 mmol) y se agita a t.a. durante toda la noche. A continuación se calienta a reflujo durante 2 h. Tras este tiempo se añade NaHCO_3 6% y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 8/2) obteniéndose **113** (8 mg, 67 %) y **114** (3 mg, 25%).

Compuesto 114:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.75; $[\alpha]_D^{22} = -42.0$ ($c 0.1$, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3389, 2924, 2852, 1494, 1461, 1261, 1222, 1093; **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.69 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-18), 6.60 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, H-19), 6.49 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-21), 4.26 (1H, s

ancho, -OH), 2.52 (2H, s, H-15), 2.10-1.95 (3H, m), 1.80-1.36 (9H, m), 1.10 (3H, s, Me-13), 0.96 (6H, s, Me-11 y Me-14), 0.75 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-12); **EMIEAR**: Calculado para $C_{22}H_{30}O_3$ ($M+Na^+$): 337.2246; observado: 337.2291.

Reacción de 113/114 con Ac_2O /Pi: 115 y 116



Sobre una disolución de **113/114** (3:1) (11 mg, 0.035 mmol), en piridina (0.5 mL), se añade Ac_2O (0.5 mL) y se agita a t.a. durante toda la noche. A continuación se añade hielo y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, $NaHCO_3$ 6% y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 4 g de gel de sílice flash (Hex/AcOEt 95/5) obteniéndose **115** (9.0 mg, 50%) y **116** (3.3 mg, 49%).

Compuesto 115:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.50; $[\alpha]_D^{22} = -27.6$ (c 0.3, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 2934, 2872, 1763, 1494, 1466, 1385, 1206, 1140, 1014, 954; **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.73 (2H, m, H-18, H-19), 6.61 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-21), 3.45 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-15_A), 2.29 (3H, s, MeCOO-), 2.25 -2.12 (5H, m), 2.00 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-15_B), 1.97-1.65 (7H, m), 1.10 (3H, d, $J = 7.4$ Hz, Me-12), 1.06 (3H, s, Me-13), 0.91 (3H, s, Me-11), 0.79 (3H, s, Me-14); **EMIEAR**: Calculado para $C_{23}H_{32}O_3$ ($M+Na^+$): 379.2244; observado: 379.2260.

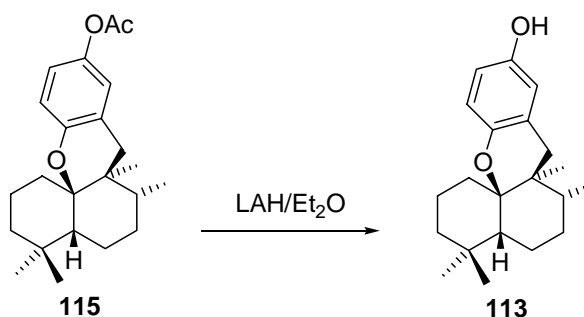
Compuesto 116:

R_f (Hex/AcOEt 95/5) = 0.47; $[\alpha]_D^{22} = -6.6$ (c 0.1, $CHCl_3$); **IR** (película cm^{-1}): 3389, 2933, 1763, 1494, 1459, 1430, 1204, 1171, 1017, 813; **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-18), 6.77 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-19), 6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-21), 2.55 (2H, s, H-15), 2.25 (3H, s, MeCOO-), 1.82-1.64 (5H, m), 1.50- 1.28 (7H, m), 1.11 (3H, s, Me-

13), 0.91 (6H, s, Me-11 y Me-14), 0.74 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-12); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 170.0 (MeCOO-), 150.3 (C-17), 143.3 (C-20), 126.1 (C-16), 121.6 (C-21), 120.0 (C-19), 117.3 (C-18), 81.6 (C-10), 45.6 (C-5), 41.9 (C-3), 37.1 (C-9), 33.4 (C-4), 33.4 (C-15), 32.5 (C-14), 31.7 (C-8), 28.3 (C-7), 22.3 (C-13), 21.8 (C-6), 21.0 (MeCOO-), 21.0 (C-1), 17.8 (C-2), 16.8 (C-11), 16.1 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$: 379.2244; observado: 379.2229.

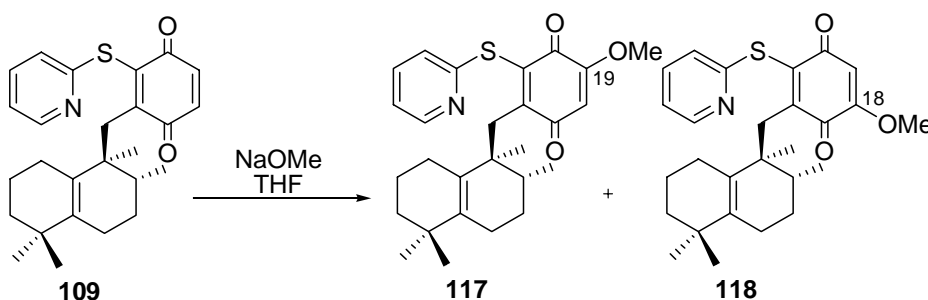
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 115 con LAH: 113



Sobre una disolución de **115** (2 mg, 0.006 mmol) en Et_2O (0.3 mL) enfriada a 0°C se añade LAH (2 mg, 0.05 mmol). Se deja a t.a. durante 35 min. y posteriormente, enfriando de nuevo, se añade lentamente Et_2O saturado de agua y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Por último, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **113** (1.8 mg, 100%).

Reacción de 109 con NaOMe: 117 y 118



Sobre una disolución de **109** (24 mg, 0.06 mmol) en THF (1.4 mL) enfriada a -20°C , se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (2.5 M, 0.12 mL, 0.29 mmol) y se agita bajo

atmósfera inerte durante 10 min. Tras este tiempo se añade NH_4Cl sat. a **-20 °C** y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y se obtiene un crudo de reacción que contiene la mezcla **117/118** (21 mg, 80%). El crudo se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5). Se obtiene **117** (13 mg, 45%), y **118** (5 mg, 21%).

Compuesto 117:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.39; $[\alpha]_D^{22} = -70.4$ (c 0.3, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 3391, 2927, 2852, 1630, 1560, 1511, 1457, 1220, 1121, 1090; **RMN ^1H** (400 MHz, C_6H_6 , δ ppm): 8.09 (1H, ddd, $J = 4.8, 2.0, 1.0$ Hz, H-6'), 6.99 (1H, dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-3'), 6.77 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-4'), 6.32 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.0$ Hz, H-5'), 5.64 (1H, s, H-18), 3.45 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_A), 3.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_B), 2.79 (3H, s, -OMe), 2.01-1.60 (4H, m), 1.55- 1.28 (7H, m), 1.24 (3H, s, Me-14), 1.14 (3H, s, Me-11), 1.05 (3H, s, Me-13), 0.93 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, Me-12); **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.28 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-6'), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-4'), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3'), 7.02 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, H-5'), 5.98 (1H, s, H-18), 3.82 (3H, s, -OMe), 3.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_A), 2.88 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_B), 2.20-1.80 (4H, m), 1.75-1.10 (7H, m), 1.05 (3H, s, Me-14), 0.96 (3H, s, Me-11), 0.88 (3H, s, Me-13), 0.79 (3H, d, $J = 7.7$ Hz, Me-12). **RMN ^{13}C** (100 MHz, C_6H_6 , δ ppm): 185.1 (C-17), 176.5 (C-20), 159.5 (C-19), 158.0 (C-2'), 152.7 (C-21), 149.5 (C-6'), 140.6 (C-16), 136.0 (C-4'), 135.9 (C-5), 131.0 (C-10), 122.5 (C-3'), 119.9 (C-5'), 107.5 (C-18), 54.8 (-OMe), 44.4 (C-9), 39.9 (C-3), 39.7 (C-15), 35.9 (C-8), 34.3 (C-4), 28.9 (C-14), 27.8 (C-13), 27.6 (C-1), 26.1 (C-7), 22.7 (C-11), 20.9 (C-6), 19.9 (C-2), 15.6 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 474.2073; observado: 474. 2077.

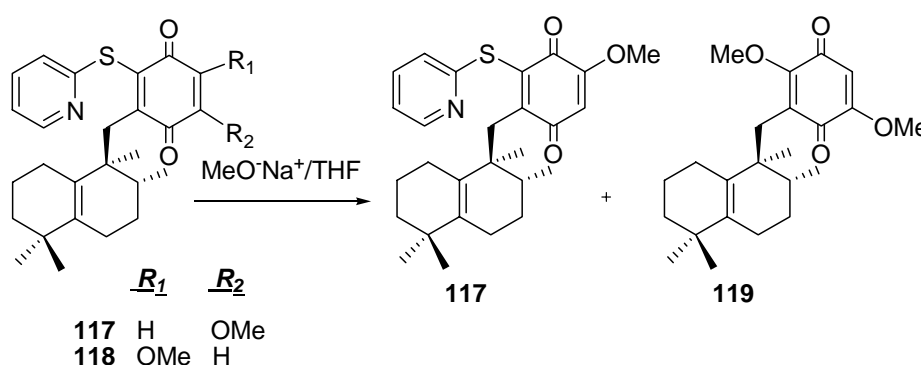
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Compuesto 118:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.34; **IR** (película cm^{-1}): 3390, 2927, 2852, 1630, 1563, 1458, 1220, 1090; **RMN ^1H** (400 MHz, C_6H_6 , δ ppm): 8.22 (1H, ddd, $J = 4.8, 2.0, 1.0$ Hz, H-6'), 7.06 (1H, dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-3'), 6.83 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-4'), 6.39 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8, 1.0$ Hz, H-5'), 5.67 (1H, s, H-19), 3.42 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_A), 3.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-15_B), 2.80 (3H, s, -OMe), 2.01-1.60 (4H, m), 1.55- 1.28 (7H, m), 1.21 (3H, s, Me-14), 1.09 (3H, s, Me-11), 1.03 (3H, s, Me-13), 0.83 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, Me-12); **RMN ^{13}C** (100 MHz, C_6H_6 , δ ppm): 181.1

(C-17), 180.9 (C-20), 158.8 (C-18), 158.7 (C-2'), 150.9 (C-21), 149.9 (C-6'), 144.9 (C-16), 136.0 (C-4'), 135.8 (C-5), 130.7 (C-10), 122.5 (C-3'), 119.9 (C-5'), 108.3 (C-19), 54.8 (-OMe), 44.0 (C-9), 39.9 (C-3), 39.6 (C-15), 36.0 (C-8), 34.3 (C-4), 28.9 (C-14), 27.8 (C-13), 27.6 (C-1), 26.0 (C-7), 22.7 (C-11), 20.9 (C-6), 19.8 (C-2), 15.5 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $C_{27}H_{33}NO_3S(M+Na^+)$: 474.2073; observado: 474. 2090.

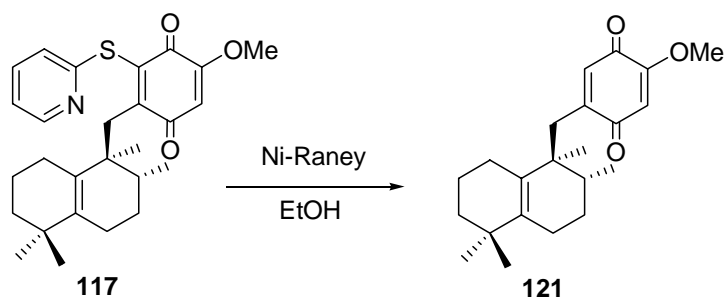
Reacción de 117/118 con NaOMe: 117 y 119



Sobre una disolución de **117/118** (9 mg, 0.02 mmol), en THF (0.8 mL), enfriada a **-20 °C** y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (3.8 M, 0.02 mL, 0.06 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte dejando que suba la temperatura lentamente hasta **2 °C**. Tras 3 h se añade NH_4Cl sat y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2). Se obtiene **119** (2 mg, 27%) y se recupera **117** (4 mg, 46%).

Neomamanuthaquinona metil eter, 119:

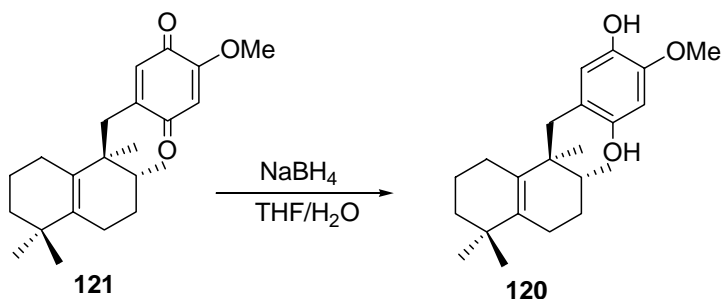
R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.51; **RMN 1H** (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 5.72 (1H, s, H-19), 4.03 (3H, s, -OMe), 3.81 (3H, s, -OMe), 2.72 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-15_A), 2.55 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-15_B), 2.16-1.82 (5H, m), 1.80-1.22 (6H, m), 1.01 (3H, s, Me-11), 0.96 (3H, s, Me-14), 0.79 (3H, s, Me-13), 0.77 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-12). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 183.6 (C-20), 183.0 (C-17), 159.0 (C-18), 157.0 (C-21), 135.0 (C-5), 131.3 (C-10), 129.1 (C-16), 105.2 (C-19), 61.0 (-OMe), 56.4 (-OMe), 42.6 (C-9), 40.0 (C-3), 34.5 (C-4), 34.5 (C-8), 32.2 (C-15), 29.0 (C-14), 28.0 (C-13), 26.5 (C-7), 25.7 (C-1), 22.0 (C-11), 20.6 (C-6), 20.0 (C-2), 15.4 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $C_{27}H_{33}NO_3S(M+Na^+)$: 395.2343; observado: 395. 2349.

Reacción de 117 con Ni-Raney: 121

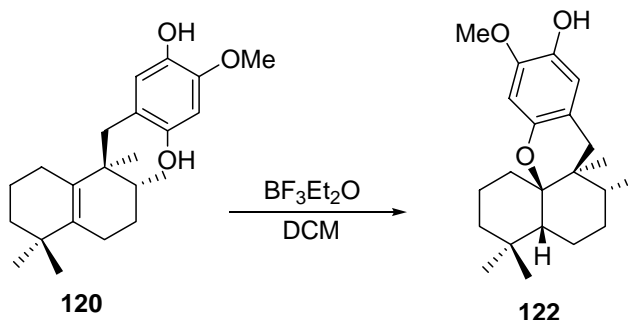
Sobre una disolución de **117** (5 mg, 0.11 mmol) en EtOH (1.3 mL), se añade Ni-Raney (1 g, exceso) previamente lavado con EtOH. Se agita a t.a. durante 5 min. A continuación se filtra a través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El filtrado se evapora y se obtiene **121** (3.6 mg, 95%)

Compuesto 121:

R_f (Hex/AcOEt 6/4) = 0.68; $[\alpha]_D^{22} = +11.5$ (c 0.2, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2925, 2853, 1726, 1673, 1648, 1603, 1460, 1216; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.61 (1H, s, H-21), 5.91 (1H, s, H-18), 3.80 (3H, s, -OMe), 2.80 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-15_A), 2.39 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-15_B), 2.09-1.97 (5H, m), 1.82-1.43 (6H, m), 1.00 (3H, s, Me-11), 0.99 (3H, s, Me-14), 0.88 (3H, s, Me-13), 0.81 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-12); **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 187.9 (C-17), 182.4 (C-20), 158.4 (C-19), 148.3 (C-16), 138.3 (C-5), 132.7 (C-21), 131.1 (C-10), 107.9 (C-18), 56.3 (-OMe), 41.9 (C-9), 39.9 (C-3), 34.4 (C-8), 33.7 (C-15), 33.7 (C-4), 28.7 (C-14), 28.2 (C-13), 27.1 (C-1), 26.6 (C-7), 24.3 (C-6), 22.4 (C-11), 20.0 (C-2), 16.6 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$: 365.2087; observado: 365.2091

Reacción de 121 con NaBH₄: 120

Sobre una disolución de **121** (35 mg, 0.10 mmol) en THF/H₂O (2.8/0.3 mL), se añade NaBH₄ (8 mg, 0.20 mmol) a 0 °C. Se agita a t.a. y bajo atmosfera de Ar durante 30 min. Tras este tiempo se añade NH₄Cl sat, se extrae con AcOEt, y se lava con NaCl sat. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **120** (34 mg, 97%)

Reacción de 120 con BF₃·Et₂O: 122

Sobre una disolución de **120** (34 mg, 0.10 mmol) enfriada a -50 °C y bajo atmósfera inerte, se añade BF₃·Et₂O (0.07 mL, 0.51 mmol). Se agita dejando que la temperatura suba lentamente. Tras 5 h 30 min. se añade NH₄Cl sat a -5 °C. Se extrae con DCM, se lava con NaCl sat, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **122** (30 mg, 50%).

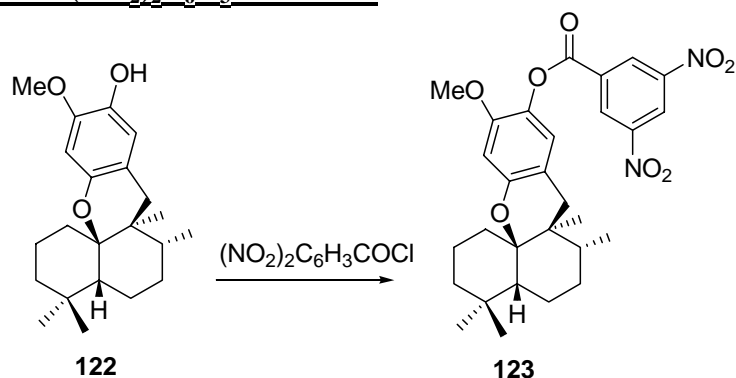
19-metoxiaureol, 122:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.70; **[α]_D²²** = -32.1 (c 0.4, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3424, 2958, 2872, 1630, 1510, 1447, 1261, 1234, 1117, 956; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.54 (1H, s, H-21), 6.29 (1H, s, H-18), 3.82 (3H, s, -OMe), 3.31 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-15_A), 1.90 (1H, d, *J*

= 17.0 Hz, H-15_B), 1.82-1.64 (5H, m), 1.50- 1.28 (7H, m), 1.10 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, Me-12) 1.08 (3H, s, Me-14), 0.92 (3H, s, Me-11), 0.79 (3H, s, Me-13); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 145.3 (C-19), 144.8 (C-17), 138.8 (C-20), 113.7 (C-21), 112.9 (C-16), 100.0 (C-18), 82.4 (C-10), 56.0 (-OMe), 43.9 (C-5), 39.3 (C-8), 38.1 (C-9), 36.7 (C-15), 33.8 (C-3), 33.8 (C-4), 31.9 (C-14), 29.9 (C-13), 29.2 (C-1), 27.9 (C-7), 22.2 (C-6), 20.1 (C-11), 18.3 (C-2), 17.3 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para C₂₂H₃₂O₃(M+Na⁺): 367.2244; observado: 367.2263.

HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 122 con (NO₂)₂C₆H₃COCl: 123



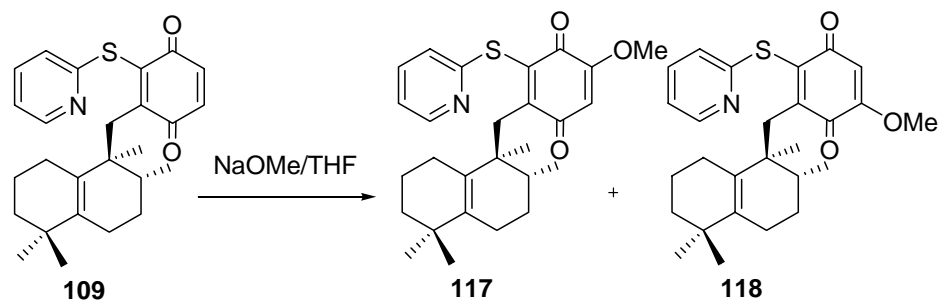
Sobre una disolución de **122** (18 mg, 0.06 mmol) en piridina (0.6 mL), se añade (NO₂)₂C₆H₃COCl (26 mg, 0.11 mmol) y se agita a t.a. y bajo atmósfera de argón durante 5 h. Tras este tiempo se añade H₂O y se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, NaHCO₃ 6%, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (Hexano/AcOEt 98/2) y se obtiene **123** (20 mg, 72 %).

Compuesto 123:

R_f (Hex/AcOEt 9/1) = 0.44; [α]_D²² = -6.3 (c 0.9, CHCl₃); **IR** (película cm⁻¹): 3223, 2930, 2259, 1547, 1512, 1447, 1344, 1198, 1116; **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.31 (3H, m, H-2', H-4', H-6'), 6.81 (1H, s, H-21), 6.41 (1H, s, H-18), 3.76 (3H, s, -OMe), 3.39 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-15_A), 1.93 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-15_B), 1.92-1.40 (12H, m), 1.13 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me-12), 1.11 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-11), 0.83 (3H, s, Me-13); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.0 (C-7'), 152.1 (C-19), 149.6 (C-17), 149.0 (C-5'), 149.0 (C-3'), 135.2 (C-1'), 134.9 (C-20), 130.2 (C-6'), 130.2 (C-2'), 122.8 (C-4'), 122.1 (C-21), 113.3 (C-16), 101.3 (C-18), 83.7 (C-10), 56.2 (-OMe), 44.1 (C-5), 39.6 (C-8), 38.3 (C-9), 36.6 (C-15), 34.1 (C-3),

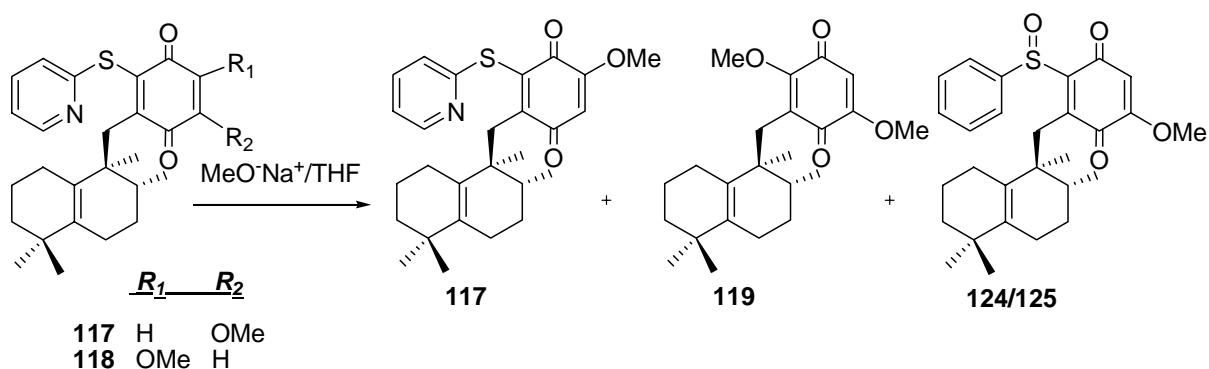
34.0 (C-4), 32.1 (C-14), 30.2 (C-13), 29.9 (C-1), 28.1 (C-7), 22.5 (C-6), 20.3 (C-11), 18.5 (C-2), 17.6 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $C_{29}H_{34}O_8N_2(M+Na^+)$: 561.2315; observado: 561.2322.

Reacción de 109 con NaOMe:



- Sobre una disolución de **109** (13 mg, 0.03 mmol) en THF (0.8 mL) enfriada a **-20 °C**, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (3.5 M, 0.03 mL, 0.09 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte dejando que suba la temperatura lentamente hasta **0 °C** durante un periodo de 2 h 15 min. Después se añade NH_4Cl sat. a **-20 °C** y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice. Se obtienen productos de descomposición.

- Sobre una disolución de **109** (20 mg, 0.05 mmol) en THF (1.2 mL) enfriada a **-78 °C**, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (2.5 M, 0.12 mL, 0.29 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte durante 20 min. Se deja subir la temperatura lentamente durante 90 min controlando la reacción por TLC. Tras este tiempo se añade NH_4Cl sat. a **-20 °C** y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice. (Hex/AcOEt 85:15) obteniéndose **117** (8 mg, 37 %), y **118** (2 mg, 16 %).

Reacción de 117/118 con NaOMe: 117 y 119

- Sobre una disolución de **117/118** (9 mg, 0.02 mmol), en THF (0.8 mL), enfriada a **-20 °C** y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (3.8 M, 0.02 mL, 0.06 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte dejando que suba la temperatura lentamente hasta **0 °C**. Tras 3 h se añade NH₄Cl sat y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice. Se obtiene **119** (2 mg, 27%) y se recupera **117** (4 mg, 46%).

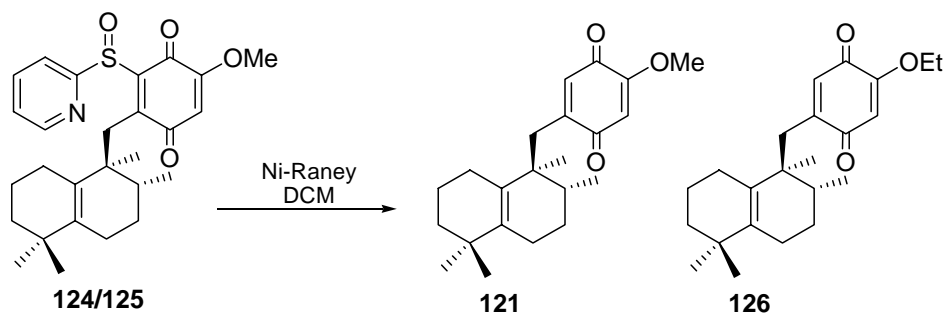
- Sobre una disolución de **117/118** (12 mg, 0.03 mmol) producto bruto de la reacción precedente sin purificar, en MeOH anhidro (0.8 mL), enfriada a **-20 °C** y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (1.7 M, 0.02 mL, 0.04 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte dejando que suba la temperatura lentamente hasta **0 °C**. Tras 150 min. se calienta a **50 °C** durante 30 min. A continuación se añade NH₄Cl sat. y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice. Se obtiene **119** (1 mg, 9%), junto con **124/125** (4 mg, 29%).

- Sobre una disolución de **117/118** (32 mg, 0.08 mmol) sin purificar, en MeOH (1.0 mL), enfriada a **-20 °C** y bajo atmósfera inerte, se añade gota a gota NaOMe/MeOH recién preparado (1.7 M, 0.04 mL, 0.08 mmol) y se agita bajo atmósfera inerte dejando que suba la temperatura lentamente hasta **0 °C**. Al cabo de 2 h se añade NH₄Cl sat. y se extrae con AcOEt. Se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5) Se separa **119** (3 mg, 12 %), junto con **124/125** (5 mg, 17%).

Compuesto 124/125:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.41; $[\alpha]_D^{22} = -24.4$ (c 0.5, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2928, 1723, 1676, 1648, 1615, 1454, 1233, 1150; **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8.24 (2H, m, H-6'), 7.51 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 4'), 7.26 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-3'), 6.98 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-5'), 5.80 (2H, s, H-18), 3.79 (6H, s, -OMe), 2.68 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, H-15_A), 2.53 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H'-15_A), 2.28 (1H, d, $J = 15.2$, H'-15_B), 2.07 (1H, d, $J = 14.9$, H-15_B), 2.09-1.81 (10H, m), 1.65-1.43 (12H, m), 0.99 y 0.98 (3H, s, c/u, Me-14), 0.97 y 0.96 (3H, s, c/u, Me-13), 0.95 y 0.94 (3H, s, c/u, Me-11), 0.81 y 0.80 (3H, d, c/u, $J = 7.3$ Hz, Me-12); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 192.3/191.6 (C-17), 187.3 (C-20), 183.6 (C-21), 158.4 (C-19), 155.6/155.5 (C-2'), 149.8 (C-6'), 136.4 (C-4'), 135.0/134.7 (C-5), 132.0 (C-16), 131.2 (C-10), 122.1 (C-3'), 120.3 (C-5'), 106.9/106.8 (C-18), 56.4 (-OMe), 41.1 (C-3), 41.3/41.0 (C-9), 36.1/34.5 (C-8), 34.3 (C-4), 33.9/30.4 (C-15), 29.3/29.0 (C-14), 28.2/28.0 (C-13), 26.5/26.4 (C-1), 26.3/25.7 (C-7), 20.4/20.3 (C-2), 22.4/22.3 (C-6), 22.4/21.3 (C-11), 16.0/15.2 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}$ (M)⁺: 468.2203; observado: 468.2191.

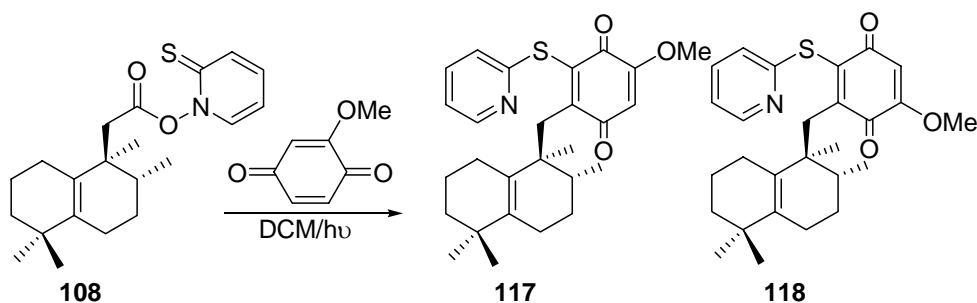
HMQC y HMBC: Ver tablas bidimensionales.

Reacción de 124/125 con Ni-Raney: 121 y 126

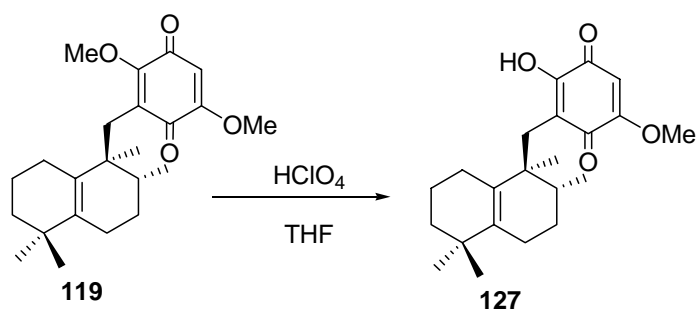
Sobre una disolución de **124/125** (8 mg, 0.02 mmol) en EtOH (0.01 mL), se añade Ni-Raney (exceso). Se agita a t.a. durante 1 h. A continuación se filtra a través de sílice eluyendo con AcOEt y DCM. El crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) Se obtienen **121** (1 mg, 17%) y **126** (5 mg, 82%).

Compuesto 126:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.57; **IR** (película cm^{-1}): 2925, 1673, 1648, 1601, 1461, 1383, 1214, 1193; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.60 (1H, s, H-21), 5.88 (1H, s, H-18), 3.98 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.81 (1H, d, $J = 19.4$ Hz, H-15_A), 2.38 (1H, d, $J = 19.4$ Hz, H-15_B) 2.10-1.90 (4H, m), 1.81-1.60 (7H, m), 1.47 (3H, t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (3H, s, Me-11), 0.99 (3H, s, Me-14), 0.93 (3H, s, Me-13), 0.81 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3(\text{M}+\text{Na}^+)$: 379.2244; observado: 379.2257.

Reacción fotoquímica de 108 con metoxi-*p*-benzoquinona: 117 y 118

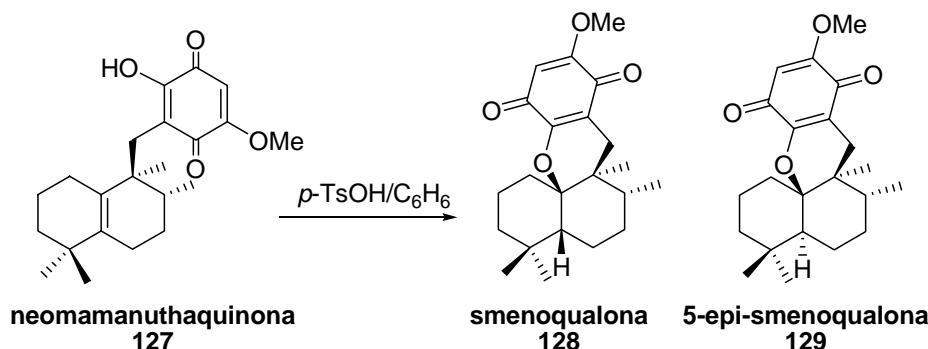
Sobre una disolución de **108** (37mg, 0.1 mmol) en DCM (2.3 mL), se añade metoxi-*p*-benzoquinona (41.4 mg, 0.3 mmol). Se burbujea Argon durante 5 min y a continuación se agita 2 h. a 0 °C, irradiando con una lámpara de 500 W. Tras este tiempo se retira la luz y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre 5 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 95/5), obteniéndose **117** (26 mg, 49 %) y **118** (9 mg, 17%).

Reacción de 119 con HClO₄: 127

Sobre una disolución de **119** (10 mg, 0.03 mmol) en THF (1 mL), se añaden 0.5 mL de HClO₄ 60% y se agita a t.a. durante 4 h. Tras este tiempo se diluye con H₂O y AcOEt, se extrae con AcOEt, se lava con NaHCO₃ 6%, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene **127** (6 mg, 70 %)

Neomamanuthaquinona, 127:

R_f (Hex/AcOEt 7/3) = 0.30; $[\alpha]_D^{22} = -9.1$ (*c* 0.1, CHCl₃); **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.85 (1H, s, H-19), 3.86 (3H, s, -OMe), 2.70 (1H, d, *J* = 13.1 Hz, H-15_A), 2.54 (1H, d, *J* = 13.1 Hz, H-15_B), 2.10-1.80 (5H, m), 1.55-1.32 (6H, m), 0.97 (3H, s, Me-11), 0.93 (3H, s, Me-14), 0.81 (3H, s, Me-13), 0.76 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me-12); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): 183.0 (C-20), 182.5 (C-17), 161.5 (C-18), 153.5 (C-21), 135.0 (C-5), 131.5 (C-10), 118.0 (C-16), 105.0 (C-19), 56.4 (-OMe), 43.0 (C-9), 40.0 (C-3), 34.9 (C-8), 34.5 (C-4), 32.4 (C-15), 29.7 (C-14), 28.0 (C-13), 25.6 (C-1), 25.5 (C-7), 22.0 (C-11), 21.5 (C-6), 20.0 (C-2), 15.3 (C-12). **EMIEAR**: Calculado para C₂₂H₃₀O₄(M+Na⁺): 381.2034; observado: 581.2022.

Reacción de 127 con *p*-TsOH: 128 y 129

Sobre una disolución de **127** (5 mg, 0.014 mmol) en C_6H_6 (1.6 mL), se añade *p*-TsOH (12 mg, 0.07 mmol) y se calienta a ebullición durante 30 min. Tras este tiempo se añade NaHCO_3 6% y se extrae con AcOEt. Se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se cromatografía sobre 2 g de gel de sílice (Hex/AcOEt 98/2) obteniéndose **128** (1.2 mg, 24 %) y **129** (1 mg, 20%).

Smenoqualona, 128:

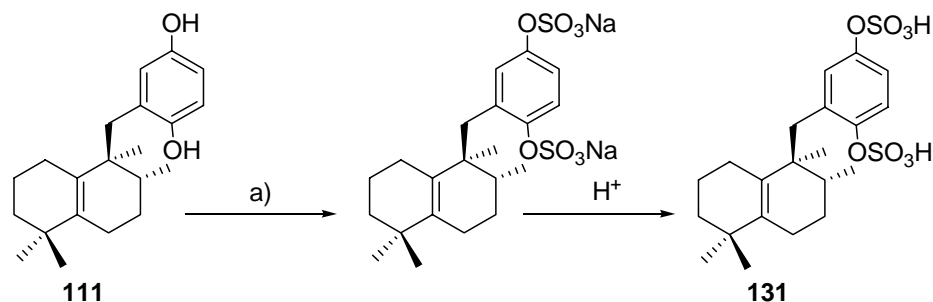
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -63.5$ (*c* 0.1, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2932, 1663, 1648, 1605, 1495, 1384, 1221, 1186; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.70 (1H, s, H-19), 3.78 (3H, s, -OMe), 2.80 (1H, d, $J = 18.6$ Hz, H-15_A), 1.94 (1H, d, $J = 18.6$ Hz, H-15_B), 1.82-1.64 (5H, m), 1.50- 1.28 (7H, m), 1.07 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, Me-12), 0.99 (3H, s, Me-13), 0.84 (3H, s, Me-11), 0.80 (3H, s, Me-14). **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 181.4 (C-17), 181.4 (C-20), 159.5 (C-18), 151.0 (C-21), 115.2 (C-16), 104.7 (C-19), 87.8 (C-10), 56.1 (-OMe), 45.0 (C-5), 39.0 (C-8), 38.0 (C-9), 33.6 (C-4), 33.4 (C-3), 32.0 (C-14), 30.6 (C-15), 29.6 (C-13), 29.0 (C-1), 27.7 (C-7), 22.5 (C-6), 20.0 (C-11), 18.3 (C-2), 17.0 (C-12); **EMIEAR**: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 381.2042; observado: 381.2049.

5-epi-smenoqualona, 129:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +69.3$ (*c* 0.1, CHCl_3); **IR** (película cm^{-1}): 2932, 1664, 1648, 1600, 1495, 1384, 1219, 981; **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 5.74 (1H, s, H-19), 3.80 (3H, s, -OMe), 2.57 (1H, d, $J = 20.0$ Hz, H-15_A), 2.00 (1H, d, $J = 20.0$ Hz, H-15_B), 1.98-1.36 (12H, m), 1.17 (3H, s, Me-13), 0.96 (3H, s, Me-14), 0.94 (3H, s, Me-11), 0.77 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, Me-12). **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 181.5 (C-17), 181.5 (C-20), 159.5 (C-18), 152.5 (C-21), 115.1 (C-16),

105.0 (C-19), 86.5 (C-10), 56.4 (-OMe), 45.5 (C-5), 41.7 (C-3), 37.0 (C-9), 33.5 (C-4), 32.5 (C-14), 32.4 (C-8), 30.3 (C-15), 29.5 (C-7), 26.7 (C-1), 22.3 (C-13), 22.0 (C-6), 17.8 (C-2), 17.0 (C-11), 16.4 (C-12). **EMIEAR:** Calculado para $C_{22}H_{30}O_4$ ($M+Na^+$): 381.2042; observado: 381.2051.

Reacción de 111 con $SO_3\cdot Pi$: 131

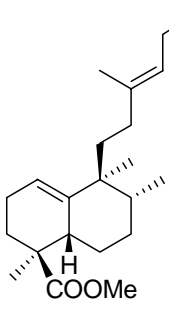
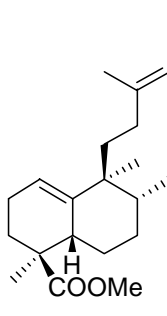
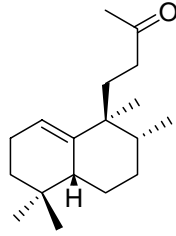
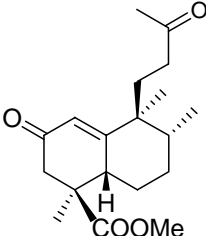


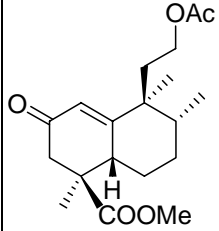
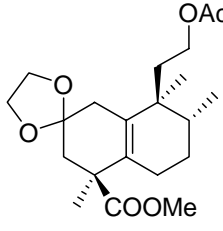
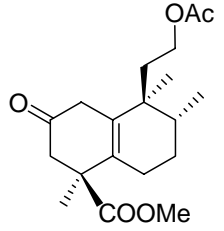
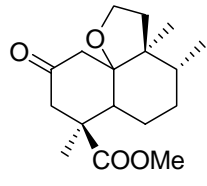
Sobre una disolución de **111** (12 mg, 0.036 mmol) en piridina (0.5 mL), se añade SO_3Pi (114 mg, 0.72 mmol) y se agita bajo atmósfera de argón durante toda la noche. Tras este tiempo se añade $NaHCO_3$ se agita unos minutos y se lava con Et_2O . Tras cromatografiar con sephadex G-10 las fracciones que contienen derivados sulfatados (5-7) se acidulan y se extraen con $AcOEt$ obteniéndose **131** (3 mg, 20%).

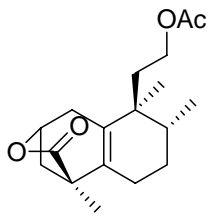
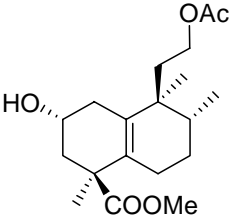
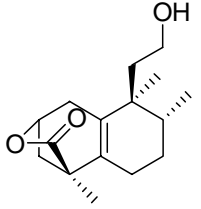
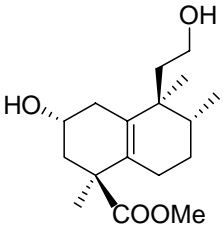
Compuesto 131:

IR (película cm^{-1}): 2926, 2854, 1728, 1653, 1496, 1458, 1262, 1232, 1121; **RMN 1H** (200 MHz, D_2O , δ ppm): 7.28 (2H, m, H-18, H-21), 7.01 (1H, m, H-19), 2.89 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-15_A), 2.73 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-15_B), 2.0-1.81 (4H, m), 1.57-1.12 (7H, m), 0.91 (3H, s, Me-14), 0.88(3H, s, Me-13), 0.87 (3H, s, Me-11), 0.69 (·H, d, $J = 7.0$ Hz, Me-12). **EMIEAR:** Calculado para $C_{21}H_{30}O_8S_2$ ($M+Na^+$): 479.1280; observado: 479.1289.

TABLAS DE RMN ¹³C

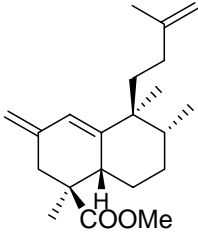
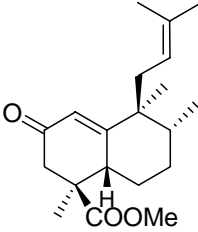
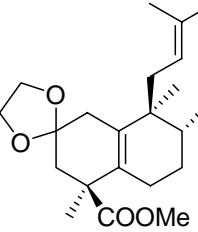
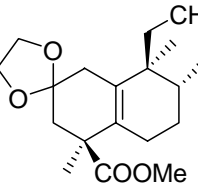
				
C/n°	2	4	6	7
1	119.6	117.5	120.2	125.1
2	22.7	22.9	23.1	196.5
3	30.6	30.5	29.8	42.9
4	44.8	44.8	44.9	46.3
5	38.3	38.3	38.2	40.8
6	22.9	22.8	23.3	23.5
7	30.0	28.3	28.6	28.2
8	38.3	38.3	39.0	40.7
9	42.7	42.7	42.7	44.8
10	141.2	141.1	141.3	169.1
11	37.7	37.4	32.6	32.2
12	33.8	33.9	38.9	38.3
13	140.6	143.6	209.5	208.1
14	122.8	119.7	-	
15	59.2	61.5	-	
16	16.4	16.7	29.8	29.8
17	15.4	15.5	15.6	15.6
18	178.4	178.4	178.1	176.6
19	19.9	20.0	21.0	21.9
20	22.3	22.4	22.1	20.6
-COOMe	51.5	51.6	51.5	52.2
MeCOO-	-	21.0	-	-
MeCOO-	-	171.1	-	-

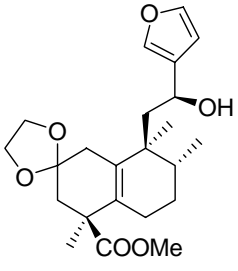
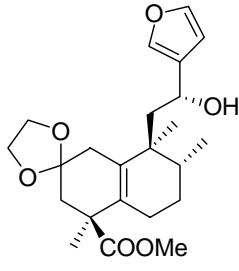
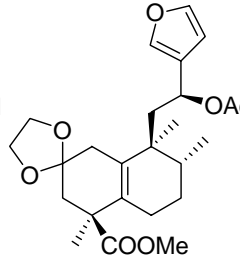
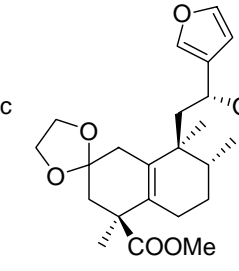
				
C/n°	8	9	10	11
1	125.0	35.8	48.9	48.3
2	196.7	107.5	208.2	208.2
3	43.3	42.0	38.8	36.1
4	46.4	48.9	48.4	48.3
5	40.8	130.9	133.0	49.3
6	23.4	24.9	25.1	23.2
7	28.2	26.5	26.0	30.3
8	40.4	34.1	33.3	34.9
9	44.1	39.8	39.4	47.6
10	168.1	132.7	133.3	87.4
11	37.3	35.6	34.2	36.1
12	61.2	61.6	60.7	63.6
17	15.2	15.9	15.4	17.6
18	176.6	177.2	174.3	175.7
19	21.6	23.7	21.8	26.9
20	20.9	20.9	20.5	14.5
<u>Me</u>COO-	21.4	20.8	20.2	17.6
Me<u>C</u>OO-	170.8	170.9	170.7	-
-COO<u>Me</u>	52.5	51.9	52.0	52.0
-OC<u>2</u>H<u>4</u>O-	-	64.3/64.1	-	-

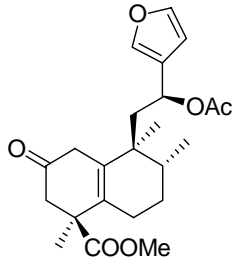
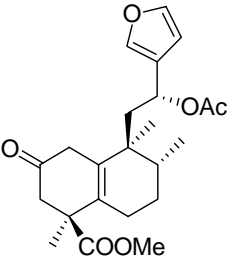
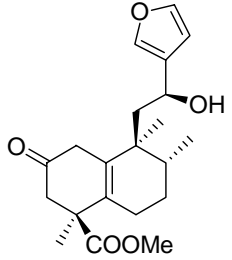
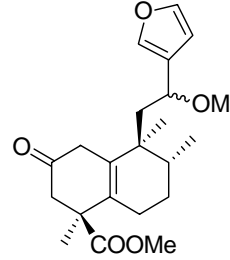
				
C/nº	12	13	14	15
1	41.1	43.9	41.3	44.6
2	74.2	65.0	74.6	65.4
3	36.1	36.2	40.3	41.3
4	43.4	48.2	43.7	49.0
5	133.0	130.1	133.3	130.5
6	23.8	23.4	26.4	26.9
7	25.9	25.8	24.5	24.4
8	33.0	33.6	33.7	34.6
9	39.0	39.3	39.3	39.9
10	133.3	132.7	134.0	134.6
11	31.2	34.2	31.4	35.2
12	60.9	61.3	59.2	59.9
17	15.5	15.4	16.0	16.4
18	169.4	176.8	179.2	177.9
19	21.6	24.6	17.1	25.2
20	16.8	20.7	21.8	22.0
<u>MeCOO-</u>	20.8	20.7	-	-
<u>MeCOO-</u>	171.1	170.7	-	-
<u>-COOMe</u>	51.8	51.7	-	52.6

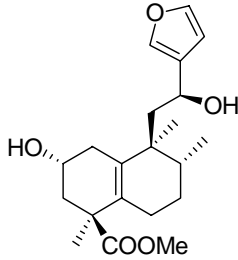
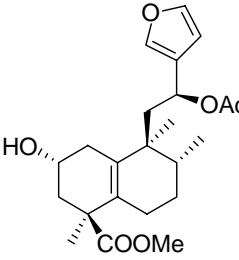
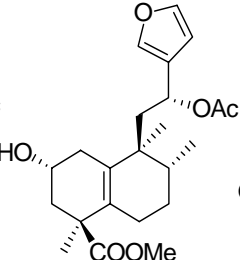
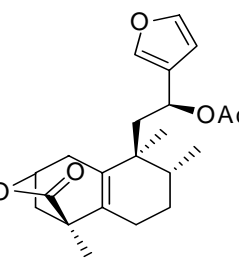
C/n°	17*	18	19*	20
1	31.4	31.1	31.6	124.2
2	74.3	74.5	73.9	196.3
3	41.2	41.0	41.1	42.2
4	43.5	43.3	43.5	45.5
5	133.7	133.6	132.1	40.2
6	24.3	24.1	22.1	22.8
7	26.2	26.0	25.2	27.5
8	33.1	33.0	33.2	39.9
9	40.5	40.4	40.3	44.9
10	134.0	134.0	132.4	168.7
11	45.6	45.3	47.7	31.1
12	64.2	64.0	193.5	36.4
13	130.7	130.9	129.3	145.2
14	108.2	108.0	108.7	108.9
15	138.7	138.5	144.1	-
16	143.5	143.5	146.9	21.2
17	15.8	15.8	15.1	14.8
18	178.7	178.6	178.2	175.9
19	16.9	16.9	16.4	21.9
20	21.4	21.1	21.8	20.0
<u>-COOMe</u>	-	-	-	51.6

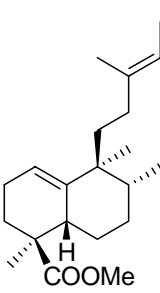
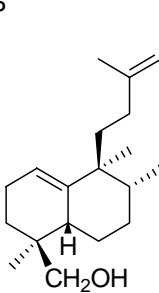
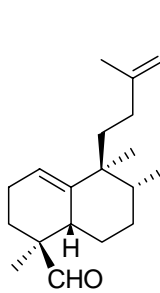
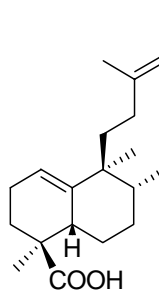
* Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

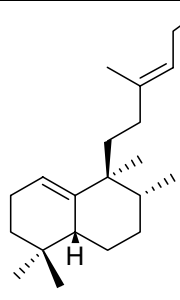
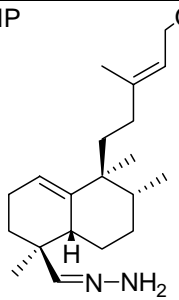
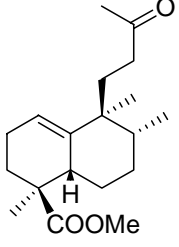
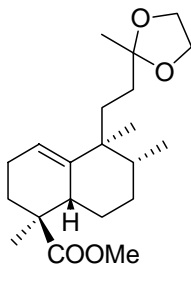
				
C/n°	21	22	23	24
1	123.6	124.9	34.8	36.4
2	147.1	197.4	106.7	107.2
3	39.0	43.6	40.8	42.2
4	45.8	46.5	48.0	48.8
5	39.4	41.2	129.2	131.3
6	23.1	23.7	23.9	24.5
7	28.5	28.6	25.6	26.2
8	39.0	40.3	32.8	36.4
9	43.4	46.1	39.8	40.1
10	141.6	169.8	131.0	131.7
11	32.4	37.7	34.7	51.2
12	38.0	120.0	120.6	204.3
13	146.2	133.9	132.5	-
14	109.4	18.2	17.0	-
15	-	-	-	-
16	23.2	21.7	22.6	-
17	16.0	15.8	15.2	15.7
18	178.0	176.8	176.1	177.0
19	22.4	26.2	25.1	23.9
20	20.2	21.7	19.4	21.1
MeCOO-	-	-	-	-
MeCOO-	-	-	-	-
-COOMe	52.1	52.5	50.7	51.9
CH₂=C₂	111.0		-	-
-OC₂H₄O-	-	-	63.2/63.0	64.3/64.1

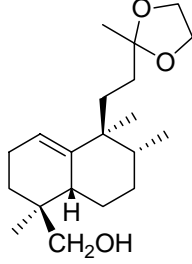
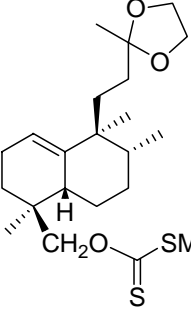
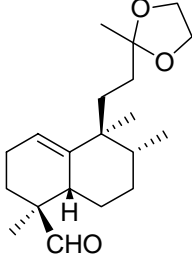
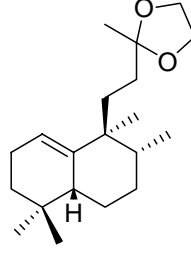
				
C/n°	25	26	27	28
1	36.7	36.1	36.2	36.4
2	107.3	107.4	107.7	107.9
3	42.7	42.9	42.1	41.4
4	48.6	48.7	49.0	49.5
5	131.7	132.0	131.7	129.7
6	25.2	25.1	25.1	25.1
7	26.8	26.9	26.4	25.6
8	35.3	35.8	33.8	33.4
9	40.6	40.6	41.1	40.2
10	133.2	133.4	132.9	133.3
11	46.5	47.7	41.9	41.2
12	64.4	64.2	66.4	65.4
13	130.8	130.0	126.7	126.6
14	108.6	108.7	109.0	109.1
15	138.3	138.4	140.2	140.4
16	143.0	143.0	143.3	143.3
17	16.1	16.4	16.0	16.1
18	177.6	177.6	177.6	177.5
19	24.5	24.5	24.0	23.6
20	21.3	21.8	20.8	21.4
<u>Me</u>COO-	-	-	21.6	22.0
Me<u>C</u>OO-	-	-	170.2	170.5
-COO<u>Me</u>	52.0	52.1	52.4	52.2
-OC₂H₄O-	64.4/64.2	64.6/64.3	64.5/64.3	64.6/64.2

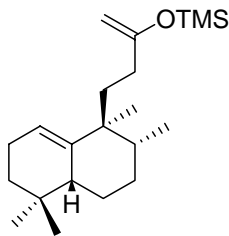
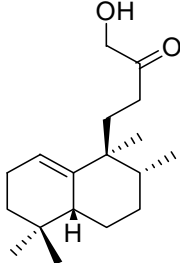
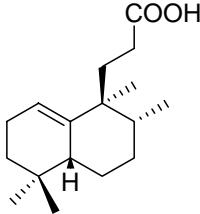
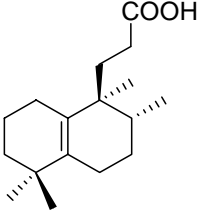
				
C/n°	29	30	31	33
1	49.2	50.5	48.5	49.6/49.2
2	208.9	209.1	207.8	210.2/209.2
3	39.8	39.7	38.5	40.7/40.4
4	48.8	49.2	47.7	49.9
5	125.6	126.2	129.0	127.3/126.9
6	26.0	25.7	24.6	26.1/25.9
7	26.7	26.8	25.5	27.1/26.9
8	33.9	33.3	32.7	34.1/34.0
9	41.3	40.4	39.9	41.4
10	134.0	132.4	132.6	135.2/134.7
11	41.3	40.1	43.1	43.3/43.6
12	66.0	65.4	63.1	73.5/72.8
13	134.3	134.0	132.8	131.6
14	108.8	108.9	107.2	108.8/108.6
15	140.4	140.5	137.5	139.9
16	143.6	143.6	142.6	143.9
17	16.0	16.1	15.0	16.3/16.2
18	174.9	175.1	173.9	175.4
19	21.5	22.5	21.0	22.2
20	20.7	21.8	19.8	21.2/20.9
<u>Me</u>COO-	22.2	22.5	-	-
Me<u>C</u>OO-	170.2	170.4	-	-
-COO<u>Me</u>	52.8	52.6	51.3	52.6
-OMe	-	-	-	56.4/56.0

				
C/n°	34	35	36	37
1	45.0	44.6	44.5	31.6
2	65.5	65.6	65.8	74.3
3	47.3	35.0	35.1	41.3
4	49.2	48.8	49.0	43.2
5	131.4	126.6	126.6	126.2
6	26.5	23.8	23.9	22.7
7	29.3	26.0	26.3	25.4
8	35.4	33.5	33.5	32.9
9	40.6	40.8	40.6	39.9
10	139.9	130.8	130.5	132.9
11	47.3	42.7	42.6	43.8
12	64.9	66.1	66.2	65.6
13	130.8	133.4	133.6	133.1
14	108.8	109.4	109.1	108.9
15	138.8	140.2	140.6	140.4
16	143.4	143.4	143.5	143.5
17	14.3	15.7	15.8	15.5
18	177.9	177.4	177.4	178.7
19	16.1	21.7	21.6	16.7
20	22.1	21.2	21.8	21.6
<u>Me</u>COO-	-	25.3	25.5	21.9
Me<u>C</u>OO-	-	170.4	170.5	170.3
-COO<u>Me</u>	52.6	52.5	52.4	-
-OC₂H₄O-	-	-	-	-

				
C/n°	38	39	40	41
1	119.6	120.0	120.4	119.6
2	22.9	22.6	22.6	22.7
3	30.7	29.0	28.7	30.7
4	44.9	36.5	48.0	44.7
5	38.4	37.8	36.2	38.2
6	22.9	23.3	23.2	22.9
7	28.3	28.6	27.9	28.3
8	38.4	39.0	38.9	38.2
9	42.8	43.0	43.2	42.8
10	141.3	141.5	141.2	141.2
11	37.7	37.5	37.6	37.6
12	34.0	34.4	34.4	34.0
13	141.3	141.2	141.1	141.2
14	120.1	120.2	120.3	120.0
15	63.8	63.8	63.9	63.9
16	16.7	16.6	16.9	16.5
17	15.5	15.6	15.8	15.6
18	178.4	69.9	205.9	183.9
19	19.6	20.6	17.6	19.6
20	22.4	22.3	22.5	22.3
-COOMe	51.6	-	-	-
1'	97.9	97.9	97.9	97.8
2'	30.7	30.7	30.9	30.7
3'	25.5	25.5	25.8	25.5
4'	19.7	19.6	19.9	19.6
5'	62.2	62.2	62.3	62.1
MeCOO-	-	-	-	-
MeCOO-	-	-	-	-

				
C/n°	42	43	44	45
1	119.8	120.0	120.2	119.6
2	23.4	22.6	23.0	22.8
3	33.5	30.9	32.2	30.7
4	31.6	31.6	31.3	44.8
5	43.6	37.4	43.2	38.5
6	23.9	22.6	23.4	22.7
7	29.4	28.2	28.9	28.3
8	39.4	39.4	39.0	38.3
9	43.1	43.0	43.2	42.4
10	141.7	141.5	141.1	141.2
11	37.7	37.7	33.2	30.7
12	34.5	34.6	38.9	33.2
13	141.4	141.0	209.7	110.4
14	120.2	120.2	-	-
15	63.9	64.0	-	-
16	16.9	15.9	29.9	23.6
17	15.9	15.9	15.6	15.5
18	26.3	170.2	25.7	178.3
19	28.4	17.0	28.0	19.8
20	22.6	22.7	22.2	22.3
1'	97.9	98.1	-	-
2'	31.0	31.1	-	-
3'	25.8	25.7	-	-
4'	19.9	19.8	-	-
5'	62.3	62.4	-	-
-COOMe	-	-	-	51.5
-OC₂H₄O-	-	-	-	64.4

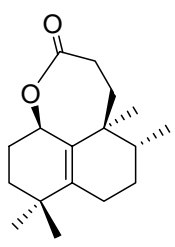
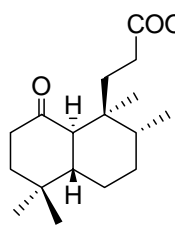
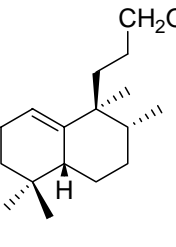
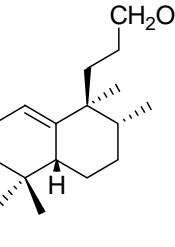
				
C/n°	46	47	48	49
1	120.0	120.5	120.7	120.0
2	22.6	23.5	22.5	23.3
3	32.4	28.8	28.7	33.7
4	36.3	36.0	48.1	31.6
5	39.7	38.4	39.1	43.3
6	22.6	22.7	23.2	23.3
7	28.6	29.1	27.8	29.3
8	36.8	39.6	36.1	39.5
9	43.1	43.0	42.9	42.8
10	141.4	141.0	141.1	141.7
11	32.4	33.0	33.2	33.2
12	33.8	33.9	33.7	33.5
13	110.6	110.6	110.7	110.8
16	23.8	23.9	23.9	28.3
17	15.6	16.0	15.8	15.9
18	69.3	80.4	206.7	23.9
19	21.9	21.6	17.6	26.4
20	21.7	22.5	22.5	22.5
-COOMe	-	-	-	-
-OC₂H₄O-	64.4-64.6	64.6	64.7	64.7
-CS₂	-	216.0	-	-
-SMe	-	19.1	-	-

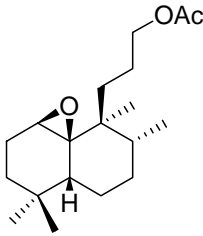
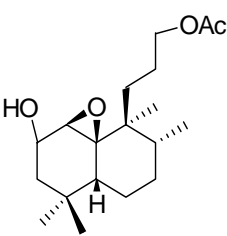
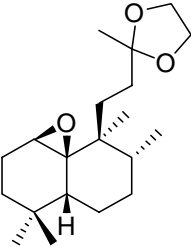
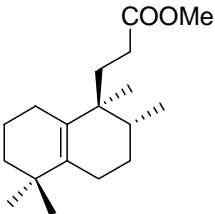
				
C/n°	50	51	52	53*
1	119.7	120.7	120.7	25.2
2	23.1	23.1	23.1	19.8
3	33.5	32.3	33.5	39.8
4	31.4	31.4	31.4	34.5
5	43.2	43.4	43.3	138.2
6	23.6	23.5	23.3	25.6
7	29.1	29.0	29.0	30.5
8	39.1	39.1	39.0	33.7
9	42.8	42.7	42.6	40.4
10	141.6	140.7	140.8	131.4
11	31.5	33.3	33.6	27.1
12	38.6	33.7	29.2	29.4
13	160.8	210.3	180.0	181.2
16	89.4	68.0	-	-
17	15.3	15.7	15.5	16.1
18	25.8	25.7	25.5	29.2
19	28.2	28.2	28.2	27.6
20	22.2	22.3	22.1	20.7
-OTMS	0.2	-	-	-

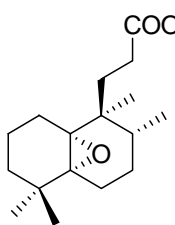
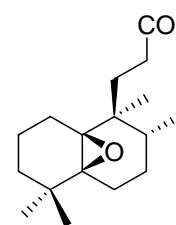
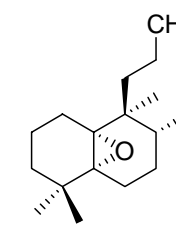
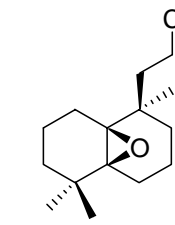
*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

C/n°	54*	55*	56*	59
1	129.1	121.4	121.2	119.9
2	20.5	23.2	23.5	22.8
3	32.7	36.6	36.6	33.1
4	31.1	33.3	33.3	30.7
5	45.6	140.7	140.7	42.0
6	28.6	116.1	116.1	22.5
7	30.7	31.0	31.0	28.4
8	43.2	35.3	35.2	38.4
9	39.5	39.5	39.5	42.6
10	164.7	137.1	137.2	140.3
11	35.1	32.6	32.8	32.8
12	33.6	29.1	29.1	28.7
13	199.5	180.5	174.9	174.4
16	-	-	-	-
17	15.5	16.1	16.0	15.1
18	28.0	28.1	28.1	25.1
19	25.7	27.2	27.3	27.5
20	17.7	21.5	21.5	21.5
-COOMe	-	-	51.4	50.8

*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

				
C/n°	61	62	63	64
1	71.8	212.4	119.6	120.2
2	33.0	40.4	23.4	23.8
3	33.6	35.9	33.4	33.6
4	35.1	33.5	31.3	31.6
5	145.7	48.1	43.2	43.6
6	26.0	20.2	23.0	23.3
7	30.9	29.7	29.0	29.3
8	38.9	35.8	39.0	39.3
9	39.8	38.1	42.6	43.0
10	129.7	53.5	141.6	141.6
11	27.3	29.3	35.0	35.3
12	26.8	36.5	27.5	29.9
13	176.2	174.8	63.8	65.7
17	16.7	17.9	15.6	15.9
18	26.3	27.2	28.2	26.1
19	28.6	28.5	25.8	28.4
20	19.8	22.0	22.4	21.3
COOMe	-	51.9	-	-
MeCOO-	-	-	31.6	31.6
MeCOO-	-	-	171.5	171.5

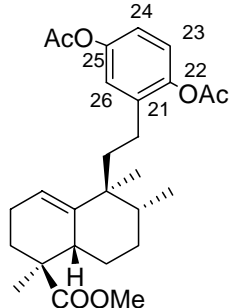
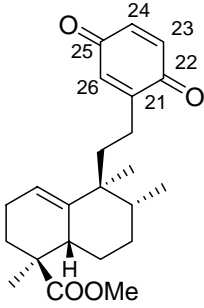
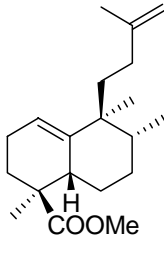
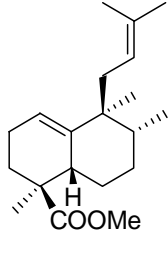
				
C/n°	65	66	70	71
1	52.7	52.3	52.7	25.4
2	19.6	68.1	19.6	20.0
3	23.6	29.6	32.9	40.0
4	32.0	34.9	39.5	34.6
5	41.8	40.8	41.5	138.1
6	21.4	22.2	21.5	25.8
7	29.6	31.6	29.6	31.0
8	39.0	33.4	39.1	33.9
9	39.7	37.2	39.5	40.5
10	65.0	66.5	65.1	131.8
11	36.8	31.7	36.9	27.3
12	35.1	34.1	32.7	29.5
13	65.4	65.1	110.5	175.0
16	-	-	32.0	-
17	16.0	14.6	16.0	16.3
18	21.1	21.3	21.0	29.4
19	17.8	18.4	17.7	27.7
20	21.3	25.1	23.8	21.0
-COOMe	-	-	-	51.6
MeCOO-	32.0	23.9	-	-
MeCOO-	171.5	171.4	-	-
-OC₂H₄O-	-	-	64.8	-

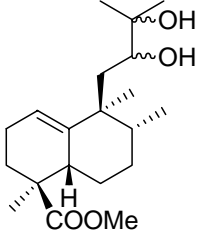
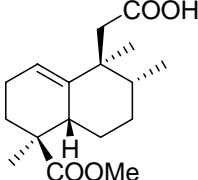
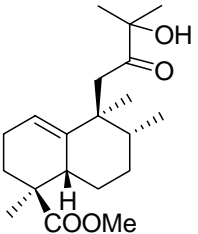
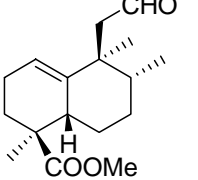
				
C/nº	72	73*	74*	75*
1	37.5	25.2	26.4	25.1
2	16.9	17.4	17.4	17.5
3	25.9	34.8	38.0	34.9
4	33.9	33.7	32.8	33.7
5	67.9	66.0	69.9	66.0
6	24.3	23.5	26.4	23.5
7	25.9	25.0	24.8	25.2
8	32.4	27.6	34.2	27.8
9	38.5	39.0	39.0	39.0
10	69.5	70.0	68.8	70.3
11	31.7	30.2	33.3	31.5
12	29.3	28.9	27.7	27.2
13	173.9	174.9	63.5	63.8
17	15.9	15.5	16.3	15.6
18	23.8	24.7	24.2	24.7
19	26.6	25.3	27.2	25.2
20	17.1	18.8	17.8	18.6
-COOMe	51.3	51.4	-	-

*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

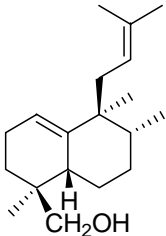
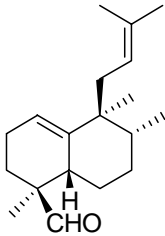
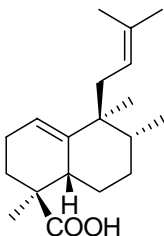
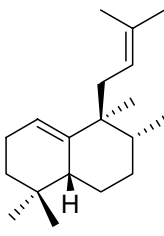
C/n°	76*	78	79	82*
1	27.5	119.9	120.7	120.1
2	27.5	23.0	23.3	22.5
3	36.0	30.7	29.4	31.7
4	39.1	45.0	45.0	44.9
5	76.5	38.4	38.2	38.1
6	28.4	23.1	23.6	22.6
7	17.6	28.6	28.8	27.9
8	30.8	38.8	39.4	37.5
9	38.1	42.8	43.0	43.3
10	89.6	141.3	141.1	140.7
11	25.7	36.7	32.3	38.2
12	25.6	31.4	33.7	24.9
13	171.4	160.7	211.3	-
16	-	89.6	68.1	-
17	15.6	15.8	15.7	15.6
18	24.7	178.4	178.4	178.6
19	26.8	20.2	21.8	18.2
20	19.3	22.5	22.1	23.0
21	-	-	-	140.3
22	-	-	-	184.9
23	-	-	-	136.6
24	-	-	-	136.6
25	-	-	-	181.9
26	-	-	-	153.6
2'	-	-	-	157.2
3'	-	-	-	123.0
4'	-	-	-	137.4
5'	-	-	-	120.6
6'	-	-	-	149.8
-COOMe	-	51.7	51.7	51.7
-OSiMe₃	-	0.3	-	-

*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

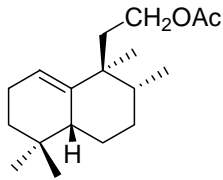
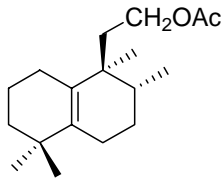
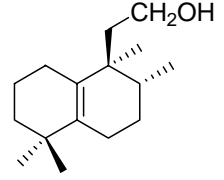
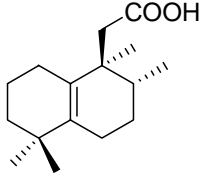
				
C/n°	84*	86	87	88
1	119.8	120.5	119.9	121.8
2	22.5	25.6	23.0	22.9
3	31.7	28.5	30.8	31.2
4	44.9	44.9	45.1	45.2
5	38.7	38.7	38.6	38.1
6	22.1	23.0	23.1	23.0
7	28.0	25.6	28.6	28.7
8	37.4	38.2	38.7	38.7
9	42.8	43.2	43.0	43.8
10	140.8	140.8	141.5	141.7
11	39.3	33.9	37.8	38.0
12	24.8	24.0	32.4	119.5
13	-	-	147.5	132.1
14	-	-	109.3	26.3
16	-	-	22.6	16.3
17	15.4	15.6	15.8	15.8
18	178.4	178.3	178.8	178.9
19	22.9	19.9	20.3	19.6
20	20.8	22.2	22.6	18.3
21	126.8	151.0	-	-
22	140.6	188.2	-	-
23	125.9	136.8	-	-
24	125.7	136.2	-	-
25	147.0	187.6	-	-
26	147.7	132.4	-	-
2'	159.6	-	-	-
3'	120.6	-	-	-
4'	136.7	-	-	-
5'	120.0	-	-	-
6'	149.4	-	-	-
MeCOO-	20.2/20.2	-	-	-
MeCOO-	169.9/167.7	-	-	-
-COOMe	51.7	51.8	51.9	51.9

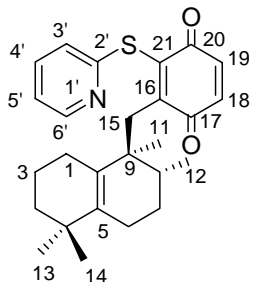
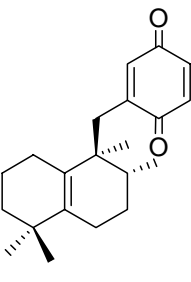
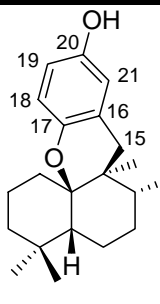
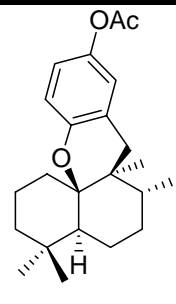
				
C/n°	89	90*	91	92
1	121.9	121.2	120.1	121.2
2	24.0	23.0	22.9	23.2
3	28.9	30.2	30.2	30.0
4	43.0	45.0	43.1	45.1
5	41.3	38.2	38.8	38.7
6	24.5	23.0	22.9	23.4
7	29.1	28.5	29.1	28.9
8	38.2	38.2	37.2	39.3
9	45.7	42.6	45.2	42.4
10	141.8	140.1	140.9	140.3
11	42.3	45.2	43.4	51.7
12	75.3	176.0	213.7	205.1
13	73.2	-	52.2	-
14	23.0	-	26.6	-
16	23.4	-	26.6	-
17	17.7	15.4	15.3	14.9
18	179.8	179.1	178.9	178.3
19	19.8	20.0	20.3	21.1
20	25.9	23.4	20.9	23.7
-COOMe	52.6	52.0	52.2	52.0

*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

				
C/nº	94	95	96	97
1	119.8	120.2	119.5	119.5
2	23.6	23.2	23.2	23.3
3	29.5	27.9	31.6	33.7
4	36.6	48.0	45.0	31.6
5	38.9	36.5	38.2	43.5
6	22.8	22.4	23.3	23.8
7	28.5	28.9	28.7	29.5
8	38.1	38.4	38.5	38.8
9	43.9	43.9	43.9	43.9
10	142.0	141.4	141.6	142.3
11	37.6	37.7	38.2	37.8
12	121.8	121.5	121.8	122.0
13	132.9	132.4	132.2	131.9
14	26.3	26.3	26.4	26.3
16	18.3	18.3	18.3	18.3
17	15.8	15.8	15.9	15.9
18	69.5	207.1	185.0	26.1
19	21.1	17.4	19.4	28.3
20	23.2	23.0	23.9	23.2

C/n°	98	99/100	101	102
1	120.1	120.7/120.5	121.4	120.0
2	22.8	23.3	23.1	23.2
3	28.9	29.9/29.6	33.7	33.8
4	39.8	42.3	31.7	31.7
5	38.3	39.6/39.2	43.8	43.5
6	22.7	25.6	23.4	23.6
7	31.7	33.9/33.7	28.3	29.2
8	39.6	43.5/43.3	39.3	39.6
9	43.9	31.6	42.3	42.1
10	141.4	141.4	140.2	142.1
11	38.0	38.1/37.6	51.8	41.8
12	121.8	62.2/62.0	204.5	60.2
13	132.1	58.5/57.2	-	-
14	26.3	19.5/19.4	-	-
16	18.3	25.0	-	-
17	15.9	15.6/15.4	14.9	15.4
18	170.8	29.3	25.7	25.7
19	19.9	25.8	28.3	28.3
20	23.2	23.5	24.1	23.0

				
C/n°	103	104	105	107
1	120.5	26.1	26.3	26.4
2	23.3	20.1	20.2	20.2
3	33.7	40.0	40.1	42.2
4	31.6	34.6	34.7	34.6
5	43.5	137.6	137.3	137.0
6	23.6	25.3	25.4	24.1
7	29.2	27.3	27.4	27.1
8	39.3	34.6	34.8	35.0
9	42.1	40.1	40.1	41.1
10	141.0	131.9	132.7	131.5
11	37.2	35.5	39.0	39.9
12	62.4	62.3	60.3	178.1
17	15.4	16.4	16.5	16.4
18	25.9	29.2	29.3	28.9
19	28.4	27.9	27.9	28.2
20	23.0	21.3	21.4	21.3
MeCOO-	171.4	171.5	-	-
MeCOO-	21.4	21.3	-	-

				
C/n°	109*	112	113*	116*
1	27.4	27.1	29.2	21.0
2	19.7	20.0	18.3	17.8
3	39.7	39.9	33.9	41.9
4	33.9	34.8	33.8	33.4
5	136.1	138.3	44.1	45.6
6	20.7	24.4	22.2	21.8
7	25.9	26.6	27.8	28.3
8	35.9	34.3	39.3	31.7
9	44.3	42.0	38.0	37.1
10	130.3	131.4	82.3	81.6
11	22.8	22.4	20.2	16.8
12	15.6	16.6	17.3	16.1
13	27.8	28.1	29.8	22.3
14	29.0	28.8	31.9	32.5
15	39.8	34.3	37.3	33.4
16	142.9	147.4	122.2	126.1
17	185.3	188.1	145.7	150.3
18	136.6	137.1	117.2	117.3
19	137.3	136.2	113.9	120.0
20	182.0	187.5	148.3	143.3
21	152.3	134.1	115.0	121.6
2'	157.5	-	-	-
3'	122.9	-	-	-
4'	136.8	-	-	-
5'	120.6	-	-	-
6'	149.7	-	-	-
MeCOO-	-	-	-	170.0
MeCOO-	-	-	-	21.0

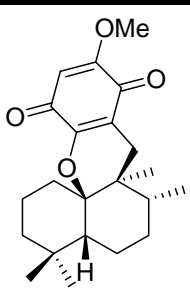
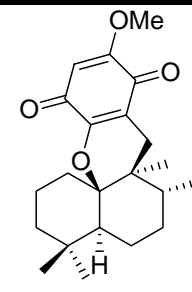
*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

C/nº	117*	118	119	121
1	27.6	27.6	25.7	27.1
2	19.9	19.8	20.0	20.0
3	39.9	39.9	40.0	39.9
4	34.3	34.3	34.5	33.7
5	135.9	135.8	135.0	138.3
6	20.9	20.9	20.6	24.3
7	26.1	26.0	26.5	26.6
8	35.9	36.0	34.5	34.4
9	44.4	44.0	42.6	41.9
10	131.0	130.7	131.3	131.1
11	22.7	22.7	22.0	22.4
12	15.6	15.5	15.4	16.6
13	27.8	27.8	28.0	28.2
14	28.9	28.9	29.0	28.7
15	39.7	39.6	32.2	33.7
16	140.6	144.9	129.1	148.3
17	185.1	181.1	183.0	187.9
18	107.5	158.8	159.0	107.9
19	159.5	108.3	105.2	158.4
20	176.5	180.9	183.6	182.4
21	152.7	150.9	157.0	132.7
2'	158.0	158.7	-	-
3'	122.5	122.5	-	-
4'	136.0	136.0	-	-
5'	119.9	119.9	-	-
6'	149.5	149.9	-	-
-OMe	54.8	54.8	61.0	56.3
-OMe	-	-	56.4	-

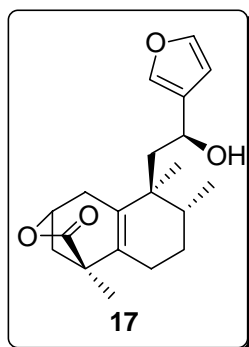
*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

C/n°	122*	123	124/125*	127
1	29.2	29.9	26.5/26.4	25.6
2	18.3	18.5	20.4/20.3	20.0
3	33.8	34.1	41.1	40.0
4	33.8	34.0	34.3	34.5
5	43.9	44.1	135.0/134.7	135.0
6	22.2	22.5	22.4/22.3	21.5
7	27.9	28.1	26.3/25.7	25.5
8	39.3	39.6	36.1/34.5	34.9
9	38.1	38.3	41.3/41.0	43.0
10	82.4	83.7	131.2	131.5
11	20.1	20.3	22.4/21.3	22.0
12	17.3	17.6	15.2/16.0	15.3
13	29.9	30.2	28.2/28.0	28.0
14	31.9	32.1	29.3/29.0	29.7
15	36.7	36.6	33.9/30.4	32.4
16	112.9	113.3	132.0	118.0
17	144.8	149.6	192.3/191.6	182.5
18	100.0	101.3	106.9/106.8	161.5
19	145.3	152.1	158.5	105.0
20	138.8	134.9	187.3	183.0
21	113.7	122.1	183.6	153.5
1'	-	135.2	-	-
2'	-	130.2	155.6/155.5	-
3'	-	149.0	122.1	-
4'	-	122.8	136.4	-
5'	-	149.0	120.3	-
6'	-	130.2	149.8	-
7'	-	167.0	-	-
-OMe	56.0	56.2	56.4	56.4

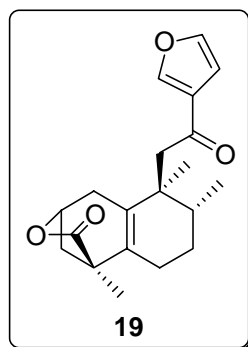
*Asignación basada en experimentos de correlación bidimensional heteronuclear HMQC/HMBC.

		
C/n°	128	129
1	29.0	26.7
2	18.3	17.8
3	33.4	41.7
4	33.6	33.5
5	45.0	45.5
6	22.5	22.0
7	27.7	29.5
8	39.0	32.4
9	38.0	37.0
10	87.8	86.5
11	20.0	17.0
12	17.0	16.4
13	29.6	22.3
14	32.0	32.5
15	30.6	30.3
16	115.2	115.1
17	181.4	181.5
18	159.5	159.5
19	104.7	105.0
20	181.4	181.5
21	151.0	152.1
-OMe	56.1	56.4

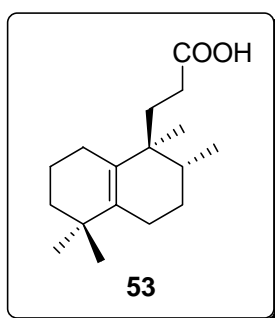
TABLAS BIDIMENSIONALES



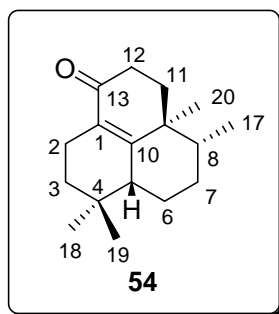
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	31.4	2.34 (1H, m) 2.20 (1H, m)	-
2	74.3	4.76 (1H, dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz)	-
3	41.2	1.99 (1H, m) 2.14 (1H, m)	19
4	43.5	-	19
5	133.7	-	3, 19
6	24.3	2.20-1.45 (5H, m)	-
7	26.2		17
8	33.1		17, 20
9	40.5		17, 20
10	134.0	-	-
11	45.6	1.75 (2H, m)	-
12	64.2	4.44 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz)	-
13	140.7	-	12
14	108.2	6.41 (1H, s)	12
15	138.7	7.40 (1H, s)	14
16	143.5	7.36 (1H, s)	12, 14
17	15.8	0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	-
18	178.7	-	3, 19
19	16.9	1.32 (3H, s)	-
20	21.4	0.9 (3H, s)	11



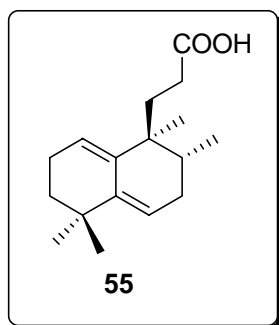
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	31.6	2.39-2.35 (2H, m)	-
2	73.9	4.76(1H, ddd, $J = 5.6, 2.8, 2.8$ Hz)	-
3	41.1	1.94 (1H, d, $J = 10.8$ Hz) 2.13 (1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz)	19
4	43.5	-	3, 19
5	132.1	-	-
6	22.1	2.19-2.10 (2H, m)	-
7	25.5	1.81-1.42 (2H, m)	17
8	33.2	2.08-2.04 (1H, m)	11, 17, 20
9	40.3	-	11, 17, 20
10	132.4	-	20
11	47.7	2.85 (1H, d, $J = 15.6$ Hz) 2.74 (1H, d, $J = 15.6$ Hz)	20
12	193.5	-	11
13	129.3	-	15, 16
14	108.7	6.73 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz)	15, 16
15	144.1	7.41 (1H, dd, 1H, $J = 1.6, 0.8$ Hz)	14, 16
16	146.9	7.94 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz)	14, 15
17	15.1	0.86 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)	-
18	178.2	-	3
19	16.4	1.32 (3H, s)	-
20	21.8	1.09 (3H, s)	11



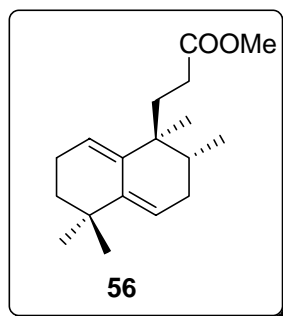
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	25.2	1.95 y 1.77 (1H, m c/u)	2
2	19.8	1.43 y 1.37 (1H, m c/u)	3
3	39.8	1.55-1.30 (2H, m)	18, 19
4	34.5	-	3, 18, 19
5	138.2	-	18, 19
6	25.6	1.67 (2H, m)	7
7	30.5	1.80-1.65 (2H, m)	6, 17
8	33.7	1.55-1.38 (1H, m)	17, 20
9	40.4	-	7, 8, 17, 20
10	131.4	-	1, 20
11	27.1	1.51-1.40 (2H, m)	8
12	29.4	2.31-2.22 y 2.10-1.95 (1H, m c/u)	-
13	181.2	-	12
17	16.1	0.84 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)	8, 11
18	29.2	0.95 (3H, s)	19
19	27.5	0.97 (3H, s)	18
20	20.7	0.84 (3H, s)	-



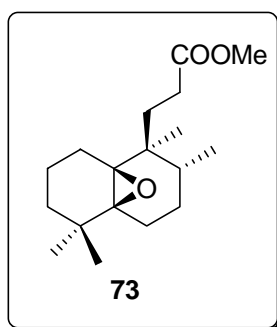
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	129.1	-	2, 3
2	20.5	2.30-2.10 y 1.60-1.50 (1H, m c/u)	3
3	32.7	1.48-1.20 (1H, m)	18, 19
4	31.1	-	-
5	45.6	1.96-1.83 (1H, m)	18
6	28.6	1.99-1.86 y 1.21-1.15 (2H, m c/u)	-
7	30.7	1.66-1.38 (2H, m)	17
8	43.2	1.51-1.40 (1H, m)	17, 20
9	39.5	-	12, 17, 20
10	164.7	-	2, 20
11	35.1	2.02-1.90 y 1.81- 1.66 (2H, m y ddd)	12, 20
12	33.6	2.50-2.30 (2H, m)	9, 11
13	199.5	-	11, 12
17	15.5	0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz)	8
18	28.0	0.85 (3H, s)	5, 19
19	25.7	0.84 (3H, s)	5, 18
20	17.7	1.06 (3H, s)	8, 9, 11



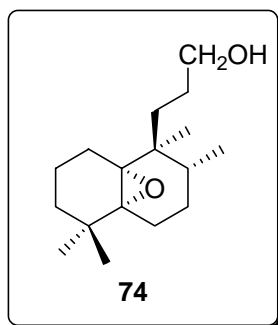
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	121.4	5.47 (1H, m)	2
2	23.2	2.20-2.10 (2H, m)	-
3	36.6	1.40 (2H, m)	18, 19
4	33.3	-	18, 19
5	140.7	-	1, 18, 19
6	116.1	5.41 (1H, m)	7
7	31.0	2.40-2.25 y 1.80 (1H, m, c/u)	17
8	35.3	1.60-1.50 (1H, m)	17, 20
9	39.5	-	7, 8, 17, 20
10	137.1	-	6, 20
11	32.6	1.85-1.40 (2H, m)	20
12	29.1	2.3-2.1 y 1.2 (1H, m y s)	11
13	180.5	-	11, 12
17	16.1	0.81 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	7
18	28.1	1.02 (3H, s)	19
19	27.2	0.97 (3H, s)	18
20	21.5	0.92 (3H, s)	8, 11



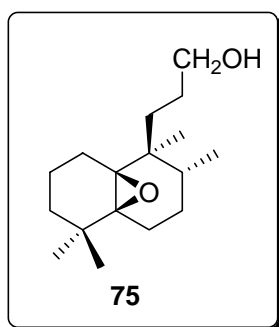
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	121.2	5.47 (1H, m)	3
2	23.5	2.09-2.03 (2H, m)	-
3	36.6	1.5-1.4 (2H, m)	18, 19
4	33.3	-	18, 19
5	140.7	-	1, 18, 19
6	116.1	5.41 (1H, m)	7
7	31.0	2.38-1.80 (2H, m)	17
8	35.2	1.51-1.30 (1H, m)	17, 20
9	39.5	-	17, 20
10	137.2	-	2, 6, 20
11	32.8	1.85-1.65 (2H, s)	20
12	29.1	2.25-2.15 (2H, m)	-
13	174.9	-	11, -COOMe
17	16.0	0.80 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	7
18	28.1	1.02 (3H, s)	19
19	27.3	0.96 (3H, s)	18
20	21.5	0.91 (3H, s)	12
-COOMe	51.4	3.63 (3H, s)	-



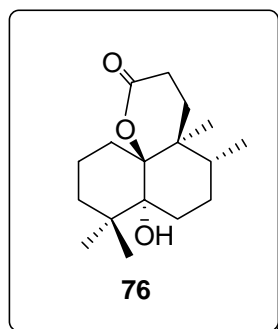
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	25.2	2.05-1.95 y 1.20 (1H, m c/u)	2
2	17.4		-
3	34.8	1.46-1.41 (2H, m)	-
4	33.7	-	19
5	66.0	-	3, 7, 19
6	23.5	1.86 (2H, m)	-
7	25.0	2.15-2.05 y 1.30 (1H, m, c/u)	6, 8, 17
8	27.6	1.85 (1H, m)	17, 20
9	39.0	-	7, 8, 11, 17, 20
10	70.0	-	11, 20
11	30.2	1.86 y 1.69 (1H, m, c/u)	20
12	28.9	2.6-2.2 (2H, m)	11
13	174.9	-	12
17	15.5	0.74 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
18	24.7	1.00 (3H, s)	19
19	25.3	0.97 (3H, s)	18
20	18.8	0.85 (3H, s)	-
-COOMe	51.4	3.65 (3H, s)	-



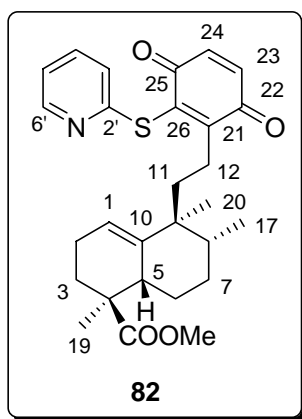
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	26.4	1.87 y 1.61 (1H, m c/u)	-
2	17.4		1
3	38.0	1.32 (2H, m)	18, 19
4	32.8	-	18, 19
5	69.9	-	18 19
6	26.4	1.87 y 1.61 (1H, m c/u)	-
7	24.8	1.13-1.01 (2H, m)	17
8	34.2	1.40-1.31 (1H, m)	17
9	39.0	-	17, 20
10	68.8	-	20
11	33.3	1.51 (2H, m)	13, 20
12	27.7	1.45 (2H, m)	13
13	63.5	3.65 (2H, t, $J = 6.6$ Hz)	-
17	16.3	0.77 (3H, d, $J = 6.5$ Hz)	-
18	24.2	0.97 (3H, s)	19
19	27.2	0.99(3H, s)	18
20	17.8	0.84 (3H, s)	-



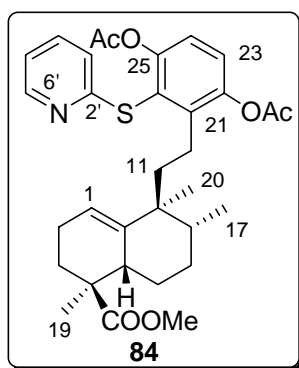
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	25.1	2.01-1.98 (2H, m)	3
2	17.5		-
3	34.9	1.45-1.36 (2H, m)	19
4	33.7	-	18
5	66.0	-	18, 19
6	23.5		-
7	25.2	2.03-1.97 (2H, m)	17
8	27.8	1.55-1.50 (1H, m)	17, 20
9	39.0	-	17, 20
10	70.3	-	20
11	31.5	1.55 y 1.40 (1H, m c/u)	13, 20
12	27.2	1.55 (2H, m)	11, 13
13	63.8	3.59 (2H, t, $J = 6.2$ Hz)	-
17	15.6	0.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
18	24.7	1.00 (3H, s)	19
19	25.2	0.96 (3H, s)	18
20	18.6	0.83 (3H, s)	-



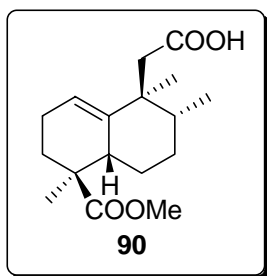
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	27.5	1.98 y 1.44 (1H, m c/u)	-
2	27.5	1.98 y 1.44 (1H, m c/u)	-
3	36.0	1.66-1.54 y 1.20 (1H, m c/u)	18, 19
4	39.1	-	18, 19
5	76.5	-	18, 19
6	28.4	2.15-1.95 y 1.73 (1H, m c/u)	-
7	17.6		-
8	30.8		17, 20
9	38.1	-	11, 12, 17, 20
10	89.6	-	20
11	25.7	2.41 y 1.40 (1H, m c/u)	20
12	25.6	2.44 y 1.61 (1H, m c/u)	-
13	171.4	-	11, 12
17	15.6	0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	19
18	24.7	1.28 (3H, s)	18
19	26.8	0.87 (3H, s)	-
20	19.3	1.04 (3H, s)	-



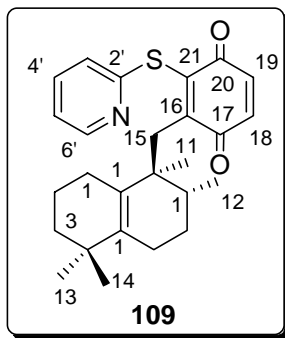
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	120.1	5.42 (1H, m)	-
2	22.5	1.32 (2H, m)	-
3	31.7	1.58 (2H, m)	19
4	44.9	-	5
5	38.1	1.79 (1H, m)	3
6	22.6	1.36 (2H, m)	-
7	27.9	2.05 (2H, m)	17
8	37.5	1.60 (1H, m)	17, 20
9	43.3	-	17, 20
10	140.7	-	11, 20
11	38.2	1.85 y 1.32 (1H, m, c/u)	-
12	24.9	2.64 (2H, m)	11
17	15.6	0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
18	178.6	-	19, - <u>COOMe</u>
19	18.2	1.12 (3H, s)	-
20	23.0	1.03 (3H, s)	-
21	140.3	-	-
22	184.9	-	24, 23, 12
23	136.6	6.80 (1H, s)	-
24	136.6	6.80 (1H, s)	-
25	181.9	-	24, 23
26	153.6	-	12
2'	157.2	-	4'
3'	123.0	7.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)	4'
4'	137.4	7.55 (1H, dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz)	3'
5'	120.6	7.01 (1H, dt, $J = 4.9, 1.8$ Hz)	3', 6'
6'	149.8	8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)	4'
-COOMe	51.7	3.65 (3H, s)	-



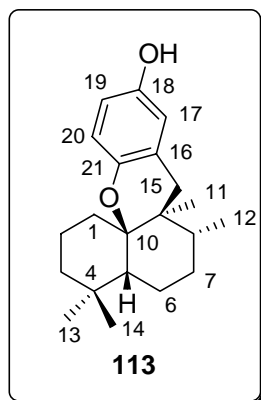
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	119.8	5.31 (1H, m)	-
2	22.5	2.64-1.32 (4H, m)	-
3	31.7		-
4	44.9	-	19
5	38.7	2.64-1.32 (3H, m)	19
6	22.1		-
7	28.0	1.35 (2H, m)	17
8	37.4	2.64-1.32 (1H, m)	17, 20
9	42.8	-	17, 20
10	140.8	-	20
11	39.3	2.64-1.32 (2H, m)	-
12	24.8	2.59 (2H, m)	-
17	15.4	0.75 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
18	178.4	-	-COOMe
19	22.9	1.09 (3H, s)	-
20	20.8	0.93 (3H, s)	-
21	126.8	-	-
22	140.6	-	-
23	125.9	7.32 (1H, s)	-
24	125.7	7.32 (1H, s)	-
25	147.0	-	-
26	147.7	-	-
2'	159.6	-	4'
3'	120.6	6,78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)	-
4'	136.7	745 (1H, dt, $J = 8.1, 1.9$ Hz)	-
5'	120.0	6.99 (1H, dt, $J = 3.8, 2.1$ Hz)	-
6'	149.4	8.36 (1H, d, $J = 3.8$ Hz)	4'
-COOMe	51.7	3.64 (3H, s)	-
-OCOMe	20.2	2.36 (3H, s)	-
-OCOMe	20.2	2.18 (3H, s)	-
-OCOMe	169.0	-	-
-OCOMe	167.7	-	-



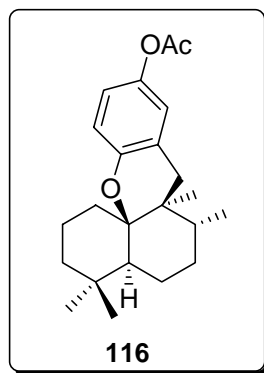
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	121.2	5.50 (1H, m)	9
2	23.0	1.39 (2H, m)	-
3	30.2	1.78 y 1.50 (1H, m c/u)	19
4	45.0	-	19
5	38.2	2.76 (1H, m)	1, 19
6	23.0	1.45 (2H, m)	-
7	28.5	2.95 y 1.43 (1H, m, c/u)	17
8	38.2	1.78 (1H, m)	11, 17
9	42.6	-	11, 20, 17
10	140.1	-	11, 20
11	45.2	2.81 (1H, d, $J = 13.1$ Hz) 2.51 (1H, d, $J = 13.1$ Hz)	-
12	176.0	-	11
17	15.4	0.82 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
18	179.1	-	3, -COOMe
19	20.0	1.14 (3H, s)	-
20	23.4	1.11 (3H, s)	11
-COOMe	52.0	3.67 (3H, s)	-



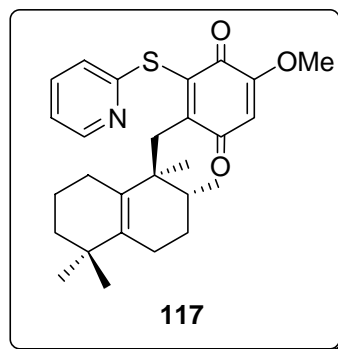
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	27.4	1.85 (2H, m)	-
2	19.7	2.01 (2H, m)	-
3	39.7	1.40 (2H, m)	13, 14
4	33.9	-	13, 14
5	136.1	-	-
6	20.7	-	-
7	25.9	1.35 (2H, m)	12
8	35.9	1.60 (1H, m)	11, 12, 15
9	44.3	-	12, 15
10	130.3	-	15
11	22.8	0.87 (3H, s)	15
12	15.6	0.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	-
13	27.8	1.04 (3H, s)	14
14	29.0	0.95 (3H, s)	13
15	39.8	3.15 (1H, d, $J = 12.1$ Hz) 2.85 (1H, d, $J = 12.1$ Hz)	11
16	142.9	-	18
17	185.3	-	15, 18
18	136.6	6.82 (1H, s)	-
19	137.3	6.82 (1H, s)	-
20	182.0	-	18, 19
21	152.3	-	15
2'	157.5	-	4', 6'
3'	122.9	7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	4', 5'
4'	136.8	7.54 (1H, dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz)	3'
5'	120.6	7.02 (1H, dt, $J = 4.6, 1.3$ Hz)	3', 6'
6'	149.7	8.28 (1H, d, $J = 4.2$ Hz)	4' 5'



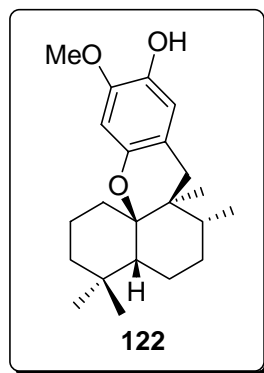
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	29.2	1.82 (2H, m)	-
2	18.3	1.50 (2H, m)	-
3	33.9	1.30 y 1.48 (1H, m c/u)	14
4	33.8	-	-
5	44.1	1.45 (1H, m)	13, 14
6	22.2	1.70 (2H, m)	7, 8
7	27.8	1.40 (2H, m)	12
8	39.3	1.65 (1H, m)	11, 12
9	38.0	-	15
10	82.3	-	8, 11, 15
11	20.2	0.92 (3H, s)	15
12	17.3	1.10 (3H, d, $J = 7.5$ Hz)	8
13	29.8	1.06 (3H, s)	14
14	31.9	0.78 (3H, s)	3, 13, 14
15	37.3	3.37 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 1.96 (1H, d, $J = 17.1$ Hz)	11
16	122.2	-	18, 15
17	145.7	-	15, 21
18	117.2	6.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	-
19	113.9	6.56 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz)	21
20	148.3	-	18
21	115.0	6.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)	15



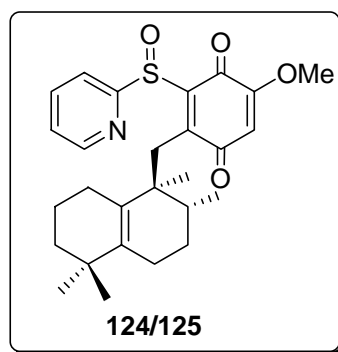
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	21.0	1.82-1.28 (4H, m)	-
2	17.8		-
3	41.9	1.48 (2H, m)	13, 14
4	33.4	-	14
5	45.6	1.40 (1H, m)	13, 14
6	21.8	1.82-1.28 (2H, m)	-
7	28.3	1.27 (2H, m)	12
8	31.7	1.82-1.28 (1H, m)	11, 15
9	37.1	-	11, 12, 15
10	81.6	-	11, 15
11	16.8	0.91 (3H, s)	-
12	16.1	0.74 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	-
13	22.3	1.11 (3H, s)	-
14	32.5	0.91 (3H, s)	13
15	33.4	2.55 (2H, s)	11
16	126.1	-	-
17	150.3	-	15
18	117.3	6.78 (1H, $J = 8.0$ Hz)	-
19	120.0	6.77 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz)	-
20	143.3	-	-
21	121.6	6.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz)	15
-OCOMe	170.0	-	-OCOMe
-OCOMe	21.0	2.25 (3H, s)	-



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	27.6	2.01-1.28 (6H, m)	-
2	19.9		-
3	39.9		13, 14
4	34.3		13, 14
5	135.9	-	13, 14
6	20.9	2.01-1.28 (5H, m)	-
7	26.1		12
8	35.9		11, 12, 15
9	44.4	-	11, 12, 15
10	131.0	-	11
11	22.7	1.14 (3H, s)	-
12	15.6	0.93 (3H, d, $J = 7.7$ Hz)	
13	27.8	1.24 (3H, s)	14
14	28.9	1.05 (3H, s)	13
15	39.7	3.45 (1H, d, $J = 12.0$ Hz) 3.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz)	11
16	140.6	-	15
17	185.1	-	15
18	159.5	-	19
19	107.5	5.64 (1H, s)	18
20	176.5	-	-
21	152.7	-	15
2'	158.0	-	4'
3'	122.5	6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	-
4'	136.0	6.77 (1H, dt, $J = 7.8, 2.0$ Hz)	-
5'	119.9	6.31 (1H, dt, $J = 4.9, 2.1$ Hz)	3'
6'	149.5	8.09 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)	4'
-OMe	54.8	2.79 (3H, s)	-

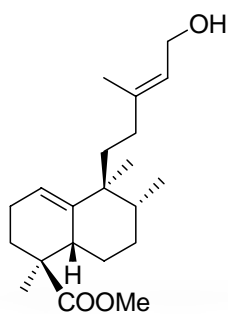
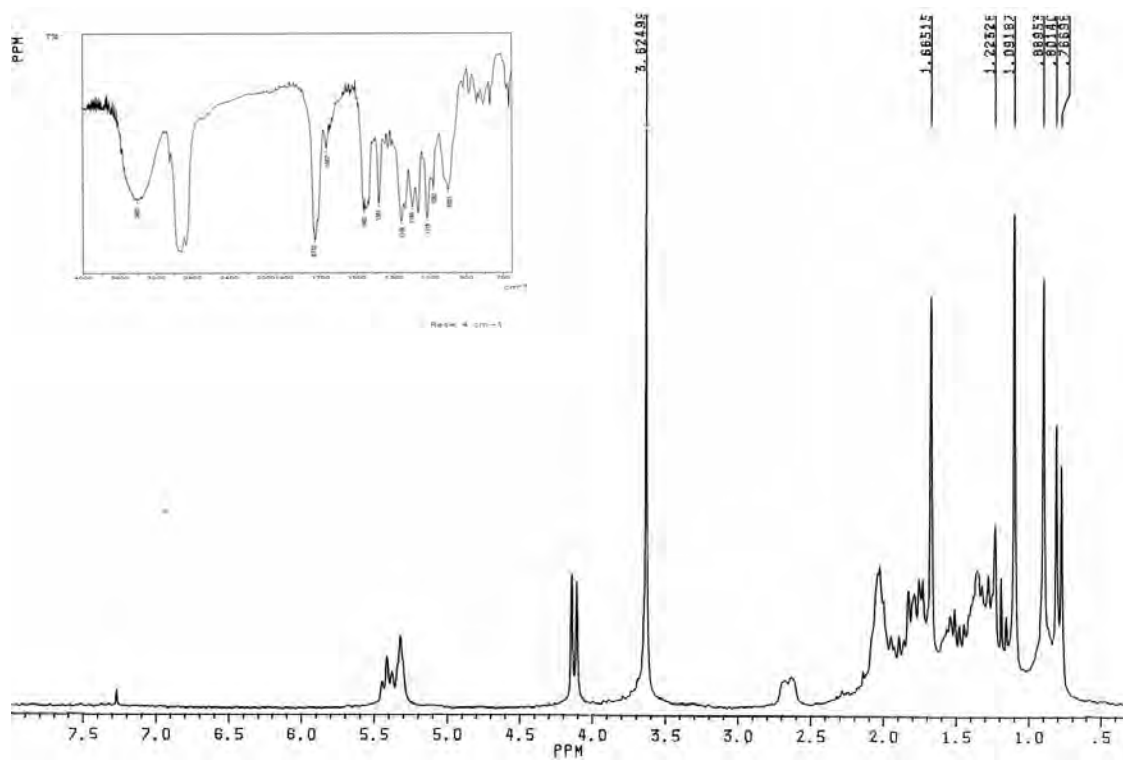


C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	29.2	1.81 (2H, m)	-
2	18.3	1.45 (2H, m)	-
3	33.8	1.42 y 1.15 (1H, m c/u)	13, 14
4	33.8	-	13, 14
5	43.9	1.48 (1H, m)	13, 14
6	22.2	1.67 y 1.45 (1H, m c/u)	-
7	27.9	1.34 (2H, m)	6, 12
8	39.3	1.64 (1H, m)	11, 12
9	38.1	-	12, 15
10	82.4	-	1, 6, 11
11	20.1	0.92 (3H, s)	15
12	17.3	1.10 (3H, d, $J = 7.5$ Hz)	-
13	31.9	0.79 (3H, s)	14
14	29.9	1.08 (3H, s)	13
15	36.7	3.31 (1H, d, $J = 17.0$ Hz) 1.90 (1H, d, $J = 17.0$ Hz)	11, 21
16	112.9	-	15, 18
17	144.8	-	15, 18, 21
18	100.0	6.29 (1H, s)	16, 17, 19, 20
19	145.3	-	- <u>OMe</u> , 21
20	138.8	-	18, 21
21	113.7	6.54 (1H, s)	15, 17, 19, 20
-<u>OMe</u>	56.0	3.82 (3H, s)	-

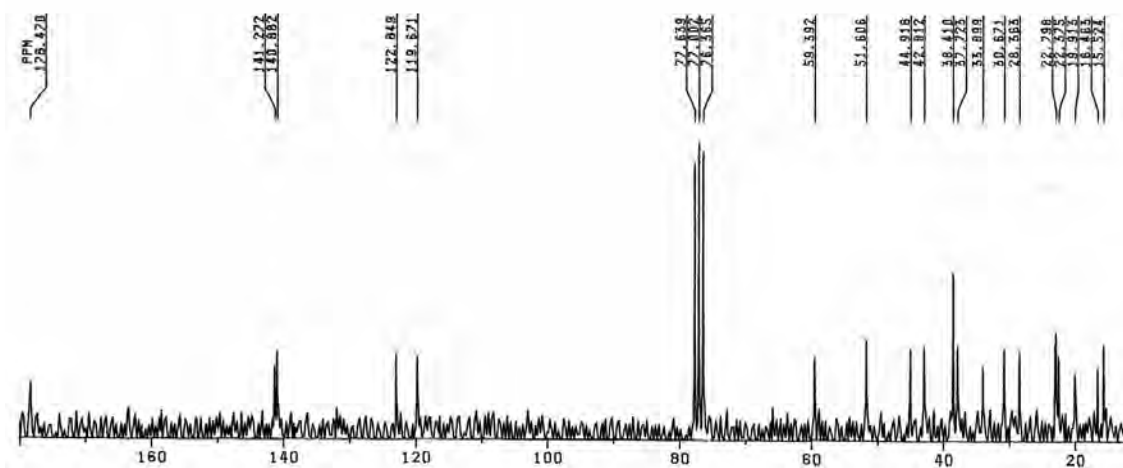
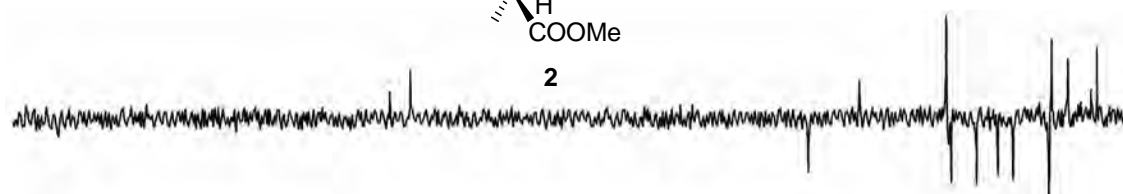


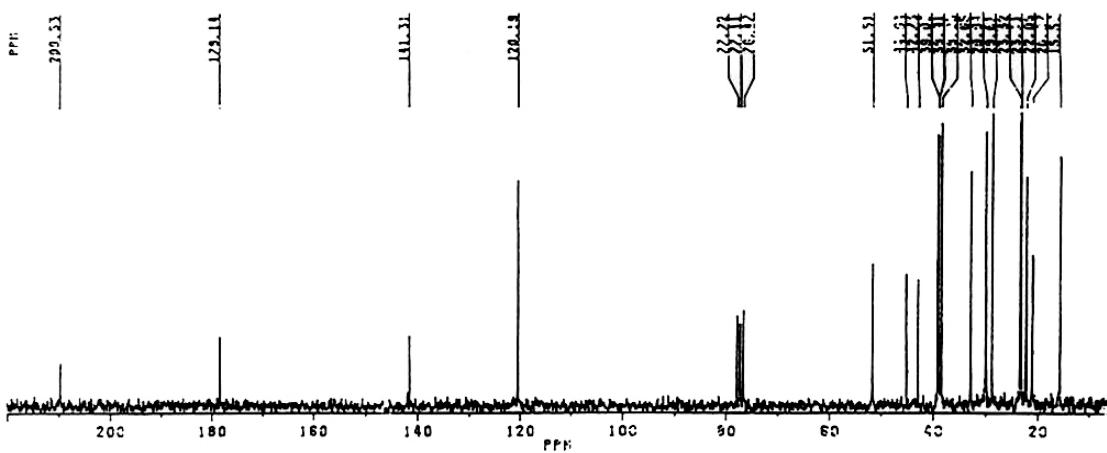
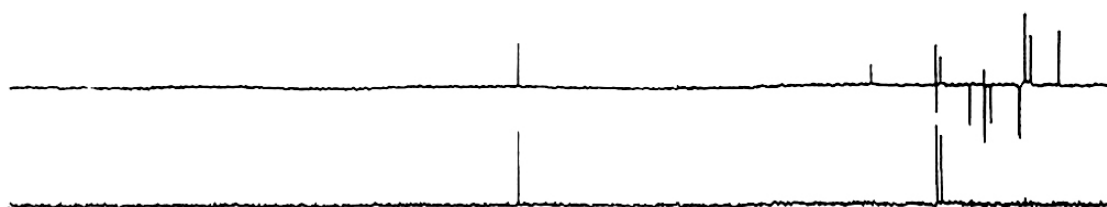
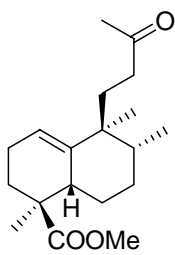
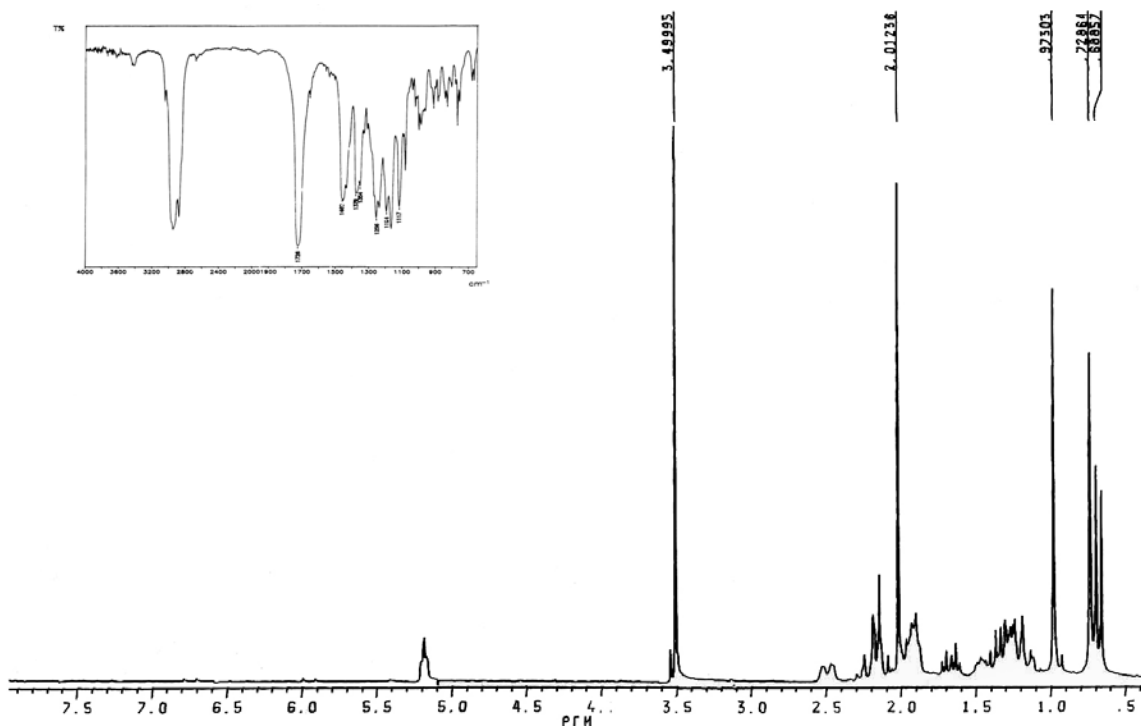
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	HMBC
1	26.5/26.4	1.35-1.26 (2H, m)	-
2	20.4/20.3		-
3	41.1	1.37-1.25 (2H, m)	-
4	34.3	-	13, 14
5	135.0/134.7	-	13
6	22.4/22.3		-
7	26.3/25.7		-
8	36.1/34.5	1.85 (1H, m)	11, 12, 15
9	41.3/41.0	-	12, 15
10	131.2	-	11
11	22.4/21.3		-
12	15.2/16.0	0.95 (3H, s)	-
13	17.7	0.81 (1H, d, $J = 7.3$ Hz)	14
14	28.0/27.9	0.98 (1H, s)	13
15	34.3	2.53 y 2.27 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, c/u)	-
16	132.0	-	15
17	192.3/191.6	-	15
18	106.9/106.8	5.80 (1H, s)	-
19	158.4	-	18, -OMe
20	187.3	-	-
21	183.6	-	-
2'	155.6/155.5	-	4'
3'	122.1	7.26 (1H, d, $J = 7.0$ Hz)	4', 5'
4'	136.4	7.51 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	-
5'	120.3	6.98 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	-
6'	149.8	8.24 (1H, m)	4'
-OMe	56.4	3.79 (3H, s)	-

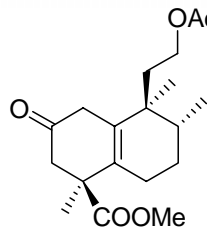
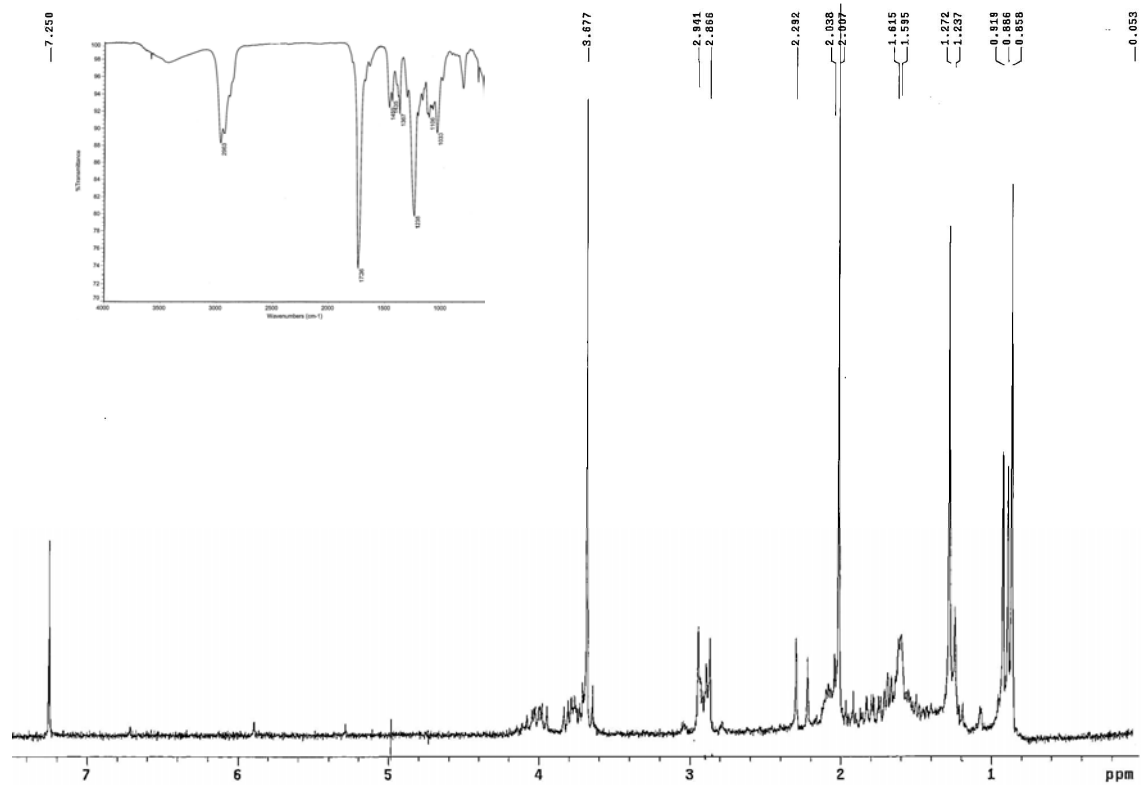
ESPECTROSCOPIA



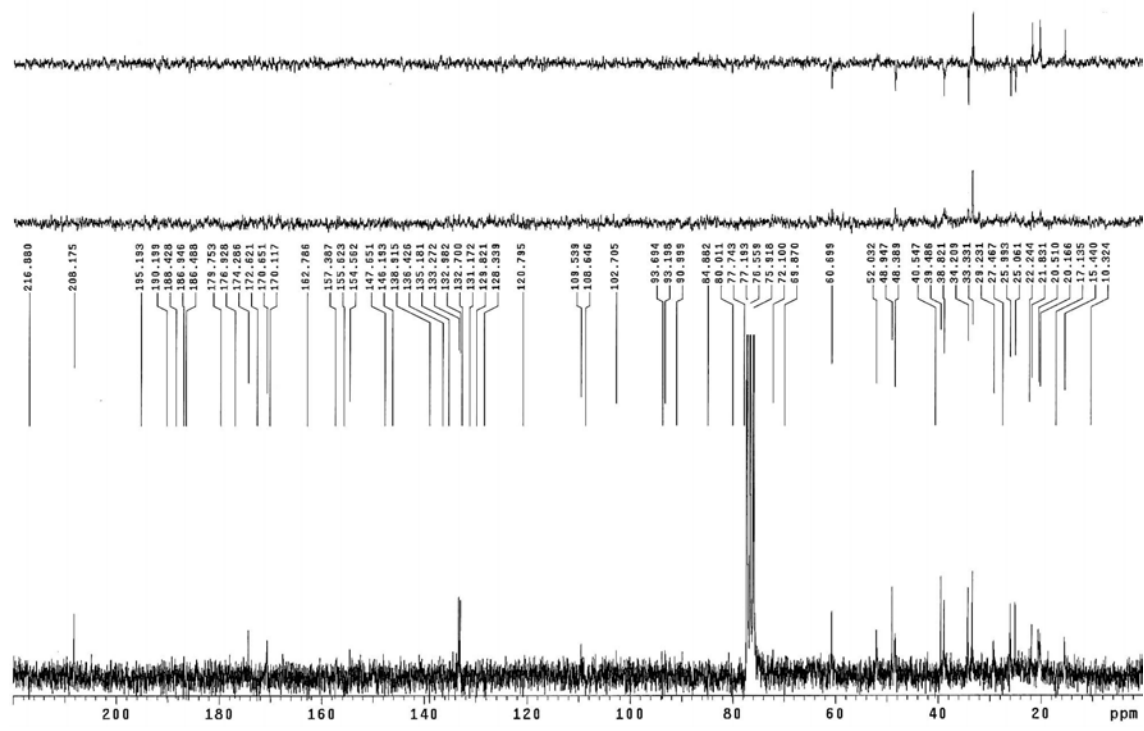
2

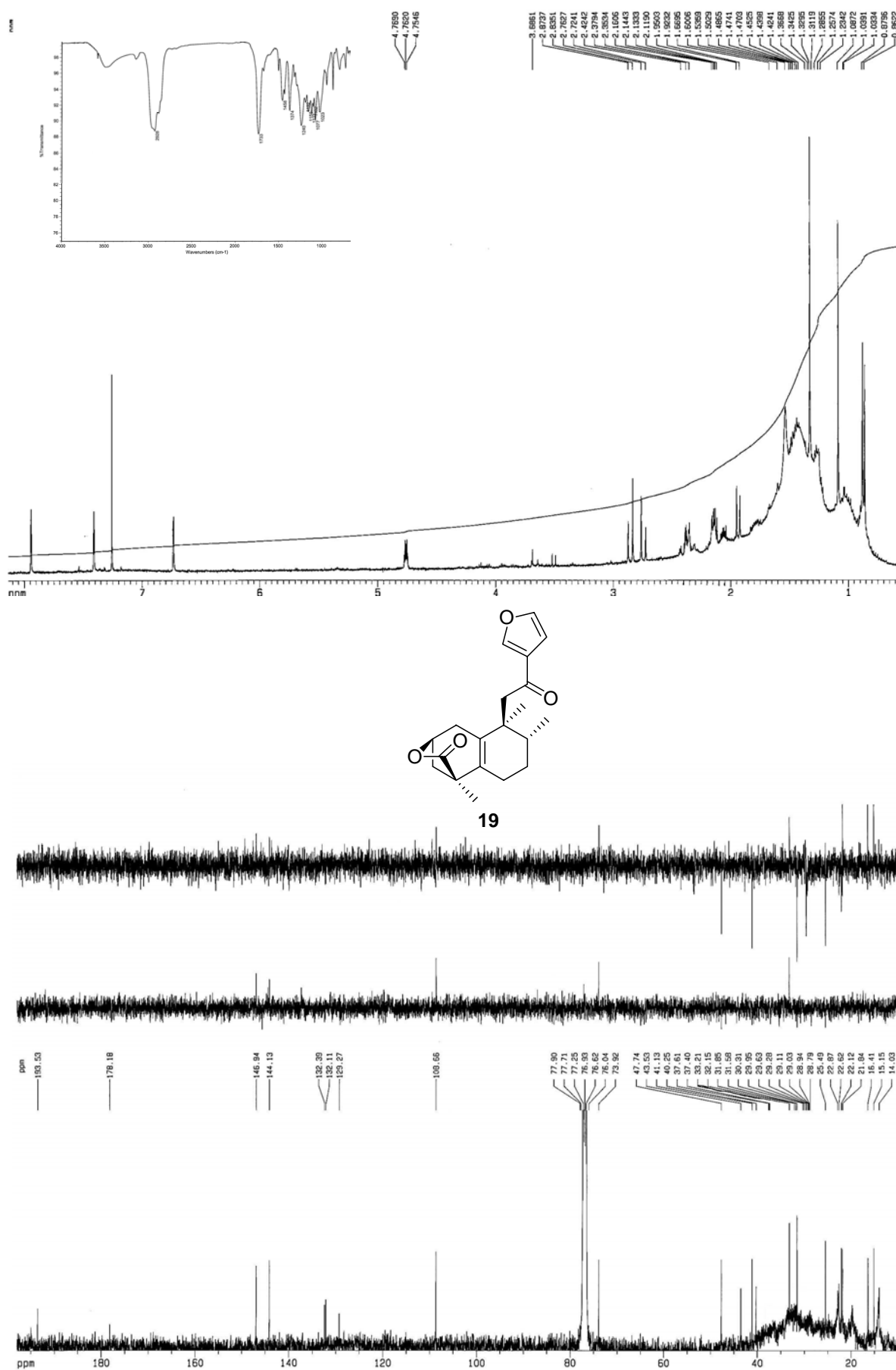


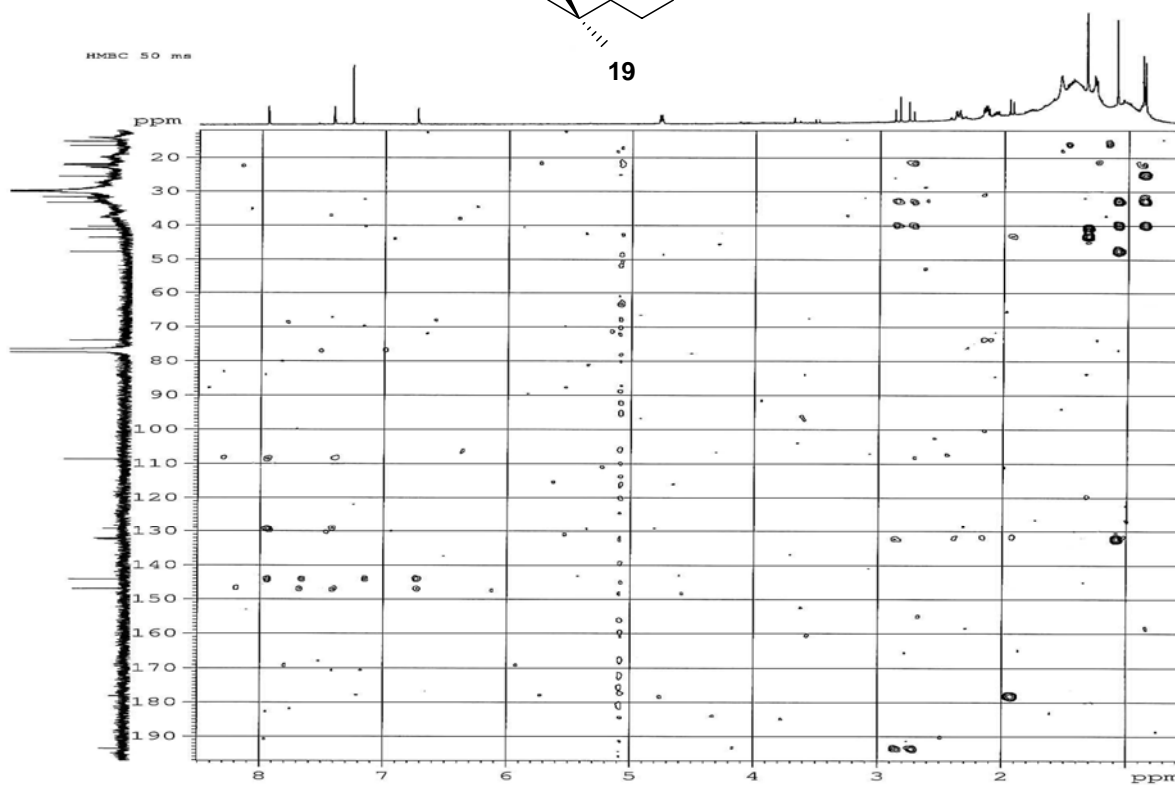
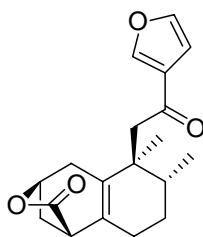
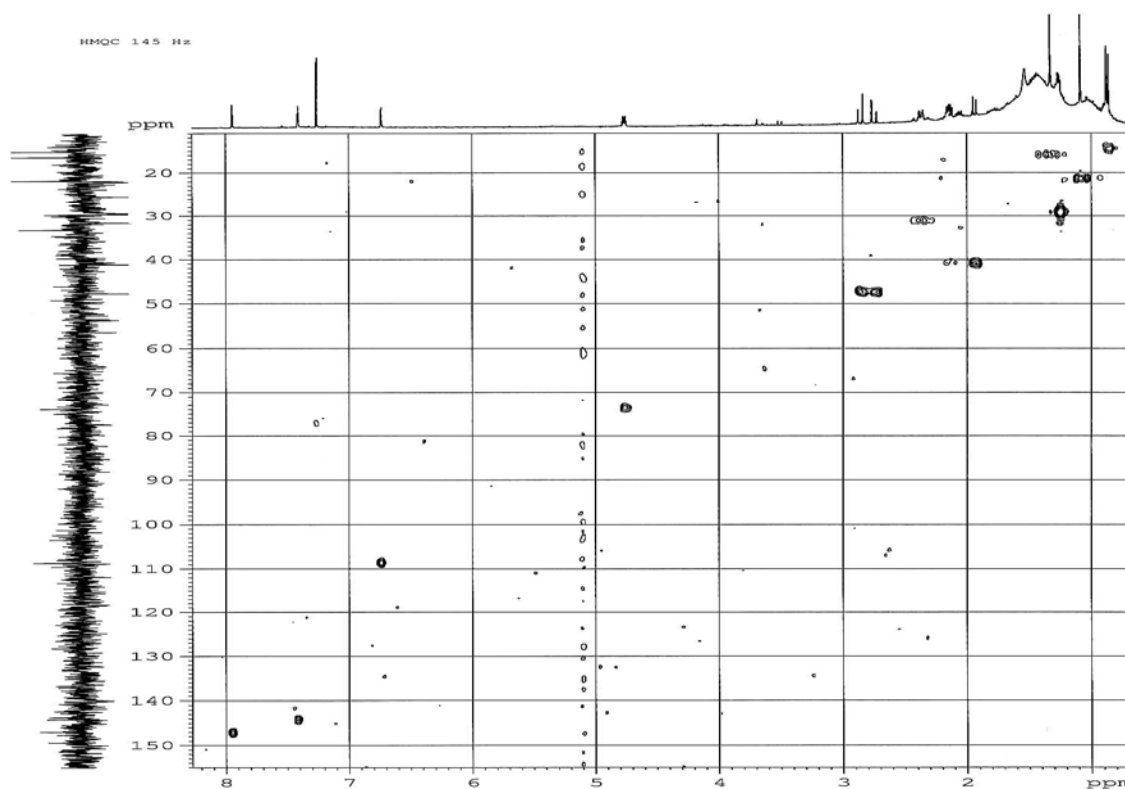


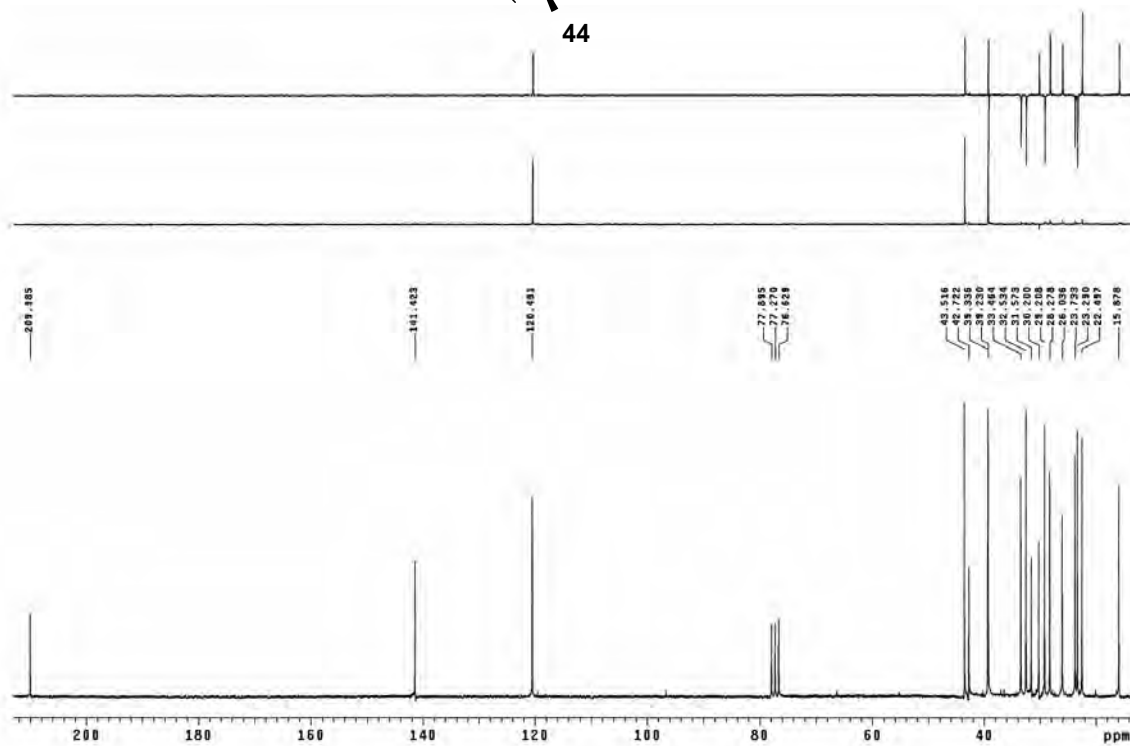
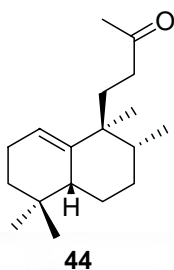
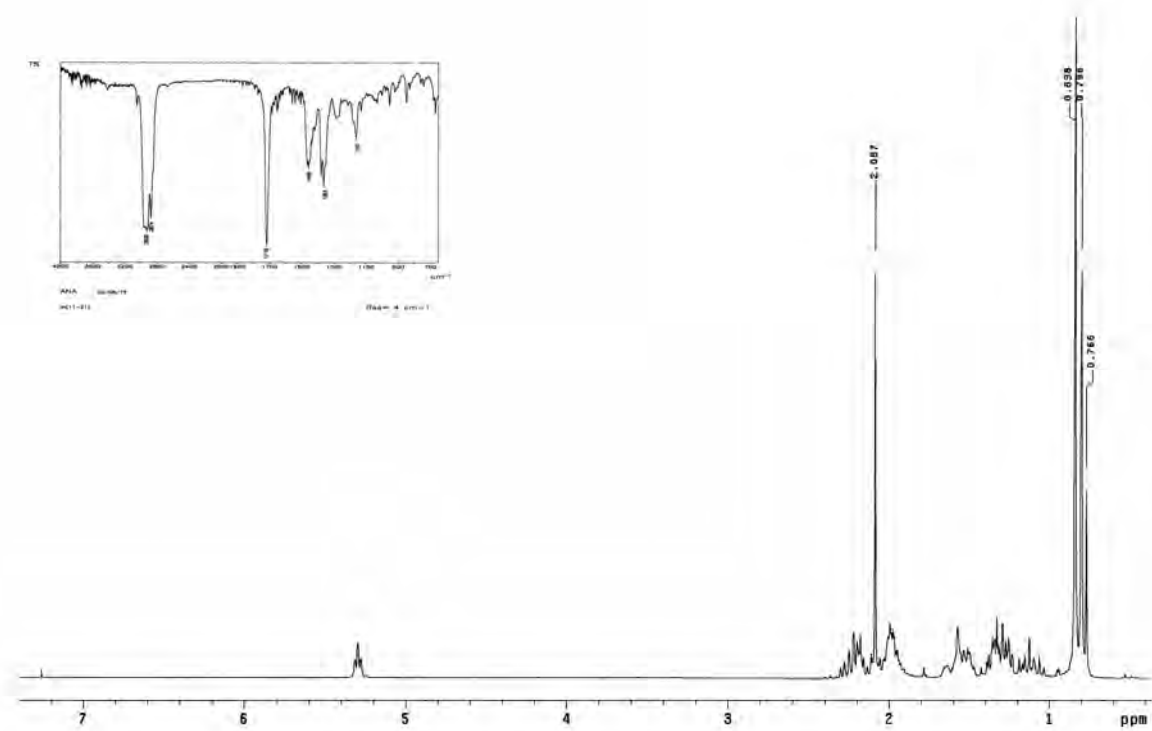


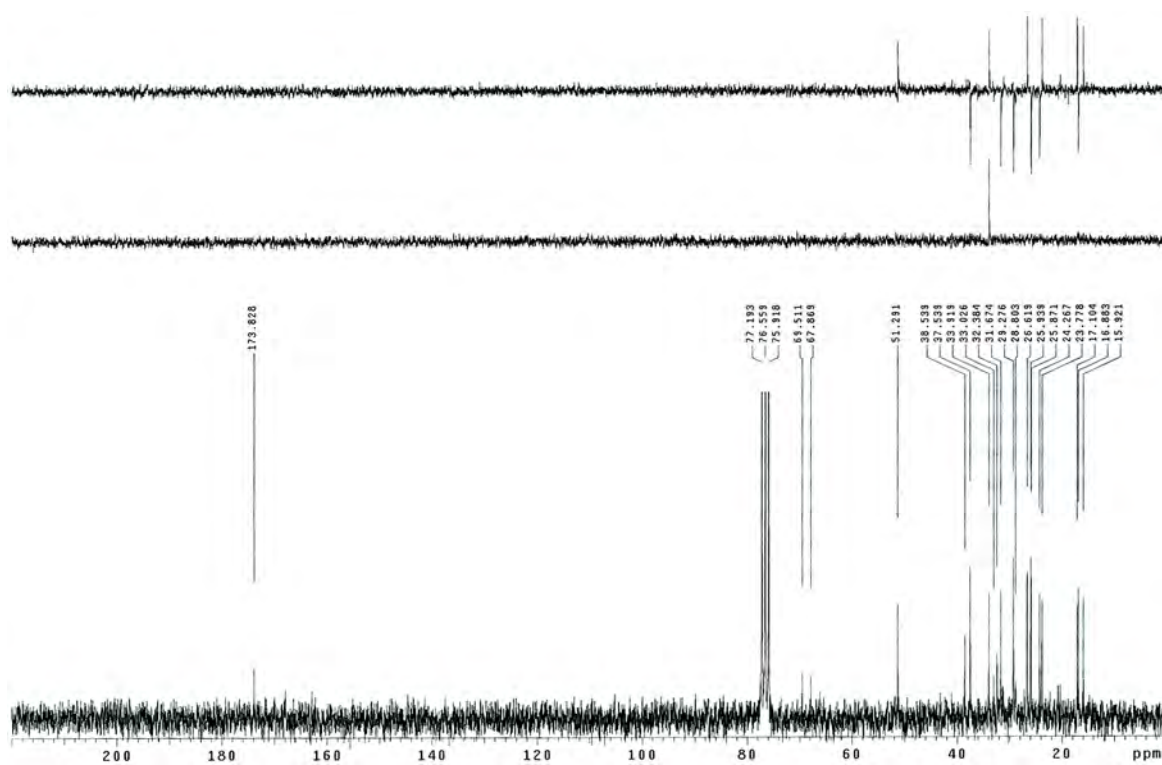
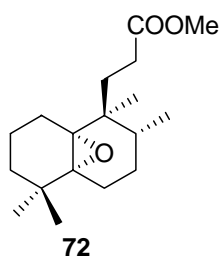
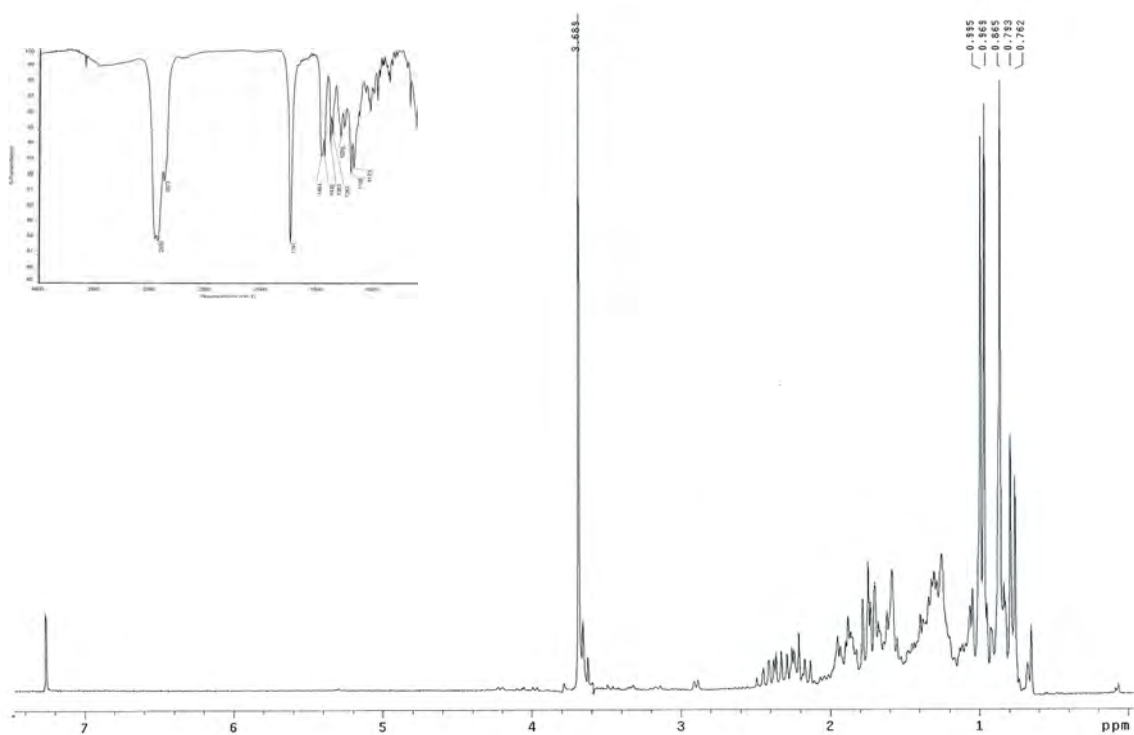
10

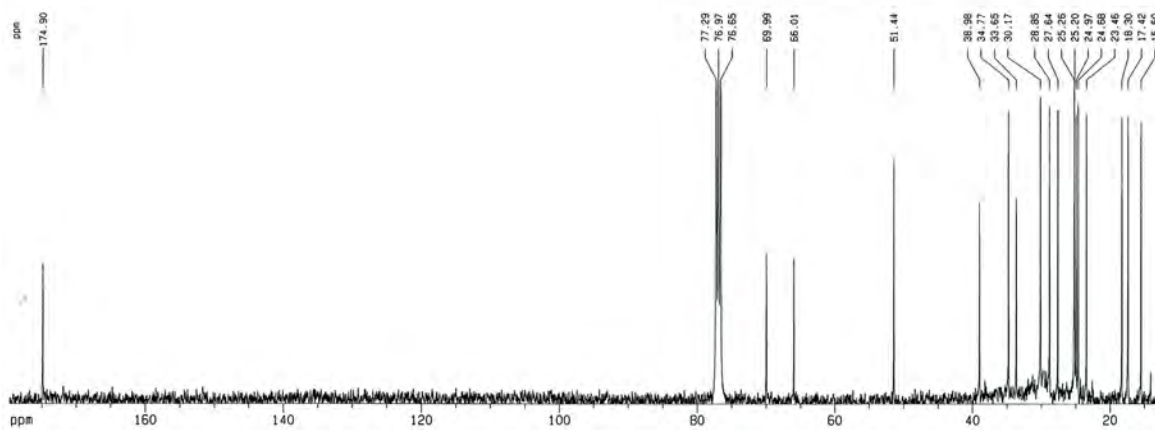
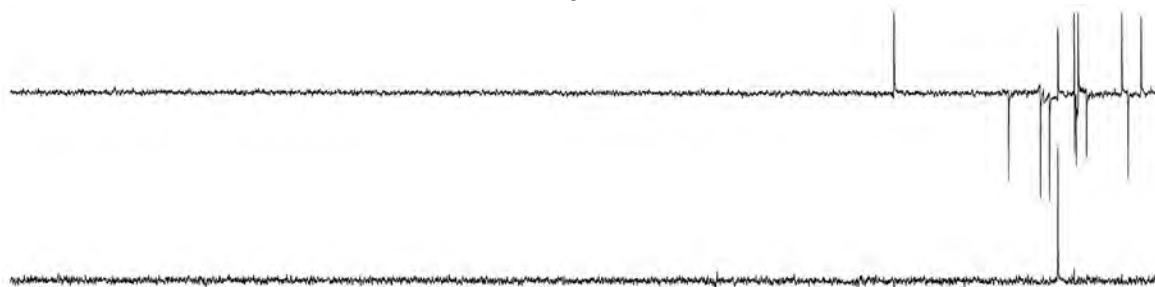
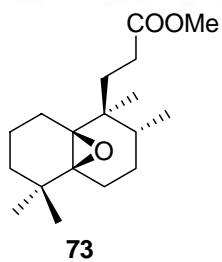
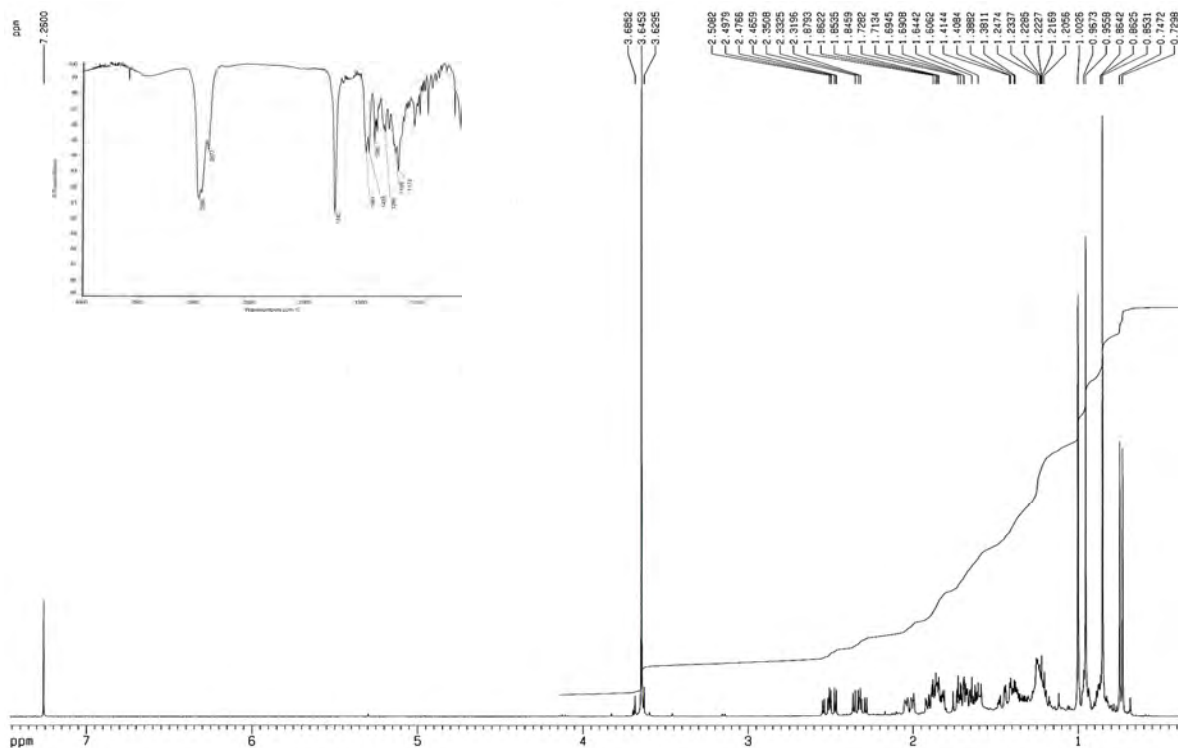


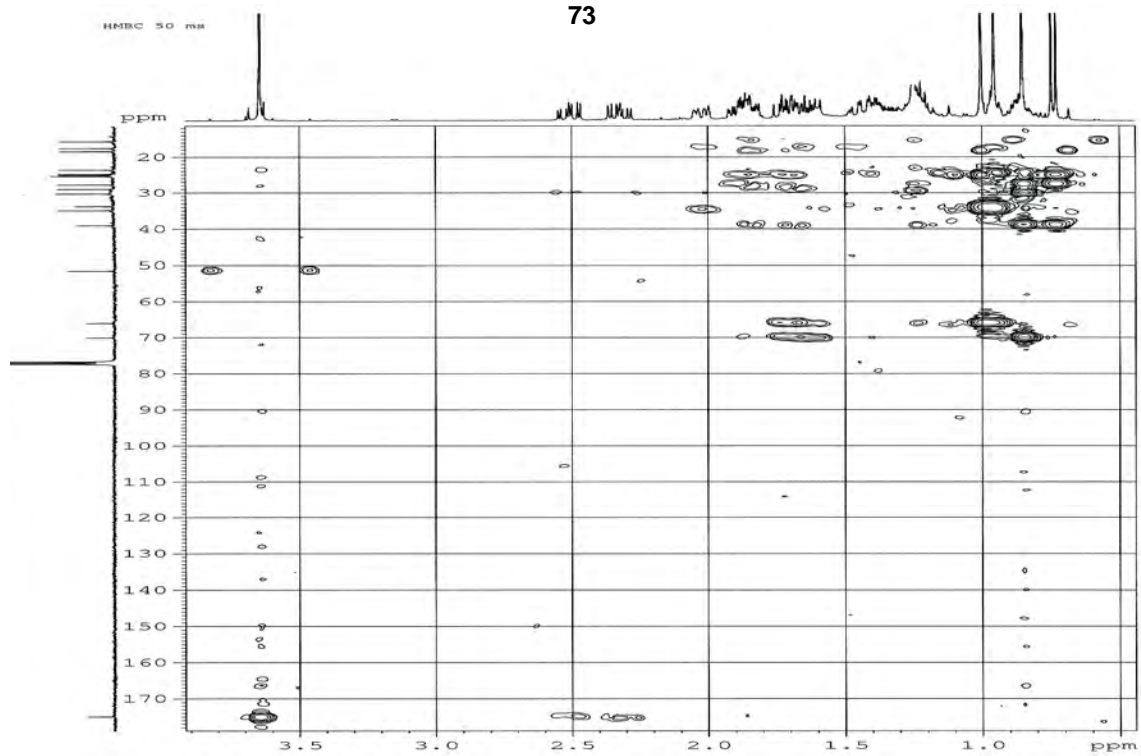
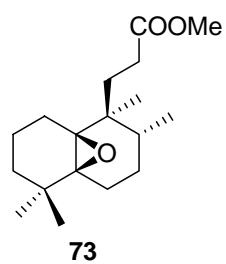
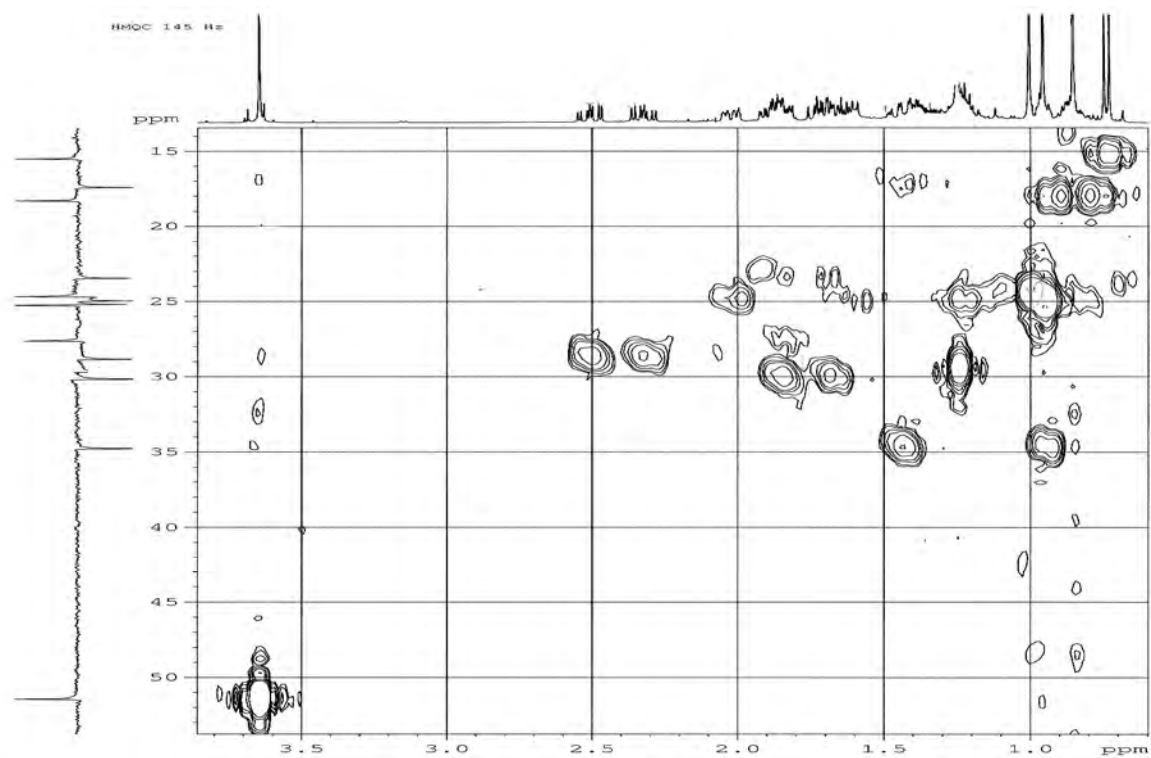


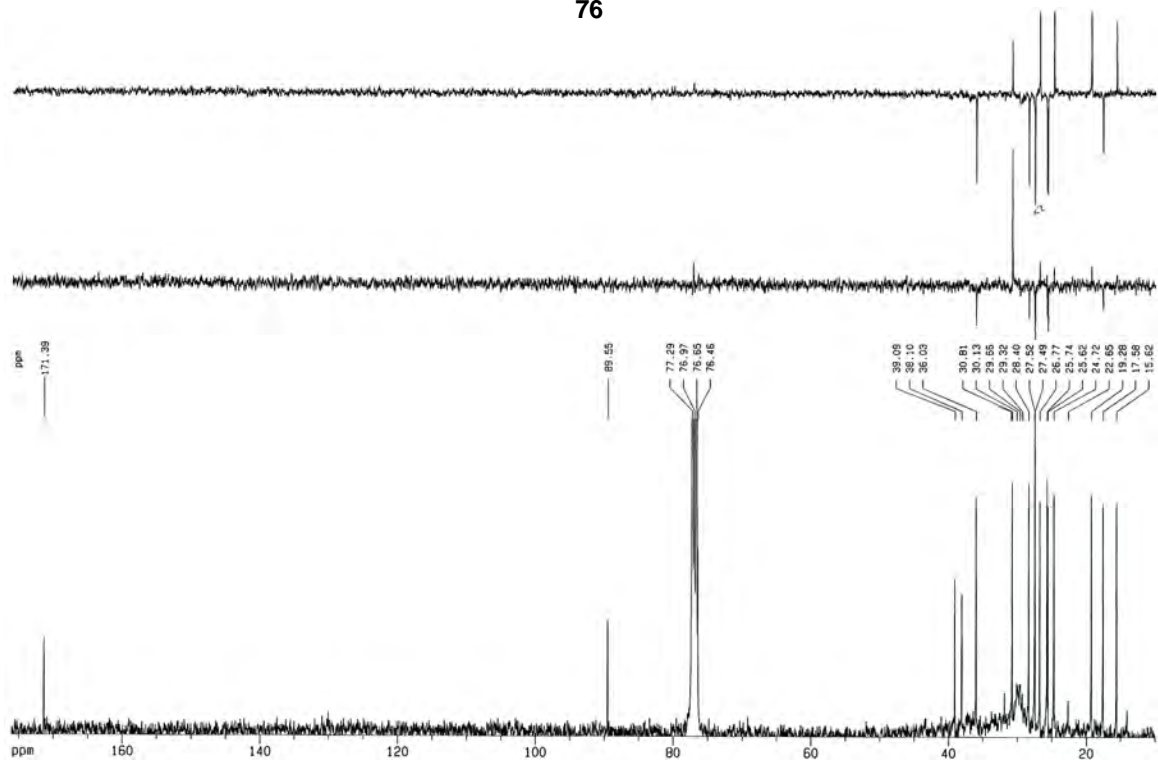
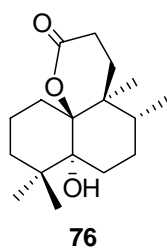
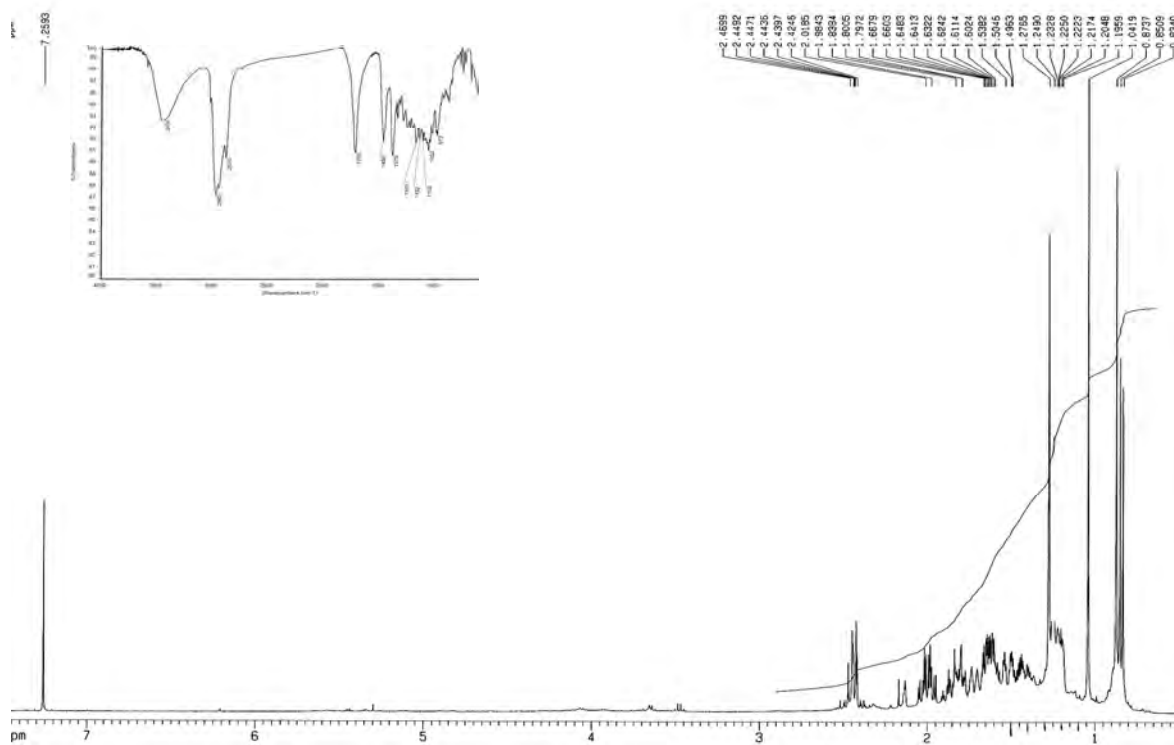


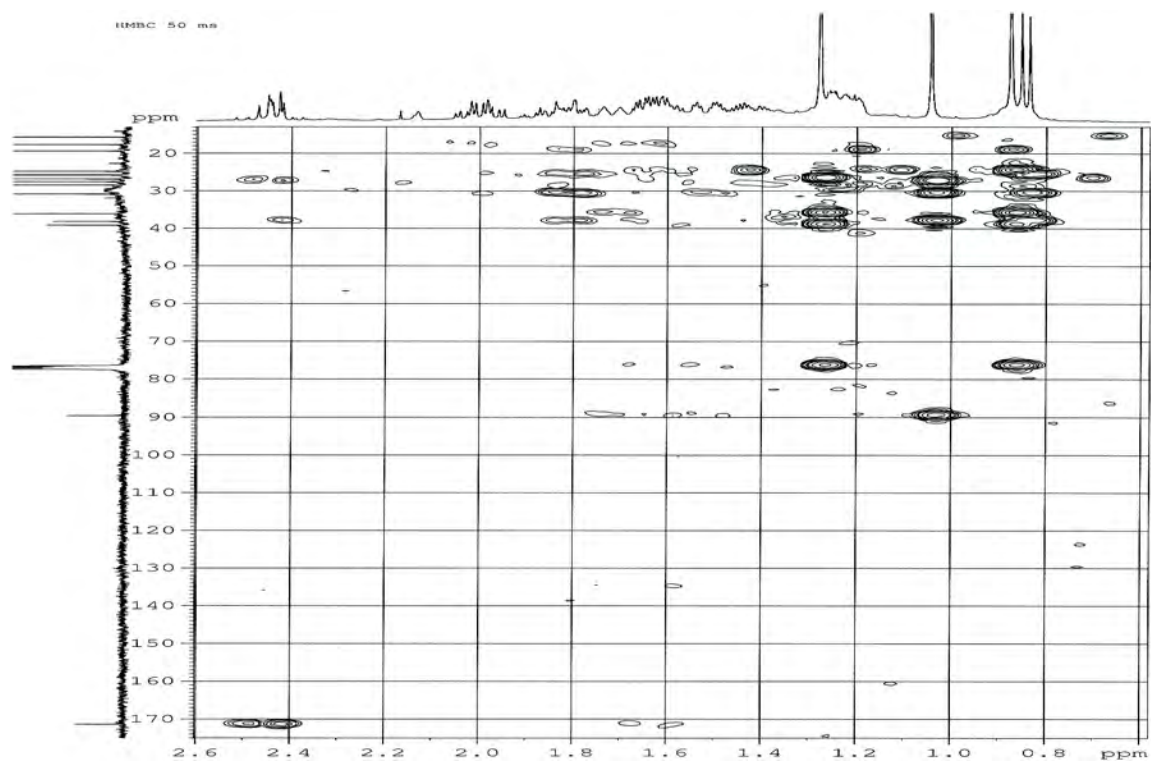
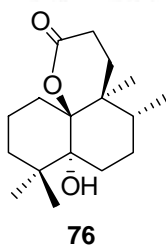
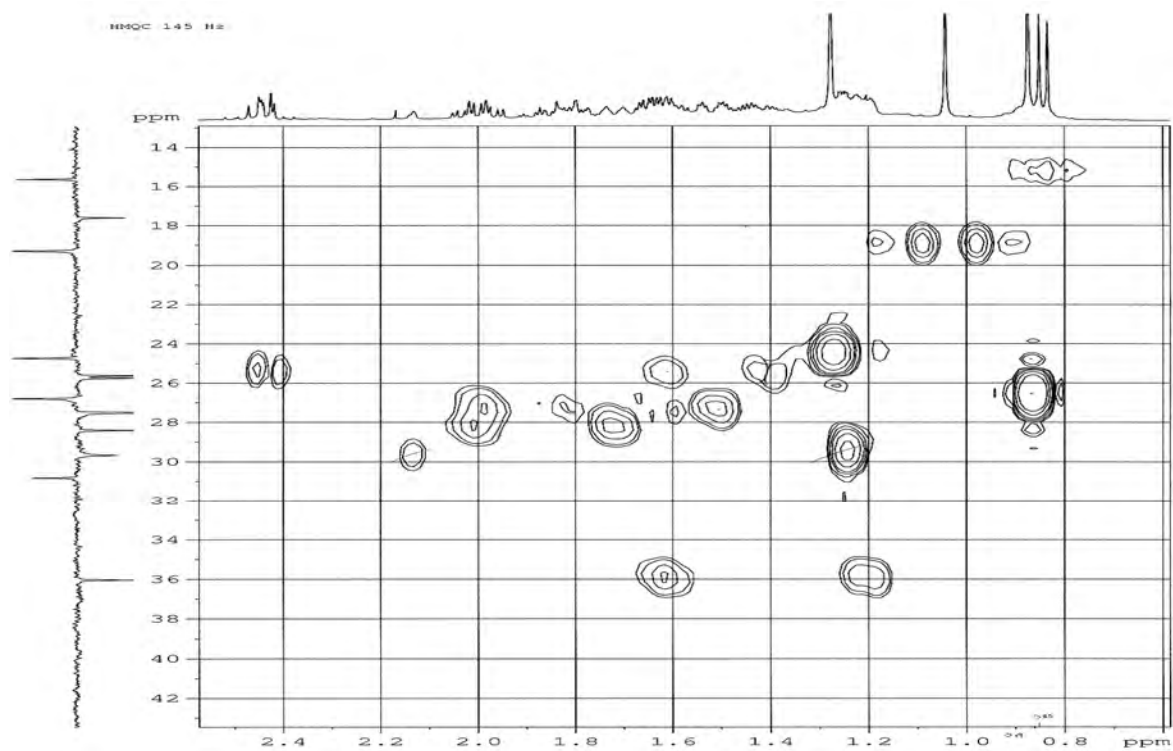


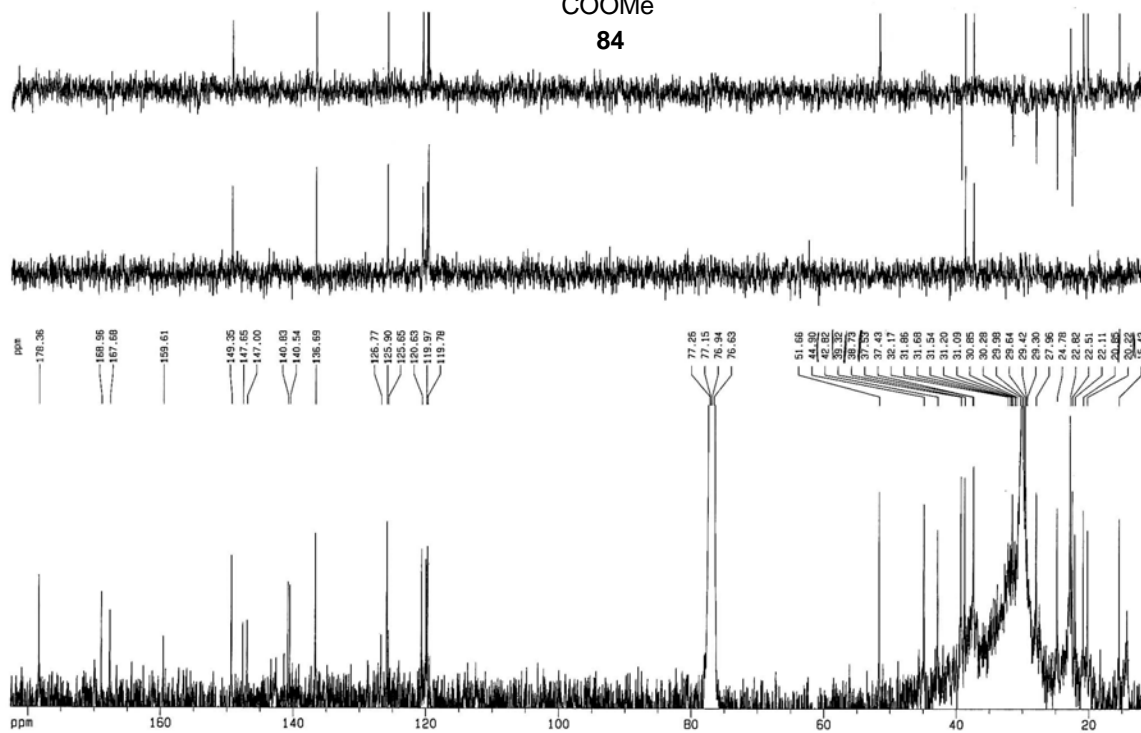
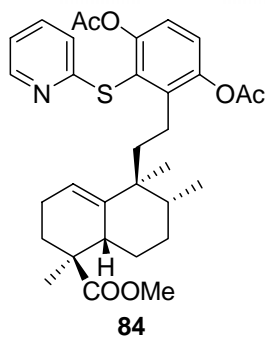
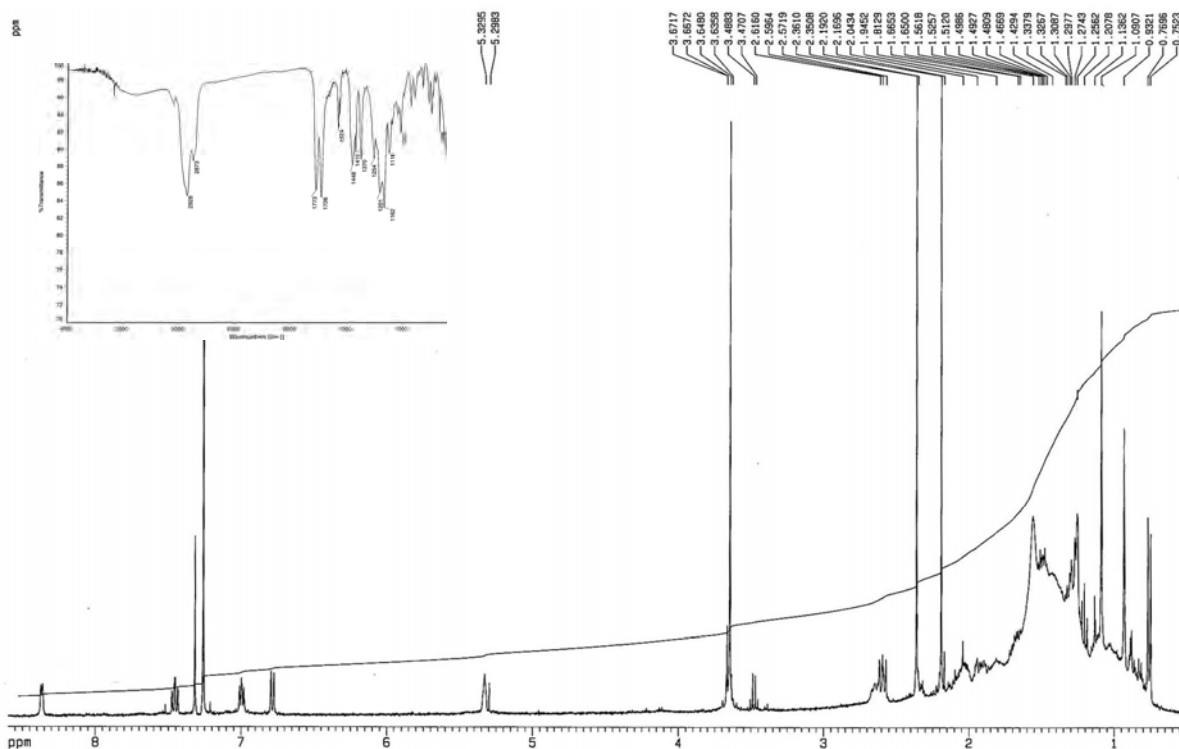


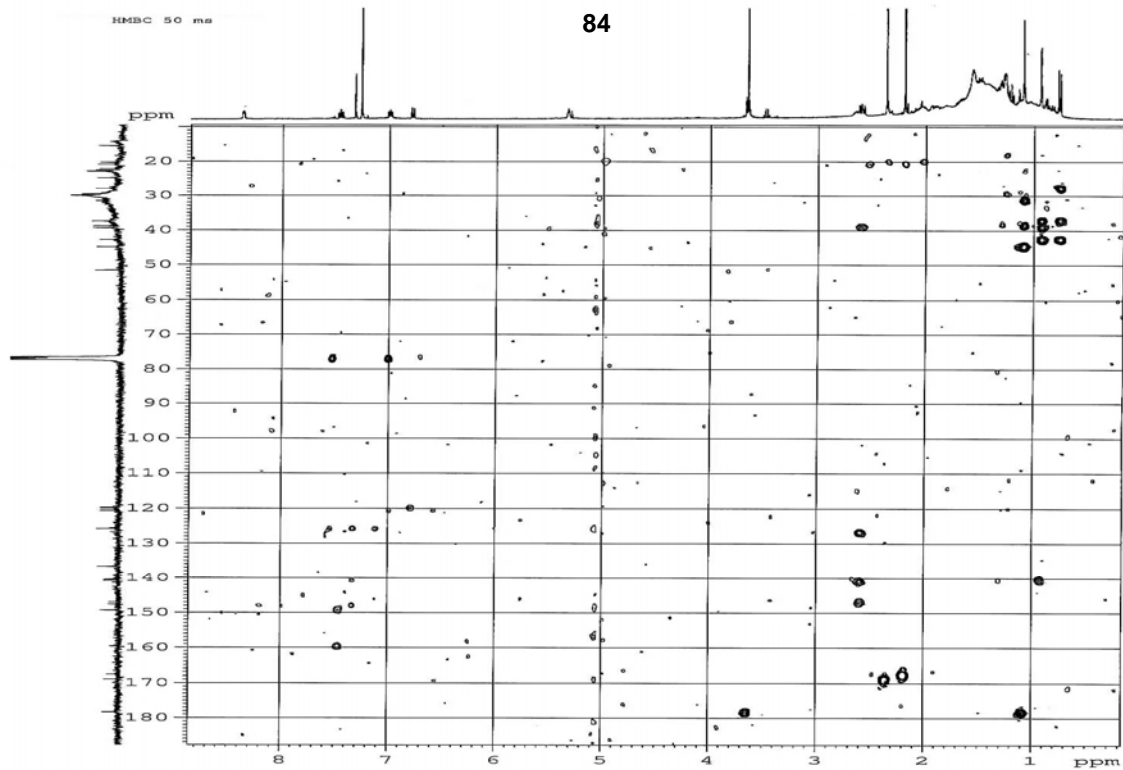
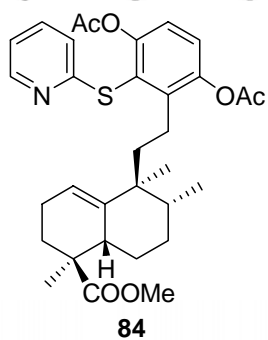
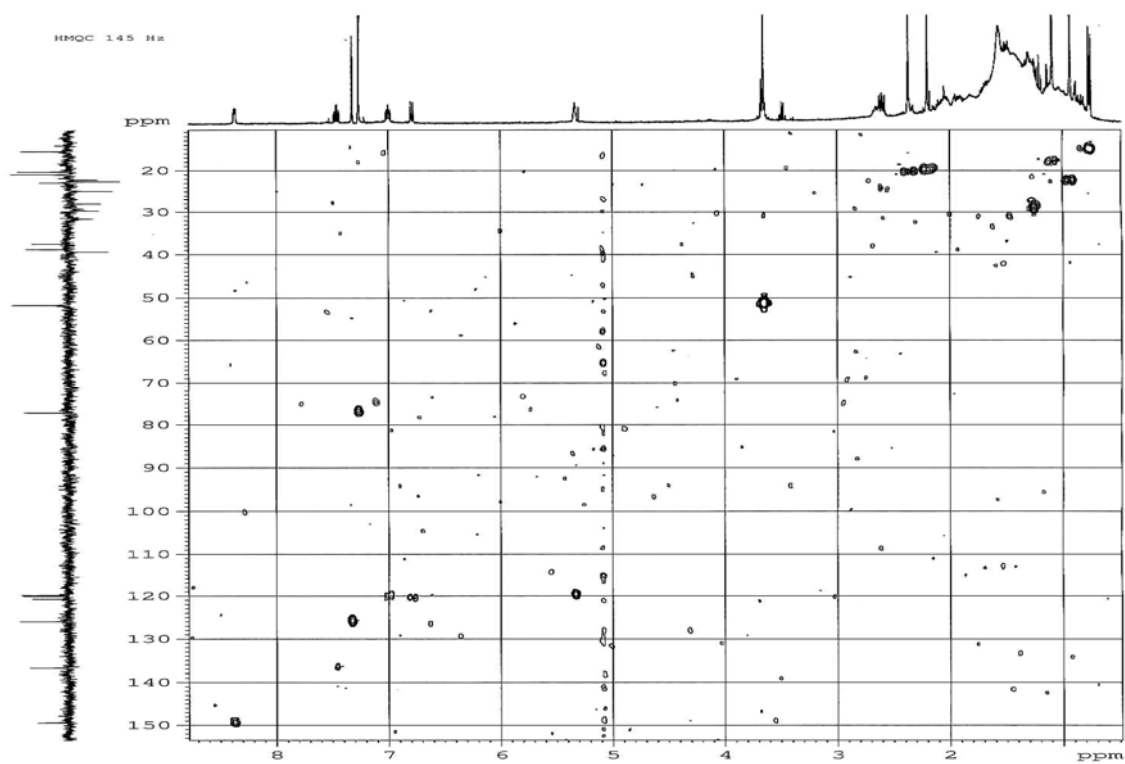


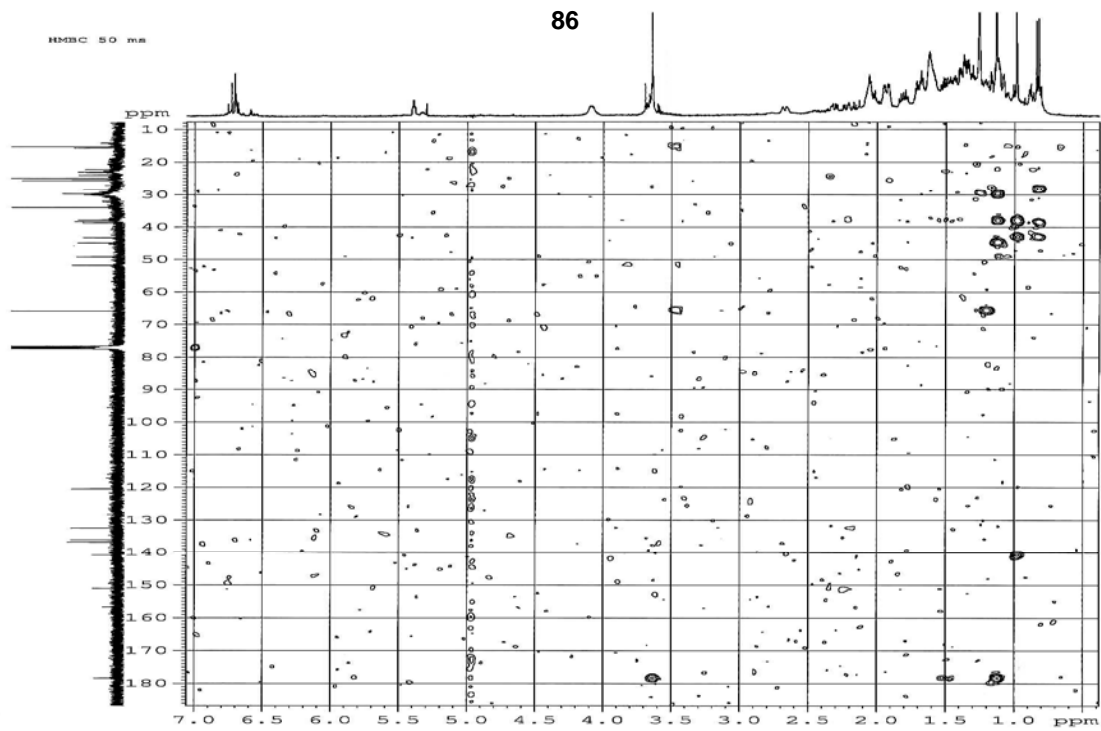
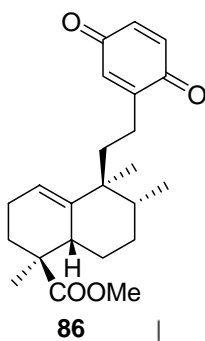
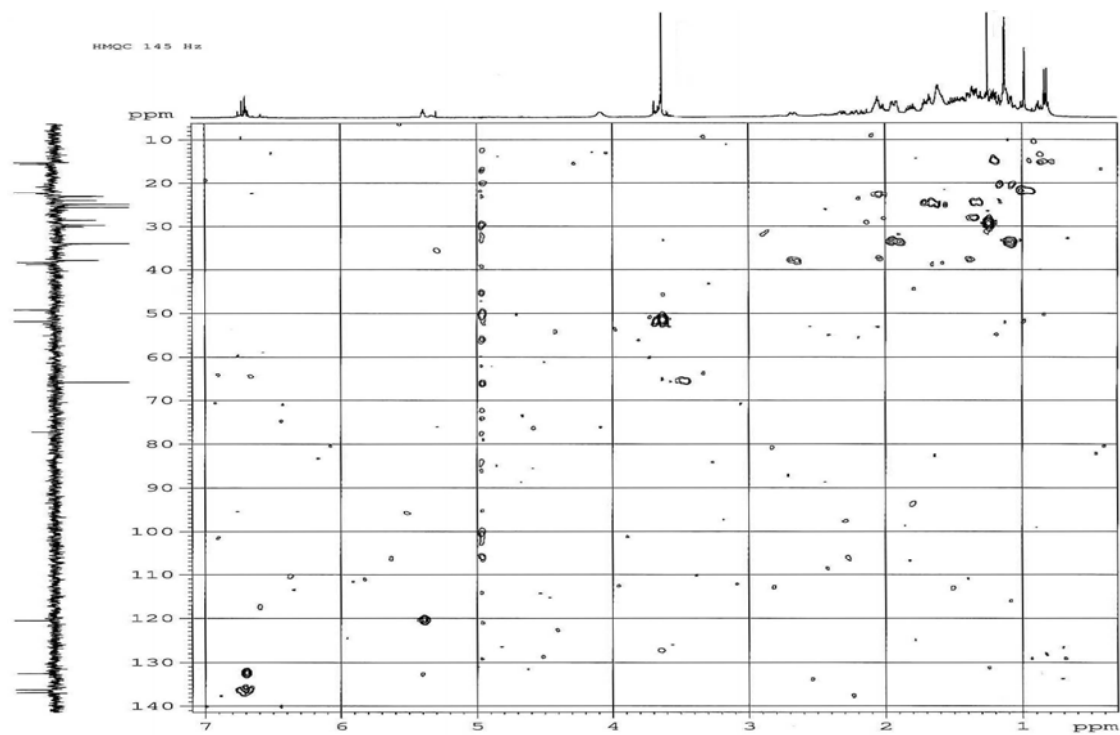


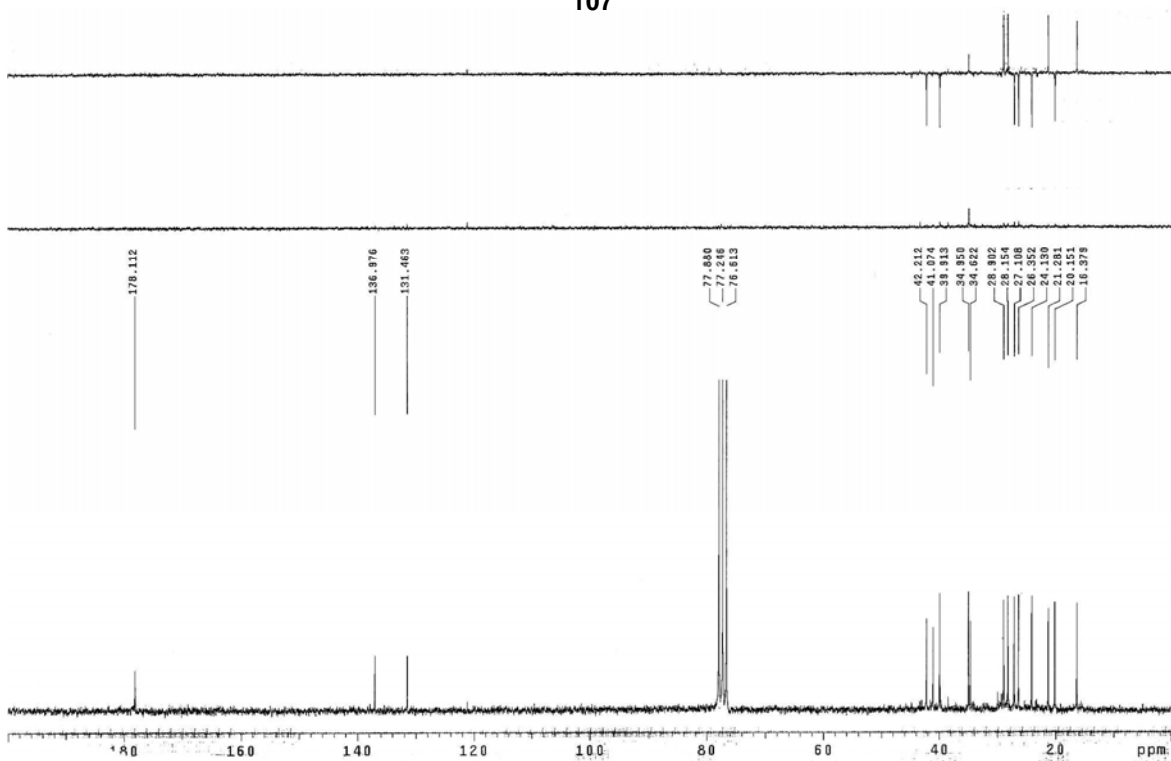
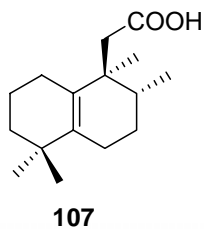
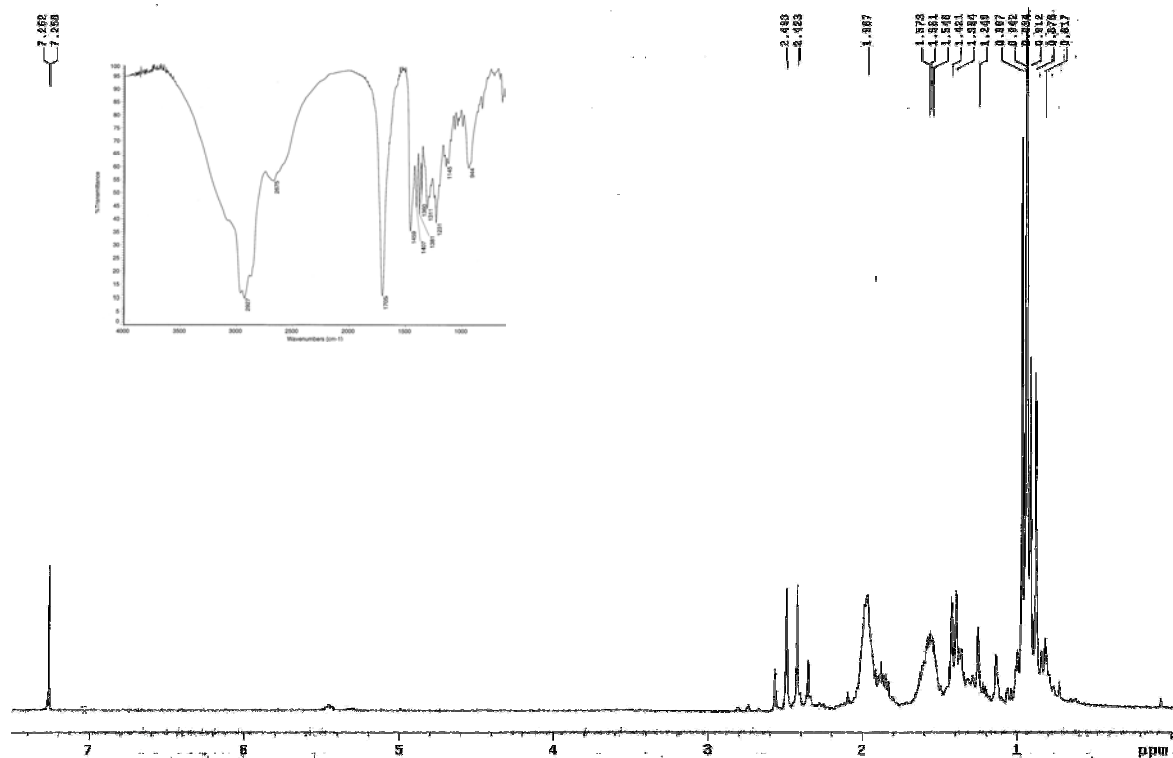


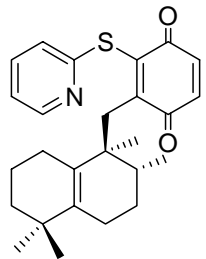
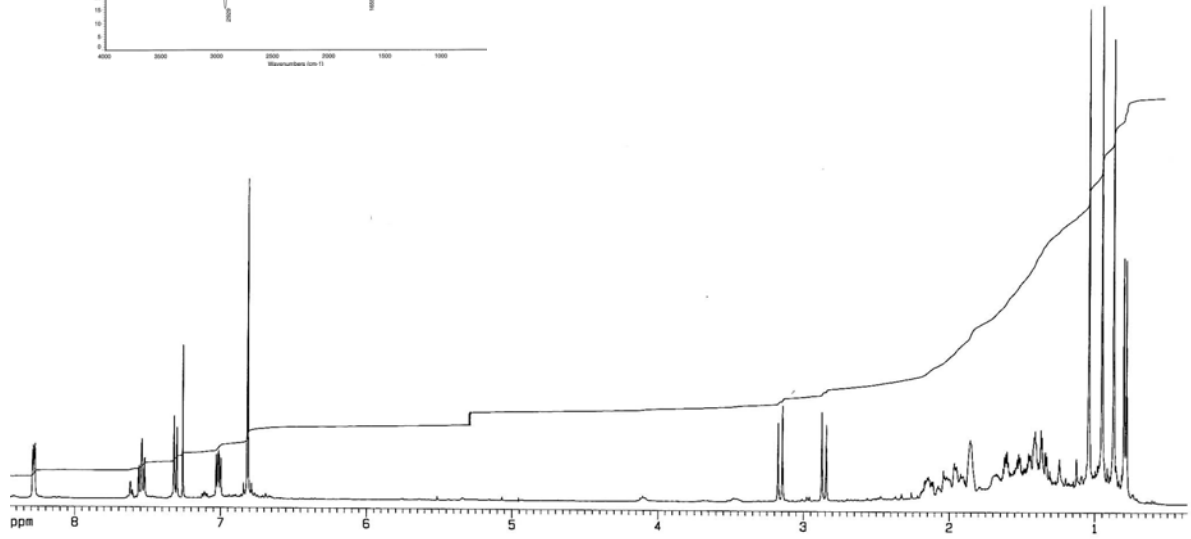




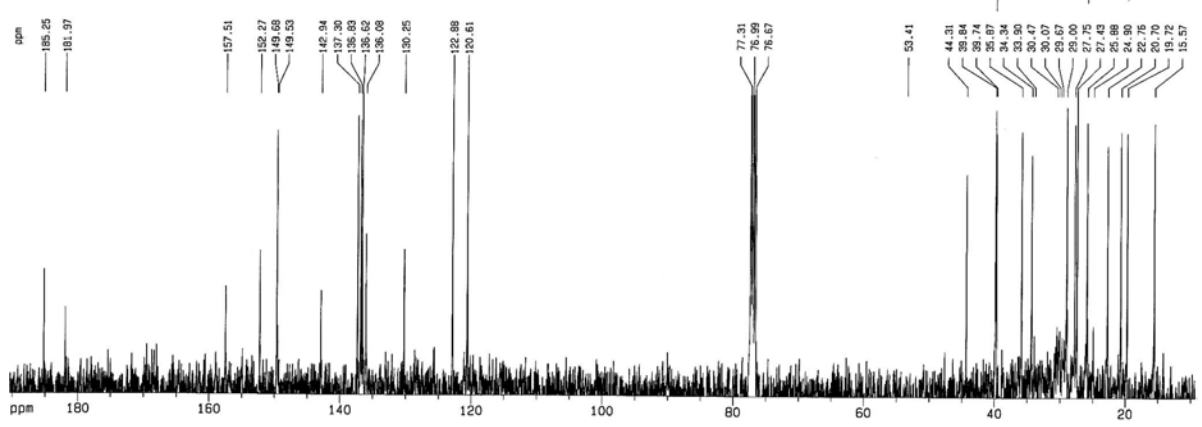
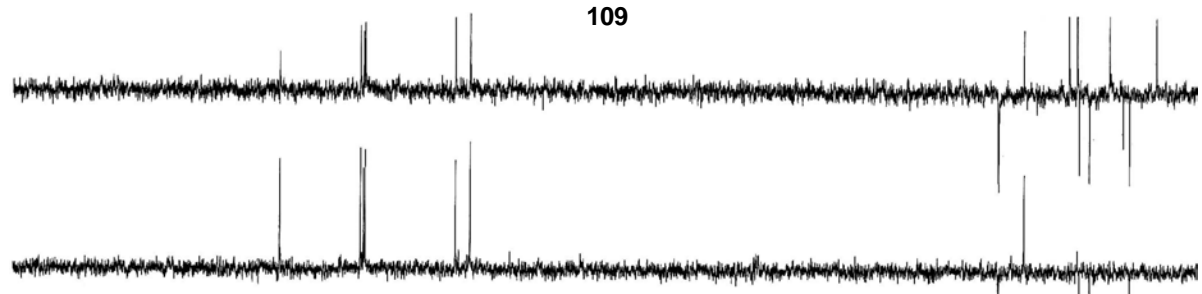


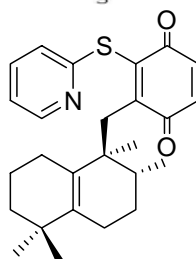
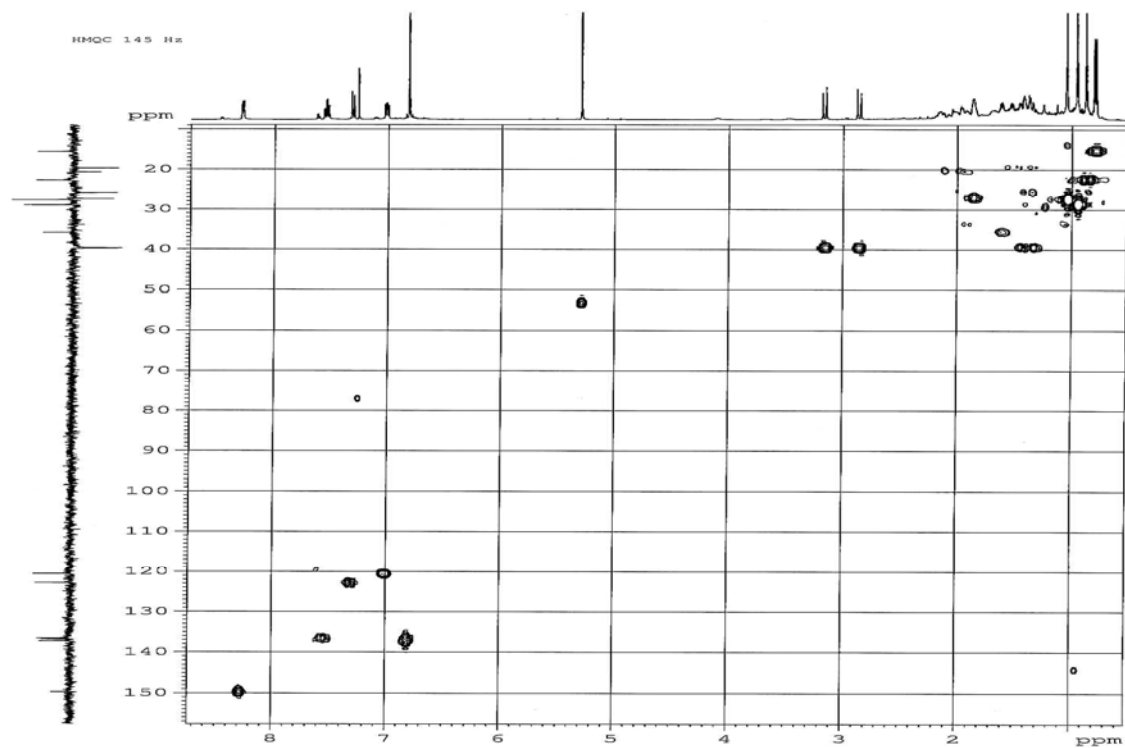




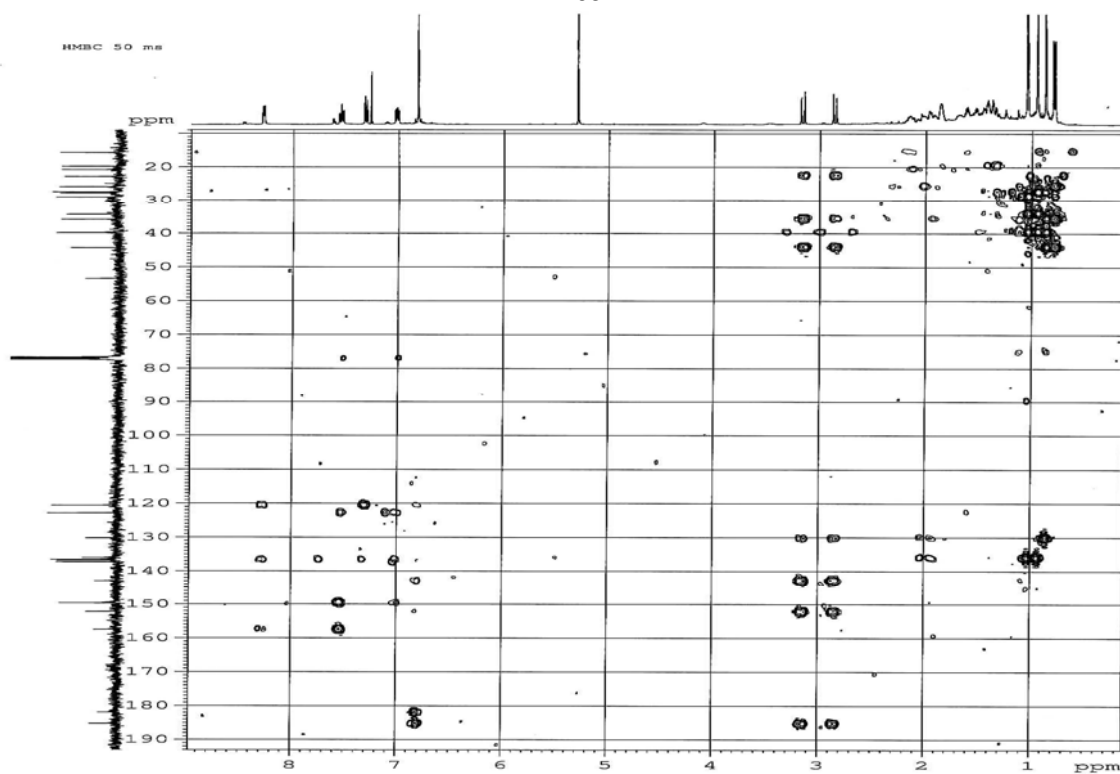


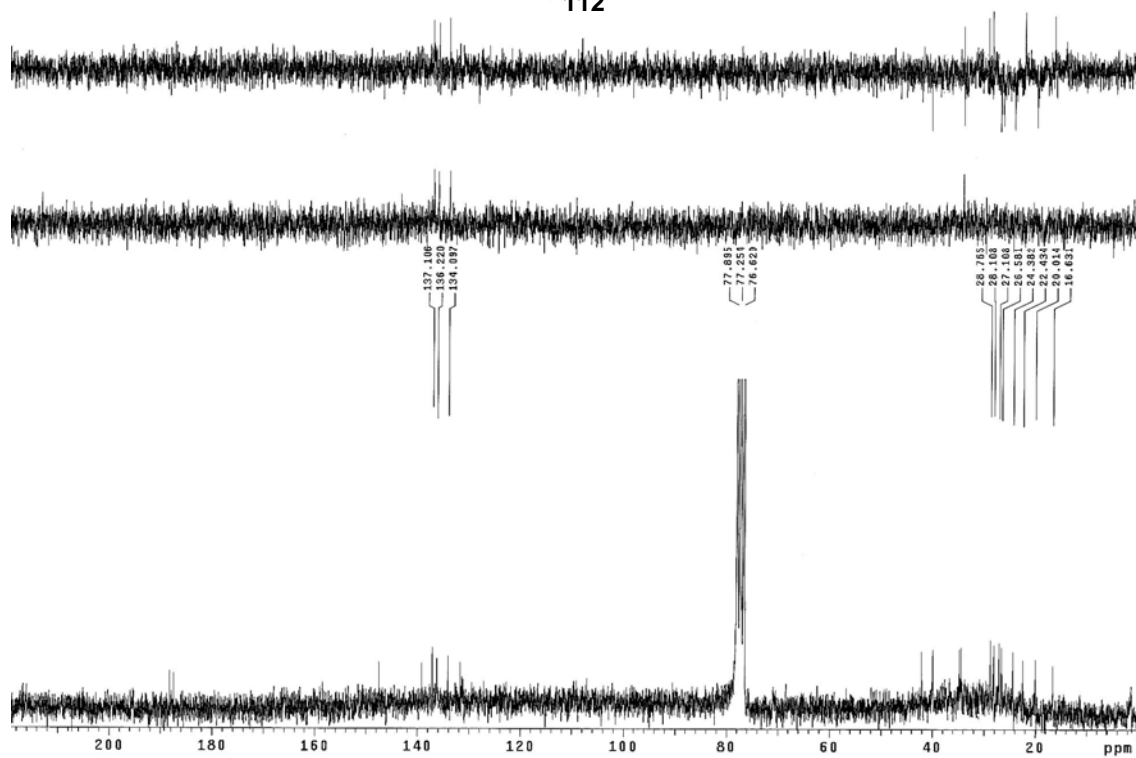
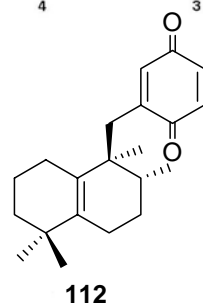
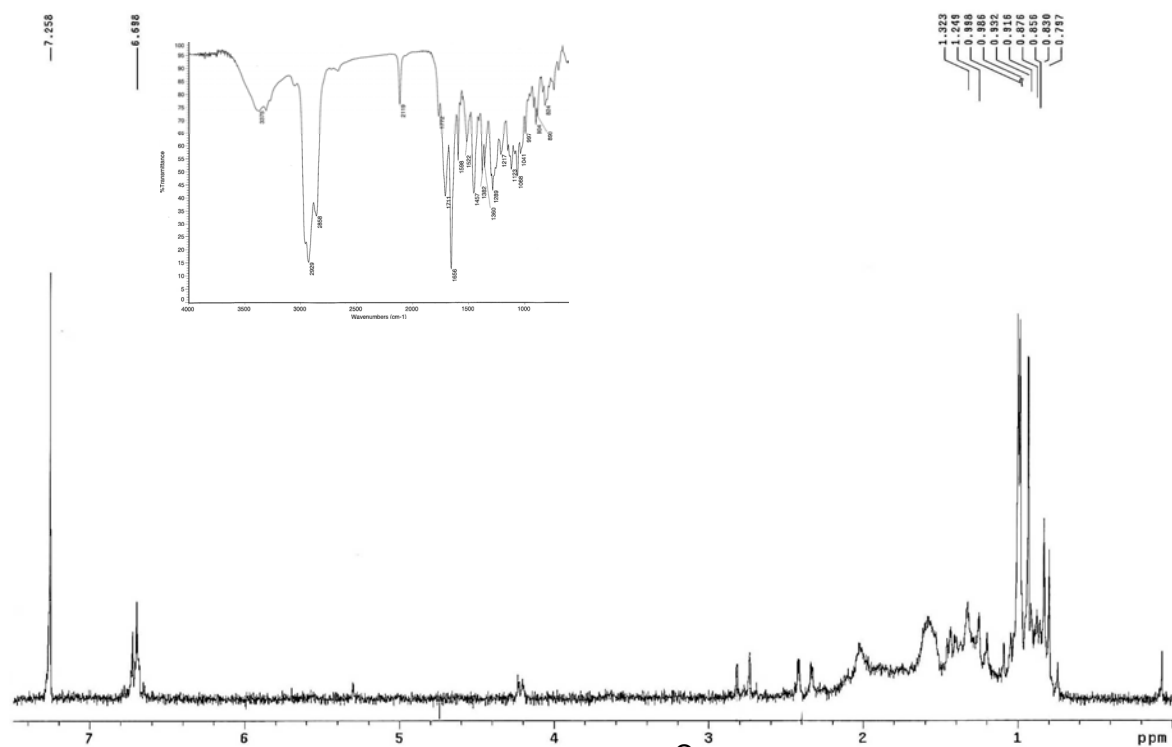
109

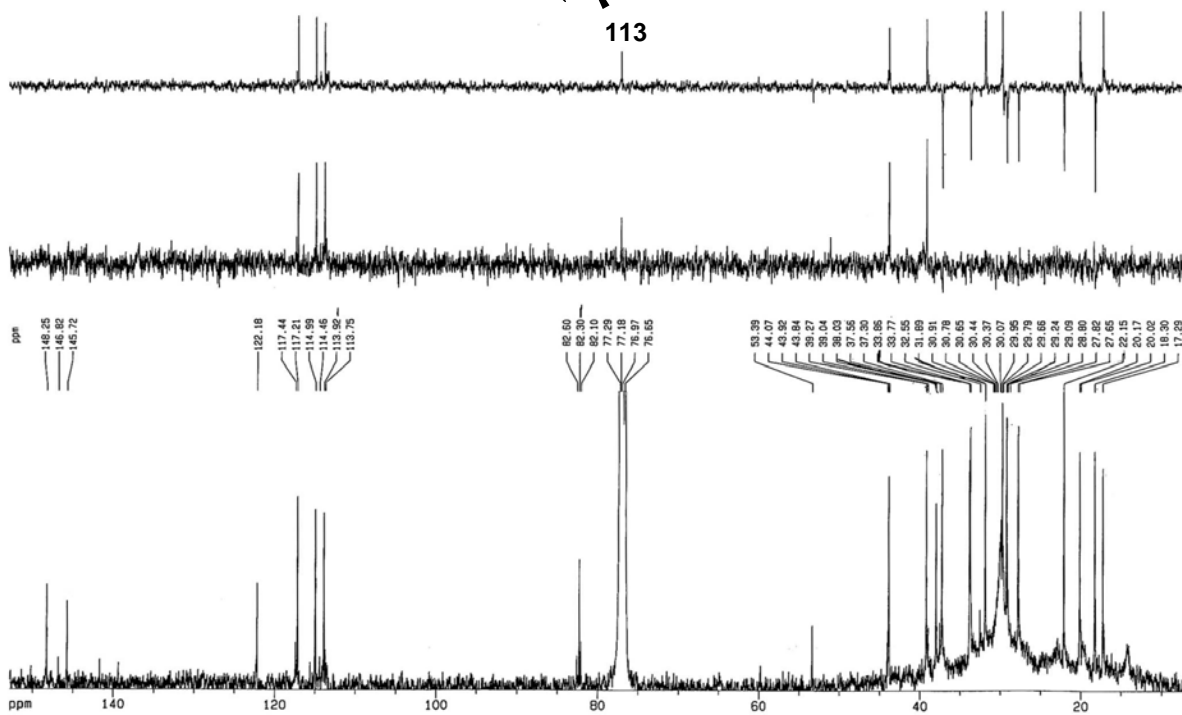
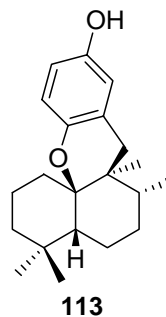
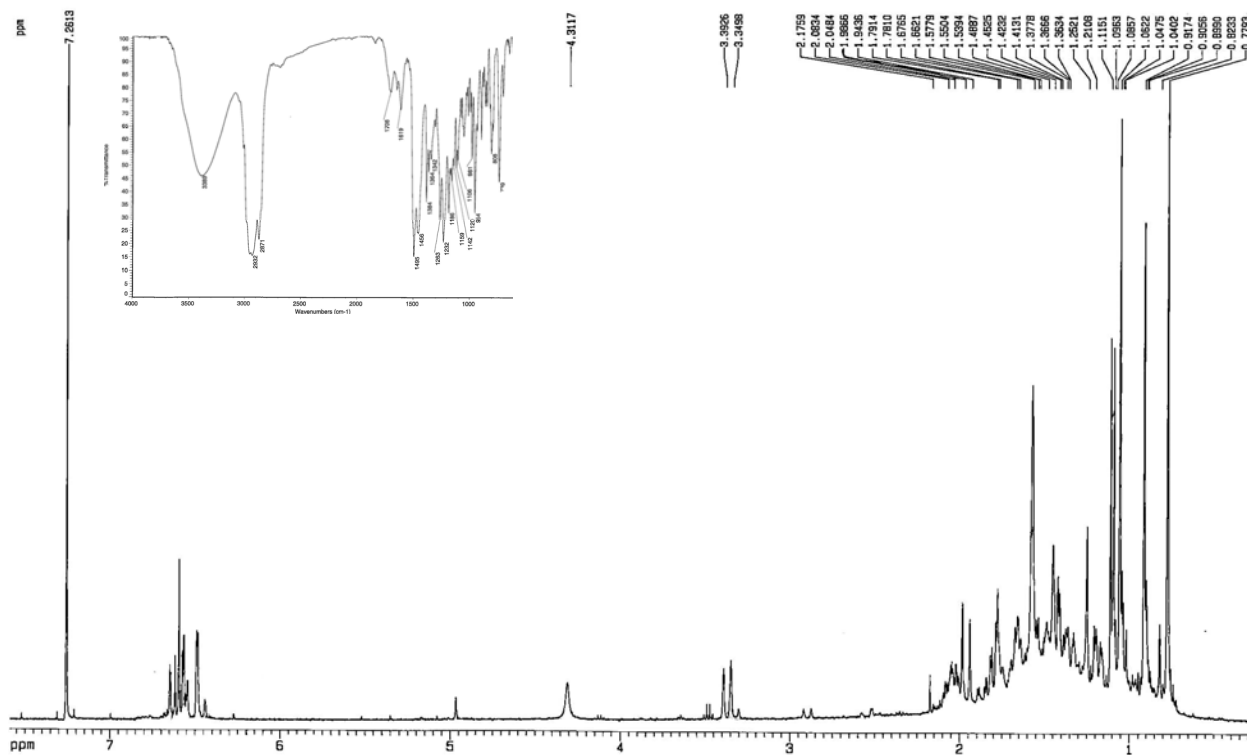


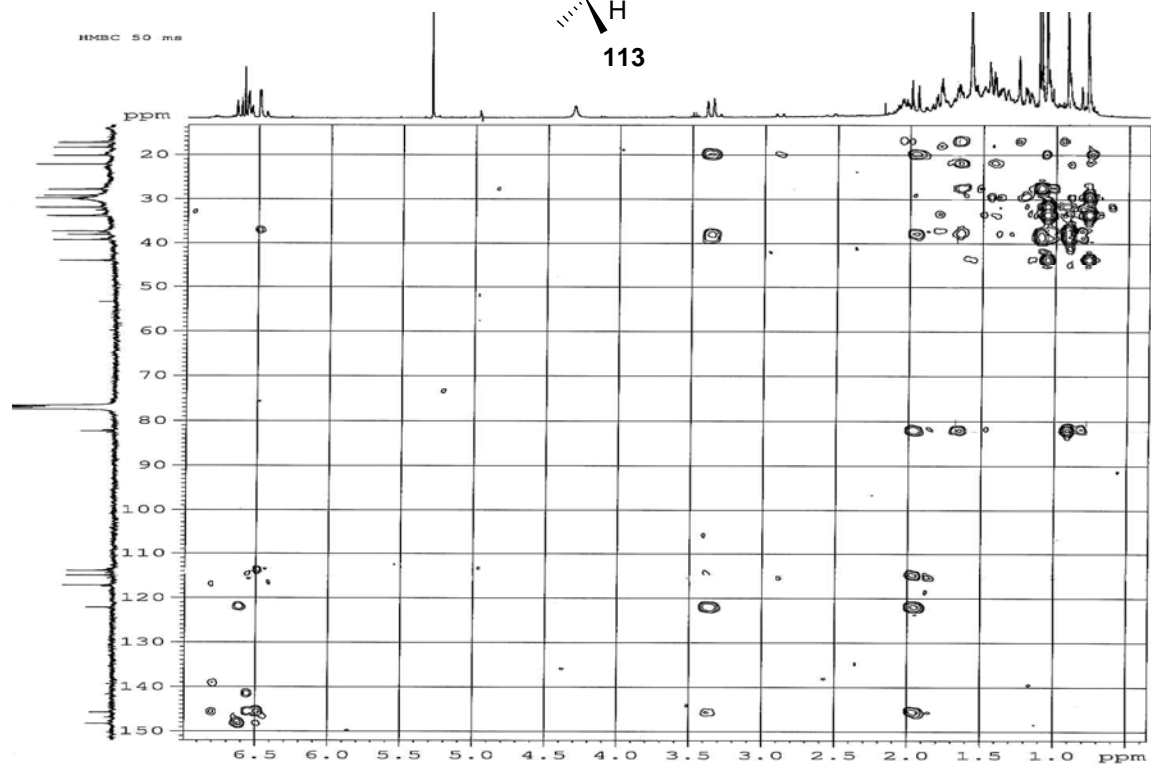
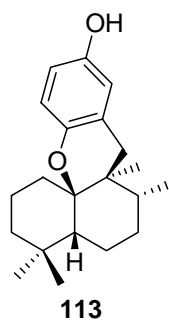
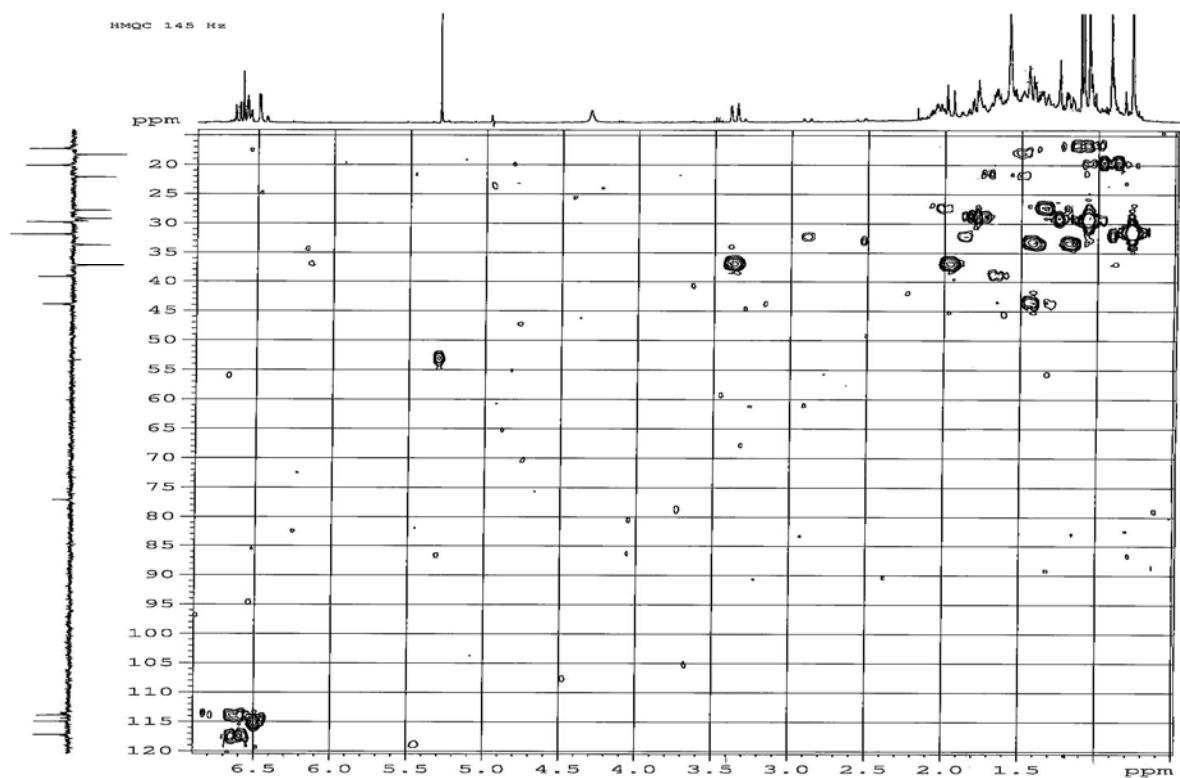


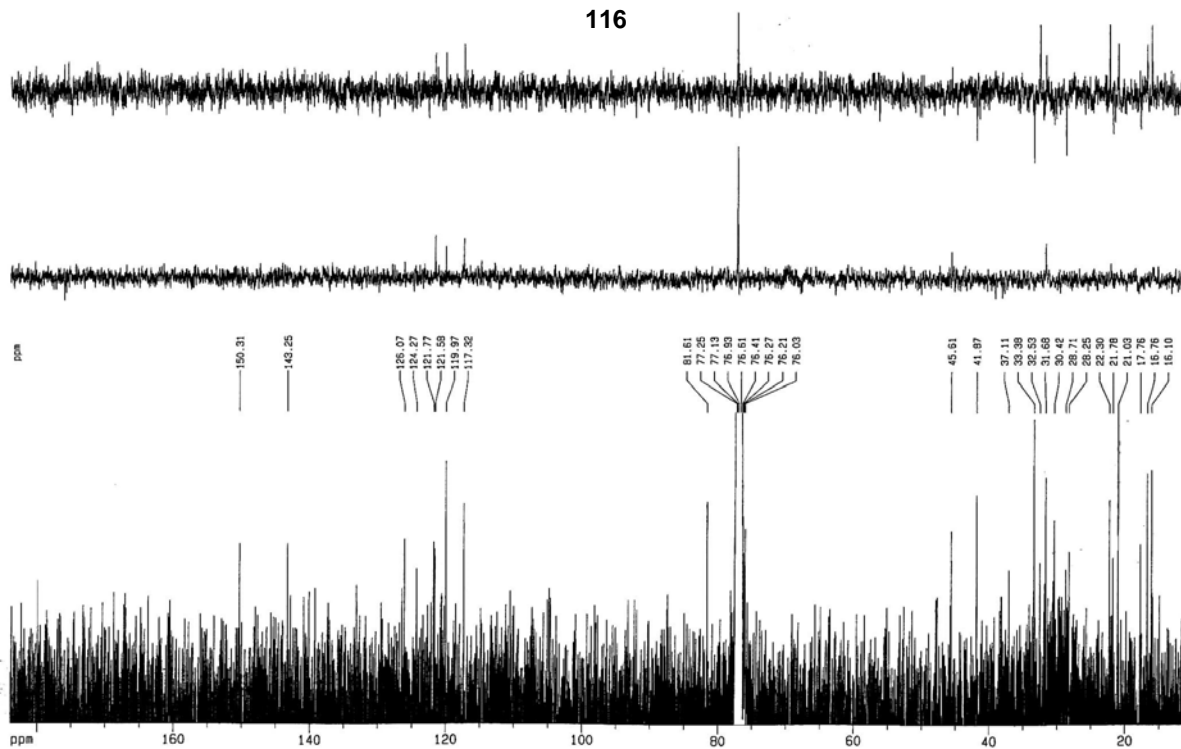
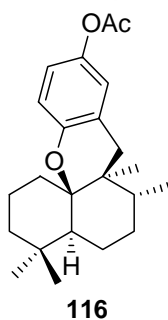
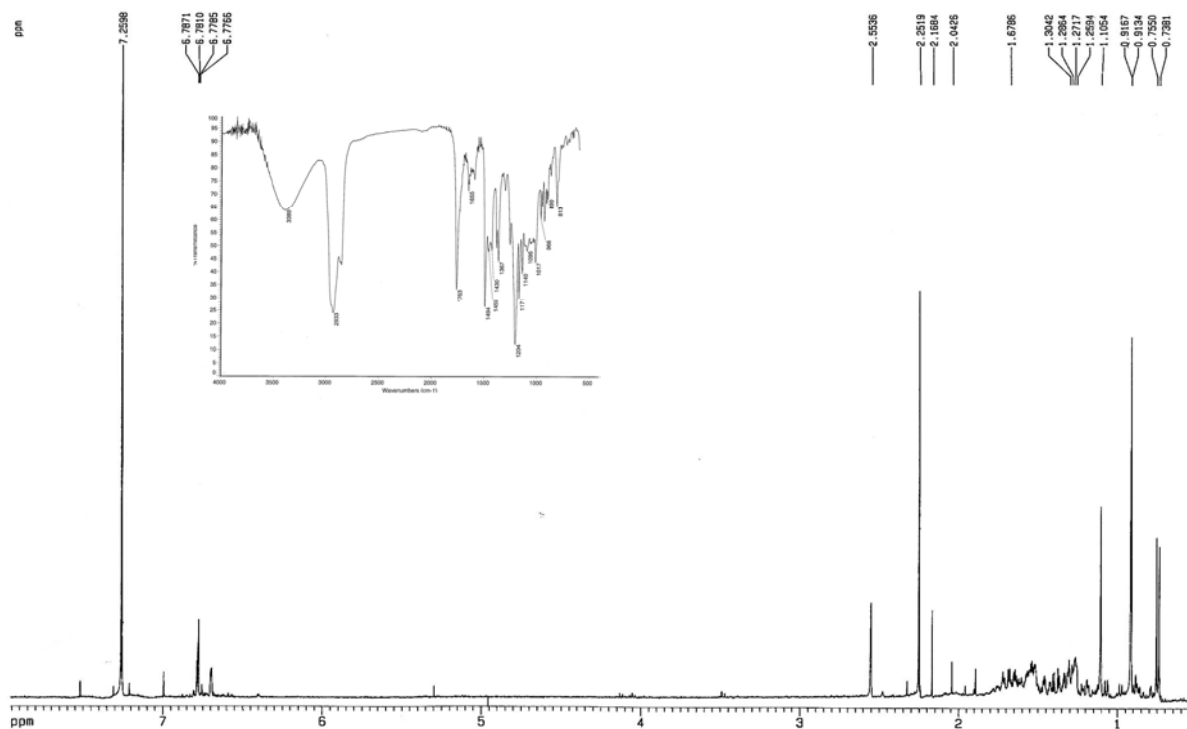
109

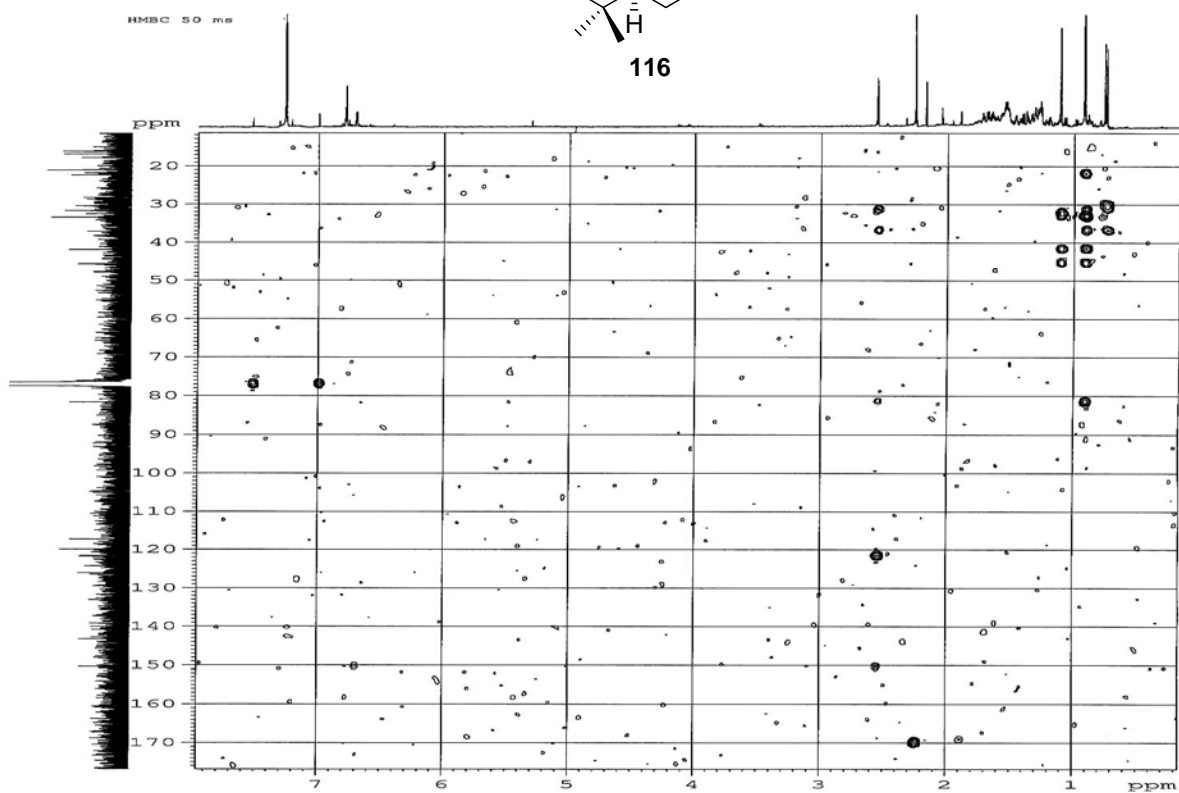
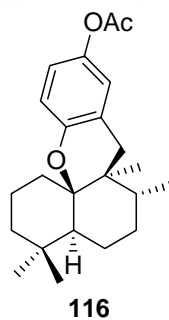
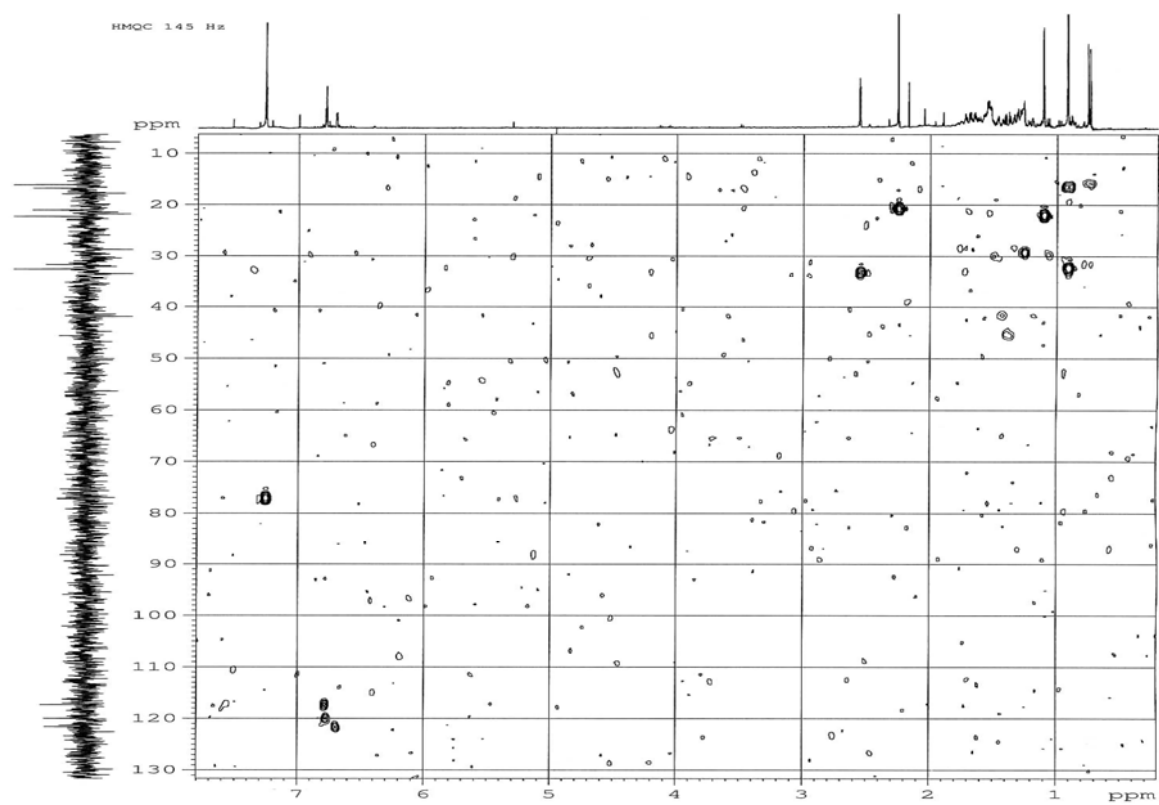


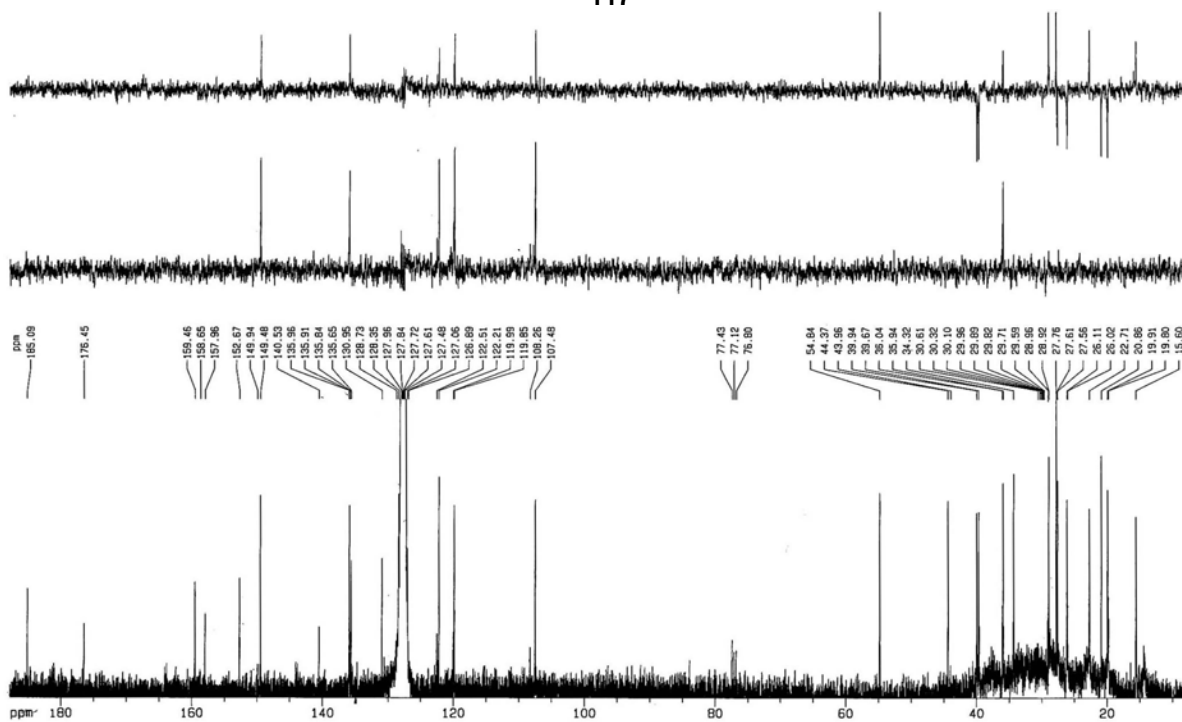
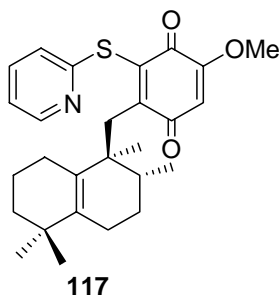
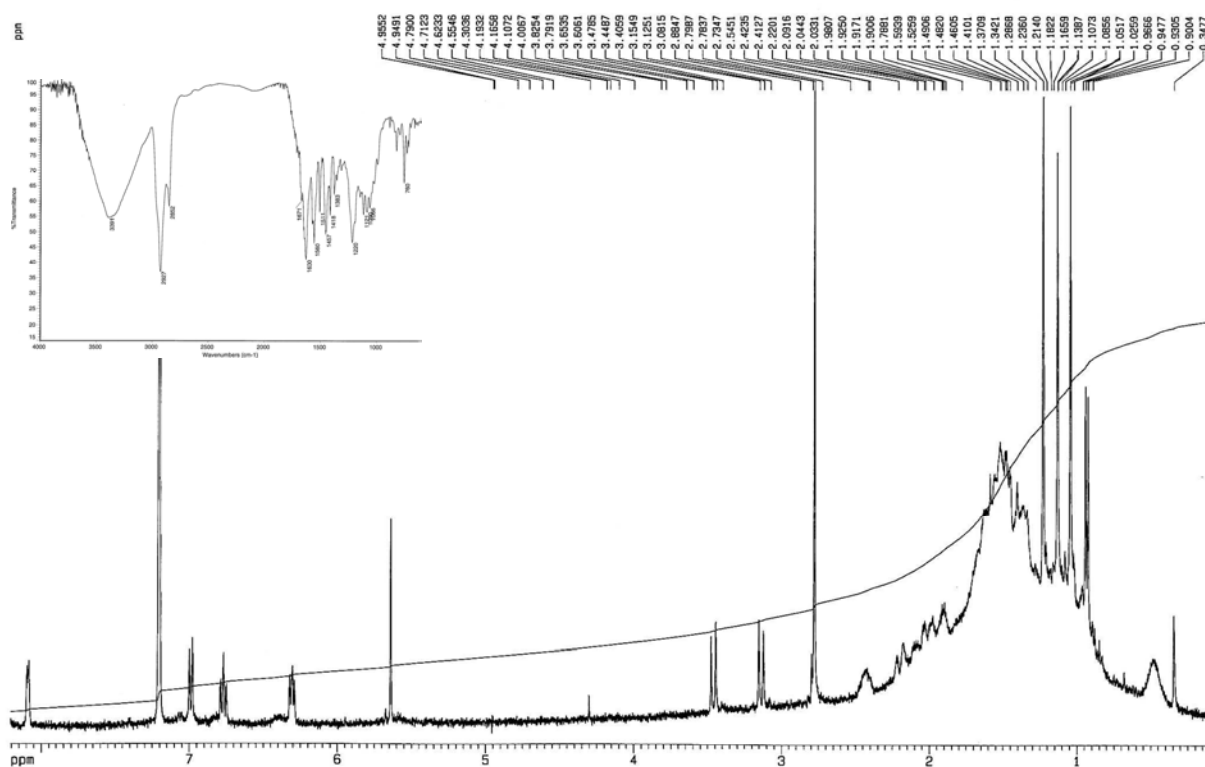


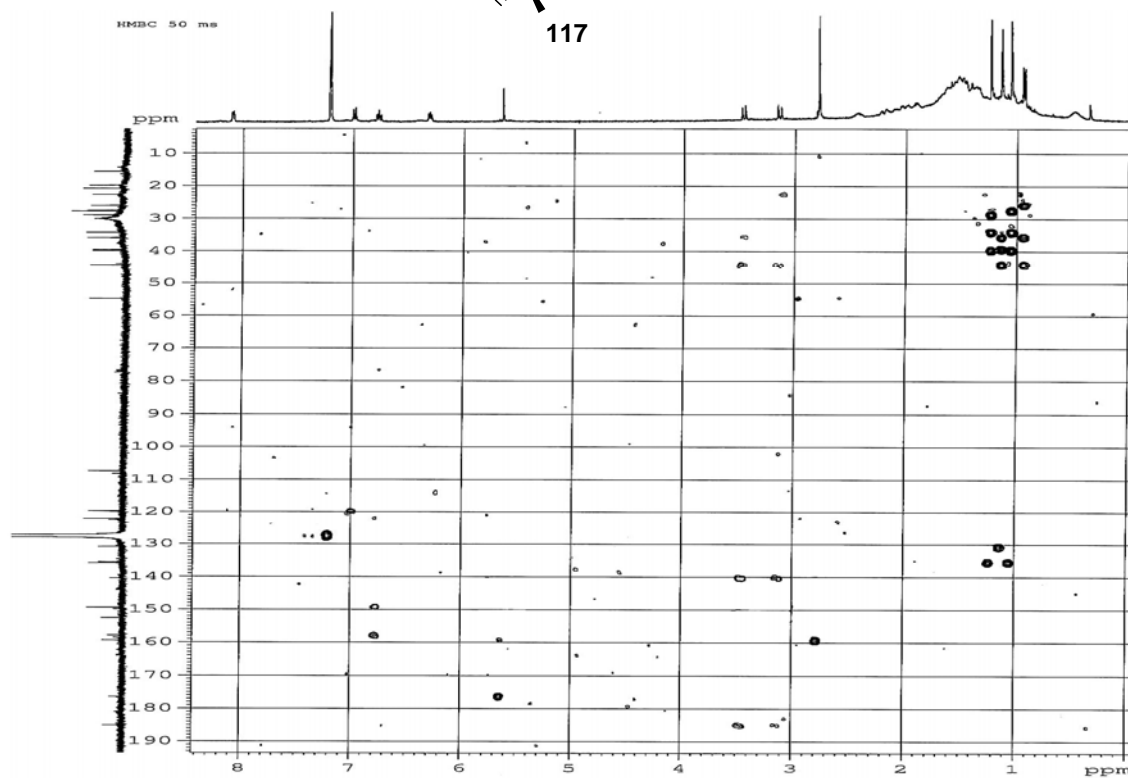
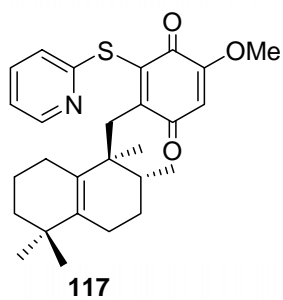
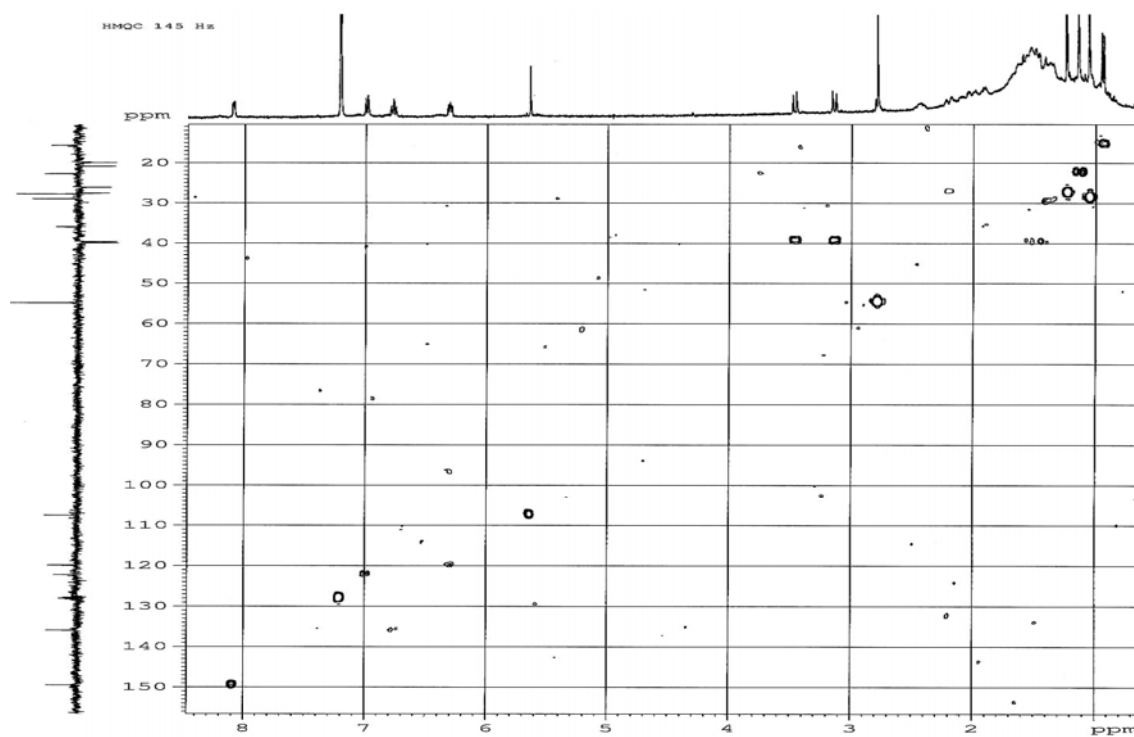


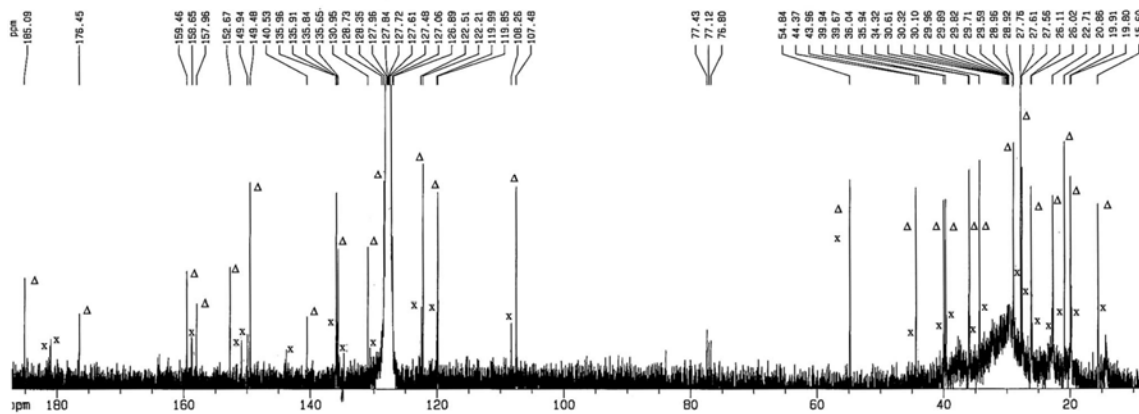
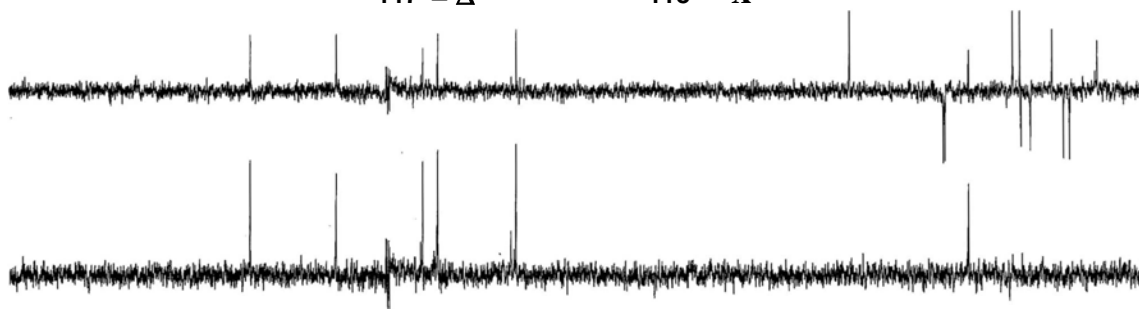
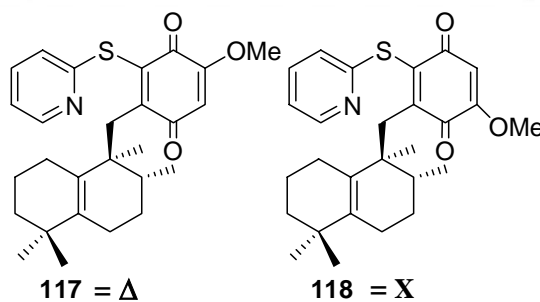
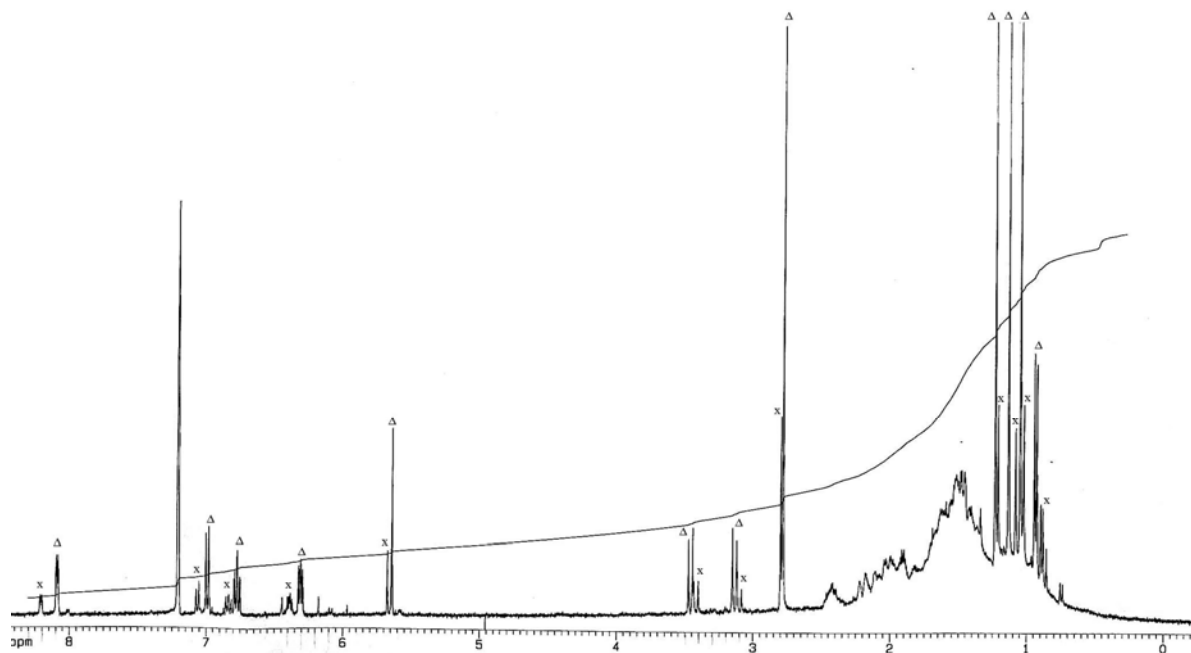


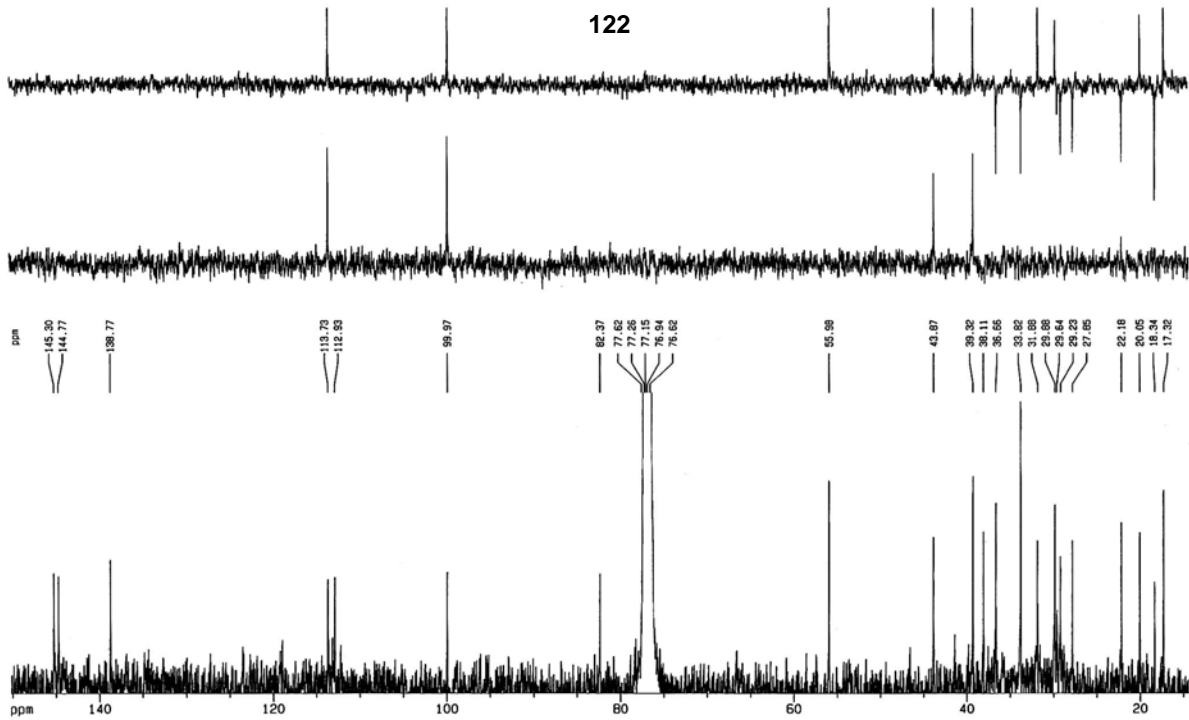
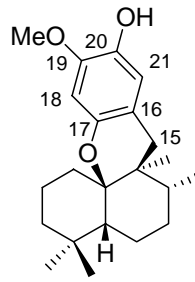
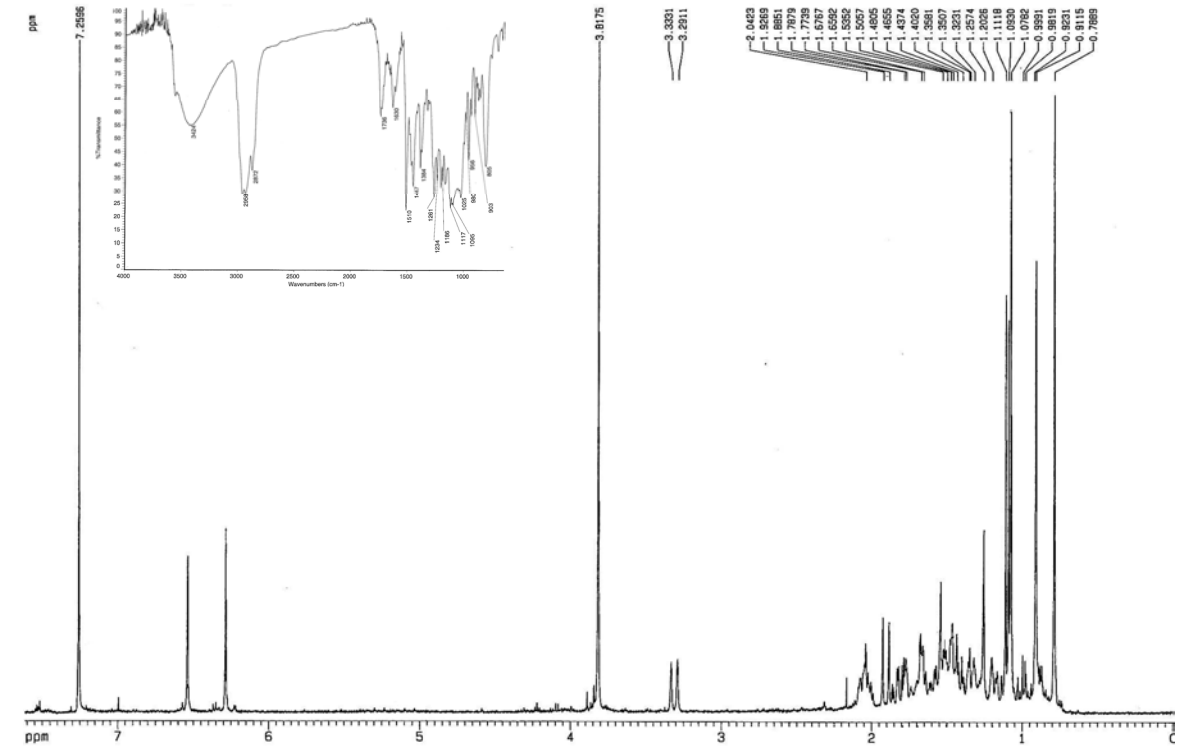


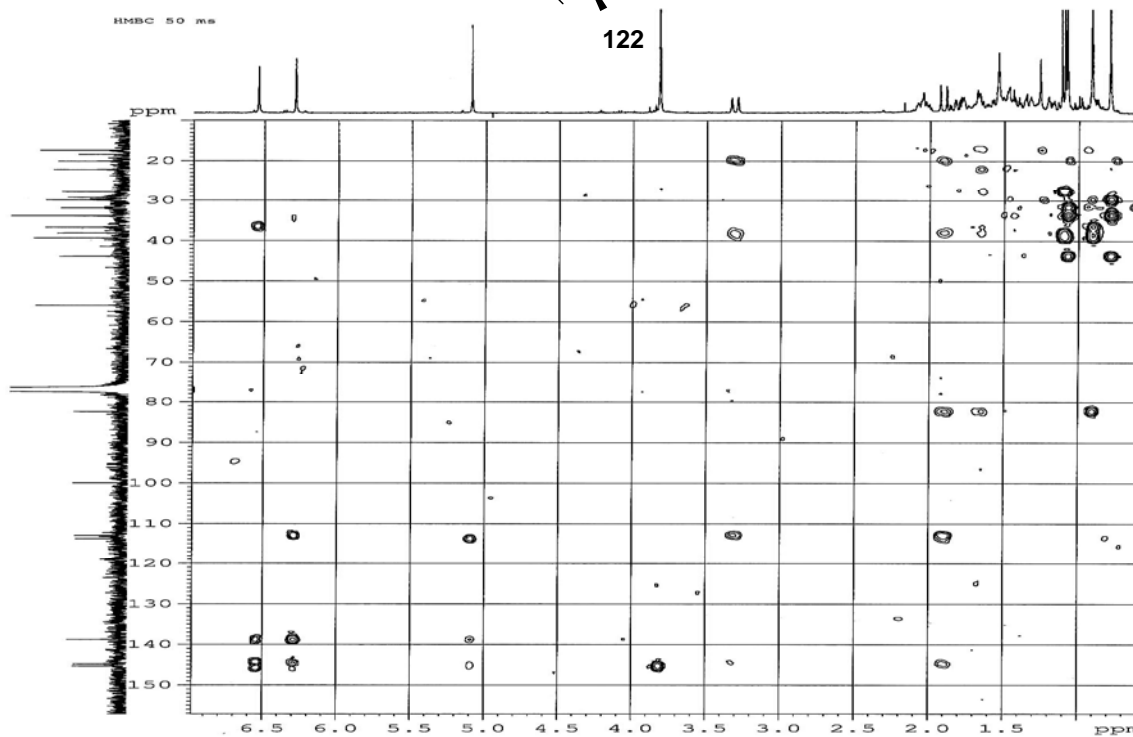
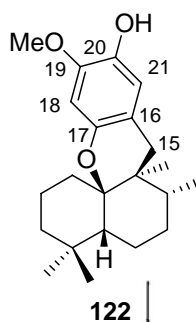
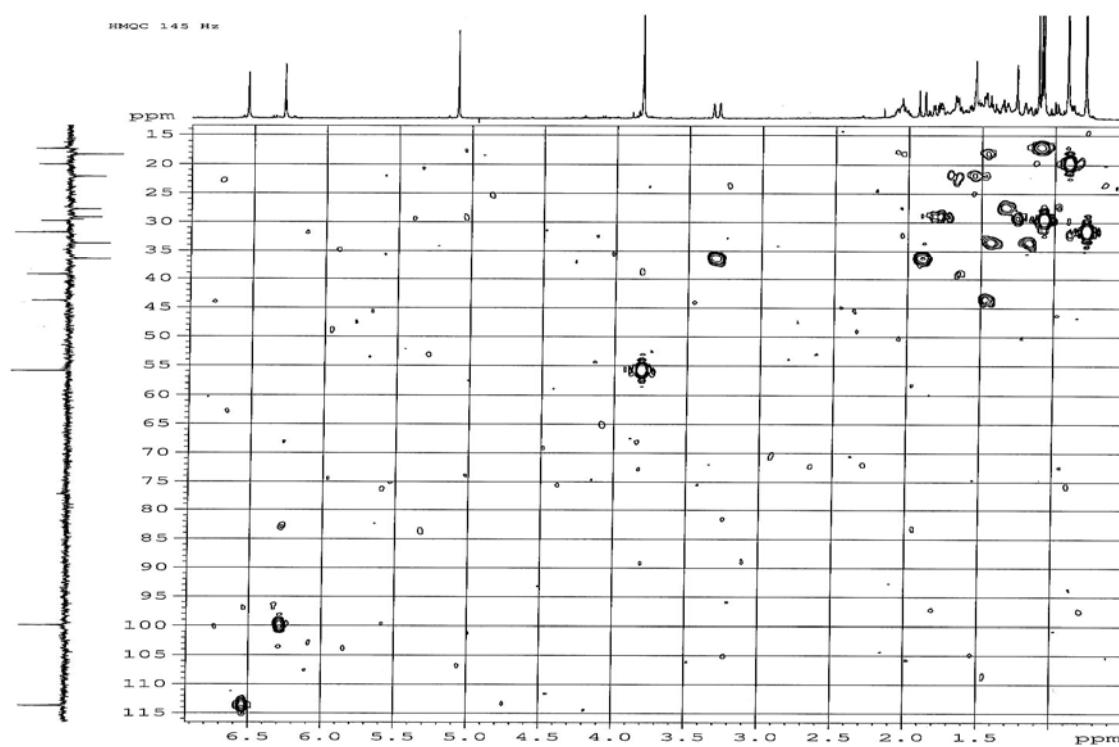


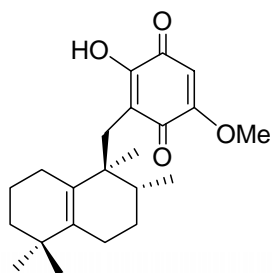
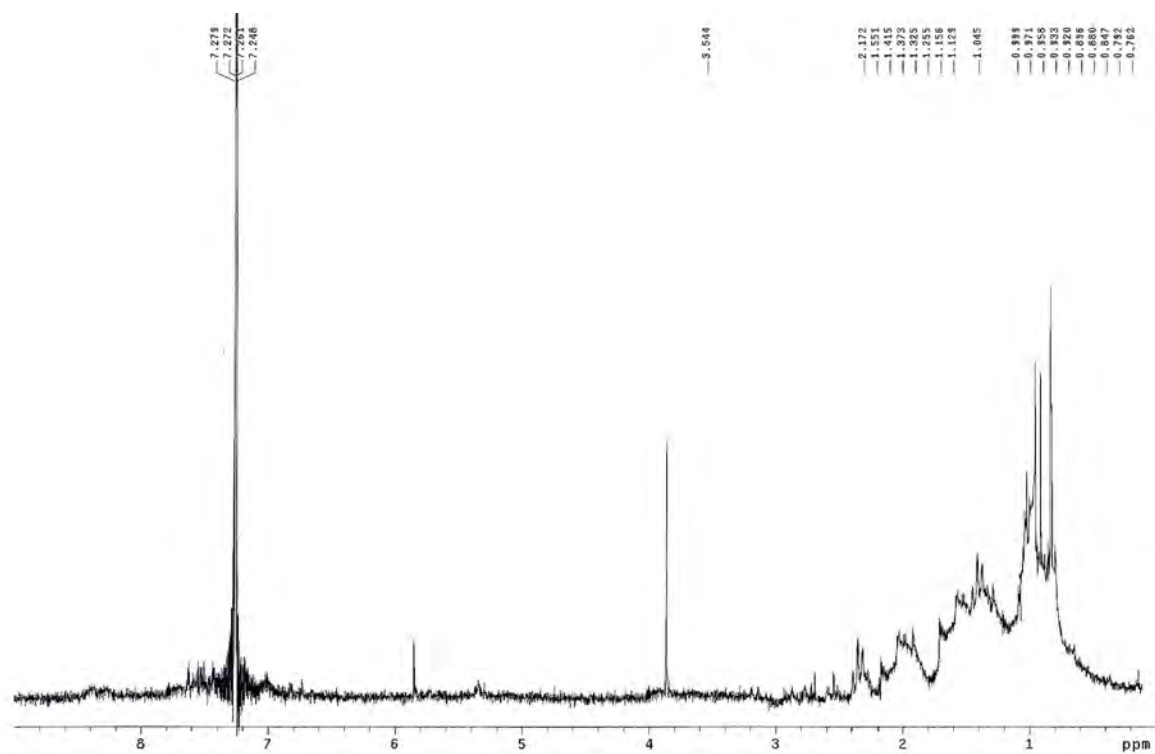




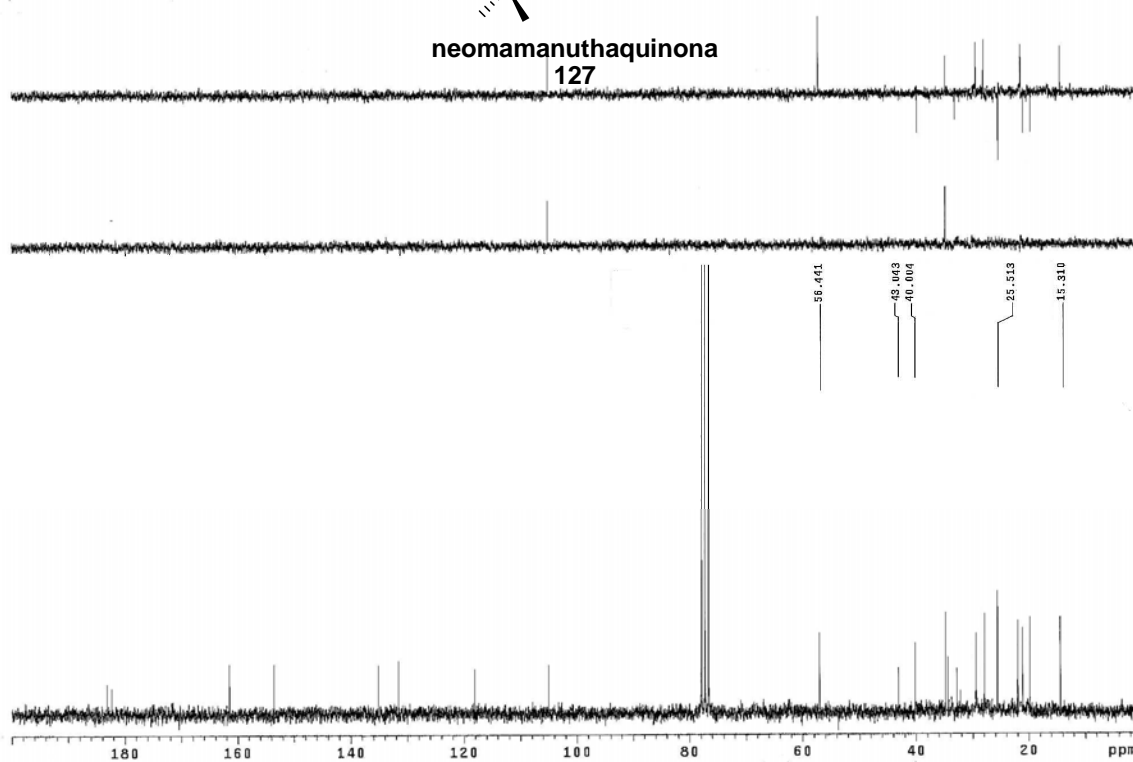


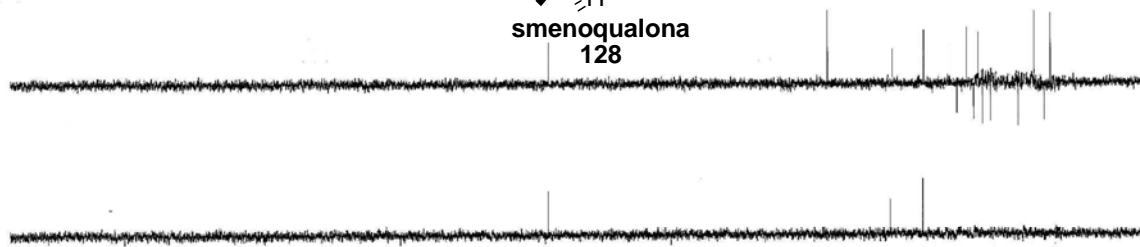
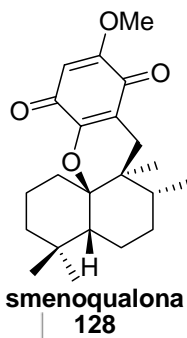
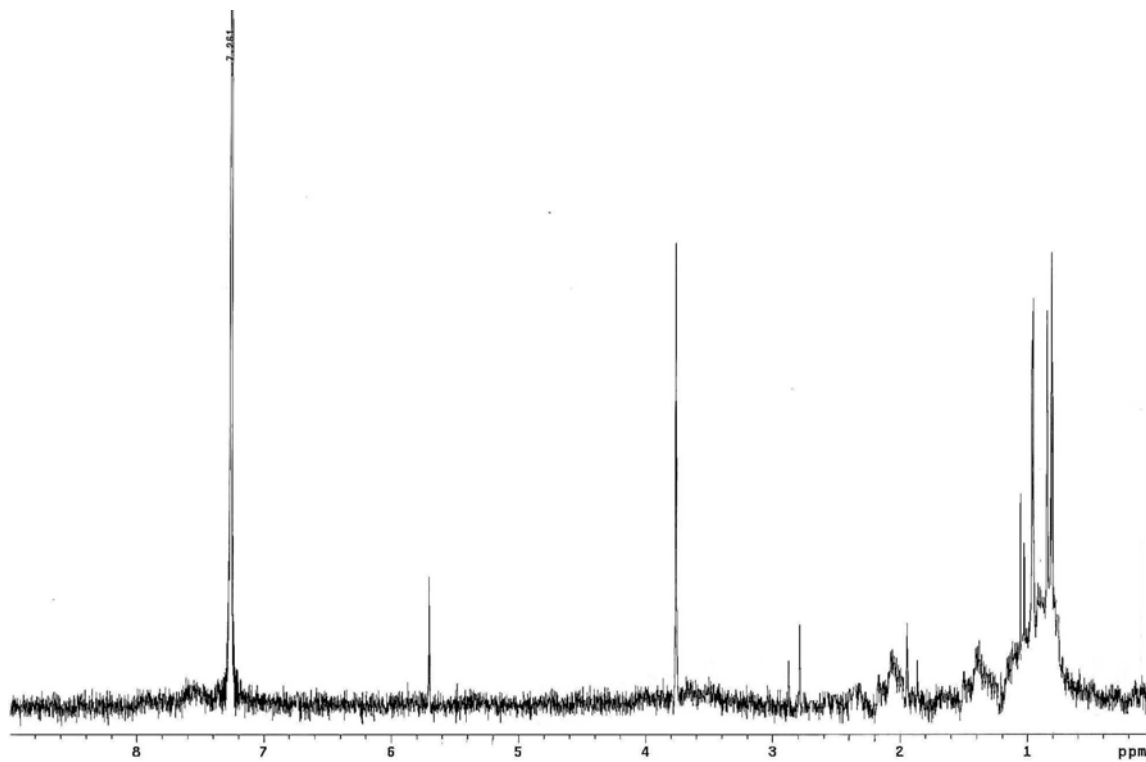


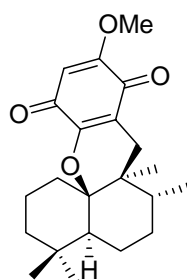
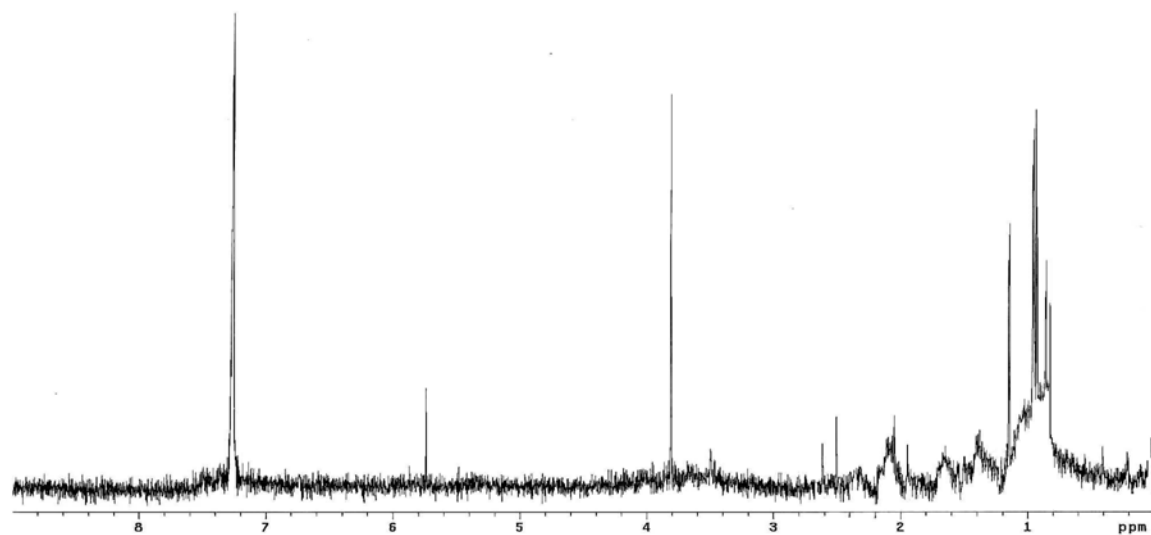




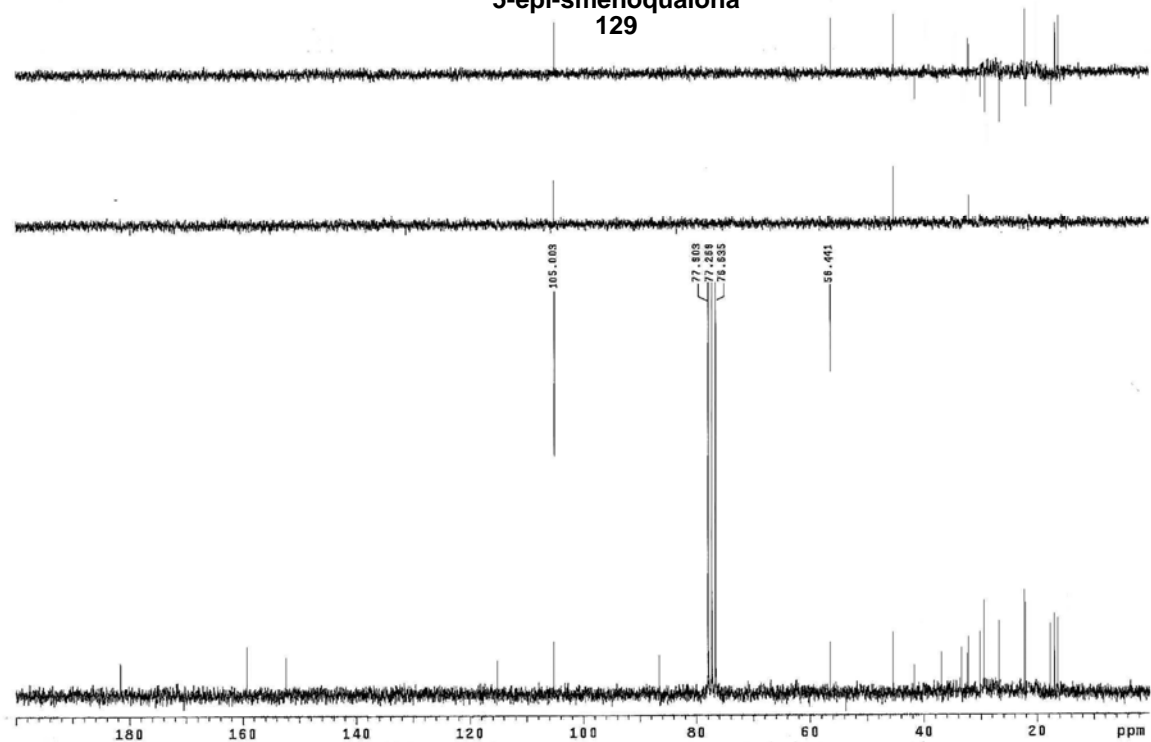
neomamanuthaquinona
127

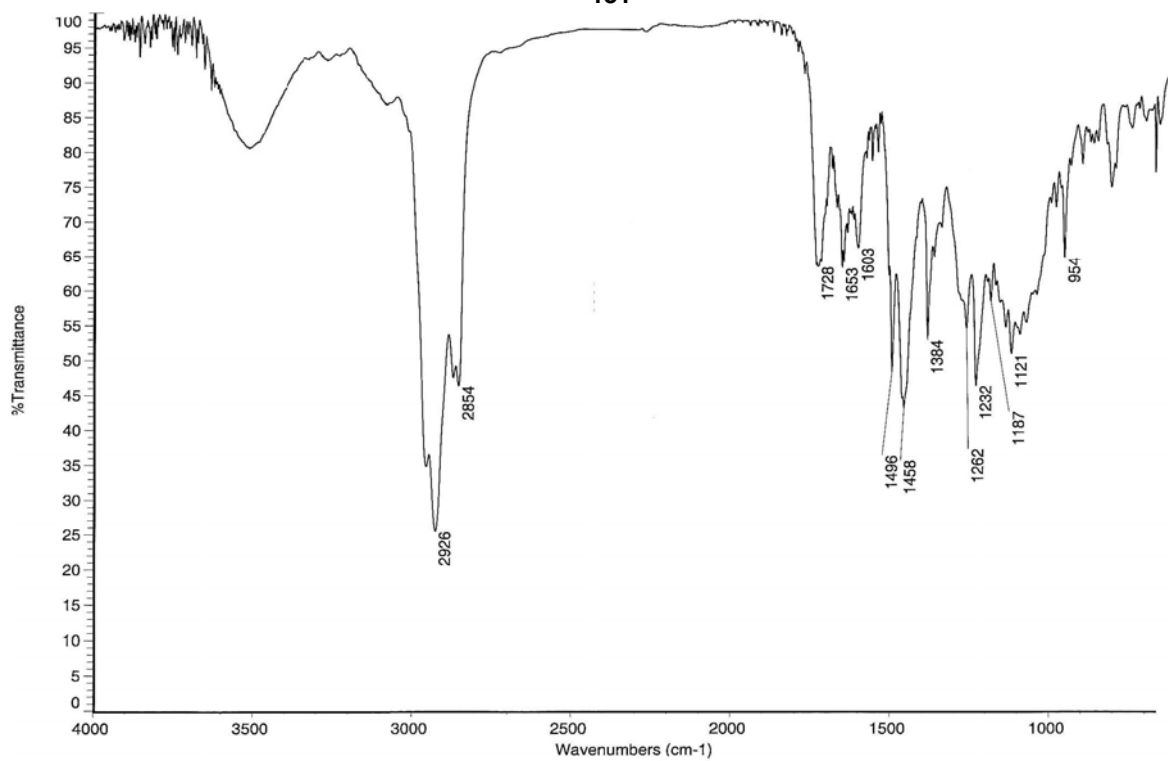
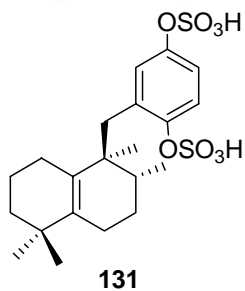
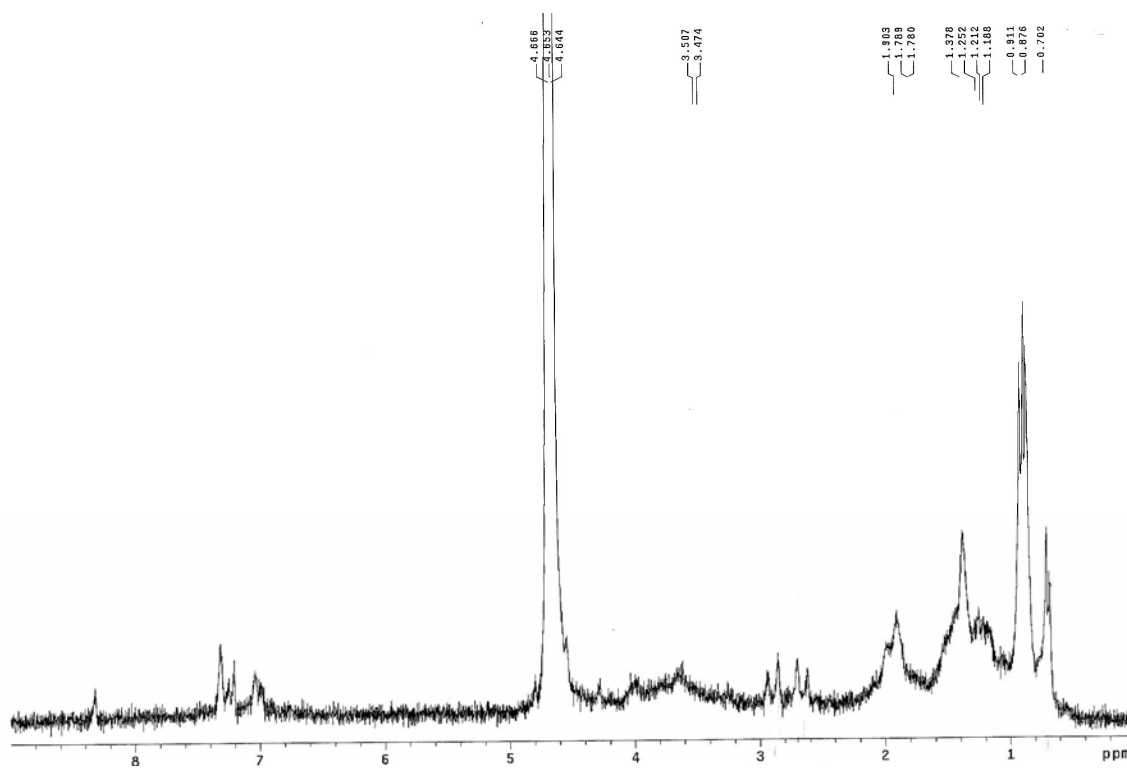






**5-epi-smenoqualona
129**





DATOS CRISTALOGRAFICOS

Difracción de Rayos X de 76:

Instrumentación

Las medidas de las intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difactómetro de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, usando radiación CuK_α ($\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$).

Difracción de RX en monocristal

Compuesto $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$

Para la determinación estructural del compuesto $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.5 x 0.6 x 0.6 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular $2^\circ < \theta < 20^\circ$. Una vez determinada la celda elemental y la simetría del cristal se midieron las intensidades difractadas mediante barridos $\omega/2\theta$ hasta un ángulo máximo de Bragg de 120° , recogiendo 2304 reflexiones. Una vez realizadas las correcciones de Lorentz y polarización quedaron 1100 reflexiones observadas [$I > 2\sigma(I)$] para la resolución y refinamiento de la estructura. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de C y O, se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía.¹¹⁸

La estructura se resolvió en el grupo espacial monoclinico P2_1 ($N^\circ = 4$) usando métodos directos. Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono y oxígeno condujeron a los factores de acuerdo $R = 0.0569$, $\omega R_2 = 0.1392$. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se calcularon teóricamente.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRYSTMOS¹¹⁹ para la toma de datos, XRAY80¹²⁰ para la reducción de datos y SHELXTL^{TM121} para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

En la Tabla 21 se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ se presenta en la Fig. 41.

¹¹⁸ International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, 1995.

¹¹⁹ M. Martínez-Ripoll, F. H. Cano, An Interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers. Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, 1996.

¹²⁰ J. M. Stewart, F. A. Kundell, J. C. Baldwin. The X-RAY80 System. Computer Science Center, University of Maryland. College Park, Maryland, USA, 1990.

¹²¹ Siemens SHELXTLTM Version 5.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, WI 53719, 1995.

Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₈ O ₃
Peso molecular	280.39
Temperatura	293(2)K
Longitud de onda	1.54180 Å
Sistema cristalográfico, grupo espacial	Monoclínico, P2(1)
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.763(2) Å alpha = 90 deg. b = 8.288(2) Å beta = 114.98 deg. c = 10.565(6) Å gamma = 90 deg
Volumen	774.9(3) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1.202 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.635 mm ⁻¹
F(000)	308
Tamaño del cristal	0.5 x 0.6 x 0.6 mm
Límites de θ	4.62-60.02 deg
Límites de los índices	-10<=h<=10, 0<=k<=9, -11<=l<=11
Reflexiones recogidas	2304/1246 [R (int)=0.0694]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	1245/1/187
Bondad del ajuste en F ²	1.142
Índice R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0569, ωR2 = 0.1392
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0706, ωR2 = 0.1759
Parámetro de estructura absoluta	0.04(73)
Coefficiente de extinción	0.0140(21)

Tabla 21

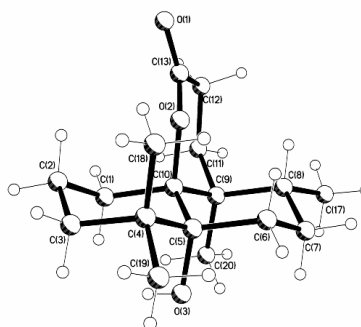
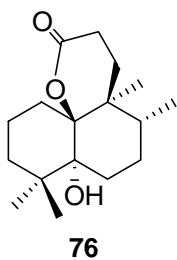


Figura 41

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Utilizando ácido *ent*-halímico aislado de *Hallimum viscosum* (Villarino de los Aires), como producto de partida se ha culminado con éxito la síntesis de la *ent*-halimanolida 15,16-epoxi-12-oxo-*ent*-halima-5(10),13(16),14-trien-18,2 β -olida, mediante dos vías diferentes.
2. La síntesis de la mencionada *ent*-halimanolida ha permitido corroborar la estructura del producto natural y establecer su configuración absoluta.
3. Se ha realizado una revisión de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona de esqueleto drimano y drimano reordenado y se han clasificado en ocho grupos atendiendo a criterios biogénéticos. En dicha clasificación se indica la fuente natural de la que proceden, su actividad biológica y los aspectos relativos a la síntesis en los casos que corresponde.
4. A partir de ácido *ent*-halímico se han sintetizado los sesquiterpenos quinona/hidroquinona naturales aureol, neomamanuthaquinona y smenoqualona y se ha desarrollado una síntesis formal de cyclosmenospongina.
5. Se han planteado dos aproximaciones sintéticas diferentes para la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona pero sólo la utilización de la reacción fotoquímica de Barton ha permitido la obtención de las mismas mediante la aproximación AB \rightarrow ABD \rightarrow ABCD.
6. Mediante la aproximación AB \rightarrow ABC \rightarrow ABCD se ha obtenido un intermedio avanzado en la síntesis de sesquiterpenos quinona/hidroquinona, 5 α -hidroxi-14,15,16-trinor-*ent*-haliman-13,10 β -olida, **44**
7. La reducción de la posición C-18 de ácido *ent*-halímico se ha realizado con muy buen rendimiento mediante el procedimiento de Huang-Minlon.

8. La valoración biológica de la *ent*-halimanolida **64** indica que es activa frente a una línea celular tumoral humana, HeLa. **44** sin embargo no resulta activa frente a ninguna de las líneas celulares tumorales en las que ha sido evaluada.
9. La valoración biológica realizada con algunos de los sesquiterpenos quinona/hidroquinona intermedios en la síntesis de aureol **128**, neomamanuthaquinona **140** y smenoqualona **143**, así como el propio aureol **128**, indican que estos compuestos son activos como antitumorales a concentraciones de 10^{-5} .
10. Los estudios para la obtención de los sulfato-derivados del sesquiterpeno quinona/hidroquinona **127** han permitido abrir una nueva vía a la síntesis de productos naturales como los adociasulfatos o los sesquiterpenos quinona/hidroquinona sulfatados.

NUMERACIÓN DE COMPUESTOS

