

**VNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**



**Los metabolitos marinos bioactivos como productos emergentes en Biomedicina. Síntesis de Luffarinas**

**Aitor Urosa Guarido**

**Junio 2015**

**VNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**Los metabolitos marinos bioactivos como productos emergentes en  
Biomedicina. Síntesis de Luffarinas**

Trabajo presentado para optar al  
Título de Doctor por:

**Aitor Urosa Guarido**

**Salamanca, Junio de 2015**

**Visado en Salamanca**

**Junio de 2015**

**Fdo: Pilar Basabe Barcala**

**Isidro Sánchez Marcos**

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los Dres. Dña. PILAR BASABE BARCALA y D. ISIDRO SÁNCHEZ MARCOS, a quienes quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la ayuda prestada y el interés mostrado hasta la conclusión del mismo.

También me gustaría agradecer el apoyo brindado en todo momento por los Dres. D. Julio González Urones, D. David Díez Martín, Dña. Rosalina Fernández Moro, D. Narciso Martín Garrido y Dña. M<sup>ª</sup> José Sexmero Cuadrado.

De igual manera, querría agradecer a la Junta de Castilla y León, a la Unión Europea y al Fondo Social Europeo la concesión de una beca predoctoral de formación de Personal Investigador de Reciente Titulación Universitaria en el año 2011.

De igual forma, querría agradecer la ayuda prestada por la Dra. Dña. Anna Lithgow del Servicio General de RMN, el Dr. D. César Raposo del Servicio de Espectrometría de Masas, la Dra. Dña. Francisca Sanz del Servicio de Difracción de Rayos X, y al Dr. D. José Manuel Padrón del Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” de la Universidad de la Laguna por la realización de las pruebas SAR. También me gustaría agradecer al Prof. Dr. D. Ernest Giralt y a todos los que forman el grupo de investigación Diseño, síntesis y estructura de péptidos y proteínas por darme la oportunidad de realizar una estancia en su laboratorio.

También merecen un agradecimiento especial M<sup>a</sup> José P. y Marisa M. por su ayuda tanto en el desarrollo del trabajo de laboratorio como en gestiones administrativas posteriores.

También quiero agradecer a todos y cada uno de mis compañeros los que aún están y los que ya marcharon, la ayuda prestada durante la realización del presente trabajo y porque todos han dejado algo en mí, ya sea con sus conocimientos, sus consejos o su simple compañía.

A Araceli y María, porque de no ser por ellas aún sería ese patoso de hace unos años, a Ana Gil e Isabel, por esos buenos momentos entre reacciones sin los cuales el tiempo de realización de este trabajo no habrían sido lo mismo, a Carlos por la gran sabiduría que compartió conmigo y por su inmensa paciencia ante las oleadas de preguntas, a Carmen, Sara, por la energía que nos transmiten con su sola presencia, a Mateo por ser mi compañero de armas sobretodo en la recta final, a las doctoras Ana B y Magda, por todos esos buenos ratos de risa vividos dentro y fuera del laboratorio, a Javier Peña, por su compañía y ayuda a horas intempestivas, y a Mari Fe por toda la ayuda y apoyo prestados. A Javi M., Javi P., Ángela, Yaiza y demás nuevas incorporaciones porque me muestran esas ganas del comienzo que nunca hay que perder. También quería acordarme de Ignacio y Alejandro, mi legado en el laboratorio, la química de productos naturales queda en buenas manos. Y, por supuesto, a Juan, lo mejor siempre se deja al final, por esa amistad iniciada al comienzo de esta andadura, y por estar siempre ahí cuando le he necesitado.

**¡MUCHÍSIMAS GRACIAS A TODOS!**

*A mis padres y a mi hermana, por su apoyo incondicional en cada momento clave de mi vida. Y por confiar siempre en mi potencial y en mi capacidad, GRACIAS.*

*Y sobre todo a ti, a esa niña que apareció en mi vida junto a una brisa de verano y decidió quedarse conmigo para hacerme la vida más fácil y feliz. Porque aunque todo lo que ponga de aquí en adelante te suene a chino mandarín, este trabajo también es tuyo. Nunca te lo agradeceré lo suficiente.*

Todos somos científicos cuando somos niños, pero al crecer, sólo algunos conservan un poco de esa curiosidad que es la madre de la ciencia.

**Juan Aguilar M.** Biólogo teórico.

## ÍNDICE

---

---

<u>Apartado</u>	<u>Página</u>
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
<b>4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b>	
<b>4.1. Síntesis de luffarina I y 16-<i>epi</i>-luffarina I</b>	<b>61</b>
4.1.1. Síntesis del intermedio A	63
4.1.2. Síntesis del intermedio B	73
4.1.3. Síntesis del intermedio C y Métodos de separación	79
4.1.4. Síntesis de luffarina I (24) y 16- <i>epi</i> -luffarina I (25)	85
4.1.5. Síntesis estereoselectivas	91
<b>4.2. Síntesis de luffarina A</b>	<b>123</b>
<b>4.3. Síntesis de luffarina L y 16-<i>epi</i>-luffarina L</b>	<b>131</b>
4.3.1. Síntesis de 16- <i>epi</i> -luffarina L	132
4.3.2. Síntesis de luffarina L	145
<b>4.4. Síntesis de luffarina I</b>	<b>159</b>
<b>5. VALORACIONES BIOLÓGICAS</b>	<b>165</b>
<b>6. TÉCNICAS GENERALES</b>	<b>171</b>
<b>7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</b>	
<b>7.1. Síntesis de luffarina I y 16-<i>epi</i>-luffarina I</b>	<b>181</b>
<b>7.2. Síntesis de luffarina A</b>	<b>245</b>
<b>7.3. Síntesis de luffarina L y 16-<i>epi</i>-luffarina L</b>	<b>255</b>
<b>7.4. Síntesis de luffarina I</b>	<b>279</b>
<b>8. TABLAS DE RMN <sup>13</sup>C</b>	<b>285</b>
<b>9. TABLAS DE RMN 2D</b>	<b>311</b>

<b>10. CONCLUSIONES</b>	<b>365</b>
<b>11. ESPECTROSCOPIA</b>	<b>373</b>
<b>12. LISTA DE COMPUESTOS</b>	<b>453</b>

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

- $[\alpha]_D^{20}$ : rotación específica o poder rotatorio medido a 20 °C y a 589 nm (línea D de emisión del sodio)
- °C: grado(s) centígrado(s)
- **Ac**: acetilo
- **Ac<sub>2</sub>O**: anhídrido acético
- **AcOEt**: acetato de etilo
- **AcOH**: ácido acético
- **aq**: acuoso
- **BINOL**: 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno
- **BMS**: borano-dimetil-sulfuro
- **nBuLi**: *n*-butil litio
- **sBuLi**: *sec*-butil litio
- **tBuOOH**: *terc*-butil hidroperóxido
- **tBuOH**: *terc*-butanol
- **tBuOK**: *terc*-butóxido potásico
- **CC**: Cromatografía en Columna
- **CCF**: Cromatografía en Capa Fina
- **Cl**: ionización química
- **CM**: Cross Metathesis
- **cm<sup>-1</sup>**: número de onda
- **COSY**: COrrrelation SpectroscopY
- **mCPBA**: ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H)
- **CSA**: ácido canforsulfónico
- **DBU**: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- **DCC**: 1,3-diciclohexil carbadiimida
- **DCM**: diclorometano
- $\delta$ : desplazamiento químico
- **d**: doblete (en resonancia magnética)
- **dd**: doble doblete (en resonancia magnética)
- **DEPT**: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
- **DHP**: 3,4-dihidro-2H-pirano
- **DIAD**: diisopropilazadicarboxilato
- **DIB**: (diacetoxiiodo) benceno
- **DIBAL-H**: diisobutil aluminio hidruro
- **DIPEA**: diisopropil etil amina
- **(+)- DIPT**: diisopropil tartrato
- **DMF**: dimetil formamida
- **DMP**: Dess-Martin peryodinano
- **DMPA**: dimetil amino piridina
- **DMSO**: dimetil sulfóxido
- **dppf**: 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
- **dt**: doble triplete (en resonancia magnética)
- **EDAC**: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbadiimida
- **E.M.A.R.**: Espectroscopía de Masas de Alta Resolución
- **E.M.A.R.I.E.**: Espectrometría de Masas de Alta Resolución de Ionización por Electrospray
- **E.M.I.E.**: Espectroscopía de Masas de Impacto Electrónico
- **Et**: etilo
- **EtOH**: etanol
- **FAB**: Fast Atom Bombardement
- **g**: gramo(s)
- **h**: hora(s)
- **HMBC**: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMQC**: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence

- **HMPA:** hexametil fosforamida
- **HRMS:** High Resolution Mass Spectrum
- **HWE:** Horner-Wadsworth-Emmons
- **Hz:** Hertzio
- ***i*-Pr:** isopropil
- **IR:** infrarrojo
- ***J*:** constante de acoplamiento
- **KHMDS:** hexamentildisililazida de potasio
- **LDA:** diisopropilamiduro de litio
- **LTA:** tetraacetato de plomo
- **μ:** micro
- **m:** multiplete (en resonancia magnética)
- **Me:** metilo
- **MeCN:** acetonitrilo
- **Me<sub>2</sub>CO:** acetona
- **MeOH:** metanol
- **min.:** minuto
- ***m*CPBA:** ácido *m*-cloroperbenzónico
- **MHz:** Megahertzio
- ***m/z*:** relación masa/carga
- **NaOMe:** Metóxido de sodio
- **NMO:** óxido de *N*-metil morfolina
- **nOe:** nuclear Overhauser effect
- **PCC:** clorocromato de piridinio
- **Ph:** fenilo
- **PLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub>
- **sPLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub> secretor
- **cPLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólico
- **ppm:** partes por millón
- **PPTS:** *p*-toluensulfonato de piridinio
- **RCM:** Ring Closing Metathesis
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY:** Rotating Overhauser Enhancement Spectroscopy
- **s:** singlete (en resonancia magnética)
- **t:** triplete (en resonancia magnética)
- **t. a.:** temperatura ambiente
- **TBAF:** flururo de tetrabutil amonio
- **TBS/TBDMS:** *terc*-butildimetilsililo
- **tdd:** triple doble doblete (en resonancia magnética)
- **THF:** tetrahidrofurano
- **TMSCHN<sub>2</sub>:** trimetilsilildiazometano
- **TMSCl:** cloruro de trimetilsililo
- **TMSLi:** trimetilsilil litio
- **TOF:** tiempo de vuelo (time of flight)
- **TPAP:** perrutanato de tetrapropilamonio

## 1. INTRODUCCIÓN

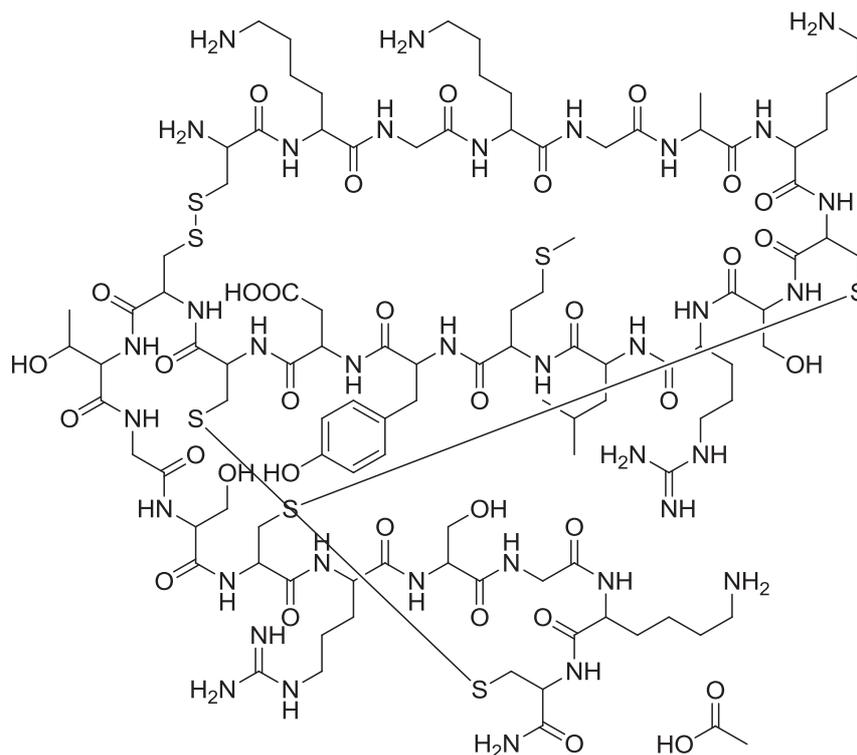
---

El ecosistema marino, más del 70% de la superficie del planeta, es una fuente muy rica en productos químicos con actividad biológica. Muchos organismos marinos son muy sensibles al ataque de depredadores y por tanto, han desarrollado metabolitos secundarios tóxicos que emplean para su defensa.<sup>1</sup>

Algunos de los compuestos aislados de organismos marinos ya han sido introducidos para su uso farmacéutico. Así Prialt® (Ziconotide) es un fármaco usado en el tratamiento de dolor crónico. Es un derivado aislado del veneno de la especie *Conus magus* de la familia de los caracoles cono marinos.

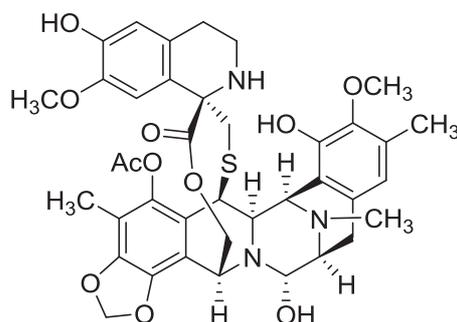
---

<sup>1</sup> Ebada, S. S.; Lin, W.; Proksch, P. *Marine Drugs*, **2010**, *8*, 313.



Ziconotide

Otro ejemplo representativo de fármacos de origen marino es el Yondelis® (Trabectedin o ET-743) usado como antitumoral en el sarcoma de tejidos blandos y pendiente de su aprobación para tumores de endometrio. Se aisló en origen del tunicado *Ecteinascidia turbinata*<sup>2</sup> y actualmente se produce por semisíntesis.



Yondelis®

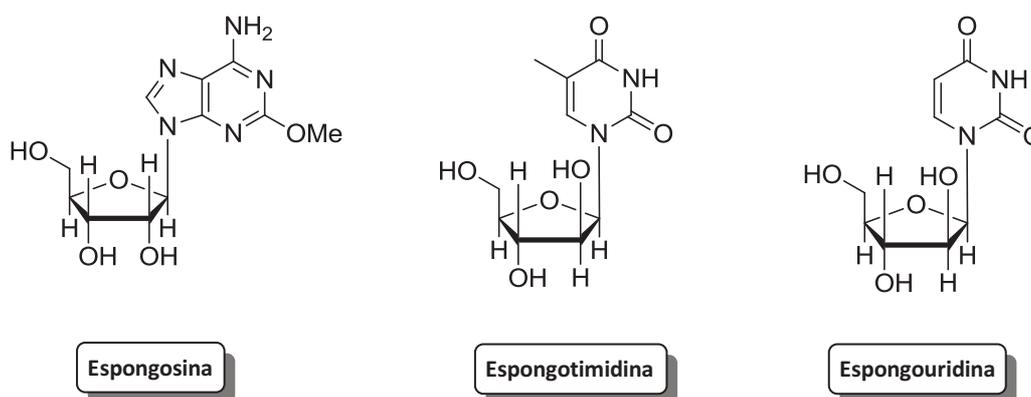
<sup>2</sup> Rinehart, K. L.; Lithgow-Bertelloni, A. M. *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 248086q.

Existen otros como Aplidin, aislado del tunicado *Aplidium albicans*<sup>2</sup> o Kahalalide F, aislado del molusco marino *Elysia oruafa*<sup>3</sup>, que se encuentran en fase de ensayos clínicos.

La exploración del mar y de sus organismos se encuentra todavía en una etapa relativamente temprana. Aunque la biodiversidad de los océanos es mucho mayor que la de los ecosistemas terrestres, su aprovechamiento para identificar nuevos compuestos químicos apenas ha comenzado: actualmente se obtienen 11.000 sustancias naturales de fuentes marinas, mientras que las sustancias naturales de origen terrestre son más de 155.000.<sup>4</sup>

Aunque los organismos marinos encierran un gran potencial como fuente de compuestos bioactivos, la dificultad de trabajar con estos organismos radica en las enormes cantidades de materia prima necesarias para obtener cantidades útiles de compuesto. Este problema ha propiciado avances en las técnicas de acuicultura así como en la obtención de los compuestos activos por síntesis o semisíntesis.

Dentro de los organismos marinos, las esponjas han sido consideradas como una “mina de oro” y, hasta el momento, se han descubierto más de 6.000 nuevos metabolitos de ellas.<sup>5</sup> Los primeros estudios de esponjas como fuente de agentes terapéuticos se realizaron en los años 1950 cuando Bergmann y colaboradores<sup>6</sup> aislaron tres nucleótidos novedosos: espongosina, espongotimidina y espongouridina a partir de la esponja del Caribe *Cryptotethya cripta*.



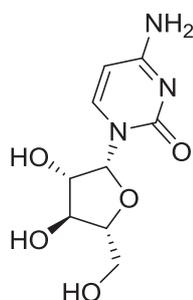
<sup>3</sup> M. T.; Otto, C. S.; Scheuer, P. J.; Dunbar, D. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6594.

<sup>4</sup> García Grávalos, D. *Revista OMPI*, 2009, *1*.

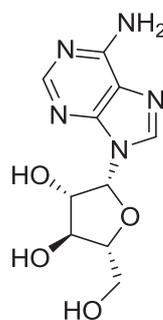
<sup>5</sup> Munro, M. H.; Blunt, S. W. *Marine Literatura Database (MarinLit)*, University of Canterbury, New Zealand, 2009.

<sup>6</sup> (a) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809. (b) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981. (c) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1501.

Los dos nucleósidos pirimidínicos contienen una arabinosa en lugar de la ribosa y la espongosina combina la ribosa con una nueva base (metoxiadenina). Dos de estas moléculas (espongosina y espongouridina) permitieron llegar mediante modificaciones sintéticas a los dos primeros fármacos de origen marino: Ara-C (Citarabina) como antitumoral y Ara-A (Vidarabina) como antiviral.



Citarabina

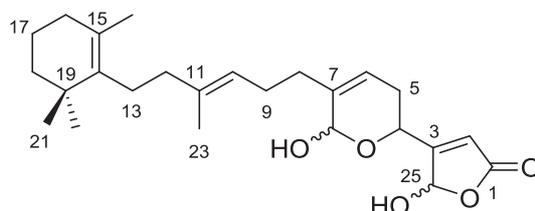


Vidarabina

Los compuestos mayoritariamente aislados de las esponjas son terpenoides, fundamentalmente sesterterpenos (C<sub>25</sub>) y triterpenos (C<sub>30</sub>). Teniendo en cuenta que en el presente trabajo se sintetizarán varios sesterterpenos, haremos una revisión de los sesterterpenos aislados de esponjas. Y como muchos de ellos presentan actividad relacionada con fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), también comentaremos ciertas características de dicho conjunto de enzimas.

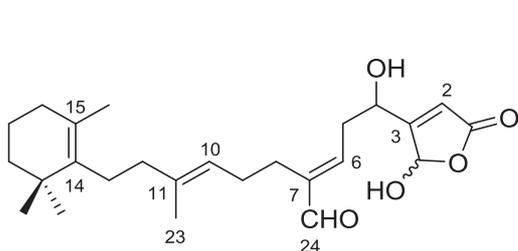
### 1.1. SESTERTERPENOS MÁS REPRESENTATIVOS AISLADOS DE ESPONJAS

Manoalida (I) es el compuesto más representativo de los sesterterpenos aislados de esponjas. Fue aislada por Scheuer y de Silva de la esponja *Luffariella variabilis* recogida en las islas Palau<sup>7</sup>. La actividad primera descrita para manoalida fue como antibiótico frente a *Streptomyces pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.

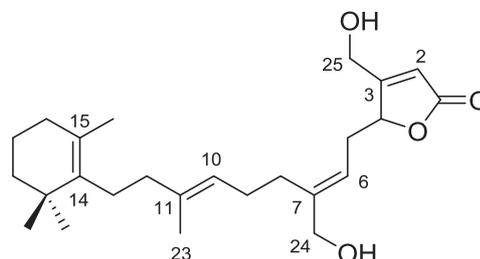


I Manoalida

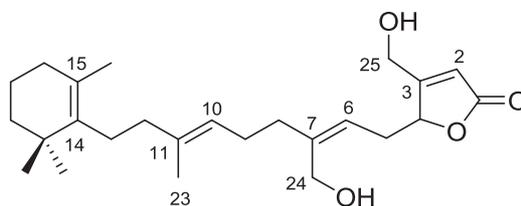
En un trabajo posterior<sup>8</sup>, los mismos autores aislaron de esponjas de las islas Palau otros metabolitos relacionados con manoalida como secomanoalida (II), (*E*)-neomanoalida (III) y (*Z*)-neomanoalida (IV). Todas ellas presentaban actividad frente a bacterias Gram positivas. Sus estructuras fueron confirmadas mediante síntesis.<sup>9</sup>



II Secomanoalida



III (*E*)-Neomanoalida



IV (*Z*)-Neomanoalida

<sup>7</sup> De Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1611.

<sup>8</sup> De Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3147.

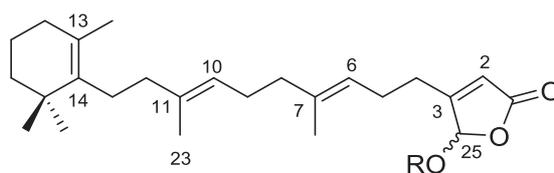
<sup>9</sup> (a) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5827. (b) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1191. (c) Jefford, C. W.; Rossier, J.-C.; Boukouvalas, J.; Huang, P. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 661.

La actividad biológica de manoalida se estudió posteriormente más profundamente<sup>10</sup> encontrándose que es un potente inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub>.

El conjunto de enzimas PLA<sub>2</sub> son importantes componentes de la maquinaria celular que responden al estímulo inflamatorio y mantienen la homeostasis celular mediante la remodelación de la membrana celular.

Alentados por la interesante actividad biológica de manoalida se hicieron nuevos estudios sobre componentes de esponjas, aislándose gran número de sesterterpenos. Muchos de estos sesterterpenos son bioactivos y en algunos casos, con estructuras relacionadas con manoalida:

#### 1.1.1. Luffariellolidas (V-VII) y Acantholidas A-E (VIII-XII)



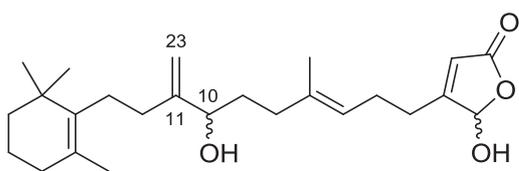
Luffariellolida	
	R
V:	H
VI:	CH <sub>3</sub>
VII:	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Se aislaron<sup>11</sup> de la esponja *Acanthodendrilla* procedente de Indonesia. Luffariellolida (V) se aisló anteriormente<sup>12</sup> de especies de *Luffariella*.

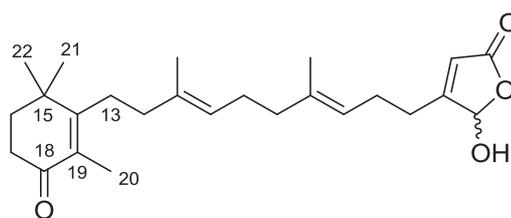
<sup>10</sup> (a) De Freitas, J. C.; Blankemeier, L. A.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1984**, *40*, 864. (b) Lombardo, D.; Dennis, E. A. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 7234. (c) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 449. (d) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2079. (e) Bennet, C. F.; Mong, S.; Clarke, M. A.; Kruse, L. I.; Croke, S. T. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 733. (f) Jacobson, P. B.; Marshall, L. A.; Sung, A.; Jacobs, R.S. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1557. (g) Ortiz, A. R.; Pisabarro, M. T.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1866.

<sup>11</sup> Elkhayat, E.; Edrada, R. A.; Ebel, R.; Wray, V.; van Soest, R.; Wiryowidagdo, S.; Mohamed, M. H.; Müller, W. E. G.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1809.

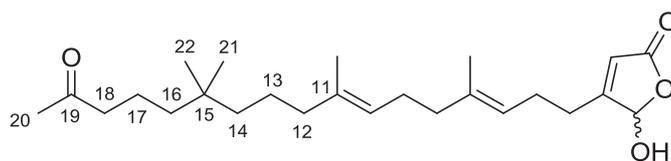
<sup>12</sup> Albizati, K. F.; Holman, T.; Faulkner, D. J.; Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1987**, *43*, 949.



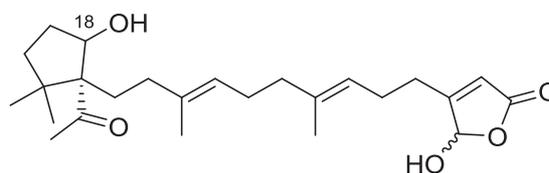
VIII Acantholida A



IX Acantholida B



X Acantholida C

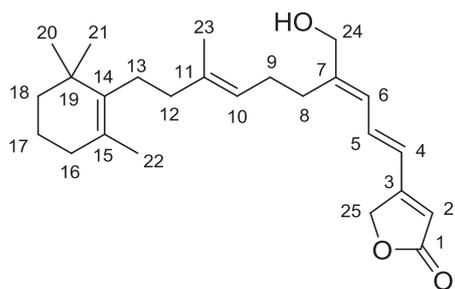
XI: 18R  
XII: 18S

En contraste con la inhibición irreversible frente a fosfolipasa A<sub>2</sub>, luffariellolida (V) es menos potente pero parcialmente reversible. Esto significa que V es un antiinflamatorio preferible para investigación farmacéutica<sup>12</sup>.

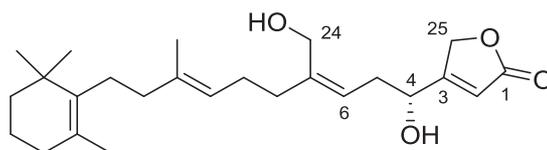
### 1.1.2. Luffariolidas A-J (XIII-XXI)

Constituyen un grupo de sesterterpenos análogos, que se han aislado de diferentes especies de *Luffariella*<sup>13</sup>. Todas las luffariolidas exhiben una significativa citotoxicidad frente a células L 1210 de leucemia murina.

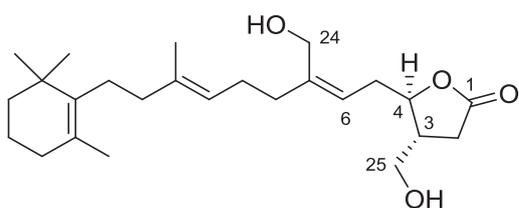
<sup>13</sup> (a) Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3503. (b) Kobayashi, J.; Zeng, C. M.; Ishibashi, M.; Sasaki, T. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 436. (c) Tsuda, M.; Endo, T.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kovayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1507.



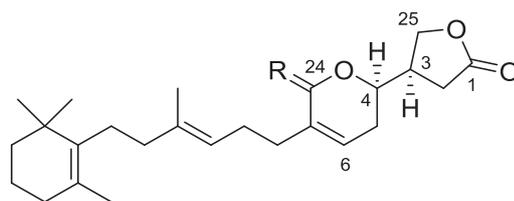
**XIII Luffariolida A**



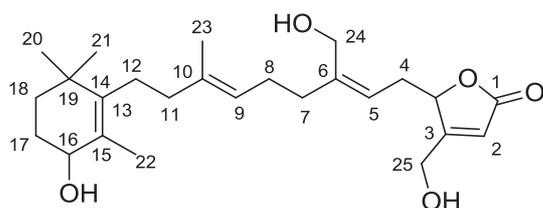
**XIV Luffariolida B**



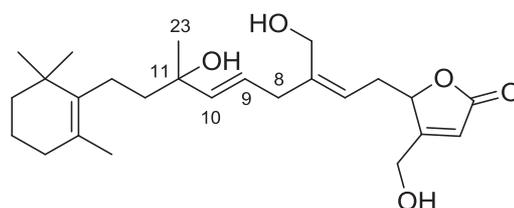
**XV Luffariolida C**



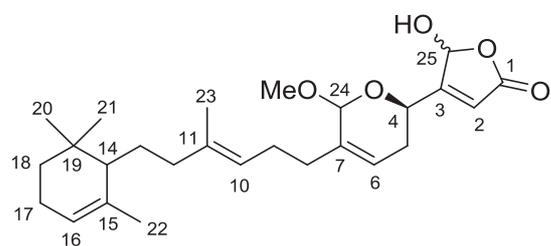
**XVI Luffariolida D R = H, OH**  
**XVII Luffariolida E R = O**



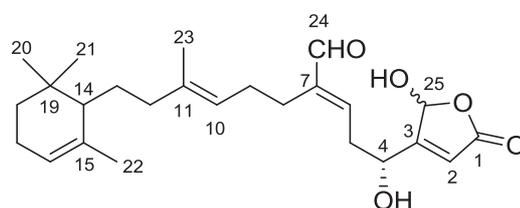
**XVIII Luffariolida F**



**XIX Luffariolida G**



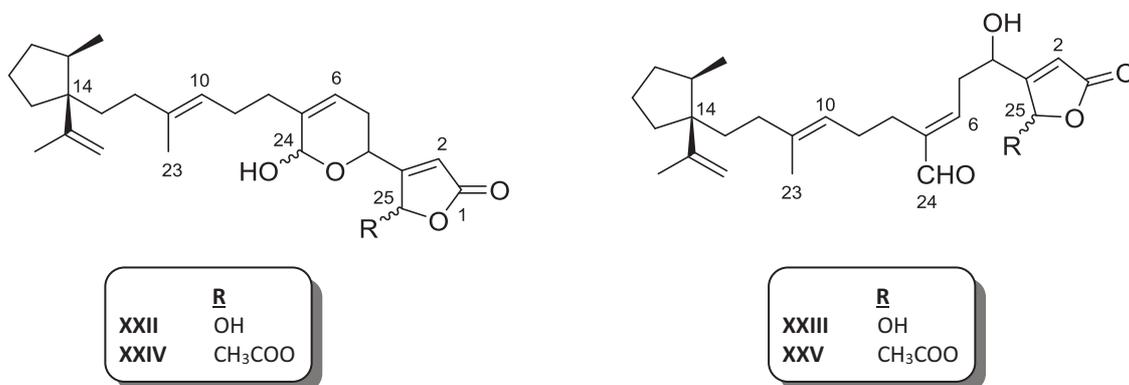
**XX Luffariolida H**



**XXI Luffariolida J**

1.1.3. Luffariellinas

Luffariellina A (**XXII**) y B (**XXIII**) junto con sus 25 acetoxi-derivados (**XXIV** y **XXV**) se aislaron<sup>14</sup> de la esponja *Luffariella variabilis* recogida en Palau y en Australia.



Las luffariellinas se caracterizan por un fragmento de 1-isopropenil-2-metilciclopentano en lugar del anillo de trimetilciclohexénico presente en manoalida (**I**) y análogos. A pesar de ello mantienen la actividad antiinflamatoria.

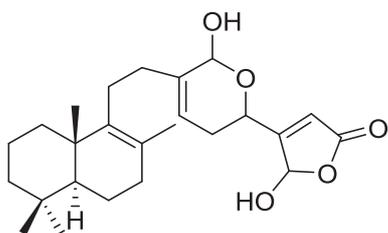
1.1.4. Luffarinas (XXVI-XLVIII)

Uno de los trabajos que ha aportado un mayor número de nuevos compuestos es el llevado a cabo por Butler y Capon, de la universidad de Melbourne. Ellos aislaron hasta veintiséis nuevos metabolitos procedentes de la esponja *Luffariella geometrica*<sup>15</sup> recogida de las costas del sur de Australia. Estos investigadores establecen las estructuras de estos metabolitos con la ayuda de estudios espectroscópicos, estudios de correlación bidimensional y transformaciones químicas simples. Los sesterterpenos aislados en este trabajo se recogen a continuación agrupados de acuerdo a sus estructuras:

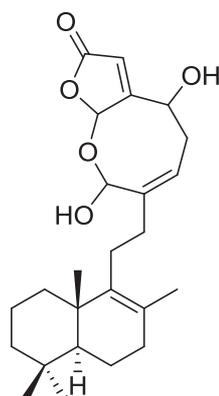
<sup>14</sup> (a) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Jacobs, Robert S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3081. (b) Ettinger-Epstein, P.; Motti, C. A.; de Nys, R.; Wright, A. D.; Battershill, C. N.; Tapiolas, D. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 648-651.

<sup>15</sup> Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem* **1992**, *45*, 1705.

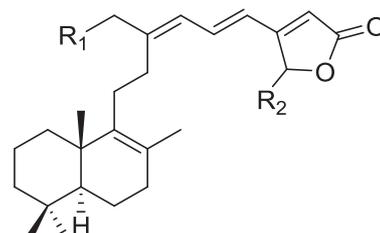
- Sesterterpenos bicíclicos:



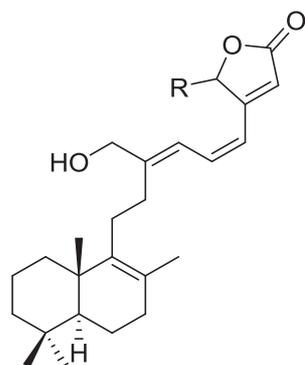
XXVI Luffarina A



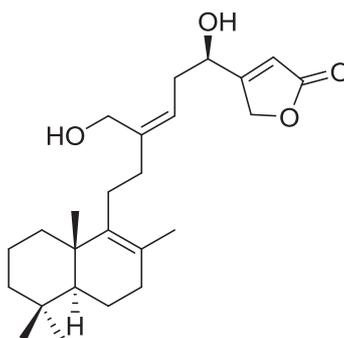
XXVII Luffarina B



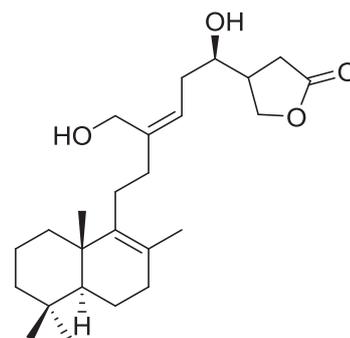
	$R_1$	$R_2$
XXVIII: Luffarina C	CHO	OH
XXIX: Luffarina D	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
XXX: Luffarina E	CH <sub>2</sub> OH	OH
XXXI: Luffarina H	CH <sub>2</sub> OH	H



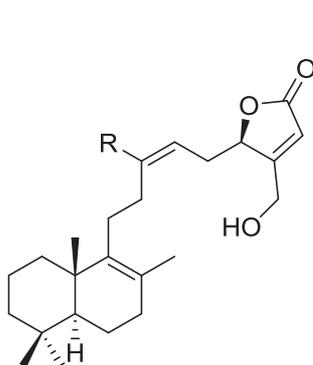
XXXII Luffarina F R = OH  
XXXIII Luffarina G R = H



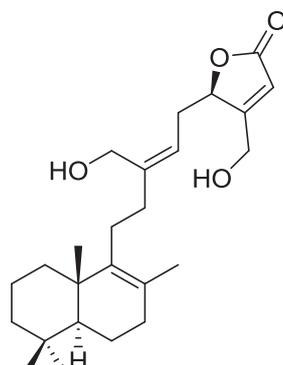
XXXIV Luffarina I



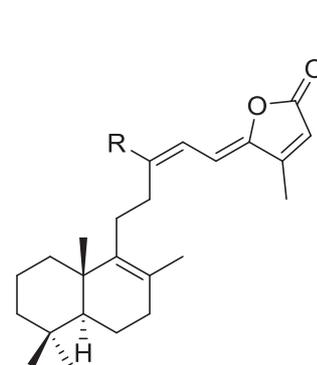
XXXV Luffarina J



XXXVI Luffarina K R = CH<sub>2</sub>OH  
XXXVII Luffarina M R = CHO



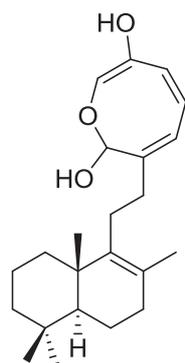
XXXVIII Luffarina L



XXXIX Luffarina N

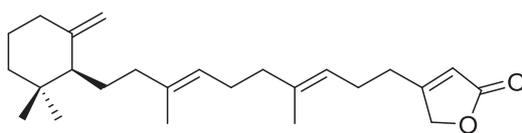
Luffariella geometrica

- Dinorsesterterpeno:



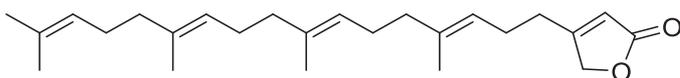
**XL Luffarina O**  
*Luffariella geometrica*

- Sesterterpeno monocíclico:

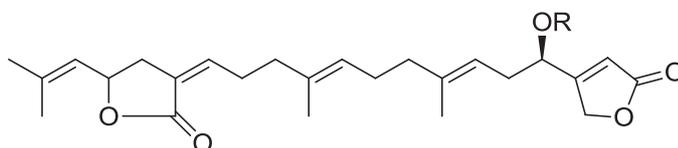


**XLI Luffarina P**  
*Luffariella geometrica*

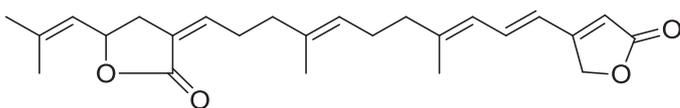
- Sesterterpenos lineales:



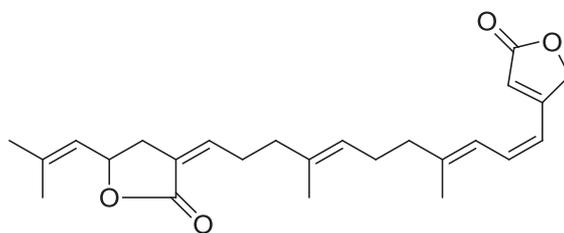
**XLII Luffarina Q**



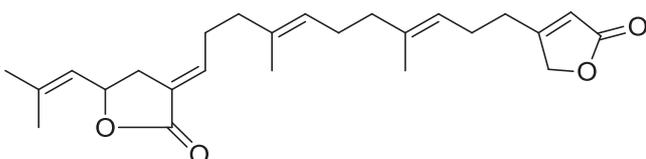
**XLIII Luffarina R R = H**  
**XLIV Luffarina S R = Ac**



**XLV Luffarina T**



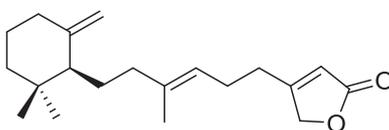
**XLVI Luffarina U**



**XLVII Luffarina V**

*Luffariella geometrica*

- Diterpeno monocíclico:



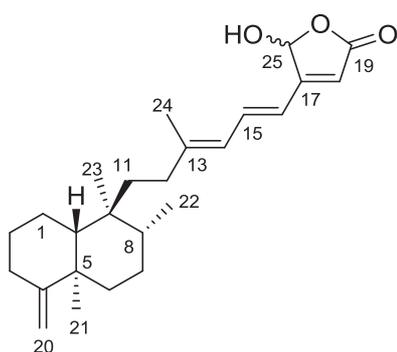
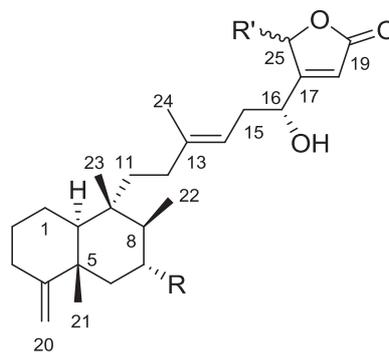
**XLVIII Luffarina W**  
*Luffariella geometrica*

Se probó la actividad antimicrobiana de las luffarinas y solamente luffarinas C-F (XXVIII-XXXII) y L (XXXVIII) presentaron actividad frente a *Staphylococcus aureus* y especies de *Micrococcus*. Sin embargo algunas resultaron inhibidores efectivos de los receptores de ácido nicotínico<sup>15</sup>.

1.1.5. Thorectandoles

Otro ejemplo de sesterterpenos bicíclicos son los thorectandroles A-E (**LI-LV**) que se aislaron<sup>16</sup> de especies de la esponja *Thorectandra* junto con los patrones de este grupo de compuestos, que son palauolida (**XLIX**) y palauolol (**L**).

Palauolida (**XLIX**) se aisló de una asociación de esponjas procedente de Palau<sup>17</sup> mientras palauolol (**L**) se aisló de una esponja también procedente de Palau, *Fascaplysinopsis* sp.<sup>18</sup>. La estructura de paluolida (**XLIX**) fue confirmada mediante síntesis.<sup>19</sup>

**XLIX Palauolida**

	<u>R</u>	<u>R'</u>
<b>L: Palauolol</b>	H	OH
<b>LIII: Thorectandrol C</b>	CH <sub>3</sub> COO	H
<b>LIV: Thorectandrol D</b>	H	H
<b>LV: Thorectandrol E</b>	OH	H

RR'

**L: Palauolol**  
**LIII: Thorectandrol C**  
**LIV: Thorectandrol D**  
**LV: Thorectandrol E**

H

CH<sub>3</sub>COO

H

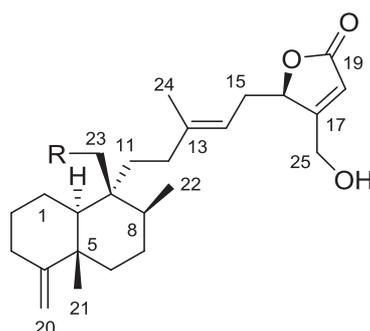
OH

OH

H

H

H



**LI Thorectandrol A** R = H  
**LII Thorectandrol B** R = AcO

<sup>16</sup> (a) Charan, R. D.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 661. (b) Charan, R. D.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 492.

<sup>17</sup> Sullivan, B.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 907.

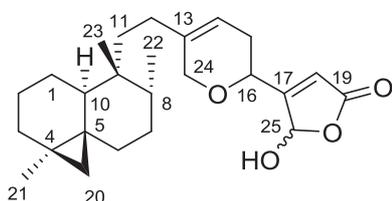
<sup>18</sup> Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951.

<sup>19</sup> Piers, E.; Wai, J. S. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1342.

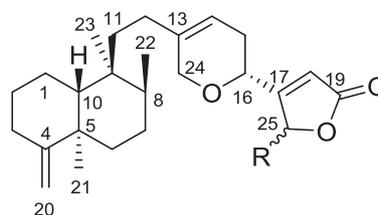
Todos los thorectandroles (LI-LV), además de palaunolida (XLIX) y palaulol (L), se sometieron a pruebas de actividad como citotóxicos frente a distintas líneas celulares tumorales, concluyéndose que la lactona hemiacetálica y el hidroxilo presente en C-16 en palaulol (L) aumentan la citotoxicidad<sup>16</sup>.

### 1.1.6. Cacospongionolidas

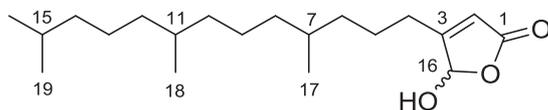
Cacospongionolidas (LVI-LXI) se aislaron de diferentes colecciones de la esponja *Fasciospongia cavernosa* (*Cacospongia mollior*) recolectadas en el mar Mediterráneo<sup>20</sup>.



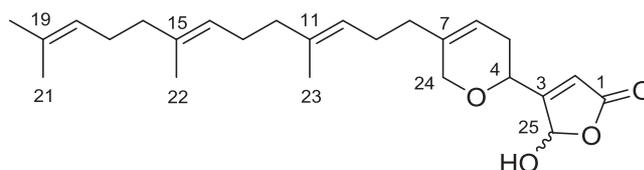
LVI Cacospongionolida A



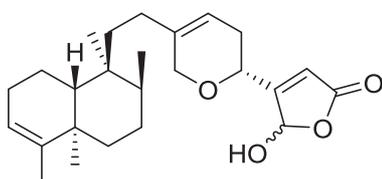
LVII Cacospongionolida B R = OH  
LVIII 25-Deoxicacospongionolida B R = H



LIX Cacospongionolida C



LX Cacospongionolida D



LXI Cacospongionolida E

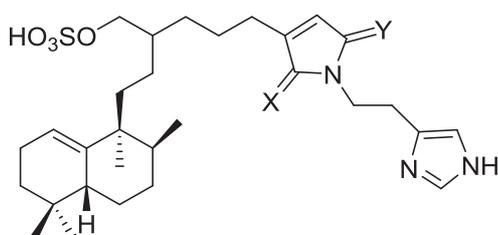
*Fasciospongia cavernosa*

<sup>20</sup> (a) De Rosa, S.; de Stefano, S.; Zavodnik, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5020-5023. (b) De Rosa, S.; Crispino, A.; de Giulio, A.; Iodice, C.; Pronzato, R.; Zavodnik, N. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1776-1780. (c) De Rosa, S.; de Giulio, A.; Crispino, A.; Iodice, C.; Tommonaro, G. *Nat. Prod. Lett.* **1997**, *10*, 267-274. (d) De Rosa, S.; Puliti, R.; Crispino, A.; de Giulio, A.; de Sena, C.; Iodice, C.; Mattia, C. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10731-10736.

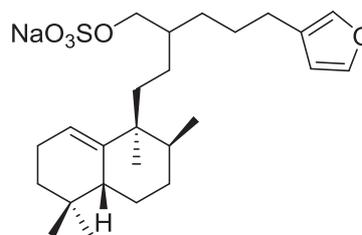
Cacospongionolidas (**LVI-LIX**) exhiben una citotoxicidad significativa. Esto sugiere una posible relación con el fragmento de  $\gamma$ -hidroxibutenolida presente en las estructuras. También cacospongionolidas (**LVII-LXI**) han resultado ser inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Las estructuras de **LVII**, **LVIII** y **LXI** fueron confirmadas por síntesis.<sup>21</sup> En el caso de cacospongionolida B, la estructura obtenida y confirmada por síntesis se corresponde con el enantiómero de la dada por De Rosa y colaboradores.

### 1.1.7. Otros sesterterpenos bicíclicos

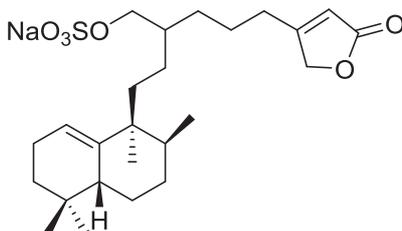
Entre otros sesterterpenos bicíclicos se han aislado compuestos procedentes de diferentes esponjas: faciosponginas aisladas de *Fasciospongia* sp.<sup>22</sup>, *Spongia irregularis*<sup>23</sup> o *Sigmosceptrella laevis*<sup>24</sup>.



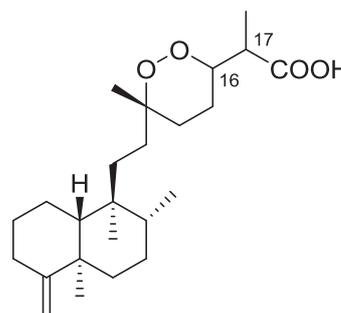
**LXII Fasciospongina A** X = O Y = H<sub>2</sub>  
**LXIII Fasciospongina B** X = H<sub>2</sub> Y = O  
*Fasciospongia* sp.<sup>22</sup>



**LXIV Halisulfato 7**  
*Spongia irregularis*<sup>23</sup>



**LXV Halisulfato 9**  
*Fasciospongia* sp.<sup>22</sup>



**LXVI Sigmosceptrellin A** 16S, 17S  
**LXVII Sigmosceptrellin B** 16R, 17S  
**LXVIII Sigmosceptrellin C** 16S, 17R  
*Sigmosceptrella laevis*<sup>24</sup>

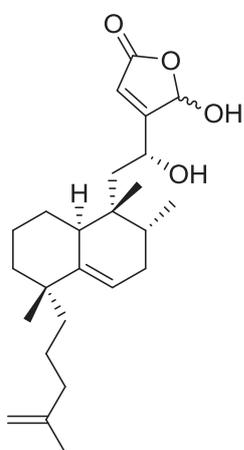
<sup>21</sup> (a) Cheung, A. K.; Murelli, R.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5712. (b) Deore, P. S.; Argade, N. *P. J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 739.

<sup>22</sup> (a) Yao, G.; Chang, L. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3037. (b) Yao, G.; Kondratyuk, T. P.; Tam, G. T.; Pezzuto, J.M.; Chang, L. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 319.

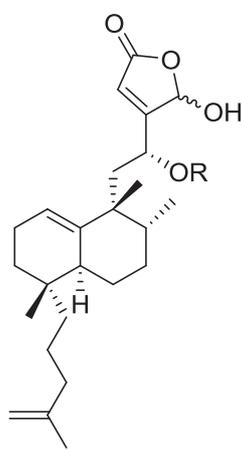
<sup>23</sup> Fu, X.; Ferreira, M. L. G.; Schmitz, F. J.; Nelly, M. J. *Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1190.

<sup>24</sup> Albericci, M.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Tursch, B. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1881.

Dentro de este grupo se encuentran compuestos tan importantes como la disidiolida (LXIX) y cladocorán A (LXX) y B (LXXI). Disidiolida, sesterterpenolida aislada de *Dysidea etherea*,<sup>25</sup> es uno de los metabolitos aislados de esponjas más atractivos porque es el primer compuesto natural descubierto que actúa como inhibidor de la enzima fosfatasa cdc25B, interrumpiendo el ciclo celular.<sup>26</sup> La configuración absoluta de disidiolida es la enantiómera de la inicialmente propuesta, y se estableció tras un año de su aislamiento por Corey y colaboradores mediante la síntesis total.<sup>27</sup> Por otro lado, cladocorán A y B fueron aislados en 1998 por Fontana y col.<sup>28</sup> de *Cladocora cespitosa*. Su estructura fue establecida por Miyaoka y col.<sup>29</sup> gracias a la síntesis total en 2003 y, debido a su gran similitud estructural, ambas presentan la misma clase de actividad biológica que disidiolida.



**LXIX Disidiolida**  
Dysidea etherea<sup>25</sup>



**LXX Cladocorán A** R = Ac  
**LXXI Cladocorán B** R = H  
*Cladocora cespitosa*<sup>28</sup>

<sup>25</sup> Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

<sup>26</sup> (a) Miller, J. B. A.; Russell, P. *Cell*, **1992**, *68*, 407. (b) Baratte, B.; Meijer, L.; Galaktionov, K.; Beach, D. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 873.

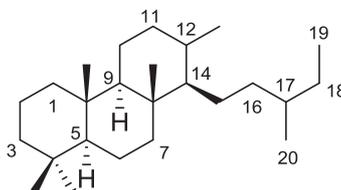
<sup>27</sup> Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425.

<sup>28</sup> Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

<sup>29</sup> Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476.

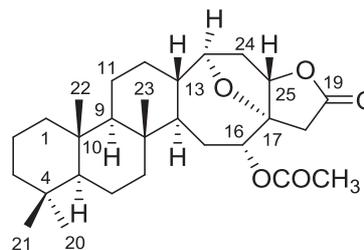
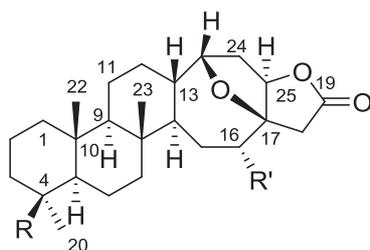
### 1.1.8. Sesterterpenos tricíclicos: cheilantanos

El esqueleto cheilantano es un esqueleto tricíclico que recibe el nombre del primer sesterterpeno aislado procedente del hehecho *Cheilante farinosa*.



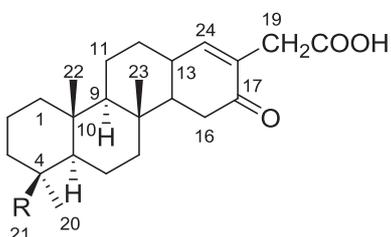
Esqueleto cheilantano

Muchos sesterterpenos aislados de esponjas poseen esqueleto cheilantano. Entre ellos hay que citar las petrosaspongiolidas:

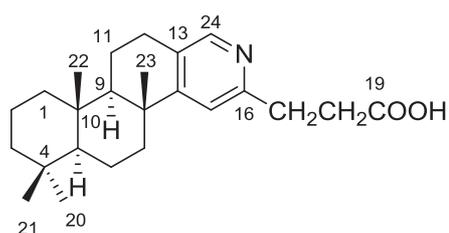


	<u>R</u>	<u>R'</u>
LXXII:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COO
LXXIV:	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COO

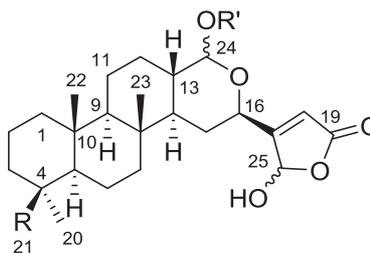
LXXIII



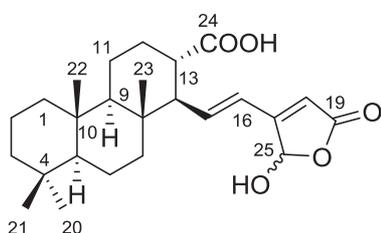
	<u>R</u>
LXXV:	CH <sub>3</sub>
LXXVI:	CH <sub>2</sub> OH



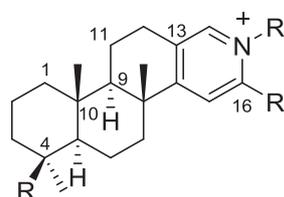
LXXVII



	<u>R</u>	<u>R'</u>
LXXVIII:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO
LXXIX:	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO
LXXX:	CH <sub>3</sub>	H
LXXXI:	CH <sub>2</sub> OH	H
LXXXII:	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	H



LXXXIII



	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>
LXXXIV:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	H
LXXXV:	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	H
LXXXVI:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
LXXXVII:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H	H

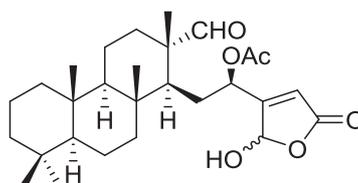
Petrosaspongiolidas (LXXII-LXXXIII) son sesterterpenos aislados de *Petrosanpongia nigra*, una esponja de Nueva Caledonia<sup>30</sup>. Petrosaspongiolidas A (LXXI) y B (LXXII) fueron las primeras lactonas sesterterpénicas de esqueleto cheilantano aisladas.

Petrosaspongiolidas M-R (LXXVIII-LXXXIII) poseen una unidad de  $\gamma$ -hidroxibutenolida y una función hemiacetálica. Debido a su relación estructural con manoalida (I), han recibido especial atención de la comunidad científica por su actividad como inhibidores selectivos de fosfolipasa A<sub>2</sub>.

<sup>30</sup> (a) Lal, A. R.; Cambie, R. C.; Rickard, C. E. F.; Bergquist, P.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2603. (b) Gomez-Paloma, L.; Randazzo, A.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakis, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10451. (c) Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M.J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 571.

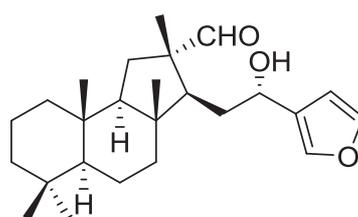
Espongidinas A-D (**LXXXIV-LXXXVII**) son piridinín alcaloides aislados de esponjas del género *Spongia*<sup>31</sup>. Las espongidinas presentan una inhibición significativa de fosfolipasa A<sub>2</sub> procedente de fluido sinovial humano.

Otro metabolito de tipo cheilantano aislado de *Luffariella sp.*<sup>32</sup> y que presenta también actividad anti-inflamatoria por inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub> es luffolida (**LXXXVIII**).



**LXXXVIII Luffolida**  
*Luffariella sp.*

Los cheilantanos se consideran como los precursores biosintéticos de otro sesterterpeno tricíclico llamado hyrtiosal (**LXXXIX**), aislado de la esponja *Hyrtios erecta* de aguas japonesas<sup>33</sup>. La estructura de hyrtiosal cuenta con un esqueleto de cheilantano reordenado al que se denomina hyrtiosano con una contracción del anillo C, que es ciclopentánico, denominado esqueleto hyrtiosano. Hyrtiosal presenta actividad biológica como inhibidor de las células KB.



**LXXXIX Hyrtiosal**  
*Hyrtios erecta*

<sup>31</sup> De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J. L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. J. *Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322-326.

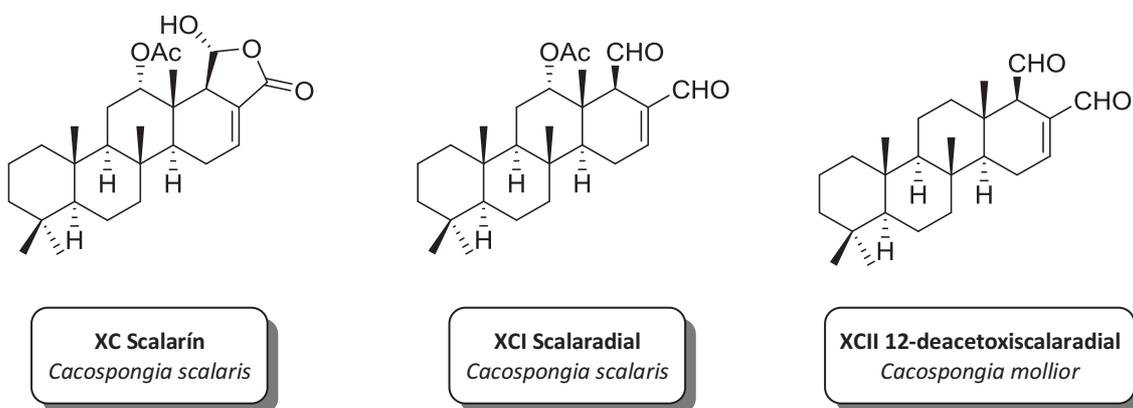
<sup>32</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, *45*, 388.

<sup>33</sup> Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

### 1.1.9. Sesterterpenos tetracíclicos: escalaranos

Son los sesterterpenos más abundantes, sobre todo entre los que han sido aislados de esponjas y todos ellos forman un conjunto de compuestos íntimamente relacionados entre sí. Se han aislado de múltiples esponjas del orden *Dictyoceratida* (*Hyrtios erectus*, *Spongia sp.*, *Coscinoderma mathewsi*, *Cacospongia scalaris*...).

Scalarín (**XC**) fue el primer escalarano descubierto, se aisló de *Cacospongia scalaris*<sup>34</sup>. De esta misma esponja se consiguieron aislar una serie de dialdehídos, y de entre ellos destacan scalaradial (**XCI**) y su derivado 12-deacetoxiscalaradial (**XCII**)<sup>35</sup>, cuya estructura fue confirmada mediante síntesis<sup>36</sup>. Estos compuestos cuentan con diversas actividades biológicas, como antiapetentes o anti-inflamatorios.



Dentro de este grupo también hay que mencionar hyattelactonas A (**XCIII**) y B (**XCIV**), y phyllofolactonas F (**XCv**) y G (**XCvI**), recientemente aisladas de la esponja *Hyattella sp*<sup>37</sup>. Phyllofolactonas F (**XCv**) y G (**XCvI**) también fueron aisladas de esponjas del género *Phyllospongia*<sup>38</sup>. Estos compuestos se caracterizan por ser los únicos sesterterpenos con esqueleto escalarano que presentan un anillo de lactona  $\alpha,\beta$  insaturado y una cadena etilo en C-10 o en C-4.

<sup>34</sup> Fattorusso, E.; Magno, S.; Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5993.

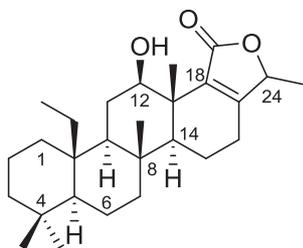
<sup>35</sup> (a) De Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Biochemical Pharmacology* **1991**, *42*, 1621. (b) Yasuda, F.; Tada, H. *Experientia* **1981**, *37*, 110.

<sup>36</sup> Ungur, N.; Gavagnin, M.; Cimino, G. *Natural Product Lett.* **1996**, *8*, 275.

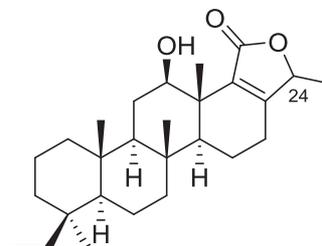
<sup>37</sup> Abdjul, D. B.; Yamazaki, H.; Takahashi, O.; Kirikoshi, R.; Mangidaan, R. E. P.; Namikoshi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 904.

<sup>38</sup> Ponomarenko, L. P.; Kalinovsky, A. I.; Stonick, V. A. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1507.

Tanto hyattelactonas como phyllofolactonas presenta actividad como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), una atractiva diana terapéutica en la lucha contra diabetes de tipo 2 y obesidad.



**XCIII Hyattelactona A (24R)**  
**XCIV Hyattelactona B (24S)**



**XCV Phyllofolactona F (24R)**  
**XCVI Phyllofolactona G (24S)**

### 1.2. FOSFOLIPASA A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>): Bioquímica, clasificación, activación e inhibición

La fosfolipasa A<sub>2</sub> es en realidad un gran conjunto de enzimas. Este conjunto se divide generalmente en dos grandes grupos:

- **PLA<sub>2</sub> secretores (sPLA<sub>2</sub>):** Son el conjunto de enzimas extracelulares o de bajo peso molecular (14-18 kDa).
- **PLA<sub>2</sub> citosólicos (cPLA<sub>2</sub>):** Son aquel conjunto de enzimas PLA<sub>2</sub> intracelulares o de alto peso molecular (31-110 kDa).

Las características de estos dos grandes grupos se encuentran reflejadas a continuación (Tabla 1).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Glaser, K. B.; Mobilio, D.; Chang, J. Y.; Senko, N. *Trends Pharmacol. Sci.*, **1993**, *14*, 92.

	sPLA <sub>2</sub>	cPLA <sub>2</sub>
Fuente original	Fluido sinovial humano	Citosol monocito humano (línea celular U937)
Masa	18 kDa	85 kDa (predicho por cDNA) 100-110 kDa (SDS-PAGE)
Localización	Fluidos extracelulares	Citosol
Ca <sup>2+</sup> requerido para máxima actividad <i>in vitro</i>	mM	μM
Especificidad de sustrato	Todos los fosfolípidos	Fosfolípidos que contienen ác. araquidónico
Regulación	Niveles de Ca <sup>2+</sup>	Niveles de Ca <sup>2+</sup> , dominios de unión del Ca <sup>2+</sup> y los lípidos en la proteína, fosforilación, translocalización a través de la membrana
Efecto de <i>p</i> -bromophenacyl bromuro	Inhibición y alquilación del sitio activo de residuo de His	No afecta
Rol del par His/Asp	Catalítico	Desconocido

Tabla 1. Características de enzimas sPLA<sub>2</sub> y cPLA<sub>2</sub> humanas

### I. sPLA<sub>2</sub> extracelular

El grupo de enzimas fosfolipasa A<sub>2</sub> conocido como sPLA<sub>2</sub> se caracteriza por encontrarse en alta concentración en venenos de serpientes y jugos pancreáticos.<sup>40</sup>

La activación óptima de estos enzimas se produce como consecuencia del vínculo entre estos enzimas y la interfase lípido-agua, permitiendo así una mejor difusión del sustrato dentro del sitio activo.<sup>41</sup>

Recientes estudios cristalográficos de inhibidor y enzima han demostrado que únicamente cuatro carbonos del ácido graso son capaces de interactuar con el enzima, lo que explica la falta de selectividad por diferentes ácidos grasos biológicamente relevantes (C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>)<sup>41</sup>.

<sup>40</sup> Verheij, H. M.; Slotboom, A. J.; Haas, G. H. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **1981**, 91, 92.

<sup>41</sup> Scott, D.; White, S. P.; Browning, J. L.; Rosa, J. J.; Gelb, M. H.; Sigler, P. B. *Science*, **1991**, 254, 1007.

## II. cPLA<sub>2</sub> intracelular

Los enzimas de este grupo suelen contar con aproximadamente 749 aminoácidos, no cuentan con puentes disulfuro aparentemente, son activos en concentraciones micromolares de Ca<sup>2+</sup> *in vitro* y presentan cierta selectividad para la hidrólisis de fosfolípidos que contienen ácido araquidónico.<sup>42</sup>

Además se caracterizan por presentar una función fisiológica relacionada con la hidrólisis potencialmente citotóxica de lisofosfolípidos generados por los PLA<sub>2</sub>.

## III. Activación de PLA<sub>2</sub>: Quinasas proteicas

Se conocen múltiples quinasas que regulan la liberación de ácido araquidónico y por tanto, la activación de PLA<sub>2</sub>. Entre estas quinasas está la quinasa proteica C (PKC), ampliamente conocida por su intervención en la activación de la liberación de ácido araquidónico. Wightman y colaboradores<sup>43</sup> sugieren que la actividad de PLA<sub>2</sub> en las células murinas del peritoneo de macrófagos es también regulada por el nivel de cAMP - dependiente de la actividad de quinasas. El aumento de fosforilación coincide con un aumento también de la actividad de cPLA<sub>2</sub>.<sup>44</sup> Otro grupo de quinasas que están involucradas en la activación de PLA<sub>2</sub> son las tirosin quinasas.

Varios grupos de células responden al estímulo inflamatorio via tirosin fosforilación<sup>45</sup> y esta vía a través de tirosin quinasa puede ser una señal muy común del mecanismo de transducción dirigido a la activación de PLA<sub>2</sub> y liberación de ácido araquidónico usado por diferentes células y receptores

Es difícil concretar el mecanismo de activación de PLA<sub>2</sub>, ya que se desconoce la forma exacta de PLA<sub>2</sub> causante de la liberación de ácido araquidónico. Sin embargo, los diferentes mecanismos de regulación pueden ser dirigidos selectivamente a alcanzar la inhibición directa de PLA<sub>2</sub>.

---

<sup>42</sup> Clark, J. D.; Lin, L. L.; Kriz, R. W.; Ramesha, C. S.; Sultzman, L. A.; Lin, A. Y.; Milona, N.; Knopf, J. L. *Cell*, **1991**, *65*, 1043-1051.

<sup>43</sup> Wightman, P. D.; Dahlgren, M. E.; Bonney, E. J. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 6650-6652.

<sup>44</sup> Lin, L. L.; Wartmann, M.; Lin, A. Y.; Knopf, J. L.; Seth, A.; Davis, R. J. *Cell*, **1993**, *72*, 269-278.

<sup>45</sup> (a) Connelly, P. A.; Farrell, C. A.; Merenda, J. M.; Conklyn, M. J.; Showell, H. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *177*, 192-201. (b) Gomez-Cambronero, J.; Huang, C. K.; Bonak, V. A.; Wang, E.; Casnellie, J. E.; Shiraishi, T.; Sha'afi, R. I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *162*, 1478-1485.

#### IV. Inhibición de PLA<sub>2</sub>

Como *manoalida* (**I**) mostró una importante actividad como inhibidor de PLA<sub>2</sub>, se hicieron muchos estudios con el fin de determinar qué fragmentos de la molécula resultaban responsables de la actividad, en qué puntos del enzima se producía la inhibición y cuál era el mecanismo mediante el que se producía la inhibición del enzima.

- ***Inhibición de sPLA<sub>2</sub>***:

Se han desarrollado múltiples inhibidores específicos de sPLA<sub>2</sub> a partir análogos de fosfolípidos. Sin embargo, estos análogos generalmente no han tenido un gran éxito como inhibidores de la actividad celular de PLA<sub>2</sub>, debido a efectos citotóxicos que se producen cuando la fracción molar (concentración en la bicapa lipídica) del inhibidor es suficiente para originar la inhibición del enzima en la célula intacta. Entre los inhibidores encontrados para sPLA<sub>2</sub> se encuentran varios sesterterpenos como:

- Manoalida: Como inhibidor irreversible, *manoalida* no se considera el mejor candidato como agente terapéutico sistémico. Pero su estructura representa un gran molde químico para el diseño de inhibidores de PLA<sub>2</sub> para su uso como agente antiinflamatorio.<sup>39</sup>
- Cladocoranes y análogos: Cladocoran A y sus diastereoisómeros muestran una actividad inhibitoria equivalente al IC<sub>50</sub> de *manoalida*. Pero tanto cladocoran B como sus diastereoisómeros cuentan con una IC<sub>50</sub> situado entre la mitad y un tercio del que presenta *manoalida*. No se observó diferencia en cuanto a la actividad inhibitoria entre los diastereoisómeros en C-15 y C-18 (Tabla 2)<sup>46</sup>.

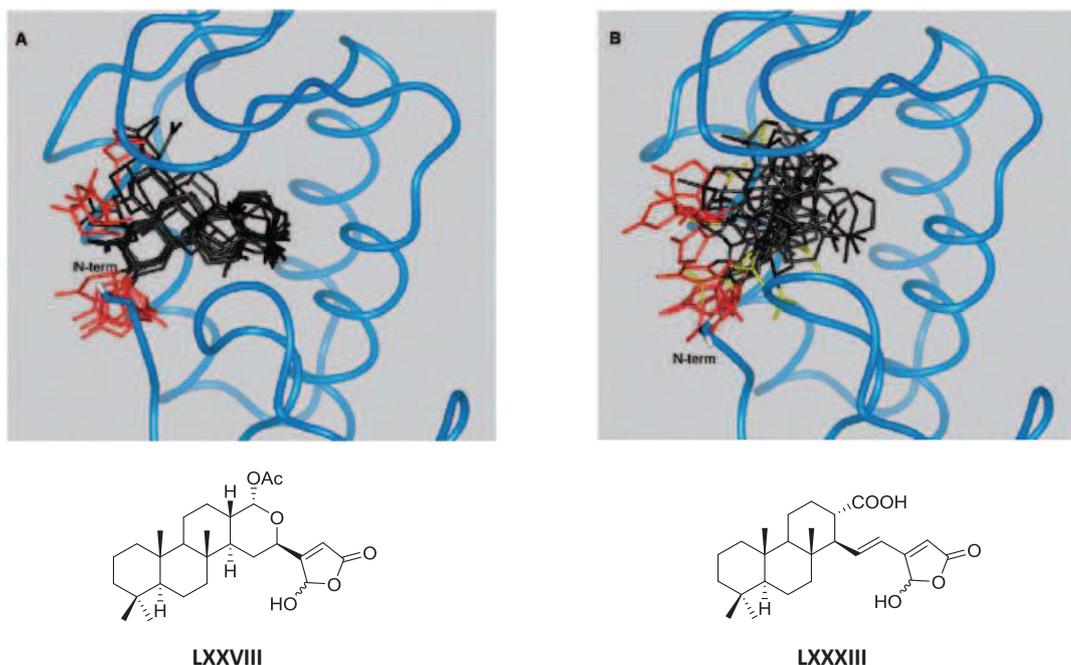
---

<sup>46</sup> Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Mitome, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 268.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μm)
Cladocorán A	0.78 (±0.06)
15-Epicladocorán A	0.87 (±0.05)
18-Epicladocorán A	1.37 (±0.09)
15-Epi-18-epicladocorán A	0.66 (±0.07)
Cladocorán B	1.95 (±0.08)
15-Epicladocorán B	1.23 (±0.11)
18-Epicladocorán B	1.82 (±0.10)
15-Epi-18-epicladocorán B	1.83 (±0.05)
Manoalida	0.59 (±0.20)

**Tabla 2.** Inhibición de sPLA<sub>2</sub> por cladocoranes A, B y sus diastereoisómeros

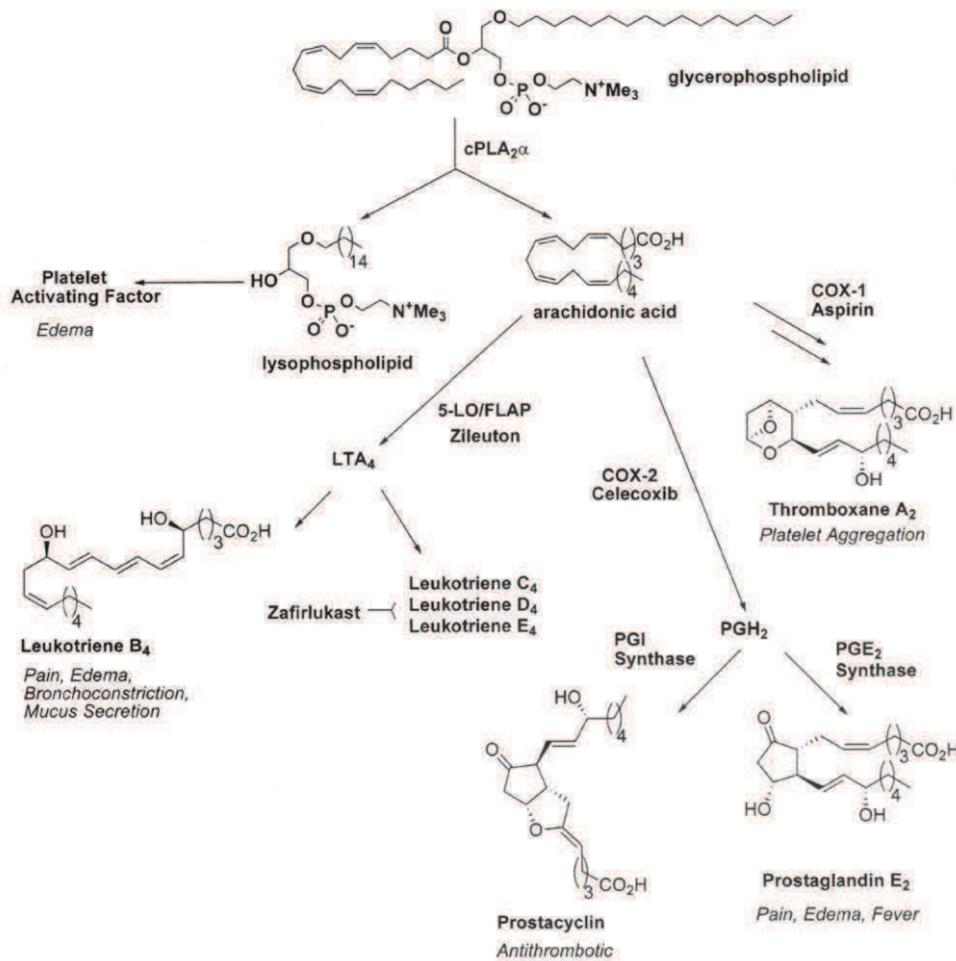
- Petrosaspongiolidas: En el caso de petrosaspongiolida M (**LXXVII**), la mayoría de los confórmers que puede presentar en torno al sitio activo presentan una orientación en la cual el centro reactivo se sitúa sobre el grupo terminal amino de PLA<sub>2</sub>. En cambio petrosaspongiolida R (**LXXXII**) presenta un bajo grado de alineamiento debido a las numerosas interacciones no covalentes que presenta en el sitio activo, debido a la mayor dispersión estructural causada por estas interacciones se espera que la reactividad covalente sea mucho menos efectiva en este caso.<sup>47</sup>



<sup>47</sup> Monti, M.C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1467.

• **Inhibición de cPLA<sub>2</sub>**

El descubrimiento de la fosfolipasa citosólica A<sub>2</sub> generó un nuevo objetivo para la intervención terapéutica. En comparación con sPLA<sub>2</sub>, cPLA<sub>2</sub> muestra selectividad por los glicerofosfolípidos que contienen un resto araquidonilo, y los agentes que estimulan la liberación de ácido araquidónico también activan cPLA<sub>2</sub> por fosforilación y movilización del calcio intracelular.<sup>48</sup> Los datos bioquímicos sugieren con firmeza que cPLA<sub>2</sub> es la fosfolipasa responsable de la generación selectiva de ácido araquidónico in vivo, como se muestra en el siguiente esquema<sup>49</sup>: (Figura 1)



**Figura 1**

<sup>48</sup> Clark, J. D.; Schievella, A. R.; Nalefski, E. A.; Lin, L. L. J. *Lipid Mediat. Cell Signal.* **1995**, *12*, 83.

<sup>49</sup> McKew, J. C.; Foley, M. A.; Thakker, P.; Behnke, M. L.; Lovering, F. E.; Sum, F-W.; Tam, S.; Wu, K.; Shen, M. W. H.; Zhang, W.; González, M.; Liu, S.; Mahadevan, A.; Sard, H.; Khor, S. P.; Clark, J. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 135.

Un inhibidor de cPLA<sub>2</sub> podría inhibir la producción de leucotrienos, prostaglandinas, y PAF y podría conducir a un nuevo fármaco con aplicaciones en numerosos trastornos relacionados con el dolor como artritis reumatoide, osteoartritis y asma. Se han descrito números inhibidores de cPLA<sub>2</sub><sup>50</sup>, entre los que hay cetonas electrofílicas, como trifluorometilcetonas del ác. araquidónico<sup>51</sup>, productos naturales<sup>52</sup> que inhiben cPLA<sub>2</sub>, compuestos que son propensos a tener actividad dual cPLA<sub>2</sub> y sPLA<sub>2</sub><sup>53</sup>, y muchos otros.

De estos estudios<sup>39,46,47,54</sup> se concluyó:

- La existencia del hemiacetal en el anillo de  $\alpha$ -hidroxipirano es importante aunque no imprescindible para que se produzca la inhibición covalente.
- El anillo de  $\alpha$ -hidroxibutenolida es necesario para la actividad.
- En aquellos casos en los que el hemiacetal de C-24 se encuentre como acetil derivado, el propio enzima actuará como una esterasa genérica hidrolizando dicho grupo acetato.
- La molécula debe de disponer de una zona hidrofóbica suficientemente importante para interactuar con el enzima.
- El enzima PLA<sub>2</sub> presenta dos sitios donde puede producirse la inhibición, en el grupo amino del residuo Ile-1 de uno de los extremos y en el grupo  $\epsilon$ -amino del residuo Lys-85.
- Se han propuesto dos mecanismos diferentes de inhibición de PLA<sub>2</sub>, que se muestran en la Figura 2:<sup>54</sup>

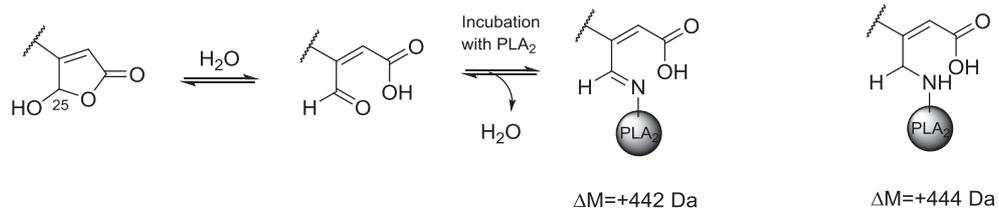
<sup>50</sup> Clark, J. D.; Tam, S. *Expert Opin. Ther. Patents*, **2004**, *14*, 937.

<sup>51</sup> (a) Banville, J. y colaboradores, *Abstracts of Papers*, 223rd ACS National Meeting, Orlando, FL, April 7-11, **2002**, MEDI-055. (b) Lio, Y. C.; Reynolds, L. J.; Balsinde, J.; Dennis, E. A. *Biochim. Biophys. Acta*, **1996**, *1302*, 55. (c) Conde-Frieboes, K.; Reynolds, L. J.; Lio, Y. C.; Hale, M. R.; Wasserman, J. J.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5519. (d) Burke, J. R.; Davern, L. B.; Stanley, P. L.; Gregor, K. R.; Banville, J.; Remillard, R.; Russell, J. W.; Brassil, P. J.; Witmer, M. R.; Johnson, J.; Tredup, J. A.; Tramposch, K. M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *298*, 376. (e) Burke, J. R.; Gregor, K. R.; Padmanabha, R.; Banville, J.; Witmer, M. R.; Davern, L. B.; Manly, S. P.; Tramposch, K. M. *J. Enzyme Inhib.* **1998**, *13*, 195.

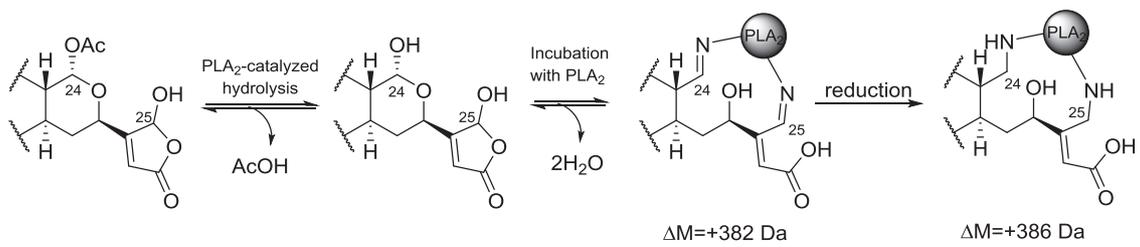
<sup>52</sup> (a) Trauner, D.; Churchill, D. G.; Danishefsky, S. J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2344. (b) Chou, T.; Kuramoto, M.; Oani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.

<sup>53</sup> Lucas, R.; Ubada, A.; Paya, M.; Alves, M.; Del Olmo, E.; Lopez, J.L.; San Feliciano, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 285.

<sup>54</sup> (a) Glaser, K. B.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S.; Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 782. (b) Piaz, F. D.; Casapullo, A.; Randazzo, A.; Riccio, R.; Pucci, P.; Marino, G.; Gomez-Paloma, L. *ChemBioChem*, **2002**, *3*, 664.



Mechanism 1



Mechanism 2

Figura 2

## **2. ANTECEDENTES**

---

### Síntesis de sesterterpenos

Los sesterterpenos representan un atractivo objetivo sintético debido a su diversidad estructural y a sus interesantes actividades biológicas.

Recientemente<sup>55</sup>, Trauner y col. han publicado una revisión sobre síntesis de sestertepenoides. Nuestra discusión se va a centrar únicamente en dos apartados:

- 2.1. Síntesis de moléculas sesterterpénicas muy significativas por sus interesantes actividades biológicas como:
  - 2.1.1. Manoalida
  - 2.1.2. Disidiolida
- 2.2. Síntesis de sesterterpenos llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación.

### 2.1.-Síntesis de moléculas sesterterpénicas significativas

#### 2.1.1. Síntesis asimétrica de manoalida

El sesterterpeno manoalida (**I**) ha recibido gran atención desde el punto de vista sintético debido a su actividad como inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub>.

En 1985, Katsumura y col. describieron la primera síntesis racémica de manoalida<sup>9</sup> que fue seguida por otras síntesis también racémicas realizadas por los grupos de Garst<sup>56</sup>, Katsamura<sup>57</sup>, Kocienski<sup>58</sup> y Hoffmann<sup>59</sup>.

Casi 20 años después de su aislamiento Sodano y col. publicaron<sup>60</sup> la primera síntesis asimétrica de manolida.

La síntesis llevada a cabo por el grupo de Sodano se recoge en el Esquema 1:

<sup>55</sup> Hog, D. T.; Webster, R.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 752.

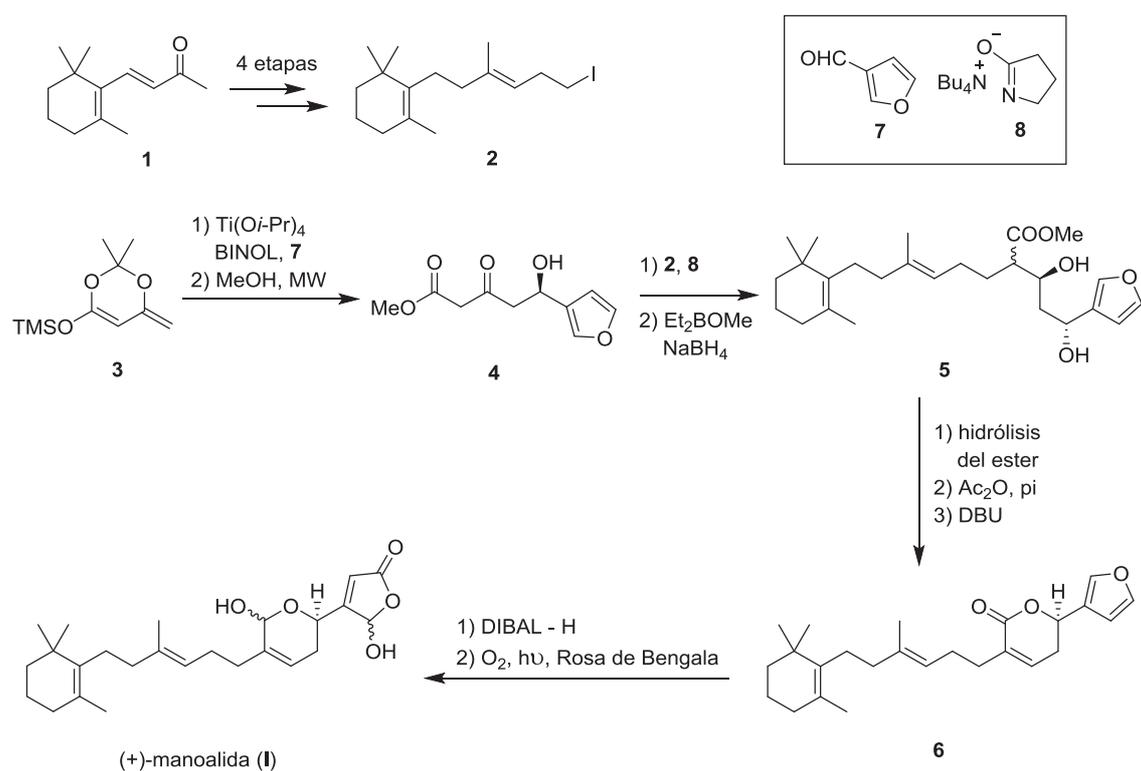
<sup>56</sup> Garst, M. E.; Tallman, E. A.; Bonfiglio, J. N.; Harcourt, D.; Ljungwe, E. B.; Tran, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4533.

<sup>57</sup> Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1173.

<sup>58</sup> (a) Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P. J.; Dhanak, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8793. (b) Pommier, A.; Kocienski, P. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1139.

<sup>59</sup> Coombs, J.; Lattman, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis*, **1998**, 1367.

<sup>60</sup> Soriente, A.; De Rosa, M.; Acipella, A.; Scettri, A.; Sodano, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4481.



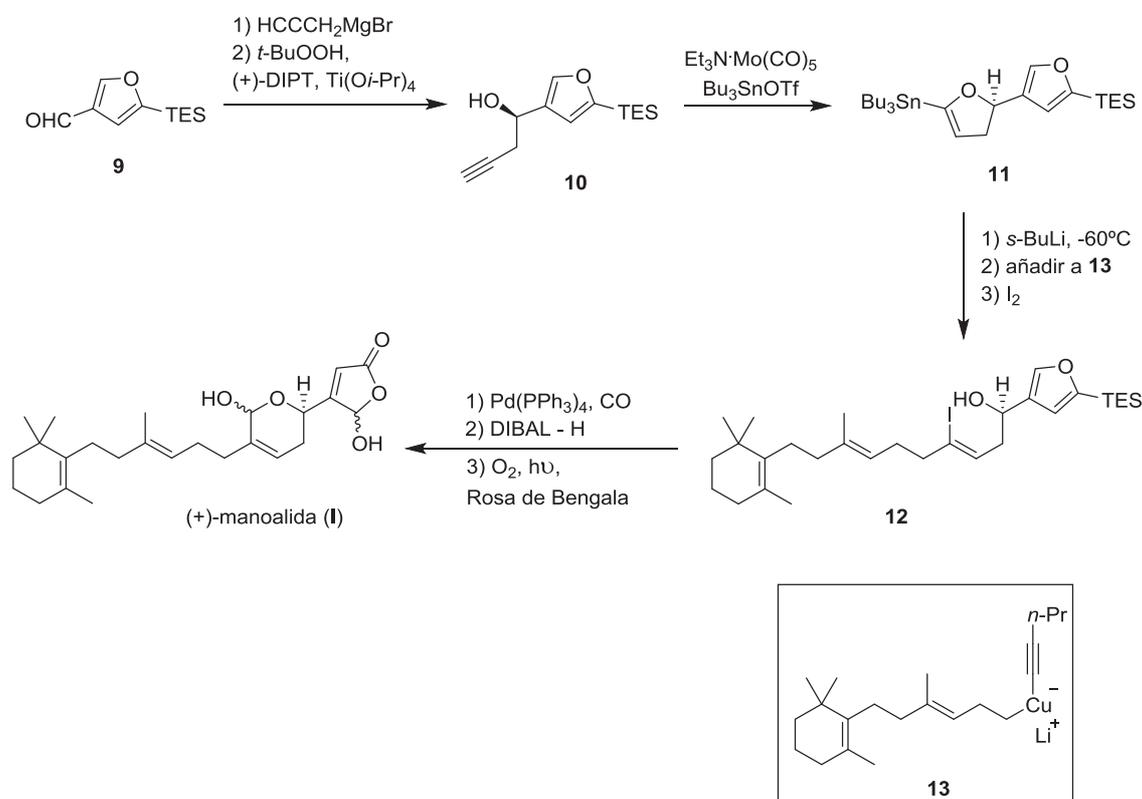
Esquema 1

El yoduro de alquilo, **2**, se preparó a partir de β-ionona, **1**, mejorando el rendimiento en este compuesto previamente descrito por Hoffmann<sup>60</sup>.

En la estrategia de Sodano, el único centro estereogénico de manoalida se crea a través de una reacción aldólica estereoselectiva. El furaldehído **7** y el dieno **3** se hacen reaccionar en una mezcla de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  y (*R*)-BINOL obteniéndose el producto aldólico (88% ee), que se somete a una irradiación de microondas en presencia de MeOH para conducir al éster metílico **4**. Este intermedio **4** se alquila con el yoduro homoalílico **2** en presencia de la sal de tetrabutilamonio **8** como catalizador de transferencia de fase y, a continuación, el producto de alquilación se reduce diastereoselectivamente hasta el furano **5**.

Tres etapas consecutivas a partir de **5**, que implican la hidrólisis del éster metílico, acetilación con simultánea lactonización y eliminación del acetato con DBU conducen a la lactona **6**. Por reducción de **6** y reacción de fotoxigenación del furano se obtiene manoalida (**I**).

Varios años después, Kocienski y col.<sup>61</sup> publicaron la segunda síntesis enantioselectiva de manoalida (**I**). Kocienski utiliza el mismo yoduro homoalílico **2** y la estrategia de creación del centro estereogénico es a través de una resolución cinética de Sharpless (Esquema 2).



Esquema 2

El aldehído **9** por reacción con el magnesiano propargílico conduce al alcohol propargílico racémico, y éste al someterse a una reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless permite obtener el alcohol **10** con configuración *R* en un 41% de rendimiento. La cicloisomerización de **10** en presencia de Bu<sub>3</sub>SnOTf y catalizada por Mo conduce al vinilestannano **11**.

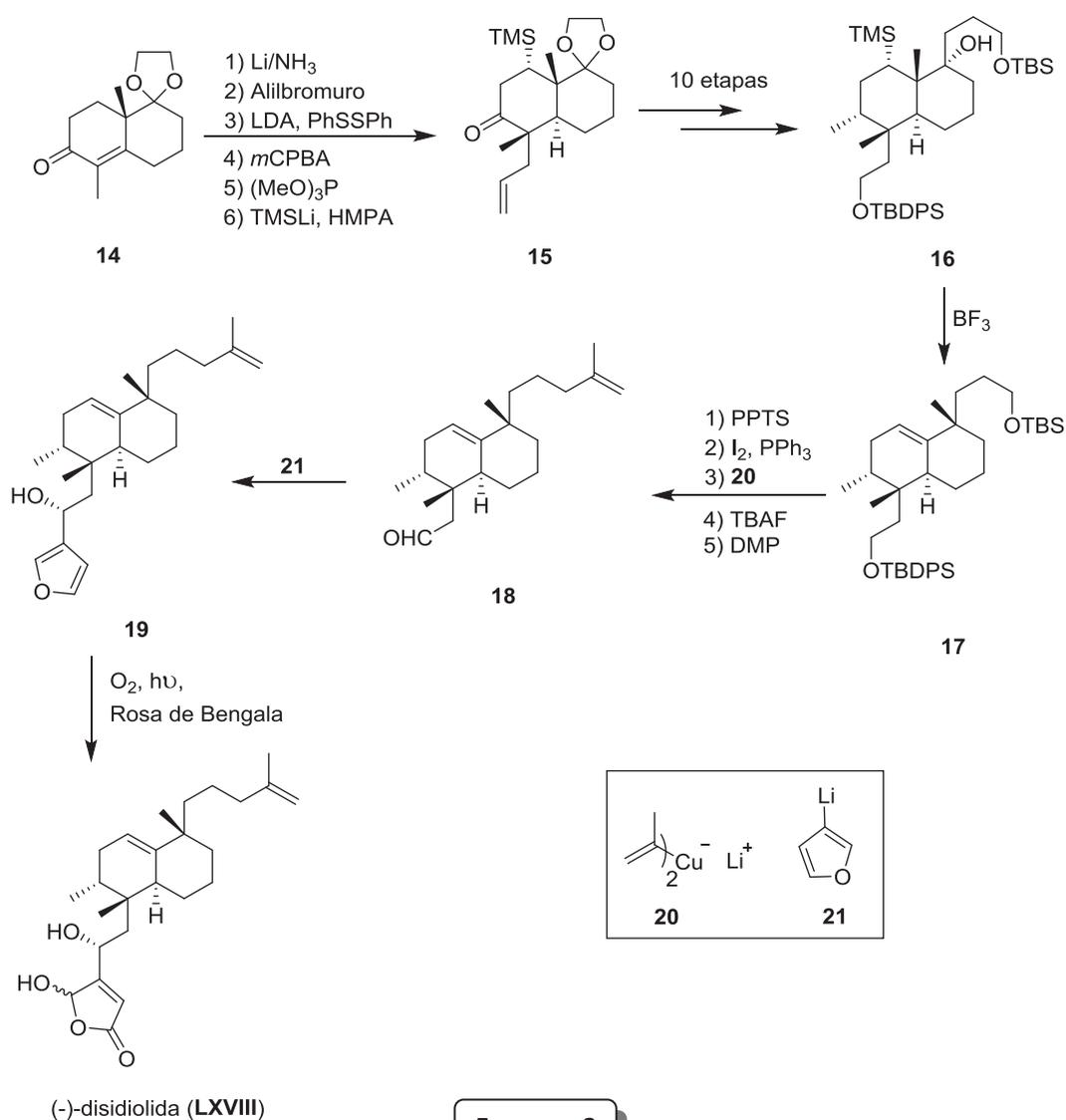
A partir de **11**, se requiere un reordenamiento 1,2-metalato mediado por Cu y puesto a punto por Kocienski. Este reordenamiento utilizando el cuprato **13** lleva a obtener el yoduro vinílico **12**. Partiendo de **12**, por carbonilación catalizada por Pd se llega a la lactona, cuya reducción con DIBAL-H y posterior fotoxigenación permitió la obtención de (+)-manoalida (**I**).

<sup>61</sup> Pommier, A.; Stepanenko, C.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008.

## 2.1.2. Síntesis de disidiolida

Disidiolida, **LXVIII**, aislada de la esponja *Dysidea etherea*, es el primer compuesto natural que presenta actividad como inhibidor de la proteína fosfatasa cdc25a, un enzima implicado en la defosforilación de quinasas dependientes de la ciclina y que constituye un objetivo de moléculas anticancerígenas. Su interesante actividad biológica, junto a la novedad de su esqueleto carbonado, han hecho de disidiolida el objetivo de multitud de síntesis. De estas síntesis, las concluidas con más éxito han sido las de Corey<sup>27</sup>, Danishesfky<sup>62</sup> y Forsyth<sup>63</sup>.

A continuación, Esquema 3, se recoge la síntesis de Corey para disidiolida, que fue la primera publicada justo un año después del aislamiento del producto natural.



<sup>62</sup> Magnuson, R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1615.

<sup>63</sup> Demeke, D.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3177.

La síntesis comienza con un análogo de la cetona de Wieland-Miescher, **14**. La reducción de Birch atrapando el enolato con bromuro de alilo permite la creación del segundo centro estereogénico cuaternario introduciendo posteriormente la enona por medio de una eliminación de un grupo sulfóxido. La posterior adición de Michael de TMS-Li genera la sililcetona **15**.

Una secuencia de 10 etapas permite la obtención de **16**. El tratamiento de **16** con BF<sub>3</sub> gaseoso inicia la formación del carbocatión terciario con emigración del metilo para generar el centro estereogénico cuaternario deseado facilitado por el grupo TMS vecino, ya que se crea un efecto de hiperconjugación. La reacción termina con la eliminación del grupo TMS con la consiguiente generación del alqueno **17**.

Para culminar la construcción de la cadena norte de disidiolida se hace necesario, primero romper el éter de TBS de **17** con PPTS y sustituir el alcohol resultante por yodo antes del desplazamiento con el isopenilcuprato **20**.

Otras dos etapas, desprotección del alcohol primario y oxidación con DMP conducen al aldehído **18**. La adición del furil-litio **21**, al aldehído **18** conduce a la formación del alcohol **19** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros, que se oxida a la cetona. La reducción diastereoselectiva CBS (Corey-Bakshi-Shibata) de la cetona conduce casi exclusivamente al alcohol **19** con configuración *R*.

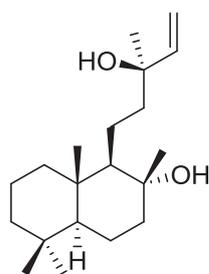
La reacción de fotoxigenación, como en los casos anteriores, permite finalmente la obtención de disidiolida (**LXVIII**).

## 2.2. Síntesis de sesterterpenos realizadas en nuestro grupo de trabajo

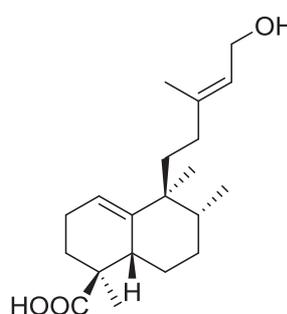
Una alternativa útil a la síntesis total es utilizar como materia prima productos naturales abundantes y que contienen parte del esqueleto carbonado de la molécula objetivo y, por tanto, varios de los centros estereogénicos presentes en la misma.

En este sentido, nuestro grupo de trabajo posee una amplia experiencia en la síntesis de productos bioactivos a partir de compuestos naturales abundantes. Nos vamos a referir exclusivamente a las síntesis de sesterterpenos llevadas a cabo en nuestro grupo usando como materia prima los productos naturales:

- 2.2.1. Esclareol (**21**)
- 2.2.2. Ácido *ent*-halímico (**22**)



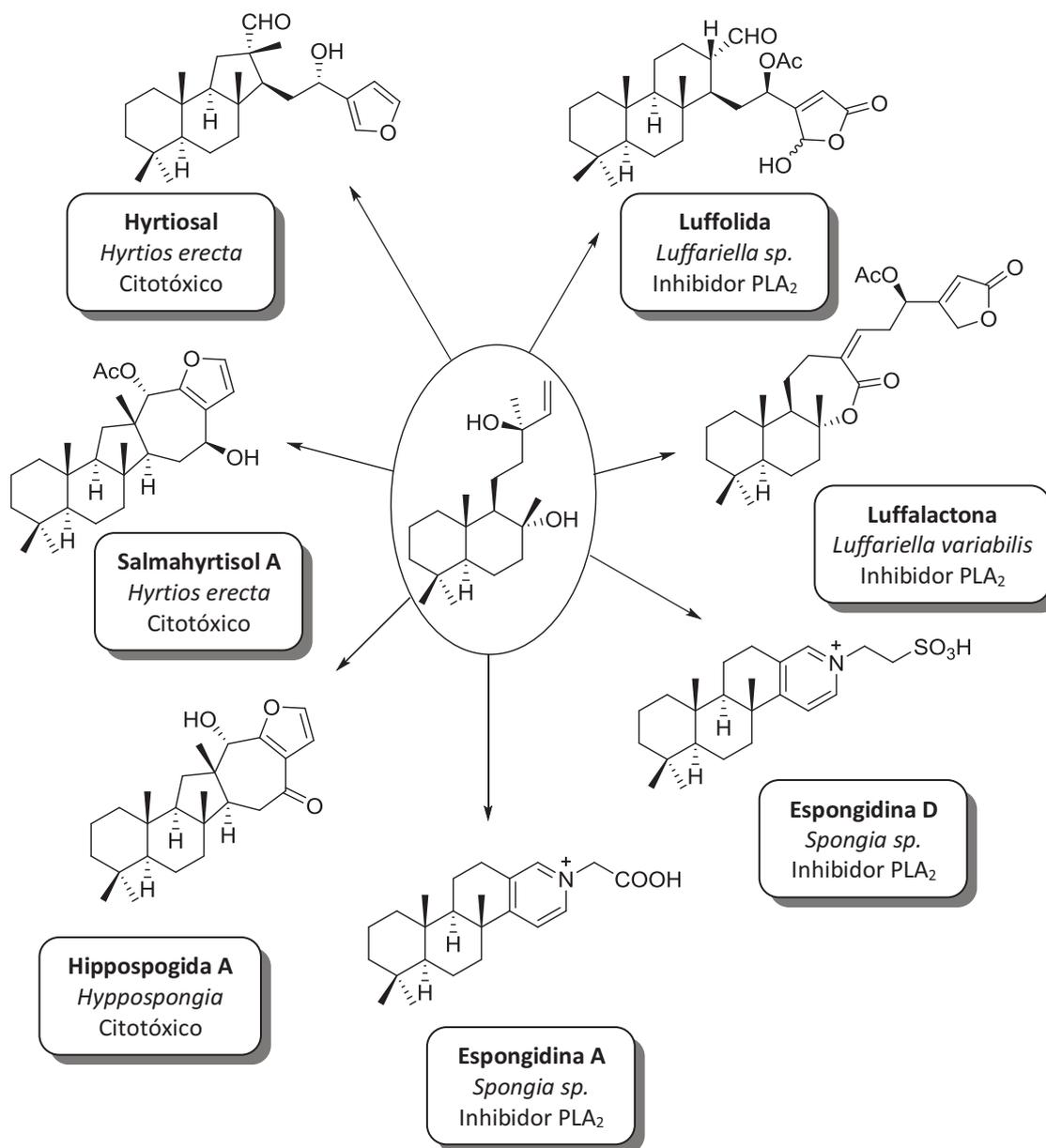
**Esclareol (21)**  
*Salvia sclarea*



**Ácido *ent*-halímico (22)**  
*Halimium viscosum*



## 2.2.1. Síntesis de sesterterpenos a partir de esclareol



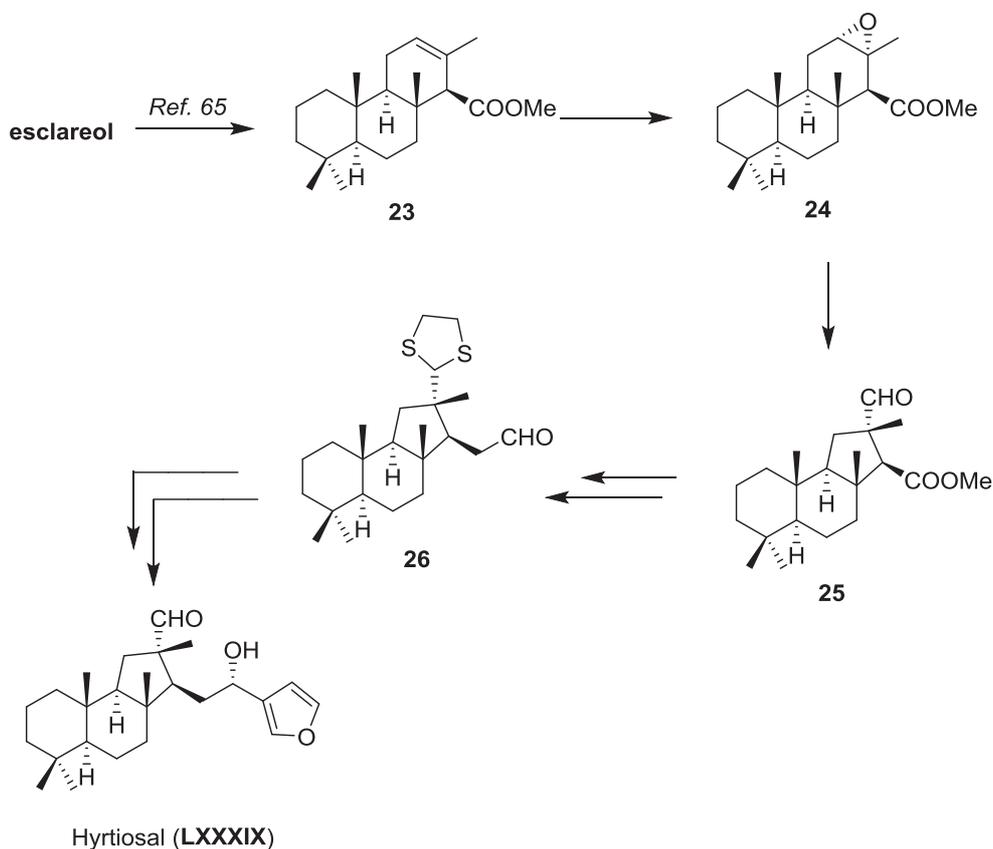
Esquema 4

A partir de esclareol se ha llevado a cabo la síntesis de los metabolitos bioactivos de origen marino que se recogen en el esquema 4 y que describiremos brevemente a continuación:

2.2.1a. Síntesis de hyrtiosal a partir de esclareol<sup>64</sup>

Hyrtiosal, aislado de *Hyrtios erecta*<sup>33</sup>, es un compuesto sesterterpénico que presenta actividad como citotóxico y un nuevo esqueleto carbonado denominado hyrtiosano, por lo que resulta ser un interesante objetivo sintético. Nuestro grupo de investigación se planteó su síntesis a partir de isoanticopalato de metilo<sup>65</sup>, **23**, obtenido a partir de esclareol, estableciendo como paso clave de la síntesis un reordenamiento que conduce al nuevo esqueleto (Esquema 5).

Hyrtiosal, se obtuvo a partir de isoanticopalato, mediante epoxidación y posterior tratamiento del epóxido con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  conduciendo al intermedio clave **25**. La protección del aldehído libre permite realizar la elongación de la cadena en un carbono. El acoplamiento del intermedio **26** con 3-furil litio y desprotección del aldehído con  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  condujo a hyrtiosal.



Esquema 5

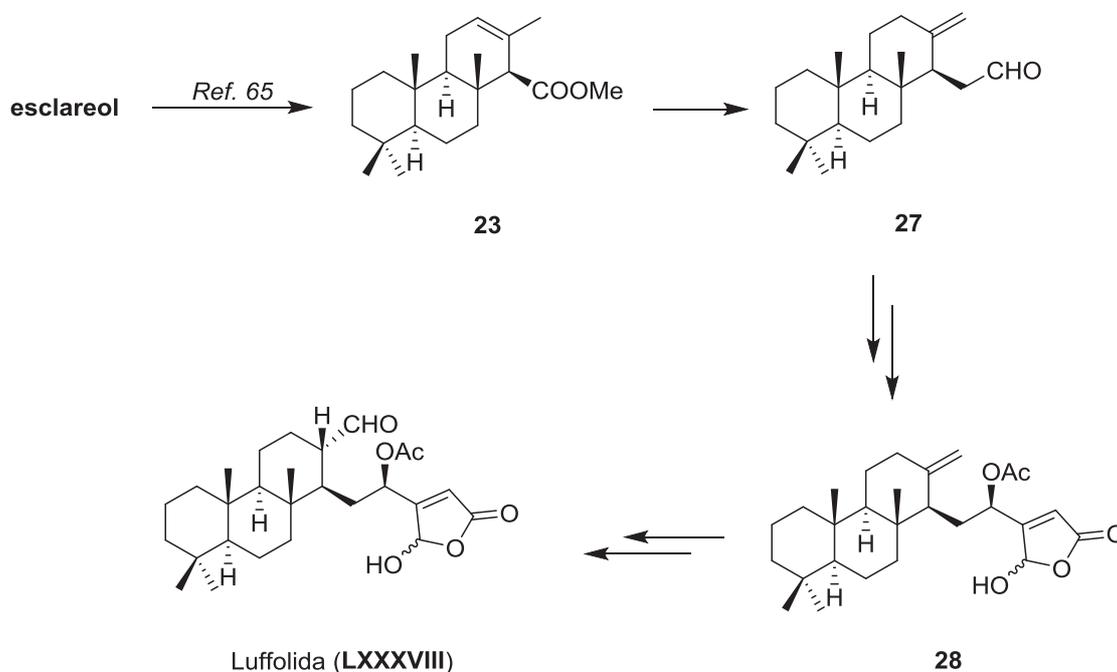
<sup>64</sup> Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett*, **2000**, 1807.

<sup>65</sup> (a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Caballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. (b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

2.2.1b. Síntesis de luffolida a partir de esclareol<sup>66</sup>

Luffolida, aislada de la esponja *Lufforiella sp.*<sup>32</sup> en Palau, demostró tener una interesante actividad como antiinflamatorio mediante la inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub>.

La síntesis se llevó a cabo usando como producto de partida isoanticopalato de metilo, **23**, obtenido de esclareol como se recoge en Esquema 6. El intermedio clave es el aldehído **27**, obtenido de isoanticopalato de metilo mediante isomerización del doble enlace y posterior elongación en un carbono del aldehído. Este aldehído se transforma en el acetato **28**, a través de la adición de 3-furil litio, acetilación y oxidación hasta la  $\gamma$ -hidroxibutenolida. Para finalizar, la epoxidación del doble enlace terminal seguido de su reordenamiento con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  condujo a luffolida.

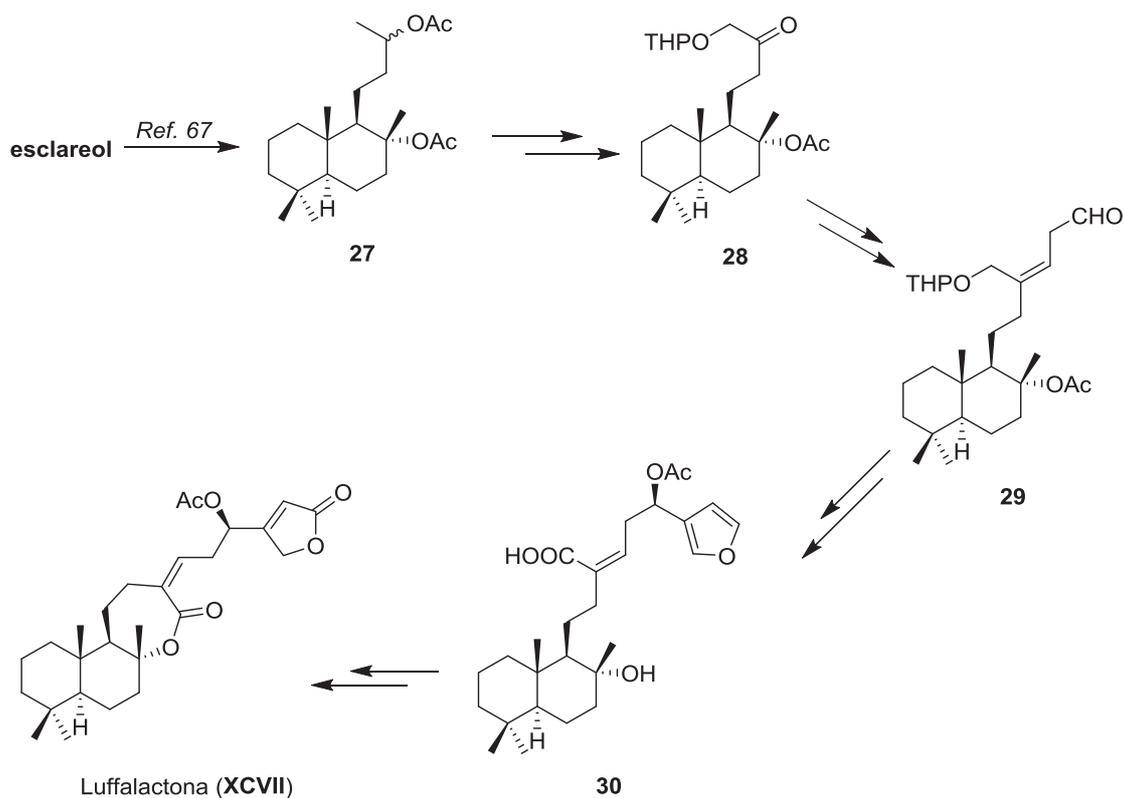


Esquema 6

<sup>66</sup> Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; de Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.

2.2.1c. Síntesis de luffalactona a partir de esclareol<sup>67</sup>

Luffalactona, aislada de la esponja *Luffariella variabilis*<sup>68</sup> procedente de Palau, también ha mostrado su actividad como antiinflamatorio por inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub>. Nuestro grupo de investigación ha realizado la síntesis a partir de esclareol y el paso clave fue la lactonización siguiendo las condiciones de Yamaguchi para dar lugar a la lactona de 7 miembros. (Esquema 7)



Esquema 7

Esclareol se transformó en el intermedio **27** según un procedimiento previamente optimizado<sup>69</sup>. La cadena fue alargada y modificada para obtener el intermedio **29**, adecuado así para la adición de la unidad furánica. Sintetizado el intermedio **30**, se lleva a cabo el paso clave de la síntesis, la lactonización, siguiendo las condiciones de Yamaguchi, con las cuales se

<sup>67</sup> Basabe, P.; Boderro, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750.

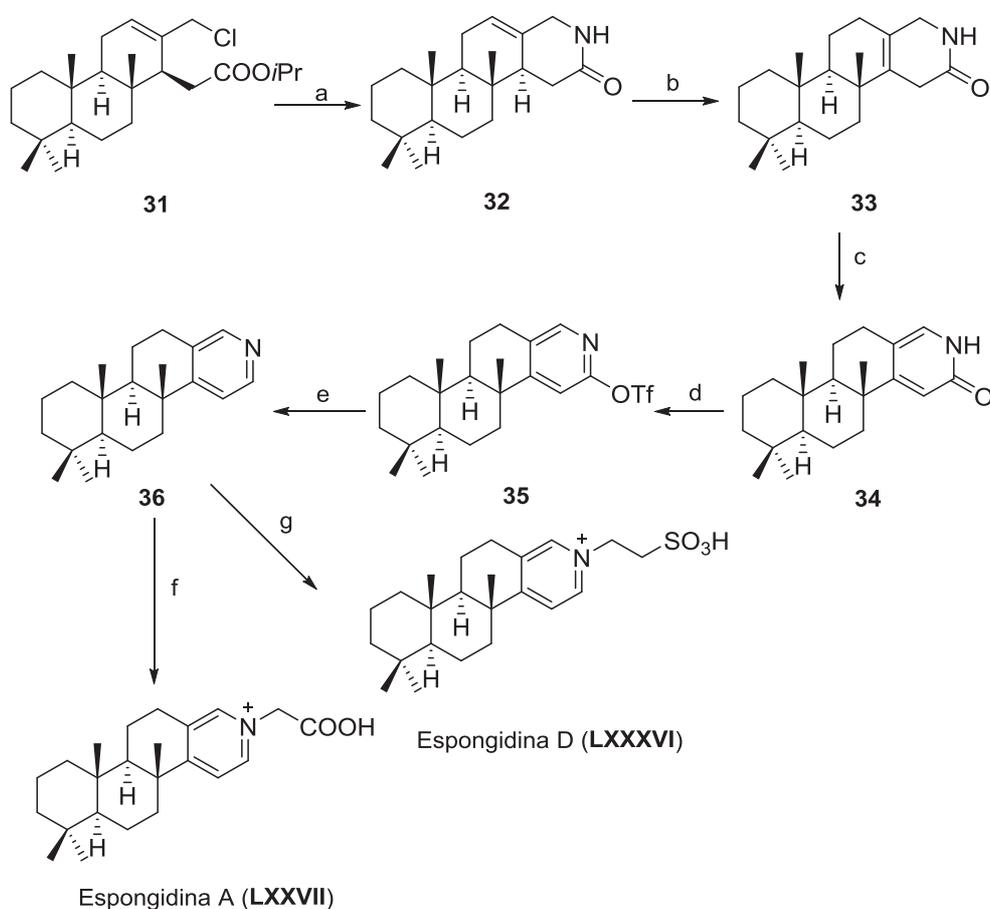
<sup>68</sup> Potts, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

<sup>69</sup> Basabe, P.; Boderro, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838.

obtiene el ciclo de siete miembros. La transformación a la  $\gamma$ -lactona completó la síntesis de la luffalactona.

### 2.2.1d. Síntesis de espongidina A y D a partir de esclareol<sup>70</sup>

Las espongidinas A y D, aisladas de especies de esponjas procedentes de Vanautu<sup>31</sup>, son sesterterpenos de esqueleto norcheilantano que presentan una muy interesante actividad antiinflamatoria. En el Esquema 8 se recoge la secuencia de reacciones que a partir del intermedio clave **31**, obtenido desde esclareol, ha llevado a la síntesis de dichas espongidinas.



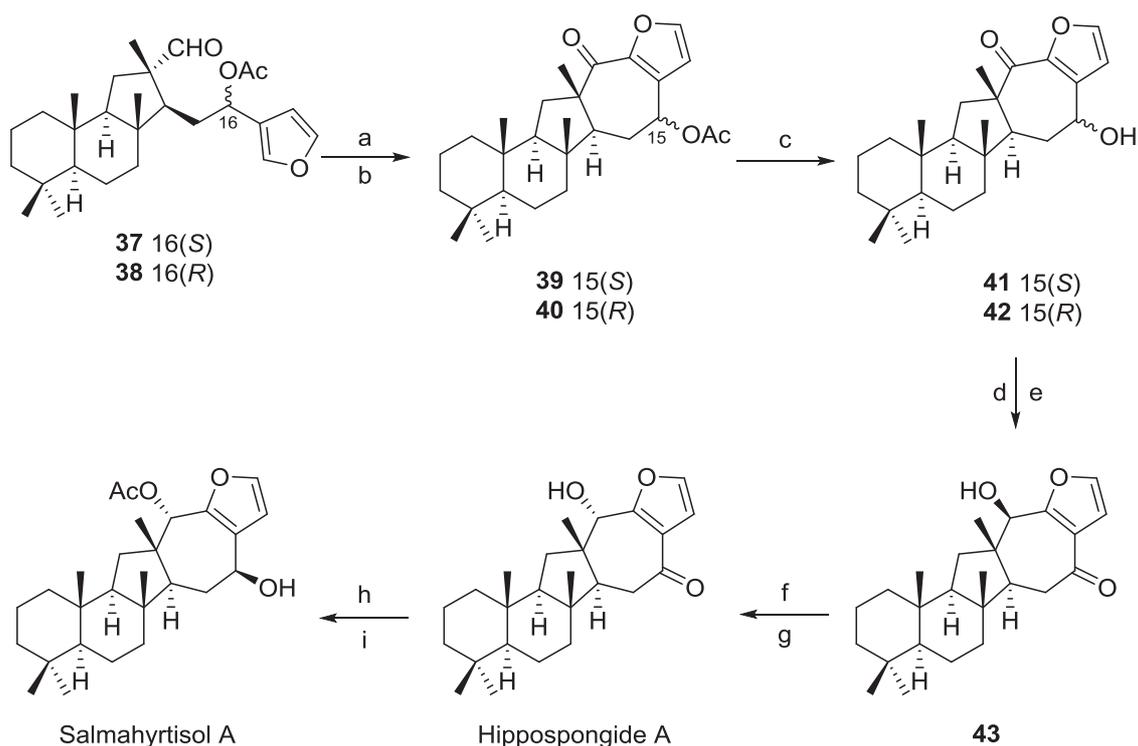
**Reactivos y condiciones:** (a)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 7h; (b) HI,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 5h; (c) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ - $45^\circ\text{C}$ , 5h (91%); (d)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM, piridina,  $-78^\circ\text{C}$ -rt, 2h (66%); (e) DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dppf,  $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 3h (67%); (f)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ ,  $85^\circ\text{C}$ , 24h (56%); (g)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ , 15h (49%).

Esquema 8

<sup>70</sup> Basabe, P.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Boderó, O.; Martín, M.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649.

## 2.2.1e. Síntesis de salmahyrtisol A y hippospongida A a partir de esclareol

Salmahyrtisol A e hippospongida A, compuestos aislados de especies de las esponjas *Hirtios erecta*<sup>71</sup> y *Hypospongia*<sup>72</sup> respectivamente, son dos sesterterpenos pentacíclicos con esqueleto salmahyrtisano que presentan actividad citotóxica. En el esquema 9 se muestra la secuencia de reacciones que permite sintetizar los compuestos antes mencionados a partir de los intermedios **37/38** obtenidos a partir de esclareol.



**Reactivos y condiciones:** (a) *t*-BuOH/2-metil-2-buteno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaClO<sub>2</sub> 25%, r.t., 2.5h. (b) TFAA, DCM, 0°C, 3.5h, **39** (37%), **40** (33%). (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, r.t., 4h. (d) MnO<sub>2</sub>, DCM, r.t. 87%. (e) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, **43** (30%). (f) MsCl, DCM, Et<sub>3</sub>N, r.t., 100%. (g) KNO<sub>2</sub>, DMSO, 90°C, 7h, 25%. (h) Ac<sub>2</sub>O, py, r.t., 12h, 90%. (i) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 90%.

## Esquema 9

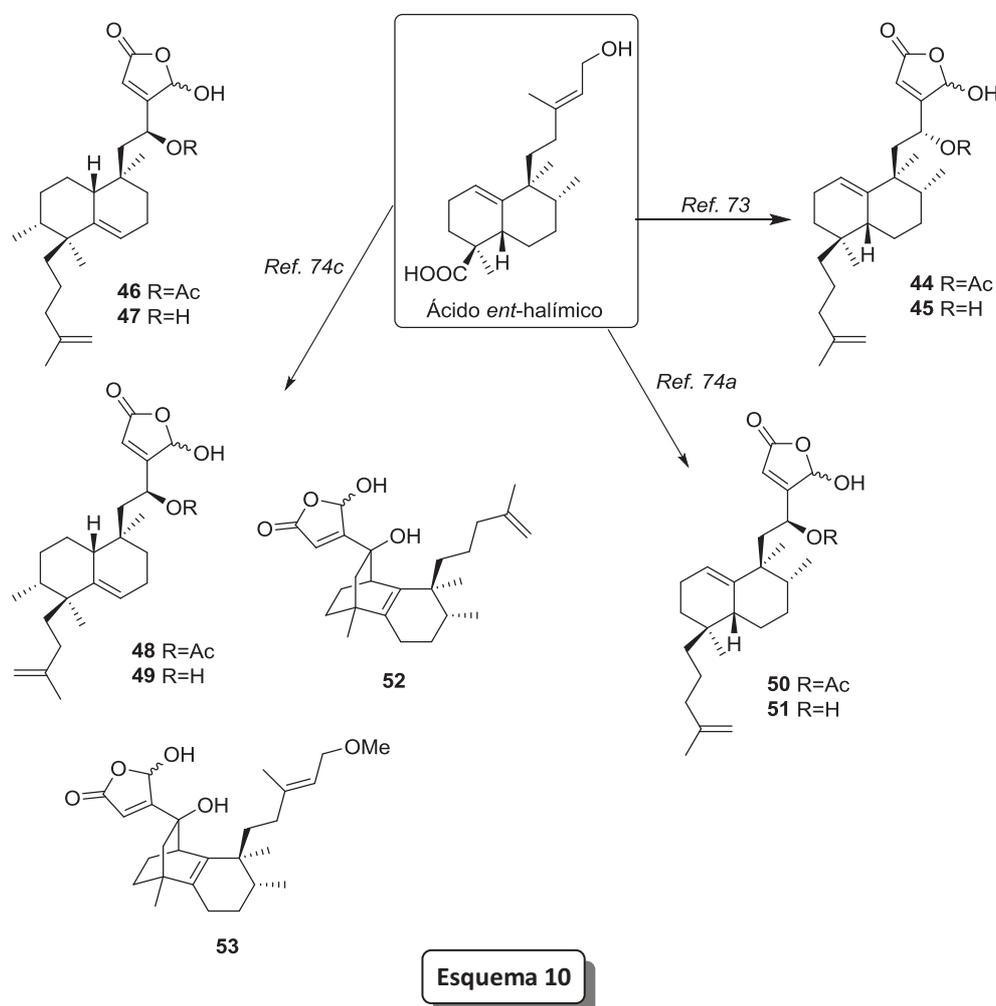
El paso clave de la síntesis de estos productos naturales radica en la inversión de configuración realizada sobre C-18 mediante una mesilación del grupo hidroxilo y posterior desplazamiento del mesilato resultante a través de una reacción de tipo S<sub>N</sub>2.

<sup>71</sup> Youssef, T. A. D.; Yamaki, R. K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2.

<sup>72</sup> Chang, Y.-C.; Tseng, S. W.; Liu, L. L.; Chou, Y.; Ho, Y. S.; Lu, M. C.; Su, J.-H. *Mar. Drugs*, **2012**, *10*, 987.

### 2.2.2. Síntesis de sesterterpenos a partir de ácido *ent*-halímico

El ácido *ent*-halímico, **22**, es el componente mayoritario de la parte ácida del extracto de hexano de *Halimium viscosum* (quimiotipo Villarino de los Aires)<sup>73</sup>. Este ácido se caracteriza por tener una cadena lateral insaturada funcionalizada en C-15, un grupo carboxilo en C-18 y un doble enlace  $\Delta^{1(10)}$  y el conjunto de todos estos grupos funcionales hacen de ácido *ent*-halímico un sintón muy adecuado para ser utilizado como producto de partida en la síntesis de metabolitos bioactivos. Concretamente y refiriéndonos exclusivamente a los sesterterpenos, a partir de ácido *ent*-halímico se han obtenido una serie de sesterterpenolidas análogas a disidiolida (**LXVIII**) que presentan actividad antitumoral y cuyas estructuras se recogen en el Esquema 10.<sup>74</sup>



<sup>73</sup> Urones, J. G.; Pascual Teresa, J. de; Marcos, I. S.; Díez, D.; Garrido, N. M.; Alfayate, R. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1077.

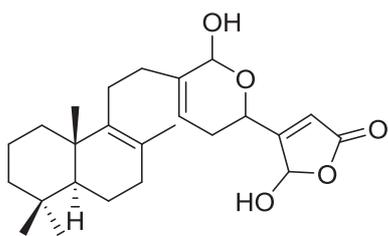
<sup>74</sup> (a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett*, **2002**, 105. (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. (c) 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.

### **3. OBJETIVOS**

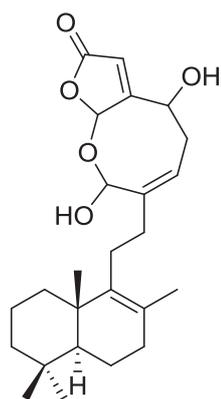
---

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

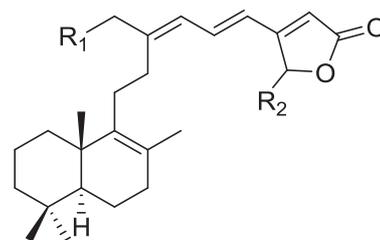
La esponja *Luffariella geometrica* es una rica fuente de sesterterpenolidas cuyas estructuras están únicamente asignadas en base a sus propiedades espectroscópicas. A continuación se recogen las estructuras de las luffarina A-O, **XXVI-XL**, que constituyen un excelente objetivo sintético.



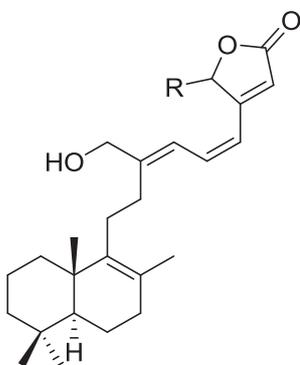
XXVI Luffarina A



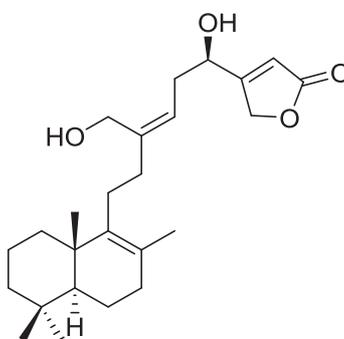
XXVII Luffarina B



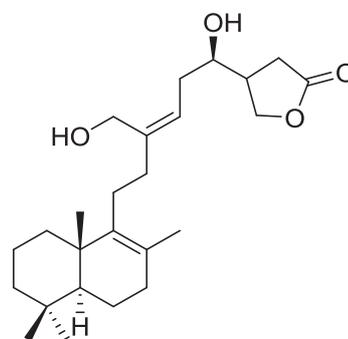
	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
XXVIII: Luffarina C	CHO	OH
XXIX: Luffarina D	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH
XXX: Luffarina E	CH <sub>2</sub> OH	OH
XXXI: Luffarina H	CH <sub>2</sub> OH	H



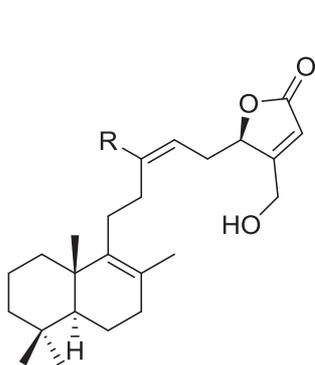
XXXII Luffarina F R = OH  
XXXIII Luffarina G R = H



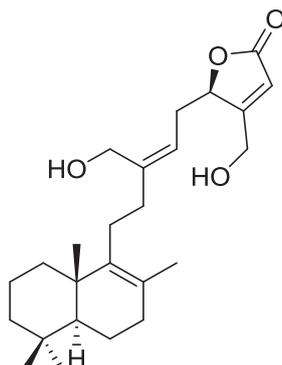
XXXIV Luffarina I



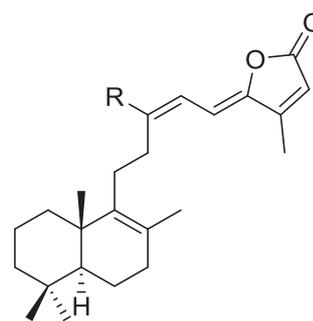
XXXV Luffarina J



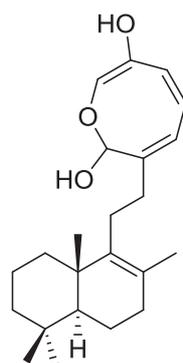
XXXVI Luffarina K R = CH<sub>2</sub>OH  
XXXVII Luffarina M R = CHO



XXXVIII Luffarina L



XXXIX Luffarina N



**XL Luffarina O**  
*Luffariella geometrica*

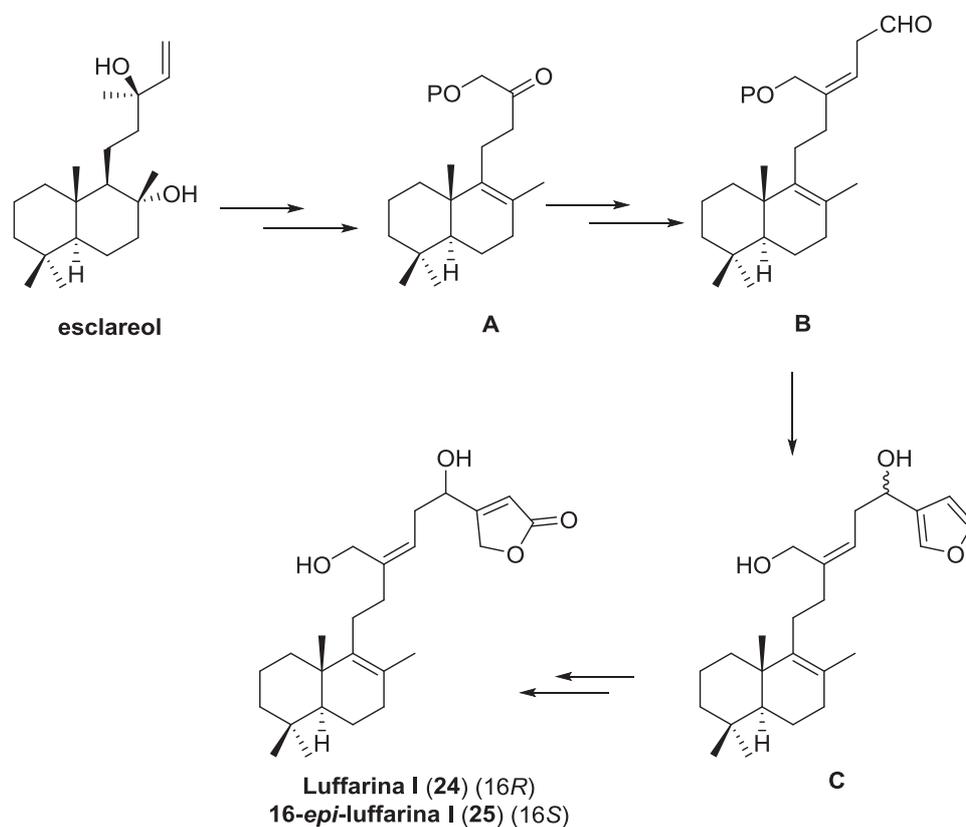
Con la síntesis se pretende:

- Confirmar las estructuras y estereoquímicas.
- Llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad (SAR) tanto en el campo de la inhibición del receptor nicotínico como en el de la inhibición de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Los inhibidores del receptor nicotínico pueden resultar beneficiosos a la hora de tratar una enfermedad como el Alzheimer. Se sabe que la galantamina, usada en el tratamiento del Alzheimer, es un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa que actúa también como modulador alostérico del receptor nicotínico. También se pretende llevar a cabo un estudio de la actividad antitumoral de estos compuestos, ya que muchas butenolidas e hidroxibutenolidas han resultado activas en este campo<sup>22,76</sup>.

### 3.1. OBJETIVOS CONCRETOS

#### 3.1.1. Síntesis de luffarina I (24) y 16-*epi*-luffarina I (25).

La ruta sintética propuesta para la síntesis de **luffarina I (24)** y su epímero en C-16 (**25**) se recoge en el Esquema 11:



Esquema 11

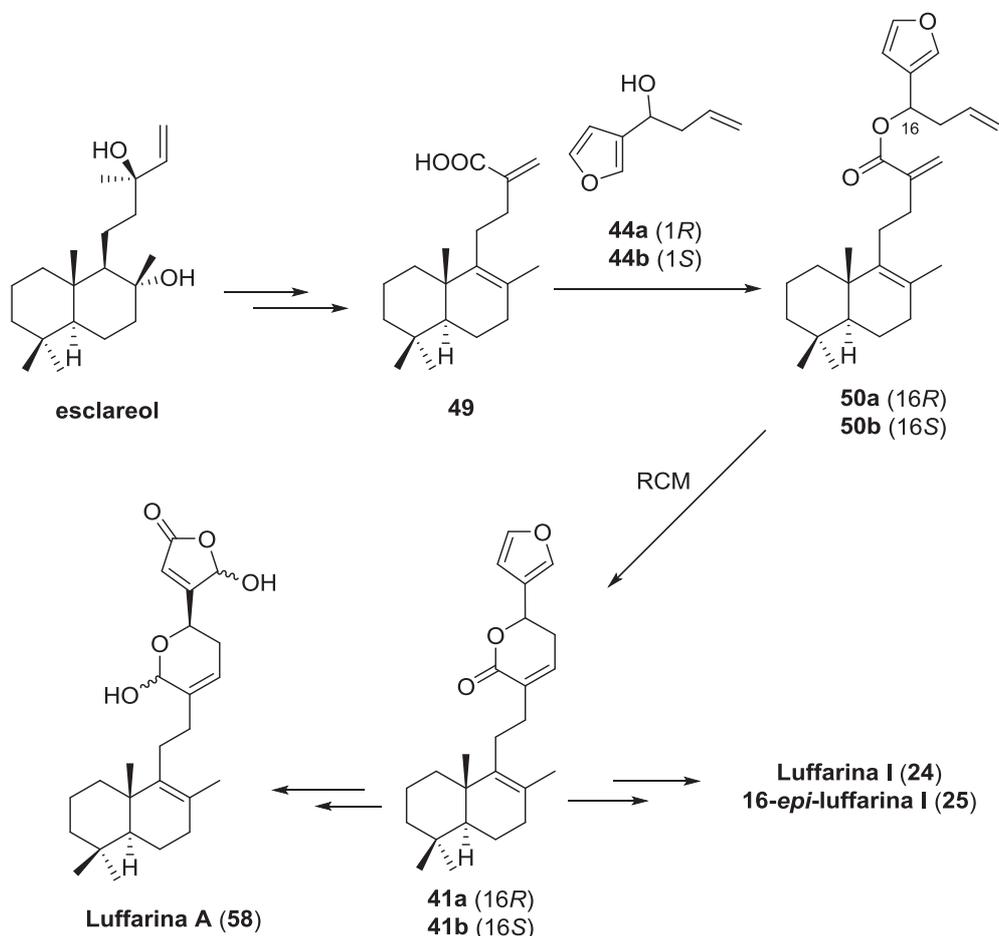
Por tanto los objetivos parciales establecidos en este apartado son:

- Obtención de los intermedios A y B a partir de esclareol.
- Búsqueda de un método de separación de los epímeros en C-16 del intermedio C.

#### 3.1.2. Síntesis estereoselectiva de luffarina I (24) y 16-*epi*-luffarina I (25).

### 3.1.3. Síntesis del producto natural luffarina A (58).

La ruta sintética planteada para la síntesis de **luffarina A (58)** pasa por un intermedio común, **41a** y **41b** a la síntesis enantioselectiva de **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)** (Esquema 12).



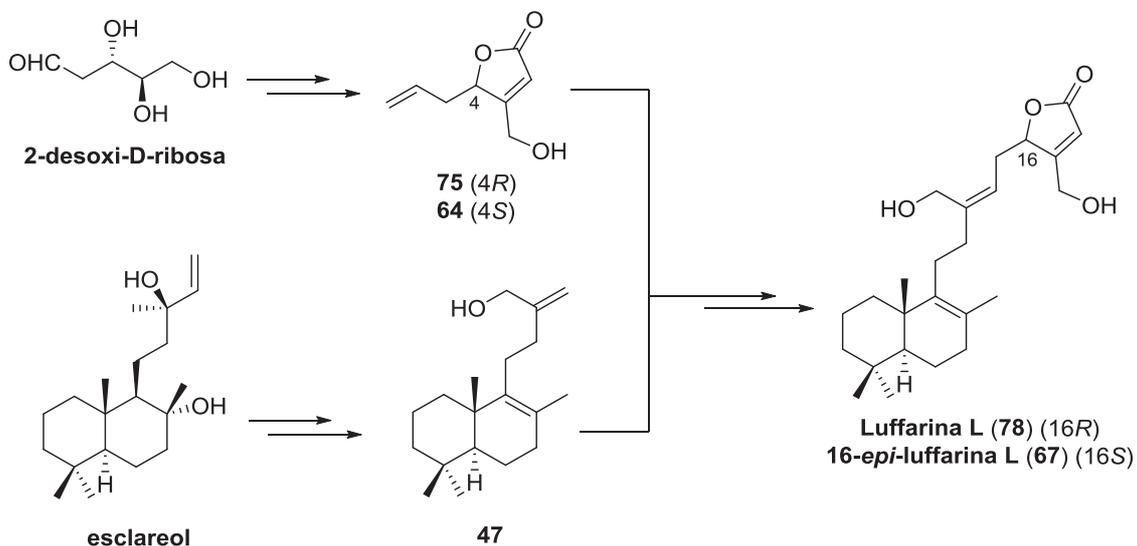
Esquema 12

Los objetivos parciales establecidos en este apartado son:

- Obtención del fragmento norditerpénico **49** a partir de esclareol.
- Puesta a punto las reacciones de metátesis de cierre de anillo que permitan obtener los intermedios clave **41a** y **41b**.

### 3.1.4. Síntesis de luffarina L (78) y su epímero en C-16 (67).

Se propone una secuencia sintética a partir de esclareol y 2-desoxi-D-ribosa que se recoge en el Esquema 13:



Esquema 13

La consecución de este objetivo requerirá poner a punto:

- La síntesis de las hidroxilactonas **64** y **75**.
- Las reacciones de metátesis de dichas lactonas con el fragmento norditerpénico **47** obtenido a partir de esclareol.

## 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

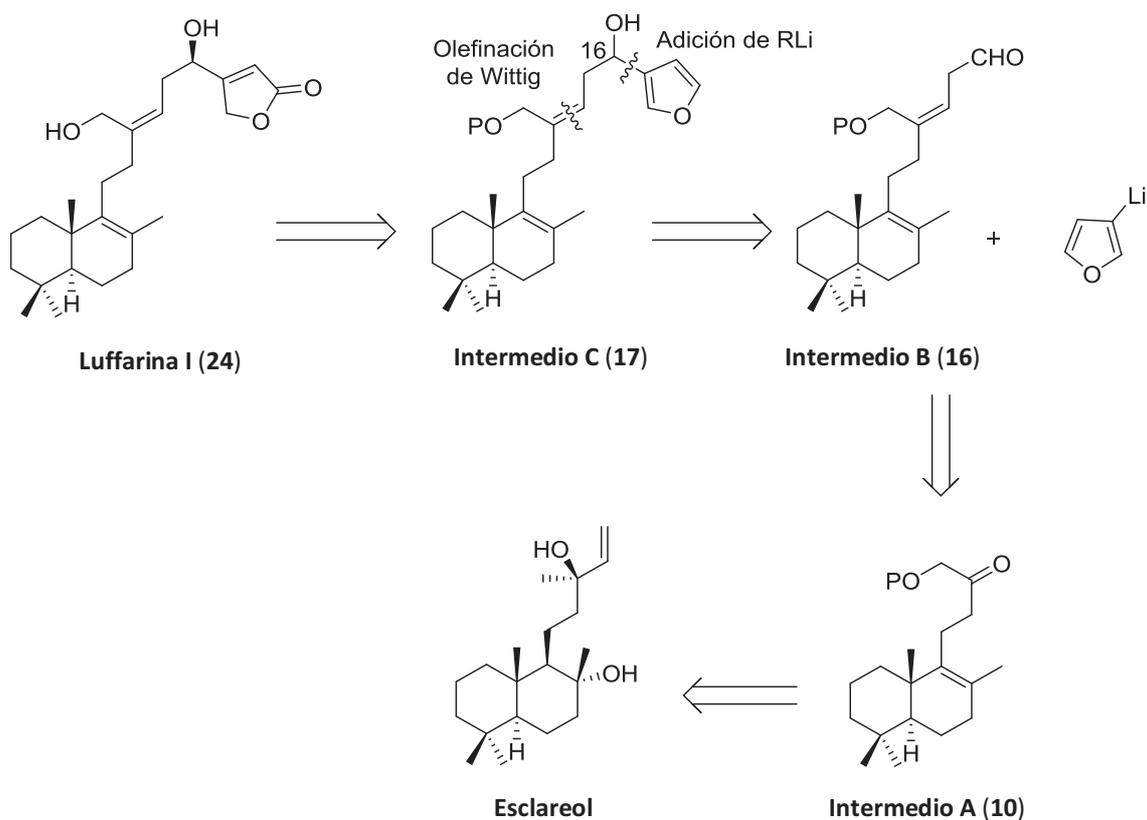
---

#### **4.1. SÍNTESIS DE LUFFARINA I Y 16-*EPI*-LUFFARINA I**

---

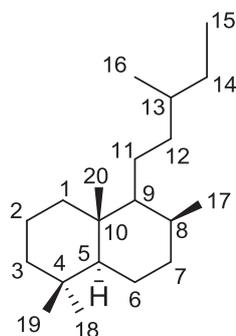
#### 4.1. Síntesis de luffarina I y 16-*epi*-luffarina I

La ruta sintética general propuesta para la obtención de **luffarina I (24)** se desarrolla de acuerdo al esquema retrosintético (Esquema 14). Dicha ruta sintética pasa por el intermedio clave **C (17)**, que se obtiene mediante la adición de un organometálico derivado del 3-bromofurano al aldehído **B (16)** (Esquema 14), en el que aparece un nuevo centro estereogénico en el carbono 16. Al aldehído **B (16)** se accede desde la cetona **A (10)** mediante la elongación de la cadena lateral a través de una reacción de Wittig usando un iluro de fósforo de tres carbonos. A su vez, la cetona **A (10)** procede de esclareol tras una degradación en la cadena lateral, deshidratación del grupo hidroxilo presente en el anillo de decalina y posterior funcionalización en C-16. (Esquema 14)

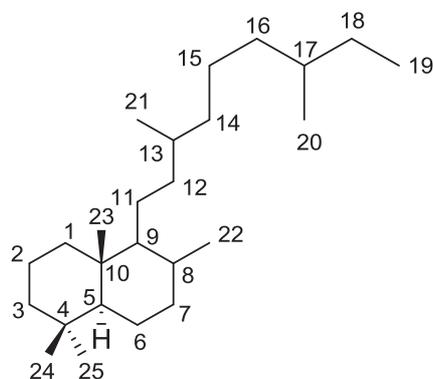


Esquema 14

Según muestra el anterior análisis retrosintético el desarrollo de la ruta propuesta precisa la transformación del esqueleto labdano, presente en el diterpeno de partida **esclareol**, en el esqueleto sesterterpénico luffarano al que pertenecen varias de las luffarinas objeto del trabajo.



**Esqueleto labdano**



**Esqueleto luffarano**

La obtención de **luffarina I (24)** se abordará siguiendo los siguientes apartados:

- 4.1.1. Síntesis del intermedio **A**.
- 4.1.2. Síntesis del intermedio **B**.
- 4.1.3. Síntesis del intermedio **C** y métodos de separación.
- 4.1.4. Síntesis de **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)**.
- 4.1.5. Síntesis estereoselectivas.

A continuación se procederá a desarrollar cada uno de estos apartados.

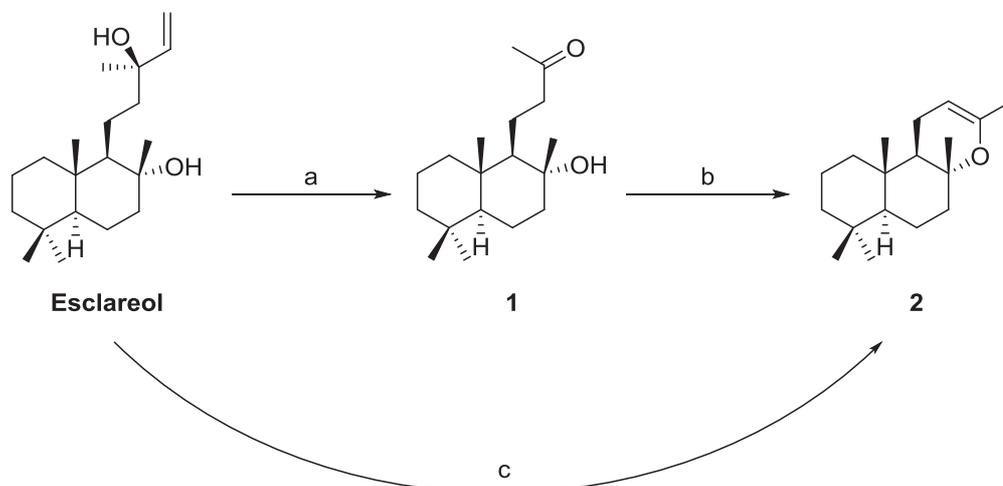
#### 4.1.1. Síntesis del intermedio A

La obtención del intermedio A (**10**) desde esclareol requiere:

- Degradación de la cadena lateral
- Deshidratación del grupo hidroxilo en C-8
- Funcionalización en C-16

##### A. Degradación de la cadena lateral

El primer proceso necesario para la obtención de la cetona **A** es la degradación de la cadena lateral de esclareol para llegar al óxido **2**. El tratamiento de esclareol con  $\text{KMnO}_4$  en presencia de  $\text{MgSO}_4$  a temperatura ambiente<sup>75,76</sup> conduce a la hidroxicetona **1**, que se somete a filtración a través de  $\text{SiO}_2$ <sup>77</sup> para acceder al óxido **2** por deshidratación y ciclación (Esquema 15). El rendimiento en la obtención directa desde esclareol de **2** (68%) es menor que el correspondiente para la obtención de la hidroxicetona **1** (73%) debido a que además de la adsorción del producto en el polvo de  $\text{MnO}_2$  producido en la reacción de degradación, también una parte de **2** se queda adsorbido en la sílica gel.



(a)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$  (73%). (b)  $\text{SiO}_2$  (100%). (c)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{SiO}_2$  (68%).

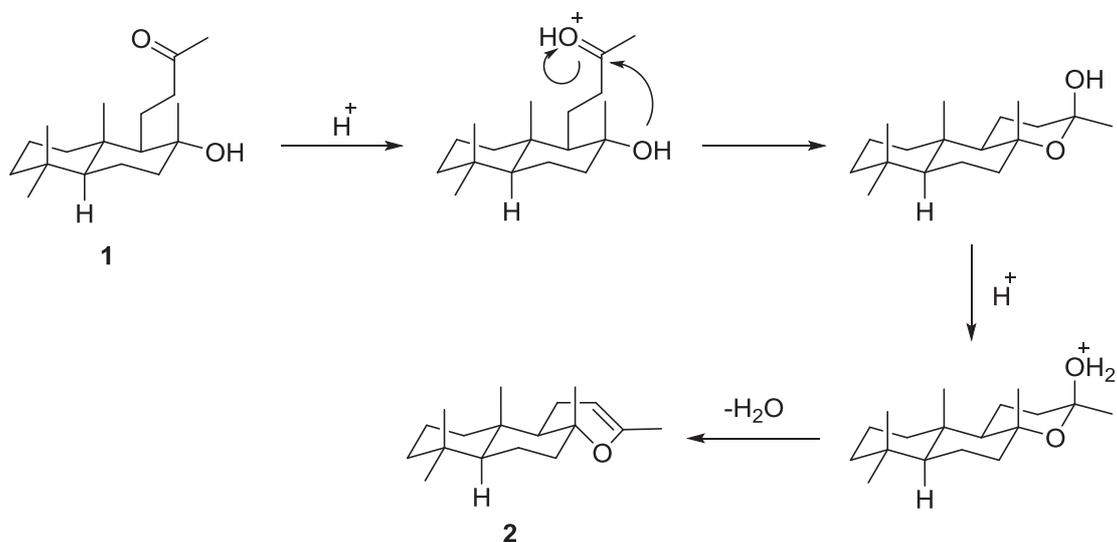
Esquema 15

<sup>75</sup> Ruzicka, L.; Seide, C. F.; Engel, L. L. *Helv. Chim. Acta.* **1942**, *25*, 621.

<sup>76</sup> Leite, M. A.; Sarragiotto, M. H.; Imamura, P.; Marscuoli, A. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5409.

<sup>77</sup> Marcos, I. S.; Laderas, M.; Diez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419.

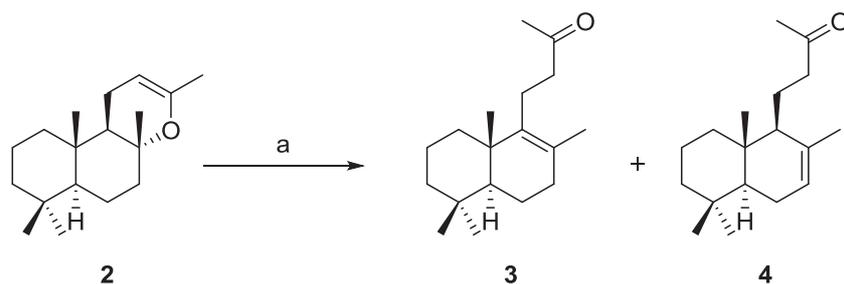
La formación del óxido **2** se lleva a cabo a partir de la metilcetona **1** mediante una ciclación via hemiacetal, en un medio ligeramente ácido como es el de la sílica gel. El mecanismo propuesto<sup>78</sup> para la ciclación (Esquema 16) es el siguiente:



Esquema 16

### B. Reacciones de deshidratación del grupo hidroxilo en C-8

Para llevar a cabo la apertura del óxido **2** y deshidratación del grupo hidroxilo de C-8 con la correspondiente formación del doble enlace tetrasustituido  $\Delta^8$  que da lugar a la metilcetona **3** se usa un ácido mineral como HI ya que además de la apertura también origina la deshidratación<sup>79</sup> del alcohol terciario (Esquema 17).



(a) HI, benceno (97%).

Esquema 17

<sup>78</sup> Laderas Muñoz, M. *Tesis Doctoral*, Universidad de Salamanca, **2001**.

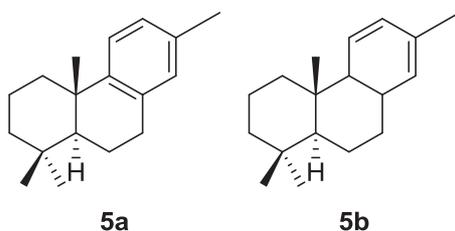
<sup>79</sup> (a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Garrido, N. M.; Jorge, A.; Moro, R. F.; Lithgow, A. M. *Nat. Prod. Lett.* **1993**, 3, 173. (b) Basabe, P.; Estrella, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Lithgow, A. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; Urones, J. G. *Synlett* **2001**, 153.

Como se puede ver en el Esquema 17, en la reacción se produce también la metilcetona **4** como producto secundario de la eliminación. La separación de la mezcla de **3** y **4** se realiza por cromatografía de columna sobre sílica gel impregnada con AgNO<sub>3</sub> en la que el ión Ag<sup>+</sup> se compleja con distinta fuerza al enlace tetrasustituido de **3** que al trisustituido de **4** permitiendo así la separación. Debido a la problemática que envuelve la separación, se prueban distintas condiciones experimentales en las que llevar a cabo la reacción para evitar la formación de **4**: (Tabla 3)

Entrada	HI (M)	T (°C)	T (h)	Productos
<b>1</b>	4.4	80	0.25	<b>3, 5a, 5b</b>
<b>2</b>	4.4	22	0.25	<b>3, 5a, 5b</b>
<b>3</b>	2 · 10 <sup>-2</sup>	22	72	<b>3, 4</b>
<b>4</b>	0.5 · 10 <sup>-2</sup>	22	24	<b>3, 4</b>

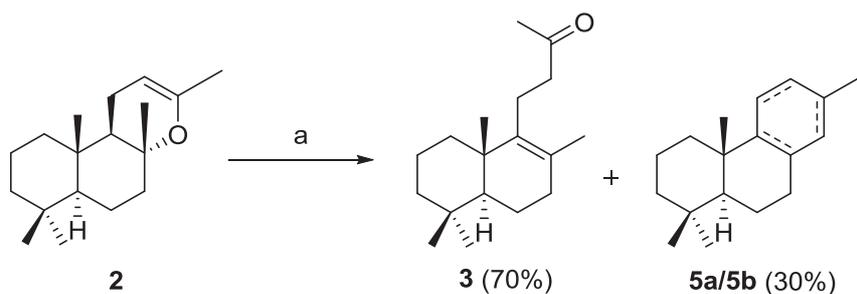
**Tabla 3.** Condiciones experimentales de deshidratación con HI en benceno.

En aquellas reacciones en las que se usan las condiciones de la entrada 1 y 2, se observa que además de **4**, también se producen los hidrocarburos **5a** y **5b** separables fácilmente de las metilcetonas **3** y **4** por percolación con hexano, por lo que en esas condiciones se obtienen tres productos secundarios.



Con las condiciones de las entradas 3 y 4, sólo se produce **4** como producto secundario pero en una alta proporción, 41%. Como con ninguna de las condiciones probadas se consigue obtener únicamente la metilcetona **3**, se decidió cambiar la metodología, y en lugar de usar HI, se usa I<sub>2</sub> en cantidades catalíticas<sup>80</sup> (Esquema 18), que conduce a la obtención de la metilcetona **3** con un rendimiento bastante mejor que con las condiciones anteriores.

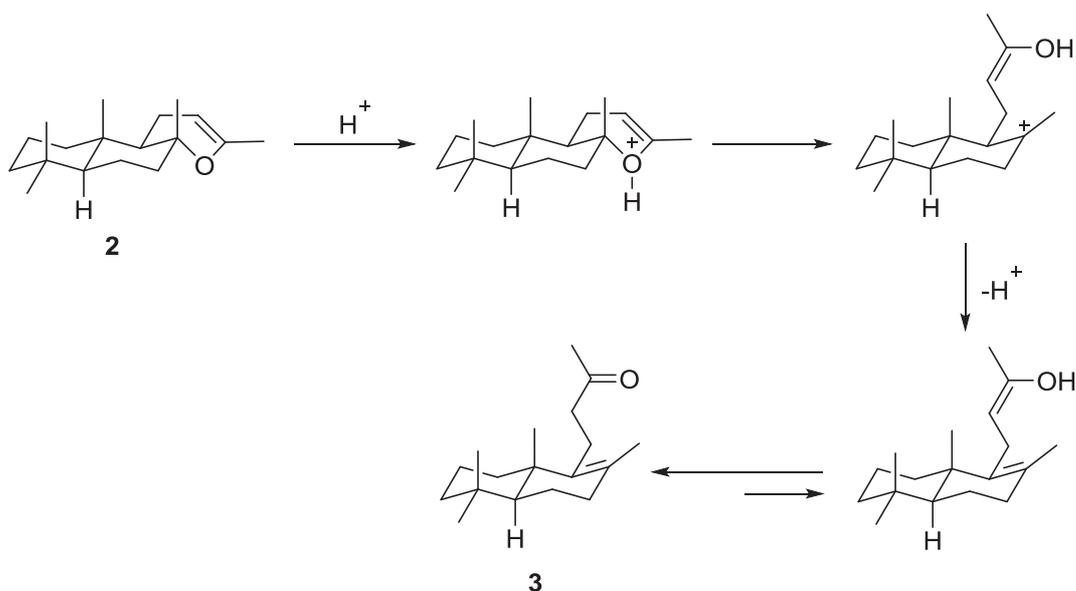
<sup>80</sup> Hua, S-K.; Wang, J.; Chen, X-B.; Xu, Z-Y.; Zeng, B-B. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1142.



(a)  $\text{I}_2$ , benceno, Dean-Stark.

Esquema 18

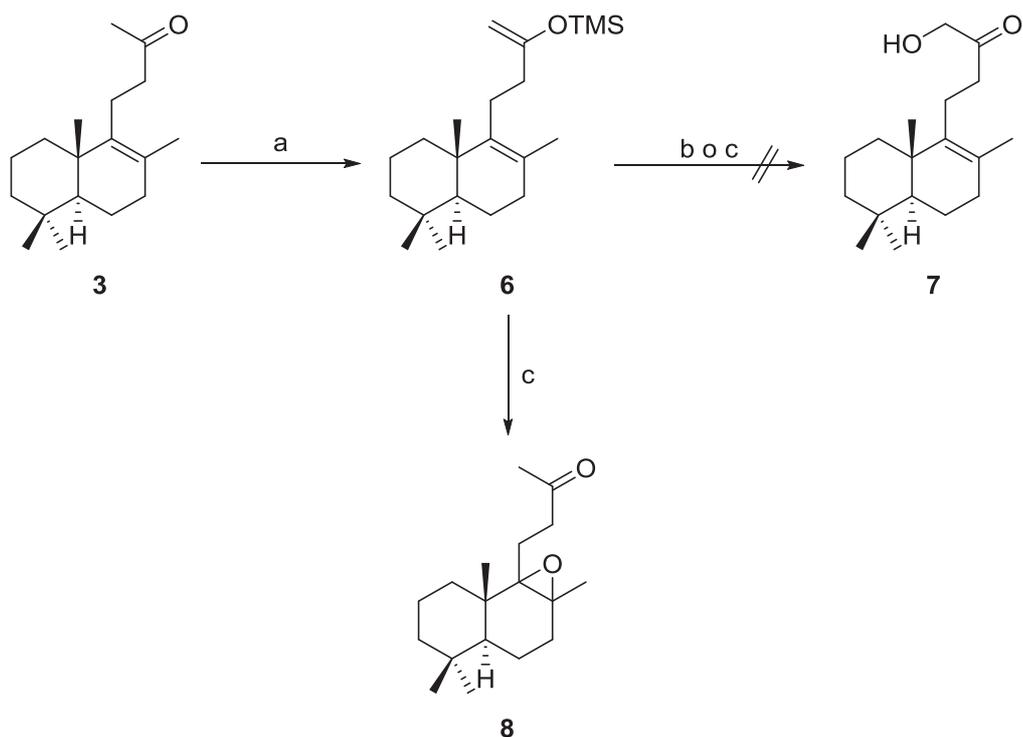
El mecanismo<sup>80</sup> mediante el cual se produce la apertura en medio ácido conlleva la protonación del oxígeno del anillo (Esquema 19) originándose un carbocatión en C-8, que se estabiliza eliminando H-9 y formando el doble enlace tetrasustituido.



Esquema 19

C. Funcionalización en C-16

Para llegar hasta la cetona **A** aún es necesario funcionalizar el metilo 16 en la metilcetona **3** e introducir un grupo protector. Para llevar a cabo esta funcionalización se plantea la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 20):



(a) LDA, TMSCl, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  (100%). (b)  $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}$  4%, NMO, *t*BuOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  7:2:1.  
 (c) *m*CPBA, DCM.

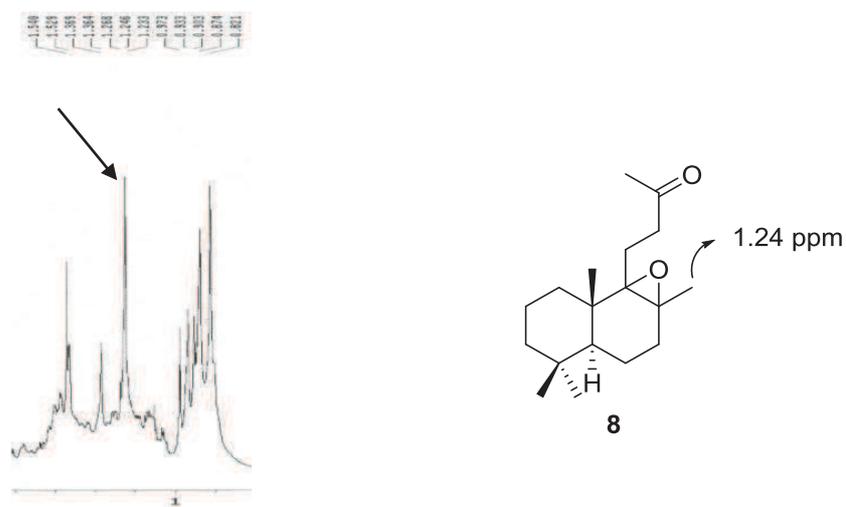
Esquema 20

La hidroxilación del metilo 16 de **3** se lleva a cabo por tratamiento con LDA y  $\text{TMSCl}$ <sup>81</sup> obteniendo el silil enol éter **6**. La posterior oxidación de **6** para obtener la  $\alpha$ -hidroxicetona **7** se realiza de dos maneras distintas: Con  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$ <sup>82</sup> y también usando *m*CPBA.

Ninguna de las dos oxidaciones realizadas da lugar a la hidroxicetona **7** sino que se forma el epóxido **8**. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  de **8** se observa una señal a 1.24 ppm (3H, s) correspondiente al grupo metilo sobre C-8, lo que indica que la reacción en lugar de llevarse a cabo en el doble enlace del grupo silil enol éter se ha producido en el doble enlace tetrasustituido (Esquema 21).

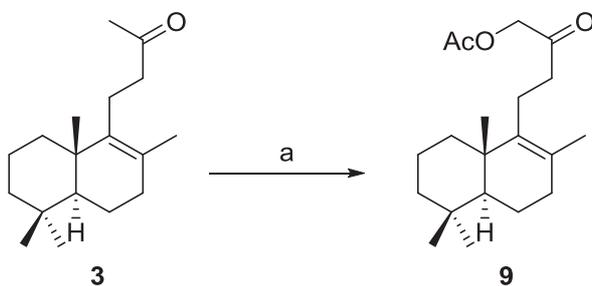
<sup>81</sup> (a) Ramusen, J.K. *Synthesis*, **1977**, 91. (b) Colvin, E.W. *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 7, 15.

<sup>82</sup> McCormick, J.P.; Tomasik, W.; Johnson, M.W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 607.



Esquema 21

En vista de los resultados obtenidos se decide cambiar el camino a seguir para la  $\alpha$  - hidroxilación de la metilcetona **3** en el grupo metilo de C-16. Se prueba una metodología mediante la que además el grupo hidroxilo queda protegido como acetoxilo (Esquema 22).



(a) LTA,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ , benceno.

Esquema 22

Al hacer reaccionar la metilcetona **3** con LTA<sup>83</sup> en presencia del ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  usando como disolvente MeOH se obtiene el acetoxiderivado **9** con un bajo rendimiento (20%). Se ensayan distintas condiciones con el fin de optimizar la transformación y lograr un mayor rendimiento (Tabla 4).

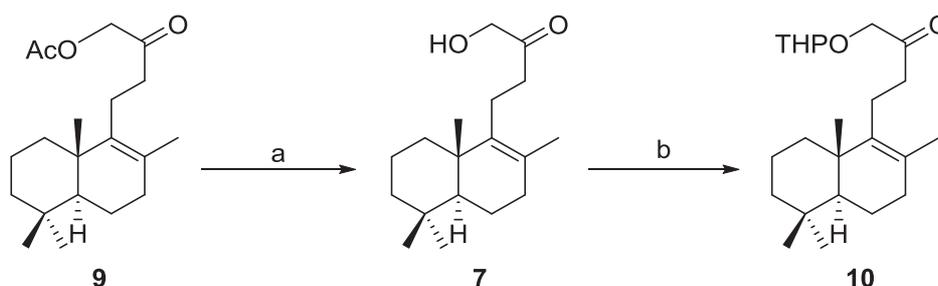
<sup>83</sup> Oppolzer, W.; Sarkar, T.; Mahalanabio, K. K. *Helv. Chim. Acta.* **1976**, 59, 2012.

Entrada	Equivalentes LTA <sup>a</sup>	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)
1	1.35	22	1	13
2	1.35	22	5.25	20
3	1.35	22	16	21
4	1.35	40	8	15
5	2	22	0.5	40
6	2	22	2	16

**Tabla 4.** Condiciones experimentales para la obtención de **9** (a: equivalentes respecto a **3**).

Las condiciones óptimas que se encuentran son las correspondientes a la entrada 5, en la cual se para la reacción sin que ésta haya acabado para evitar la formación de productos secundarios. En esas condiciones se consigue un rendimiento del 40% en **9** con una transformación de **3** del 90%.

El intermedio A (**10**) se obtiene a partir de **9** según las reacciones del Esquema 23:

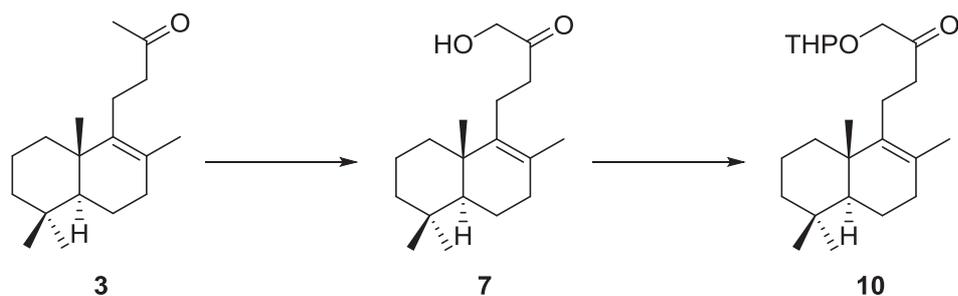


(a)  $K_2CO_3$ /MeOH 3% (100%). (b) DHP, *p*TsOH, benceno (100%).

### Esquema 23

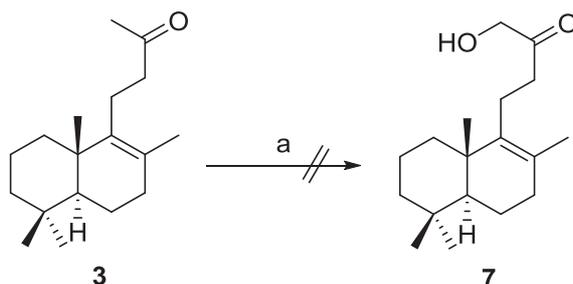
A través de la hidrólisis del acetoxiderivado **9** con una disolución al 3% de  $K_2CO_3$  en MeOH a temperatura ambiente se obtiene la hidroxiketona **7**, que se protege en forma de tetrahidropiraniol derivado mediante el tratamiento de **7** con dihidropirano en presencia de cantidades catalíticas de *p*TsOH. De esta manera se alcanza la cetona A (**10**) con un rendimiento cuantitativo desde **9**.

A pesar de conseguir un aumento en el rendimiento con el estudio de la acetoxilación, éste no es lo suficientemente aceptable (40 % desde **3**) como para considerar adecuada la ruta propuesta, por ello se sugiere otra ruta en la que se modifica el paso correspondiente a la funcionalización en C-16 (Esquema 24).



Esquema 24

Es posible conseguir la  $\alpha$ -hidroxilación directa de la metilcetona **3** para obtener **7** mediante el uso de derivados del ácido iodobenzóico. En un primer momento se usa el [Bis(trifluoroacetoxi)]iodobenceno<sup>84</sup> en ácido trifluoroacético como agente hidroxilante según el Esquema 25, no obteniendo el producto deseado:



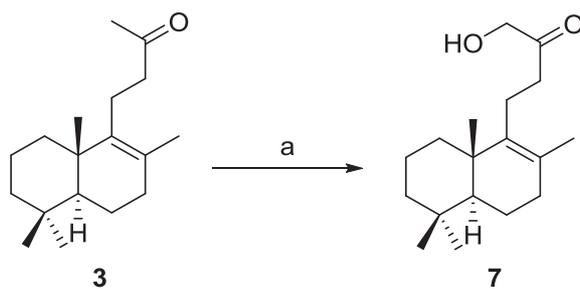
(a)  $C_6H_5I(OCOCF_3)_2/TFA, CH_3CN/H_2O$ .

Esquema 25

El segundo derivado utilizado es el diacetoxiodobenceno<sup>85</sup> (DIB) obteniendo resultados favorables y más satisfactorios que la ruta que pasaba por **9** según muestra el Esquema 26.

<sup>84</sup> Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Penmasta, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6065.

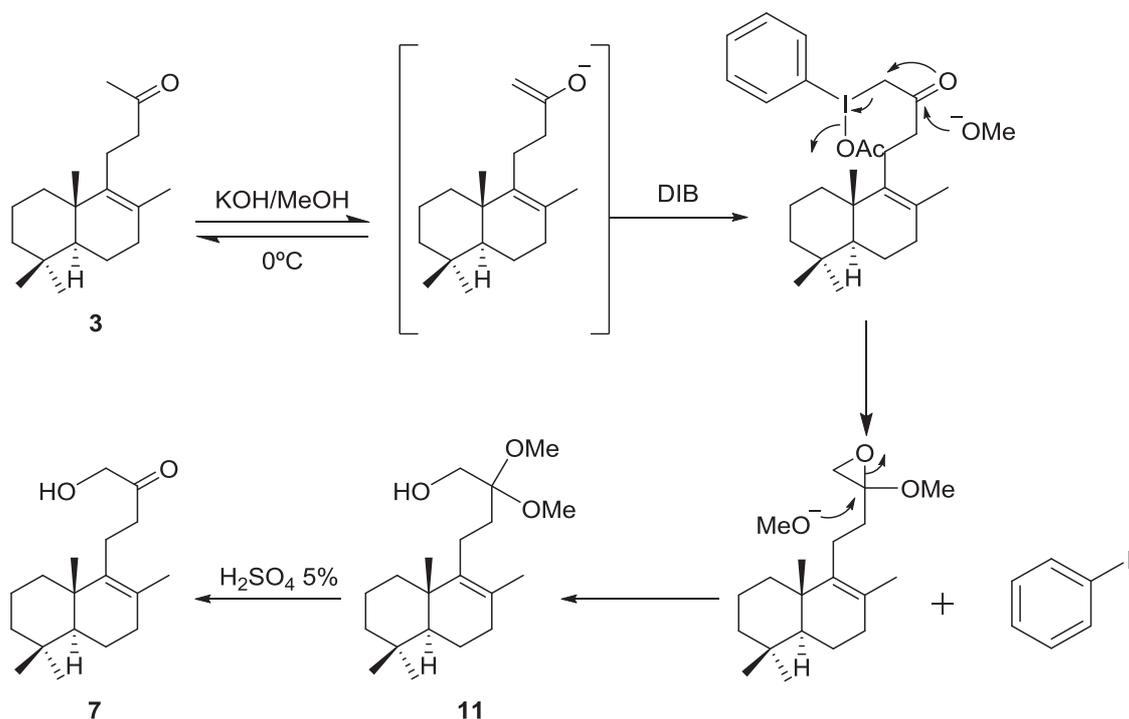
<sup>85</sup> (a) Moriarty, R. M.; Hou, K-C, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 691. (b) Carneiro, V. M. T.; Ferraz, H. M. C., Vieira, T. O., Ishikawa, E. E., Silva, L. F. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2877.



(a) i: DIB, KOH/MeOH, 0°C. ii: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% (aq), 0°C (50%).

**Esquema 26**

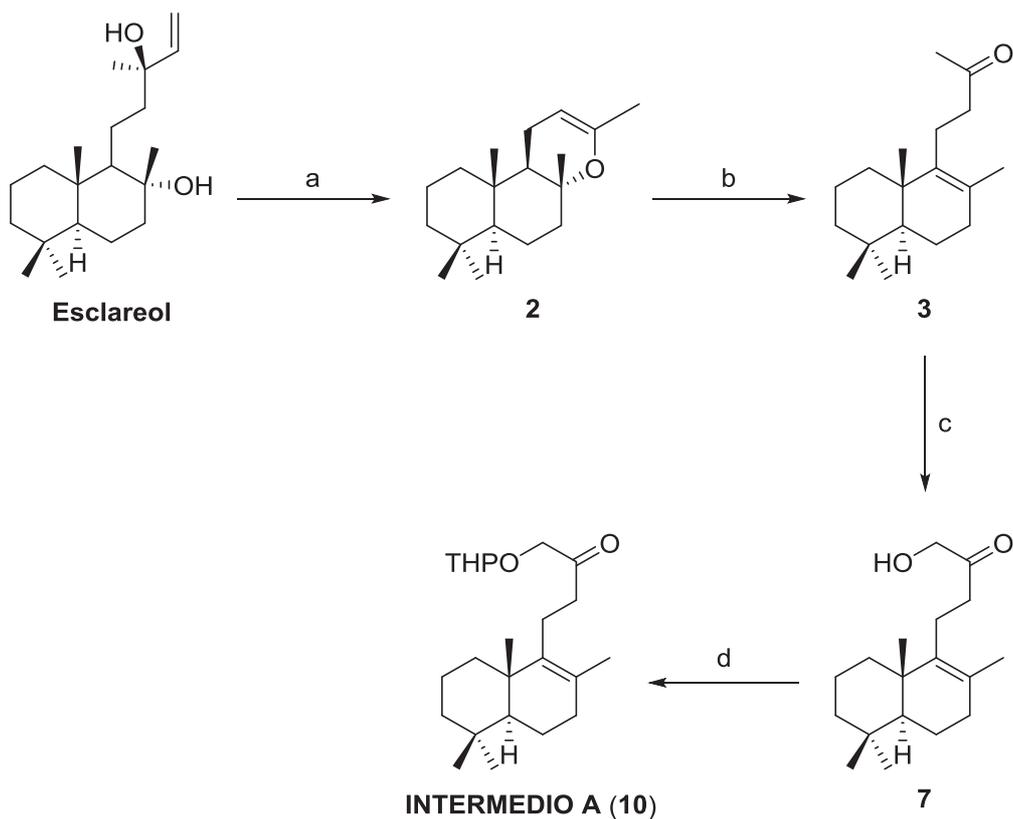
Mediante el tratamiento de **3** primeramente con KOH en MeOH a 0°C se consigue tener el enolato cinético, que con DIB se transforma en el hidroxiacetal intermedio **11**, y por posterior hidrólisis con una disolución acuosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5% se alcanza la hidroxiketona **7**, según muestra el mecanismo<sup>85</sup> recogido en el Esquema 27:



**Esquema 27**

La posterior protección de **7** con dihidropirano en presencia de *p*TsOH catalítico da lugar al fragmento A (**10**). De esta manera se consigue mejorar la ruta de dos formas: mejorando el rendimiento, siendo del 50% desde **3**, y acortándola en un paso.

La ruta optimizada para la obtención del intermedio A se recoge en el siguiente esquema:

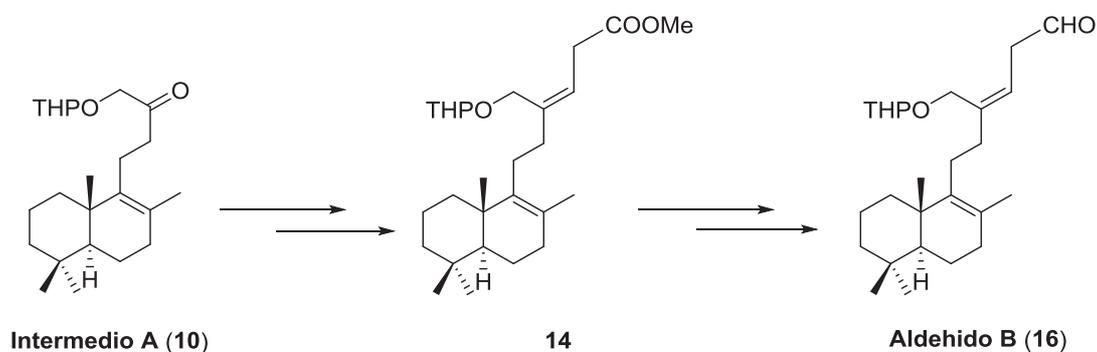


(a)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{SiO}_2$  (68%). (b)  $\text{I}_2$ , benceno, Dean-Stark (70%). (c) i: DIB,  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ . ii:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5%,  $0^\circ\text{C}$  (50%). (d) DHP, *p*TsOH, benceno (100%).

#### 4.1.2. Síntesis del intermedio B

La síntesis del intermedio B (**16**) requiere la utilización de dos etapas que se recogen en el Esquema 28:

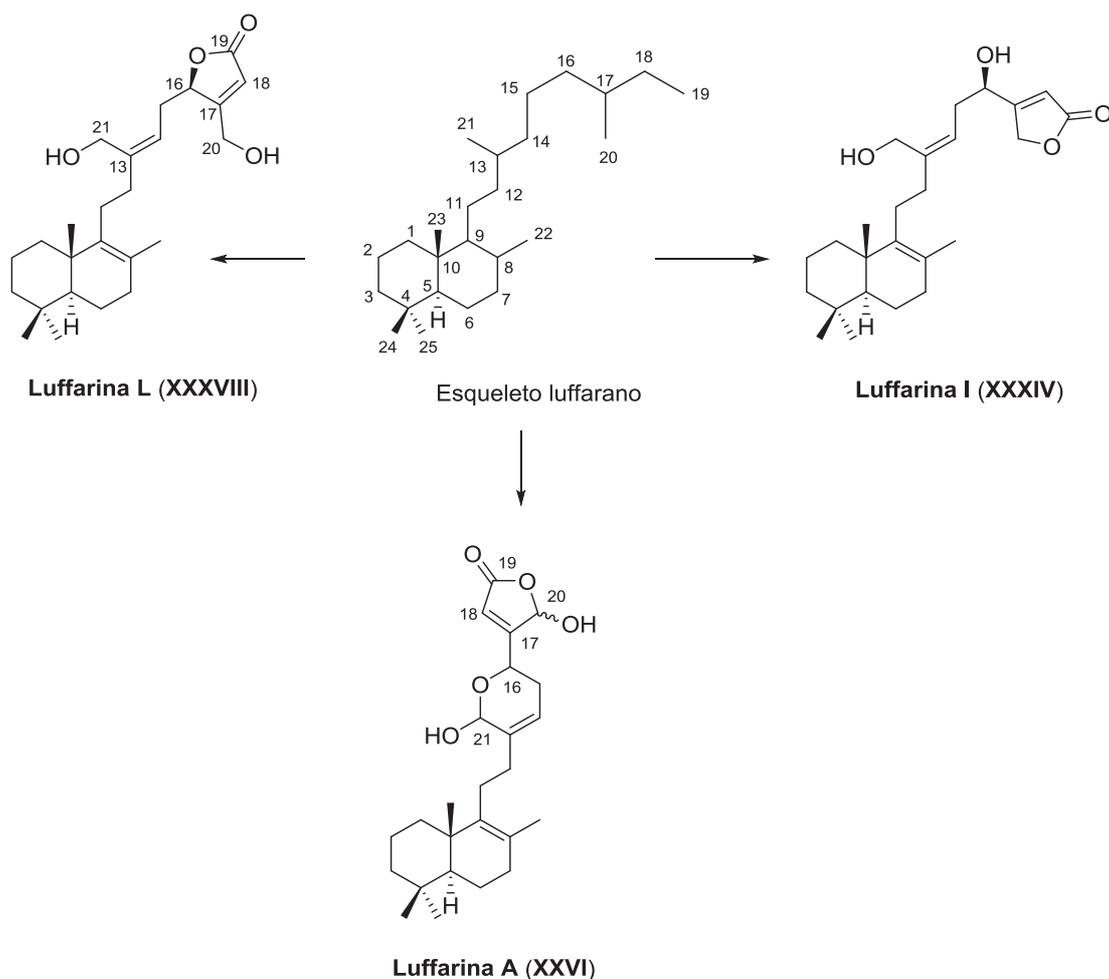
- Elongación de la cadena lateral a partir del intermedio A (**10**).
- Adecuación de la cadena lateral para llegar al intermedio B (**16**).



Esquema 28

#### B. Elongación de la cadena lateral

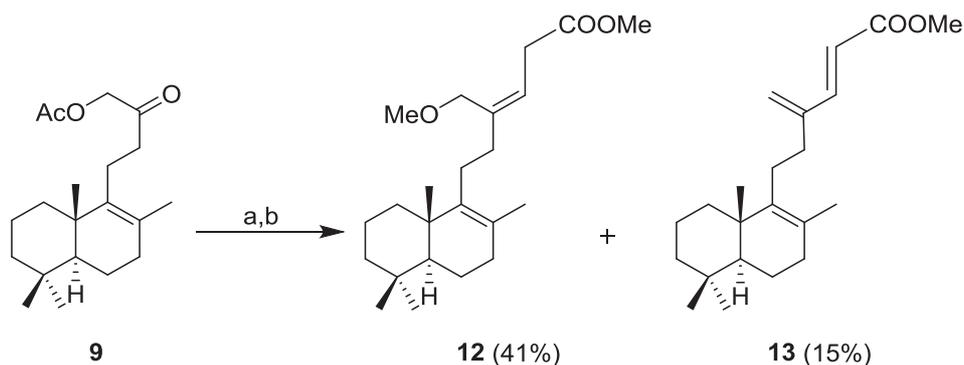
El aldehído B (**16**) presenta una cadena lateral alargada en tres carbonos respecto a la cetona **10**. Formalmente B, es un tetranorluffarano, que es el esqueleto al que pertenecen varias de las luffarinas naturales, entre los que se encuentran las moléculas objetivo del presente trabajo:



Lo primero que se propone es realizar esa elongación de la cadena mediante una reacción de Wittig<sup>86</sup>, en la que se usa una mezcla THF/DMSO 4:1 para mejorar la solubilidad de la sal de fosfonio y conseguir un aumento en el rendimiento. Además de que la esterificación posterior del ácido resultante de la reacción de Wittig se realiza *in-situ* añadiendo MeI.

En un principio con el fin de no alargar demasiado la ruta sintética se lleva a cabo la elongación en el acetoxiderivado **9**, teniendo el grupo acetoxilo como grupo protector, según muestra el Esquema 29:

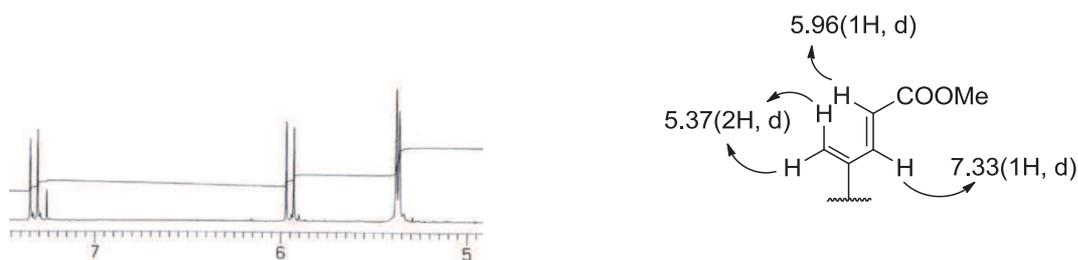
<sup>86</sup> (a) Davies, H. M. L.; Jin, Q. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 941. (b) Wakita, H.; Yoshiwara, H.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Heterocycles*, **2000**, *53*, 1085. (c) Takeuchi, K.; Kohn, T. J.; Mais, D. E.; True, T. A.; Wyss, V. L.; Jakubowski, J. A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1943. (d) Baker, S. R.; Clissold, D.W.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 991. (e) Stumpp, M. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5941.



(a) Bromuro de 2-carboxietiltriphenilfosfonio, *n*BuLi, THF/DMSO, -5°C. (b) MeI.

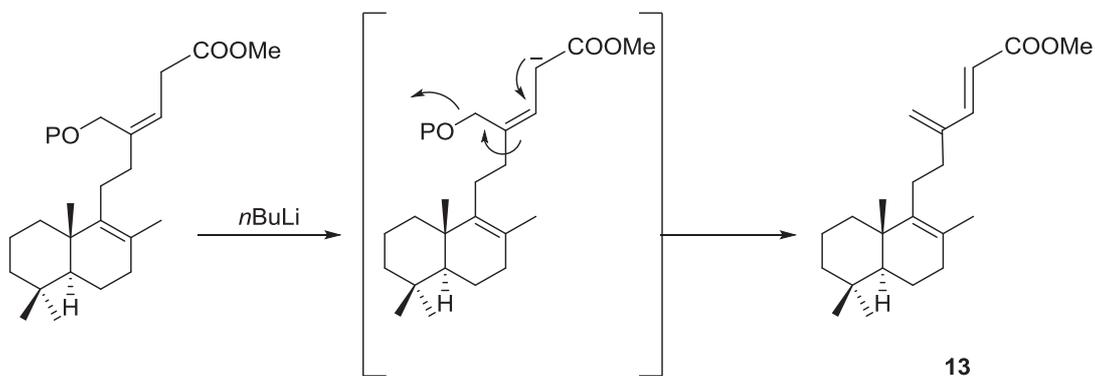
Esquema 29

De la reacción de Wittig no se obtiene el acetoxi éster deseado sino que en un caso se produce el desplazamiento del acetato por MeI dando lugar a **12**. La estructura de **12** se establece por RMN  $^1\text{H}$  ya que aparecen dos singletes correspondientes a 3 hidrógenos, uno con un desplazamiento químico de 3.30 ppm correspondiente al MeO y otro a 3.69 ppm perteneciente al metilo del éster, además de que no se aprecia el singlete del grupo acetoxilo. Además de **12**, se observa que en la reacción también se forma **13** cuya estructura se corrobora por RMN  $^1\text{H}$ , al presentar la señal correspondiente al grupo metilo del éster a 3.70 ppm, además de contar también con dos dobletes, uno a 6 ppm y otro a 7.30 ppm que junto con la señal de 5.40 ppm se asignan al sistema de dobles enlaces conjugados presente en **13** (Esquema 30).



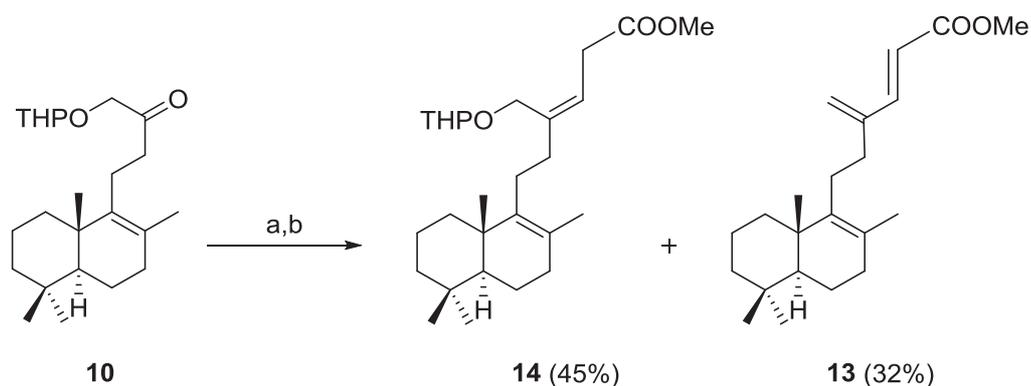
**Esquema 30:** Ampliación del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dieno **13** y desplazamientos químicos.

La estructura de **13** se puede explicar mediante una reacción de eliminación 1,4 del grupo oxigenado de C-21 (Esquema 31). En la que el anión en  $\alpha$  al éster originado por *n*BuLi provoca el desplazamiento del doble enlace  $\Delta^{13}$  hacia la posición  $\Delta^{13,21}$  originando la salida del grupo protector situado en C-21.



Esquema 31

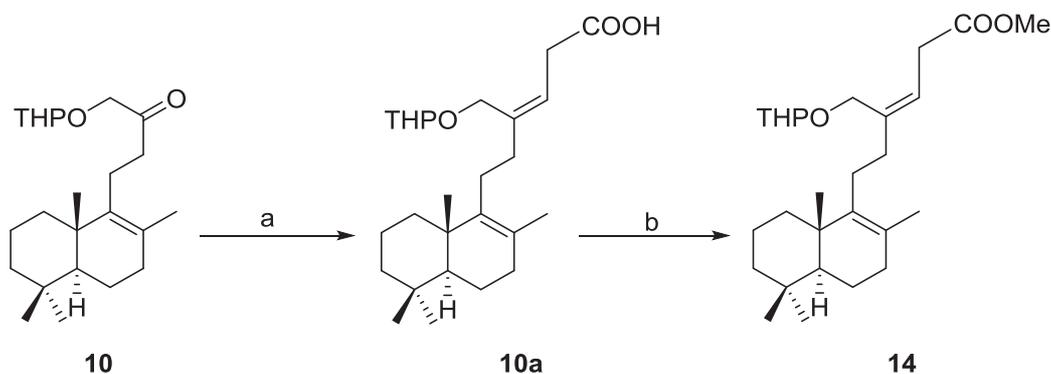
Debido a que el desplazamiento producido en el grupo protector durante la reacción de Wittig originando **12** dificulta en exceso los siguientes pasos de la síntesis, ya que sería complejo recuperar el hidroxilo en C-21, se toma la determinación de usar la cetona **10** como producto de partida para la reacción de Wittig según muestra el Esquema 32:



(a) Bromuro de 2-carboxietiltriphenilfosonio, *n*BuLi, THF/DMSO, -10°C. (b) MeI.

Esquema 32

El bajo rendimiento y la alta proporción del dieno **13** producido en la reacción hace sospechar que no se puede mantener mucho tiempo **14** en presencia del exceso de *n*BuLi usado en la reacción de Wittig. Por ello se aísla el ácido **10a** resultante de la reacción y posteriormente éste se esterifica con trimetilsilil diazometano para obtener **14** (Esquema 33).

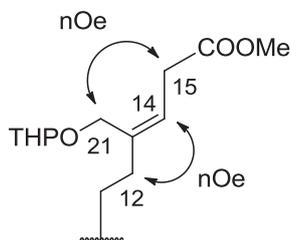


- (a) Bromuro de 2-carboxietiltrifenilfosfonio, *n*BuLi, THF/DMSO, -10°C (54%).  
 (b) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH/benceno (100%).

Esquema 33

Con el cambio de metodología en la obtención de **14** se consigue un aumento del rendimiento en un 9% alcanzando el 54%.

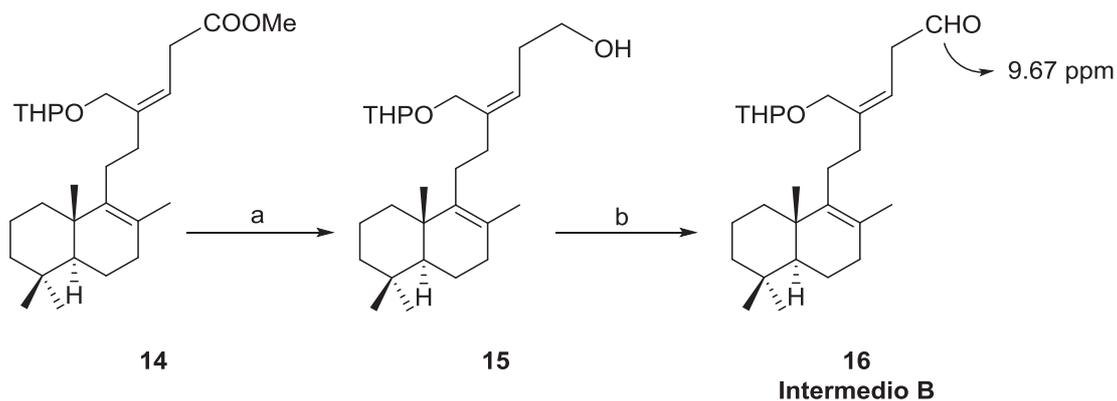
La isomería *Z* del doble enlace  $\Delta^{13}$  se corrobora mediante el estudio de efectos nOe (Figura 3):



**Figura 3:** Efectos nuclear Overhauser del éster **14**.

B. Adecuación de la cadena lateral para obtener el fragmento B

Una vez corroborada la estructura del éster **14**, se obtiene el aldehído B (**16**) mediante los dos pasos descritos en el Esquema 34. Estas transformaciones consisten en la reducción del éster hasta el hidroxiderivado **15** con  $\text{LiAlH}_4$  y la posterior oxidación de **15** con Dess-Martin peryodinano para alcanzar **16** con un excelente rendimiento.<sup>87</sup> En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **16** aparece un singlete a 9.67 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído (Esquema 34).



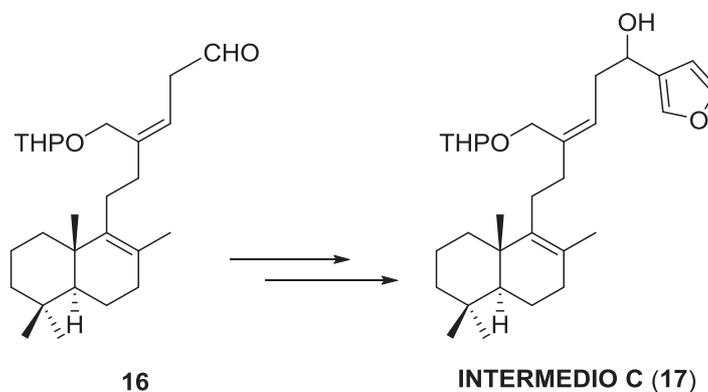
(a)  $\text{LiAlH}_4$ , éter,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min (100%). (b) DMP, DCM, 30 min (100%).

Esquema 34

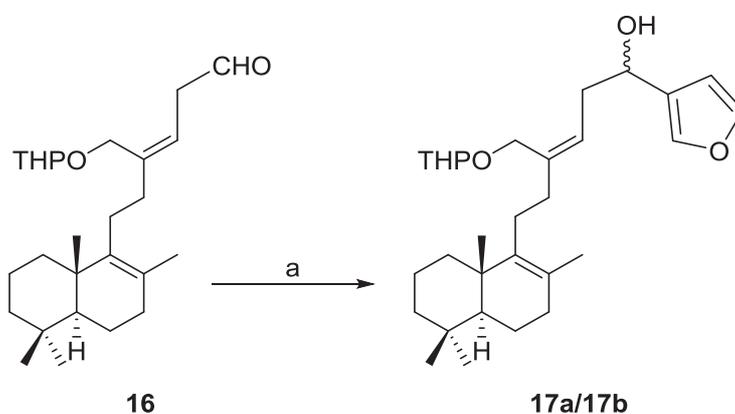
<sup>87</sup> (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (b) Boeckman, R. K. J.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.

#### 4.1.3a. Síntesis del intermedio C (17a/17b)

El aldehído **16** (INTERMEDIO B) es altamente inestable, y una vez obtenido se hace reaccionar rápidamente con objeto de obtener el intermedio C (**17**).



La adición del derivado litiado del 3-bromofurano<sup>88</sup> al aldehído **16** (Esquema 35) da lugar a una mezcla 1:1 de los epímeros en C-16 del intermedio C (**17a** y **17b**), no separables mediante cromatografía. Debido posiblemente a tener tan alejados el resto de estereocentros del nuevo centro creado, las diferencias en las propiedades físicas de **17a** (16*R*) y **17b** (16*S*) son muy pequeñas, comportándose más como enantiómeros que como diastereoisómeros.

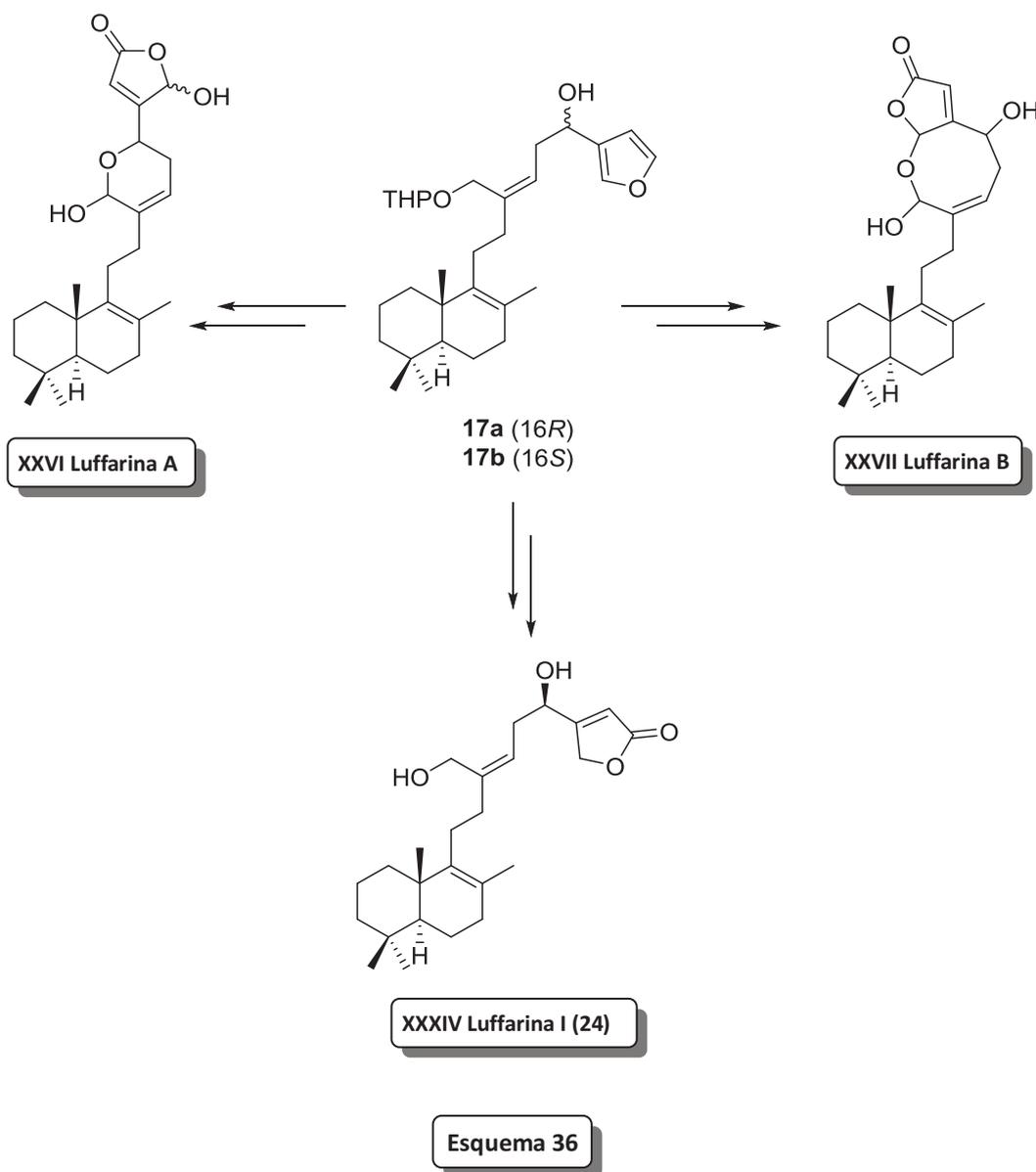


(a) 3-bromofurano, *n*BuLi, THF, -78°C (41%).

Esquema 35

<sup>88</sup> (a) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 685. (b) Zoretic, P. A.; Fang, H.; Ribeiro, A. A.; Dubai, G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1156. (c) Magnuson, S. R.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1615. (d) Palombo, E.; Audran, G.; Monti, H. *Synlett*, **2005**, *13*, 2104. (e) Sibi, M. P.; He, L. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1749.

El bajo rendimiento obtenido en la adición se debe previsiblemente a la alta inestabilidad que presenta el aldehído **16**. Los productos de adición **17a/17b** son intermedios clave avanzados en la obtención de **luffarina I (24)** y de otras luffarinas como **luffarina A (XXVI)** y **luffarina B (XXVII)**, ambas aisladas de la esponja marina denominada *Luffariella geometrica*, mencionados previamente en la introducción de este trabajo (Esquema 36).

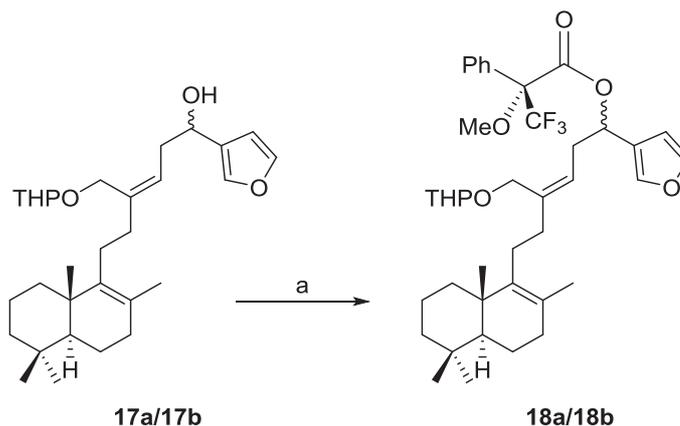


Tras conseguir los productos de adición **17a/17b**, surge el problema de encontrar una metodología adecuada que permita separar cada uno de los epímeros en C-16. O bien encontrar el método de obtener cada uno de ellos por separado.

#### 4.1.3b. Métodos de separación

El epímero **17a** presenta en C-16 la estereoquímica adecuada para obtener **luffarina I (24)**. Con el fin de obtener únicamente el epímero **17a** se acude en primera instancia a métodos de separación. Estos métodos consistirán en modificar la molécula para lograr una diferenciación en las propiedades físicas de los epímeros y conseguir la separación mediante cromatografía en columna.

Dentro de estos métodos se utiliza la metodología de Mosher<sup>89</sup> modificada, la cual además de permitir introducir un grupo voluminoso como es (+)-MTPA y de sumar otro centro estereogénico de configuración conocida, proporciona la información necesaria para conocer la estereoquímica presente en C-16 (Esquema 37). De esa forma, se hace reaccionar la mezcla **17a/17b** con ácido *R*-(+)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil fenilacético en presencia de DCC y DMAP en DCM. Sin embargo, tras realizar un concienzudo estudio de elución en CCF con diferentes mezclas de disolventes para los ésteres **18a/18b**, se llega a la conclusión de que dicha mezcla tampoco es separable por cromatografía.

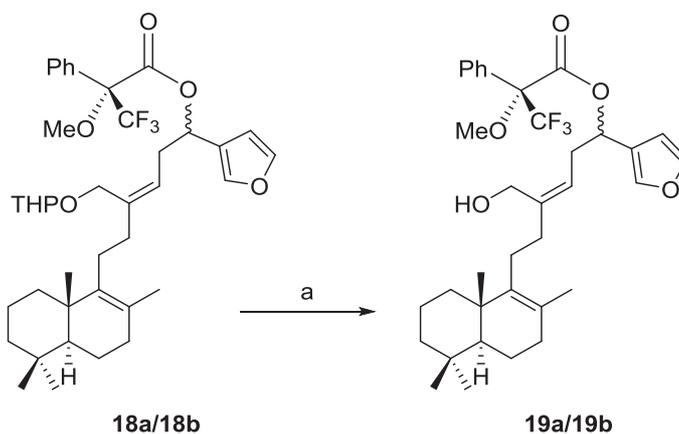


(a) (+)-MTPA, DMAP, DCC, DCM, 24 h (71%).

Esquema 37

<sup>89</sup> (a) Ohtani, I.; Kusimi, T.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092. (b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (c) Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **1995**, 513. (d) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 661. (e) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. (f) Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569.

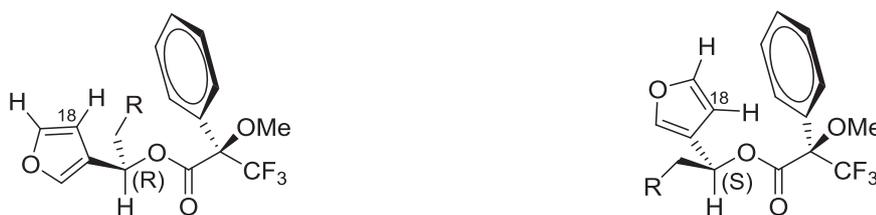
Tras la reacción de esterificación, se decide hidrolizar el grupo protector presente en C-21 con el fin de ver si el aumento de polaridad de la molécula nos conduce a ese cambio en las propiedades físicas que nos permita conseguir la separación buscada, de tal forma que se obtiene otra mezcla de epímeros **19a/19b**, que tampoco es separable por cromatografía según los estudios de elución de CCF (Esquema 38).



(a) cat. *p*TsOH, MeOH, 31 h (94%).

Esquema 38

Un estudio comparativo de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  nos permite conocer los desplazamientos químicos correspondientes para el isómero *R* y para el isómero *S* a pesar de no obtenerlos por separado (Esquema 39), tanto para la mezcla **18a/18b** como para **19a/19b**.



	17a	18a	19a		17b	18b	19b
$\delta$ H-18 (ppm)	6.38	6.42	6.43	$\delta$ H-18 (ppm)	6.38	6.28	6.29

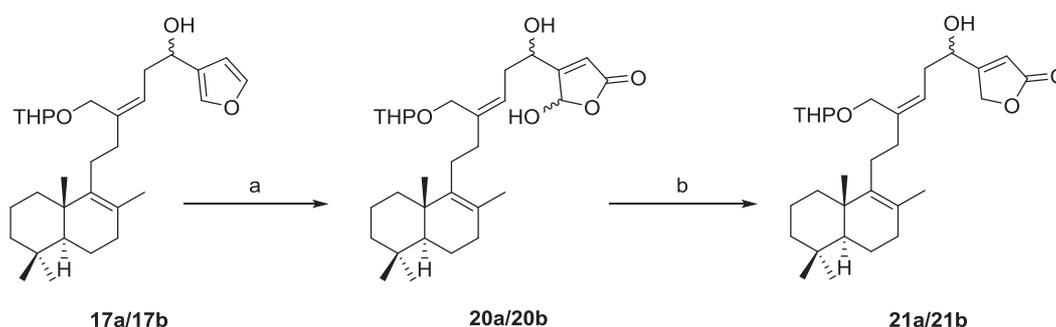
Esquema 39

De manera que para una posición determinada como es la del hidrógeno 18, posición donde se observan las diferencias más importantes, se aprecia un aumento del desplazamiento químico en los epímeros *R*, **18a** y **19a**, pasando de 6.38 ppm en **17a** a 6.42 y 6.43 ppm respectivamente. Mientras que para los epímeros *S* ocurre lo contrario, se ve como disminuye el desplazamiento químico hasta 6.28 ppm en **18b** y 6.29 ppm en **19b**. El cambio de desplazamiento químico observado en **18b** y **19b** se debe a que H-18 se encuentra apantallado por el anillo bencénico provocando ese aumento de campo en RMN de  $^1\text{H}$ , como se puede ver en Esquema 35. Debido al poco éxito obtenido con estos métodos de separación, se decide recurrir a la síntesis estereoselectiva que se abordará en el apartado 6.5 de este trabajo.

De todas formas a partir de la mezcla **17a/17b** se continua la secuencia sintética hacia **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)**.

#### 4.1.4. Síntesis de luffarina I (24) y 16-*epi*-luffarina I (25)

Con motivo del poco éxito obtenido con los métodos de separación, se decide continuar la síntesis de luffarina I (24) y 16-*epi*-luffarina I (25) y ver si en alguno de los intermedios hasta alcanzar el producto final se producen los cambios de propiedades adecuados para conseguir la separación de los epímeros (Esquema 40).



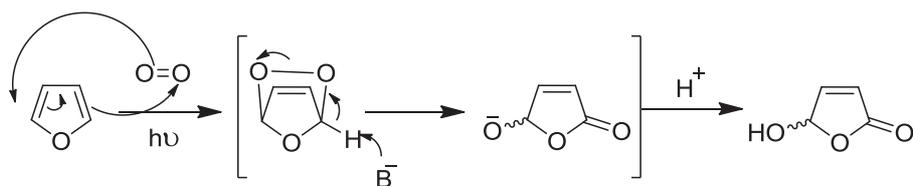
(a) O<sub>2</sub>, Rosa de Bengala, DIPEA, DCM, hν, -78°C, 5 h (99%). (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C, 5 min (93%).

Esquema 40

Para transformar el anillo de furano presente en **17a/17b** en la  $\gamma$ -hidroxibutenolida de **20a/20b** se sigue la metodología de Faulkner<sup>90</sup> ya usada con anterioridad por nuestro grupo de trabajo.<sup>91</sup> De tal forma que **17a/17b** por oxidación con oxígeno singlete en presencia de DIPEA y rosa de bengala da lugar a las  $\gamma$ -hidroxibutenolidas **20a/20b**. El mecanismo de esta reacción está representado por el Esquema 41. El oxígeno singlete origina una adición [4+2] sobre el anillo de furano, generando un endoperóxido. El papel que tiene el DIPEA en la reacción consiste en la abstracción de un protón por el lado menos impedido del anillo, lo que conduce a la formación del anión de la  $\gamma$ -hidroxibutenolida. La adición de una disolución acuosa de ácido oxálico produce la  $\gamma$ -hidroxibutenolida.

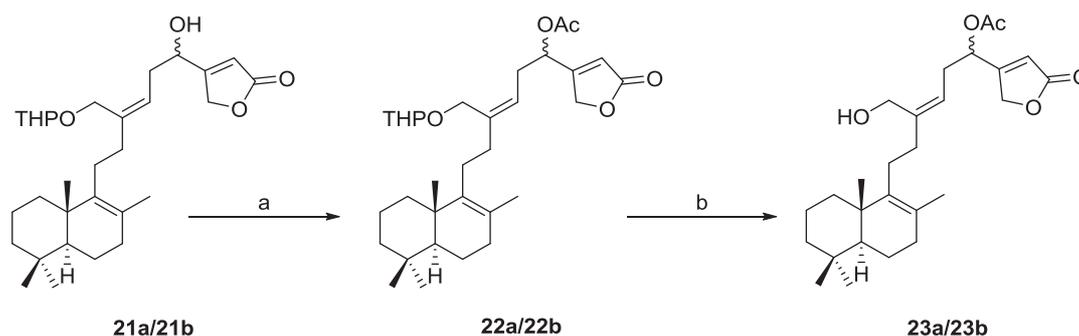
<sup>90</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

<sup>91</sup> (a) 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. (b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.



Esquema 41

La reducción de la  $\gamma$ -hidroxibutenolida **20a/20b** a la butenolida presente en la molécula objetivo de este trabajo se lleva a cabo con  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{EtOH}$ <sup>92</sup> dando lugar a la mezcla de butenolidas **21a/21b**. Por desgracia, ninguno de los dos intermedios obtenidos resulta ser separable por cromatografía. Con el objetivo de ensayar la separación en otros derivados, se sintetizan los acetilderivados **22a/22b** y los hidroxiderivados **23a/23b** (Esquema 42).



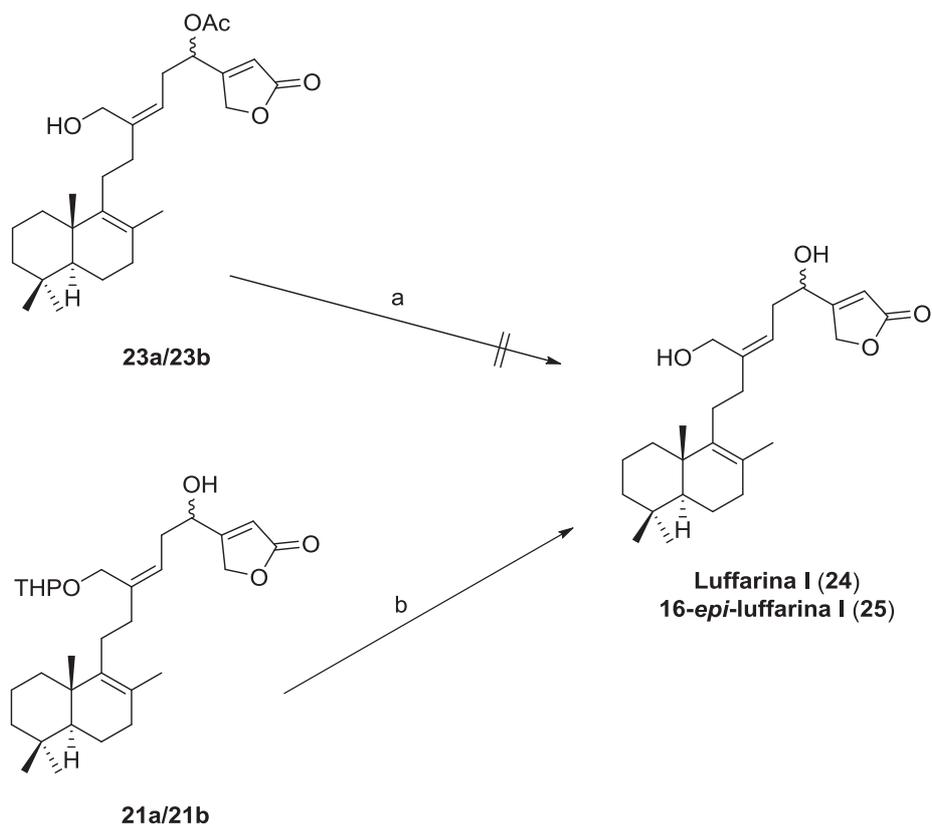
(a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina (97%). (b)  $p\text{TsOH}$ ,  $\text{MeOH}$  (74%).

Esquema 42

Los dos nuevos intermedios obtenidos, **22a/22b** y **23a/23b**, tampoco son separables por cromatografía.

Finalmente para la síntesis de luffarina I (**24**) y 16-*epi*-luffarina I (**25**) (Esquema 43) se procede a la hidrólisis cuidadosa del grupo acetoxilo de **23a/23b** no alcanzando el objetivo deseado. En cambio la síntesis de ambos epímeros de luffarina I se consigue por hidrólisis del grupo tetrahidropiranioloxi de **21a** y **21b** en condiciones ácidas suaves.

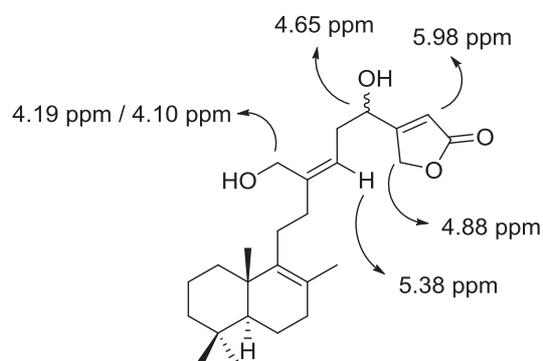
<sup>92</sup> Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2356.



(a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3%, MeOH. (b) pTsOH, MeOH (100%).

**Esquema 43**

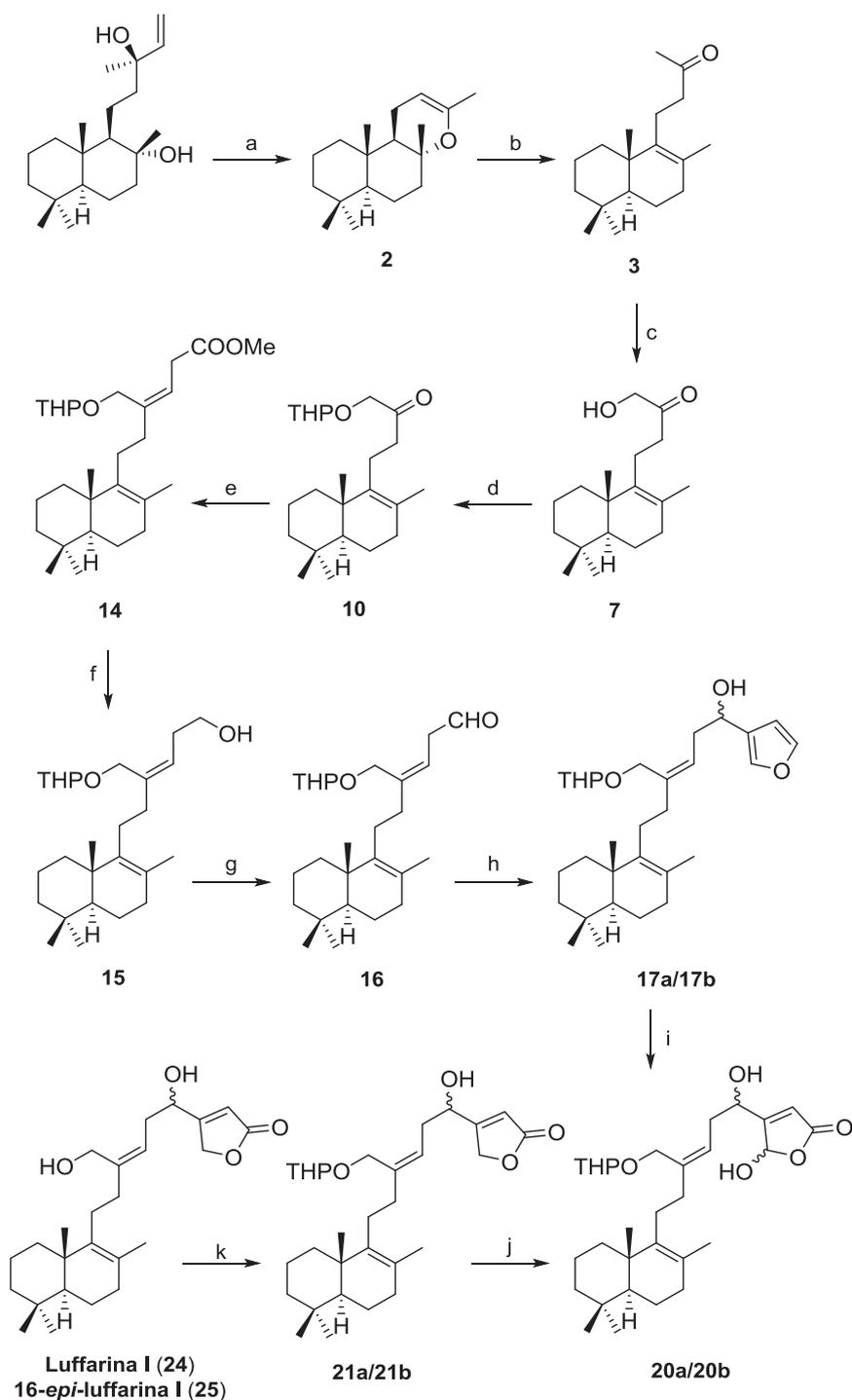
El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)** presenta señales que permiten confirmar su estructura como se muestra en la Figura 4.



**Figura 4:** Señales de RMN <sup>1</sup>H de **luffarina I (24)**/**16-*epi*-luffarina I (25)**.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  de la mezcla de **luffarina I (24)** y **16-epi-luffarina I (25)** son prácticamente superponibles con los descritos en bibliografía<sup>12</sup> para el producto natural. Las señales del protón geminal al grupo hidroxilo en C-16 (4.65 ppm) y el desplazamiento en RMN  $^{13}\text{C}$  (67.2 ppm) para C-16 y su entorno resultan prácticamente indistinguibles en ambos epímeros.

En el Esquema 44 se recoge la secuencia de reacciones que han permitido la síntesis de **luffarina I (24)** y su epímero en C-16 (**25**).



(a)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ , acetona,  $\text{SiO}_2$  (68%). (b)  $\text{I}_2$ , tolueno,  $\Delta$  (70%). (c) i: DIB,  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ . ii:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5% (aq) (50%). (d) DHP, *p*TsOH, benceno (100%). (e) i: Bromuro de 2-carboxietiltrifenilfosfonio, *n*BuLi, THF/DMSO,  $-10^\circ\text{C}$ . ii:  $\text{TMSCHN}_2$ , MeOH/benceno (54%). (f) LAH, éter,  $0^\circ\text{C}$  (100%). (g) DMP, DCM (100%). (h) 3-bromofurano, *n*BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$  (41%). (i)  $\text{O}_2$ , Rosa de Bengala, DIPEA, DCM,  $h\nu$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (99%). (j)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $0^\circ\text{C}$  (93%). (k) *p*TsOH, MeOH (100%).

Esquema 44

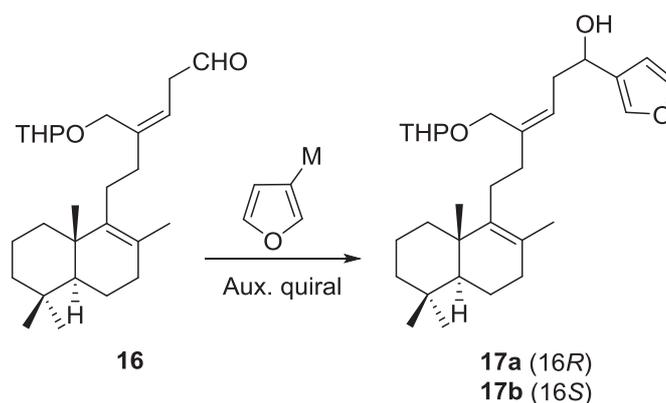
#### 4.1.5. Síntesis estereoselectivas

Una vez puesta a punto una ruta sintética adecuada para la síntesis de **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)** sin posibilidad alguna de lograr la separación de esos dos compuestos, es necesario proceder a la síntesis estereoselectiva. Se han desarrollado las siguientes rutas:

- A. Adiciones estereoselectivas en presencia de un auxiliar quiral.
- B. Reducción estereoselectiva.
- C. Síntesis enantioselectiva y metátesis.

##### A. Adiciones estereoselectivas en presencia de un auxiliar quiral

En este apartado se recogen las síntesis estereoselectivas utilizadas. Dentro de este grupo se comienza con la idea de obtener **17a** o **17b** directamente mediante una reacción de adición estereoselectiva sobre el aldehído **16** (Esquema 45).



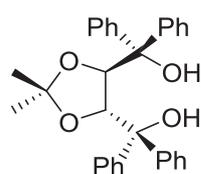
Esquema 45

Para ello, al carecer tanto **16** como el resto furano de elementos que pudieran inducir la asimetría en la adición es necesario acudir a la ayuda de un auxiliar quiral, procedente del “chiral-pool”. “Chiral-pool”<sup>93</sup> es el nombre por el que se conoce al conjunto de compuestos enantioméricamente puros que proporcionan distintas fuentes naturales, y dentro de este grupo se pueden encontrar aminoácidos, hidroxiácidos, péptidos, alcaloides, terpenos, etc. Al proceso por el cual se obtiene un compuesto diastereopuro a partir de un compuesto proquiral mediante el uso de un auxiliar quiral se conoce como transferencia de quiralidad.<sup>94</sup>

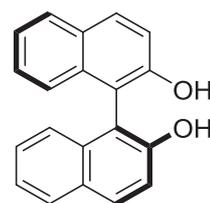
El proceso de transferencia de quiralidad se puede dividir en tres etapas bien diferenciadas:

- 1) El auxiliar quiral tomado del llamado “chiral-pool” se une covalentemente al sustrato proquiral o al reactivo que reaccionará en el centro proquiral.
- 2) Se produce la reacción mediante la cual se origina un nuevo centro estereogénico cuya configuración absoluta viene determinada por la propia estereoquímica del auxiliar quiral elegido.
- 3) Se elimina el auxiliar quiral del producto obtenido en las condiciones adecuadas para evitar la racemización del nuevo centro creado en la etapa anterior y para poder reutilizar el auxiliar quiral siempre que sea posible.

En este trabajo se utilizan dos auxiliares quirales (Figura 5) caracterizados por ser dioles, presentar simetría  $C_2$  y unirse covalentemente al reactivo a través de un centro metálico en lugar de al sustrato.



(*R,R*)-TADDOL



(*S,S*)-BINOL

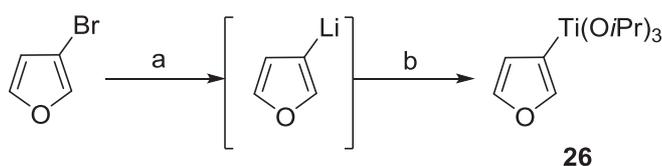
Figura 5

<sup>93</sup> (a) Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1984**. (b) Golding, B. T., *Chem. Brit.* **1988**, 617.

<sup>94</sup> Camps García, P.; Vázquez Cruz, S.; Escolano Mirón, C. *Química Farmacéutica I*, tomo 1, bloque 1, **2010**, Edicions Universitat Barcelona.

Tanto TADDOL<sup>95</sup> como BINOL<sup>96</sup> han sido ampliamente estudiados tanto como auxiliares quirales como para su uso en reacciones de transferencia quiral con excelentes resultados. En este trabajo se usan con el fin de obtener **17a** mediante adición estereoselectiva al aldehído **16**.

Para llevar a cabo la reacción es necesario seguir una secuencia de transmetalaciones a partir de 3-bromofurano hasta obtener el reactivo **26**<sup>97</sup>, que presenta el centro metálico adecuado al que se unirá el auxiliar quiral (Esquema 46). El centro metálico más usado es el titanio, que junto con el auxiliar quiral da lugar al quelato que originará la transferencia de quiralidad.



(a) *n*BuLi, THF, -78°C. (b) CITi(O*i*Pr)<sub>3</sub>, THF, -78°C.

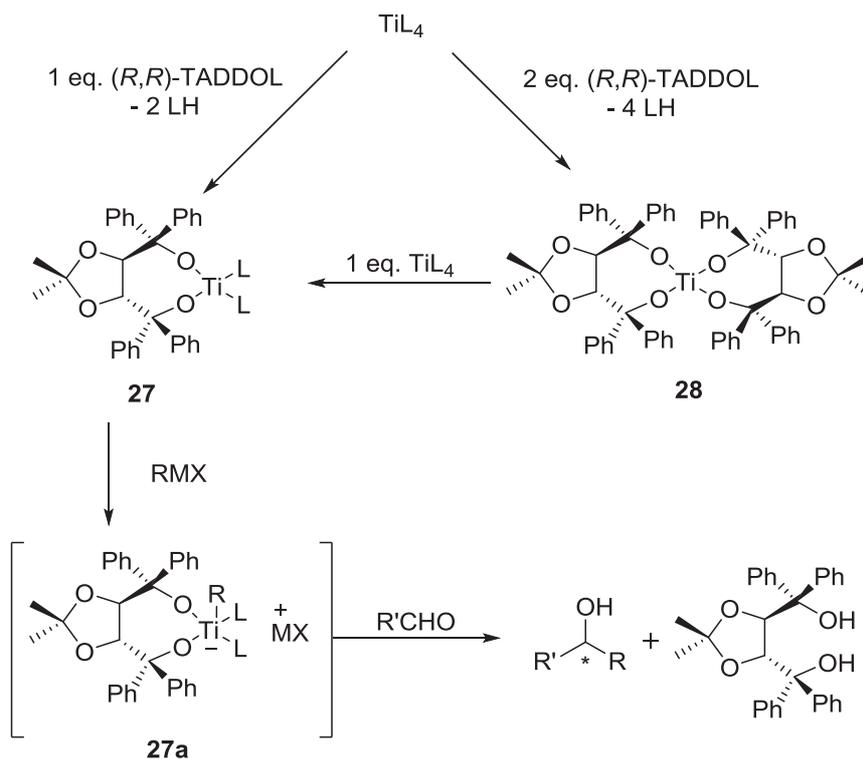
Esquema 46

O bien se puede introducir primero el centro metálico en el auxiliar quiral, a continuación formar el quelato y después producir la transmetalación para que el resto reactivo se ancle al metal. Estos quelatos<sup>96</sup> han sido ampliamente estudiados desde el punto de vista de reactividad, estructura y propiedades físico-químicas. Observándose que aquellos con titanio son los que mejores resultados dan en los procesos de transferencia de quiralidad. Los estudios estructurales han corroborado que estos complejos se pueden encontrar en forma de monómero, **27**, o dímero, **28**, en función de las condiciones experimentales en las que se introduzca el metal<sup>96</sup> (Esquema 47).

<sup>95</sup> (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363. (b) Takahashi, H.; Kawabata, A.; Niwa, H.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 803. (c) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99. (d) Seebach, D.; Platter, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D. *Helv. Chem. Acta*, **1992**, *75*, 2171. (e) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92. (f) Sheen, W.-S.; Gau, H.-M. *Inorganica Chimica Acta*, **2004**, *357*, 2279. (g) Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 991.

<sup>96</sup> (a) Zhou, S.; Chen, C.-R.; Gau, H.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 48. (b) Hong, Y. D.; Lee, H. W.; Lee, I. Y. C.; Jung, J.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 367. (c) Nicolaou K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974. (d) Fürstner, A.; Mathes, C.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1057.

<sup>97</sup> Haarmann, H.; Eberbach, W. *Tetrahedron* **1991**, *32*, 903.



Esquema 47

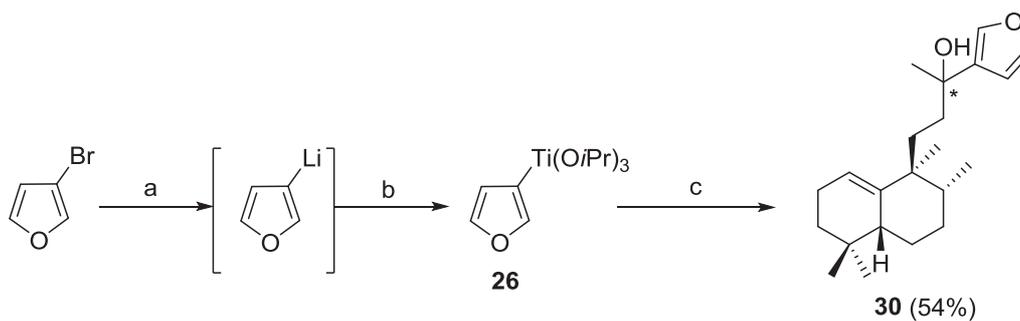
El quelato dímero **28**, es un compuesto cristalino lo suficientemente estable como para poder manipularlo al aire y almacenarlo en cantidades multigramo. Pero es inestable en disolución y su manejo requiere de una atmósfera inerte y técnicas de jeringa para los trasvases. En cambio **27**, el quelato reactivo, presenta una menor estabilidad y no se puede almacenar además de que es recomendable su manejo en atmósfera inerte.

#### Metodología de síntesis utilizando BINOL

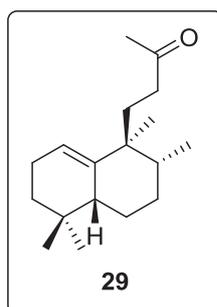
Para poner a punto la secuencia de reacciones se utiliza como modelo la cetona **29** procedente del ácido *ent*-halímico<sup>98</sup>.

Cuando la cetona **29** se hace reaccionar con **26**, obtenido de 3-bromofurano, en presencia de BINOL (Esquema 48) no se observa transferencia de quiralidad como se pone de manifiesto en los espectros de RMN  $^1H$  de **30** sino únicamente adición.

<sup>98</sup> Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369.



(a) *n*BuLi, THF, -78°C. (b) CITi(O*i*Pr)<sub>3</sub>, THF, -78°C. (c) **29**, BINOL



Esquema 48

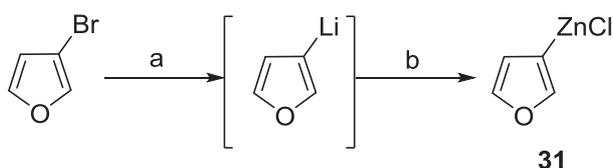
En torno a 1.50 ppm se puede ver como hay dos singletes correspondientes al metilo geminal al hidroxilo. De manera que si hubiera habido transferencia de quiralidad la proporción entre estas dos señales debería haberse invertido al usar el otro BINOL, pero eso no fue así sino que la proporción se mantuvo (Figura 6). La ausencia de transferencia de quiralidad podría explicarse teniendo en cuenta la proximidad del centro proquiral al resto de decalina.



Figura 6

### Metodología de síntesis utilizando TADDOL

Para usar la segunda metodología de transferencia de quiralidad expuesta anteriormente también es necesario llevar a cabo transmetalación sobre 3-bromofurano para tener el organometálico adecuado para reaccionar con **27**. En la bibliografía consultada se encontró que había numerosos ejemplos de organometálicos de zinc que transmetalaban con **27**. Por ello se procedió a obtener **31**<sup>99</sup>, haciendo reaccionar el organolitado de 3-bromofurano con dicloruro de zinc a baja temperatura (Esquema 49).

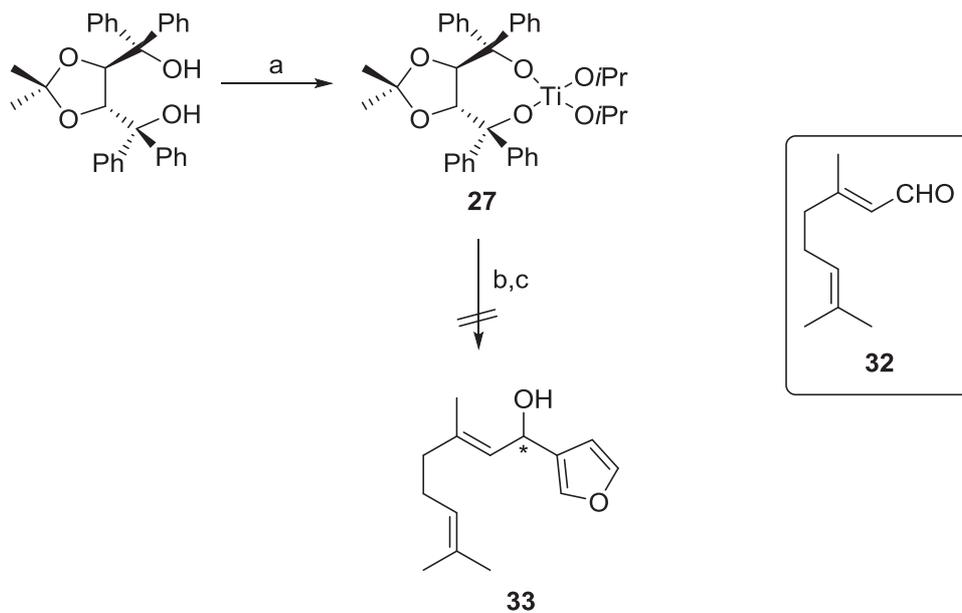


(a) *n*BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78°C. (b) ZnCl<sub>2</sub>, -78°C.

Esquema 49

Una vez obtenido **31**, generado *in-situ* por su inestabilidad, sería necesario sintetizar **27**<sup>96</sup>. Para ello se calienta a ebullición de tolueno TADDOL en presencia de un equivalente de tetraisopropóxido de titanio. A continuación, se añade **27** sobre **31**<sup>96</sup> a baja temperatura para alcanzar el compuesto que se adicionará sobre el aldehído modelo **32** (Esquema 50).

<sup>99</sup> (a) Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C.W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4823. (b) Haarman, H.; Eberbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 903.



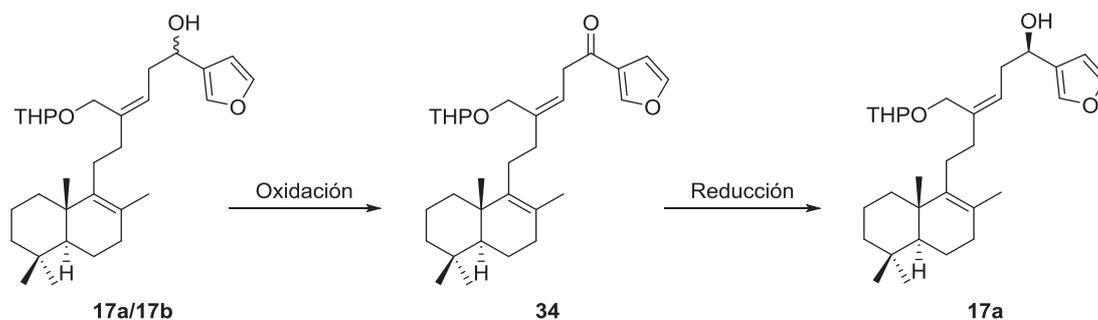
(a)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , tolueno,  $\Delta$ , 1.5 h. (b) **31**, tolueno,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h. (c) **32**,  $0^\circ\text{C}$ .

**Esquema 50**

En este caso no se produce adición probablemente motivada por la inestabilidad del organometálico.

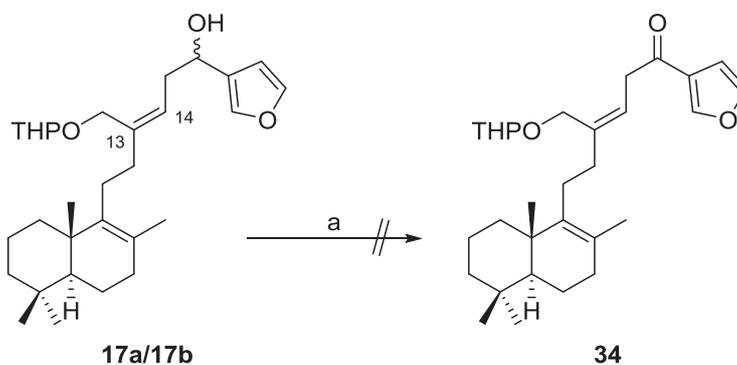
B. Reducción estereoselectiva

En la primera de estas rutas se parte de la mezcla racémica **17a/17b** y se busca obtener solamente **17a** mediante una reducción estereoselectiva de Corey-Bakshi-Shibata (Esquema 51).



Esquema 51

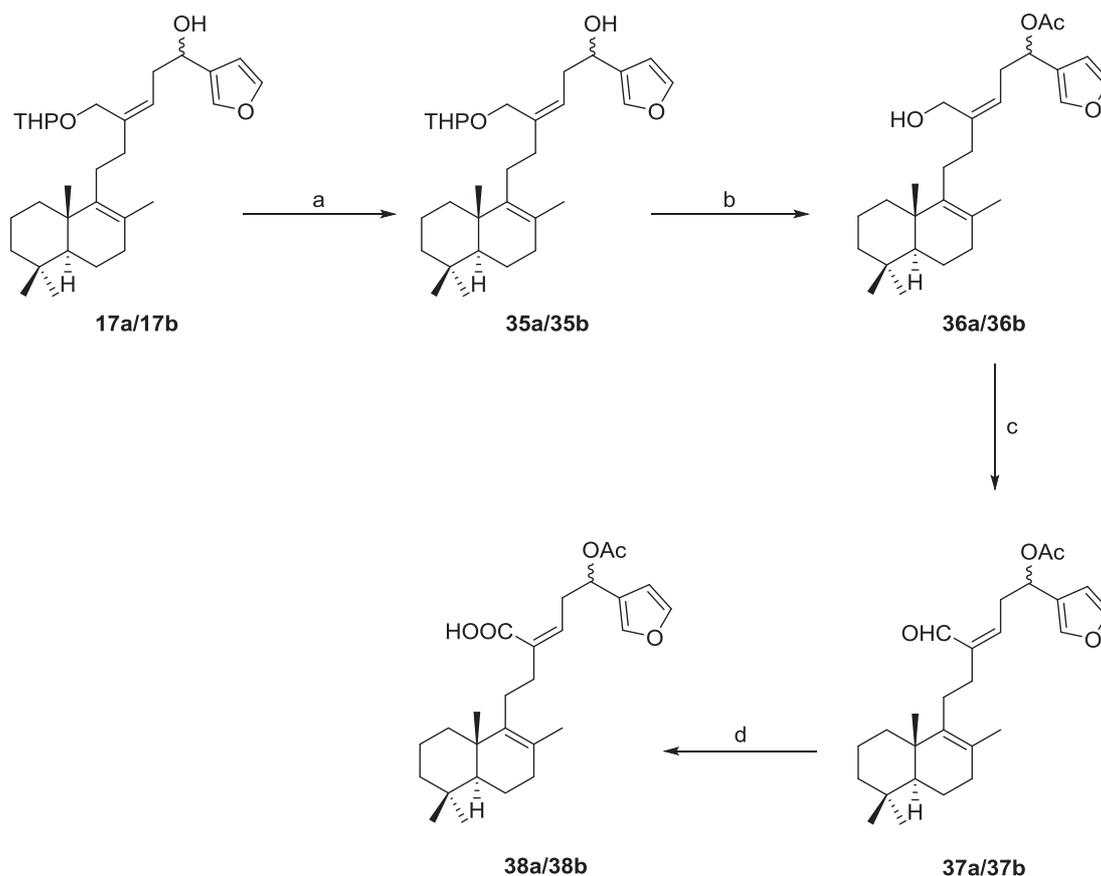
Al tratar **17a/17b** con TPAP en presencia de NMO para obtener **34**, únicamente se obtienen productos de descomposición que no presentaban señales del doble enlace  $\Delta^{13}$  (Esquema 52).



(a) TPAP, NMO, DCM, sieves.

Esquema 52

Como consecuencia de la oxidación directa fallida, se plantea un cambio de ruta que conduzca a estabilizar y fijar el doble enlace  $\Delta^{13}$  mediante su conjugación con un carbonilo (Esquema 53).



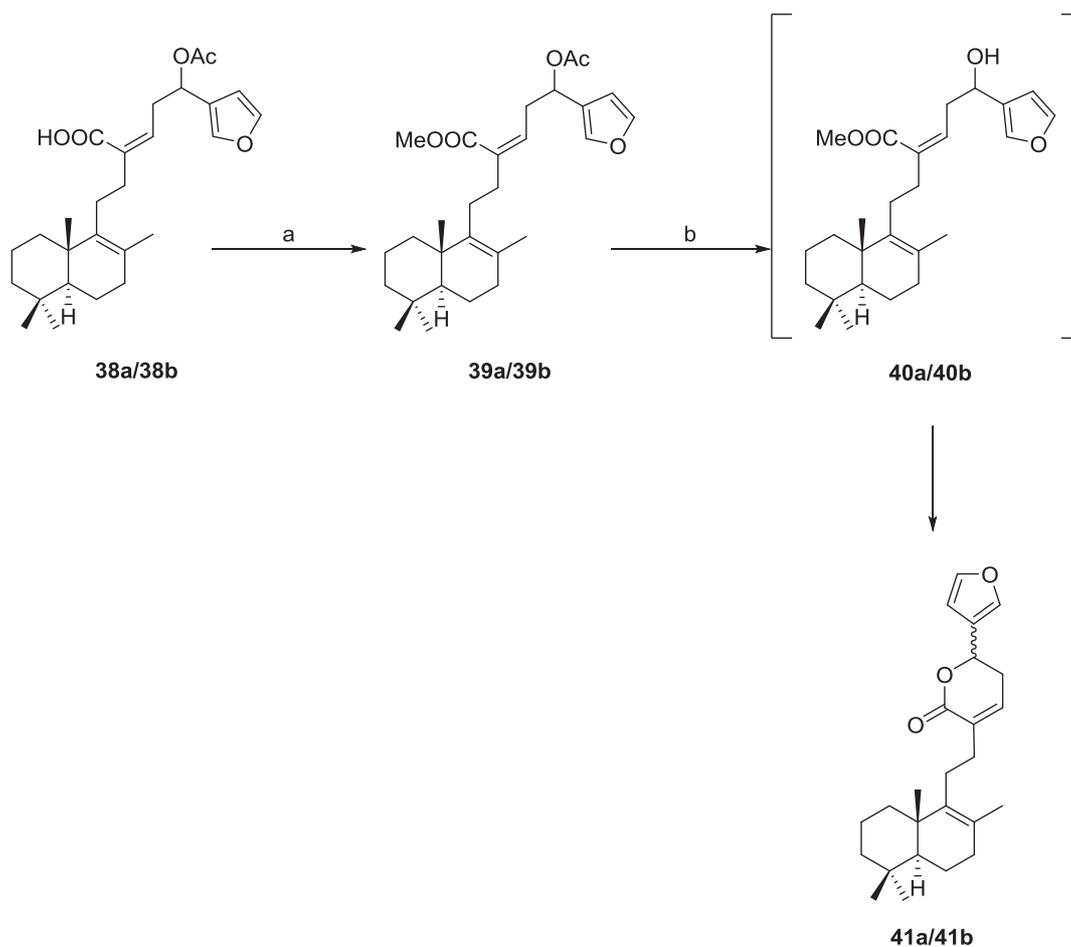
(a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina (100%). (b) *p*TsOH, MeOH (100%). (c) DMP, DCM (100%). (d)  $\text{NaClO}_2$  5%,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-metil-2-butenol (100%).

### Esquema 53

La reacción de **17a/17b** con anhídrido acético y piridina conduce a los acetil derivados **35a/35b** con rendimiento cuantitativo. Dichos acetil derivados son tratados con una cantidad catalítica de *ác. p*-toluensulfónico en MeOH con el fin de conseguir la desprotección del pirano y así tener **36a/36b**. Los acetoxiacidos **38a/38b** se obtienen con un excelente rendimiento a través de dos oxidaciones consecutivas llevadas a cabo primero por tratamiento de los alcoholes alílicos **36a/36b** con el peryodinano de Dess-Martin obteniendo los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **37a/37b**, que a su vez se vuelven a oxidar hasta los ácidos correspondientes al hacerlos reaccionar con  $\text{NaClO}_2$ <sup>100</sup> en condiciones muy suaves (5%) para evitar la aparición de productos de descomposición.

<sup>100</sup> (a) Makara, G. M.; Anderson, W. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5717. (b) Babu, B. R.; Balasubramaniam, K. *K. Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26*, 123.

Una vez obtenidos los ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **38a/38b** se plantean dos formas distintas de actuar que se diferencian únicamente en el orden de las reacciones. Una de ellas es aquella en la que lleva a cabo antes la esterificación con trimetilsilil diazometano hasta **39a/39b** y después se hidroliza el acetoxilo con una disolución al 3% de  $K_2CO_3$  en MeOH, pero no se obtienen los hidroxiderivados **40a/40b** sino que éstos rápidamente lactonizan hasta **41a/41b** (Esquema 54).



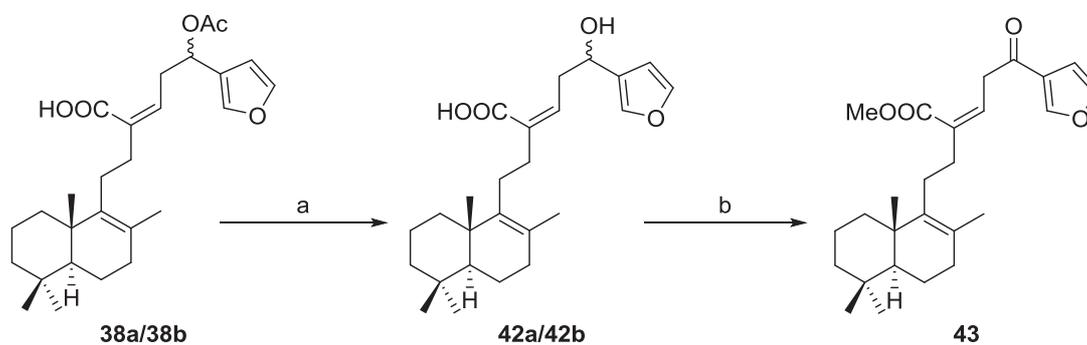
(a)  $TMSCHN_2$ , MeOH/benceno (100%). (b)  $K_2CO_3$  3%, MeOH (33%).

Esquema 54

En una segunda forma de proceder, al invertir el orden en el que se lleva a cabo cada una de las reacciones se evita así que se den reacciones secundarias indeseadas. Primero se hidroliza el grupo acetoxilo en unas condiciones extremadamente suaves con  $K_2CO_3$  al 1% en MeOH para evitar la lactonización y conduciendo a los hidroxiácidos **42a/42b**. Seguido por la oxidación<sup>101</sup> de **42a/42b** con DMP en DCM a baja temperatura para evitar la posibilidad de

<sup>101</sup> Commeiras, L.; Parrain, J-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 509.

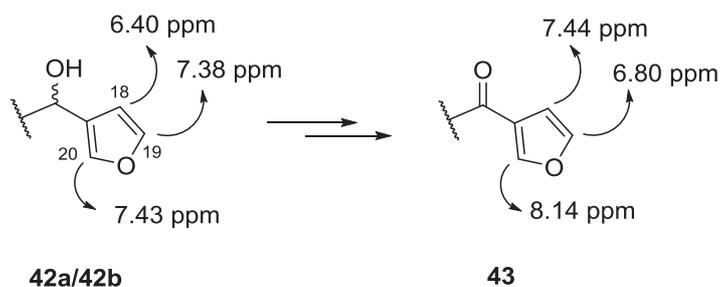
lactonización, y esterificación con trimetilsilil diazometano como último paso alcanzando **43** (Esquema 55).



(a)  $K_2CO_3$  1%, MeOH (100%). (b) i: DMP, DCM, 0°C. ii: TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH/benceno (89%).

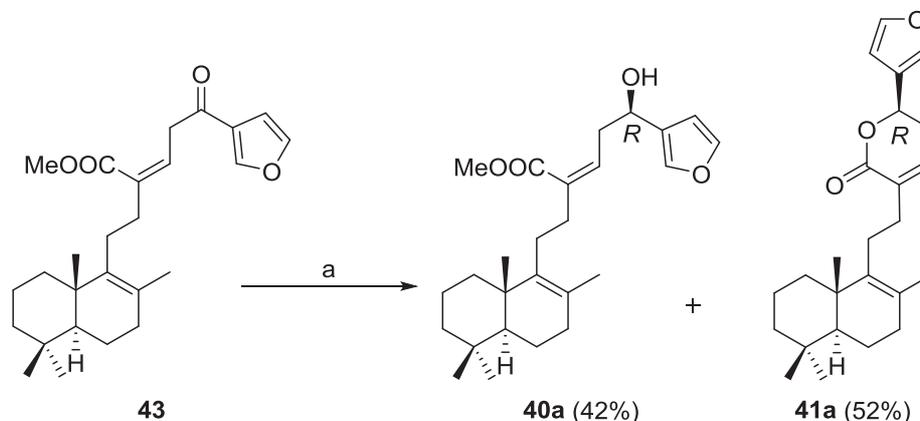
Esquema 55

El desapantallamiento de las señales de H-18 y H-20 de **43** en el espectro de RMN <sup>1</sup>H es una prueba inequívoca de que se ha producido la oxidación, ya que ese cambio en el desplazamiento químico se debe a la conjugación con la cetona formada (Esquema 56).



**Esquema 56:** Desapantallamiento de las señales de RMN <sup>1</sup>H en **43**.

Una vez sintetizada la cetona **43** y debido a su alta inestabilidad es necesario realizar la reducción de Corey-Bakshi-Shibata<sup>102</sup>, la cual permite obtener de manera estereoespecífica uno sólo de los hidroxilos en C-16, en función del catalizador usado (Esquema 57).



(a) (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborilideno, Me<sub>2</sub>S·BH<sub>3</sub>, tolueno, -30°C.

**Esquema 57**

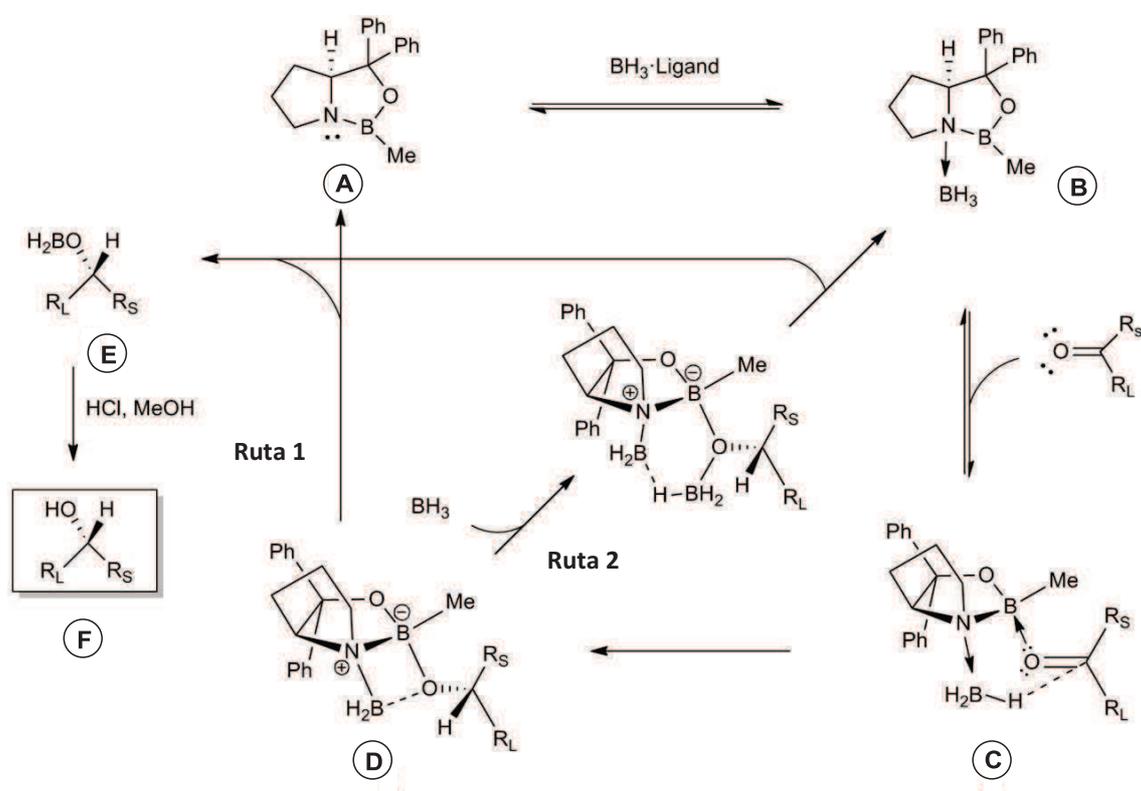
Al hacer reaccionar **43** con (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborilideno, usando borano dimetil sulfuro como reductor en una atmósfera inerte y a baja temperatura se consigue reducir de manera quimioselectiva **43** para obtener **40a** y **41a**. Al centro estereogénico formado en C-16 le corresponde una configuración *R* tal como se esperaba y se comprobará más adelante.

La reducción transcurre con excelente rendimiento ya que tanto el éster **40a** como la lactona **41a** son intermedios válidos en la síntesis de la molécula objetivo **luffarina I (24)**.

El mecanismo<sup>102</sup> por el cual se produce la reducción y que explica la elección del catalizador con configuración *S* viene representado en el Esquema 58. En un primer momento el borano se une covalentemente al nitrógeno del catalizador originando la especie **B** del esquema. Al añadir la cetona, ésta se asocia al compuesto **B** mediante una unión no-covalente entre el oxígeno y el boro del catalizador. Y se coloca con una disposición espacial tal en la que el resto voluminoso, R<sub>L</sub>, se sitúa por la cara inferior de **B** evitando así el impedimento estérico

<sup>102</sup> (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (b) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986. (c) Meyer, M. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4338. (d) Corey, E. J.; Roberts, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425. (e) Jones, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Sohar, P.; Jones, T. T.; Reamer, R. A.; Roberts, F. E.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763. (e) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. J.; Chen, C-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.

que se produciría con el metilo del catalizador. El siguiente paso es la reacción del borano, asociado previamente al catalizador, con el carbono carbonílico de la cetona por la cara *Si*, que es la que está frente al borano, dando lugar a la especie **D**. El compuesto **D** puede evolucionar de dos formas, ya sea regenerando el catalizador en su forma nativa y liberando **E** (Ruta 1) o mediante la captación de otra molécula de borano que se introduce en el enlace no-covalente existente entre el boro y el oxígeno de la cetona y posteriormente degradándose dando lugar a **E** y a **B** (Ruta 2), el cual continúa con el ciclo catalítico. Por último, el compuesto **E** se somete a hidrólisis ácida proporcionando el producto de reducción **F** con la estereoquímica deseada.

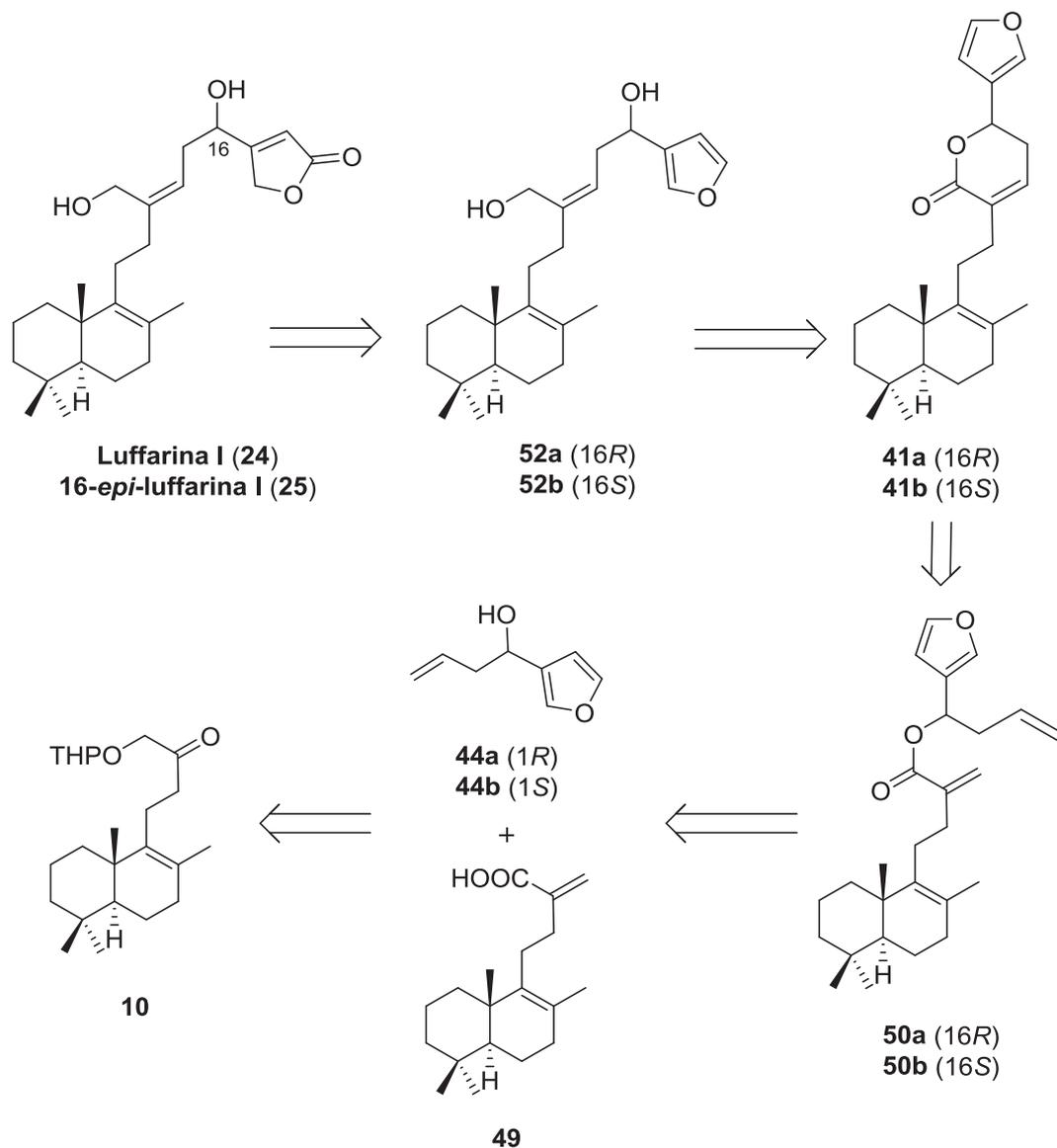


Esquema 58

Tanto **40a** como **41a** son intermedios muy avanzados en la síntesis de **luffarina I (24)**, no obstante en un intento de mejorar el rendimiento y acortar los pasos de la síntesis se buscó una ruta convergente para la síntesis de **41a** y posteriormente de su epímero en C-16 (**41b**).

C. Síntesis enantioselectiva y metátesis

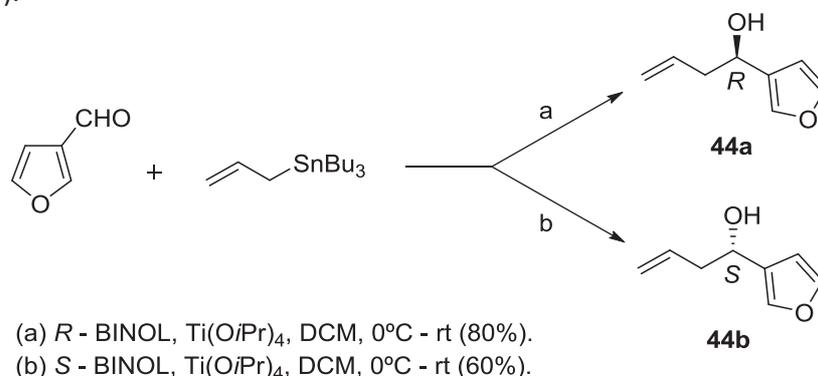
En el Esquema 59 se recoge un análisis retrosintético para la síntesis convergente tanto de **luffarina I (24)** como de **16-*epi*-luffarina I (25)**, que transcurre a través de los intermedios **41a** y **41b** respectivamente.



Esquema 59

La nueva ruta propuesta presenta como pasos clave de la síntesis la obtención de **44a** y **44b** mediante un proceso de transferencia de quiralidad y la reacción de metátesis que conduce a **41a** y **41b** llevada a cabo por primera vez en el grupo de investigación.

El proceso de transferencia de quiralidad que permite obtener **44a**<sup>103</sup> y **44b** con una estereoquímica determinada se lleva a cabo usando (*R*)-BINOL y (*S*)-BINOL respectivamente como auxiliares quirales, y como ocurrió anteriormente, el centro metálico vuelve a ser titanio (Esquema 60).

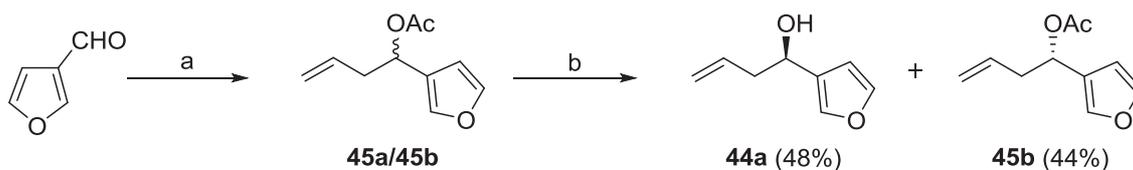


Esquema 60

Se hace reaccionar (*R*)-BINOL con Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> para obtener el quelato de BINOL de color marrón rojizo, al que una vez formado se añade 3-furaldehído, y a 0°C se añade tributil-alil-estaño gota a gota para tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente alcanzar **44a** con buen rendimiento. Análogamente usando (*S*)-BINOL como auxiliar quiral en presencia de Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> se obtiene **44b** con un rendimiento moderado. La estereoquímica del centro estereogénico formado en la reacción de adición se determina por comparación de la rotación óptica de **44a** y **44b** con los datos bibliográficos. El compuesto obtenido **44a** tiene  $[\alpha]_D^{20} = +30.7$  (0.99, CHCl<sub>3</sub>), y en bibliografía<sup>104</sup> se describe  $[\alpha]_D^{20} = +31.6$  (1.09, CHCl<sub>3</sub>). Mientras que **44b** presenta  $[\alpha]_D^{20} = -26.4$  (3.2, CHCl<sub>3</sub>), y en bibliografía<sup>104</sup> se describe  $[\alpha]_D^{20} = -28$  (1.43, CHCl<sub>3</sub>). El proceso descrito en la bibliografía<sup>104</sup> para la obtención de **44a** consiste en una resolución cinética de hidrólisis en medio tamponado a temperatura controlada de la mezcla de acetilderivados **45a/45b** en presencia de la lipasa *Alcaligines sp.* (ASL) véase el Esquema 61. La adición de bromuro de alilo a 3-furaldehído en presencia de virutas de Zn seguido por una reacción de acetilación con Ac<sub>2</sub>O y trietilamina conduce a la mezcla **45a/45b** con un excelente rendimiento. A partir de **45a/45b** se obtiene **44a** por hidrólisis enzimática.

<sup>103</sup> (a) Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827. (b) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001. (c) Weigand, S.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1077. (d) Kasaplar, P.; Yilmazer, Ö.; Çagır, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 311.

<sup>104</sup> (a) Bierstedt, A.; Stöling, J.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *12*, 3399. (b) Holmberg, P.; Karlsson, J.; Gogoll, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2397. (c) Held, C.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 720. (d) Ishihara, J.; Tokuda, O.; Shiraishi, K.; Nishino, Y.; Takahashi, K.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **2010**, *80*, 1067.

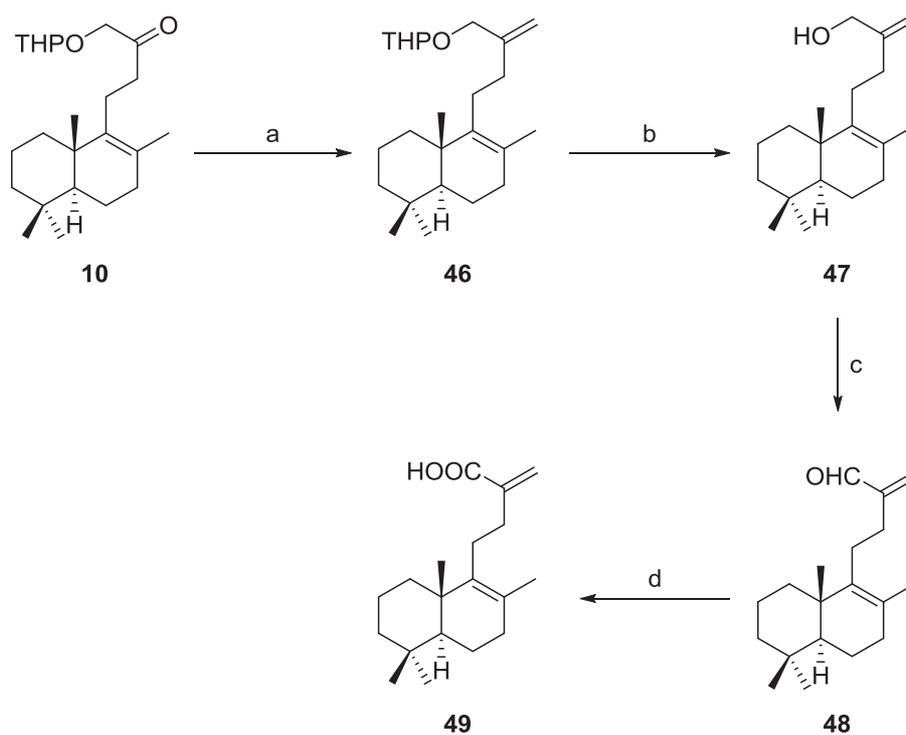


(a) i: Zn (s), bromuro de alilo,  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ,  $25^\circ\text{C}$ . ii:  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, DCM,  $25^\circ\text{C}$  (93%).

(b) ASL,  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$  (10:1), pH 7,  $25^\circ\text{C}$ .

Esquema 61

Para llegar al esqueleto luffarano mediante la introducción de los fragmentos **44a** y **44b** es necesario previamente llevar a cabo una serie de transformaciones sobre la cetona **10** hasta obtener el ácido **49** (Esquema 62).

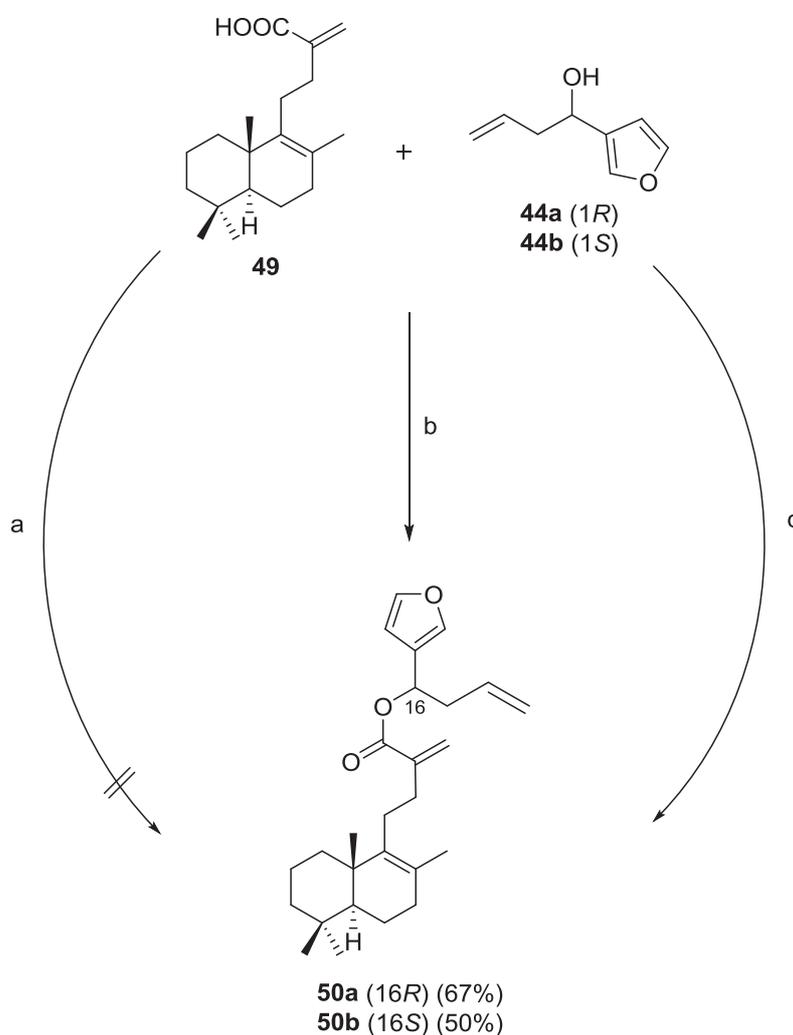


(a)  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$ , NaHMDS, THF (57%). (b)  $p\text{TsOH}$ , MeOH (100%). (c) DMP, DCM (100%). (d)  $\text{NaClO}_2$  5%,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-metil-2-buteno (100%).

Esquema 62

La cetona **10** reacciona con bromuro de metiltrifenilfosfonio y hexametildisilazida sódica conduciendo a **46**, que al desprotegerse usando un medio ácido catalítico lleva al alcohol alílico **47** con buen rendimiento. La oxidación de **47** con el peryodinano de Dess-Martin produce el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **48**, y la oxidación de este con  $\text{NaClO}_2$  en condiciones diluidas permite obtener el ácido **49** cuantitativamente.

Una vez sintetizado el ácido **49** ya se puede introducir los hidroxiderivados **44a** y **44b** mediante una reacción de esterificación para tener así un entorno químico adecuado para iniciar el estudio de la reacción de metátesis. Se prueban distintos procedimientos para la reacción de esterificación hasta encontrar las condiciones que proporcionen los mejores resultados (Esquema 63).

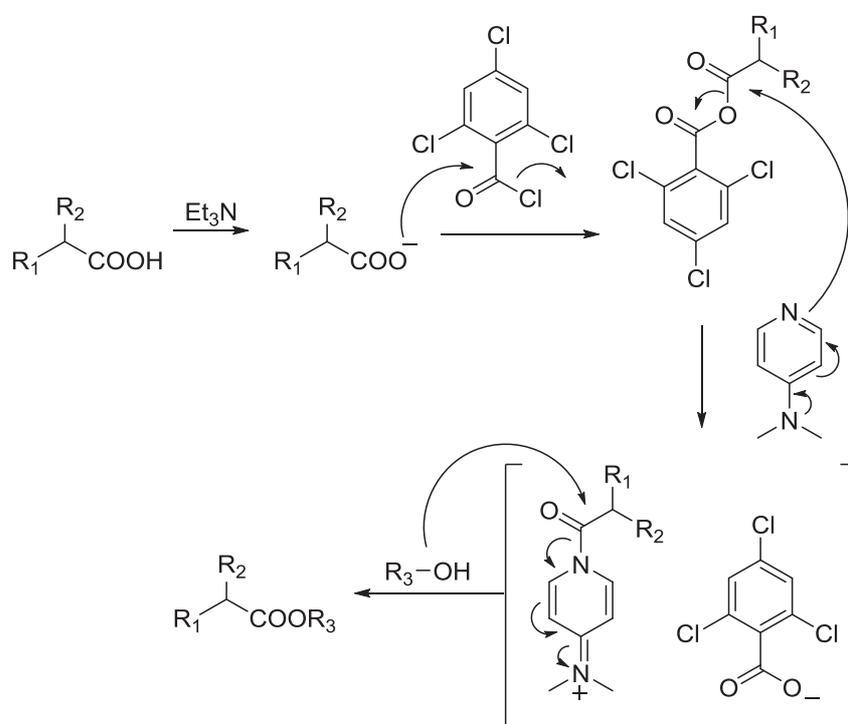


(a) HOBt, DMAP, EDC, DMF. (b) DMAP, EDC, DCM (16%). (c) Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, THF, tolueno.

Esquema 63

De los tres procedimientos ensayados, los dos primeros: 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)<sup>105</sup> y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida (EDAC)<sup>106</sup> se desecharon debido al bajo rendimiento en la obtención de **50a** o ni siquiera detectar su formación. En cambio la reacción de esterificación de Yamaguchi<sup>107</sup> modificada<sup>108</sup>, que se basa en el uso del cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et<sub>3</sub>N y DMAP en tolueno, se puede considerar un éxito.

El mecanismo<sup>110</sup> de la reacción consiste en formar el anhídrido mixto entre el ácido y el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. Este intermedio reacciona con la DMAP regioselectivamente en el carbonilo menos impedido produciendo la salida del grupo tricloroacilbenzoilo. A continuación es la DMAP-acilsustituída la que reacciona con el alcohol para originar el éster (Esquema 64).



Esquema 64

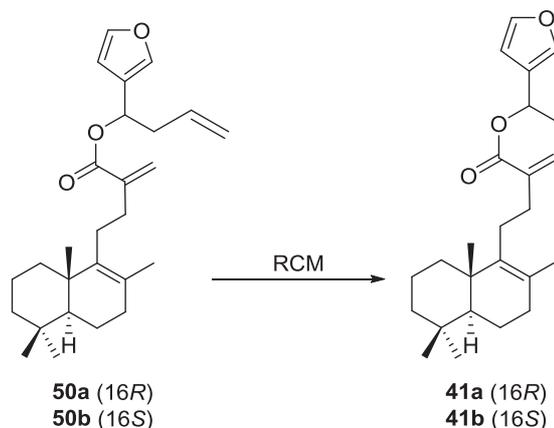
<sup>105</sup> Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.

<sup>106</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773.

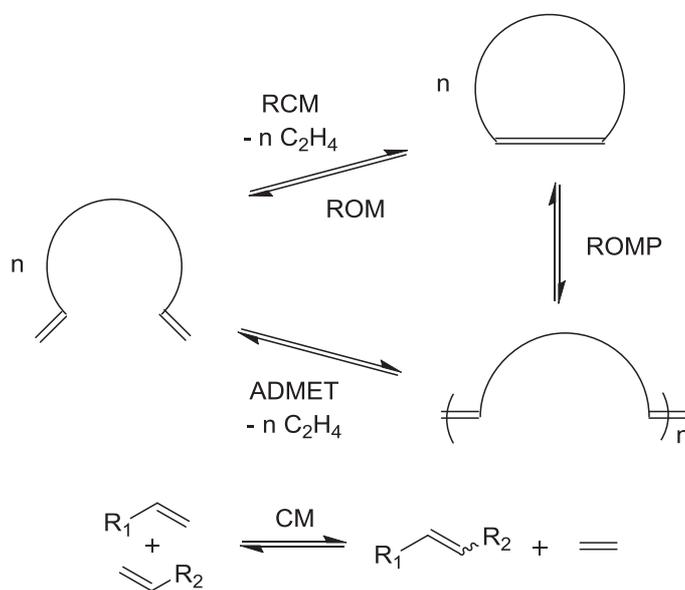
<sup>107</sup> (a) Inanaga, J.; Hirata, K. N.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. (b) Haslam, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409. (c) Mulzer, J. *Comp. Org. Synth.* **1991**, 323. (d) Meng. Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 107. (e)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

<sup>108</sup> (a) Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5077. (b) Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7101. (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664. (d) Chakraborty, T.K.; Ghosh, S.; Laxman, P.; Dutta, S.; Samanta, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5447. (e) Allais, F.; Louvel, M.-C.; Cossy, J. *Synlett* **2007**, 451.

Una vez sintetizados **50a** y **50b**, se está en las condiciones adecuadas para llevar a cabo la reacción de metátesis que origine las lactonas **41a** y **41b** respectivamente.



La reacción de metátesis<sup>109</sup> consiste en la “unión” de dos dobles enlaces a través de un intermedio metal-ciclobutano. Existen diferentes tipos de metátesis: la que se produce entre dos moléculas llamada metátesis cruzada (CM), intramolecular o “ring closing metathesis” (RCM), metátesis de apertura de anillo (ROM), metátesis polimerizante de apertura de anillo (ROMP) y metátesis polimerizante acíclica de dienos (ADMET) como muestra el Esquema 65<sup>110</sup>.

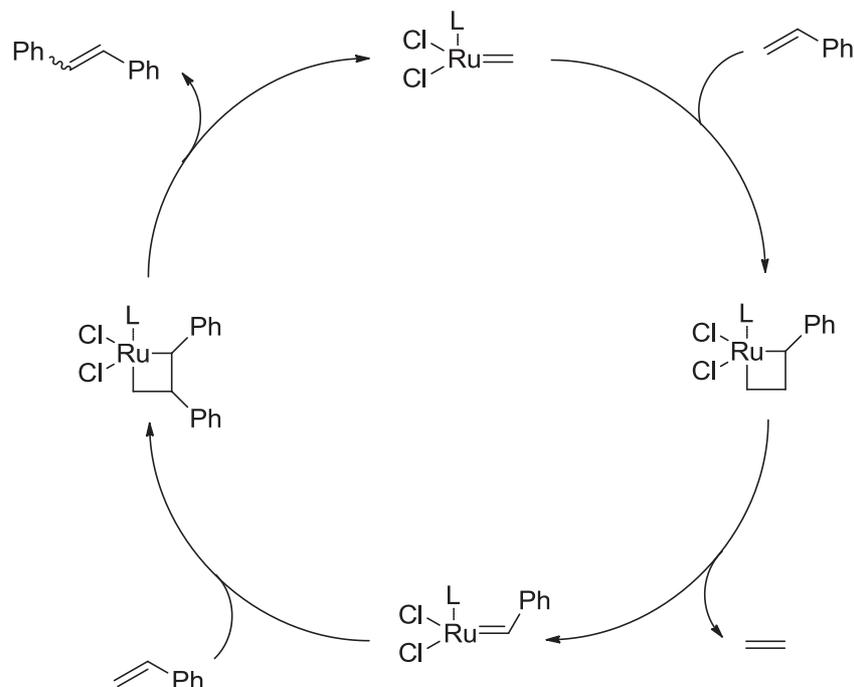


Esquema 65

<sup>109</sup> (a) Fuerstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012. (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.

<sup>110</sup> (a) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science* **1989**, *243*, 907. (b) Schrock, R. R. *Ring-Opening Polymerization* (Ed. D. J. Brunelle), Hanser, München, **1993**, pp. 129-156. (c) Tindall, D.; Pawlow, J. H.; Wagener, K. B. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 183. (d) Kiessling, L. L.; Strong, L. E. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 199. (e) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565.

Se trata de una reacción que presenta un mecanismo<sup>111</sup> descrito por Hérisson y Chauvin en 1971 que se basa en una adición [2+2] seguida de una ciclorreversión [2+2]. Se trata de un ciclo catalítico, donde el catalizador que es un compuesto organometálico cuyo metal puede ser rutenio (II) (catalizador de Grubbs)<sup>112</sup>, molibdeno (IV) o wolframio (IV) (Catalizador de Schrock)<sup>113</sup> es el iniciador de los ciclos de cicloadición-ciclorreversión (Esquema 66).



Esquema 66

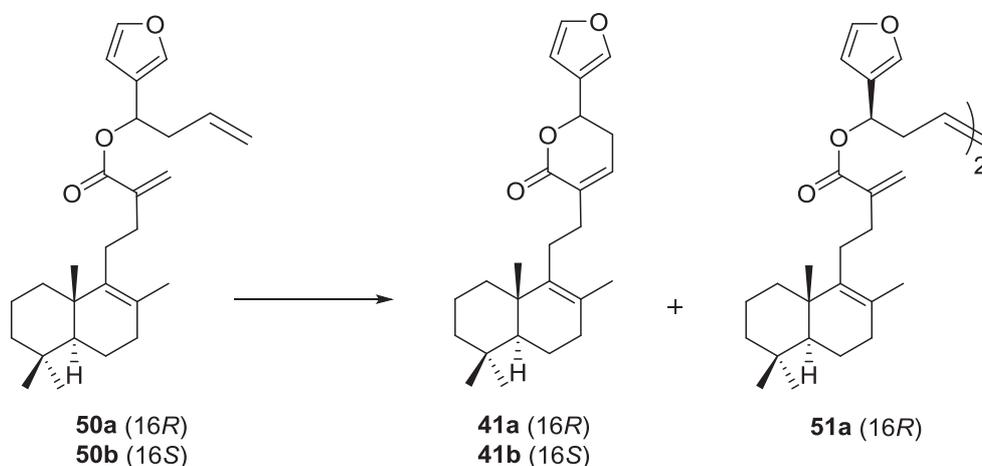
En un primer momento el catalizador sufre una primera cicloadición [2+2] con uno de los sustratos para dar lugar a un intermedio ciclobutánico donde uno de los vértices lo ocupa el metal. A continuación se produce la primera de las ciclorreversiones [2+2] originando un catalizador modificado, el cual tiene el sustrato unido al metal, y desprendiendo etileno. Para incorporar el segundo sustrato al metal es necesario una segunda secuencia cicloadición-ciclorreversión para así conducir al producto de metátesis y regenerar el catalizador que iniciará un nuevo ciclo.

<sup>111</sup> Hérisson, J-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

<sup>112</sup> Nguyen, A. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.

<sup>113</sup> Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342.

En este trabajo se centra la atención en la RCM ya que es un gran procedimiento para la obtención de lactonas<sup>114</sup> y es la reacción que se va a llevar a cabo para obtener **41a** y **41b** (Esquema 67).



Esquema 67

Se lleva a cabo un exhaustivo estudio de las condiciones experimentales de la reacción de RCM para el compuesto **50a** y **50b** con el fin de fijar aquellas que fueran óptimas para la obtención de **41a** y **41b** (Tabla 5).

Entrada	Eq. de cat.	Concentración	T/°C	t/h	50a <sup>b</sup>	50b <sup>b</sup>	41a <sup>b</sup>	41b <sup>b</sup>	51a <sup>b</sup>
1	0.05 <sup>a</sup>	40 mM (DCM)	40	14	37	-	-	-	63
2	0.1 <sup>c</sup>	5 mM (DCM)	40	48	-	-	-	-	73
3	0.15 <sup>d</sup>	1 mM (DCM)	40	120	-	-	20	-	20
4	0.2 <sup>e</sup>	5 mM (Tol.)	80	96	-	-	25	-	16
5	0.25 <sup>d</sup>	5 mM (Tol.)	80	120	-	-	-	-	32
6	0.3 <sup>e</sup>	2.5 mM (Tol.)	80	144	-	-	-	-	68
7	0.15 <sup>a</sup>	1 mM (Tol.)	80	16	20	-	62	-	18
8	0.20 <sup>f</sup>	1mM (Tol.)	80	23	-	18	-	47	-

 Tabla 5. Condiciones experimentales de RCM de **50a** y **50b**.

(a) Equivalentes de cat. de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación con respecto a **50a** o **50b**.

(b) Rendimiento en %.

(c) 0.3 eq. de Ti(OiPr)<sub>4</sub> y cat. de Grubbs de 1<sup>a</sup> generación.

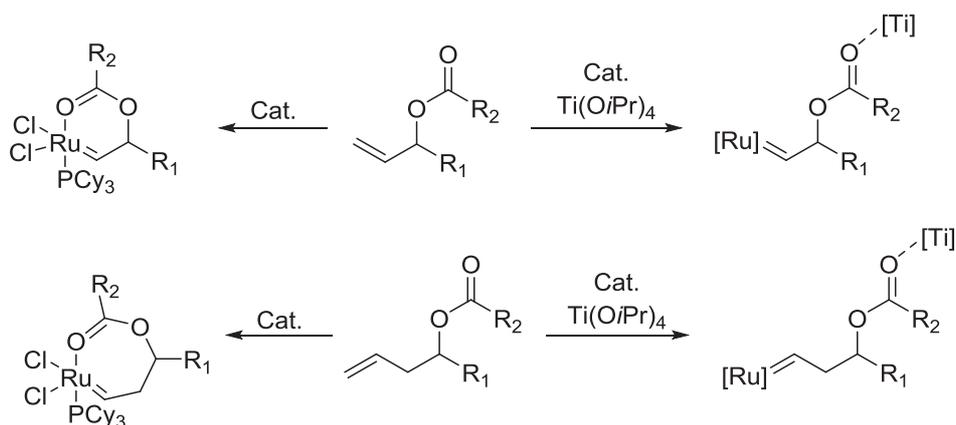
(d) 3 eq. de Ti(OiPr)<sub>4</sub> y cat. de Grubbs de 1<sup>a</sup> generación.

(e) 0.05 eq. añadidos cada 24 h de reacción.

(f) 3 eq. de Ti(OiPr)<sub>4</sub>.

<sup>114</sup> (a) Fuerstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204. (b) Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651. (c) Lee, S.-M.; Lee, W.-G.; Kim, Y.-C.; Ko, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5726. (d) Fuerstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130. (e) Mizutani, H.; Watanabe, M.; Honda, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8929. (f) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

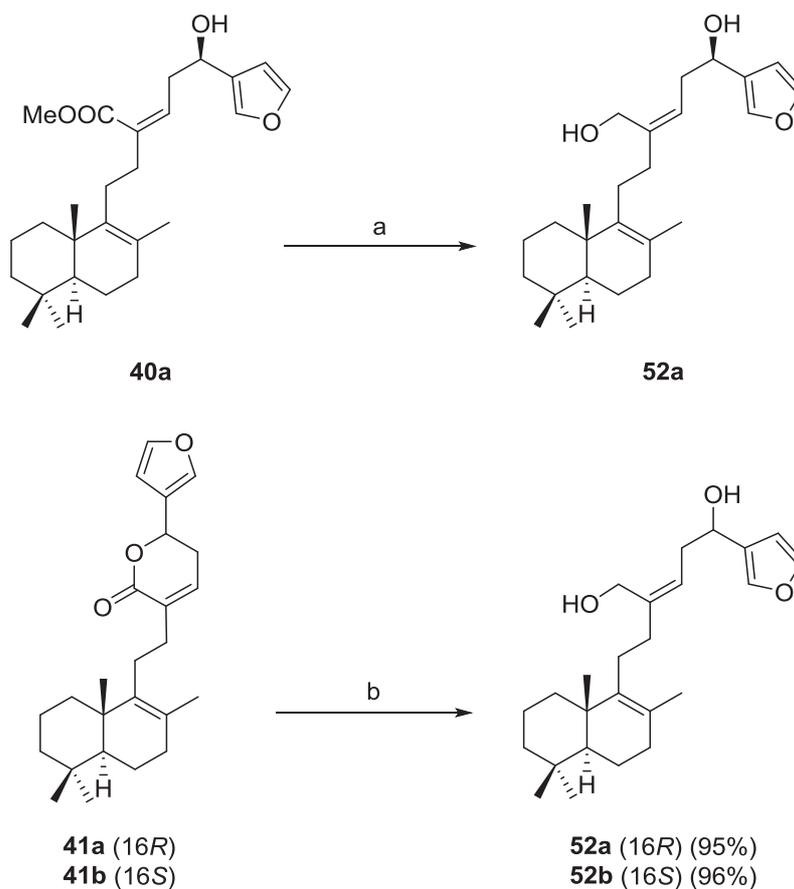
A la vista de los resultados, las condiciones descritas por la entrada 7 son las mejores encontradas para la reacción en el caso de **50a**. Para **50b** las mejores condiciones son las correspondientes a la entrada 8. En la tabla también se puede ver que en casi todos los casos se producen productos de metátesis de dimerización y tras un estudio bibliográfico<sup>113</sup> se concluye que eso es debido a que el doble enlace homoalílico es mucho más activo que el conjugado al carbonilo. Una posible solución al problema de la dimerización es llevar a cabo la reacción en condiciones de alta dilución. También se puede ver que la reacción requiere de largos tiempos de reacción para conseguir que se consuma completamente **50a** o **50b**. La explicación de esa lenta cinética radica en que el hecho de que el metal se puede unir al oxígeno carbonílico dando lugar a ciclos de 6 o 7 miembros con una alta estabilidad. De manera que se bloquea ese doble enlace y la reacción no puede continuar hasta que se rompe el ciclo. Una forma de evitar la formación de esos ciclos es añadir un ácido de Lewis, como el  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ , que se coordine con el oxígeno evitando así que el metal sea el que se una (Esquema 68).



Esquema 68

Una vez obtenidas las lactonas **41a** y **41b**, y el hidroxiéster **40a**, las dos rutas estereoselectivas confluyen en una sola hasta llegar al producto objetivo el trabajo. De tal forma que la reducción<sup>115</sup> de estas dos sustancias con DIBAL-H a temperatura ambiente dan lugar a los dioles **52a** y **52b** con un buen rendimiento (Esquema 69).

<sup>115</sup> (a) Hong, Y. D.; Lee, H. W.; Lee, I. Y. C.; Jung, J-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 367. (b) Trost, B.; Thiel, O. R.; Tsui, H-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155.

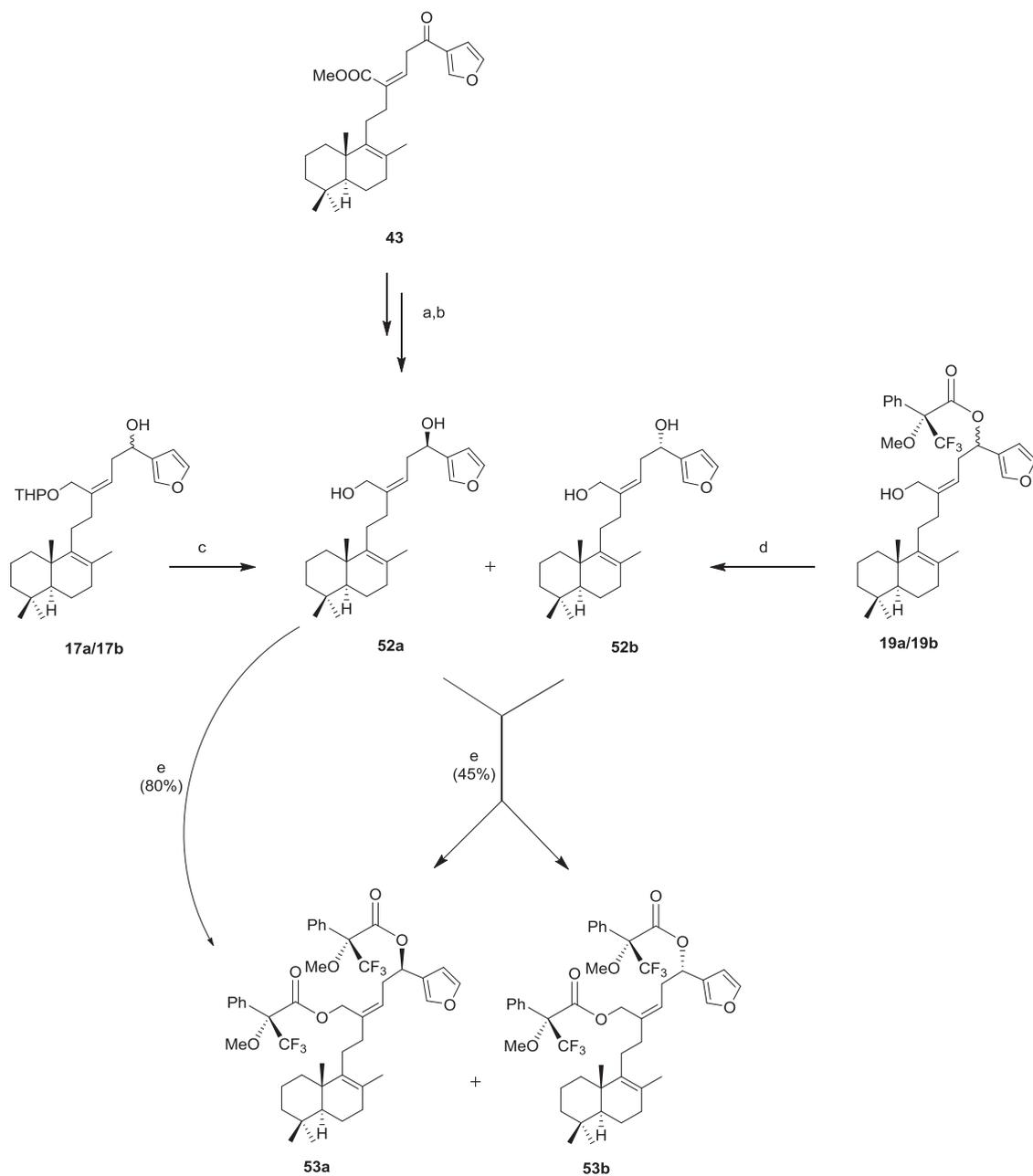


(a) DIBAL-H, DCM, rt (85%). (b) DIBAL-H, DCM, rt.

**Esquema 69**

Para confirmar si la reducción de Corey-Bakshi-Shibata de **43** es estereoselectiva y se obtiene exclusivamente el diastereoisómero **52a** (16*R*) que se busca, se utiliza de nuevo la metodología de Mosher modificada (Esquema 70).

La esterificación de **52a** con (+)-MTPA conduce al diéster **53a**. La mezcla de diastereoisómeros **52a/52b** obtenida por desprotección de **17a/17b** o por reducción de **19a/19b** se esterifica con (+)-MTPA conduciendo a la mezcla de diésteres diastereoisómeros **53a/53b**.



(a) (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborilideno,  $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{BH}_3$ , tolueno,  $-30^\circ\text{C}$ . (b) DIBAL-H, DCM, rt. (c) *p*TsOH, MeOH.  
 (d) LAH, éter,  $0^\circ\text{C}$ . (e) (+)-MTPA, DMAP, DCC, DCM, 24h.

Esquema 70

Por comparación de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de diésteres **53a/53b** con las correspondientes a **53a** se puede concluir que **53a** es exclusivamente uno de los estereoisómeros presentes en la mezcla. El estudio de las señales de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla **53a/53b** permite determinar la configuración *R* o *S* de cada uno de los epímeros en C-16. Isobe y colaboradores<sup>89</sup> han establecido que para alcoholes secundarios que tienen  $\alpha$ -furilo como sustituyente es posible utilizar los hidrógenos del anillo furánico, en este caso H-18, en el análisis que permite establecer la configuración absoluta del centro.

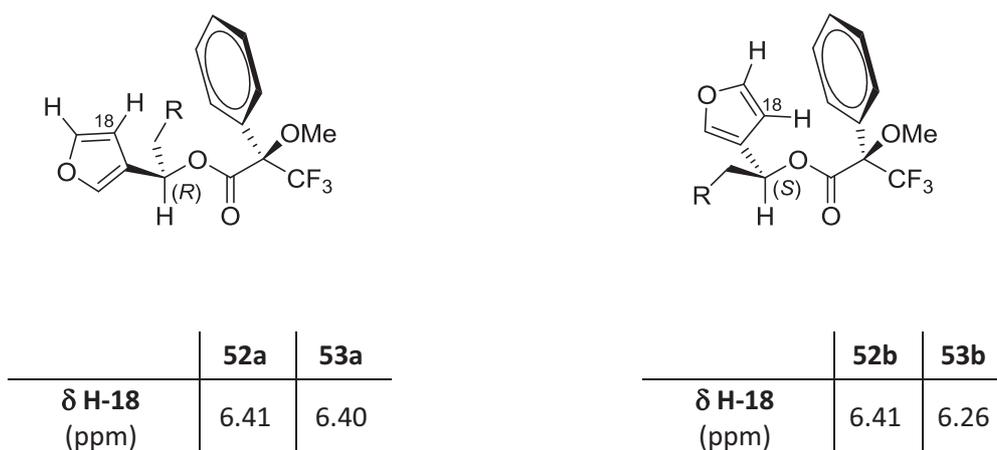
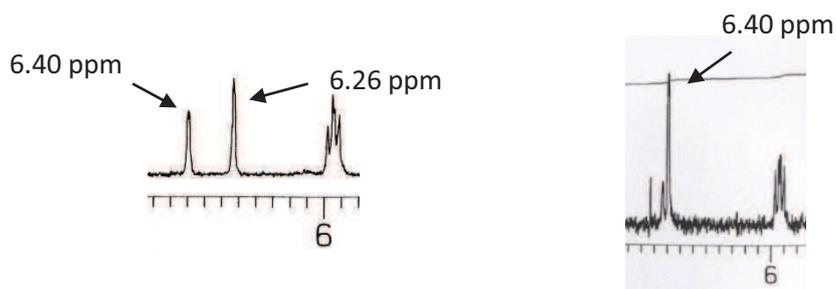


Figura 7

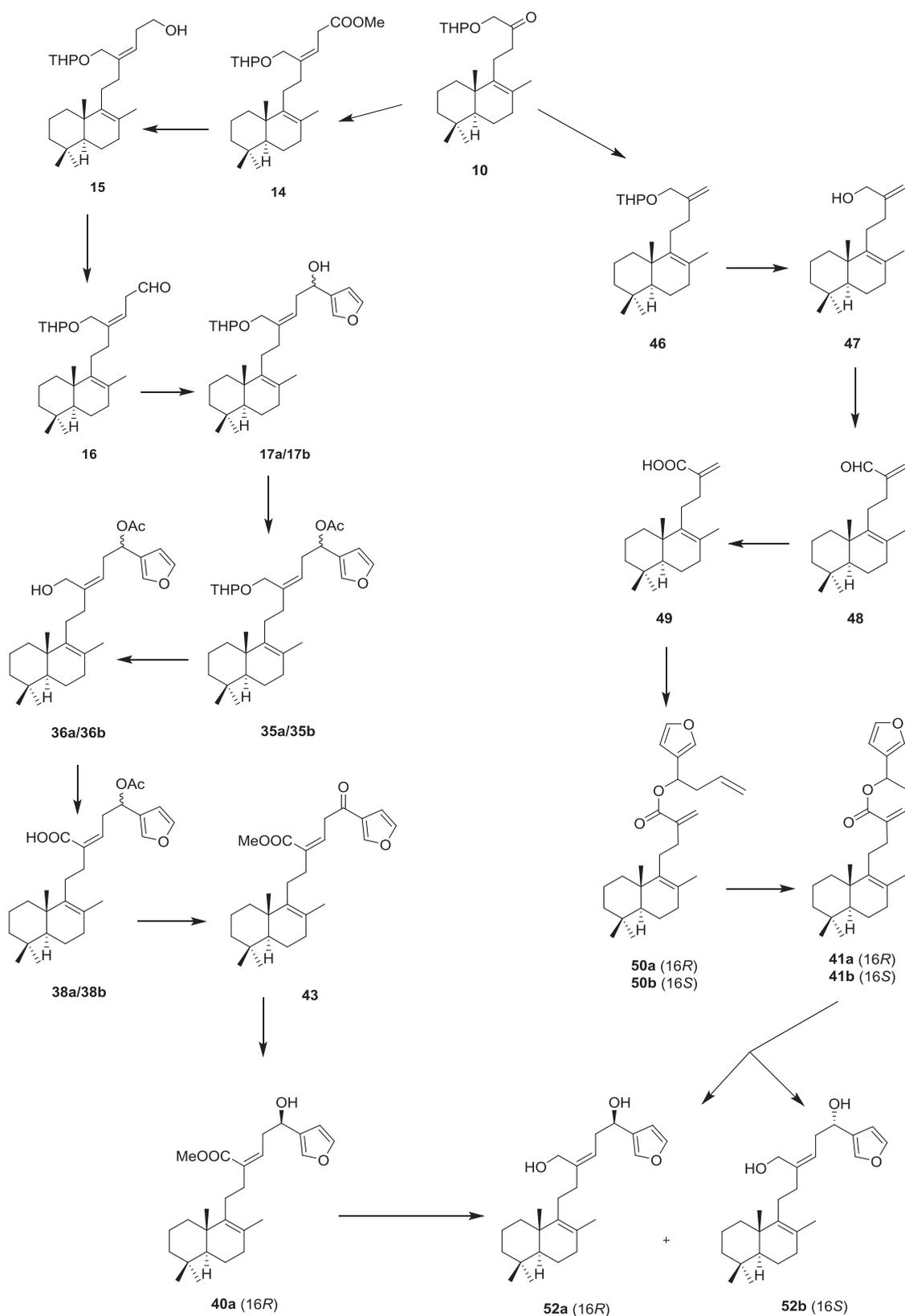
En la figura 7 se recogen los desplazamientos correspondientes a H-18 en **52a** y **53a** así como los de **52b** y **53b**. La comparación de los desplazamientos de dicho protón en **53a** ( $\delta$  6.40 ppm) y **53b** ( $\delta$  6.26 ppm) permite concluir que al isómero que resuena a campo más bajo (**53a**) le corresponde la configuración 16*R* y por tanto, a **53b**, en el que H-18 resuena a campo más alto por encontrarse apantallado por el anillo aromático le corresponde la configuración 16*S*.

Todo este análisis permite concluir que la reducción de **43** con (*S*)-2-metil-CBS-oxazaborilideno y Me<sub>2</sub>S·BH<sub>3</sub> en tolueno a -30°C condujo a **40a** estereoselectivamente. En la figura 8 aparecen las señales correspondiente a H-18 tanto para la mezcla **53a/53b** como la correspondiente a **53a** procedente de la reducción de Corey-Bakshi-Shibata de **43**.



**Figura 8:** Señales de H-18 de **53a/53b** (izquierda) y de **53a** (derecha).

Una vez obtenidos estereoselectivamente **52a** por dos rutas diferentes y **52b** por la ruta de metátesis, en el Esquema 71 se recogen los resultados globales de cada una de ellas.

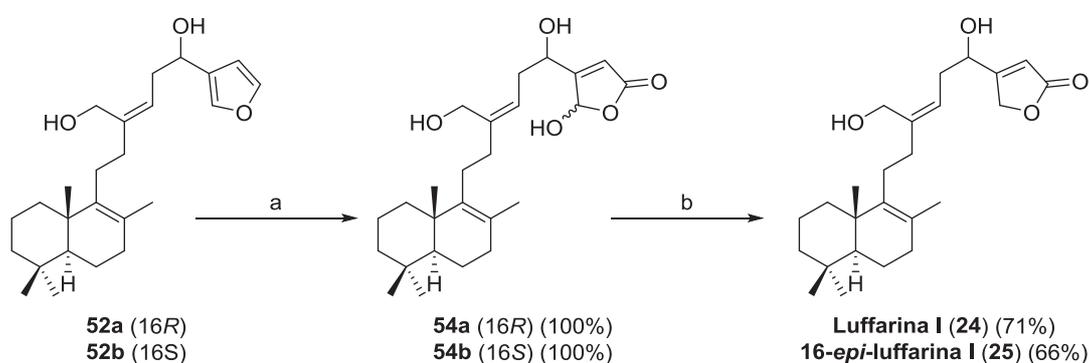


Esquema 71

Ruta	Etapas	Rendimiento total
<b>Reducción estereoselectiva</b>	11	16%
<b>Adición enantioselectiva y metátesis</b>	7	50% (16R)
		31% (16S)

**Tabla 6.** Resumen de las dos rutas convergentes de obtención de **52a** y **52b**.

A partir de **52a** y **52b**, la transformación del anillo furánico en el anillo de butenolida se realiza siguiendo la secuencia de reacciones recogida en el Esquema 72 y ya utilizada anteriormente para la síntesis de **luffarina I (24)** y su epímero en C-16 (**25**).



(a) O<sub>2</sub>, Rosa de Bengala, DIPEA, DCM, h $\nu$ , -78°C. (b) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0°C.

### Esquema 72

Al tratar **52a** y **52b** con oxígeno en presencia de Rosa de Bengala y DIPEA se consigue oxidar el anillo de furano hasta la  $\gamma$ -hidroxibutenolida presente en **54a** y en **54b**. Y mediante la reducción de la  $\gamma$ -hidroxibutenolida de **54a** y **54b** con NaBH<sub>4</sub> se obtienen **24** y **25** respectivamente.

Los datos espectroscópicos del producto natural (**luffarina I**) descrito por Butler y colaboradores son superponibles, tanto con los de **24** como con los de **25**. Sin embargo el poder rotatorio de ambos epímeros es bien diferente: para **24** se tiene  $[\alpha]_D^{20} = +69$  (c 0.51, CHCl<sub>3</sub>) y en **25** es  $[\alpha]_D^{20} = -7.2$  (c 0.15, CHCl<sub>3</sub>). Comparando ambos valores con el dado por Butler y col. para el producto natural ( $[\alpha]_D^{20} = +64.3$  (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>)) podemos concluir con seguridad que la configuración absoluta para el producto natural **luffarina I** es **5S**, **10S**, **16R**.

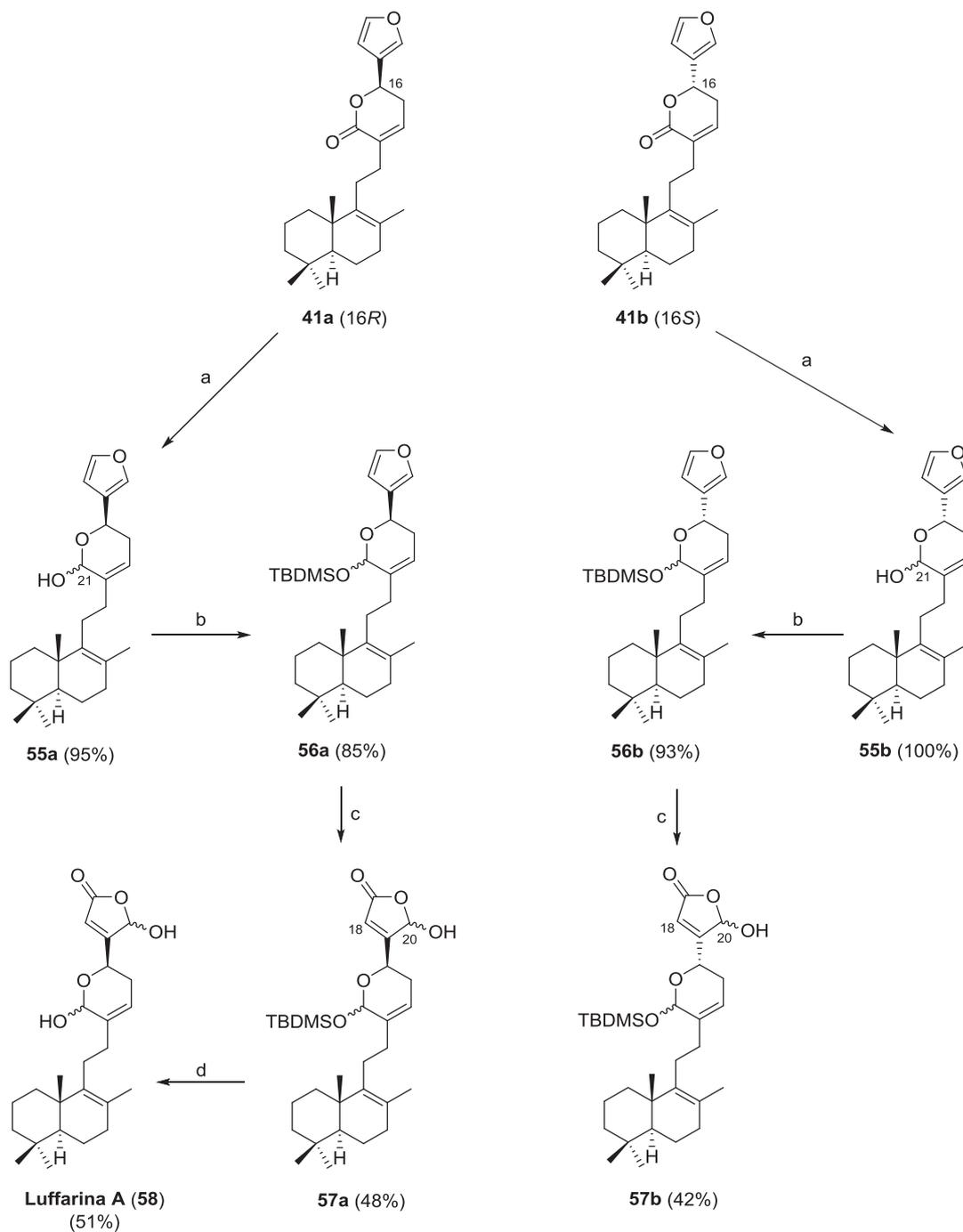
	Luffarina I natural	Luffarina I sintética (24)	16- <i>epi</i> -luffarina I sintética (25)
C	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)
1	37.0	37.0	37.0
2	19.0	19.0	19.0
3	41.7	41.7	41.7
4	33.3	33.3	33.3
5	51.9	51.8	51.8
6	19.0	19.0	19.0
7	33.6	33.6	33.6
8	126.4	126.4	126.3
9	139.7	139.7	139.8
10	39.0	39.0	39.0
11	27.3	27.3	27.3
12	37.6	37.6	37.7
13	145.1	145.1	145.1
14	121.7	121.7	121.6
15	35.1	35.1	35.1
16	67.3	67.4	67.2
17	172.6	172.3	172.7
18	114.8	114.9	114.8
19	173.8	173.6	173.3
20	71.4	71.3	71.3
21	60.2	60.3	60.1
22	19.6	19.5	19.5
23	20.1	20.1	20.1
24	21.7	21.6	21.7
25	33.3	33.3	33.3
$[\alpha]_D^{20}$	+64.3 (c 1.4, CHCl <sub>3</sub> )	+69 (c 0.51, CHCl <sub>3</sub> )	-7.2 (c 0.15, CHCl <sub>3</sub> )

## 4.2. SÍNTESIS DE LUFFARINA A

---

#### 4.2. Síntesis de luffarina A

Obtenidos los productos **luffarina I (24)** y su epímero **16-*epi*-luffarina I (25)**, el siguiente objetivo es sintetizar **luffarina A (58)** partiendo de los intermedios sintéticos **41a** y **41b**, lactonas obtenidas en la ruta de síntesis enantioselectiva y metátesis. La síntesis se plantea como se muestra en el Esquema 73.



(a) DIBAL-H, DCM, -78°C. (b) TBDMSOTf, 2,6-lutidina, DCM, 0°C. (c) O<sub>2</sub>, Rosa de Bengala, DIPEA, hν, -78°C. (d) TBAF, THF, 0°C.

Esquema 73

Al hacer reaccionar las lactonas **41a** y **41b** con DIBAL-H a baja temperatura se consiguen aislar cuantitativamente los lactoles inestables **55a** y **55b** respectivamente, que se caracterizan por la banda de IR a  $3399\text{ cm}^{-1}$ , y por la aparición en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de un singlete de un hidrógeno a 5.36 ppm, correspondiente a H-21. A continuación, estos lactoles se protegen en forma de *tert*-butildimetilsiloxiderivados, mediante su reacción con triflato de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSOTf)<sup>116</sup> en presencia de 2,6-lutidina. Este tipo de reacciones suelen llevarse a cabo a temperatura ambiente, pero en este caso es necesario bajar la temperatura hasta 0°C debido a que a temperaturas mayores se observa la aparición del hidroxialdehído correspondiente a la apertura de los lactoles, apertura producida por el medio básico. Con esta protección se obtienen los sililderivados **56a** y **56b** con un buen rendimiento.

El siguiente paso de la ruta propuesta consiste en someter a los sililderivados **56a** y **56b** a la oxidación de Faulkner<sup>90</sup>, en la que por tratamiento de los sililderivados **56a** y **56b** con oxígeno singlete en presencia de Rosa de Bengala y DIPEA se obtienen las  $\gamma$ -hidroxibutenolidas **57a** y **57b** (IR:  $3372$  y  $1759\text{ cm}^{-1}$ ; EMARIE:  $m/z = 553.3317$ ,  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )).

Por tratamiento de **57a** con TBAF<sup>117</sup> a 0°C se obtiene **58** (51%), compuesto inestable en disolución. Desafortunadamente, la desprotección de **57b** no se pudo realizar pues el compuesto se descompone rápidamente.

En su publicación Butler y col.<sup>12</sup> comentan las dificultades que encontraron en el manejo del producto natural **luffarina A**. Informan que para describir algunas señales de RMN  $^{13}\text{C}$ , acudieron a las representaciones de las proyecciones de los experimentos bidimensionales. Puestos en contacto con dichos autores, se les solicitó imagen de los espectros del producto natural pero lamentablemente no se pudieron conseguir.

En la tabla 7 aparecen las señales más significativas de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **58** y del producto natural **luffarina A**. En dicha tabla no se encuentran diferencias significativas entre los mismos, considerando que los autores describen únicamente uno de los estereoisómeros posibles.

---

<sup>116</sup> (a) Berberich, S. M.; Cherney, R. J.; Colucci, J.; Courillon, C.; Geraci, L. S.; Kirkland, T. A.; Marx, M. A.; Schneider, M. F.; Martin, S. F. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6819. (b) Sugawara, K.; Imanishi, Y.; Hashiyama, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4529.

<sup>117</sup> Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2085.

H	$\delta$ Luffarina A (ppm)	$\delta$ 58 (ppm)
14	5.75 (s ancho)	5.73 (s)
15	2.30 (s ancho)	2.35-2.20 (m)
16	4.81 (s ancho)	4.85 (t, 10.5)/4.93 (dd, 10.3, 3.4)
18	6.07 (s ancho)	6.07 (s)/6.13 (s)
20	6.20 (s ancho)	6.04 (s)/6.24 (s)
21	5.31 (s ancho)	5.34 (s)/5.37 (s)
22	1.52 (s)	1.57 (s)
23	0.91 (s)	0.95 (s)
24	0.81 (s)	0.83 (s)
25	0.89 (s)	0.88 (s)

**Tabla 7.** Datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  de **58** y del producto natural **luffarina A**.

\*Entre paréntesis se describe multiplicidad y constante de acoplamiento en Hz de las señales.

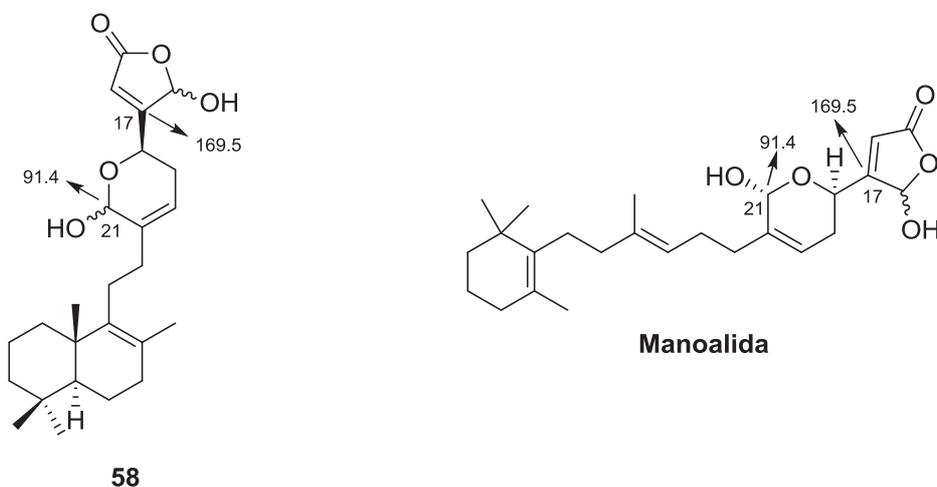
De la comparación de los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de **58** y **luffarina A** (tabla 8) se puede concluir que las señales coinciden, excepto las correspondientes a C-17 y C-21, en las que se encuentra una diferencia de aproximadamente 2.0 ppm.

C	$\delta$ Luffarina A (ppm)	$\delta$ 58 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
1	37.1	37.1	0.0
2	19.0	19.0	0.0
3	41.5	41.5	0.0
4	33.2	33.2	0.0
5	52.0	52.0	0.0
6	19.0	19.0	0.0
7	33.5	33.5	0.0
8	126.7	126.7	0.0
9	140.4	140.4	0.0
10	39.0	39.0	0.0
11	25.6	26.2	-0.7
12	32.3	32.3	0.0
13	137.2	137.2	0.0
14	120.1	120.1	0.0
15	28.8	29.0	-0.2
16	63.5	63.1	+0.4
17	<b>166.9</b>	<b>169.5</b>	-2.6
18	118.2	117.2	+1.0
19	170.3	170.3	0.0
20	97.8	97.4	+0.4
21	<b>93.8</b>	<b>91.4</b>	+2.4
22	19.6	19.5	+0.1
23	20.0	20.0	0.0
24	21.7	21.7	0.0
25	33.3	33.3	0.0

Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$  de 58 y luffarina A.

Butler y colaboradores indican en su publicación que algunos de los desplazamientos químicos del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de luffarina A se han obtenido a partir de las proyecciones de sus experimentos bidimensionales, puede que sea este el motivo de las mencionadas desviaciones con respecto a los datos obtenidos en este trabajo.

Mediante un estudio bibliográfico se observa que los desplazamientos de C-17 y C-21 en **58** son análogos a los descritos por De Silva y colaboradores o por Miles y col. para manoalida<sup>7,118</sup>, que presenta un entorno estructural similar al de dichos carbonos en **58**.



**Figura 9.** Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de C-17 y C-21 para **58** y manoalida en  $\text{CDCl}_3$ .

El poder rotatorio de **58**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +99.4$  (c 0.18,  $\text{CHCl}_3$ ) coincide con el descrito por Butler y colaboradores para el producto natural **luffarina A**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ ). De este modo queda comprobada la estructura y establecida la configuración absoluta, **5S**, **10S**, **16R**, del producto natural.

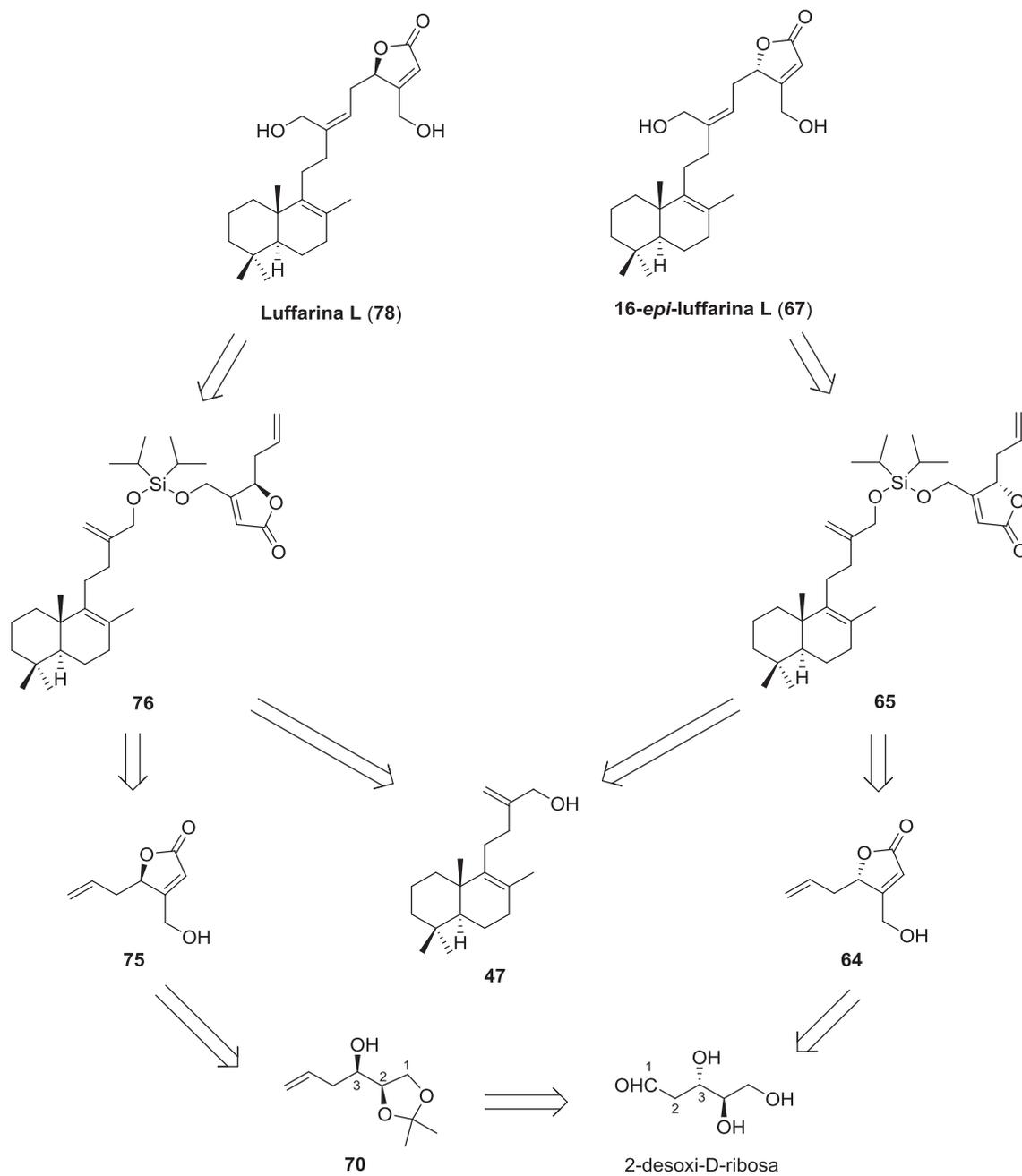
<sup>118</sup> Miles, W. H.; Duca, D. G.; Selfridge, B. R.; De Sousa, C. A. P.; Hamman, K. B.; Goodzeit, E. O.; Freedman, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7809.

### 4.3. SÍNTESIS DE LUFFARINA L Y 16-*EPI*-LUFFARINA L

---

### 4.3. Síntesis de luffarina L y 16-*epi*-luffarina L

Para la síntesis de **luffarina L (78)** y su epímero **16-*epi*-luffarina L (67)** se diseñan las rutas retrosintéticas que aparecen en el Esquema 74:



Esquema 74

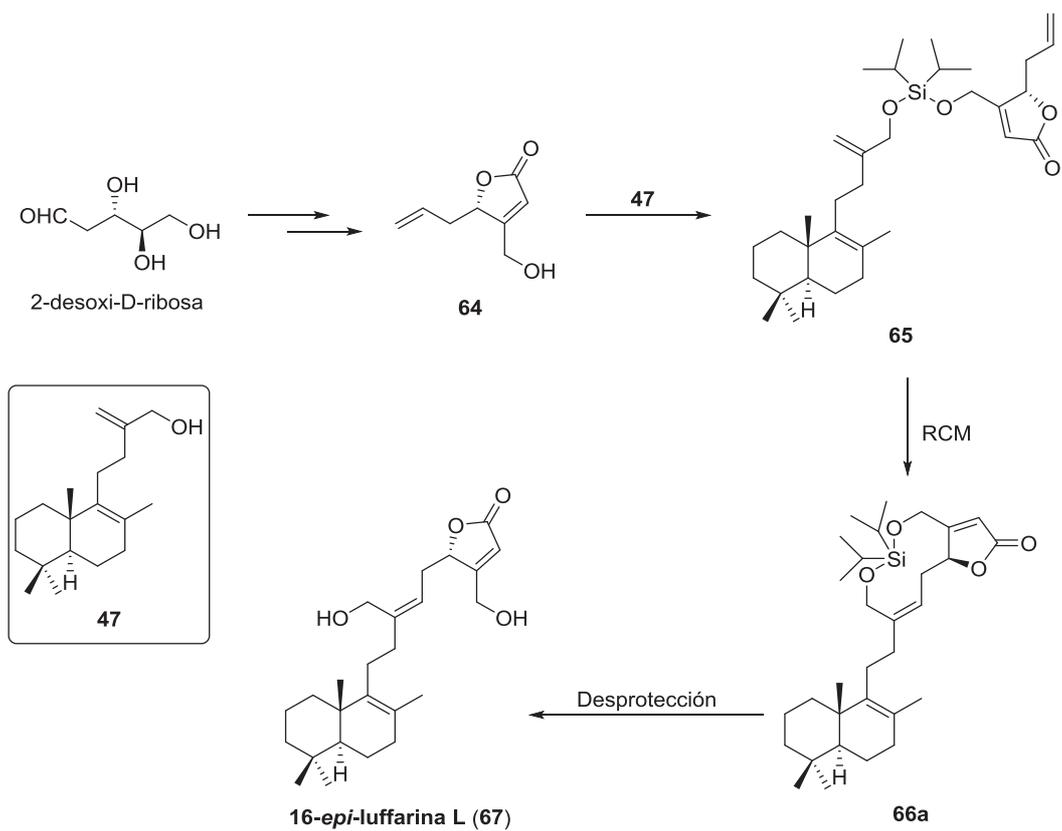
Para acceder a **luffarina L (78)** y a **16-epi-luffarina L (67)** se utiliza, tal como aparece en el Esquema 74, una síntesis convergente en la que los esqueletos carbonados de los productos objetivo se pueden conseguir mediante metátesis intramolecular de los intermedios sililados **76** y **65** respectivamente. A dichos intermedios **76** y **65** se llegaría utilizando para el fragmento terpénico el hidroxiderivado **47** ya obtenido en síntesis anteriormente descritas, y los fragmentos lactónicos **75** y **64**. Estos últimos se obtienen desde el producto comercial 2-desoxi-D-ribosa. La lactona **75** requiere la inversión de la configuración del C-3 de la ribosa, mediante reacción de Mitsunobu, mientras que la lactona **64** mantiene la configuración del producto comercial de partida en dicho carbono.

El estudio sintético de las sesterterpenolidas de este apartado comienza describiendo la síntesis de **67 (16-epi-luffarina L)** debido a que la ruta sintética es más directa, puesto que no requiere la inversión de la configuración de ningún centro estereogénico del producto de partida, 2-desoxi-D-ribosa. De este modo se ponen a punto las reacciones claves de formación del puente sililoxiderivado y de metátesis, y una vez concluida la síntesis de **67**, se pasa a describir la síntesis del producto natural **luffarina L (78)**.

#### **4.3.1. Síntesis de 16-epi-luffarina L**

La síntesis de **16-epi-luffarina L (67)** se lleva a cabo según muestra el Esquema sintético 75, y se desarrolla de acuerdo a las siguientes etapas:

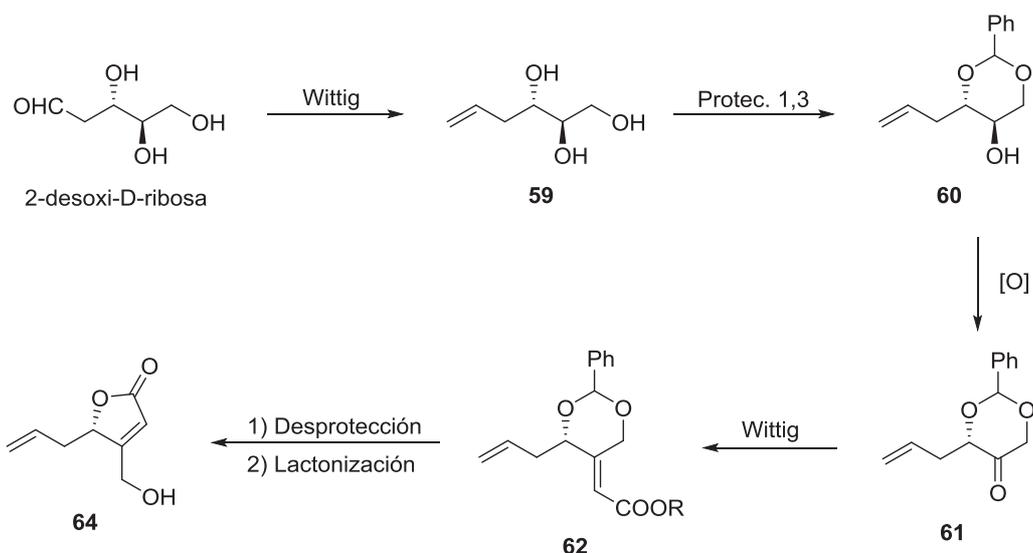
- A. Síntesis de la lactona **64**.
- B. . Obtención del silil derivado **65**.
- C. Metátesis de cierre de anillo para la obtención de **66a**.
- D. Obtención de **16-epi-luffarina L (67)**.



Esquema 75

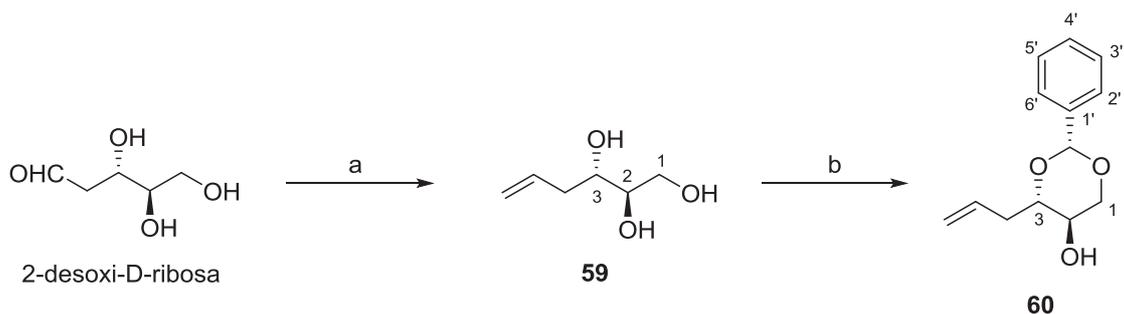
#### A. Síntesis de la lactona **64**

El conjunto de reacciones a través de las cuales se plantea obtener la lactona **64** a partir del producto comercial 2-desoxi-D-ribosa se muestra en el Esquema 76:



Esquema 76

Por reacción de Wittig<sup>119</sup> de 2-desoxi-D-ribosa (Esquema 77) con bromuro de metiltrifenilfosfonio se obtiene el triol **59** con un excelente rendimiento. Al hacer reaccionar **59** con dimetoximetilbenceno en presencia de ácido canforsulfónico<sup>119</sup> se obtiene el hidroxiderivado **60**, que corresponde al producto de protección 1,3 de **59**. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **60** aparecen desapantalladas las señales correspondientes a H-1 y H-3, que ahora se encuentran a 4.26/3.58 ppm y 3.70 ppm respectivamente, del mismo modo, se observan desapantalladas las señales de C-1 (71.3 ppm) y C-3 (81.4 ppm) en el espectro de RMN<sup>13</sup>C.



(a)  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$ ,  $t\text{BuOK}$ , THF, 40°C (85%). (b)  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$ , CSA, DCM (81%).

Esquema 77

<sup>119</sup> (a) Morita, M.; Haketa, T.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1679. (b) Matsuo, G.; Kawamura, K.; Hori, N.; Matsukura, H.; Nakata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14374. (c) Uehara, H.; Oishi, T.; Inoue, M.; Shoji, M.; Nagumo, Y.; Kosaka, M.; Brazidec, J-Y. L.; Hiram, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493. (d) Akoto, C. O.; Rainier, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8055.

El experimento de RMN  $^1\text{H}$  de nOe diferencia de **60** permite conocer la disposición relativa “sin” del grupo fenilo respecto al sustituyente alílico sobre el anillo 1,3-piránico. Esta disposición es la mostrada en la Figura 10, correspondiente al estereoisómero más estable desde el punto de vista termodinámico de los dos posibles productos de protección 1,3 de **59**.

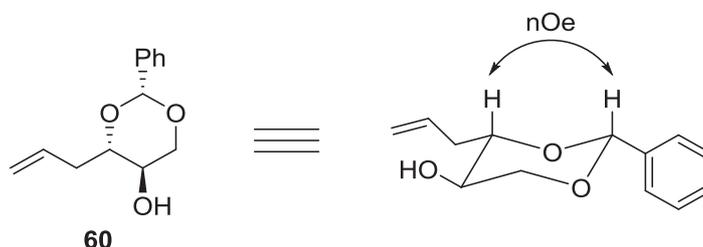
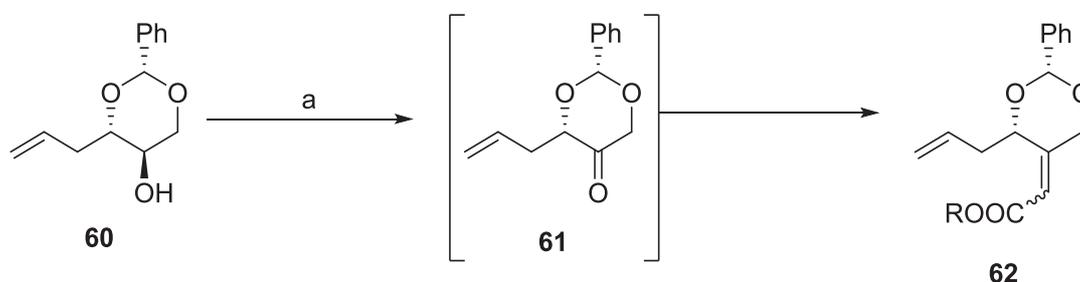


Figura 10: Efecto nuclear Overhauser de **60**.

Para la oxidación de **60** se encuentran diferentes alternativas: peryodinano de Dess-Martin<sup>120</sup>, TPAP<sup>121</sup>, oxidación de Swern<sup>122</sup>, PCC<sup>123</sup>. Para este tipo de sustrato la oxidación con el peryodinano de Dess-Martin resulta muy eficaz. Efectivamente al hacer reaccionar **60** con el peryodinano de Dess-Martin<sup>87</sup> se obtiene la cetona **61** con un excelente rendimiento, ya descrita en bibliografía<sup>124</sup>. La cetona **61** es sometida a una elongación de cadena. (Esquema 78)



(a) DMP, DCM, rt (98%).

Esquema 78

<sup>120</sup> (a) Nicolau, K. C.; Theodorakis, E. A.; Rutjes, F. P. J. T.; Sato, M.; Tiebes, J.; Xiao, X-Y.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E.; Yang, Z.; Couladouros, E. A.; Sato, F.; Shin, J.; He, H-M.; Bleckman, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10239. (b) Carcano, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 889. (c) Odejinmi, S. I.; Rascon, R. G.; Chen, W.; Lai, K. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8937. (d) Navickas, V.; Maier, M. E. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 94. (e) Boiron, A.; Zillig, P.; Faber, D.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5877.

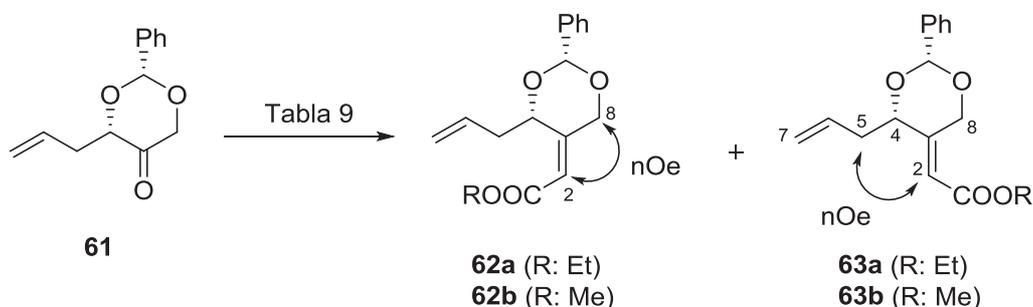
<sup>121</sup> Urbansky, M.; Davis, C.E. Surjan, J. D.; Coates, R. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 135.

<sup>122</sup> Yoshikawa, M.; Yokokawa, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6209.

<sup>123</sup> Perron-Sierra, F. M.; Burbidge, M.; Péan, C.; Tucker, G. C.; Casara, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4163.

<sup>124</sup> Ulven, T.; Carlsen, P. H. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3367.

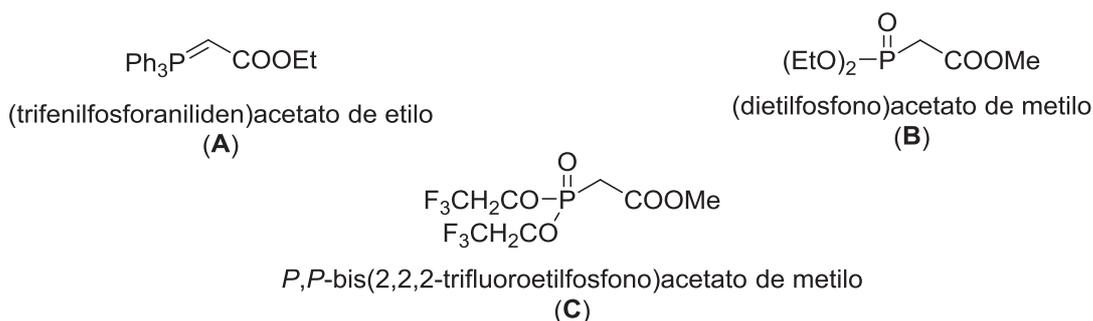
Para llevar a cabo la elongación de la cadena de **61** que conduce al producto deseado **62** con una estereoquímica Z en el doble enlace formado se prueban diversas condiciones<sup>125</sup>, usando distintos disolventes, reactivos, bases y temperaturas. (Tabla 9)



Esquema 79

Entrada	Reactivo	Disolvente	Base	Temperatura	Producto	Rendimiento (%)	
						Z	E
1	A	DCM	-	rt	<b>63a</b>	-	38
2	A	MeOH	-	rt	<b>63a/63b</b>	-	17(Et)/39(Me)
3	B	THF	NaH	0°C - rt	-	-	-
4	C	THF	KHMDS	-78°C → -10°C	<b>62b/63b</b>	46	11

Tabla 9. Condiciones experimentales en la reacción de **61**.



Al tratar la cetona **61** con (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (**A**) en un disolvente no prótico como el DCM a temperatura ambiente (entrada 1) se obtiene el ester étílico **63a**.

<sup>125</sup> (a) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1759. (b) Valverde, S.; Martín-Lomas, M.; Herradon, B.; García-Ochoa, S. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1895.

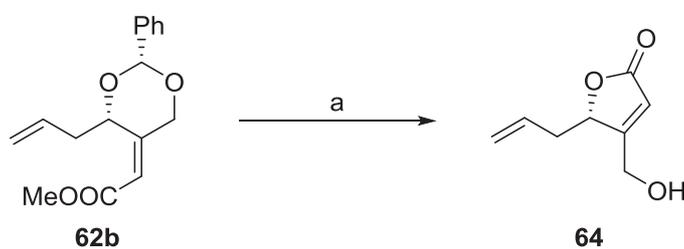
Mediante experimentos RMN  $^1\text{H}$  nOe diferencia se comprueba que el éster obtenido presenta una disposición *E* para el doble enlace formado.

Por reacción de **61** con (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (**A**) en un medio prótico como MeOH (entrada 2) a temperatura ambiente se aísla la mezcla de los ésteres **63a**, producto de la reacción de Wittig, y **63b**, producto de la transesterificación de **63a** con el medio.

En la reacción de **61** en presencia de (dietilfosfona)acetato de metilo (**B**) y NaH a  $0^\circ\text{C}$  (entrada 3) únicamente aparecen productos de descomposición

En la entrada 4 se observa que al hacer reaccionar **61** con *P,P*-bis(2,2,2-trifluoroetilfosfona)acetato de metilo (**C**) y KHMDS a  $-78^\circ\text{C}$  se obtiene la mezcla de los ésteres metílicos **62b** y **63b**. Mediante el experimento RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY de **63b** se comprueba que la disposición del doble enlace es *E*, al observar efecto nOe entre H-2 y H-5, y en cambio, se determina que **62b** presenta un doble enlace *Z*, al existir efecto nOe entre H-2 y H-8.

La reacción de **62b** con ácido canforsulfónico (Esquema 80) en MeOH y en presencia de una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  no sólo origina la desprotección sino que también se forma el producto de transesterificación<sup>126</sup> **64** con un rendimiento del 91%.



(a) CSA, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  (91%).

Esquema 80

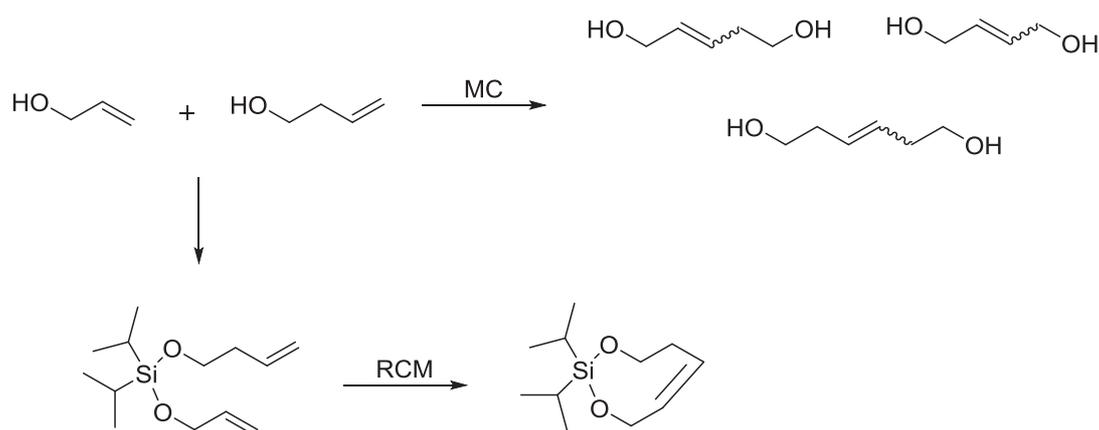
Efectivamente en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **64** se observa la desaparición tanto de las señales correspondientes al grupo fenilo, que demuestra que se ha producido la reacción de desprotección, como la desaparición del singlete a 3.75 ppm correspondiente al metilo del

<sup>126</sup> Linclau, B.; Boydell, J.; Clarke, P. J.; Horan, R.; Jacquet, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1821.

grupo éster, que junto con la banda a  $1748\text{ cm}^{-1}$  que se observa en el espectro de IR demuestran que además de la desprotección también ha tenido lugar una reacción de transesterificación.

### B. Obtención del sililderivado 65

La reacción de metátesis, descrita en apartados anteriores, es uno de los métodos más utilizados en la síntesis de productos naturales<sup>127</sup>, ya que permite realizar la ruta a través de pequeños fragmentos y después unirlos para obtener el esqueleto carbonado final. En este caso hay que realizar una metátesis cruzada y para evitar la formación de productos secundarios resultantes de la metátesis directa de dos moléculas iguales, la estrategia a seguir consiste en sintetizar un intermedio que contenga los dos fragmentos unidos a través de un puente sililoxi, desde el que se pueda realizar una metátesis de cierre de anillo (RMC) (Figura 11).



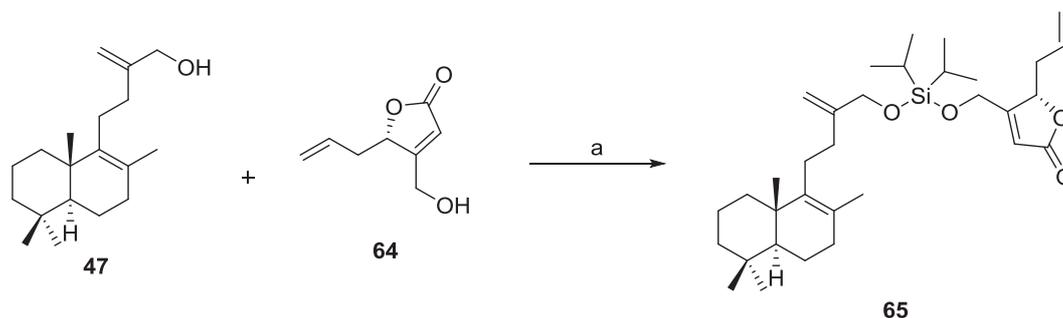
**Figura 11:** Productos de metátesis cruzada y metátesis de cierre de anillo.

Para conseguir la metátesis deseada entre **64** y **47** se decide unir previamente dichos compuestos utilizando un puente de sililéter (Esquema 81). Esta técnica es ampliamente usada en la bibliografía<sup>128</sup>, con resultados altamente satisfactorios. En este trabajo se usa el grupo

<sup>127</sup> (a) Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Metathesis in Natural Product Synthesis* (Ed. Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C.), **2010**, pp. 343-348. (b) Prunet, J.; Grimaud, L. *Metathesis in Natural Product Synthesis* (Ed. Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C.), **2010**, pp. 287-312. (c) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.

<sup>128</sup> (a) Lee, S.; Paek, S.-M.; Yun, H.; Kim, N.-J.; Suh, Y.-G. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3344. (b) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14702. (c) Cusack, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5800. (d) Evans, P. A. in "Metathesis in Natural Products Synthesis: Strategies, substrates and catalysis", Eds.: Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C., Wiley-VCH, Weinheim, 2010, pp. 225-259.

isopropilo como sustituyente del silano, pero existen otros grupos como metilo<sup>129</sup>, *tert*-butilo<sup>130</sup> o fenilo<sup>131</sup>, también utilizados en otras síntesis.



(a)  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ , imidazol, DCM, 0°C, 24h (60%).

### Esquema 81

Al adicionar lentamente la lactona **64** a una disolución de imidazol y  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$  en DCM a baja temperatura se consigue la formación del monosililéter intermedio que por posterior adición del hidroxiderivado **47**, también a baja temperatura, permite obtener el producto deseado **65**. En el espectro de masas de **65** se observa un ión molecular con  $m/z = 565.3687$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{SiNa}^+$ ) correspondiente al producto de formación del puente siliéter entre **47** y **64**. Generalmente esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente con el objetivo de aumentar la cinética, pero en nuestro caso se observa que a esa temperatura el imidazol produce la apertura de **64**, impidiendo así su reacción.

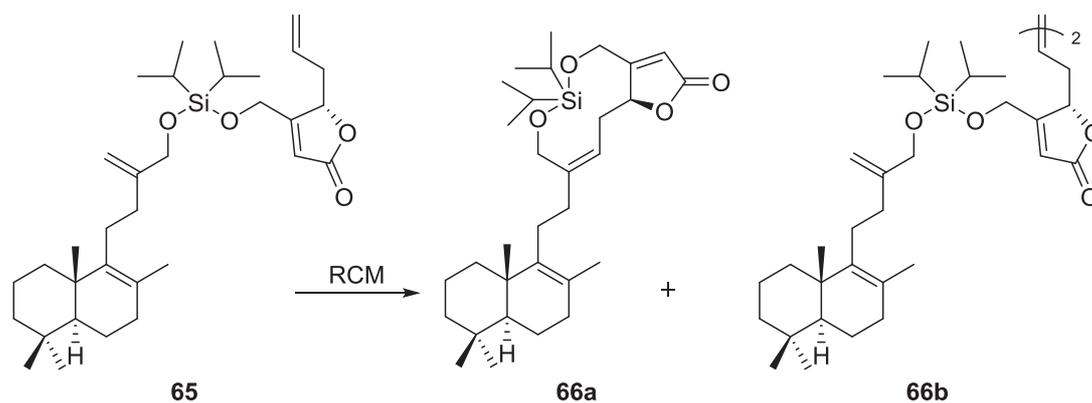
### C. Metátesis de cierre de anillo para obtener 66a

Al igual que ocurre en la ruta que conduce a luffarina I (**24**), una vez enlazados los dos fragmentos, es necesario realizar una reacción de metátesis de cierre de anillo para unir así las dos moléculas mediante un enlace C-C y conseguir el esqueleto carbonado final. En este caso la metátesis conduce a un ciclo de 10 miembros con el doble enlace en disposición Z (**66a**) y al producto de metátesis cruzada **66b** (Esquema 82).

<sup>129</sup> Harrison, B. A.; Verdine, G. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2157.

<sup>130</sup> Hooper, A. M.; Dufour, S.; Willaert, S.; Pouvreau, S.; Pickett, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5991.

<sup>131</sup> (a) Evans, P. A.; Cui, J.; Buffone, G. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1734. (b) Matsui, R.; Seto, K.; Fujita, K.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10068.



Esquema 82

Para realizar la reacción de metátesis de cierre de anillo se ensayan diferentes condiciones<sup>132</sup> recogidas en la tabla 10.

Entrada	Eq. de cat. <sup>a</sup>	Concentración	T/°C	65 <sup>b</sup>	66a <sup>c</sup>	66b <sup>c</sup>
1	0.10	15 mM (DCM)	40	32	-	22
2	0.20 <sup>d</sup>	3 mM (DCM)	40	-	8	8
3	0.20	3 mM (DCM)	40	38	33	10
4	0.20	3 mM (Tolueno)	80	20	79	-

Tabla 10. Condiciones experimentales para la reacción de RCM de 65.

- (a) Equivalentes de cat. de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación con respecto a 65.  
 (b) % de producto de partida sin reaccionar.  
 (c) Rendimiento en %.  
 (d) Adición del cat. en dos porciones (0.06 eq + 0.14 eq).

Cuando la metátesis de cierre de anillo se realiza en las condiciones descritas en la entrada 1, con un 10% de catalizador y con alta concentración, se obtienen únicamente 66b, producto de metátesis cruzada y sililderivado 65 sin reaccionar.

<sup>132</sup> (a) Haug, T. T.; Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 991. (b) Evans, P. A.; Murthy, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768. (c) Hoyer, T. R.; Jeon, J.; Kopel, L. C.; Ryba, T. D.; Tennakoon, M. A.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6151. (d) Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.

Al disminuir la concentración y adicionar en porciones una mayor cantidad de catalizador (entrada 2) se consigue la reacción completa de **65** y se obtienen **66a**, producto de RCM, y **66b**, pero con bajo rendimiento para ambos productos.

Con la adición del catalizador en una sola etapa y manteniendo la baja concentración (entrada 3) se consigue mejorar ligeramente el rendimiento de la reacción de RCM.

Cuando la reacción se realiza (entrada 4) con 20% de catalizador, una concentración de 3mM en tolueno y calentando a 80°C se consigue obtener **66a** con una elevada transformación y un excelente rendimiento.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **66a** se observa la desaparición de las señales correspondientes a los dobles enlaces terminales en **65**, en su lugar se origina una señal compleja en torno a 5.30 ppm correspondiente al solapamiento de las señales de H-14 y H-16.

Del estudio del experimento RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ROESY de **66a** se deduce que el doble enlace formado en la reacción de metátesis intramolecular presenta disposición Z al observar efecto nOe entre H-12 y H-14, además de presentar otros efectos nOe entre H-15 y H-21, y H-15 y H-20 como muestra la figura 12.

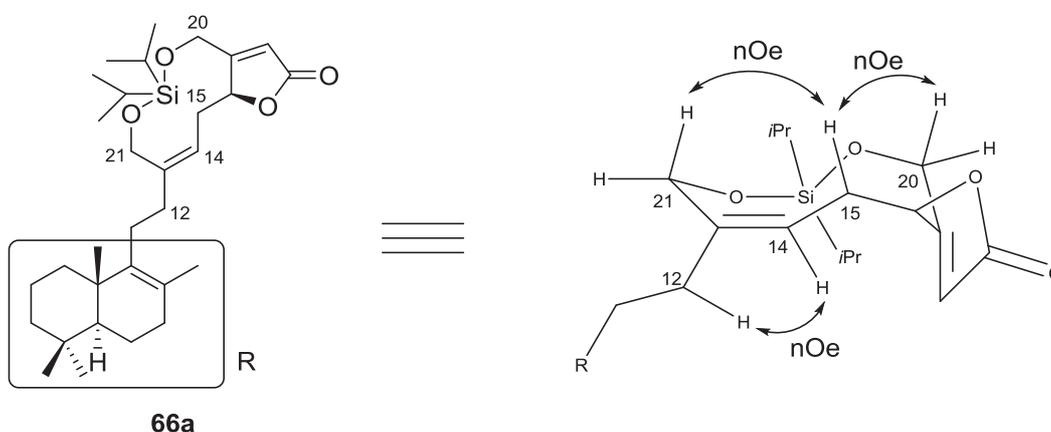
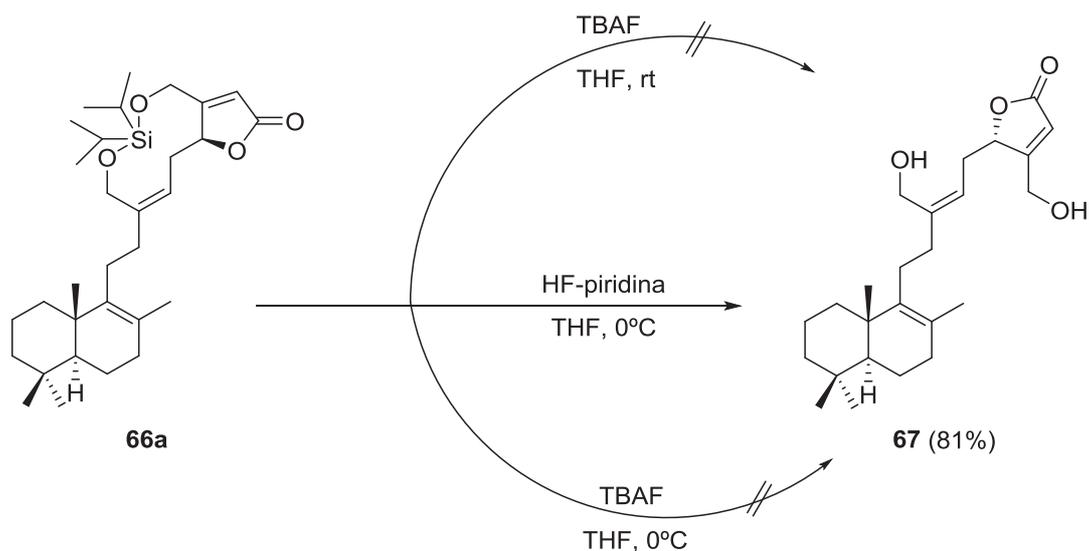


Figura 12: Efecto nuclear Overhauser de **66a**.

D. Obtención de 16-epi-luffarina L (67)

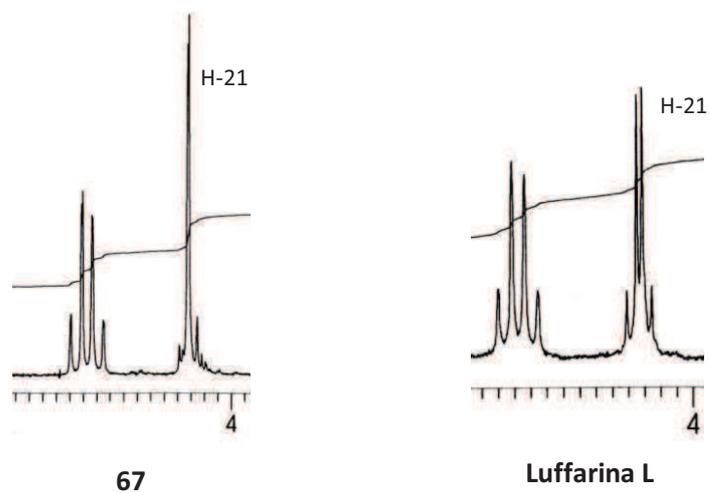
Una vez obtenido **66a** sólo resta liberar el ciclo mediante la desprotección de los grupos hidroxilo. De entre los diferentes métodos<sup>133</sup> que se conocen para liberar este tipo de silanos: TBAF, TBAF/AcOH, HF-piridina, NaOMe/MeOH<sup>129</sup>, HF/MeCN<sup>132a</sup>, CF<sub>3</sub>COOH, AcOH/MeOH; se ensayan las reacciones con TBAF y HF-piridina (Esquema 83).



Las reacciones de **66a** con TBAF se realizan a temperatura ambiente y también a baja temperatura, con el fin de evitar que el carácter básico del reactivo afecte a la lactona, pero en ninguno de los casos se logra aislar producto de desprotección. Por ello se decide utilizar HF-piridina, que permite desarrollar la reacción de **66a** en condiciones neutras, y a baja temperatura, obteniendo de este modo **67** con un buen rendimiento.

Al comparar los espectros de RMN <sup>1</sup>H de **67** y del producto natural **luffarina L** no se aprecian diferencias significativas, únicamente se observan pequeñas diferencias en las constantes de acoplamiento del sistema AB de los hidrógenos de C-21. (Figura 13)

<sup>133</sup> (a) Smith, III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095. (b) Mehta, G.; Shinde, H. M. *Chem. Commun.* **2005**, 3703. (c) Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766. (d) Boiteau, J-G.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 239. (e) Brown, L. J.; Spurr, I. B.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Gibson, K. R.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2489.



**Figura 13:** Señal RMN  $^1\text{H}$  de H-21 en **67** y **luffarina L**

Del mismo modo, los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de **67** y del producto natural **luffarina L** son prácticamente superponibles (Tabla 11).

Luffarina L natural		16- <i>epi</i> -luffarina L sintética (67)	
C	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$	$\Delta\delta(\text{ppm})$
1	36.9	36.9	0.0
2	19.0	19.0	0.0
3	41.7	41.7	0.0
4	33.3	33.3	0.0
5	51.8	51.8	0.0
6	19.0	19.0	0.0
7	33.6	33.6	0.0
8	126.2	126.2	0.0
9	139.9	139.9	0.0
10	39.0	39.0	0.0
11	27.2	27.3	-0.1
12	36.3	36.4	-0.1
13	144.3	144.3	0.0
14	119.1	119.2	-0.1
15	30.3	30.2	+0.1
16	81.9	81.6	+0.3
17	172.1	171.0	+1.1
18	115.7	116.1	-0.4
19	173.0	172.4	+0.6
20	58.5	58.7	-0.2
21	60.1	60.4	-0.3
22	19.5	19.5	0.0
23	20.1	20.1	0.0
24	21.7	21.7	0.0
25	33.3	33.3	0.0

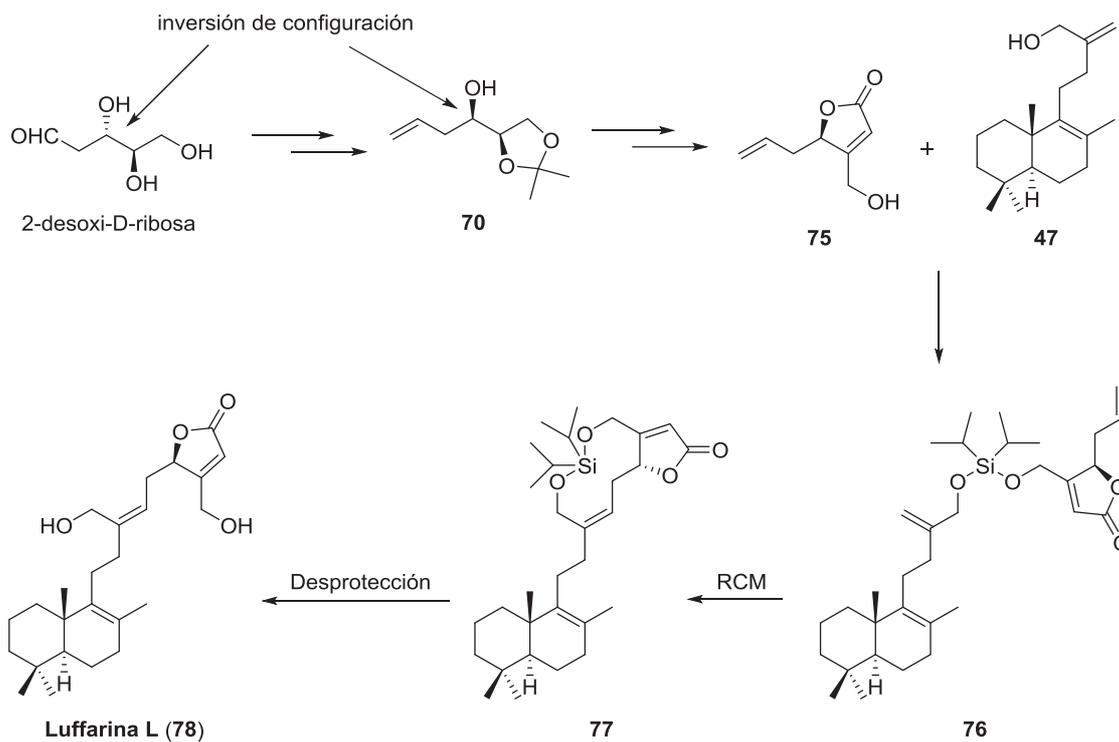
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	+25.1 (c 2.1, CHCl <sub>3</sub> )	+92.4 (c 0.19, CHCl <sub>3</sub> )
----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------

Tabla 11. Datos espectroscópicos de RMN <sup>13</sup>C de 67 y luffarina L.

Las pequeñas diferencias encontradas se pueden explicar por la relación de epimería existente entre los compuestos **67** y **luffarina L**. La diferencia de las rotaciones ópticas de **67** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.4$  (c 0.19, CHCl<sub>3</sub>)) y del producto natural **luffarina L** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.1$  (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>)) indica que efectivamente debe existir una relación de epimería entre ellos. Una vez puesta a punto la ruta sintética hacia 19,16-sesterterpenolidas de tipo luffarina, se aborda la síntesis del producto natural **luffarina L**.

### 4.3.2. Síntesis de luffarina L

La obtención de **luffarina L (78)** (Esquema 84) se realiza de forma análoga a la descrita previamente para **16-*epi*-luffarina L (67)**. En este caso es necesario realizar la inversión de la configuración de uno de los centros que presenta el producto de partida, 2-desoxi-D-ribosa, antes de proceder a su acoplamiento con el fragmento terpénico **47**.



Esquema 84

Dicha ruta se describe de acuerdo a los siguientes apartados:

- Obtención de **70**: Inversión de configuración.
- Obtención de la lactona **75**.
- Formación del sililderivado **76**.
- Síntesis de **77** por metátesis de cierre de anillo.
- Síntesis de **luffarina L (78)**.

A. Obtención de **70**: Inversión de configuración

Al contrario que ocurre con **16-*epi*-luffarina L (67)**, el producto natural **luffarina L (78)** presenta una configuración **16*R***, inversa a la que presenta el producto de partida 2-desoxi-D-ribosa en C-3, por lo que es necesario la inversión de configuración en dicho carbono (Figura 14).

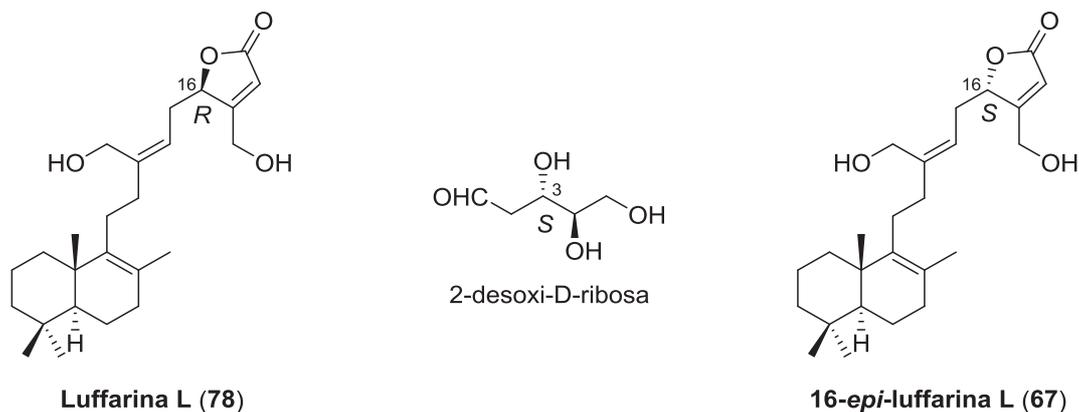
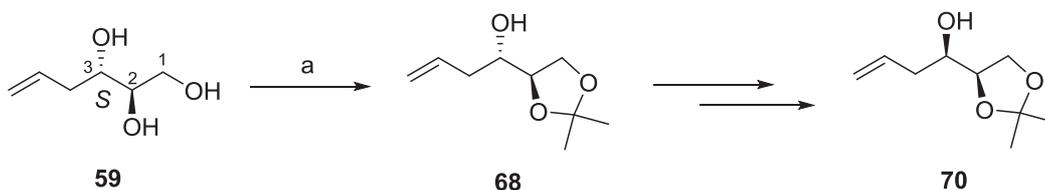


Figura 14

Por tanto, la síntesis de **70** (Esquema 85) requiere la protección selectiva de los grupos hidroxilos de C-1 y C-2 presentes en el triol **59**, obtenido previamente desde 2-desoxi-D-ribosa, y posteriormente proceder a la inversión de configuración mediante reacción de Mitsunobu.

Por reacción del triol **59** con 2,2-dimetoxipropano<sup>134</sup> y ácido *para*-toluensulfónico en acetona se obtiene el hidroxiderivado **68** con un buen rendimiento.



(a) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, acetona, *p*TsOH, rt (78%).

Esquema 85

<sup>134</sup> Ghosal, P.; Sharma, D.; Kumar, B.; Meena, S.; Sinha, S.; Shaw, A. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7372.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **68** las señales de H-1 y H-2 aparecen a 4.02-3.86 ppm (Figura 15), desapantalladas con respecto a los mismos hidrógenos del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **59**. Esto indica que en la reacción se ha obtenido el producto de protección 1,2 de los grupos hidroxilos de C-1 y C-2. Así mismo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **68** los carbonos C-1 y C-2, que forman parte del dioxolano, aparecen a 65.2 ppm y 78.1 ppm respectivamente.

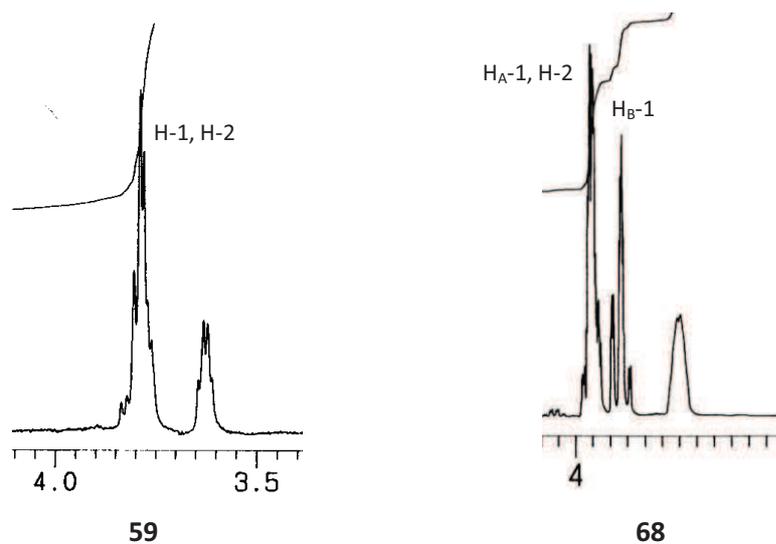
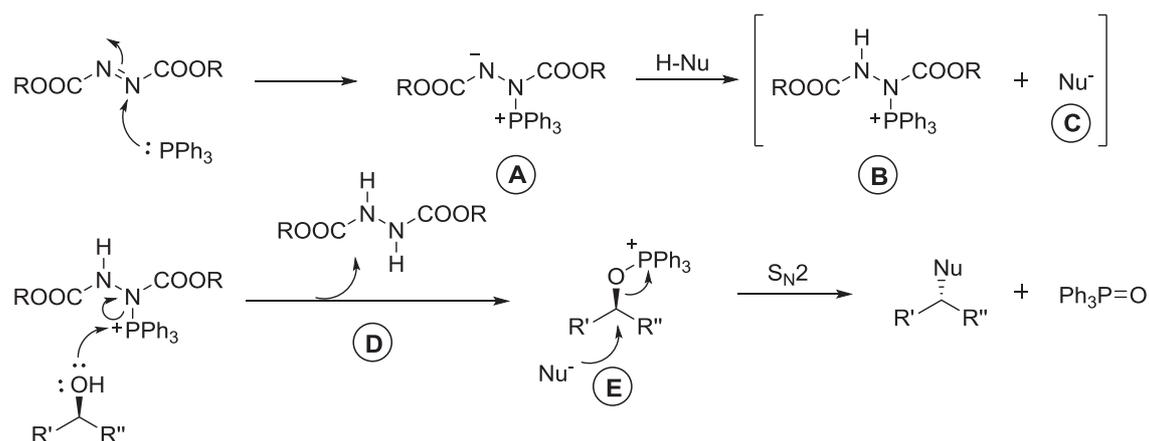


Figura 15: Región de los espectros RMN  $^1\text{H}$  de **59** y **68**.

Para llevar a cabo la inversión de configuración del grupo hidroxilo libre de **68** se realiza una reacción de esterificación de Mitsunobu<sup>135</sup>.

<sup>135</sup> (a) Mitsunobu, O.; Yamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380-2382. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

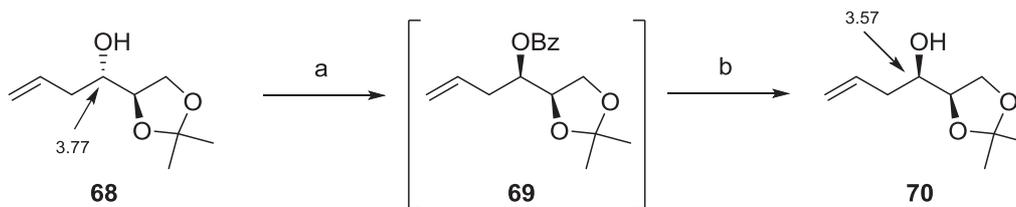


**Figura 16:** Mecanismo de la reacción de esterificación de Mitsunobu.

El mecanismo de la esterificación de Mitsunobu (Figura 16) consiste en la adición nucleofila de una fosfina,  $\text{Ph}_3\text{P}$  o análogos, a un azodicarboxilato para originar la especie **A**. A continuación, **A** sustrae un protón de la especie nucleófila (un ácido generalmente) para dar lugar al catión **B** y el nucleófilo **C** (carboxilato). En el siguiente paso del mecanismo es el grupo hidroxilo, situado en el centro estereogénico del sustrato que se quiere invertir, el que reacciona con **B** para desplazar la hidracina resultante **D**, y generar un nuevo catión, **E**, que presenta un muy buen grupo saliente ( $\text{O-PPh}_3$ ). En la última etapa del mecanismo de la reacción de Mitsunobu tiene lugar una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  en la que el nucleófilo **C** desplaza al grupo  $\text{O-PPh}_3$  dando lugar al producto de esterificación y un óxido de fosfina.

Al llevar a cabo la reacción de esterificación de Mitsunobu<sup>136</sup> utilizando ácido benzoico, trifetilfosfina y diisopropilazodicarboxilato (DIAD) con el hidroxiderivado **68** se obtiene el benzoato **69**, cuya hidrólisis conduce al hidroxiderivado **70**. (Esquema 86)

<sup>136</sup> Liu, B.; Zhou, W-S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 71.



(a) PhCOOH, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0°C-rt. (b) KOH/MeOH 10%, MeOH, rt (42%).

Esquema 86

En la Figura 17 aparecen los fragmentos de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de **68** y **70** que contienen las señales correspondientes a los hidrógenos geminales a las funciones oxigenadas, y en la que se aprecian las diferencias de desplazamiento químico que experimentan dichas señales. Concretamente en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de **68** la señal de H-3 aparece a 3.77 ppm y en **70**, a 3.57 ppm como singlete ancho en ambos casos, lo que está de acuerdo con lo descrito en bibliografía<sup>137</sup>.

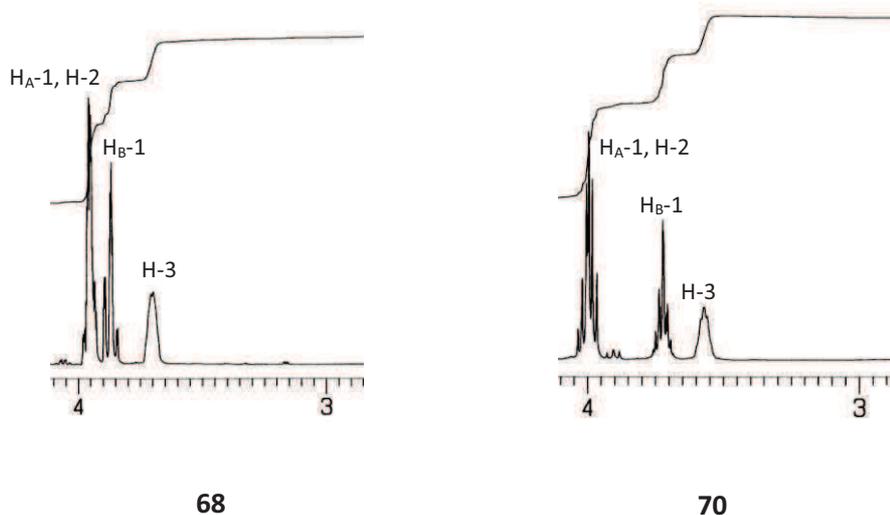
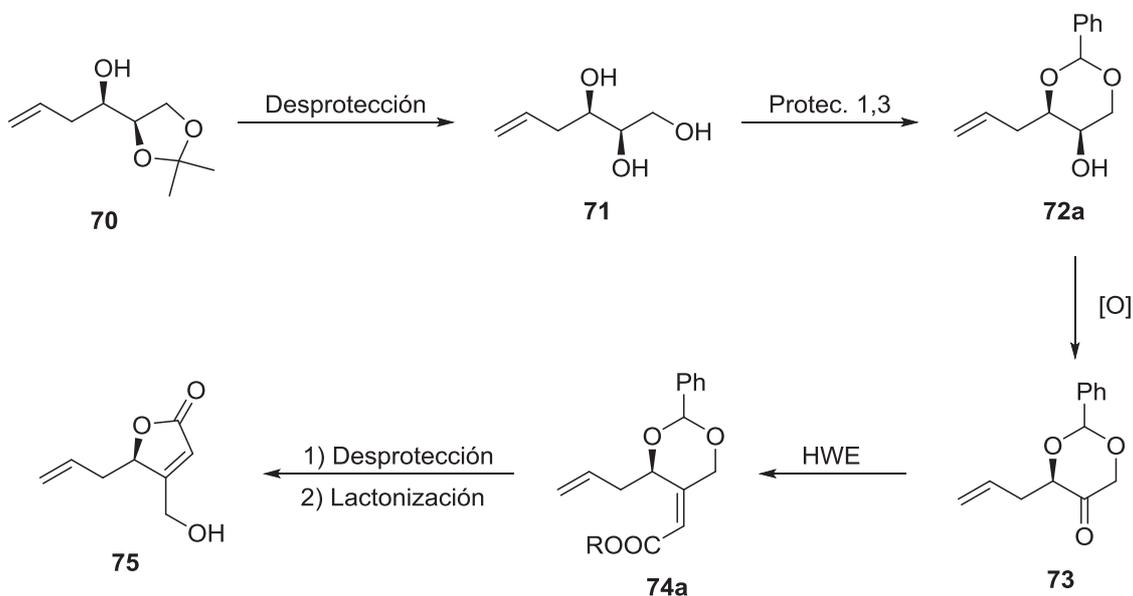


Figura 17: Región del espectro RMN <sup>1</sup>H de **68** y **70**.

<sup>137</sup> Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186.

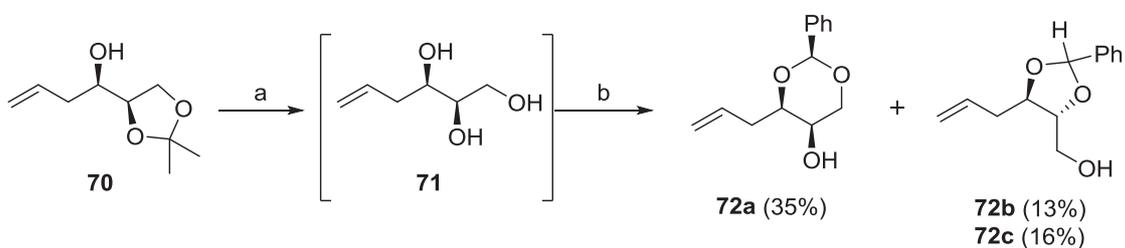
**B Obtención de la lactona 75**

Una vez obtenido el hidroxiderivado **70** con configuración 3*R*, la síntesis de la lactona **75** se realiza a partir de una ruta sintética análoga a la de **16-*epi*-luffarina L (67)** como muestra el Esquema 87.



Esquema 87

La reacción de hidrólisis de **70** utilizando *para*-toluensulfonato de piridinio (PPTS)<sup>119d</sup> da lugar al triol **71** que se hace reaccionar con dimetoximetilbenceno en presencia de ácido canforsulfónico para obtener la mezcla de hidroxiderivados **72a**, **72b** y **72c**. (Esquema 88)



(a) PPTS, MeOH, 70°C. (b) PhCH(OMe)<sub>2</sub>, CSA, DCM.

Esquema 88

En la tabla 12 se muestran los desplazamientos químicos obtenidos del espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de **72a**, producto mayoritario, **72b** y **72c** para C-1, C-2 y C-3:

Carbono	72a ( $\delta$ ppm)	72b ( $\delta$ ppm)	72c ( $\delta$ ppm)
1	73.0	62.8	62.6
2	65.0	82.5	81.4
3	79.9	77.0	77.9

Tabla 12. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de **72a**, **72b** y **72c**.

De los datos reflejados en la tabla anterior se concluye que **72a** es el producto de protección 1,3, mientras que tanto **72b** como **72c** son producto de protección 1,2 de los grupos hidroxilo de C-2 y C-3, debido a que se observa un desapantallamiento en las señales de C-2 en lugar de en C-1 como ocurre en **72a**.

En los experimentos RMN  $^1\text{H}$  nOe diferencia de **72a** se observa efecto nOe entre H-3 y el hidrógeno bencílico, lo que indica (Figura 19) una posición relativa “*sin*” del grupo alilo y el grupo fenilo.

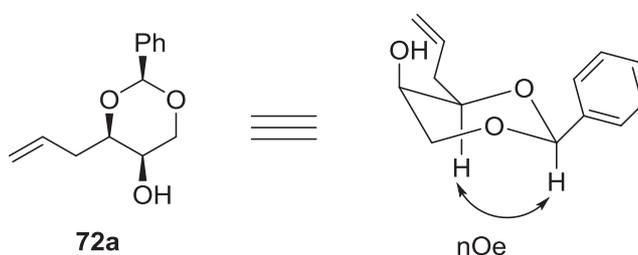
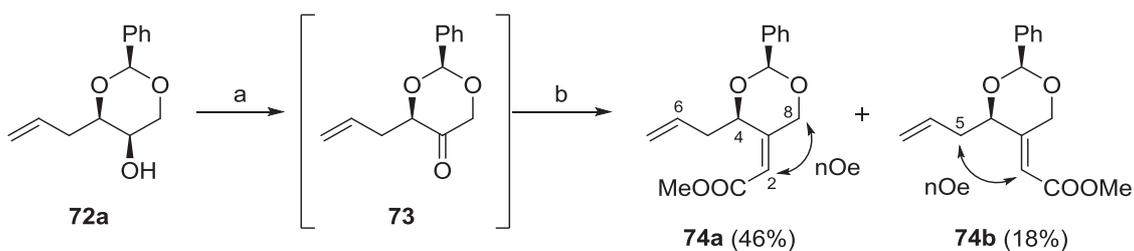


Figura 19: Efecto nuclear Overhauser de **72a**.

Al oxidar **72a** con el peryodinano de Dess-Martin se obtiene la cetona cíclica **73** con un buen rendimiento. Esta cetona en presencia de KHMDS y  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$ , a baja temperatura proporciona la mezcla de los ésteres **74a** y **74b**, separables por cromatografía en columna. (Esquema 89)



(a) DMP, DCM, rt; (b)  $(CF_3CH_2O)_2POCH_2COOMe$ , KHMDS, THF,  $-78^\circ C \rightarrow -10^\circ C$ .

### Esquema 89

En los espectros de RMN  $^1H$  de **74a** y **74b** aparecen señales a 5.88 ppm y 5.84 ppm, respectivamente, correspondientes al hidrógeno olefínico de C-2. Del mismo modo, H-4 en **74a** aparece a 5.59 ppm (Figura 20), más desapantallado que en **74b** (4.55 ppm) debido a su proximidad al ester metílico, lo que indica una geometría *Z* del doble enlace formado en **74a**. Esta disposición de **74a** queda confirmada por la existencia de efecto nOe entre H-2 y H-8. A su vez, los hidrógenos de C-8 en **74b** aparecen a 5.63/4.68 ppm (Figura 20), a menor campo que los de **74a** (4.86/4.36 ppm) por el efecto que produce el carbonilo. Esto prueba la disposición *E* del doble enlace en **74b**. La disposición del doble enlace formado en **74b** se ratifica con la existencia de efecto nOe entre H-2 y H-5.

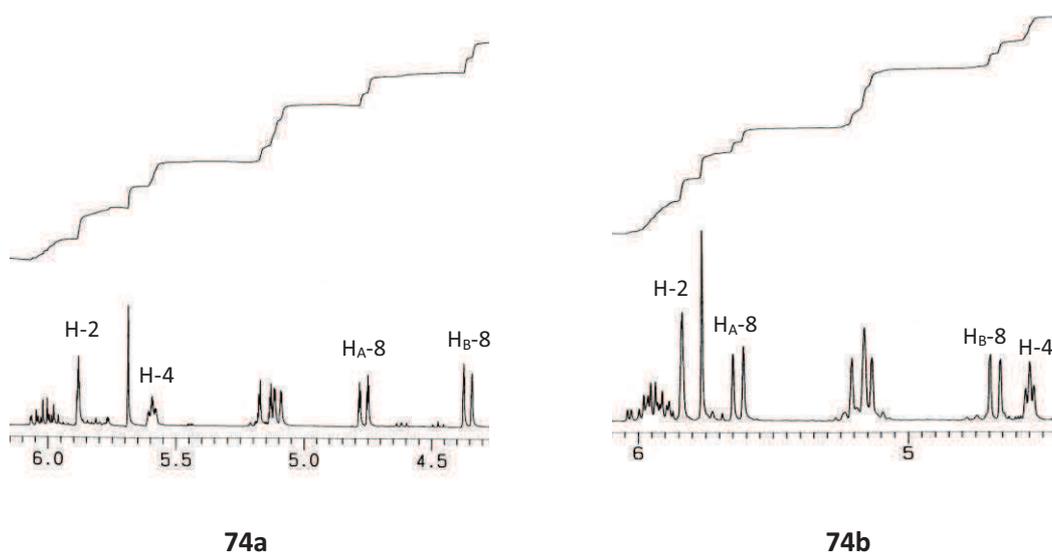
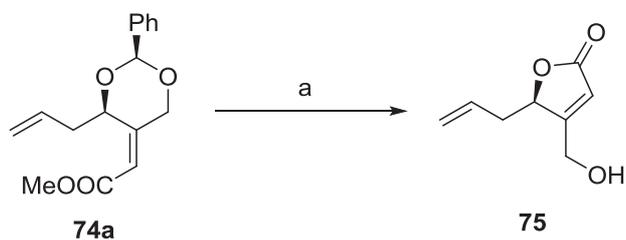


Figura 20: Región del espectro de RMN  $^1H$  de **74a** y **74b**.

Al hidrolizar el éster **74a** con ácido canforsulfónico (Esquema 90) en presencia de una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O se obtiene la lactona **75** (IR: 3418 y 1748 cm<sup>-1</sup>).

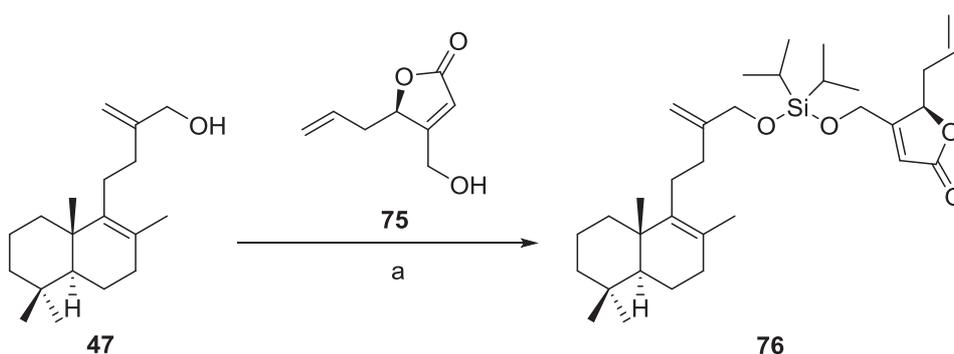


(a) CSA, H<sub>2</sub>O, MeOH, rt (83%).

Esquema 90

### C. Formación del sililderivado **76**

Al añadir lentamente la lactona **75** a una disolución de imidazol y *i*Pr<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> en DCM a baja temperatura se alcanza el producto resultante de la unión de **75** al silano. La posterior adición del hidroxiderivado **47** a baja temperatura permite obtener el producto deseado **76** (Esquema 91), que en su espectro de masas presenta un ión molecular con  $m/z = 565.3687$  correspondiente con una fórmula empírica C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>), lo que permite confirmar que se ha formado el producto con el puente silildioxi esperado.

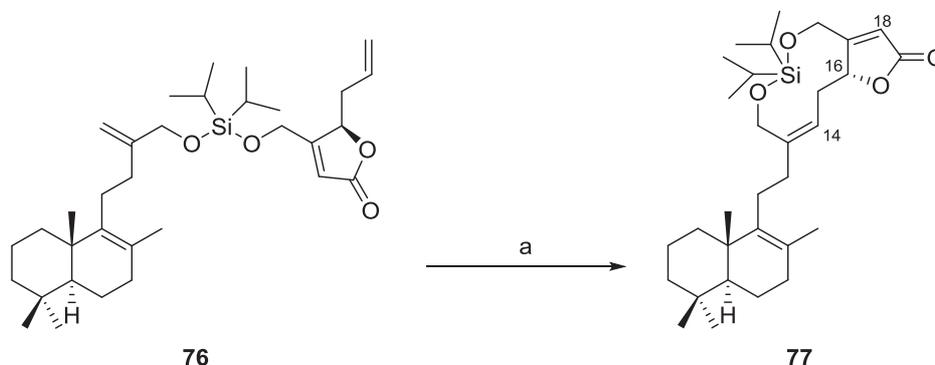


(a) *i*Pr<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, imidazol, DCM, 0°C, 24h (60%).

Esquema 91

D. Síntesis de **77** por metátesis de cierre de anillo

Obtenido el sililderivado **76**, se procede a someter a dicho derivado a la reacción de metátesis de cierre de anillo (Esquema 92).



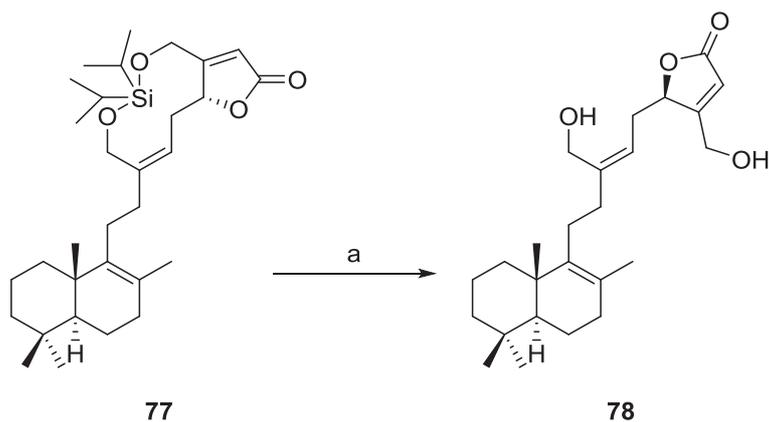
(a) Cat. Grubbs 2<sup>a</sup> gen., tolueno, 80°C, 16h (63%).

**Esquema 92**

Por reacción del sililderivado **76** en presencia de catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (20%) en tolueno a 80°C se obtiene el compuesto cíclico **77**. Efectivamente en el espectro de RMN <sup>1</sup>H las únicas señales que se observan en la región comprendida entre 5.0 y 6.0 ppm son las correspondientes a los hidrógenos olefinicos de C-14 y C-18, y al hidrógeno geminal de C-16.

E. Síntesis de luffarina L (**78**)

La última etapa de la síntesis del producto natural de **luffarina L (78)** consiste en la ruptura del puente sililéter presente en el compuesto cíclico **77** (Esquema 93).



(a) HF-piridina, THF, 0°C (57%).

Esquema 93

Por reacción del compuesto cíclico **77** con HF-piridina a baja temperatura se obtiene el producto de desprotección **78** con un rendimiento del 57%.

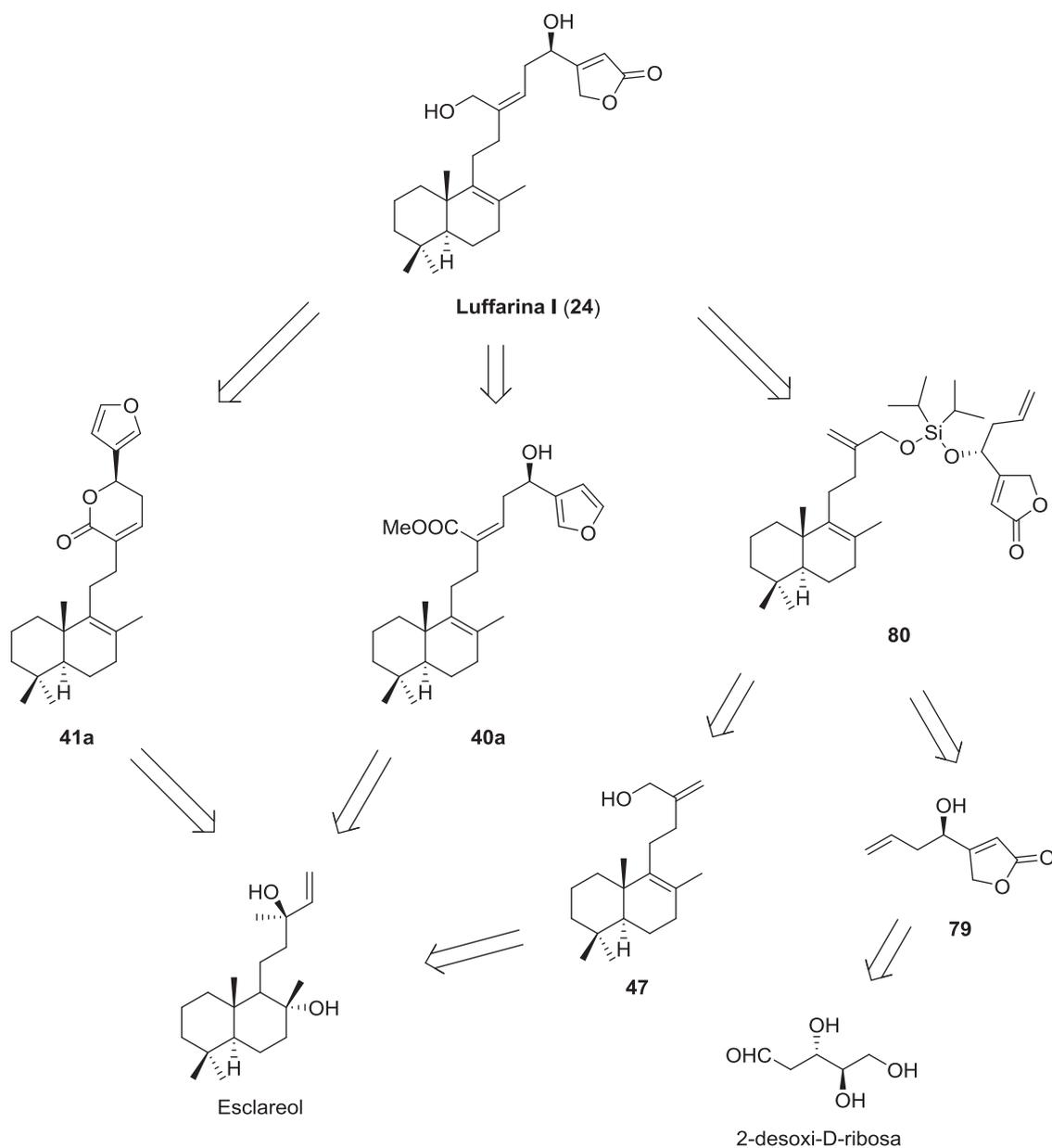
La propiedades físicas y espectroscópicas de **78** ( $[\alpha]_D^{20} = +22.0$  (c 0.15, CHCl<sub>3</sub>)) coinciden con las descritas para **luffarina L** ( $[\alpha]_D^{20} = +25.1$  (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>)), por lo que de este modo se confirma la estructura y se establece la configuración absoluta del producto natural como **5S**, **10S**, **16R**.

#### 4.4. SÍNTESIS DE LUFFARINA I

---

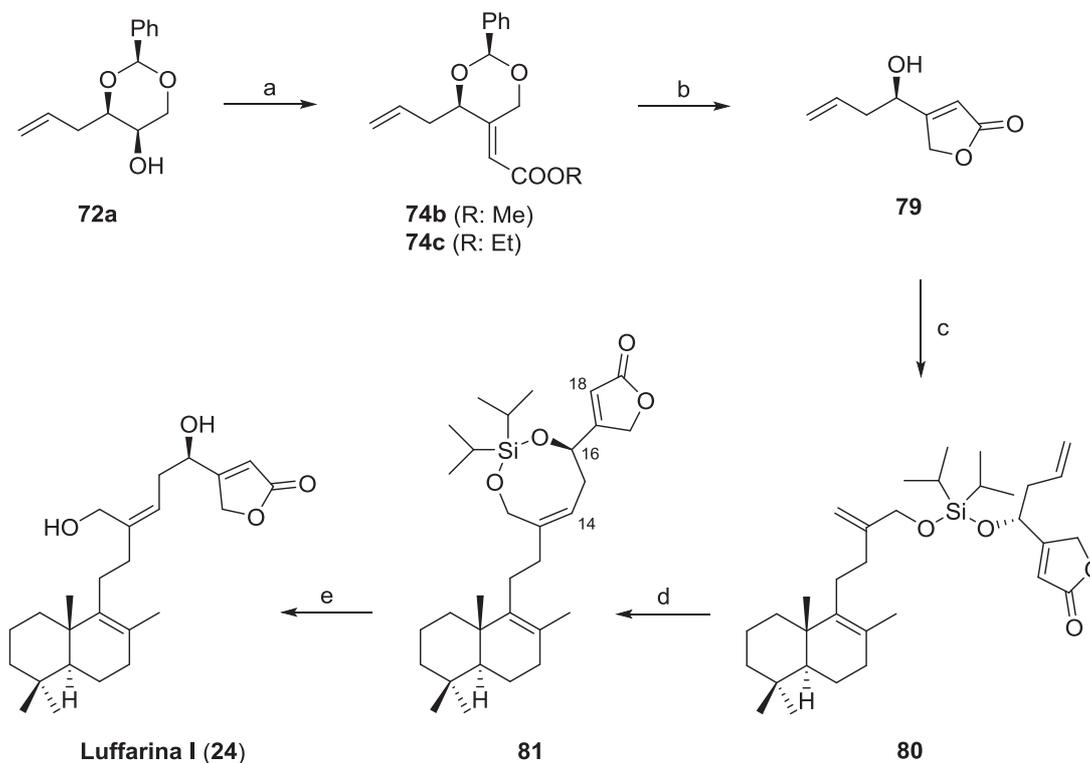
#### 4.4. Síntesis de luffarina I

Anteriormente en el presente trabajo se desarrollaron dos rutas sintéticas en las que aparecen como intermedios **41a** y **40a**, ambos procedentes del producto natural esclareol, para obtener **luffarina I (24)**. Además de esas rutas, una vez sintetizados los productos **luffarina L (78)** y **16-*epi*-luffarina L (67)**, se diseña una tercera ruta sintética que conduce a **luffarina I (24)** utilizando como intermedios **47** y **79**, procedentes de esclareol y 2-desoxi-D-ribosa respectivamente (Esquema 94).



Esquema 94

La ruta sintética para la obtención de **luffarina I (24)** a partir del hidroxiderivado **72a** se muestra en el Esquema 95:



(a) i: DMP, DCM; ii:  $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$ , MeOH (55%). (b) CSA,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH (90%). (c)  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ , imidazol, **47**, DCM,  $0^\circ\text{C}$ , 24h (50%). (d) Cat. Grubbs 2<sup>a</sup> gen., tolueno,  $80^\circ\text{C}$ , 16h (63%). (e) HF-piridina, THF,  $0^\circ\text{C}$  (77%).

Esquema 95

La reacción de la mezcla **74b/74c**, obtenida previamente con buen rendimiento por reacción de Wittig de **72a**, con ácido canforsulfónico en MeOH en presencia de una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  da lugar a la lactona **79** (IR:  $3426$  y  $1748\text{ cm}^{-1}$ ).

Por reacción de **79** por adición lenta a una disolución de  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$  e imidazol en DCM y posterior adición del hidroxiderivado **47**, se obtiene el sililderivado **80**, que inmediatamente reacciona en presencia de catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (20%) para aislar el compuesto cíclico **81**, en cuyo espectro RMN  $^1\text{H}$  únicamente se observan las señales de dos hidrógenos olefínicos pertenecientes a H-14 (5.37 ppm) y H-18 (5.95 ppm).

Por último la desprotección de **81** con HF-piridina a baja temperatura proporciona el producto **24** con buen rendimiento, cuyas propiedades espectroscópicas coinciden con las correspondientes a **luffarina I**, ya obtenida por una ruta alternativa en este trabajo.

## 5. VALORACIONES BIOLÓGICAS

---

De los compuestos sintetizados en el presente trabajo se ha realizado pruebas de bioactividad a aquellos compuestos que se muestran en la Figura 21:

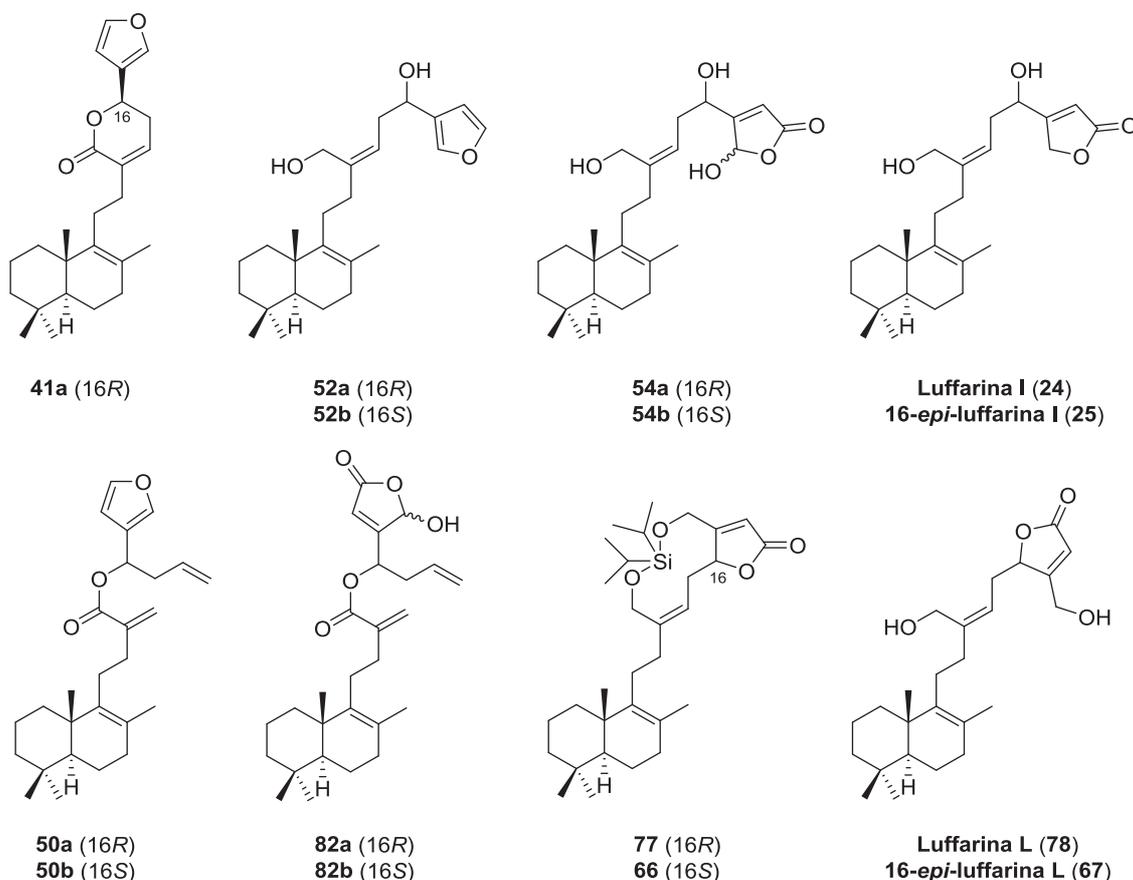


Figura 21

Los compuestos del esquema anterior fueron ensayados en diversas pruebas biológicas frente a diferentes líneas celulares de tumores sólidos humanos. Dichos ensayos fueron realizados en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” del Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias por el Dr. D. José Manuel Padrón\*.

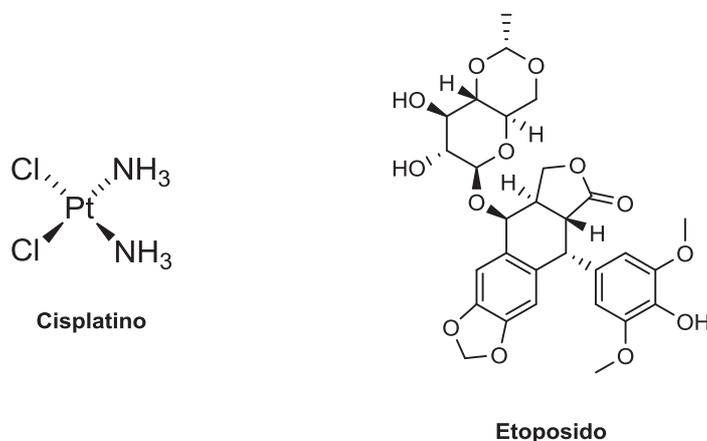
Las pruebas biológicas se basaron en ensayos *in vitro* frente a las siguientes células de tumores sólidos humanos A549 (cáncer de pulmón), HeLa (cáncer de útero), HBL-100 (cáncer de mama), SW1573 (cáncer de pulmón), T-47D (cáncer de mama) y WiDr (cáncer de colon).

Los resultados se obtuvieron usando el ensayo SRB<sup>1</sup> y se expresan como GI<sub>50</sub> o inhibición de crecimiento del 50%, este valor mide la concentración de compuesto necesaria para

<sup>1</sup> Miranda, P.O.; Padron, J.M.; Padron, J.I.; Villar, J.; Martin, V.S. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 323.

\*Se agradece al Dr. D. José Manuel Padrón la realización de los ensayos de actividad antiproliferativa cuyos resultados se comentan en el presente apartado.

disminuir en un 50% el crecimiento de un determinado cultivo comparado con un cultivo control. En este caso se usaron los compuestos cisplatino y etoposido como controles positivos (Figura 22).



**Figura 22**

Los resultados obtenidos son los mostrados en la siguiente tabla:

Línea Celular						
Compuesto	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
<b>41a</b>	24 (±0.6)	41 (±1.9)	30 (±2.1)	37 (±2.5)	55 (±3.0)	52 (±0.6)
<b>50a</b>	63 (±53)	>100	53 (±67)	24 (±16)	62 (±54)	58 (±59)
<b>50b</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>52a</b>	57 (±9.3)	93 (±13)	43 (±9.6)	64 (±12)	>100	>100
<b>52b</b>	15 (±0.5)	16 (±0.8)	15 (±0.7)	17 (±0.7)	18 (±0.8)	19 (±0.9)
<b>54a</b>	32 (±2.3)	27 (±3.5)	25 (±3.2)	26 (±2.4)	35 (±2.4)	54 (±8.7)
<b>54b</b>	4.7 (±0.9)	3.9 (±0.2)	2.8 (±0.1)	2.8 (±0.1)	9.2 (±3.3)	15 (±3.6)
<b>66</b>	16 (±1.4)	17 (±1.6)	14 (±1.2)	17 (±1.2)	19 (±1.6)	19 (±1.3)
<b>77</b>	17 (±2.2)	18 (±4.9)	12 (±1.4)	17 (±3.2)	18 (±1.0)	18 (±0.8)
<b>82a</b>	27 (±1.6)	17 (±0.4)	15 (±1.7)	15 (±1.1)	20 (±2.0)	31 (±1.7)
<b>82b</b>	18 (±1.4)	16 (±0.7)	12 (±2.0)	5.5 (±0.8)	18 (±0.7)	22 (±1.1)
<b>Luffarina I</b>	12 (±0.6)	15 (±0.6)	13 (±1.4)	13 (±0.8)	17 (±0.9)	17 (±0.7)
<b>16-epi-luffarina I</b>	15 (±1.4)	16 (±0.9)	15 (±0.7)	16 (±0.8)	17 (±0.8)	18 (±0.2)
<b>Luffarina L</b>	31 (±6.7)	22 (±6.2)	17 (±1.8)	25 (±1.2)	20 (±4.3)	21 (±2.4)
<b>16-epi-luffarina L</b>	48 (±3.9)	39 (±9.6)	28 (±3.3)	39 (±16)	51 (±3.1)	40 (±13)
<b>Cisplatino</b>	nd	1.9 (±0.2)	2.0 (±0.3)	3.0 (±0.4)	15 (±2.3)	26 (±5.3)
<b>Etoposido</b>	nd	1.4 (±0.1)	3.3 (±1.6)	15 (±1.5)	22 (±5.5)	23 (±3.1)

**Tabla 13.** Valores de actividad antiproliferativa (GI<sub>50</sub>) en mM con la desviación estándar entre paréntesis.

A la vista de los datos de la Tabla 13 se puede llegar a las siguientes conclusiones:

1. Los compuestos con estereoquímica 16S cuyo esqueleto carbonado contiene el furano o la butenolida al final de la cadena lateral presentan una actividad antiproliferativa menor, es decir, son más activos frente a las líneas celulares probadas. Entre estos compuestos se encuentran **52b**, **54b** y **16-epi-luffarina I**.
2. En el caso de aquellos compuestos cuya butenolida se encuentra en medio de la cadena lateral, como son **luffarina L** y **16-epi-luffarina L**, la tendencia es contraria a la anteriormente mencionada. Para estas sustancias la actividad antiproliferativa es mayor cuando la estereoquímica es 16R.
3. Al comparar con los fármacos que se han usado como control positivo, se puede decir que el producto natural **luffarina I** y su epímero presentan una actividad próxima a la presentada por los mismos en las líneas celulares más resistentes. Mientras que **luffarina L** y su epímero son del orden de 3-4 veces menos activos que dichos fármacos en esas líneas celulares.
4. Observando la tabla es necesario mencionar los resultados obtenidos para los compuestos cíclicos sililados **66** y **77**. Las actividades de estos compuestos se encuentran entre las mejores del conjunto y eso es posiblemente debido a la mayor hidrofobicidad que otorga la presencia del silicio.
5. Al comparar las actividades antiproliferativas de **50a** y **50b** con las que presentan **82a** y **82b** se observa claramente que la presencia de la hidroxibutenolida es clave para la actividad de dichos compuestos.
6. Por último destacar el compuesto **54b** cuyas actividades son las mejores de todo el "screening" y se encuentran próximas a los mejores resultados obtenidos para cisplatino y etoposido. Al comparar **54a** con **54b** se observa que este último es mucho más activo que su epímero, posiblemente debido a la estereoquímica 16S que presenta. Los motivos por los que **54b** es el compuesto más activo de todo el conjunto se debe a la acción conjunta de la hidroxibutenolida y de la estereoquímica 16S.

## **6. TÉCNICAS GENERALES**

---

## 1. INSTRUMENTACIÓN

### Rotaciones específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241 (Figura 23), en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida y el disolvente empleado se especifican en cada caso.



Figura 23. Perkin-Elmer 241.

### Espectroscopía de IR

Todas y cada una de las medidas se realizaron usando un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Figura 24), y en un espectrofotómetro Shimadzu IR Affinity-1 (Figura 25), en película sobre cristales de NaCl.



Figura 24. AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet



Figura 25. Shimadzu IR Affinity-1

### Espectroscopía de masas

Las medidas se llevaron a cabo en un espectrómetro de cuadrupolo-tiempo de vuelo Applied Biosystems QSTAR XL. Dispone de sondas de electrospray, A. P. C. I. y fotospray, pudiendo trabajar en modo positivo y negativo. Es capaz de determinar la masa exacta de un compuesto, con un margen de error de 0.0005% (Figura 26).



Figura 26. Applied Biosystems QSTAR XL

### Espectroscopía de RMN

#### Experimentos unidimensionales de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Se ha usado un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz  $^1\text{H}$  y 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 27) y también un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz  $^1\text{H}$  y 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 28), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y sonda  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ .



Figura 28. BRUKER AVANCE 400 MHz DRX

El disolvente habitual usado para realizar los espectros fue  $\text{CDCl}_3$ , cuyas referencias respecto al disolvente residual  $\text{CHCl}_3$  son 7.26 ppm en  $^1\text{H}$  y 77.0 ppm en  $^{13}\text{C}$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ), en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se obtiene aplicando una secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). Esta secuencia distingue los carbonos protonados  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  usando pulsos de protón a través del desacoplador de  $90^\circ$  y  $135^\circ$ .



Figura 27. VARIAN 200MHz.

#### nOe (nuclear Overhauser effect)

La irradiación de una señal de protón da lugar a variaciones a uno o varios protones. Dicha variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos  $1/r^6$ . Normalmente se irradia con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia, que se resta al espectro tradicional y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal irradiada. La secuencia utilizada permite irradiar toso los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

#### Experimento bidimensional $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ : HMQC

Estos experimentos que nos proporcionan información acerca de la correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace se obtienen usando 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 presenta una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. Se tiene un intervalo de recuperación del gradiente de 100 ms.

Normalmente, un experimento adquiere 256 series de uno o dos transientes cada una. El intervalo de reciclado es de 3 s, y la modulación se sintoniza para  $^1J_{H,C} = 145$  Hz, que corresponde con un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando usando una secuencia garp en  $^{13}C$  en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza tras usar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 ( $^1H$ ) y una sinusoidal en F1 ( $^{13}C$ ). Se obtiene así un espectro de correlación en magnitud que cuenta con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde con una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

#### Experimento bidimensional $^1H/^{13}C$ : HMBC

Para conocer las correlaciones a larga distancia, 2 o 3 enlaces, se viene usando la secuencia de pulsos inv4gslprnd, que cuenta con un filtro de paso largo cuya misión es la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{H,C} = 145$  Hz. La secuencia de pulsos de gradiente para la selección de la coherencia es la misma que en el caso de los experimentos HMQC 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 produce desacoplamiento durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada una.

Se usan las mismas funciones que en HMQC para realizar la transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones y así se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde con una resolución de 4.8 Hz/punto en  $^1H$  y 45.2 Hz/punto en  $^{13}C$ .

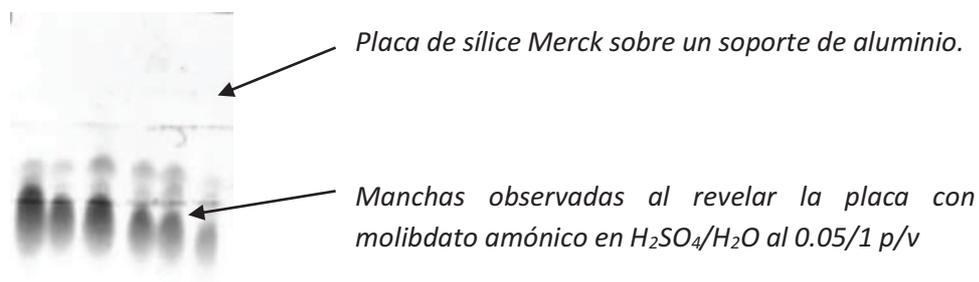
Experimento bidimensional 1H/1H: COSY

La secuencia básica de este experimento cuenta con dos pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para su procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

Generalmente se usa la secuencia de con un filtro de doble cuanto, que produce la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolvente o singuletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

**2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS****Cromatografía en capa fina (CCF)**

Se realizan sobre placas de gel de sílice Merck (60 F<sub>254</sub>) de 0.2 mm de espesor. Para revelarlas se sumergen en una disolución de molibdato amónico en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O al 0.05/1 p/v, y posteriormente se someten a un calentamiento a 120 °C durante unos segundos (Figura 29).

**Figura 29**

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

**Cromatografía en columna (CC)**

Se lleva a cabo usando una columna de vidrio, empaquetando con sílice gel Merck-60. Se disponen de dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula se tiene sílice gel normal con un tamaño de partícula de 0.200-0.063 mm, y sílice gel flash con un tamaño de

partícula de 0.063-0.040 mm, que necesita de la aplicación de presión adicional. La relación de sílica usada va desde 20g a 100g de sílica gel por gramo de sustancia.

La elución se realiza usando disolvente y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente son mezclas *n*-hexano/AcOEt o *n*-hexano/éter) y la composición de cada una de las fracciones se sigue usando CCF.

### 3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES

- Acetato de etilo (AcOEt): Se destila y se almacena con CaCl<sub>2</sub>.
- Acetona (Me<sub>2</sub>CO): Se somete a ebullición sobre KMnO<sub>4</sub> y se destila.
- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H): Se lava con disolución tampón de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [0.1M] (pH = 7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O): Se destila a partir del producto comercial.
- Benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de Ar. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl<sub>3</sub>): Se destila y se almacena con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Se destila sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera de Ar.
- Diisopropilamina (*i*-Pr<sub>2</sub>NH): Se destila y almacena con KOH.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe<sub>2</sub>): Se destila sobre CaH<sub>2</sub>, bajo atmósfera de Ar y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4 Å).
- Dimetilsulfóxido (DMSO): Se calienta a reflujo sobre CaH<sub>2</sub> durante 2 horas, luego se destila en atmósfera anhidra. Se almacena con tamiz molecular (4 Å).
- Éter (Et<sub>2</sub>O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>): Se destila y almacena con CaCl<sub>2</sub> o Na.
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano (THF): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Trietilamina (Et<sub>3</sub>N): Se somete a ebullición sobre CaH<sub>2</sub>, se destila y almacena con KOH.

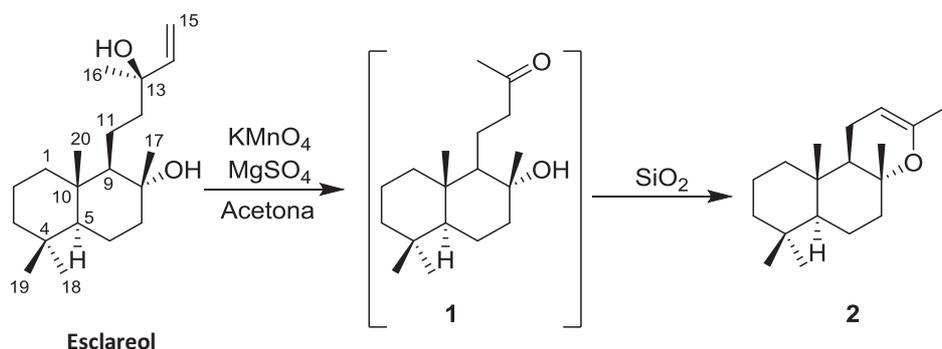
## **7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

---

## 7.1. SÍNTESIS DE LUFFARINA I Y 16-*EPI*-LUFFARINA I

---

**Oxidación de esclareol y deshidratación: 2**



A una disolución de 50 g de esclareol (162.4 mmol) en 1.24 L de Me<sub>2</sub>CO (destilados sobre KMnO<sub>4</sub>), a 0°C, se añaden 94 g de KMnO<sub>4</sub> (594.8 mmol) y 80 g de MgSO<sub>4</sub> (664.6 mmol). Se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene agitando a esa temperatura durante 6 h. A continuación se añaden 50 mL de isopropanol y se deja agitando 30 minutos más. Se filtra sobre gel de sílice y celita, lavando con abundante Me<sub>2</sub>CO y AcOEt. Después de evaporar el disolvente se obtienen 32.5 g de **2** (76%).

**8 $\alpha$ ,13-Epoxi-14,15-dinor-labd-12-eno: 2**

$[\alpha]_D^{22} = -2.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

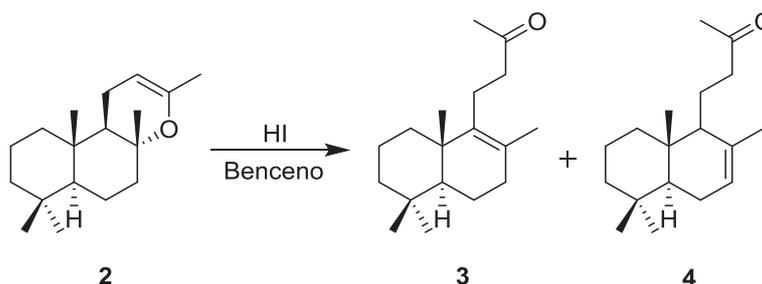
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3053, 2926, 1683, 1449, 1378, 1327, 1265, 1123.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 4.43-4.41 (1H, m, H-12), 1.67 (3H, s, Me-16), 2.00-0.80 (14H, m), 1.15 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.81 (6H, s, Me-19, Me-20).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 39.3 (C-1), 18.5 (C-2), 41.1 (C-3), 33.4 (C-4), 56.1 (C-5), 19.7 (C-6), 41.9 (C-7), 76.2 (C-8), 52.4 (C-9), 36.6 (C-10), 18.5 (C-11), 94.5 (C-12), 147.8 (C-13), 20.0 (C-16), 20.4 (C-17), 33.4 (C-18), 21.5 (C-19), 15.0 (C-20).

**EMARIE** [calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>ONa<sup>+</sup>(M<sup>+</sup>): 262.2296; encontrado: 262.2305].

**Reacción de 2 con HI: 3 y 4**



A una disolución de **2** (3.51 g, 13.37 mmol) en benceno seco (99 mL), se añaden HI (100 mL, disolución  $2 \cdot 10^{-2}$  M en  $C_6H_6$ ). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se añaden 15 mL de una disolución de  $NaHCO_3$  al 6%, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución de  $NaHCO_3$  al 6%,  $NaHSO_3$  al 10% y con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se cromatografía usando gel de sílice impregnado de  $AgNO_3$  (10%) y eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 99:1. Se obtienen 2.01 g de **3** (59 %) y 1.40 g de **4** (41%).

**14,15-Dinor-lab-8-den-13-ona: 3**

$$[\alpha]_D^{20} = +68.2 \text{ (c 1.4, } CHCl_3)$$

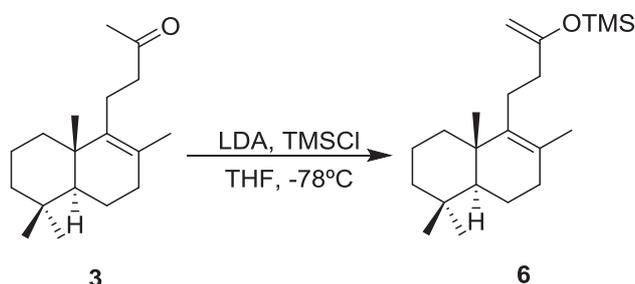
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 2926, 1717, 1458, 1360, 1159.

**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 2.55-2.40 (2H, m, H-12), 2.30-2.20 (2H, m, H-11), 2.13 (3H, s, Me-16), 2.00-1.05 (11H, m), 1.53 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.5 (C-8), 139.2 (C-9), 39.1 (C-10), 21.6 (C-11), 44.6 (C-12), 208.9 (C-13), 29.7 (C-16), 19.4 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 19.9 (C-20).

**EMARIE** [calculado para  $C_{18}H_{30}ONa^+(M+Na^+)$ : 285.2189 ; encontrado: 285.2188].

**Tratamiento de 3 con LDA y TMSCl: 6**



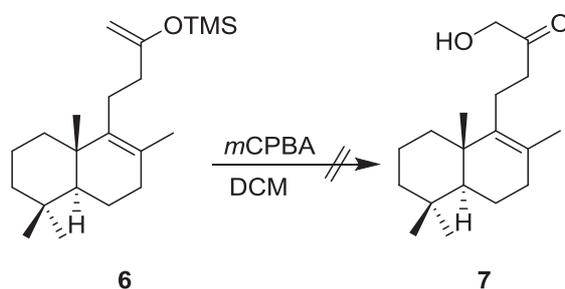
A 1.7 mL (12.1 mmol) de diisopropilamina en 10.7 mL de THF se añaden trazas de 2,2'-bipiridina. Se agita en atmósfera de argón y se baja la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden 6.8 mL (4.25 mmol) de *n*BuLi y se mantiene en agitación durante 10 minutos. Después se añaden 5.1 mL (40.2 mmol) de TMSCl (recién destilado en atmósfera de argón) y se deja reaccionar durante media hora. Ahora se añaden vía cánula 559 mg de **3** (2.13 mmol) disueltos en 21.3 mL de THF. Se deja reaccionar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 horas siguiendo la reacción por CCF. Transcurrido este tiempo se añaden 4 mL de trietilamina y se deja agitando otra media hora. Por último se adicionan 6 mL de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se extrae con AcOEt y el conjunto de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 700 mg de **6** (98%).

13-Trimetilsililoxi-14,15-dinor-labda-8,13(16)-dieno: 6

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2955, 1690, 1251, 1080, 1052.

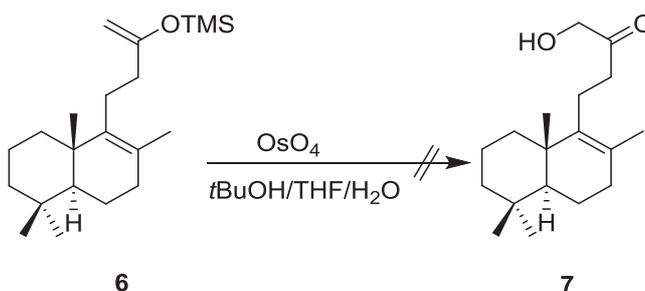
**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 4.05 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-16), 2.10-1.05 (15H, m), 1.57 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.12 (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ).

### Oxidación de 6 con mCPBA: 7



Se disuelve **6** (75 mg, 0.22 mmol) en 3 mL de DCM y se enfría hasta alcanzar los 0°C. A continuación se añaden 40.4 mg de *m*CPBA y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez finalizada la reacción se diluye con éter y se lava con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. No se obtuvo el producto deseado sino mezclas complejas de productos de reacción.

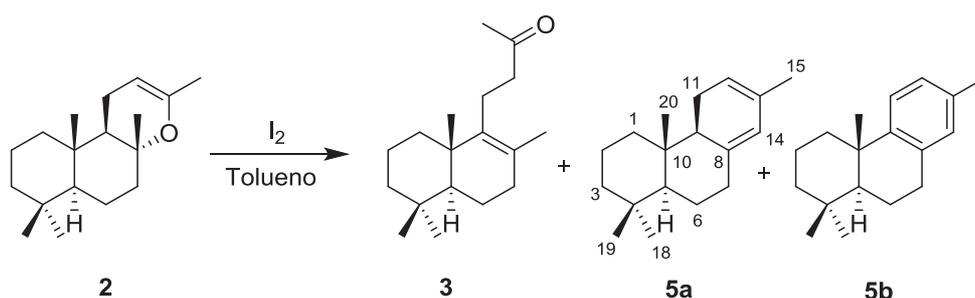
### Oxidación de 6 con OsO<sub>4</sub>: 7



Se disuelve **6** (67.2 mg, 0.2 mmol) en 10 mL de una mezcla *t*BuOH/THF/H<sub>2</sub>O en proporción 7:2:1, se añaden 1.3 mL de OsO<sub>4</sub> al 4% en agua (0.2 mmol). Se deja reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. Cuando finaliza la reacción se añaden 5 mL de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado y se deja agitando durante otras 12 horas. A continuación se extrae con AcOEt, y el conjunto de las fases orgánicas se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, HCl 2M, agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El

espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto de reacción permite concluir que se obtienen mezclas complejas.

**Tratamiento de 2 con  $\text{I}_2$ /tolueno: 3 y 5a/5b**



A una disolución de **2** (2.64 g, 10.1 mmol) en 63 mL de tolueno seco se añaden 78 mg de  $\text{I}_2$ . Se calienta a reflujo durante 3 h usando un "Dean-Stark". Transcurrido este tiempo se diluye con AcOEt (15 mL) y se lava con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  5%, agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano. Se aíslan 1.86 g de **3** (70%) y 0.72 g de la mezcla de hidrocarburos **5a/5b** (30%).

**16,17-Dinor-pimara-8(14),12-dieno: 5a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.9$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2922, 1458, 1387, 1366, 879.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.78 (1H, s ancho, H-14), 5.39 (1H, s ancho, H-12), 2.18-0.98 (14H, m), 1.73 (3H, s, Me-15), 0.92 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 39.5 (C-1), 19.1 (C-2), 42.7 (C-3), 33.6 (C-4), 50.6 (C-5), 22.6 (C-6), 24.1 (C-7), 135.5 (C-8), 50.4 (C-9), 35.1 (C-10), 31.4 (C-11), 121.2 (C-12), 135.6 (C-13), 125.8 (C-14), 23.8 (C-15), 33.2 (C-18), 22.2 (C-19), 13.9 (C-20).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na}^+)$ : 267.2089; encontrado: 267.2088].

16,17-Dinor-pimara-8,11,13-trieno: 5b

$[\alpha]_D^{20} = -2.9$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

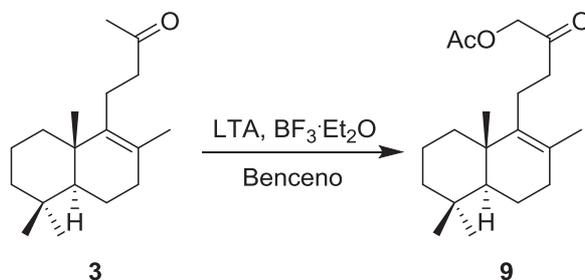
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2866, 1497, 1458, 1374, 1040, 813.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.14 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-11), 6.93 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-12), 6.86 (1H, s, H-14), 2.87-2.81 (2H, m, H-7), 2.28 (3H, s, Me-15), 1.94-1.12 (9H, m), 1.19 (3H, s, Me-20), 0.95 (3H, s, Me-18), 0.93 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 39.1 (C-1), 19.3 (C-2), 41.9 (C-3), 33.7 (C-4), 50.7 (C-5), 19.6 (C-6), 30.6 (C-7), 134.8 (C-8), 147.6 (C-9), 37.7 (C-10), 126.7 (C-11), 124.6 (C-12), 135.4 (C-13), 129.8 (C-14), 25.2 (C-15), 33.6 (C-18), 21.9 (C-19), 21.1 (C-20).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na}^+)$ : 265.1933; encontrado: 265.1932].

**Reacción de 3 con LTA: 9**



A una disolución de 2.26 g de **3** (7.05 mmol) en 97 mL de benceno seco, se añaden 6.26 g de LTA (14.1 mmol) y 4.4 mL de MeOH destilado. A  $0^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, se adicionan, gota a gota, 14.1 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez acabada la reacción se filtra lavando con abundante  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$  99:1 y 98:2. Se obtienen 770 mg de **9** (40%).

16-Acetoxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona: 9

$[\alpha]_D^{20} = +22.2$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

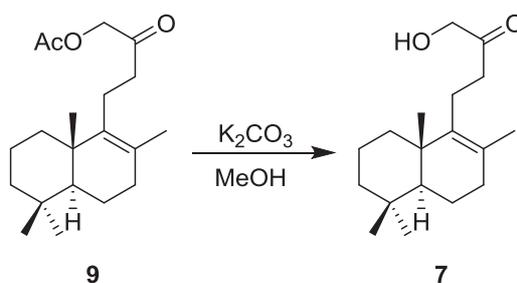
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2935, 1754, 1735, 1441, 1376, 1231, 1061.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 4.63 (2H, s, H-16), 2.52-2.38 (2H, m, H-12), 2.50-2.40 (2H, m, H-11), 2.17 (3H, s, MeCOO), 2.01-1.05 (11H, m), 1.53 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 18.9 (C-2), 41.7 (C-3), 33.2 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 127.1 (C-8), 138.9 (C-9), 39.0 (C-10), 21.1 (C-11), 39.7 (C-12), 203.8 (C-13), 67.8 (C-16), 19.4 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 19.9 (C-20), 20.5 (MeCOO), 170.2 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 343.2244; encontrado: 343.2243].

Reacción de 9 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 7



Se disuelven 384 mg de **9** (1.2 mmol) en 11 mL de metanol y se añaden 330 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (2.4 mmol). Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF. Finalizada la reacción se añade agua y se evapora el metanol. Se extrae con AcOEt y se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 326 mg de **7** (98%).

16-Hidroxi-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona: 7

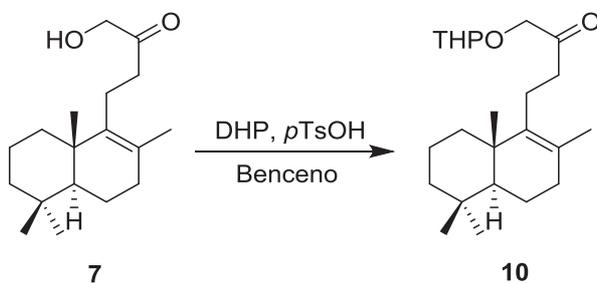
$[\alpha]_D^{20} = +81.9$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3443, 2936, 1721, 1441, 1375, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 4.24 (2H, s, H-16), 2.50-2.30 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 18.9 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 18.9 (C-6), 33.6 (C-7), 127.3 (C-8), 138.7 (C-9), 39.0 (C-10), 21.4 (C-11), 39.3 (C-12), 209.6 (C-13), 67.9 (C-16), 19.4 (C-17), 33.3 (C-18), 21.6 (C-19), 19.9 (C-20).

**Reacción de 7 con DHP: 10**



Se disuelven 152 mg de **7** (0.54 mmol) en 3.6 mL de benceno seco y se añaden 3 mg de ácido *p*-toluensulfónico (0.016 mmol) y 0.15 mL de dihidropirano (1.62 mmol). La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada se añaden 3 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% y se agita durante 30 minutos más. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 196 mg de **10** (0.54 mmol, 100%).

16-(2-Tetrahidropiranioloxi)-14,15-dinor-labd-8-en-13-ona: 10

$[\alpha]_D^{20} = +26.0$  (c 2.4, CHCl<sub>3</sub>).

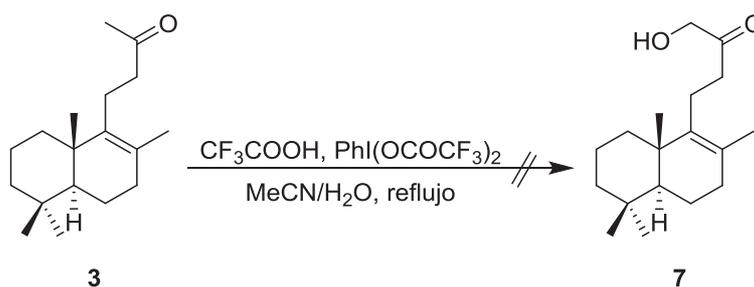
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2941, 1717, 1665, 1456, 1126, 1036.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 4.94 (1H, dd,  $J_1 = 4.8$ ,  $J_2 = 2.8$  Hz, H-2' mayor.), 4.63 (1H, t,  $J = 3.7$  Hz, H-2' minor.), 4.23 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz, H<sub>A</sub>-16), 4.09 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz, H<sub>B</sub>-16), 3.90-3.40 (2H, m, H-6'), 2.60-2.50 (2H, m, H-12), 2.40-2.10 (2H, m, H-11), 2.00-1.00 (17H, m), 1.53 (3H, s, Me-17), 0.93 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 18.9 (C-2), 41.7 (C-3), 33.2 (C-4), 51.9 (C-5), 18.9 (C-6), 33.6 (C-7), 126.7 (C-8), 139.2 (C-9), 39.4 (C-10), 21.3 (C-11), 39.9 (C-12), 208.8 (C-13), 71.9 (C-16), 19.4 (C-17), 33.2 (C-18), 21.6 (C-19), 19.9 (C-20), 98.9/94.6 (C-2'), 30.6/30.2 (C-3'), 25.4/25.2 (C-4'), 19.7/19.2 (C-5'), 62.9/62.4 (C-6').

**EMARIE** [calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 385.2713; encontrado: 385.2722].

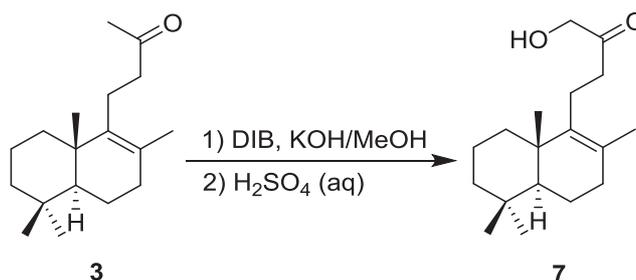
**Hidroxilación en  $\alpha$  de 3 con PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: 7**



A una disolución de **3** (40.5 mg, 0.15 mmol) en 0.23 mL de una mezcla MeCN/H<sub>2</sub>O en una proporción 5:1, se le añaden 24 mL (0.31 mmol) de CF<sub>3</sub>COOH y 133 mg de PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.31 mmol). La mezcla de reacción se pone a reflujo de MeCN y con agitación durante 3 h, controlando la finalización de la reacción por CCF. Una vez finalizada se evapora el MeCN y se diluye la mezcla con DCM y agua. Se extrae con DCM y el conjunto de fases orgánicas se lava

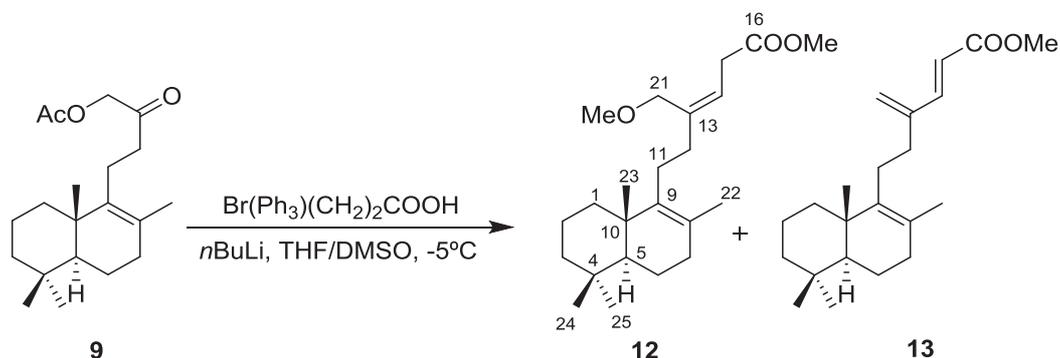
con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Por último se evapora el disolvente y se aíslan únicamente productos de descomposición de **3**.

**Oxidación de 3 con DIB: 7**



A 76 mg (1.15 mmol) de KOH disueltos en 1.75 mL de MeOH a  $0^\circ\text{C}$  se le añade lentamente una disolución de 59.7 mg de **3** (0.23 mmol) en 1.1 mL de MeOH y se deja agitando durante 10 min. Pasado ese tiempo, se adicionan lentamente 146 mg de diacetoxiidobenceno (DIB) (0.46 mmol) y se deja agitando a  $0^\circ\text{C}$  controlando la evolución de la transformación por CCF. Una vez acabada la reacción se añaden 1.5 ml de una disolución acuosa al 5% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y se mantiene la mezcla en agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 1.5 h. Se añaden 1 mL de agua y se extrae la mezcla con DCM. El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 99:1 y 98:2, obteniéndose 33 mg de **7** (50 %).

**Reacción de Wittig de 9: 12 y 13**



Se prepara una suspensión de sal de fosfonio (233 mg, 0.56 mmol) en 2.7 mL de THF. Se pone atmósfera de argón y se añaden 0.7 mL de DMSO, obteniéndose una disolución incolora. Se baja la temperatura a  $-5^\circ\text{C}$  y se añaden 0.72 mL de  $n\text{BuLi}$  1.6M en hexano (1.12 mmol). Se agita a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se añade **9** (46 mg, 0.14 mmol) vía cánula disuelto en 2.6 ml de una mezcla THF/DMSO 4:1. Se deja reaccionar con agitación vigorosa controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada, se añaden 0.22 mL de MeI (3.53 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 98:2 y 97:3. Se obtienen 22.4 mg de **12** (41 %) y 7 mg de **13** (15 %).

21-Metoxi-17,18,19,20-tetranor-luffara-8,13Z-dien-16-oato de metilo: 12

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2926, 1742, 1458, 1260, 1094, 1019.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.59 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-14), 3.94 (2H, s, H-21), 3.69 (3H, s, COOMe), 3.30 (3H, s, MeO), 3.16 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-15), 1.58 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

17,18,19,20-Tetranor-luffara-8, 13(21),14E-trien-16-oato de metilo: 13

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

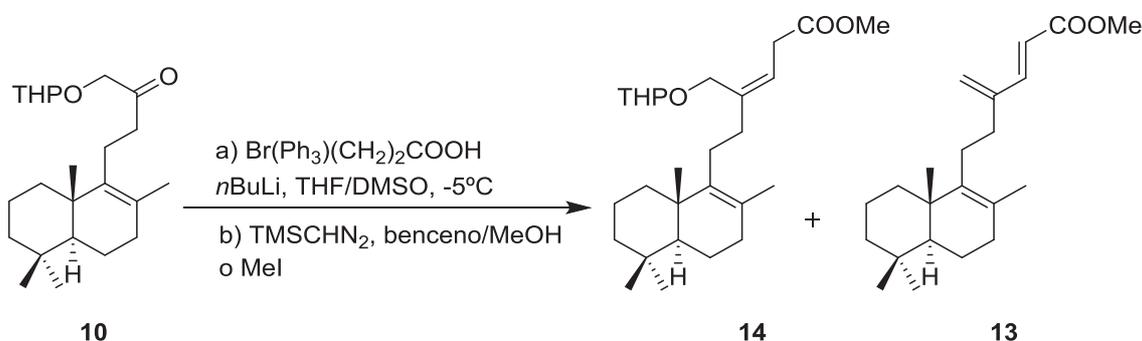
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2945, 1724, 1273, 1240, 1132, 1024.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.33 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-14), 5.96 (1H, d,  $J = 16$  Hz, H-15), 5.38 (1H, s, H<sub>A</sub>-21), 5.37 (1H, s, H<sub>B</sub>-21), 3.76 (3H, s, COOMe), 2.30-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 1.90-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.5 (C-8), 139.9 (C-9), 39.0 (C-10), 26.6 (C-11), 31.9 (C-12), 145.4 (C-13), 147.1 (C-14), 117.5 (C-15), 167.6 (C-16), 122.6 (C-21), 19.6 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 51.5 (COOMe).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 353.2451; encontrado: 353.2457].

#### Reacción de Wittig y posterior esterificación de 10: 13 y 14



#### 1. Aislamiento del ácido y esterificación

Se prepara una suspensión de sal de fosfonio (270 mg, 0.65 mmol) en 3.2 ml de THF. Se pone atmósfera de argón y se añaden 0.8 mL de DMSO, obteniéndose una disolución incolora. Se baja la temperatura a  $-5^\circ\text{C}$  y se añaden 0.8 mL de  $n\text{BuLi}$  1.6M en hexano (1.3 mmol). Se agita a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se añade **10** (47.3 mg, 0.13 mmol) vía cánula disuelto en 2.5 ml de una mezcla THF/DMSO 4:1. Se deja reaccionar con agitación vigorosa controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada se añaden 2 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, se extrae con  $\text{AcOEt}$  y el conjunto de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el

disolvente. El bruto de reacción se disuelve en 2.4 mL de una disolución de benceno en MeOH 1:1. Se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura a 0°C. Se añade una disolución de trimetilsilildiazometano 2.0 M en éter (0.3 mL, 0.6 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 98:2 y 97:3. Se obtienen 30 mg del éster metílico **14** (54 %).

## 2. Adición de Mel a la reacción de Wittig

Se prepara una suspensión de sal de fosfonio (1.3 g, 3.1 mmol) en 14.7 ml de THF. Se pone atmósfera de argón y se añaden 3.7 mL de DMSO, obteniéndose una disolución incolora. Se baja la temperatura a -5°C y se añaden 3.9 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (6.2 mmol). Se agita a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se añade **11** (226.5 mg, 0.62 mmol) vía cánula disuelto en 10.7 ml de una mezcla THF/DMSO 4:1. Se deja reaccionar con agitación vigorosa controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada, se añaden 1.0 mL de Mel (17 mmol) y se deja reaccionar durante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano/AcOEt 98:2 y 97:3. Se obtienen 120 mg del éster metílico **14** (45 %) y 65 mg del dieno **13** (32%).

21-(2-Tetrahidropiraniloxi)-17,18,19,20-tetranor-luffara-8,13Z-dien-16-oato de metilo:

**14**

$[\alpha]_D^{20} = +41.4$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2941, 2868, 1744, 1200, 1132, 1024.

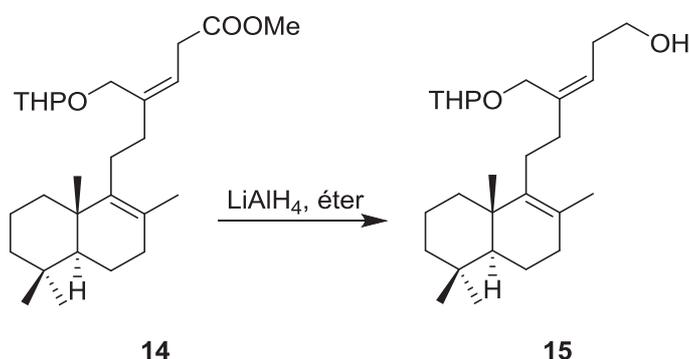
**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.58 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-14), 4.58 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz, H-2'), 4.21 (1H, dd,  $J_1 = 11.9$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.04 (1H, dd,  $J_1 = 11.9$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.90-3.80 (1H, m, H-6'), 3.68 (3H, s, COOMe), 3.50-3.45 (1H, m, H-6'), 3.17 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-15), 2.20-2.05 (4H, m, H-11, H-12), 1.95-1.10 (17H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.6 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 136.8 (C-9), 39.8 (C-10), 27.1 (C-11), 36.0 (C-12), 140.2 (C-13), 119.5 (C-14), 33.1 (C-15), 172.5 (C-16), 64.3 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23),

21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 51.7 (COOMe), 97.6/94.6 (C-2'), 30.6/30.5 (C-3'), 25.4 (C-4'), 19.7 (C-5'), 62.9/62.1 (C-6').

**EMARIE** [calculado para  $C_{27}H_{44}O_4Na^+$  ( $M+Na^+$ ):455.3132; encontrado: 455.3116].

#### Reducción de 14 con $LiAlH_4$ : 15



A una disolución de 31 mg de **14** (0.072 mmol) en 5.3 mL de éter enfriada a 0°C se añaden 27 mg de  $LiAlH_4$  (0.72 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade AcOEt húmedo y se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Se filtra a vacío sobre Celita® lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtienen 29 mg de **15** (0.072 mmol, 100%).

#### 21-(2-Tetrahidropiraniloxi)-17,18,19,20-tetranor-luffara-8,13Z-dien-16-ol: 15

$[\alpha]_D^{20} = +29.7$  (c 2.0,  $CHCl_3$ ).

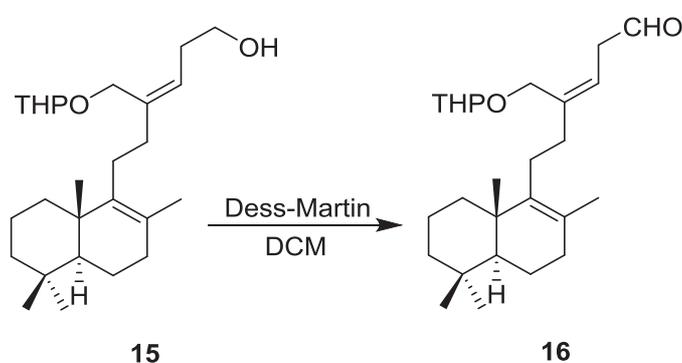
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 3412, 2941, 1456, 1385, 1117, 1023.

**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.44 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-14), 4.66 (1H, t,  $J = 3.2$  Hz, H-2'), 4.22 (1H, dd,  $J_1 = 11.4$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz,  $H_A$ -21), 4.04 (1H, dd,  $J_1 = 11.4$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz,  $H_B$ -21), 3.87 (1H, t,  $J = 8.9$  Hz, H-6'), 3.70-3.60 (2H, m, H-16), 3.55-3.50 (1H, m, H-6'), 2.40-2.30 (2H, m, H-3'), 2.13-2.05 (4H, m, H-11, H-12), 1.95-1.10 (17H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.6 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 25.4 (C-11), 36.6 (C-12), 139.9 (C-13), 125.2 (C-14), 31.2 (C-15), 61.9/61.8 (C-16), 64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 97.5 (C-2'), 30.4 (C-3'), 25.4 (C-4'), 19.7 (C-5'), 61.9/61.8 (C-6').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 427.3183; encontrado: 427.3176].

**Oxidación de 15 con DMP: 16**



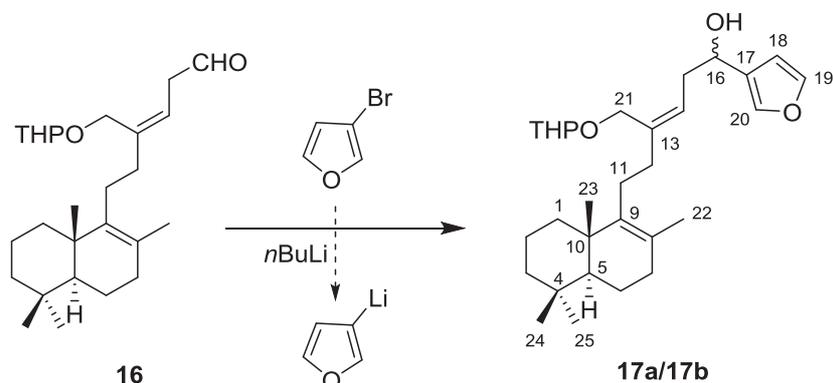
A una disolución de 80 mg de **15** (0.196 mmol) en 11.8 mL de DCM se le añaden 103 mg (0.25 mmol) de Dess-Martin peryodinano y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  10% y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10% 1:1. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 79 mg de **16** (0.196 mmol, 100%).

**21-(2-Tetrahidropiranioloxi)-17,18,19,20-tetranor-luffara-8,13Z-dien-16-al: 16**

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2940, 2725, 1726, 1684, 1456, 1375, 1119, 1024.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 9.67 (1H, s, H-16), 5.57 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-14), 4.60-4.57 (1H, m, H-2'), 4.23 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 4.03 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 3.89-3.49 (2H, m, H-6'), 3.27 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-15), 2.13-2.05 (4H, m, H-11, H-12), 1.95-1.10 (17H, m, H-7), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**Reacción de 16 con 3-furilitio: 17a/17b**



A 1.6 mL de éter seco en atmósfera de argón y enfriados a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añaden 0.13 mL de 3-bromofurano (1.47 mmol) y 0.92 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (1.47 mmol). Pasados 10 minutos se añade el aldehído **16** (59 mg, 0.147 mmol) disuelto en 1.6 mL de éter vía cánula. Se deja reaccionar durante media hora y a continuación se añaden 2 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrae con AcOEt y el combinado de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1. Se obtienen 27 mg de la mezcla de epímeros **17a/17b** (41%).

21-(2-Tetrahidropiraniiloxi)-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-16(R,S)-ol:

**17a/17b**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47.4$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3249, 2940, 1440, 1202, 1024.

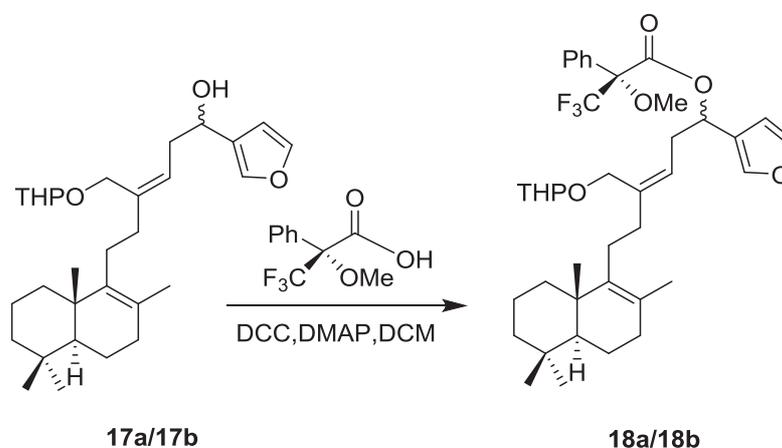
**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.37 (2H, s, H-19, H-20), 6.38 (1H, s, H-18), 5.51-5.43 (1H, m, H-14), 4.71-4.64 (2H, m, H-2', H-16), 4.17-3.90 (2H, m, H-21), 3.88-3.52 (2H, m, H-6'), 2.60-2.40 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 1.85-1.05 (17H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.9 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.2 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 36.8 (C-12), 140.6 (C-13), 124.7 (C-14), 36.6 (C-15), 66.2 (C-16), 129.2 (C-17), 108.6 (C-18), 143.1 (C-

19), 138.9/138.8 (C-20), 64.6/64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 97.9/97.2 (C-2'), 30.4/30.3 (C-3'), 25.4 (C-4'), 19.7 (C-5'), 61.9/61.7 (C-6').

**EMARIE** [calculado para  $C_{30}H_{46}O_4Na^+(M+Na^+)$ : 493.3288; encontrado: 493.3303].

**Reacción de 17a/17b con el ácido de Mosher: 18a/18b**



A una disolución de 64 mg de **17a/17b** (0.135 mmol) en 4.5 mL de DCM seco se añaden 37 mg de ácido *R*- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (0.162 mmol) y 2 mg de DMAP (0.023 mmol). Tras bajar la temperatura de la mezcla a 0°C y poner atmósfera de argón, se añaden 149  $\mu$ L de diciclohexilcarbodiimida (0.149 mmol). Pasados 90 minutos a esa temperatura, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 24 horas más. Finalizada la reacción, se filtra la mezcla a un embudo de decantación lavando con AcOEt. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 10%, agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 47 mg de **18a/18b** (71 %).

16(R,S)-(R- $\alpha$ -Metoxi- $\alpha$ -trifluorometil-fenil)acetoxi-21-(2-tetrahidropiraniloxi)-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraeno: **18a/18b**

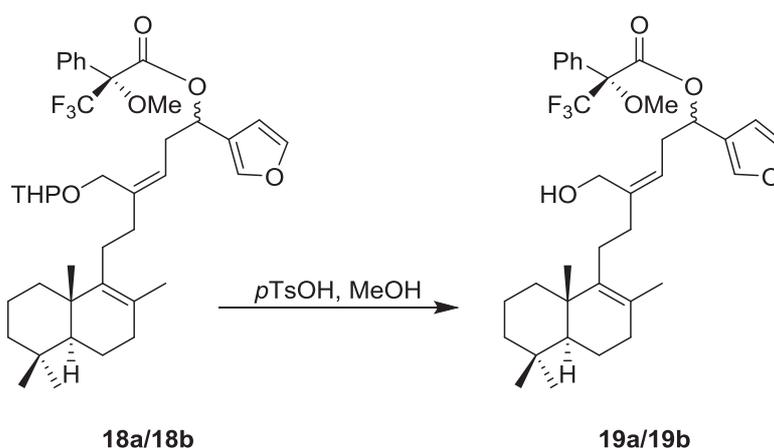
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2941, 1749, 1668, 1452, 1184, 1169, 1024.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.47-7.34 (7H, m, H-19, H-20, Ph-), 6.42 (1H, s, H-18, 16R, mayor.), 6.28 (1H, s, H-18, 16S, minor.), 6.00 (2H, s ancho, H-16), 5.37 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-14, mayor.), 5.28-5.24 (1H, m, H-14, minor.), 4.56-4.53 (1H, m, H-2'), 4.21-3.89 (2H, m, H-21), 3.83 (1H, t,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{H}_A\text{-6}'$ ), 3.53-3.46 (1H, m,  $\text{H}_B\text{-6}'$ ), 3.53 (3H, s, MeO-, minor.), 3.46 (3H, s, MeO-, mayor.), 2.85-2.70 (2H, m, H-15, minor.), 2.66-2.63 (2H, m, H-15, mayor.), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.10 (17H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.2 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 36.2 (C-12), 140.5 (C-13), 122.0/121.8 (C-14), 33.0/32.7 (C-15), 71.3/71.0 (C-16), 123.5 (C-17), 108.9/108.8 (C-18), 143.3/143.1 (C-19), 140.7 (C-20), 64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 97.9/97.8/97.7/97.2 (C-2'), 30.5 (C-3'), 25.4/25.2 (C-4'), 19.2 (C-5'), 62.1/62.0 (C-6'), 165.9/165.8 ( $\text{C=O}$ -), 55.5/55.3 ( $\text{MeO}$ -), 85.0 ( $\text{C-Ph}$ ), 132.3/129.6/127.3/128.2 (Ph-).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{O}_6\text{F}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 709.3687; encontrado: 709.3699].

**Reacción de 18a/18b con *p*TsOH: 19a/19b**



Se disuelven 55 mg de **18a/18b** (0.067 mmol) en 6.7 mL de MeOH y se añaden 5 mg (0.022 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se mantiene agitando la mezcla durante 31 horas. Una vez finalizada la reacción se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases

orgánicas se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice eluyendo con mezclas benceno/éter 99:1, obteniéndose 38 mg de **19a/19b** (94 %).

16(R,S)-(R- $\alpha$ -Metoxy- $\alpha$ -trifluorometil-fenil)acetoxi-21-(2-tetrahidropiraniloxi)-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-ol: **19a/19b**

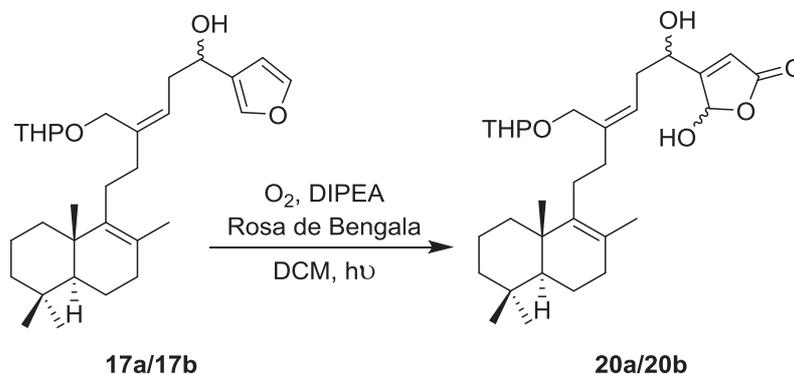
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3441, 2941, 1748, 1250, 1169, 1022.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.43-7.36 (7H, m, H-19, H-20, Ph-), 6.43 (1H, s, H-18, 16R, mayor.), 6.29 (1H, s, H-18, 16S, minor.), 6.00-5.94 (1H, m, H-16), 5.32 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-14, minor.), 5.22 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-14, mayor.), 4.16-4.00 (2H, m, H-21), 3.51 (3H, s, MeO-, minor.), 3.46 (3H, s, MeO-, mayor.), 2.85-2.75 (2H, m, H-15, minor.), 2.65-2.55 (2H, m, H-15, mayor.), 2.00-1.10 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22, minor.), 1.55 (3H, s, Me-22, mayor.), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.2 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 27.1 (C-11), 36.0 (C-12), 143.5 (C-13), 121.1/121.0 (C-14), 32.8 (C-15), 70.7 (C-16), 123.4 (C-17), 108.7 (C-18), 143.4 (C-19), 140.9/140.7 (C-20), 60.3 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 166.0 (COO-), 55.3 (MeO-), 84.3 (C-Ph), 129.5/128.3/127.3 (Ph-).

**EMARIE** [calculado para C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 625.3111; encontrado: 625.3104].

**Oxidación de 17a/17b con<sup>1</sup>O<sub>2</sub>: 20a/20b**



Sobre una disolución de **17a/17b** (62 mg, 0.13 mmol) en 17.5 mL de DCM se añaden 0.23 mL de DIPEA (1.3 mmol) y rosa de Bengala (11 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear O<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación la disolución se enfría a -78°C y, bajo atmosfera de O<sub>2</sub>, se irradia con una lámpara de 200W durante 5 horas. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada la reacción, se deja que alcance temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de ácido oxálico (5 mL). Tras 30 minutos de agitación vigorosa se añade agua y se extrae con DCM y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra a través de gel de sílice y se evapora el disolvente. Se obtienen 66 mg de **20a/20b** (99%).

16(R,S),20(R,S)-Dihidroxi-21-(2-tetrahidropirani-1-oxi)-luffarina-8,13Z,17-trien-19,20-olida:

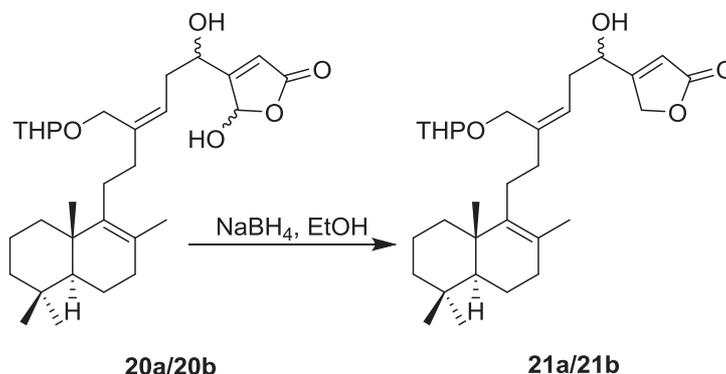
**20a/20b**

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3374, 2940, 1751, 1458, 1441, 1132, 1022.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.16 (1H, s, H-20), 6.02 (1H, s, H-18), 5.60-5.30 (1H, m, H-14), 4.72-4.54 (2H, m, H-2', H-16), 4.40-3.90 (2H, m, H-21), 3.90-3.45 (2H, m, H-6'), 2.70-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 1.90-1.00 (17H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 525.3187; encontrado: 525.3187].

**Reducción de 20a/20b con NaBH<sub>4</sub>: 21a/21b**



A una disolución 67 mg de **20a/20b** (0.13 mmol) en 8.7 mL de etanol absoluto enfriada a 0°C se añaden 13 mg de NaBH<sub>4</sub> (0.35 mmol). Se deja reaccionar a esa temperatura durante 5 minutos. Tras ese tiempo se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con AcOEt y el conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtuvieron 60 mg de **21a/21b** (93%).

**16(R,S)-Hidroxi-21-(2-tetrahidropiraniiloxi)-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: 21a/21b**

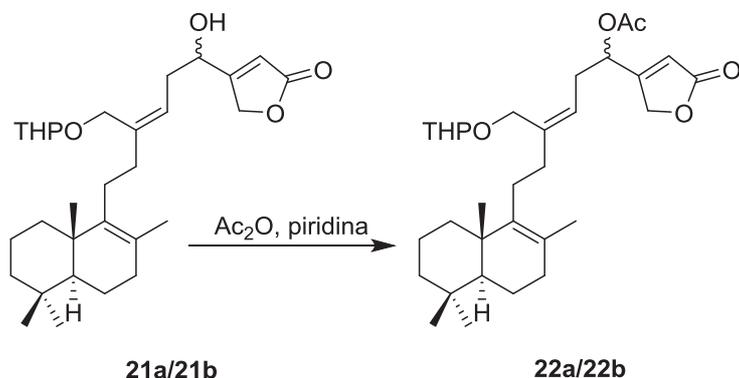
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3420, 2940, 1748, 1441, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.95 (1H, s, H-18), 5.50-5.40 (1H, m, H-14), 4.86 (2H, s ancho, H-20), 4.70-4.50 (2H, m, H-16, H-2'), 4.31-3.92 (2H, m, H-21), 3.87-3.53 (2H, m, H-6'), 2.53 (2H, q,  $J = 9.5$  Hz, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (17H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.3 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.4/126.3 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 25.2 (C-11), 37.0 (C-12), 142.0 (C-13), 123.1 (C-14), 35.3 (C-15), 67.6 (C-16), 170.0 (C-17), 114.7/114.6 (C-18), 172.7 (C-19), 71.3/71.2 (C-20), 64.7/64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.3 (C-25), 98.4/97.5 (C-2'), 30.3/30.1 (C-3'), 25.2 (C-4'), 19.2 (C-5'), 62.3/62.0 (C-6').

**EMARIE** [calculado para C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 509.3237; encontrado: 509.3244].

**Reacción de 21a/21b con Ac<sub>2</sub>O: 22a/22b**



A una disolución de 60 mg de **21a/21b** (0.123 mmol) en 3.6 mL de piridina se añaden 3.6 mL de anhídrido acético y se agita a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 24 horas. Posteriormente se añade hielo y se extrae con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 63 mg de **22a/22b** (97%).

16(R,S)-Acetoxi-21-(2-tetrahidropiranioloxi)-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: **22a/22b**

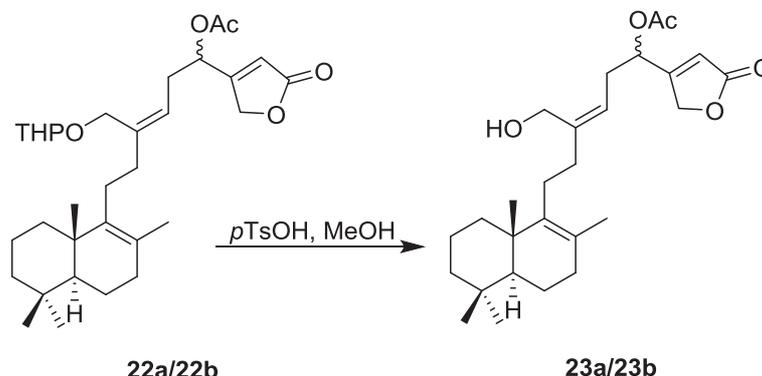
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3055, 2940, 1782, 1748, 1645, 1441, 1233, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.98 (1H, s, H-18), 5.66 y 5.65 (1H, t c/u,  $J$  = 6.4 Hz, H-16R y H-16S), 5.29 (1H, t,  $J$  = 6.4 Hz, H-14), 4.80 (2H, s ancho, H-20), 4.56-4.54 (1H, m, H-2'), 4.22-3.92 (2H, m, H-21), 3.85-3.49 (2H, m, H-6'), 2.61 (2H, t,  $J$  = 6.4 Hz, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.11 (3H, s, MeCOO), 2.00-1.00 (17H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.87 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.2 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.0 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 36.5 (C-12), 142.0/141.6 (C-13), 120.3 (C-14), 32.0 (C-15), 69.5 (C-16), 167.1 (C-17), 116.5 (C-18), 172.7 (C-19), 70.9 (C-20), 64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.2 (C-25), 98.0/97.8 (C-2'), 30.5 (C-3'), 25.4 (C-4'), 19.3 (C-5'), 62.2/62.1 (C-6'), 20.7 (MeCOO), 169.7 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 551.3343; encontrado: 551.3344].

**Reacción de 22a/22b con *p*TsOH: 23a/23b**



Se disuelven 54 mg de **22a/22b** (0.102 mmol) en 10 mL de MeOH y se añaden 6 mg (0.031 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 34 mg de **23a/23b** (74 %).

**16(R,S)Acetoxi-21-hidroxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: 23a/23b**

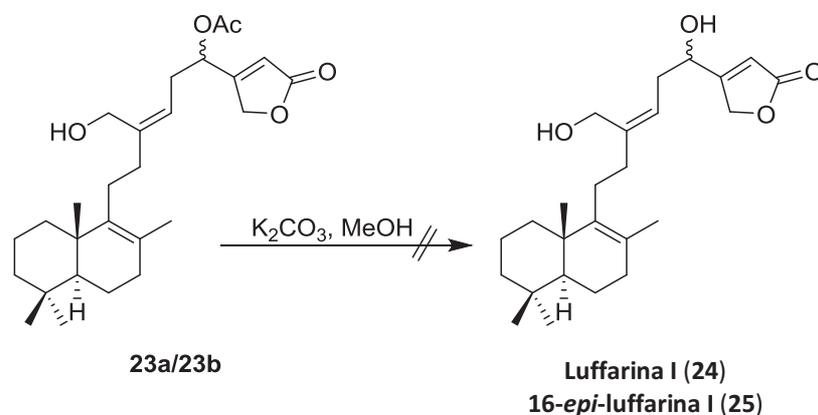
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3474, 3055, 2928, 1782, 1748, 1645, 1233, 1028.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.99 (1H, s, H-18), 5.66 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz, H-16), 5.25 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H-14), 4.84 (1H, dd,  $J_1 = 18.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, H<sub>A</sub>-20), 4.79 (1H, dd,  $J_1 = 18.0$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, H<sub>B</sub>-20), 4.15 (1H, s, H-21), 2.65-2.60 (2H, m, H-15), 2.15-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.11 (3H, s, MeCOO), 1.90-1.00 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.87 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.3 (C-8), 139.5 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 36.3 (C-12), 144.6 (C-13), 119.6 (C-14), 31.9 (C-15), 69.5 (C-16), 167.0 (C-17), 116.6 (C-18), 172.7 (C-19), 70.9 (C-20), 60.3 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.3 (C-25), 20.7 (MeCOO), 169.8 (MeCOO).

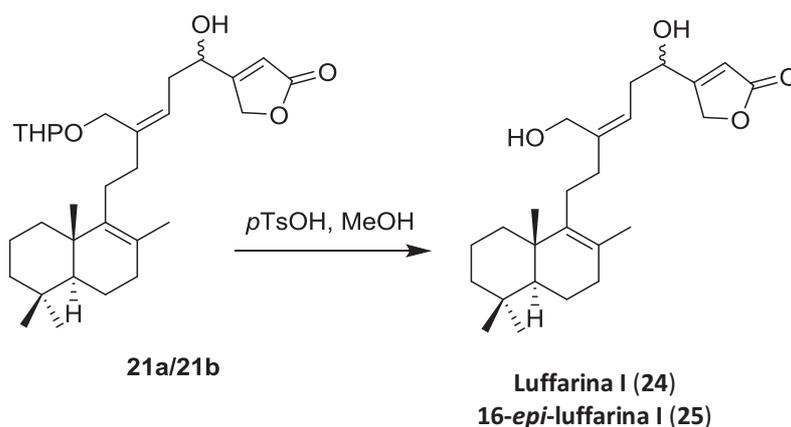
**EMARIE** [calculado para C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 467.2768; encontrado: 467.2780].

**Reacción de 23a/23b con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 24/25**



Se disuelven 34 mg de **23a/23b** (0.075 mmol) en 0.7 mL de metanol y se añaden 20 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0.15 mmol). Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF. Finalizada la reacción se añade agua y se evapora el metanol. Se extrae con AcOEt y se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 30 mg de una mezcla compleja.

**Reacción de 21a/21b con *p*TsOH: 24/25**



Se disuelven 7 mg de **21a/21b** (0.014 mmol) en 1.4 mL de MeOH y se añaden 1 mg (0.004 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se mantiene agitando la mezcla durante 18 horas. Una vez finalizada la transformación se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de

fases orgánicas se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtuvieron 6 mg (0.014 mmol) de una mezcla de **24** y **25**.

16(R,S),21-Dihidroxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: **24** y **25** (se identifican como luffarina I y 16-epi-luffarina I)

$[\alpha]_D^{20} = +15.6$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

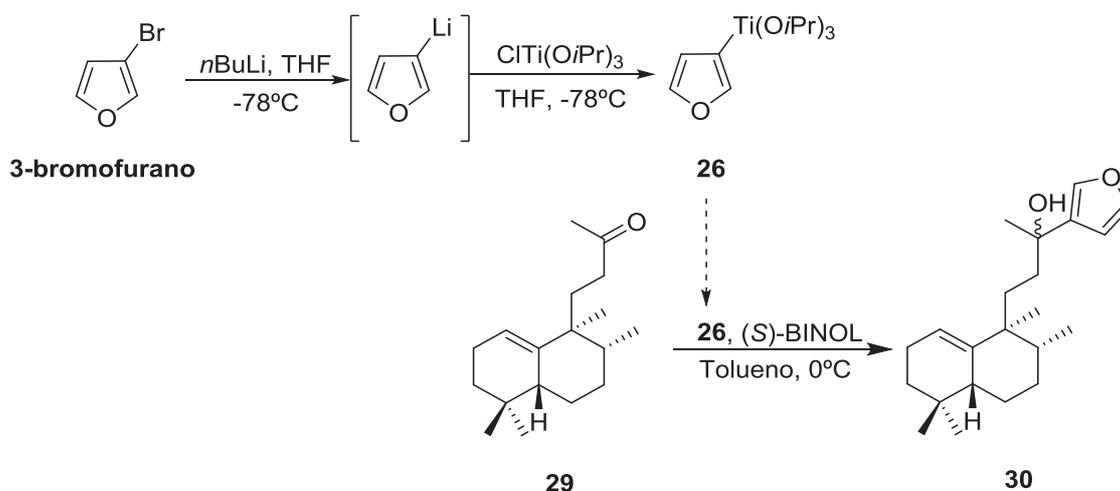
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3387, 2926, 2866, 1748, 1638, 1456, 1026.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.98 (1H, s ancho, H-18), 5.38 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-14), 4.88 (2H, s ancho, H-20), 4.65 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-16), 4.19 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.10 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.60-2.50 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.3 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 37.7 (C-12), 145.1 (C-13), 121.6 (C-14), 35.1 (C-15), 67.2 (C-16), 172.7 (C-17), 114.8 (C-18), 173.3 (C-19), 71.3 (C-20), 60.1 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMIEAR** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 425.2662; encontrado: 425.2671].

**Reacción de 29 con 26 en presencia de (S)-BINOL: 30**



A una disolución de 3-bromofurano (1 mL, 11.11 mmol) en 11.1 mL de THF seco a  $-78^\circ\text{C}$  se le añaden lentamente 6.9 mL de  $n\text{BuLi}$  1.6M en hexano (11.11 mmol). Se agita a esa temperatura durante 1 hora y a continuación se añade vía cánula una disolución enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  de 2.9 g de  $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$  (11.11 mmol) en 8.9 mL de THF seco. Se deja agitando durante otras 2 horas a  $-78^\circ\text{C}$  y posteriormente se permite que alcance temperatura ambiente y se agita una hora. Se evapora el disolvente a vacío y se añade 1 mL de hexano seco y se forman unos cristales (que se descomponen inmediatamente en contacto con el aire) de **26** que se utilizan directamente en la reacción con **29**.

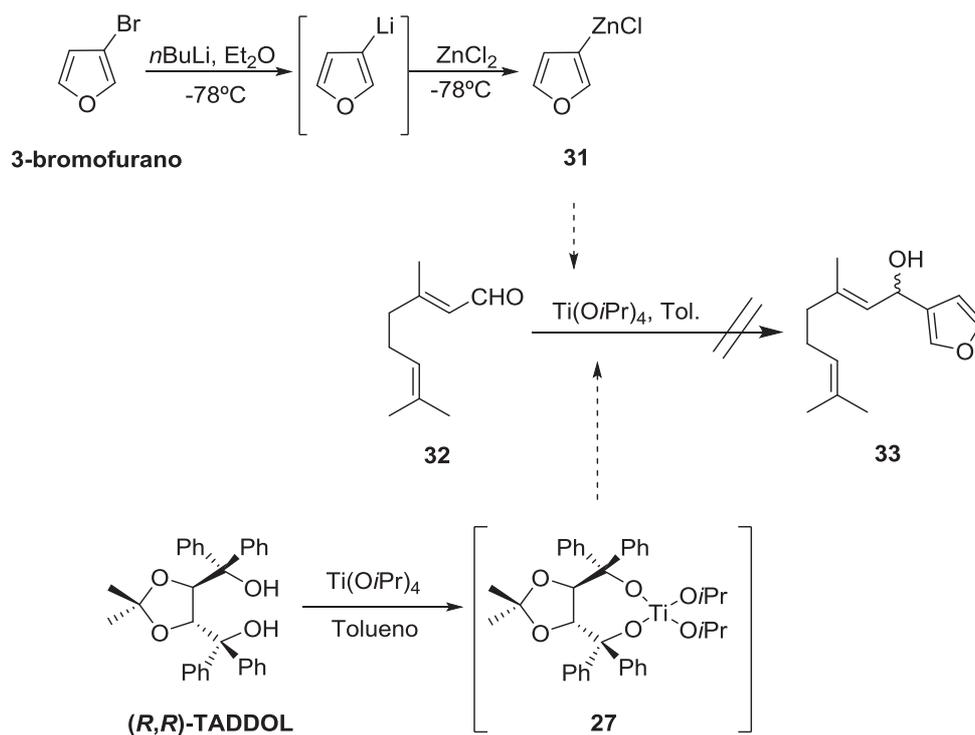
Se disuelven 3 mg de (S)-BINOL (0.011 mmol) en 1 mL de hexano seco y se añade a una disolución de **26** en hexano seco (0.36 mmol) en atmósfera de argón y a  $0^\circ\text{C}$ . Tras 1 hora agitando a esa temperatura se añaden por cánula 29 mg de **29** (0.11 mmol) disueltos en 2 mL de tolueno seco y se deja agitando a esa temperatura durante 15 h. La reacción se detiene adicionando NaOH 2M, y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 97:3, se aíslan 13 mg de **30** (0.04 mmol, 54 %) y 10 mg de **29** (0.03 mmol).

14-Vinil-14b,15-epoxi-ent-halim-1(10), 14-dien-13-ol: 30

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 7.36 (1H, s, H-15), 7.32 (1H, s, H-14b), 6.32 (1H, s, H-14a), 5.29 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-1), 2.30-1.05 (14H, m), 1.48 (3H, s, Me-16), 1.47 (3H, s, Me-16'), 0.86 (6H, s, Me-19, Me-20), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-17).

Cuando la reacción se realiza en presencia de (*R*)-BINOL, se obtienen resultados similares.

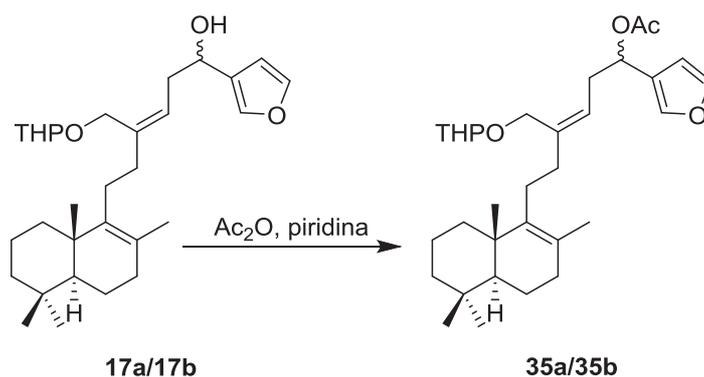
Reacción de 3-bromofurano con 32 en presencia de TADDOL: 33



Se disuelven 89 mg de (*R,R*)-TADDOL (0.19 mmol) en 5 mL de tolueno seco y se añaden 55 μL de Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0.19 mmol) en atmósfera de argón y se calienta a 155°C durante 1.5 h. Tras ese tiempo se evapora el disolvente a vacío dando lugar a 120 mg (0.19 mmol, 100%) de un sólido blanco de 27.

En otro matraz, a una disolución de 3-bromofurano (0.2 mL, 2.23 mmol) en 2.2 mL de éter seco a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añaden lentamente 1.4 mL de *n*BuLi 1.6M en hexano (2.23 mmol). Se agita a esa temperatura durante 1 hora y a continuación, se añaden 3.2 mL de  $\text{ZnCl}_2$  en THF (2.23 mmol). Se deja agitando durante otra hora a  $-78^{\circ}\text{C}$  y posteriormente se añade vía cánula una disolución de 120 mg de **27** (0.19 mmol) en 5 mL de tolueno enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  y 820  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (2.8 mmol). Se agita durante 2 horas a esa temperatura y se añaden 320  $\mu\text{L}$  de **32** (1.9 mmol). Se eleva la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$  y se deja agitando a esa temperatura controlando el avance de la reacción por CCF. Tras 43 horas de reacción se añaden 2 mL de agua, se filtra y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se filtra y evapora el disolvente obteniendo únicamente producto de partida.

**Reacción de 17a/17b con  $\text{Ac}_2\text{O}$ : 35a/35b**



A una disolución de **17a/17b** (30 mg, 0.064 mmol) en 1.5 mL de piridina se añaden 1.5 mL de anhídrido acético y se agita a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 24 h. A continuación se añade hielo a la reacción y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con HCl 2M,  $\text{NaHCO}_3$  10% y agua hasta pH neutro de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 33 mg (0.064 mmol, 100%) de la mezcla de acetoxiderivados **35a/35b**.

Acetato de 21-(2-tetrahidropiranioloxi)-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-16(R,S)-ol: **35a/35b**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.6$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

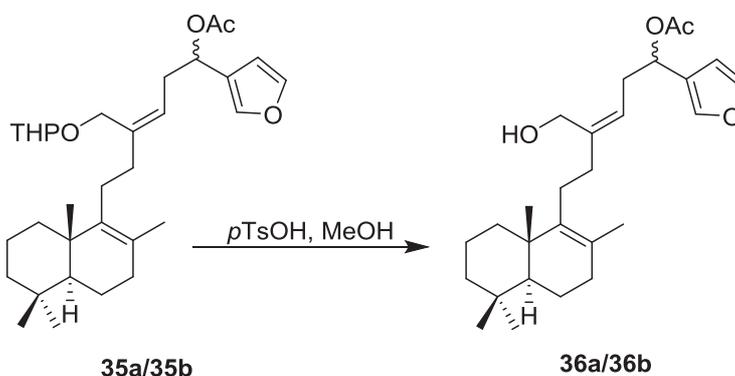
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2940, 1742, 1371, 1236, 1024.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.41 (1H, s, H-20), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s ancho, H-18), 5.80-5.75 (1H, m, H-16), 5.31 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-14), 4.60-4.50 (1H, m, H-2'), 4.25-3.95 (2H, m, H-21), 3.95-3.45 (2H, m, H-6'), 2.80-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.04 (3H, s,  $\text{MeCOO}$ ), 2.00-1.00 (17H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.2 (C-9), 39.0 (C-10), 27.4 (C-11), 36.1 (C-12), 140.3 (C-13), 123.5 (C-14), 33.1 (C-15), 68.2 (C-16), 124.5 (C-17), 109.0 (C-18), 143.1 (C-19), 140.3 (C-20), 64.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 97.8/97.6 (C-2'), 30.6 (C-3'), 25.4 (C-4'), 19.3 (C-5'), 62.1/61.9 (C-6'), 20.7 ( $\text{MeCOO}$ ), 170.3 ( $\text{MeCOO}$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 535.3394; encontrado: 535.3381].

**Reacción de 35a/35b con  $p\text{TsOH}$ : 36a/36b**



Se disuelven 65 mg de **35a/35b** (0.13 mmol) en 12.2 mL de MeOH y se añaden 8 mg (0.04 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de las fases orgánicas se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se aíslan 56 mg (0.13 mmol, 100%) de la mezcla de hidroxiacetatos **36a/36b**.

16(R,S)-Acetoxi-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-ol: 36a/36b

$[\alpha]_D^{20} = +8.9$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

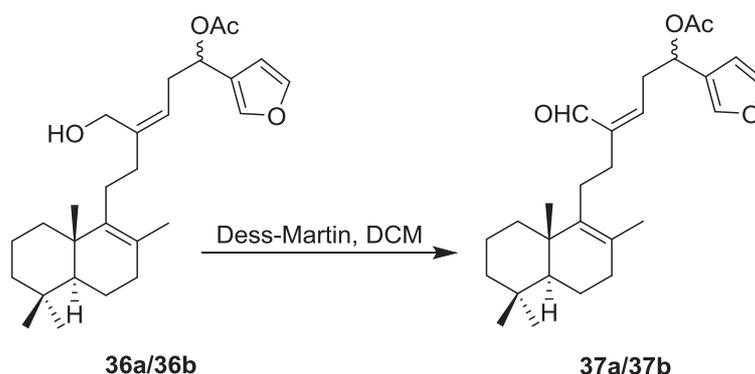
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3468, 3134, 2928, 1739, 1371, 1238, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.41 (1H, s, H-20), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s ancho, H-18), 5.80-5.75 (1H, m, H-16), 5.31 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-14), 4.60-4.50 (1H, m, H-2'), 4.12 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.11 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.95-3.45 (2H, m, H-6'), 2.80-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.04 (3H, s, MeCOO), 2.00-1.00 (17H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.3 (C-9), 38.9 (C-10), 27.3 (C-11), 36.3 (C-12), 142.9 (C-13), 121.8 (C-14), 33.1 (C-15), 68.3 (C-16), 124.1 (C-17), 108.8 (C-18), 143.3 (C-19), 140.3 (C-20), 60.1 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 21.2 (MeCOO), 170.3 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 451.2819; encontrado: 451.2804].

Oxidación de 36a/36b con DMP: 37a/37b



A una disolución de **36a/36b** (10 mg, 0.025 mmol) en 1.4 mL de DCM se le añaden 13 mg (0.05 mmol) de Dess-Martin peryodinano y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> 10% y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% 1:1. Se

seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 11 mg (0.025 mmol, 100%) de la mezcla de aldehidos **37a/37b**.

16(R,S)-Acetoxi-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-al: 37a/37b

$[\alpha]_D^{20} = +22.2$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

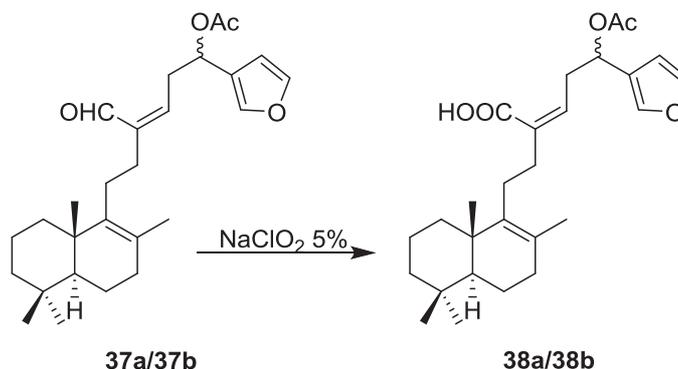
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3136, 2929, 2868, 2733, 1741, 1678, 1371, 1234, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 10.07 (1H, s, H-21), 7.43 (1H, s, H-20), 7.41 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s ancho, H-18), 6.38 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz, H-14), 5.91 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-16), 3.22-2.95 (2H, m, H-15), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.05 (3H, s, MeCOO), 2.00-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.7 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.8 (C-11), 31.6 (C-12), 143.4 (C-13), 141.3 (C-14), 33.1 (C-15), 67.3 (C-16), 123.8 (C-17), 108.6 (C-18), 143.6 (C-19), 140.2 (C-20), 190.7 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 21.0 (MeCOO), 171.1 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 449.2662; encontrado: 449.2660].

**Oxidación de 37a/37b con NaClO<sub>2</sub>: 38a/38b**



A una disolución de **37a/37b** (8 mg, 0.019 mmol) en 0.25 mL de *t*BuOH se le añaden 51  $\mu\text{L}$  de 2-metil-2-buteno, una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (10 mg en 0.1 mL) y 48  $\mu\text{L}$  de NaClO<sub>2</sub> al 5% en agua (0.038 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 8 mg (0.019 mmol, 100%) de la mezcla de ácidos **38a/38b**.

Ácido 16(*R,S*)-acetoxi-19,20-epoxi-luffara-8,13*Z*,17(20),18-tetraen-21-óico: **38a/38b**

$[\alpha]_D^{20} = +31.4$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

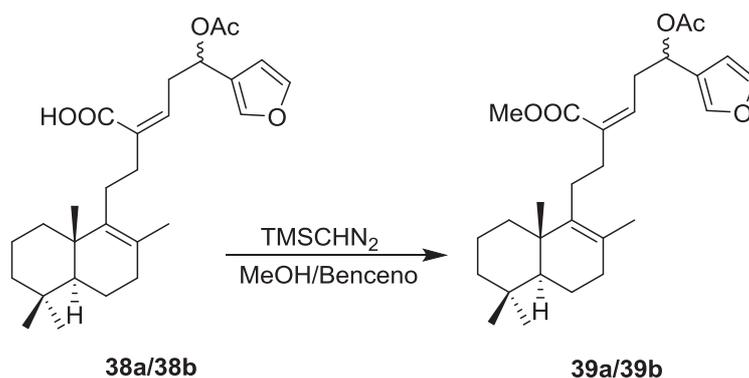
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3500-2700, 2924, 2855, 1744, 1694, 1645, 1456, 1371, 1234, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.38 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s ancho, H-18), 5.98 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-14), 5.89 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-16), 3.15-3.00 (2H, m, H-15), 2.35-2.20 (4H, m, H-11, H-12), 2.06 (3H, s, MeCOO), 1.80-1.00 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.87 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.5 (C-8), 139.3 (C-9), 39.0 (C-10), 27.8 (C-11), 35.1 (C-12), 133.9 (C-13), 138.3 (C-14), 34.5 (C-15), 67.8 (C-16), 124.0 (C-17), 108.6 (C-18), 143.1 (C-19), 140.4 (C-20), 171.8 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 21.1 (MeCOO), 170.1 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para  $C_{27}H_{38}O_5Na^+$  ( $M+Na^+$ ): 465.2611; encontrado: 465.2604].

**Esterificación de 38a/38b con TMSCHN<sub>2</sub>: 39a/39b**



Se disuelven 8 mg de **38a/38b** (0.017 mmol) en 0.21 mL de una disolución de benceno en MeOH 1:1. Se baja la temperatura a 0°C, se pone atmósfera de argón y se añaden 17  $\mu\text{L}$  de TMSCHN<sub>2</sub> 2M en éter (0.034 mmol). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se evapora el disolvente, obteniéndose 8 mg (0.017 mmol, 100%) de la mezcla de ésteres **39a/39b**.

16(R,S)-Acetoxi-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-oato de metilo:

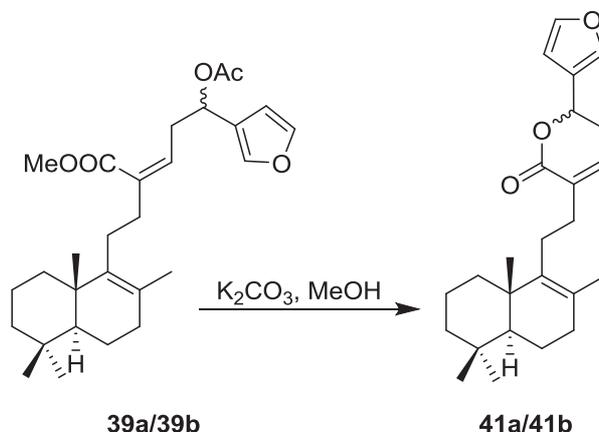
**39a/39b**

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3144, 2928, 2866, 1742, 1717, 1462, 1371, 1236, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.37 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, s, H-18), 5.87 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-14), 5.83 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz, H-16), 3.75 (3H, s, COOMe), 3.20-2.90 (2H, m, H-15), 2.25 (2H, t,  $J = 9.9$  Hz, H-12), 2.10-1.90 (2H, m, H-11), 2.05 (3H, s, MeCOO), 2.00-1.00 (11H, m), 1.55 (3H, s, Me-22), 0.91 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para  $C_{28}H_{40}O_5Na^+$  ( $M+Na^+$ ): 479.2768; encontrado: 479.2768].

**Hidrólisis de 39a/39b: 41a/41b**



Se disuelven 7 mg de **39a/39b** (0.016 mmol) en 0.15 mL de metanol y se añaden 4 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (0.032 mmol). Se deja reaccionar a temperatura ambiente controlando la reacción por CCF. Después se añade agua y se evapora el metanol. Se extrae con AcOEt y se lava con agua y una disolución saturada de NaCl hasta pH neutro de las aguas de lavado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2 mg de la mezcla de productos de lactonización **41a/41b** (0.005 mmol, 33 %).

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21,16(R,S)-olida: **41a/41b**

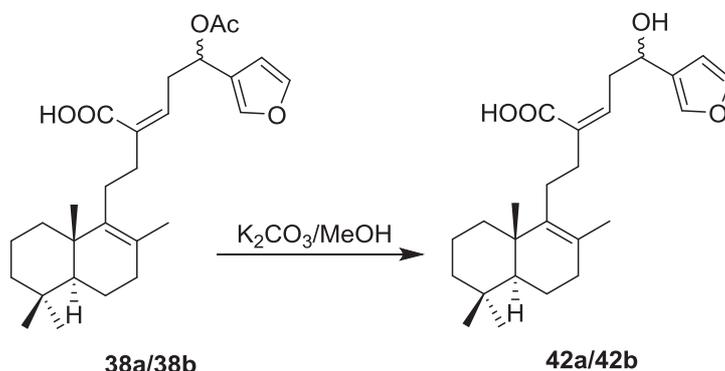
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2855, 1724, 1464, 1377, 1117.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.49 (1H, s, H-20), 7.42 (1H, s, H-19), 6.46 (1H, s ancho, H-18), 6.65-6.60 (1H, m, H-14), 5.39 (1H, dd,  $J_1 = 11.0$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz, H-16), 3.15-3.00 (2H, m, H-15), 2.50-1.00 (15H, m), 1.62 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.9 (C-8), 139.5 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 31.6 (C-12), 133.8 (C-13), 137.2 (C-14), 30.5 (C-15), 72.3 (C-16), 124.0 (C-17), 108.6 (C-18), 143.6 (C-19), 139.9 (C-20), 165.0 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 405.2400; encontrado: 405.2405].

**Hidrólisis de 38a/38b: 42a/42b**



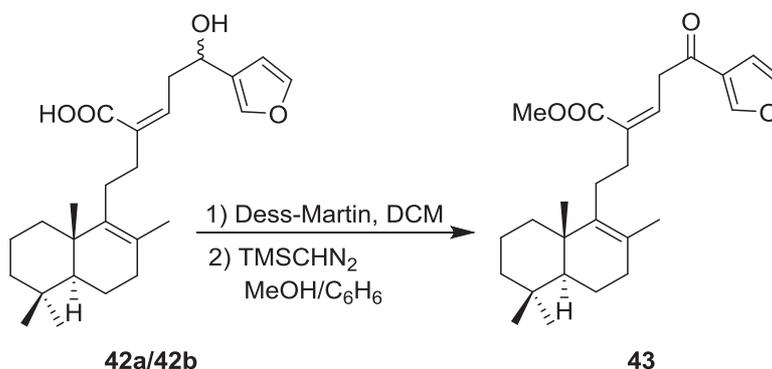
Se disuelven 20 mg de **38a/38b** (0.05 mmol) en 1.4 mL de metanol y se añaden 14 mg de  $K_2CO_3$  anhidro (0.1 mmol). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 7 horas. Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula gota a gota usando una disolución de HCl 0.01M hasta pH 7-6.5. Se extrae con AcOEt y se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 20 mg (0.05 mmol, 100%) de la mezcla de los hidroxiácidos **42a/42b**.

Ácido 16(R,S)-hidroxi-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-óico: **42a/42b**

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 3500-2700, 2924, 2854, 1714, 1456, 1377, 1261, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.41 (1H, s, H-20), 7.40 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 6.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, H-14), 4.85 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-16), 2.95-2.85 (2H, m, H-15), 2.35-2.25 (4H, m, H-11, H-12), 2.05-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**Oxidación y esterificación de 42a/42b: 43**

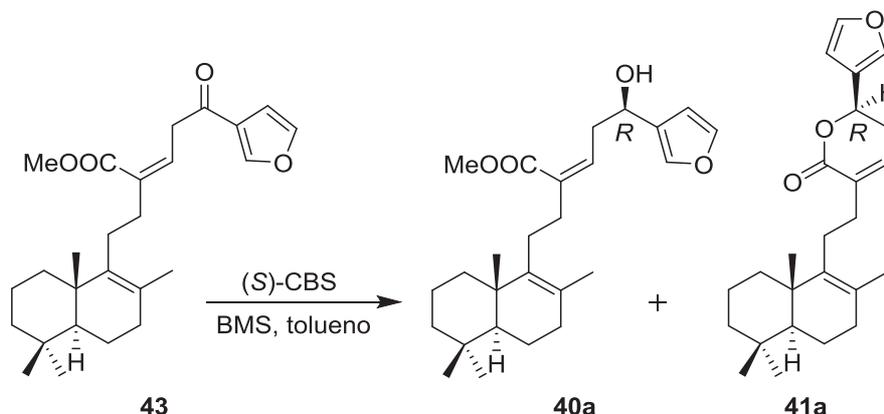


Se disuelven 11 mg de **42a/42b** (0.027 mmol) en 0.5 mL de DCM y se baja la temperatura a 0°C. A esa temperatura se añaden 21 mg de Dess-Martin peyodinano (0.054 mmol), se pone atmósfera de argón y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras ese tiempo, se diluye con AcOEt y se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10%. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente sin llegar a sequedad. Se añaden 0.34 mL de una mezcla MeOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:1, se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura a 0°C. Se adicionan 27 μL de trimetilsilildiazometano 2M en éter (0.054 mmol) y se agita durante 15 minutos. Se evapora el disolvente y se obtienen 9 mg del ester metílico **43** (0.024 mmol, 89%).

**16-Oxo-19,20-epoxi-luffara-8,13,17(20),18-tetraen-21-oato de metilo: 43**

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 8.14 (1H, s, H-20), 7.44 (1H, s, H-18), 6.80 (1H, s, H-19), 6.39 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H-14), 4.05 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H-15), 3.77 (3H, s, COOMe), 2.35-2.25 (4H, m, H-11, H-12), 2.05-1.00 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**Reducción estereoselectiva con (S)-CBS de 43: 40a y 41a**



Se disuelven 40 mg de **43** (0.096 mmol) en 1.9 mL de tolueno seco y se añaden 192  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M de (S)-2-metil-CBS-oxazaborilideno en tolueno (0.192 mmol) en atmósfera de argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esa temperatura se adicionan 192  $\mu\text{L}$  de una disolución 1M de borano-dimetilsulfuro (BMS) en tolueno (0.192 mmol) y se mantiene en agitación a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. Una vez finalizada la reacción se adicionan 2 mL de MeOH y se deja alcanzar temperatura ambiente. Tras 3h agitando a esa temperatura, se añade agua y éter. Se extrae con éter, y el conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. A continuación, el crudo de reacción se hace pasar por una columna de Amberlyst 15 previamente tratada con una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 6% en MeOH hasta pH 11, y posteriormente con MeOH hasta pH neutro. Después de evaporar, el crudo de reacción se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 85:15, aislándose 19 mg de **40a** (0.05 mmol, 52%) y 16 mg de **41a** (0.040 mmol, 42%).

16R-Hidroxi-19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21-oato de metilo: **40a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.3$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3466, 3134, 2928, 1717, 1647, 1437, 1375, 1219, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.40 (1H, s, H-20), 7.39 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s ancho, H-18), 6.00 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, H-14), 4.83-4.78 (1H, m, H-16), 3.77 (3H, s, MeCOO),

2.87-2.83 (2H, m, H-15), 2.30 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz, H-12), 2.00-1.00 (13H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.6 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 28.2 (C-11), 35.3 (C-12), 135.6 (C-13), 136.6 (C-14), 37.9 (C-15), 66.5 (C-16), 128.9 (C-17), 108.5 (C-18), 143.2 (C-19), 138.9 (C-20), 168.9 (C-21), 19.4 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 51.5 (MeCOO).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 437.2662; encontrado: 437.2659].

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21,16(R)-olida: 41a

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.0$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

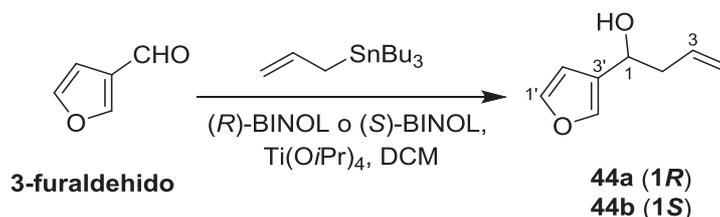
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2924, 2855, 1724, 1464, 1377, 1117.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.49 (1H, s, H-20), 7.42 (1H, s, H-19), 6.46 (1H, s ancho, H-18), 6.65-6.60 (1H, m, H-14), 5.39 (1H, dd,  $J_1 = 11.0$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz, H-16), 3.15-3.00 (2H, m, H-15), 2.50-1.00 (15H, m), 1.62 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.9 (C-8), 139.5 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 31.6 (C-12), 133.8 (C-13), 137.2 (C-14), 30.5 (C-15), 72.3 (C-16), 124.0 (C-17), 108.6 (C-18), 143.6 (C-19), 139.9 (C-20), 165.0 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 405.2400; encontrado: 405.2405].

**Reacción de 3-furaldehído con tributil-alil-estaño: 44a y 44b**



Se disuelven 115 mg de (*R*)-BINOL (0.4 mmol) en 3 mL de DCM y se pone atmósfera de argón. Seguidamente se adicionan 62  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (0.2 mmol) pasando la disolución a un color rojo-marrón. Se deja agitando durante una hora y se añaden 162  $\mu\text{L}$  de 3-furaldehído (2 mmol), se baja la temperatura a 0°C, y se adiciona lentamente 700  $\mu\text{L}$  del tributil-alil-estaño (2.2 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez pasado este tiempo se adicionan 3 mL de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agita durante una hora más. Por último, se seca el bruto de reacción sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2, aislando 221 mg del alcohol **44a** (1.6 mmol, 80%).

Se disuelven 173 mg de (*S*)-BINOL (0.6 mmol) en 9 mL de DCM y se pone atmósfera de argón. Seguidamente se adicionan 93  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (0.3 mmol) pasando la disolución a un color rojo-marrón. Se deja agitando durante una hora y se añaden 243  $\mu\text{L}$  de 3-furaldehído (3 mmol), se baja la temperatura a 0°C, y se adiciona lentamente 1 mL del organoestannano (3.3 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez pasado este tiempo se adicionan 5 mL de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agita durante una hora más. Por último, se seca el bruto de reacción sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2, aislando 249 mg del alcohol **44b** (1.8 mmol, 60%).

1-(3'-Furil)-3-buten-1*R*-ol: 44a

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.7 \text{ (c 1.0, CHCl}_3\text{)}.$$

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 3078, 2909, 1641, 1503, 1159, 1024, 911, 795, 600.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.33 (2H, s, H-1', H-4'), 6.36 (1H, s, H-2'), 5.76 (1H, tdd,  $J_1= 17.2$  Hz,  $J_2= 10.2$  Hz,  $J_3 = 6.8$  Hz, H-3), 5.10 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H<sub>A</sub>-4), 5.09 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-4), 4.63 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-1), 2.45 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 66.0 (C-1), 42.3 (C-2), 134.2 (C-3), 118.1 (C-4), 143.1 (C-1'), 108.6 (C-2'), 128.5 (C-3'), 139.0 (C-4').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}^+$  (M+Na<sup>+</sup>): 161.0573; encontrado: 161.0583].

1-(3'-Furil)-3-buten-1S-ol: 44b

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.4$  (c 3.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

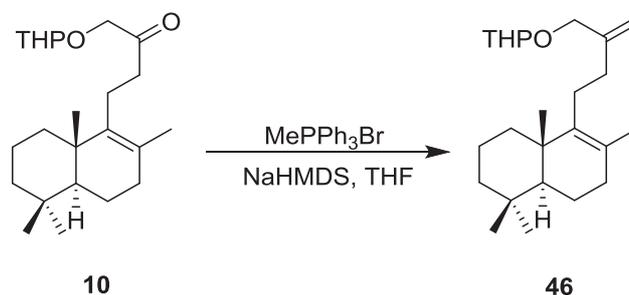
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 3078, 2909, 1641, 1503, 1159, 1024, 911, 795, 600.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.33 (2H, s, H-1', H-4'), 6.36 (1H, s, H-2'), 5.76 (1H, tdd,  $J_1= 17.2$  Hz,  $J_2= 10.2$  Hz,  $J_3 = 6.8$  Hz, H-3), 5.10 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H<sub>A</sub>-4), 5.09 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-4), 4.63 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-1), 2.45 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-2).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 66.0 (C-1), 42.3 (C-2), 134.2 (C-3), 118.1 (C-4), 143.1 (C-1'), 108.6 (C-2'), 128.5 (C-3'), 139.0 (C-4').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}^+$  (M+Na<sup>+</sup>): 161.0573; encontrado: 161.0583].

**Reacción de Wittig de 10: 46**



Se prepara una suspensión de bromuro de trifenilmetilfosfonio (73 mg, 0.185 mmol) en 0.35 ml de THF en atmósfera de argón, a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se adicionan lentamente 308  $\mu\text{L}$  de NaHMDS (0.185 mmol) obteniendo una disolución amarilla. Se calienta a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añade una disolución de **10** (52 mg, 0.142 mmol) en 0.1 mL de THF. Se calienta otra vez a temperatura ambiente y se agita a esa temperatura controlando el progreso de la reacción por CCF. Una vez finalizada se enfría la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añaden 1 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se extrae con AcOEt y el conjunto de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 21 mg de **46** (57 %).

**15-Nor-16-(2-tetrapiraniloxi)-labda-8,13-dieno: 46**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89.7$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

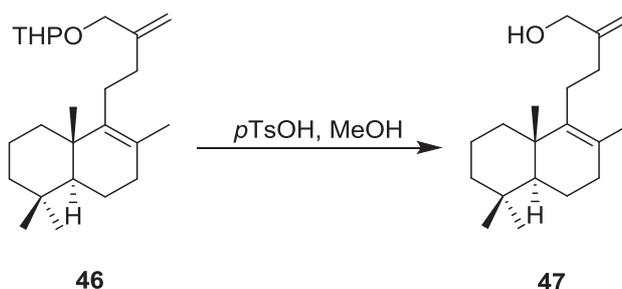
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3075, 2941, 1684, 1647, 1456, 1375, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.03 (1H, s,  $\text{H}_{\text{A}-14}$ ), 4.92 (1H, s,  $\text{H}_{\text{B}-14}$ ), 4.62 (1H, s ancho,  $\text{H}-2'$ ), 4.21 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{A}-16}$ ), 3.93 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{B}-16}$ ), 3.53-3.50 (2H, m,  $\text{H}-6'$ ), 2.20-1.00 (21H, m), 1.58 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.0 (C-8), 140.2 (C-9), 39.0 (C-10), 26.7 (C-11), 34.0 (C-12), 147.0 (C-13), 110.3 (C-14), 69.7 (C-16), 19.4 (C-17), 33.3 (C-18), 21.7 (C-19), 20.0 (C-20), 97.8 (C-2'), 30.6/30.4 (C-3'), 25.6/25.5 (C-4'), 19.3 (C-5'), 62.0 (C-6').

**EMARIE** [calculado para  $C_{25}H_{38}O_3NH_4$  ( $M+NH_4$ ): 378.3367; encontrado: 378.3375].

**Reacción de 46 con *p*TsOH: 47**



Se disuelven 27 mg de **46** (0.08 mmol) en 7.5 mL de MeOH y se añaden 4 mg (0,023 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se mantiene agitando la mezcla durante 4 horas. Una vez finalizada la transformación se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtuvieron 22 mg (0.08 mmol, 100%) de **47**.

**15-Nor-labda-8,13-dien-16-ol: 47**

$[\alpha]_D^{20} = +40.8$  (c 0.9,  $CHCl_3$ ).

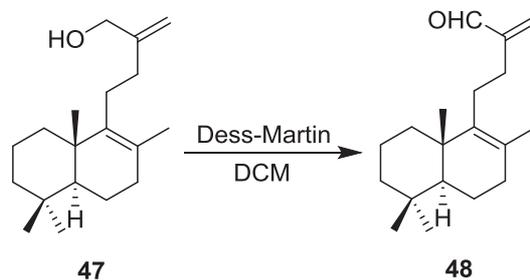
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 3343, 3075, 2926, 1653, 1458, 1373, 1070, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.01 (1H, s,  $H_A$ -14), 4.90 (1H, s,  $H_B$ -14), 4.10 (2H, s, H-21), 2.20-1.00 (15H, m), 1.57 (3H, s, Me-17), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 26.6 (C-11), 33.6 (C-12), 149.9 (C-13), 108.4 (C-14), 65.9 (C-16), 19.4 (C-17), 33.3 (C-18), 21.7 (C-19), 20.1 (C-20).

**EMARIE** [calculado para  $C_{19}H_{32}ONa^+$  ( $M+Na^+$ ): 299.2345; encontrado: 299.2342].

**Oxidación de 47 con DMP: 48**



A una disolución de 70 mg de **47** (0.21 mmol) en 10.4 mL de DCM se le añaden 132 mg (0.32 mmol) de Dess-Martin peryodinano y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> 10% y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% 1:1. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 58 mg (0.21 mmol, 100%) de **48**.

**15-Nor-labda-8,13-dien-16-al: 48**

$[\alpha]_D^{20} = +47.0$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

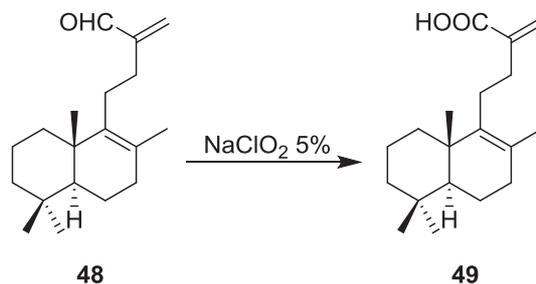
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3080, 2928, 2696, 1694, 1628, 1458, 1441, 1366.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 9.54 (1H, s, H-16), 6.26 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 5.97 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 2.35-1.00 (15H, m), 1.59 (3H, s, Me-17), 0.94 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.7 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 26.5 (C-11), 28.8 (C-12), 150.9 (C-13), 133.4 (C-14), 194.7 (C-16), 19.5 (C-17), 33.3 (C-18), 21.7 (C-19), 20.0 (C-20).

**EMARIE** [calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>ONa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 297.2189; encontrado: 297.2193].

**Oxidación del aldehído 48 con NaClO<sub>2</sub>: 49**



A una disolución de **48** (17 mg, 0.062 mmol) en 0.8 mL de *t*BuOH se le añaden 162  $\mu$ L de 2-metil-2-buteno, una disolución de fosfato sódico monobásico en agua (30 mg en 0.22 mL) y 152  $\mu$ L de NaClO<sub>2</sub> al 5% en agua (0.124 mmol) y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez finalizada la reacción se añade agua y se acidula con HCl 2M. Se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 18 mg (0.062 mmol, 100%) del ácido **49**.

**Ácido 15-nor-labda-8,13-dien-21-oico: 49**

$[\alpha]_D^{20} = +49.7$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

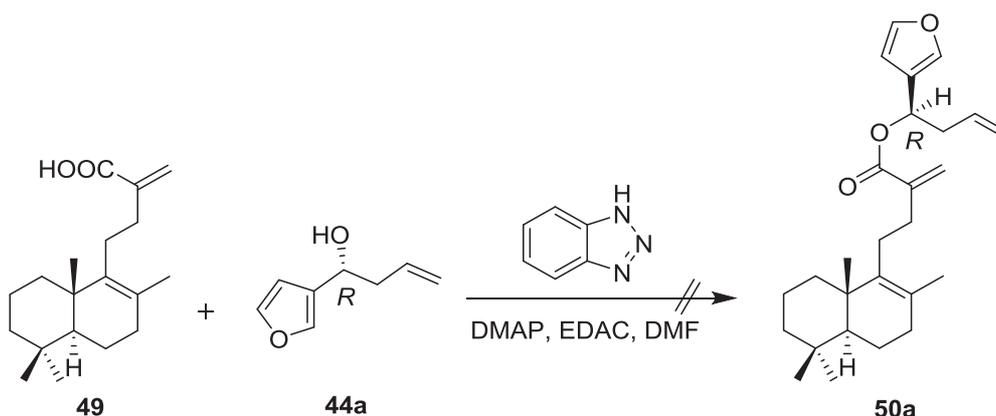
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3500-2600, 2926, 1694, 1628, 1456, 1375, 1202.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.28 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 5.67 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 2.50-1.00 (15H, m), 1.60 (3H, s, Me-17), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.8 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.7 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 32.3 (C-12), 140.8 (C-13), 126.5 (C-14), 172.7 (C-16), 19.5 (C-17), 33.3 (C-18), 21.7 (C-19), 20.1 (C-20).

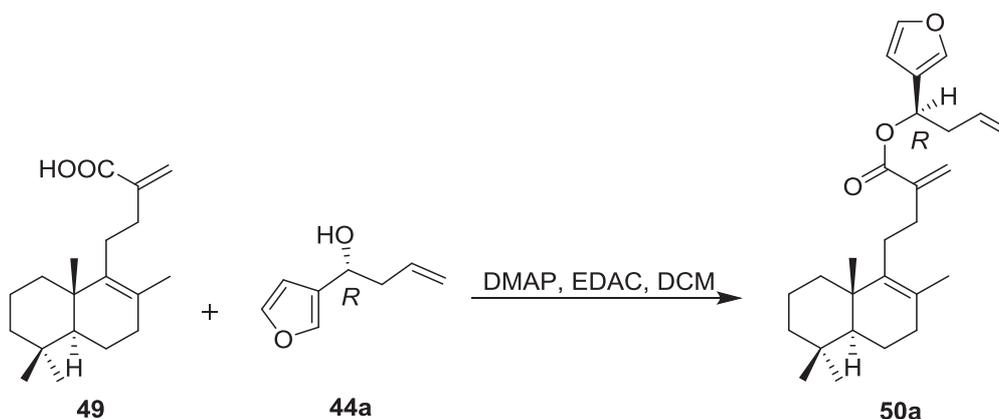
**EMARIE** [calculado para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 313.2138; encontrado: 313.2139].

**Esterificación de 49 con los alcoholes 44a y 44b: 50a y 50b**



Procedimiento A

A una disolución de **49** (19 mg, 0.062 mmol), benzotriazol (19 mg, 0.14 mmol), **44a** (9 mg, 0.062 mmol) y DMAP (21.6  $\mu$ L, 0.124 mmol) en 0.6 mL de DMF, se le añaden 26 mg de EDAC (0.14 mmol) y se agita a temperatura ambiente en atmósfera anhidra. El progreso de la reacción se controla por CCF, y una vez finalizada se añaden 2 mL de agua, y se extrae con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se lava con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. No se produjo reacción de esterificación.



Procedimiento B

A una disolución de **49** (19 mg, 0.062 mmol), DMAP (10 mg, 0.062 mmol) y EDAC (13 mg, 0.062 mmol) en 0.6 mL de DCM y bajo atmósfera de argón se le añaden por canula 9 mg de **44a** (0.062 mmol) disueltos en 0.3 mL de DCM. Tras 12 h agitando la mezcla se pasa por una columna con 1 g de gel de sílice usando como eluyente una mezcla AcOEt/DCM 1:9. Después

de evaporar el disolvente se cromatografía a través de sílica gel eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 98:2, aislando 4 mg de **50a** (0.01 mmol, 16%).

15-Vinil-19,20-epoxi-14,15-seco-luffara-8,13,17(20),18-tetraen-21,16R-olida: 50a

$[\alpha]_D^{20} = +74.7$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

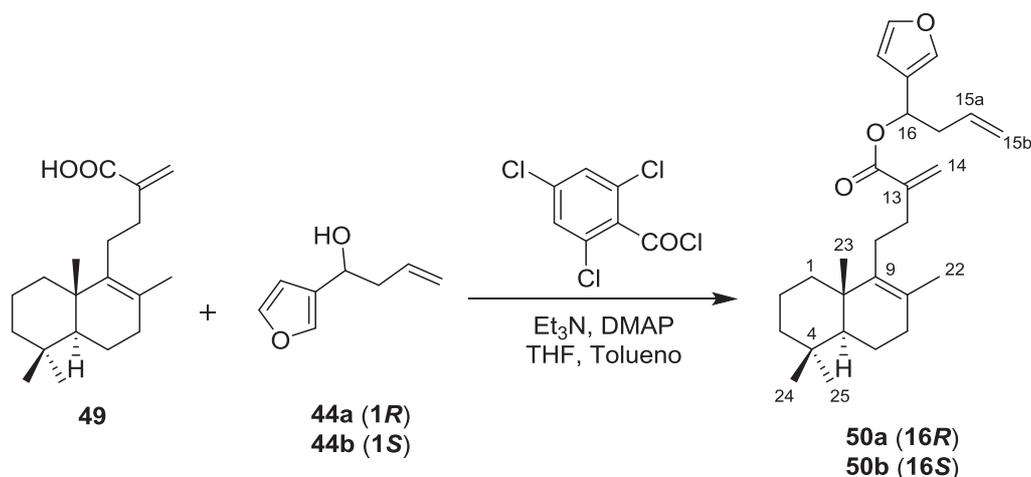
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3080, 2938, 1717, 1630, 1504, 1177, 1024, 874.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.37 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 6.14 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 5.93 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz, H-16), 5.76 (1H, tdd,  $J_1 = 17.5$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz,  $J_3 = 6.9$  Hz, H-15a), 5.54 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 5.12 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz, H<sub>A</sub>-15b), 5.08 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, H<sub>B</sub>-15b), 3.75-3.55 (2H, m, H-15), 2.40-1.00 (15H, m), 1.59 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.6 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 32.8 (C-12), 141.5 (C-13), 124.6 (C-14), 39.3 (C-15), 133.1 (C-15a), 118.1 (C-15b), 68.0 (C-16), 124.5 (C-17), 108.9 (C-18), 143.1 (C-19), 140.3 (C-20), 166.5 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 433.2713; encontrado: 433.2718].

**Esterificación de 49 con 44a y 44b en las condiciones de Yamaguchi: 50a y 50b**



- Se disuelve **49** (89 mg, 0.3 mmol) en 5.9 mL de THF, se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura a 0°C. A continuación se añaden 210 µL de Et<sub>3</sub>N (1.5 mmol) y 97 µL de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.6 mmol), y se agita a esa temperatura durante 1 hora. Una vez se haya consumido **49**, se evapora el disolvente y crudo resultante se disuelve en 3.5 mL de tolueno. Se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura de nuevo a 0°C. A continuación se añade rápidamente una disolución de **44a** (71 mg, 0.51 mmol) y DMAP (115 mg, 0.9 mmol) en 3.1 mL de tolueno. Tras 5 min. de agitación, se diluye la mezcla con AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y otra de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/benceno 8:2, obteniendo 81 mg de **50a** (0.2 mmol, 67%).

- Se disuelve **49** (110 mg, 0.37 mmol) en 7.3 mL de THF, se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura a 0°C. A continuación se añaden 260 µL de Et<sub>3</sub>N (1.86 mmol) y 120 µL de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0.74 mmol), y se agita a esa temperatura durante 30 min. Una vez se haya consumido **49**, se evapora el disolvente y crudo resultante se disuelve en 4.3 mL de tolueno. Se pone atmósfera de argón y se baja la temperatura de nuevo a 0°C. A continuación se añade rápidamente una disolución de **44b** (52 mg, 0.37 mmol) y DMAP (89 mg, 0.7 mmol) en 2.4 mL de tolueno. Tras 5 min. de agitación, se diluye la mezcla con AcOEt y se lava con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y otra de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/benceno 8:2, obteniendo 60 mg de **50b** (0.15 mmol, 50%).

15-Vinil-19,20-epoxi-14,15-seco-luffara-8,13,17(20),18-tetraen-21,16S-olida: 50b

$[\alpha]_D^{20} = +21.9$  (c 0.02,  $\text{CHCl}_3$ ).

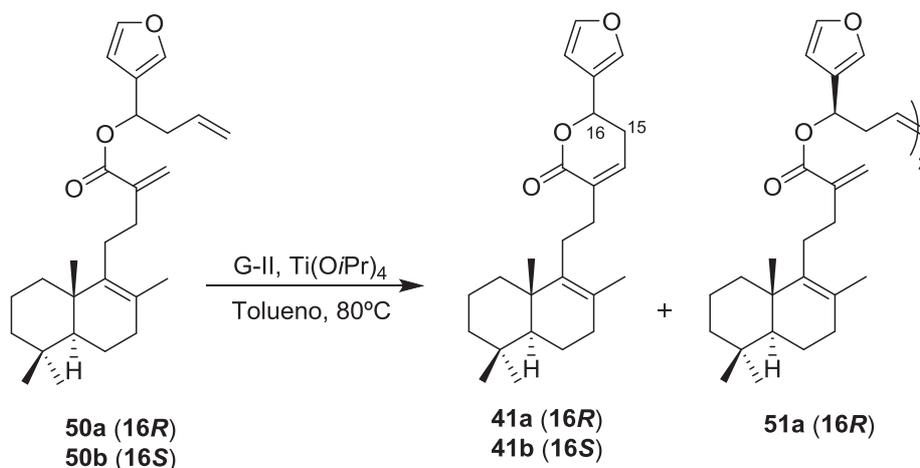
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3080, 2938, 1717, 1630, 1504, 1177, 1024, 874.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.37 (1H, s, H-19), 6.41 (1H, s, H-18), 6.14 (1H, s,  $\text{H}_A$ -14), 5.93 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz, H-16), 5.76 (1H, tdd,  $J_1 = 17.5$  Hz,  $J_2 = 11.0$  Hz,  $J_3 = 6.9$  Hz, H-15a), 5.54 (1H, s,  $\text{H}_B$ -14), 5.12 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz,  $\text{H}_A$ -15b), 5.08 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{H}_B$ -15b), 3.75-3.55 (2H, m, H-15), 2.40-1.00 (15H, m), 1.59 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.6 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 32.8 (C-12), 141.5 (C-13), 124.6 (C-14), 39.3 (C-15), 133.1 (C-15a), 118.1 (C-15b), 68.0 (C-16), 124.5 (C-17), 108.9 (C-18), 143.1 (C-19), 140.3 (C-20), 166.5 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 433.2713; encontrado: 433.2718].

Reacción de metátesis de 50a y 50b: 41a y 41b



- Se disuelven 20 mg de **50a** (0.049 mmol) en 49 mL de tolueno en atmósfera de argón, se añaden 47  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (0.15 mmol) y se calienta a  $80^\circ\text{C}$  durante 1 h. A continuación se

adicionan por cánula 10 mg de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0.01 mmol, 20%) disueltos en 1 mL de tolueno en atmósfera de argón. Se agita durante 29 h a 80 °C. Pasado ese tiempo se deja enfriar y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 98:2, aislando 9 mg de **41a** (0.024 mmol, 62%), 6 mg de **51a** (0.007 mmol, 18%) y recuperando 4 mg de **50a**.

- Se disuelven 60 mg de **50b** (0.147 mmol) en 147 mL de tolueno en atmósfera de argón, se añaden 141 µL de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (0.45 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 h. A continuación se adicionan por cánula 31 mg de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0.03 mmol, 20%) disueltos en 2 mL de tolueno en atmósfera de argón. Se agita durante 23 h a 80 °C. Pasado ese tiempo se deja enfriar y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 98:2, aislando 22 mg de **41b** (0.057 mmol, 47%) y recuperando 5 mg de **50b**.

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21,16R-olida: **41a**

$[\alpha]_D^{20} = + 56.0$  (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2924, 2855, 1724, 1464, 1377, 1117.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.49 (1H, s, H-20), 7.42 (1H, s, H-19), 6.46 (1H, s ancho, H-18), 6.65-6.60 (1H, m, H-14), 5.39 (1H, dd,  $J_1 = 11.0$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz, H-16), 3.15-3.00 (2H, m, H-15), 2.50-1.00 (15H, m), 1.62 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.9 (C-8), 139.5 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 31.6 (C-12), 133.8 (C-13), 137.2 (C-14), 30.5 (C-15), 72.3 (C-16), 124.0 (C-17), 108.6 (C-18), 143.6 (C-19), 139.9 (C-20), 165.0 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 405.2400; encontrado: 405.2405].

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21,16S-olida: 41b

$[\alpha]_D^{20} = -2.2$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2924, 2855, 1724, 1464, 1377, 1117.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.49 (1H, s, H-20), 7.42 (1H, s, H-19), 6.46 (1H, s ancho, H-18), 6.65-6.60 (1H, m, H-14), 5.39 (1H, dd,  $J_1 = 11.0$  Hz,  $J_2 = 4.1$  Hz, H-16), 3.15-3.00 (2H, m, H-15), 2.50-1.00 (15H, m), 1.62 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.9 (C-8), 139.5 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 31.6 (C-12), 133.8 (C-13), 137.2 (C-14), 30.5 (C-15), 72.3 (C-16), 124.0 (C-17), 108.6 (C-18), 143.6 (C-19), 139.9 (C-20), 165.0 (C-21), 19.6 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 405.2400; encontrado: 405.2405].

Compuesto 51a

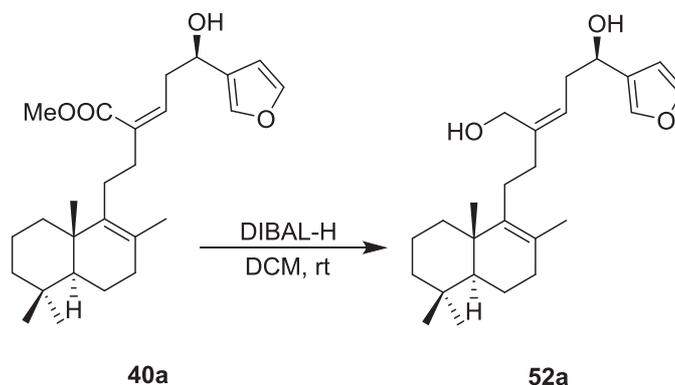
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3140, 2934, 1717, 1630, 1456, 1175, 1024, 874.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.37 (1H, s, H-20), 7.35 (1H, s, H-19), 6.35 (1H, s ancho, H-18), 6.11 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 5.82 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-16), 5.54 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 5.45 (1H, s ancho, H-15a), 2.65-2.50 (2H, m, H-15), 2.31 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz, H-12), 2.20-1.00 (13H, m), 1.59 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.6 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 27.7 (C-11), 32.8 (C-12), 141.4 (C-13), 124.6 (C-14), 38.0 (C-15), 128.3 (C-15a), 68.1 (C-16), 124.4 (C-17), 108.9 (C-18), 143.1 (C-19), 140.3 (C-20), 166.4 (C-21), 19.5 (C-22), 20.0 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>52</sub>H<sub>72</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 815.5221; encontrado: 815.5224].

**Reducción de 40a con DIBAL-H: 52a y 41a**



A una disolución de **40a** (14 mg, 0.034 mmol) en 0.3 mL de DCM seco y en atmósfera de argón se le añaden gota a gota 204  $\mu\text{L}$  (0.204 mmol) de una disolución 1M de DIBAL-H en hexano. Se mantiene en agitación durante 1.5 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo se diluye con AcOEt y se añade 1 mL de una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita durante 15 minutos. A continuación se extrae con AcOEt, el conjunto de fases orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  6%, agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 9:1, obteniendo 11 mg de **52a** (0.029 mmol, 85 %).

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraeno-16R,21-diol: 52a

$[\alpha]_D^{20} = +51.2$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3345, 2928, 2866, 1456, 1161, 1024.

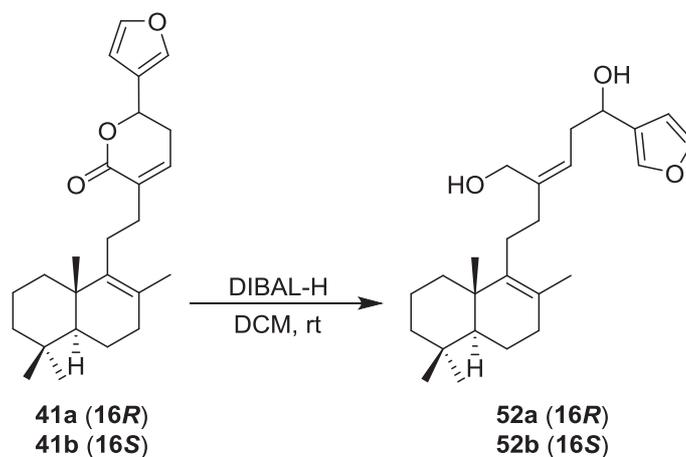
**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.40 (2H, s, H-19, H-20), 6.41 (1H, s, H-18), 5.41 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, H-14), 4.73 (1H, dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz, H-16), 4.20 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 4.05 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 2.60-2.50 (4H, m, H-15), 2.20-2.10 (3H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 27.4 (C-11), 37.1 (C-

12), 144.0 (C-13), 123.0 (C-14), 36.3 (C-15), 66.0 (C-16), 128.7 (C-17), 108.5 (C-18), 143.3 (C-19), 138.9 (C-20), 60.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $C_{25}H_{38}O_3Na^+$  ( $M+Na^+$ ): 409.2713; encontrado: 409.2695].

### Reducción de 41a y 41b con DIBAL-H: 52a y 52b



- A una disolución de **41a** (3 mg, 0.008 mmol) en 220  $\mu$ L de DCM seco y en atmósfera de argón se le añaden gota a gota 48  $\mu$ L (0.048 mmol) de una disolución 1M de DIBAL-H en hexano. Se mantiene en agitación durante ,5 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo se diluye con AcOEt y se añade 1 mL de una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita durante 15 minutos. A continuación se extrae con AcOEt , el conjunto de fases orgánicas se lavan con  $NaHCO_3$  6%,  $H_2O$  y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 3 mg del diol **52a** (0.007 mmol, 95%).

- A una disolución de **41b** (10 mg, 0.026 mmol) en 700  $\mu$ L de DCM seco y en atmósfera de argón se le añaden gota a gota 156  $\mu$ L (0.156 mmol) de una disolución 1M de DIBAL-H en hexano. Se mantiene en agitación durante 3.5 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo se diluye con AcOEt y se añade 2 mL de una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita durante 15 minutos. A continuación se extrae con AcOEt , el conjunto de fases orgánicas se lavan con  $NaHCO_3$  6%,  $H_2O$  y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 10 mg del diol **52b** (0.025 mmol, 96%).

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-16S,21-diol: 52b

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

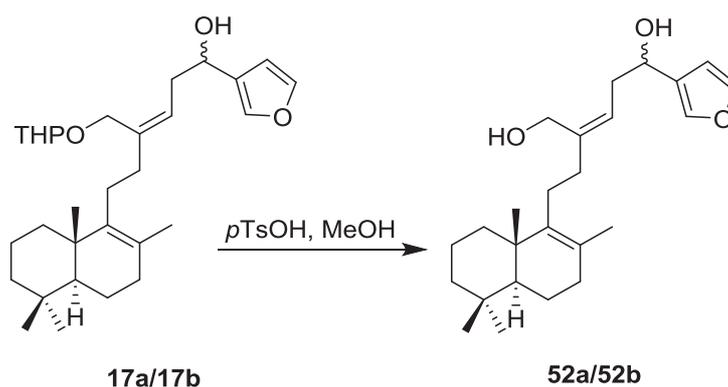
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3345, 2928, 2866, 1456, 1161, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.40 (2H, s, H-19, H-20), 6.41 (1H, s, H-18), 5.41 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, H-14), 4.73 (1H, dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz, H-16), 4.20 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.05 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.60-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 27.4 (C-11), 37.1 (C-12), 144.0 (C-13), 123.0 (C-14), 36.3 (C-15), 66.0 (C-16), 128.7 (C-17), 108.5 (C-18), 143.3 (C-19), 138.9 (C-20), 60.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 409.2713; encontrado: 409.2695].

Reacción de 17a/17b con *p*TsOH: 52a/52b



Se disuelven 14 mg de **17a/17b** (0.03 mmol) en 3.5 mL de MeOH y se añaden 1 mg (0.005 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se mantiene agitando la mezcla durante 48 horas. Una vez finalizada la transformación se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de

fases orgánicas se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtuvieron 7 mg de **52a/52b** (66 %).

19,20-Epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-16(R,S),21-diol: 52a/52b

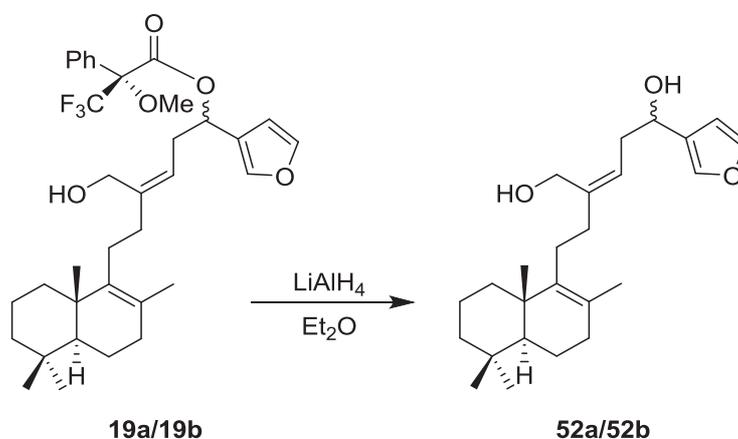
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3345, 2928, 2866, 1456, 1161, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.40 (2H, s, H-19, H-20), 6.41 (1H, s, H-18), 5.41 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, H-14), 4.73 (1H, dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz, H-16), 4.20 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.05 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.60-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 27.4 (C-11), 37.1 (C-12), 144.0 (C-13), 123.0 (C-14), 36.3 (C-15), 66.0 (C-16), 128.7 (C-17), 108.5 (C-18), 143.3 (C-19), 138.9 (C-20), 60.2 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 409.2713; encontrado: 409.2695].

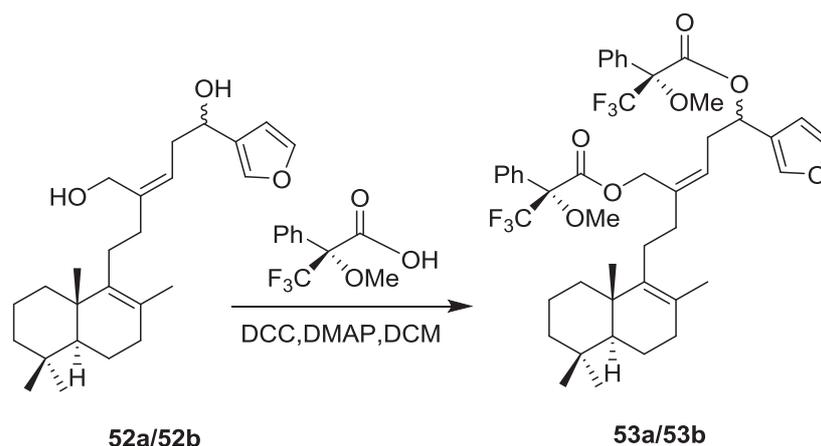
Reducción del éster **19a/19b** con LiAlH<sub>4</sub>: **52a/52b**



A una disolución de 19 mg de **19a/19b** (0.03 mmol) en 2.2 mL de éter enfriada a 0°C se añaden 12 mg de LiAlH<sub>4</sub> (0.3 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se

añade AcOEt húmedo y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtra a vacío sobre Celita<sup>®</sup> lavando con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente y se obtienen 12 mg (0.03 mmol, 100%) de **52a/52b**.

**Reacción de 52a/52b con el ácido de Mosher: 53a/53b**



A una disolución de 7 mg de **52a/52b** (0.017 mmol) en 0.6 mL de DCM seco se añaden 9 mg de ácido *R*- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (0.04 mmol) y 1 mg de dimetilamino piridina (0,006 mmol). Tras bajar la temperatura de la mezcla a 0°C y poner atmósfera de argón, se añaden 38  $\mu$ L de diciclohexilcarbodiimida (0.38 mmol). Pasados 90 minutos a esa temperatura, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 24 h. Finalizada la reacción, se filtra la mezcla a un embudo de decantación lavando con AcOEt. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 10%, agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 6 mg de **53a/53b** (45 %).

Di-(*R*- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil-fenil)-acetato de 19,20-epoxi-luffara-8,13*Z*,17(20),18-tetraen-16(*R,S*),21-diol: **53a/53b**

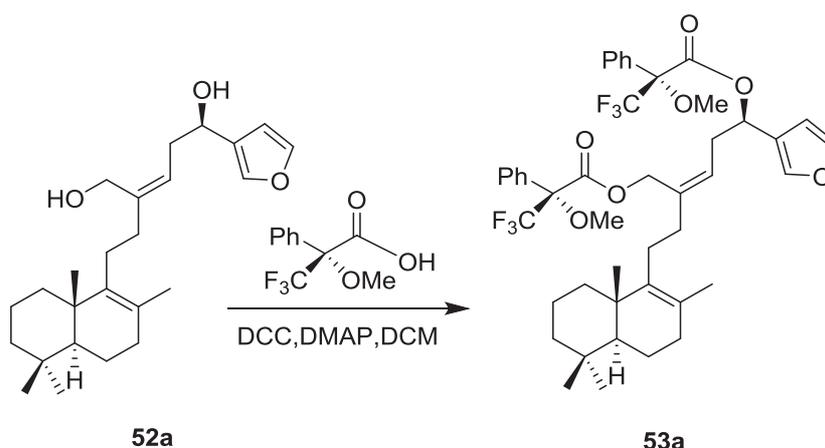
$[\alpha]_D^{20} = +28.7$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2859, 1748, 1668, 1456, 1271, 1169, 1022.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 7.45-7.30 (12H, m, H-19, H-20, Ph-), 6.39 (1H, s, H-18, 16R, minor.), 6,27 (1H, s, H-18, 16S, mayor.), 5.98 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, H-16 mayor.), 5.97 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, H-16 minor.), 5.46 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-14, mayor.), 5.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-14, minor.), 4.83 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H<sub>A</sub>-21, mayor.), 4.78 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H<sub>A</sub>-21, minor.), 4.70 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H<sub>B</sub>-21, mayor.), 4.63 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H<sub>B</sub>-21, minor.), 3.51 (3H, s, MeO-), 3.50 (6H, s, MeO-), 3.45 (3H, s, MeO-), 2.85-2.60 (2H, m, H-15), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.54 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>7</sub>F<sub>6</sub> (M+NH<sub>4</sub>): 836.3956; encontrado: 836.3985].

#### Reacción de 52a con el ácido de Mosher: 53a



A una disolución de 5 mg de **52a** (0.013 mmol) en 0.45 mL de DCM seco se añaden 7 mg de ácido *R*-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético (0.03 mmol) y 1 mg de dimetilamino piridina (0,005 mmol). Tras bajar la temperatura de la mezcla a 0°C y poner atmósfera de argón, se añaden 28 μL de diciclohexilcarbodiimida (0,28 mmol). Pasados 90 minutos a esa temperatura, se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 24 h. Finalizada la reacción, se filtra la mezcla a un embudo de decantación lavando con AcOEt. Se añade agua y se extrae con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se lava con HCl 2M, NaHCO<sub>3</sub> 10%, agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 9 mg de **53a** (80%).

Di-(*R*- $\alpha$ -metoxy- $\alpha$ -trifluorometil-fenil)-acetato de 19,20-epoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen- 16*R*,21-diol: 53<sup>a</sup>

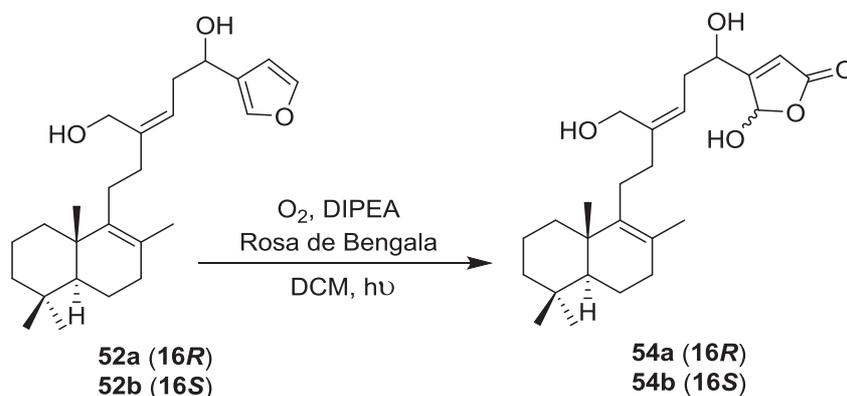
$[\alpha]_D^{20} = +12.3$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3065, 2926, 2855, 1748, 1670, 1464, 1271, 1169, 1022.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.45-7.30 (12H, m, H-19, H-20, Ph-), 6.39 (1H, s, H-18), 5.97 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz, H-16), 5.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, H-14), 4.78 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.63 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.50 (3H, s, MeO-), 3.45 (3H, s, MeO-), 2.85-2.60 (2H, m, H-15), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.54 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>7</sub>F<sub>6</sub> (M+NH<sub>4</sub>): 836.3956; encontrado: 836.3985].

**Oxidación de 52a y 52b con <sup>1</sup>O<sub>2</sub>: 54a y 54b**



- Sobre una disolución de **52a** (15 mg, 0.038 mmol) en 5.6 mL de DCM se añaden 74  $\mu\text{L}$  de DIPEA (0.38 mmol) y rosa de Bengala (1 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear O<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación la disolución se enfría a -78°C y, bajo atmosfera de O<sub>2</sub>, se irradia con una lámpara de 200W durante 5 horas. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada la reacción, se deja que alcance temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de ácido oxálico (5 mL). Tras 30 minutos de agitación vigorosa se añade agua y se

extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra a través de gel de sílice y se evapora el disolvente. Obteniéndose 16 mg (0.038 mmol, 100%) de **54a**.

- Sobre una disolución de **52b** (8 mg, 0.021 mmol) en 3 mL de DCM se añaden 40 µL de DIPEA (0.21 mmol) y rosa de Bengala (1 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear O<sub>2</sub> durante 10 minutos. A continuación la disolución se enfría a -78°C y, bajo atmosfera de O<sub>2</sub>, se irradia con una lámpara de 200W durante 5 horas. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada la reacción, se deja que alcance temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de ácido oxálico (5 mL). Tras 30 minutos de agitación vigorosa se añade agua y se extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra a través de gel de sílice y se evapora el disolvente. Obteniéndose 9 mg (0.021 mmol, 100%) de **54b**.

16R,20(R,S),21-Trihidroxi-luffara-8,13Z,17(18)-trien-19,20-olida: 54a

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3308, 2924, 2851, 1748, 1456, 1261, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.17 (1H, s, H-20), 6.03 (1H, s, H-18), 5.45-5.35 (1H, m, H-14), 4.80-4.70 (1H, m, H-16), 4.25-4.00 (2H, m, H-21), 2.65-2.55 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 36.7 (C-1), 19.0 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.7 (C-7), 126.2 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 37.4 (C-12), 144.0 (C-13), 122.5 (C-14), 33.6 (C-15), 68.1 (C-16), 167.7 (C-17), 117.8 (C-18), 167.8 (C-19), 98.0 (C-20), 60.0 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

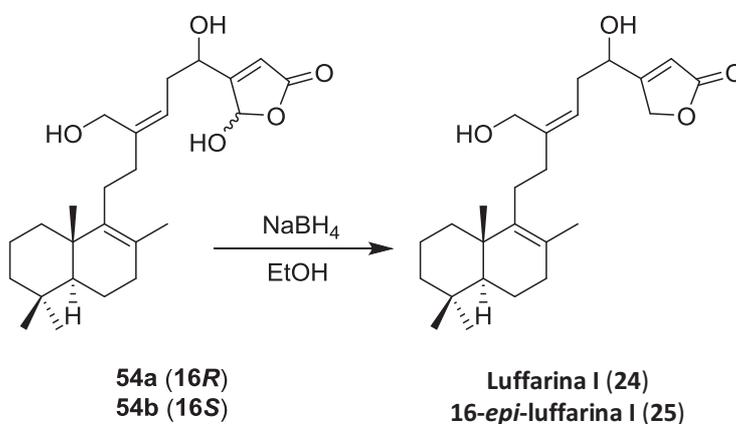
16S,20(R,S),21-Trihidroxi-luffara-8,13Z,17(18)-trien-19,20-olida: 54b

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3308, 2924, 2851, 1748, 1456, 1261, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.17 (1H, s, H-20), 6.03 (1H, s, H-18), 5.45-5.35 (1H, m, H-14), 4.80-4.70 (1H, m, H-16), 4.25-4.00 (2H, m, H-21), 2.65-2.55 (2H, m, H-15), 2.20-2.10 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 36.7 (C-1), 19.0 (C-2), 42.0 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.7 (C-7), 126.2 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 37.4 (C-12), 144.0 (C-13), 122.5 (C-14), 33.6 (C-15), 68.1 (C-16), 167.7 (C-17), 117.8 (C-18), 167.8 (C-19), 98.0 (C-20), 60.0 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**Reducción de 54a y 54b con  $\text{NaBH}_4$ : Luffarina I (24) y 16-*epi*-luffarina I (25)**



- A una disolución de 7 mg de **54a** (0.017 mmol) en 1.1 mL de etanol absoluto enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añaden 2 mg de  $\text{NaBH}_4$  (0.061 mmol). Se deja reaccionar a esa temperatura durante 5 minutos. Tras ese tiempo se añade agua y se acidula con  $\text{HCl}$  2M. Se extrae con  $\text{AcOEt}$  y el conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y se obtienen 5 mg de **24** (0.012 mmol, 71 %).

- A una disolución de 7 mg de **54a** (0.017 mmol) en 1.2 mL de etanol absoluto enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añaden 2 mg de  $\text{NaBH}_4$  (0.061 mmol). Se deja reaccionar a esa temperatura durante 5 minutos. Tras ese tiempo se añade agua y se acidula con  $\text{HCl}$  2M. Se extrae con  $\text{AcOEt}$  y el conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente y se obtienen 5 mg de **25** (0.011 mmol, 66 %).

16R,21-Dihidroxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: Luffarina I (24)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69.0$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3387, 2926, 2866, 1780, 1748, 1638, 1456, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.99 (1H, s ancho, H-18), 5.40 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz, H-14), 4.89 (2H, s ancho, H-20), 4.66 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz, H-16), 4.22 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -21), 4.14 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -21), 2.60-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.4 (C-8), 139.7 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 37.6 (C-12), 145.1 (C-13), 121.8 (C-14), 35.1 (C-15), 67.4 (C-16), 172.3 (C-17), 114.9 (C-18), 173.6 (C-19), 71.3 (C-20), 60.3 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 425.2662; encontrado: 425.2671].

16S,21-Dihidroxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: 16-*epi*-luffarina I (25)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ )

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3387, 2926, 2866, 1780, 1748, 1638, 1456, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.99 (1H, s ancho, H-18), 5.40 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz, H-14), 4.89 (2H, s ancho, H-20), 4.66 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz, H-16), 4.22 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -21), 4.14 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -21), 2.60-2.50 (2H, m, H-15), 2.20-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 2.00-1.00 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

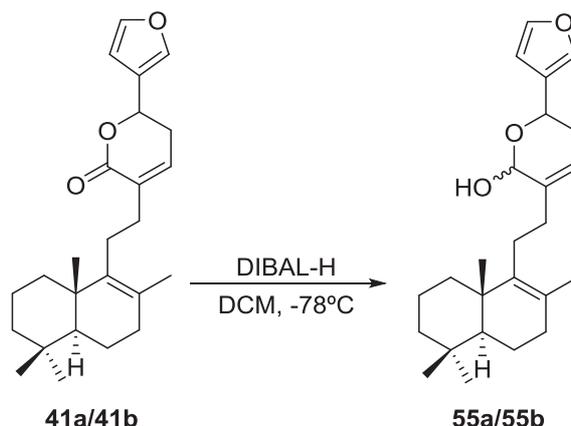
**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.3 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 37.7 (C-12), 145.1 (C-13), 121.6 (C-14), 35.1 (C-15), 67.2 (C-16), 172.7 (C-17), 114.8 (C-18), 173.3 (C-19), 71.3 (C-20), 60.1 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 425.2662; encontrado: 425.2671].

## 7.2. SÍNTESIS DE LUFFARINA A

---

**Reacción de 41a/41b con DIBAL-H: 55a/55b**



- A una disolución de 24 mg (0.062 mmol) de **41a** en 0.9 mL de DCM seco a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, se le añaden gota a gota 252  $\mu\text{L}$  (0.252 mmol) de una disolución 1M de DIBAL-H en THF. Tras 6.5 h de agitación a esa temperatura, se diluye con AcOEt y se añade 1 mL de una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se extrae con AcOEt, el conjunto de fases orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  6%, agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se aíslan 22 mg del lactol **55a** (0.058 mmol, 93%).

- A una disolución de 33 mg (0.085 mmol) de **41b** en 1.2 mL de DCM seco a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, se le añaden gota a gota 340  $\mu\text{L}$  (0.34 mmol) de una disolución 1M de DIBAL-H en THF. Tras 6.5 h de agitación a esa temperatura, se diluye con AcOEt y se añade 1 mL de una disolución saturada de tartrato sódico potásico y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se extrae con AcOEt, el conjunto de fases orgánicas se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  6%, agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se aíslan 33 mg del lactol **55b** (0.085 mmol, 100%).

(19,20), (16R,21)-Diepoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21(R,S)-ol: 55a

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3399, 3146, 2926, 2866, 1065, 1024.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.40 (1H, s, H-19), 6.44 (1H, s, H-18), 5.76 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, H-14), 5.36 (1H, s, H-21), 4.99 (1H, dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 3.5$

Hz, H-16), 2.45-2.00 (6H, m, H-11, H-12, H-15), 1.90-1.00 (11H, m), 1.59 (3H, s, Me-22), 0.96 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para  $C_{25}H_{36}O_3Na^+$  ( $M+Na^+$ ): 407.2557; encontrado: 407.2564].

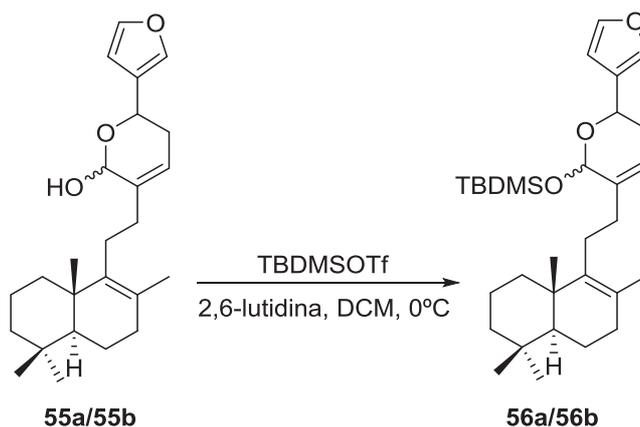
(19,20), (16S,21)-Diepoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraen-21(R,S)-ol: 55b

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 3391, 3148, 2926, 2866, 1460, 1159, 1065, 1026.

**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.44 (1H, s, H-20), 7.39 (1H, s, H-19), 6.44 (1H, s, H-18), 5.76 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz, H-14), 5.38 (1H, s, H-21), 4.99 (1H, dd,  $J_1 = 11.7$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, H-16), 2.45-2.00 (6H, m, H-11, H-12, H-15), 1.90-1.00 (11H, m), 1.58 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para  $C_{25}H_{36}O_3Na^+$  ( $M+Na^+$ ): 407.2557; encontrado: 407.2564].

#### Reacción de 55a/55b con TBDMSOTf: 56a/56b



- A una disolución de 23 mg (0.06 mmol) de **55a** y 30  $\mu$ L (0.26 mmol) de 2,6-lutidina en 642  $\mu$ L de DCM seco a 0°C, se le añaden 37  $\mu$ L (0.153 mmol) de TBDMSOTf, y se agita a esa temperatura durante 14h. Tras ese tiempo se añaden 0.5 mL de una disolución saturada de  $NaHCO_3$ , y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con DCM, y el conjunto de fases

orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente y se obtienen 26 mg de **56a** (0.051 mmol, 85%).

- A una disolución de 21 mg (0.055 mmol) de **55b** y 27 µL (0.26 mmol) de 2,6-lutidina en 568 µL de DCM seco a 0°C, se le añaden 33 µL (0.135 mmol) de TBDMSOTf, y se agita a esa temperatura durante 14h. Tras ese tiempo se añaden 0.5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con DCM, y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente y se obtienen 25 mg de **56b** (0.051 mmol, 93%).

21(R,S)-t-Butildimetilsililoxi-(19,20),(16R,21)-diepoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraeno:

**56a**

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3399, 3146, 2926, 2866, 1065, 1024.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.43 (1H, s, H-20), 7.40 (1H, s, H-19), 6.44 (1H, s, H-18), 5.76 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz, H-14), 5.36 (1H, s, H-21), 4.99 (1H, dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 3.5$  Hz, H-16), 2.45-2.00 (6H, m, H-11, H-12, H-15), 1.90-1.00 (11H, m), 1.59 (3H, s, Me-22), 0.96 (3H, s, Me-23), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 407.2557; encontrado: 407.2564].

21(R,S)-t-Butildimetilsililoxi-(19,20),(16S,21)-diepoxi-luffara-8,13Z,17(20),18-tetraeno:

**56b**

$[\alpha]_D^{20} = +20.8$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

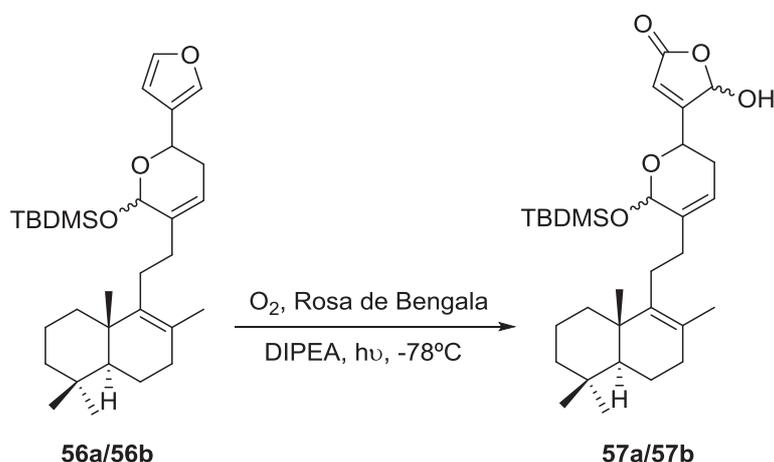
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3148, 2928, 2899, 2857, 1687, 1472, 1256, 1026.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.39 (2H, s, H-19, H-20), 6.41 (1H, s, H-18), 5.78 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz, H-14 minor.), 5.66 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz, H-14 mayor.), 5.30 (1H, s, H-21 minor.), 5.28 (1H, s, H-21 mayor.), 4.96 (1H, dd,  $J_1 = 10.5$  Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, H-16 minor.), 4.93 (1H, dd,  $J_1 = 10.6$  Hz,  $J_2 = 3.8$  Hz, H-16 mayor.), 2.30-2.15 (2H, m, H-15), 2.10-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 1.90-1.00 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.92 (9H, s, tBu-Si), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.84 (3H, s, Me-24), 0.15 (3H, s, Me-Si), 0.13 (3H, s, Me-Si).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 39.0 (C-10), 26.4 (C-11), 32.8 (C-12), 137.9 (C-13), 119.6 (C-14), 31.4 (C-15), 61.6 (C-16), 126.8 (C-17), 108.9 (C-18), 142.9 (C-19), 139.5 (C-20), 91.9 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25), 18.0 (C-Si), 25.7 (tBu-Si), -3.6 (Me-Si), -4.0 (Me-Si).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{SiNa}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 521.3421; encontrado: 521.3429].

### Reacción de fotooxidación de 56a/56b: 57a/57b



- Sobre una disolución de **56a** (54 mg, 0.107 mmol) en 16 mL de DCM se añaden 210  $\mu\text{L}$  de DIPEA (1.07 mmol) y rosa de Bengala (1 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear  $\text{O}_2$  durante 10 minutos. A continuación la disolución se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  y, bajo atmosfera de  $\text{O}_2$ , se irradia con una lámpara de 200W durante 6 horas. La reacción se controla por CCF. Una vez finalizada la reacción, se deja que alcance temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de ácido oxálico (2 mL). Tras 5 minutos de agitación vigorosa se añade agua, se extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra a través de  $\text{SiO}_2$  y se evapora el disolvente. Obteniéndose 20 mg (0.037 mmol, 48%) de **57a** y 15 mg de **56a** (0.03 mmol).

- Sobre una disolución de **56b** (13 mg, 0.026 mmol) en 4 mL de DCM se añaden 49  $\mu\text{L}$  de DIPEA (0.26 mmol) y rosa de Bengala (1 mg). A temperatura ambiente se hace burbujear  $\text{O}_2$  durante 10 minutos. A continuación la disolución se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  y, bajo atmosfera de  $\text{O}_2$ , se irradia con una lámpara de 200W durante 6 horas. La reacción se controla por CCF. Una vez

finalizada la reacción, se deja que alcance temperatura ambiente y se le añade una disolución saturada de ácido oxálico (0.5 mL). Tras 3 minutos de agitación vigorosa se añade agua, se extrae con DCM y se lava con agua. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra a través de SiO<sub>2</sub> y se evapora el disolvente. Obteniéndose 6 mg (0.011 mmol, 42%) de **56b**.

21(R,S)-t-Butildimetilsililoxi-20-hidroxi-16R,21-epoxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: 57a

$[\alpha]_D^{20} = + 80.3$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3377, 2928, 1759, 1655, 1026.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.09 (2H, s, H-18, H-20), 5.63 (1H, s ancho, H-14), 5.28 (1H, s, H-21 mayor.), 5.25 (1H, s, H-21 minor.), 4.91 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz, H-16 mayor.), 4.80 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-16 minor.), 2.25-2.20 (2H, m, H-15), 2.10-2.00 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.10 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.92 (3H, s, tBu-Si), 0.90 (6H, s, tBu-Si), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24), 0.15 (3H, s, Me-Si), 0.10 (3H, s, Me-Si).

**EMARIE** [calculado para C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 553.3320; encontrado: 553.3317].

21(R,S)-t-Butildimetilsililoxi-20-hidroxi-16S,21-epoxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: 57b

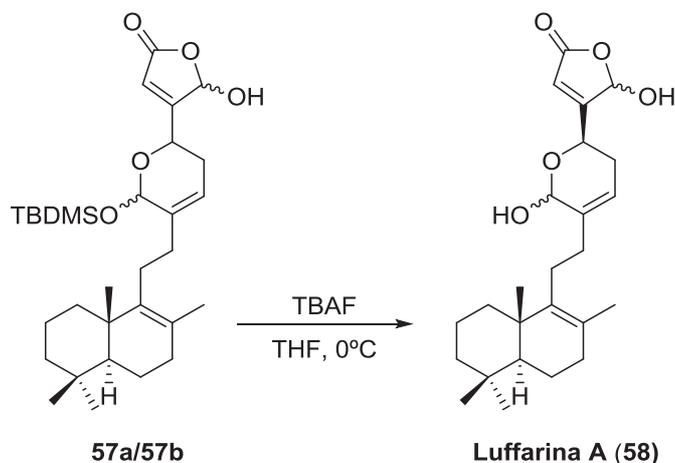
$[\alpha]_D^{20} = - 26.8$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3372, 2930, 2859, 1761, 1655, 1096, 1028.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.17 (1H, s, H-20), 6.10 (1H, s, H-18 minor.), 6.08 (1H, s, H-18 mayor.), 5.63 (1H, s ancho, H-14), 5.28 (1H, s, H-21 mayor.), 5.25 (1H, s, H-21 minor.), 4.90 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-16 mayor.), 4.79 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz, H-16 minor.), 2.30-2.15 (2H, m, H-15), 2.15-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.85-1.10 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.91 (9H, s, tBu-Si), 0.89 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24), 0.15 (3H, s, Me-Si), 0.11 (3H, s, Me-Si minor.), 0.09 (3H, s, Me-Si mayor.), 0.07 (3H, s, Me-Si minor.).

**EMARIE** [calculado para C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 553.3320; encontrado: 553.3317].

**Desprotección de 57a/57b con TBAF: 58**



- Se disuelven 30 mg de **57a** (0.055 mmol) en 780  $\mu$ L de THF seco, se baja la temperatura a 0°C y se pone atmósfera de argón. A continuación se añaden lentamente 110  $\mu$ L (0.11 mmol) de una disolución 1M de TBAF en THF. Tras 1.5 h de agitación a 0°C, se añaden 0.15 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas Hexano/AcOEt 8:2 y 7:3, obteniendo 6 mg de **luffarina A (58)** (0.014 mmol, 51%) y recuperando 15 mg de **57a** (0.028 mmol).

- Se disuelven 11 mg de **57b** (0.021 mmol) en 0.5 mL de THF seco, se baja la temperatura a 0°C y se pone atmósfera de argón. A continuación se añaden lentamente 32  $\mu$ L (0.11 mmol) de una disolución 1M de TBAF en THF. Tras 1.5 h de agitación a 0°C, se añaden 0.1 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. Solo se aislaron productos de descomposición del producto de partida.

20(R,S),21(R,S)-Dihidroxi-16R,21-epoxi-luffara-8,13Z,17-trien-19,20-olida: **Luffarina A (58)**

$$[\alpha]_D^{20} = +99.4 \text{ (c 0.2, CHCl}_3\text{)}$$

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3374, 3134, 2936, 1761, 1655, 1263, 1026.

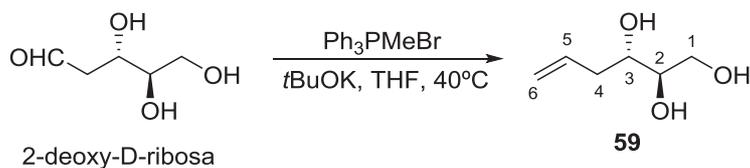
**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 6.24 (1H, s, H-20 minor.), 6.13 (1H, s, H-20 mayor.), 6.07 (1H, s, H-18 minor.), 6.04 (1H, s, H-18 mayor.), 5.73 (1H, s ancho, H-14), 5.37 (1H, s, H-21 mayor.), 5.34 (1H, s, H-21 minor.), 4.93 (1H, dd,  $J_1 = 10.5$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, H-16 mayor.), 4.85 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz, H-16 minor.), 2.35-2.20 (2H, m, H-15), 2.15-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.85-1.10 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-22), 0.95 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 439.2455; encontrado: 439.2447].

### **7.3. SÍNTESIS DE LUFFARINA L Y 16-*EPI*-LUFFARINA L**

---

**Reacción de Wittig de 2-desoxi-D-ribosa: 59**



Se añaden 17 g (46.8 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{PMeBr}$  a 190 mL de THF seco y se baja la temperatura hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añaden lentamente 26.5 mL (44.8 mmol) de una disolución al 20% de  $t\text{BuOK}$  en THF y se deja agitar 30 min a esa temperatura. A continuación se añaden 2.5 g (18.7 mmol) de 2-desoxi-D-ribosa y se agita durante 24 h a  $40^\circ\text{C}$ . Pasado ese tiempo se baja la temperatura de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ , y se añaden 2.5 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Tras estar 12 h en agitación se filtra el sólido y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla DCM/MeOH 9:1, aislando 2.1 g del triol **59** (15.8 mmol, 85 %).

**2R,3S-Hex-5-en-1,2,3-triol: 59**

$[\alpha]_D^{20} = -9.3$  (c 1.9, MeOH).

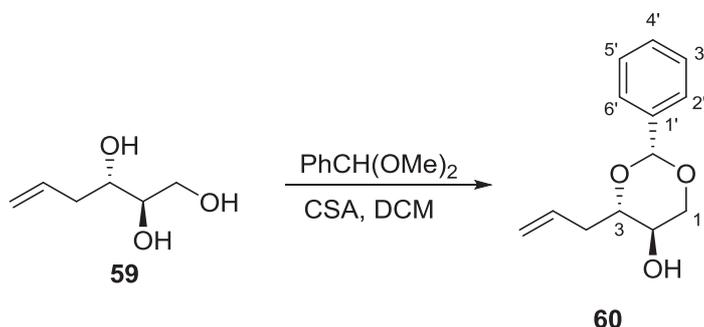
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3227, 2901, 1464, 1065, 1030, 914, 870.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.85 (1H, tdd,  $J_1 = 17.0$  Hz,  $J_2 = 10.3$  Hz,  $J_3 = 7.6$  Hz, H-5), 5.18 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -6), 5.16 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_B$ -6), 3.81-3.76 (3H, m, H-1, H-2), 3.63 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz, H-3), 2.45-2.25 (2H, m, H-4).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 63.3 (C-1), 72.5 (C-2), 74.1 (C-3), 37.7 (C-4), 134.8 (C-5), 118.2 (C-6).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 155.0679; encontrado: 155.0680].

**Reacción de protección 1,3 de 59: 60**



Se disuelven 156 mg de **59** (1.18 mmol) en 5 mL de DCM seco, y se añaden 210  $\mu$ L de dimetoximetilbenceno (1.53 mmol) y 82 mg de ácido canforsulfónico (0.35 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 22 h. Tras ese tiempo se añade 1 mL de Et<sub>3</sub>N y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 9:1 obteniendo 210 mg de **60** (0.95 mmol, 81%).

**1,3S-Bencilidendioxi-hex-5-en-2R-ol: 60**

$[\alpha]_D^{20} = -19.0$  (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>).

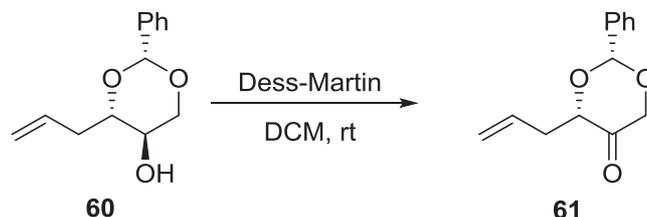
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3437, 3073, 2978, 2857, 1641, 1398, 1217, 1074, 1028, 916, 758, 698.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.50-7.34 (5H, m, Ph), 6.01 (1H, tdd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.1$  Hz, H-5), 5.49 (1H, s, CH-Ph), 5.21 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H<sub>A</sub>-6), 5.14 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-6), 4.26 (1H, dd,  $J_1 = 10.4$  Hz,  $J_2 = 4.6$  Hz, H<sub>A</sub>-1), 3.58 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz, H<sub>B</sub>-1), 3.70-3.60 (2H, m, H-2, H-3), 2.66-2.44 (2H, m, H-4).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 71.3 (C-1), 65.8 (C-2), 81.4 (C-3), 36.8 (C-4), 134.0 (C-5), 117.8 (C-6), 101.0 (CH-Ph), 138.0 (C-1'), 129.2/128.5/126.4 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6').

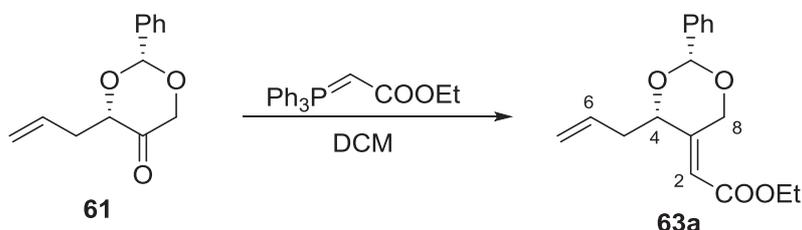
**EMARIE** [calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>H<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 221.1172; encontrado: 221.1178].

**Reacción de oxidación de 60: 61**



A una disolución de 21 mg de **60** (0.095 mmol) en 4.7 mL de DCM seco se le añaden a temperatura ambiente 395  $\mu$ L (0.143 mmol) de una disolución al 15% de Dess-Martin peryodinano en DCM y se agita en atmosfera anhidra durante 1h. A continuación se diluye con AcOEt, y se lava con una mezcla 1:1 de disoluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$  10% y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, aislando 20 mg de **61** (0.093 mmol, 98%). El crudo de reacción se somete a la siguiente reacción sin purificar.

**Reacción de Wittig de 61: 63a**



Se disuelven 27 mg de **61** (0.12 mmol) en 1.2 mL de DCM seco y se añaden 47 mg de (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (0.13 mmol). Se agita a temperatura ambiente controlando el avance de reacción por CCF. Una vez finalizada se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 97:3, obteniendo 13 mg de **63a** (0.045 mmol, 38%).

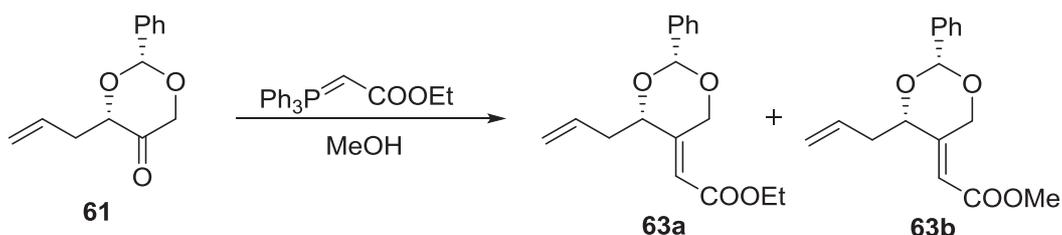
**Compuesto 63a**

IR ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3073, 2982, 1717, 1645, 1456, 1381, 1207, 1030.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.51-7.34 (5H, m, Ph), 6.00 (1H, m, H-6), 5.82 (1H, s ancho, H-2), 5.76 (1H, s,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.63 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz,  $\text{H}_A\text{-8}$ ), 5.18 (1H, d,  $J = 18.9$  Hz,  $\text{H}_A\text{-7}$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{H}_B\text{-7}$ ), 4.68 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz,  $\text{H}_B\text{-8}$ ), 4.54 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz, H-4), 4.19 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.64 (2H, q,  $J = 6.2$  Hz, H-5), 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 165.5 (C-1), 114.9 (C-2), 152.4 (C-3), 77.4 (C-4), 36.9 (C-5), 133.6 (C-6), 117.7 (C-7), 66.2 (C-8), 100.3 ( $\text{CH-Ph}$ ), 137.9 (C-1'), 128.9/128.2/126.1 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6'), 60.4 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

### Reacción de Wittig de 61: 63a y 63b

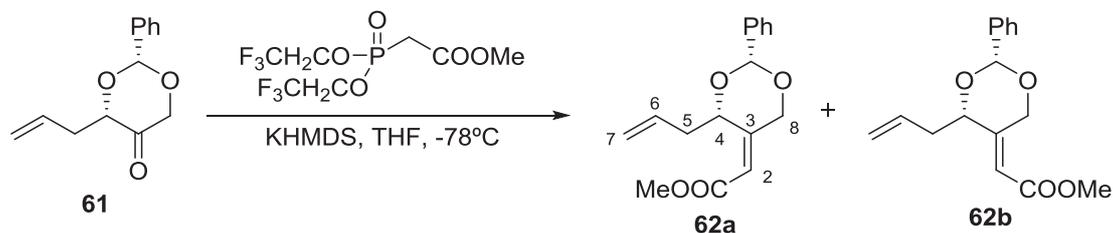


Se disuelven 27 mg de **61** (0.12 mmol) en 1.2 mL de MeOH destilado y se añaden 87 mg de (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (0.24 mmol). Se agita a temperatura ambiente controlando el avance de reacción por CCF. Una vez finalizada se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 97:3, obteniendo una mezcla de 6 mg de **63a** (0.02 mmol, 17%) y 13 mg de **63b** (0.047 mmol, 39%).

### Compuestos **63a** y **63b**

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.50-7.36 (5H, m, Ph), 6.00 (1H, m, H-6), 5.83 (1H, s ancho, H-2), 5.77 (1H, s,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.63 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz,  $\text{H}_A\text{-8}$ ), 5.19 (1H, d,  $J = 18.9$  Hz,  $\text{H}_A\text{-7}$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{H}_B\text{-7}$ ), 4.68 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz,  $\text{H}_B\text{-8}$ ), 4.54 (1H, s ancho, H-4), 4.19 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.74 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 2.70-2.65 (2H, m, H-5), 1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

**Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 61: 62a y 62b**



Se disuelven 42  $\mu\text{L}$  de *P,P*-bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacetato de metilo (0.19 mmol) en 620  $\mu\text{L}$  de THF seco, se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añaden gota a gota 260  $\mu\text{L}$  de una disolución 0.7M de KHMDS en tolueno (0.19 mmol) y a continuación, se adiciona por cánula una disolución de 21 mg de **61** (0.095 mmol) en 130  $\mu\text{L}$  de THF seco. Se agita durante 20 min y después se calienta hasta  $-10^\circ\text{C}$ , y se controla la evolución de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción, se añade 1 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El conjunto de fases orgánicas se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con una mezcla hexano/ $\text{AcOEt}$  98:2, aislando 12 mg de **62a** (0.044 mmol, 46%) y 3 mg de **62b** (0.011 mmol, 11%).

**Compuesto 62a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.3$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3073, 2953, 2859, 1721, 1659, 1437, 1227, 910.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.50-7.35 (5H, m, Ph), 6.04-5.96 (1H, m, H-6), 5.88 (1H, s, H-2), 5.69 (1H, s,  $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 5.59 (1H, s ancho, H-4), 5.16 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -7), 5.10 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -7), 4.77 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -8), 4.36 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -8), 3.75 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 2.67 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz, H-5).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 165.4 (C-1), 116.3 (C-2), 157.1 (C-3), 77.5 (C-4), 38.8 (C-5), 133.7 (C-6), 117.6 (C-7), 67.4 (C-8), 97.6 ( $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 138.4 (C-1'), 128.9/128.3/126.1 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6'), 51.5 ( $\text{COOMe}$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 297.1097; encontrado: 297.1099].

Compuesto 62b

$[\alpha]_D^{20} = -22.3$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

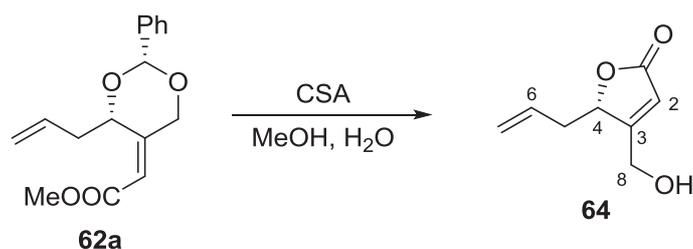
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3075, 2951, 2841, 1721, 1655, 1435, 1381, 1211, 1026, 918, 750, 698.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.50-7.36 (5H, m, Ph), 6.05-5.90 (1H, m, H-6), 5.84 (1H, s, H-2), 5.76 (1H, s,  $\text{CH-Ph}$ ), 5.63 (1H, d,  $J=15.3$  Hz,  $\text{H}_A\text{-8}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=18.6$  Hz,  $\text{H}_A\text{-7}$ ), 5.15 (1H, d,  $J=11.4$  Hz,  $\text{H}_B\text{-7}$ ), 4.68 (1H, d,  $J=15.3$  Hz,  $\text{H}_B\text{-8}$ ), 4.55 (1H, t,  $J=6.1$  Hz, H-4), 3.74 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 2.70-2.60 (2H, m, H-5).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 165.9 (C-1), 114.4 (C-2), 152.8 (C-3), 77.2 (C-4), 36.9 (C-5), 133.5 (C-6), 117.7 (C-7), 66.2 (C-8), 100.3 ( $\text{CH-Ph}$ ), 137.9 (C-1'), 128.9/128.2/126.1 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6'), 51.5 ( $\text{COOMe}$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 297.1097; encontrado: 297.1099].

Reacción de 62a con CSA: 64



Se disuelven 360 mg de **62a** (1.32 mmol) en una mezcla de 7.3 mL de MeOH y 147  $\mu\text{L}$  de H<sub>2</sub>O. A continuación se añaden 51 mg (0.22 mmol) de ácido canforsulfónico y se agita la reacción durante 22 h. Tras ese tiempo se añaden 110 mg de  $\text{NaHCO}_3$  y se agita 15 min. Después se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1 y 8:2, aislando 199 mg de **64** (1.2 mmol, 91%).

3-Hidroximetil-hepte-2,6-dien-1,4S-olida: 64

$[\alpha]_D^{20} = +73.4$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

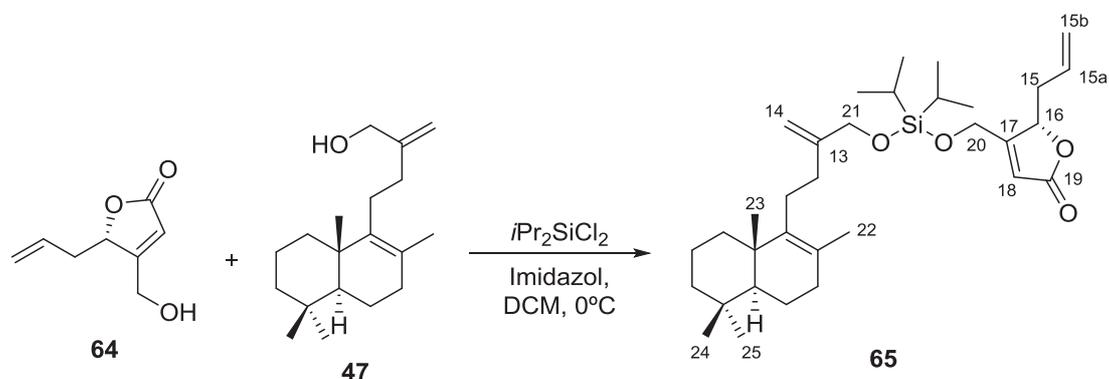
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 3084, 2918, 1748, 1643, 908.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm 6.05 (1H, s, H-2), 5.72 (1H, tdd,  $J = 17.1, 10.2$  and 7.0 Hz, H-6), 5.20 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{H}_A$ -7), 5.17 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -7), 5.07 (1H, t,  $J = 4.7$  Hz, H-4), 4.56 (1H, dd,  $J = 16.8$  and 4.7 Hz,  $\text{H}_A$ -8), 4.46 (1H, dd,  $J = 16.8$  and 4.7 Hz,  $\text{H}_B$ -8), 2.73-2.67 (1H, m,  $\text{H}_A$ -5), 2.47-2.40 (1H, m,  $\text{H}_B$ -5).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 173.3 (C-1), 115.5 (C-2), 172.6 (C-3), 81.7 (C-4), 36.2 (C-5), 130.4 (C-6), 119.7 (C-7), 58.5 (C-8).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{H}$  (M+H): 155.0703; encontrado: 155.0708].

Reacción de 64 y 47 con  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ : 65



Se disuelven 68 mg de imidazol (0.99 mmol) en 0.43 mL de DCM seco, se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Se añaden 66  $\mu\text{L}$  de  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$  (0.36 mmol) y se agita durante 5 min. Después se adiciona gota a gota durante un período de 2 h una disolución de 41 mg de **64** (0.27 mmol) en 0.28 mL de DCM seco. Tras finalizar la adición se deja agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 6 h. A continuación se añade una disolución de 72 mg de **47** (0.27 mmol) en 0.28 mL de DCM y se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 18 h. Finalizada la reacción se filtra lavando con hexano y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas

hexano/AcOEt 98:2 y 97:3, obteniendo 58 mg de **65** (0.11 mmol, 60%) y 13 mg de **64** (0.084 mmol, 75% de transformación).

#### Compuesto 65

$[\alpha]_D^{20} = +48.6$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>).

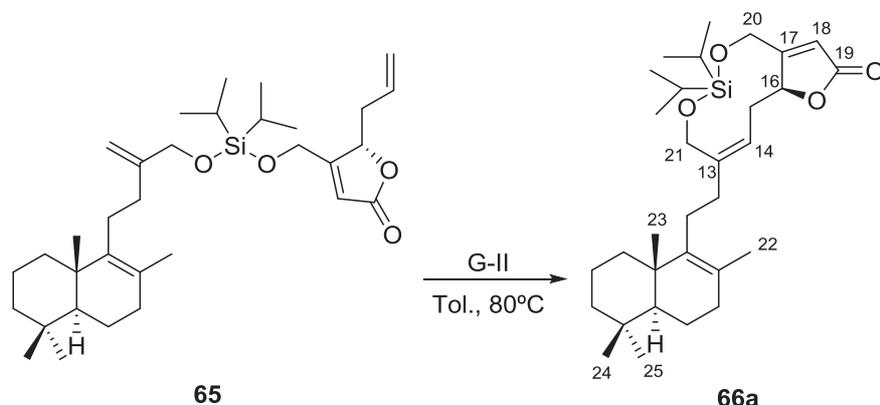
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3078, 2943, 2866, 1763, 1649, 1466, 1094, 909.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.02 (1H, s, H-18), 5.71 (1H, tdd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.0$  Hz, H-15a), 5.19 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, H<sub>A</sub>-15b), 5.15 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-15b), 5.03-5.01 (1H, m, H-16), 5.02 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 4.87 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 4.65 (1H, dd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz, H<sub>A</sub>-20), 4.54 (1H, ddd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz,  $J_3 = 0.6$  Hz, H<sub>B</sub>-20), 4.20 (2H, s, H-21), 2.75-2.60 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 2.45-2.35 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.10-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (13H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 1.07 (12H, s, Me-*i*Pr), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.2 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.6 (C-4), 52.1 (C-5), 19.3 (C-6), 33.8 (C-7), 126.5 (C-8), 140.3 (C-9), 39.2 (C-10), 26.8 (C-11), 36.5 (C-12), 149.0 (C-13), 119.8 (C-13'), 108.3 (C-14), 130.9 (C-14'), 36.8 (C-15), 81.3 (C-16), 171.5 (C-17), 116.0 (C-18), 172.6 (C-19), 59.4 (C-20), 65.9 (C-21), 19.7 (C-22), 20.3 (C-23), 21.9 (C-24), 33.6 (C-25), 12.3 (CH-Si), 17.5 (Me-CH-Si).

**EMARIE** [calculado para C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 565.3684; encontrado: 565.3687].

**Reacción de metátesis de 65: 66a**



Se disuelven 15 mg de **65** (0.029 mmol) en 8.4 mL de tolueno seco, se pone atmósfera inerte y se calienta a 80°C. Alcanzada la temperatura, se añade por cánula una disolución de 5.7 mg de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0.006 mmol, 20%) en 1 mL de tolueno seco. Se agita la reacción durante 16 h. Tras ese tiempo se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 97:3 y 9:1, aislando 9 mg de **66a** (0.017 mmol, 79%) y recuperando 4 mg de **65** (0.007 mmol, 75% de transformación).

**Compuesto 66a**

$[\alpha]_D^{20} = +113.9$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 2941, 2926, 2866, 1757, 1649, 1462, 1055.

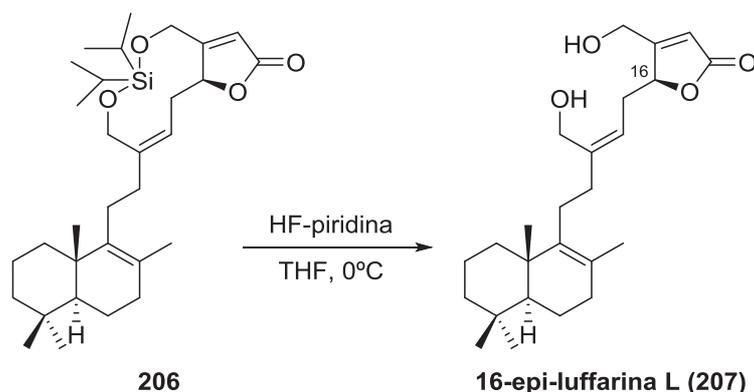
**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.87 (1H, s, H-18), 5.30-5.23 (1H, m, H-14), 5.23-5.15 (1H, m, H-16), 4.71 (2H, s, H-20), 4.46 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>A</sub>-21), 4.00 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.05 (1H, ddd,  $J_1 = 14.5$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz,  $J_3 = 4.8$  Hz, H<sub>A</sub>-15), 2.65 (1H, dt,  $J_1 = 14.5$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz,  $J_3 = 4.8$  Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.10-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (13H, m), 1.55 (3H, s, Me-22), 1.10 (6H, s, Me-*i*Pr), 1.04 (6H, s, Me-*i*Pr), 0.92 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 37.1 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.6 (C-4), 52.1 (C-5), 19.3 (C-6), 33.8 (C-7), 126.4 (C-8), 140.3 (C-9), 39.2 (C-10), 27.5 (C-11), 37.0 (C-12), 143.2 (C-13), 120.0 (C-14), 30.0 (C-15), 83.1 (C-16), 171.6 (C-17), 115.8 (C-18), 173.0 (C-19), 59.5

(C-20), 60.5 (C-21), 19.7 (C-22), 20.3 (C-23), 21.9 (C-24), 33.6 (C-25), 12.3/12.0 (CH-Si), 17.7/17.6/17.5 (Me-CH-Si).

**EMARIE** [calculado para  $C_{31}H_{54}NO_4Si^+$  ( $M+NH_4^+$ ): 532.3817; encontrado: 532.3802].

**Reacción de 66a con HF-piridina: 16-epi-luffarina L (67)**



Se disuelven 8 mg de **66a** (0.016 mmol) en 850  $\mu$ L de THF seco. Se pone atmósfera inerte y se enfría a 0°C. Se añaden lentamente 4 gotas de HF-piridina y se agita 40 min a esa temperatura. Una vez pasado ese tiempo se añade poco a poco  $NaHCO_3$  (s) a 0°C hasta que no se observe liberación de gas. Se diluye con  $Et_2O$  y se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con  $AcOEt$ . El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/ $AcOEt$  1:1, obteniendo 5 mg de **16-epi-luffarina L (67)** (0.013 mmol, 81%).

20,21-Dihidroxi-luffarina-8,13Z,17-trien-19,16S-olida: 16-epi-luffarina L (67)

$[\alpha]_D^{20} = +92.4$  (c 0.2,  $CHCl_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{max}$ , película,  $cm^{-1}$ ) 3402, 2936, 1732, 1651, 1454, 1142, 1067.

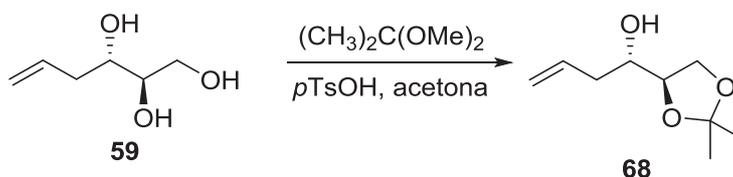
**ESPECTRO RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 6.02 (1H, s, H-18), 5.26 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-14), 5.11 (1H, t,  $J = 4.5$  Hz, H-16), 4.57 (1H, dd,  $J_1 = 16.7$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz,  $H_A-20$ ), 4.50 (1H, dd,  $J_1 = 16.7$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz,  $H_B-20$ ), 4.17 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz,  $H_A-21$ ), 4.15 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz,  $H_B-21$ ), 2.85-

2.75 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 2.60-2.50 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.20-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (11H, m), 1.55 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.82 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 36.9 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.8 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.2 (C-8), 139.9 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 36.4 (C-12), 144.3 (C-13), 119.2 (C-14), 30.2 (C-15), 81.6 (C-16), 171.0 (C-17), 116.1 (C-18), 172.4 (C-19), 58.7 (C-20), 60.4 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 425.2662; encontrado: 425.2652].

### Reacción de protección de 59: 68



A una disolución de 403 mg (3.04 mmol) del triol **59** en 15 mL de acetona a temperatura ambiente se le añaden 1.5 mL (12.2 mmol) de 2,2-dimetoxipropano y 62 mg (0.32 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente en atmósfera anhidra, controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción se añade 1 mL de Et<sub>3</sub>N y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 9:1, aislando 453 mg de **68** (2.38 mmol, 78%).

### 1,2R-Dimetilmetilendioxi-hex-5-en-3S-ol: 68

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$  (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>).

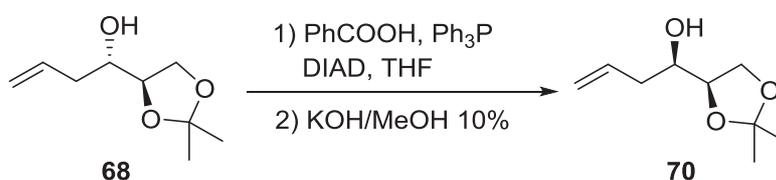
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3460, 3076, 2986, 1674, 1456, 1215, 1067, 907.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 5.89 (1H, tdd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.8$  Hz, H-5), 5.15 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, H<sub>A</sub>-6), 5.14 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-6), 4.02-3.96 (2H, m, H<sub>A</sub>-1, H-2), 3.94-3.86 (1H, m, H<sub>B</sub>-1), 3.77 (1H, dt,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 4.6$  Hz, H-3), 2.40-2.10 (2H, m, H-4), 1.42 (3H, s, C-CH<sub>3</sub>), 1.36 (3H, s, C-CH<sub>3</sub>).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 65.2 (C-1), 78.1 (C-2), 70.4 (C-3), 37.6 (C-4), 134.0 (C-5), 118.1 (C-6), 109.0 (C-CH<sub>3</sub>), 26.4 (C-CH<sub>3</sub>), 25.2 (C-CH<sub>3</sub>).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$  (M+Na<sup>+</sup>): 195.0992; encontrado: 195.0988].

### Reacción de Mitsunobu e hidrólisis de 68: 70



Se disuelven 1.3 g de **68** (7.14 mmol) en 20 mL de THF seco. Se añaden 2.8 g de Ph<sub>3</sub>P (10.71 mmol) y 1.57 g de ácido benzoico (7.85 mmol). Se pone atmósfera inerte y enfría a 0°C, y se añaden lentamente 2.15 mL de DIAD (10.71 mmol). Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1.5 h. Tras ese tiempo se añade agua y se extrae con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se lavan con agua y con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente.

A continuación el crudo de reacción se disuelve en 142 mL de MeOH y se le añaden 71 mL de una disolución al 10% de KOH en MeOH. Se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se evapora el MeOH sin llegar a sequedad y se añade agua. Se extrae con AcOEt y el conjunto de fases orgánicas se lava con agua hasta pH neutro de las aguas de lavado y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente. El crudo de la reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 8:2, aislando 550 mg de **70** (3.02 mmol, 42 %).

### 1,2R-Dimetilmetilendioxi-hex-5-en-3R-ol: 70

$[\alpha]_D^{20} = +8.1$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

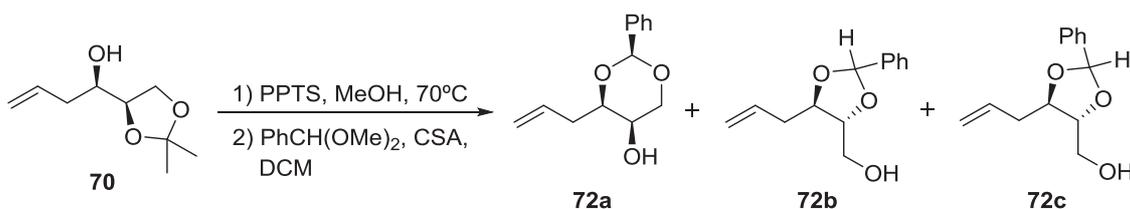
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3483, 3078, 2986, 1641, 1381, 1215, 1067, 907.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.84 (1H, tdd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.1$  Hz, H-5), 5.11 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -6), 5.09 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -6), 4.05-3.90 (2H, m,  $\text{H}_\text{A}$ -1, H-2), 3.75-3.70 (1H, m,  $\text{H}_\text{B}$ -1), 3.57 (1H, s ancho, H-3), 2.19 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, H-4), 1.41 (3H, s, C- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (3H, s, C- $\text{CH}_3$ ).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 66.0 (C-1), 78.4 (C-2), 71.5 (C-3), 38.2 (C-4), 134.0 (C-5), 117.8 (C-6), 109.3 (C- $\text{CH}_3$ ), 26.5 (C- $\text{CH}_3$ ), 25.3 (C- $\text{CH}_3$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 195.0992; encontrado: 195.0988].

**Reacción de intercambio de grupo protector de 70: 72a, 72b y 72c**



A una disolución de 550 mg de **70** (3.02 mmol) en 280 mL de MeOH destilado se le añaden 830 mg de PPTS (3.32 mmol) y se calienta a 70°C durante 14 h. Tras ese tiempo se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, se añaden 2.5 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se disuelve en 14 mL de DCM y se añaden 533  $\mu\text{L}$  de dimetoximetilbenceno (3.93 mmol) y 210 mg de ácido canforsulfónico (0.91 mmol). Se agita a temperatura ambiente controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez finalizada se añaden 2.5 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  y se evapora del disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$  9:1 y 85:15, aislando 231 mg de **72a** (1.05 mmol, 35%), 81 mg de **72b** (0.37 mmol, 13%) y 102 mg de **72c** (0.47 mmol, 16%).

**1,3R-Bencilidendioxi-hex-5-en-2R-ol: 72a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.3$  (c 1.6,  $\text{CHCl}_3$ )

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 3073, 2978, 2858, 1643, 1454, 1360, 1092, 1028, 918, 750, 698.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.55-7.35 (5H, m, Ph), 5.86 (1H, tdd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 10.9$  Hz,  $J_3 = 7.4$  Hz, H-5), 5.56 (1H, s,  $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 5.21 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -6), 5.14 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{H}_B$ -6), 4.13 (1H, dd,  $J_1 = 11.8$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -1), 4.02 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{H}_B$ -1), 3.93 (1H, t,  $J = 10.8$  Hz, H-3), 3.49 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz, H-2), 2.86 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz, OH), 2.53-2.45 (2H, m, H-4).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 73.0 (C-1), 65.0 (C-2), 79.9 (C-3), 35.9 (C-4), 133.7 (C-5), 118.2 (C-6), 101.6 ( $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 138.2 (C-1'), 129.2/128.5/126.2 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5/C-6').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 243.0992; encontrado: 243.0996].

2R,3R-Bencilidendioxi-hex-5-en-1-ol: 72b

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.2$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3462, 3073, 2928, 2882, 1641, 1460, 1221, 1092, 918, 760, 698.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.52-7.33 (5H, m, Ph), 5.97 (1H, s,  $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 5.87 (1H, tdd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.0$  Hz, H-5), 5.25-5.10 (2H, m, H-6), 4.16 (1H, ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 6.4$  Hz, H-3), 4.01 (1H, ddd,  $J_1 = 6.4$  Hz,  $J_2 = 5.0$  Hz,  $J_3 = 3.2$  Hz, H-2), 3.85-3.62 (2H, m, H-1), 2.60-2.39 (2H, m, H-4), 1.96 (1H, s ancho, OH).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 62.8 (C-1), 82.5 (C-2), 77.0 (C-3), 37.7 (C-4), 133.3 (C-5), 118.7 (C-6), 103.4 ( $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 137.8 (C-1'), 129.8/128.7/126.8 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 243.0992; encontrado: 243.0996].

2R,3R-Bencilidendioxi-hex-5-en-1-ol: 72c

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1$  (c 2.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

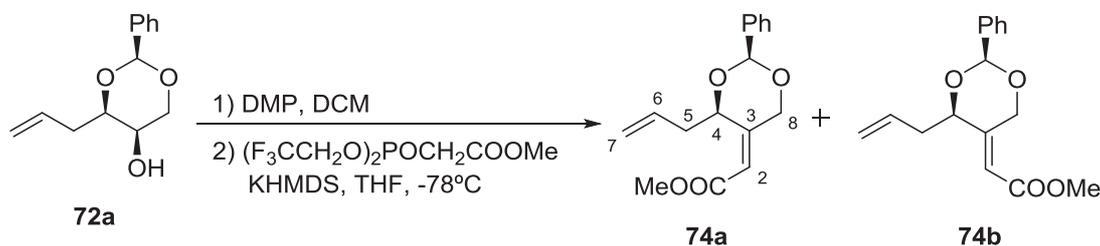
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 3075, 2930, 1643, 1096, 1028, 918, 760, 698.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.51-7.37 (5H, m, Ph), 5.92 (1H, s,  $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 5.90 (1H, tdd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 10.3$  Hz,  $J_3 = 7.0$  Hz, H-5), 5.19 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, H<sub>A</sub>-6), 5.15 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz, H<sub>B</sub>-6), 4.10 (1H, ddd,  $J_1 = J_2 = J_3 = 6.7$  Hz, H-3), 3.96 (1H, ddd,  $J_1 = 6.7$  Hz,  $J_2 = 5.3$  Hz,  $J_3 = 3.4$  Hz, H-2), 3.81 (1H, dd,  $J_1 = 12.2$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, H<sub>A</sub>-1), 3.71 (1H, dd,  $J_1 = 12.2$  Hz,  $J_2 = 5.3$  Hz, H<sub>B</sub>-1), 2.60-2.45 (2H, m, H-4).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 62.3 (C-1), 81.2 (C-2), 77.7 (C-3), 37.0 (C-4), 133.1 (C-5), 118.3 (C-6), 103.5 ( $\underline{\text{CH}}$ -Ph), 137.5 (C-1'), 129.4/128.4/126.6 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6').

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 243.0992; encontrado: 243.0996].

#### Oxidación y reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 72a: 74a y 74b



A una disolución de 430 mg de **72a** (1.93 mmol) en 101 mL de DCM seco se le añaden 10.7 mL de una disolución al 15% del peryodinano de Dess-Martin en DCM. Se agita a temperatura ambiente controlando el avance de la reacción por CCF. Una vez acabada la reacción se diluye con AcOEt y se lava con una mezcla 1:1 de  $\text{NaHCO}_3$  10%/  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. A continuación se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente.

Se disuelven 900  $\mu\text{L}$  de *P,P*-bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacetato de metilo (4.26 mmol) en 13.3 mL de THF seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden lentamente 5.7 mL (3.86 mmol) de una disolución 0.7 M de KHMDS en THF y después, por cánula, una disolución del crudo de la reacción de oxidación en 2.7 mL de THF seco. Se mantiene en agitación durante 30 min, para después calentar hasta  $-10^\circ\text{C}$  y agitar otros 30 min. Pasado ese tiempo se añaden 5 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrae con

Et<sub>2</sub>O. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 98:2, aislando 242 mg de **74a** (0.88 mmol, 46%) y 96 mg de **74b** (0.35 mmol, 18%).

#### Compuesto 74a

$[\alpha]_D^{20} = +104.4$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3075, 2959, 2859, 1721, 1661, 1456, 1381, 1227, 1103, 1028, 918, 746, 698.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.49-7.35 (5H, m, Ph), 6.01 (1H, tdd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.1$  Hz, H-6), 5.88 (1H, dt,  $J_1 = 1.8$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, H-2), 5.69 (1H, s, CH-Ph), 5.59 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz, H-4), 5.16 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H<sub>A</sub>-7), 5.10 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-7), 4.86 (1H, dt,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, H<sub>A</sub>-8), 4.36 (1H, dt,  $J_1 = 12.8$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, H<sub>B</sub>-8), 3.74 (3H, s, COOMe), 2.67 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz, H-5).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 165.4 (C-1), 116.3 (C-2), 157.1 (C-3), 77.5 (C-4), 38.8 (C-5), 133.7 (C-6), 117.6 (C-7), 67.4 (C-8), 97.6 (CH-Ph), 138.4 (C-1'), 128.9/128.3/126.1 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6'), 51.5 (COOMe).

**EMARIE** [calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 297.1097; encontrado: 297.1099].

#### Compuesto 74b

$[\alpha]_D^{20} = +20.5$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

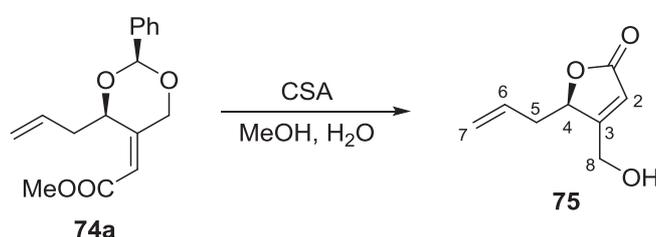
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3075, 2951, 2841, 1721, 1655, 1435, 1381, 1211, 1026, 918, 750, 698.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7.51-7.34 (5H, m, Ph), 6.00-5.87 (1H, m, H-6), 5.84 (1H, s, H-2), 5.76 (1H, s, CH-Ph) 5.63 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz, H<sub>A</sub>-8), 5.19 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz, H<sub>A</sub>-7), 5.15 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-7), 4.68 (1H, dd,  $J_1 = 15.4$  Hz,  $J_2 = 1.4$  Hz, H<sub>B</sub>-8), 4.55 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz, H-4), 3.73 (3H, s, COOMe), 2.64 (2H, q,  $J = 6.2$  Hz, H-5).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 165.9 (C-1), 114.4 (C-2), 152.8 (C-3), 77.2 (C-4), 36.9 (C-5), 133.5 (C-6), 117.7 (C-7), 66.2 (C-8), 100.3 ( $\underline{\text{CH-Ph}}$ ), 137.9 (C-1'), 128.9/128.2/126.1 (C-2'/C-3'/C-4'/C-5'/C-6'), 51.5 ( $\text{COOMe}$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 297.1097; encontrado: 297.1099].

**Reacción de 74a con CSA: 75**



Se disuelven 109 mg de **212a** (0.4 mmol) en una mezcla de 2.2 mL de MeOH y 45  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ . A continuación se añaden 16 mg (0.07 mmol) de ácido canforsulfónico y se agita la reacción durante 20 h. Tras ese tiempo se añaden 40 mg de  $\text{NaHCO}_3$  y se agita 15 min. Después se carga directamente sobre gel de sílice y se eluye con mezclas hexano/ $\text{AcOEt}$  9:1 y 8:2, aislando 51 mg de **75** (0.33 mmol, 83%).

**3-Hidroximetil-hepte-2,6-dien-1,4R-olida: 75**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75.8$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

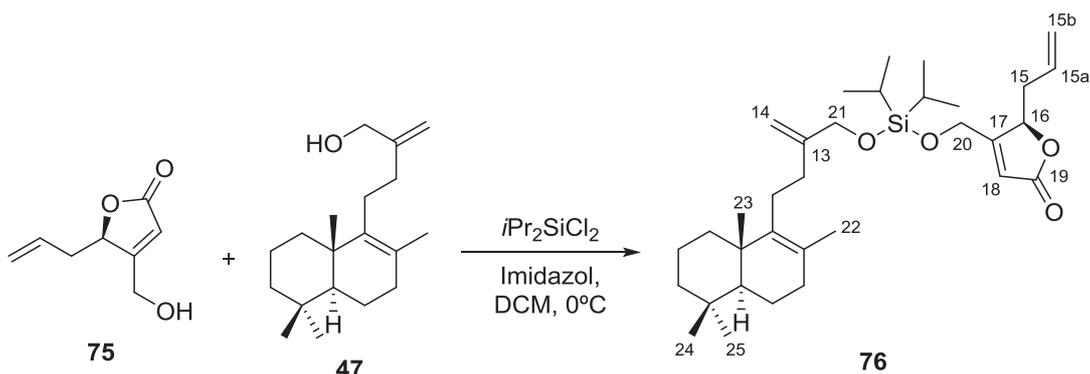
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3418, 3084, 2918, 1748, 1643, 912.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 6.04 (1H, s ancho, H-2), 5.72 (1H, tdd,  $J_1 = 17.1$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 7.0$  Hz, H-6), 5.20 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -7), 5.17 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -7), 5.07 (1H, t,  $J = 4.7$  Hz, H-4), 4.56 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -8), 4.46 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -8), 2.73-2.67 (1H, m,  $\text{H}_\text{A}$ -5), 2.46-2.41 (1H, m,  $\text{H}_\text{B}$ -5).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 172.3 (C-1), 116.1 (C-2), 170.8 (C-3), 81.2 (C-4), 36.4 (C-5), 130.5 (C-6), 119.6 (C-7), 58.8 (C-8).

**EMARIE** [calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>H (M+H): 155.0703; encontrado: 155.0708].

**Reacción de 75 y 47 con *i*Pr<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>: 76**



Se disuelven 78 mg de imidazol (1.14 mmol) en 0.49 mL de DCM seco, se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura de la mezcla a 0°C. Se añaden 76 µL de *i*Pr<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> (0.38 mmol) y se agita durante 5 min. Después se adiciona gota a gota durante un período de 2 h una disolución de 46 mg de **75** (0.30 mmol) en 0.32 mL de DCM seco. Tras finalizar la adición se deja agitando a 0°C durante 8 h. A continuación se añade una disolución de 83 mg de **47** (0.30 mmol) en 0.32 mL de DCM y se agita a 0°C durante 14 h. Finalizada la reacción se filtra lavando con hexano y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 98:2 y 97:3, obteniendo 53 mg de **76** (0.098 mmol, 49%) y 15 mg de **75** (0.1 mmol, 67% de transformación).

**Compuesto 76**

$[\alpha]_D^{20} = +34.7$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3080, 2943, 2866, 1761, 1647, 1464, 1099, 913.

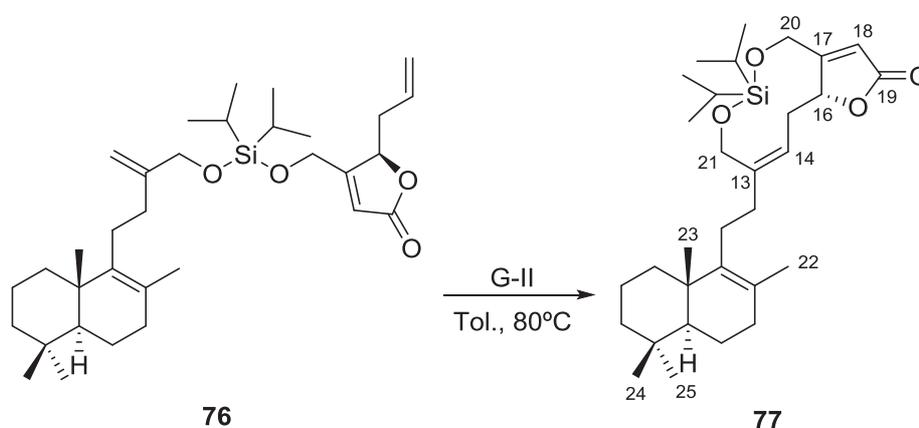
**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 6.02 (1H, s, H-18), 5.71 (1H, tdd,  $J_1 = 17.0$  Hz,  $J_2 = 10.2$  Hz,  $J_3 = 6.9$  Hz, H-15a), 5.17 (1H, d,  $J = 17.0$  Hz, H<sub>A</sub>-15b), 5.15 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H<sub>B</sub>-15b), 5.05-5.00 (1H, m, H-16), 5.02 (1H, s, H<sub>A</sub>-14), 4.87 (1H, s, H<sub>B</sub>-14), 4.65 (1H, dd,  $J_1 = 16.8$  Hz,

$J_2 = 1.7$  Hz,  $H_{A-20}$ ), 4.54 (1H, ddd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz,  $J_3 = 0.6$  Hz,  $H_{B-20}$ ), 4.19 (2H, s, H-21), 2.80-2.60 (1H, m,  $H_{A-15}$ ), 2.45-2.30 (1H, m,  $H_{B-15}$ ), 2.10-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (13H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 1.07 (12H, s, Me-*i*Pr), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.85 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}C$**  (50 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.2 (C-1), 19.3 (C-2), 42.0 (C-3), 33.6 (C-4), 52.1 (C-5), 19.3 (C-6), 33.8 (C-7), 126.4 (C-8), 140.3 (C-9), 39.2 (C-10), 26.8 (C-11), 36.8 (C-12), 149.0 (C-13), 108.4 (C-14), 36.8 (C-15), 130.9 (C-15a), 119.8 (C-15b), 81.3 (C-16), 171.4 (C-17), 116.0 (C-18), 172.6 (C-19), 59.4 (C-20), 65.9 (C-21), 19.7 (C-22), 20.3 (C-23), 21.9 (C-24), 33.6 (C-25), 12.3 (CH-Si), 17.5 (Me-CH-Si).

**EMARIE** [calculado para  $C_{33}H_{54}O_4SiNa^+$  ( $M+Na^+$ ): 565.3684; encontrado: 565.3687].

#### Reacción de metátesis de **76**: **77**



Se disuelven 53 mg de **76** (0.1 mmol) en 31.4 mL de tolueno seco, se pone atmósfera inerte y se calienta a 80°C. Alcanzada la temperatura, se añade por cánula una disolución de 19.7 mg de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0.02 mmol, 20%) en 1 mL de tolueno seco. Se agita la reacción durante 16 h. Tras ese tiempo se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 97:3 y 9:1, aislando 25 mg de **77** (0.052 mmol, 63%) y recuperando 10 mg de **76** (0.018 mmol, 82% de transformación).

**Compuesto 77**

$[\alpha]_D^{20} = -63.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

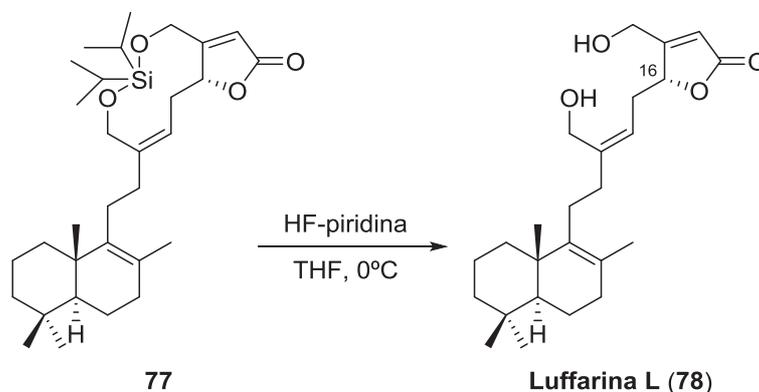
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2943, 2866, 1757, 1638, 1466, 1086, 885.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.88 (1H, s ancho, H-18), 5.28-5.23 (1H, m, H-14), 5.22-5.20 (1H, m, H-16), 4.71 (2H, s, H-20), 4.45 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 4.00 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 3.05 (1H, ddd,  $J_1 = 14.7$  Hz,  $J_2 = 11.2$  Hz,  $J_3 = 4.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -15), 2.65 (1H, dt,  $J_1 = 14.7$  Hz,  $J_2 = 9.0$  Hz,  $J_3 = 4.3$  Hz,  $\text{H}_B$ -15), 2.20-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (13H, m), 1.55 (3H, s, Me-22), 1.10 (6H, s, Me-*i*Pr), 1.04 (6H, s, Me-*i*Pr), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.1 (C-8), 140.1 (C-9), 38.9 (C-10), 26.9 (C-11), 36.5 (C-12), 143.0 (C-13), 119.4 (C-14), 29.8 (C-15), 82.8 (C-16), 171.2 (C-17), 115.6 (C-18), 172.6 (C-19), 59.2 (C-20), 60.3 (C-21), 19.4 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.3 (C-25), 12.0/11.8 ( $\text{CH-Si}$ ), 17.4/17.3/17.2 ( $\text{Me-CH-Si}$ ).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}^+$  ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ): 532.3817; encontrado: 532.3802].

**Reacción de 77 con HF-piridina: Luffarina L (78)**



Se disuelven 9 mg de **77** (0.018 mmol) en 940  $\mu\text{L}$  de THF seco. Se pone atmósfera inerte y se baja la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Se añaden lentamente 5 gotas de HF-piridina y se agita 40 min a

esa temperatura. Una vez pasado ese tiempo se añade poco a poco  $\text{NaHCO}_3$  (s) a  $0^\circ\text{C}$  hasta que no se observe liberación de gas. Se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con  $\text{AcOEt}$ . El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/ $\text{AcOEt}$  4:6, obteniendo 4 mg de **luffarina L (78)** (0.01 mmol, 57%).

20,21-Dihidroxi-luffarina-8,13Z,17-trien-19,16R-olida: Luffarina L (78)

$[\alpha]_D^{20} = +22.0$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3404, 2924, 2853, 1740, 1645, 1462, 1067.

**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 6.03 (1H, s, H-18), 5.26 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-14), 5.10 (1H, t,  $J = 4.6$  Hz, H-16), 4.57 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -20), 4.50 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -20), 4.19 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 4.15 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 2.85-2.50 (2H, m, H-15), 2.15-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-1.00 (11H, m), 1.56 (3H, s, Me-22), 0.93 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

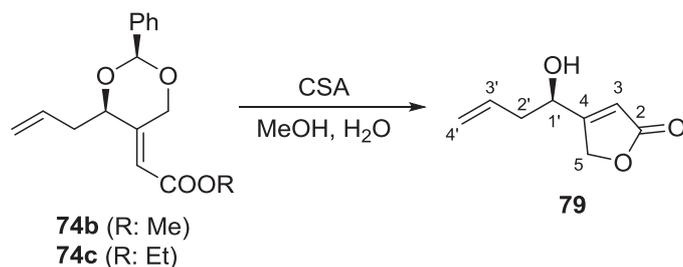
**ESPECTRO RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.3 (C-8), 139.9 (C-9), 39.0 (C-10), 27.3 (C-11), 36.4 (C-12), 144.3 (C-13), 119.2 (C-14), 30.3 (C-15), 81.6 (C-16), 170.8 (C-17), 116.2 (C-18), 172.2 (C-19), 58.7 (C-20), 60.4 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.7 (C-24), 33.3 (C-25).

**EMARIE** [calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 425.2662; encontrado: 425.2652].

#### 7.4. SÍNTESIS DE LUFFARINA I

---

### Reacción de 74b y 74c con CSA: 79



Se disuelven 25 mg de una mezcla de **74b** y **74c** (0.093 mmol) en una mezcla de 0.51 mL de MeOH y 11  $\mu$ L de H<sub>2</sub>O. A continuación se añaden 4 mg (0.02 mmol) de ácido canforsulfónico y se agita la reacción durante 22 h. Tras ese tiempo se añaden 9 mg de NaHCO<sub>3</sub> y se agita 10 min. Después se cromatografía directamente sobre gel de sílice eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 9:1 y 7:3. Se aíslan 13 mg de **79** (0.084 mmol, 90%).

#### 4-(1'R-Hidroxi-but-3'-en-1'-il)-furan-2(5H)-ona: 79

$$[\alpha]_D^{20} = +21.0 \text{ (c 0.5, CHCl}_3\text{)}$$

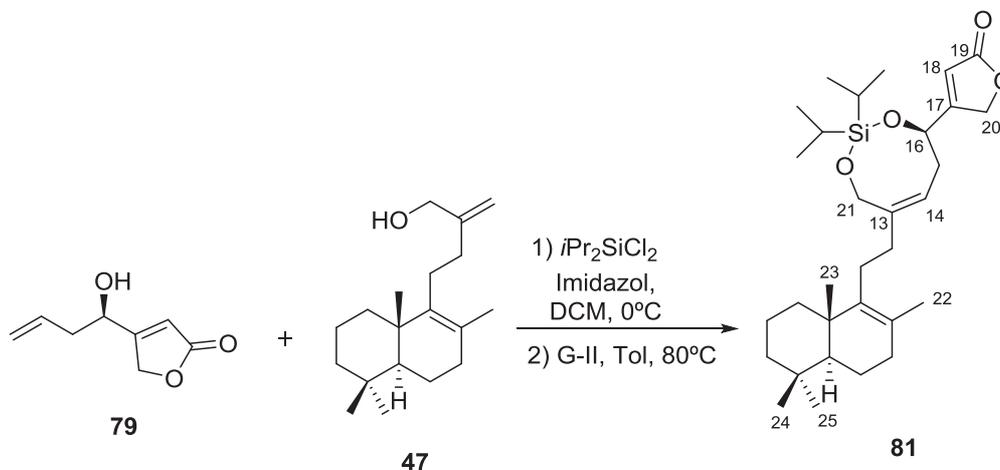
**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\max}$ , película, cm<sup>-1</sup>) 3426, 3078, 2916, 1748, 1641, 1437, 1144, 924.

**ESPECTRO RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 5.99 (1H, q,  $J = 1.9$  Hz, H-3), 5.80 (1H, tdd,  $J_1 = 17.4$  Hz,  $J_2 = 10.3$  Hz,  $J_3 = 7.2$  Hz, H-3'), 5.27 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz, H<sub>A</sub>-4'), 5.24 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz, H<sub>B</sub>-4'), 4.89 (1H, dd,  $J_1 = 17.5$  Hz,  $J_2 = 1.9$  Hz, H<sub>A</sub>-5), 4.87 (1H, dd,  $J_1 = 17.5$  Hz,  $J_2 = 1.9$  Hz, H<sub>B</sub>-5), 4.69 (1H, s ancho, H-1'), 2.60-2.53 (1H, m, H<sub>A</sub>-2'), 2.47-2.38 (1H, m, H<sub>B</sub>-2'), 2.26 (1H, s ancho, OH).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 173.4 (C-2), 115.3 (C-3), 171.1 (C-4), 71.1 (C-5), 67.5 (C-1'), 41.0 (C-2'), 131.8 (C-3'), 120.6 (C-4').

**EMARIE** [calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>H (M+H): 155.0703; encontrado: 155.0708].

### Reacción de 79 y 47 con $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$ y RCM: 81



Se disuelven 71 mg de imidazol (0.9 mmol) en 0.5 mL de DCM seco, se pone atmósfera de argón y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Se añaden 55  $\mu\text{L}$  de  $i\text{Pr}_2\text{SiCl}_2$  (0.3 mmol) y se agita durante 5 min. Después se adiciona gota a gota durante un período de 2 h una disolución de 47 mg de **79** (0.3 mmol) en 0.3 mL de DCM seco. Tras finalizar la adición se deja agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 8 h. A continuación se añade una disolución de 80 mg de **47** (0.3 mmol) en 0.3 mL de DCM y se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 14 h. Finalizada la reacción se filtra lavando con hexano y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se disuelve en 31.4 mL de tolueno seco, se pone atmósfera de argón y se calienta a  $80^\circ\text{C}$ . Alcanzada la temperatura, se añade por cánula una disolución de 19.7 mg de catalizador de Grubbs de 2ª generación (0.02 mmol, 20%) en 1 mL de tolueno seco. Se agita la reacción durante 16 h. Tras ese tiempo se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice flash eluyendo con mezclas hexano/AcOEt 97:3 y 9:1, aislando 20 mg de **81** (0.052 mmol, 63%).

#### Compuesto 81

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.1$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

**ESPECTRO IR** ( $\nu_{\text{max}}$ , película,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2943, 2866, 1757, 1638, 1466, 1086, 885.

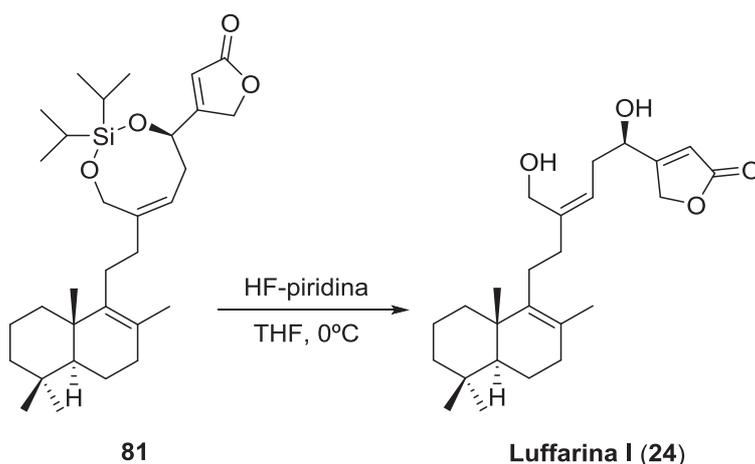
**ESPECTRO RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 5.95 (1H, q,  $J = 1.8$  Hz, H-18), 5.37 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz, H-14), 4.96 (1H, s ancho, H-16), 4.86 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-20), 4.34 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -21), 4.27 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -21), 2.90 (1H, ddd,  $J_1 = 14.0$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz,  $J_3 = 3.6$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15), 2.39 (1H, ddd,  $J_1 = 14.0$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz,  $J_3 = 5.6$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15), 2.10-1.90 (4H, m, H-11, H-12), 1.80-

1.00 (13H, m), 1.55 (3H, s, Me-22), 1.05 (3H, s, Me-*i*Pr), 1.03 (3H, s, Me-*i*Pr), 1.02 (6H, s, Me-*i*Pr), 0.94 (3H, s, Me-23), 0.88 (3H, s, Me-25), 0.83 (3H, s, Me-24).

**ESPECTRO RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 37.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.7 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 19.0 (C-6), 33.6 (C-7), 126.3 (C-8), 139.8 (C-9), 39.0 (C-10), 27.2 (C-11), 37.3 (C-12), 146.4 (C-13), 119.5 (C-14), 35.1 (C-15), 70.9 (C-16), 172.8 (C-17), 114.4 (C-18), 173.7 (C-19), 71.6 (C-20), 63.5 (C-21), 19.5 (C-22), 20.1 (C-23), 21.6 (C-24), 33.3 (C-25), 12.8/12.1 (CH-Si), 17.4/17.3 (Me-CH-Si).

**EMARIE** [calculado para C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> (M+Na<sup>+</sup>): 537.3371; encontrado: 537.3370].

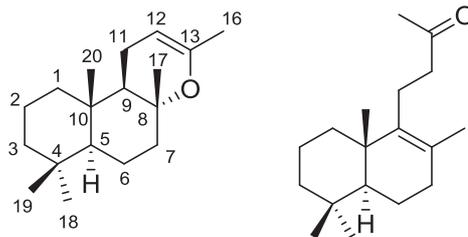
#### Reacción de 81 con HF-piridina: Luffarina I (24)



Se disuelven 7 mg de **81** (0.013 mmol) en 650 μL de THF seco. Se pone atmósfera de argón y se enfría a 0°C. Se añaden lentamente 3 gotas de HF-piridina y se agita 40 min a esa temperatura. Una vez pasado ese tiempo se añade poco a poco NaHCO<sub>3</sub> (s) a 0°C hasta que no se observe liberación de gas. Se diluye con Et<sub>2</sub>O y se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con AcOEt. El crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 4:6, obteniendo 4 mg de **luffarina I (24)** (0.01 mmol, 77%).

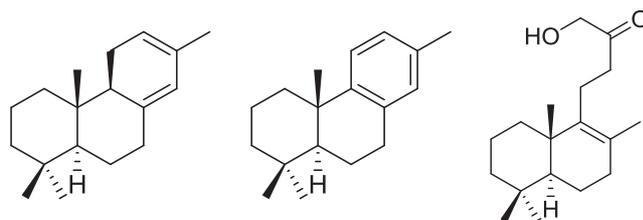
## 8. TABLAS DE RMN <sup>13</sup>C

---

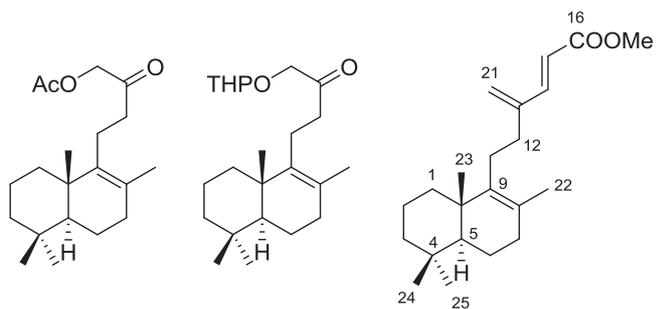


<b>C</b>	<b>2*</b>	<b>3*</b>
<b>1</b>	39.3	36.9
<b>2</b>	18.5	19.0
<b>3</b>	41.1	41.7
<b>4</b>	33.4	33.3
<b>5</b>	56.1	51.9
<b>6</b>	19.7	19.0
<b>7</b>	41.9	33.6
<b>8</b>	76.2	126.5
<b>9</b>	52.4	139.2
<b>10</b>	36.6	39.1
<b>11</b>	18.5	21.6
<b>12</b>	94.5	44.6
<b>13</b>	147.8	208.9
<b>14</b>	-	-
<b>15</b>	-	-
<b>16</b>	20.0	29.7
<b>17</b>	20.4	19.4
<b>18</b>	33.4	33.3
<b>19</b>	21.5	21.6
<b>20</b>	15.0	19.9

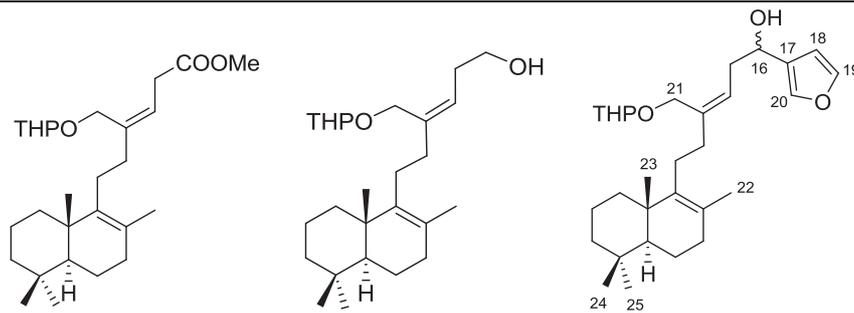
\* Asignación mediante experimentos de correlación bidimensional.



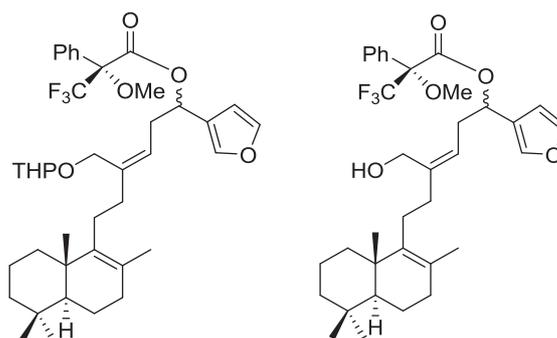
C	5a	5b	7*
1	39.5	39.1	37.0
2	19.1	19.3	18.9
3	42.7	41.9	41.7
4	33.6	33.7	33.3
5	50.6	50.7	51.9
6	22.6	19.6	18.9
7	24.1	30.6	33.6
8	135.5	134.8	127.3
9	50.4	147.6	138.7
10	35.1	37.7	39.0
11	31.4	126.7	21.4
12	121.2	124.6	39.3
13	135.6	135.4	209.6
14	125.8	129.8	-
15	23.8	25.2	-
16	-	-	67.9
17	-	-	19.4
18	33.2	33.6	33.3
19	22.2	21.9	21.6
20	13.9	21.1	19.9



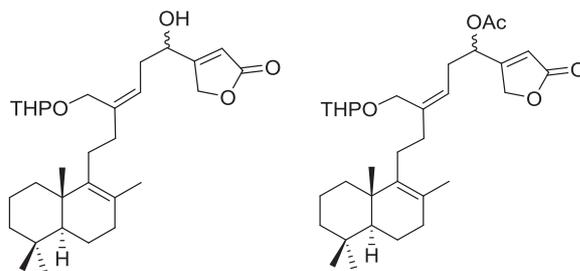
<b>C</b>	<b>9*</b>	<b>10*</b>	<b>13*</b>
<b>1</b>	37.0	36.9	37.0
<b>2</b>	18.9	18.9	19.0
<b>3</b>	41.7	41.7	41.7
<b>4</b>	33.2	33.2	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9	51.8
<b>6</b>	19.0	18.9	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6	33.6
<b>8</b>	127.1	126.7	126.5
<b>9</b>	138.9	139.2	139.9
<b>10</b>	39.0	39.4	39.0
<b>11</b>	21.1	21.3	26.6
<b>12</b>	39.7	39.9	31.9
<b>13</b>	203.8	208.8	145.4
<b>14</b>	-	-	147.1
<b>15</b>	-	-	117.5
<b>16</b>	67.8	71.9	167.6
<b>17</b>	19.4	19.4	-
<b>18</b>	33.3	33.2	-
<b>19</b>	21.6	21.6	-
<b>20</b>	19.9	19.9	-
<b>21</b>	-	-	122.6
<b>22</b>	-	-	19.6
<b>23</b>	-	-	20.1
<b>24</b>	-	-	21.7
<b>25</b>	-	-	33.3
<b>MeCOO</b>	19.9	-	-
<b>MeCOO</b>	170.2	-	-
<b>COOMe</b>	-	-	51.7
<b>2'</b>	-	98.9/94.6	-
<b>3'</b>	-	30.6/30.2	-
<b>4'</b>	-	25.4/25.2	-
<b>5'</b>	-	19.7/19.2	-
<b>6'</b>	-	62.9/62.4	-



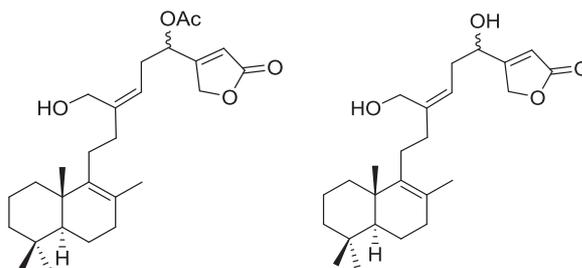
C	14*	15*	17a/17b*
1	36.9	36.9	37.0
2	19.0	19.0	19.0
3	41.8	41.8	41.9
4	33.3	33.3	33.3
5	51.9	51.9	51.9
6	19.0	19.0	19.0
7	33.4	33.6	33.6
8	126.0	126.0	126.0
9	136.8	140.1	140.2
10	39.8	39.0	39.0
11	27.1	27.4	27.3
12	36.0	36.6	36.8
13	140.2	139.9	140.6
14	119.5	125.2	124.7
15	33.1	31.2	36.6
16	172.5	61.9/61.8	66.2
17	-	-	129.2
18	-	-	108.6
19	-	-	143.1
20	-	-	138.9/138.8
21	64.3	64.2	64.6/64.2
22	19.5	19.5	19.5
23	20.0	20.0	20.0
24	21.7	21.7	21.7
25	33.3	33.3	33.3
2'	97.6	97.5	97.9/97.2
3'	30.6/30.5	30.4	30.4/30.3
4'	25.4	25.4	25.4
5'	19.7	19.7	19.7
6'	62.9/62.1	61.9/61.8	61.9/61.7
COOMe	51.7	-	-



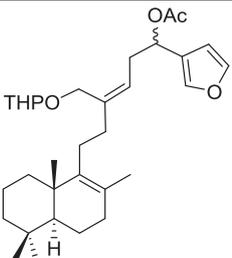
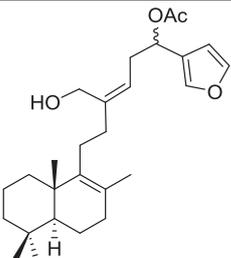
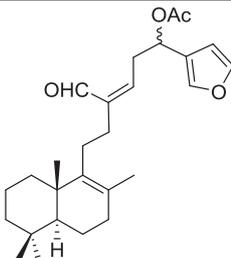
<b>C</b>	<b>18a/18b*</b>	<b>19a/19b*</b>
<b>1</b>	36.9	37.0
<b>2</b>	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.8
<b>4</b>	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9
<b>6</b>	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6
<b>8</b>	126.0	126.2
<b>9</b>	140.2	139.7
<b>10</b>	39.0	39.0
<b>11</b>	27.2	27.1
<b>12</b>	36.2	36.0
<b>13</b>	140.5	143.5
<b>14</b>	122.0/121.8	121.1/121.0
<b>15</b>	33.0/32.7	32.8
<b>16</b>	71.3/71.0	70.7
<b>17</b>	123.5	123.4
<b>18</b>	108.9/108.8	108.7
<b>19</b>	143.3/143.1	143.5/143.4
<b>20</b>	140.7	140.9/140.7
<b>21</b>	64.2	60.3
<b>22</b>	19.5	19.5
<b>23</b>	20.0	20.1
<b>24</b>	21.7	21.7
<b>25</b>	33.3	33.3
<b>2'</b>	97.9/97.8/97.7/97.2	-
<b>3'</b>	30.5	-
<b>4'</b>	25.4/25.2	-
<b>5'</b>	19.2	-
<b>6'</b>	62.0	-
<b>MeO</b>	55.5/55.3	55.3
<b>COO</b>	165.9/165.8	166.0
<b>C-Ph</b>	85.0	84.3
<b>Ph-</b>	132.3/129.6 128.2/127.3	129.5/128.3/127.3



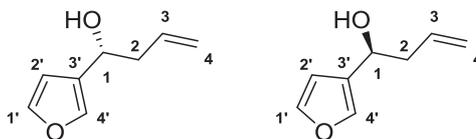
C	21a/21b*	22a/22b*
1	37.3	37.0
2	19.0	19.0
3	41.7	41.8
4	33.3	33.2
5	51.9	51.9
6	19.0	19.0
7	33.6	33.6
8	126.4/126.3	126.0
9	139.8	140.0
10	39.0	39.0
11	27.1	27.2
12	37.0	36.5
13	142.0	142.0/141.6
14	123.1	120.3
15	35.3	32.0
16	67.6	69.5
17	170.0	167.1
18	114.7/114.6	116.5
19	172.7	172.7
20	71.3/71.2	70.9
21	64.7/64.2	64.2
22	19.5	19.5
23	20.1	20.1
24	21.6	21.6
25	33.3	33.2
2'	98.4/97.5	98.0/97.8
3'	30.3/30.1	30.5
4'	25.2	25.4
5'	19.2	19.3
6'	62.3/62.0	62.2/62.1
MeCOO	-	20.7
MeCOO	-	169.7



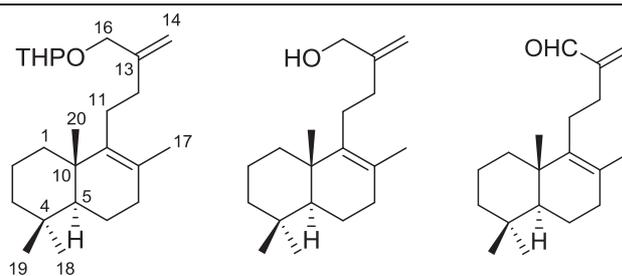
C	23a/23b*	Luffarina I (24) *
		16- <i>epi</i> -luffarina I (25) *
1	37.0	37.0
2	19.0	19.0
3	41.7	41.7
4	33.3	33.3
5	51.9	51.8
6	19.0	19.0
7	33.6	33.6
8	126.3	126.3
9	139.5	139.8
10	39.0	39.0
11	27.2	27.3
12	36.3	37.7
13	144.6	145.1
14	119.6	121.6
15	31.9	35.1
16	69.5	67.2
17	167.0	172.7
18	116.6	114.8
19	172.7	173.3
20	70.9	71.3
21	60.3	60.1
22	19.5	19.5
23	20.1	20.1
24	21.6	21.7
25	33.3	33.3
MeCOO	20.7	-
MeCOO	169.8	-

			
<b>C</b>	<b>35a/35b*</b>	<b>36a/36b*</b>	<b>37a/37b*</b>
<b>1</b>	36.9	36.9	36.9
<b>2</b>	19.0	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.7	41.7
<b>4</b>	33.3	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.8	51.9
<b>6</b>	19.0	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6	33.6
<b>8</b>	126.0	126.0	126.7
<b>9</b>	140.2	140.3	139.8
<b>10</b>	39.0	38.9	39.0
<b>11</b>	27.4	27.3	27.8
<b>12</b>	36.1	36.3	31.6
<b>13</b>	140.3	142.9	143.4
<b>14</b>	123.5	121.8	141.3
<b>15</b>	33.1	33.1	33.1
<b>16</b>	68.2	68.3	67.3
<b>17</b>	124.5	124.1	123.8
<b>18</b>	109.0	108.8	108.6
<b>19</b>	143.1	143.3	143.6
<b>20</b>	140.3	140.3	140.2
<b>21</b>	64.2	60.1	190.7
<b>22</b>	19.5	19.5	19.5
<b>23</b>	20.0	20.1	20.0
<b>24</b>	21.7	21.7	21.7
<b>25</b>	33.3	33.3	33.3
<b>2'</b>	97.8/97.6	-	-
<b>3'</b>	30.6	-	-
<b>4'</b>	25.4	-	-
<b>5'</b>	19.3	-	-
<b>6'</b>	64.2/61.9	-	-
<b>MeCOO</b>	21.2	21.2	21.0
<b>MeCOO</b>	170.3	170.3	171.1

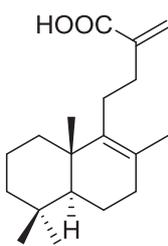
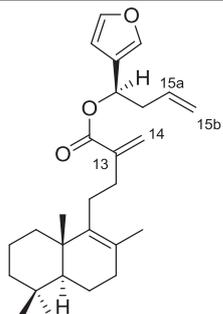
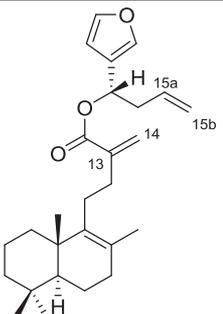
C	38a/38b*	40a*
1	36.9	36.9
2	19.0	19.0
3	41.8	41.8
4	33.3	33.3
5	51.9	51.8
6	19.0	19.0
7	33.6	33.6
8	126.5	126.6
9	139.3	139.7
10	39.0	39.0
11	27.8	28.2
12	35.1	35.3
13	133.9	135.6
14	138.3	136.6
15	34.5	37.9
16	67.8	66.5
17	124.0	128.9
18	108.6	108.5
19	143.1	143.2
20	140.2	138.9
21	171.8	168.9
22	19.5	19.4
23	20.1	20.0
24	21.7	21.7
25	33.3	33.3
MeCOO	21.1	-
MeCOO	170.1	-
COOMe	-	51.5

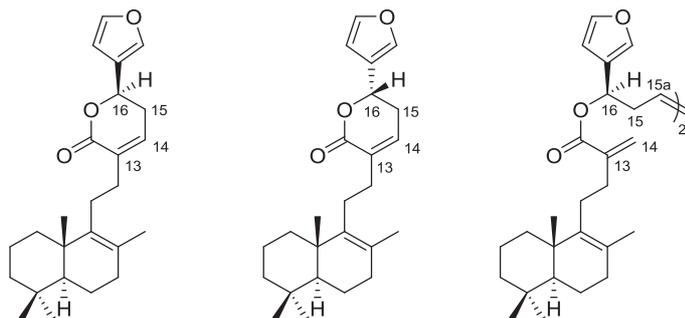


<b>C</b>	<b>44a*</b>	<b>44b*</b>
<b>1</b>	66.0	66.0
<b>2</b>	42.3	42.3
<b>3</b>	134.2	134.2
<b>4</b>	118.1	118.1
<b>1'</b>	143.1	143.1
<b>2'</b>	108.6	108.6
<b>3'</b>	128.5	128.5
<b>4'</b>	139.0	139.0

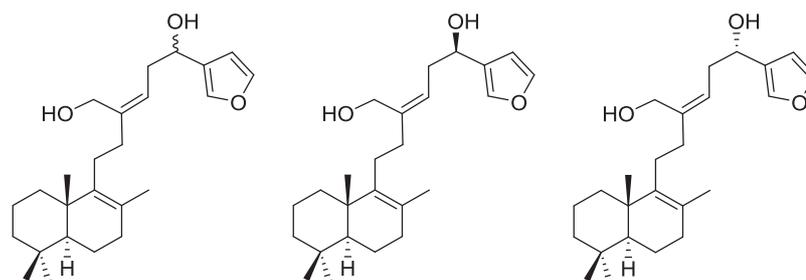


<b>C</b>	<b>46*</b>	<b>47*</b>	<b>48*</b>
<b>1</b>	36.9	36.9	36.9
<b>2</b>	19.0	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.8	41.8
<b>4</b>	33.3	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9	51.8
<b>6</b>	19.0	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6	33.6
<b>8</b>	126.0	126.1	126.7
<b>9</b>	140.2	140.1	139.7
<b>10</b>	39.0	39.0	39.0
<b>11</b>	26.7	26.6	26.5
<b>12</b>	34.0	33.6	28.8
<b>13</b>	147.0	149.9	150.9
<b>14</b>	110.3	108.4	133.4
<b>15</b>	-	-	-
<b>16</b>	69.7	65.9	194.7
<b>17</b>	19.4	19.4	19.5
<b>18</b>	33.3	33.3	33.3
<b>19</b>	21.7	21.7	21.7
<b>20</b>	20.0	20.1	20.0
<b>2'</b>	97.8	-	-
<b>3'</b>	30.6/30.4	-	-
<b>4'</b>	25.6/25.5	-	-
<b>5'</b>	19.3	-	-
<b>6'</b>	62.0	-	-

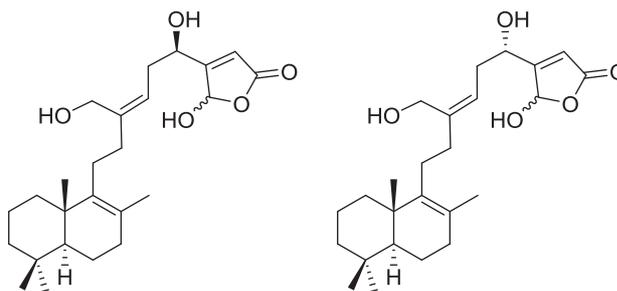
			
<b>C</b>	<b>49*</b>	<b>50a*</b>	<b>50b*</b>
<b>1</b>	36.8	36.9	36.9
<b>2</b>	19.0	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.8	41.8
<b>4</b>	33.3	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9	51.9
<b>6</b>	19.0	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6	33.6
<b>8</b>	126.7	126.6	126.6
<b>9</b>	139.7	139.8	139.8
<b>10</b>	39.0	39.0	39.0
<b>11</b>	27.3	27.7	27.7
<b>12</b>	32.3	32.8	32.8
<b>13</b>	140.8	141.5	141.5
<b>14</b>	126.5	124.6	124.6
<b>15</b>	-	39.3	39.2
<b>15a</b>	-	118.1	118.1
<b>15b</b>	-	133.1	133.1
<b>16</b>	-		
<b>17</b>	19.5	124.5	124.5
<b>18</b>	33.3	108.9	108.9
<b>19</b>	21.7	143.1	143.1
<b>20</b>	20.1	140.3	140.3
<b>21</b>	-	166.5	166.5
<b>22</b>	-	19.5	19.5
<b>23</b>	-	20.0	20.0
<b>24</b>	-	21.7	21.7
<b>25</b>	-	33.3	33.3



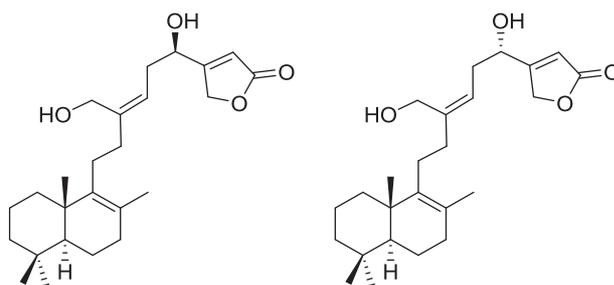
<b>C</b>	<b>41a*</b>	<b>41b*</b>	<b>51</b>
<b>1</b>	37.0	36.9	36.9
<b>2</b>	19.0	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.8	41.8
<b>4</b>	33.3	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9	51.9
<b>6</b>	19.0	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6	33.6
<b>8</b>	126.9	126.8	126.6
<b>9</b>	139.5	139.6	139.7
<b>10</b>	39.0	39.0	39.0
<b>11</b>	27.7	27.2	27.7
<b>12</b>	31.6	31.6	32.8
<b>13</b>	133.8	133.9	133.8
<b>14</b>	137.2	137.2	141.4
<b>15</b>	30.5	30.5	38.0
<b>15a</b>	-	-	128.3
<b>16</b>	72.3	72.2	68.1
<b>17</b>	124.0	124.1	124.4
<b>18</b>	108.6	108.6	108.9
<b>19</b>	143.6	143.6	143.1
<b>20</b>	139.9	139.9	140.3
<b>21</b>	165.0	165.0	166.4
<b>22</b>	19.5	19.6	19.5
<b>23</b>	20.1	20.1	20.0
<b>24</b>	21.7	21.7	21.7
<b>25</b>	33.3	33.3	33.3



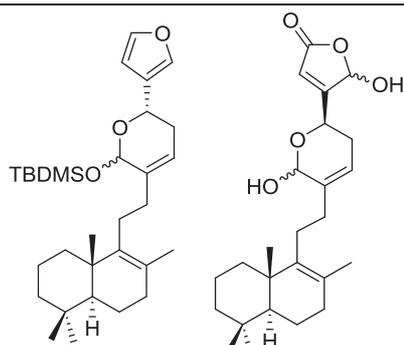
C	52a/52b*	52a*	52b*
1	37.0	37.0	37.0
2	19.0	19.0	19.0
3	41.8	41.8	41.8
4	33.3	33.3	33.3
5	51.9	51.9	51.9
6	19.0	19.0	19.0
7	33.6	33.6	33.6
8	126.1	126.1	126.1
9	140.1	140.1	140.1
10	39.0	39.0	39.0
11	27.4	27.4	27.4
12	37.1	37.1	37.1
13	144.0	144.0	144.0
14	123.0	123.0	123.0
15	36.3	36.3	36.3
16	66.0	66.0	66.0
17	128.7	128.7	128.7
18	108.5	108.5	108.5
19	143.3	143.3	143.3
20	138.9	138.9	138.9
21	60.2	60.2	60.2
22	19.5	19.5	19.5
23	20.1	20.1	20.1
24	21.7	21.7	21.7
25	33.3	33.3	33.3



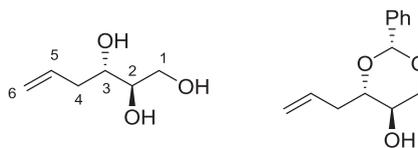
<b>C</b>	<b>54a*</b>	<b>54b*</b>
<b>1</b>	36.7	36.7
<b>2</b>	19.0	19.0
<b>3</b>	42.0	42.0
<b>4</b>	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.9
<b>6</b>	19.0	19.0
<b>7</b>	33.7	33.7
<b>8</b>	126.2	126.3
<b>9</b>	139.8	139.9
<b>10</b>	39.0	39.0
<b>11</b>	27.2	27.4
<b>12</b>	37.4	37.4
<b>13</b>	144.0	144.0
<b>14</b>	122.5	122.5
<b>15</b>	33.6	33.6
<b>16</b>	68.1	68.5
<b>17</b>	166.7	166.7
<b>18</b>	117.8	117.6
<b>19</b>	167.8	167.8
<b>20</b>	98.0	98.0
<b>21</b>	60.0	60.2
<b>22</b>	19.0	19.0
<b>23</b>	20.1	20.1
<b>24</b>	21.7	21.6
<b>25</b>	33.3	33.3



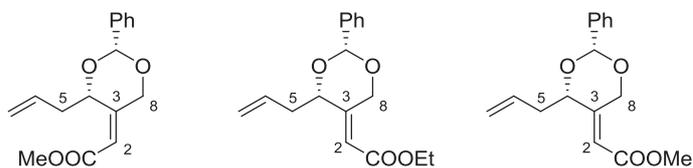
C	Luffarina I (24)*	16- <i>epi</i> -luffarina I (25)*
1	37.0	37.0
2	19.0	19.0
3	41.7	41.7
4	33.3	33.3
5	51.8	51.8
6	19.0	19.0
7	33.6	33.6
8	126.4	126.3
9	139.7	139.8
10	39.0	39.0
11	27.3	27.3
12	37.6	37.7
13	145.1	145.1
14	121.8	121.6
15	35.1	35.1
16	67.4	67.2
17	172.3	172.7
18	114.9	114.8
19	173.6	173.3
20	71.3	71.3
21	60.3	60.1
22	19.5	19.5
23	20.1	20.1
24	21.6	21.7
25	33.3	33.3



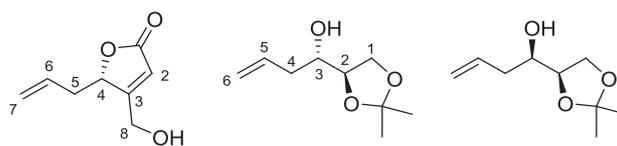
C	56b*	Luffarina A (58)*
1	37.0	37.1
2	19.0	19.0
3	41.8	41.5
4	33.3	33.2
5	51.9	52.0
6	19.0	19.0
7	33.6	33.5
8	126.1	126.7
9	140.1	140.4
10	39.0	39.0
11	26.4	26.2
12	32.8	32.3
13	137.9	137.2
14	119.6	120.1
15	31.4	29.0
16	61.6	63.1
17	126.8	169.5
18	108.9	117.2
19	142.9	170.3
20	139.5	97.4
21	91.9	91.4
22	19.5	19.5
23	20.1	20.0
24	21.7	21.7
25	33.3	33.3
Me-Si	-3.6/-4.0	-
tBu-Si	25.7	-
C-Si	18.0	-



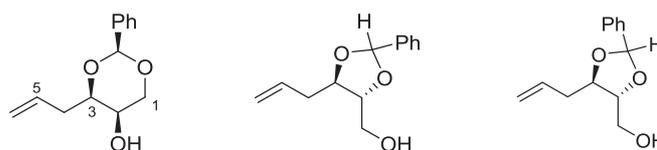
C	59	60*
1	63.3	71.3
2	72.5	65.8
3	74.1	81.4
4	37.7	36.8
5	134.8	134.0
6	118.2	117.8
CH-Ph	-	101.0
1'	-	138.0
2'/3'/4'/5'/6'	-	129.2/128.5/126.4



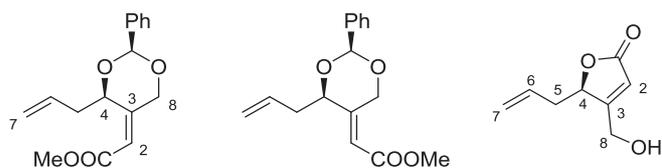
C	62b*	63a*	63b
1	165.4	165.5	165.9
2	116.3	114.9	114.4
3	157.1	152.4	152.8
4	77.5	77.4	77.2
5	38.8	36.9	36.9
6	133.7	133.6	133.5
7	117.6	117.7	117.7
8	67.4	66.2	66.2
CH-Ph	97.6	100.3	100.3
1'	138.4	137.9	137.9
2'/3'/4'/5'/6'	128.9/128.3/126.1	128.9/128.2/126.1	128.9/128.2/126.1
COOMe	51.5	-	51.5
COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	60.4	-
COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	14.2	-



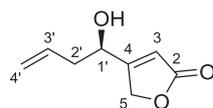
<b>C</b>	<b>64*</b>	<b>68*</b>	<b>70*</b>
<b>1</b>	173.3	65.2	66.0
<b>2</b>	115.5	78.1	78.4
<b>3</b>	172.6	70.4	71.5
<b>4</b>	81.7	37.6	38.2
<b>5</b>	36.2	134.0	134.0
<b>6</b>	130.4	118.1	117.8
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	119.7	26.4/25.2	26.5/25.3
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	58.5	109.0	109.3



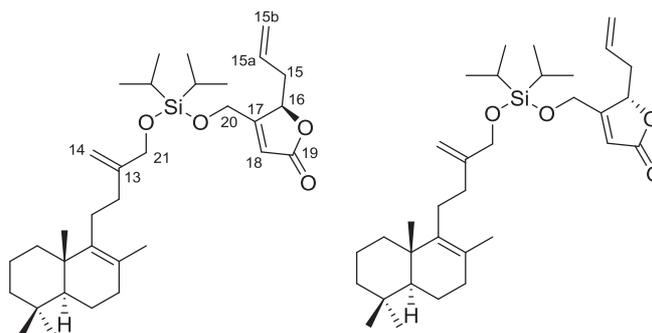
<b>C</b>	<b>72a*</b>	<b>72b</b>	<b>72c*</b>
<b>1</b>	73.0	62.8	62.6
<b>2</b>	65.0	82.5	81.4
<b>3</b>	79.9	77.0	77.9
<b>4</b>	35.9	37.7	37.7
<b>5</b>	133.7	133.3	133.4
<b>6</b>	118.2	118.7	118.6
<b>CH-Ph</b>	101.6	103.4	106.8
<b>1'</b>	138.2	137.8	137.8
<b>2'/3'/4'/5'/6'</b>	129.2/128.5/126.2	129.8/128.7/126.8	129.7/128.6/126.9



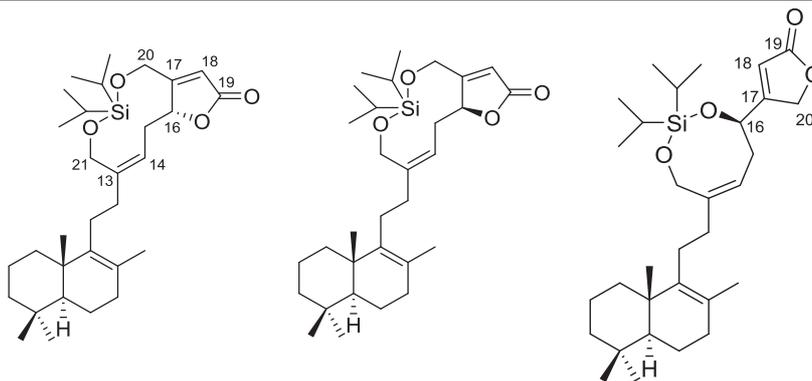
C	74a	74b*	75*
1	165.4	165.9	172.3
2	116.3	114.4	116.1
3	157.1	152.8	170.8
4	77.5	77.2	81.2
5	38.8	36.9	36.4
6	133.7	133.5	130.5
7	117.6	117.7	119.6
8	67.4	66.6	58.8
CH-Ph	97.6	100.3	-
1'	138.4	137.9	-
2'/3'/4'/5'/6'	128.9/128.3/126.1	128.9/128.2/126.1	-
COOMe	51.5	51.5	-



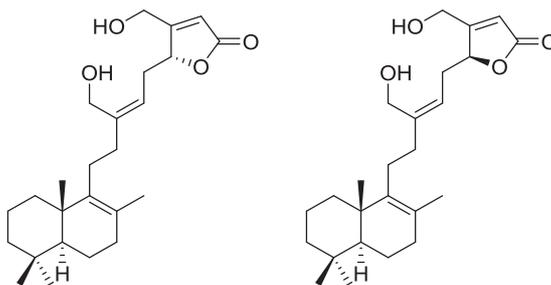
C	79*
2	173.4
3	115.3
4	171.1
5	71.1
1'	67.5
2'	41.0
3'	131.8
4'	120.6



C	76	65*
1	37.2	37.2
2	19.3	19.3
3	42.0	42.0
4	33.6	33.6
5	52.1	52.1
6	19.3	19.3
7	33.8	33.8
8	126.4	126.5
9	140.3	140.3
10	39.2	39.2
11	26.8	26.8
12	36.8	36.5
13	149.0	149.0
14	108.4	108.3
15	36.8	36.8
15a	130.9	130.9
15b	119.8	119.8
16	81.3	81.3
17	171.4	171.5
18	116.0	116.0
19	172.6	172.6
20	59.4	59.4
21	65.9	65.9
22	19.7	19.7
23	20.3	20.3
24	21.9	21.9
25	33.6	33.6
CH-Si	12.3	12.3
Me-CH-Si	17.5	17.5



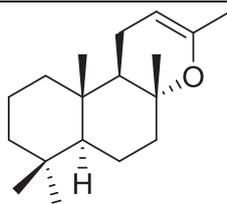
C	77	66a*	81*
1	37.0	37.1	37.0
2	19.0	19.3	19.0
3	41.8	42.0	41.7
4	33.3	33.6	33.3
5	51.9	52.1	51.9
6	19.0	19.3	19.0
7	33.6	33.8	33.6
8	126.1	126.4	126.3
9	140.1	140.3	139.8
10	38.9	39.2	39.0
11	26.9	27.5	27.2
12	36.5	37.0	37.3
13	143.0	143.2	146.4
14	119.4	120.0	119.5
15	29.8	30.0	35.1
16	82.8	83.1	70.9
17	171.2	171.6	172.8
18	115.6	115.8	114.4
19	172.6	173.0	173.7
20	59.2	59.5	71.6
21	60.3	60.5	63.5
22	19.4	19.7	19.5
23	20.1	20.3	20.1
24	21.6	21.9	21.6
25	33.3	33.6	33.3
CH-Si	12.0/11.8	12.3/12.0	12.8/12.1
Me-CH-Si	17.4/17.3/17.2	17.7/17.6/17.5	17.3



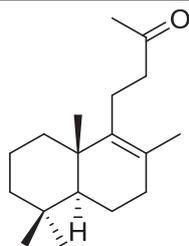
<b>C</b>	<b>Luffarina L (78)*</b>	<b>16-<i>epi</i>-luffarina L (67)*</b>
<b>1</b>	37.0	36.9
<b>2</b>	19.0	19.0
<b>3</b>	41.8	41.7
<b>4</b>	33.3	33.3
<b>5</b>	51.9	51.8
<b>6</b>	19.0	19.0
<b>7</b>	33.6	33.6
<b>8</b>	126.3	126.2
<b>9</b>	139.9	139.9
<b>10</b>	39.0	39.0
<b>11</b>	27.3	27.3
<b>12</b>	36.4	36.4
<b>13</b>	144.3	144.3
<b>14</b>	119.2	119.2
<b>15</b>	30.3	30.2
<b>16</b>	81.6	81.6
<b>17</b>	170.8	171.0
<b>18</b>	116.2	116.1
<b>19</b>	172.2	172.4
<b>20</b>	58.7	58.7
<b>21</b>	60.4	60.4
<b>22</b>	19.5	19.5
<b>23</b>	20.1	20.1
<b>24</b>	21.7	21.7
<b>25</b>	33.3	33.3

## 9. TABLAS DE RMN 2D

---

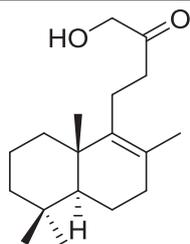
**2**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.3	1.70-1.50 y 0.90-0.80 (1H, m, c/u)	20
2	18.5		
3	41.1	2.00-1.90 y 1.60-1.50 (1H, m, c/u)	18, 19
4	33.4	-	18
5	56.1	1.00-0.90 (1H, m)	3, 7, 18, 19, 20
6	19.7		5
7	41.9	1.40-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	
8	76.2	-	7, 17
9	52.4	1.50-1.30 (1H, m)	12, 17, 20
10	36.6	-	5, 20
11	18.5		
12	94.5	4.43-4.41 (1H, m)	16
13	147.8	-	12, 16
14	-	-	-
15	-	-	-
16	20.0	1.67 (3H, s)	
17	20.4	1.15 (3H, s)	
18	33.4	0.88 (3H, s)	19
19	21.5	0.81 (3H, s)	18
20	15.0	0.81 (3H, s)	5, 9



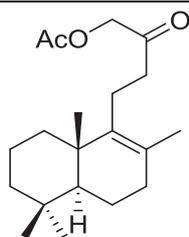
3

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.80-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	20
2	19.0	1.60-1.40 (2H, m)	3
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	1, 18
4	33.3	-	3, 19
5	51.9	1.15-1.05 (1H, m)	1, 7, 18
6	19.0	1.60-1.40 (2H, m)	
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	17
8	126.5	-	17
9	139.2	-	12, 17, 20
10	39.1	-	1, 20
11	21.6	2.30-2.20 (2H, m)	12
12	44.6	2.55-2.40 (2H, m)	11, 16
13	208.9	-	12, 16
14	-	-	-
15	-	-	-
16	29.7	2.13 (3H, s)	
17	19.4	1.53 (3H, s)	
18	33.3	0.88 (3H, s)	3, 19
19	21.6	0.83 (3H, s)	3, 18
20	19.9	0.94 (3H, s)	1



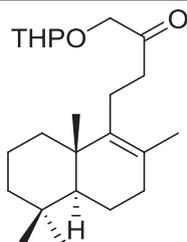
7

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.80-1.70 (2H, m)	20
2	18.9		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	17, 18
4	33.3	-	5, 18
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 17, 18, 20
6	18.9		5
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	
8	127.3	-	
9	138.7	-	20
10	39.0	-	5, 20
11	21.4		12
12	39.3	2.50-2.40 (2H, m)	
13	209.6	-	12, 16
14	-	-	-
15	-	-	-
16	67.9	4.24 (2H, s)	
17	19.4	1.57 (3H, s)	
18	33.3	0.88 (3H, s)	5, 19
19	21.6	0.82 (3H, s)	5, 18
20	19.9	0.94 (3H, s)	5



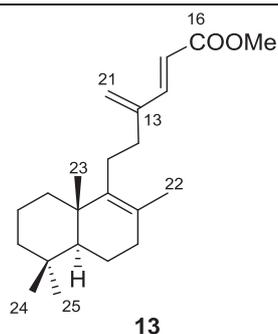
9

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.80-1.65 y 1.15-1.00 (1H, m, c/u)	20
2	18.9		
3	41.7	1.45-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	18, 19
4	33.3	-	18, 19
5	51.9	1.15-1.05 (1H, m)	18, 19, 20
6	18.9		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	17
8	127.1	-	17
9	138.9	-	17, 20
10	39.0	-	20
11	21.1	2.50-2.40 (2H, m)	
12	39.7	2.50-2.40 (2H, m)	
13	203.8	-	11, 12, 16
14	-	-	-
15	-	-	-
16	67.8	4.63 (2H, s)	
17	19.4	1.53 (3H, s)	
18	33.3	0.88 (3H, s)	5, 19, 20
19	21.6	0.82 (3H, s)	5, 18, 20
20	19.9	0.94 (3H, s)	
MeCOO-	20.5	2.17 (3H, s)	
MeCOO-	170.2	-	16, MeCOO-

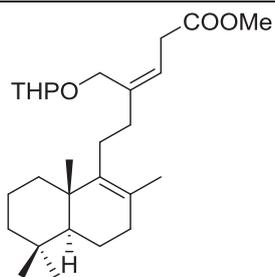


10

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.80-1.70 y 1.10-1.00 (1H, m, c/u)	
2	18.9		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m)	1, 4, 18, 19
4	33.2	-	19
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	1, 4, 7, 20
6	18.9		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 17
8	126.7	-	7
9	139.2	-	7, 20
10	39.4	-	1
11	21.3	2.40-2.30 (2H, m)	12
12	39.9	2.60-2.50 (2H, m)	
13	208.8	-	12, 16
14	-	-	-
15	-	-	-
16	71.9	4.23 (1H, d, $J = 17.0$ Hz) 4.09 (1H, d, $J = 17.0$ Hz)	
17	19.4	1.53 (3H, s)	
18	33.2	0.87 (3H, s)	19
19	21.6	0.82 (3H, s)	18
20	19.9	0.93 (3H, s)	1, 5
2'	98.9/94.6	4.63 (1H, t, $J = 3.6$ Hz)	16
3'	30.6/30.2		
4'	25.4/25.2		
5'	19.7/19.2		
6'	62.9/62.4	3.90-3.80 y 3.60-3.40 (1H, m, c/u)	

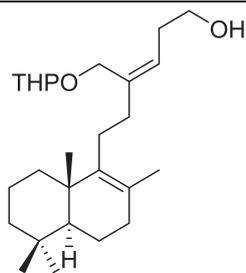


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 y 1.30-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7		4
4	33.3	-	24
5	51.8	1.30-0.90 (1H, m)	1, 25
6	19.0		5
7	33.6		6
8	126.5	-	12, 22
9	139.9	-	1, 22, 23
10	39.0	-	1, 2, 6
11	26.6	2.20-2.10 (2H, m)	
12	31.9	2.30-2.20 (2H, m)	11
13	145.4	-	12, 14, 15, 21
14	147.1	7.33 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)	12, 21
15	117.5	5.96 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)	14
16	167.6	-	14, 15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	122.6	5.38 (1H, s) 5.37 (1H, s)	14
22	19.6	1.58 (3H, s)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.89 (3H, s)	24
MeCOO	51.5	3.76 (3H, s)	



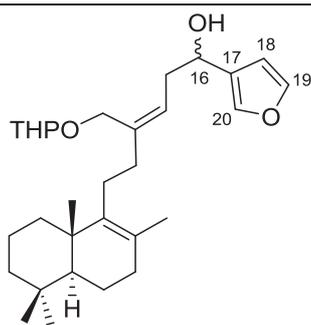
14

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.95-1.80 y 1.30-1.10 (1H, m, c/u)	3, 10, 23
2	19.0		
3	41.8	1.45-1.35 y 1.30-1.10 (1H, m, c/u)	
4	33.3	-	3, 24
5	51.9	1.30-1.10 (1H, m)	
6	19.0		
7	33.4		
8	126.0	-	22
9	136.8	-	
10	39.8	-	23
11	27.1	2.20-2.10 (2H, m)	
12	36.0	2.20-2.05 (2H, m)	11, 14, 21
13	140.2	-	12, 15, 21
14	119.5	5.58 (1H, t, $J = 7.1$ Hz)	15, 21
15	33.1	3.17 (2H, d, $J = 7.1$ Hz)	14
16	172.5	-	14, 15, COOMe
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	64.3	4.21 (1H, d, $J = 11.9$ Hz) 4.04 (1H, d, $J = 11.9$ Hz)	14, 2'
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.0	0.93 (3H, s)	
24	21.7	0.82 (3H, s)	
25	33.3	0.88 (3H, s)	24
2'	97.6	4.59-4.57 (1H, m)	21
3'	30.6/30.5		
4'	25.4		
5'	19.7		
6'	62.9/62.1	3.90-3.83 y 3.52-3.48 (1H, m, c/u)	2'
COOMe	51.7	3.68 (3H, s)	



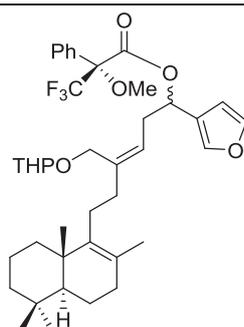
15

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.20-1.10 (2H, m)	23
2	19.0		
3	41.8	1.40-1.35 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	3, 5, 24
5	51.9	1.20-1.10 (1H, m)	7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	22
8	126.0	-	22
9	140.1	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	36.6	2.20-2.05 (2H, m)	
13	139.9	-	21
14	125.2	5.44 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	21
15	31.2	2.40-2.30 (2H, m)	
16	61.8/61.9	3.70-3.60 (2H, m)	15
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	64.2	4.22 (1H, d, $J = 11.4$ Hz) 4.04 (1H, d, $J = 11.4$ Hz)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.0	0.93 (3H, s)	1, 5
24	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
2'	97.5	4.66 (1H, t, $J = 3.2$ Hz)	21
3'	30.4		
4'	25.4		
5'	19.7		
6'	61.9/61.8	3.87 (1H, t, $J = 8.9$ Hz) 3.55-3.50 (1H, m)	2'



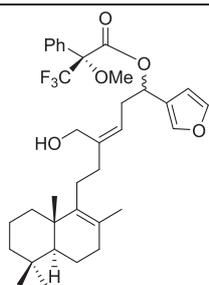
17a/17b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.85-1.75 (2H, m)	23
2	19.0		
3	41.9	1.45-1.35 y 1.15-1.05 (1H, m, c/u)	4, 25
4	33.3	-	24
5	51.9	1.15-1.05 (1H, m)	4, 7, 25
6	19.0		
7	33.6		6, 22
8	126.0	-	6, 7, 22
9	140.2	-	7, 22, 23
10	39.0	-	23
11	27.3	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	36.8	2.20-2.10 (2H, m)	11
13	140.6	-	15, 21
14	124.7	5.51-5.43 (2 H, m)	21
15	36.6	2.60-2.30 (2H, m)	
16	66.2	4.71-4.64 (1H, m)	15
17	129.2	-	19, 20
18	108.6	6.38 (1H, m)	19, 20
19	143.1	7.37 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)	18, 20
20	138.9/138.8	7.37 (1H, s)	18, 19
21	64.6/64.2	4.17-3.90 (2H, m)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.0	0.94 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	3, 4, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24
2'	97.9/97.2	4.71-4.64 (1H, m)	
3'	30.4/30.3		
4'	25.4		
5'	19.7		
6'	61.9/61.7	3.88-3.86 y 3.55-3.52 (1H, m, c/u)	



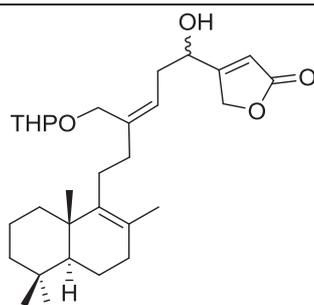
18a/18b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	4, 24, 25
4	33.3	-	3, 5, 24
5	51.9	1.20-1.10 (1H, m)	4, 7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 22
8	126.0	-	22
9	140.2	-	
10	39.0	-	1, 5, 23
11	27.2	2.20-2.00 (2H, m)	12
12	36.2	2.20-2.00 (2H, m)	14
13	140.5	-	15, 21
14	122.0/121.8	5.37 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, 16R, mayor.) 5.28-5.24 (1H, m, 16S, minor.)	15,
15	33.0/32.7	2.85-2.63 (2H, m)	14, 16
16	71.3/71.0	6.00 (1H, m)	15
17	123.5	-	16, 18
18	108.9/108.8	6.42 (1H, s, 16R, mayor.) 6.27 (1H, s, 16S, minor.)	16
19	143.3/143.1	7.39 (1H, s) 7.34 (1H, s)	18
20	140.7	7.47 (1H, s) 7.37 (1H, s)	
21	64.2	4.21-3.89 (2H, m)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.0	0.93 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
2'	97.9/97.8/97.7/97.2	4.56-4.53 (1H, m)	21
3'	30.5		
4'	25.4/25.2		
5'	19.2		
6'	62.0	3.53-3.46 (1H, m)	
MeO	55.5/55.3	3.53 (3H, s, minor.) 3.46 (3H, s, mayor.)	
COO	165.9/165.8	-	16
C-Ph	85.0	-	
Ph-	129.5/128.3/127.3	7.42-7.34 (5 H, m)	



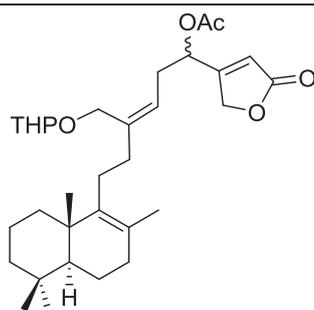
19a/19b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.80-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	4, 24, 25
4	33.3	-	3, 5, 24
5	51.9	1.20-1.10 (1H, m)	4, 7, 23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 22
8	126.2	-	11, 22
9	139.7	-	11, 12, 22, 23
10	39.0	-	3, 5, 23
11	27.1	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	36.0	2.20-2.00 (2H, m)	14
13	143.5	-	
14	121.1/121.0	5.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, minor.) 5.22 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, mayor.)	15, 21
15	32.8	2.85-2.55 (2H, m)	14
16	70.7	6.00-5.94 (1H, m)	15
17	123.4	-	15, 18, 19, 20
18	108.7	6.43 (1H, s, 16R, mayor.) 6.29 (1H, s, 16S, minor.)	16, 19, 20
19	143.5/143.4	7.41 (1H, s) 7.35 (1H, s)	18, 20
20	140.9/140.7	7.48 (1H, s) 7.39 (1H, s)	18, 19
21	60.3	4.16-4.00 (2H, m)	14
22	19.5	1.56 (3H, s, minor.) 1.55 (3H, s, mayor.)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	1, 5
24	21.7	0.84 (3H, s)	3, 4, 5, 25
25	33.3	0.89 (3H, s)	3, 4, 5, 24
MeO	55.3	3.51 (3H, s, mayor.) 3.46 (3H, s, minor.)	
COO	166.0	-	
C-Ph	84.3	-	
Ph-	129.5/128.3/127.3	7.43-7.36 (5H, m)	



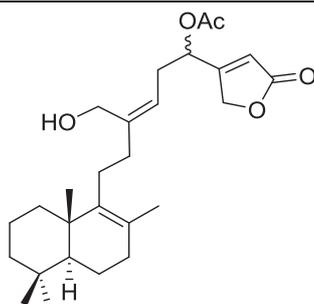
21a/21b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.3	1.90-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
2	19.0		
3	41.7	1.40-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	24, 25
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	22
8	126.4/126.3	-	22
9	139.8	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.1		
12	37.0	2.20-2.10 (2H, m)	
13	142.0	-	15
14	123.1	5.50-5.40 (1H, m)	15
15	35.3	2.53 (2H, q, $J = 9.5$ Hz)	
16	67.6	4.70-4.60 (1H, m)	15
17	170.0	-	20
18	114.7/114.6	5.95 (1H, s)	
19	172.7	-	18
20	71.3/71.2	4.86 (2H, s)	18
21	64.7/64.2	4.29 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 3.5 Hz) 4.19 (1H, d, $J = 11.2$ Hz) 4.02 (1H, d, $J = 11.2$ Hz) 3.93 (1H, dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz)	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	
24	21.6	0.83 (3H, s)	25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24
2'	98.4/97.5	4.70-4.60 (1H, m)	
3'	30.3/30.1		
4'	25.2		
5'	19.2		
6'	62.3/62.0	3.87-3.53 (2H, m)	



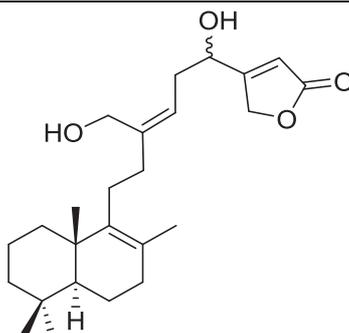
22a/22b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	
2	19.0		
3	41.8	1.40-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	
4	33.2	-	2, 6, 24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	
8	126.0	-	7, 22
9	140.0	-	7, 22
10	39.0	-	1, 5
11	27.2	2.20-2.10 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	12
12	36.5	2.20-2.10 (2H, m)	14, 21
13	142.0/141.6	-	15, 21
14	120.3	5.29 (1H, t, $J = 6.4$ Hz)	15, 16, 21
15	32.0	2.61 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	14, 16
16	69.5	5.66 (1H, t, $J = 6.4$ Hz) 5.65 (1H, t, $J = 6.4$ Hz)	14, 15
17	167.1	-	15, 16, 18, 20
18	116.5	5.98 (1H, s)	16, 20
19	172.7	-	18, 20
20	70.9	4.80 (2H, s ancho)	16, 18
21	64.2	4.22-4.17 y 4.00-3.92 (2H, m)	14
22	19.5	1.56 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	
24	21.6	0.82 (3H, s)	5, 25
25	33.2	0.87 (3H, s)	5, 24
2'	98.0/97.8	4.60-4.50 (1H, m)	
3'	30.5		
4'	25.4		
5'	19.3		
6'	62.2/62.1	3.90-3.40 (2H, m)	
MeCOO	20.0	2.11 (3H, s)	
MeCOO	169.7	-	16, MeCOO



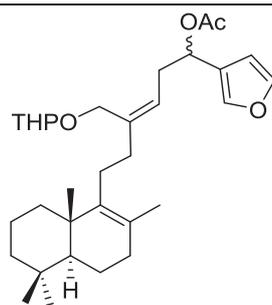
23a/23b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 (2H, m)	3, 23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.40 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	1, 24, 25
4	33.3	-	3, 24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 25
6	19.0		
7	33.6	1.90-1.80 (2H, m)	22
8	126.3	-	22
9	139.5	-	22, 23
10	39.0	-	5, 23
11	27.2	2.20-2.10 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	
12	36.3	2.20-2.00 (2H, m)	11
13	144.6	-	21
14	119.6	5.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz)	21
15	31.9	2.70-2.60 (2H, m)	
16	69.5	5.66 (1H, t, $J = 6.5$ Hz)	14, 15
17	167.0	-	16, 20
18	116.6	5.99 (1H, s)	20
19	172.7	-	18
20	70.9	4.84 (1H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz) 4.79 (1H, dd, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz)	18
21	60.3	4.15(2H, s)	14
22	19.5	1.56 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	
24	21.6	0.82 (3H, s)	25
25	33.3	0.87 (3H, s)	10, 24
MeCOO	20.1	2.11 (3H, s)	
MeCOO	169.8	-	MeCOO



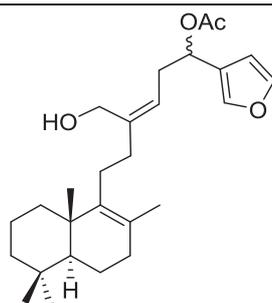
Luffarina I (24)  
16-*epi*-luffarina I (25)

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	25
4	33.3	-	5, 24
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	22
8	126.3	-	7, 22
9	139.8	-	22, 23
10	39.0	-	
11	27.3	2.20-2.10 (2H, m)	
12	37.7	2.20-2.10 (2H, m)	14, 21
13	145.1	-	15, 21
14	121.6	5.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)	15, 21
15	35.1	2.60-2.50 (2H, m)	14
16	67.2	4.65 (1H, t, $J = 6.1$ Hz)	15
17	172.7	-	15, 20
18	114.8	5.98 (1H, s ancho)	20
19	173.3	-	18
20	71.3	4.88 (1H, s ancho)	18
21	60.1	4.19 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.10 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)	14
22	19.5	1.56 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	1, 5
24	21.7	0.82 (3H, s)	3, 5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24



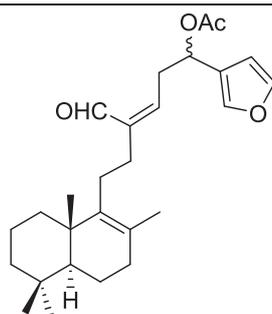
35a/35b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	3
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	5, 25
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 24
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	
8	126.0	-	7, 22
9	140.2	-	7, 22
10	39.0	-	5
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	36.1	2.20-2.10 (2H, m)	14, 21
13	140.3	-	21
14	123.5	5.31 (1H, t, $J = 7.3$ Hz)	12, 15, 16
15	33.1	2.80-2.50 (2H, m)	14
16	68.2	5.80-5.75 (1H, m)	14, 15
17	124.5	-	15, 16, 18, 20
18	109.0	6.39 (1H, s ancho)	16, 19
19	143.1	7.37 (1H, s)	18, 20
20	140.3	7.41 (1H, s)	16, 18, 19
21	64.2	4.25-3.95 (4H, m)	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.0	0.93 (3H, s)	5
24	21.7	0.82 (3H, s)	1, 5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
2'	97.8/97.6	4.60-4.50 (1H, m)	
3'	30.6		
4'	25.4		
5'	19.3		
6'	64.2/61.9	3.95-3.45 (2H, m)	
MeCOO	21.2	2.04 (3H, s)	
MeCOO	170.3	-	16, MeCOO



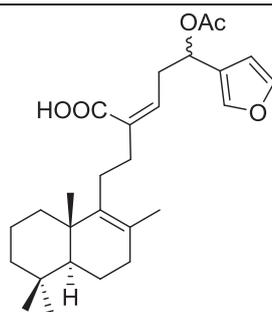
36a/36b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	7, 23, 24, 25
6	19.0		5
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	22
8	126.0	-	11, 22
9	140.3	-	22, 23
10	38.9	-	5, 23
11	27.3	2.20-2.10 (2H, m)	
12	36.3	2.20-2.00 (2H, m)	14, 21
13	142.9	-	
14	121.8	5.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)	15, 21
15	33.1	2.73-2.66 (2H, m)	14
16	68.3	5.78 (1H, t, $J = 6.9$ Hz)	15
17	124.1	-	16, 18, 20
18	108.8	6.40 (1H, s ancho)	16, 19
19	143.3	7.39 (1H, s)	18, 20
20	140.3	7.42 (1H, s)	16, 18, 19
21	60.1	4.12 (1H, d, $J = 14.0$ Hz) 4.11 (1H, d, $J = 14.0$ Hz)	14
22	19.5	1.56 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
MeCOO	21.2	2.05 (3H, s)	
MeCOO	170.3	-	MeCOO



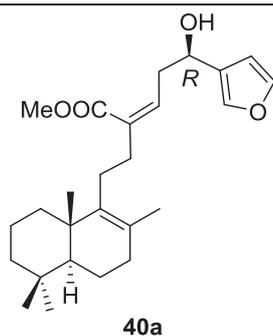
37a/37b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	3, 23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	6, 24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	1, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.80 (2H, m)	
8	126.7	-	11, 22
9	139.8	-	11, 22
10	39.0	-	23
11	27.8	2.10-1.80 (2H, m)	
12	31.6		14
13	143.4	-	15, 21
14	141.3	6.38 (1H, t, $J = 8.4$ Hz)	15
15	33.1	3.40-3.00 (2H, m)	
16	67.3	5.91 (1H, t, $J = 6.6$ Hz)	14, 15
17	123.8	-	15, 16, 20
18	108.6	6.40 (1H, s)	16, 19
19	143.6	7.41 (1H, s)	18, 20
20	140.2	7.43 (1H, s)	16, 18, 19
21	190.7	10.07 (1H, s)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.0	0.92 (3H, s)	5
24	21.7	0.83 (3H, s)	25
25	33.3	0.88 (3H, s)	6, 24
MeCOO	21.0	2.05 (3H, s)	
MeCOO	171.1	-	16, MeCOO

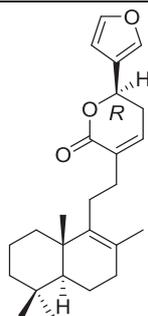


38a/38b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.80-1.70 (2H, m)	23
2	19.0		
3	41.8	1.60-1.40 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	23
6	19.0		
7	33.6		5, 22
8	126.5	-	22
9	139.3	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.8		12
12	35.1	2.35-2.20 (2H, m)	
13	133.9	-	11, 12, 15
14	138.3	5.98 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	12, 15
15	34.5	3.15-3.00 (2H, m)	14
16	67.8	5.89 (1H, t, $J = 7.0$ Hz)	14, 15
17	124.0	-	16, 18, 19, 20
18	108.6	6.40 (1H, s)	16, 19, 20
19	143.1	7.38 (1H, s)	18, 20
20	140.2	7.43 (1H, s)	16, 18, 19
21	171.8	-	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.1	0.92 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	25
25	33.3	0.88 (3H, s)	
MeCOO	21.1	2.06 (3H, s)	
MeCOO	170.1	-	MeCOO

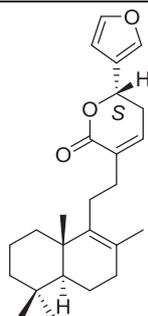


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.80-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	5, 24, 25
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6		22
8	126.6	-	22
9	139.7	-	22, 23
10	39.0	-	5, 23
11	28.2		12
12	35.3	2.30 (2H, t, $J = 8.7$ Hz)	14
13	135.6	-	12, 15
14	136.6	6.00 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)	12, 15
15	37.9	2.87-2.83 (2H, m)	
16	66.5	4.83-4.78 (1H, m)	15
17	128.9	-	19, 20
18	108.5	6.41 (1H, s)	19, 20
19	143.2	7.39 (1H, s)	18, 20
20	138.9	7.40 (1H, s)	18, 19
21	168.9	-	
22	19.4	1.57 (3H, s)	
23	20.0	0.93 (3H, s)	5
24	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
MeCOO	51.5	3.77 (3H, s)	



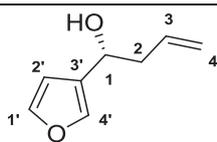
41a

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
2	19.0		
3	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	3, 5, 24, 25
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.10-1.90 (2H, m)	22
8	126.9	-	22
9	139.5	-	11, 22
10	39.0	-	5, 11, 23
11	27.7	2.20-1.90 (2H, m)	12
12	31.6	2.50-2.40 (2H, m)	11, 14
13	133.8	-	
14	137.2	6.65-6.60 (1H, m)	
15	30.5	3.15-3.00 (2H, m)	
16	72.3	5.39 (1H, dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz)	
17	124.0	-	15, 16, 18, 19, 20
18	108.6	6.46 (1H, s)	16, 19, 20
19	143.6	7.42 (1H, s)	18, 20
20	139.9	7.49 (1H, s)	19, 20
21	165.0	-	12, 14, 16
22	19.5	1.62 (3H, s)	7
23	20.1	0.95 (3H, s)	5
24	21.7	0.84 (3H, s)	5
25	33.3	0.89 (3H, s)	3, 5, 24



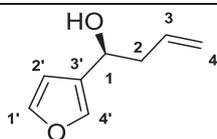
41b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
2	19.0		
3	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	3, 5, 24, 25
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.10-1.90 (2H, m)	22
8	126.8	-	22
9	139.6	-	11, 22
10	39.0	-	5, 11, 23
11	27.2	2.20-1.90 (2H, m)	12
12	31.6	2.50-2.40 (2H, m)	11, 14
13	133.9	-	
14	137.2	6.64-6.62 (1H, m)	
15	30.5	3.15-3.00 (2H, m)	
16	72.2	5.39 (1H, dd, $J_1 = 11.0$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz)	
17	124.1	-	15, 16, 18, 19, 20
18	108.6	6.46 (1H, s)	16, 19, 20
19	143.6	7.42 (1H, s)	18, 20
20	139.9	7.49 (1H, s)	19, 20
21	165.0	-	12, 14, 16
22	19.6	1.61 (3H, s)	7
23	20.1	0.95 (3H, s)	5
24	21.7	0.83 (3H, s)	5
25	33.3	0.89 (3H, s)	3, 5, 24



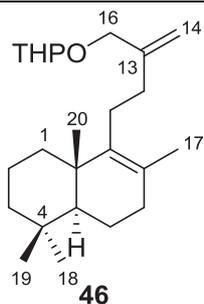
44a

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	66.0	4.63 (1H, t, $J = 6.5$ Hz)	2
2	42.3	2.45 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)	4
3	134.2	5.76 (1H, tdd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz)	1, 2, 4
4	118.1	5.09 (1H, d, $J = 10.2$ Hz) 5.10 (1H, d, $J = 17.2$ Hz)	3
1'	143.1	7.33 (1H, s)	2'
2'	108.6	6.36 (1H, s)	1, 1', 4'
3'	128.5	-	1, 2, 1', 2', 4'
4'	139.0	7.33 (1H, s)	1, 1', 2'

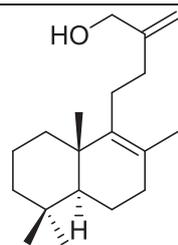


44b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	66.0	4.63 (1H, t, $J = 6.5$ Hz)	2
2	42.3	2.45 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)	4
3	134.2	5.76 (1H, tdd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz)	1, 2, 4
4	118.1	5.09 (1H, d, $J = 10.2$ Hz) 5.10 (1H, d, $J = 17.2$ Hz)	3
1'	143.1	7.33 (1H, s)	1', 2'
2'	108.6	6.36 (1H, s)	1, 1', 4'
3'	128.5	-	1, 2, 1', 2', 4'
4'	139.0	7.33 (1H, s)	1, 1', 2'

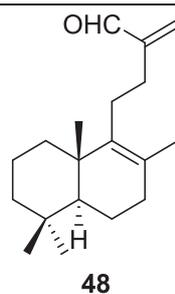


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.80-1.70 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	20
2	19.0		
3	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	18, 19
4	33.3	-	18, 19
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	18, 19, 20
6	19.0		
7	33.6		
8	126.0	-	17
9	140.2	-	17, 20
10	39.0	-	20
11	26.7	2.10-2.00 (2H, m)	
12	34.0		
13	147.0	-	
14	110.3	5.03 (1H, s) 4.92 (1H, s)	
15	-	-	-
16	69.7	4.21 (1H, d, $J = 12.8$ Hz) 3.93 (1H, d, $J = 12.8$ Hz)	14
17	19.4	1.58 (3H, s)	
18	33.3	0.88 (3H, s)	19
19	21.7	0.83 (3H, s)	18
20	20.0	0.94 (3H, s)	
2'	97.8	4.62 (1H, s ancho)	
3'	30.6/30.4		
4'	25.6/25.5		
5'	19.3		
6'	62.0	3.53-3.50 (2H, m)	

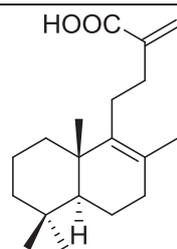


47

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	2.00-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	2, 20
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	18, 19
4	33.3	-	5
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	18, 19, 20
6	19.0		
7	33.6	2.20-1.80 (2H, m)	
8	126.1	-	11, 17
9	140.1	-	11, 12, 17, 20
10	39.0	-	5, 20
11	26.6	2.20-2.00 (2H, m)	12
12	33.6	2.20-1.80 (2H, m)	14, 16
13	149.9	-	12, 14, 16
14	108.4	5.01 (1H, s) 4.90 (1H, s)	12, 16
15	-	-	-
16	65.9	4.10 (2H, s)	12, 14
17	19.4	1.57 (3H, s)	7
18	33.3	0.88 (3H, s)	5, 19
19	21.7	0.83 (3H, s)	5, 18
20	20.1	0.95 (3H, s)	5

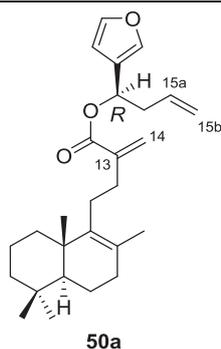


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	20
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	1, 18, 19
4	33.3	-	5, 18, 19
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	7, 20
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	5, 17
8	126.7	-	11, 17
9	139.7	-	11, 17, 20
10	39.0	-	5, 20
11	26.5	2.35-1.90 (2H, m)	12
12	28.8	2.35-2.20 (2H, m)	11, 14
13	150.9	-	12, 14, 16
14	133.4	6.26 (1H, s) 5.97 (1H, s)	12
15	-	-	-
16	194.7	9.54 (1H, s)	14
17	19.5	1.59 (3H, s)	
18	33.3	0.88 (3H, s)	5, 19
19	21.7	0.83 (3H, s)	5, 18
20	20.0	0.94 (3H, s)	5

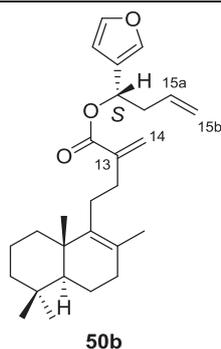


49

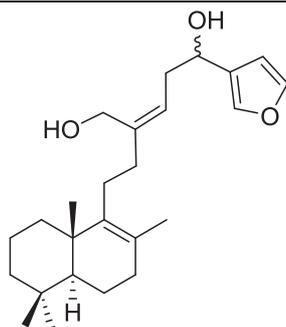
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.8	2.00-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	20
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	1, 18, 19
4	33.3	-	5, 18, 19
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 18, 19, 20
6	19.0		
7	33.6	2.10-1.90 (2H, m)	5, 17
8	126.7	-	11, 17
9	139.7	-	11, 17, 20
10	39.0	-	5, 11, 20
11	27.3	2.40-1.90 (2H, m)	12
12	32.3	2.50-2.30 (2H, m)	14
13	140.8	-	12, 14
14	126.5	6.28 (1H, s) 5.67 (1H, s)	
15	-	-	-
16	172.7	-	12, 14
17	19.5	1.60 (3H, s)	-
18	33.3	0.88 (3H, s)	5, 19
19	21.7	0.83 (3H, s)	5, 18
20	20.1	0.95 (3H, s)	5



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
<b>2</b>	19.0		
<b>3</b>	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
<b>4</b>	33.3	-	3, 5, 24, 25
<b>5</b>	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 23, 24, 25
<b>6</b>	19.0		
<b>7</b>	33.6	2.10-1.90 (2H, m)	22
<b>8</b>	126.6	-	22
<b>9</b>	139.8	-	11, 22
<b>10</b>	39.0	-	5, 11, 23
<b>11</b>	27.7	2.40-1.90 (2H, m)	12
<b>12</b>	32.8	2.40-2.30 (2H, m)	11, 14
<b>13</b>	141.5	-	12, 14
<b>14</b>	124.6	6.14 (1H, s) 5.54 (1H, s)	12
<b>15</b>	39.3	3.75-3.55 (2H, m)	15b
<b>15a</b>	118.1	5.76 (1H, tdd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz)	15b, 16
<b>15b</b>	133.1	5.12 (1H, d, $J = 17.5$ Hz) 5.08 (1H, d, $J = 11.0$ Hz)	15
<b>16</b>	68.0	5.93 (1H, t, $J = 6.7$ Hz)	
<b>17</b>	124.5	-	15, 16, 18, 19, 20
<b>18</b>	108.9	6.41 (1H, s)	16, 19, 20
<b>19</b>	143.1	7.37 (1H, s)	18, 20
<b>20</b>	140.3	7.44 (1H, s)	18, 19
<b>21</b>	166.5	-	12, 14, 16
<b>22</b>	19.5	1.59 (3H, s)	7
<b>23</b>	20.0	0.94 (3H, s)	5
<b>24</b>	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
<b>25</b>	33.3	0.89 (3H, s)	3, 5, 24

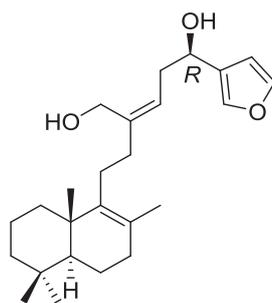


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
<b>2</b>	19.0		
<b>3</b>	41.8	1.45-1.35 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
<b>4</b>	33.3	-	3, 5, 24, 25
<b>5</b>	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	7, 23, 24, 25
<b>6</b>	19.0		
<b>7</b>	33.6	2.10-1.90 (2H, m)	22
<b>8</b>	126.6	-	12, 22
<b>9</b>	139.8	-	11, 22
<b>10</b>	39.0	-	5, 11, 23
<b>11</b>	27.7	2.40-1.90 (2H, m)	12
<b>12</b>	32.8	2.40-2.30 (2H, m)	11, 14
<b>13</b>	141.5	-	12, 14
<b>14</b>	124.6	6.14 (1H, s) 5.55 (1H, s)	12
<b>15</b>	39.2	3.75-3.55 (2H, m)	15b
<b>15a</b>	133.1	5.76 (1H, tdd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 11.0$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz)	15b, 16
<b>15b</b>	118.1	5.12 (1H, d, $J = 17.5$ Hz) 5.08 (1H, d, $J = 11.0$ Hz)	15
<b>16</b>	68.0	5.93 (1H, t, $J = 6.7$ Hz)	
<b>17</b>	124.5	-	15, 16, 18, 19, 20
<b>18</b>	108.9	6.41 (1H, s)	16, 19, 20
<b>19</b>	143.1	7.37 (1H, s)	18, 20
<b>20</b>	140.3	7.44 (1H, s)	18, 19
<b>21</b>	166.5	-	12, 14, 16
<b>22</b>	19.5	1.60 (3H, s)	7
<b>23</b>	20.0	0.93 (3H, s)	5
<b>24</b>	21.7	0.84 (3H, s)	5, 25
<b>25</b>	33.3	0.89 (3H, s)	3, 5, 24



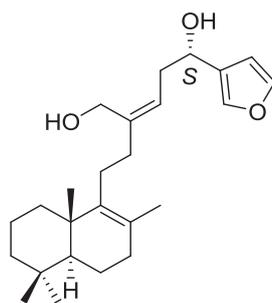
52a/52b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	4, 25
4	33.3	-	24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	4, 7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 22
8	126.1	-	6, 11, 22
9	140.1	-	7, 22, 23
10	39.0	-	1, 23
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	37.1	2.20-2.10 (2H, m)	11
13	144.0	-	12, 15, 21
14	123.0	5.41 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)	12, 15, 21
15	36.3	2.60-2.50 (2H, m)	
16	66.0	4.73 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz)	15
17	128.7	-	19, 20
18	108.5	6.41 (1H, s ancho)	19, 20
19	143.3	7.40 (1H, s)	18, 20
20	138.9	7.40 (1H, s)	18, 19
21	60.2	4.20 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.1	0.95 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	4, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24



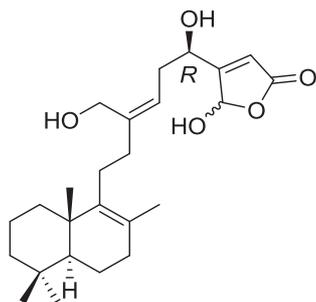
52a

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	4, 25
4	33.3	-	24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	4, 7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 22
8	126.1	-	6, 11, 22
9	140.1	-	7, 22, 23
10	39.0	-	1, 23
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	37.1	2.20-2.10 (2H, m)	11
13	144.0	-	12, 15, 21
14	123.0	5.41 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)	12, 15, 21
15	36.3	2.60-2.50 (2H, m)	
16	66.0	4.73 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz)	15
17	128.7	-	19, 20
18	108.5	6.41 (1H, s ancho)	19, 20
19	143.3	7.40 (1H, s)	18, 20
20	138.9	7.40 (1H, s)	18, 19
21	60.2	4.20 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.1	0.95 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	4, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24



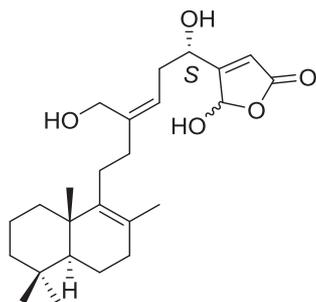
52b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	4, 25
4	33.3	-	24
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	4, 7, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	6, 22
8	126.1	-	6, 11, 22
9	140.1	-	7, 22, 23
10	39.0	-	1, 23
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)	12
12	37.1	2.20-2.10 (2H, m)	11
13	144.0	-	12, 15, 21
14	123.0	5.41 (2H, t, $J = 7.8$ Hz)	12, 15, 21
15	36.3	2.60-2.50 (2H, m)	
16	66.0	4.73 (1H, dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz)	15
17	128.7	-	19, 20
18	108.5	6.41 (1H, s ancho)	19, 20
19	143.3	7.40 (1H, s)	18, 20
20	138.9	7.40 (1H, s)	18, 19
21	60.2	4.20 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	
24	21.7	0.83 (3H, s)	4, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24



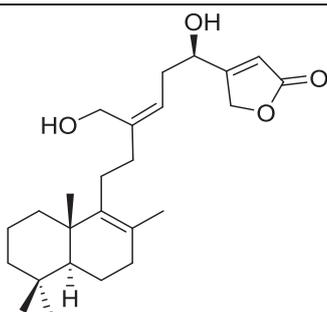
54a

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC
1	36.7	1.85-1.75 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)
2	19.0	
3	42.0	1.45-1.35 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)
4	33.3	-
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)
6	19.0	
7	33.7	2.00-1.90 (2H, m)
8	126.2	-
9	139.8	-
10	39.0	-
11	27.2	2.20-2.10 (2H, m)
12	37.4	2.20-2.10 (2H, m)
13	144.0	-
14	122.5	5.45-5.35 (1H, m)
15	33.6	2.70-2.50 (2H, m)
16	68.1	4.80-4.70 (1H, m)
17	166.7	-
18	117.8	6.03 (1H, s ancho)
19	167.8	-
20	98.0	6.17 (1H, s ancho)
21	60.0	4.25-4.00 (2H, m)
22	19.5	1.56 (3H, s)
23	20.1	0.94 (3H, s)
24	21.7	0.83 (3H, s)
25	33.3	0.88 (3H, s)



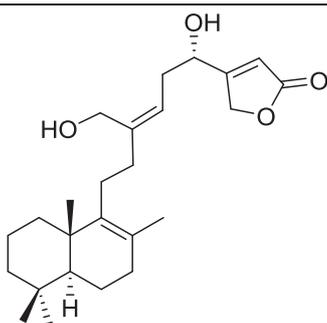
54b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC
1	36.7	1.85-1.75 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)
2	19.0	
3	42.0	1.45-1.35 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)
4	33.3	-
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)
6	19.0	
7	33.7	2.00-1.90 (2H, m)
8	126.3	-
9	139.9	-
10	39.0	-
11	27.4	2.20-2.10 (2H, m)
12	37.4	2.20-2.10 (2H, m)
13	144.0	-
14	122.5	5.45-5.35 (1H, m)
15	33.6	2.70-2.50 (2H, m)
16	68.5	4.80-4.70 (1H, m)
17	166.7	-
18	117.6	6.03 (1H, s ancho)
19	167.8	-
20	98.0	6.17 (1H, s ancho)
21	60.2	4.25-4.00 (2H, m)
22	19.5	1.56 (3H, s)
23	20.1	0.94 (3H, s)
24	21.6	0.83 (3H, s)
25	33.3	0.88 (3H, s)

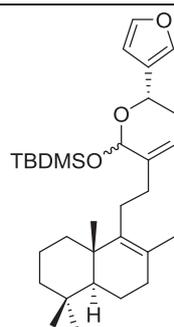


Luffarina I (24)

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	5, 24, 25
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	22
8	126.4	-	7, 22
9	139.7	-	22, 23
10	39.0	-	
11	27.3	2.20-2.00 (2H, m)	
12	37.6	2.20-2.10 (2H, m)	14
13	145.1	-	
14	121.7	5.40 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)	21
15	35.1	2.60-2.50 (2H, m)	14
16	67.4	4.66 (1H, t, $J = 5.9$ Hz)	15
17	172.3	-	20
18	114.9	5.99 (1H, s ancho)	
19	173.6	-	18
20	71.3	4.89 (1H, s ancho)	18
21	60.3	4.22 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.14 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	1, 5
24	21.6	0.83 (3H, s)	25
25	33.3	0.89 (3H, s)	5, 24

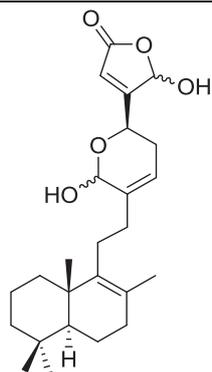
16-*epi*-luffarina I (25)

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	5,24, 25
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6	2.00-1.90 (2H, m)	22
8	126.3	-	7, 22
9	139.8	-	22, 23
10	39.0	-	
11	27.3	2.20-2.00 (2H, m)	
12	37.7	2.20-2.10 (2H, m)	14
13	145.1	-	
14	121.6	5.40 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)	21
15	35.1	2.60-2.50 (2H, m)	14
16	67.2	4.66 (1H, t, $J = 5.9$ Hz)	15
17	172.7	-	20
18	114.8	5.99 (1H, s ancho)	
19	173.3	-	18
20	71.3	4.89 (1H, s ancho)	18
21	60.1	4.22 (1H, d, $J = 11.5$ Hz) 4.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz)	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	1, 5
24	21.7	0.84 (3H, s)	25
25	33.3	0.89 (3H, s)	5, 24



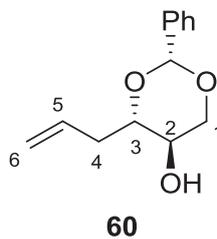
56b

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 (2H, m)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6		
8	126.1	-	11, 22
9	140.1	-	11, 12, 22, 23
10	39.0	-	23
11	26.4	2.20-2.00 (2H, m)	12
12	32.8	2.20-2.00 (2H, m)	11
13	137.9	-	
14	119.6	5.66 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)	21
15	31.4	2.30-2.20 (2H, m)	
16	61.6	4.93 (1H, dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz)	21
17	126.8	-	19, 20
18	108.9	6.41 (1H, s)	19, 20
19	142.9	7.38 (1H, s)	18
20	139.5	7.38 (1H, s)	18
21	91.9	5.28 (1H, s)	14
22	19.5	1.58 (3H, s)	
23	20.1	0.95 (3H, s)	1
24	21.7	0.84 (3H, s)	25
25	33.3	0.88 (3H, s)	24
Me-Si	-3.6/-4.0	0.15 y 0.14 (3H, s, c/u)	
tBu-Si	25.7	0.92 (9H, s)	
C-Si	18.0	-	

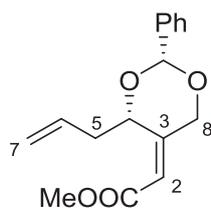


Luffarina A (58)

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.1	1.90-1.70 (2H, m)	23
2	19.0		
3	41.5	1.50-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.2	-	5, 24, 25
5	52.0	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.5		
8	126.7	-	22
9	140.4	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	26.2	2.15-1.90 (2H, m)	
12	32.3	2.15-1.90 (2H, m)	
13	137.2	-	
14	120.1	5.73 (1H, s ancho)	
15	29.0	2.35-2.20 (2H, m)	
16	63.1	4.93 (1H, dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, mayor.) 4.85 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, minor.)	21
17	169.5	-	20
18	117.2	6.07 (1H, s, minor.) 6.04 (1H, s, mayor.)	
19	170.3	-	18, 20
20	97.4	6.24 (1H, s, minor.) 6.13 (1H, s, mayor.)	18
21	91.4	5.37 (1H, s, mayor.) 5.34 (1H, s, minor.)	14
22	19.5	1.57 (3H, s)	
23	20.0	0.95 (3H, s)	5
24	21.7	0.83 (3H, s)	25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24

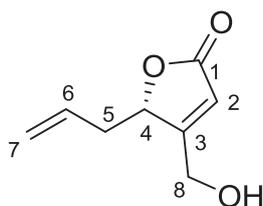


C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	71.3	4.26 (1H, dd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz) 3.58 (1H, t, $J = 10.4$ Hz)	<b>CH-Ph</b>
<b>2</b>	65.8	3.70-3.60 (1H, m)	1, 4
<b>3</b>	81.4	3.70-3.60 (1H, m)	1, 4, <b>CH-Ph</b>
<b>4</b>	36.8	2.66-2.44 (2H, m)	5, 6
<b>5</b>	134.0	6.01 (1H, tdd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz)	4, 5
<b>6</b>	117.8	5.21 (1H, d, $J = 17.2$ Hz) 5.14 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	4
<b>CH-Ph</b>	101.0	5.49 (1H, s)	1, <b>C-Ph</b>
<b>C-Ph</b>	138.0	-	<b>C-Ph</b>
<b>C-Ph</b>	129.2/128.5/126.4	7.50-7.34 (5H, m)	<b>CH-Ph, C-Ph</b>

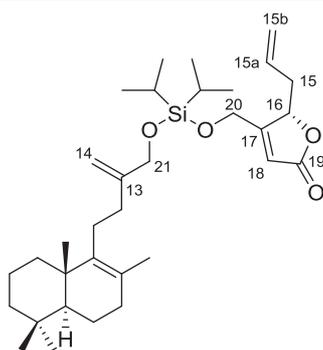


**62b**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	165.4	-	<b>COOMe</b>
<b>2</b>	116.3	5.88 (1H, s)	8
<b>3</b>	157.1	-	5, 8
<b>4</b>	77.5	5.59 (1H, s ancho)	1, 5, 8, <b>CH-Ph</b>
<b>5</b>	38.8	2.67 (2H, t ancho, $J = 5.9$ Hz)	6, 7
<b>6</b>	133.7	6.04-5.96 (1H, m)	5
<b>7</b>	117.6	5.16 (1H, d, $J = 17.0$ Hz) 5.10 (1H, d, $J = 10.3$ Hz)	5
<b>8</b>	67.4	4.77 (1H, d, $J = 12.4$ Hz) 4.36 (1H, d, $J = 12.4$ Hz)	2
<b>CH-Ph</b>	97.6	5.69 (1H, s)	1, 2'/3'/4'/5'/6'
<b>1'</b>	138.4	-	
<b>2'/3'/4'/5'/6'</b>	128.9/128.3/ 126.1	7.50-7.35 (5H, m)	<b>CH-Ph</b> , 2'/3'/4'/5'/6'
<b>COOMe</b>	51.5	3.75 (3H, s)	

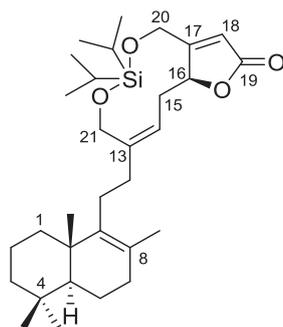
**64**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	173.3	-	2
<b>2</b>	115.5	6.05 (1H, s)	8
<b>3</b>	172.6	-	4, 5, 8
<b>4</b>	81.7	5.07 (1H, t, $J = 4.7$ Hz)	2, 5, 6, 8
<b>5</b>	36.2	2.68-2.62 (1H, m) 2.40-2.33 (1H, m)	6, 7
<b>6</b>	130.4	5.72 (1H, tdd, $J_1 = 17.1$ Hz , $J_2 = 10.2$ Hz , $J_3 = 7.0$ Hz)	4, 5, 7
<b>7</b>	119.7	5.20 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 5.17 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	5
<b>8</b>	58.5	4.56 (1H, dd, $J_1 = 17.1$ Hz , $J_2 = 4.7$ Hz) 4.46 (1H, dd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz)	2



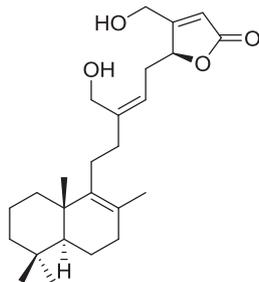
65

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.2	2.00-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	5, 23
2	19.3		
3	42.0	1.50-1.00 (2H, m)	24, 25
4	33.6	-	
5	52.1	1.20-1.00 (1H, m)	1, 23, 24, 25
6	19.3		
7	33.8		
8	126.5	-	11, 22
9	140.3	-	11, 22, 23
10	39.2	-	5, 23
11	26.8	2.10-1.90 (2H, m)	12
12	36.5	2.10-1.90 (2H, m)	11, 14, 21
13	149.0	-	14, 21
14	108.3	5.02 (1H, s) 4.87 (1H, s)	12, 21
15	36.8	2.75-2.60 (1H, m) 2.45-2.35 (1H, m)	14'
15a	130.9	5.71 (1H, tdd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz)	15
15b	119.8	5.19 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 5.15 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	15
16	81.3	5.03-5.01 (2H, m)	15, 18
17	171.5	-	20
18	116.0	6.02 (1H, s)	20
19	172.6	-	18
20	59.4	4.65 (1H, dd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz) 4.54 (1H, ddd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz, $J_3 = 0.6$ Hz)	
21	65.9	4.20 (2H, s)	12, 14
22	19.7	1.56 (3H, s)	
23	20.3	0.94 (3H, s)	1, 5
24	21.9	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.6	0.88 (3H, s)	5, 24
CH-Si	12.3	1.10-1.00 (2H, m)	Me-CH-Si
Me-CH-Si	17.5	1.07 (12H, s)	CH-Si

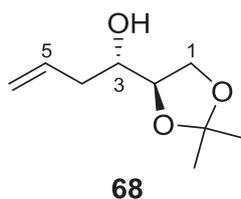


66a

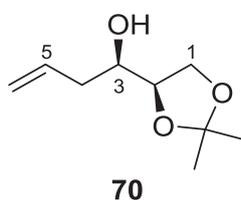
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC
1	37.1	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)
2	19.3	
3	42.0	1.50-1.30 (2H, m)
4	33.6	-
5	52.1	1.20-1.00 (2H, m)
6	19.3	
7	33.8	
8	126.4	-
9	140.3	-
10	39.2	-
11	27.5	2.10-1.90 (2H, m)
12	37.0	2.10-1.90 (2H, m)
13	143.2	-
14	120.0	5.30-5.23 (1H, s ancho)
15	30.0	3.05 (1H, ddd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, $J_3 = 4.8$ Hz) 2.65 (1H, dt, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, $J_3 = 4.8$ Hz)
16	83.1	5.23-5.15 (1H, m)
17	171.6	-
18	115.8	5.87 (1H, s)
19	173.0	-
20	59.5	4.71 (2H, s)
21	60.5	4.46 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) 4.00 (1H, d, $J = 11.6$ Hz)
22	19.7	1.55 (3H, s)
23	20.3	0.92 (3H, s)
24	21.9	0.83 (3H, s)
25	33.6	0.88 (3H, s)
CH-Si	12.3/12.0	1.20-1.00 (2H, m)
Me-CH-Si	17.7/17.6/17.5	1.10 (6H, s) 1.04 (6H, s)

16-*epi*-luffarina L (67)

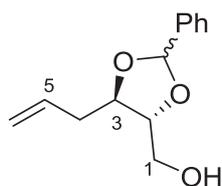
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	36.9	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	24, 25
5	51.8	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6		22
8	126.2	-	22
9	139.9	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.3	2.20-2.10 (2H, m)	
12	36.5	2.20-2.10 (2H, m)	14, 21
13	144.3	-	21
14	119.2	5.26 (1H, t, $J = 7.7$ Hz)	12, 15, 21
15	30.2	2.85-2.75 (1H, m) 2.60-2.50 (1H, m)	
16	81.6	5.11 (1H, t, $J = 4.5$ Hz)	18
17	171.0	-	20
18	116.1	6.02 (1H, s)	20
19	172.4	-	18
20	58.7	4.57 (1H, dd, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz) 4.50 (1H, dd, $J_1 = 16.7$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz)	
21	60.4	4.17 (1H, d, $J = 12.1$ Hz) 4.15 (1H, d, $J = 12.1$ Hz)	14
22	19.5	1.55 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	5
24	21.7	0.82 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24



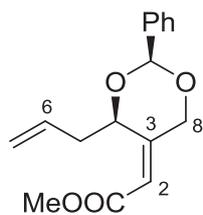
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	65.2	4.02-3.96 (1H, m) 3.94-3.86 (1H, m)	3
<b>2</b>	78.1	4.02-3.96 (1H, m)	1, 4
<b>3</b>	70.4	3.77 (1H, dt, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz)	2, 4
<b>4</b>	37.6	2.40-2.10 (2H, m)	5, 6
<b>5</b>	134.0	5.89 (1H, tdd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.8$ Hz)	4, 6
<b>6</b>	118.1	5.15 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 5.14 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	4
C-CH <sub>3</sub>	26.4/25.2	1.42 y 1.36 (3H, s, c/u)	C-CH <sub>3</sub>
C-CH <sub>3</sub>	109.0	-	1, 2, C-CH <sub>3</sub>



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	66.0	4.05-3.90 (1H, m) 3.75-3.70 (1H, m)	
<b>2</b>	78.4	4.05-3.90 (1H, m)	1, 4
<b>3</b>	71.5	3.57 (1H, s ancho)	1, 4, 5
<b>4</b>	38.2	2.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz)	2, 5, 6
<b>5</b>	134.0	5.84 (1H, tdd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz)	4, 6
<b>6</b>	117.8	5.11 (1H, d, $J = 17.2$ Hz) 5.09 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	4
C-CH <sub>3</sub>	26.5/25.3	1.41 y 1.34 (3H, s, c/u)	
C-CH <sub>3</sub>	109.3	-	1, 2, C-CH <sub>3</sub>

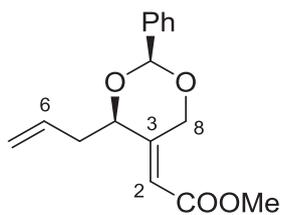
**72c**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	62.3	3.81 (1H, dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz) 3.71 (1H, dd, $J_1 = 12.2$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz)	3
<b>2</b>	81.2	3.96 (1H, ddd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz)	4
<b>3</b>	77.7	4.10 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = J_3 = 6.7$ Hz)	1, 4
<b>4</b>	37.0	2.60-2.45 (2H, m)	5, 6
<b>5</b>	133.1	5.90 (1H, tdd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 7.0$ Hz)	3, 4, 6
<b>6</b>	118.3	5.19 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 5.15 (1H, d, $J = 10.3$ Hz)	4
<b>CH-Ph</b>	103.5	5.92 (1H, s)	<b>Ph</b>
<b>1'</b>	137.5	-	<b>CH-Ph, Ph</b>
<b>2'/3'/4'/5'/6'</b>	129.4/128.4/126.6	7.51-7.37 (5H, m)	<b>CH-Ph, Ph</b>

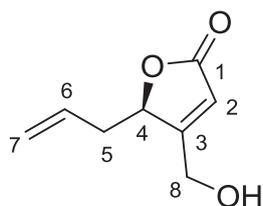


74a

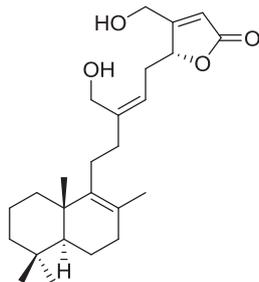
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	165.4	-	COOMe
2	116.3	5.88 (1H, dt, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz)	8
3	157.1	-	2, 5, 8
4	77.5	5.59 (1H, t, $J = 4.8$ Hz)	2, 5, 8, CH-Ph
5	38.8	2.67 (2H, t, $J = 6.0$ Hz)	6, 7
6	133.7	6.01 (1H, tdd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.1$ Hz)	5, 7
7	117.6	5.16 (1H, d, $J = 17.2$ Hz) 5.10 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	5
8	67.4	4.86 (1H, dt, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz) 4.36 (1H, dt, $J_1 = 12.8$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz)	2
CH-Ph	97.6	5.69 (1H, s)	8, C-Ph
C-Ph	138.4	-	
C-Ph	128.9/128.3/126.1	7.49-7.35 (5H, m)	CH-Ph, C-Ph
COOMe	51.5	3.74 (3H, s)	-

**74b**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	165.9	-	<b>COOMe</b>
<b>2</b>	114.4	5.84 (1H, s)	4, 8
<b>3</b>	152.8	-	4, 5, 8, <b>CH-Ph</b>
<b>4</b>	77.2	4.55 (1H, t, $J = 6.2$ Hz)	2, 5, 8, <b>CH-Ph</b>
<b>5</b>	36.9	2.64 (2H, q, $J = 6.2$ Hz)	4, 6, 7
<b>6</b>	133.5	6.00-5.87 (1H, m)	4, 5, 7
<b>7</b>	117.7	5.19 (1H, d, $J = 17.2$ Hz) 5.15 (1H, d, $J = 10.2$ Hz) 5.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz)	5
<b>8</b>	66.2	4.68 (1H, dd, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz)	2, 4, <b>CH-Ph</b>
<b>CH-Ph</b>	100.3	5.76 (1H, s)	8, <b>C-Ph</b>
<b>C-Ph</b>	137.9	-	<b>C-Ph</b>
<b>C-Ph</b>	128.9/128.2/126.1	7.51-7.34 (5H, m)	<b>CH-Ph, C-Ph</b>
<b>COOMe</b>	51.5	3.73 (3H, s)	-

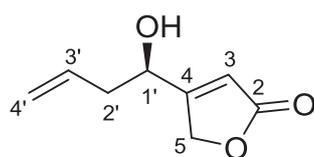
**75**

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	172.3	-	2
<b>2</b>	116.1	6.04 (1H, s ancho)	8
<b>3</b>	170.8	-	5, 8
<b>4</b>	81.2	5.07 (1H, t, $J = 4.7$ Hz)	2, 5
<b>5</b>	36.4	2.73-2.67 y 2.46-2.41 (1H, m, c/u)	6, 7
<b>6</b>	130.5	5.72 (1H, tdd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.0$ Hz)	5
<b>7</b>	119.6	5.20 (1H, d, $J = 17.1$ Hz) 5.17 (1H, d, $J = 10.2$ Hz)	5
<b>8</b>	58.8	4.56 (1H, d, $J = 16.8$ Hz) 4.46 (1H, d, $J = 16.8$ Hz)	2



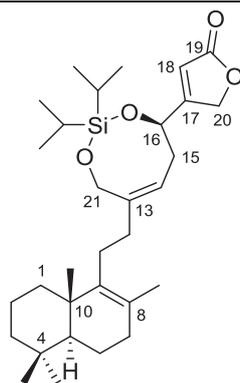
Luffarina L (78)

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	23
2	19.0		
3	41.8	1.50-1.30 y 1.20-1.00 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	24, 25
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6		22
8	126.3	-	22
9	139.9	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.3	2.15-1.90 (2H, m)	
12	36.4	2.15-1.90 (2H, m)	14, 21
13	144.3	-	21
14	119.2	5.26 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	12, 15, 21
15	30.3	2.85-2.50 (2H, m, H-15)	
16	81.6	5.10 (1H, t, $J = 4.6$ Hz)	18
17	170.8	-	20
18	116.2	6.03 (1H, s)	20
19	172.2	-	18
20	58.7	4.57 (1H, d, $J = 16.2$ Hz) 4.50 (1H, d, $J = 16.2$ Hz)	
21	60.4	4.19 (1H, d, $J = 12.0$ Hz) 4.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz)	14
22	19.5	1.56 (3H, s)	
23	20.1	0.93 (3H, s)	5
24	21.7	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24



79

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
2	173.4	-	3, 5
3	115.3	5.99 (1H, q, $J = 1.9$ Hz)	5
4	171.4	-	3, 5
5	71.1	4.89 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz) 4.87 (1H, dd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz)	3
1'	67.5	4.69 (1H, s ancho)	2'
2'	41.0	2.60-2.53 (1H, m) 2.47-2.38 (1H, m)	3', 4'
3'	131.8	5.80 (1H, tdd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 7.2$ Hz)	2'
4'	120.6	5.27 (1H, d, $J = 10.3$ Hz) 5.24 (1H, d, $J = 17.4$ Hz)	2'



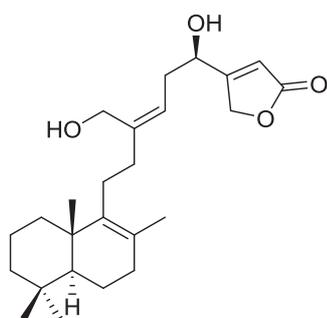
81

C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	37.0	1.90-1.80 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	
2	19.0		
3	41.7	1.50-1.40 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	24, 25
4	33.3	-	
5	51.9	1.20-1.00 (1H, m)	23, 24, 25
6	19.0		
7	33.6		22
8	126.3	-	22
9	139.8	-	22, 23
10	39.0	-	23
11	27.2	2.10-1.90 (2H, m)	12
12	37.3	2.10-1.90 (2H, m)	11, 14
13	146.4	-	21
14	119.5	5.37 (1H, t, $J = 8.8$ Hz) 2.90 (1H, ddd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 3.6$ Hz)	21
15	35.1	2.39 (1H, ddd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 5.6$ Hz)	14
16	70.9	4.96 (1H, s ancho)	15, 18
17	172.8	-	20
18	114.4	5.95 (1H, q, $J = 1.8$ Hz)	20
19	173.7	-	18
20	71.6	4.86 (2H, d, $J = 1.8$ Hz)	18
21	63.5	4.34 (1H, d, $J = 13.5$ Hz) 4.27 (1H, d, $J = 13.5$ Hz)	14
22	19.5	1.55 (3H, s)	
23	20.1	0.94 (3H, s)	5
24	21.6	0.83 (3H, s)	5, 25
25	33.3	0.88 (3H, s)	5, 24
CH-Si	12.8/12.1	1.10-1.00 (2H, m)	Me-CH-Si
Me-CH-Si	17.4/17.3	1.05 y 1.03 (3H, s, c/u) 1.02 (6H, s)	Me-CH-Si, CH-Si

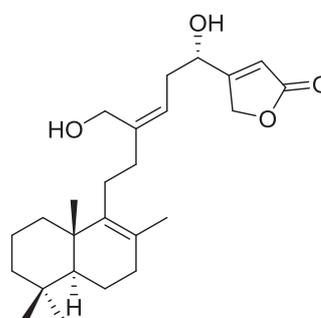
## **10. CONCLUSIONES**

---

- I. Se ha desarrollado una síntesis que ha permitido obtener las dos sesterterpenoidas epímeras: **luffarina I (24)** y su epímero **16-*epi*-luffarina I (25)**. Con esta síntesis se ha podido corroborar la estructura del producto natural aislado de *Luffariella geometrica* así como la configuración absoluta como **5S, 10S, 16R**.

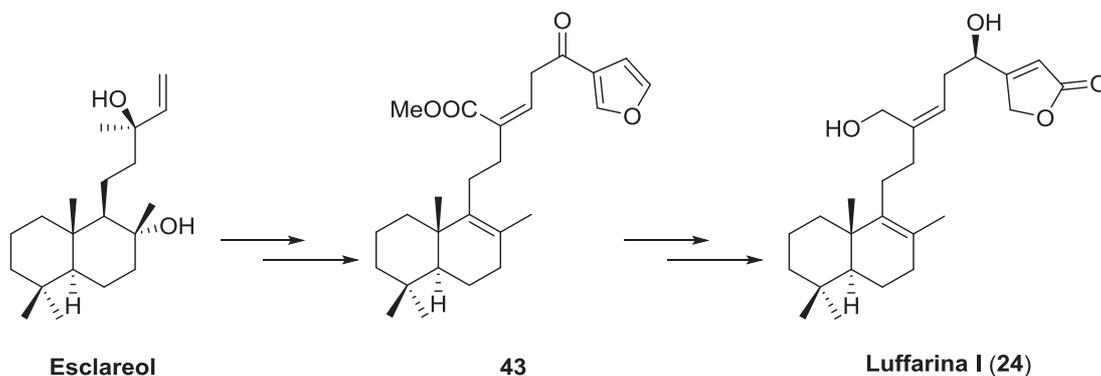


**Luffarina I (24)**



**16-*epi*-luffarina I (25)**

- II. Se han desarrollado una síntesis estereoselectiva para la obtención de **luffarina I (24)** basada en la reducción de Corey-Bakshi-Shibata del intermedio **43**, obtenido a partir de esclareol.

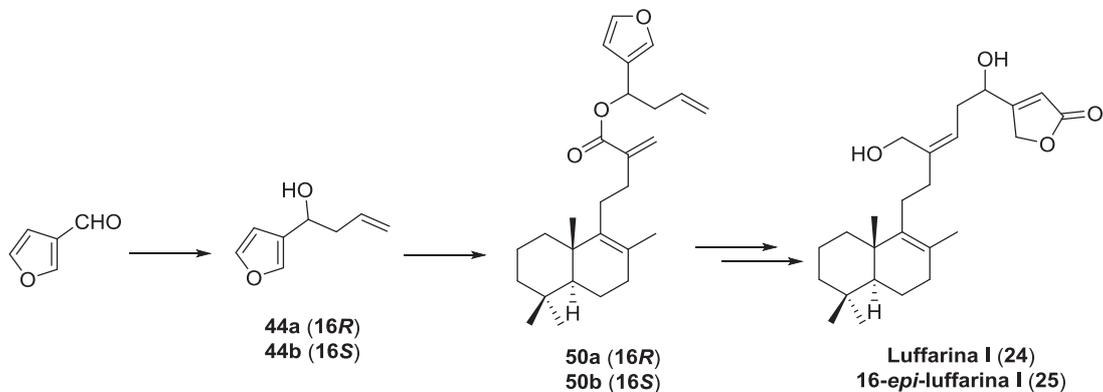


**Esclareol**

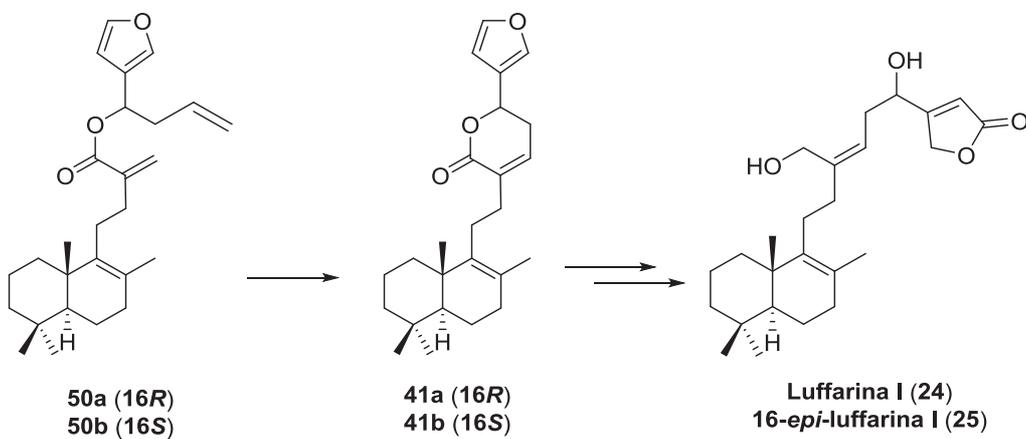
**43**

**Luffarina I (24)**

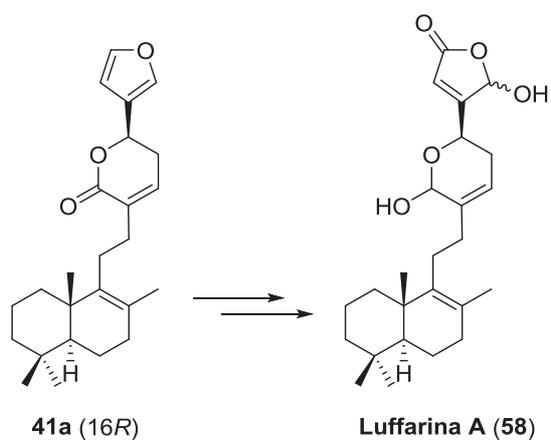
- III. **Luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)** se han obtenido estereoselectivamente mediante una segunda ruta sintética a través de una adición enantioselectiva y posterior metátesis.



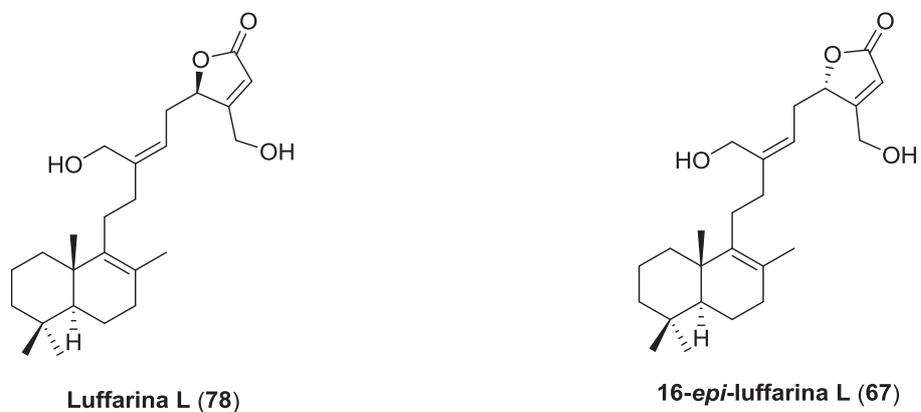
- IV. Se han encontrado las condiciones experimentales óptimas en la reacción de metátesis de cierre de anillo de **50a** y **50b**, reacción clave en la segunda ruta estereoselectiva de **luffarina I (24)** y **16-*epi*-luffarina I (25)**.



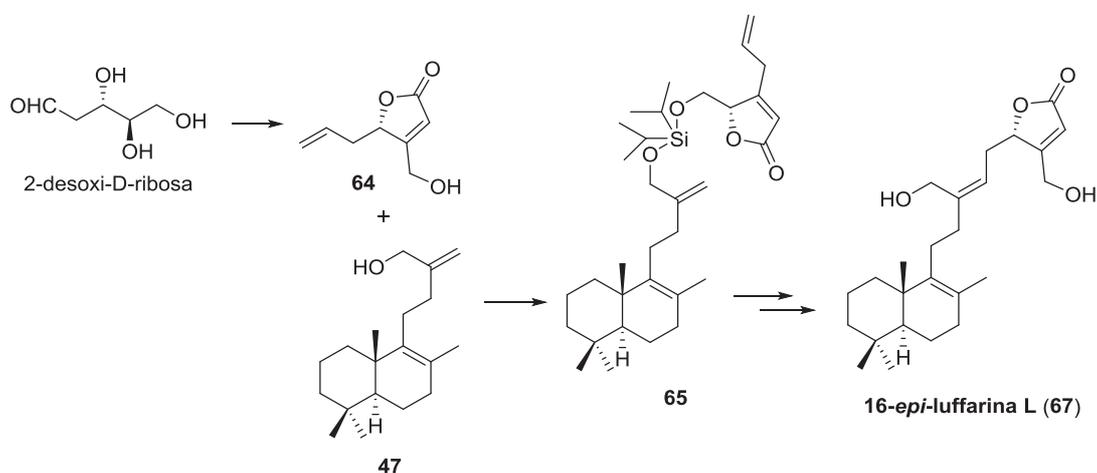
- V. Se ha logrado la síntesis de **luffarina A (58)** a partir del intermedio **41a** y se ha logrado determinar la configuración del producto natural en C-16 como **16R**, a partir de sus propiedades físicas.



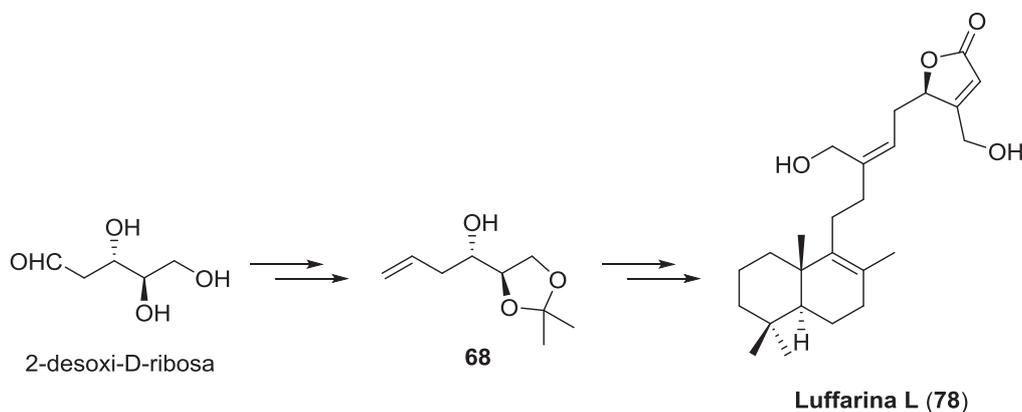
- VI. Se ha conseguido la síntesis de **luffarina L (78)** y **16-*epi*-luffarina L (67)** pudiendo corroborar la estructura del producto natural aislado de la esponja *Luffariella geométrica* y además se ha establecido su configuración absoluta como **5S, 10S, 16R**.



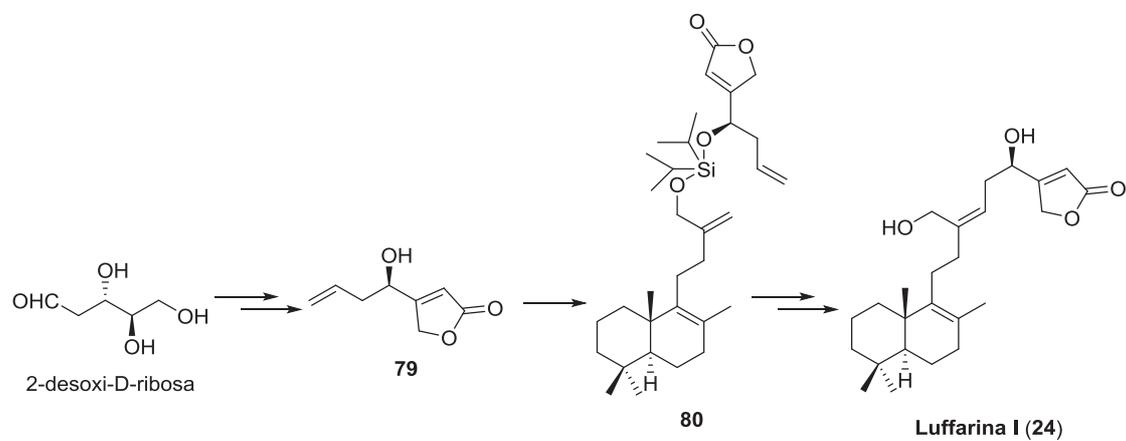
- VII. Se ha diseñado una ruta sintética para la obtención de **16-*epi*-luffarina L (67)** a partir del intermedio **47** y el producto comercial 2-desoxi-D-ribose consistente en la formación de un puente sililéter y posterior metátesis.



- VIII. Se ha desarrollado una síntesis estereoselectiva para la obtención de **luffarina L (78)** mediante la realización una inversión de configuración a través de una esterificación de Mitsunobu del intermedio **68** obtenido a partir de 2-desoxi-D-ribose.

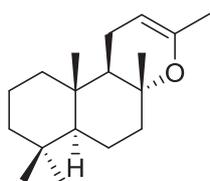
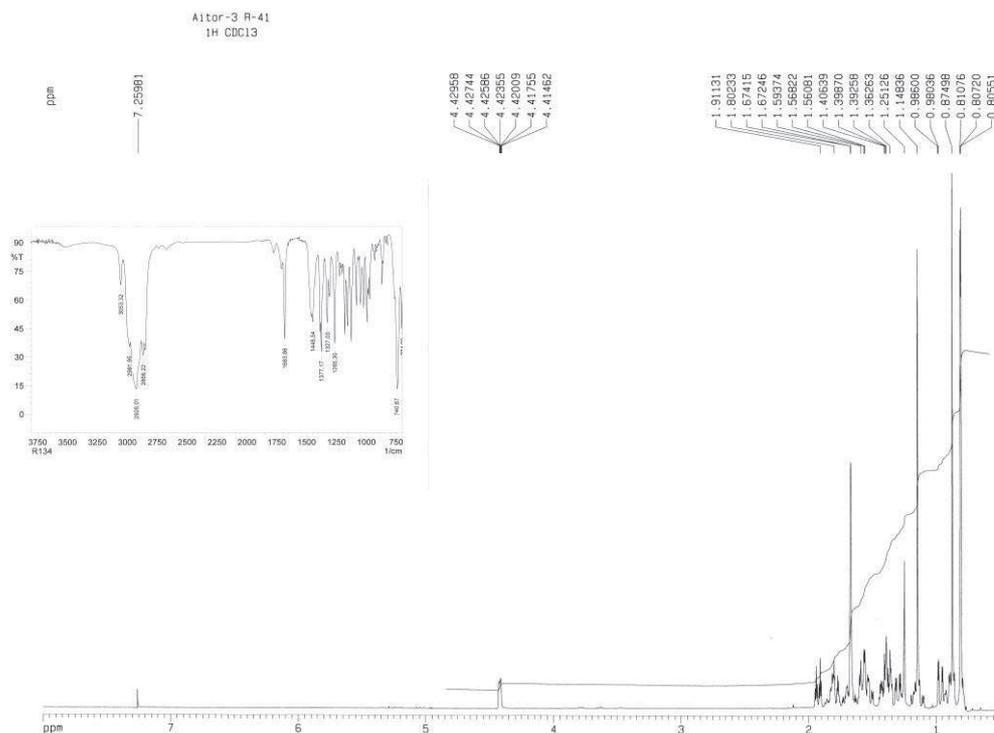


- IX. Se ha obtenido **luffarina I (24)** mediante una tercera ruta estereoselectiva consistente en una inversión de configuración, formación de un puente sililéter y posterior metátesis.

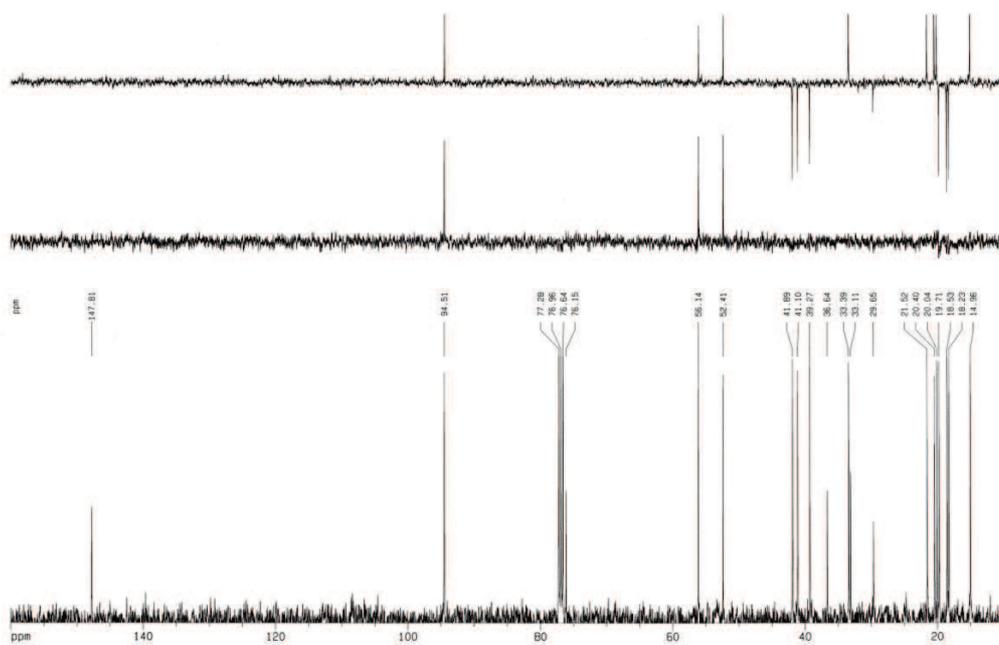


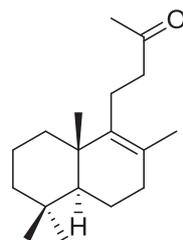
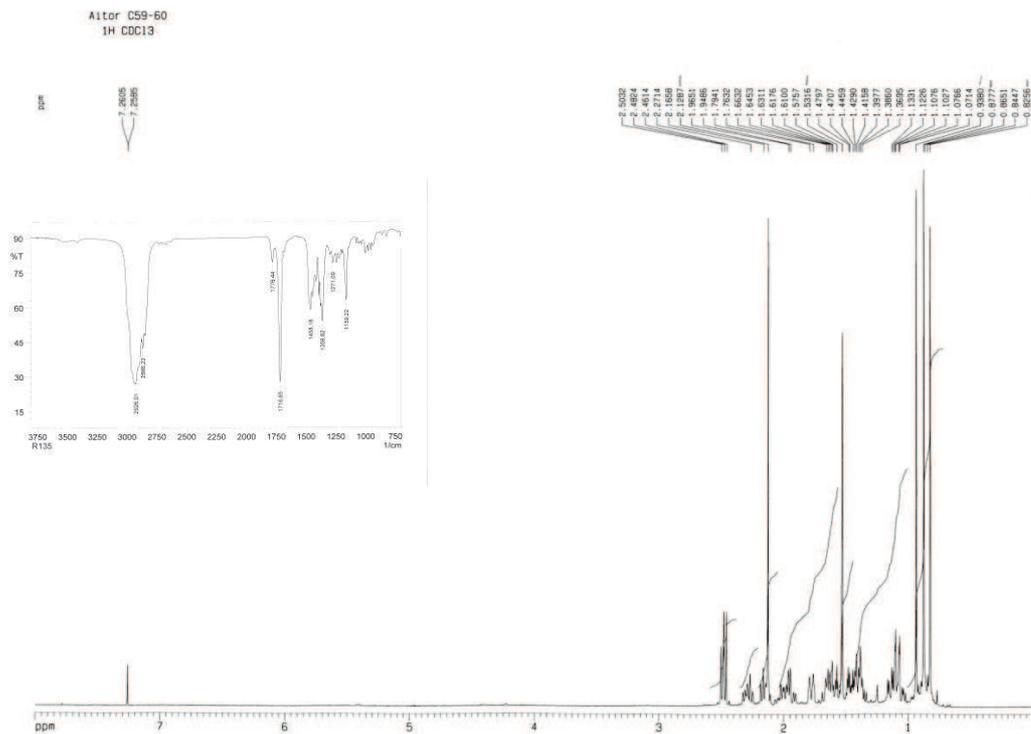
## **11. ESPECTROSCOPÍA**

---

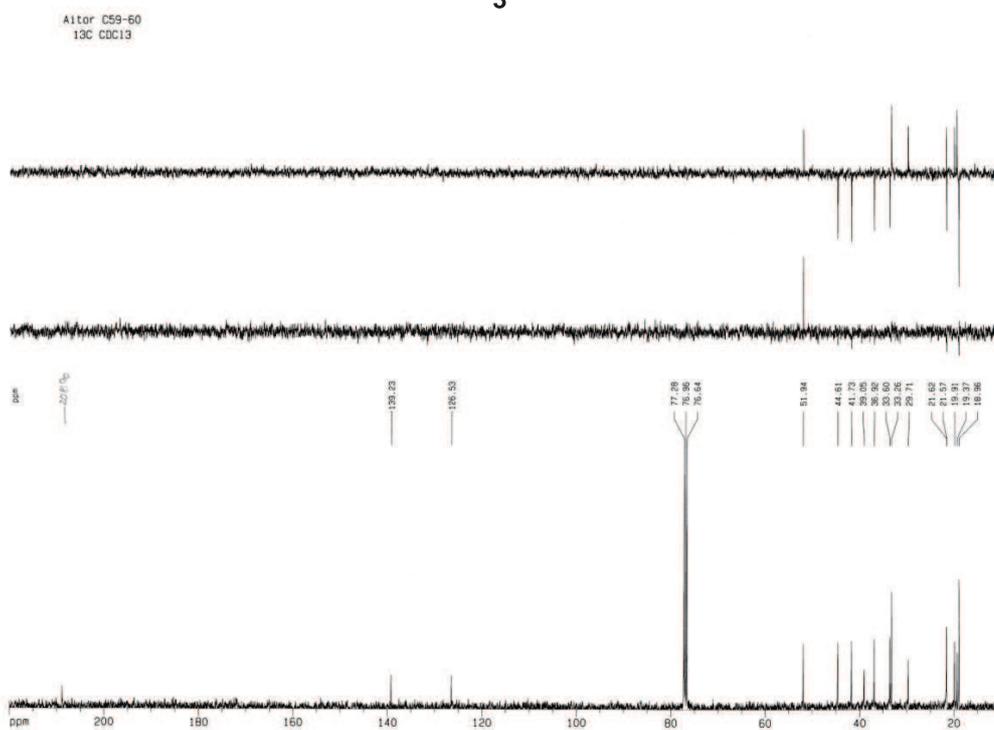


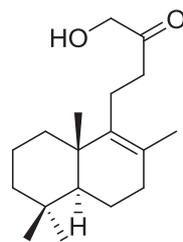
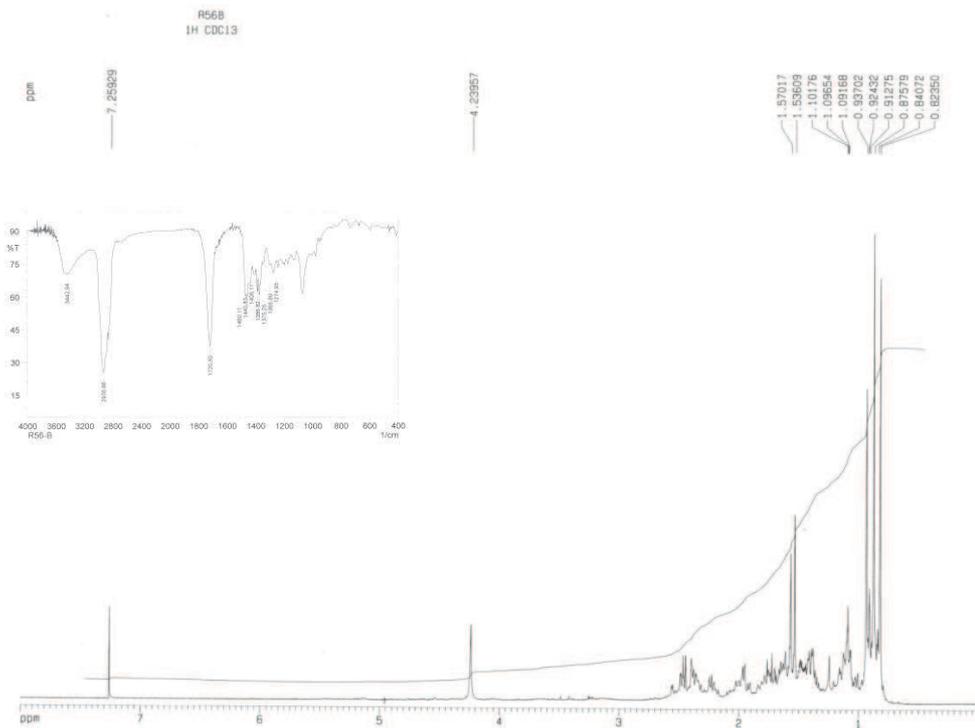
2



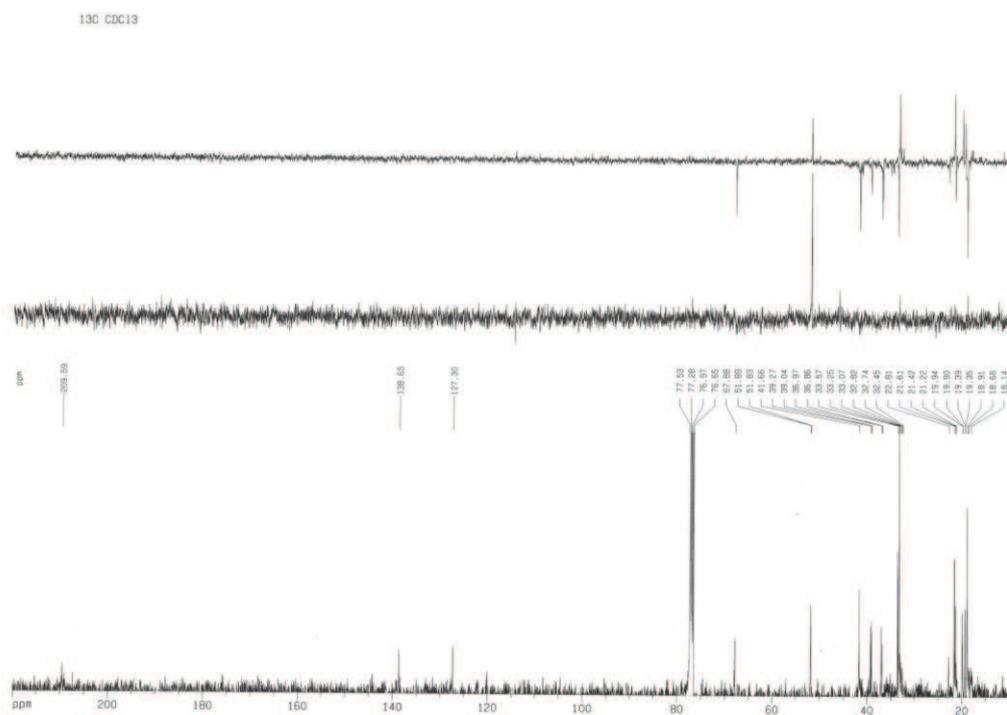


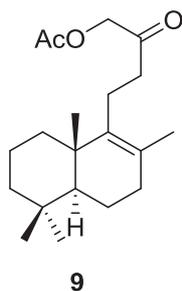
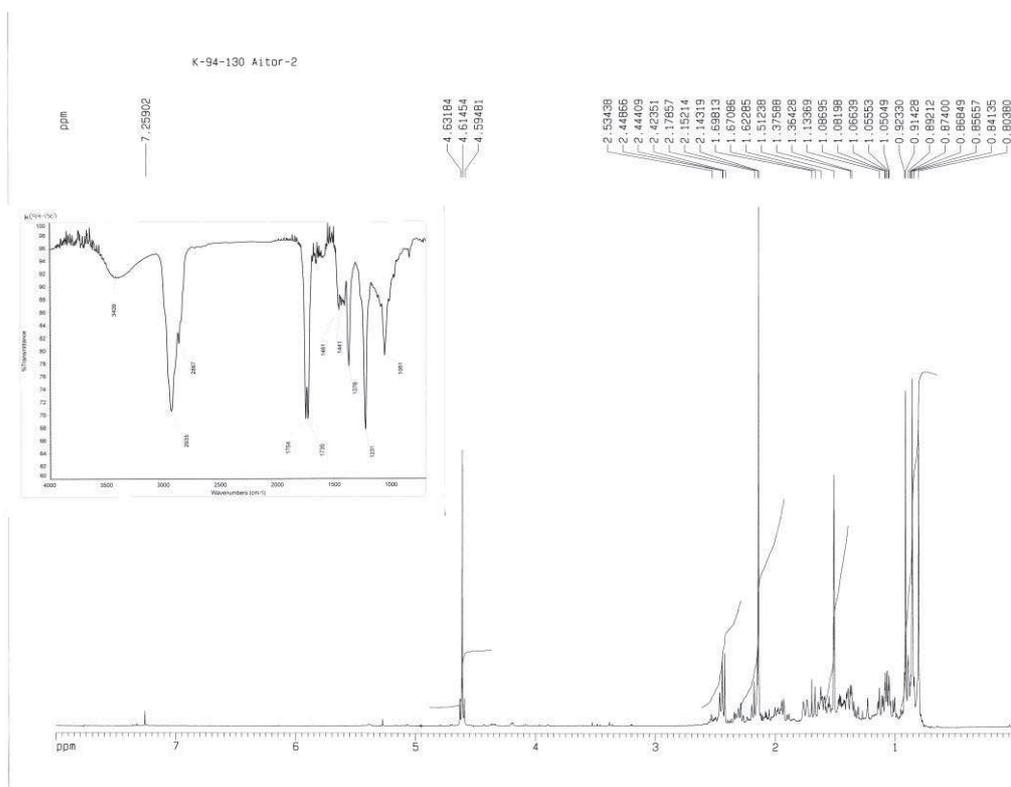
3



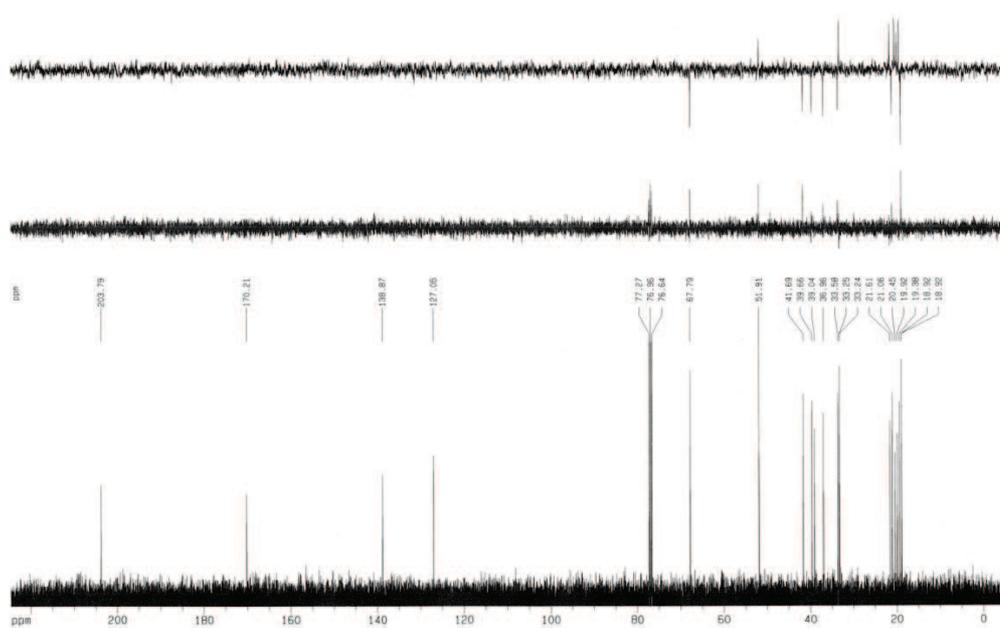


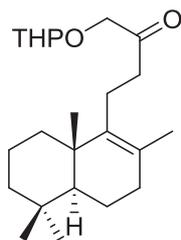
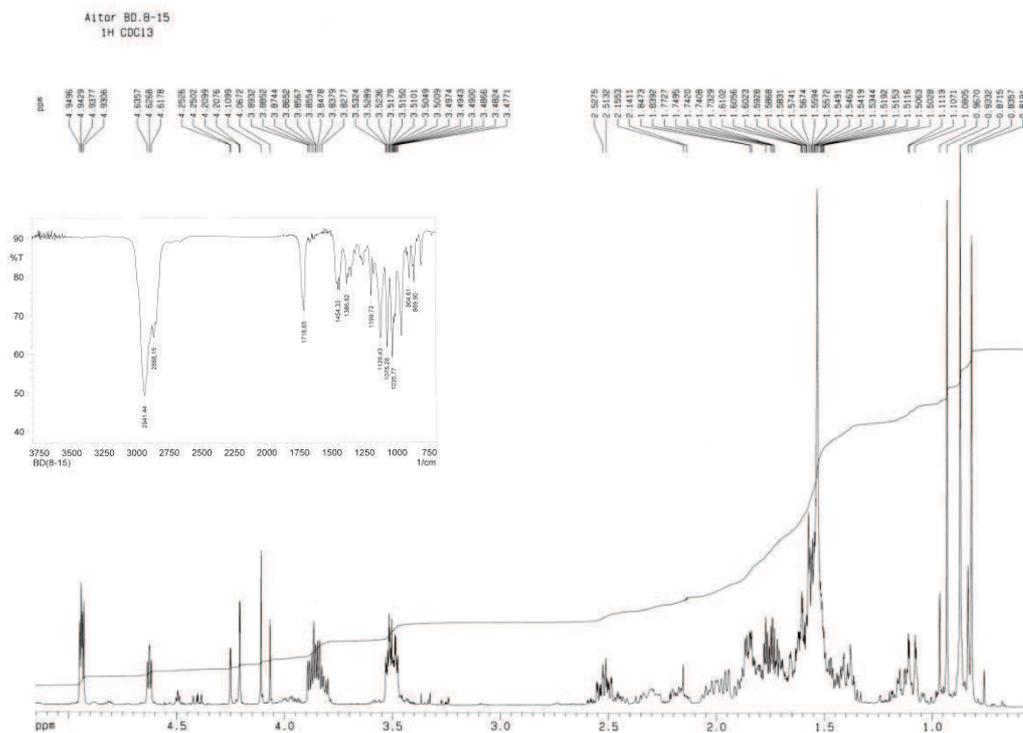
7



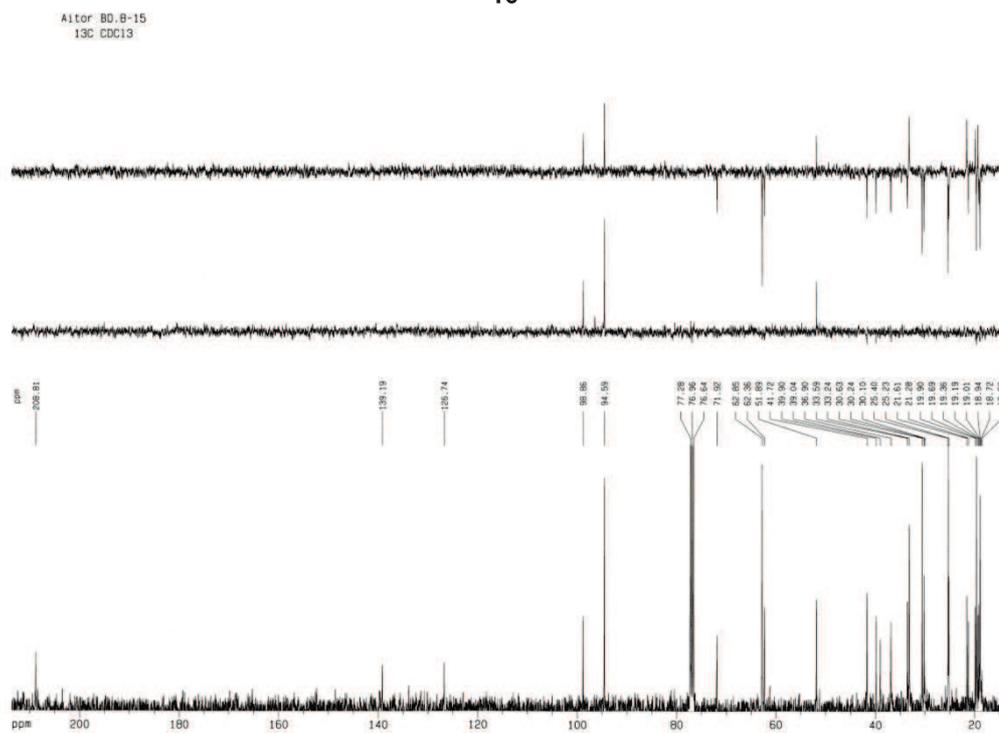


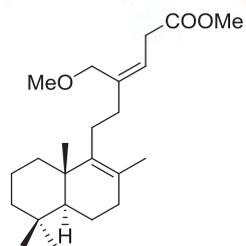
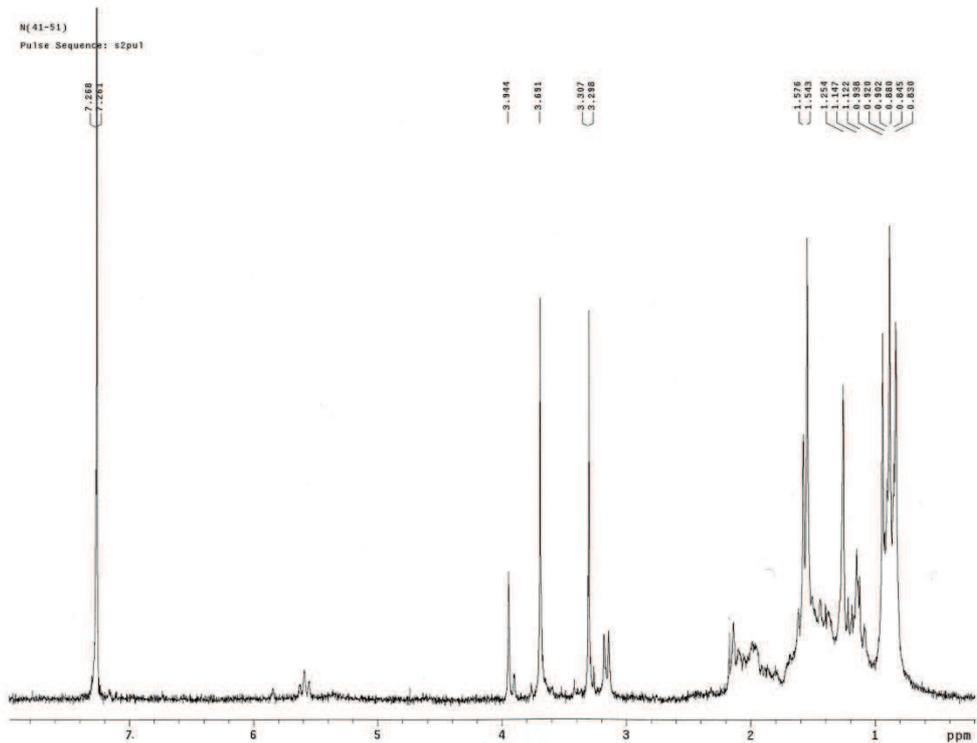
K (94-130)



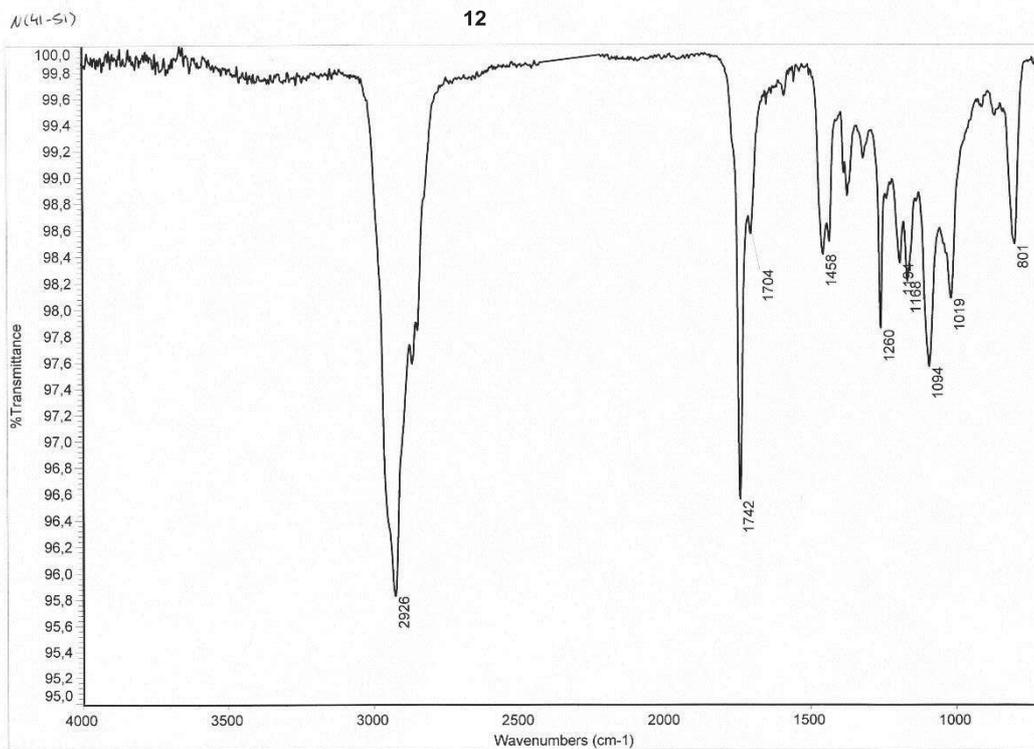


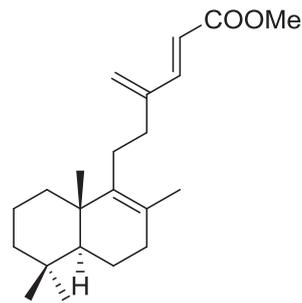
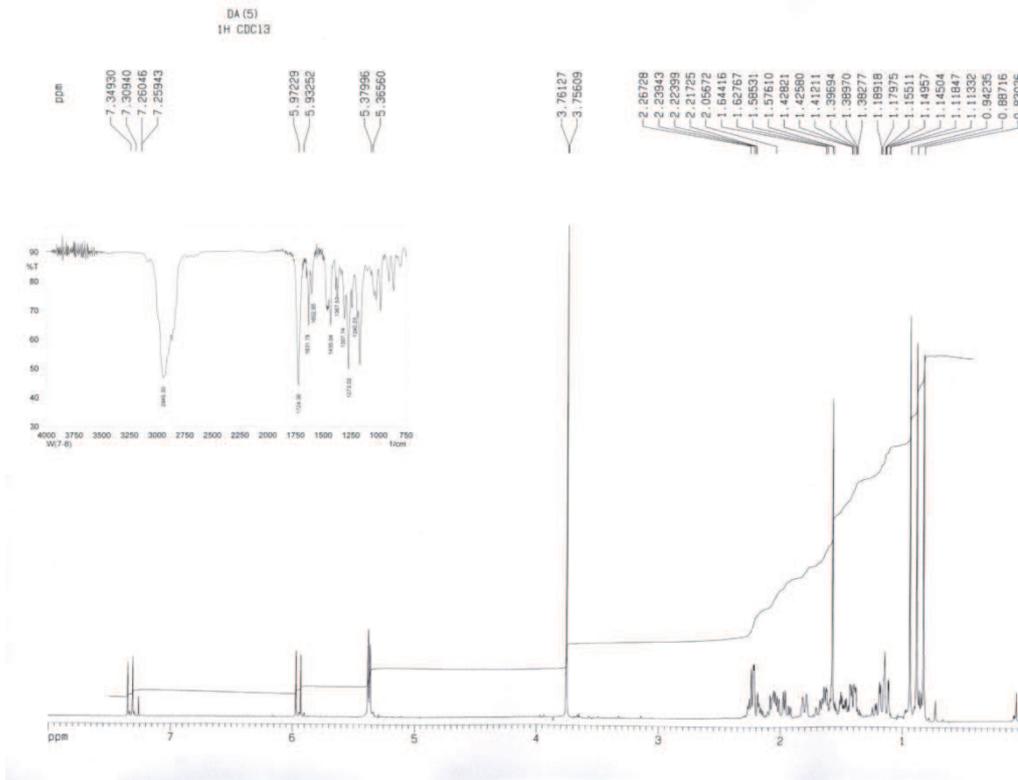
10



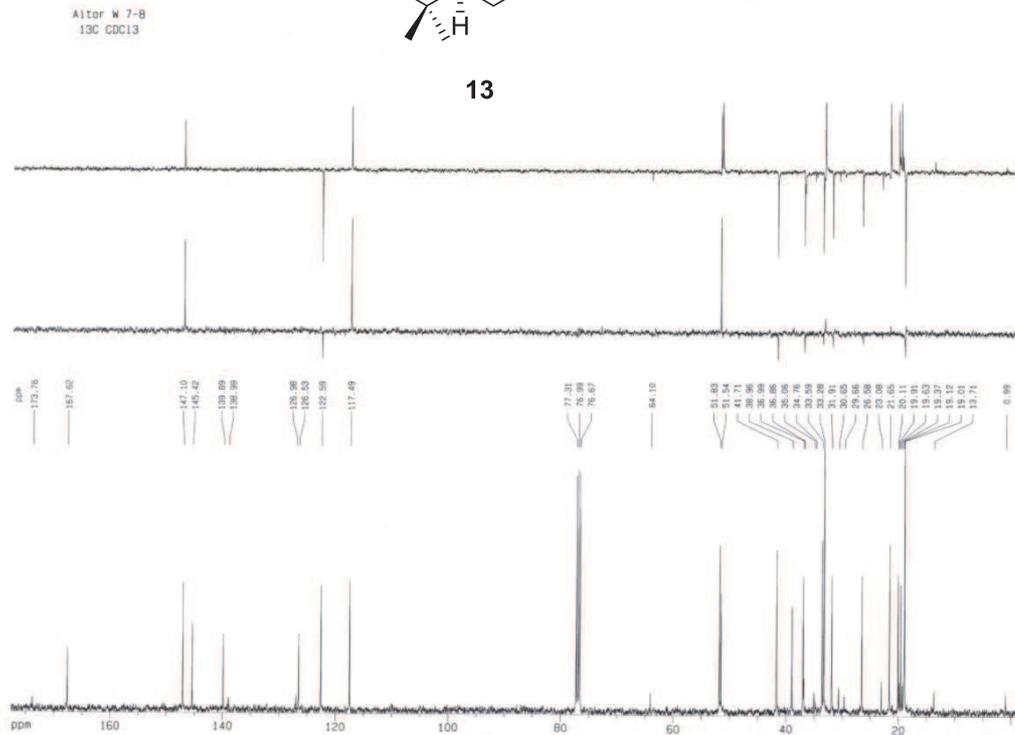


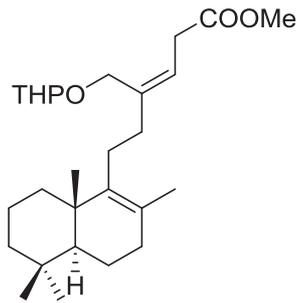
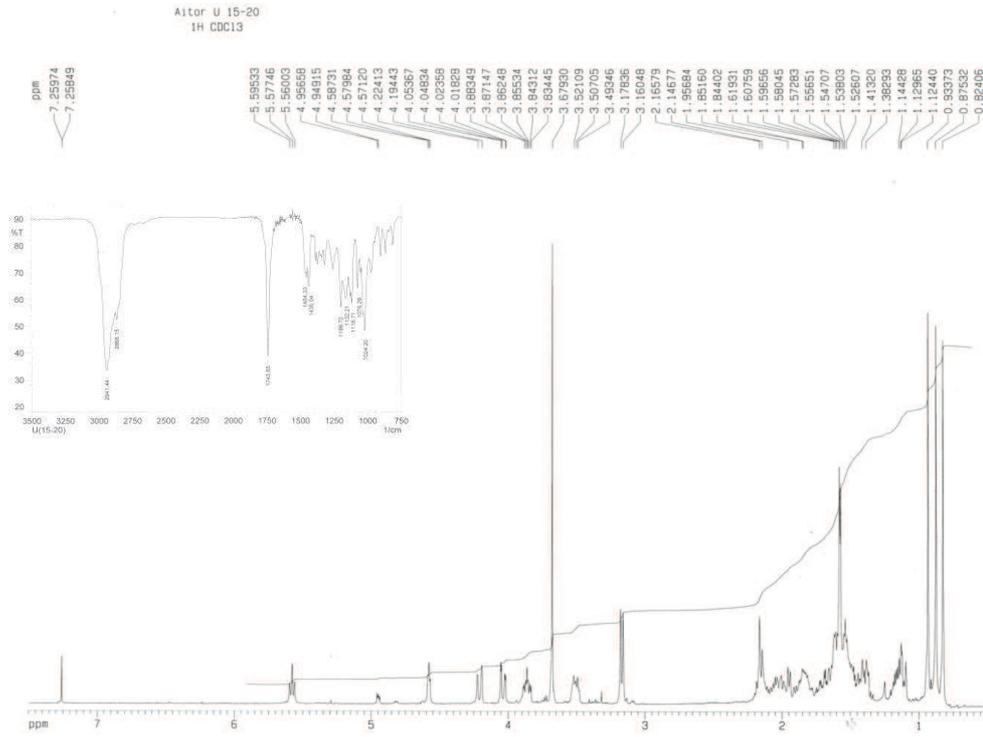
12



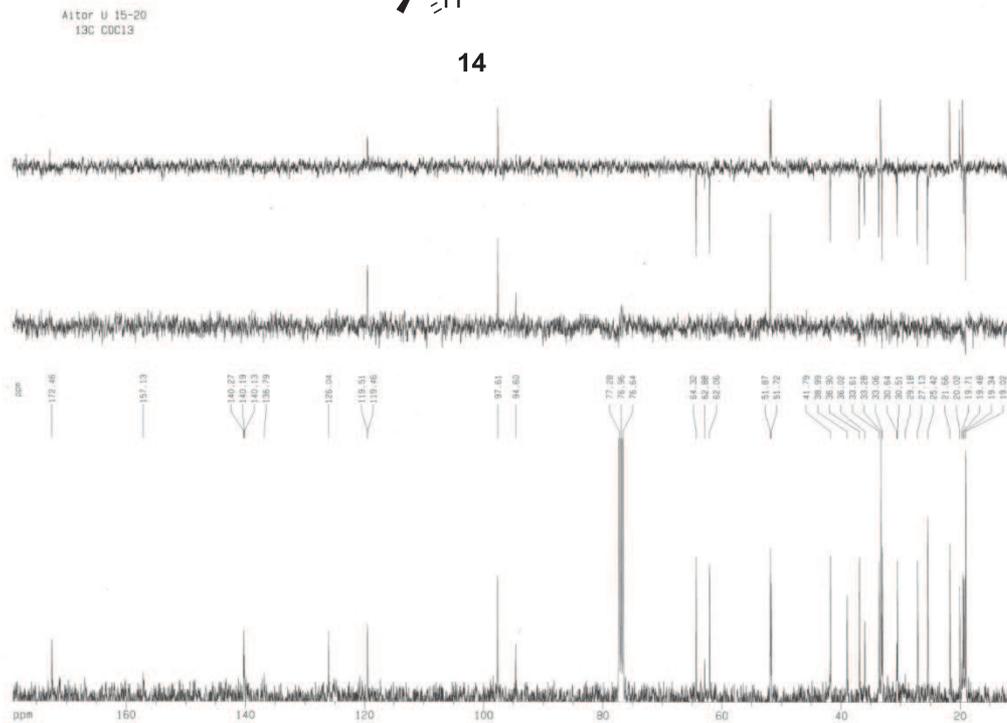


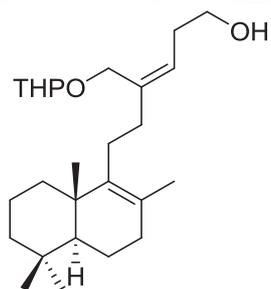
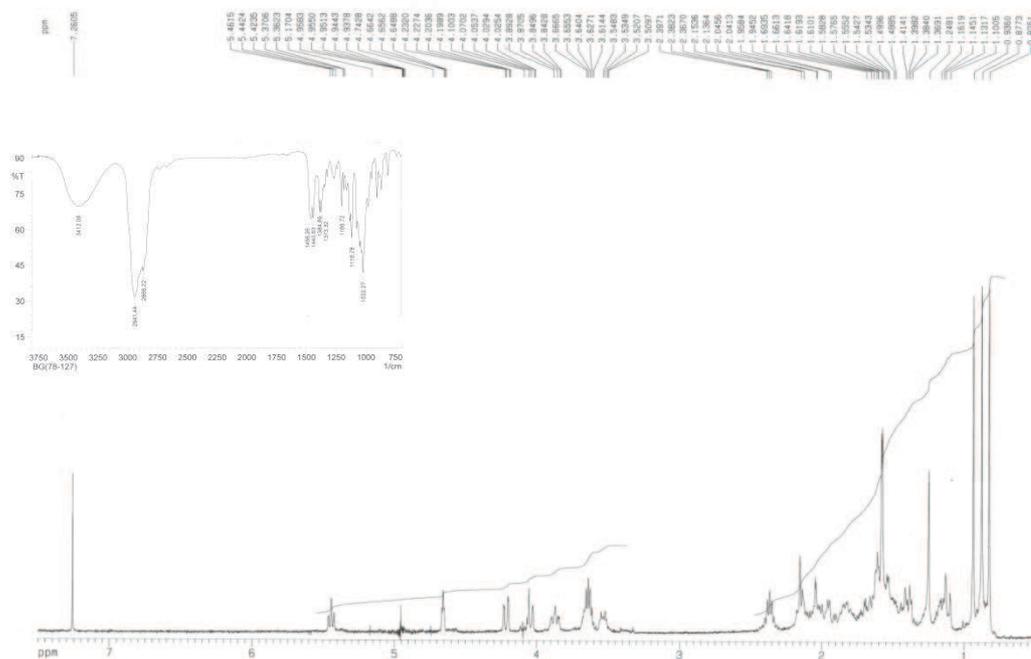
13



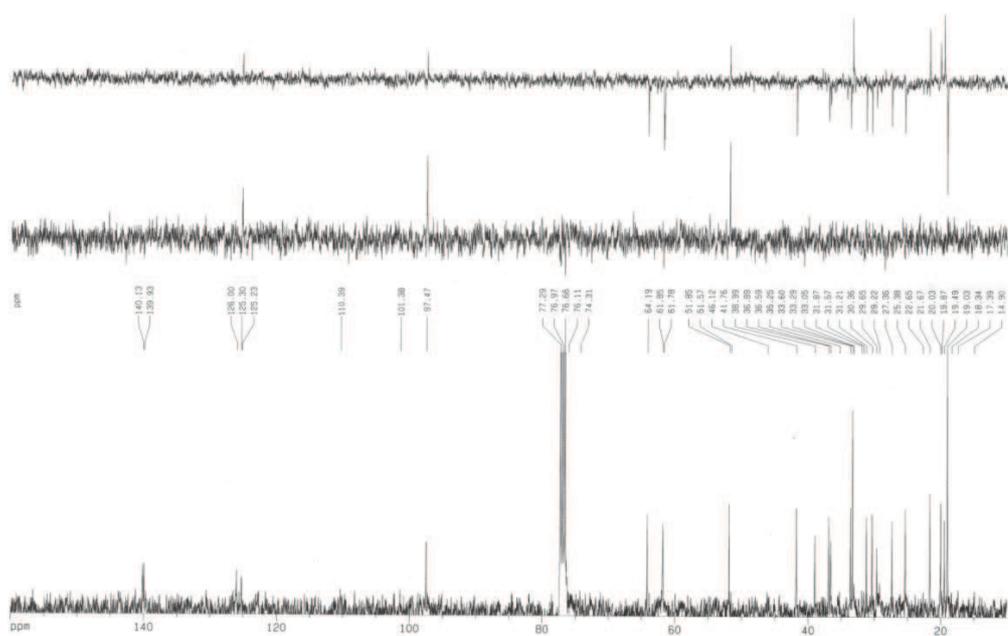


14

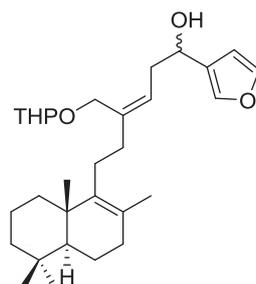
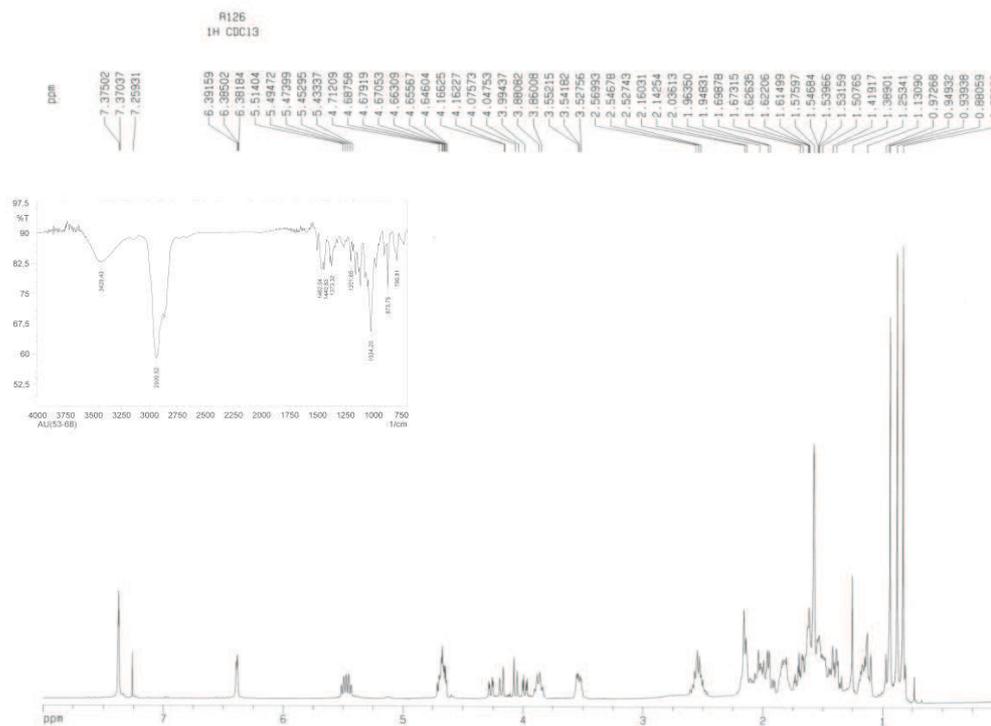




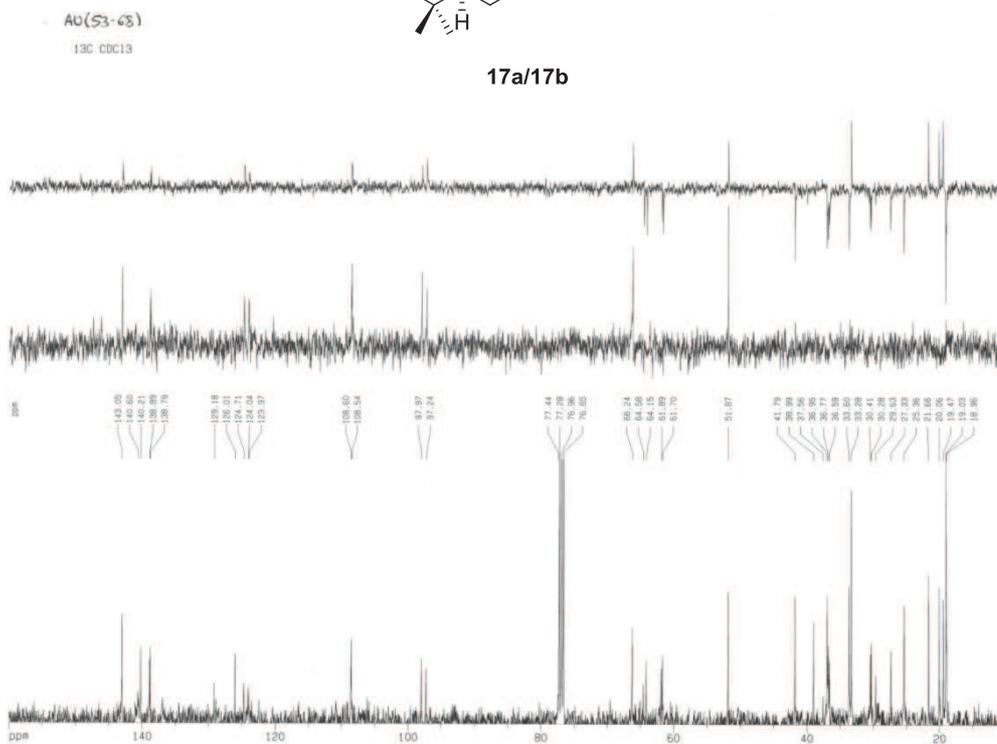
15

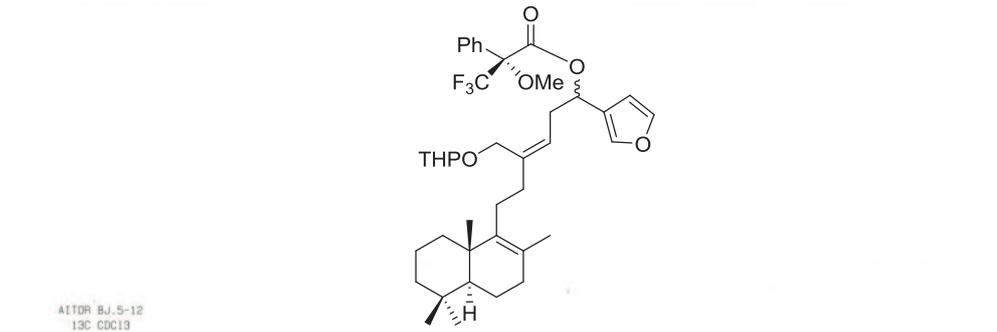
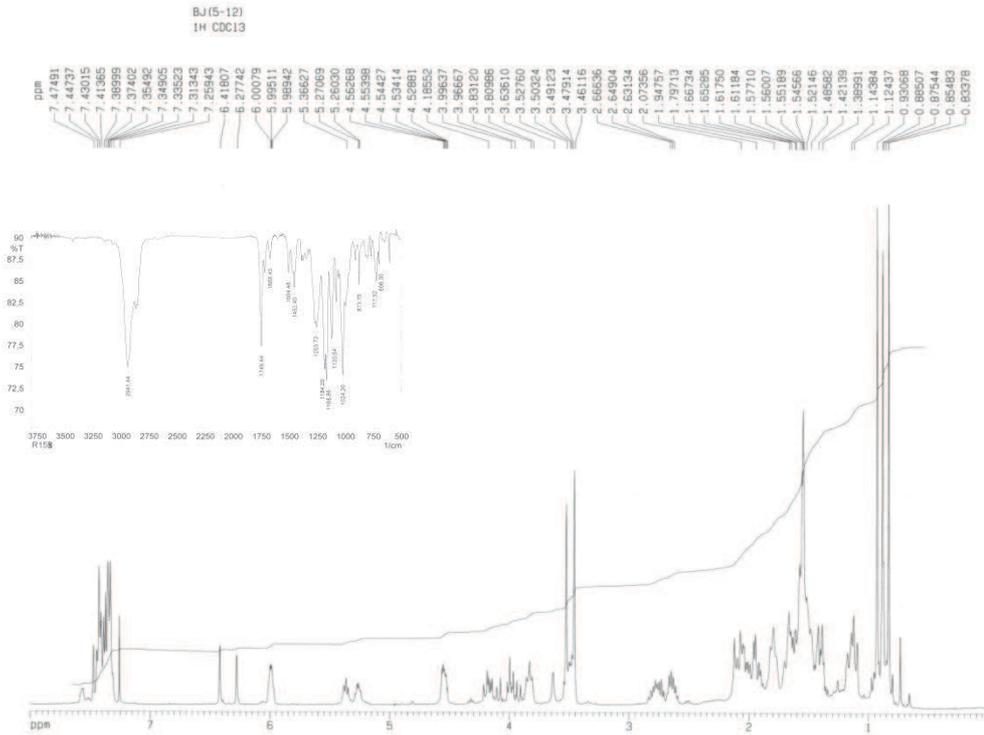




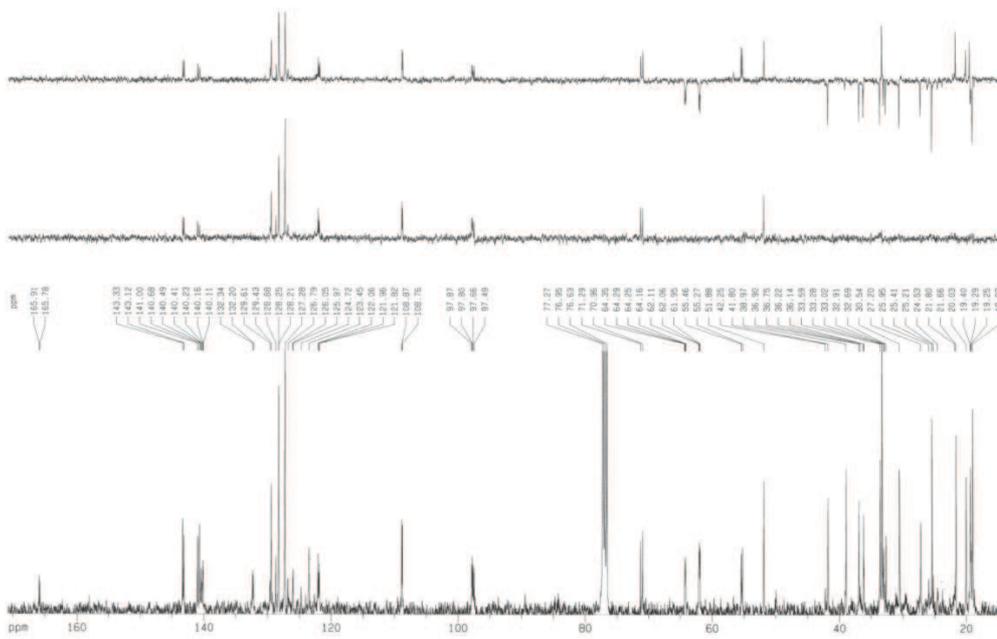


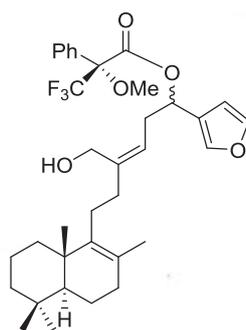
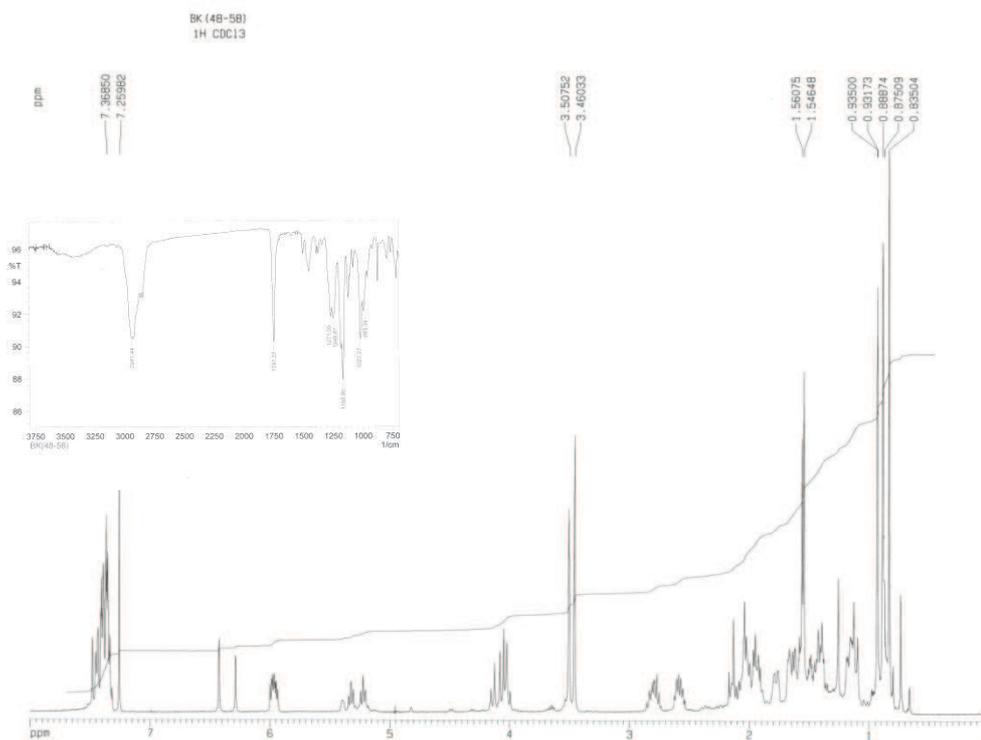
17a/17b



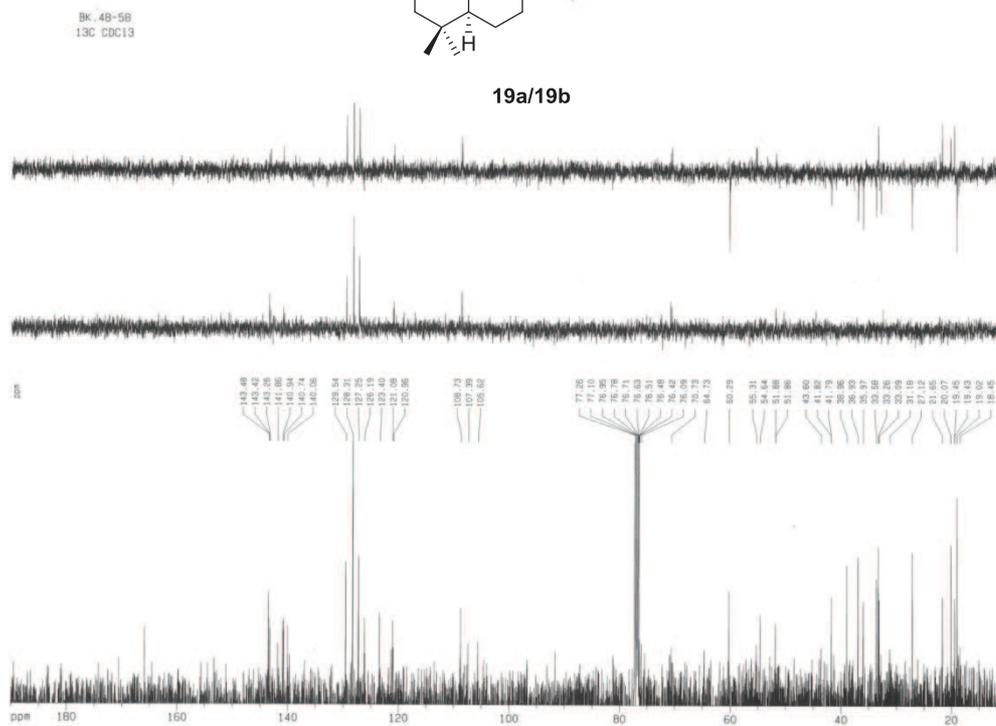


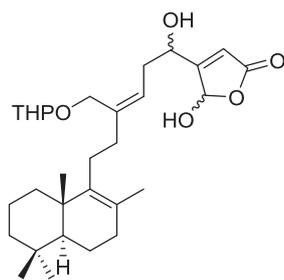
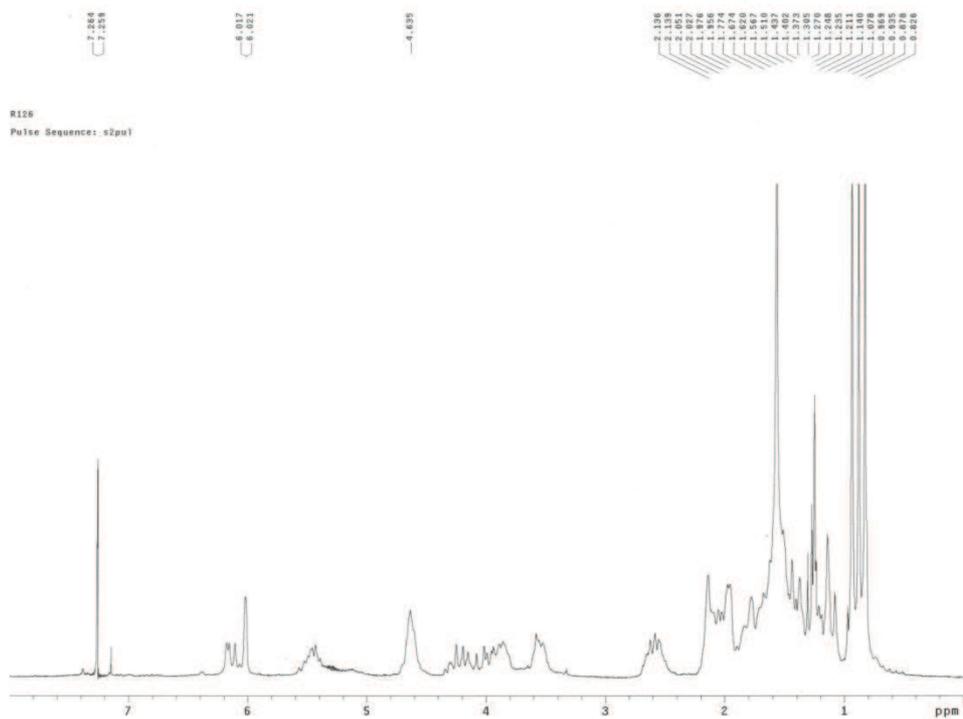
18a/18b



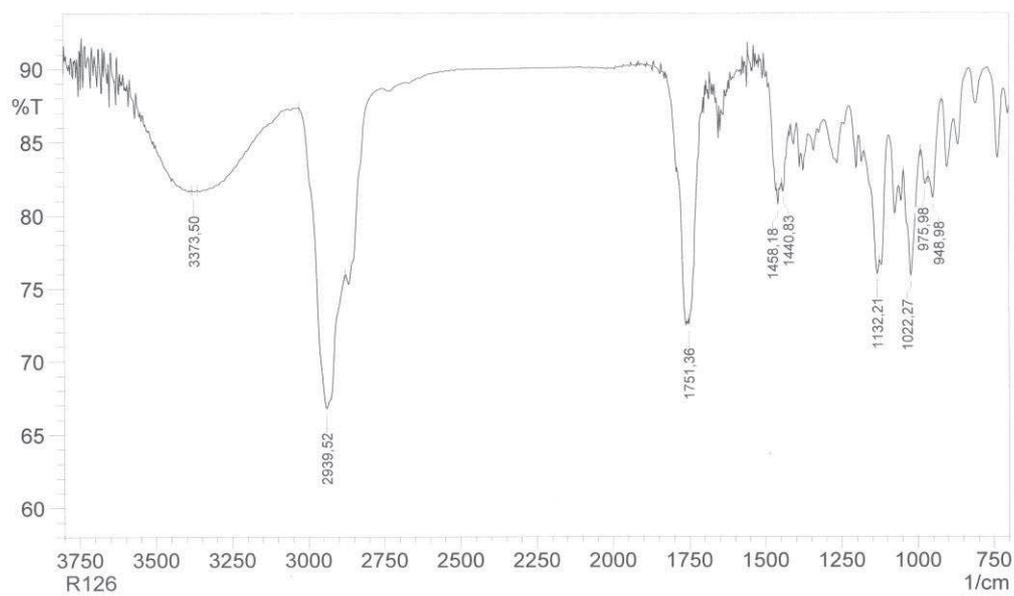


19a/19b

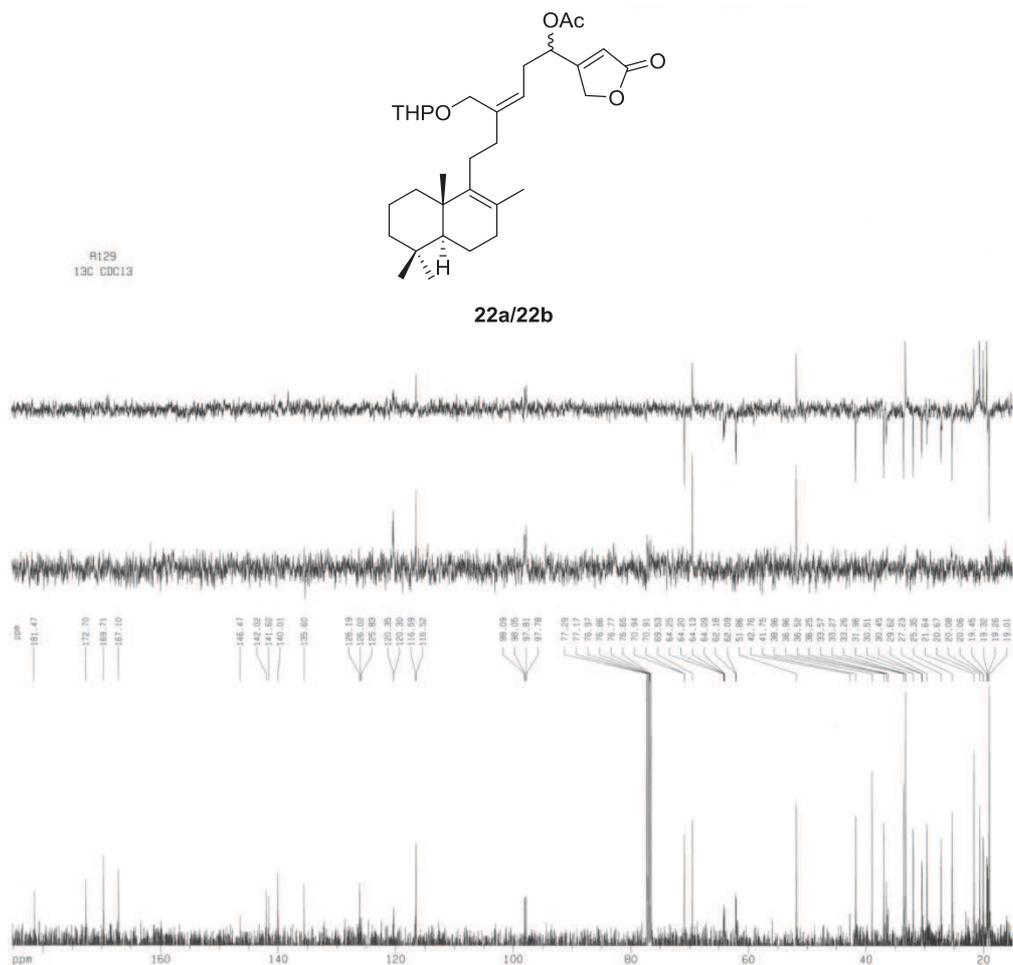
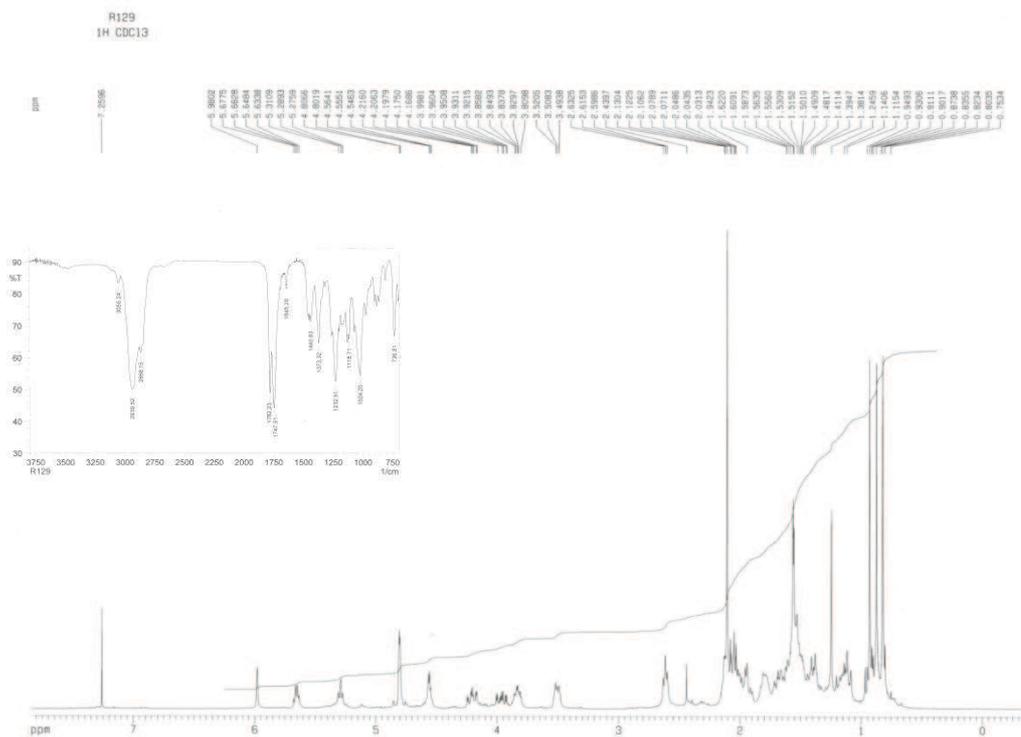


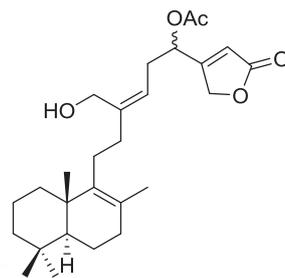
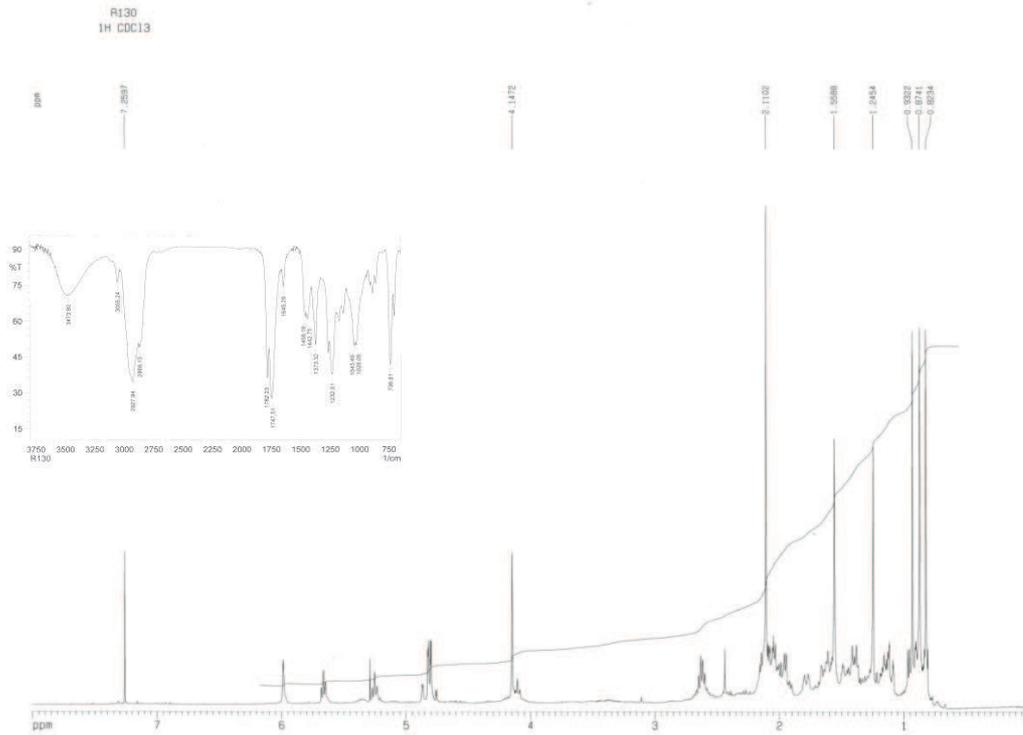


20a/20b

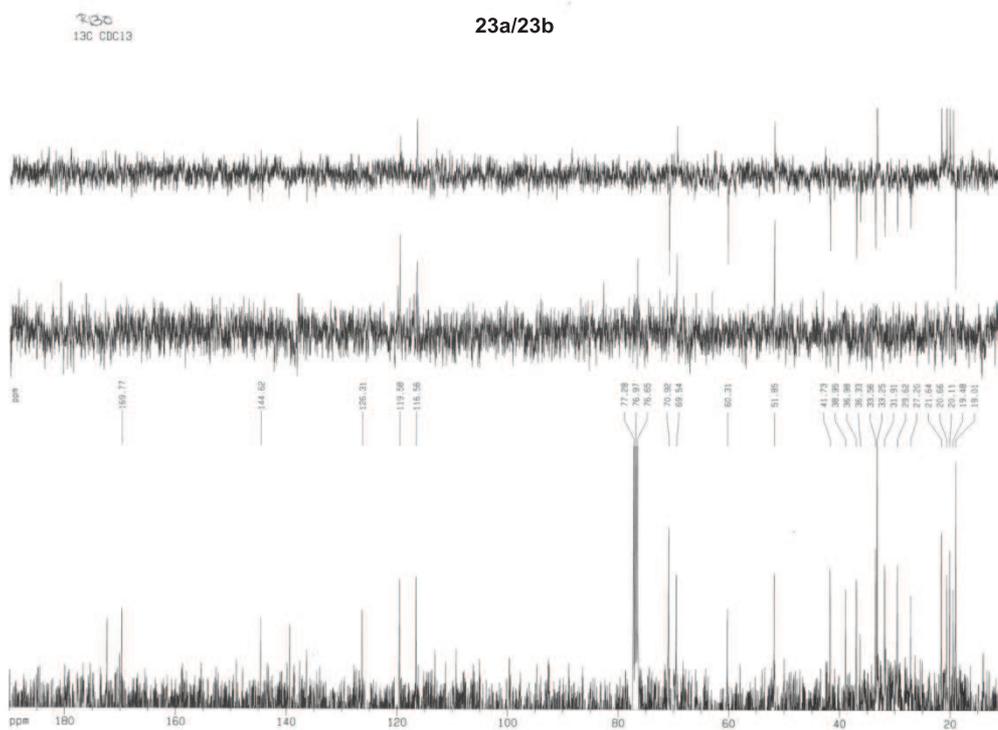


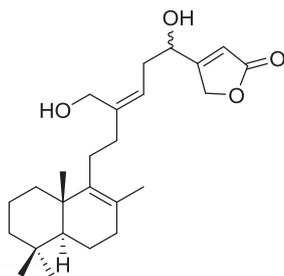
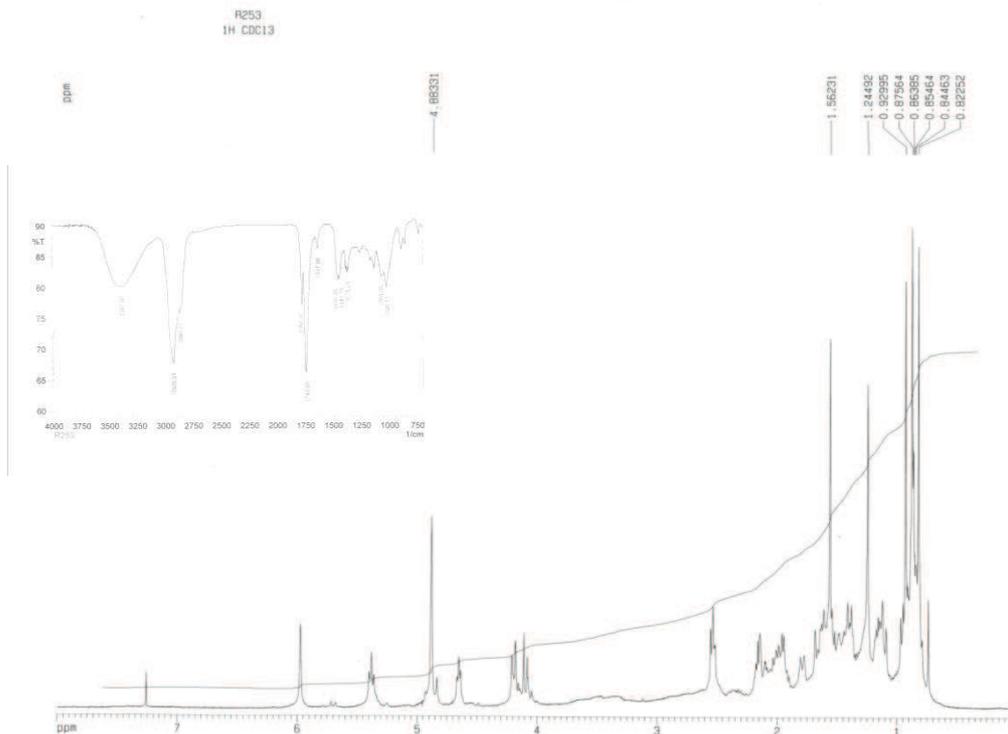




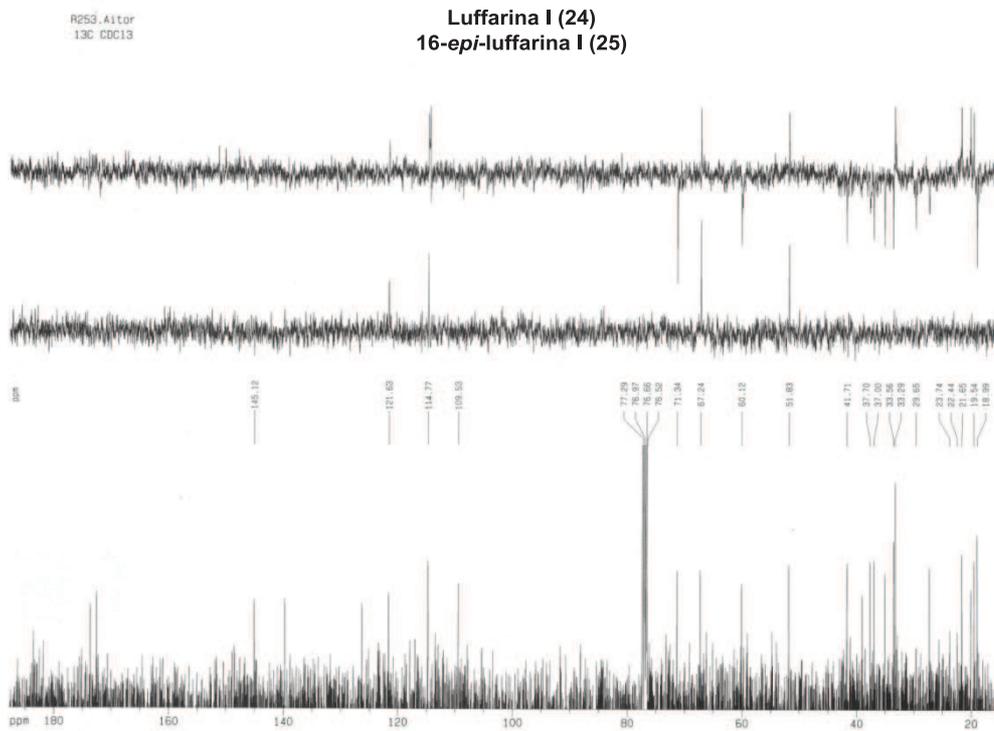


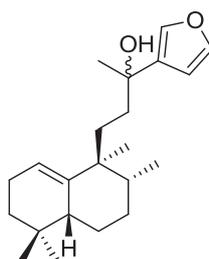
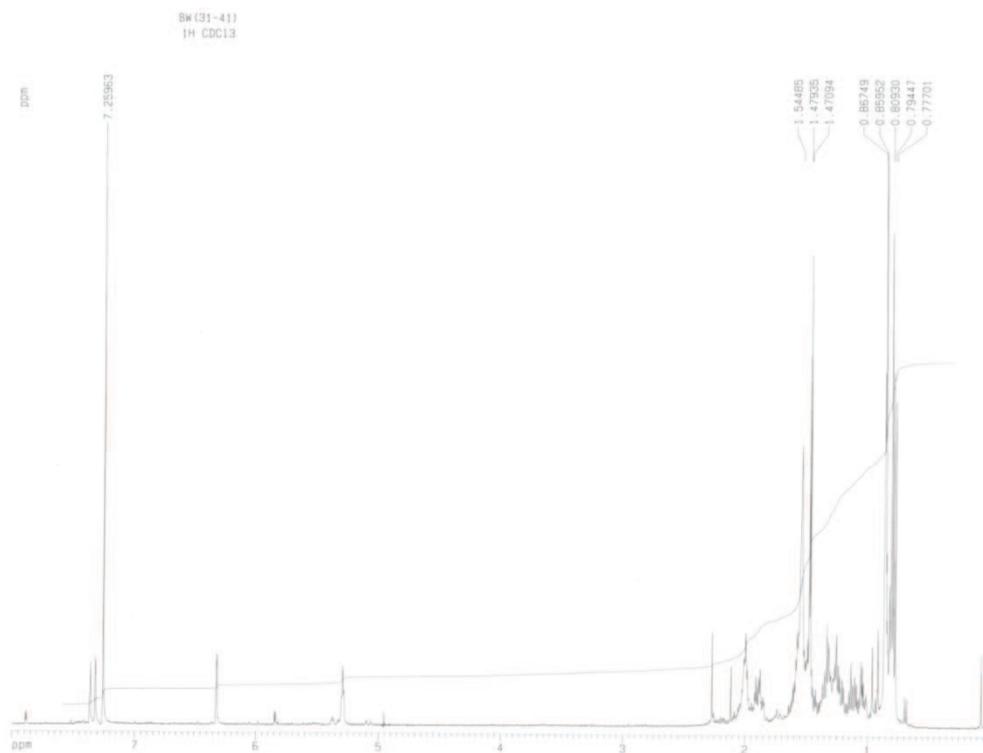
23a/23b



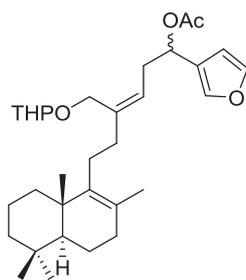
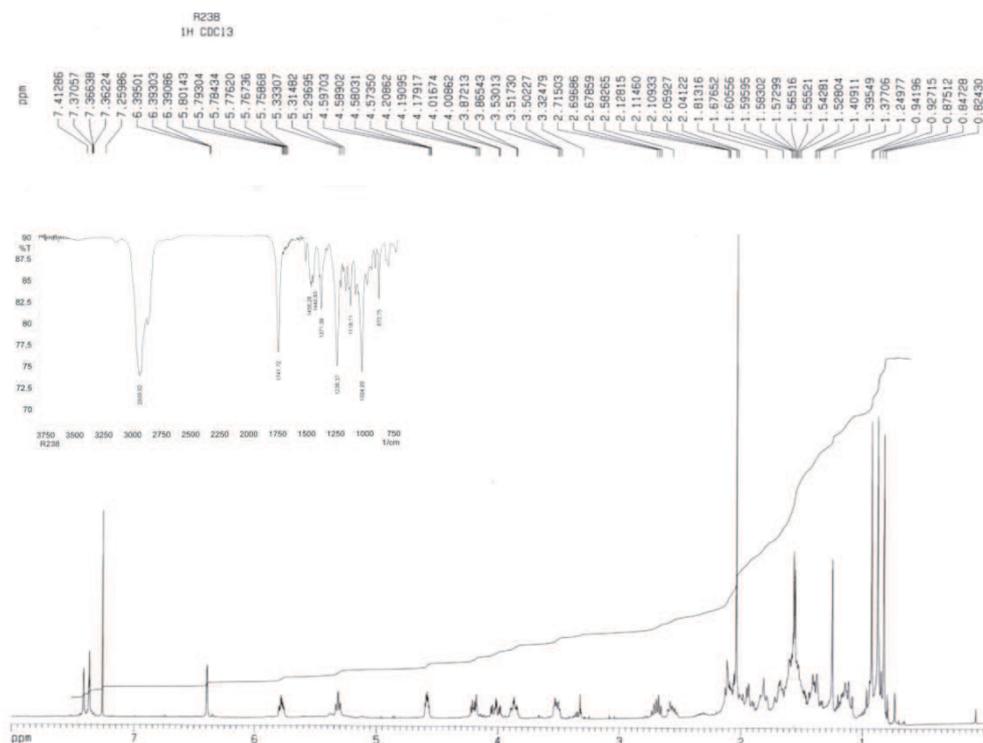


Luffarina I (24)  
16-*epi*-luffarina I (25)

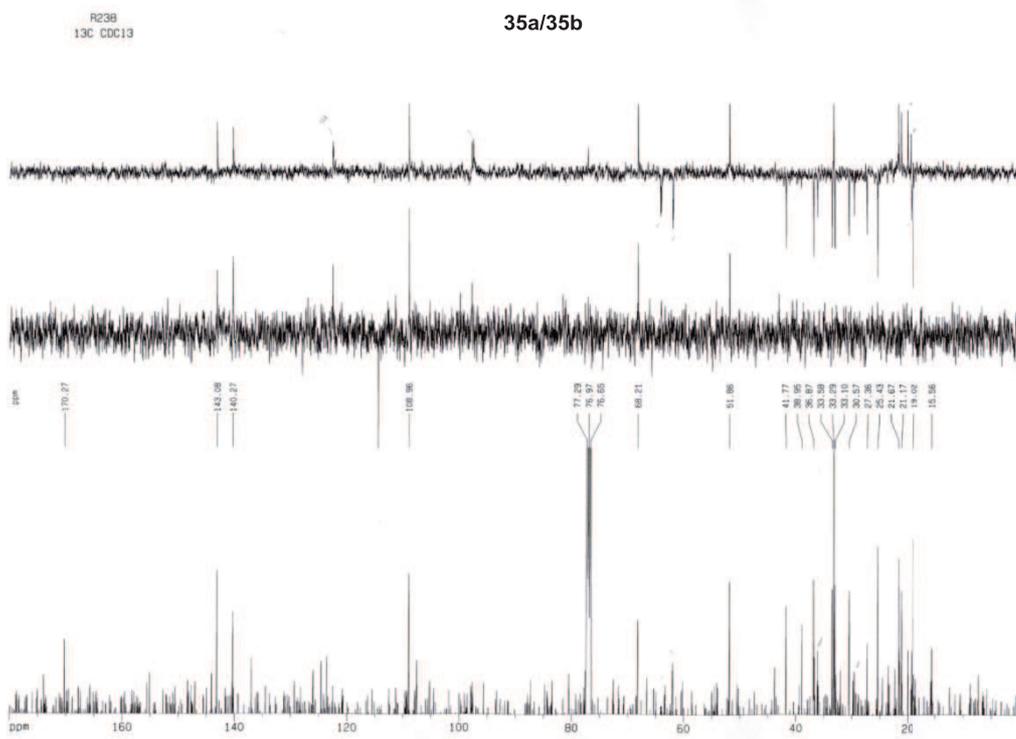


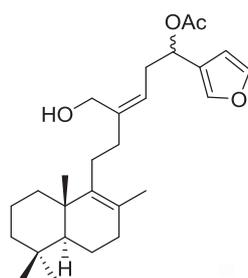
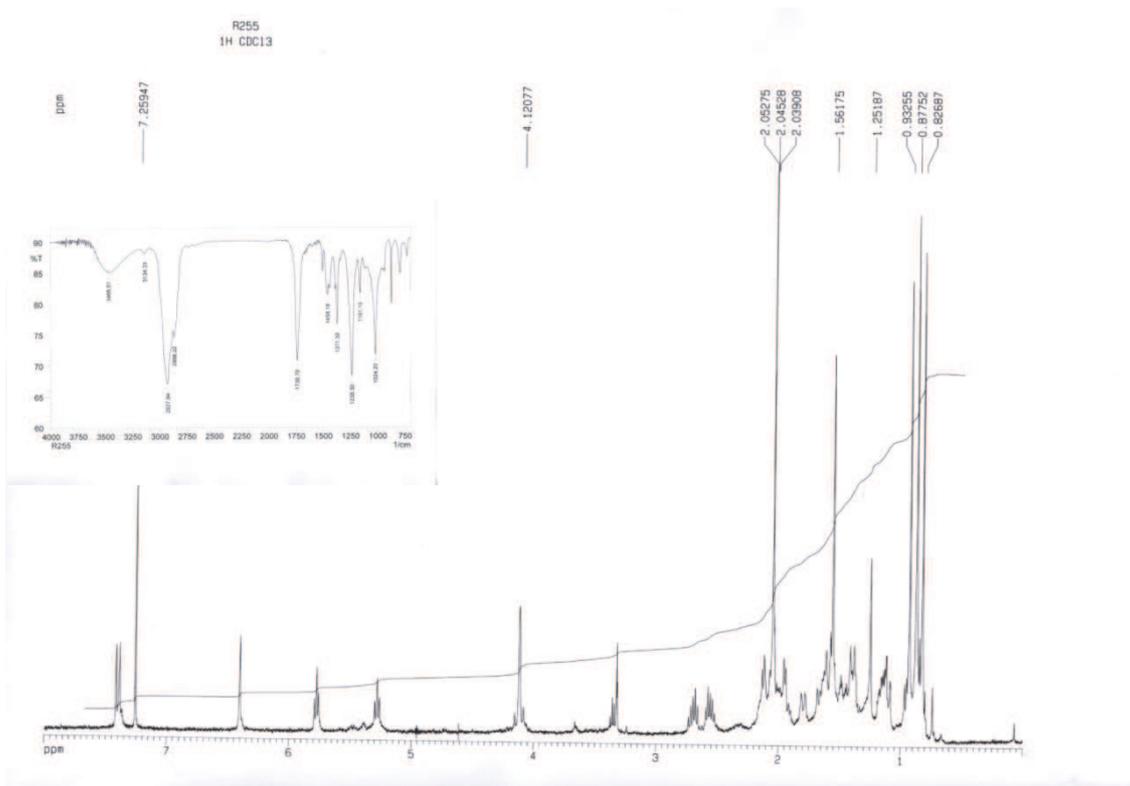


30

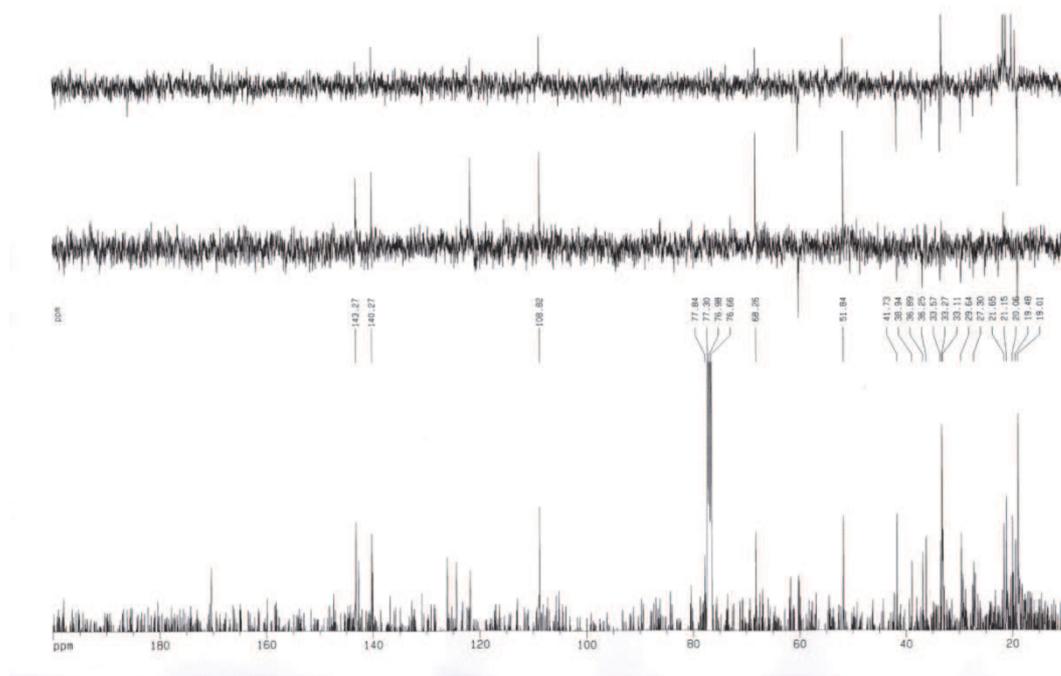


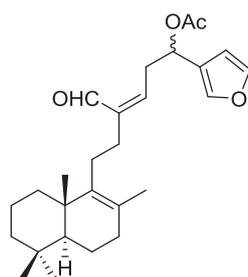
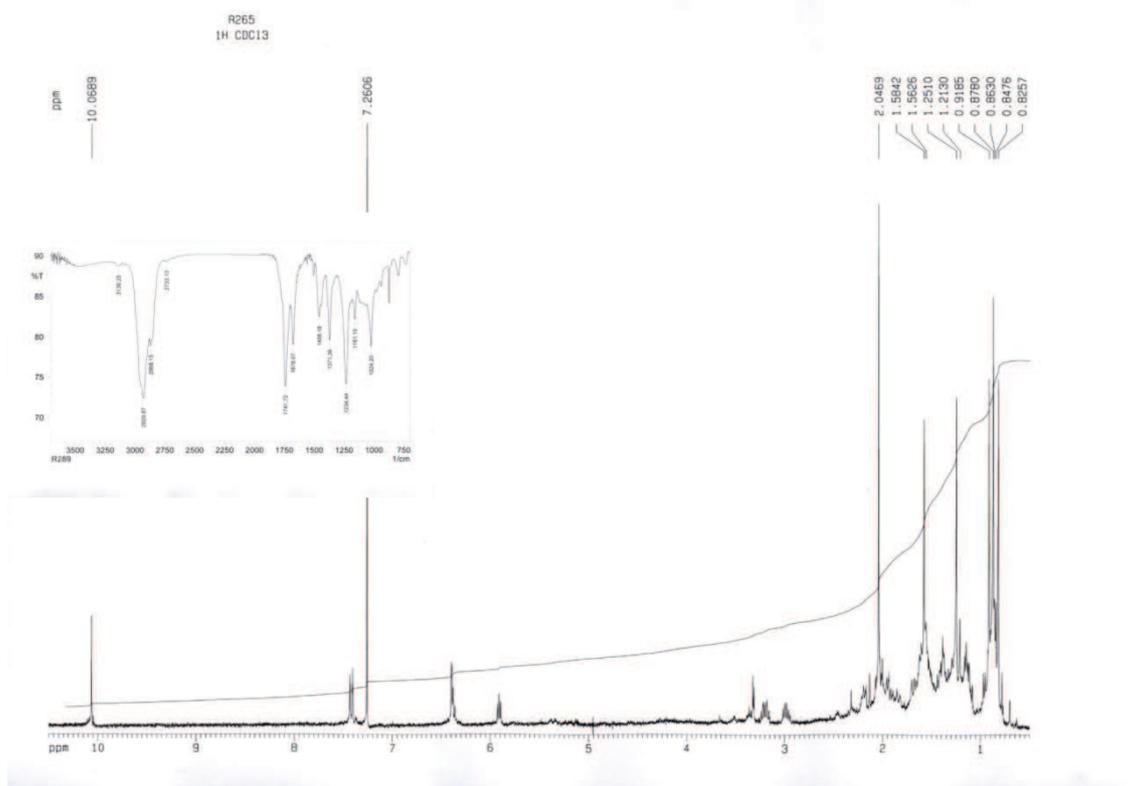
35a/35b



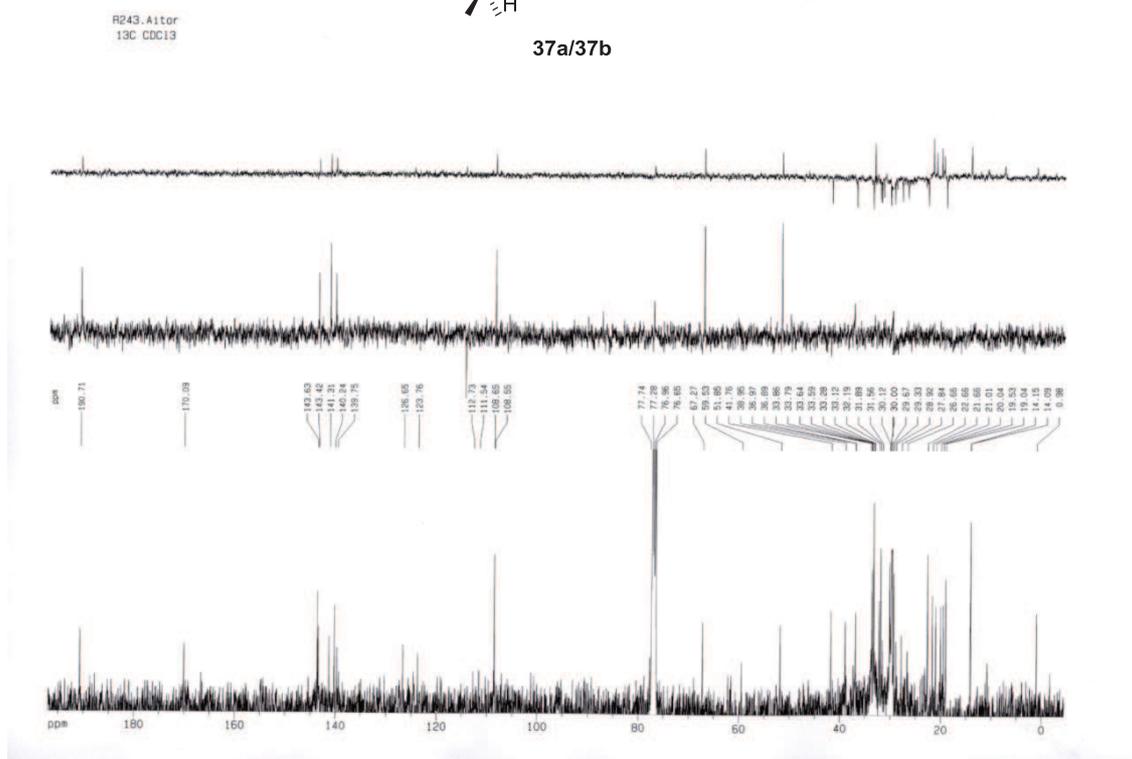


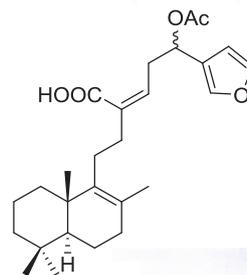
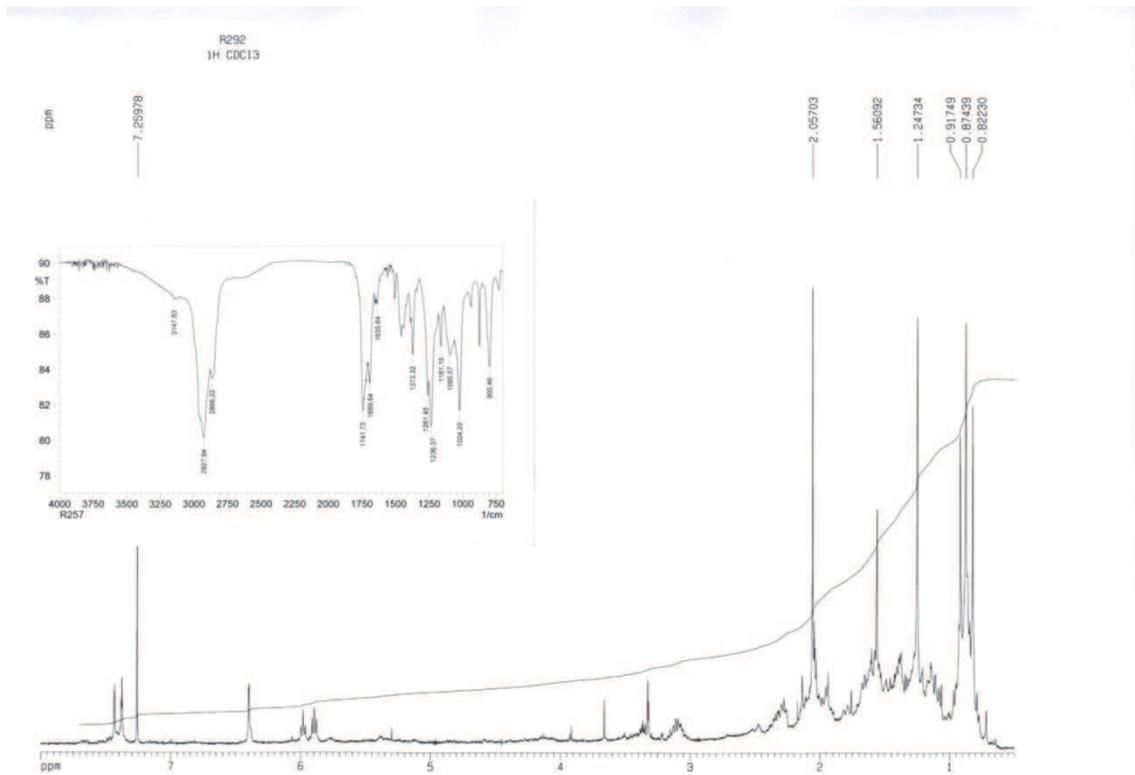
36a/36b



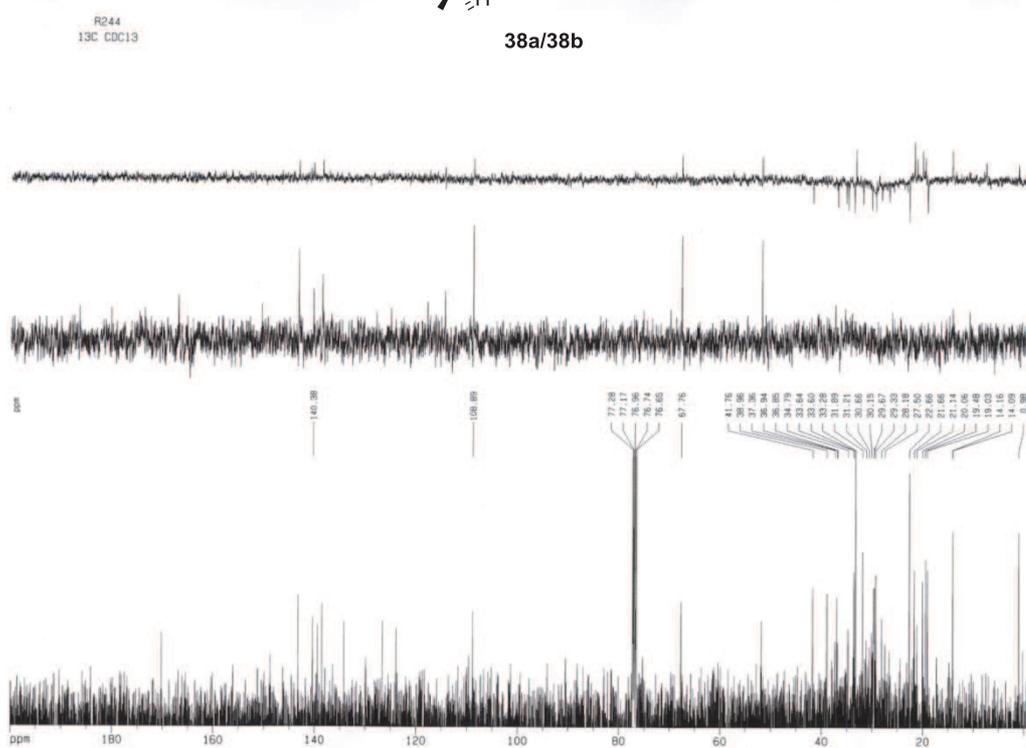


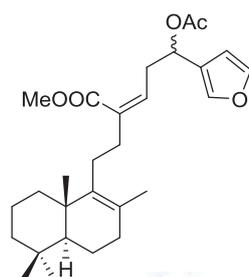
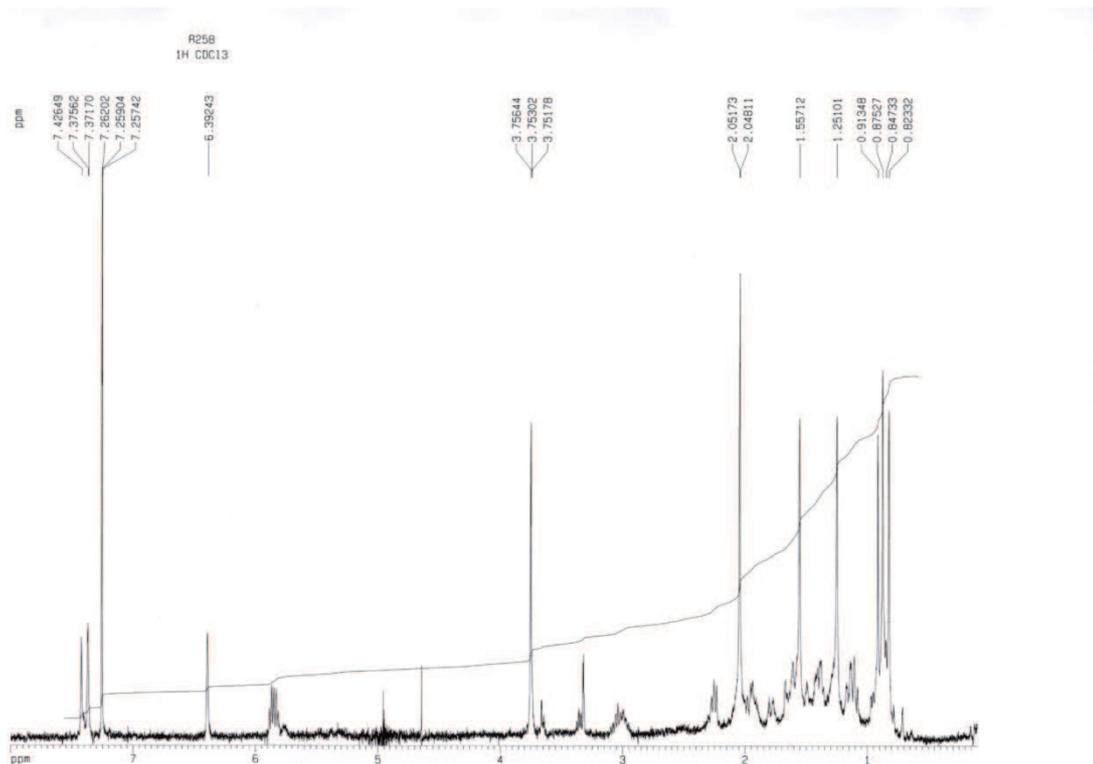
37a/37b



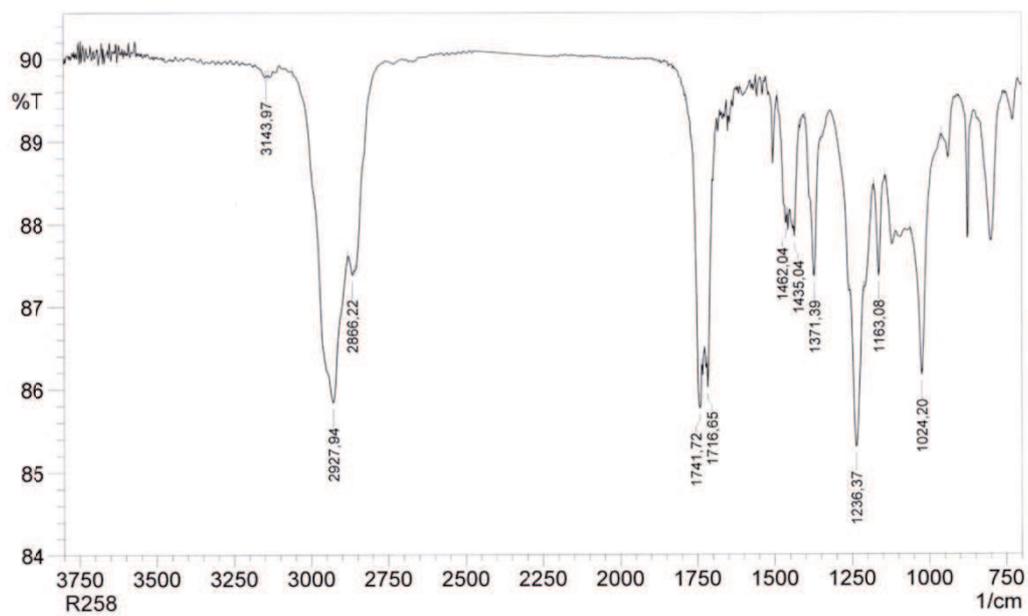


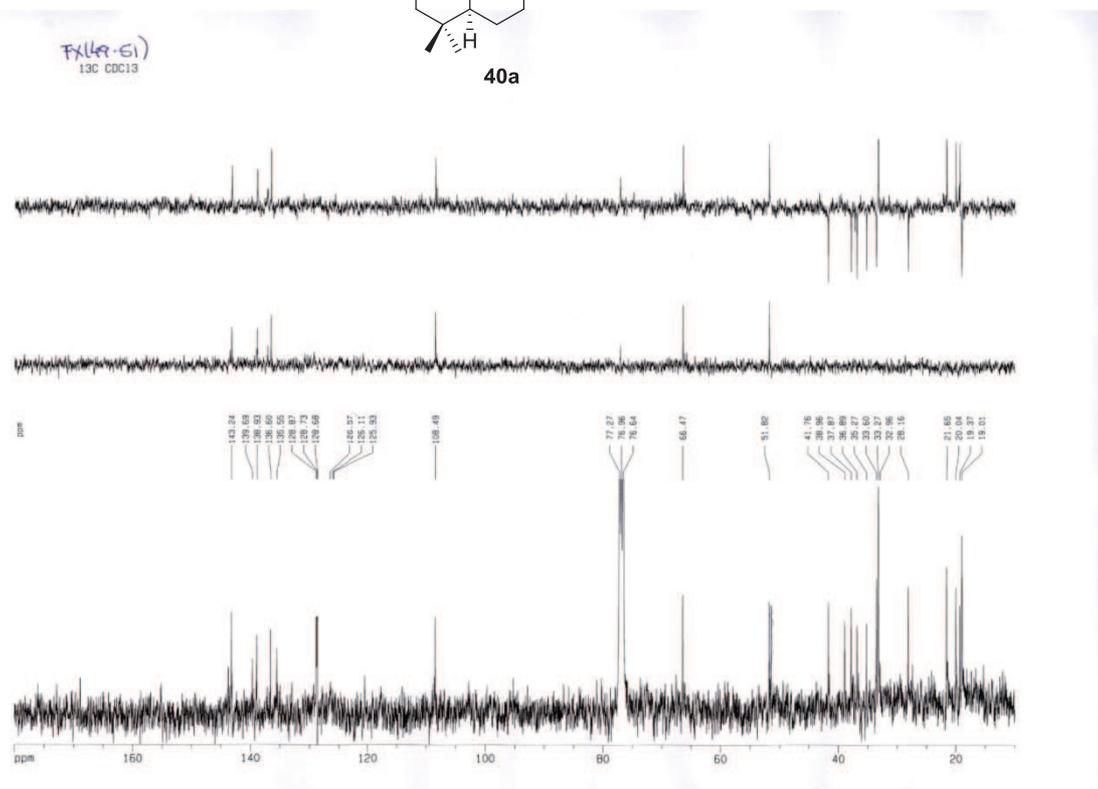
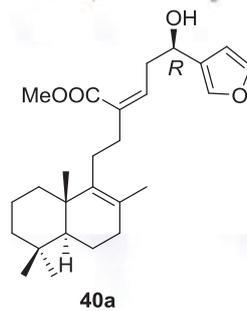
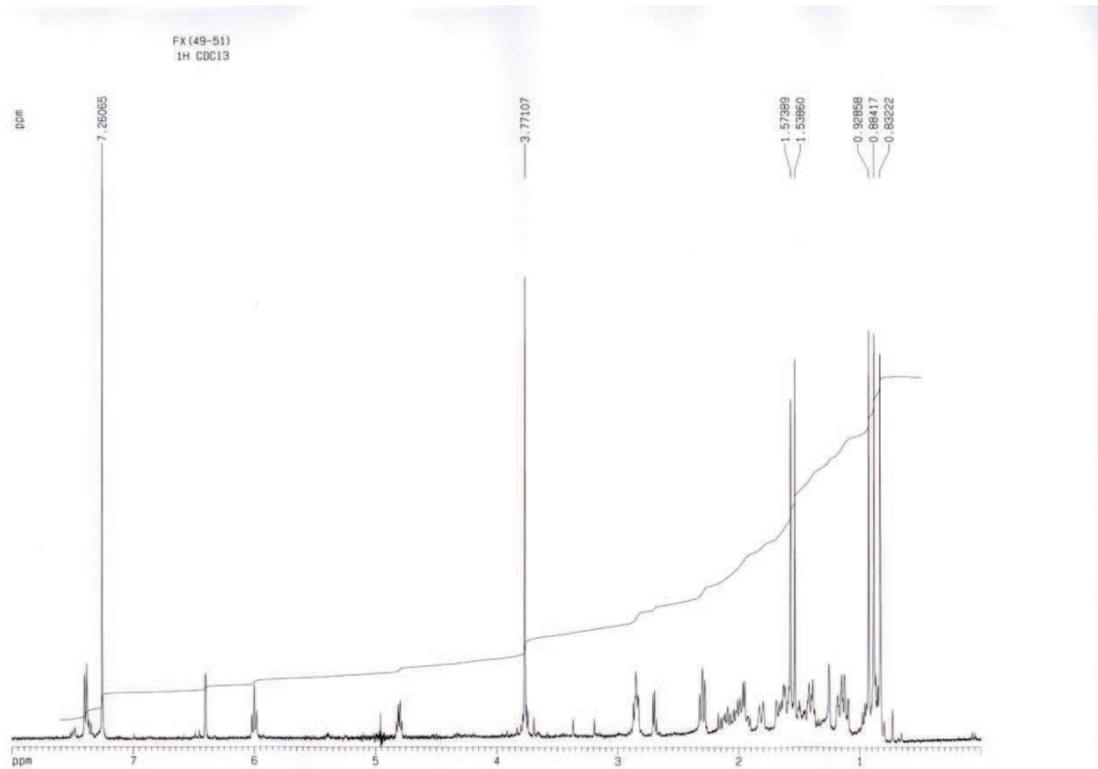
38a/38b

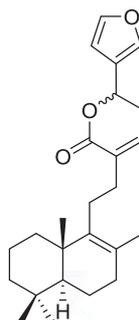
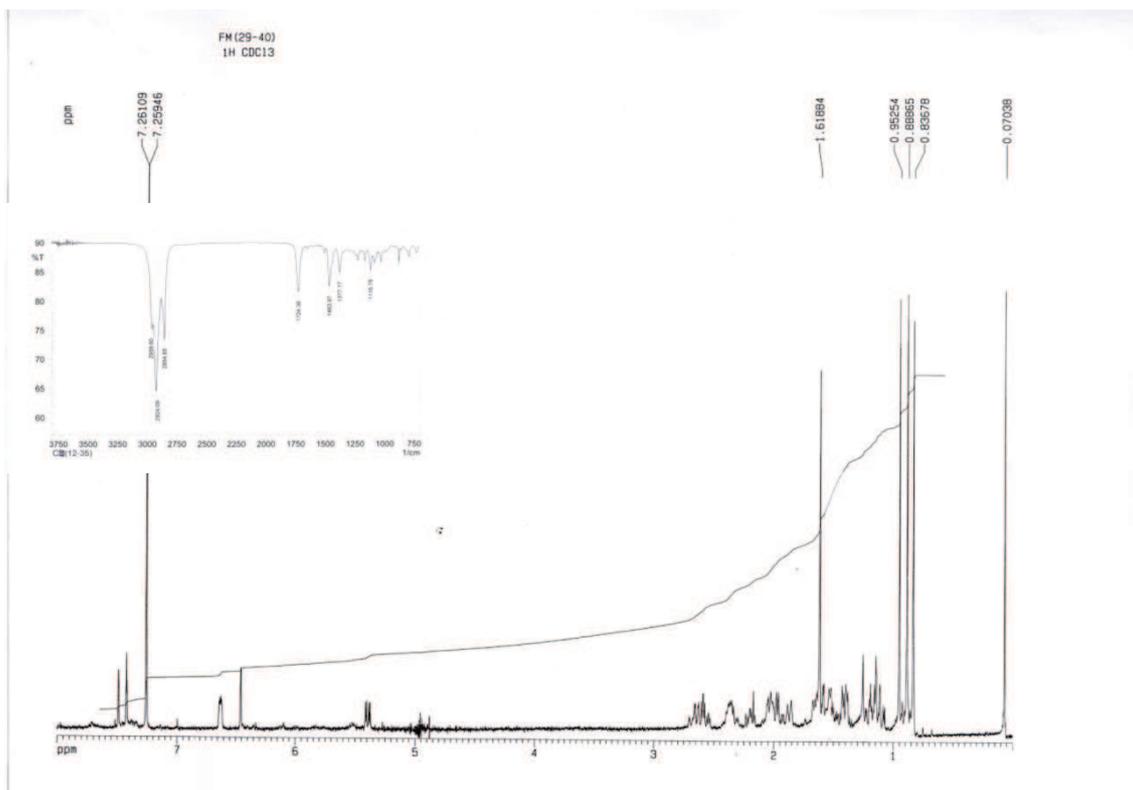




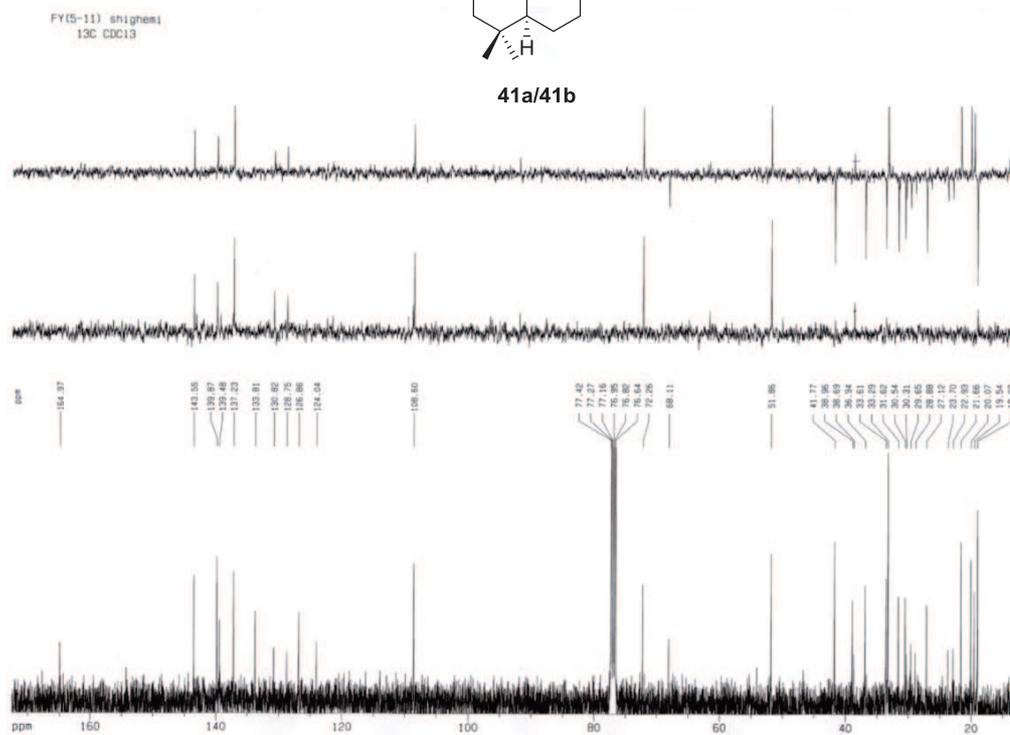
39a/39b

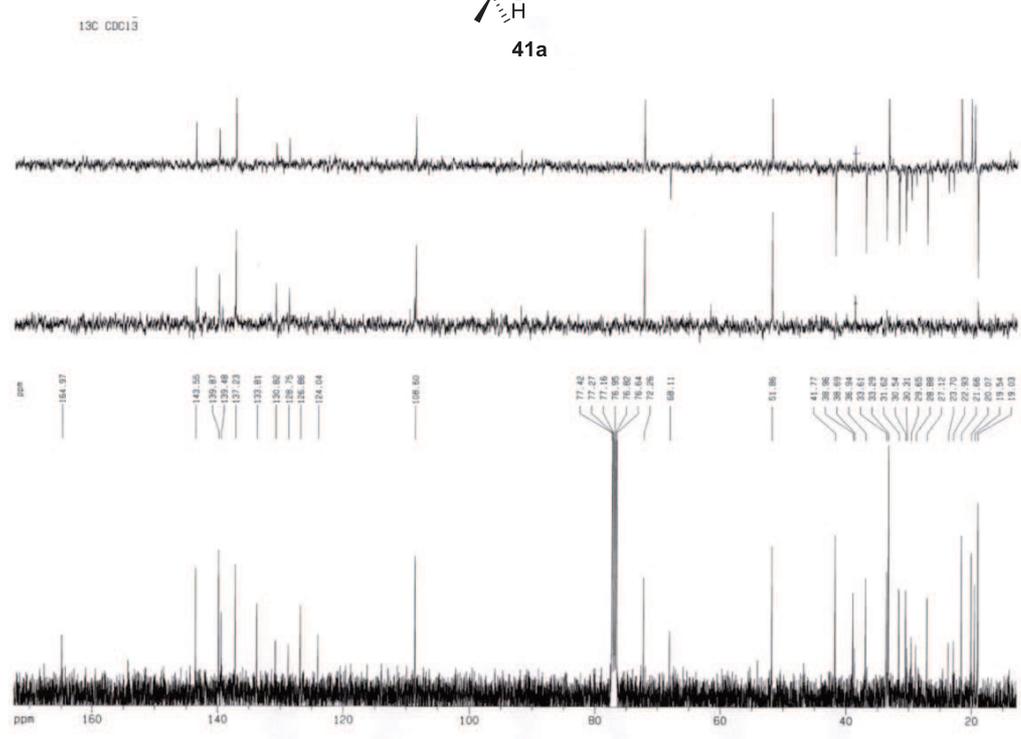
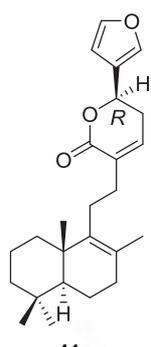
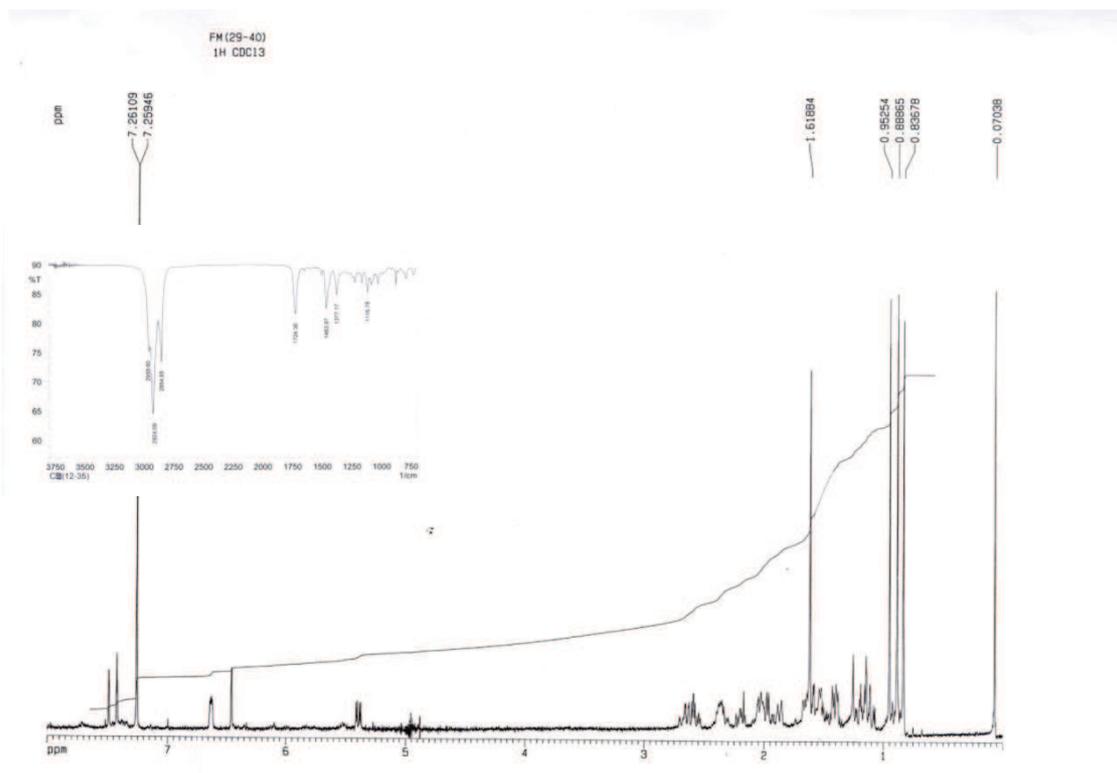


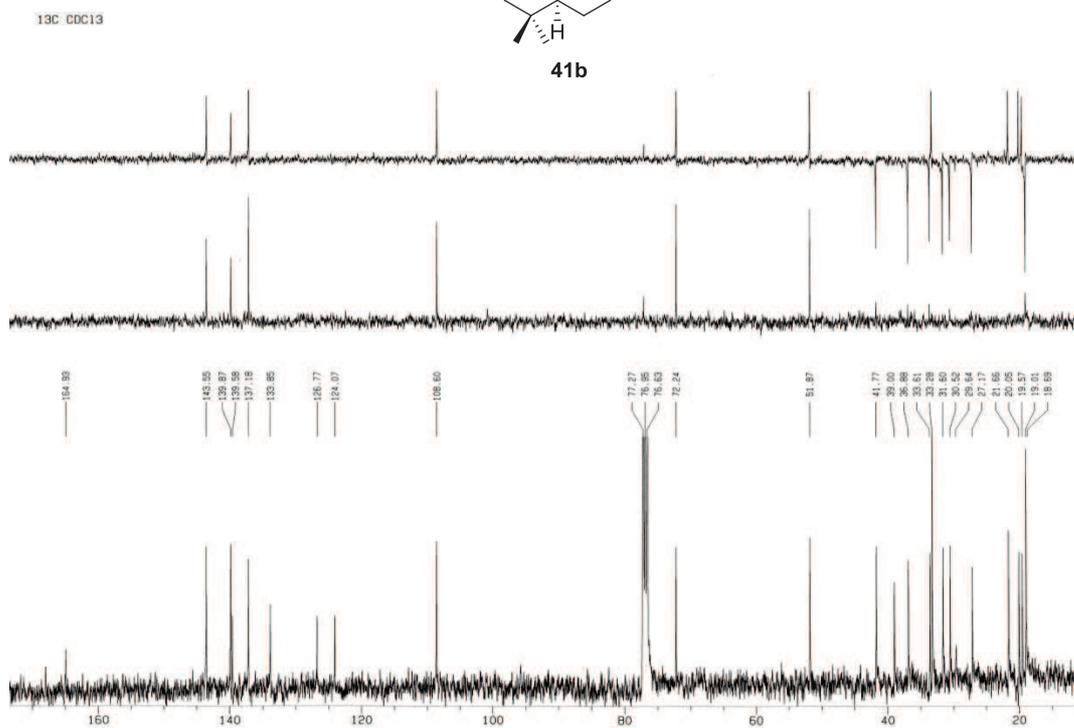
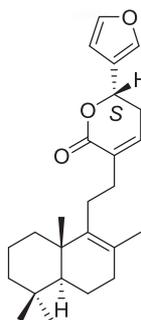
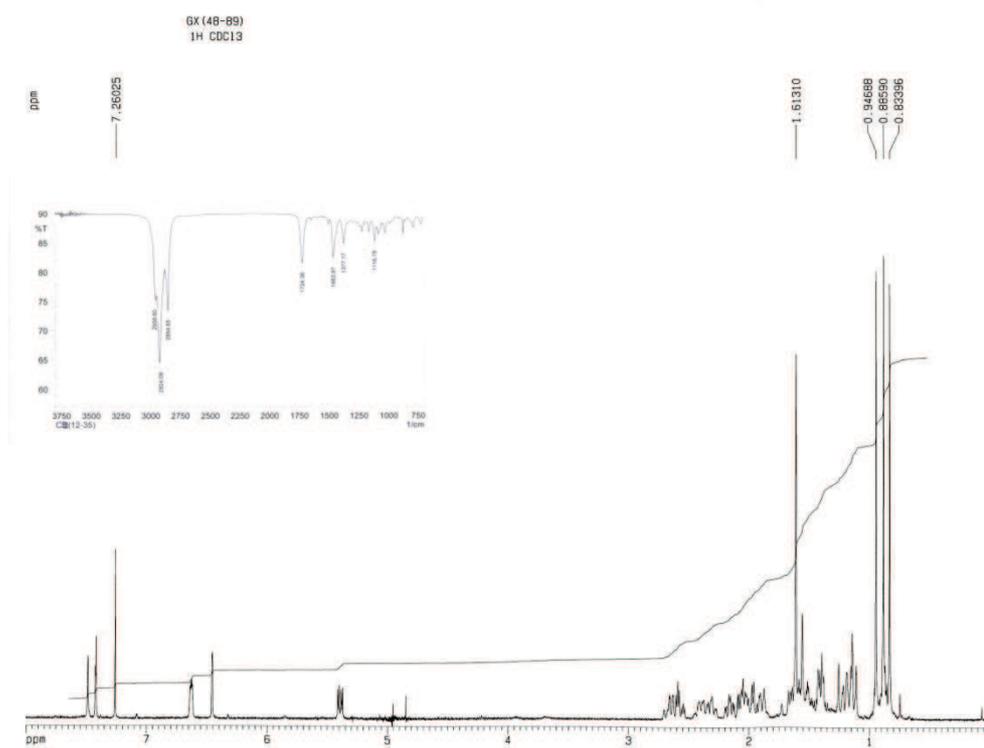


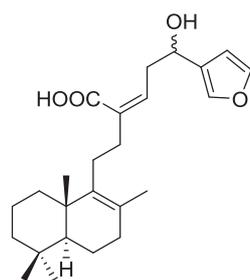
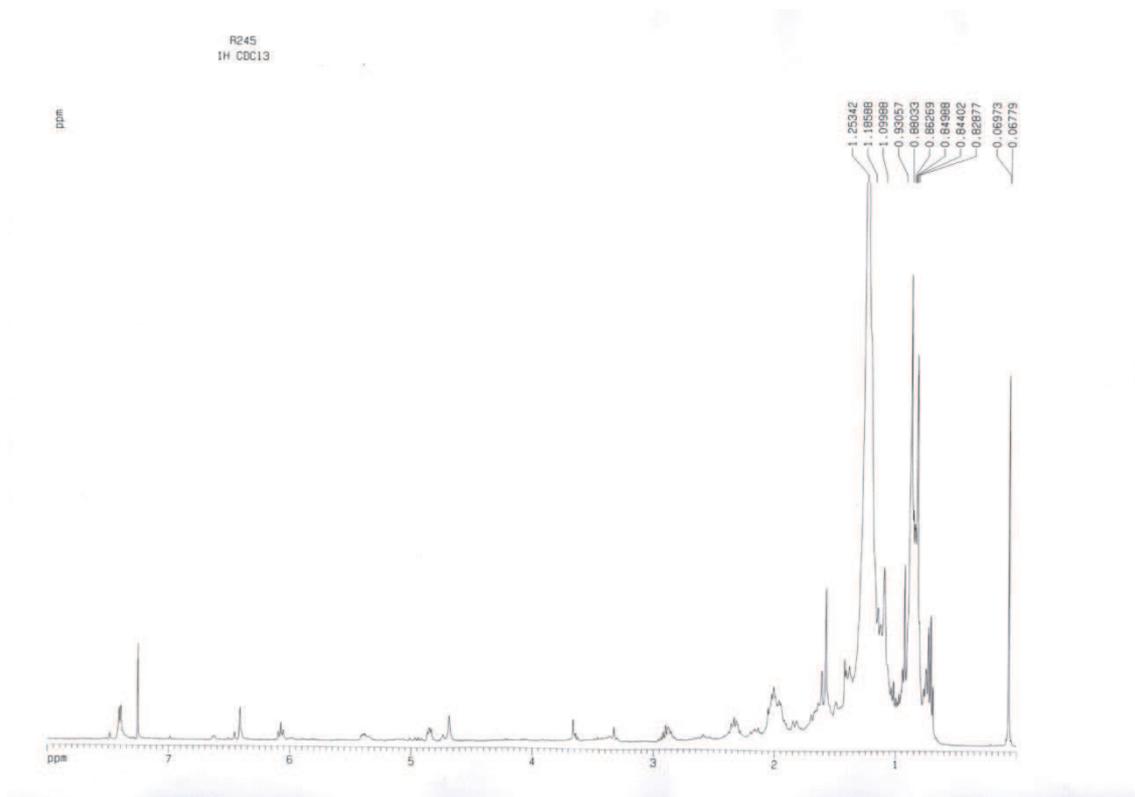


41a/41b

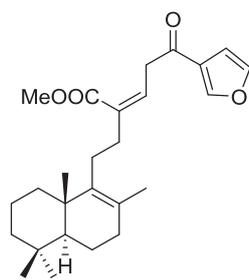
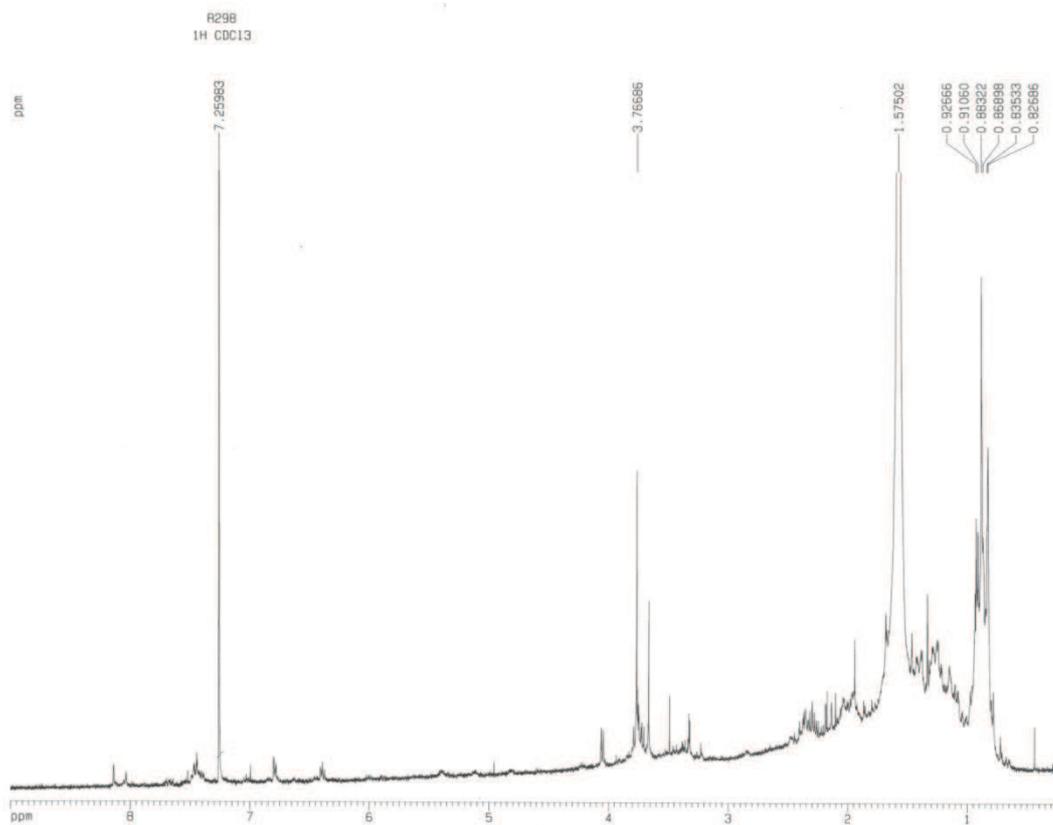




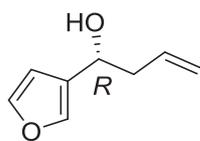
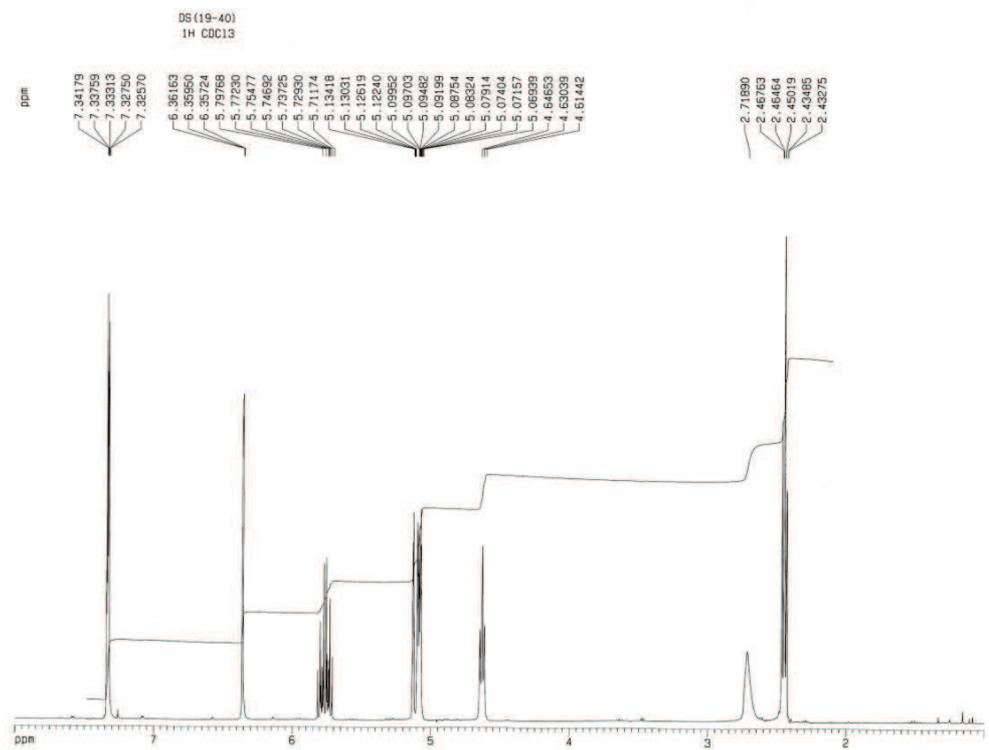




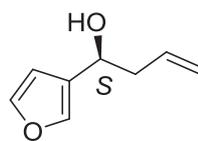
42a/42b



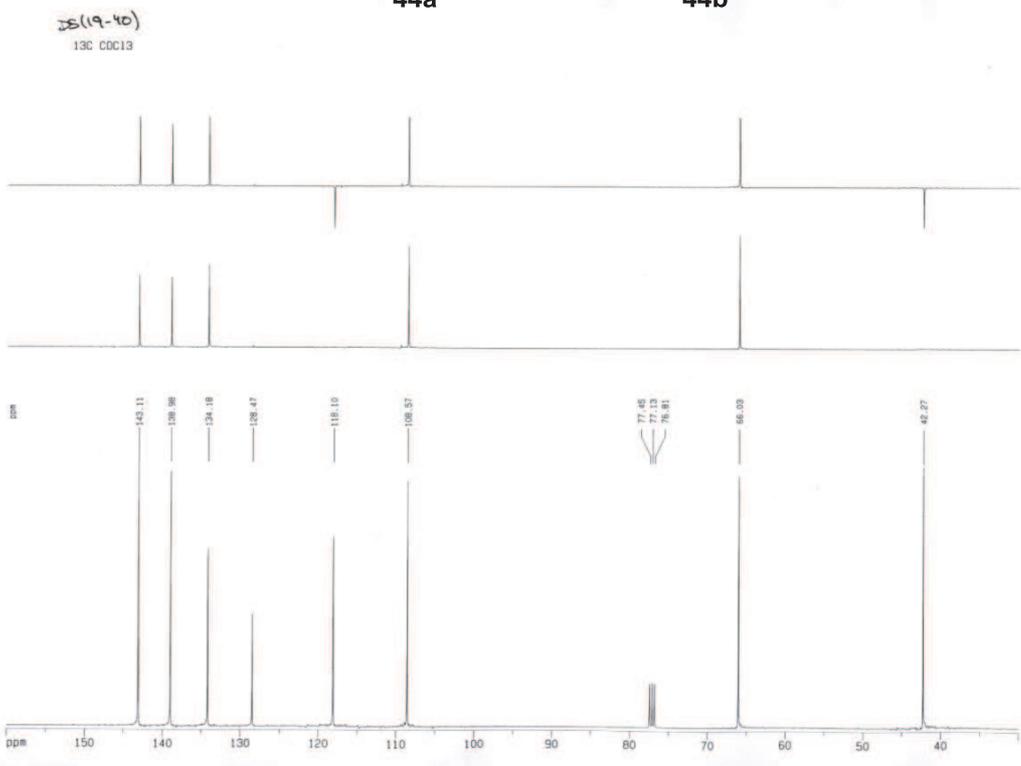
43



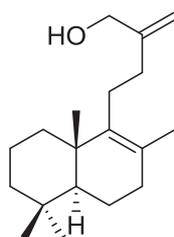
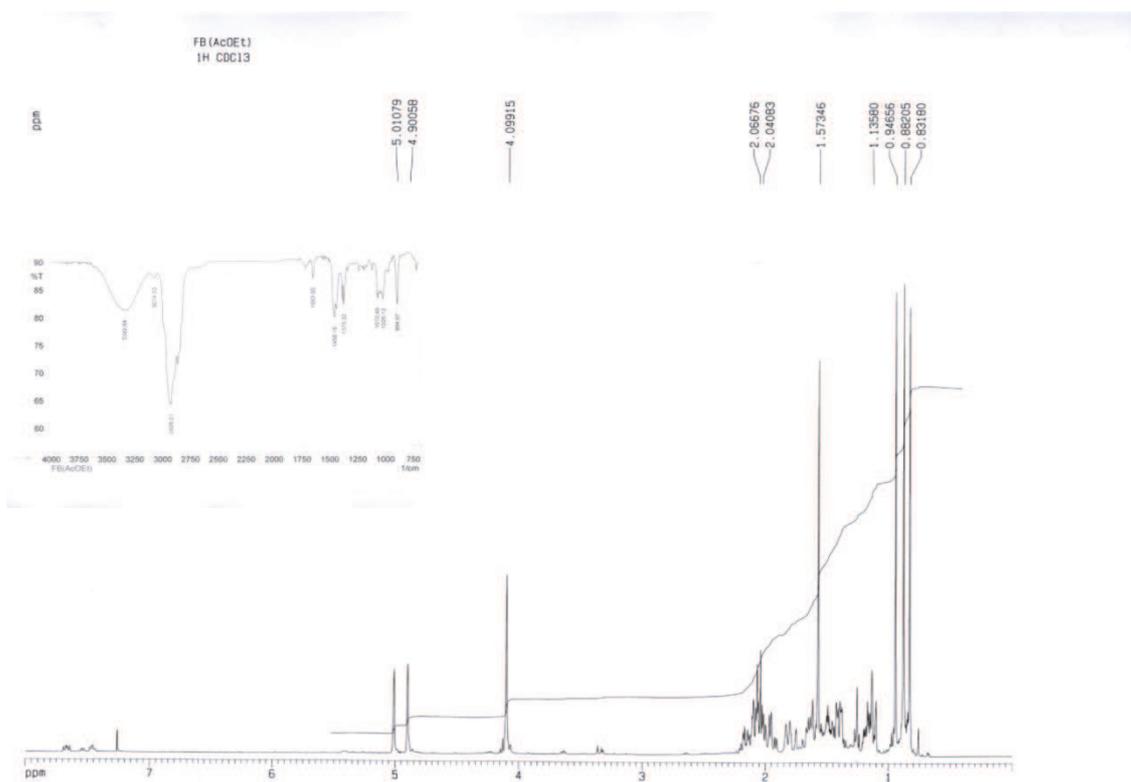
44a



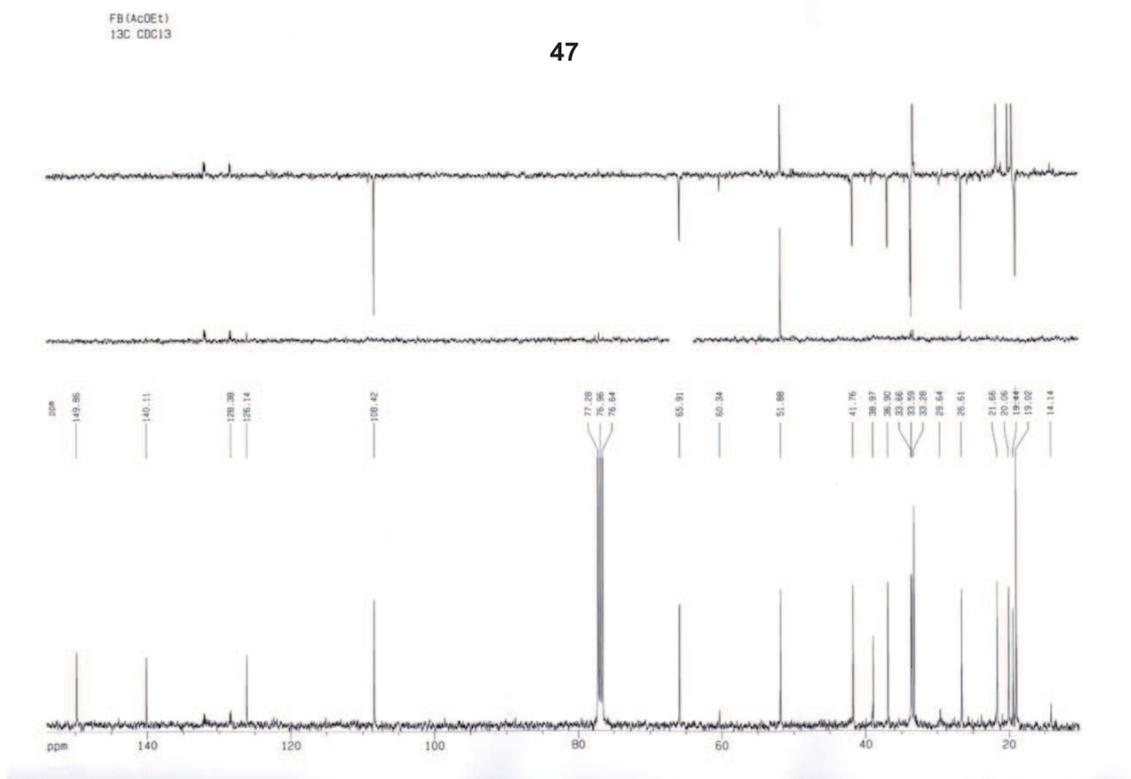
44b

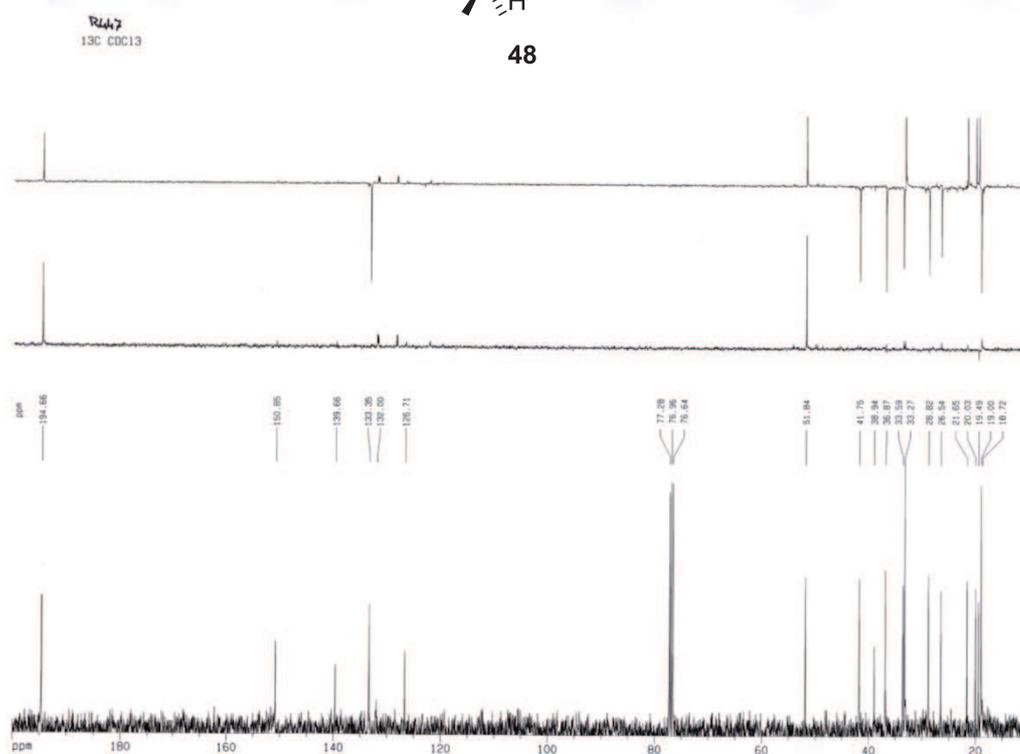
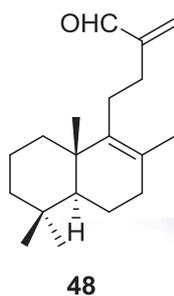
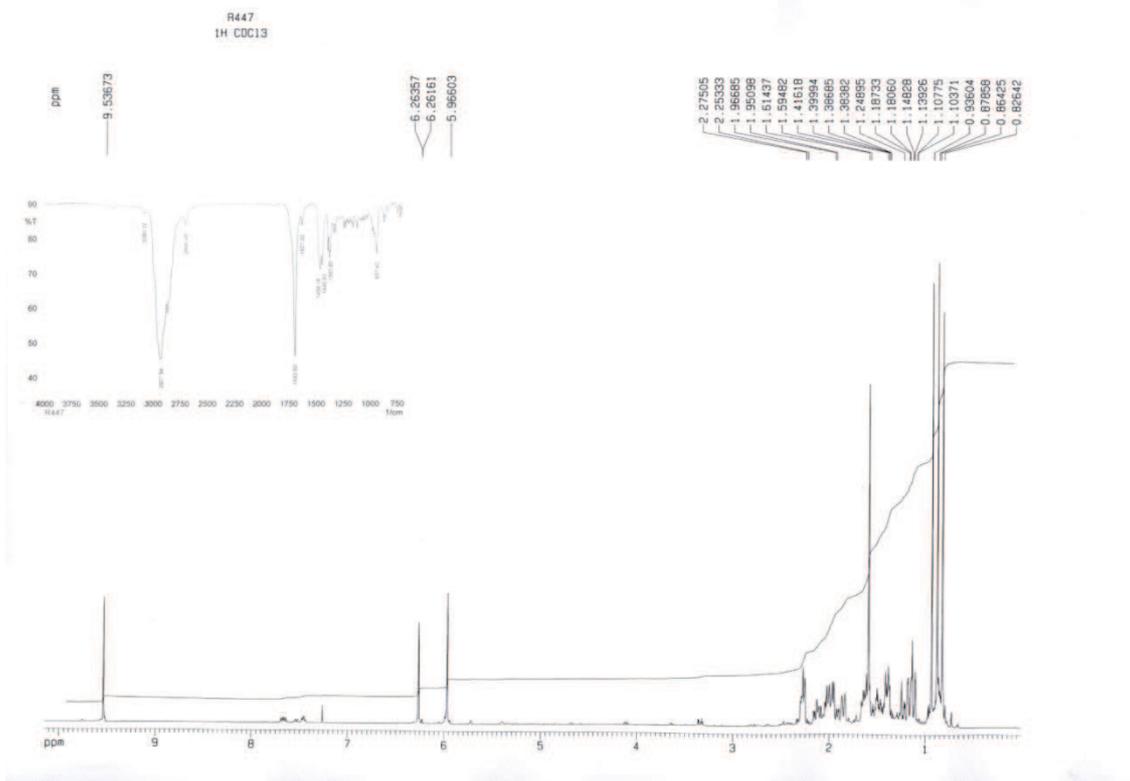


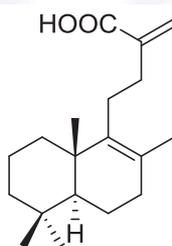
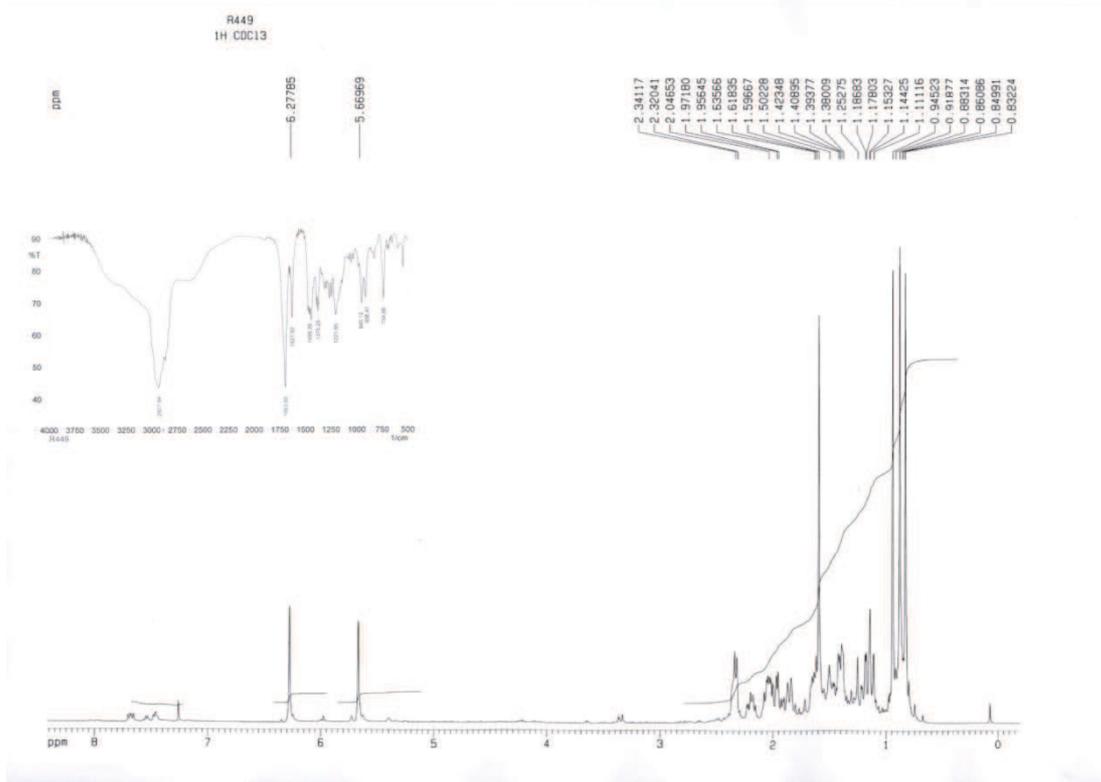




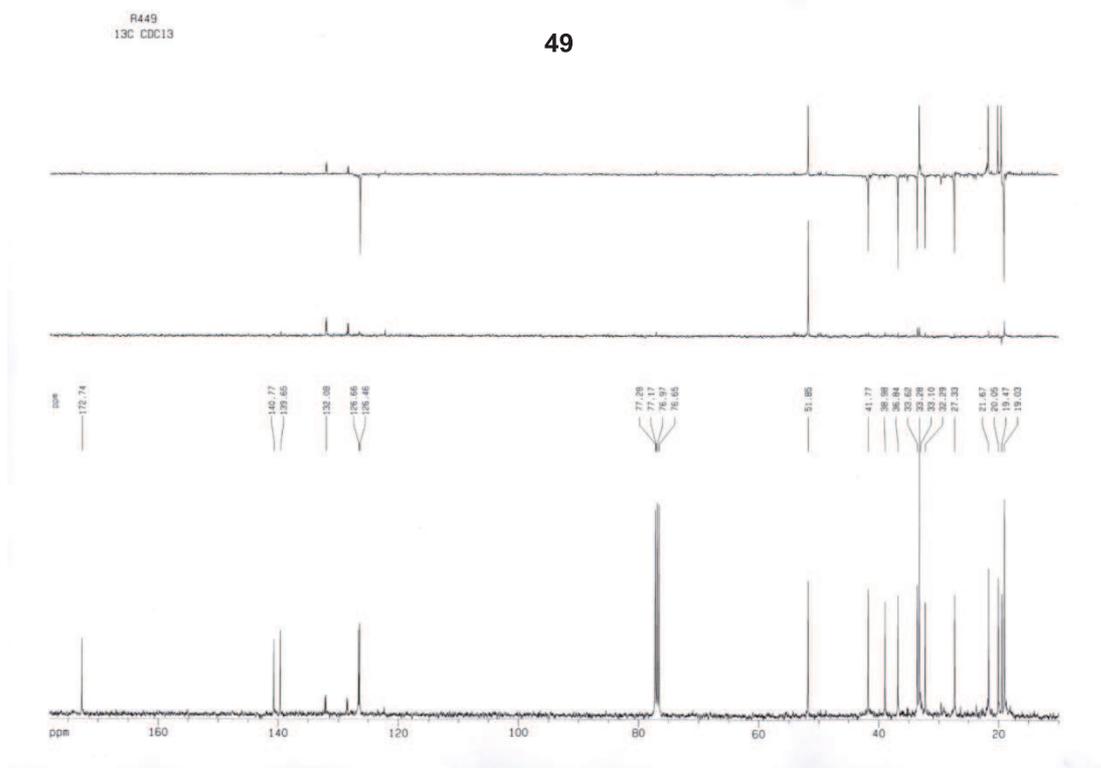
47

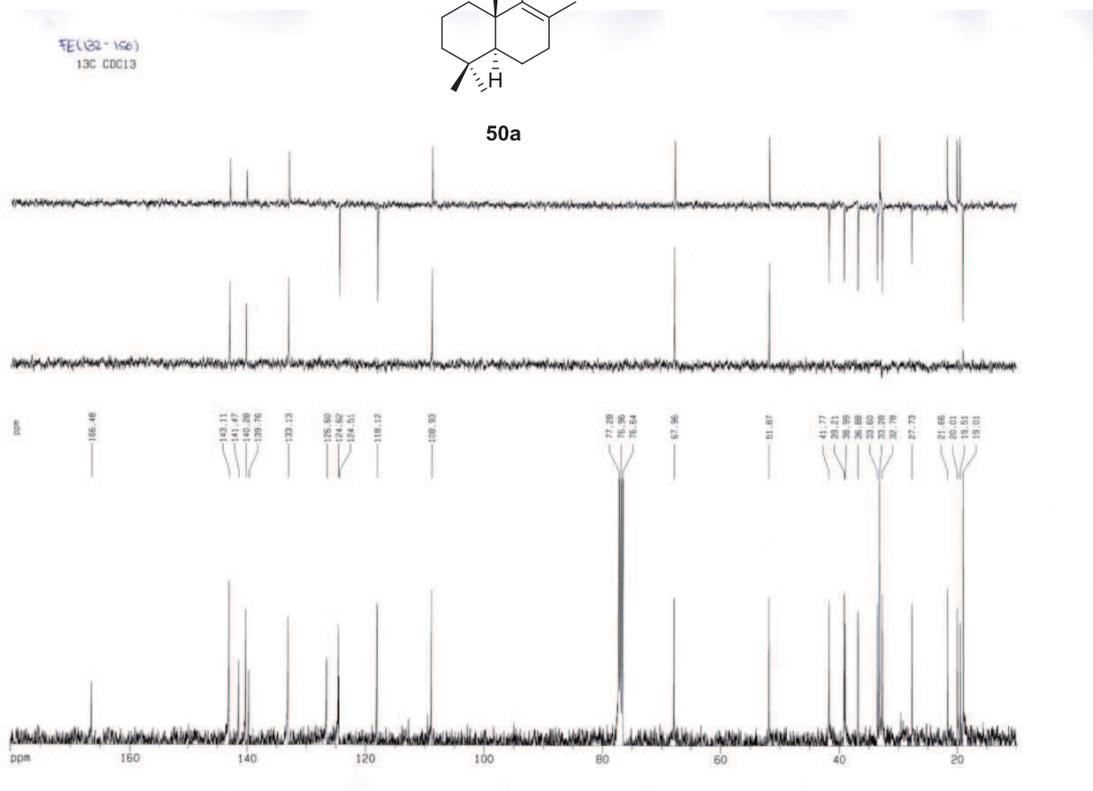
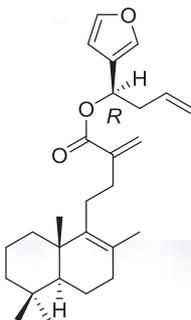
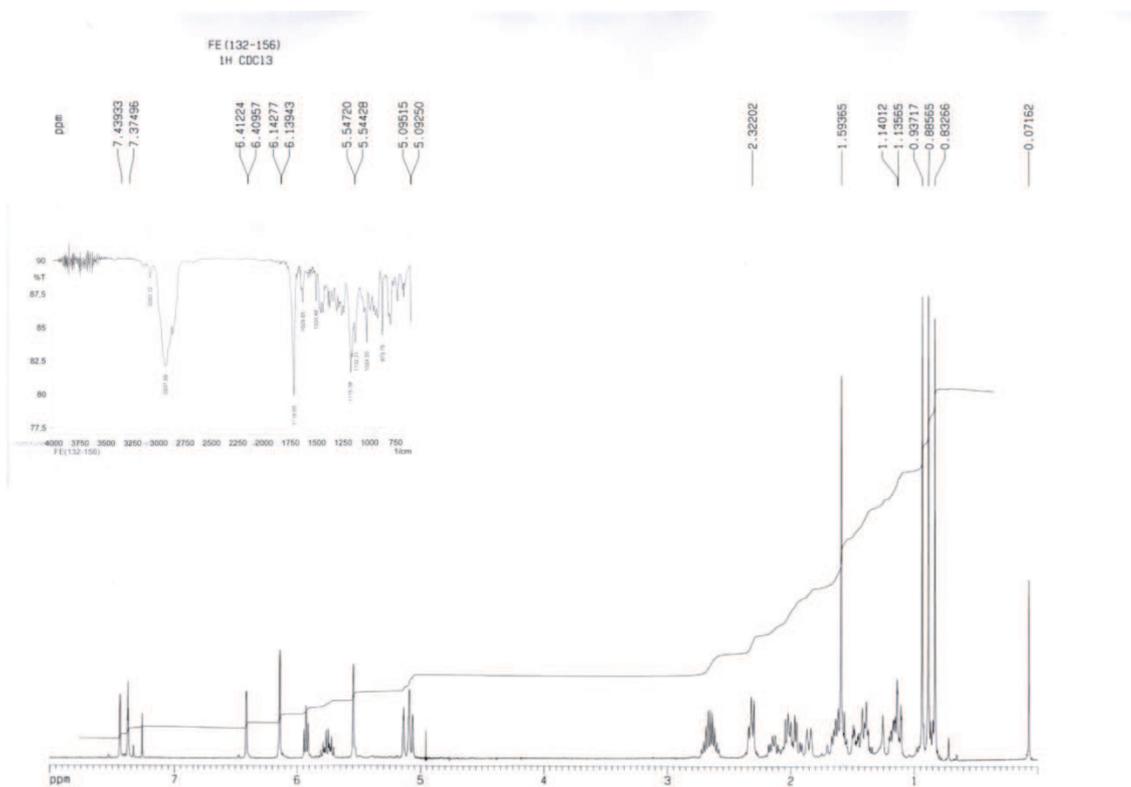


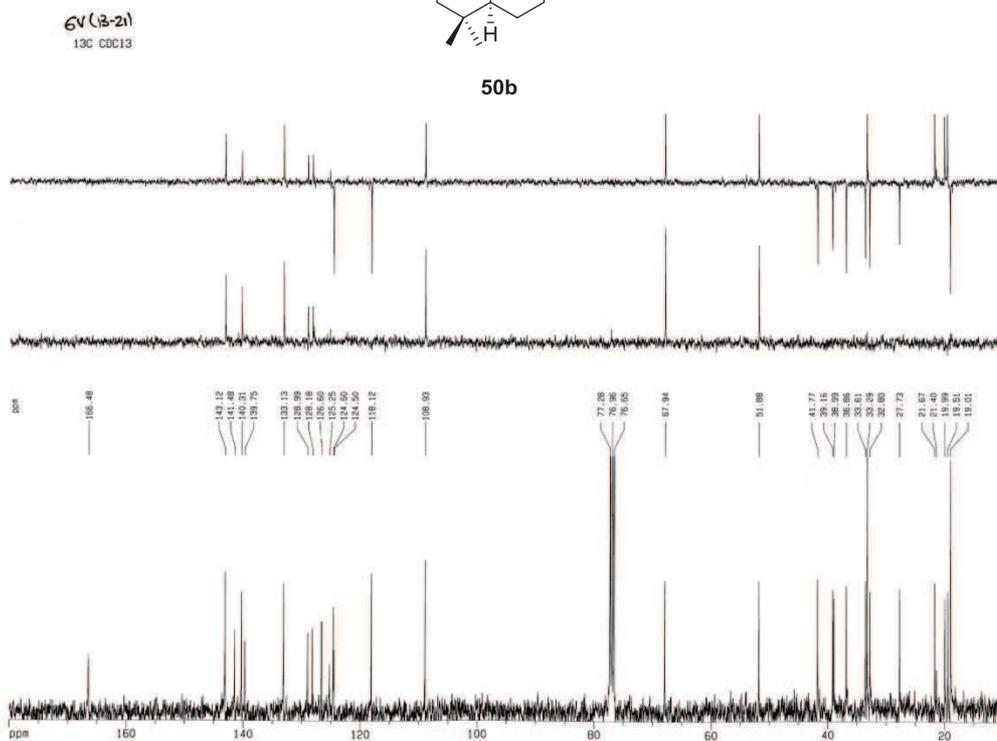
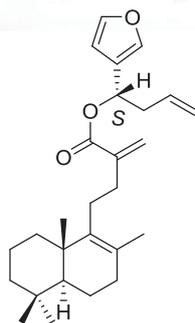
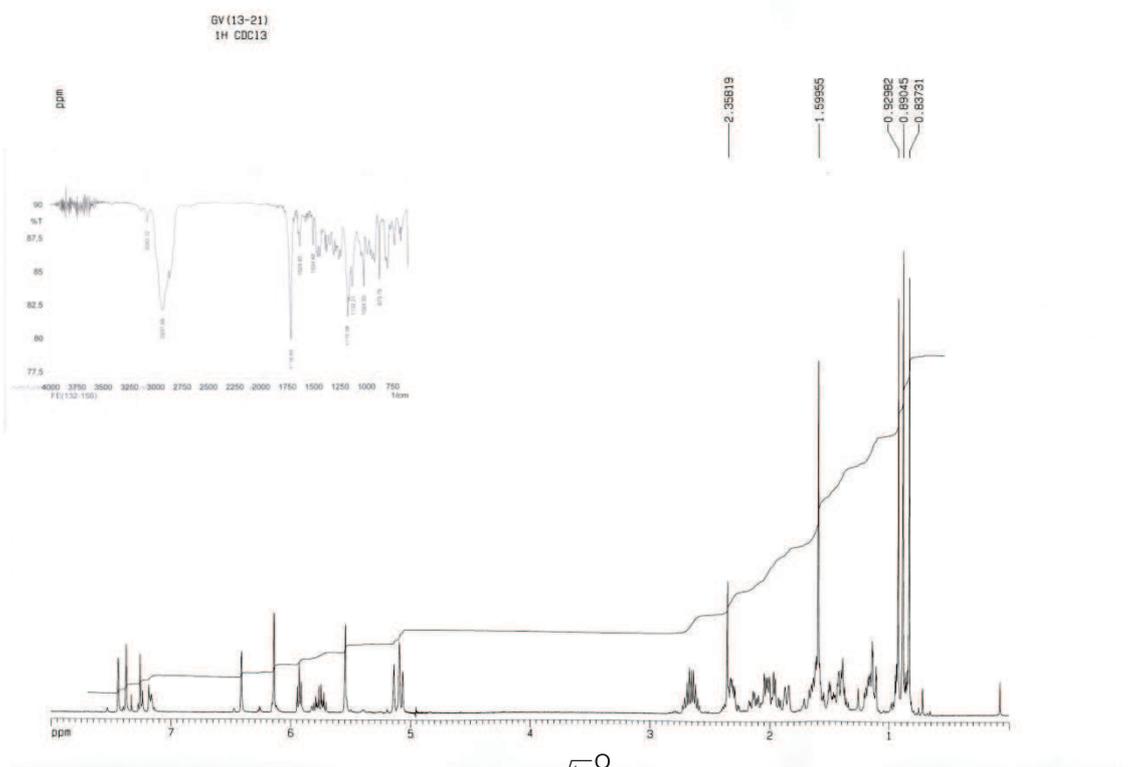


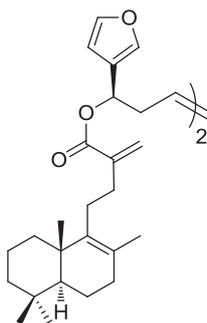
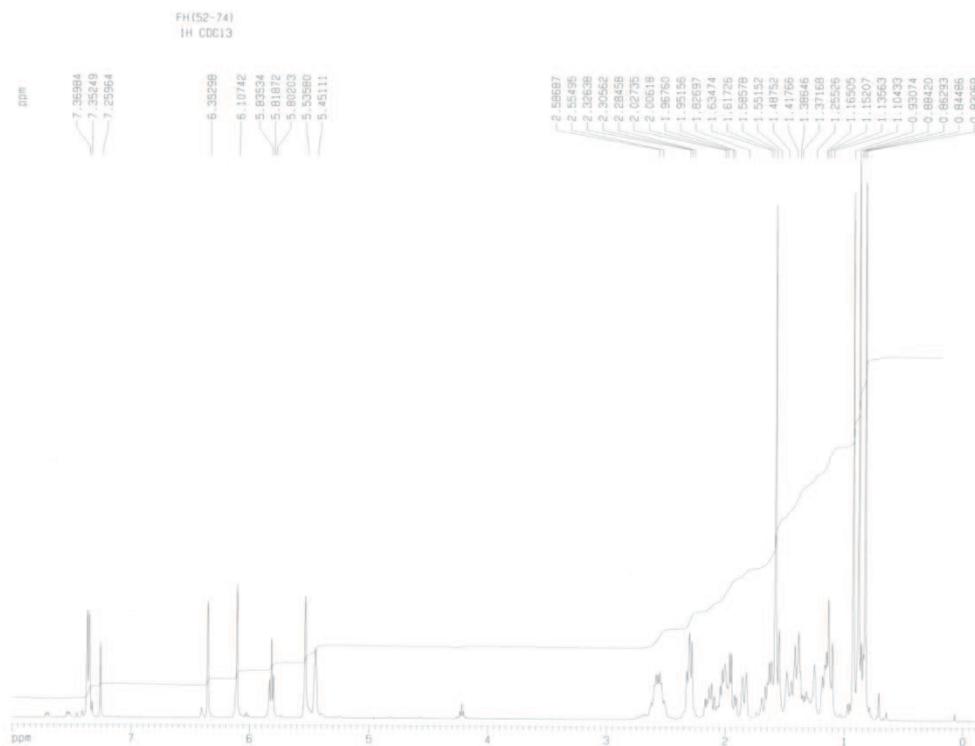


49

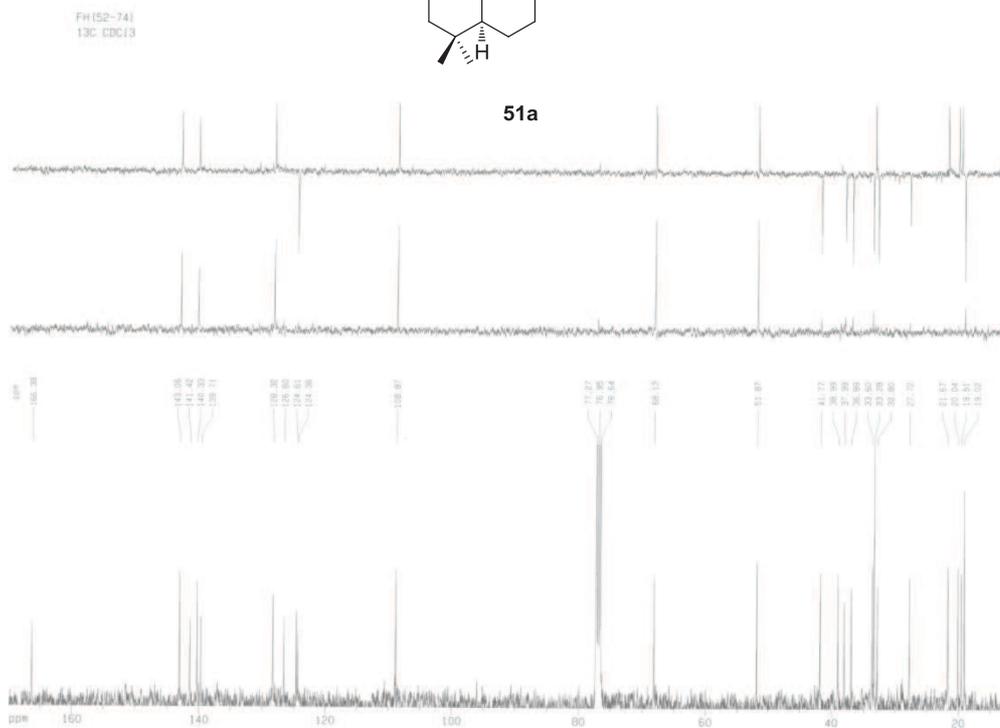


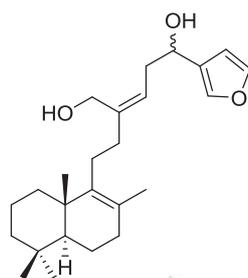
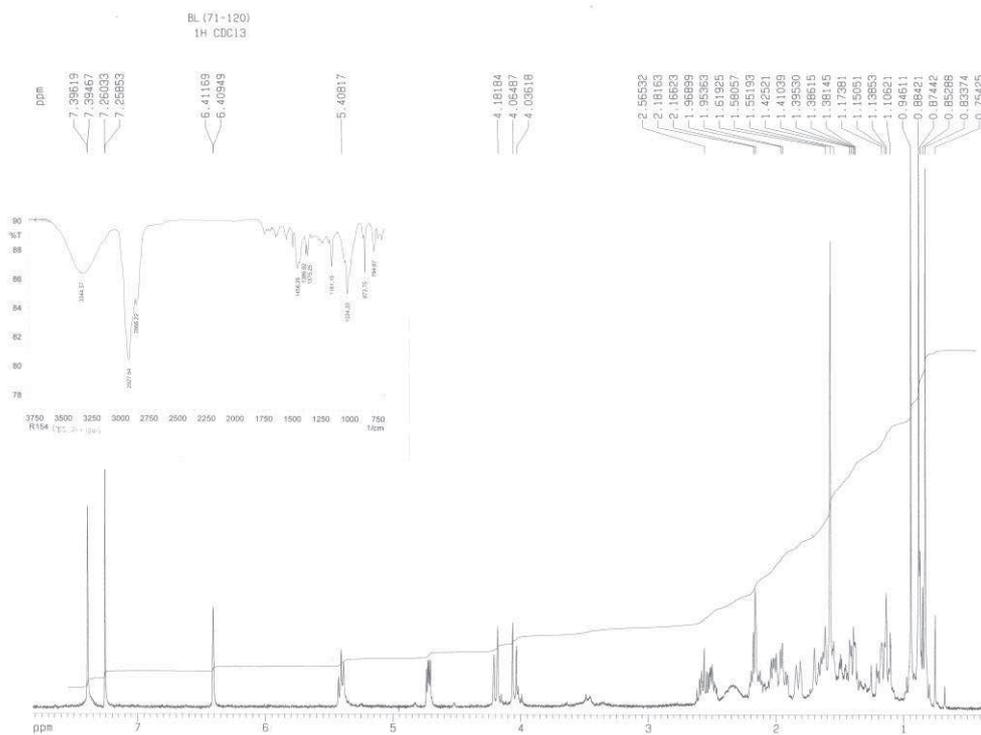




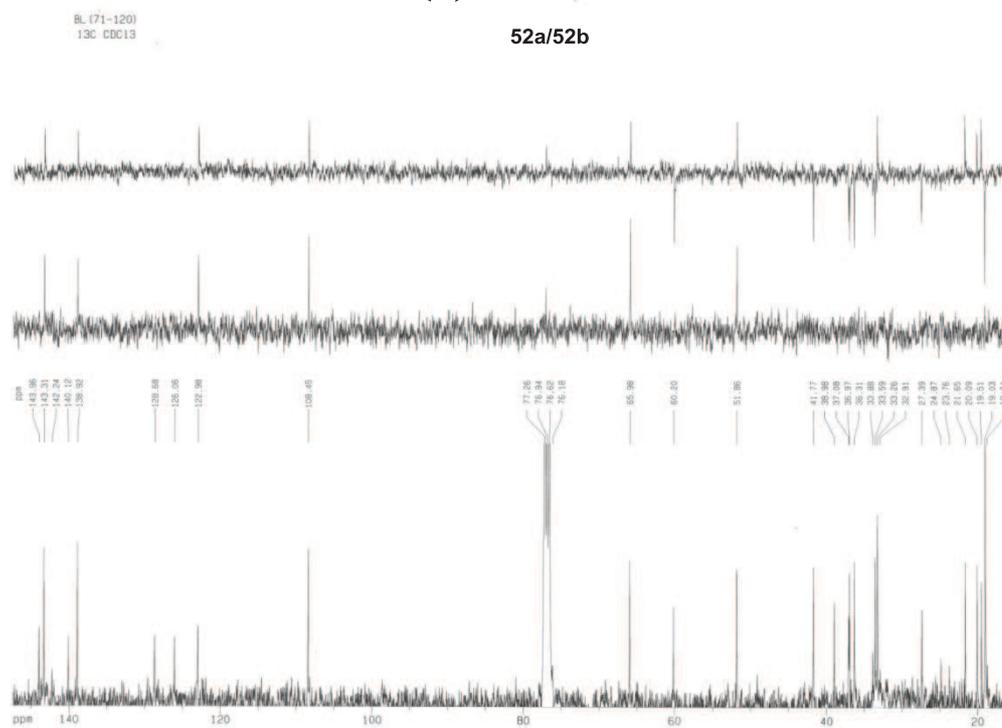


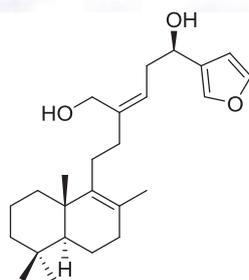
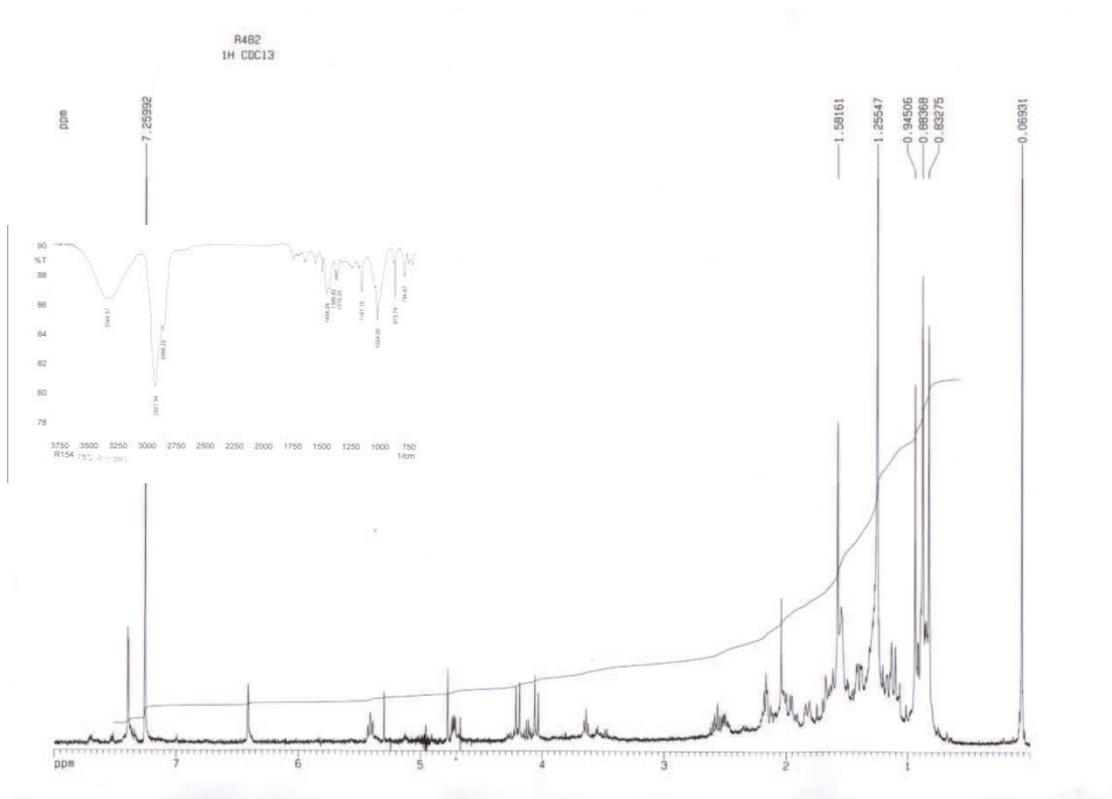
51a



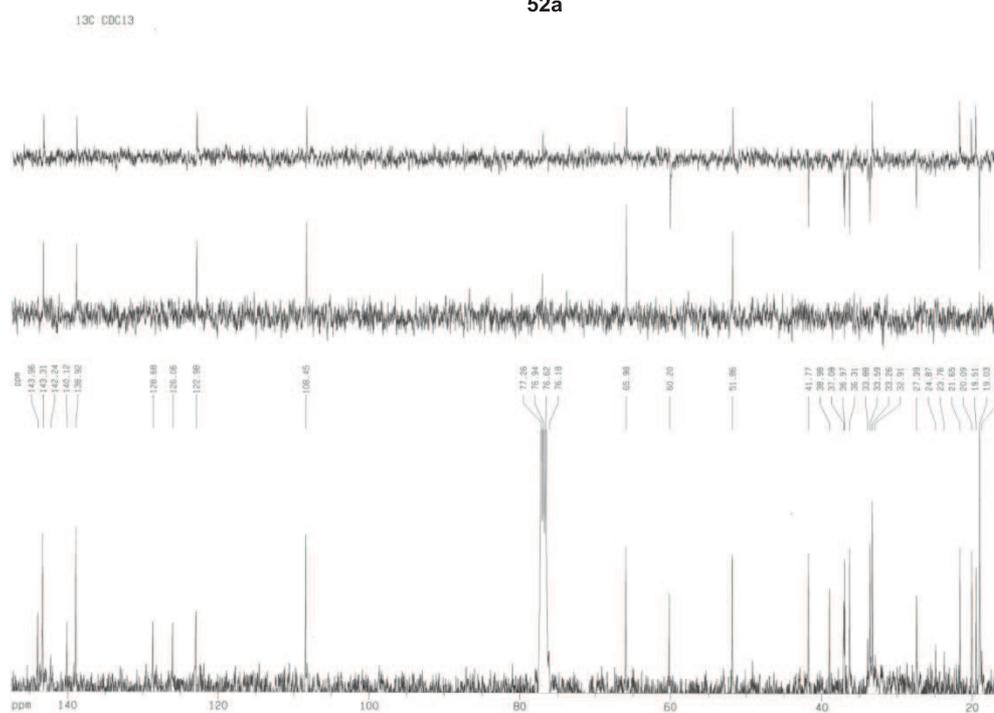


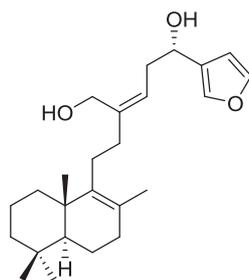
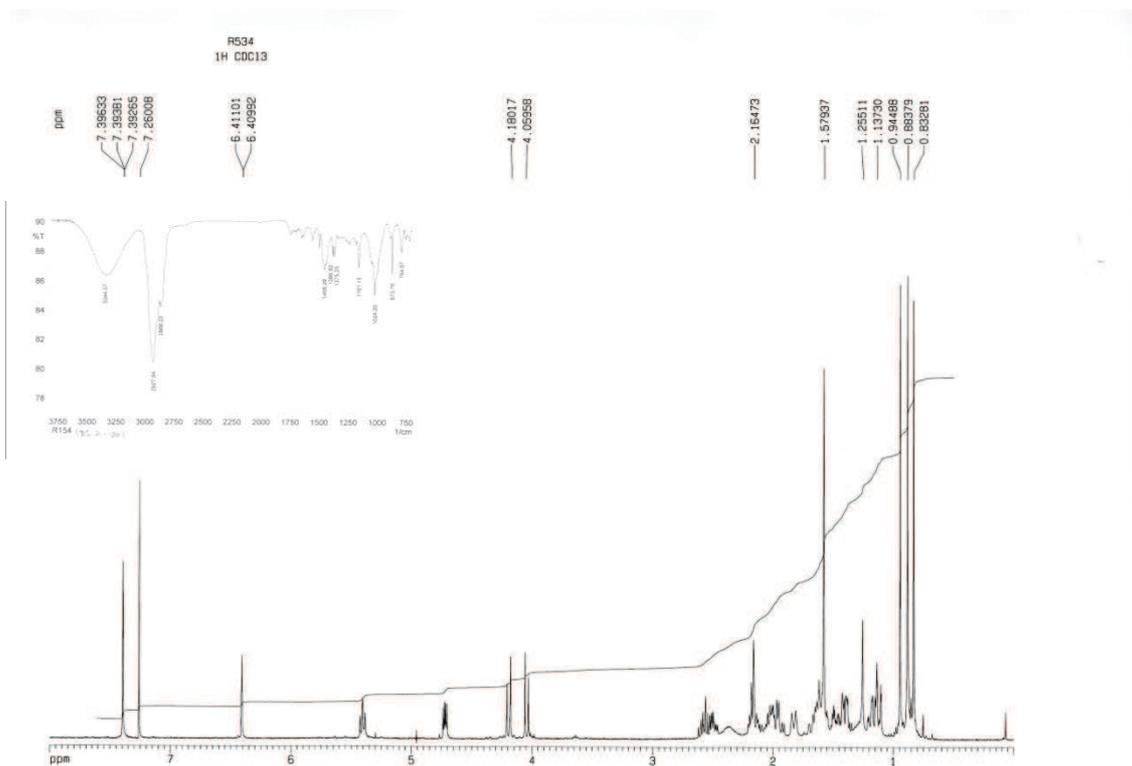
52a/52b



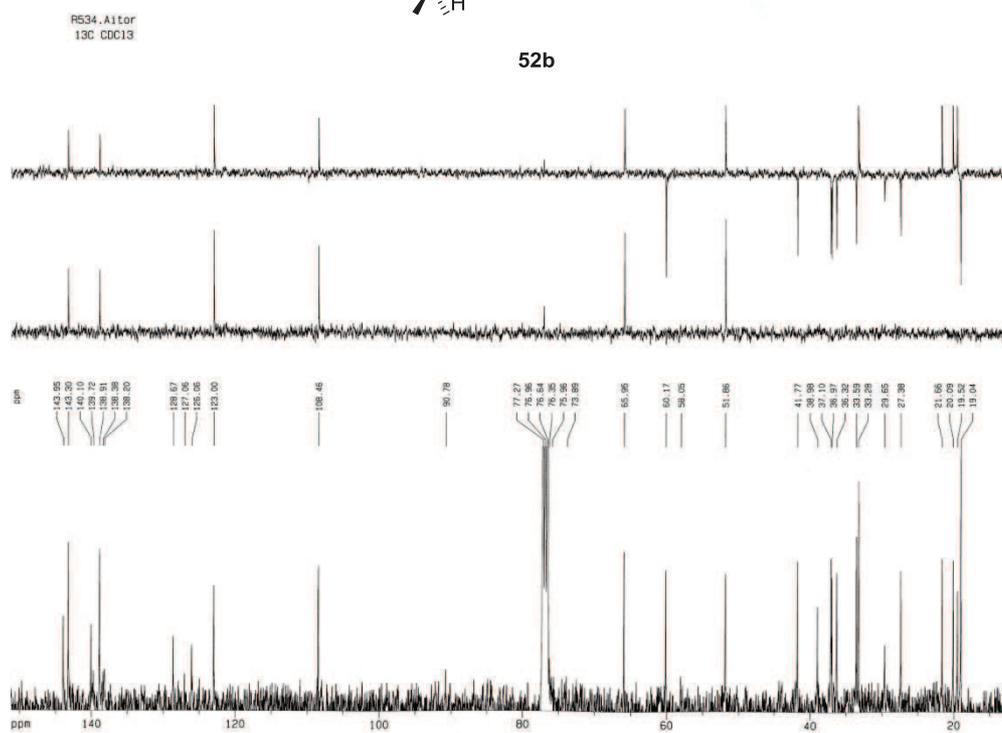


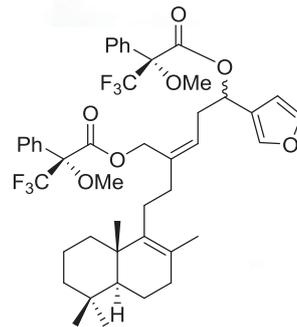
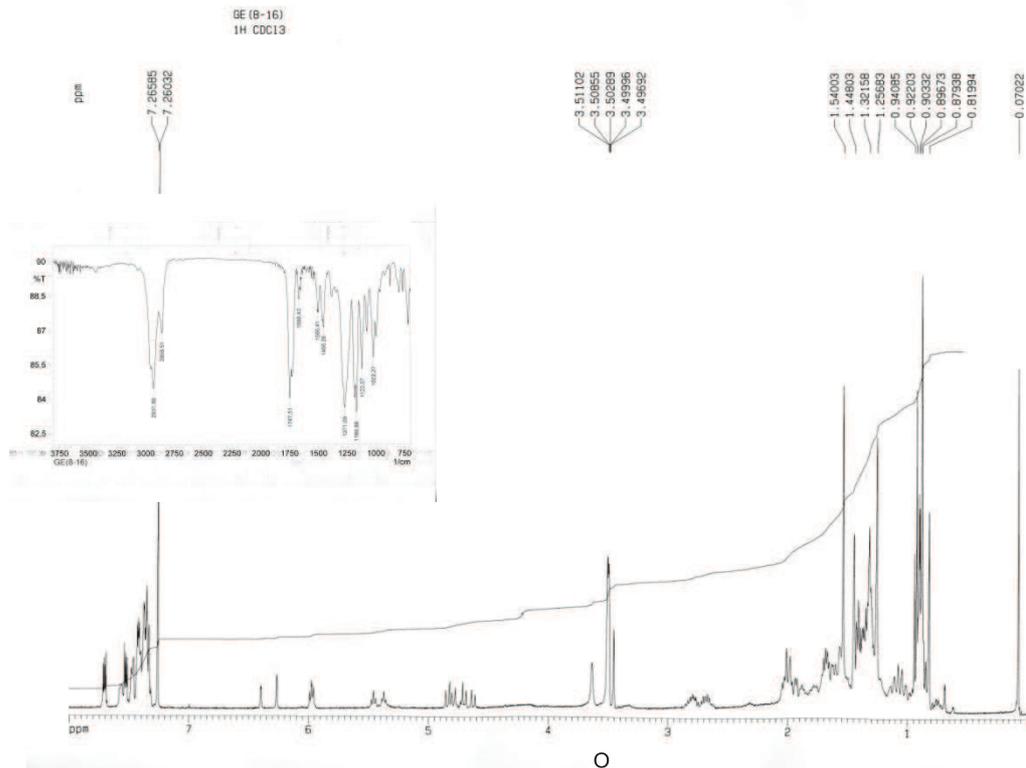
52a



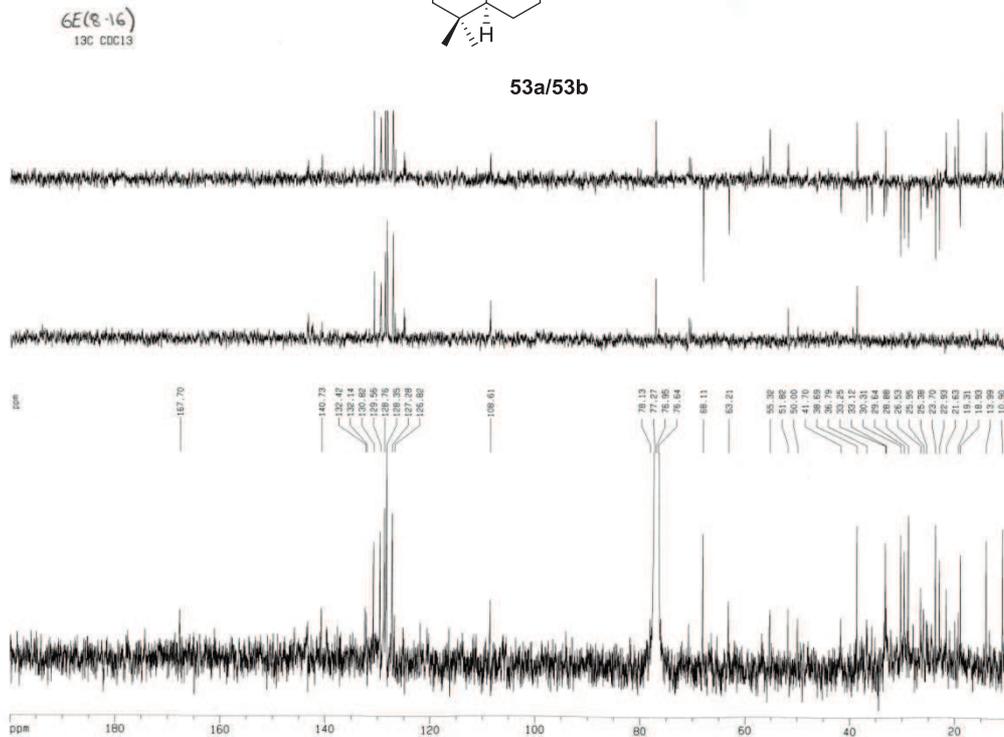


52b

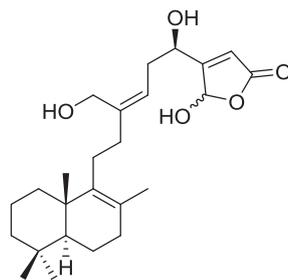
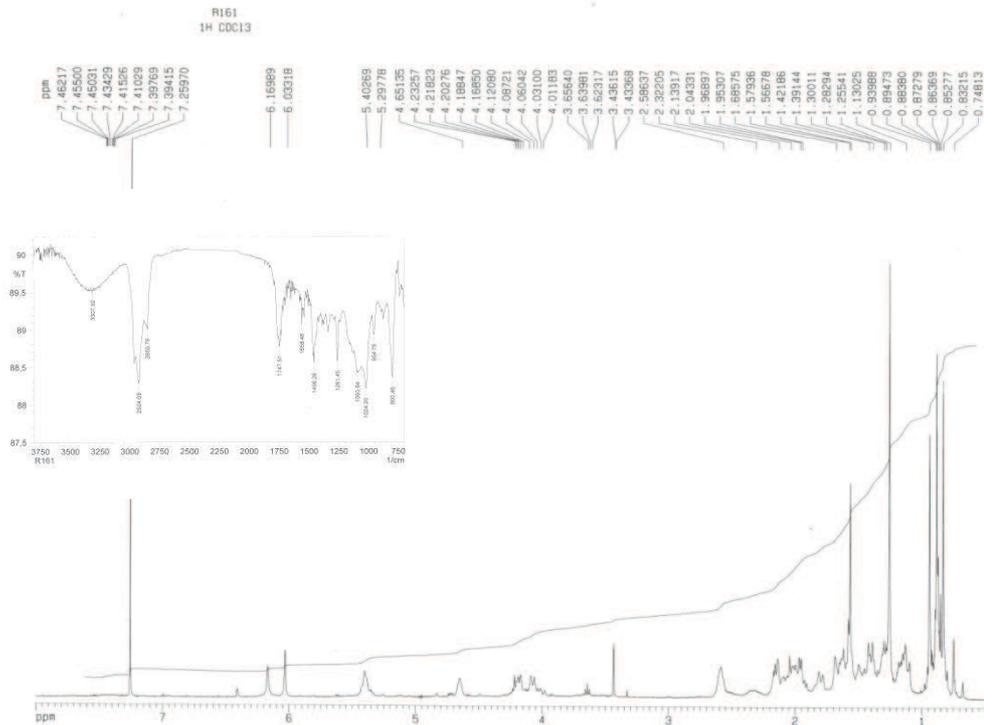




53a/53b

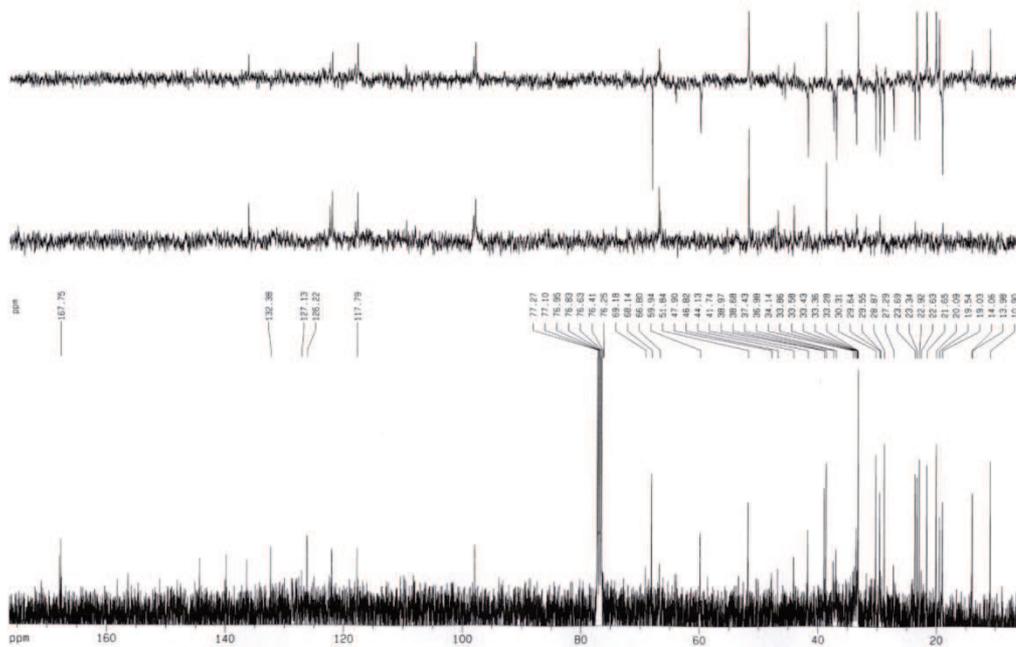


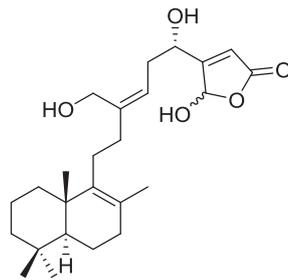
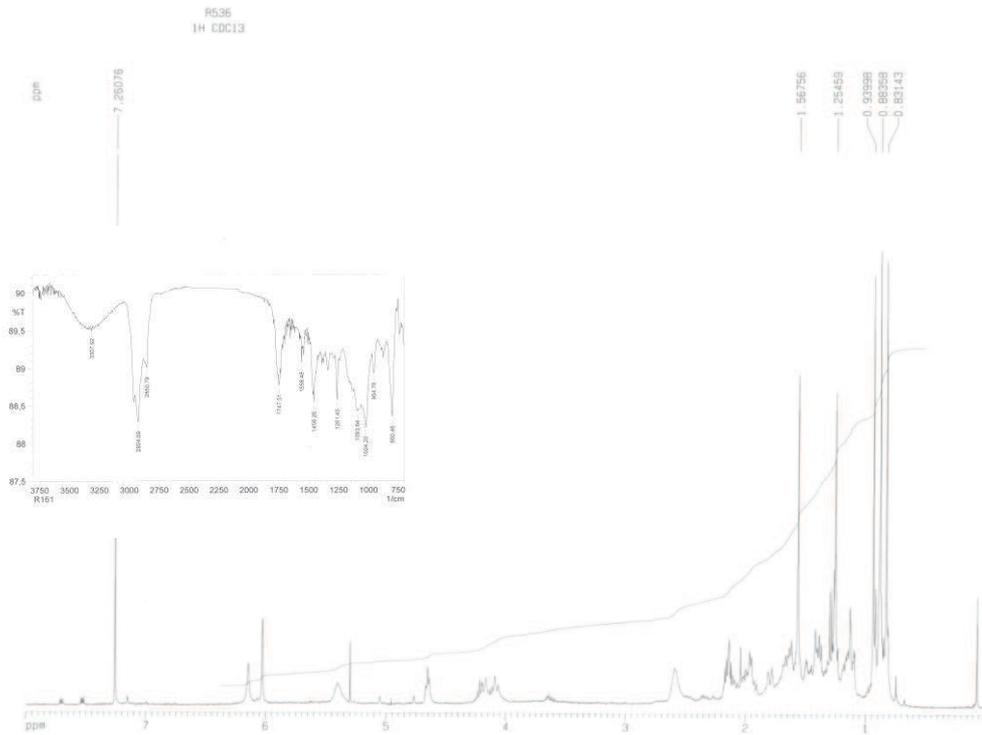




13C CDC13

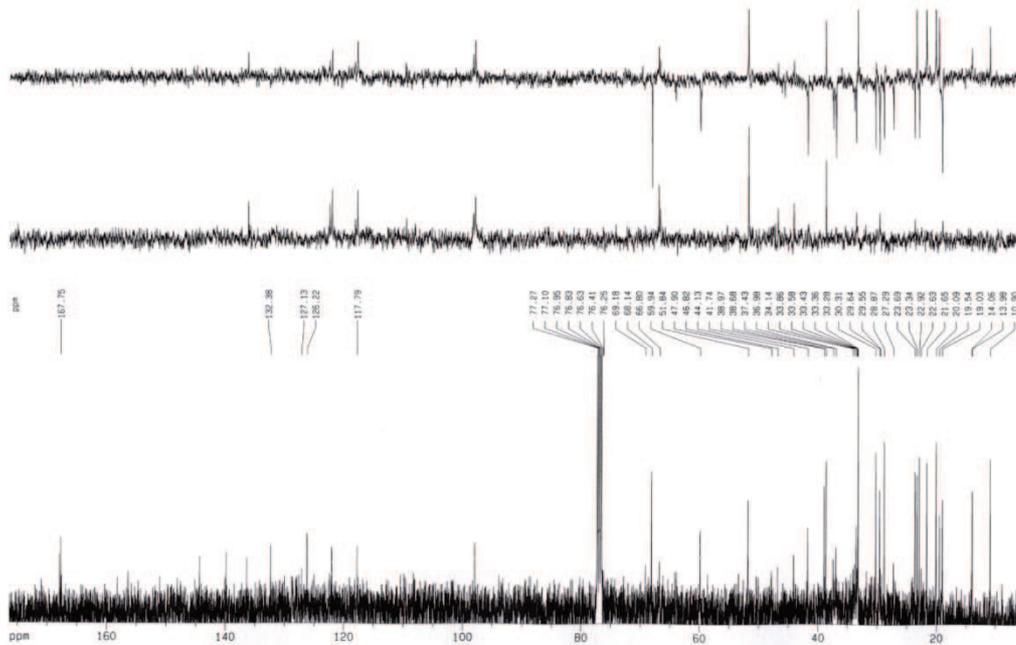
54a

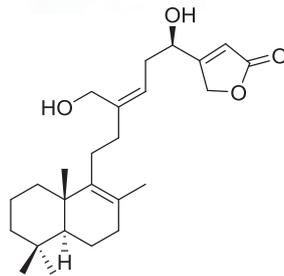
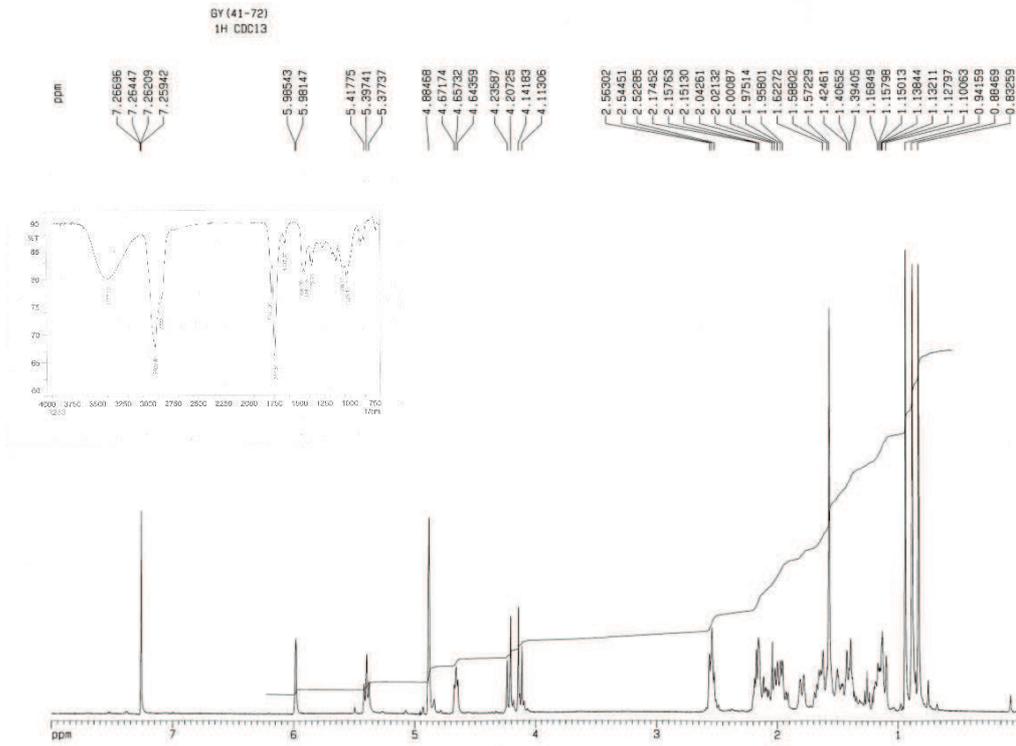




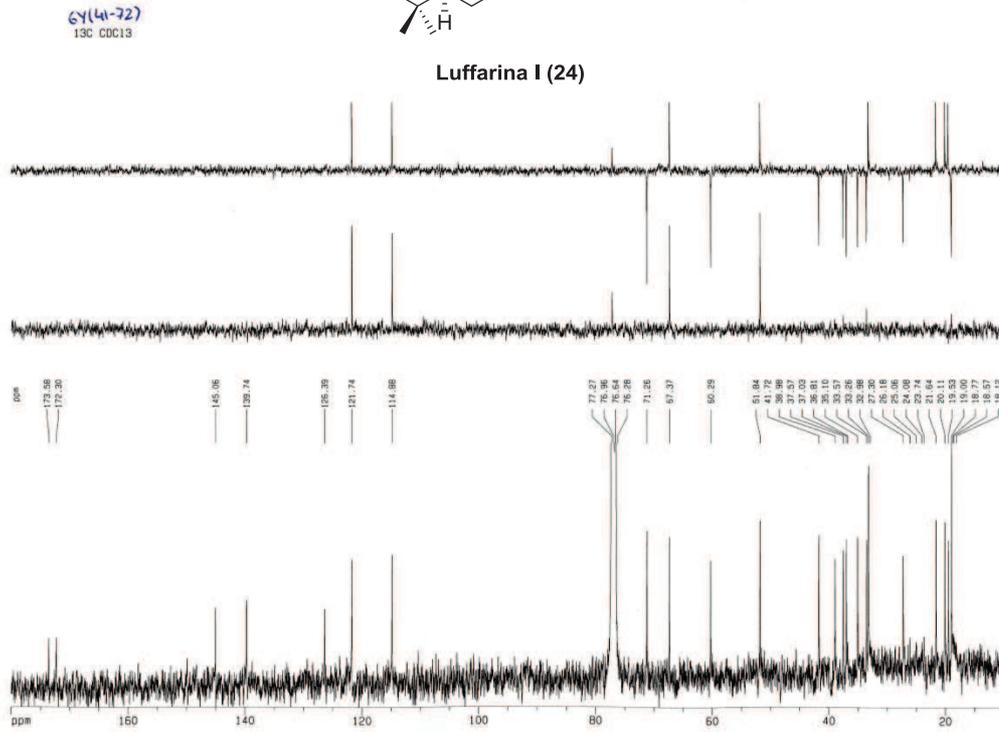
13C CDC13

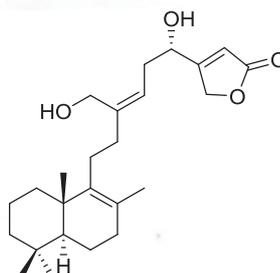
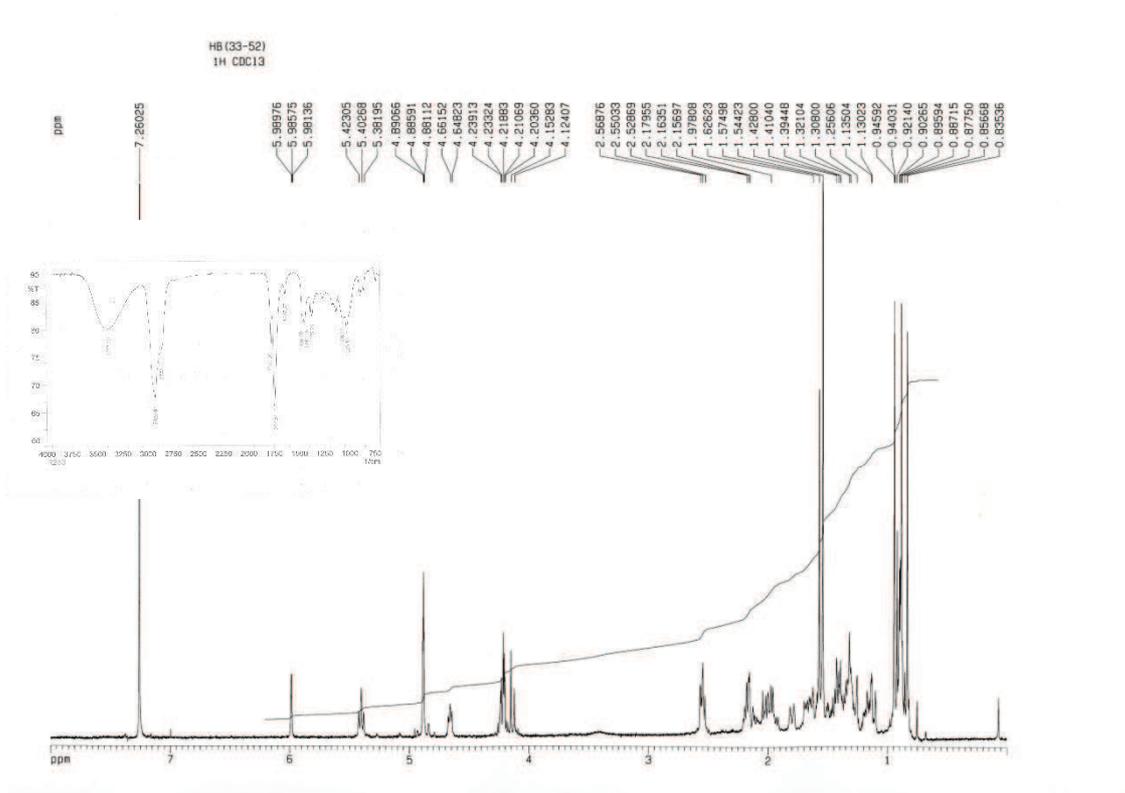
54b



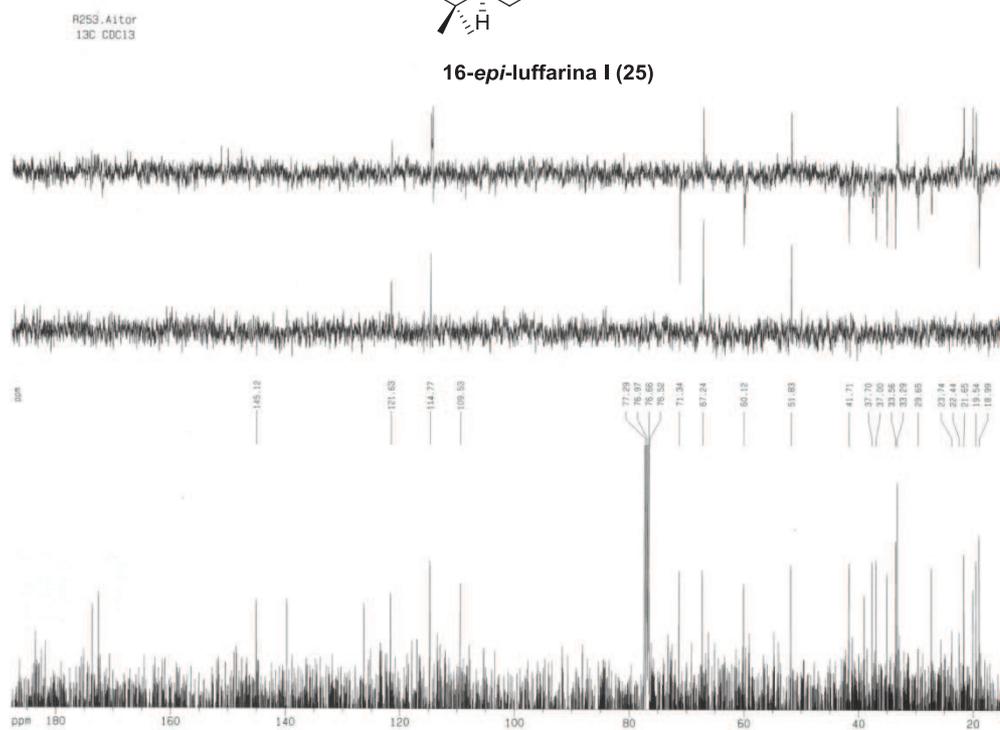


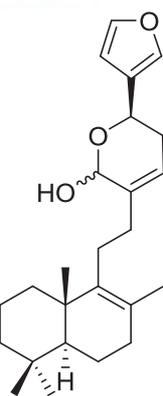
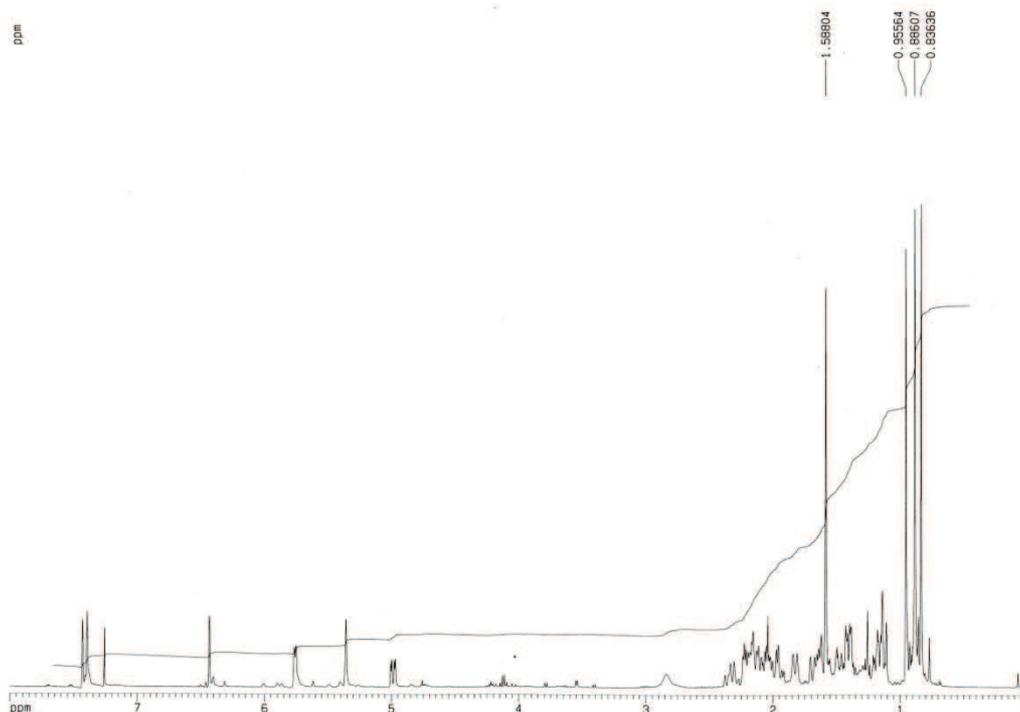
Luffarina I (24)



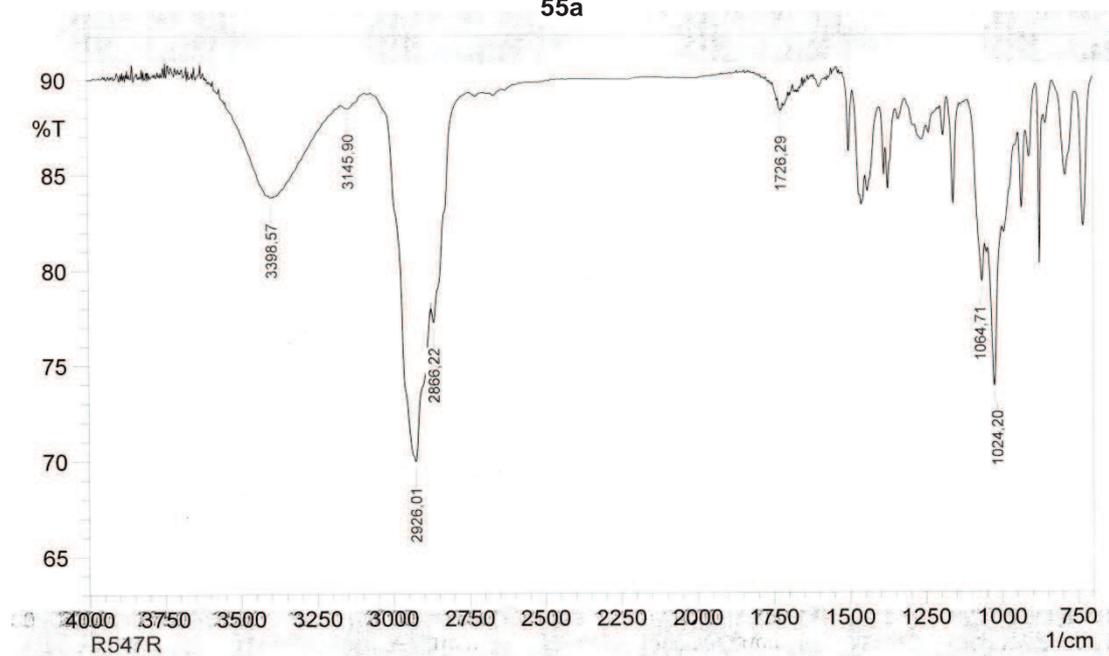


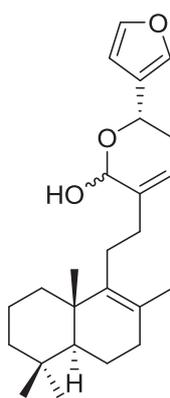
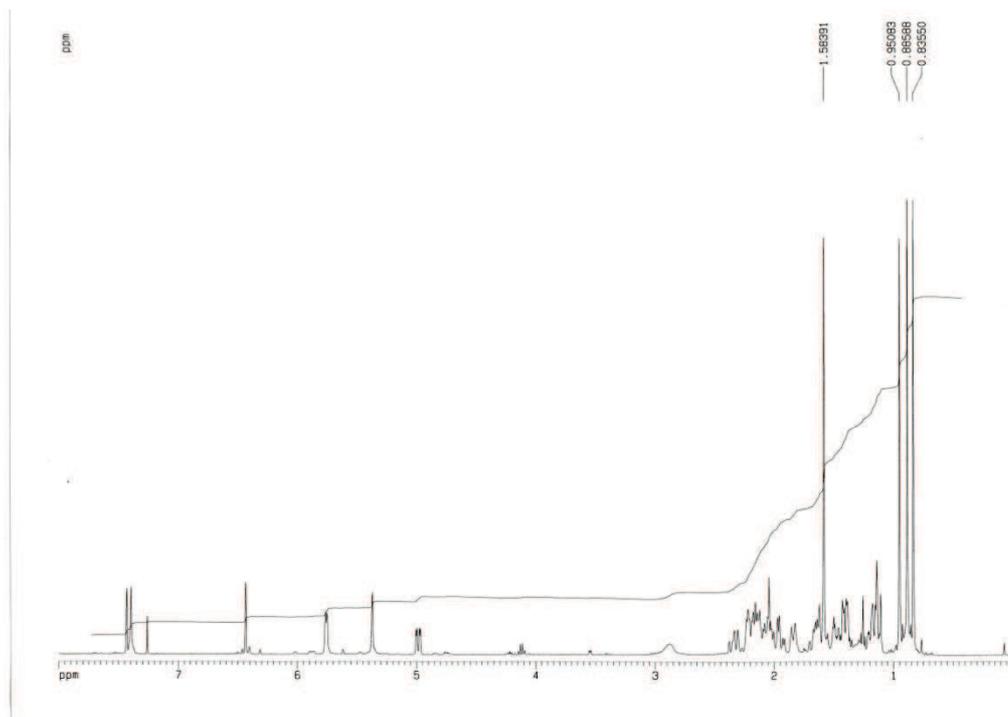
16-*epi*-luffarina I (25)



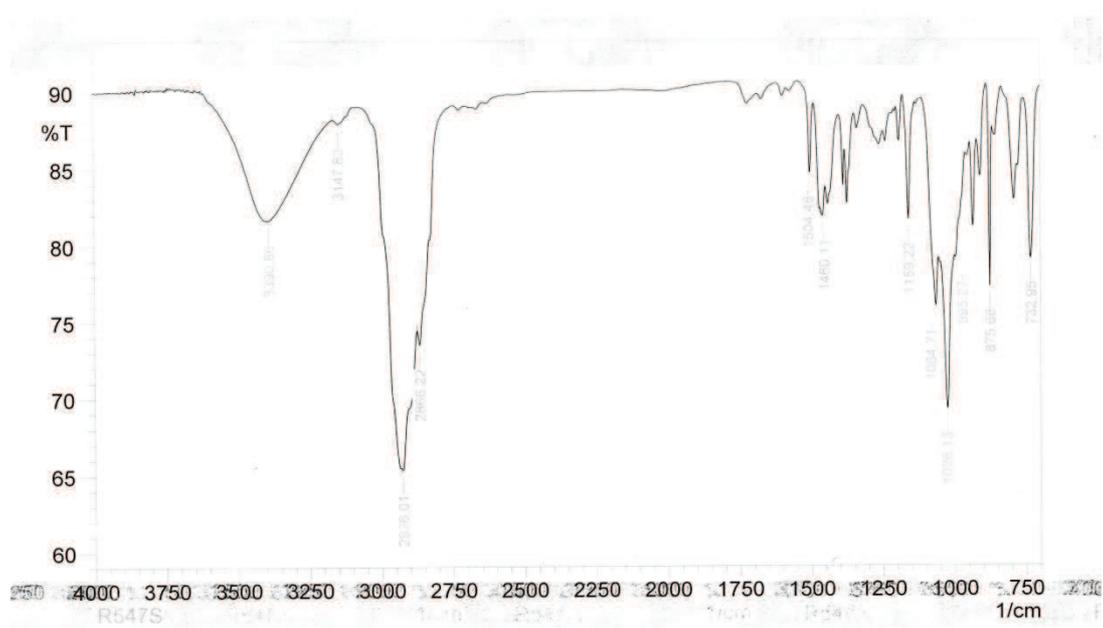


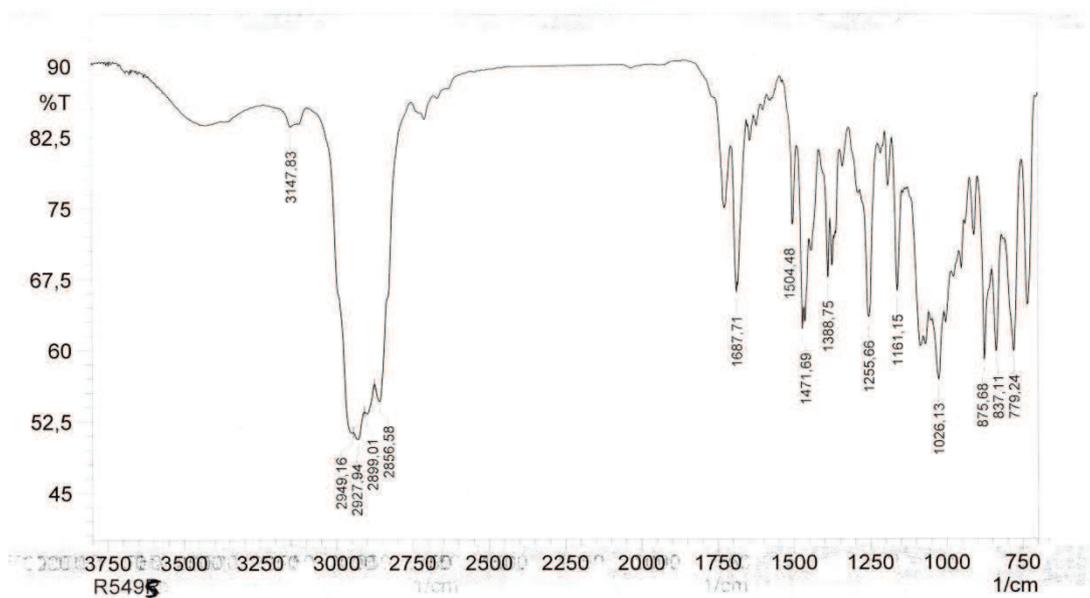
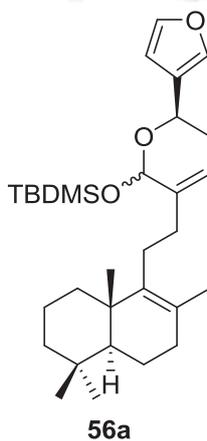
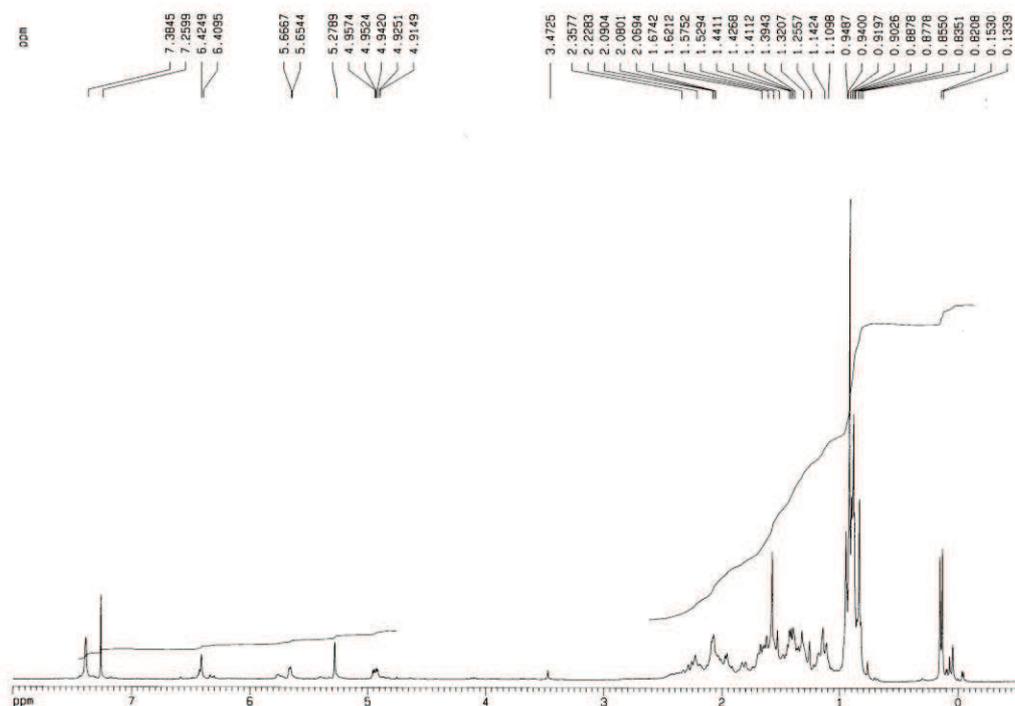
55a

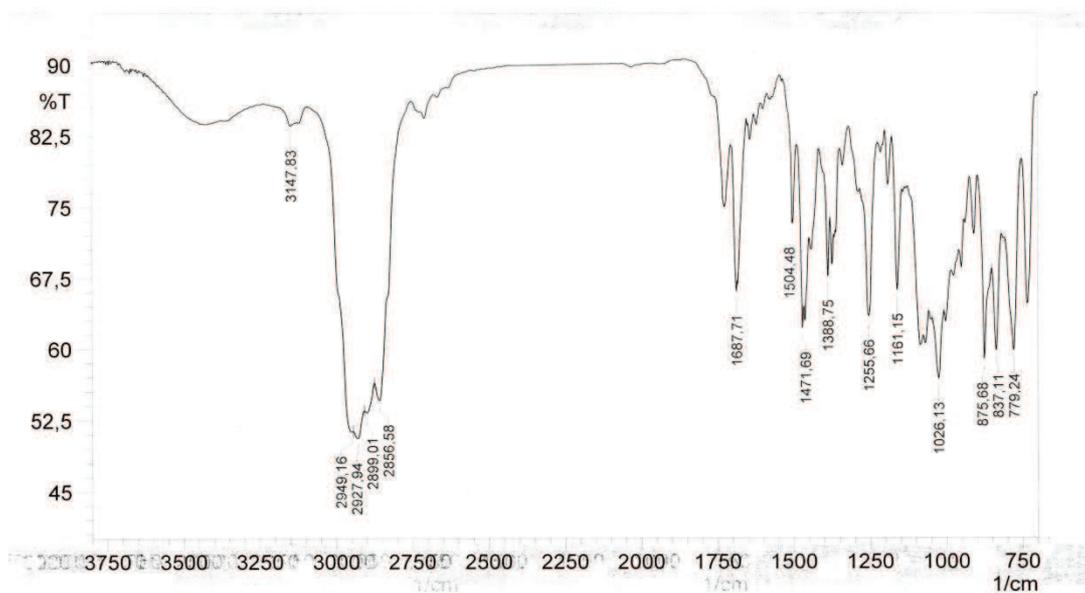
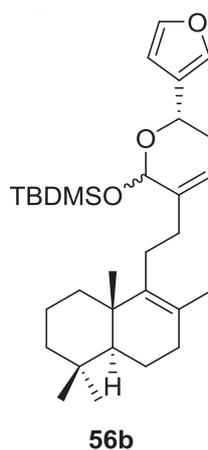
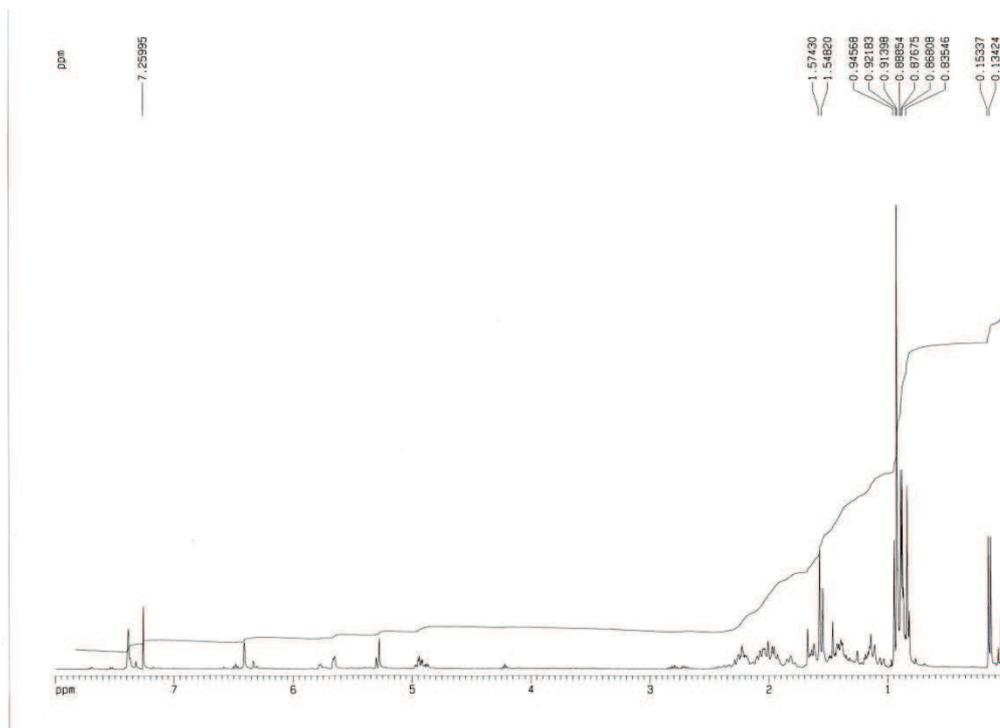


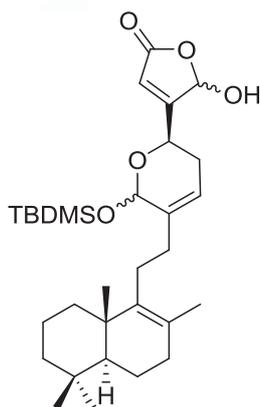
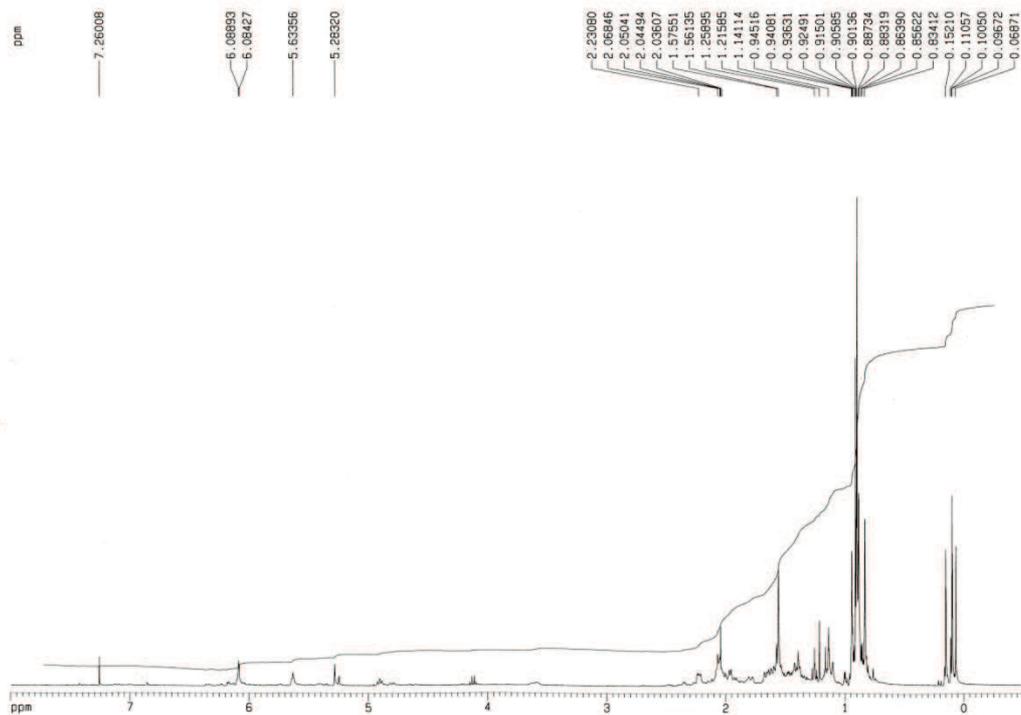


55b

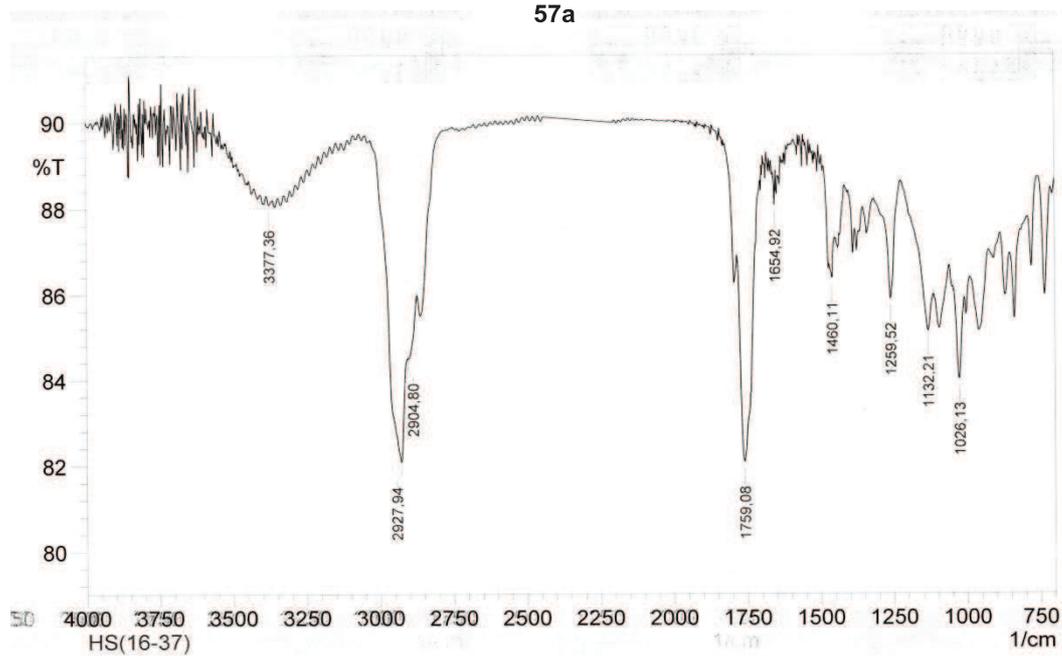


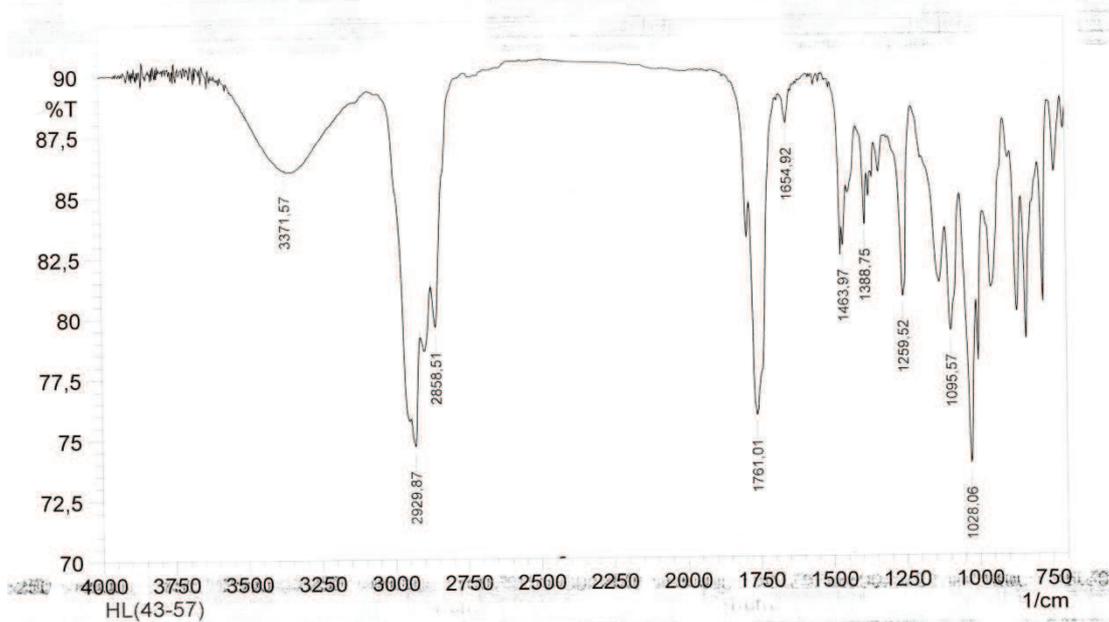
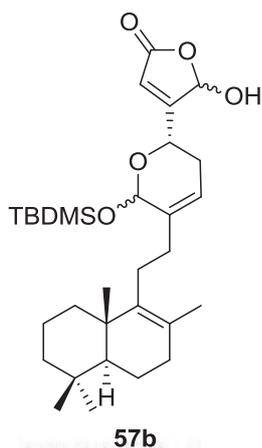
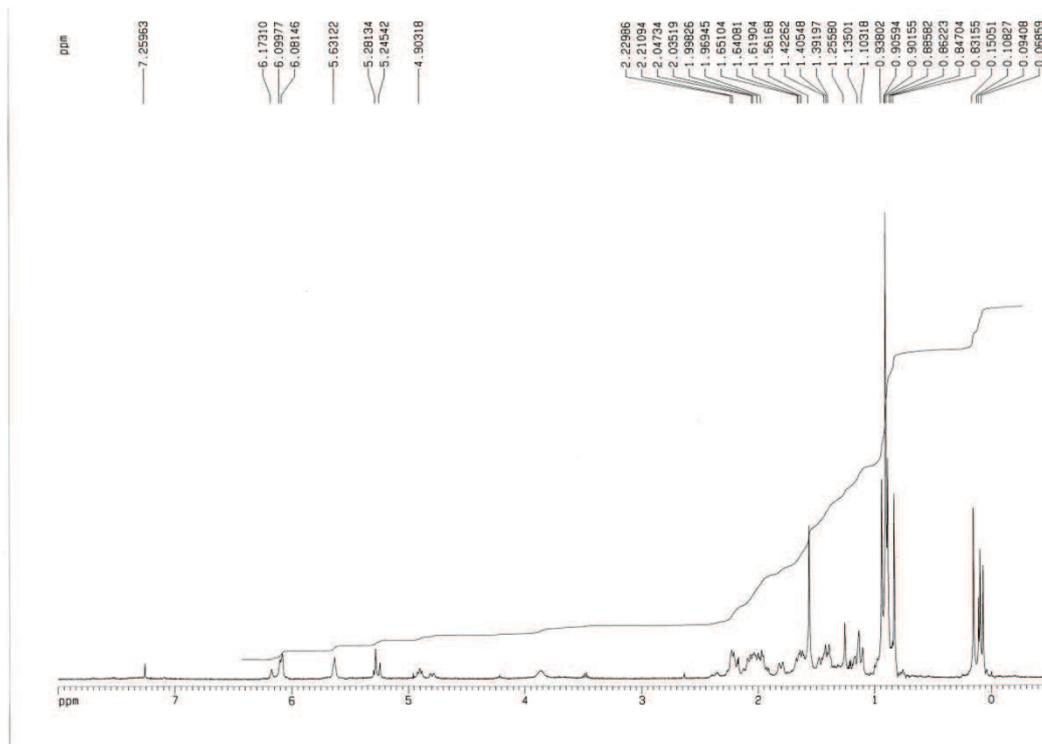


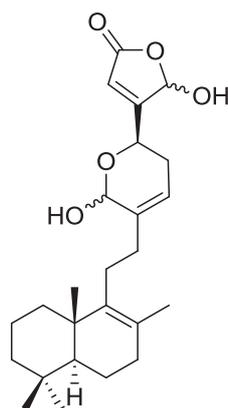
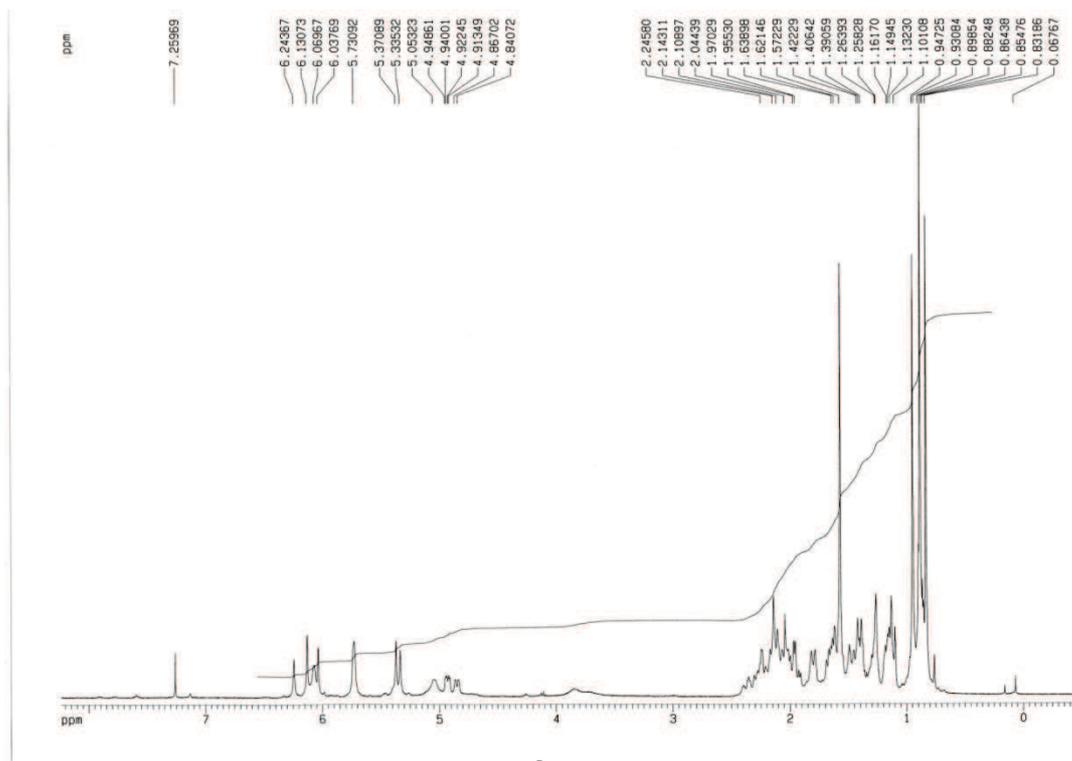




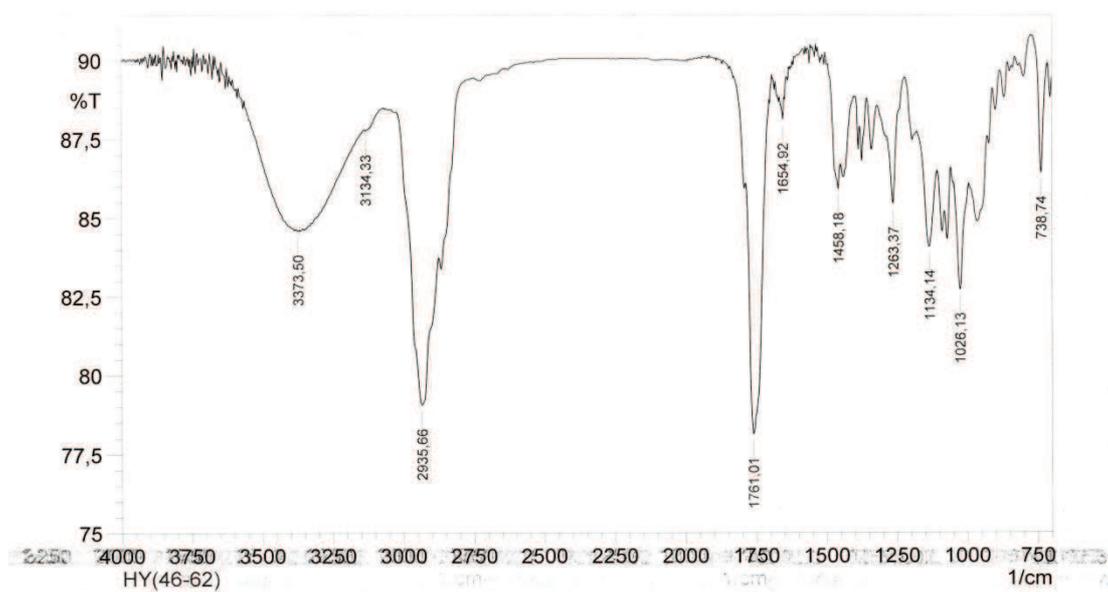
**57a**

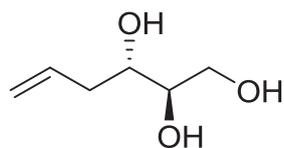
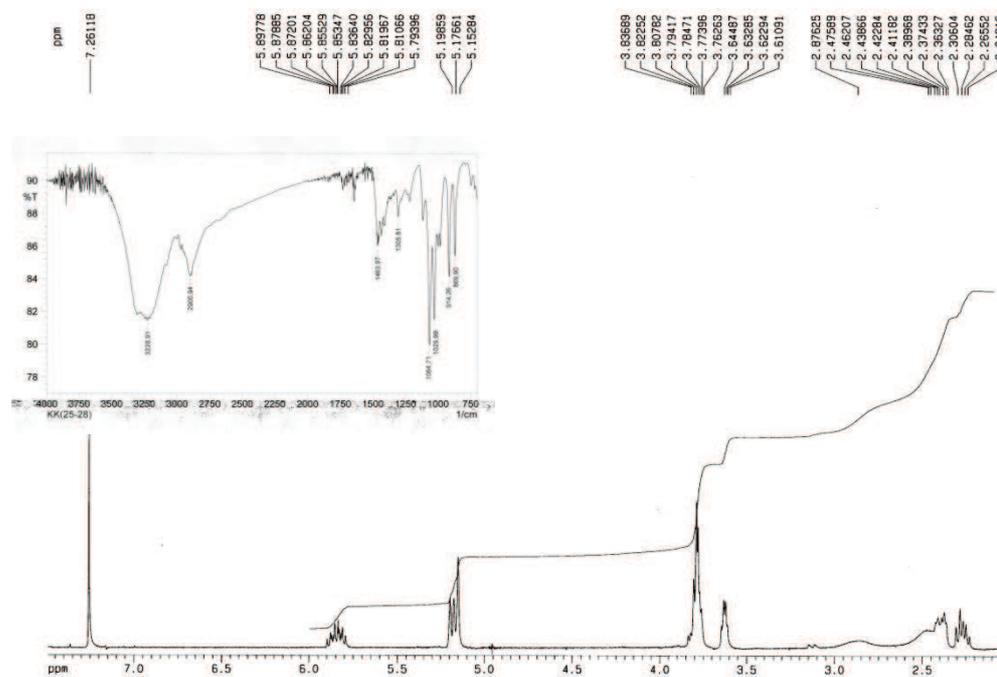




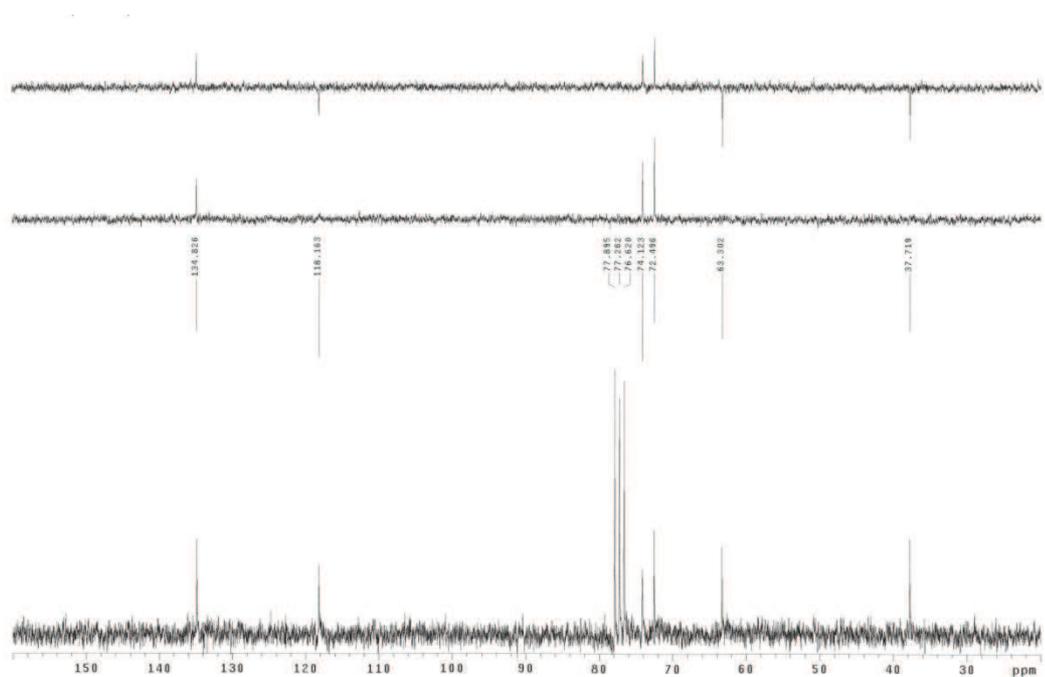


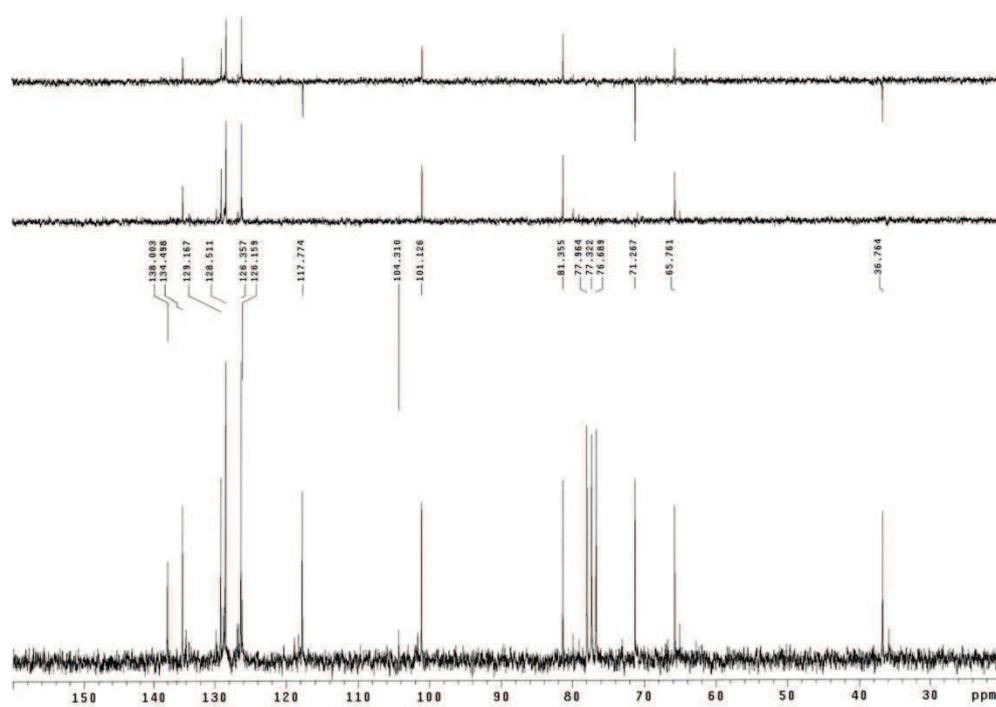
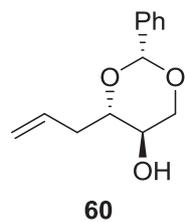
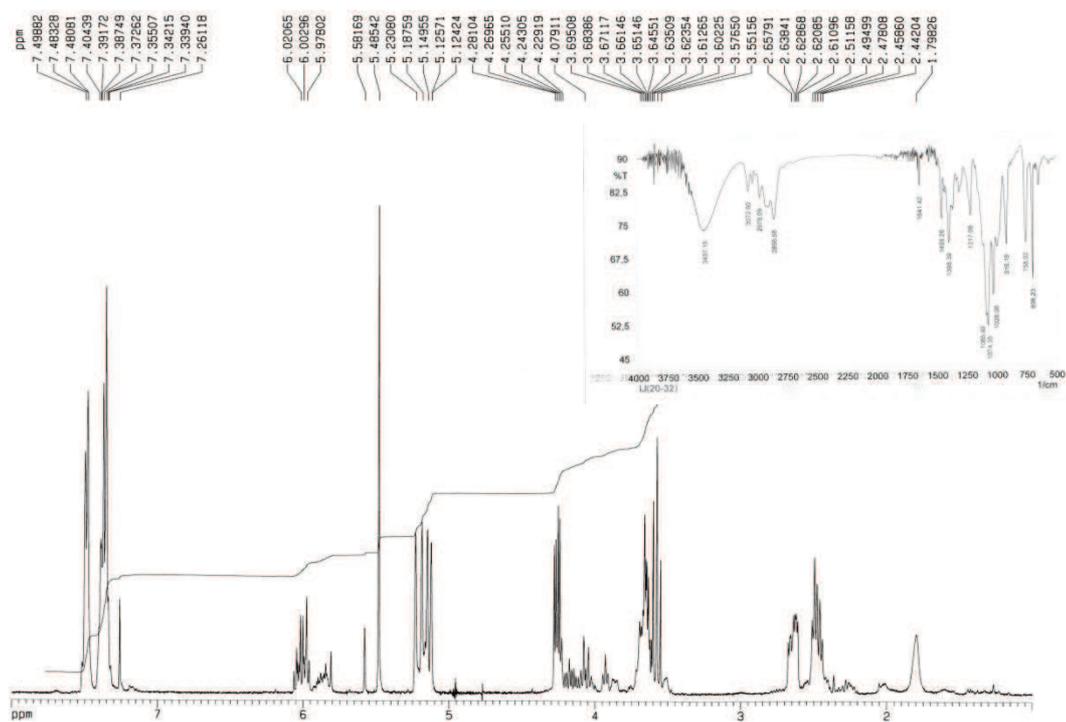
Luffarina A (58)

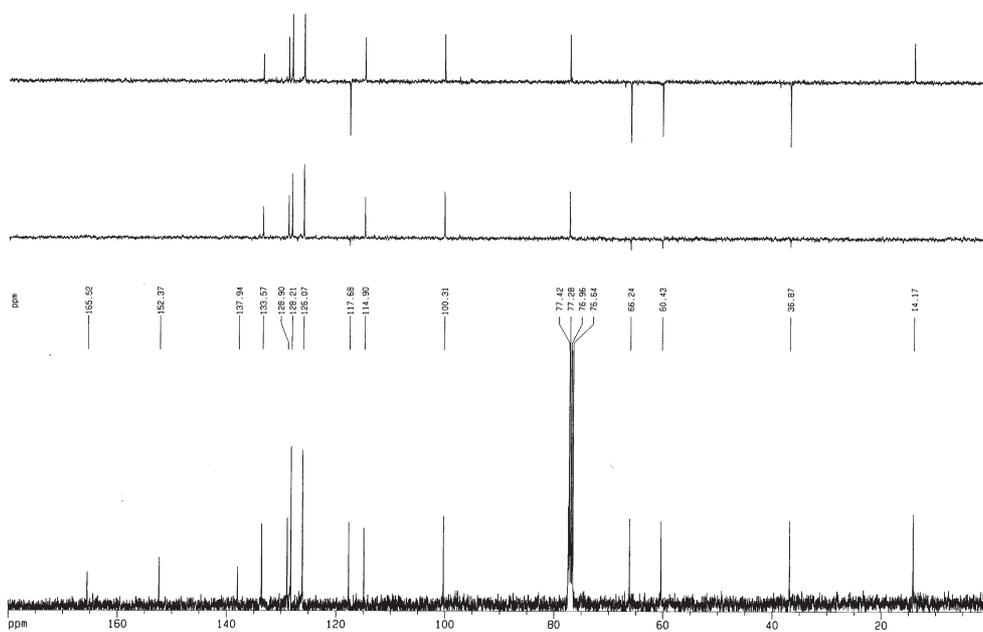
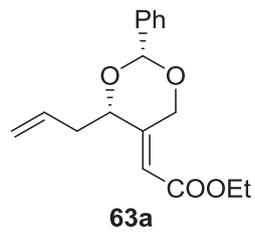
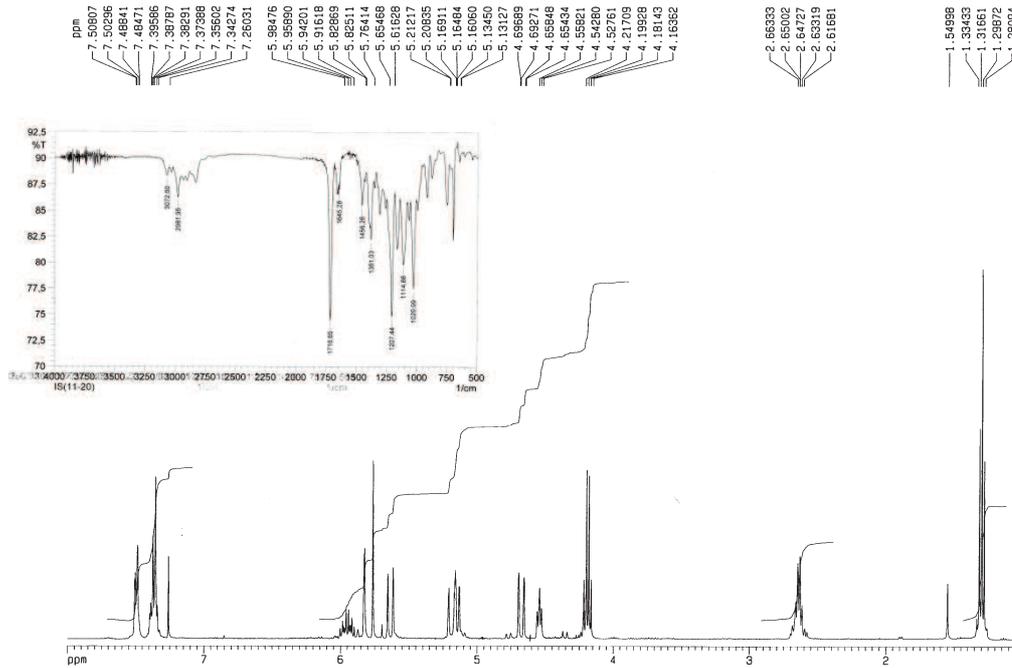


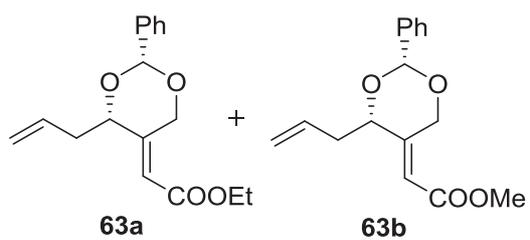
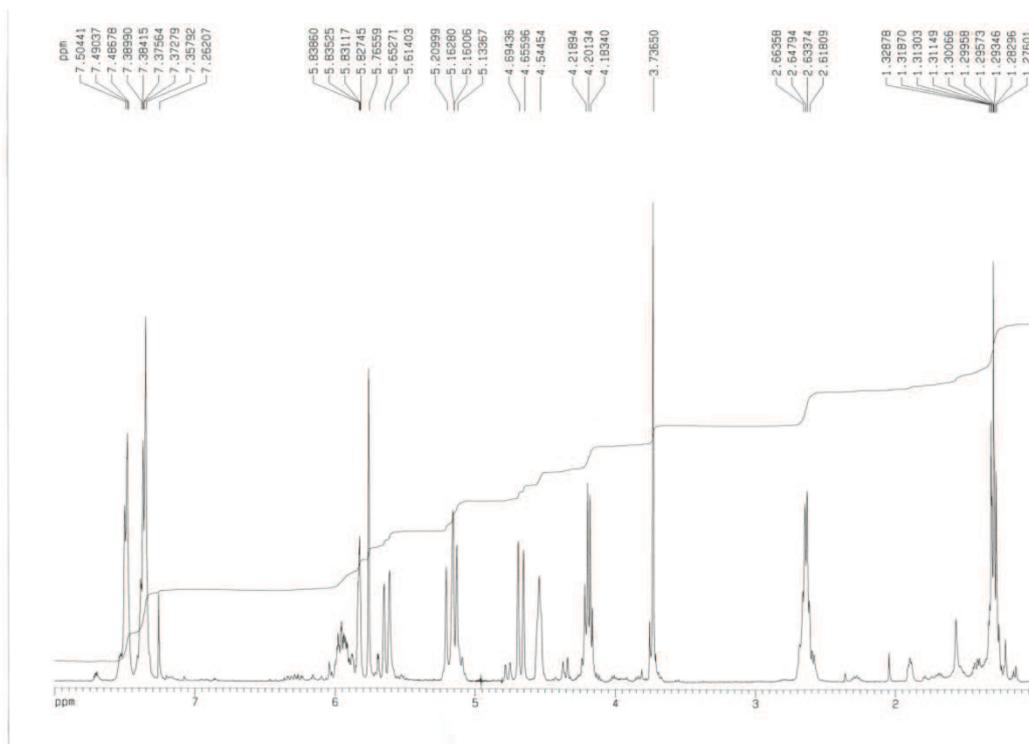


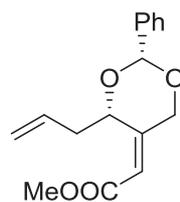
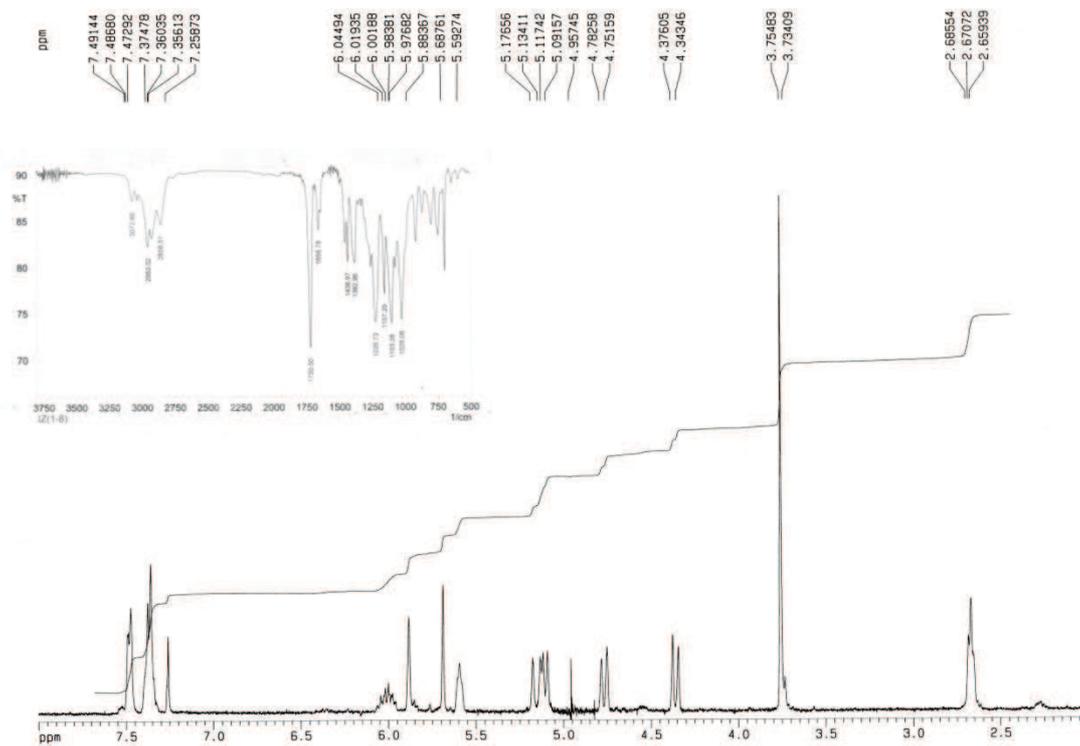
59



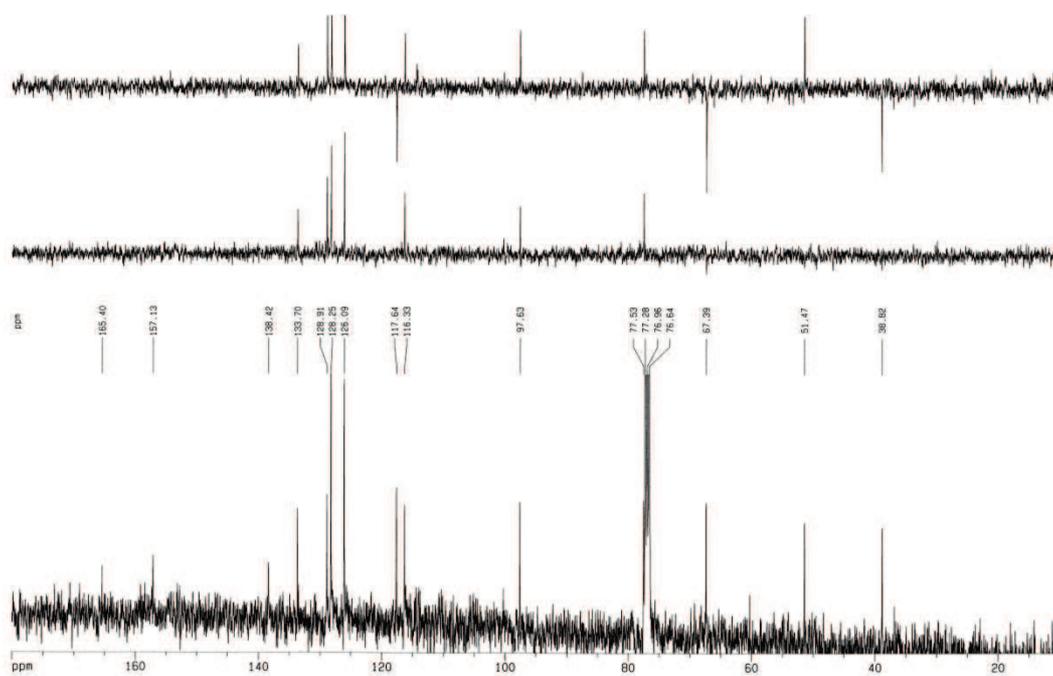


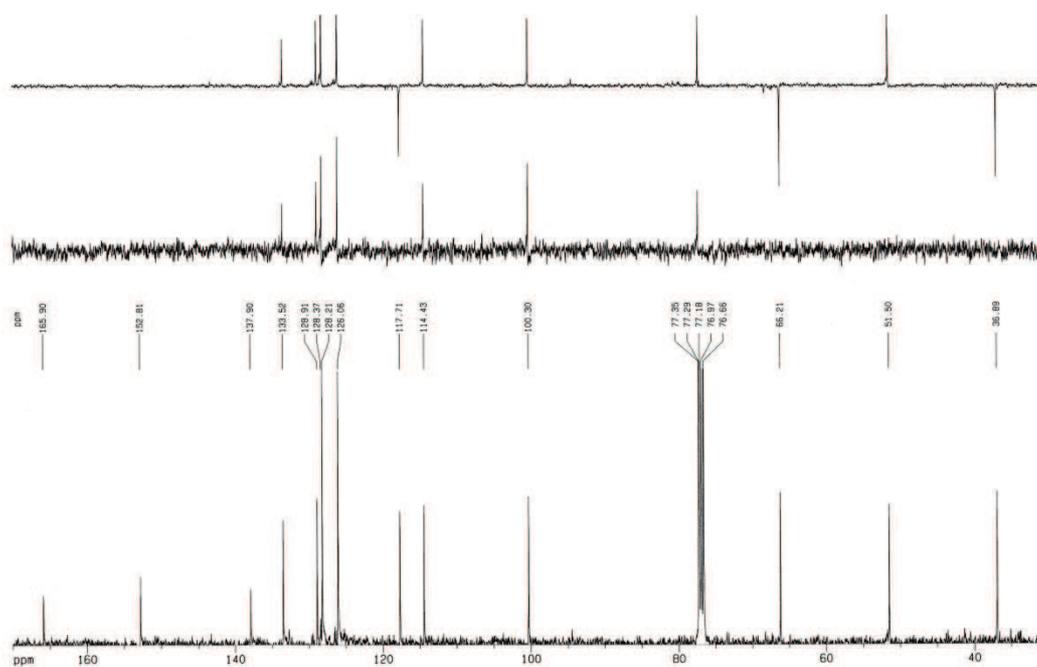
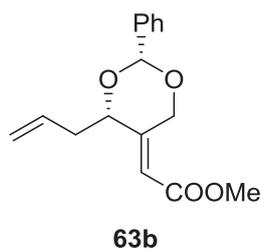
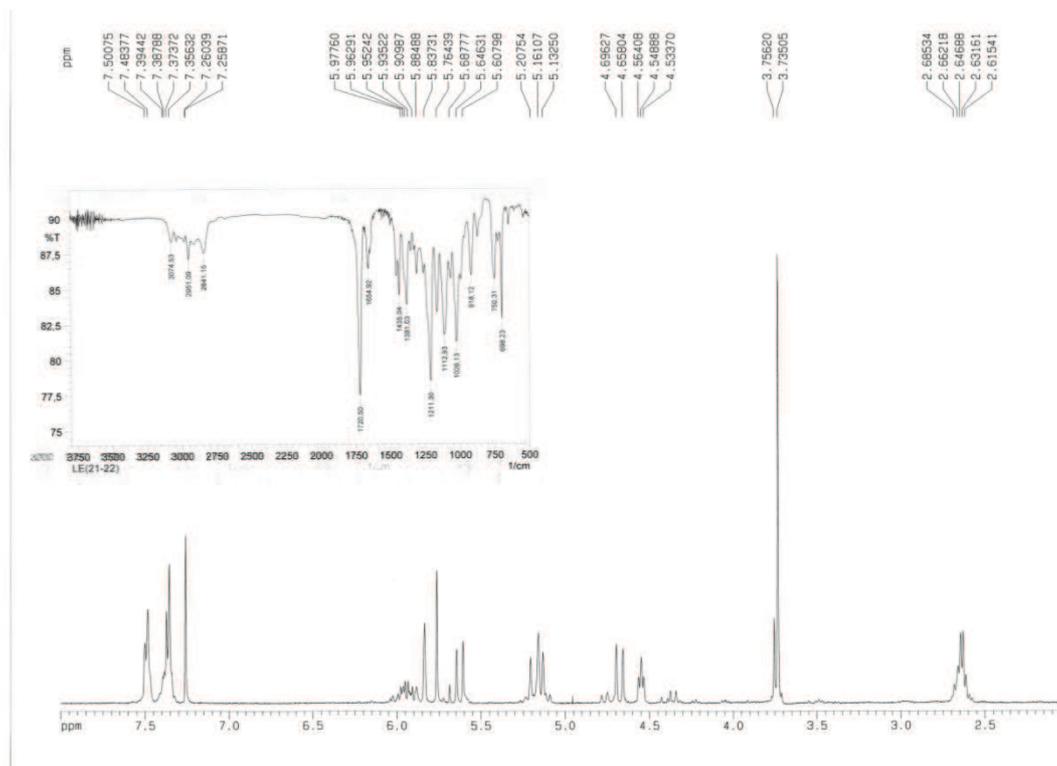


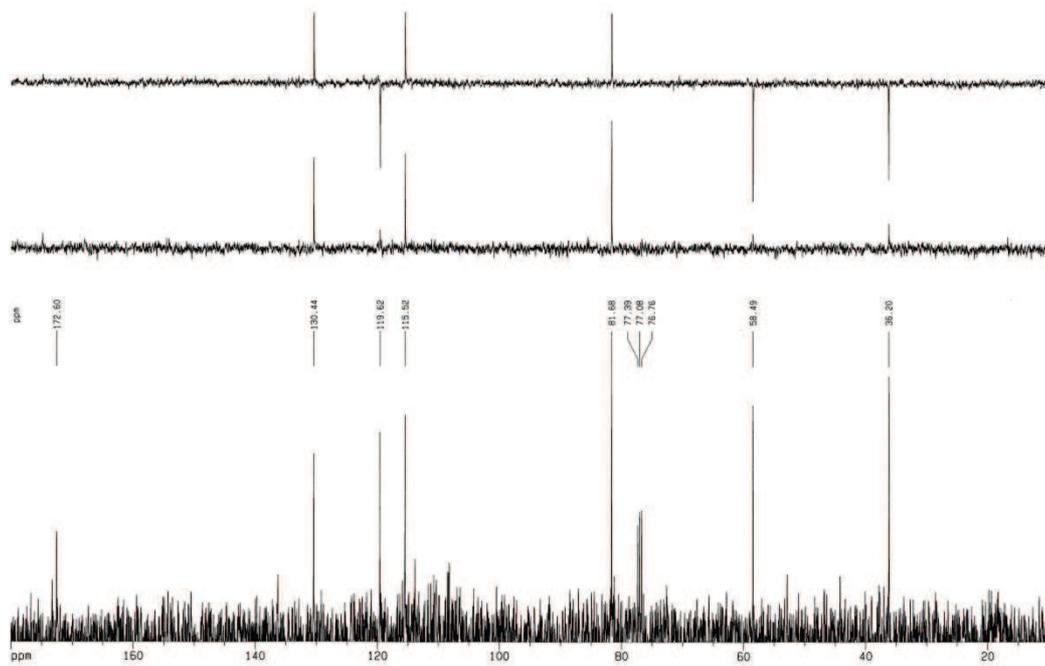
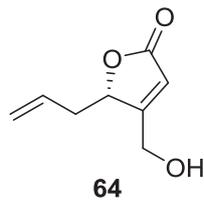
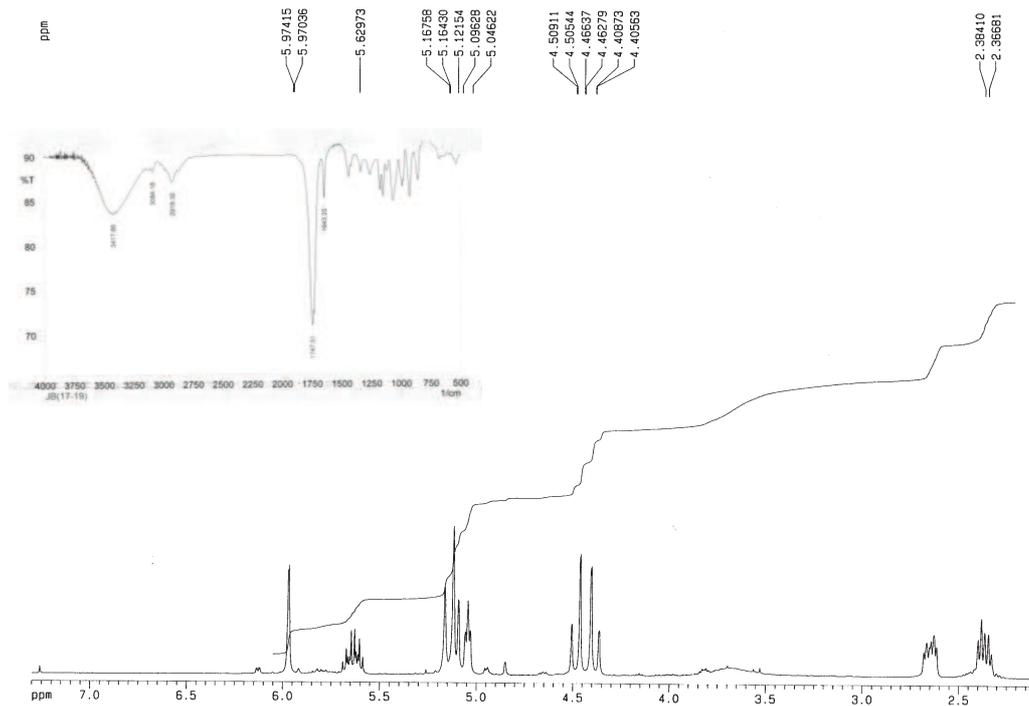


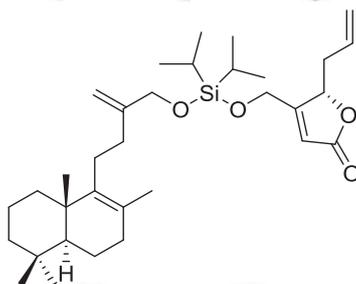
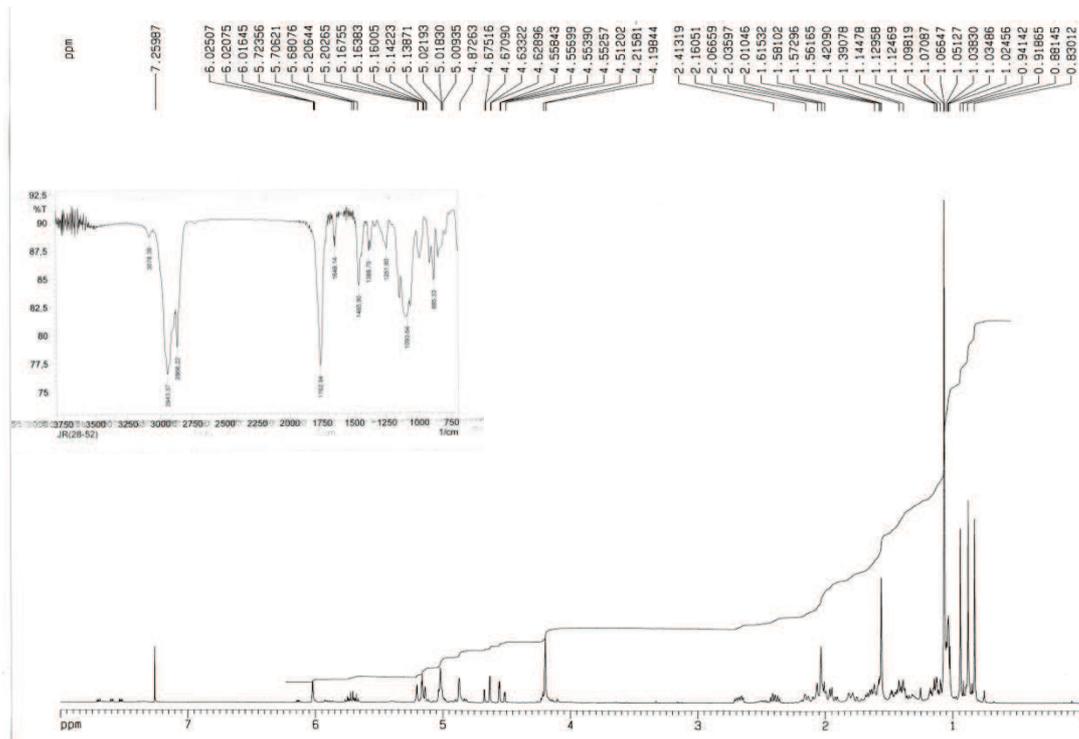


62b

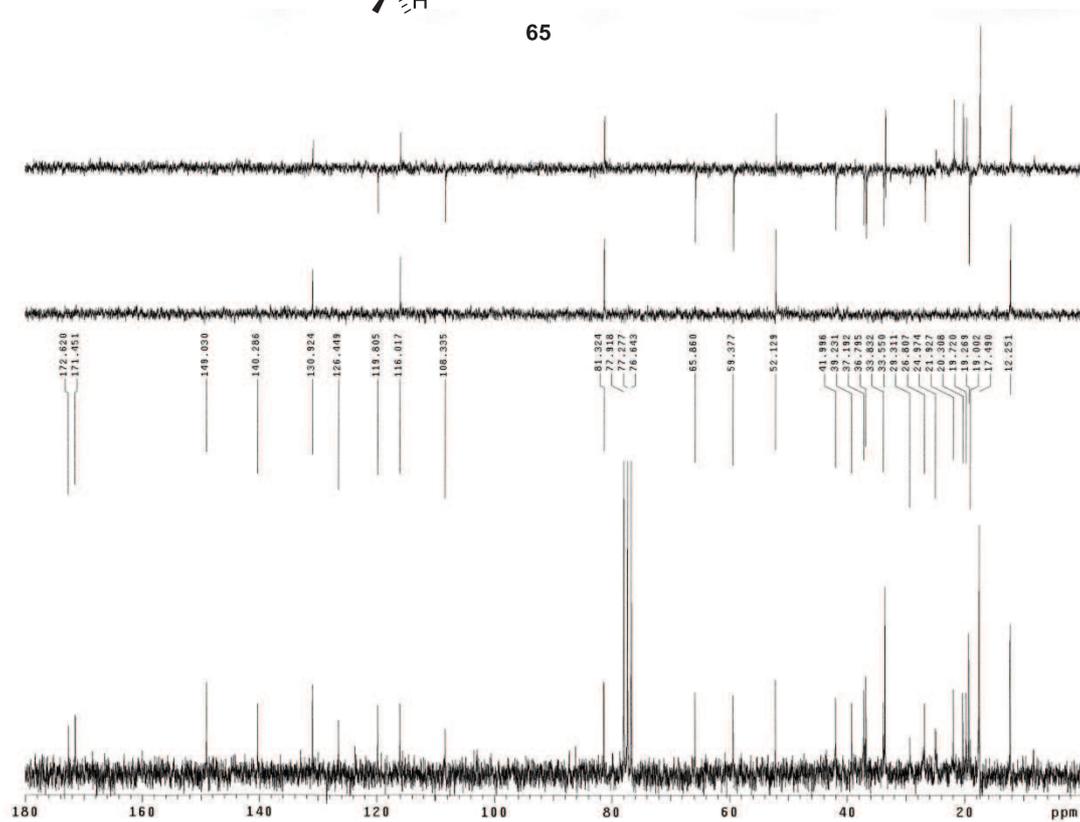




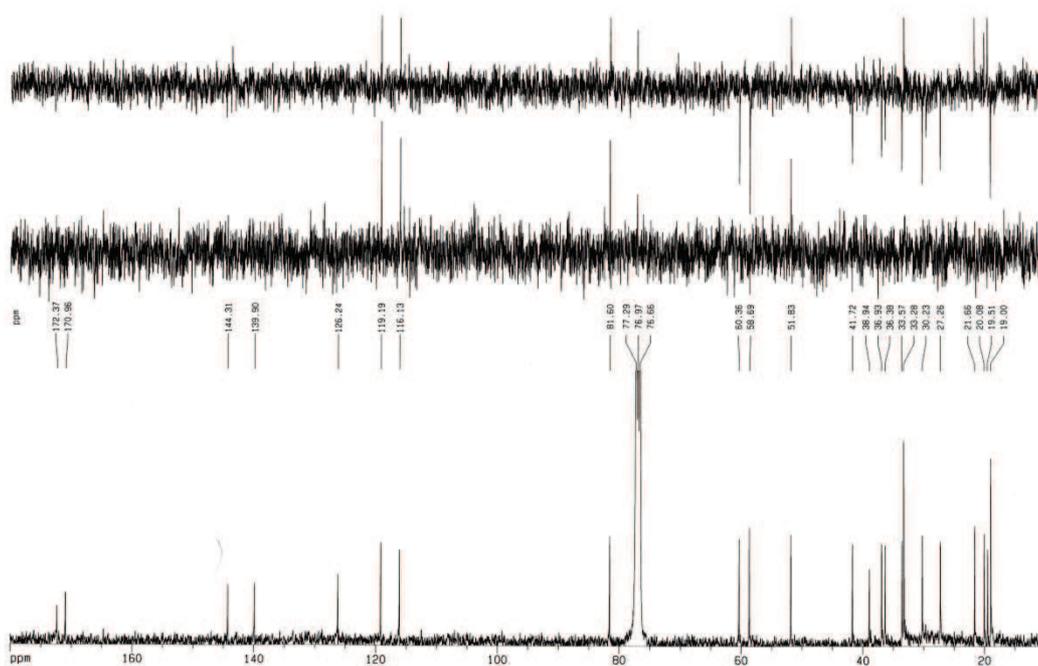
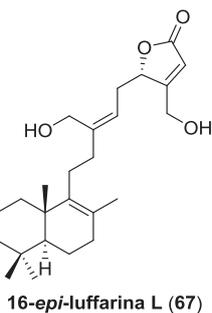
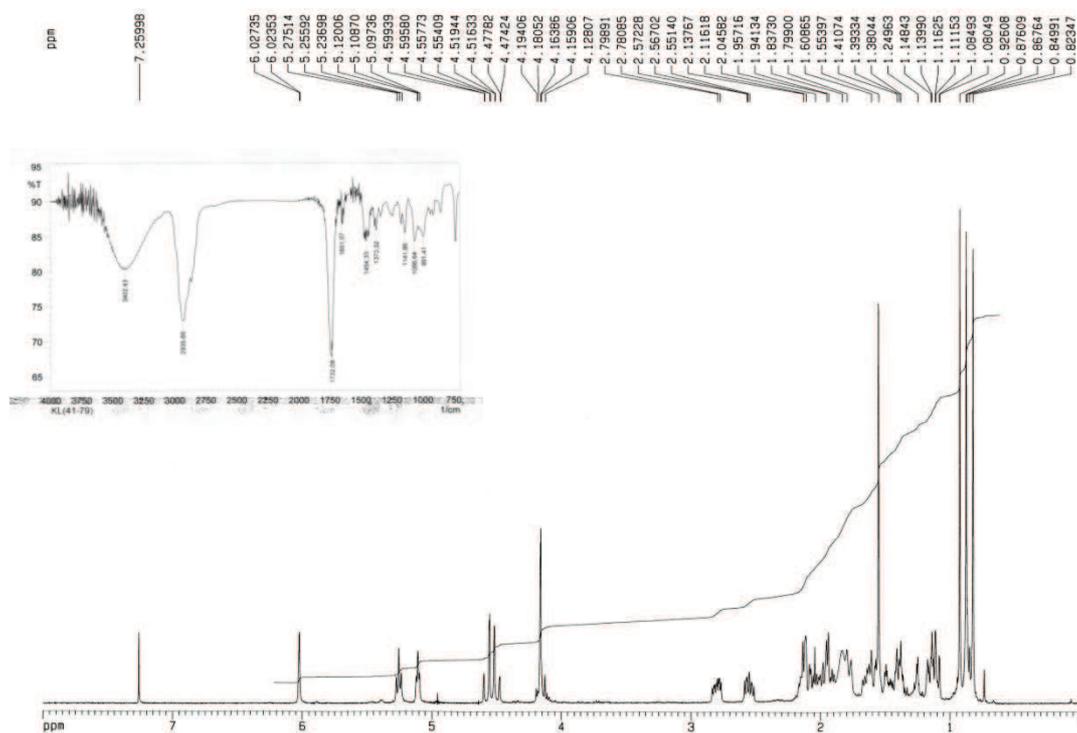


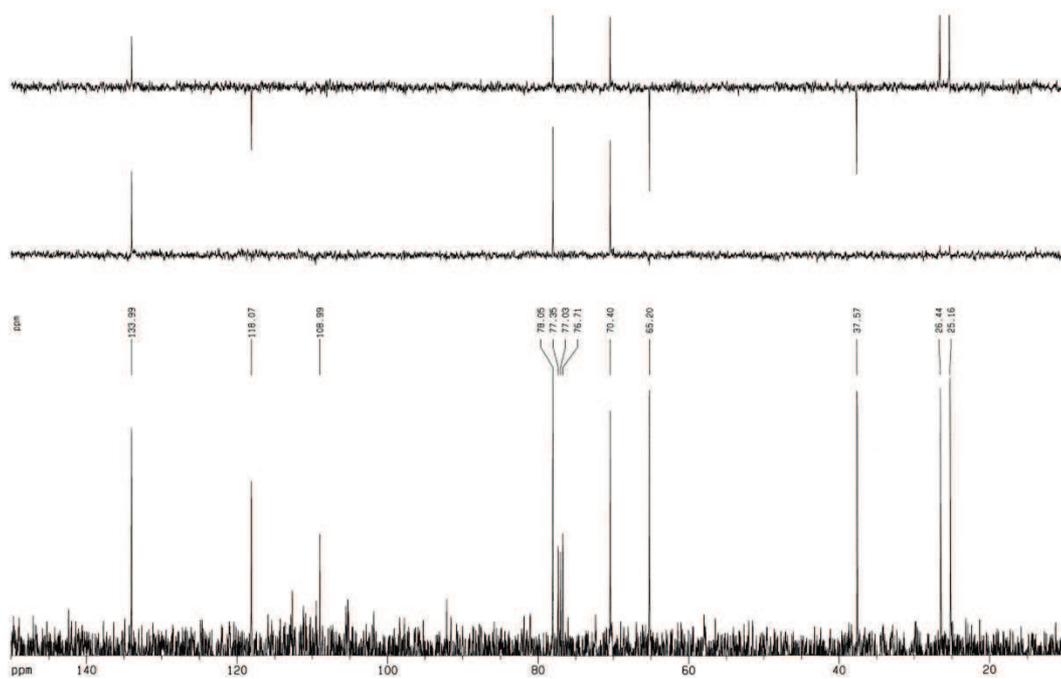
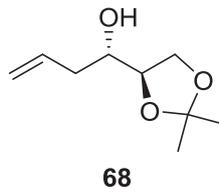
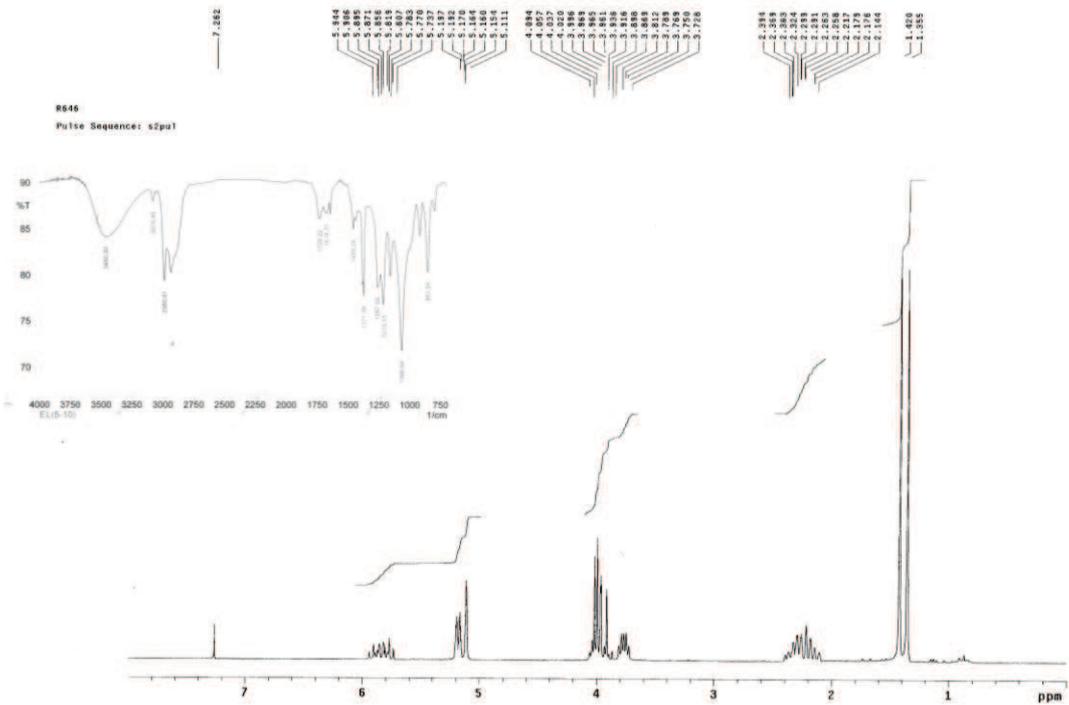


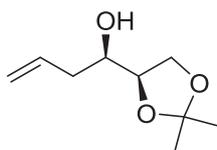
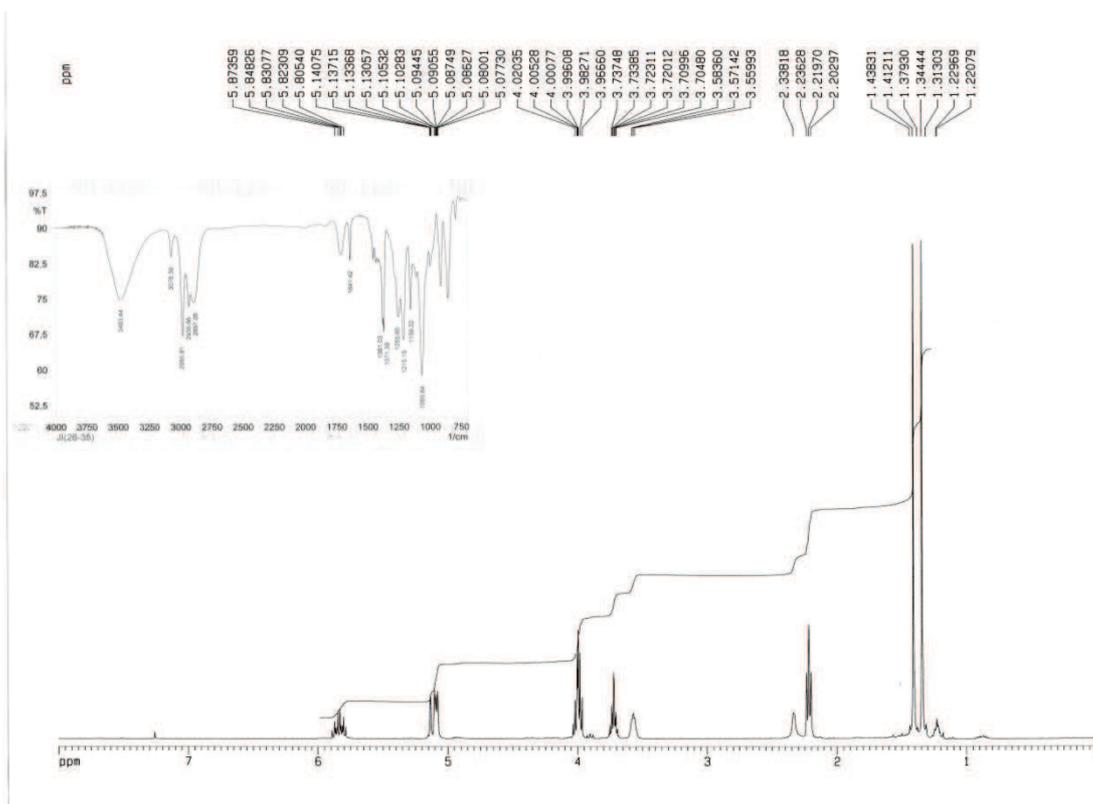
65



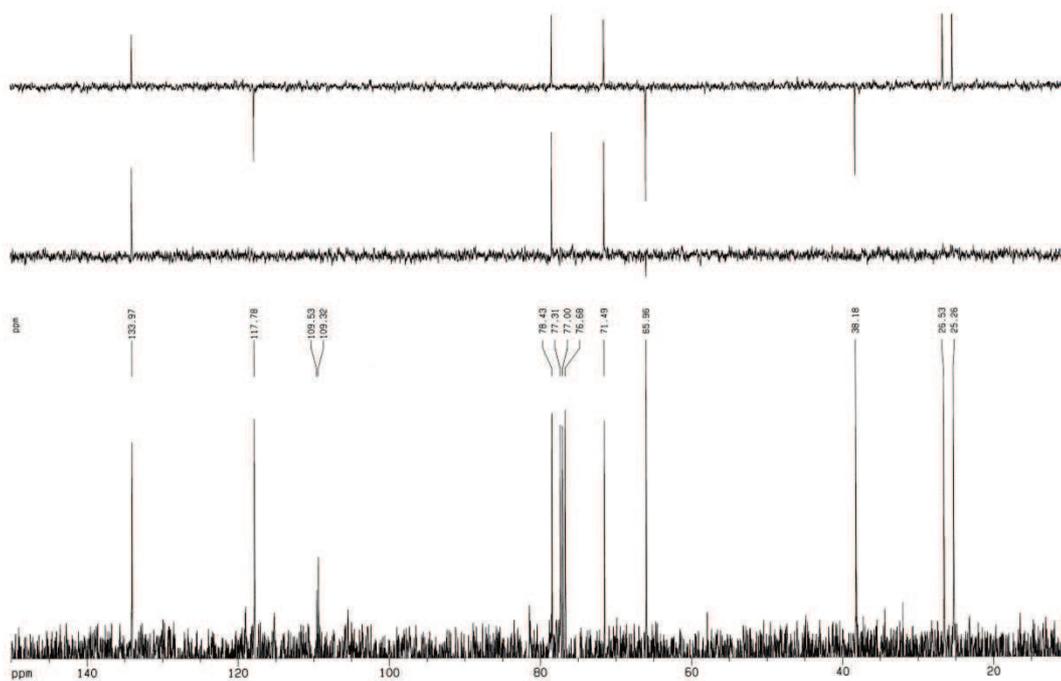


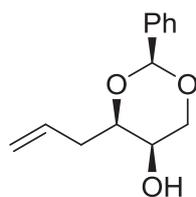
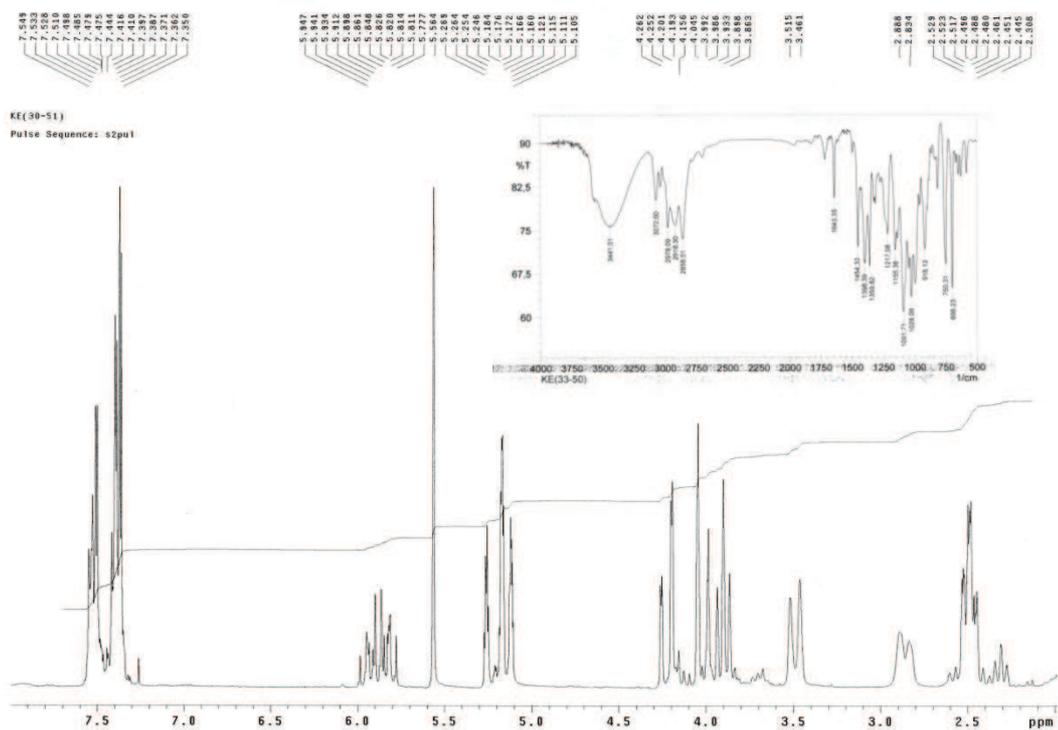




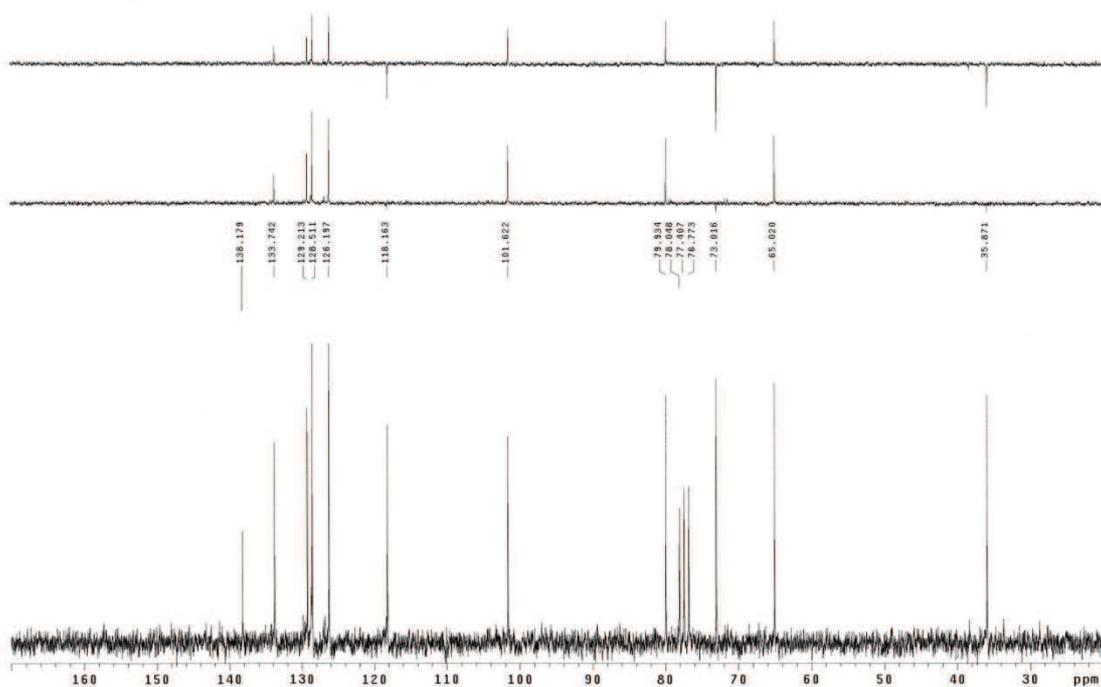


70

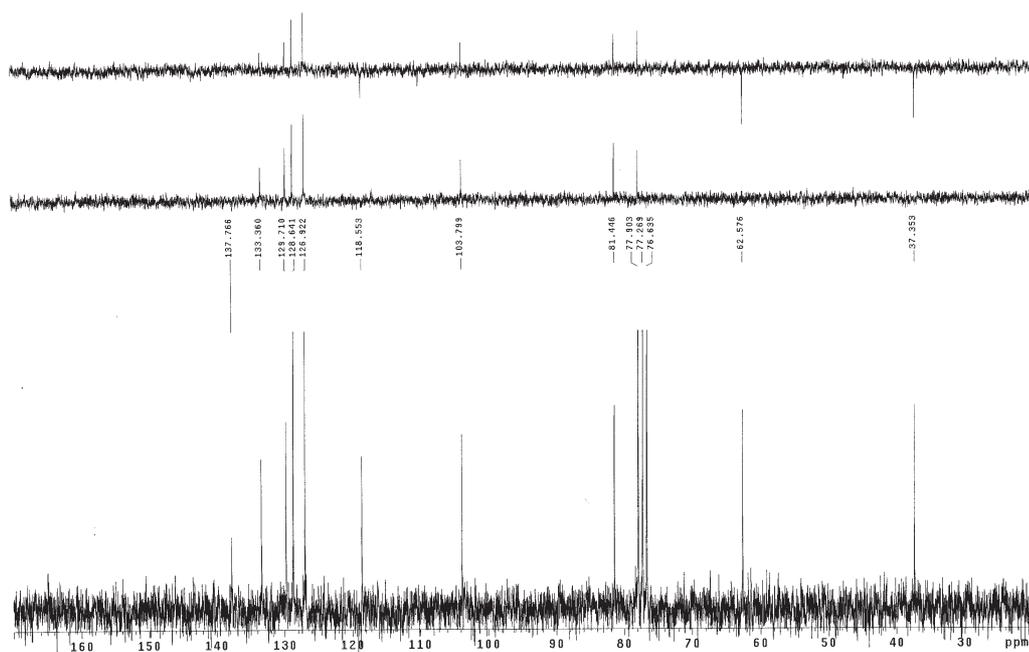
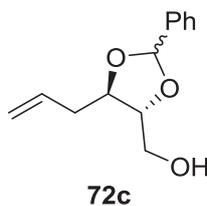
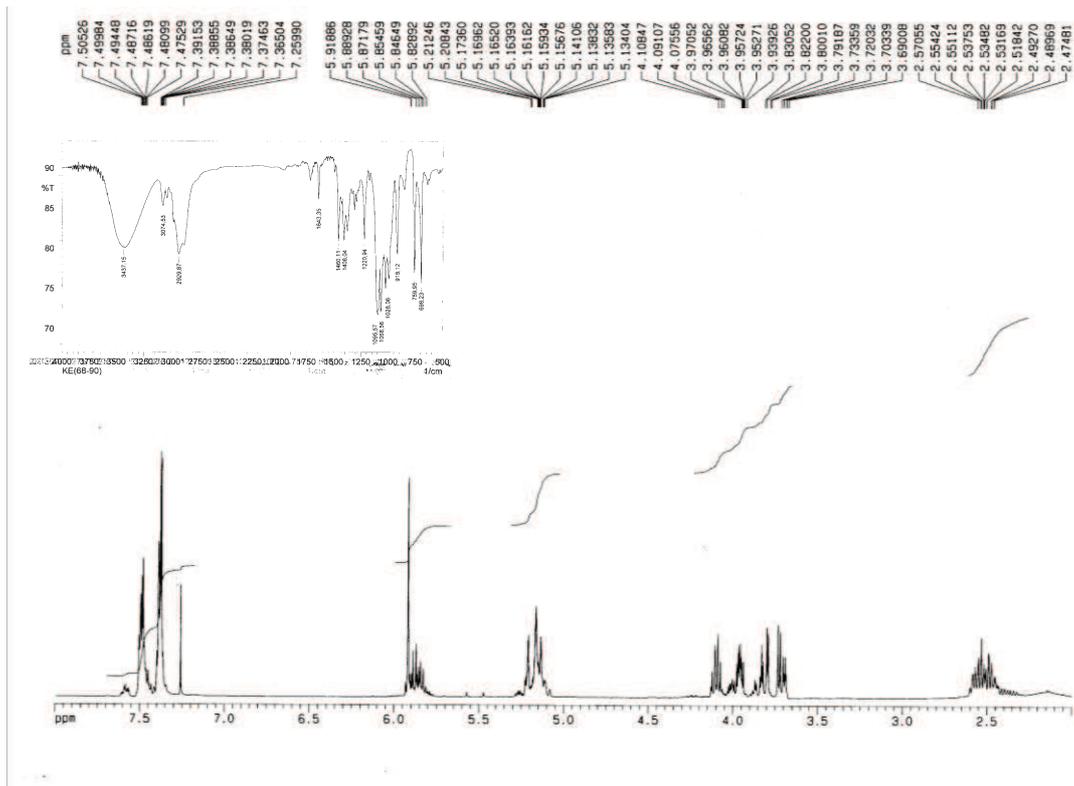


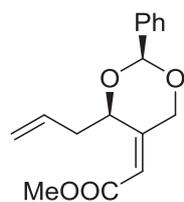
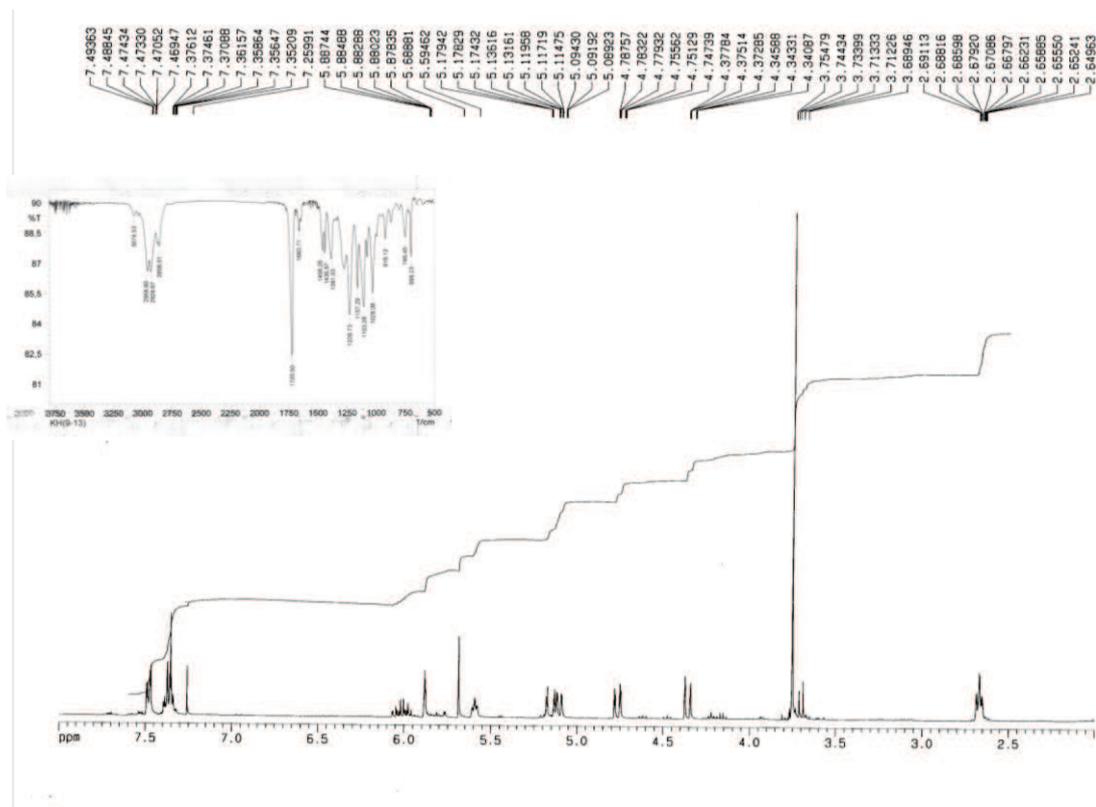


72a

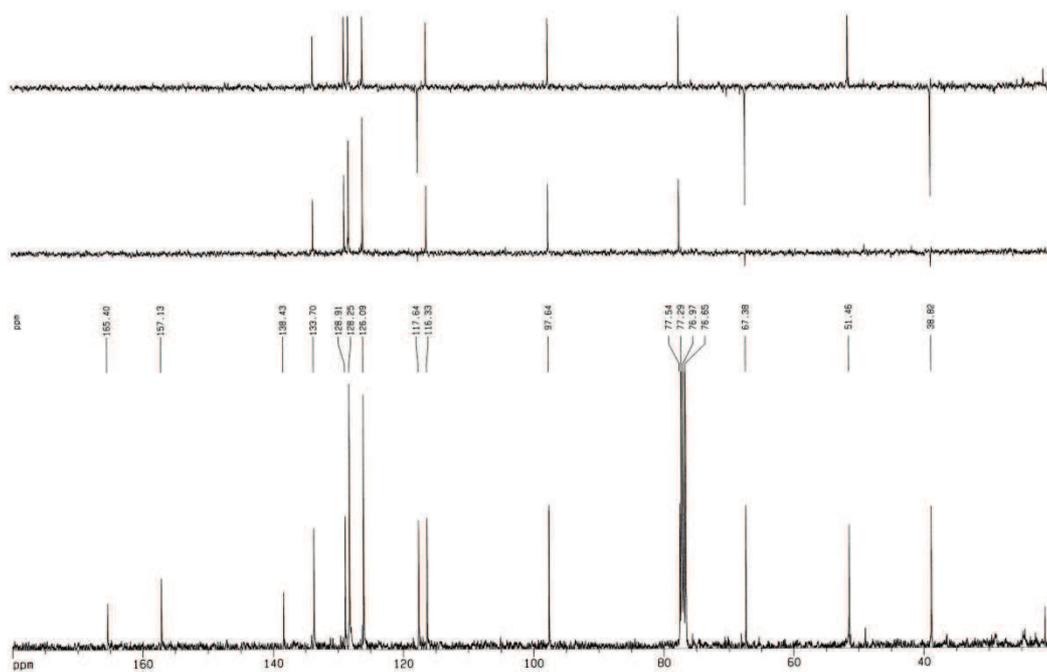


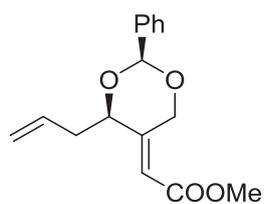
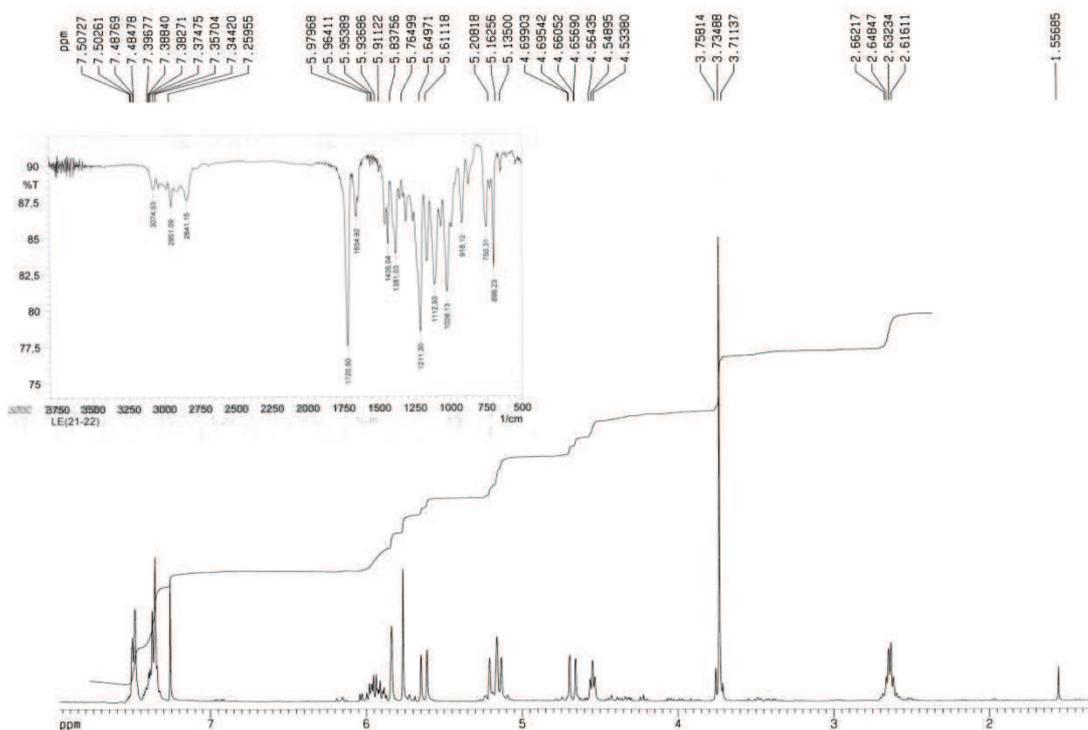




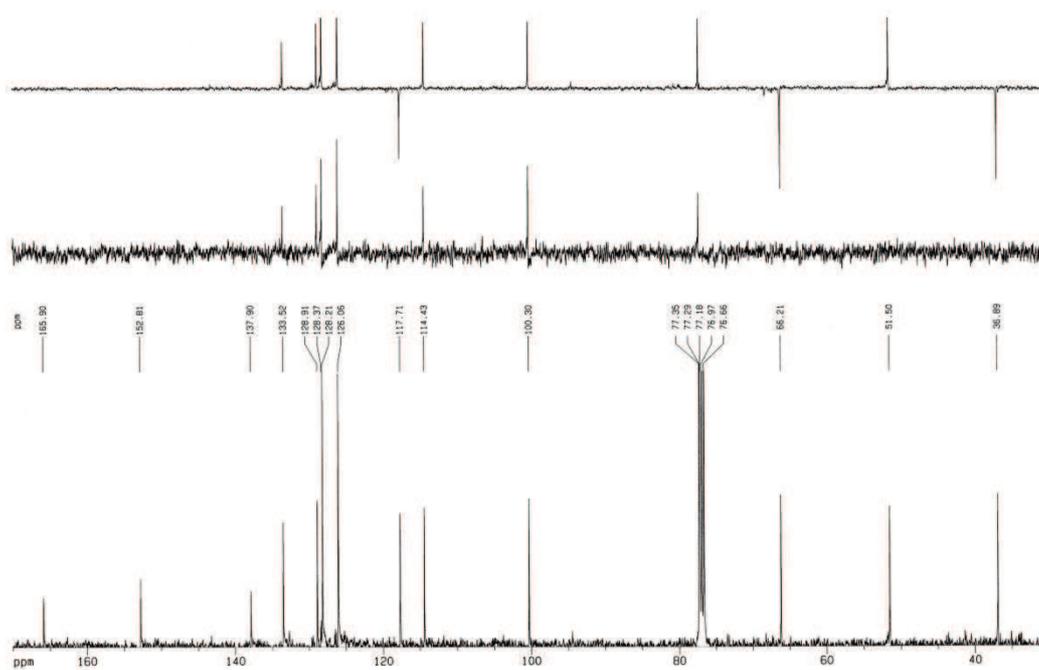


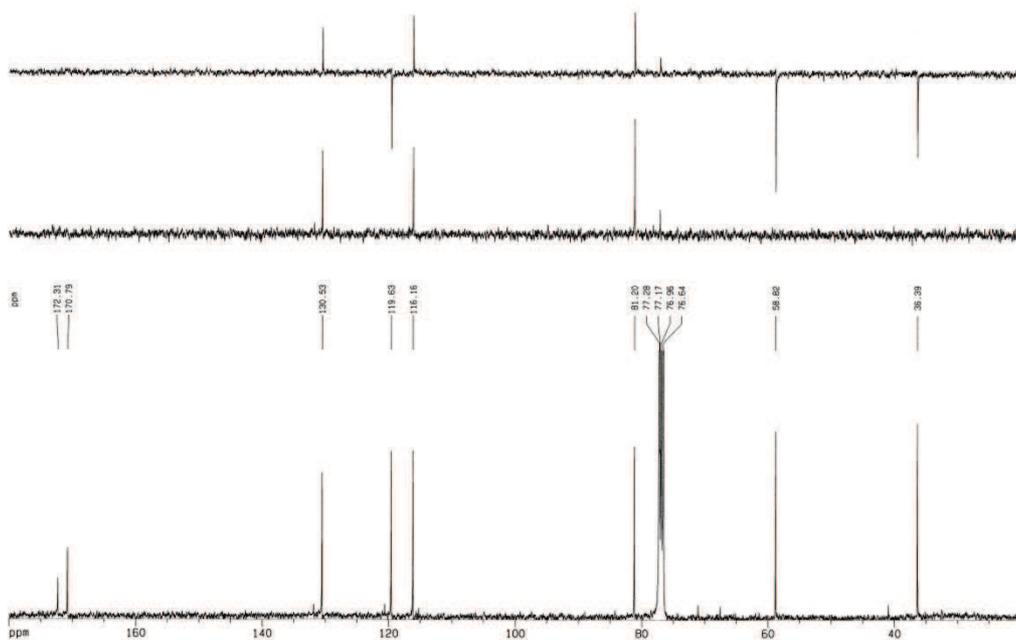
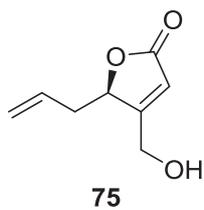
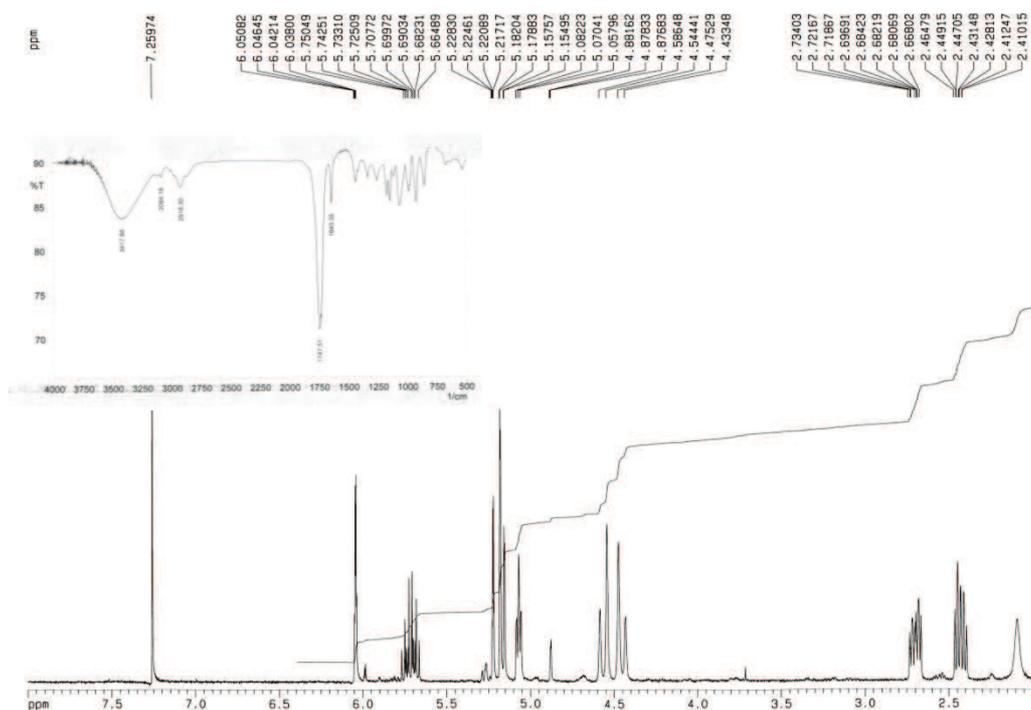
74a

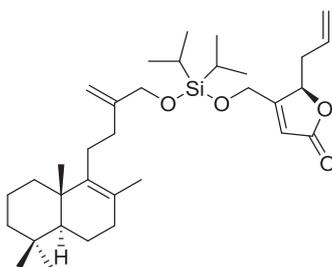
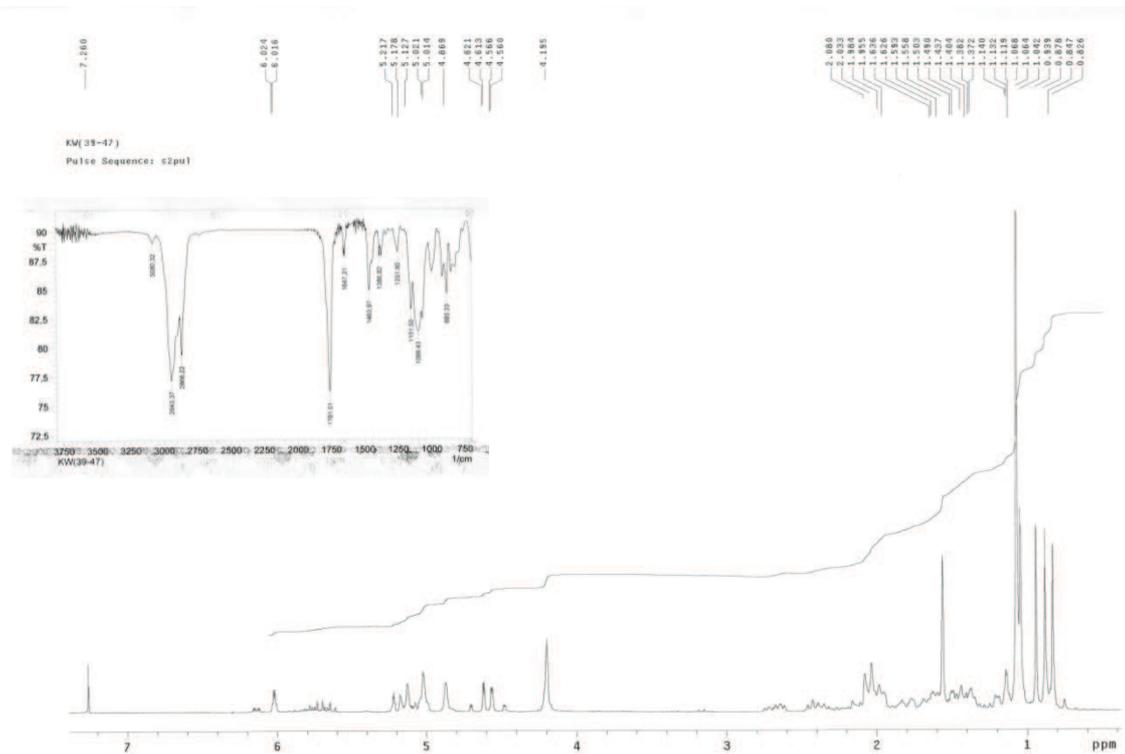




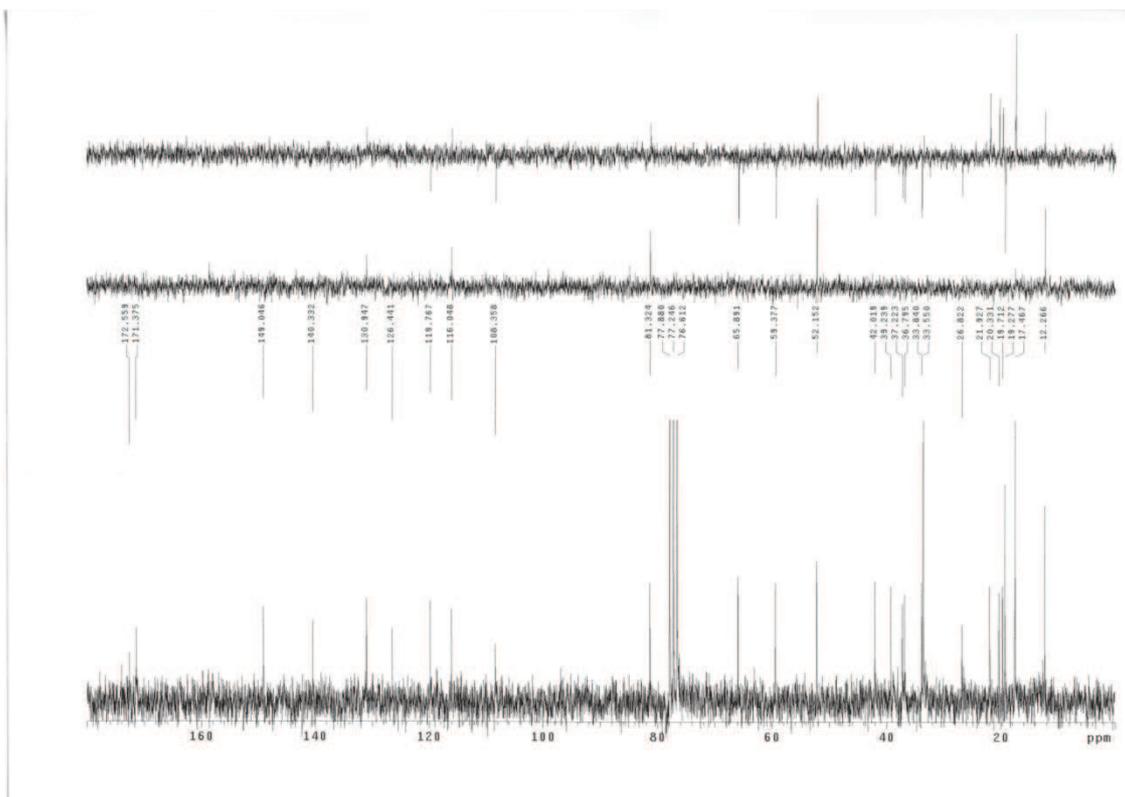
74b

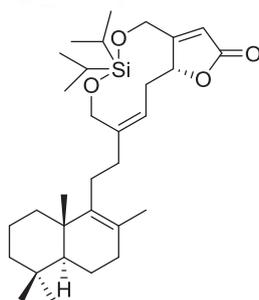
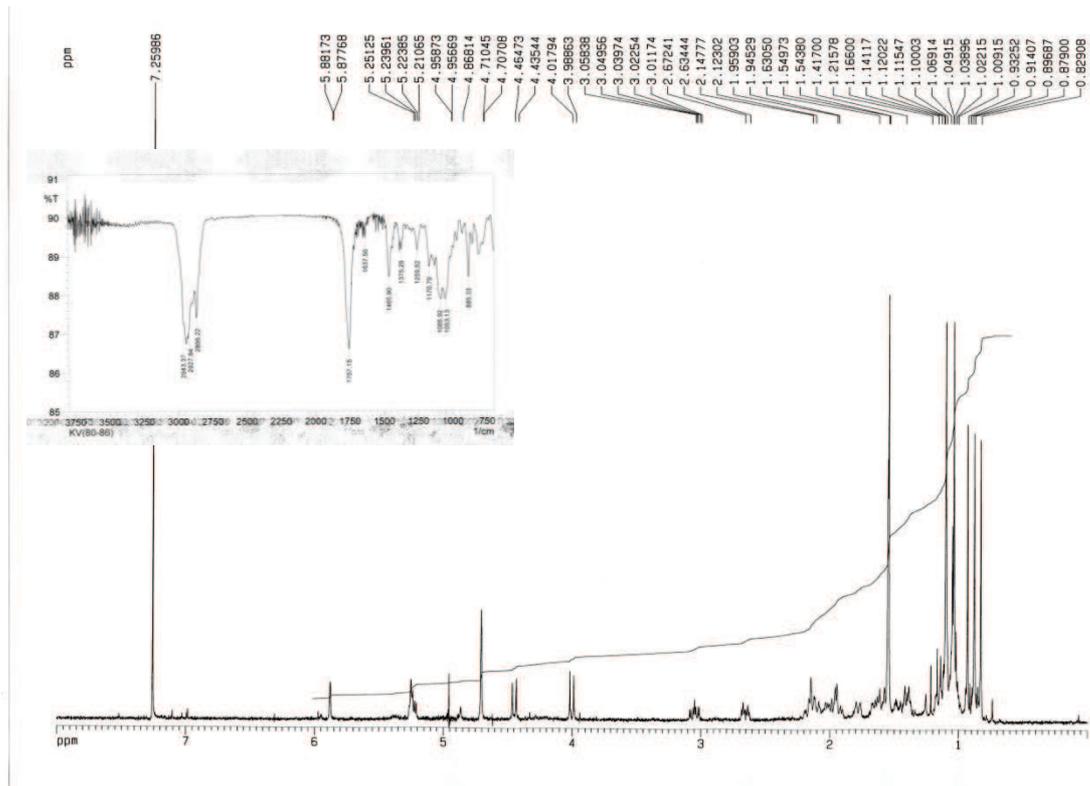




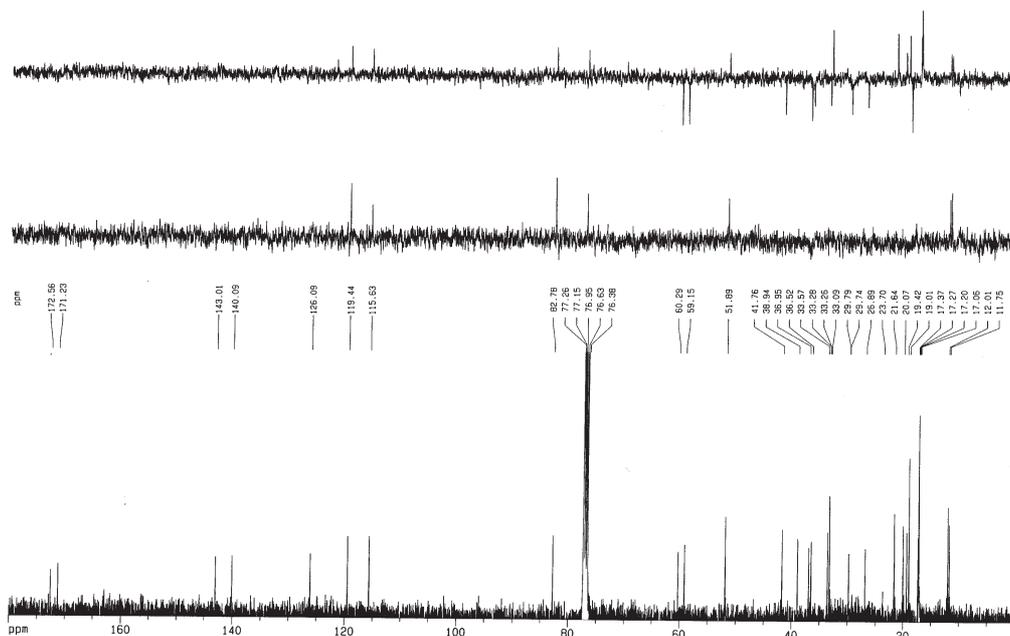


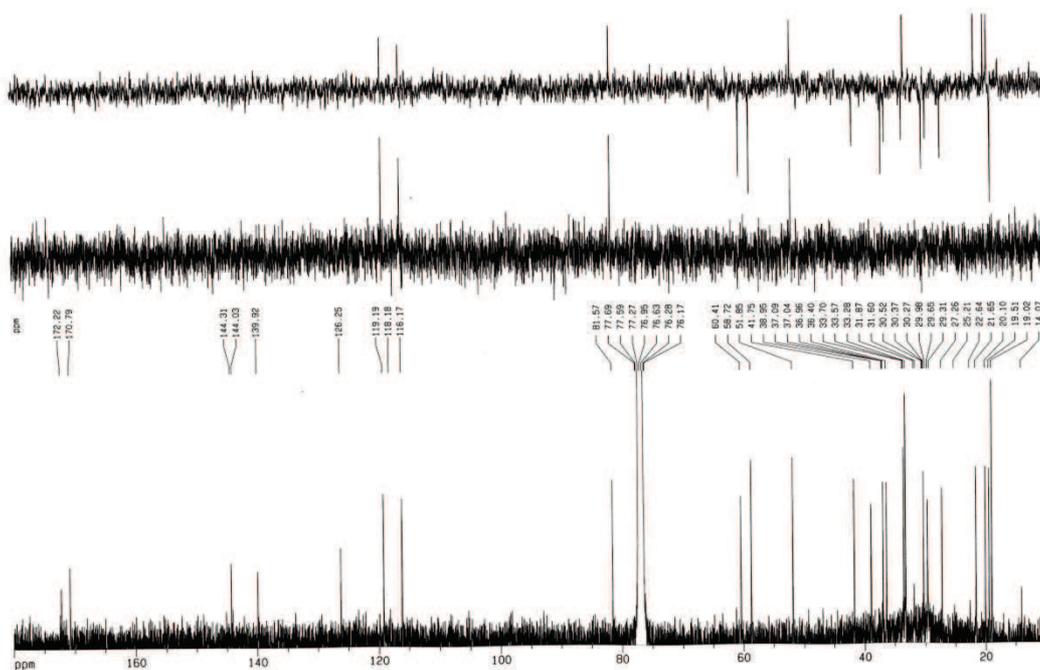
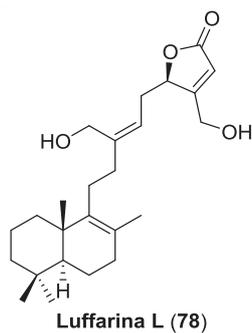
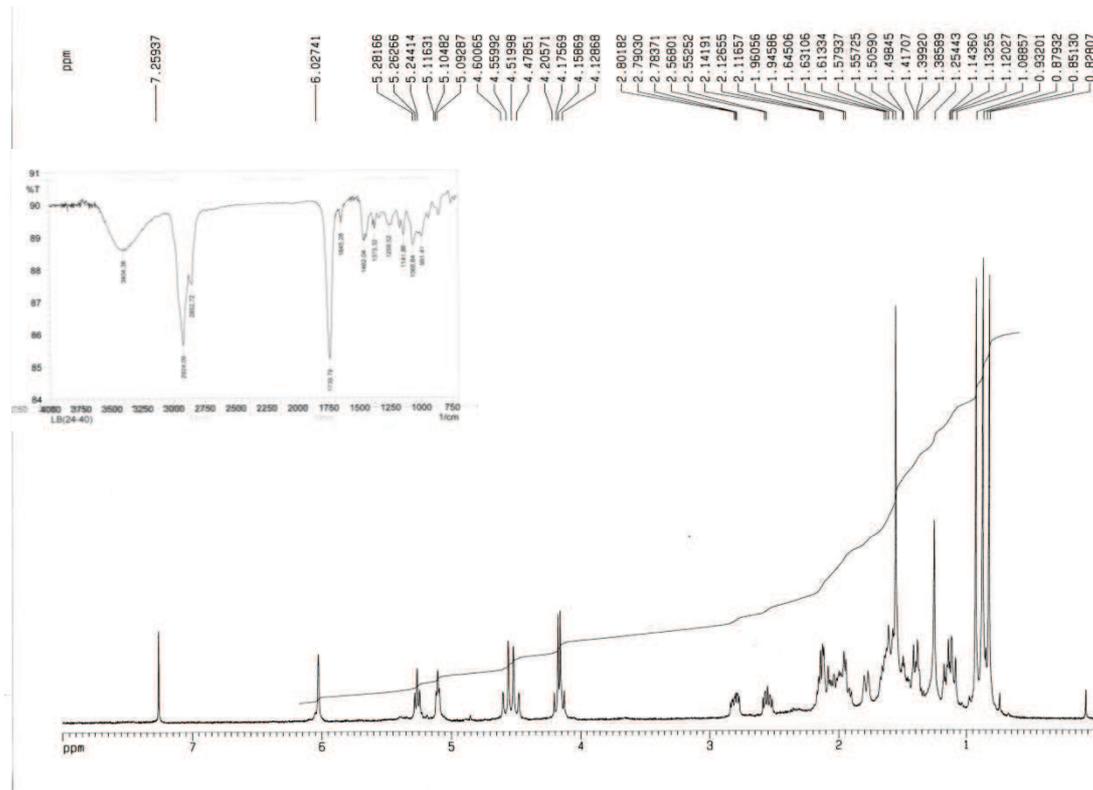
76

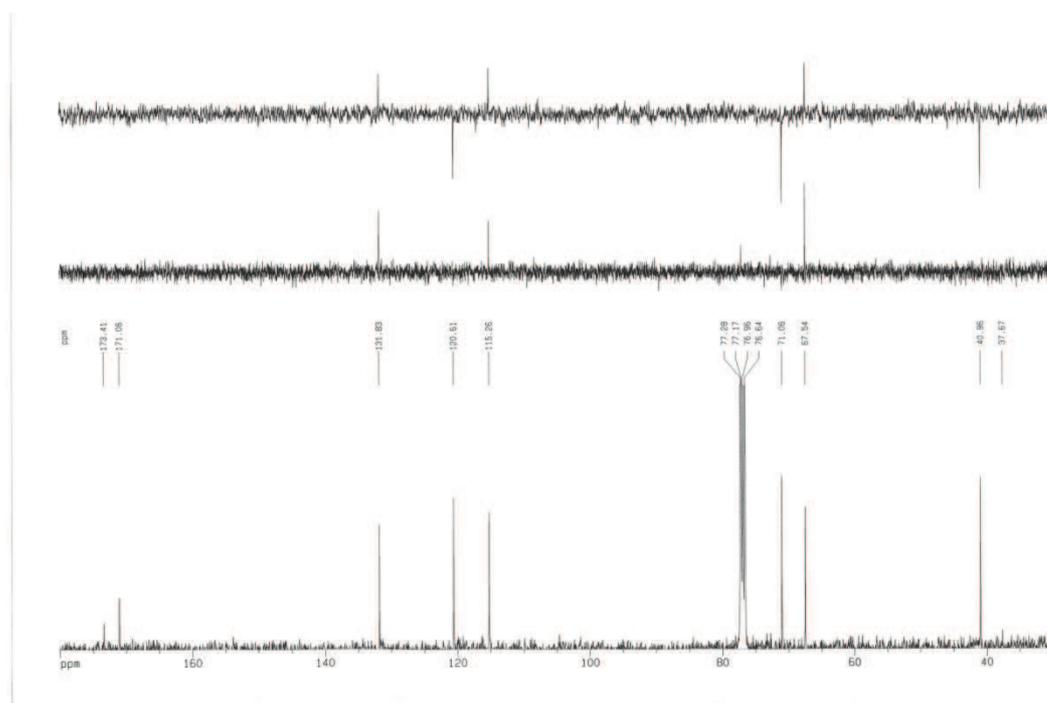
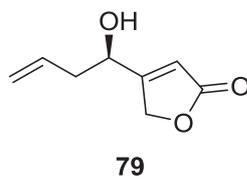
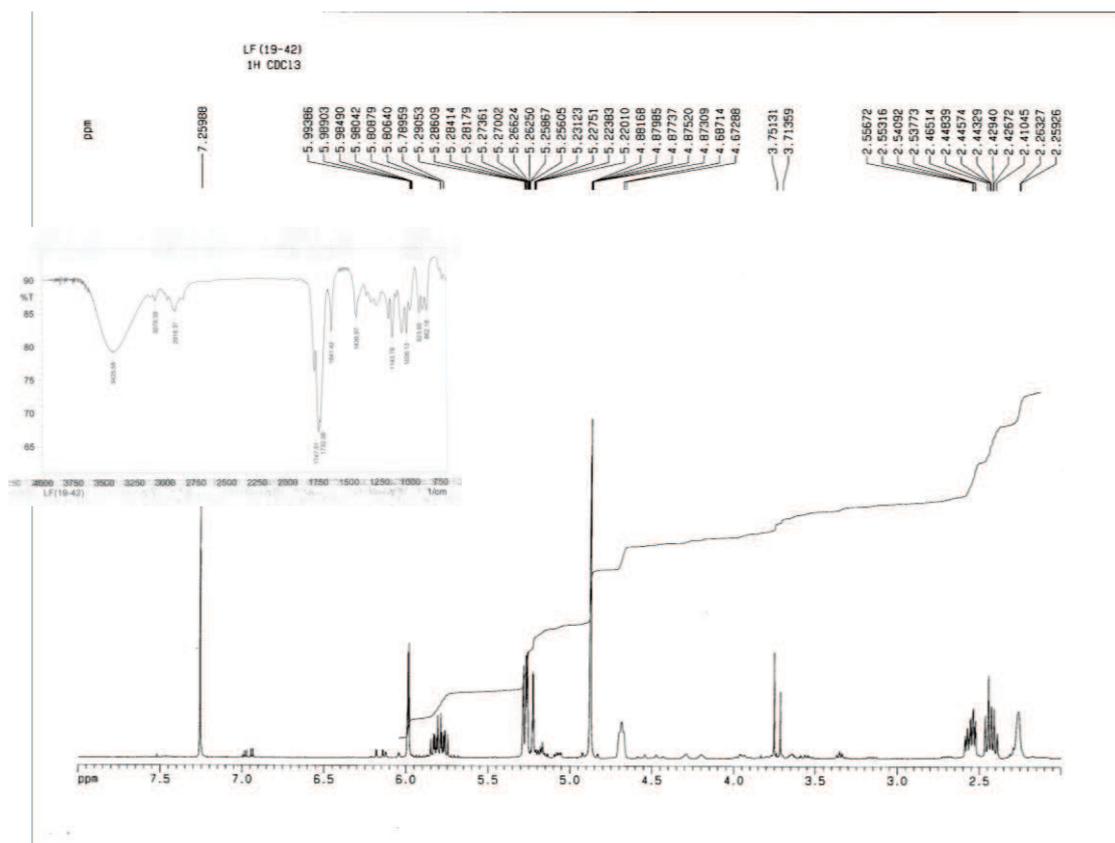


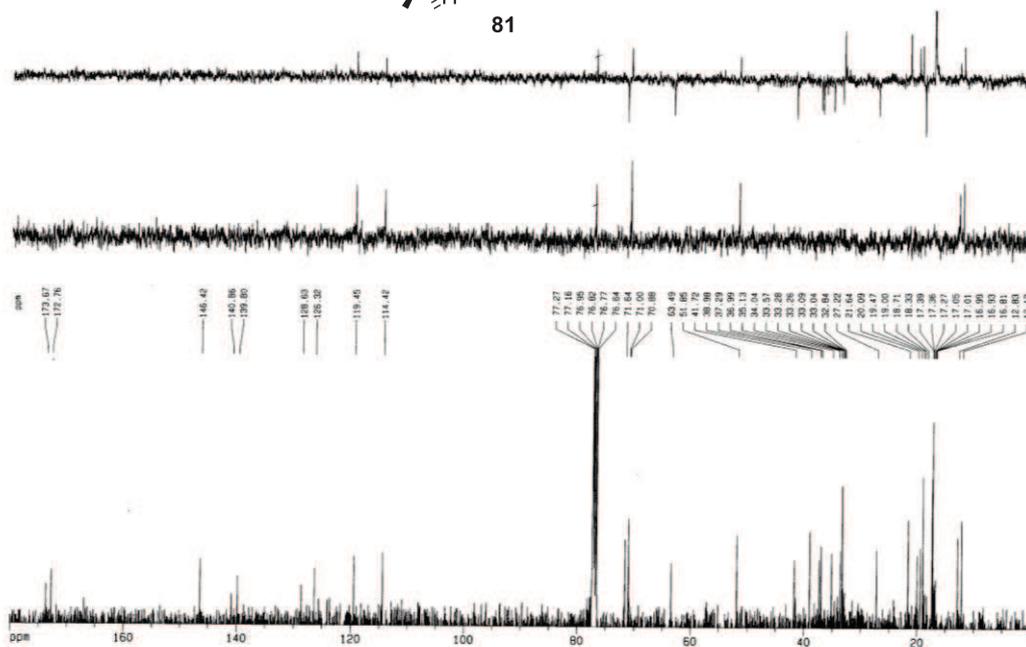
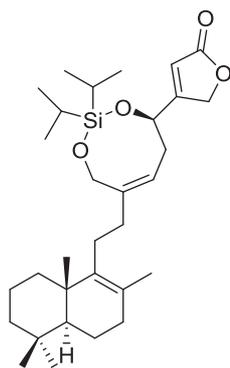
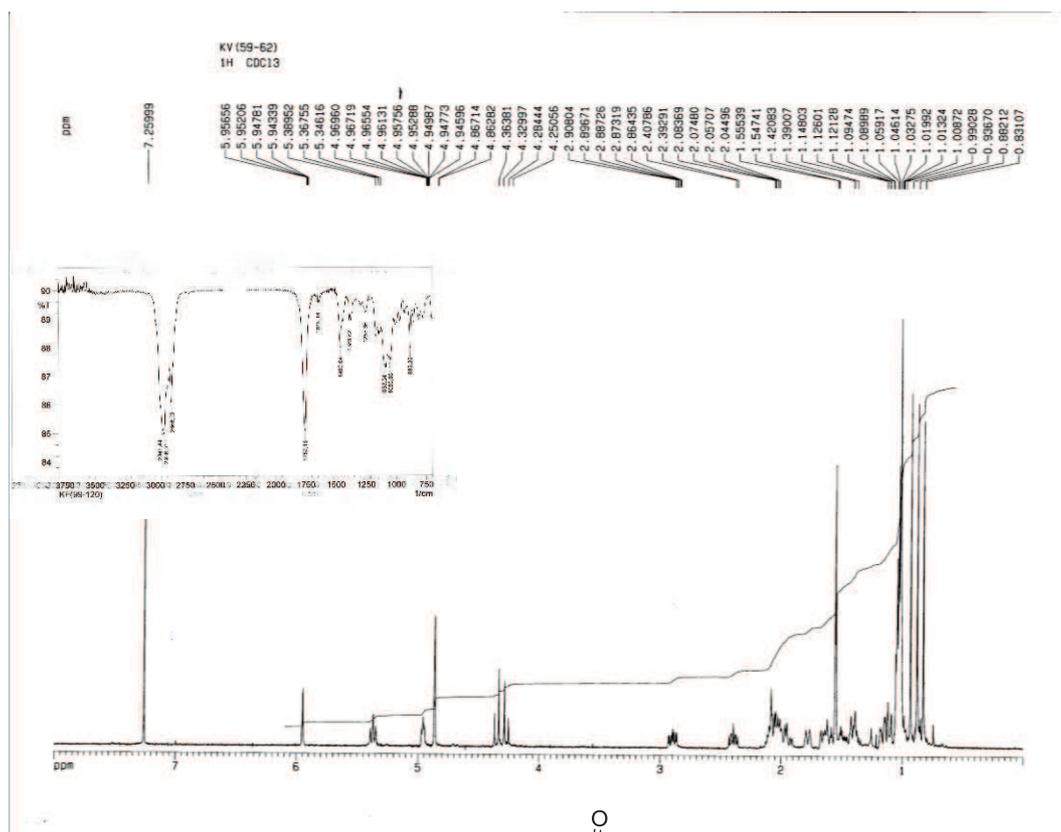


77



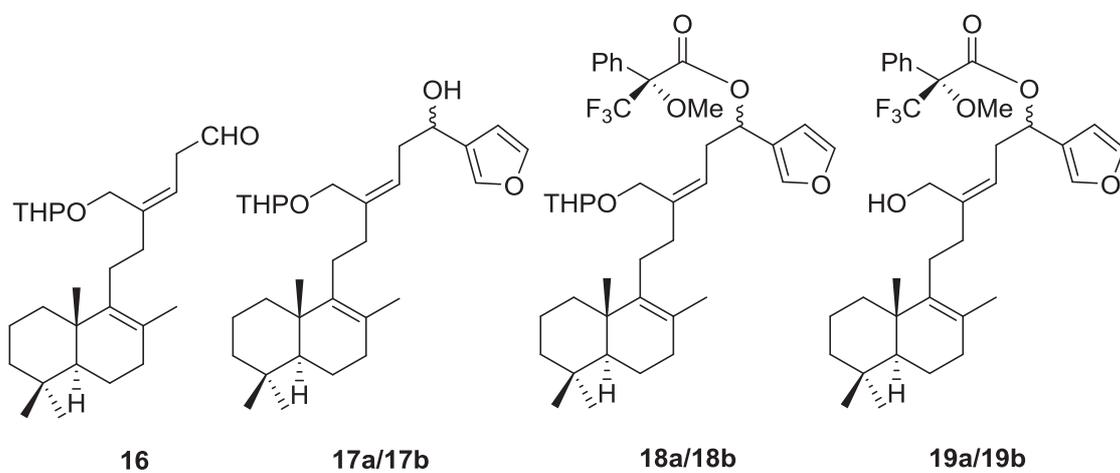
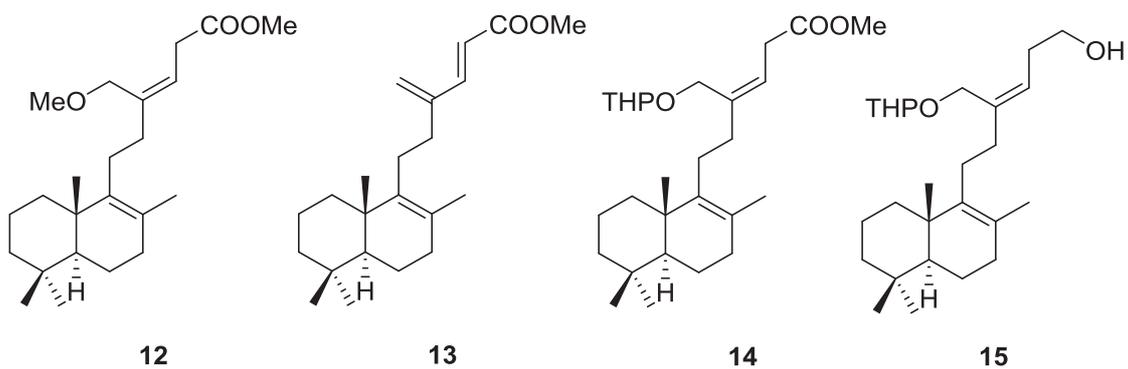
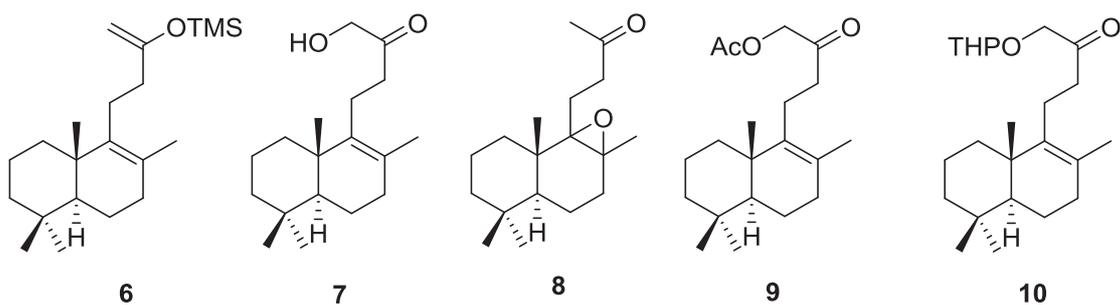
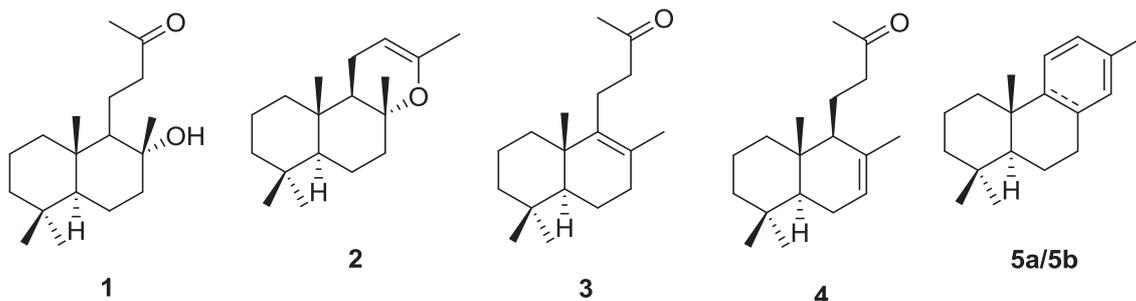


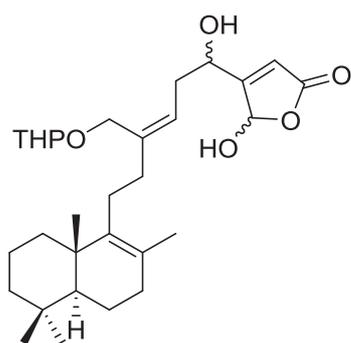




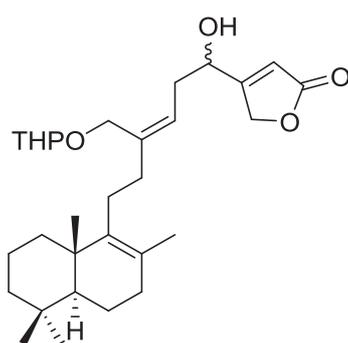
## 12. LISTA DE COMPUESTOS

---

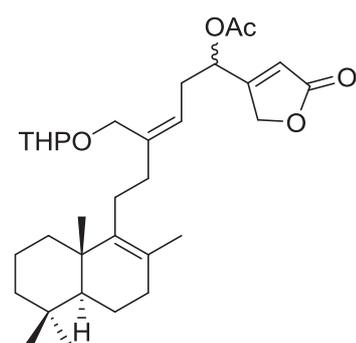




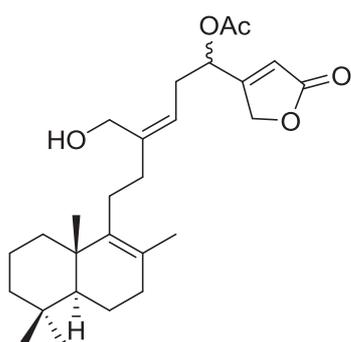
20a/20b



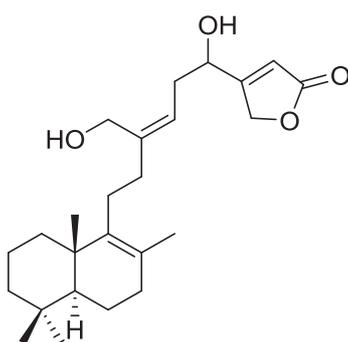
21a/21b



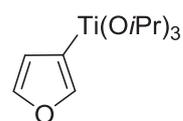
22a/22b



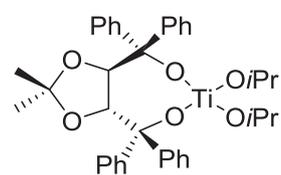
23a/23b



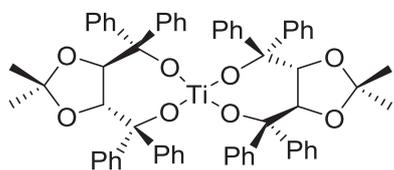
Luffarina I (24)  
16-*epi*-luffarina I (25)



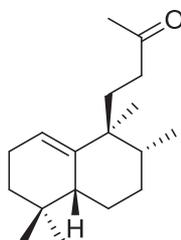
26



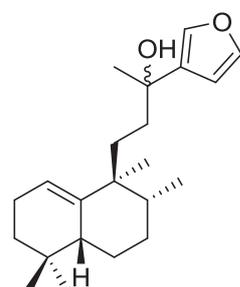
27



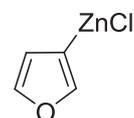
28



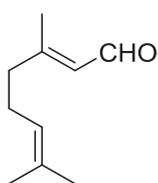
29



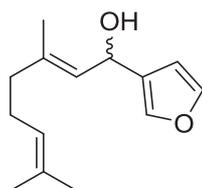
30



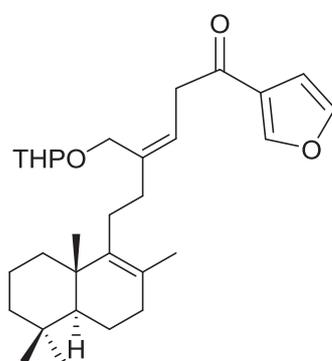
31



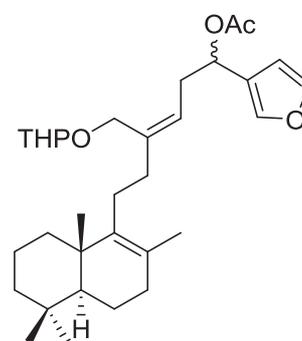
32



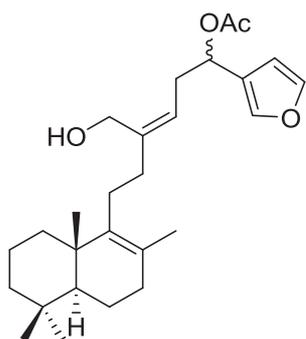
33



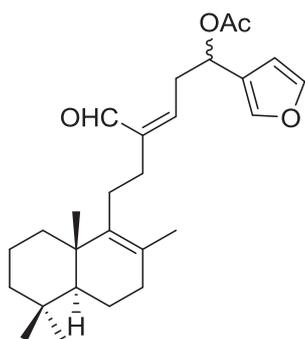
34



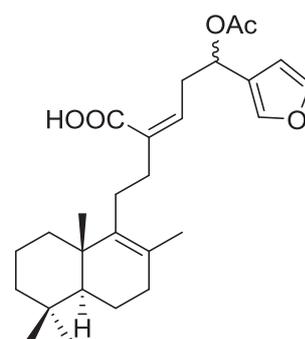
35a/35b



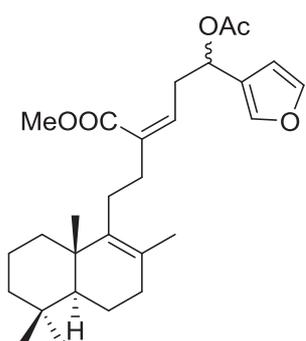
36a/36b



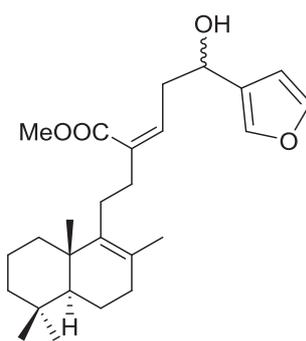
37a/37b



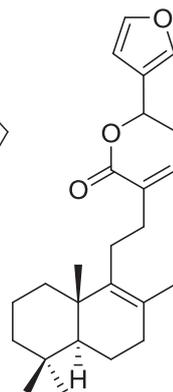
38a/38b



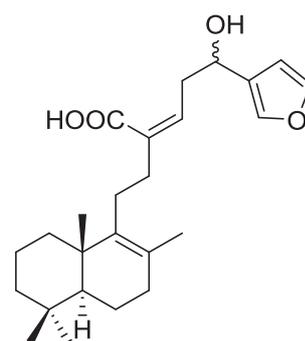
39a/39b



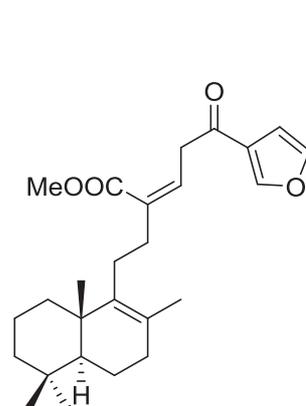
40a/40b



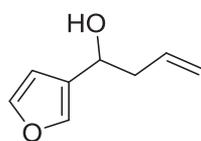
41a (16R)  
41b (16S)



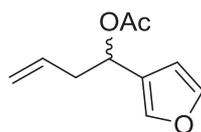
42a/42b



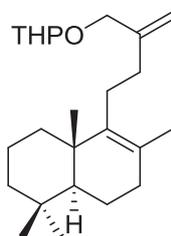
43



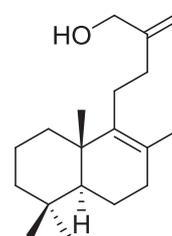
44a (1R)  
44b (1S)



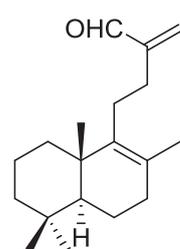
45a/45b



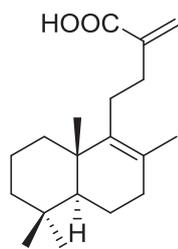
46



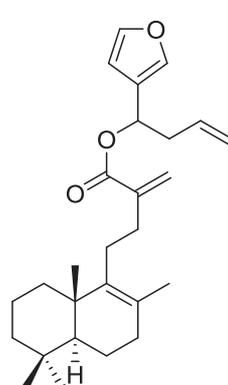
47



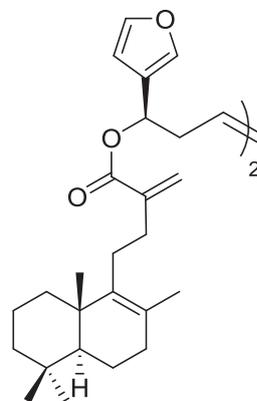
48



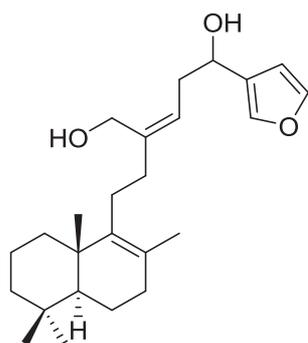
49



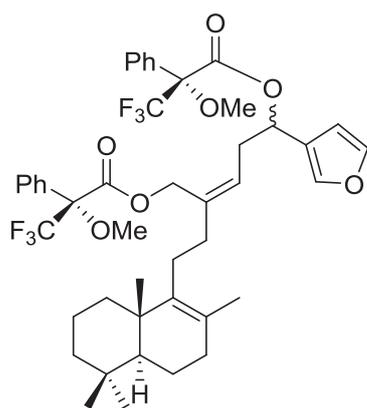
50a (16R)  
50b (16S)



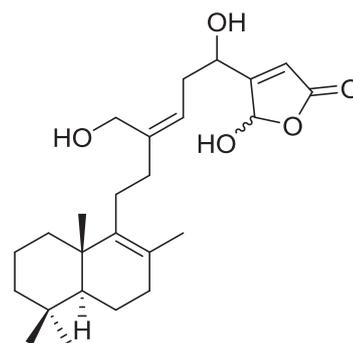
51a



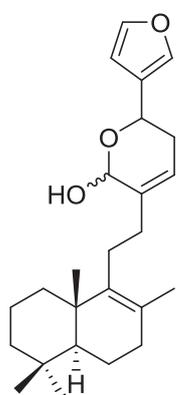
**52a (16R)**  
**52b (16S)**



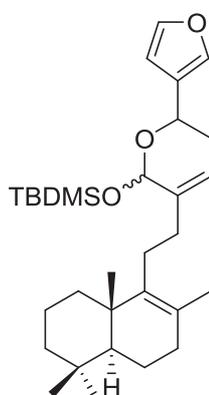
**53a/53b**



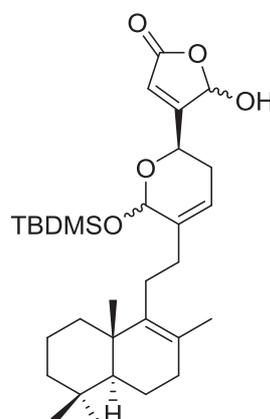
**54a (16R)**  
**54b (16S)**



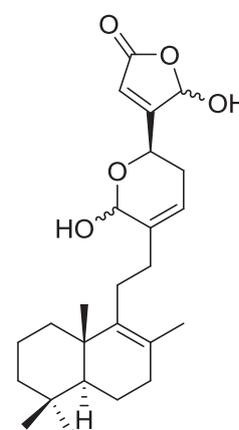
**55a (16R)**  
**55b (16S)**



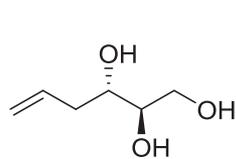
**56a (16R)**  
**56b (16S)**



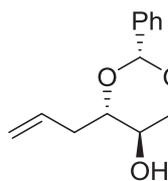
**57a (16R)**  
**57b (16S)**



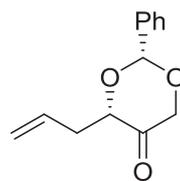
**Luffarina A (58)**



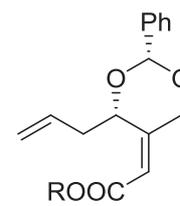
**59**



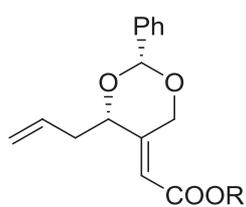
**60**



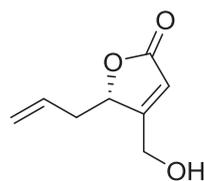
**61**



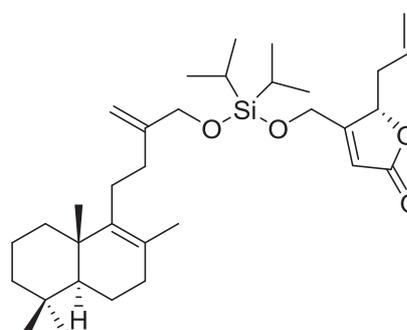
**62a (R: Et)**  
**62b (R: Me)**



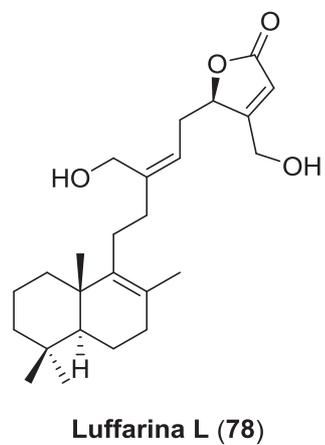
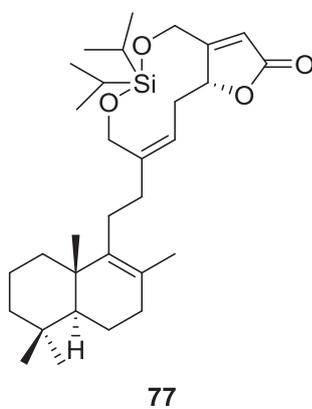
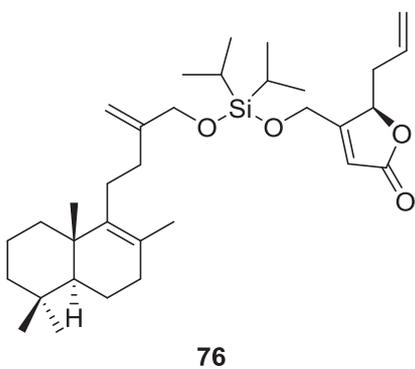
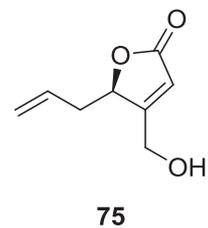
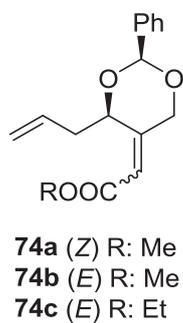
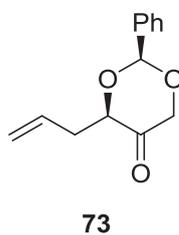
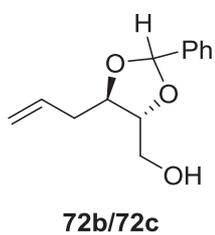
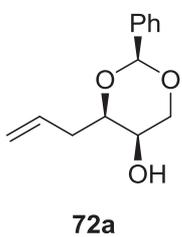
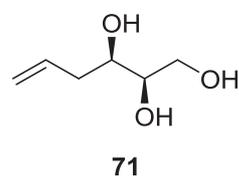
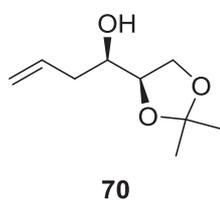
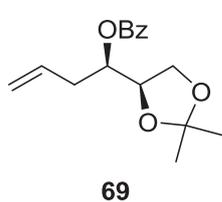
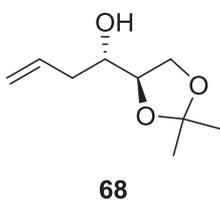
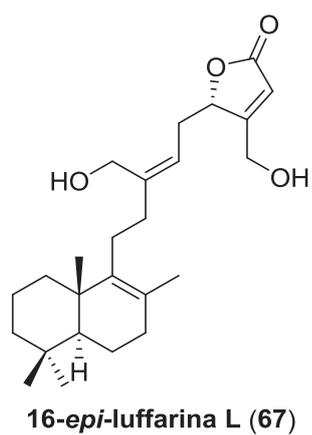
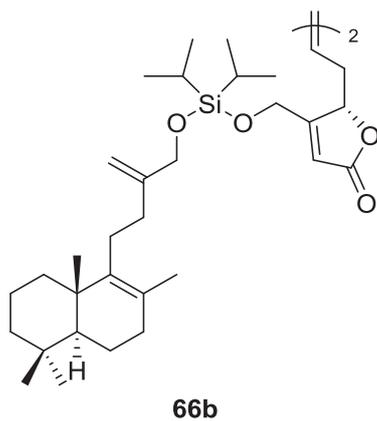
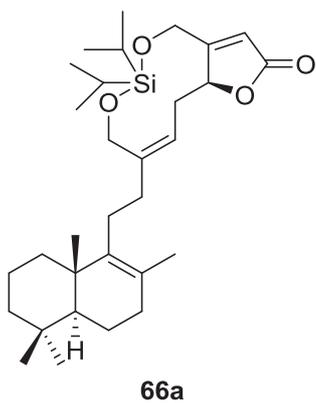
**63a (R: Et)**  
**63b (R: Me)**

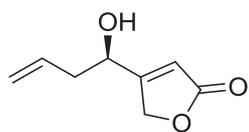


**64**

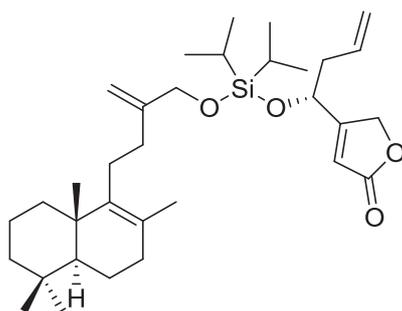


**65**

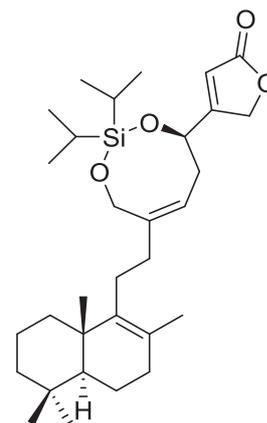




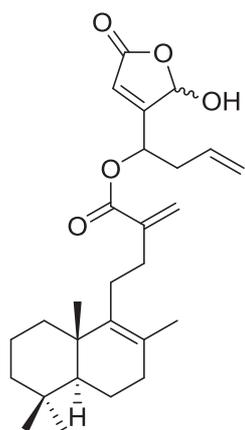
79



80



81



82a (16R)

82b (16S)