t 6/26

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
Facultad de Ciencias
Fecha 09.05.03
ENTRADA NUM. 1720

Departamento de Química Orgánica

Estudio de la Reactividad de los Anillos A y C de Olean-12-enos Naturales para la Obtención de Sintones Quirales

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento b13583736
Nº Copia 15600531

UNIVERSIDAD DE GRANADA
29 ABR. 2003
COMISION DE DOCTORADO

Yolanda Simeó Ocaña

TESIS DOCTORAL

Granada, 2003

Estudio de la Reactividad de los Anillos A y C de Olean-12-enos Naturales para la Obtención de Sintones Quirales

Tesis Doctoral presentada por Yolanda Simeó Ocaña
para optar al Grado de Doctor
en Química Orgánica

GRANADA, 2003

El director de la tesis

Fdo. Andrés Parra Sánchez

Profesor Titular de Química Orgánica

Universidad de Granada

A Miguel

Este trabajo ha sido realizado en el grupo de investigación "Biotransformación y Química de Productos Naturales" bajo la dirección del Dr. D. Andrés Parra Sánchez, a quien quisiera reconocer su excelente dirección y su extraordinaria calidad humana. Gracias, Andrés.

Quisiera mostrar, asimismo, mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me han animado y apoyado durante la realización de esta Tesis Doctoral y en especial a:

Los doctores D. Andrés García-Granados López de Hierro, D. Antonio Martínez Rodríguez y D. Francisco Rivas Sánchez, por su colaboración y buenos consejos.

La Dra. Dª María Esther Onorato Gutiérrez, por la realización de cuantos espectros de Resonancia Magnética Nuclear han sido necesarios para la elucidación estructural de los compuestos que se relacionan en esta Memoria y D. Juan Moliz, por la realización de los espectros de masas y la cristalización de los productos sometidos a difracción de rayos X.

El Dr. D. José Antonio Dobado y el grupo de investigación de Modelización Molecular, por estar siempre dispuesto a ayudarnos a confirmar las estructuras propuestas mediante el cálculo teórico.

A mis compañeros de laboratorio, Enrique y Pilar, por su amistad y su incondicional ayuda en todo momento. Este trabajo de investigación es también mérito de ellos.

A todos mis amigos, por su comprensión y respeto hacia mi trabajo. Y especialmente a Mónica, cuya amistad me ha acompañado en todo momento y sé que lo seguirá haciendo, pues no creo que se pueda encontrar amiga más leal.

A mi "familia política", porque siempre están a mi lado y me quieren como a una más.

A toda mi familia, porque este trabajo me ha robado tiempo de estar con ella, y especialmente a mi madre, mi hermano y Ana, por darme todo su amor y comprensión; a mi padre, porque aunque no ha podido vivir esta Tesis, siempre me animó a realizarla. Y a Alicia y Jorge, por quererme y apoyarme siempre.

Y sobre todo a Miguel, que es quien más ha sufrido conmigo y compartido mi alegría. A él quisiera dedicar esta Tesis. Gracias por tu Amor.

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTA MEMORIA

AcOH	Ácido acético
AcOK	Acetato potásico
$[\alpha]_D$	Poder rotatorio
AIBN	Azoisobutironitrilo
AMCPB	Ácido *m*-cloroperbenzoico
CAS-RN	*Chemical Abstracts Service-Registry Number*
EMAR	Espectro de masas de alta resolución
^{13}C-RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear de carbono
^{1}H-RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear de protones
DEPT	*Distortionless enhancement by polarization transfer*
DMF	Dimetilformamida
IR	Espectro de infrarrojo
MsCl	Cloruro de mesilo
m/z	Relación masa/carga
PCC	Clorocromato de piridinio
PMHS	Polimetilhidrosiloxano
PPM	Partes por millón
Py	Piridina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de tosilo
u.m.a.	Unidades de masa atómica

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Objeto del trabajo 3

I.2. Biogénesis de triterpenos pentacíclicos 5

I.3. Reactividad del anillo A de triterpenos 17

I.3.1. Consideraciones generales 17

I.3.2. Reactividad del anillo A en compuestos con esqueleto de oleanano, ursano y relacionados 26

I.4. Reactividad del anillo C de triterpenos 40

I.5. Interconversiones fotoquímicas en compuestos relacionados con la vitamina C 54

I.6. Obtención de epóxidos, sulfitos y sulfatos y sus aplicaciones como intermedios en síntesis orgánica 62

I.6.1. Obtención de epóxidos 62

I.6.2. Reactividad de epóxidos 65

I.6.3. Estructura y obtención de sulfitos y sulfatos 71

I.6.4. Reactividad de sulfitos y sulfatos 78

I.7. Obtención y aplicaciones de azasteroides 88

I.8. Obtención y aplicaciones de sintones quirales de compuestos drimánicos de interés 96

I.8.1. Obtención de drimanos 96

I.8.2. Síntesis de Ambrox® 107

I.9. Fuentes y aplicaciones de los ácidos oleanólico y maslínico 115

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II.1. Aislamiento y caracterización de los ácidos oleanólico y maslínico 125

II.2. Esterificación de los ácidos oleanólico y maslínico 127

II.3. Obtención de derivados inmediatos de oleanato y maslinato de metilo 128

II.3.1. Desoxigenación de los ésteres oleanólico y maslínico 128

II.3.2. Derivados de oleanato de metilo 129

II.3.3. Derivados de maslinato de metilo 129

II.4. Formación y reactividad de sulfitos cíclicos 133

II.5. Formación de sulfato cíclico entre C-2 y C-3 137
II.6. Formación de epóxidos cíclicos 140
II.7. Reactividad de sulfato cíclico **19** 143
II.7.1. Apertura sobre soporte sólido de **19** 143
II.7.2. Tratamiento del sulfato cíclico **19** con NaN_3 144
II.7.3. Tratamiento de sulfato **19** con $NaBH_4$ o $NaBH_3CN$ 145
II.7.4. Reducción de sulfato **19** con $AlLiH_4$ 147
II.8. Reactividad de epóxido **20** 149
II.8.1. Apertura reductiva de **20** 149
II.8.2. Halogenaciones de **20** 150
II.8.2.a. Tratamiento del epóxido **20** con Ph_3P/I_2 150
II.8.2.b. Reacciones de cloración y bromación de epóxido **20** 154
II.8.3. Acetolisis de β-epóxido **20** 155
II.8.4. Tratamiento con TFA/DMF de epóxido **20** 155
II.9. Semisíntesis de un sintón de los anillos A y B de Finasteride 157
II.9.1. Contracción del anillo A del éster oleanólico con PCl_5 158
II.9.2. Obtención de la 3-cetona derivada **45** 159
II.9.3. Formación de la oxima **46** 160
II.9.4. Obtención del 4-aza derivado **47** por trasposición de Beckmann 160
II.10. Preparación de otros derivados de ácido oleanólico modificados en el anillo C 163
II.10.1. Ozonolisis de ácido oleanólico 164
II.10.2. Acetilación controlada de la lactona **48** 165
II.10.3. Oxidación con reactivo de Jones del monoacetato **49** 166
II.10.4. Bromación de la cetona **51** 167
II.10.5. Deshidrohalogenación de la bromocetona **52** 168
II.10.6. Reducción de la cetona α,β-insaturada **53** 169
II.11. Reducción de ácido oleanólico y tratamiento con NBS 171
II.11.1. Reducción con $AlLiH_4$ de ácido oleanólico y bromación con NBS del derivado obtenido 172
II.11.2. Acetilación de eritrodiol 173
II.11.3. Tratamiento con NBS de diacetato **56** 174
II.12. Tratamiento de éster oleanólico con NBS 176
II.13. Reactividad del dieno **60** 185
II.13.1. Ozonolisis del dieno acetilado (producto **67**) 185

II.13.2. Fotolisis del dieno **60**. Formación de trienos 189
II.14. Reactividad del trieno *cis* (producto **75**) 195
II.14.1. Ozonolisis 195
II.14.2. Oxidación con $NaIO_4/RuCl_3$ 196
II.14.3. Epoxidación con AMCPB 197
II.14.4. Epoxidación con AMCPB del monoepóxido **82** 202
II.14.5. Ozonolisis del monoepóxido **82** 205
II.14.6. Acetilación del monoepóxido **82** y posterior ozonolisis 208
II.14.7. Epoxidación del producto **93** 210
II.15. Reactividad del trieno *trans* (producto **79**) 213
II.15.1. Epoxidación del trieno *trans* 213
II.15.2. Ozonolisis del trieno *trans* 215
II.15.3. Otras oxidaciones del trieno *trans* 216

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Técnicas generales 227
III.2. Procedimientos generales 229
III.2.1. Reacción de esterificación 229
III.2.2. Reacción de feniltionoformilación 229
III.2.3. Reducción con hidruro de estaño 229
III.2.4. Reacción de hidrogenación 229
III.2.5. Reacción de acetilación 230
III.2.6. Reacción de mesilación 230
III.2.7. Reacción de tosilación 230
III.2.8. Reacción de oxidación con reactivo de Jones 230
III.2.9. Reacción de tiocarbonatación 231
III.2.10. Reacción de formación de sulfitos 231
III.2.11. Reacción de oxidación con $NaIO_4$ y $RuCl_3.H_2O$ 231
III.2.12. Reacción de saponificación 232
III.2.13. Reacción de Mitsunobu 232
III.2.14. Reacción de un compuesto tosilado con Na/MeOH 232
III.2.15. Reacción sobre soporte sólido 232
III.2.16. Reacción con NaN_3 233

III.2.17. Reducción con $NaBH_4$ 233
III.2.18. Reducción con $NaBH_3CN$ 233
III.2.19. Reducción con $AlLiH_4$ 233
III.2.20. Reacción de desoxigenación con Ph_3P/I_2 234
III.2.21. Reacción de desoxigenación vía xantato 234
III.2.22. Reacción de desoxigenación con WCl_6/n-BuLi 234
III.2.23. Reacción de cloración con NaCl 234
III.2.24. Reacción de bromación con KBr 235
III.2.25. Reacción de acetolisis 235
III.2.26. Tratamiento con TFA/DMF 235
III.2.27. Reacción de desoxigenación con PCl_5 235
III.2.28. Reacción de ozonización 236
III.2.29. Reacción de oximación 236
III.2.30. Reagrupamiento de Beckmann con PCl_5 236
III.2.31. Reacción de bromación con Br_2 236
III.2.32. Reacción con Li_2CO_3/LiBr 236
III.2.33. Bromación alílica con NBS 237
III.2.34. Reacción de benzoilación 237
III.2.35. Reacción de isomerización con luz ultravioleta 237
III.2.36. Reacción de isomerización con I_2 237
III.2.37. Reacción de epoxidación con AMCPB 238
III.2.38. Reacción de oxidación con PCC 238
III.3. Aislamiento de los ácidos oleanólico y maslínico 239
III.4. Esterificación de ácido oleanólico y maslínico 240
III.5. Obtención de derivados inmediatos de oleanato y maslinato de metilo 241
III.5.1. Desoxigenación de los ésteres oleanólico y maslínico 241
III.5.2. Derivados de oleanato de metilo 242
III.5.3. Derivados de maslinato de metilo 242
III.6. Formación de sulfitos 244
III.7. Oxidación de la mezcla de sulfitos 245
III.8. Preparación de epóxidos cíclicos 245
III.8.1. Obtención de epóxidos cíclicos por apertura de sulfato **19** con potasa alcohólica 245
III.8.2. Formación selectiva de epóxido **20** mediante la reacción de Mitsunobu 246

III.8.3. Formación selectiva de epóxido **20** vía tosilato 246
III.9. Reactividad de sulfato cíclico **19** 246
III.9.1. Apertura de sulfato **19** sobre soporte sólido 246
III.9.2. Apertura de sulfato **19** con NaN_3 247
III.9.3. Reducción de sulfato **19** con $NaBH_4$ 248
III.9.4. Reducción de sulfato **19** con $NaBH_3CN$ 249
III.9.5. Apertura reductiva de sulfato **19** con $AlLiH_4$ 250
III.10. Reactividad de epóxido **20** 250
III.10.1. Apertura reductiva de **20** con $NaBH_3CN$ 250
III.10.2. Reducción de **20** con $AlLiH_4$ 251
III.10.3. Tratamiento de epóxido **20** con Ph_3P/I_2 252
III.10.4. Desoxigenación vía xantato 253
III.10.5. Desoxigenación de epóxido **20** con WCl_6/n-BuLi 253
III.10.6. Tratamiento de epóxido **20** con NaCl 254
III.10.7. Tratamiento de epóxido **20** con KBr 254
III.10.8. Acetolisis de epóxido **20** 255
III.10.9. Tratamiento de epóxido **20** con TFA/DMF 255
III.11. Semisíntesis de un sintón de los anillos A y B de Finasteride 256
III.11.1. Reacción de desoxigenación de **3** con PCl_5 256
III.11.2. Obtención de la 3-cetona derivada **45** 257
III.11.3. Formación de la oxima **46** 257
III.11.4. Reagrupamiento de Beckmann de la oxima **46**con PCl_5 258
III.12. Preparación de derivados de ácido oleanólico modificados en el anillo C 258
III.12.1. Ozonolisis de ácido oleanólico 258
III.12.2. Acetilación controlada de la lactona **48** 259
III.12.3. Oxidación con reactivo de Jones del monoacetato **49** 260
III.12.4. Bromación de la cetona **51** 260
III.12.5. Deshidrohalogenación de la bromocetona **52** 261
III.12.6. Reducción de la cetona α,β-insaturada **53** 261
III.13. Reducción de ácido oleanólico y tratamiento con NBS 262
III.13.1. Reducción con $AlLiH_4$ de ácido oleanólico 262
III.13.2. Bromación con NBS del producto **30** (eritrodiol) 262
III.13.3. Acetilación de eritrodiol 262
III.13.4. Tratamiento con NBS de diacetil eritrodiol (**56**) 263

III.14. Tratamiento de éster oleanólico con NBS 264
III.14.1. Benzoilación de la mezcla de productos **61** y **62** 266
III.14.2. Tratamiento de los derivados benzoilados **64** y **65** con Li_2CO_3/LiBr 267
III.14.3. Saponificación de los derivados benzoilados **64** y **65** con potasa hidrometanólica 267
III.14.4. Tratamiento de los derivados bromados **61** y **62** con Li_2CO_3/LiBr 268
III.14.5. Tratamiento de éster oleanólico acetilado (**6**) con NBS 268
III.15. Reactividad del dieno .....
270
III.15.1. Ozonolisis del dieno acetilado **67** 270
III.15.2. Fotolisis del dieno **60** 271
III.15.3. Fotolisis del trieno **75** 272
III.15.4. Isomerización del trieno **75** con I_2 272
III.15.5. Acetilación del trieno **75** 273
III.15.6. Isomerización del trieno **78** con I_2 273
III.16. Reactividad del trieno *cis* **75** 274
III.16.1. Ozonolisis 274
III.16.2. Oxidación con $NaIO_4$ y $RuCl_3$ 274
III.16.3. Epoxidación con AMCPB 275
III.16.4. Epoxidación con AMCPB del monoepóxido **82** 277
III.16.5. Ozonolisis del producto **82** 278
III.16.6. Ozonolisis del producto **87** 278
III.16.7. Ozonolisis del producto **90** 279
III.16.8. Acetilación del monoepóxido **82** 280
III.16.9. Ozonolisis del monoepóxido acetilado **93** 280
III.16.10. Epoxidación del producto **93** 281
III.17. Reactividad del trieno *trans* **79** 282
III.17.1. Epoxidación 282
III.17.2. Ozonolisis de **79** 283
III.17.3. Oxidación de **79** con $NaIO_4$/$RuCl_3$ y posterior reducción con $AlLiH_4$ 283
III.17.4. Oxidación de **79** con $NaIO_4$/$RuCl_3$ y posterior reducción con $NaBH_4$ 285
III.17.5. Oxidación alílica de los productos **105** y **106** con PCC 286
III.17.6. Acetilación de **103** 286
III.18. Datos de difracción de rayos X 286

III.18.1. Datos de difracción de rayos X del producto **19** 286

III.18.2. Datos de difracción de rayos X del producto **103** 287

IV. CONCLUSIONES 293

V. ESPECTROS 297

INTRODUCCIÓN

I.1. OBJETO DEL TRABAJO

El trabajo de investigación que se recoge en esta Memoria se encuadra dentro de la Química Orgánica y más concretamente en el campo de los Productos Naturales, por cuanto la materia prima utilizada procede de los desechos de molturación de la aceituna, que no sólo no son aprovechados, sino que además son contaminantes. Los principales componentes de estos residuos, los ácidos oleanólico y maslínico, y algunos derivados de ellos, han manifestado numerosas y variadas actividades biológicas, permiendo algunas de ellas el desarrollo de patentes titularizadas por la Universidad de Granada de utilización de ácido maslínico como inhibidor de serín proteasas para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos del género *Cryptosporidium* y como inhibidor de proteasas para el tratamiento de la enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia adquirida. Además de esto, se ha establecido un método de aislamiento de los mencionados ácidos a partir de los subproductos de la industria olivarera que han derivado en otra patente.

Uno de los objetivos de este Trabajo de Investigación ha sido la continuación con el estudio de la reactividad del anillo A recientemente iniciada en este grupo de investigación, con el fin de obtener sintones en los anillos A y B interesantes por su actividad biológica o por su reactividad. Un aspecto importante, por ejemplo, es la eliminación del *gem*-dimetilo de C-4 para formar estructuras similares a las de los esteroides. De este modo, se ha obtenido un sintón que posee los anillos A y B de Finasteride®, que ha sido el primer antagonista de la enzima 5α-reductasa clínicamente utilizado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Se han aislado también diferentes compuestos modificados en el anillo A, tales como sulfitos, el correspondiente sulfato, epóxidos cíclicos, derivados formiloxi, acetoxi o halogenados, todos ellos a través de los hidroxilos de C-2 y C-3 del ácido maslínico, así como el derivado desoxigenado de ácido oleanólico

Asimismo, se ha abordado el estudio de la reactividad del anillo C de ácido oleanólico con la intención de fragmentar la molécula aproximadamente por la mitad para obtener los correspondientes sesquiterpenos, que son sintones potencialmente interesantes, especialmente el que procede de los anillos A y B del producto inicial, puesto que podría ser adecuado para la semisíntesis de Ambrox® y otros drimanos importantes por su actividad biológica. Con objeto de lograr esta rotura del anillo C, se han ensayado diversos procesos oxidativos que han conducido al aislamiento de un gran número de derivados diferentemente oxidados, ya que se han formado grupos epóxidos, hidroxilos y éteres cíclicos. Además, en un mismo compuesto pueden aparecer una o varias de estas funciones, debido a que el producto de partida que se

utiliza posee tres dobles enlaces conjugados en el anillo C. Por su parte, estos derivados podrían presentar alguna actividad biológica importante, cuya determinación será llevada a cabo por grupos de distintos departamentos de ésta y otras universidades, o bien de otros centros de investigación .

De todos los métodos de oxidación empleados, el que ha dado mejor resultado ha sido el tratamiento del mencionado compuesto triénico con $NaIO_4$ y $RuCl_3$, que ha originado dos aldehídos sesquiterpénicos que han sido sometidos a varias reacciones de reducción (con $AlLiH_4$ o $NaBH_4$), permitiendo aislar de este modo compuestos en diferentes grados de oxidación. Uno de ellos, correspondiente al fragmento inferior de la molécula, se ha acetilado con el fin de proteger los hidroxilos existentes y que constituya el punto de partida para la obtención de otros compuestos drimánicos cuya síntesis pueda resultar de interés, tales como eurifurano, warburganal, drimenol, etc.

I.2. BIOGÉNESIS DE TRITERPENOS PENTACÍCLICOS

Los triterpenos constituyen el grupo más extenso de terpenoides; están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, bien en estado libre, como ésteres o glicósidos, aunque se han encontrado algunos importantes en el reino animal. Los triterpenos incluyen el escualeno, aislado en primer lugar del aceite de hígado de tiburón y un gran número de compuestos tetra o pentacíclicos como el lanosterol, presente en la grasa de la lana.

Aunque los estudios sobre los triterpenos comenzaron en el siglo XIX, hace sólo 50 años que Ruzicka inició el trabajo estructural. Todos los triterpenos, presentes en la naturaleza en gran variedad, se originan a partir del escualeno, que es un alcohol sesquiterpénico formado por una condensación cola-cola del farnesol. Mediante la acumulación de datos estructurales, Ruzicka fue capaz de racionalizar la biogénesis de este grupo de compuestos y de desarrollar el concepto básico de la biogénesis de terpenoides[1] (regla biogenética del isopreno). Los esquemas de correlación que veremos más adelante están basados esencialmente en su ruta biogenética, que ha dado lugar a la publicación de un gran número de trabajos.[2]

Los terpenos se clasifican, según el número de unidades de isopreno (2-metil-1,3-butadieno) que contengan, en: monoterpenos (10 carbonos), sesquiterpenos (15 carbonos), diterpenos (20 carbonos), sesterterpenos (25 carbonos), triterpenos (30 carbonos) y tetraterpenos (40 carbonos).

La biosíntesis de los compuestos terpénicos se inicia con el ácido mevalónico (ácido (*R*)-3,5-dihidroxi-3-metilpentanoico), el cual se forma por condensación de tres unidades de acetil-CoA.[3] Posteriomente, ocurre una activación por fosforilación y descarboxilación del ácido mevalónico. Se forma de esta manera el pirofosfato de 3-isopentenilo que puede isomerizarse a pirofosfato de γ,γ-dimetilalilo (pirofosfato de 2-isopentenilo), el cual presenta una gran reactividad en reacciones de sustitución nucleofílica (Figura I.2.1).

---

[1] Ruzicka, L. *Experientia* **1959**, *9*, 357; Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890.

[2] Simonsen, E.Q.J.; Ross, W.C.J. *The terpenes*, Vol. IV-V; Cambridge University Press, 1957; Devon, T.K.; Scott, A.I. *Handbook of Naturally Occurring Compouds*, Vol. II; Academic Press, 1972; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (ed. S. Coffey), 2nd Ed., 11c, p. 406 (1969), 11e, 93 (1971); Overton, K.H. *Terpenoids and Steroids*, Vol. 1-2, *A Specialist Periodical Report*; Chemical Society 1971, 1972.

[3] Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. *Nat. Prod. Chemistry*, Kodansha Limtd.; Tokyo, Academic Press / Inc. , New York, 1974.

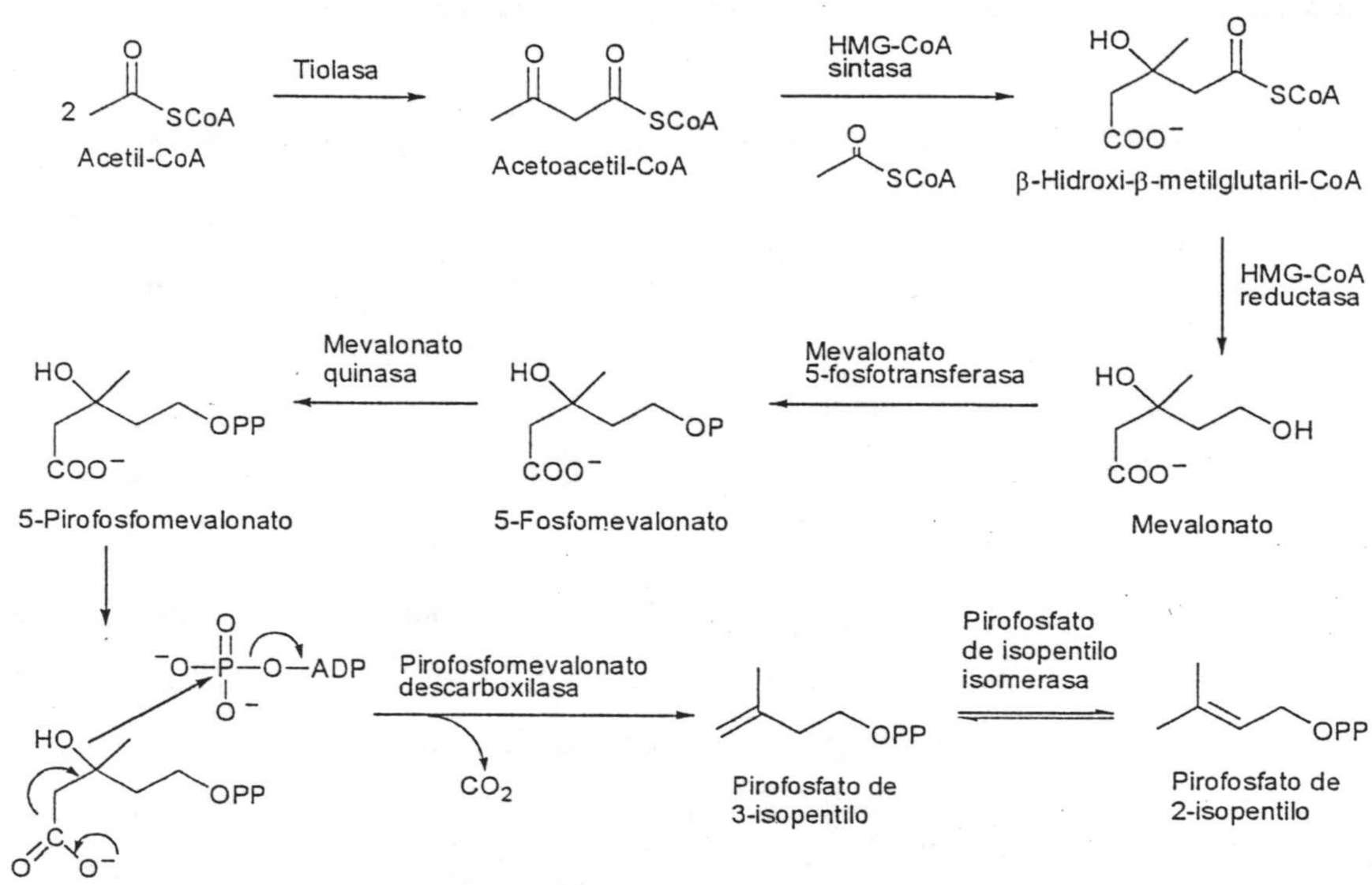


Figura I.2.1. *Biosíntesis de los precursores biológicos de los terpenos: el pirofosfato de 3-isopentenilo y el pirofosfato de 2-isopentenilo.*

El desplazamiento del grupo pirofosfato del 2-isopentenilo por el doble enlace nucleófilo del 3-isopentenilo da lugar, tras la pérdida de un protón por parte del intermedio de reacción carbocatiónico, al monoterpeno lineal fundamental, denominado geranil pirofosfato (Figura I.2.2). Este monoterpeno lineal, dependiendo de la acción de las enzimas apropiadas, es capaz de transformarse en los más diversos esqueletos de diez carbonos, llamados monoterpenos (geraniol, limoneno, mentol, etc.)

Si al geranil pirofosfato se le incorpora una nueva unidad isoprénica en forma de pirofosfato de 3-isopentenilo por medio de la geranil transferasa, se obtiene el farnesil pirofosfato, el cual da origen a una enorme gama de productos con quince carbonos, sesquiterpenos, con diferentes esqueletos carbonados (germacranos, eudesmanos, cariofilanos, etc.). La reacción del farnesil pirofosfato con una nueva molécula de pirofosfato de 3- isopentenilo, da lugar al geranil geraniol pirofosfato, intermedio que se supone precursor de los compuestos diterpénicos (kauranos, beyeranos, atisanos, etc.). El acoplamiento de dos unidades de pirofosfato de farnesilo conduce al escualeno, del que derivan los triterpenos (dammarano, lupano, oleanano, ursano, etc.) (Figura I.2.2).

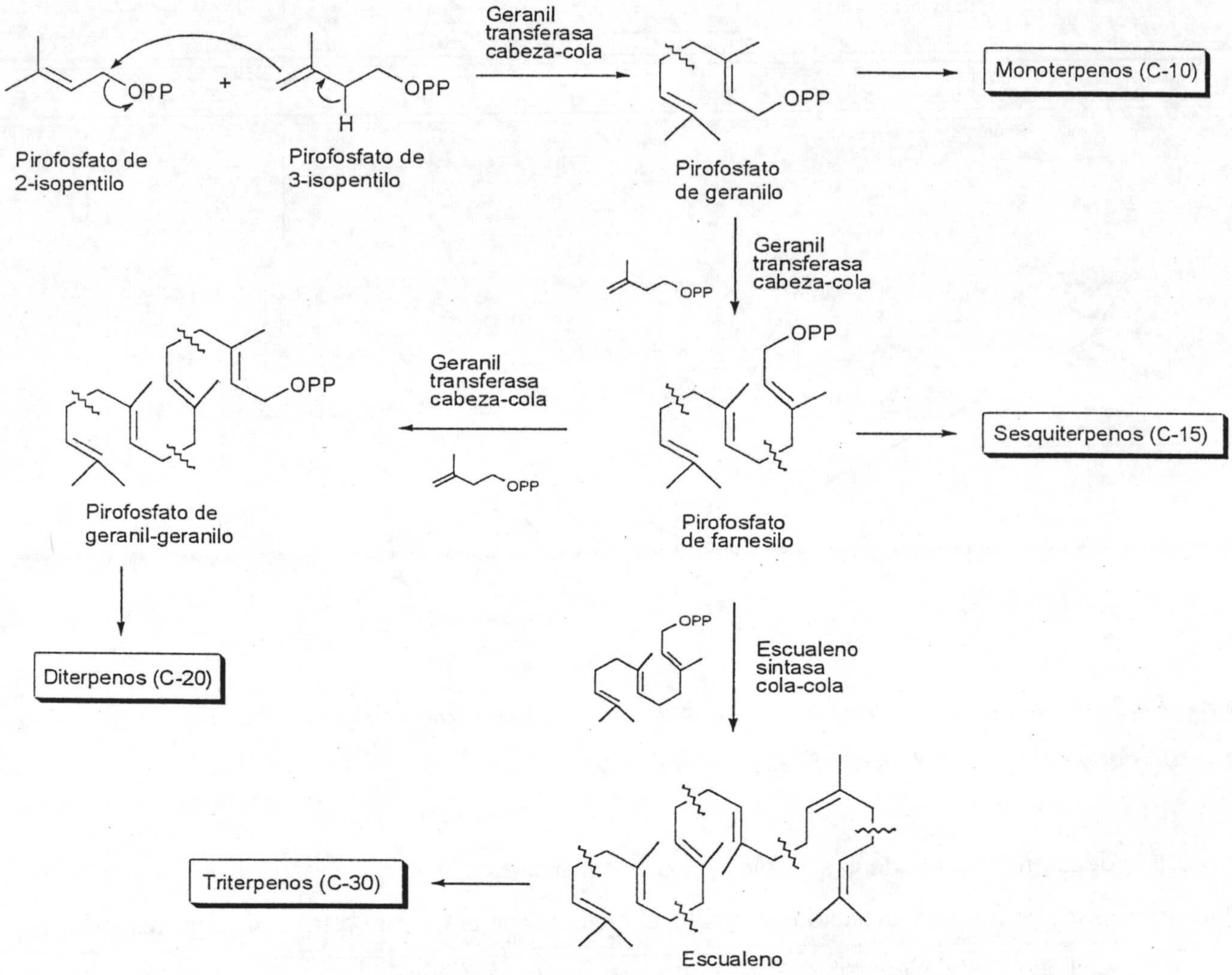


Figura I.2.2. *Rutas biogenéticas hacia mono, sesqui, di y triterpenos a partir de sus precursores (pirofosfato de 2-isopentenilo y pirofosfato de 3-isopentenilo).*

Así pues, el pirofosfato de farnesilo se acopla de forma reductora con otra molécula, formándose un pirofosfato de ciclopropilmetilo, el pirofosfato del alcohol de preescualeno, que por reordenación y reducción se convierte en escualeno (Figura I.2.3).

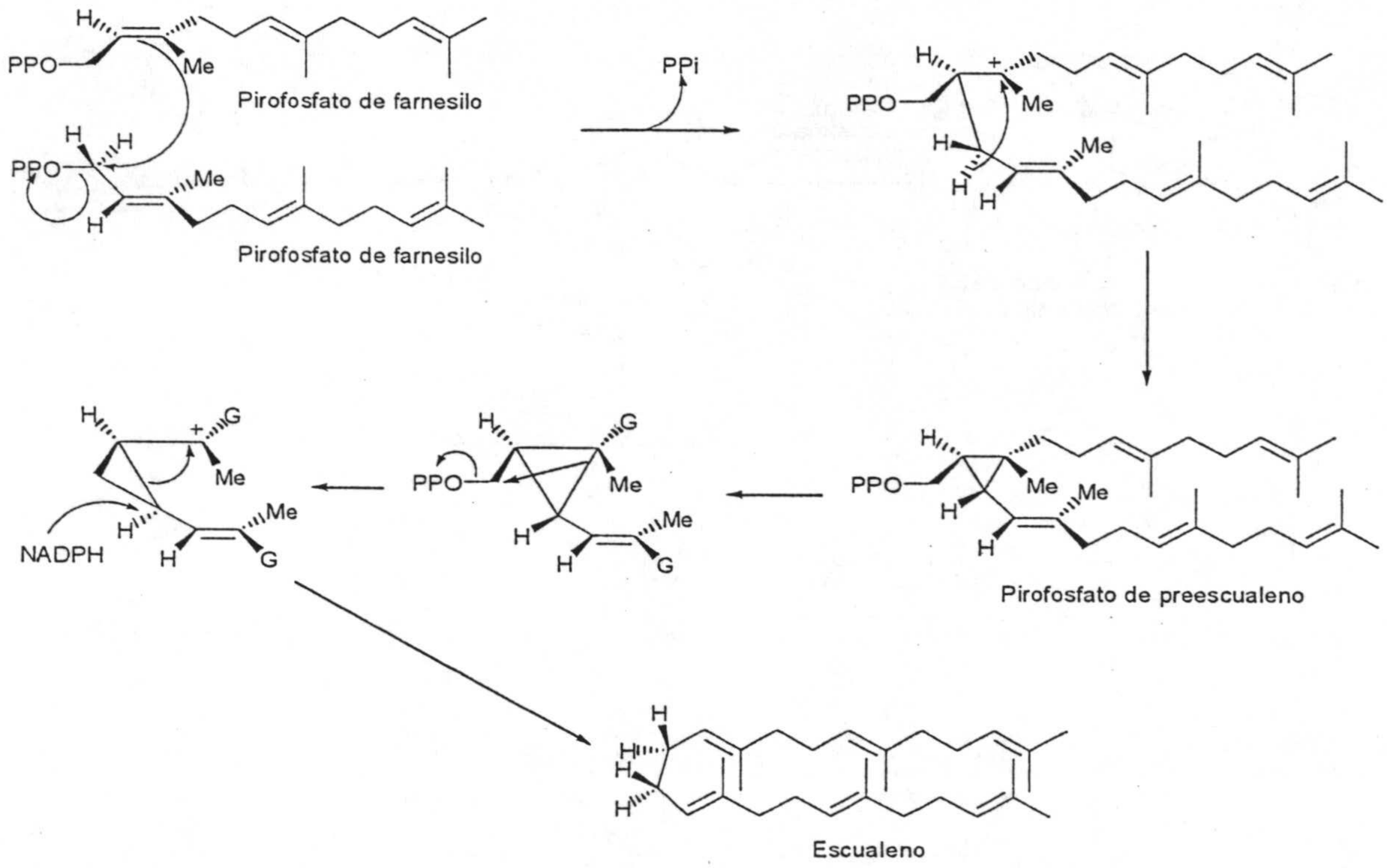


Figura I.2.3. *Biosíntesis del escualeno a partir del pirofosfato de farnesilo con formación intermedia del pirofosfato del alcohol de preescualeno.*

La oxidación de uno de los dobles enlaces terminales del escualeno da lugar a óxido de escualeno, el cual sufre una ciclación controlada enzimáticamente. En esta compleja reacción la cadena de escualeno debe plegarse de un modo preciso (silla-silla-silla-bote) (Figura I.2.4) dando lugar a un carbocatión tetracíclico con esqueleto de dammarano, a partir del cual se forman otros triterpenos tetracíclicos. Además, mediante diferentes carbocationes generados por ciclaciones y migraciones de hidruro o metilo se obtienen también los triterpenos pentacíclicos con esqueletos de lupano, ursano, oleanano, etc. (Figuras I.2.4 y I.2.5).

Hay un grupo de triterpenos pentacíclicos, que incluye taraxerol, multiflorenol, glutinol y friedelina, que es sumamente interesante debido a que estos compuestos son capaces de dar un considerable reagrupamiento esqueletal en presencia de ácido, que conduce a los compuestos con esqueletos de oleanano (olean-11,13(18)-dieno, 18α-olean-12-eno y 18β-olean-12-eno, olean-13(18)-eno, β-amirina, etc.). En este sentido se proponen desplazamientos de hidruro y/o metilo, protonaciones o desprotonaciones que interrelacionan los esqueletos mencionados[4] (Figura I.2.6).

---

[4] Brownlie, G.; Spring, F.S.; Stevenson, R.; Strachan, W.S. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2419; Dutler, H.; Jeger, O.; Ruzicka, L *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1268; Corey, E.J.; Ursprung, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5014; Lahey, F.N.; Leeding, M.V. *Proc. Chem. Soc.* **1958**, 342; Khastigir, H.N.; Sengupta, P. *Chem. Ind.* **1961**, 1077; Beaton, J.M.; Spring, F.S.; Stevenson, R.; Stewart, J.L. *J. Chem. Soc.* **1955**, 213.

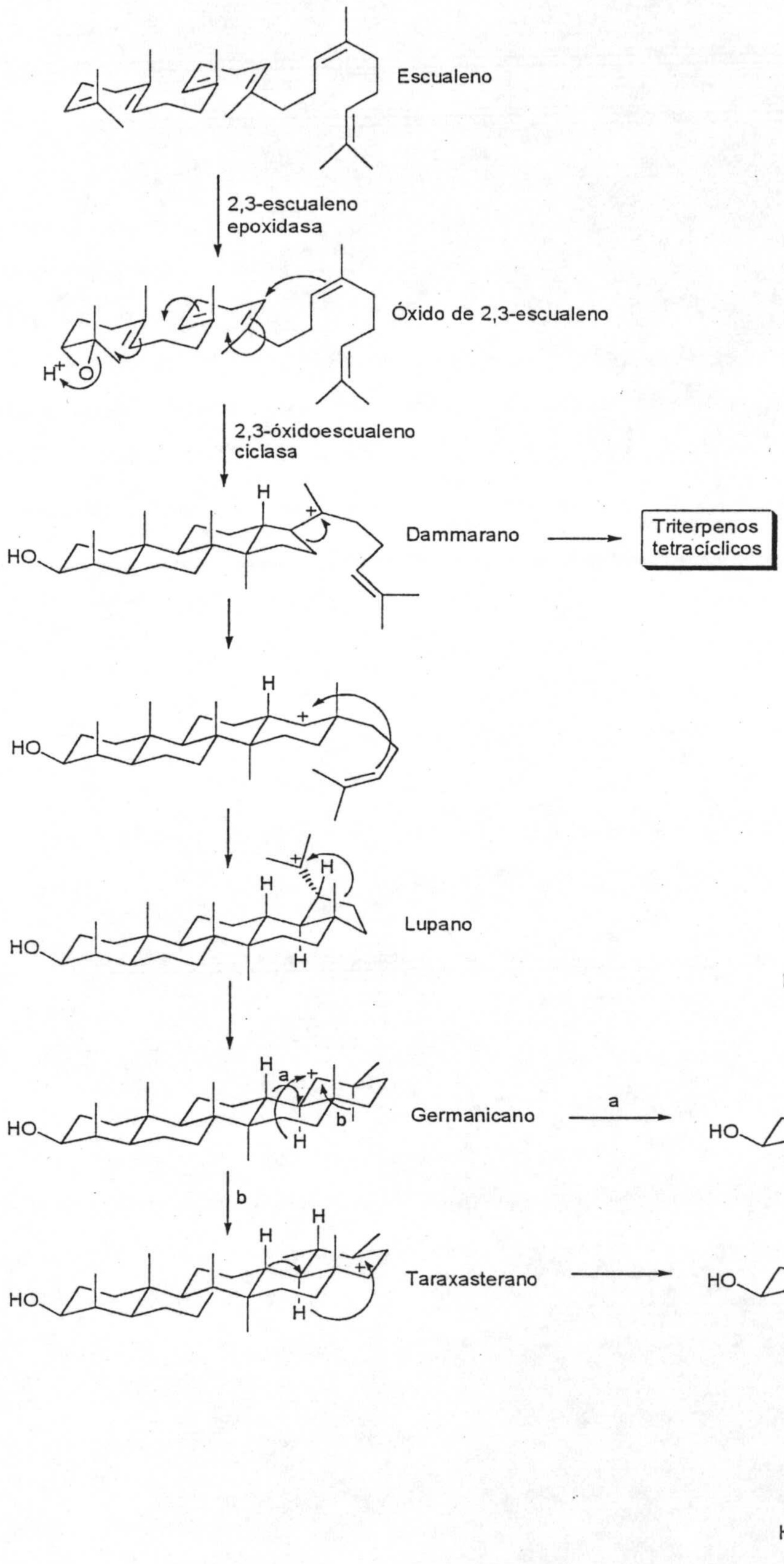


Figura I.2.4. *Biogénesis de triterpenos a partir de óxido de escualeno.*

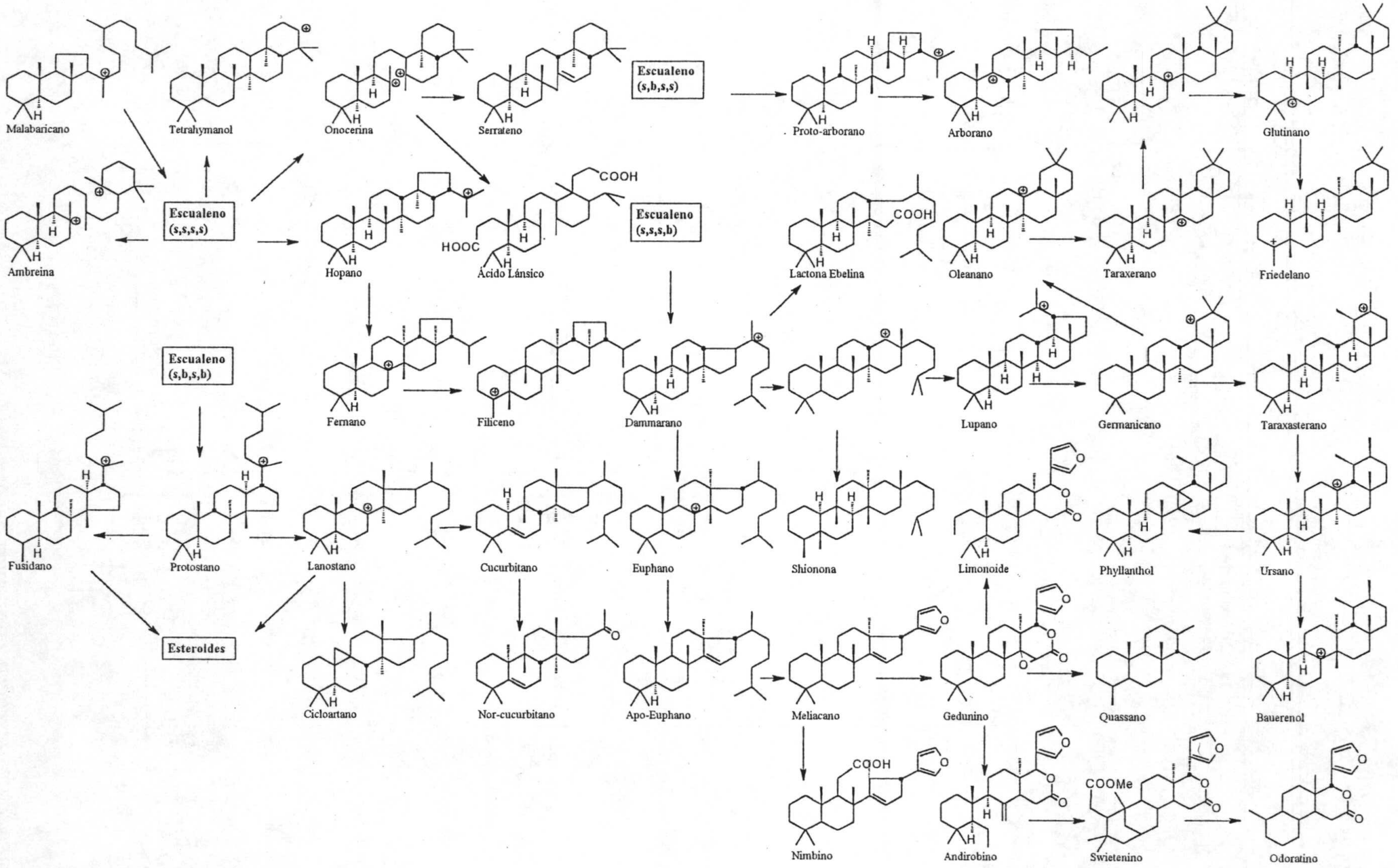


Figura I.2.5. *Esquema de correlación de esqueletos triterpénicos.*

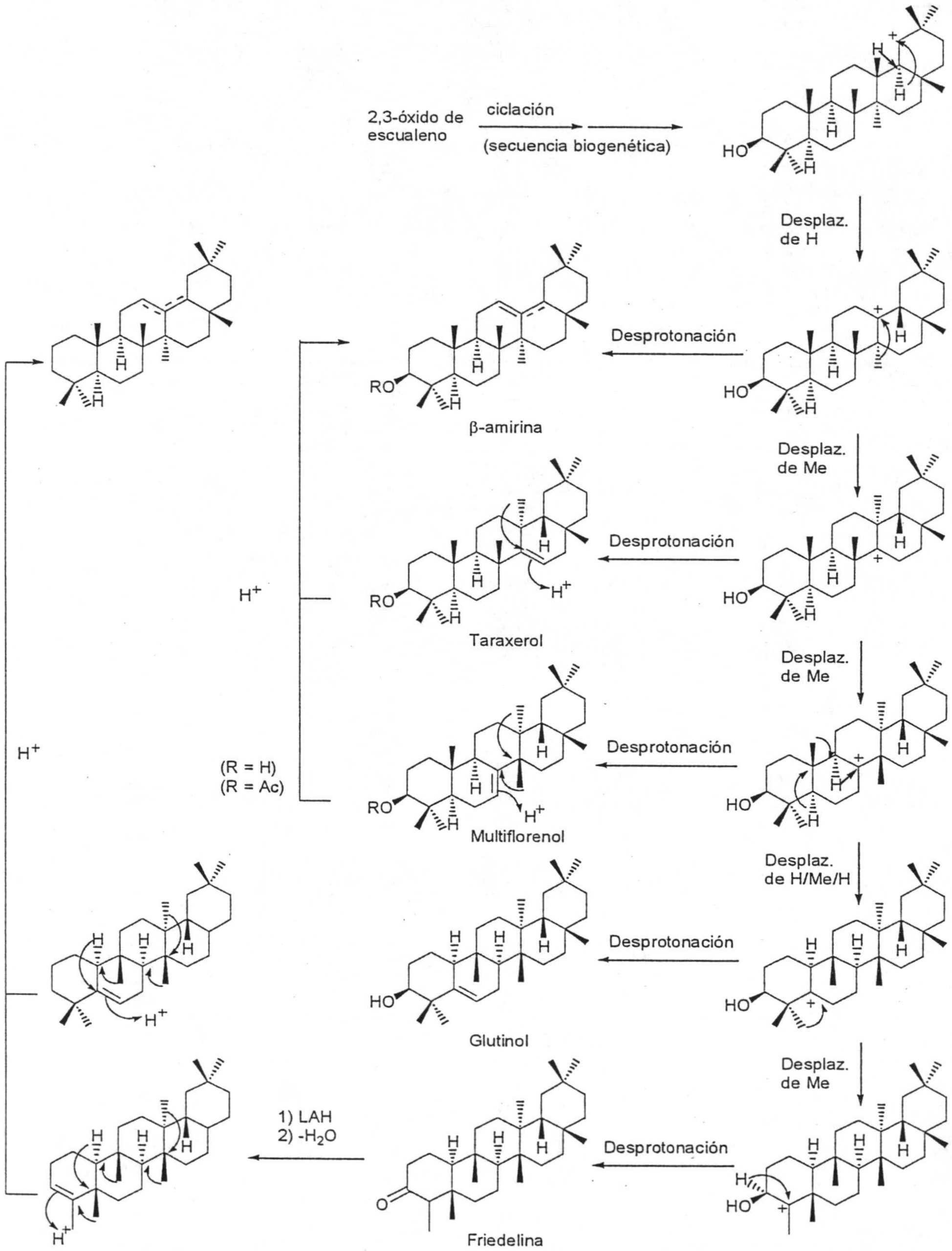


Figura I.2.6. *Interconversión de triterpenos pentacíclicos.*

Síntesis de oleananos

Fue Corey[5] quien llevó a cabo la síntesis de olean-11,13(18)-dieno y lo hizo por partes. Preparó por un lado los ciclos A y B a partir de un producto natural, la ambreinolida y por otro el ciclo E a partir de una dicetona ciclohexánica. Por último, fusionó ambos fragmentos y cicló el aducto, dando lugar al oleandieno deseado.

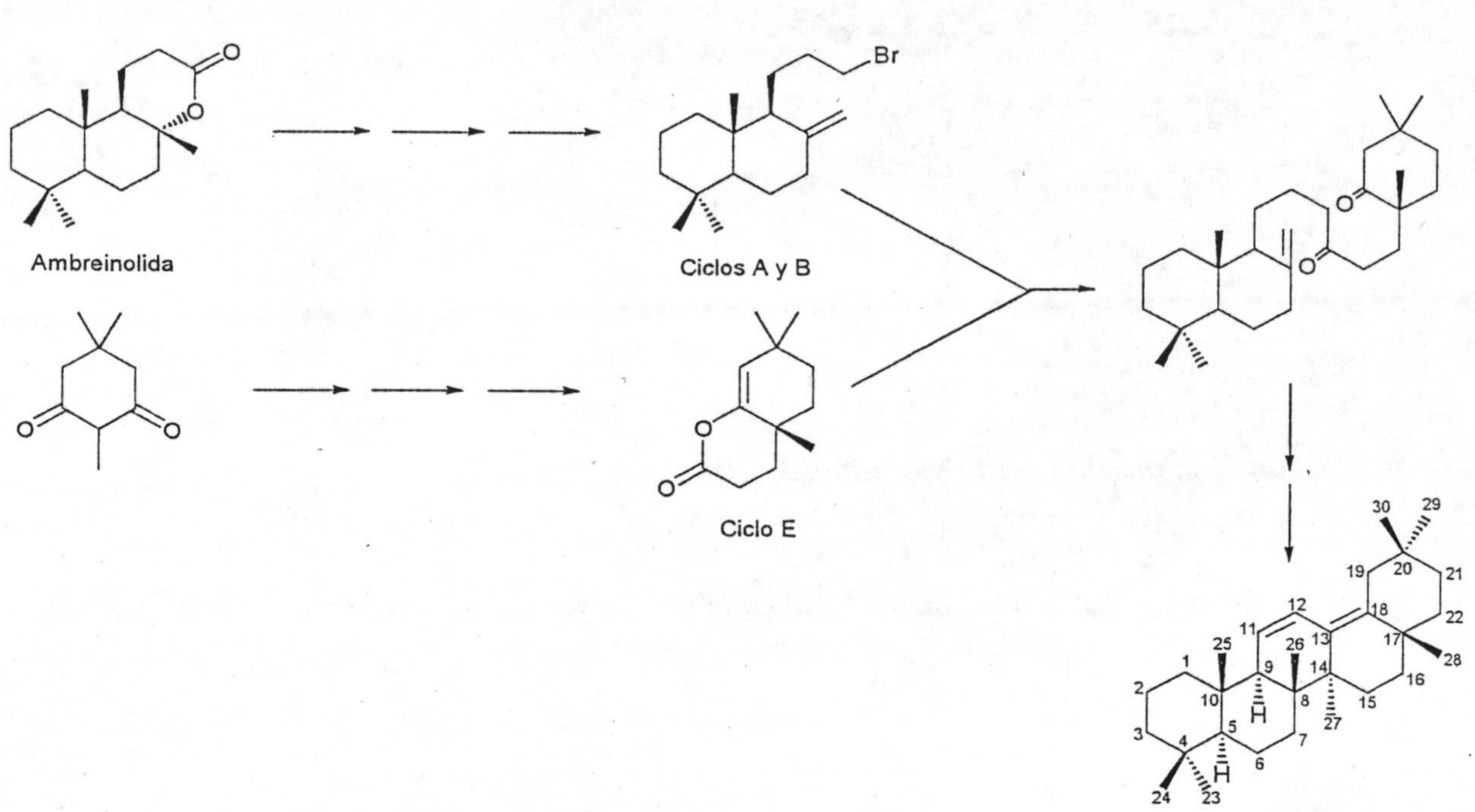


Fig. I.2.7. *Síntesis de olean-11,13(18)-dieno.*

Los triterpenos pentacíclicos con esqueleto de 18α-olean-12-eno y olean-13(18)-eno pudieron ser sintetizados a través de tres rutas diferentes.

RUTA I: A partir del producto natural esclareol.[6] La aproximación realizada en este caso es a través de la formación de los ciclos AB y DE por separado y posterior fusión de ambos fragmentos.

---

[5] Corey, E.J.; Hess, H.J.; Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5258; Corey, E.J.; Hess, H.J.; Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3979.
[6] Barltrop, J.A.; Littlehailes, J.D.; Rushton, J.D.; Rogers, N.A.J. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 429.

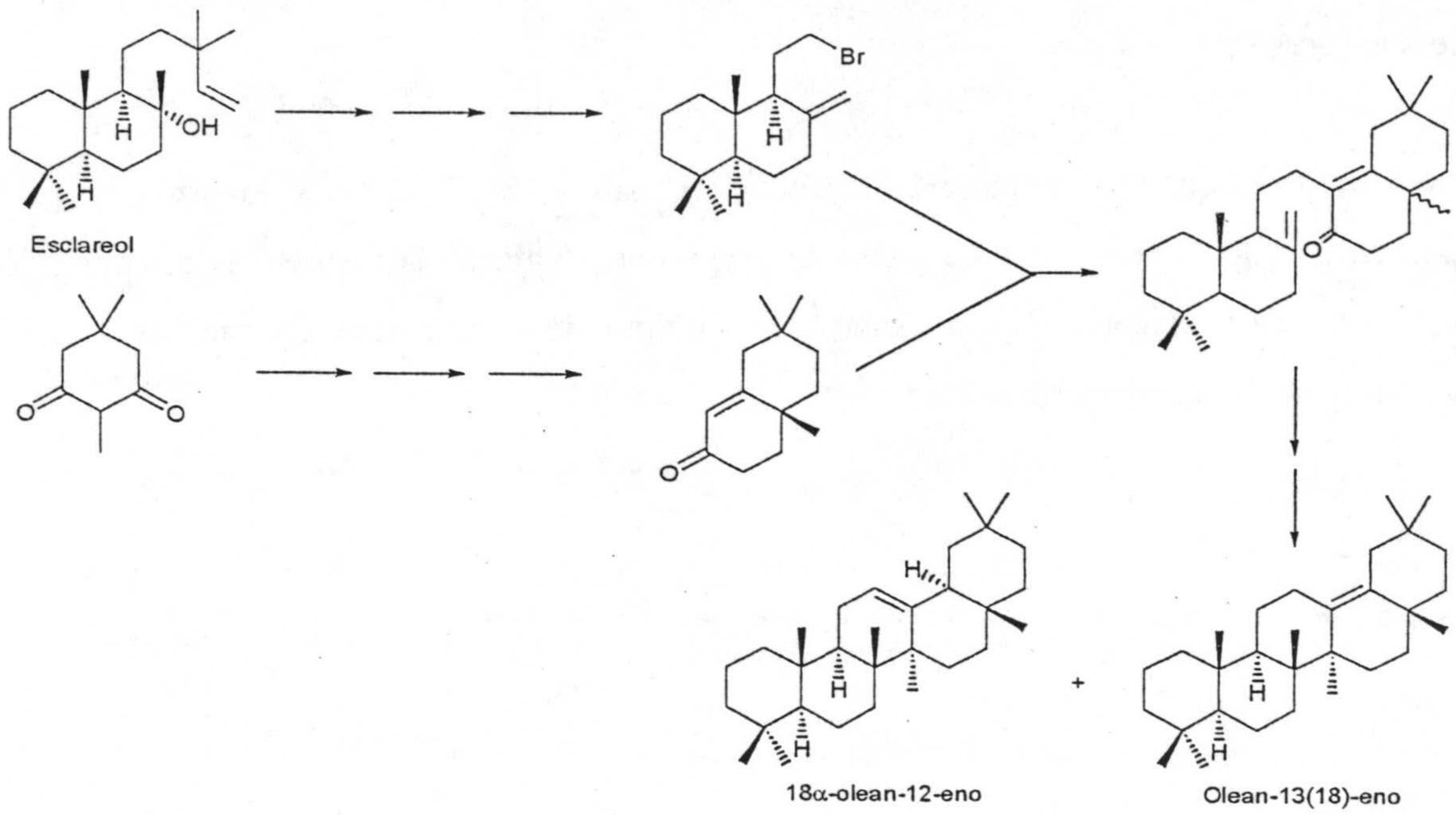


Fig. I.2.8. Síntesis de 18α-olean-12-eno y olean-13(18)-eno.

RUTA II: Síntesis total partiendo de dos fragmentos previamente preparados que incorporan los ciclos AB y DE.[7]

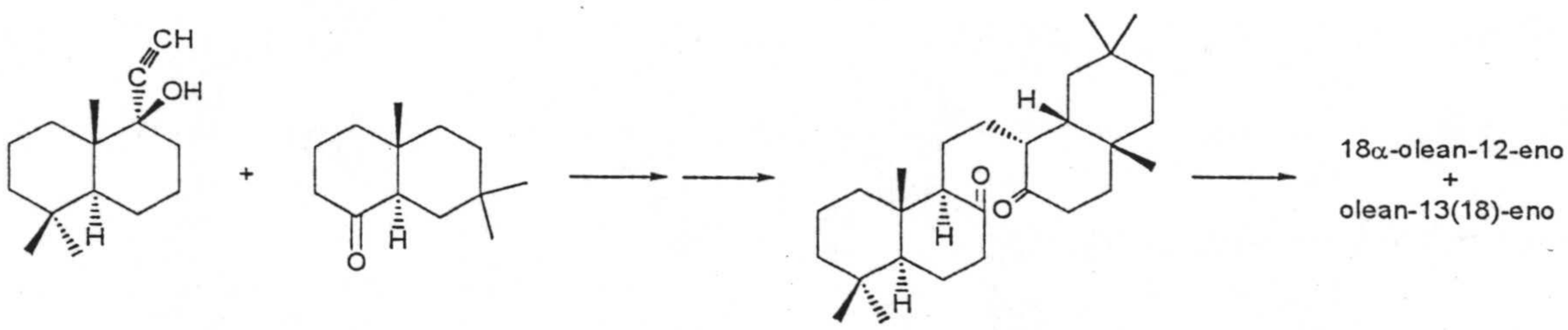


Fig. I.2.9. Síntesis total de 18α-olean-12-eno y olean-13(18)-eno.

RUTA III: Esta ruta constituye una síntesis del tipo de la biogénesis del producto natural δ-amirina y del olean-13(18)-eno.[8]

---

[7] Ghara, E.; Sondheimer, F. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3887.
[8] Van Tamelen, E.E.; Seiler, M.P.; Wierenga, W. *J. Am Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229.

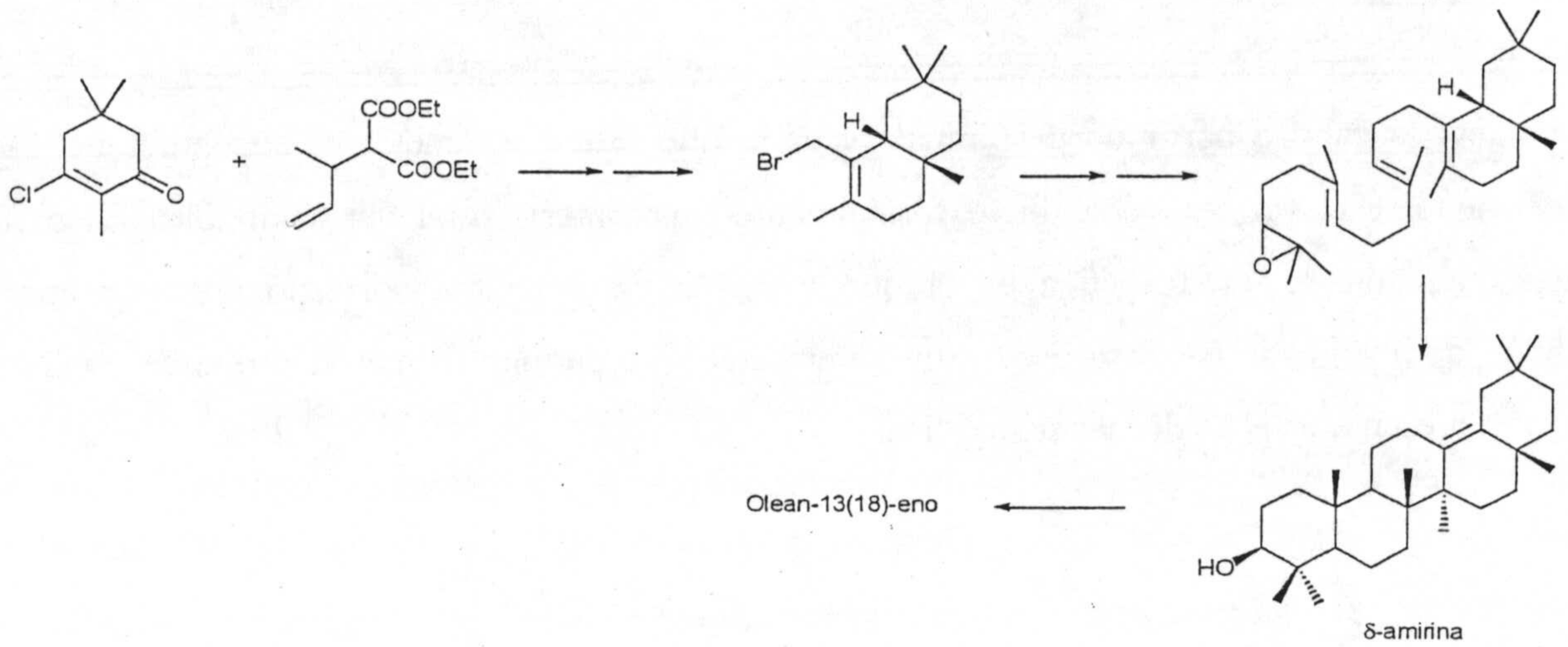


Fig. I.2.10. Síntesis de δ-amirina y olean-13(18)-eno.

Síntesis de β-amirina

La síntesis de la β-amirina, que constituye uno de los miembros más importantes de la serie de los triterpenos pentacíclicos con esqueleto de oleanano, fue realizada por Barton[9] partiendo de 18α-olean-12-eno.

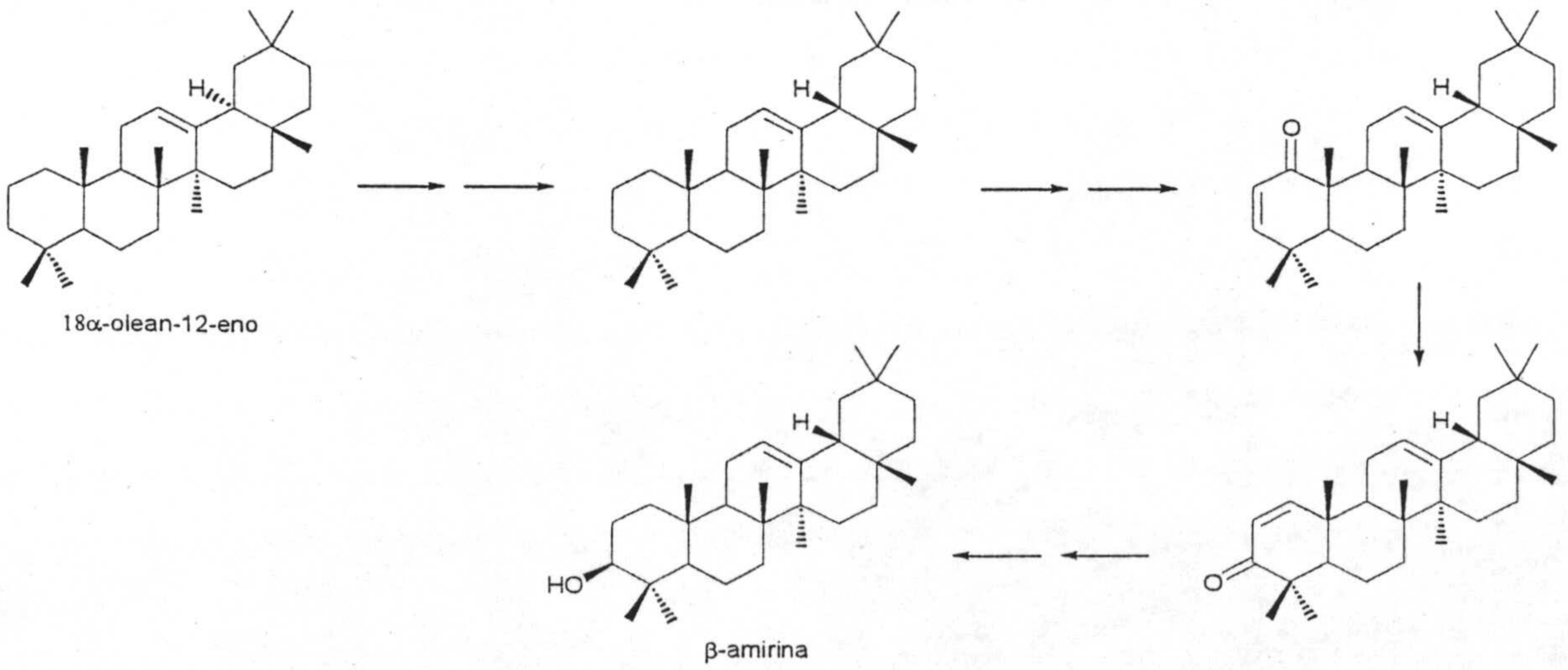


Fig. I.2.11. Síntesis de β-amirina a partir de 18α-olean-12-eno.

[9] Barton, D.H.R.; Lier, E.F.; McGhie, J.F. *J. Chem. Soc.* C. **1968**, 1031.

Síntesis del ácido oleanólico

Se llevó a cabo a partir de β-amirina[10] y dado que ésta fue también totalmente sintetizada con anterioridad, este proceso constituye formalmente una síntesis total del ácido oleanólico. En esta síntesis hay una etapa fotolítica en la que a través de la oxima correspondiente y con la participación del metilo de C-28 se genera un hemiacetal, que permite formar el grupo carboxilo de esta posición presente en el ácido oleanólico final.

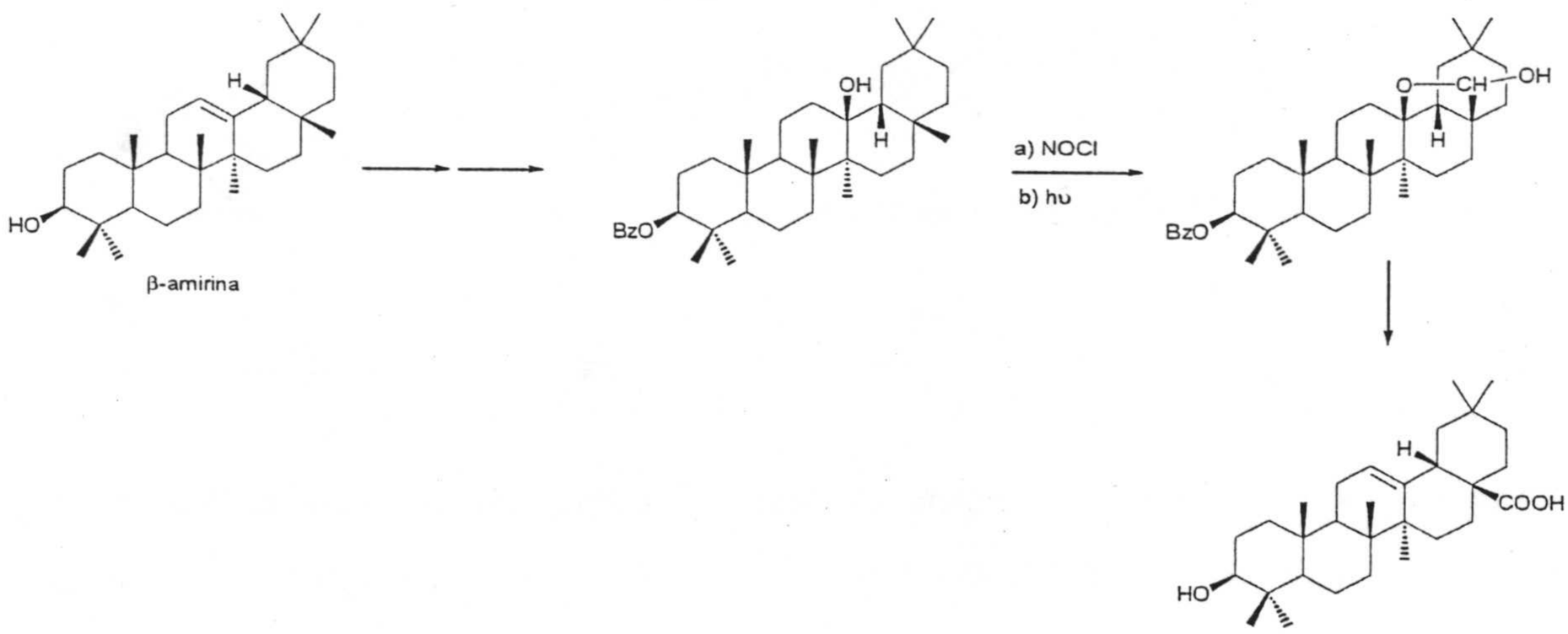


Fig. I.2.12. Síntesis de ácido oleanólico a partir de β-amirina.

[10] Boar, R.B.; Knight, D.C.; McGhie, J.F.; Barton, D.H.R. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 678.

I.3. REACTIVIDAD DEL ANILLO A DE TRITERPENOS

I.3.1. CONSIDERACIONES GENERALES

La conformación más frecuente de los triterpenos oleánicos es la de silla, con uniones *trans* entre los distintos ciclos. La disposición del esqueleto de oleaneno y su numeración se muestran en la Figura I.3.1.

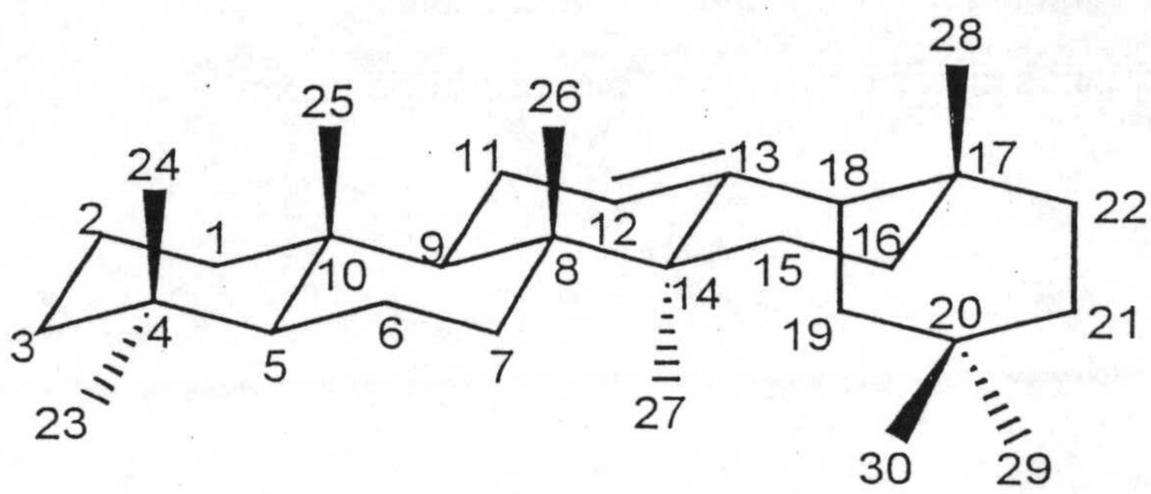


Figura I.3.1. *Representación estereoquímica del esqueleto triterpénico del 18β-olean-12-eno.*

Esto conlleva una diferencia en la reactividad de los grupos presentes en este anillo según tengan disposición axial o ecuatorial debido al impedimento estérico. Así, la esterificación de los alcoholes o ácidos axiales es más lenta que la de los alcoholes y los ácidos ecuatoriales; asimismo, la saponificación de los ésteres axiales es más lenta que la de los ecuatoriales.[11] Ello se debe a que en la etapa lenta de estas reacciones influye seriamente el aumento del volumen del sustituyente. Por el contrario, en la oxidación crómica de los alcoholes secundarios, la etapa lenta es, sin duda, la eliminación del grupo crómico, la cual tiene lugar más rápidamente en posición axial (Figura I.3.2).

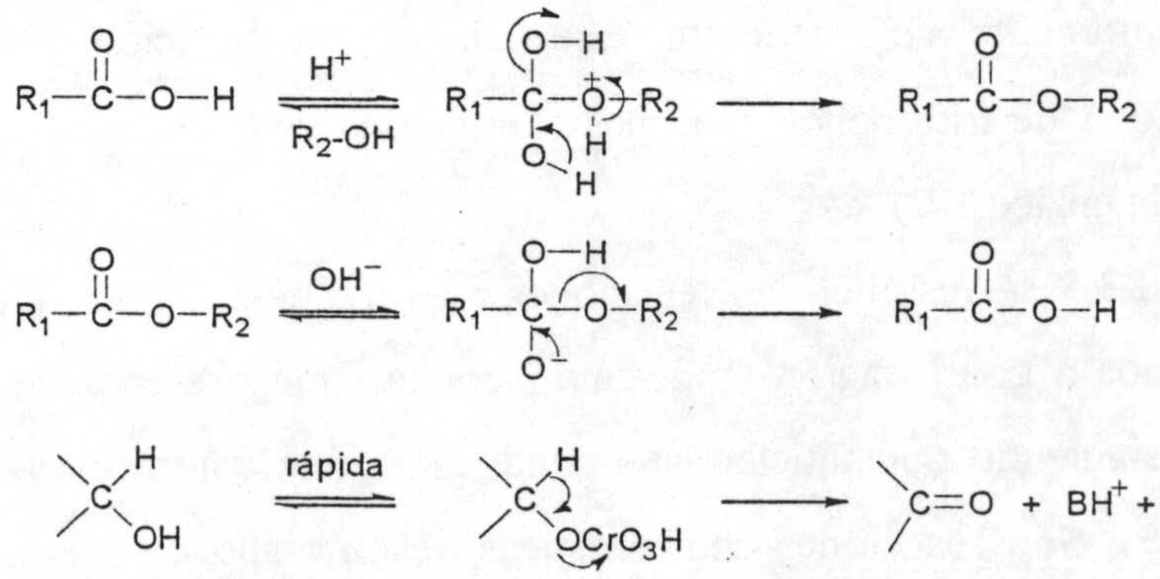


Figura I.3.2. *Reacciones de esterificación, saponificación y oxidación de sustituyentes axiales o ecuatoriales.*

---

[11] Ourisson, G.; Crabbé, P. *Les Triterpènes tétracycliques, Actualités Scientifiques et industrielles 1287*; Hermann: Paris, 1961.

Dos sustituyentes axiales sobre dos carbonos consecutivos se disponen en *trans*, reuniéndose entonces los factores estereoelectrónicos más favorables para las reacciones de eliminación de tipo E-2; estos mismos factores se ponen en juego en ciertas reacciones de adición o apertura de compuestos cíclicos (Figura I.3.3). De esta forma se observa que:

- Los alcoholes axiales se deshidratan más fácilmente.
- Los productos de adición iónica a un doble enlace son diaxiales.
- La apertura iónica de pequeños ciclos ocurre dando el producto diaxial.

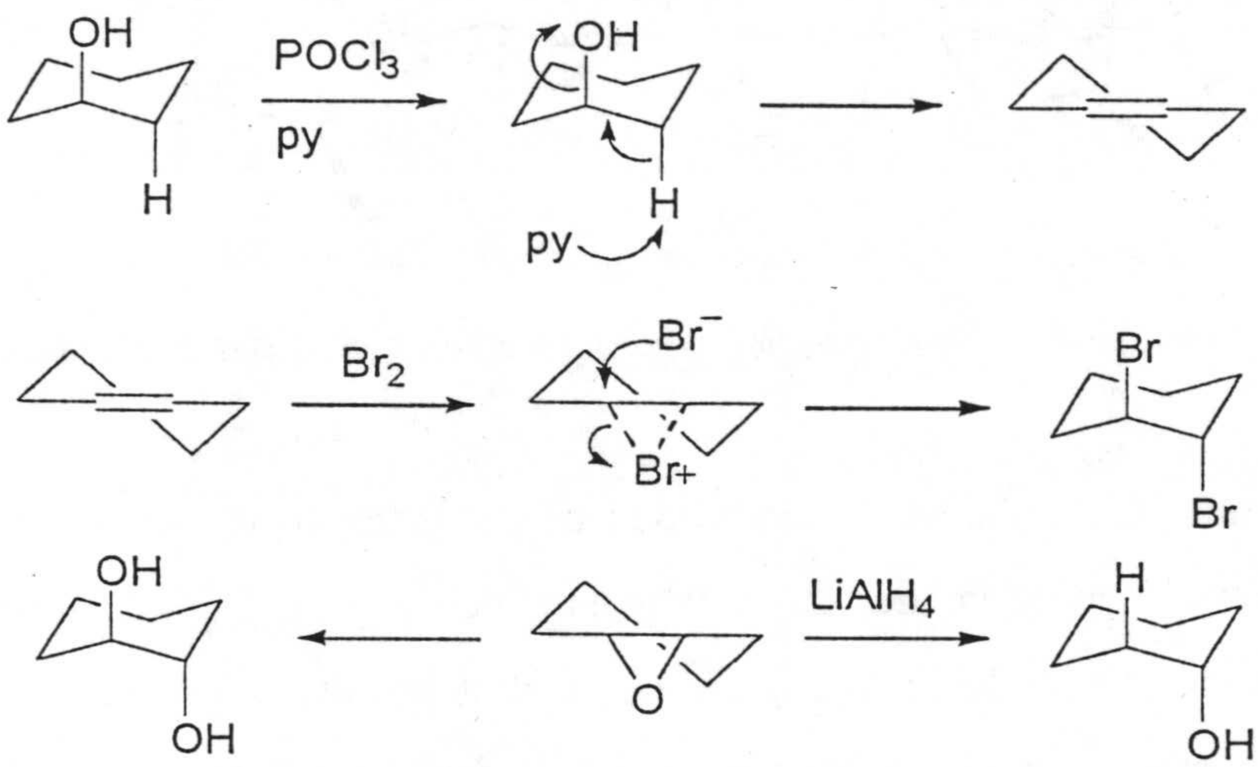


Figura I.3.3. *Reactividad de los sustituyentes axiales.*

La función más habitual en el anillo A de triterpenos es un grupo hidroxilo en C-3 en disposición β (ecuatorial); raramente se encuentra este alcohol en posición α (axial). Otras funciones que presenta el anillo A de triterpenos naturales son: cetona en C-3 y alcohol en C-2, ceto en C-3 y enol en C-2 (con doble enlace 1-2), etc.

En las figuras I.3.4 y I.3.5 se resumen las reacciones más frecuentes que tienen lugar en el anillo A, las cuales discutiremos a continuación empezando por las que preservan el tamaño y los sustituyentes (Figura I.3.4) y siguiendo por aquellas que conducen a una contracción de este ciclo o a transposiciones (Figura I.3.5). Son reacciones características de un anillo de seis miembros en el que la presencia del grupo *gem*-dimetilo sobre C-4 impone ciertas restricciones y cuya conformación está notablemente modificada, ya que la interacción entre los grupos metilos axiales en C-4 y C-10 deforma la conformación silla de este ciclo y la hace relativamente inestable. En

varios casos podrán observarse ciertas particularidades por la existencia del ciclo A en una conformación bote, la cual parece predominar cuando están simultáneamente presentes un carbonilo en C-3, dos grupos metilos en C-4 y un grupo β en C-2,[12] o un grupo 8β metilo.[13]

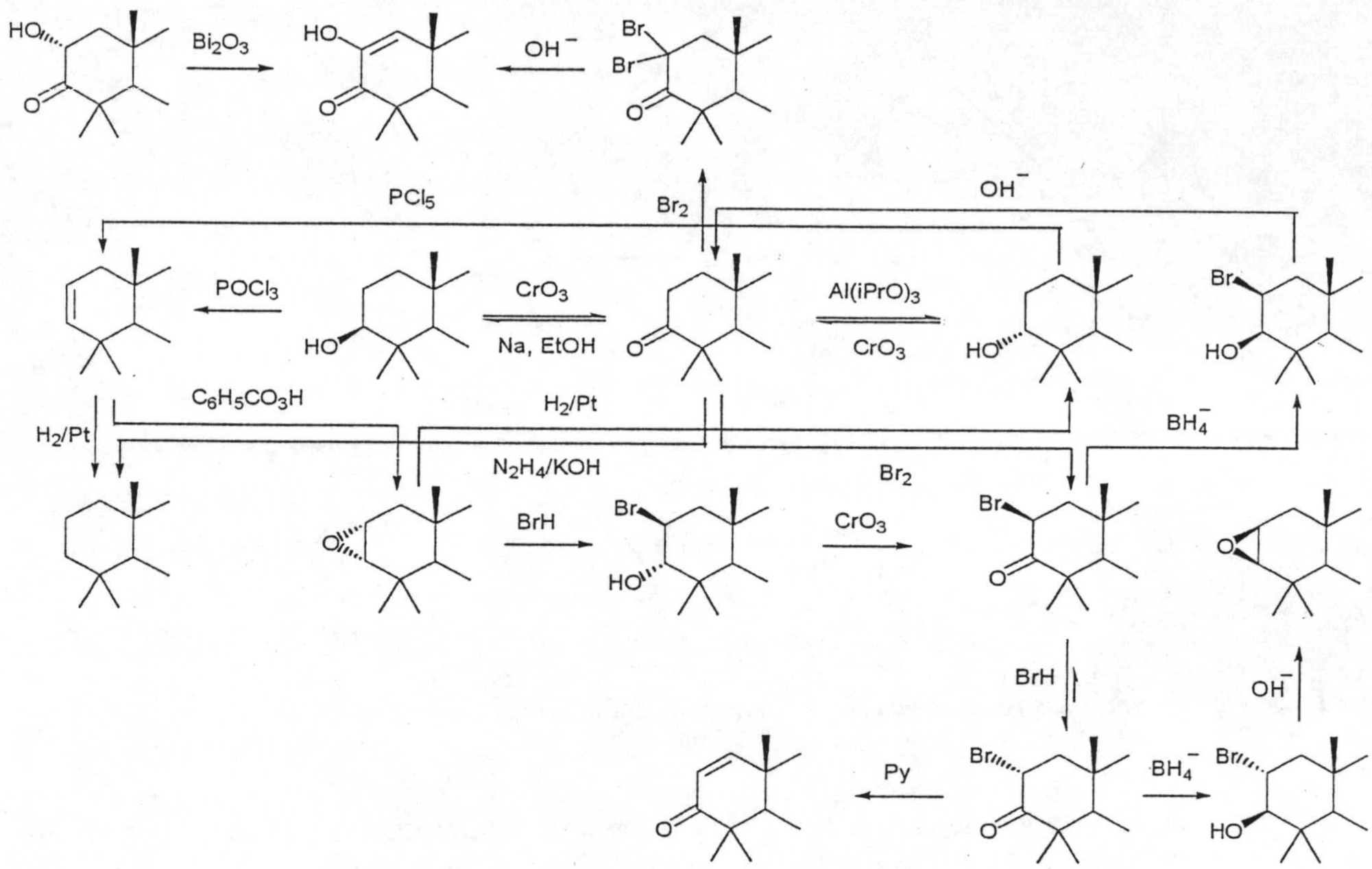


Figura I.3.4. *Resumen de reacciones del anillo A de triterpenos que preservan el tamaño del anillo.*

a) <u>Relación entre los alcoholes y la cetona en C-3</u>

Ya ha sido comentado que, en estado natural, existen los alcoholes 3α y 3β, así como las 3-cetonas. La reducción de estas 3-cetonas mediante sodio y alcohol[14] o con hidruros mixtos[15] conduce a los alcoholes 3β, de acuerdo con los principios generales de la estereoquímica de este tipo de reacciones. Como en la mayoría de los casos, mediante estos reductores se forma el alcohol ecuatorial 3β por ser éste el más estable termodinámicamente. Además, el control estérico de la

---

[12] Barton, D. H. R.; Lewis, D. A.; Mc Ghie, J. F. *J. Chem Soc.* **1957**, 2907.
[13] Levisalles, J. *Bull. Soc. Chim.* **1960**,551.
[14] Marker, R. E.; Wittle, E. L. *J. Amer. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2289; Marker, R. E.; Wittle, E. L.; Mixon, L. W. *J. Amer. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1368.
[15] Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. H. R.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548; Bowers, A.; Halsall, T. G.; Sayer, G. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3070.

reacción también favorece esta estereoquímica, ya que la cara β está más impedida que la α, por lo que la reducción del grupo ceto ocurre por esta última cara del anillo A (Figura I.3.6).

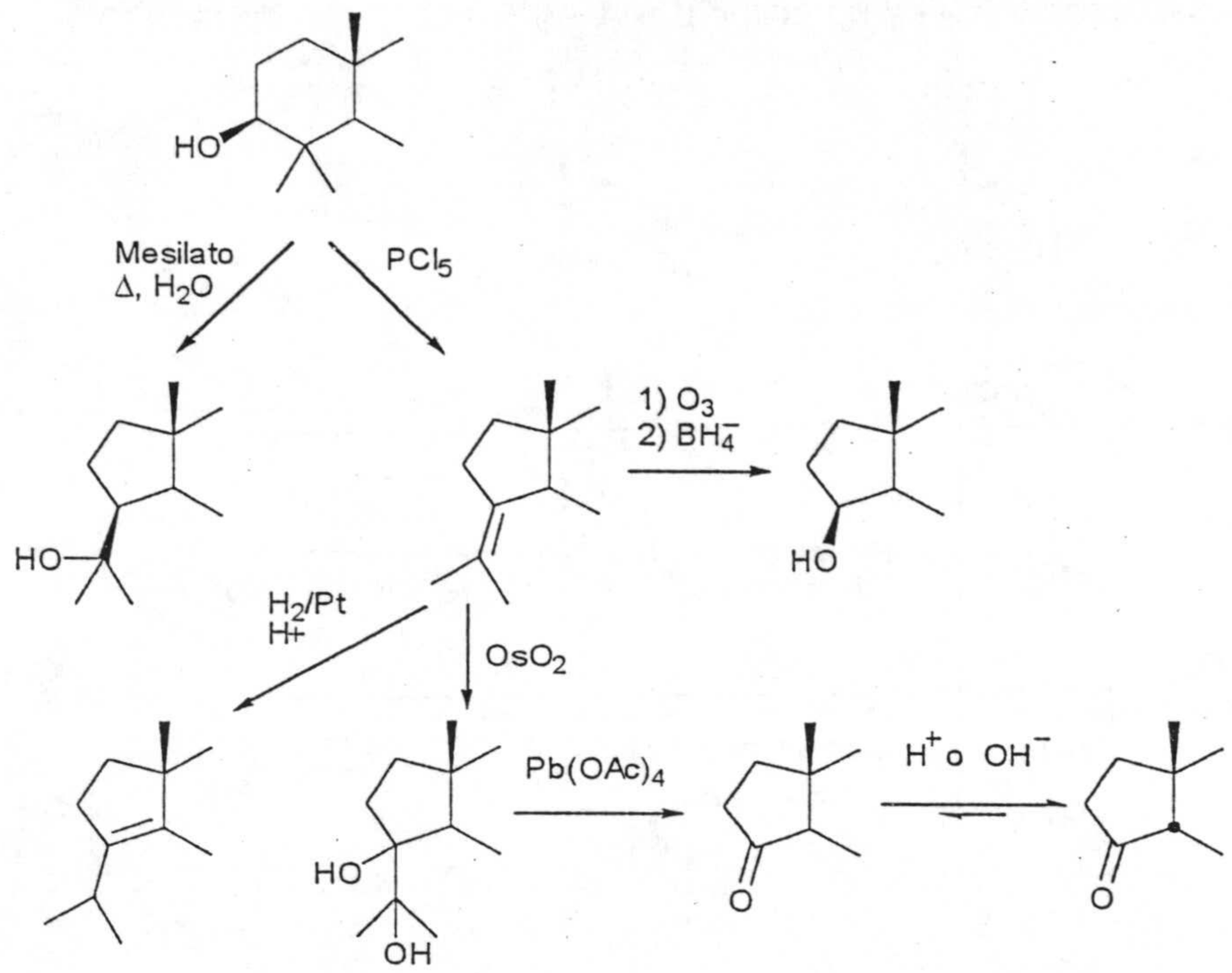


Figura I.3.5. *Resumen de las reacciones de contracción del anillo A de triterpenos.*

El impedimento estérico de la cara β del ciclo A se debe a la presencia de dos grupos metilo axiales, situados en C-4 y en C-10. Esta influencia se pone de manifiesto en la reducción de la cicloeucalenona, la lofenona y la citrostanona,[16] cetonas en las que la ausencia del metilo axial de C-4 hace que aparezca también como producto de reducción el alcohol 3α.

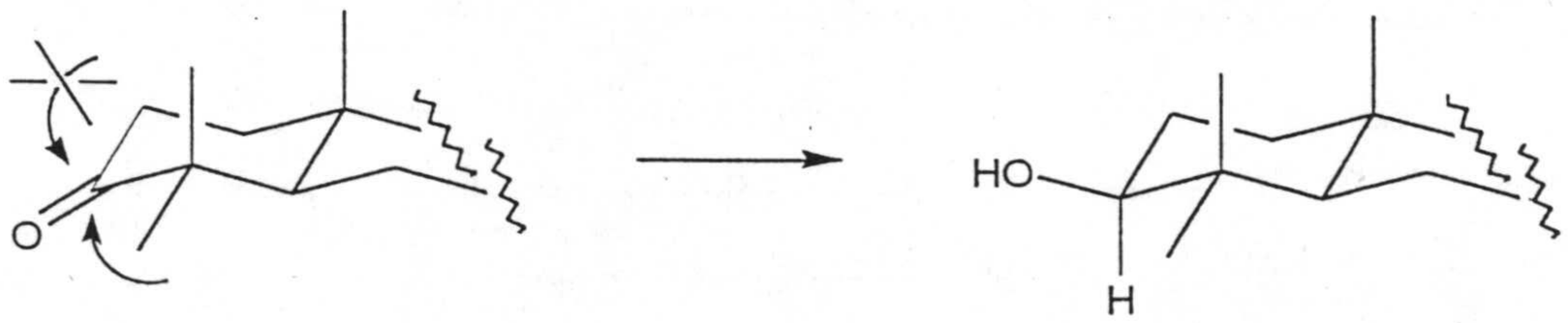


Figura I.3.6. *Reducción del grupo ceto en C-3 de triterpenos.*

La reducción de Meerwein-Ponndorff, que emplea isopropilato de aluminio como reductor, conduce a la obtención de los dos posibles alcoholes 3α y 3β. (Figura I.3.7). En este caso hay un

---

[16] Cox, J. S. G.; King, F. E.; King, T. J. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1384; *Proc. Chem. Soc.* **1957**, 290; *J. Chem. Soc.* **1959**, 514; Djerassi, C.; Krakower, G. W.; Lemin, A. J.; Liu, L. H.; Mills, J. S.; Villotti, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6284.

pre-equilibrio en la reacción con una asociación cetona-isopropilato de aluminio. Existen dos formas posibles para este intermedio: la forma b, que conduce al alcohol 3β, presenta una importante interacción estérica entre el isopropilato y los hidrógenos axiales en C-5 y C-1; y la forma a, que conduciría al alcohol 3α, en la que las interacciones son menores, por lo que podría estar favorecida.

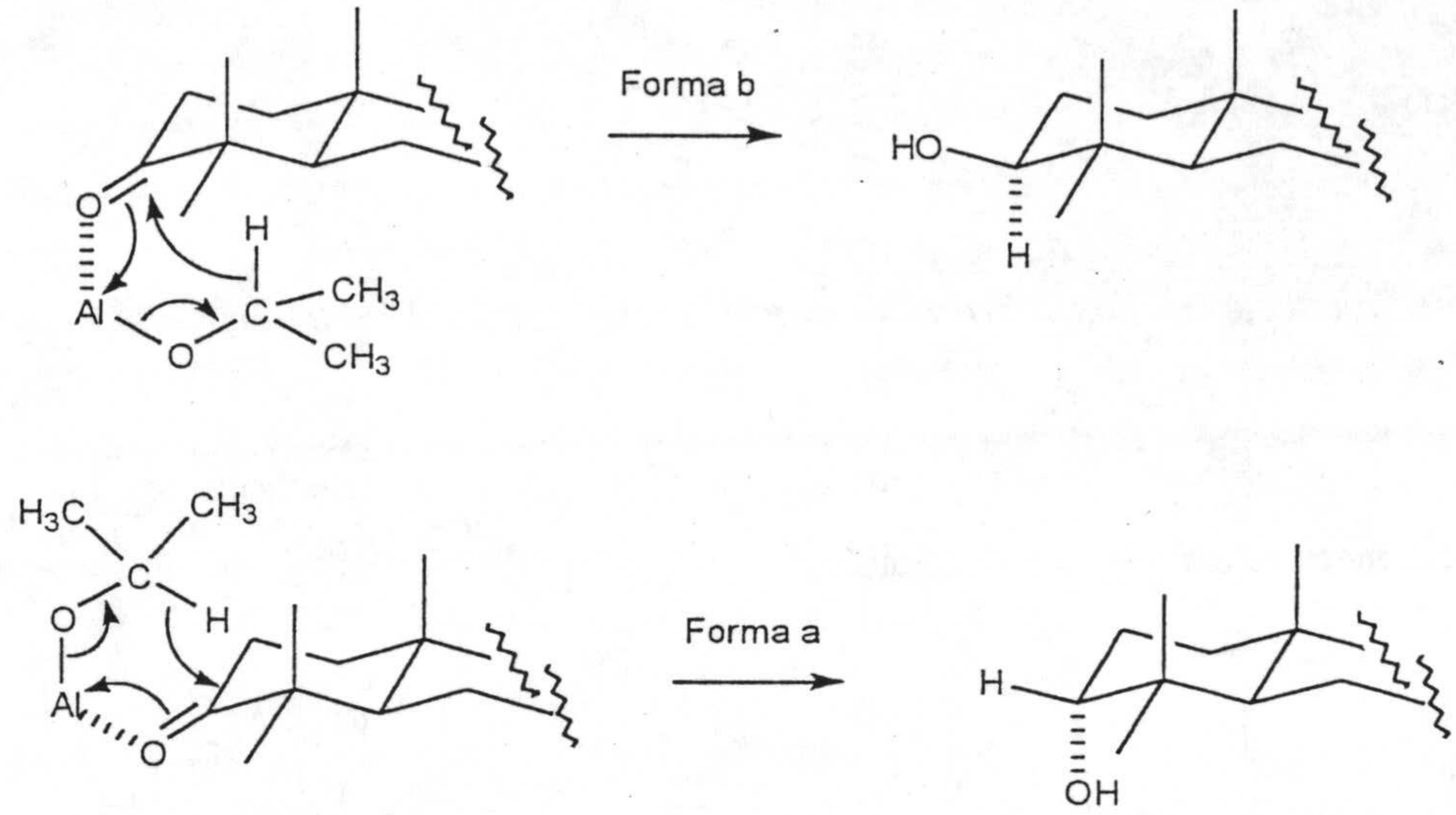


Figura I.3.7. *Reducción del grupo ceto en C-3 de triterpenos con isopropilato de aluminio.*

Así, el alcohol 3α se ha obtenido empleando este método con varios derivados de la eufenona[17] y otras cetonas. De todas formas, el equilibrio de los alcoholes en C-3 da evidentemente el alcohol 3β casi exclusivamente, de modo que la única manera de obtener alcoholes 3α es indirectamente a través de los 2,3-epóxidos, tal y como se ve en la Figura I.3.4.

b) <u>Bromación de 3-cetonas</u>

La bromación de las 3-cetonas conduce a resultados interesantes descritos por Barton en la serie del lanosterol.[11] El único producto aislable en la bromación de una 3-cetona es el bromuro 2α ecuatorial. La 2β-bromo cetona se puede obtener indirectamente a través del intermedio indicado en la figura I.3.4. Las dos bromocetonas presentan características espectroscópicas que indican una unión C-Br ecuatorial. Esto es incompatible con una conformación silla del ciclo A en ambos isómeros. Para explicar este hecho, Barton y colaboradores propusieron que el ciclo A adopta una

---

[17] Bennet, R. N. E.; Warren, F. L. *J. Chem. Soc.* **1950**, 697.

conformación bote en el derivado 2β-bromado con objeto de reducir la importante interacción que producirían tres grupos axiales.

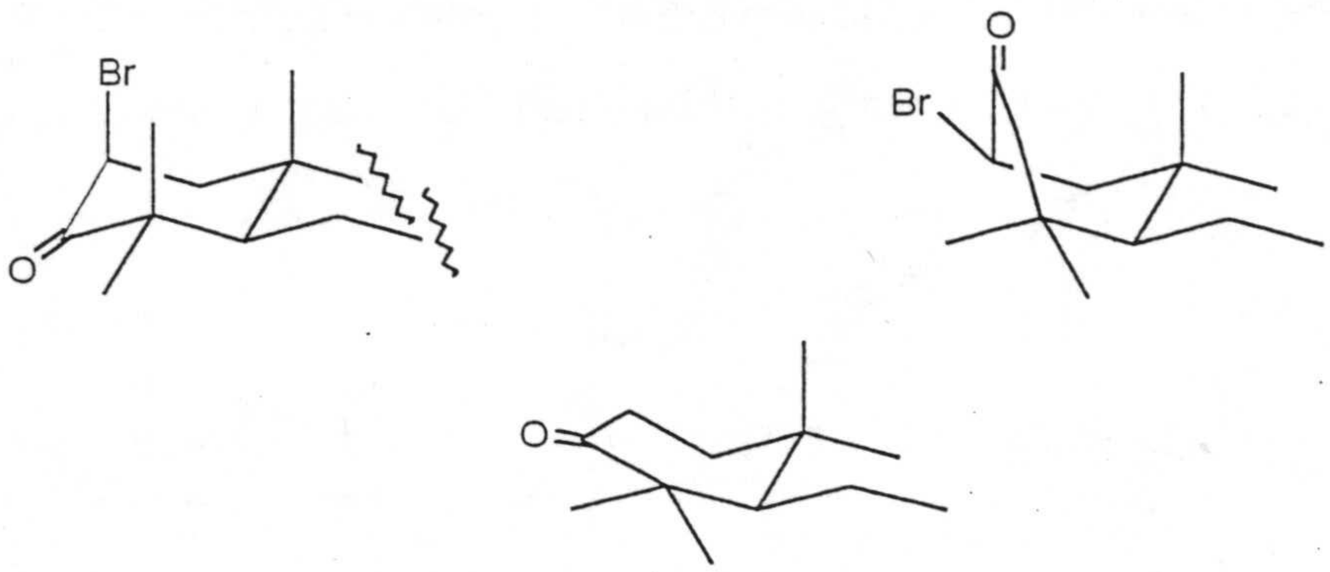


Figura I.3.8. *Conformaciones de las 2-bromo-3-cetonas en el anillo A de triterpenos.*

Las 2,2-dibromocetonas[18] se encuentran también en conformación de bote, como se demuestra por sus características espectroscópicas.

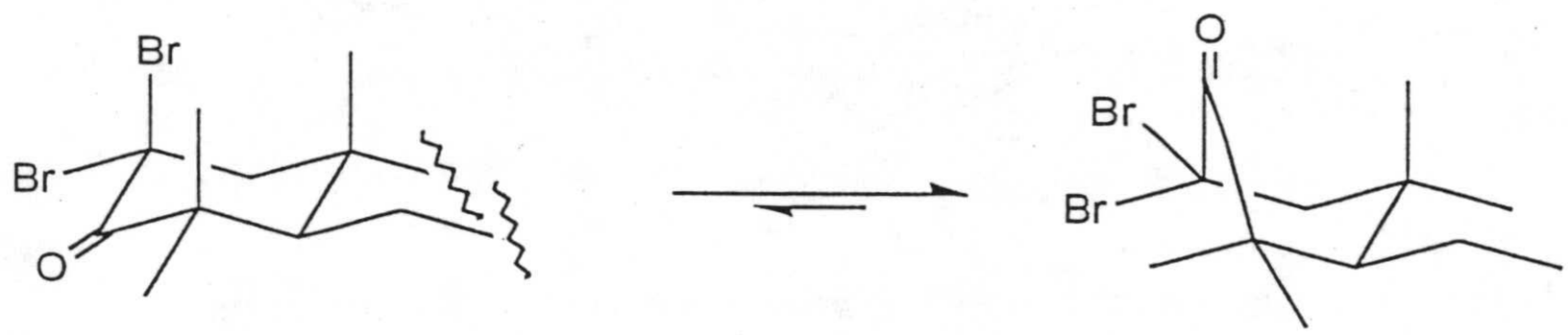


Figura I.3.9. *Equilibrio conformacional en 2,2-dibromocetonas de triterpenos.*

c) <u>Deshidratación de derivados 3-hidroxi</u>

Los alcoholes 3α-axiales son fácilmente deshidratables con pentacloruro de fósforo, conduciendo a los derivados 2-etilénicos.[19] Los alcoholes 3β-ecuatoriales dan los mismos derivados en una gran variedad de condiciones deshidratantes: pirólisis de benzoatos, tratamiento de ésteres sulfónicos con piridina, con oxicloruro de fósforo y piridina, etc. Las condiciones geométricas ideales para la eliminación no son adecuadas bajo la conformación silla en A y es posible que la reacción transcurra mediante un intermedio con conformación bote, desfavorecido, pero idealmente dispuesto para permitir la eliminación *trans*-periplanar.[20]

---

[18] Hanna, R.; Sandris, C.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim.* **1959**, 1454.
[19] Halsall, T. G.; Hodges, R.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3019.
[20] Levisalles, J. *Bull. Soc. Chim.* **1960**, 550.

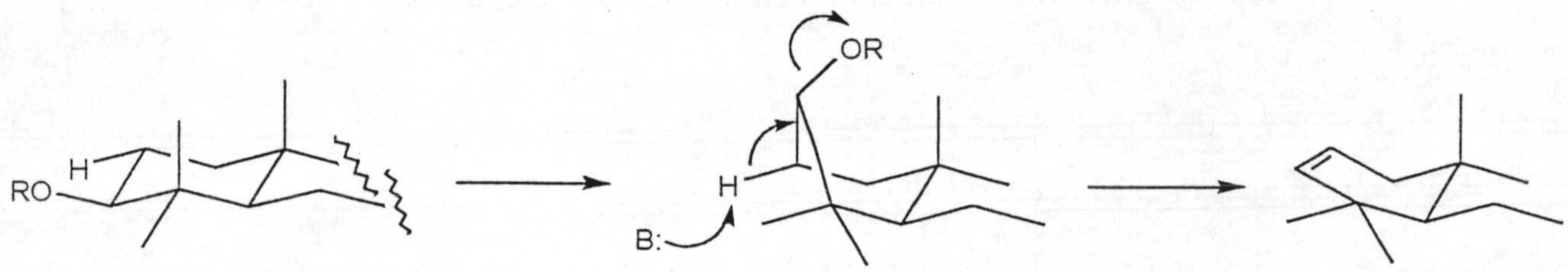


Figura I.3.10. *Deshidratación de 3β-hidroxitriterpenos.*

Sin embargo, el pentacloruro de fósforo actúa sobre los derivados 3β-hidroxílicos disueltos en un disolvente inerte, dando lugar a la correspondiente eliminación y a una contracción del anillo A; se genera así un producto A-*nor*-3-isopropilidénico.[21] Esta reacción ocurre igualmente mediante solvolisis en medio neutro de los mesilatos y los tosilatos de 3β-alcoholes; en este caso se obtiene también el alcohol terciario correspondiente.[22] En medio ácido débil (como el que proporciona el cloroformo), el derivado A-*nor*-3-isopropilidénico isomeriza fácilmente a A-*nor*-3-isopropil-3(5)-eno. Se trata de una transposición de Wagner-Meerwein: el grupo en C-3 (mesilato o tosilato) y los átomos O, C-3, C-4 y C-5 son coplanares y están dispuestos de manera que el enlace C-4/C-5 se encuentra *trans*-periplanar con respecto al grupo saliente sobre C-3.

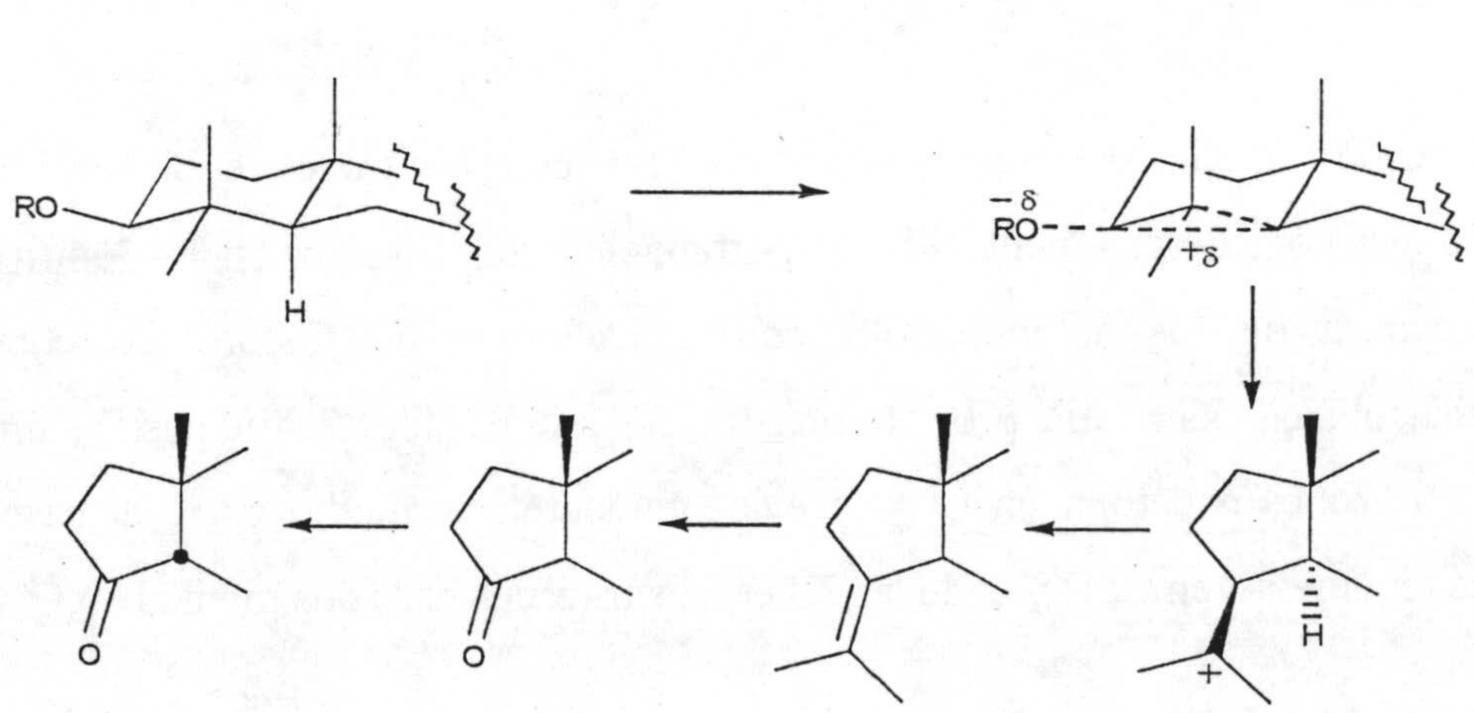


Figura I.3.11. *Contracción del anillo A de triterpenos.*

La estereoquímica en C-5 (5α-H) de los derivados isopropilénicos obtenidos se verifica por la obtención de la cetona correspondiente a la disposición inicial (5α; A/B trans), inestable y fácilmente isomerizable a la cetona A-*nor*(5β).[23] La acción no controlada del pentacloruro de

---

[21] Doreé, C.; Mc Ghie, J. F.; Kurzer, F. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1467. Ruzicka, L.; Montavon, M.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 818.
[22] Haddad, Y. M. Y.; Summers, G. H. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 769.
[23] Biellmann, J. F.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim.* **1960**, 348.

fósforo o el tratamiento en medio francamente ácido conduce fácilmente a los productos de isomerización.

d) Otras contracciones del ciclo A

Se pueden obtener otros A-*nor* derivados mediante dos procedimientos:

- A partir de 2,3-diácidos, por la rotura oxidante de 3-cetonas o sus derivados 2-hidroximetilénicos o 2-arildiénicos.[24] La pirólisis de estos ácidos o de sus anhidros correspondientes, o la ciclación de Dieckmann de sus diésteres, conduce a los A(1)-*nor*-3-cetonas.

- A partir de 2,3-dicetonas, formadas por tratamiento alcalino de 2,2-dibromocetonas.[18] Una transposición bencílica en medio alcalino conduce al A-*nor*-α-hidroxiácido, cuya oxidación a 3-cetona es fácil de realizar con tetraacetato de plomo. Las A(1)-*nor*-3-cetonas obtenidas son oxidables con anhídrido selenioso a α-dicetonas no enolizables.

e) 4-Metil esteroides

La presencia de un único grupo metilo en C-4 en el citrostadienol, el iofenol y el cicloeucalenol, modifica considerablemente el comportamiento químico del anillo A. En particular, la reacción característica de los alcoholes 3β con pentacloruro de fósforo no conduce a la contracción retropinacolínica, sino que proporciona un cloruro estable.[25] Además, el impedimento estérico en torno a la función cetona en C-3 es evidentemente intermedio entre el caso de las 3-cetonas esteroidales (sin metilo en C-4) y el de las 3-cetonas triterpénicas (dos metilos en C-4).

f) Apertura entre C-3 y C-4 del anillo A

Las 3-cetonas son susceptibles de ser cortadas por irradiación, según una reacción descrita inicialmente en la serie monoterpénica por Ciamician y Silber.[26] Esta reacción sirvió para demostrar

---

[24] Ruzicka, L.; Rey, E.; Muhr, A.C. *Helv. Chim Acta* **1944**, *27*, 472; Hanna, R.; Sandris, C.; Ourisson, G. *Bull. Soc. Chim.* **1959**, 1454.

[25] Cox, J. S. G.; King, F. E.; King, T. J. *Proc. Chem. Soc.* **1957**, 290; Cox, J. S. G.; King, F. E.; King, T. *J. Chem. Soc.* **1959**, 514; Djerassi, C.; Krakower, G. W.; Lemin, A. J.; Liu, L. H.; Mills, J. S.; Villotti, R. *J. Amer. Chem. Soc* **1958**, *80*, 6284; Mazur, Y.; Weizmann, A.; Sondheimer, F. *J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1007; Mazur, Y.; Weizmann, A.; Sondheimer, F. *J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6293.

[26] Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.* **1907**, *40*, 2419; Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.* **1909**, *42*, 1510.

la estructura del ácido dammadienólico a partir de dipterocarpol.[27]

El mismo resultado podría obtenerse por dos métodos químicos, uno de los cuales ha sido llevado a cabo en la serie de los triterpenos pentacíclicos mediante la utilización de una transposición de Beckmann sobre la oxima de una 3-cetona.[28]

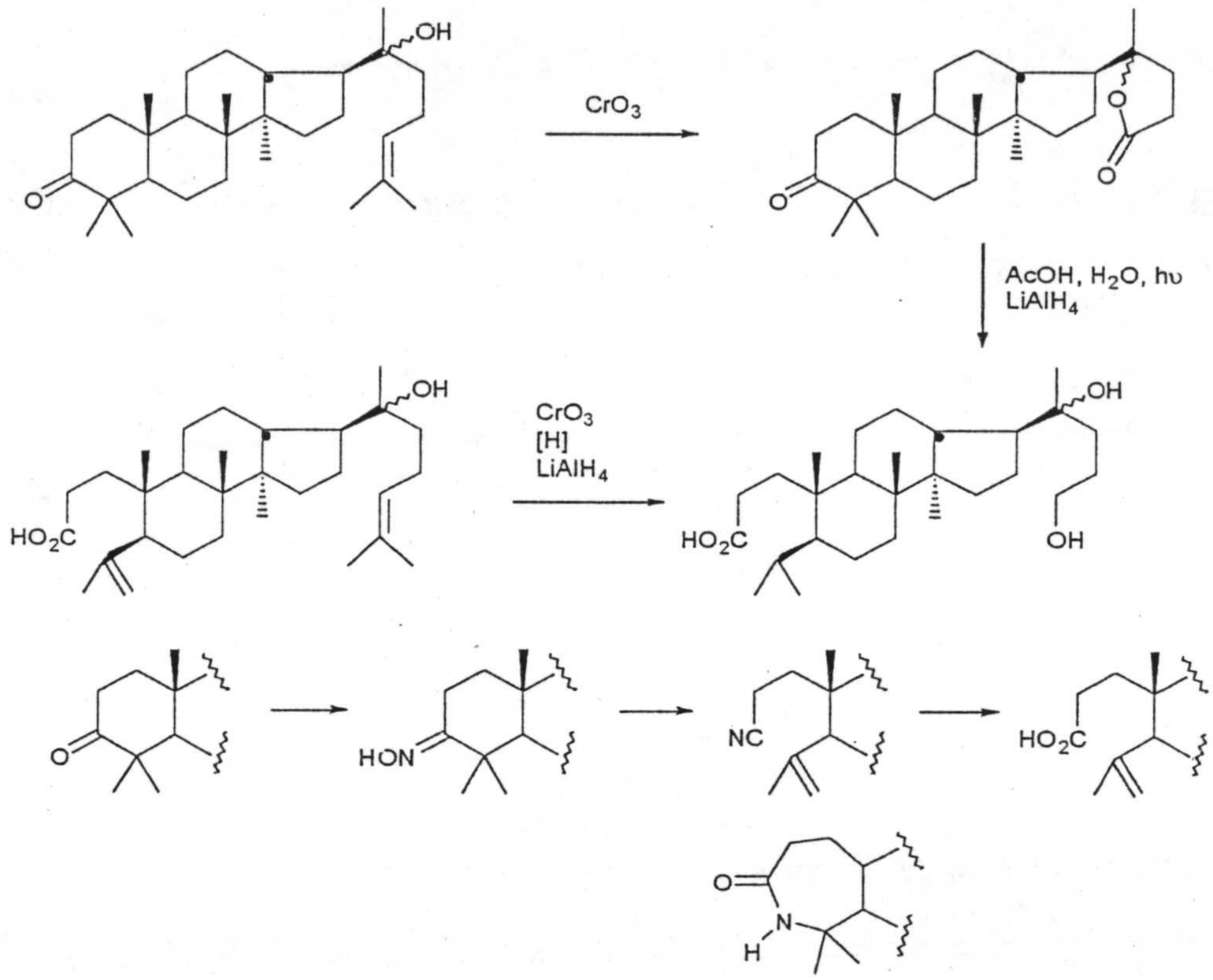


Figura I.3.12. *Apertura C-3/C-4 en el anillo A de triterpenos.*

g) Eliminación del grupo *gem*-dimetilo en C-4

La eliminación de los dos grupos metilo situados sobre C-4 permite transformar el ciclo A en un anillo idéntico al de los esteroides. Esta eliminación es, además, una de las etapas de la biogénesis de los esteroides.

La contracción retropinacolínica discutida anteriormente conduce a los derivados isopropilidénicos, cuya ozonolisis lleva a las A-*nor* cetonas 5β. El grupo cetónico en C-3, aunque relativamente inerte, se puede convertir en un metilcarbinol por tratamiento con yoduro de metilmagnesio. El alcohol terciario así obtenido es fácilmente deshidratado dando lugar a un derivado 3(5)-etilénico, cuya oxidación genera una dicetona que cicla hacia una 4-eno-3-ona en

---

[27] Arigoni, D.; Barton, D. H. R.; Bernasconi, R.; Djerassi, C.; Mills, J. S.; Wolff, R. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 306.
[28] Whitham, G. H. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 271.

medio alcalino.

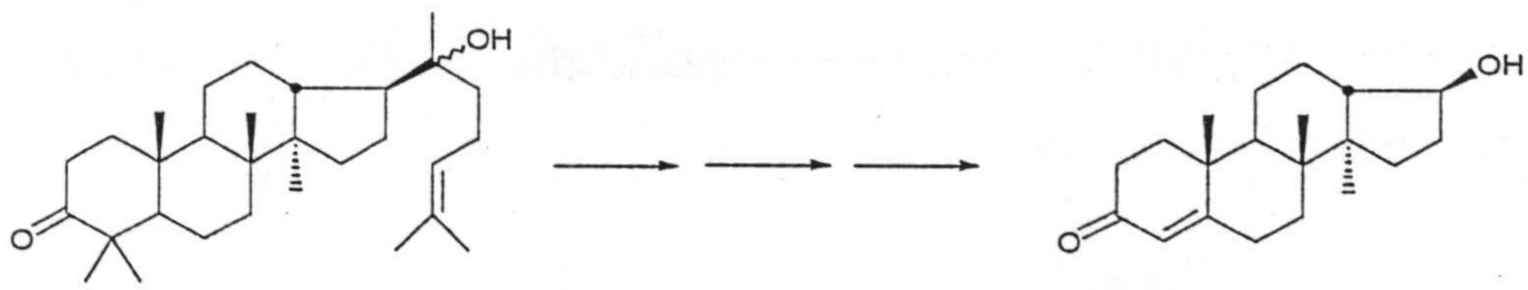


Figura I.3.13. *Eliminación del grupo gem-dimetilo de C-4 en triterpenos.*

Esta secuencia de reacciones se ha utilizado para preparar la 11-ceto-14-metilprogesterona ($R = COCH_3$) a partir de la metil cetona correspondiente.

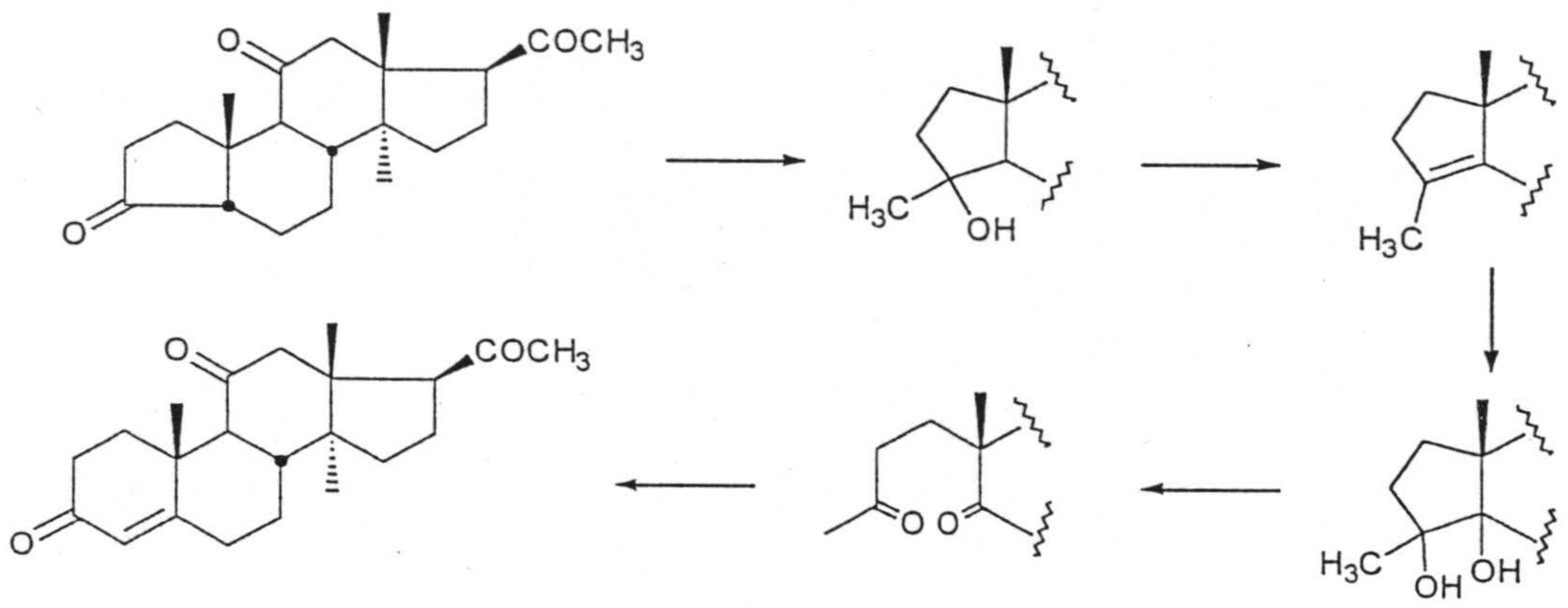


Figura I.3.14. *Preparación de la 11-cetoprogesterona.*

I.3.2. REACTIVIDAD DEL ANILLO A EN COMPUESTOS CON ESQUELETO DE OLEANANO , URSANO Y RELACIONADOS

a) Reacciones de apertura del anillo A

Finlay y colaboradores[29] han llevado a cabo una serie de reacciones de rotura del anillo A, obteniéndose ocho nuevos productos con esqueleto de oleanano y ursano.

En la figura I.3.15 se puede observar que el ácido oleanólico es oxidado a la cetona correspondiente mediante reactivo de Jones. A continuación, se produce la rotura del anillo A de la molécula por la reacción de Schmidt ($NaN_3/AcOH/H_2SO_4$), obteniéndose un nitrilo en un 35% de rendimiento tras separación cromatográfica de la lactama intermedia. Dicho nitrilo es convertido en el ácido carboxílico por tratamiento con ácido tetrafluoroftálico, en aldehido con

---

[29] Finlay, H.J.; Honda, T.; Gribble, G.W.; Danielpour, D.; Benoit, N.E.; Suh, N.; Williams, C.; Sporn, M.B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 1769-1772.

DIBAL y en la amina primaria por hidrogenación catalítica. Es digno de mención el hecho de que el doble enlace C-12/C-13 no se reduce en esta última reacción debido a que está bastante impedido estéricamente. Esta misma secuencia de reacciones se realiza también sobre el ácido ursólico.

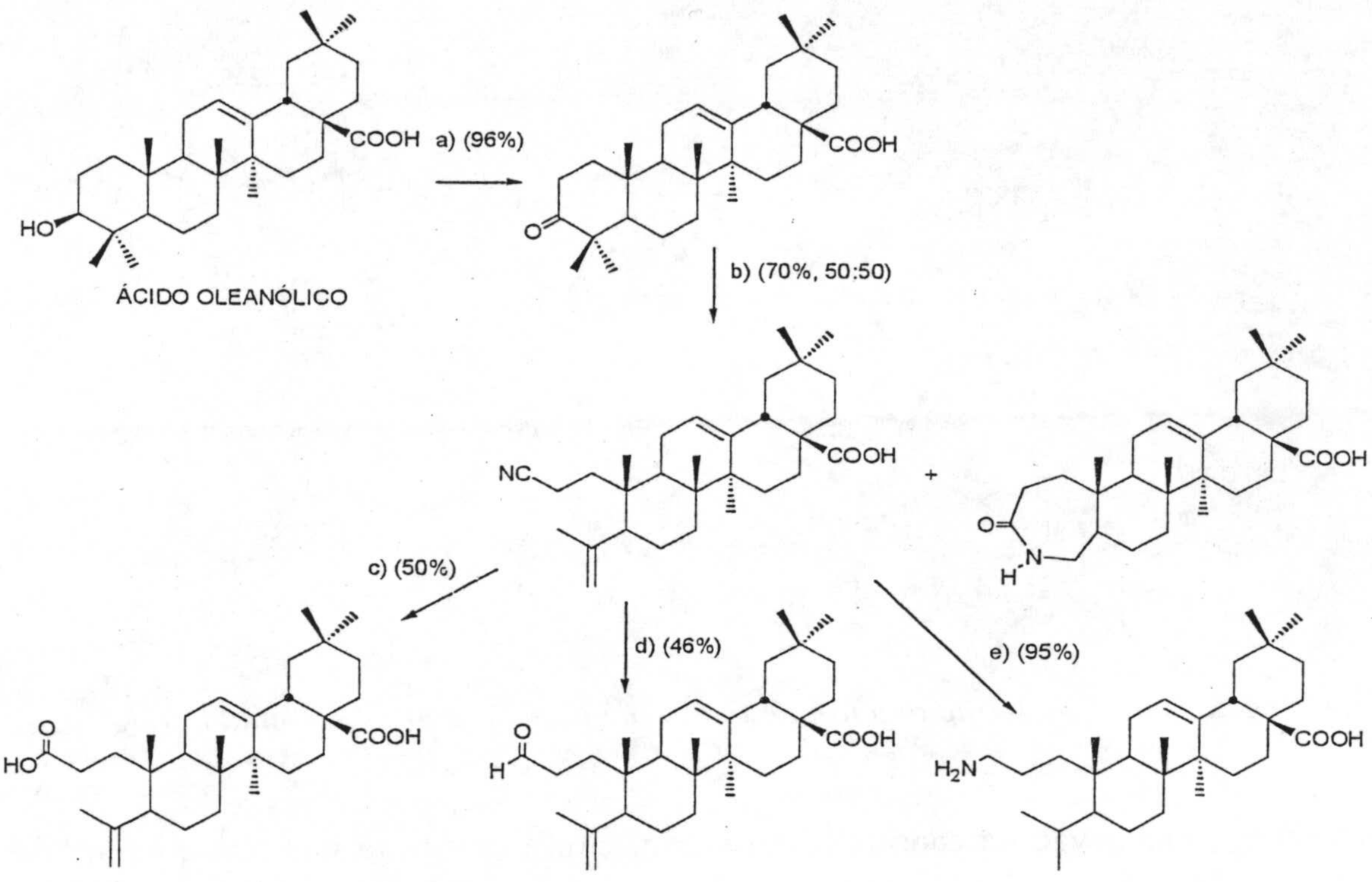


Figura I.3.15. Formación de derivados de ácido oleanólico con el anillo A abierto.

El interés de estos compuestos triterpénicos con el anillo A modificado radica en su potencial actividad biológica. Así, se ha ensayado la capacidad inhibidora de la proliferación de células no malignas de próstata de estos compuestos, comprobándose que tanto los aldehídos como las aminas de los ácidos oleanólico y ursólico presentan dicha actividad.

Por otro lado, en los últimos años se vienen llevando a cabo reacciones de apertura del anillo A de triterpenos mediante transformaciones microbiológicas, lo cual permite, además, funcionalizar posiciones que son difíciles de alcanzar químicamente. Es el caso, por ejemplo, del ácido oleanónico (ácido 3-oxo-olean-12-en-28-oico), que al ser incubado con el hongo

filamentoso *Chaetomium longirostre* da lugar a un producto de apertura del anillo A y a ese mismo compuesto hidroxilado en C-21.[30]

Se postula que esta reacción tiene lugar a través de un intermedio lactónico, ya que éste ha sido encontrado en la mezcla de reacción, y que la hidroxilación ocurre tras la apertura del ciclo.

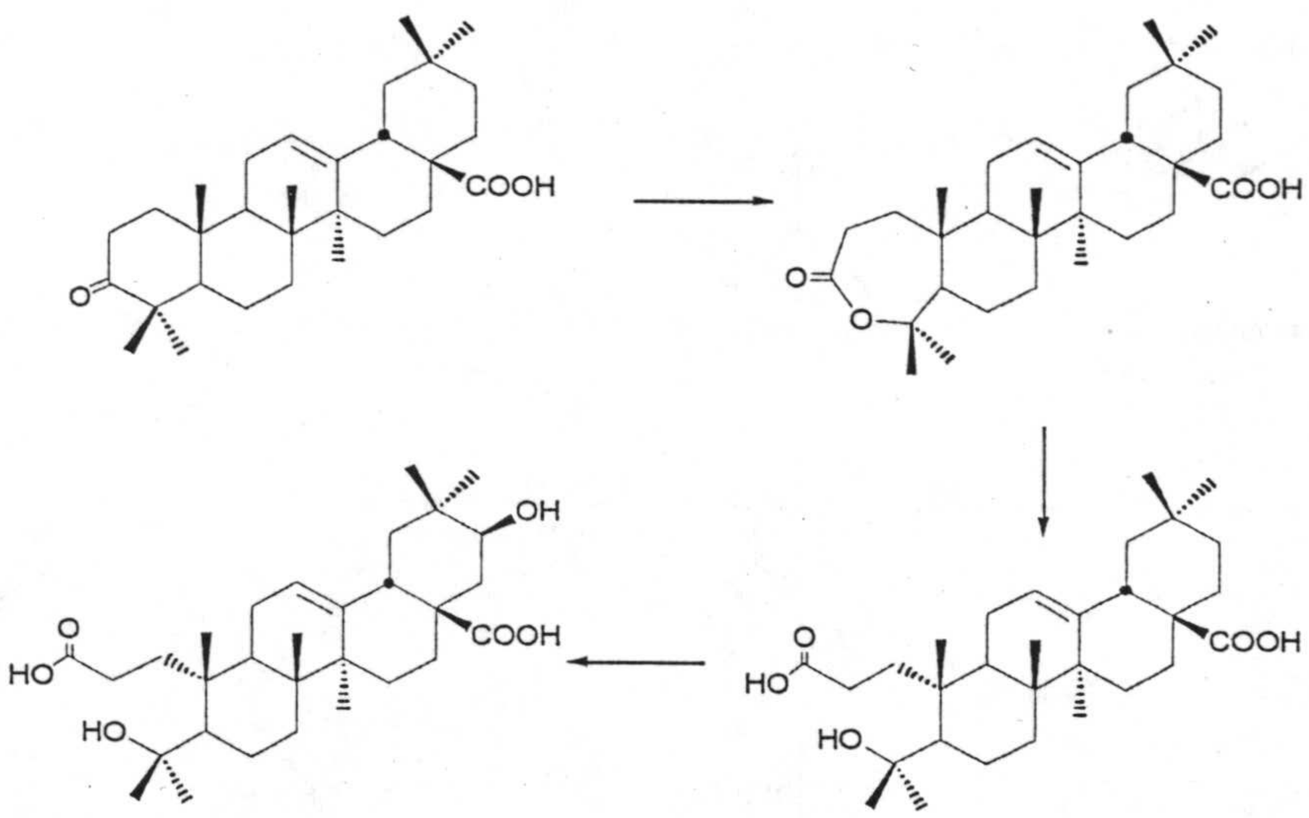


Figura I.3.16. *Metabolitos de la incubación de ácido oleanónico con Chaetomium longirostre.*

Asimismo, se ha llevado a cabo la biotransformación con este mismo microorganismo de dos compuestos con esqueleto de lupano: betulina y ácido betulónico.[31] El resultado de estas dos incubaciones se muestra en la Figura I.3.17.

Como se puede observar, ha ocurrido el mismo tipo de rotura oxidativa que en el caso anterior (biotransformación del ácido oleanónico), pero también una descarboxilación seguida de hidroxilación en C-17 del ácido betulónico, hecho que es la primera vez que tiene lugar en un triterpeno (previamente se había informado de esta misma transformación pero en la incubación de cicloartenol con *Mycobacterium* sp.).

---

[30] Shirane, N.; Hashimoto, Y.; Ueda, K.; Takenaka, H.; Katoh, K. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 99-104.
[31] Akihisa, T.; Takamine, Y.; Yoshizumi, K.; Tokuda, H.; Kimura, Y.; Ukiya, M.; Nakahara, T.; Yokochi, T.; Ichiishi, E.; Nishino, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 278-282.

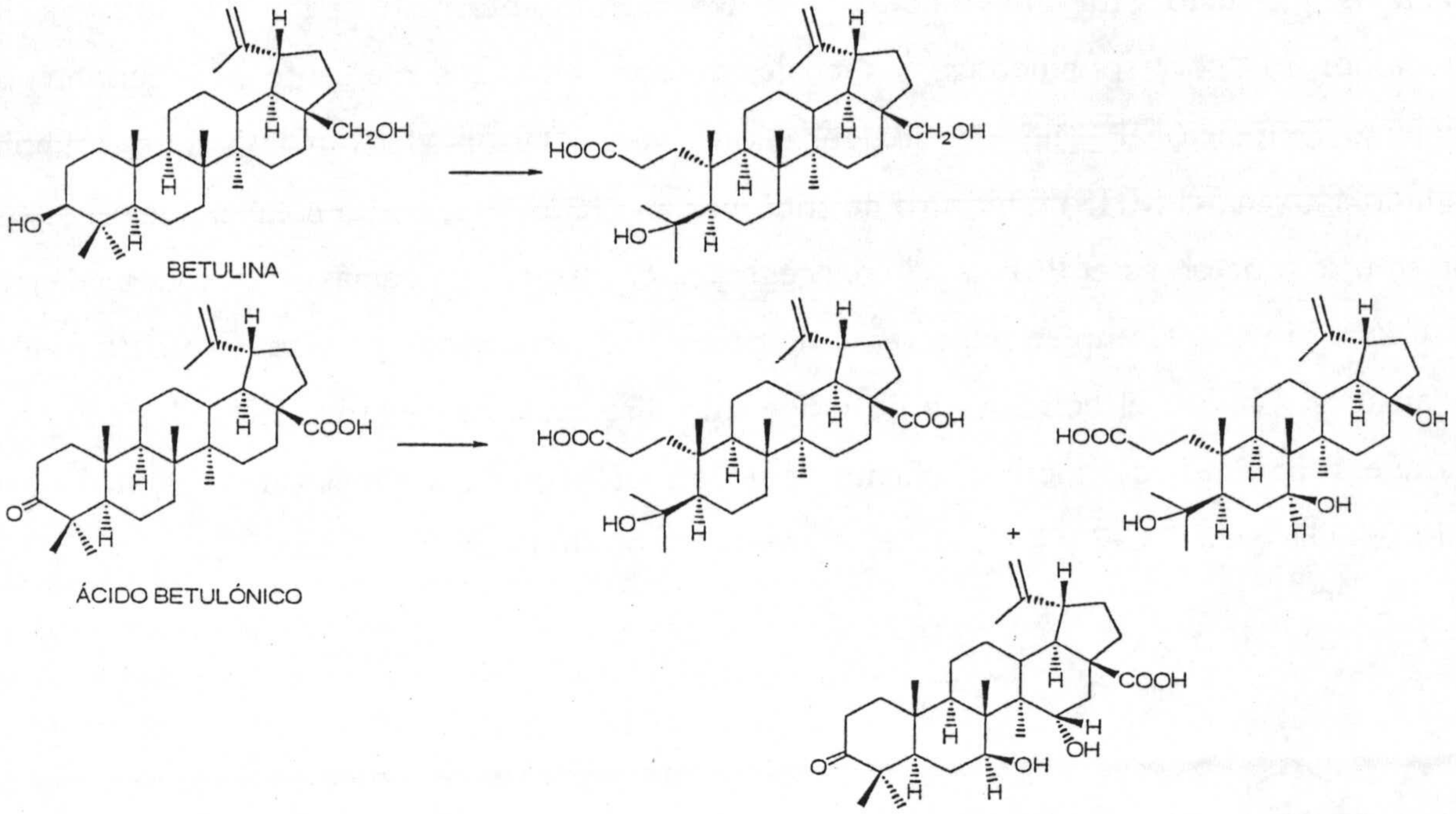


Figura I.3.17. *Metabolitos de la incubación de betulina y ácido betulónico.*

Estos productos, tanto los de partida como los de reacción, fueron evaluados con respecto a la inhibición de la activación del antígeno del virus de Epstein-Barr (EBV-EA) inducido por el promotor de tumores 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), obteniéndose que todos ellos muestran efectos inhibidores, que son mayores cuando el producto tiene el anillo A abierto y además se ha hidroxilado. Esto supone que la transformación microbiológica de productos naturales tiene un gran potencial en cuanto al desarrollo de inhibidores tumorales más potentes. Cabe mencionar que ésta es una línea de investigación que nuestro grupo lleva realizando desde hace una década sobre otro tipo de esqueletos (sesquiterpenos, diterpenos) y que tiene la intención de aplicar a los sustratos triterpénicos que se han obtenido en el trabajo de investigación que queda reflejado en esta Memoria.

b) <u>Reacciones de desoxigenación del anillo A</u>

Nuestro grupo de investigación[32] ha llevado a cabo la desoxigenación de dos productos con esqueleto de oleanano: el oleanato de metilo (metil 3β-hidroxi-12-oleanen-28-oato) y el maslinato de metilo (metil 2α,3β-hidroxi-12-oleanen-28-oato).

---

[32] García-Granados, A.; Dueñas, J.; Moliz, J.N.; Parra, A.; Pérez, F.L.; Dobado, J.A.; Molina, J. *J. Chem. Research (S)* **2000**, 56-57; *J. Chem. Research (M)* **2000**, *2*, 326-339.

Ambos productos fueron tratados con fenilclorotionoformato para dar lugar a los feniltionocarbonatos correspondientes, los cuales fueron reducidos mediante una variante del procedimiento tradicional de desoxigenación de Barton-McCombie, que emplea polimetilhidrosiloxano (PMHS) e hidruro de tributilestaño (Bu_3SnH) como catalizador. El agente reductor en este proceso es el PMHS, el cual regenera el Bu_3SnH y además es fácil de manejar y no es ni tóxico ni caro. Como se indica en la Figura I.3.18., cuando el producto de partida es el metil oleanato se obtiene el compuesto desoxigenado directamente de la reacción de reducción, mientras que si partimos del metil maslinato se genera un producto también desoxigenado pero con un doble enlace entre C-2 y C-3, el cual es reducido por hidrogenación catalítica.

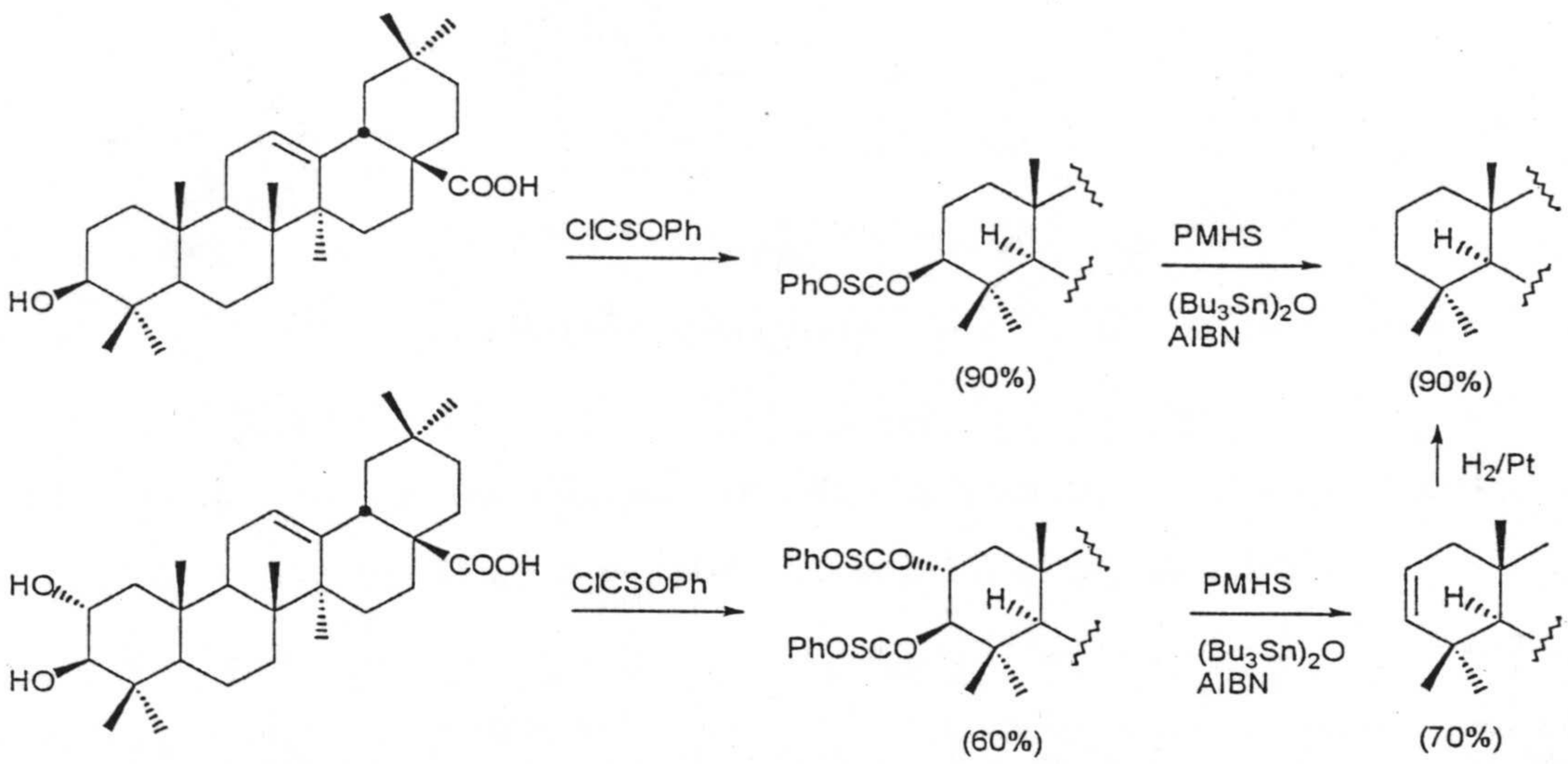


Figura I.3.18. *Desoxigenación de los ácidos oleanólico y maslínico.*

Se han obtenido también, entre otros productos, varios derivados del metil oleanato con distinta funcionalización en C-3 (acetato, mesilato y tosilato).

Se han calculado con el programa B3LYP/6-31G*/MM+ los desplazamientos de ^{13}C-RMN de todos los productos, encontrándose que existe una gran concordancia con los valores experimentales. Además, estos desplazamientos teóricos proporcionan información útil para la interpretación de algunas señales complicadas. Por otro lado, esta metodología permite hacer un análisis de la influencia de los diferentes grupos funcionales en C-3.

c) Reacciones de contracción del anillo A

Los compuestos con el anillo A contraído son un grupo de productos naturales aislados de distintas partes de varias plantas. Entre ellos, los hay con esqueleto de ursano,[33,34,35] como el ácido hiptadiénico (aislado de las partes aéreas de *Hyptis suaveolens*), el ácido rosamúltico (procedente de las raíces de *Rosa multiflora*) o los ácidos musancrópico A y musancrópico B (aislados como metil ésteres de las raíces del árbol africano *Musanga cecropioides*) y con esqueleto de lupano,[36,37] como los ácidos granulósico y colubrínico (aislados de la madera de *Colubrina granulosa*) o el ácido ceanotanólico (procedente de la raíz de *Paliurus hemsleyanus*), cuyas estructuras aparecen en la Figura I.3.19.

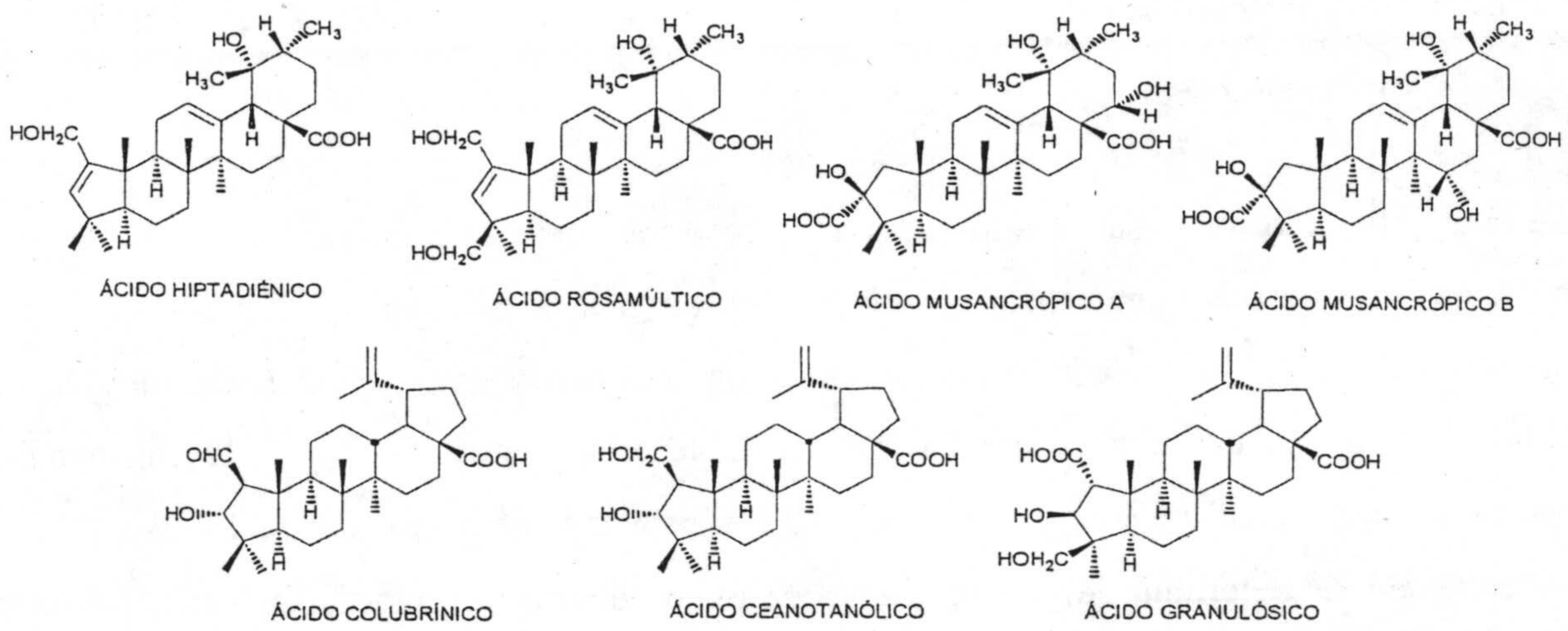


Figura I.3.19. *Estructuras de productos naturales con anillo A contraído.*

En la búsqueda de derivados de triterpenos con anillo A contraído se ha llevado a cabo una reacción de reagrupamiento pinacolínico del anillo A de triterpenos pentacíclicos con esqueleto de ursano.[38] El metil tormentato (metil 2α,3β,19α-trihidroxiurs-12-en-28-oato) es un producto natural aislado de las raíces de *Potentilla tormentilla* Neck (Rosaceas) y su estructura fue establecida por Potier y otros.[39] El tratamiento del metil tormentato consistió en el calentamiento durante tres horas a reflujo en benceno y en presencia de ácido sulfúrico (Figura I.3.20).

---

[33] Raja Rao, K.V.; Rao, L.J.M.; Prakasa Rao, N.S. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1326-1329.
[34] Yeo, H.; Park, S.Y.; Kim, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1399-1401.
[35] Lontsi, D.; Sondegam, B.L.; Martin, M.T.; Bodo, B. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2361-2364.
[36] Roitman, J.N.; Jurd, L. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 491-494.
[37] Lee, S.S.; Shy, S.N.; Liu, K.C.S. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 549-554.
[38] Tapondjou, L. A.; Ngounou, F. N.; Lontsi, D.; Sondengam, B. L.; Connolly, J. D. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2099-2106.
[39] Potier, P.; Das, B. C.; Bui, A. M.; Janot, M. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, *11*, 3458.

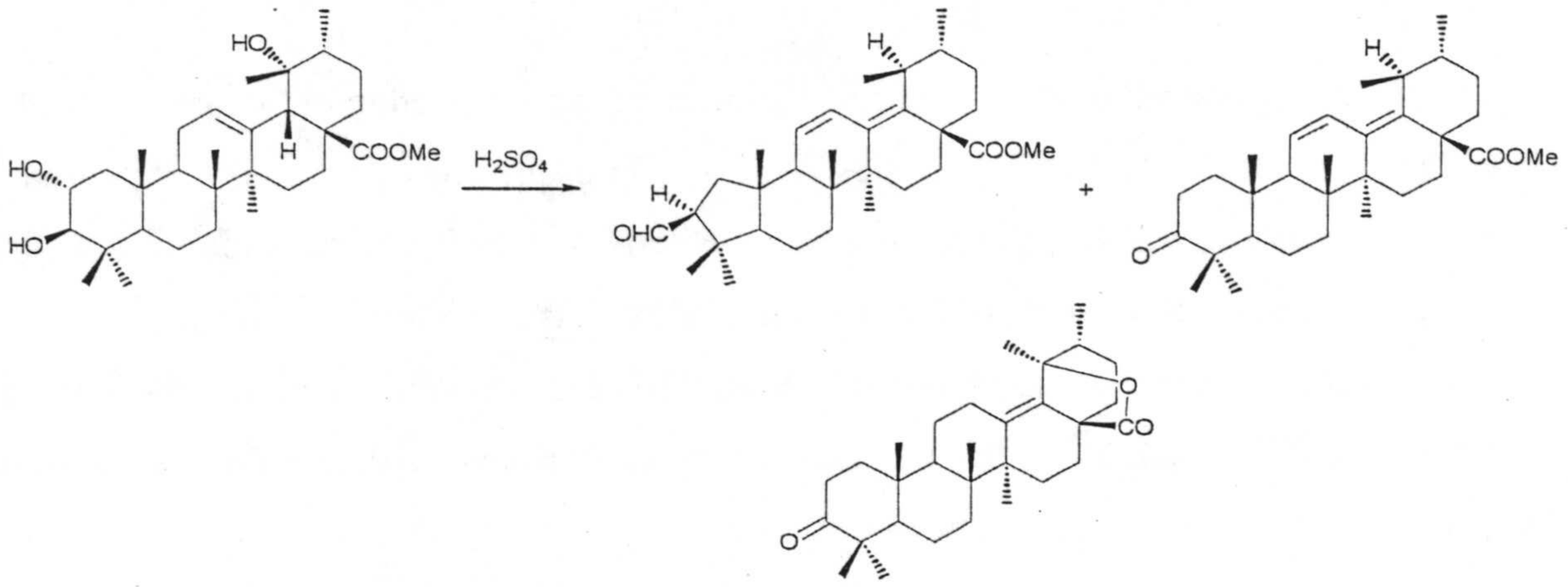


Figura I.3.20. *Reagrupamiento pinacolínico de tormentato de metilo (metil 2α,3β,19α-trihidroxiurs-12-en-28-oato).*

Se han obtenido de este reagrupamiento tres compuestos carbonílicos: dos de ellos conservan el anillo A de seis miembros y el tercero, con un anillo ciclopentánico, es el resultado de la contracción del anillo A del triterpeno. Además del reagrupamiento pinacolínico normal del anillo A, la reacción conduce a la isomerización del doble enlace entre C-12 y C-13, formándose dos compuestos triterpénicos diénicos y otro producto con sistema γ-lactónico en el anillo E.

Además de la determinación estructural de los productos formados, en este trabajo se discute el mecanismo que conduce a su formación (Figura I.3.21).

El sistema diénico se supone formado por la pérdida de 19α-OH por protonación, posterior eliminación de una molécula de agua y migración de H-18 desde C-18 hasta C-19 para formar el carbocatión más estable. Por último ocurriría la isomerización de $\Delta^{12,13}$ a $\Delta^{13,18}$ y la pérdida de un protón de C-11 para formar el doble enlace C-11/C-12.

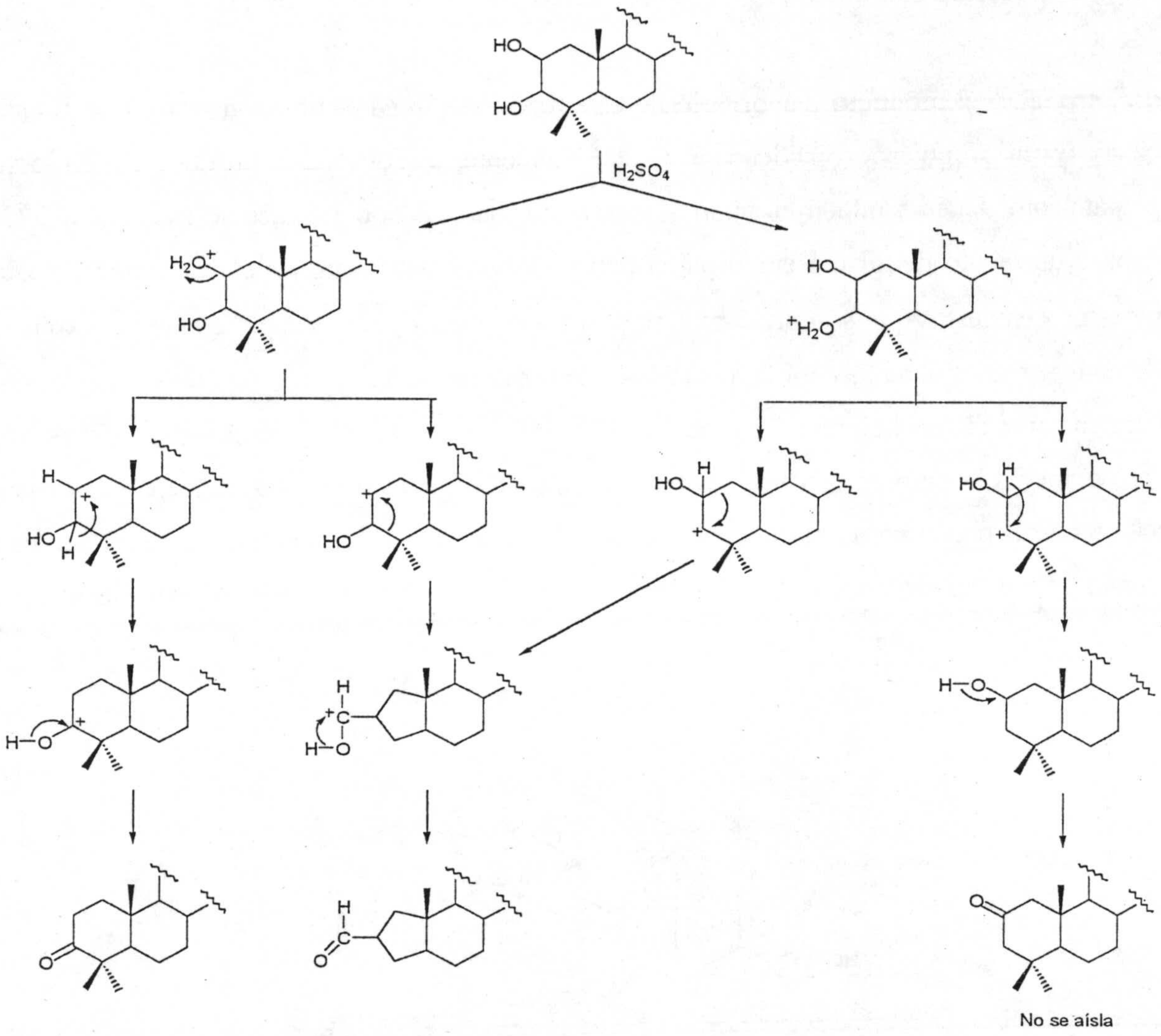


Figura I.3.21. *Mecanismo de reagrupamiento pinacolínico del metil tormentato en el anillo A.*

En nuestro grupo de investigación también se han sintetizado diferentes compuestos con el anillo A contraído.[32,40] Para ello, el oleanato de metilo fue tratado con cloruro de mesilo en piridina durante 24 horas, obteniéndose una mezcla de siete productos con un rendimiento muy diferente (Figura I.3.22).[32] Cuatro de estos productos tienen anillo A de seis miembros, mientras que en los otros tres dicho anillo está contraído. En esta reacción, el metil oleanato forma el correspondiente mesilato pero, como el tratamiento con piridina continúa, se produce una pérdida del grupo saliente, dando lugar al compuesto con doble enlace entre C-2 y C-3 por desprotonación en C-2. Asimismo, se forma un carbocatión más estable por la migración de un metilo de C-4 hacia C-3, originándose

---

[40] García-Granados, A.; Dueñas, J.; Melguizo, E.; Moliz, J.N.; Parra, A.; Pérez, F.L.; Dobado, J.A.; Molina, J. *J. Chem. Research (S)*, **2000**, 212-213; *J. Chem. Research (M)* **2000**, *2*, 0653-0670.

los otros tres compuestos con anillo A de seis miembros por la pérdida de un protón en C-5, C-3 o C-23.

Por otro lado, el producto mayoritario de esta reacción (50%) es un reagrupado con el anillo A pentacíclico y un grupo isopropilideno en C-3. Finalmente, los otros dos productos aislados de este reagrupamiento tienen también el anillo A contraído, pero el doble enlace se sitúa en C-3/C-5 (30%) o sobre un metilo del grupo isopropílico (5%). El comportamiento espectroscópico de estos tres compuestos demuestra que son productos tipo 3(4)→5-abeo y su existencia puede ser explicada a través de un intermedio obtenido por la formación de un enlace C-3/C-5.

Para mejorar el rendimiento del producto con anillo A contraído y grupo isopropilideno en C-3 se trató el metil oleanato con PCl_5. El pentacloruro de fósforo es un fuerte agente desoxigenante que reacciona con el producto de partida mencionado dando lugar sólo a dos productos: el que en la reacción anterior era mayoritario, que se obtiene en un 80% y el que tiene un grupo isopropilo, cuyo rendimiento decrece hasta el 15%.

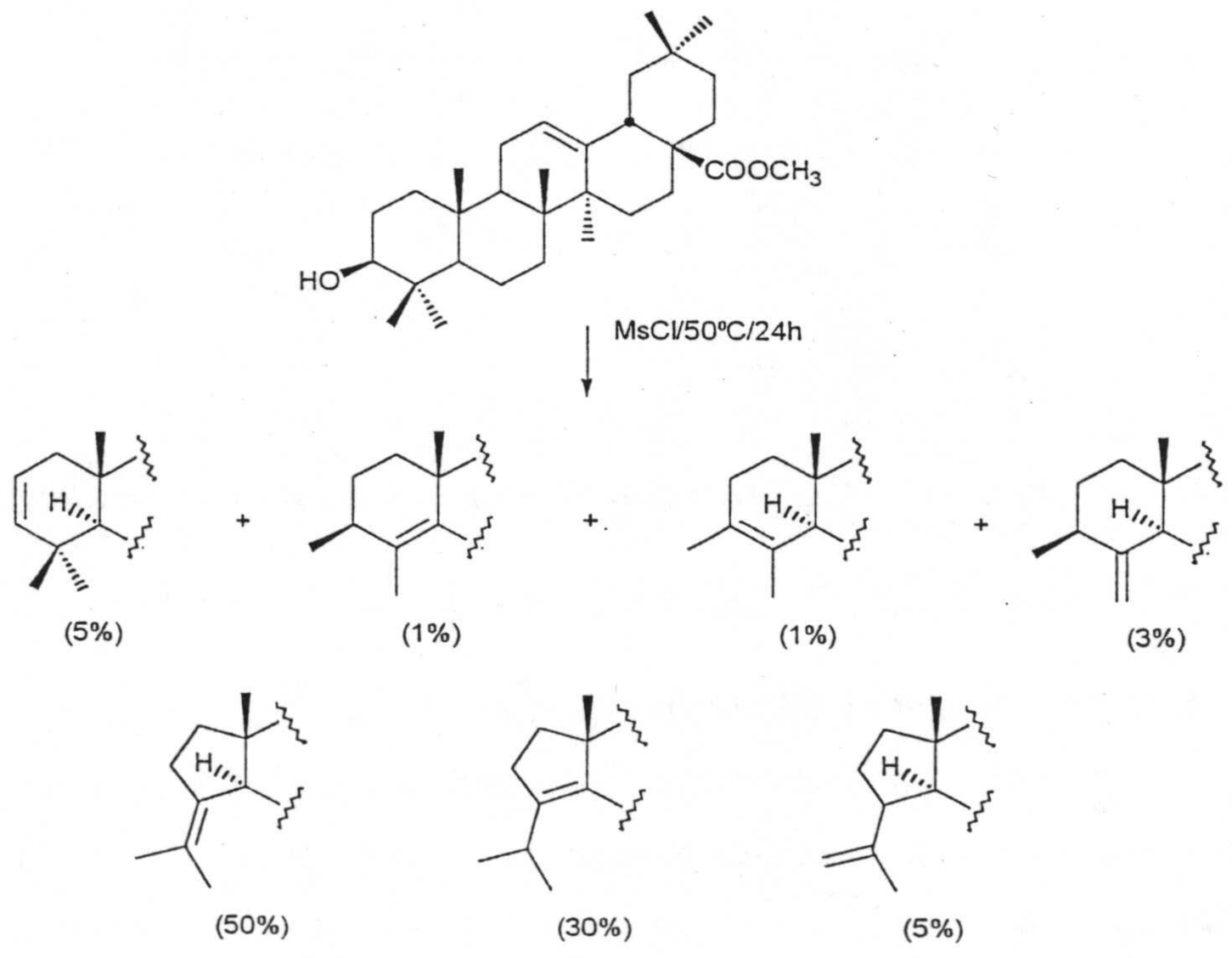


Figura I.3.22. *Reagrupamiento de oleanato de metilo por mesilación.*

Otro método[42] de obtención de triterpenos con anillo A de cinco miembros consiste en la formación del derivado tosilado en C-2 del maslinato de metilo, el cual es mantenido a reflujo durante 30 min. en presencia de AcOK/AcOH (Figura I.3.23). En esta reacción aparecen seis productos, siendo dos de ellos los correspondientes derivados acetilados en C-2 (25%) y en C-3

(15%) del metil maslinato. Otro de los productos es un 3-oxo derivado (5%), que ya se obtuvo anteriormente por oxidación del metil oleanato con reactivo de Jones. En cuanto al producto mayoritario (45%), sus características espectroscópicas demuestran que el anillo A se ha modificado considerablemente en comparación con el producto de partida, sugiriendo que ha tenido lugar una contracción de dicho ciclo. Los otros dos productos se obtienen con un rendimiento bastante bajo (5%); uno de ellos tiene un grupo acetoxi en C-2 con disposición β y el otro un grupo epóxido entre C-2 y C-3.

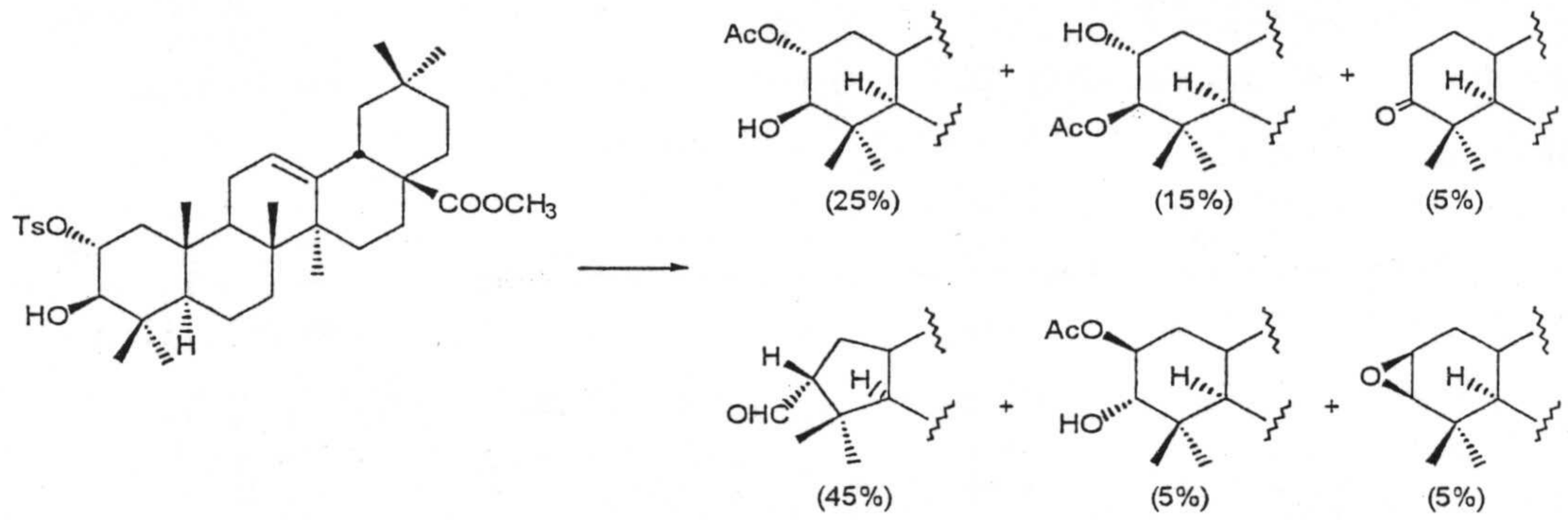


Figura I.3.23. *Reagrupamiento del derivado tosilado en C-2 del maslinato de metilo.*

El mecanismo de reagrupamiento propuesto en la Figura I.3.24 podría explicar la formación de estos productos por acetolisis del tosilderivado.

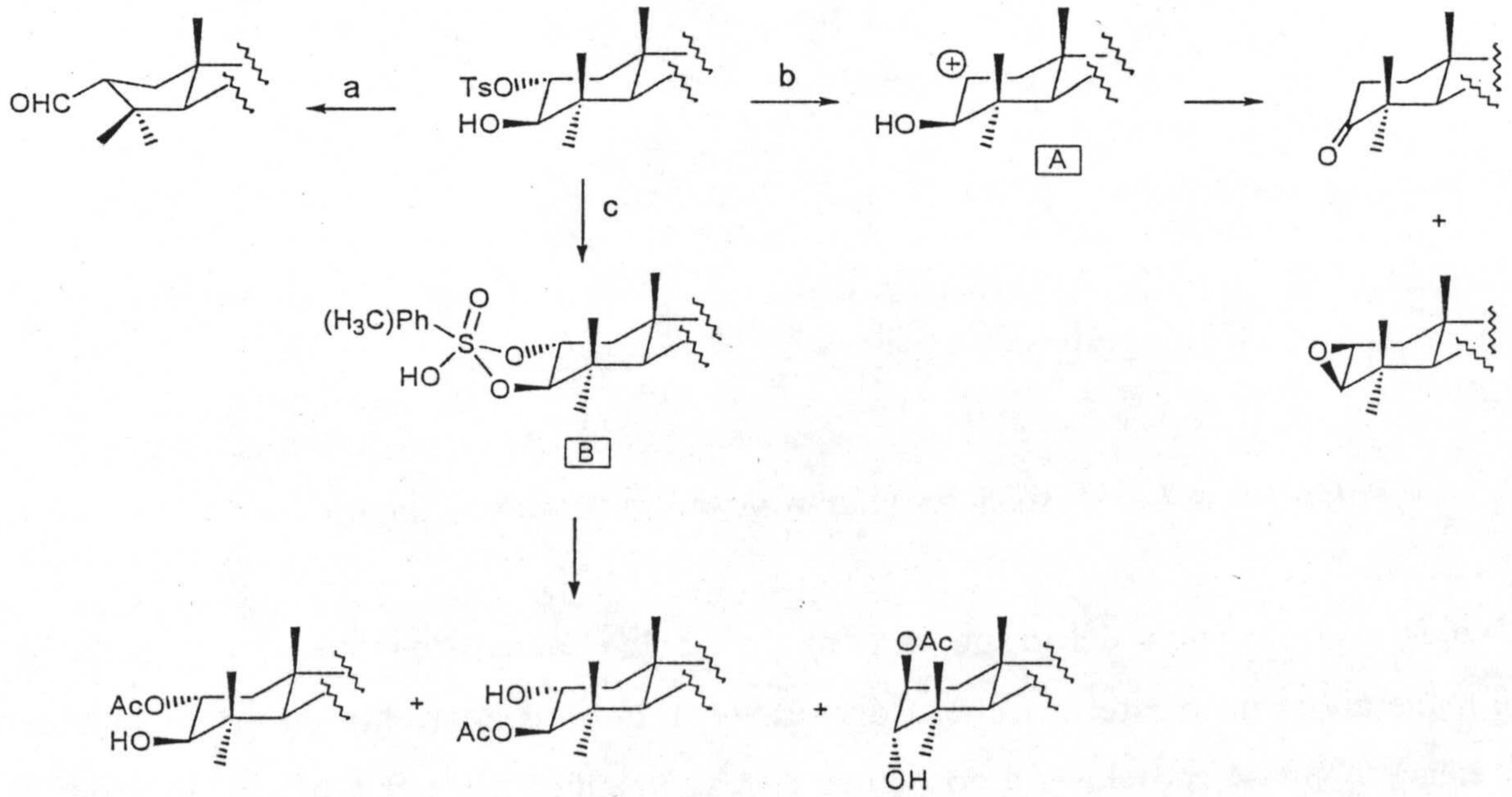


Figura I.3.24. *Propuesta de mecanismo de reagrupamiento.*

En la ruta a se muestra la formación del ciclo de cinco miembros por migración del enlace C-3/C-4 a C-2/C-4 mediante un proceso de reagrupamiento concertado, que es posible debido a que el grupo tosilo y el enlace C-3/C-4 están en disposición transperiplanar. En la ruta b se pierde el grupo tosilo originando un carbocatión (intermedio A), en el cual puede migrar un hidruro de C-3 a C-2 y, tras desprotonación del hidroxilo, formarse el grupo carbonilo. También puede ocurrir que el carbocatión se estabilice gracias al ataque del grupo hidroxilo sobre C-2, originando el epóxido correspondiente. La formación de los otros tres productos se postula a través del intermedio cíclico B (ruta c), el cual puede epimerizar en C-2 o C-3; por la pérdida del grupo tosilo a causa de la entrada de un grupo acetilo en C-2 o C-3 procedente del medio de acetolisis se originan los productos indicados.

Con objeto de evaluar la posible influencia de los grupos funcionales y la estereoquímica del anillo A en el reagrupamiento de estos triterpenos pentacíclicos, se llevó a cabo la solvolisis del derivado 2α-tosil 3-ceto bajo las mismas condiciones a las que fue sometido el 2-tosil derivado del maslinato de metilo. En este caso se obtienen cinco productos, entre ellos los derivados 3-cetoenólico, 2α-acetoxy, 2β-acetoxi y 3β-acetoxi. También se forma, asimismo, un derivado con una cetona α,β-insaturada.

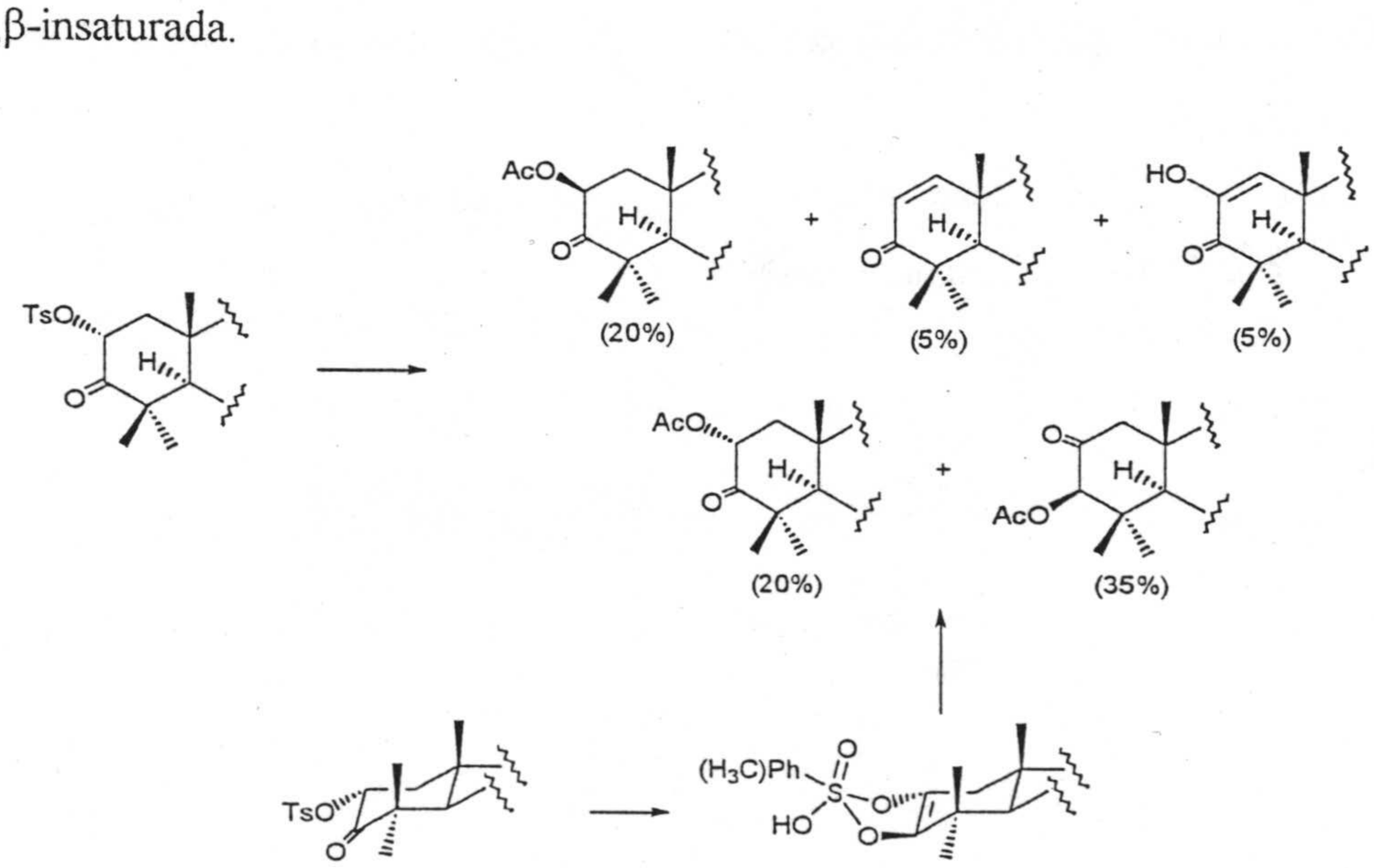


Figura I.3.25. *Solvolisis del 2α-tosil-3-ceto derivado del maslinato de metilo.*

Debido a la presencia del grupo carbonilo en C-3, el área alrededor de este carbono es plana, de manera que no existe una buena disposición transperiplanar entre el grupo saliente en C-2 y el enlace C-3/C-4, por lo que no ocurre el reagrupamiento y por tanto no se produce la

contracción del anillo A. Para la formación de los productos de esta reacción se postula un intermedio cíclico similar al intermedio B de la reacción anterior.

Con objeto de obtener compuestos con diferente funcionalización en el anillo pentacíclico se preparó un derivado 3α-etilénico a partir del compuesto aldehídico por tratamiento con bromuro de metiltrifenilfosfonio y *sec*-butillitio.

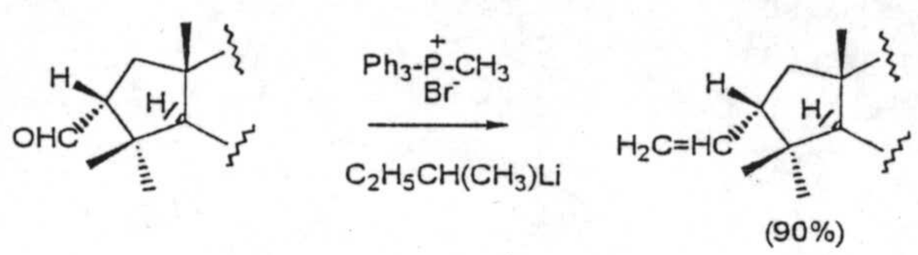


Figura I.3.26. *Reacción de Wittig del aldehído pentacíclico.*

Finalmente, se han calculado los valores de ^{13}C-RMN de todos los productos mediante química computacional, que es especialmente útil en la asignación de nuevas estructuras (porque no hay compuestos de referencia con los que poder comparar) y en la de los diferentes grupos metilo que aparecen en la zona de campo alto.

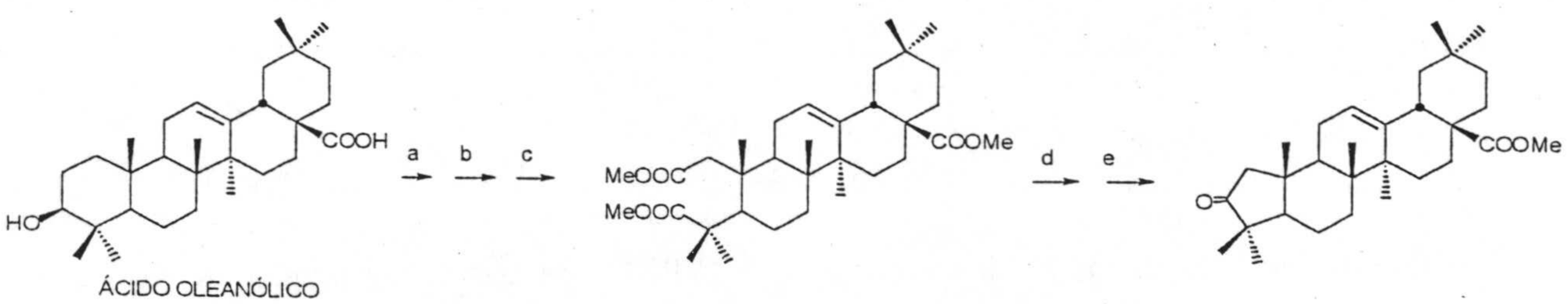
d) Combinación de reacciones de apertura y contracción del anillo A

Takahashi y colaboradores[41] han descrito una estrategia de síntesis para la obtención de ^{13}C-ácido oleanólico y ^{13}C-miricerona partiendo de los correspondientes ácido oleanólico y miricerona. Este procedimiento implica la apertura y cierre del anillo A de estos triterpenos oleanólicos, puesto que el ^{13}C es introducido en las moléculas en la posición 2 utilizando ^{13}C-MeLi como fuente de isótopos. La obtención de estos productos es interesante porque se espera que el ácido miricérico A y algunos derivados sean útiles en el tratamiento de varias enfermedades, tales como la hipertensión pulmonar, el fallo renal, y el fallo cardíaco, entre otras. Por lo tanto, la investigación de los compuestos con isótopos interesaría en términos de elucidación de su biosíntesis y propiedades farmacocinéticas. De esta forma, como la miricerona se sintetiza a partir de ácido oleanólico, la obtención de ^{13}C-ácido oleanólico nos va a servir para seguir la conversión bioquímica de ácido oleanólico en miricerona, lo cual posiblemente permita llevar a cabo la síntesis de miricerona en menos pasos de los ya establecidos[42].

---

[41] Konoike, T.; Takahashi, K.; Kitaura, Y.; Kanda, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14901-14914.
[42] Konoike, T.; Takahashi, K.; Araki, Y.; Horibe, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 960-966.

Como puede observarse en la Figura I.3.27, el ácido oleanólico fue oxidado con reactivo de Jones para dar lugar a la 3-cetona correspondiente, que se condensó con etil formiato generándose ácido 2-hidroximetilenoleanólico. A continuación se produjo la rotura del anillo A con peróxido de hidrógeno alcalino, formándose un ácido tricarboxílico que fue esterificado con diazometano para dar el trimetil éster correspondiente. La condensación de Dieckmann de este compuesto dio un ceto-éster con anillo A de cinco miembros y la saponificación del grupo metoxicarbonil en la posición 1 y la posterior descarboxilación bajo condiciones térmicas del ácido carboxílico originó la ciclopentanona.



ÁCIDO OLEANÓLICO

a) Reactivo de Jones, CH_2Cl_2-acetona; b) HCOOEt, 28% NaOEt, benceno: c) 1) 30% H_2O_2, 28% NaOEt, 2) CH_2N_2, MeOH
d) t-BuOK, benceno, 78%; e) 50% KOH ac., dioxano, 90%

Figura I.3.27. *Formación del anillo A contraído a partir de ácido oleanólico.*

Esta ciclopentanona fue tratada con BuLi/ClTMS/THF para dar lugar al silil enol éter correspondiente, que se convirtió en una hidroxicetona por reacción con AMCPB (ácido *m*-cloroperbenzoico), la cual generó un *sin*-diol por adición de ^{13}C-MeLi al grupo ceto de C-2, aunque también se obtuvo una pequeña cantidad de un producto en el que además de ocurrir la adición anterior, el ^{13}C-MeLi reaccionó también con el grupo ácido de C-28. El *sin*-diol fue roto oxidativamente por tratamiento con tetraacetato de plomo para dar un cetoaldehído que fue nuevamente ciclado bajo condiciones de condensación aldólica, formándose una cetona α,β-insaturada y regenerándose el esqueleto de ácido 3-ceto oleanólico con un doble enlace C-1/C-2. Por último, la hidrogenación de este doble enlace, la desprotección del metil éster con LiI y la reducción de grupo 3-oxo con $NaBH_4$ condujo a la formación de ácido [2-^{13}C]-oleanólico.

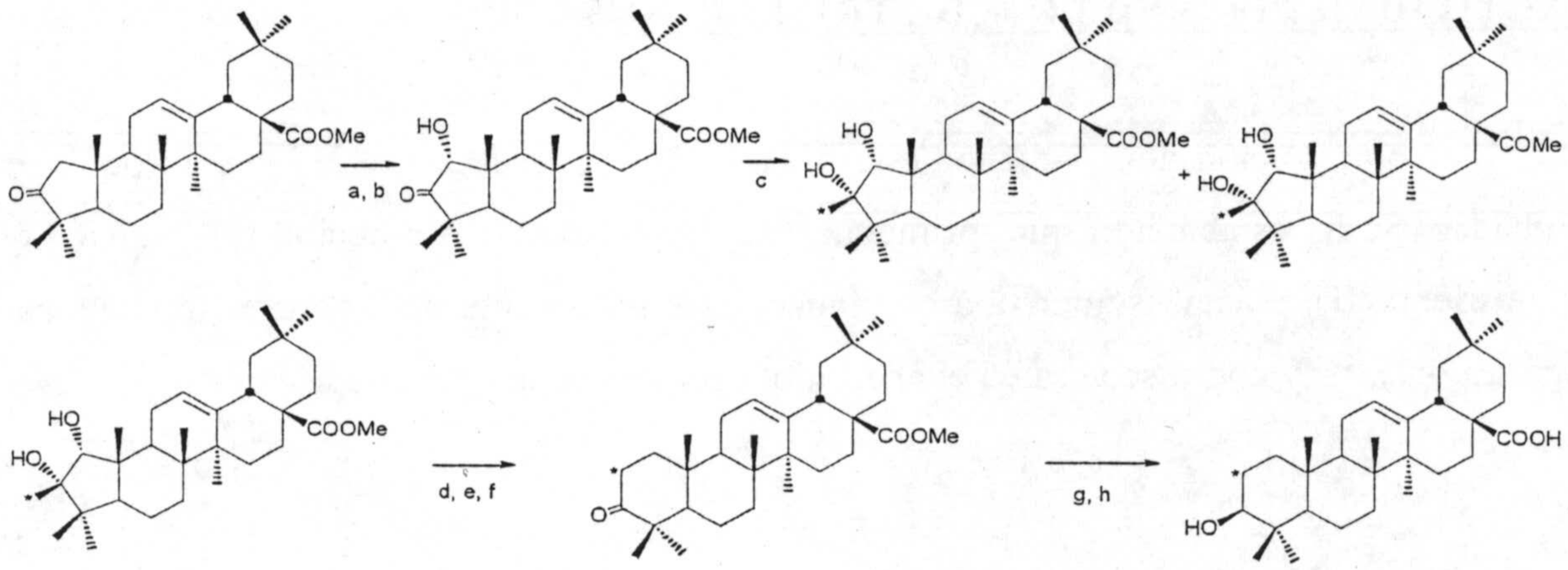


Figura I.3.28. *Formación de ácido oleanólico marcado.*

La miricerona marcada con ^{13}C en la posición 2 fue sintetizada de un modo similar al ácido [2-^{13}C]-oleanólico (Figura I.3.29). En este caso fue crucial la elección de los grupos protectores del hidroxilo de C-27 y carbonilo de C-28, que fueron el grupo metoximetil (MOM) y difenilmetil (BH) respectivamente.

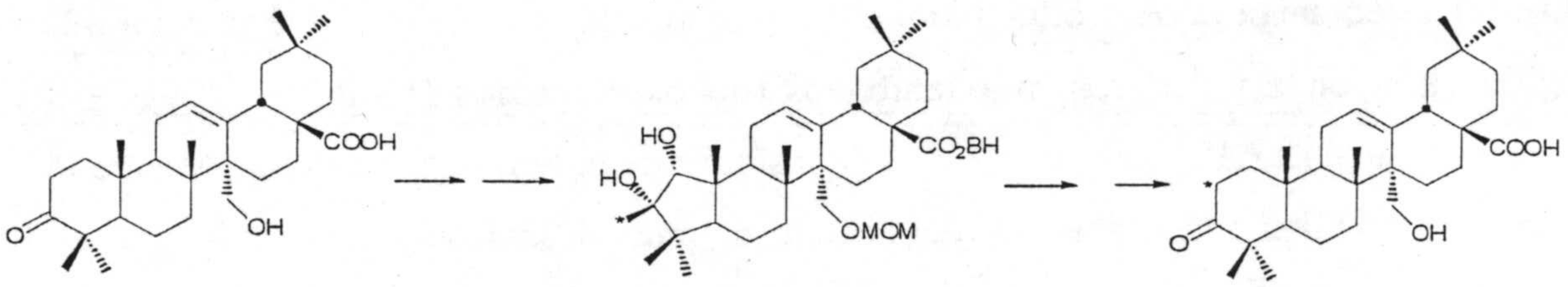
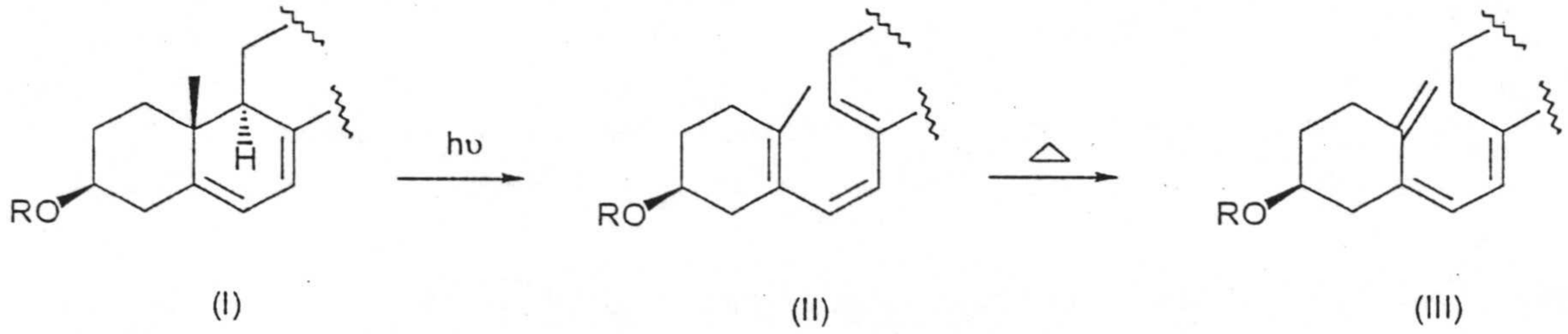


Figura I.3.29. *Formación de miricerona marcada.*

I.4. REACTIVIDAD DEL ANILLO C DE TRITERPENOS

La fotoisomerización de 5,7-dienos esteroidales (I) es una de las reacciones fotoquímicas más estudiadas. Se ha establecido que, primeramente, tiene lugar una reacción fotoquímica que origina un trieno (II), el cual isomeriza a continuación térmicamente para generar la vitamina D (III) (Figura I.4.1), tal y como se verá en el apartado siguiente de la presente Memoria.



(I) (II) (III)

Figura I.4.1. *Isomerizaciones en la serie de la vitamina D.*

Barton y colaboradores,[43] a la vista de estos resultados, pensaron que la conversión del producto (I) al (II) debía ser una reacción general de rotura fotoquímica de anillos ciclohexadiénicos, aunque según Jeger, Redel y Nowak[44], de la irradiación de acetato de deshidro-α-amirina (IV, R_1 = Ac, R_2 = Me) y de acetato de metil deshidroursolato (IV, R_1 = Ac, R_2 = CO_2Me) se obtenían unos productos que mostraban sólo una absorción terminal a 220 nm en la región ultravioleta y no eran, por tanto, los trienos esperados (V, R_1 = Ac, R_2 = Me y CO_2Me respectivamente). Pero rápidamente se constató que la temperatura del disolvente influía en el proceso. Así, cuando la irradiación del acetato de metil deshidroursolato se llevó a cabo en éter hirviendo se produjo la desaparición de la banda del dieno en torno 280 nm y la aparición de una nueva banda a 240 nm. Si la solución se mantenía a reflujo sin irradiación, desaparecía la banda a 240 nm y se originaba otra a 261 nm (Figura I.4.2.). Por evaporación del disolvente se obtenía un producto cristalino con estructura (VI, R_1 = Ac, R_2 = CO_2Me) análoga a la de la vitamina D. Por tanto, el procedimiento consistó en irradiar la solución etanólica a reflujo e interrumpir dicha irradiación cuando la banda inicial de dieno hubiera desaparecido, llevándose a cabo la isomerización térmica. De este modo se pudieron alcanzar rendimientos del 75% aproximadamente.

---

[43] Autrey, R.L.; Barton, D.H.R.; Ganguly, A.K.; Reusch, W.H. *J. Chem. Soc.* **1961**, *3*, 3313-3319.
[44] Jeger; Redel; Nowak *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1241.

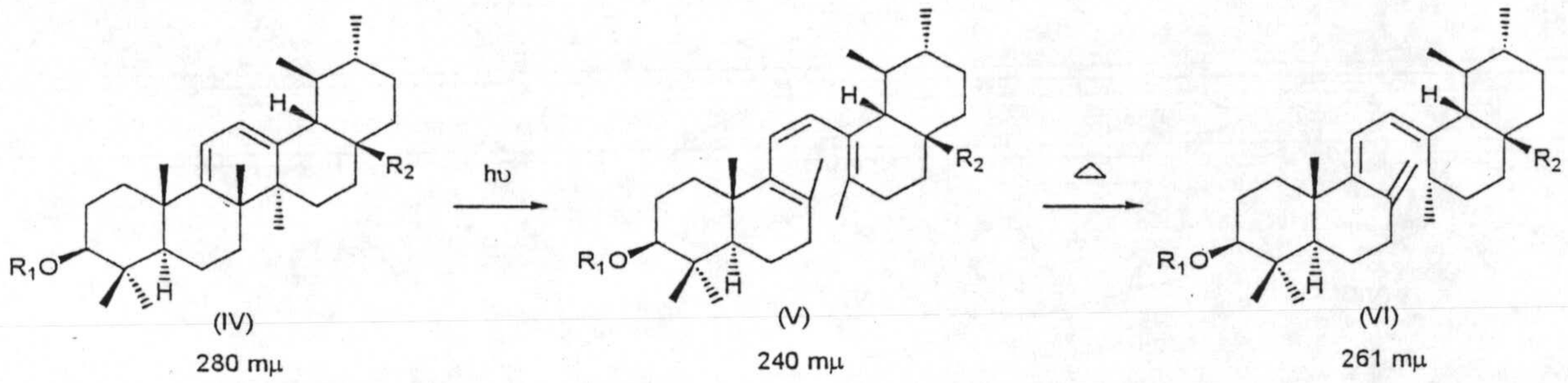


Figura I.4.2. Isomerizaciones en la serie de los ursanos.

Para comprobar la estructura del trieno (VI, R_1 = Ac, R_2 = COOMe) se llevó a cabo la ozonolisis de éste, que dio formaldehído, un ácido dicarboxílico cristalino (VIII, R_1 = Ac, R_2 = H) y un ceto-éster siruposo (IX, R = Me)(Figura I.4.3). La estructura del ácido dicarboxílico fue establecida, asimismo, por la síntesis del benzoato del dimetil éster (VIII, R_1 = Bz, R_2 = Me) mediante la oxidación de un ceto-benzoato sintético (XI, R = Bz) y la del ceto-éster por su hidrólisis alcalina, que dio lugar al ácido correspondiente (XII, R = H). Como el ceto-ácido (XII) ha sido equilibrado por las condiciones hidrolíticas, se le asigna al grupo α-metilo la configuración ecuatorial, más estable.

Como prueba adicional de la estructura del trieno se realizó una hidrogenación de éste, que originó un dihidro derivado (X, R_1 = Ac, R_2 = COOMe) en el que no se observa banda de infrarrojo del grupo C = CH_2. La ozonolisis de este producto dio lugar a un ceto-acetato (XIII, R = Ac) y al mismo ceto-éster que aparece en la onozolisis del trieno inicial (IX, R = Me). Se llevó a cabo, asimismo, la hidrogenación parcial del trieno fotoquímico (V, R_1 = H, R_2 = Me), obteniéndose otro dihidro derivado (VII, R_1 = H, R_2 = Me).

Por otro lado, a los fototrienos (V, R_1 = Ac, R_2 = Me y CO_2Me) se les asigna configuración *cis* porque la irradiación con una lámpara de wolframio en presencia de yodo causa un desplazamiento del máximo a longitudes de onda e intensidades mayores, siendo éste un procedimiento general de detección de este tipo de isómeros. Es más, la configuración de los metilos en C-8 y C-14 presentes en el dieno (β y α respectivamente) se mantiene tras la fotolisis, lo cual explicaría la estereoespecificidad del reagrupamiento térmico (Figura I.4.4), que necesariamente coloca un hidrógeno con configuración β en la posición 14 de los trienos. Lo que no se puede explicar es la razón de que no se formen otros productos de isomerización térmica en mayor cantidad (XV) o que el fototrieno de la serie de la α-amirina sea más estable que el de la serie del ursano.

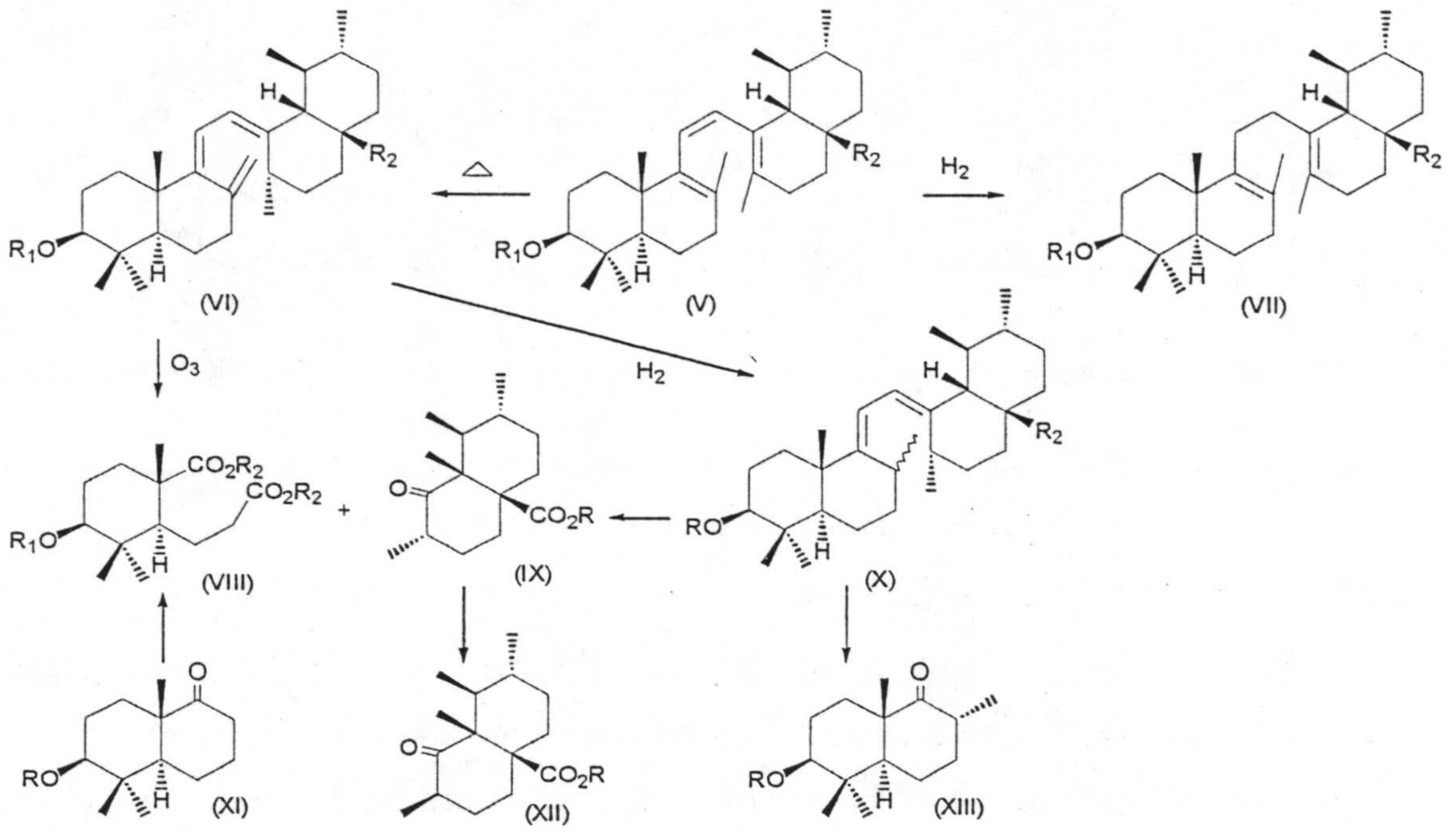


Figura I.4.3. *Justificación de la estructura del trieno exocíclico.*

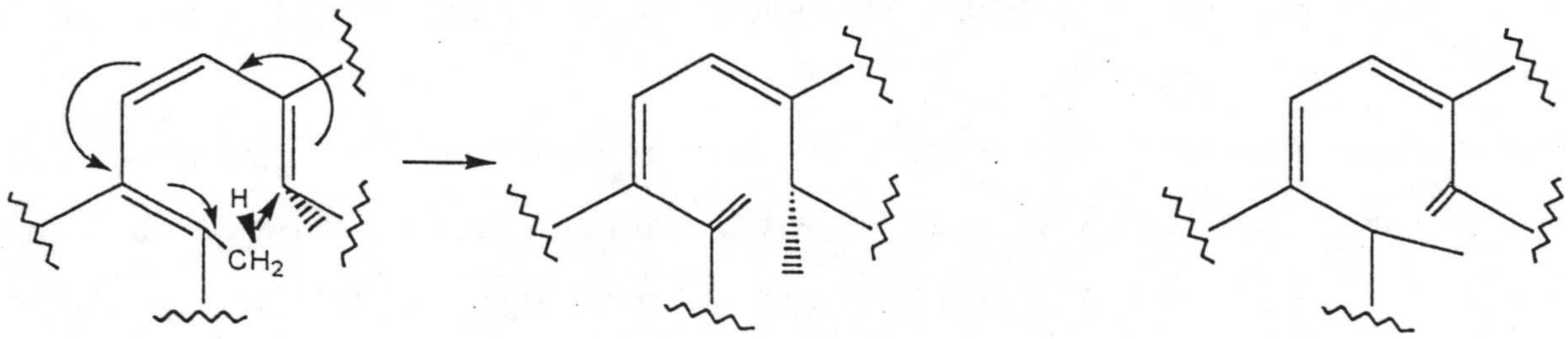


Figura I.4.4. *Justificación de la estereoquímica de la reacción de formación del trieno exocíclico.*

Corey y colaboradores[45] llevaron a cabo una serie de reacciones de reagrupamiento de triterpenos pentacíclicos, algunas de las cuales implicaban un cambio de un esqueleto a otro termodinámicamente menos estable que el inicial, lo cual sentó las bases para la síntesis de varios triterpenos naturales. En esencia, el método consistía en utilizar una reacción exotérmica, como por ejemplo una adición electrofílica a un doble enlace, como fuente de la energía necesaria para que ocurriera el reagrupamiento y obtener así un esqueleto termodinámicamente

---

[45] Agata, I.; Corey, E.J.; Hortmann, A.G.; Klein, J.; Proskow, S.; Ursprung, J.J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1698-1710.

menos estable. Esto es lo que ocurrió cuando se expuso prolongadamente una disolución etanólica de la mezcla de α-amirina y β-amirina al aire y la luz solar (Figura I.4.5), puesto que se obtuvo un producto mayoritario procedente de la oxidación de la β-amirina y que se demostró tenía esqueleto de taraxeno y uno minoritario que provenía de la α-amirina. Y tal y como demuestra el reagrupamiento de taraxerol a β-amirina bajo catálisis ácida,[46,47] el esqueleto de taraxeno es menos estable en relación con el de oleanano presente en la β-amirina.

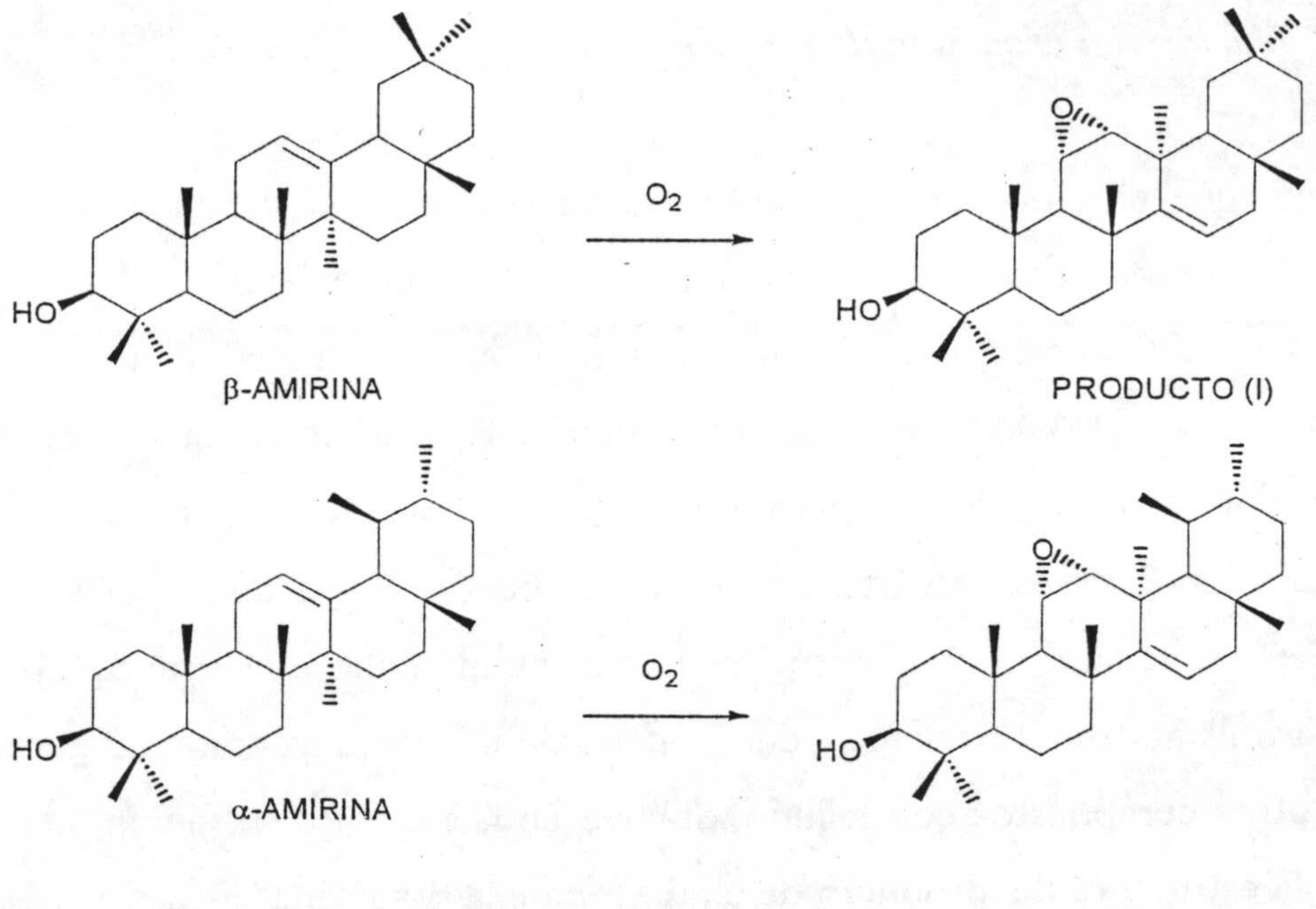


Figura I.4.5. *Fotooxidación de α-amirina y β-amirina.*

Con objeto de comprobar que el producto mayoritario de la reacción anterior (compuesto (I)) poseía esqueleto de taraxeno, se intentó romper el epóxido con hidruro de aluminio y litio en éter a reflujo durante 100 horas, al cabo de las cuales dicha función permaneció inalterada. Sin embargo, se consiguió la rotura por calentamiento prolongado (cinco días) del compuesto con $AlLiH_4$ a reflujo en dioxano y también con exceso de litio en etilendiamina anhidra caliente. Ambas reacciones produjeron un diol que se convirtió por acetilación en el correspondiente diacetato y por oxidación con ácido crómico en una dicetona. La reducción de Wolff-Kishner de esta dicetona condujo a un compuesto hidrocarbonado idéntico a un producto con las mismas funciones y esqueleto de taraxeno que ya se conocía y con el que se pudo comparar. Por tanto, la oxidación de la β-amirina dio lugar a un producto con esqueleto de taraxeno, como ya se había comentado.

---

[46] Beaton, J.M.; Spring, F.S.; Stevenson, R.; Stewart, J.L. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2131.
[47] Brooks, C.J.W. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1675.

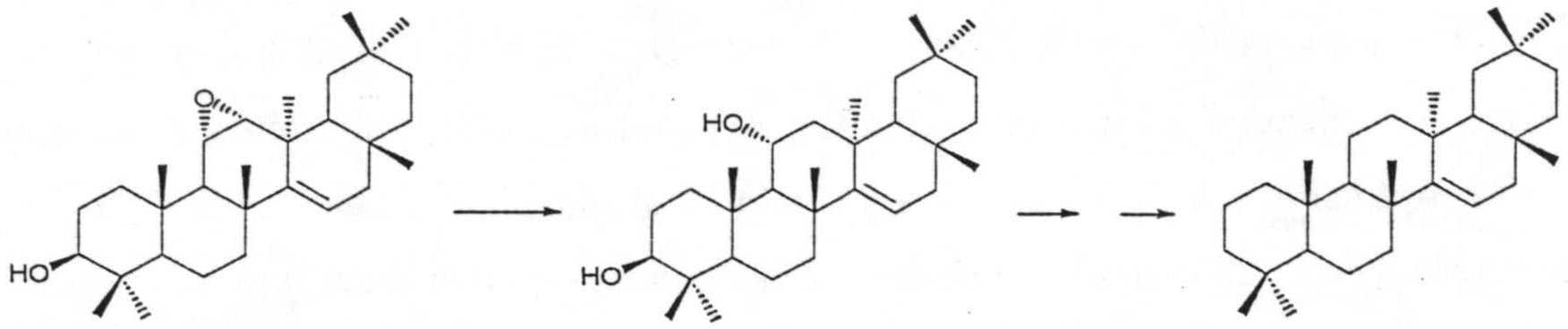


Figura I.4.6. *Justificación del esqueleto de taraxeno.*

Para verificar que el grupo epóxido se encuentraba entre los carbonos C-11 y C-12 se procedió a tratar el compuesto con $AlLiD_4$ en dioxano a reflujo, obteniéndose el correspondiente diol marcado, que fue oxidado a taraxer-3,11-diona monodeuterada, la cual, con metóxido sódico en metanol originó la taraxer-3,11-diona libre de deuterio. Esto indicaba que el deuterio debía estar en posición α con respecto al grupo ceto, por lo que debíamos estar ante un 11,12- o 9,11-epóxido. La formulación 9,11 se descartó por los datos de RMN, ya que se observaban en el espectro de protones las señales de dos hidrógenos unidos a un anillo de oxirano. Las constantes de acoplamiento, asimismo, demostraban que se trataba de un epóxido con configuración α por comparación con otros compuestos con anillo oxiránico en la misma disposición. De esta forma quedó confirmada la estructura del producto de oxidación de la β-amirina.

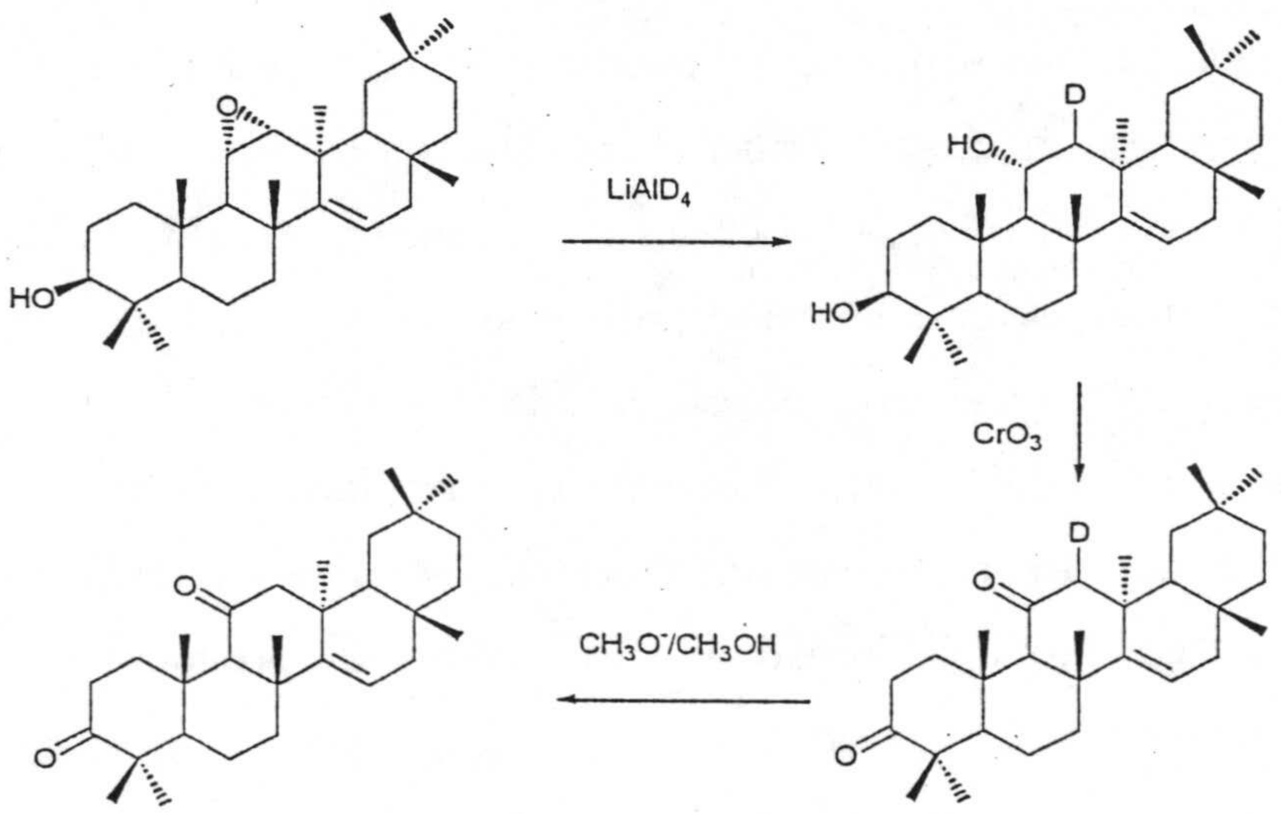
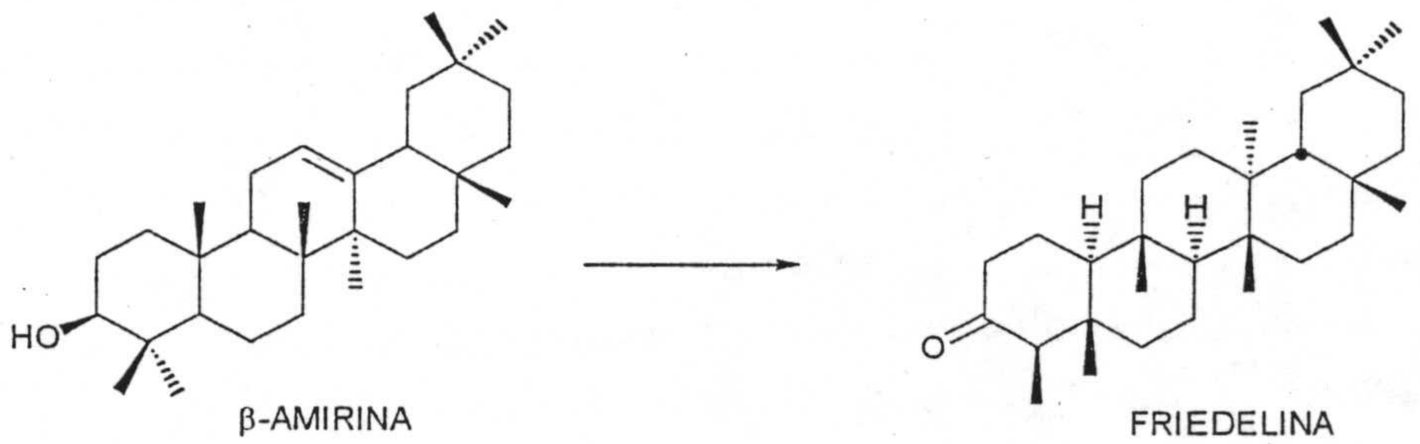


Figura I.4.7. *Justificación de la posición y configuración del éter cíclico.*

La estructura del producto obtenido por la fotooxidación de α-amirina fue asimismo verificada mediante reacciones que conducían a productos derivados de dicha α-amirina y que estaban ya reconocidos.

Los productos obtenidos de la fotooxidación de la mezcla de α- y β-amirina fueron sintetizados a partir de olean-12-en-3β,11α-diol (que procede de la β-amirina) y urs-12-en-3β,11α-diol (que viene de la α-amirina) con peróxido de hidrógeno en condiciones ácidas (ácido selenioso o p-toluensulfónico). De hecho, esta reacción supone un método más práctico de preparación de estos compuestos que la fotooxidación.

Por otro lado, el estudio del mecanismo de la fotooxidación permitió abordar el problema de la conversión de β-amirina en friedelina o derivados. Esta transformación es interesante debido a la hipótesis de que la friedelina es producida biosintéticamente a partir de β-amirina.



β-AMIRINA FRIEDELINA

Figura I.4.8. *Conversión de β-amirina en friedelina..*

Para llevar a cabo esta transfomación se partió del acetato en C-3 del producto de fotooxidación de la β-amirina (producto (I)), el cual fue sometido a catálisis ácida, pero no tuvo lugar el reagrupamiento deseado a causa de la labilidad del 11α-12α-epóxido en estas condiciones. Ahora bien, el tratamiento del acetato del producto (I) con una solución de cloro en ácido acético-diclorometano dio lugar a una mezcla de dos isómeros de composición $C_{32}H_{49}O_3Cl$, cuyas estructuras se muestran en la Figura I.4.9.

La estructura del producto (II), que posee esqueleto de multiflorenol, fue establecida por tratamiento de éste con litio en etilendiamina, que formó un diol libre de cloro. A continuación, se acetiló el hidroxilo de C-3 de este último compuesto y se oxidó con ácido crómico el hidroxilo libre. Por último, se llevó a cabo una reducción de Wolff-Kishner que generó multiflorenol sintético, lo cual fue comprobado por comparación con una muestra natural conocida de dicho producto. Aplicando una estrategia similar al compuesto (III) se llega a un producto con estructura de oleanano: 3β-acetoxiolean-11,12-13,18-dieno.

Es necesario señalar, que la mezcla de productos (II) y (III) puede enriquecerse en uno u otro en función del reactivo utilizado y que esta proporción depende de que el ión cloronio se forme en disposición α (producto (II)) o β (producto (III)), demostrándose que los factores estéricos no influyen en la proporción relativa de estos iones.

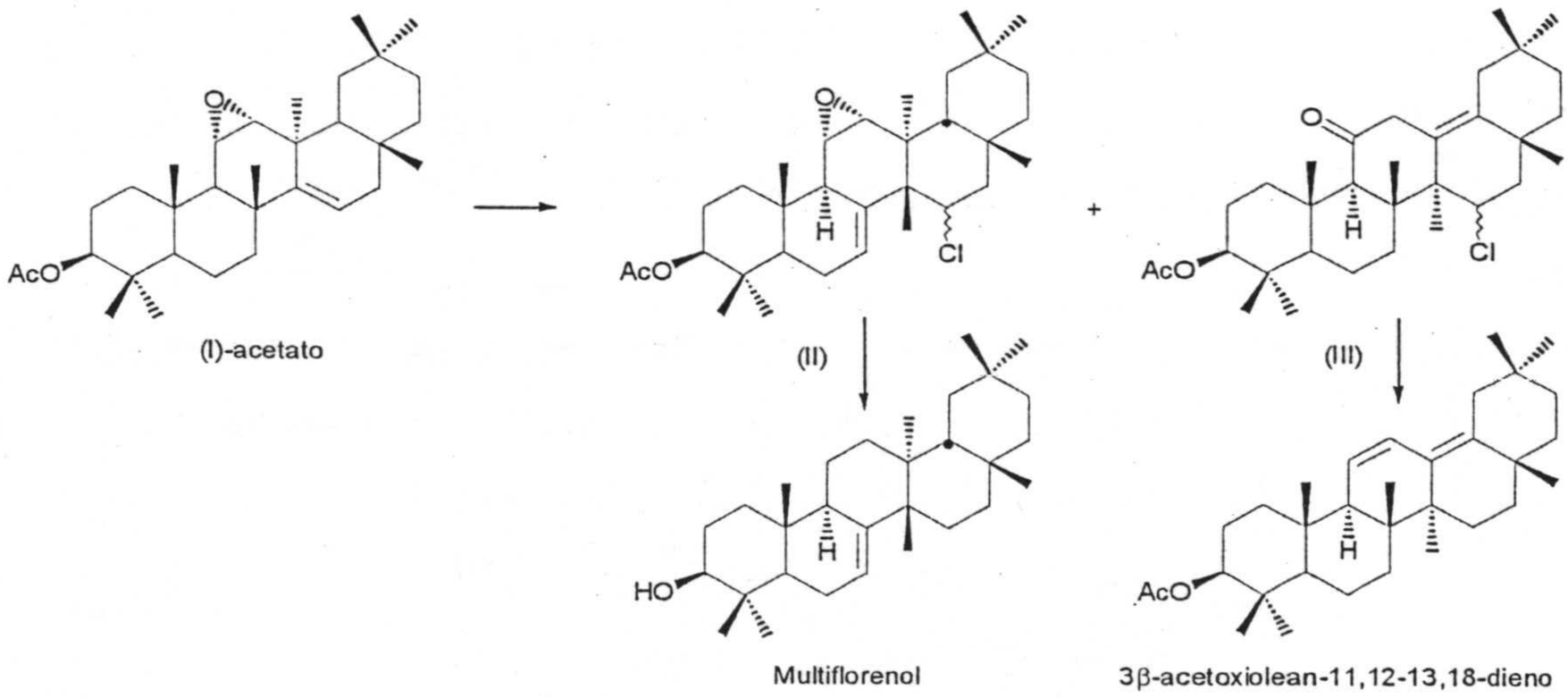


Figura I.4.9. *Obtención del esqueleto de multiflorenol (método 1).*

Otro método de síntesis de derivados de la serie del multiflorenol consiste en el tratamiento de acetato de epoxitaraxerol (I) con ácido crómico en presencia de ácido fuerte.

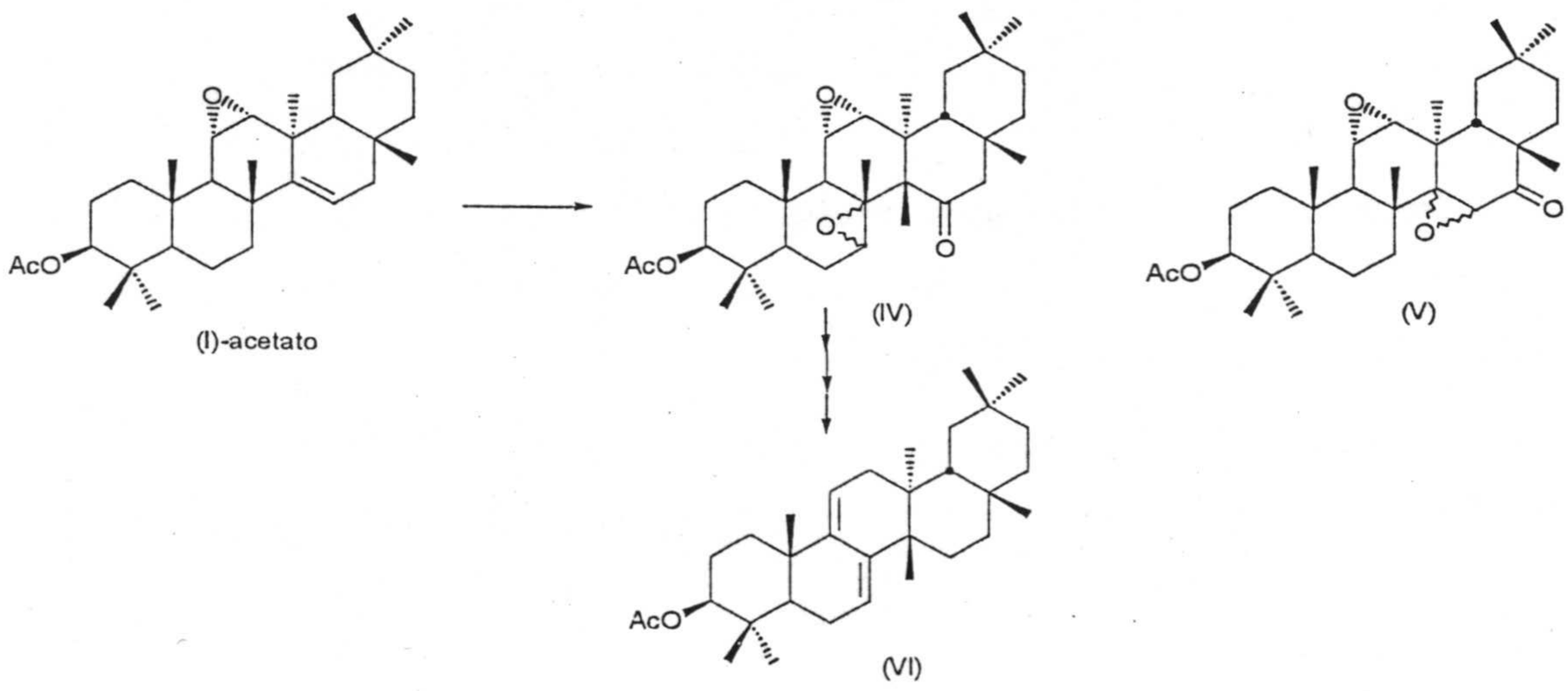
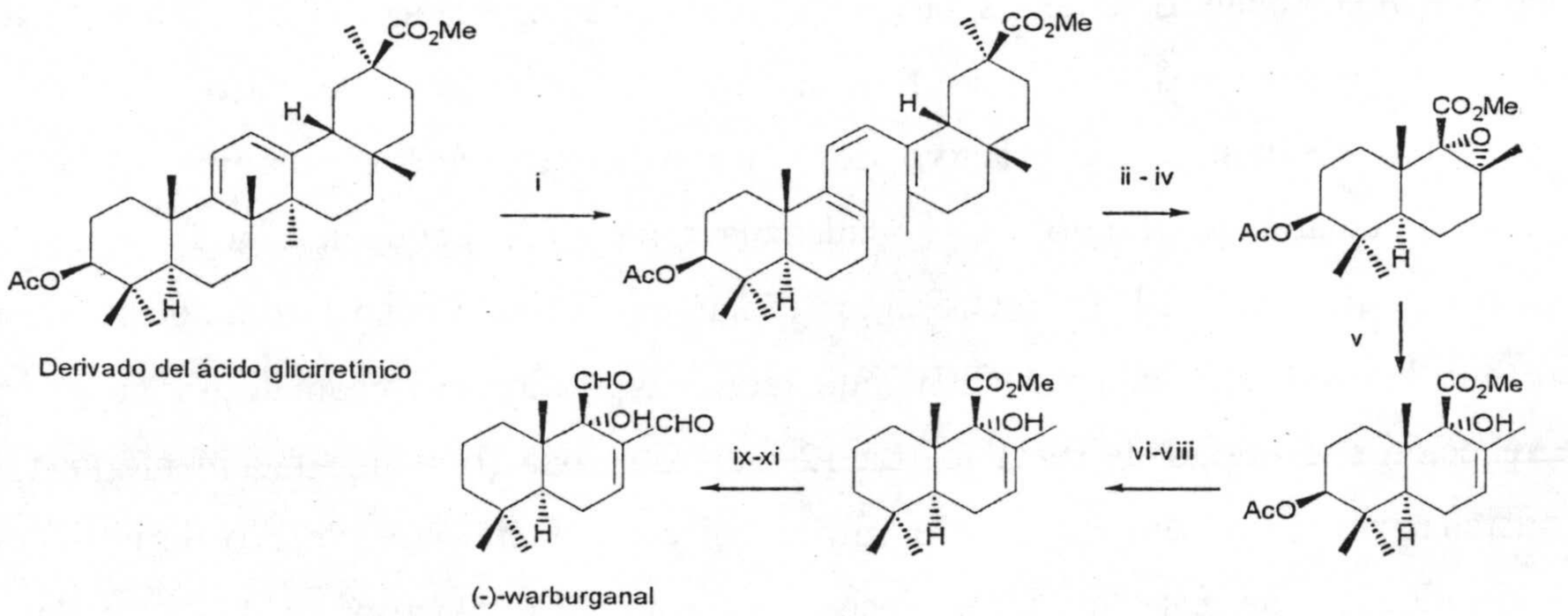


Figura I.4.10. *Obtención del esqueleto de multiflorenol (método 2).*

El producto de oxidación obtenido es un diepoxi ceto-acetato (IV) con fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_5$; la estructura alternativa (V) parece poco probable a la vista de los datos espectroscópicos. Además, existen evidencias adicionales que corroboran la estructura (IV) para el producto de reacción del acetato de epoxitaraxerol (I), ya que este diepóxido puede ser convertido en un derivado conocido de multiflorenol por tratamiento con yoduro de hidrógeno en ácido acético. El producto mayoritario de esta reacción es un acetoxicetodieno intermedio, que tras reducción de Wolff-Kishner y acetilación da lugar a 9,11-deshidromultiflorenil (VI).

Ahora el problema de la conversión de β-amirina en friedelina se reduce a la realización de la transformación: multiflorenol→friedelina.

Otra secuencia de reacciones interesantes es la descrita por Falck y colaboradores,[48] en la que se sintetiza (-)-warburganal a partir de un derivado de ácido glicirretínico.



i, hυ, EtOH; ii, *m*-$ClC_6H_4CO_3H$, Na_2CO_3, CH_2Cl_2; iii, O_3, EtOAc, -5°C, 4 h, Me_2S; iv, CH_2N_2, Et_2O;
v, 47% HI/Et_2O (1:16), 25°C, 2h; vi, NaOMe, MeOH, 25°C, 8 h; vii, PhOC(S)Cl, piridina, CH_2Cl_2; viii, Bu_3SnH, $(Bu^tO)_2$, 110°C, 4h; ix, SeO_2, dioxano, 100°C, 4 h; x, $LiAlH_4$, THF, 24°C, 24 h, xi, Me_2SO, $(ClCO)_2$, Et_3N, CH_2Cl_2, -60 a 25°C, 2 h.

Figura I.4.11. *Síntesis de (-)-warburganal a partir de un derivado de ácido glicirretínico.*

La irradiación del dieno de partida (obtenido a partir del ácido glicirretínico) da lugar al trieno correspondiente (reacción ya descrita por Barton[43] en estructuras similares), que por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico origina un producto con un grupo epóxido entre los carbonos 8 y 9. Este epóxido es ozonizado exhaustivamente y tras esterificación con diazometano se genera un éster sesquiterpénico, el cual es tratado en medio ácido para dar el alcohol alílico. A continuación se lleva a cabo la desacetilación en C-3 y posterior

---

[48] Manna, S.; Yadagiri, P.; Falck, J.R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1324-1325.

desoxigenación por el método de Barton usando *O*-feniltiocarbonato y di-*t*-butil peróxido. La oxidación alílica en el metilo de C-8 con dióxido de selenio, reducción del éster y oxidación de Swern de los alcoholes primarios dan lugar, finalmente, a (-)-warburganal.

En nuestro grupo de investigación se ha intentado seguir este mismo esquema de reacciones partiendo del dieno del ácido oleanólico, pero ha resultado imposible caracterizar el éster sesquiterpénico que Falck y colaboradores obtuvieron de la ozonolisis del 8,9-epóxido triterpénico, ya que esta oxidación da lugar a una mezcla de productos muy difícil de separar cromatográficamente aunque el flujo de O_3 sea mínimo. Es destacable, asimismo, el hecho de que no hay ninguna publicación posterior de estos autores tratando en profundidad las reacciones descritas.

Otra secuencia de reacciones interesante sobre el anillo C de triterpenos es la que llevaron a cabo Takahashi y colaboradores,[41] en la que obtuvieron ácido miricérico A a partir de ácido oleanólico, mencionando aquellos pasos que habían sido mejorados con respecto a las reacciones sobre estos sustratos que realizó Barton[49] 30 años antes. El primer paso consistió en la oxidación de ácido oleanólico con reactivo de Jones para dar ácido oleanónico, el cual fue ozonizado a continuación generando una 12-hidroxilactona y una pequeña cantidad del mismo producto pero oxidado en C-12. Es interesante señalar que en este caso la ozonolisis fue más conveniente que la oxidación con AMCPB, que requería purificación cromatográfica y mayor tiempo de reacción y cantidad de reactivo. La 12-hidroxilactona (obtenida fácilmente en forma pura por cristalización) fue convertida en el nitrilo correspondiente con cloruro de nitrosilo en piridina; la irradiación de este compuesto condujo a la 12-oxolactona y 12-hidroxilactona anteriores, un producto con un grupo nitrato en C-27 y la oxima buscada. Se ensayaron numerosas condiciones para mejorar el rendimiento de la reacción fotoquímica en la oxima y las mejores fueron aquellas que consumieron el nitrilo en menos de 1h; la oxima se obtuvo como un sólido blanco cristalino en un rango de rendimientos del 69-85% (Figura I.4.12).

A continuación, la oxima fue reducida a la imina correspondiente con $TiCl_3$ y transformada en aldehído en dos pasos: primero se trató la imina con $NaNO_2$, obteniéndose una mezcla del aldehido y el hemiacetal, y después se realizó una hidrólisis alcalina que condujo al compuesto aldehídico como único producto de la reacción. Seguidamente se llevó a cabo la protección del grupo ceto de C-3 por formación de un etilencetal y del hidroxilo de C-12 por

---

[49] Barton, D.H.R.; Sammes, P.G.; Silva, M. *Tetrahedron, Suppl.* **1966**, *7*, 57; Barton, D.H.R. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*,1; Barton, D.H.R.; Holness, N.J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 78; Barton, D.H.R.; Basu, N.K.; Day, M.J.; Hesse, R.H.; Pechet, M.M.; Starratt, A.N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 2243 ; Barton, D.H.R.; Hesse, R.H.; Pechet, M.M.; Smith, L.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1159.

acetilación. Finalmente, la reducción con Li/NH_3 generó la etilencetal miricerona, que por hidrólisis con HCl acuoso y posterior condensación con ácido dietoxifosfonoacético dio lugar a un fosfonatoderivado de la miricerona.

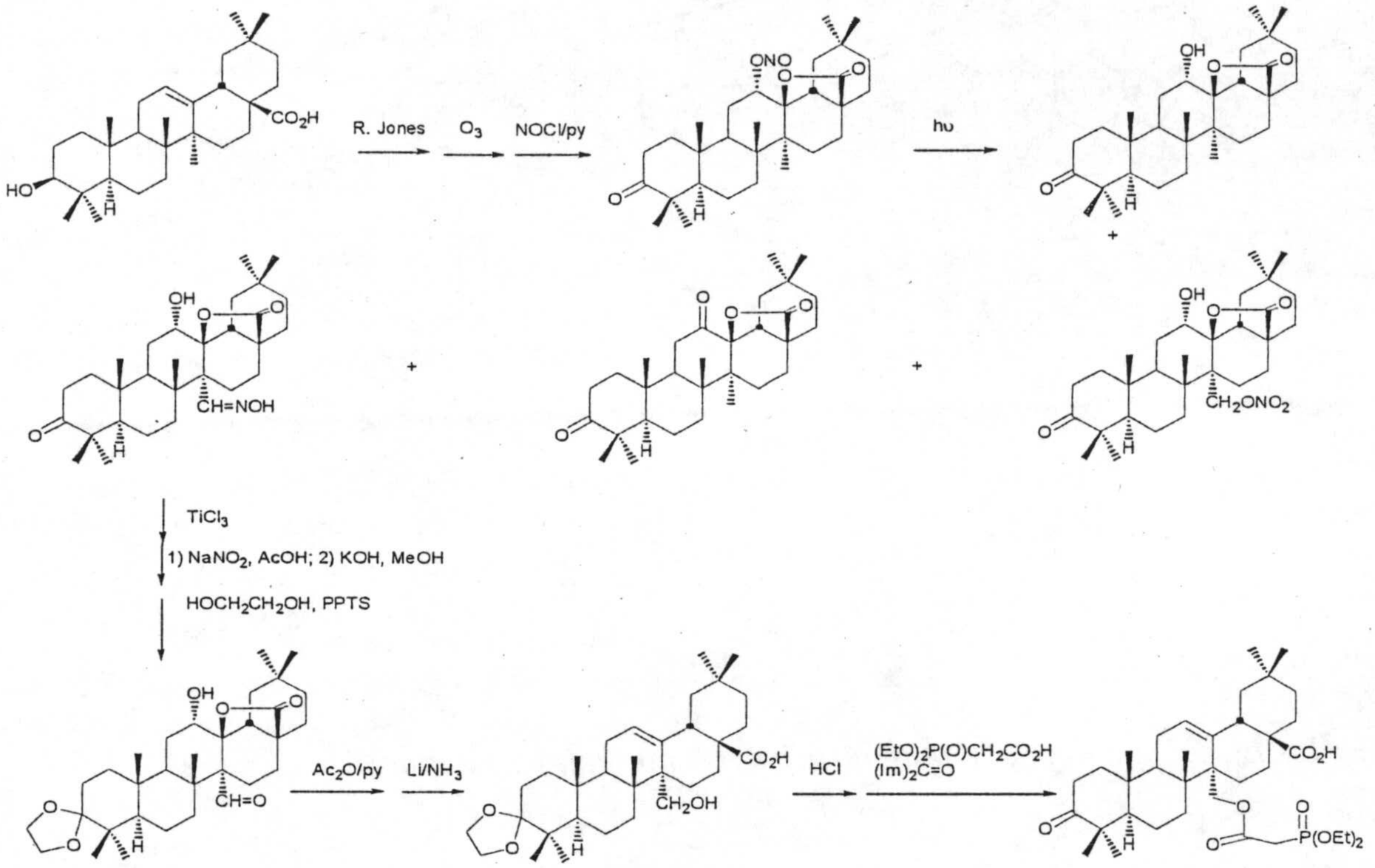


Figura I.4.12. *Obtención de un fosfonatoderivado de la miricerona.*

Para obtener el ácido miricérico A sólo quedó condensar el derivado de la miricerona con 3,4-Bis[(difenilmetil)oxi]benzaldehido e hidrolizar los grupos difenilmetilos del compuesto condensado. Esta secuencia de reacciones permitió convertir el ácido oleanólico en ácido miricérico A en 14 pasos y con un rendimiento global del 31%.

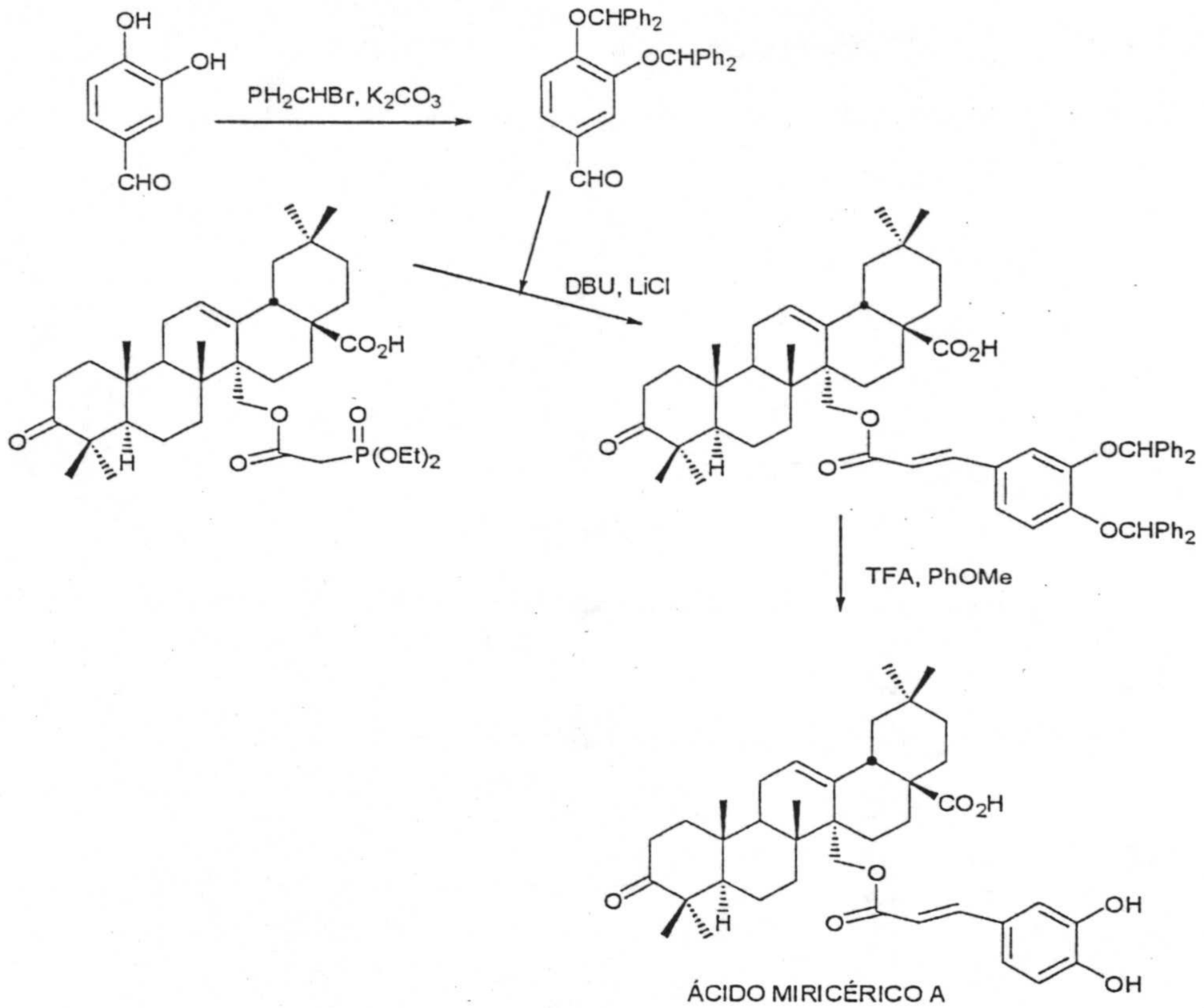


Figura I.4.13. *Obtención del ácido miricérico A por condensación.*

Estos mismos autores han descrito un método de hidroxilación alílica en un solo paso y con buen rendimiento de triterpenos con doble enlace impedido, de manera que el ácido oleanólico y el ursólico son convertidos en los correspondientes alcoholes alílicos en C-11 por tratamiento con AMCPB y Fe(PFPP)Cl [PFPP = 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina] como catalizador.[50]

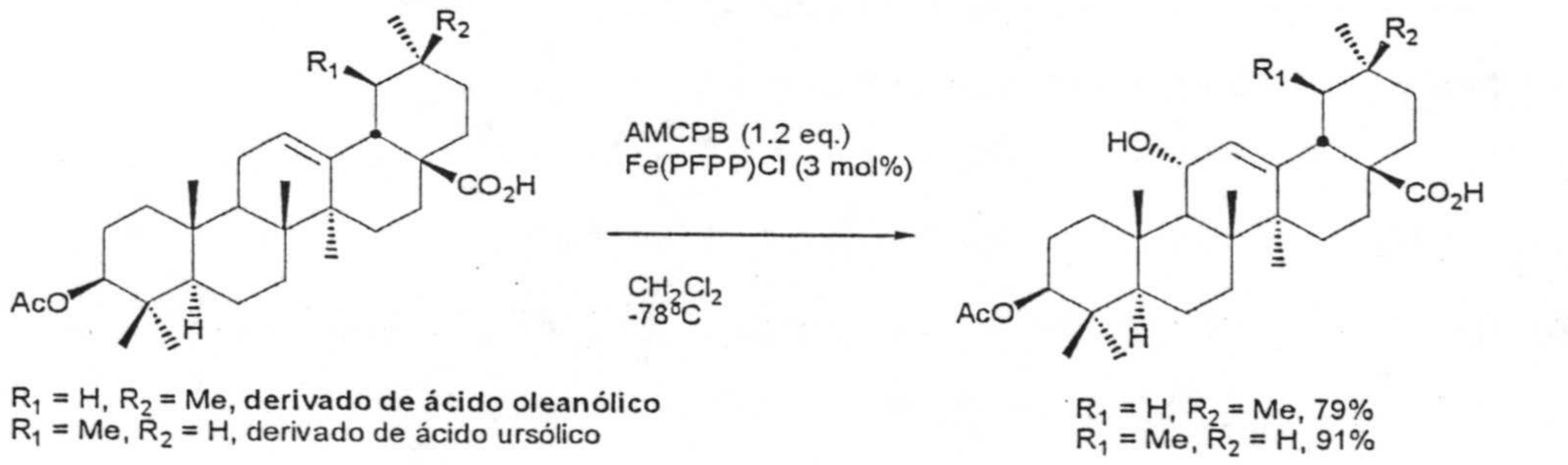


Figura I.4.14. *Hidroxilación alílica de olefinas impedidas.*

---

[50] Konoike, T.; Araki, Y.; Kanda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6971-6974.

Es de destacar que en esta reacción no ocurren sobreoxidaciones, epoxidaciones ni oxidaciones de Bayer-Villiger.

En los últimos años se está prestando especial interés a la modificación estructural de los triterpenos pentacíclicos con objeto de mejorar la actividad biológica que poseen muchos de ellos. En este sentido, Farina y colaboradores[51] han llevado a cabo una serie de transformaciones sobre los ácidos glicirrético, oleanólico y ursólico.

El derivado acetilado en C-3 del oleanato de metilo fue oxidado con CrO_3, dando lugar a una cetona α,β-insaturada oxidada en C-11; pero el producto que se buscaba no era éste, sino el derivado oxidado en C-12, que se formó por tratamiento con ácido peracético. A continuación se obtuvo otra cetona α,β-insaturada, esta vez oxidada en C-12, mediante el procedimiento usual de bromación-deshidrobromación. La reducción de Wolff-Kishner de este producto y posterior esterificación con anhídrido succínico condujo a un producto cuya sal disódica, junto al mismo derivado del ácido glicirrético, presentó una mejora de la actividad biológica en cuanto a su menor toxicidad en comparación con los ácidos de los que proceden.

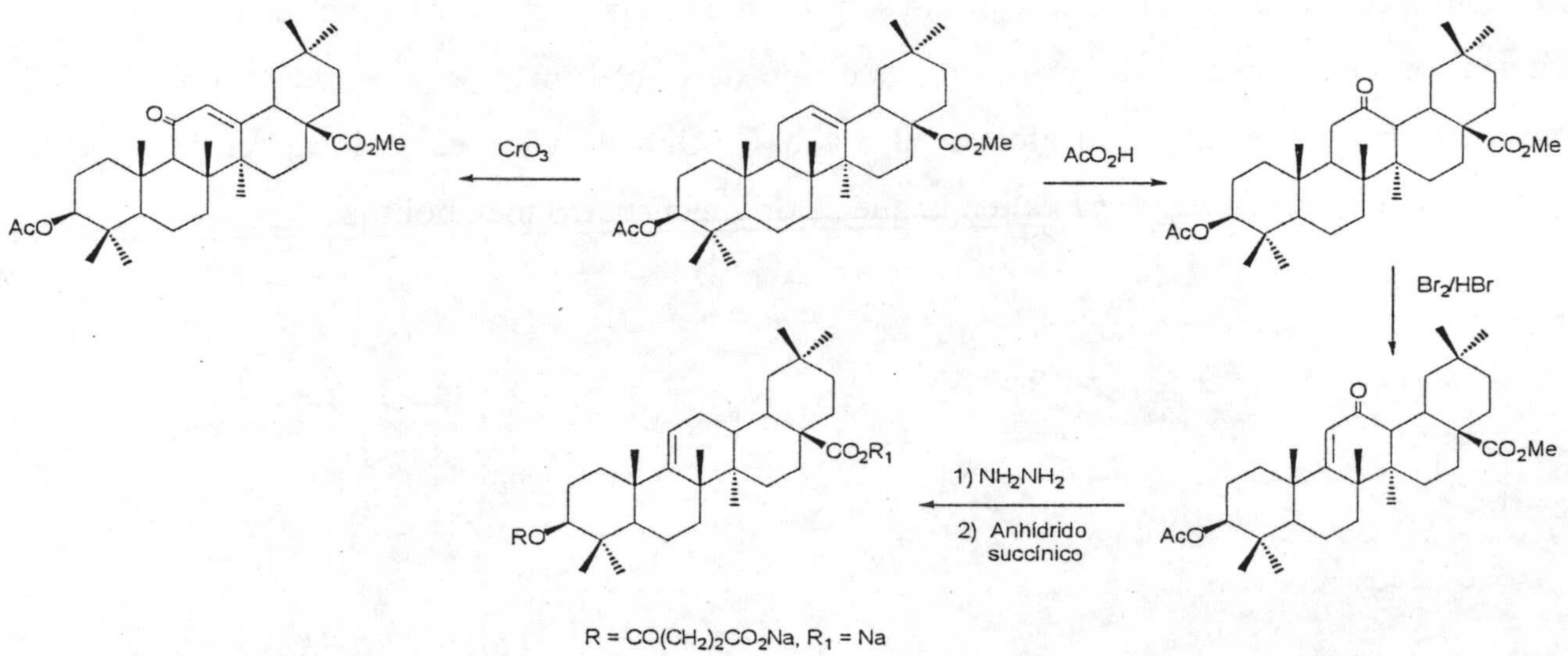


Figura I.4.15. *Obtención de un derivado de ácido oleanólico con actividad biológica mejorada.*

Por otro lado, el 3-acetil ursolato de metilo fue reducido con $[NaAlH_2(OCH_2OCH_3)_2]$ para dar uvaol, el cual origina un dieno por tratamiento con NBS. Finalmente, el uvaol y el dieno fueron transformados en las sales disódicas de los dihemiftalatos correspondientes, los cuales muestran una actividad anti-ulcerosa mayor que el fármaco de referencia (carbenoxolona).

---

[51] Farina, C.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 22-32.

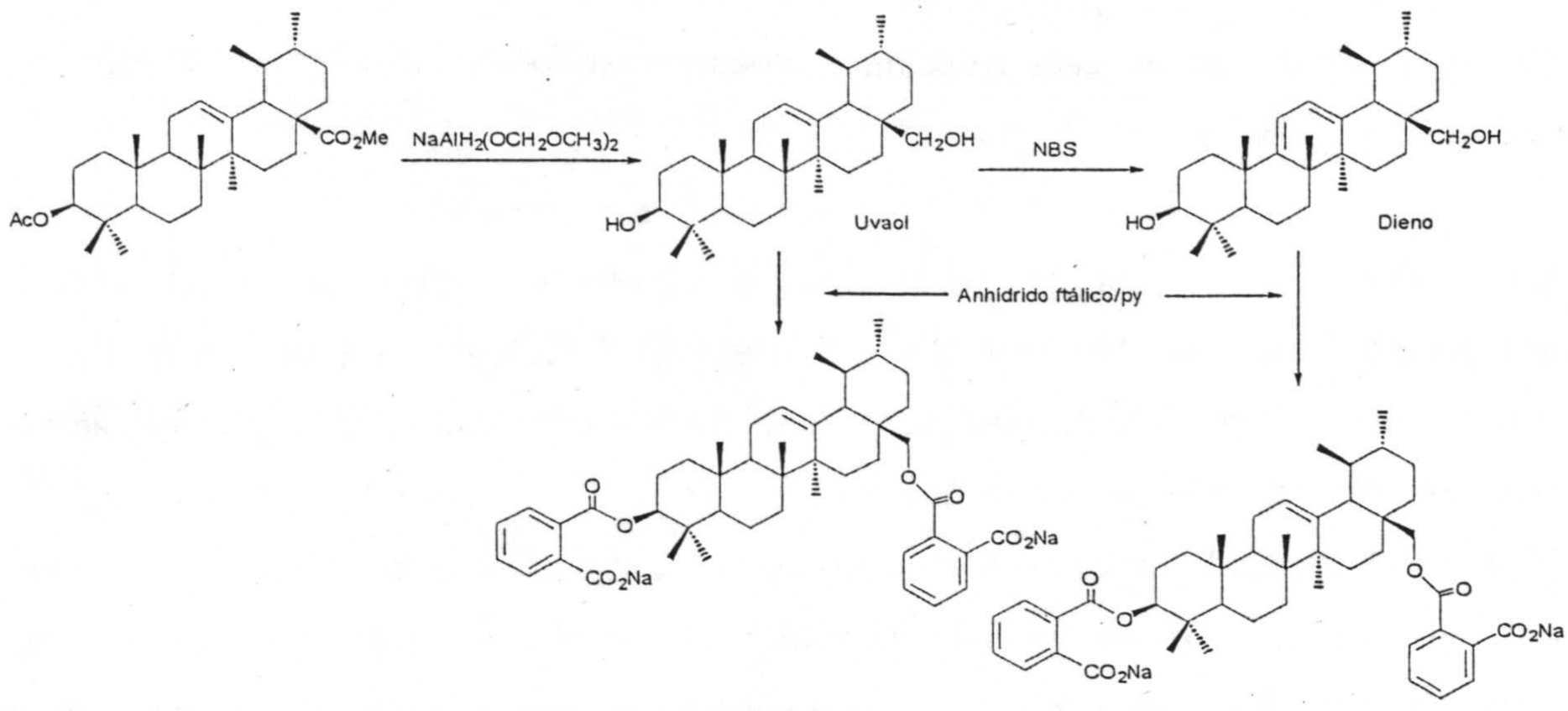


Figura I.4.16. *Obtención de derivados de ácido ursólico con mayor actividad biológica.*

Como ya se comentó en el apartado anterior (reactividad del anillo A), las biotransformaciones de todo tipo de esqueletos se están convirtiendo en una herramienta muy útil para la obtención de productos funcionalizados en posiciones dificiles de alcanzar por métodos químicos, y al igual que se vio que se podían conseguir modificaciones en el anillo A de los triterpenos pentacíclicos por medio de este tipo de transformaciones, estudiaremos también algunas de estas reacciones que afectan al anillo C. Una de ellas es la incubación de ácido betulínico[52] con *Bacillus megaterium*, en la que se originan cuatro metabolitos.

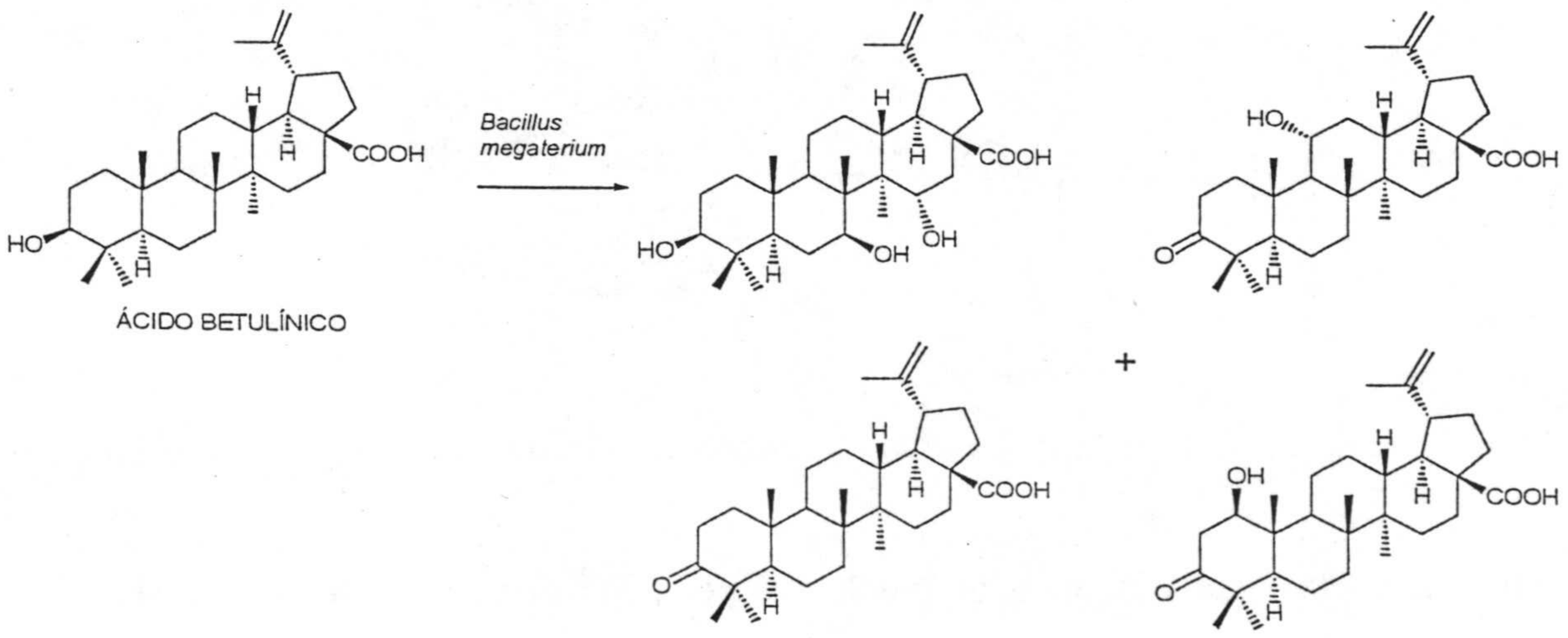


Figura I.4.17. *Incubación de ácido betulínico con Bacillus megaterium.*

---

[52] Chatterjee, P.; Kouzi, S.A.; Pezzuto, J.M.; Hamann, M.T. *Applied and Environmental Microbiology* **2000**, *66*, 3850-3855.

El ácido betulínico presenta una importante actividad biológica y, en este caso, la incubación con el microorganismo mencionado forma parte del estudio preclínico de este producto para su uso como fármaco, ya que se ha demostrado que los ensayos con microorganismos se pueden utilizar como modelos predictivos del metabolismo de posibles medicamentos en los mamíferos.

Por otro lado, Reese y colaboradores[53] han llevado a cabo la incubación de metil ursolato, uvaol y 3β,28-bis(dimetilcarbamoxi)urs-12-eno con el microorganismo *Mucor plumbeus*, comprobándose que sólo el metil ursolato es transformado en otro compuesto (un derivado hidroxilado en C-7 y C-21), mientras que los otros dos productos de partida permanecen inalterados.

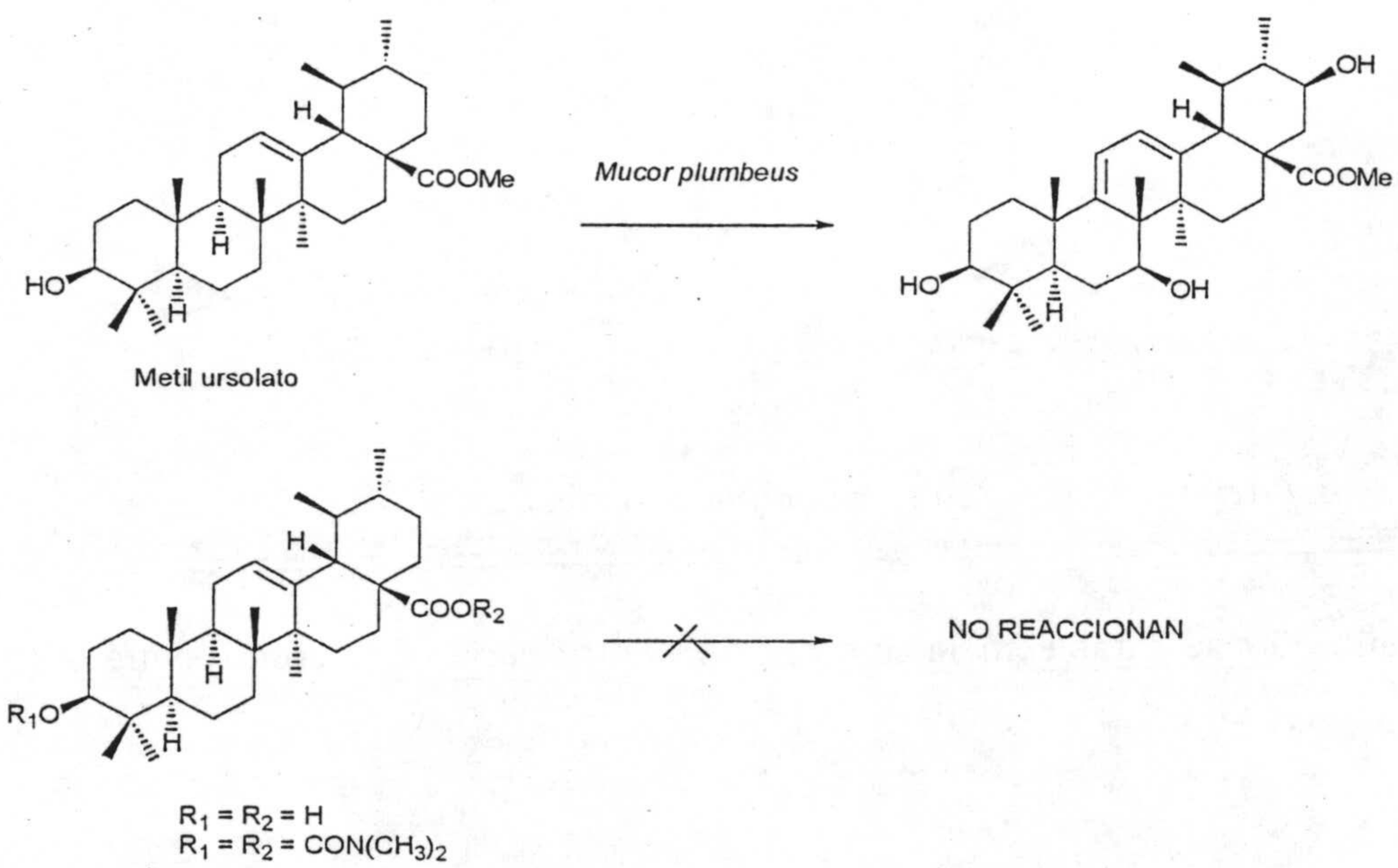


Figura I.4.18. *Incubación de derivados de ácido ursólico con Mucor plumbeus.*

[53] Collins, D.O.; Ruddock, P.L.D.; Chiverton de Grasse, J.; Reynolds, W.F.; Reese, P.B. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 479-488.

I.5. INTERCONVERSIONES FOTOQUÍMICAS EN COMPUESTOS RELACIONADOS CON LA VITAMINA D

La vitamina D y sus isómeros resultan de gran interés por las interconversiones fortoquímicas que tienen lugar entre ellos y su aplicación al campo de los triterpenos pentacíclicos. En la Figura I.5.1 se muestra la estructura de estos compuestos.

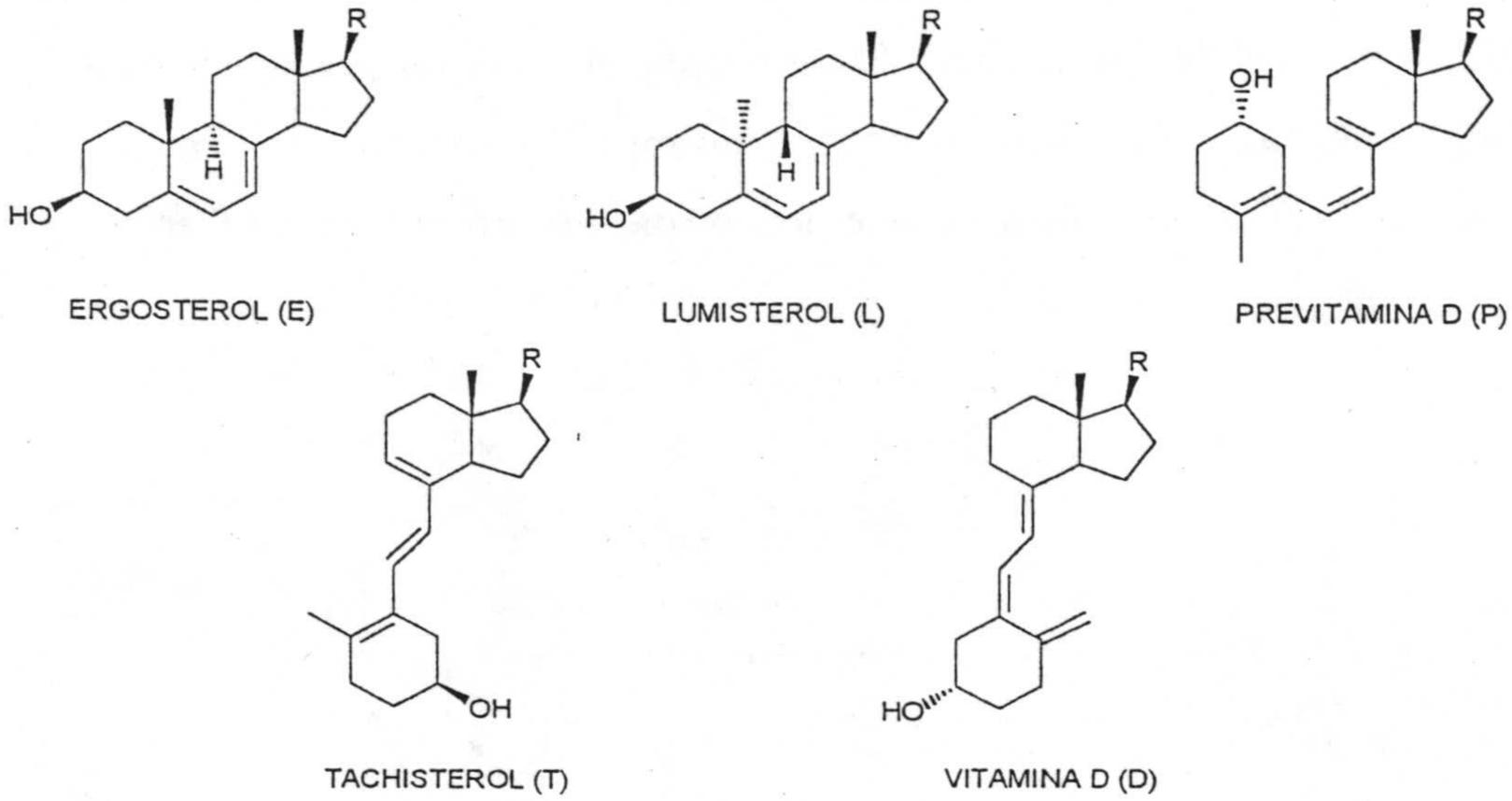


Figura I.5.1. *Estructura de la vitamina D y compuestos relacionados.*

En los años 50 se estableció la interrelación entre ellos tal y como sigue y se le llamó esquema de Windaus:

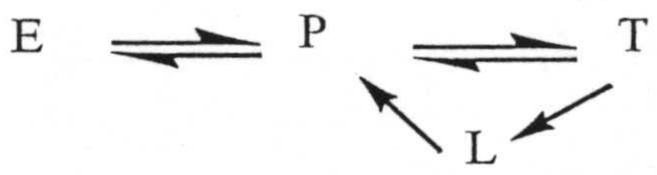
$$\mathbf{E \rightarrow L \rightarrow T \rightarrow P+D}$$

Pero unos años más tarde este esquema fue modificado por Havinga y colaboradores[54] a la luz de los resultados de nuevas investigaciones llevadas a cabo con previtamina D marcada con ^{14}C. Antes de esto, los descubrimientos de Velluz acerca de la previtamina D y la reversibilidad de algunas de las reacciones hicieron dudar de que el esquema de Windaus fuera correcto, pero no se disponía de suficientes resultados experimentales; se hacía necesario un análisis completo de las mezclas de reacción obtenidas a diferentes tiempos de irradiación de

---

[54] Havinga, E.; De Kock, R.J.; Rappoldt, M.P. *Tetrahedron* **1960**, *11*, 276-284.

cada uno de los isómeros. De esta forma, lo que hicieron Havinga y colaboradores fue irradiar con luz de longitud de onda adecuada soluciones de cada uno de los cuatro isómeros: ergosterol (E), lumisterol (L), tachisterol (T) y pre-ergocalciferol (previtamina D, P). En cada caso se determinó la composición de la mezcla de reacción como una función del grado de conversión fotoquímica. Los resultados de la irradiación de estas mezclas con luz de longitud de onda mayor de 310 mμ fueron que la conversión fotoquímica de previtamina D daba lugar a un 90% de tachisterol y alrededor del 5% de ergosterol como productos primarios, la de tachisterol originaba un 70% de previtamina D y el resto lumisterol, la de lumisterol generaba un 100% de previtamina D y de la de ergosterol se obtenía un 85% de previtamina D, siendo el resto, posiblemente, una mezcla de productos de sobreexposición a la irradiación. Teniendo en cuenta lo anterior y haciendo la salvedad de que los experimentos debían mejorarse porque era difícil detectar pequeñas cantidades de lumisterol, se estableció un nuevo esquema de interconversión de estos productos:



Si el esquema anterior es cierto, la irradiación prolongada debería conducir a un estado quasi-estacionario, es decir, para una longitud de onda dada, la composición del estado estacionario debería ser la misma, independientemente del isómero utilizado como producto de partida. La formación de productos de sobre-irradiación no sería un problema, puesto que este es un proceso suficientemente lento como para que la concentración sea constante durante un periodo de tiempo considerable.

Así, ergosterol, tachisterol y lumisterol fueron irradiados con luz de longitud de onda *2537 Å* hasta que se alcanzó una concentración constante. Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla I.5.1. Como se puede observar, se alcanza aproximadamente el mismo estado estacionario sea cual sea el producto de partida considerado.

Material de partida	T (%)	P (%)	E (%)
Ergosterol	68	14	
Tachisterol	72.5	15.5	1.4
Lumisterol	71	14.5	1.5

Tabla I.5.1. *Porcentajes de P, T, y E tras irradiación prolongada, λ = 2537 Å.*

Los datos de la energía desprendida en cada conversión fotoquímica, junto con los coeficientes de extinción de los isómeros a una longitud de onda dada, permiten calcular la composición del estado quasi-estacionario a varias longitudes de onda. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla I.5.2.

λ (mμ)	E (%)	P (%)	T (%)	L (%)
253.7	2	19	68	11
280	1.5	47	41	10
296.5	1.4	60	27	12
302	3,4	53	26	17
313	26	19	8	47

Tabla I.5.2. *Estimación de la composición del estado quasi-estacionario a varias longitudes de onda.*

La conclusión que se puede extraer de la tabla anterior (dentro de los límites de error) es que existe concordancia con los datos experimentales obtenidos para 2537 Å, lo cual valida el esquema de interrelación de los isómeros de la vitamina D.

Es interesante mencionar, asimismo, la ausencia de los estereoisómeros piro- e isopiro-calciferol en la mezcla de reacción obtenida por irradiación de una solución etérea de ergosterol durante un largo período de tiempo. Evidentemente, el cierre fotoquímico de la previtamina D y el tachisterol conduce exclusivamente a ergosterol y lumisterol, que son los isómeros 9,10-*anti* (conformación energéticamente más favorable), mientras que el cierre térmico de la previtamina

D da lugar a piro- e isopiro-calciferol,[3] que son los isómeros 9,10-*sin* (energéticamente menos favorables).

Figura I.5.2. *Estructura del pirocalciferol e isopirocalciferol.*

Por otro lado, la conformación del tachisterol fue inequívocamente establecida también por Havinga y colaboradores[55] mediante el uso de la técnica N.O.E. (Nuclear Overhauser Effect). Se postularon dos posibles confórmeros, A y B (Figura I.3.3); teniendo en cuenta los modelos moleculares de ambos, se pensó que el llamado "A" debía ser más favorable, pero los datos de absorción UV parecían desmentirlo. Finalmente, el uso de la técnica mencionada permitió establecer, sin duda alguna, que el confórmero correcto era, efectivamente, el "A".

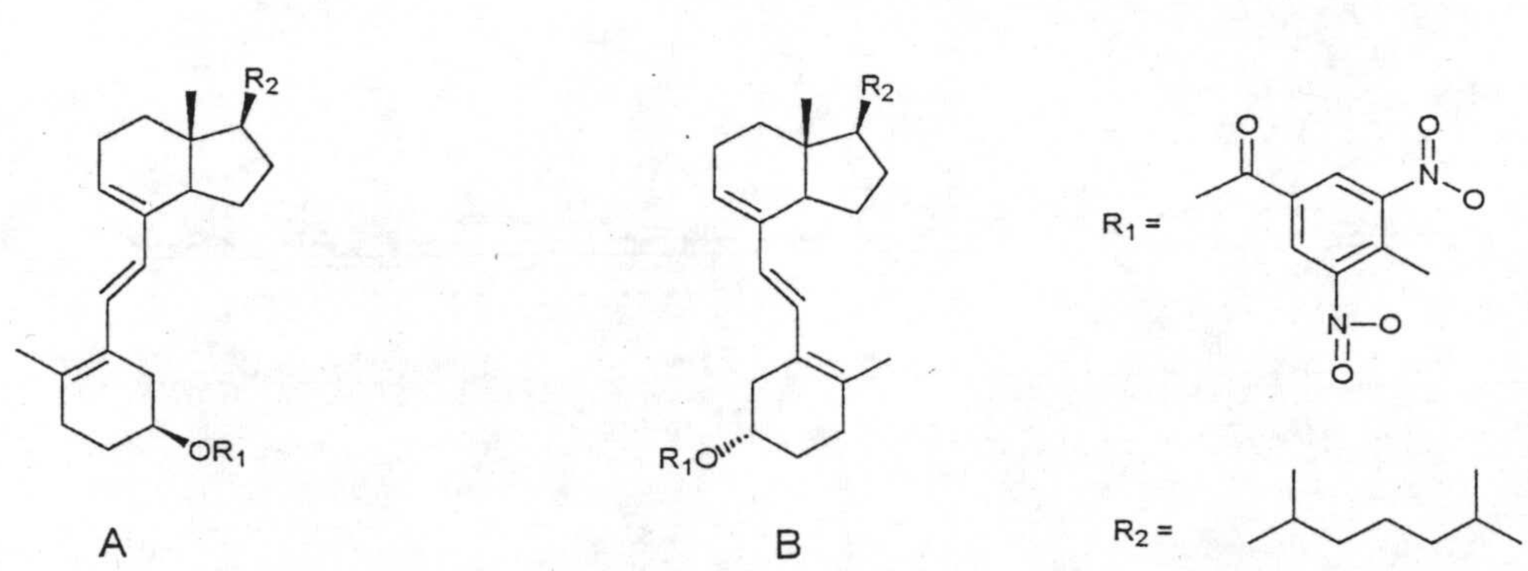


Figura I.5.3. *Representación de los posibles confórmeros del tachisterol.*

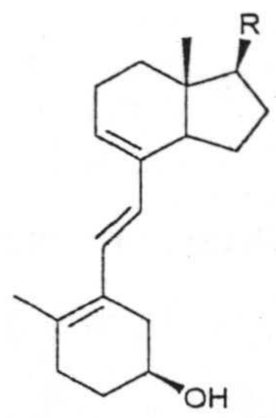
Bastantes años más tarde, Gottfried y colaboradores[56] hicieron un estudio de las reacciones fotoquímicas de ergosterol y lumisterol por el uso de pulsos de excitación de nanosegundos y picosegundos. La excitación ultravioleta de ergosterol produce la apertura del anillo ciclohexadiénico para dar lugar a la previtamina D; el lumisterol, que es un isómero del ergosterol que difiere en la orientación de un grupo metilo y un hidrógeno del anillo de

---

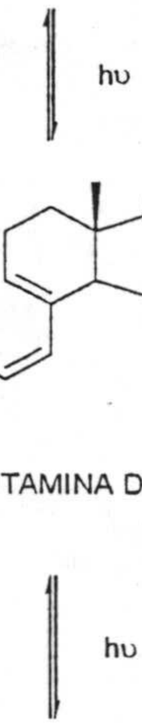
[55] Lugtenburg, J.; Havinga, E.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, *28*, 2391-2394.
[56] Gottfried, N.; Kaiser, W.; Braun, M.; Fuss, W.; Kompa, K.L. *Chemical Physics Letters* **1984**, 110, 335-339.

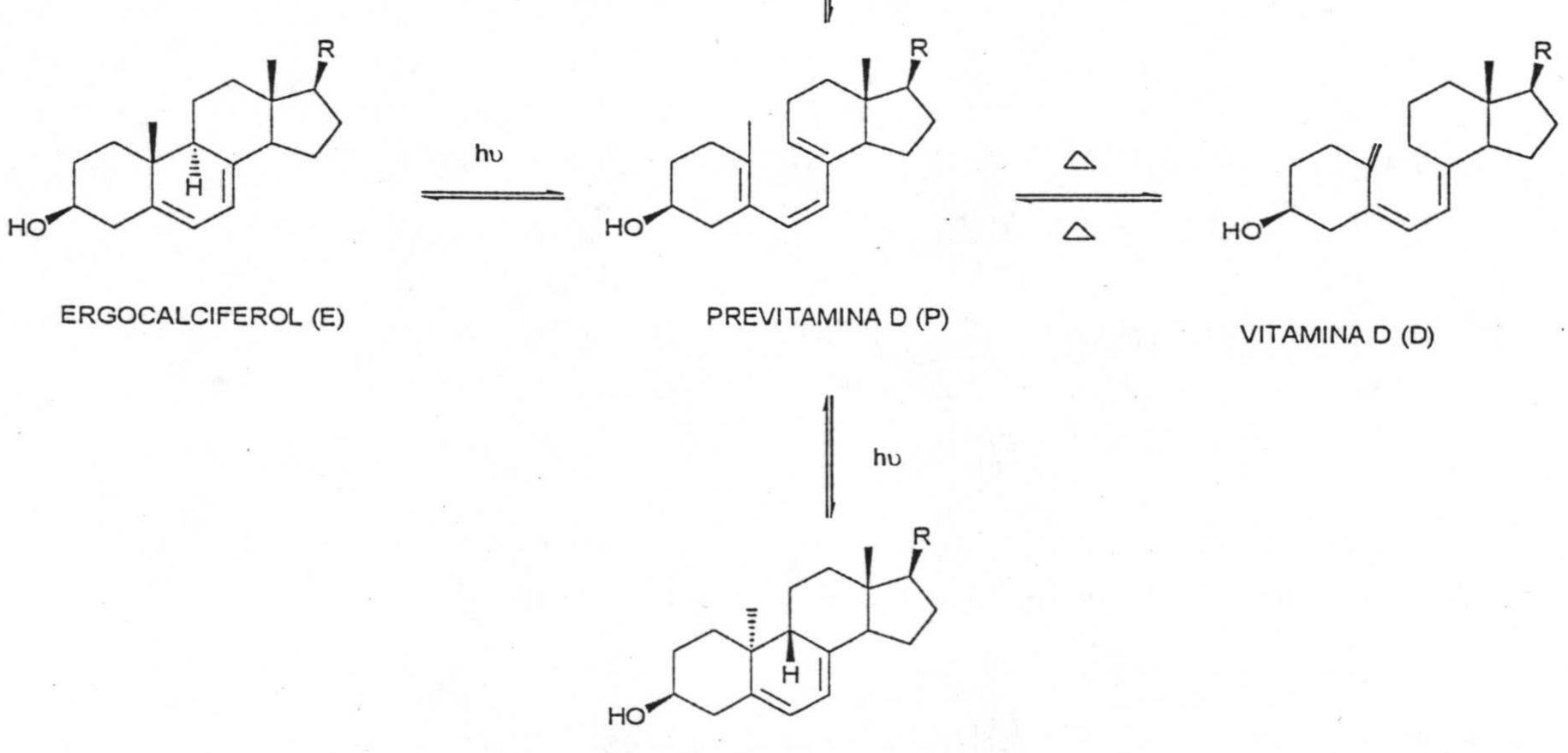
ciclohexanodieno, forma también previtamina D por reacción fotoquímica. La vitamina D, en cambio, se genera a partir de la previtamina D por una reacción térmica (Figura I.5.4.).

Así pues, ergosterol y lumisterol dan lugar a previtamina D mediante una reacción fotoquímica, pero este compuesto es inestable bajo la radiación UV y absorbe a la misma longitud de onda que sus precursores. De esta forma, tras la irradiación prolongada de lumisterol y ergosterol pueden ocurrir dos cosas: que se recuperen los productos de partida por cierre del anillo o que se forme un nuevo producto, tachisterol, por una isomerización *cis-trans*, teniendo mayor probabilidad la segunda opción.



TACHISTEROL (T)





ERGOCALCIFEROL (E)

PREVITAMINA D (P)

VITAMINA D (D)

LUMISTEROL (L)

Figura I.5.4. *Interconversión de los isómeros de la vitamina D.*

La idea es que, partiendo de ergosterol, se reduzca la formación de tachisterol y lumisterol, puesto que estos compuestos no son fisiológicamente activos y deben ser retirados de

la mezcla de irradiación para generar vitamina D pura para uso médico. Teniendo en cuenta que la formación de los productos primarios no es, probablemente, instantánea, se podría esperar una reducción de los productos secundarios usando pulsos de luz más cortos que el tiempo de vida del estado excitado.

De este modo, ergosterol y lumisterol fueron irradiados con pulsos de luz ultravioleta de 5 ns y 4ps; los resultados de estas experiencias se resumen en la Tabla I.5.3.

	Duración del pulso UV	Composición en los fotoproductos (%)				n (P)/n (T)
		n (E)	n (L)	n (P)	n (T)	
E	5 ns	81	<1	15	3.7	4.0 ± 0.4
	4 ps	81	<1	17	1.5	11 ± 1
L	5 ns	<1	72	22	6.0	3.6 ± 0.4
	4 ps	<1	72	26	2.1	12 ± 1

Tabla I.5.3. *Resultados del análisis cromatográfico de la composición en los fotoproductos de la mezcla de reacción a diferentes pulsos.*

Como se puede observar en la tabla anterior, cuando el producto de partida es ergosterol, la formación de previtamina D es cuatro veces superior a la de tachisterol si el pulso es de 5 ns, mientras que aumenta hasta ser 11 veces mayor cuando el pulso dura 4 ps. Igualmente, en el caso de que el producto de partida sea lumisterol, la proporción de previtamina D es muy superior para pulsos de luz UV más cortos. Estos datos sugieren una muy rápida formación de previtamina D, con la posibilidad de una reacción inmediatamente posterior a tachisterol.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en el ergosterol se produce fotoquímicamente la apertura del anillo ciclohexadiénico para dar lugar a la previtamina D, así como el lumisterol, que es un isómero del ergosterol que difiere en la orientación de un grupo metilo y un hidrógeno del anillo de ciclohexanodieno, forma también previtamina D mediante la luz UV. Ambas son, por tanto, reacciones electrocíclicas en las que la disposición de los sustituyentes viene determinada por la reglas de Woodward y Hoffmann.[57]

---

[57] Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 395-397.

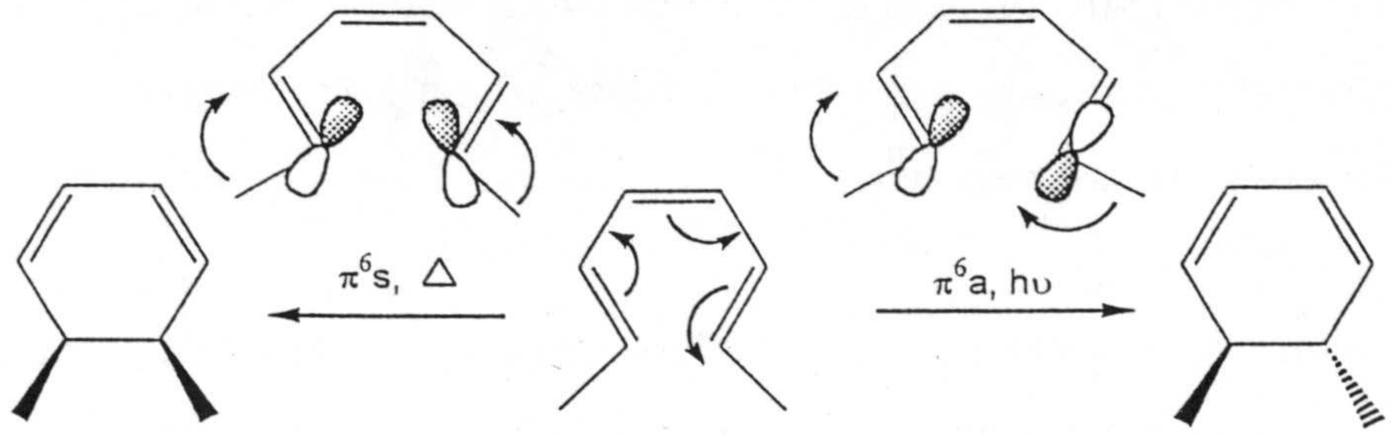


Figura I.5.5. *Reacciones permitidas para sistemas octatriénicos.*

En la Figura I.5.5 están representadas las reacciones permitidas para sistemas de tres dobles enlaces conjugados. Como el número de electrones π cumple la fórmula 4n + 2, la reacción térmica permitida es aquella que transcurre suprafacialmente y es disrotatoria (los grupos metilo giran cada uno en un sentido para que los orbitales puedan solapar), lo cual da lugar a un producto en el que los metilos tienen la misma disposición. La reacción fotoquímica que puede ocurrir es la contraria, por lo que deber ser antarafacial y conrotatoria, originando un compuesto con los grupos metilo en disposición contraria.

En el caso de los isómeros de la vitamina D, la previtamina D también posee un sistema de tres dobles enlaces conjugados (seis electrones π), por lo que debería generar, fotoquímicamente, un ciclohexanodieno en el que los sustituyentes de los carbonos unidos por el nuevo enlace estarían en disposición contraria y esto, efectivamente, es lo que ocurre.

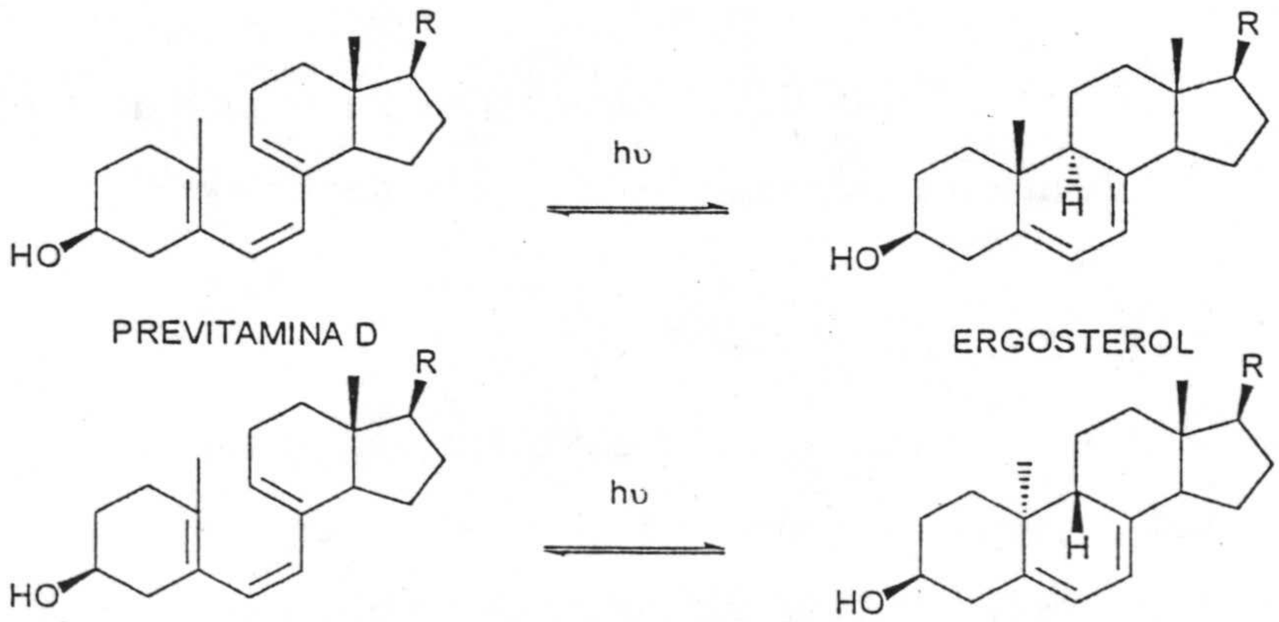


Figura I.5.6. *Reacciones fotoquímicas de la previtamina D.*

La vitamina D, en cambio, se forma a partir de la previtamina D por un desplazamiento sigmatrópico [1,7] de hidrógeno,[58] reacción que ocurre térmicamente (Figura I.5.7).

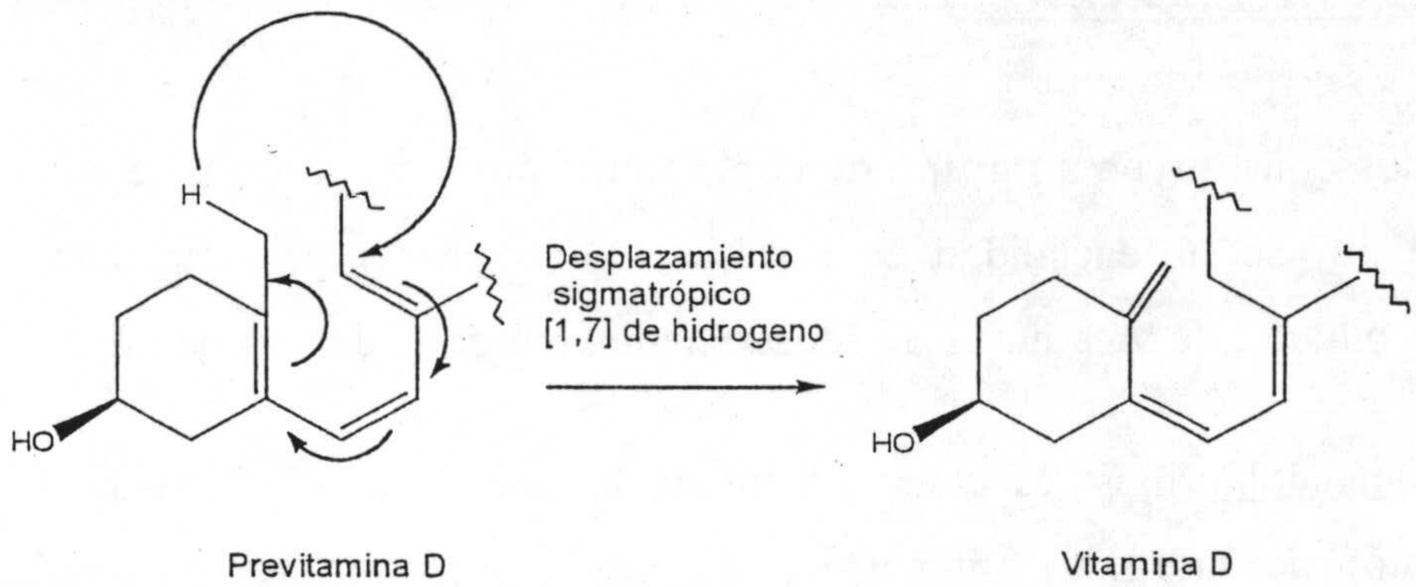


Figura I.5.7. *Reacción de formación de vitamina D a partir de previtamina D.*

[58] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Pericyclic reactions 2: Sigmatropic and electrocyclic reactions, Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2001; 943-966.

I.6. OBTENCIÓN DE EPÓXIDOS, SULFITOS Y SULFATOS Y SUS APLICACIONES COMO INTERMEDIOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

I.6.1. OBTENCIÓN DE EPÓXIDOS

Los epóxidos constituyen un grupo de compuestos bastante interesante en el campo de la Química Orgánica por su potencialidad en síntesis. Como primer paso aproximativo hacia la química de estos productos se va a hacer un repaso de los métodos de obtención.

a) Ciclación de halohidrinas: es una variante de la síntesis de Williamson. Consiste en la captura de un protón del hidroxilo por parte de la base y posterior S_N2 intramolecular del ión formado.[59] El curso de esta reacción puede verse influenciado por un efecto de grupo vecino.[60]

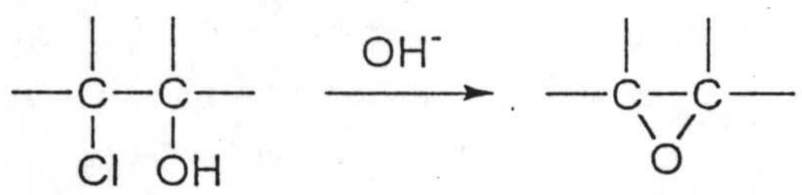


Figura I.6.1. *Formación de epóxidos a partir de halohidrinas.*

b) Ciclación de 1,2-dioles: 1,2-dioles pueden ser convertidos en epóxidos por tratamiento con dimetilformamida dimetil acetal, $(MeO)_2CHNMe_2$,[61] con dietil azodicarboxilato, EtOOCN-NCOOEt, y Ph_3P,[62] con un dialcoxitrifenilfosforano,[63] o con TsCl-NaOH-$PhCH_2NEt_3^+Cl^-$.[64]

Figura I.6.2. *Formación de epóxidos a partir de 1,2-dioles*

---

[59] Kasai, N.; Suzuki, T.; Furukawa, Y. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **1998**, *4*, 237-252.
[60] Lang, F.; Kassab, D.J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5903.
[61] Neumann, H. *Chimia* **1969**, *23*, 267.
[62] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
[63] Hendrickson, J.B.; Hussoin, M.S. *Synlett* **1990**, 423.
[64] Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 983.

c) Epoxidación de alquenos: los alquenos pueden ser epoxidados con un gran número de peroxiácidos, siendo el ácido *m*-cloroperbenzoico el más usado.[65] Esta reacción es de gran utilidad y pueden estar presentes otros grupos funcionales, entre ellos alquil, aril, hidroxil y ester, pero no grupos amino, ya que se ven afectados por el reactivo. Los grupos electrón-donante incrementan el rendimiento y la reacción es especialmente rápida con alquenos tetrasustituídos.

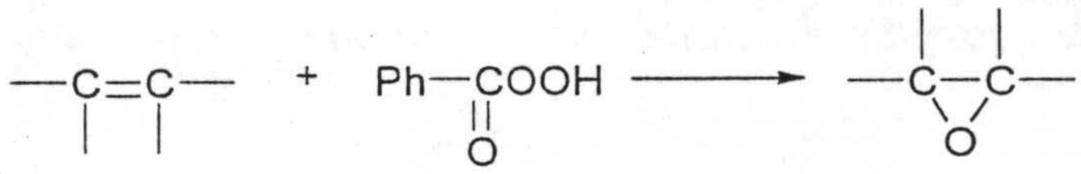


Figura I.6.3. *Formación de epóxidos a partir de alquenos.*

Las reacciones de epoxidación sobre alquenos ordinarios pueden ser llevadas a cabo enantioselectivamente con hipoclorito de sodio y un complejo de manganeso ópticamente activo como catalizador.[66] Existen variantes de esta oxidación que usan un complejo de sales de manganeso con varios agentes oxidantes: es la llamada reacción de *Jacobsen-Katsuki*.[67]

Cabe destacar que hay una gran cantidad de variantes de esta reacción en función del tipo de alqueno de que se trate: dienos conjugados, cetonas conjugadas, alcoholes alílicos, etc.

d) A partir de compuestos carbonílicos: *gem*-dihaluros tratados con un compuesto carbonílico y Li o BuLi da lugar a la formación de epóxidos.[68]

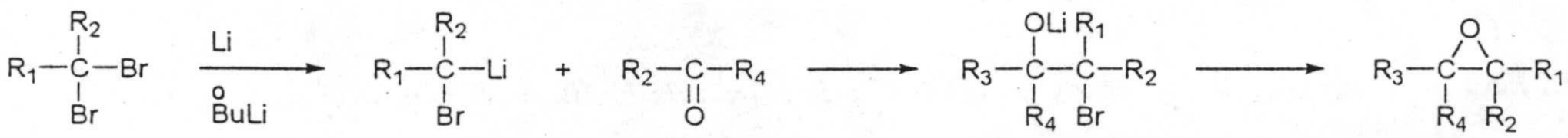


Figura I.6.4. *Formación de epóxidos a partir de un compuesto carbonílico y Li o BuLi.*

Por otro lado, aldehídos y cetonas condensan con α-halo ésteres en presencia de bases para dar α,β-epoxi ésteres (llamados ésteres glicídicos): es la Condensación de Darzens[69] y consiste en una reacción inicial tipo Knoevenagel, seguida de una S_N2 intramolecular. La base

---

[65] Swern, D. *Organic Peroxides*; Wiley: New York, 1971; vol. 2.
[66] Jacobsen, E.N.; Zhang, W.; Muci, A.R.; Eckert, J.R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1991**, 265.
[67] Linker, T. *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl., **1997**, *36*, 2060.
[68] Cainelli, G.; Tangari, N.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3009.
[69] Bakó, P.; Szöllosy, Á.; Bombicz, P.; Toke, L. *Synlett* **1997**, 291.

más utilizada es etóxido sódico, aunque también se emplean otras, como por ejemplo amida sódica.

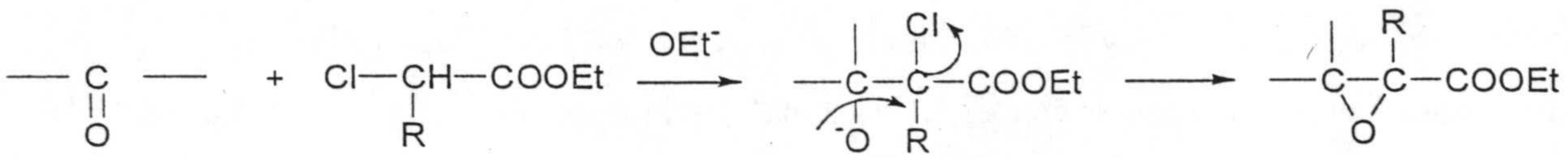


Figura I.6.5. *Formación de epóxidos mediante Condensación de Darzens.*

La Condensación de Darzens se lleva a cabo, asimismo, con α-halo cetonas, α-halo nitrilos,[70] α-halo sulfóxidos[71] y sulfonas,[72] α-halo aminas N,N-disustituídas,[73] α-halo cetoiminas[74] e incluso haluros alílicos[75] y bencílicos.

La adición de iluros de azufre a aldehídos o cetonas también conduce a la formación de epóxidos.[76] Los reactivos más usados son: metiluro de dimetiloxosulfonio (1), que es bastante estable y suele atacar por la cara menos impedida, y metiluro de dimetilsulfonio (2), que debe ser usado nada más sintetizado y reacciona por la cara más impedida.[77]

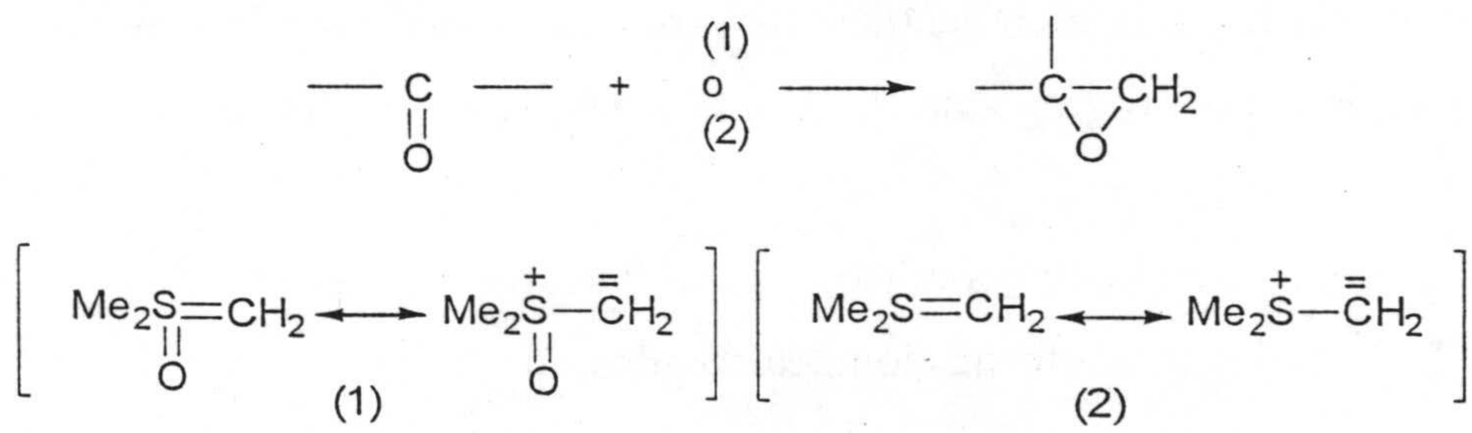


Figura I.6.6. *Formación de epóxidos por adición de iluros de azufe a compuestos carbonílicos.*

También se puede llevar a cabo esta reacción por adición de diazoalcanos,[78] pero ocurre una importante reacción colateral: la formación de un aldehído o una cetona con un átomo de carbono más que el producto de partida.

---

[70] White, D.R.; Wu, D.K. *J. Chem. Soc. Commun.* **1974**, 988.
[71] Satoh, T.; Sugimoto, A.; Itoh, M.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1083.
[72] Arai, S.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299.
[73] Tung, C.C.; Speziale, A.J.; Frazier, H.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514.
[74] Mauzé, B.; *J. Organomet. Chem.* **1979**, *170*, 265.
[75] Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N.; Declercq, J.; Tinant, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4457.
[76] Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: New York, 1978; p. 101; Trost, B.M.; Melvin Jr., L.S. *Sulfur Ylids*; Academic Press: New York, 1975.
[77] Corey, E.J.; Chaykovsky, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
[78] Gutsche, C.D. *Org. React.* **1954**, *8*, 364.

e) Reagrupamiento de Payne: 2,3-epoxialcoholes son convertidos en un producto isomérico por tratamiento con una base acuosa: es el llamado Reagrupamiento de Payne.[79]

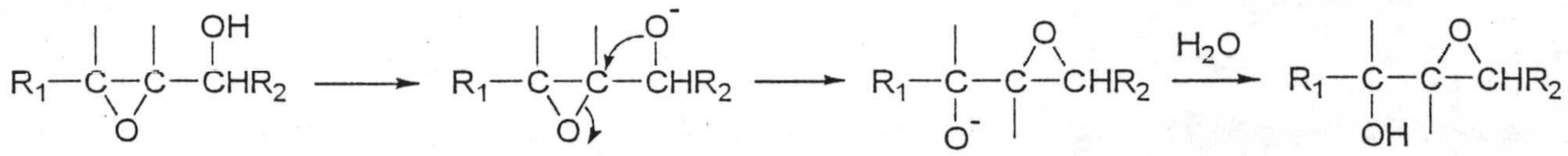


Figura I.6.7. Reagrupamiento de Payne de 2,3-epoxialcoholes.

Sin embargo, esta reacción puede revertir hacia el material de partida por el mismo procedimiento, por lo que generalmente se obtiene una mezcla de epoxialcoholes. Es digno de mención, asimismo, el hecho de que se produce una inversión de la configuración en C-2.

I.6.2. REACTIVIDAD DE EPÓXIDOS

En los últimos años, los epóxidos han jugado un importante papel en síntesis orgánica debido a su alta reactividad. Además, son usualmente mejores que los correspondientes compuestos acíclicos a causa, precisamente, de su naturaleza cíclica, que hace que la eliminación competitiva sea un proceso estereoelectrónicamente desfavorable. A continuación se resumen las reacciones más significativas de este tipo de compuestos.

a) Reacción con alcoholes y alcóxidos: origina un β-hidroxieter. Esta reacción puede ser catalizada por ácidos (incluidos los ácidos de Lewis),[80] bases o aluminio.[81]

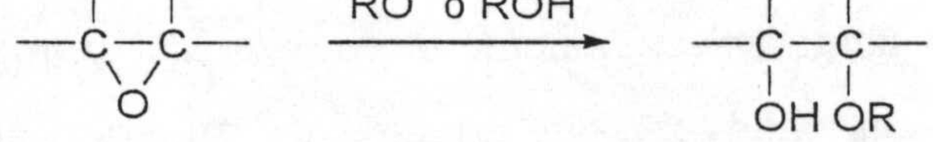


Figura I.6.8. Reacción de epóxidos con alcoholes o alcóxidos.

---

[79] Payne, G.B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819; Behrens, C.H.; Ko, S.Y.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*. 5687.
[80] Iranpoor, N.; Tarrian, T.; Movahedi, Z. *Synthesis* **1996**, 1473.
[81] Posner, G.H.; Rogers, D.Z. *J. Org. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8208, 8214.

b) Reacción con compuestos nitrogenados: la reacción entre epóxidos y amoniaco da lugar, mayoritariamente, a aminas primarias, pero se obtienen también aminas secundarias y terciarias. Este método se emplea para la síntesis de β-hidroxiaminas,[82] como las etanolaminas, que son unos disolventes muy utilizados.

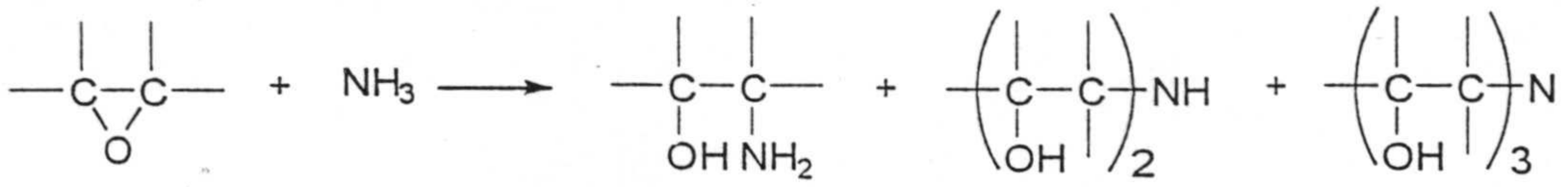


Figura I.6.9. *Reacción de epóxidos con amoniaco.*

La apertura del éter cíclico puede ser llevada a cabo regioselectivamente con nucleófilos como aminas (primarias y secundarias) e hidrazinas en presencia de $LiNTf_2$ (bistrifluorometanosulfonimida de litio) en condiciones suaves (temperatura ambiente).[83]

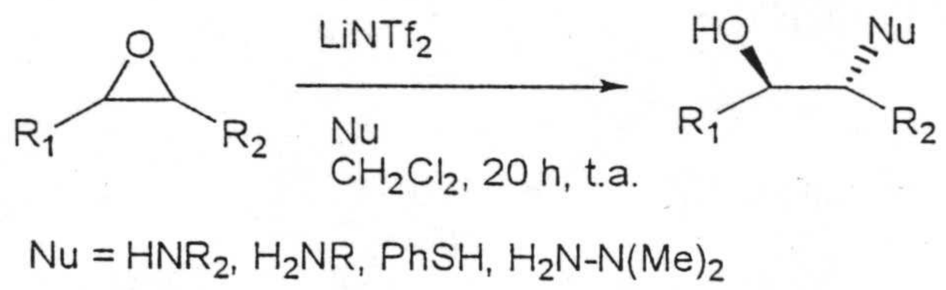


Figura I.6.10. *Apertura regioselectiva de epóxidos con compuestos nitrogenados.*

Es oportuno destacar, que el uso de $LiNTf_2$ es compatible con grupos protectores sensibles a ácidos y bases y que esta reacción puede ser realizada sin disolvente, obteniéndose amino alcoholes con un rendimiento excelente.

Las aminas pueden ser también utilizadas para la resolución de mezclas de isómeros, como es el caso de los diastereómeros *cis* y *trans* de (R)-(+)-limoneno.[84] Aminas nucleofílicas, como pirrolidina y piperidina, abren selectivamente el epóxido del isómero *trans*, quedando sin reaccionar el *cis*, que es recuperado con un rendimiento superior al 88%. Aminas menos nucleófilas como triazol y pirazol, en cambio, catalizan selectivamente la hidrólisis del isómero *cis* dando lugar al 1,2-diol correspondiente, mientras que el epóxido del *trans*-limoneno queda

---

[82] McManus, S.P.; Larson, C.A.; Hearn, R.A. *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 177.
[83] Cossy, J.; Bellosta, V.; Hamoir, C.; Desmurs, J.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7083-7086.
[84] Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C.; Appell, R.B.; Gojkovic, J.R.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2359-2363.

sin reaccionar y se recupera como tal en un 80%. Los diastereómeros *cis* y *trans* del óxido de (R)-(+)-limoneno así aislados presentan una pureza superior al 98%.

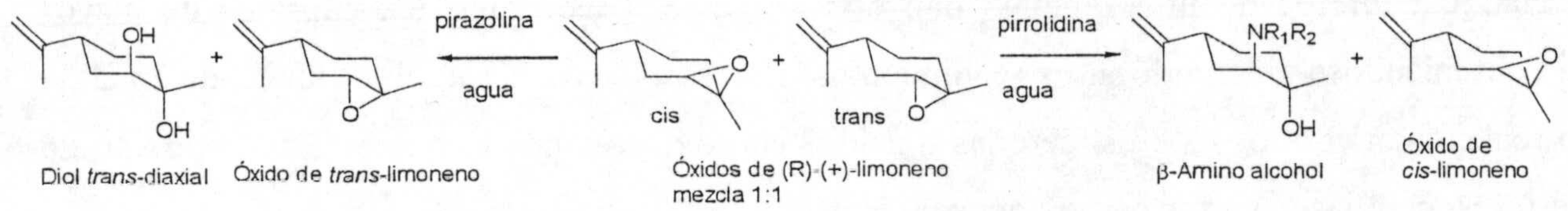


Figura I.6.11. *Separación cinética de los epóxidos de cis- y trans-limoneno.*

c) Apertura de epóxidos en medio básico: los epóxidos pueden generar alcoholes alílicos[85] por tratamiento con bases como sec-butillitio,[86] *i*-Pr_2NLi-*t*-BuOK[87] y yoduro de tercbutildimetilsilil.[88]

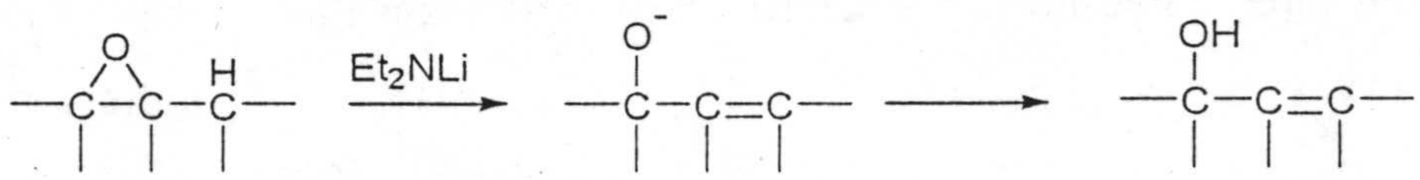


Figura I.6.12. *Apertura de epóxidos en medio básico.*

Cuando se utiliza un reactivo ópticamente activo se pueden formar alcoholes alílicos quirales a partir de epóxidos aquirales.[89]

d) Reacción de epóxidos con organometálicos: la reacción entre epóxidos y reactivos de Grignard u organolíticos es de gran interés; se utiliza a menudo para incrementar la longitud de una cadena carbonada en dos átomos de carbono.[90]

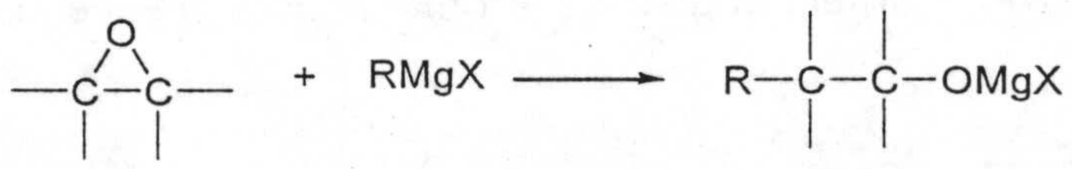


Figura I.6.13. *Reacción de epóxidos con organometálicos.*

---

[85] Smith, J.G. *Synthesis* **1984**, 629.
[86] Doris, E.; Dechoux, L; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7943.
[87] Degl'Innocenti, A.; Mordini, A.; Pecchi, S.; Pinzani, D.; Reginato, C.; Ricci, A. *Synlett* **1992**, 753, 803.
[88] Detty, M.R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 924; Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2738.
[89] Asami, M.; Suga, T.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6425.
[90] Schrumpf, G.; Grätz, W.; Meinecke, A.; Fellenberger, K. *J. Chem. Res. (S)* **1982**, 162.

Los reactivos de Grignard pueden ser aromáticos o alifáticos, aunque los terciarios dan peores rendimientos. Como es de esperar en una reacción S_N2, el reactivo ataca al carbono menos sustituido.

Dialquilcupratos de litio también dan esta reacción,[91] así como los cupratos de mayor orden,[92] obteniéndose a menudo altos rendimientos. Estos reactivos tienen la ventaja adicional de que no reaccionan con los ésteres, cetonas u ácidos carboxílicos, por lo que el grupo epóxido de epoxi ésteres, cetonas y ácidos carboxílicos puede ser atacado selectivamente.[93]

Esta reacción puede llevarse a cabo con otros compuestos organometálicos, por ejemplo de Li y Al, de bario[94] y de manganeso.[95]

e) Formación de halohidrinas a partir de epóxidos: muchos epóxidos reaccionan con los ácidos de los cuatro halógenos, aunque la reacción con HF sólo se da si el epóxido está suficientemente rígido, como es el caso de los sistemas esteroidales. Cloro-, bromo- y yodohidrinas pueden prepararse por tratamiento de epóxidos con Ph_3P y X_2,[96] con $SnCl_2/Mg$,[97] LiBr en una resina Amberlyst-15,[98] $TiCl_4$-LiCl,[99] $SiCl_4$ y HMPA[100] y clorotrimetilsilano y fosfaferroceno.[101]

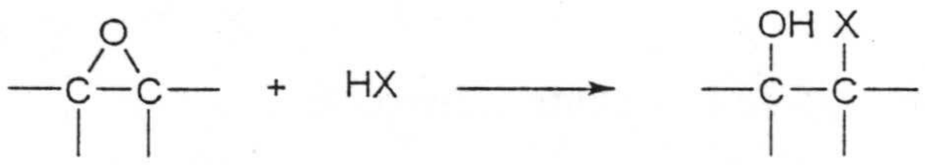


Figura I.6.14. *Apertura de epóxidos para dar halohidrinas.*

Los epóxidos pueden ser convertidos directamente en 1,2-diclorocompuestos con $SOCl_2$ y piridina,[102] o bien con Ph_3P y CCl_4.

Por otro lado, la apertura del anillo de los epóxidos con yodo o bromo elemental en presencia de 2,6-bis[2-(*o*-aminofenoxi)metil]-4-bromo-1-metoxibenceno (BABMB) como

---

[91] Blanchot-Courtois, V.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8087.
[92] Chauret, D.C.; Chong, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3695.
[93] Cyr, D.R.; Mar, E.K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5009; Larchevêque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1993.
[94] Yasue, K.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1997**, *70*, 493.
[95] Tang, J.; Yorimitsu, H.; Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9019.
[96] Palumbo, G.; Ferreri, C.; Caputo, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1307.
[97] Sarangi, C.; Das, N.B.; Nanda, B.; Nayak, A.; Sharma, R.P. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 180.
[98] Bonini, C.; Giuliano, C.; Righi, G.; Rossi, L. *Synth. Commun*. **1992**, *22*, 1863.
[99] Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett* **1992**, 204.
[100] Denmark, S.E.; Barsanti, P.A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 2428.
[101] Garrett, C.E.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4534.
[102] Campbell, J.R.; Jones, J.K.N.; Wolfe, S. *Can, J. Chem*. **1966**, *44*, 2339.

catalizador da lugar a yodo alcoholes y bromo alcoholes vecinales con altos rendimientos.[103] Este nuevo procedimiento ocurre regioselectivamente, bajo condiciones suaves y neutras y en varios disolventes apróticos, incluso cuando hay grupos funcionales sensibles.

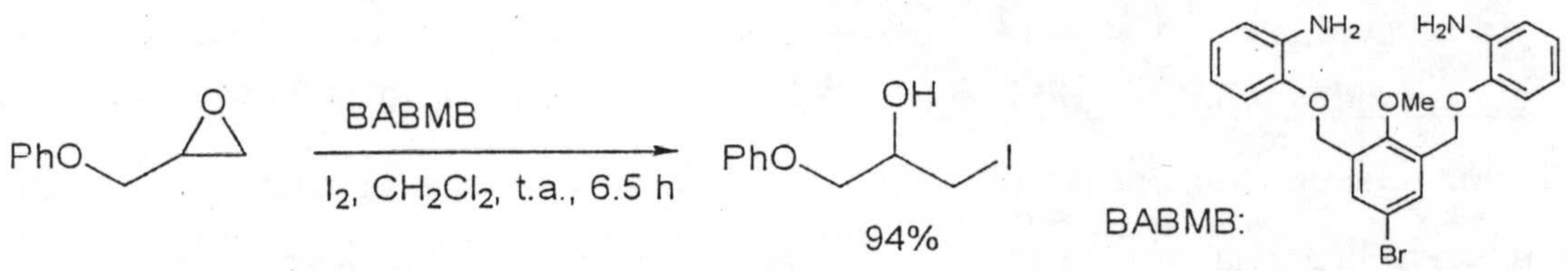


Figura I.6.15. *Formación regioselectiva de halohidrinas.*

Finalmente, son interesantes las reacciones de apertura enantioselectiva de *meso*-epóxidos, como son aquellas que utilizan tetraclorosilano en presencia de diisopropiletilamina y bipiridina N,N'-dióxidos como catalizadores.[104] Se obtienen las correspondientes halohidrinas con una alta enantioselectividad (exceso enantiomérico superior al 90%).

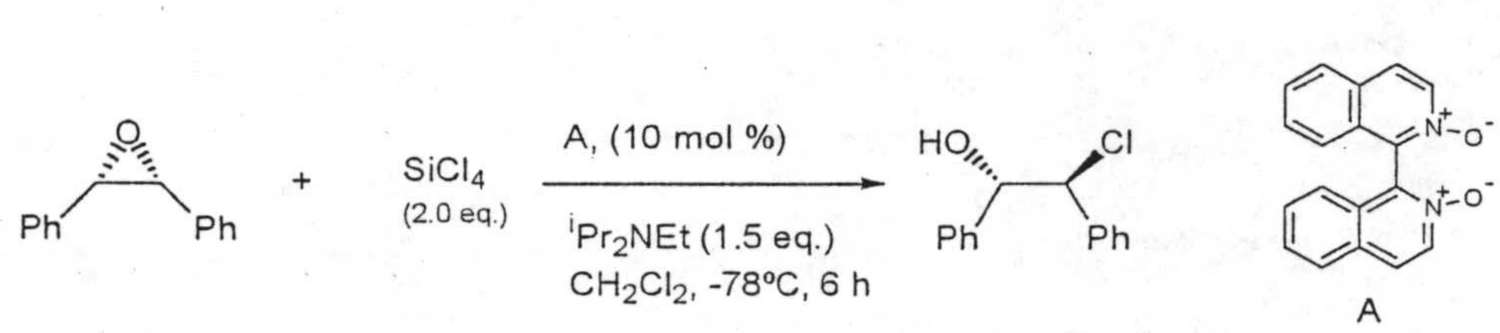


Figura I.6.16. *Formación enantioselectiva de halohidrinas.*

f) <u>Reducción de epóxidos</u>: el reactivo más utilizado es el hidruro de aluminio y litio ($AlLiH_4$),[105] el cual reacciona mediante un mecanismo S_N2 dando lugar a una inversión de la configuración.

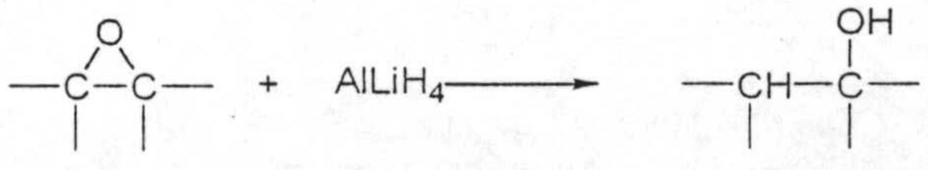


Figura I.6.17. *Reducción de epóxidos con $AlLiH_4$.*

---

[103] Niknam, K.; Nasehi, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10259-10261.
[104] Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *49*, 8827-8829.
[105] Healy, E.F.; Lewis, J.D.; Minniear, A.B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6647.

Sin embargo, para ciertos sustratos, la apertura del anillo puede ser llevada a cabo por reducción con $NaBH_4$-$ZrCl_4$,[106] Pd/C y $HCOONH_4$,[107] SiO_2-$Zn(BH_4)_2$,[108] Cp_2TiCl[109] o BH_3 en THF.[110] Existen, además, otros muchos reactivos cuya utilización depende del tipo de producto de partida.

g) Apertura de epóxidos con epóxido hidrolasas: las epóxido hidrolasas constituyen un método de resolución cinética de epóxidos mediante hidrólisis bastante prometedor.[111] Estos biocatalizadores pueden llegar a convertirse en herramientas muy útiles para la síntesis en química fina, ya que permiten la preparación de diferentes epóxidos y/o sus correspondientes dioles de forma enantiopura, que es imprescindible, por ejemplo, para la obtención de fármacos más seguros. La reacción general se muestra en la Figura I.6.18.

El empleo de este tipo de procedimientos podría ser, asimismo, interesante para reducir la polución química. Es la llamada "Química Verde".

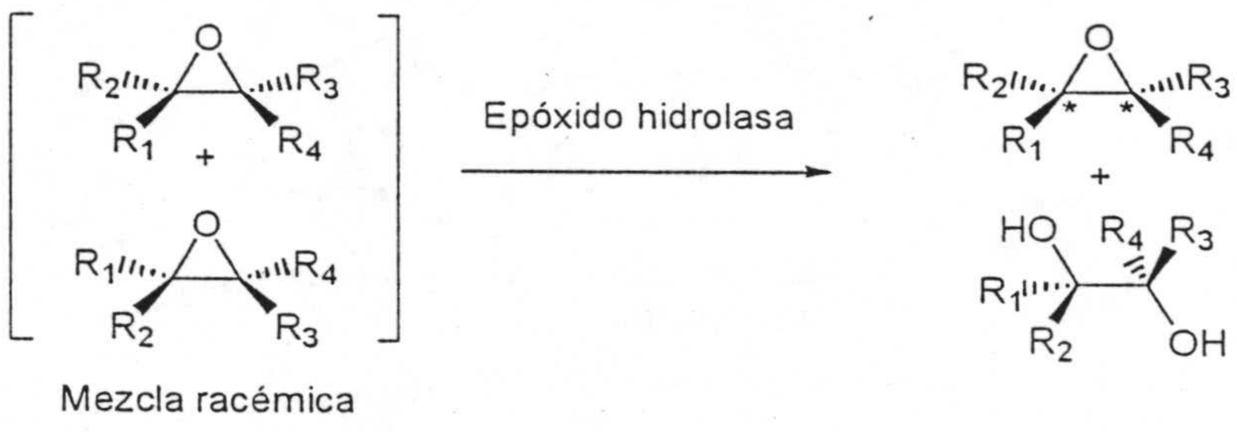


Figura I.6.18. *Hidrólisis enantioselectiva de una mezcla racémica de epóxidos.*

h) Desoxigenación de epóxidos: existen numerosos reactivos que dan lugar a la desoxigenación de epóxidos: derivados halogenados de wolframio,[112] tetraalquilcerato de litio,[113] Li/THF,[114] $ClSiMe_3$/NaI,[115] $ClSiMe_3$/Zn,[116] Ph_3P/I_2,[117] selenocarboxamidas,[118] DAF (9-

---

[106] Laxmi, Y.R.S.; Iyengar, D.S. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1731.
[107] Dragovich, P.S.; Prins, T.J.; Zhou, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4922.
[108] Ranu, B.C.; Das, A.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1881.
[109] Yadav, J.S.; Srinivas, D. *Chem. Lett.* **1997**, 905.
[110] Cragg, G.M.L. *Organoboranes in Organic Síntesis*; Marcel Dekker: NY, 1973; p. 345; Yamamoto, Y.; Toi, H.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 672.
[111] Archelas, A.; Furstoss, R. *Current Opinion in Chemical Biology* **2001**, *5*, 112-119.
[112] Sharpless, K.B.; Umbreit, M.A.; Nieh, M.T.; Flood, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6538-6540; Künzer, H.; Thiel, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1237-1238.
[113] Ukaji, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5165-5168.
[114] Gurudutt, K.N.; Ravindranath, B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1173-1174.
[115] Caputo, R.; Mangoni, L.; Neri, O.; Palumbo, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3551-3552.

diazofluoreno)/hv,[119] $TiCl_4$/n-Bu_4NI/aliltrimetilsilano,[120] reactivos de Grignard[121] y complejos de Salen.[122]

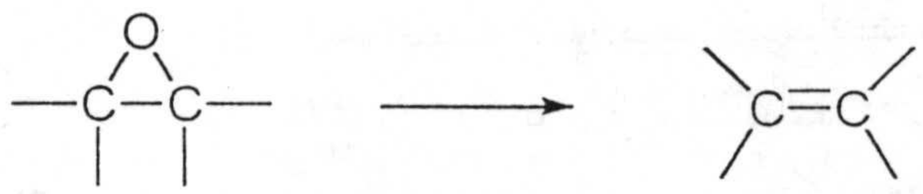


Figura I.6.19. Reacción general de desoxigenación de epóxidos.

El rendimiento de este tipo de reacción depende del reactivo empleado y el epóxido de partida, oscilando entre 73% y 100%. Transcurre, generalmente, con retención de la configuración.

I.6.3. ESTRUCTURA Y OBTENCIÓN DE SULFITOS Y SULFATOS

Aunque los sulfatos cíclicos se conocen desde 1932, la falta de un método eficiente para sintetizarlos limitaba sus aplicaciones. Por este motivo, la oxidación de sulfitos cíclicos con peryodato sódico y catálisis de tetróxido de rutenio representó un avance muy importante, permitiendo ampliar el uso de los sulfatos cíclicos como intermedios en síntesis. Además de esto, la puesta en marcha de reacciones de dihidroxilación catalítica asimétrica supuso una ruta hacia 1,2-dioles quirales, que podían convertirse en sulfatos cíclicos.

Estos compuestos son muy apreciados en síntesis orgánica por diferentes motivos. Primero, presentan gran reactividad frente a varios nucleófilos y son más reactivos que los epóxidos. Segundo, pueden activar el ataque nucleofílico en una posición y servir de grupo protector en otra, además de que bajo condiciones de reacción más vigorosas son capaces de actuar como activadores de dos reacciones consecutivas. Tercero, las reacciones de los sulfatos cíclicos de cinco miembros con nucleófilos proporcionan dos estereocentros contiguos; es más, un estereocentro remoto puede ser controlado por sulfatos cíclicos de 1,3- y 1,4-dioles. Finalmente, debido a que el intermedio de sustitución nucleofílica es generalmente la sal de un

---

[116] Afonso, A.A.M.; Motherwell, W.B.; Roberts, L.R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3367-3370.
[117] Paryzek, Z.; Wydra, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2601-2604.
[118] Ogawa, A.; Miyake, J.-I.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 669-672,
[119] Shields, C.J.; Schuster, G.B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 853-856.
[120] Yachi, K.; Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5161-5164.
[121] Blank, D.H.; Gribble, G.W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4761-4764.
[122] Isobe, H.; Branchaud, B.P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8747-8749.

éster monosulfato, la separación de éste de los productos no salinos es, normalmente, un proceso fácil.

En cuanto a la nomenclatura, se utiliza el sistema IUPAC para heterociclos. La raíz del nombre depende del tamaño del anillo y el grado de instauración. Si el anillo contiene dos átomos de oxígeno y uno de azufre, se utiliza el prefijo *dioxati*; los sufijos 2-óxido y 2,2-dióxido se usan para distinguir entre sulfitos cíclicos y sulfatos cíclicos respectivamente. La numeración del anillo comienza por un átomo de oxígeno y prosigue en el sentido en el que se le asignen los números más pequeños a los otros heteroátomos y sustituyentes. Así por ejemplo, los nombres IUPAC del etilensulfato (I), trimetilensulfato (II) y tetrametilensulfato (III) son 1,3,2-dioxatiolano 2,2-dióxido, 1,3,2-dioxatiano 2,2-dióxido y 1,3,2-dioxatiepano 2,2-dióxido, respectivamente.

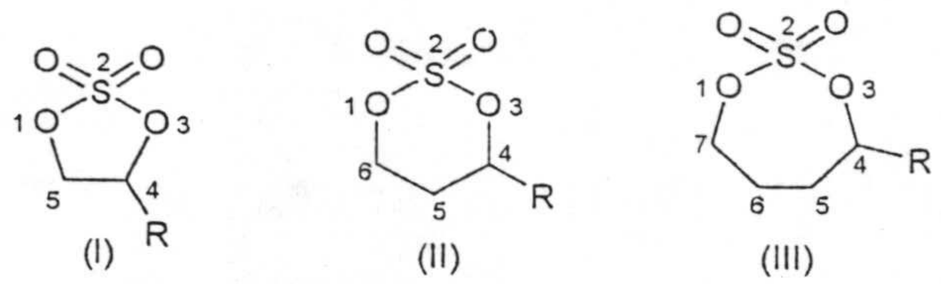


Figura I.6.20. *Ejemplos de sulfatos cíclicos.*

De todas formas, la mayoría de los autores tienden a usar los nombres comunes derivados de los alcoholes de los que proceden.

Si atendemos a su reactividad, sulfitos y sulfatos cíclicos presentan un comportamiento químico diferente. Esto es debido a que en los sulfitos cíclicos el átomo de azufre posee un par de electrones sin compartir que disminuye el carácter de doble enlace del azufre y los átomos de oxígeno del anillo. De este modo, en la sustitución nucleofílica de sulfitos cíclicos el ataque al átomo de azufre compite con la sustitución en el carbono. Sin embargo, en los sulfatos cíclicos esta reacción competitiva sólo se observa cuando el carbono sobre el que se produciría la S_N2 está severamente impedido. Esta diferencia la podemos ver, por ejemplo, en la hidrólisis del sulfito cíclico del D-(-)-2,3-butanediol, que tiene lugar con retención de la configuración porque el agua ataca al átomo de azufre, mientras que en el sulfato cíclico del mismo butanediol ocurre una inversión de la configuración, indicando que el ataque ocurre principalmente sobre los átomos de carbono.

Otro ejemplo de este hecho lo podemos encontrar en la reacción de sulfitos cíclicos y sulfatos cíclicos con NaH,[123] que se muestra en la Figura I.6.21. En el caso de los sulfitos cíclicos tiene lugar la hidrólisis del sulfito, mientras que en los sulfatos ocurre un desplazamiento nucleofílico y la formación de un anillo.

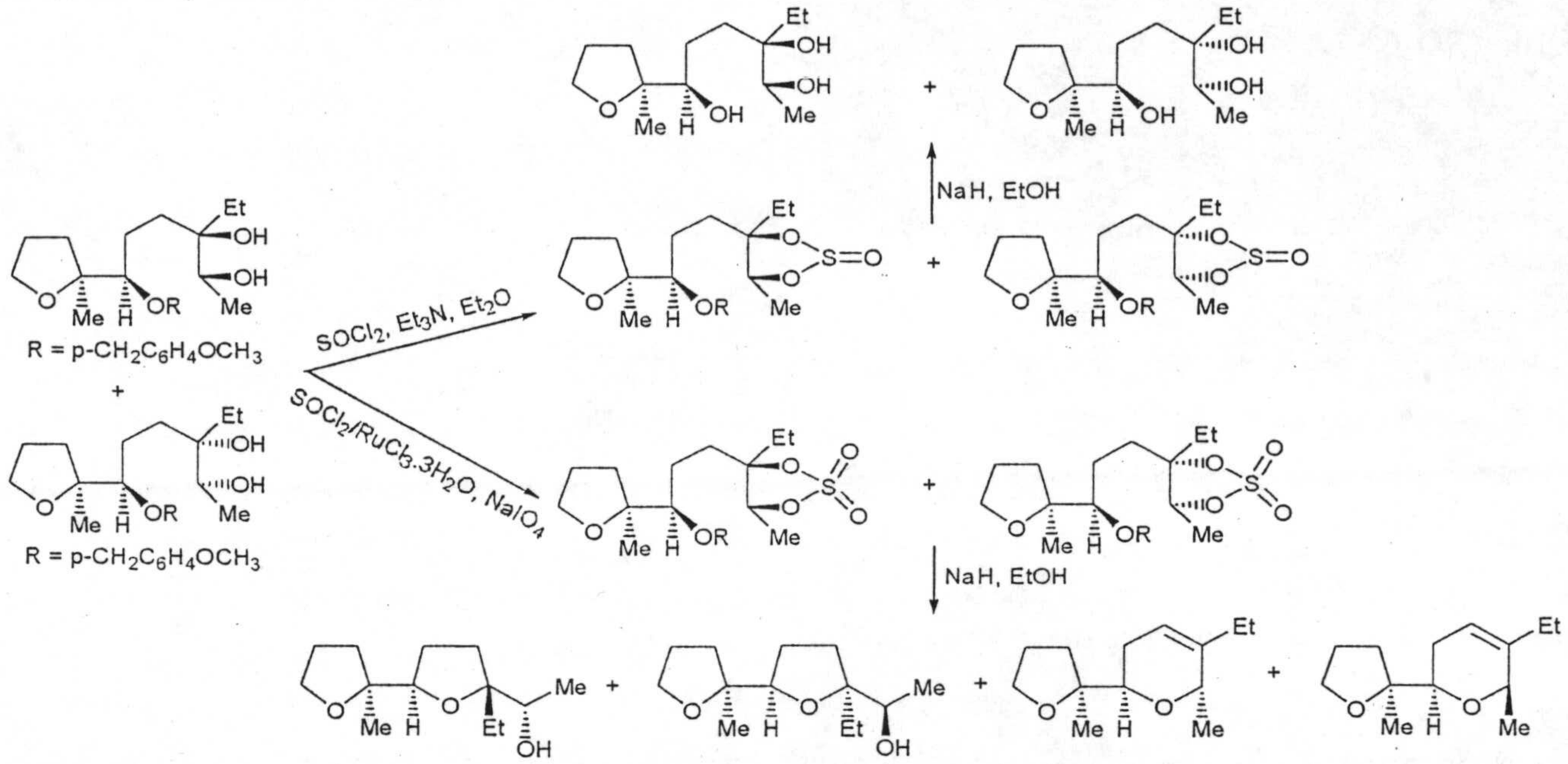


Figura I.6.21. *Reactividad de sulfitos y sulfatos cíclicos.*

Si atendemos a la preparación de estos compuestos, la síntesis más eficiente de sulfitos cíclicos es la reacción del cloruro de tionilo con un diol[124] o la transesterificación de un dialquilsulfito con un diol.[125]

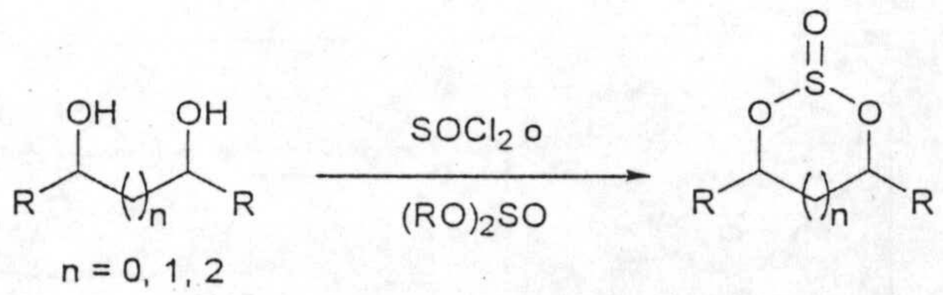


Figura I.6.22. *Método general de preparación de sulfitos cíclicos.*

La reacción de etilenglicol con cloruro de tionilo da lugar al etilensulfito con un rendimiento moderado, que mejora por adición de cloruro de metileno; ahora bien, es necesario eliminar el HCl formado durante la reacción, bien por calentamiento o pasando una corriente de

---

[123] Brimble, M.A.; Prabaharan, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2113-2128.
[124] Van Woerden, H.F. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 557-571.
[125] King, S.A.; Pipik, B.; Conlon, D.A.; Bhupamy, M. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 701-707.

nitrógeno. Si el sustrato posee algún grupo funcional sensible a ácido, se añade una base tipo trietilamina, imidazol o piridina.[126]

Existen varios métodos de síntesis de sulfatos cíclicos,[127] como por ejemplo por reacción de un epóxido con una cantidad equimolar de ácido sulfúrico o por tratamiento de un diol que contiene un grupo receptor de electrones en el carbono adyacente al alcohol con cloruro de sulfurilo (SO_2Cl_2).

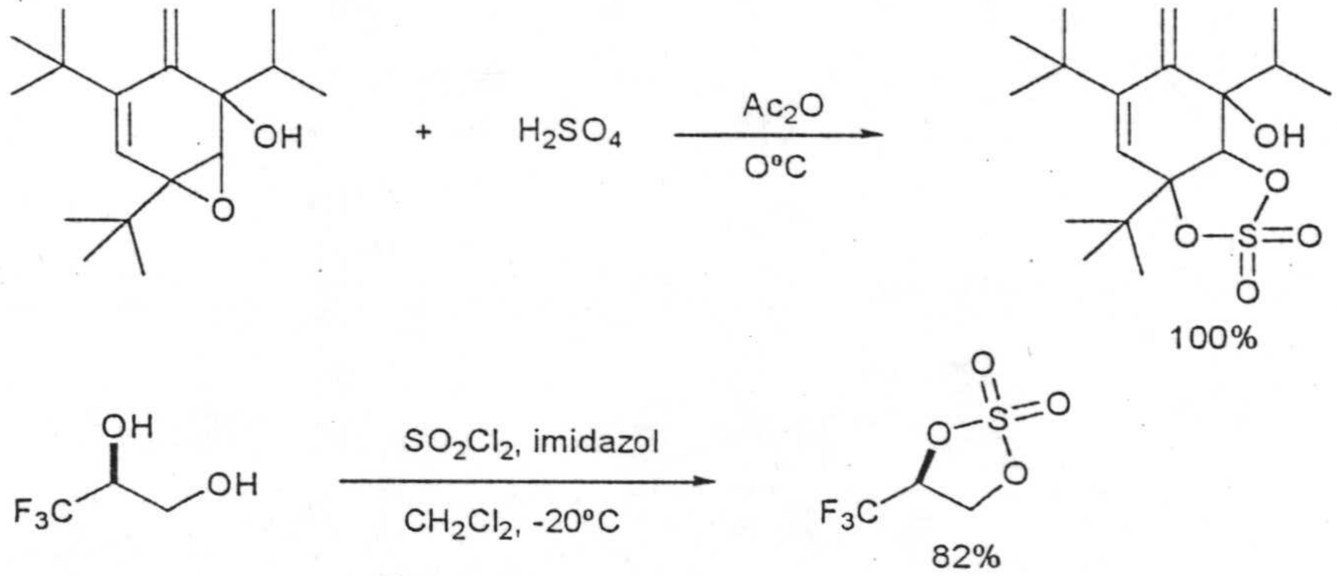


Figura I.6.23. *Métodos de preparación de sulfatos cíclicos.*

Los sulfatos cíclicos se pueden preparar también por oxidación de sulfitos cíclicos con RuO_4 y $NaIO_4$, obteniéndose buenos rendimientos, aunque hay que tener en cuenta que el RuO_4 es un potente agente oxidante que puede afectar a otros grupos funcionales de la molécula.

La síntesis de sulfitos con $SOCl_2$ y de sulfatos con SO_2Cl_2 (ver Figuras I.6.22 y I.6.23) puede mejorararse si el diol de partida es transformado previamente en un silicato.[128] Estas reacciones son más rápidas, de manipulación más sencilla y los productos se obtienen con alto rendimiento (60-95%).

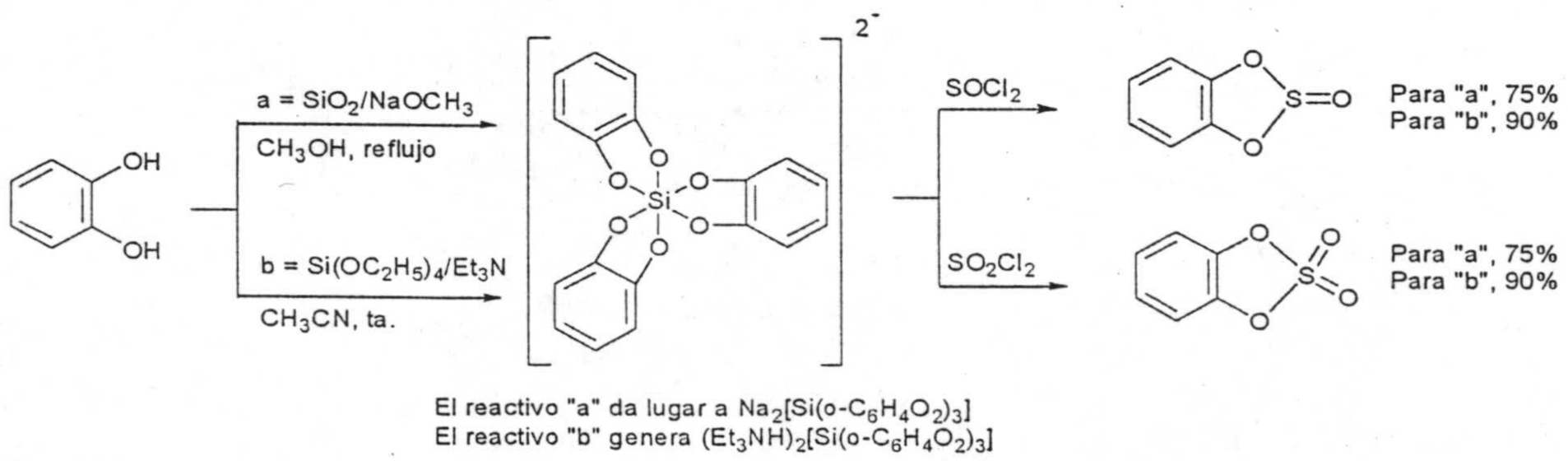


Figura I.6.24. *Preparación de sulfatos y sulfitos mediante silicatos.*

---

[126] Kim, B.M.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655-658.
[127] Byun, H.-S.; He, L.; Bittman, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051-7091.
[128] Kingston, J.V.; Sudheendra Rao, M.N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *28*, 4841-4844.

Volviendo a los sulfitos, se debe tener en cuenta, asimismo, que el átomo de azufre tiene geometría tetrahédrica, por lo que algunos sulfitos son estereoisoméricos. La adición lenta de trietilamina a una solución de cloruro de tionilo y (*S*)-1,1-difenilpropano-1,2-diol en CH_2Cl_2 a –40°C da lugar a una mezcla diastereomérica 90:10 de (2*R*,5*S*)-*trans*-4,4-difenil-5-metil-1,3,2-dioxatiolano 2-óxido y su epímero.[129]

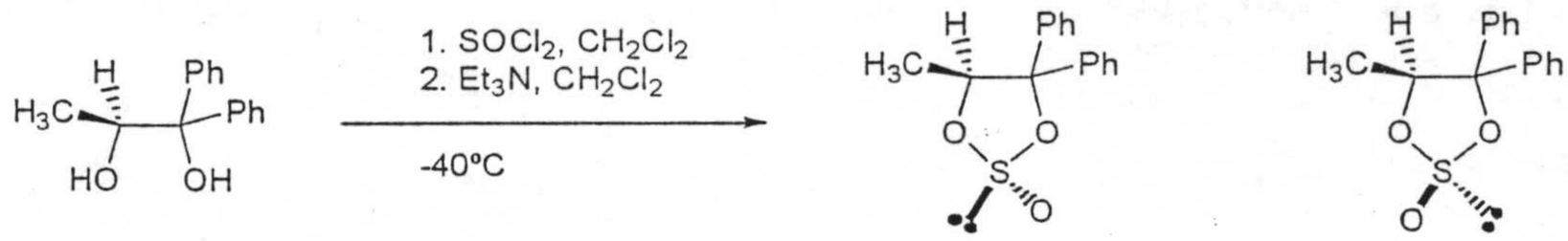


Figura I.6.34. *Preparación de sulfitos estereoisoméricos.*

Se ha estudiado bastante acerca de las conformaciones de los sulfitos cíclicos sustituidos. Hellier y colaboradores[130] y Maroni y colaboradores[131] investigaron mediante técnicas de IR y RMN un amplio grupo de 1,3,2-dioxatiano 2-óxidos, a menudo sustituidos en las posiciones 4,6 y/o 5. Estos autores señalaron, que los sulfitos con anillo de seis miembros podían ser divididos en tres clases, que se caracterizaban por la orientación del enlace S=O y la forma del anillo:

CA: conformación de silla, enlace S=O en dirección axial.

CE: conformación de silla, enlace S=O en dirección ecuatorial.

TB: conformación de bote.

En un principio, el criterio que se utilizaba para tipificar un sulfito era la posición de la banda de IR correspondiente al enlace S=O. Pero en algunos casos, esta asignación fallaba y era necesario establecer la configuración mediante análisis de rayos X.

Esto llevó a Petit y colaboradores[132] a realizar un estudio de las razones de la discrepancia entre la conformación observada por rayos X y la supuesta según los criterios de IR comúnmente utilizados para realizar esta asignación, llegándose a la conclusión de que la conformación de los 1,3,2-dioxatiano 2-óxidos está determinada fundamentalmente por el efecto anomérico del grupo

---

[129] Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H.B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991-5999.
[130] Hellier, D.G.; Webb, F.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1977**, 612;
[131] Maroni, P.; Cazaux, L. *C. R. Acad. Sci.* **1971**, *272*, 1660 y 2065, *273*, 156; Cazaux, L.; Bastide, J.D.; Chassaing, G.; Maroni, P. *Spectrochim. Acta, Part A* **1979**, *35*, 15.
[132] Petit, G.H.; Van Nuffel, P.; Van Alsenoy, C.; Lenstra, A.T.H.; Geise, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6899-6904.

(S=O), de tal forma que la conformación silla con el enlace S=O axial (clase CA) es el confórmero más estable; un incremento en el impedimento estérico hace que el enlace S=O se disponga ecuatorialmente y si este cambio en la disposición del enlace S=O no produce una disminución de la tensión estérica, la conformación pasa a ser bote. La forma exacta de este bote depende de los sustituyentes en C-4, C-5 y C-6 y del efecto anomérico.

El efecto de los sustituyentes ha sido estudiado sobre los diferentes compuestos isoméricos obtenidos por ciclación con cloruro de tionilo de 2,2,4,6,6-pentametilheptano-3,5-dioles[133] procedentes de la reducción de 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona. En el siguiente esquema se muestran todo los productos que podrían generarse (teniendo en cuenta la enorme preferencia que presentan los grupos terc-butilo por estar en disposición ecuatorial), indicándose los que realmente han sido detectados en la mezcla de reacción: isómeros A (50%), B (15%) y C (35%), cuya estructura ha sido determinada mediante el análisis de los espectros de IR y RMN. A los isómeros B y C se les ha sometido también a experiencias de RX.

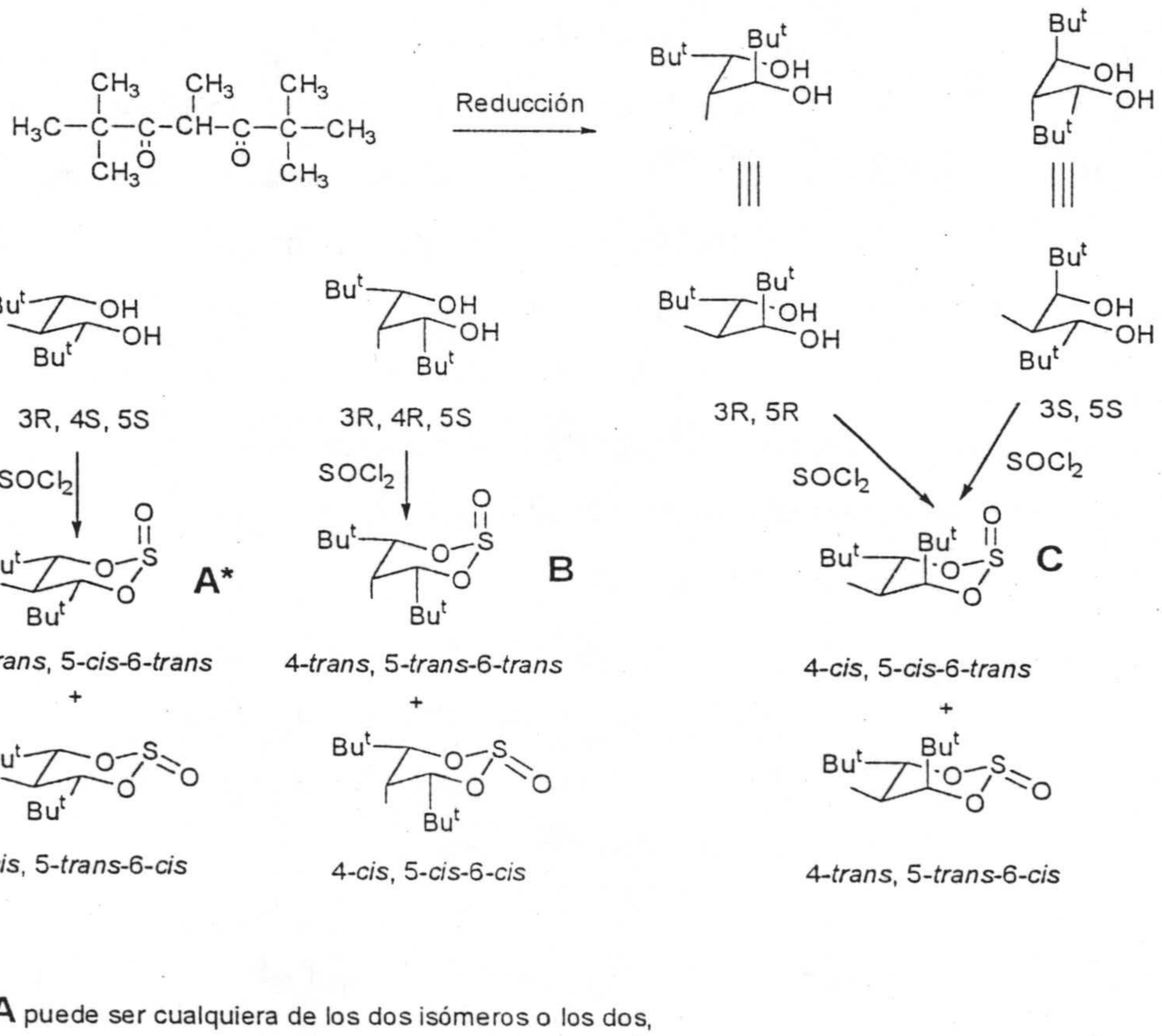


Figura I.6.35. *Relación de los productos obtenidos por reducción de 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona y los posibles sulfitos correspondientes.*

---

[133] Bracke, B.; Lenstra, A.T.H.; Geise, H.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1989**, 919-923.

Como se puede observar en la Figura I.6.26, cada ciclación puede dar lugar a dos productos diferentes: uno con el grupo S=O en disposición axial y otro con el grupo S=O en disposición ecuatorial.

Para establecer inequívocamente la estructura de un sulfito se ha hecho uso, asimismo, de la química computacional.[134] En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la acetilación enzimática selectiva del tetrol eudesmánico de la vulgarina y la posterior ciclación a los sulfitos correspondientes con cloruro de tionilo.

La conformación *R/S* del enlace S=O fue asignada teniendo en cuenta los desplazamientos de ^{13}C- y ^{1}H-RMN (incluyendo los datos de las constantes de acoplamiento $^{3}J_{HH}$) experimentales y teóricos. En el sulfito (*R*) el protón H-6β aparece a 4.84 ppm (1H, dd, $J_1 = J_2 = 10.3$ Hz), mientras que en el sulfito (*S*) está a 4.43 ppm con constantes de acoplamiento similares. Del mismo modo, el grupo metilo C-15 aparece a 1.81 ppm (3H, s) en el sulfito (*R*) y a 1.65 ppm en el sulfito (*S*). Las diferencias más notables en el espectro de ^{13}C-RMN se encuentran en C-6 y C-15, que están a 66.1 y 25.4 ppm respectivamente en (*R*), y a 74.7 y 22.7 ppm respectivamente en (*S*). En el caso del sulfito cíclico (*R*) el enlace S=O está axial, por lo que existe una interacción 1,3-diaxial entre este átomo de oxígeno y los protones H-6β y H-15, lo que explica que las señales de estos protones aparezcan a mayor desplazamiento que en el sulfito cíclico (*S*), en el que el enlace S=O esta ecuatorial y no existe esta interacción. Del mismo modo, en el sulfito (*R*) C-6 está situado a campo más alto (66.1 ppm) que en el sulfito (*S*); esta diferencia puede ser explicada por el hecho de que el sulfito (*R*) tiene una disposición γ-gauche entre el enlace S=O y C-6, por lo que este carbono se ve apantallado.

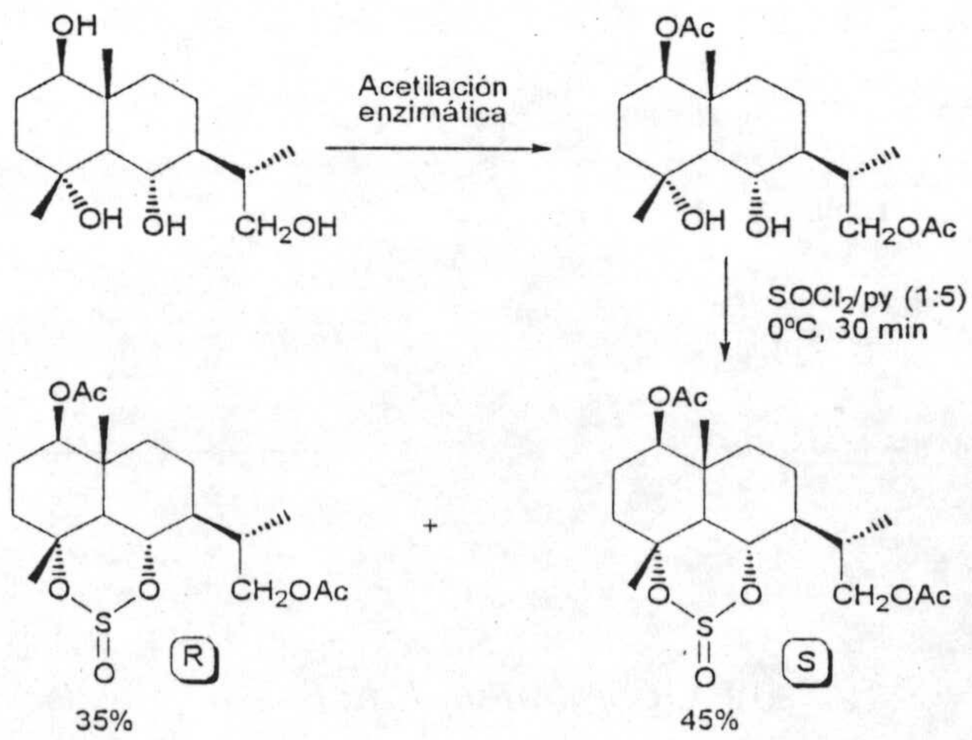


Figura I.6.27. *Obtención de sulfitos sesquiterpénicos.*

---

[134] García-Granados, A.; Melguizo, E.; Parra A.; Simeó, Y.; Viseras, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8214-8223.

I.6.4. REACTIVIDAD DE SULFITOS Y SULFATOS

Como ya se ha comentado anteriormente, el ataque de nucleófilos sobre el anillo del sulfato transcurre con inversión de la configuración,[135] por lo que el esquema de reacción general sería el que se muestra en la Figura I.6.28.

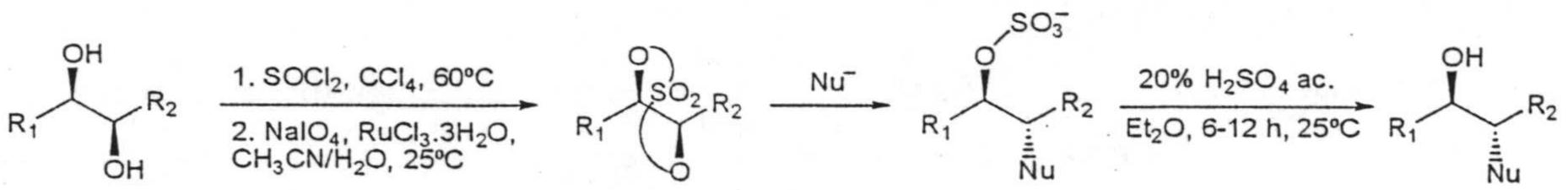


Figura I.6.28. *Reacción general de los sulfatos cíclicos con nucleófilos.*

Ahora bien, la hidrólisis del sulfato tiene lugar por adición de ácido sulfúrico al 20% y éste puede afectar a grupos protectores sensibles a ácido que haya en la molécula. Este problema se evita si se utilizan cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado en presencia de 0.5-1.0 equivalentes de agua.[136] De esta forma, los grupos protectores de alcohol (que se hidrolizan en medio ácido) permanecen inalterados, pero ocurre la hidrólisis del sulfato. Es de destacar, que el uso de una mínima cantidad de agua es crucial para alcanzar la quimioselectividad deseada.

Esta inversión de la configuración es muy útil para sintetizar compuestos quirales, como es el caso de Goniobutenolida A y Goniobutenolida B.[137] El producto de partida es (*E*)-cinamil alcohol, que se convierte en el diol treo. Por formación del sulfato cíclico y posterior tratamiento con un nucleófilo se genera el diol eritro, que es el adecuado para la síntesis de los productos anteriormente mencionados.

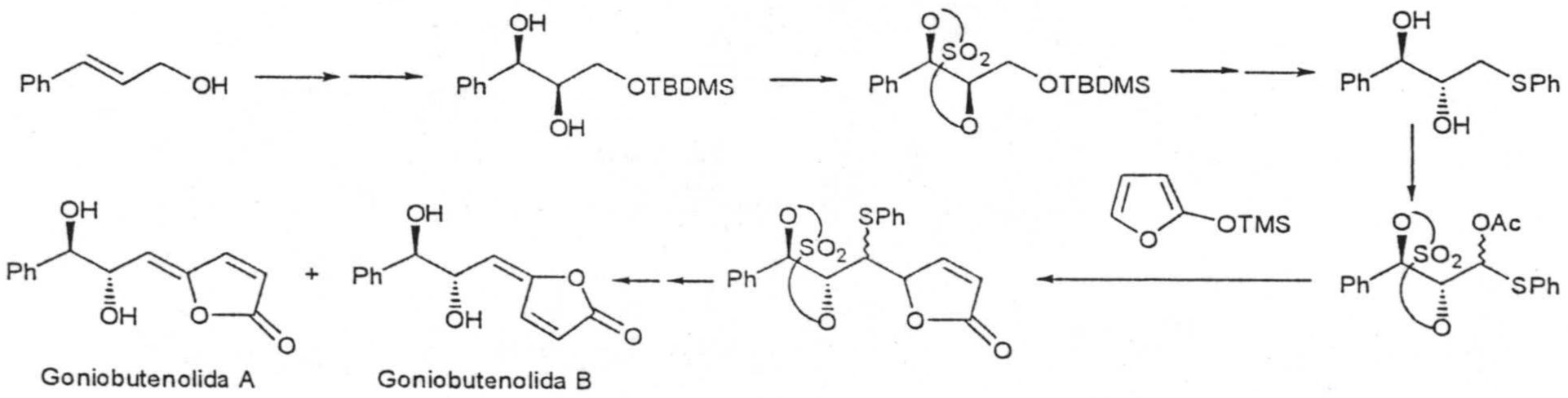


Figura I.6.29. *Síntesis de Goniobutenolida A y Goniobutenolida B.*

---

[135] Gao, Y.; Sharpless, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539.
[136] Kim, B.M.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 655-658.
[137] Ko, S.Y.; Lerpiniere, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2101-2104.

Los sulfitos y sulfatos cíclicos pueden reaccionar con numerosos nucleófilos. Gao y colaboradores[138] han hecho uso de la reacción de sustitución nucleofílica de un sulfito con BrLi o ClLi para lograr la síntesis de ésteres de D-malato a partir de ésteres de L-tartrato.

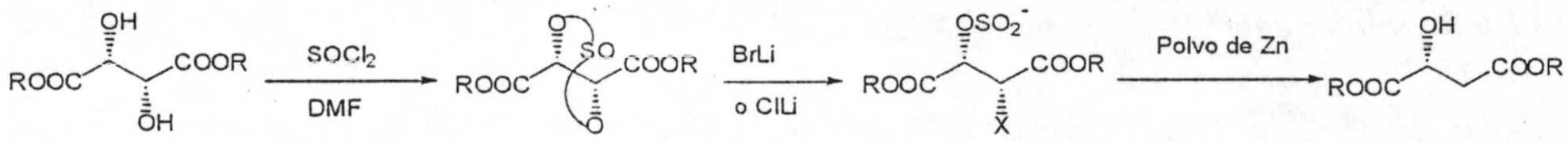


Figura I.6.30. *Síntesis de ésteres de D-malato a partir de ésteres de L-tartrato.*

Esta misma estrategia ha sido aplicada eficazmente a la síntesis de α,β-epoxiésteres quirales a partir de ésteres de 2,3-dioles.[139] De esta forma, el 2,3-dihidroxiéster fue convertido en el correspondiente sulfato, cuyo ciclo se abrió con LiBr en THF o Bu_4NBr en acetona a temperatura ambiente, para dar un 2-bromo-3-hidroxiéster. El tratamiento de este último producto con K_2CO_3 en metanol a bajas temperaturas da un α,β-epoxiéster con un excelente rendimiento general y la misma configuración que el diol de partida, ya que tienen lugar dos reacciones (ataque del bromo y deshidrohalogenación) que transcurren con inversión.

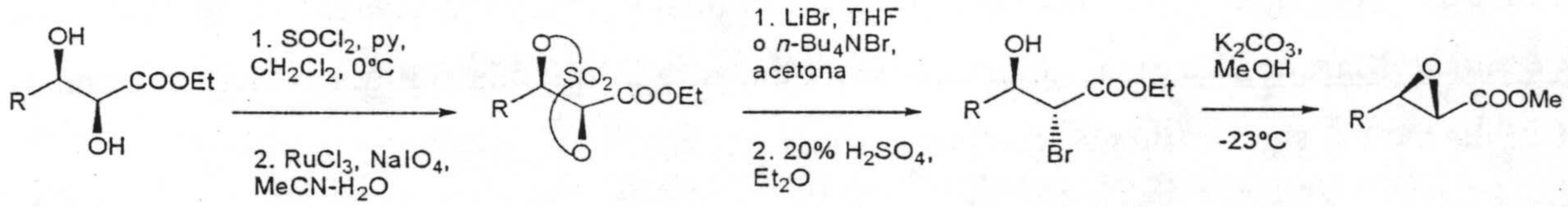


Figura I.6.31. *Síntesis de α,β-epoxiésteres quirales a partir de 2,3-dihidroxiésteres*

Los epoxiésteres constituyen un sintón quiral importante para la preparación de una amplia variedad de productos naturales con potencial aplicación farmacéutica.

La sustitución nucleofílica de sulfitos con azidas se utiliza en la síntesis de determinados carbohidratos y nucleósidos. Uzan y colaboradores[140] han descrito la síntesis de 1,2-*trans*-glicosilazidas a partir de monosacáridos parcialmente protegidos o desprotegidos via sulfitos cíclicos.

---

[138] Gao, Y.; Zepp, C.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3155-3158.
[139] He, L.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2071-2074.
[140] El Meslouti, A. ; Beaupère, D. ; Demailly, G. ; Uzan, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3913-3916.

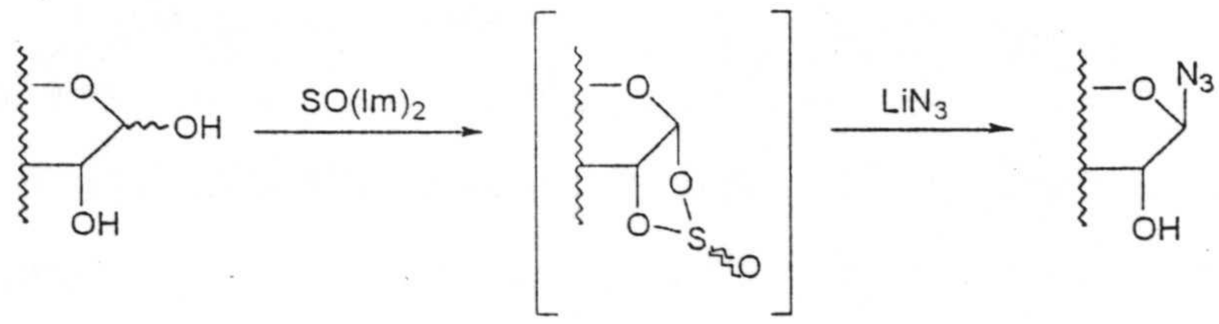


Figura I.6.32. *Síntesis de* 1,2-*trans-glicosilazidas.*

Estos mismos autores han llevado a cabo la síntesis de α,ω-diaminopentitoles y eritrodiol utilizando sulfitos cíclicos y α,ω-diazidoitoles como intermedios de reacción.[141]

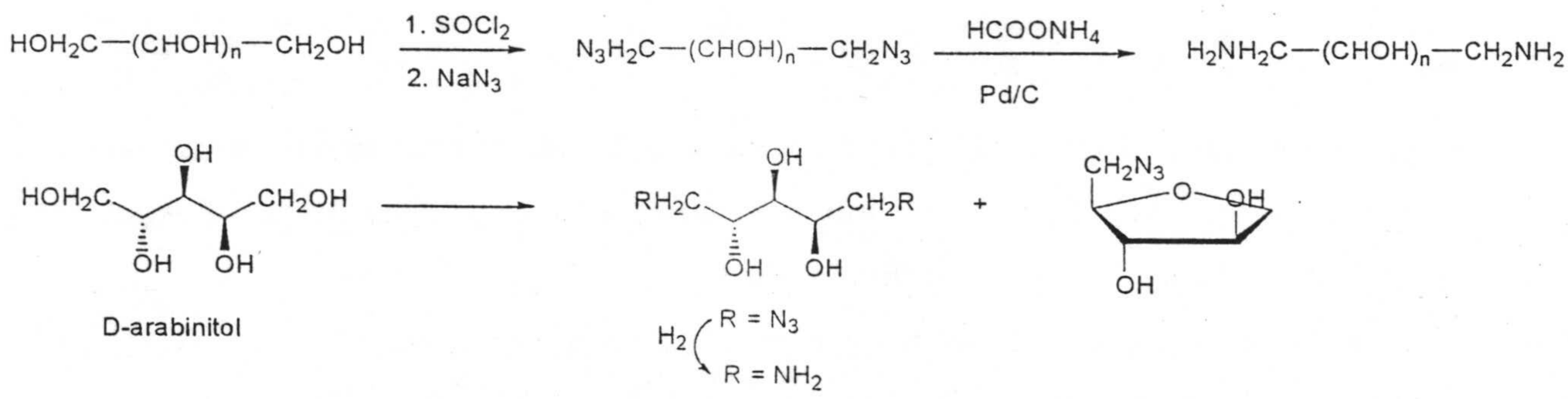


Figura I.6.33. *Síntesis de α,ω-diaminopentitoles.*

Por otro lado, aunque los sulfitos cíclicos son menos reactivos que los correspondientes sulfatos cíclicos, Marquez y colaboradores[142] han demostrado que los sulfitos cíclicos pueden ser sintones útiles para la síntesis de nucleósidos carbocíclicos.

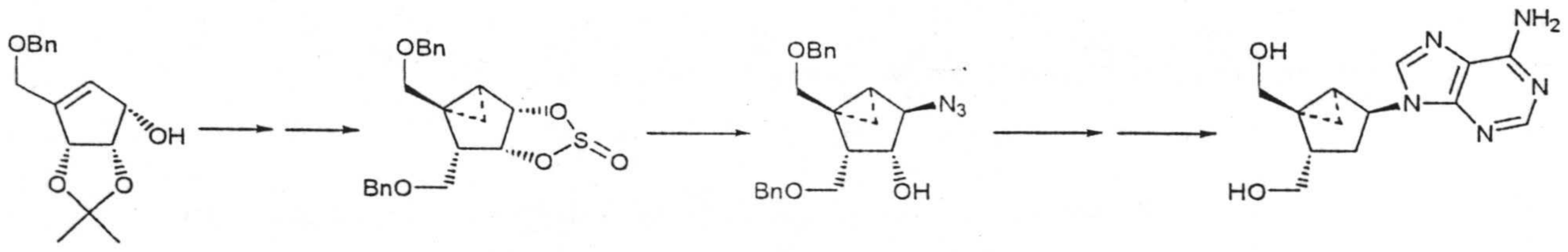


Figura I.6.34. *Síntesis de nucleósidos carboxílicos.*

En este caso también tiene lugar un desplazamiento nucleofílico con azida sódica de un sulfito cíclico, que aunque menos reactivo que el sulfato, es más estable y permite evitar el paso de la hidrólisis del anión monoalquil sulfato.

---

[141] Glaçon, V.; El Meslouti, A. ; Uzan, R.; Demailly, G.: Beaupère, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3683-3686.
[142] Jeong, L.S.; Marquez, V.E. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 2353-2356.

Otro nucleófilo comúnmente utilizado para la apertura de sulfitos cíclicos es KCN. Lohray y colaboradores[143] han realizado la síntesis de (*R*)-carnitina a partir de D-manitol por medio de un sulfito cíclico; esta metodología supone la obtención del mencionado producto con buen rendimiento y alta pureza enantiomérica.

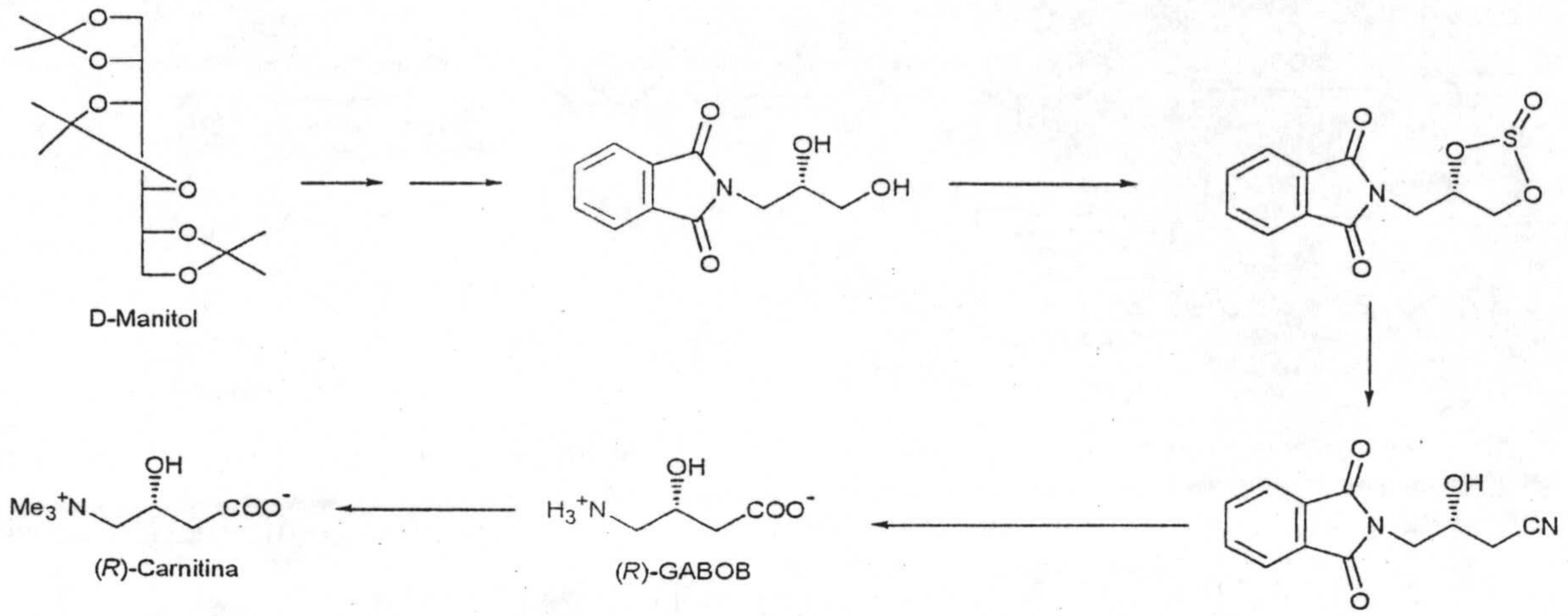


Figura I.6.35. *Síntesis de (R)-carnitina a partir de D-manitol.*

Otro nucleófilo que da lugar a la apertura del anillo sulfato es el tioacetato potásico, que permite la formación de tiopiranósidos a partir de D-xilosa,[144] tal y como se muestra en la Figura I.6.36.

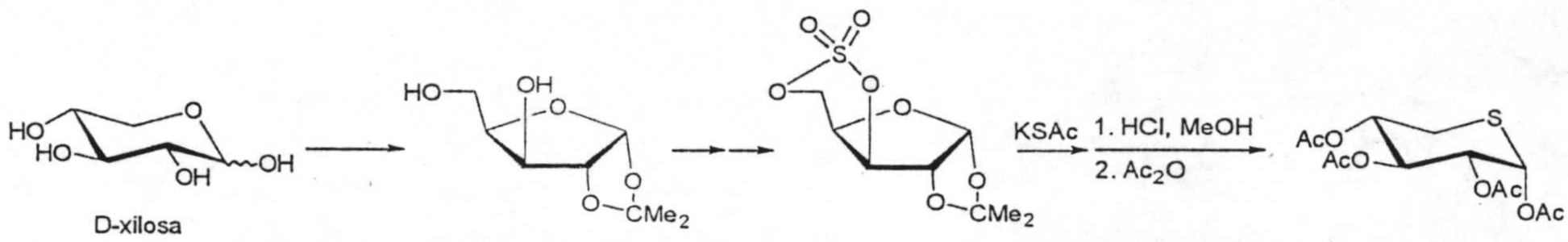


Figura I.6.36. *Síntesis de tiopiranósidos a partir de D-xilosa.*

La reacción del sulfato con tioacetato potásico en acetonitrilo es rápida y da la sal potásica correspondiente con un rendimiento prácticamente cuantitativo. El calentamiento posterior de este producto en metanol y ácido clorhídrico produce la pérdida de todos los grupos funcionales y origina el tiopiranósido tras acetilación.

Los sulfatos también pueden utilizarse como intermedios en la síntesis de didesoxinucleósidos; la secuencia de reacciones en cinco pasos descrita por Robins y

---

[143] Lohray, B.B.; Reddy, A.S.; Bhushan, V. *Tetrahedron: Asymmtry* **1996**, *7*, 2411-2416.
[144] Bozó, E.; Boros, S.; Kuszmann, J.; Gacsbaitz, E.; Parkanyi, L. *Carbohidrate Research* **1998**, *308*, 297-310.

colaboradores[145] emplea reactivos de los que se dispone fácilmente y condiciones suaves, constituyendo una de las metodologías más eficientes para la síntesis de este tipo de compuestos.

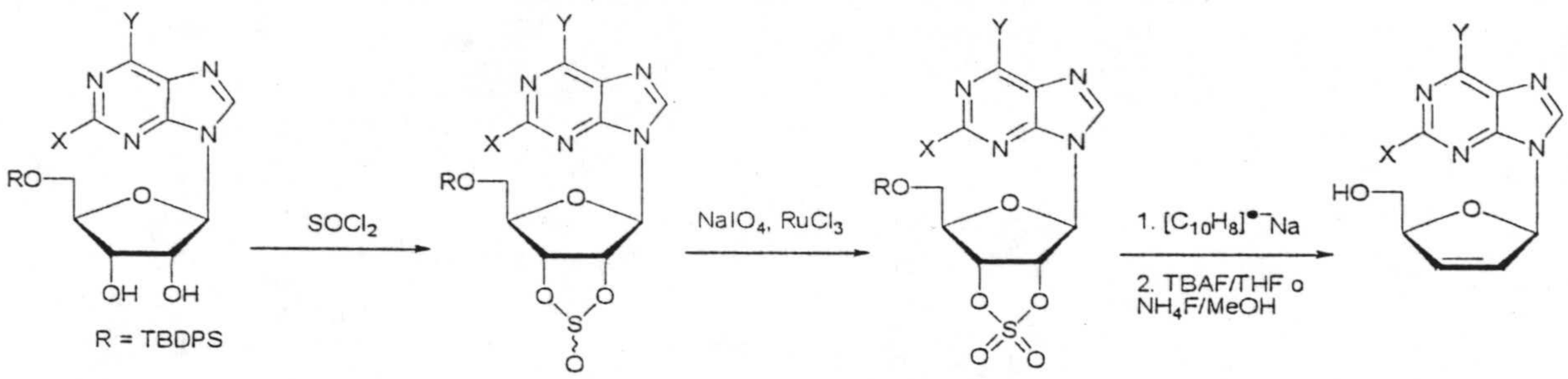


Figura I.6.37. Síntesis de didesoxinucleósidos.

Como se puede observar en la figura anterior, el tratamiento del sulfato con naftanelida de sodio da lugar a una eliminación reductiva, originando el correspondiente didesoxinucleósido tras desililación con TBAF (fluoruro de tributilamina) en THF o NH_4F/MeOH.

Derivados de 6-desoxi-hexofuranos-5-ulosa pueden sintetizarse mediante la reacción de 5,6-sulfatos cíclicos de glicofuranosas con bases.[146] En la figura siguiente se muestra la reacción del sulfato con diferentes bases, obteniéndose los correspondientes productos de sustitución. Sin embargo, el tratamiento del sulfato con *n*-butillitio seguido de hidrólisis ácida da lugar a una cetona.

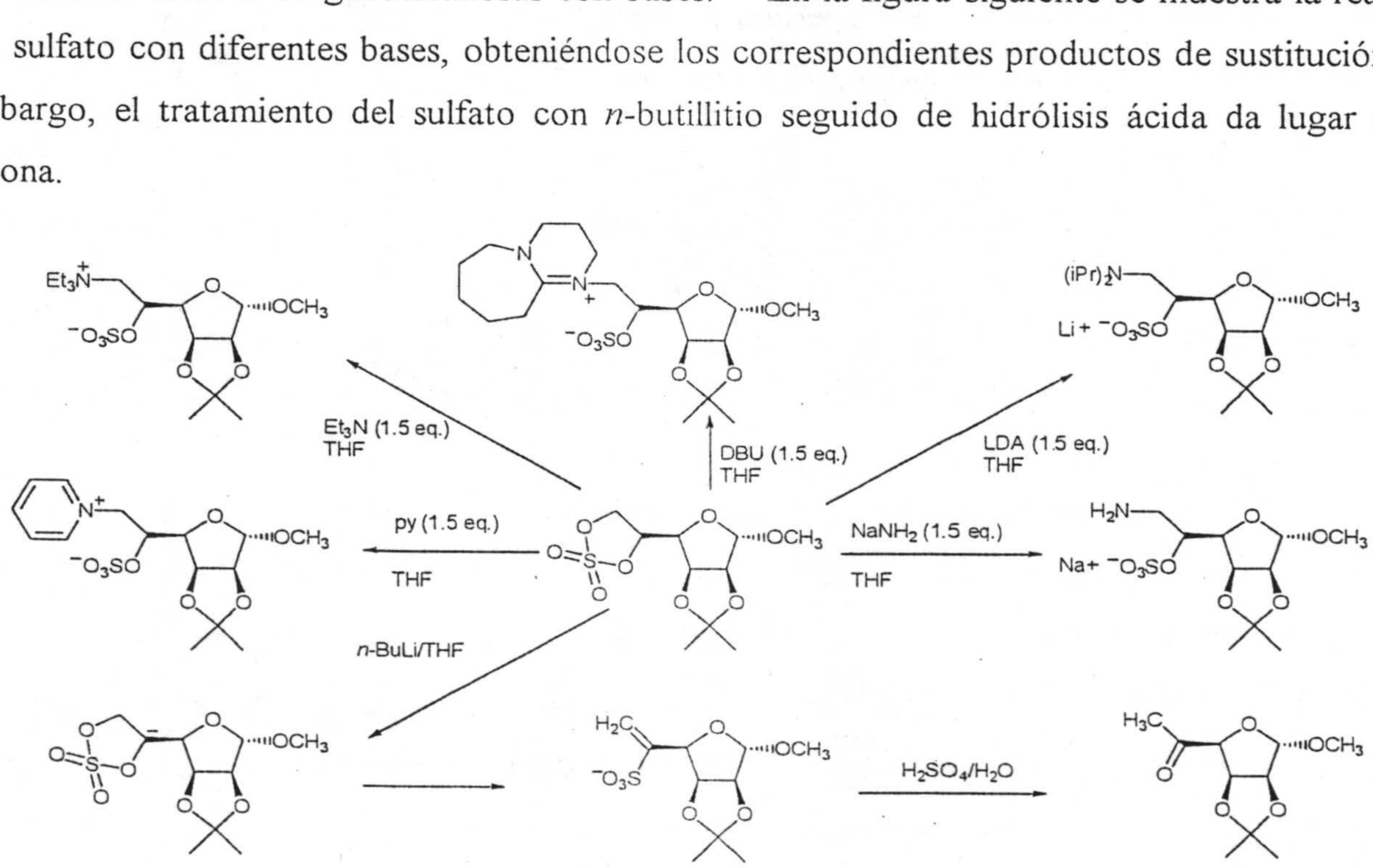


Figura I.6.38. Reacción de 2,3-O-isopropilidén-5,6-O-sulfuril-α-D-manofuranósido con bases.

---

[145] Robins, M.J.; Lewandowska, E.; Wnuk, S.F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7375-7381.
[146] Gourlain, T.; Wadouachi, A.; Beaupère, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 659-662.

El nucleófilo puede ser también una cadena carbonada, tal y como se pone de manifiesto en la síntesis asimétrica de (*S*)-massoialactona dada por Kumar y colaboradores,[147] en la que la apertura nucleofílica regioselectiva del anillo de sulfato con metil propiolato es considerada un paso clave de la síntesis.

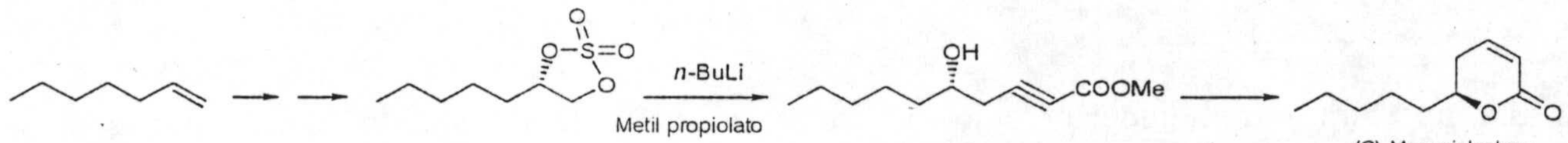


Figura I.6.39. *Síntesis de (S)-massoialactona.*

Hercouet y colaboradores han descrito la síntesis de ácido (-)-(1*S*, 2*R*)-alonorcoronámico[148] y de (-)-(2*S*, 3*R*)-metanoprolina[149] siguiendo la misma estrategia de condensación de un sulfato cíclico con Ph-CH=N-CH_2CO_2Me (bencilidenglicinato), siendo el rendimiento casi cuantitativo. En ambos casos la reacción es diastereoespecífica, obteniéndose sólo el isómero Z.

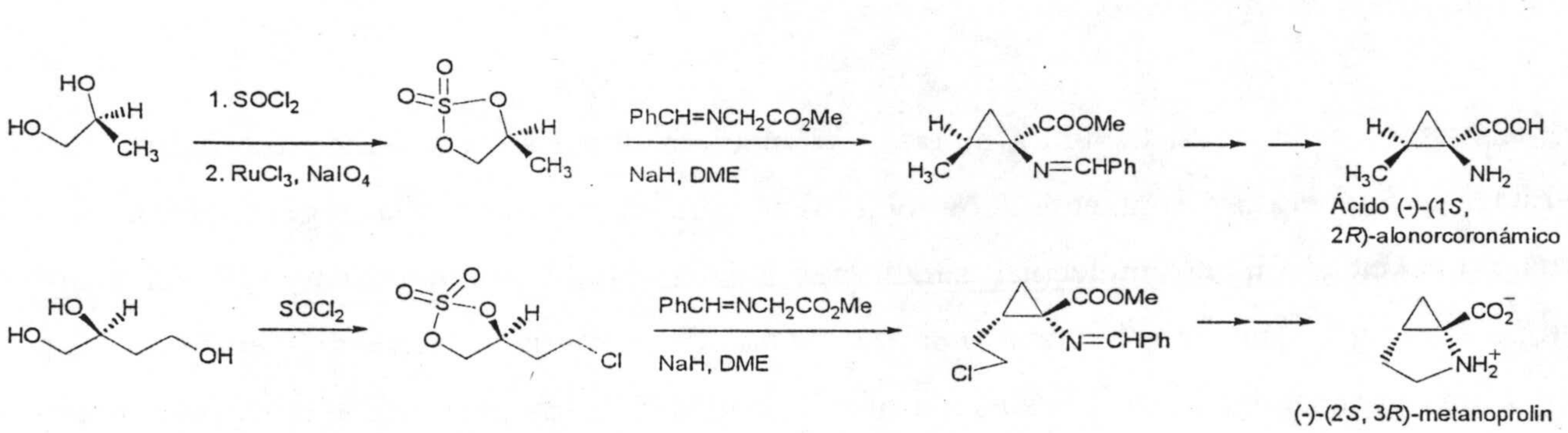


Figura I.6.40. *Síntesis de ácido (-)-(1S, 2R)-alonorcoronámico y (-)-(2S, 3R)-metanoprolina.*

Los sulfatos cíclicos pueden dar lugar, asimismo, a alcoholes primarios con un carbono cuaternario en la posición C2 por alquilación regioselectiva de un átomo de carbono terciario.[150]

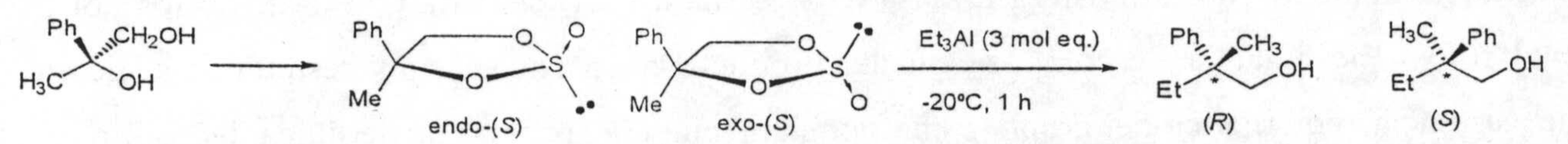


Figura I.6.41. *Construcción de un carbono cuaternario via sulfato cíclico.*

---

147 Pais, G.C.G.; Fernandes, R.A.; Kumar, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13445-13450.
148 Hercouet, A.; Bessières, B.; Le Corre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 283-284.
149 Hercouet, A.; Bessières, B.; Le Corre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1267-1268.
150 Nishimura, N.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2945-2948.

Cuando la alquilación con Et_3Al del sulfato *exo*-(*S*) tiene lugar en diclorometano se obtiene una mezcla 1.37:1 de los isómeros (*R*) y (*S*). En cambio, la estereoselectividad mejora notablemente cuando se emplea hexano; bajo las mismas condiciones tanto el sulfato *endo* como el *exo* dan lugar al isómero (*R*) con un 85% (56% ee) y 94% (70% ee) de rendimiento respectivamente.

La apertura intramolecular regio- y estereoselectiva de un sulfato cíclico puede ser llevada a cabo si la molécula posee un sustituyente adecuado. Esta reacción ha sido descrita por Lohray y colaboradores[151] en la síntesis de la feromona *eritro*-(-)-6-acetoxi-5-hexadecanolida.

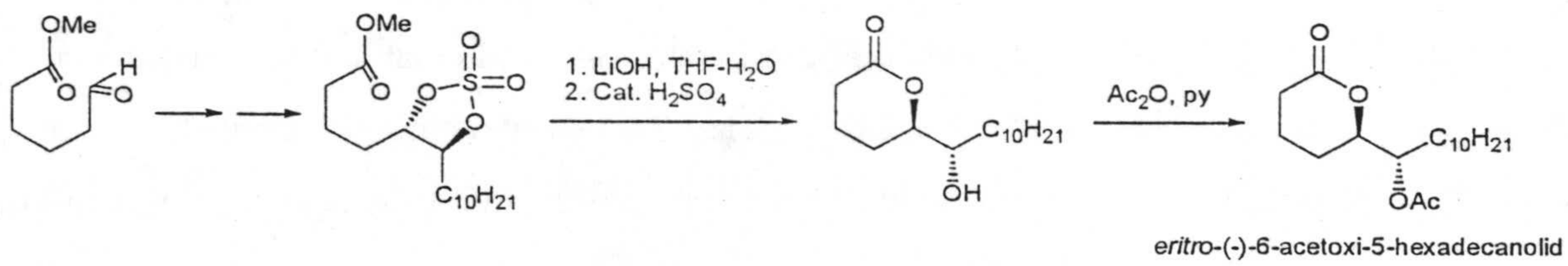


Figura I.6.42. *Apertura intramolecular de un sulfato cíclico.*

Como se observa en la figura anterior, el metil éster del sulfato cíclico fue hidrolizado con LiOH a temperatura ambiente, con objeto de que el ion carboxilato generado in situ efectuara una ciclación intramolecular simultánea a la apertura intramolecular S_N2 del anillo sulfato; se produjo, asimismo, la consiguiente inversión de la configuración en el centro reactivo para dar lugar a la sal del sulfato, que es hidrolizado con H_2SO_4. La posterior acetilación condujo a la feromona mencionada.

Estos autores también han llevado a cabo un estudio de la asistencia anquimérica en la apertura del siclo sulfito.[152] Cuando el sulfito (I) es calentado en tolueno con tiofenol se obtiene sólo un 10% del producto (III), además de un 15% de acetato de etil (*p*-metoxibenzoilo). Experimentos controlados muestran que el sulfito cíclico se descompone extensivamente cuando se calienta en tolueno bajo atmósfera de argon. Si el sulfito (II) se trata con 2-aminotiofenol o tiofenol sólo tiene lugar la descomposición del producto de partida. Estos resultados sugieren que la asistencia anquimérica del grupo *p*-metoxifenil facilita la apertura nucleofilica del sulfito.

---

[151] Lohray, B.B.; Venkateswarlu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 633-638.
[152] Lohray, B.B.; Jayachandran, B.; Bhushan, V.; Nandanan, E.; Ravindranathan, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5983-5985.

Por otro lado, si se calienta una mezcla del producto (I) y 2-aminotiofenol en tolueno durante 3-4 h se obtiene el compuesto (IV) con un rendimiento del 60%. El aumento de rendimiento del producto (IV) frente al producto (III) señala que, además de la asistencia anquimérica del grupo *p*-metoxifenil, el grupo NH_2 del 2-aminotiofenol juega un papel crucial en el aumento de la reactividad y la selectividad de la reacción. Es más, parece ser que el reactivo 2-aminotiofenol no sólo actúa como nucleófilo, sino que también forma un enlace de hidrógeno con el sulfito cíclico.

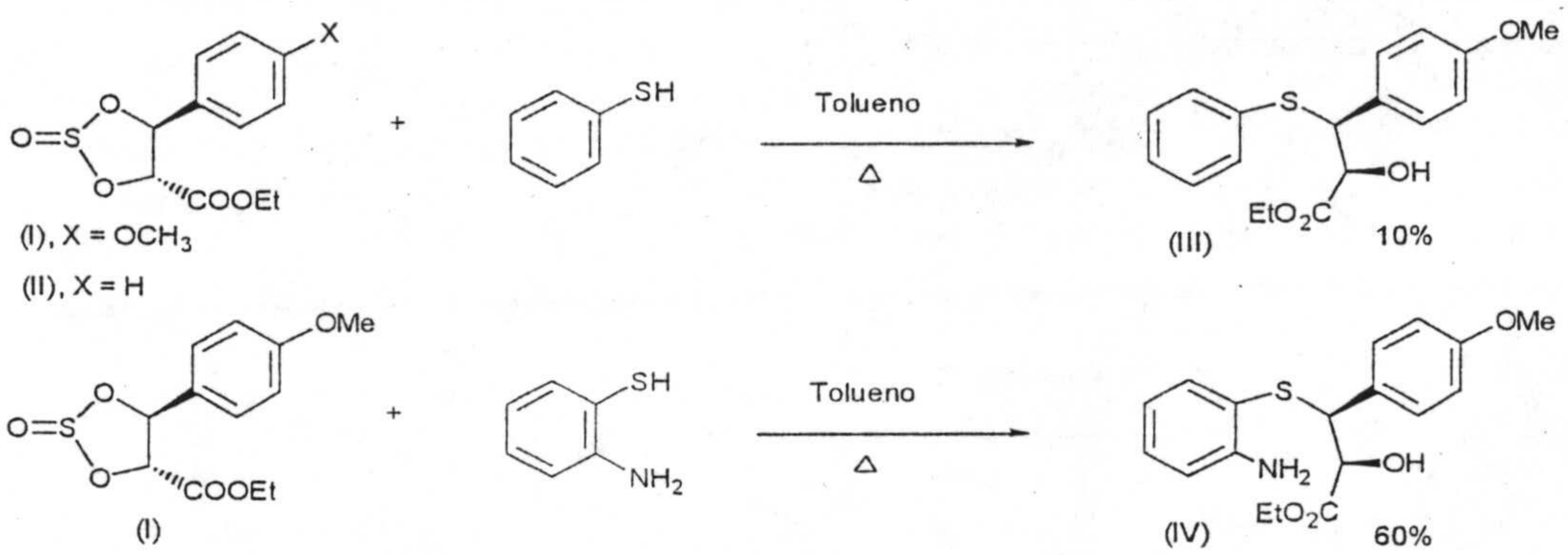


Figura I.6.43. *Asistencia anquimérica en la apertura del ciclo de sulfito.*

Para comprobar este mecanismo de asistencia anquimérica se llevaron a cabo experimentos de ^{1}H-RMN, estudiándose también el efecto de los disolventes en la reacción para validar la importancia del enlace de hidrógeno señalado.

Se ha encontrado que determinados sulfitos cíclicos alílicos sufren un reagrupamiento a sultona alílica en presencia de cantidades catalíticas de trifluoruro de boro eterato en diclorometano a temperatura ambiente. Ahora bien, el sustituyente del doble enlace debe ser aromático para que tenga lugar dicho reagrupamiento.[153]

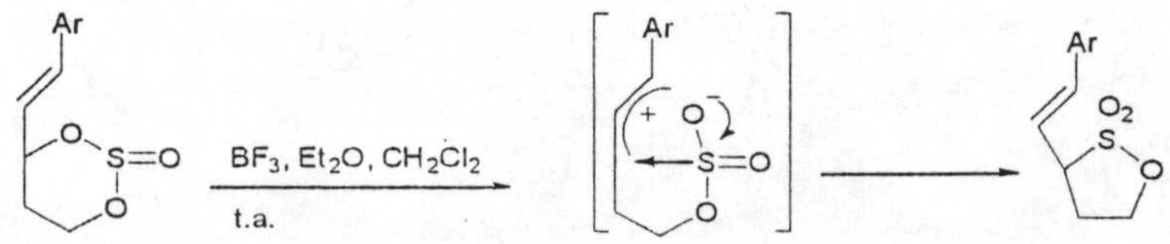


Figura I.6.44. *Reagrupamiento de sulfitos cíclicos a sultonas.*

---

[153] Duffy, D.E.; Condit, F.H.; Teleha, C.A.; Wang, C.-L. J.; Calabrese, J.C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3667-3670.

Como ya se mencionó anteriormente,[133] nuestro grupo de investigación llevó a cabo la síntesis de los sulfitos cíclicos del tetrol eudesmánico de la vulgarina, los cuales fueron sometidos a tres procedimientos diferentes con objeto de estudiar su reactividad: una biotransformación con el hongo *Rhizopus nigricans*, una desacetilación química regioselectiva con $NaBH_4$ y un proceso oxidativo convergente con $RuCl_3/NaIO_4$. En las figuras I.6.45 y I.6.46 se muestran los resultados de las incubaciones de ambos sulfitos con el microorganismo mencionado anteriormente.

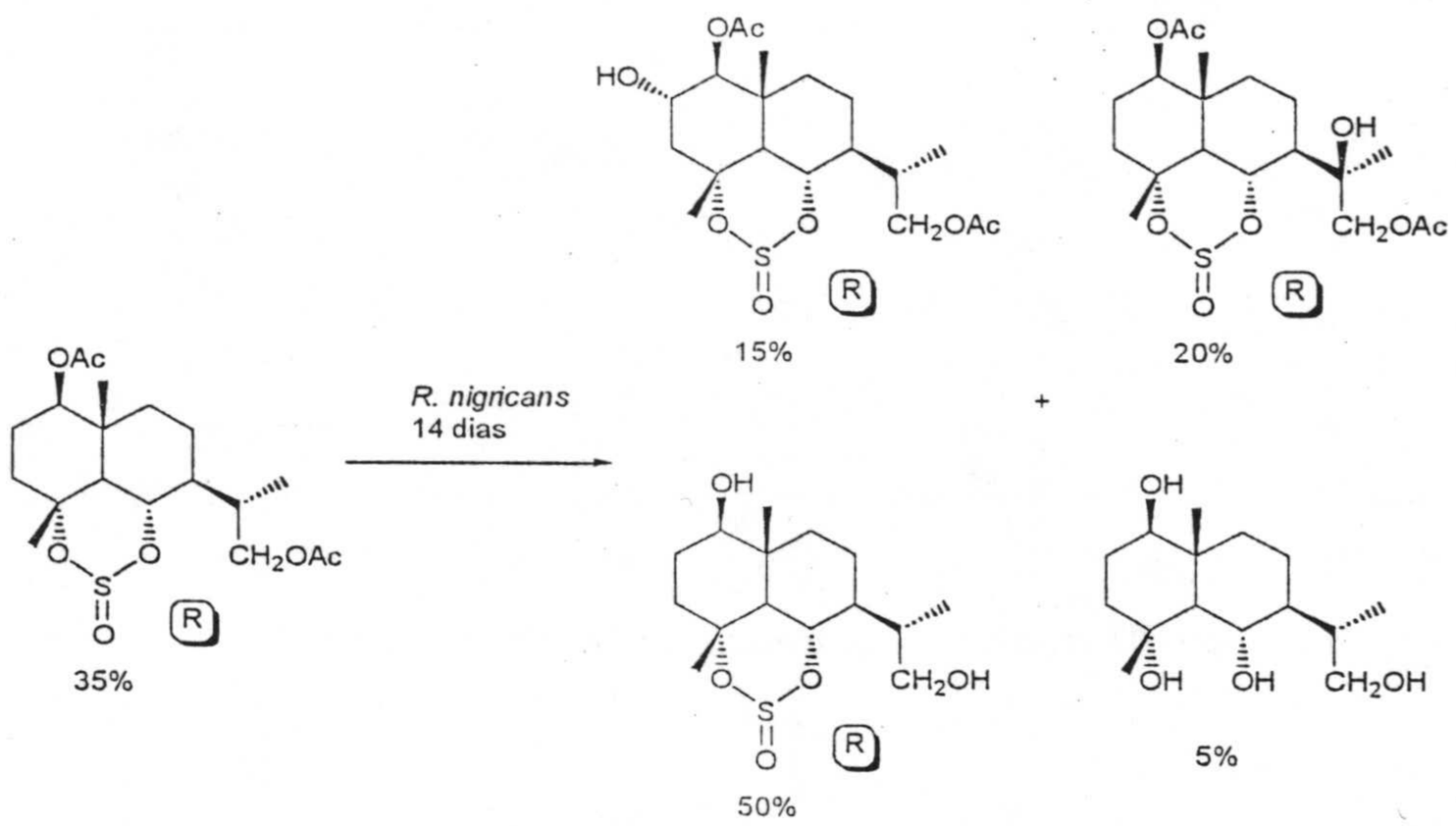


Figura I.6.45. *Incubación del sulfito (R) con Rhizopus nigricans.*

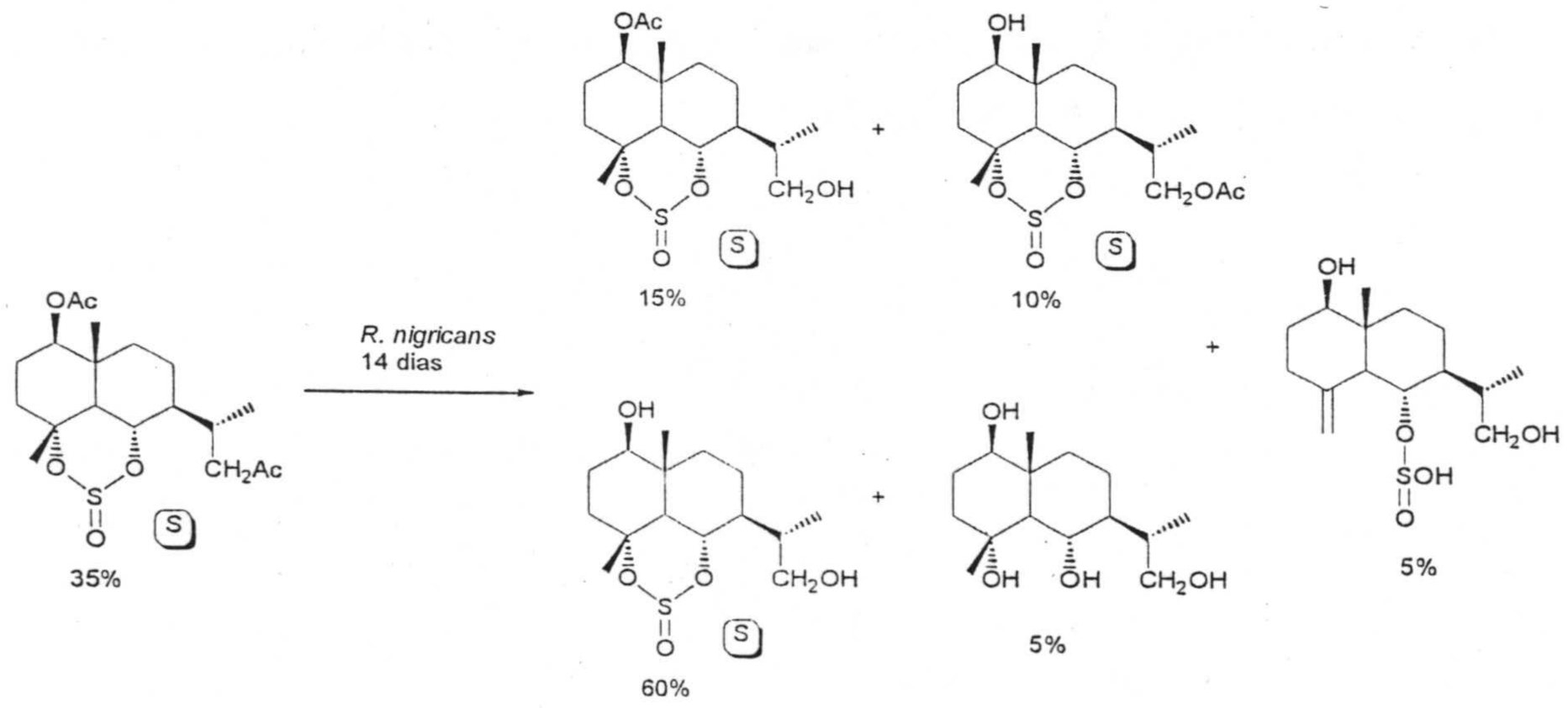


Figura I.6.46. *Incubación del sulfito (S) con Rhizopus nigricans.*

Como se puede observar, los productos mayoritarios de esta reacción microbiológica son aquellos en los que se ha producido una desacetilación en C-1 y C-12; sin embargo, se puede afirmar que los sulfitos han tenido comportamientos diferentes, ya que del sulfito (*R*) han aparecido dos compuestos en los que ha tenido lugar una hidroxilación, cosa que no ocurre con el sulfito (*S*). Además, de la incubación de este último sulfito se aísla un metabolito minoritario que procede de la apertura del anillo de sulfito.

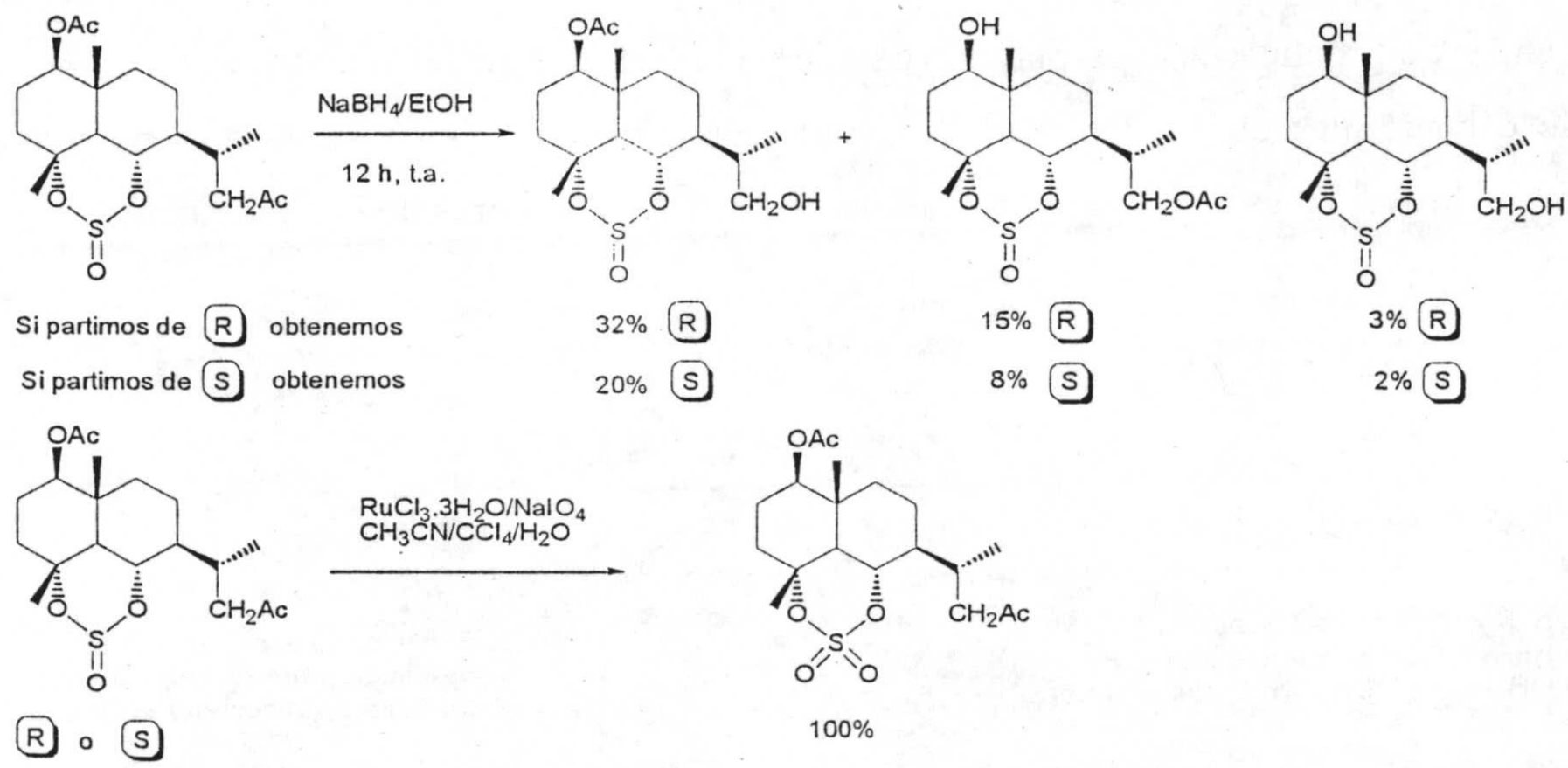


Figura I.6.47. *Reacciones redox de los sulfitos diastereoméricos.*

En cuanto a la reacción con $NaBH_4$, el sulfito (*R*) muestra mayor reactividad, dando un porcentaje de desacetilación superior, tal y como puede apreciarse en la Figura I.6.47. La reacción de oxidación con $RuCl_3/NaIO_4$ conduce al sulfato independientemente del sulfito del que se parta, pero mientras que el sulfito (*R*) tarda 12 h en oxidarse, el sulfito (*S*) requiere sólo 3 h.

Por último, cabe mencionar que los sulfitos y sulfatos cíclicos no son útiles sólo en investigación, sino que poseen numerosas y variadas aplicaciones industriales;[154] se utilizan en emulsiones fotográficas, en la industria textil, como antioxidantes, como aceleradores de la vulcanización, etc.

---

[154] Lohray, B.B. *Synthesis* **1992**, 1035-1052.

I.7. OBTENCIÓN Y APLICACIONES DE AZASTEROIDES

Desde que en 1954 se descubrieron evidencias de la actividad de la enzima 5α-reductasa en un homogeneizado de hígado de conejo, se ha demostrado su existencia en muchos órganos y tejidos de especies mamíferas. Esta enzima transforma selectivamene los 4-en-3-oxoesteroides (como por ejemplo la testosterona) de forma irreversible en los correspondientes 5αH-3-oxoesteroides (siguiendo con el ejemplo anterior, en 5αH-dihidrotestosterona) en presencia de NADPH como coenzima esencial y a un pH óptimo. Sin embargo, la producción excesiva de 5αH-dihidrotestosterona es la causa más importante de muchos desórdenes androgénicos, tales como el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el acné, el hirsutismo femenino y el modelo de calvicie masculino. Por tanto, un tratamiento médico lógico sería la disminución o eliminación de la acción androgénica por la actuación de los inhibidores de la 5α-reductasa.

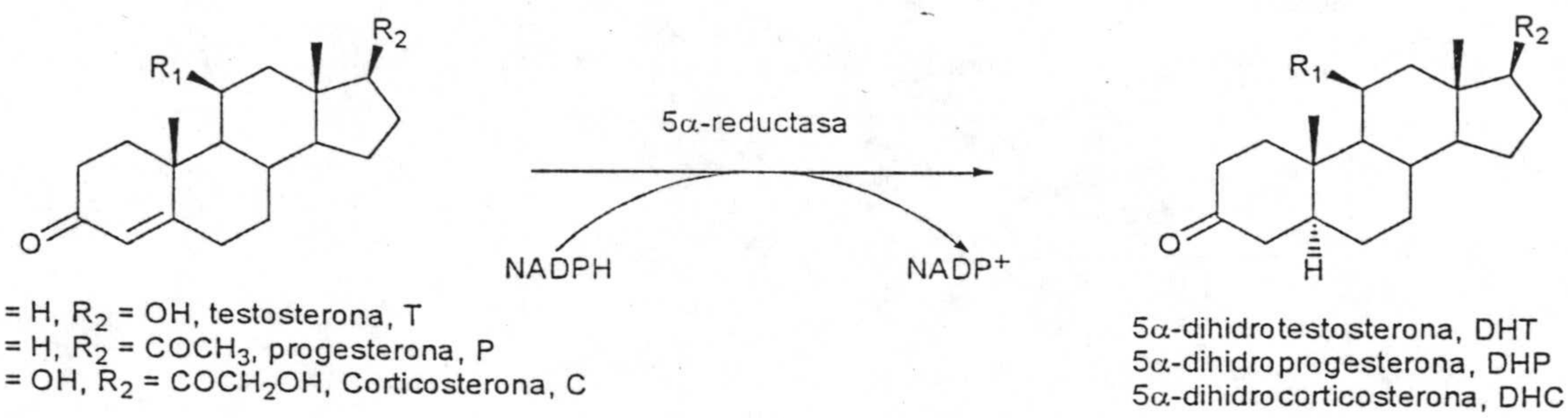


Figura I.7.1. *Acción de la enzima 5α-reductasa.*

Durante las dos últimas décadas, la investigación se ha centrado en la comprensión de las funciones biológicas y los efectos de la 5α-reductasa y sus metabolitos 5α-reducidos por purificación de la enzima, sustratos y metabolitos; caracterización de sus propiedades fisicas, químicas y biológicas; análisis de la secuencia de aminoácidos de esta enzima; síntesis de varias clases de moléculas como potenciales inhibidores y examen de la actividad biológica de los inhibidores in vitro y/o in vivo.

Existen diferentes tipos de inhibidores[155] de esta enzima:

a) Inhibidores no esteroidales:

-Derivados de benzoquinolinonas.

---

[155] Li, X.; Chen, C.; Singh, S.M.; Labire, F. *Steroids* 1995, *60*, 430-441.

-Derivados de ácido benzoilaminofenoxibutanoico.

-Derivados de fenazina.

-Sulfato de cinc.

-Ácido azelaico (ácido 1,7-heptanodicarboxílico).

b) Inhibidores esteroidales:

- Progesterona, derivados de corticosterona y ácido 4-adrosten-3-ona-17β-carboxílico. Son derivados de sustratos naturales con el sistema 3-oxo-4-eno y sustituyente 17β. También se han llevado a cabo evaluaciones farmacológicas de derivados 4-halogenados y 6-halogenados de la progesterona como antiandrógenos.[156] Se han sintetizado y evaluado, asimismo, derivados epiméricos 20-hidroxi, 20-oxima, 16α,17α-, 17,20- y 20,21-aziridina.[157]

- Esteroides 16β-sustituidos: son derivados 16β-alquil de androstano, estrano y estradiol.

- Derivados secoesteroidales.

- Diazocetoesteroides.

- Derivados 6-metilenesteroidales.

- Esteroides 4-ciano sustituidos.

- Ácidos 3-carboxílicos esteroidales: son diferentes ácidos 3-androsten-3-carboxílicos.

- Ácidos 3-fosfínico y 3-fosfónico esteroidales.

- 4-azasteroides-17β-sustituidos: se han descrito como inhibidores de la enzima 5α-reductasa cientos de compuestos de este tipo, siendo los más extensamente investigados 4-MA y MK-906 (más conocido como "Finasteride").

- 6-azasteroides: se han preparado recientemente un gran número de 3-oxo-6-aza-4-androsten-17β-carboxilatos. Moss y colaboradores han estudiado el mecanismo de acción de estos compuestos, que es diferente al de los 4-azasteroides.[158] Se ha investigado, asimismo, la relación estructura/actividad en la inhibición de la enzima 5α-reductasa humana de tipo 1 y tipo 2 por este tipo de compuestos, con objeto de optimizar la influencia del sustituyente en C-17.[159]

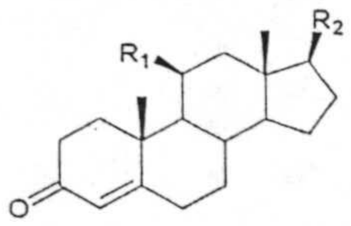
---

[156] Cabeza, M.; Quiroz, A.; Bratoeff, E.; Murillo, M.E.; Ramírez, E.; Flores, G. *Chemical & Pharmceutical Bulletin* **1999**, *47*, 1232-1236; Cabeza, M.; Heuze, I.; Bratoeff, E.; Murillo, E.; Ramírez, E.; Lira, A. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2001**, *49*, 1081-1084 : Bratoeff, E.; Ramírez, E.; Murillo, E.; Flores, G.; Cabeza, M. *Current Medicinal Chemistry* **1999**, *6*, 1107-1123.

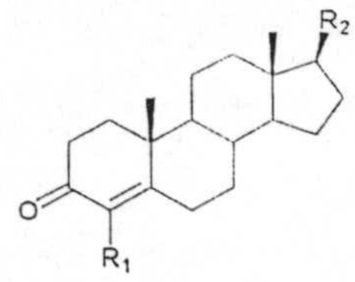
[157] Ling, Y.-Z.; Li, J.-S.; Kato, K.; Liu, Y.; Wang, X.; Klus, G.T.; Marat, K.; Nnane, I.P.; Brodie, A.M.H. Bioorganic & Medicinal Chemistry **1998**, *6*, 1683-1693.

[158] Moss, M.L.; Kuzmic, P.; Stuart, J.D.; Tian, G.; Perenteau, A.G.; Frye, S.V.; Kadwell, S.H.; Kost, T.A.; Overton, L.K.; Patel, I.R. *Biochemistry* **1996**, *35*, 3457-3464.

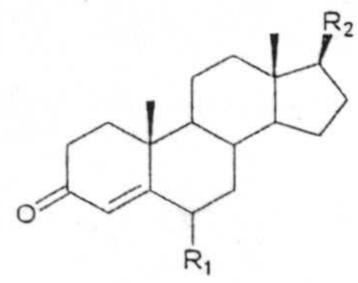
[159] Frye, S.V.; Haffner, C.D.; Maloney, P.R.; Hiner, R.N.; Dorsey, G.F.; Noe, R.A.; Unwalla, R.J.; Batchelor, K.W.; Bramson, H.N.; Stuart, J.D.; et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2621-2627.



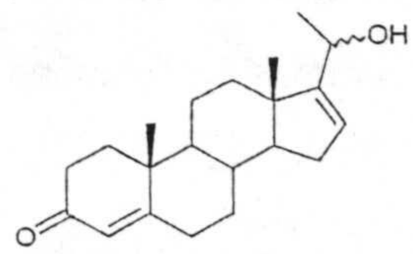
R_1 = H, R_2 = $COCH_3$, Progesterona
R_1 = OH, R_2 = $COCH_2OH$, Corticosterona
R1 = H, R2 = COOH, Ácido 4-androsten-3-ona-17β-carboxilico



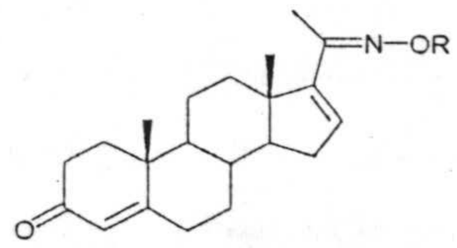
Derivados 4-halogenados:
R_1 = Cl, R_2 = $OCOCH_3$, OH, OCOPh
R_1 = Br, R_2 = $OCOCH_3$, OH, OCOPh
R_1 = Br, R_2 = OCO-⬡-F, OCO-⬡-Br, OCO-⬡-Br



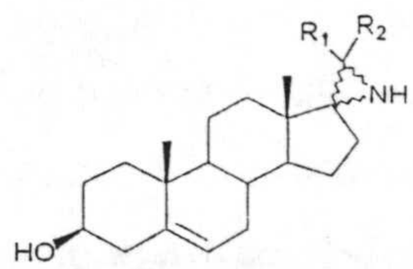
Derivados 6-halogenados:



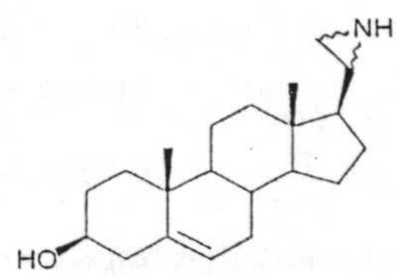
Derivados 20-hidroxi



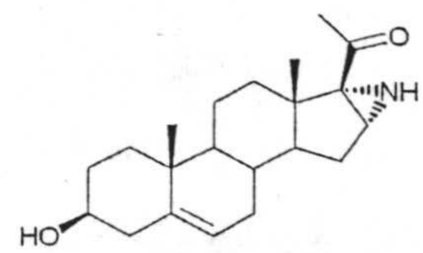
Derivados 20-oxima:
R = H, Ac



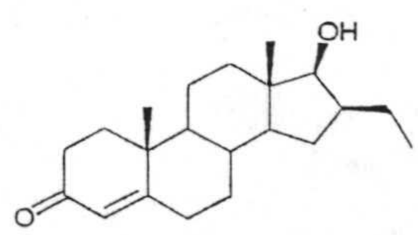
Derivados 17,20-aziridina:
R_1 = H, R_2 = Me
R_1 = Me, R_2 = H



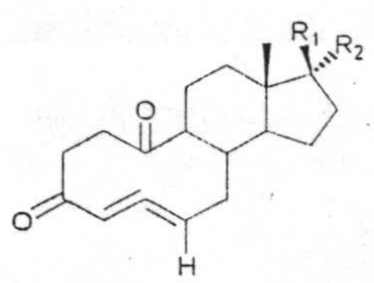
Derivado 20,21-aziridina



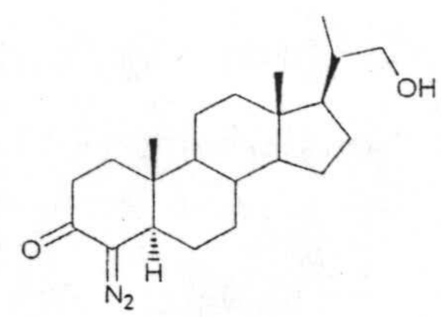
Derivado 16α,17α-aziridina



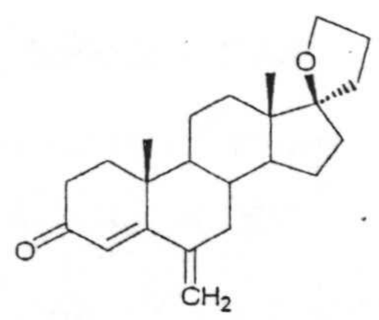
Esteroide 16β-sustituido



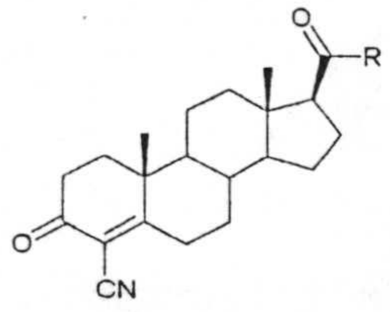
Inhibidores secoesteroidales:
R_1 = R_2 = O
R_1 = $COCH_3$, R_2 = H



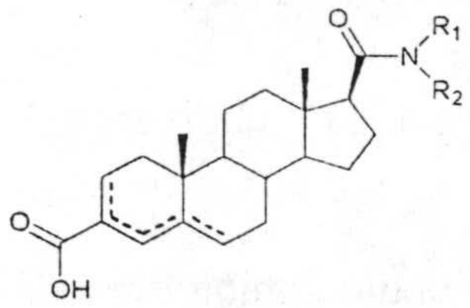
Derivado diazocetoesteroidal



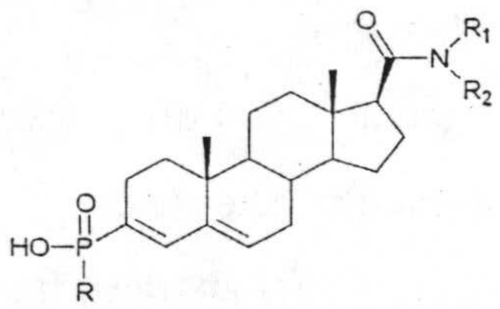
Inhibidor 6-metilenesteroidal



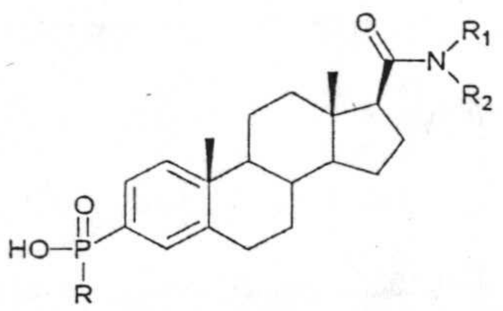
Esteroides 4-ciano sustituidos:
R = $N(CH_2CH_3)_2$, CH_3



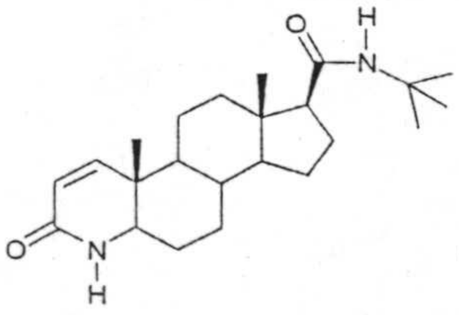
Ácidos 3-carboxílicos esteroidales:
R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$, Δ^3
R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$, Δ^2
R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$, $\Delta^{3,5}$
R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$, $\Delta^{2,4}$



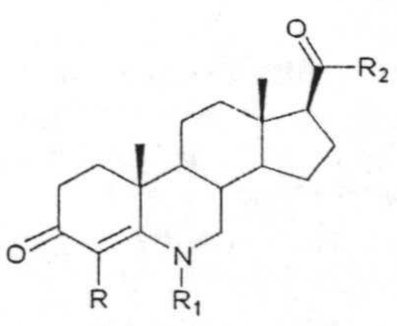
Ácidos 3-fosfínico y 3-fosfónico esteroidales:
R = H, R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$
R = H, R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$
R = OH, R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$
R = OH, R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$



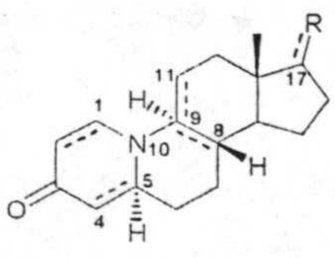
Ácidos 3-fosfínico y 3-fosfónico esteroidales:
R = H, R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$
R = H, R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$
R = OH, R_1 = R_2 = $CH(CH_3)_2$
R = OH, R_1 = H, R_2 = $C(CH_3)_3$



(MK-906) FINASTERIDE

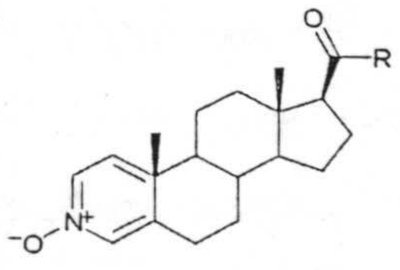


Estructura de 6-azasteroides



Derivados 19-nor-10-azasteroides

R	INSATURACION
=O	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{9,11}$
=O	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{8,9}$
=O	$\Delta^{4,5}$
=O	$\Delta^{1,2}$
=O	-
β-OH	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{9,11}$
β-OH	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{8,9}$
β-OH	$\Delta^{4,5}$
β-CONH-*t*Bu	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{9,11}$
β-CONH-*t*Bu	$\Delta^{4,5}$, $\Delta^{8,9}$
β-CONH-*t*Bu	$\Delta^{4,5}$



Inhibidores 3-piridil-N-óxido esteroidales
R = $N(CH_2CH_3)_2$
R = $NHC(CH_3)_3$

Figura I.7.2. *Estructuras de los inhibidores esteroidales.*

- 19-nor-10-azasteroides: se ha descrito la síntesis de una nueva clase de inhibidores de la enzima 5α-reductasa humana de tipo 1 y tipo 2, que tienen esqueleto de 19-nor-10-azasteroides.[160] Las pruebas biológicas realizadas con este tipo de sustratos indican que la potencia de inhibición depende del sustituyente en C-17 y de la presencia y posición de las instauraciones en los anillos A y C.

- 3-piridil-N-oxido esteroides: se han sintetizado a partir de nortestosterona.

De todos los inhibidores anteriormente mencionados, el 4-azasteroide "finasteride", cuya síntesis fue publicada en 1986 por Rasmusson y colaboradores,[161] es el primer antagonista de la enzima 5α-reductasa clínicamente utilizado para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH). El uso de este producto para el tratamiento de BPH está dirigido al papel que juega la dihidrotestosterona en la etiología de la enfermedad, consiguiéndose de este modo disminuir el volumen de la próstata, incrementar el flujo urinario, mejorar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad. Finasteride es bien absorbido tras administración oral, el máximo de concentración se alcanza al cabo de una o dos horas y la dosis diaria recomendada es de 5 mg una vez al día. Se sabe poco acerca de la posible interacción con otros fármacos, pero parece ser mínima y clínicamente irrelevante.[162]

Se conocen dos isozimas de la 5α-reductasa, tipo 1 (5αR1) y tipo 2 (5αR2); el finasteride inhibe específicamente la isozima 5αR2, su forma intraprostática dominante. La inhibición de la 5αR2 se traduce en reducciones significativas en los niveles prostáticos (superior al 90%) y circulantes (60-80%) de dihidrotestosterona. Mucha de la dihidrotestosterona residual puede deberse a la producción de la isozima 5αR1, que no es inhibida de forma efectiva por finasteride. Por tanto, la combinación de inhibidores de 5αR1 e inhibidores de 5αR2 puede llevar a una disminución de la dihidrotestosterona residual, consiguiendo así un tratamiento clínico más efectivo de la BPH. Más aún, la localización de 5αR1 en las glándulas sebáceas de la piel y la implicación de la dihidrotestosterona en el problema del acné, sugiere que la inhibición de esta isozima puede ser útil también en el abordaje de esta enfermedad. Existen posibles inhibidores de 5αR1 en desarrollo, cuyas estructuras se muestran en la Figura I.7.3.

---

[160] Guarna, A.; Belle, C.; Machetti, F.; Occhiato, E.G.; Payne, A.H.; Cassiani, C.; Comerci, A.; Danza, G.; De Bellis, A.; Dini, S.; Marruchi, A.; Serio, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1112-1129.

[161] Rasmusson, G.H.; Reynolds, G.F.; Steinberg, N.G.; Walton, E.; Patel, G.F.; Liang, T.; Cascieri, M.A.; Cheung, A.H.; Brooks, J.R.; Berman, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2298-2315.

[162] Sudduth, S.L.; Koronkowski, M.J. *Pharmacotheraphy* **1993**, *13*, 309-329.

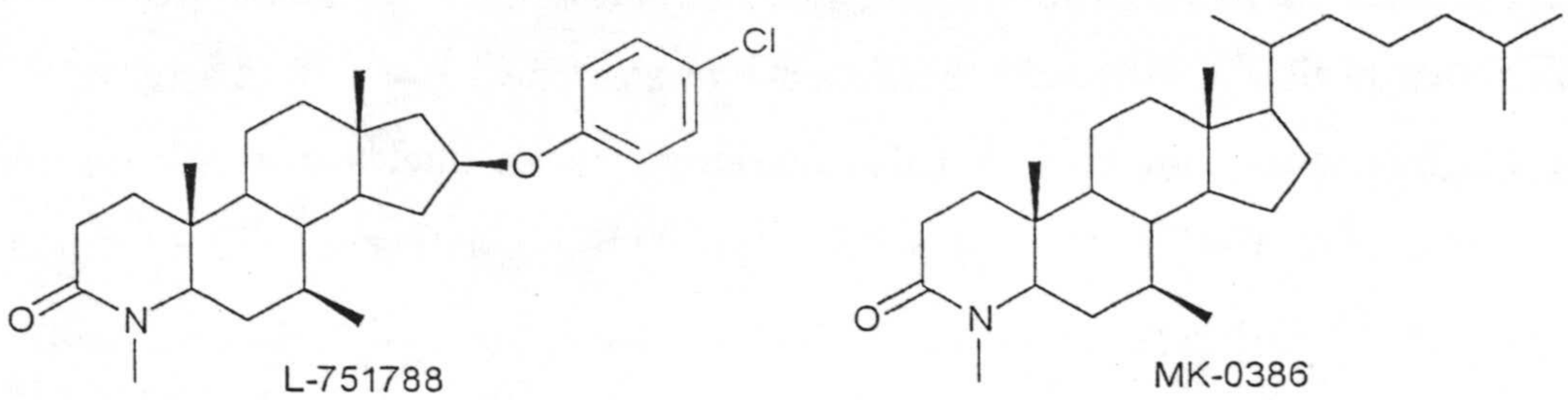


Figura I.7.3. *Estructura de inhibidores de 5αR1 en desarrollo.*

Se han testado, asimismo, análogos de finasteride para el tratamiento de BPH. Todos ellos son 4-azasteroides con la excepción de epristeride. Cabe señalar que se ha llevado a cabo un estudio de las diferentes estrategias cromatográficas para la determinación de estos productos en fluidos biológicos.[163]

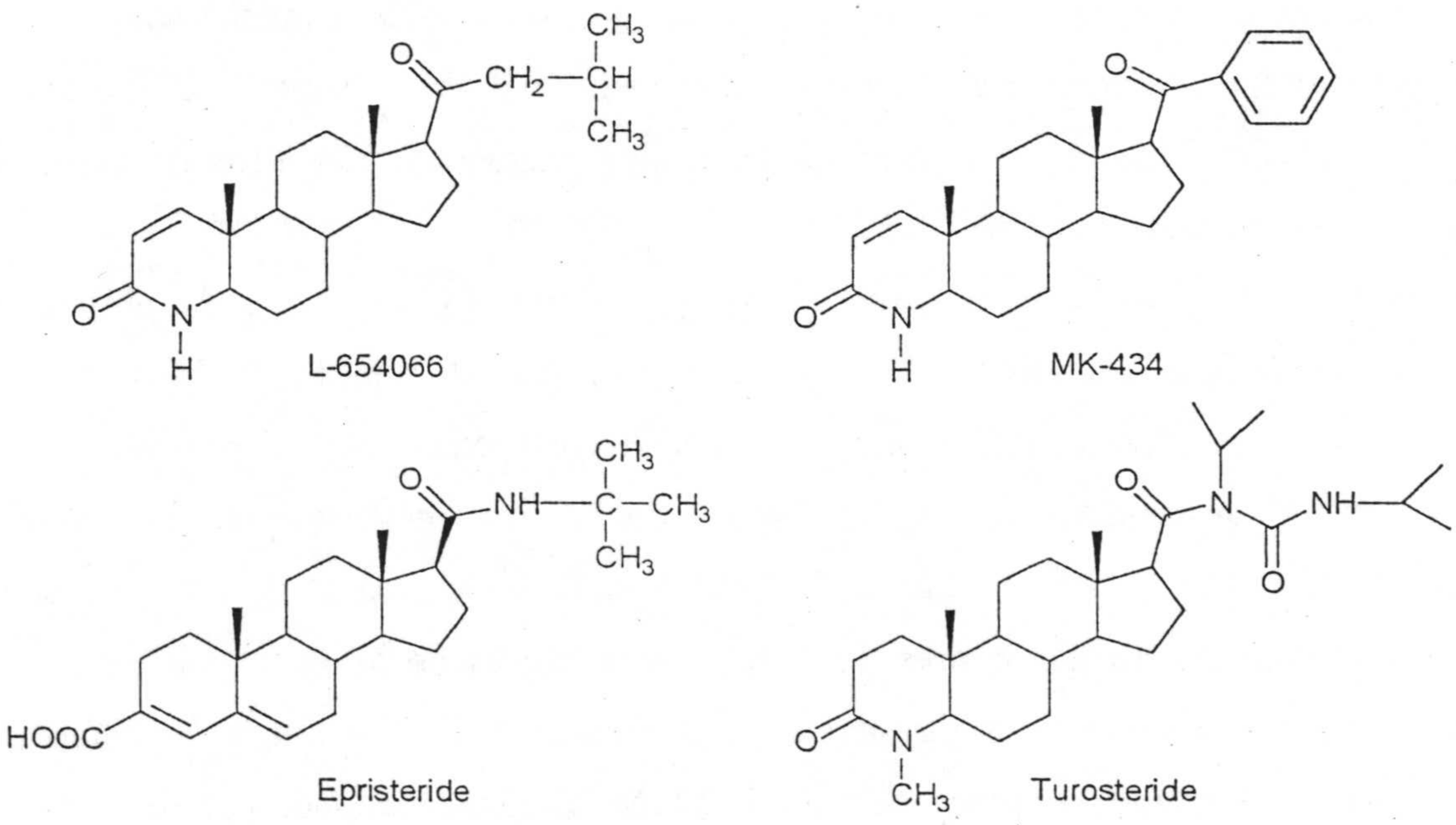


Figura I.7.15. *Estructura de análogos de finasteride.*

El finasteride y sus análogos se utilizan también para el tratamiento de diferentes enfermedades cuyo responsable es la dihidrotestosterona, como son la alopecia androgenética

---

[163] Macek, J. *Journal of Cromatography B* **2001**, *764*, 207-215.

(pérdida de pelo masculina), el hirsutismo femenino,[164] los desórdenes de la piel[165] (acné, seborrea) y la hematuria asociada a la hiperplasia prostática benigna.[166]

En cuanto a la síntesis de estos compuestos, la construcción del sistema 4-aza ó 6-aza se lleva a cabo en dos pasos consecutivos a partir de la cetona correspondiente:

a) Oximación: la formación de la oxima tiene lugar, generalmente, mediante el tratamiento de un cetoderivado con hidroxilamina hidrocloruro y acetato sódico en etanol.[167]

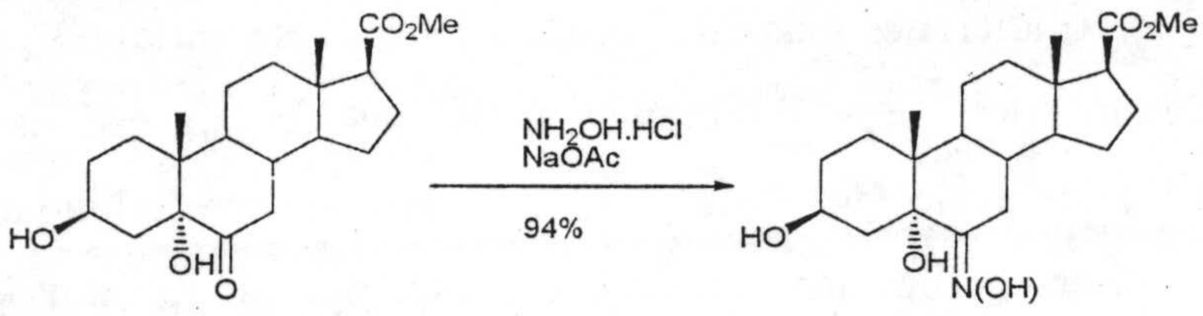


Figura I.7.4. *Reacción de oximación.*

También se pueden obtener oximas sustituidas empleando hidroxilaminas adecuadas,[168] tal y como se muestra en la Figura I.7.5.

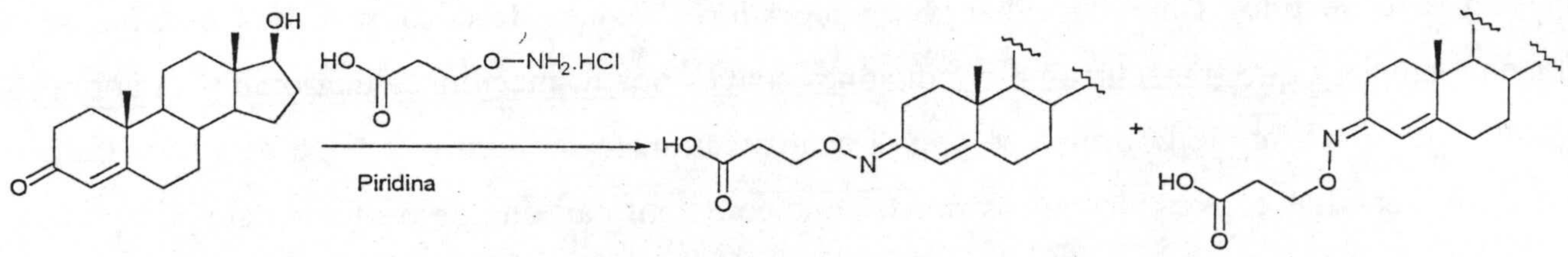


Figura I.7.5. *Formación de una oxima sustituida.*

b) Trasposición de Beckmann: se produce la rotura de un enlace carbono-carbono y la formación de una unión carbono-nitrógeno en una sola reacción.[169]

---

[164] Ünlühzarc, K.U.; Everest, H.; Bayram, F.; Keleştimur, F. *Fertility and Sterility* **2002**, *78*, 1331-1333.
[165] Ranjan, M.; Diffley, P.; Stephen, G.; Price, D.; Walton, T.J.; Newton, R.P. *Life Sciences* **2002**, *71*, 115-126; Chen, W.; Zouboulis, C.C.; Orfanos, C.E. *Dermatology* **1996**, *193*, 177-184.
[166] Perimenis, P.; Gyftopoulos, K.; Markou, S.; Barbalias, G. *Urology* **2002**, *59*, 373-377.
[167] Sharp, M.J.; Fang, F.G. *Bioorganic & Medicinal Letters* **1998**, *8*, 3291-3294.
[168] Pouzar, V.; Cerný, I. *Steroids* **1996**, *61*, 89-93.
[169] Jiang, X.; Wang, J.; Hu, J.; Ge, Z.; Hu, Y.; Hu, H.; Covey, D.F. *Steroids* **2001**, *66*, 655-662.

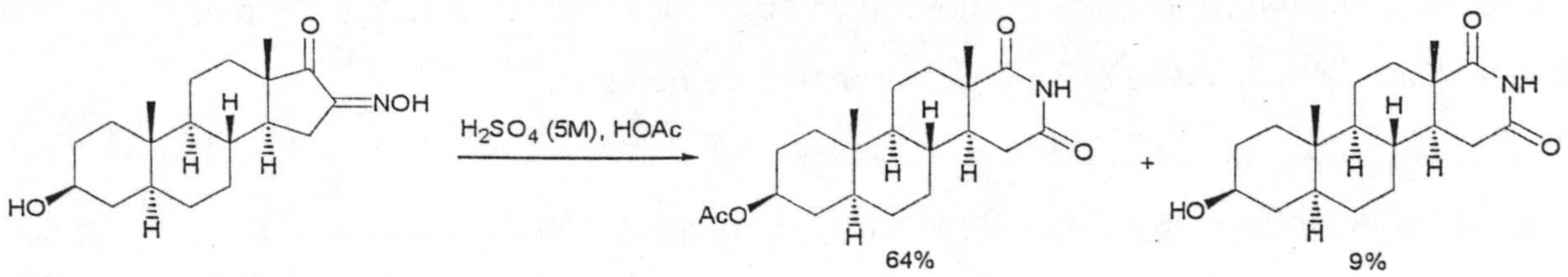


Figura I.7.6. *Trasposición de Beckmann.*

Como se puede observar, esta reacción se ha efectuado en ácido fuerte y medio deshidratante, lo que impide su aplicación a sustratos con grupos sensibles. Por tanto, se hace necesaria una búsqueda de condiciones más suaves, desarrollándose variantes interesantes que se centran en la formación de derivados de oximas activados (como ésteres sulfonatos). Sin embargo, estos métodos tienen la desventaja de la inherente inestabilidad de las oximas activadas, el uso de disolventes bastante tóxicos (por ejemplo la piridina), reactivos caros (reactivo de Mitsunobu), etc.; todo esto dificulta la aplicación a mayor escala de esta reacción.

Si tenemos en cuenta que el paso determinante en la trasposición de Beckmann es la ionización parcial del enlace nitrógeno–oxígeno de la oxima, seguido de la formación del intermedio cíclico de iminio, la estabilización de dicho intermedio positivamente cargado podría conducir a la realización de la trasposición a menor temperatura.

En este sentido, Chandrasekhar y colaboradores[170] han descrito una trasposición de Beckmann simple y que transcurre en condiciones suaves por formación de una oxima en la que el sustituyente es capaz de coordinarse con el centro catiónico en desarrollo. De esta forma, un grupo de oximas fue convertido en los correspondientes etil carbonatos de forma simple y con altos rendimientos (90-99%) por tratamiento con etilcloroformiato en diclorometano y en presencia de 1 equivalente de piridina a temperatura ambiente. A continuación, las etil carbonato oximas reaccionaron con 1 equivalente de trifluoruro de boro dietil eterato en diclorometano a temperatura ambiente, teniendo lugar la trasposición de Beckmann. En la Figura I.7.7 se muestra el hipotético estado de transición (en el que el átomo de oxígeno del grupo alcoxi coordina con el carbono unido al nitrógeno) y las reacciones descritas.

---

[170] Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 5427-5429.

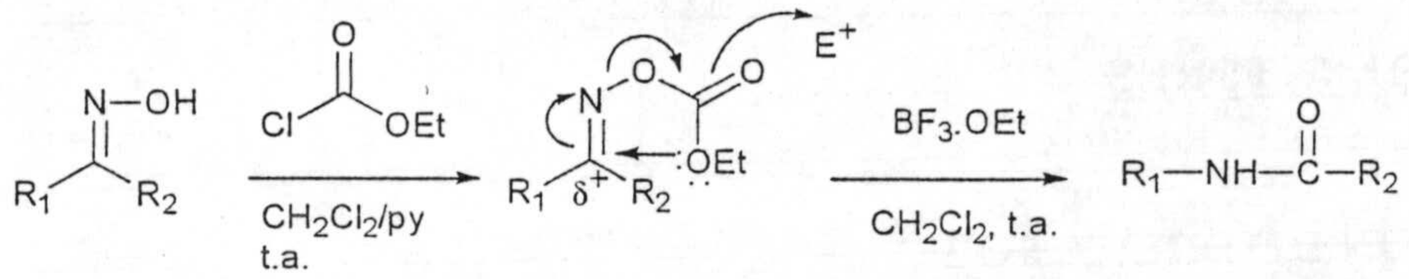


Figura I.7.7. *Formación de etil carbonato oximas y reagrupamiento de Beckmann.*

Siguiendo un planteamiento similar, Ren y colaboradores[171] han estudiado la trasposición de Beckmann en líquidos iónicos, los cuales estabilizan el intermedio catiónico y permiten disminuir la temperatura a la cual tiene lugar la reacción. Así, cuando se utiliza P_2O_5 como catalizador en bmiPF_6 (1-*n*-butil-3-metilimidazoliohexafluorofosfato), la oxima de la ciclohexanona es suavemente transformada en la lactama correspondiente con un alto rendimiento (95%) y a 75°C. Se ha comprobado, asimismo, que el aumento de la temperatura y la disminución del tiempo de reacción no conduce a mejoras significativas del rendimiento, que sigue siendo del 95%. Cuando se utiliza el Reactivo de Eaton (7.7% P_2O_5 en ácido metanosulfónico) se obtienen resultados similares (99%).

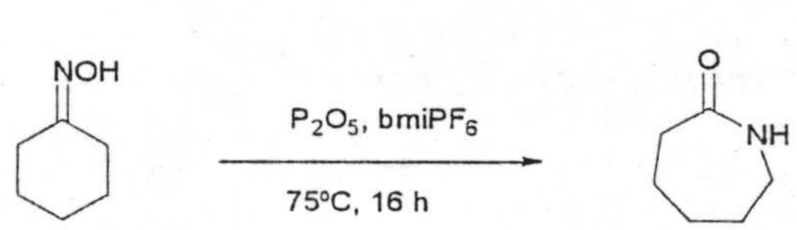


Figura I.7.8. *Trasposición de Beckmann en líquidos iónicos.*

Es interesante señalar, que es esencial en esta reacción que el líquido iónico esté muy seco, ya que el agua disminuye la acidez del medio (por solvatación del protón ácido) y aumenta la proporción de la reacción competitiva de hidrólisis de la oxima. Por este motivo, el líquido iónico bmiPF_4 es menos recomendable para llevar a cabo esta reacción, ya que es más miscible con agua; es necesario secarlo azeotrópicamente con tolueno tres veces para que de un rendimiento del 66%.

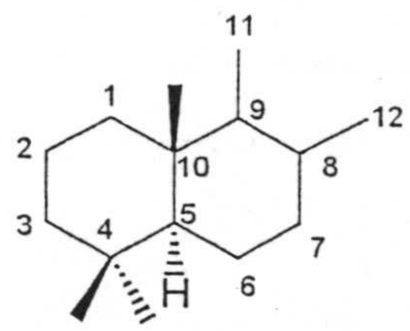
---

[171] Ren, R.X.; Zueva, L.D.; Ou, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8441-8443.

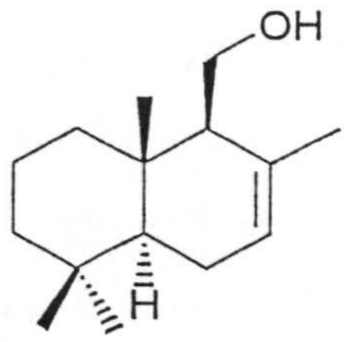
I.8. OBTENCIÓN Y APLICACIONES DE SINTONES QUIRALES DE COMPUESTOS DRIMÁNICOS DE INTERÉS

I.8.1. OBTENCIÓN DE DRIMANOS

Los drimanos son productos sesquiterpénicos naturales con estructura de biciclofarnesano. El primer drimano conocido, drimenol, fue aislado por Appel y colaboradores en 1948 de la corteza de *Drimys wintery Forst.*[172] La estructura y configuración absoluta de este compuesto fueron elucidadas en 1956,[173] siendo también el primer sesquiterpeno cuya configuración absoluta del sistema anular A-B, típica de muchos di- y triterpenos, se asignaba inequívocamente.



Esqueleto de drimano



Drimenol

Fig. I.8.1. *Estructura general de los drimanos y de drimenol.*

Debido a la actividad antiapetente,[174] antimicrobiana,[175] citotóxica,[174] reguladora del crecimiento,[176] moluscicida,[177] inhibidora de la hemolisis[178] o gástricoprotectora[179] de algunos sesquiterpenos drimánicos, se ha estimulado enormemente el desarrollo de rutas sintéticas generales para la obtención de esta clase de compuestos, cuya síntesis total es necesaria, puesto que sólo se consiguen, en la mayoría de los casos, pequeñas cantidades de sus fuentes naturales. Durante las aproximaciones sintéticas hacia drimanos se han generado muchos intermedios con este tipo de estructura, que ha proporcionado información acerca de los grupos funcionales responsables de la actividad, lo cual puede conducir al descubrimiento de compuestos simples

---

[172] Appel, H.H.; Brooks, C.J.V.; Overton, K.H. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3322.
[173] Appel, H.H.; Rotman, B.; Thorton, F. *Scientia* **1956**, *23*, 19.
[174] Breek, T.A.; De Groot, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 513; Ley, S.V.; Toogood, P.L. *Chem. Brit.* **1990**, 31.
[175] Anke, H.; Sterner, O. *Planta Med.* **1991**, *57*, 344.
[176] Asakawa, Y.; Dawson, G.W.; Griffiths, D.C.; Lallemand, J.Y.; Ley, S.V.; Mori, K.; Mudd, A.; Pezechk-Leclaire, M.; Pickett, J.A.; Watanabe, H.; Woodcock, C.M.; Zhong-Ning, Z. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 1845.
[177] Marston, A.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 639.
[178] Fukuyama, Y.; Sato, T.; Asakawa, Y.; Takemoto, T. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2895.
[179] Matsuda, H.; Pongpiriyadacha, Y.; Morikawa, T.; Kashima, Y.; Nakano, K.; Yoshikawa, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 477-482.

biológicamente activos. Así, se ha comprobado que cuando aparece una agrupación 1,4-dicarbonílica, como es el caso de poligodial, warburganal, cinamodial o muzigadial entre otros, se presentan diferentes actividades biológicas: antiapetente,[180] antibiótica,[181] antifúngica[180] o antitumoral.[182]

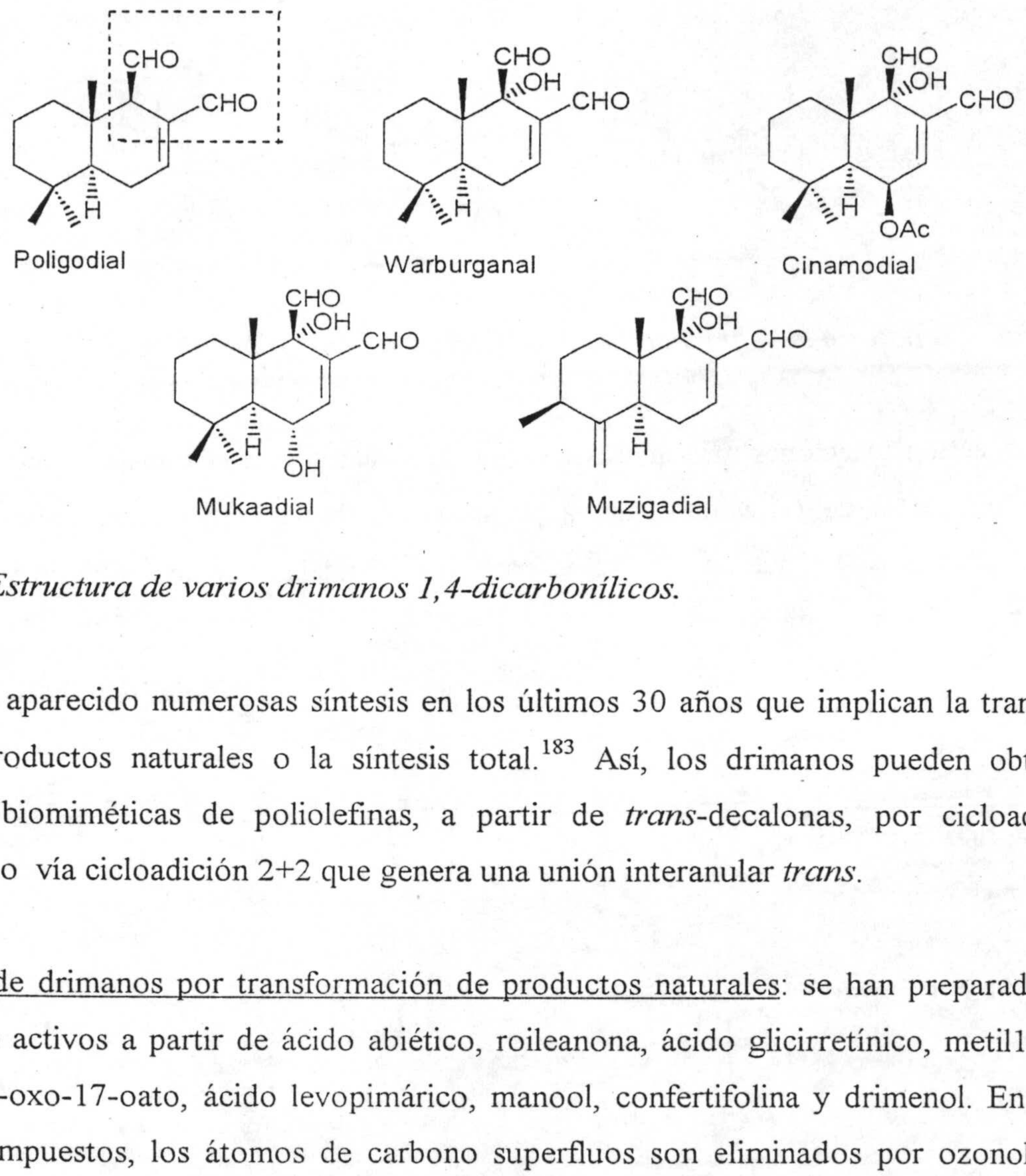


Fig. I.8.2. *Estructura de varios drimanos 1,4-dicarbonílicos.*

Han aparecido numerosas síntesis en los últimos 30 años que implican la transformación de otros productos naturales o la síntesis total.[183] Así, los drimanos pueden obtenerse por ciclaciones biomiméticas de poliolefinas, a partir de *trans*-decalonas, por cicloadiciones de Diels-Alder o vía cicloadición 2+2 que genera una unión interanular *trans*.

a) Síntesis de drimanos por transformación de productos naturales: se han preparado drimanos ópticamente activos a partir de ácido abiético, roileanona, ácido glicirretínico, metil14,15-dinor-7-labden-13-oxo-17-oato, ácido levopimárico, manool, confertifolina y drimenol. En la mayoría de estos compuestos, los átomos de carbono superfluos son eliminados por ozonolisis en una etapa adecuada de la síntesis total.

---

[180] Kubo, I.; Miura, I.; Pettei, M.J.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *52*, 4553.
[181] Jalali-Naini, M.; Guillern, D.; Lallemand, J.I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *39*, 749.
[182] Jalali-Naini, M.; Boussac, C.G.; Lemaitre, P.; Larcheveque, M.; Guillern, D.; Lallemand, J.I. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2995.
[183] Jansen, B.J.M.; De Groot, A. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 319-337.

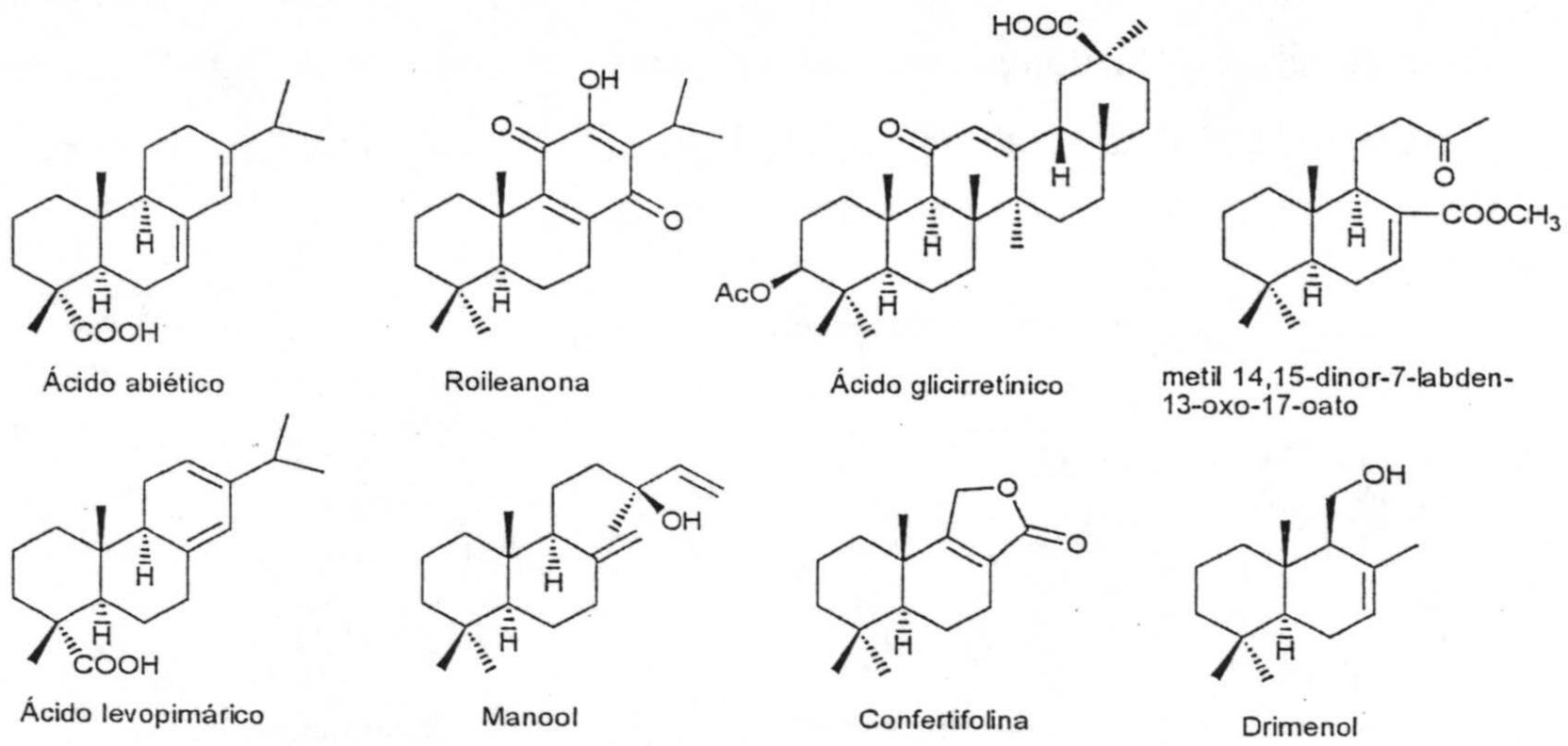


Fig. I.8.3. Productos naturales de partida para la obtención de drimanos.

La secuencia de reacciones más interesante por su similitud con el trabajo expuesto en esta Memoria es la obtención de (-)-warburganal a partir de un derivado de ácido glicirretínico, ya comentada en el apartado I.4 y que no ha sido descrita en profundidad por una publicación posterior en la que se ofrezcan datos completos.

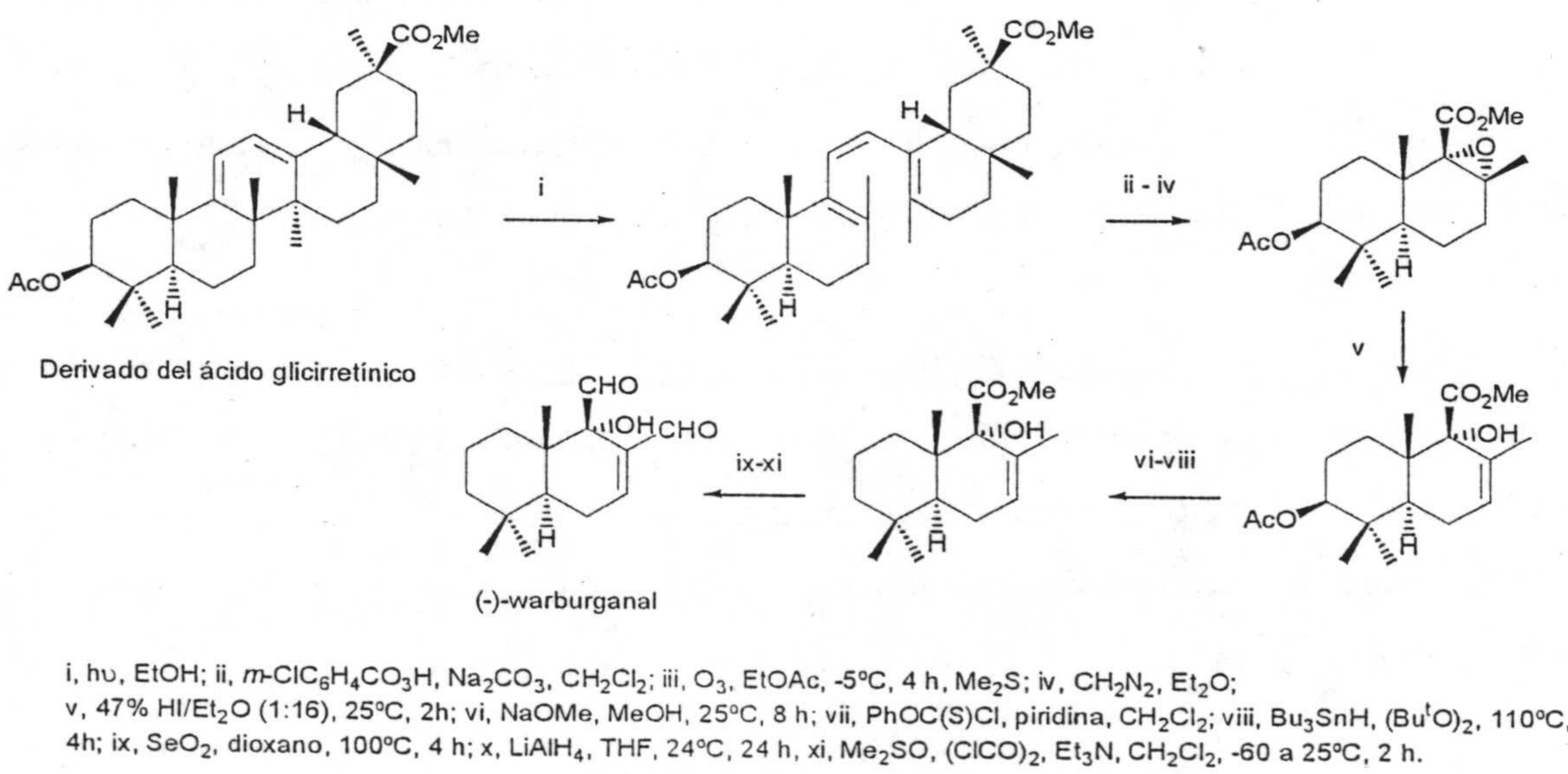


Fig. I.8.4. Síntesis de (-)-warburganal a partir de un derivado de ácido glicirretínico.

b) <u>Síntesis de drimanos por ciclaciones biomiméticas de poliolefinas</u>: la ciclación biomimética de polienos acíclicos o epóxidos de polienos supone una ruta sintética elegante de sesquiterpenos

del tipo de biciclofarnesol. Los materiales de partida son linalool, β-ionona, ácido *mono*-ciclofarnésico, ácido farnésico y farnesol.

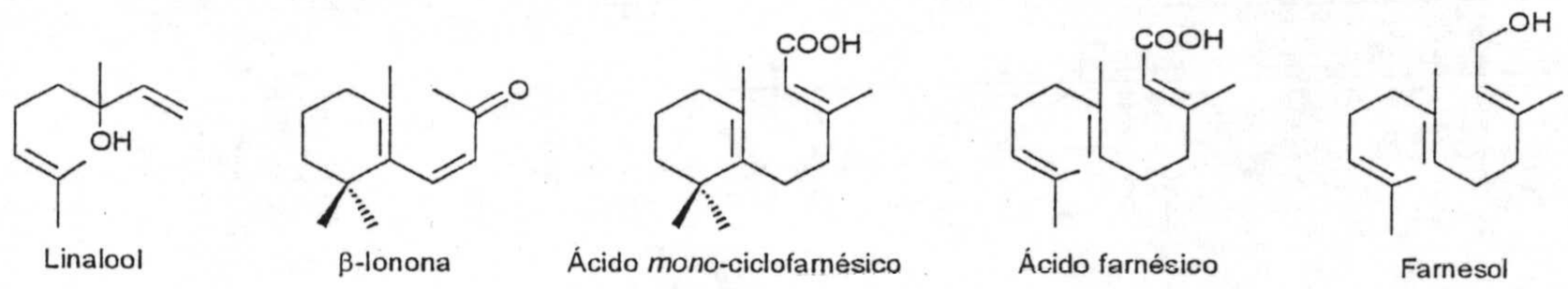


Fig. I.8.5. *Estructura de los productos de partida para la síntesis de drimanos.*

Kitahara y colaboradores[184] han sintetizado varios drimanos partiendo de ácido mono-ciclofarnésico, obtenido del ácido farnésico por ciclación catalizada por ácido. La fotooxidación de metil drimenato y posterior ciclación del producto resultante conduce a la drimenina. Por reducción y posterior oxidación se llega a la lactona cinamolida, que se convierte en poligodial tras varios pasos.

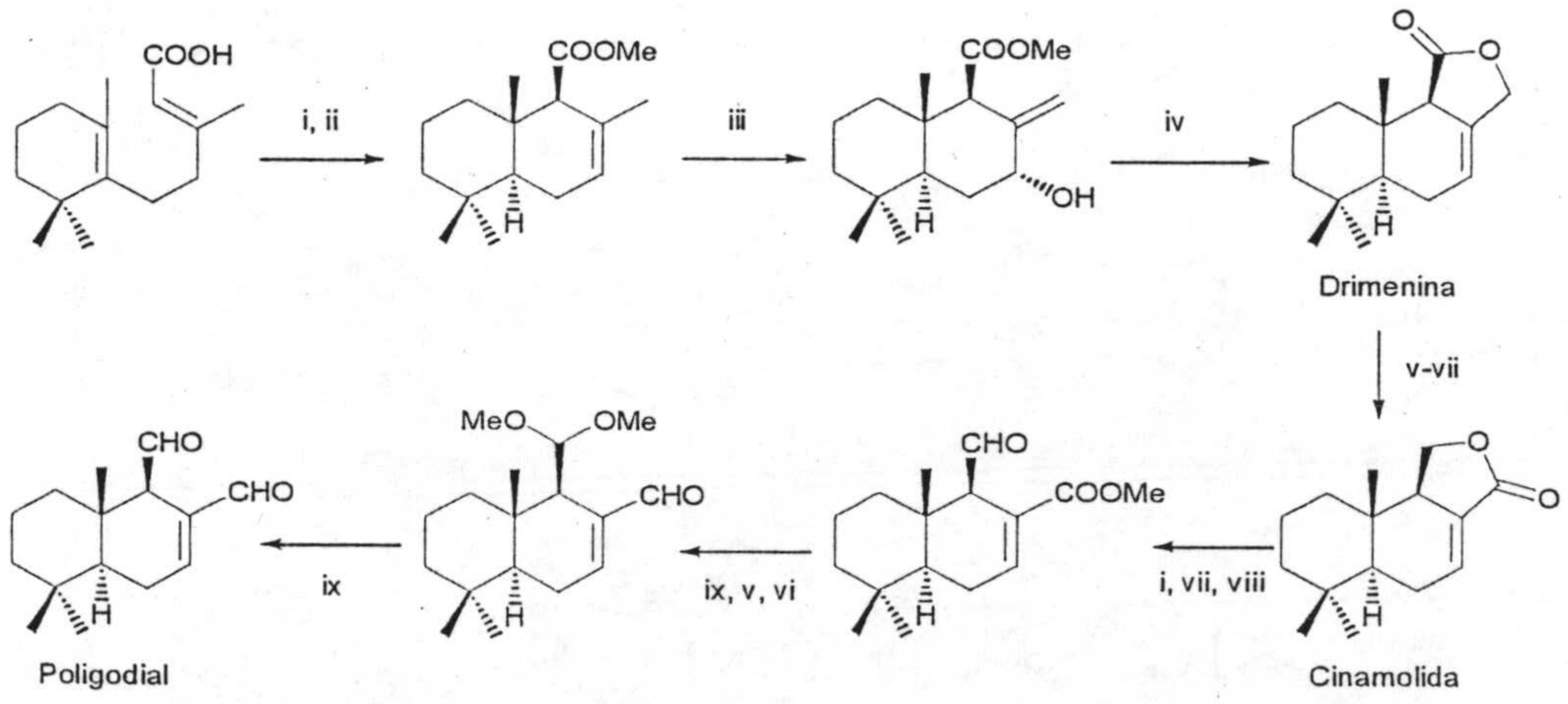


Fig. I.8.6. *Síntesis de drimanos a partir de ácido mono-ciclofarnésico.*

c) <u>Síntesis de drimanos a partir de *trans*-decalonas</u>: las estrategias sintéticas se basan en una reacción de formilación para introducir el átomo de C-12 requerido y la adición nucleofílica de

---

[184] Kitahara, Y.; Kato, T.; Kanno, S. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 2397; Kanno, S; Kato, T.; Kitihara, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 1257; Kitihara, Y.; Kato, T.; Suzuki, T.; Kanno, S.; Tanemura, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 342; Suzuki, T.; Tanemura, M.; Kato, T.; Kitihara, Y. *Bull. Soc. Chem. Japan* **1970**, *43*, 1268; Yanagawa, H.; Kato, T.; Kitihara, Y. *Synthesis* **1970**, 257; Kato, T.; Suzuki, T.; Tanemura, M.; Kumanireng, A.S.; Otoitani, N.; Kitihara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1961; Kato, T.; Iida, T.; Suzuki, T.; Kitihara, Y.; Overton, K.H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4257.

un reactivo apropiado a la función ceto en C-9; de este modo se completa el esqueleto de drimano. En este caso se parte de una trimetildecalona y derivados.

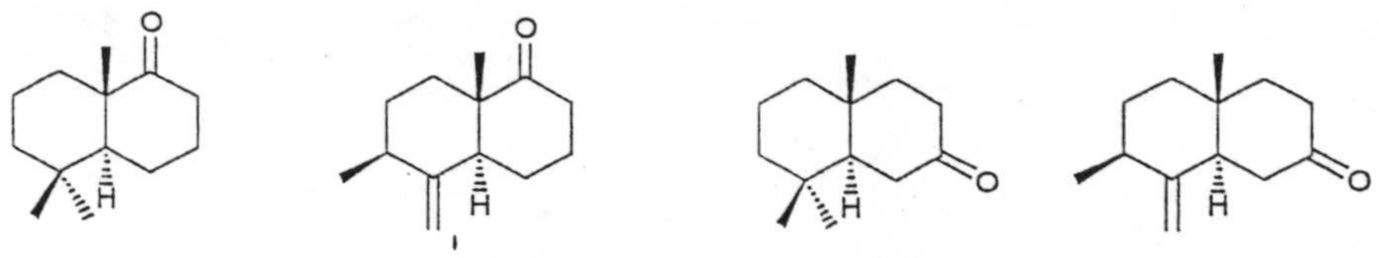
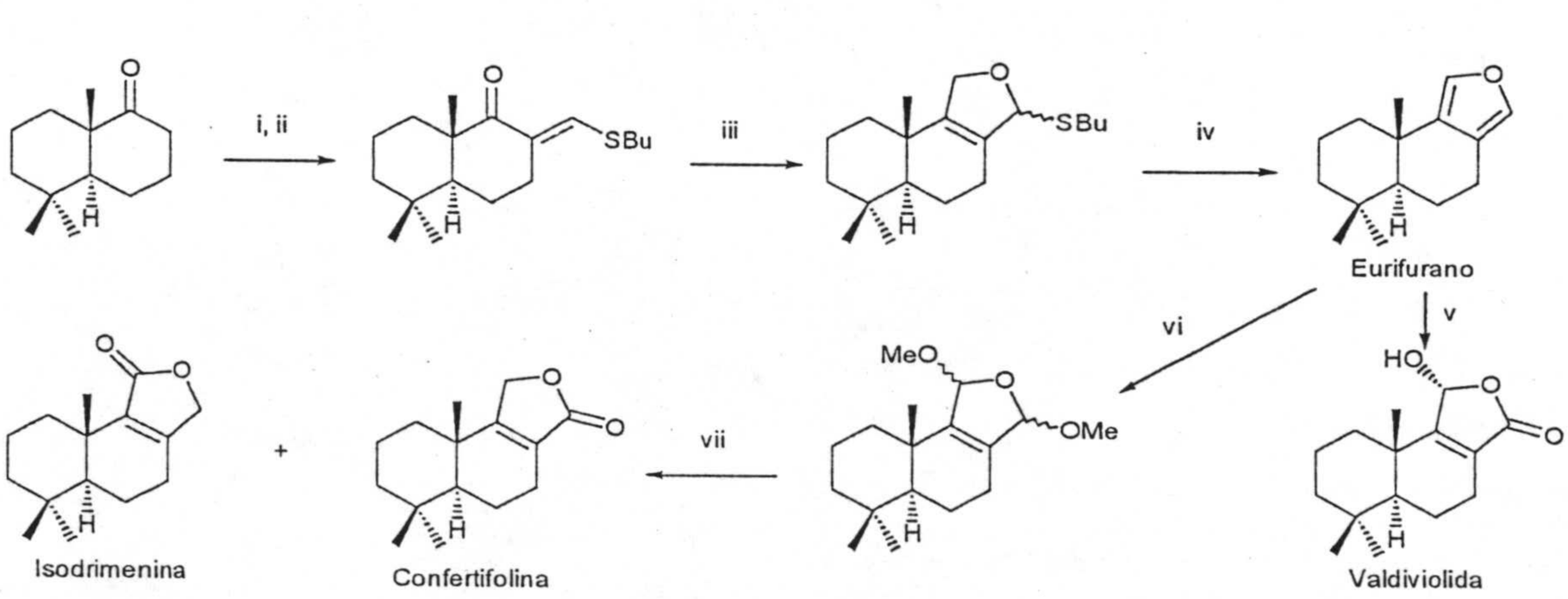


Fig. I.8.5. *Estructura de la trimetildecalona y derivados.*

Spencer y colaboradores[185] han sintetizado eurifurano a partir de la trimetildecalona mencionada. Dicha decalona es transformada en un derivado n-butiltiometileno, cuyo tratamiento con metiluro de trimetilsulfonio genera, vía reagrupamiento del epóxido intermedio, dihidrofurano el cual, por acción de sulfato de mercurio (II) se transforma en eurifurano. La fotooxigenación de este producto conduce a valdiviolida en un 60%, así como al isómero no natural 11β-hidroxi. La oxidación de eurifurano con bromo en metanol seguida de hidrólisis da lugar a confertifolina con un 75% de rendimiento, junto con el regioisómero isodrimenina en un 10%.



i, HCOOEt, NaH: ii, *n*-BuSH, *p*-TsOH; iii, $(H_3C)_2S{=}CH_2$; iv, $HgSO_4$; v, O_2, hυ, eosina; vi, Br_2, MeOH; vii, H_2O, H^+.

Fig. I.8.8. Síntesis de eurifurano y varios derivados a partir de una trimetildecalona.

d) Síntesis de drimanos por ciclaciones de Diels-Alder: para este tipo de reacciones se utilizan como productos de partida varios 1-vinil-2,6,6-trimetilciclohex-1-enos, cuyas estructuras se muestran en la siguiente figura.

---

[185] Garst, M.E.; Spencer, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, *95*, 250.

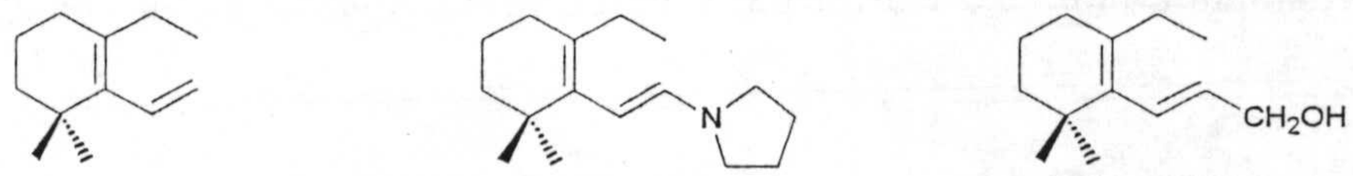


Fig. I.8.9. *Estructura de los productos de partida para las ciclaciones de Diels-Alder.*

Ley y colaboradores[186] han descrito la síntesis de varios drimanos (cinamolida, poligodial, isodrimeninol, drimenina y warburganal) por ciclación de Diels-Alder de un dieno adecuado con acetilendicarboxilato de dimetilo. El producto así obtenido es hidrogenado en condiciones de isomerización y reducido posteriormente para generar un diol drimánico, el cual sirve de producto de partida para la síntesis de los drimanos mencionados.

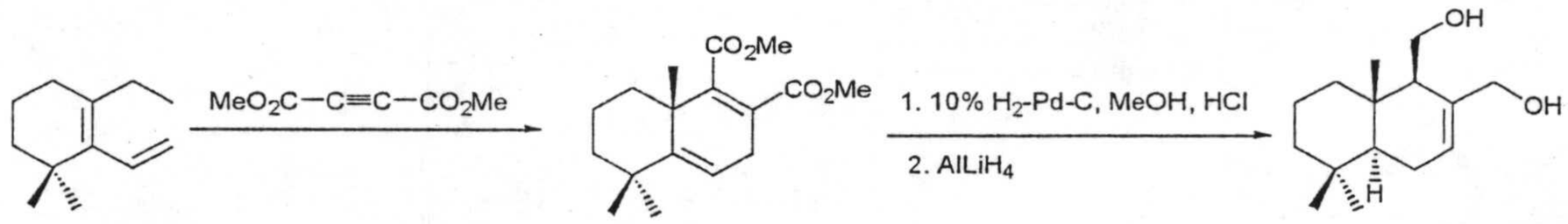


Fig. I.8.10. *Obtención del diol drimánico.*

La elección de los reactivos oxidantes adecuados permitió, en muchos casos, evitar el uso de grupos protectores.

Como se puede observar en la Figura I.8.11., la lactona cinamolida puede ser obtenida directamente del diol drimánico con manganato de bario o bien con el Reactivo de Fetizon (Ag_2CO_3/Celita), que es una opción más cara, aunque el rendimiento es mayor. El poligodial se genera, con un excelente rendimiento (95%), por tratamiento del diol con el Reactivo de Swern. En cambio, el isodrimenol se obtiene con un rendimiento del 35% con tetrafenilfosfonio tricloruro de rutenio. Para la síntesis de drimenina y warburganal es necesario el uso de grupos protectores. De este modo, por la acción del cloruro de tercbutildimetilsilil se forma un producto monoprotegido, que con el Reactivo de Swern da lugar al aldehído correspondiente; finalmente, se obtiene la drimenina por desprotección del aldehído anterior con fluoruro de tetrabutilamonio y posterior oxidación con PCC. En cambio, para el caso del warburganal se utiliza el grupo acetilo como protector: el diacetato correspondiente es sometido a la acción de dióxido de

---

[186] Hollinshead, D.M.; Howell, S.C.; Ley, S.V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N.M.; Worthington, P.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1579-1589.

selenio, generándose un compuesto con un hidroxilo alílico. A continuación, se desprotege la molécula con carbonato potásico y se oxida con dimetilsulfóxido y anhídrido trifluoroacético; la adición posterior de trietilamina conduce a warburganal con un rendimiento global del 20%.

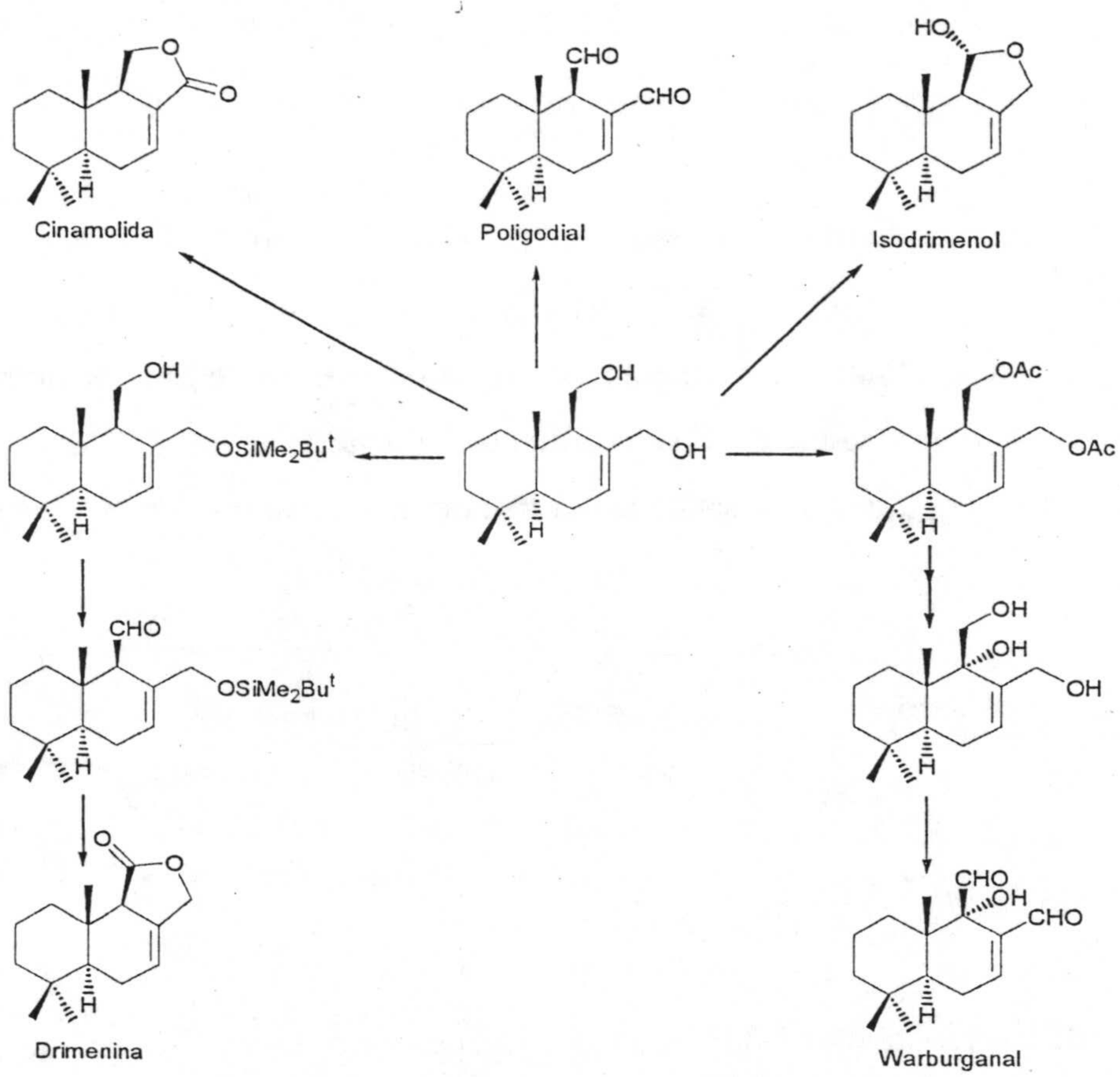


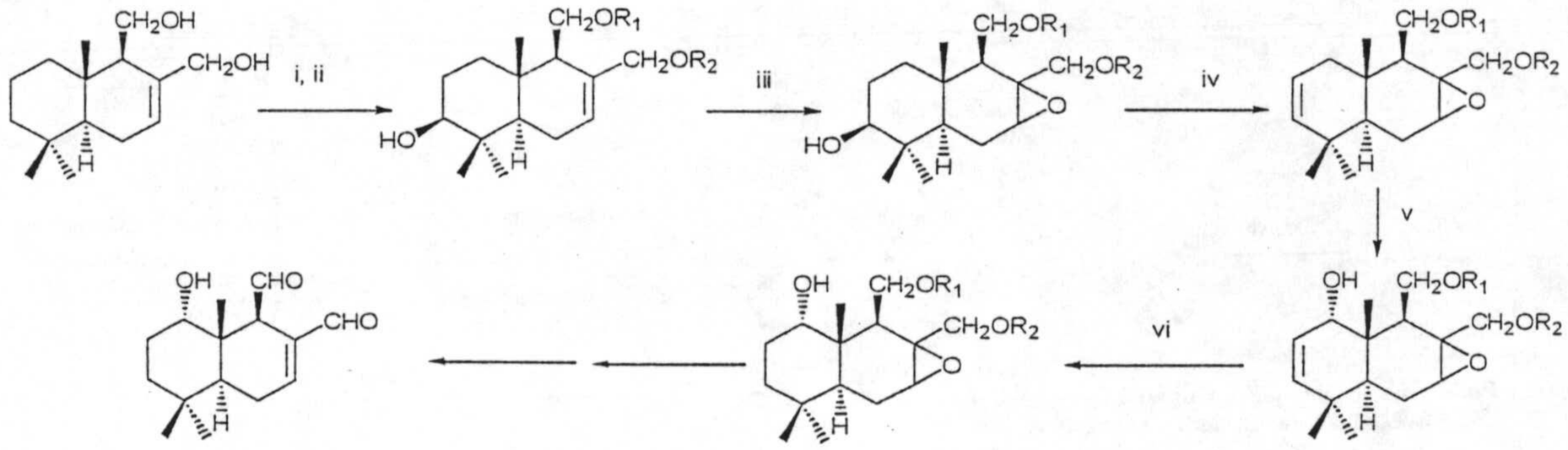
Fig. I.8.11. *Obtención de drimanos a partir del diol drimánico anterior.*

Aranda y colaboradores sintetizaron 1α-hidroxipoligodial,[187] así como 1α-hidroxi-, 1α,11α-dihidroxi- y 1α-acetoxi-11α-hidroxiconfertifolina[188] partiendo del mismo diol drimánico anterior y siguiendo una estrategia de combinación de métodos químicos y microbiológicos.

La incubación del diol drimánico con el hongo filamentoso *Aspergillus niger* produce una hidroxilación del producto de partida en C-3 y disposición β. A continuación, se protege el doble enlace existente y se deshidrata la molécula. Mediante hidroxilación alílica, apertura del epóxido y oxidación se obtiene 1α-hidroxipoligodial.

---

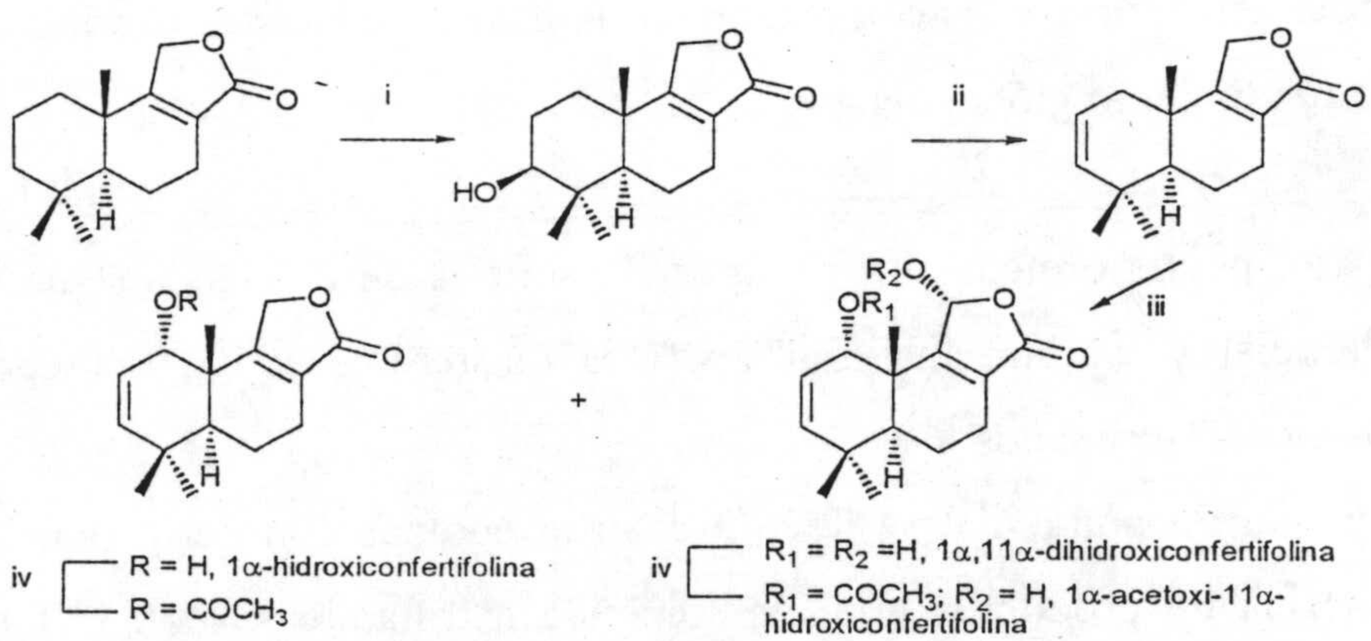
[187] Aranda, G.; Bertranne-Delahaye, M.; Lallemand, J.-Y.; Azerad, R.; Maurs, M.; Cortés, M.; López, J. *J. Mol. Catal:B. Enzymatic* **1998**, *5*, 203-206.
[188] Aranda, G.; Moreno, L.; Cortés, M.; Prangé, T.; Maurs, M.; Azerad, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6051-6056.



i, Hidroxilación microbiológica; ii, DBU, N-acetilimidazol, CH_2Cl_2; iii, AMCPB, CH_2Cl_2; iv, Reacción de Mitsunobu; v, SeO_2, *N*-óxido de piridina; vi, H_2/PtO_2.

Fig. I.8.12. *Obtención de 1α-hidroxipoligodial a partir de un diol drimánico.*

Para la síntesis de los derivados 1α-hidroxi-, 1α,11α-dihidroxi- y 1α-acetoxi-11α-hidroxiconfertifolina se partió de confertifolina, estudiándose la incubación de este producto con varios microorganismos; de todos ellos, *Aspergillus niger* es el que dio mejores resultados.



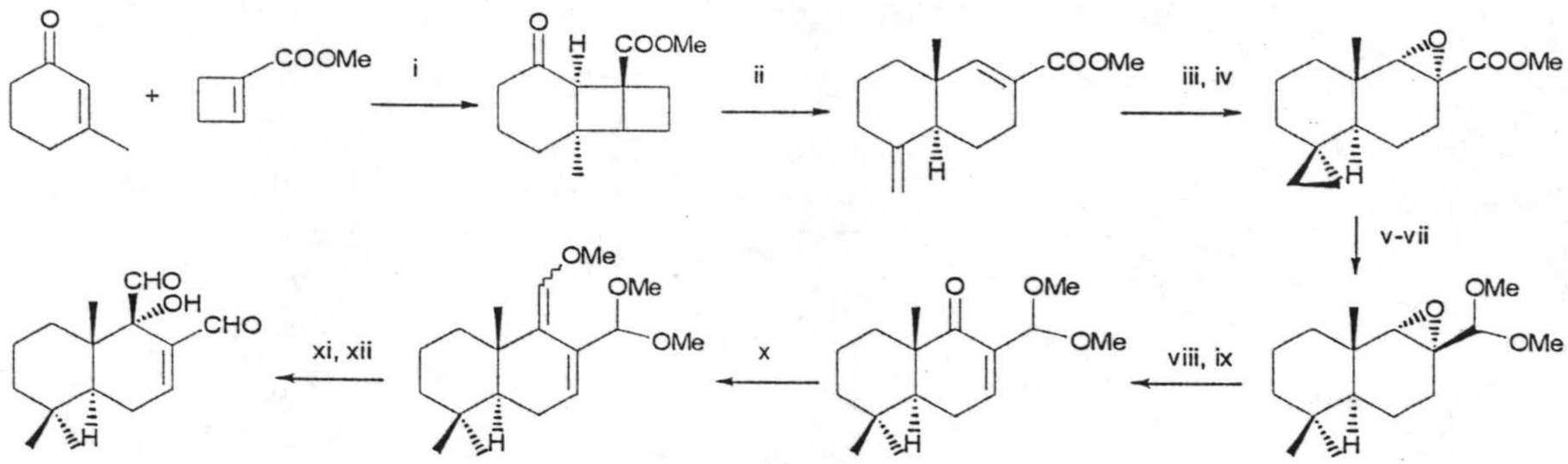
i, Incubación con A. niger; ii, Ph_3P, DEAD, THF; iii SeO_2, NPO, dioxano; iv, Ac_2O, DMAP.

Fig. I.8.13. *Obtención de 1α-hidroxi-, 1α,11α-dihidroxi- y 1α-acetoxi-11α-hidroxiconfertifolina.*

e) Síntesis de drimanos por cicloadición 2+2: Wender y colaboradores[189] han sintetizado una decalina con la unión interanular *trans* de los drimanos mediante este tipo de reacción.

---

[189] Wender, P.A.; Eck, S.L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1871.



i, hυ; ii, Ph_3PCH_2; iii, CH_2I_2, Zn, Cu; iv, 3,5-$(NO_2)_2C_6H_3CO_3H$; v, H_2, PtO_2, HOAc; vi, DIBAH; $HC(OMe)_3$, H^+; viii, MICA; ix, PDC; x, $Ph_2PCHLiOMe$; xi, OsO_4; xii, H_2O, H^+.

Fig. I.8.14. Obtención de warburganal por fotocicloadición [2+2].

La fotocicloadición conduce a un aducto que es convertido en el éster insaturado correspondiente via reacción de Wittig. Los grupos *gem*-dimetilo son introducidos mediante una secuencia de ciclopropanación-hidrogenolisis. La epoxidación del doble enlace C-8/C-9, la conversión de la función éster en un aldehído protegido y la apertura del epóxido anterior conducen a un ceto acetal, que se transforma en un enol éter por tratamiento con exceso de [(difenilfosfino)-metoximetil]litio. Por osmilación e hidrólisis de este producto se obtiene warburganal, con un rendimiento global del 13%.

Se han descrito, posteriormente, otros tipos de síntesis de drimanos. Una de ellas es la semisíntesis de poligodial y warburganal por apertura diastereoselectiva del epóxido de 12-acetoxi-9α y 9β(11)-epoxi-7-drimanos.[190]

Para la obtención de poligodial se llevó a cabo la epoxidación del producto de partida, obteniéndose una mezcla de productos que fue sometida a tratamiento con H_5IO_6 para dar la metilcetona correspondiente. Este último producto generó un dieno por la acción de una lámpara de mercurio de alta presión, que con AMCPB origina una mezcla de epóxidos en distinta proporción por la influencia del metilo de C-10. La apertura diastereoselectiva de estos epóxidos da lugar a los aldehidos con trifluoruro de boro. La reducción con $LiAlH_4$ del compuesto aldehídico en disposición β y posterior oxidación de Swern conducen al poligodial.

---

[190] Urones, J.G.; Marcos, I.S.; Gómez-Pérez, B.; Lithgow, A.M.; Díez, D.; Basabe, P.; Gómez, P.M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3781-3784; Urones, J.G.; Marcos, I.S.; Gómez-Pérez, B.; Díez, D.; Lithgow, A.M.; Gómez, P.M.; Basabe, P.; Garrido, N.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10995-11012.

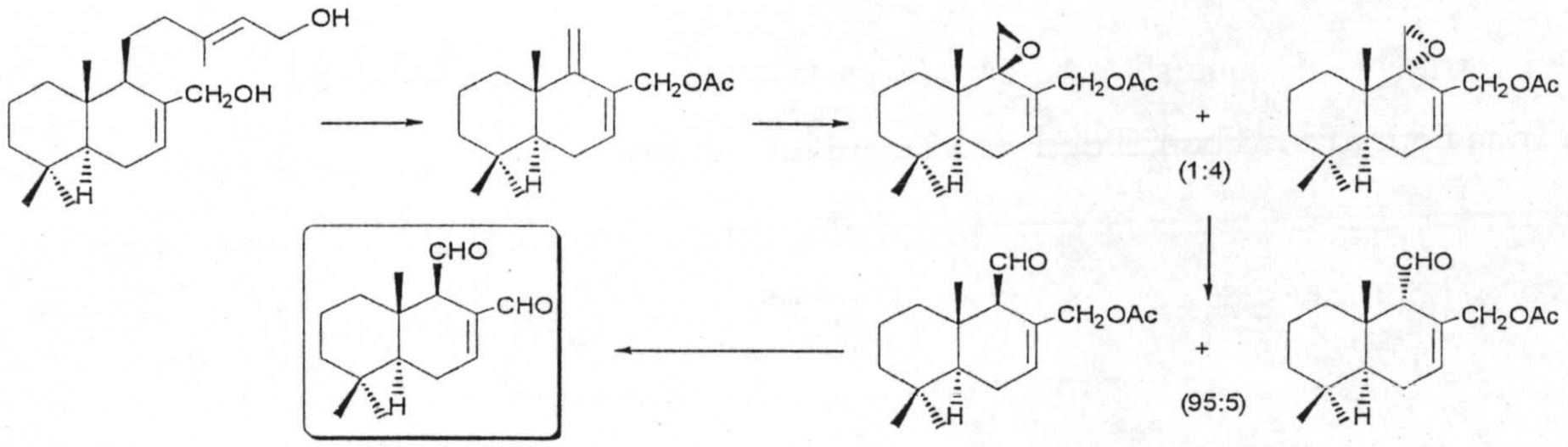


Fig. I.8.15. Obtención de poligodial.

En el caso de warburganal se parte del dieno anteriormente mencionado, que por tratamiento con tetróxido de osmio y N-oxido-N-metilmorfolina da lugar a un diol; la reducción de éste genera un triol, que por oxidación con el Reactivo de Swern origina warburganal.

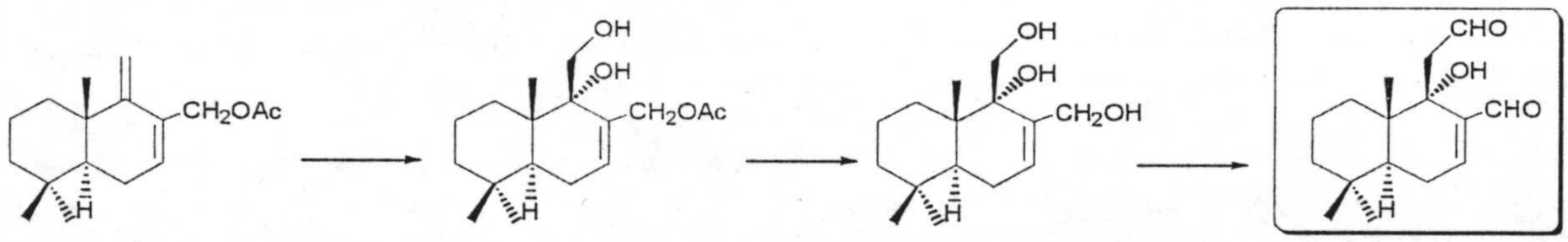


Fig. I.8.16. Obtención de warburganal.

Por otro lado, Barrero y colaboradores[191] han descrito la síntesis de wiedendiol-B (metabolito aislado de la esponja marina *Xestospongia wiedenmayeri*) a partir de (-)-esclareol y (+)-*cis*-abienol. Cabe señalar, que tanto wiedendiol-B como su isómero wiedendiol-A son productos interesantes porque inhiben la proteína de transferencia del colesteril éster y pueden ser útiles, por tanto, para el tratamiento de la ateroesclerosis.

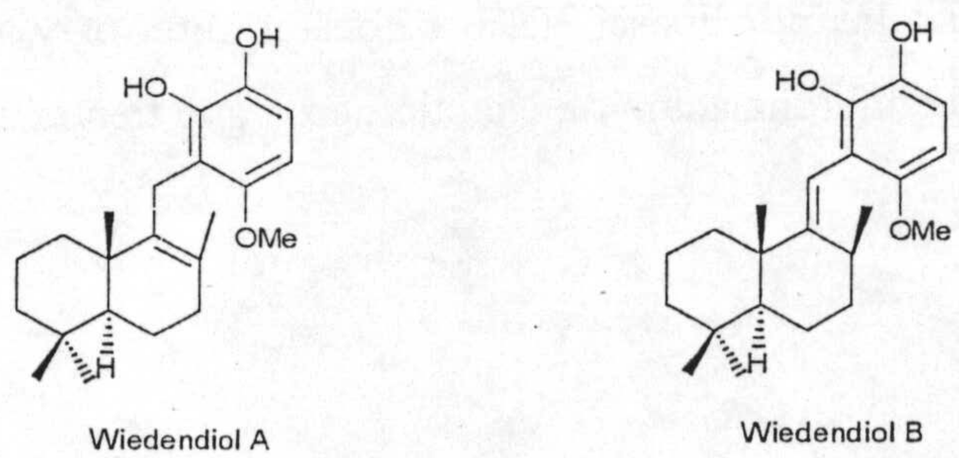


Fig. I.8.17. Estructura de wiedendiol-A y wiedendiol-B.

---

[191] Barrero, A.F.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101-8104.

La estrategia de síntesis está basada en la condensación del aldehído drimánico que se muestra en la figura I.8.18 con el derivado de arillitio adecuado.

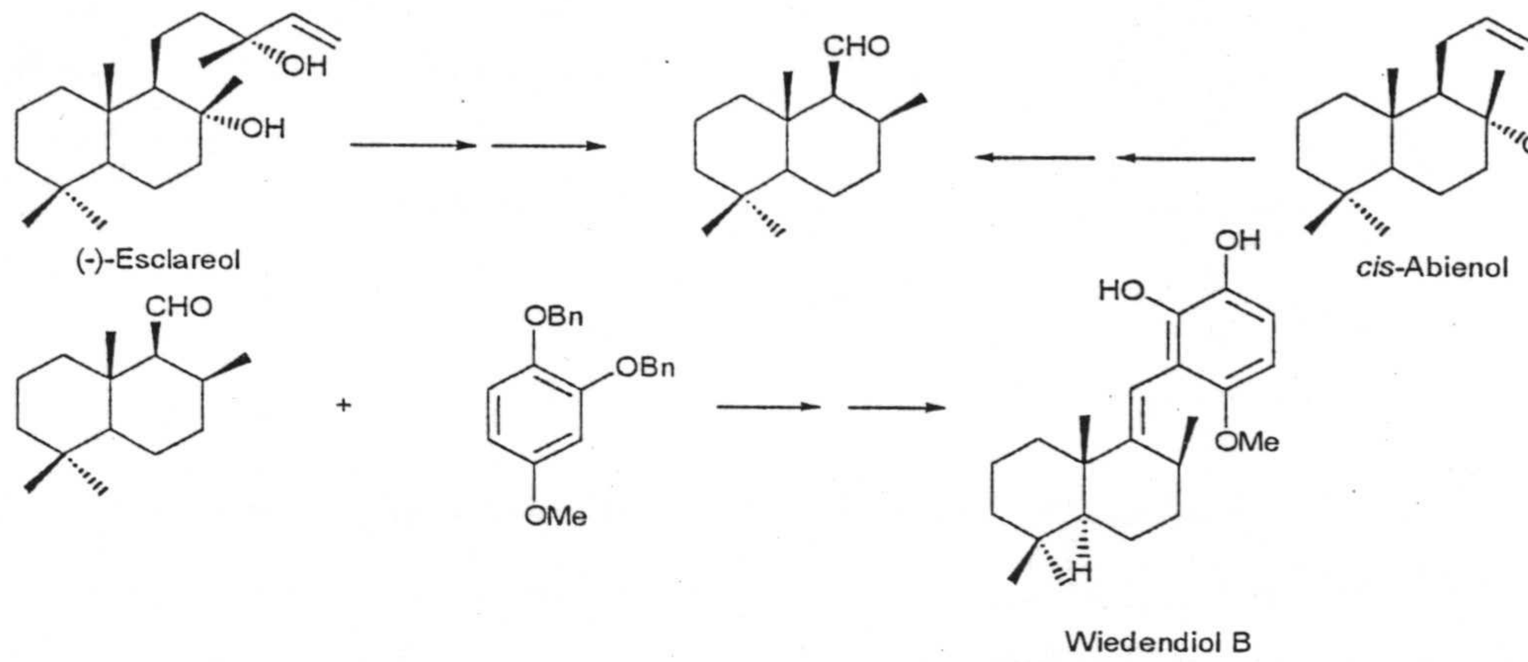


Fig. I.8.18. Síntesis de wiedendiol-B.

Estos mismos autores han llevado a cabo la síntesis de wiedendiol-A siguiendo la misma estrategia.[192]

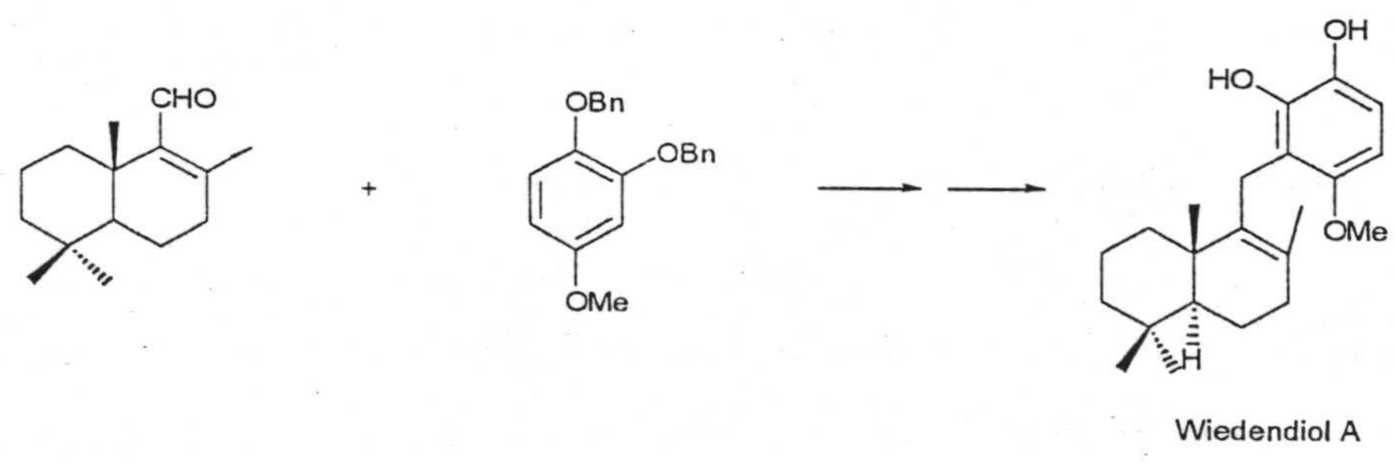


Fig. I.8.19. Síntesis de wiedendiol-A.

Nair y colaboradores[193] han descrito la síntesis de (+)-albicanol y (+)-albicanil acetato a partir de un β-cetoester derivado de la β-ionona, realizando asimismo un interesante estudio de las transesterificaciones catalizadas por lipasas del β-cetoester anterior y algunos derivados en el que se muestra la capacidad de diferenciación de enantiómeros que tienen algunas enzimas.

---

[192] Barrero, A.F.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R *Tetrahedron* 1998, 54, 5635-5650.
[193] Anilkumar, A.T.; Sudhir, U.; Joly, S.; Nair, M.S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1899-1903.

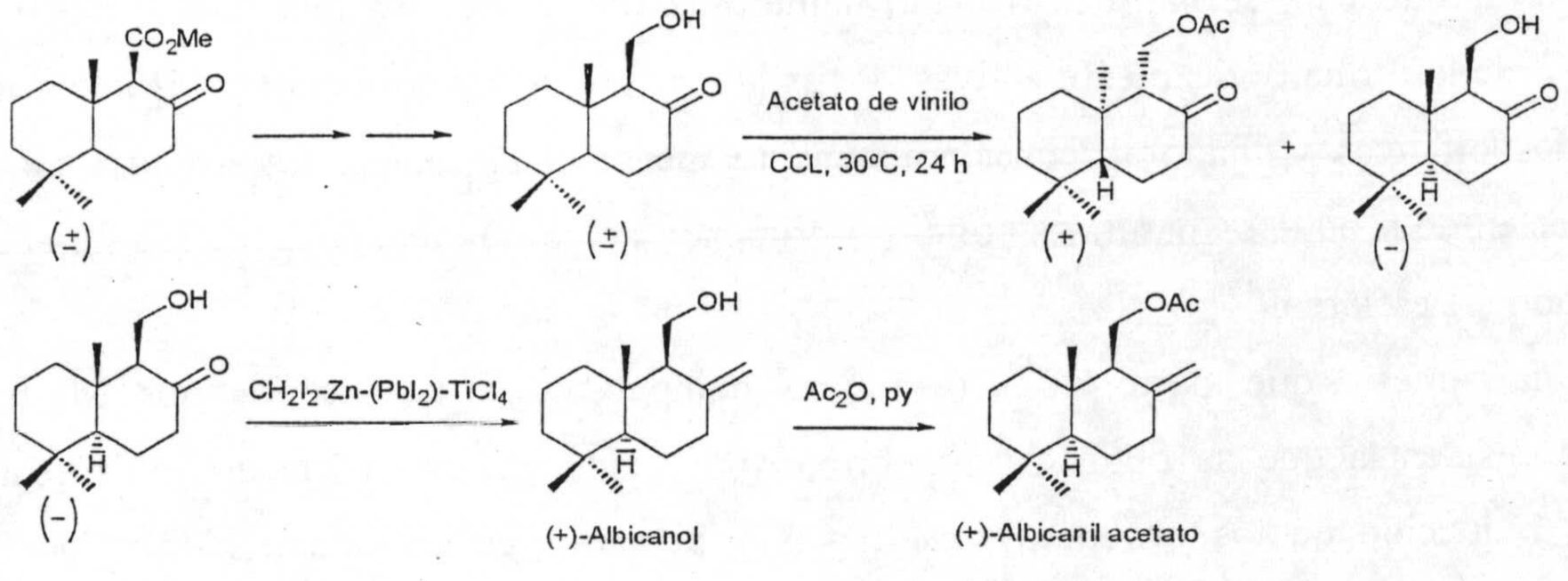


Fig. I.8.20. Síntesis de (+)-albicanol y (+)-albicanil acetato.

Por otro lado, Toshima y colaboradores[194] utilizan este mismo β-cetoester como producto de partida en la síntesis total de los enantiómeros de copalol.

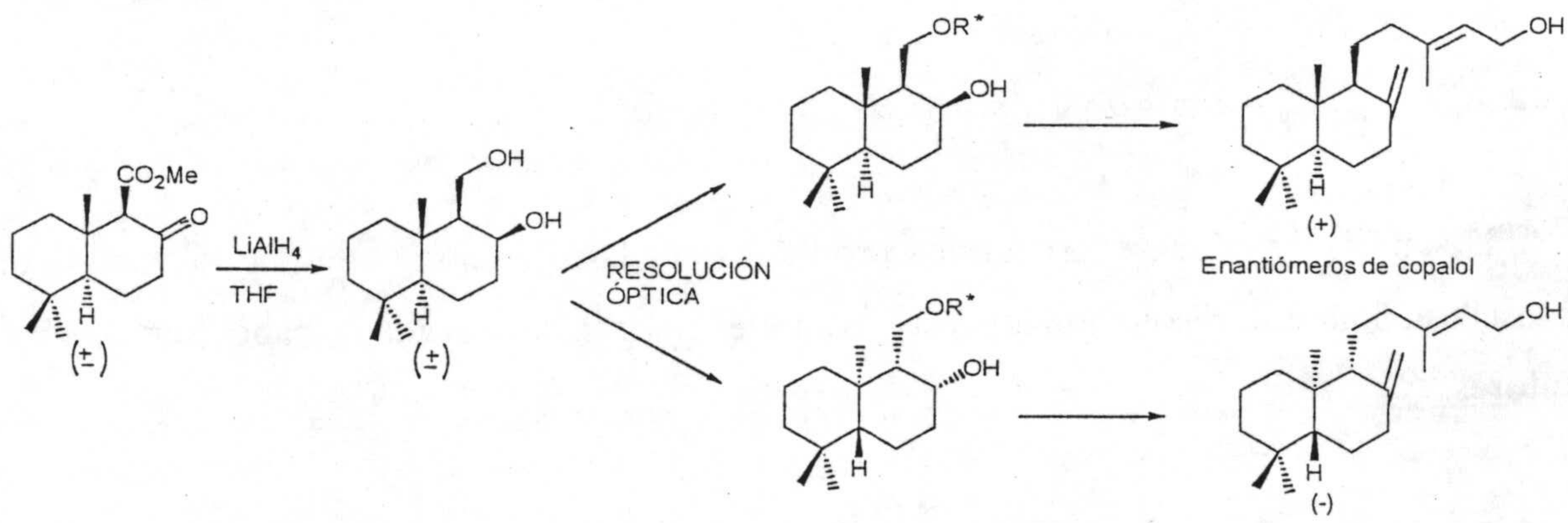


Fig. I.8.21. Síntesis de los enantiómeros de copalol.

I.8.2. SÍNTESIS DE AMBROX

Debido a sus propiedades olfativas y fijadoras únicas,[195] ambrox® constituye hoy día el sustituto comercial más importante del ámbar gris, un metabolito del esperma de ballena cuya utilización está prohibida debido a la protección de esta especie. Este compuesto fue sintetizado por primera vez por Stoll y Hinder en 1950 y no fue hasta mucho después cuando fue descubierto en pequeñísimas cantidades en el ámbar gris, los aceites esenciales de *Cupressus sempervivens L*, *Salvia sclarea* y *Cistus labdaniferus*, así como en el absoluto de *Nicotiana*

---

[194] Toshima, H.; Oikawa, H.; Toyomasu, T.; Sassa, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8443-8450.
[195] Ohloff, G. *The Fragrance of Ambergris*, *Fragrance Chemistry*; Theimer, E.T. Ed., Academic Press: New York, 1982; 535-573.

tabacum. Por todo ello, se han desarrollado numerosas síntesis de esta molécula, ya sea de su racémico o de la forma ópticamente activa, que es la más buscada, ya que el otro isómero posee propiedades olfativas y fijadoras considerablemente menos interesantes. La mayoría de estas síntesis parten de productos naturales como (-)-drimenol, ácido (-)-labdanoico, ácido (-)-abiético y sobre todo (-)-esclareol.[196,197,198]

Una síntesis que parte de este último compuesto es la descrita por Martres y colaboradores, en la que se obtiene (-)-ambrox® por oxidación con tricloruro de rutenio de esclareol, reducción de los productos resultantes y posterior ciclación con hidruro sódico y cloruro de tosilo.

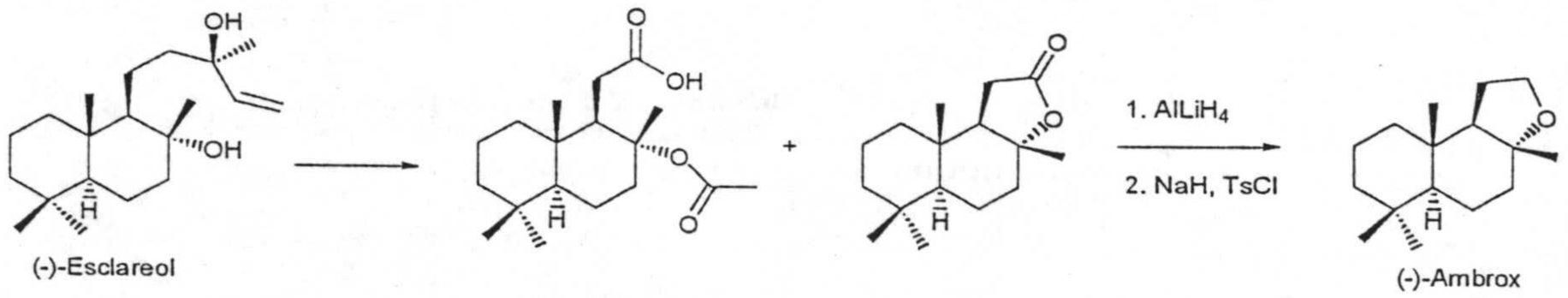


Fig. I.8.22. Síntesis de (-)-ambrox® a partir de (-)-esclareol.

En la síntesis anterior se forman dos productos por la oxidación del esclareol, siendo uno de ellos esclareolida. La resolución de este compuesto ha sido llevada a cabo por Nohira y colaboradores.[199]

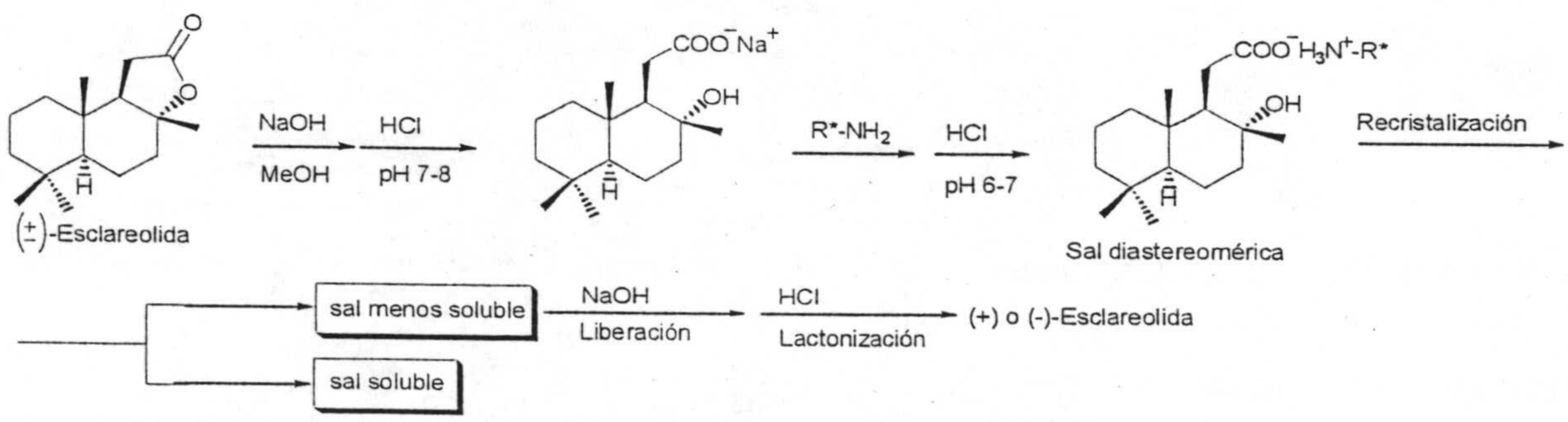


Fig. I.8.23. Resolución de esclareolida.

La pureza enantiomérica de la esclareolida resuelta fue determinada por HPLC equipada con una columna quiral.

---

[196] Decorzant, R.; Vial, C.; Näf, F. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1871-1879.
[197] Coste-Manière, I.C.; Zahra, J.P.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1017-1020.
[198] Martres, P.; Perfetti, P.; Zahra, J.-P.; Waegell, B.; Giraudi, E.; Petrzilka, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 629-632.
[199] Koga, T.; Aoki, Y.; Hirose, T.; Nohira, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3819-3823.

Por otro lado, la síntesis de este compuesto a partir de (+)-cis-abienol ha sido realizada por el grupo de investigación de Barrero.[200] Se exponen varias conversiones, siendo la que muestra la Figura I.8.24 la más eficaz.

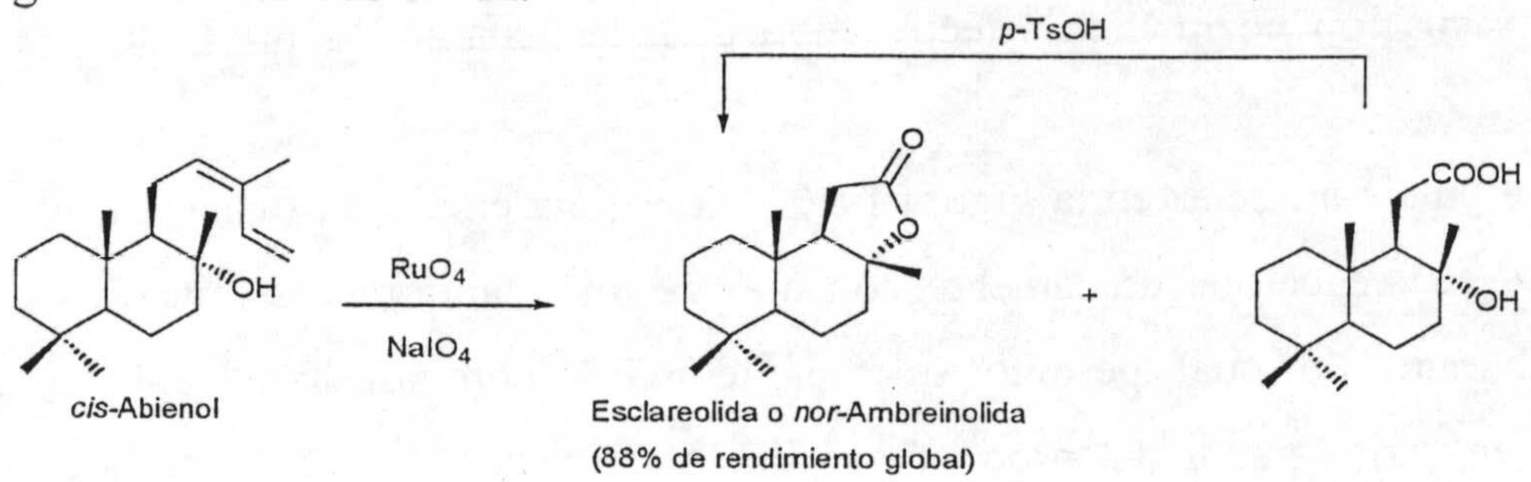


Fig. I.8.24. Síntesis de esclareolida o nor-ambreinolida a partir de (+)-cis-abienol .

La síntesis de Ambrox® ha sido completada también por los autores anteriores, en este caso a partir de ácidos comúnicos.[201]

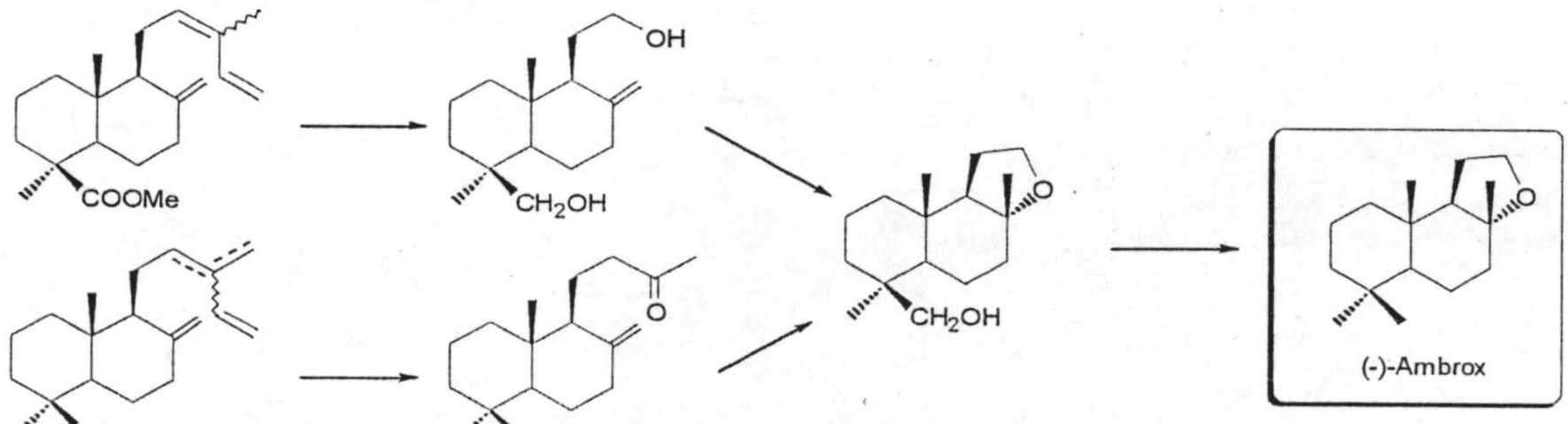


Fig. I.8.25. Síntesis de Ambrox® a partir de ácidos comúnicos.

El ambracetal también posee importantes propiedades olfativas y su síntesis se ha llevado a cabo a partir de la metil cetona anterior.

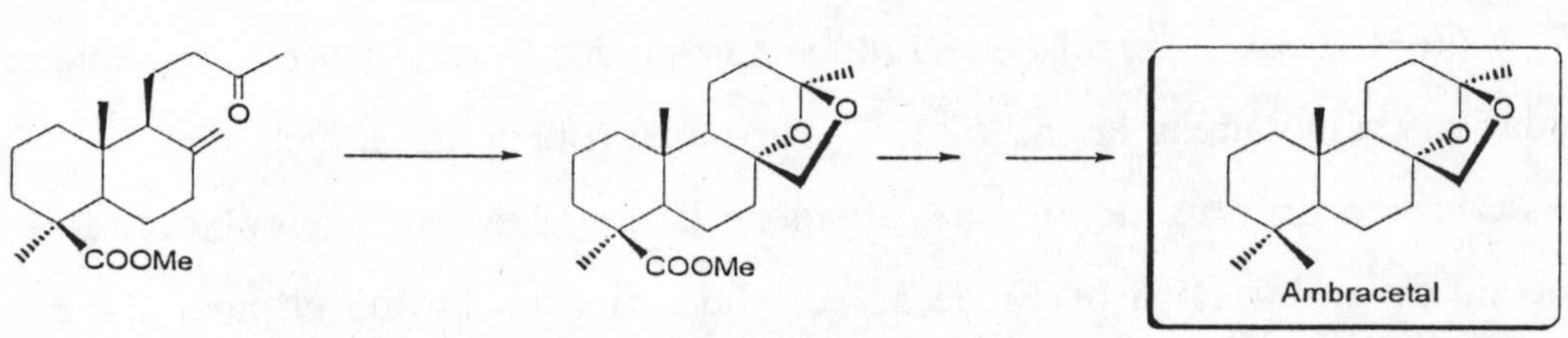


Fig. I.8.26. Síntesis de ambracetal a partir de ácidos comúnicos.

---

[200] Barrero, A.F.; Sánchez, J.F.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Altarejos, J.; Muñoz, M.; Haïdour, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6653-6662.

[201] Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Ramos, J.M.; Salido, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6251-6262; Barrero, A.F.; Altarejos, J.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Ramos, J.M.; Salido, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9525-9534.

La síntesis de ambrox® ha sido abordada, asimismo, por Akita y colaboradores,[202] quienes utilizan como material de partida una mezcla de alcoholes decalínicos. Su estrategia se basa en una desacilación enzimática selectiva que permite separar los productos de la mezcla anterior.

Como se puede apreciar en la Figura I.8.27, la enzima empleada (acilasa I, nº A-2156 de *Aspergillus melleus*) reacciona únicamente con uno de los enantiómeros, mientras que el otro permanece inalterado, lo cual permite su separación. A continuación, se lleva a cabo la transformación en varios pasos del producto acetilado, originando un diol con la configuración adecuada para ciclar a Ambrox®.

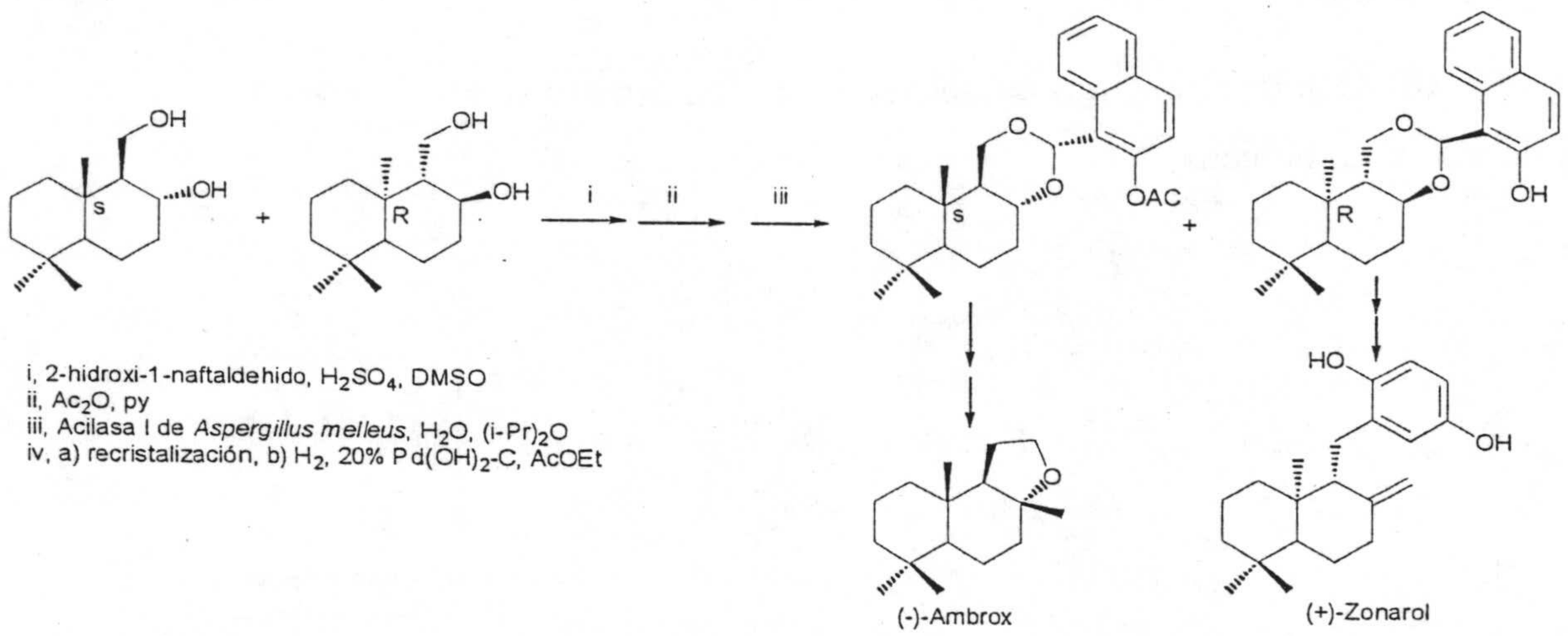


Fig. I.8.27. *Síntesis de Ambrox® a partir de una mezcla de alcoholes decalínicos.*

Como ya se ha comentado anteriormente, el precio de ambrox® es bastante elevado, lo que ha estimulado la búsqueda de nuevas síntesis que partan de labdanos baratos y abundantes. En este sentido, el ácido labdanoico es interesante debido a su disponibilidad en la naturaleza, ya que es el principal componente (cerca del 40%) de la fracción ácida del extracto hexánico de *Cistus ladaniferus L.* y puede ser convertido en sintones apropiados para la síntesis de Ambrox® tras degradación oxidativa de la cadena lateral de C-9. Pero esta rotura no es fácil a causa de que el grupo carboxilo es el único grupo funcional de la cadena lateral. De Groot y colaboradores[203] han descrito una síntesis de ambrox® a partir de ácido labdanoico en la que el paso clave es la yododescarboxilación del producto de partida.

---

[202] Akita, H.; Nozawa, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1789-1799.
[203] Bolster, M.G.; Jansen, B.J.M.; De Groot, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5657-5662.

La formación del derivado yodado se lleva a cabo con diacetato de yodobenceno, yodo y la irradiación de una lámpara de wolframio de 100 W. El producto así obtenido es inestable, por lo que es tratado inmediatamente con *terc*-butóxido potásico en THF a temperatura ambiente, con objeto de que ocurra la deshidrohalogenación y la hidrólisis del grupo acetato. La ozonolisis posterior da lugar a una metil cetona, que rápidamente cicla a un enol éter (que es inestable, lo que provoca que el rendimiento de obtención sea irreproducible), el cual es nuevamente ozonizado para generar un compuesto con un grupo aldehído y un grupo acetato. La reducción con $AlLiH_4$ y posterior ciclación con nitrometano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico conduce a la formación de ambrox® con un rendimiento global del 13%.

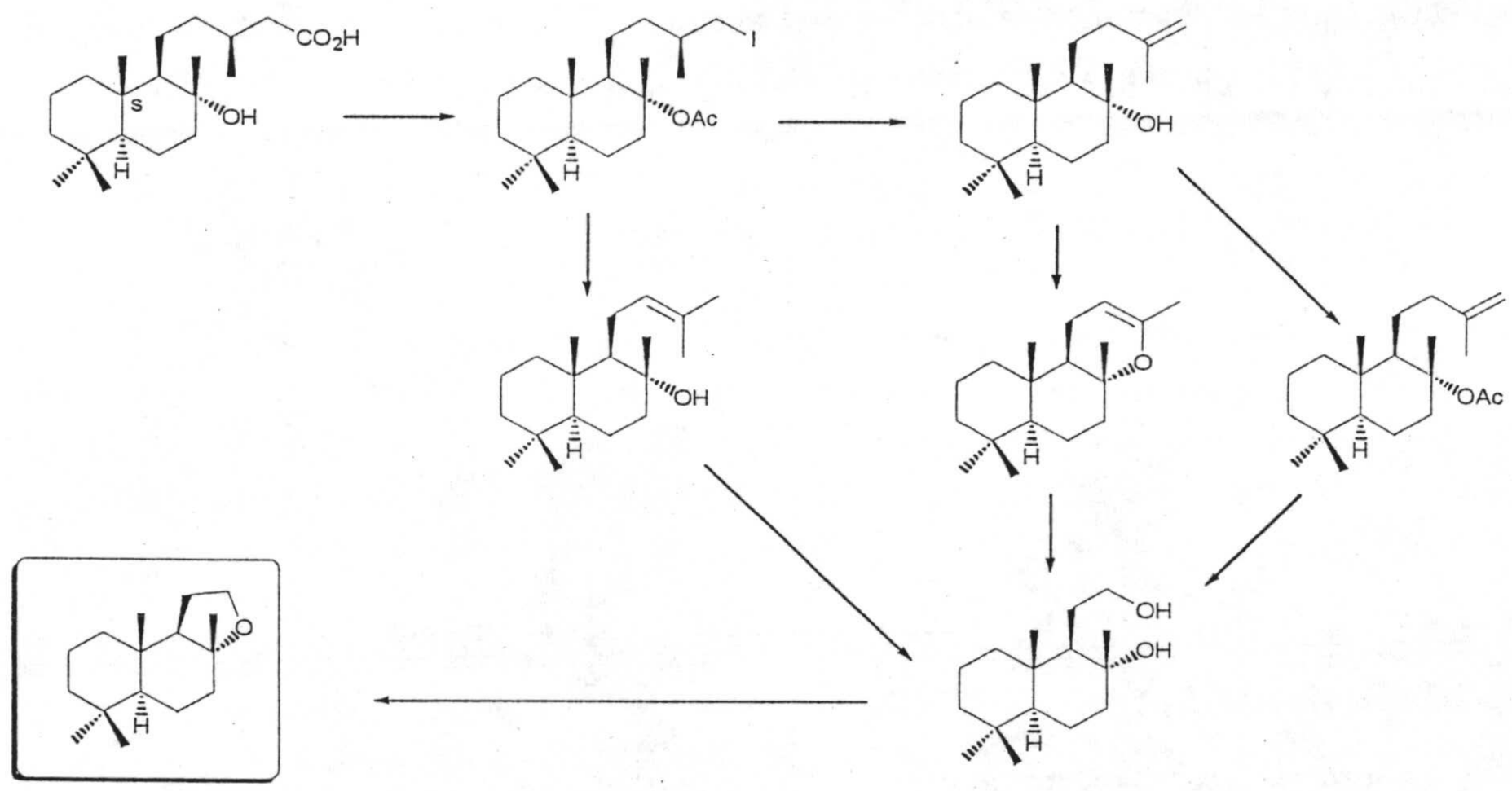


Fig. I.8.28. *Síntesis de Ambrox® a partir de ácido labdanoico.*

Para evitar el paso por el enol éter se puede aplicar el reagrupamiento de Criegee al producto de deshidrohalogenación, obteniéndose directamente el diol que da lugar a Ambrox® mediante la ciclación ya descrita. En este caso el rendimiento global de la reacción pasa a ser del 36%.

Por último, si la deshidrohalogenación se lleva a cabo con el mismo reactivo (*t*BuOK) y disolvente (THF) pero a reflujo, se obtiene un isómero que da lugar por ozonolisis al diol mencionado, aumentando el rendimiento global de la reacción hasta el 47%.

Altarejos y colaboradores[204] han realizado la síntesis de Ambrox® a partir de ácido labdanoico siguiendo una estrategia basada en la α,β-deshidrogenación de metil labdanoato, posterior degradación oxidativa de la cadena lateral y formación estereoselectiva final del anillo tetrahidrofuránico.

La degradación de la cadena lateral fue llevada a cabo en dos pasos: formación del doble enlace C-13/C-14 por tratamiento del metil labdanoato con diisopropilamida de litio, Ph_2Se_2 y H_2O_2, y rotura de este doble enlace por tratamiento con $KMnO_4$ y posterior reacción de Baeyer-Villiger con AMCPB a temperatura ambiente, obteniéndose un acetoxiderivado en C-12. Es necesario señalar que se obtuvieron muy bajos rendimientos de formación del acetato en C-8, presumiblemente debido al impedimento estérico, motivo por el cual se utilizó formiato como grupo protector (que es de menor tamaño que el acetato). Este acetoxiderivado fue finalmente hidrolizado con una solución de MeOH/KOH, generándose el diol que cicla a ambrox®.

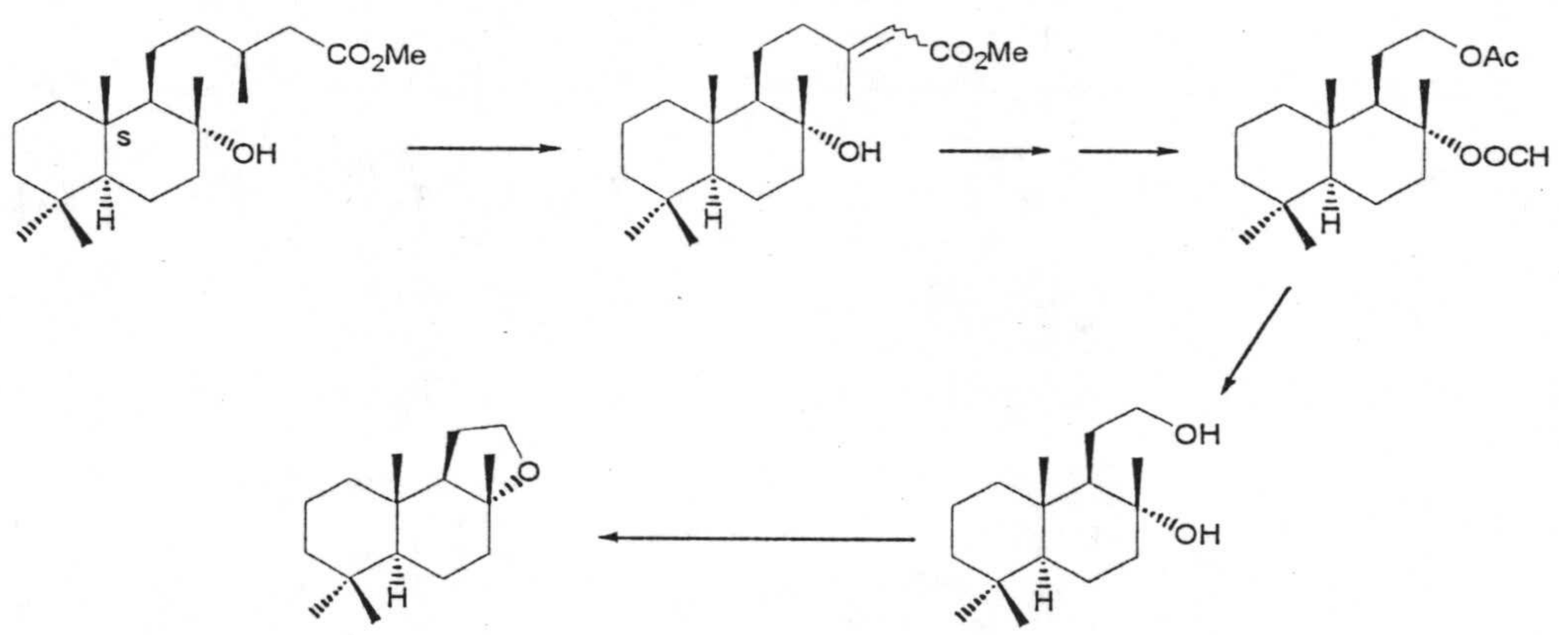


Fig. I.8.29. Síntesis de Ambrox® a partir de ácido labdanoico.

Las condiciones de esta última reacción fueron estudiadas variando el disolvente y la temperatura; se llegó a la conclusión de que la ciclación estereoselectiva del diol en medio ácido puede ser realizada tanto a temperatura ambiente, utilizando $MeNO_2$ o CH_2Cl_2, como a altas temperaturas, eligiendo CH_2Cl_2 como disolvente.

El grupo de investigación de De Groot[205] también ha llevado a cabo la síntesis de ambrox® y compuestos relacionados partiendo de (+)-larixol, derivados de éste y (+)-*epi*-manool. Este tipo de productos ha sido mucho menos utilizado como material de partida en síntesis a pesar de que son fácilmente aislables de la naturaleza y de que la oxidación de la

---

[204] Castro, J.M.; Salido, S.; Altarejos, J.; Nogueras, M.; Sánchez, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5941-5949.
[205] Bolster, M.G.; Jansen, B.J.M.; De Groot, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5663-5679.

cadena lateral de C-9 puede dar lugar a sintones interesantes para la obtención de ambrox® y derivados. Para ello, esta cadena lateral debe acortarse (hasta tener sólo dos átomos de carbono) y modificarse el grupo metileno de C-8 con objeto de permitir la construcción del éter cíclico característico de ambrox®. La desventaja de estos productos frente a esclareol es que no poseen el grupo hidroxilo de C-8, el cual participa en las reacciones de oxidación; es más, la presencia del doble enlace exocíclico en esta posición puede causar problemas de selectividad, lo que también puede ocurrir debido a la influencia del grupo hidroxilo de C-6.

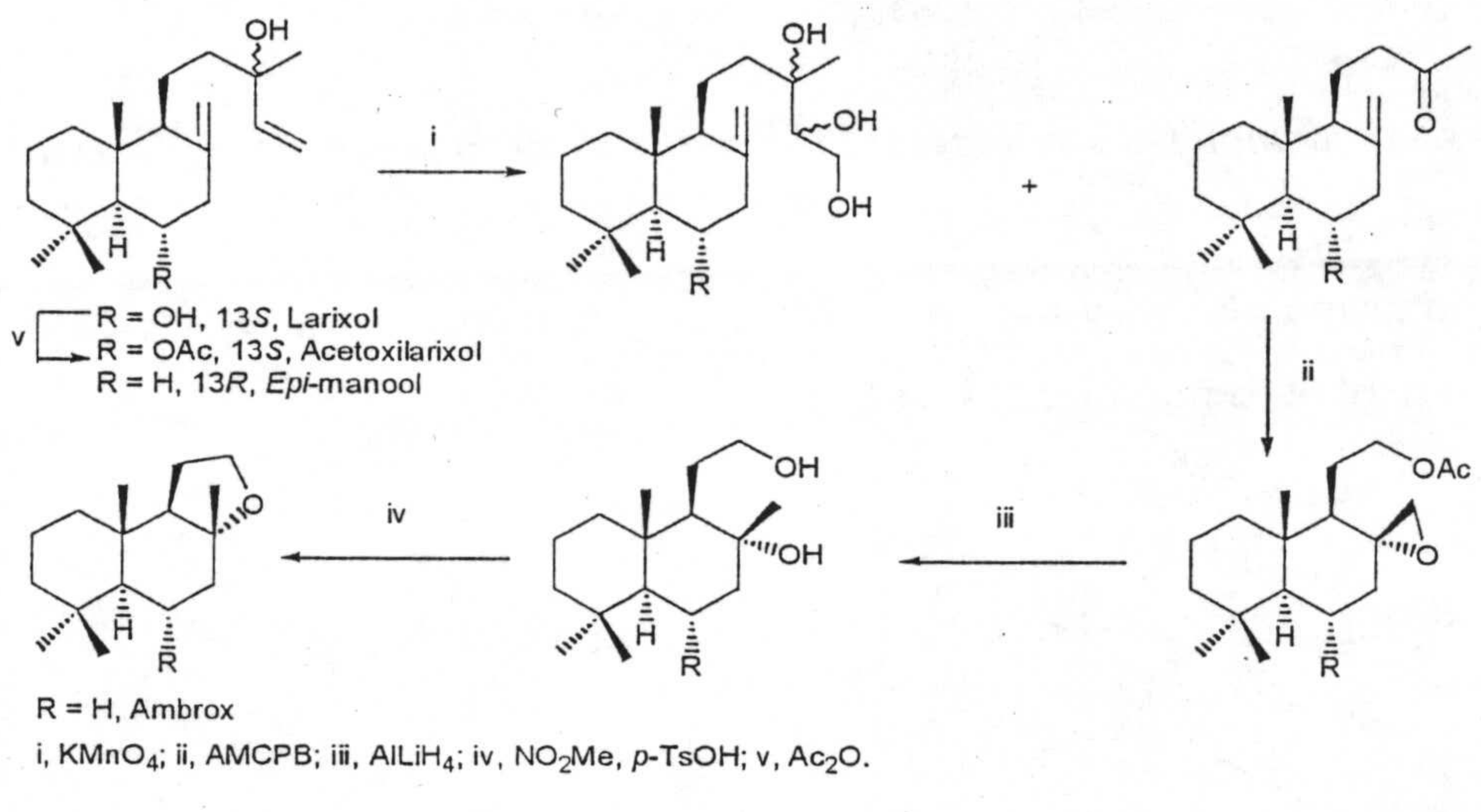


Fig. I.8.30. *Síntesis de Ambrox® a partir de (+)-epi-manool.*

Como se puede observar en la Figura I.8.30, (+)-*epi*-manool es oxidado con permanganato potásico, originando dos productos: un triol o tetrol, dependiendo del producto de partida, y una metil cetona, la cual es tratada con AMCPB dando lugar a un epoxiacetato. Por reducción de éste y posterior ciclación se obtiene ambrox®. Además de esta síntesis, se lleva a cabo un estudio de las reacciones oxidativas sobre larixol y derivados.

De Groot y colaboradores han sintetizado, asimismo, compuestos relacionados con ambrox® partiendo de (+)-larixol y que están modificados en C-6,[206] tal y como se muestra en la Figura I.8.31.

---

[206] Bolster, M.G.; Lagnel, B.M.F.; Jansen, B.J.M.; Morin, C.; De Groot, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8369-8379.

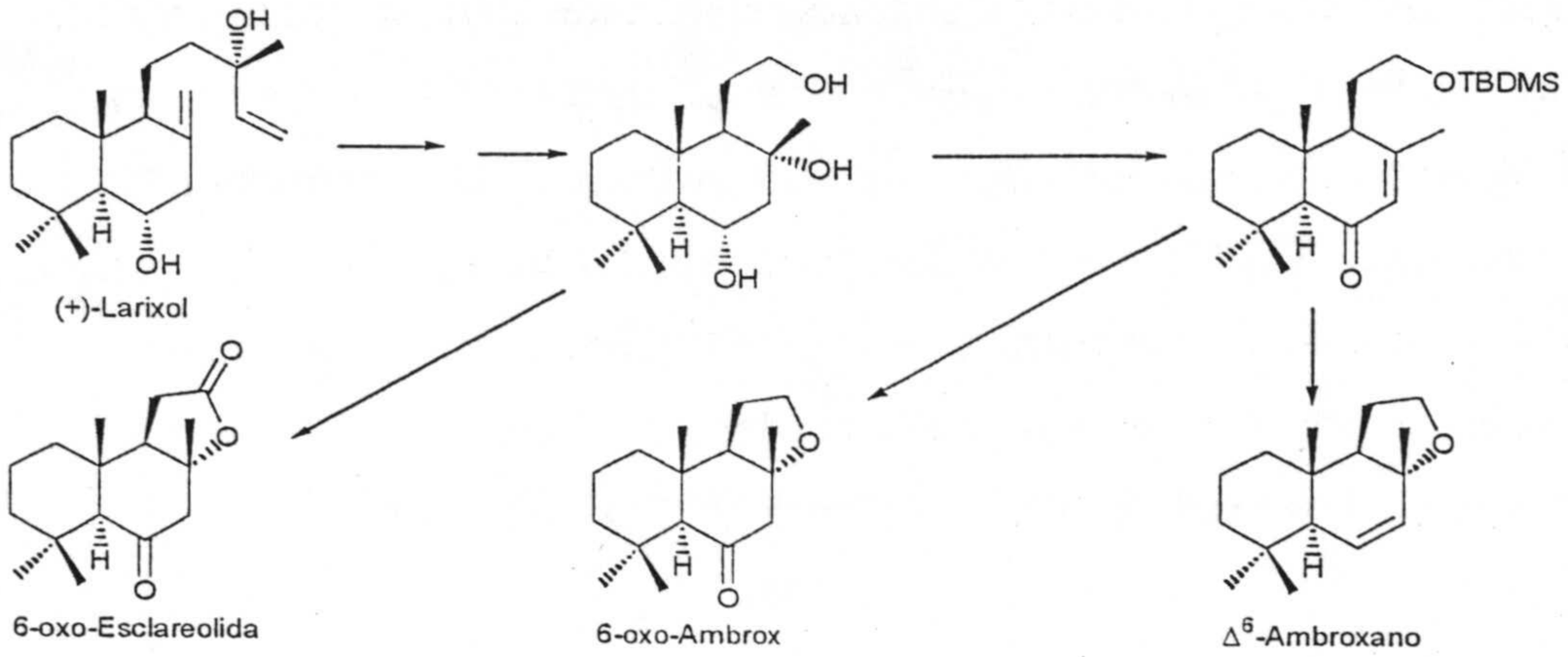


Fig. I.8.31. Síntesis de compuestos relacionados con ambrox® a partir de (+)-larixol.

Este mismo grupo de investigación ha sintetizado compuestos relacionados con ambrox® partiendo de (+)-larixol pero modificados en C-13.[207]

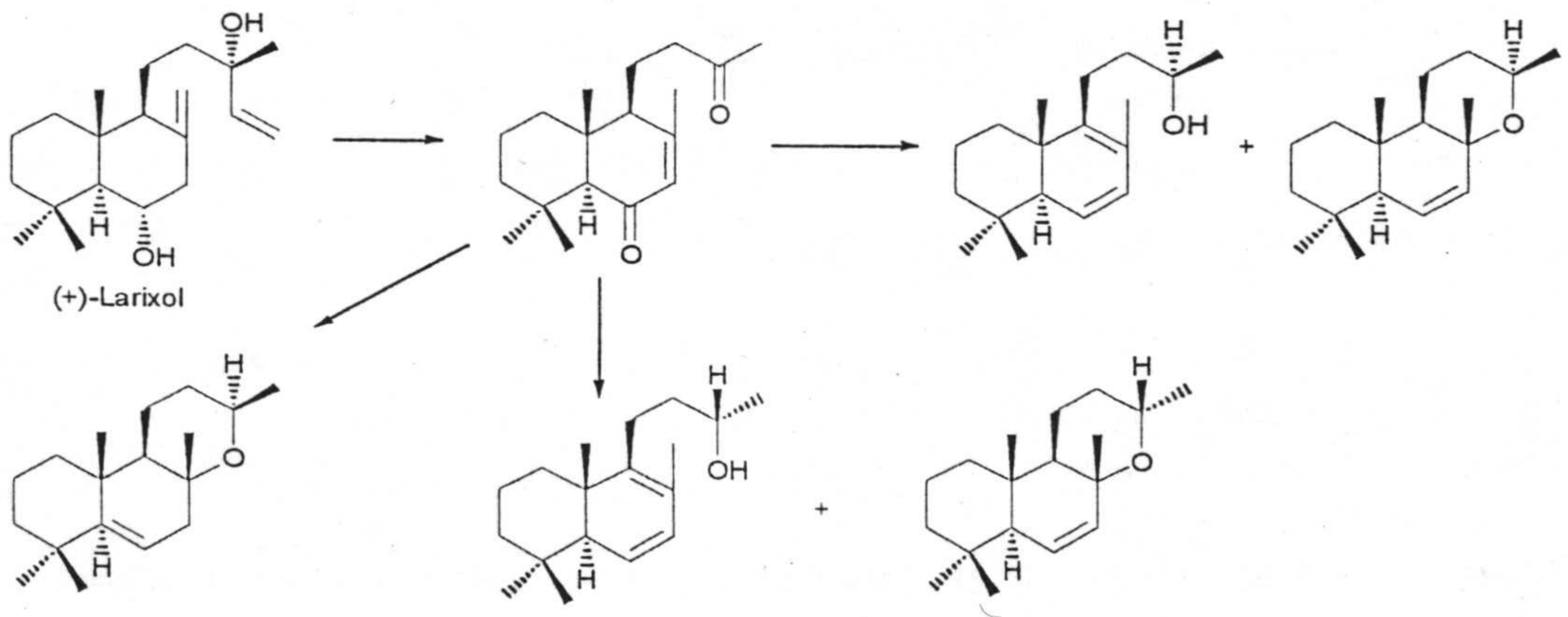


Fig. I.8.32. Síntesis de compuestos modificados en C-13 a partir de (+)-larixol

---

[207] Bolster, M.G.; Jansen, B.J.M.; De Groot, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5275-5285.

I.9. FUENTES Y APLICACIONES DE LOS ÁCIDOS OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

Los ácidos oleanólico (ácido 3β-hidroxi-12-oleanen-28-oico) y maslínico (ácido 2α,3β-dihidroxi-12-oleanen-28-oico) son dos ácidos triterpénicos muy repartidos en el reino vegetal[208,209] y muy abundantes en el orujo de la aceituna.[210,211] En la lista siguiente se indican las principales fuentes y aplicaciones biológicas de ambos ácidos:

Ácido Oleanólico:

Fuentes

Achyrantes aspera, achyrantes bidentata, akebia quinata, allium cepa, apocynum cannabium, calendula officinalis, catharanthus roseus, centaurium erythraea, chenopodium album, citrullus colocynthis, cnicus benedictus, cornus officinalis, cyperus rotundus, daemorops draco, eleutherococcus senticosus, eriobotrya japonica, forsythia suspensa, glechoma hederacea, harpagophytum procumbs, hedera helix, helianthus annuus, humulus lupulus, hyssopus officinalis, lavandula latifolia, leonorus cardiaca, ligustrum japonicum, ligustrum lucidum, liquidambar orientalis, liquidambar styraciflua, luffa aegyptiaca, melaleuca leucadendra, melissa officinalis, mentha spicata, mentha x rotundifolia, myristica fragans, myroxylon balsamum, nerium oleander, ocinum basilicum, ***olea euopaea,*** *origanum majorana, panax ginseng, panax quinquefolius, phytolacca americana, plantago major, prunella vulgaris, prunus cesareus, psidiun quajava, quisqualis indica, rosmarinus officinalis, salvia officinalis, salvia sclarea, salvia triloba, sambucus nigra, satureja hortensis, satureja montana, syzygium aromaticum, thymus serpyllum, thymus vulgaris, vaccinium corymbosum, vaccinium myrtillus, viburnum prunifolium,. viscum album, vitis vinifera* y *zizyphus jujuba.*

Actividades

Abortiva, anticariogénica, antifertilidad, antihepatotóxica, antiinflamatoria, antisarcómica, cáncerpreventiva, cardiotónica, diurética, hepatoprotectora y uterotónica.

Acido Maslínico:

Fuentes

Humulus lupulus, mentha x rotundifolia, ***olea europaea,*** *punica granatum, salvia officinalis,*

---

[208] **Dictionary of Natural Products on CD-ROM.** Chapman & Hall, ISSN 0966-2146 ver.: 5.1. (1996). Oleanolic Acid: CAS (508-02-1); Maslinic Acid CAS (4373-41-5).

[209] **PhytochemDB** (http://probe.nalusda.gov:8300/cgi-bin/dbrun/phytochemdb) Chemical: Oleanolic-Acid ; Chemical : Maslinic Acid.

[210] Bianchi, G.; Pozzi, N.; Vlahov, G. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 205-207.

[211] Gil, M.; Haidour, A.; Ramos, J.L. *J. of Agricultural & Food Chemistry* **1997**, *45*, 4490-4494.

syzygium aromaticum y *zyziphus jujuba.*

Actividades

Antihistamínica y antiinflamatoria.

El ácido oleanólico tiene un gran número de sinónimos (oleanol, guagenina, taragenina, ácido víscico, ácido oleánico, etc.) y se presenta en la naturaleza libre o formando distintos derivados (sobre todo glicósidos) en el muérdago, el clavo, la remolacha, las hojas del olivo, etc. A continuación se indican algunos de los derivados del ácido oleanólico más frecuentes, sus nombres vulgares, fuentes y las referencias bibliográficas tomando como entrada en el Diccionario de Productos Naturales "ácido 3-hidróxi-12-oleanen-28-oico".

- Ácido 3-epioleanólico (3α-hidroxi, CAS-RN 25499-90-5, *Boschnikia rossica, Salvia officinalis*). También aparece como éster metílico, acetato (CAS-RN: 32208-35-8) y como 3-(4-hidroxicinamoil) (*Securinega tinctoria*).
- Ácido oleanólico (3β-hidroxi, CAS-RN: 508-02-1, fuentes naturales arriba indicadas). También aparece como éster metílico (CAS-RN: 1724-17-0), acetato (CAS-RN: 4339-72-4) y en forma de distintos tipos de glicósidos: Chikusetsusaponin Ib (CAS-RN: 59252-87-8, *Panax japonicum*), Vitaloside A (CAS-RN: 3391-80-8, *Panax saponin* entre otras), Chikusetsusaponin IVa (CAS-RN: 51415-02-2, *Panax japonicum* entre otras), Ginsenoside Ro. (CAS-RN: 34367-04-9, *Panax ginseng*), β-Hederin (CAS-RN: 35790-95-5, *Hedera helix*), Clematoside C (CAS-RN: 18463-37-1, *Clematis manshurica*), Obtusilobinin (CAS-RN: 73519-19-4, *Anemone obtusiloba*), Obtusilobin (CAS-RN: 73519-18-3, *Anemone obtusiloba*), Wedelin (CAS-RN: 89353-61-7, *Wedelia scaberrina*), Aredanin (CAS-RN: 81053-26-1, *Tetrapleura tetraptera*) Araloside A (CAS-RN: 7518-22-1, *Aralia elata*), Araloside B (CAS-RN: 7518-23-2, *Aralia elata*), Araloside C (CAS-RN: 55446-15-6, *Aralia elata*) y Mubenin B (CAS-RN: 35790-94-4, *Stantonia hexaphylla*) entre otros muchos.

De la misma manera, el ácido maslínico se encuentra en la naturaleza como tal o en forma de derivados; los más frecuentes son:

- Epímero 2α,3α-dihidroxi (CAS-RN: 26563-68-8, *Shorea acminata, Salvia officialis* entre otras). También aparece como éster metílico (CAS-RN: 26563-64-4) y como 3-cetona (CAS-RN: 73584-62-0, *Salvia officinalis*).

- Ácido maslínico (2α,3β-dihidroxi, CAS-RN: 4373-41-5, fuentes naturales ya indicadas). También aparece como éster metílico (CAS-RN: 22425-82-7, *Epilobium hirsitum* entre otras), 3-acetato (CAS-RN: 106894-29-5, *Terminalia alata*), 2-metiléter-3-acetato éster metílico (CAS-RN: 70868-71-2, *Epilobium hirsitum*), 2,3-diacetato (CAS-RN: 6089-82-5), 2,3-diacetato éster metílico (CAS-RN: 19533-95-0, *Epilobium hirsitum*), 2,3-O-isopropilideno éster metílico (CAS-RN: 70868-68-7, *Epilobium hirsitum*), 3-O-(4-E-hidroxicinamoilo)(CAS-RN: 35482-91-8, *Lyonia ovalifolia y Zizyphus jujuba*), 3-O-(4-7-hidroxicinamoilo) (CAS-RN: 69297-40-1, *Zizyphus jujuba*) y formando distintos tipos de glicósidos como el Swericintoside (CAS-RN: 95262-53-6, *Cylicodiscus gabunensis*).
- Ácido augústico (epímero 2β,3β-dihidroxi, CAS-RN: 26707-60-8, *Castanospermun australe* y *Ambroma augusta*). También aparece como éster metílico (CAS-RN: 26563-66-6, *Castanospermun australe*) y formando distintos tipos de glicósidos como el Amaranthussaponin I (CAS-RN: 139742-09-9, *Amaranthus hypochondriacus*).

Los ácidos oleanólico y maslínico, que serán la materia prima para el trabajo a desarrollar en la presente Memoria, son aislados de los residuos sólidos de la molturación de la aceituna por cualquiera de los tres procedimientos ahora empleados (prensas, continuo en tres fases y de dos fases). La metodología empleada para el aislamiento y purificación de estos productos a partir de la fuente natural se detallará en la Parte Experimental y se encuentra protegida por patentes nacional e internacional desarrolladas por nuestro grupo de investigación y titularizadas por la Universidad de Granada.[212]

El ácido oleanólico es comercializado por la empresa Aldrich/Sigma/Fluka procedente de los hidrolizados de ginseng. El ácido maslínico está, sin embargo, mucho menos repartido y no hay fuentes comerciales del mismo. A partir de la materia prima que empleamos (residuos de la industria olivarera), haciendo uso de los clásicos aparatos de extracción continua Soxhlet y los procesos que después se comentarán en detalle, podemos obtener en torno al 0.4% de ácido oleanólico y el 0.8% en peso de ácido maslínico. Esto significa que por cada kilogramo de materia prima procesada se aíslan unos cuatro gramos de ácido oleanólico y unos ocho de ácido maslínico, lo que pone de manifiesto la inusual gran disponibilidad de materia prima con que contamos en este caso.

Los compuestos triterpénicos pentacíclicos presentan numerosas actividades biológicas:

---

[212] Procedimiento de aprovechamiento industrial de los ácidos 3β-hidroxiolean-12-en-28-oico (oleanólico) y 2α,3β-dihidroxiolean-12-en-28-oico (maslínico) contenidos en los subproductos de la molturación de la aceituna. Patente española P9601652. Patente internacional W098/04331

a) Anti-Sida: tanto el ácido oleanólico,[213] como derivados diferentemente sustituidos en C-3 y C-28,[214] el ácido betulínico,[215] derivados de este ácido (succínicos,[216] glutáricos y 3-desoxi[217]) y compuestos relacionados con el ácido ursólico,[218] manifiestan actividad contra el virus del sida. Asimismo, derivados del ácido equinocístico (16-hidroxioleanólico) han demostrado efectos inhibidores frente a la replicación del HIV[219] y del ácido maslínico se ha descubierto recientemente que posee una potente actividad inhibidora *in vitro* de la proteasa de dicho virus.[220] Es más, se ha señalado a un derivado del ácido maslínico como una base prometedora del desarrollo de futuros medicamentos contra esta enfermedad,[221] resultado de una búsqueda farmacófora de inhibidores de proteasas del HIV-1, realizada en el Instituto Nacional del Cáncer (Betsheda, U.S.A.). Últimamente, el ácido maslínico aislado, purificado y caracterizado por nuestro Grupo de Investigación ha sido objeto de pruebas de actividad biológica sobre parásitos oportunistas asociados al SIDA (*Cryptosporidium, Toxoplasma, Trypanosoma Cruzi, Leshmania Donovani*) en el Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada. Del mismo modo, en el Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo se han realizado ensayos para su utilización como inhibidor de proteasas en el tratamiento del SIDA. Los resultados de estas pruebas de actividad biológica se recogen en dos nuevas patentes de la Universidad de Granada.[222] Dichos resultados son muy prometedores y suponen una sólida base de acción biológica, ya que han demostrado que estos productos no sólo actúan *in vitro* a nivel de enzima, sino que son capaces de penetrar en la célula, impidiendo la acción que el virus del SIDA utiliza para su salida de la célula infectada en su camino hacia el ataque de nuevas células.

---

[213] Kashiwada, Y.; Wang, H. K.; Nagao, T.; Kitanaka, S.; Yasuda, I.; Fujioka, T.; Yamagishi, T.; Cosentino, L. M.; Kozuka, M; Okabe, H.; Ikeshiro, Y.; Hu, C.Q.; Yeh, E.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1090-1095; Mengoni, F.; Lichtner, M.; Battinelli, L.; Marzi, M.; Mastroianni, C.M.; Vullo, V.; Mazzanti, G. *Planta Med.* **2002**, *68*, 111-114.

[214] Chao-Ma; Nakamura, N.; Hattori, M. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 1681-1688; Zhu, Y.-M.; Shen, J.-K.; Wang, H.-K.; Cosentino, L.M.; Lee, K.-H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 3115-3118.

[215] Fujiota, T.; Kashiwada, Y.; Kilkuskie, R.E.; Cosentino, L.M.; Ballas, L.M.; Jiang, J.B.; Janzen, W.W.P.; Chen, I.S.; Lee, K.H. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 243-247.

[216] Kanamoto, T.; Kashiwada, Y.; Kambara, K.; Gotoh, K.; Yoshimori, M.; Goto, T.; Sano, K.; Nakashima, H. *Antimicrobial Agents and Chemoterapy* **2001**, *45*, 1225-1230; Sun, I.C.; Wang, H.K.; Kashiwada, Y.; Shen, J.K.; Cosentino, L.M.; Chen, C.H.; Yang, L.M.; Lee, K.H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4648-4657.

[217] Kashiwada, Y.; Chiyo, J.; Ikeshiro, Y.; Nagao, T.; Okabe, H.; Cosentino, L.M.; Fowke, K.; Morris-Natschke, S.L.; Lee, K.H. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 1387-1390.

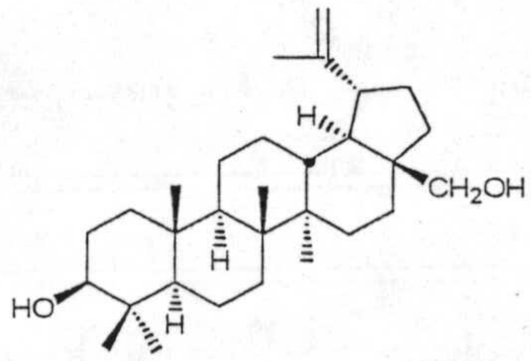
[218] Kasiwada, Y.; Nagao, T.; Hashimoto, A.; Ikeshiro, Y.; Okabe, H.; Cosentino, L.M.; Lee, K.H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1619-1622.

[219] Konoshima, T.; Yasuda, I.; Kashiwada, Y.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1372-1377.

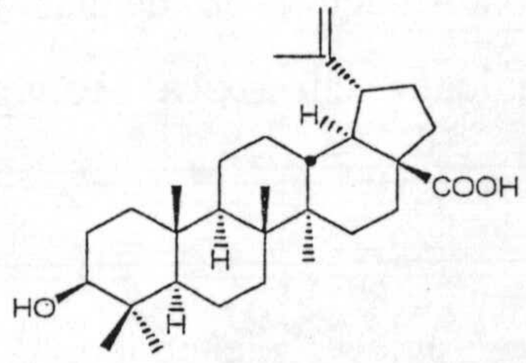
[220] Xu, H.X.; Zeng, F.; Wan, M.; Sim, K. Y. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 643-645.

[221] Wang, S.; Milne, G. W. A.; Yan, X.; Posey, I.; Nicklaus, M. C.; Graham, L.; Rice, W. G. *J. Med. Chem.* **1994**, *39*, 205-207.

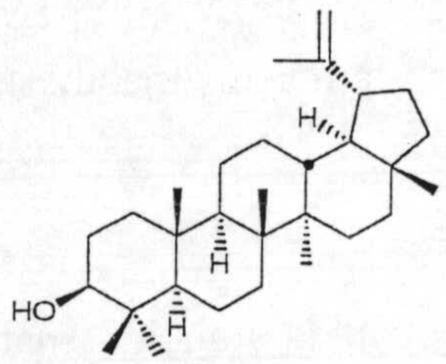
[222] Utilización de ácido maslínico como inhibidor de serín proteasas para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos de género *Cryptosporidium*. P9701029; Utilización de ácido maslínico como inhibidor de proteasas para el tratamiento de la enfermedad causada por los virus de inmunodeficiencia adquirida. P9702528.



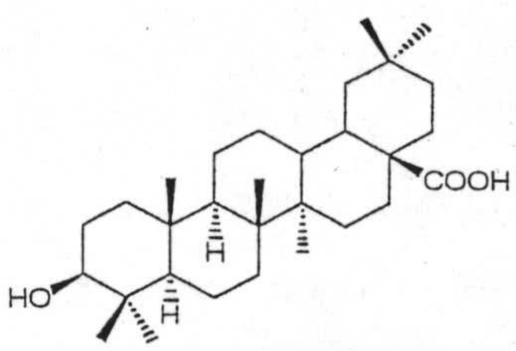
BETULINA



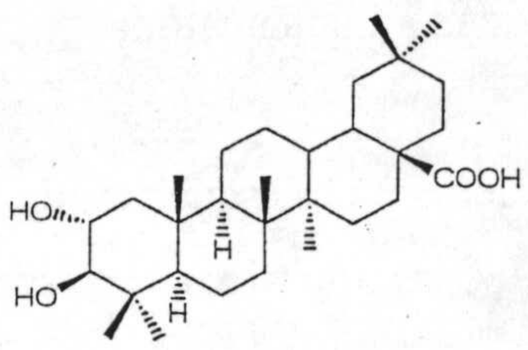
ÁCIDO BETULÍNICO



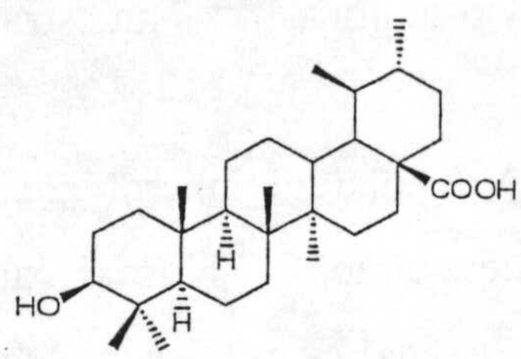
LUPEOL



ÁCIDO OLEANÓLICO



ÁCIDO MASLÍNICO



ÁCIDO URSÓLICO

Fig. I.9.1. *Estructura de los principales esqueletos triterpénicos con actividad biológica.*

b) Actividad hepatoprotectora: numerosos compuestos con esqueleto de oleanano muestran una potente actividad hepatoprotectora frente a diferentes tóxicos del hígado: ácido oleanólico,[223] derivados hidroperóxidos, δ-amirina y δ-amirona[224] y glucurónidos[225] relacionados con el ácido anterior. Otras estructuras, tales como ácido ursólico,[223] lupeol y un éster derivado de éste[226] también manifiestan esta propiedad.

c) Actividad citotóxica: tanto él ácido oleanólico, ácido maslínico, ácido ursólico, lupeol, uvaòl y derivados de estos compuestos, presentan actividad citotóxica.[227] Es más, se ha demostrado que el ácido betulínico es capaz de inhibir la proliferación de células malignas de diferentes tipos de tumores sin afectar a las sanas[228] y que el ácido ursólico induce la apóptosis de células malignas,

---

[223] Liu, J.; Liu, Y.; Mao, Q.; Klaassen, C.D. *Fundamental and Applied Toxicology* **1994**, *22*, 34-40; Liu, J.; Liu, Y.P.; Parkinson, A.; Klaassen, C. D. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* **1995**, *275*, 768-774.
[224] He, A.; Wang, M.; Hao, H.; Zhang, D.; Lee, K.-H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 2607-2610.
[225] Kinjo, J.; Okawa, M.; Udayama, M.; Sohno, Y.; Hirakawa, T.; Shii, Y.; Nohara, T. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1999**, *47*, 290-292; Kinjo, J.; Udayama, M.; Okawa, M.; Nohara, T. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **1999**, *22*, 203-206; Kinjo, J.; Aoki, K.; Okawa, M.; Shii, Y.; Hirakawa, T.; Nohara, T.; Nakajima, Y.; Yamakazi, T.; Hosono, T.; Someya, M.; Niiho, Y.; Kurashige, T. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1999**, *47*, 708-710.
[226] Sunitha, S.; Nagaraj, M.; Varalakshmi, P. *Fitoterapia* **2001**, *72*, 516-523.
[227] Taniguchi, S.; Imayoshi, Y.; Kobayashi, E.; Takamatsu, Y.; Ito, H.; Hatano, T.; Sakagami, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Sugita, D.; Shimura, S.; Yoshida, T. Phytochemistry **2002**, *59*, 315-323; Ukiya, M.; Akihisa, T.; Tokuda, H.; Suzuki, H.; Mukainaka, T.; Ichiishi, E.; Yasukawa, K.; Kasahara, Y.; Nishino, H. Cancer Letters **2002**, *177*, 7-12; Hwang, B.Y.; Chai, H.-B.; Kardono, L.B.S.; Riswan, S.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, S.D. *Pytochemistry* **2003**, *62*, 197-201; Lee, H.Y.; Chung, H.Y.; Kin, K.H.; Lee, J.J.; Kim, K.W. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* **1994**, *120*, 513-518; Shon, K. H.; Lee, H.Y.; Chung, H.Y.; Young, H.S.; Yi, S.Y.; Kim, K.W. *Cancer Letters* 1995, *94*, 213-218; Rabi, T. *Curr. Sci.*, **1996**, *70*, 80-81.
[228] Zuco, V.; Supino, R.; Righetti, S.C.; Cleris, L.; Marchesi, E.; Gambacorti-Passerini, C.; Formelli, F. *Cancer*

previniendo al mismo tiempo la transformación de células normales.[229] Taraxerol, friedelina y derivados también manifiestan actividad citotóxica contra diferentes células cancerígenas humanas.[230]

d) Actividad antiinflamatoria: el ácido oleanólico,[231] ácido oleanónico[232] (ácido 3-oxooleanólico), ácido ursólico[233] y otros triterpenos pentacíclicos tales como taraxerol, lupeol, α-amirina y β-amirina,[229,234] muestran actividad antiinflamatoria.

e) Actividad antimicrobiana: productos con esqueleto de lupano (lupeol, ácido betulínico y ácidos ceanótico, 27-hidroxiceanótico y ceanotétrico), de ursano (ácido ursólico, ácido 2α,3β-dihidroxiursan-12-en-28-oico), de oleanano (ácido maslínico, ácido 23-galloilarjunólico y su éster β-D-glucopiranosil) y de friedelina (ácido maitenfolico, ácido 3α-hidroxi-2-oxofriedelano-20α-carboxílico) se han investigado por sus propiedades antimicrobianas.[235]

f) Óxido nítrico: se han estudiado los efectos en la liberación de óxido nítrico del ácido oleanólico,[236] ácido ursólico[237] y derivados modificados en el anillo A y C de estos ácidos.[238]

g) Actividades varias: los triterpenos pentacíclicos manifiestan, asimismo, actividad antihistamínica[239] (ácido oleanólico), insecticida[240] (saponinas del ácido oleanólico), inhhibidora

---

Letters **2002**, *175*, 17-25; Patočka, J. *Journal of Applied Biomedicine* **2001**, *1*, 7-12.

[229] Novotný, L.; Vachálková, A.; Biggs, D. *Neoplasma* **2001**, *48*, 241-246.

[230] Setzer, W.N.; Shen, X.; Bates, R.B.; Burns, J.R.; McClure, K.J.; Zhang, P.; Moriarity, D.B.; Lawton, R.O. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 195-198.

Liu, J., *Journal of Etnopharmacology*, **49**(2), 57-68,

[232] Giner-Larza, E.M.; Manez, S.; Recio, M.C.; Giner, R.M.; Prieto, J.M.; Cerda-Nicolas, M.; Rýos, J.L. *European Journal of Pharmacology* **2001**, *428*, 137-143.

[233] Chattopadhyay, D.; Arunachalam, G.; Mandal, A.B. ; Sur, T.K. ; Mandal, S.C. ; Bhattacharya, S.K. *Journal of Ethnopharmacology* **2002**, *82*, 229-237; Baricevic, D.; Sosa, S.; Della Loggia, R.; Tubaro, A.; Simonovska, B.; Krasna, A.; Zupancic, A. *Journal of Ethnopharmacology* **2001**, *75*, 125-132.

[234] Gupta, M.B.; Bhalla, T.N.; Gupta, G.P.; Mitra, C.R.; Bhargava, K.P. *European Journal of Pharmacology* **1969**, *6*, 67-70; Akihisa, T.; Yasukawa, K.; Oinuma, H.; Kasahara, Y.; Yamanouchi, S.; Takido, M.; Kumaki, K.; Tamura, T. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1255-1260.

[235] Henández-Pérez, M.; López-García, R.E.; Rabanal, R.M.; Darias, V.; Arias, A. *Journal of Ethnopharmacology* **1994**, *41*, 115-119; Li, X.-C.; Lining, C.; Wu, C.D. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 97-102; Conrad, J.; Vogler, B.; Klaiber, I.; Roos, G.; walter, U.; Kraus, W. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 647-650; Orabi, K.Y.; Al-Qasoumi, S.I.; El-Olemy, M.M.; Mossa, J.S.; Muhammad, I. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 475-480.

[236] Choi, C.Y.; You, H.J.; Jeong, H.G. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2001**, *288*, 49-55.

[237] You, H.J.; Choi, C.Y.; Kim, J.Y.; Park, S.J.; Hahm, K.-S.; Jeong, H.G. *Federation of European Biochemical Societies* **2001**, *509*, 156-160.

[238] Honda, T.; Rounds, B.V.; Bore, L.; Finlay, H.J.; Favaloro, F.G.Jr.; Suh, N.; Wang, Y.; Sporn, M.B.; Gribble, G.W. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 4233-4246; [238] Honda, T.; Rounds, B.V.; Bore, L.; Favaloro, F.G.Jr.; Gribble, G.W.; Suh, N.; Wang, Y.; Sporn, M.B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 3429-3434.

[239] Zhang, L. R.; Ma, T. X. *Acta Pharmacologica Cinica* **1995**, *16*, 527-530.

selectiva de quinasas dependientes de AMP cíclico[241] (ácido oleanólico, ursólico, betulínico y 18α- y 18β-glicirretínico) y antagonista del leucotrieno D_4[242] (que influye en la contracción del músculo que se relaciona con el asma).

En resumen, el ácido oleanólico y derivados poseen propiedades anti-sida,[213] hepatoprotectoras[223], anticancerígenas[227], antiinflamatorias,[231] antimicrobianas,[235] de liberación de óxido nítrico,[236] antihistamínicas,[239] insecticidas,[240] e inhibidoras de quinasas dependientes de AMP cíclico.[241]

---

[240] Marquina, S.; Maldonado, N.; Garduño-Ramírez, M.L.; Aranda, E.; Villarreal, M.L.; Navarro, V.; Bye, R.; Delgado, G.; Álvarez, L. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 93-97.

[241] Wang, B. E.; Polya, G. N. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 55-63.

[242] Morota, T.; Saitoh, K.; Maruno, M; Yang, C. X.; Qin, W. Z.; Yang, B. H. *Nat. Med.* **1995**, *49*, 468-471.

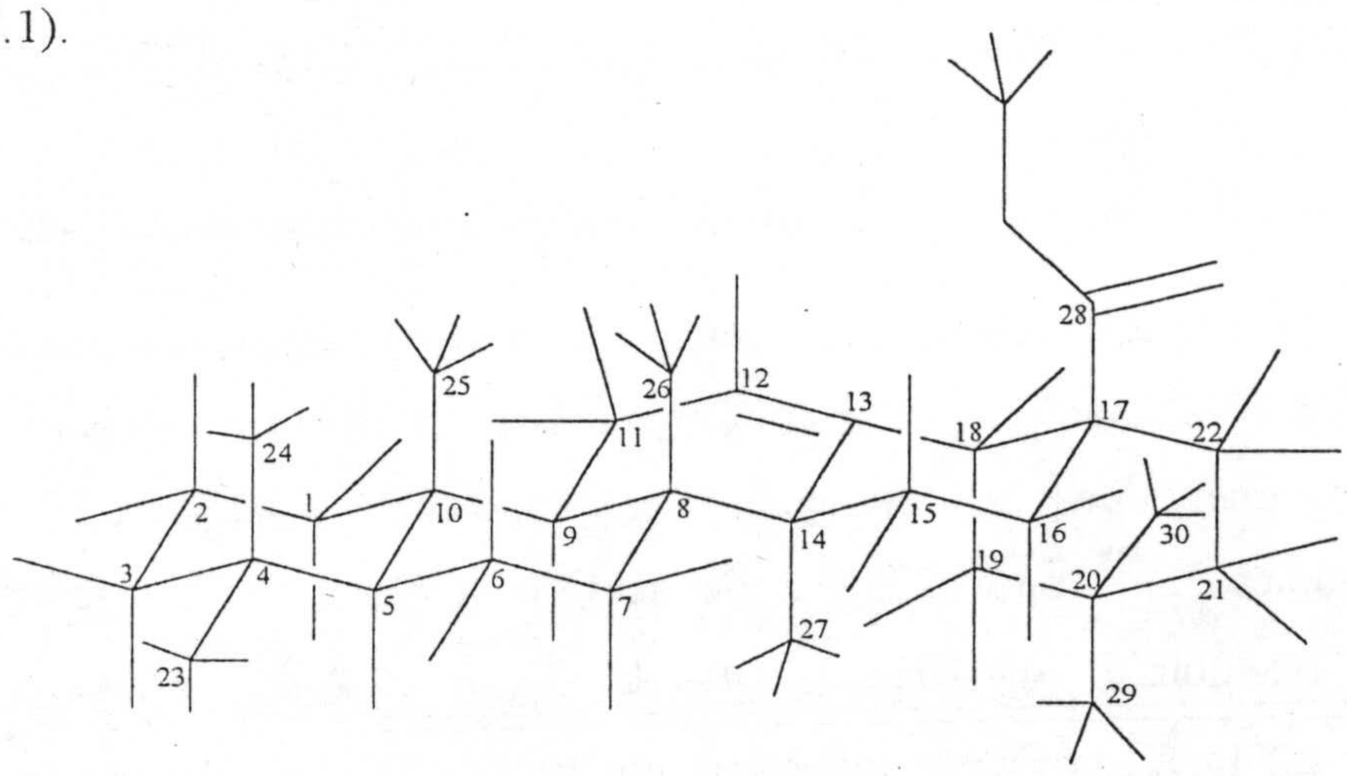
RESULTADOS

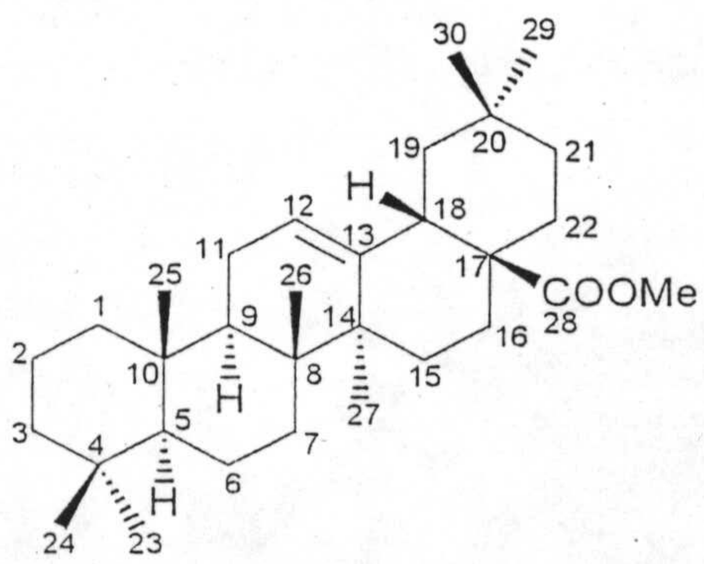
Y

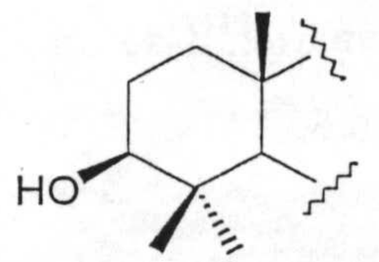
DISCUSIÓN

II.1. AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE LOS ÁCIDOS OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

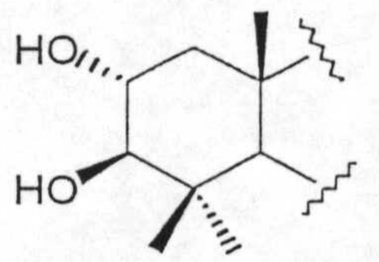
Tal y como se ha mencionado en la Introducción de la presente Memoria y se detalla después en la Parte Experimental de la misma, el ácido oleanólico (ácido 3β-hidroxi-12-oleanen-28-oico) (**1**) y el ácido maslínico (ácido 2α,3β-dihidroxi-12-oleanen-28-oico) (**2**) son dos ácidos triterpénicos que se aíslan de los subproductos de la industria olivarera en cantidades apreciables. Ambos compuestos poseen esqueleto de 12-oleaneno, pero mientras el ácido oleanólico presenta un único hidroxilo ecuatorial en disposición 3β en el anillo A, en el ácido maslínico existen dos hidroxilos ecuatoriales en dicho ciclo, uno en el carbono 2 en disposición α y otro en el carbono 3 en β (Figura II.1).







Ácido oleanólico



Ácido maslínico

Figura II.1. *Estructuras de los ácidos oleanólico y maslínico.*

El ácido oleanólico (**1**) presenta un espectro de masas que indica una fórmula molecular $C_{30}H_{48}O_3$ siendo, por tanto, su peso molecular de 456 u.m.a. En su espectro de ^1H RMN encontramos a δ 5.15 un doble doblete ($J_1 = J_2 = 3.6$ Hz) que, por desplazamiento y tipo de señal, debe corresponder al protón etilénico de C-12 acoplado con los dos hidrógenos de C-11. A 3.91 ppm se localiza un singlete ancho cambiable con agua deuterada, que debe corresponder al protón del hidroxilo; a δ 3.07 un doble doblete ($J_1 = 6.9$ Hz y $J_2 = 9.0$ Hz), que se atribuye al protón axial geminal al hidroxilo 3β-ecuatorial y a δ 2.71 se sitúa el protón alílico de C-18 como doble doblete por su acoplamiento con los dos protones H-19 (J_1=4.7 Hz y J_2=14.0 Hz). Por último, se observan las señales de siete metilos angulares singletes a δ 0.64, 0.65, 0.78, 0.78, 0.80, 0.85 y 1.01. como señal más desapantallada. La estructura propuesta para este producto **1** queda también confirmada mediante ^{13}C RMN (véase Parte Experimental) ya que sus 30 carbonos se reparten de la siguiente manera: siete son metílicos, diez metilénicos, cinco metínicos (uno de ellos oxigenado, C-3 a δ 78.7 y otro de ellos etilénico, C-12 a δ 122.2), siete cuaternarios (uno de ellos etilénico, C-13 a δ 143.8) y un carbono carboxílico (C-28 a δ 180.8).

El ácido maslínico (**2**) presenta características fisicas y espectroscópicas similares al ácido oleanólico (**1**), pero es algo más polar como consecuencia de la presencia de otro hidroxilo en C-2. Su peso molecular es de 472 u.m.a. y su fórmula molecular $C_{30}H_{48}O_4$. El espectro de ^1H RMN del ácido maslínico (**2**) es muy similar al del ácido oleanólico, con la diferencia notable de una señal a δ 3.45 (1H, ddd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz y $J_3 = 11.2$ Hz) atribuible a H-2 que se acopla con H-3 (δ 2.84, 1H, d) con una constante grande de 9.1 Hz por estar ambos en disposición axial y con los dos protones del carbono 1 ($J_{1\beta,2\beta} = 4.4$ Hz, $J_{1\alpha,2\beta} = 11.2$ Hz). En cuanto al espectro de ^{13}C RMN del ácido maslínico (**2**), se comprueba con respecto al del ácido oleanólico (**1**) la desaparición de un carbono metilénico (el de C-2) y la aparición de un carbono metínico oxigenado (δ 83.2).

II.2. ESTERIFICACIÓN DE LOS ÁCIDOS OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

La esterificación de los ácidos oleanólico (**1**) y maslínico (**2**) se ha llevado a cabo con yoduro de metilo en medio básico a reflujo, obteniéndose los metil ésteres correspondientes (Figura II.2), los cuales facilitan los procesos cromatográficos por anularse la influencia del grupo carboxílico en C-28. Esta vía supone una alternativa práctica a la clásica esterificación con diazometano, que además de laboriosa, es muy tóxica.

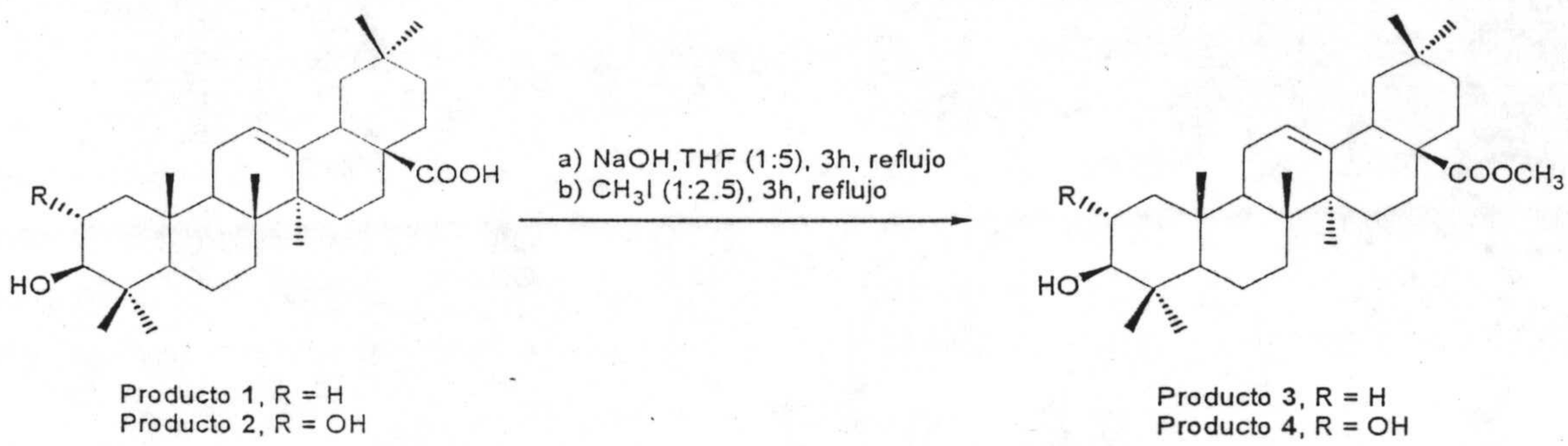


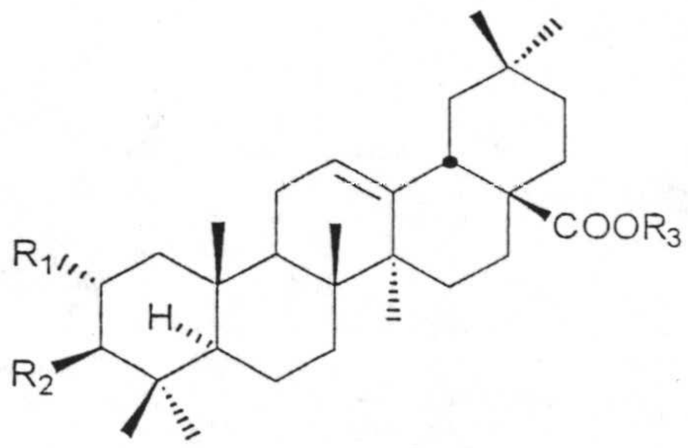
Figura II.2. *Esterificación de los ácidos oleanólico y maslínico.*

De esta forma, tras la esterificación del ácido oleanólico (**1**) se aísla con alto rendimiento el oleanato de metilo (**3**), que posee un peso molecular (470 u.m.a.s.) acorde con la fórmula molecular $C_{31}H_{50}O_3$. En su espectro de ^{1}H RMN se aprecia la aparición de los 3H del metilo del éster carboxílico a δ 3.60 (3H, s), detectándose asimismo en el de ^{13}C RMN una nueva señal a δ 51.6 que corresponde al carbono de dicho metilo y permaneciendo el resto del espectro prácticamente idéntico al del ácido oleanólico (**1**).

Del mismo modo se logra esterificar el ácido maslínico (**2**), formándose el maslinato de metilo (**4**). El espectro de masas de alta resolución (EMAR) de **4** indica un peso molecular de 486 u.m.a.s. coincidente con una fórmula molecular $C_{31}H_{50}O_4$. El espectro de ^{1}H RMN de **4** presenta una señal nueva a δ 3.60 (3H, s, metilo del éster metílico) y el de ^{13}C RMN a δ 51.6 (carbono del metilo del éster sobre C-28).

II.3. OBTENCIÓN DE DERIVADOS INMEDIATOS DE OLEANATO Y MASLINATO DE METILO

Una vez realizada la esterificación de los ácidos triterpénicos anteriormente señalados se procede a la obtención de varios derivados, cuyas estructuras se muestran en la Figura II.3.



Número de producto	R_1	R_2	R_3
5	H	H	CH_3
6	H	OAc	CH_3
7	H	OMs	CH_3
8	H	OTs	CH_3
9	H	=O	CH_3
10	OAc	OH	CH_3
11	OH	OAc	CH_3
12	OAc	OAc	CH_3
13	OMs	OMs	CH_3
14	O-CS-O		CH_3
15	OTs	OH	CH_3
16	OTs	OTs	CH_3

Figura II.3. *Estructura de derivados inmediatos de los ésteres oleanólico y maslínico.*

II.3.1. DESOXIGENACIÓN DE LOS ÉSTERES OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

Debido a que los ácidos oleanólico y maslínico se encuentran juntos en las fracciones de los extractos hexánico y de acetato de etilo, se han llevado a cabo sobre los correspondientes metil ésteres reacciones de desoxigenación del anillo A conducentes a la obtención de un único producto: el metil éster del ácido 12-oleanen-28-oico (**5**). Esta transformación puede ser necesaria cuando tengan lugar reacciones sobre los ciclos C y D de estos compuestos y pueda haber interferencia con los hidroxilos del anillo A.

La desoxigenación de oleanato de metilo (**3**) se ha realizado por formación del feniltionoformiato correspondiente con clorotionoformiato de fenilo y posterior reducción de este producto mediante una variante[242] de la desoxigenación de Barton-McCombie, que emplea óxido de tributil estaño y polimetilhidrosiloxano (PMHS) en lugar de Bu_3SnH, que es tóxico y de engorrosa manipulación. De esta forma se obtiene el metil ácido 12-oleanen-28-oico (**5**), en el que la ausencia del átomo de oxígeno del anillo A es confirmada por su peso molecular de 454

[242] López, R.M.; Hays, D.S.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6949-6950.

u.m.a.s. ($C_{31}H_{50}O_2$). Además de esto, el espectro de ^{1}H RMN muestra la desaparición de la señal debida al protón geminal a la función oxigenada de C-3 y el apantallamiento que en el ^{13}C RMN experimenta C-3 pasando de 79.1 ppm en el producto **3** a 42.1 ppm en el **5**.

Por tratamiento de maslinato de metilo (**4**) con el mismo reactivo (clorotionoformiato de fenilo) se obtiene un producto doblemente esterificado en el anillo A, que al desoxigenar en idénticas condiciones a las del oleanato de metilo (**3**) no produce el mismo compuesto **5**, sino que genera un compuesto $\Delta^{2,3}$ insaturado que se hidrogena en una etapa posterior para dar lugar al mismo éster 12-oleanen-28-oato.

II.3.2. DERIVADOS DE OLEANATO DE METILO

a) Reacción de acetilación:

Siguiendo el procedimiento usual de acetilación química consistente en el tratamiento con Ac_2O/Py se obtiene 3β-acetiloleanato de metilo (**6**) a partir de oleanato de metilo (**3**). La acetilación sobre el 3β-OH se pone de manifiesto por el peso molecular del producto obtenido, que es de 512 u.m.a.s. (fórmula molecular $C_{33}H_{52}O_4$), así como por el desplazamiento de la señal de H-3 en el espectro de ^{1}H RMN de **6**, que ahora se encuentra más desapantallada: δ 4.46 (1H, dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 9.8 Hz); además de esto, a δ 2.02 aparece la señal de los tres hidrógenos del metilo del acetato. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN de **6**, el carbono del metilo del acetato se localiza a 21.4 ppm y a 171.1 su carbonilo.

b) Reacción de mesilación:

El oleanato de metilo (**3**) tratado con cloruro de mesilo en piridina origina el 3β-mesil derivado 7. Ese compuesto tiene las siguientes características espectroscópicas diferenciales: señal de H-3, que aquí se sitúa más desapantallada que en **3** a δ 4.31 (1H, dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 8.6 Hz) y a δ 2.98 la señal de los tres hidrógenos del metilo del mesilato (3H, s) en el espectro de RMN de protones y señal a 38.8 ppm del carbono del mesilato y a 90.5 ppm de C-3 en el espectro de RMN de carbono.

c) Reacción de tosilación:

De forma similar se lleva a cabo la tosilación de oleanato de metilo (**3**) para formar el 3β-tosil derivado **8**. Las señales del nuevo grupo situado sobre C-3 del oleaneno aparecen en el espectro de ^{1}H RMN a 2.42 ppm (3H, s, metilo del grupo tosilo) y entre δ 7.30 y δ 7.80 los cuatro hidrógenos aromáticos del grupo tosilo. En el espectro de ^{13}C RMN de **8** hay señales nuevas a δ 21.67 (metilo del tosilo) y a δ 127.7, 129.7, 134.9 y 143.9 (carbonos aromáticos del tosilo).

d) Reacción de oxidación:

El tratamiento de oleanato de metilo (**3**) con reactivo de Jones conduce al 3-oxo derivado **9**. La formación de este producto es fácilmente demostrable por sus características espectroscópicas: masa molecular de 468 u.m.a.s. ($C_{31}H_{48}O_3$), que indica una pérdida de dos unidades de masa con respecto al éster de partida, desaparición de la señal del protón geminal a la función oxigenada en el anillo A y la presencia de un nuevo carbonilo, que se coloca a δ 217.9 en el espectro de ^{13}C RMN.

II.3.3. DERIVADOS DE MASLINATO DE METILO

a) Acetilación controlada:

El tratamiento con Ac_2O/py del maslinato de metilo en condiciones suaves conduce a una mezcla de tres productos: **10** (45%), **11** (30%) y **12** (15%). El primero de ellos, **10**, manifiesta ser un monoacetato por su masa molecular (528 u.m.a). El estudio de su espectro de ^{1}H RMN indica que el hidroxilo que se ha acetilado es el que se encuentra en C-2, ya que la señal de H-3 permanece como doblete a δ 3.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), mientras que la de H-2 se sitúa a δ 4.92 (1H, ddd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz y J_3 = 11.4 Hz); aparece además a δ 2.05 un singlete que integra por tres protones y que se debe al metilo del acetato. En cuanto a su espectro de ^{13}C RMN, el carbono del metilo del acetato está a 21.5 ppm y su carbono carbonílico a 171.7 ppm.

El producto **11** es también un monoacetato, ya que su masa molecular es idéntica a la del producto **10** (528 u.m.a). Ahora bien, si observamos su espectro de ^{1}H RMN apreciamos que la señal que ahora aparece desapantallada es la de H-3 (δ 4.50, 1H, d, J = 10.1 Hz), mientras que la

de H-2 permanece a campo más alto: 3.79 ppm. De igual forma, la monoacetilación en el hidroxilo de C-3 se confirma también por el espectro de ^{13}C RMN, en el que el grupo metilo del acetato se localiza a 21.2 ppm y a δ 172.5 el carbonilo.

Lógicamente, el compuesto minoritario de esta acetilación será el correspondiente diacetilado, ya que el impedimento estérico sobre esta posición es mayor por la presencia de dos grupos metilo sobre C-4. Esto se comprueba tanto por el espectro de masas (masa molecular 570 u.m.a.s), como por los espectros de RMN, ya que los protones de H-2 y H-3 están los dos desapantallados a δ 4.73 ppm y δ 5.09 ppm respectivamente, aparecen dos metilos de acetato (tres hidrógenos a δ 1.95 y 2.03 y carbonos a 20.90 y 21.14 ppm) y dos carbonilos de acetato (δ 170.5 y 170.8 ppm).

b) Mesilación total:

Cuando el maslinato de metilo (**4**) se trata con cloruro de mesilo y la reacción se mantiene a reflujo durante una hora se forma el dimesil derivado **13**, que es fácilmente reconocible por las señales de los espectros de RMN. Así, a δ 3.06 y δ 3.14 (3H cada uno, s) están los grupos metilo de los mesilatos, a δ 4.41 (1H, d, J = 10 Hz) el protón H-3 y a δ 4.88 (1H, ddd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz y J_3 = 11.7 Hz) el H-2. Los carbonos de los metilos de los mesilatos se encuentran a 39.4 y 39.7 ppm y los carbonos C-2 y C-3 a δ 77.4 y 88.9 respectivamente.

c) Tiocarbonatación:

Cuando el sustrato **4** es tratado con N,N´-tiocarbonil diimidazol se forma un compuesto, **14**, que manifiesta una gran pérdida de polaridad con respecto al producto de partida y que debe tratarse del 2,3-tiocarbonil derivado del maslinato de metilo. La estructura de este producto **14** se confirma por su masa molecular de 528 u.m.a.s. (que indica una fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_4S$), el desapantallamiento de los protones H-2 (δ 4.50, 1H, ddd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.5 Hz, J_3 = 12.4 Hz) y H-3 (δ 3.88, 1H, d, J = 12.4 Hz), el de los carbonos C-2 (81.0 ppm) y C-3 (95.0 ppm) y la aparición de una señal de tiocarbonilo a δ 193.4.

d) Tosilación controlada:

El tratamiento de maslinato de metilo (**4**) en condiciones suaves con cloruro de tosilo conduce a dos compuestos: **15** (95%) y **16** (5%). El producto **15** (mayoritario) corresponde al monotosilato en C-2, lo que era de esperar si se tiene en cuenta la situación espacial de los dos hidroxilos del anillo A del maslinato de partida, ya que el de C-2 está menos impedido estéricamente; un grupo relativamente voluminoso, como el tosilato, tendrá ciertas dificultades para reaccionar con el hidroxilo de C-3, contiguo a C-4 que posee dos metilos. Efectivamente, si se analizan las señales del espectro de ^{1}H RMN de **15**, se comprueba que la señal del protón H-2 se ha desapantallado considerablemente, situándose a δ 4.61 (1H, ddd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 9.6 Hz, J_3 = 11.6 Hz), mientras que la señal del protón de C-3 permanece a δ 3.15 (1H, dd, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 9.6 Hz). El espectro de ^{13}C RMN demuestra también la tosilación en C-2, puesto que en él se pueden encontrar todas las señales del nuevo grupo introducido.

El compuesto **16**, minoritario de la reacción de tosilación del maslinato de metilo (**4**), debe ser el derivado ditosilado, consecuencia de la entrada de otro grupo tosilo en C-3. Esto se confirma por todos los datos espectroscópicos: EMAR (masa molecular de 794 u.m.a.s. que se corresponde con una fórmula molecular $C_{45}H_{62}O_8S_2$), ^{1}H RMN (H-2 y H-3 se han desapantallado, localizándose a δ 4.61 y 4.47 respectivamente) y ^{13}C RMN (aparecen dos señales a 21.6 ppm, atribuibles a los metilos del grupo tosilo, además de que los desplazamientos de C-2 y C-3 se sitúan a campo más bajo, concretamente a 77.3 y 89.2 ppm respectivamente).

II.4. FORMACIÓN Y REACTIVIDAD DE SULFITOS CÍCLICOS

Como continuación del estudio de la reactividad del anillo A de este tipo de compuestos triterpénicos ya iniciado por nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo la síntesis de derivados con distinta funcionalización en dicho ciclo, destacando la obtención de una mezcla diasteroisomérica de sulfitos cíclicos.

Como se puede observar en la Figura II.4.1, se trató el éster maslínico (**4**) con Cl_2SO/py, obteniéndose un rendimiento muy alto (99%) de la mezcla diasteromérica (50% e.e.) de los correspondientes sulfitos cíclicos.

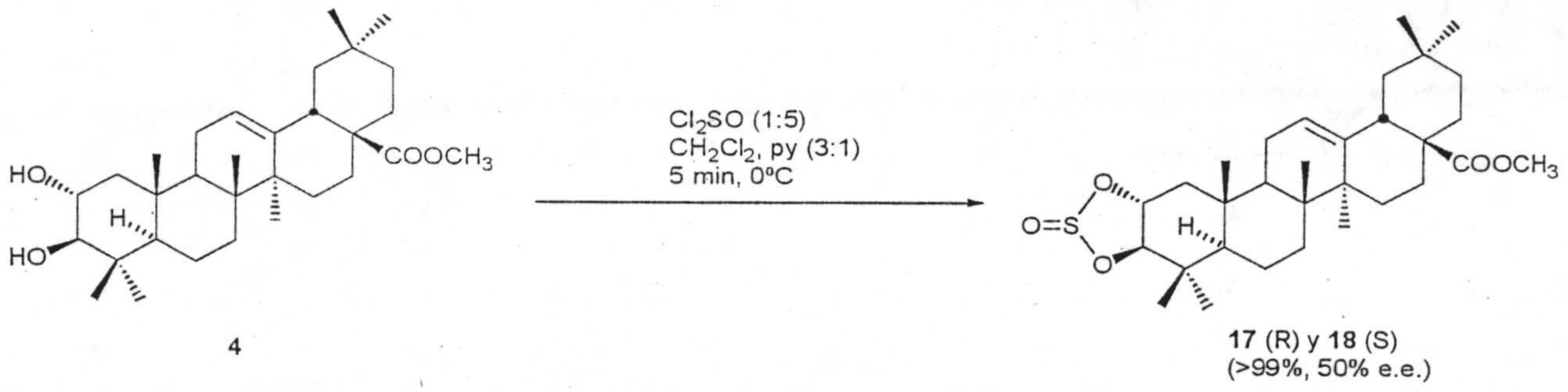


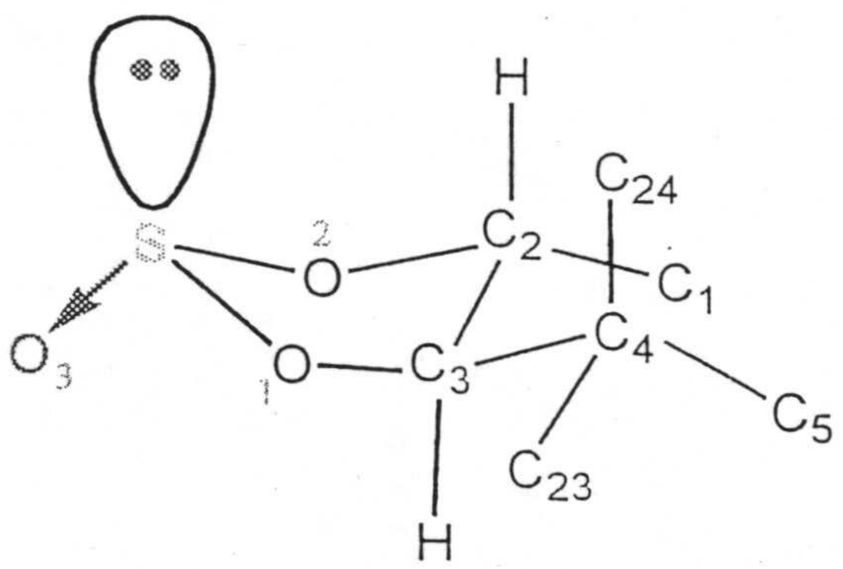
Figura II.4.1. *Formación de sulfitos cíclicos a partir de maslinato de metilo.*

Los dos grupos hidroxilos presentes en el producto de partida reaccionan formando el ciclo sulfito, lo cual es fácilmente identificable en el espectro de ^{1}H RMN por la variación en el desplazamiento químico que experimentan las señales de los hidrógenos 2 y 3, mientras que el resto permanecen prácticamente inalteradas. El mismo aumento del desplazamiento de las señales de los sulfitos con respecto a las del éster maslínico es observable, en líneas generales, en los espectros de ^{13}C RMN de ambos sulfitos diasteroisoméricos. En la Tabla II.4. se muestran los desplazamientos de los protones y carbonos que más se han modificado en esta reacción.

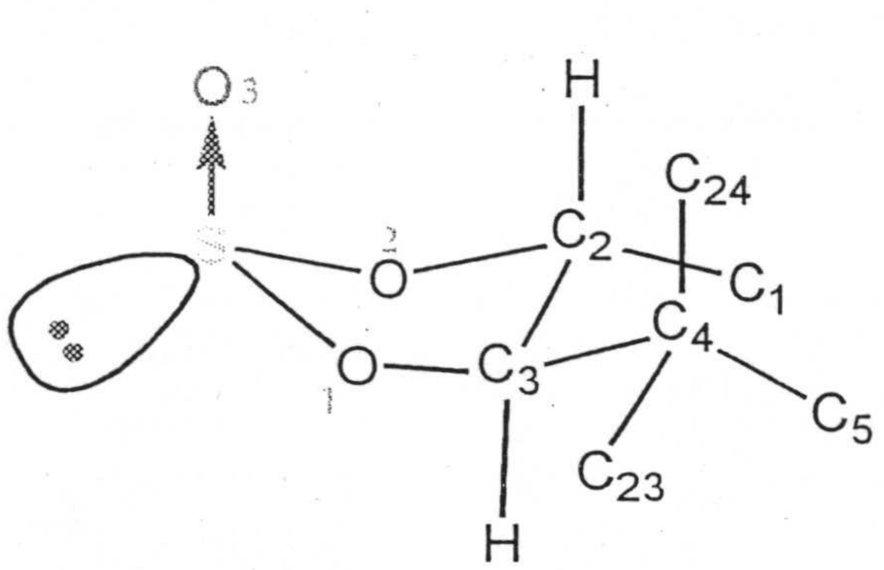
Producto	δ H-2	δ H-3	δ C-2	δ C-3
4	3.65	3.00	69.0	84.0
17	4.11	3.99	80.7	83.3
18	4.61	3.46	74.5	94.9

Tabla II.4. *Comparación de los desplazamientos químicos de H-2, H-3, C-2 y C-3 de maslinato de metilo (4) y los sulfitos ciclicos (17 y 18).*

Si atendemos a las diferencias que presentan los sulfitos en sus espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN, observamos que en el producto **17** la señal de H-2β se localiza a 4.11 ppm (1H, ddd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 14.7 Hz), mientras que en **18** aparece a δ 4.61 (1H, ddd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 11.8 Hz). En el espectro de ^{13}C RMN las principales diferencias se encuentran de nuevo en los desplazamientos de C-2 y C-3. Pero estos datos espectroscópicos fueron insuficientes para distinguir entre la pareja de sulfitos y, por tanto, para establecer la disposición del enlace S=O en el anillo A, que puede estar en α o en β.



Producto **17** (S=O α)
Configuración *R*



Producto **18** (S=O β)
Configuración *S*

Figura II.4.2. *Configuración en el átomo de azufre para los sulfitos **17** y **18**.*

La asignación inequívoca de ambas configuraciones se consiguió mediante una comparación detallada de los valores δ_C y δ_H experimentales y teóricos. De este modo, el valor de δ_C para C-2 se encontraba a campo más alto en el producto **18** (74.5 ppm) que en el compuesto **17** (80.7 ppm). En cambio, en el producto **18** el valor de δ_C para C-3 se localizaba a campo más bajo en comparación con el de **17** (94.9 y 88.3 ppm respectivamente). Una tendencia similar se observó para los valores calculados (73.3 y 77.9 ppm para C-2, 91.3 y 86.1 ppm para C-3), lo que indica que en el producto **17** el enlace S=O se encuentra en disposición α y en el compuesto **18** en β. Sin embargo, el resto de desplazamientos de carbono permanecían inalterados.

Estos desplazamientos teóricos fueron calculados por el grupo de investigación de Modelización Molecular de esta Universidad con el programa Gaussian 98 empleando el método GIAO, tal y como se especifica en el apartado III.1 (Técnicas Generales) de la Parte Experimental de esta Memoria.

	Tipo de C	17	(S=O α)	18	(S=O β)
		Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
C1	CH2	42.1	42.6	41.2	41.7
C2	CH	80.7	77.9	74.5	73.3
C3	CH	88.3	86.1	94.9	91.3
C4	C	38.2	40.8	38.7	41.3
C5	CH	56.2	56.7	55.9	56.6
C6	CH2	17.9	21.1	17.9	21.0
C9	CH	47.9	50.1	48.0	50.2
C10	C	40.3	43.2	40.6	43.5
C23	Me	28.6	29.4	28.5	29.4
C24	Me	16.3	18.1	16.3	17.9
C25	Me	17.2	19.2	17.2	19.1
H2		4.1	3.9	4.6	4.7
H3		4.0	4.0	3.5	3.3
$J_{1\alpha,2}$		14.7	11.3	11.8	11.2
$J_{1\beta,2}$		4.1	4.3	4.0	4.5
$J_{2,3}$		10.6	9.3	10.6	9.4

Tabla II.4. *Selección de desplazamientos de ^{13}C RMN y ^{1}H RMN experimentales y teóricos de los sulfitos 17 y 18.*

La diferente configuración en el átomo de azufre afecta también a los desplazamientos de protones, especialmente a H-2 y H-3, aunque las constantes de acoplamiento no se diferencian apenas a causa de la conformación similar del anillo A en ambos sulfitos. Así, en el compuesto **17** (S=O en disposición α), H-3 se encuentra próximo al átomo de oxígeno, dando lugar a una valor δ_H mayor, 4.0 ppm, comparado con las 3.5 ppm del producto **18**. Del mismo modo, la señal de H-2 del compuesto **18** se localiza a campo más bajo (4.6 ppm) que en el producto **17** (4.1 ppm). Esta combinación de diferentes efectos (orientación del oxígeno en α y β, junto con H-2 en β y H-3 en α) generan un producto (**17**) con desplazamientos similares para H-2 y H-3 y otro (**18**) con valores distintos.

Finalmente, considerando la disposición del enlace S=O en estos dos productos, se determina cuál es la configuración en el átomo de azufre para cada uno de estos dos compuestos, tomando como elemento de menor prioridad el par de electrones sin compartir del átomo se azufre y teniendo en cuenta que los números en color verde indican el orden de prioridad del

resto de los átomos implicados (ver Figura II.4.2). De esta forma se puede asignar inequívocamente el producto **17** con una configuración absoluta *R* en el átomo de azufre y el **18** con la configuración *S*.

Dado que se comprobó por ^{1}H RMN que en la mezcla inicial de sulfitos éstos se encontraban al 50% aproximadamente, se utilizaron distintos disolventes en diferentes condiciones para ver si esta relación variaba. Así, se disolvió la mezcla de sulfitos en CH_2Cl_2, CH_3CN y MeOH y se mantuvo a temperatura ambiente (24 h) e incluso a reflujo (8 h), pero sólo se observó una evolución para el caso del MeOH, generándose productos más polares como consecuencia del ataque de este disolvente al ciclo de sulfito. En las otras dos disoluciones, las proporciones permanecieron inalteradas a pesar de las distintas condiciones a las que fueron sometidas.

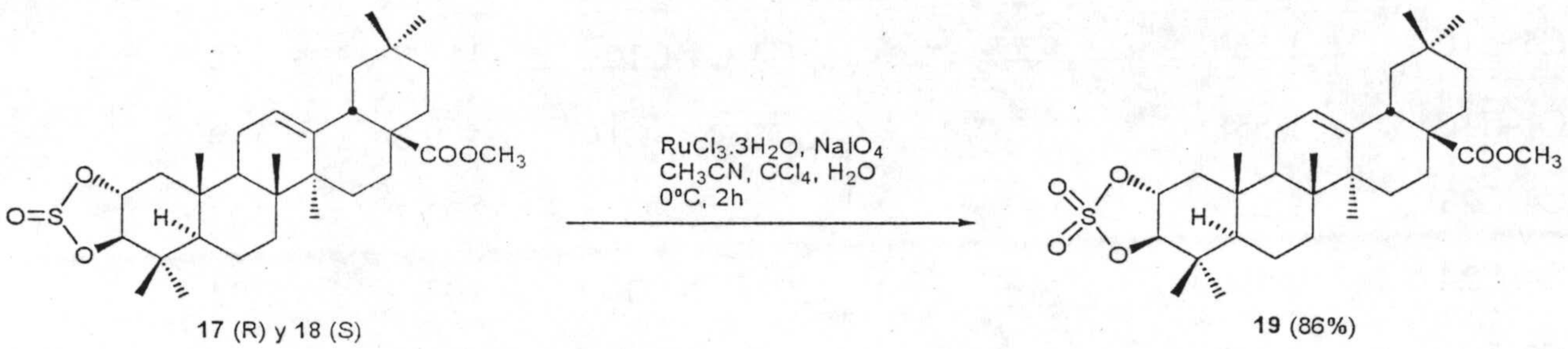
Para estudiar la reactividad del sulfito en condiciones ácidas se disolvió la mezcla de **17** y **18** en CH_3CN y se añadió una resina de tipo ácido (Amberlite IRC-50), no evolucionando la mezcla a ningún tipo de productos. Se filtró sobre una placa de vidrio con el fin de recuperar los sulfitos y se agregó una disolución concentrada de HCl hasta pH=2, manteniéndose en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, al cabo de las cuales no se había producido cambio alguno en la mezcla de partida, situación que tampoco se modificaría tras 3 horas a reflujo.

Se intentó realizar, asimismo, la apertura de los sulfitos sobre soporte sólido, para lo que se disolvió cada uno de los sulfitos **17** y **18** por separado en CH_2Cl_2, añadiéndose SiO_2 (GF_{254} tipo 60 con pH=7 en suspensión) y manteniéndose en agitación a reflujo durante 4 horas sin que se observase por c.c.f. que las reacciones hubieran evolucionado a ningún tipo de producto.

Por otro lado, se comprobó que el tratamiento de la mezcla diasteroisomérica con LiBr abría el anillo sulfito, dando éster maslínico (**4**) de partida de forma cuantitativa.

II.5. FORMACIÓN DE SULFATO CÍCLICO ENTRE C-2 Y C-3

Otro de los intermedios que se semisintetizó fue el sulfato cíclico. Para ello se procedió a la oxidación de la mezcla de sulfitos con $NaIO_4$ y $RuCl_3.H_2O$ (Figura II.5.1) en las condiciones descritas en la Parte Experimental de la presente Memoria, estudiándose posteriormente la reactividad del sulfato obtenido por tratamiento con distintos reactivos reductores y nucleofílicos.



17 (R) y 18 (S)

19 (86%)

Figura II.5.1. *Formación de sulfato cíclico.*

De esta forma se aísla con alto rendimiento el derivado sulfato cíclico, que posee un peso molecular (548 u.m.a.) acorde con la formula molécular $C_{31}H_{48}O_6S$. En el espectro de ^1H RMN se aprecia un mayor desapantallamiento de las señales correspondientes a H-2 y H-3 (δ 4.89 y 4.27 ppm respectivamente) en comparación con las mismas señales de los sulfitos cíclicos anteriores (producto **17**: H-2 a δ 4.11 y H-3 a δ 3.99; producto **18**: H-2 a δ 4.61 y H-3 a δ 3.46), lo cual también ocurre en el espectro de ^{13}C RMN, ya que en el sulfito **17** los carbonos C-2 y C-3 aparecen a δ 80.7 y 83.3 y en el sulfito **18** a δ 74.5 y 94.9, mientras que en el sulfato las señales de los carbonos mencionados se localizan a 82.9 y 96.0.

Con objeto de establecer la geometría exacta del anillo pentacíclico del grupo sulfato y del anillo A del triterpeno se llevaron a cabo experiencias de RX y cálculos teóricos de nivel B3LYP/6-31G*// B3LYP/6-31G*, cuyos resultados se resumen en la tabla II.5. Las longitudes de enlace calculadas fueron mayores que las experimentales sólo en el caso de los enlaces S-O terminales, estando en consonancia con los datos de rayos X con una desviación máxima para las distancias de enlaces C-C, C-O y O-S de 0.02, 0.03 y 0.07 Å respectivamente. Los ángulos de enlace muestran las mayores desviaciones para los ángulos OSO, siendo de casi 3 grados.

Distancias enlace (Å)	**Rayos X**	**B3LYP/6-31G***	**Ángulos enlace (º)**	**Rayos X**	**B3LYP/6-31G***
C1-C2	1.509	1.515	∠C2-C1-C10	107.6	109.6
C2-C3	1.495	1.514	∠C1-C2-C3	111.3	111.4
C3-C4	1.522	1.533	∠C2-C3-C4	114.9	114.1
C4-C5	1.561	1.580	∠C3-C4-C5	102.4	103.2
C5-C10	1.569	1.579	∠C4-C5-C10	118.7	118.2
C1-C10	1.558	1.567	∠C5-C10-C1	109.3	109.4
C4-C23	1.539	1.546	∠C3-C2-O4	102.1	103.1
C4-C24	1.540	1.541	∠C2-C3-O3	102.0	103.6
C2-O4	1.471	1.457	∠S-O4-C2	108.5	107.9
C3-O3	1.483	1.455	∠S-O3-C3	107.7	108.3
S-O4	1.584	1.652	∠O3-S-O4	98.5	96.1
S-O3	1.580	1.655	∠O1-S-O4	110.5	107.6
S-O1	1.404	1.450	∠O2-S-O3	110.8	107.5
S-O2	1.409	1.449			
Parámetros "Puckering" para los anillos de cinco mienbros					
q_2	0.434	0.428			
ϕ	87.8	93.2			

Tabla II.5. *Parámetros geométricos seleccionados de rayos X y de los valores teóricos calculados para el anillo del grupo sulfato y la subestructura del anillo A del producto* ***19****.*

A continuación, en la Figura II.5.2, se muestran las figuras "Ortep" de este compuesto proporcionadas por la experiencia de rayos X, que establece de modo definitivo la estructura de **19**.

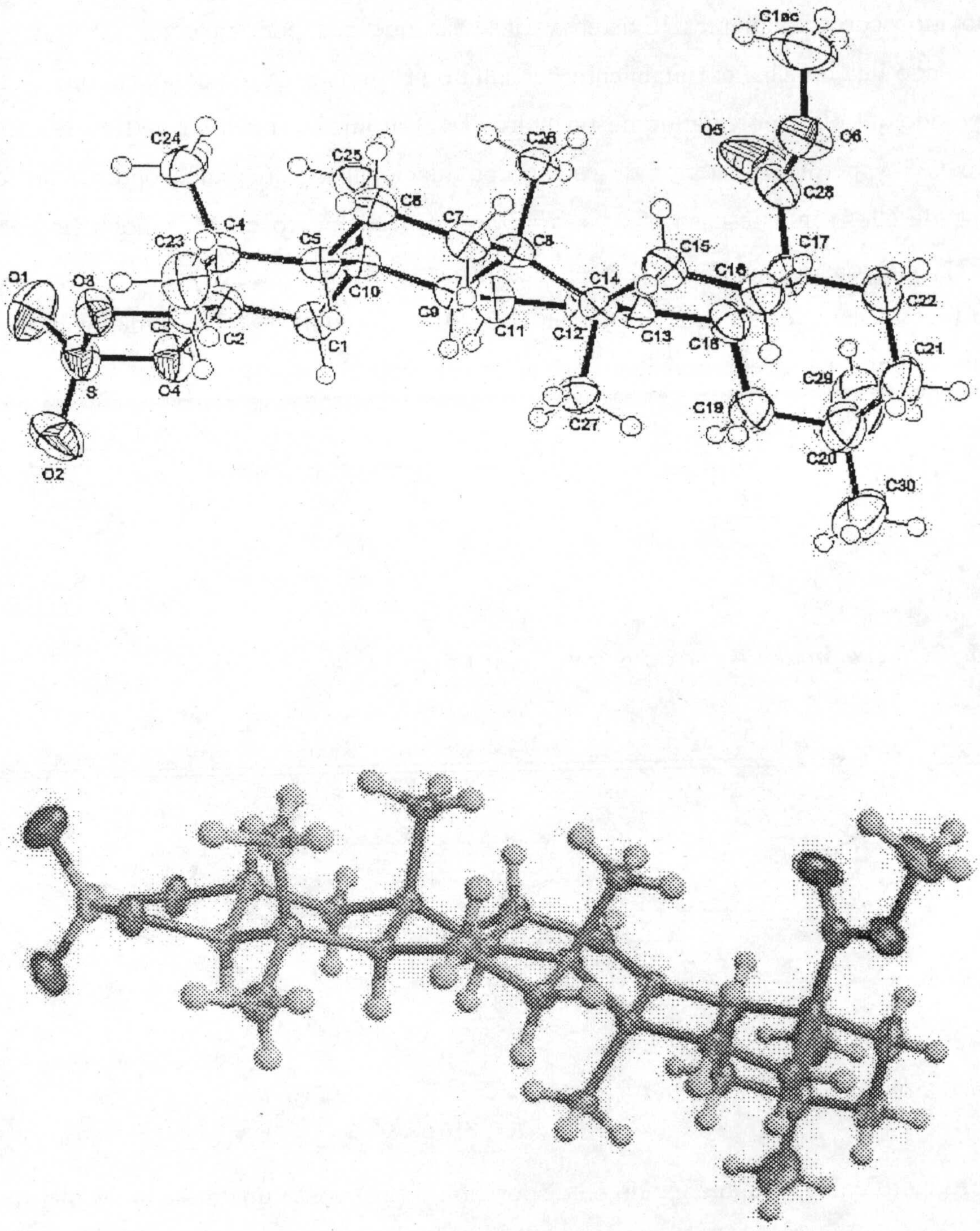


Figura II.5.2. *Figuras "Ortep" del producto* ***19****.*

II.6. FORMACIÓN DE EPÓXIDOS CÍCLICOS

Hasta ahora se han obtenido los sulfitos y los sulfatos cíclicos del maslinato de metilo; pero no sólo son interesantes estos compuestos como intermedios en síntesis, sino que también lo son los epóxidos correspondientes. Existen varias vías que nos podrían conducir hasta estos productos, siendo una de ellas el tratamiento del sulfato (**19**) con potasa alcohólica, que da lugar a ambos epóxidos al 50% por ataque de un hidroxilo al átomo de azufre, apertura del sulfato hacia C-2 o C-3 y pérdida posterior de este grupo funcional. Si queremos obtener de forma selectiva uno de ellos, en este caso el β, se utiliza el procedimiento de Mitsunobu (método 1, Figura II.6.2), que consiste en añadir al éster maslínico (**4**) trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato (DEAD), o bien tosilar previamente el éster en C-2 y tratarlo con $MeO^- Na^+$ (adicionando Na a MeOH), aunque por esta vía el rendimiento es menor (método 2).

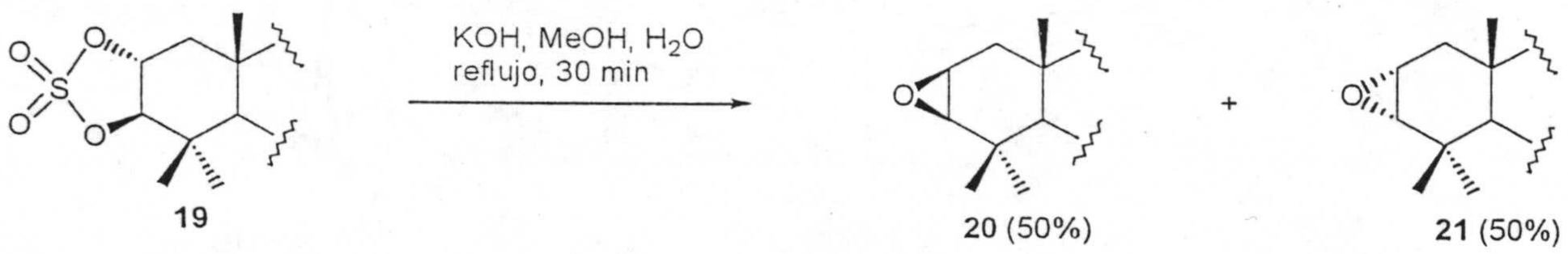


Figura II.6.1. *Obtención de los epóxidos α y β a partir del sulfato cíclico.*

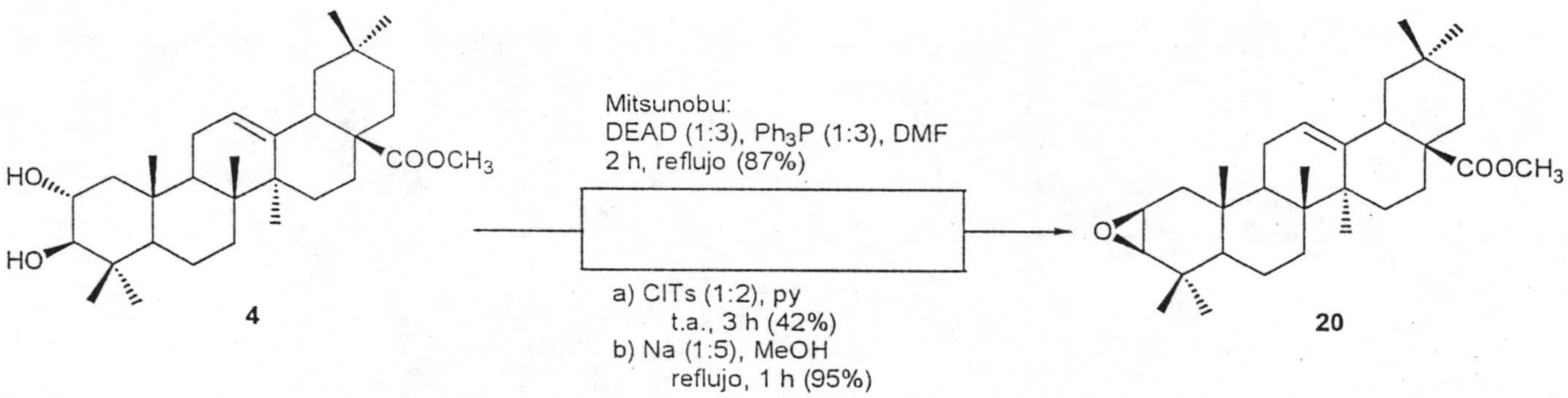


Figura II.6.2. *Formación selectiva del β–epóxido.*

El producto con el grupo epóxido en disposición β (**20**) posee una masa molecular de 468 u.m.a. (que se corresponde con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_3$), lo que indica la desaparición del grupo sulfato y la formación de un epóxido, en tanto en cuanto se pierden 80 unidades de masa. Si atendemos a su espectro de ^1H RMN se observan dos señales, una a δ 3.20 ppm (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 2.0$ Hz, $J_3 = 4.0$ Hz) y otra a δ 2.80 ppm (1H, d, J = 4.0 Hz), que por tipo y

desplazamiento se pueden atribuir a dos protones geminales a una función oxigenada en C-2 y C-3. Esta hipótesis se confirma por análisis del espectro de ^{13}C RMN, en el que aparecen dos carbonos oxigenados a δ 52.2 y 61.0.

En cuanto al epóxido **21**, presenta la misma masa molecular que el compuesto **20**, tal y como era de esperar por tratarse de dos estereoisómeros. En el espectro de ^{1}H RMN se observa que las señales de los protones H-2 y H-3 se han apantallado ligeramente con respecto a las del producto **20**, localizándose ahora a 3.17 ppm (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 6.2$ Hz) y δ 2.78 (1H, J = 3.9 Hz) respectivamente. En cambio, las señales de C-2 y C-3 en el espectro de ^{13}C RMN se sitúan a campo más bajo (52.7 ppm y 61.7 ppm respectivamente), aunque la variación con respecto a los mismos carbonos del producto **20** es mínima. En la tabla siguiente se muestra la gran disminución en el desplazamiento de las señales de los protones y carbonos (implicados en la reacción) de los epóxidos con respecto al sulfato.

Producto	δ H-2	δ H-3	δ C-2	δ C-3
19	4.89	4.27	82.9	96.0
20	3.20	2.80	52.2	61.0
21	3.17	2.78	52.7	61.7

Tabla II.6.1. *Comparación de los desplazamientos químicos de H-2, H-3, C-2 y C-3 del sulfato cíclico **19** y los epoxiderivados **20** y **21**.*

En cuanto a la configuración de estos epóxidos, la del producto **20** ya estaba establecida con anterioridad por comparación de los desplazamientos experimentales de ^{13}C RMN con los valores teóricos calculados por mecánica molecular (método GIAO, B3LYP/6-31G*//MM+),[39] aunque con objeto de asignar claramente estos dos epóxidos, dichos cálculos fueron mejorados con geometrías DFT (B3LYP/6-31G*// B3LYP/6-31G*). De acuerdo principalmente con los valores δ_C de los átomos C-1, C-2 y C-5, los compuestos con orientación β presentan desplazamientos mayores para C-2 y C-5 y menores para C-1 en comparación con los de los productos con configuración α; esta tendencia nos lleva a afirmar que, por sus datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear, el compuesto **20** presenta configuración β y el **21** configuración α. Conviene mencionar, asimismo, que ni los desplazamientos de protones ni las constantes de acoplamiento $^{3}J_{H,H}$ permitieron diferenciar inequívocamente entre las orientaciones α y β. A continuación se muestran en una tabla una selección de los

desplazamientos experimentales y teóricos más significativos de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN de los epóxidos.

	20 (β)		**21** (α)	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
C1	38.4	38.4	40.0	41.5
C2	54.4	54.2	52.7	51.2
C3	61.0	60.0	61.7	60.2
C4	32.4	35.6	32.5	35.6
C5	52.2	51.3	46.1	47.2
C6	19.7	22.9	18.9	21.9
C9	47.8	47.9	47.0	47.9
C10	36.9	40.3	36.1	39.6
C23	30.4	30.2	28.2	28.3
C24	20.6	22.7	22.3	23.3
C25	16.7	19.0	17.9	19.8
H2	3.2	3.2	3.2	3.0
H3	2.8	2.8	2.8	2.7

Tabla II.6.2. *Comparación de los desplazamientos de ^{13}C RMN y ^{1}H RMN experimentales y teóricos más significaticos de los epoxiderivados **20** y **21**.*

II.7. REACTIVIDAD DE SULFATO CÍCLICO (19)

Al igual que en el caso de los sulfitos cíclicos, tras la síntesis del sulfato se procedió al estudio de la reactividad química del nuevo ciclo que funcionaliza el anillo A, de tal modo que fue sometido a condiciones ácidas con HCl hasta pH=2, manteniéndose la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente. Tras 2 h se observó por cromatografía en capa fina que el sulfato de partida permanecía inalterado.

II.7.1. APERTURA SOBRE SOPORTE SÓLIDO DE 19

Otra de las reacciones que se llevó a cabo fue la apertura del sulfato cíclico sobre soporte sólido (Figura II.7.1), para lo cual se trató el sulfato (**19**) con SiO_2 (GF_{254}, tipo 60, pH=7 en suspensión) a reflujo, obteniéndose algo de producto de partida sin reaccionar, un compuesto mayoritario que presentaba el anillo A contraído y que se genera a través de un reagrupamiento 3(4)→5 y pérdida del grupo sulfato entre C-2/C-3, y otro en menor proporción del que sólo sabemos que es un dímero por sus complicados datos espectroscópicos.

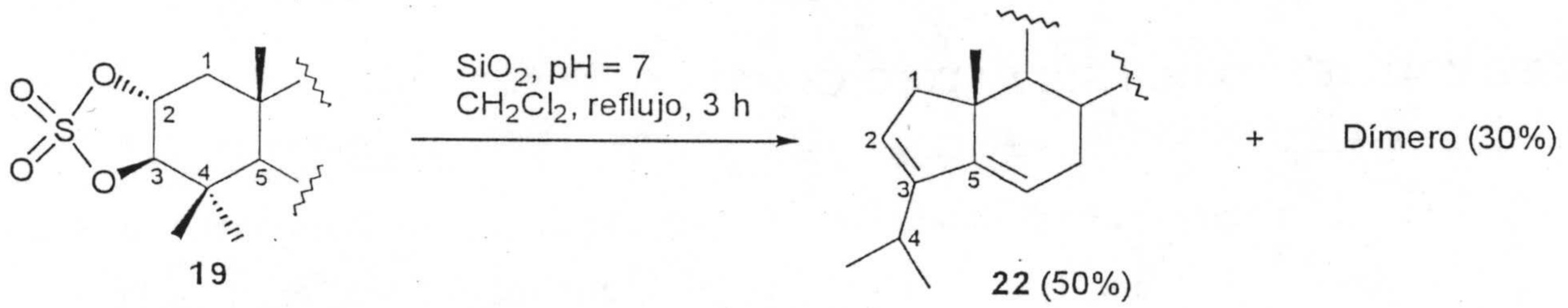


Figura II.7.1. *Apertura del sulfato sobre soporte sólido.*

El espectro de masas de alta resolución del producto **22** muestra una masa molecular de 452 u.m.a., lo que se corresponde con la fórmula molecular $C_{31}H_{46}O_2$ y confirma la pérdida de las funciones oxigenadas de C-2 y C-3. Por lo que se refiere al espectro de ^{1}H RMN, se observan numerosas variaciones en los desplazamientos con respecto al sulfato de partida: H-2 se aprecia a δ 6.24 (1H, dd, $J_1 = 0$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz), lo que sugiere que este protón ha pasado a ser vinílico, desaparece la señal de H-3 y H-4 se encuentra a 2.75 ppm como heptuplete (confirmando que se ha formado un grupo isopropilo, ya que H-4 estaría acoplado con los 6 protones de los metilos 23 y 24), lo que se comprueba irradiando la molécula a este desplazamiento (2.75 ppm), observándose que se afectan las señales correspondientes a los metilos dobletes (C-23 y C-24); del mismo modo, si se irradia sobre estos metilos, se simplifica la señal de H-4. Además, H-6

aparece a 5.45 (1H, dd, J_1 = 0 Hz, J_2 = 10.0 Hz), lo cual nos indica que ahora es un protón unido a un carbono de un doble enlace y además existen dos grupos metilo que son doblete (y por tanto forman parte del isopropilo) a δ 0.97 (3H, d, J = 6.9 Hz) y δ 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz). Estas modificaciones son extensibles al espectro de ^{13}C RMN: el desplazamiento de C-2 varía de 82.9 ppm (carbono oxigenado) a 120.3 ppm (carbono de doble enlace), C-3 pasa de δ 96.0 a δ 138.4 y se convierte en cuaternario por estar unido a un grupo isopropilo, C-4 aparece ahora como metino a 26.6 ppm, mientras que en el sulfato se encontraba como cuaternario a 40.2 ppm, C-5 varía de δ 55.5 a δ 140.5 y C-6 lo hace de 17.8 ppm a 134.0 ppm, confirmándose la existencia de un doble enlace entre ambos carbonos. Todos estos datos esepectróscopicos nos conducen a una estructura con anillo A contraído, tal y como se muestra en la Figura II.7.1.

Este tipo de reacción se intentó llevar a cabo también con alúmina básica y neutra en las mismas condiciones y proporciones, pero no se observó ninguna modificación del producto de partida. Igualmente se realizó este tipo de reacción con SiO_2 (GF_{254}, tipo 60, pH=7 en suspensión) en las mismas proporciones pero en condiciones ácidas con HCl a pH=2, para lo cual se disolvieron 50 mg de **19** en CH_2Cl_2 y se añadió una disolución de HCl hasta alcanzar el pH indicado. Por cromatografía en capa fina se comprobó que, tras 8 horas a reflujo, se había formado únicamente un 5% de la mezcla de los dos productos indicados anteriormente.

II.7.2. TRATAMIENTO DEL SULFATO CÍCLICO 19 CON NaN_3

El sulfato **19**, tratado con azida sódica en DMF a reflujo y H_2SO_4 (20%) como se detalla en la Parte Experimental, condujo a una mezcla de productos reagrupados en el anillo A: **23** (40%), **24** (10%) y **25** (15%).

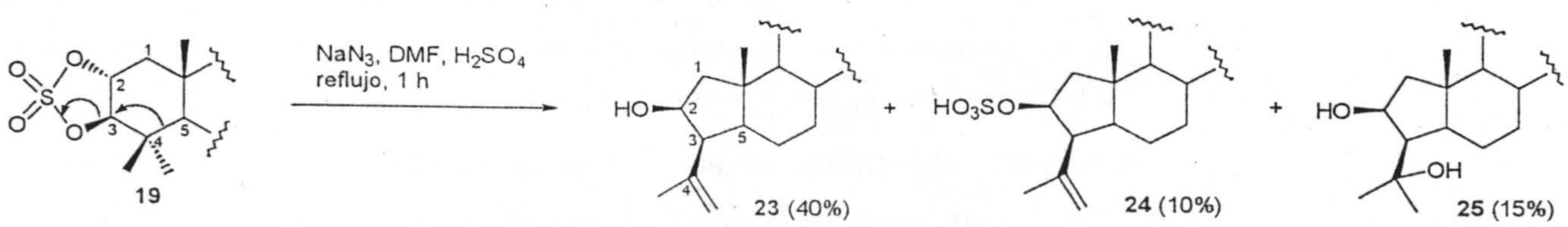


Figura II.7.2. *Tratamiento del sulfato ciclico con azida sódica.*

En los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de esta serie de compuestos se observa un cambio significativo en la zona de los metilos y severas diferencias en los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo A del triterpeno como consecuencia de las modificaciones estructurales que han tenido lugar al producirse un reagrupamiento de tipo 3(4)→5, al igual que ocurría en el

producto **22**. Estos productos con el ciclo A de cinco miembros se forman debido a la disposición transperiplanar de los enlaces C-4/C-5 y C-3/O.

En los espectros de ^{1}H RMN de los productos **23** y **24** se muestran las señales del metilo alílico (24) a δ 1.79 y 1.78 respectivamente y las de los protones del doble enlace exocíclico como singletes anchos a 4.83 y 4.80 ppm en **23** y a 4.87 y 4.85 ppm en **24**. Estos hechos concuerdan con los datos extraídos de los espectros de ^{13} C RMN, en los que se observa un carbono metilénico (C-23) a δ 111.20 y 111.95 y uno etilénico disustituido, C-4, a 146.51 y 154.13 ppm respectivamente. En cuanto a las diferencias entre los espectros de estos dos compuestos, podemos encontrar el desplazamiento de la señal de H-2, ya que en el producto **24** se encuentra a δ 5.53 y en el compuesto **23** a δ 4.52, debido a que en el primer caso el protón es geminal a un grupo sulfato, que proporciona un aumento de desplazamiento frente a un hidroxilo; este mismo fenómeno se aprecia en el espectro de ^{13}C RMN, en el que C-2 se encuentra a campo más bajo en **24** (79.2 ppm) que en **23** (77.4 ppm). También destaca la señal del hidrógeno del grupo sulfato como singlete a un desplazamiento δ 7.98 en el producto **24**. Y por supuesto existen variaciones en los espectros de masas de ambos productos, puesto que el peso molecular del compuesto **23** es de 468 u.m.a. y el de **24** de 548 u.m.a. Es interesante mencionar que se ha comprobado la correcta asignación de las señales de H-1α y H-2α del producto **23** irradiando la molécula a δ 4.52, observándose que se simplifica la señal correspondiente a H-1α (que se localiza a 2.53 ppm), puesto que pasa de doble doblete a doblete. El mismo fenómeno ocurre si se irradia a δ 2.53, es decir, se simplifica la señal de H-2.

El producto **25** es bastante similar al **23**; se diferencian en que en el primero el carbono 4 no es etilénico, sino en oxigenado, por lo que el desplazamiento varía de 146.5 ppm a 73.1 ppm, además de que desaparece la señal del metileno exocíclico, que pasa a ser un metilo. El carbono 2 debe estar oxigenado, puesto que se localiza a 74.38 ppm.

II.7.3. TRATAMIENTO DEL SULFATO 19 CON $NaBH_4$ O $NaBH_3CN$

Otra de las reacciones interesantes, por los productos de reagrupamiento a los que da lugar, es el tratamiento del sulfato con agentes reductores como $NaBH_4$ o $NaBH_3CN$, obteniéndose en ambos casos los mismos productos en idénticas proporciones (Figura II.7.3).

Los dos productos mayoritarios de este reagrupamiento coinciden con los obtenidos por tratamiento del sulfato **19** con azida sódica: son **23** y **24**. Por lo que respecta a los minoritarios, el

compuesto **26,** además de las señales características del metilo doblemente alílico a δ 2.00 y los protones del metileno exocíclico a δ 4.96, también muestra las señales correspondientes a H-1 y H-2 en la zona de hidrógenos vinílicos. Por otro lado, en el espectro ^{13}C RMN los desplazamientos de C-1, C-2, C-3 y C-5 a δ 129.0, 145.4, 152.5 y 140.4 ppm respectivamente indican que son carbonos etilénicos. De igual modo, son destacables las señales del carbono metilénico a δ 113.23 y de C-4, que ahora es etilénico disustituido a 133.31 ppm.

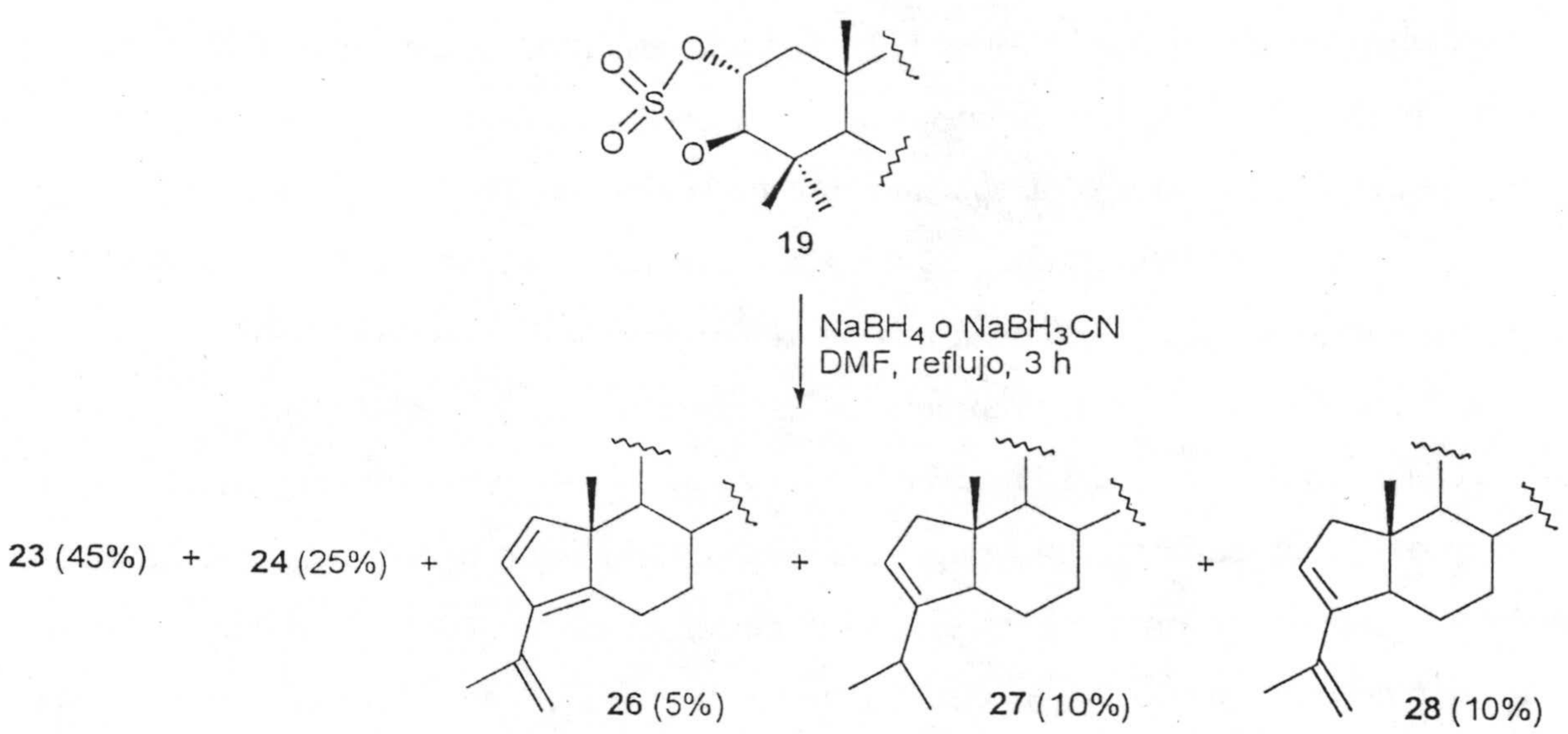


Figura II.7.3. *Tratamiento de sulfato cíclico (19) con $NaBH_4$ o $NaBH_3CN$.*

El espectro de ^{1}H RMN del siguiente producto aislado de este reagrupamiento (**27**, 10%) indica la existencia de un grupo isopropilo, al apreciarse dos metilos dobletes a δ 0.99 ppm (3H, d, J = 6.8 Hz). También se observa el doble doblete de H-2 a δ 5.20, lo que sugiere que ahora el doble enlace se sitúa entre C-2 y C-3 y el protón H-2 se acopla así con los dos hidrógenos de C-1. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se puede apreciar que C-1 ya no es vinílico, puesto que se localiza a 46 ppm aproximadamente y que tampoco lo es C-5, ya que se encuentra a 57.7 ppm. Esta información confirma la hipótesis de que el doble enlace está en C-2/C-3. Además de esto, es digno de mención el hecho de que C-4 aparezca a δ 26.5, lo que indica que ya no es etilénico.

Por último, el producto **28**, también minoritario, es prácticamente idéntico a **27**, salvo en que presenta las señales típicas de un grupo isopropilideno: protones del metileno exocíclico a δ 4.97 y 4.83 (ambos singletes anchos) y del metilo alílico a δ 1.87. La presencia del doble enlace entre C-2 y C-3 se manifiesta por el doble doblete a 5.67 ppm de H-2. Todo esto concuerda con los datos del espectro de ^{13}C RMN, ya que las señales de C-2 y C-3 se localizan en la zona

característica de carbonos insaturados (δ 127.76 y 146.74, respectivamente). Son muy indicativas de la estructura, asimismo, las señales del carbono metilénico exocíclico a δ 111.07 y el etilénico disustituido a δ 141.15 ppm.

II.7.4. REDUCCIÓN DE SULFATO 19 CON $ALLiH_4$

La apertura del sulfato (**19**) también se llevó a cabo en condiciones reductivas más drásticas, con $AlLiH_4$ (Figura II.7.4) a temperatura ambiente, obteniéndose dos productos reducidos en distintos grupos funcionales.

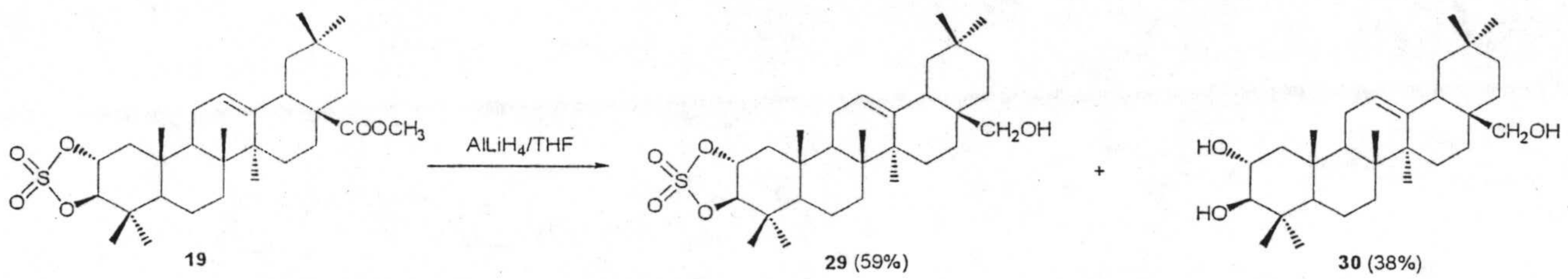


Figura II.7.4. *Apertura de sulfato cíclico (19) con $AlLiH_4$.*

En el producto mayoritario, (**29**), se ha reducido el grupo carboximetilo a alcohol, manteniéndose inalterado el ciclo de sulfato, lo cual se aprecia en el espectro de ^{1}H RMN por la desaparición de la señal singlete característica del metilo del éster. Esto se corrobora, además, por la ausencia de la señal del protón de C-18 y la aparición de dos dobletes a δ 3.19 y 3.52 correspondientes a los hidrógenos de C-28. Por otro lado, las señales de H-2 y H-3 no se ven alteradas con respecto a las que aparecen en el espectro de **19**. En relación al ^{13}C RMN, es destacable la señal de C-28, que en el producto de partida aparece a 178.20 ppm porque se trata de un carbonilo y en **29** se localiza a 69.73 ppm, ya que se ha convertido en un metileno oxigenado. Asimismo, no aparece la señal del metilo del éster.

Por lo que respecta al compuesto **30**, además de las características espectroscópicas que se han señalado para el producto anterior referidas a la reducción del grupo éster, los desplazamientos de 2 y 3 son menores en ^{1}H RMN y ^{13}C RMN si los comparamos con los del producto de partida como consecuencia de la apertura del ciclo sulfato. Así, en el espectro de resonancia magnética nuclear de protones del sulfato **19**, H-2 y H-3 aparecen a δ 4.89 y 4.87 respectivamente, mientras que en el del compuesto **30** se localizan a 3.68 y 3.14 ppm. En cuanto

a los desplazamientos de ^{13}C RMN, C-2 y C-3 se encuentran a δ 82.9 y 96.9 respectivamente en el producto **19** y a 69.0 y 84.0 ppm en **30**.

II.8. REACTIVIDAD DE EPÓXIDO 20

Con objeto de estudiar la reactividad del β-epóxido **20** se llevaron a cabo una serie de reacciones sobre este sustrato, como la apertura reductiva del ciclo epóxido, halogenaciones, acetolisis y tratamiento con ácido trifluoroacético.

II.8.1 APERTURA REDUCTIVA DE 20

El tratamiento del 2β,3β-epóxido **20** con $NaCNBH_3$ y $AlLiH_4$ en distintas condiciones condujo a la obtención de los productos de apertura con diferentes rendimientos, que se resumen en la Tabla II.8.1.

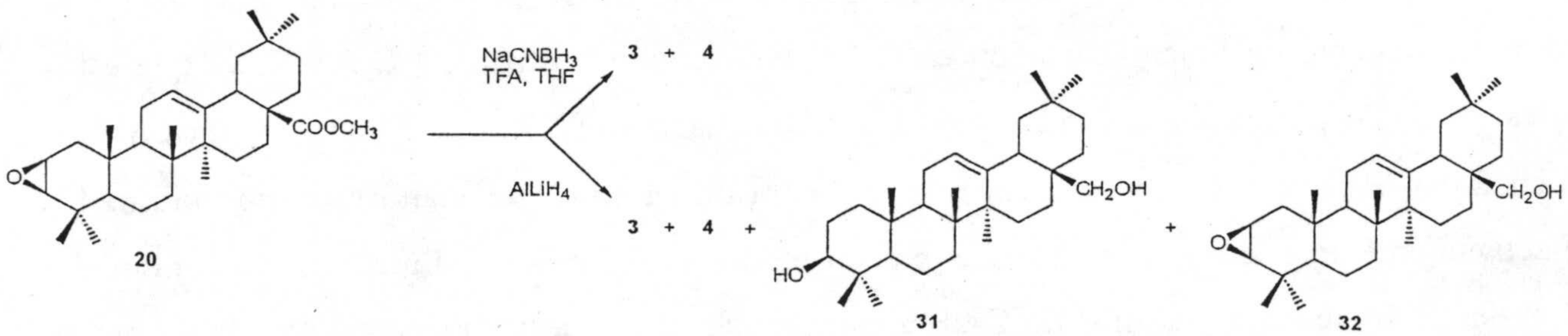


Figura II.8.1. Apertura reductiva de β-epóxido 20.

Por el procedimiento reductivo con $NaCNBH_3$ y ácido trifluoroacético se recuperaron los ésteres oleanólico y maslínico en diferente proporción, además de producto de partida.

		3	**4**	**20**	**31**	**32**
$NaBH_3CN$	0°C (2.5 h)	30%	36%	33%	-	-
	t.a. (2.5 h)	53%	37%	11%	-	-
	Reflujo (2.5 h)	43%	57%	-	-	-
$AlLiH_4$	t.a. (1 h)	-	9%	-	38%	53%
	Reflujo (1 h)	3%	4%	-	29%	64%

Tabla II.8.1. Rendimientos de los productos de apertura reductiva de β-epóxido 20.

En cambio, el tratamiento del epóxido **20** con $AlLiH_4$ condujo a una mezcla de diferentes productos, cuya proporción varió en función de la temperatura a la que tuvo lugar la reacción. Al igual que en la reducción anterior se obtuvieron también los ésteres, aunque minoritariamente, aislándose además un producto mayoritario, **32**, en el que se había reducido el grupo carboximetilo, permaneciendo inalterado el ciclo epóxido. Esto está acorde con la ausencia de la señal del metilo del éster en el espectro de ^{1}H RMN, en el que también se observan dos dobletes a δ 3.22 y 3.52 correspondientes a los hidrógenos que ahora hay en C-28; además, las señales correspondientes a H-2 y H-3 permanecen inalteradas con respecto a las del compuesto **20**.

Por último, se aisló **31**, conocido en bibliografía como eritrodiol,[243] en el que también se había reducido el éster metílico de C-28 y además se había abierto el ciclo epóxido. En el espectro de ^{1}H RMN se observa esta modificación por el desapantallamiento de la señal de H-3, que se encuentra a 3.21 ppm mientras que en **20** aparece a 2.80 ppm, y por la desaparición de la señal de H-2, puesto que este protón ya no es geminal a un grupo oxigenado. Igualmente se aprecia este cambio de funcionalización en C-2 y C-3 en el espectro de ^{13}C RMN, ya que estas señales pasan de localizarse a δ 52.2 y 61.0 en **20** a hacerlo a 27.3 (C-2 ya no es un carbono oxigenado) y 79.0 ppm (desplazamiento normal para un carbono geminal a un grupo hidroxilo) respectivamente en el compuesto **31**. Del mismo modo, la reducción del metoxilo se comprueba por el desplazamiento de la señal de C-28 a campo más alto, puesto que varía de 178.4 ppm en **20** a 69.8 ppm en **31**.

II.8.2. HALOGENACIONES DE 20

II.8.2.a. Tratamiento de epóxido 20 con Ph_3P/I_2

El objeto de esta reacción era lograr la desoxigenación del anillo A de estos compuestos triterpénicos, para lo cual se intentó llevar a cabo este proceso sobre el epóxido **20** por una vía alternativa a la feniltionoformilación de éster oleanólico y posterior reducción del derivado obtenido comentada en el apartado II.3.1, ya que el reactivo es muy caro y sólo puede emplearse en pequeñas cantidades. El método seguido en este caso fue el tratamiento del producto **20** con trifenilfosfina y I_2 (Figura II.8.2.a.1), aunque el rendimiento de obtención del 2,3-eno fue bastante bajo, variando ligeramente en función de las condiciones de reacción; se utilizaron distintos disolventes (CH_2Cl_2 y THF) a reflujo, pero las proporciones obtenidas fueron las

---

[243] Monaco, P.; Caputo, R.; Palumbo, G.; Mangoni, L. Phytochemistry **1973**, *12*, 939.

mismas para ambos. A idéntico resultado se llegó con MeSiCl y IK. También se ensayó la reacción sin la adición de I_2, pero no evolucionó hacia el doble enlace, dando lugar únicamente los derivados yodados.

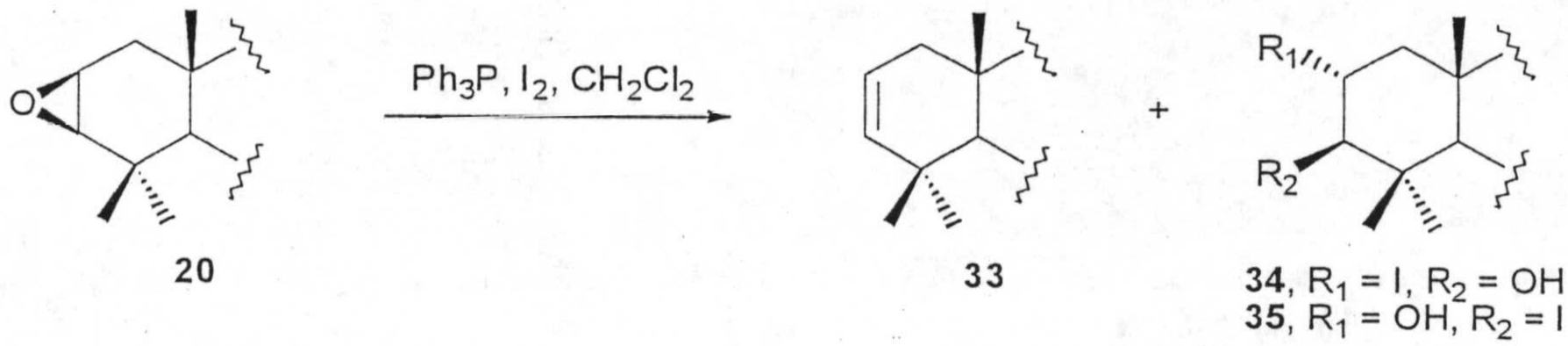


Figura II.8.2.a.1. *Tratamiento de **20** con Ph_3P/I_2.*

	33	**34**	**35**
CH_2Cl_2 0°C	-	81%	19%
CH_2Cl_2 t.a.	13%	80%	7%
CH_2Cl_2 reflujo	17%	83%	-

Tabla II.8.2.a.1. *Rendimientos de los productos de la reacción del epóxido **20** con Ph_3P/I_2 en CH_2Cl_2 a distintas temperaturas.*

El mecanismo de la reacción de yodación del epóxido **20** se expone en la Figura II.8.2.a.2. El compuesto **33** es el resultado de la apertura del anillo de oxirano, la formación de un carbocatión secundario en C-2 o C-3 y la eliminación de óxido de trifenilfosfina. Ahora bien, los carbocationes mencionados pueden sufrir el ataque nucleofílico de un ión yoduro y formarse así las yodohidrinas **34** y **35** (ver Figura II.8.2.a.2).

El EMAR del derivado desoxigenado en el anillo A, $\Delta^{2,3}$ insaturado (**33**), muestra una masa molecular de 452 u.m.a., que se corresponde con una fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_2$, lo que confirma la pérdida de un átomo de oxígeno con respecto al epóxido de partida. En el espectro de ^1H RMN se observa un multiplete entre 5.35 y 5.43 ppm, que se atribuye a los protones H-2 y H-3 y que por el desplazamiento deben ser vinílicos. La existencia del doble enlace entre C-2 y C-3 se comprueba también por ^{13}C RMN, ya que estos carbonos aparecen como metinos a δ 121.52 y 138.03.

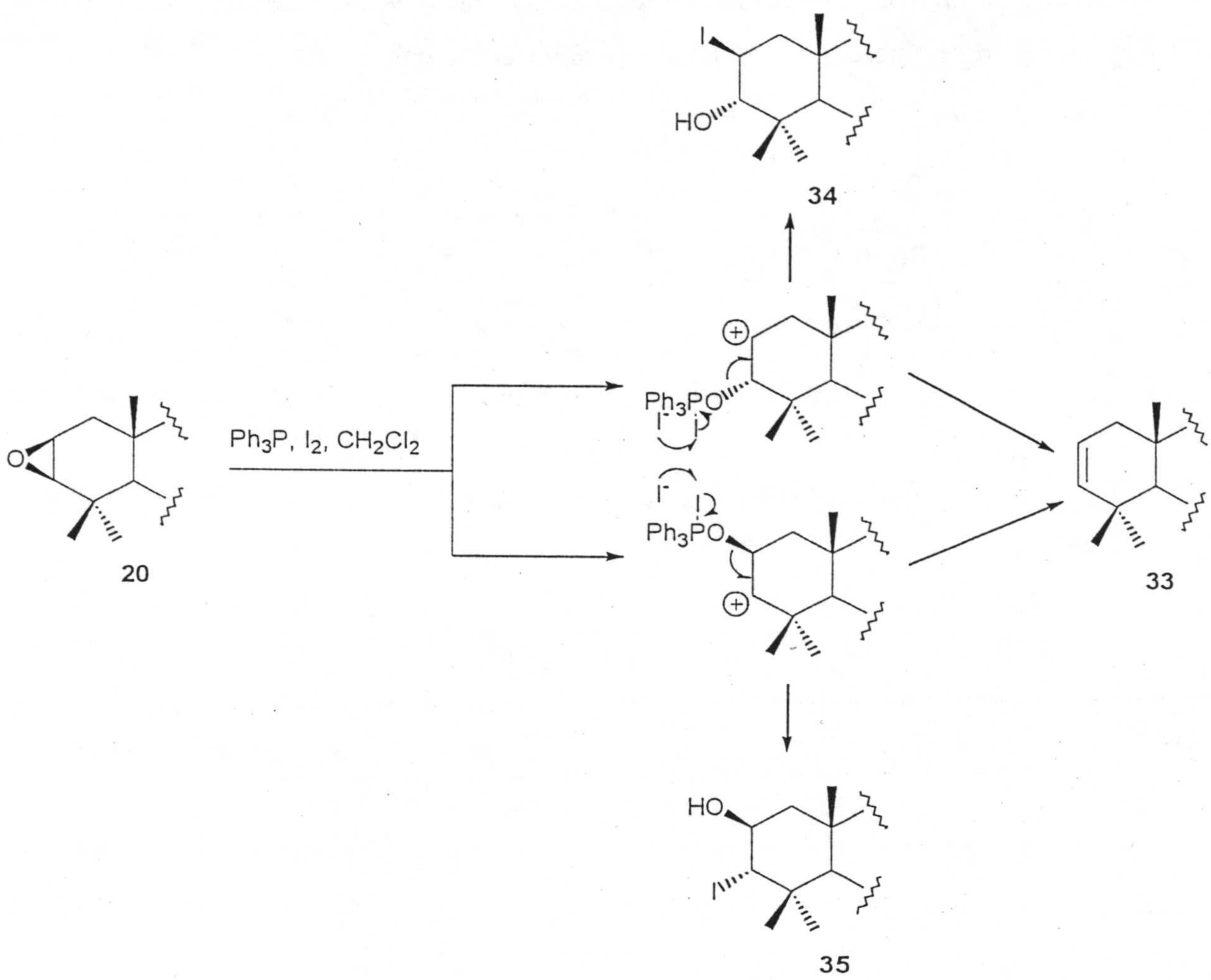


Figura II.8.2.a.2. *Mecanismo de formación de los productos 33, 34 y 35.*

En cuanto a las características espectroscópicas de las yodohidrinas **34** y **35**, los espectros de ^{1}H RMN muestran que los desplazamientos de los hidrógenos H-2 y H-3 son mayores que en el producto de partida, especialmente los del protón geminal al átomo de yodo (ver Tabla II.8.2.a.2). En cambio, los desplazamientos de las señales de los carbonos oxigenados en los espectros de ^{13}C RMN son mayores que los de los yodados. Es digno de mención el hecho de que las asignaciones de los protones y los carbonos del producto **34** fueron realizadas mediante el estudio de los espectros bidimensionales HMBC y HMQC, que permitieron distinguir entre las dos señales situadas a δ 41.3 y 41.8, ya que la señal a 41.3 ppm correlacionaba con H-18 en el espectro HMBC, siendo el otro desplazamiento atribuible a C-2. Además, en el espectro ^{1}H RMN aparece una señal nueva a δ 2.41, que atribuimos a un protón H-1 por su correlación con C-1 en el espectro HMBC. Son destacables, de igual modo, los espectros de masas de estas sustancias caracterizados, como cabría esperar, por la distribución isotópica en proporción 3:1

del ión molecular separados por dos unidades de masa, característico de compuestos que poseen yodo en su estructura.

Producto	δ H-2	δ H-3	δ C-2	δ C-3
20	3.20	2.80	52.2	61.0
34	4.57	3.32	41.8	83.6
35	4.01	4.73	69.2	65.0

Tabla II.8.2.a.2. *Comparación de los desplazamientos de las señales de H-2, H-3, C-2 y C-3 del ß-epóxido **20** y los correspondientes derivados yodados.*

Como ya se ha comentado anteriormente, la feniltionoformilación de oleanato de metilo y posterior reducción del derivado obtenido da buenos rendimientos, pero el precio del reactivo es elevado y sólo puede emplearse en pequeñas cantidades; el tratamiento del epóxido **20** con Ph_3P/I_2, en cambio, es más barato, pero los rendimientos no son adecuados. Por ello, se ha ensayado otro método de desoxigenación, que no es caro y proporciona un rendimiento aceptable, que consiste en la formación del xantato del éster oleanólico y la posterior eliminación de este grupo funcional con ácido hipofosforoso, tal y como se muestra en la Figura II.8.1.a.3.

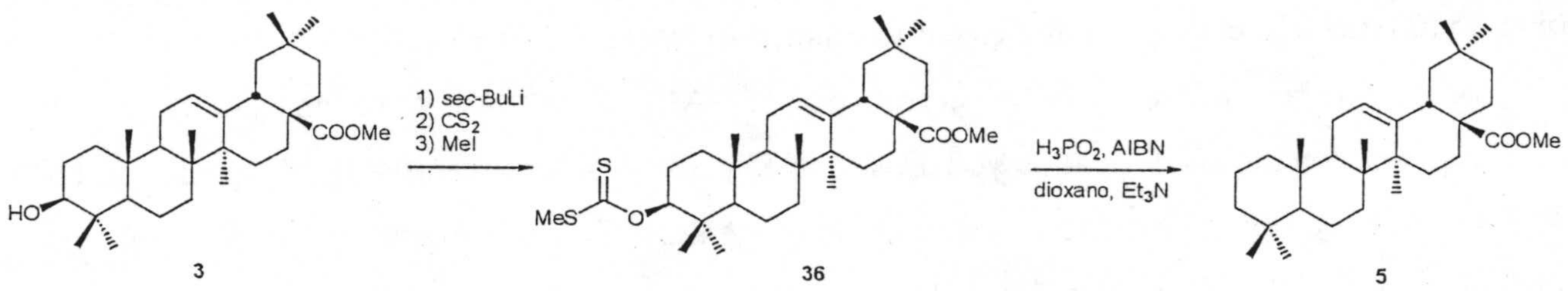
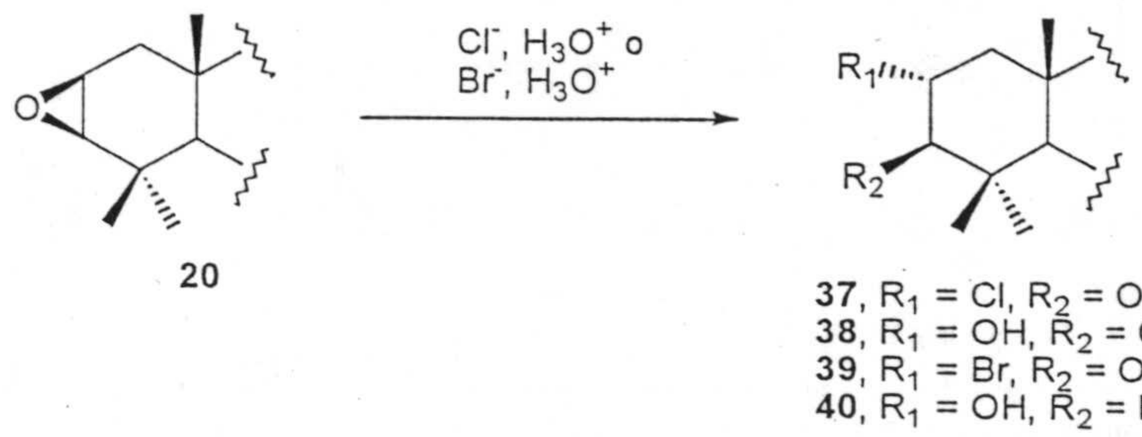


Figura II.8.2.a.3. *Desoxigenación de oleanato de metilo (3).*

El producto **36** es fácilmente reconocible por sus características espectroscópicas, ya que en el espectro de ^1H RMN se observa un desapantallamiento importante de la señal de H-3, que se localiza a 5.31 ppm, con respecto al éster oleanólico, donde se encuentra a δ 3.19. El mismo fenómeno se reproduce en ^{13}C RMN, puesto que C-3 se sitúa a 91.4 ppm en **36**, frente a las 79.1 ppm de este carbono en el oleanato de metilo (**3**). En cuanto al EMAR, proporciona un peso molecular de 560 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{52}O_3S_2$. Por lo que se refiere al producto **5**, sus características espectroscópicas se discutieron en el apartado II.3.1.

II.8.2.b. Reacciones de cloración y bromación de epóxido 20

Los derivados clorados y bromados se han sintetizado por adición de NaCl y KBr al epóxido **20** en medio ácido (ver Parte Experimental).



20

37, R_1 = Cl, R_2 = OH
38, R_1 = OH, R_2 = Cl
39, R_1 = Br, R_2 = OH
40, R_1 = OH, R_2 = Br

Figura II.8.2.b. *Cloración y bromación del epóxido **20**.*

Los EMAR de los productos de reacción muestran una masa molecular de 504 u.m.a. para los derivados clorados **37** y **38**, que se corresponde con una fórmula molecular de $C_{31}H_{49}O_3Cl$ y de 548 u.m.a. para los compuestos bromados **39** y **40**, que implican una fórmula molecular de $C_{31}H_{49}O_3Br$. Es digno de mención, asimismo, el hecho de que en los espectros de masas de **39** y **40**, los picos del ión molecular aparecen a una distribución de casi la misma intensidad, lo que es debido a la composición isotópica de los productos que tienen bromo, mientras que en los espectros de **37** y **38** los picos del ión molecular son aproximadamente uno el doble de intenso que el otro, lo que es característico de compuestos clorados.

Por lo que se refiere a los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN, se observa la misma tendencia que en los de los derivados yodados, es decir, los desplazamientos de las señales de H-2 y H-3 son mayores en los productos de reacción que en el epóxido, sobre todo cuando el protón es geminal a un halógeno y las señales de los carbonos oxigenados se localizan a campo más bajo que los que están unidos a un átomo de halógeno (Tabla II.8.2.b). Los desplazamientos de los protones y los carbonos del producto **39** se asignaron con la ayuda de los espectros de correlación C-H.

Se han obtenido también derivados clorados en la reacción de desoxigenación del epóxido con WCl_6 y nBuLi, la cual conduce predominantemente al derivado clorado **37** (por ataque nucleofílico de un anión cloruro del reactivo en la posición C-2α) y en mucha menor proporción al producto desoxigenado **33**, aunque el rendimiento de la reacción es bastante bajo en cualquier caso.

Producto	δ H-2	δ H-3	δ C-2	δ C-3
20	3.20	2.80	52.2	61.0
37	4.57	3.17	64.1	82.9
38	3.86	4.22	76.5	68.8
39	4.35	3.27	59.7	82.8
40	3.97	4.49	75.8	68.7

Tabla II.8.2.b. Comparación de los desplazamientos más significativos de epóxido **20** y los cloro- y bromoderivados **37**, **38**, **39** y **40**.

II.8.3. ACETOLISIS DE β-EPÓXIDO 20

El β-epóxido **20** fue sometido, asimismo, a una reacción de acetolisis con AcOK/AcOH, dando lugar a los derivados monocetilados en C-2 (**10**) y en C-3 (**11**), compuestos ya obtenidos por acetilación con Ac_2O/py del éster maslínico. Estos productos fueron reconocidos por sus datos espectroscópicos, comentados en el apartado II.3.3 de esta Memoria.

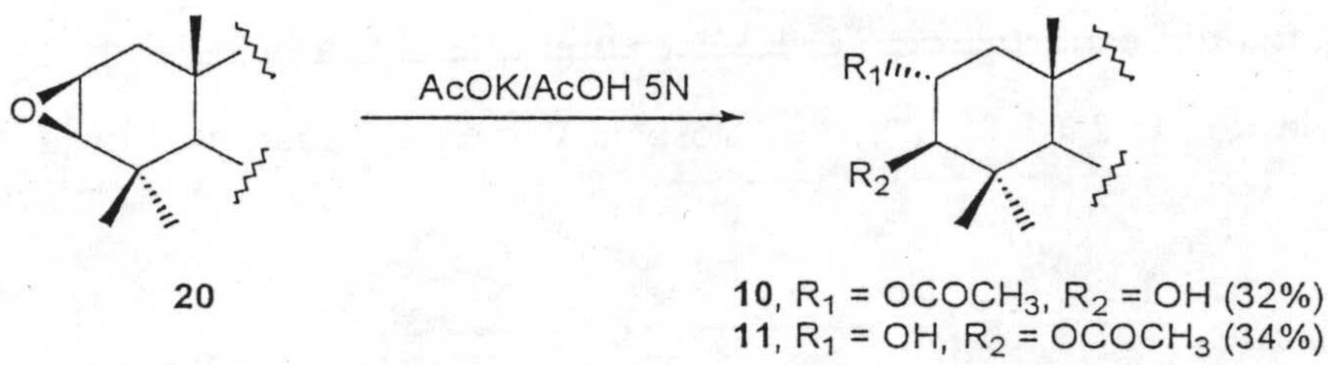


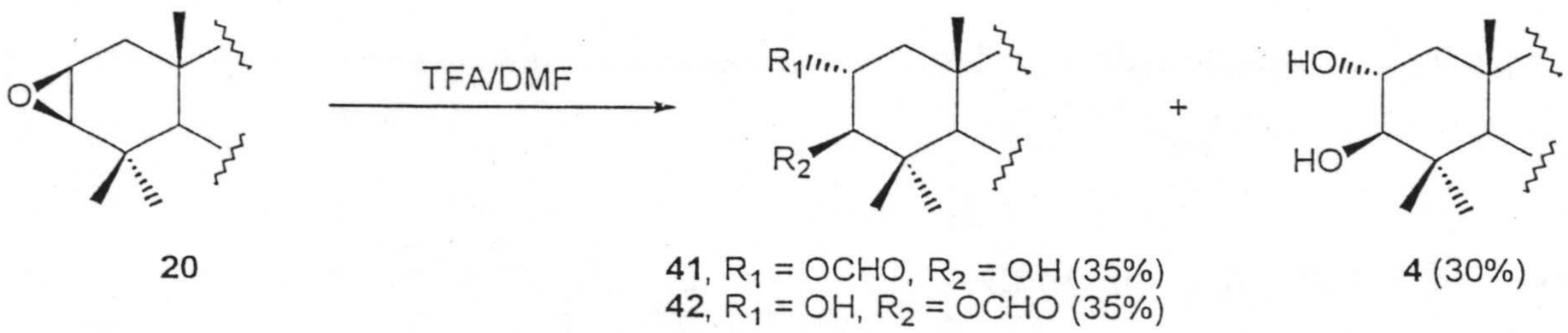
Figura II.8.3. *Acetolisis de β-epóxido 20.*

II.8.4. TRATAMIENTO CON TFA/DMF DE EPÓXIDO 20

El tratamiento del epóxido **20** con ácido trifluoroacético condujo a un 30% de ester maslínico y a los derivados formiloxi en C-2 y C-3 al 50% (Figura II.8.4) como consecuencia de la participación del disolvente utilizado (DMF).

Ambos productos (**41** y **42**) poseen un peso molecular de 501 u.m.a. acorde con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$. En el espectro de ^{1}H RMN del producto **41** se observa un doblete a δ 5.03, que corresponde a H-2 y que es significativamente mayor que el desplazamiento del

mismo hidrógeno en el producto de partida (3.20 ppm), lo cual se debe al efecto α del grupo formiloxi, confirmándose la presencia de este grupo funcional en C-2. En cambio, el desplazamiento de H-3 es menor (3.23 ppm) comparado con el de H-2, pero mayor que el del mismo hidrógeno del epóxido (2.80 ppm), porque el producto **41** tiene un grupo hidroxilo en esta posición. Es de destacar, igualmente, la señal del protón del grupo formiloxi, que es un singlete a δ 7.82. En el espectro de ^{13}C RMN son característicos los desplazamientos de C-2 y C-3 a δ 80.5 y 73.5 ppm respectivamente y el del carbono carbonílico del grupo formiloxi a 161.5 ppm.



20

41, R_1 = OCHO, R_2 = OH (35%)
42, R_1 = OH, R_2 = OCHO (35%)

4 (30%)

Figura II.8.4. *Tratamiento de epóxido **20** con TFA/DMF.*

Por el contrario, en el espectro de ^{1}H RMN del producto **42** la señal correspondiente a H-3 es la más desapantallada, localizándose a δ 4.53, lo que indica que es en C-3 donde se encuentra el grupo formiloxi; se distingue igualmente el hidrógeno de este grupo a δ 8.27 ppm. Esto concuerda con los datos del espectro de ^{13}C RMN, en el que ahora la señal de C-3 está a mayor desplazamiento que la de C-2 (δ 85.3 y 67.2 respectivamente), apareciendo la del carbonilo a 162.2 ppm.

II.9. SEMISÍNTESIS DE UN SINTÓN DE LOS ANILLOS A Y B DE FINASTERIDE

Como ya se estudió extensamente en el apartado I.7 de la Introducción de la presente Memoria, la enzima 5α-reductasa transforma selectivamente los 4-en-3-oxoesteroides de forma irreversible en los correspondientes 5αH-3-oxoesteroides, de modo que es capaz de convertir la testosterona en 5αH-dihidrotestosterona, cuya producción excesiva es la causa más importante de muchos desórdenes androgénicos, tales como el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el acné, el hirsutismo femenino y el patrón de calvicie masculino. Existe una gran variedad de inhibidores de esta enzima, pero el 4-azasteroide Finasteride® (que es el prinicipio activo de los medicamentos Propecia® y Proscar®) ha sido el primer antagonista de la 5α-reductasa clínicamente utilizado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por otro lado, se ha comprobado que se puede modificar el anillo A de triterpenos dando lugar a compuestos con este ciclo contraído, uno de los cuales nos ha servido de producto de partida para la semisíntesis del anillo A de Finasteride. En la Figura II.9 se muestra la secuencia de reacciones realizadas.

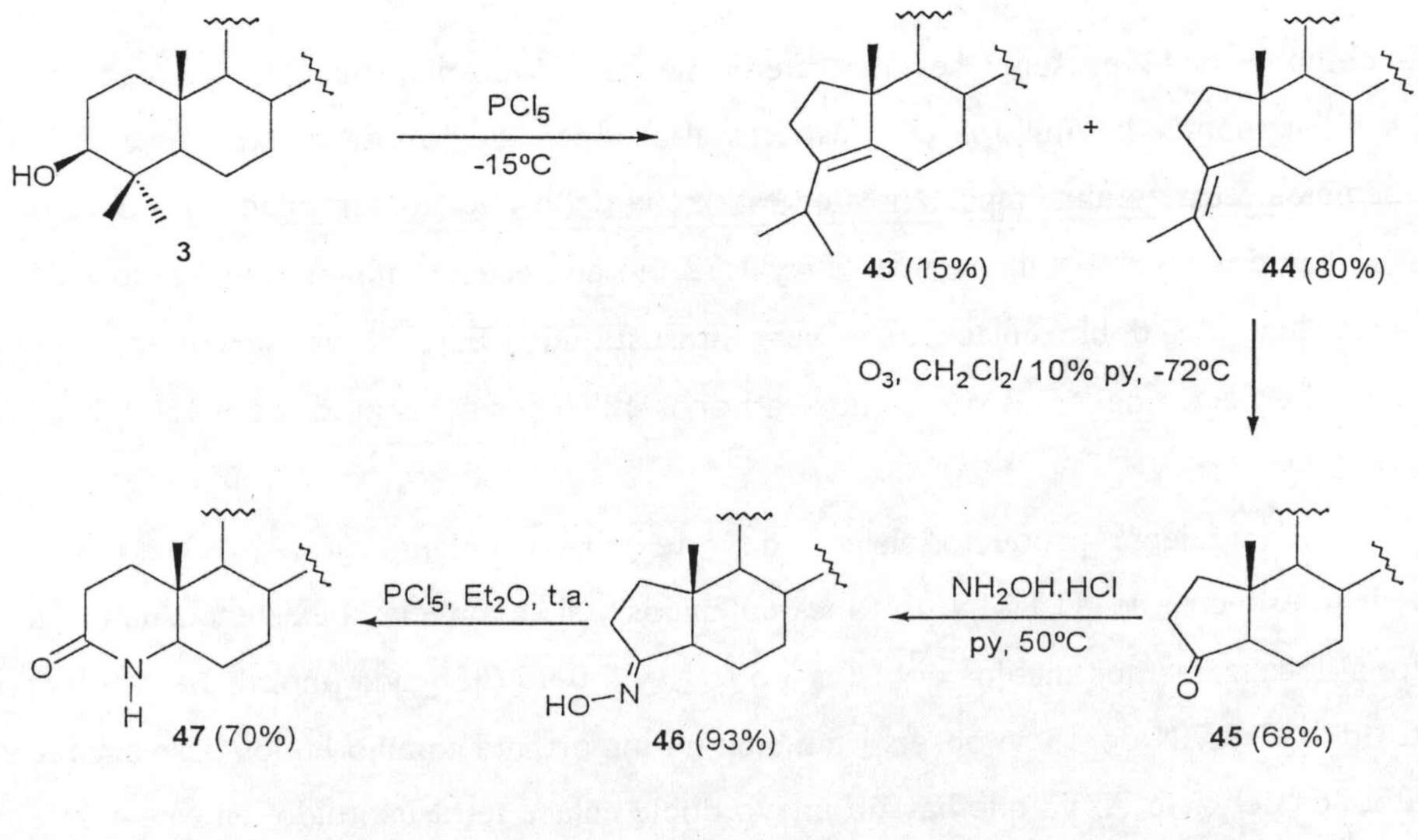


Figura II.9. *Formación de 4-aza derivado del éster oleanólico.*

II.9.1. CONTRACCIÓN DEL ANILLO A DEL ÉSTER OLEANÓLICO CON PCL_5

Por tratamiento del éster oleanólico **3** con el agente fuertemente desoxigenante PCl_5 se generaron dos productos con anillo A de cinco miembros, siendo uno de ellos (**44**) muy mayoritario frente al otro (**43**). El compuesto **44** parece ser el más favorecido cinéticamente, pero se ha comprobado que una ligera acidez del medio conduce al producto más favorable termodinámicamente, **43**.

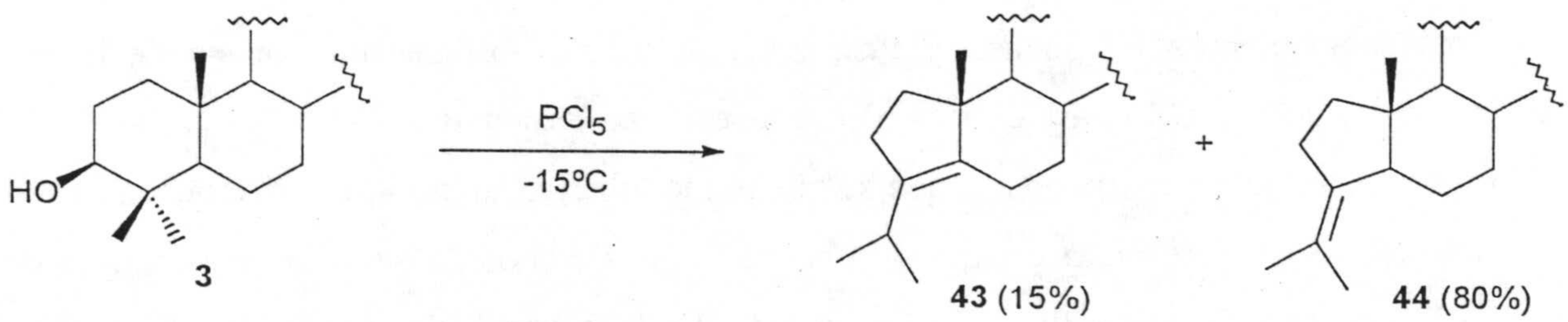


Figura II.9.1.a. *Reacción de éster oleanólico con PCl_5.*

El compuesto **44** presenta severas diferencias en los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos del anillo A con respecto al producto de partida, lo cual indica que han ocurrido cambios estructurales importantes en esta zona del esqueleto carbonado. En el espectro de ^{1}H RMN hay dos metilos alílicos a δ 1.57 y 1.72, no apareciendo ningún hidrógeno etilénico (salvo C-12), luego el doble enlace debe ser tetrasustituido. Este hecho se confirma por la existencia en el espectro de ^{13}C RMN de dos carbonos etilénicos disustituidos a δ 120.95 (C-4) y δ 135.46 (C-3).

El siguiente producto aislado de este reagrupamiento (**43**, 15%) no presenta tampoco en su espectro de ^{1}H RMN protones etilénicos y sí se aprecia la existencia de un grupo isopropilo, al localizarse dos metilos dobletes a δ 0.91 y δ 0.96 (3H cada uno, d, J = 6.9 Hz). En el espectro de ^{13}C RMN de **43** se observa también un importante cambio en los desplazamientos de los carbonos del ciclo A, ya que hay un nuevo doble enlace tetrasustituido, en este caso entre C-3 (δ 135.70) y C-5 (140.31 ppm) puesto que no se aprecia la presencia del metino de C-5, que normalmente está bastante desapantallado en esta serie de productos.

En cuanto al mecanismo de esta reacción, la obtención de estos productos con anillo A contraído puede explicarse por la formación de un sistema tricéntrico entre C-3, C-4 y C-5

debido a la disposición transperiplanar de los enlaces C-3/OR y C-4/C-5, tal y como se muestra en la Figura II.9.1.b.

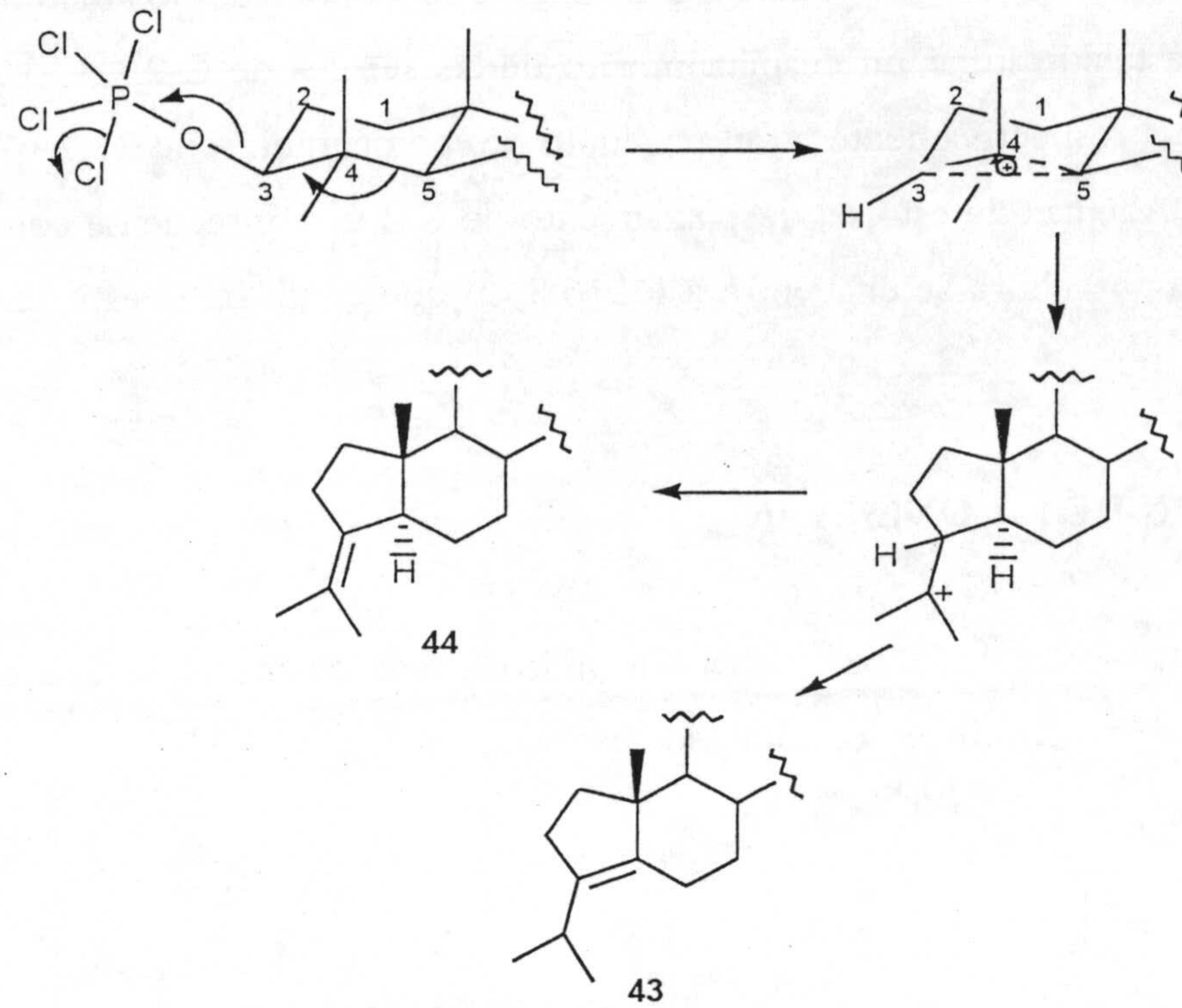


Figura II.9.1.b. *Mecanismo de formación de los productos **43** y **44**.*

II.9.2. OBTENCIÓN DE LA 3-CETONA DERIVADA 45

La ozonolisis en CH_2Cl_2/py del producto **44** conduce al cetoderivado **45**, tal y como se muestra en la Figura II.9.2.

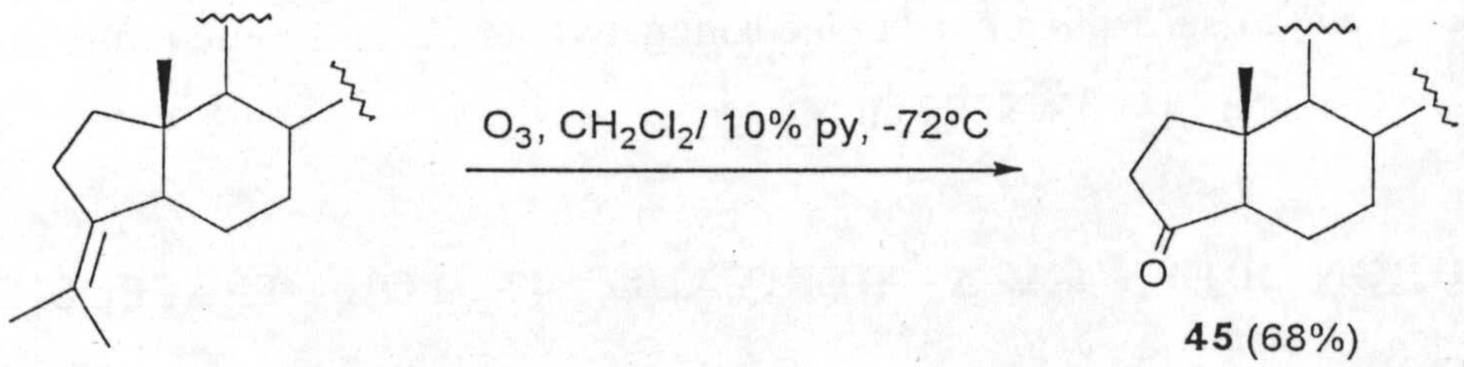


Figura II.9.2. *Formación del producto **45** por ozonolisis de **44**.*

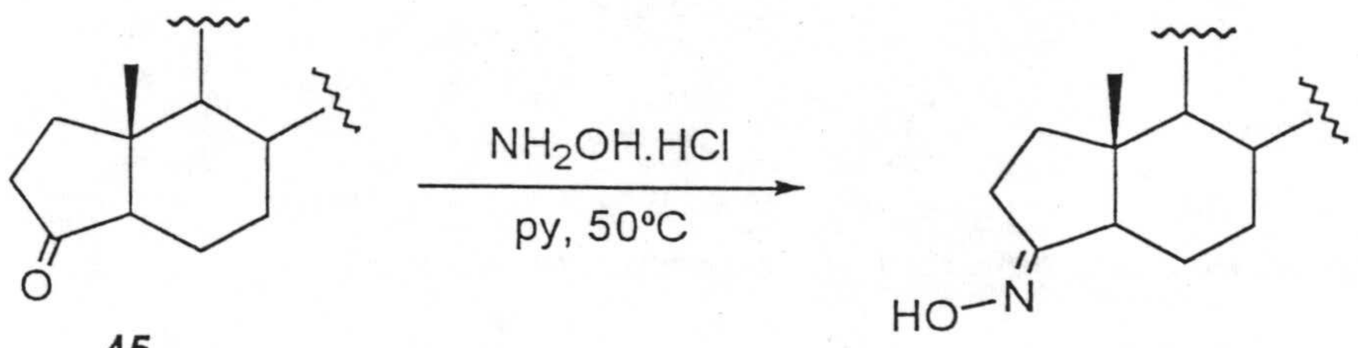
La primera herramienta que nos ofrece información acerca de la estructura del compuesto **45** es el EMAR, ya que el peso molecular es de 426 u.m.a., mientras que el del producto de

partida es de 452; esto significa una pérdida de 26 unidades de masa, que confirma la rotura producida (desaparición de dos metilos y un carbono y ganancia de un átomo de oxígeno).

El espectro de ^{1}H RMN indica, asimismo, que ya no están los metilos alílicos y el de ^{13}C RMN, que ha tenido lugar un desplazamiento de las señales de C-2 y C-5 a campo más bajo (32.4 y 61.8 ppm respectivamente en el producto **45**, comparadas con 28.7 y 55.9 ppm del material de partida). Además de esto, el desplazamiento de C-3 es consecuente con la formación de un grupo ceto, ya que ahora se encuentra a δ 216.8, lo que confirma la estructura propuesta para **45**.

II.9.3. FORMACIÓN DE LA OXIMA 46

El tratamiento de la cetona **45** con hidrocloruro de hidroxilamina dio lugar a la oxima **46** con un excelente rendimiento, como se observa en la Figura II.9.3.



45 **46** (93%)

Figura II.9.3. *Formación de la oxima 46.*

La espectroscopia de masas nos proporciona un peso molecular impar para el producto **46** de 441 u.m.a., lo que indica que la molécula tiene un átomo de nitrógeno. Por otro lado, los desplazamientos de ^{13}C RMN de C-2 y C-5 muestran la misma tendencia que el dieno **44**, es decir, se encuentran a campo más alto, 24.5 y 55.0 ppm respectivamente, comparado con la cetona anterior. Este efecto se explica por la electronegatividad del átomo de oxígeno en relación a la de los grupos =(CH_3) en (**44**) o =NOH en (**46**).

II.9.4. OBTENCIÓN DEL 4-AZA DERIVADO 47 POR TRASPOSICIÓN DE BECKMANN

En teoría, a partir de la oxima se podrían formar dos productos por tratamiento con PCl_5, el 3-aza o el 4-aza derivado, según la estereoquímica del doble enlace HO-N=C3-C5, como se esquematiza en la figura II.9.4. Sin embargo, los datos espectroscópicos proporcionados por los

espectros ^{1}H RMN y ^{13}C RMN no fueron suficientes para establecer si el compuesto **47** era el 3-aza o 4-aza derivado, por lo que se llevaron a cabo cálculos teóricos con el método GIAO de nivel B3LYP/6-31G*// B3LYP/6-31G* del mencionado producto. Así, si se comparan los valores experimentales del espectro de ^{13}C RMN de **47** con los calculados teóricamente para los 3-aza y 4-aza derivados, se puede afirmar que el compuesto **47** es el 4-aza derivado, lo que nos lleva al isómero E de la oxima, es decir, el doble enlace HO-N=C3-C5 se encuentra en disposición *trans*. Así, en la tabla II.9 se observa que los desplazamientos experimentales de C-2 y C-5 del compuesto **47** se asemejan más a los valores teóricos del 4-aza derivado.

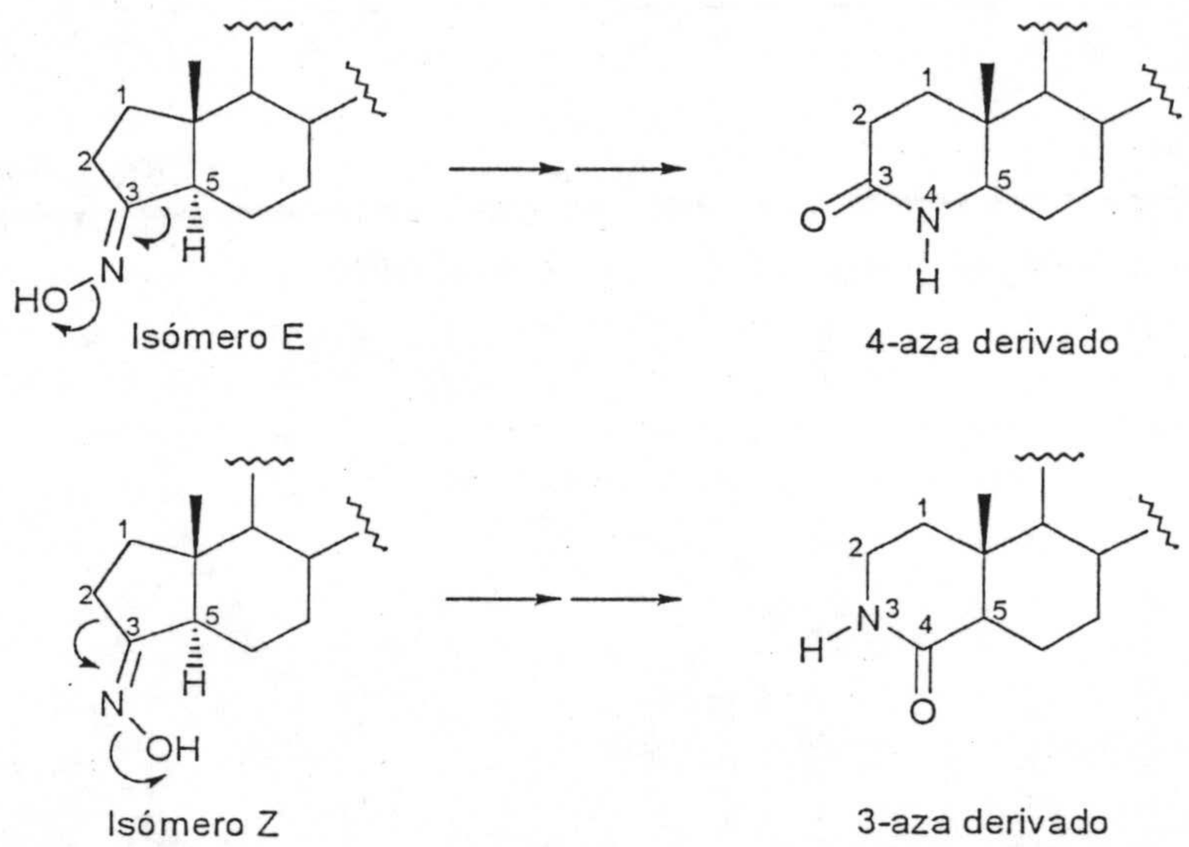


Figura II.9.4. *Formación de azaderivados dependiendo de la estereoquímica de la oxima.*

En cuanto a los datos espectroscópicos que nos permiten afirmar que efectivamente se ha formado una lactama, son destacables el desplazamiento de ^{1}H RMN del protón H-5 (δ 2.98), que se encuentra a campo más bajo que en la oxima de partida y el del hidrógeno unido al nitrógeno, que se localiza como singlete ancho a 5.69 ppm. Si se atiende al espectro de ^{13}C RMN del producto **47**, se observa que la señal de C-2 se encuentra a mayor desplazamiento (28.5 ppm respecto a 24.5 ppm en la oxima) como consecuencia de la influencia del grupo carbonilo en C-3. Asimismo, el desplazamiento de C-3 también es mayor en la lactama (172.5 ppm frente a δ 166.1 en el producto de partida).

	46		47		
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc. 3-aza	Calc. 4-aza
C1	37.9	39.0	35.1	38.0	37.8
C2	24.5	26.7	28.5	40.3	29.7
C3	166.1	156.6	172.5		157.4
C4				159.8	
C5	55.0	55.2	61.0	51.2	61.4
C6	18.4	21.4	24.6	20.5	27.9
C9	45.3	46.9	42.6		44.1
C10	42.0	45.8	36.3	38.9	39.2
C23					
C24					
C25	14.1	15.7	11.8		13.8

Tabla II.9. *Comparación de algunos desplazamientos experimentales de los productos* ***46*** *y* ***47*** *con los valores teóricos calculados para los 3-aza y 4-aza derivados.*

II.10. PREPARACIÓN DE OTROS DERIVADOS DE ÁCIDO OLEANÓLICO MODIFICADOS EN EL ANILLO C

En la Figura II.10.1 se muestra la secuencia de reacciones llevadas a cabo sobre el anillo C de ácido oleanólico (**1**), que serán comentadas a continuación.

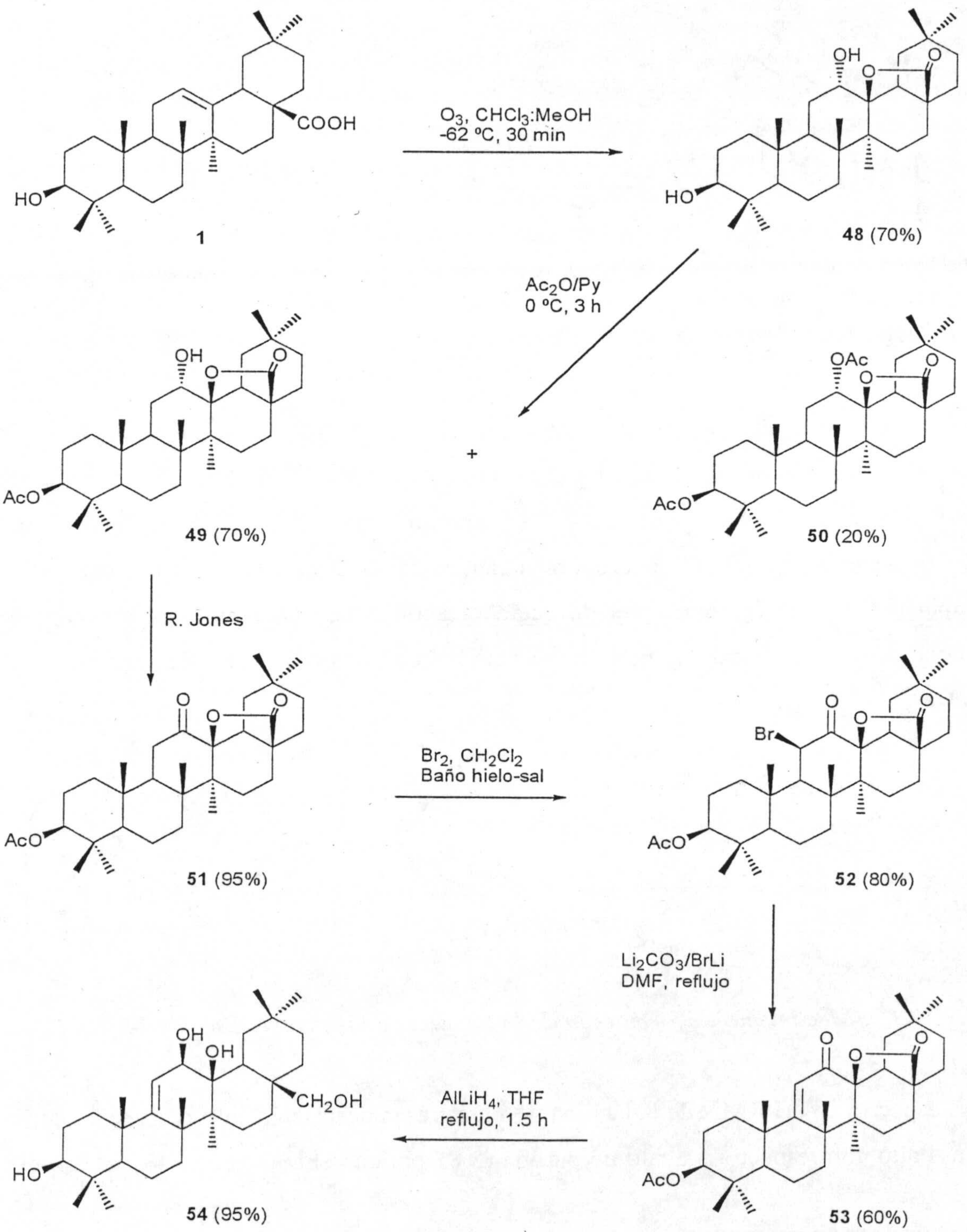


Figura II.10. *Reacciones en el anillo C de ácido oleanólico.*

II.10.1. OZONOLISIS DE ÁCIDO OLEANÓLICO

Con objeto de romper el doble enlace C-12/C-13 se procedió a ozonizar una muestra de ácido oleanólico. Sin embargo, tal rotura no llegó a producirse, sino que se formó una lactona, tal y como se muestra en la Figura II.10.1.

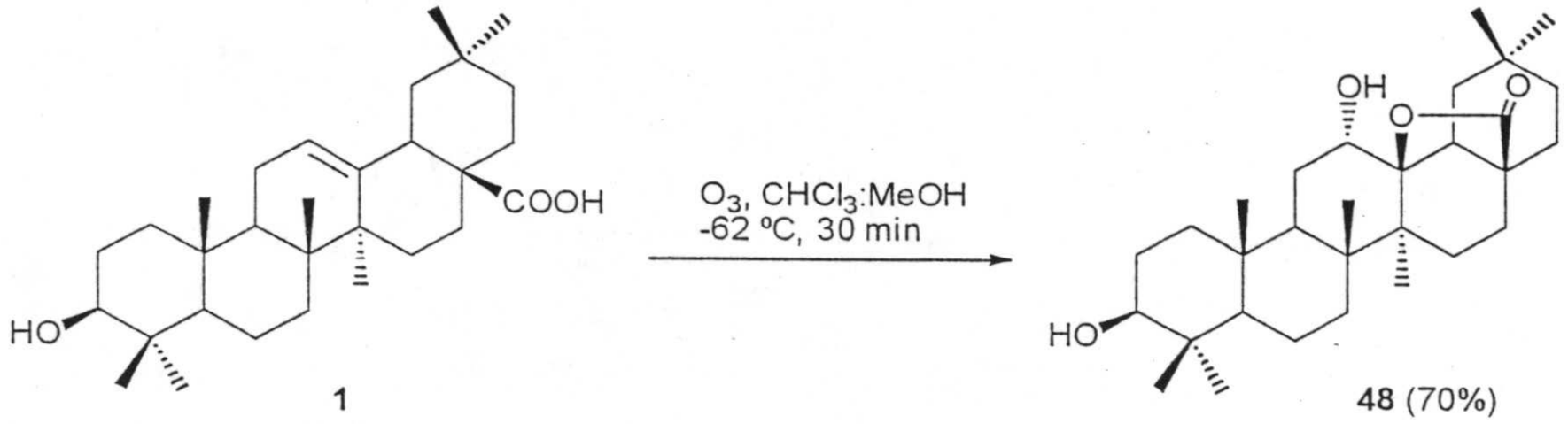


Figura II.10.1.a. *Lactonización de ácido oleanólico.*

En cuanto al mecanismo de esta reacción, consistiría en la formación de un epóxido en C-12/C-13, que posteriormente se abriría por el ataque de un átomo de oxígeno de una molécula de agua sobre el protón del grupo ácido de C-28 y apertura concertada del citado epóxido por la acción del oxígeno del grupo carbonilo del mencionado ácido (Figura II.10.1.b). Dicha lactona se forma también mediante fotooxidación de ácido oleanólico con O_2 y un sensibilizador, según Misra y colaboradores,[244] pero en lugar de tener un hidroxilo en la posición 12, aparece un doble enlace entre C-11 y C-12.

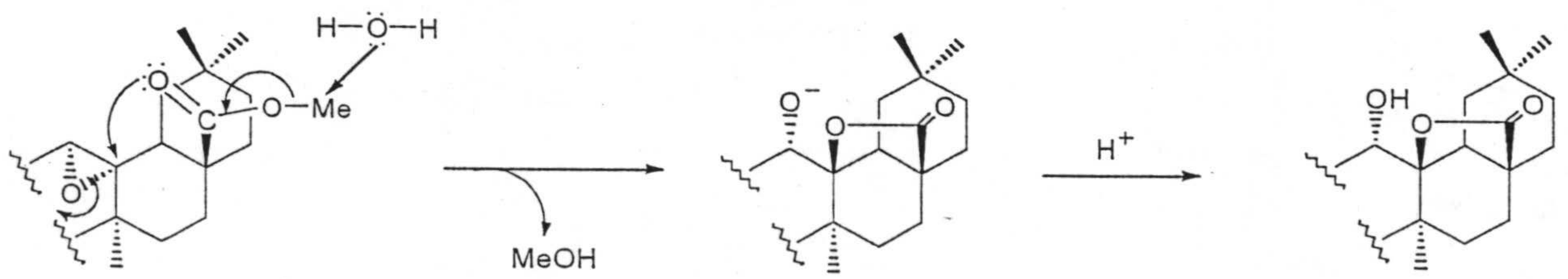


Figura II.10.1.b. *Mecanismo de formación de la lactona en los productos 71 y 74.*

El espectro de ^{1}H RMN de la lactona **48** muestra un desplazamiento de la señal de H-12 a campo más alto con respecto al ácido de partida (3.87 ppm en el compuesto **48**, 5.15 ppm en **1**)

---

[244] Misra, L.; Laatsch, H. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 969-974.

debido a que este protón ya no es geminal a un doble enlace, sino a un hidroxilo. Pero lo que confirma de forma definitiva la formación de la lactona es el espectro de ^{13}C RMN, en el que se observa que C-12 y C-13 ya no son etilénicos, sino oxigenados, ya que en el compuesto **48** se localizan a 76.4 y 90.7 ppm respectivamente, mientras que en el producto de partida se encuentran a δ 122.2 y 143.8. Por otro lado, el mayor desplazamiento de la señal de C-13 con respecto a C-12 en el compuesto **48** nos indica que es en este carbono en el que se ha formado el grupo lactónico. Del mismo modo, C-18 se ha afectado considerablemente por la formación de la lactona, puesto que ha pasado de 41.1 ppm en el producto **1**, a δ 51.2 en el compuesto **48**. La información proporcionada por los espectros HMBC y HMQC resultó útil en la asignación inequívoca de las señales de los protones y los carbonos de la molécula ya que, por ejemplo, aparecían en el espectro de ^{13}C RMN tres señales a 38.9, 39.0 y 39.5 ppm, que se atribuyeron respectivamente a C-1 por el acoplamiento con los protones H-25; C-4, por el acoplamiento con H-23 y H-24; y C-19, por estar relacionado con H-29 y H-30.

II.10.2. ACETILACIÓN CONTROLADA DE LA LACTONA 48

A continuación, se llevó a cabo una acetilación controlada de la lactona para generar un compuesto monoacetilado en C-3 y con el hidroxilo de C-12 libre sobre el que poder actuar selectivamente.

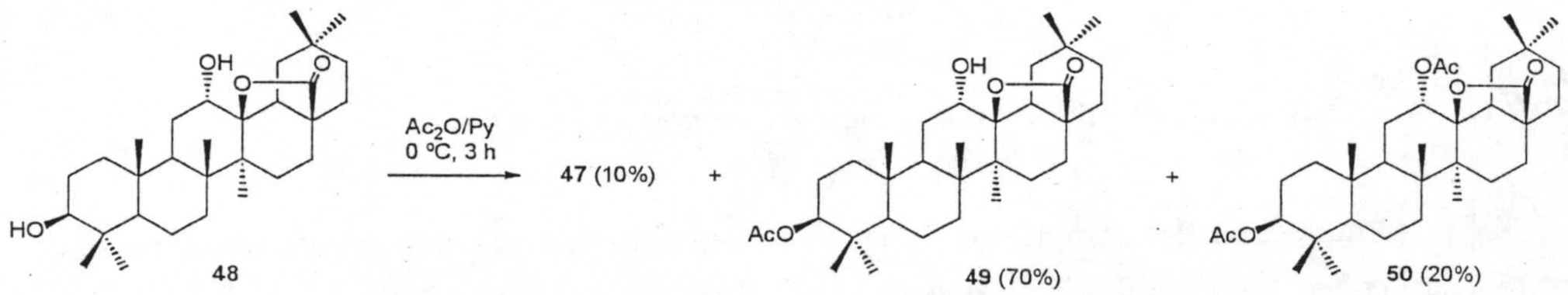


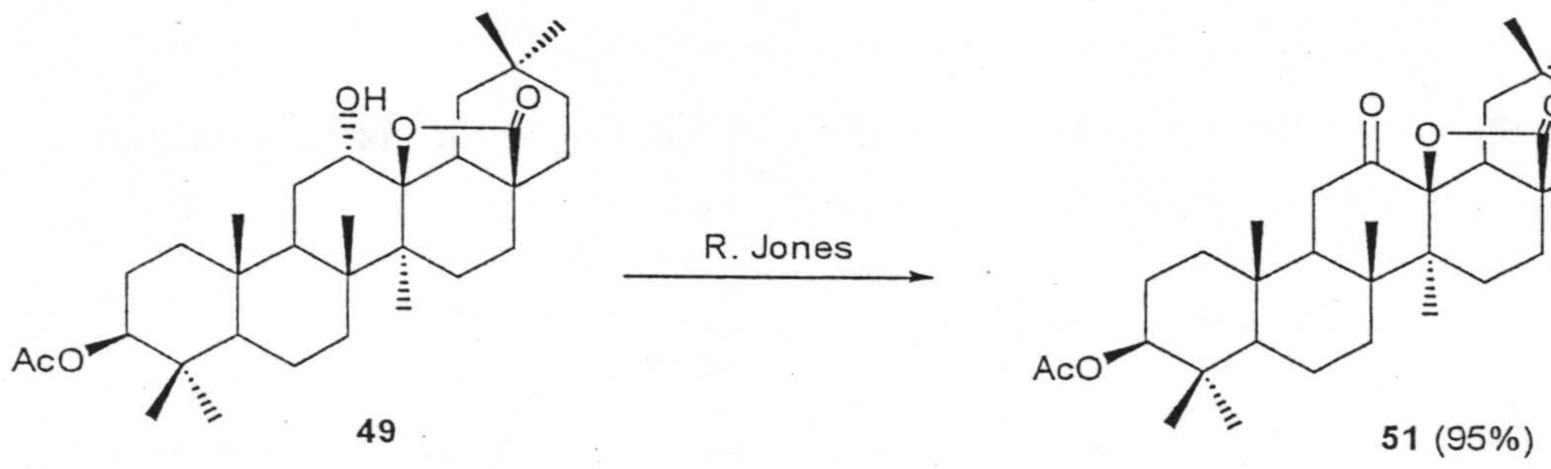
Figura II.10.2. Acetilación controlada de la lactona 48.

El EMAR del producto **49** muestra un peso molecular de 514 u.m.a., que está acorde con la fórmula molecular $C_{32}H_{50}O_5$ y que supone un aumento de 42 unidades con respecto al producto de partida, es decir, exactamente un grupo acetilo. Si nos referimos al espectro de ^{1}H RMN, se observa que la señal de H-3 aparece a mayor desplazamiento (δ 4.48 en el producto **49**, 3.21 ppm en la lactona de partida) como consecuencia de la presencia del acetato. En el espectro de ^{13}C RMN se reproduce el mismo fenómeno, ya que C-3 pasa de 78.9 ppm en el producto de partida a δ 80.9 en el monoacetato **49**.

Por lo que se refiere al producto **50**, el aumento en 84 unidades del peso molecular (556 u.m.a.) nos sugiere la existencia de dos grupos acetilo. Además, H-3 y C-3 se localizan también a campo más bajo que en la lactona **48**, a δ 4.47 (H-3) y δ 80.8 (C-3). Por tanto, el compuesto **50** es el correspondiente diacetilado en C-3 y C-12.

II.10.3. OXIDACIÓN CON REACTIVO DE JONES DEL MONOACETATO 49

El siguiente paso que se llevó a cabo fue la oxidación con reactivo de Jones del compuesto monoacetilado en C-3. El fin que se perseguía con esta reacción y las siguientes era la formación de un dieno que nos permitiera acceder por ciclación de Diels-Alder al trieno correspondiente, lo que supondría tener el anillo C abierto. Esta cuestión es importante porque se ha de tener presente que el objetivo último que se persigue consiste, como se verá más adelante, en romper la molécula de triterpeno en dos unidades sesquiterpénicas, al mismo tiempo que se estudia la reactividad de los anillos A y C de este tipo de moléculas.



49 **51** (95%)

Figura II.10.3. *Oxidación con reactivo de Jones del monoacetato **49**.*

El peso molecular del compuesto **51** es de 512 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_5$ y que indica la pérdida de dos protones, confirmando así la oxidación. El espectro de ^{1}H RMN, por su parte, muestra la desaparición de la señal de H-12 y la presencia de dos dobles dobletes a 2.69 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 14.3$ Hz) y 2.35 ppm (1H, dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz) que se atribuyen a los protones H-11 (por su correlación en el espectro HMBC con C-8 y C-9), que ahora se encuentran más desapantallados como consecuencia de encontrarse contiguos a un grupo ceto. A δ 2.35 aparece otro doble doblete, que se atribuye a H-18 debido a que correlaciona con C-14 en el espectro de correlación C-H a larga distancia. En el espectro de ^{13}C RMN se observa el desplazamiento de la señal de C-12 a campo mas bajo, lo que se explica por el hecho de que en el producto de partida este carbono está unido a un hidroxilo (δ 76.3) y en el producto **51** es carbonílico (206.0 ppm). Del mismo modo, la señal de C-11 se ha afectado

considerablemente y ha pasado de 23.6 ppm en el monoacetato **49** a δ 37.3 (aproximadamente) en la cetona **51**. La asignación de los protones y carbonos de este producto fue realizada teniendo en cuenta los datos de los espectros de correlación C-H, como se ha puesto de manifiesto en los comentarios de las señales más significativas del espectro de ^{1}H RMN.

II.10.4. BROMACIÓN DE LA CETONA 51

A continuación se llevó a cabo la bromación en posición α respecto al grupo carbonilo por tratamiento de la cetona **51** con una disolución de Br_2 en baño de hielo-sal, tal y como se muestra en la Figura II.10.4 y se detalla en la Parte Experimental de la presente Memoria.

El espectro de masas de alta resolución del producto **52** proporciona un peso molecular de 590 u.m.a., lo que es compatible con la fórmula molecular $C_{32}H_{47}O_5Br$ y confirma la presencia de un átomo de bromo. Por lo que se refiere al espectro de ^{1}H RMN, se observa la desaparición de la señal de uno de los protones H-11 y el desplazamiento a campo más bajo del otro, localizándose como doblete a δ 4.32 (1H, d, J = 6.6 Hz). Del mismo modo, en el espectro de ^{13}C RMN la señal correspondiente a C-11 se localiza a mayor desplazamiento (δ 57.4) que en la cetona **51** (37.3 ppm aprox.) como consecuencia de la presencia del átomo de bromo.

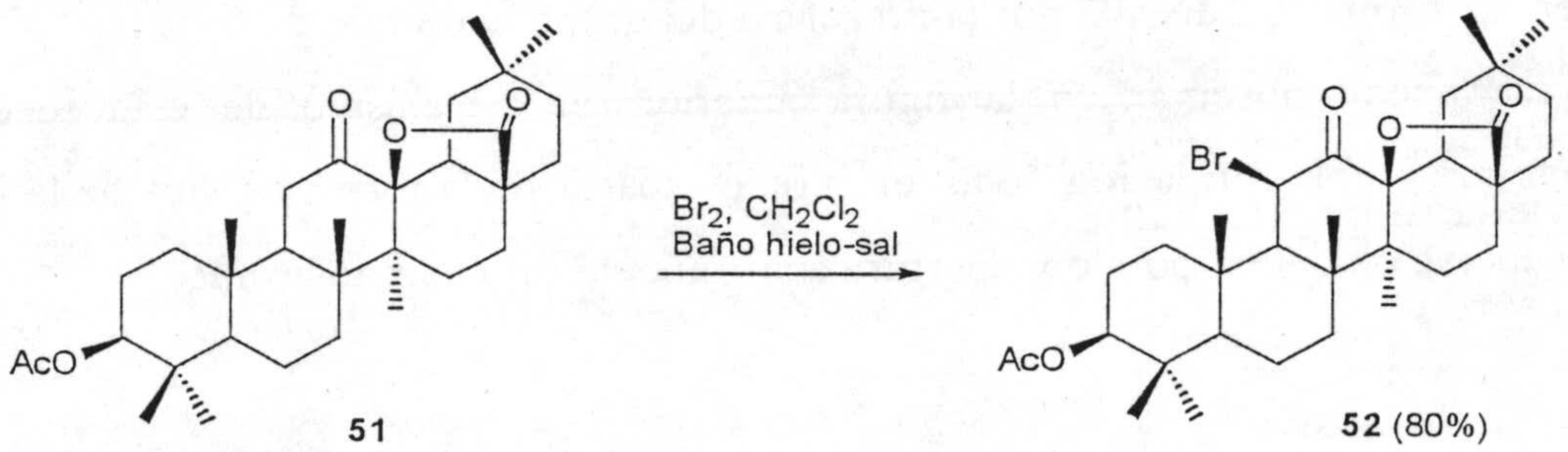


Figura II.10.4.a. *Bromación del cetoderivado* ***51****.*

En cuanto a la configuración del halógeno, se han realizado cálculos teóricos de la constante de acoplamiento del hidrógeno geminal al bromo con H-9 para las dos posibilidades, encontrándose que si H-11 está en α, el valor de la constante de acoplamiento sería de 7.4 Hz y si está β, 11.8 Hz. Dado que la constante de acoplamiento experimental es de 6.6 Hz, se presupone que H-11 se encuentra en disposición α y el bromo en β. Además de esto, si tenemos en cuenta que la siguiente reacción consiste en la deshidrobromación de este compuesto, para que el hidrógeno H-9α esté en disposición transperiplanar con respecto al halógeno, éste debe encontrarse en disposición β (ver Figura II.10.4.b).

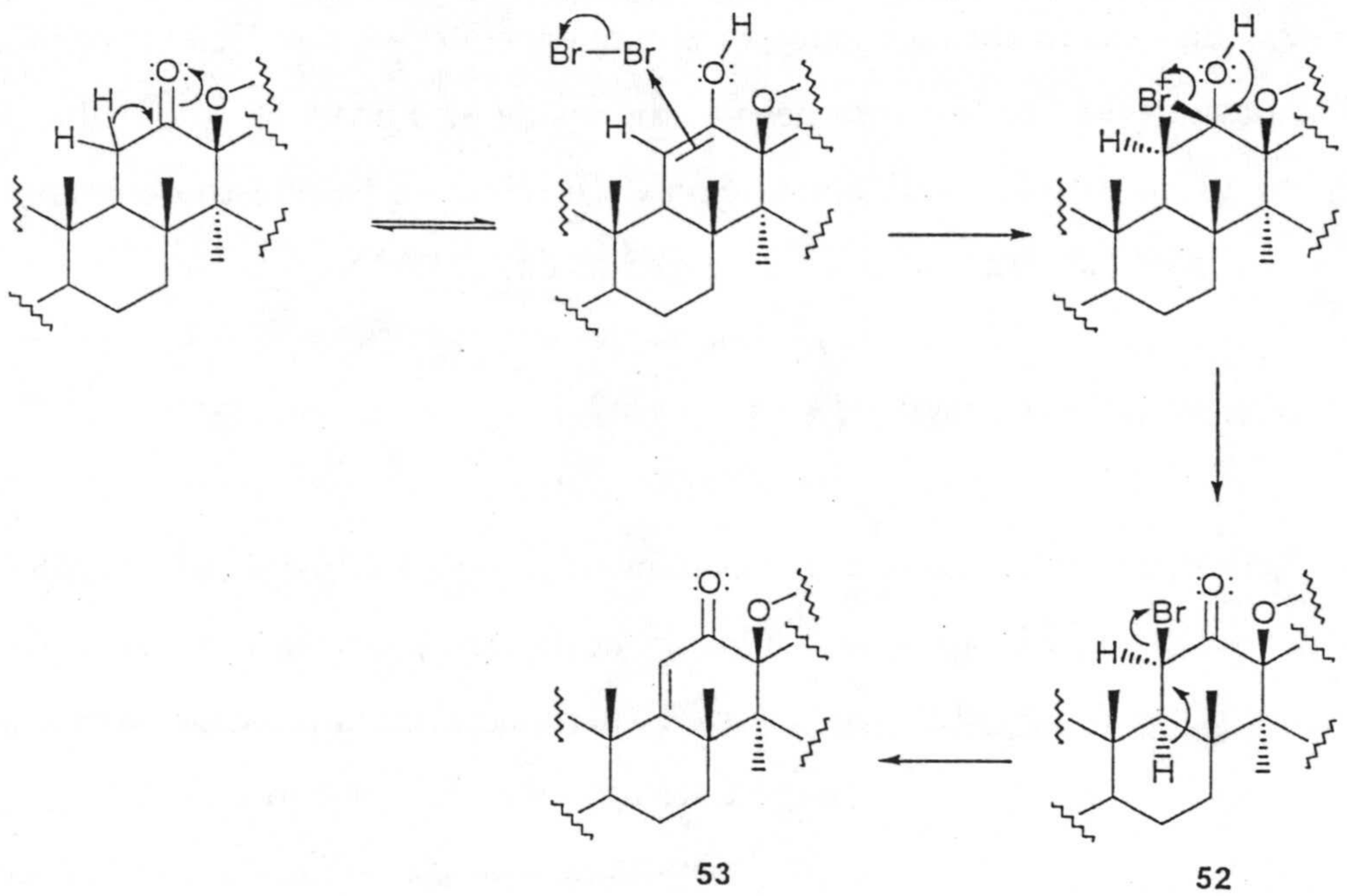


Figura II.10.4.b. *Mecanismo de bromación del cetoderivado* ***51*** *y deshidrohalogenación posterior.*

Por otro lado, la constante de acoplamiento entre H-9 y H-11 puede parecer demasiado grande para un acoplamiento axial-ecuatorial, pero esto puede deberse a que el anillo C no está exactamente en conformación de silla por la presencia del grupo carbonilo de C-12.

Como se puede observar en la figura anterior, el mecanismo de esta reacción de bromación consistiría en la formación de un bromonio a partir de la forma enólica de la molécula y posterior regeneración del carbonilo y apertura subsiguiente del ciclo de bromo.

II.10.5. DESHIDROHALOGENACIÓN DE LA BROMOCETONA 52

Con objeto de obtener un doble enlace entre C-9 y C-11, se procedió a la deshidrohalogenación del producto **52** por tratamiento de éste con Li_2CO_3/LiBr en DMF a reflujo, generándose el correspondiente producto insaturado **53**.

El EMAR del producto **53** proporciona un peso molecular de 510 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{32}H_{46}O_5$ y confirma la desaparición de una molécula de HBr, ya que se pierden 80 unidades de masa. El espectro de ^1H RMN muestra un aumento en el desplazamiento de la señal de H-11, que se localiza a δ 5.97, mientras que en el producto de

partida se encuentra a 4.32 ppm. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se observa la aparición de dos carbonos etilénicos a δ 121.8 y 183.6 correspondientes a C-11 y C-9 respectivamente.

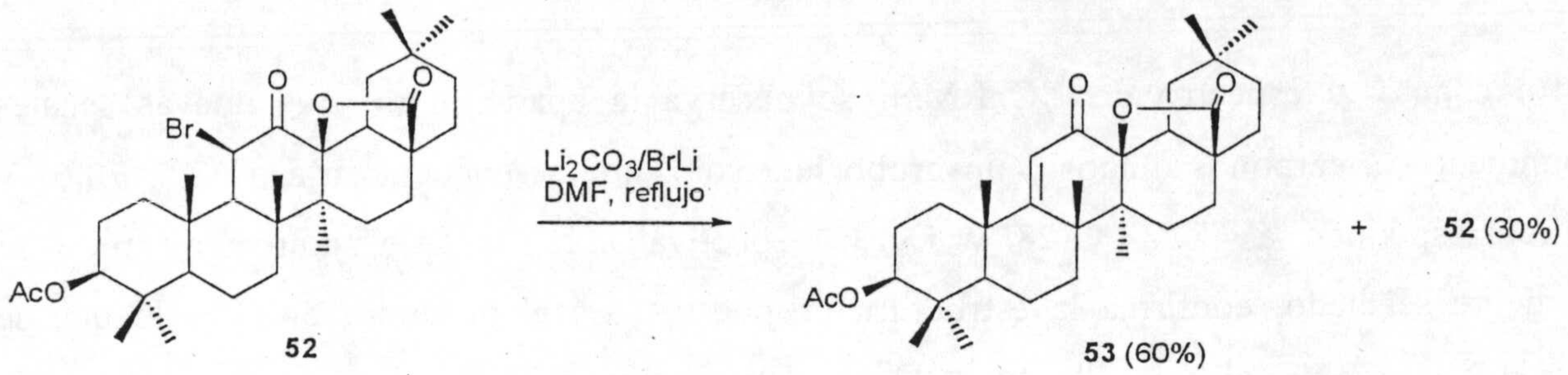


Figura II.10.5. *Deshidrohalogenación del derivado bromado* ***52****.*

II.10.6. REDUCCIÓN DE LA CETONA α,β-INSATURADA 53

Debido a que la lactona entre C-13 y C-28 bloquea la formación del doble enlace C-12/C-13 que nos permitiría tener el dieno buscado, se procedió a la reducción del producto **53** con $AlLiH_4$ para abrir dicha lactona. De esta reacción se obtiene el tetrol **54**, que se muestra en la Figura II.10.6.

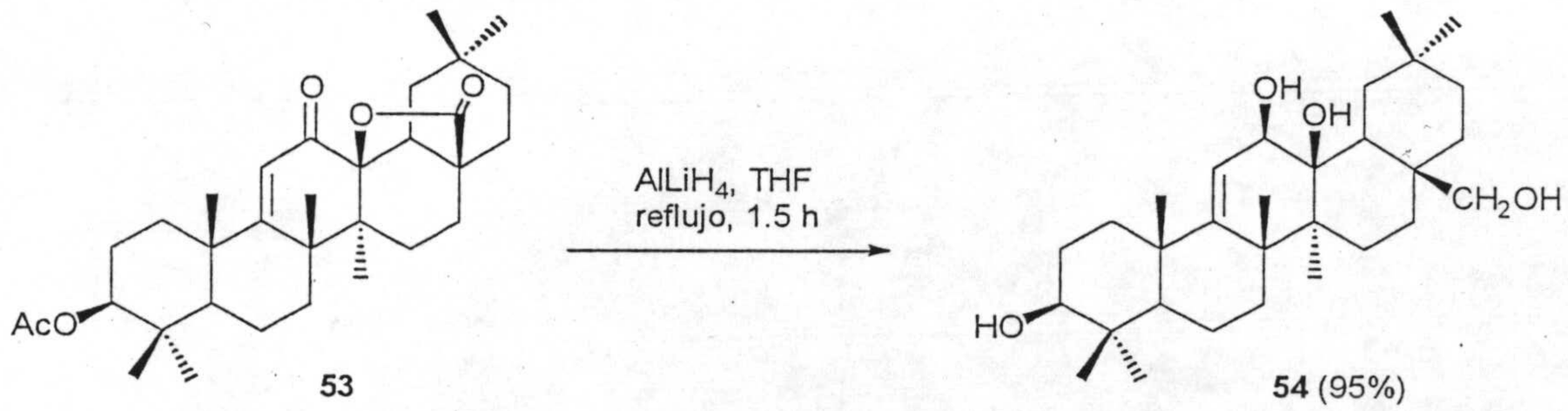


Figura II.10.6. *Reducción con* $AlLiH_4$ *del producto* ***53****.*

El EMAR del producto **54** proporciona un peso molecular de 474 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{30}H_{50}O_4$. Por lo que se refiere al espectro de ^1H RMN, se observa que la señal de H-11 se localiza a menor desplazamiento (5.25 ppm) que en el producto de partida (δ 5.97), ya que en el compuesto **54** aunque el hidrógeno de C-11 sigue siendo vinílico, ya no está en α con respecto a un grupo carbonilo, sino que ahora se trata de un hidroxilo. Por otra parte, aparece una nueva señal a δ 4.24 (1H, d, J = 2.3 Hz) que se atribuye al protón H-12. Además, a 3.93 y 3.42 ppm se aprecian las señales de los dos hidrógenos de C-28, ya que se trata de dos dobletes con la misma constante de acoplamiento (J = 10.9 Hz) y

desplazamiento típico de protones geminales a hidroxilo. Finalmente, es de destacar el desplazamiento a campo más alto que sufre la señal de H-3, que en el compuesto **53** aparece a δ 4.47 y en el producto **54** se localiza a 3.17 ppm como consecuencia de la pérdida del grupo acetilo.

En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se observa la aparición de tres nuevas señales correspondientes a carbonos unidos a un grupo hidroxilo, que se encuentran a δ 68.5, 70.61 y 77.8 y corresponden a C-12, C-28 y C-13 respectivamente, lo que, junto con todo lo anteriormente señalado, confirma la estructura propuesta para el producto **54**. Por lo que se refiere a la disposición del hidroxilo sobre C-12, deber ser β, puesto que en esta cara hay más impedimento estérico debido a los metilos C-25 y C-26 y al hidroxilo de C-13, lo que obligaría al hidruro a entrar por la cara contraria (cara α) y formar un grupo OH^- en disposición β.

II.11. REDUCCIÓN DE ÁCIDO OLEANÓLICO Y TRATAMIENTO CON NBS

Con objeto de evitar los problemas cromatográficos y de disolución que conlleva el manejo de ácido oleanólico (**1**) a causa de la presencia del grupo carbonilo sobre C-28, así como la formación de lactonas por ataque de este grupo ácido sobre C-13, se procedió a la reducción de este compuesto con $AlLiH_4$ y tratamiento posterior con NBS para obtener un derivado bromado, que por deshidrohalogenación nos permitiera acceder al dieno buscado. En la Figura II.11 se muestra la secuencia de reacciones llevadas a cabo.

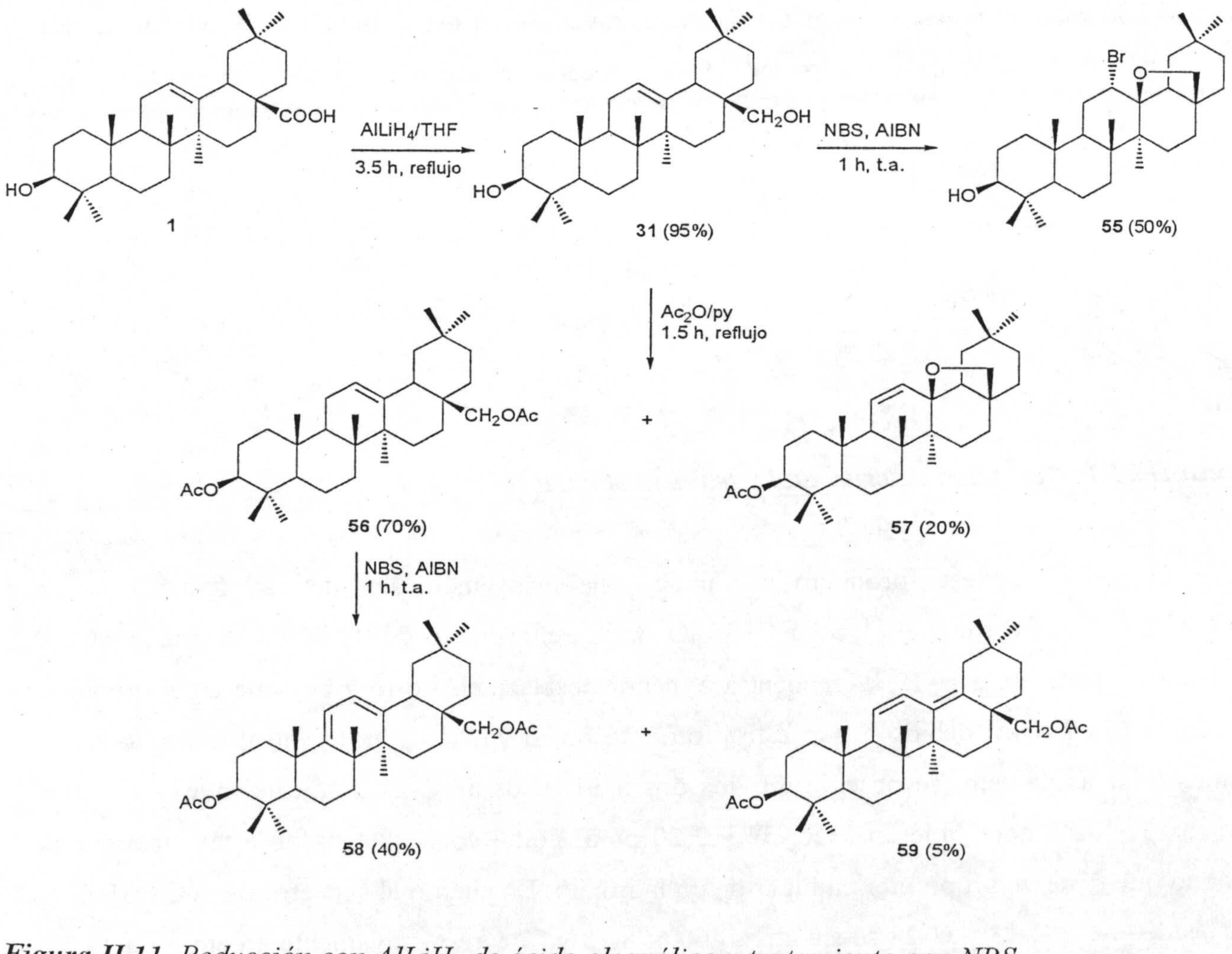


Figura II.11. *Reducción con $AlLiH_4$ de ácido oleanólico y tratamiento con NBS.*

II.11.1. REDUCCIÓN CON $AlLiH_4$ DE ÁCIDO OLEANÓLICO Y BROMACIÓN CON NBS DEL DERIVADO OBTENIDO

El tratamiento de ácido oleanólico (**1**) con $AlLiH_4$ a reflujo condujo al correspondiente derivado reducido, que se conoce con el nombre de eritrodiol (**31**) y que ya se obtuvo por reducción del β-epóxido **20** con el mismo reactivo. De igual modo, los datos espectroscópicos de este compuesto fueron comentados en el apartado II.8.1. de la presente Memoria.

A continuación, con la intención de que tuviera lugar una bromación en posición alílica sobre C-11, se trató el eritrodiol con NBS (como muestra la Figura II.11), pero se obtuvo únicamente el producto **55**, que se encuentra halogenado en C-12 y posee un éter cíclico. La formación de este compuesto puede explicarse a través de un mecanismo concertado de ataque del hidroxilo de C-28 sobre C-13, generándose una carga negativa sobre C-12 que reaccionaría con NBS.

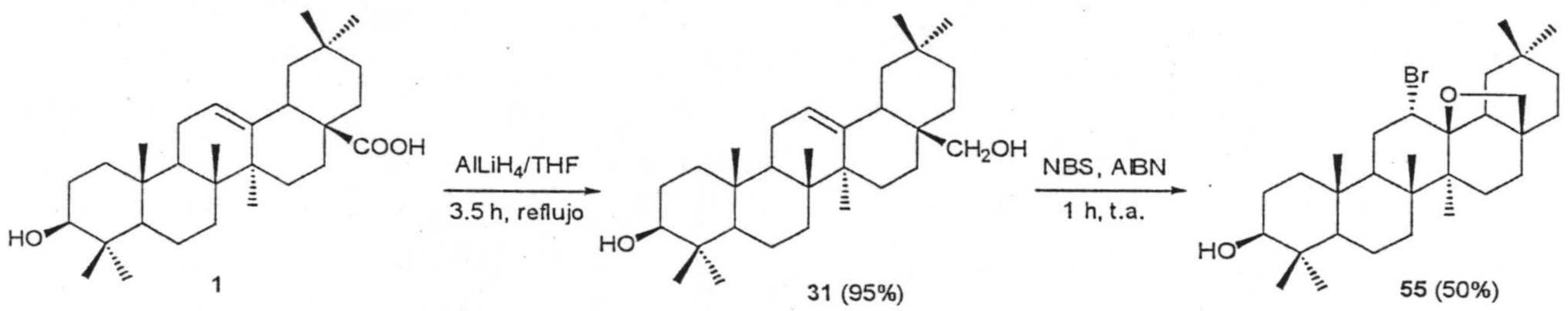


Figura II.11.1. *Obtención de eritrodiol y tratamiento con NBS.*

El EMAR de este producto nos indica una masa molecular de 520 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{30}H_{49}O_2Br$. En el espectro de ^1H RMN se aprecia que la señal correspondiente a H-12 se encuentra a menor desplazamiento (δ 4.24) que en el producto de partida (5.18 ppm) debido a que este protón ya no es vinílico, sino geminal a un átomo de bromo. Además de esto, se observa que los dos hidrógenos de C-28 se localizan a campo más bajo (3.73 y 3.28 ppm) que en **31** (3.54 y 3.20 ppm) como consecuencia de estar unidos a un carbono que tiene un grupo éter en lugar de un hidroxilo. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, las señales de C-12, C-13 y C-28 se sitúan a δ 60.6, 87.5 y 77.5 respectivamente en el producto **55**, mientras que en el compuesto **31** aparecen a 122.4, 144.3 y 69.8 ppm; estas variaciones en los desplazamientos justifican la estructura propuesta para esta molécula.

II.11.2. ACETILACIÓN DE ERITRODIOL

Como se ha visto en el apartado anterior, la bromación con NBS de eritrodiol conduce a un éter cíclico que elimina el doble enlace C-12/C-13, el cual nos interesa conservar. De modo que para evitar la formación de este producto, se procedió a acetilar el eritrodiol, intentando bloquear así el hidroxilo de C-28. De esta reacción se obtuvieron dos productos: uno mayoritario, **56**, que es el producto esperado y uno minoritario, **57**, que se genera por ciclación del hidroxilo de C-28 antes de que tenga lugar la acetilación.

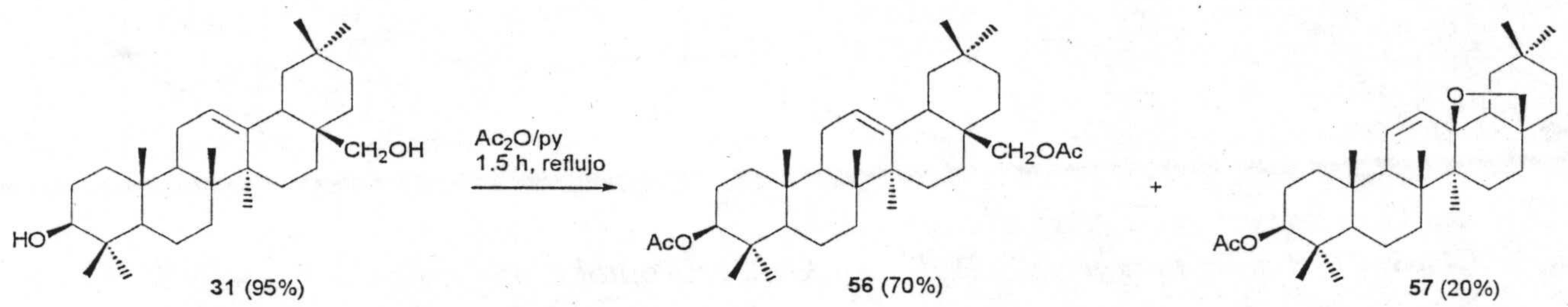


Figura II.11.2. *Acetilación de eritrodiol y tratamiento con NBS.*

El EMAR del producto **56** muestra un peso molecular de 526 u.m.a., lo que indica una ganancia de 84 unidades de masa correspondientes a dos grupos acetilo. De esta forma, la fórmula molecular sería $C_{34}H_{54}O_4$. Por lo que se refiere a los espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN, se observa un desplazamiento de las señales de H-3 y de los dos protones H-28 a campo más bajo (δ 4.48, y δ 4.01 y 3.68 respectivamente) con respecto a las del producto de partida (δ 3.21, y δ 3.54 y 3.20). Esta misma tendencia se aprecia para C-3, que se localiza a 80.9 ppm en el producto **56** y a 79.0 ppm en el eritrodiol (**31**), y para C-28, que se sitúa a δ 70.8 en el producto acetilado y a δ 69.8 en **31**.

En cuanto al producto **57**, presenta un espectro de ^{1}H RMN muy similar al del compuesto **55**, variando únicamente los desplazamientos de las señales de H-11 y H-12, que en este producto son etilénicos y se localizan a 5.36 y 5.83 ppm respectivamente, y la de H-3, que aparece a campo más bajo (δ 4.47) como consecuencia de la acetilación. Lo mismo se puede decir del espectro de ^{13}C RMN, ya que C-11 y C-12 se sitúan a 131.0 y 132.1 ppm (siendo éstos desplazamientos típicos de carbonos etilénicos) y C-3 a 80.9 ppm.

II.11.3. TRATAMIENTO CON NBS DE DIACETATO 56

Una vez acetilado el eritrodiol (**31**), se procedió a tratar el derivado acetilado **56** con NBS con objeto de introducir un átomo de bromo en posición alílica (C-11) y llevar a cabo posteriormente la deshidrohalogenación. Sin embargo, estos dos procesos tuvieron lugar en el mismo medio de reacción, obteniéndose el dieno **58** (cuya formación se perseguía) en un solo paso. Como producto minoritario se genera otro dieno, el compuesto **59**, que se diferencia del anterior por la posición de los dobles enlaces.

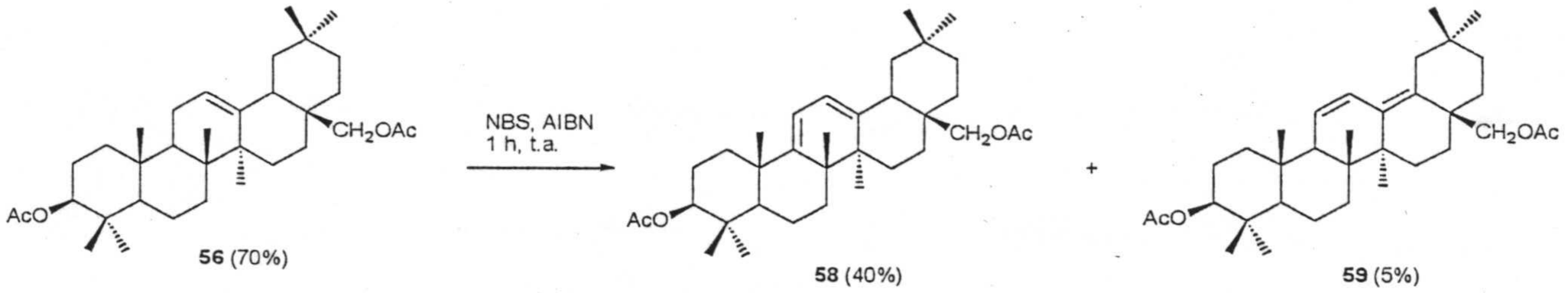


Figura II.11.3. *Ttratamiento con NBS de diacetato de eritrodiol (**56**).*

El EMAR del producto **58** proporciona un peso molecular de 524 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{34}H_{52}O_4$ y que supone la pérdida de dos unidades de masas con respecto al producto de partida, es decir, existe una instauración más, que según el espectro de ^{1}H RMN de este compuesto debe encontrarse entre los carbonos C-9 y C-11, ya que el protón H-11 se localiza a δ 5.55 (1H, d, J = 5.8 Hz), que es un desplazamiento característico de hidrógenos vinílicos. Es destacable que la señal de este protón se distingue de la correspondiente a H-12 (δ 5.49) por la correlación a larga distancia de este último hidrógeno con C-18, ya que si fuera H-11 no se daría dicha correlación. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, éste confirma lo dicho anteriormente, ya que las señales de C-9 y C-11 se han desplazado a campo más bajo, situándose a 154.5 y 115.9 ppm respectivamente, por lo que se trata de carbonos etilénicos. Es digno de mención que para asignar inequívocamente los cuatro carbonos etilénicos de la molécula se ha hecho uso de los espectros bidimensionales HMBC y HMQC, de forma que C-11 se localiza a 115.9 ppm y C-12 a 121.5 ppm porque cada una de estas señales correlaciona en el espectro HMQC con su correspondiente hidrógeno, mientras que las señales a δ 154.5 y 145.2 se atribuyen a C-9 y C-13 respectivamente por la correlación de C-9 con los protones H-25 y H-26.

Por su parte, el producto **59** presenta un EMAR idéntico al del compuesto **58**, lo que indica que son isómeros. El espectro de ^{1}H RMN muestra que los protones H-11 y H-12 siguen siendo vinílicos, pero las señales correspondientes aparecen a mayor desplazamiento (δ 6.39 y

5.57 respectivamente) que en el producto anterior (5.55 y 5.49 ppm) y además cambian de multiplicidad, apareciendo como dobles dobletes en lugar de como dobletes. Finalmente, es el espectro de ^{13}C RMN el que nos facilita la posición exacta de los dos dobles enlaces, puesto que se observa que C-11 y C-18 no se localizan en el espectro de **59** al desplazamiento en que se sitúan en el producto de partida, 23.6 y 42.6 ppm, sino que lo hacen a 125.5 y 137.1 ppm. Por tanto, en el producto **59** los dobles enlaces se encuentran C-11/C-12 y C-13/C-18.

II.12. TRATAMIENTO DE ÉSTER OLEANÓLICO CON NBS

Con el fin de evitar el paso de la reducción de ácido oleanólico y tratar de mejorar el rendimiento de formación del dieno, se repitió esta reacción pero partiendo del éster oleanólico (**3**). Los compuestos obtenidos se muestran en la Figura II.12.1.

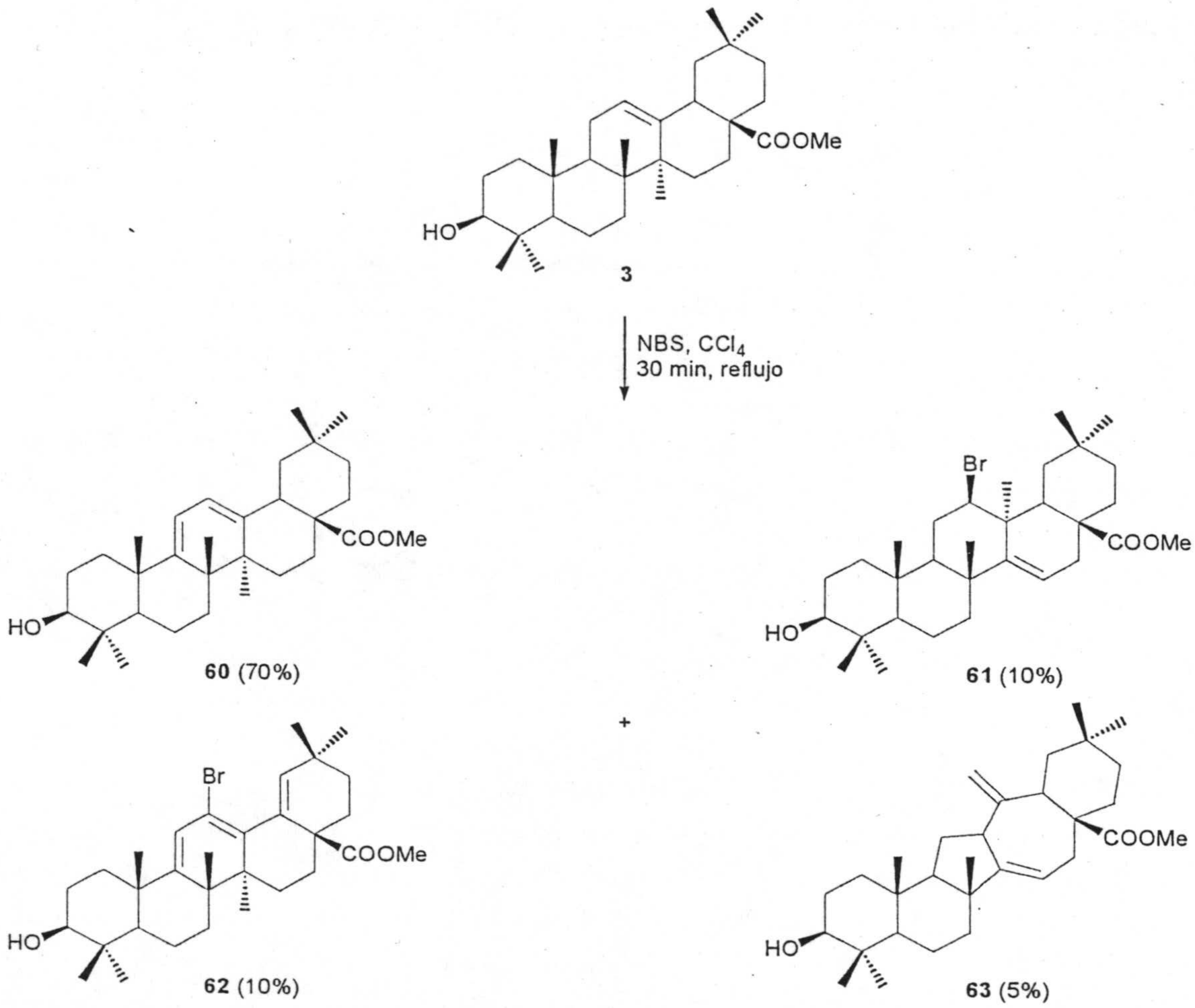


Figura II.12.1. *Reacción de oleanato de metilo (3) con NBS.*

Es de destacar, que por ser esta reacción radicalaria, los rendimientos de obtención de estos productos variaban bastante en función de las condiciones (tiempo, temperatura); de hecho, el compuesto **63** no siempre se aislaba, dato que junto con la estructura nos sugirió que procedía del reagrupamiento de alguno de los otros tres productos.

En cuanto a la separación cromatográfica de esta mezcla, resultó considerablemente compleja. Tras sucesivas columnas tipo "flash", se logró separar el dieno **60**, y como el reagrupado **63** no siempre aparecía (y cuando lo hacía era en una proporción mínima), el problema se redujo a purificar la mezcla de los compuestos **61** y **62**, que resultó imposible debido a que poseían el mismo R_f. Con objeto de tratar de identificar estos dos productos, se

procedió a formar los derivados benzoilados **64** y **65** por tratamiento de la mezcla de bromados con cloruro de benzoilo, en tanto en cuanto los derivados acetilados tampoco permitieron la separación. Una vez aislados ambos productos, se llevó a cabo la saponificación del grupo benzoilo con potasa hidrometanólica, obteniéndose los correspondientes compuestos iniciales **61** y **62**. Además de esto, cada derivado benzoilado fue tratado con CO_3Li_2/BrLi con el fin de comprobar si se formaba el correspondiente derivado benzoilado del compuesto **63**, el producto **66**. Como quiera que sólo se obtuvo este producto a partir del derivado **64**, esto puso de manifiesto que, efectivamente, el producto **63** procedía del **61** por reagrupamiento. Toda esta secuencia de reacciones se muestra en la figura siguiente.

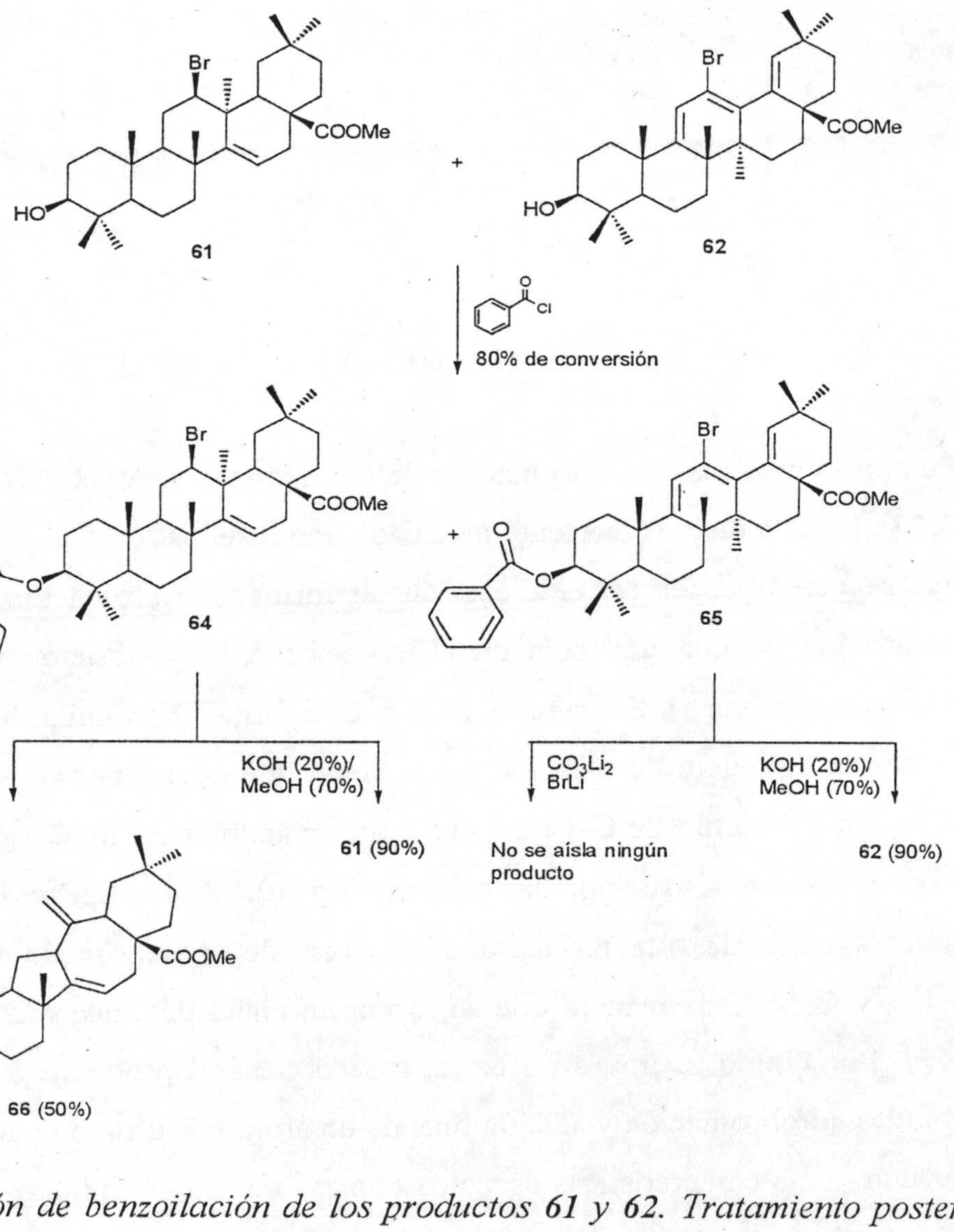


Figura II.12.2. *Reacción de benzoilación de los productos* ***61*** *y* ***62****. Tratamiento posterior con* CO_3Li_2*/BrLi.*

Puesto que se había conseguido separar los productos bromados **61** y **62**, ambos fueron tratados con CO_3Li_2/BrLi para eliminar la posibilidad de que el producto **66** no se hubiera

formado a partir del compuesto **65** por una posible influencia del grupo benzoilo. El resultado de esta prueba fue idéntico a la anterior y sólo se obtuvo el reagrupado **63** a partir del bromado **61**.

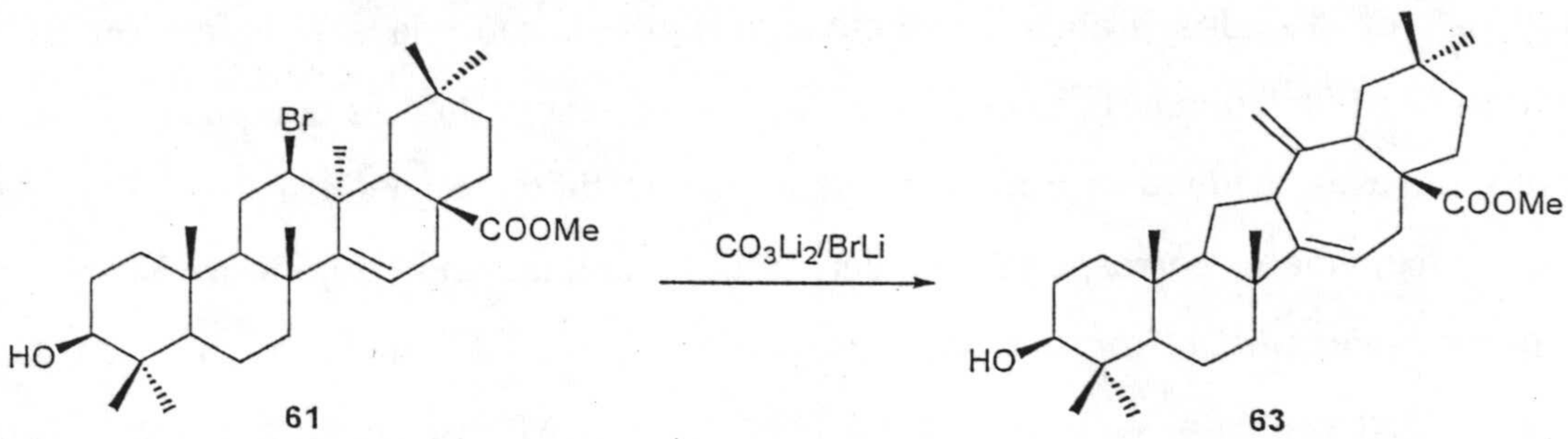


Figura II.12.3. *Tratamiento con CO_3Li_2/BrLi de los bromados **61** y **62**.*

En cuanto al mecanismo de formación de estos cuatro productos (**60**, **61**, **62** y **63**), en la Figura II.12.4 se postula una vía diferente para cada uno de ellos.

Como se puede observar, el dieno **60** se forma por bromación alílica sobre C-11 y posterior eliminación de una molécula de HBr debido a la disposición transperiplanar de los enlaces C_9-H_9 y C_{11}-Br (vía a). En cambio, para que se forme el producto bromado **61** debe tener lugar un cambio de esqueleto de oleaneno a taraxeno, que ocurre por la salida de un protón de C-15, la migración del metilo de C-14 a C-13 (conservando la configuración) y la entrada de un átomo de bromo sobre C-12 por la cara β (vía b). A continuación, puede ocurrir un reagrupamiento a partir de este producto **61** a causa de la disposición transperiplanar de los enlaces C_{13}-C_{14} y C_{12}-Br, de manera que se forma un anillo de cinco miembros y otro de siete (producto **63**). Por último, a través de la vía c se obtiene el producto **62** mediante una doble halogenación, deshidrobromación y adición final de un átomo de bromo al doble enlace C_{12}-C_{13}.

En cuanto a las características espectroscópicas de estos productos, el dieno **60** presenta un EMAR que indica un peso molecular de 468 u.m.a. y que corresponde a la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_3$, por lo que ha tenido lugar una pérdida de dos unidades de masa con respecto al éster oleanólico (**3**). El espectro de ^{1}H RMN muestra la presencia de un sistema AB de dos protones vinílicos a δ 5.57 (1H, d, J = 5.9 Hz) y δ 5.54 (1H, d, J = 5.9 Hz) atribuibles a los hidrógenos H-

11 y H-12 respectivamente, ya que la señal a 5.54 ppm correlaciona a larga distancia con C-14, por lo que sólo puede tratarse de H-12. Por su parte, en el espectro de ^{13}C RMN se aprecian dos carbonos etilénicos que son metinos, C-11 a 115.7 ppm y C-12 a 120.6 ppm (asignados de esta forma por la correlación de cada carbono con su correspondiente hidrógeno en el espectro HMQC), y dos carbonos etilénicos cuaternarios, uno a δ 154.6, que se atribuye a C-9 por la correlación de este carbono con H-12, H-25 y H-26, y otro a δ 145.2, que se asigna a C-13.

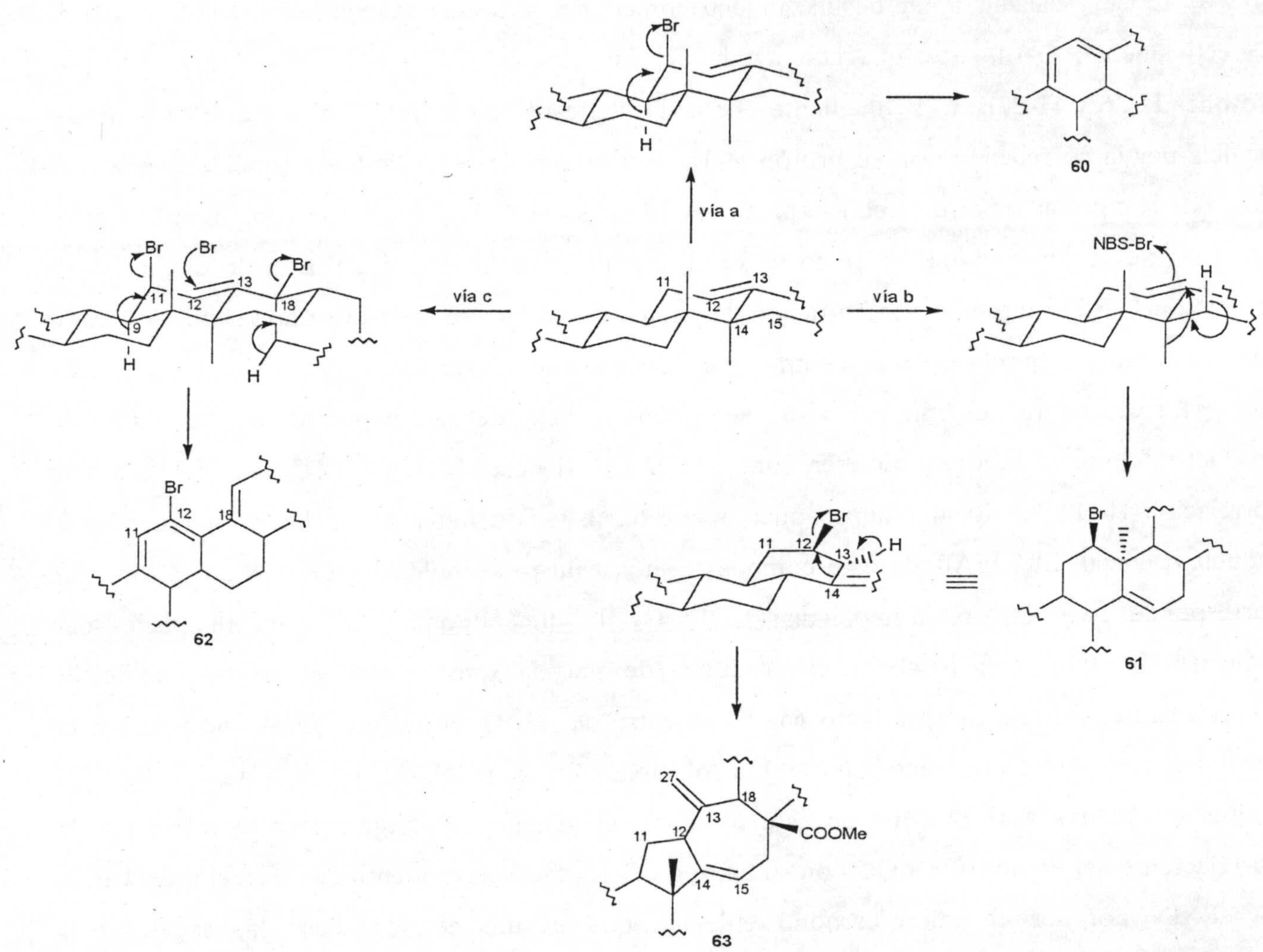


Figura II.12.4. Mecanismo de formación de los productos 60, 61, 62 y 63.

El EMAR del bromotaraxeno **61** proporciona un peso molecular de 548 u.m.a., que se relaciona con la fórmula molecular $C_{31}H_{49}O_3Br$, la cual sugiere que se ha introducido un átomo de bromo y se ha perdido un protón. Con objeto de determinar la estructura exacta de este compuesto se llevaron a cabo experiencias de correlación carbono-hidrógeno, tanto directa como a larga distancia, que nos permitieron asignar las señales de los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN. En el espectro de ^1H RMN aparece una señal como doble doblete a δ 5.66, que se atribuye

a H-15 por la correlación con C-13 en el espectro de correlación C-H a larga distancia; y no se identifica H-12 a un desplazamiento característico de protones vinílicos (como en el producto de partida). Sin embargo, se aprecia una señal a 4.84 ppm que corresponde al protón geminal al bromo, que es H-12 y se relaciona con C-27 en el espectro HMBC. Todo esto (la localización de H-15 a un desplazamiento típico de protones etilénicos, la posición del bromo geminal a H-12 y la correlación de H-12 con C-27) confirma la estructura propuesta de doble enlace entre C-14 y C-15 y bromo en C-12, que es corroborada por el espectro de ^{13}C RMN, ya que las señales de C-14 y C-15 se localizan a un desplazamiento típico de carbonos etilénicos, δ 157.5 y 121.5 respectivamente; C-14 se asigna con ayuda del espectro HMBC por su correlación con los protones H-26 y H-27 y C-15 mediante el estudio del espectro HMQC, ya que este carbono se localiza por la correlación con su protón H-15. Por último, la señal de C-12 (que se asigna por medio de la correlación directa con su protón H-12) se sitúa a campo más alto (66.2 ppm), puesto que pasa de ser un carbono etilénico en el oleanato de metilo, a geminal a un halógeno en el producto **61**. En cuanto a la configuración del átomo de bromo, se presupone que debe ser β para que pueda tener lugar el reagrupamiento que conduce al compuesto **63**.

La estructura del compuesto **62** se estudiará más adelante y por lo que se refiere al producto **63**, también tuvo que ser sometido a experiencias HMBC y HMQC, así como a correlación H-H, debido al reagrupamiento que había tenido lugar y que había modificado el esqueleto inicial. El EMAR de este compuesto indica un peso molecular de 468 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_3$, lo que supone que se ha eliminado una molécula de HBr con respecto al producto de partida que, como ya se ha justificado anteriormente, se trata del producto **61**. El espectro de ^{1}H RMN del compuesto **63** muestra la señal de un protón que aparece como doble doblete a 4.96 ppm (1H, dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz) y que se atribuye a H-15 (que en este producto es alílico y se asigna de este modo por la correlación en el espectro HMQC con su carbono C-15, fácilmente identificable en el espectro de ^{13}C RMN por ser el único carbono etilénico que es un metino). Pero las señales más características son las que se localizan a δ 4.79 y 4.73, ya que se trata de dos dobletes acoplados entre sí 1.8 Hz; el desplazamiento y la constante de acoplamiento tan pequeña sugieren que se trata de los dos hidrógenos de un doble enlace exocíclico, es decir, de los protones del original C-27, puesto que dichos protones correlacionan tanto con C-12 como con C-18 en el espectro HMBC. Además de estas señales, se aprecia un doble doblete a 3.40 ppm, que se relaciona con H-12 (que es doblemente alílico) y otro a δ 2.17 (1H, dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz) que se atribuye a un protón H-16 por su correlación con H-15 en el espectro de correlación H-H, destacando asimismo la pérdida de un grupo metilo. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se

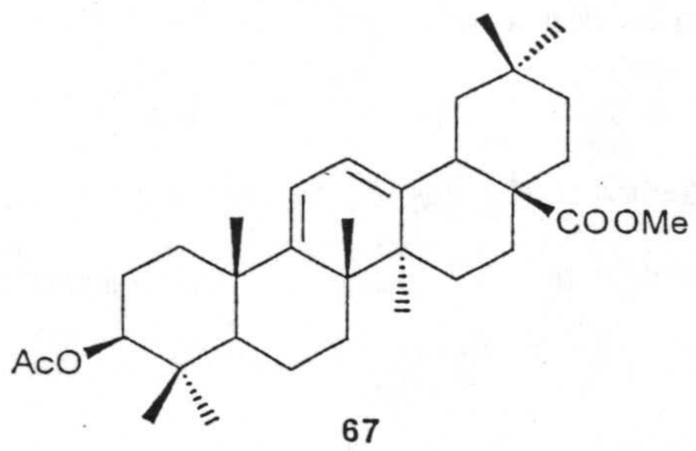
observa la presencia de varias señales cuyos desplazamientos son típicos de carbonos etilénicos, a saber, a δ 105.2 se sitúa C-27, que es un metileno; a δ 113.0 se aprecia la señal de C-15, que es un metino y a 155.7 y 157.3 ppm se localizan C-13 y C-14, que son cuaternarios, distinguiéndose C-13 de C-14 por la correlación de este último con los protones H-26. El cambio estructural ocurrido en este producto se pone de manifiesto por la disminución en el desplazamiento de la señal de H-12 (que pasa de ser geminal a un átomo de bromo a convertirse en un hidrógeno en posición doblemente alílica), la pérdida de la señal correspondiente a los protones H-27 del metilo original y la aparición un doble enlace exocíclico.

La estructura del compuesto **64**, sin embargo, no presenta problemas de asignación por cuanto se trata del derivado benzoilado del producto **61**, obtenido a partir de éste por tratamiento con cloruro de benzoilo (Figura II.12.2). Su espectro de masas de alta resolución indica un peso molecular de 650 u.m.a., que se relaciona con la fórmula molecular $C_{38}H_{51}O_4$. El espectro de ^1H RMN muestra un grupo se señales entre 7.4 y 8.1 ppm que se atribuyen a los 5H del anillo aromático y un desplazamiento a campo más bajo de la señal de H-3, que en este producto se localiza a δ 4.69 mientras que en el de partida se encuentra a 3.17 ppm. En el espectro de ^{13}C RMN se aprecia la señal de C-3 a mayor desplazamiento (81.3 ppm) que en el producto **61** (δ 78.8) como consecuencia de la presencia del grupo benzoilo en esta posición. Asimismo, se observa un grupo de señales distribuidas entre 128.4 y 132.8 ppm que corresponden a los carbonos del anillo aromático, así como una señal a δ 166.3, que es el carbonilo del grupo benzoilo.

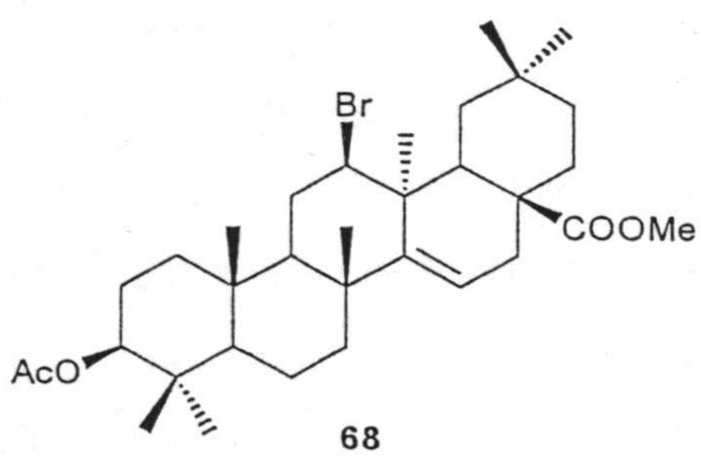
Idénticas consideraciones se pueden realizar del compuesto **65**, puesto que se trata de otro derivado benzoilado, en este caso del otro producto bromado, **62** (Figura II.12.2). En el espectro de ^1H RMN se aprecian las señales de los hidrógenos aromáticos entre 7.4 y 8.2 ppm y la señal de H-3 a mayor desplazamiento que en el producto de partida: δ 4.75 frente a δ 3.22. El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de los carbonos del grupo benzoilo con señales a 128.4, 129.0, 129.6, 130.7, 130.9, 132.9 y 166.3 ppm. La señal atribuible a C-3 se localiza, como era de esperar, a campo ligeramente más bajo, a 80.9 ppm.

El producto **66**, que se obtiene por tratamiento del compuesto **64** con Li_2CO_3/LiBr (Figura II.12.2), presenta un EMAR que proporciona una masa molecular de 572 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{38}H_{52}O_4$. Pero son los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN los que confirman que este producto procede del reagrupamiento del compuesto **64**, ya que ocurren las mismas variaciones observadas entre los espectros de los productos **61** y **64**, y **62** y **65**. Es decir, **66** es el derivado benzoilado de **63**.

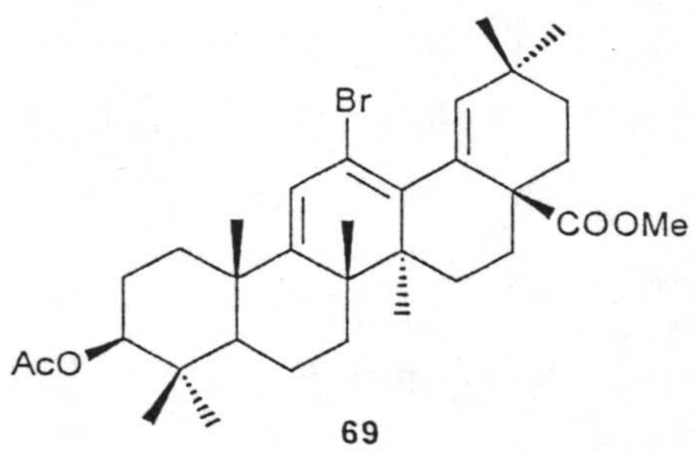
Con objeto de intentar mejorar el rendimiento del dieno **60** se acetiló previamente el oleanato de metilo para obtener el correspondiente derivado acetilado **6**, siendo éste tratado a continuación con NBS en las mismas condiciones anteriores. Sin embargo, se obtuvieron los mismos productos (pero acetilados) en cantidades similares, no representando tampoco esta alternativa ningún avance significativo en cuanto a la separación de los productos de reacción. Así, se generaron los siguientes productos: **67**, que es el derivado acetilado del dieno **60**; **68**, que es el acetilado de **61**; **69**, acetilado del compuesto bromado **62** y **70**, que es el derivado acetilado del reagrupado **63**. Todos estos productos acetilados, cuyas estructuras se muestran en la Figura II.12.5, se reconocen por sus características espectroscópicas, puesto que el protón H-3 se desplaza a campo más bajo, se aprecia la señal del metilo del grupo acetilo y C-3 se localiza también a mayor desplazamiento.



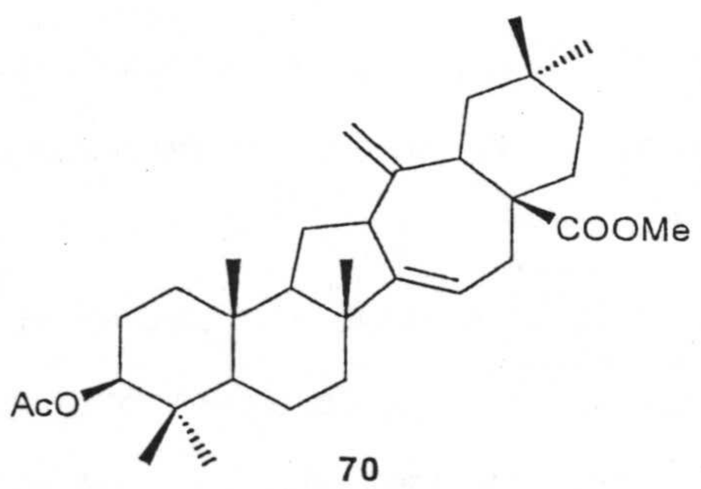
67



68



69



70

Figura II.12.5. *Estructura de los productos 67, 68, 69 y 70.*

Ahora bien, quedaba por comentar la estructura del producto **62**, que se justifica por comparación con el correspondiente derivado acetilado **69**, del cual se disponía mayor cantidad, lo que permitió realizar no sólo experiencias de correlación carbono-hidrógeno, sino también de carbono-carbono ("INADEQUATE"), puesto que las técnicas espectroscópicas habituales no resultaban suficientes para una elucidación estructural inequívoca de este producto. El EMAR de este compuesto proporciona una masa molecular de 586 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{47}O_4Br$, es decir, hay dos instauraciones más que en el producto de partida (**6**) además del átomo de bromo. El espectro de ^1H RMN muestra dos señales singlete cuyos desplazamientos son característicos de protones vinílicos: una se localiza a 5.93 ppm y se

atribuye a H-11 por su correlación con C-8 y C-10 en el espectro HMBC, y la otra a δ 5.81 y se asigna a H-19, puesto que correlaciona a larga distancia con C-17. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, son características las señales de los dos carbonos etilénicos metínicos, C-11 y C-19, que se localizan a 123.0 y 141.4 ppm respectivamente por la correlación de cada carbono con su correspondiente hidrógeno en el espectro HMQC. También son destacables las señales de los carbonos etilénicos cuaternarios (C-9, C-12, C-13 y C-18), que se encuentran a δ 113.0, 131.4, 139.3, y 155.9. De estas, sólo pudieron ser asignadas con los espectros de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales C-H la que se aprecia a 139.3 ppm, que se atribuye a C-13 por la correlación con H-11 y H-19 (es el único carbono cuya posición lo permite) y la que se sitúa a δ 155.9, que es C-9, ya que correlaciona con H-25 y H-26. Para asignar los dos carbonos etilénicos restantes hubo que recurrir a los espectros de correlación C-C, de forma que la señal a 113.0 ppm corresponde a C-12 por su relación con C-11 y la que se localiza a 131.4 ppm debe ser C-18 por su correlación con C-19. Como se puede apreciar, de todos ellos el que se encuentra a campo más alto es C-12, lo que es debido a la presencia del átomo de bromo en este carbono. Todo esto nos lleva a afirmar que el producto **62** presenta tres dobles enlaces conjugados situados entre C-9 y C-11, C-12 y C-13, y C-18 y C-19.

En cuanto al producto **62**, presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 544 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{45}O_3Br$ y que indica una diferencia de 42 unidades de masa (un grupo acetilo) con el compuesto **69**. El espectro de ^{1}H RMN muestra un apantallamiento de la señal de H-3, que se localiza a δ 3.22, con respecto al producto **69** (en el que aparece a 4.44 ppm). Además, no se observa la señal del metilo del acetato en torno a 2 ppm. Por lo que se refiere al espectro de ^{13}C RMN, la señal de C-3 se desplaza a campo más alto, puesto que se sitúa a δ 78.5, mientras que en el derivado acetilado **69** se encuentra a 80.0 ppm, y la señal de C-2 se localiza a mayor desplazamiento en **62** (27.8 ppm) que en **69** (24.0 ppm). Asimismo, no se aprecian las señales del metilo ni del carbonilo del acetato, permaneciendo prácticamente inalterados el resto de los desplazamientos. Todo esto confirma que **62** es el correspondiente desacetilado de **69**.

Por otra parte, el tratamiento de éster oleanólico (**3**) con NBS fue llevado a cabo a diferentes temperaturas (baño de hielo-agua y temperatura ambiente) y distintos tiempos de reacción, observándose que cuanto menor fuera ésta, los productos bromados se aislaban en mayor proporción. Asimismo, se ensayó la reacción con cantidades variables de reactivo, encontrándose que las mejores condiciones consistían en utilizar una cantidad equimolecular de

NBS y mantener la reacción 30 minutos a reflujo. De esta forma se logran rendimientos del dieno entre el 70% y el 80%.

Es digno de mención, asimismo, que se tiene la intención de someter los productos **61** a **63**, así como los correspondientes productos acetilados **68** a **70**, a reacciones oxidativas con objeto de romper los dobles enlaces de estas moléculas.

II.13. REACTIVIDAD DEL DIENO 60

II.13.1. OZONOLISIS DEL DIENO ACETILADO (PRODUCTO 67)

Debido a que el grupo hidroxilo de C-3 del dieno **60** puede intervenir en la reacción de ozonización, ésta se realizó sobre el correspondiente derivado acetilado, el producto **67**, que fue tratado con ozono durante 15 min a –78 °C, dando lugar a cuatro productos mayoritarios cuyas estructuras se muestran en la Figura II.13.1.

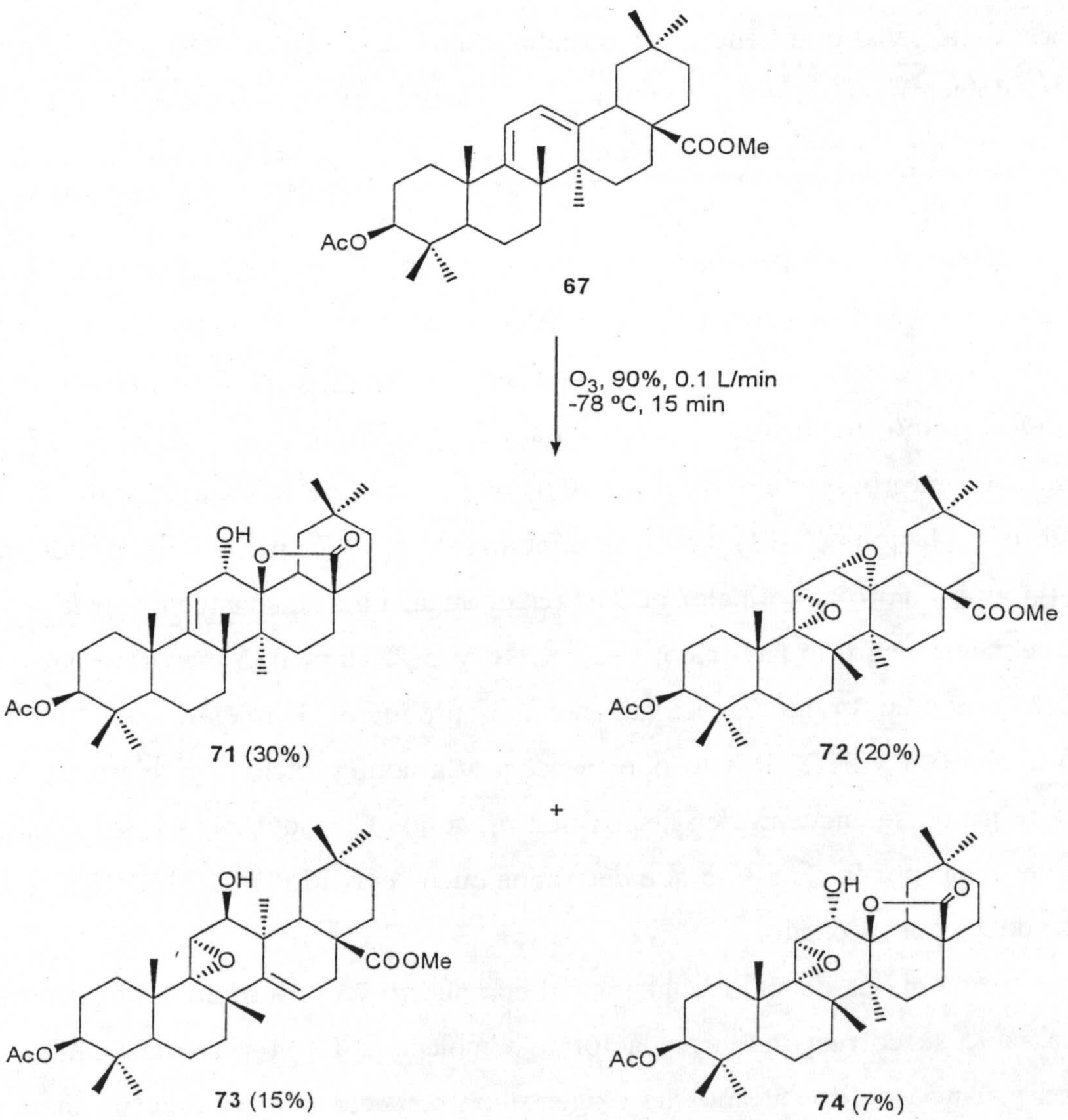


Figura II.13.1. *Ozonolisis del dieno acetilado* ***67****.*

Como se puede observar, este tipo de productos lactoniza con bastante facilidad, postulándose para esta reacción un mecanismo concertado de formación de un epóxido entre C-12 y C-13, posterior ataque del átomo de oxígeno de una molécula de agua sobre el metilo del

metoxilo y apertura del citado epóxido por la acción del oxígeno del grupo carbonilo del carboxilato de C-28, ya mencionado en el apartado II.10.1 de esta Memoria.

Por lo que se refiere a las características espectroscópicas de estos compuestos, el producto **71** presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 512 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_5$. En el espectro de ^{1}H RMN se aprecia una señal doblete a δ 5.80 que se atribuye al protón vinílico H-11 y que está algo más desapantallada que en el producto de partida debido a la influencia del grupo hidroxilo en la posición contigua. A 3.45 ppm se localiza la señal correspondiente a H-12, que aparece como doble doblete porque este hidrógeno se acopla con el protón del hidroxilo además de con H-11, hecho demostrado por la simplificación de la señal que tiene lugar cuando se realiza el cambio con agua deuterada (se convierte en un doblete). Además de lo anterior, se observa que ha desaparecido la señal de los protones del metilo del carboximetilo, lo que sugiere, junto con la pérdida de un átomo de carbono que indica el espectro de masas, que ha ocurrido una lactonización. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se aprecian sólo dos señales correspondientes a carbonos etilénicos y no cuatro como en el producto de partida. Estas señales se localizan a 151.9 ppm, que se atribuye a C-9 y a δ 118.5, que corresponde a C-11. Asimismo, se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo metilo del carboximetilo y la aparición de dos carbonos oxigenados, uno a un desplazamiento bastante elevado (δ 90.8) que indica que se trata del carbono unido al oxígeno que forma la lactona (C-13) y otro a campo más alto, 72.7 ppm, que se atribuye a C-12 y es geminal a un grupo hidroxilo. Finalmente, ha tenido lugar un desplazamiento de las señales de los carbonos cercanos al grupo lactónico, C-15, C-16 y C-22, a campo más alto, puesto que se aprecian a 20.7, 21.9 y 26.8 ppm respectivamente en el producto **71**, mientras que en el dieno **67** aparecen a δ 27.0, 23.8 y 32.3. Por lo que respecta a la configuración del hidroxilo, se puede deducir que este grupo se encuentra en disposición α, ya que el ataque del oxígeno del metoxilo sólo puede tener lugar por la cara β, lo que determina que el epóxido en C-12/C-13 esté en α y la apertura se produzca por este lado.

El espectro de masas de alta resolución del compuesto **72** proporciona un peso molecular de 542 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_6$, indicando que se ha producido una ganancia de dos átomos de oxígeno con respecto al dieno inicial. En el espectro de ^{1}H RMN se aprecian dos señales dobletes a δ 3.61 y δ 2.96, que se atribuyen a H-11 y H-12, que ya no son protones vinílicos, sino geminales a una función oxigenada. Por lo que se refiere al espectro de ^{13}C RMN, se observa la presencia de cuatro señales cuyos desplazamientos sugieren que se trata de carbonos oxigenados de tipo epóxido; dos de ellas corresponden a carbonos cuaternarios y se localizan a campo más bajo (65.6 y 65.1 ppm), por lo que deben corresponder a

C-9 (puesto que correlaciona con H-25 y H-26 en el espectro HMBC) y C-13 (ya que correlaciona con H-27) respectivamente. Las otras dos señales se aprecian a δ 55.6 y 53.1, correspondiendo a C-11 y C-12. En cuanto a la configuración de los anillos oxiránicos presentes en la molécula, el que se encuentra entre C-9 y C-11 debe colocarse en disposición α, ya que tanto en C-8 como en C-10 hay dos grupos metilos en β y el impedimento estérico sería demasiado elevado si el oxirano se dispusiera también por esta cara. El epóxido en C-12/C-13 también se sitúa en α, ya que como se vió en el producto **71**, ésta es la disposición más favorable para esta posición. Por lo tanto, este producto **72** procede de la doble epoxidación por la cara α del dieno **67**.

El EMAR del producto **73** da un peso molecular de 542 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_6$, que indica que hay dos oxígenos más que en el dieno de partida. En cuanto a los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono, indican que ha tenido lugar un cambio de esqueleto de oleaneno a taraxeno, como ya ocurrió en la reacción de formación del dieno **60** a partir de éster oleanólico. En el espectro de ^{1}H RMN se observa un doble doblete a δ 5.55 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 8.2 Hz) que se atribuye a H-15 (que es un protón etilénico), puesto que este mismo hidrógeno se localiza a 5.66 ppm en el compuesto bromado **61** (que tiene esqueleto de taraxeno). Además, a 2.39 ppm (1H, dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 15.0 Hz) se encuentra uno de los protones H-16, cuya señal se simplifica cuando se irradia sobre H-15, lo que demuestra que estos hidrógenos están acoplados entre sí con una J = 8.2 Hz. A δ 3.91 aparece la señal correspondiente a H-12 como una señal sin definir, en la que no se pueden medir las constantes de acoplamiento, lo cual es debido a la influencia del hidrógeno del hidroxilo, puesto que cuando se cambia con agua deuterada, la señal se clarifica y aparece como un doblete agudo. Finalmente, a 3.39 ppm se localiza la señal doblete correspondiente a H-11. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se observa la presencia de dos carbonos etilénicos a δ 120.0 y δ 158.2, que se atribuyen a C-15 y C-14 respectivamente. Estos carbonos se encuentran a un desplazamiento similar en el mencionado bromado **61** (121.5 y 158.2 ppm), lo que confirma una vez más el cambio de esqueleto. Se aprecian, asimismo, tres señales correspondientes a carbonos oxigenados a 56.2, 68.3 y 71.5; una de ellas se localiza a campo más bajo que las otras dos, lo que sugiere que se trata de un carbono geminal a un hidroxilo, por lo que la señal a δ 71.5 se atribuye a C-12. Las señales a 56.2 y 68.3 ppm son compatibles con un grupo epóxido, que se encontraría entre C-11 y C-9. En cuanto a la configuración del hidroxilo de C-12, debe encontrarse en disposición β, porque así es como aparece en el producto **61** y ha tenido lugar el mismo tipo de reacción. El epóxido, por tanto, se situaría en α para minimizar el impedimento estérico.

El producto **74** presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 528 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_6$. En el espectro de ^1H RMN se observa una señal doblete a 3.94 ppm que se atribuye al protón H-11. A δ 3.41 aparece la señal de H-12, que es un doble doblete porque este hidrógeno se acopla con el hidrógeno del hidroxilo además de con H-11, como ya se puso de manifiesto en el compuesto **71**. Del mismo modo, la señal correspondiente a los protones del grupo metilo del metoxilo ha desaparecido, lo que indica la presencia de un grupo lactónico en este producto. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se aprecia la existencia de cuatro carbonos oxigenados. Dos de ellos corresponden a los carbonos que sustentan el grupo epóxido, es decir C-9 (72.4 ppm) y C-11 (60.69 ppm), otro se atribuye a C-12 (δ 71.7) y el de mayor desplazamiento (δ 88.59) a C-13, porque es en esta posición en la que se encuentra el oxígeno de la lactona. De nuevo, no se observan las señales correspondientes al metilo del metoxilo y su carbonilo. Finalmente, las señales de los carbonos cercanos al grupo lactónico, C-15, C-16 y C-22, se encuentran a 20.9, 21.7 y 26.3 ppm respectivamente, desplazamientos muy similares a los que presentan estos mismos carbonos en el producto **71** (20.7, 21.9 y 26.8 ppm). Por lo que se refiere a la configuración del hidroxilo de C-12, éste debe encontrarse en α puesto que el ataque del metoxilo ha tenido lugar por la cara β. El epóxido se dispondría, asimismo, en α, ya que los grupos metilos C-25 y C-26 impedirían la formación del anillo oxiránico en β.

II.13.2. FOTOLISIS DEL DIENO 60. FORMACIÓN DE TRIENOS

En este momento de la investigación, nuestra intención era romper el anillo C de la molécula de dieno por el enlace C-8/C-14, lo que se llevó a cabo fotoquímicamente por la acción sobre el dieno **60** durante 20 minutos de una lámpara de luz ultravioleta de 125 w en un reactor de vidrio convenientemente equipado con refrigeración. De este modo se generó un compuesto triénico con los tres dobles enlaces conjugados (producto **75**). En esta reacción se observó que, si se prolonga suficientemente, el trieno **75** evoluciona hacia otro compuesto triénico en el que uno de los dobles enlaces es exocíclico, el producto **76**, que puede obtenerse también si se somete el compuesto **75** a la acción de la luz ultravioleta en un reactor de cuarzo, que absorbe menos la radiación. Por último, el trieno conjugado **75** se trató con I_2 en hexano a reflujo, obteniéndose el compuesto **77**, que tiene el doble enlace central en disposición *trans*. Esta secuencia de reacciones se muestra en la Figura II.13.2.a.

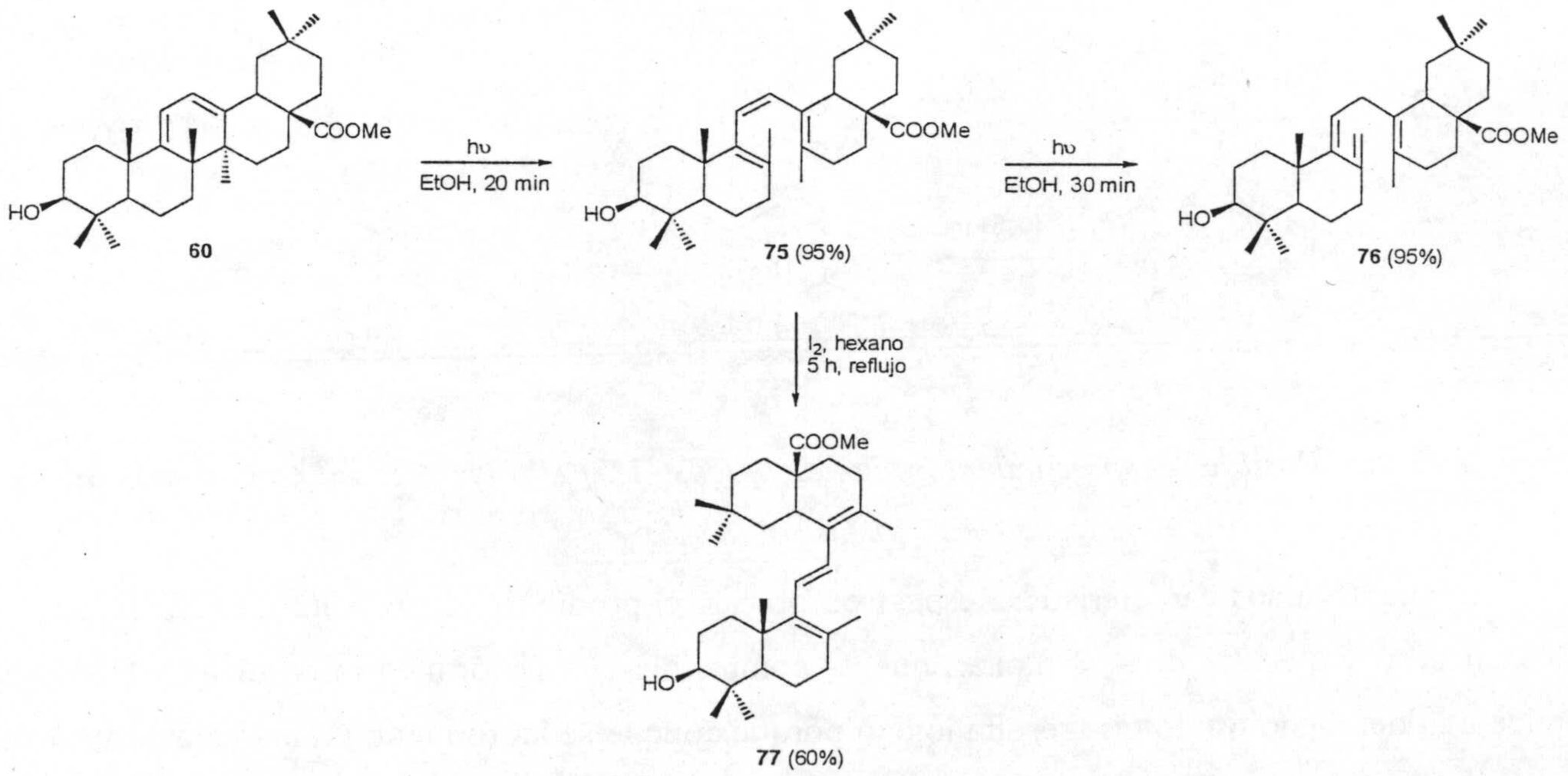


Figura II.13.2.a. *Formación de los trienos 75, 76 y 77.*

Es de destacar, que cada uno de estos trienos (**75**, **76** y **77**, que tienen estructura similar a la previtamina D, tachisterol y vitamina D respectivamente) se forma a través de un mecanismo diferente. El compuesto **75** se obtiene a partir del dieno **60** mediante una reacción electrocíclica conrotatoria de tipo fotoquímico similar a la que ocurre entre ergosterol y previtamina D, que ya fue comentada en la Introducción de esta Memoria. La disposición *trans* entre los metilos C-26 y

C-27 permite una reacción antarafacial del sistema de 6 electrones π, dando lugar a la rotura del enlace C-8/C-14. En cambio, el trieno **76** se forma por desplazamiento sigmatrópico fotoquímico [1,5] de hidrógeno, en el cual un hidrógeno del grupo metilo C-26 migra suprafacialmente a la posición C-12. En este caso no tiene lugar el desplazamiento sigmatrópico [1,7] de hidrógeno como, por ejemplo, en la transformación de la previtamina D en vitamina D, probablemente a causa de que la posición 7 (C-14) tiene otro grupo metilo (C-27) que impide dicho desplazamiento, además de que la presencia de los dos grupos metilos C-26 y C-27 distorsiona la conformación de la molécula impidiendo cualquier migración antarafacial o suprafacial entre las posiciones 1 y 7 del desplazamiento sigmatrópico de hidrógeno. Es más, la disposicióm molecular sólo permite uno de los dos desplazamientos posibles [1,5] H. Todo ello se muestra en la Figura II.13.2.b.

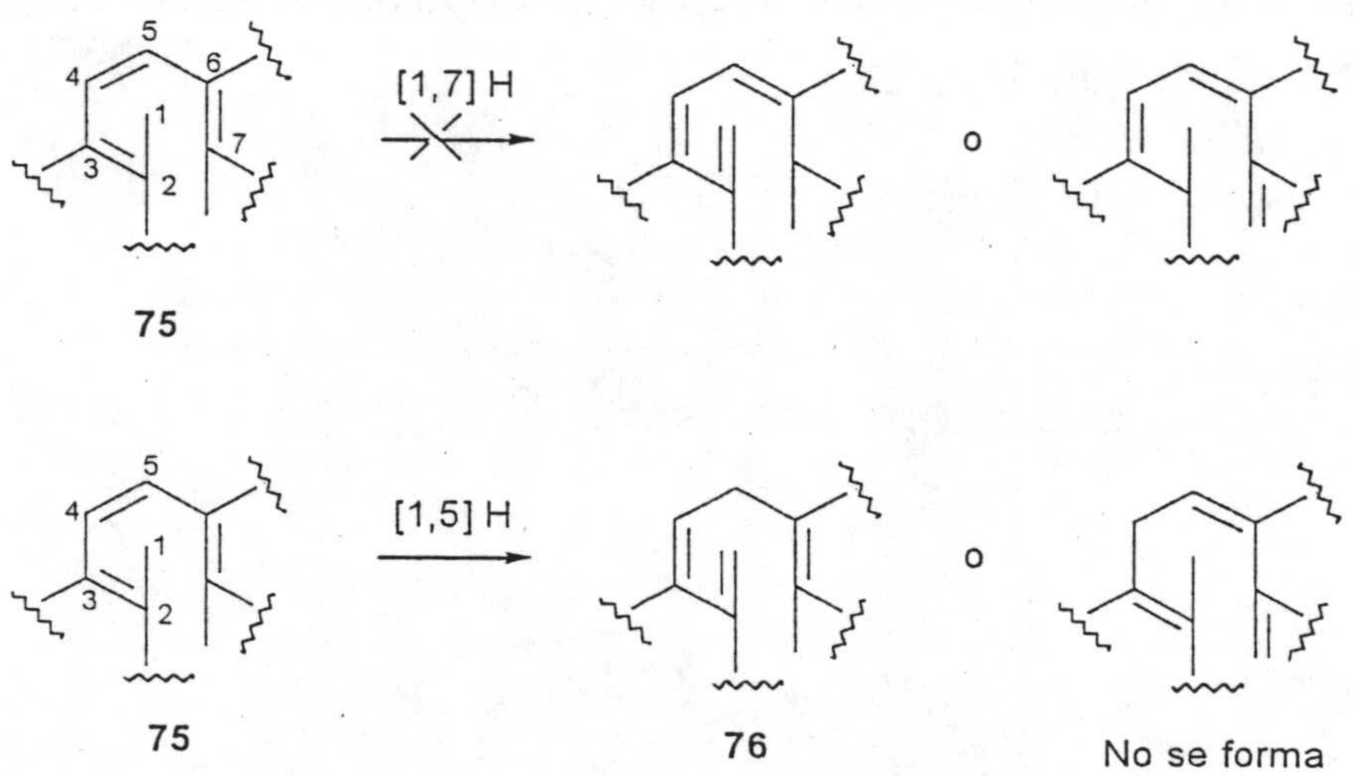


Figura II.13.2.b. *Posibles desplazamientos sigmatrópicos [1,5] H y [1,7] H del compuesto 75.*

En cuanto a sus características espectroscópicas, el producto **75** presenta un EMAR que indica un peso molecular de 468 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_3$ idéntica a la del dieno **60**, lo que resulta lógico porque aunque se ha formado un nuevo enlace, se ha roto otro. El espectro de ^{1}H RMN muestra un sistema AB mucho más abierto que el que se observa en el espectro del dieno, pudiéndose distinguir la señal de H-12 a δ 5.98 (1H, d, J = 12.9 Hz) y la de H-11 a δ 5.80 (1H, d, J = 12.7 Hz). Se observan, asimismo, las señales correspondientes a dos grupos metilo a 1.47 y 1.25 ppm, que se han desapantallado en comparación con las señales de los metilos en el espectro del material de partida y que se atribuyen a los tres protones H-27 y a los H-26 respectivamente (que en el compuesto **75** son alílicos). Por lo que se refiere al espectro de ^{13}C RMN, en este producto se aprecian seis señales

a desplazamientos típicos de carbonos etilénicos, mientras que en el dieno **60** hay cuatro, lo que confirma la existencia de tres dobles enlaces. Ahora bien, este espectro fue insuficiente para asignar inequívocamente dichos carbonos, por lo que se tuvieron que realizar experiencias de correlación carbono-hidrógeno, tanto directa como a larga distancia. Mediante los espectros HMBC se atribuyeron las señales de los carbonos etilénicos cuaternarios, de modo que a δ 138.0 se localiza C-9 por su correlación con H-25 y H-26, a 134.5 ppm se sitúa C-13, puesto que esta señal correlaciona con H-27, a δ 129.8 se encuentra C-8 que correlaciona con H-26 y a 127.8 ppm se aprecia C-14, ya que correlaciona con H-27. En cambio, los carbonos etilénicos metínicos fueron asignados por correlación de los mismos con su correspondiente hidrógeno en el espectro HMQC, de forma que C-12 se localiza a 132.9 ppm y C-11 a δ 127.3.

El EMAR del siguiente trieno, **76**, indica que este producto es isómero del anterior, puesto que tienen la misma masa y fórmula molecular. En cuanto al espectro de ^{1}H RMN, se aprecian dos señales cuyos desplazamientos (δ 4.99 y 4.53) y multiplicidad (dobletes, con la misma constante de acoplamiento J = 2.3 Hz) indican que se trata de dos protones unidos a un mismo carbono que están acoplados entre sí, es decir, que pertenecen a un doble enlace exocíclico y que deben ser los protones H-26, puesto que la señal de este metilo ha desaparecido. Ya no se aprecia, asimismo, la señal de H-12, puesto que este hidrógeno ya no es vinílico; esto sugiere que los otros dos dobles enlaces se encuentran entre C-9 y C-11, y C-13 y C-14. Por lo que se refiere a los carbonos, tuvieron que ser asignados una vez más mediante el estudio de los correspondientes espectros HMBC y HMQC, ya que la información proporcionada por el espectro de ^{13}C RMN resultó insuficiente. De este modo, las señales a δ 125.0, 133.5, 145.4 y 151.0 se atribuyen mediante el espectro de correlación C-H a larga distancia a los carbonos cuaternarios C-14 (correlaciona con H-27), C-13 (correlaciona con H-11 y H-27), C-8 (correlaciona con H-11) y C-9 (correlaciona con H-25 y H-26), respectivamente. En cambio, la asignación de C-11 y C-12 pudo realizarse fácilmente a partir del espectro de ^{13}C RMN debido a que C-11 es el único carbono metínico (que se localiza a 117.2 ppm) y C-26 es metilénico (y se encuentra a δ 112.1). En cuanto a la estructura del producto 77, será discutida un poco más adelante.

Por otra parte, se ha comprobado que la separación cromatográfica del producto 77 de las impurezas no identificadas de la reacción de isomerización y del producto de partida sin reaccionar, presenta mayor dificultad que cuando la reacción se lleva a cabo sobre el trieno 75 ya acetilado. Además, la protección del hidroxilo de C-3 como acetato es interesante desde el punto de vista de la continuidad de las reacciones, ya que de esta forma se evita que este grupo funcional intervenga en procesos posteriores. Ahora bien, no se puede utilizar el dieno acetilado

67 para llevar a cabo la fotolisis, porque esta reacción tiene lugar en etanol, que es un disolvente bastante polar que no disuelve convenientemente el dieno **67** y disminuye considerablemente el rendimiento de la fotolisis. Por tanto, la secuencia adecuada consiste en obtener el trieno **75** a partir del dieno **60**, acetilar dicho trieno en las condiciones estándar para obtener el compuesto **78** y realizar finalmente la isomerización con objeto de obtener el trieno en disposición *trans* acetilado **79**. Es de destacar, asimismo, que esta última reacción ha sido ensayada con diferentes disolventes. Así, se ha comprobado que en CH_2Cl_2 no se da la reacción; en tolueno no es recomendable por su alto punto de ebullición, que obliga a mantener la reacción a una temperatura lo suficientemente elevada como para que parte del producto de reacción se descomponga o evolucione hacia otros compuestos, y en hexano, que es el más adecuado.

En cuanto a las características espectroscópicas de estos productos, el compuesto **78** presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 510 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_4$. El espectro de ^1H RMN muestra que la señal correspondiente a H-3 se ha desapantallado, puesto que se localiza a 4.52 ppm, con respecto al trieno **75**, en el que aparece a δ 3.24. Además de esto, a 2.04 ppm se aprecia la señal de los protones de un grupo acetilo. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se observa que la señal de C-3 se ha desplazado a campo más bajo como consecuencia de la acetilación, encontrándose a δ 81.0 y que a 51.7 ppm se sitúa la señal del CH_3 del acetato, así como a 171.0 ppm la del carbonilo. Todos estos datos confirman que este producto **78** es el derivado acetilado del trieno **75**.

Por lo que se refiere a la estructura del trieno en disposición *trans* acetilado, el producto **79**, requiere un estudio más detallado. Si tenemos en cuenta que los enlaces C-9/C-11 y C-12/C-13 del trieno de partida son sencillos y tienen cierto grado de rotación, podemos esperar, en principio, la formación de cuatro isómeros diferentes, que se muestran en la Figura II.13.2.c, aunque sólo se obtiene mayoritariamente uno, siendo necesario determinar de cuál de los cuatro se trata. Según los datos proporcionados por una experiencia de tipo NOESY sobre el producto de esta reacción, uno de los protones del doble enlace central (H-11 o H-12) correlaciona con los dos grupos metilo alílicos, por lo que se pueden descartar las estructuras I y II, ya que en ellas los protones vinílicos sólo correlacionan con un grupo metilo cada uno. Y en el espectro HMBC se observa que, el protón que correlaciona con los metilos alílicos en el espectro NOESY correlaciona también con C-18, por lo que sólo puede ser H-12, lo que nos conduce, finalmente, a la estructura III. Concluimos, por tanto, que el trieno **79** presenta una disposición $S_{9,11}Z$ $S_{12,13}E$.

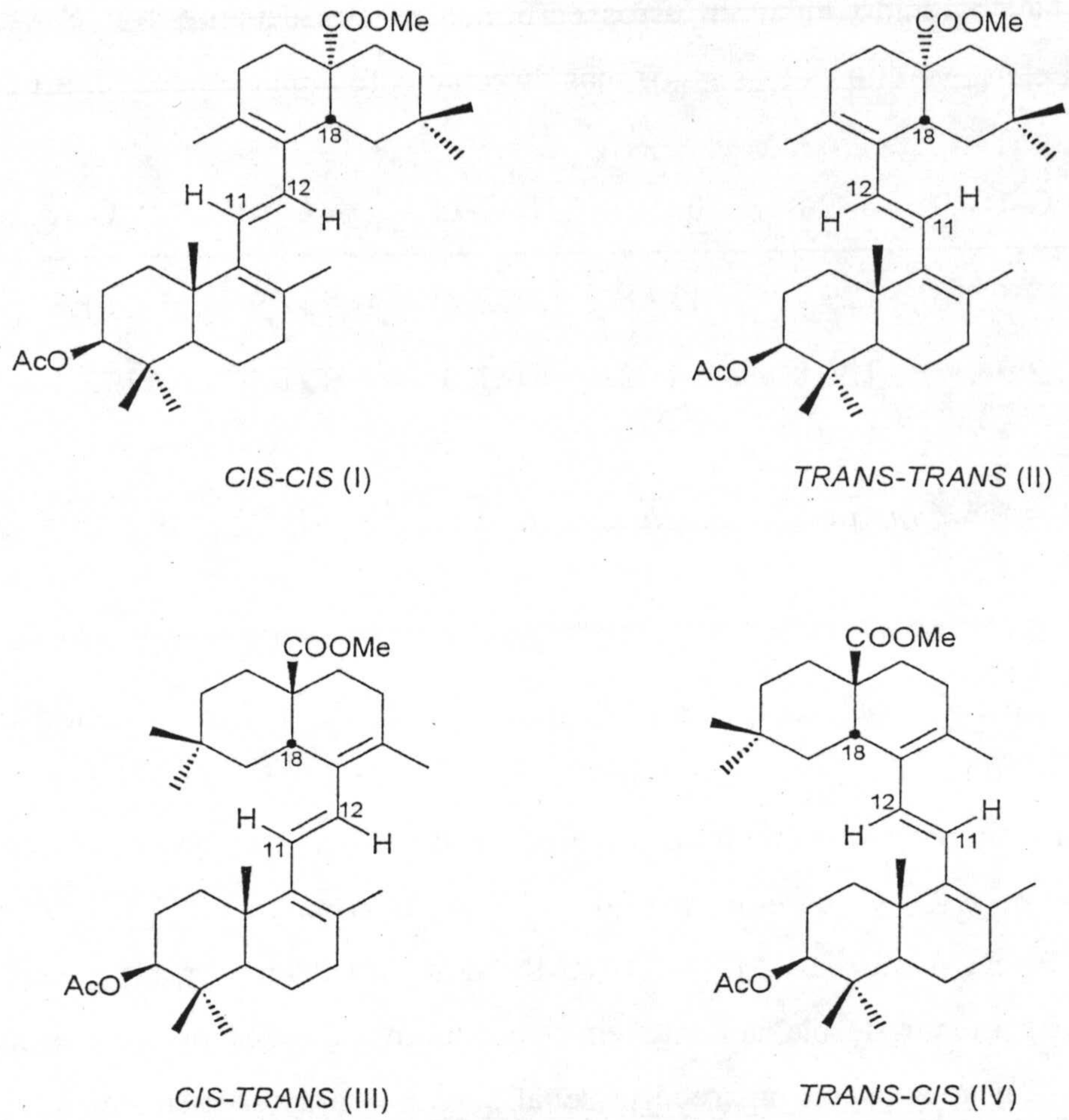


Figura II.13.2.c. *Estructuras posibles para el producto* ***79****.*

Este producto **79** presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 510 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_4$, indicando que se trata de un isómero del compuesto **78**. En el espectro de ^{1}H RMN se observa que la señal de H-12 se sitúa a mayor desplazamiento (δ 6.15) que en el producto de partida (δ 5.90), lo que puede ser debido a la influencia de los metilos alílicos. En cambio, la señal de H-11 se localiza a un desplazamiento similar, ya que en el compuesto **79** se sitúa a δ 5.94 y en el **78** lo hace a 5.80 ppm. Sin embargo, es en las constantes de acoplamiento entre estos protones en las que se aprecian mayores diferencias, ya que en el trieno *cis* es moderadamente alta (J = 12.9 Hz), mientras que en el *trans* es de 16.2 Hz. La señal de H-18 también se ha desplazado a campo más bajo, aunque sólo ligeramente, ya que ha variado de 2.79 ppm en el trieno con el doble enlace central *cis* ,**78**, a 3.11 ppm en el producto **79**. Los protones H-26 y H-27 se aprecian, asimismo, más desapantallados (1.65 y 1.62 ppm). En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, las diferencias más

significativas entre el producto de reacción y el de partida se localizan en los carbonos C-18, C-8, C-9, C-11, C-12, C-13 y C-14, cuyos desplazamientos se relacionan en la Tabla II.13.2. El que estas variaciones hayan tenido lugar en estos carbonos es consecuente con el cambio que ha ocurrido en el esqueleto, ya que éstos son los más directamente implicados en el proceso.

Producto	**δ C-18**	**δ C-8**	**δ C-9**	**δ C-11**	**δ C-12**	**δ C-13**	**δ C-14**
78	37.1	129.7	137.8	127.3	132.9	134.5	128.0
79	32.9	126.8	141.3	123.0	131.4	132.4	129.5

Tabla II.13.2. *Comparación de los desplazamientos de ^{13}C RMN más significativos de los productos **78** y **79**.*

Por lo que se refiere al compuesto 77, que procede de la isomerización con yodo del producto **75** (trieno con el doble enlace central en disposición *cis* y sin acetilar), el espectro de masas de alta resolución proporciona un peso molecular de 468 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_3$ y que confirma que se trata del compuesto **79** pero con el hidroxilo de C-3 libre. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN también lo demuestran, puesto que la señal de H-3 se localiza a menor desplazamiento en el producto 77 (3.24 ppm) que en el derivado acetilado **79** (δ 4.48); además, no aparece la señal singlete característica del metilo del grupo acetato en torno a 2 ppm. La señal de C-3 también se ha desplazado a campo más alto, situándose a δ 79.0, mientras que en el compuesto **79** se encuentra a 81.0 ppm, y tampoco se aprecia la señal correspondiente al carbonilo del grupo acetilo ni a su metilo.

II.14. REACTIVIDAD DEL TRIENO *CIS* (PRODUCTO 75)

El trieno *cis* **75** fue sometido a diferentes procesos oxidativos, que se verán a continuación, con objeto de romper el doble enlace central (C-11/C-12) y fragmentar la molécula en dos unidades sesquiterpénicas.

II.14.1. OZONOLISIS

La ozonización del producto **75** en diferentes condiciones dio lugar a mezclas muy complicadas de separar cromatográficamente. Sólo en el caso de utilizar piridina como co-disolvente (que suele modificar la selectividad de este tipo de reacciones) se logra identificar un producto, **80**, cuyo rendimiento varía en función del porcentaje de piridina empleado, ya que si es del 10% el compuesto **80** se obtiene en un 7% y si es del 50%, el rendimiento aumenta hasta el 12%.

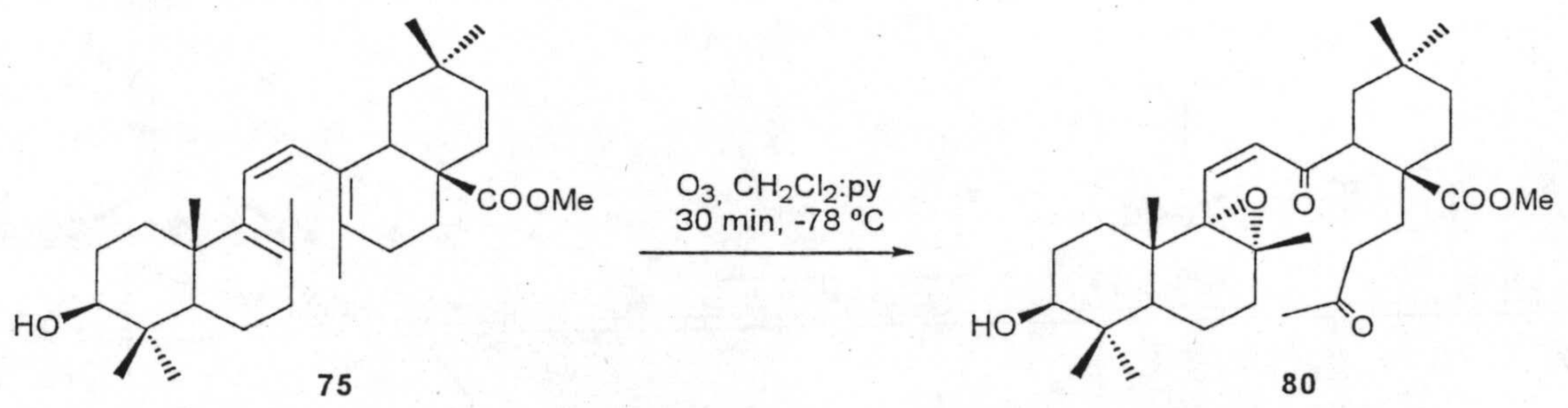


Figura II.14.1. *Ozonolisis del producto* ***75*** *en* CH_2Cl_2*/py.*

La dicetona **80** procede de la epoxidación en α (que es la cara menos impedida estéricamente, ya que en β se encuentra el metilo C-25) del doble enlace C-8/C-9 del trieno de partida y la rotura del doble enlace C-13/C-14. Este compuesto presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 516 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_6$ y que muestra un aumento de tres átomos de oxígeno con respecto al producto **75**. En cuanto al espectro de ^{1}H RMN, se observa que el sistema AB formado por los protones H-11 y H-12 se ha desplazado a campo más bajo como consecuencia de la influencia de la cetona en C-13, de forma que H-11 se localiza a 6.68 ppm (mientras que en el producto de partida lo hace a δ 5.80) y H-12 a 7.02 ppm (δ 5.98 en **75**). Además de esto, se aprecia que la señal de uno de los metilos alílicos (C-27) se ha modificado situándose a 2.03, que es un desplazamiento típico de metil cetonas. El espectro de ^{13}C RMN muestra la existencia de un solo doble enlace, el que

corresponde a C-11/C-12, aunque la señal de C-12 se ha desplazado a campo más bajo (146.1 ppm en **80**, 132.9 en **75**) por estar en posición α con respecto a un grupo carbonilo, mientras que C-11 se localiza a campo más alto (δ 125.6 en **75**, δ 127.3 en el producto de partida) debido a que se encuentra en posición β. Se observa, asimismo, que las señales de C-8 y C-9 se sitúan a menor desplazamiento en la dicetona (65.0 y 68.4 ppm respectivamente) que en el producto **75** (δ 129.8 y δ 138.0), lo cual confirma la formación del epóxido, puesto que estos desplazamientos son característicos de carbonos que sustentan un anillo oxiránico. Finalmente, la presencia de dos señales a 204.0 y 208.6 ppm indica que se trata de una dicetona.

II.14.2. OXIDACIÓN CON $NaIO_4/RuCl_3$

Como por ozonolisis no se consiguió la rotura del doble enlace C-11/C-12 del trieno **75**, se intentó mediante la oxidación de este mismo compuesto con $NaIO_4$ y $RuCl_3$, obteniéndose un producto diferente, **81**, como consecuencia de la reacción de oxidación sobre los enlaces C-8/C-9 y C-13/C-14, quedando inalterado el doble enlace central C-11/C-12.

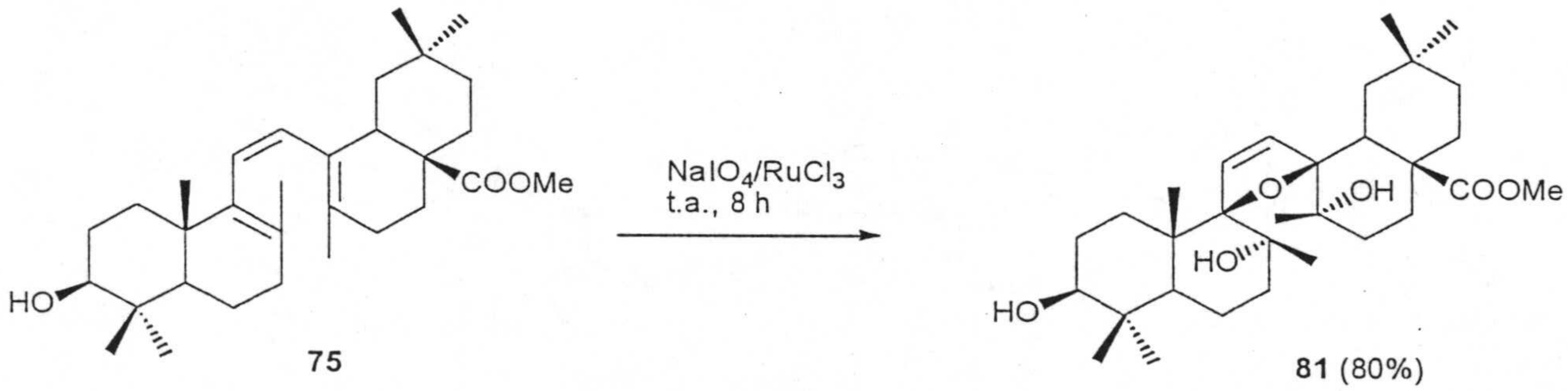


Figura II.14.2. *Oxidación del producto* ***75*** *con* $NaIO_4$ *y* $RuCl_3$.

El EMAR del compuesto **81** indica un peso molecular de 518 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{31}H_{50}O_6$; nuevamente se han introducido tres átomos de oxígeno. El espectro de ^{1}H RMN muestra un ligero desplazamiento de las señales de H-11 y H-12 a campo más alto, ya que se localizan a δ 5.52 y δ 5.70 respectivamente. Sin embargo, es el espectro de ^{13}C RMN el que proporciona más información acerca de la estructura de este producto de oxidación, puesto que C-8 y C-14 se sitúan a 74.0 y 74.5 ppm, que son desplazamientos típicos de carbonos geminales a grupos hidroxilos. Además, C-9 y C-13 se encuentran a δ 103.1 y δ 95.62 respectivamente, valores demasiado elevados para ser atribuidos a grupos hidroxilos o epóxidos, lo que sugiere que se trata de carbonos que forman un éter cíclico de mayor tamaño

que un oxirano. El único doble enlace que permanece como tal es el de C-11/C-12, carbonos cuyas señales se aprecian a 124.5 y 134.8 ppm respectivamente.

II.14.3. EPOXIDACIÓN CON AMCPB

Habida cuenta de que el doble enlace central no se afectaba y sí los otros dos, intentamos proteger estos dobles enlaces mediante epoxidación, para después tratar de cortar por el enlace C-11/C-12 libre. Así, cuando se lleva a cabo la epoxidación del trieno **75** con AMCPB tiene lugar la formación de diferentes compuestos oxigenados, variando las proporciones de todos ellos según las condiciones de reacción empleadas (ver Tabla II.14.3.a). En todos los casos se ha utilizado una relación producto de partida:reactivo de 1:1.5.

Tª (°C)	Tiempo	**82** (%)	**83** (%)	**84** (%)	**85** (%)	**86** (%)	**87** (%)
-78 °C	24 h	25%	-	-	-	-	-
-40 °C	12 h	70%	-	-	-	-	-
-20 °C	8 h	40%	25%	5%	5%	-	-
0 °C	1 h	30%	30%	10%	5%	5%	5%
t.a.	30 min	35%	35%	10%	5%	5%	5%

Tabla II.14.3.a. *Rendimientos de los productos obtenidos por epoxidación del producto 75 en diferentes condiciones.*

Como se observa en la Tabla II.14.3.a, a bajas temperaturas se forma un único producto, que se encuentra epoxidado en los carbonos C-8 y C-9 por la cara α para minimizar el impedimento estérico, ya que el metilo C-25 está en disposición β sobre el carbono contiguo C-10; de esto se deduce que el doble enlace más reactivo es el que forman estos dos átomos de carbono. Este compuesto **82** presenta un EMAR que indica un peso molecular de 484 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_4$. El espectro de ^{1}H RMN muestra las señales de dos protones etilénicos a δ 6.13 y 5.60, que se atribuyen a H-12 y H-11 respectivamente, y un metilo alílico a 1.51 ppm, que debe ser H-27, puesto que los protones H-26 ya no son alílicos. Por otro lado, si se comparan los valores de los desplazamientos de ^{13}C RMN de este producto con los del trieno **75** se aprecian diferencias significativas en los carbonos C-8 y C-9 como

consecuencia de la formación de un anillo oxiránico entre ellos; así, en el producto **82** se sitúan a 60.9 y 71.9 ppm respectivamente y en el de partida a δ 129.8 y 138.0. Asimismo, se han visto modificados los desplazamientos de los carbonos C-1 y C-5 (δ 33.2 y 41.5 respectivamente, frente a 36.0 y 50.7 ppm en **75**), que se encuentra en posición γ con respecto a C-9. El metilo C-25 también se ha desplazado a campo más alto, localizándose a 18.2 ppm, mientras que en el compuesto **75** está a δ 21.9.

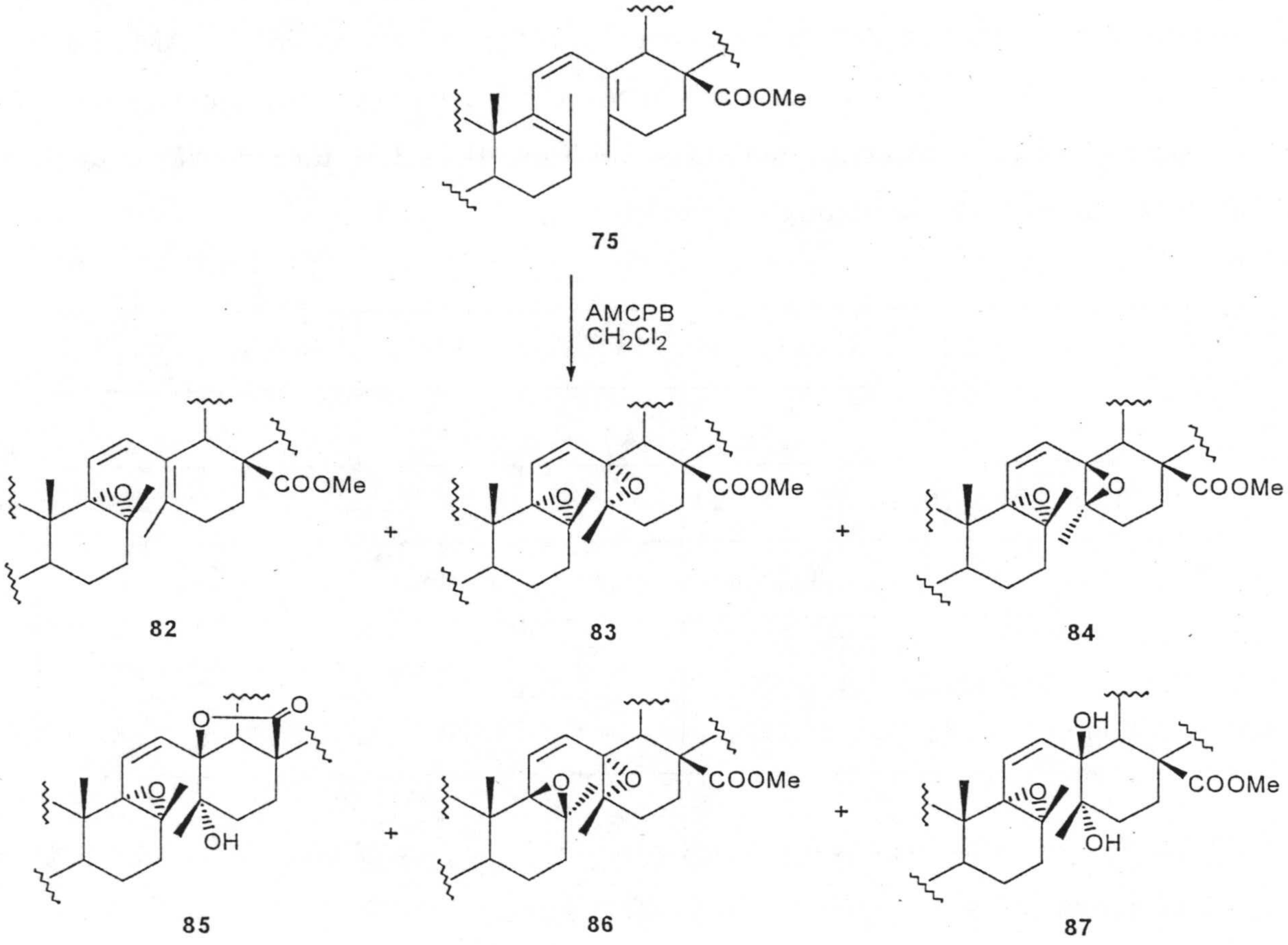


Figura II.14.3. *Productos obtenidos por epoxidación del producto 75 en diferentes condiciones.*

A medida que aumenta la temperatura se aíslan otros productos, siendo el mayoritario de ellos el compuesto **83**, que presenta un espectro de masas de alta resolución que indica un peso molecular de 500 u.m.a., compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$. El espectro de ^{1}H RMN no proporciona información relevante acerca de la estructura de este producto, ya que los desplazamientos de las señales de los protones son muy similares a los correspondientes al producto de partida; únicamente se observa que ya no hay metilos alílicos, puesto que las señales atribuidas a H-26 y H-27 que se localizan a 1.47 y 1.25 ppm respectivamente en el compuesto **75**, en el producto **83** lo hacen a δ 1.12 y δ 1.10. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se aprecian

desplazamientos similares para C-8 y C-9, que se encuentran a 62.4 y 71.7 ppm respectivamente, con respecto al producto anterior, **82**, en el que estos carbonos aparecen a δ 60.9 y δ 71.9. Esto sugiere que el producto **83** se encuentra epoxidado en C-8 y C-9 con la misma configuración que en el compuesto **82**, es decir, en α. Es digno de mención, que las señales correspondiente a estos dos carbonos se han asignado inequívocamente mediante el estudio del espectro de correlación C-H a larga distancia, de forma que se observa que C-8 correlaciona con H-26 y C-9 con H-25 y H-26. Sin embargo, éste no es el único epóxido de la molécula, ya que a 65.6 y 61.4 ppm se localizan dos señales que se asignan a los carbonos C-13 y C-14 (que correlacionan con los protones H-27 en el espectro HMBC) respectivamente. Por lo que se refiere a su configuración, debe ser α nuevamente, puesto que el protón H-18 no se ha visto afectado por la formación del anillo oxiránico; si esta función estuviera en disposición β, la señal del hidrógeno anteriormente mencionado se hubiera desapantallado con respecto al trieno de partida. Se observa, asimismo, una disminución en el desplazamiento de las señales de C-15 y C-19 como consecuencia del epóxido en C-13/C-14, permaneciendo prácticamente inalteradas las señales de C-11 y C-12. Por tanto, este producto **83** es el correspondiente compuesto diepoxidado en 8,9-α y 13,14-α.

Otro de los productos obtenidos del tratamiento del trieno **75** con AMCPB es el compuesto **84**, cuyo EMAR proporciona un peso molecular de 500 u.m.a. y una fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$, que indica que es un isómero de **83**. El espectro de ^{1}H RMN muestra una señal a 3.24 ppm que se atribuye a H-18, protón que se ha desapantallado bastante con respecto a los productos **75** y **83**, en los que aparecía a δ 2.77 y δ 2.49 respectivamente. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, las señales de los carbonos C-8 y C-9 se localizan a 60.0 y 72.3 ppm respectivamente, que son desplazamientos similares a los que presentan estos mismos carbonos en el producto **83** (δ 62.4 y δ 71.7). La señal correspondiente a C-13 tampoco ha variado mucho (66.3 ppm en **83**, 65.6 ppm en **82**), pero sí lo ha hecho la de C-14, que ha pasado de encontrarse a δ 61.4 en el compuesto **83** a δ 57.4 en el producto **84**; este dato, junto con el desapantallamiento de H-18 y la similitud en los desplazamientos de C-8 y C-9 de **83** y **84**, hacen pensar que se trata de un compuesto con dos anillos oxiránicos, uno en C-8/C-9 en disposición α y otro en C-13/C-14 en disposición β. Se observa, además, la señal atribuible a C-15 se ha desplazado a campo más alto con respecto a **83** y C-19 a campo más bajo, lo que confirma que la disposición del epóxido en C-13/C-14 ha cambiado con respecto al compuesto diepoxidado anterior. Es destacable, que la asignación inequívoca de los protones y carbonos de esta molécula se ha llevado a cabo mediante el estudio de los espectros de correlación carbono-hidrógeno HMBC y HMQC, sobre todo en el caso de los carbonos oxigenados, como ya se comentó para el producto **83**.

C	75	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
1	36.0	33.9[a]	34.1[a]	33.2	34.0	34.7	33.5	34.1[a]	34.2[a]	34.9	35.2[a]
2	28.0	29.6	27.1	28.4	28.3	28.8	27.1[a]	28.8	27.3	27.2	27.4
3	79.0	78.2	78.6	78.6	78.8	78.4	78.5	78.4	78.2	79.1	79.1
4	39.0[a]	44.5[b]	39.4[b]	38.6	38.7	38.6	38.7	38.7	38.6	39.1	42.2[b]
5	50.7	47.6	46.3	41.5	41.1	41.5	41.4[b]	41.9	41.2	44.2	44.3[c]
6	18.8	21.6[c]	19.6	17.0	16.9	17.1	16.6	17.0	16.8	24.8	23.0[d]
7	29.8	26.5	36.0[a]	27.4	27.0	27.4	27.7[a]	27.3	28.3	126.9	32.6
8	129.8	65.0	74.0[c]	60.9	62.4	60.0	67.2	68.6	65.4	133.8	152.7
9	138.0	68.4	103.1[d]	71.9	71.7	72.3	74.2	73.2	73.7	96.8	98.3
10	38.6[a]	40.4[b]	42.3[b]	38.4	37.2	37.7	37.2	37.0	37.5	40.7	39.1[b]
11	127.3	125.6	124.5	126.3	125.4	130.8	120.8	126.4	123.0	131.1	130.6
12	132.9	146.1	134.8	134.7	133.3	129.8	138.3	133.1	137.2	132.9	133.3
13	134.5	208.6[d]	95.6[d]	132.7	65.6	66.3	84.7	64.3	77.7	93.8	95.2
14	127.8	204.0[d]	74.5[c]	127.6	61.4	57.4	74.8	64.3	74.2	74.8	74.6
15	34.3	31.0	38.6[a]	29.5	29.5	25.6	27.0[a]	29.7[a]	33.4[a]	31.5	32.6
16	22.7	22.8[c]	23.1	23.6	22.5	19.8	20.4	23.1	22.2	22.6	22.5[d]
17	45.4	51.5	46.9	45.1	45.5	42.5	40.6	44.8	44.1	45.0	44.3
18	37.1	34.3	42.9	36.1	35.9	36.7	42.2[b]	34.8	45.2	40.5	45.2[c]
19	43.0	45.5	39.6[a]	42.8	35.2	38.2	35.4	35.4[a]	37.9	38.4	38.9
20	30.7	29.8	30.4	30.7	30.0	30.5	30.5	29.8	30.7	30.8	30.6
21	34.1	35.6	34.3[a]	34.4	35.0	33.5	33.5	34.5[a]	33.7[a]	34.1[a]	35.1[a]
22	32.8	34.0[a]	33.0[a]	31.9	31.4	31.9	28.3[a]	31.1[a]	34.0[a]	34.2[a]	34.0[a]
23	28.3	15.7[e]	15.6[e]	28.6	28.4	28.7	28.5	28.4[b]	28.6	14.9[b]	15.8[e]
24	15.6	16.7[e]	19.8[e]	15.3	15.1	15.2	15.3	15.3[b]	15.3	18.8[b]	18.7[e]
25	21.9	19.6[e]	24.2[e]	18.2	18.6	18.5	18.5	17.9[b]	18.7	23.3[b]	23.7[e]
26	21.5	24.1[e]	26.8[e]	22.3	20.3	21.7	20.6[c]	19.9[b]	23.5	23.7[b]	110.8
27	20.8	28.3[e]	28.4[e]	20.8	20.8	21.7	20.9[c]	20.8[b]	21.7	27.3[b]	30.9[e]
28	178.4	177.8	178.5	178.4	178.4	178.6	179.0	178.1	179.8	179.0	179.6
29	33.0	32.8	33.5	32.5	33.2	33.1	33.5	32.8	33.3	33.4	33.0
30	25.0	29.9[e]	29.2[e]	25.0	24.2	24.9	24.3	24.0[b]	27.4	31.3[b]	28.5[e]

Tabla II.14.3.b. *Desplazamientos de ^{13}C RMN de los productos* ***75*** *y* ***80-89*** *(todos los carbonos con el mismo superíndice dentro de un producto dado son intercambiables).*

A –20 °C de temperatura se forma otro producto, **85**, que se caracteriza por un EMAR que da un peso molecular de 486 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{30}H_{46}O_5$. Este producto tiene, por tanto, un átomo de carbono menos que todos los anteriormente comentados. El espectro de ^{1}H RMN muestra la ausencia de la señal correspondiente al metilo del metoxilo y la presencia de una señal a δ 5.94 atribuible al protón de un grupo hidroxilo. El espectro de ^{13}C RMN muestra dos carbonos a 67.2 y 74.2 ppm que corresponden a C-8 y C-9 y otros dos a δ 84.7 y δ 74.8, que se atribuyen a C-13 y C-14 respectivamente. El desplazamiento de la señal de C-13 a campo más bajo, junto con la ausencia del metilo del grupo metoxilo en el espectro de ^{1}H RMN y la pérdida de un carbono en el espectro de masas, indican que se trata de un compuesto epoxidado en C-8/C-9 con configuración α en el que ha lactonizado el carboximetilo en C-13, abriendo el epóxido sobre C-13/C-14 y dejando un hidroxilo en C-14 en disposición α, puesto que para que se forme la lactona el carbonilo del metoxilo debe atacar por la cara β (luego el epóxido debía estar en α). Además, se han afectado las señales correspondientes a C-11 y C-12, que en este producto se encuentran a 120.8 y 138.3 ppm (C-11 se ha desplazado a campo más alto y C-12 a campo más bajo) y por supuesto, las señales de C-17, que se ha apantallado con respecto a los diepóxidos vistos (por ejemplo, δ 45.5 en **83**, δ 40.6 en **85**), y la de C-18, que se ha desapantallado visiblemente (35.9 ppm en **83**, 42.2 ppm en **85**).

Si se aumenta un poco más la temperatura (0 °C), se obtienen dos nuevos productos, **86** y **87**. El EMAR del compuesto **86** indica un peso molecular de 500 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$, por lo que se trata de un isómero de **83** y **84**, es decir, de un diepóxido. El espectro de ^{1}H RMN es muy similar al del producto **83**; de hecho, la señal de H-18 se localiza al mismo desplazamiento, lo que sugiere que el grupo epóxido entre C-13 y C-14 tiene la misma configuración, es decir, que se encuentra en disposición α, lo que es apoyado por el desplazamiento de la señal de C-15 en el espectro de ^{13}C RMN, ya que se aprecia a 29.7 ppm, que es un desplazamiento más parecido al del mismo carbono en el producto **83** (δ 29.5) que en el **84** (δ 25.6). En cambio, se observan diferencias en los desplazamientos de las señales de C-8 y C-9, que se aprecian a 64.3 y 73.2 ppm respectivamnte, por tanto más desapantalladas que en los compuestos **83** y **84**; esto hace pensar que el anillo oxiránico formado entre estos dos carbonos presenta una disposición diferente a la de los productos anteriores. Así pues, en este producto existe un epóxido en C-8/C-9 en disposición β y otro en C-13/C-14 en disposición α.

En cuanto al producto **87**, el EMAR proporciona un peso molecular de 518 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{50}O_6$; este compuesto tiene, por tanto, un átomo de oxígeno más que los diepóxidos anteriormente comentados. En el espectro de ^{1}H RMN se observa una señal a δ 4.53 como singlete ancho, que indica la presencia de grupos hidroxilos en

la molécula y en el espectro de ^{13}C RMN se aprecia que las señales correspondientes a C-8 (localizada por su correlación con H-26 en el espectro HMBC) y C-9 (que correlaciona con H-25 y H-26) se sitúan a un desplazamiento similar al de estos carbonos en el producto **85**, lo que indica que el epóxido en esta posición se encuentra en la misma disposición (α). En cambio, C-13 (que correlaciona con H-11, H-12 y H-27 en el espectro bidimensional C-H) y C-14 (que correlaciona con H-27) se sitúan a 77.7 y 74.2 ppm, que son desplazamientos característicos de carbonos que soportan grupos hidroxilos. Para conocer la disposición relativa de los hidroxilos sobre C-13 y C-14 se sometió a este producto a un tratamiento con 2,2-dimetoxipropano (para comprobar si se formaba el acetónido entre ellos) y también con $NaIO_4$ (con objeto de verificar si se producía una rotura oxidativa), pero ninguna de estas reacciones tuvo lugar, lo que indica que se encuentran en disposición *trans*. Debido a que C-14 se localiza a δ 74.2 en este producto y a δ 74.8 en **85**, se deduce que el hidroxilo en esta posición debe estar en α (como en el compuesto **85**), lo que obliga al hidroxilo de C-13 a estar colocado en β. Se aprecia, asimismo, un desplazamiento de la señal de C-12 a campo más bajo (137.2 ppm) y de C-11 a campo más alto (123.0), como ocurre en el producto **85** que también tiene un enlace C_{13}-O en disposición β y un hidroxilo en α en C-14. La asignación del resto de protones y carbonos de la molécula se ha realizado también teniendo en cuenta las correlaciones de los espectros HMBC y HMQC.

II.14.4. EPOXIDACIÓN CON AMCPB DEL MONOEPÓXIDO 82

Si la reacción de epoxidación con AMCPB se lleva a cabo sobre el compuesto epoxidado únicamente en C-8/C-9 (**82**) se obtienen varios productos, cuyos rendimientos varían según las condiciones de reacción empleadas.

Tª (°C)	Tiempo	**83** (%)	**84** (%)	**85** (%)	**87** (%)	**88** (%)	**89** (%)
-40 °C	12 h	75%	15%	-	7%	-	-
t.a.	1 h	15%	10%	15%	30%	5%	5%

Tabla II.14.4. Rendimientos de los productos obtenidos por epoxidación del producto **82** *en diferentes condiciones.*

Un aspecto interesante de esta reacción es que no se obtiene el producto **86** cualesquiera que sean las condiciones, lo que confirma la disposición β asignada al epóxido entre C-8 y C-9.

Se demuestra, asimismo, que la disposición del anillo oxiránico en estos mismos carbonos en el resto de los productos de la reacción de epoxidación del trieno **75** es efectivamente α, ya que dichos compuestos sí se forman en la reacción que nos ocupa.

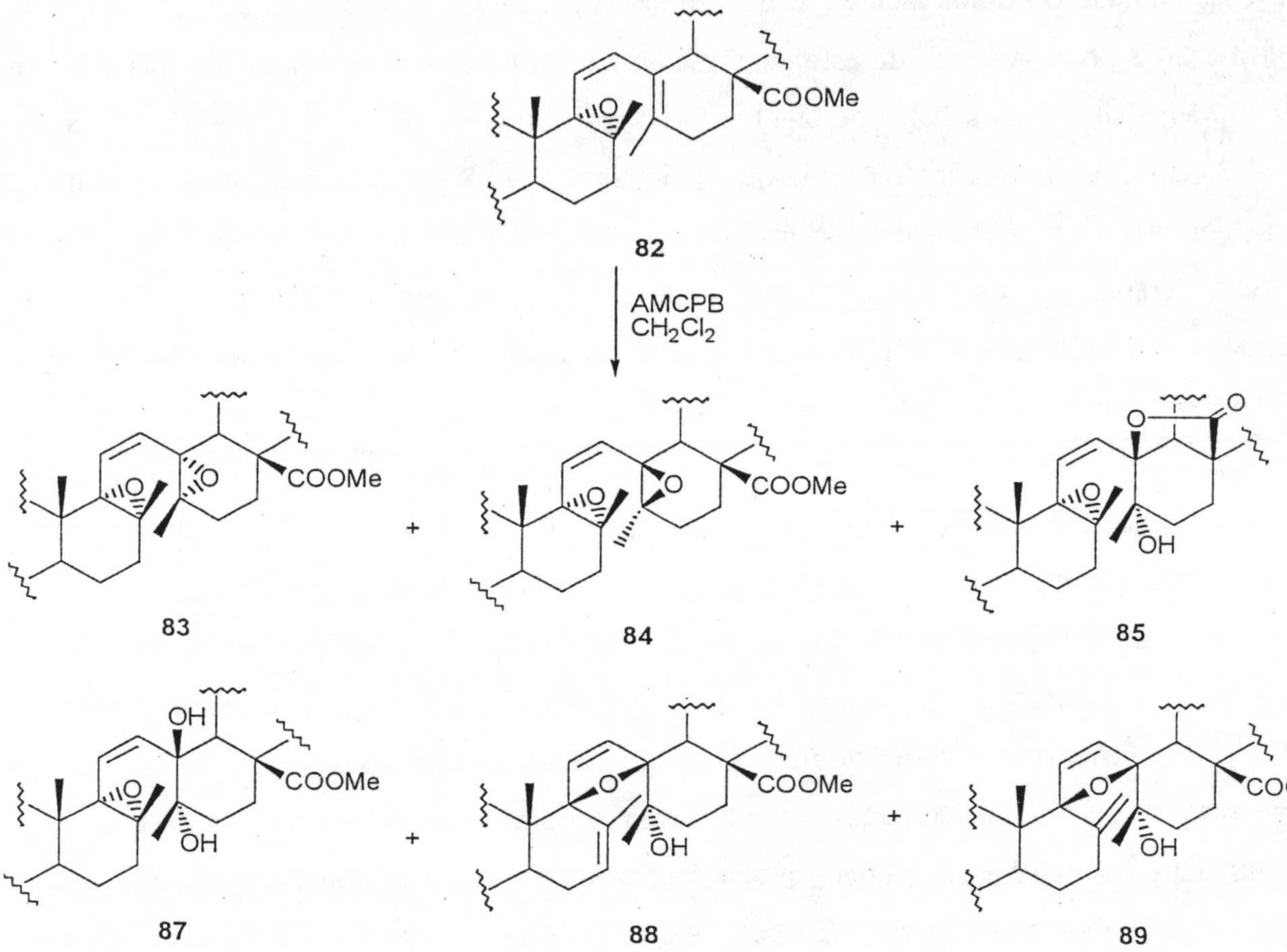


Figura II.14.4. *Productos obtenidos por epoxidación del producto* ***82*** *en diferentes condiciones.*

Del tratamiento con AMCPB del producto **82** se aíslan varios productos, la mayoría de ellos ya generados por epoxidación del trieno **75**, que son **83**, **84**, **85** y **87**, observándose que a baja temperatura el compuesto mayoritario sigue siendo **83**, pero que a temperatura ambiente se obtienen mayoritariamente los productos en los que ha reaccionado el anillo oxiránico de C-13/C-14 (**85** y **87**) en detrimento de los diepóxidos como tales, además de dos productos nuevos, **88** y **89**.

El EMAR del producto **88** proporciona un peso molecular de 500 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$. En el espectro de ^1H RMN se aprecia una señal como doble doblete en la zona de protones etilénicos (δ 5.57, 1H, dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz), además de las señales correspondientes a H-11 y H-12, que se atribuye a H-7. Se observa, asimismo, la presencia de un doble doble doblete a 2.25 ppm (1H, ddd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz,

J_3 = 17.6 Hz) que corresponde a un protón H-6; ambas señales confirman la formación de un doble enlace entre C-7 y C-8. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, han tenido lugar modificaciones en los desplazamientos de las señales de varios carbonos con respecto al producto de partida. Como consecuencia del doble enlace en C-7/C-8, la señal correspondiente a C-6 se ha desapantallado notablemente, ya que en el producto **82** se localiza a δ 17.0 y en el **88** se encuentra a 24.8 ppm. Además de esto se aprecian cuatro carbonos etilénicos, de forma que a δ 131.1 y 132.9 se sitúan las señales de C-11 y C-12 respectivamente, y a δ 126.9 y δ 133.8, las de C-7 y C-8. Otra señal significativa es la que se localiza a 96.8 ppm, ya que no corresponde a un carbono geminal a un grupo hidroxilo ni a un epóxido, sino que es característico de sistemas de tipo C-O-C (éteres cíclicos de mayor tamaño que un oxirano), por lo que se trata de C-9. Del mismo modo, C-13 se sitúa a 93.8 ppm, porque es el otro carbono del mencionado sistema. Por último, C-14 se localiza a δ 74.8, que es un desplazamiento idéntico al mismo carbono del compuesto **85**, lo que significa que es geminal a un hidroxilo en disposición α. De este modo, se puede afirmar que los enlaces C_9-O y C_{13}-O se disponen en β.

Por lo que se refiere al producto **89**, el EMAR proporciona una masa molecular de 500 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_5$ y que indica que se trata de un isómero de **88**. El espectro de ^1H RMN muestra dos señales características de protones geminales a un carbono que forma parte de un doble enlace exocíclico, localizándose a δ 4.83 (1H, d, J = 2.0 Hz) y δ 4.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), ya que están acoplados entre sí con una constante de acoplamiento muy pequeña. Esto sugiere que se ha formado un doble enlace entre C-8 y C-26 o entre C-14 y C-27. En el espectro de ^{13}C RMN se observa una señal a 74.6 ppm que es atribuible a C-14, por lo que otra vez se trata de un carbono geminal a un hidroxilo en disposición α; este dato nos indica, además, que el nuevo doble enlace se sitúa entre C-8 y C-26, localizándose las señales de estos carbonos a 152.7 y 110.8 ppm. En cuanto a C-9 y C-13, se encuentran a δ 98.3 y δ 95.2, valores similares a los que presentan estos carbonos en el producto anterior y que sugieren que se trata de los carbonos que forman un sistema del mismo tipo C-O-C en idéntica disposición (β).

Estos dos productos (**88** y **89**) podrían formarse a partir del compuesto **87** por ataque del hidroxilo de C-13 sobre C-9, apertura del epóxido en C-8/C-9 y deshidratación posterior por medio de un hidrógeno de C-26 o C-7.

II.14.5. OZONOLISIS DEL MONOEPÓXIDO 82

El tratamiento del producto **82** con ozono a baja temperatura (-78 °C) dio lugar a la formación de dos productos diferentes según si se añadía un porcentaje de piridina al disolvente o no, lo que indica que la piridina influyó sobre la selectividad de esta reacción.

Dvte.	Tiempo	Proporción O_3	**87** (%)	**90** (%)
CH_2Cl_2	10 min	90%	60%	-
CH_2Cl_2+10% py	1 h	90%	-	80%

Tabla II.14.5.a. *Rendimientos de los productos obtenidos por ozonolisis del producto* ***82*** *en diferentes condiciones.*

Como se puede observar en la Tabla II.14.5.a y en la Figura II.14.5.a, de la ozonolisis del monoepóxido **82** en CH_2Cl_2 se obtiene un único producto al 60%, **87**, ya aislado tanto por epoxidación del trieno **75** como del producto **82**; el resto es producto de partida sin reaccionar. En cambio, cuando la reacción se lleva a cabo en CH_2Cl_2 con un 10% de piridina, se genera un nuevo producto, **90**, en el que se ha epoxidado el doble enlace C-13/C-14 y oxidado el hidroxilo de C-3.

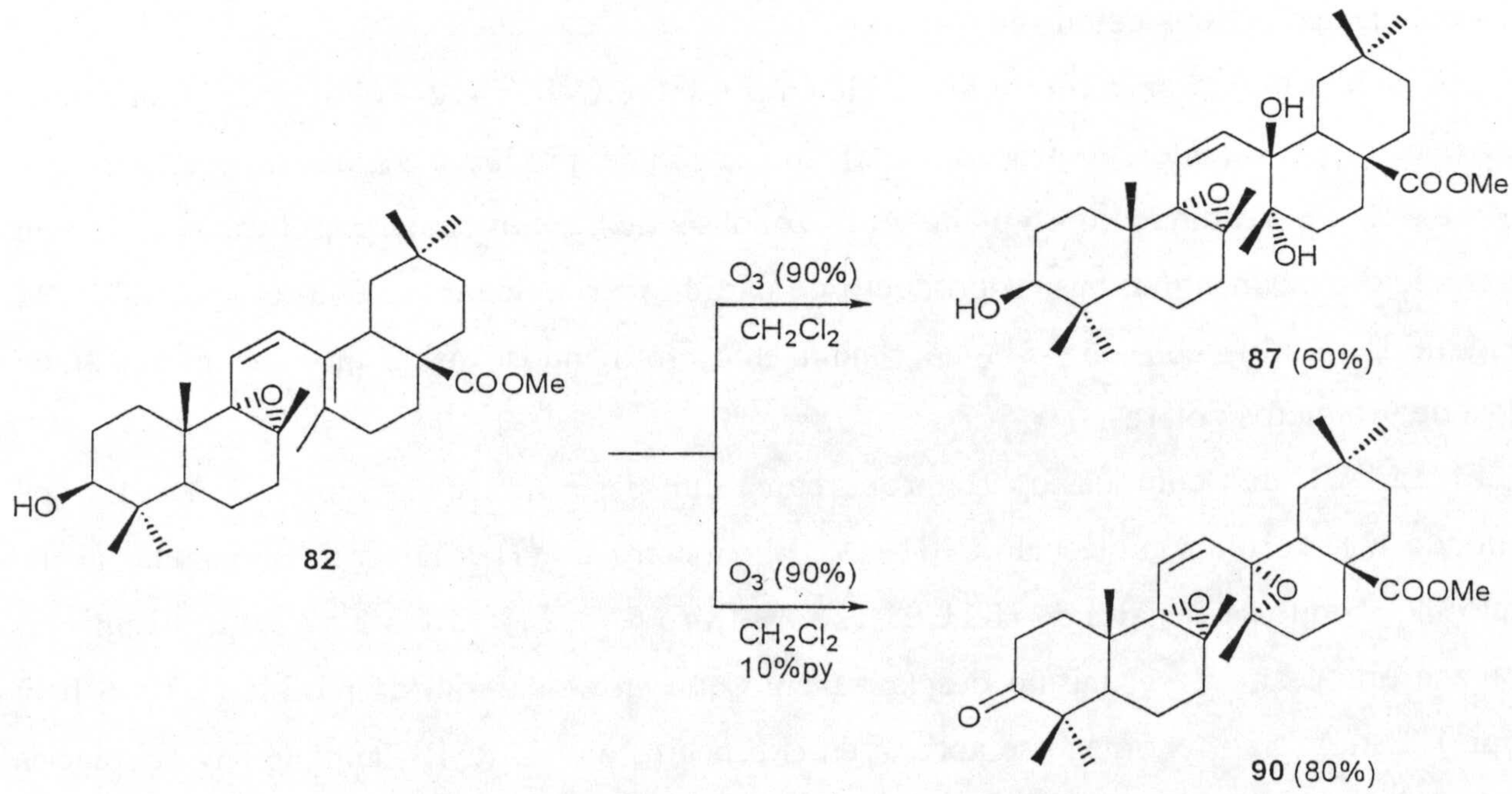


Figura II.14.5.a. *Ozonolisis del producto* ***82*** *en diferentes condiciones.*

El EMAR del producto **90** proporciona un peso molecular de 498 u.m.a, que es compatible con la fórmula molecular $C_{31}H_{46}O_5$, indicando que la diferencia con los diepóxidos anteriormente comentados es una instauración. El espectro de ^1H RMN no ofrece información concluyente acerca de la estructura de este compuesto, ya que se observan únicamente las señales del sistema AB formado por H-11 y H-12 y las de los grupos metilo. En cambio, el espectro de ^{13}C RMN confirma totalmente que el producto **90** es idéntico a **83**, salvo por la presencia de un carbonilo sobre C-3. En la siguiente tabla se relacionan los desplazamientos de los carbonos del anillo C y otros relevantes de los compuestos **83** y **90**, observándose que son muy similares excepto para C-2 y C-3, como era de esperar.

Prod.	δ C-2	δ C-3	δ C-8	δ C-9	δ C-10	δ C-11	δ C-12	δ C-13	δ C-14	δ C-15
83	28.3	78.8	62.4	71.7	37.2	125.4	133.3	65.5	61.4	29.5
90	34.2	216.4	62.5	71.2	37.2	125.1	134.2	65.9	61.9	29.6

*Tabla II.14.5.b. Comparación de algunos desplazamientos significaticos de ^{13}C RMN de los productos **83** y **90**.*

En cuanto al carbonilo de C-3, se localiza a 216.4 ppm. Por todo lo anterior, se puede afirmar que el compuesto **90** presenta un grupo epóxido en C-8/C-9 en disposición α, otro en C-13/C-14 también en α y una cetona en C-3.

Con objeto de lograr la rotura del doble enlace sobre C-11/C-12 y obtener los fragmentos sesquiterpénicos perseguidos, se procedió a la ozonización del producto **87**, habida cuenta de que se generaba con un rendimiento aceptable por ozonolisis de **82**. Sin embargo, el tratamiento con ozono condujo únicamente al mismo producto de partida pero oxidado en C-3, el compuesto **91** (ver Figura II.14.5.b), con un 45% de rendimiento, formándose asimismo una mezcla muy compleja de productos polares.

El EMAR del compuesto **91** proporciona un peso molecular de 516 u.m.a., que corresponde a la fórmula molecular $C_{31}H_{48}O_6$. El espectro de ^1H RMN es muy similar al del producto **87**, ya que las señales de H-11, H-12 y H-18 (δ 5.73, δ 6.15 y δ 2.57 respectivamente) se localizan prácticamente al mismo desplazamiento que en el material de partida (5.70, 6.10 y 2.57 ppm). Este mismo fenómeno se aprecia en el espectro de ^{13}C RMN, aunque hay diferencias en los carbonos próximos a C-3 debido a la presencia de una cetona en esta posición. Así, a δ

34.5 se sitúa la señal atribuible a C-2, que en el compuesto **87** se localiza a 27.3 ppm y a δ 47.0 se encuentra la señal de C-4, que en el producto de partida se halla a 38.6 ppm. Además de esto, es necesario señalar que a 216.2 ppm aparece la señal correspondiente a C-3. Por tanto, el producto **91** tiene un grupo cetónico en C-3, un anillo oxiránico en disposición α en C-8/C-9, un grupo hidroxilo en C-13 con configuración β y otro en C-14 en α.

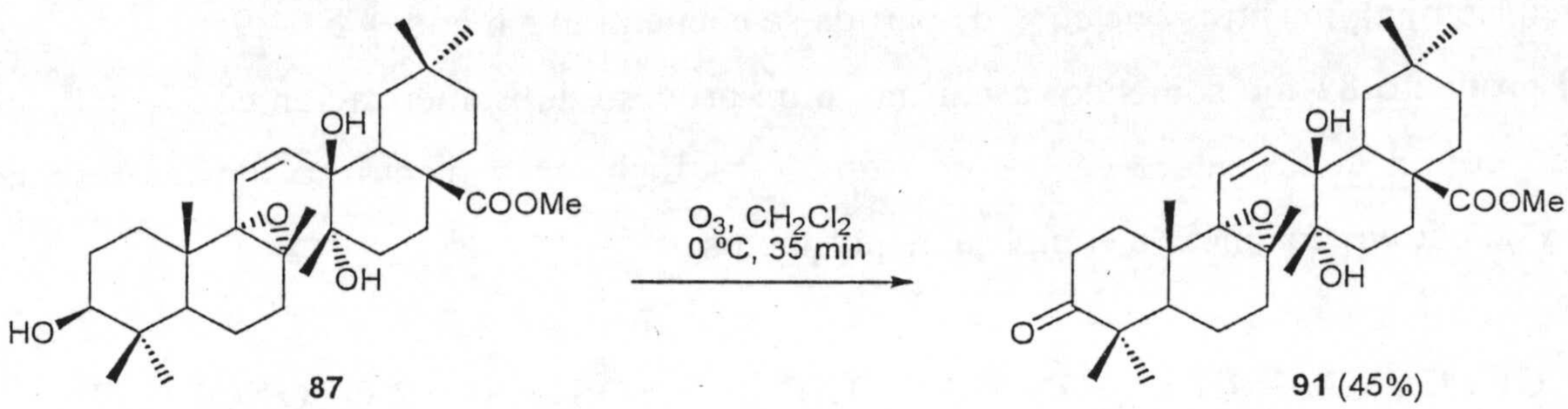


Figura II.14.5.b. *Ozonolisis del producto **87**.*

Asimismo, se llevó a cabo la ozonolisis del producto **90** (generado mediante ozonización del monoepóxido **82** con diclorometano y 10% de piridina) que parecía, en principio, un sustrato adecuado para conseguir la rotura deseada. De esta reacción se aislaron dos productos minoritarios, **91** y **92**, y de nuevo una mezcla compleja de productos polares, que fue tratada con diazometano con el fin de obtener los ésteres correspondientes que permitieran la separación cromatográfica, pero este reactivo no logró simplificar la muestra.

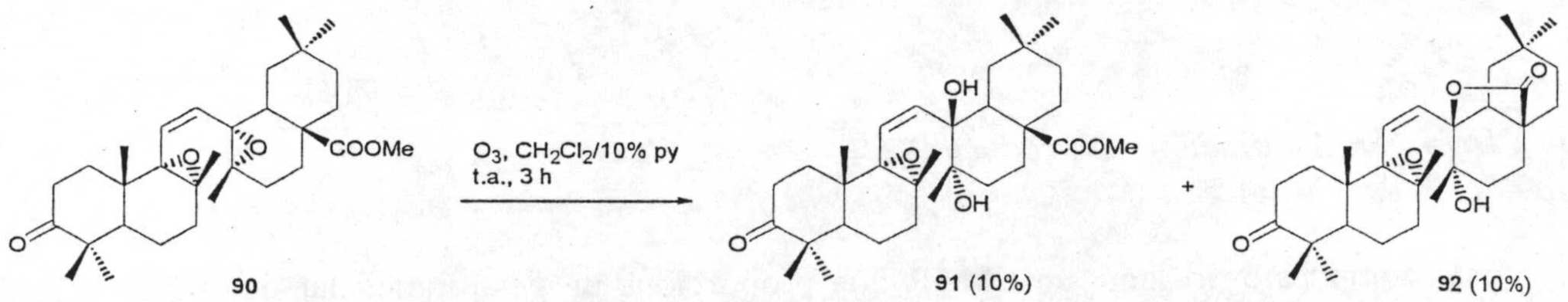


Figura II.14.5.c. *Ozonolisis del producto **90**.*

Como se puede observar en las figuras correspondientes a estas dos últimas reacciones, el anillo oxiránico sobre C-13/C-14 es más inestable que reactivo el doble enlace entre C-11 y C-12, al menos por ozonolisis. El producto **91** ya se obtuvo por ozonolisis del producto **87**, pero el otro, **92**, es un compuesto nuevo, cuyas características espectroscópicas confirman la estructura propuesta. El EMAR proporciona un peso molecular de 484 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{30}H_{44}O_5$ y que indica que se ha perdido un átomo de carbono con respecto

al producto de partida. El espectro de ^{1}H RMN muestra la ausencia de la señal correspondiente al grupo metilo del carboximetilo, lo que sugiere, junto con el espectro de masas, que se ha formado una lactona entre C-13 y C-28, como ya ha ocurrido en otras reacciones. El espectro de ^{13}C RMN apoya esta afirmación, ya que tampoco se observa la señal del metilo anteriormente mencionado. Además, se han afectado las señales atribuibles a C-13 y C-14, que se localizan a 87.8 y 71.6 ppm respectivamente (desplazamientos similares a los mismos carbonos del producto **85**, también lactona), mientras que en el de partida se encuentran a δ 65.9 y δ 61.9.

El producto **82** fue sometido, asimismo, a un proceso de isomerización con I_2 para aislar el derivado con el doble enlace central en *trans*, pero dicho tratamiento no dio los resultados deseados y se obtuvo una mezcla compleja de productos.

II.14.6. ACETILACIÓN DEL MONOEPÓXIDO 82 Y POSTERIOR OZONOLISIS

En el apartado anterior se comprobó que el grupo hidroxilo de C-3 intervenía en la reacción de ozonolisis, de modo que para evitarlo se acetiló el producto **82** con Ac_2O/py, obteniéndose el correspondiente derivado **93**.

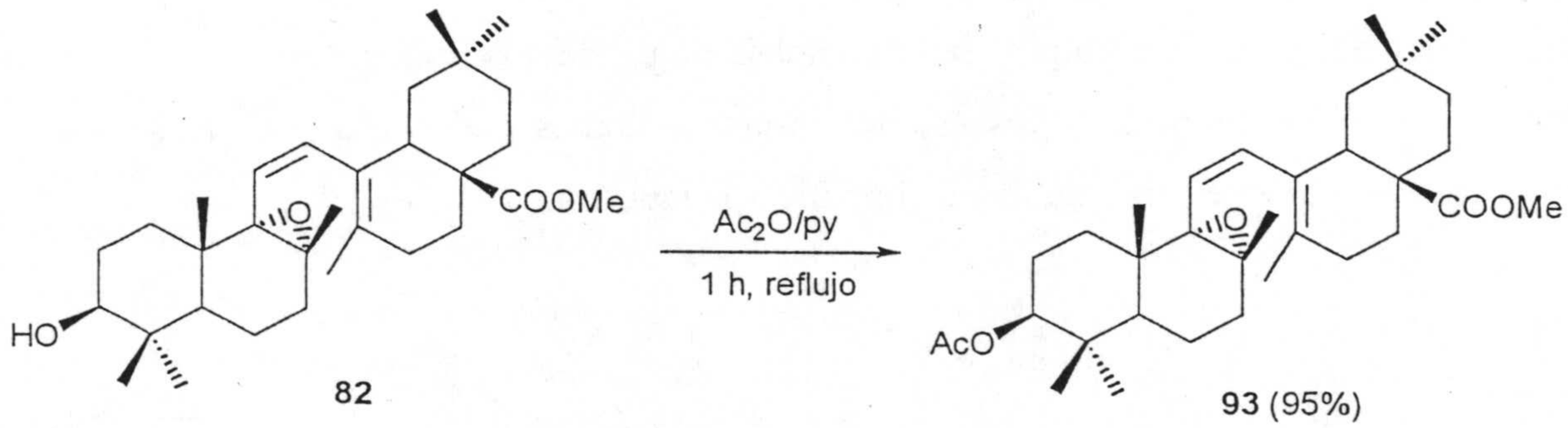


Figura II.14.6.a. *Acetilación del producto* ***82****.*

Este compuesto presenta un EMAR que proporciona un peso molecular de 560 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{33}H_{42}O_7$. El espectro de ^{1}H RMN muestra una señal singlete a 2.01 ppm correspondiente al metilo del grupo acetato introducido en C-3, permaneciendo inalteradas el resto de señales. En el espectro de ^{13}C RMN se observa que C-2 se ha apantallado, ya que se localiza a δ 23.8, mientras que en el producto de partida se encuentra a 28.4 ppm. Se aprecian, asimismo, las señales correspondientes al metilo del acetato (21.4 ppm) y al carbonilo (δ 170.9). Todo esto confirma que el producto **93** es el derivado acetilado de **82**.

A continuación se llevó a cabo la ozonolisis de **93** en distintas condiciones, obteniéndose en cada caso los mismos productos en diferente proporción (ver Tabla II.14.6), es decir, el

producto **94**, que es el derivado acetilado de **87** y el compuesto **95**, que es el correspondiente acetilderivado de **85**.

Tª (°C)	Tiempo	**94** (%)	**95** (%)
-78 °C	10 min	55%	6%
t.a.	30 min	30%	30%
t.a.	6 h	15%	15%

Tabla II.14.6. *Resultados de la ozonolisis del producto* ***93*** *en diferentes condiciones.*

Como se puede observar, a –78 °C se formó muy mayoritariamente el producto **94**, pero a temperatura ambiente la proporción de ambos productos se igualaba. Además, si comparamos esta ozonolisis con la del producto **82** (que tiene la misma estructura que **93**, sólo que no está acetilado), en la que la temperatura era la misma (-78 °C) y no aparecía la correspondiente lactona, se puede afirmar que la lactonización se minimiza a bajas temperaturas. Como estos productos no eran los que se perseguían, tras comprobar que ozonizando a t.a. durante 30 min no se aislaban otros compuestos más interesantes, repetimos la reacción alargando el tiempo hasta las 6 h para ver si finalmente la molécula se rompía, pero sólo se consiguió que disminuyera el rendimiento de **94** y **95** y se obtuviera una mezcla compleja de productos polares imposible de abordar cromatográficamente.

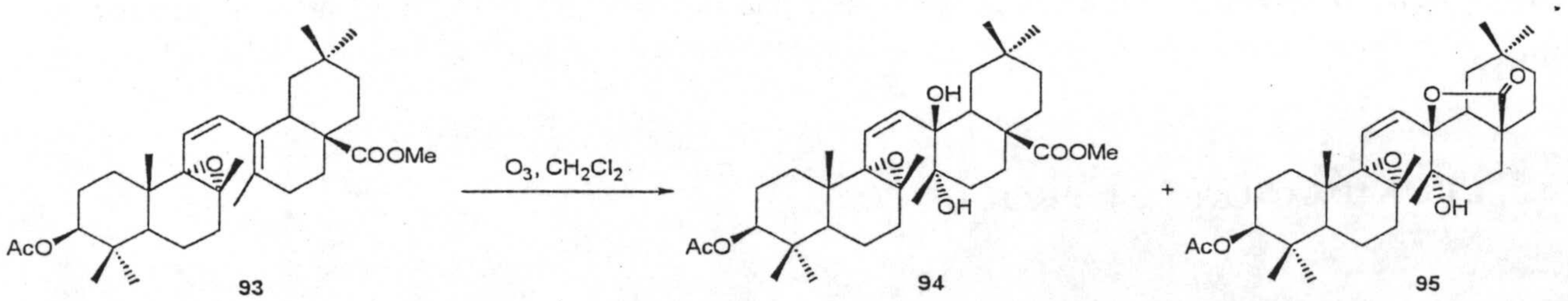


Figura II.14.6.b. *Ozonolisis del producto* ***93*** *en diferentes condiciones.*

En cuanto a la espectroscopía de estos productos, el EMAR de **94** proporciona un peso molecular de 560 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{33}H_{52}O_7$; este compuesto tiene, por tanto, dos átomos de oxígeno más que el producto de partida. En el espectro de ^1H

RMN se aprecia una señal a δ 4.36 como singlete ancho, que indica la presencia de grupos hidroxilos en la molécula y en el espectro de ^{13}C RMN se aprecia que las señales correspondientes a C-13 y C-14 se sitúan a 77.1 y 74.3 ppm, que son desplazamientos característicos de carbonos geminales a grupos hidroxilos. Asimismo, las señales de C-18 y C-19 se han modificado con respecto a **93**, ya que C-18 se localiza a 45.2 ppm en **94** (δ 35.9 en **93**) y C-19 a δ 37.9 (42.8 ppm en el monoepóxido de partida). Además, si comparamos los espectros de **94** con **87**, observamos que sólo hay variaciones correspondientes a la presencia en **94** de un grupo acetilo, lo que junto con todo lo anterior confirma que este producto es el derivado acetilado de **87**.

Por lo que se refiere a **95**, el EMAR proporciona un peso molecular de 528 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{32}H_{48}O_6$ y que indica que se ha perdido un átomo se carbono con respecto al producto de partida. En el espectro de ^{1}H RMN se observa la desaparición de la señal del grupo metilo del carboximetilo y la presencia de una señal a δ 5.88 atribuible al protón de un grupo hidroxilo. El espectro de ^{13}C RMN muestra dos carbonos a 84.8 y 74.8 ppm que se asignan a C-13 y C-14 respectivamente y que sugieren que el carboximetilo ha lactonizado sobre C-13, ya que el desplazamiento de este carbono es característico de este tipo de función. Además, se han afectado las señales correspondientes a C-11 y C-12, que en este producto se encuentran a 120.7 y 138.5 ppm (C-11 se ha desplazado a campo más alto y C-12 a campo más bajo, como ya ocurría en el producto **85**) y las señales de C-17, que se ha apantallado (δ 40.6 en **95**, δ 45.2 en **93**), y la de C-18, que se ha desapantallado visiblemente (42.2 ppm en **95**, 35.9 ppm en **93**). Por tanto, el producto **95** es el derivado acetilado de **85**.

El producto **94** fue sometido a diversos tratamientos; por ozonolisis apenas reaccionaba y lo poco que lo hacía era para dar una mezcla compleja de productos muy polares, y por oxidación con $Pb(OAc)_4$ se aislaban también mezclas difíciles, no resultando además la reacción repetitiva.

II.14.7. EPOXIDACIÓN DEL PRODUCTO 93

El tratamiento del monoepóxido acetilado **93** con AMCPB a –20 °C durante 3.5 h condujo a la formación de diferentes productos oxidados, cuyas estructuras se muestran en la Figura II.14.7. Como se puede observar, se obtuvieron los mismos compuestos que en la ozonolisis (**94** y **95**) y otros dos diferentes (**96** y **97**), que son diepóxidos.

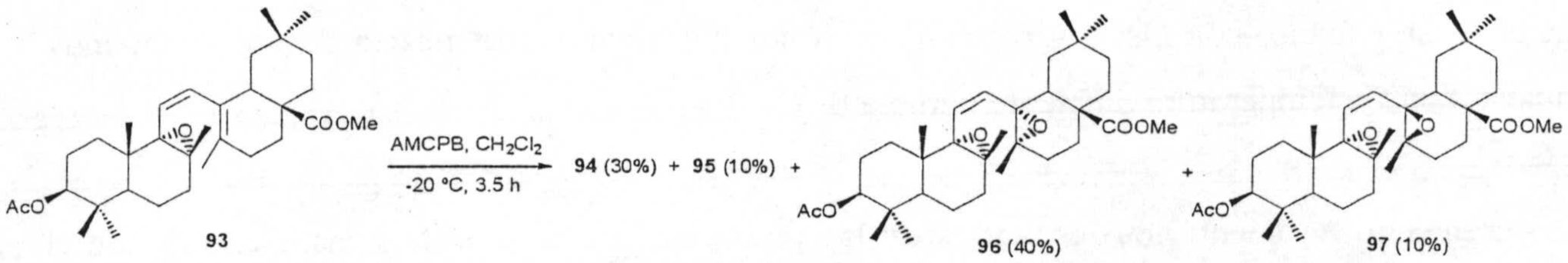


Figura II.14.7. *Epoxidación del producto* ***93****.*

El EMAR del producto **96** proporciona un peso molecular de 542 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_6$, que si se compara con la del compuesto **83** ($C_{31}H_{48}O_5$), se aprecia que es el mismo compuesto pero acetilado en C-3. Esta afirmación está en consonancia, asimismo, con los espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN, ya que sólo se observan variaciones en los desplazamientos de los protones y carbonos cercanos a C-3. De esta forma, en el espectro de ^{1}H RMN se observa que la señal correspondiente a H-3 se ha desplazado a campo más bajo como consecuencia de la acetilación, localizándose a δ 4.48, mientras que en el compuesto **83** lo hacía a 3.66 ppm. Además, aparece un singlete a 2.02 ppm correspondiente a los protones del metilo del grupo acetilo. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, la señal de C-3 se ha desapantallado ligeramente, encontrándose a δ 80.7 (78.8 ppm en **83**) y se aprecia la señal del metilo del acetato a 21.4 ppm y el carbonilo a δ 170.8.

Por lo que se refiere al producto **97**, el espectro de masas de alta resolución proporciona un peso molecular de 542 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{50}O_6$, que indica que este compuesto es isómero del anterior. El espectro de ^{1}H RMN muestra una señal de tipo doble doblete a 4.43 ppm, que se atribuye al protón H-3 y a 1.99 un singlete, que se asigna al metilo del acetato. Pero es el espectro de ^{13}C RMN el que nos indica que **97** es el derivado acetilado de **84**, ya que los desplazamientos son muy similares para todos los carbonos excepto C-3, que aparece a 80.51 ppm (algo más desapantallado por la acetilación; en el compuesto **84** se localiza a δ 78.4). Asimismo, se aprecia la señal del metilo del grupo acetilo a 21.3 ppm y la del carbonilo a 170.6.

Sobre el producto **96** se llevaron a cabo diversas reacciones de oxidación con el objetivo siempre presente de romper la molécula por el doble enlace C-11/C-12. De este modo, se trató el compuesto con $NaIO_4/RuO_2$ y con $NaIO_4/OsO_4$, obteniéndose una mezcla de **94** y **95**, es decir, el medio de reacción abrió los epóxidos de la molécula, pero no actuó sobre el doble enlace. Se intentó, asimismo, la isomerización con I_2 del mencionado doble enlace, pero se generaron los mismos productos **94** y **95** e incluso los derivados acetilados de **88** y **89**.

El producto monoepoxidado y acetilado **93** también fue tratado con $NaIO_4/OsO_4$, pero no reaccionó. En cambio, con OsO_4 y reactivo de Jones dio lugar a una mezcla de productos muy compleja, tanto a temperatura ambiente como a 0 °C.

Teniendo en cuenta los resultados de las reacciones oxidativas llevadas a cabo sobre el trieno **75** o algunos de sus derivados, se pueden extraer varias conclusiones:

a) El doble enlace entre C-8 y C-9 es el más reactivo, epoxidándose preferentemente por la cara α. Aumentando la temperatura se consigue la disposición contraria, pero el producto correspondiente es minoritario.
b) El siguiente doble enlace en términos de reactividad es el que se encuentra entre C-13 y C-14. Éste se epoxida también mayoritariamente por la cara α, pudiéndose obtener en β aumentando la temperatura. El epóxido en esta posición sufre reacciones de apertura y de lactonización mediante participación del carboximetilo.
c) El doble enlace C-11/C-12 no reacciona. Las oxidaciones tienen lugar sobre los dobles enlaces más sustituidos.
d) La configuración del epóxido en C-8/C-9 no afecta a los desplazamientos de C-11 y C-12, que sí se ven influenciados por la disposición de los grupos funcionales en C-13 y C-14.

II.15. REACTIVIDAD DEL TRIENO *TRANS* (PRODUCTO 79)

Puesto que mediante reacciones de oxidación sobre diferentes compuestos con el doble enlace central en disposición *cis* (comentadas en el apartado II.14) no se logró la rotura de dicho enlace, se pensó que quizá en disposición *trans* sería más reactivo, ya que la molécula presenta menos tensión, por lo que el trieno **79** fue sometido a varios procesos oxidativos que se verán a continuación.

II.15.1. EPOXIDACIÓN DEL TRIENO *TRANS*

El tratamiento del producto **79** con AMCPB en CH_2Cl_2 condujo a la formación de un producto mayoritario (50%) y dos minoritarios (10%), como se muestra en la Figura II.15.1.

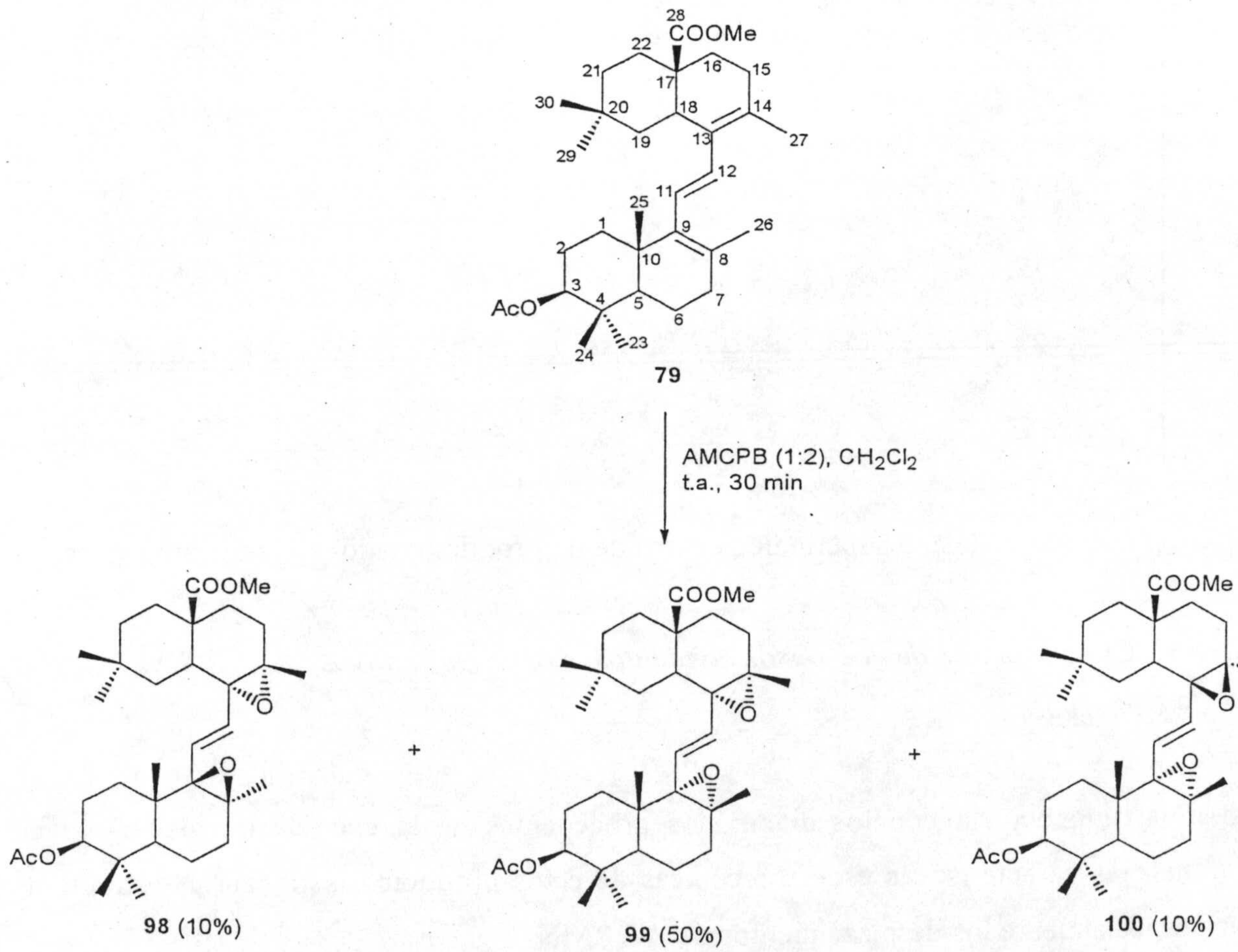


Figura II.15.1. Epoxidación del producto 79.

C	79	98	99	100
1	36.2	35.9	35.4	34.1
2	24.2	24.7	23.7	23.8
3	81.0	80.3	80.4	80.4
4	37.9	38.1[a]	37.6[b]	37.8[a]
5	50.7	52.4	42.0	42.1
6	18.6	16.6	16.9	16.7
7	30.6	29.7	28.6	28.7
8	126.8	65.6	64.2[c]	64.5
9	141.3	72.8	73.0	73.2
10	37.9	38.3[a]	36.9[b]	36.9[a]
11	123.0	128.5	126.2	128.0
12	131.4	133.0	133.3	130.9
13	132.4	68.3	68.7	68.5
14	129.5	64.2	64.3[c]	61.8
18	32.9	35.3	34.9	39.2

Todos los carbonos con el mismo superíndice dentro de un producto dado son intercambiables.

Tabla II.15.1. *Comparación de los desplazamientos más significativos de ^{13}C RMN de los productos **79** y **98-100**.*

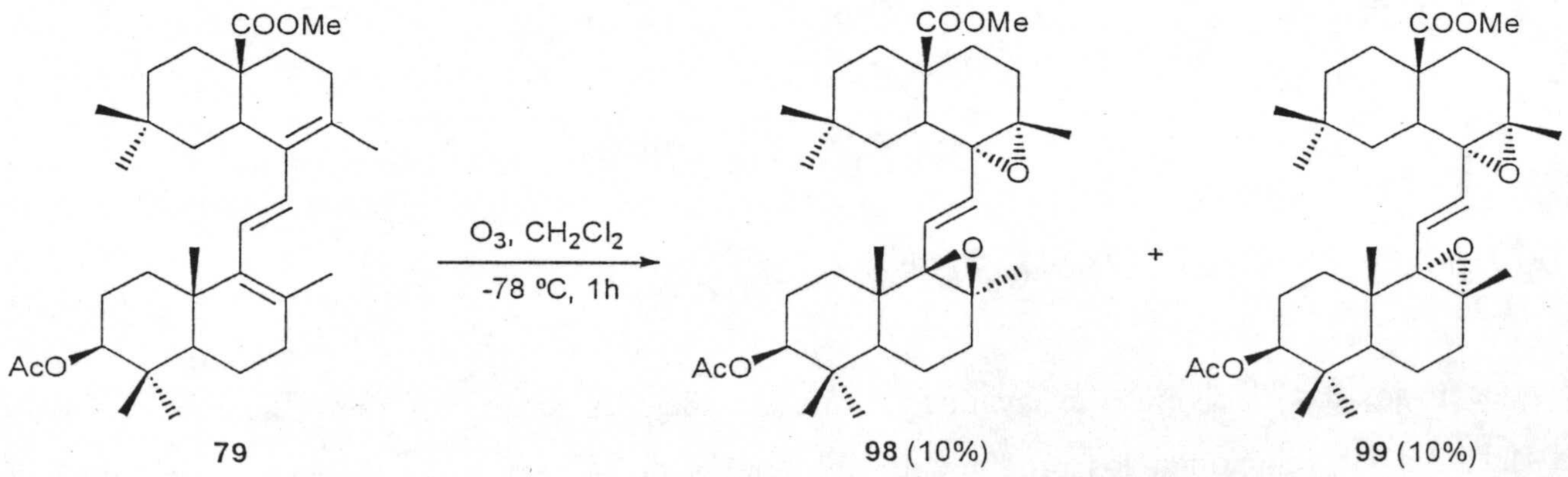
Al igual que ocurría con los diepóxidos procedentes de la epoxidación del trieno en disposición *cis*, las características espectroscópicas de estos productos justifican las estructuras propuestas, especialmente los desplazamientos de ^{13}C RMN.

En la tabla anterior se aprecia que en el producto **98** los carbonos C-5 y C-7 se sitúan a desplazamientos diferentes a los de estos mismos carbonos en los compuestos **99** y **100**, lo que sugiere que la configuración del epóxido en C-8/C-9 de **98** debe ser diferente a la de los otros

dos productos. Por otro lado, C-13 y C-14 aparecen prácticamente a igual desplazamiento en **98** y **99**, mientras que C-14 es distinto en **100**, indicando que la configuración del epóxido en C-13/C-14 debe ser la misma en **98** y **99**. Si tenemos en cuenta que tanto H-18 como C-18 aparecen más desapantallados en el producto **100**, podemos afirmar que el epóxido en C-13/C-14 de este producto se encuentra en disposición β, lo que lleva a una disposición α del mismo anillo oxiránico en **98** y **99**. Por lo que se refiere a la disposición del epóxido en C-8/C-9, ésta debe ser α en el compuesto **99**, que es el mayoritario de esta reacción, porque así se minimiza el impedimento estérico; esto implica que en el producto **100** el epóxido en la misma posición también está en α y en **98** se encuentra en β. En definitiva, el producto mayoritario (**99**) es 8,9,13,14-α, el compuesto **98** es 8,9-β y 13,14-α y **100** es 8,9-α y 13,14-β.

II.15.2. OZONOLISIS DEL TRIENO *TRANS*

El producto **79** (que es el trieno *trans* acetilado, para evitar que el hidroxilo de C-3 intervenga en el proceso) fue tratado con ozono a –78 °C en CH_2Cl_2 hasta agotar el producto de partida (1 h), aislándose dos productos minoritarios, **98** y **99**, y una mezcla compleja de otros compuestos como epóxidos con distinta configuración, metil cetonas o productos de rotura de algunos de los dobles enlaces más sustituidos de la molécula, que son a los que parece dirigirse el O_3.



79 **98** (10%) **99** (10%)

Figura II.15.2. Ozonolisis del producto 79.

II.15.3. OTRAS OXIDACIONES DEL TRIENO *TRANS*

El trieno **79** fue tratado con $OsO_4/NaIO_4$ a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose mezclas complejas de productos sin que se pudiera aislar ninguno. También se intentó la oxidación con $NaHCO_3/RuCl_3$ y oxone (reactivo que favorece la formación de aldehídos frente a ácidos) en baño de hielo-agua durante 2.5 h, pero daba lugar al mismo tipo de mezclas. Finalmente, se utilizó $NaIO_4/RuCl_3$ en diferentes condiciones de tiempo y temperatura en distintos disolventes, como son CH_3CN/H_2O, CH_2Cl_2/H_2O, 1,2-dicloroetano/H_2O, $CCl_4/CH_3CN/H_2O$ y acetona/H_2O, aislándose en cada caso cantidades variables de la mezcla de los dos aldehídos sesquiterpénicos (**101** y **102**) procedentes de la rotura del doble enlace C-11/C-12 (que era el objetivo que se perseguía), junto con compuestos oxidados en los otros dobles enlaces. La obtención de estos fragmentos es sumamente interesante, especialmente la del sesquiterpeno inferior, puesto que este producto tiene estructura de 3-acetoxi-8-drimenal y, como ya se comentó en la Introducción de esta Memoria, los drimanos presentan numerosas actividades biológicas. Además, este compuesto puede ser un sintón importante en la síntesis de Ambrox®.

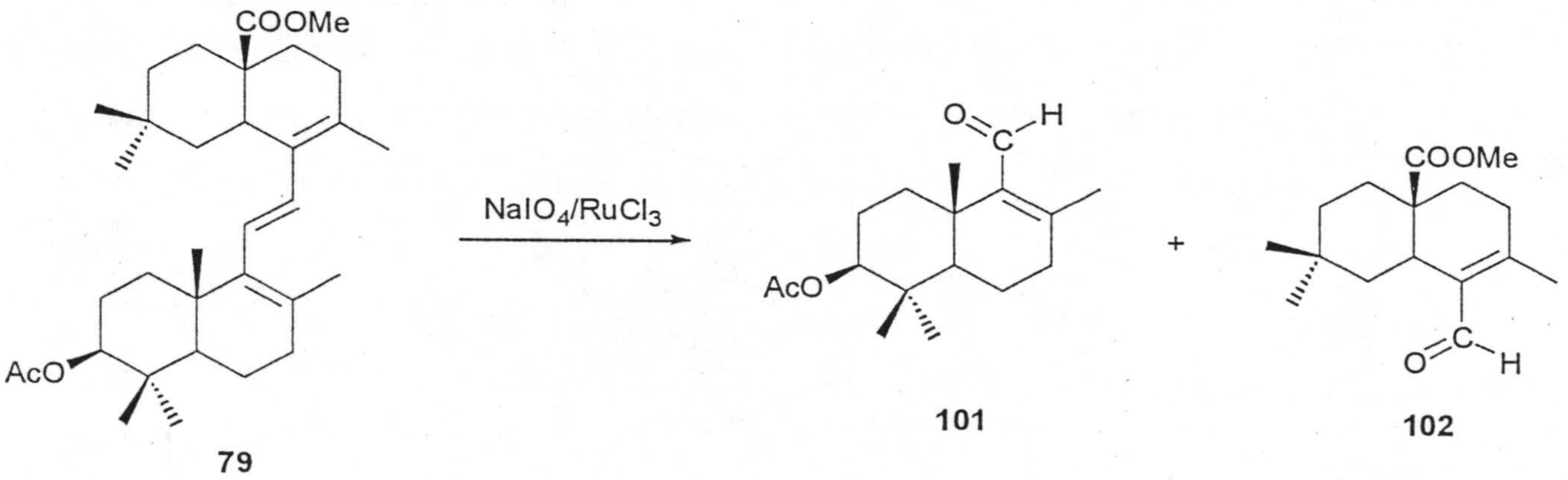


Figura II.15.3.a. *Oxidación del producto* ***79*** *con* $NaIO_4/RuCl_3$.

De todos los disolventes ensayados, el que dio mejores resultados fue la acetona. En la tabla II.15.3.a. se relacionan los rendimientos obtenidos de la mezcla de aldehídos llevando a cabo la reacción en este disolvente.

Como se puede observar, de la reacción durante 12 h del producto **79** con $NaIO_4/RuCl_3$ en acetona en una relación producto de partida:$NaIO_4$ 1:2 se obtuvo un 30% de la mezcla de **101** y **102**. Con objeto de aumentar este porcentaje, se repitió la oxidación pero aumentando la temperatura y la proporción de reactivo hasta 1:6 y reduciendo un poco el tiempo, pero los

resultados fueron ostensiblemente peores (10% de mezcla), por lo que se decidió utilizar una relación producto **79**:$NaIO_4$ 1:4 y elevar algo más la temperatura; de esta forma se logró aumentar un poco el rendimiento con respecto a la oxidación anterior, aunque no con la primera. Finalmente y tras varias pruebas más, se consiguió alcanzar un rendimiento del 50% de la mezcla de aldehídos empleando $NaIO_4$ 1:4 durante 30 min a temperatura ambiente, que es un porcentaje aceptable si tenemos en cuenta las numerosas posibilidades de oxidación que presenta el producto de partida, ya que posee en su molécula tres dobles enlaces susceptibles de reaccionar.

Temperatura	**Producto:reactivo**	**Tiempo**	**101 + 102**
-40 °C	1:2	12 h	30%
-30 °C	1:6	10 h	10%
-20 °C	1:4	24 h	15%
O °C	1:2	1.5 h	40%
t.a.	1:4	30 min	50%

Tabla II.15.3.a. *Rendimientos de obtención de la mezcla de aldehídos* ***101*** *y* ***102*** *por oxidación con $NaIO_4/RuCl_3$ en acetona del trieno trans* ***79****.*

De la discusión anterior se deduce que la temperatura aumenta la velocidad del proceso, pero no influye decisivamente en la selectividad de la reacción. En cuanto a la cantidad de reactivo a emplear, no debe ser ni demasiado pequeña, puesto que relentiza mucho la reacción, ni demasiado elevada, ya que entonces aumenta el número y la proporción de productos no deseados porque reaccionan todos los dobles enlaces.

Sin embargo, esta mezcla de aldehídos resultó difícil de manejar por su propia naturaleza aldehídica, que provocaba una disminución del rendimiento debido a la descomposición de los productos, y la imposibilidad de separar cromatográficamente los componentes de la citada mezcla. Esto nos llevó a realizar una reducción con $AlLiH_4$ inmediatamente después de procesar la reacción de oxidación, obteniéndose de esta forma los correspondientes derivados hidroxilados **103** y **104**, que son estables y perfectamente separables por cromatografía en columna.

En la siguiente tabla se muestran los rendimientos de obtención del compuesto **103** por oxidación del producto **79** con $NaIO_4/RuCl_3$ en acetona:agua 1:5 en diferentes condiciones y posterior reducción. El otro producto de esta secuencia de reacciones, **104**, se aísla con el mismo porcentaje que **103**. La temperatura, relación producto de partida: reactivo y el tiempo se refieren a la oxidación y el rendimiento en **103** al porcentaje de obtención de este producto tras llevar a cabo las dos reacciones consecutivamente.

Temperatura	**Producto:reactivo**	**Tiempo**	**Rendimiento en 103**
0 °C	1:2	3.5 h	10%
0 °C	1:4	3 h	15%
t.a.	1:2	30 min	20%
t.a.	1:3	20 min	37%
t.a.	1:4	30 min	50%
t.a.	1:4	1.5 h	36%
t.a.	1:8	30 min	30%

Tabla II.15.3.b. *Rendimientos de obtención del producto **103** por oxidación con $NaIO_4/RuCl_3$ en acetona del trieno trans **79** y posterior reducción con $AlLiH_4$.*

De los datos proporcionados por la tabla anterior se puede llegar a algunas conclusiones interesantes acerca de este proceso. Cuando la secuencia de reacciones descrita tiene lugar a 0 °C, el rendimiento de obtención de **103** aumenta ligeramente al elevar la cantidad de reactivo ($NaIO_4$), pero en cualquier caso es pequeño. Este mismo fenómeno se reproduce a temperatura ambiente; sin embargo, el porcentaje de **103** es bastante mayor, alcanzándose un máximo del 50%, si se utiliza una relación producto de partida:reactivo 1:4 y se mantiene la reacción durante 30 min. De hecho, éstas son las condiciones óptimas, puesto que si aumentamos el tiempo o elevamos la cantidad de $NaIO_4$ disminuye el rendimiento. Por otra parte, esto está en consonancia con los datos de la Tabla II.15.3.a.

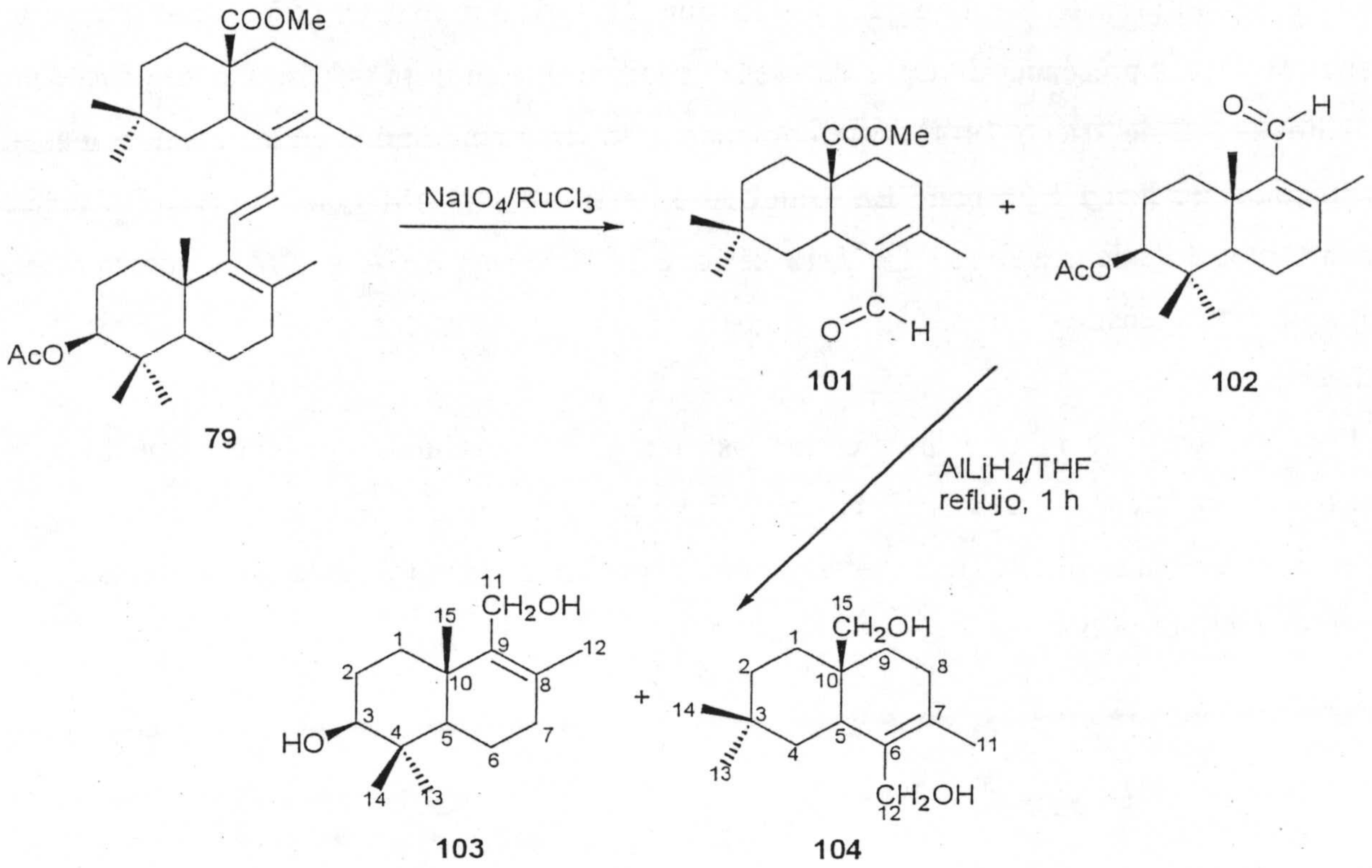


Figura II.15.3.b. *Oxidación del producto* ***79*** *con* $NaIO_4/RuCl_3$ *y reducción posterior.*

En cuanto a las características espectroscópicas de estos productos, el EMAR de **103** proporciona un peso molecular de 238 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{15}H_{26}O_2$, la cual nos indica que se trata de un sesquiterpeno. El espectro de ^{1}H RMN muestra dos dobletes a δ 4.19 (1H, d, J = 11.5 Hz) y δ 4.02 (1H, d, J = 11.5 Hz) que se atribuyen a los protones H-11, puesto que ambas señales se encuentran acopladas entre sí a un desplazamiento característico de protones unidos a carbonos oxigenados. A 3.24 ppm se observa el doble doblete típico de H-3 (lo que confirma que se trata del fragmento inferior de la molécula de partida) y a 1.71 ppm el singlete del metilo alílico (H-12). Por lo que se refiere al espectro de ^{13}C RMN, a δ 140.4 y δ 132.8 se localizan las señales de dos carbonos etilénicos, que deben corresponder a C-9 y C-8 respectivamente. A 58.2 y 50.9 ppm se aprecian dos señales que se atribuyen a C-11 y C-5, mientras que a δ 78.8 se sitúa C-3.

El espectro de masas de alta resolución de **104** proporciona un peso molecular de 238 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{15}H_{26}O_2$, que es idéntica a la del producto anterior, por lo que esta técnica no permite distinguir los dos sesquiterpenos. El espectro de ^{1}H RMN muestra dos sistemas AB: uno formado por las señales a δ 4.22 (1H, d, J = 11.2 Hz) y δ 3.90 (1H, d, J = 11.2 Hz), que se atribuyen a los hidrógenos H-12 (que están más próximos al doble enlace que los protones H-15 y por tanto más despantallados), y otro constituido por las

señales a 3.42 ppm (1H, d, J = 10.8 Hz) y 3.28 ppm (1H, d, J = 10.8 Hz), que se asignan a los hidrógenos H-15. La presencia de estas dos señales indica que se trata del fragmento procedente de los anillos D y E del trieno **79**. En este compuesto, la señal correspondiente a los protones del metilo alílico se localiza a 1.66 ppm. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se observan las señales de dos carbonos etilénicos a δ 133.1 y δ 130.5, que se atribuyen a C-6 y C-7 respectivamente. Los carbonos oxigenados se sitúan a 68.6 y 61.5 ppm, asignándose a C-15 y C-12 respectivamente.

Por otra parte, debido a la diferente estructura del producto **103** con respecto a los compuestos triterpénicos anteriores, se ha sometido a este producto a difracción de rayos X, que ha proporcionado una figura "Ortep" de la molécula que confirma totalmente su estructura y que se muestra a continuación.

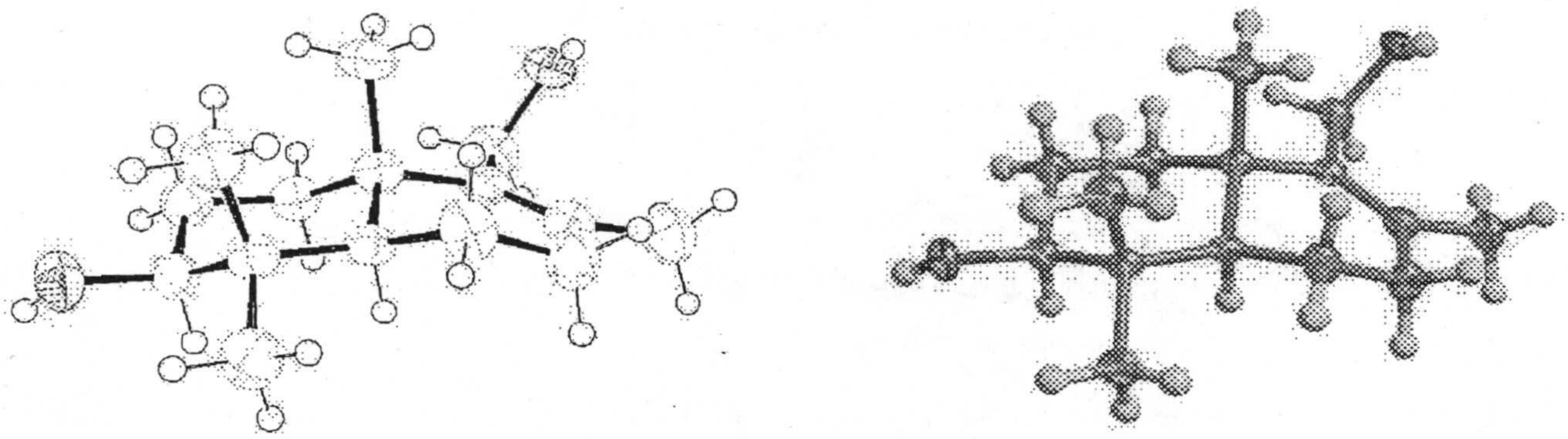


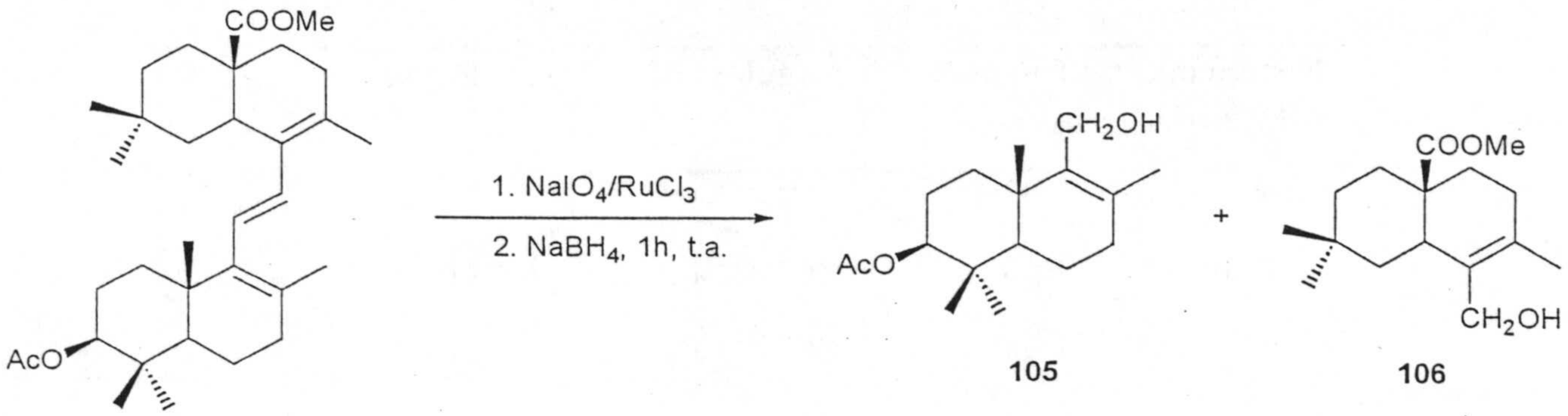
Figura II.15.3.c. *Figuras "Ortep" del producto* ***103****.*

En cuanto a las distancias y ángulos de enlace proporcionados por rayos X, se relacionan en la Tabla II.15.3.c. La numeración de los carbonos es la misma que aparece en la Figura II.15.3.b y la de los oxígenos es idéntica a la del átomo de carbono al que esté unido.

Los productos **103** y **104** presentaban elevada polaridad, por lo que con objeto de disminuirla (para que fueran más fácilmente manejables en el laboratorio) y al mismo tiempo tener protegido el hidroxilo de C-3 en **103** y el grupo CH_2OH- de C-15 en **104**, se sometió la mezcla de aldehídos anterior (**101** y **102**) a un tratamiento con $NaBH_4$ que condujo a la obtención de los sesquiterpenos parcialmente reducidos (**105** y **106**), tal y como se muestra en la Figura II.15.3.c. Para obtener estos productos se procedió de la misma forma que para acceder a **103** y **104**, es decir, se llevó a cabo la oxidación con $NaIO_4/RuCl_3$ en acetona:agua y a continuación (sin purificar la mezcla por cromatografía en columna) se trató el bruto de la reacción anterior con $NaBH_4$. En cuanto al rendimiento de cada producto, depende de las condiciones en las que se realice la oxidación, ya que el proceso de reducción es cuantitativo.

Distancias enlace (Å)	**Rayos X**	**Ángulos enlace (°)**	**Rayos X**
C1-C2	1.529	∠C2-C1-C10	112.6
C2-C3	1.502	∠C3-C2-C1	111.7
C3-C4	1.540	∠C2-C3-C4	113.7
C4-C5	1.561	∠C3-C4-C5	107.1
C5-C6	1.530	∠C6-C5-C10	110.4
C6-C7	1.529	∠C6-C5-C4	114.6
C7-C8	1.502	∠C7-C6-C5	108.8
C8-C9	1.321	∠C8-C7-C6	114.0
C9-C10	1.552	∠C9-C8-C7	123.4
C5-C10	1.552	∠C8-C9-C11	120.4
C1-C10	1.530	∠C8-C9-C10	123.3
C4-C13	1.532	∠C11-C9-C10	116.2
C4-C14	1.544	∠C1-C10-C15	108.7
C8-C12	1.497	∠C1-C10-C5	107.9
C9-C11	1.513	∠C1-C10-C9	111.3
C10-C15	1.548	∠C15-C10-C5	114.8
C3-O3	1.448	∠C15-C10-C9	106.4
C11-O11	1.430	∠C5-C10-C9	107.8
		∠O3-C3-C2	110.1
		∠O3-C3-C4	109.4
		∠O11-C11-C9	113.5

Tabla II.15.3.c. *Parámetros geométricos seleccionados de rayos X para la molécula* ***103****.*



79

Figura II.15.3.d. *Oxidación del producto 79 con $NaIO_4/RuCl_3$ y reducción posterior con $NaBH_4$.*

El EMAR del compuesto **105** proporciona un peso molecular de 280 u.m.a., que es compatible con la fórmula molecular $C_{17}H_{28}O_3$. Esto nos indica que se trata del producto **103** acetilado, afirmación que se confirma por los espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN, ya que sólo varía el desplazamiento de la señal de H-3, que se localiza a 4.48 ppm (δ 3.24 en **103**), de C-2, que se sitúa a 24.1 ppm (δ 27.7 en **103**) y de C-3, que se encuentra a 80.8 ppm (δ 78.8 en **103**). Además, en el espectro de ^{1}H RMN aparece el singlete correspondiente al metilo del grupo acetilo a δ 2.02 y en el espectro de ^{13}C RMN las señales atribuibles al carbono del metilo del acetato a δ 21.4 y al carbonilo a 171.1 ppm. Con objeto de asignar inequívocamente todos los protones y carbonos de la molécula, se realizaron los espectros bidimensionales HMBC y HMQC, que indican que de los dos carbonos etilénicos cuaternarios de la molécula, que se sitúan a δ 140.1 y 132.7, el más desapantallado corresponde a C-9, puesto que correlaciona a larga distancia con H-5, siendo el otro C-8. Del mismo modo, esta técnica nos permite distinguir dos señales que se encuentran bastante próximas en el espectro de ^{13}C RMN y que se sitúan a δ 33.8 y 34.6; la correlación de la señal a 33.8 ppm con H-12 nos indica que se trata de C-7, mientras que la correlación de la señal a δ 34.6 con H-15 significa que es C-1.

Por lo que se refiere al producto **106**, el EMAR proporciona un peso molecular de 282 u.m.a., que se corresponde con la fórmula molecular $C_{16}H_{26}O_4$. En el espectro de ^{1}H RMN se observa un solo sistema AB formado por un doblete a 4.17 ppm y otro a δ 3.88; si se comparan estos desplazamientos con los de los hidrógenos H-12 y H-15 de **104**, se aprecia que se trata de las señales de los protones H-12. Además, a δ 3.61 aparece un singlete que se atribuye al metilo de un carboximetilo, que debe encontrarse en C-15 (ya que el sistema AB de los protones H-15 ha desaparecido). En el espectro de ^{13}C RMN se observa una señal a 178.6 ppm que corresponde al carbonilo del metoxilo y a δ 51.9 la del metilo del mismo grupo. Las señales de C-1 y C-10 se

han afectado por la presencia del metoxilo en C-15, puesto que se localizan a 31.7 y 45.7 ppm, mientras que en el producto **104** aparecen a 29.0 y 36.1 ppm respectivamente. Con respecto a los carbonos etilénicos, se sitúan a 133.8 y 130.6 ppm, asignándose el de mayor desplazamiento a C-6, ya que correlaciona no sólo con H-11 y H-12 como C-7, sino también con H-4, siendo el otro C-7. Es destacable, asimismo, la correlación de C-2, que se localiza a 34.0 ppm, con H-13 y H-14. Finalmente, la señal a δ 68.7 atribuída a C-15 en el producto **104** no se observa en **106**.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los productos **105** y **106** se obtienen por reducción con $NaBH_4$ de la mezcla de aldehídos sesquiterpénicos (**101** y **102**) procedente de la oxidación con $NaIO_4/RuCl_3$ del trieno con el doble enlace C-11/C-12 en disposición trans **79**, de modo que con objeto de aislar cada aldehído por separado, se sometieron estos compuestos **105** y **106** a un tratamiento con clorocromato de piridinio (PCC) en CH_2Cl_2 independientemente, generándose los correspondientes compuestos carbonílicos **101** y **102**, cuyas estructuras se muestran en la Figura II.15.3.e.

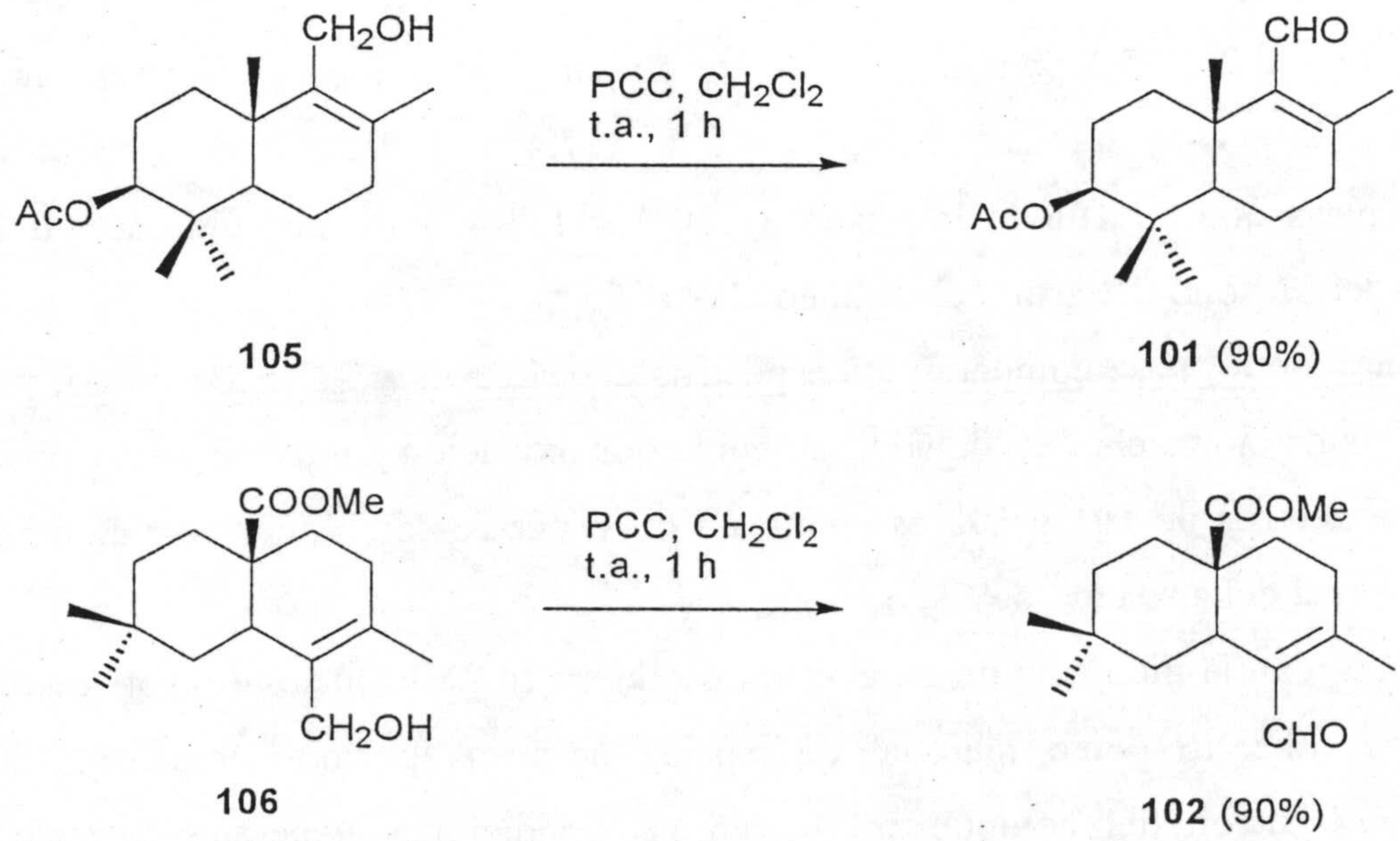


Figura II.15.3.e. *Oxidación alílica de los productos **103** y **104** con PCC.*

En cuanto a las características espectroscópicas de estos productos, en el espectro de ^1H RMN de **101** se aprecia la ausencia de los dobletes de H-11, lo que junto a la aparición de una señal singlete a δ 10.03 (que es un desplazamiento característico del hidrógeno de un grupo CHO) confirma la formación del aldehído. Se observa, asimismo, el desapantallamiento de la señal de H-1α como consecuencia de la presencia del aldehído en C-11, puesto que en el producto **105** se localiza a δ 1.89, mientras que en **101** se sitúa a 2.66 ppm. Del mismo modo, la

señal de H-12 se ha desplazado a campo más bajo, encontrándose a 2.04 ppm en este compuesto (en el producto de partida está a δ 1.69). Por lo que se refiere al espectro de ^{13}C RMN, se observa la desaparición de la señal correspondiente a C-11, que en **105** se localiza a 58.3 ppm; el desapantallamiento de la señal de C-1, que se encuentra a δ 36.7 (34.6 ppm en el producto de partida) y el enorme desplazamiento de las señales de C-8 y C-9 a campo más bajo, ya que se sitúan a 143.0 y 154.6 ppm respectivamente en **101**, mientras que en **105** se aprecian a 132.7 y 140.1 ppm. Finalmente, a δ 192.1 se halla la señal del carbono carbonílico.

El espectro de ^{1}H RMN del producto **102** muestra la ausencia de las señales correspondientes a H-12 y la aparición de un singlete a δ 10.03, lo que indica que se ha formado un grupo aldehído en C-12, tal y como ya se vio para el compuesto **101**. Se observa, asimismo, el desapantallamiento de la señal de H-5 (que se localiza a 3.32 ppm en **102** y a δ 2.71 en **106**) y de la señal del metilo alílico H-11, que se encuentra a δ 2.04, mientras que en el producto de partida se sitúa a 1.60 ppm. En el espectro de ^{13}C RMN se aprecia la desaparición de la señal correspondiente a C-12, un ligero desapantallamiento de la señal de C-8 (que se localiza a δ 31.7 en **102** y a 30.0 ppm en **106**), un desplazamiento a campo más alto de la señal de C-5 (que se sitúa a 30.8 ppm en **102** y 35.6 ppm en el producto de partida) y un gran desapantallamiento de las señales de C-7 y C-6, que se encuentran a δ 137.4 y 154.6 respectivamente en este compuesto, mientras que en **106** se localizan a 130.6 y 133.8 ppm. Por último, a δ 190.2 se aprecia la señal del carbono del grupo aldehídico.

Del mismo modo, si se comparan los espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN de los productos **101** y **102** con los de la mezcla de aldehídos obtenida por oxidación del trieno **79**, se observa que la suma de los espectros de **101** y **102** es idéntica a los espectros de la mencionada mezcla (que se encuentran al final del apartado de Espectros).

Por último, con la intención de obtener un producto con las funciones protegidas (grupos hidroxilos) para utilizarlo como material de partida en otras posibles transformaciones, se procedió a la acetilación del compuesto **103** en las condiciones generales de este tipo de reacción, aislándose el correspondiente derivado acetilado **107** (Figura II.15.3.f).

El espectro de ^{1}H RMN de este compuesto muestra a δ 4.54 un doblete (J = 1.4 Hz) que integra por dos protones y que debe corresponder a los hidrógenos H-11, cuya señal se ha afectado bastante, tanto en desplazamiento como en constante de acoplamiento, por la acetilación del hidroxilo de C-11, ya que en el producto de partida es un sistema de dos dobletes que se localizan a 4.19 y 4.02 ppm (J = 11.5 Hz). Asimismo, se observa un doble doblete a 4.48 ppm, que se atribuye a H-3 (señal que en **103** se sitúa a δ 3.24). La acetilación producida se confirma, además, por la aparición de dos señales singlete a 2.04 y 2.03 ppm, que se asignan a

los protones de los grupos metilo de los acetatos introducidos en la molécula. En cuanto al espectro de ^{13}C RMN, se aprecia un apantallamiento de la señal correspondiente a C-2, ya que se sitúa a 24.0 ppm en el compuesto **107**, mientras que en el producto de partida se localiza a δ 27.8, así como un ligero desapantallamiento de las señales de los carbonos acetilados C-3 y C-11, que en el producto **107** se encuentran a δ 80.7 y 60.5 respectivamente y en el compuesto **103** se aprecian a 78.9 y 58.3 ppm. También se afectan las señales de los carbonos etilénicos, que se sitúan a 134.7 ppm (C-8) y 135.6 ppm (C-9) en **107**, localizándose a δ 132.8 y 140.4 en el producto de partida. Finalmente, se observa la aparición de las señales correspondientes a los metilos de los acetatos a 21.2 y 21.4 ppm y las de los carbonilos a δ 171.1 y 171.5.

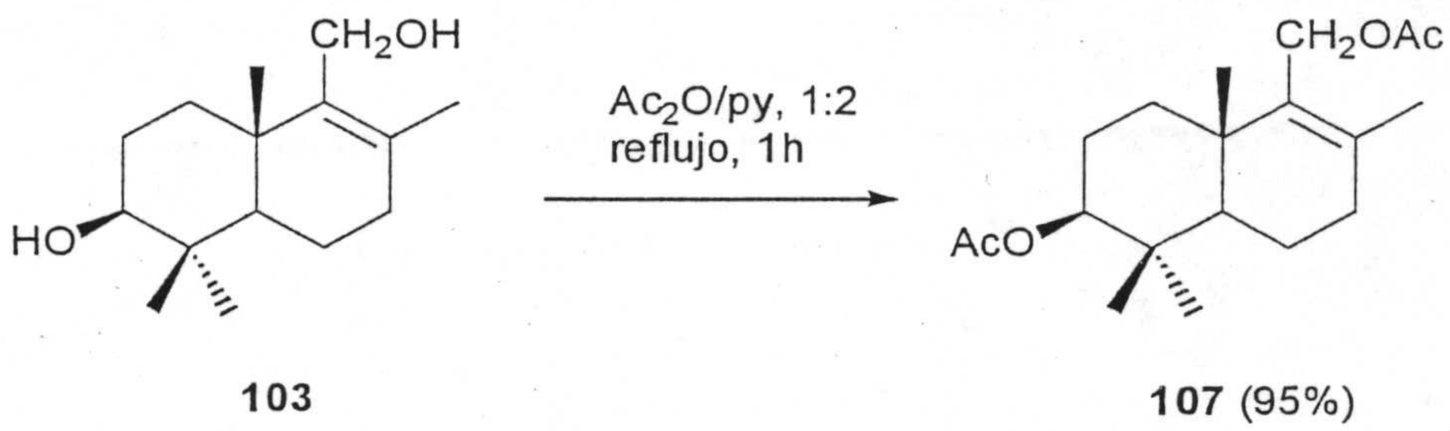


Figura II.15.3.f. *Acetilación del producto* ***103****.*

PARTE

EXPERIMENTAL

III.1. TÉCNICAS GENERALES

Los puntos de fusión microscópicos han sido determinados en un aparato tipo KOFLER, de la casa REICHERT y no están corregidos.

Las rotaciones específicas, $[\alpha]_D$, se midieron en $CHCl_3$ a la temperatura del laboratorio en un polarímetro automático PERKIN-ELMER 141, en una célula de 1 dm de longitud y a las concentraciones que se indican en cada caso.

Los espectros de infrarrojo se han realizado en forma de películas sobre cristales de NaCl en un espectrómetro MATTSON SATELLITE FTIR.

Los espectros de masas se han llevado a cabo en un sistema CG/EM HEWLETT-PACKARD Mod. 5988 A y en un espectrómetro de masas de alta resolución de sector magnético AUTOSPEC-Q de MICROMASS.

Los espectros de ^1H RMN y de ^{13}C RMN se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-300 y BRUKER ARX-400, con cabeza dual, empleando $CDCl_3$ o CD_3OD como disolventes, que al mismo tiempo proporcionan la señal del lock. Las asignaciones en ^{13}C RMN monodimensional se han realizado con la ayuda de experiencias DEPT (135°). Las experiencias bidimensionales realizadas de correlación C/H (HMBC y HMQC), H/H (COSY y NOESY) y C/C (Inadequate) se han realizado utilizando programas de la casa Bruker, en las condiciones estándar del servicio de Resonancia Magnética Nuclear del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Los datos de rayos X se midieron en un difractómetro BRUKER P4 equipado con un monocromador de grafito Mo K_α de radiación $l = 0.71073$ Å. Los cristales de los productos sometidos a esta experiencia se obtuvieron por recristalización en una mezcla de metanol y diclorometano (1:1) y la estructura se determinó mediante el paquete de programas SHELXTL.

Los cálculos teóricos de optimización de la estructura de los productos fueron realizados con el paquete de programas Gaussian 98. La geometría se optimizó por aplicación de la Teoría de Densidad Funcional. Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C RMN se calcularon también con el programa Gaussian 98, empleando el método GIAO. Las constantes de acoplamiento se estimaron con la ecuación de Haasnoot-Altona.

Las cromatografías en columna se han realizado con gel de sílice como adsorbente (gel de sílice Scharlau 60, 40-60 μm), trabajando entre 0.5 y 1 atmósfera de presión. La cromatografía en

capa fina se ha llevado a cabo con gel de sílice Merck 7747, en capas de 0.25 mm de espesor. La visualización de los productos se realizó con la mezcla usualmente denominada "oleum" (H_2O/H_2SO_4/AcOH, 32/8/160) y calefacción a 120°C hasta aparición de manchas. Para la cromatografía en capa fina se han empleado *n*-hexano, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, isopropanol, éter, metanol, acetona y acetato de etilo solos o mezclados, como eluyentes. Para la cromatografía en columna se ha utilizado un gradiente de polaridad creciente con mezclas de *n*-hexano/éter, *n*-hexano/AcOEt, *n*-hexano/isopropanol, CH_2Cl_2/acetona, $CHCl_3$/acetona y $CHCl_3$/MeOH.

III.2. PROCEDIMIENTOS GENERALES

III.2.1. REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN

Se disuelven 11 mmol del producto a esterificar en 50 mL de tetrahidrofurano, se añaden 10 mL de NaOH 5N y se mantiene a reflujo durante 3 h, tras las cuales se agregan 2 mL de CH_3I. Transcurridas 2 h más, la mezcla de reacción se lleva a sequedad, se extrae con CH_2Cl_2 y se neutraliza con una disolución de HCl. Finalmente, se seca con Na_2SO_4, se evapora el disolvente orgánico a presión reducida y se cromatografía en columna de tipo flash.

III.2.2. REACCIÓN DE FENILTIONOFORMILACIÓN

100 mg del alcohol se disuelven en una mezcla CH_2Cl_2:py 1:1, se añaden 0.10 mL de clorotionoformiato de fenilo en baño de hielo, se lleva la mezcla de reacción a la temperatura del laboratorio y se mantiene agitando durante 8 horas. Finalizada la reacción, se añade agua fría y se extrae varias veces con CH_2Cl_2. A continuación, se lava la fase orgánica con HCl y posteriormente con una disolución de $NaHCO_3$ hasta pH neutro; se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.3. REDUCCIÓN CON HIDRURO DE ESTAÑO

300 mg de PMHS (5 mmol), 500 μL de n-butanol (5.5 mmol), 25 mg de AIBN (0.15 mmol) y 19 μL de $(Bu_3Sn)_2O$ (0.04 mmol) se añaden a 1 mmol de producto a desoxigenar disuelto en tolueno (1 mL). La disolución resultante se agita a 80°C durante 8 horas, añadiendo de nuevo otros 19 μL de $(Bu_3Sn)_2O$ (0.04 mmol) y 25 mg de AIBN (0.15 mmol). Transcurridas 16 horas adicionales, la mezcla de reacción se deja enfriar y se diluye con THF (10 mL). A continuación, se añade lentamente una disolución acuosa de NaOH 2N. Después de 8 horas se extrae con 15 mL de Et_2O (2 veces), se lava la fase orgánica con 10mL de HCl 2N, se extrae con 15 mL de salmuera, se seca y se concentra. Finalmente, se purifica en columna.

III.2.4. REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN CATALÍTICA

Se disuelven 100 mg de sustrato en 5 mL de cloruro de metileno, se añade una cantidad catalítica de Pt/C y se hidrogena a temperatura ambiente con agitación durante el tiempo indicado

en cada caso y entre 4-5 atm de presión de H_2. Finalizada la reacción se filtra la mezcla, lavándose varias veces con CH_2Cl_2 y se concentra a presión reducida, obteniéndose un bruto que se purifica mediante cromatografía en columna.

III.2.5. REACCIÓN DE ACETILACIÓN

Se disuelven 100 mg de producto en 4 mL de piridina y se añaden 2 mL de anhídrido acético, llevándose a cabo la reacción en las condiciones particulares que se indican en cada caso. Una vez finalizada, se añade agua fría y se extrae varias veces con CH_2Cl_2. A continuación, se lava la fase orgánica con HCl y posteriormente con una disolución de $NaHCO_3$ hasta pH neutro; se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.6. REACCIÓN DE MESILACIÓN

Se disuelven 100 mg del alcohol a mesilar en 2 mL de piridina y se agrega una cantidad equimolecular de cloruro de mesilo, manteniéndose la reacción con agitación magnética a la temperatura y el tiempo indicados en cada caso, tras lo que se diluye con agua fría y se extrae varias veces con CH_2Cl_2. A continuación se lava la fase orgánica con una disolución diluida de HCl y posteriormente con $NaHCO_3$ hasta pH neutro; se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.7. REACCIÓN DE TOSILACIÓN

Se disuelven 100 mg del alcohol a tosilar en 2 mL de piridina y se agrega una cantidad equimolecular de cloruro de tosilo, manteniéndose la reacción con agitación magnética a la temperatura y el tiempo indicados en cada caso. Una vez finalizada la reacción, se diluye con agua fría y se extrae varias veces con CH_2Cl_2. A continuación se lava la fase orgánica con disolución una diluida de HCl y posteriormente con una disolución de $NaHCO_3$ hasta pH neutro; se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Finalmente, se purifica en columna.

III.2.8. REACCIÓN DE OXIDACIÓN CON REACTIVO DE JONES

El producto a oxidar se disuelve en la mínima cantidad posible de acetona y a la temperatura indicada en cada caso, se va añadiendo poco a poco reactivo de Jones hasta

persistencia del color anaranjado, tras lo cual se adicionan unas gotas de metanol y agua, se extrae con CH_2Cl_2, se lava con una solución de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El bruto obtenido se cromatografía en columna.

III.2.9. REACCIÓN DE TIOCARBONATACIÓN

A 1 mmol de diol disuelto en tolueno se le agregan 1,5 mmol de N,N'-tiocarbonildiimidazol y se mantiene a reflujo durante el tiempo indicado, controlando la reacción por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se vierte sobre agua, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Finalmente, se purifica en columna.

III.2.10. REACCIÓN DE FORMACIÓN DE SULFITOS

Se disuelven 3.2 mmol de diol en 8 mL de piridina y 25 mL de CH_2Cl_2, añadiéndose seguidamente 1.1 mL (15.5 mmol) de Cl_2SO. La mezla de reacción se mantiene a 0°C con agitación durante 5 min, transcurridos los cuales se agregan 25 mL de agua y se deja evolucionar unos minutos. A continuación se extrae con CH_2Cl_2, se lava con una disolución saturada de $KHSO_4$ dos veces, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.11. REACCIÓN DE OXIDACIÓN CON $NaIO_4$ Y $RuCl_3.H_2O$

0.75 g de $NaIO_4$ (3.5 mmol) y $RuCl_3.H_2O$ en cantidad catalítica se disuelven en 10 mL de agua y se añaden a una disolución en CCl_4 (10 mL) y CH_3CN (10 mL) del producto a oxidar (2.4 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso, tras lo que se extrae tres veces con éter, se reúnen todas las fracciones orgánicas y se lavan con agua, una disolución saturada de $NaHCO_3$ y, finalmente, con una disolución de NaCl. Se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna el residuo obtenido.

III.2.12. REACCIÓN DE SAPONIFICACIÓN

A 0.1 mmol del producto a saponificar disueltos en 5 mL de MeOH se añaden 5 mL de KOH (20%) hidrometanólica (al 70%) y se mantiene a reflujo durante 30 min, transcurridos los cuales se enfría la reacción y se adiciona HCl diluido con el fin de neutralizar el medio básico de la reacción. A continuación se lava con agua, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.13. REACCIÓN DE MITSUNOBU

Se disuelven 6 mmol del producto de partida y 4.7 g (18 mmol) de PPh_3 en 20 mL de DMF, introduciéndose el matraz en un baño de hielo. Seguidamente se adiciona durante 10 min una disolución de 2.8 mL (18 mmol) de DEAD en 2 mL de DMF, se lleva a temperatura ambiente y se mantiene a reflujo durante 2 h, al cabo de las cuales se procesa la reacción añadiendo una mezcla tolueno:éter 3:1 (120 mL) y concentrando a vacío. A continuación se extrae varias veces con CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.14. REACCIÓN DE UN COMPUESTO TOSILADO CON Na/MeOH

Se disuelve 1 mmol del compuesto tosilado en 10 mL de MeOH anhidro y se añaden 125 mg (5 mmol) de Na disueltos en 10 mL de MeOH. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a reflujo durante 1 h, tras la que se agrega 1 mL de AcOH glacial y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. A continuación se recristaliza el producto en metanol, se filtra el precipitado en una placa de vidrio molido y se concentran las aguas madres, las cuales se purifican en columna.

III.2.15. REACCIÓN SOBRE SOPORTE SÓLIDO

Se disuelven 0.4 mmol del producto de partida y 400 mg de SiO_2 (GF_{254}, tipo 60, pH=7) en CH_2Cl_2 y se mantiene a reflujo durante 3 h, transcurridas las cuales se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.16. REACCIÓN CON NaN_3

Se disuelven 0.5 mmol de producto en 10 mL de DMF y se añade una disolución de 175 mg (2.7 mmol) de NaN_3 en 15 mL de DMF y 1.5 mL de H_2SO_4 al 20% y se mantiene a reflujo durante 30 min. A continuación se neutraliza la reacción con $NaHCO_3$, se lava con agua, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.17. REDUCCIÓN CON $NaBH_4$

0.2 mmol de sustrato se disuelven en 5 mL de DMF y se añaden 10 mg de $NaBH_4$, manteniéndose la reacción 1 h a reflujo. A continuación se agregan 60 ml de mezcla tolueno:éter (3:1), se concentra a presión reducida, se extrae con CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.18. REDUCCIÓN CON $NaBH_3CN$

Se añaden 40 mg de $NaBH_3CN$ a una disolución de 0.4 mmol del material de partida en 7 mL de DMF, manteniéndose la reacción a 115 °C durante 2.5 h, al cabo de las cuales se concentra la mezcla añadiendo para ello varias porciones de tolueno:éter. A continuación se extrae con CH_2Cl_2, se lava varias veces con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.19. REDUCCIÓN CON $AlLiH_4$

Se disuelven 0.3 mmol del sustrato a reducir en 3 mL de THF seco y se añade 1 mL de disolución de $AlLiH_4$ en THF, manteniéndose la reacción a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso, transcurrido el cual se agrega metanol para destruir el exceso de reactivo, se extrae varias veces con CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.20. REACCIÓN DE DESOXIGENACIÓN CON Ph_3P/I_2

Se añaden 0.2 mmol del producto de partida disueltos en 3 mL de CH_2Cl_2 a una mezcla formada por 51 mg (0.2 mmol) de I_2, 53 mg (0.2 mmol) de trifenilfosfina y 7 mL de CH_2Cl_2, manteniéndose la reacción en agitación a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso particular. A continuación se lava con una disolución diluida de tiosulfato sódico, se extrae con CH_2Cl_2, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.21. REACCIÓN DE DESOXIGENACIÓN VÍA XANTATO

Se disuelven 0.2 mmol del material de partida en 5 mL de THF seco y se añaden 2 mL (2.6 mmol) de *sec*-BuLi, manteniéndose la reacción 8 h a reflujo, al cabo de las cuales se agregan 2 mL (33 mmol) de S_2C. Tras 30 min, se adiciona 1 mL de MeI (16 mmol) y se deja 2 h a reflujo. Para procesar la reacción se neutraliza con una disolución de HCl, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna. Seguidamente, se disuelven 0.2 mmol de xantato en 5 mL de dioxano y se añaden 0.15 mL (1 mmol) de trietilamina y 0.1 mL (0.9 mmol) de H_3PO_2. Se pone la reacción a reflujo y se va añadiendo poco a poco una disolución de 15 mg (0.09 mmol) de AIBN en 3 mL de dioxano, manteniéndose la reacción 3 h, transcurridas las cuales se extrae con éter, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.22. REACCIÓN DE DESOXIGENACIÓN CON WCl_6/n-BuLi

Se disuelven 0.4 mmol de WCl_6 en 5 mL de THF, se introduce el matraz en un baño a –70 °C, se añaden 0.08 mL de n-BuLi (0.8 mmol) y se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente. En ese momento se agrega una disolución de 0.2 mmol del sustrato en 5 mL de THF, manteniéndose la reacción en agitación 20 min, al cabo de los cuales se adiciona una disolución de NaOH al 20%, se extrae con CH_2Cl_2, se lava dos veces con una disolución de HCl, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna.

III.2.23. REACCIÓN CLORACIÓN CON NaCl

Se disuelven 0.1 mmol del producto a halogenar en 10 mL de THF y ácido sulfúrico diluido, añadiéndose a continuación 25 mg (0.4 mmol) de NaCl. La reacción se mantiene a reflujo durante 1

h, transcurrida la cual se procesa neutralizando el medio ácido con una disolución saturada de $NaHCO_3$, lavando con agua y extrayendo con CH_2Cl_2; finalmente se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica en columna.

III.2.24. REACCIÓN BROMACIÓN CON KBr

Se prepara una disolución de 0.1 mmol del producto a bromar en 10 mL de THF y H_2SO_4 diluido y se añaden 50 mg de KBr (0.4 mmol), manteniéndose la reacción 1 h a reflujo. A continuación se agrega una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se cromatografía en columna el bruto obtenido.

III.2.25. REACCIÓN DE ACETOLISIS

Se tratan 0.2 mmol de producto de partida con 4 mL de una disolución de AcOK/AcOH (0.5N) y se mantiene a reflujo durante 3 h. Seguidamente se neutraliza el medio ácido con $NaHCO_3$, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica en columna.

III.2.26. TRATAMIENTO CON TFA/DMF

Se disuelven 0.2 mmol de sustrato en 10 mL de DMF y se añaden 0.2 mL de ácido trifluoroacético. Tras 2 h a reflujo, se procesa la reacción neutralizando el TFA con una disolución de $NaHCO_3$, extrayendo con CH_2Cl_2, secando con Na_2SO_4 anhidro y concentrando a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.27. REACCIÓN DE DESOXIGENACIÓN CON PCL_5

Se disuelven 1.8 mmol de producto en 50 mL de C_2Cl_4, se agregan 1125 mg (5.4 mmol) de pentacloruro de fósforo y se mantiene en agitación a –15 °C durante 25 min. A continuación se lava la mezcla de reacción con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se columna el residuo sobre gel de sílice.

III.2.28. REACCIÓN DE OZONIZACIÓN

Se disuelven 0.5 mmol del material de partida en 15 mL del disolvente indicado en cada caso y se pasa una corriente de ozono de caudal determinado en las condiciones de tiempo y temperatura estipuladas, agregándose a continuación 1.5 mL de Me_2S como reductor. Esta mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta que alcanza la temperatura ambiente. Finalmente se evapora el disolvente a vacío y se purifica con columna.

III.2.29. REACCIÓN DE OXIMACIÓN

Se disuelven 0.11 mmol de la cetona en 2 mL de piridina y se añaden 14 mg (0.2 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina, manteniéndose la reacción en agitación a 50 °C durante 30 min. A continuación se evapora el disolvente con tolueno y el residuo resultante se lava con una disolución diluida de HCl, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se purifica en columna.

III.2.30. REAGRUPAMIENTO DE BECKMANN CON PCl_5

Se disuelven 0.06 mmol de la oxima en 3 mL de éter dietílico y se añaden 50 mg (0.24 mmol) de PCl_5. Esta suspensión se mantiene a temperatura ambiente 15 min, transcurridos los cuales se evapora el disolvente, se lava con agua, se extrae con CH_2Cl_2, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a vacío. Por último, se purifica en columna.

III.2.31. REACCIÓN DE BROMACIÓN CON Br_2

Se disuelven 0.8 mmol de producto en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 4 mL de una disolución de Br_2 en CCl_4 0.1 M. La reacción se mantiene en agitación durante 5 h a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se procesa agregando más CH_2Cl_2 y neutralizando con una disolución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se cromatografía en columna.

III.2.32. REACCIÓN CON Li_2CO_3/LiBr

El producto de partida (0.5 mmol) se disuelve en 10 mL de DMF anhidra y se añaden 116 mg (1.3 mmol) de LiBr y 155 mg (2.1 mmol) de Li_2CO_3. Tras 3 h de reacción a reflujo, se extrae

con una disolución de ácido acético (para formar la sal de la dimetilformamida) y CH_2Cl_2, neutralizando a continuación con una disolución de $NaHCO_3$, secando con Na_2SO_4 anhidro y purificando en columna.

III.2.33. BROMACIÓN ALÍLICA CON NBS

1 g de material de partida se disuelve en 30 mL de CCl_4 y se añade 1 eq. de NBS y AIBN en cantidad catalítica. La reacción se mantiene a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso. A continuación se extrae con una disolución de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se purifica en columna.

III.2.34. REACCIÓN DE BENZOILACIÓN

Se disuelven 0.7 mmol de producto en 10 mL de piridina, se añaden 0.24 mL (2 mmol) de cloruro de benzoilo y se mantiene la reacción 24 h a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se extrae con CH_2Cl_2, se acidifica con HCl diluido, se neutraliza con $NaHCO_3$ y se seca la fase orgánica con $NaSO_4$ anhidro. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y se separan los compuestos obtenidos por cromatografía en columna.

III.2.35. REACCIÓN DE ISOMERIZACIÓN CON LUZ ULTRAVIOLETA

Se disuelven 0.7 mmol de producto en 65 mL de etanol y se introduce en un reactor adecuado (de vidrio o cuarzo) según el grado de isomerización que se pretenda lograr. Esta disolución se somete a la acción de una lámpara de luz ultravioleta de 125 W, a la que se le ha retirado el cristal que protege los filamentos, durante 20 min con agitación y refrigeración. Finalmente se concentra a vacío y se purifica en columna el bruto obtenido.

III.2.36. REACCIÓN DE ISOMERIZACIÓN CON I_2

1.1 mmol del producto a isomerizar se disuelve en 500 mL de hexano, añadiéndose 50 mg (0.2 mmol) de I_2. La reacción se mantiene con agitación a reflujo suave durante 5 h, al cabo de las cuales se agregan 2 mL de disolución de bisulfito sódico (con objeto de eliminar el exceso de I_2) y se lava con agua. La fase orgánica se recoge sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra a presión reducida y se purifica en columna.

UNIVERSIDAD DE GRANADA
29 ABR. 2003
COMISION DE DOCTORADO

III.2.37. REACCIÓN DE EPOXIDACIÓN CON AMCPB

Se disuelven 0.5 mmol del producto a epoxidar en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 130 mg (0.75 mmol) de AMCPB, manteniéndose la reacción a la temperatura y durante el tiempo indicados en cada caso particular. Una vez finalizado el proceso, se diluye la reacción con más diclorometano, se extrae con una disolución de sulfato ferroso, se neutraliza con $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y se separan por cromatografía en columna los productos obtenidos.

III.2.38. REACCIÓN DE OXIDACIÓN CON PCC

Se disuelven 0.1 mmol del material de partida en 5 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 65 mg (0.3 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC). La reacción se mantiene en agitación 1 h a temperatura ambiente, tras la cual se filtra en una placa de vidrio molido a la que se le ha agregado previamente una pequeña cantidad de gel de sílice de grano grueso, se concentra a vacío y se purifica en columna.

III.3. AISLAMIENTO DE LOS ÁCIDOS OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

El ácido oleanólico (**1**) y el ácido maslínico (**2**) se aíslan de los desechos de molturación de la aceituna según el procedimiento que se expone a continuación y que ha sido desarrollado por nuestro grupo de investigación, encontrándose perfectamente detallado en sendas patentes nacional (P96061652) e internacional (W098/04331) titularizadas por la Universidad de Granada. Estos desechos secos, obtenidos por diferentes tratamientos, son finamente triturados y extraídos en aparato soxhlet con hexano y cuando se considera agotada la extracción con este disolvente (por análisis del residuo), se hace una nueva extracción de los diferentes cartuchos con acetato de etilo hasta nuevo agotamiento de los mismos. Los residuos hexánicos y de acetato de etilo, son concentrados y analizados mediante cromatografía en capa fina. De esta forma se comprueba que el extracto de hexano posee una mezcla de ácido oleanólico/ácido maslínico 80:20, mientras que esta proporción es aproximadamente inversa en el extracto de acetato de etilo. Ambos compuestos se separan a partir de estas mezclas mediante cromatografía en columna, llevándose a cabo la identificación de los mismos por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos (que se indican a continuación) con los existentes en bibliografía, siendo totalmente concordantes.

Ácido oleanólico (**1**): sólido blanco, pf 306-308 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ = 80 (c 1, $CHCl_3$,); IR ($CHCl_3$): ν 3438, 2930, 2869, 1690 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$ o CD_3OD): δ 5.15 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 3.07 (1H, dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, H-3), 2.71 (1H, dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, H-18), 1.01 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me), 0.65 (3H, s, Me), 0.64 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$ o CD_3OD): δ 15.1 (Me), 15.4 (Me), 16.7 (Me), 18.2 (C-6), 22.9 (C-16), 23.3 (C-11), 23.4 (C-30), 25.7 (C-27), 26.6 (C-2), 27.5 (C-15), 27.8 (C-23), 30.5 (C-20), 32.4 (C-7), 32.6 (C-22), 32.9 (C-29), 33.7 (C-21), 36.9 (C-4), 38.4 (C-1), 38.6 (C-10), 39.1 (C-8), 41.1 (C-18), 41.6 (C-14), 45.9 (C-19), 46.3 (C-17), 47.5 (C-9), 55.1 (C-5), 78.7 (C-3), 122.2 (C-12), 143.8 (C-13), 180.8 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 479.3504 ($C_{30}H_{48}O_3Na$, calc. 479.3501).

Ácido maslínico (**2**): sólido blanco, pf 267-269 °C; $[\alpha]^{25}_{D}$ = 54 (c 1, $CHCl_3$:MeOH, 2:1); IR ($CHCl_3$): ν 3386, 2936, 2867, 1690 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$ o CD_3OD): δ 5.16 (1H, dd, $J_1 = J_2 =$ 3.5 Hz, H-12), 3.45 (1H, ddd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, $J_3 = 11.2$ Hz, H-2), 2.84 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-3), 2.71 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, H-18), 0.93 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me), 0.77 (3H, s, Me), 0.72 (3H, s, Me), 0.69 (3H, s, Me), 0.59 (3H, s, Me), 0.58 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$ o CD_3OD): δ 16.1 (Me), 16.4 (Me), 16.5 (Me), 18.1 (C-6), 22.7 (C-16), 23.1 (C-30), 23.2 (C-11), 25.5 (C-27), 27.4 (C-15), 28.2 (C-23), 30.4 (C-20), 32.3 (C-7), 32.4 (C-22), 32.7 (C-29),

33.6 (C-21), 37.9 (C-10), 39.0 (C-4), 39.1 (C-8), 41.0 (C-18), 41.5 (C-14), 45.7 (C-19), 46.1 (C-1), 46.1 (C-17), 47.4 (C-9), 55.0 (C-5), 68.2 (C-2), 83.2 (C-3), 121.9 (C-12), 143.7 (C-13), 180.6 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 495.3458, ($C_{30}H_{48}O_4Na$, calc. 495.3450).

III.4. ESTERIFICACIÓN DE LOS ÁCIDOS OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

Se disuelven 5 g de la mezcla bruta de los ácidos oleanólico (**1**) y maslínico (**2**) en 50 mL de tetrahidrofurano, se añaden 10 mL de NaOH 5N y se mantiene a reflujo durante 3 h, tras las cuales se agregan 2 mL de CH_3I. Transcurridas 2 h más se procesa la reacción siguiendo el método descrito y se cromatografía en columna, obteniéndose 2.3 g (46%) de oleanato de metilo (**3**): sólido blanco, pf 203-205 °C; $[\alpha]^{25}_D = 70$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3351, 2945, 2865, 1727 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.26 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 3.60 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.19 (1H, dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, H-3), 2.84 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, H-18), 1.11 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.76 (3H, s, Me), 0.70 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.4 (Me), 15.6 (Me), 16.9 (Me), 18.4 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (C-30), 26.0 (C-27), 27.3 (C-2), 27.8 (C-15), 28.2 (C-23), 30.8 (C-20), 32.5 (C-7), 32.7 (C-22), 33.2 (C-29), 33.9 (C-21), 37.1 (C-4), 38.5 (C-1), 38.8 (C-10), 39.4 (C-8), 41.4 (C-18), 41.7 (C-14), 46.0 (C-19), 46.8 (C-17) 47.7 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 55.3 (C-5), 79.1 (C-3), 122.4 (C-12), 143.8 (C-13) y 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 493.3660, ($C_{31}H_{50}O_3Na$, calc. 493.3658).

Y 2.3 g (46%) de maslinato de metilo (**4**); sólido blanco, pf 231-233°C; $[\alpha]^{25}_D = 60$, (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3389, 2946, 2867, 1726 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.25, (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.5$ Hz, H-12), 3.65 (1H, ddd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, $J_3 = 11.1$ Hz, H-2), 3.60 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.00 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-3), 2.85 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 14.05$ Hz, H-18), 1.11 (3H, s, 3H-27), 1.01, (3H , s, 3H-23), 0.96, (3H, s, 3H-25), 0.90 (3H, s, 3H-30), 0.88 (3H, s, 3H-29), 0.80, (3H, s, 3H-24), 0.70, (3H, s, 3H-26); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.7 (C-25), 16.8 (C-26), 17.0 (C-24), 18.4 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (C-30), 26.0 (C-27), 27.7 (C-15), 28.7 (C-23), 30.8 (C-20), 32.5 (C-7), 32.6 (C-22), 33.2 (C-29), 33.9 (C-21), 38.4 (C-10), 39.3 (C-4), 39.4 (C-8), 41.4 (C-18), 41.8 (C-14), 45.9 (C-17), 46.5 (C-19), 46.8 (C-1), 47.7 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 55.4 (C-5), 69.0 (C-2), 84.0 (C-3), 122.3 (C-12), 143.9 (C-13) y 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 509.3607 ($C_{31}H_{50}O_4Na$, calc. 509.3607).

III.5. OBTENCIÓN DE DERIVADOS INMEDIATOS DE OLEANATO Y MASLINATO DE METILO

III.5.1. DESOXIGENACIÓN DE LOS ÉSTERES OLEANÓLICO Y MASLÍNICO

200 mg (0.4 mmol) de oleanato de metilo (**3**) se disuelven en una mezcla formada por 2 mL de CH_2Cl_2 y 2 mL de piridina, se introduce el matraz en un baño de hielo y se añaden 0.15 mL de clorotionoformiato de fenilo. La mezcla de reacción se lleva a la temperatura del laboratorio y se mantiene agitando durante 8 horas. Siguiendo el procedimiento general antes indicado y tras columna cromatográfica se obtienen 232 mg (90%) de 3β-feniltionoformiloleanato de metilo, que se disuelven en 5 mL de tolueno. Seguidamente se añaden 120 mg (0.2 mmol) de PMHS, 10 mg (0.06 mmol) de AIBN, 0.2 mL de n-butanol y 0.076 mL (0.015 mmol) de $(Bu_3Sn)_2O$ y se calienta con agitación en tubo cerrado bajo atmósfera inerte de argon a 80 °C durante 3 h, tras las que se volvieron a añadir 10 mg de AIBN y 0.076 mL de $(Bu_3Sn)_2O$. Al cabo de otras 3 horas bajo las mismas condiciones, se procesó la reacción y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 156 mg (90%) del producto **5**.

En cuanto a la desoxigenación de maslinato de metilo, se siguió el mismo procedimiento de feniltionoformilación que para el oleanato de metilo, aunque el rendimiento de obtención del correspondiente derivado es menor, ya que partiendo de 200 mg de éster maslínico se generan 187 mg (60%) de producto. A continuación, se lleva a cabo la reducción con hidruro de estaño del compuesto anterior en las mismas condiciones descritas para el 3β-feniltionoformiloleanato de metilo, obteniéndose 80 mg (70%) de 2,3-didesoximaslinato de metilo, el cual se disuelve en 4 mL de CH_2Cl_2 y se mantiene en agitación bajo 4-5 atm de H_2 con catalizador de Pt/C durante 24 horas para hidrogenar el doble enlace entre C-2 y C-3. Al cabo de este tiempo se procesa la reacción y se purifica por cromatografía en columna, generándose 72 mg (90%) del derivado desoxigenado 5. Es necesario señalar que las características espectroscópicas de estos productos se encuentran descritas en la publicación que se indica en la referencia nº 32 de esta Memoria.

III.5.2. DERIVADOS DE OLEANATO DE METILO

a) Acetilación de oleanato de metilo

100 mg (0.2 mmol) de oleanato de metilo (**3**) se disuelven en 6 mL de Ac_2O/py (1:2) y tras mantenerse en agitación a reflujo durante una hora, se sigue el procedimiento general antes descrito y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 106 mg (97%) de 3β-acetiloleanato de metilo (**6**).

b) Mesilación de oleanato de metilo

Se añaden 0.2 mL de cloruro de mesilo a una disolución de 100 mg (0.2 mmol) de oleanato de metilo (**3**) en 2 mL de piridina y se agita durante 1 hora a 0°C. A continuación se procesa la reacción y se columna con gel de sílice, aislándose 111 mg (95%) de 3β-mesiloleanato de metilo (7).

c) Tosilación de oleanato de metilo

100 mg (0.2 mmol) de oleanato de metilo (**3**) se disuelven en 2 mL de piridina y se añaden 60 mg de cloruro de tosilo, manteniéndose la reacción en agitación a 0°C durante una hora, tras la cual se sigue el procedimiento general antes descrito. De esto modo se generan 126 mg (95%) de 3β-tosiloleanato de metilo (**8**).

d) Oxidación de oleanato de metilo

A 200 mg (0.4 mmol) de éster oleanólico (**3**) disueltos en la mínima cantidad de acetona posible se añade reactivo de Jones gota a gota hasta persistencia de color anaranjado. A continuación se procesa la reacción siguiendo el método ya descrito y se purifica en columna, aislándose 196 mg (98%) del derivado oxidado en C-3, el producto **9**.

Las características espectroscópicas de los productos **6** a **9** se encuentran en la publicación señalada en la referencia nº 32 de esta Memoria.

III.5.3. DERIVADOS DE MASLINATO DE METILO

a) Acetilación controlada de maslinato de metilo

Se disuelven 500 mg (1 mmol) de maslinato de metilo (**4**) en 30 mL de Ac_2O/Py (1:2) y tras mantener la mezcla de reacción durante 24 horas a 0 °C, se procesa y se separan los productos generados por cromatografía en columna, obteniéndose 244 mg (45%) del derivado monoacetilado en C-2, el compuesto **10**, 163 mg (30%) del producto monoacetilado en C-3, **11**, y 88 mg (15%) del compuesto **12**, que es el diacetato correspondiente.

b) Mesilación de maslinato de metilo

Se añaden 0.4 mL de cloruro de mesilo a una disolución de 100 mg (0.2 mmol) de éster maslínico (**4**) en 2 mL de piridina y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a reflujo, enfriando a continuación y siguiendo el procedimiento general anteriormente indicado para procesar la reacción. Tras purificación en columna se obtienen 105 mg (80%) del derivado dimesilado (**13**).

c) Tiocarbonatación de maslinato de metilo

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de maslinato de metilo (**4**) en la mínima cantidad posible de tolueno y se agregan 100 mg de N,N'-tiocarbonil diimidazol. La reacción se mantiene a reflujo durante 2 h, se procesa y se cromatografía en columna, obteniéndose 65 mg (60%) del tiocarbonil derivado **14**.

d) Tosilación de maslinato de metilo

500 mg (1 mmol) de éster maslínico disueltos en 10 mL de piridina se tratan con 300 mg de cloruro de tosilo a temperatura ambiente durante 24 h, tras las cuales se sigue el procedimiento general y se separan los productos de reacción por cromatografía en columna. De esta forma se aíslan 625 mg (95%) del derivado monotosilado en C-2, **15**, y 41 mg (5%) de ditosilato (producto **16**).

Las características espectroscópicas de los productos **10** a **16** se encuentran en la publicación indicada en la referencia nº 40 de esta Memoria.

III.6. FORMACIÓN DE SULFITOS

Se disuelven 1.5 g (3.2 mmol) de éster maslínico (**4**) en 8 mL de piridina y 25 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 1.1 mL (15.5 mmol) de Cl_2SO. La mezcla de reacción se mantiene a 0 °C y agitación durante 5 min, tras los que se procesa la reacción según el procedimiento general descrito. Por cromatografía en columna se obtienen 1.68 g (99%) de la mezcla diasteromérica (50% e.e.) del sulfito **17**: sólido blanco, pf 176-178 °C; $[\alpha]^{25}_D = 61$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3488, 2948, 2880, 1724, 1461, 1214, 996 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.27 (1H, dd, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, H-12), 4.11 (1H, ddd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, $J_3 = 11.1$ Hz, H-2), 3.99 (1H, d, $J =$ 10.6 Hz, H-3), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.86 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, H-18), 2.24 (1H, dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, H-1), 1.14 (3H, s, Me), 1.11 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.72 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (C-24), 16.9 (Me), 17.2 (C-25), 17.9 (C-6), 23.0, 23.7 y 27.8 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.1 (Me), 28.6 (C-23), 30.8 (C-20), 32.4, 32.6 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 38.2 (C-4), 39.7 (C-8), 40.3 (C-10), 41.3 (C-18), 41.8 (C-14), 42.1 (C-1), 42.1 (C-14), 45.8 (C-19), 46.7 (C-17), 47.9 (C-9), 51.6 (COO*CH₃*), 56.2 (C-5), 80.7 (C-2), 83.3 (C-3), 121.7 (C-12), 144.2 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 555.3121 ($C_{31}H_{48}O_5SNa$, calc. 555.3120).

Y el sulfito **18**: sólido blanco, pf 111-113 °C; $[\alpha]^{25}_D = 54$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3412, 2947, 2867, 1725, 757 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.28 (1H, dd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, H-12), 4.61 (1H, ddd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.6$ Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 3.46 (1H, d, $J =$ 10.6 Hz, H-3), 2.86 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H-18), 2.25 (1H, dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz, H-1), 1.11 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.04 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.73 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.3 (C-24), 16.9 (Me), 17.2 (C-25), 17.9 (C-6), 23.0, 23.7 y 27.8 (C-11 C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.1 (Me), 28.5 (C-23), 30.8 (C-20), 32.4, 32.7 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 38.7 (C-4), 39.8 (C-8), 40.6 (C-10), 41.2 (C-1), 41.3 (C-18), 41.8 (C-14), 45.9 (C-19), 46.7 (C-17), 48.0 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 56.0 (C-5), 74.5 (C-2), 94.9 (C-3), 121.7 (C-12), 144.3 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 555.3112 ($C_{31}H_{48}O_5SNa$, calc. 555.3120).

III.7. OXIDACIÓN DE LA MEZCLA DE SULFITOS

Se prepara una disolución de 0.75 g (3.5 mmol) de $NaIO_4$ y $RuCl_3.H_2O$ en cantidad catalítica en 10 mL de agua y se vierte sobre la mezcla diasteromérica de sulfitos **17** y **18** (1.3 g, 2.4 mmol) disuelta en CCl_4 (10 mL) y CH_3CN (10 mL). La reacción se mantiene en agitación a 0 °C durante 2 h y se procesa siguiendo el método general. Tras cromatografía en columna se aíslan 1.15 g (86%) del producto **19**: sólido blanco, pf 190-192 °C; $[\alpha]^{25}_D = 45$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1724, 1383, 1212 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.26 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 4.89 (1H, ddd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 11.5$ Hz, H-2), 4.27 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-3) 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.86 (1H, dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 13.7$ Hz, H-18), 2.20 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, H-1), 1.12 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.06 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.72 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.1 (Me), 17.0 (Me), 17.2 (Me), 17.8 (C-6), 23.0, 23.6 y 27.7 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.1 (Me), 28.1 (Me), 30.8 (C-20), 32.4, 32.5 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 38.4 (C-4), 39.7 (C-8), 40.2 (C-10), 40.9 (C-1), 41.2 (C-18), 41.8 (C-14), 45.9 (C-19), 46.7 (C-17), 47.8 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 55.5 (C-5), 82.9 (C-2), 96.0 (C-3), 121.4 (C-12), 144.4 (C-13), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 571.33159 ($C_{31}H_{48}O_6SNa$, calc. 571.3151).

III.8. PREPARACIÓN DE EPÓXIDOS CÍCLICOS

III.8.1. OBTENCIÓN DE EPÓXIDOS CÍLICOS POR APERTURA DE SULFATO 19 CON POTASA ALCOHÓLICA

A 63 mg (0.1 mmol) de sulfato **19** disueltos en 5 mL de THF se añaden 5 mL de KOH (20%) hidrometanólica (70%) y se mantiene en agitación a reflujo durante 30 min, procesándose la reacción a continuación según el método general anteriormente descrito. Tras separar en columna los productos obtenidos se aíslan 27 mg (50%) del compuesto **20**, cuyos datos espectroscópicos se pueden consultar en la publicación señalada en la referencia 39 de esta Memoria.

Y 27 mg (50%) del compuesto **21**: sólido blanco, pf 200-202 °C; $[\alpha]^{25}_D = 45$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1726, 1161 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.29 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 3.17 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 6.2$ Hz, H-2), 2.85 (1H, dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 14.1$ Hz, H-18), 2.78 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), 1.08 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 0.99

(3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.69 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (Me), 17.9 (C-25), 18.9 (C-6), 22.3 (C-24), 23.2, 23.2 y 27.7 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 25.7 (Me), 28.2 (C-23), 30.8 (C-20), 32.1, 32.4 y 34.0 (C-7, C-21 y C-22), 32.5 (C-4), 33.2 (Me), 36.1 (C-10), 39.3 (C-8), 40.0 (C-1), 41.5 (C-18), 41.9 (C-14), 45.9 (C-19), 46.1 (C-5), 46.9 (C-17), 47.0 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 52.7 (C-2), 61.7 (C-3), 122.3 (C-12), 143.8 (C-13), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3500 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

III.8.2. FORMACIÓN SELECTIVA DE EPÓXIDO 20 MEDIANTE LA REACCIÓN DE MITSUNOBU

Se disuelven 2.9 g (6 mmol) de éster maslínico (**4**) en 20 mL de DMF y se añaden 4.7 g (18 mmol) de PPh_3. La mezcla de reacción se coloca en un baño de hielo y se adiciona poco a poco durante 10 min una disolución de 2.8 mL (18 mmol) de DEAD en 2 mL de DMF. A continuación, se permite que la reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene 2 h a reflujo, tras lo cual se procesa según la forma anteriormente indicada. Finalmente se purifica en columna cromatográfica, obteniéndose 2.4 g (87%) de **20**.

III.8.3. FORMACIÓN SELECTIVA DE EPÓXIDO 20 VÍA TOSILATO

3.4 g (7 mmol) de **4** se disuelven en 25 mL de piridina y se añaden 3.4 g (14 mmol) de cloruro de tosilo, manteniéndose la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, al cabo de las cuales se sigue el procedimiento descrito para procesarla. Tras cromatografía en columna, se aíslan 1.9 g (42%) del derivado monotosilado **15**.

Seguidamente, se disuelven 640 mg (1 mmol) del producto **15** en 10 mL de MeOH anhidro y se agregan 125 mg (5 mmol) de Na disueltos en 10 mL de MeOH. La mezcla resultante se mantiene en agitación a reflujo durante 1 h, tras la cual se procesa la reacción según el método general. De esta forma se obtienen 443 mg (95%) de **20**.

III.9. REACTIVIDAD DE SULFATO CÍCLICO 19

III.9.1. APERTURA DE SULFATO 19 SOBRE SOPORTE SÓLIDO

Se disuelven 200 mg (0.4 mmol) del producto **19** y 400 mg de SiO_2 (GF_{254} tipo 60, pH = 7) en CH_2Cl_2 y se mantiene la reacción a reflujo durante 3 h, al cabo de las cuales se sigue el

procedimiento general descrito. Tras columnar con gel de sílice se aíslan 30 mg (15%) de producto de partida sin reaccionar, 82 mg (50%) de **22**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 88 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1725, 1161, 1120 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 6.24 (1H, dd, J_1 = 0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, H-2), 5.45 (1H, dd, J_1 = 0 Hz, J_2 = 10.0 Hz, H-6), 5.45 (1H, dd, J_1 = J_2 = 2.1 Hz, H-12), 3.62 (3H, s, COO*CH₃*), 2.87 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 13.7 Hz, H-18), 2.75 (1H, h, J = 6.8 Hz, H-4), 1.07 (3H, s, Me), 0.97 (3H, d, J = 6.9 Hz, Me), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.9 (Me), 18.1 (Me), 21.3 (Me), 21.8 (Me), 23.1, 24.1 y 27.9 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.6 (Me), 26.6 (C-4), 28.6, 32.3 y 34.0 (C-7, C-21 y C-22), 30.7 (C-20), 33.2 (Me), 39.4 y 44.7 (C-1 y C-19), 42.4 (C-14), 43.1 (C-18), 43.7 y 47.5 (C-8 y C-10), 44.1 (C-9), 47.5 (C-17), 51.6 (COO*CH₃*), 120.3 (C-2), 123.6 (C-12), 134.0 (C-6), 138.4 (C-3), 140.5 (C-5), 143.8 (C-13), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 473.3387 ($C_{31}H_{46}O_2Na$, calc. 473.3395). Y 110 mg de un dímero (30%).

III.9.2. APERTURA DE SULFATO 19 CON NaN_3

Se disuelven 250 mg (0.5 mmol) del sulfato **19** en 10 mL de DMF y se añade una disolución de 175 mg (2.7 mmol) de NaN_3 en 15 mL de DMF y 1.5 mL de H_2SO_4 al 20%. Se mantiene la reacción a reflujo durante 30 min y se procesa siguiendo el método general. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna permitió obtener 86 mg (40%) de **23**: sólido blanco, pf 95-97 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 42 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3371, 2949, 1125 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.28 (1H, dd, J_1 = J_2 = 3.4 Hz, H-12), 4.83 (1H, sa, H-23), 4.80 (1H, sa, H-23), 4.52 (1H, ddd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, J_3 = 12.6 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.84 (1H, dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 2.53 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 11.4 Hz, H-1), 2.12 (1H, dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 11.4 Hz, H-1), 1.79 (3H, s, 3H-24), 1.15 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.72 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 17.1 (Me), 17.3 (Me), 21.0 (C-6), 23.1, 25.6 y 27.8 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 25.1 (Me), 26.3 (Me), 30.8 (C-20), 32.4, 33.3 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 39.7 y 44.9 (C-8 y C-10), 41.7 (C-18), 42.0 (C-14), 45.8 y 51.6 (C-1 y C-19), 46.3 (C-9), 46.9 (C-17), 51.6 (COO*CH₃*), 53.4 (C-5), 57.4 (C-3), 77.4 (C-2), 111.2 (C-23), 122.3 (C-12), 144.4 (C-13), 146.5 (C-4), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3493 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

25 mg (10%) de **24**: sólido blanco, pf 72-73 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 21 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3396, 2948, 1726, 1163 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.98 (1H, s, HO_3SO-), 5.53 (1H, ddd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 11.9 Hz, H-2), 5.27 (1H, dd, J_1 = J_2 = 3.5Hz, H-12), 4.87 (1H, sa, H-23),

4.85 (1H, sa, H-23), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.84 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 13.6 Hz, H-18), 2.74 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 11.0 Hz, H-1a), 2.29 (1H, dd, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 11.8 Hz, H-1b), 1.78 (3H, s, 3H-24), 1.15 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.72 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.9 (Me), 17.3 (Me), 21.0 (C-6), 23.1, 25.4 y 27.9 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 24.9 (Me), 26.3 (Me), 30.8 (C-20), 32.4, 33.2 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.1 (Me), 39.7 y 44.8 (C-8 y C-10), 41.7 (C-18), 41.9 (C-14), 45.9 y 48.6 (C-1 y C-19), 46.3 (C-9), 46.9 (C-17), 51.7 (COO*CH₃*), 53.3 (C-5), 53.3 (C-3), 79.2 (C-2), 111.9 (C-23), 122.2 (C-12), 144.4 (C-13), 145.1 (C-4), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 571.3179 ($C_{31}H_{48}O_6SNa$, calc. 571.3172).

Y 34 mg (15%) de **25**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 50 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3318, 2933, 1723, 1159, 1125 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.28 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.5 Hz, H-12), 4.23 (1H, m, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.84 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 14.0 Hz, H-18), 1.29 (3H, s, Me), 1.19 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.73 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.8 (Me), 17.0 (Me), 22.2 (C-6), 23.1, 25.3 y 27.9 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.1 (Me), 26.2 (Me), 30.8 (C-20), 31.3 (Me), 32.4, 32.4 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 39.5 y 43.4 (C-8 y C-10), 41.7 (C-18), 41.8 (C-14), 45.8 y 49.6 (C-1 y C-19), 45.9 (C-9), 46.9 (C-17), 51.5 (C-5), 51.6 (COO*CH₃*), 60.3 (C-3), 73.1 (C-4), 74.4 (C-2), 122.4 (C-12), 144.2 (C-13), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 509.3608 ($C_{31}H_{50}O_4Na$, calc. 509.3607).

III.9.3. REDUCCIÓN DE SULFATO 19 CON $NaBH_4$

100 mg (0.2 mmol) del producto **19** se disuelven en 5 mL de DMF y se añaden 10 mg (0.3 mmol) de $NaBH_4$. Se mantiene la reacción a reflujo durante 1 h y se procesa según el método descrito. Tras purificar en columna se aíslan 39 mg (45%) de **23**, 25 mg (25%) de **24**, 4 mg (5%) de **26**: sólido amarillo, pf 84-86 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 66 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1725, 1162, 1038 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 6.30 (1H, s, H-1), 6.30 (1H, s, H-2), 5.33 (1H, dd, J_1 = J_2 = 3.6 Hz, H-12), 4.97 (1H, sa, H-23), 4.96 (1H, sa, H-23), 3.64 (3H, s, COO*CH₃*), 2.00 (3H, s, 3H-24), 1.03 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.9 (Me), 15.9 (Me), 21.5 (C-6), 23.2 (Me), 23.2, 27.4 y 28.5 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 25.7 (Me), 30.8 (C-20), 32.4, 34.0 y 35.6 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 39.6 (C-8), 41.5 (C-18), 41.7 (C-9), 42.1 (C-14), 45.8 (C-19), 47.0 (C-17), 51.7 (COO*CH₃*), 57.3 (C-10), 113.2 (C-23), 122.5 (C-12), 129.0 (C-2), 133.3 (C-4), 140.4 (C-5),

144.1 (C-13), 145.4 (C-1), 152.5 (C-3), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 471.3236 ($C_{31}H_{44}O_2Na$, calc. 471.3239).

8 mg (10%) de **27**: sólido blanco, pf 71-73 °C; $[\alpha]^{25}_D = 7$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2927, 1628, 1123 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.30 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 5.20 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.7$ Hz, H-2), 3.62 (3H, s, COO*CH*$_3$), 2.85 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, H-18), 1.19 (3H, s, Me), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.4 (Me), 18.3 (Me), 20.1 (C-6), 21.2 (Me), 21.7 (Me), 23.2, 25.9 y 28.0 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.4 (C-4), 28.4 (Me), 30.8 (C-20), 32.5, 33.3 y 34.0 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 40.4 (C-8), 41.9 (C-18), 42.3 (C-14), 44.3 (C-9), 45.8 y 46.2 (C-1 y C-19), 46.9 (C-10), 47.9 (C-17), 51.6 (COO*CH*$_3$), 57.6 (C-5), 119.4 (C-2), 122.6 (C-12), 144.6 (C-13), 153.2 (C-3), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 475.3555 ($C_{31}H_{48}O_2Na$, calc. 475.3552).

Y 8 mg (10%) de **28**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 107$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1726, 1161, 1125 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.67 (1H, dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, H-2), 5.30 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.5$ Hz, H-12), 4.97 (1H, sa, H-23), 4.83 (1H, sa, H-23), 3.61 (3H, s, COO*CH*$_3$), 2.85 (1H, dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 13.7$ Hz, H-18), 1.87 (3H, s, 3H-24), 1.19 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.8 (Me), 18.3 (Me), 21.1 (C-6), 22.4 (Me), 23.1, 25.8 y 28.0 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.4 (Me), 30.8 (C-20), 32.5, 33.3 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 33.2 (Me), 39.9 (C-8), 41.8 (C-18), 42.2 (C-14), 44.3 (C-9), 45.8 y 46.3 (C-1 y C-19), 46.9 (C-10), 48.3 (C-17), 51.6 (COO*CH*$_3$), 57.0 (C-5), 111.1 (C-23), 122.5 (C-12), 127.8 (C-2), 141.1 (C-4), 144.7 (C-13), 146.7 (C-3), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 473.3396 ($C_{31}H_{46}O_2Na$, calc. 473.3395).

III.9.4. REDUCCIÓN DE SULFATO 19 CON $NaBH_3CN$

Se disuelven 200 mg (0.4 mmol) de **19** en 7 mL de DMF, se añaden 40 mg (0.6 mmol) de $NaBH_3CN$ y se mantiene la reacción a 115 °C durante 2.5 h, transcurridas las cuales se sigue el procedimiento general anteriormente descrito y se cromatografía en columna, aislándose los mismos productos que en la reacción anterior y con idénticos rendimientos.

III.9.5. APERTURA REDUCTIVA DEL SULFATO CON $AlLiH_4$

150 mg (0.3 mmol) del producto **19** se disuelven en 3 mL de THF anhidro, se agrega 1 mL de $AlLiH_4$ disuelto en THF y se mantiene la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, al cabo de las cuales se procesa la reacción y se purifica en columna, obteniéndose 4 mg (3%) de producto de partida sin reaccionar, 84 mg (59%) de **29**: sólido blanco, pf 141-142 °C; $[\alpha]^{25}_D = 48$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3420, 2949, 1380, 1211 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.18 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 4.90 (1H, ddd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 11.2$ Hz, H-2), 4.28 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-3), 3.52 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-28a), 3.19 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-28b), 2.23 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, H-1), 1.16 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.00 (3H , s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.2 (Me), 17.0 (Me), 17.2 (Me), 17.8 (C-6), 21.9, 23.8 y 25.5 (C-11, C-15 y C-16), 23.6 (Me), 26.1 (Me), 28.1 (Me), 31.1, 33.2 y 34.1 (C-7, C-21 y C-22), 31.0 (C-20), 33.2 (Me), 37.0 (C-17), 38.4, 40.1 y 40.2 (C-4, C-8 y C-10), 41.0 y 46.4 (C-1 y C-19), 41.9 (C-14), 42.3 (C-18), 47.8 (C-9), 55.4 (C-5), 69.7 (C-28), 82.9 (C-2), 96.0 (C-3), 121.4 (C-12), 144.8 (C-13); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 543.3129 ($C_{30}H_{48}O_5SNa$, calc. 543.3120).

Y 48 mg (38%) de **30**: sólido blanco, pf 137-139 °C; $[\alpha]^{25}_D = 115$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3385, 2947, 1460, 1046 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.18 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 3.68 (1H, ddd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, $J_3 = 11.3$ Hz, H-2), 3.54 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28a) 3.19 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28b), 2.99 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-3), 1.15 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.92 (3H ,s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.8 (Me), 16.8 (Me), 16.9 (Me), 18.4 (C-6), 22.0, 23.6 y 25.6 (C-11, C-15 y C-16), 23.6 (Me), 26.0 (Me), 28.7 (Me), 31.0 (C-20), 31.1, 32.5 y 34.1 (C-7, C-21 y C-22), 33.3 (Me), 37.0 (C-17), 38.2, 39.3 y 39.9 (C-4, C-8 y C-10), 41.8 (C-14), 42.4 (C-18), 46.5 y 46.6 (C-1 y C-19), 47.6 (C-9), 55.3 (C-5), 69.0 (C-2), 69.8 (C-28), 84.0 (C-3), 122.2 (C-12), 144.3 (C-13); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 481.3656 ($C_{30}H_{50}O_3Na$, calc. 481.3658).

III.10. REACTIVIDAD DE EPÓXIDO 20

III.10.1. APERTURA REDUCTIVA DE 20 CON $NaBH_3CN$

Se disuelven 150 mg (0.3 mmol) de **20** en 9 mL de THF y se añaden 120 mg (1.9 mmol) de $NaBH_3CN$ y una disolución de 0.3 mL de CF_3COOH en 6 mL de THF, manteniéndose la

reacción en agitación 2.5 h a distintas temperaturas (0° C, t.a. y reflujo). Una vez dada la reacción por finalizada, se procesa según el método general anteriormente descrito y se separan los productos obtenidos por cromatografía en columna, aislándose distintas cantidades de **3** y **4** (véase Tabla II.8.1 del apartado "Resultados y Discusión").

III.10.2. REDUCCIÓN DE 20 CON $AlLiH_4$

150 mg (0.3 mmol) de **20** se disuelven en 4 mL de THF y se agrega 1 mL de disolución de $AlLiH_4$ en THF, manteniéndose la reacción en agitación a diferentes temperaturas (t.a. y reflujo) durante 1 h, tras la cual se siguió el procedimiento general y se columnó sobre gel de sílice para obtener distintas cantidades de **3**, **4**, **31** y **32** (Tabla II.8.1, apartado II.8.1 de "Resultados y Discusión"). Producto **31**: sólido blanco, pf 141-143 °C; $[\alpha]^{25}_D = 59$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3401, 2946, 1462, 1124 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.18 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.8$ Hz, H-12), 3.54 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-28a), 3.20 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28b), 3.21 (1H, dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, H-3), 1.15 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.6 (Me), 15.7 (Me), 16.8 (Me), 18.4 (C-6), 22.1, 23.6 y 25.6 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.3 (C-2), 28.2 (Me), 31.0 (C-20), 31.1 (C-7), 32.6 (C-22), 33.3 (Me), 34.2 (C-21), 37.0, 38.9 y 39.8 (C-4, C-8 y C-10), 37.0 (C-17), 38.7 y 46.5 (C-1 y C-19), 41.8 (C-14), 42.4 (C-18), 47.7 (C-9), 55.2 (C-5), 69.8 (C-28), 79.1 (C-3), 122.4 (C-12), 144.3 (C-13); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 465.3707 ($C_{30}H_{50}O_2Na$, calc. 465.3708).

Producto **32**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 98$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3417, 2948, 2867, 756 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.19 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 3.52 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, H-28a), 3.22 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 2.0$, $J_3 = 3.9$ Hz, H-2), 3.19 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-28b), 2.81 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3), 1.13 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.6 (Me), 16.9 (Me), 19.8 (C-6), 20.6 (Me), 22.1, 23.6 y 25.4 (C-11, C-15 y C-16), 23.7 (Me), 25.9 (Me), 30.4 (Me), 31.0 (C-20), 31.1, 32.1 y 34.2 (C-7, C-21 y C-22), 32.4 (C-17), 33.3 (Me), 36.8, 37.0 y 40.0 (C-4, C-8 y C-10), 38.6 y 46.5 (C-1 y C-19), 42.0 (C-14), 42.4 (C-18), 47.7 (C-9), 52.2 (C-2), 54.4 (C-5), 61.0 (C-3), 69.7 (C-28), 122.5 (C-12), 144.2 (C-13); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 463.3544 ($C_{30}H_{48}O_2Na$, calc. 463.3552).

III.10.3. TRATAMIENTO DE EPÓXIDO 20 CON PH_3P/I_2

Se añaden 100 mg (0.2 mmol) de **20** disueltos en 3 mL de CH_2Cl_2 a una mezcla formada por 51 mg (0.2 mmol) de I_2, 53 mg (0.2 mmol) de trifenilfosfina y 7 mL de CH_2Cl_2, manteniéndose la reacción en agitación a distintas temperaturas durante 30 min. A continuación se procesa la reacción según el método descrito y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los productos **33**, **34** y **35** en distintas proporciones según las condiciones (Ver Tabla II.8.2.a.1, apartado II.8.2 de "Resultados y Discusión"). Los datos espectroscópicos del producto **33** se encuentran en la publicación que se indica en la referencia 32 de esta Memoria.

Producto **34**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 22$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3424, 2946, 1722, 1162, 756 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.26 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 4.57 (1H, ddd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, $J_3 = 12.8$ Hz, H-2), 3.60 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.32 (1H, dd, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 10.7$ Hz, H-3), 2.84 (1H, dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, H-18), 2.41 (1H, dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, H-1), 1.11 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me), 0.69 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.6 (Me), 16.2 (Me), 16.9 (Me), 18.4 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 27.7 (C-15), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 29.3 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.5 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 39.4, 40.6 y 41.5 (C-4, C-8 y C-10), 41.3 (C-18), 41.8 (C-14), 41.8 (C-2), 45.9 (C-19), 46.8 (C-17), 47.4 (C-9), 51.7 (COO*CH*$_3$), 52.8 (C-1), 55.5 (C-5), 83.6 (C-3), 122.0 (C-12), 144.0 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 619.2628 ($C_{31}H_{49}O_3INa$, calc. 619.2624).

Producto **35**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 66$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3402, 2943, 1723, 1124 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.29 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 4.73 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-3), 4.01 (1H, ddd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 10.5$ Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH*$_3$), 2.85 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 14.4$ Hz, H-18), 1.14 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.03 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.5 (Me), 16.5 (Me), 20.4 (Me), 21.6 (C-6), 23.2 (C-16), 23.4 (C-11), 23.7 (Me), 24.2 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.4 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 34.0 (C-21), 37.5, 38.3 y 39.6 (C-4, C-8 y C-10), 41.5 (C-18), 41.9 (C-14), 45.9 (C-19), 46.9 (C-17), 47.3 (C-1), 48.2 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 51.6 (C-5), 64.9 (C-3), 69.2 (C-2), 122.4 (C-12), 143.8 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 619.2623 ($C_{31}H_{49}O_3INa$, calc. 619.2624).

III.10.4. DESOXIGENACIÓN VÍA XANTATO

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de oleanato de metilo (**3**) en 5 mL de DMF seca y se añaden 2 mL (2.6 mmol) de *sec*-BuLi, manteniéndose la reacción 8 h a reflujo, al cabo de las cuales se agregan 2 mL (33 mmol) de S_2C. Tras 30 min, se adiciona 1 mL (16 mmol) de MeI y se deja 2 h a reflujo. Seguidamente se procesa la reacción según el método general y se purifica por cromatografía en columna, aislándose 95 mg (80%) del producto **36**: sólido amarillo; pf 202-204 °C; $[\alpha]^{25}_D = 48$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2922, 1724, 1233, 1058 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.31 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 10.8 Hz, H-3), 5.26 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.6 Hz, H-12), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.84 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 13.6 Hz, H-18), 2.53 (3H, s, CSS*CH₃*), 1.11 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.4 (Me), 16.9 (Me), 17.5 (Me), 18.2 (C-6), 18.7 (CS*CH₃*), 22.6 (C-2), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 28.1 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.6 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 37.0 (C-4), 38.0 (C-1), 38.7 (C-10), 39.3 (C-8), 41.3 (C-18), 41.7 (C-14), 45.9 (C-19), 46.8 (C-17), 47.6 (C-9), 51.6 (COO*CH₃*), 55.4 (C-5), 91.4 (C-3), 122.3 (C-12), 143.9 (C-13), 178.4 (C-28), 215.8 (CS); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 583.3258 ($C_{33}H_{52}O_3S_2Na$, calc. 583.3255).

A continuación, se disuelven 95 mg (0.2 mmol) del xantato **36** en 5 mL de dioxano, se añaden 0.15 mL (1 mmol) de NEt_3 y 0.1 mL (0.9 mmol) de H_3PO_2 y se coloca la reacción a reflujo, añadiéndose poco a poco una disolución de 15 mg de AIBN en 3 mL de dioxano. Transcurridas 3 h, se sigue el procedimiento general ya descrito y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 62 mg (80%) del producto desoxigenado **5**.

III.10.5. DESOXIGENACIÓN DE EPÓXIDO 20 CON WCl_6/n-BuLi

Se disuelven 160 mg (0.4 mmol) de WCl_6 en 5 mL de THF, se introduce el matraz en un baño a –70 °C y se adicionan 0.08 mL de n-BuLi (0.8 mmol). Seguidamente se permite que la mezcla alcance la t.a. y se añaden 100 mg (0.2 mmol) de **20** disueltos en 5 mL de THF, manteniéndose la reacción en agitación durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se procesa y se purifica en columna con gel de sílice, obteniéndose 8 mg (8%) de **33** y 50 mg (46%) de **37**: sólido amarillo, pf 185-187 °C; $[\alpha]^{25}_D = 50$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3404, 2947, 1724, 1125 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.27 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.6 Hz, H-12), 4.12 (1H, ddd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 12.2 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 3.17 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-3), 2.85 (1H,

dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 13.8 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.70 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.1 (Me), 16.6 (Me), 16.9 (Me), 18.3 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 29.0 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.5 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 39.4, 39.5 y 40.4 (C-4, C-8 y C-10), 41.3 (C-18), 41.8 (C-14), 45.9 y 48.9 (C-1 y C-19), 46.8 (C-17), 47.5 (C-9), 51.6 (COO*CH₃*), 55.3 (C-5), 64.1 (C-2), 82.9 (C-3), 122.0 (C-12), 144.0 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 527.3269 ($C_{31}H_{49}O_3ClNa$, calc. 527.3268).

III.10.6. TRATAMIENTO DE EPÓXIDO 20 CON NaCl

Se disuelven 50 mg (0.1 mmol) del producto **20** en 10 mL de THF y ácido sulfúrico diluido y se añaden 25 mg (0.4 mmol) de NaCl. La disolución resultante se mantiene a reflujo durante una hora, al cabo de la cual se procesa la reacción de acuerdo con el método descrito y se purifica en columna cromatográfica, aislándose 48 mg (89%) de **37** y 6 mg (10%) de **38**: sólido blanco, pf 151-153 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 74 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3395, 2925, 1112 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.29 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.9 Hz, H-12), 4.22 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-3), 3.86 (1H, ddd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 10.6 Hz, J_3 = 12.4 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.85 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.04 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.5 (Me), 20.5 (Me), 20.6 (C-6), 23.1 (C-16), 23.4 (C-11), 23.4 (Me), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.2 (Me), 27.7 (C-15), 30.8 (C-20), 32.1 y 32.4 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 34.0 (C-21), 37.0, 38.5 y 39.5 (C-4, C-8 y C-10), 41.5 (C-18), 41.9 (C-14), 45.9 y 46.9 (C-1 y C-19), 46.9 (C-17), 48.3 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 52.0 (C-5), 68.8 (C-3), 76.5 (C-2), 122.4 (C-12), 143.8 (C-13), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 527.3270 ($C_{31}H_{49}O_3ClNa$, calc. 527.3270).

III.10.7. TRATAMIENTO DE EPÓXIDO 20 CON KBr

A una disolución de 50 mg de **20** (0.1 mmol) en 10 mL de THF y H_2SO_4 (dil) se añaden 50 mg (0.4 mmol) de BrK y se mantiene a reflujo una hora, transcurrida la cual se procesa según el procedimiento descrito anteriormente. Por separación en columna cromatográfica se aíslan 50 mg (85%) de **39**: sólido blanco, pf 170-172 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 23 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3356, 2931, 1609, 1117 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.26 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.6 Hz, H-12), 4.35 (1H, ddd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 12.4 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 3.27 (1H, dd, J_1 = 2.0

Hz, J_2 = 10.4 Hz, H-3), 2.85 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.70 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.9 (Me), 16.4 (Me), 16.9 (Me), 18.3 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 29.1 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.5 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 39.4, 40.5 y 40.8 (C-4, C-8 y C-10), 41.3 (C-18), 41.8 (C-14), 45.9 y 50.1 (C-1 y C-19), 46.8 (C-17), 47.5 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 55.4 (C-5), 59.7 (C-2), 82.8 (C-3), 122.0 (C-12), 144.0 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 571.2757 ($C_{31}H_{49}O_3BrNa$, calc. 571.2763).

Y 9 mg (15%) de **40**: sólido blanco, pf 72-74 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 74 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3462, 2947, 1723, 1033 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.29 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.6 Hz, H-12), 4.49 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-3), 3.97 (1H, ddd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 10.9 Hz, J_3 = 12.3 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COO*CH*$_3$), 2.85 (1H, dd, J_1=3.9 Hz, J_2=13.7 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.05 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.5 (Me), 20.5 (Me), 21.0 (C-6), 23.1 y 23.4 (C-16 y C-11), 23.7 (Me), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 29.8 (Me), 30.8 (C-20), 32.2 y 32.4 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 34.0 (C-21), 37.1, 38.5 y 39.5 (C-4, C-8 y C-10), 41.5 (C-18), 41.9 (C-14), 45.9 y 47.3 (C-1 y C-19), 46.8 (C-17), 48.3 (C-9), 51.6 (COO*CH*$_3$), 52.3 (C-5), 68.7 (C-3), 75.8 (C-2), 122.4 (C-12), 143.8 (C-13), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 571.2762 ($C_{31}H_{49}O_3BrNa$, calc. 571.2763).

III.10.8. ACETOLISIS DEL EPÓXIDO 20

Se tratan 100 mg de **20** (0.2 mmol) con 4 mL de una disolución de AcOK/AcOH (0.5N) durante 3 h a reflujo, al cabo de las cuales se sigue el procedimiento general y se separan en columna los productos obtenidos. De esta forma se aíslan 15 mg (15%) de **20**, 51 mg (45%) de **10** y 45 mg (40%) de **11**.

III.10.9. TRATAMIENTO DE EPÓXIDO 20 CON TFA/DMF

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de **20** en 10 mL de DMF, se añaden 0.2 mL de ácido trifluoroacético y se mantiene la reacción a reflujo durante 2 horas. A continuación se procesa siguiendo el procedimiento general y se purifica por cromatografía en columna, aislándose 31 mg (30%) de **4** , 38 mg (35%) de **41**: sólido blanco, pf 110-112 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 15 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1724, 1175 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.1 (1H, s, *H*COO-), 5.26 (1H, dd, J_1 =

J_2 = 3.6 Hz, H-12), 5.03 (1H, ddd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 10.9 Hz, H-2), 3.61 (3H, s, COOCH_3), 3.23 (1H, d, J = 10.6 Hz, H-3), 2.85 (1H, dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 13.8 Hz, H-18), 1.11 (3H, s, Me), 1.05 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (Me), 16.7 (Me), 16.9 (Me), 18.3 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 27.7 (C-15), 28.6 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.5 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 38.5, 39.4 y 39.8 (C-4, C-8 y C-10), 41.3 (C-18), 41.7 (C-14), 43.6 y 45.9 (C-1 y C-19), 46.7 (C-17), 47.6 (C-9), 51.7 (COOCH_3), 55.2 (C-5), 73.5 (C-3), 80.5 (C-2), 122.0 (C-12), 144.0 (C-13), 161.5 (HCOO-), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 537.3555 ($C_{32}H_{50}O_5Na$, calc. 537.3556).

Y 38 mg (35%) de **42**: sólido blanco, pf 211-213 °C; IR ($CHCl_3$): ν 3415, 2947, 1725, 1162 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.26 (1H, s, *H*COO-), 5.28 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.7 Hz, H-12), 4.53 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-3), 3.84 (1H, m, H-2), 3.61 (3H, s, COOCH_3), 2.85 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.6 (Me), 16.9 (Me), 17.7 (Me), 18.4 (C-6), 23.1 (C-16), 23.5 (C-11), 27.7 (C-15), 23.7 (Me), 26.0 (Me), 28.5 (Me), 30.8 (C-20), 32.4 y 32.5 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 38.3, 39.2 y 39.4 (C-4, C-8 y C-10), 41.3 (C-18), 41.7 (C-14), 45.9 y 47.5 (C-1 y C-19), 46.8 (C-17), 47.6 (C-9), 51.6 (COOCH_3), 55.2 (C-5), 67.2 (C-2), 85.3 (C-3), 122.1 (C-12), 144.0 (C-13), 162.2 (H*C*OO-), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 537.3555 ($C_{32}H_{50}O_5Na$, calc. 537.3556).

III.11. SEMISÍNTESIS DE UN SINTÓN DE LOS ANILLOS A Y B DE FINASTERIDE

III.11.1. REACCIÓN DE DESOXIGENACIÓN DE 3 CON PCL_5

Se disuelven 870 mg (1.8 mmol) de éster oleanólico (**3**) en 50 mL de C_2Cl_4, se agregan 1125 mg (5.4 mmol) de pentacloruro de fósforo y se mantiene en agitación a –15 °C durante 25 min. Seguidamente se procesa la reacción según el procedimiento descrito y se separan los productos mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice con un 10% de $AgNO_3$. De esta forma se aíslan 122 mg (15%) de **43** y 670 mg (80%) de **44**. Los datos espectroscópicos de estos productos pueden ser consultados en el artículo indicado en la referencia 32 de esta Memoria.

III.11.2. OBTENCIÓN DE LA 3-CETONA DERIVADA 45

Se disuelven 220 mg (0.5 mmol) del producto **44** en 15 mL de CH_2Cl_2 y 1.5 mL de piridina y se introduce el matraz en un baño con agitación a –72 °C. A continuación se pasa una corriente de ozono de caudal inferior a 0.1 L/min (50% O_2- 50% O_3) durante 20 min, al cabo de los cuales se agregan 1.5 mL de Me_2S como reductor. La reacción se mantiene 3 h en agitación mientras que alcanza la temperatura ambiente, evaporándose finalmente el disolvente a vacío y purificando en columna. Se obtienen así 146 mg (70%) de **45**: sólido blanco, pf 129-131°C; $[\alpha]^{25}_D$ = 12 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1739, 1161, 755 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.32 (1H, dd, J= 3.4 Hz, H-12), 3.61 (3H, s, COOCH_3), 2.87 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 14.0 Hz, H-18), 1.16 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.79 (3H, s, Me), 0.77 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.6 (Me), 16.8 (C-6), 17.1 ((Me), 23.1 (C-16), 23.7 (Me), 24.6 (C-11), 26.3 (Me), 28.0 (C-15), 30.8 (C-20), 31.6 y 32.4 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 34.7 y 36.6 (C-1 y C-2), 40.4 y 41.4 (C-8 y C-10), 41.8 (C-18), 42.1 (C-17), 45.9 C-19), 46.2 (C-9), 46.8 (C-14), 51.7 (COOCH_3), 61.8 (C-5), 121.9 (C-12), 144.7 (C-13), 178.3 (C-28), 216.8 (C-3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 449.3029 ($C_{28}H_{42}O_3Na$, calc. 449.3032).

III.11.3. FORMACIÓN DE LA OXIMA 46

Se disuelven 45 mg (0.1 mmol) de la cetona **45** en 2 mL de piridina y se añaden 14 mg (0.2 mmol) de hidrocloruro de hidroxilamina, manteniéndose la reacción en agitación a 50 °C durante 30 min. Transcurrido este tiempo se sigue el método general descrito y se purifica en columna cromatográfica, aislándose 45 mg (97%) de **46**: sólido blanco, pf 131-133°C; $[\alpha]^{25}_D$ = 74 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3292, 2948, 1725, 1162, 756 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.29 (1H, dd, J= 3.5 Hz, H-12), 3.61 (3H, s, COOCH_3), 2.86 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 1.15 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.77 (3H, s, Me), 0.73 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.1 (Me), 17.3 (Me), 18.4 (C-6), 23.1 (C-16), 23.7 (Me), 24.5 (C-11), 25.3 (C-15), 26.3 (Me), 28.0 (C-1), 30.8 (C-20), 31.6 y 32.4 (C-7 y C-22), 33.2 (Me), 33.9 (C-21), 37.9 (C-2), 40.3 y 42.0 (C-8 y C-10), 41.8 (C-18), 43.2 (C-17), 45.3 (C-9), 45.8 (C-19), 46.8 (C-14), 51.6 (COOCH_3), 55.0 (C-5), 122.1 (C-12), 144.7 (C-13), 166.1 (C-3), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 464.3143 ($C_{28}H_{43}O_3NNa$, calc. 464.3141).

III.11.4. REAGRUPAMIENTO DE BECKMANN DE LA OXIMA 46 CON PCl_5

25 mg (0.06 mmol) de la oxima **46** se disuelven en 3 mL de éter dietílico y se añaden 50 mg (0.24 mmol) de PCl_5. Esta suspensión se mantiene a temperatura ambiente 15 min, transcurridos los cuales se procesa la reacción y se purifica en columna, obteniéndose 18 mg (72%) de **47**: sólido blanco, pf 134-136°C; $[\alpha]^{25}_D = 72$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1726, 1666, 754 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.69 (1H, sa, N*H*), 5.31 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, H-12), 3.62 (3H, s, COOCH_3), 2.98 (1H, dd, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, H-5), 2.87 (1H, dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, H-18), 1.13 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 11.8 (Me), 17.2 (Me), 23.1 (C-6), 23.7 (Me), 23.8 (C-16), 24.6 (C-11), 26.1 (Me), 27.7 (C-15), 28.5 y 29.9 (C-1 y C-2), 30.8 (C-20), 32.4, 33.9 y 35.1 (C-7, C-21 y C-22), 36.3 y 39.8 (C-8 y C-10), 41.6 (C-18), 42.0 (C-17), 42.6 (C-9), 45.9 (C-19), 46.8 (C-14), 51.7 (COOCH_3), 61.0 (C-5), 122.0 (C-12), 144.3 (C-13), 172.5 (C-3), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 464.3144 ($C_{28}H_{43}O_3NNa$, calc. 464.3141).

III.12. PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO OLEANÓLICO MODIFICADOS EN EL ANILLO C

III.12.1. OZONOLISIS DE ÁCIDO OLEANÓLICO

Se disuelven 1.5 g (3.3 mmol) de ácido oleanólico (**1**) en la mínima cantidad de la mezcla de disolventes $CHCl_3$:MeOH, se enfría a –78 °C y se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min (90% O_3) durante 30 min, al cabo de los cuales se desplaza el ozono sobrante con argon y se mantiene la reacción 2 h en agitación a –78 °C y otras 2 horas hasta que alcanza la temperatura ambiente. Finalmente se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna, aislándose 1.085 g (70%) del producto **48**: sólido blanco, pf 247-249 °C; $[\alpha]^{25}_D = 26$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3472, 2949, 1751 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 3.87 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 2.9$ Hz, H-12), 3.21 (1H, dd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, H-3), 1.29 (3H, s, 3H-27), 1.13 (3H, s, 3H-26), 0.98 (3H, s, 3H-23), 0.97 (3H, s, 3H-29), 0.88 (3H, s, 3H-30), 0.86 (3H, s, 3H-25), 0.76 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.4 (C-24), 16.4 (C-25), 17.8 (C-6), 18.6 y 18.7 (C-26 y C-27), 21.3 (C-16), 24.0 (C-30), 27.3, 27.5, 28.1 y 28.8 (C-2, C-11, C-15 y C-22), 28.1 (C-23), 31.6 (C-20), 33.3 (C-29),

34.0 y 34.2 (C-7 y C-21), 36.5 (C-10), 38.9 (C-1), 39.0 (C-4), 39.5 (C-19), 42.1 (C-14), 42.4 (C-8), 44.6 (C-9), 44.8 (C-17), 51.2 (C-18), 55.2 (C-5), 76.4 (C-12), 78.9 (C-3), 90.7 (C-13), 180.0 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 495.3454 ($C_{30}H_{48}O_4Na$, calc. 495.3450).

III.12.2. ACETILACIÓN CONTROLADA DE LA LACTONA 48

Se disuelven 650 mg (1.4 mmol) del producto **48** en 20 mL de piridina y se añaden 10 mL de anhídrido acético, manteniéndose la reacción en agitación y baño de hielo-agua durante 3 h, transcurridas las cuales se procesa según el método descrito y se separan los compuestos obtenidos mediante cromatografía en columna, aislándose 65 mg (10%) de **48**, 495 mg (70%) de **49**: sólido blanco, pf 261-263 °C; $[\alpha]^{25}_D = 37$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3487, 2928, 2360, 1739, 1247 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4.48 (1H, dd, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 9.7$ Hz, H-3), 3.87 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-12), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 1.29 (3H, s, Me), 1.13 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.5 (C-24), 16.5 (C-25), 17.7 (C-6), 18.6 y 18.7 (C-26 y C-27), 21.3 (C-16), 21.4 (CO*CH₃*), 23.6 (C-11), 24.0 (C-30), 27.6, 28.1 y 28.9 (C-2, C-15 y C-22), 28.0 (C-23), 31.6 (C-20), 33.3 (C-29), 34.0 y 34.2 (C-7 y C-21), 36.4 (C-10), 37.9 (C-4), 38.6 y 39.4 (C-1 y C-19), 42.1 (C-14), 42.4 (C-8), 44.6 (C-9), 44.8 (C-17), 51.2 (C-18), 55.4 (C-5), 76.3 (C-12), 80.9 (C-3), 90.7 (C-13), 171.2 (*CO*CH_3), 180.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 537.3557 ($C_{32}H_{50}O_5Na$, calc. 537.3556).

Y 150 mg (20%) de **50**: sólido blanco, pf 241-243 °C; $[\alpha]^{25}_D = 57$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2928, 2360, 1776, 1743, 1246 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 5.01 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 2.9$ Hz, H-12), 4.47 (1H, dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, H-3), 2.09 (3H, s, CO*CH₃*), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 1.26 (3H, s, Me), 1.15 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.3 y 16.5 (C-24 y C-25), 17.7 (C-6), 18.4 y 18.6 (C-26 y C-27), 21.1 (C-16), 21.4 (CO*CH₃*), 21.5 (CO*CH₃*), 23.6 (C-2), 23.9 (C-30), 25.2 (C-15), 27.4 y 27.9 (C-11 y C-22), 28.0 (C-23), 31.6 (C-20), 33.4 (C-29), 33.9 (C-7), 33.9 (C-21), 36.4 (C-10), 37.9 (C-4), 38.5 (C-1), 39.5 (C-19), 42.2 (C-14), 42.3 (C-8), 44.6 (C-17), 45.4 (C-9), 50.3 (C-18), 55.4 (C-5), 76.8 (C-12), 80.7 (C-3), 89.5 (C-13), 169.4 (*CO*CH_3), 171.2 (*CO*CH_3), 179.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 579.3664 ($C_{34}H_{52}O_6Na$, calc. 579.3662).

III.12.3. OXIDACIÓN CON REACTIVO DE JONES DEL MONOACETATO 49

Se disuelven 450 mg (0.9 mmol) del producto **49** en la mínima cantidad de acetona, se coloca la reacción en una baño de hielo-agua y se añade reactivo de Jones gota a gota hasta persistencia del color anaranjado. Una vez finalizada la reacción, se sigue el procedimiento habitual y se purifica en columna cromatográfica, obteniéndose 425 mg (95%) del compuesto **51**: sólido blanco, pf 287-289 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 8 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2951, 1780, 1727, 1247 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4.46 (1H, dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 10.8 Hz, H-3), 2.69 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 14.3 Hz, H-11a), 2.52 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 8.2 Hz, H-18), 2.35 (1H, dd, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-11b), 2.03 (3H, s, CO*CH₃*), 1.30 (3H, s, 3H-25), 0.96 (3H, s, 3H-29), 0.94 (3H, s, 3H-26), 0.94 (3H, s, 3H-27), 0.92 (3H, s, 3H-23), 0.85 (3H, s, 3H-30), 0.85 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.9 y 18.2 (C-26 y C-27), 16.4 (C-24), 17.5 (C-6), 18.6 (C-25), 20.7 (C-16), 21.3 (CO*CH₃*), 23.4 (C-2), 23.8 (C-30), 25.9 (C-15), 27.3 (C-22), 27.9 (C-23), 32.9 (C-1), 33.2 (C-29), 34.2 (C-7), 37.2 y 37.9 (C-4 y C-10), 37.3 y 37.4 (C-11 y C-21), 38.1 (C-19), 42.5 (C-8), 43.7 (C-14), 44.0 (C-18), 44.0 (C-17), 51.0 (C-9), 55.0 (C-5), 80.3 (C-3), 91.0 (C-13), 171.0 (*CO*CH_3), 178.5 (C-28), 206.0 (C-12); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 535.3391 ($C_{32}H_{48}O_5Na$, calc. 535.3399).

III.12.4. BROMACIÓN DE LA CETONA 51

Se disuelven 405 mg (0.8 mmol) del producto **51** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 4 mL de una disolución de Br_2 en CCl_4 0.1 M. La reacción se mantiene en agitación durante 5 h a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se procesa según el método general descrito anteriormente y se purifica en columna, aislándose 374 mg (80%) de **52**: sólido blanco, pf 252-254 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 4 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1780, 1719, 1247 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4.47 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 11.1 Hz, H-3), 4.32 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-11), 2.67 (1H, dd, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 13.7 Hz, H-18), 2.03 (3H, s, CO*CH₃*), 1.46 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.3 (Me), 16.7 (Me), 17.3 (C-6), 19.4 (Me), 20.3 (Me) , 21.3 (CO*CH₃*), 21.5 (C-16), 23.4 (C-2), 23.5 (C-30), 26.5 y 26.8 (C-15 y C-22), 27.8 (C-23), 31.5 (C-1), 31.7 (C-20), 33.3 (C-29), 34.3 (C-7), 37.1 (C-21), 38.0 (C-4), 39.0 (C-19), 39.1 (C-10), 41.7 y 42.2 (C-8 y C-14), 44.6 (C-

17), 46.1 y 48.4 (C-9 y C-18), 55.1 (C-5), 57.4 (C-11), 80.1 (C-3), 90.6 (C-13), 171.0 (*CO*CH_3), 177.7 (C-28), 200.3 (C-12); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 613.2510 ($C_{32}H_{47}O_5BrNa$, calc. 613.2505).

III.12.5. DESHIDROHALOGENACIÓN DE LA BROMOCETONA 52

Se disuelven 318 mg (0.5 mmol) del producto **52** en 10 mL de DMF anhidra y se añaden 116 mg (1.3 mmol) de LiBr y 155 mg (2.1 mmol) de Li_2CO_3. Tras 3 h de reacción a reflujo se procesa según el método descrito y se purifica en columna, aislándose 95 mg (30%) de **52** y 166 mg (60%) de **53**: sólido blanco, pf 274-276 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 74 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2951, 1778, 1735, 1667, 1246 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5.97 (1H, s, H-11), 4.47 (1H, dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 11.3 Hz, H-3), 2.94 (1H, dd, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 13.5 Hz, H-18), 2.06 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.44 (3H, s, Me), 1.27 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.7 (Me), 17.2 (C-6), 20.3 (C-16), 21.3 (CO*CH*$_3$), 23.1 (Me) , 23.9 (C-2), 23.9 (Me), 24.5 (Me), 25.9 (C-15), 27.2 (C-22), 28.1 (Me), 30.1 (Me), 31.7 (C-20), 33.2 (C-29), 34.0 y 34.1 (C-1 y C-7), 36.1 y 36.7 (C-19 y C-21), 38.3 (C-4), 40.3 (C-10), 41.7 (C-8), 43.6 (C-14), 44.0 (C-18), 46.0 (C-17), 50.4 (C-5), 79.6 (C-3), 87.9 (C-13), 121.8 (C-11), 171.0 (*CO*CH_3), 178.8 (C-28), 183.6 (C-9), 192.4 (C-12); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 533.3249 ($C_{32}H_{46}O_5Na$, calc. 533.3243).

II.12.6. REDUCCIÓN DE LA CETONA α,β-INSATURADA 53

Se disuelven 140 mg (0.3 mmol) del producto **53** en 3 mL de THF y se añade 1 mL de disolución de $AlLiH_4$ en THF, manteniéndose la reacción 1.5 h a reflujo. A continuación se procesa según el método general descrito anteriormente y se purifica en columna, obteniéndose 124 mg (95%) del compuesto **54**: sólido blanco, pf 233-235 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 23 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3371, 2938 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5.25 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-11), 4.24 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-12), 3.93 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H-28a), 3.42 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H-28b), 3.17 (1H, dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 11.3 Hz, H-3), 1.42 (3H, s, Me), 1.17 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.5 (Me), 18.0 (C-6), 22.3 (Me), 24.1 (Me), 24.4 (Me) , 25.5 (Me), 26.1 (C-15), 26.1 (C-16), 27.9 (C-2), 28.1 (Me), 31.2 (C-20), 32.7 (C-29), 33.2, 34.0 y 34.3 (C-22, C-21 y C-7), 36.7 y 39.4 (C-4 y C-10), 38.2 (C-1), 39.8 (C-18), 39.9 (C-8), 40.1 (C-19), 44.1 (C-14), 44.5 (C-17), 53.2 (C-5), 68.5 (C-12),

70.6 (C-28), 77.8 (C-13), 78.5 (C-3), 119.2 (C-11), 154.8 (C-9); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 497.3600 ($C_{30}H_{50}O_4Na$, calc. 497.3607).

III.13. REDUCCIÓN DE ÁCIDO OLEANÓLICO Y TRATAMIENTO CON NBS

III.13.1. REDUCCIÓN CON $AlLiH_4$ DE ÁCIDO OLEANÓLICO

Se disuelven 500 mg (1.1 mmol) de ácido oleanólico (**1**) en 20 mL de THF y se añaden 8 mL de una disolución de $AlLiH_4$ en THF, manteniéndose la reacción 3.5 h a reflujo, tras las cuales se sigue el procedimiento habitual y se purifica en columna el bruto obtenido, aislándose 478 mg (95%) del producto **30**.

III.13.2. BROMACIÓN CON NBS DEL PRODUCTO 30 (ERITRODIOL)

Se disuelven 228 mg (0.5 mmol) del compuesto **30** en 15 mL de CCl_4 y se agregan 90 mg (0.5 mmol) de NBS y trazas de AIBN, llevándose a cabo la reacción en 1 h a temperatura ambiente. De esta forma se obtienen 113 mg (50%) de producto de partida y 130 mg (50%) de **55**: sólido blanco, pf 124-126 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 78 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3422, 2927 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.24 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 3.0 Hz, H-12), 3.73 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-28a), 3.28 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-28b), 3.24 (1H, dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 11.2 Hz, H-3), 1.30 (3H, s, Me), 1.25 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.76 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (Me), 17.1 (Me), 17.8 (C-6), 19.3 (Me), 21.8 (Me), 23.7 (Me), 25.0 (C-16), 27.3 (C-2), 28.1 (C-23), 29.2 (C-15), 31.1 (C-7), 31.1 (C-11), 32.0 (C-20), 33.7 (C-29), 34.3 (C-21), 35.0 (C-22), 36.7 (C-4), 38.4 (C-1), 39.0 (C-10), 40.2 (C-19), 42.7 y 43.0 (C-8 y C-17), 45.7 (C-14), 46.0 (C-9), 53.2 (C-18), 55.3 (C-5), 60.6 (C-12), 77.5 (C-28), 78.9 (C-3), 87.5 (C-13); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 543.2812 ($C_{30}H_{49}O_2Na$, calc. 543.2814).

III.13.3. ACETILACIÓN DE ERITRODIOL

Se disuelven 138 mg (0.3 mmol) de eritrodiol (**30**) en 6 mL de piridina y se adicionan 3 mL de anhídrido acético, manteniéndose la mezcla 1.5 h a reflujo. A continuación se sigue el método general para procesar la reacción y se separan los productos por cromatografía en columna, aislándose 111 mg (70%) de 56: sólido blanco, pf 168-170 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 56 (c 1,

$CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1737, 1245 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.18 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 3.6$ Hz, H-12), 4.48 (1H, dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, H-3), 4.01 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28a), 3.68 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28b) 2.03 (3H, s, COO*CH₃*), 2.03 (3H, s, COO*CH₃*), 1.14 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.6 (C-26), 16.7 (C-24), 16.7 (C-25), 18.3 (C-6), 21.0 (CO*CH₃*), 21.4 (CO*CH₃*), 21.4 (C-30), 22.3 (C-16), 23.6 (C-2), 23.6 (C-11), 25.6 (C-15), 26.0 (C-27), 28.1 (C-23), 30.9 (C-20), 31.4 (C-22), 32.5 (C-7), 33.2 (C-29), 34.0 (C-21), 35.8, 36.9, 37.8 y 39.8 (C-4, C-8, C-10 y C-17), 38.3 (C-1), 41.7 (C-14), 42.6 (C-18), 46.3 (C-19), 47.6 (C-9), 55.3 (C-5), 70.8 (C-28), 80.9 (C-3), 122.9 (C-12), 143.7 (C-13), 171.1 (*CO*CH_3), 171.4 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 549.3913 ($C_{34}H_{54}O_4Na$, calc. 549.3920).

Y 29 mg (20%) de **57**: sólido blanco, pf 205-207 °C; $[\alpha]^{25}_D = 74$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2925, 1737, 1244 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.83 (1H, dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, H-12), 5.36 (1H, dd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, H-11), 4.47 (1H, dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, H-3), 3.69 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-28a), 3.25 (1H, dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, H-28b) 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 1.07 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.1 (Me), 17.6 (C-6), 18.0 (Me), 19.4 (Me), 19.5 (Me), 21.4 (CO*CH₃*), 23.5 (C-16), 23.6 (Me), 25.3 y 25.7 (C-2 y C-15), 27.8 (C-27), 30.9 (C-7), 31.3 (C-21), 31.7 (C-20), 33.7 (C-29), 34.9 (C-22), 36.4, 37.9, 41.6, 41.6, 43.8 (C-4, C-8, C-10, C-14 y C-17), 37.1 y 38.0 (C-1 y C-19), 51.1 (C-9), 53.2 (C-18), 54.9 (C-5), 77.0 (C-28), 80.9 (C-3), 84.8 (C-13), 131.0 y 132.1 (C-11 y C-12), 171.1 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 505.3669 ($C_{32}H_{50}O_3Na$, calc. 505.3658).

III.13.4. TRATAMIENTO CON NBS DE DIACETIL ERITRODIOL (56)

81 mg (0.15 mmol) del producto **56** se disuelven en 8 mL de CCl_4 y se añaden 27 mg (0.15 mmol) de NBS y trazas de AIBN. La reacción se mantiene 1 h a temperatura ambiente, tras la cual se procesa según el método general descrito y se separan los productos por cromatografía en columna, aislándose 32 mg (40%) de **58**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 210$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1738, 1244 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.55 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-11), 5.49 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-12), 4.50 (1H, dd, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, H-3), 4.06 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-28a), 3.76 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-28b) 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 1.19 (3H, s, 3H-25), 1.11 (3H, s, 3H-26), 0.99 (3H, s, 3H-27), 0.89 (3H, s, 3H-23), 0.89 (3H, s, 3H-30), 0.88 (3H, s, 3H-24), 0.86 (3H, s, 3H-29); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.8 (C-24), 18.2 (C-6), 20.0 (C-27), 20.9

(CO*CH₃*), 21.1 (CO*CH₃*), 21.4 (C-26), 22.7 (C-16), 23.6 (C-30), 24.3 (C-2), 25.1 (C-15), 25.3 (C-25), 28.2 (C-23), 31.0 (C-20), 31.4 (C-22), 32.0 (C-7), 33.1 (C-29), 33.9 (C-21), 35.6 (C-17), 36.9 (C-1), 37.9 (C-4), 38.7 (C-10), 40.7 (C-14), 40.9 (C-18), 42.7 (C-8), 46.4 (C-19), 51.2 (C-5), 71.1 (C-28), 80.6 (C-3), 115.9 (C-11), 121.5 (C-12), 145.2 (C-13), 154.5 (C-9), 171.1 (*CO*CH_3), 171.4 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 547.3762 ($C_{34}H_{52}O_4Na$, calc. 547.3763).

Y 4 mg (5%) de **59**: sólido blanco, pf 139-141 °C; $[\alpha]^{25}{}_D$ = -6 (c 0.4, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2929, 1737, 1242 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.39 (1H, dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 10.6 Hz, H-11), 5.57 (1H, dd, J_1 = 1.7 Hz, J_2 = 10.6 Hz, H-12), 4.50 (1H, dd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 10.0 Hz, H-3), 4.16 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-28a), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-28b) 2.05 (3H, s, CO*CH₃*), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 0.95 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.77 (3H, s, Me), 0.71 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.2 (Me), 16.7 (Me), 18.1 (Me), 18.3 (C-6), 20.4 (Me), 21.2 (CO*CH₃*), 21.4 (CO*CH₃*), 23.5 y 24.3 (C-2 y C-15), 24.4 (Me), 27.9 (C-23), 30.0 (C-16), 32.3 (C-29), 32.4, 33.0 y 35.0 (C-7, C-22 y C-21), 33.0 (C-20), 36.7, 37.9 y 38.0 (C-4, C-8 y C-10), 37.8 y 38.2 (C-1 y C-19), 40.4 y 42.3 (C-14 y C-17), 54.2 (C-9), 55.0 (C-5), 65.8 (C-28), 80.9 (C-3), 125.5 y 126.6 (C-11 y C-12), 133.2 y 137.1 (C-13 y C-18), 171.1 (*CO*CH_3), 171.4 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 547.3764 ($C_{34}H_{52}O_4Na$, calc. 547.3763).

III.14. TRATAMIENTO DE ÉSTER OLEANÓLICO CON NBS

Se disuelven 1411 mg (3 mmol) de oleanato de metilo (**3**) en 30 mL de CCl_4 y se añaden 535 mg (3 mmol) de NBS y trazas de AIBN, manteniéndose la reacción a reflujo durante 30 min, transcurridos los cuales se sigue el procedimiento general descrito y se separan los productos mediante columna cromatográfica. De esta forma se obtienen 989 mg (70%) de **60**: sólido blanco, pf 133-135 °C; $[\alpha]^{25}{}_D$ = 258 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3457, 2947, 1723 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.57 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-11), 5.54 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-12), 3.62 (3H, s, COO*CH₃*), 3.21 (1H, dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 11.2 Hz, H-3), 2.99 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 13.2 Hz, H-18), 1.14 (3H, s, 3H-25), 1.00 (3H, s, 3H-23), 0.99 (3H, s, 3H-27), 0.92 (3H, s, 3H-30), 0.92 (3H, s, 3H-26), 0.88 (3H, s, 3H-29), 0.78 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.7 (C-24), 18.3 (C-6), 20.2 (C-26), 20.2 (C-27), 23.7 (C-30), 23.8 (C-16), 25.1 (C-25), 27.00 (C-15), 27.9 (C-2), 28.3 (C-23), 30.7 (C-20), 32.2 (C-7), 32.2 (C-22), 33.0 (C-29), 33.8 (C-21), 37.1 (C-1), 38.9 (C-10), 39.0 (C-4), 39.7 (C-18), 40.7 (C-14), 42.4 (C-8), 45.9 (C-19), 46.1 (C-17), 51.2 (C-5), 51.8 (COO*CH₃*), 78.7 (C-3), 115.7 (C-11), 120.6 (C-12), 145.2 (C-13), 154.6 (C-9), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3500 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

165 mg (10%) de **61**: sólido blanco, pf 173-175 °C; $[\alpha]^{25}_D = 31$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3330, 2945, 1723 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.66 (1H, dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, H-15), 4.84 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 9.4$ Hz, H-12), 3.55 (3H, s, COO*CH₃*), 3.17 (1H, dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, H-3), 2.71 (1H, dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, H-18), 1.07 (3H, s, 3H-27), 0.96 (3H, s, 3H-30), 0.94 (3H, s, 3H-23), 0.91 (3H, s, 3H-29), 0.87 (3H, s, 3H-25), 0.83 (3H, s, 3H-26), 0.75 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.4 (C-24), 15.7 (C-25), 18.8 (C-6), 20.7 (C-27), 25.7 (C-30), 27.1 (C-2), 27.6 (C-26), 27.9 (C-23), 29.2 (C-11), 30.9 (C-20), 31.9, 32.4 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 32.3 (C-29), 37.1 (C-1), 37.8 (C-10), 37.8 (C-16), 38.8 (C-4), 39.6 (C-8), 41.1 (C-19), 41.4 (C-18), 43.7 (C-13), 51.2 (C-17), 51.4 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 55.4 (C-5), 66.2 (C-12), 78.8 (C-3), 121.5 (C-15), 157.5 (C-14), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 571.2761 ($C_{31}H_{49}O_3BrNa$, calc. 571.2763).

167 mg (15%) de **62**: sólido blanco, pf 148-150 °C; $[\alpha]^{25}_D = 83$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3469, 2949, 1724, 1458, 1217, 1033 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.93 (1H, s, H-19), 5.81 (1H, s, H-11), 3.64 (3H, s, COO*CH₃*), 3.22 (1H, dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, H-3), 1.24 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.06 (3H, s, Me), 1.00 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.79 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.8 (C-24), 16.8 (C-27), 18.2 (C-6), 21.9 (C-26), 25.5 (C-25), 27.0 (C-15), 27.8 (C-2), 28.3 (C-23), 28.3 (C-30), 29.4 (C-29), 32.5 (C-22), 33.3 (C-7), 33.3 (C-20), 33.5 (C-21), 34.3 (C-16), 37.1 (C-1), 39.0 (C-10), 39.0 (C-4), 42.3 (C-8), 46.0 (C-14), 47.6 (C-17), 51.3 (C-5), 52.1 (COO*CH₃*), 78.5 (C-3), 113.2 (C-12), 123.0 (C-11), 131.6 (C-18), 139.3 (C-13), 141.4 (C-19), 156.5 (C-9), 177.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 567.2447 ($C_{31}H_{45}O_3BrNa$, calc. 567.2450).

Y 75 mg (5%) de **63**: sólido blanco, pf 143-145 °C; $[\alpha]^{25}_D = 5$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3356, 2930, 1728, 1451, 1196 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.96 (1H, dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, H-15), 4.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-27a), 4.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-27b), 3.63 (3H, s, COO*CH₃*), 3.40 (1H, d, $J_1 = 0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, H-12), 3.30 (1H, dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 12.5$ Hz, H-18), 3.17 (1H, dd, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, H-3), 2.17 (1H, dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, H-16), 0.95 (3H, s, 3H-23), 0.95 (3H, s, 3H-29), 0.93 (3H, s, 3H-26), 0.86 (3H, s, 3H-30), 0.83 (3H, s, 3H-25), 0.78 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3 y 15.4 (C-24 y C-25), 19.1 (C-6), 22.3 (C-30), 27.1 y 27.2 (C-2 y C-7), 27.5 y 28.2 (C-23 y C-29), 29.7 (C-20), 31.9 (C-26), 31.9 (C-16), 33.6 y 34.7 (C-21 y C-22), 36.9 (C-10), 38.1, 38.2 y 38.6 (C-1, C-11 y C-19), 38.9 (C-4), 41.0 (C-18), 42.0 (C-12), 46.2 (C-8), 50.4 (C-17), 51.9 (COO*CH₃*), 56.3 (C-5), 59.7 (C-9), 79.3 (C-3), 105.2 (C-27), 113.0 (C-15), 155.7 (C-13), 157.3 (C-14), 179.9 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3492 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

III.14.1. BENZOILACIÓN DE LA MEZCLA DE PRODUCTOS 61 Y 62

Se disuelven 390 mg (0.7 mmol, considerando un peso molecular medio de 546 u.m.a.) de una mezcla al 50% de los productos 61 y 62 en 10 mL de piridina, se añaden 0.25 mL (2.1 mmol) de cloruro de benzoilo y se mantiene la reacción 24 h a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se sigue el procedimiento general y se separan los compuestos obtenidos por cromatografía en columna, aislándose 185 mg (40%) de **64**: Sólido blanco, pf 183-185 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 55 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1718, 1275 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.4-8.1 (5H, grupo benzoílo), 5.68 (1H, dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 8.1 Hz, H-15), 4.86 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, H-12), 4.69 (1H, dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 11.1 Hz, H-3), 3.56 (3H, s, COO*CH₃*), 2.72 (1H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 13.5 Hz, H-18), 1.10 (3H, s, Me), 1.00 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.8 (C-25), 16.8 (C-24), 18.7 (C-6), 20.6 (C-27), 23.5 (C-2), 25.7 (C-30), 27.6 (C-26), 28.1 (C-23), 29.2 (C-11), 30.9 (C-20), 31.9, 32.4 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 32.3 (C-29), 37.1 (C-1), 37.5 (C-16), 37.7 (C-10), 38.1 (C-4), 39.6 (C-8), 41.0 (C-19), 41.5 (C-18), 43.7 (C-13), 51.2 (C-17), 51.3 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 55.6 (C-5), 66.0 (C-12), 81.3 (C-3), 121.6 (C-15), 128.4, 128.4, 129.6, 129.6, 130.9 y 132.8 (6C del grupo benzoílo), 157.4 (C-14), 166.3 (CO grupo benzoílo) 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 673.2866 ($C_{38}H_{51}O_4BrNa$, calc. 673.2868).

Y 184 mg (40%) de **65**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 210 (c 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3449, 2949, 1720, 1274, 1114 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.4-8.2 (5H, grupo benzoílo), 5.96 (1H, s, H-19), 5.85 (1H, s, H-11), 4.75 (1H, dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 11.5 Hz, H-3), 3.65 (3H, s, COO*CH₃*), 1.34 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 1.03 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.7 (C-27), 17.2 (C-24), 18.1 (C-6), 22.0 (C-26), 24.2 (C-2), 25.6 (C-25), 27.0 (C-15), 28.3 y 28.4 (C-29 y C-30), 29.4 (C-23), 32.5 (C-22), 33.3 (C-7), 33.3 (C-20), 33.6 (C-21), 34.3 (C-16), 36.9 (C-1), 38.4 (C-4), 38.9 (C-10), 42.3 (C-8), 46.1 (C-14), 47.6 (C-17), 51.5 (C-5), 52.1 (COO*CH₃*), 80.9 (C-3), 113.1 (C-12), 123.3 (C-11), 128.4, 129.0, 129.6, 130.7, 130.9 y 132.9 (6C del grupo benzoílo), 131.6 (C-18), 139.5 (C-13), 141.5 (C-19), 156.1 (C-9), 166.3 (CO del grupo benzoílo), 177.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 671.2703 ($C_{38}H_{49}O_4BrNa$, calc. 671.2712).

III.14.2. TRATAMIENTO DE LOS DERIVADOS BENZOILADOS 64 Y 65 CON Li_2CO_3/LiBr

Se disuelven 50 mg (0.1 mmol) del producto **64** en 4 mL de DMF y se añaden 19 mg (0.2 mmol) de LiBr y 28 mg (0.4 mmol) de Li_2CO_3, manteniéndose la reacción 9 h a reflujo. Transcurrido este tiempo se sigue el procedimiento general descrito y se purifica en columna el bruto obtenido, aislándose 23 mg (46%) de **64** y 22 mg (50%) de **66**: sólido blanco, pf 200-202 °C; $[\alpha]^{25}_D = 32$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3418, 2948, 1715, 1278, 1196, 1114 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.5-8.1 (5H, grupo benzoílo), 4.99 (1H, dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 7.6 Hz, H-15), 4.81 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-27a), 4.76 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-27b), 4.70 (1H, dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 10.5 Hz, H-3), 3.64 (3H, s, COOCH_3), 3.42 (1H, d, J_1 = 0 Hz, J_2 = 9.7 Hz, H-12), 3.31 (1H, dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 12.5 Hz, H-18), 2.19 (1H, dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 4.6 Hz, H-16), 1.02 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (C-25, 16.7 (C-24), 19.0 (C-6), 22.3 (C-30), 23.6 (C-2), 27.2 (C-7), 27.5 y 28.4 (C-23 y C-29), 29.7 (C-20), 31.9 (C-26), 32.0 (C-16), 33.7 y 34.7 (C-21 y C-22), 36.8 (C-10), 37.9, 38.0 y 38.7 (C-1, C-11 y C-19), 38.2 (C-4), 41.1 (C-18), 42.0 (C-12), 46.2 (C-8), 50.4 (C-17), 51.9 (COOCH_3), 56.5 (C-5), 59.6 (C-9), 81.8 (C-3), 105.5 (C-27), 113.2 (C-15), 128.4, 128.4, 129.6, 129.6, 131.0 y 132.8 (6C del grupo benzoílo), 155.5 (C-13), 157.1 (C-14), 166.3 (CO del grupo benzoílo), 179.9 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 595.3761 ($C_{38}H_{52}O_4Na$, calc. 595.3763).

En cambio, si se disuelven 78 mg (0.1 mmol) de **65** en 4 mL de DMF y se agregan las mismas cantidades de LiBr y Li_2CO_3 que en la reacción anterior, se recupera el producto de partida intacto.

III.14.3. SAPONIFICACIÓN DE LOS DERIVADOS BENZOILADOS 64 Y 65 CON POTASA HIDROMETANÓLICA

A 65 mg (0.1 mmol) de 64 disueltos en 5 mL de MeOH se añaden 5 mL de KOH (20%) hidrometanólica (al 70%) y se mantiene a reflujo durante 1 h, transcurrida la cual se procesa la reacción según el método general descrito y se purifica en columna, aislándose 49 mg (90%) de **61**.

Del mismo modo, se disuelven 64 mg (0.1 mmol) de **65** en 5 mL de MeOH y se adicionan 5 mL de la misma potasa hidrometanólica anterior. Tras 1 h a reflujo, se sigue el procedimiento general y se purifica en columna cromatográfica, obteniéndose 48 mg (90%) de **62**.

III.14.4. TRATAMIENTO DE LOS DERIVADOS BROMADOS 61 Y 62 CON Li_2CO_3/LiBr

Se disuelven 55 mg (0.1 mmol) del producto **61** en 4 mL de DMF y se añaden 18 mg (0.2 mmol) de LiBr y 30 mg (0.4 mmol) de Li_2CO_3, manteniéndose la reacción 7 h a reflujo. Transcurrido este tiempo se procesa según el método general descrito y se purifica en columna, aislándose 25 mg (45%) de **61** y 24 mg (50%) de **63**.

A 51 mg (0.1 mmol) de **62** disueltos en 4 mL de DMF se añaden 18 mg (0.2 mmol) de LiBr y 30 mg (0.4 mmol) de Li_2CO_3. Tras 9 h a reflujo, se sigue el procedimiento habitual, recuperándose el producto de partida sin reaccionar.

III.14.5. TRATAMIENTO DE ÉSTER OLEANÓLICO ACETILADO (6) CON NBS

Se disuelven 1.02 g (2 mmol) de oleanato de metilo acetilado (**6**) en 20 mL de CCl_4 y se añaden 357 mg (2 mmol) de NBS y trazas de AIBN, manteniéndose la reacción a reflujo durante 30 min. Transcurrido este tiempo se sigue el procedimiento general descrito y se separan los productos mediante columna cromatográfica. De esta forma se obtienen 668 mg (60%) de **67**: sólido blanco, pf 160-162 °C; $[\alpha]^{25}_D = 227$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1732, 1245 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.57 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-11), 5.54 (1H, d, J = 6:0 Hz, H-12), 4.49 (1H, dd, J_1 = 5.4 Hz, J_2 = 10.8 Hz, H-3), 3.63 (3H, s, COOCH_3), 3.00 (1H, dd, J_1 = 3.8 Hz, J_2 = 13.4 Hz, H-18), 2.04 (3H, s, COCH_3), 1.17 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.8 (C-24), 18.2 (C-6), 20.2 (C-26), 20.3 (C-27), 21.4 (COCH_3), 23.7 (C-30), 23.8 (C-16), 24.3 (C-2), 25.2 (C-25), 27.0 (C-15), 28.2 (C-23), 30.8 (C-20), 32.2 y 32.3 (C-7 y C-22), 33.0 (C-29), 33.8 (C-21), 36.8 (C-1), 37.9 (C-10), 38.7 (C-4), 39.7 (C-18), 40.7 (C-8), 42.4 (C-14), 45.9 (C-19), 46.2 (C-17), 51.3 (C-5), 51.7 (COOCH_3), 80.6 (C-3), 115.9 (C-11), 120.6 (C-12), 145.3 (C-13), 154.3 (C-9), 171.1 (*CO*CH_3), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 533.3602 ($C_{33}H_{50}O_4Na$, calc. 533.3607).

195 mg (15%) de **68**: sólido blanco, pf 178-180 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 40 (c 0.9, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1729, 1245 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.66 (1H, dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 8.1 Hz, H-15), 4.84 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 9.3 Hz, H-12), 4.44 (1H, dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, H-3), 3.55 (3H, s, COOCH_3), 2.71 (1H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 13.5 Hz, H-18), 2.02 (3H, s, COCH_3), 1.57 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.8 (C-25), 16.5 (C-24), 18.6 (C-6), 20.6 (C-27),

21.4 (CO*CH₃*), 23.4 (C-2), 25.7 (C-30), 27.6 (C-26), 27.9 (C-23), 29.2 (C-11), 30.9 (C-20), 31.9, 32.3 y 33.9 (C-7, C-21 y C-22), 32.3 (C-29), 37.1 (C-1), 37.5 (C-16), 37.7 (C-4), 37.7 (C-10), 39.6 (C-8), 41.0 (C-19), 41.4 (C-18), 43.7 (C-13), 51.2 (C-17), 51.3 (C-9), 51.7 (COO*CH₃*), 55.6 (C-5), 66.0 (C-12), 80.7 (C-3), 121.6 (C-15), 157.4 (C-14), 171.0 (*CO*CH₃), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 613.2874 ($C_{33}H_{51}O_4BrNa$, calc. 613.2868).

191 mg (15%) de **69**: sólido blanco, pf 185-187 °C; $[\alpha]^{25}_D = 96$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2951, 1729, 1461, 1369, 1246, 1031 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.89 (1H, s, H-19), 5.76 (1H, s, H-11), 4.44 (1H, dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 11.0 Hz, H-3), 3.58 (3H, s, COO*CH₃*), 1.99 (3H, s, CO*CH₃*), 1.21 (3H, s, 3H-25), 1.04 (3H, s, 3H-29), 1.01 (3H, s, 3H-26), 0.92 (3H, s, 3H-30), 0.83 (3H, s, 3H-23), 0.82 (3H, s, 3H-27), 0.82 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.5 (C-27), 16.7 (C-24), 17.9 (C-6), 21.2 (CO*CH₃*), 21.8 (C-26), 24.0 (C-2), 25.4 (C-25), 26.8 (C-15), 28.0 (C-23), 28.1 (C-30), 29.3 (C-29), 32.3 (C-22), 33.1 (C-7), 33.1 (C-20), 33.4 (C-21), 34.1 (C-16), 36.7 (C-1), 37.8 (C-4), 38.7 (C-10), 42.1 (C-8), 45.8 (C-14), 47.4 (C-17), 51.2 (C-5), 51.9 (COO*CH₃*), 80.0 (C-3), 113.0 (C-12), 123.0 (C-11), 131.4 (C-18), 139.3 (C-13), 141.2 (C-19), 155.9 (C-9), 170.8 (*CO*CH₃), 176.8 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 609.2548 ($C_{33}H_{47}O_4BrNa$, calc. 609.2555).

Y 53 mg (5%) de **70**: sólido blanco, pf 168-170 °C; $[\alpha]^{25}_D = 15$ (c 0.6, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2928, 1728, 1244 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.97 (1H, dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 7.7 Hz, H-15), 4.78 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-27a), 4.74 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-27b), 4.44 (1H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 9.5 Hz, H-3), 3.64 (3H, s, COO*CH₃*), 3.40 (1H, d, J_1 = 0 Hz, J_2 = 9.4 Hz, H-12), 3.30 (1H, dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 12.5 Hz, H-18), 2.18 (1H, dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 4.6 Hz, H-16), 0.96 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (C-25), 16.4 (C-24), 19.0 (C-6), 21.4 (CO*CH₃*), 22.3 (C-30), 23.5 (C-2), 27.1 (C-7), 27.5 y 28.2 (C-23 y C-29), 29.7 (C-20), 31.9 (C-26), 31.9 (C-16), 33.7 y 34.7 (C-21 y C-22), 36.8 (C-10), 37.8 (C-4), 37.9, 38.0 y 38.6 (C-1, C-11 y C-19), 41.1 (C-18), 42.0 (C-12), 46.2 (C-8), 50.4 (C-17), 51.9 (COO*CH₃*), 56.4 (C-5), 59.6 (C-9), 81.2 (C-3), 105.4 (C-27), 113.1 (C-15), 155.5 (C-13), 157.1 (C-14), 171.0 (*CO*CH₃), 179.9 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 533.3612 ($C_{33}H_{50}O_4Na$, calc. 533.3607).

III.15. REACTIVIDAD DEL DIENO

III.15.1. OZONOLISIS DEL DIENO ACETILADO 67

Se disuelven 200 mg (0.4 mmol) de **67** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se introduce el tubo de reacción en un baño con agitación a –78 °C. Seguidamente se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 90% durante 15 min, al cabo de los cuales se agregan 1.5 mL de Me_2S y se mantiene 3 h en agitación mientras que alcanza la temperatura ambiente. Finalmente se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna, aislándose 61 mg (30%) de **71**: sólido blanco, pf 218-220 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = -16 (c 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3401, 2933, 1736, 1244 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.80 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, H-11), 4.44 (1H, dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 10.4 Hz, H-3), 3.45 (1H, dd, J_1 = 6.9 Hz, J_2 = 11.6 Hz, H-12), 2.65 (1H, dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 13.6 Hz, H-18), 2.05 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.32 (3H, s, Me), 1.21 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.2 (Me), 19.1 (C-6), 19.1 (Me), 20.7 (C-15), 21.4 (CO*CH*$_3$), 21.9 (C-16), 22.3 (Me), 23.7 (Me), 24.3 (C-2), 24.6 (Me), 26.6 (C-22), 27.9 (Me), 31.0 (C-20), 33.3 (C-7), 33.6 (C-29), 34.5 (C-18), 35.2 (C-21), 36.4 (C-1), 38.0 (C-19), 38.6 y 40.3 (C-4 y C-10), 40.9 (C-8), 41.9 (C-14), 43.4 (C-17), 53.7 (C-5), 72.7 (C-12), 80.3 (C-3), 90.8 (C-13), 118.5 (C-11), 151.9 (C-9), 171.0 (*CO*CH_3), 178.8 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 535.3385 ($C_{32}H_{48}O_5Na$, calc. 535.3399).

45 mg (20%) de **72**: sólido blanco, pf 117-119 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 31 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2951, 1729, 1251 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.41 (1H, dd, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 9.2 Hz, H-3), 3.65 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.61 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-11 o H-12), 2.96 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-11 o H-12), 2.02 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.17 (3H, s, 3H-27), 1.08 (3H, s, 3H-25), 1.08 (3H, s, 3H-26), 0.93 (3H, s, 3H-24), 0.91 (3H, s, 3H-29), 0.87 (3H, s, 3H-30), 0.76 (3H, s, 3H-23); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 16.5 (C-24), 18.5 (C-26), 20.7 (C-6), 21.3 (C-27), 21.3 (CO*CH*$_3$), 23.5 (C-16), 23.5 (C-30), 24.3 (C-2), 26.3 (C-15), 27.1 (C-25), 27.3 (C-23), 30.7, 32.5 y 32.7 (C-7, C-21 y C-22), 30.8 (C-20), 32.8 (C-29), 34.2 (C-1), 38.7 (C-10), 39.0 (C-4), 39.8 (C-8), 41.1 (C-19), 42.0 (C-14), 43.7 (C-18), 46.2 (C-17), 46.7 (C-5), 51.8 (COO*CH*$_3$), 53.2 y 55.7 (C-11 y C-12), 65.1 (C-13), 65.6 (C-9), 80.9 (C-3), 170.9 (*CO*CH_3), 177.6 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3506 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

32 mg (15%) de **73**: sólido blanco, pf 220-222 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = -21 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3421, 2946, 1726, 1247 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.55 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 8.2 Hz, H-15), 4.45 (1H, dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 10.4 Hz, H-3), 3.91 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-12), 3.57 (3H, s,

COO*CH*$_3$), 3.39 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-11), 3.07 (1H, dd, J_1 = 3.9 Hz, J_2 = 13.7 Hz, H-18), 2.39 (1H, dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 15.0 Hz, H-16), 2.02 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.30 (3H, s, Me), 1.19 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.93 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.3 (Me), 18.8 (C-6), 21.4 (Me), 21.4 (CO*CH*$_3$), 22.0 (Me), 23.0 (C-2), 27.4 (Me), 29.3 (C-20), 29.5 (Me), 30.0, 31.2 y 32.8 (C-7, C-21 y C-22), 30.1 (Me), 32.9 (C-29), 33.8 y 35.6 (C-1 y C-16), 34.5 (C-18), 38.0 (C-10), 38.1 (C-19), 38.5 (C-4), 41.0 (C-8), 42.0 (C-13), 49.8 (C-17), 49.9 (C-5), 52.0 (COO*CH*$_3$), 56.2 (C-11), 68.3 (C-9), 71.5 (C-12), 80.0 (C-3), 120.0 (C-15), 158.2 (C-14), 170.9 (*CO*CH$_3$), 178.9 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3500 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

Y 15 mg (7%) de **74**: sólido blanco, pf 126-128 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 0 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3421, 2943, 1735, 1248 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 4.46 (1H, dd, J_1 = 5.3 Hz, J_2 = 10.9 Hz, H-3), 3.94 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-11), 3.41 (1H, dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 11.6 Hz, H-12), 2.47 (1H, dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 11.9 Hz, H-18), 2.04 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.30 (3H, s, Me), 1.17 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.7 (Me), 18.2 (C-6), 18.8 (Me), 19.1 (Me), 20.9 (C-15), 21.2 (Me), 21.3 (CO*CH*$_3$), 21.7 (C-16), 23.6 (C-2), 24.8 (Me), 26.3 (C-22), 28.0 (C-23), 31.1 (C-20), 33.2 (C-7), 33.5 (C-29), 34.1 (C-21), 34.3 (C-18), 34.7 (C-1), 36.4 (C-19), 38.4 y 39.7 (C-4 y C-10), 40.0 (C-8), 41.8 (C-14), 41.8 (C-17), 51.8 (C-5), 60.8 (C-11), 71.8 (C-12), 72.4 (C-9), 80.2 (C-3), 88.6 (C-13), 171.1 (*CO*CH$_3$), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 551.3351 ($C_{32}H_{48}O_6Na$, calc. 551.3348).

III.15.2. FOTOLISIS DEL DIENO 60

Se disuelven 325 mg (0.7 mmol) de **60** en 65 mL de etanol y se introduce en un reactor de vidrio provisto de refrigeración y de una lámpara de luz ultravioleta de 125 w a la que se le ha retirado el cristal que protege los filamentos. La disolución se somete a la acción de la lámpara durante 20 min, al cabo de los cuales se concentra a vacío y se purifica en columna el bruto obtenido, aislándose 308 mg (95%) de **75**: sólido blanco, pf 196-198 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 145 (c 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3442, 2945, 1727 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.98 (1H, d, J = 12.9 Hz, H-12), 5.80 (1H, d, J = 12.7 Hz, H-11), 3.60 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.24 (1H, dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 11.3 Hz, H-3), 2.77 (1H, dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 12.7 Hz, H-18), 1.47 (3H, s, 3H-27), 1.25 (3H, s, 3H-26), 1.08 (3H, s, 3H-25), 1.00 (3H, s, 3H-23), 0.86 (3H, s, 3H-30), 0.85 (3H, s, 3H-29), 0.81 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.6 (C-24), 18.8 (C-6), 20.8 (C-27), 21.5 (C-26), 21.9 (C-25), 22.7 (C-16), 25.0 (C-30), 28.0 (C-2), 28.3 (C-23), 29.8 (C-7), 30.7 (C-20), 32.8 (C-22), 33.0 (C-

29), 34.1 (C-21), 34.3 (C-15), 36.0 (C-1), 37.1 (C-18), 38.6 y 39.0 (C-4 y C-10), 43.0 (C-19), 45.4 (C-17), 50.7 (C-5), 51.7 (COO*CH*$_3$), 79.0 (C-3), 127.3 (C-11), 127.8 (C-14), 129.8 (C-8), 132.9 (C-12), 134.5 (C-13), 138.0 (C-9), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3511 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

III.15.3. FOTOLISIS DEL TRIENO 75

Se disuelven 325 mg (0.7 mmol) de **75** en 65 mL de etanol y se introducen en un reactor de cuarzo del mismo tipo que el de la reacción anterior, manteniéndose la disolución con agitación y refrigeración bajo la acción de la luz ultravioleta durante 30 min. Transcurrido este tiempo se concentra a vacío y se purifica en columna, obteniéndose 309 mg (95%) de **76**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 20$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3445, 2945, 1726 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.99 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 2.4$ Hz, H-26a), 4.93 (1H, dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, H-11), 4.53 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 2.3$ Hz, H-26b), 3.60 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.23 (1H, dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, H-3), 1.51 (3H, s, 3H-27), 0.97 (3H, s, 3H-25), 0.94 (3H, s, 3H-23), 0.89 (3H, s, 3H-30), 0.87 (3H, s, 3H-29), 0.81 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (C-24), 19.0 (C-27), 20.8 (C-25), 23.0 y 23.2 (C-6 y C-26), 24.3 (C-30), 27.9 (C-2), 28.4 (C-23), 29.9 y 30.5 (C-7 y C-12), 30.7 (C-20), 32.2 (C-22), 33.0 (C-29), 34.1 (C-21), 35.2 (C-15), 36.0 (C-18), 37.3 (C-1), 39.5 (C-4), 40.6 (C-10), 41.5 (C-19), 45.8 (C-17), 51.7 (COO*CH*$_3$), 52.7 (C-5), 79.1 (C-3), 112.1 (C-26), 117.2 (C-11), 125.0 (C-14), 133.5 (C-13), 145.4 (C-8), 151.0 (C-9), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3502 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

III.15.4. ISOMERIZACIÓN DEL TRIENO 75 CON I_2

45 mg (0.1 mmol) de **75** se disuelven en 50 mL de hexano y se añaden 5 mg (0.02 mmol) de I_2. La reacción se mantiene con agitación a reflujo suave durante 5 h, al cabo de las cuales se agregan 0.5 mL de bisulfito sódico y se procesa la reacción según el método general descrito. Por último, se purifica en columna el bruto obtenido, aislándose 9 mg (20%) de producto de partida sin reaccionar y 27 mg (60%) de 77: Sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 52$ (c 0.6, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3349, 1639 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 6.16 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, H-12), 5.97 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-11), 3.61 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.24 (1H, dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, H-3), 3.13 (1H, dd, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 12.7$ Hz, H-18), 1.66 (3H, s, 3H-26), 1.64 (3H, s, 3H-27), 1.01 (3H, s, Me), 1.01 (3H, s, Me), 1.00 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (C-24), 18.7 (C-6), 19.1 (C-27), 20.4 (C-25), 21.4 (C-26), 22.5 (C-16), 24.1 (C-30), 28.0 (C-2), 28.1 (C-23), 30.7

(C-7), 30.9 (C-20), 32.1 (C-22), 32.9 (C-18), 33.3 (C-29), 33.8 y 34.2 (C-15 y C-21), 36.6 (C-1), 38.1 (C-10), 39.0 (C-4), 42.2 (C-19), 45.7 (C-17), 50.6 (C-5), 51.7 (COO*CH*$_3$), 79.0 (C-3), 123.2 (C-11), 126.8 (C-8), 129.5 (C-14), 131.3 (C-12), 132.5 (C-13), 141.6 (C-9), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 491.3511 ($C_{31}H_{48}O_3Na$, calc. 491.3501).

III.15.5. ACETILACIÓN DEL TRIENO 75

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de **75** en 4 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético y se mantiene la reacción 1 h a reflujo o 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se procesa la reacción según el método general descrito y se purifica en columna, aislándose 104 mg (95%) de **78**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 157 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2946, 1731, 1247 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.90 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H-12), 5.80 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-11), 4.52 (1H, dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 11.3 Hz, H-3), 3.62 (3H, s, COO*CH*$_3$), 2.79 (1H, dd, J_1 = 3.9 Hz, J_2 = 12.7 Hz, H-18), 2.04 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.48 (3H, s, 3H-27), 1.27 (3H, s, 3H-26), 1.10 (3H, s, 3H-25), 0.89, 0.88 y 0.88 (3H cada uno, s, 3H-23, 3H-24 y 3H-30), 0.85 (3H, s, 3H-29); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.7 (C-24), 18.8 (C-6), 20.8 (C-27), 21.4 y 21.5 (C-26 y CO*CH*$_3$), 22.0 (C-25), 22.7 (C-16), 24.4 (C-2), 25.0 (C-30), 28.3 (C-23), 29.8 (C-7), 30.8 (C-20), 32.9 (C-22), 33.0 (C-29), 34.1 (C-15), 34.1 (C-21), 35.5 (C-1), 37.1 (C-18), 37.9 y 38.6 (C-4 y C-10), 43.1 (C-19), 45.4 (C-17), 50.6 (C-5), 51.7 (COO*CH*$_3$), 81.0 (C-3), 127.3 (C-11), 128.0 (C-14), 129.7 (C-8), 132.9 (C-12), 134.5 (C-13), 137.8 (C-9), 171.1 (*CO*CH_3), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 533.3600 ($C_{33}H_{50}O_4Na$, calc. 533.3607).

III.15.6. ISOMERIZACIÓN DEL TRIENO 78 CON I_2

Se disuelven 50 mg (0.1 mmol) de **78** en 50 mL de hexano y se añaden 5 mg (0.02 mmol) de I_2, manteniéndose la reacción con agitación a reflujo suave durante 5 h, al cabo de las cuales se agregan 0.5 mL de bisulfito sódico y se procesa según el método general descrito. Por último, se purifica en columna cromatográfica, aislándose 10 mg (20%) de **78** y 30 mg (60%) de **79**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 80 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1729, 1247, 756 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.15 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, H-12), 5.94 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, H-11), 4.48 (1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 11.4 Hz, H-3), 3.59 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.11 (1H, dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 13.1 Hz, H-18), 2.03 (3H, s, CO*CH*$_3$), 1.65 (3H, s, 3H-26), 1.62 (3H, s, 3H-27), 1.02 (3H, s, 3H-25), 0.98 (3H, s, 3H-30), 0.87, 0.87 y 0.86 (3H cada uno, s, 3H-23, 3H-24 y 3H-29); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.6 (C-24), 18.6 (C-6), 19.0 (C-27), 20.5 (C-25), 21.4 (C-26), 21.4 ($COCH_3$), 22.4 (C-16), 24.1 (C-30), 24.2

(C-2), 28.1 (C-23), 30.6 (C-7), 30.9 (C-20), 32.1 (C-22), 32.9 (C-18), 33.3 (C-29), 33.6 y 34.1 (C-15 y C-21), 36.2 (C-1), 37.9 (C-4), 37.9 (C-10), 42.2 (C-19), 45.7 (C-17), 50.7 (C-5), 51.7 (COO*CH*$_3$), 81.0 (C-3), 123.0 (C-11), 126.8 (C-8), 129.5 (C-14), 131.4 (C-12), 132.4 (C-13), 141.3 (C-9), 171.0 (*CO*CH$_3$), 178.2 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 533.3600 ($C_{33}H_{50}O_4Na$, calc. 533.3607).

III.16. REACTIVIDAD DEL TRIENO *CIS* 75

III.16.1. OZONOLISIS

Se disuelven 235 mg (0.5 mmol) de **75** en 10 mL de CH_2Cl_2, se adicionan 5 mL de piridina y se introduce el tubo de reacción en un baño con agitación a –78 °C. Seguidamente se pasa una corriente de ozono de caudal inferior a 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 50% durante 30 min, al cabo de los cuales se agregan 1.5 mL de Me_2S como reductor. Esta mezcla de reacción se mantiene 3 h en agitación mientras que alcanza la temperatura ambiente. Finalmente se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna, aislándose 32 mg (12%) de **80**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 91$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3511, 2948, 1724, 1252 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.02 (1H, d, J = 15.1 Hz, H-12), 6.68 (1H, d, J = 15.1 Hz, H-11), 3.69 (3H, s, COO*CH*$_3$), 3.32 (1H, dd, J_1 = 5.1 Hz, J_2 = 10.2 Hz, H-3), 2.03 (3H, s, Me), 1.21 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.7 (Me), 16.7 (Me), 19.6 (Me), 21.6 y 22.8 (C-6 y C-16), 24.1 (Me), 26.5 (C-7), 28.3 (Me), 29.6 (C-2), 29.8 (C-20), 29.9 (Me), 31.0 (C-15), 32.8 (C-29), 33.9 y 34.0 (C-1 y C-22), 34.3 (C-18), 35.6 (C-21), 40.4 y 44.5 (C-4 y C-10), 45.5 (C-19), 47.6 (C-5), 51.5 (C-17), 52.0 (COO*CH*$_3$), 65.0 (C-8), 68.4 (C-9), 78.2 (C-3), 125.6 (C-11), 146.1 (C-12), 177.8 (C-28), 204.0 y 208.6 (C-13 y C-14); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 539.3344 ($C_{31}H_{48}O_6Na$, calc. 539.3349).

III.16.2. OXIDACIÓN CON $NaIO_4$ y $RuCl_3$

110 mg de $NaIO_4$ (0.5 mmol) y $RuCl_3.H_2O$ en cantidad catalítica se disuelven en 2 mL de agua y se añaden a una disolución en CCl_4 (5 mL) y CH_3CN (5 mL) de 95 mg (0.2 mmol) de **75**. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 8 h, al cabo de las cuales se procesa según el método descrito y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose 84 mg (80%) de **81**: sólido blanco, pf 232-234 °C; $[\alpha]^{25}_D = 27$ (c 0.4, $CHCl_3$); IR

($CHCl_3$): ν 3416, 2946, 1722 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.70 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-12), 5.52 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-11), 3.67 (3H, s, COOCH_3), 3.23 (1H, dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 10.4 Hz, H-3), 2.86 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 13.6 Hz, H-18), 1.29 (3H, s, Me), 1.21 (3H, s, Me), 1.01 (3H, s, Me), 1.00 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 0.92 (3H, s, Me), 0.79 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.6 (Me), 19.6 (C-6), 19.8 (Me), 23.1 (C-16), 24.2 (Me), 26.8 (Me), 27.1 (C-2), 28.4 (Me), 29.2 (Me), 30.4 (C-20), 33.0, 34.1, 34.3, 36.0, 38.6 y 39.6 (C-1, C-19, C-21, C-22, C-15 y C-7), 33.5 (C-29), 39.4 y 42.3 (C-4 y C-10), 42.9 (C-18), 46.3 (C-5), 46.9 (C-17), 52.0 (COOCH_3), 74.0 y 74.5 (C-8 y C-14), 78.6 (C-3), 95.6 y 103.1 (C-9 y C-13), 124.5 (C-11), 134.8 (C-12), 178.5 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 541.3503 ($C_{31}H_{50}O_6Na$, calc. 541.3505).

III.16.3. EPOXIDACIÓN CON AMCPB

Se disuelven 235 mg (0.5 mmol) de **75** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 130 mg (0.75 mmol) de AMCPB, llevándose a cabo la reacción a diferentes temperaturas (-78 °C, -40 °C, -20 °C, 0 °C y t.a.). Una vez finalizado el proceso (el tiempo depende de la temperatura empleada), se sigue el método general descrito, aislándose distintas cantidades de los productos **82**, **83**, **84**, **85**, **86** y **87** (ver Tabla II.14.3.a, apartado II.14.3 de "Resultados y Discusión"). Producto **82**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 5 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3482, 2926, 1728 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.13 (1H, d, J = 13.2 Hz, H-12), 5.60 (1H, d, J = 13.3 Hz, H-11), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.50 (1H, dd, H-18), 3.19 (1H, dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 10.7 Hz, H-3), 1.51 (3H, s, 3H-27), 1.18 (3H, s, 3H-26), 1.07 (3H, s, 3H-25), 0.92 (3H, s, 3H-23), 0.87 y 0.83 (3H cada uno, s, 3H-29 y 3H-30), 0.75 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3 (C-24), 17.0 (C-6), 18.2 (C-25), 20.8 (C-27), 22.3 (C-26), 23.6 (C-16), 25.0 (C-30), 27.4 (C-7), 28.4 (C-2), 28.6 (C-23), 29.5 (C-15), 30.7 (C-20), 31.9 (C-22), 32.5 (C-29), 33.2 (C-1), 34.4 (C-21), 36.1 (C-18), 38.4 (C-10), 38.6 (C-4), 41.5 (C-5), 42.8 (C-19), 45.1 (C-17), 51.8 (COOCH_3), 60.9 (C-8), 71.9 (C-9), 78.6 (C-3), 126.2 (C-11), 127.6 (C-14), 132.7 (C-13), 134.7 (C-12), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 507.3452 ($C_{31}H_{48}O_4Na$, calc. 507.3450).

Producto **83**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 72 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3484, 2948, 1728 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 5.90 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-12), 5.65 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-11), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.23 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.2 Hz, H-3), 2.49 (1H, dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 12.7 Hz, H-18), 1.12 (3H, s, 3H-26), 1.10 (3H, s, 3H-25), 1.10 (3H, s, 3H-27), 0.93 (3H, s, 3H-23), 0.93 (3H, s, 3H-29), 0.85 (3H, s, 3H-30), 0.78 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.1 (C-24), 16.9 (C-6), 18.6 (C-25), 20.3 (C-26), 20.8 (C-27), 22.5 (C-16), 24.2 (C-30), 27.0 (C-7), 28.3 (C-2),

28.4 (C-23), 29.5 (C-15), 30.0 (C-20), 31.4 (C-22), 33.2 (C-29), 34.0 (C-1), 35.0 (C-21), 35.2 (C-19), 35.9 (C-18), 37.2 (C-10), 38.7 (C-4), 41.1 (C-5), 45.5 (C-17), 51.7 ($COOCH_3$), 61.4 (C-14), 62.4 (C-8), 65.6 (C-13), 71.7 (C-9), 78.8 (C-3), 125.4 (C-11), 133.3 (C-12), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 523.3340 ($C_{31}H_{48}O_5Na$, calc. 523.3399).

Producto **84**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = -7 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3488, 2947, 1715 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.84 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-12), 5.70 (1H, d, J = 12.5 Hz, H-11), 3.74 (3H, s, COO*CH₃*), 3.24 (1H, dd, J_1 = 3.9 Hz, J_2 = 14.3 Hz, H-18), 3.21 (1H, dd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 11.6 Hz, H-3), 1.17 (3H, s, 3H-26), 1.11 (3H, s, 3H-27), 1.06 (3H, s, 3H-25), 0.90 (3H, s, 3H-23), 0.90 (3H, s, 3H-29), 0.87 (3H, s, 3H-30), 0.76 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 15.2 (C-24), 17.1 (C-6), 18.5 (C-25), 19.8 (C-16), 21.7 (C-26), 21.7 (C-27), 24.9 (C-30), 25.6 (C-15), 27.4 (C-7), 28.7 (C-23), 28.8 (C-2), 30.5 (C-20), 31.9 (C-22), 33.1 (C-29), 33.5 (C-21), 34.7 (C-1), 36.7 (C-18), 37.7 (C-10), 38.2 (C-19), 38.6 (C-4), 41.5 (C-5), 42.5 (C-17), 51.4 (COO*CH₃*), 57.4 (C-14), 60.0 (C-8), 66.3 (C-13), 72.3 (C-9), 78.4 (C-3), 129.8 (C-12), 130.8 (C-11), 178.6 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 523.3340 ($C_{31}H_{48}O_5Na$, calc. 523.3399).

Producto **85**: sólido blanco, pf 197-199 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 42 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3282, 2936, 1746, 1079 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.94 (1H, s, *H*O-), 5.81 (1H, d, J = 14.1 Hz, H-12), 5.60 (1H, d, J = 14.1 Hz, H-11), 3.21 (1H, dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 9.7 Hz, H-3), 1.27 (3H, s, Me), 1.25 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3 (C-24), 16.6 (C-6), 18.5 (C-25), 20.4 (C-16), 20.6 y 20.9 (C-26 y C-27), 24.3 (C-30), 27.0, 27.1, 27.7 y 28.3 (C-15, C-2, C-7 y C-22), 28.5 (C-23), 30.5 (C-20), 33.5 (C-1), 33.5 (C-21), 33.5 (C-29), 35.4 (C-19), 37.2 (C-10), 38.7 (C-4), 40.6 (C-17), 41.4 y 42.2 (C-5 y C-18), 67.2 (C-8), 74.2 (C-9), 74.8 (C-14), 78.5 (C-3), 84.7 (C-13), 120.8 (C-11), 138.3 (C-12), 179.0 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 509.3243 ($C_{30}H_{46}O_5Na$, calc. 509.3243).

Producto **86**: sólido blanco, pf 152-154 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 37 (c 0.5, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3476, 2947, 1727 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.90 (1H, d, J = 15. Hz, H-12), 5.78 (1H, d, J = 15.4 Hz, H-11), 3.68 (3H, s, COO*CH₃*), 3.21 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.1 Hz, H-3), 2.48 (1H, dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 13.0 Hz, H-18), 1.14 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3 (Me), 17.0 (C-6), 17.9 (Me), 19.9 (Me), 20.8 (Me), 23.1 (C-16), 24.0 (Me), 27.3 (C-7), 28.4 (C-30), 28.8 (C-2), 29.7, 31.1, 34.1, 34.5 y 35.4 (C-15, C-22, C-1, C-21 y C-19), 29.8 (C-20), 32.8 (C-29), 34.8 (C-18), 37.0 (C-10), 38.7 (C-4), 41.9 (C-5), 44.8 (C-17), 51.9 (COO*CH₃*), 64.3 y 64.4 (C-13 y C-14), 68.6 (C-8), 73.2 (C-9), 78.4 (C-3), 126.4 (C-11), 133.1 (C-12), 178.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 523.3397 ($C_{31}H_{48}O_5Na$, calc. 523.3399).

Y producto **87**: sólido blanco, pf 268-270 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = -19 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3449, 2948, 1713 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.09 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-12), 5.71 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-11), 4.53 (1H, sa, *H*O-), 3.71 (3H, s, COO*CH₃*), 3.21 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 11.1 Hz, H-3), 2.57 (1H, dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 13.7 Hz, H-18), 1.24 (3H, s, 3H-26), 1.11 (3H, s, 3H-25), 1.11 (3H, s, 3H-27), 0.92 (3H, s, 3H-23), 0.86 (3H, s, 3H-29), 0.78 (3H, s, 3H-30), 0.77 (3H, s, 3H-24); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.3 (C-24), 16.8 (C-6), 18.7 (C-25), 21.7 (C-27), 22.2 (C-16), 23.5 (C-26), 27.3 (C-2), 27.4 (C-30), 28.3 (C-7), 28.6 (C-23), 30.7 (C-20), 33.3 (C-29), 33.4, 33.7, 34.0 y 34.2 (C-15, C-21, C-22 y C-1), 37.5 (C-10), 37.9 (C-19), 38.6 (C-4), 41.2 (C-5), 44.1 (C-17), 45.2 (C-18), 51.5 (COO*CH₃*), 65.4 (C-8), 73.7 (C-9), 74.2 (C-14), 77.7 (C-13), 78.2 (C-3), 123.0 (C-11), 137.2 (C-12), 179.8 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 541.3509 ($C_{31}H_{50}O_6Na$, calc. 541.3505).

III.16.4. EPOXIDACIÓN CON AMCPB DEL MONOEPÓXIDO 82

Se disuelven 240 mg (0.5 mmol) de **82** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 130 mg (0.75 mmol) de AMCPB, llevándose a cabo la reacción a diferentes temperaturas (-40 °C y t.a.). Una vez finalizado el proceso, cuya duración varía en función de la temperatura empleada, se sigue el método general descrito para procesar la reacción, aislándose distintas cantidades de los productos **83**, **84**, **85**, **87**, **88** y **89** (ver Tabla II.14.4). Producto **88**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 78 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3536, 2927, 1728, 1285 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.13 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-12), 5.89 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, H-11), 5.57 (1H, dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz, H-7), 3.50 (3H, s, COO*CH₃*), 3.17 (1H, dd, J_1 = 5.5 Hz, J_2 = 10.3 Hz, H-3), 2.67 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 14.5 Hz, H-18), 2.25 (1H, ddd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 13.6 Hz, J_3 = 17.6 Hz, H-6), 1.67 (3H, s, Me), 1.15 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 14.9 (Me), 18.8 (Me), 22.6 (C-16), 23.3 (Me), 23.7 (Me), 24.8 (C-6), 27.2 (C-2), 27.3 (Me), 30.8 (C-20), 31.3 (Me), 31.5 (C-15), 33.4 (C-29), 34.1 y 34.2 (C-21 y C-22), 34.9 (C-1), 38.4 (C-19), 39.1 (C-4), 40.5 (C-18), 40.7 (C-10), 44.2 (C-5), 45.0 (C-17), 51.6 (COO*CH₃*), 74.8 (C-14), 79.1 (C-3), 93.8 (C-13), 96.8 (C-9), 126.9 (C-7), 131.1 (C-11), 132.9 (C-12), 133.8 (C-8), 179.0 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 523.3397 ($C_{31}H_{48}O_5Na$, calc. 523.3399).

Y producto **89**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 6 (c 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3471, 2945, 1724 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.14 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-12), 5.96 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, H-11), 4.83 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 2.1 Hz, H-26a), 4.55 (1H, dd, $J_1 = J_2$ = 1.9 Hz, H-26b), 3.66 (3H, s, COO*CH₃*), 3.17

(1H, dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 11.2 Hz, H-3), 2.67 (1H, dd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 13.9 Hz, H-18), 1.16 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me), 0.76 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.8 (Me), 18.7 (Me), 22.5 y 23.0 (C-6 y C-16), 23.7 (Me), 27.4 (C-2), 28.5 (Me), 30.6 (C-20), 30.9 (Me), 32.6 (C-15), 32.6 (C-7), 33.0 (C-29), 34.0, 35.1 y 35.2 (C-1, C-21 y C-22), 38.9 (C-19), 39.1 y 42.2 (C-4 y C-10), 44.3 (C-17), 44.3 y 45.2 (C-5 y C-18), 51.8 (COO*CH₃*), 74.6 (C-14), 79.1 (C-3), 95.2 (C-13), 98.3 (C-9), 110.8 (C-26), 130.6 (C-11), 133.3 (C-12), 152.7 (C-8), 179.6 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 523.3395 ($C_{31}H_{48}O_5Na$, calc. 523.3399).

III.16.5. OZONOLISIS DEL PRODUCTO 82

Se disuelven 95 mg (0.2 mmol) de **82** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se introduce el tubo de reacción en un baño con agitación a –78 °C. Seguidamente se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 90% durante 10 min, al cabo de los cuales se agrega 1 mL de Me_2S como reductor. Esta mezcla de reacción se mantiene 3 h en agitación mientras que alcanza la temperatura ambiente, evaporándose a continuación el disolvente a vacío y purificando en columna el bruto obtenido. De esta forma se aíslan 34 mg (36%) de **82** y 61 mg (60%) de **87**.

En cambio, si se lleva a cabo la ozonolisis en las mismas condiciones anteriores pero añadiendo un 10 % (1 mL) de piridina al disolvente y manteniendo la corriente de ozono durante 1 h, tras procesar la reacción se obtienen 78 mg (80%) de **90**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 42 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1727 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.95 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-12), 5.68 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-11), 3.67 (3H, s, COO*CH₃*), 1.27 (3H, s, Me), 1.17 (3H, s, Me), 1.12 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.1 (C-6), 18.2 (Me), 20.2 (Me), 21.0 (Me), 21.5 (Me), 22.4 (C-16), 24.2 (Me), 26.3 (Me), 28.5 (C-7), 29.6 (C-15), 29.9 (C-20), 31.4 (C-22), 33.1 (C-29), 33.9, 34.2, 35.3 y 35.3 (C-1, C-2, C-19 y C-21), 35.9 (C-18), 37.2 (C-10), 42.8 (C-5), 45.5 (C-4), 47.2 (C-17), 51.8 (COO*CH₃*), 61.9 (C-14), 62.5 (C-8), 65.9 (C-13), 71.2 (C-9), 125.1 (C-11), 134.2 (C-12), 178.4 (C-28), 216.4 (C-3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 521.3235 ($C_{31}H_{46}O_5Na$, calc. 521.3243).

III.16.6. OZONOLISIS DEL PRODUCTO 87

Se disuelven 50 mg (0.1 mmol) de **87** en 5 mL de CH_2Cl_2 y se introduce el tubo de reacción en un baño de hielo-agua (0 °C). Seguidamente se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min

con una proporción de O_3 del 90% durante 35 min, al cabo de los cuales se agregan 0.5 mL de Me_2S. Esta mezcla de reacción se mantiene 1 h en agitación mientras que alcanza la temperatura ambiente. Finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica en columna, aislándose 23 mg (45%) de **91**: sólido blanco, pf 189-191 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = -31 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3461, 2949, 1707 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.15 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-12), 5.73 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H-11), 4.32 (1H, sa, *H*O-), 3.69 (3H, s, COO*CH₃*), 2.57 (1H, dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 13.5 Hz, H-18), 1.28 (3H, s, Me), 1.26 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.01 (3H, s, Me), 1.00 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.0 (C-6), 18.2 (Me), 21.6 (Me), 21.8 (Me), 22.1 (C-16), 23.5 (Me), 26.5 (Me), 27.4 (C-30), 28.3 (C-7), 30.7 (C-20), 33.3 (C-29), 33.4 (C-1), 33.7, 34.0, 34.2 y 34.5 (C-2, C-15, C-21 y C-22), 37.3 (C-10), 37.9 (C-19), 42.6 (C-5), 44.2 (C-17), 45.1 (C-18), 47.0 (C-4), 51.6 (COO*CH₃*), 65.5 (C-8), 73.0 (C-9), 74.2 (C-14), 77.7 (C-13), 122.6 (C-11), 138.0 (C-12), 179.7 (C-28), 216.2 (C-3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 539.3346 ($C_{31}H_{48}O_6Na$, calc. 539.3349). De esta reacción se obtiene, además, una mezcla compleja de productos polares.

III.16.7. OZONOLISIS DEL PRODUCTO 90

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de **90** en 10 mL de CH_2Cl_2, se adiciona 1 mL de piridina y se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 90% durante 3 h a t.a., al cabo de las cuales se agregan 0.5 mL de Me_2S. Esta mezcla de reacción se mantiene unos minutos en agitación, se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna, aislándose 11 mg (10%) de **91** y 10 mg (10%) de **92**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = -35 (c 0.8, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3266, 2948, 1694, 1185 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.90 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-12), 5.83 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-11), 1.24 (3H, s, Me), 1.21 (3H, s, Me), 1.17 (3H, s, Me), 1.03 (3H, s, Me), 0.99 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.80 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.2 (C-6), 18.3 (Me), 20.0 (C-16), 22.0 (Me), 22.2 (Me), 25.2 (Me), 26.5 (Me), 26.8 y 28.2 (C-7 y C-15), 27.3 (Me), 31.5 (C-20), 33.1 (C-29), 33.9, 34.1, 34.8, 34.9 y 34.9 (C-1, C-2, C-19, C-21 y C-22), 37.4 (C-10), 42.5 (C-18), 44.1 (C-4), 46.4 (C-5), 47.1 (C-17), 60.8 (C-8), 71.5 (C-9), 71.6 (C-14), 87.8 (C-13), 127.3 (C-11), 129.7 (C-12), 179.5 (C-28), 216.9 (C-3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 507.3083 ($C_{30}H_{44}O_5Na$, calc. 507.3086). En esta reación se forma también una cantidad importante de mezcla de productos polares.

III.16.8. ACETILACIÓN DEL MONOEPÓXIDO 82

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de **82** en 4 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético y se mantiene la reacción 1 h a reflujo o 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se procesa la reacción según el método general descrito y se purifica en columna, aislándose 103 mg (95%) de **93**: sólido blanco, pf 99-101 °C; $[\alpha]^{25}_D = 65$ (c 0.8, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1732, 1246 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.14 (1H, d, J = 13.2 Hz, H-12), 5.58 (1H, d, J = 13.4 Hz, H-11), 4.47 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 10.6 Hz, H-3), 3.72 (3H, s, COO*CH₃*), 3.55 (1H, dd, H-18), 2.01 (3H, s, CO*CH₃*), 1.50 (3H, s, Me), 1.18 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (C-24), 16.9 (C-6), 18.3 (C-25), 20.8 (C-27), 21.4 (C-26), 21.4 (CO*CH₃*), 22.3 (C-30), 23.8 (C-16), 23.8 (C-2), 28.2 (C-7), 28.6 (C-23), 29.6 (C-15), 30.7 (C-20), 32.0 (C-22), 32.5 (C-29), 32.8 (C-1), 34.5 (C-21), 35.9 (C-18), 37.5 (C-10), 38.3 (C-4), 41.6 (C-5), 42.8 (C-19), 45.2 (C-17), 52.0 (COO*CH₃*), 61.0 (C-8), 71.6 (C-9), 80.6 (C-3), 126.0 (C-11), 128.0 (C-14), 132.8 (C-13), 134.9 (C-12), 170.9 (*C*OCH₃), 178.4 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 549.3559 ($C_{33}H_{50}O_5Na$, calc. 549.3556).

III.16.9. OZONOLISIS DEL MONOEPÓXIDO ACETILADO 93

Se disuelven 105 mg (0.2 mmol) de **93** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se pasa una corriente de ozono de caudal 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 90% a diferentes temperaturas. Una vez finalizado el proceso (de duración variable), se agrega 1 mL de Me_2S como reductor, manteniéndose la agitación hasta que la reacción alcanza la temperatura ambiente. Seguidamente se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna el bruto obtenido, aislándose distintas cantidades de los productos **94** y **95** (consultar Tabla II.14.6 del apartado II.14.6 de "Resultados y Discusión"). Producto **94**: sólido blanco, pf 198-200 °C; $[\alpha]^{25}_D = 4$ (c 0.7, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3458, 2948, 1730, 1248 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.10 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-12), 5.70 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-11), 4.44 (1H, dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 11.5 Hz, H-3), 4.36 (1H, sa, *H*O-), 3.73 (3H, s, COO*CH₃*), 2.57 (1H, dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 13.6 Hz, H-18), 2.01 (3H, s, CO*CH₃*), 1.24 (3H, s, Me), 1.13 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.5 (C-24), 16.7 (C-6), 18.6 (C-25), 21.4 (CO*CH₃*), 21.8 (C-27), 22.1 (C-16), 23.5 (C-26), 23.8 (C-2), 27.4 (C-30), 28.1 (C-7), 28.5 (C-23), 30.7 (C-20), 33.4 (C-29), 33.5, 33.8, 33.9 y 34.0 (C-1, C-15, C-21 y C-22), 37.4 (C-10), 37.5 (C-4), 37.9 (C-19), 41.4 (C-5), 44.2 (C-17), 45.2 (C-18), 51.7 (COO*CH₃*), 65.2 (C-8), 73.4 (C-9), 74.3 (C-14),

77.1 (C-13), 80.4 (C-3), 122.8 (C-11), 137.6 (C-12), 170.8 (*C*OCH$_3$), 179.7 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 583.3613 ($C_{33}H_{52}O_7Na$, calc. 583.3611).

Y producto **95**: sólido blanco, pf 183-185 °C; $[\alpha]^{25}_D$ = 46 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3288, 2948, 1737, 1244 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.88 (1H, s, *H*O-), 5.82 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H-12), 5.60 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H-11), 4.47 (1H, dd, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 11.3 Hz, H-3), 2.03 (3H, s, CO*CH$_3$*), 1.27 (3H, s, Me), 1.24 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (C-24), 16.5 (C-6), 18.5 (C-25), 20.4 (C-16), 20.7 y 20.9 (C-26 y C-27), 21.3 (CO*CH$_3$*), 23.4 (C-2), 24.2 (C-30), 27.1, 27.7 y 28.1 (C-7, C-15 y C-22), 28.4 (C-23), 30.5 (C-20), 33.5, 33.5 y 35.1 (C-1, C-19 y C-21), 33.5 (C-29), 37.1 y 37.6 (C-4 y C-10), 40.6 (C-17), 41.6 y 42.2 (C-5 y C-18), 67.1 (C-8), 74.0 (C-9), 74.8 (C-14), 80.1 (C-3), 84.8 (C-13), 120.7 (C-11), 138.5 (C-12), 170.8 (*C*OCH$_3$), 179.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 551.3348 ($C_{32}H_{48}O_6Na$, calc. 551.3349).

III.16.10. EPOXIDACIÓN DEL PRODUCTO 93

Se disuelven 160 mg (0.3 mmol) de **93** en 10 mL de CH_2Cl_2, se añaden 78 mg (0.45 mmol) de AMCPB y se mantiene la reacción a –20 °C durante 3.5 h, al cabo de las cuales se sigue el procedimiento general descrito y se separan los productos obtenidos por cromatografía en columna. De esta forma se aíslan 52 mg (30%) de **94**, 16 mg (10%) de **95**, 66 mg (40%) de **96**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 50 (c 0.5, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1731, 1246 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.91 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-12), 5.66 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-11), 4.48 (1H, dd, J_1 = 4.1 Hz, J_2 = 11.4 Hz, H-3), 3.68 (3H, s, COO*CH$_3$*), 2.52 (1H, dd, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 13.1 Hz, H-18), 2.02 (1H, s, CO*CH$_3$*), 1.13 (3H, s, Me), 1.13 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 0.98 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.2 (C-24), 16.8 (C-6), 18.7 (C-25), 20.4 (C-26), 20.7 (C-27), 21.3 (CO*CH$_3$*), 22.6 (C-16), 23.5 (C-7), 24.0 (C-30), 28.1 (C-2), 28.3 (C-23), 29.5 (C-15), 30.0 (C-20), 31.5 (C-22), 33.2 (C-29), 34.2 (C-1), 35.0 (C-21), 35.0 (C-19), 35.9 (C-18), 37.1 y 37.6 (C-4 y C-10), 41.4 (C-5), 45.5 (C-17), 51.7 (COO*CH$_3$*), 61.3 (C-14), 62.5 (C-8), 65.6 (C-13), 71.7 (C-9), 80.7 (C-3), 125.2 (C-11), 133.4 (C-12), 170.8 (*C*OCH$_3$), 178.5 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3515 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

Y 17 mg (10%) de **97**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = -10 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1729, 1247 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.82 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-12), 5.69 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, H-11), 4.43 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.7 Hz, H-3), 3.73 (3H, s, COO*CH$_3$*), 3.21 (1H, dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 13.5 Hz, H-18), 1.99 (1H, s, CO*CH$_3$*), 1.16 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 0.88

(3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.81 (3H, s, Me), 0.78 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (C-24), 17.0 (C-6), 18.4 (C-25), 19.8 (C-16), 21.3 (CO*CH₃*), 21.7 (C-26), 21.7 (C-27), 23.8 (C-15), 24.8 (C-30), 25.6 (C-7), 28.7 (C-2), 28.7 (C-23), 30.4 (C-20), 31.9 (C-22), 33.1 (C-29), 33.5 (C-21), 34.4 (C-1), 36.6 (C-18), 37.5 y 37.6 (C-4 y C-10), 38.2 (C-19), 41.7 (C-5), 42.4 (C-17), 51.4 (COO*CH₃*), 57.3 (C-14), 59.9 (C-8), 66.0 (C-13), 72.0 (C-9), 80.5 (C-3), 129.5 (C-11), 131.1 (C-12), 170.6 (*CO*CH₃), 178.3 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3505 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

III.17. REACTIVIDAD DEL TRIENO *TRANS* 79

III.17.1. EPOXIDACIÓN

Se disuelven 255 mg (0.5 mmol) de **79** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 169 mg (1 mmol) de AMCPB. La reacción se mantiene a t.a. durante 30 min, transcurridos los cuales se sigue el procedimiento general descrito y se separan los productos obtenidos por cromatografía en columna. De esta forma se aíslan 27 mg (10%) de **98**: Sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 104 (c 0.5, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1647, 1246 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.94 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-12), 5.78 (1H, d, J = 15.5 Hz, H-11), 4.49 (1H, dd, J_1 = 5.3 Hz, J_2 = 10.6 Hz, H-3), 3.68 (3H, s, COO*CH₃*), 2.54 (1H, dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 12.8 Hz, H-18), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 1.13 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.01 (3H, s, Me), 0.90 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.82 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.1 (Me), 16.6 (C-6), 17.0 (Me), 20.1 (Me), 20.3 (Me), 21.3 (CO*CH₃*), 23.2 (C-16), 24.1 (C-30), 24.7 (C-2), 28.0 (C-23), 29.7 (C-7), 29.8 (C-20), 31.2 (C-15), 32.8 (C-23), 34.1 y 34.9 (C-21 y C-22), 35.3 (C-18), 35.9 (C-1), 36.4 (C-19), 38.1 y 38.3 (C-4 y C-10), 44.9 (C-17), 51.9 (COO*CH₃*), 52.4 (C-5), 64.2 (C-14), 65.6 (C-8), 68.3 (C-13), 72.8 (C-9), 80.3 (C-3), 128.5 (C-11), 133.0 (C-12), 171.0 (*CO*CH₃), 178.0 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3510 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

135 mg (50%) de **99**: Sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 47 (c 0.4, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1732, 1247 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 5.90 (1H, d, J = 15.4 Hz, H-12), 5.80 (1H, d, J = 15.4 Hz, H-11), 4.45 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.0 Hz, H-3), 3.68 (3H, s, COO*CH₃*), 2.47 (1H, dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 13.2 Hz, H-18), 2.02 (3H, s, CO*CH₃*), 1.14 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me), 0.85 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me), 0.79 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.4 (Me), 16.9 (C-6), 18.0 (Me), 19.9 (Me), 20.8 (Me), 21.4 (CO*CH₃*), 23.1 (C-16), 23.7 (C-2), 24.0 (C-30), 28.3 (C-23), 28.6 (C-7), 29.7 (C-15), 29.8 (C-20), 31.1 (C-22), 32.8 (C-29), 34.1, 34.3 y

35.4 (C-1, C-19 y C-21), 34.9 (C-18), 36.9 y 37.6 (C-4 y C-10), 42.0 (C-5), 44.8 (C-17), 51.9 (COO*CH₃*), 64.2 y 64.3 (C-8 y C-14), 68.7 (C-13), 73.0 (C-9), 80.4 (C-3), 126.2 (C-11), 133.3 (C-12), 170.9 (*CO*CH₃), 178.0 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3502 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

Y 28 mg (10%) de **100**: Sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1732, 1246 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 5.94 (2H, d, J = 3.5 Hz, H-11 y H-12), 4.49 (1H, dd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 10.9 Hz, H-3), 3.68 (3H, s, COO*CH₃*), 2.71 (1H, dd, J_1 = 3.8 Hz, J_2 = 13.3 Hz, H-18), 2.03 (3H, s, CO*CH₃*), 1.13 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 0.94 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.86 (3H, s, Me), 0.83 (3H, s, Me); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.2 (Me), 16.7 (C-6), 17.9 (Me), 19.8 (C-16), 21.2 (CO*CH₃*), 21.2 (Me), 21.2 (Me), 23.8 (C-2), 24.6 (C-30), 26.1 (C-15), 28.4 (C-23), 28.7 (C-7), 30.4 (C-20), 32.4 (C-22), 33.0 (C-29), 33.4 (C-21), 34.1 (C-1), 36.9 y 37.8 (C-4 y C-10), 37.6 (C-19), 39.2 (C-18), 42.1 (C-5), 43.0 (C-17), 51.5 (COO*CH₃*), 61.8 (C-14), 64.5 (C-8), 68.5 (C-13), 73.2 (C-9), 80.4 (C-3), 128.0 (C-11), 130.9 (C-12), 170.8 (*CO*CH₃), 178.1 (C-28); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 565.3495 ($C_{33}H_{50}O_6Na$, calc. 565.3505).

III.17.2. OZONOLISIS DE 79

Se disuelven 100 mg (0.2 mmol) de **79** en 10 mL de CH_2Cl_2 y se pasa una corriente de ozono de caudal inferior a 0.1 L/min con una proporción de O_3 del 90% durante 1 h, al cabo de la cual se agrega 1 mL de Me_2S como reductor. Esta mezcla de reacción se mantiene 3 h en agitación hasta que alcanza la temperatura ambiente, se evapora el disolvente a vacío y se purifica en columna, aislándose 11 mg (10%) de **98** y 10 mg (10%) de **99**; el resto es una mezcla muy compleja de productos polares.

III.17.3. OXIDACIÓN DE 79 CON $NaIO_4/RuCl_3$ Y POSTERIOR REDUCCIÓN CON $AlLiH_4$

171 mg de $NaIO_4$ (0.8 mmol) y $RuCl_3.H_2O$ en cantidad catalítica se disuelven en 2 mL de agua y se añaden a una disolución de 102 mg (0.2 mmol) de **79** en 10 mL de acetona. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a t.a. durante 30 min, al cabo de los cuales se observa por cromatografía en capa fina que no queda producto de partida, por lo que se procesa la reacción según el método descrito y se separan los productos obtenidos en columna. De esta forma se aíslan

54 mg (50%) de la mezcla de aldehídos sesquiterpénicos formada por **101** y **102**, además de una mezcla compleja de otros productos de rotura (en algunos de los dobles enlaces restantes) sin identificar.

Producto **101**: sólido blanco, pf 79-81 °C; $[\alpha]^{25}_D = 5$ (c 0.4, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2948, 1734, 1245 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 10.03 (1H, s, C*H*O), 4.50 (1H, dd, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, H-3), 2.66 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 3.7$ Hz, $J_3 = 13.5$ Hz, H-1α), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 2.04 (3H, s, 3H-12), 1.18 (3H, s, 3H-15), 0.89 (3H, s, 3H-13), 0.89 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.7 (C-14), 18.0 (C-6), 19.0 (C-12), 20.0 (C-15), 21.3 (CO*CH₃*), 24.1 (C-2), 28.3 (C-13), 34.0 (C-7), 36.7 (C-1), 37.3 (C-10), 37.9 (C-4), 51.2 (C-5), 80.5 (C-3), 143.0 (C-8), 154.6 (C-9), 171.0 (CO*CH₃*), 192.1 (C-11); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 301.1779 ($C_{17}H_{26}O_3Na$, calc. 301.1780).

Producto **102**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 51$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2949, 1727, 1668 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 10.03 1H, s, C*H*O), 3.59 (3H, s, COO*CH₃*), 3.32 (1H, dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 12.2$ Hz, H-5), 2.04 (3H, s, 3H-11), 1.03 (3H, s, 3H-13), 0.86 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.0 (C-11), 22.2 (C-9), 24.0 (C-13), 30.8 (C-5), 30.9 (C-3), 31.7 (C-8), 32.3 (C-1), 32.8 (C-14), 33.9 (C-2), 42.0 (C-4), 44.8 (C-10), 51.9 (COO*CH₃*), 137.4 (C-7), 154.6 (C-6), 177.7 (C-15), 190.2 (C-12); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 287.1617 ($C_{16}H_{24}O_3Na$, calc. 286.1623).

Si en lugar de columnar la reacción una vez procesada se añaden 10 mL de THF y 2 mL de una disolución de $AlLiH_4$, se mantiene la reacción 1 h a reflujo y se sigue el procedimiento descrito, tras columnar se aíslan los correspondientes productos reducidos con un rendimiento global del 50%, es decir, 24 mg (50%) de **103** y 24 mg (50%) de **104**, puesto que la reducción es cuantitativa. Producto **103**: sólido blanco, pf 84-86 °C; $[\alpha]^{25}_D = 67$ (c 0.9, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3373, 2932 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.19 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-11a), 4.02 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-11b), 3.24 (1H, dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, H-3), 1.91 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 3.3$ Hz, $J_3 = 12.8$ Hz, H-1α), 1.71 (3H, s, 3H-12), 1.00 (3H, s, 3H-13), 0.96 (3H, s, 3H-15), 0.80 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 15.5 (C-14), 18.7 (C-6), 19.2 (C-12), 20.8 (C-15), 27.8 (C-2), 28.2 (C-13), 34.0 (C-7), 35.0 (C-1), 37.9 (C-10), 38.8 (C-4), 51.0 (C-5), 58.3 (C-11), 78.9 (C-3), 132.8 (C-8), 140.4 (C-9); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 261.1832 ($C_{15}H_{26}O_2Na$, calc. 261.1830).

Producto **104**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 29$ (c 0.8, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3328, 2916, 1464, 1022 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.22 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-12a), 3.90 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-12b), 3.42 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-15a), 3.28 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-15b), 1.66 (3H, s, 3H-11), 0.91 y 0.89 (6H, s, 3H-13 y 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.5 (C-11), 22.4 (C-9), 24.2 (C-13), 29.1 (C-1), 30.1 (C-8), 30.9 (C-3), 33.1 (C-14), 34.1 (C-2), 35.3 (C-5), 36.1 (C-10), 42.5 (C-4), 61.6 (C-

12), 68.7 (C-15), 130.5 (C-7), 133.1 (C-6); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 261.1834 ($C_{15}H_{26}O_2Na$, calc. 261.1830).

La reacción de oxidación se ha realizado con numerosos reactivos y en disolventes diferentes; el método reseñado ($NaIO_4$ 1:4, $RuCl_3.H_2O$, t.a., 30 min, acetona:agua 5:1) corresponde a la mejor vía encontrada (ver apartado II.15.3 de "Resultados y Discusión").

III.17.4. OXIDACIÓN DE 79 CON $NaIO_4/RuCl_3$ Y POSTERIOR REDUCCIÓN CON $NaBH_4$

171 mg de $NaIO_4$ (0.8 mmol) y $RuCl_3.H_2O$ en cantidad catalítica se disuelven en 2 mL de agua y se añaden a una disolución de 102 mg (0.2 mmol) de **79** en 10 mL de acetona. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a t.a. durante 30 min, al cabo de los cuales se procesa y se añaden al bruto obtenido 5 mL de DMF y 10 mg de $NaBH_4$. La reacción se tiene 1 h a temperatura ambiente, tras la cual se sigue el procedimiento general descrito y se separan por cromatografía en columna los productos obtenidos, aislándose 28 mg (50%) de **105** y 27 mg (50%) de **106** y siendo el rendimiento global de la reacción del 50%.

Producto **105**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 54$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3447, 2946, 1733, 1246 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.48 (1H, dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz, H-3), 4.16 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-11a), 4.00 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-11b), 2.02 (3H, s, CO*CH₃*), 1.89 (1H, ddd, $J_1 = J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = 12.9$ Hz, H-1α), 1.69 (3H, s, 3H-12), 0.97 (3H, s, 3H-15), 0.86 (3H, s, 3H-13), 0.85 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.6 (C-14), 18.6 (C-6), 19.3 (C-12), 20.8 (C-15), 21.4 (CO*CH₃*), 24.1 (C-2), 28.2 (C-13), 33.8 (C-7), 34.6 (C-1), 37.8 (C-10), 37.8 (C-4), 51.0 (C-5), 58.3 (C-11), 80.8 (C-3), 132.7 (C-8), 140.1 (C-9), 171.1 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 303.1935 ($C_{17}H_{28}O_3Na$, calc. 303.1936).

Producto **106**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D = 47$ (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 3463, 2947, 1725, 1253 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.17 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-12a), 3.88 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-12b), 3.61 (3H, s, COO*CH₃*), 2.71 (1H, dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, H-5), 1.60 (3H, s, 3H-11), 0.91 (3H, s, 3H-13), 0.87 (3H, s, 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 18.6 (C-11), 22.9 (C-9), 24.3 (C-13), 30.0 (C-8), 30.7 (C-3), 31.7 (C-1), 32.9 (C-14), 34.0 (C-2), 35.6 (C-5), 42.0 (C-4), 45.7 (C-10), 51.9 (COO*CH₃*), 61.5 (C-12), 130.6 (C-7), 133.8 (C-6), 178.6 (C-15); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 289.1775 ($C_{16}H_{26}O_3Na$, calc. 289.1780).

III.17.5. OXIDACIÓN ALÍLICA DE LOS PRODUCTOS 105 Y 106 CON PCC

Se disuelven 28 mg (0.1 mmol) de **105** en 5 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 65 mg (0.3 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC). La reacción se mantiene en agitación 1 h a temperatura ambiente, tras la cual se procesa según el método descrito y se purifica en columna, aislándose 25 mg (90%) de **101**.

27 mg (0.1 mmol) de **106** se disuelven en 5 mL de CH_2Cl_2 y se añaden 65 mg (0.3 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC), manteniéndose la reacción en agitación 1 h a temperatura ambiente, tras la cual se procesa según el método descrito y se purifica en columna, aislándose 24 mg (90%) de **102**.

III.17.6. ACETILACIÓN DE 103

Se disuelven 48 mg (0.2 mmol) de **103** en 4 mL de piridina y 2 mL de anhídrido acético, se mantiene la reacción 1 h a reflujo y se procesa según el método general descrito. Tras purificar en columna se obtienen 62 mg (95%) de **107**: sirupo; $[\alpha]^{25}_D$ = 65 (c 1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): ν 2947, 1737, 1243 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 4.54 (2H, d, J = 1.4 Hz, 2H-11), 4.48 (1H, dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 11.4 Hz, H-3), 2.04 (3H, s, CO*CH₃*), 2.03 (3H, s, CO*CH₃*), 1.64 (3H, s, 3H-12), 0.97 (3H, s, 3H-15), 0.88 y 0.87 (6H, s, 3H-13 y 3H-14); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 16.6 (C-14), 18.5 (C-6), 19.4 (C-12), 20.7 (C-15), 21.2 (CO*CH₃*), 21.4 (CO*CH₃*), 24.0 (C-2), 28.1 (C-13), 33.8 (C-7), 34.2 (C-1), 37.8 (C-10), 37.8 (C-4), 50.7 (C-5), 60.5 (C-11), 80.7 (C-3), 134.7 (C-8), 135.6 (C-9), 171.1 (*CO*CH_3), 171.5 (*CO*CH_3); EMAR, *m/z*: $[M+Na]^+$ 345.2039 ($C_{19}H_{30}O_4Na$, calc. 345.2042).

III.18. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

III.18.1. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL PRODUCTO 19

a) Datos del cristal:

Fórmula: $C_{31}H_{48}O_6S$

Simetría: monoclínico $P2_1$

a = 13.4385 $\alpha = 90.000$

b = 7.1053 $\beta = 107.797$

c = 16.4827 $\gamma = 90.000$

Z = 2.0

b) Otros datos:

Experiencia realizada en un difractómetro de cuatro círculos STOE-Siemens AED 2

Corrección por absorción empírica según el método "ψ scan" (13 reflexiones, $\Delta\psi = 10°$)

Colimador de 0.8 mm

Detector de centelleo de NaI (Tl)

Monocromador de grafito

Radiación: Mo K_α

$\lambda = 0.71073$

Estructura refinada mediante el programa SHELXTL PLUS™

Refinamiento en F^2

III.18.2. DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DEL PRODUCTO 103

a) Datos del cristal:

Fórmula: $C_{15}H_{26}O_2$

Simetría: monoclínico $P2_1$

a = 8.8082 $\alpha = 90.000$

b = 6.1918 $\beta = 105.475$

c = 13.9630 $\gamma = 90.000$

Volumen = 733.9 $Å^3$

Z = 2.0

Temperatura de medida = 297 °K

Parámetro de celdilla refinados a partir de 758 reflexiones

Ángulo θ empleado en el refinamiento de la celdilla: 3-19

Cristales incoloros

Tamaño: 0.37 x 0.2 x 0.08

Densidad calculada: 1.079 Mg m^{-3}

Coeficiente de absorción $\mu = 0.07$ mm^{-1}

$F_{000} = 264$

b) Otros datos:

Realizada en un difractómetro automático con detector de área APEX

Corrección de absorción empírica según el método multiscan

$T_{min}/T_{max} = 0.275667$

Colimador de 0.5 mm

Detector de área con CCD de 4K

Monocromador de grafito

Radiación : Mo K_α

$\lambda = 0.71073$

Variación de la intesidad con el tiempo: insignificante

3334 reflexiones medidas

2064 reflexiones independientes

1719 reflexiones observadas [$F_0 > 4\sigma\ (F_0)$]

$R_\sigma = 0.0548$

θ_{max}: 46.67° h = -9 → 9

I / σ(I) medio = 9.49 k = -6 → 6

l = -15 → 10

c) Refinamiento de la estructura:

Estructura refinada mediante el programa SHELXTL PLUS™

Refinamiento en F^2

R = 0.0641 para 1719 reflexiones observadas

R = 0.0764 para las 2064 reflexiones independientes

GooF = 0.809

$\Delta\rho_{max}$ = 0.20 e A^{-3}

$\Delta\rho_{min}$ = -0.23 e A^{-3}

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de maslinato de metilo con cloruro de tionilo ha conducido a la mezcla diasteromérica (50% e.e.) de los sulfitos cíclicos, cuya oxidación ha originado el correspondiente sulfato. El estudio de la reactividad de este producto con distintos reactivos (NaN_3, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $AlLiH_4$, SiO_2) conduce fundamentalmente a productos con anillo A contraído, además de compuestos de reducción.

2. Se han obtenido los epóxidos cíclicos en el anillo A a partir del sulfato anterior o del propio maslinato de metilo a través de diferentes métodos. Se ha analizado la reactividad del epóxido en disposición β, llevándose a cabo reacciones de apertura reductiva, halogenaciones y desoxigenaciones.

3. Se ha establecido una secuencia de reacciones bastante eficaz para la semisíntesis de un sintón de los anillos A y B de Finasteride a partir de oleanato de metilo por ozonolisis, contracción del anillo A, formación de la oxima y trasposición de Beckmann.

4. Se han preparado derivados de ácido oleanólico modificados en el anillo C mediante una secuencia de reacciones que ha originado, finalmente, un tetrol que presenta dos grupos hidroxilos y un doble enlace en el anillo C, lo que puede permitir la fragamentación de esta molécula por el mencionado ciclo.

5. Por reducción de ácido oleanólico, acetilación posterior y tratamiento del acetoxiderivado con NBS se origina un interesante compuesto diénico, que podría dar lugar al trieno correspondiente por reacción electrocíclica.

6. El tratamiento de oleanato de metilo con NBS conduce al correspondiente homodieno, así como a dos productos bromados, uno de ellos con estructura de taraxeno, que da lugar por reagrupamiento a un compuesto con un anillo de cinco miembros y otro de siete. El mecanismo de formación de estos compuestos ha sido analizado.

7. La ozonolisis del mencionado dieno de éster oleanólico conduce a productos diferentemente oxidados (se forman epóxidos, lactonas y grupos hidroxilos), sin que llegue a producirse la rotura de la molécula.

8. El tratamiento del dieno anterior con luz ultravioleta da lugar a un compuesto con tres dobles enlaces conjugados en disposición *cis*. La fotolisis de este trieno origina otro producto con tres dobles enlaces, estando conjugados sólo dos de ellos. En cambio, si se calienta a reflujo con yodo el trieno *cis*, se isomeriza el doble enlace central, que pasa a estar en disposición *trans*.

9. La estructura de este trieno con el doble enlace central en disposición *trans* ha sido deducida mediante el estudio de diferentes espectros bidimendionales de resonancia magnética nuclear, teniendo en cuenta las cuatro posibilidades existentes.

10. El trieno obtenido directamente de la fotolisis del dieno se ha sometido a distintos procesos oxidativos, consiguiendo la protección de los dobles enlaces más sustituidos mediante la formación de epóxidos y dejando libre el central, cuya fragmentación se perseguía.

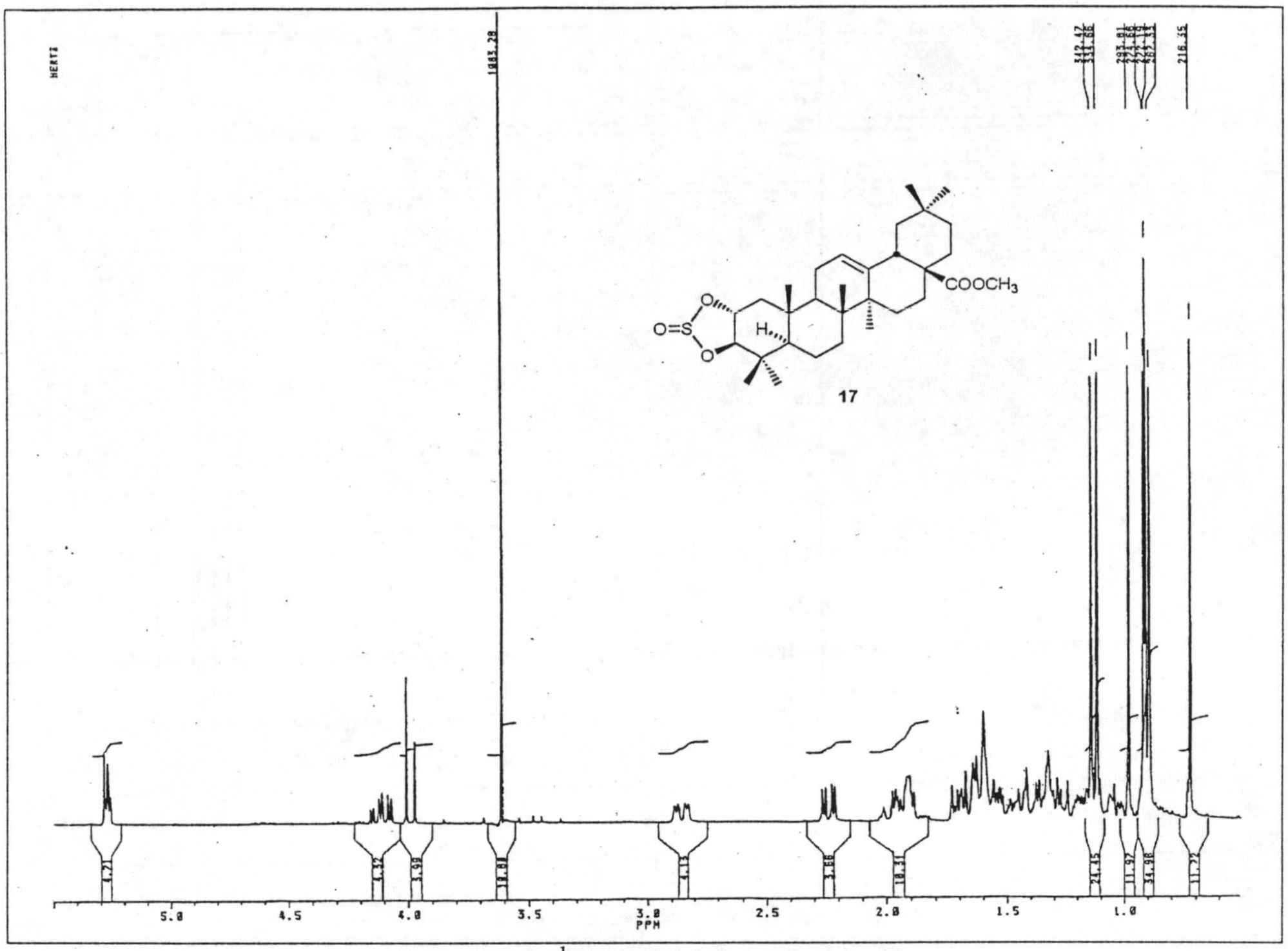
11. Estas oxidaciones también se llevaron a cabo sobre el compuesto monoepoxidado a partir del trieno anterior y sobre el correspondiente derivado acetilado, aislándose productos con distinto grado de oxidación pero no lográndose la fragmentación esperada.

12. Tanto la ozonolisis como la epoxidación del trieno con el doble enlace central en disposición *trans* originan compuestos diepoxidados en los dobles enlaces más sustituidos con distinto rendimiento.

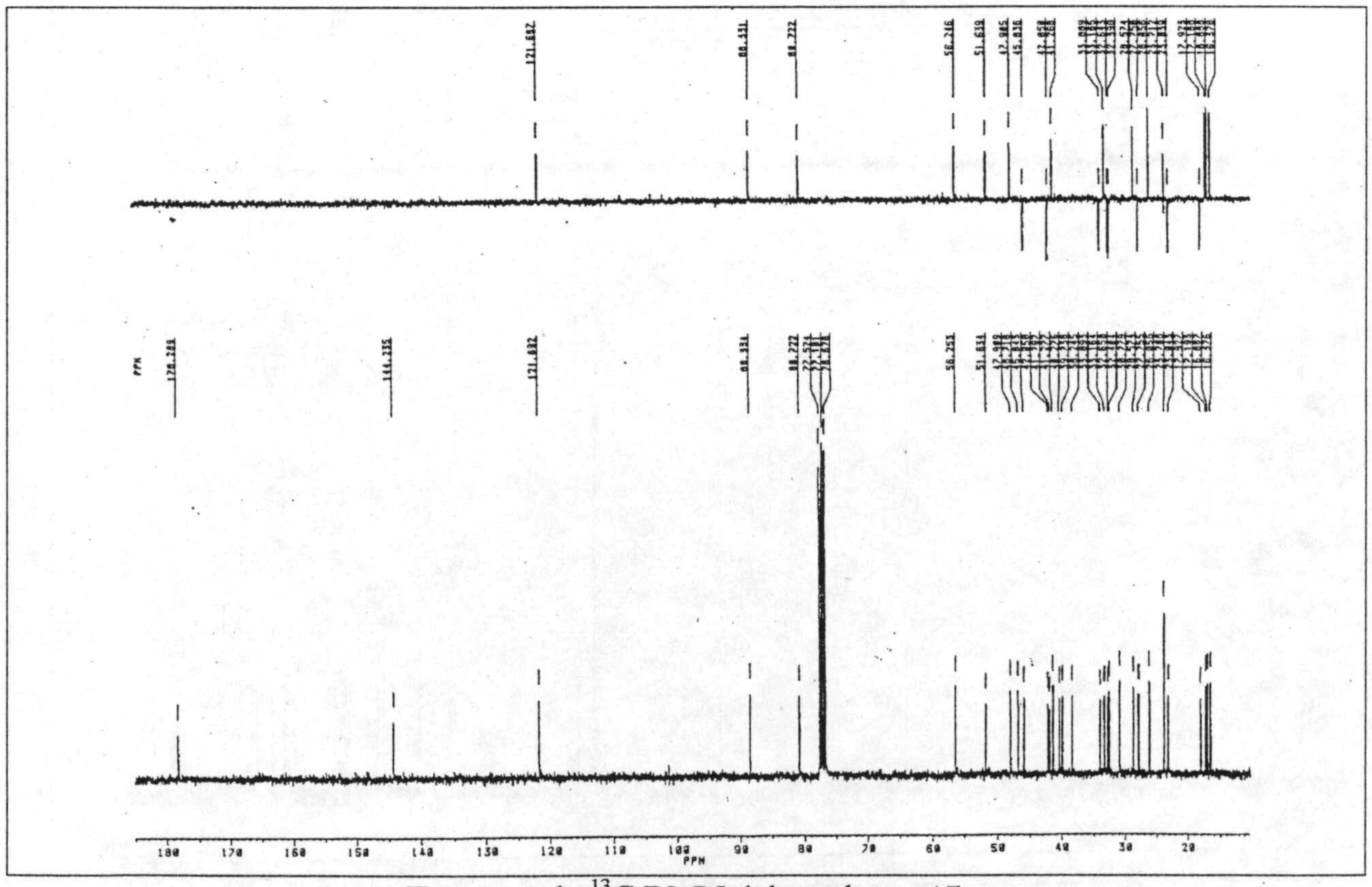
13. Se han ensayado otras reacciones del trieno anterior con numerosos reactivos oxidantes, lográndose el objetivo final de fragmentación de la molécula triterpénica por el anillo C mediante el tratamiento del mencionado trieno con $NaIO_4$ y $RuCl_3$.

14. Estos fragmentos abren una interesante vía de semisíntesis de compuestos drimánicos tales como Ambrox®, warburganal, eurifurano, etc., que va a ser abordada próximamente por este grupo de investigación.

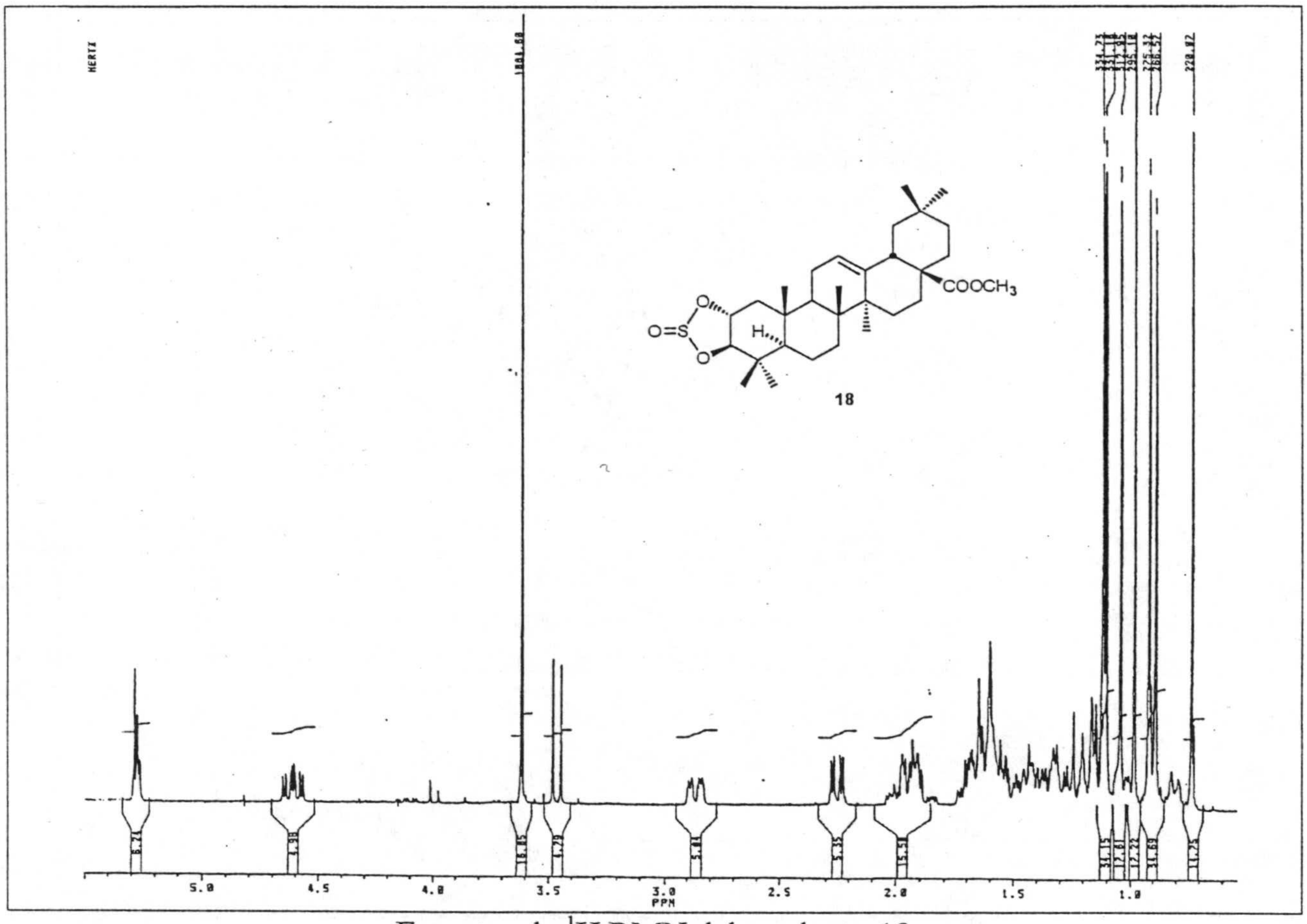
ESPECTROS



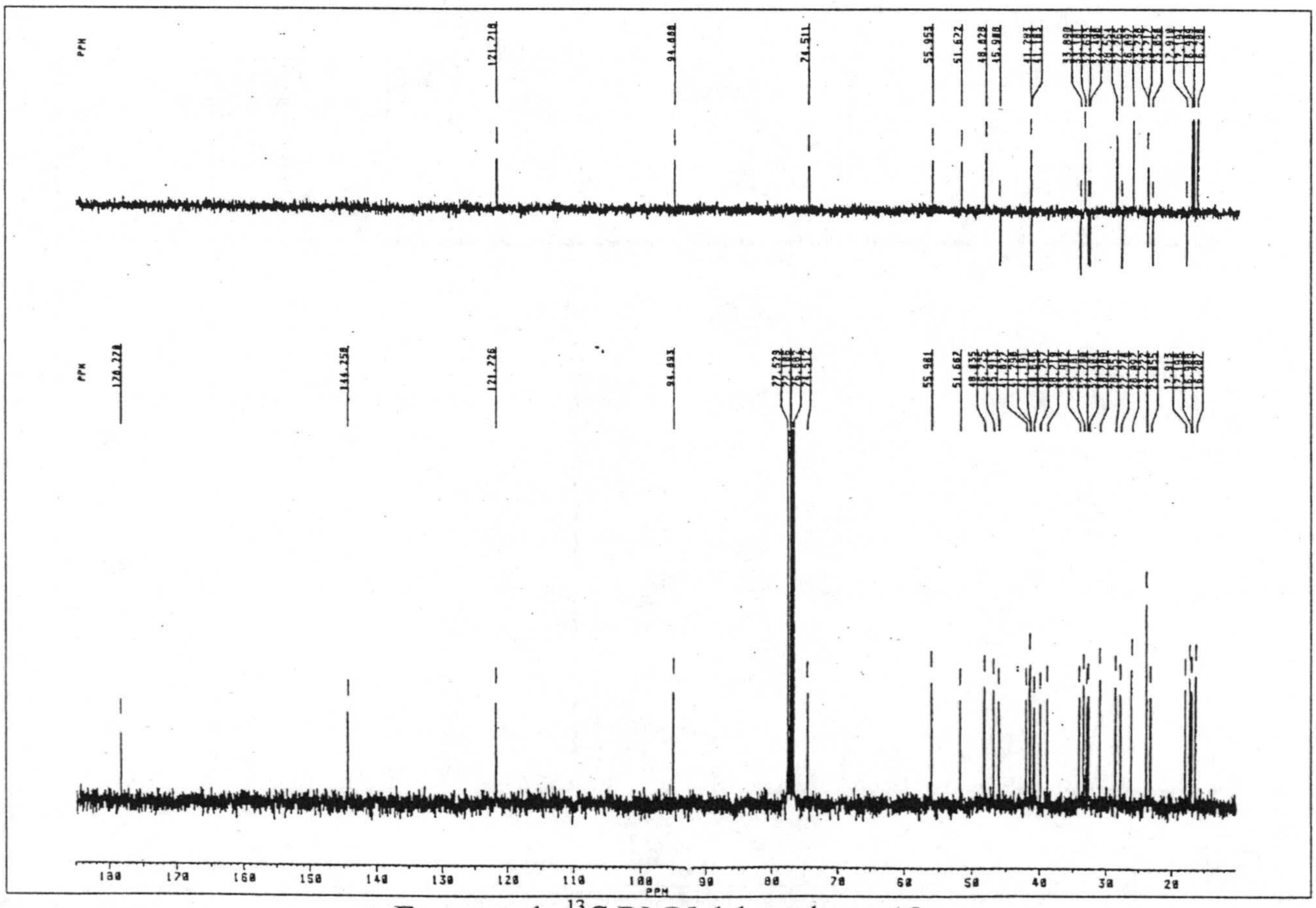
Espectro de ^{1}H RMN del producto **17**



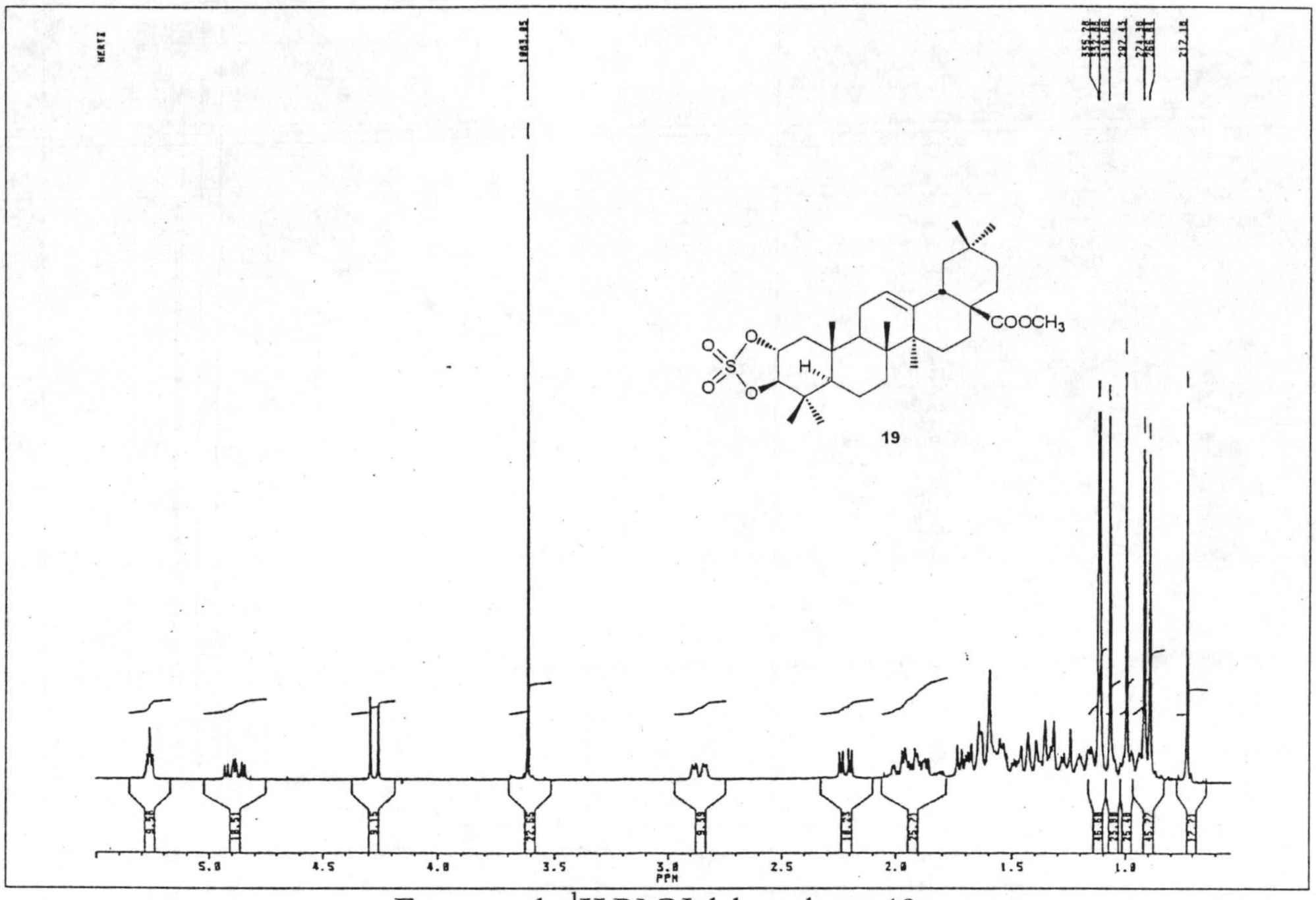
Espectro de ^{13}C RMN del producto **17**



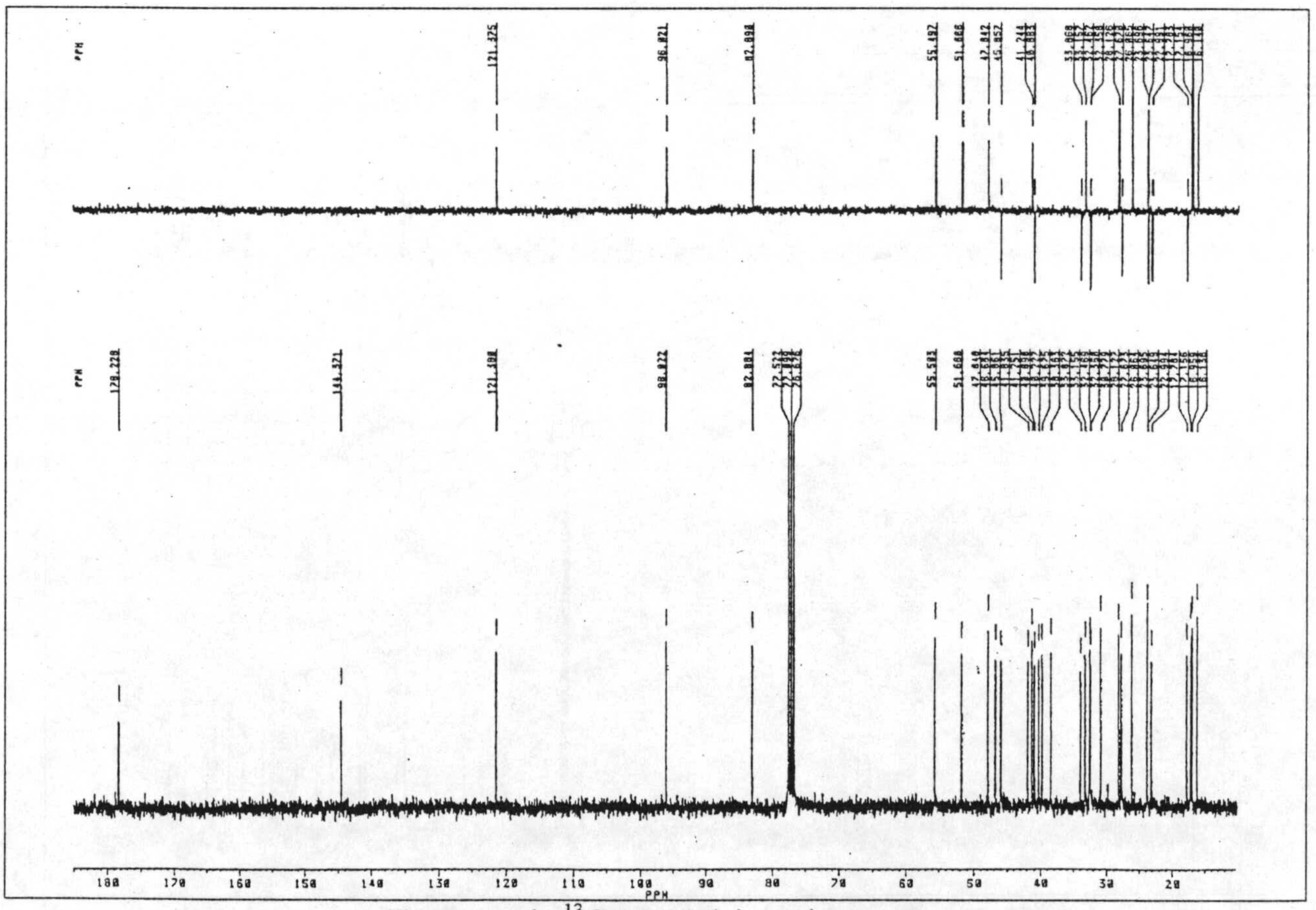
Espectro de ^{1}H RMN del producto **18**



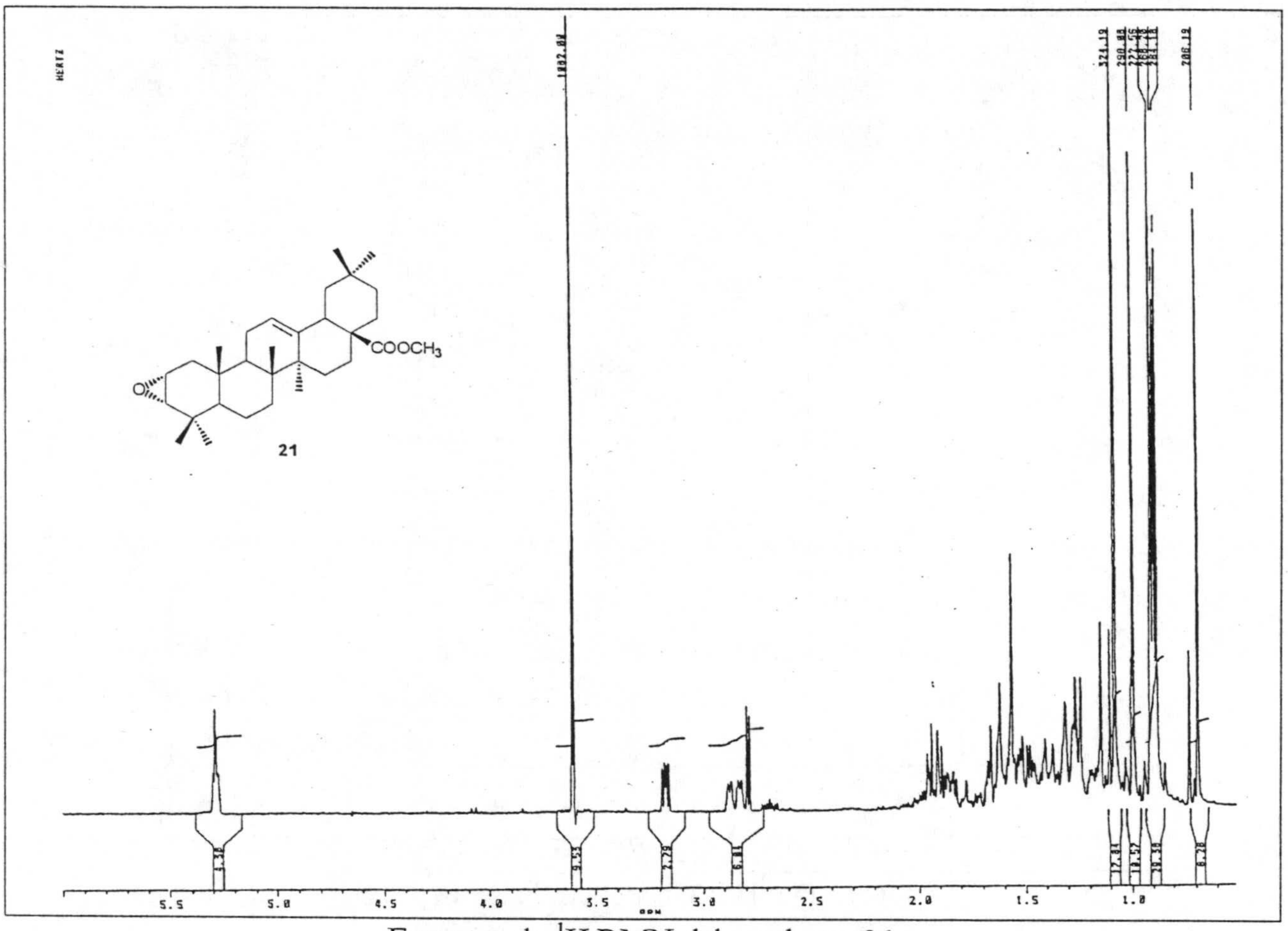
Espectro de ^{13}C RMN del producto **18**



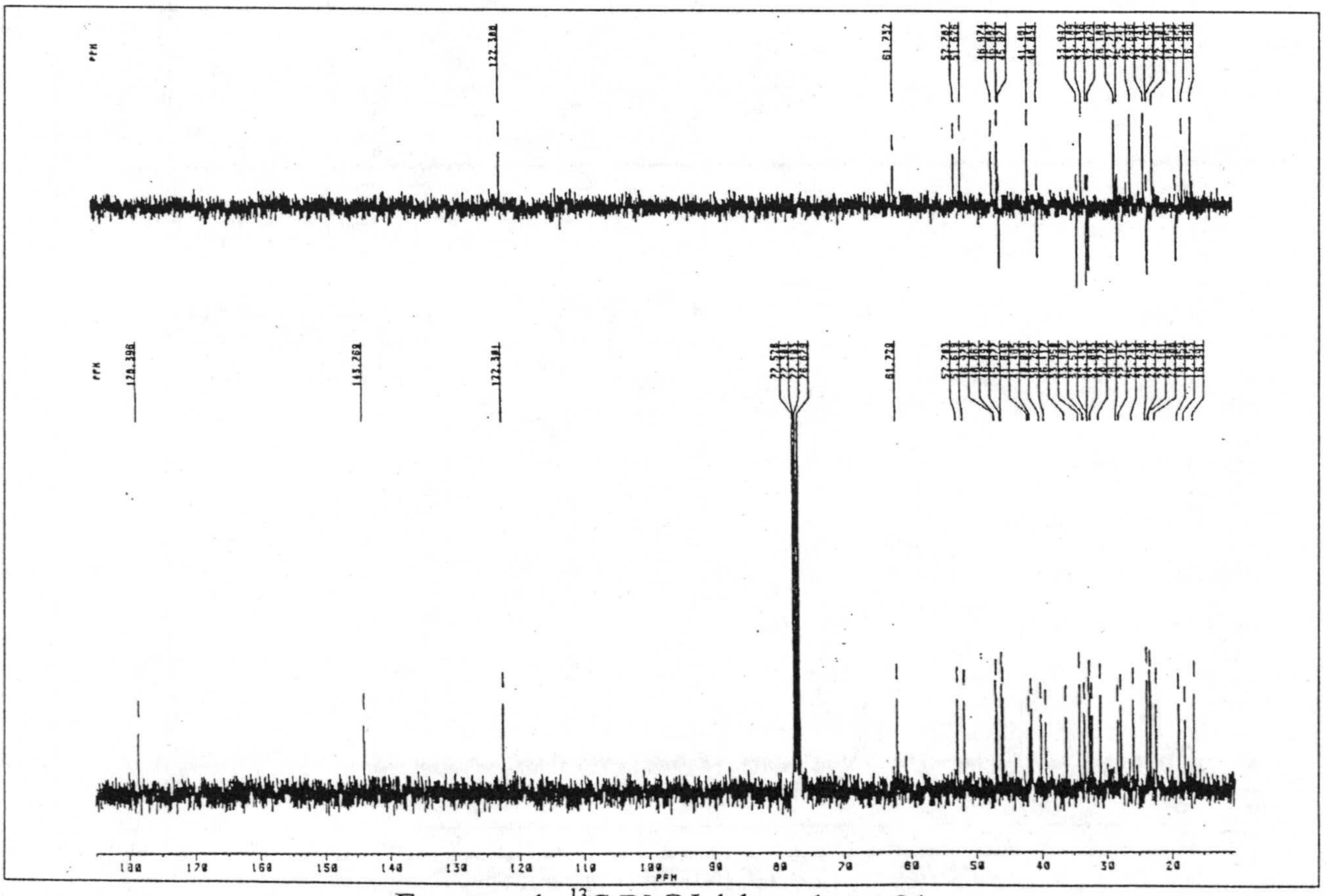
Espectro de ^{1}H RMN del producto **19**



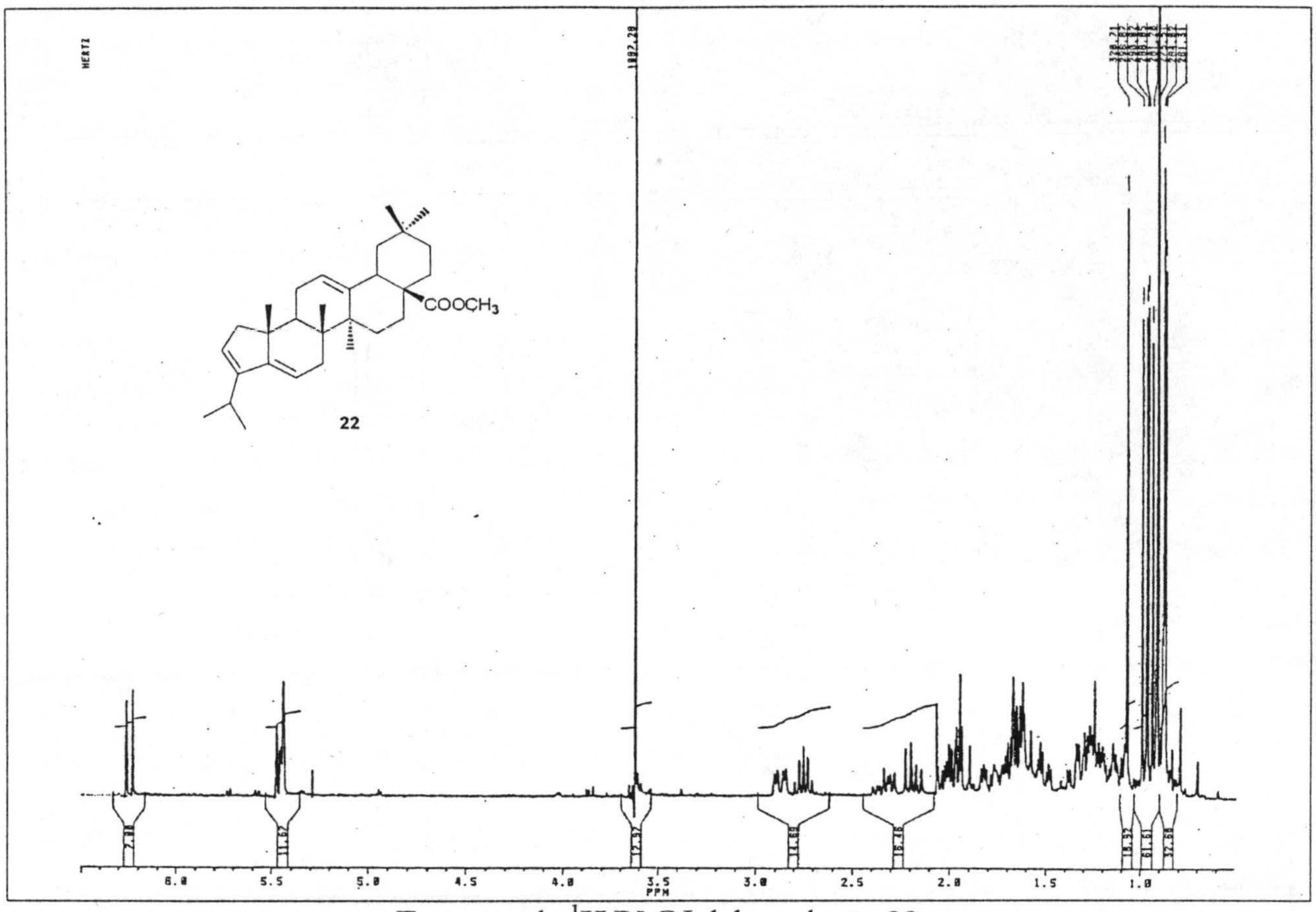
Espectro de ^{13}C RMN del producto **19**



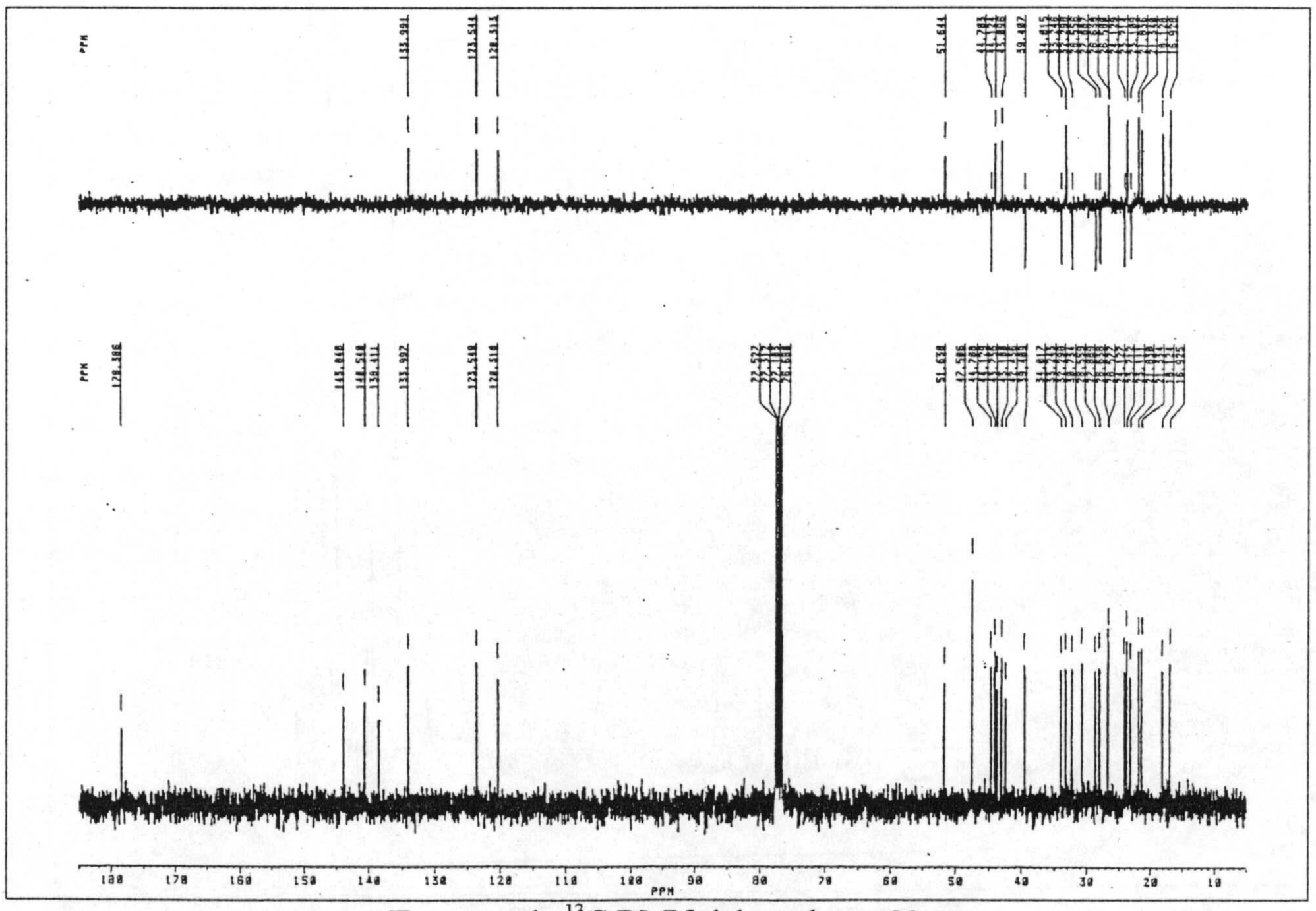
Espectro de ^{1}H RMN del producto **21**



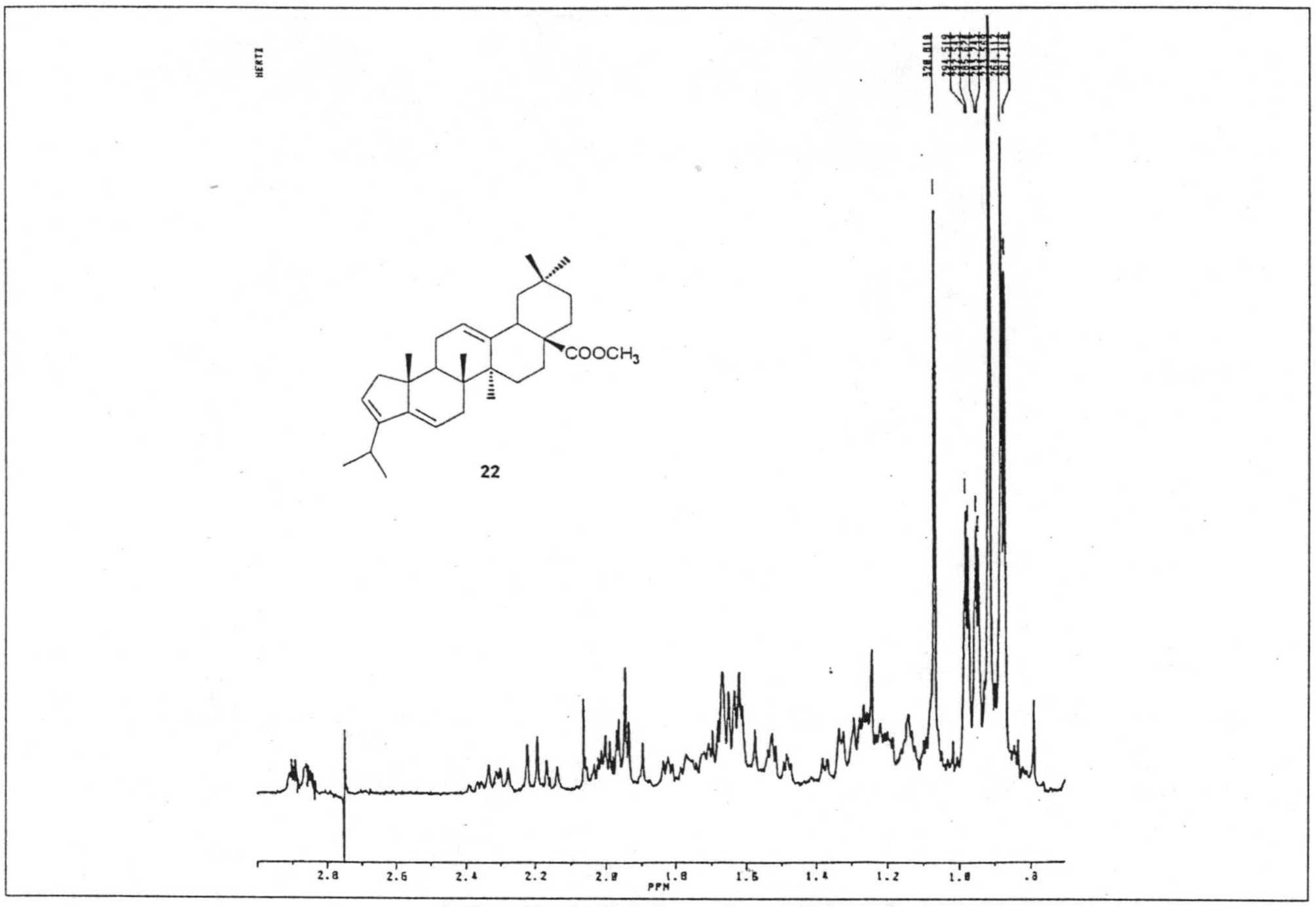
Espectro de ^{13}C RMN del producto **21**



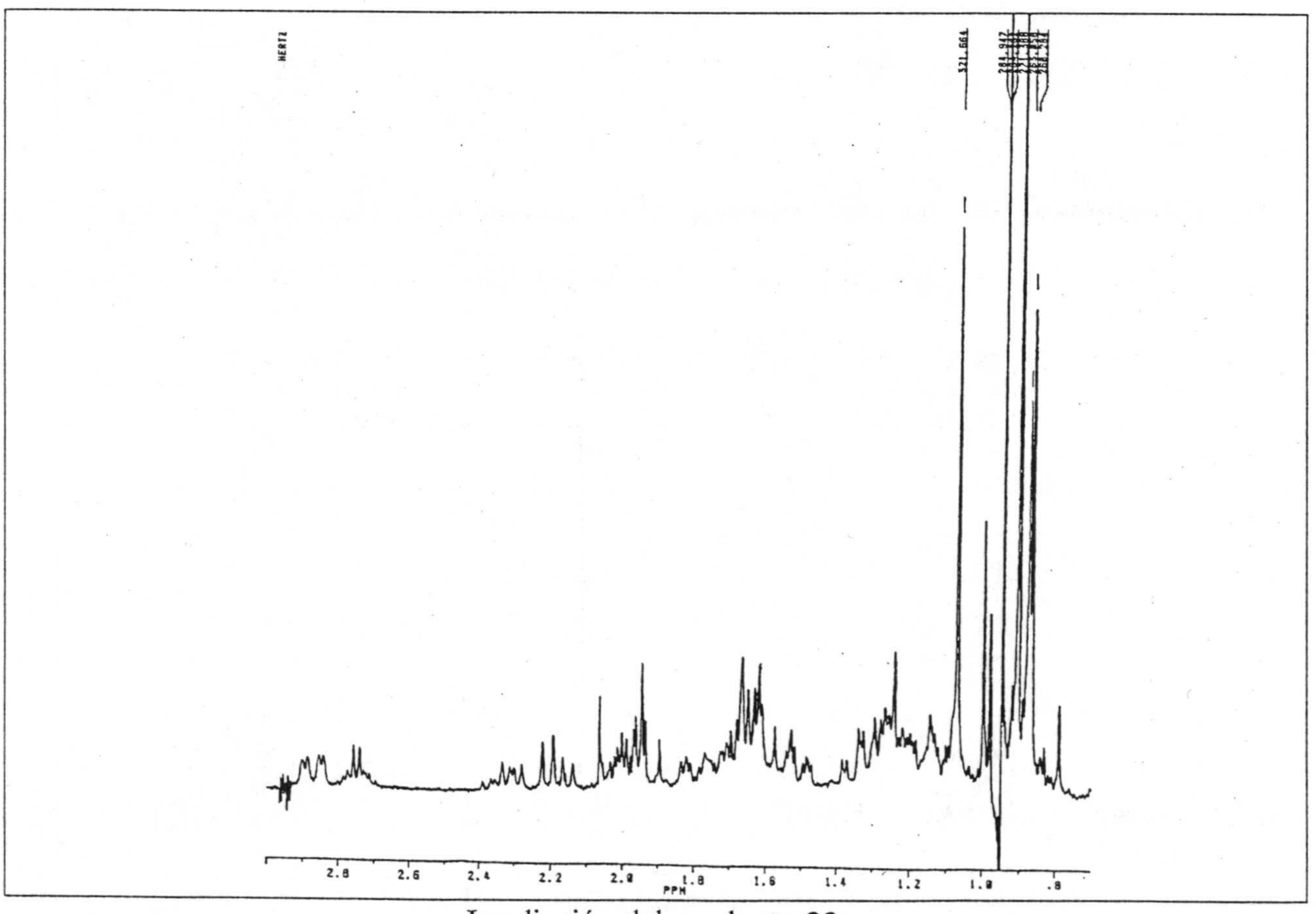
Espectro de ^{1}H RMN del producto **22**



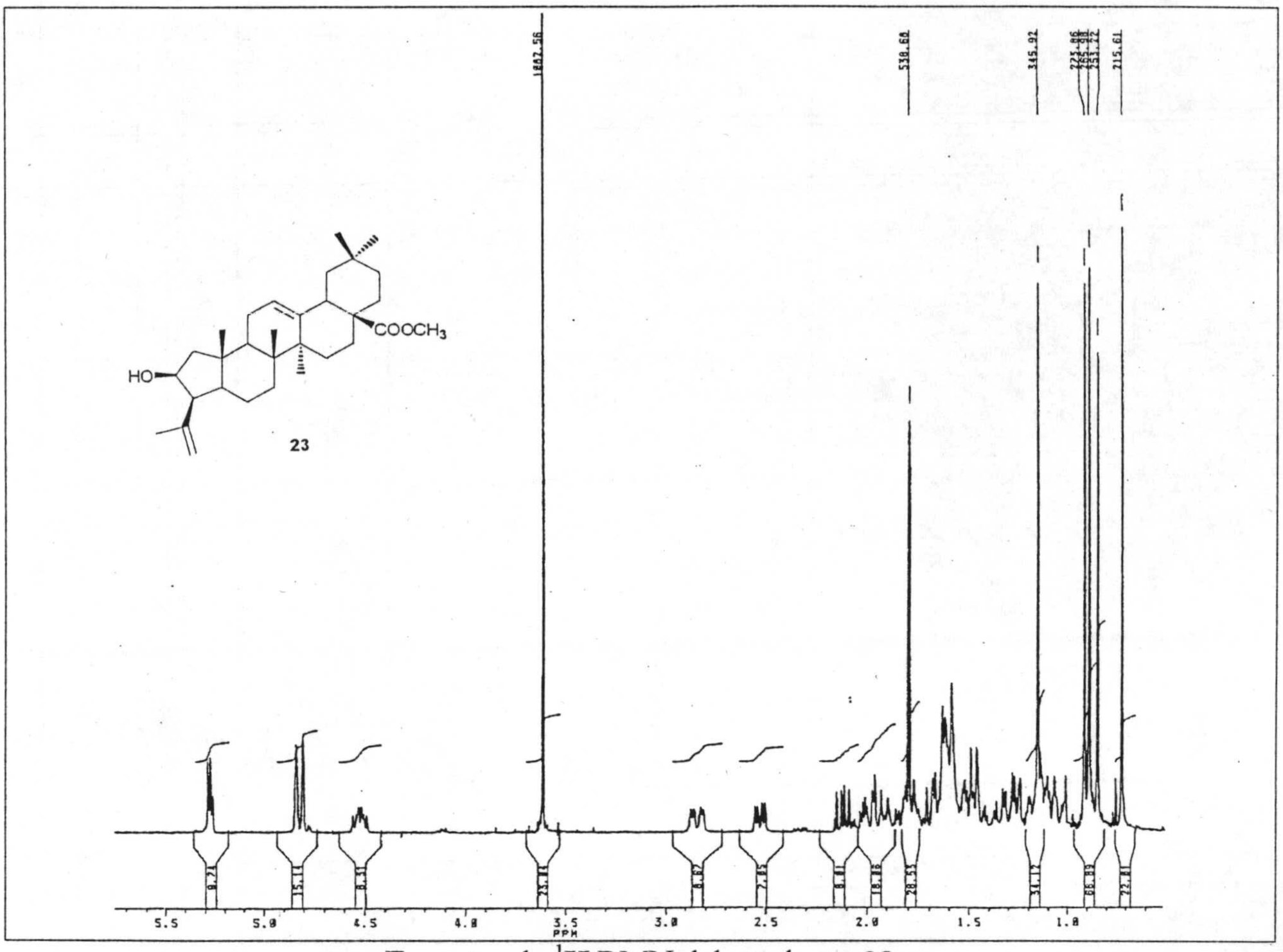
Espectro de ^{13}C RMN del producto **22**



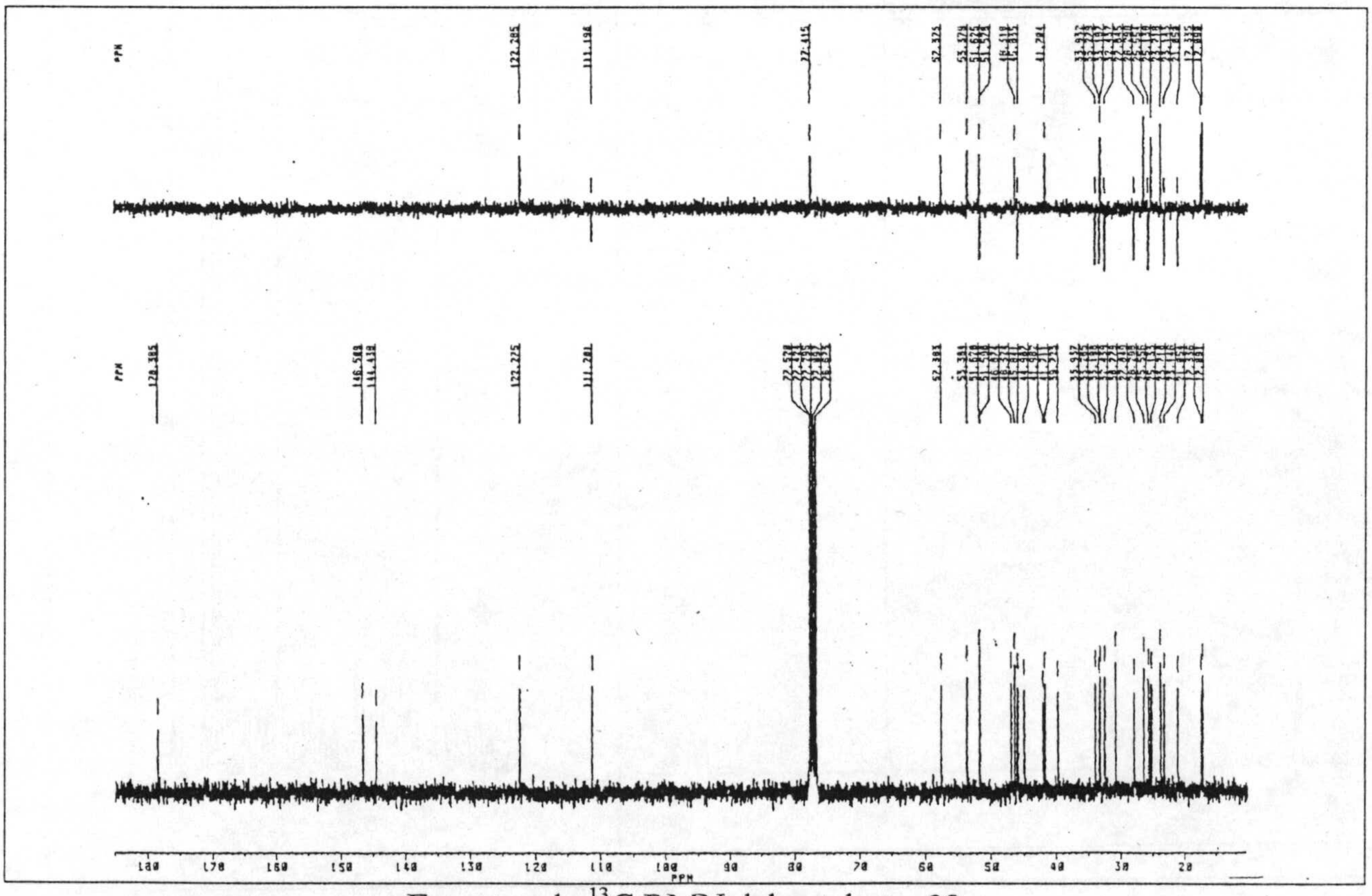
Irradiación del producto **22**



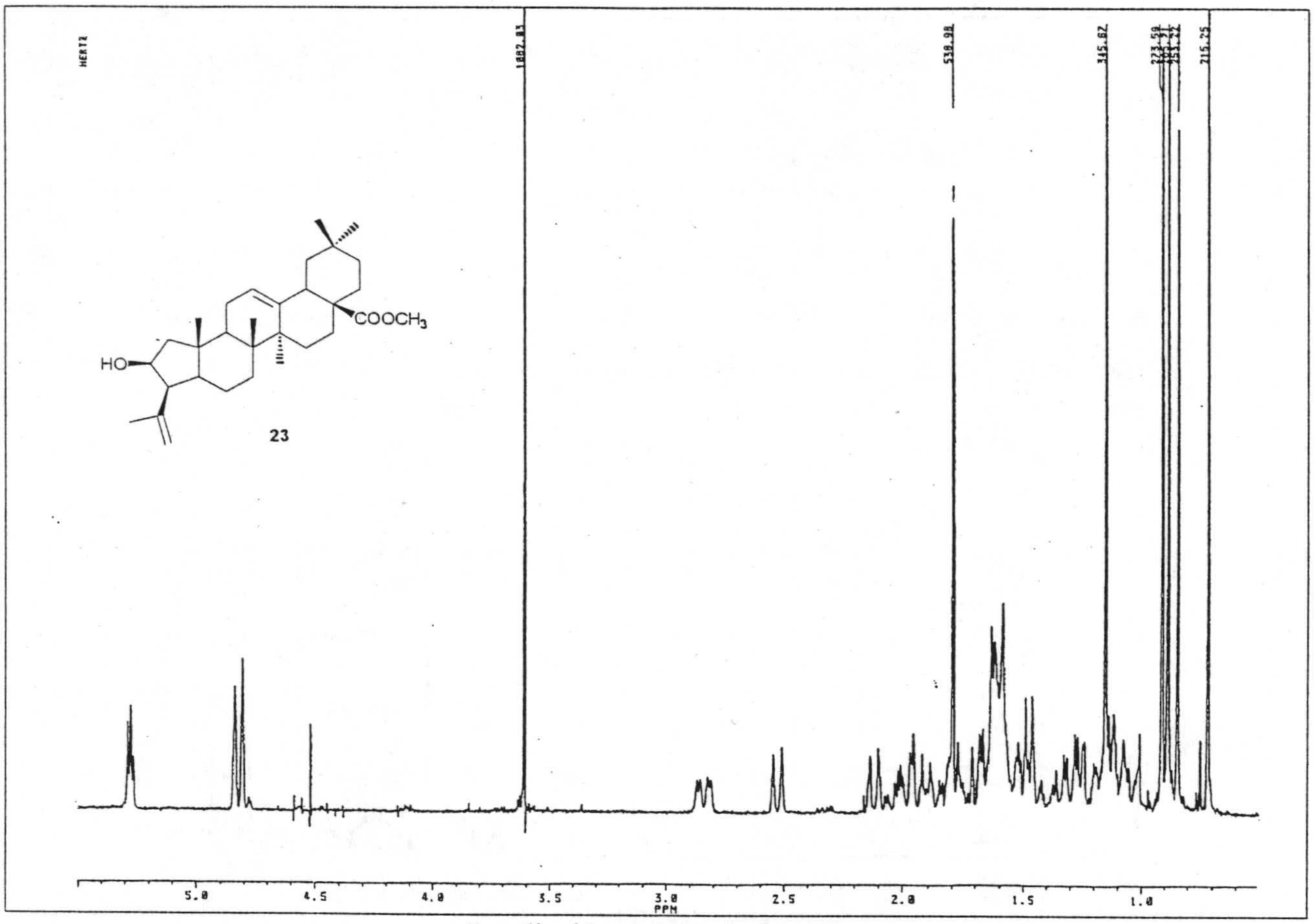
Irradiación del producto **22**



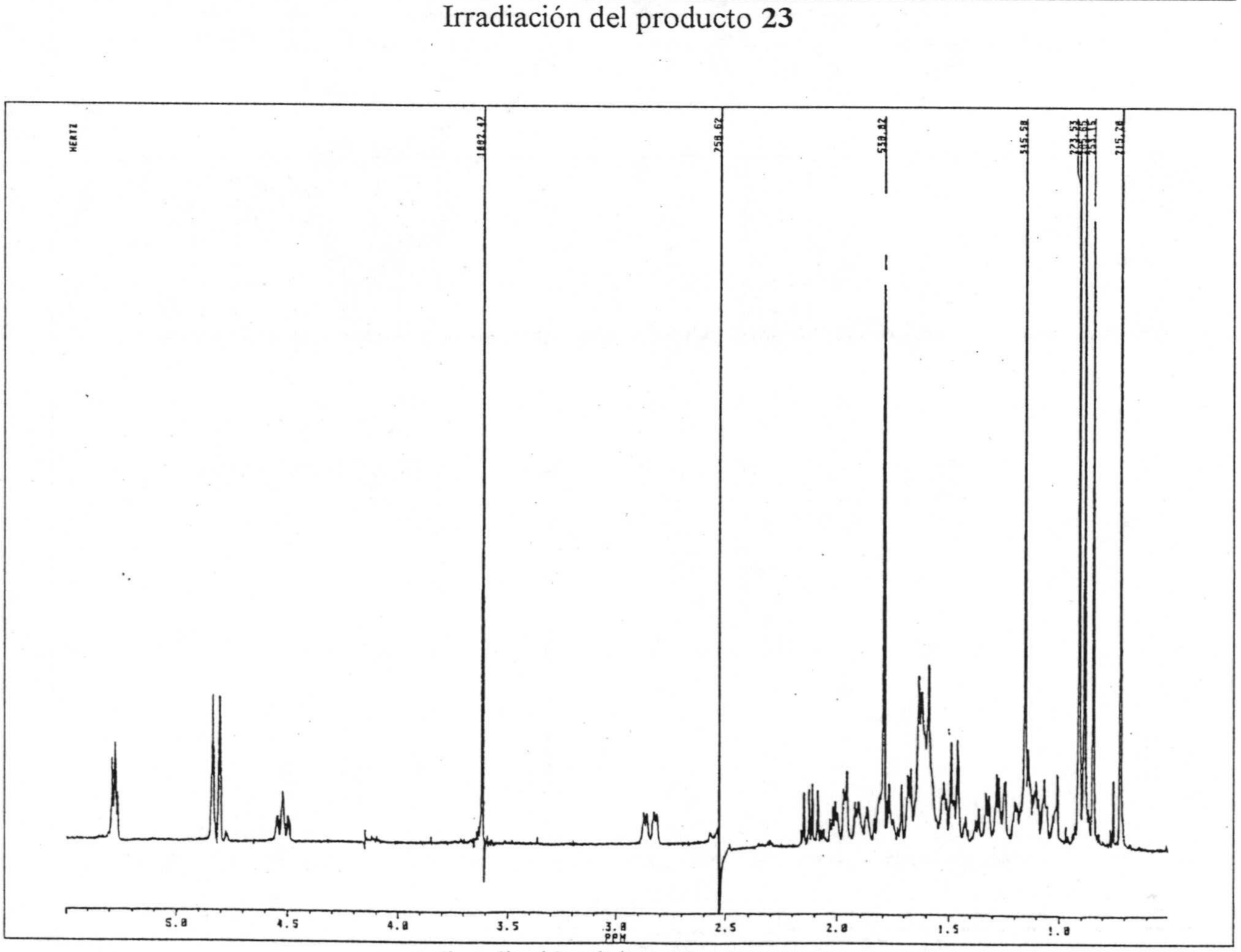
Espectro de ^{1}H RMN del producto **23**



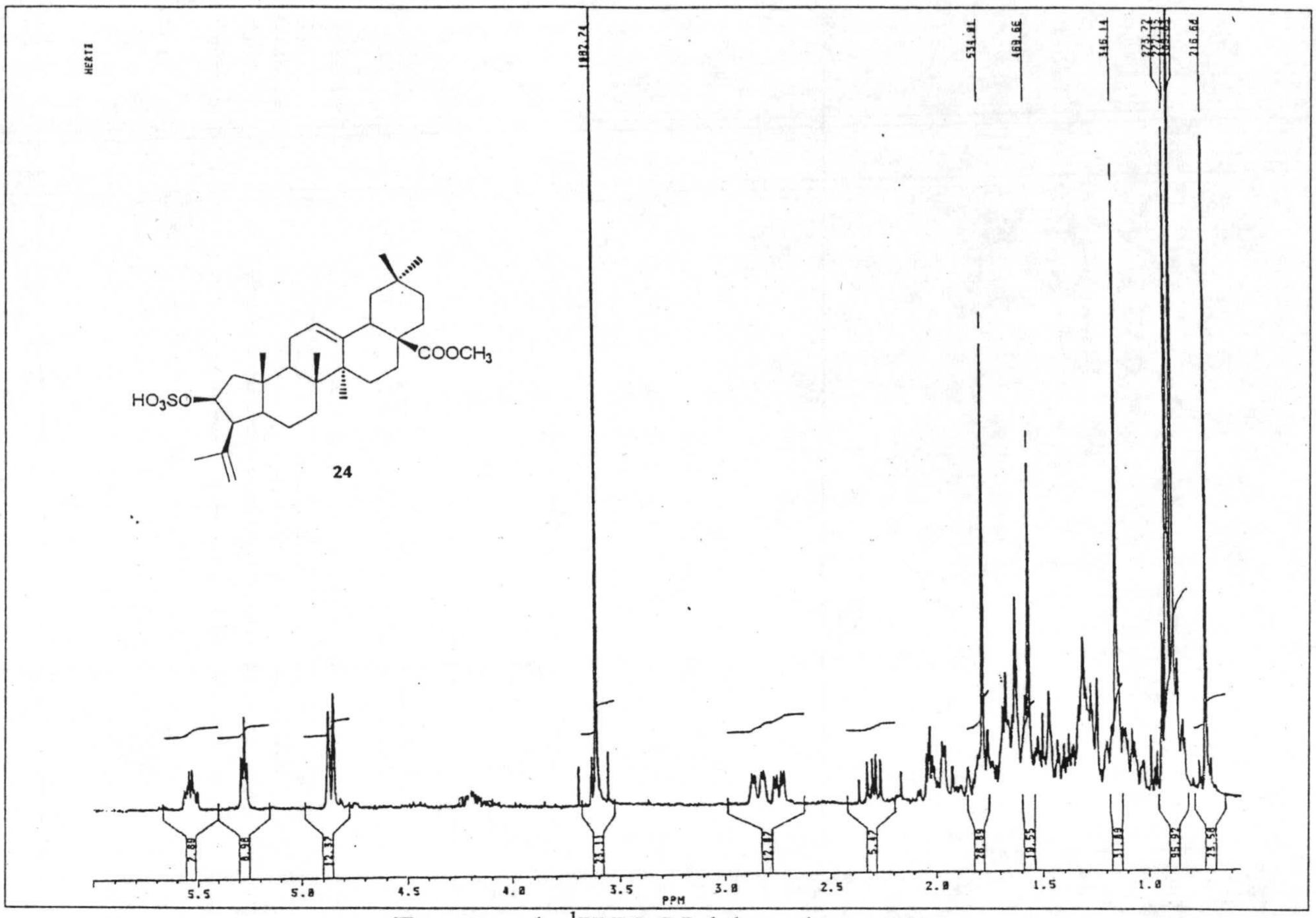
Espectro de ^{13}C RMN del producto **23**



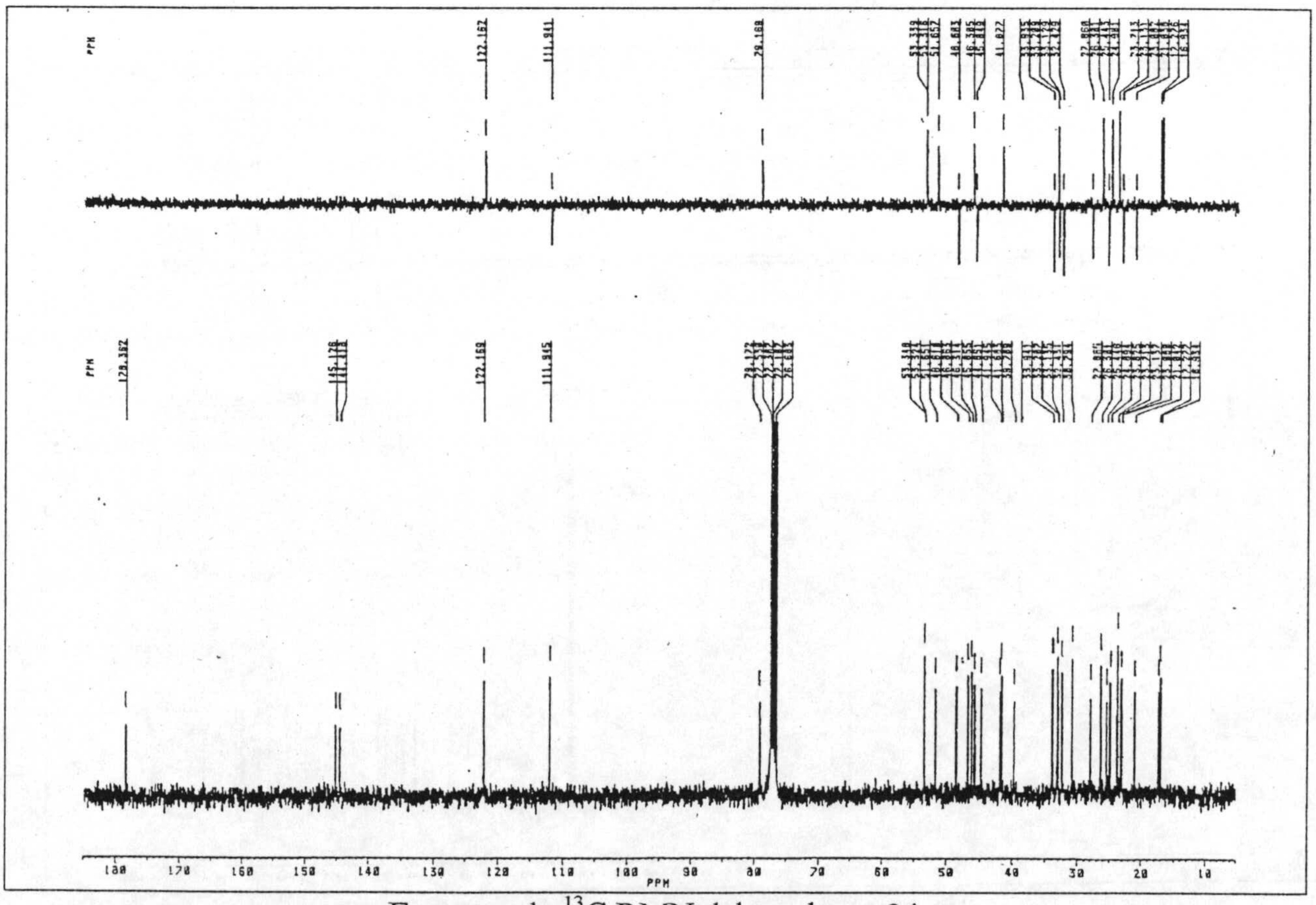
Irradiación del producto **23**



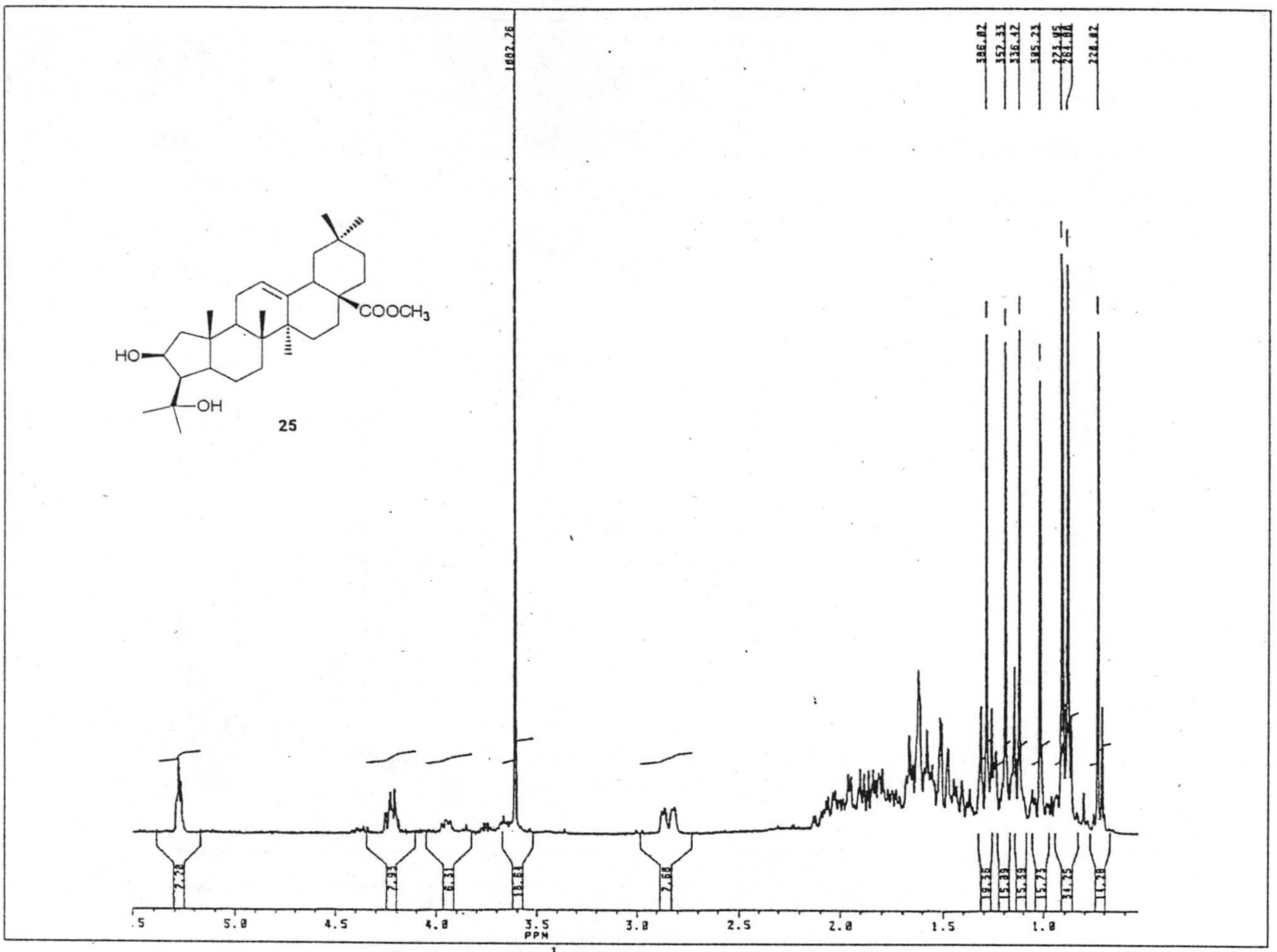
Irradiación del producto **23**



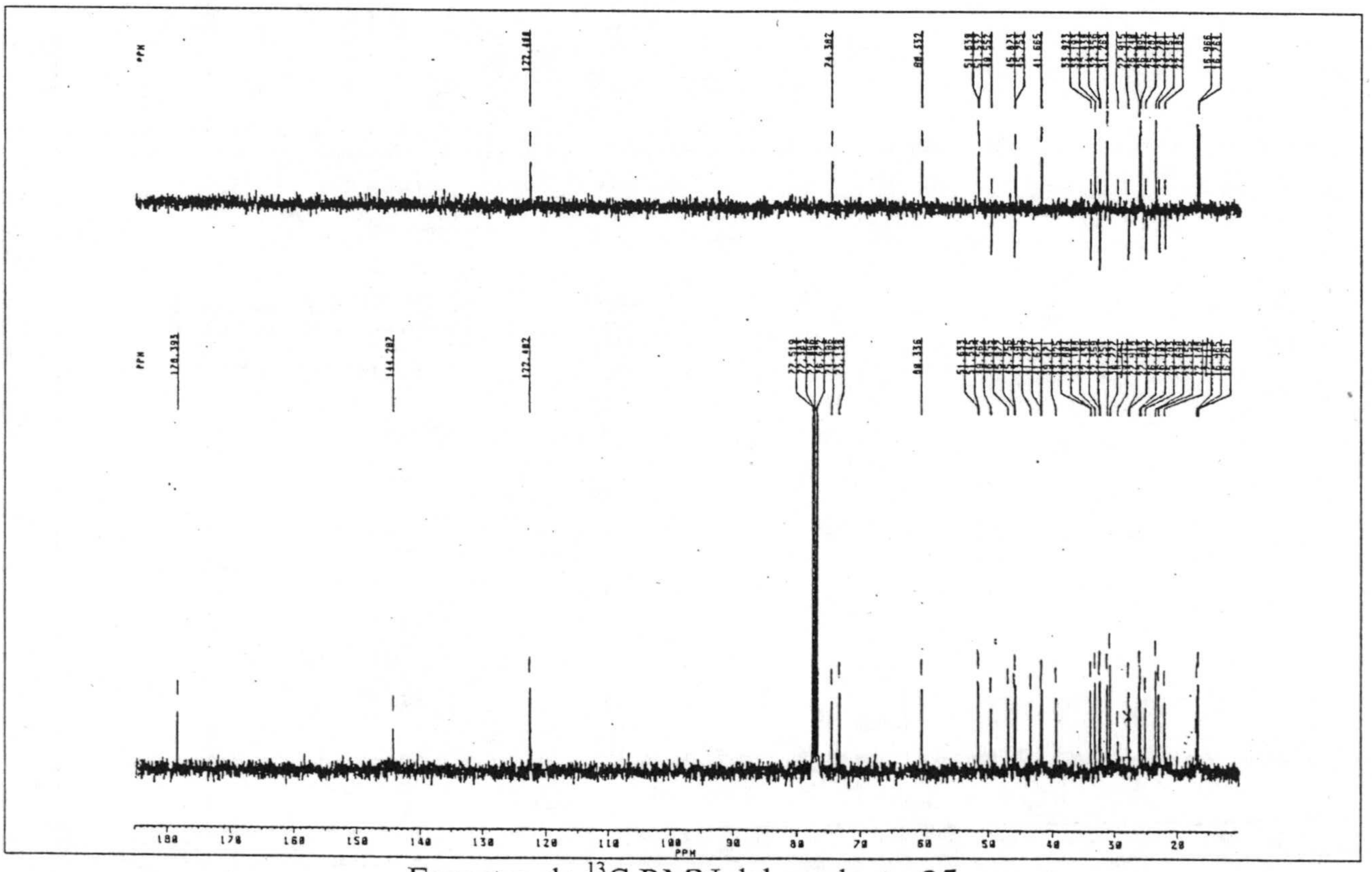
Espectro de ^{1}H RMN del producto **24**



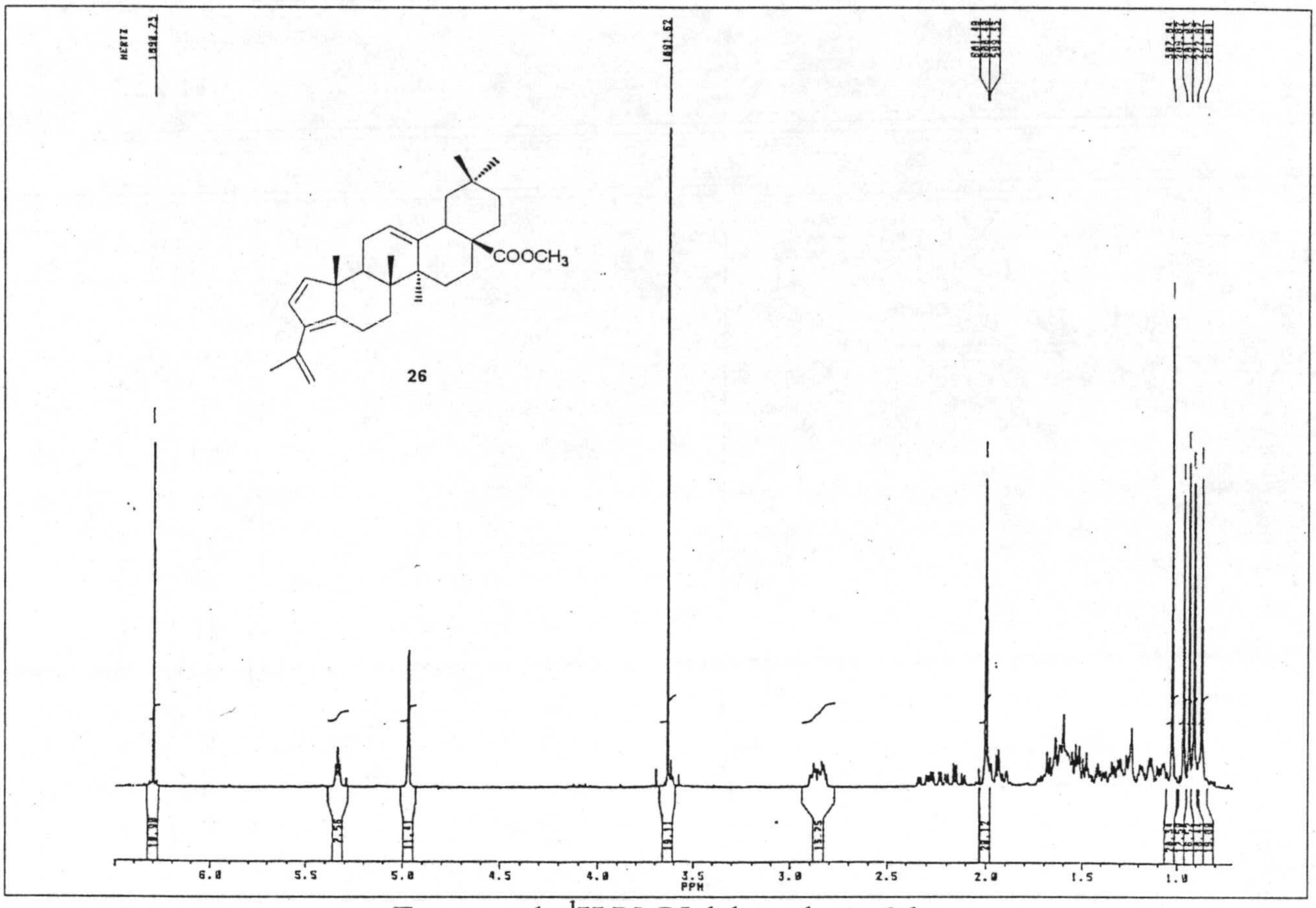
Espectro de ^{13}C RMN del producto **24**



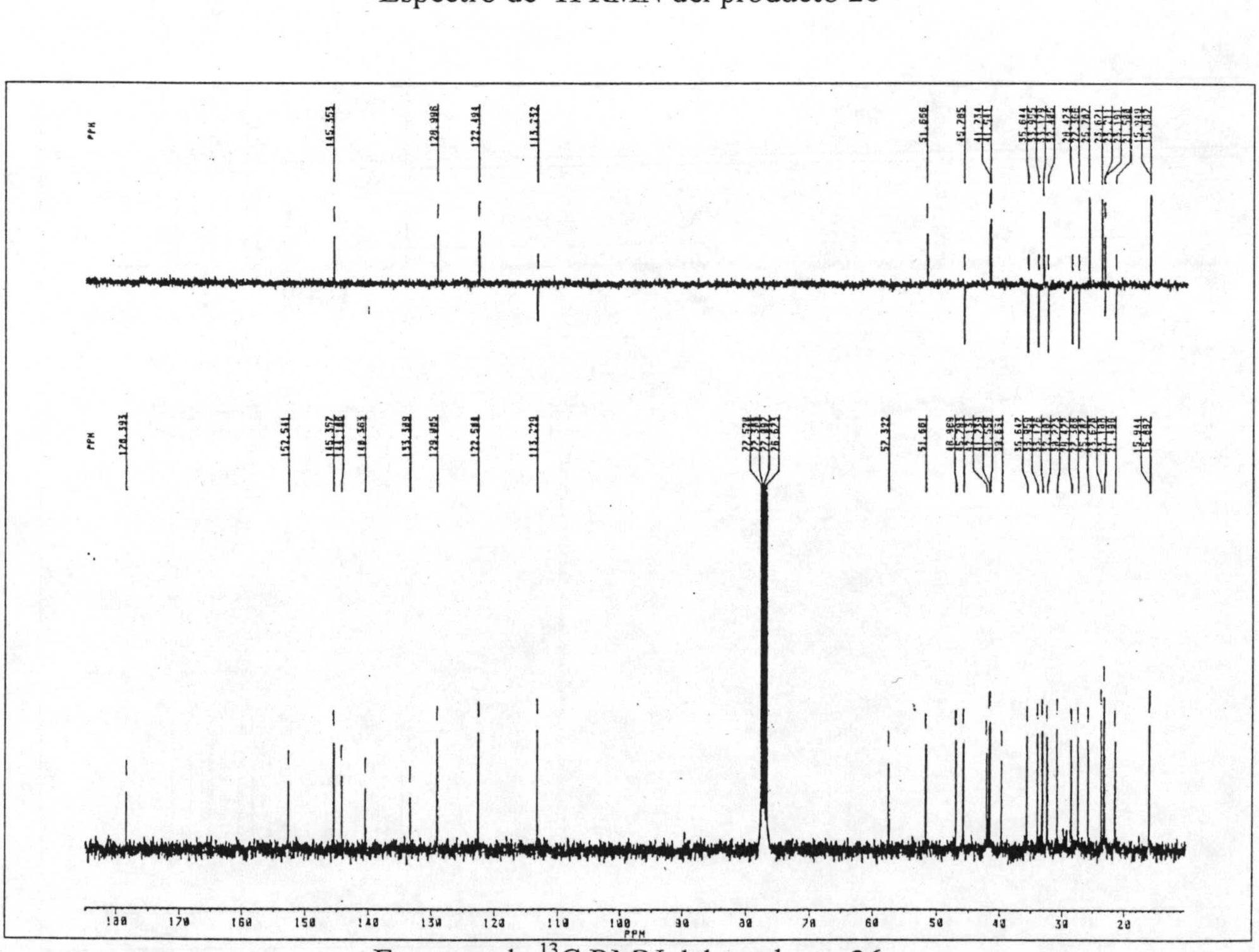
Espectro de ^{1}H RMN del producto **25**



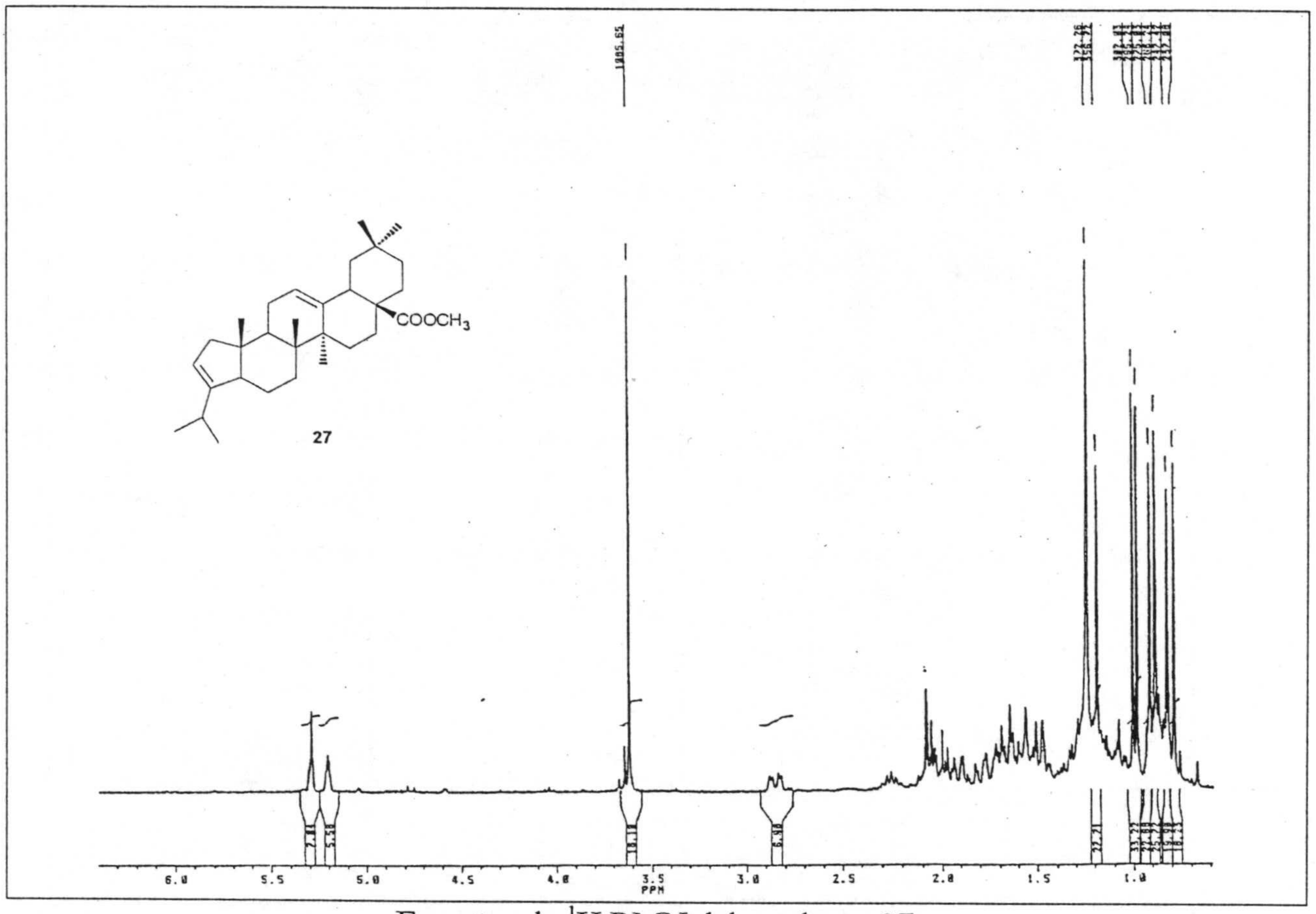
Espectro de ^{13}C RMN del producto **25**



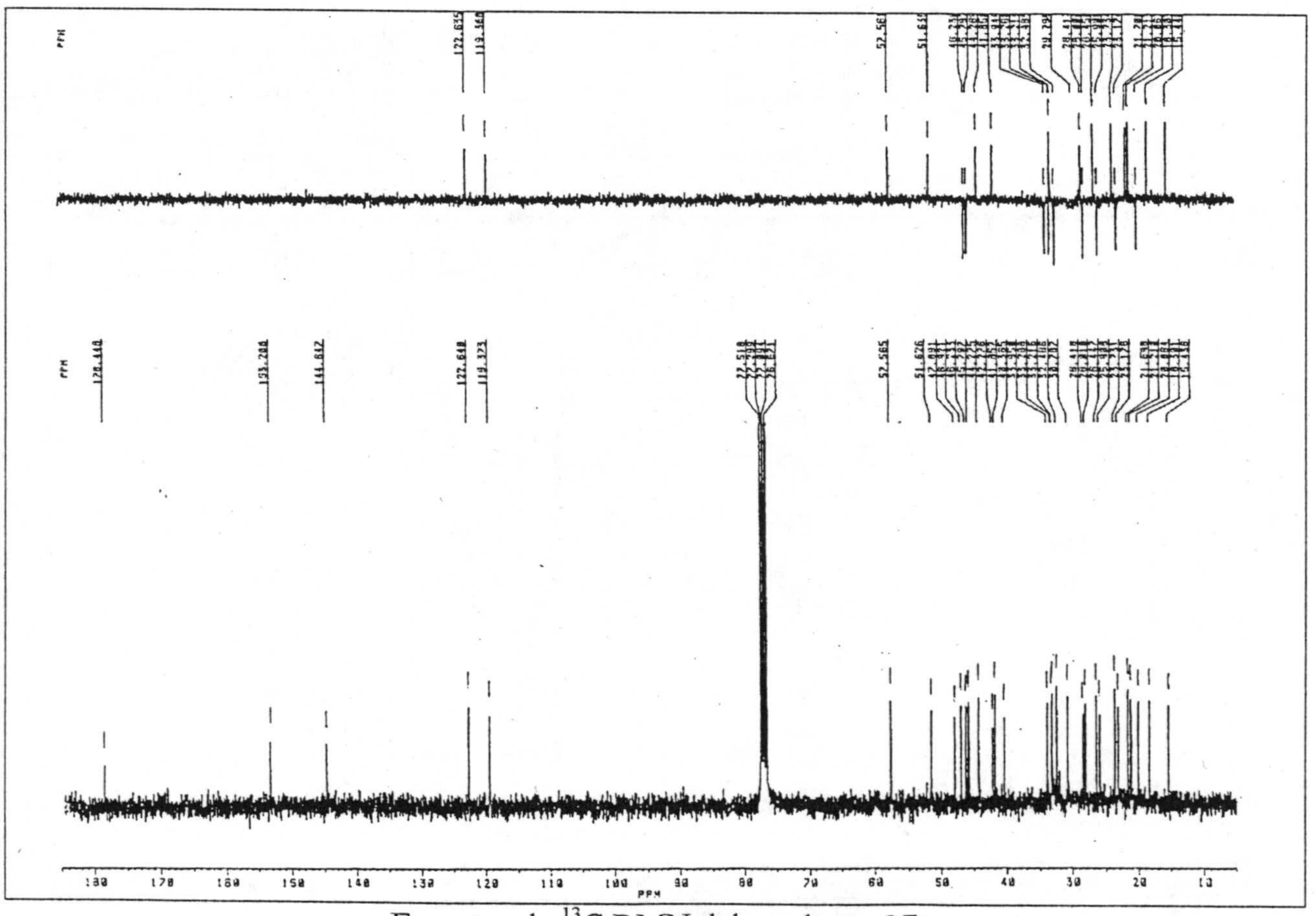
Espectro de ^{1}H RMN del producto **26**



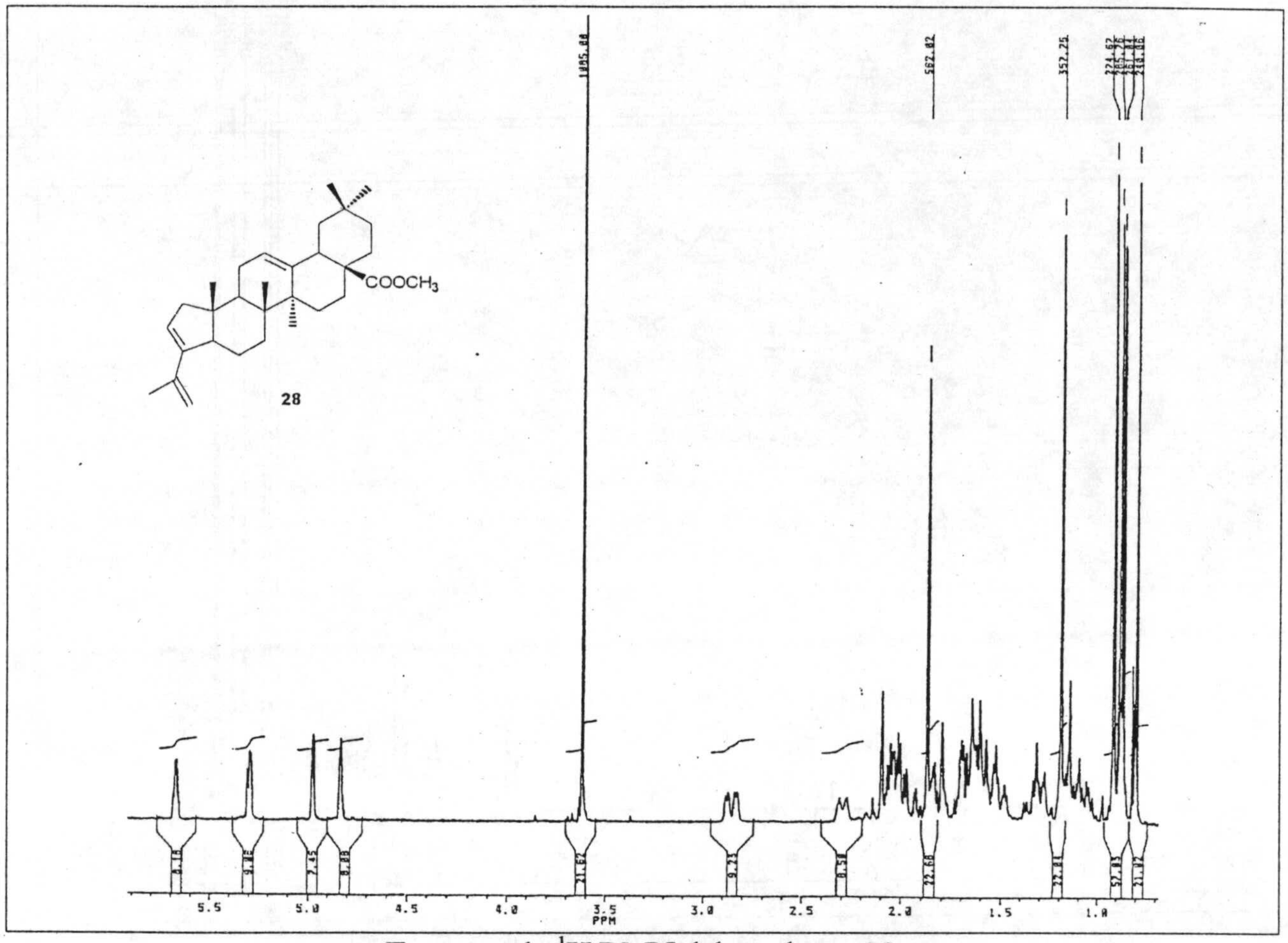
Espectro de ^{13}C RMN del producto **26**



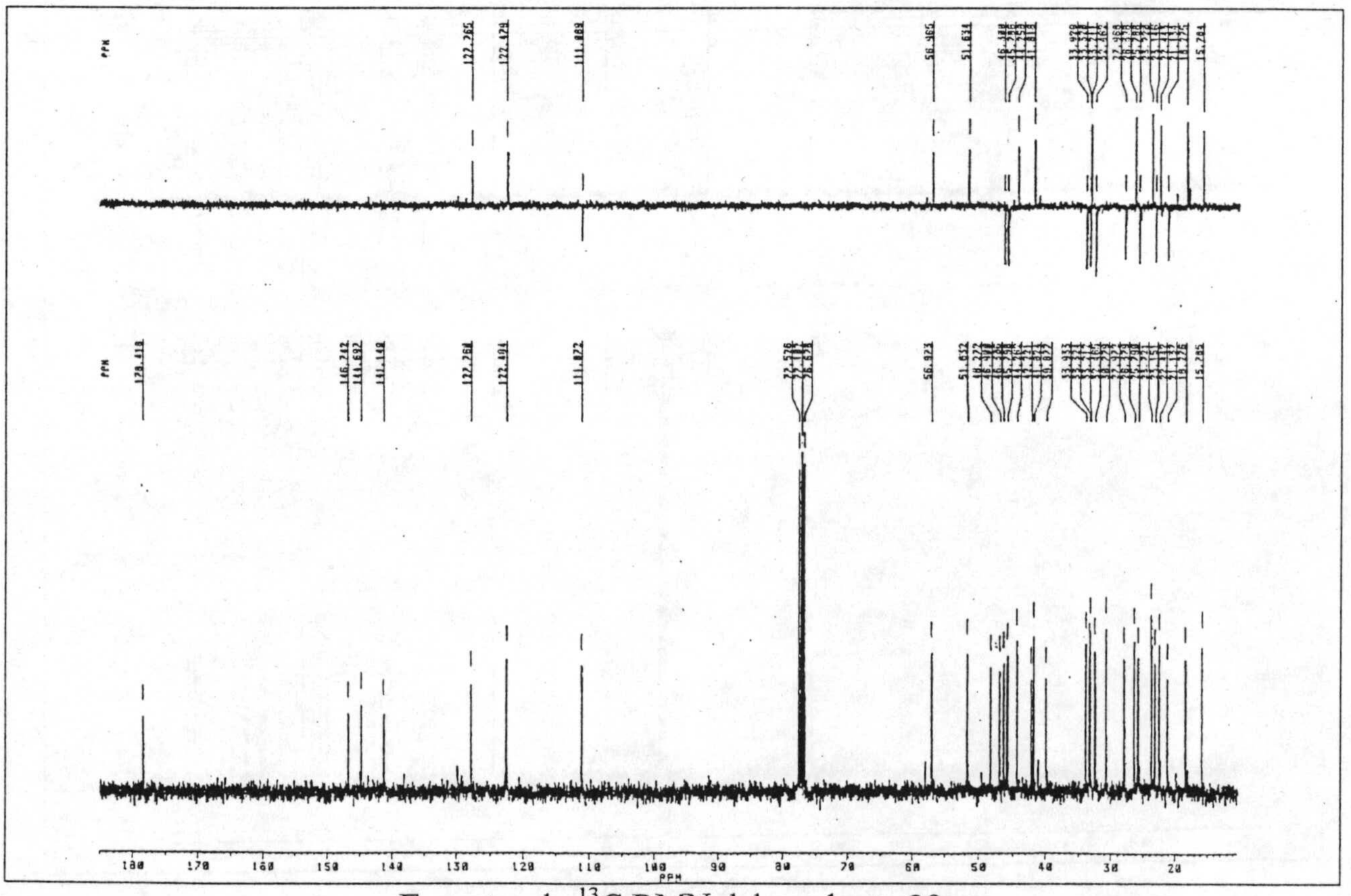
Espectro de ^{1}H RMN del producto **27**



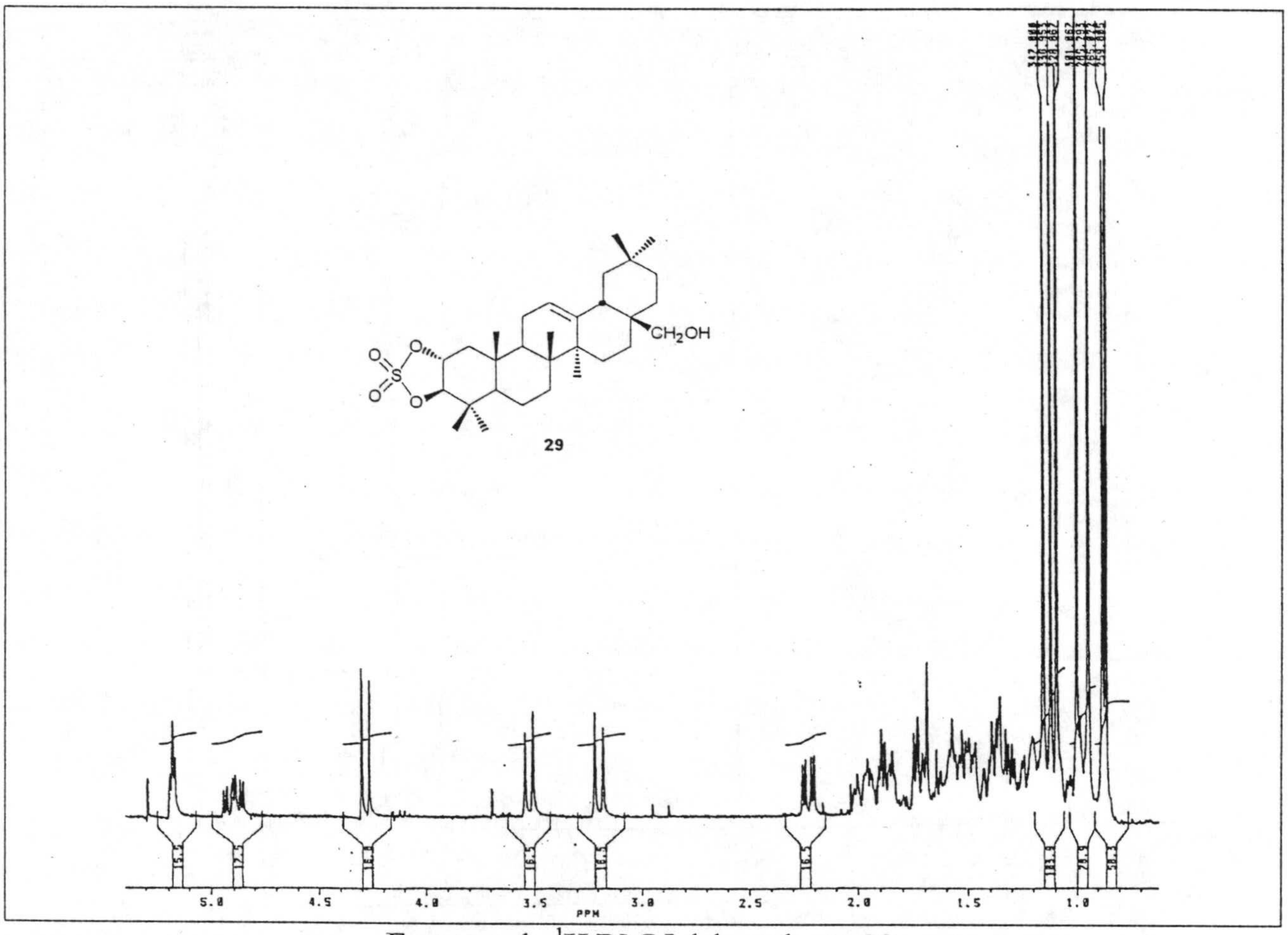
Espectro de ^{13}C RMN del producto **27**



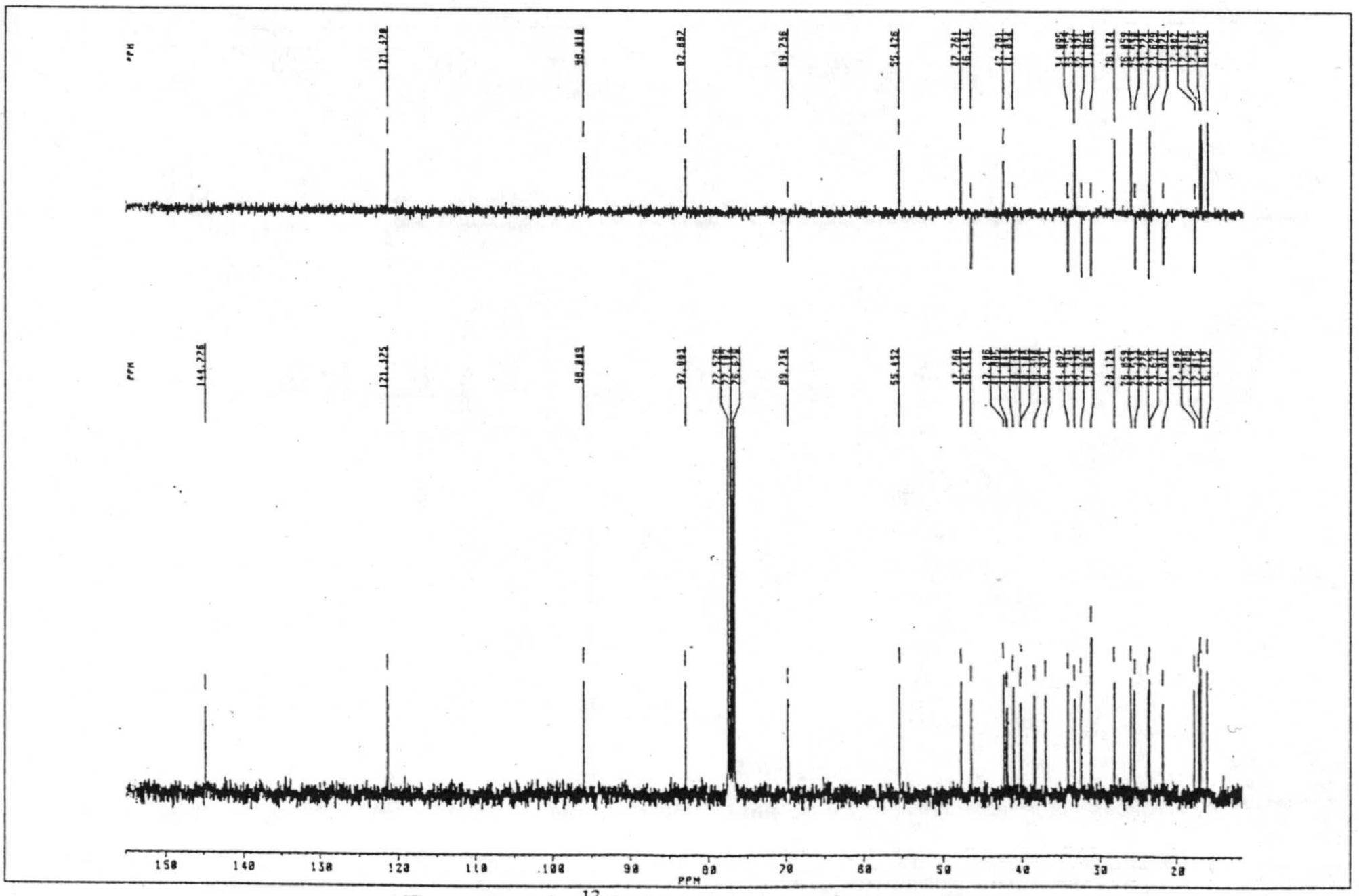
Espectro de ^{1}H RMN del producto **28**



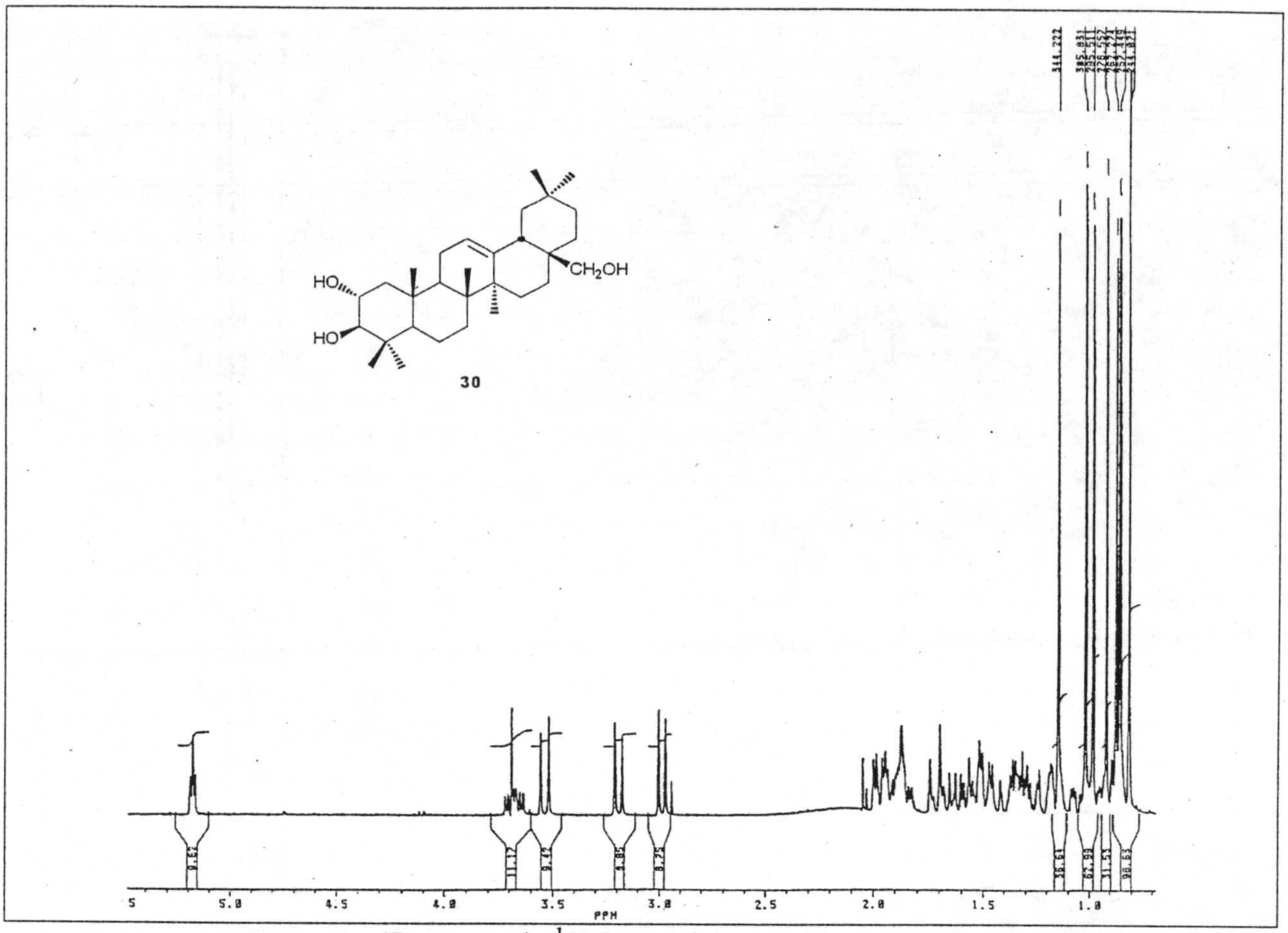
Espectro de ^{13}C RMN del producto **28**



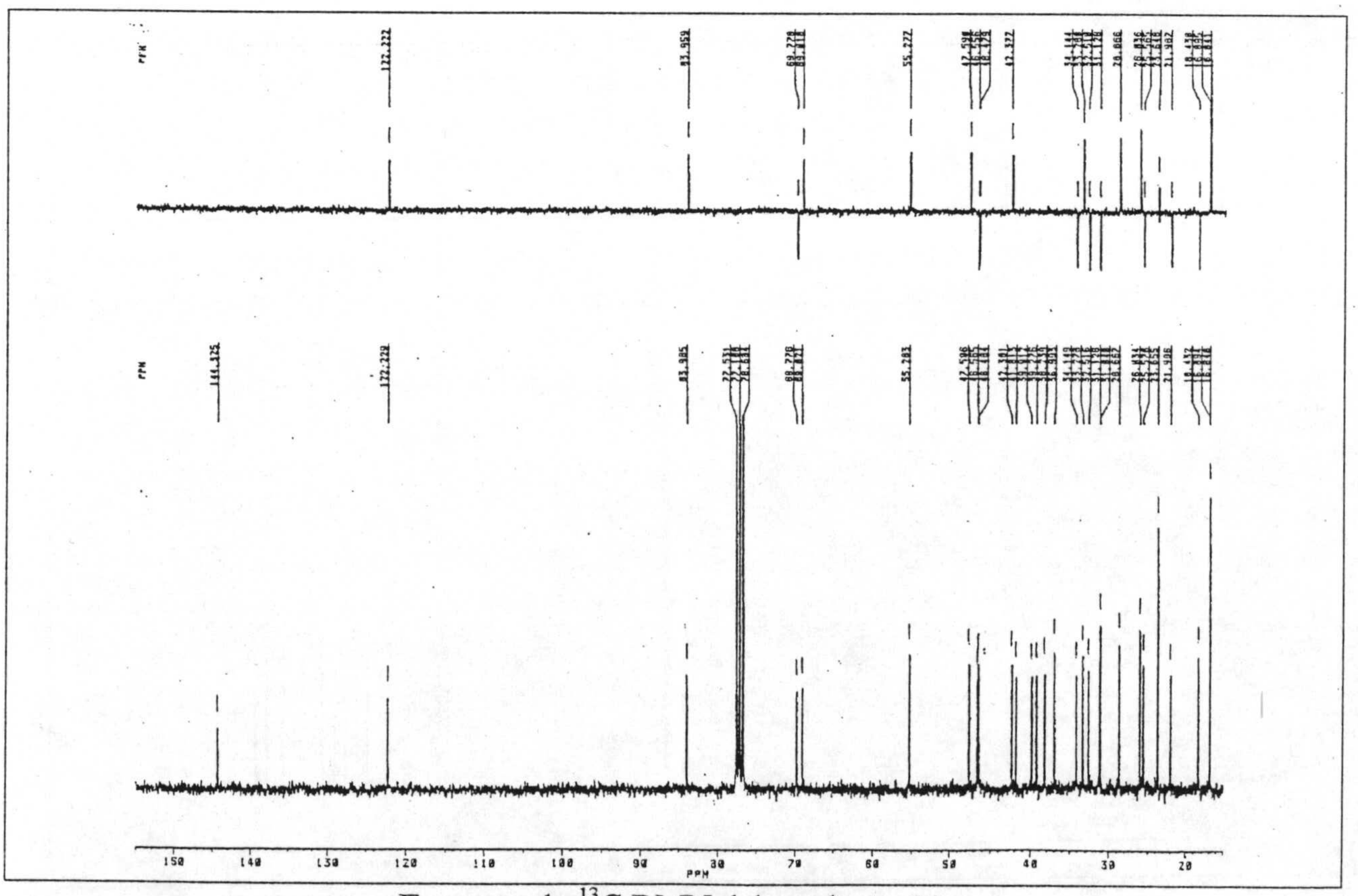
Espectro de ^{1}H RMN del producto **29**



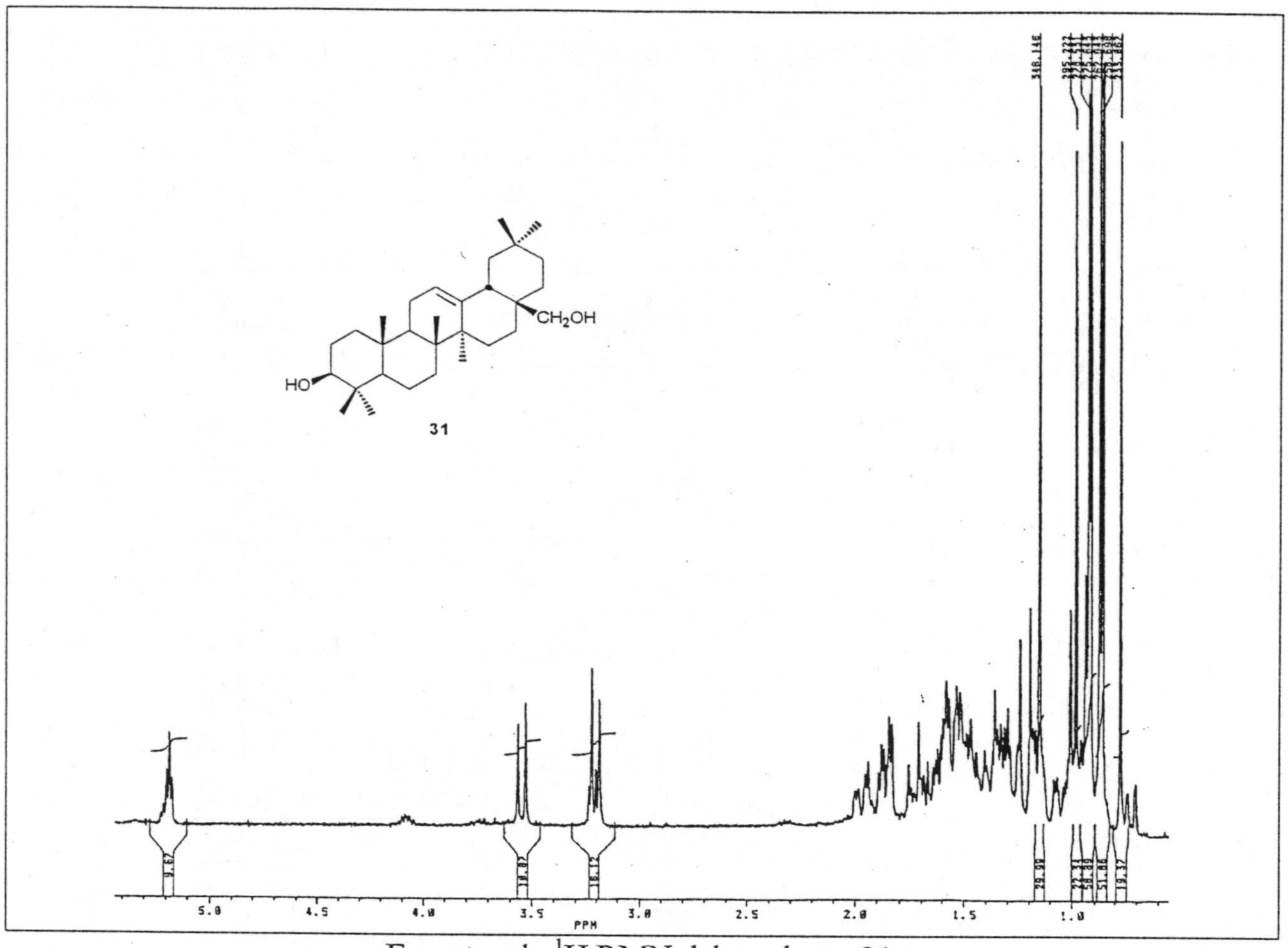
Espectro de ^{13}C RMN del producto **29**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **30**

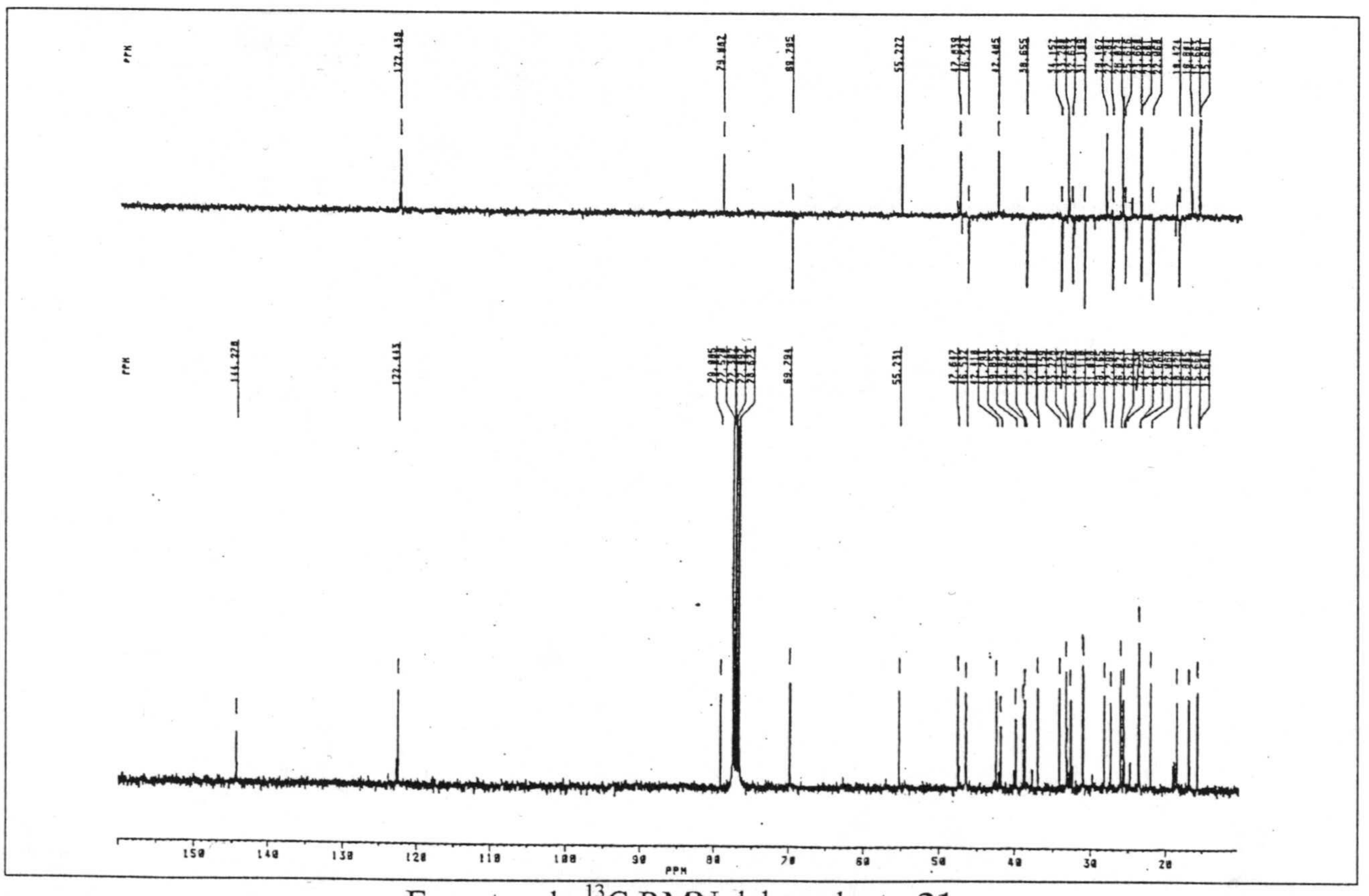


Espectro de ^{13}C RMN del producto **30**

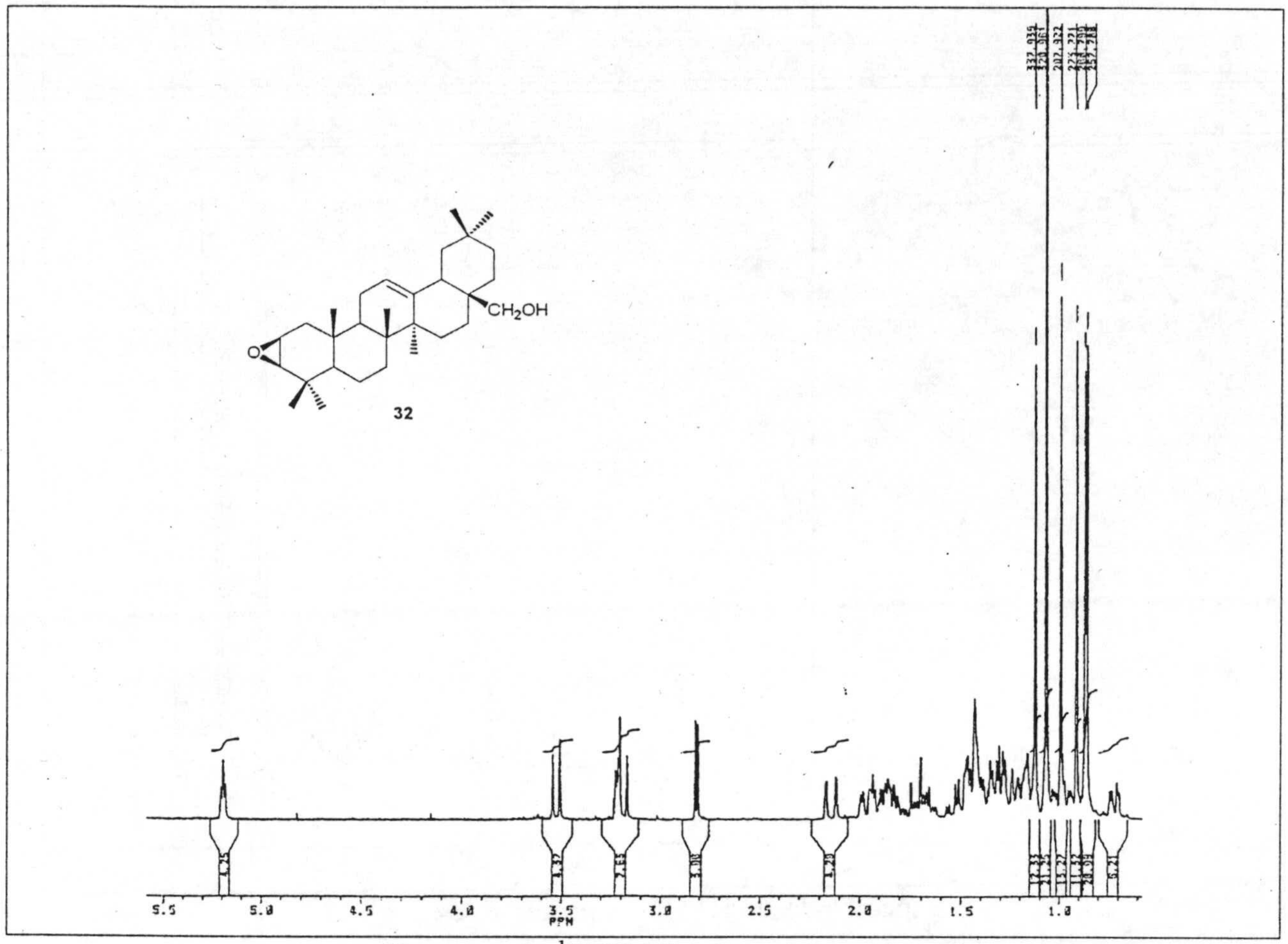


31

Espectro de ^{1}H RMN del producto **31**

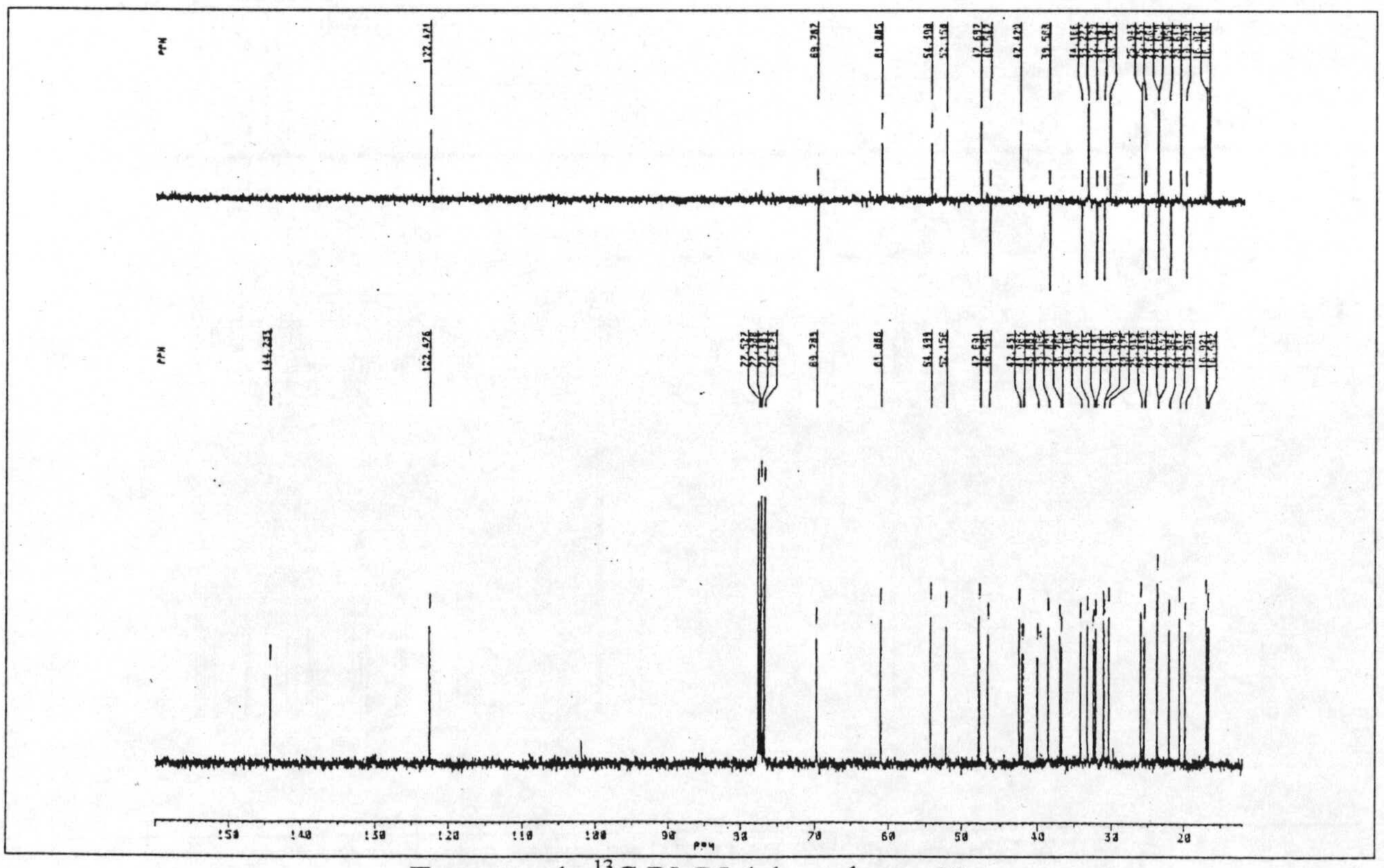


Espectro de ^{13}C RMN del producto **31**

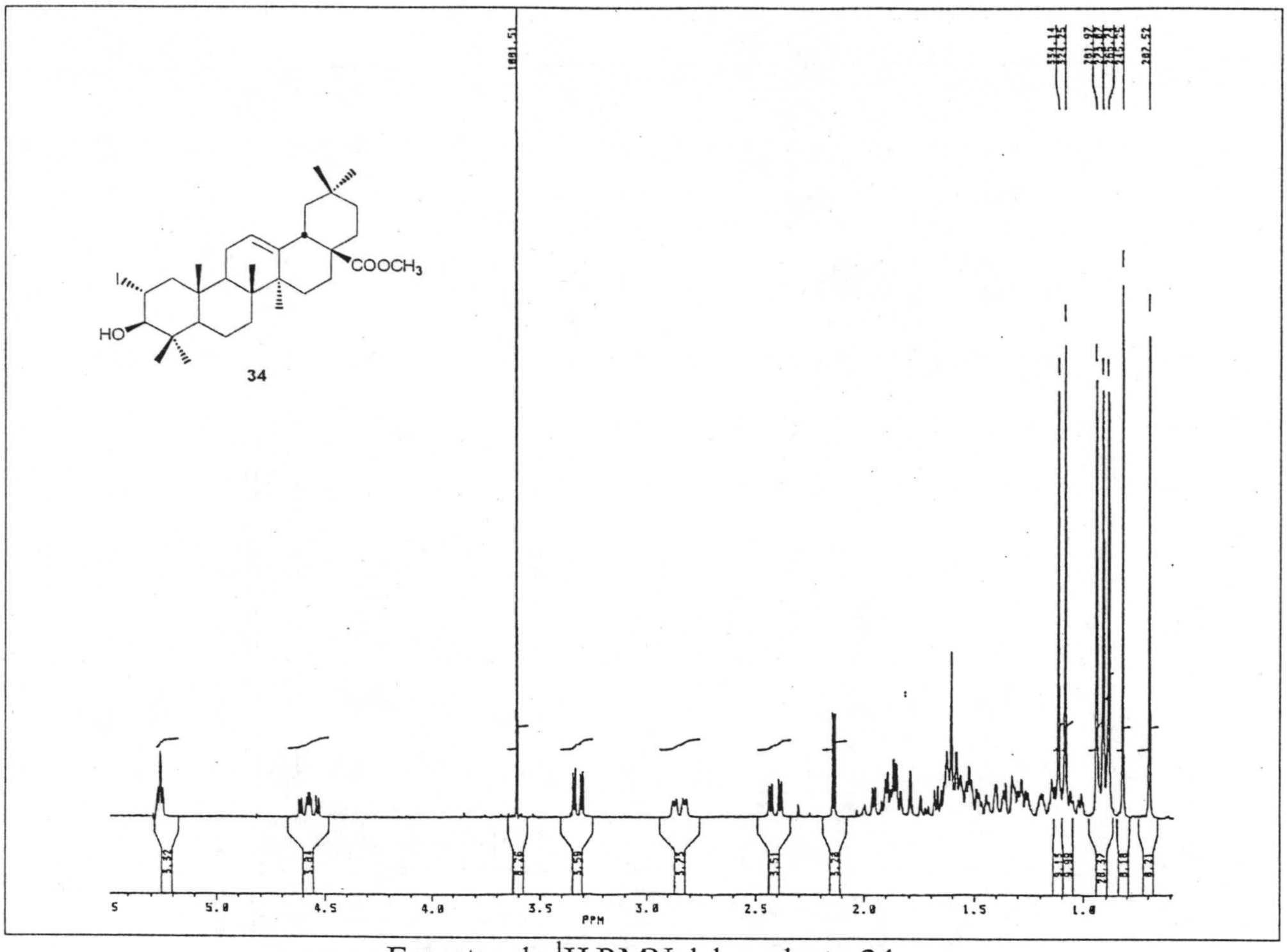


32

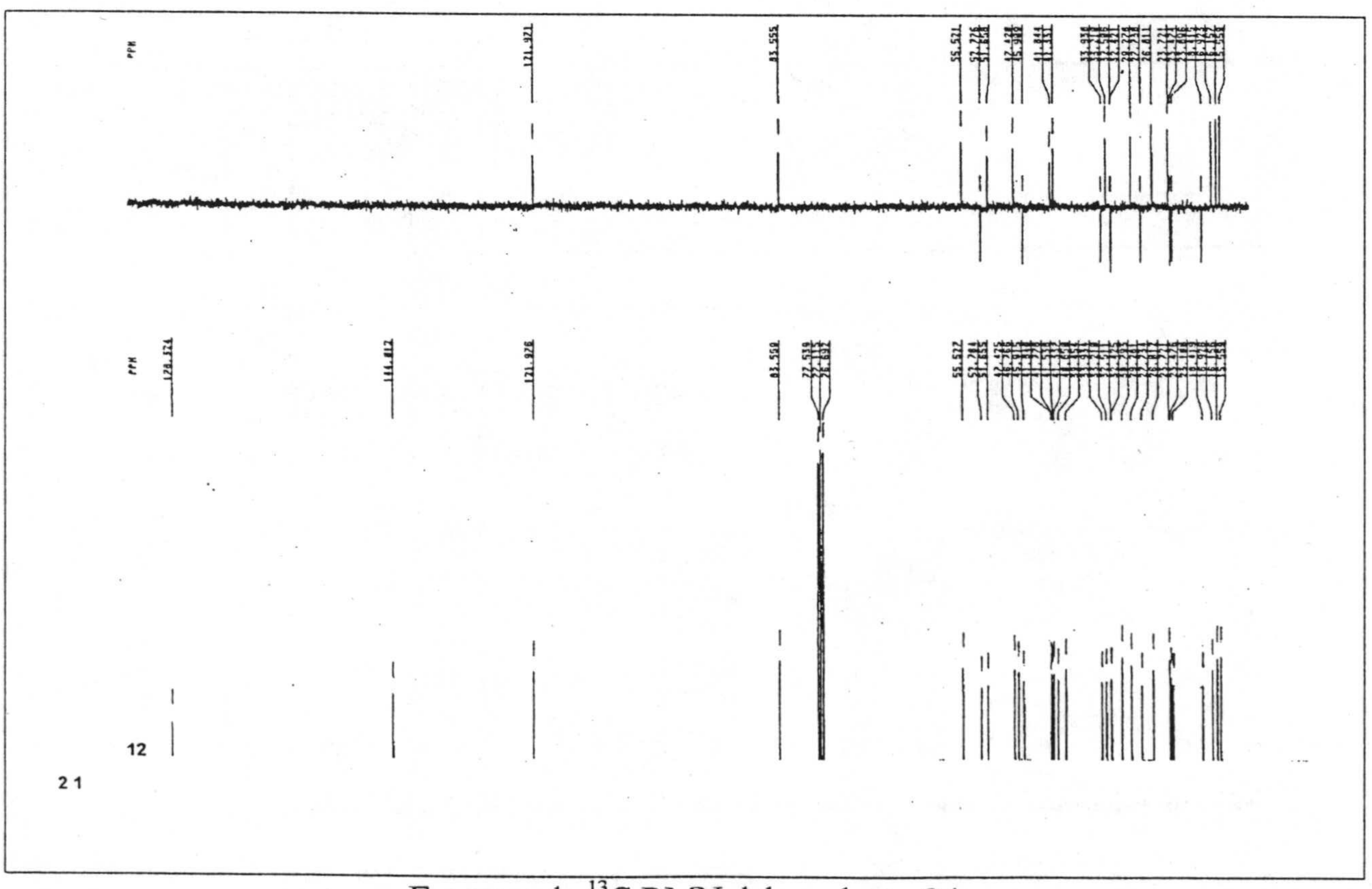
Espectro de ^{1}H RMN del producto **32**



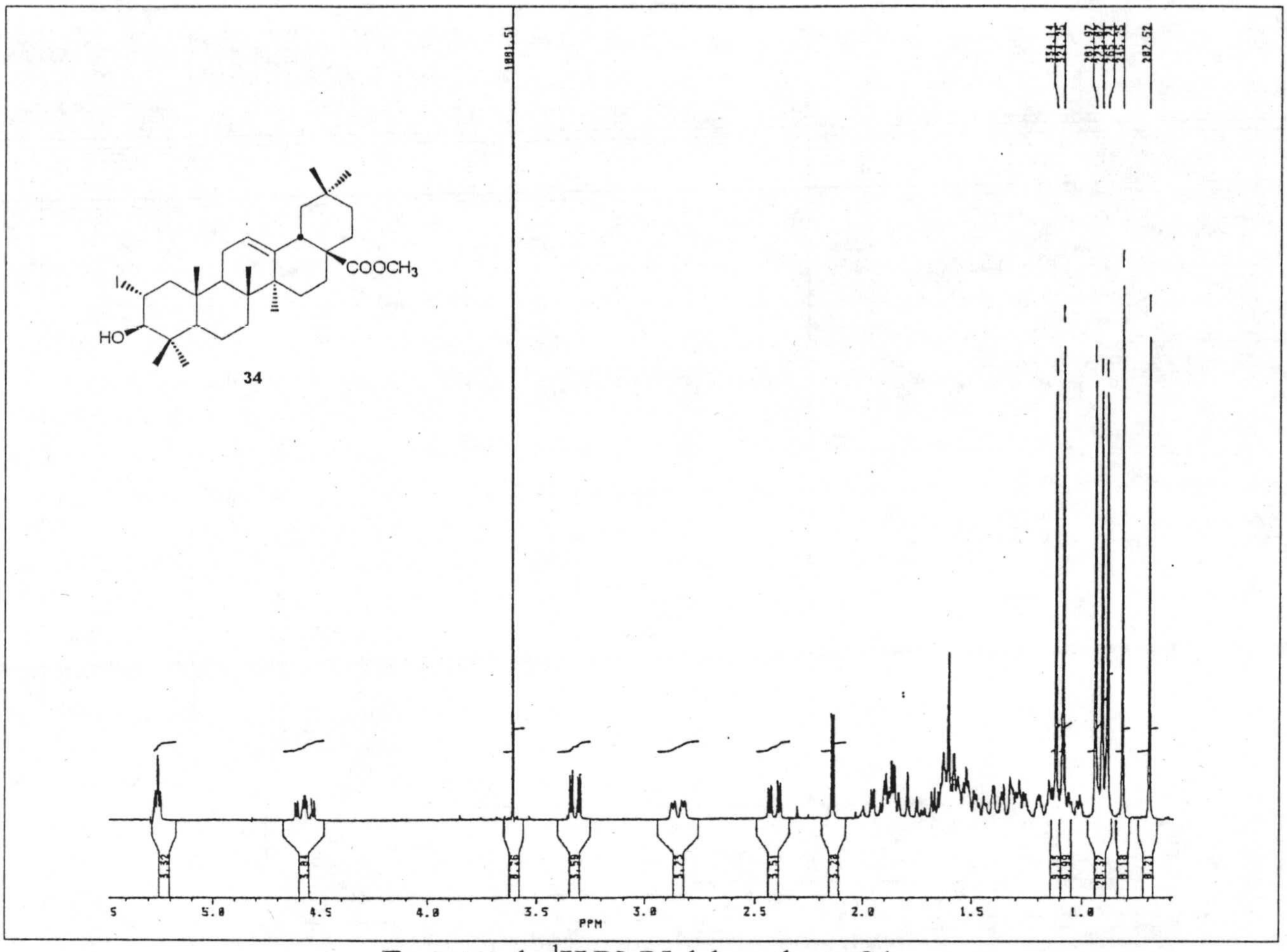
Espectro de ^{13}C RMN del producto **32**



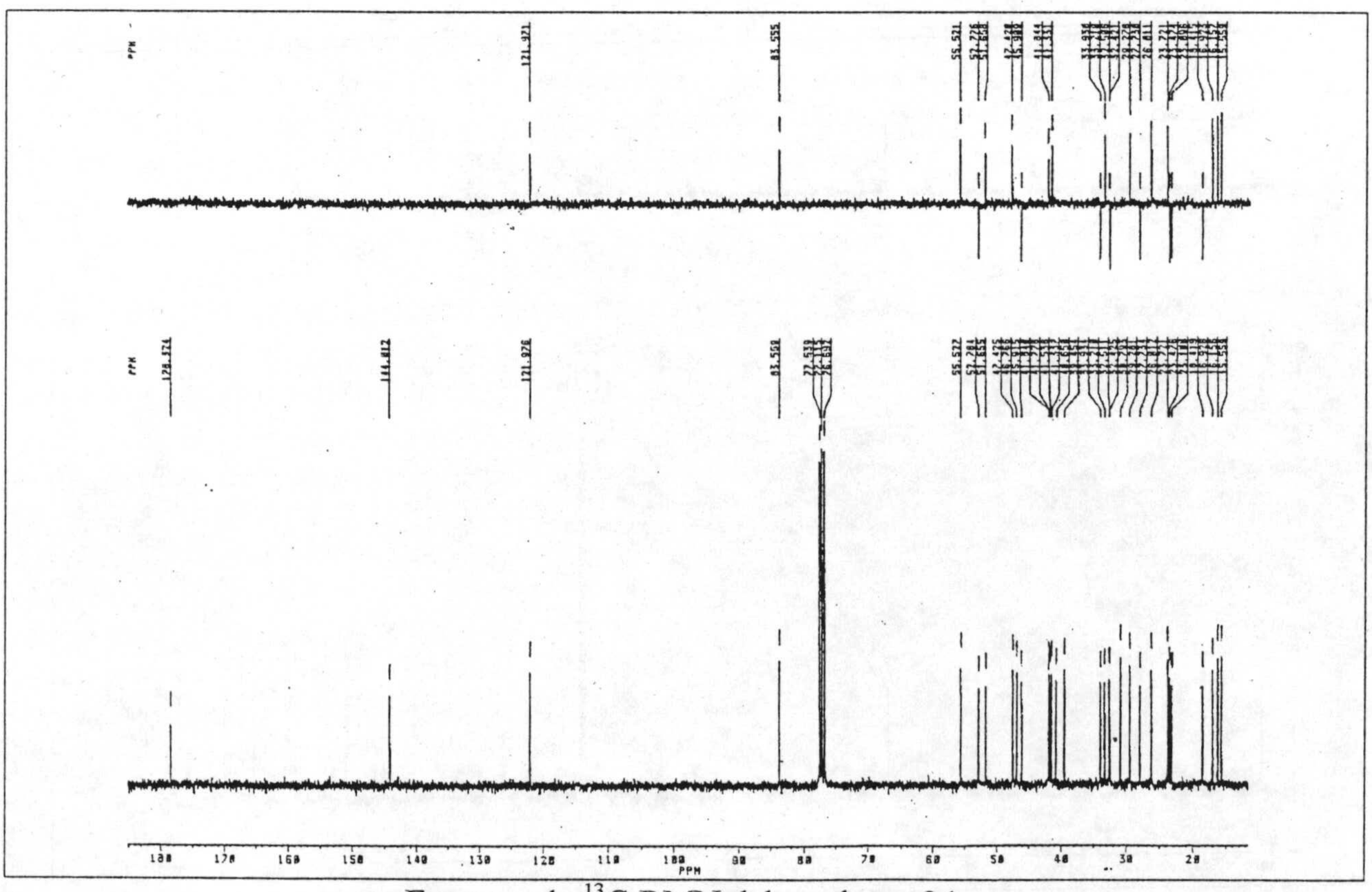
Espectro de ^{1}H RMN del producto **34**



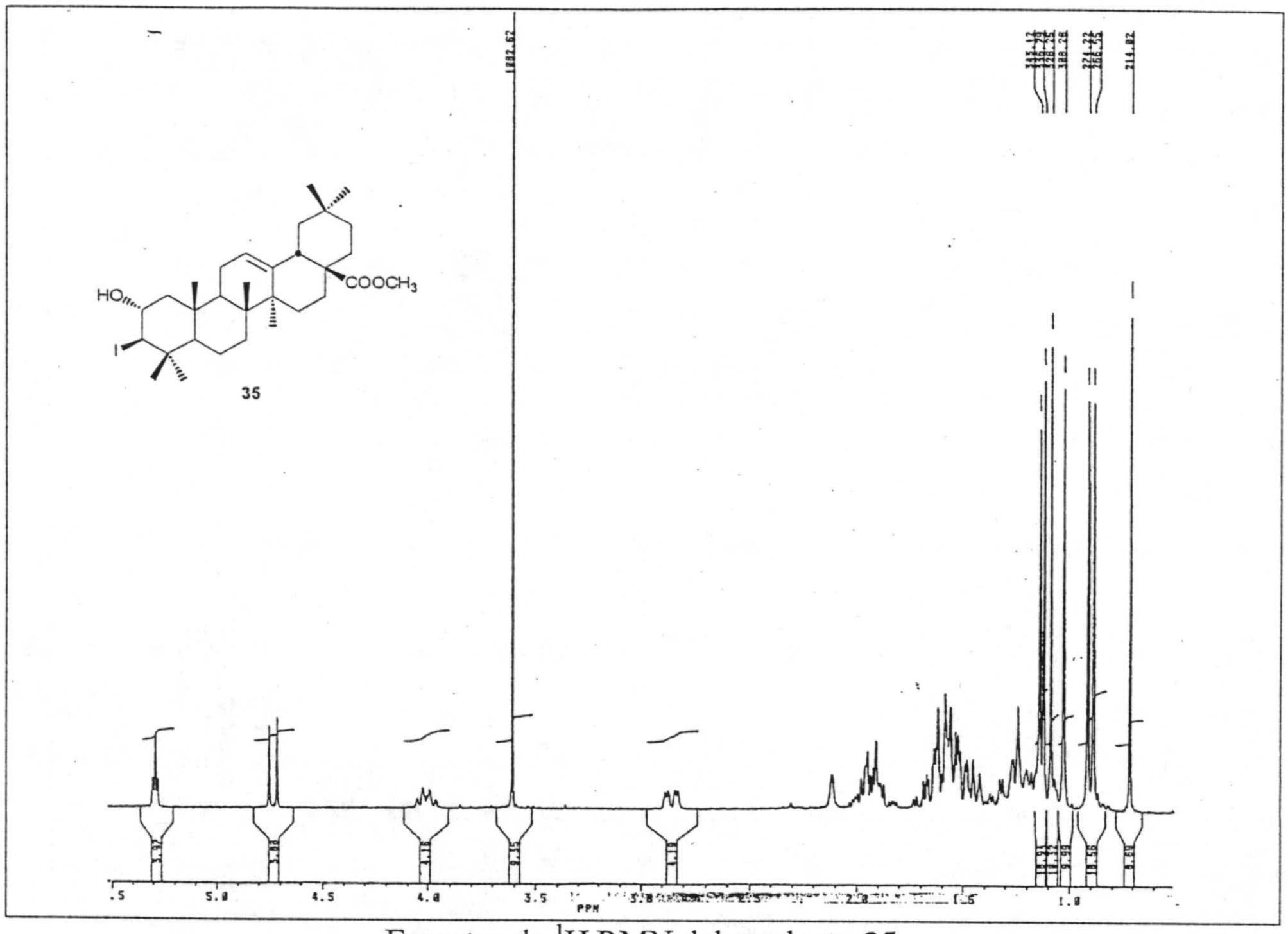
Espectro de ^{13}C RMN del producto **34**



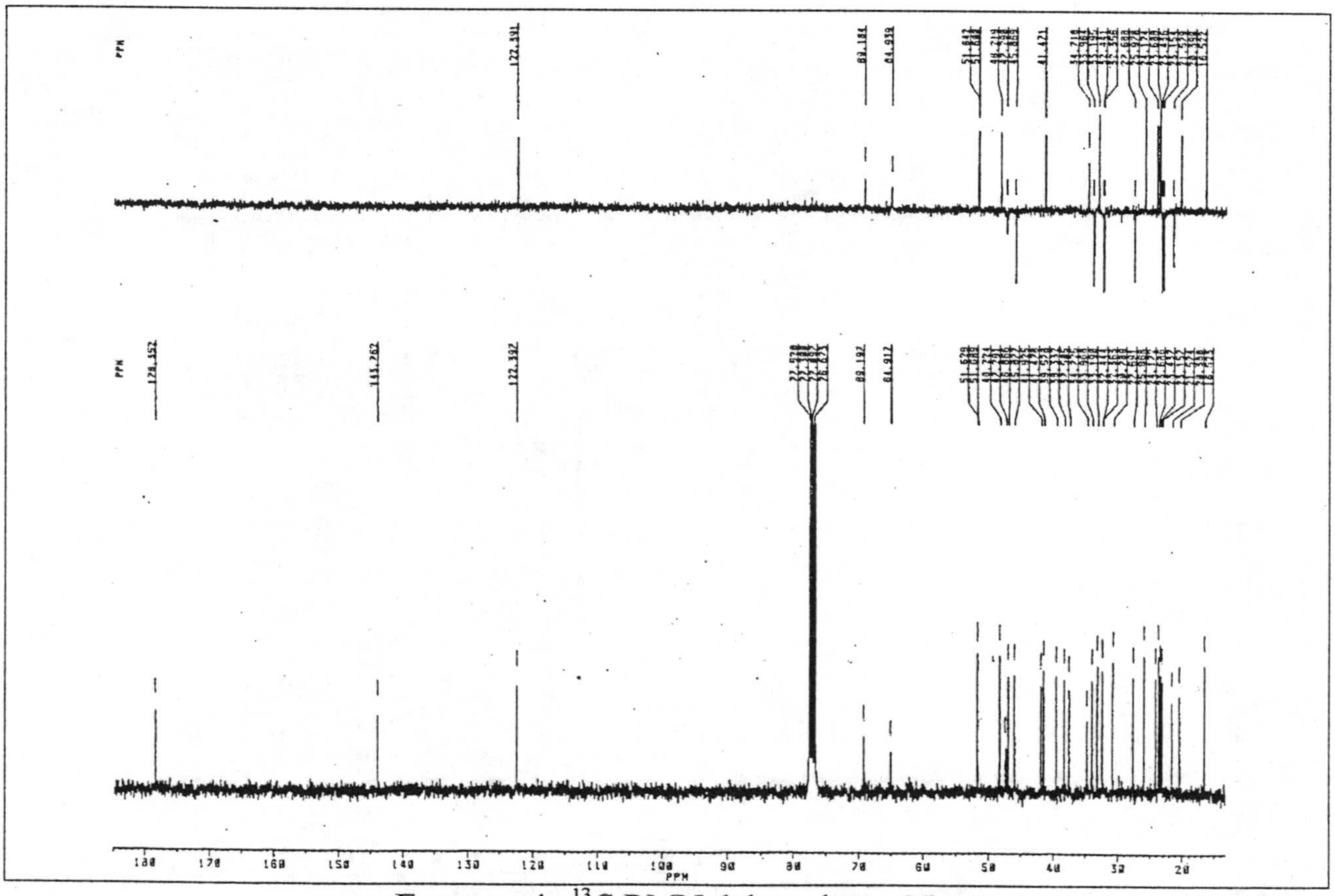
Espectro de ^{1}H RMN del producto **34**



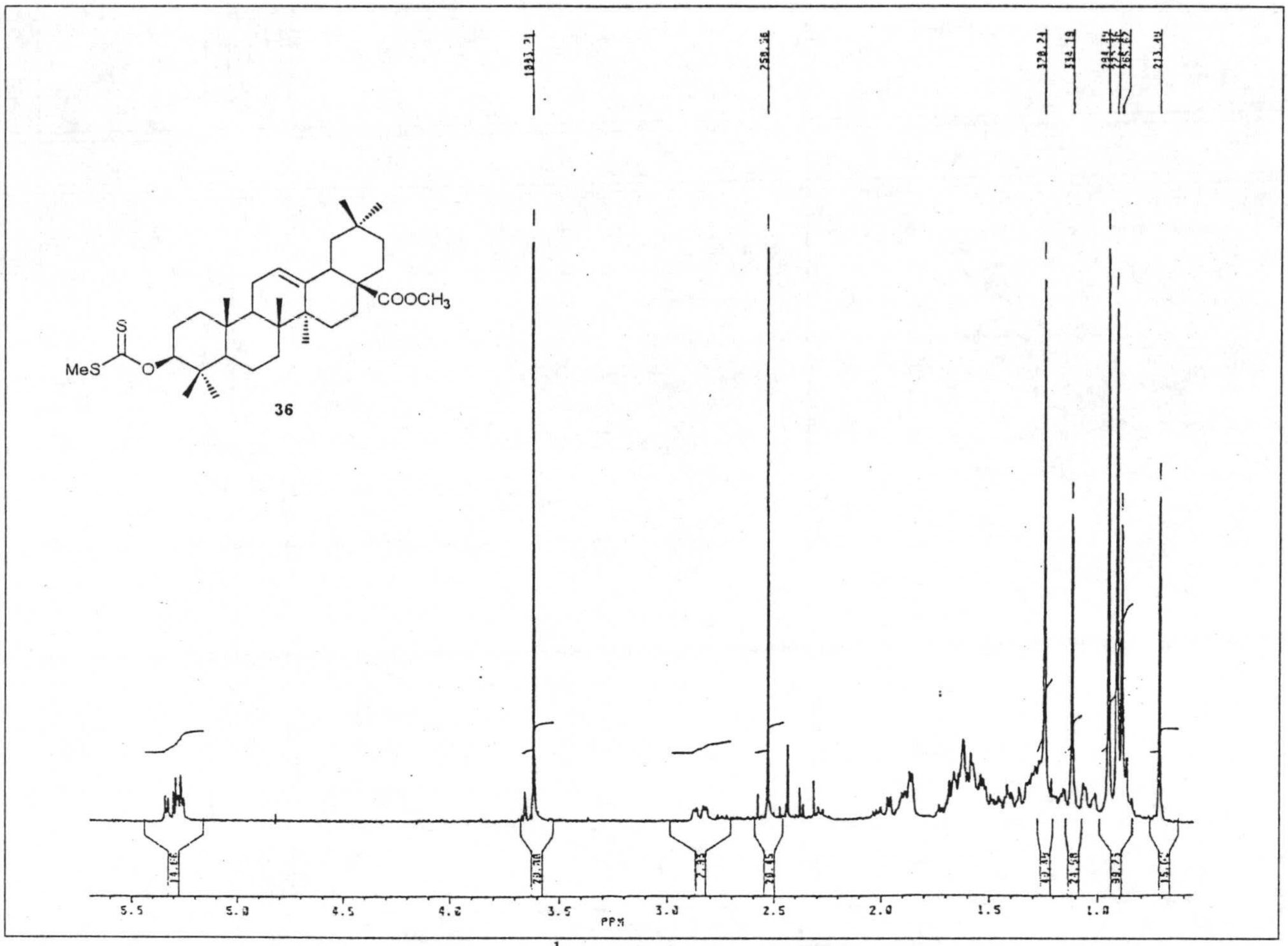
Espectro de ^{13}C RMN del producto **34**



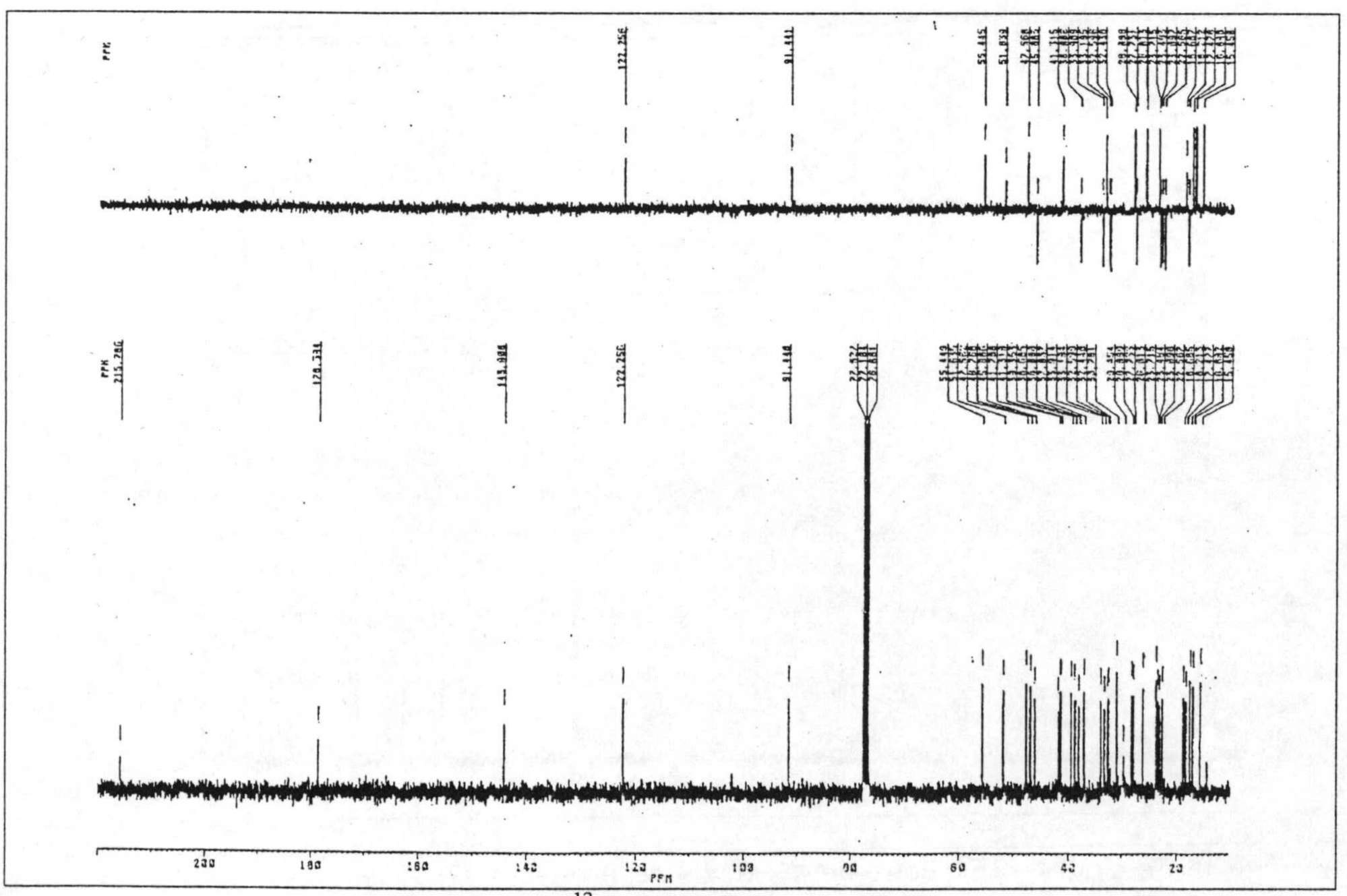
Espectro de ^{1}H RMN del producto **35**



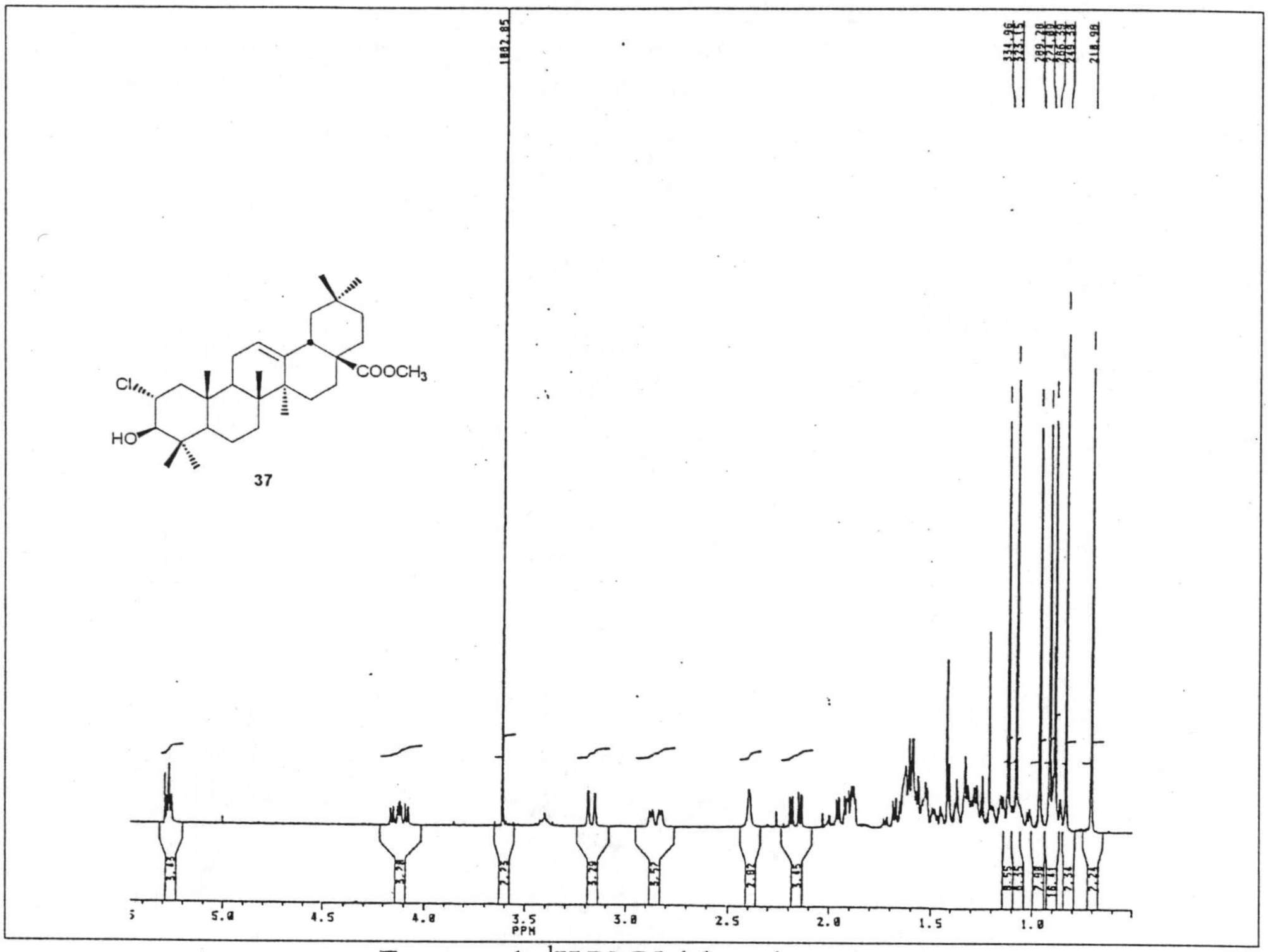
Espectro de ^{13}C RMN del producto **35**



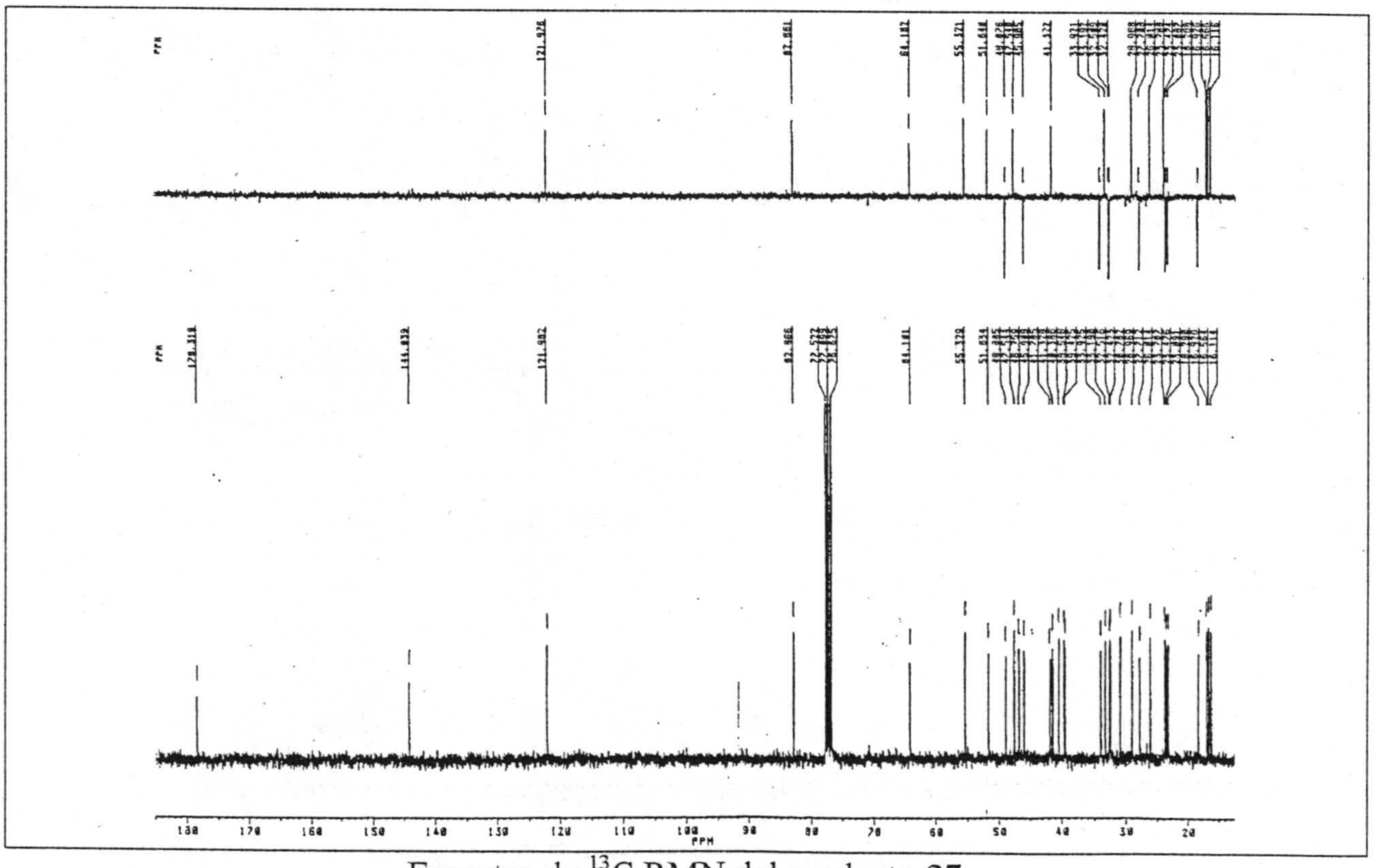
Espectro de ^{1}H RMN del producto **36**



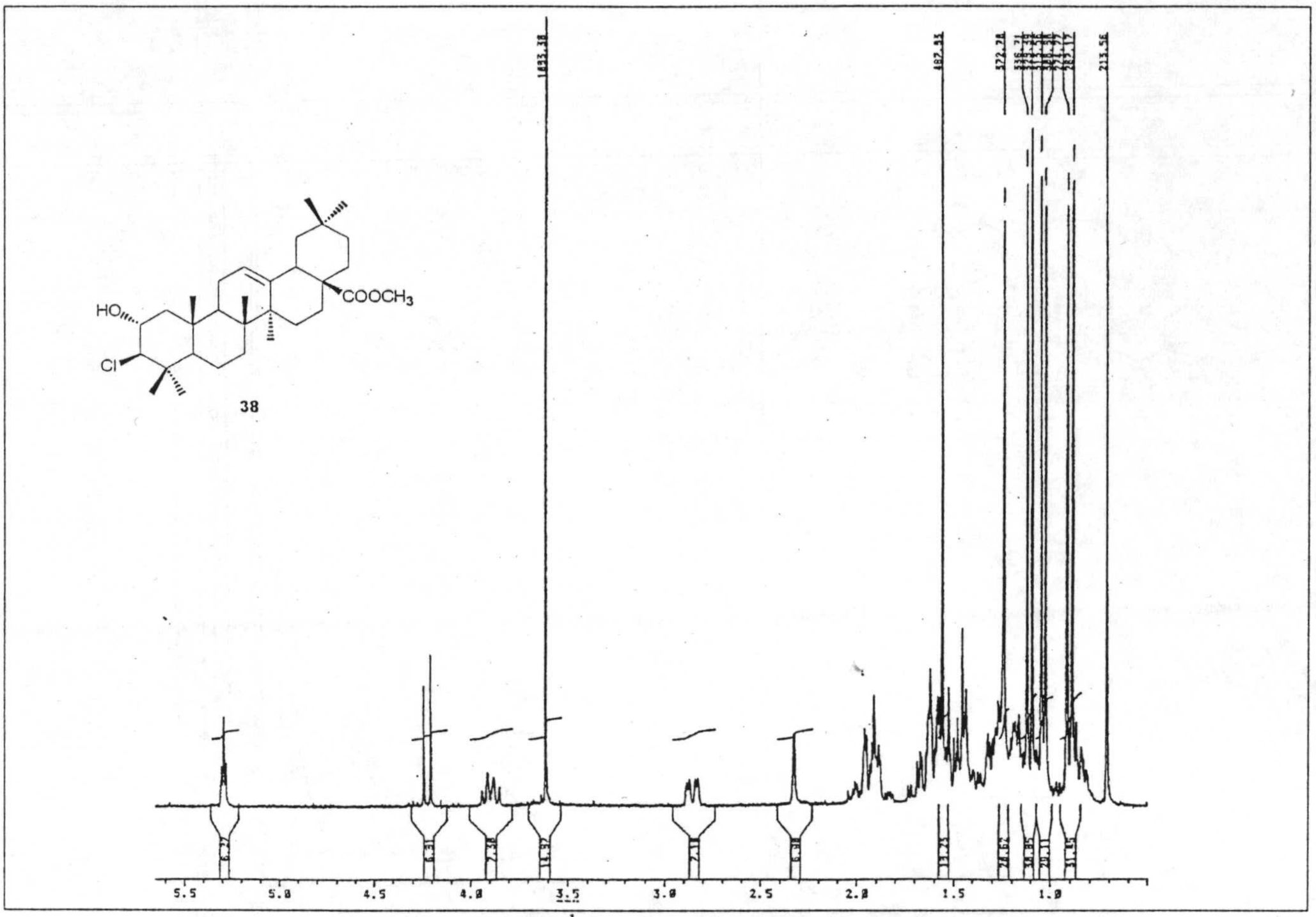
Espectro de ^{13}C RMN del producto **36**



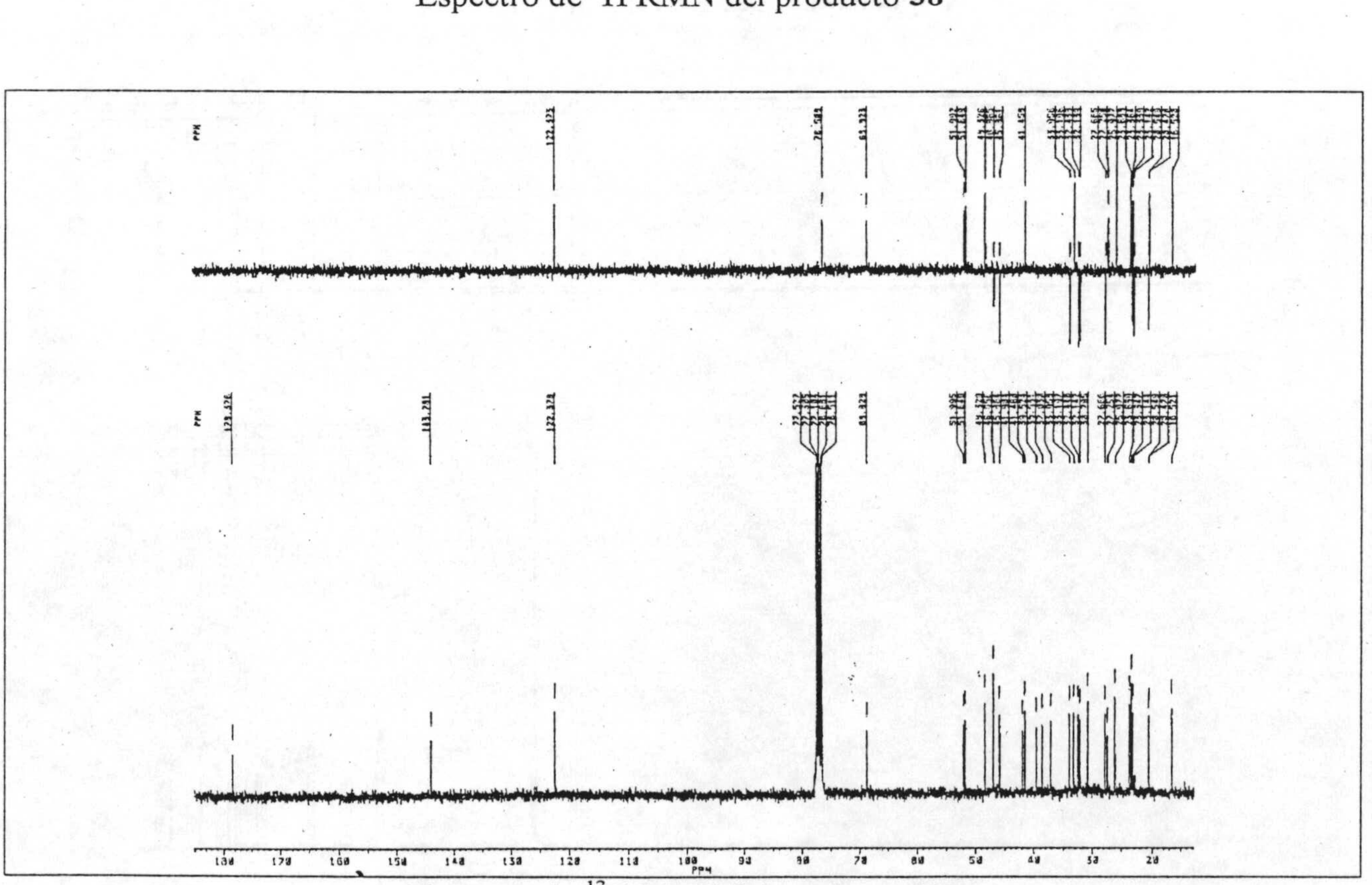
Espectro de ^{1}H RMN del producto **37**



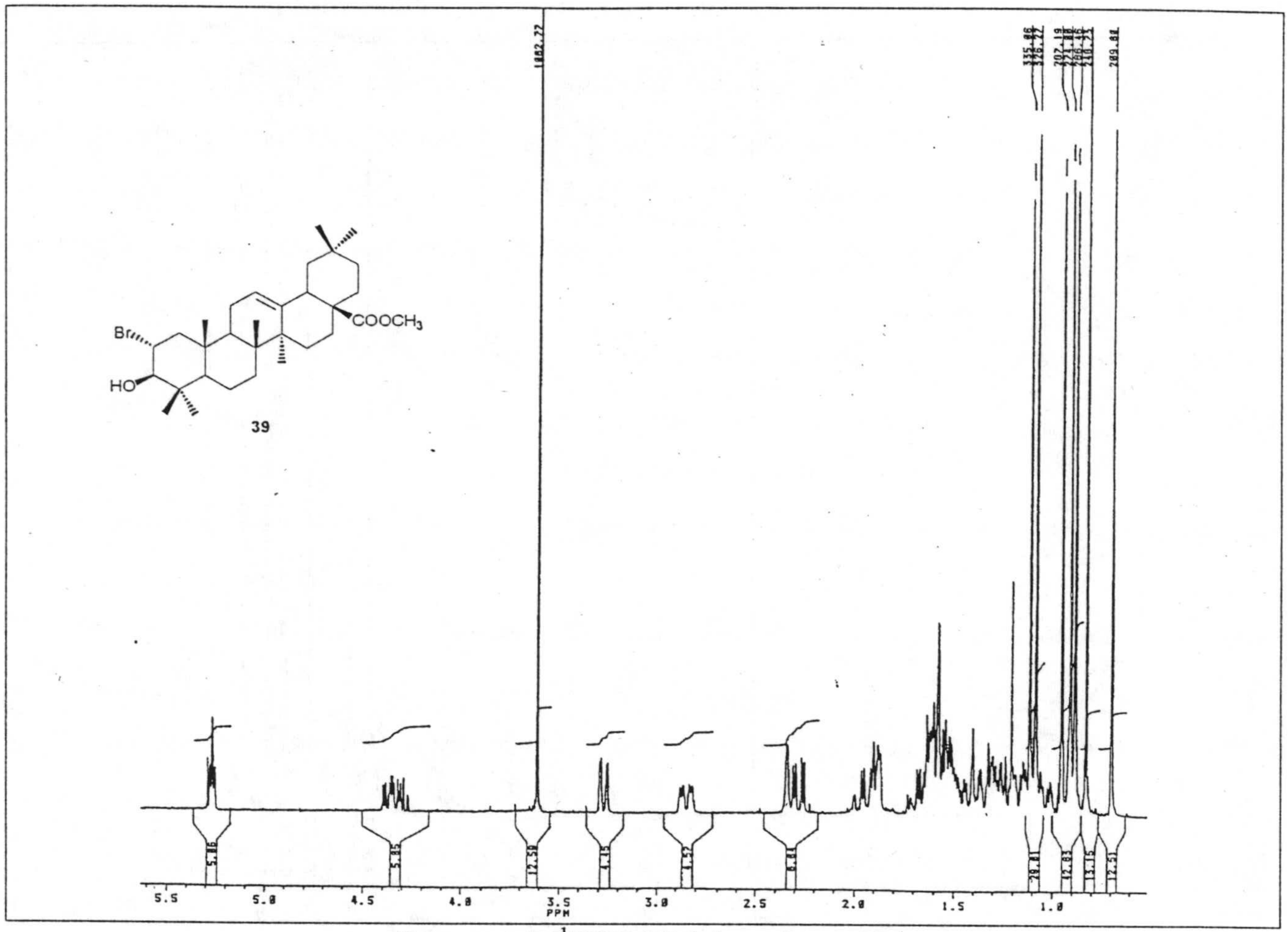
Espectro de ^{13}C RMN del producto **37**



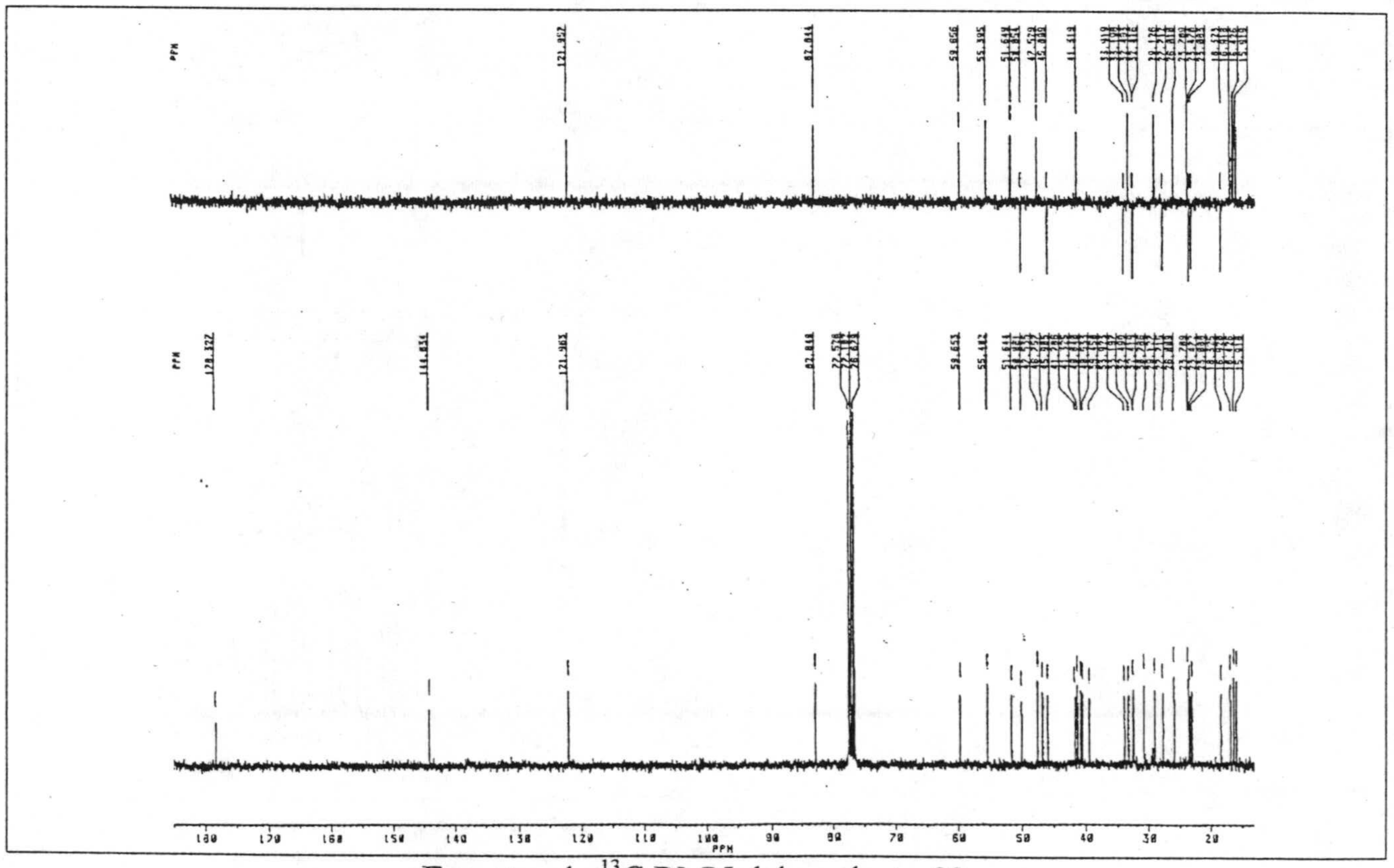
Espectro de ^{1}H RMN del producto **38**



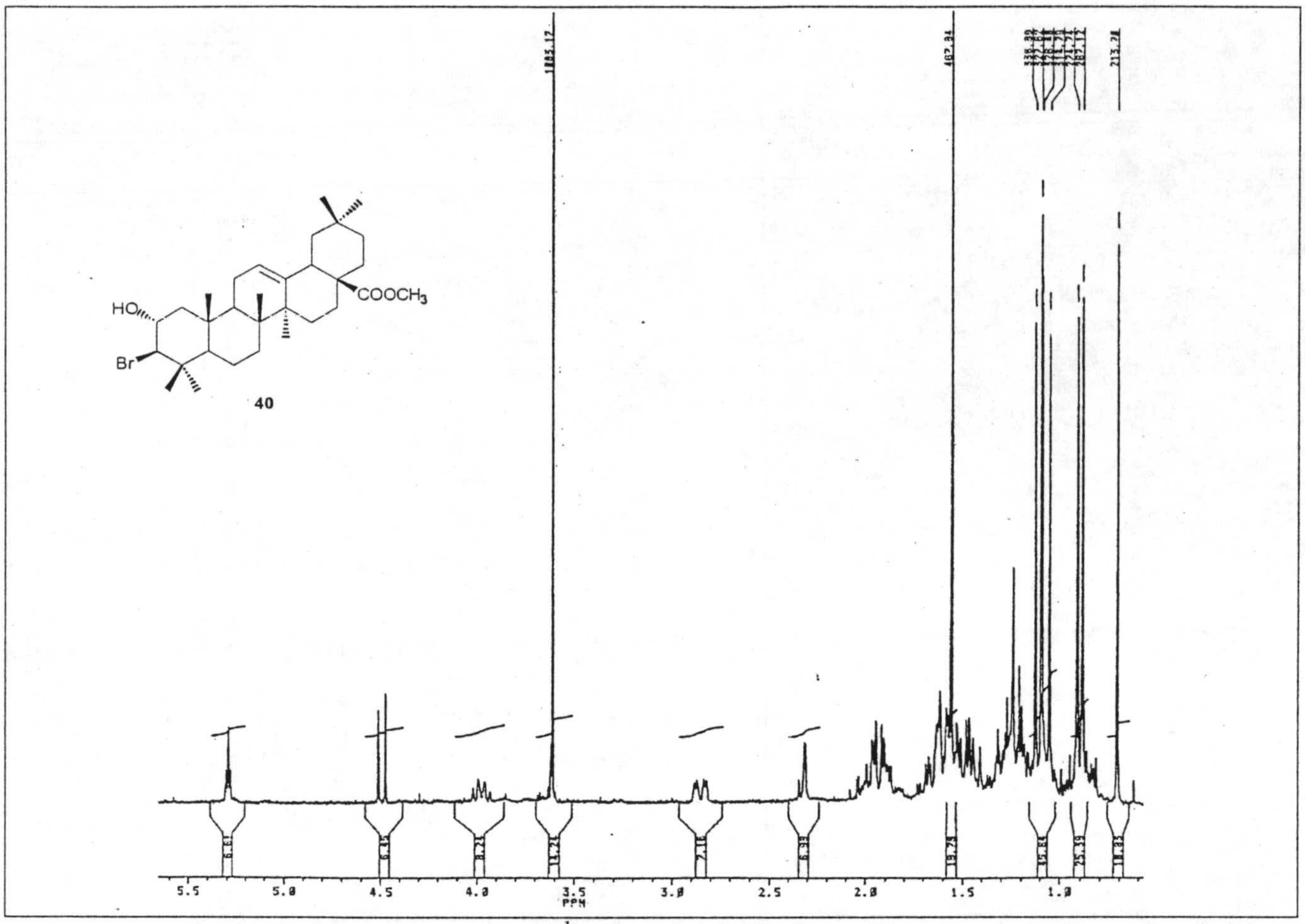
Espectro de ^{13}C RMN del producto **38**



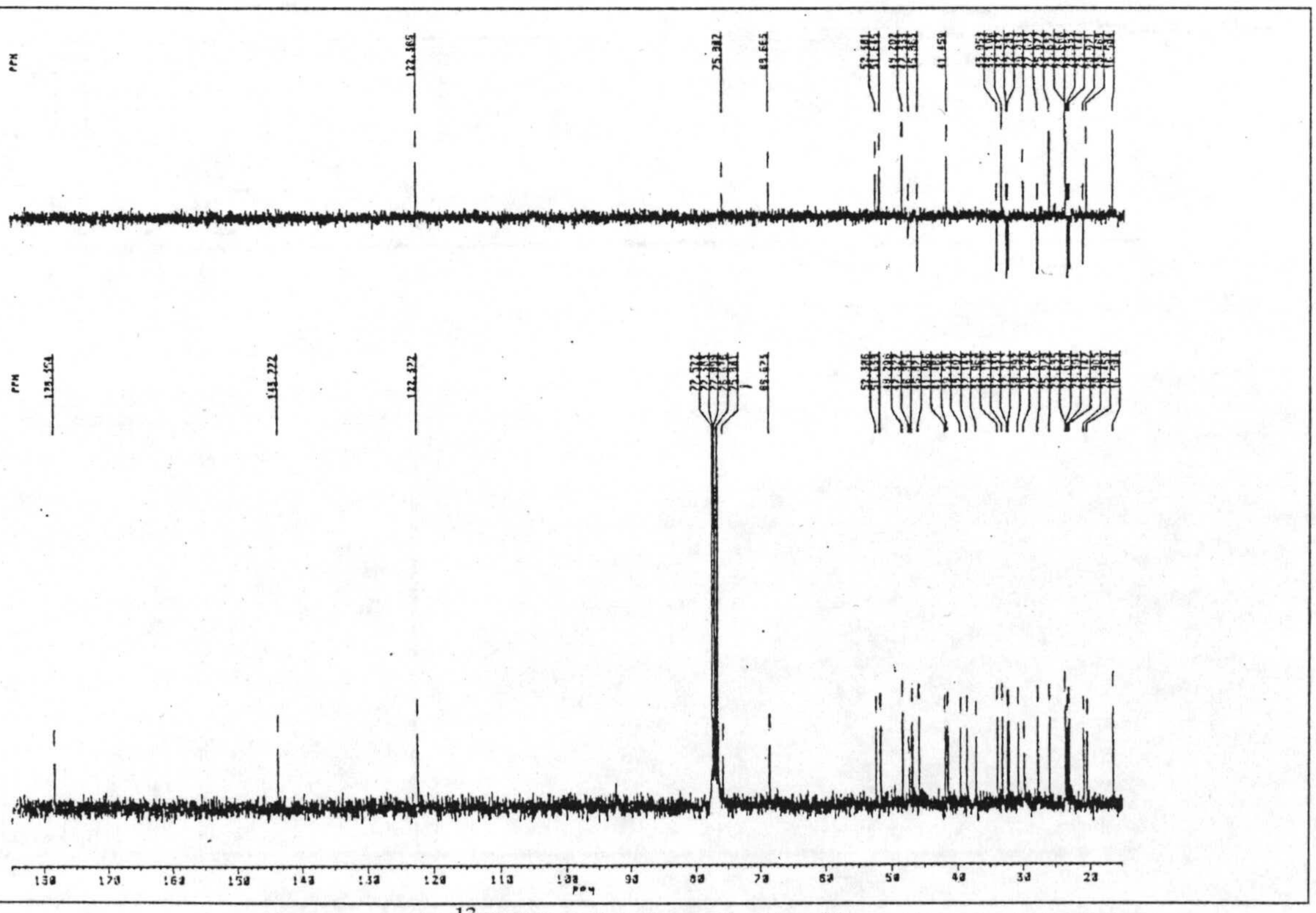
Espectro de ^{1}H RMN del producto **39**



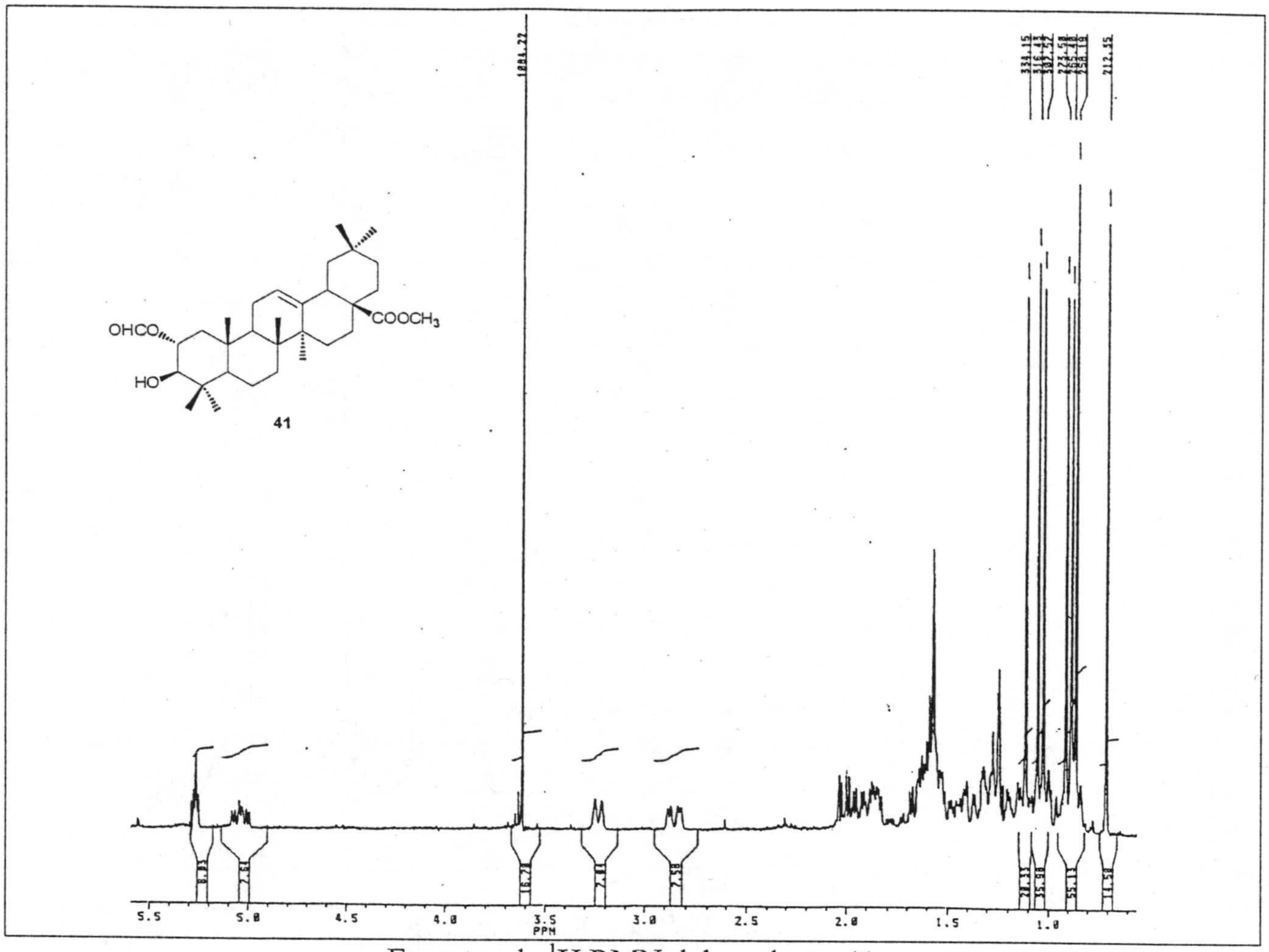
Espectro de ^{13}C RMN del producto **39**



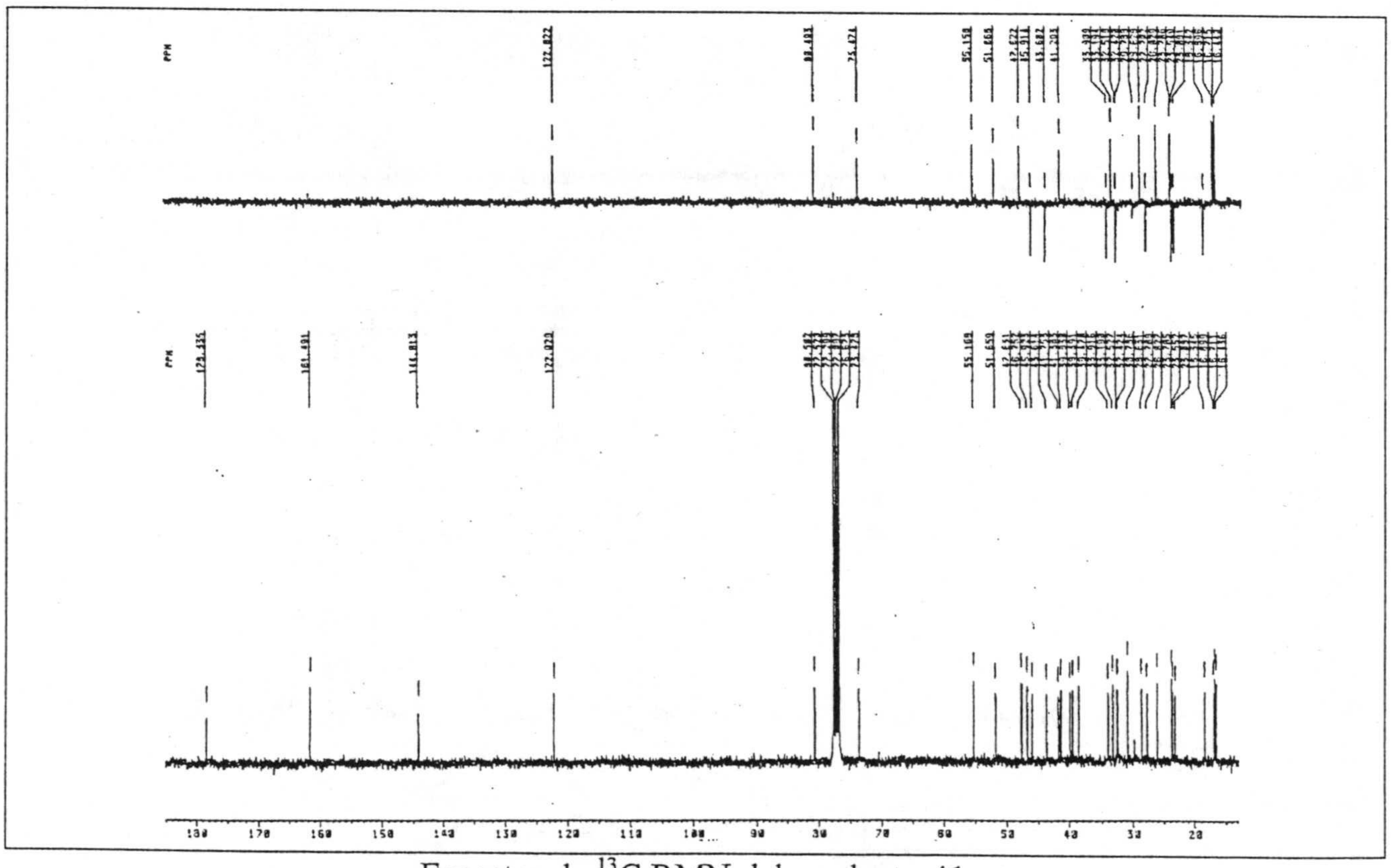
Espectro de ^{1}H RMN del producto **40**



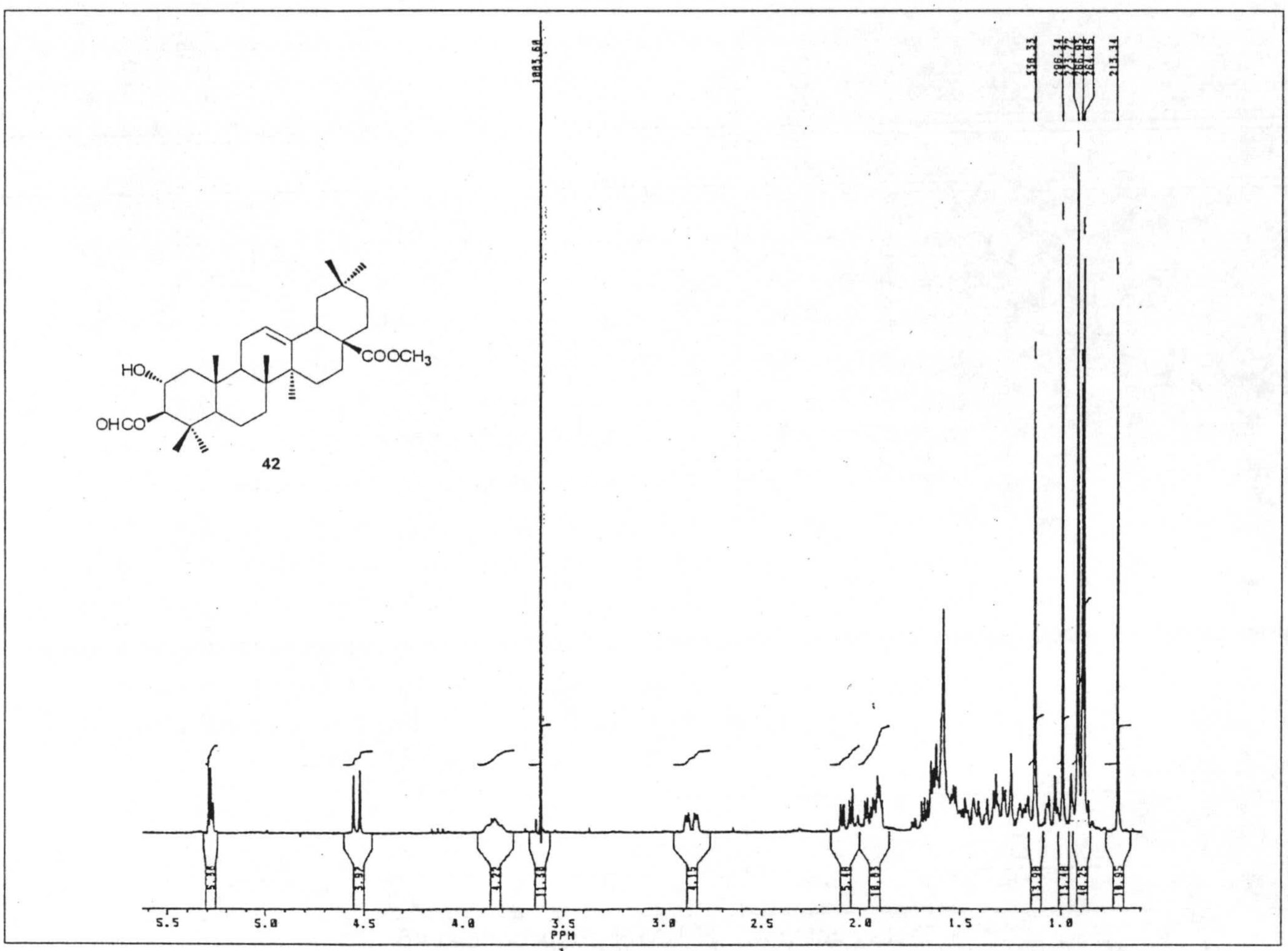
Espectro de ^{13}C RMN del producto **40**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **41**

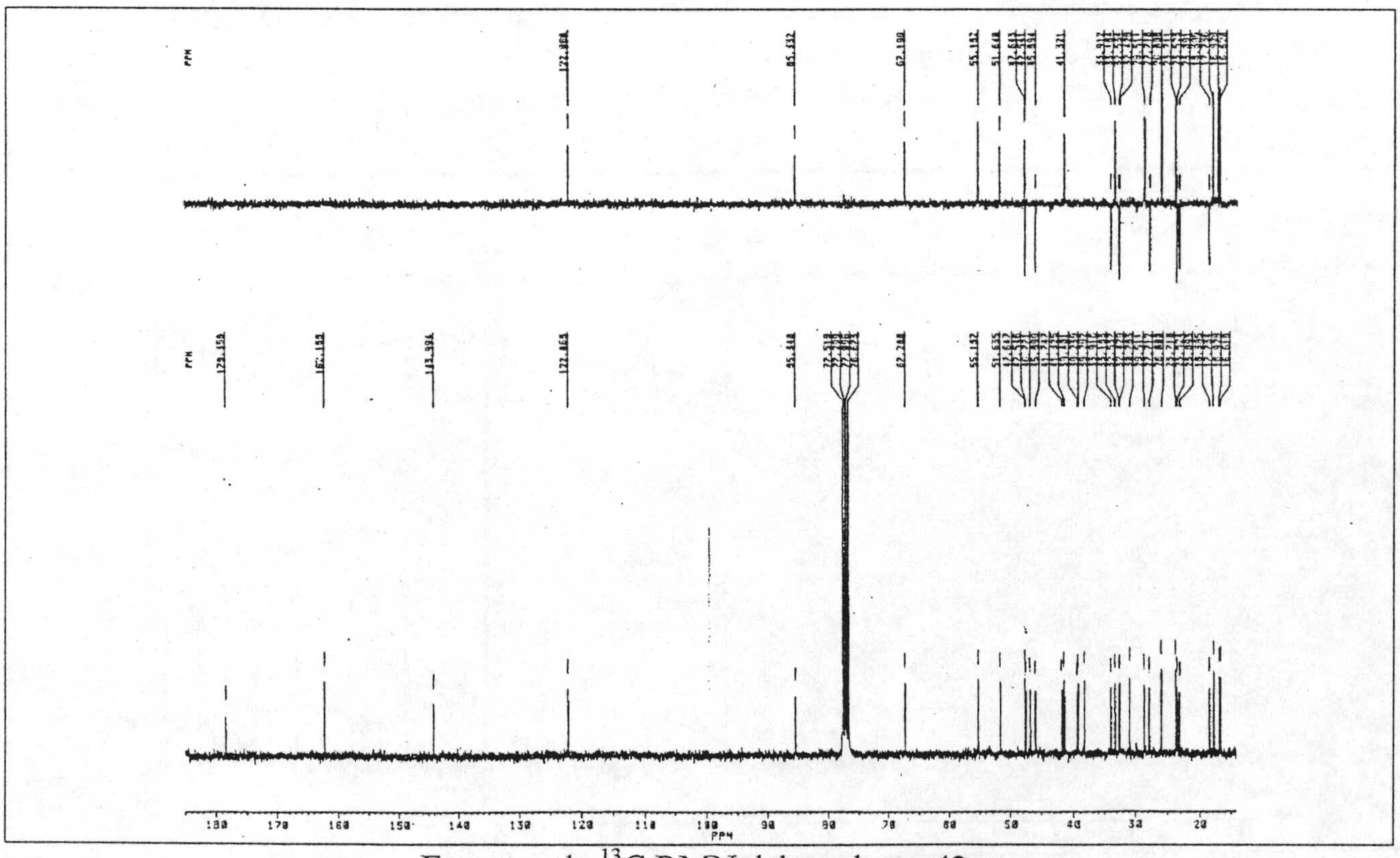


Espectro de ^{13}C RMN del producto **41**

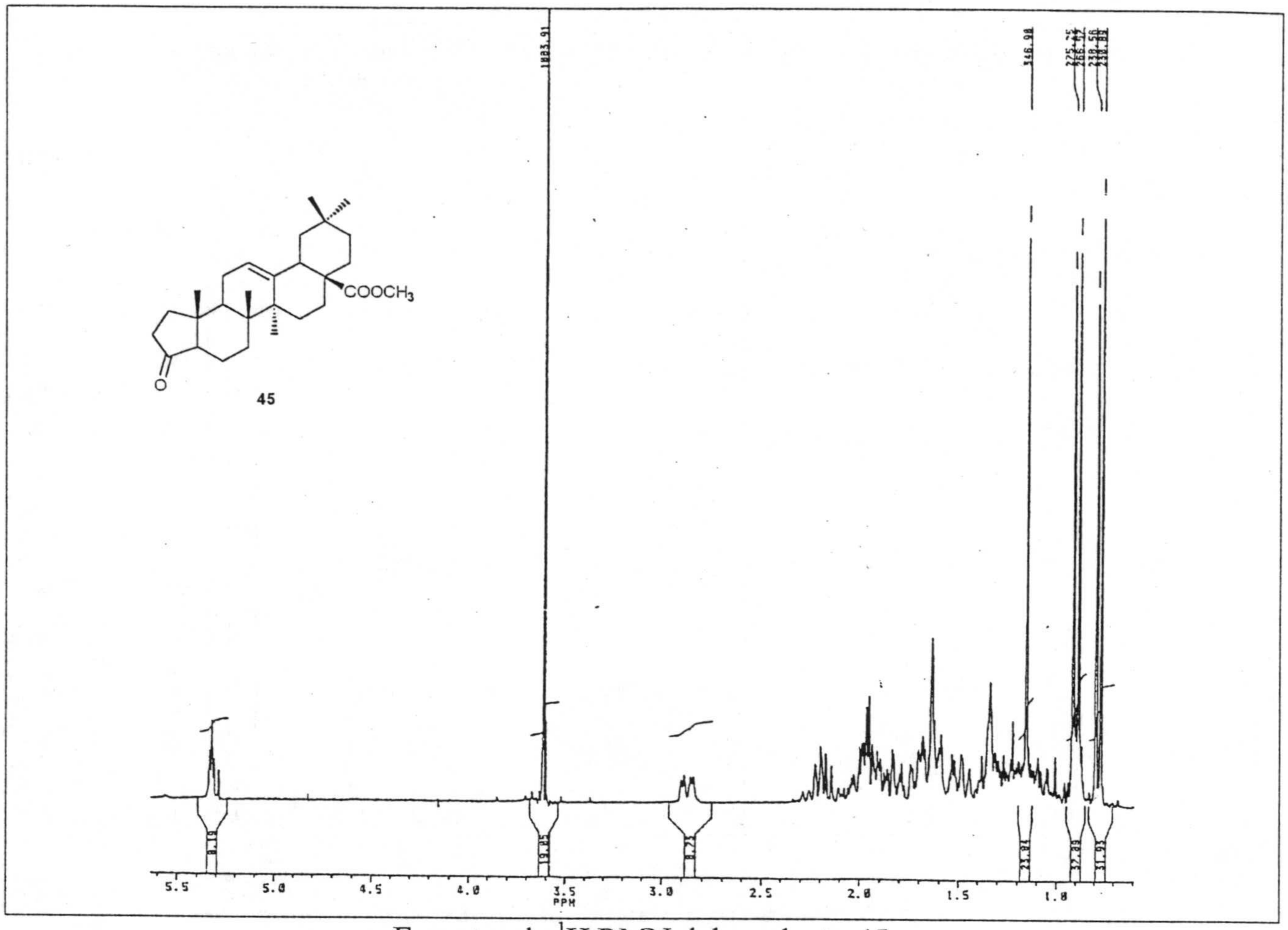


42

Espectro de ^{1}H RMN del producto **42**

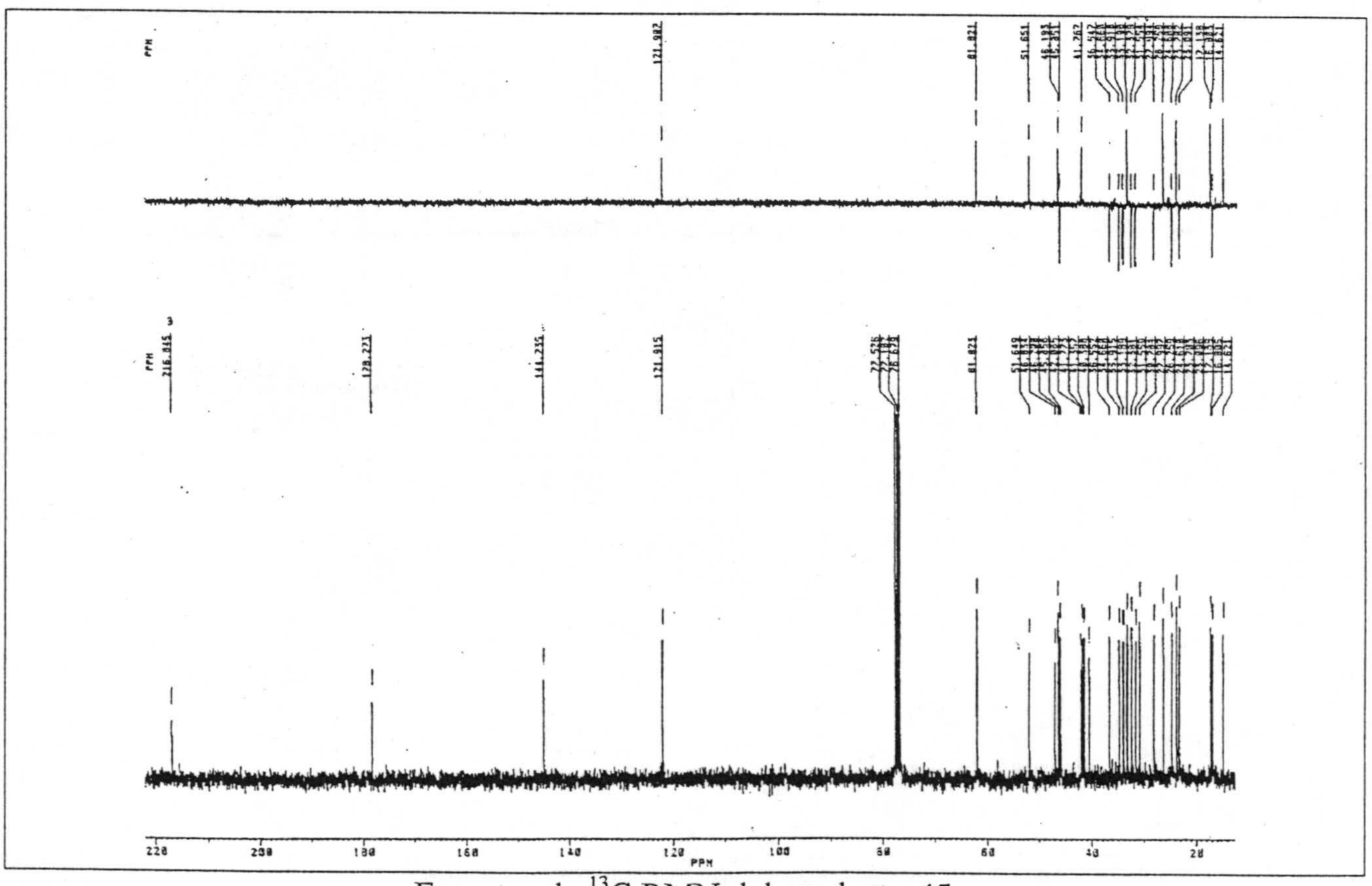


Espectro de ^{13}C RMN del producto **42**

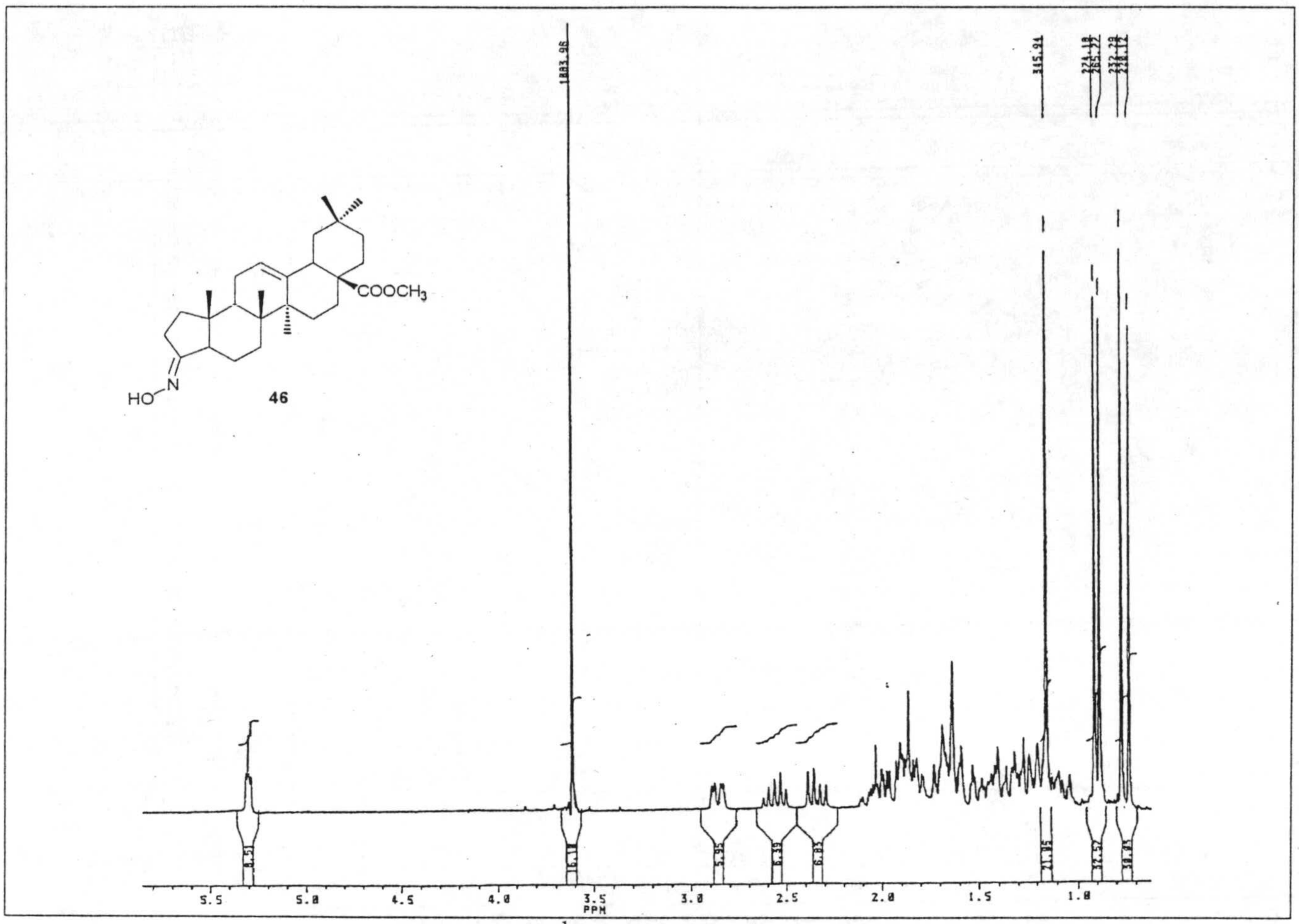


45

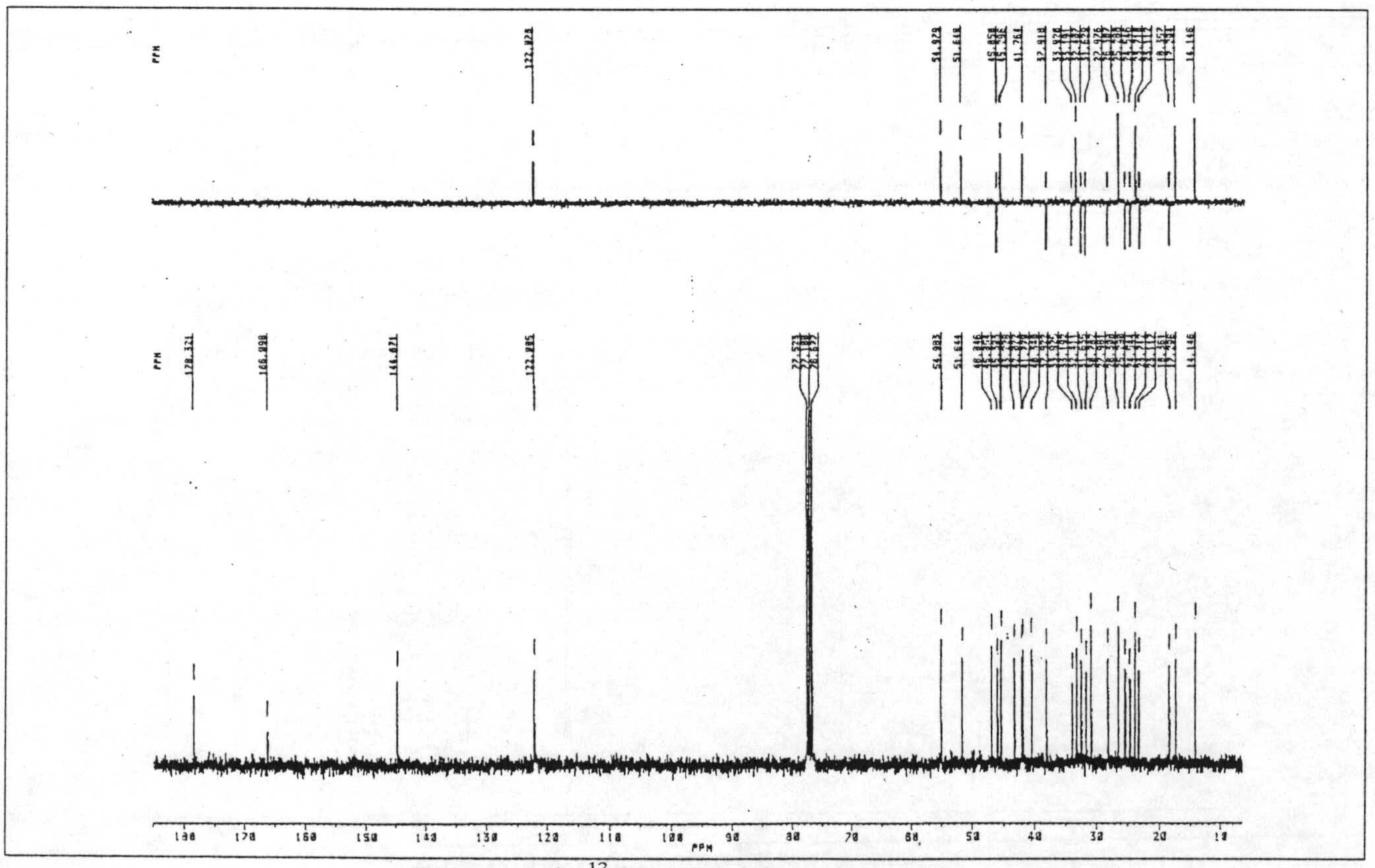
Espectro de ^{1}H RMN del producto **45**



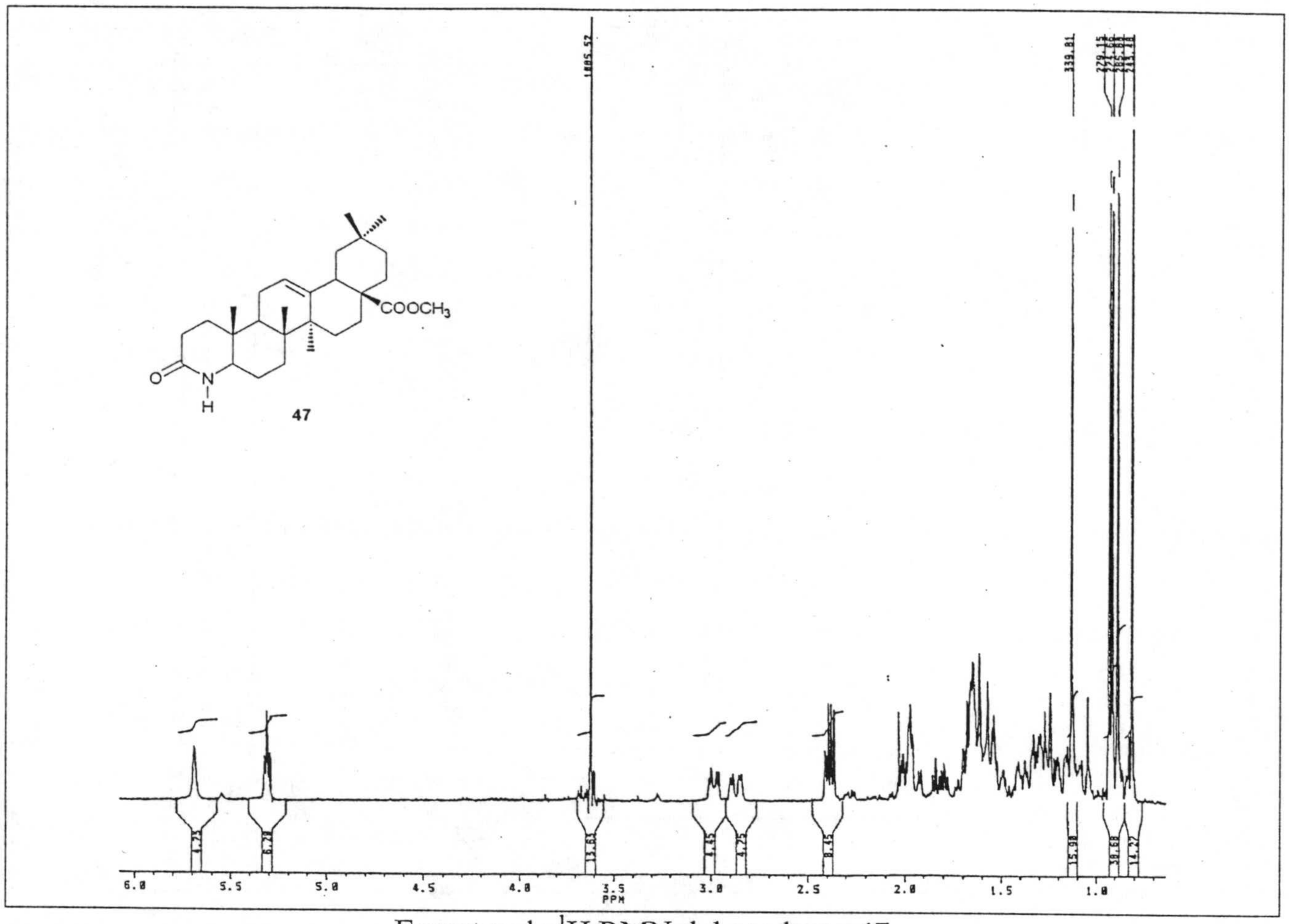
Espectro de ^{13}C RMN del producto **45**



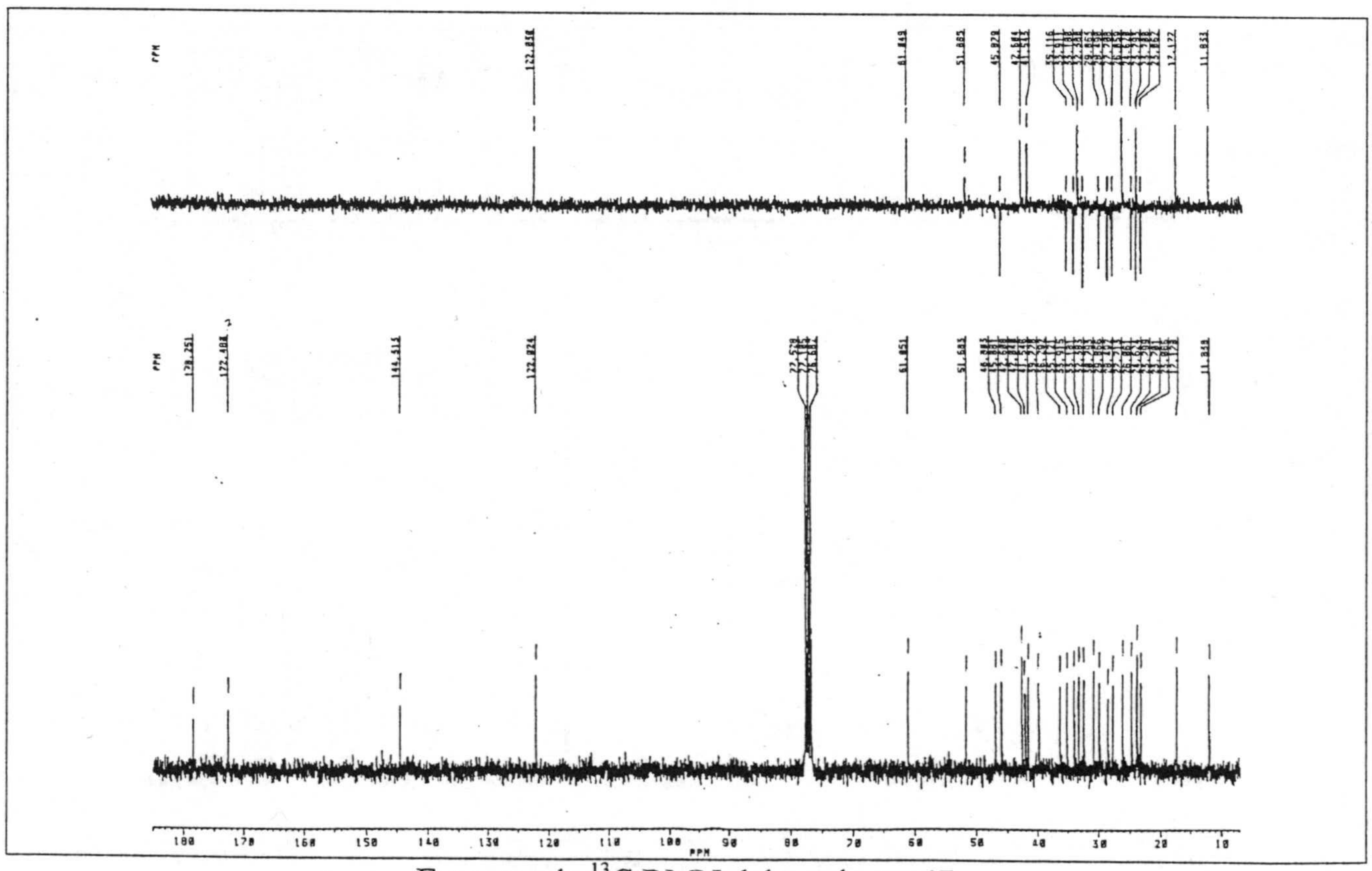
Espectro de ^{1}H RMN del producto **46**



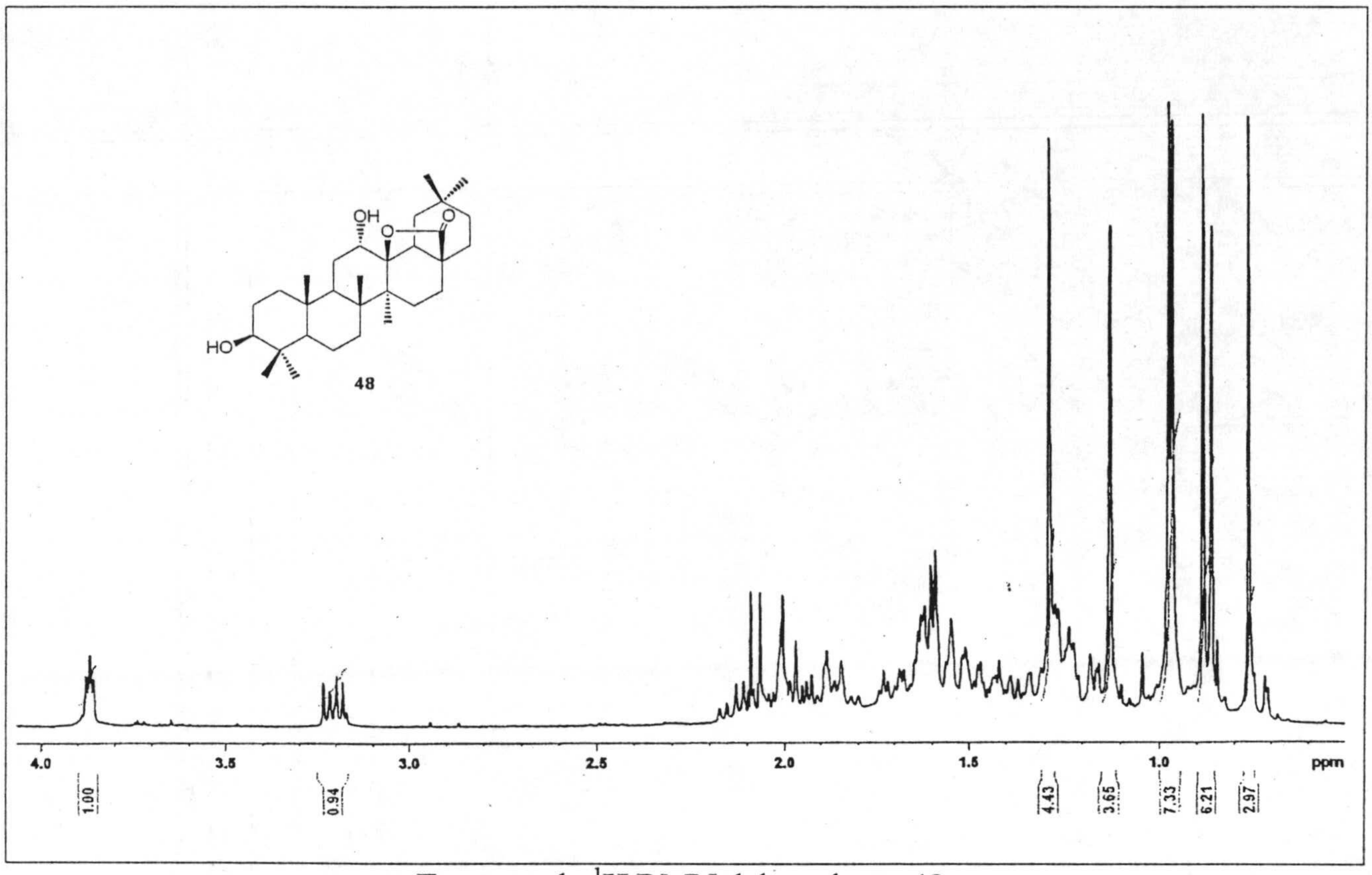
Espectro de ^{13}C RMN del producto **46**



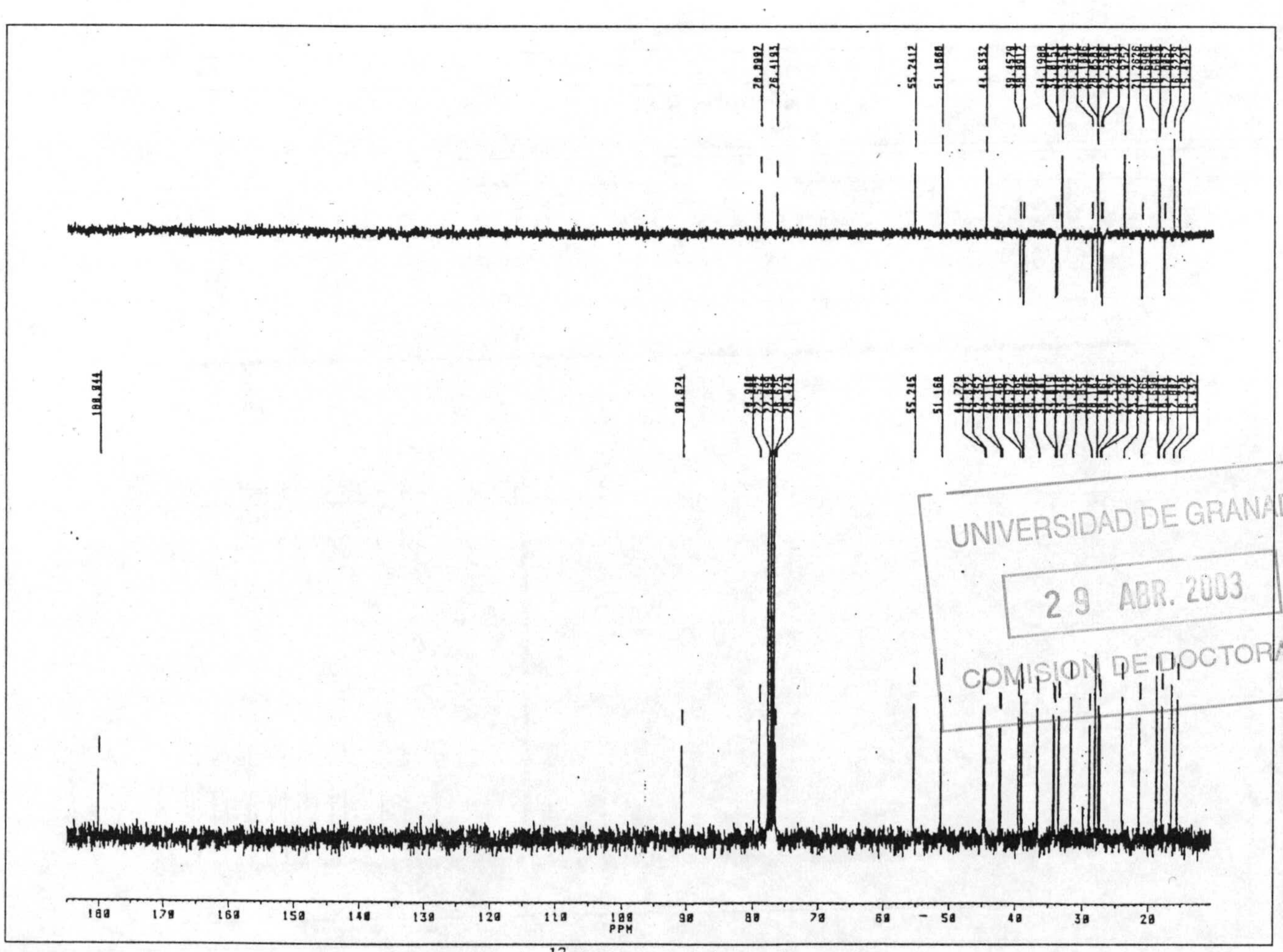
Espectro de ^{1}H RMN del producto **47**



Espectro de ^{13}C RMN del producto **47**

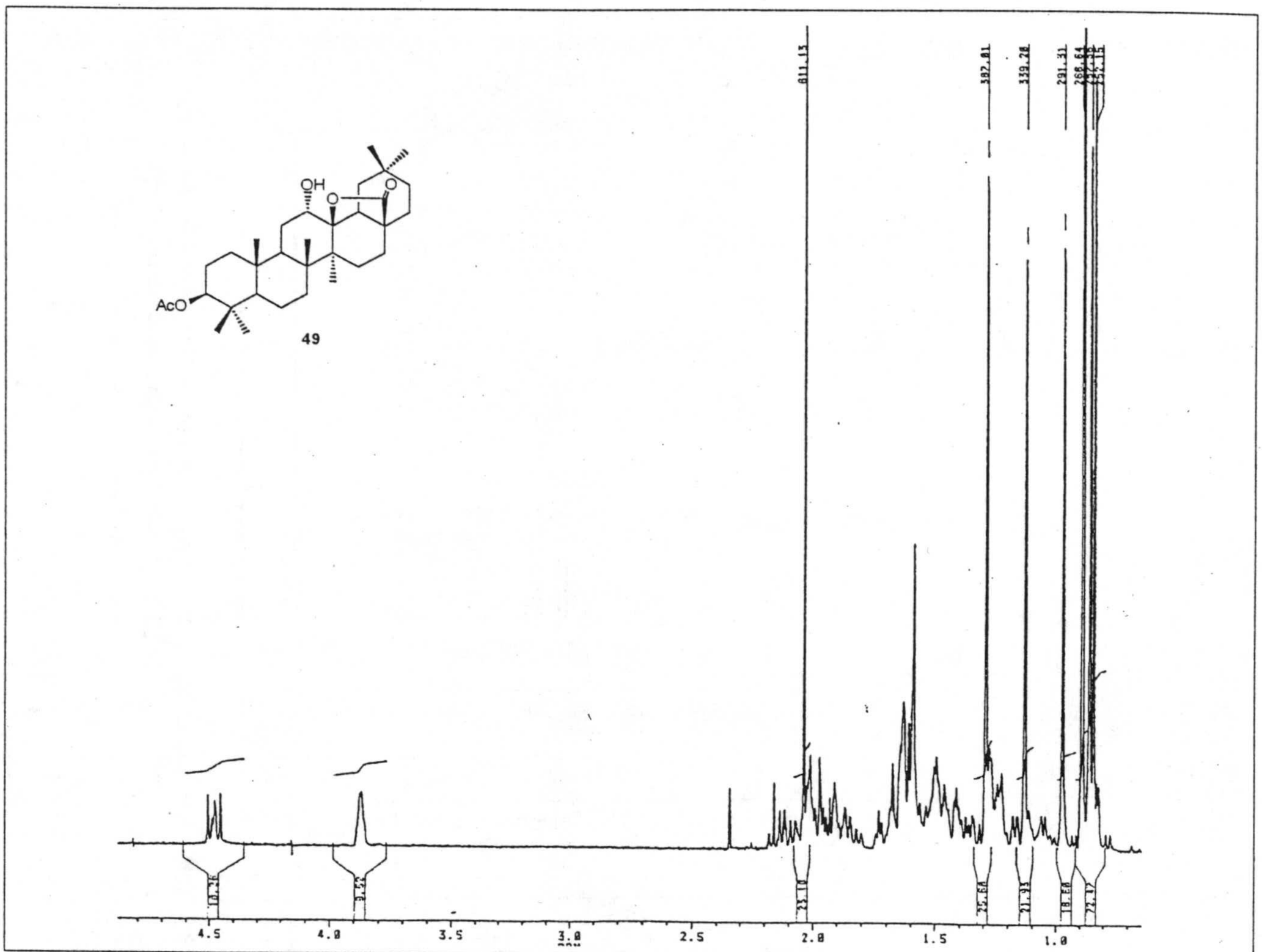


Espectro de ^{1}H RMN del producto **48**

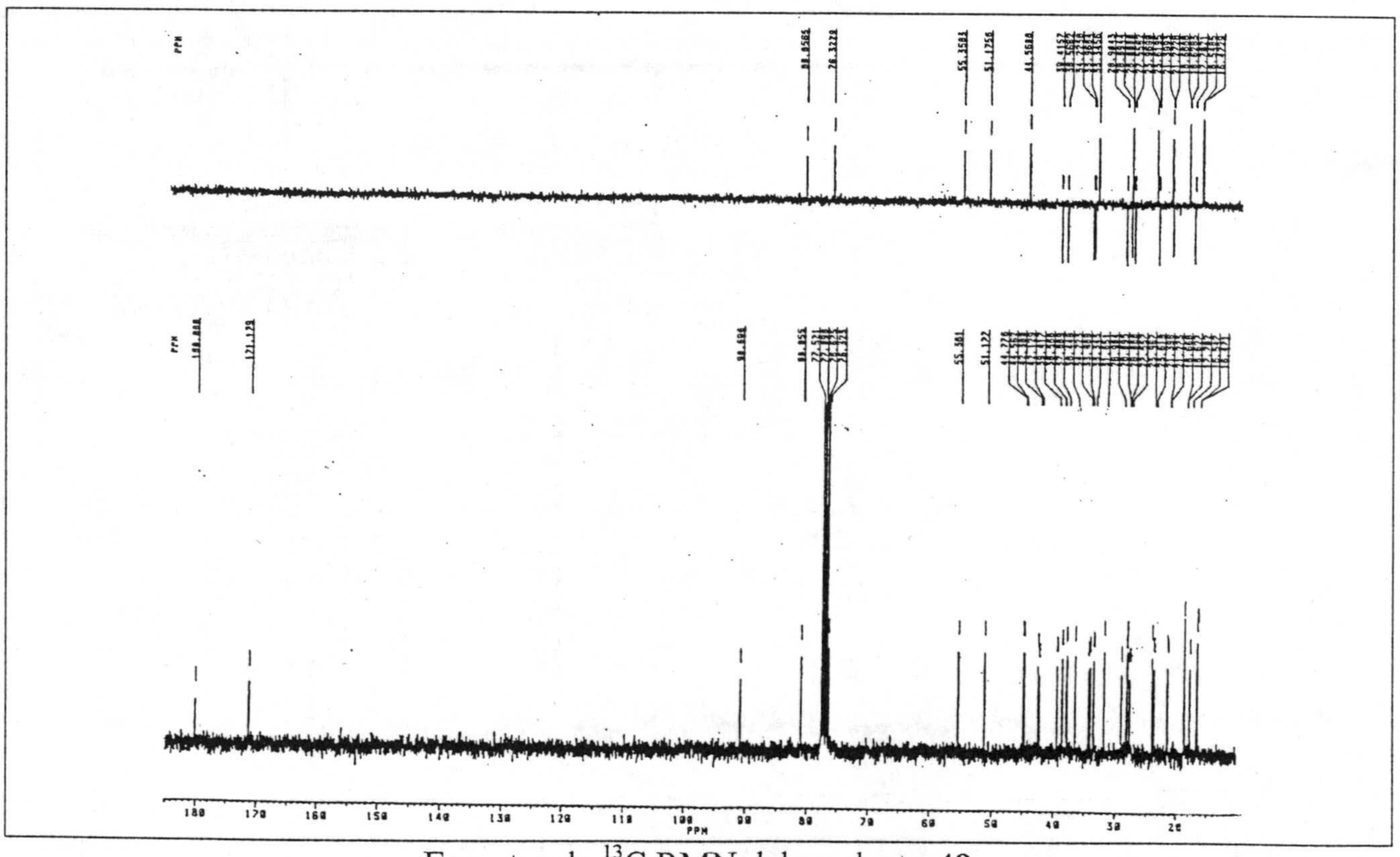


UNIVERSIDAD DE GRANADA
29 ABR. 2003
COMISION DE DOCTORADO

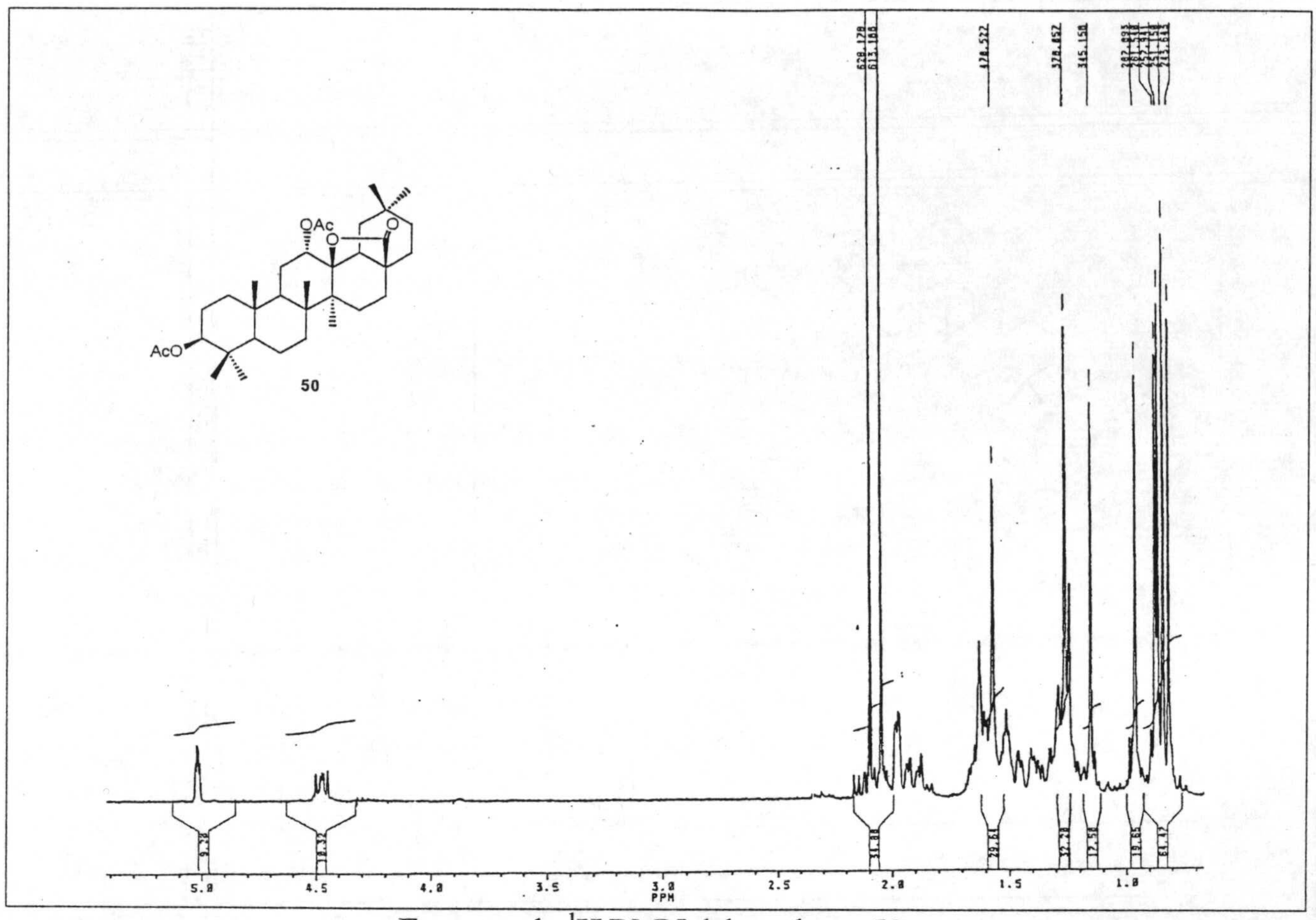
Espectro de ^{13}C RMN del producto **48**



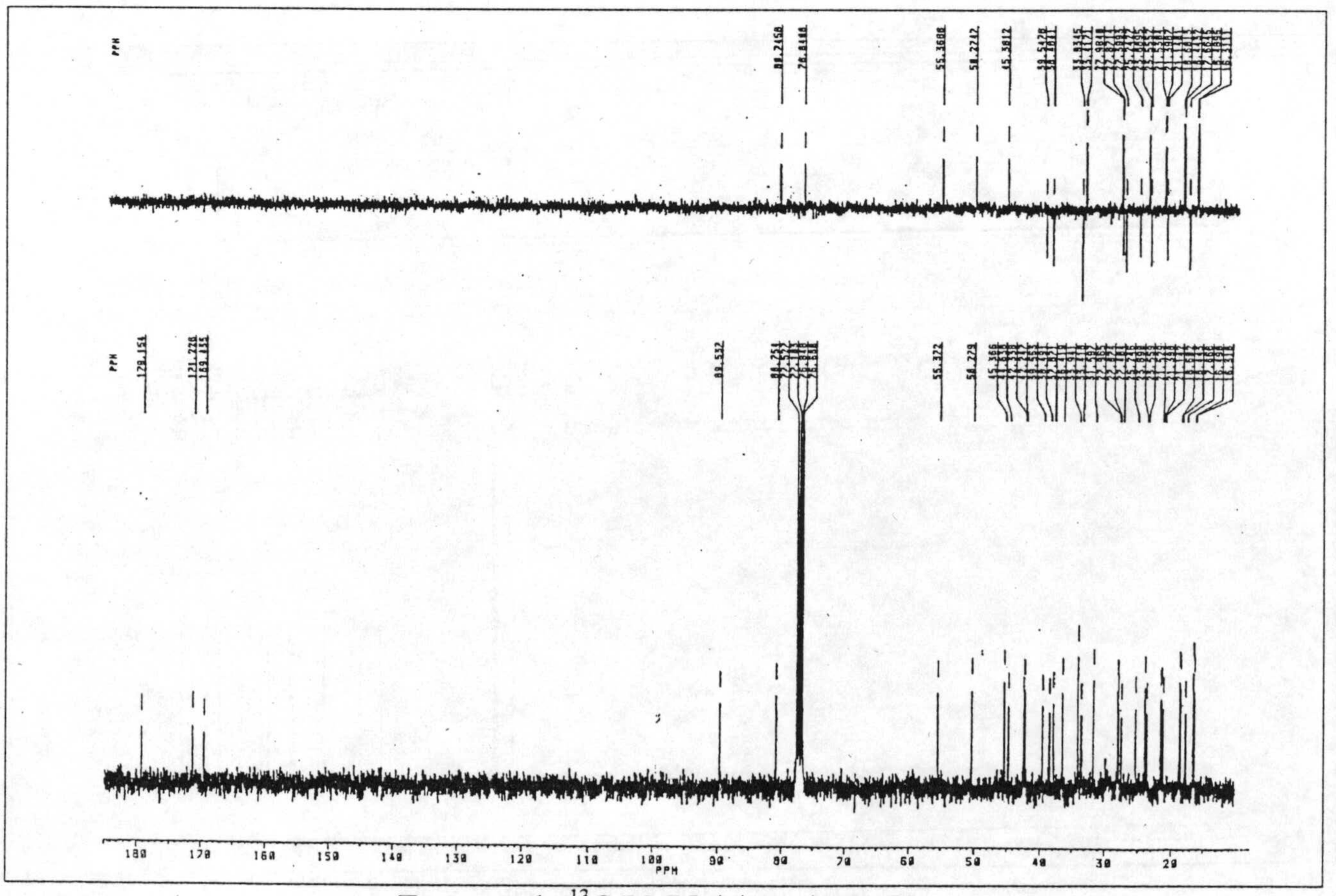
Espectro de ^{1}H RMN del producto **49**



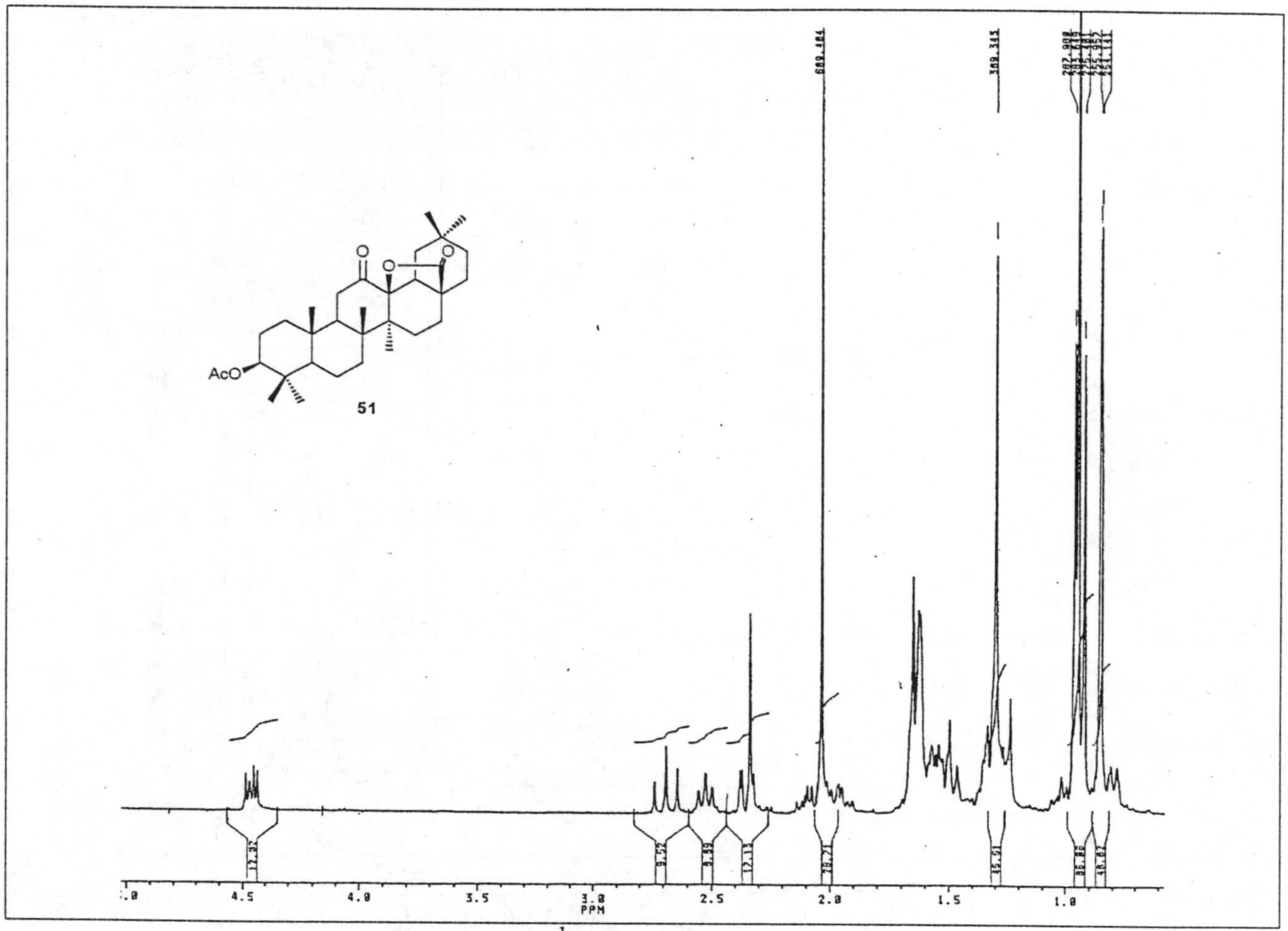
Espectro de ^{13}C RMN del producto **49**



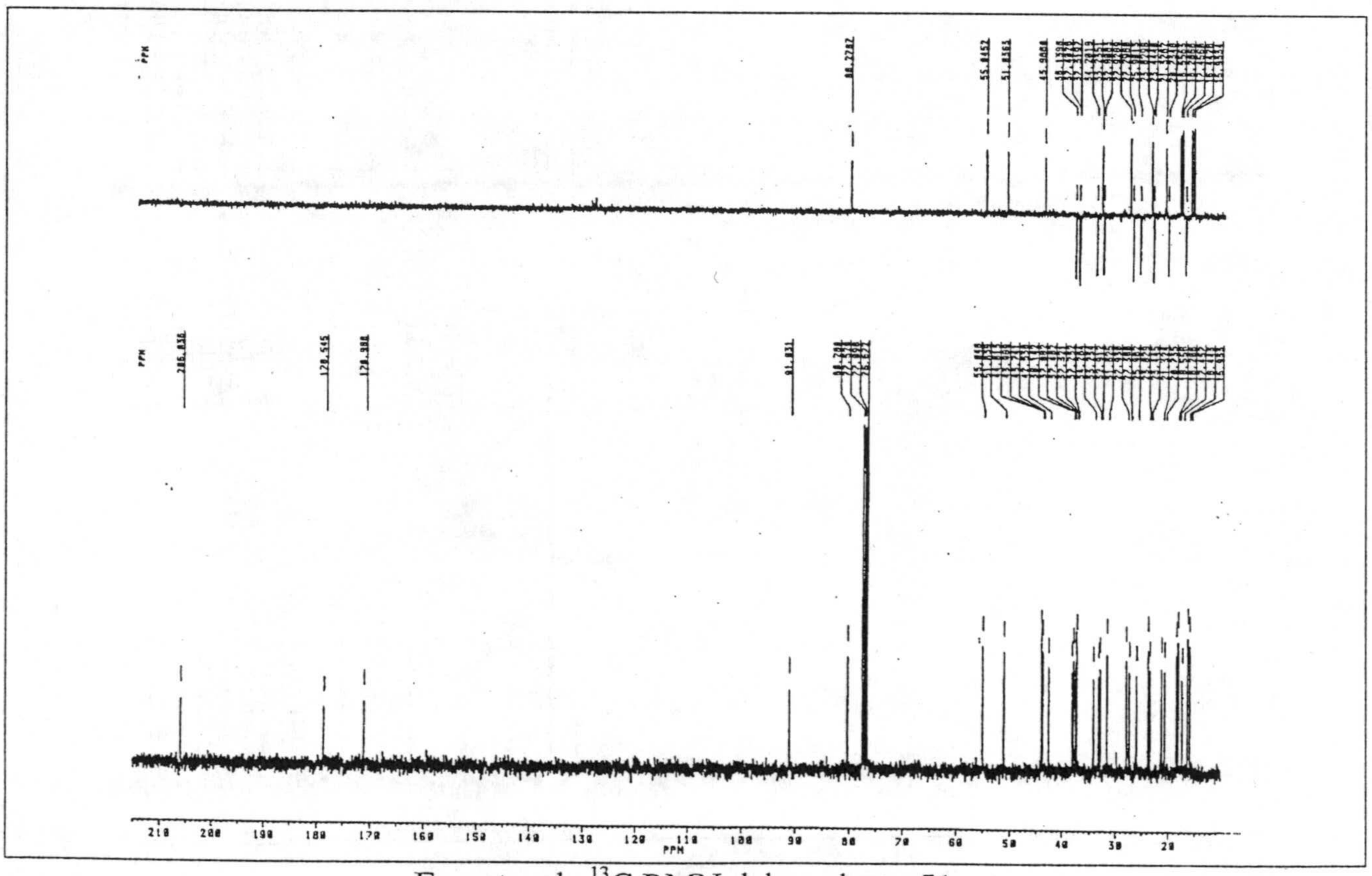
Espectro de ^{1}H RMN del producto **50**



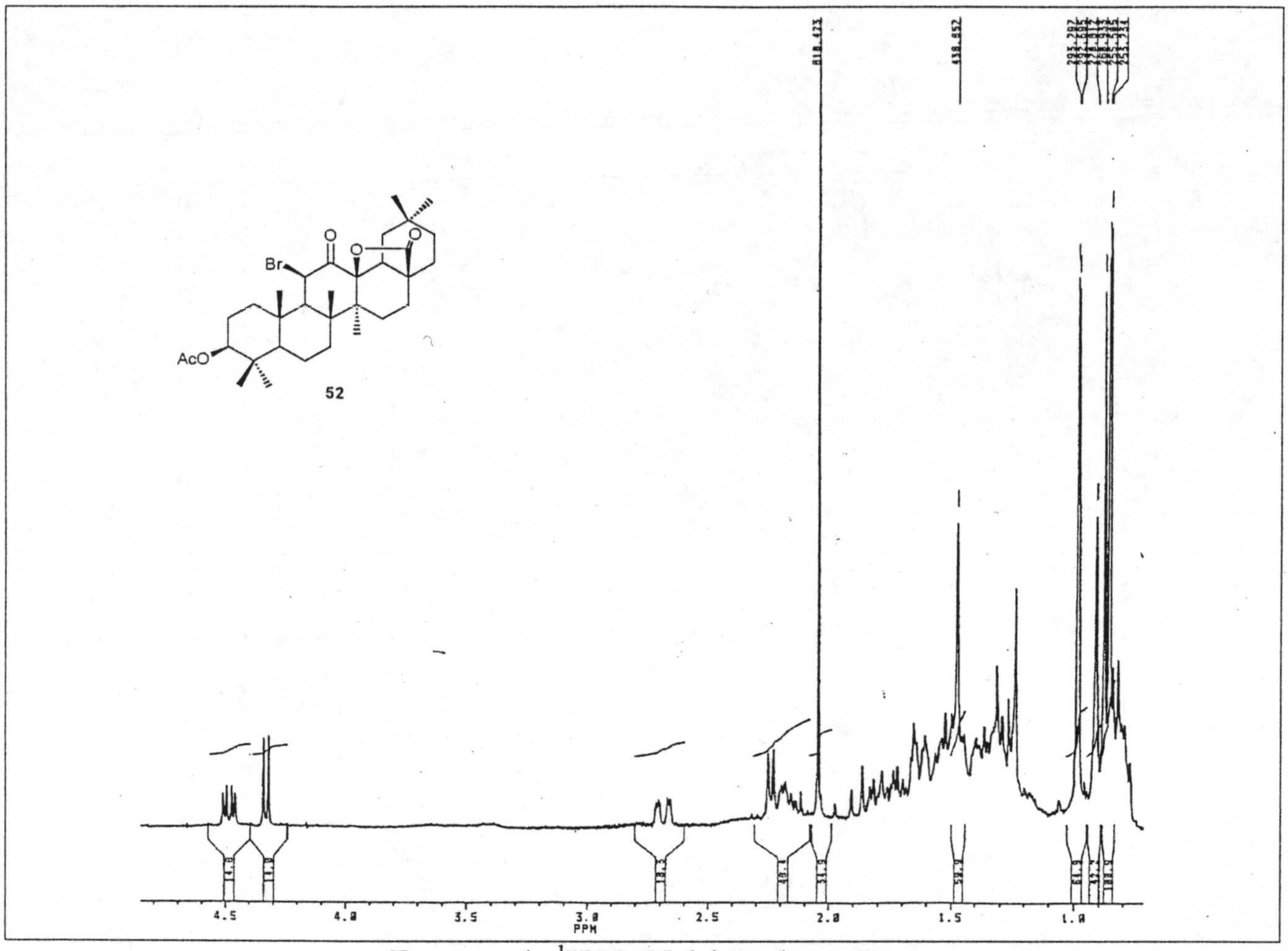
Espectro de ^{13}C RMN del producto **50**



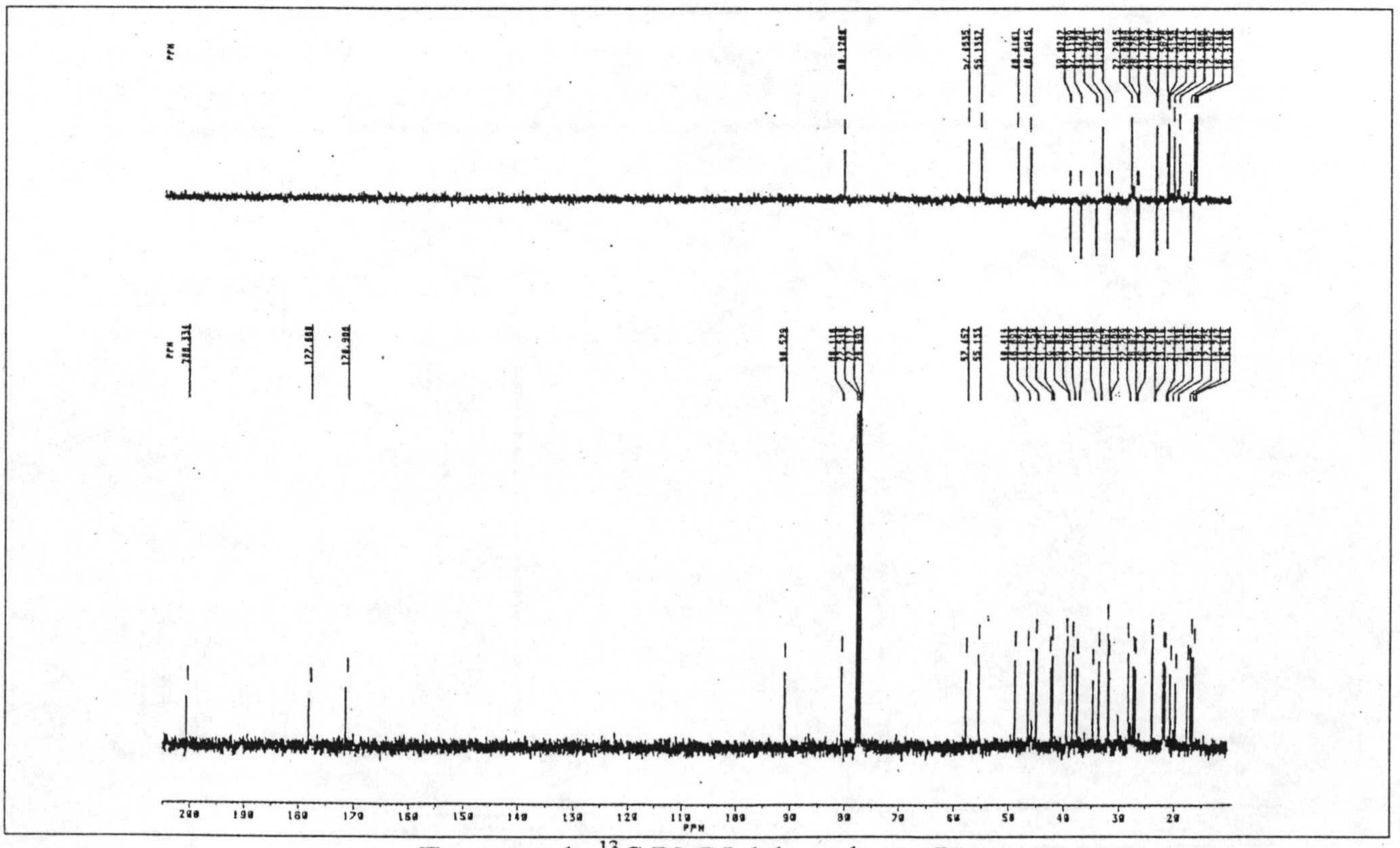
Espectro de ^{1}H RMN del producto **51**



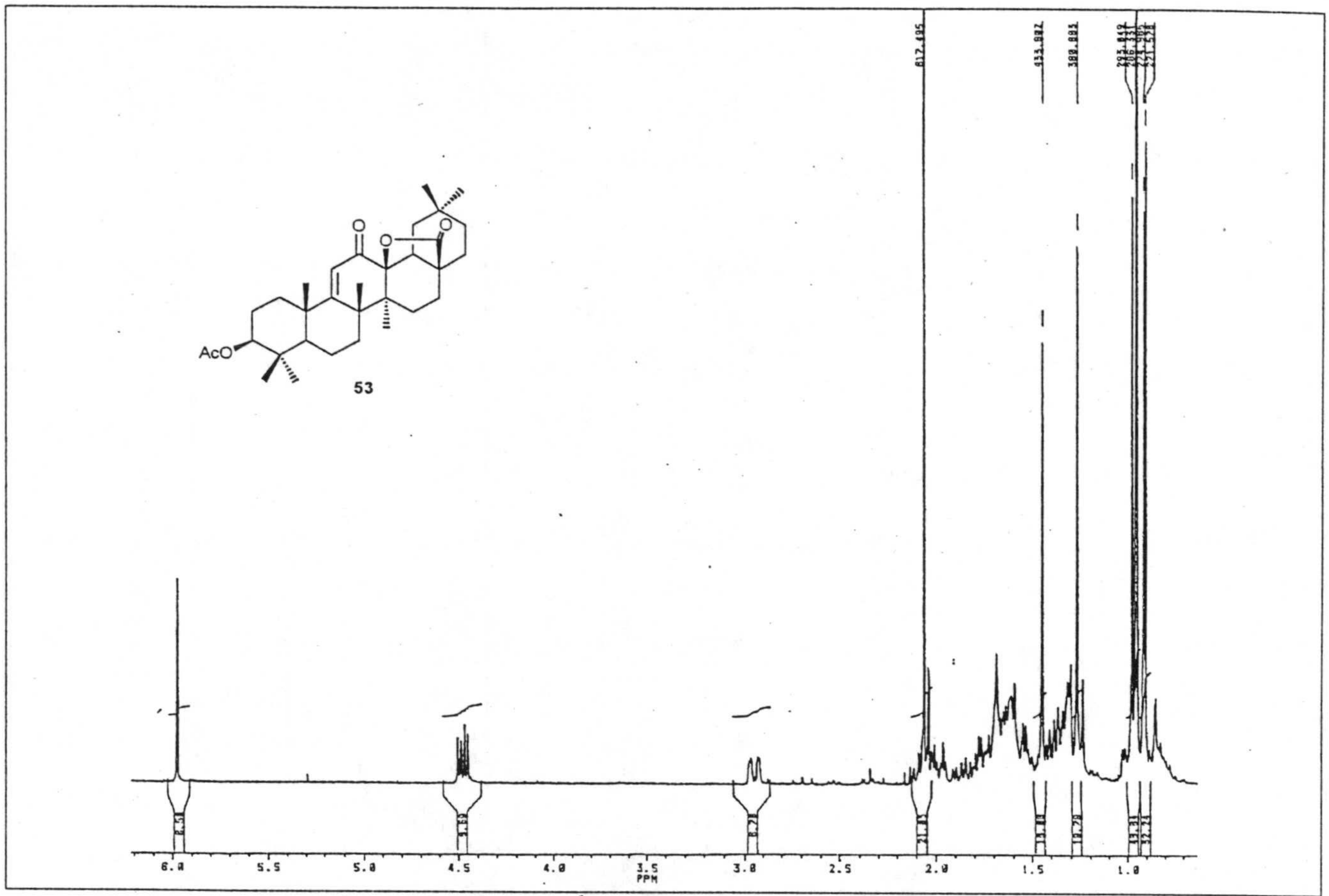
Espectro de ^{13}C RMN del producto **51**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **52**

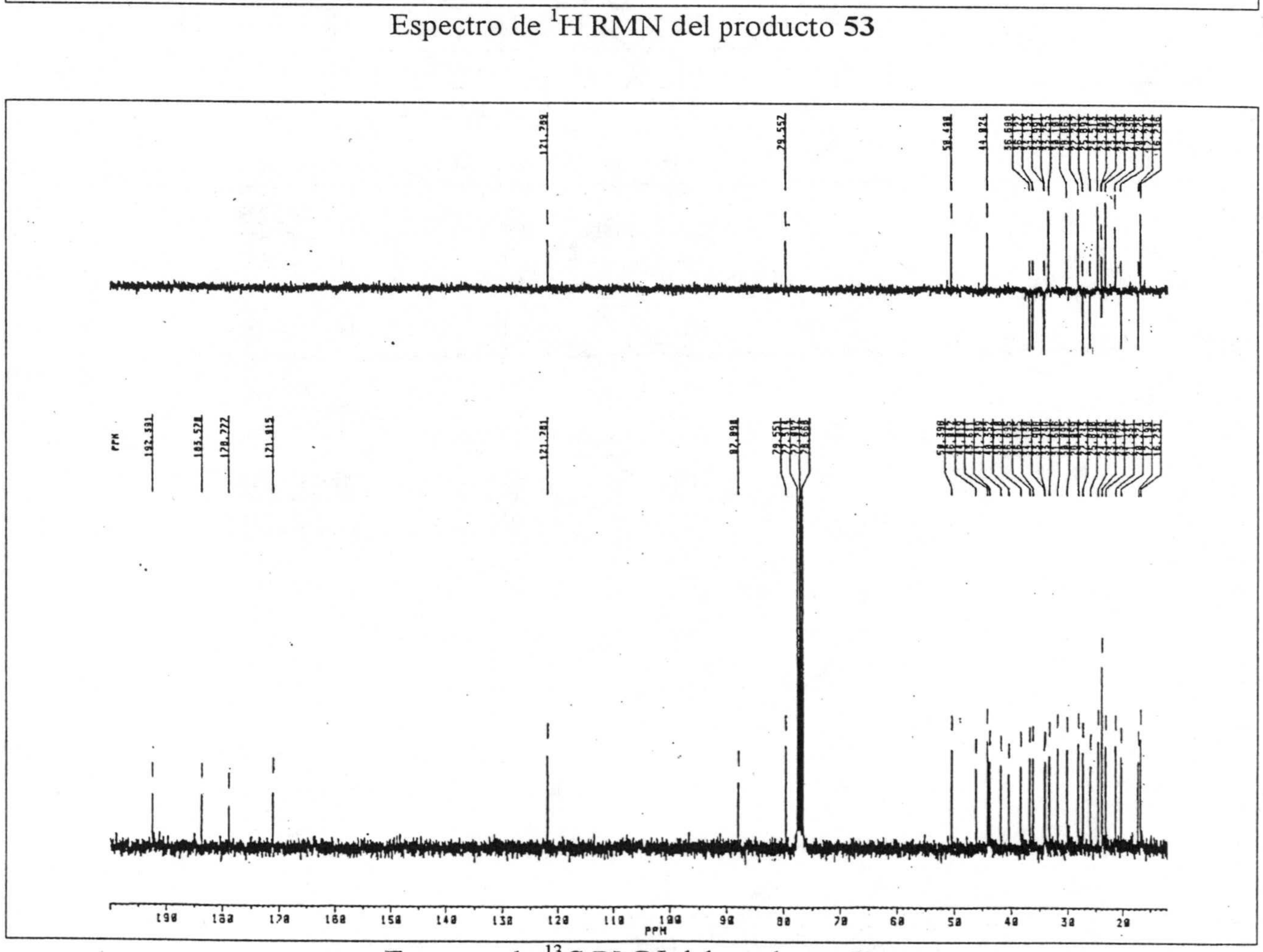


Espectro de ^{13}C RMN del producto **52**

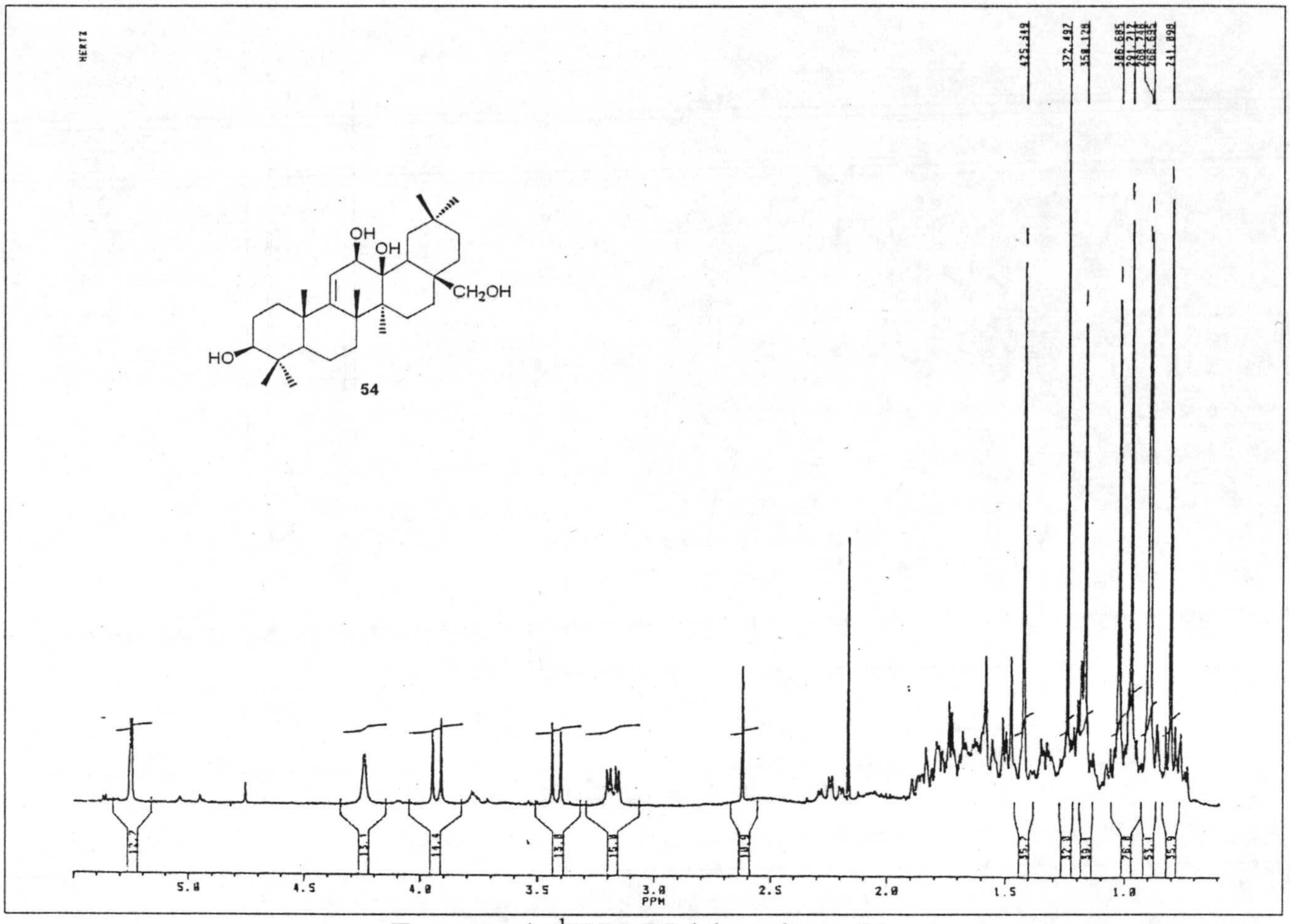


53

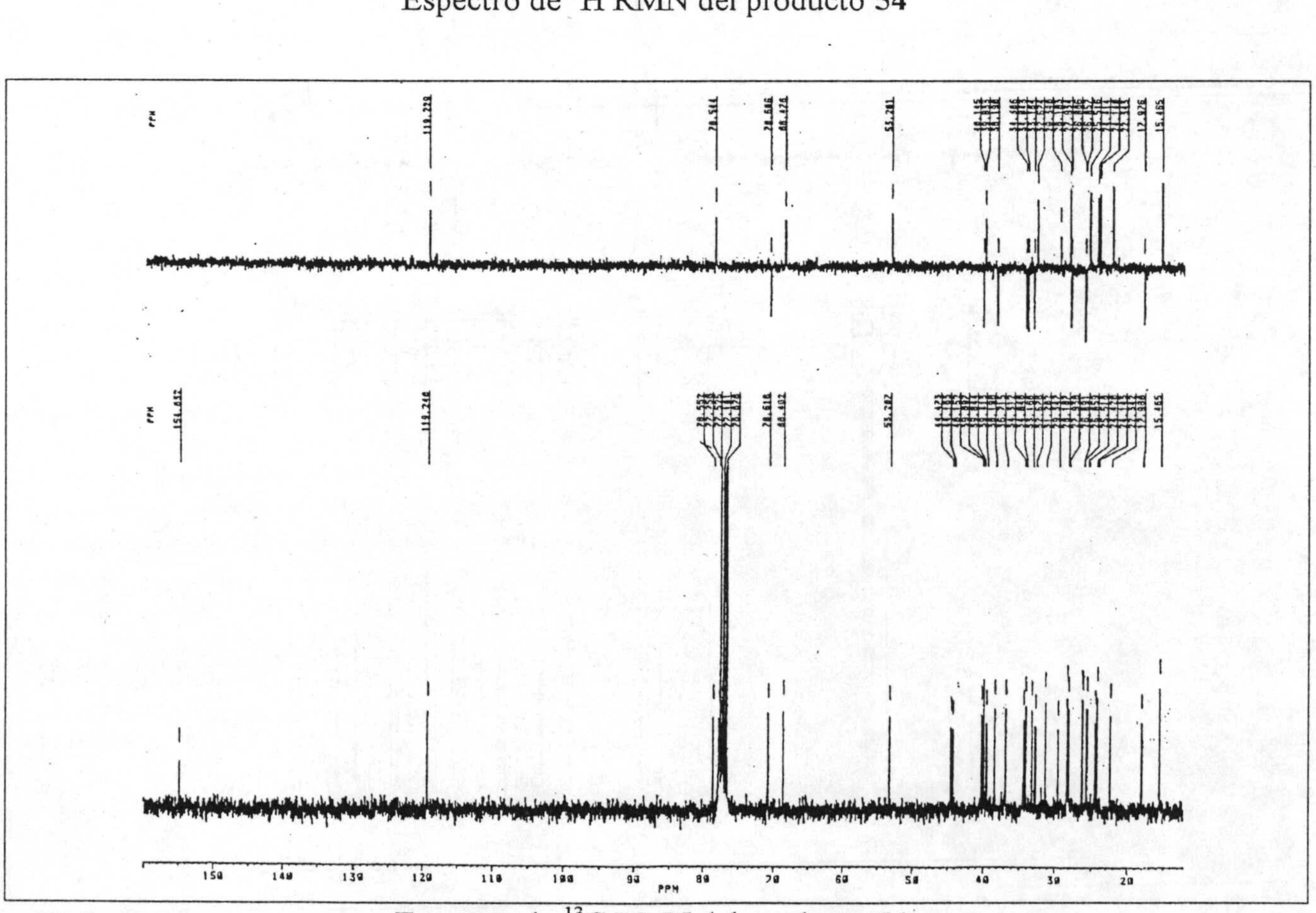
Espectro de ^{1}H RMN del producto **53**



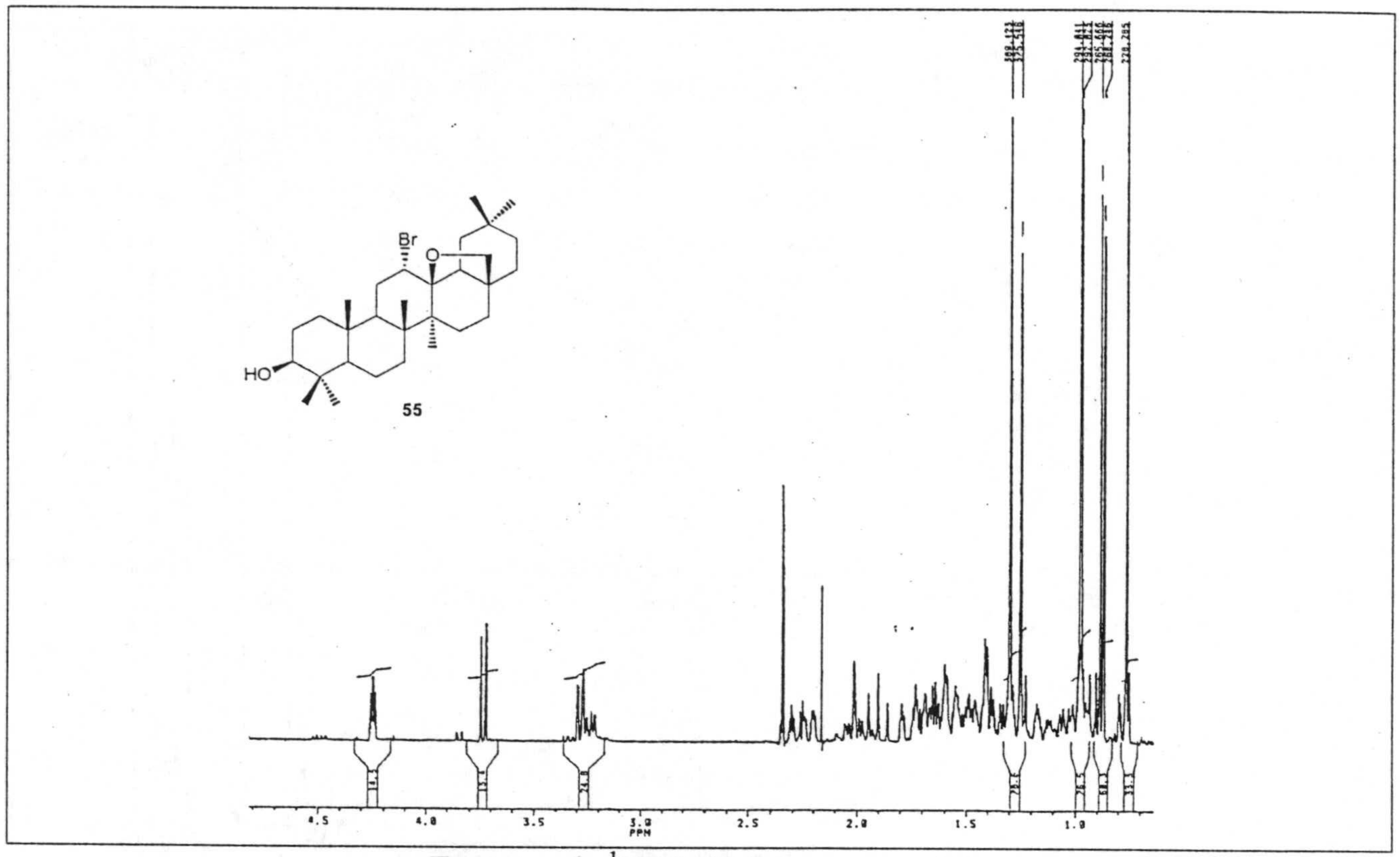
Espectro de ^{13}C RMN del producto **53**



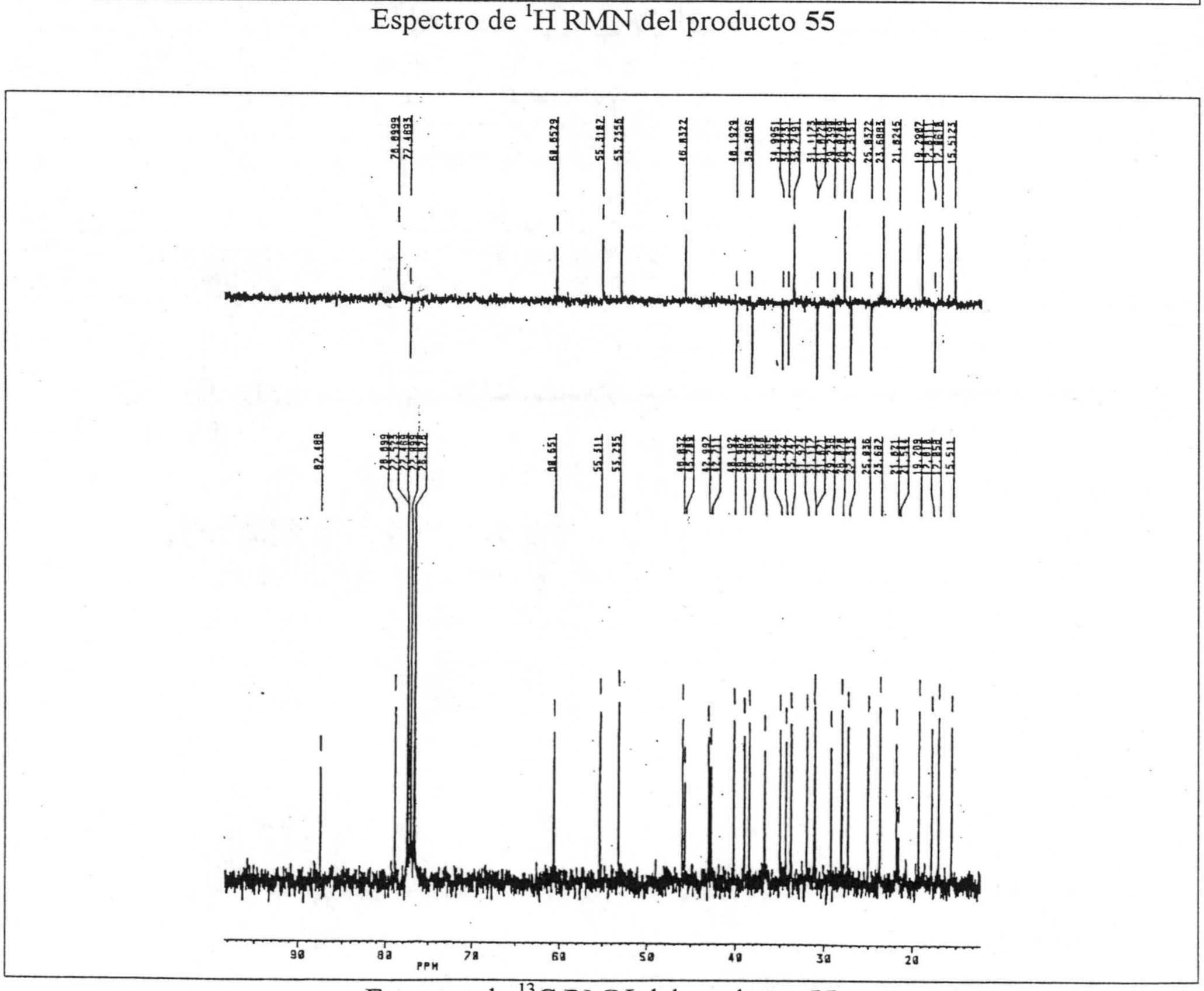
Espectro de ^{1}H RMN del producto **54**



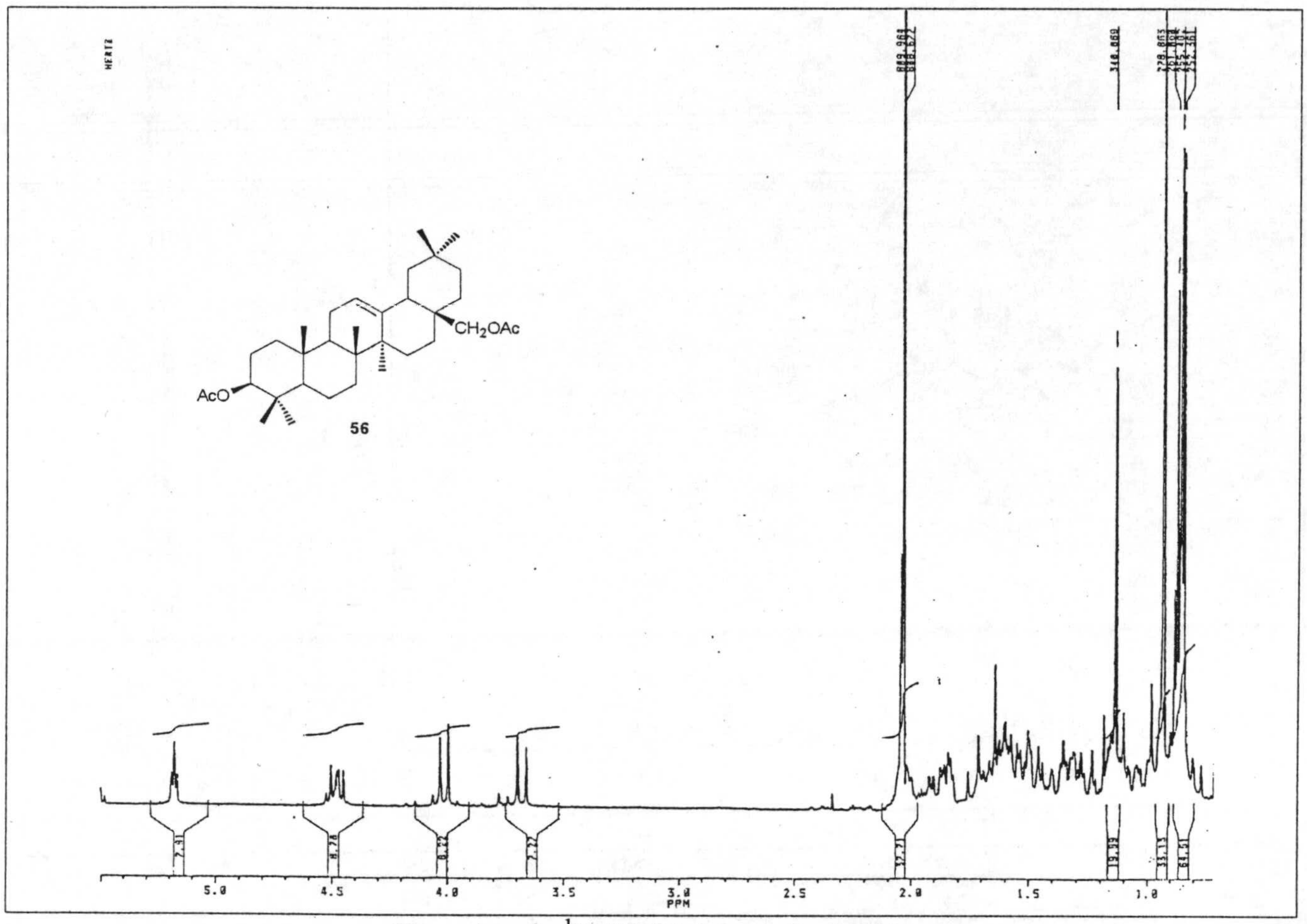
Espectro de ^{13}C RMN del producto **54**



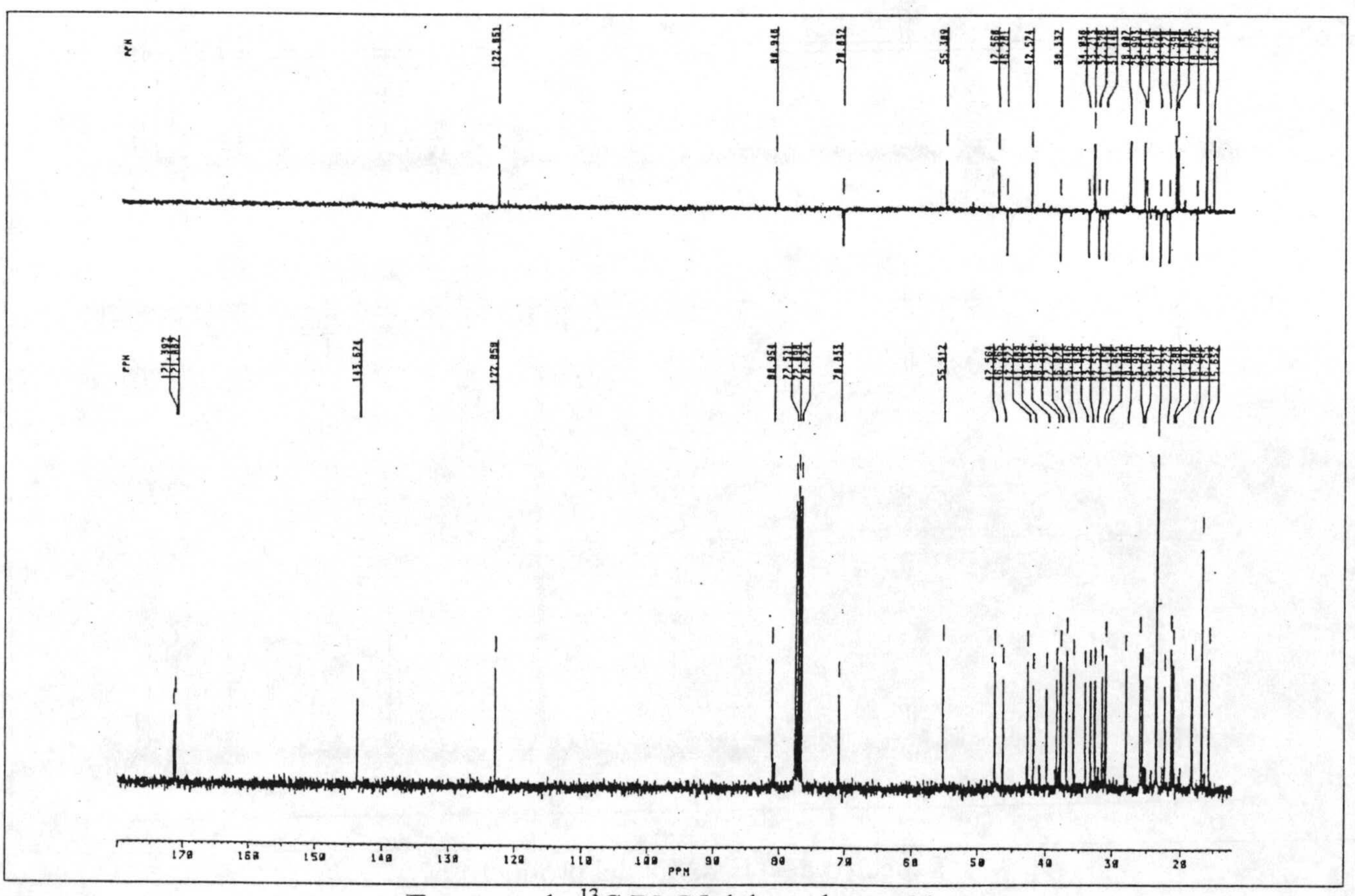
Espectro de ^{1}H RMN del producto **55**



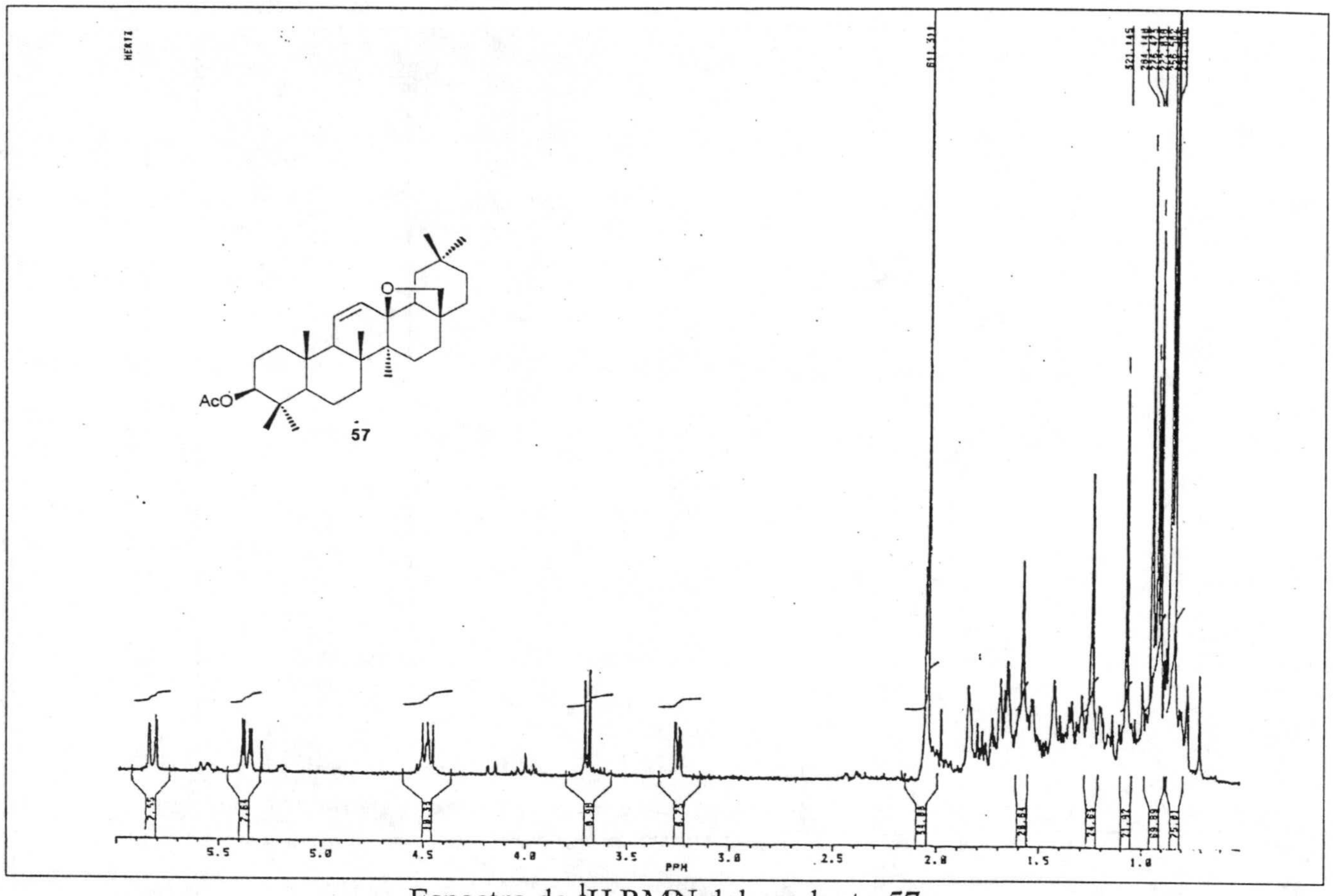
Espectro de ^{13}C RMN del producto **55**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **56**

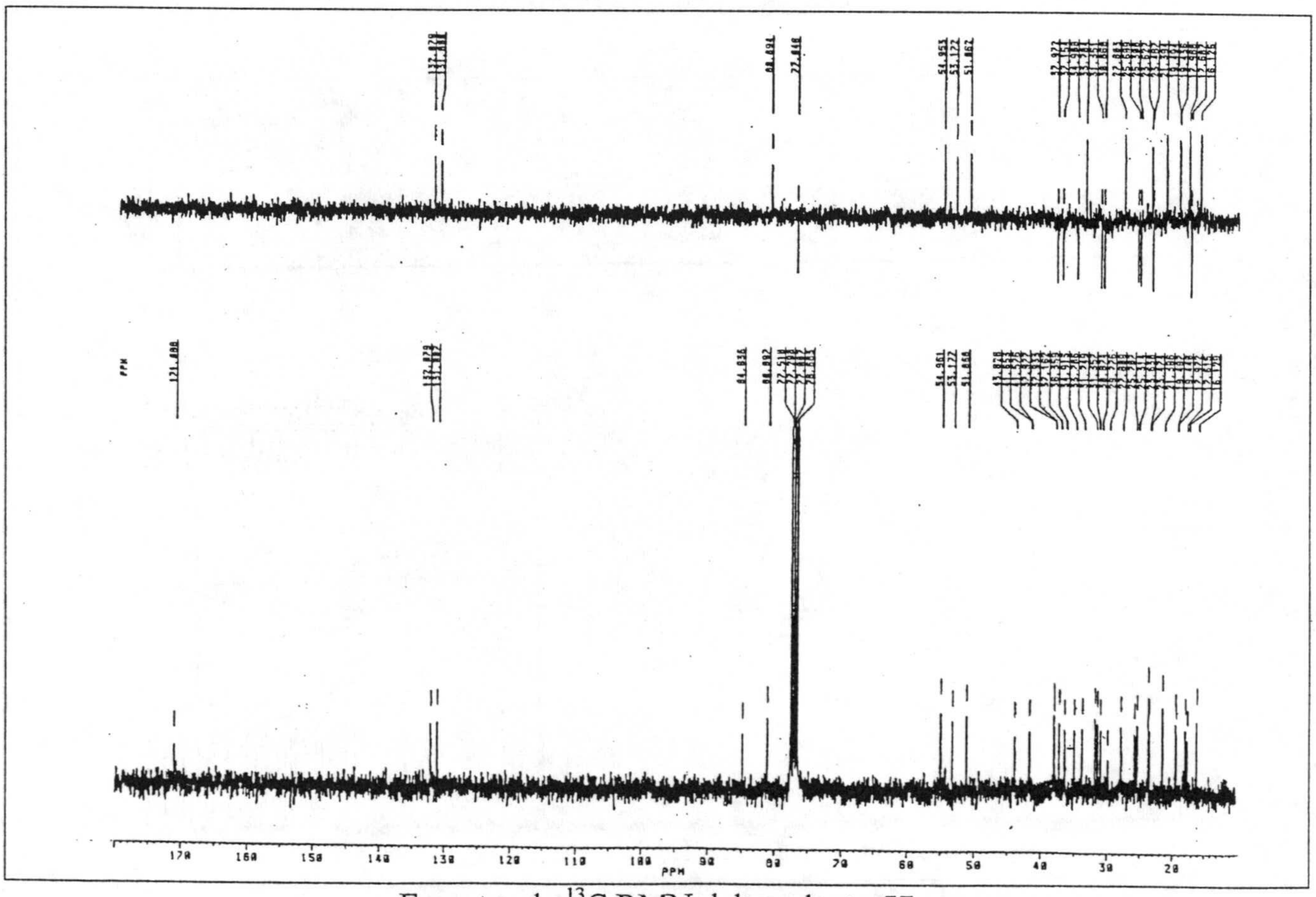


Espectro de ^{13}C RMN del producto **56**

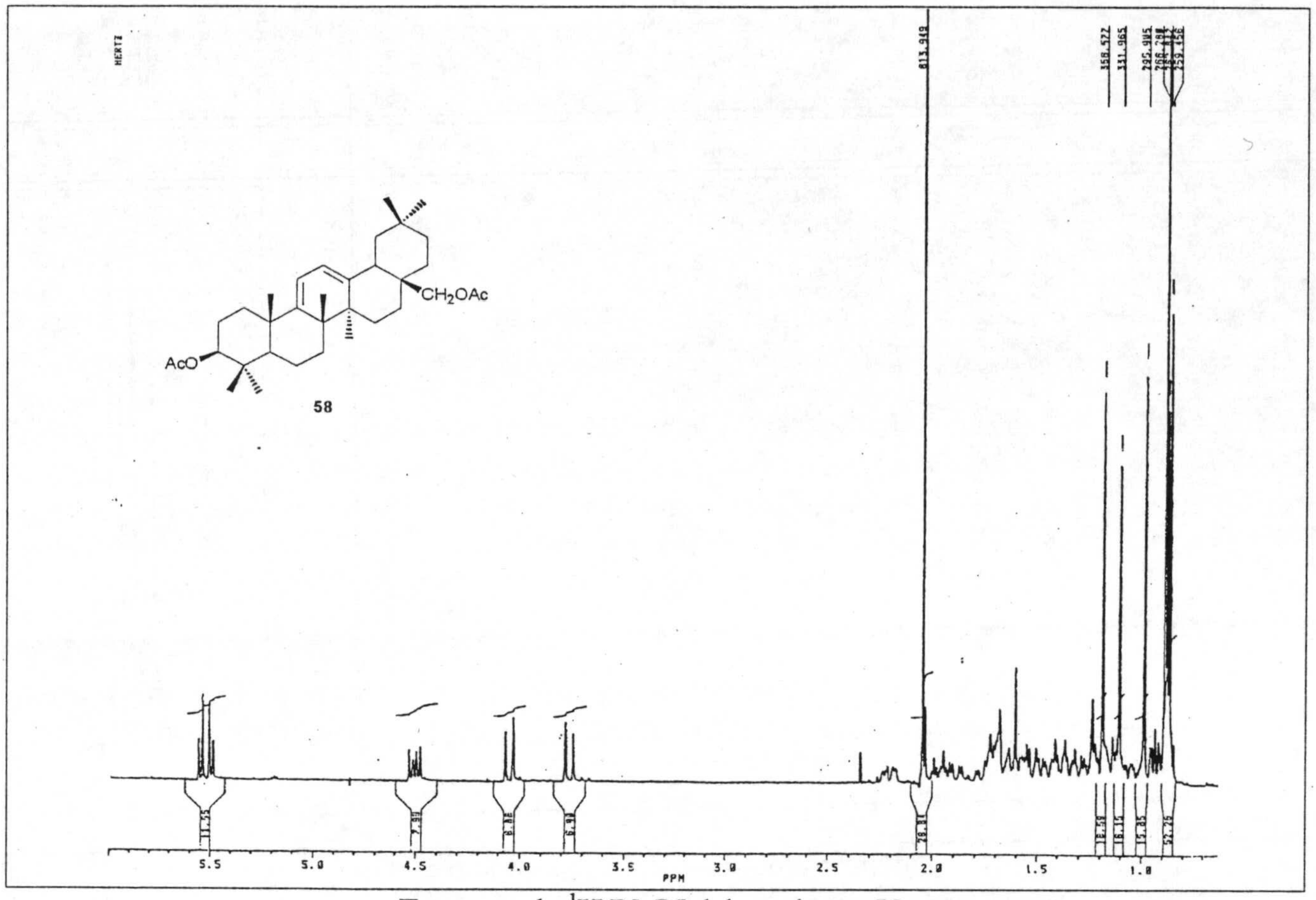


57

Espectro de ^{1}H RMN del producto **57**

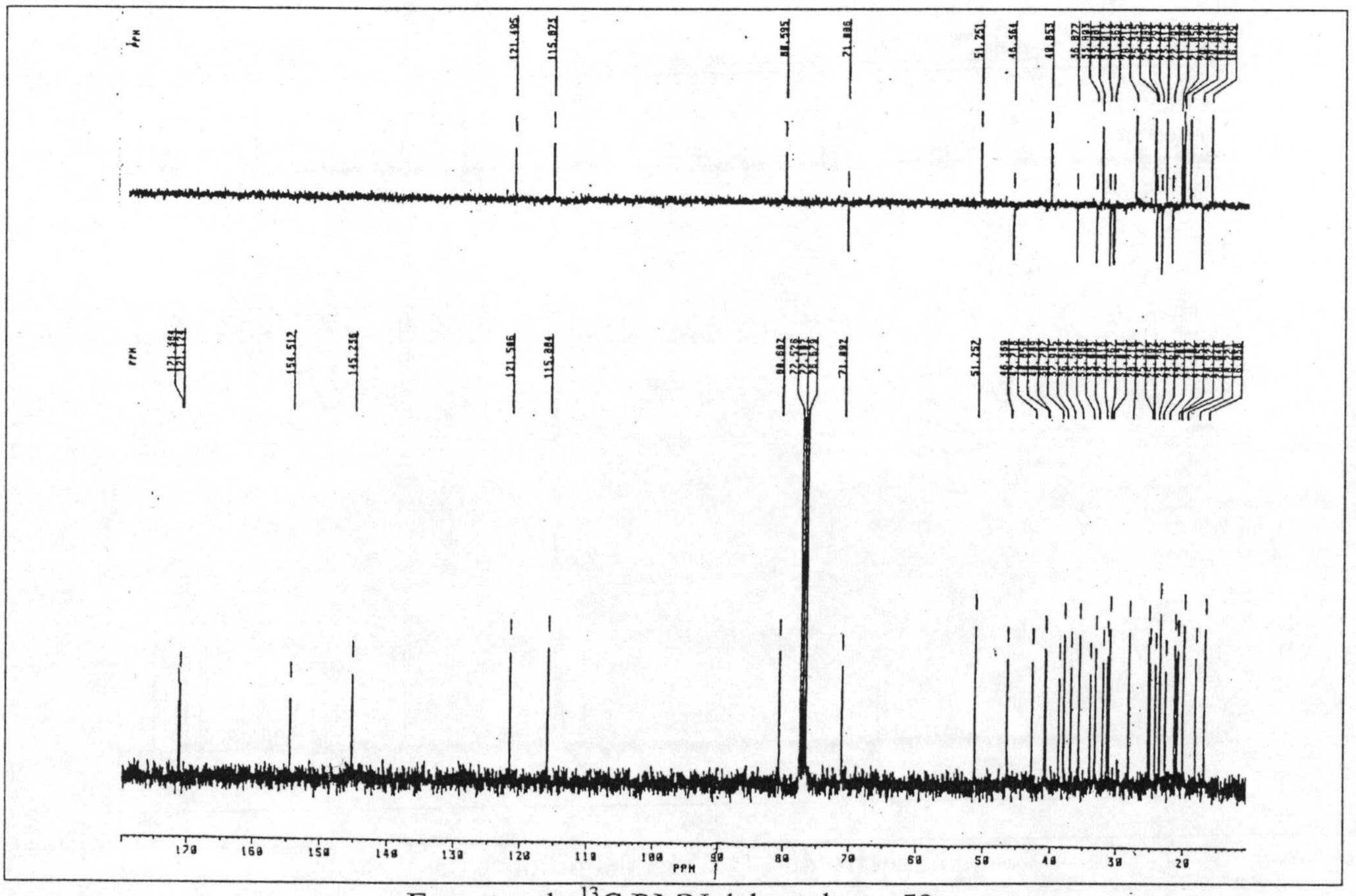


Espectro de ^{13}C RMN del producto **57**

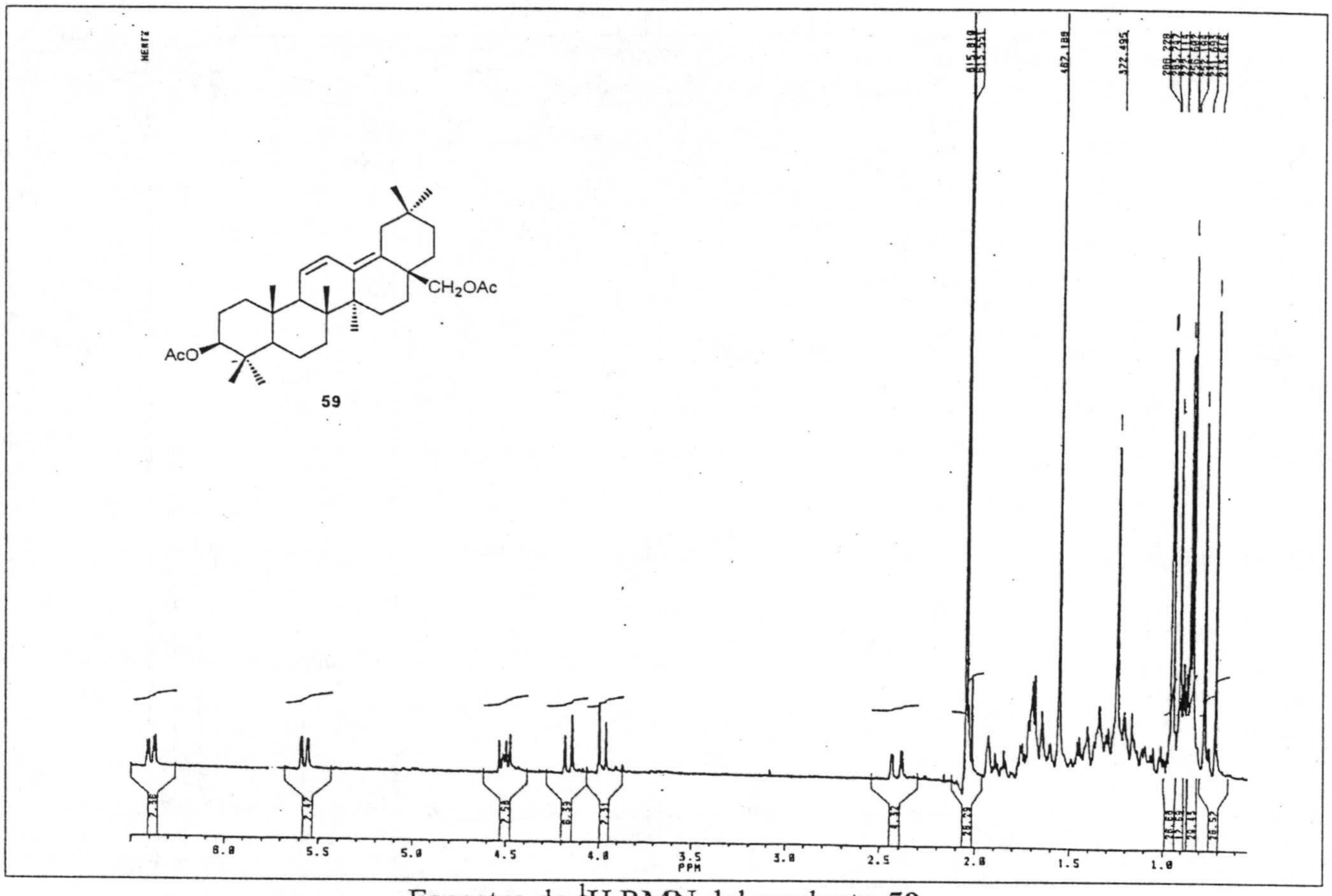


58

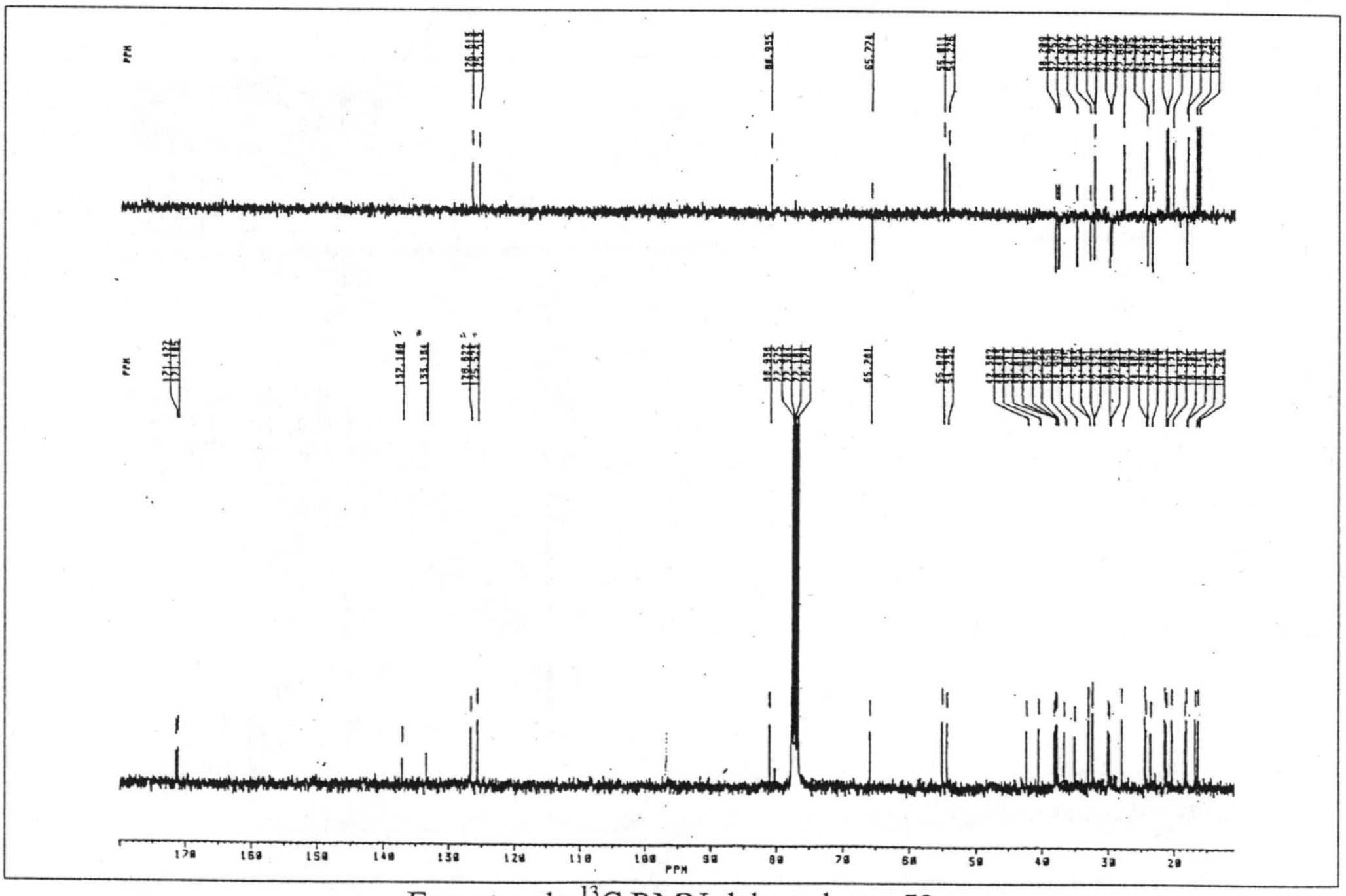
Espectro de ^{1}H RMN del producto **58**



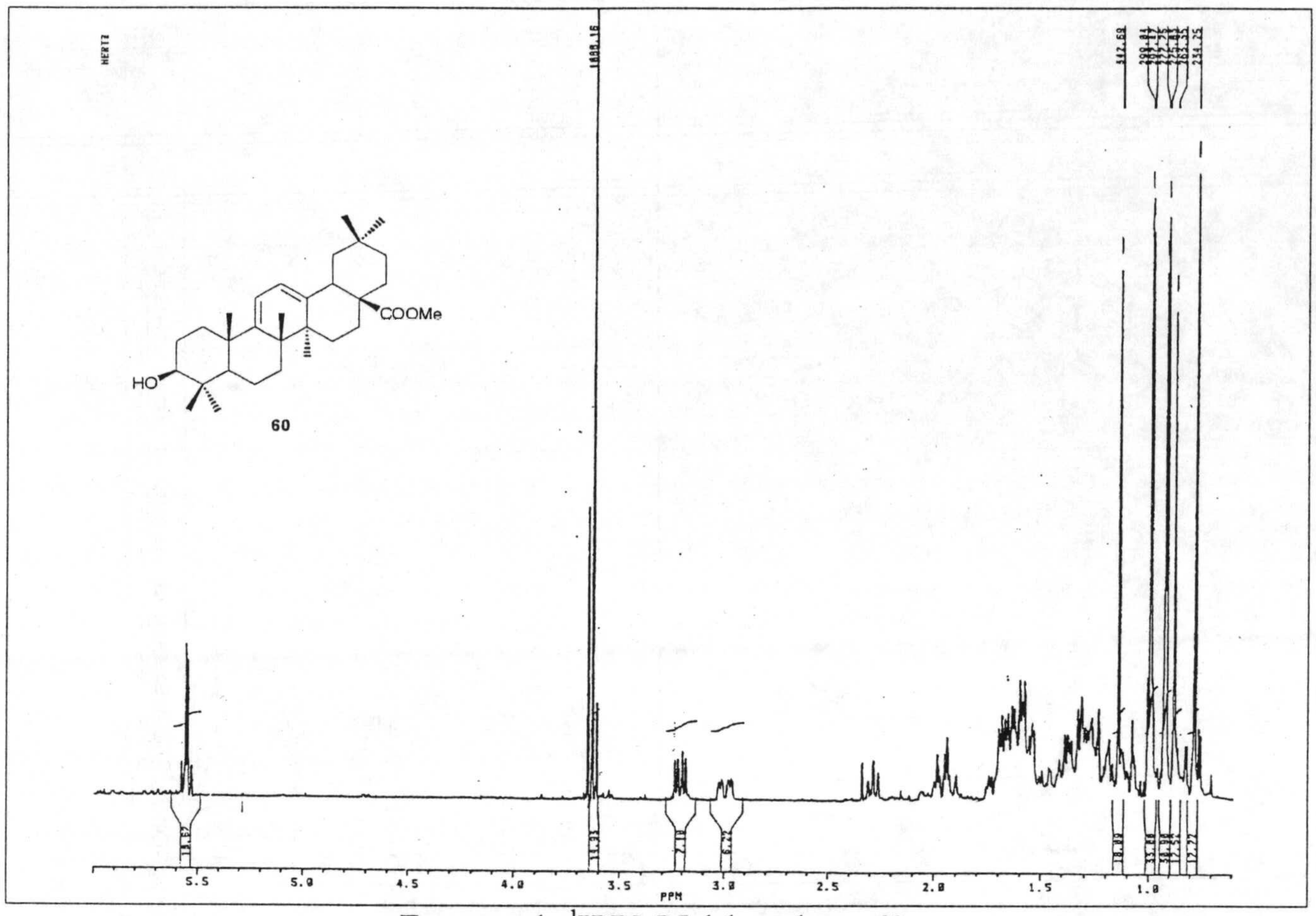
Espectro de ^{13}C RMN del producto **58**



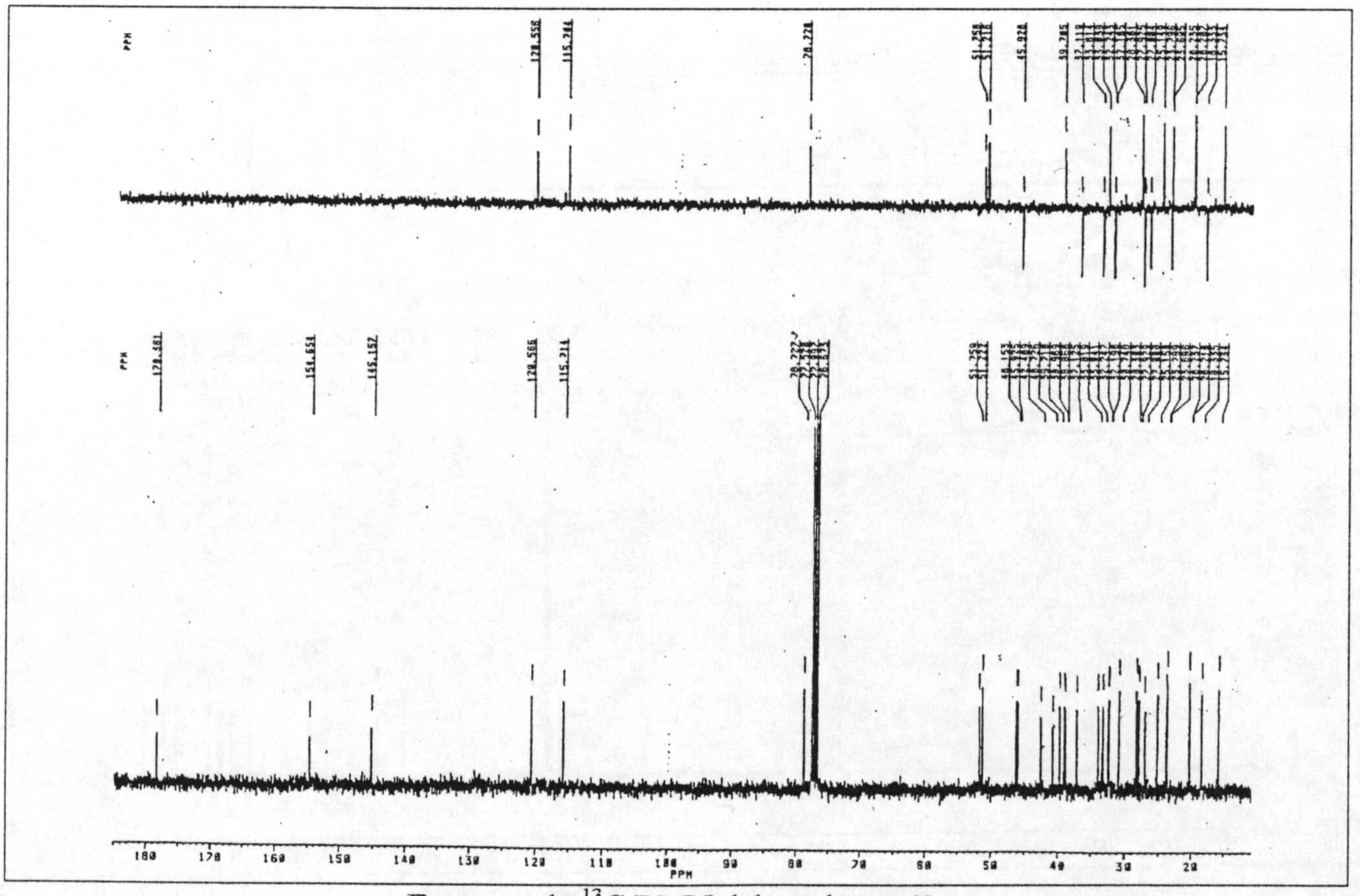
Espectro de ^{1}H RMN del producto **59**



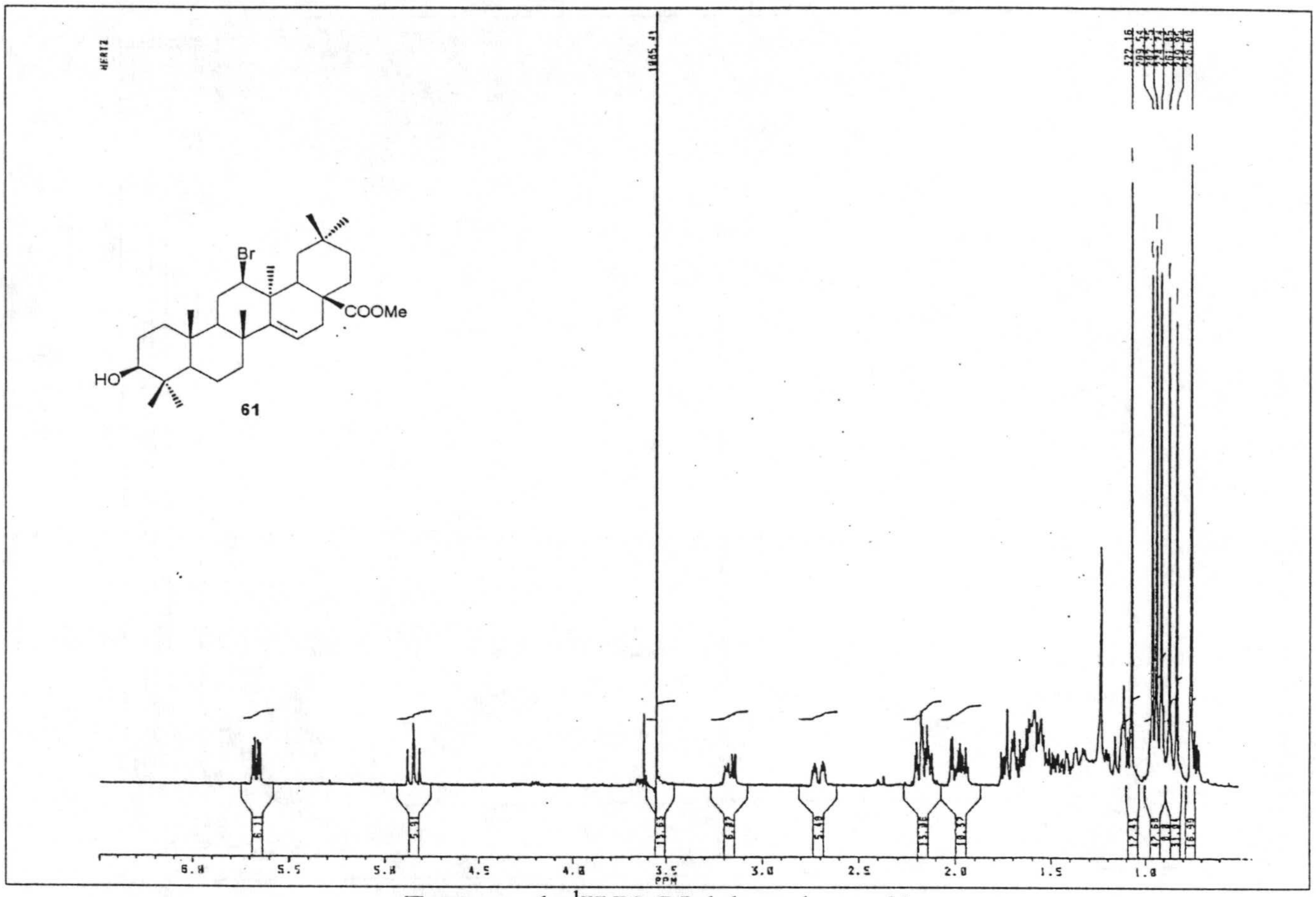
Espectro de ^{13}C RMN del producto **59**



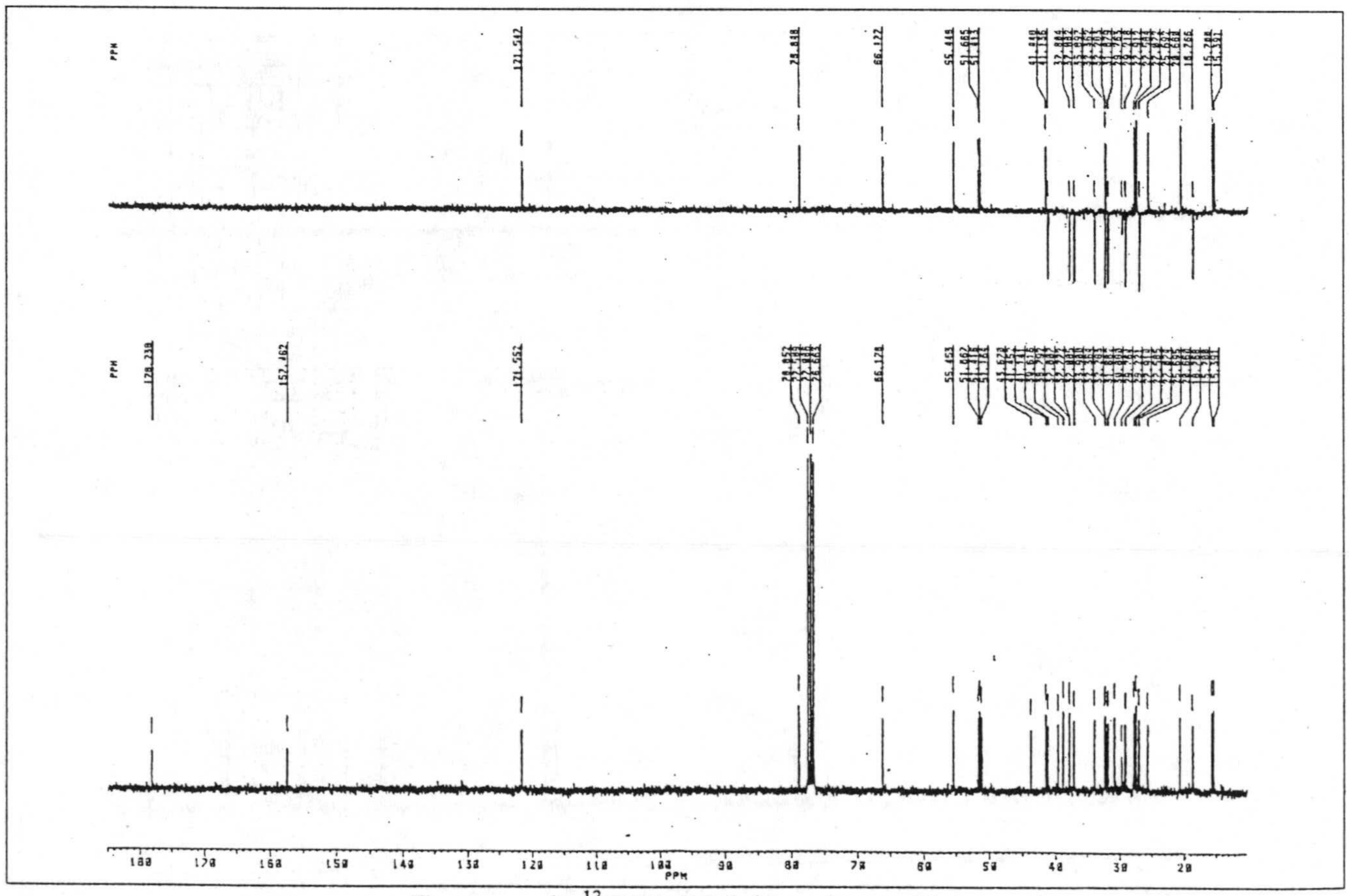
Espectro de ^{1}H RMN del producto **60**



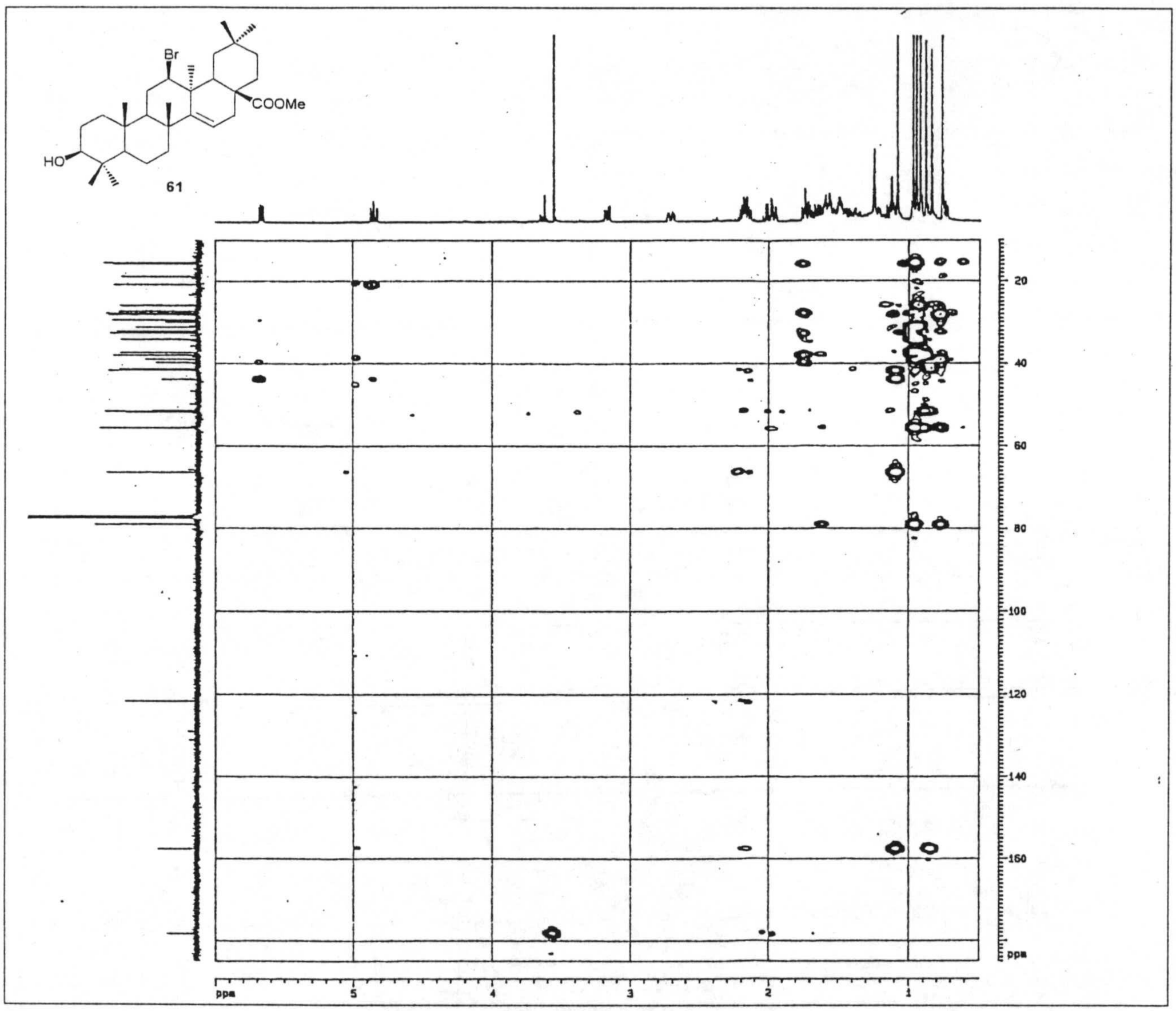
Espectro de ^{13}C RMN del producto **60**



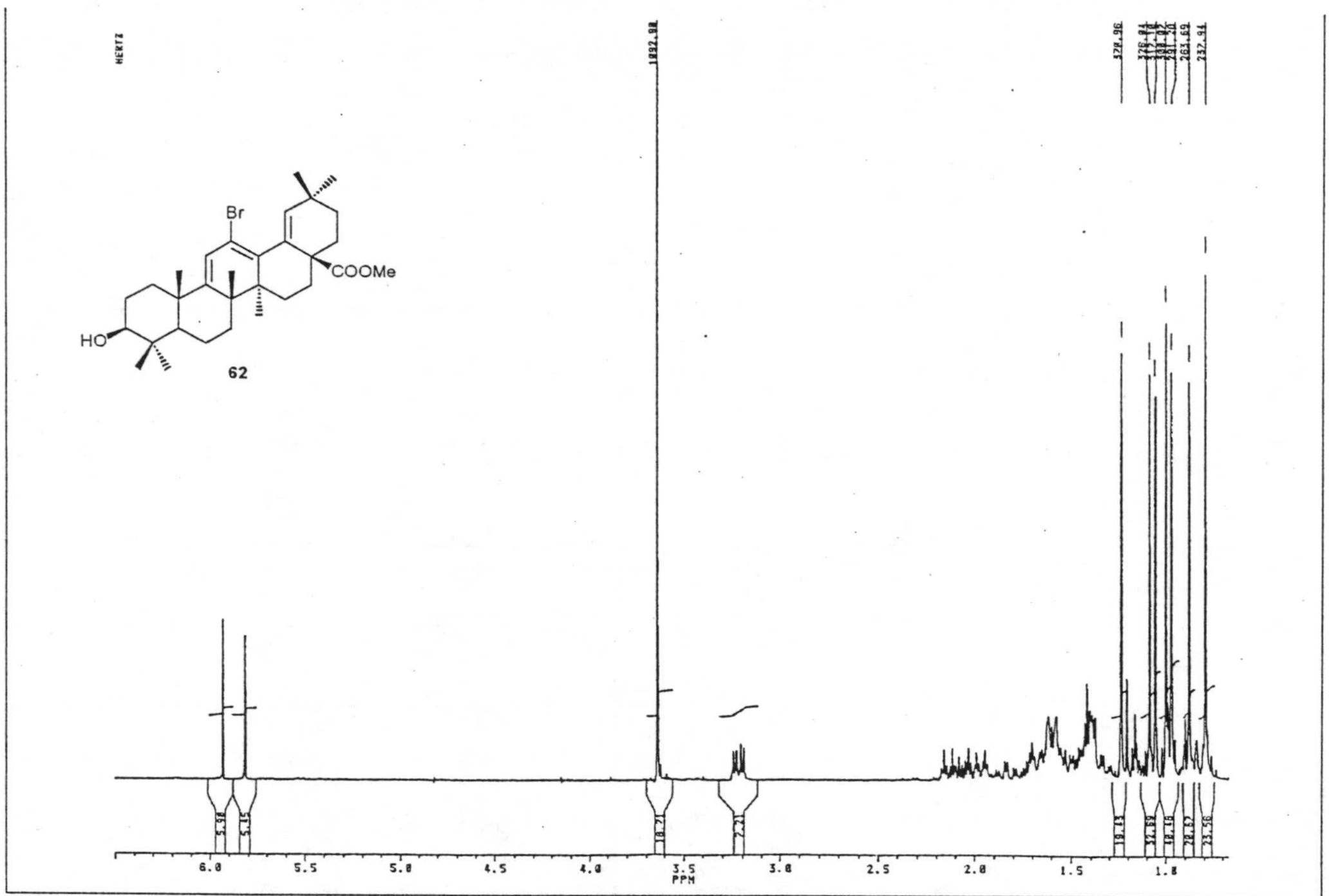
Espectro de ^{1}H RMN del producto **61**



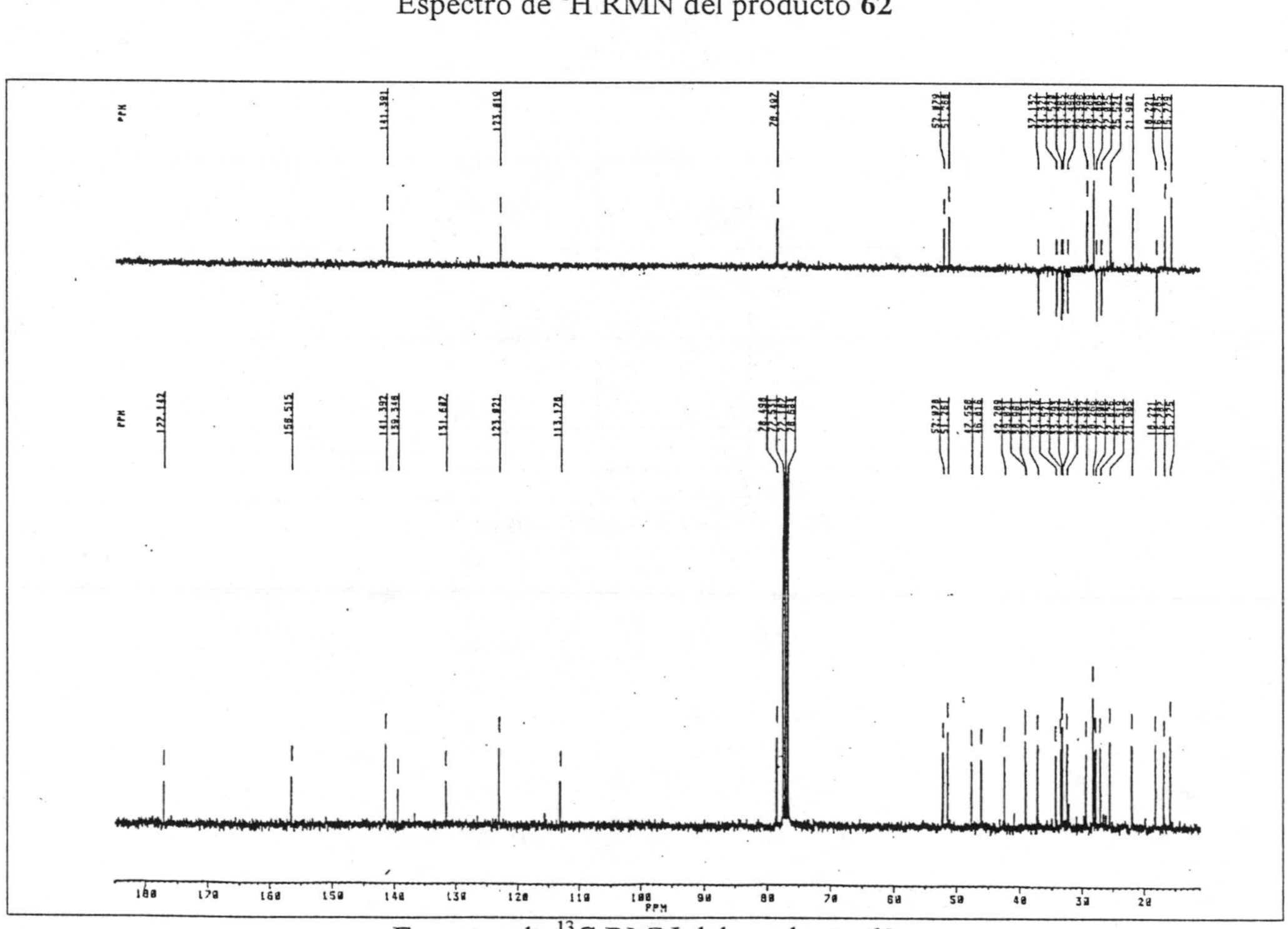
Espectro de ^{13}C RMN del producto **61**



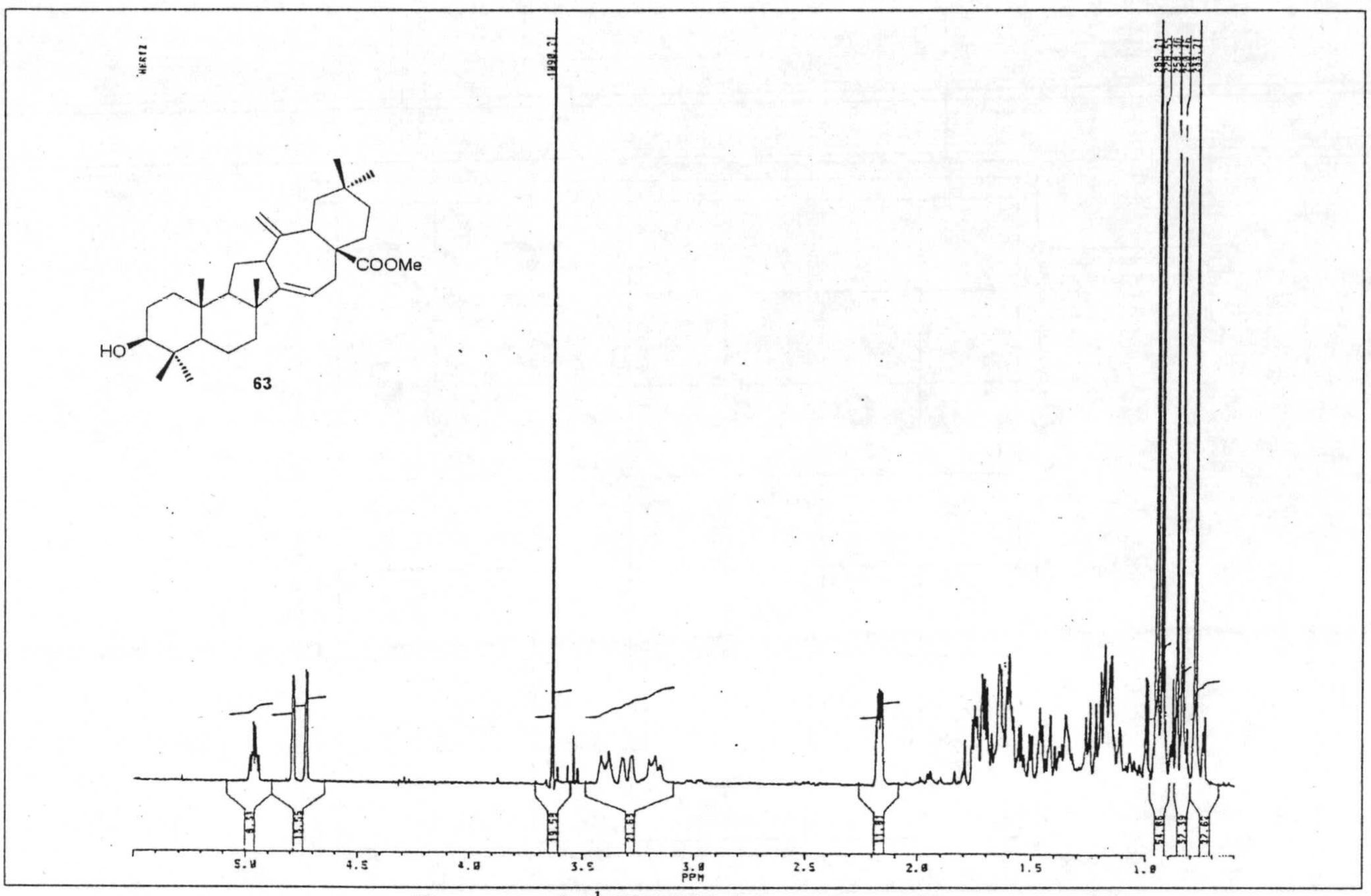
Espectro HMBC del producto **61**



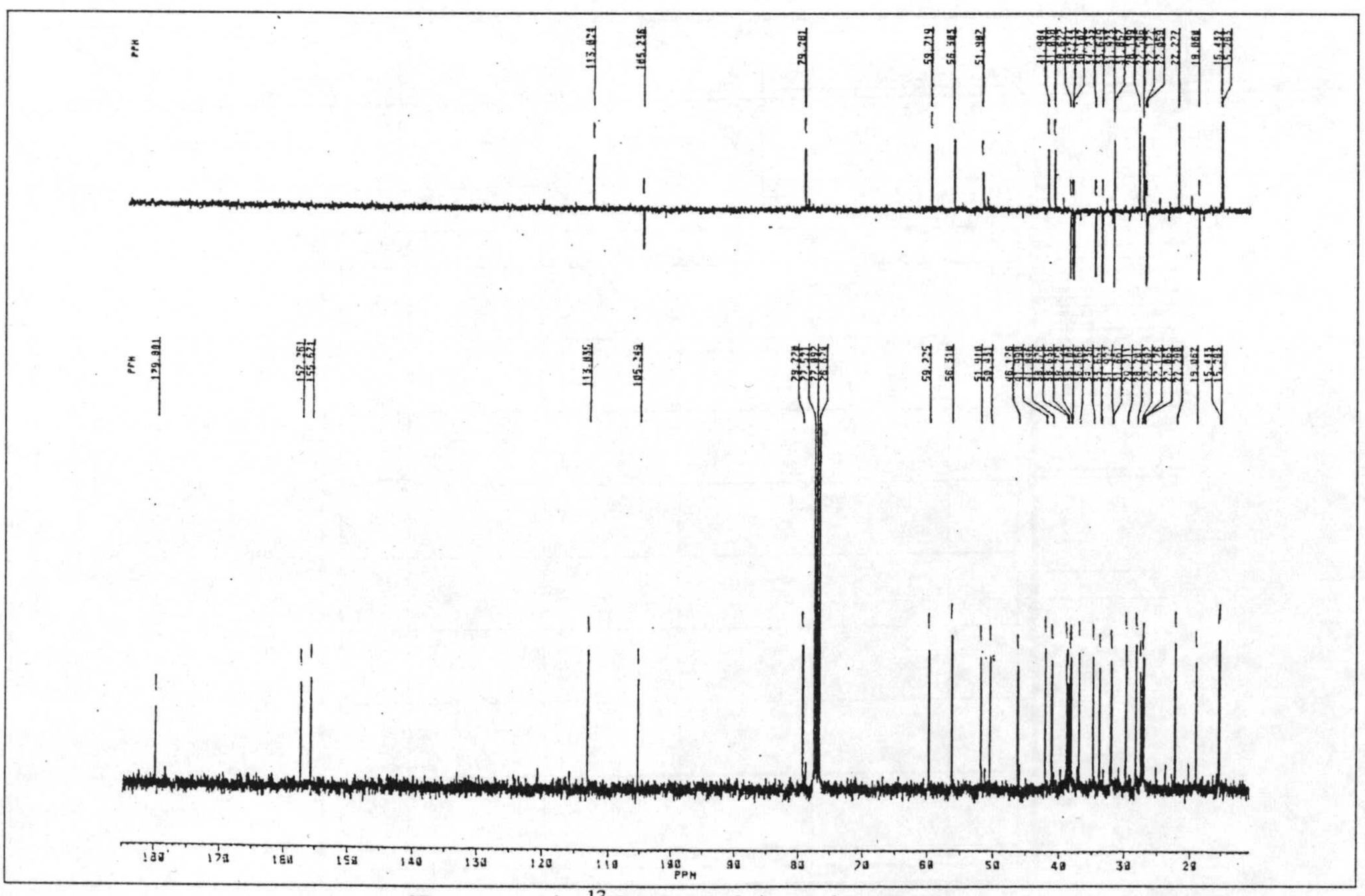
Espectro de ^{1}H RMN del producto **62**



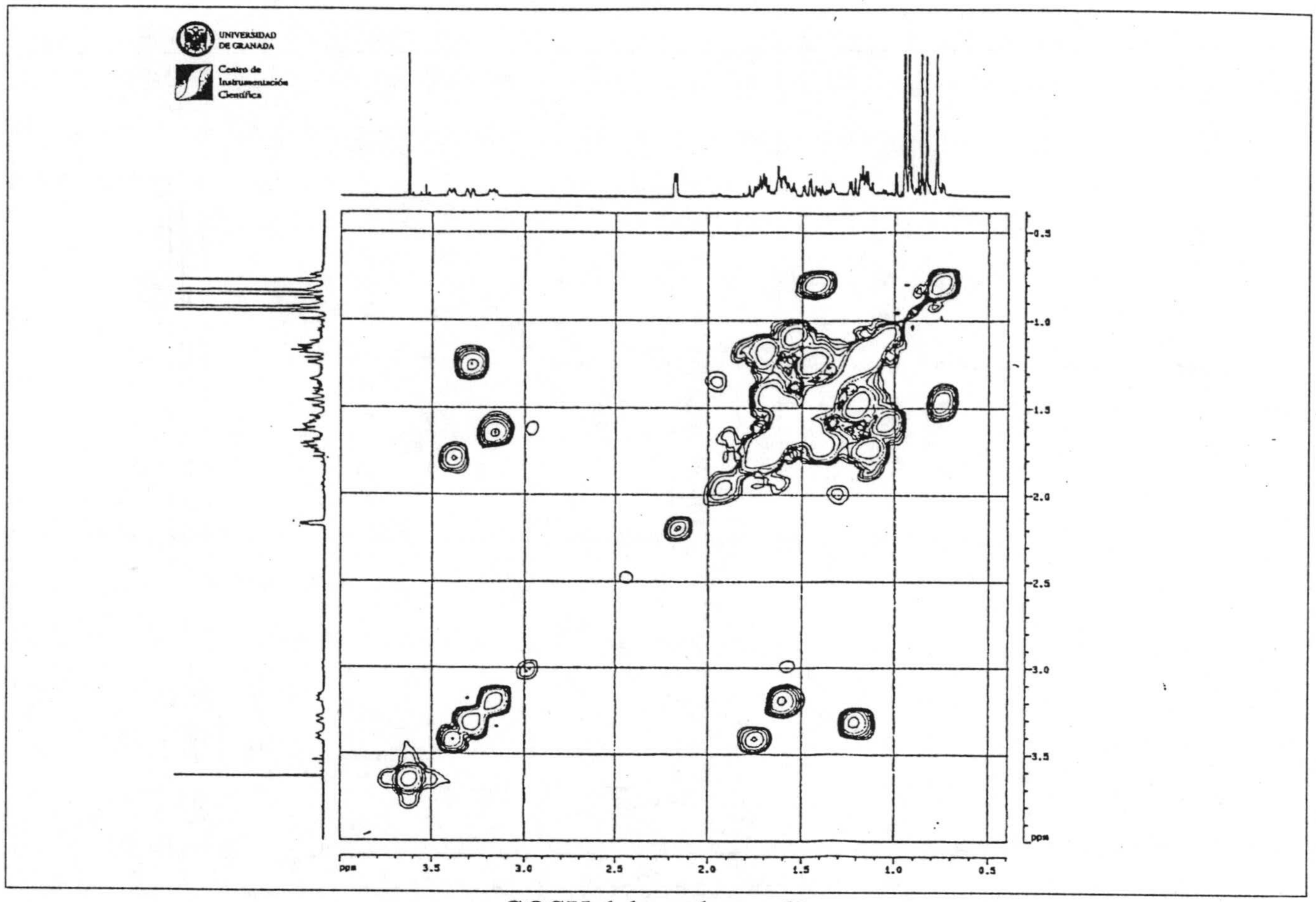
Espectro de ^{13}C RMN del producto **62**



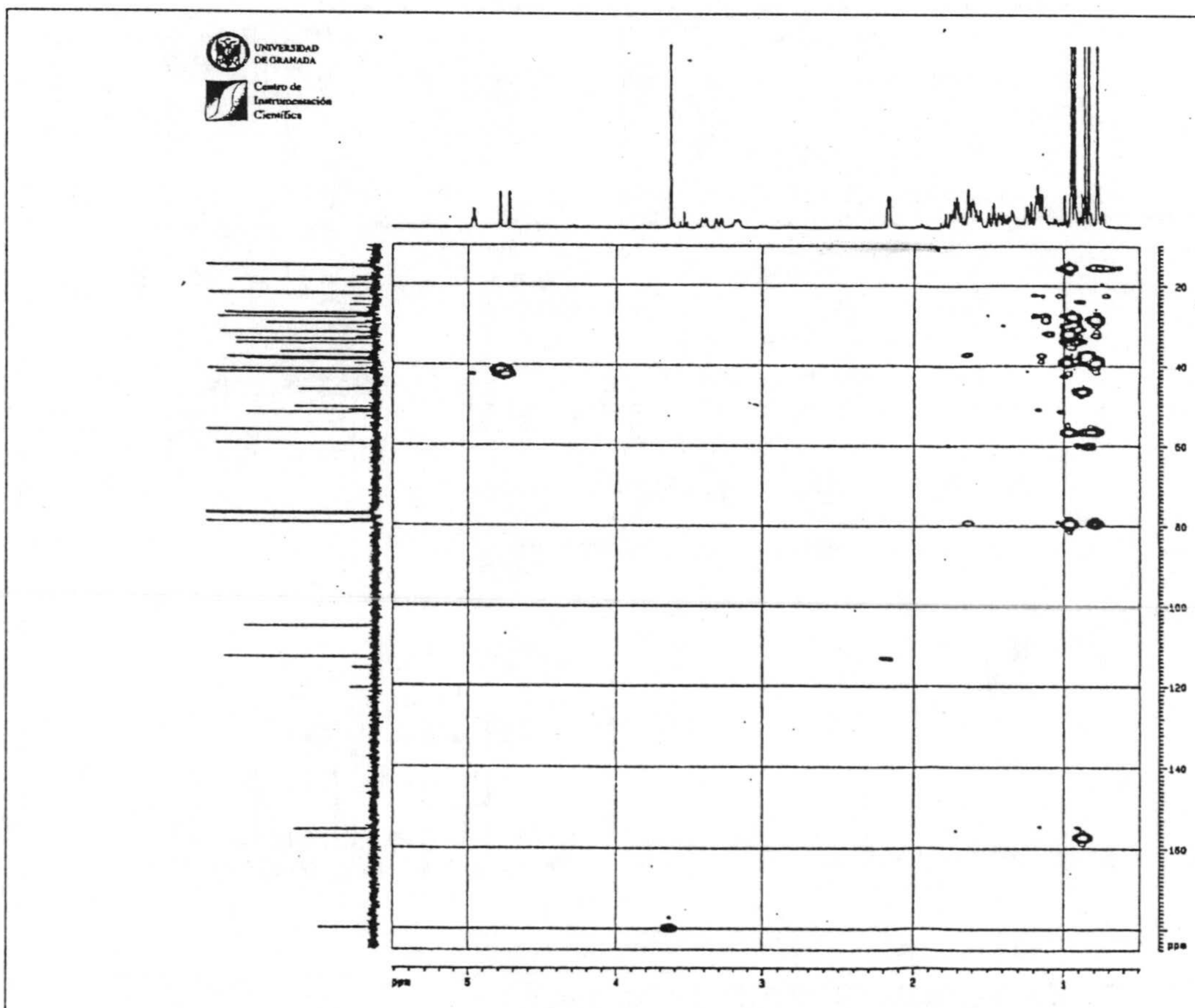
Espectro de ^{1}H RMN del producto **63**



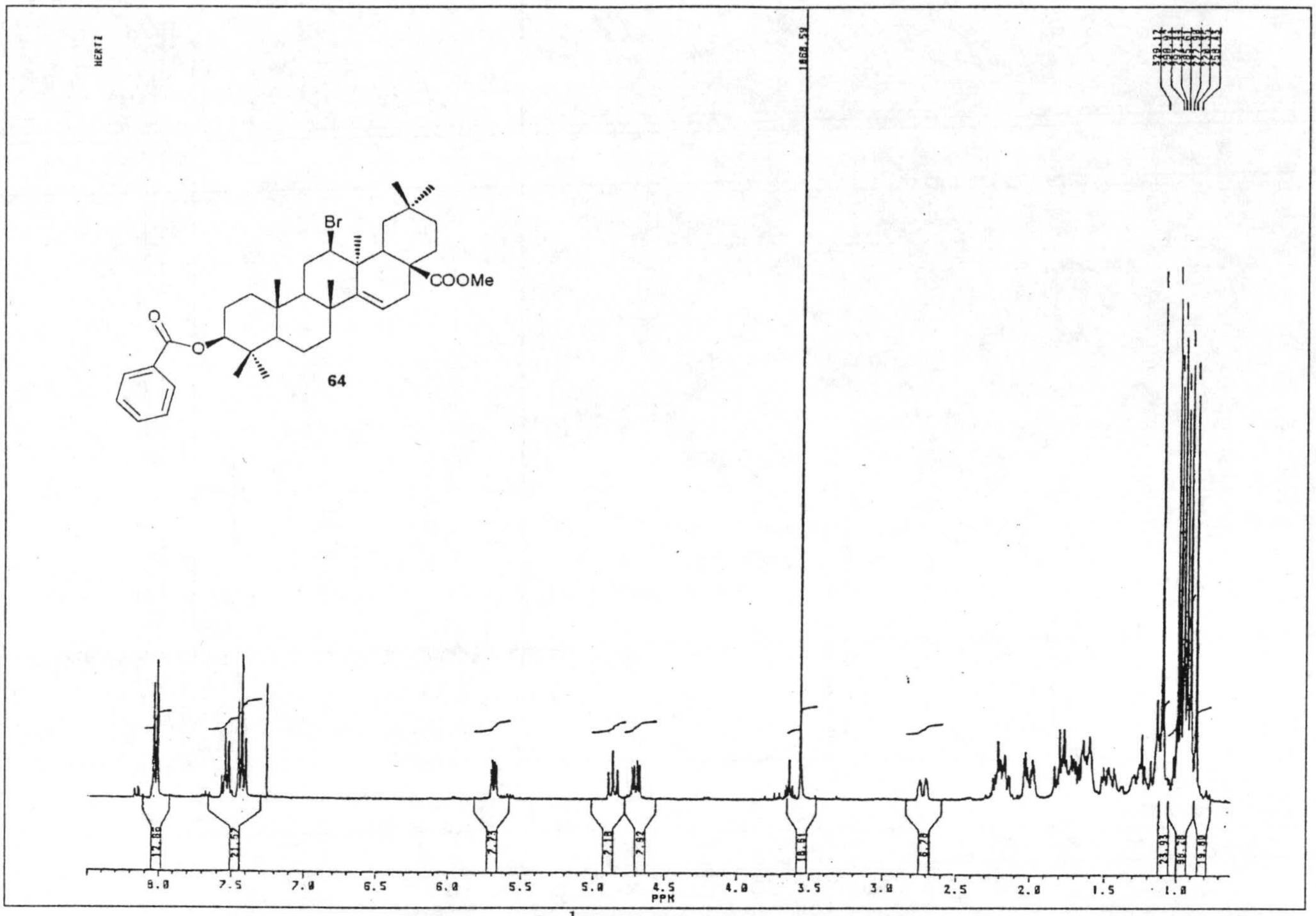
Espectro de ^{13}C RMN del producto **63**



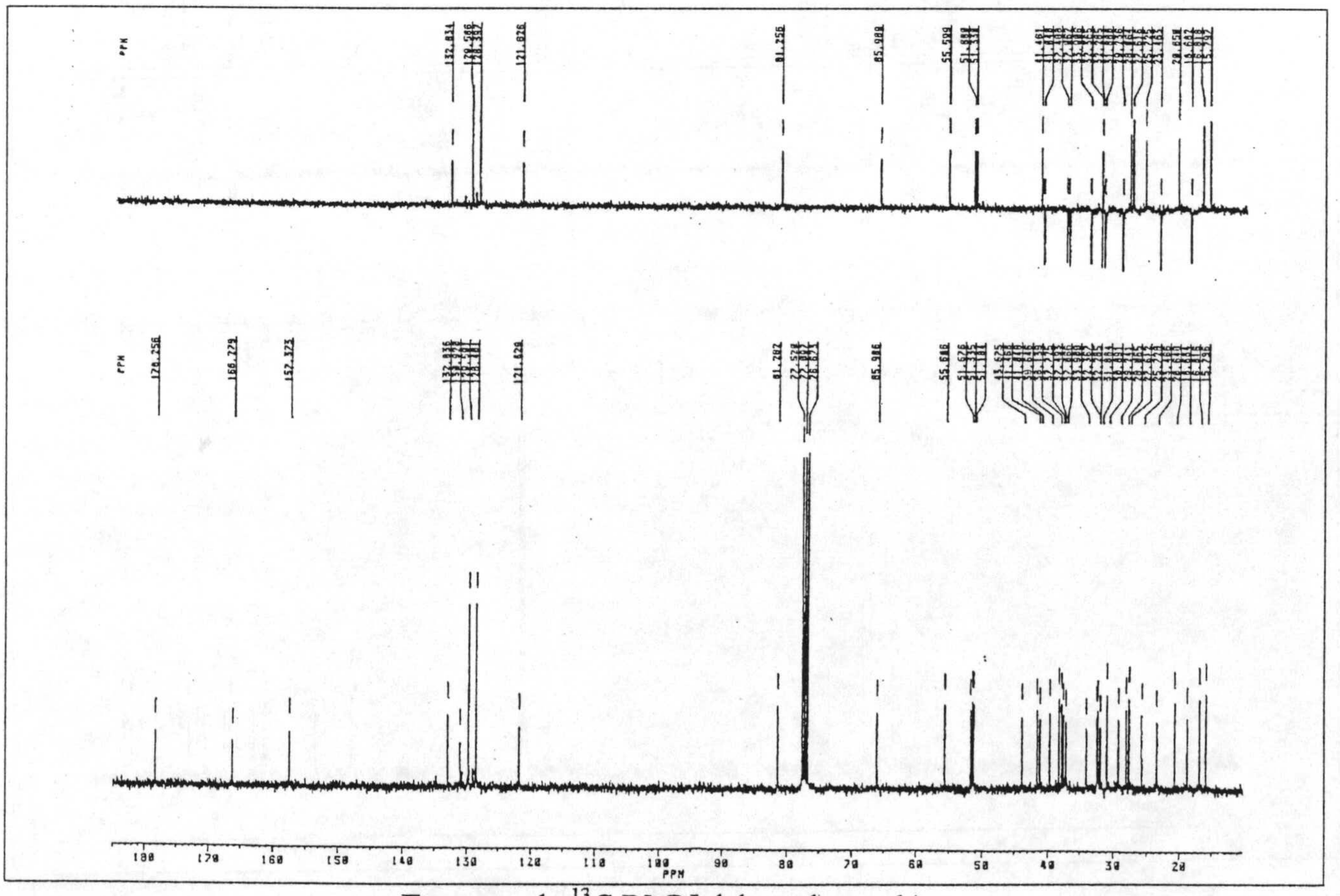
COSY del producto **63**



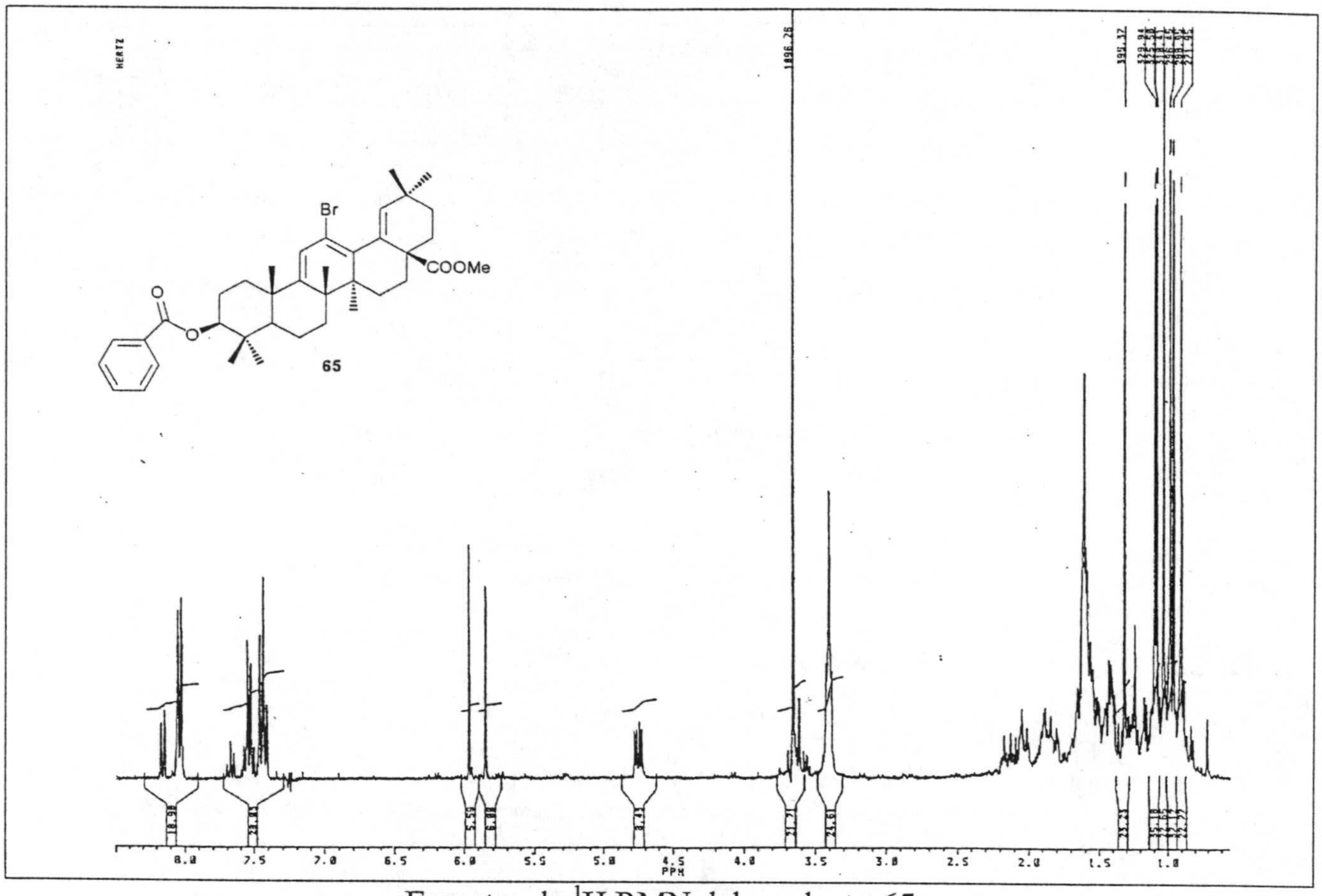
Espectro HMBC del producto **63**



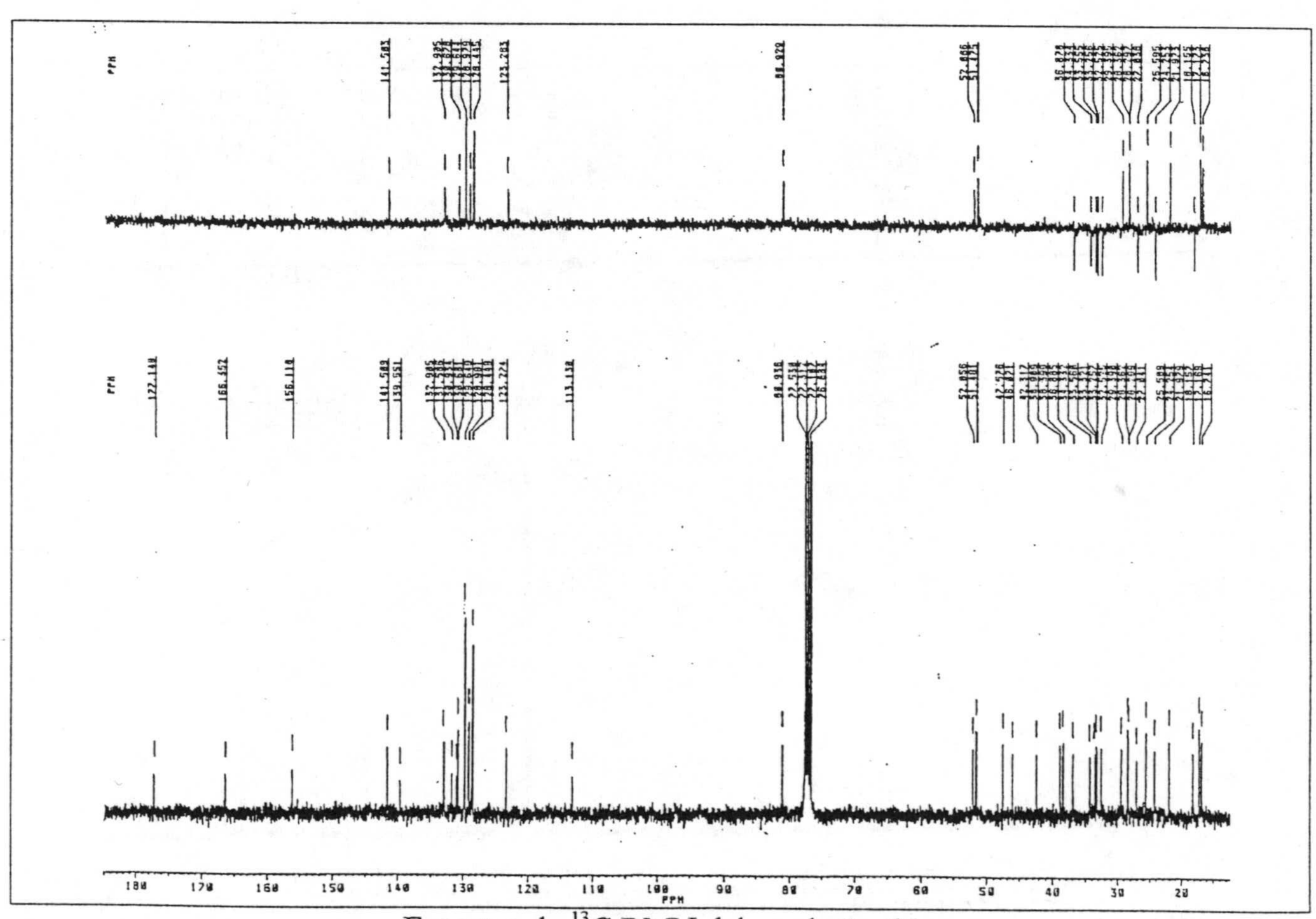
Espectro de ^{1}H RMN del producto **64**



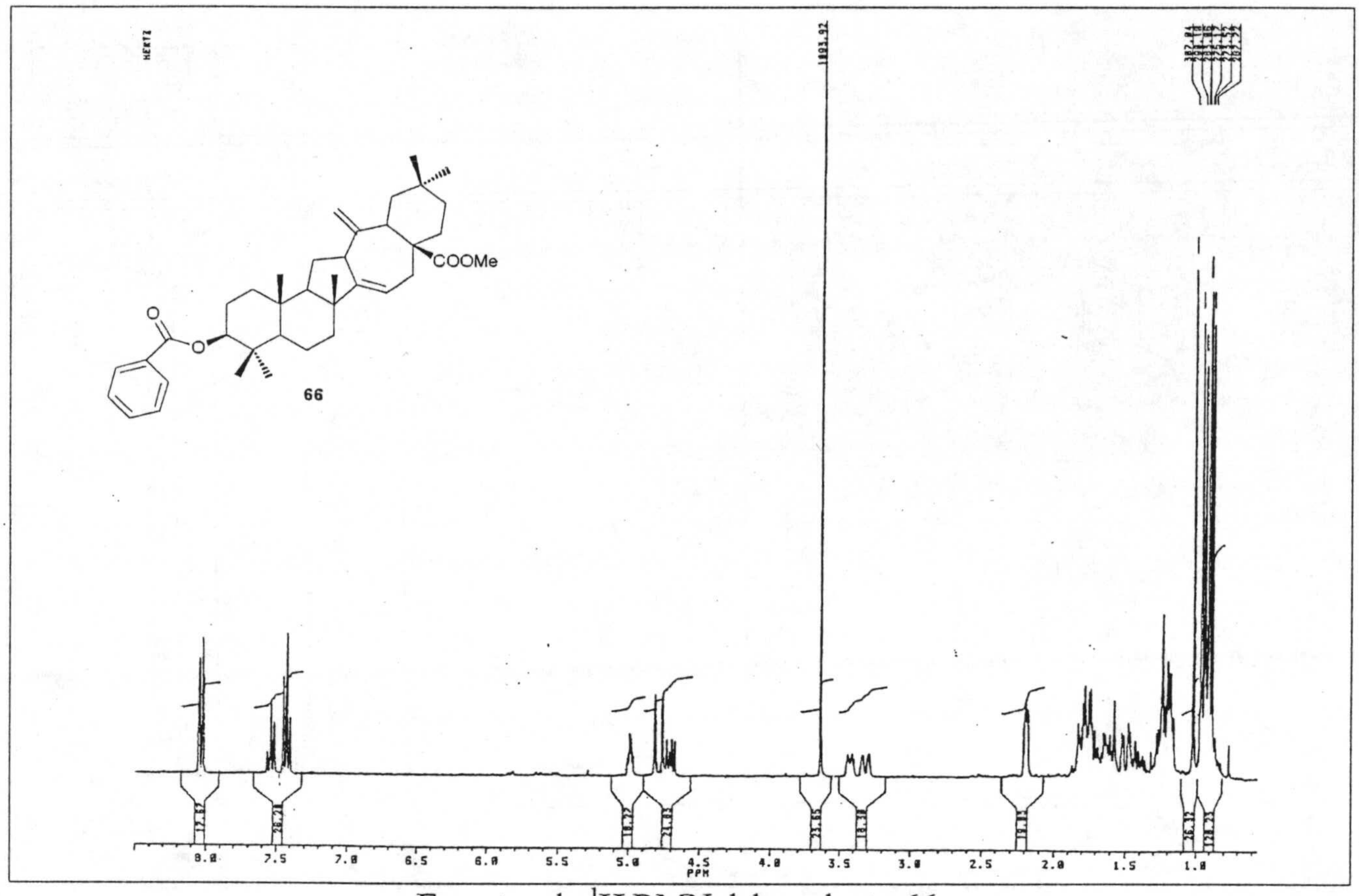
Espectro de ^{13}C RMN del producto **64**



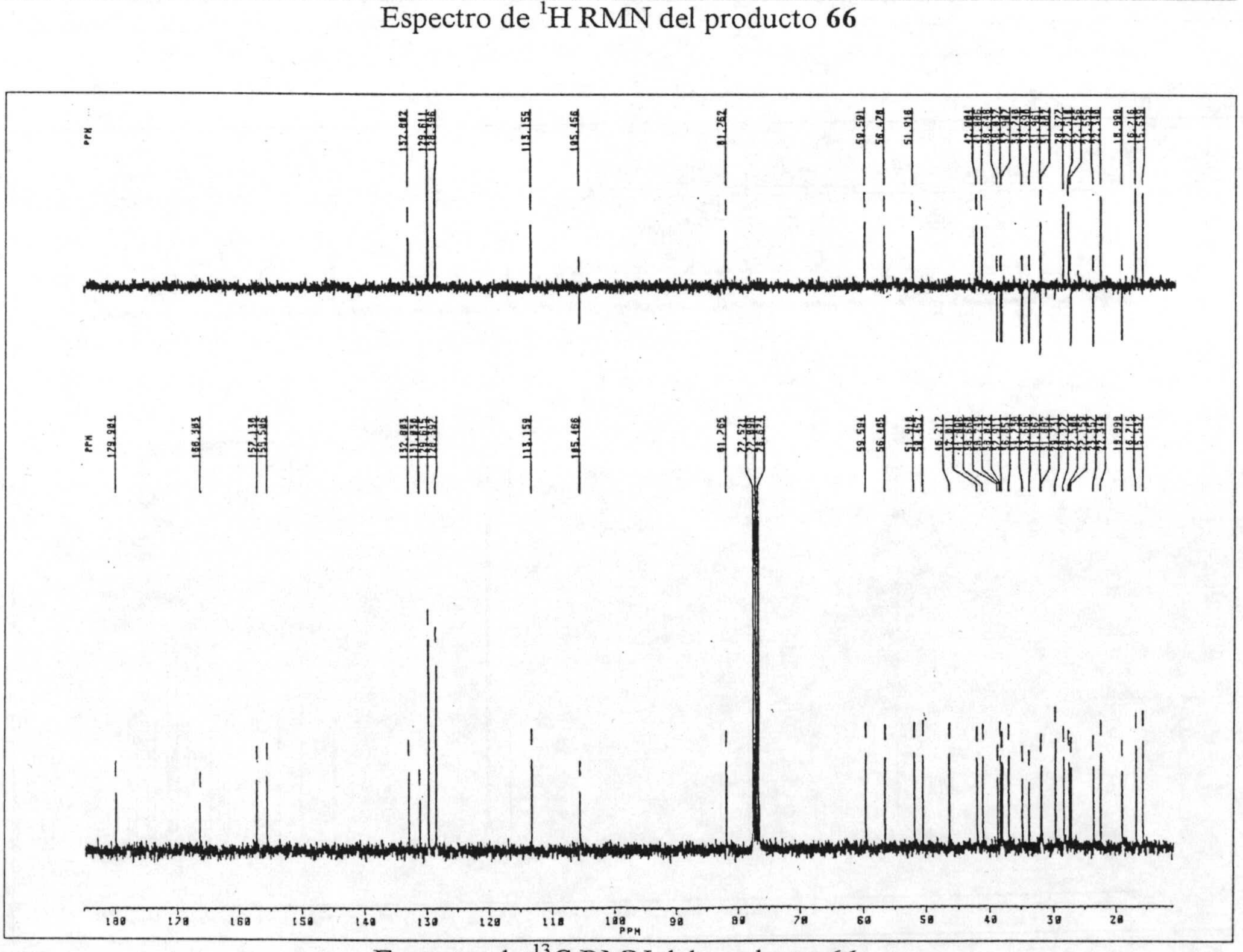
Espectro de ^{1}H RMN del producto **65**



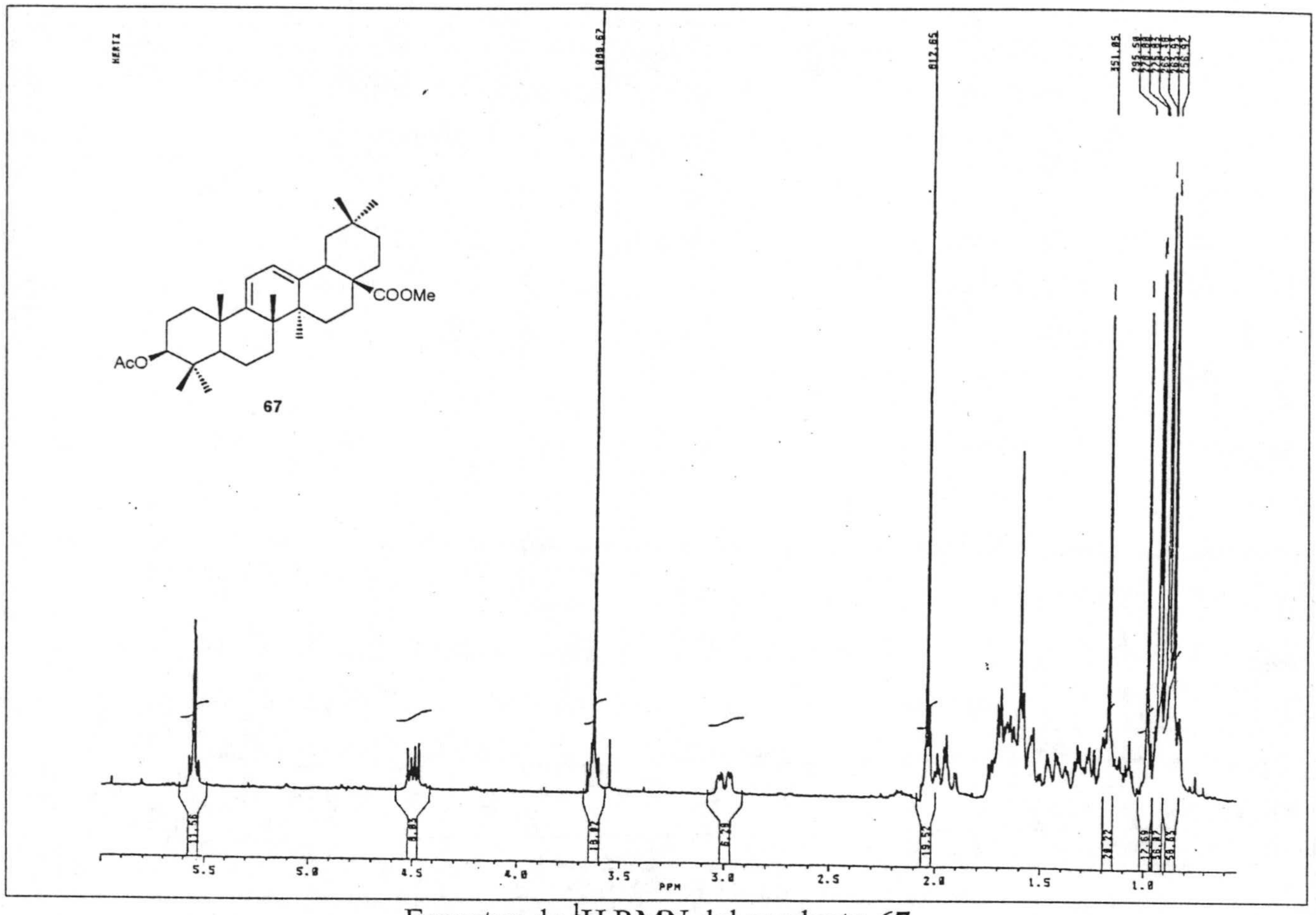
Espectro de ^{13}C RMN del producto **65**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **66**

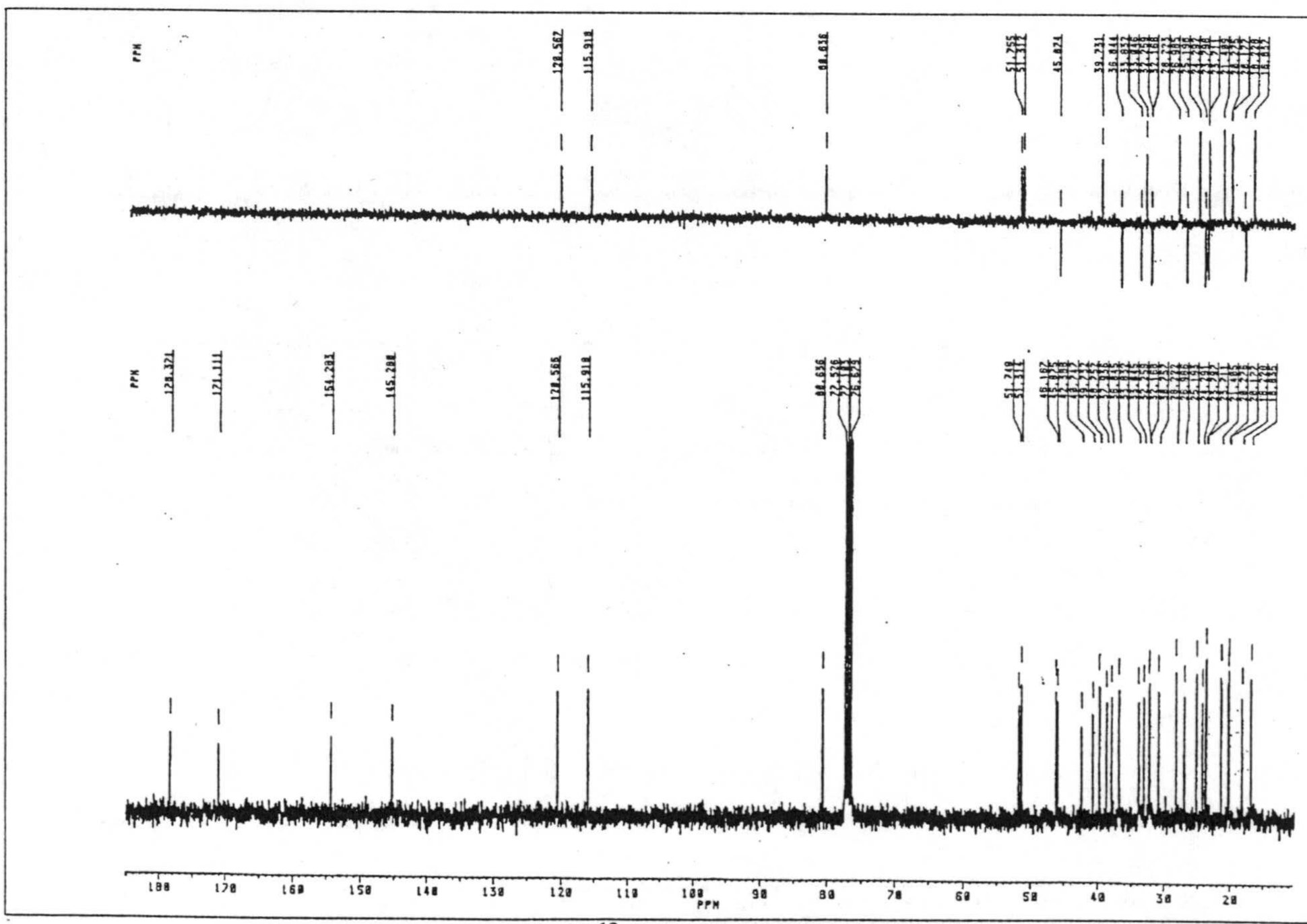


Espectro de ^{13}C RMN del producto **66**

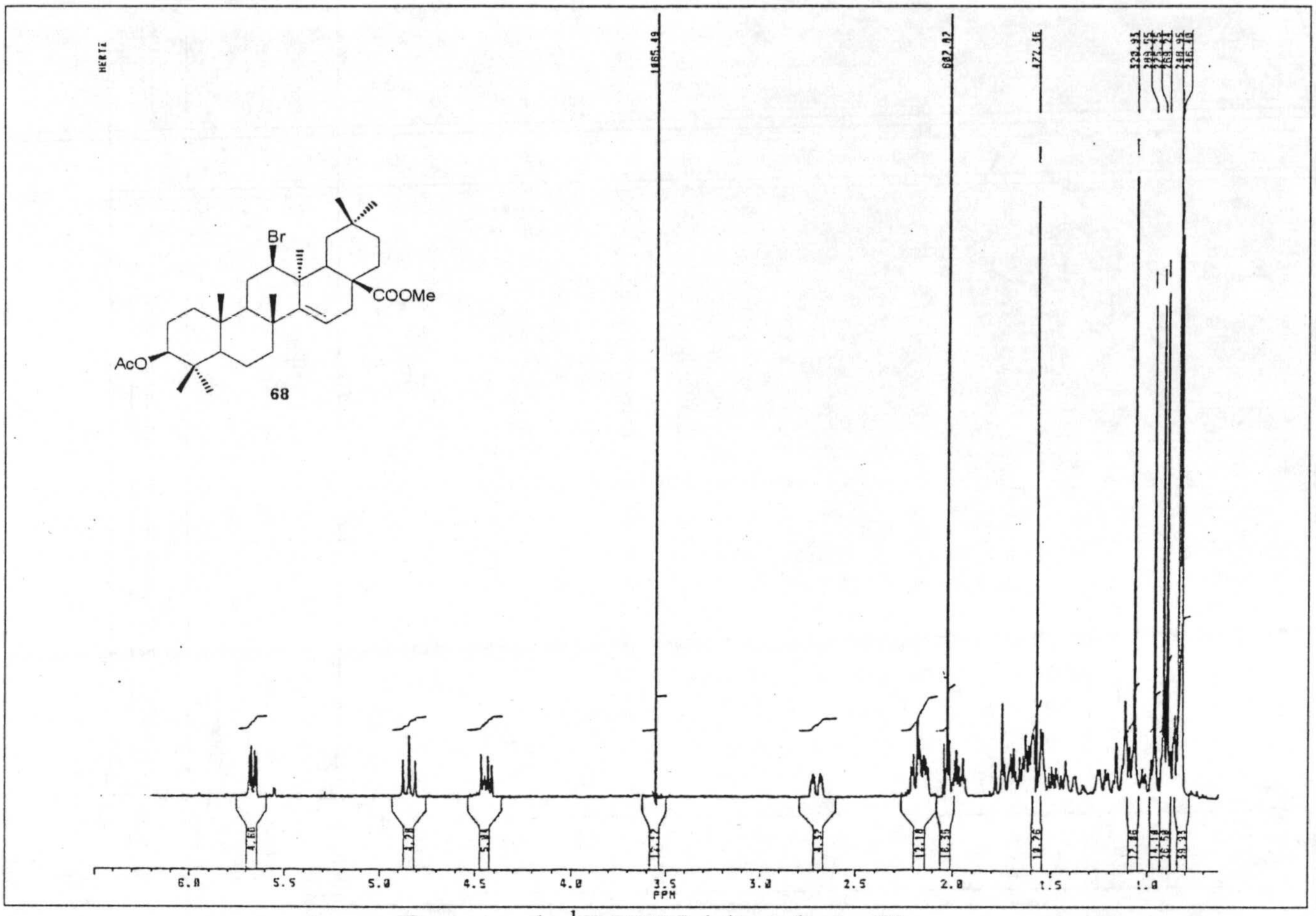


67

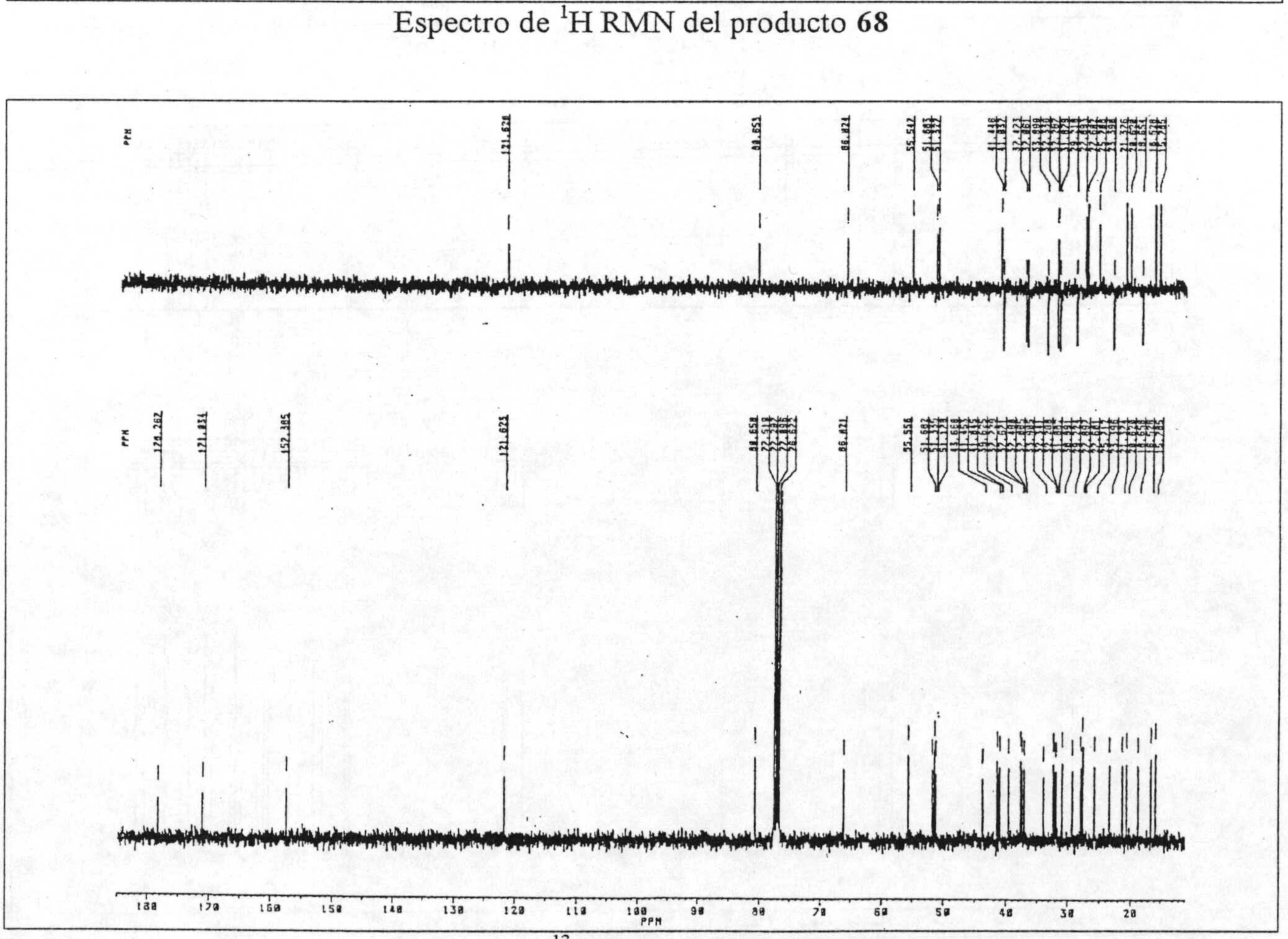
Espectro de ^{1}H RMN del producto **67**



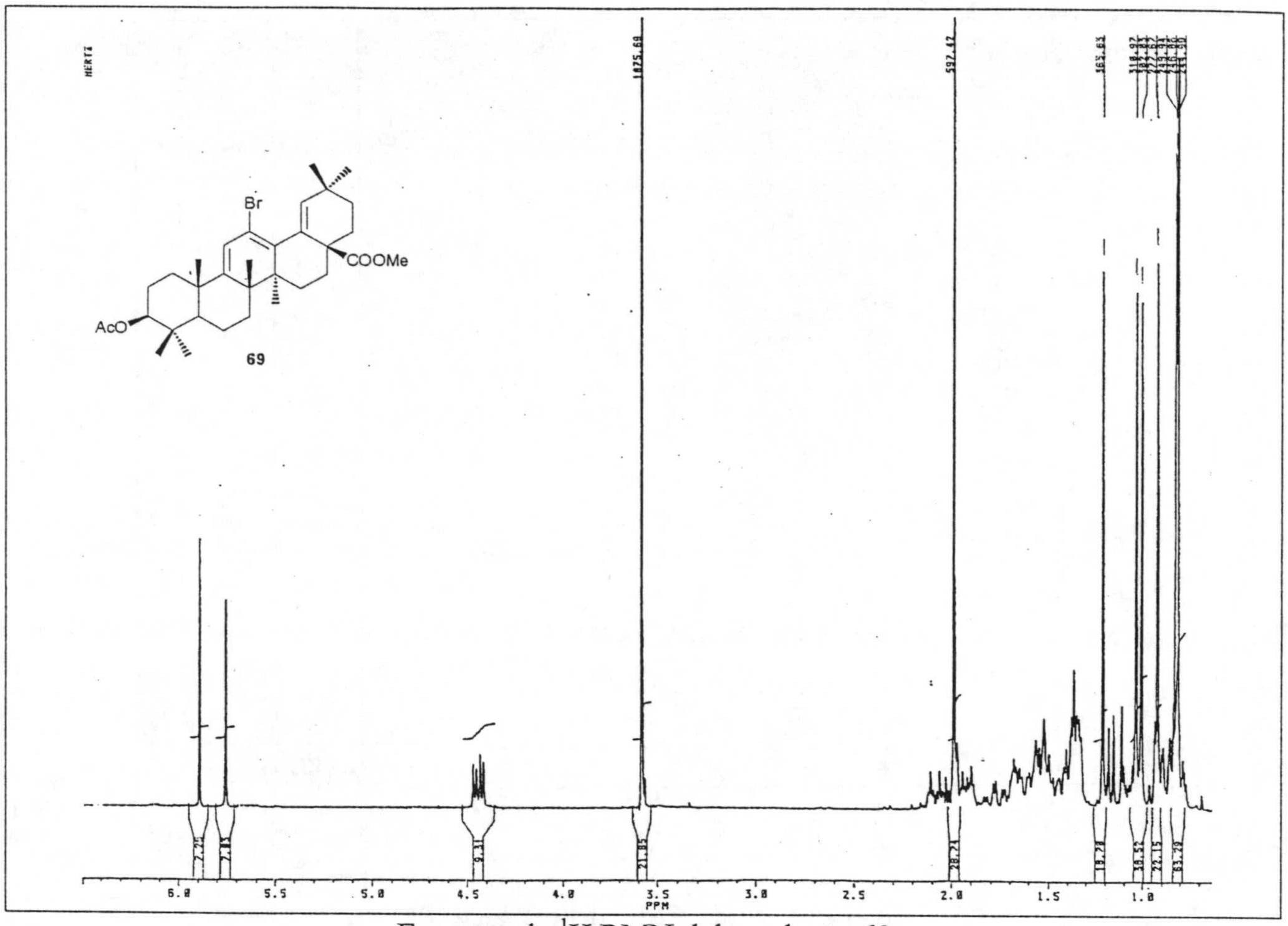
Espectro de ^{13}C RMN del producto **67**



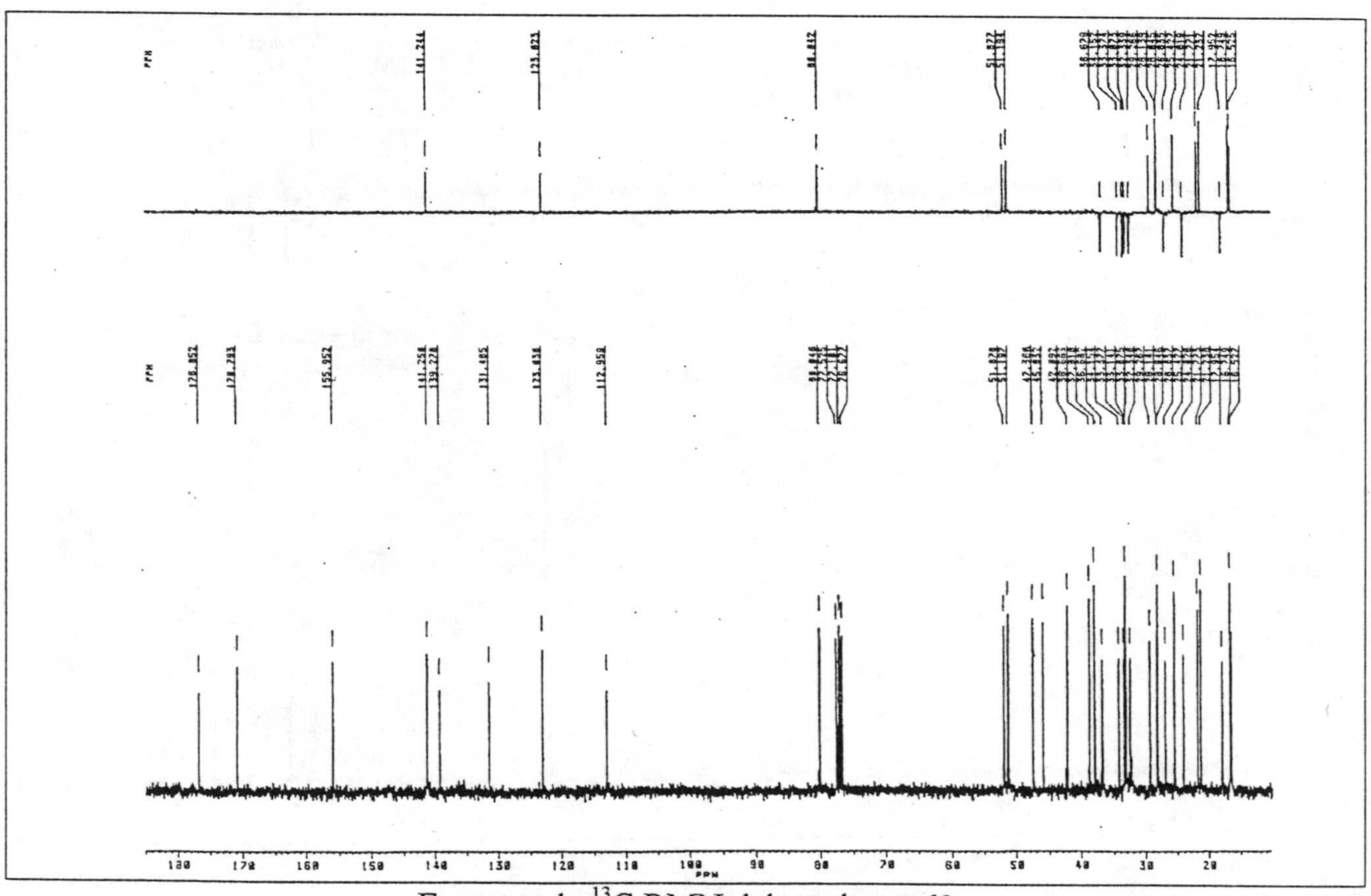
Espectro de ^{1}H RMN del producto **68**



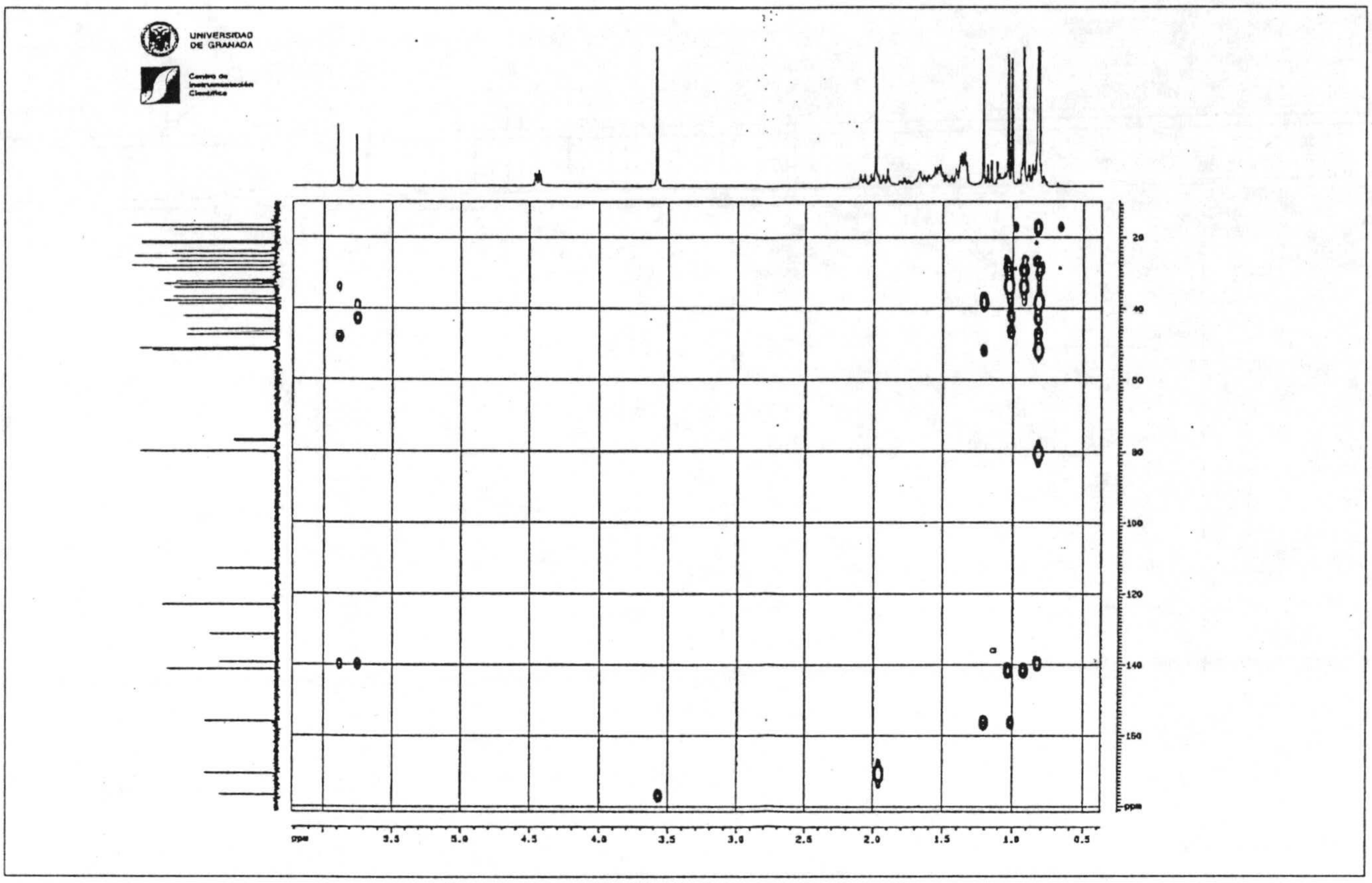
Espectro de ^{13}C RMN del producto **68**



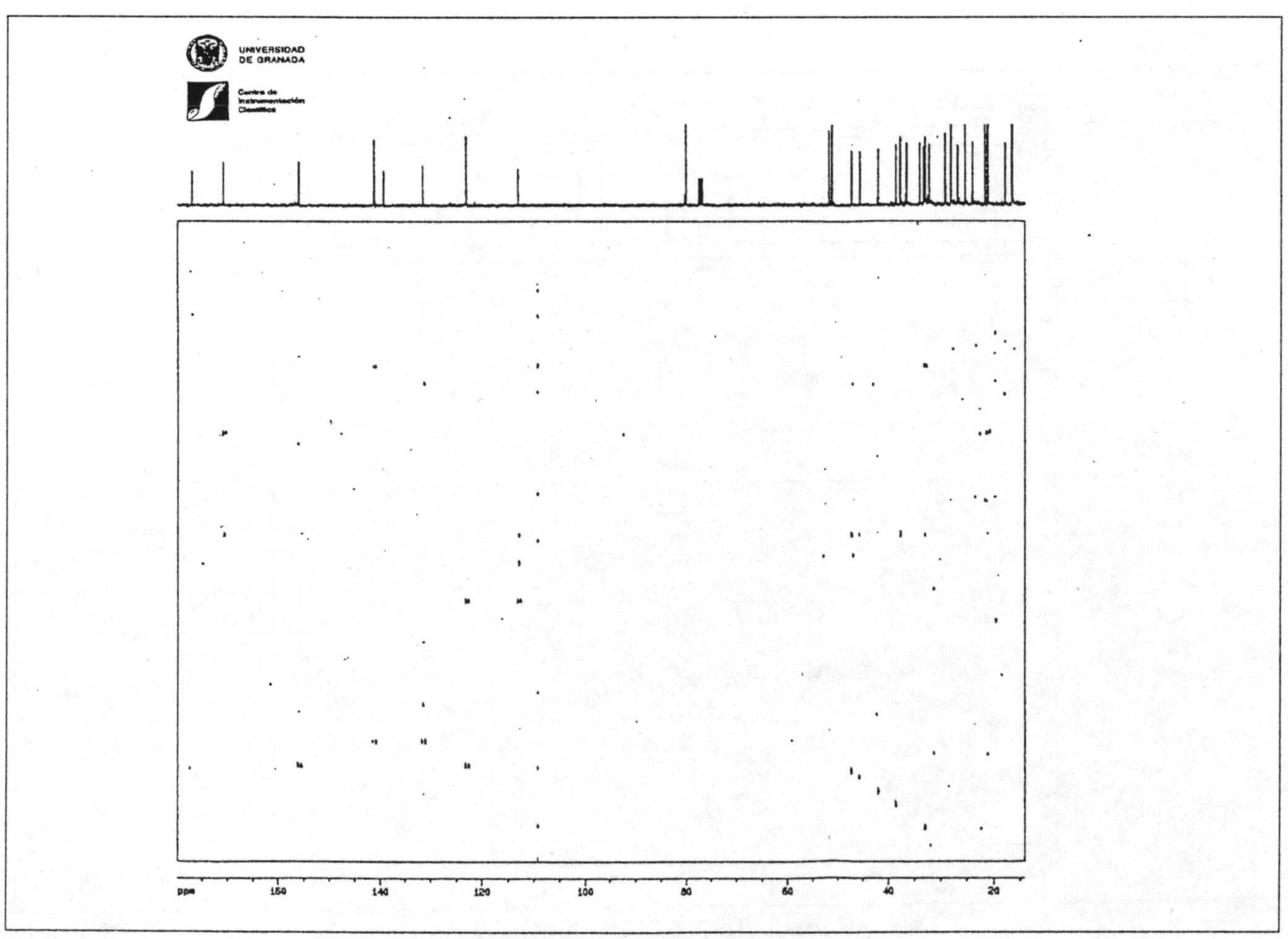
Espectro de ^{1}H RMN del producto **69**



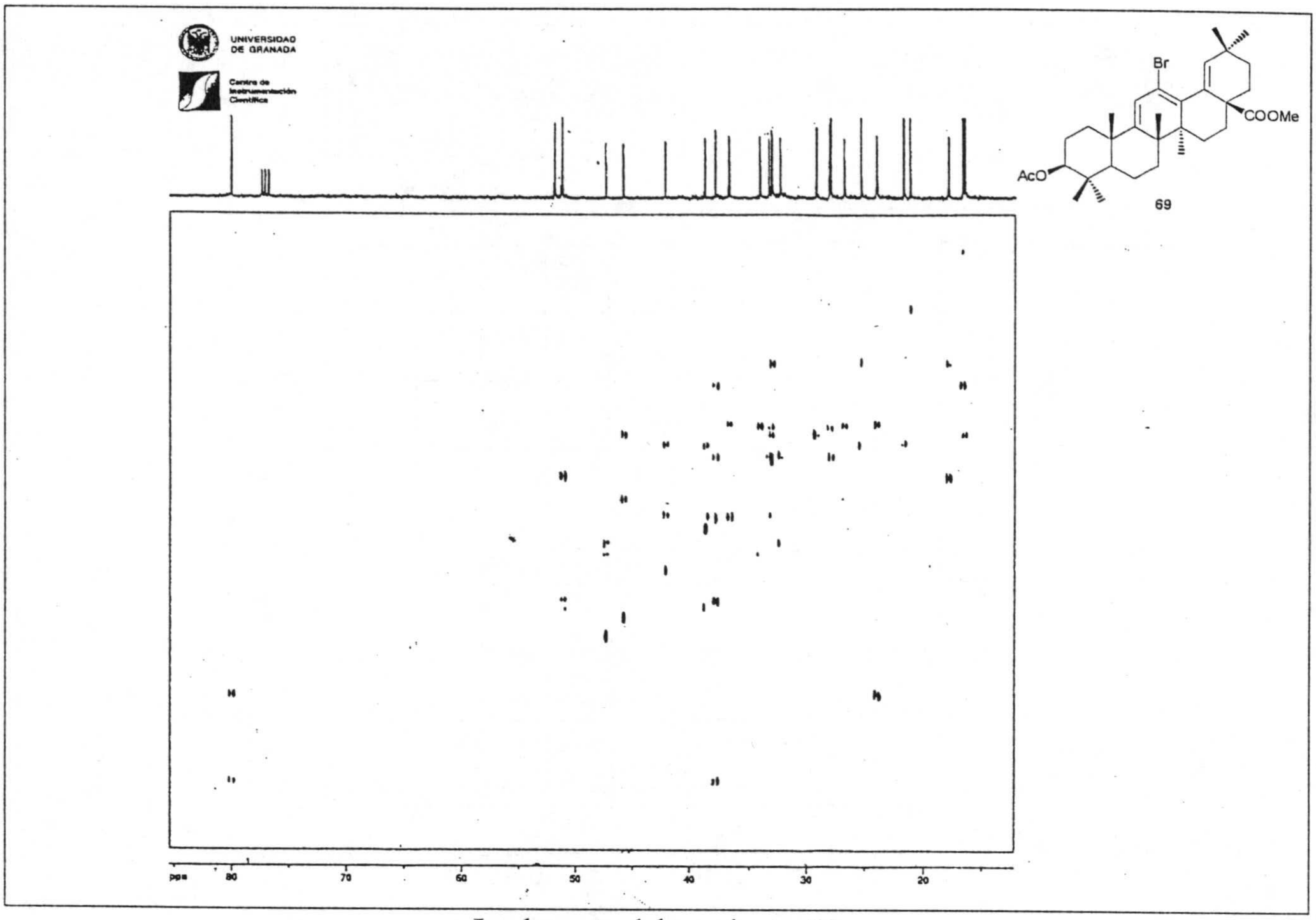
Espectro de ^{13}C RMN del producto **69**



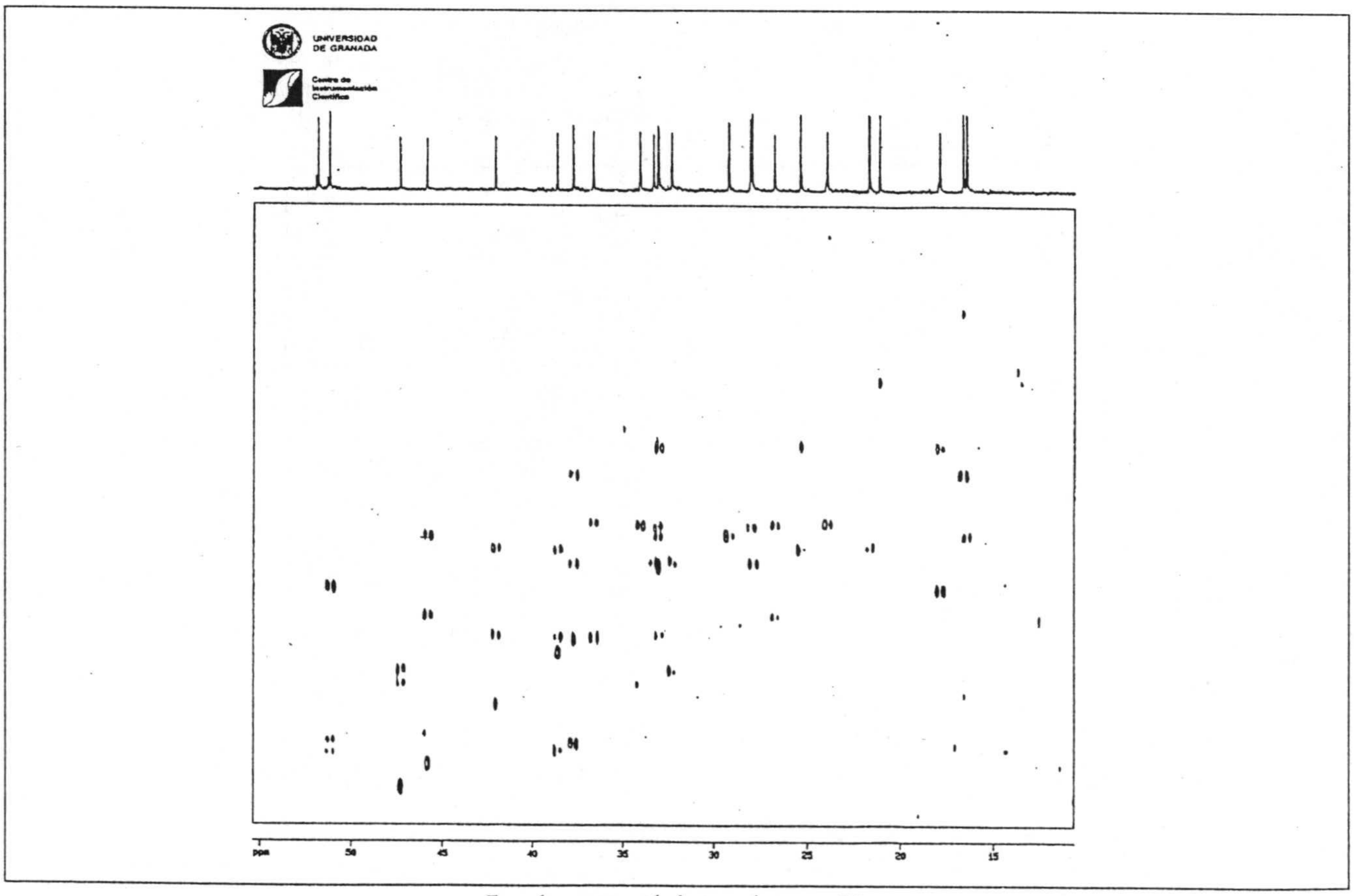
Espectro HMBC del producto **69**



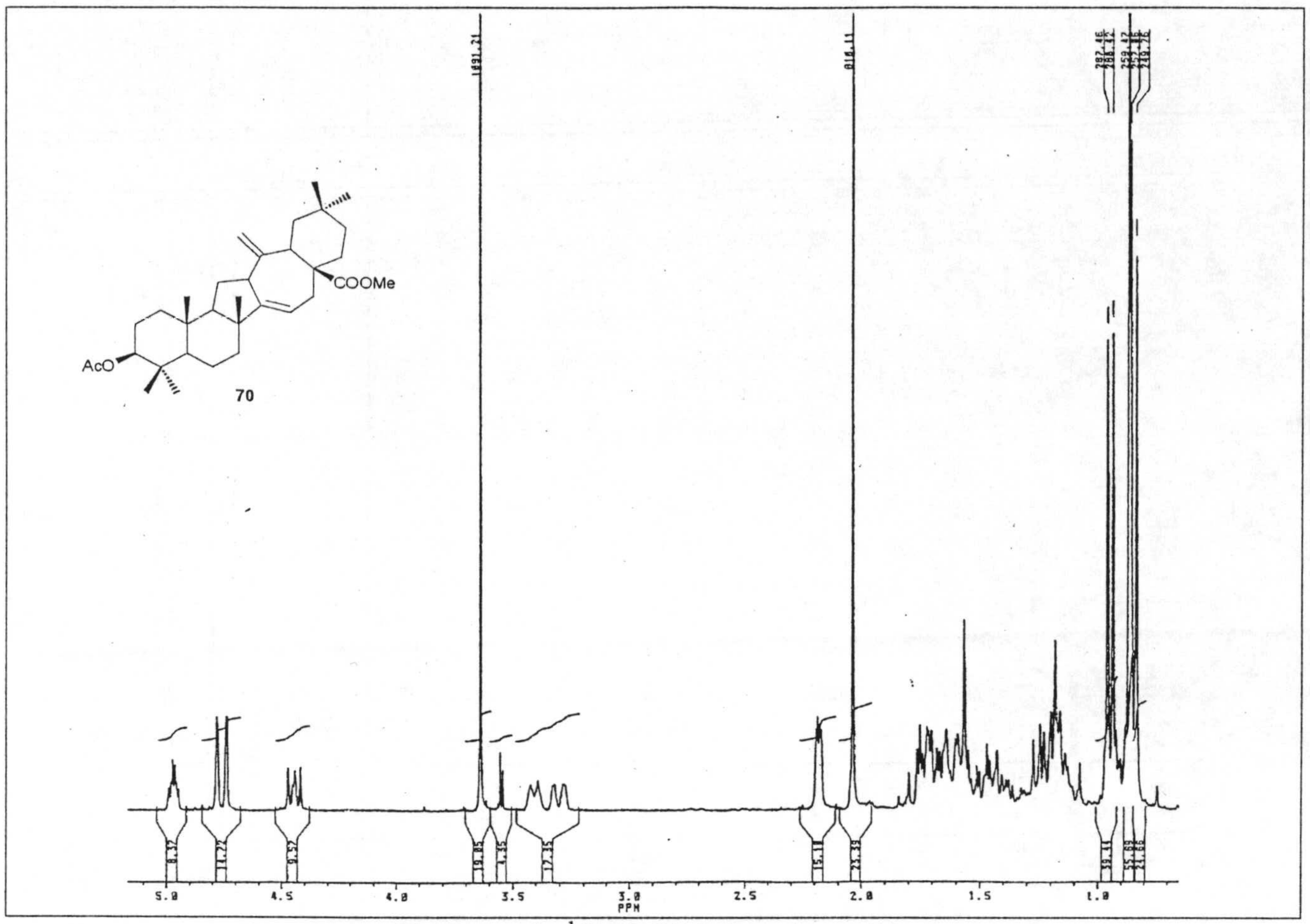
Inadequate del producto **69**



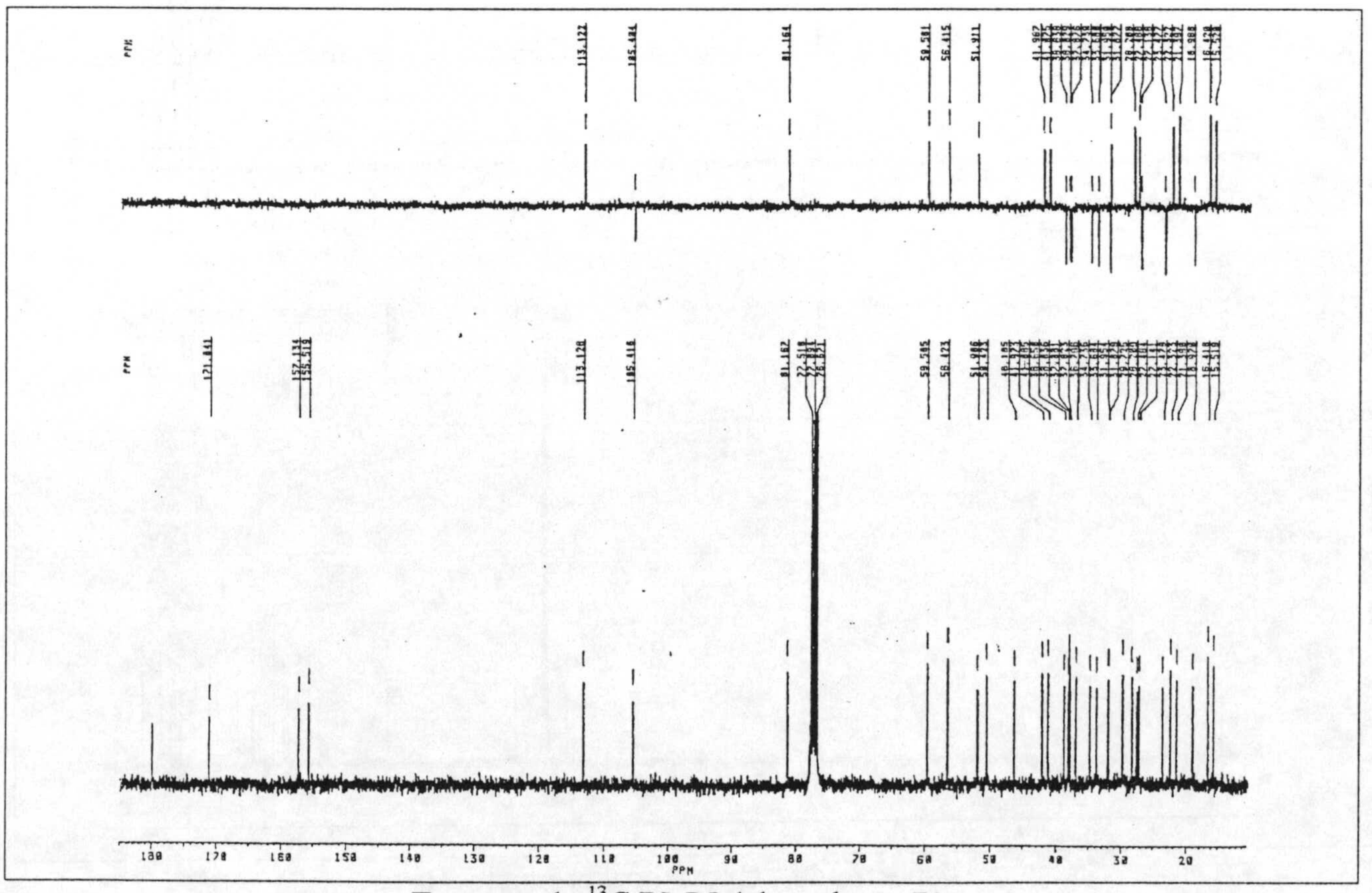
Inadequate del producto **69**



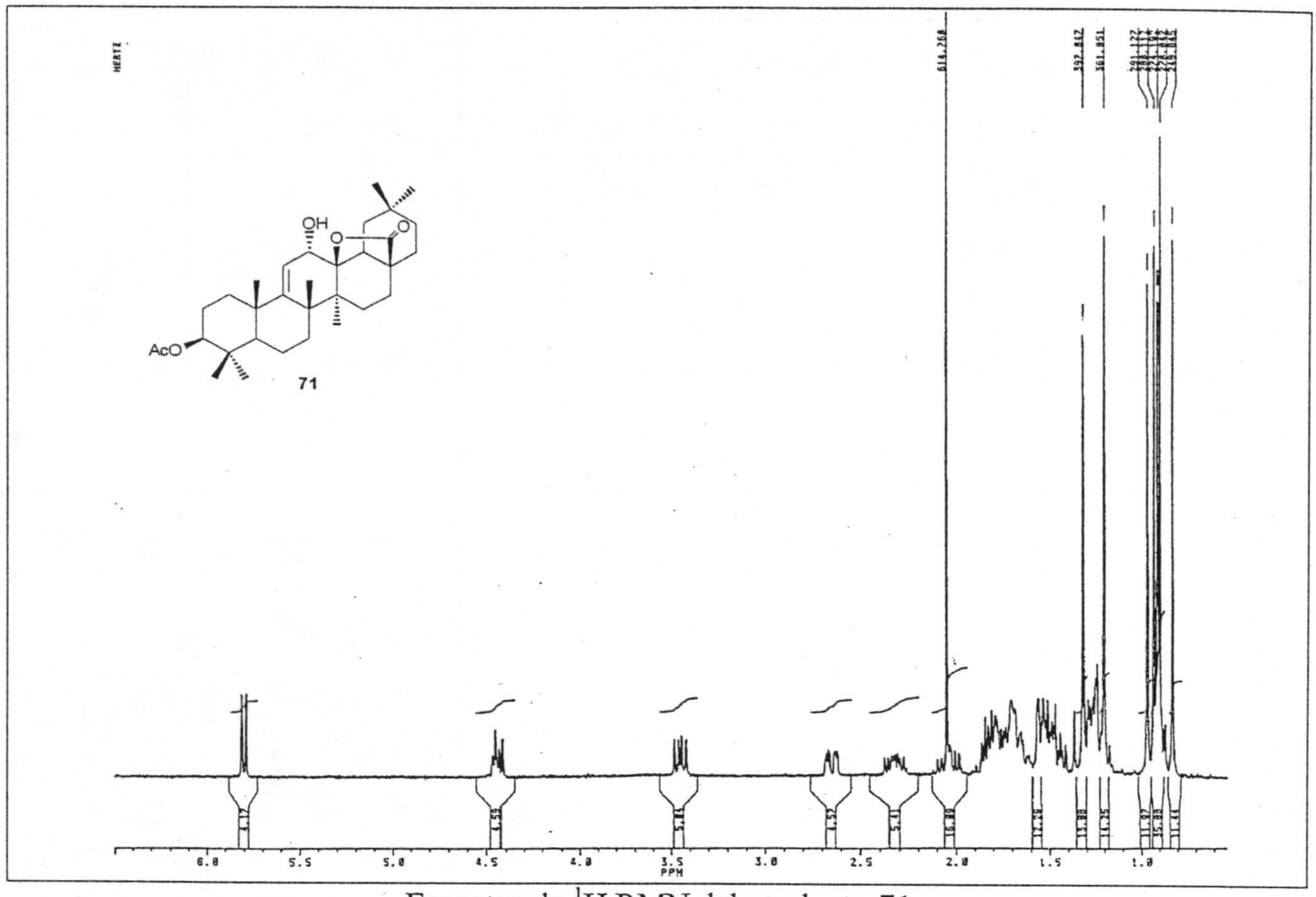
Inadequate del producto **69**



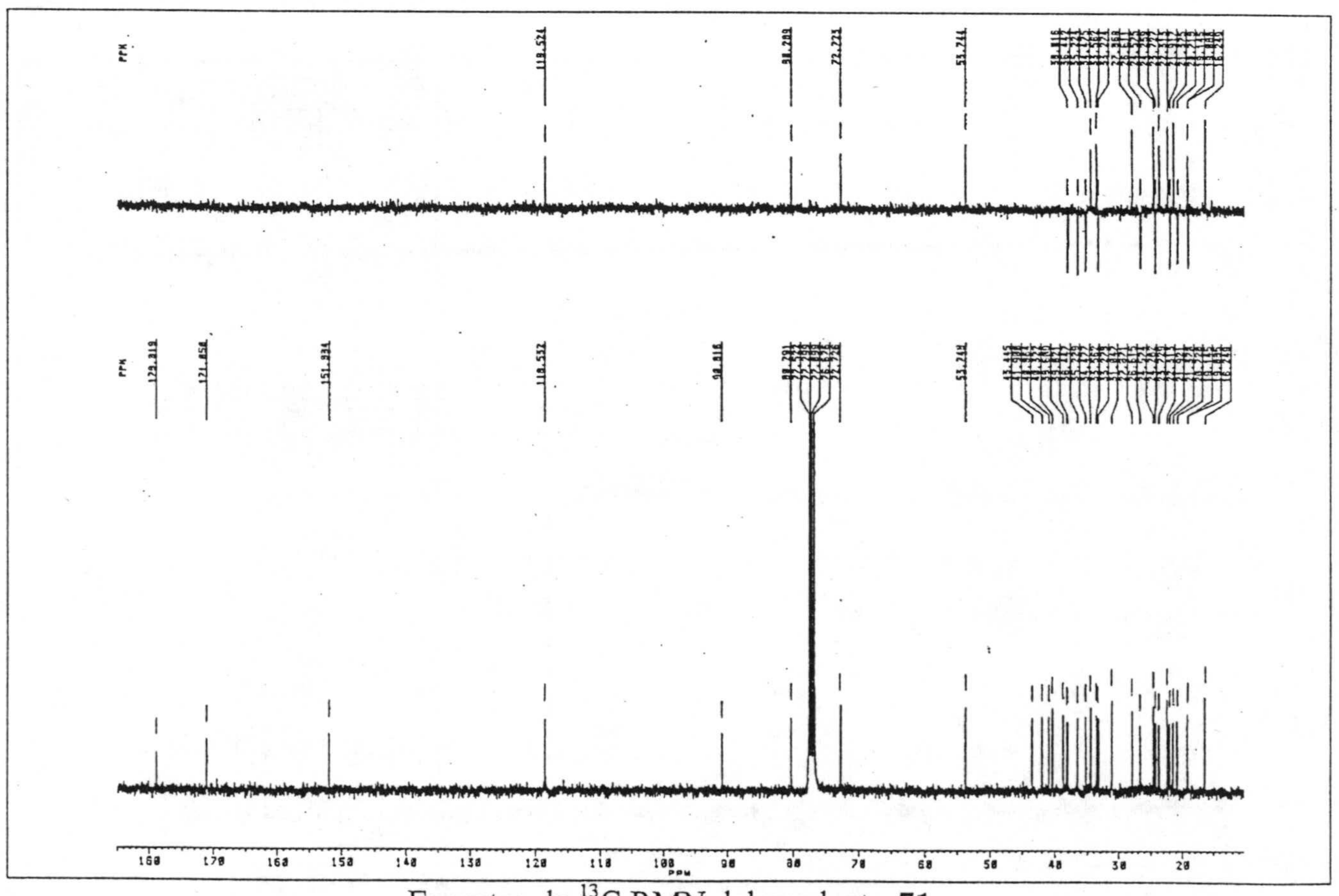
Espectro de ^{1}H RMN del producto **70**



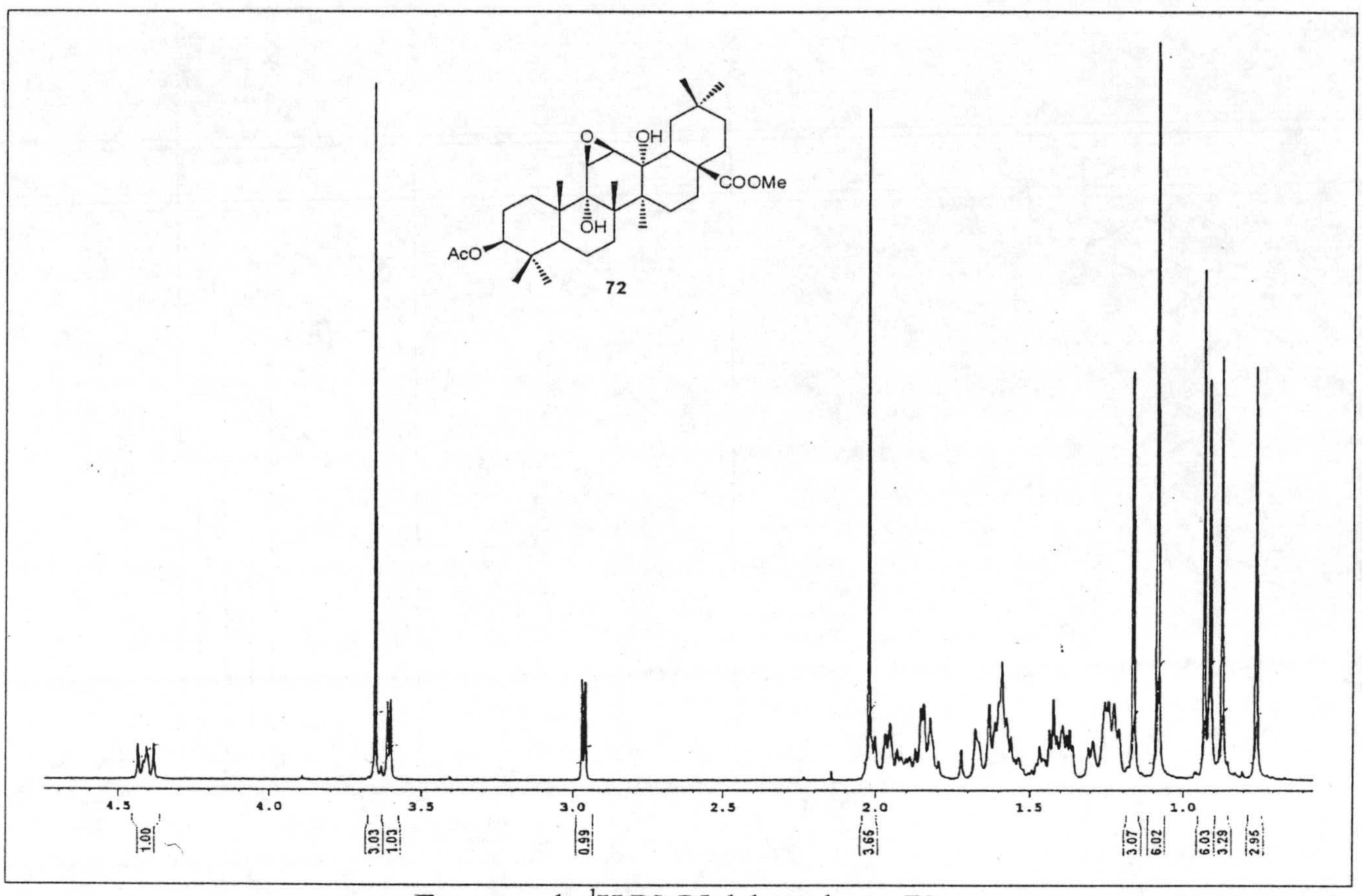
Espectro de ^{13}C RMN del producto **70**



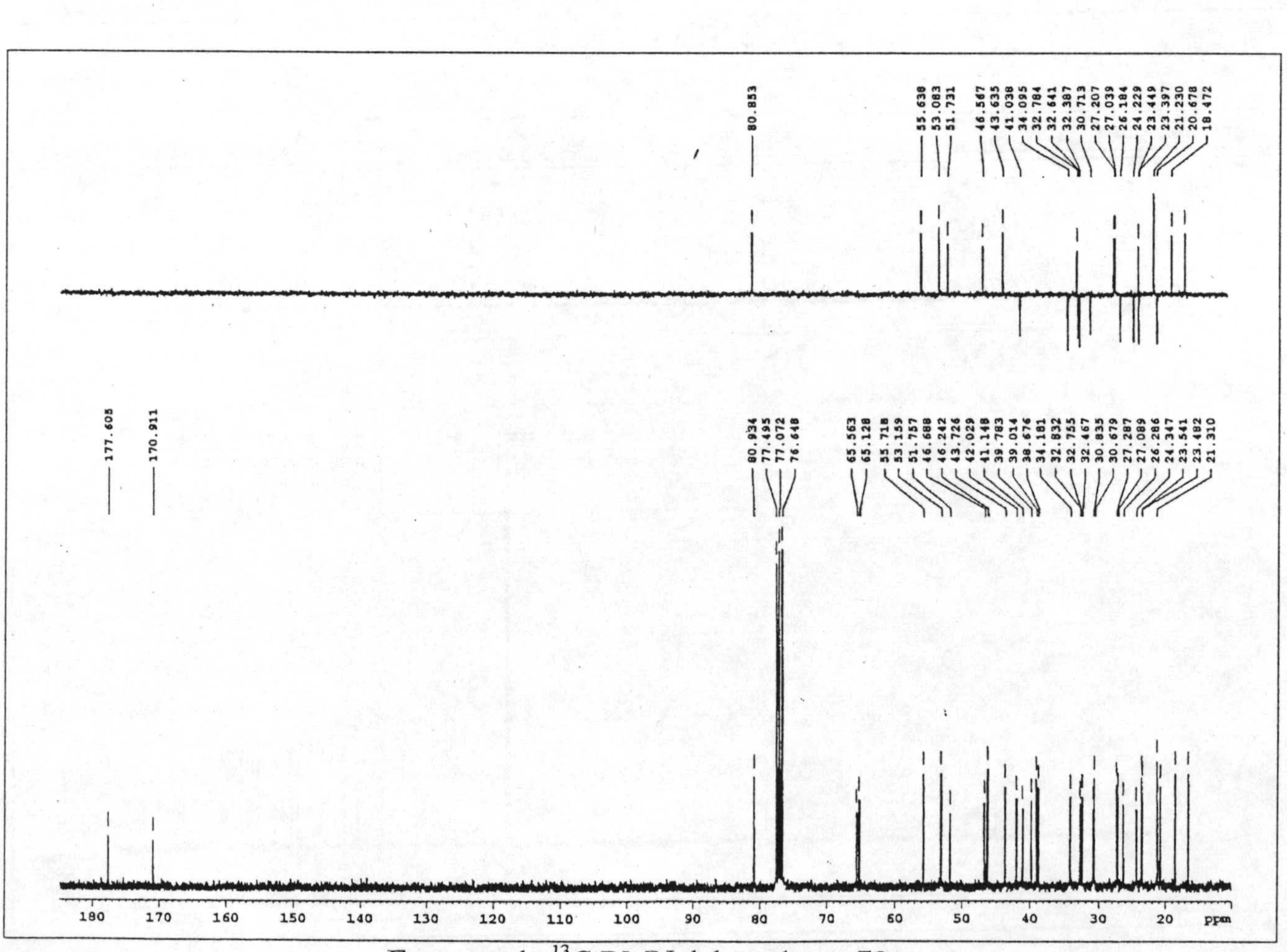
Espectro de ^{1}H RMN del producto **71**



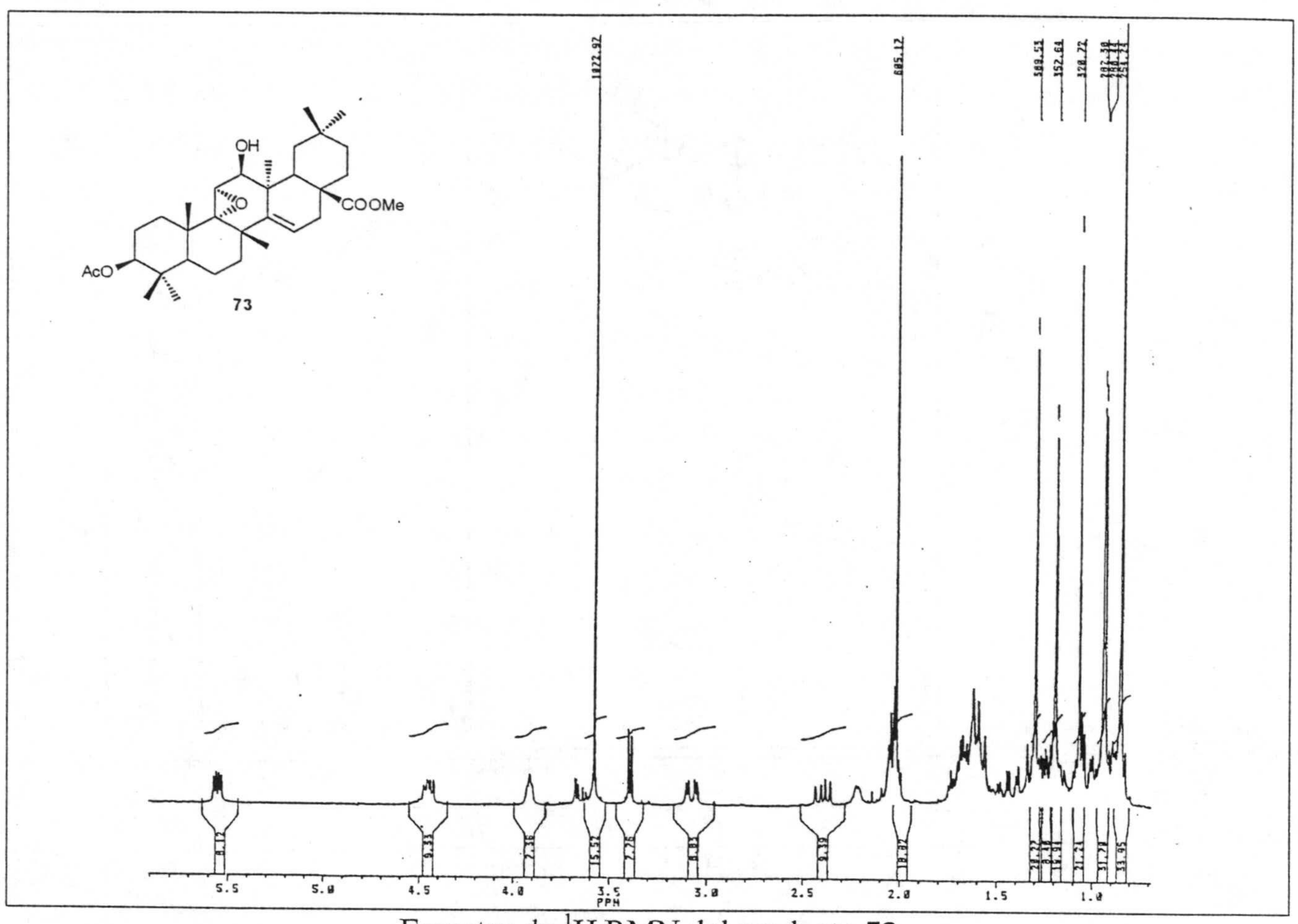
Espectro de ^{13}C RMN del producto **71**



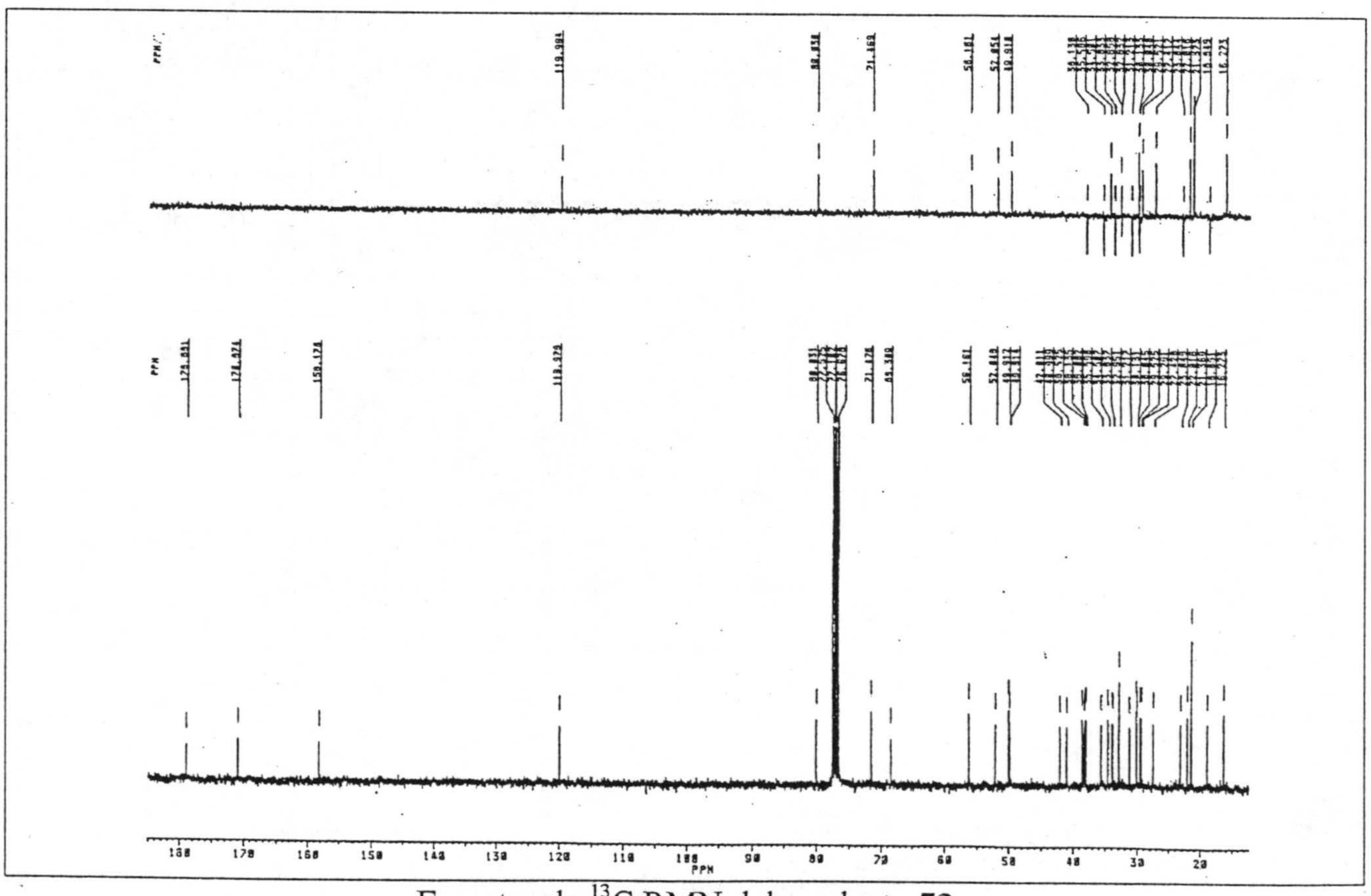
Espectro de ^{1}H RMN del producto **72**



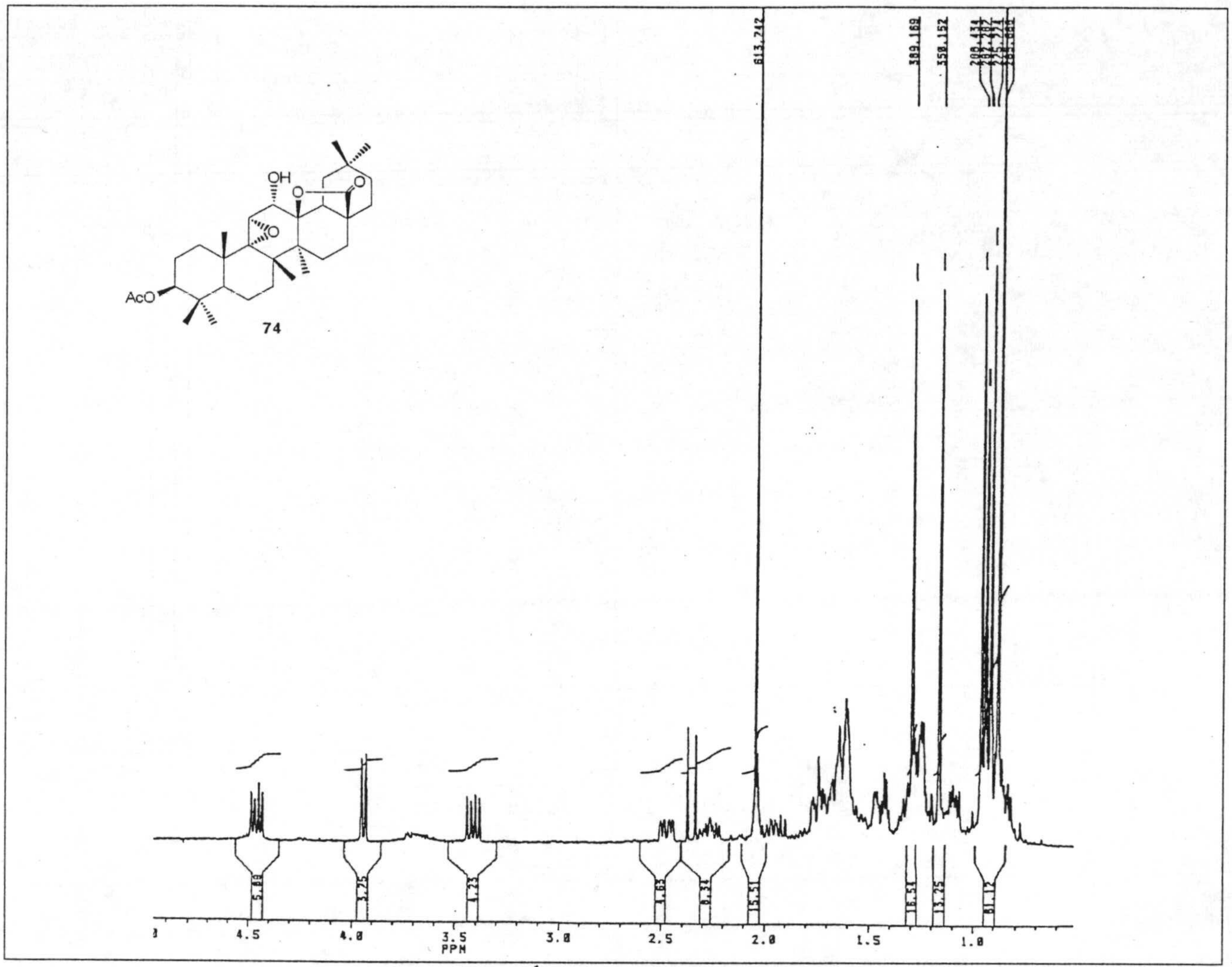
Espectro de ^{13}C RMN del producto **72**



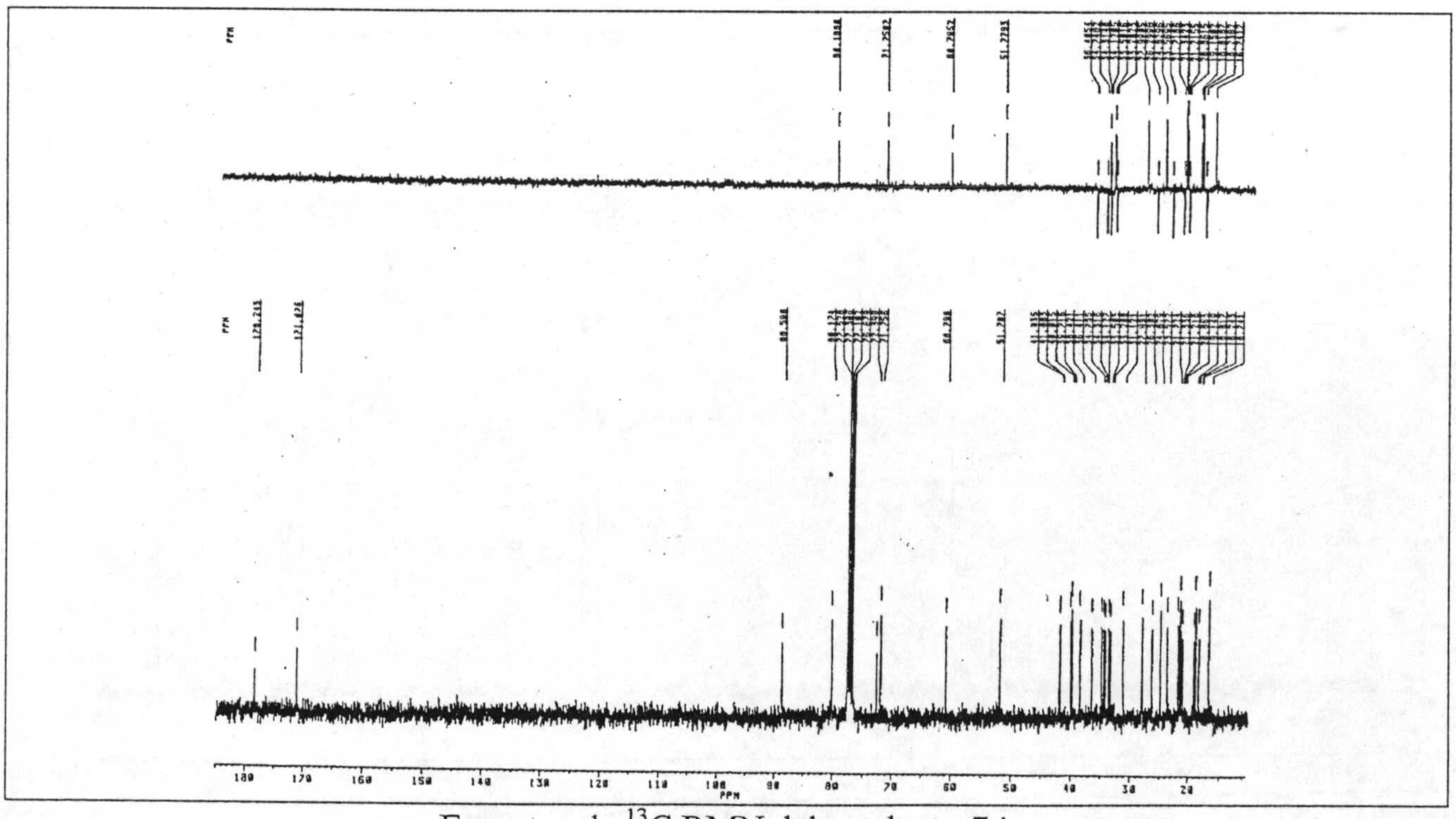
Espectro de ^{1}H RMN del producto **73**



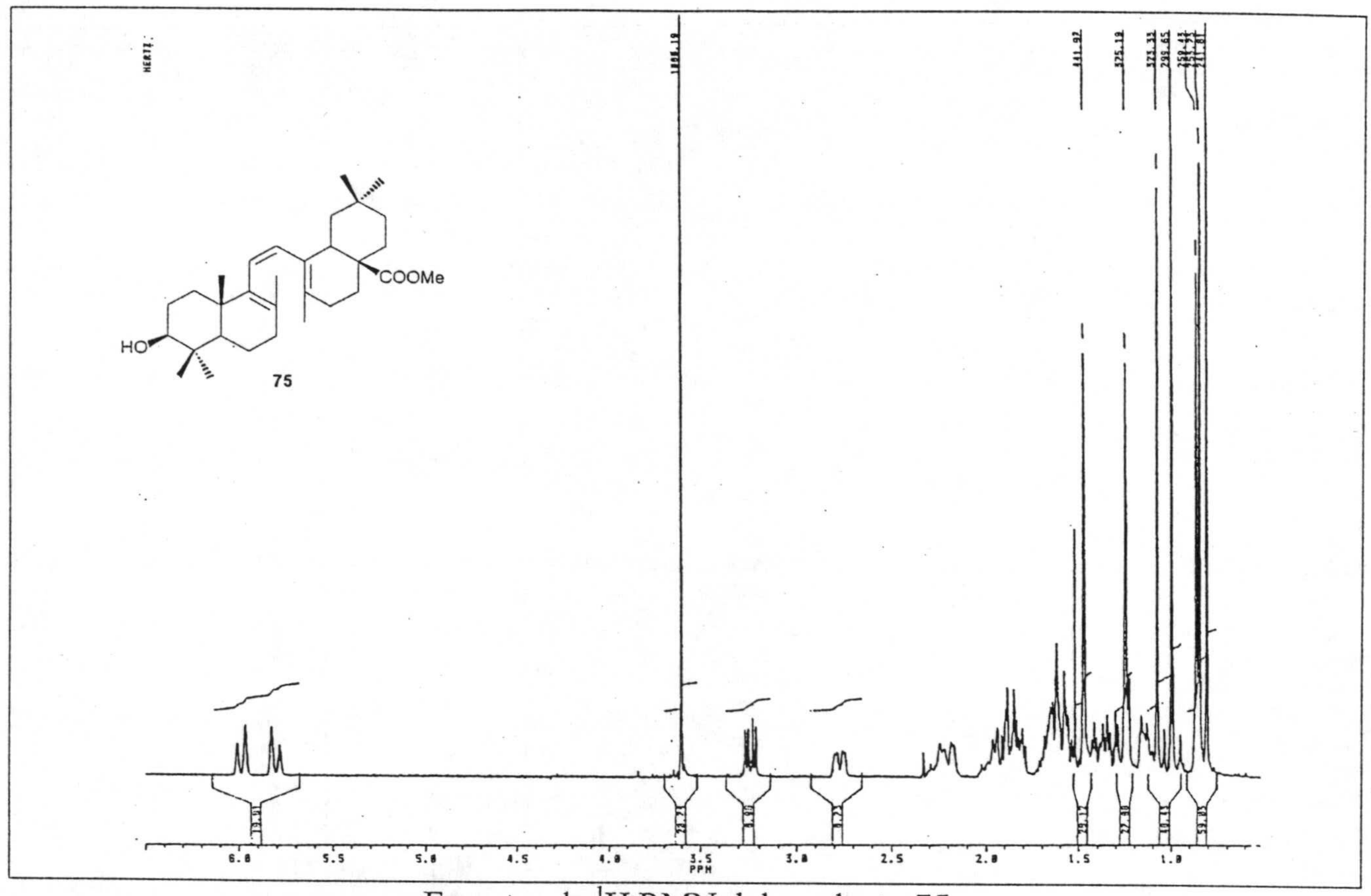
Espectro de ^{13}C RMN del producto **73**



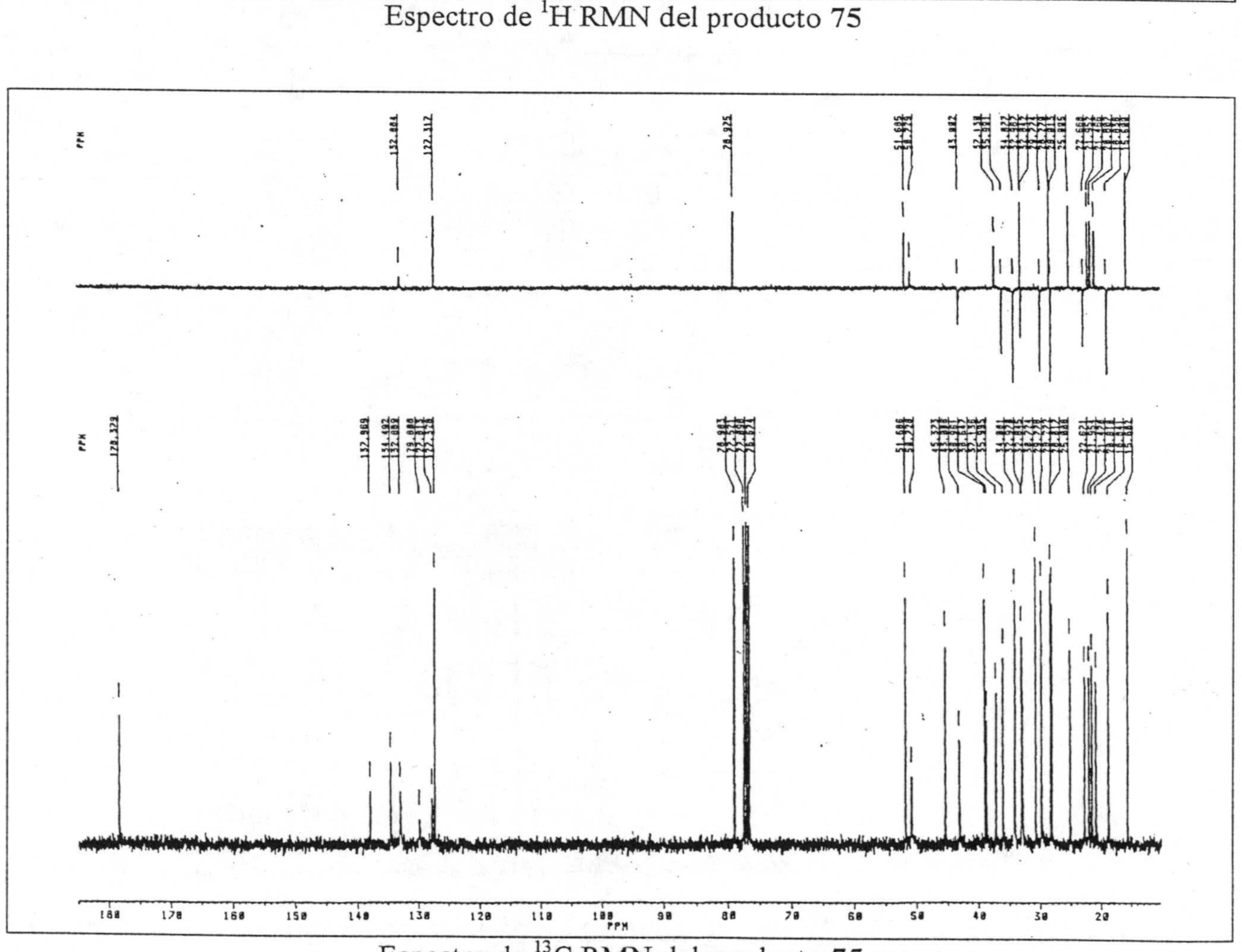
Espectro de ^{1}H RMN del producto **74**



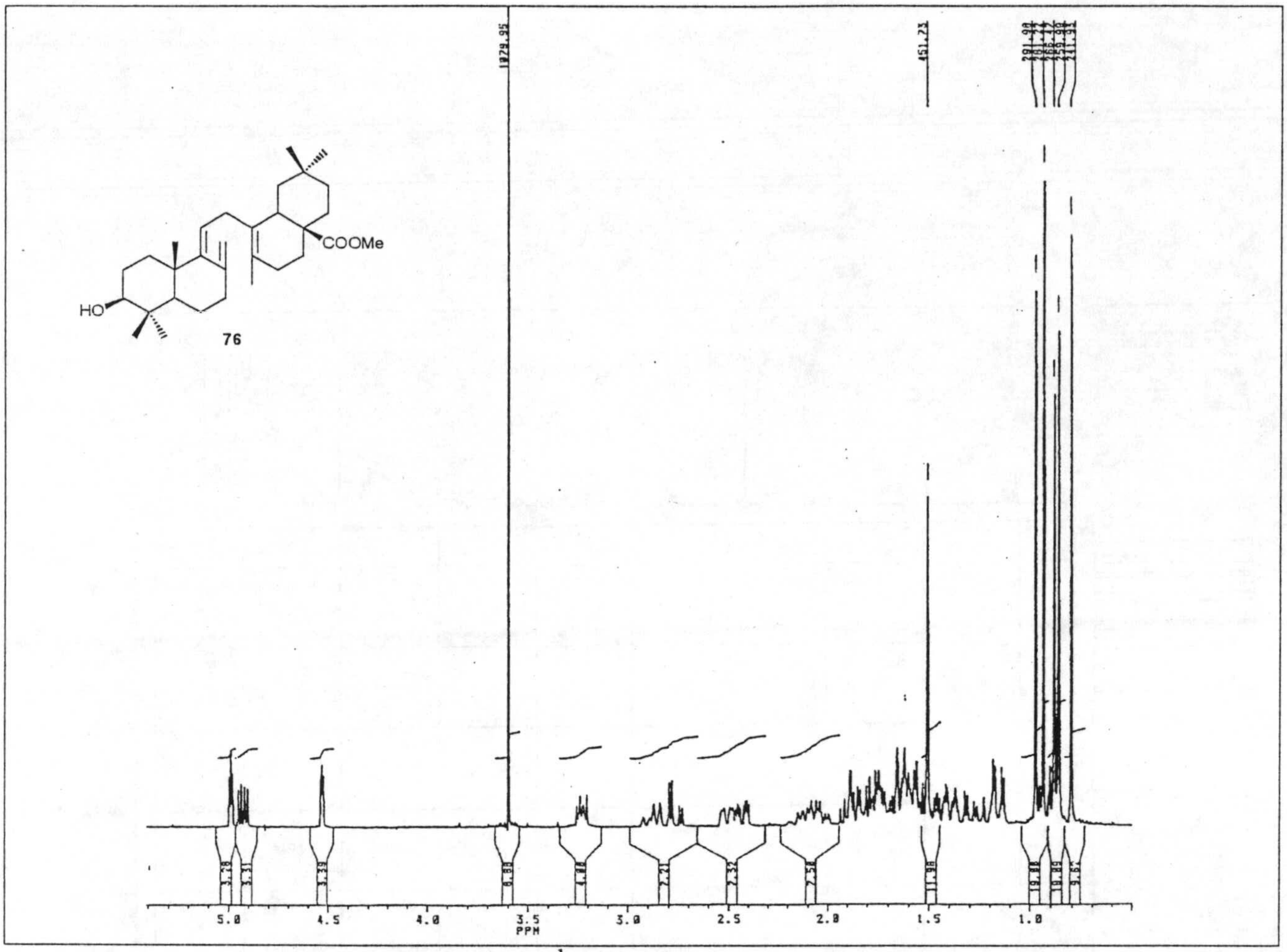
Espectro de ^{13}C RMN del producto **74**



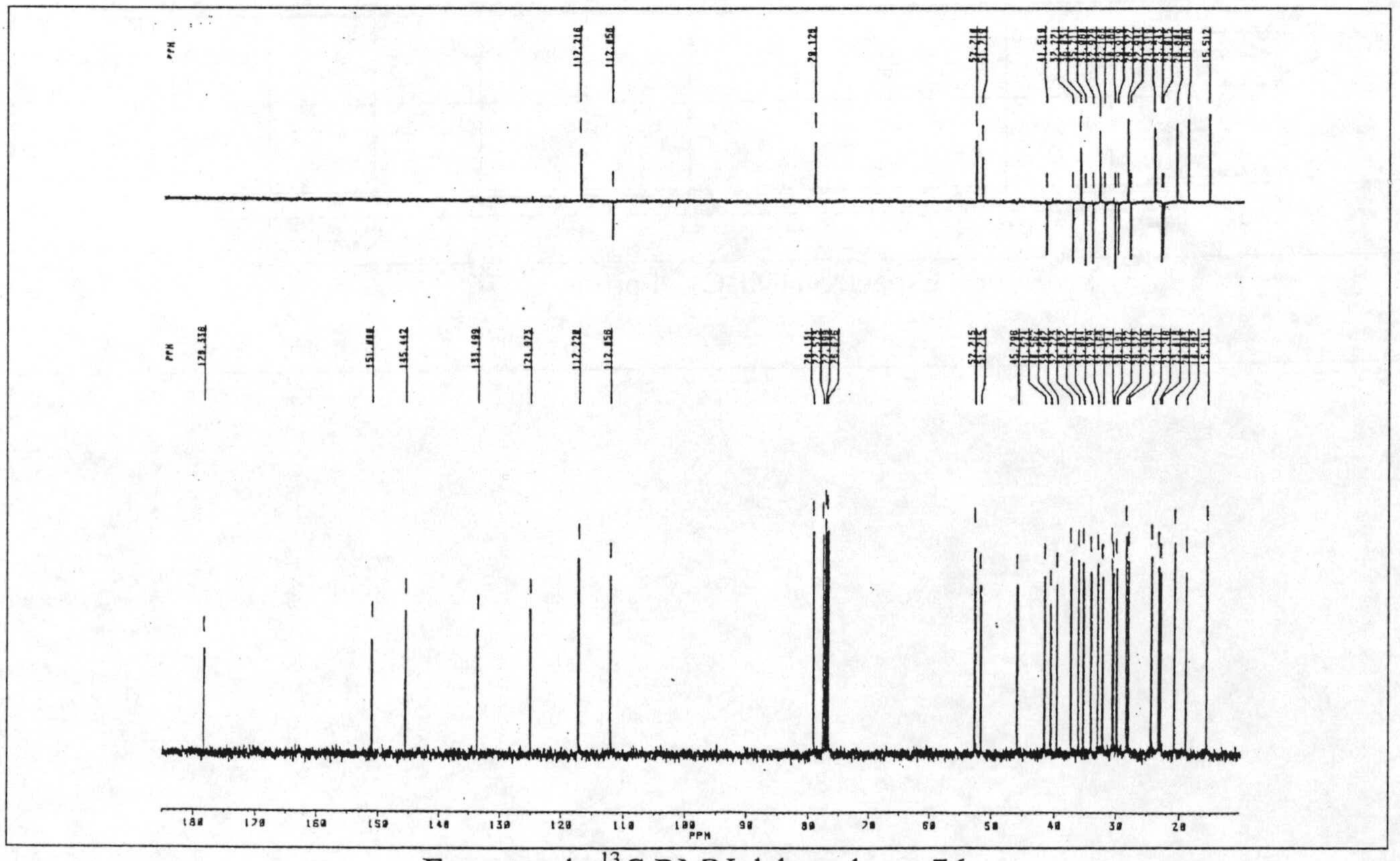
Espectro de ^{1}H RMN del producto **75**



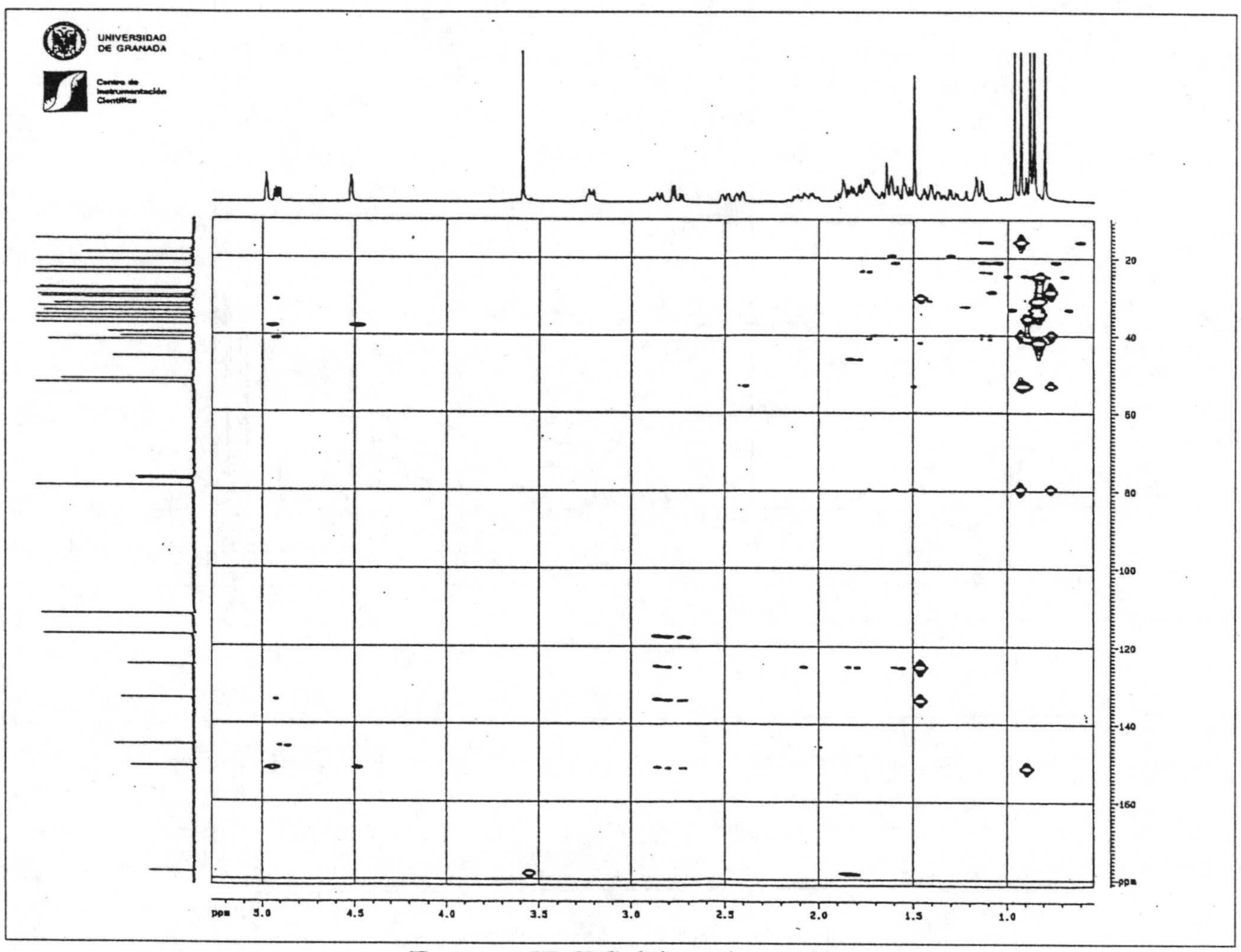
Espectro de ^{13}C RMN del producto **75**



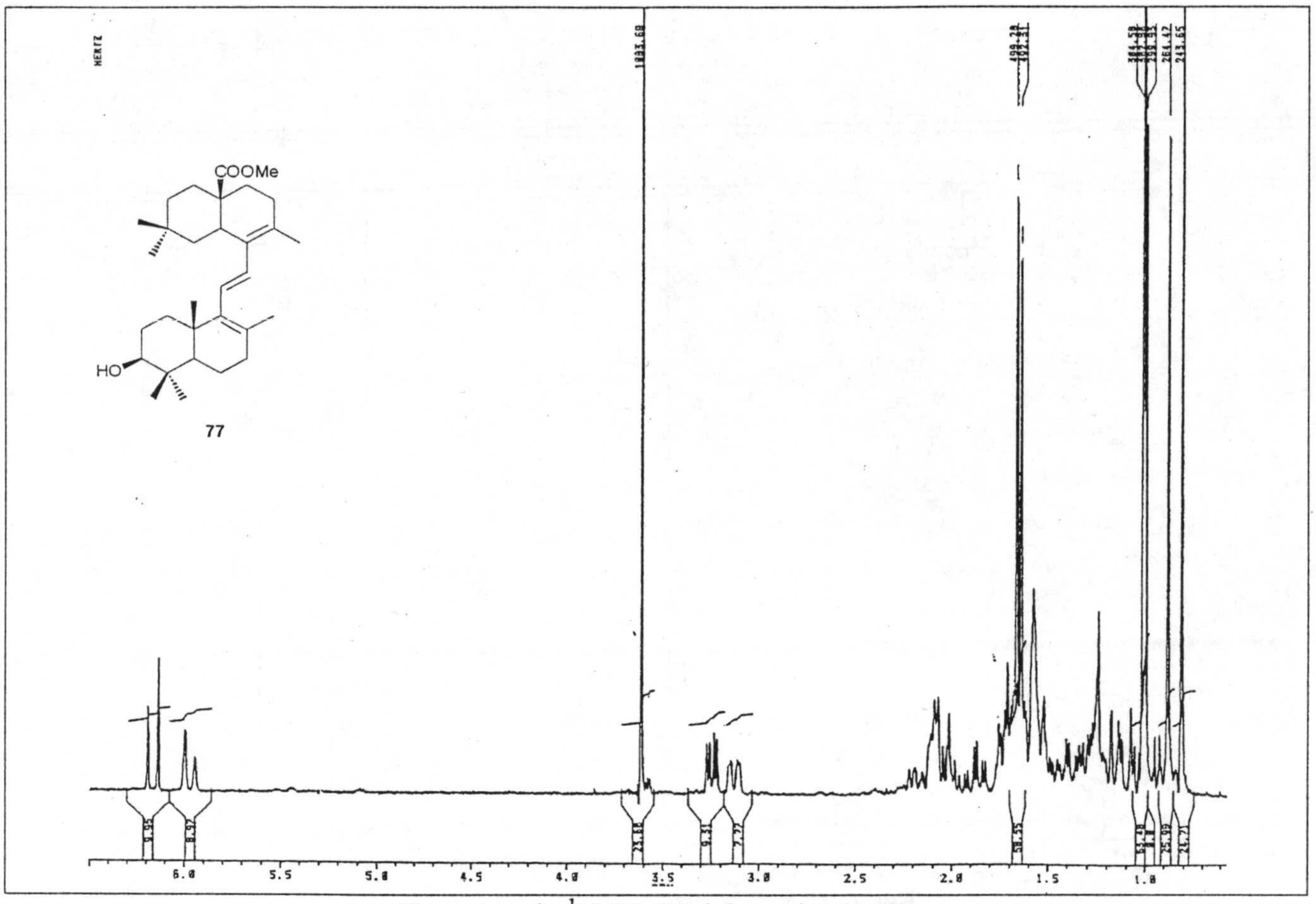
Espectro de ^{1}H RMN del producto **76**



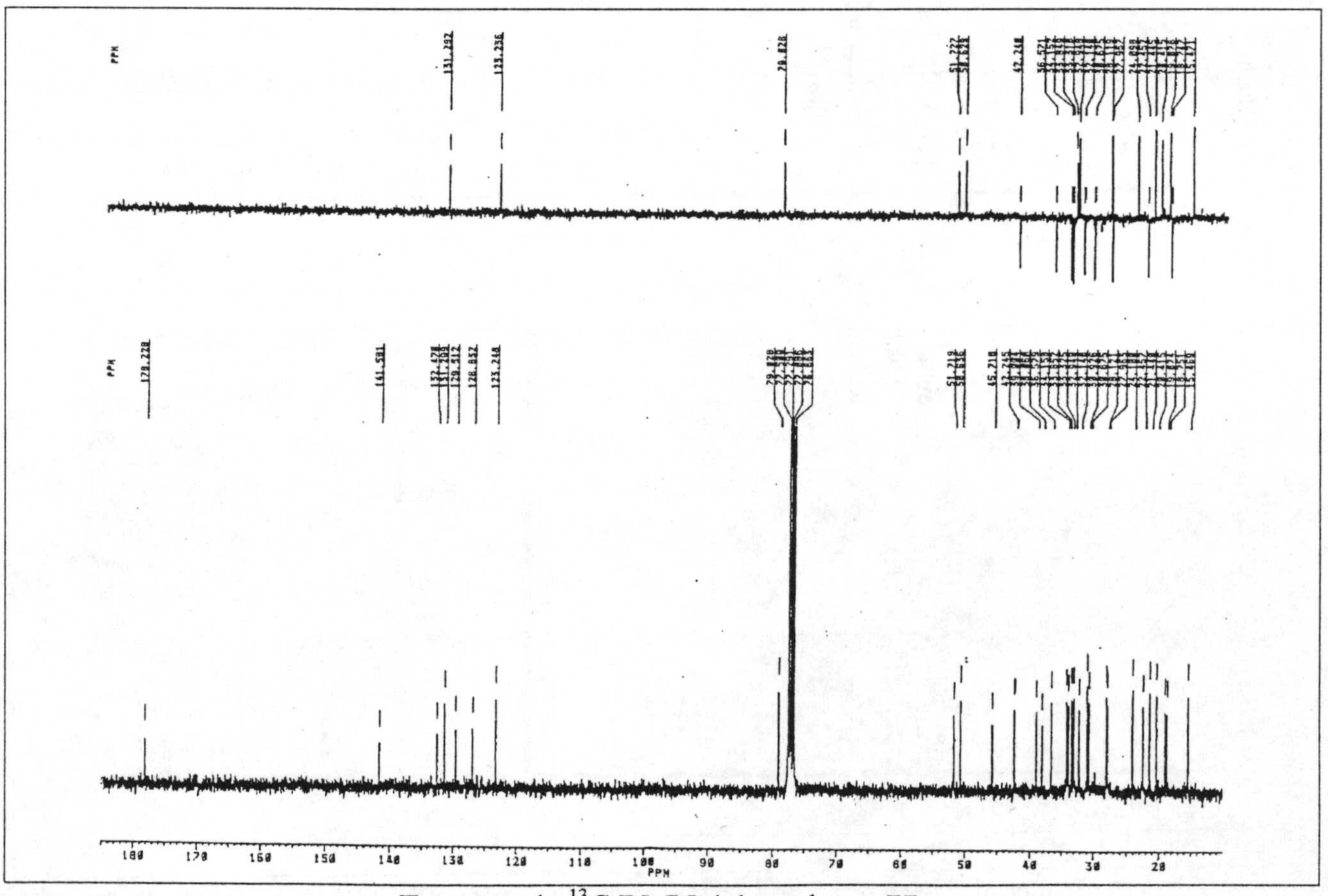
Espectro de ^{13}C RMN del producto **76**



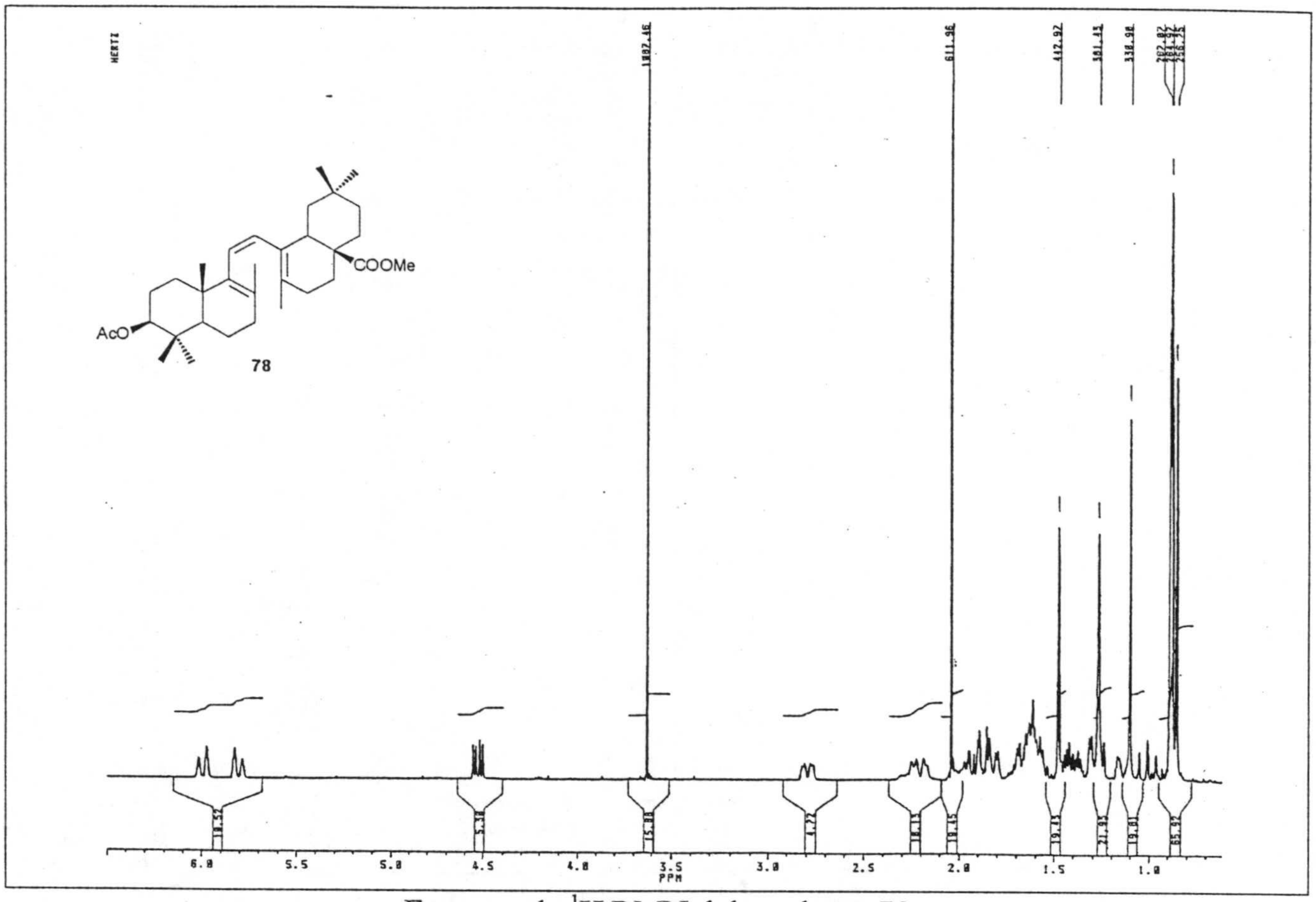
Espectro HMBC del producto **76**



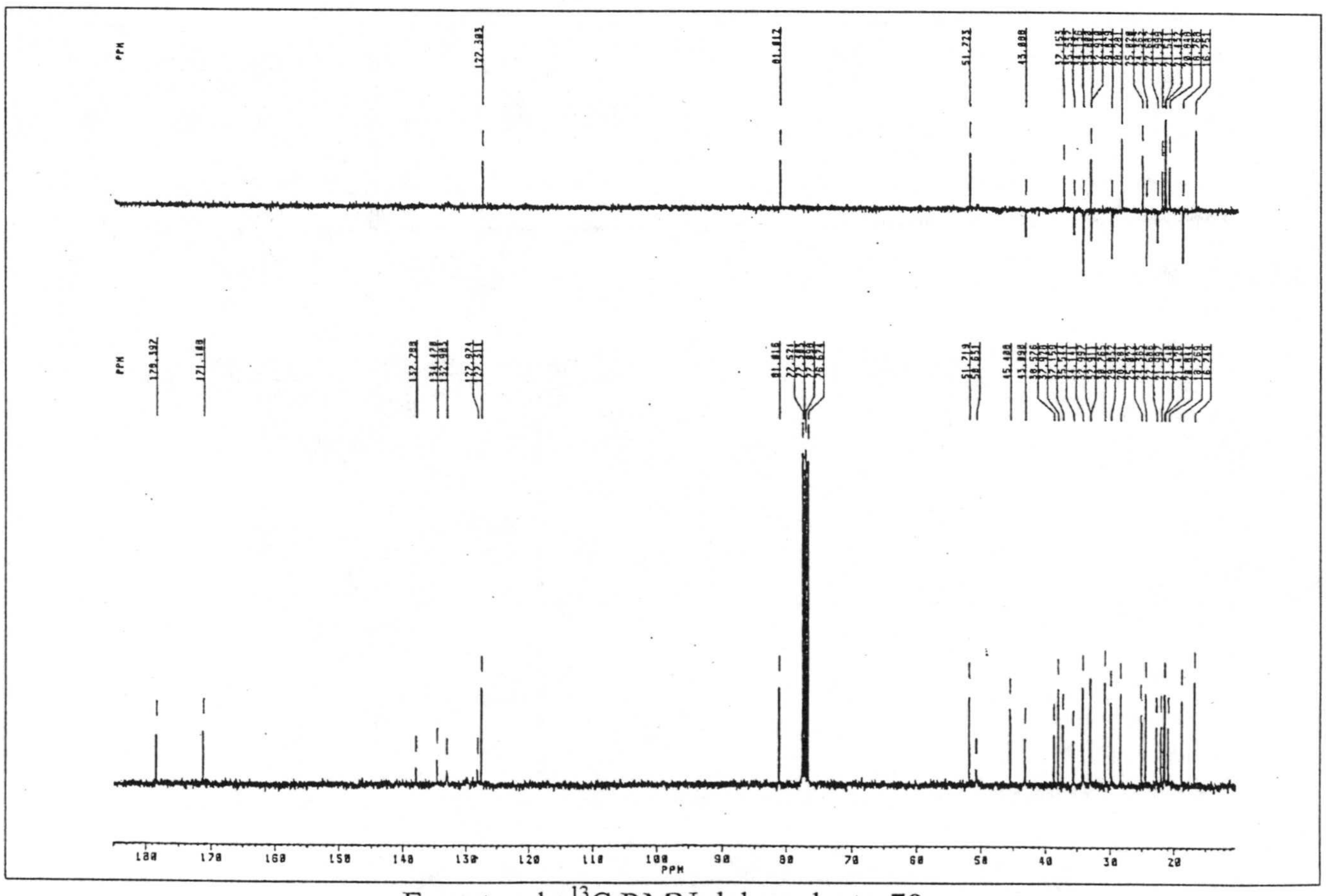
Espectro de ^{1}H RMN del producto 77



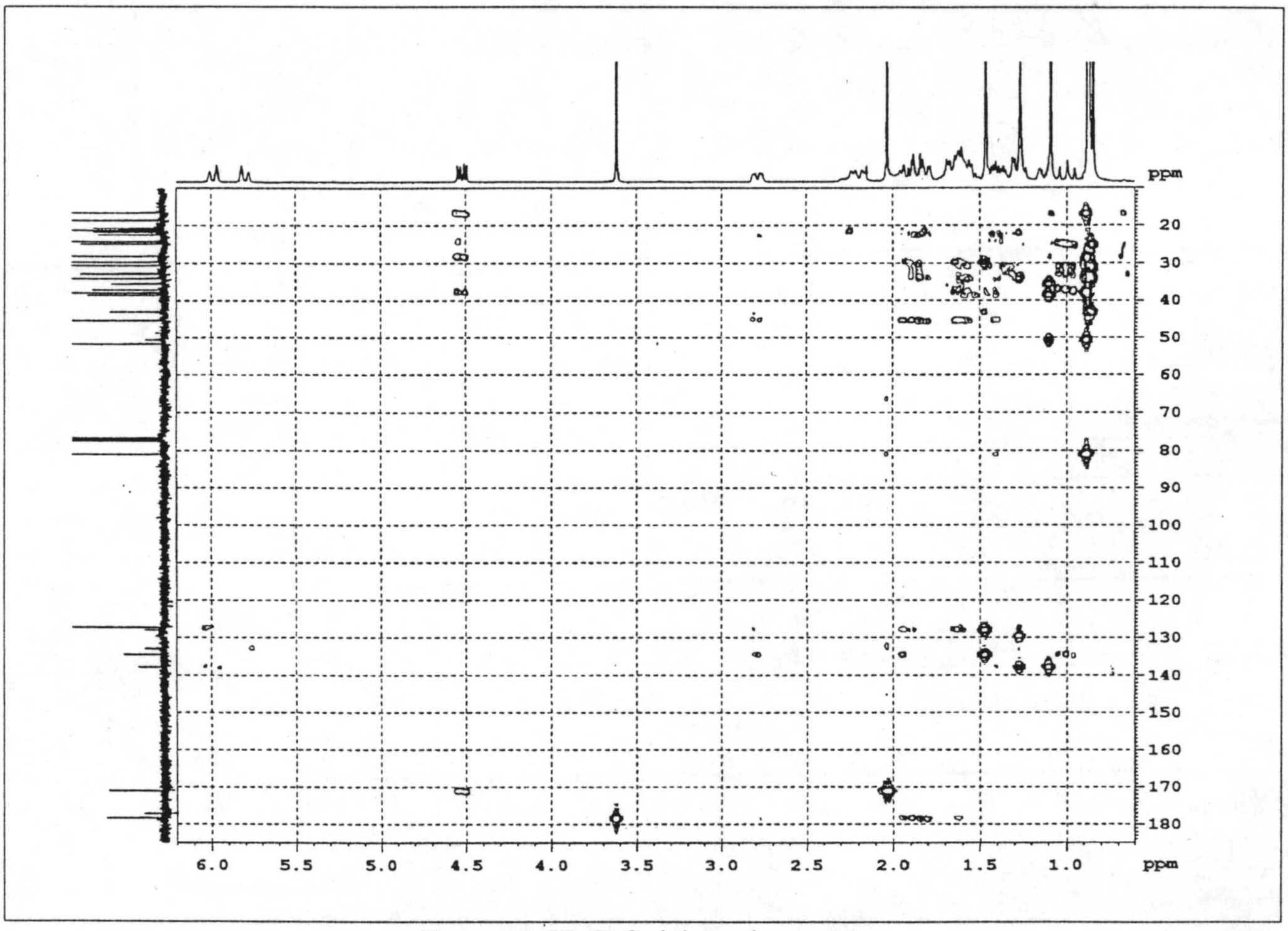
Espectro de ^{13}C RMN del producto 77



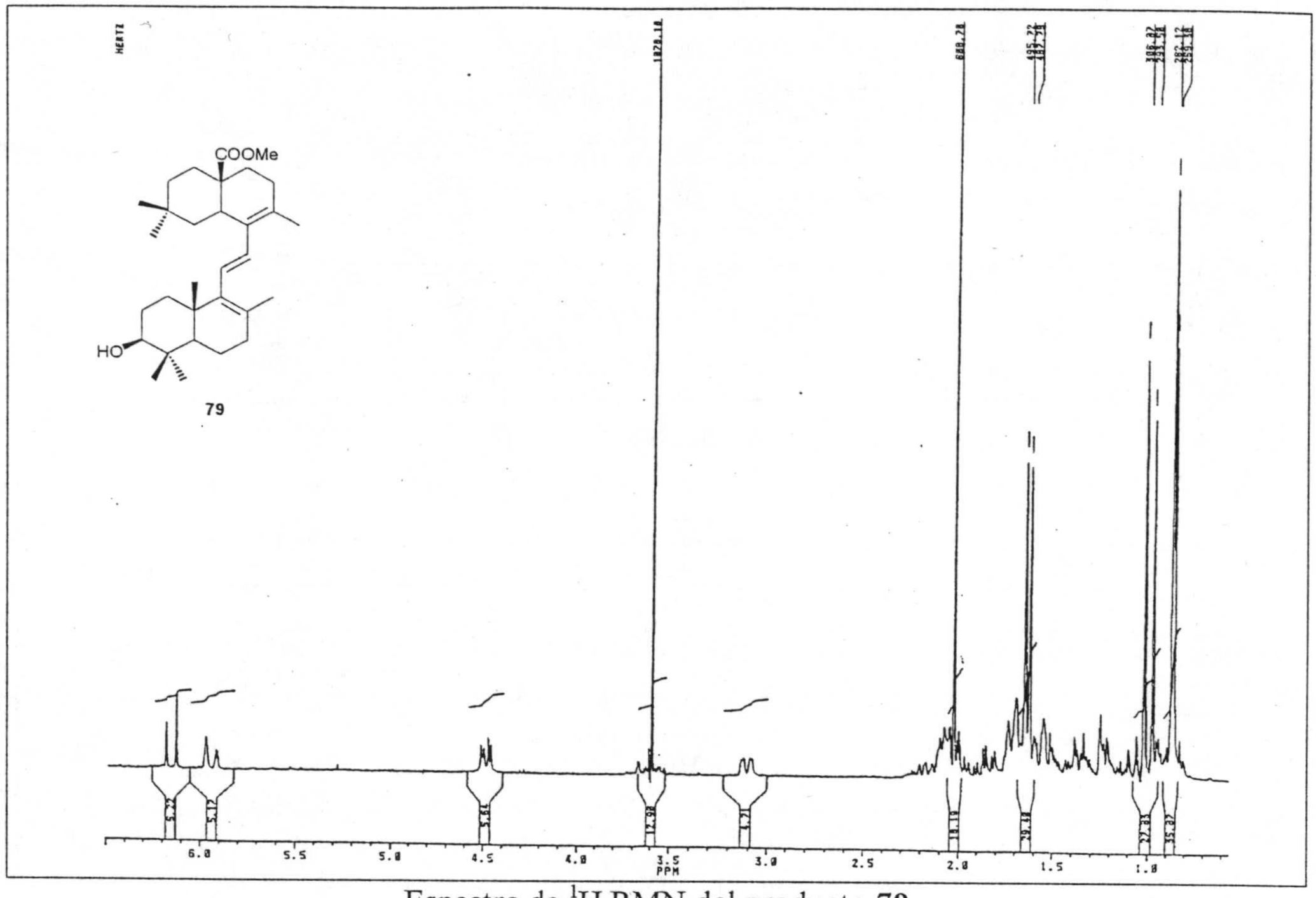
Espectro de ^{1}H RMN del producto **78**



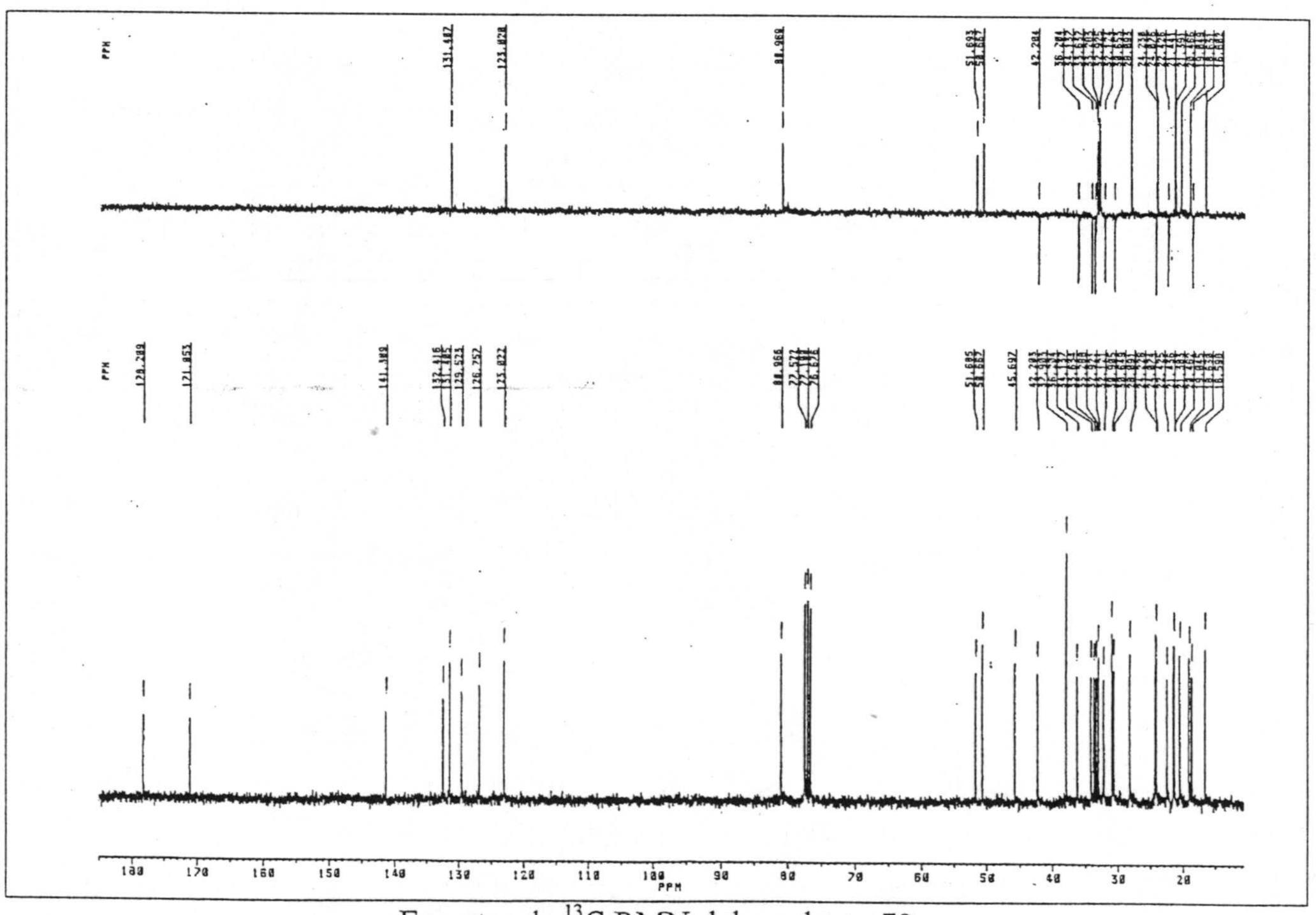
Espectro de ^{13}C RMN del producto **78**



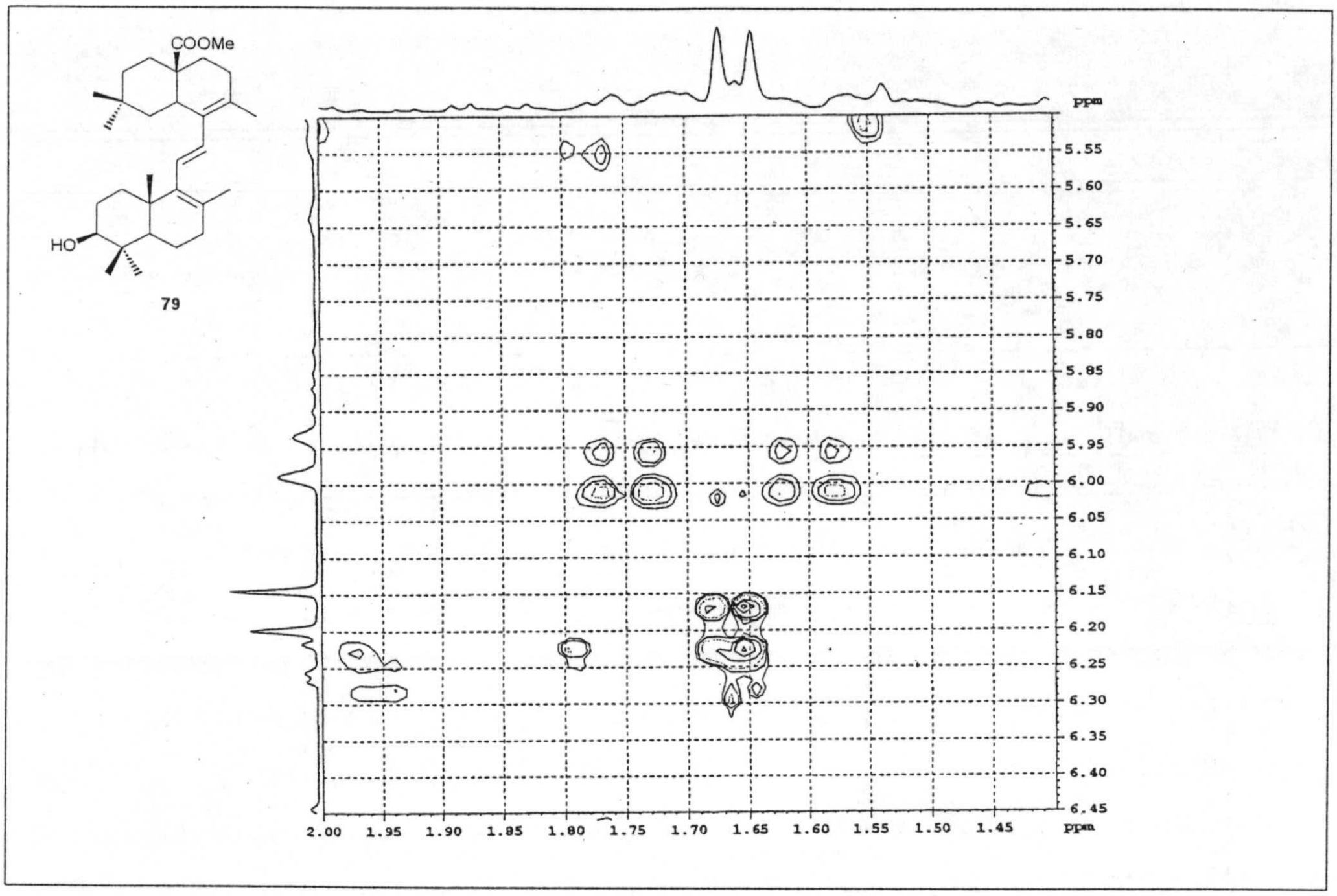
Espectro HMBC del producto **78**



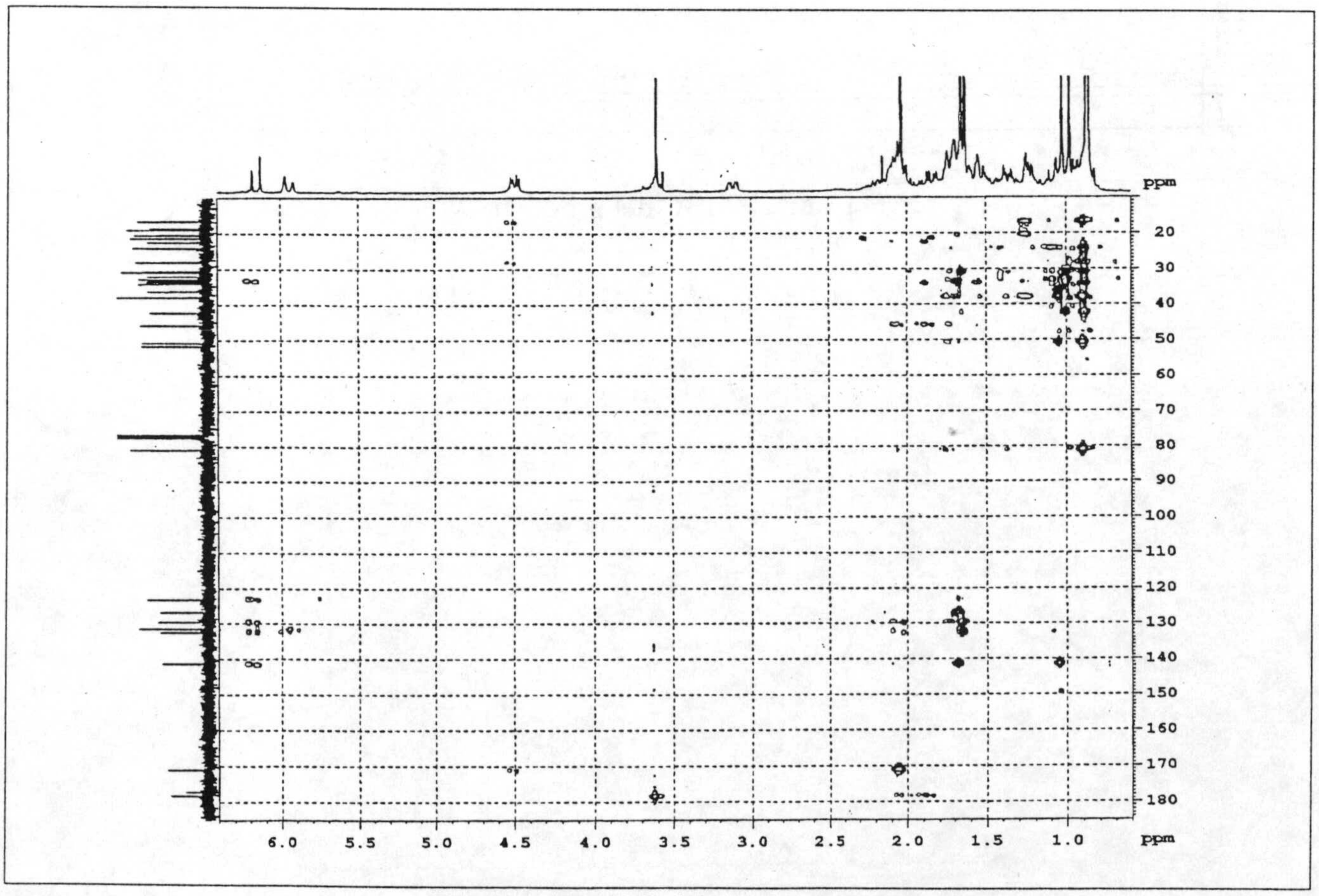
Espectro de ^{1}H RMN del producto **79**



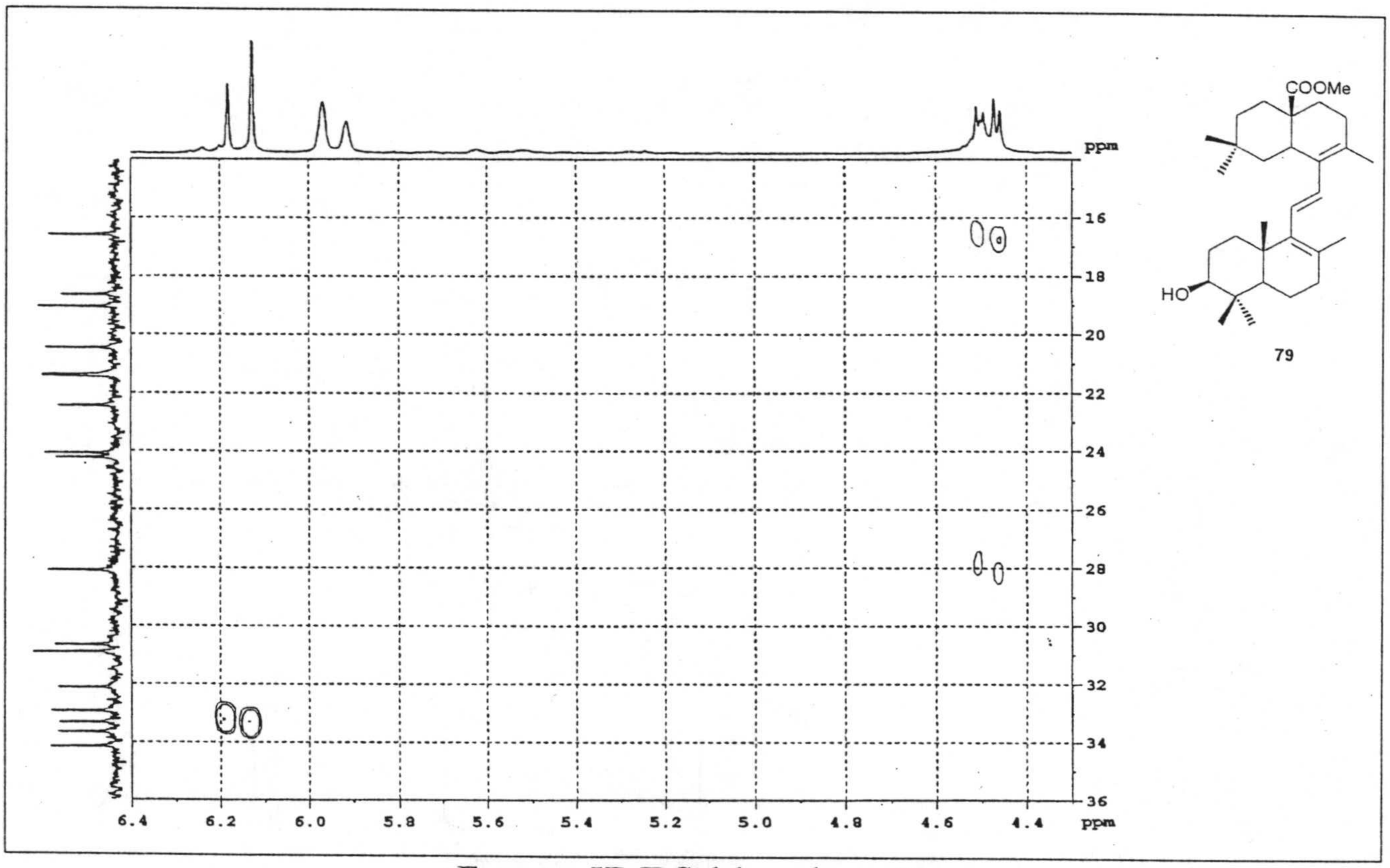
Espectro de ^{13}C RMN del producto **79**



NOESY del producto **79**

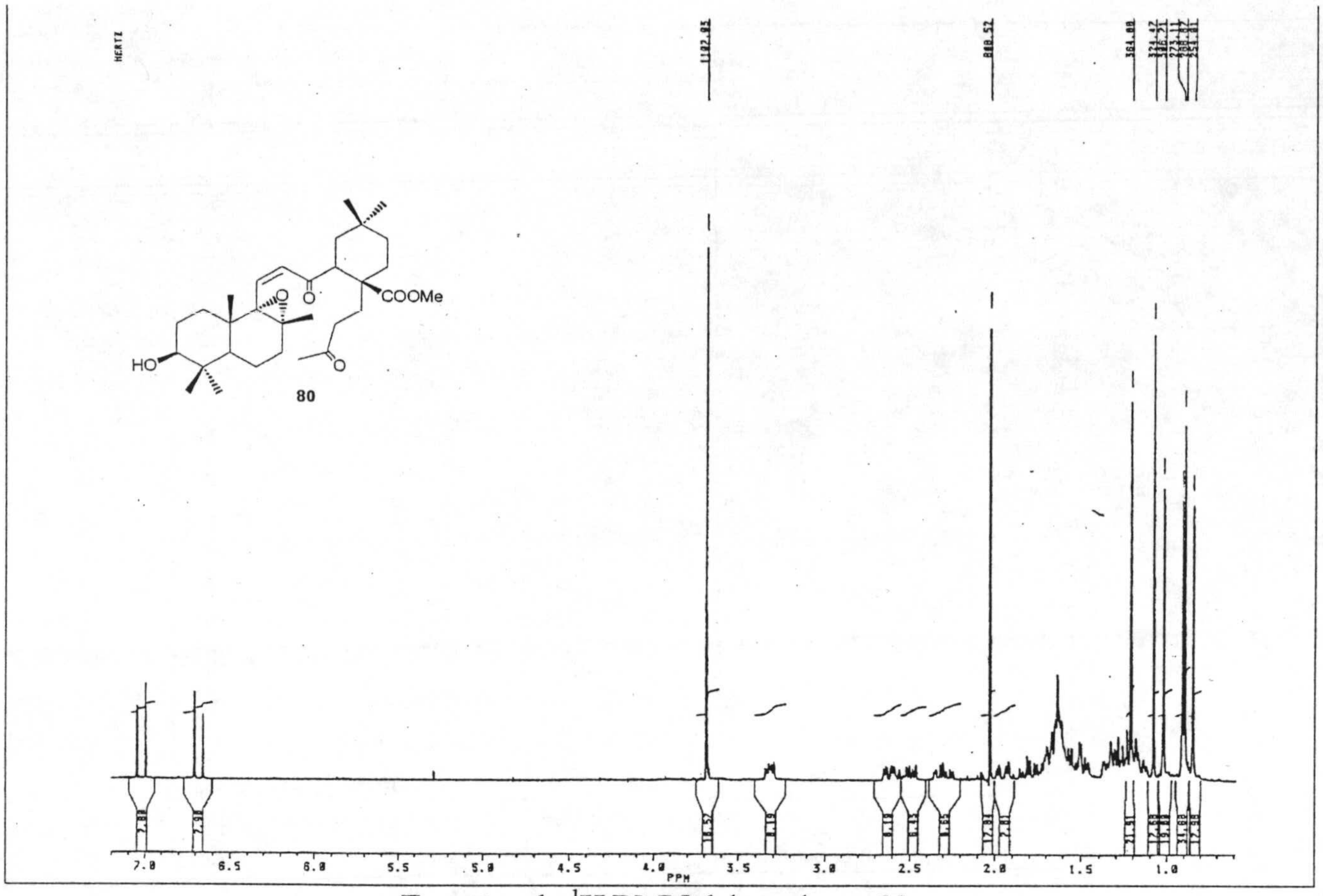


Espectro HMBC del producto **79**

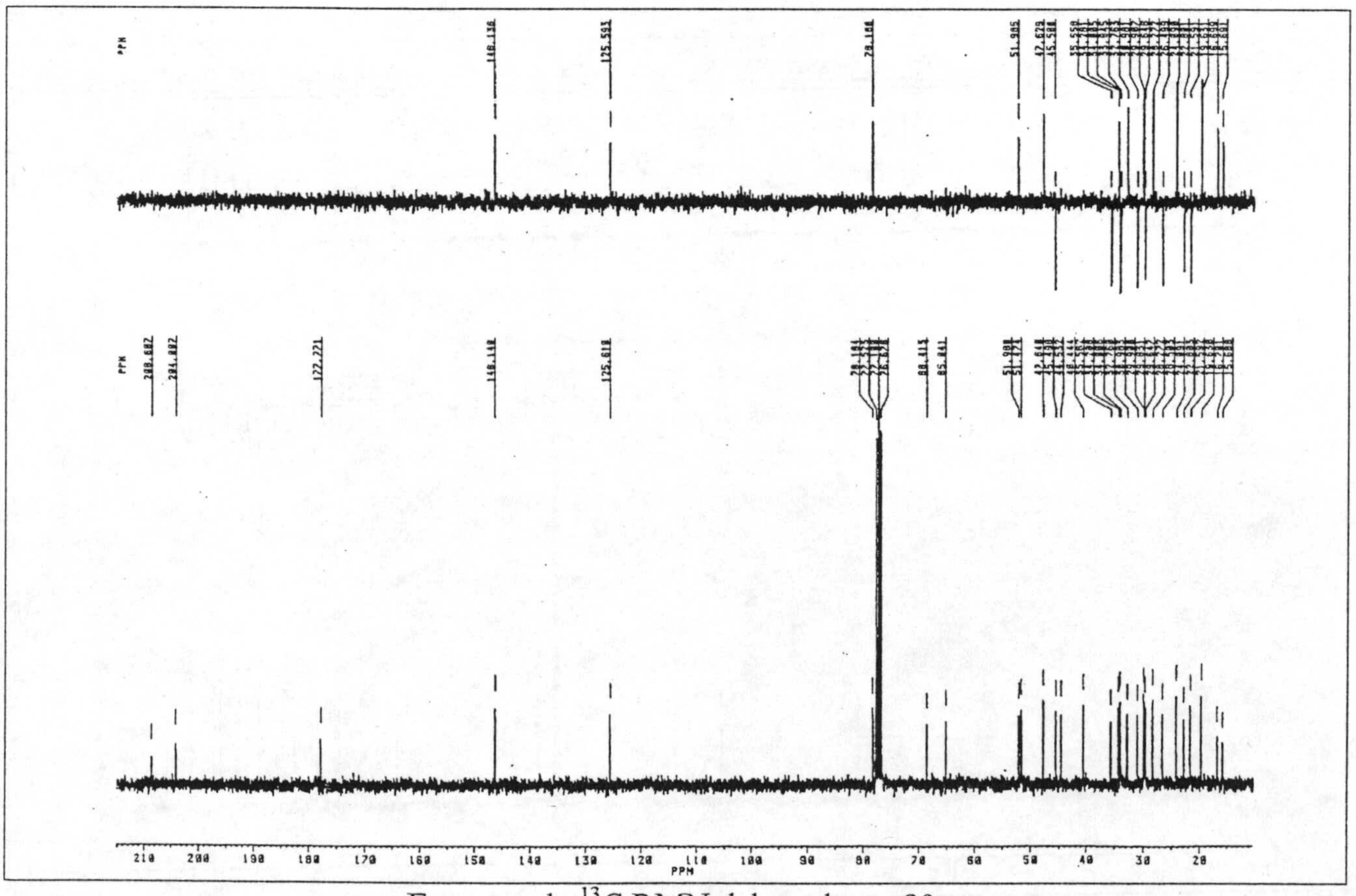


79

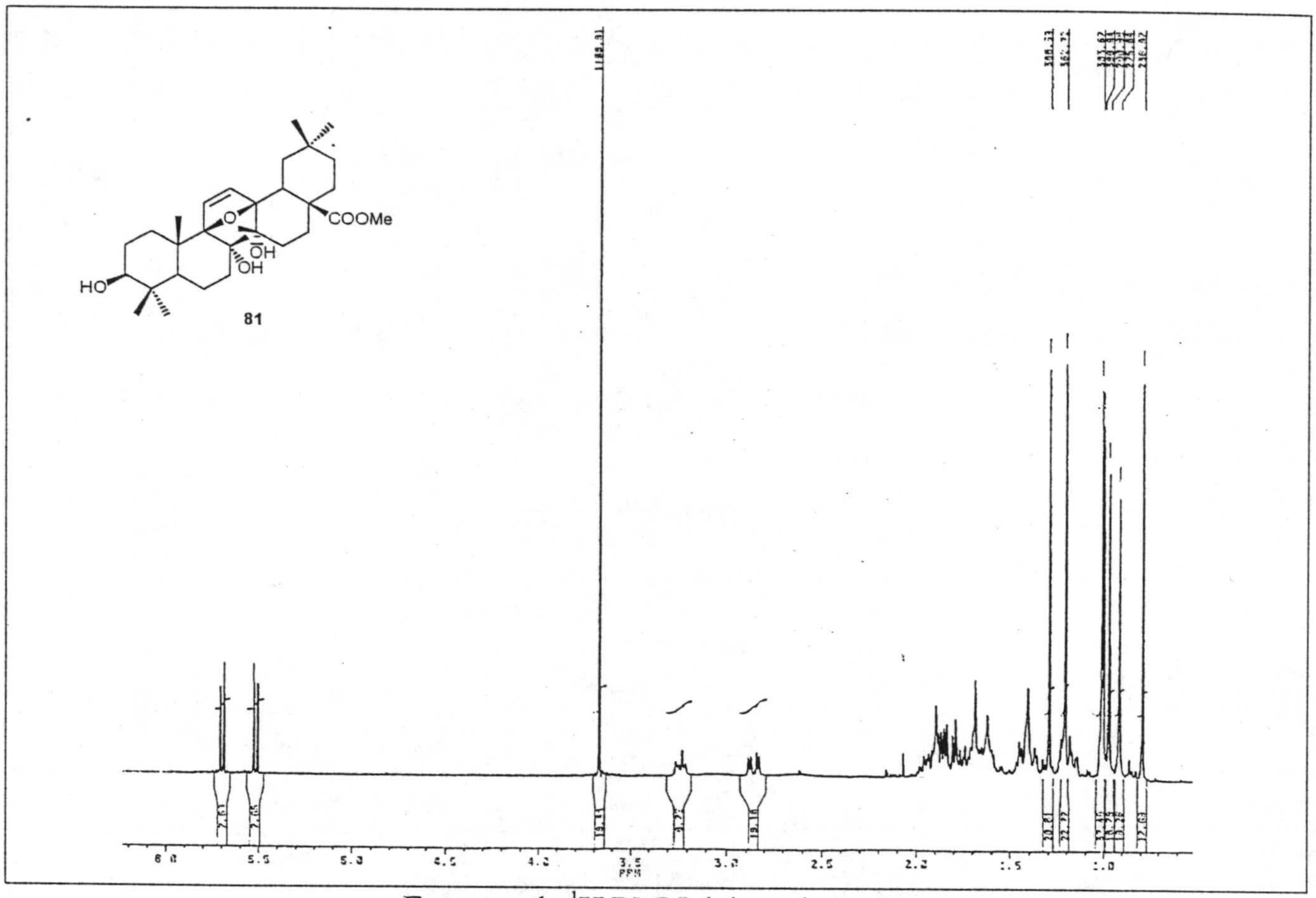
Espectro HMBC del producto **79**



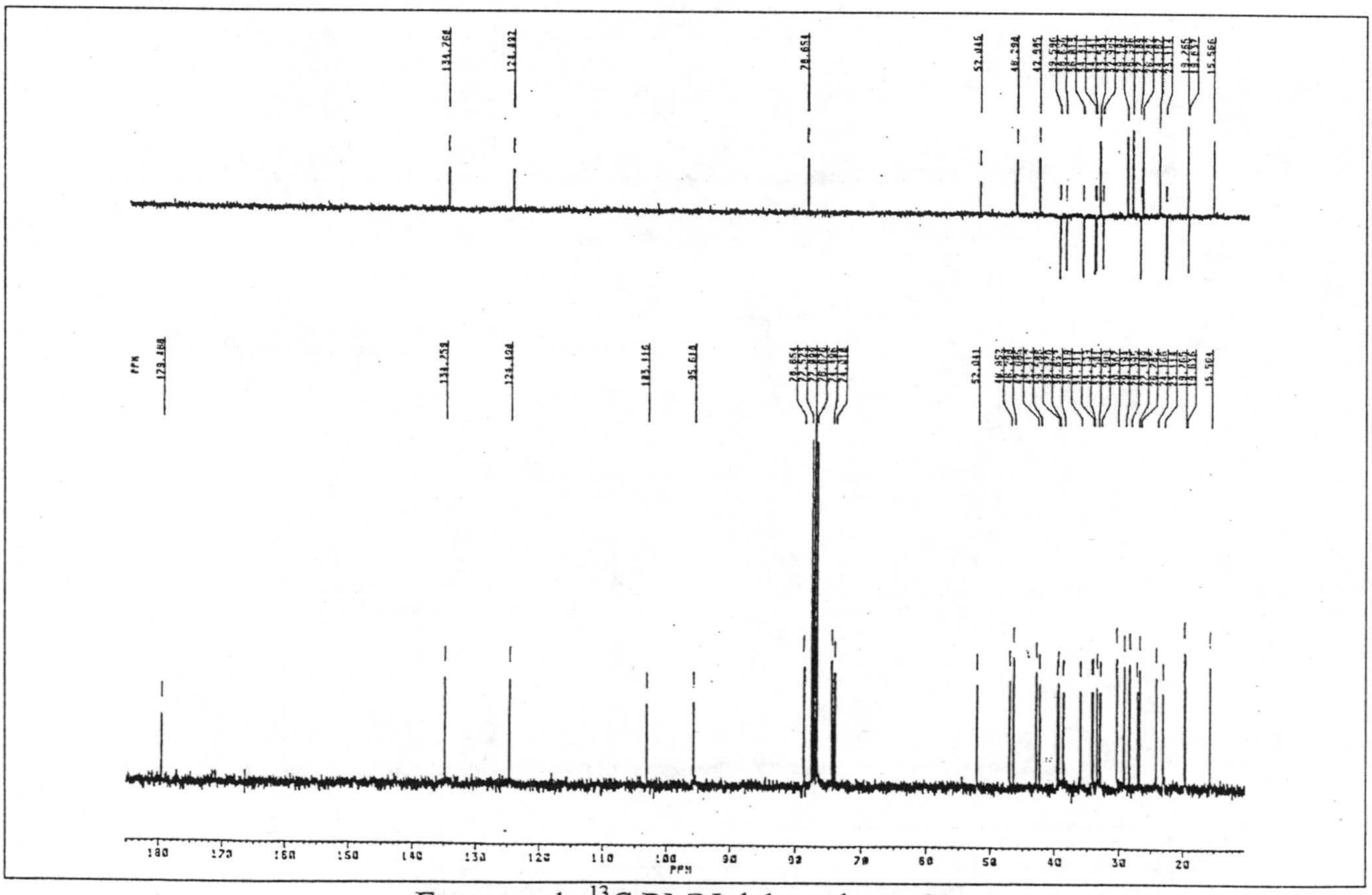
Espectro de ^{1}H RMN del producto **80**



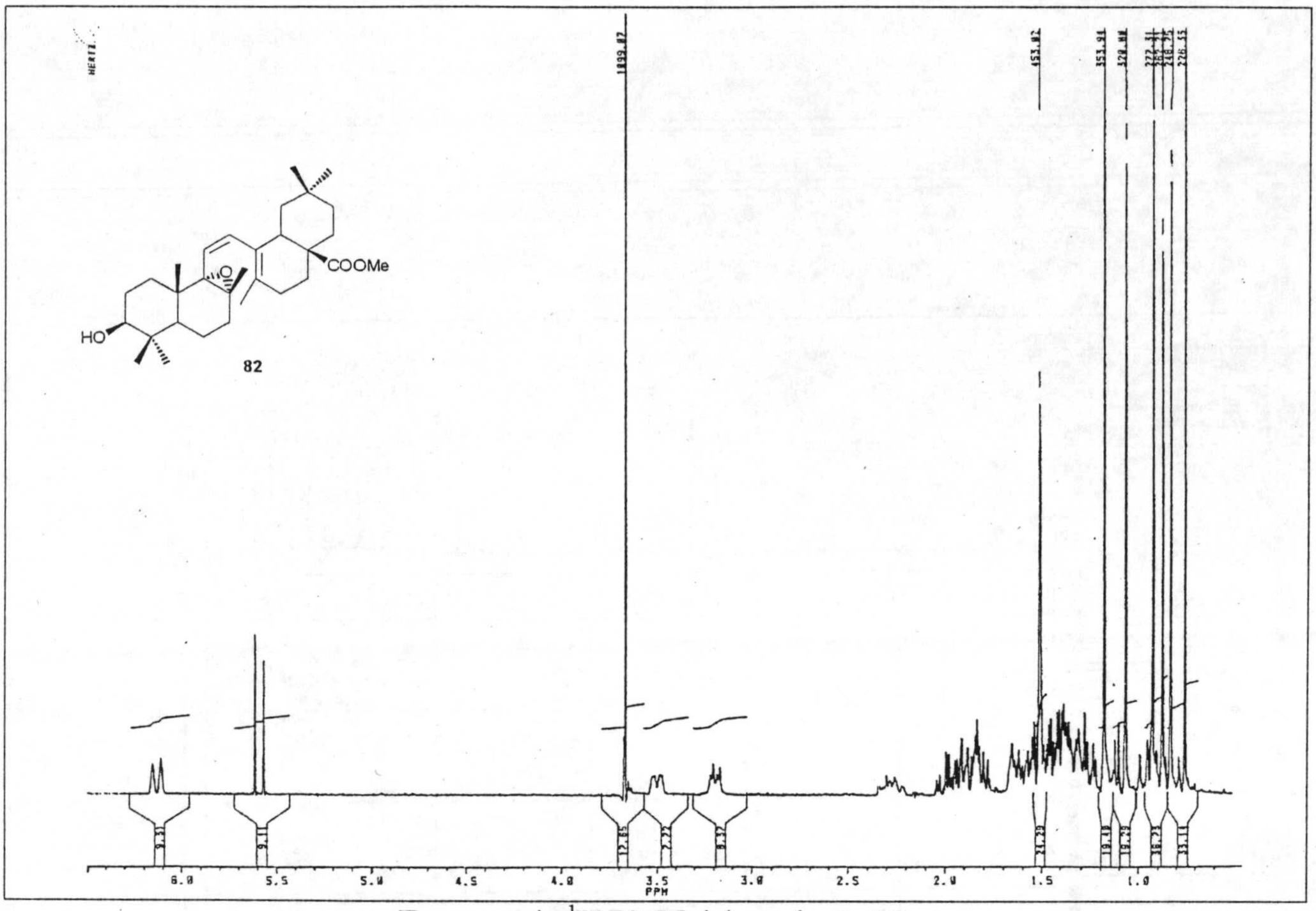
Espectro de ^{13}C RMN del producto **80**



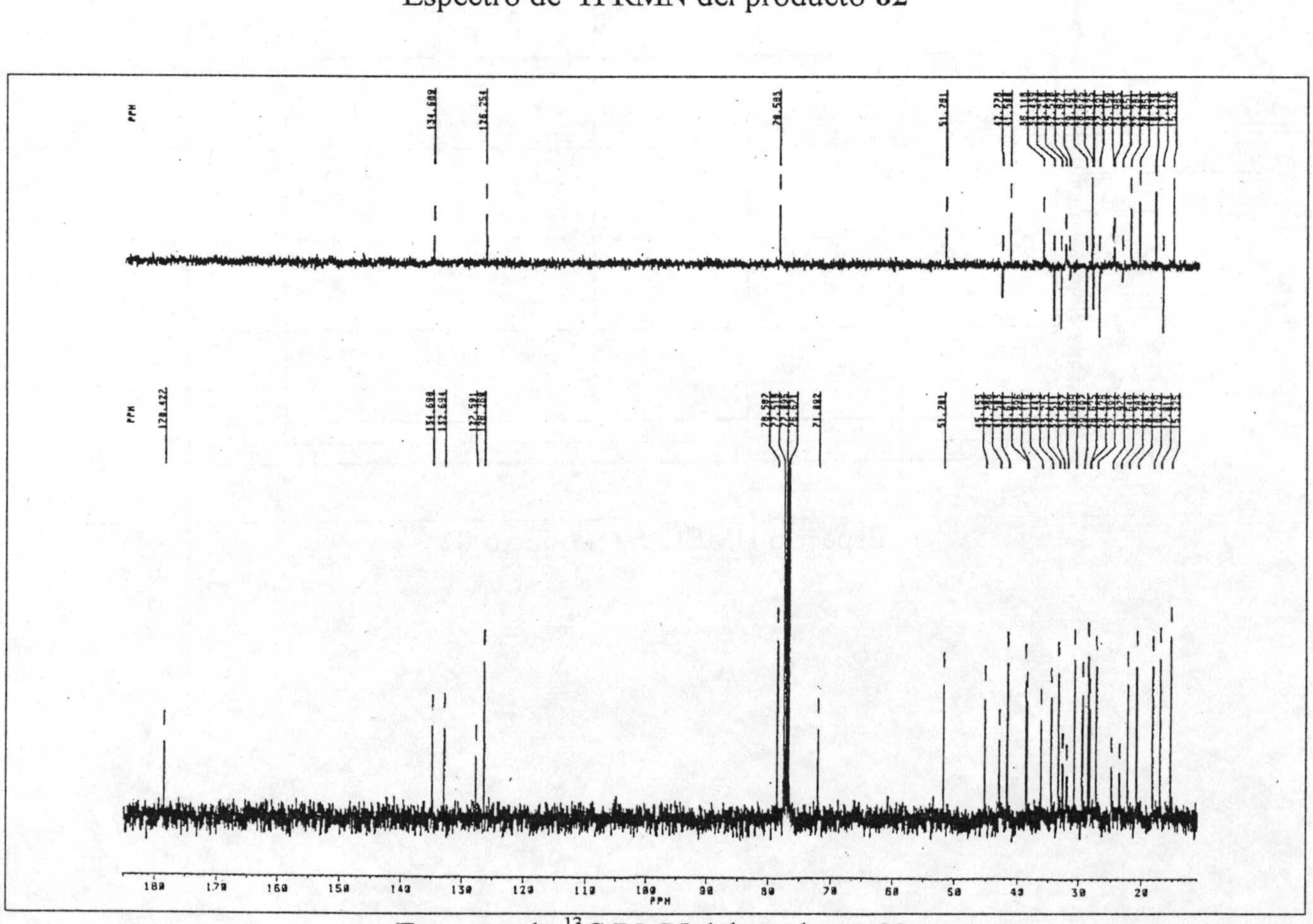
Espectro de ^{1}H RMN del producto **81**



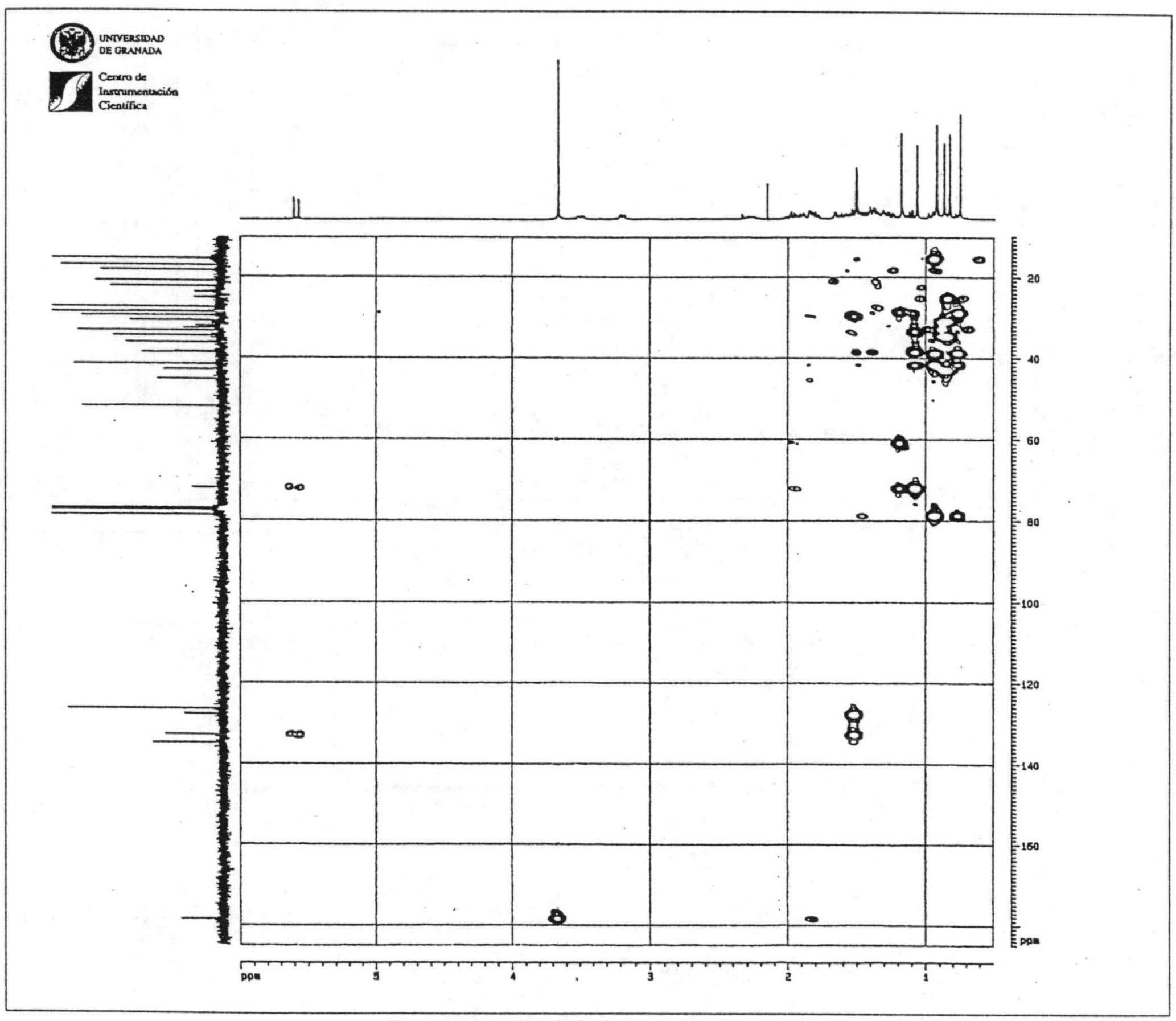
Espectro de ^{13}C RMN del producto **81**



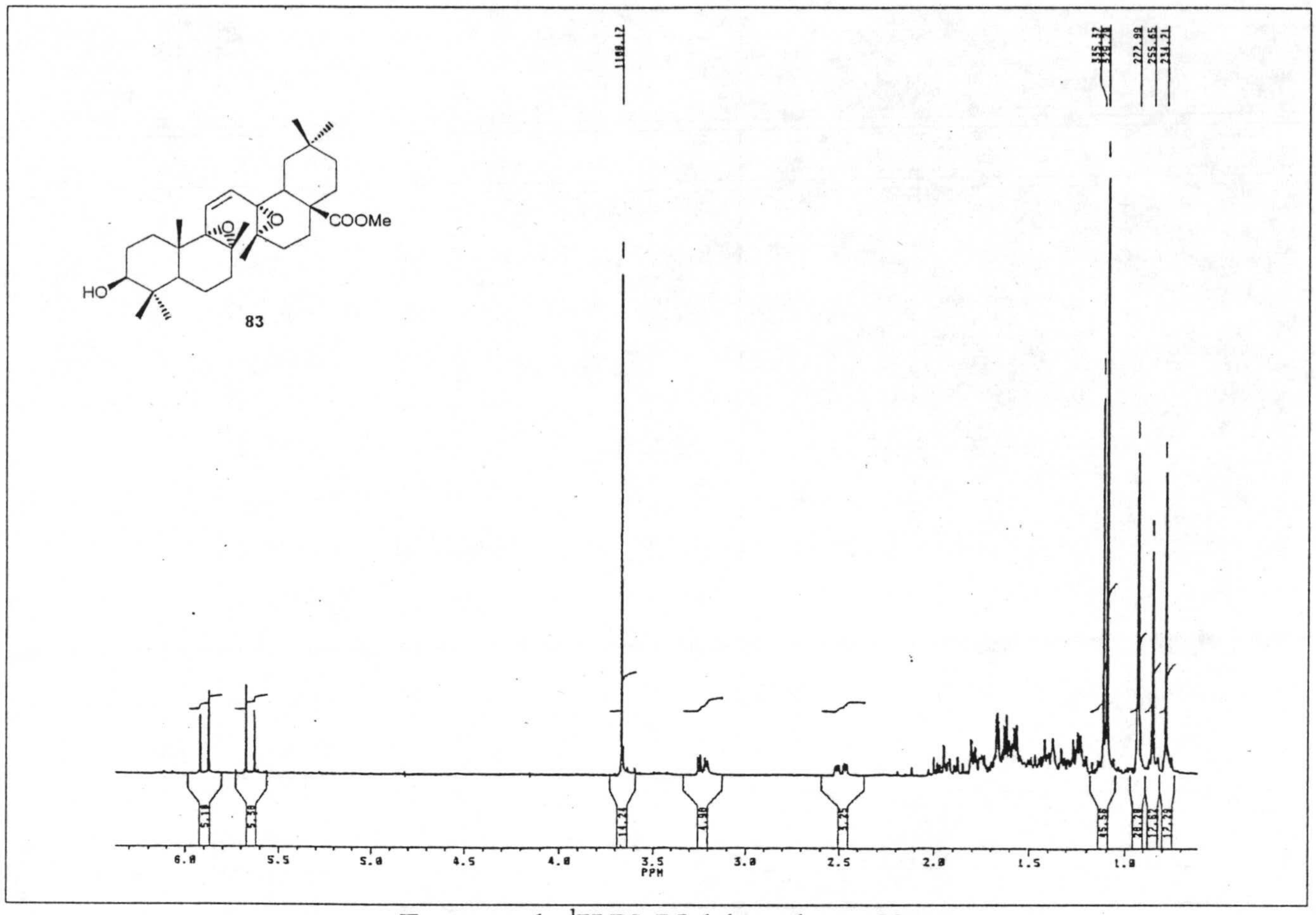
Espectro de ^{1}H RMN del producto **82**



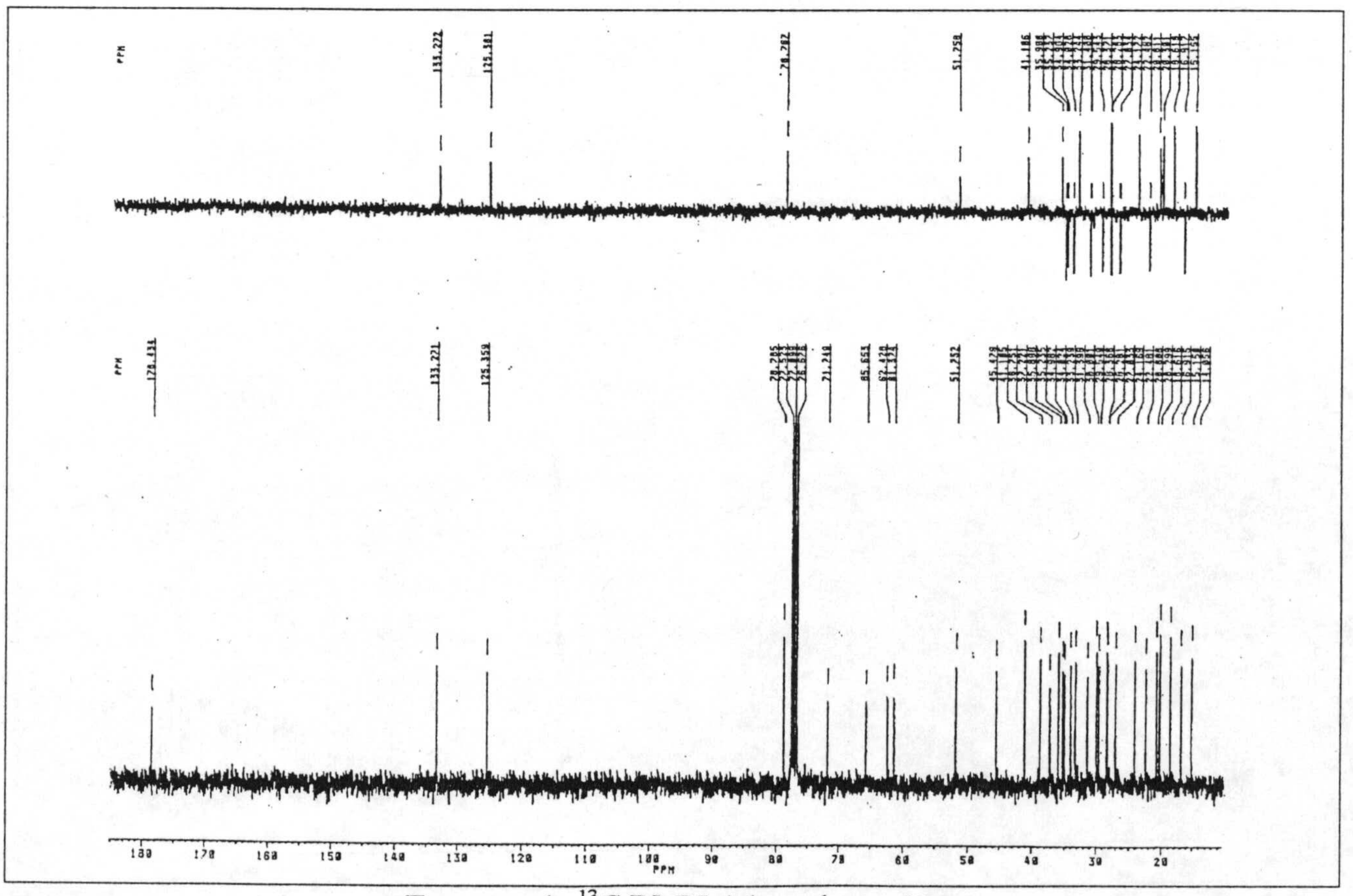
Espectro de ^{13}C RMN del producto **82**



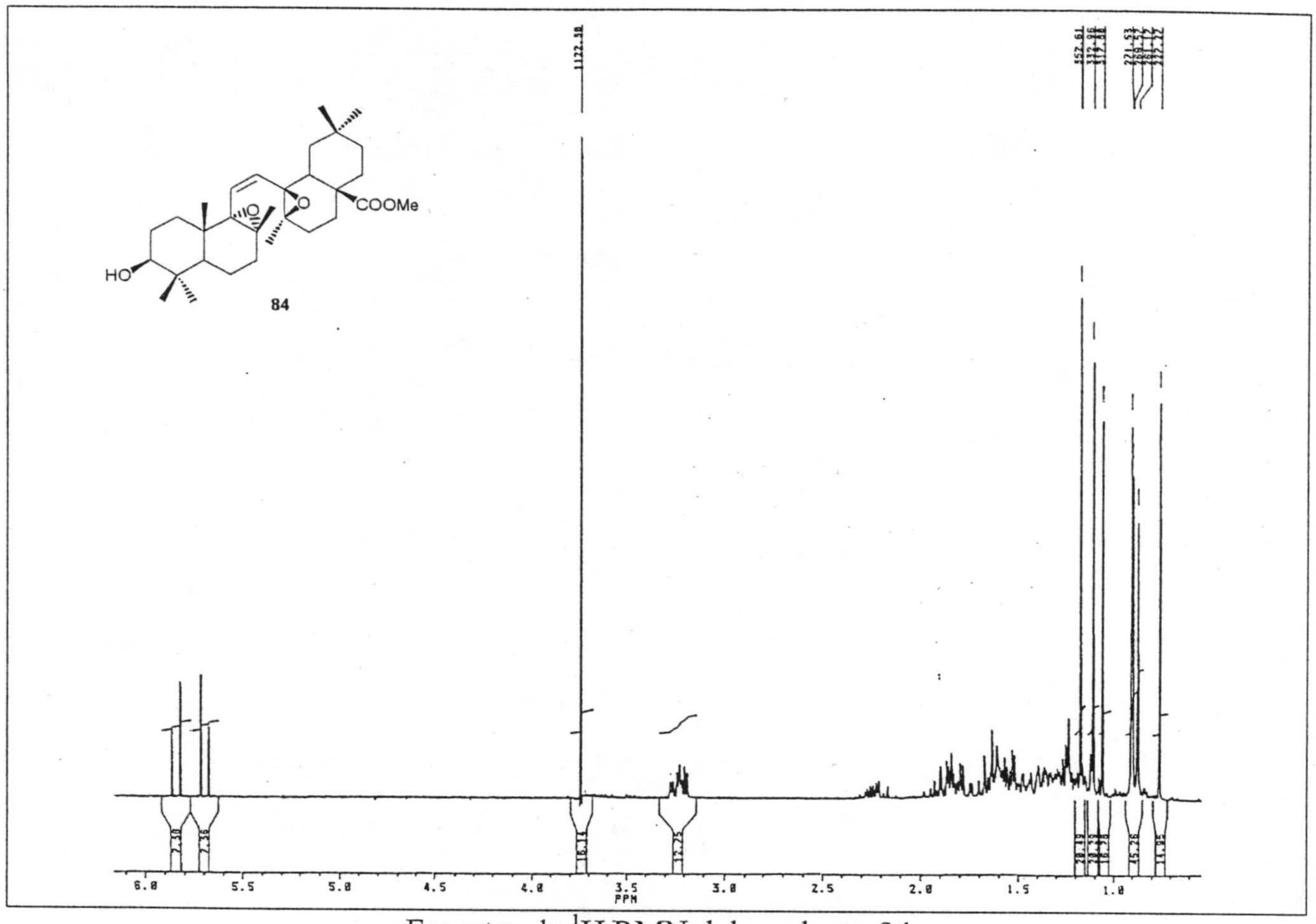
Espectro HMBC del producto **82**



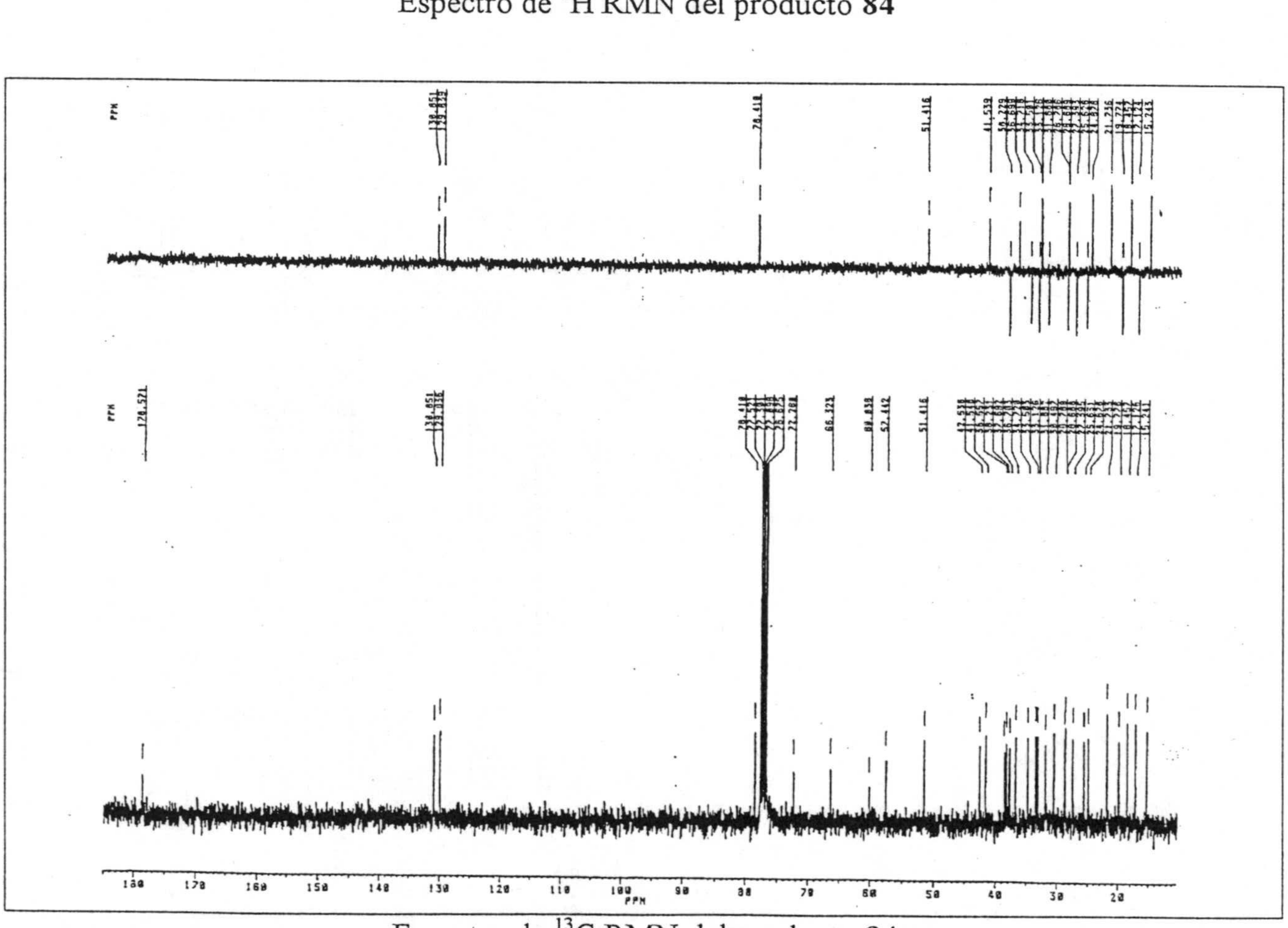
Espectro de ^{1}H RMN del producto **83**



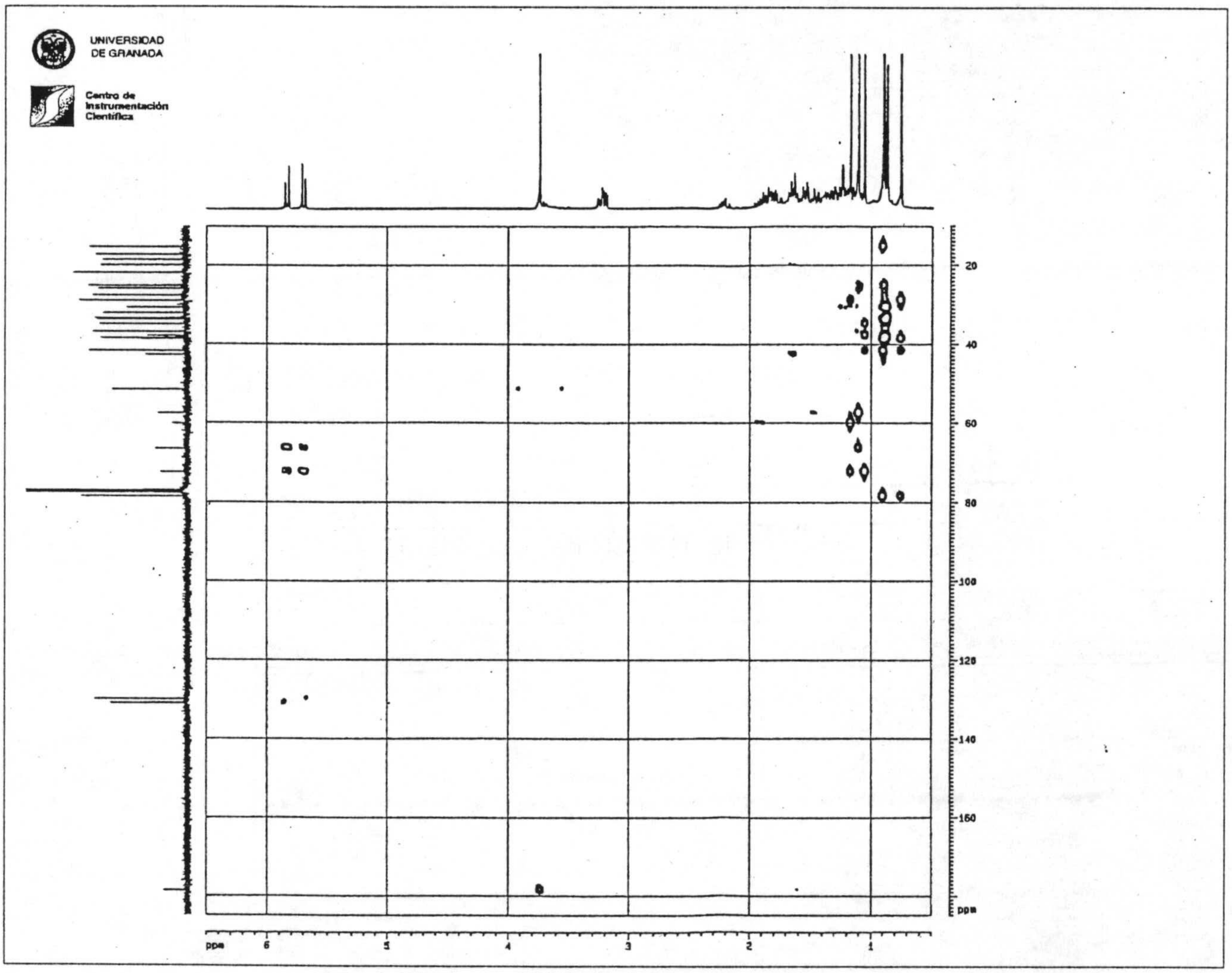
Espectro de ^{13}C RMN del producto **83**



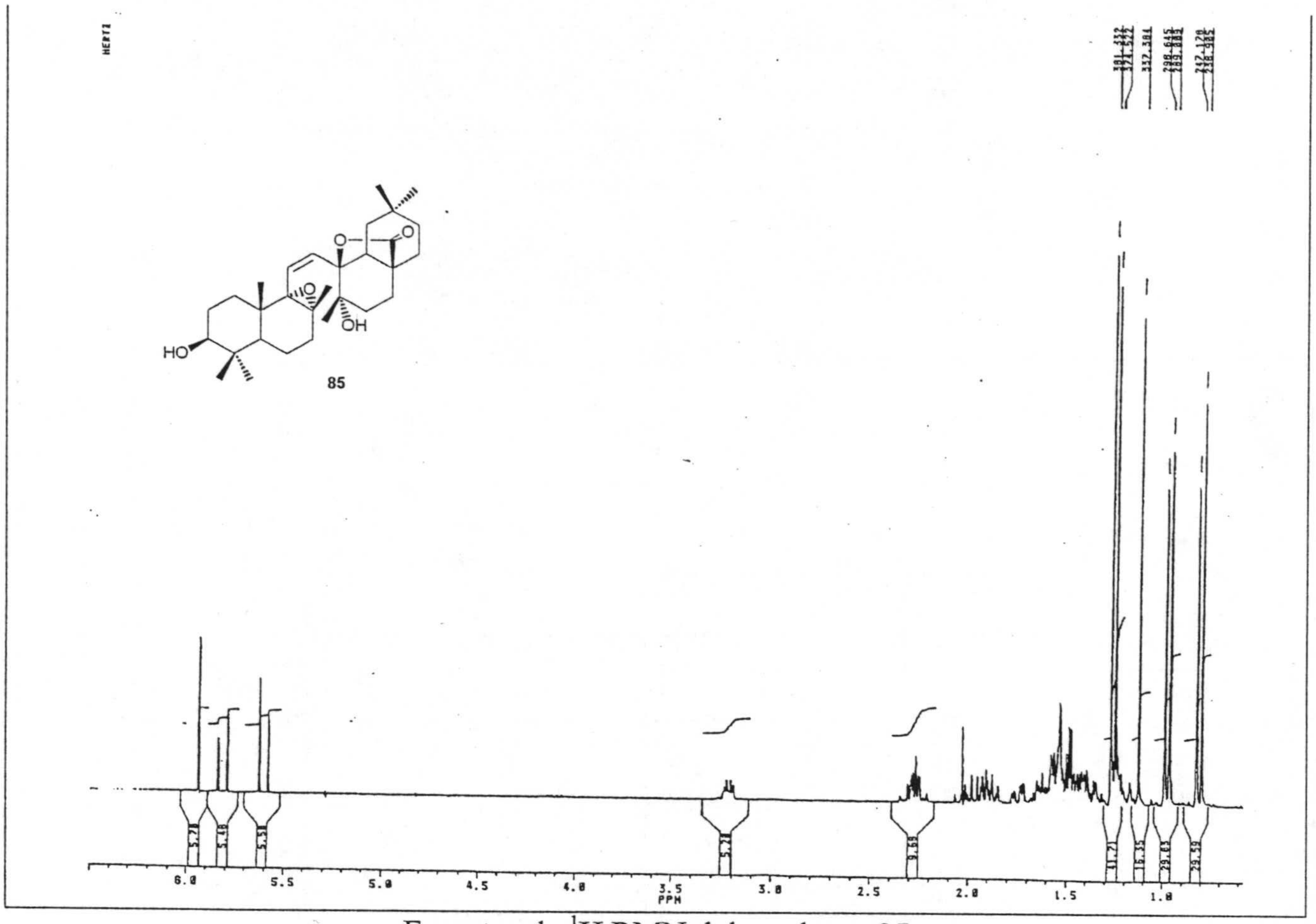
Espectro de ^{1}H RMN del producto **84**



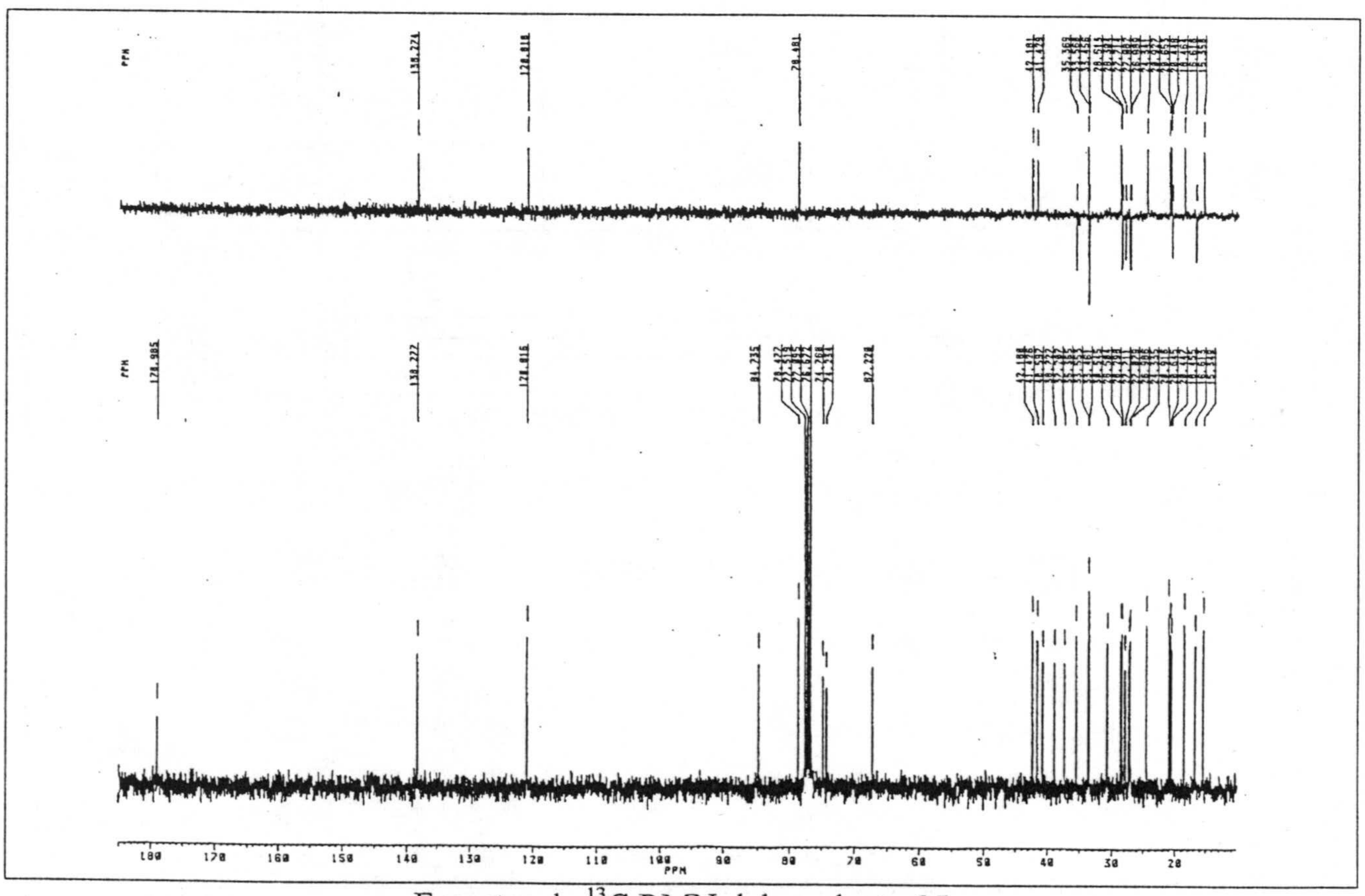
Espectro de ^{13}C RMN del producto **84**



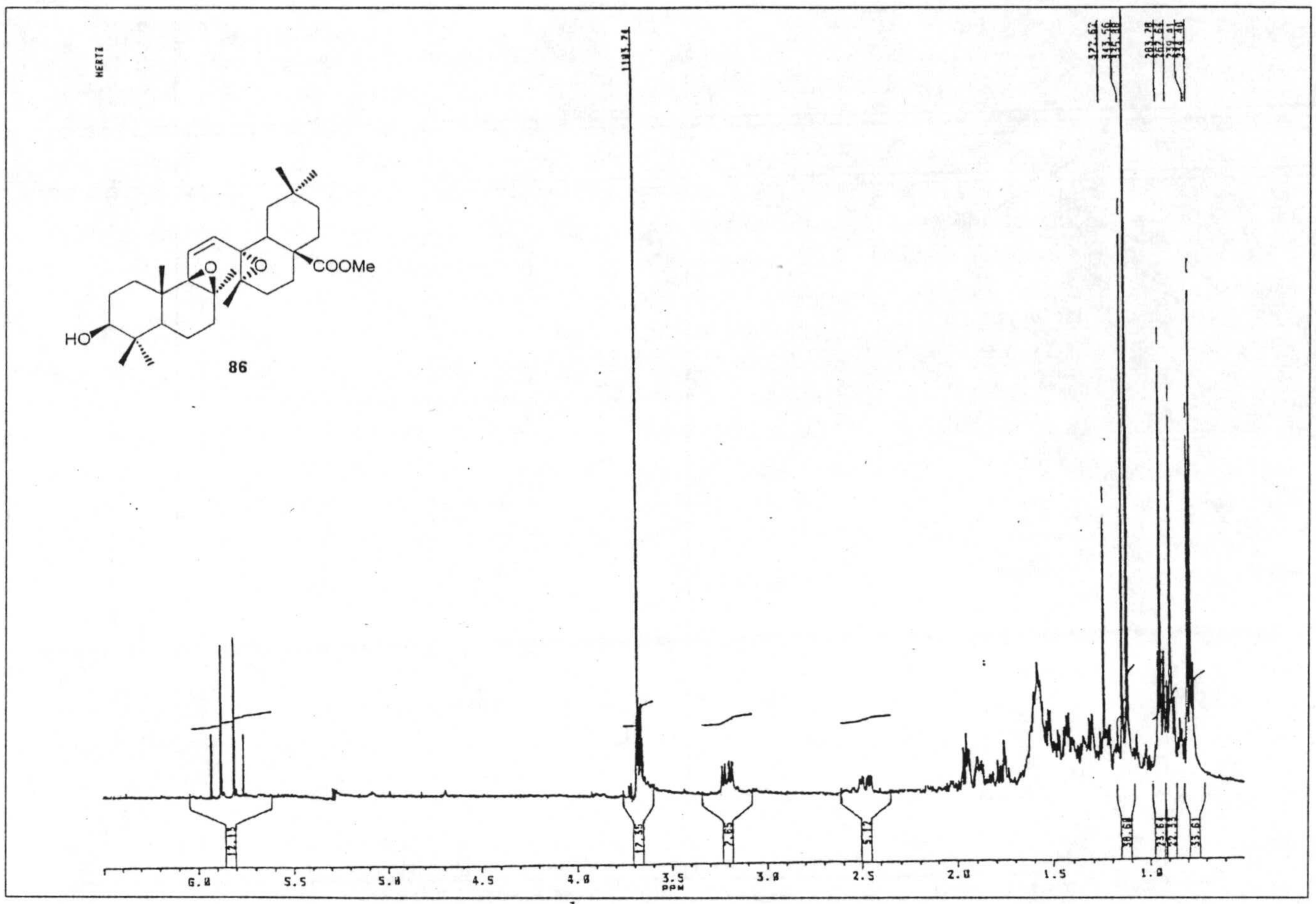
Espectro HMBC del producto **84**



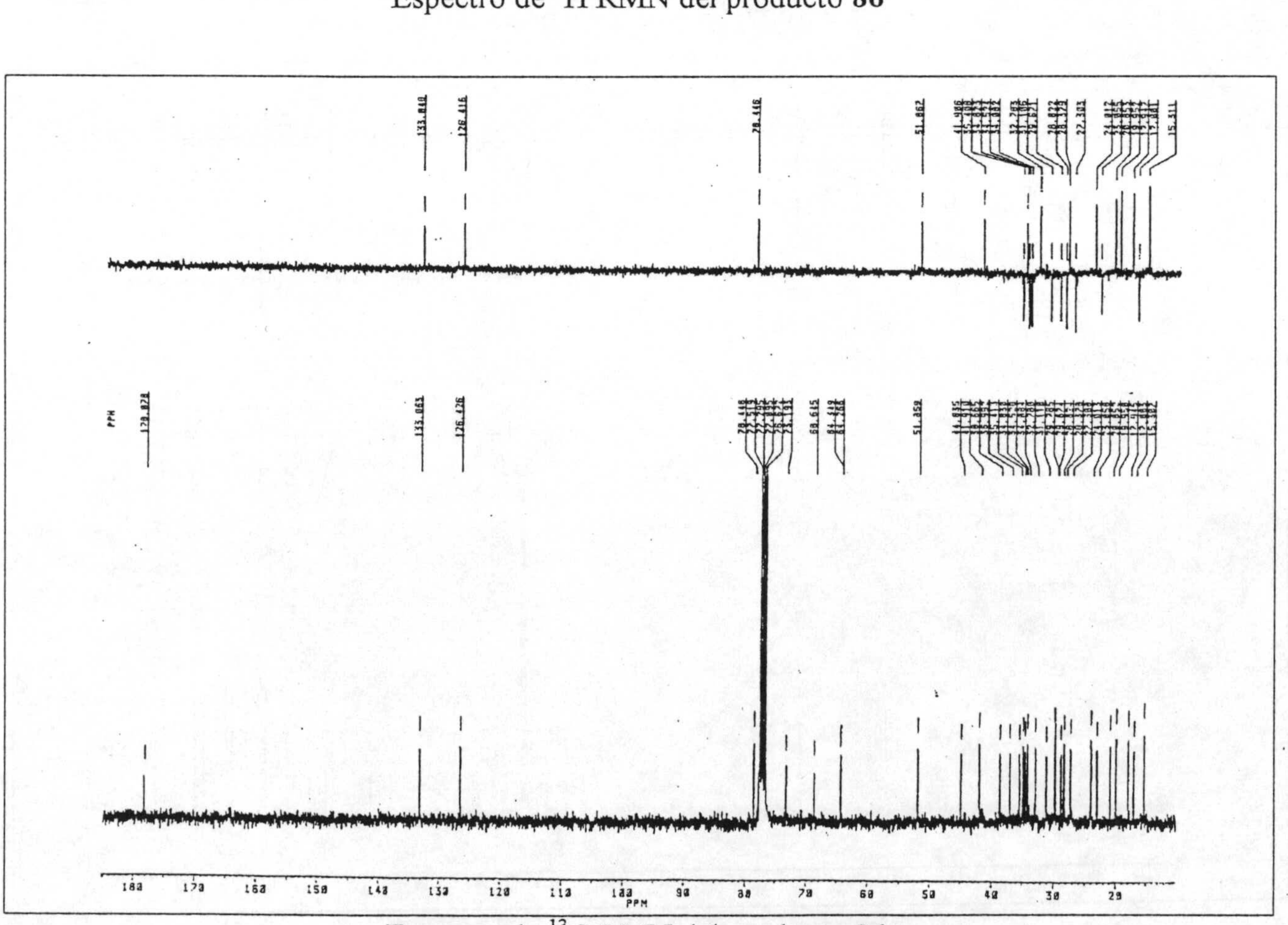
Espectro de ^{1}H RMN del producto **85**



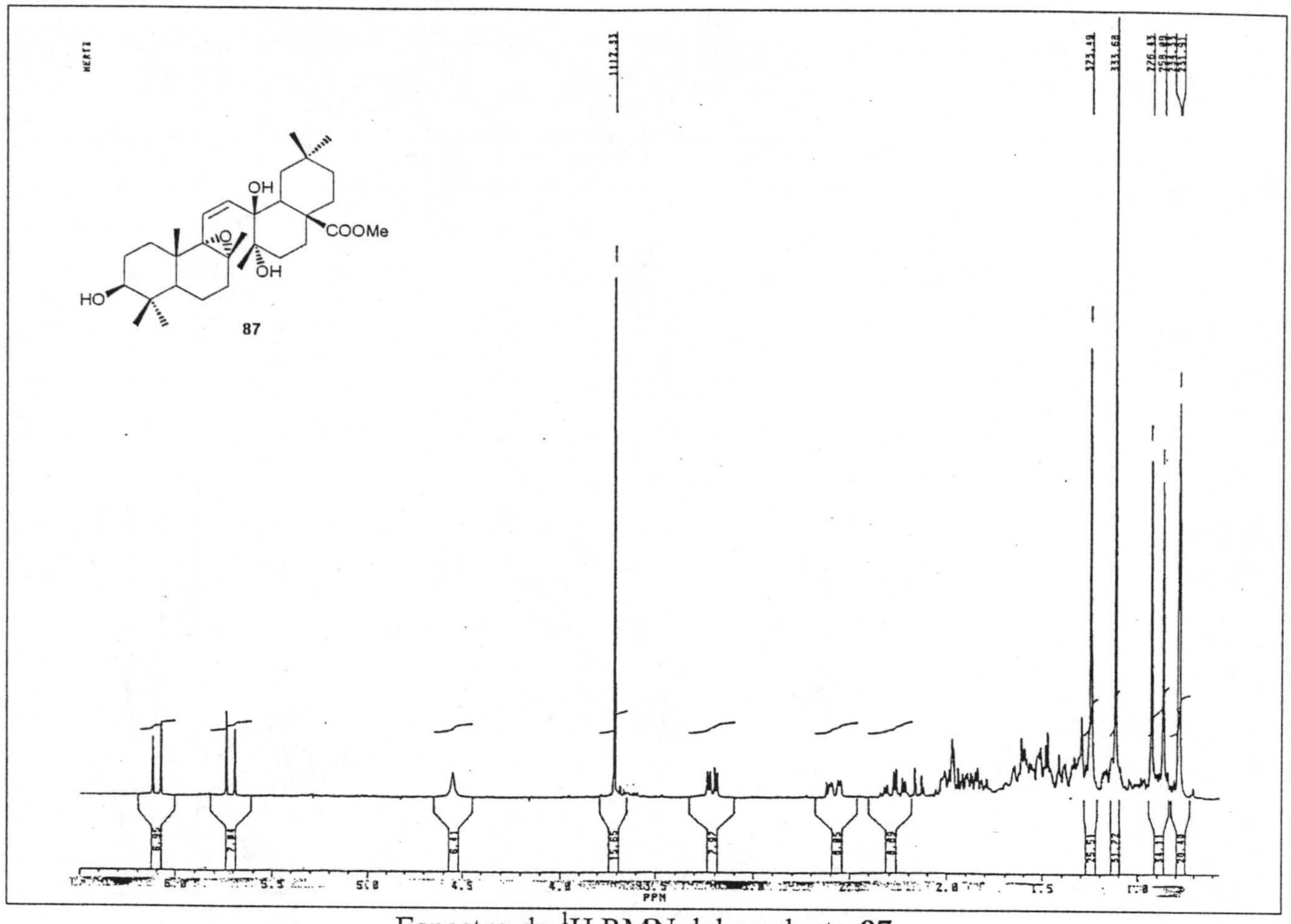
Espectro de ^{13}C RMN del producto **85**



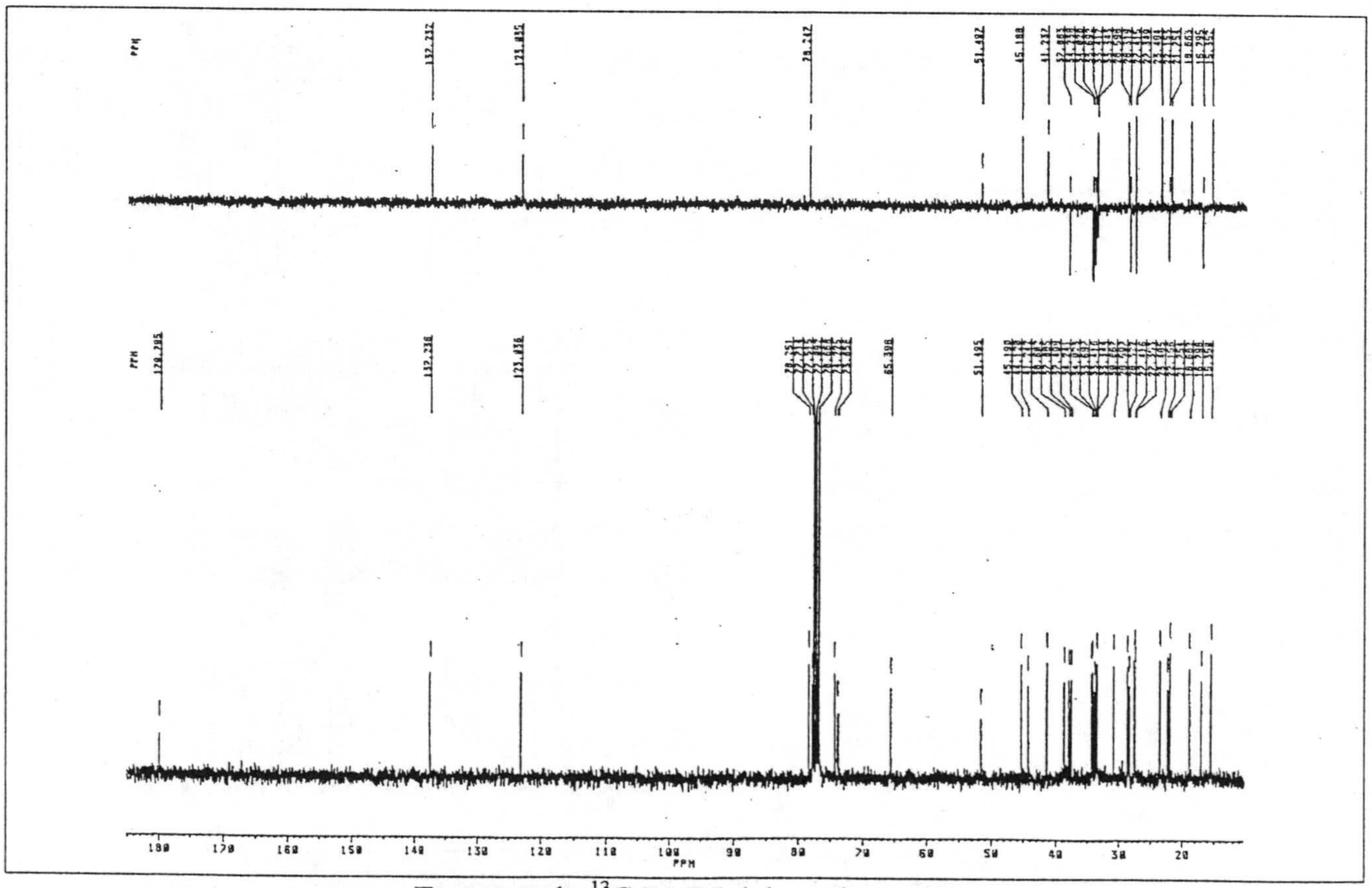
Espectro de ^{1}H RMN del producto **86**



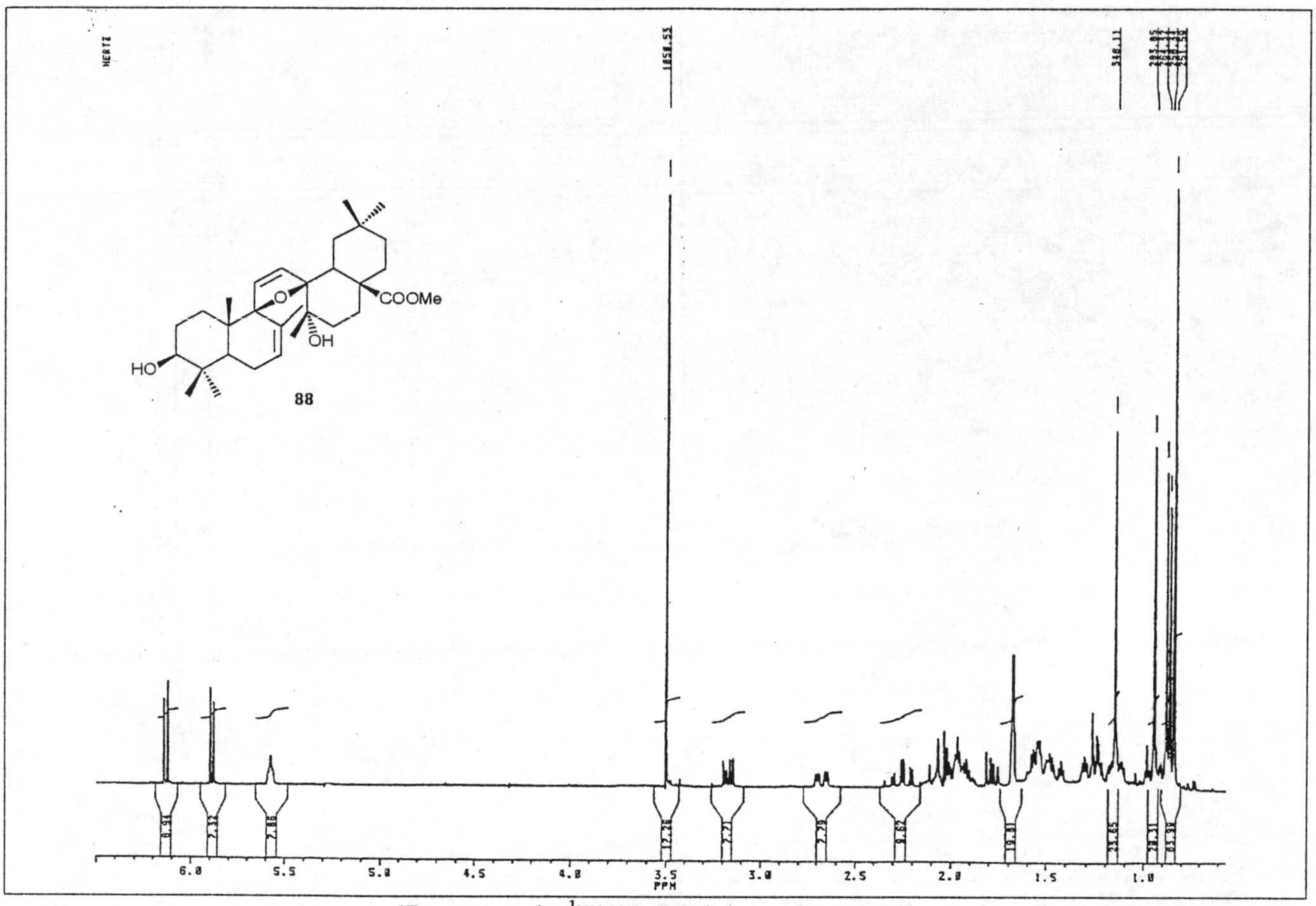
Espectro de ^{13}C RMN del producto **86**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **87**

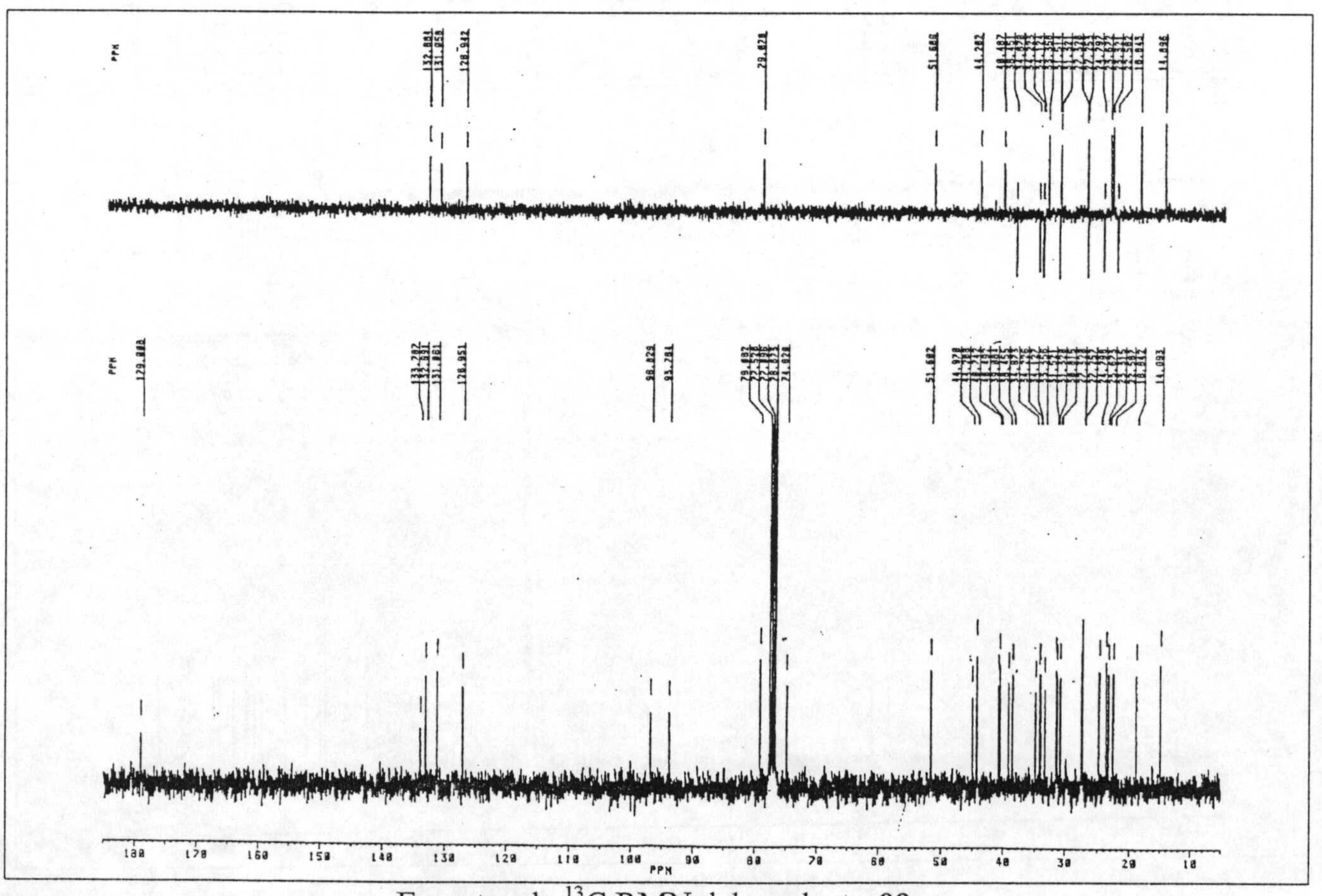


Espectro de ^{13}C RMN del producto **87**

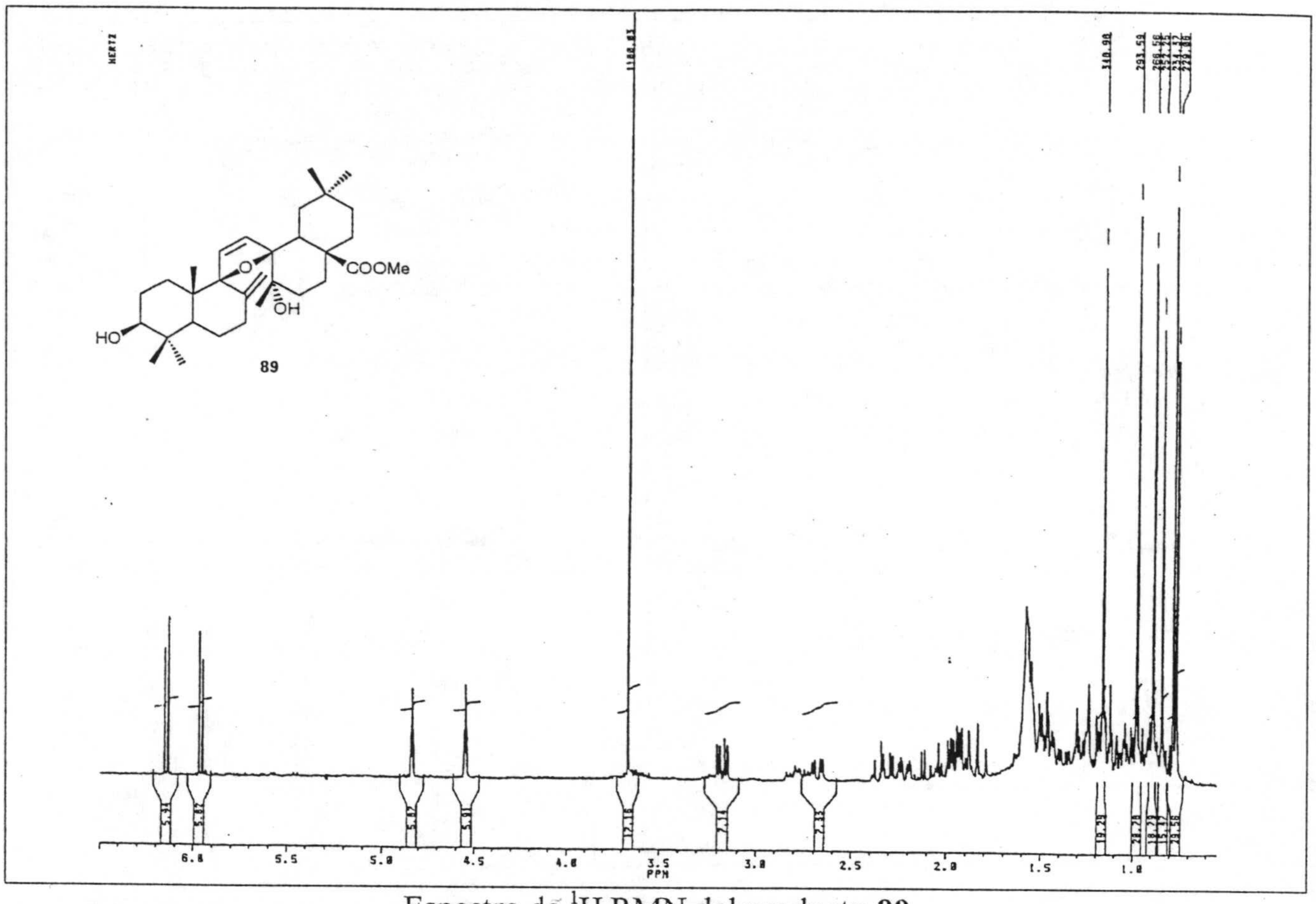


88

Espectro de ^{1}H RMN del producto **88**

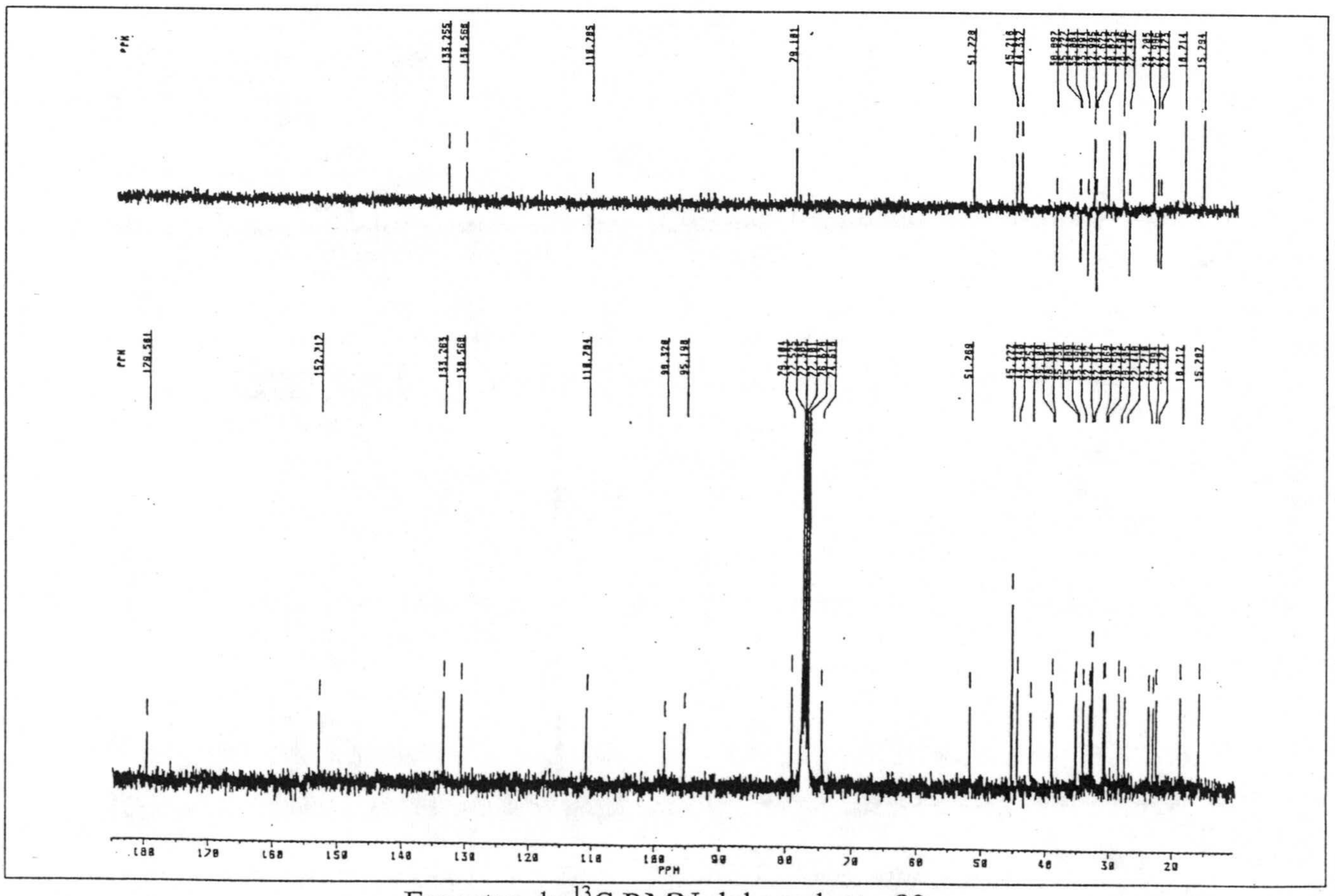


Espectro de ^{13}C RMN del producto **88**

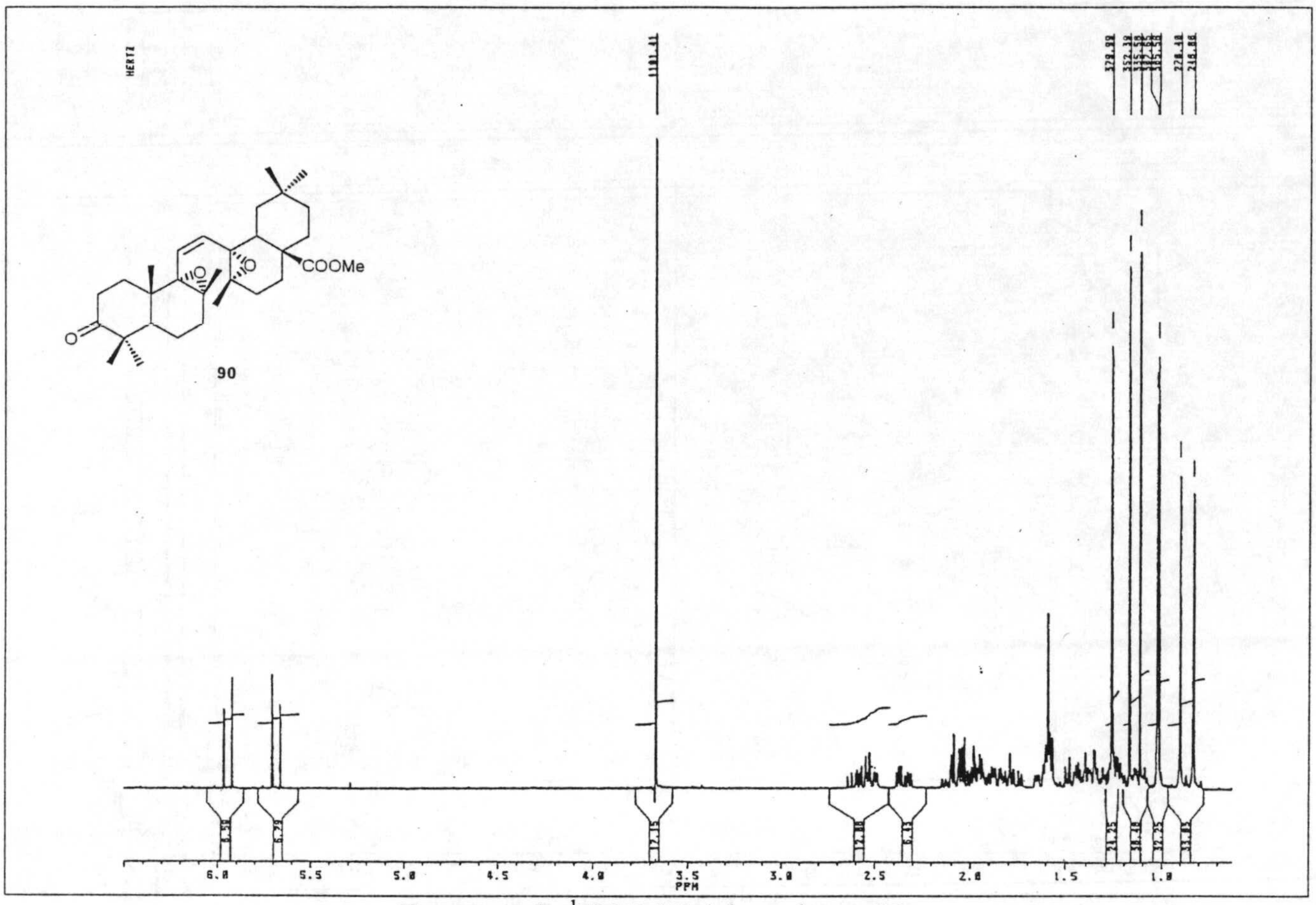


89

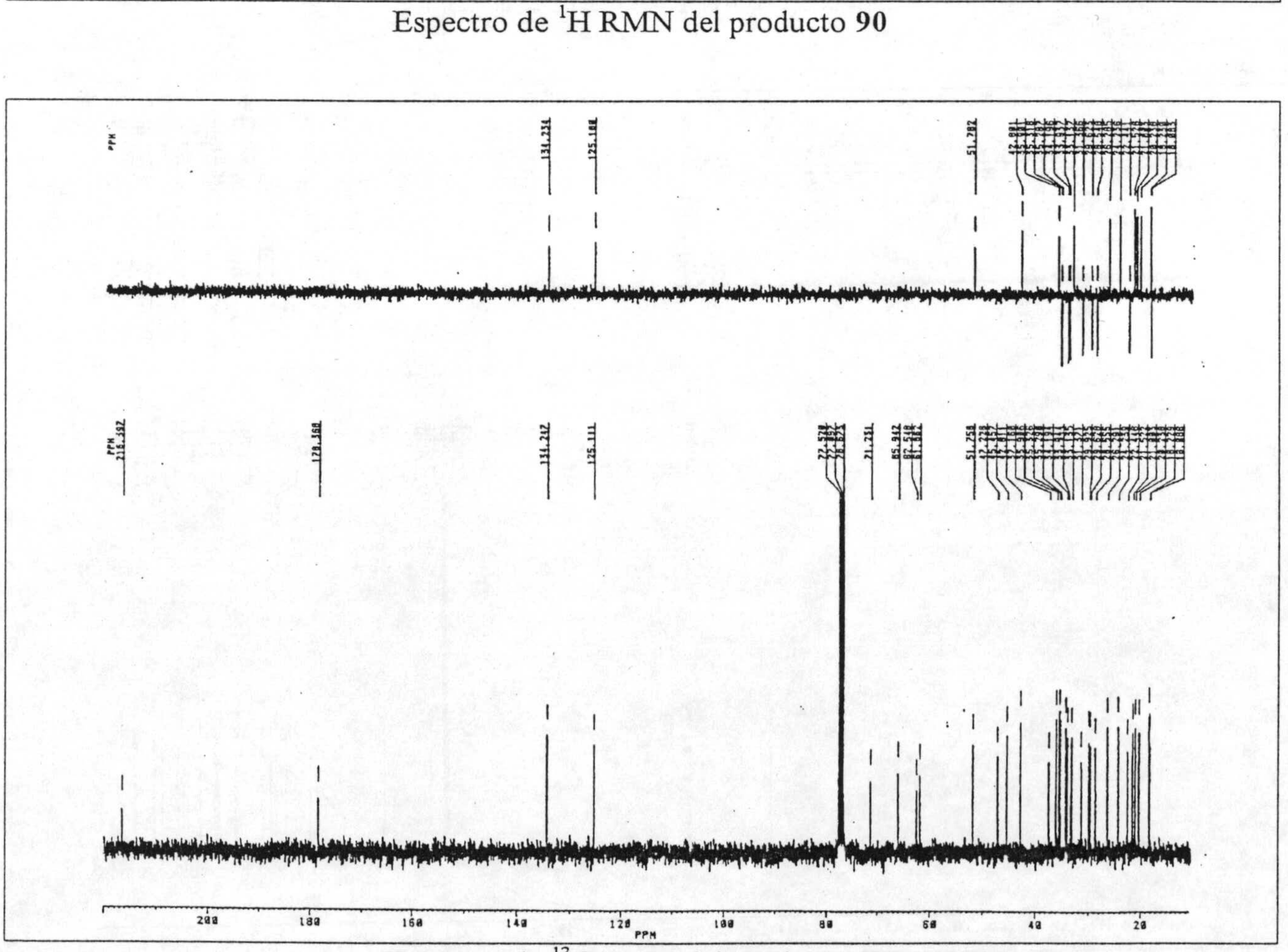
Espectro de ^{1}H RMN del producto **89**



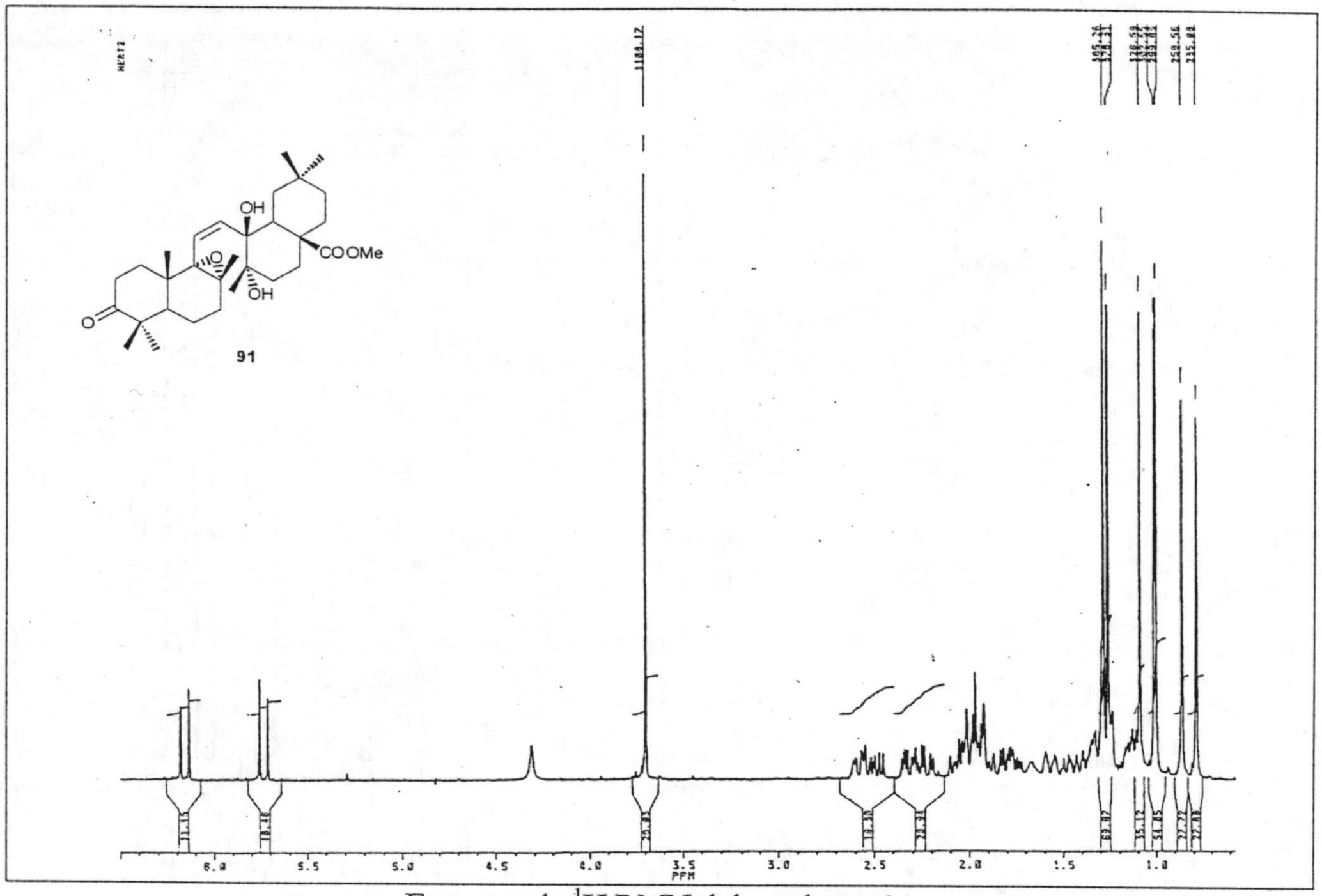
Espectro de ^{13}C RMN del producto **89**



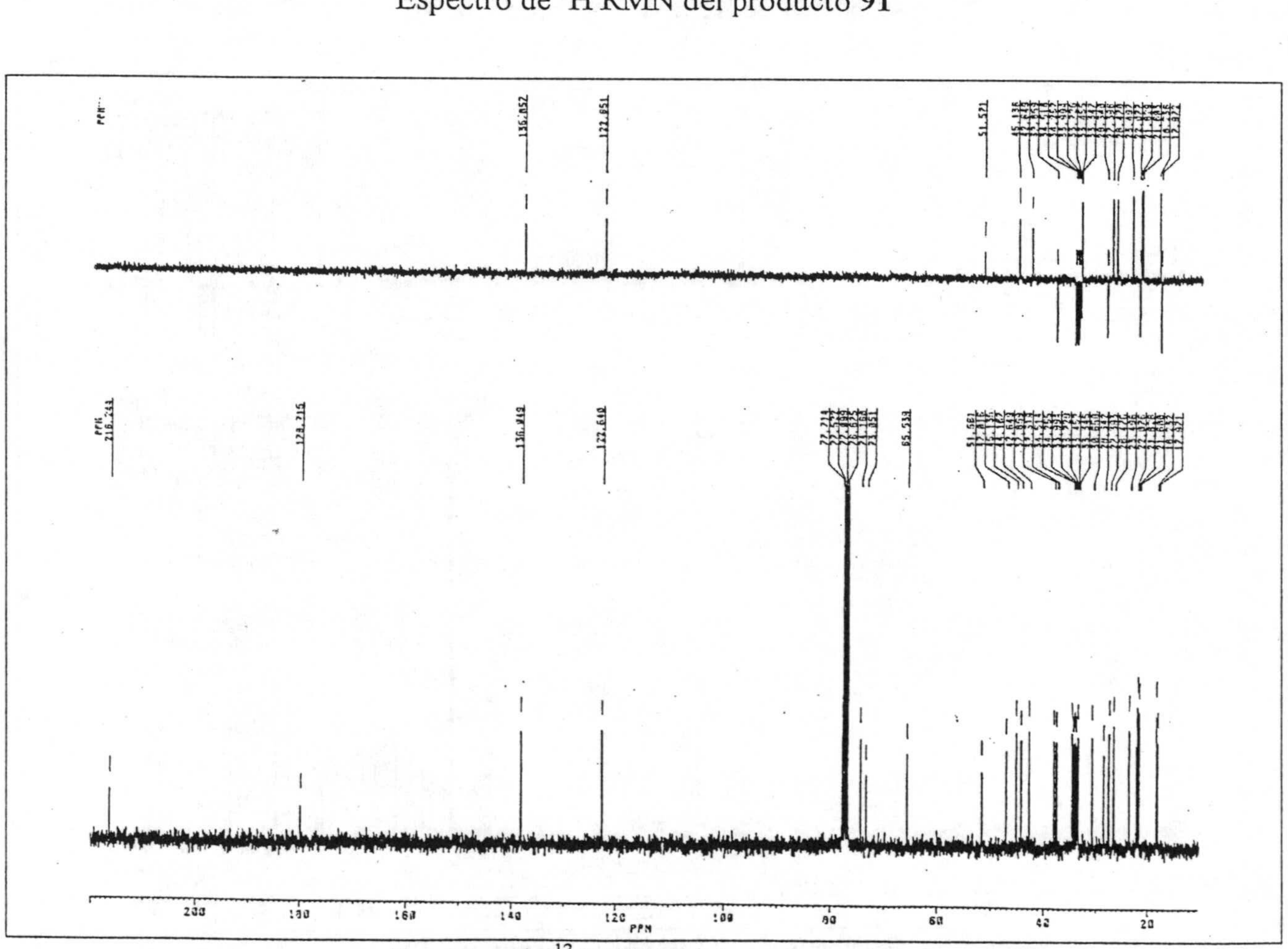
Espectro de ^{1}H RMN del producto **90**



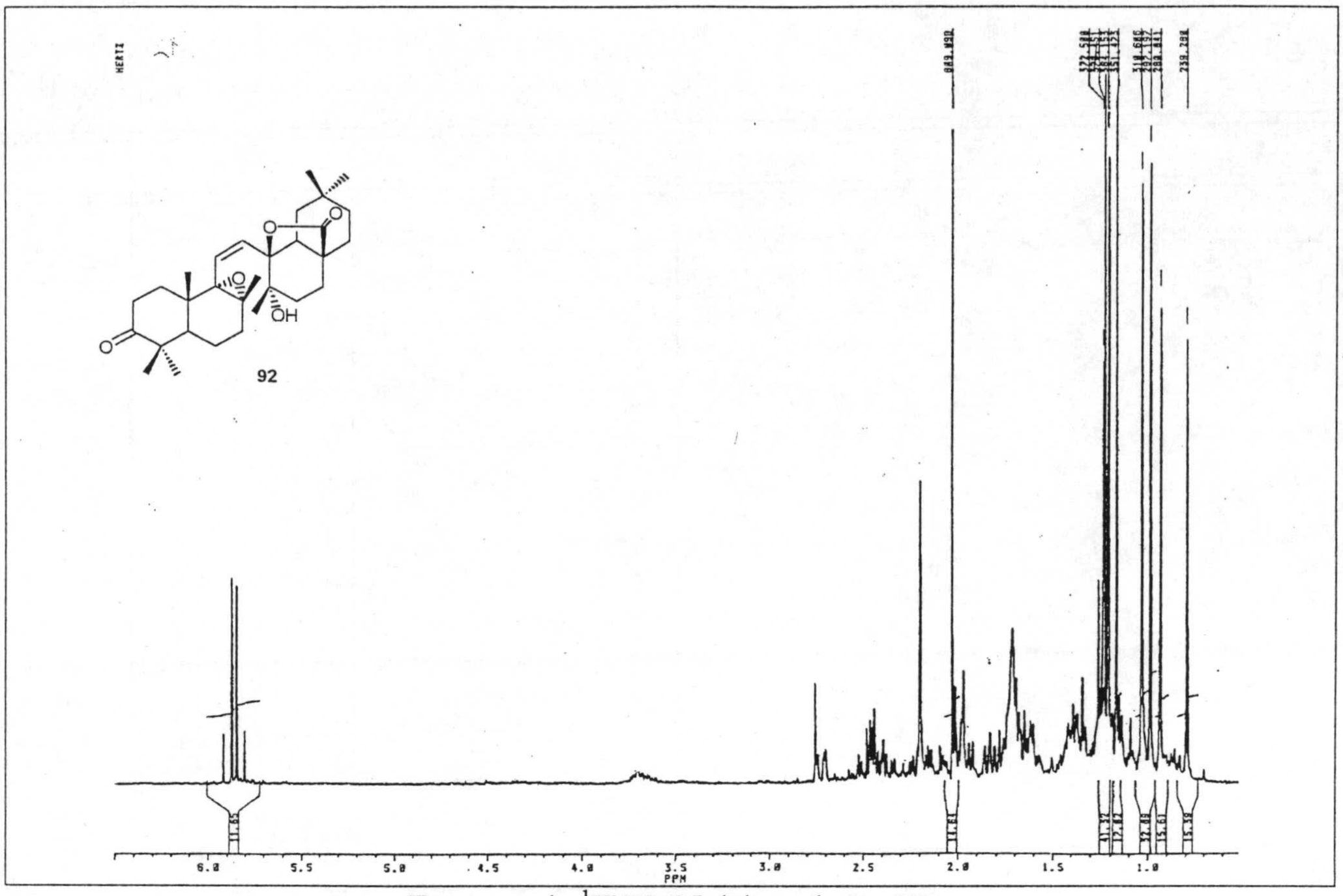
Espectro de ^{13}C RMN del producto **90**



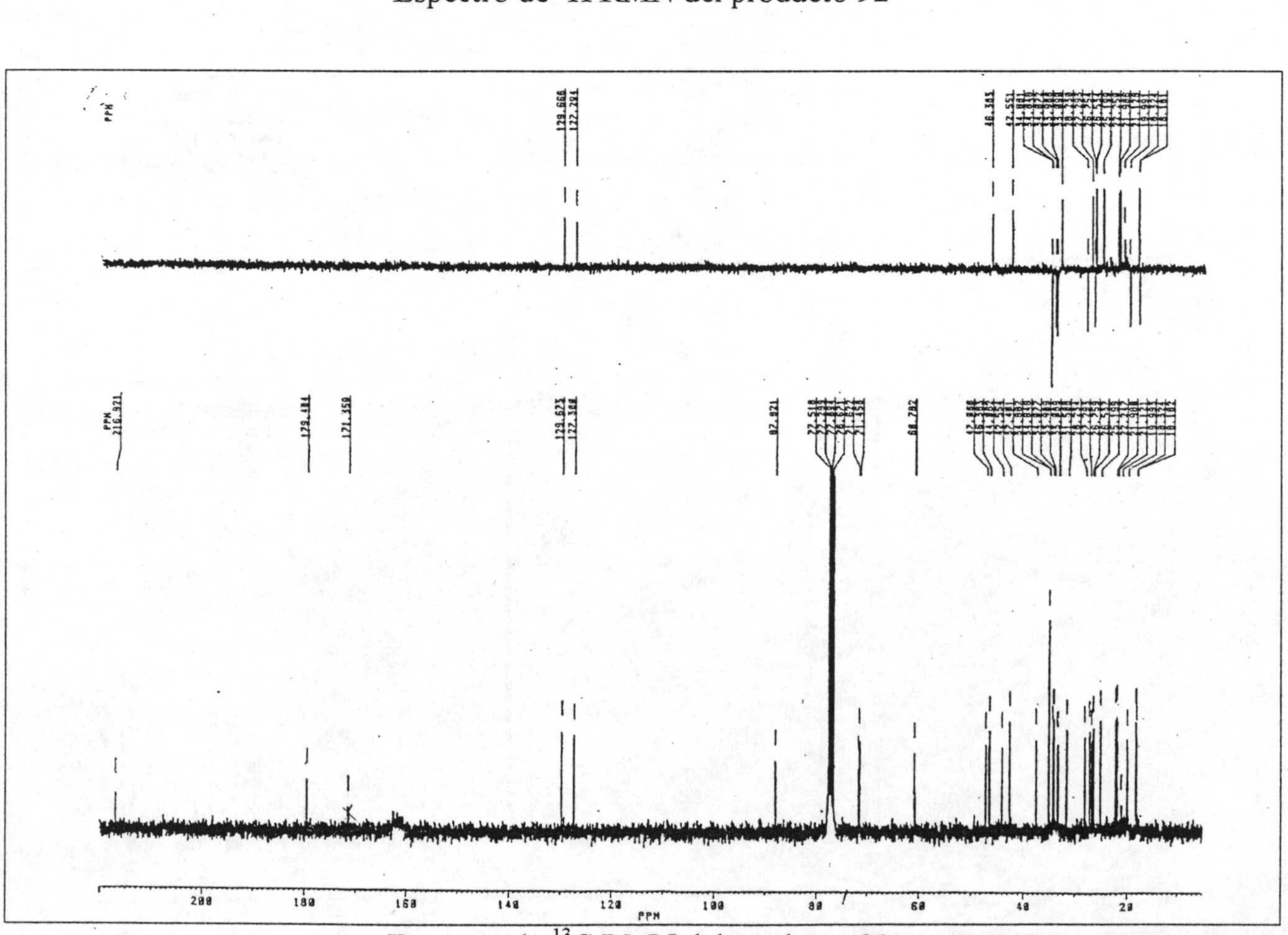
Espectro de ^{1}H RMN del producto **91**



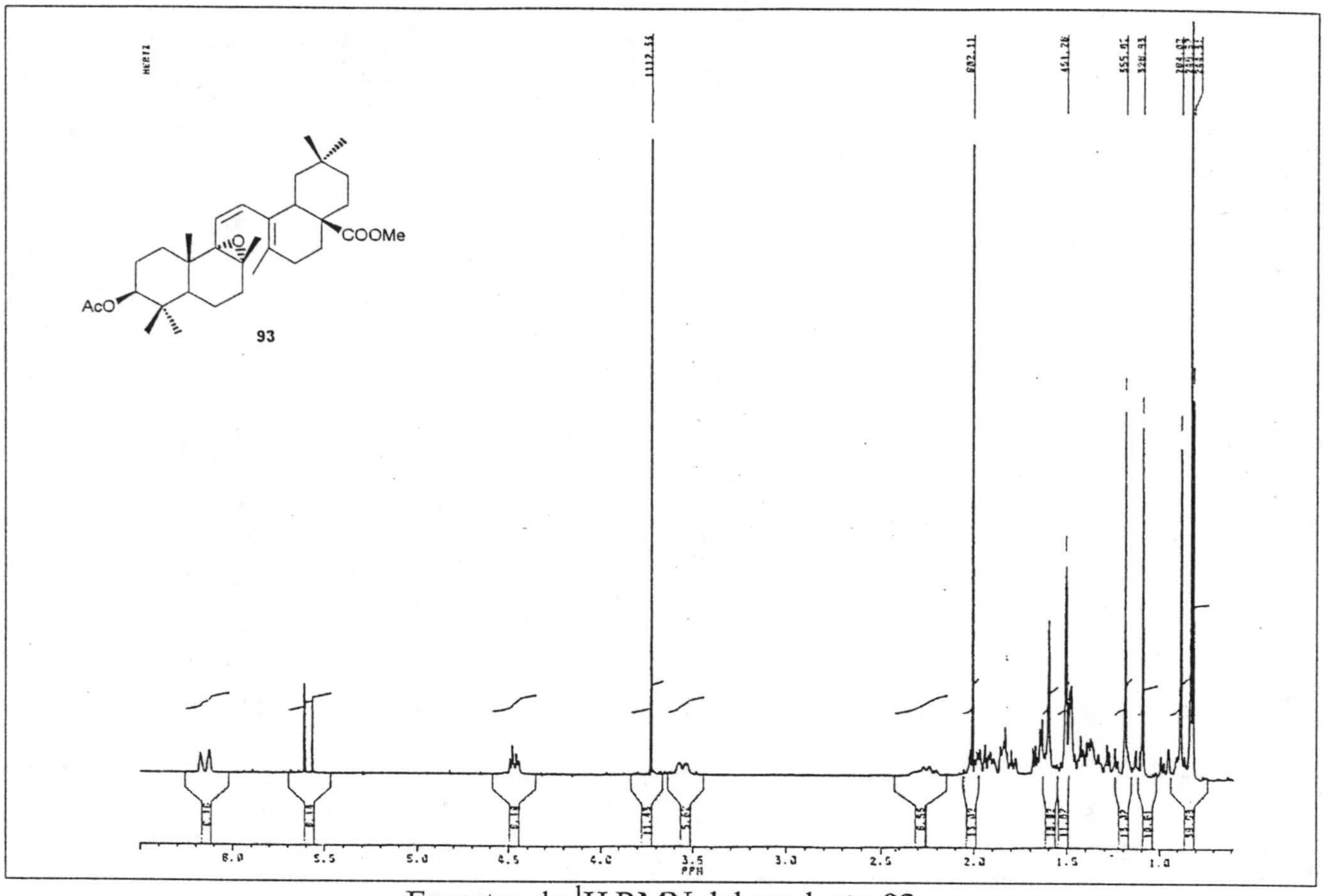
Espectro de ^{13}C RMN del producto **91**



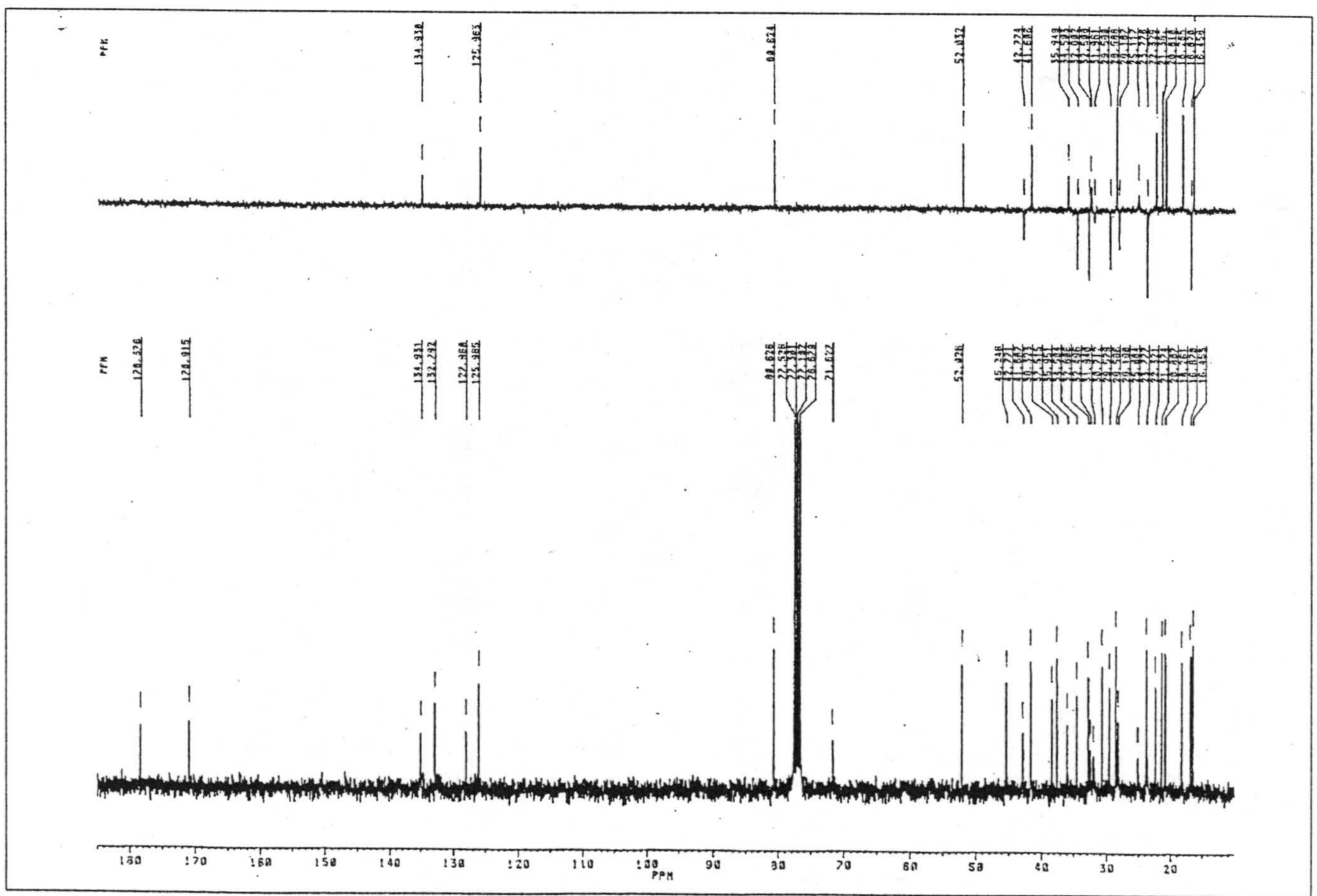
Espectro de ^{1}H RMN del producto **92**



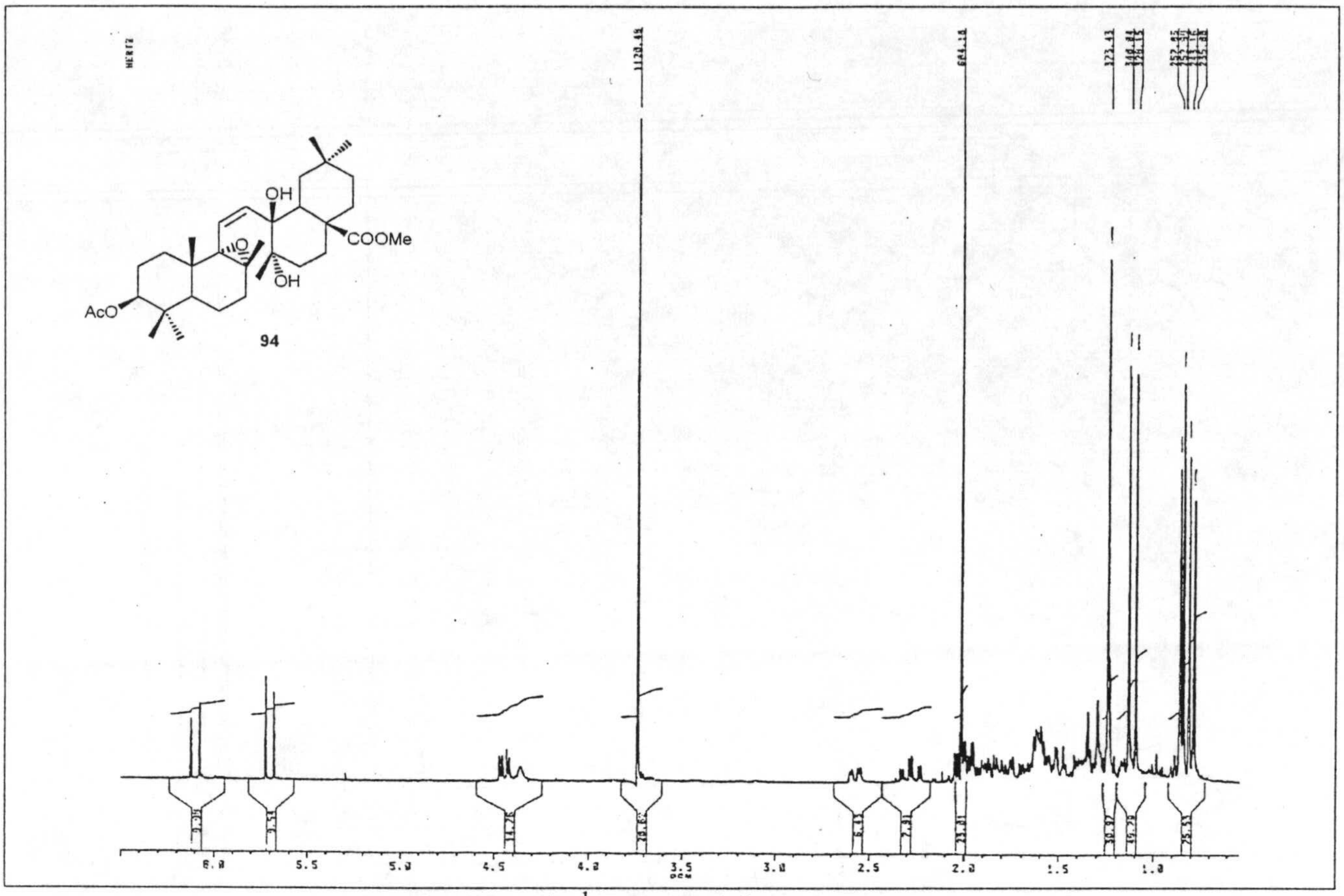
Espectro de ^{13}C RMN del producto **92**



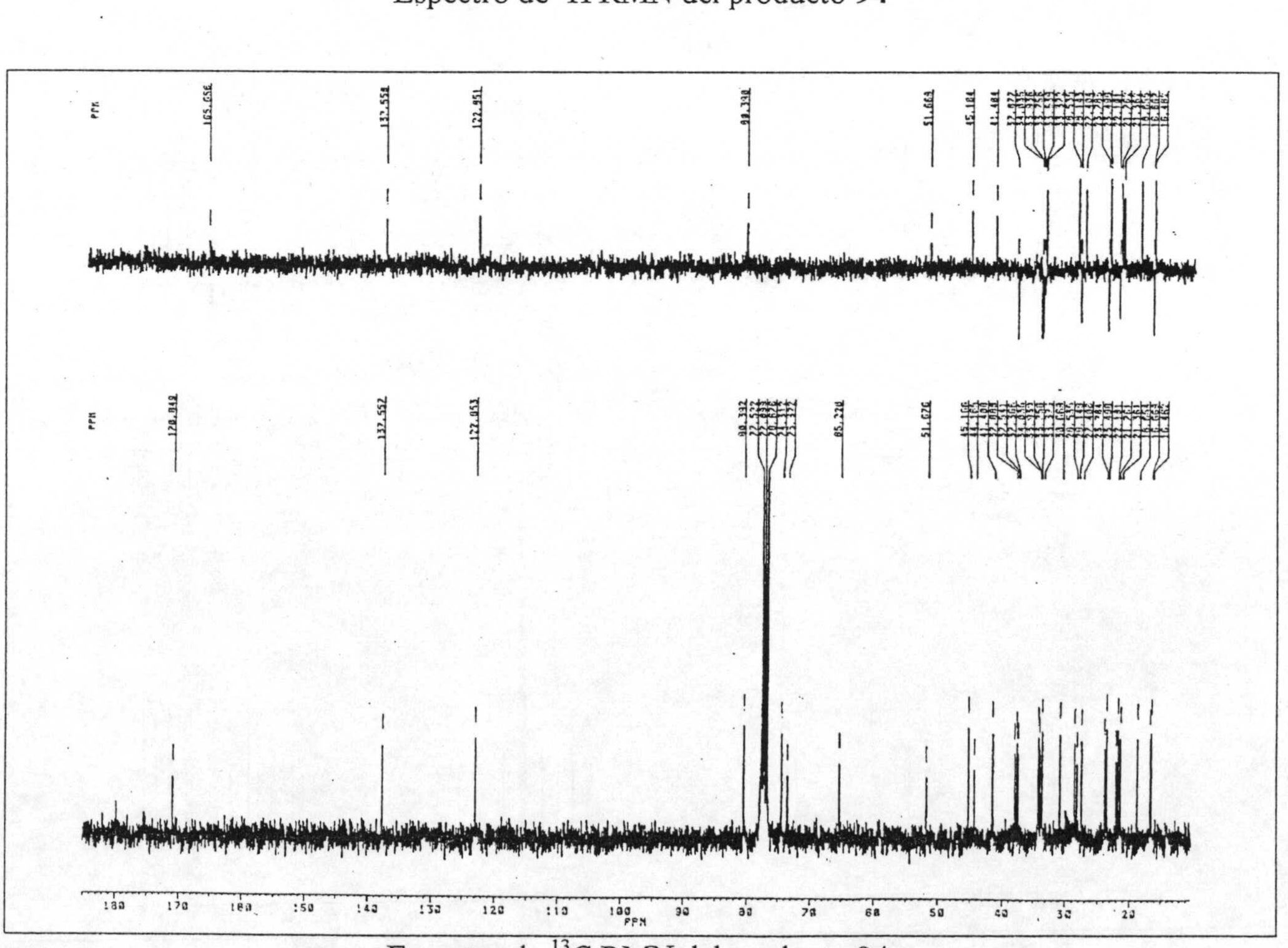
Espectro de ^{1}H RMN del producto **93**



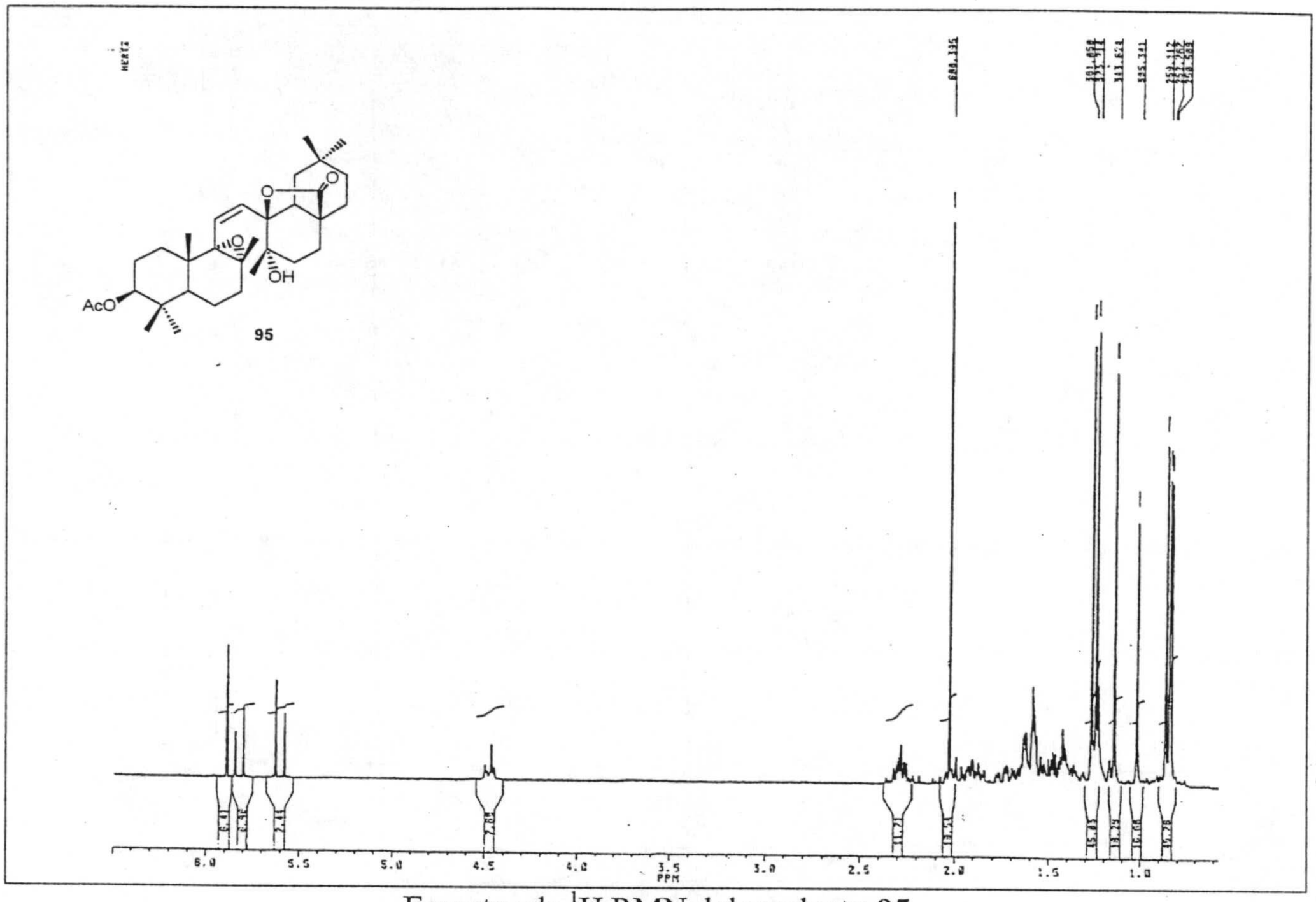
Espectro de ^{13}C RMN del producto **93**



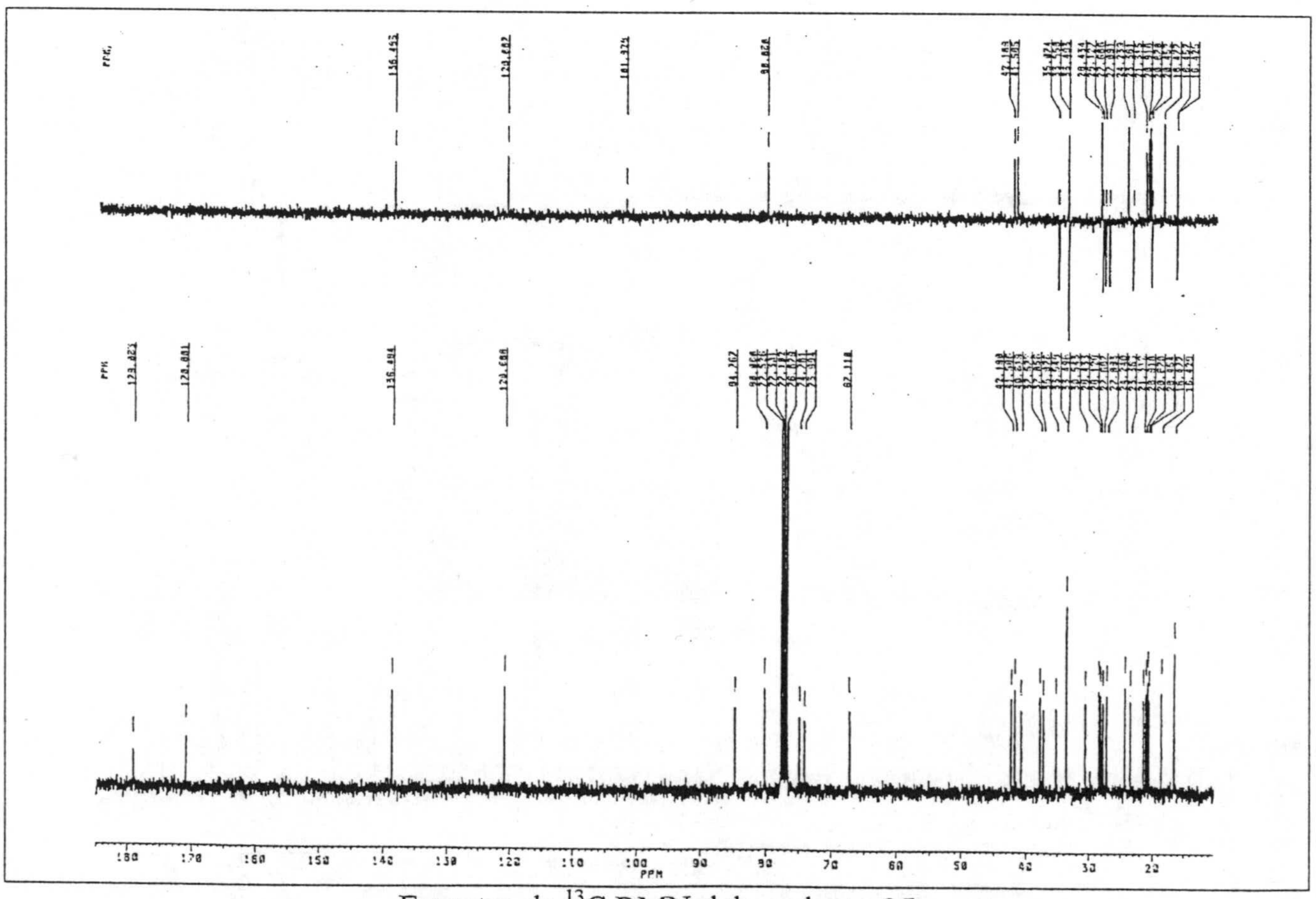
Espectro de ^{1}H RMN del producto **94**



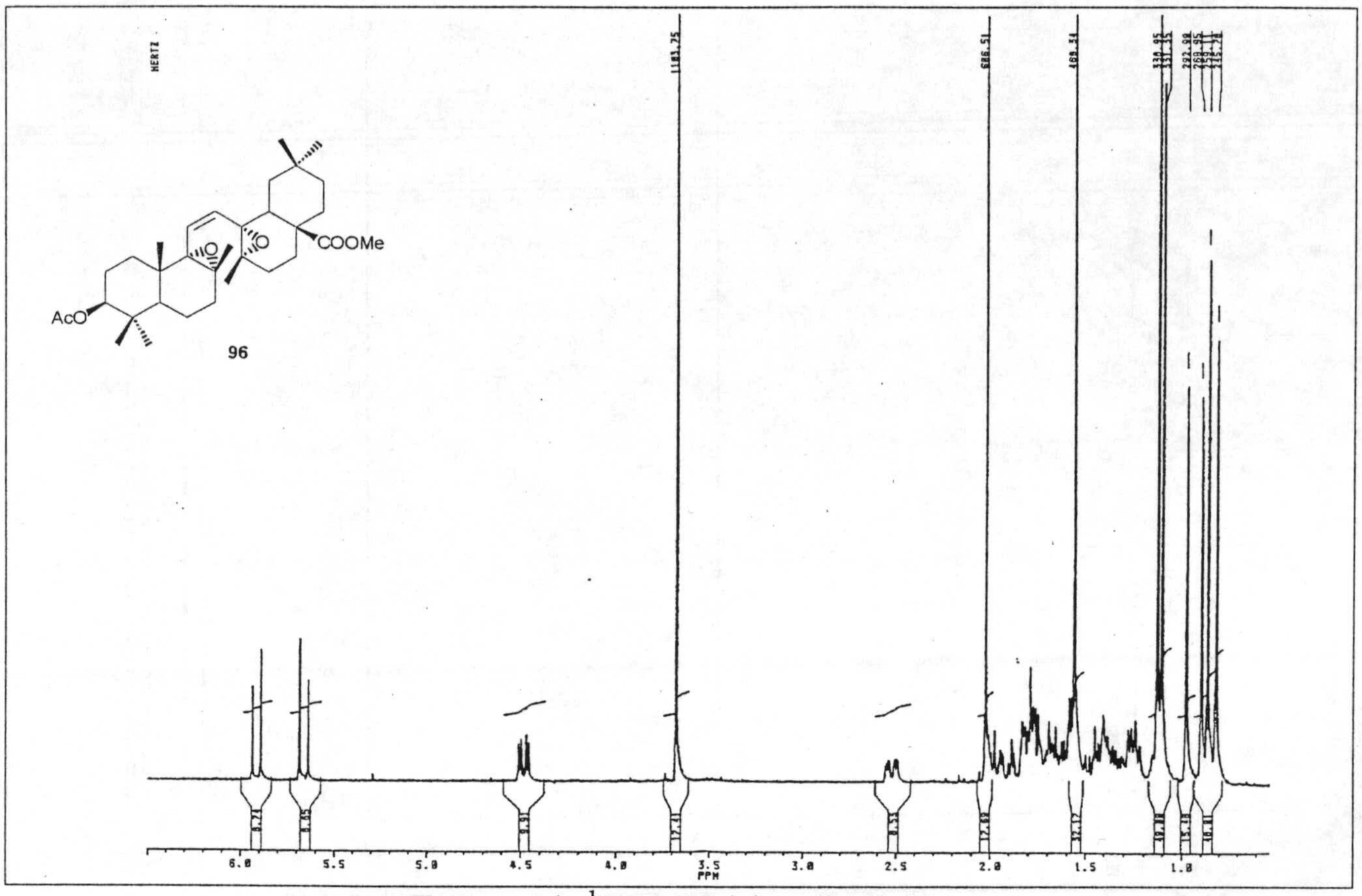
Espectro de ^{13}C RMN del producto **94**



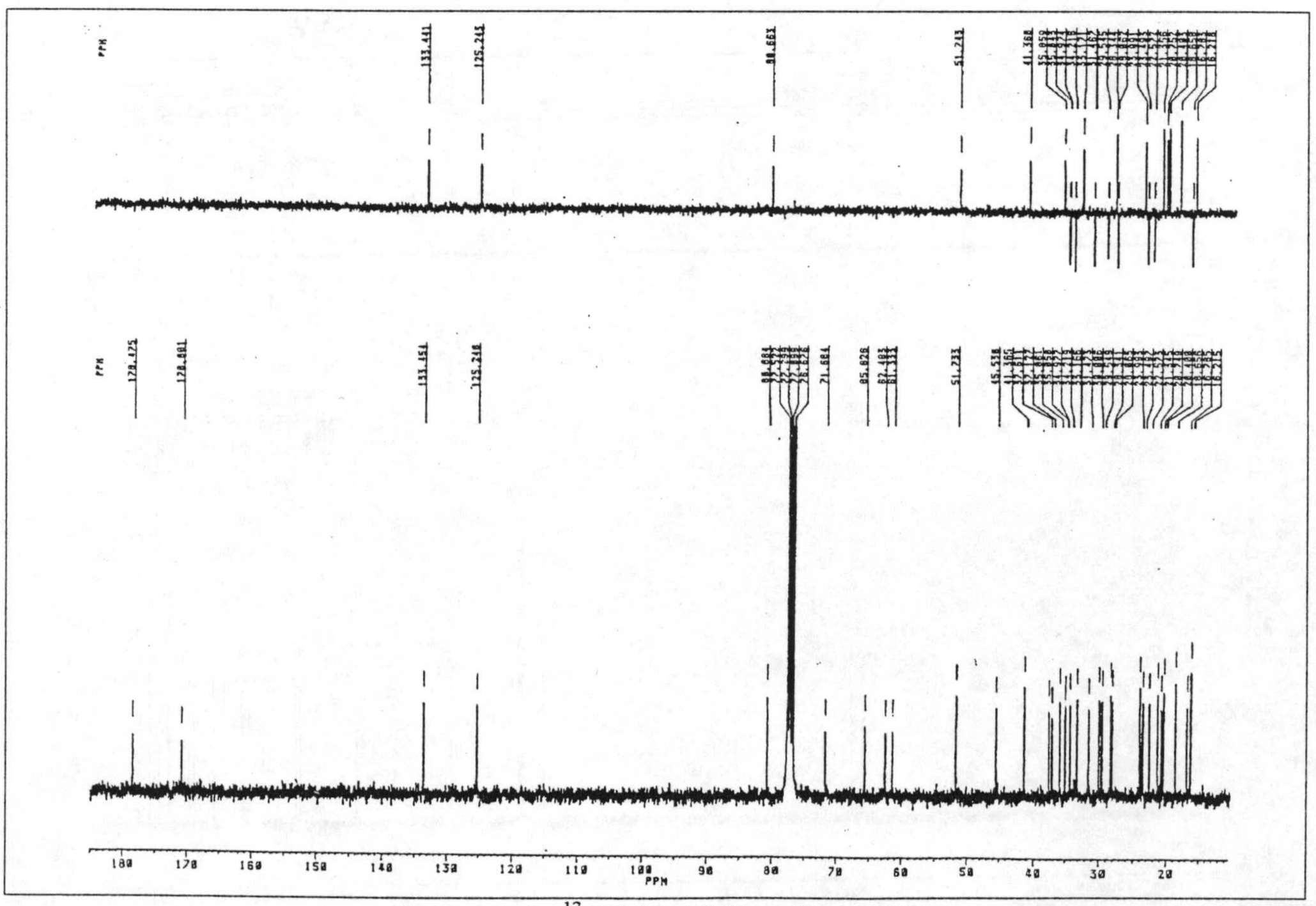
Espectro de ^{1}H RMN del producto **95**



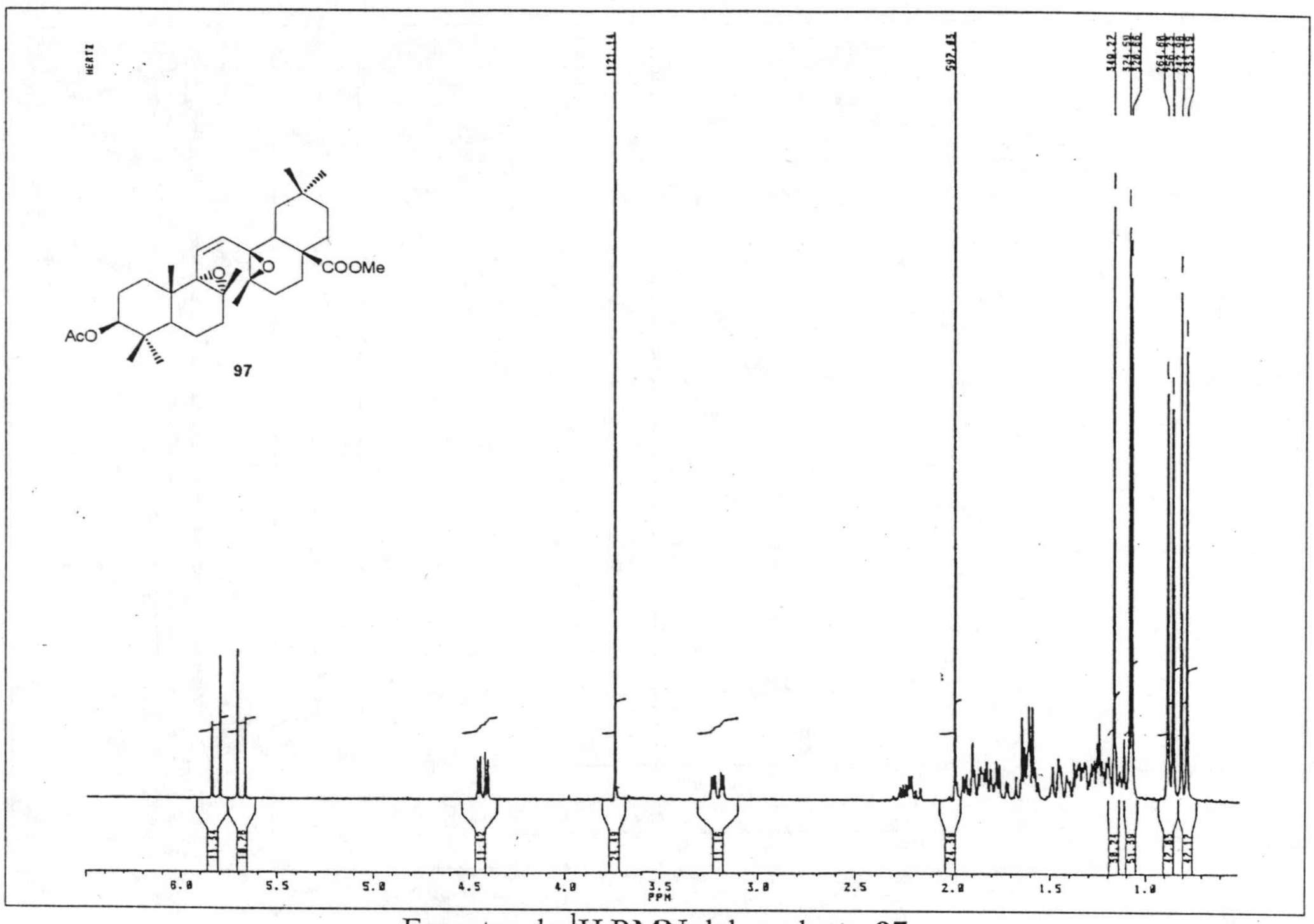
Espectro de ^{13}C RMN del producto **95**



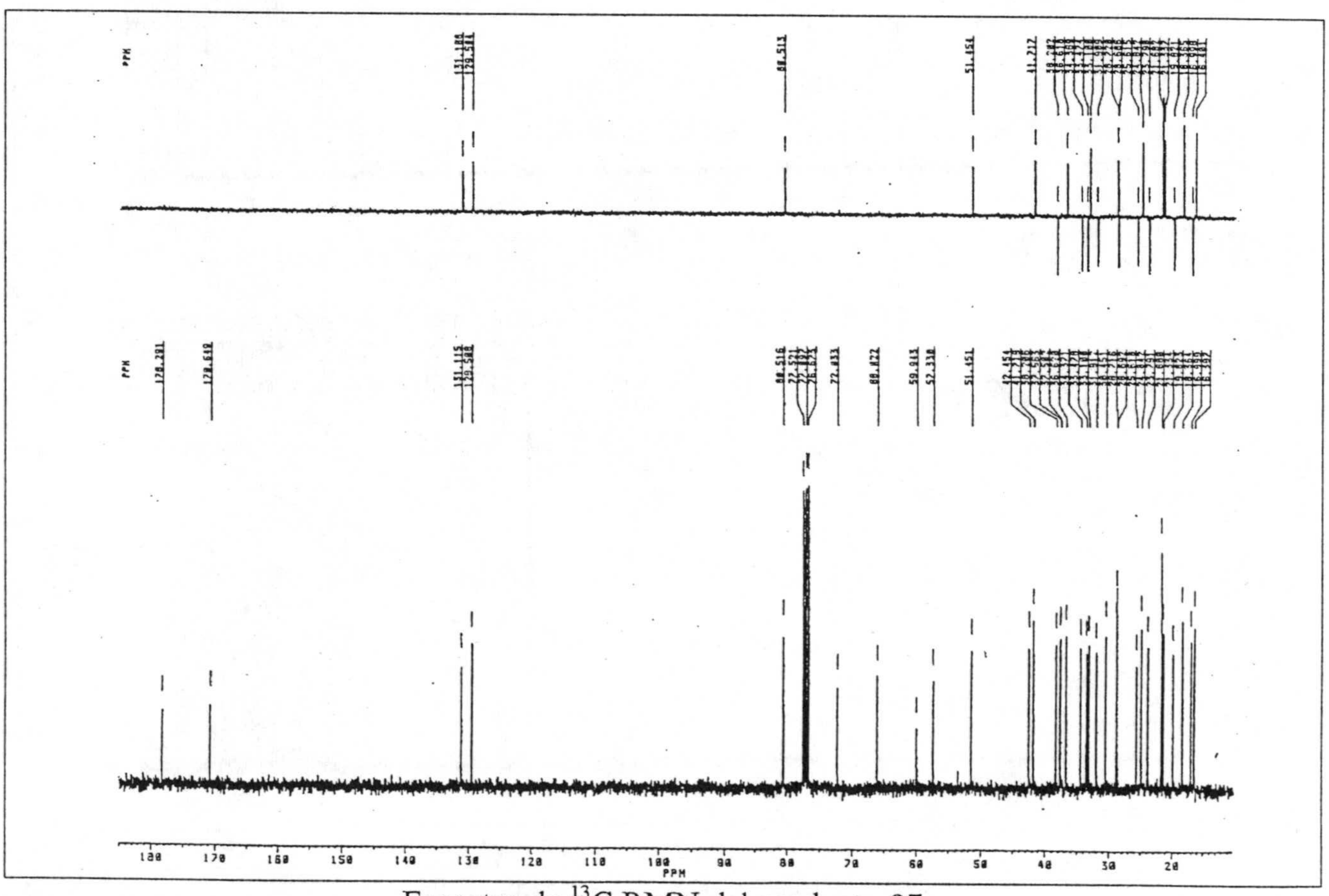
Espectro de ^{1}H RMN del producto **96**



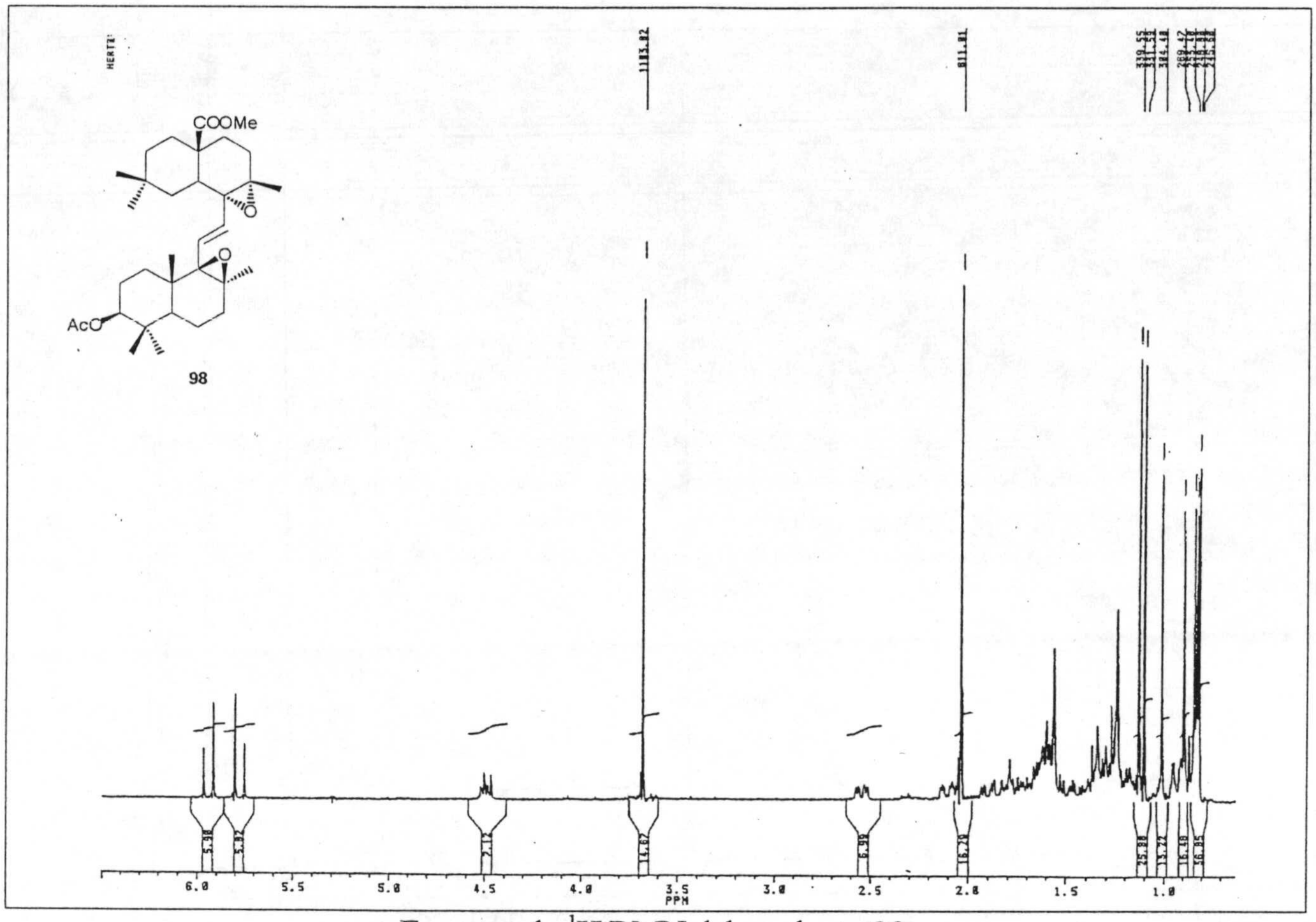
Espectro de ^{13}C RMN del producto **96**



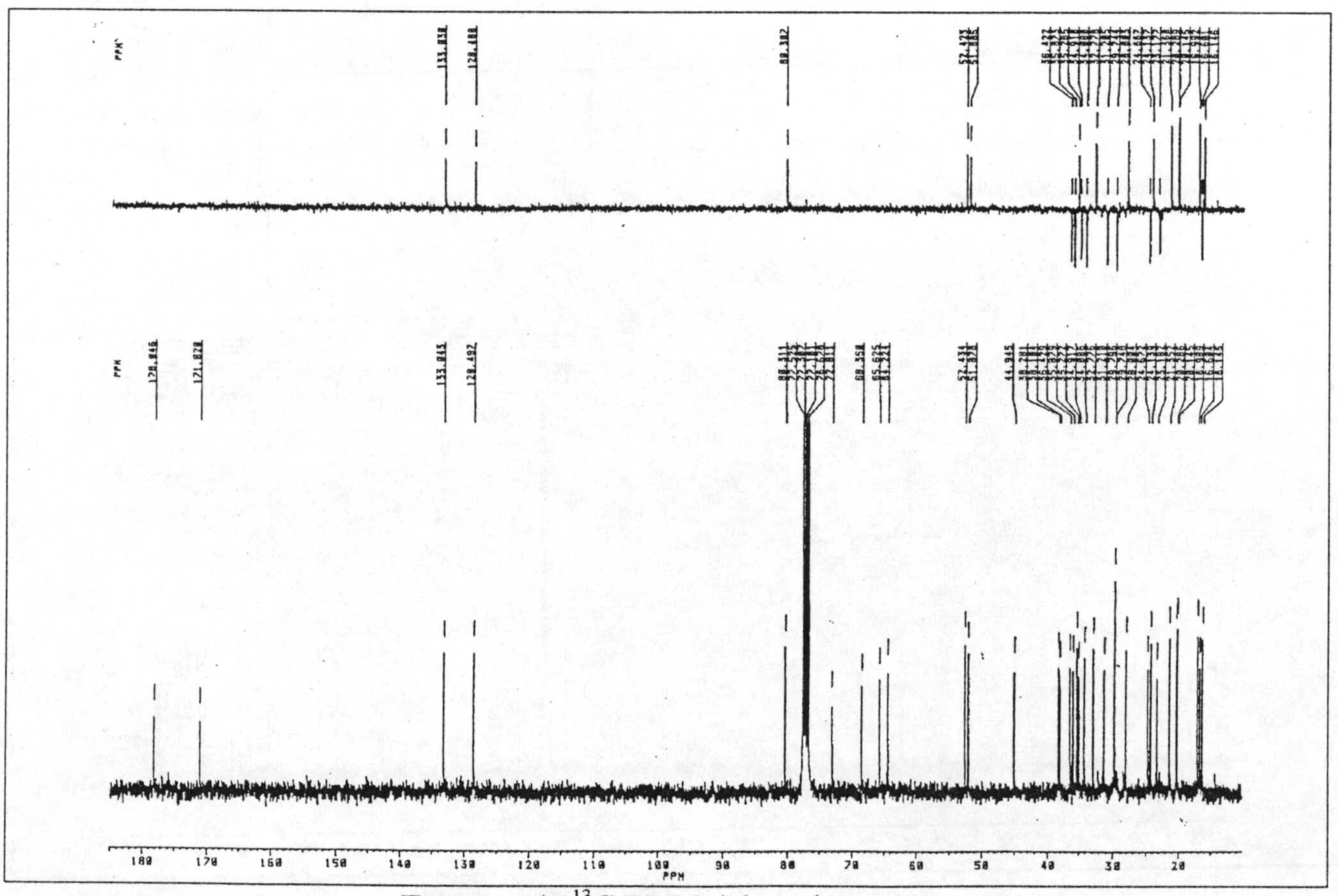
Espectro de ^{1}H RMN del producto **97**



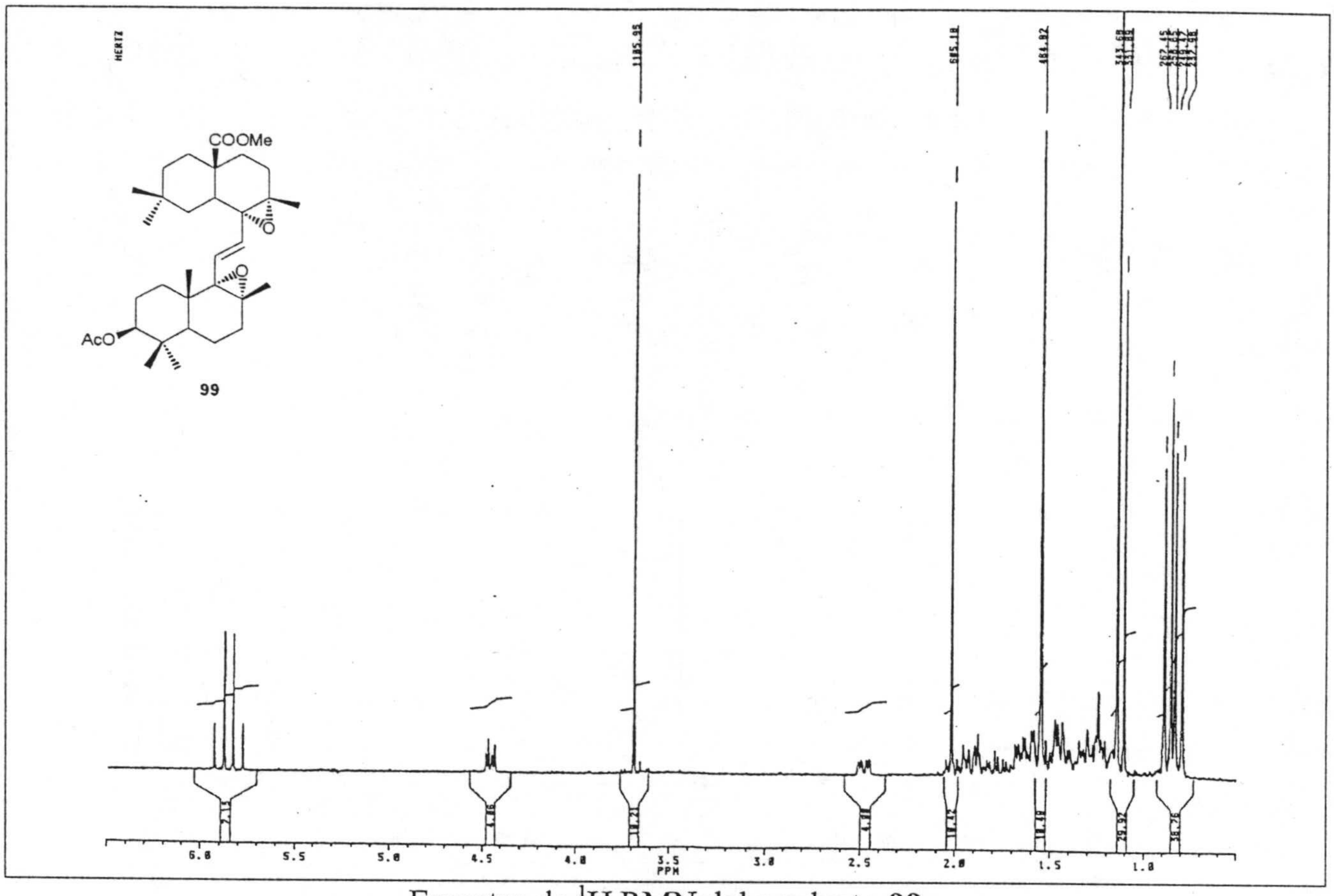
Espectro de ^{13}C RMN del producto **97**



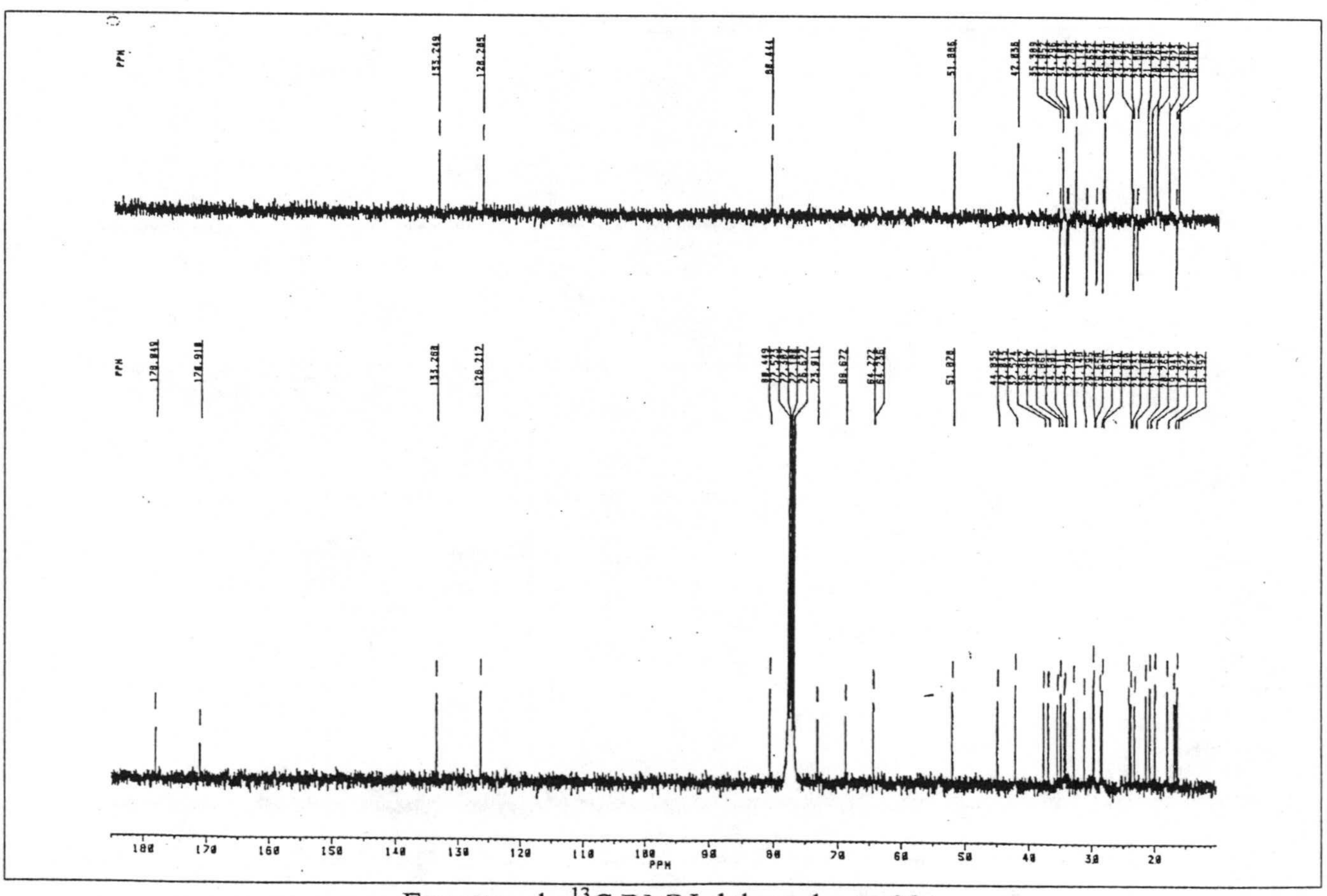
Espectro de ^{1}H RMN del producto **98**



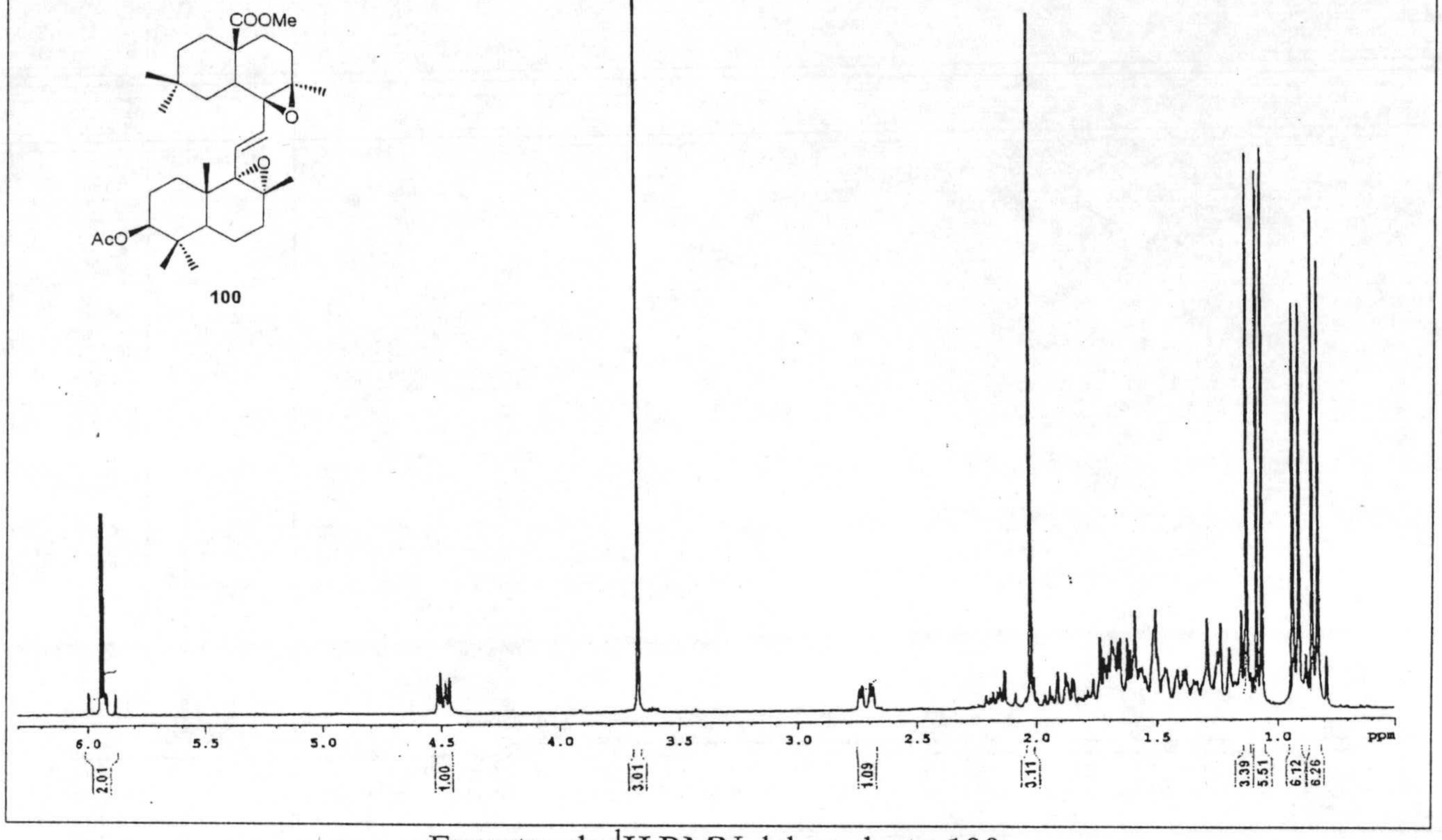
Espectro de ^{13}C RMN del producto **98**



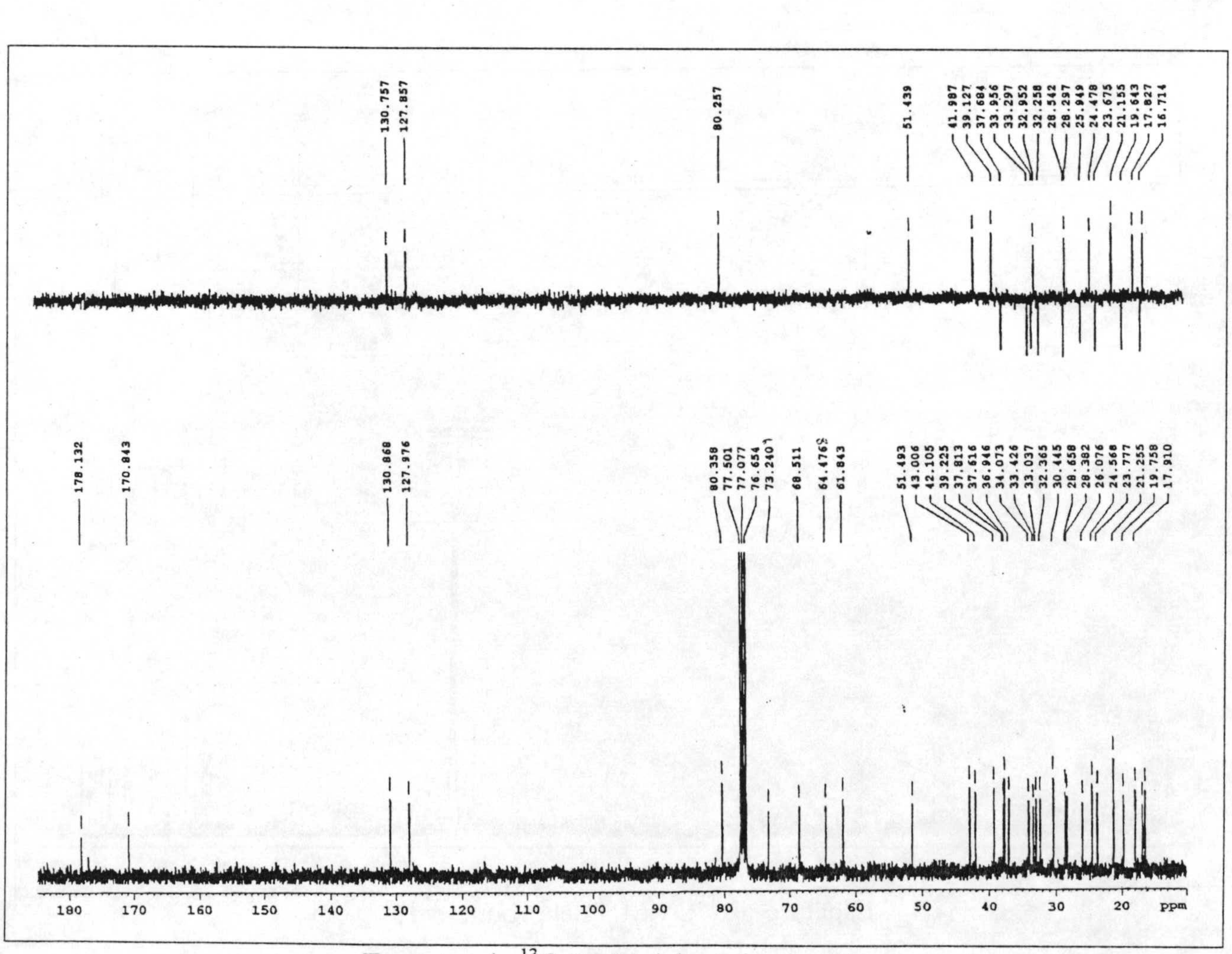
Espectro de ^{1}H RMN del producto **99**



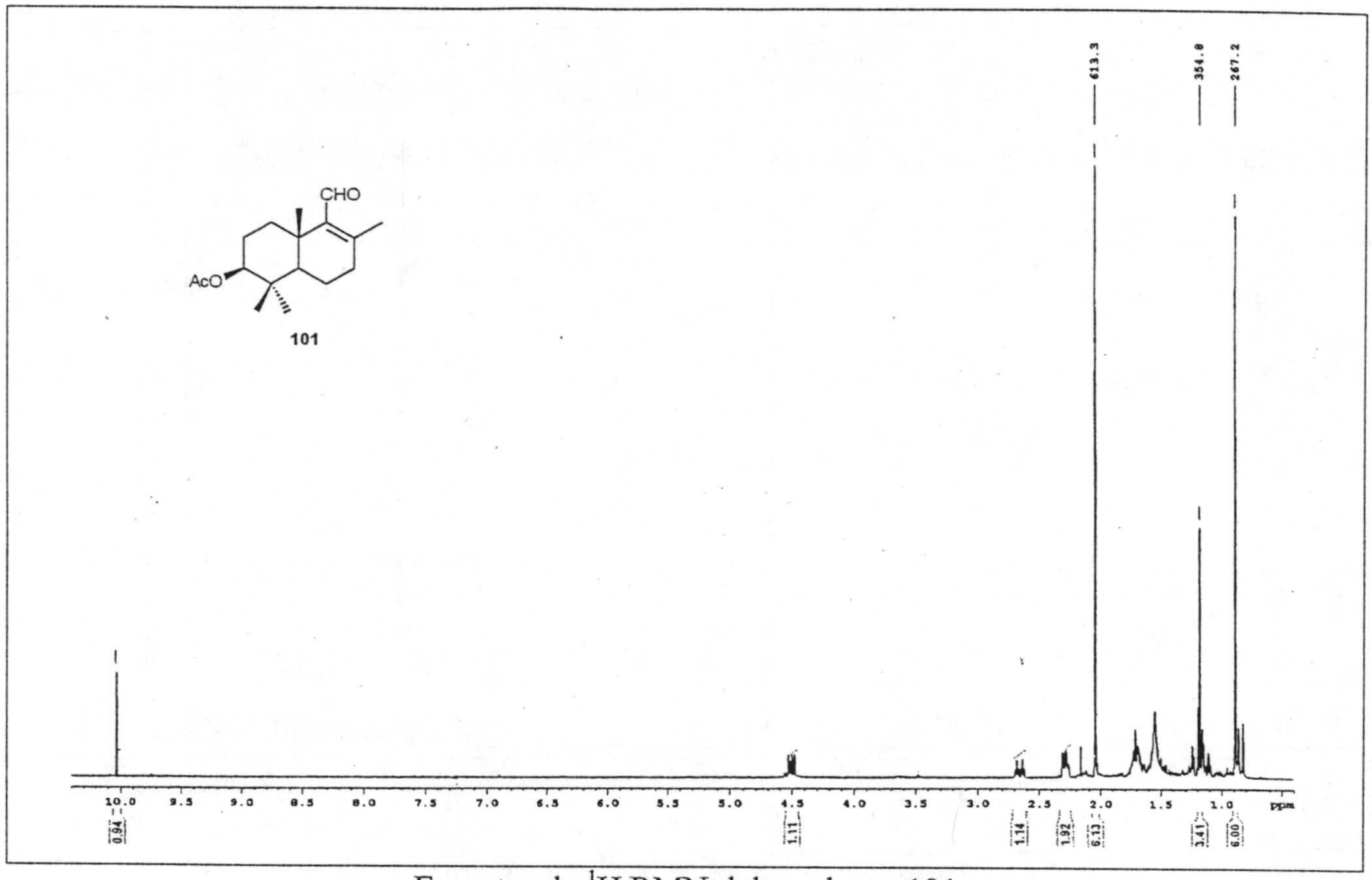
Espectro de ^{13}C RMN del producto **99**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **100**

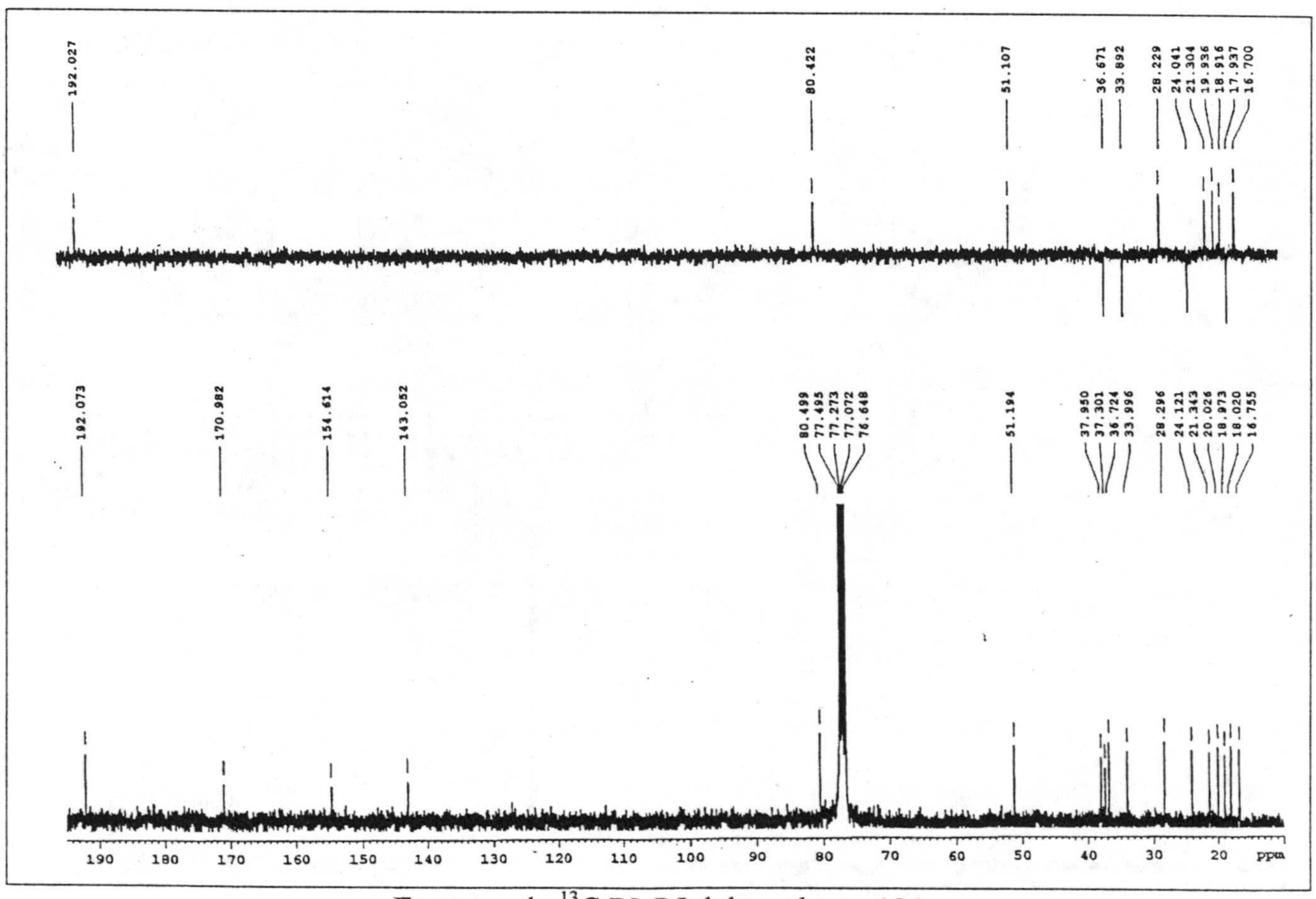


Espectro de ^{13}C RMN del producto **100**

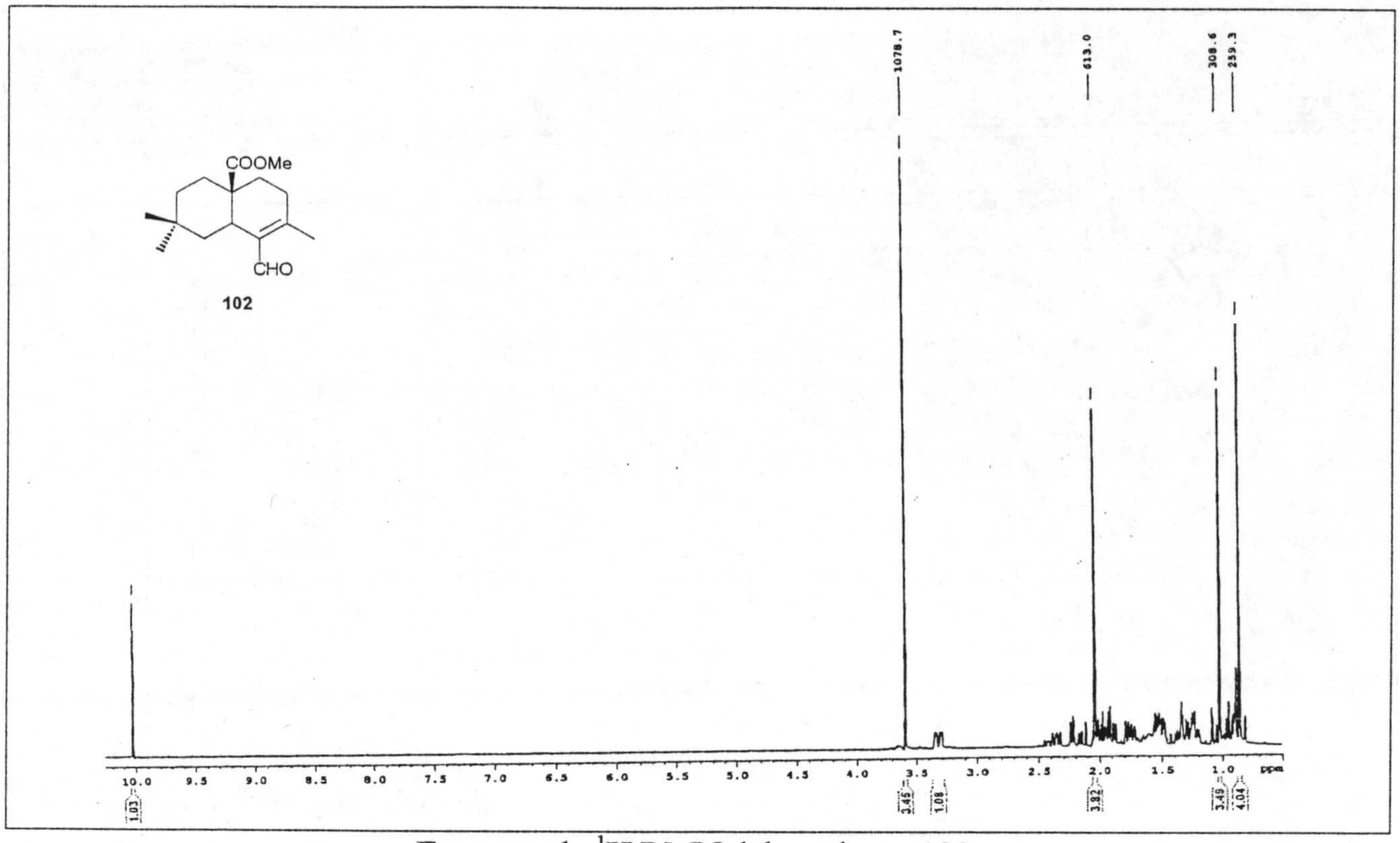


101

Espectro de ^{1}H RMN del producto **101**

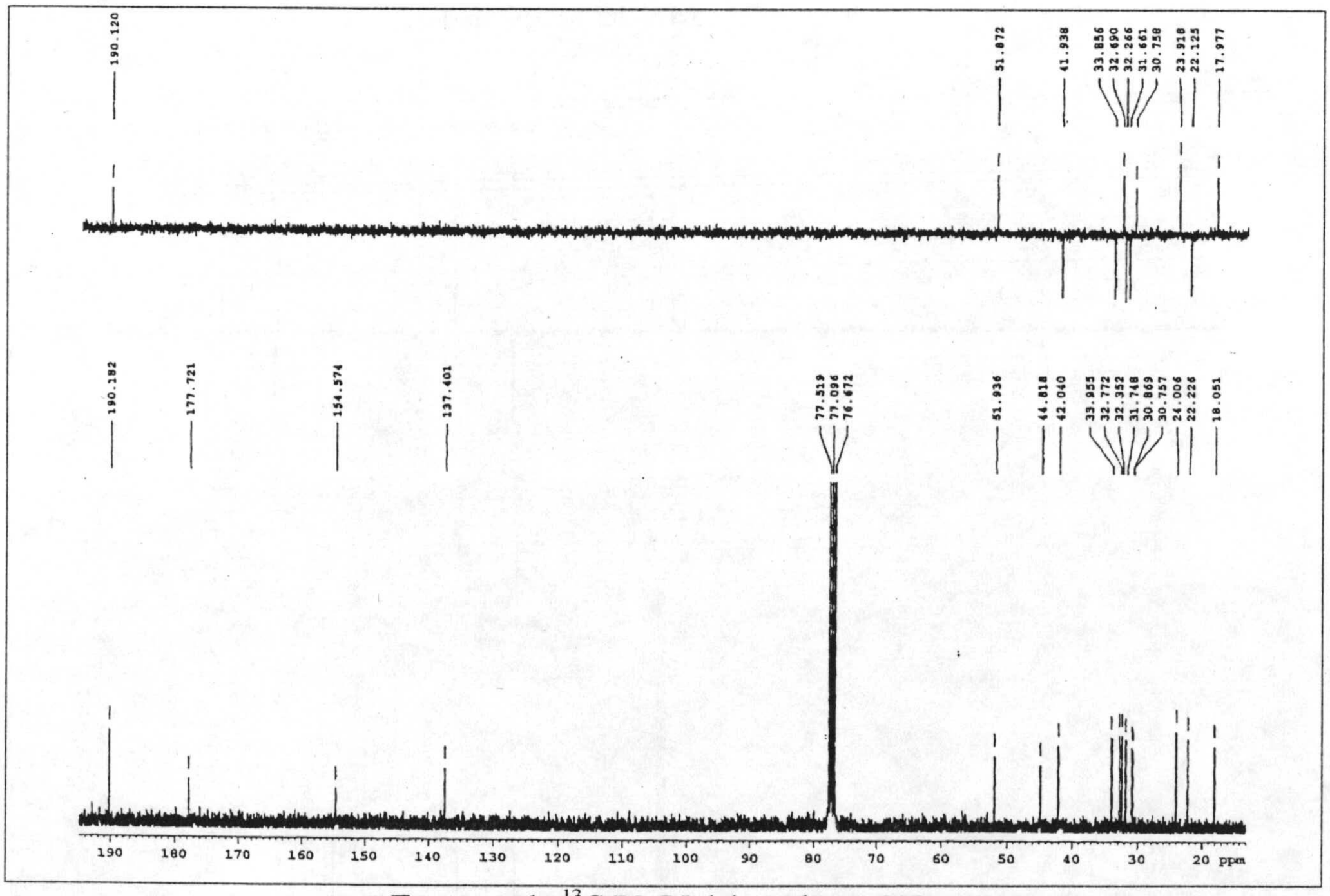


Espectro de ^{13}C RMN del producto **101**

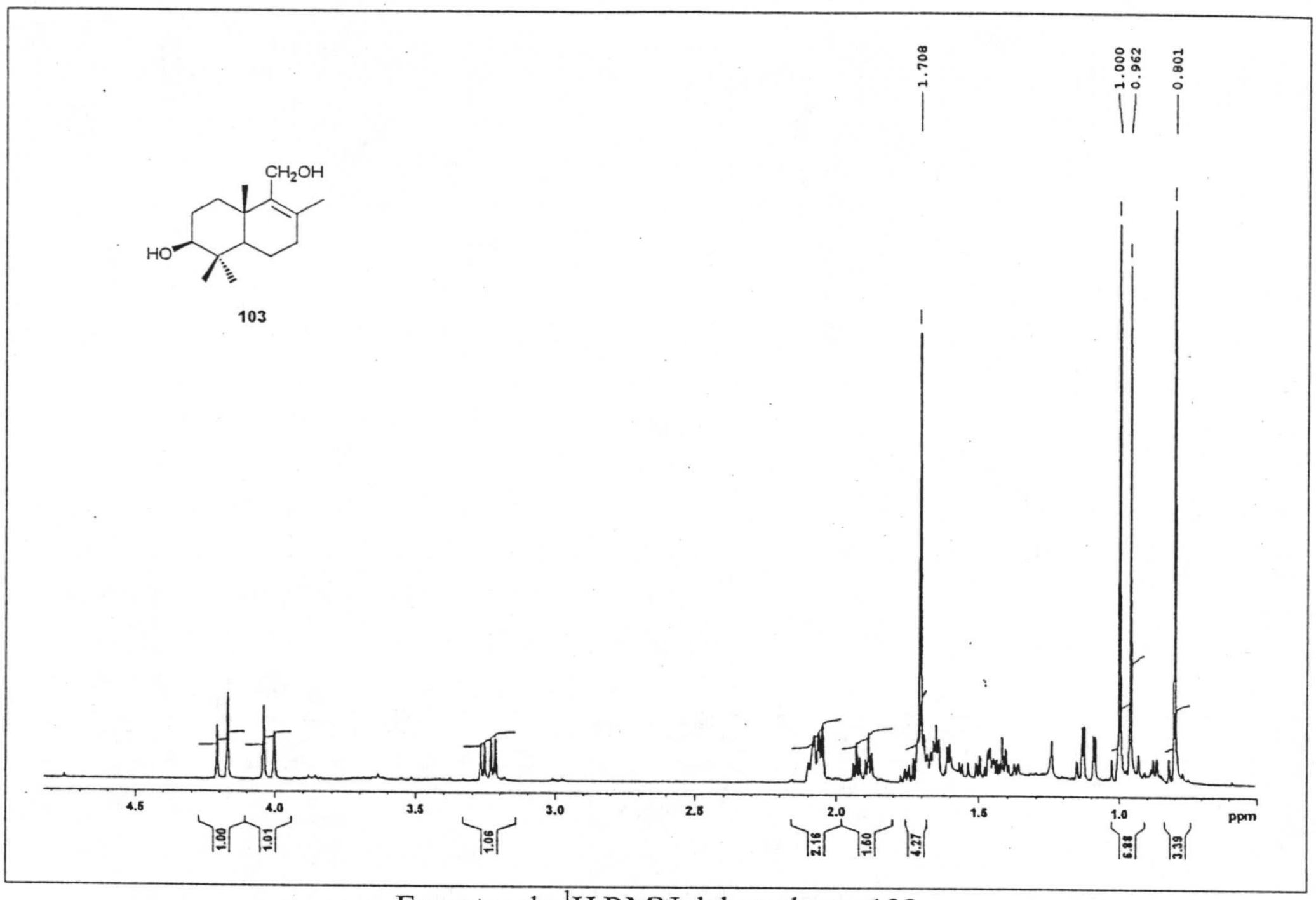


102

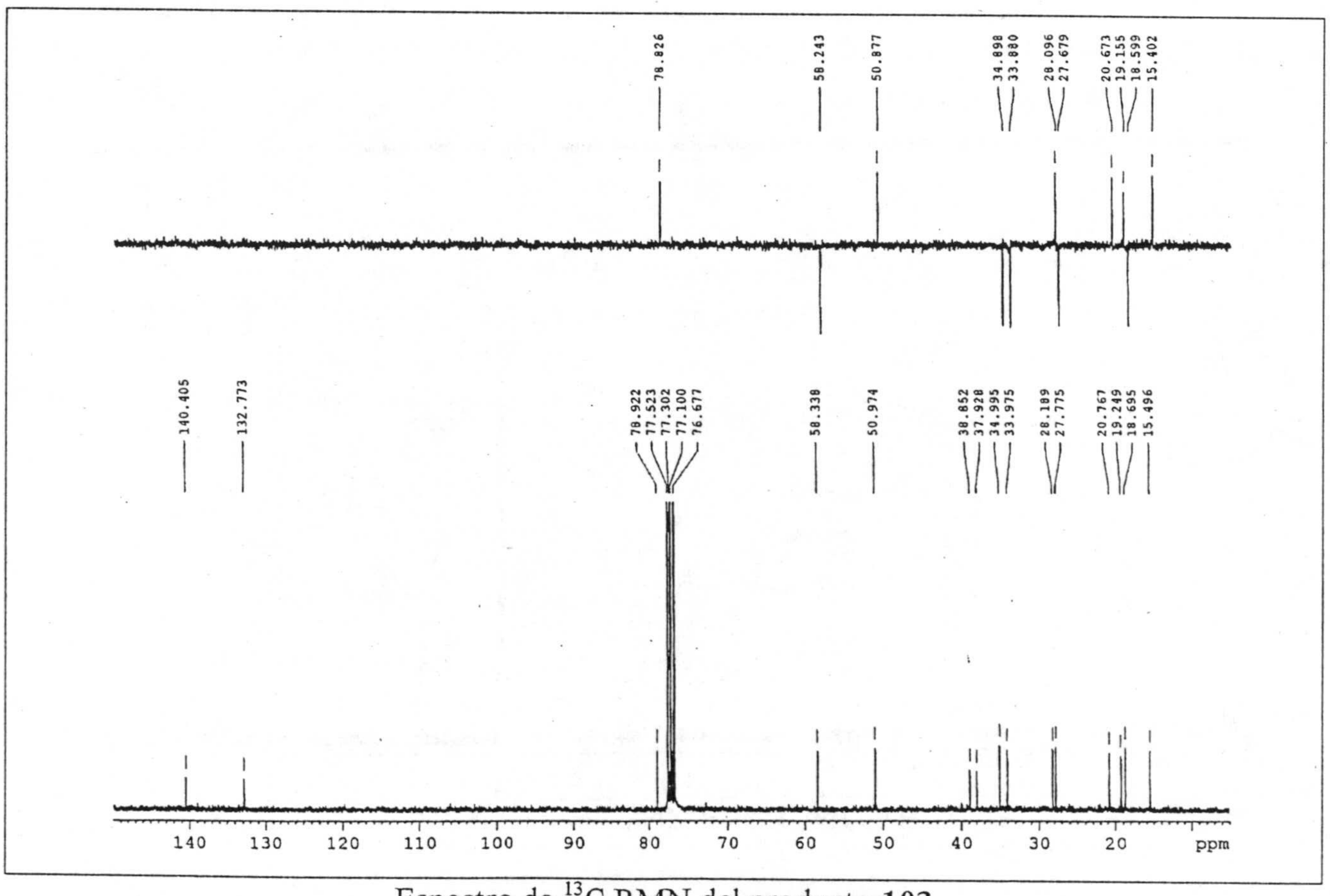
Espectro de ^{1}H RMN del producto **102**



Espectro de ^{13}C RMN del producto **102**

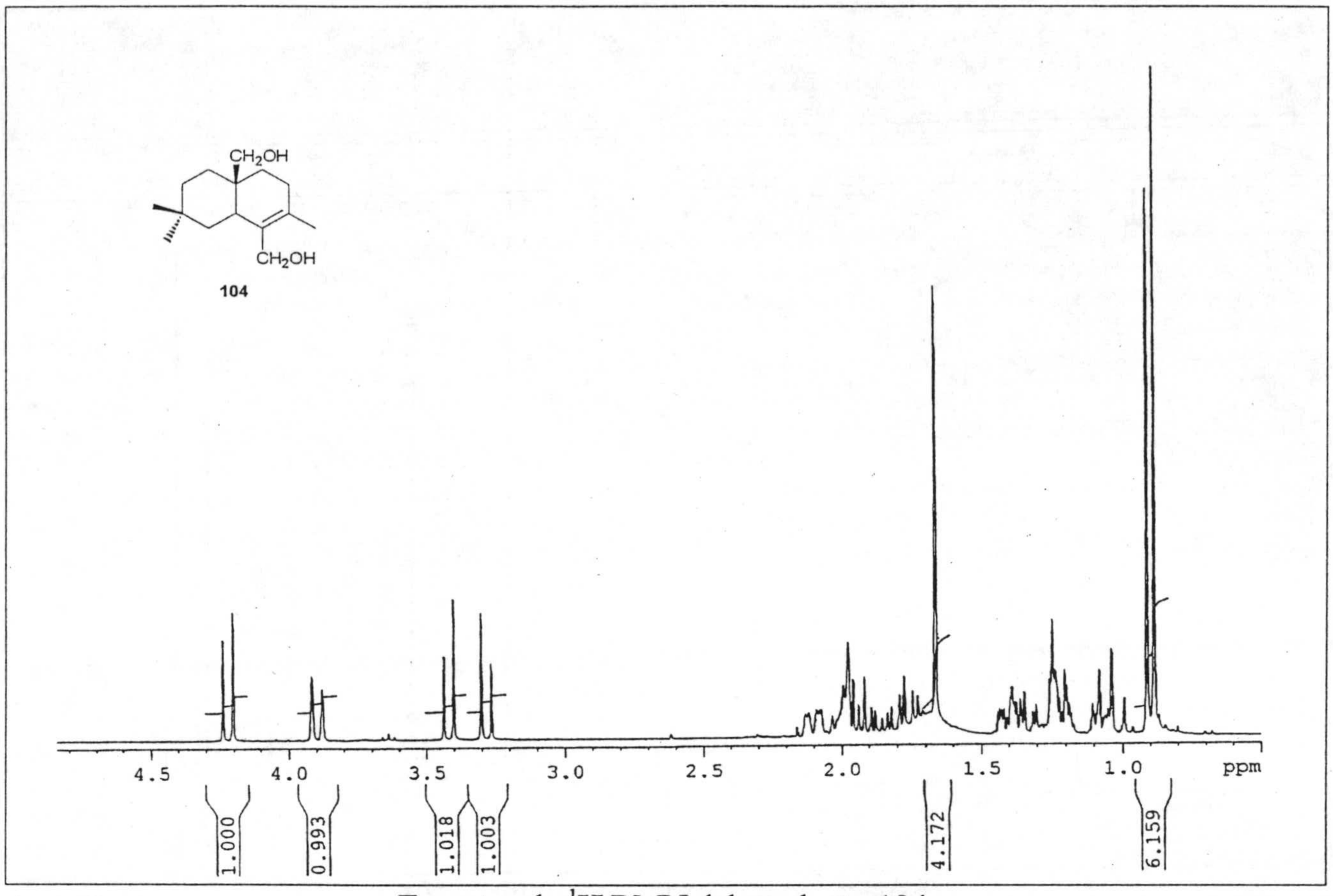


Espectro de ^{1}H RMN del producto **103**

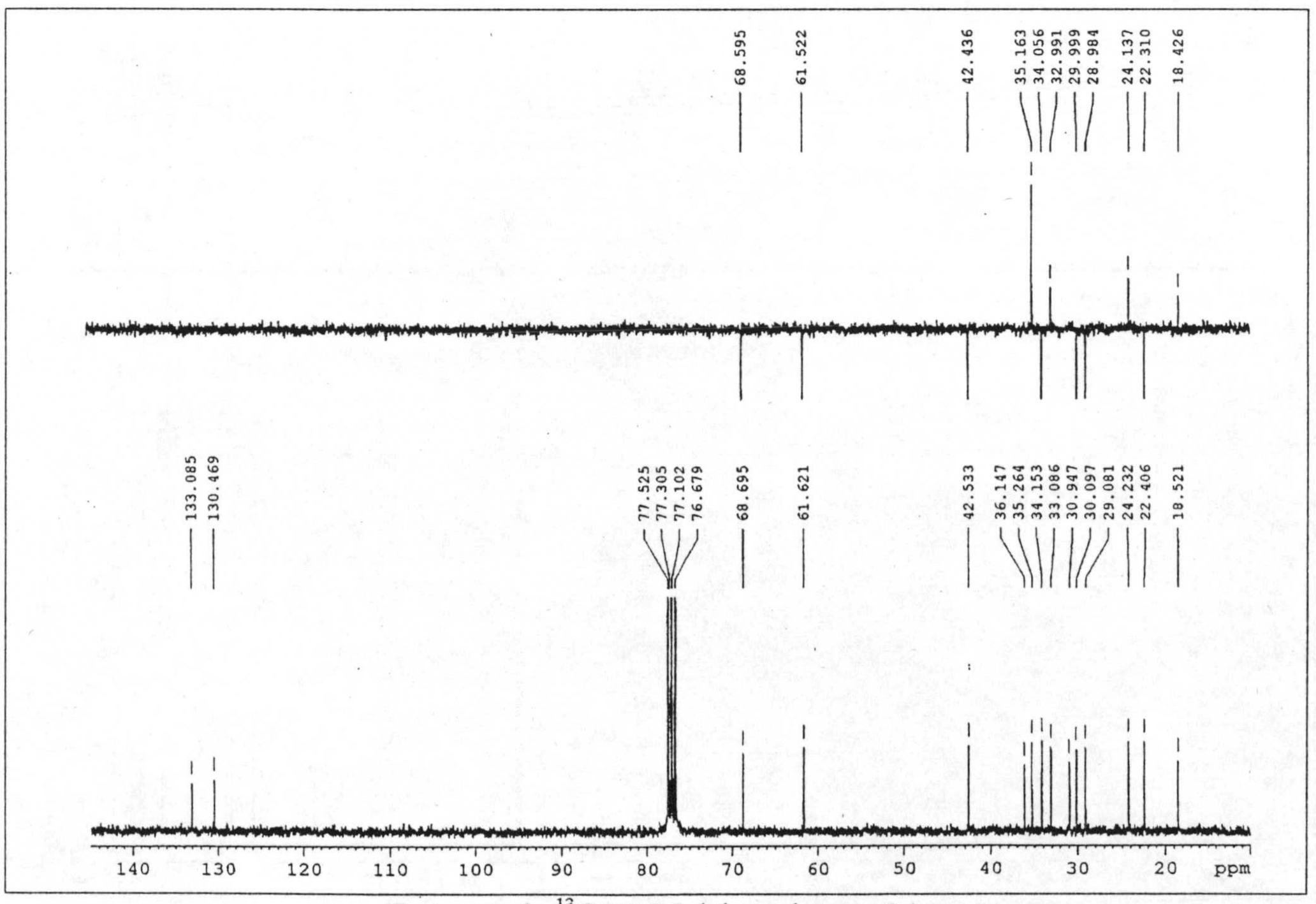


Espectro de ^{13}C RMN del producto **103**

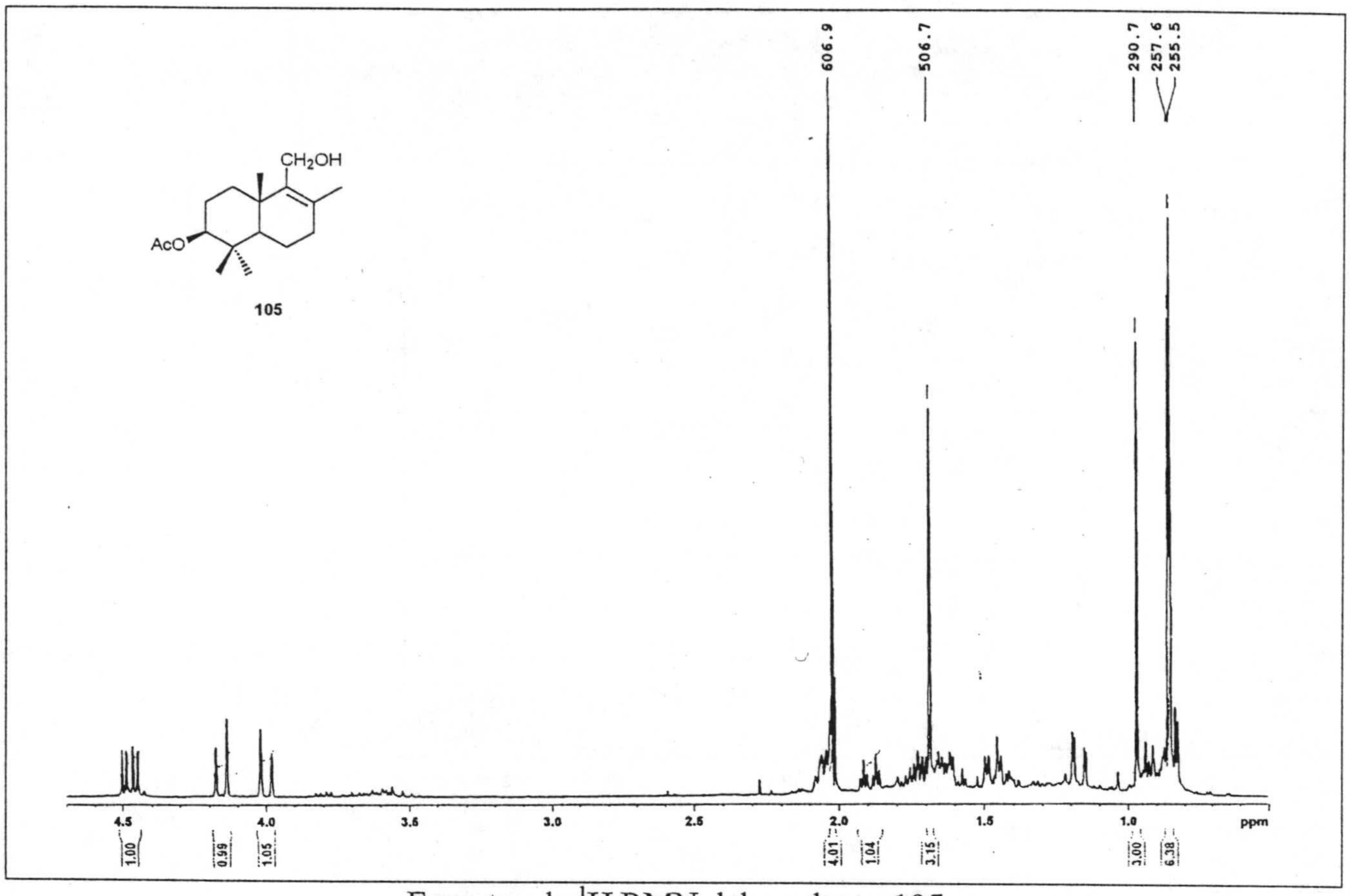
104



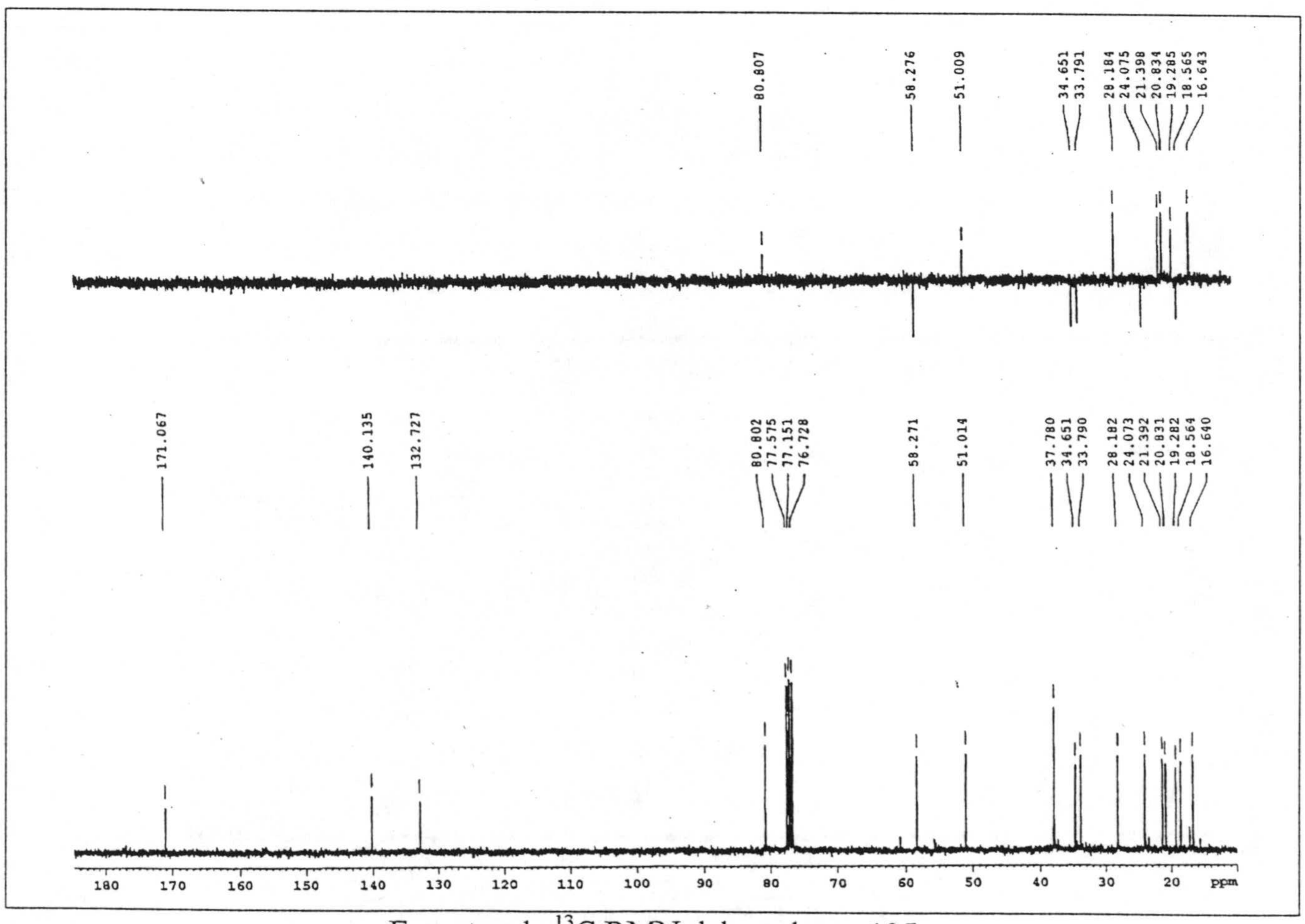
Espectro de ^{1}H RMN del producto **104**



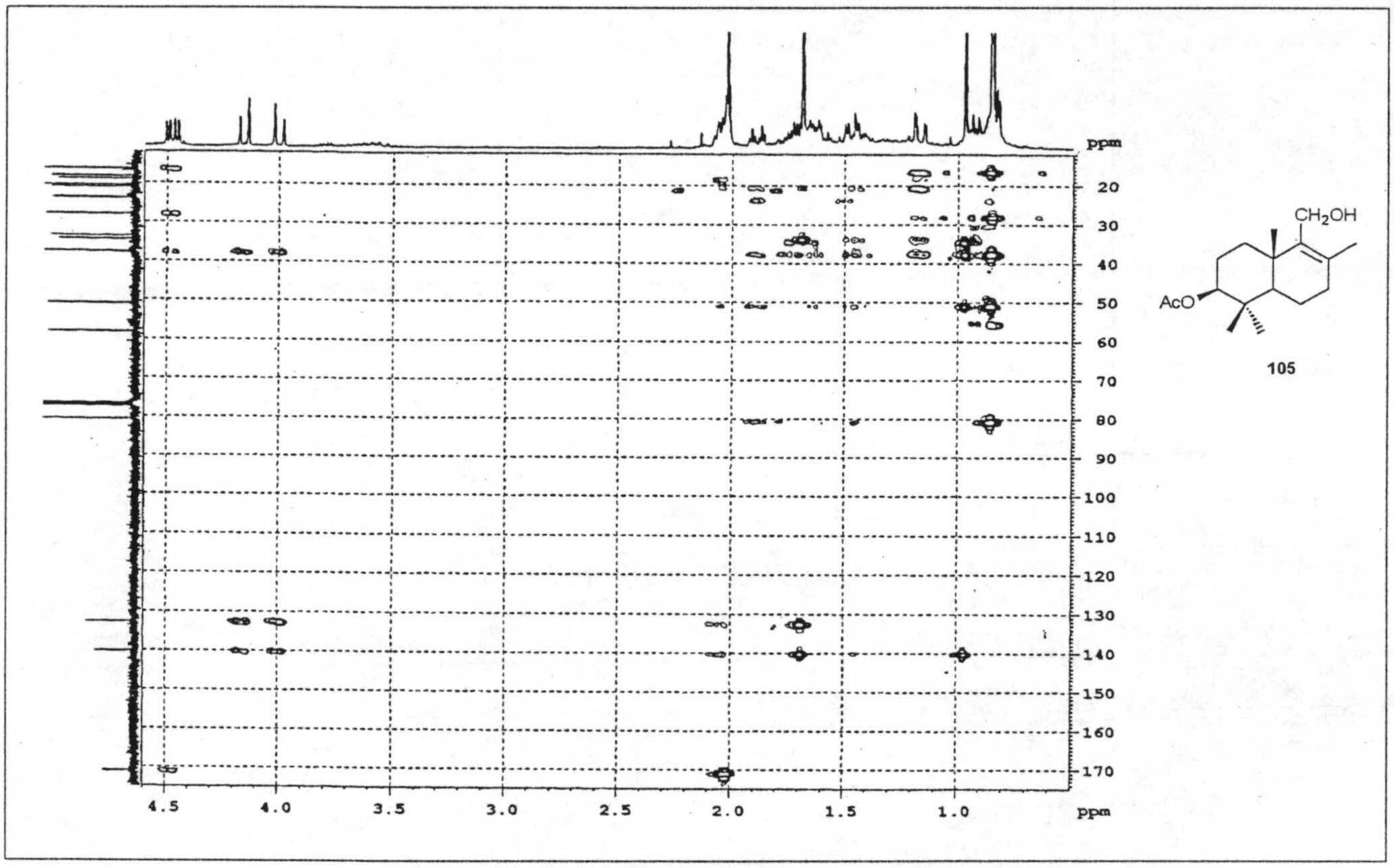
Espectro de ^{13}C RMN del producto **104**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **105**

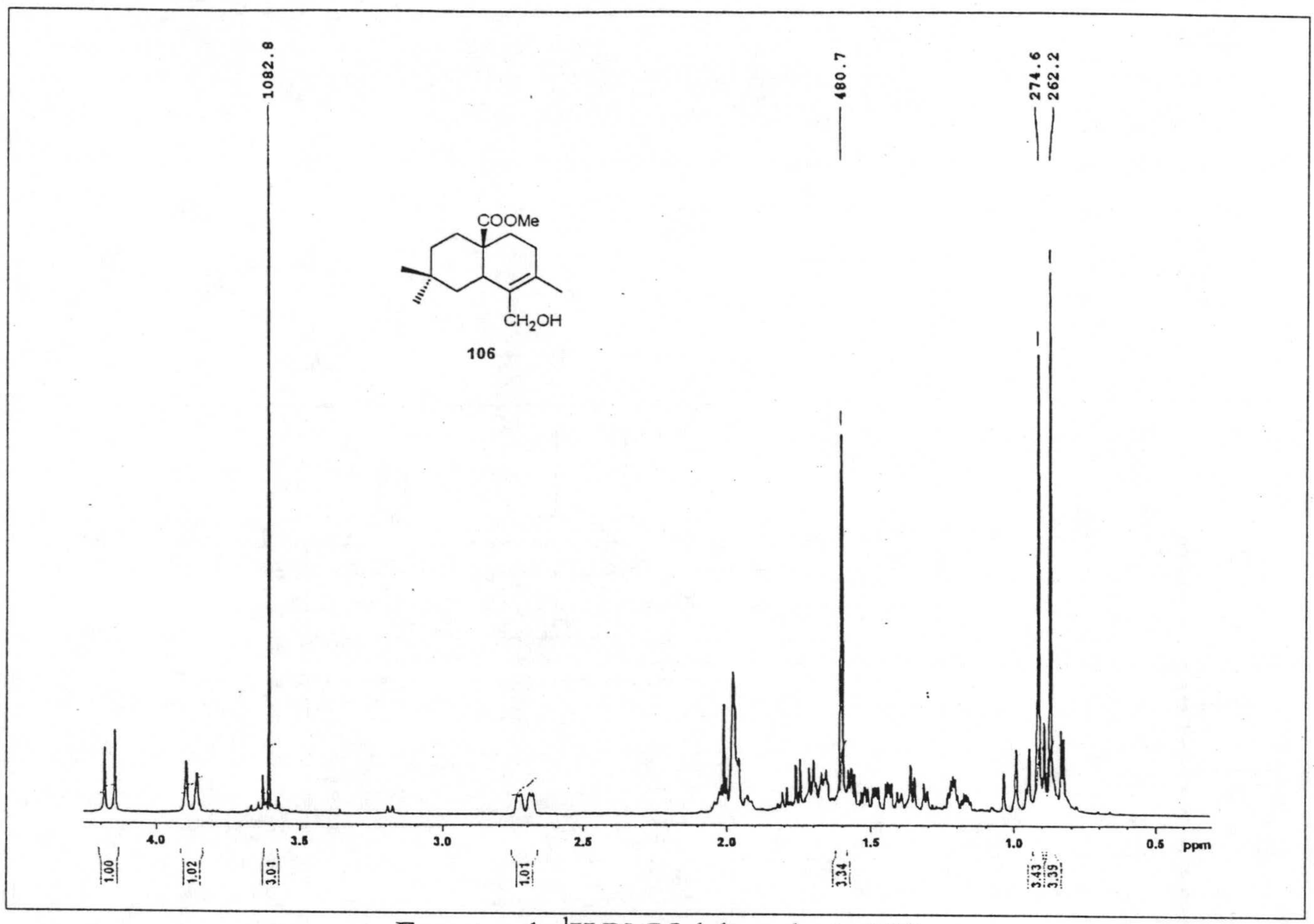


Espectro de ^{13}C RMN del producto **105**

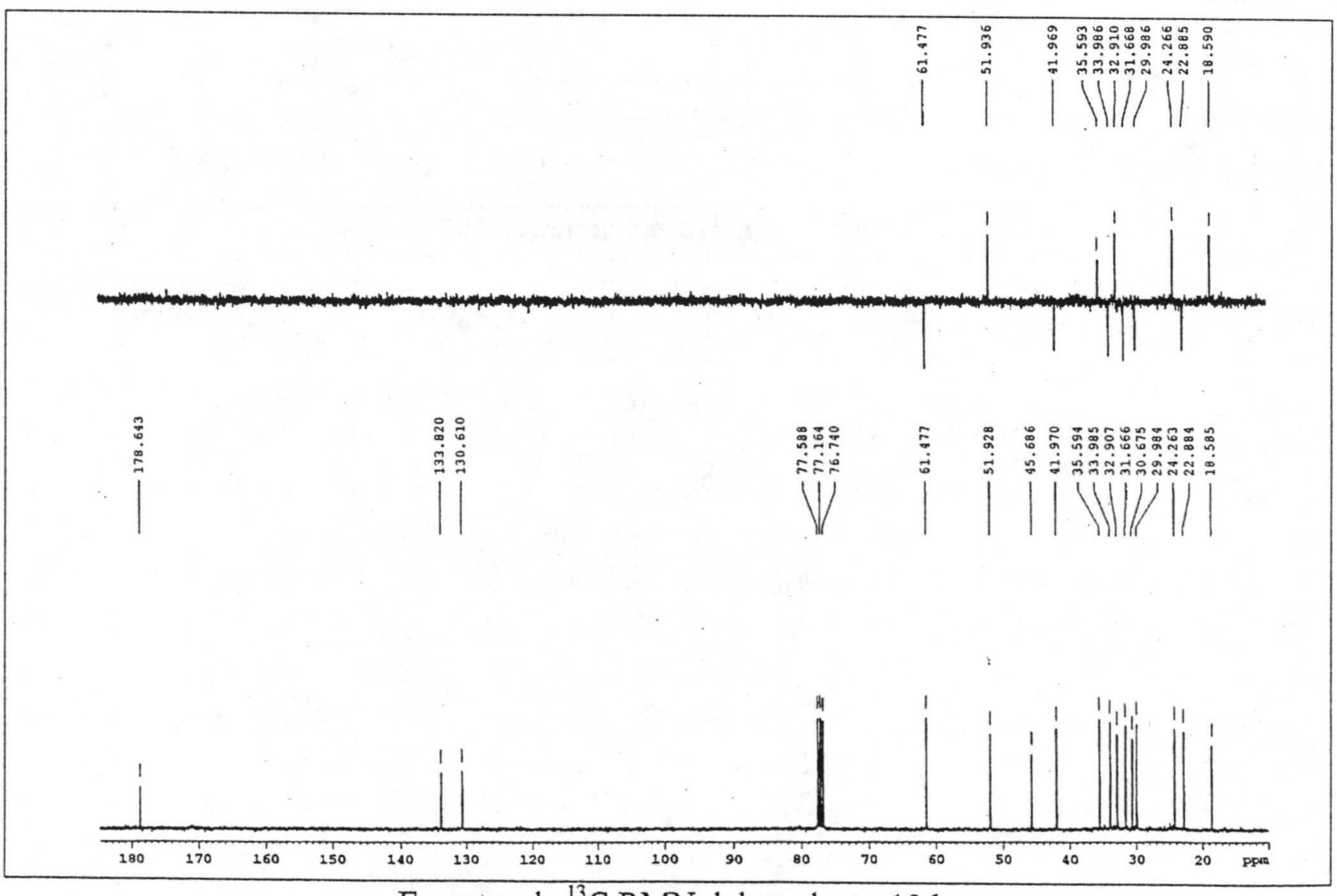


105

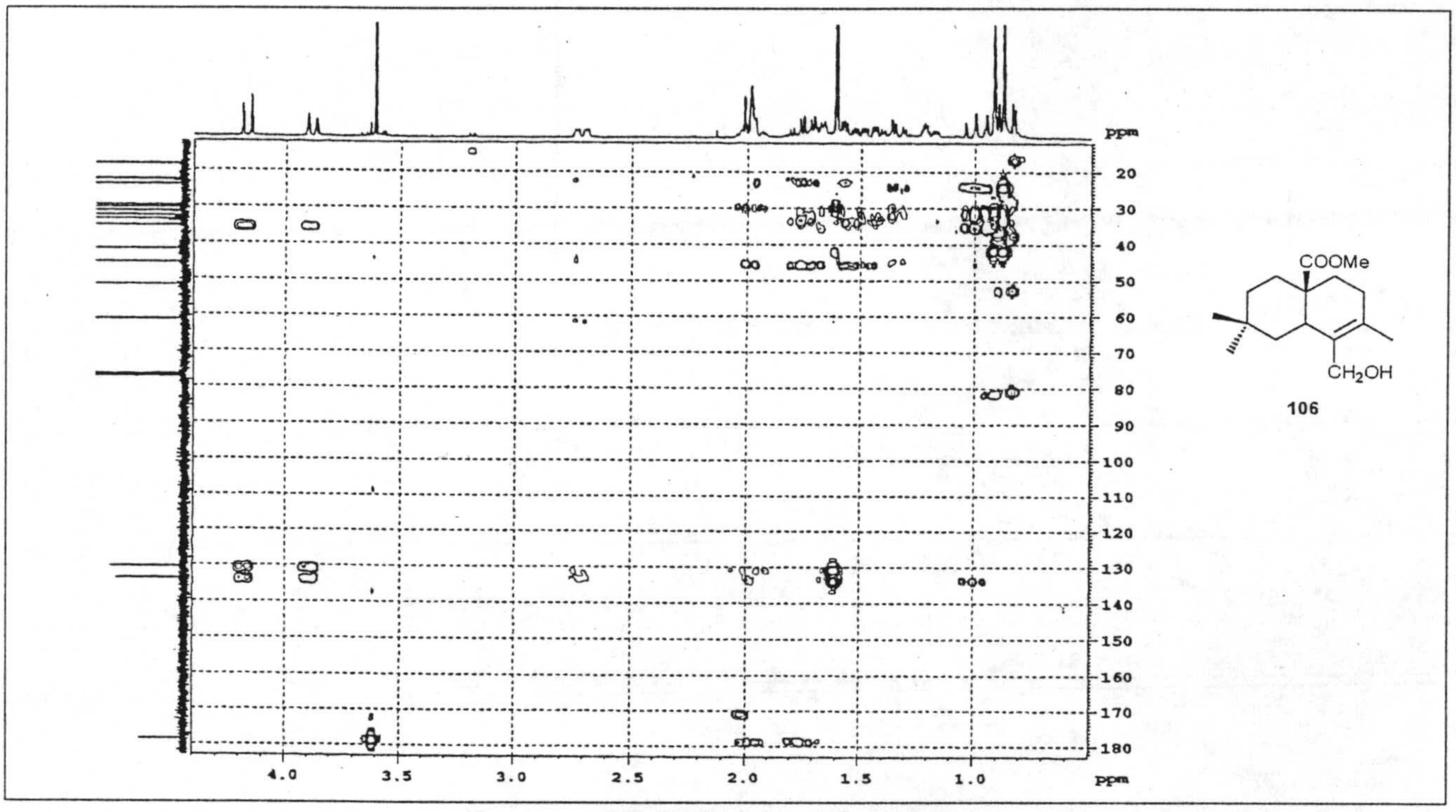
Espectro HMBC del producto **105**



Espectro de ^{1}H RMN del producto **106**

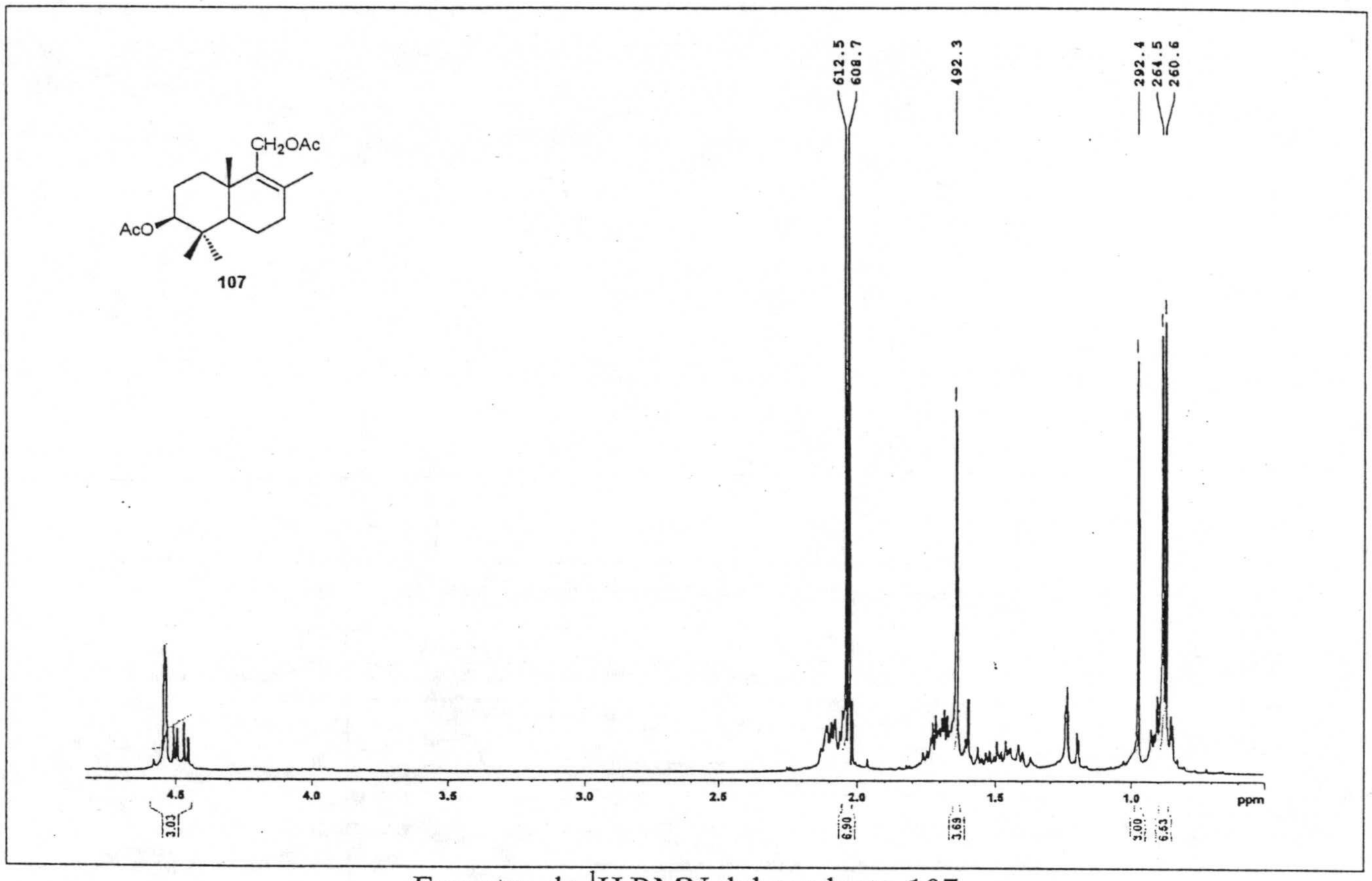


Espectro de ^{13}C RMN del producto **106**

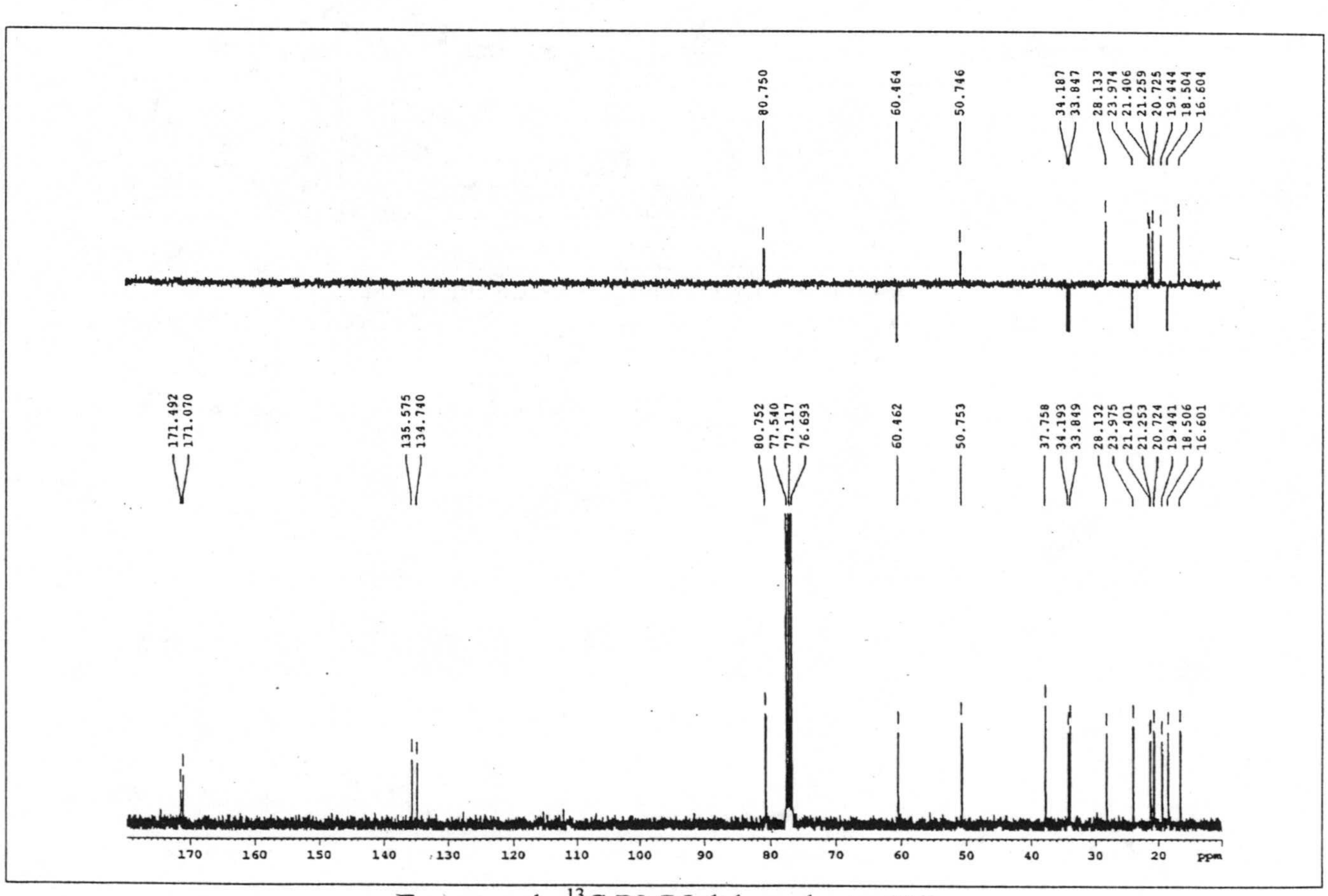


106

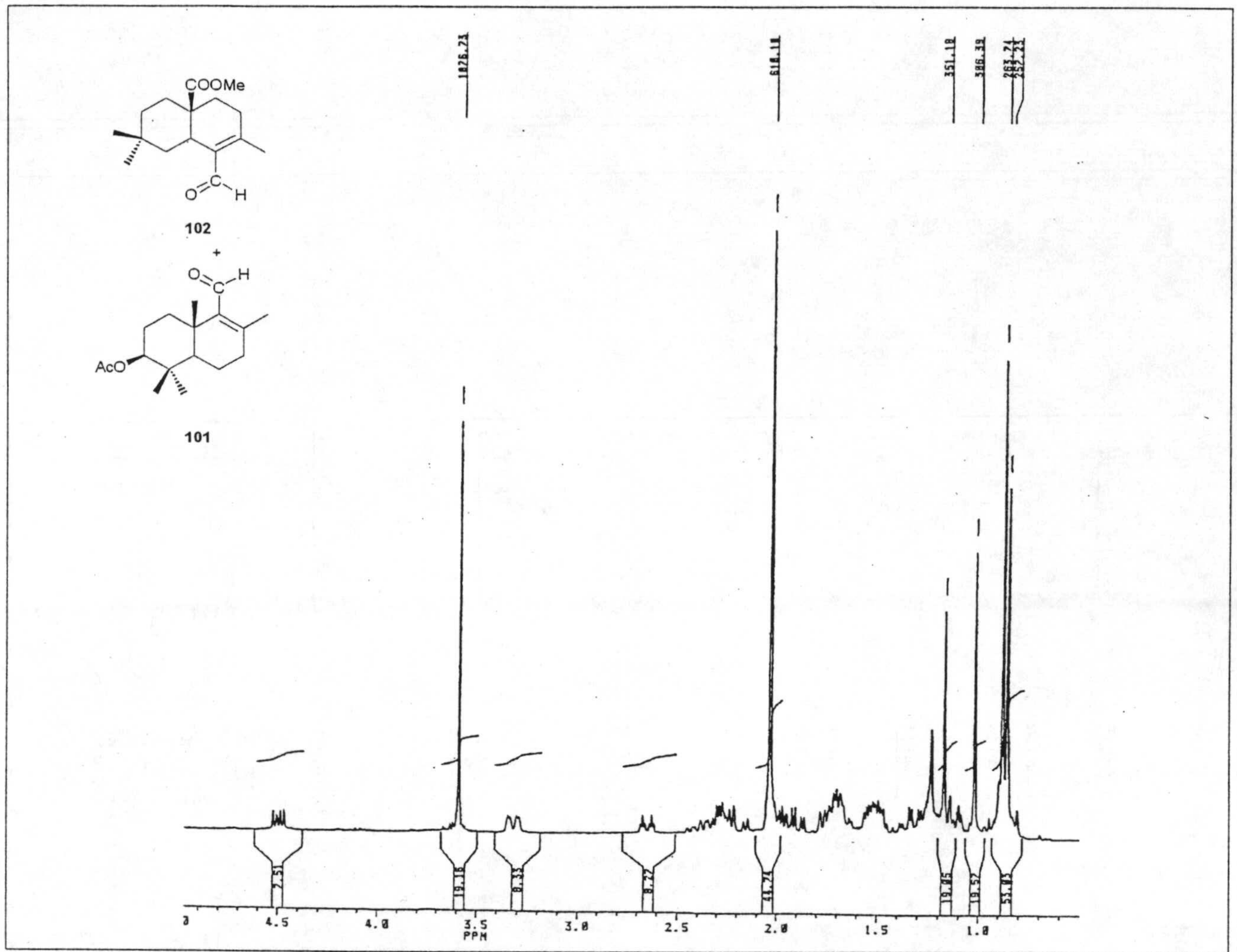
Espectro HMBC del producto **106**



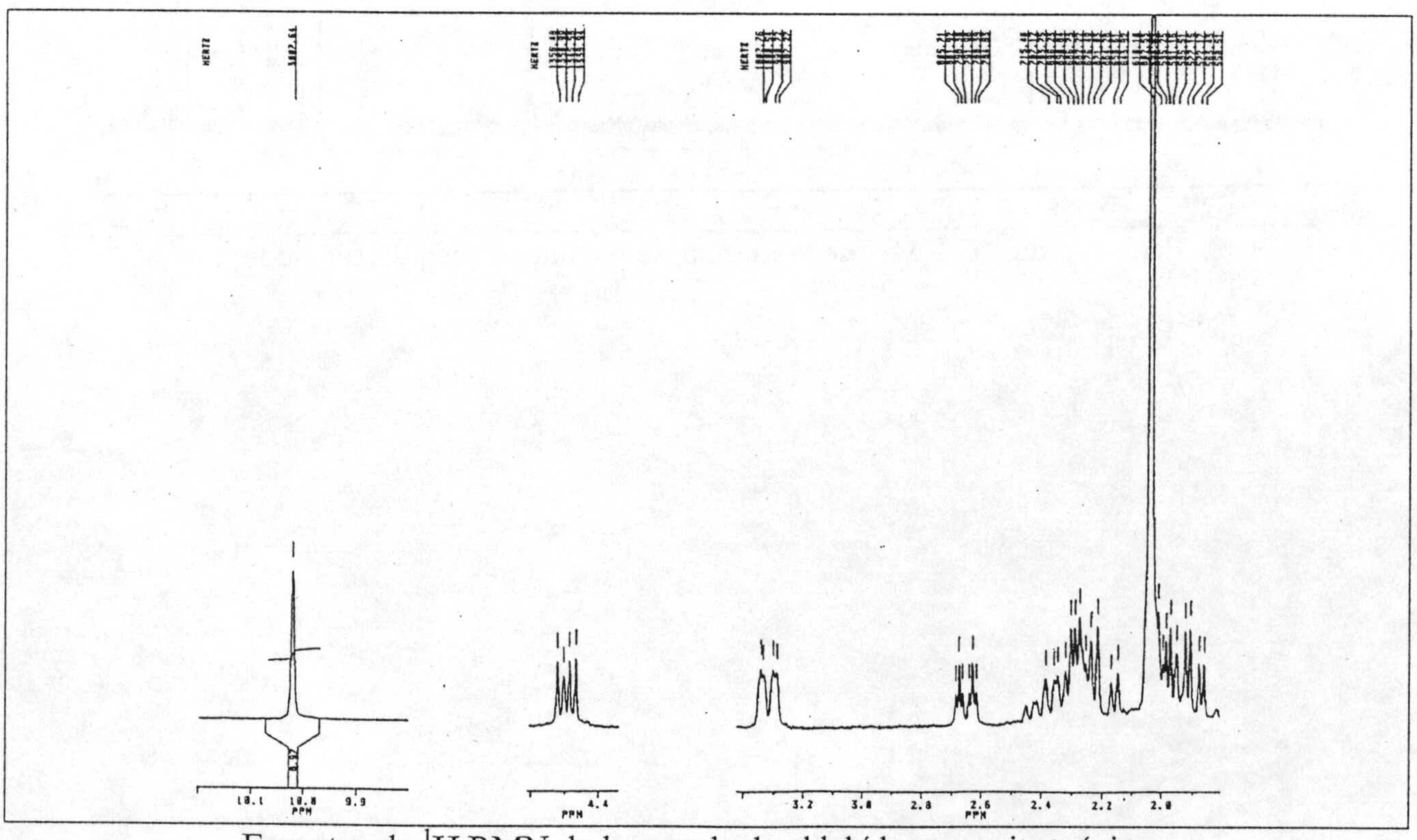
Espectro de ^{1}H RMN del producto **107**



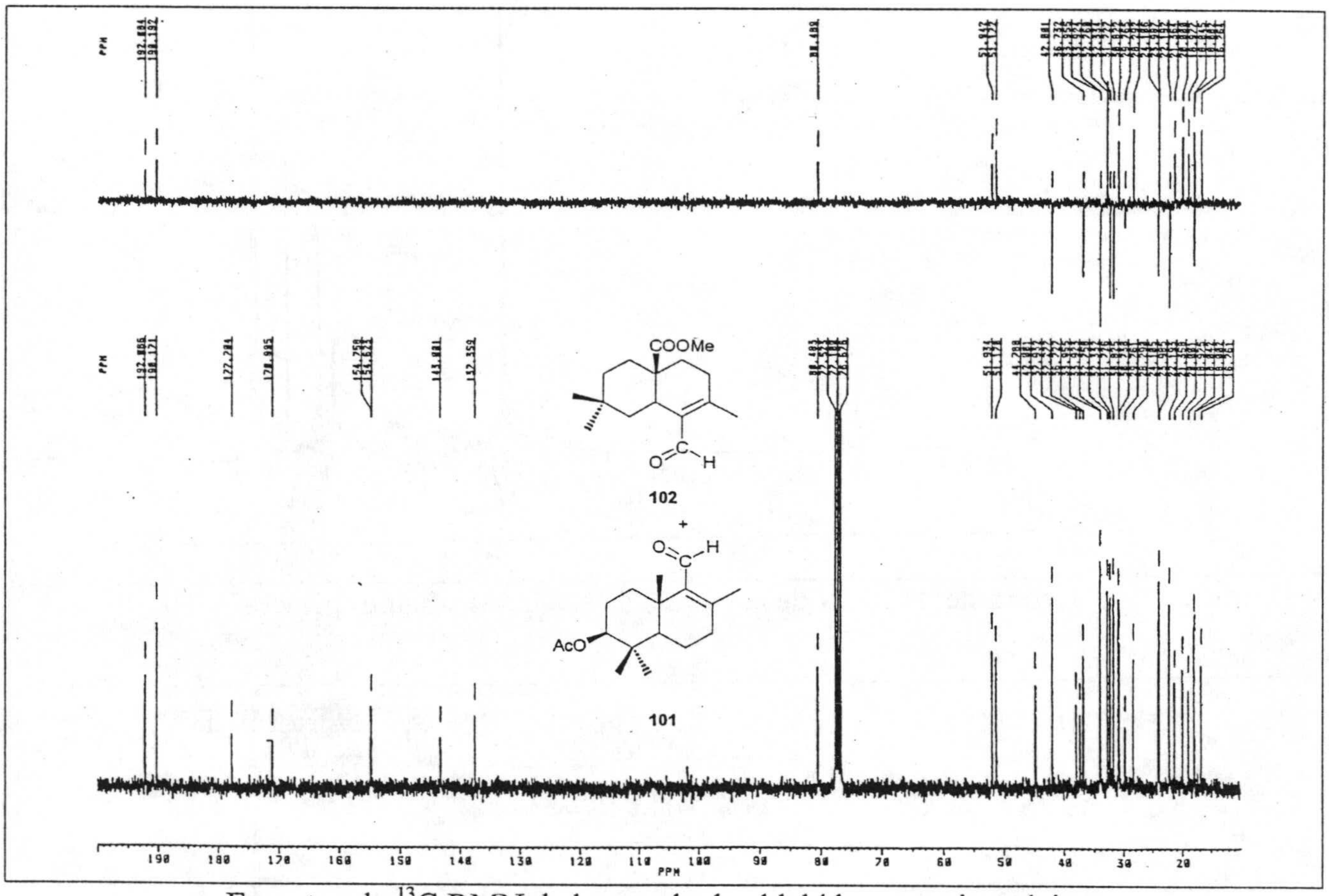
Espectro de ^{13}C RMN del producto **107**



Espectro de ^{1}H RMN de la mezcla de aldehídos sesquiterpénicos



Espectro de ^{1}H RMN de la mezcla de aldehídos sesquiterpénicos



Espectro de ^{13}C RMN de la mezcla de aldehídos sesquiterpénicos

Biblioteca Universitaria de Granada
01066922