

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS



Departamento de Química Orgánica

***NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS HACIA
TERPENOIDES BIOACTIVOS CON ESQUELETO DE
ABIETANO Y RELACIONADOS***

TESIS DOCTORAL

Hakima Es-Samti
Granada, 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Hakima Es-Samti
D.L.: GR 3215-2010
ISBN: 978-84-693-4365-4

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA HACIA TERPENOIDES BIOACTIVOS CON ESQUELETO DE ABIETANO Y PODOCARPANO.	3
1 ANTECEDENTES	4
1.1 PRESENCIA EN LA NATURALEZA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA	4
1.2 SÍNTESIS:	6
Síntesis totales.	6
Síntesis a partir de precursores terpénicos naturales.	16
2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
A. SÍNTESIS DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DE ESCLAREOL (1).	24
I. Preparación del β -cetoéster 10 a partir de esclareol (1).	25
II. Construcción del anillo aromático C del esqueleto de abietano y de podocarpano a partir del β -cetoéster 10.	31
II.1. Estudio de la reacción de ciclación radicalaria del β -cetoéster 10 con Mn (III)	31
III. Aplicación de los resultados de la reacción de ciclación radicalaria a la síntesis de algunos abietanos naturales.	37
III.1. Preparación de 15-hidroxiferruginol (15).	37
III.2. Síntesis de ferruginol (17).	37
III.3. Síntesis de sugiol (24).	38
III.4. Primera síntesis enantioespecífica de (+)-6 α -hidroxisugiol (32).	43
III.5. Síntesis enantioespecífica del antiinflamatorio seco-abietano dialdehído 35.	52
B. SÍNTESIS DE DERIVADOS PODOCARPÁNICOS: PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (+)-7-DEOXINIMBIDIOL Y (+)-NIMBIDIOL A PARTIR DEL INTERMEDIO 15.	55
I. Síntesis de (+)-7-desoxinimbidiol (37).	55
II. Síntesis enantioespecífica de (+)-nimbidiol (42).	57
3 EXPERIMENTAL	63
3.1 TÉCNICAS GENERALES	63
Instrumentación	63
Cromatografía	64
Reactivos y disolventes	64
Procedimientos generales	65
3.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DE ESCLAREOL (1).	67
Síntesis del acetoxialdehído 2.	67
Preparación de la metilcetona 11.	67
Obtención de metilcetona 11.	71
Síntesis del β -cetoéster 10.	73
Estudios de la reacción de ciclación del β -cetoéster 10	74
Tratamiento de 11 con DBU.	78
Tratamiento de 12 con H ₂ SO ₄ .	79
Preparación de 15-hidroxiferruginol (15).	80
Tratamiento del compuesto 15 con Et ₃ SiH y CF ₃ COOH.	81
Preparación de ferruginol (17).	83
Metilación de ferruginol (17):	84
Oxidación de 18 con Na ₂ CrO ₄ .	85
Acetilación de ferruginol (17):	87
Oxidación de 21 con Na ₂ CrO ₄ .	88
Oxidación de 18 con reactivo de Jones.	90

Oxidación de 21 con reactivo de Jones.	90
Oxidación bencílica del compuesto 18 con CrO ₃ .	90
Oxidación bencílica del compuesto 21 con CrO ₃ .	91
Preparación de sugiol (24).	91
Síntesis enantioespecífica de (+)- 6 α -hidroxisugiol (32).	92
Metilación del fenol 14.	93
Tratamiento del compuesto 25 con MeMgBr.	94
Introducción del doble enlace Δ^6 través de la oxidación bencílica de 25.	95
Obtención de 28.	96
Tratamiento de 25 con NBS.	97
Tratamiento del éster 28 con MeBrMg.	98
Reducción catiónica del grupo hidroxílico de 29.	99
Desmetilación de 30.	101
Preparación de 6 α -hidroxisugiol (32).	102
Sililación de 31.	103
Ozonólisis de 33.	104
Preparación del dialdehído 35.	106
3.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS PODOCARPÁNICOS: PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (+)-7-DEOXINIMBIDIOL Y (+)-NIMBIDIOL A PARTIR DE LOS DERIVADOS DEL INTERMEDIO 15.	107
Oxidación- reordenamiento del hidroperóxido bencílico del derivado 26. Síntesis de 36.	107
Desmetilación de 36.	109
Oxidación- reordenamiento del hidroxiperóxido de 15-hidroxiferruginol (15).	110
Síntesis de (+)-nimbidiol(42).	110
CAPÍTULO II: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE TERPENOIDES BIOACTIVOS CON ESQUELETO DE 4α-METILHEXAHIDROFLUORENO	116
1 ANTECEDENTES	117
1.1 ESTRATEGIA BASADA EN LA REACCIÓN DE HECK.	119
1.2 ESTRATEGIA BASADA EN LA CICLACIÓN DE NAZAROV.	122
1.3 ESTRATEGIA BASADA EN CICLACIONES CATIONICAS PROMOVIDAS POR ÁCIDO.	123
1.4 ESTRATEGIA BASADA EN UN PROCESO DOMINÓ INTRAMOLECULAR DE ACILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS Y α-tert-alquilación de carbonilo.	124
1.5 ESTRATEGIA BASADA EN UNA REACCIÓN DOMINÓ ACILACIÓN / ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS.	125
1.6 ESTRATEGIA DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS.	126
1.7 ESTRATEGIA ENANTIOSELECTIVA PARA LA SÍNTESIS DE (+)-DICHROANONA	128
2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	130
A. PREPARACIÓN DEL SILIL ENOL ÉTER 50.	131
B. SÍNTESIS DEL FENOL 57.	135
C. APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA G (66), (-)-STANDISHINAL (88), (-)-TAIWANIAQUINONA H (92) Y (-)-DICHROANONA (93).	138
I. Síntesis de (-)- taiwaniaquinona G (66).	138
II. Aproximación a la síntesis de (-)- standishinal (88).	143
III. Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H (92) y (-)-dichroanona (93).	152
3 EXPERIMENTAL	155
3.1 SINTESIS DEL SILIL ENOL ÉTER 50	155
Síntesis del diol 44.	155
Síntesis del yoduro 45.	155

Ozonolisis del yoduro 45.	156
Tratamiento de 46 con DBU.	156
Ensayos de deshidratación de la hidroxiketona 47.	158
Tratamiento de 48 con DBU.	161
Preparación del silil enol éter 50.	161
3.2 SÍNTESIS DEL FENOL 57	162
Electrociclación 6π del compuesto 50.	162
Preparación del β -cetoéster 54.	164
Aromatización del anillo C del β -cetoéster 54.	165
Tratamiento de 55 con MeMgBr.	166
Síntesis del fenol 57.	167
3.3 APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA G (66), (-)-STANDISHINAL (88), (-)-TAIWANIAQUINONA H (92) Y (-)-DICHROANONA (93).	169
Metilación del fenol 57.	169
Tratamiento del metil éter 58 con Cl_2CHOMe y TiCl_4 .	170
Preparación del formiato 60.	171
Formilación del compuesto 60.	172
Oxidación del fenol 57.	174
Hidrólisis del formiato 60.	175
Oxidación del fenol 63.	176
Bromación de la quinona 64.	177
Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (66).	178
Aproximación a la síntesis de (-)-standishinal (88).	179
Acetilación del fenol 57.	179
Ensayo de oxidación bencílica del acetilderivado 67 con Na_2CrO_4 .	181
Preparación del derivado 79.	183
Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H y (-)-dichroanona	194
Desmetilación del compuesto 80.	194
Oxidación del fenol 89.	195
Tratamiento de la quinona 90 con Br_2 .	196
Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H (92).	198
Transformación de (-)-taiwaniaquinona H (92) en (-)-dichroanona (93).	199
CONCLUSIONES	201
ACRÓNIMOS	203

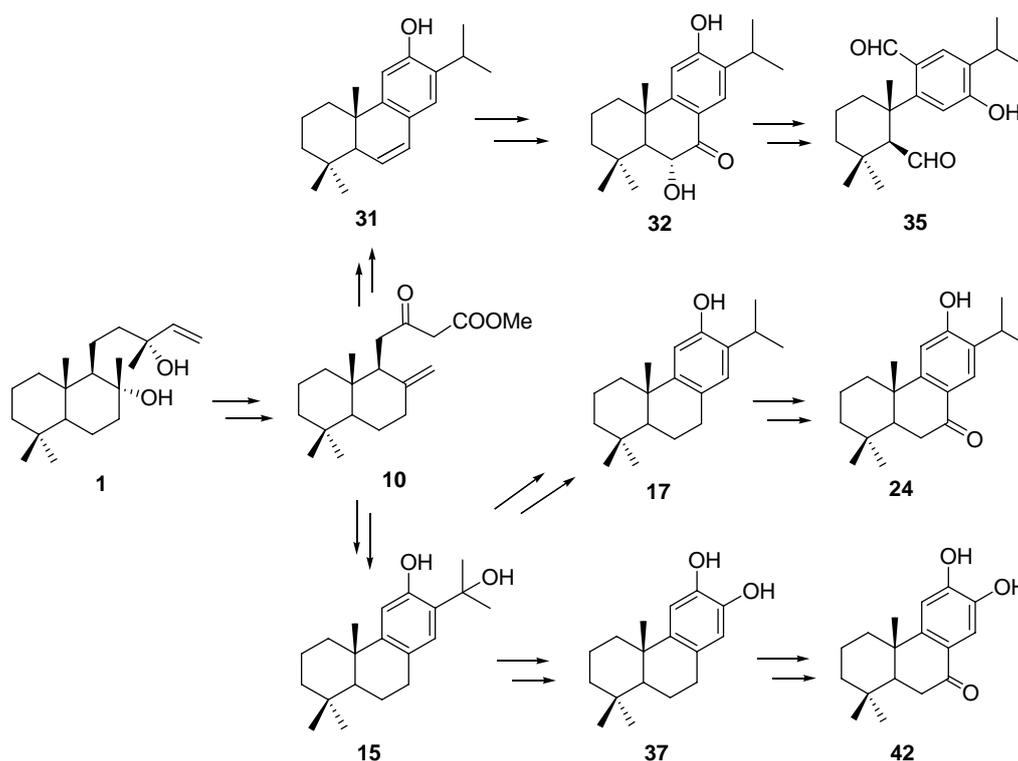
INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha descrito el aislamiento de diversas fuentes naturales de un elevado número de terpenos, que exhiben una amplia y variada actividad biológica. Sin embargo, en muchos casos estos metabolitos se encuentran en una escasa proporción en los organismos que los contienen, lo que limita considerablemente su posible utilización. Desde hace tiempo, nuestro grupo de investigación tiene entre sus principales objetivos el desarrollo de procesos de síntesis que permitan la preparación de terpenoides bioactivos a partir de sintones enantioméricamente puros, obtenidos de precursores naturales abundantes en sus fuentes y, por tanto, fácilmente accesibles. En la presente Tesis Doctoral, que se enmarca dentro de esta línea, se describe la síntesis de terpenoides bioactivos a partir de (-)-sclareol (**1**) y (+)-sclareolida (**43**), compuestos comerciales.

El trabajo desarrollado se ha estructurado en dos partes:

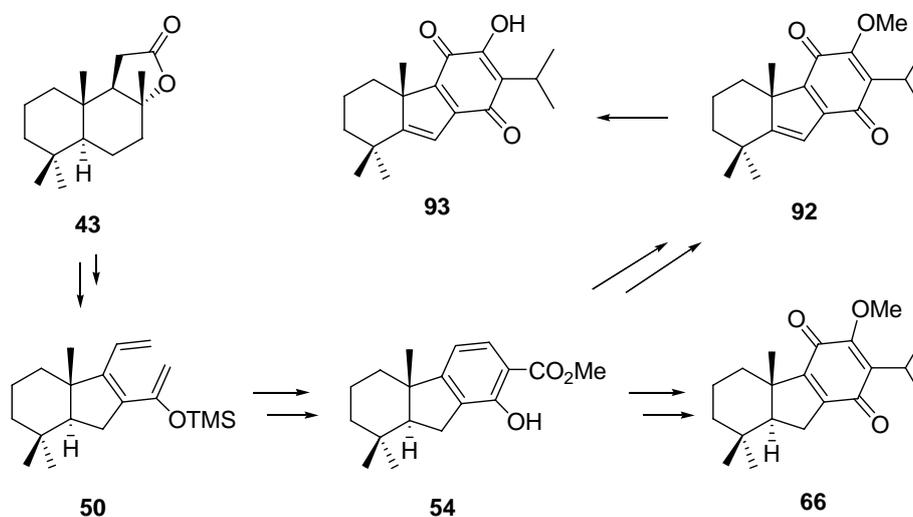
En **la primera parte** se describe una nueva estrategia sintética hacia terpenoides con esqueleto de abietano y de podocarpano, a partir de (-)-sclareol (**1**). El anillo C de las moléculas objetivo se obtiene mediante ciclación radicalaria oxidativa del β -cetoéster **10**, mediada por Mn (III). Entre las sustancias naturales sintetizadas se encuentran (+)-15-hidroxiferruginol (**15**), (+)-ferruginol (**17**), (+)-sugiol (**24**), (+)-6,7-deshidroferruginol (**31**), (+)-6 α -hidroxiferruginol (**32**), (+)-12-hidroxi-6,7-secoabieta-8,11,13-trien-6,7-dial (**35**), (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) y (+)-nimbidiol (**42**).

Esquema 1



En la **segunda parte** de la Memoria se describe la síntesis enantioespecífica de un grupo de terpenoides bioactivos, que poseen el esqueleto poco común de 4a-metilhexahidrofluoreno, con anillos A/B *trans*-fusionados, como (-)-taiwaniaquinona G (**66**), y de 4a-metiltetrahidrofluoreno, como (-)-taiwaniaquinona H (**92**) y (-)-dichroanona (**93**). El anillo C de estos compuestos, denominados taiwaniaquinoides, se elabora mediante ciclación electrotérmica 6π del trieno **50**.

Esquema 2



**CAPÍTULO I: NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA
HACIA TERPENOIDES BIOACTIVOS CON
ESQUELETO DE ABIETANO Y PODOCARPANO.**

1 ANTECEDENTES

1.1 PRESENCIA EN LA NATURALEZA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Tanto los fenoles como las quinonas naturales que poseen esqueleto abietano, y los compuestos oxigenados relacionados, forman un grupo interesante de metabolitos diterpénicos, debido a las significativas actividades biológicas que exhiben.

Entre estos compuestos cabe destacar la taxodiona (**I**),¹ que muestra una potente actividad frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la methicilina y al *Enterococcus* resistente a la vancomicina, y el citotóxico xantantusina (**II**), recientemente aislado de *Coleus xanthanthus*.² También cabe citar ferruginol (**III**), gastroprotector,³ antibacteriano⁴ y agente potencial tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer de próstata,⁵ sugiol (**IV**), que es un potente hepatoprotectivo^{6, 7}, 6 α -hidroxisugiol (**V**),⁸ que posee un potente efecto inhibidor de la activación del antígeno del virus Epstein-Barr, inducido por el promotor tumoral 13-acetil-12-*O*-tetradecanoilforbol⁹, y 5,6-deshidrosugiol (**VI**), que fue aislado por primera vez de *Taxodium distichum* y mostró una importante actividad biológica contra el tumor KB¹.

Otro interesante metabolito relacionado biosintéticamente con los compuestos **III-V**, es el seco-abietano dialdehídico **VI**, que muestra una potente actividad antiinflamatoria.^{7,8}

1. Kupchan, S. M.; Karim, A.; Mareks, C. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3912–3918.

2. Mei, S. X.; Jiang, B.; Niu, X. M.; Li, M. L.; Yang, H.; Sun, H. D. *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 633–637.

3. Rodriguez, J. A.; Theoduloz, C.; Yanez, T.; Becerra, J.; Schmeda-Hirschmann, G. *Life Sci.* 2006, 78, 2503–2509.

4. Smith, E. C. J.; Williamson, E. M.; Warcham, N.; Kaatz, G. W.; Gibbons, S. *Phytochemistry* 2007, 68, 210–217.

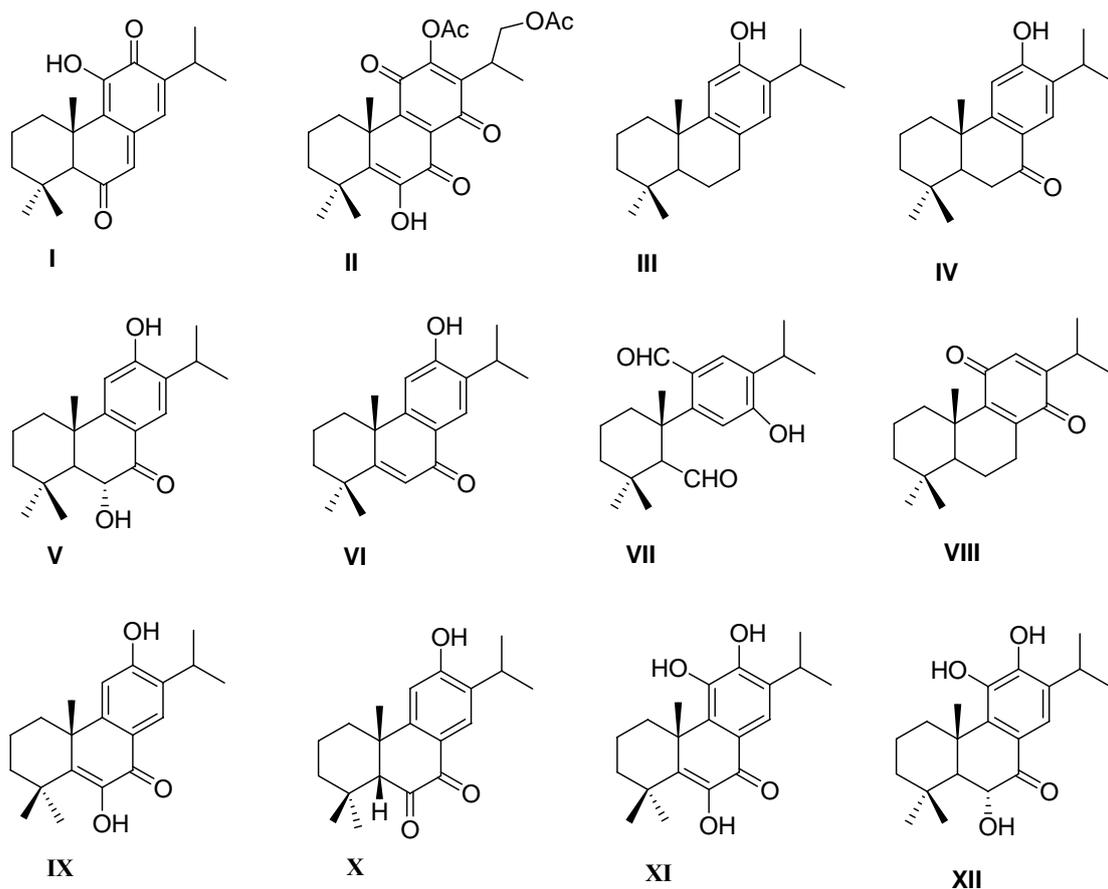
5. Bispo de Jesus, M.; Zambuzzi, W.F.; Ruela –Souza, R.R.; Areche, C. Santos de Souza, A.C.; Aoyama, H.; Schmeda-Hirschmann, G.; Rodríguez, J.A.; Monteiro de Souza Brito, A.R.; Peppelenbosch, M.P.; Hertog, J.; Paula, E.; Veríssima Ferreira, C. *Biochimie* 2008, 90, 843–854.

6. Yao, P.; Nussler, A.; Liu, L.; Hao, L.; Song, F.; Schirmeier, A.; Nussler, N. *Journal of Hepatology* 2007, 47, 253–261.

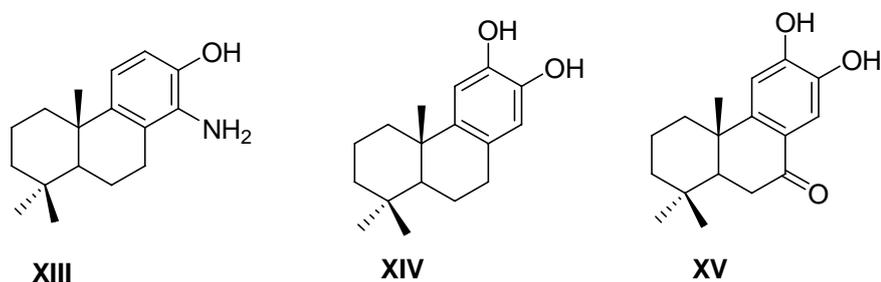
7. Shyur, L.F.; Huang, C.C.; Lo, C.P.; Chiu, C.Y.; Chen, Y.P.; Wang, S.Y.; Chang, S.T. *Phytochemistry* 2008, 69, 1348–1358.

8. (a) Su, W. C.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry* 1994, 35, 1279–1284. (b) Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6419–6422.

9. Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1911–1921.



Aunque los terpenoides con esqueleto de podocarpano son bastante menos frecuentes en la naturaleza, son metabolitos también interesante tanto desde un punto de vista biosintético como debido a sus actividades biológicas. En los últimos años han sido aislados algunos fenoles podocarpanicos biológicamente activos. De entre ellos, el aminofenol **XIII**, que es un potente inhibidor de 5-lipoxigenasa¹⁰ y el antitumoral (+)-7-deoxinimbidiol (**XI**), más recientemente aislado de *Calatrus hypoleucus*.¹¹



10. Oishi, T.; Otsuka, Y.; Limori, T.; Sawada, Y.; Ochi, S. Patent JP 1992, 91, 36296..

11. Xiong, Y.; Wang, K.; Pan, Y.; Sun, H.; Tu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 786–789.

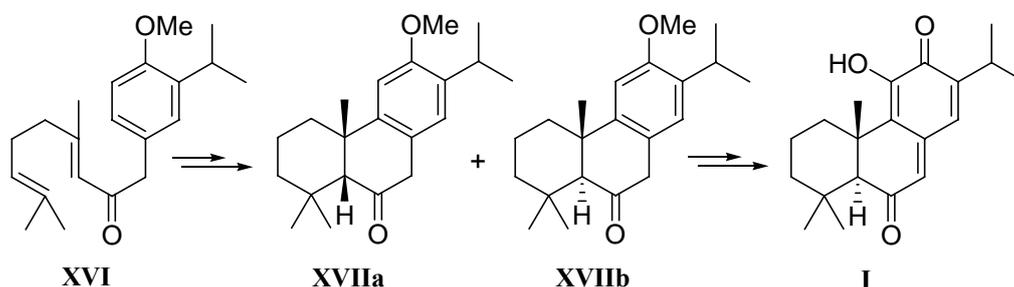
1.2 SINTESIS:

Debido a sus interesantes actividades biológicas y a las estructuras relativamente simples, tanto los abietanos como los terpenoides con esqueleto de podocarpano han sido un buen objetivo sintético para varios grupos de investigación. La mayor parte de estas estrategias son síntesis totales racémicas, aunque se han descrito también algunas síntesis enantioselectivas para este tipo de compuestos a partir de precursores naturales.

Síntesis totales.

En el año 1977, el grupo de Matsumoto¹² describió la síntesis de taxodiona (I) vía ciclación con ácido polifosfórico. La reacción de ciclación no es satisfactoria, ya que se obtuvo una mezcla de isómeros **XVIIa** (39%) y **XVIIb** (21%) con un rendimiento muy bajo (esquema 1).

Esquema 1:

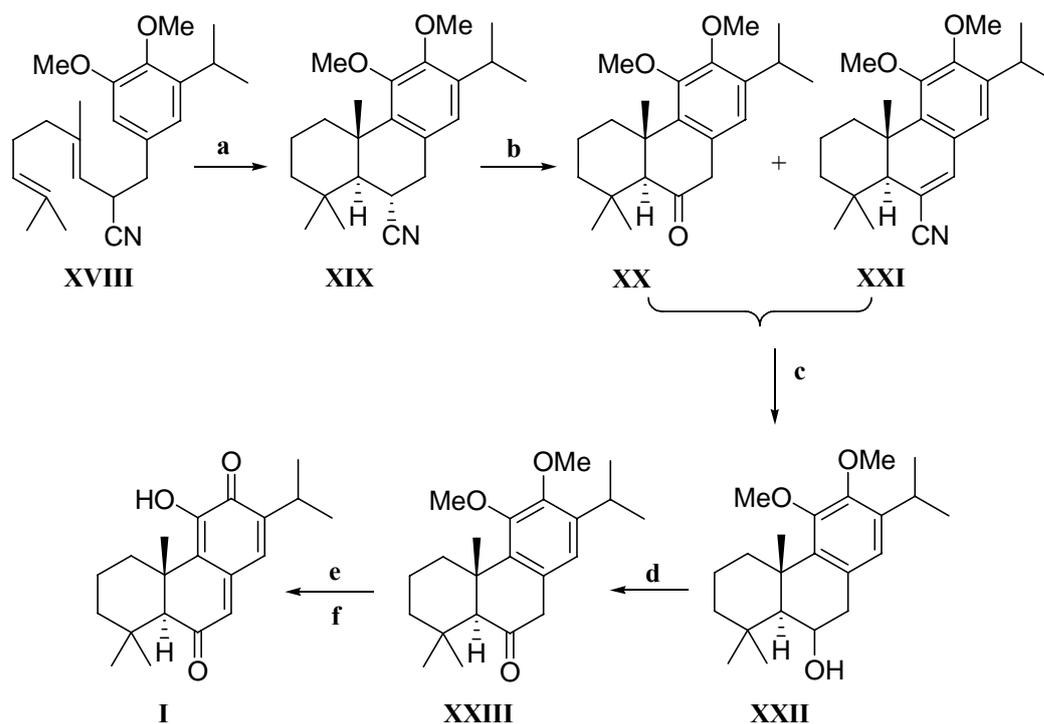


En 1994, Harring et al.¹³ consiguen la síntesis de taxodiona (I) mediante ciclación catiónica. El esqueleto tricíclico se formó tras tratamiento de **XVIII** con $\text{BF}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$, rindiendo 83 % del compuesto **XIX** (esquema 2).

12. Matsumoto, T.; Usui, S.; Morimoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1575-1579.

13. Harring, S. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9229-9254.

Esquema 2:

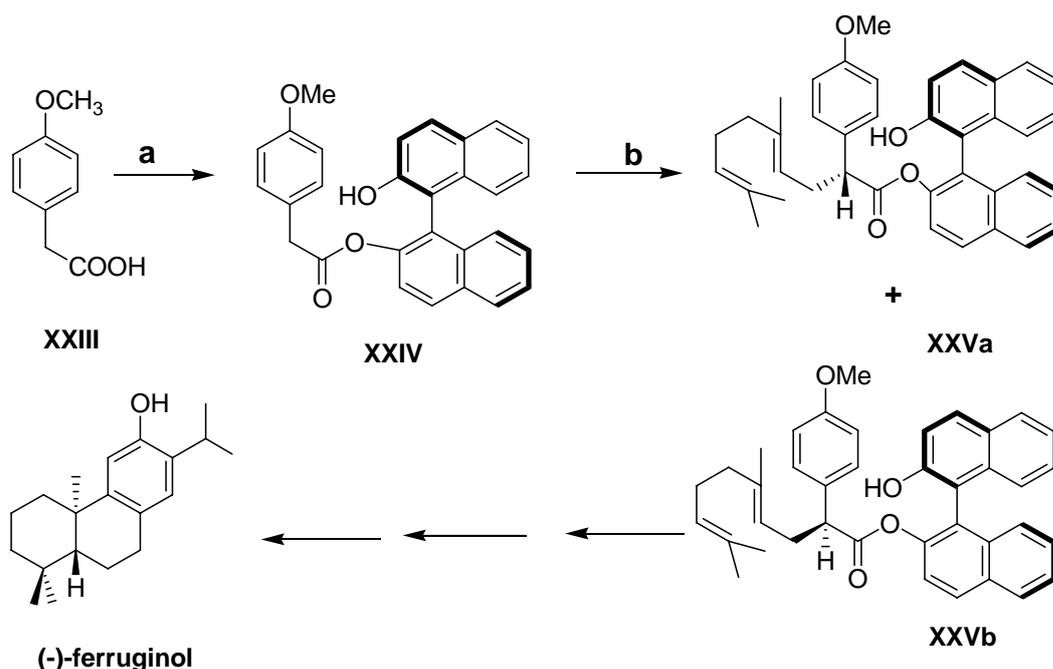


a) $\text{BF}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2, \text{CH}_3\text{NO}_2, 25^\circ\text{C}$; b) (i) LDA, THF, (ii) $\text{SnCl}_2, \text{HCl}$; c) $\text{LiAlH}_4, \text{THF}$; d) PDC, CH_2Cl_2 ; e) $\text{BBr}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; f) gel de sílice.

En 2000, Tada et al.¹⁴ han descrito por primera vez una síntesis enantioselectiva de (-) y (+)-ferruginol, utilizando una ciclización asimétrica de las dienonas modificadas **XXVb** y **XXVIIa**. Así, cuando se trató el ácido 4-metoxifenilacético **XXIII** con (S)-(-)-1,1'-binaftol en CH_2Cl_2 , en presencia de DCC y DMAP, seguido por una reacción de condensación con cloruro de geranilo, se obtuvo una mezcla de los isómeros **XXVa** y **XXVb** (97.5 / 2.5) con un rendimiento del 38%. El isómero **XXVb** es un intermedio clave para la síntesis de (-)-ferruginol, enantiómero del producto natural (esquema 3).

14. Tada, M.; Nishiiri, S.; Zhixiang, Y.; Imai, Y.; Tajima, S.; Okazaki, N.; Kitano, Y.; Chiba, K. J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1 2000, 2657.

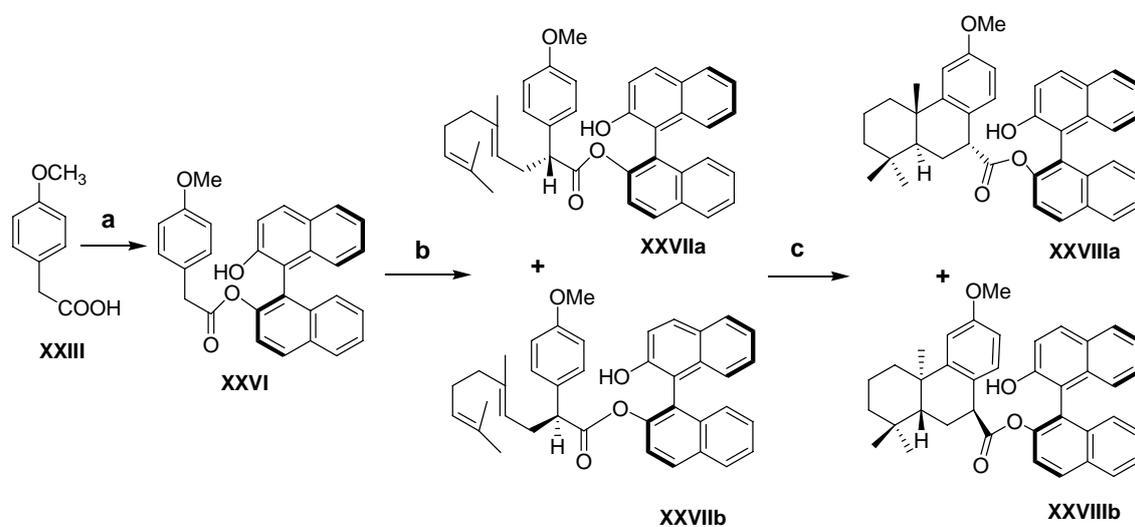
Esquema 3:



(a)-(S)-(+)-1,1'-bi-naftol, CH_2Cl_2 , DCC, DMAP; (b)- LDA, cloruro de geranilo, THF-HMPA.

El tratamiento de **XXIII** con R (+)-1,1'-binaftol, seguido de una condensación con cloruro de geranilo, y un posterior tratamiento de los ésteres **XXVIIa** y **XXVIIb** obtenidos con $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ en CH_3NO_2 , a temperatura ambiente durante 12 horas, proporcionó los ésteres tricíclicos **XXVIIIa** y **XXVIIIb** (97.5 /2.5), con un rendimiento global de la reacción del 49%. El éster tricíclico **XXVIIIa** es un derivado inmediato para la síntesis de (+)-ferruginol natural (esquema 4).

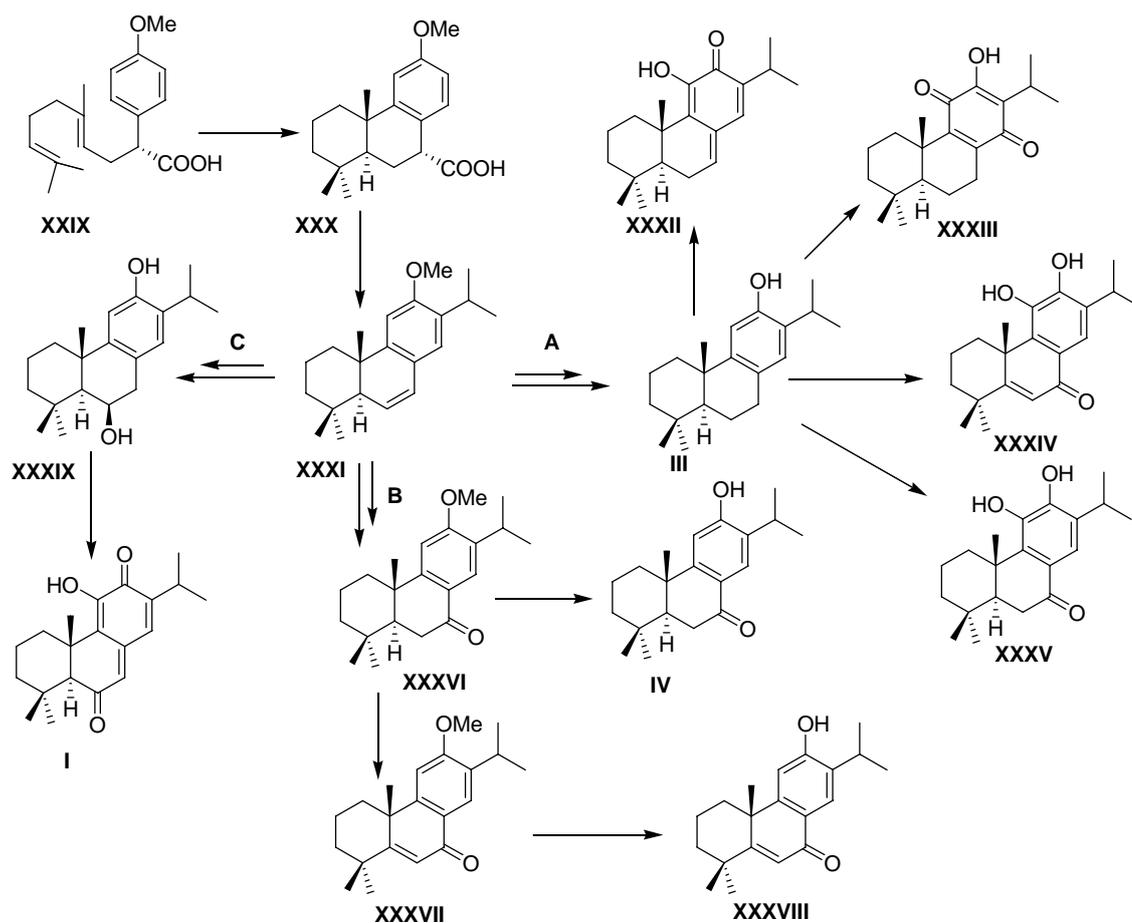
Esquema 4:



(a) (R)-(+)-1,1'-binaftol, CH_2Cl_2 , DCC, DMAP; (b) LDA, cloruro de geranilo, THF-HMPA; (c) $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, CH_3NO_2 , 12 h, T.amb., 49%.

Un año más tarde, estos investigadores plantearon una eficiente síntesis racémica para la preparación de 12 productos naturales de esta familia de compuestos, a partir del intermedio común 6,7-deshidroferruginol metiléter (**XXXI**).¹⁵ El intermedio tricíclico **XXXI** se preparó utilizando la metodología previamente desarrollada por este grupo. El proceso sintético implica la utilización de tres rutas principales A, B y C. La ruta A, basada en la reducción del doble enlace C6-C7 como etapa clave, conduce a ferruginol (**III**) y a los derivados relacionados estructuralmente **XXXII**, **XXXIII**, **XXXIV** y **XXXV**. En la ruta B, se efectúa la preparación de los derivados oxigenados en C7 mediante hidrobioración oxidativa del doble enlace C6-C7. Finalmente, la ruta C implica como etapa clave la epoxidación del doble enlace C6-C7. Ha sido utilizada para preparar los derivados oxigenados en C6, como taxodiona (**I**) y 6β-hidroxiferruginol (**XXXIX**) (esquema 5).

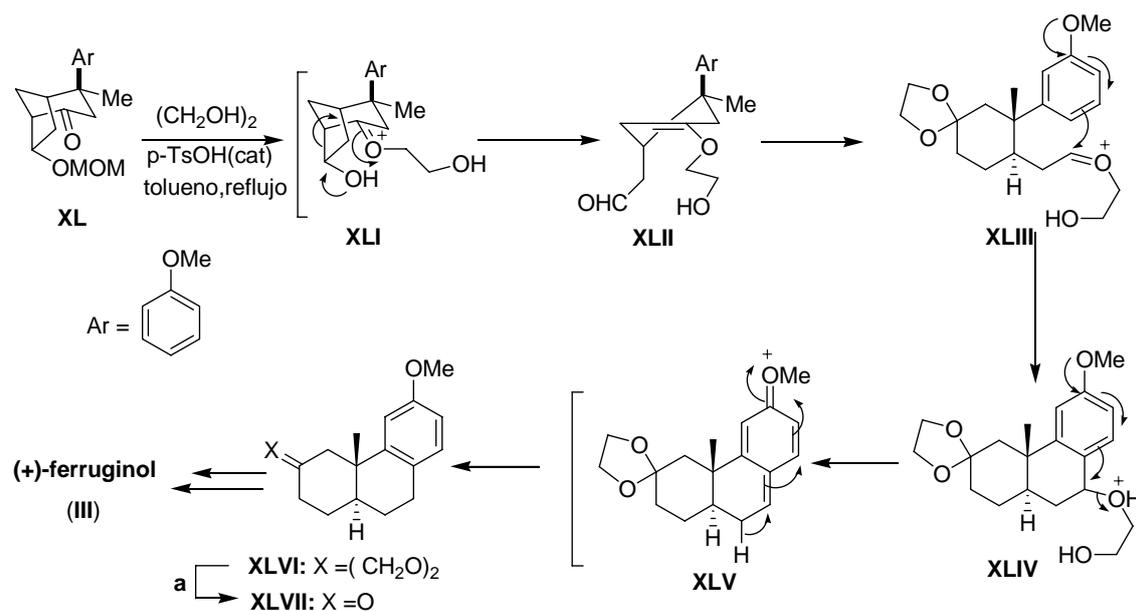
Esquema 5:



15. Yang, Z.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Shibata, N.; Kurokawa, H.; Doi, Y.; Arakawa, Y.; Tada, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2001, 9, 347-357.

En el año 2001, el grupo de Nagata¹⁶ desarrolló una nueva síntesis enantioselectiva de (+)-ferruginol (**III**) a partir de la cetona bicíclica **XL**. El proceso implica una etapa clave: la construcción del esqueleto de hexahidrofenantreno mediante una secuencia de retroaldolización y una alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, obteniéndose con alta estereoselectividad y un buen rendimiento el producto de ciclación, que se convierte fácilmente en (+) ferruginol (**III**) (esquema 6).

Esquema 6:



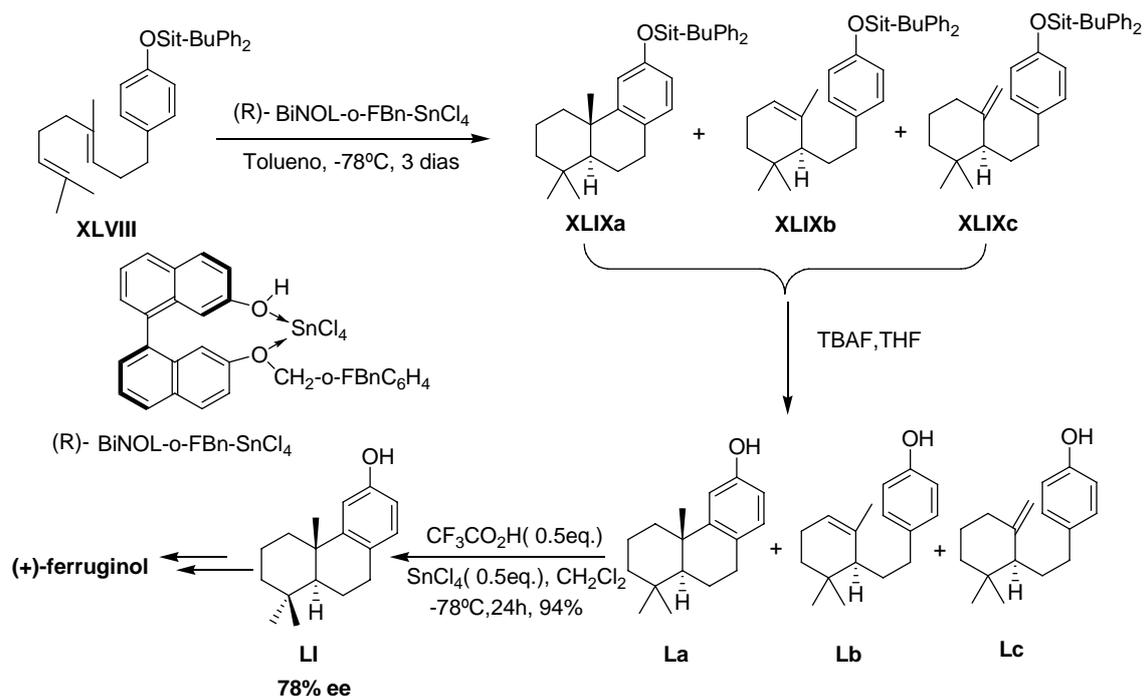
a) (i) p-TsOH, acetona-H₂O (9:1); (ii) H₂, 10% Pd/C, AcOEt (100%).

También en el año 2001, Yamamoto *et al.*¹⁷ describieron una síntesis enantioespecífica de (+)-ferruginol (**III**). La etapa clave de esta secuencia es una ciclización intramolecular del dieno **XLVIII**, empleando un ácido de Lewis quirral. El producto de ciclación, que es un intermedio útil para la síntesis de distintos abietanos naturales, se obtiene con alta pureza enantiomérica, pero con un rendimiento muy bajo, tan sólo del 10% (esquema 7).

16. Nagata, H., Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Ogr.Lett.* 2001, 2, 1737-1740

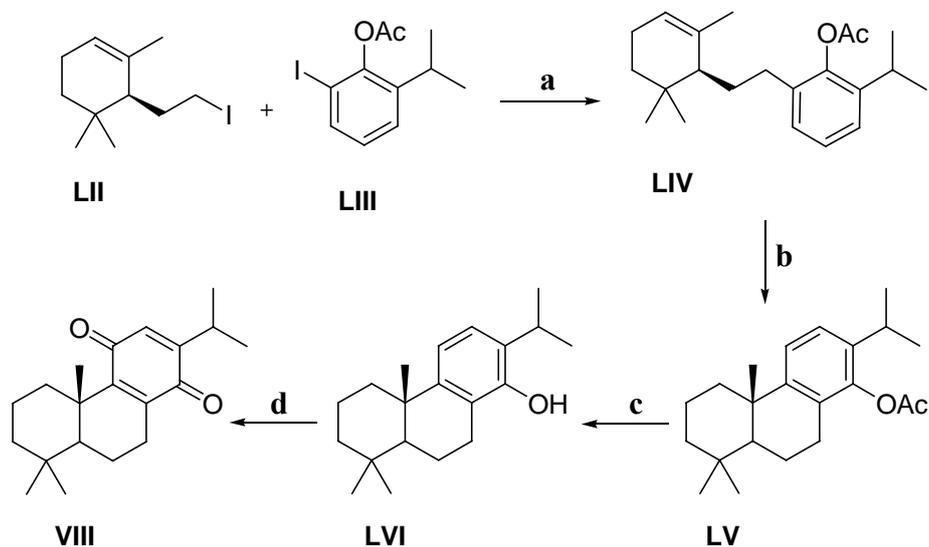
17. Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1505-1506.

Esquema 7:



En 2007, Yajima et al.¹⁸ han descrito una síntesis asimétrica de desoxiroyleanona (VIII), vía ciclación electrofílica (esquema 8).

Esquema 8:

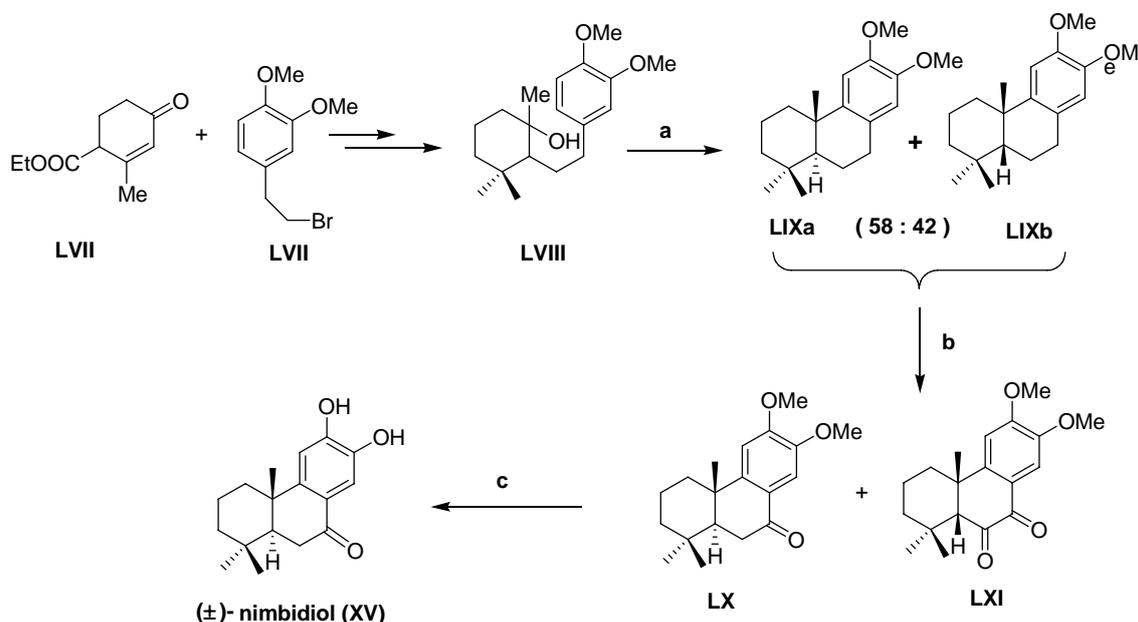


a) (i) t-BuLi, éter, -78°C; (ii) B-MeO-9-BBN, hexano, THF; (iii) Sol. 3M K₂PO₄, DMF, 80°C. (b) BF₃·OEt₂, MeNO₂; (c) recristalización en MeOH. (d) CAN, MeCN, THF- H₂O.

18. Yajima, A.; Yamaguchi, A.; Saitou, F.; Nukada, T.; Yabuta, G. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 1080-1084.

En 1988, Banik *et al.*¹⁹ han descrito una síntesis racémica de (\pm)-nimbidiol (**XV**), cuya etapa clave es una ciclación intramolecular de 2-(2-ariletil)-1,3,3-trimetil ciclohexanol en presencia de un catalizador ácido $\text{MeSO}_3\text{H-P}_2\text{O}_5$. La ciclación dió una mezcla de isómeros *trans* (**LIXa**) y *cis* (**LIXb**) en una proporción 58:42. La oxidación de la mezcla con CrO_3 proporcionó, tras la cromatografía del crudo obtenido, una mezcla de (\pm)-nimbidioldimetiléter (**LX**) y dimetiléterdicetona **LXI**. Sin embargo, el rendimiento global de este procedimiento es inferior al 10 % (esquema 9).

Esquema 9:



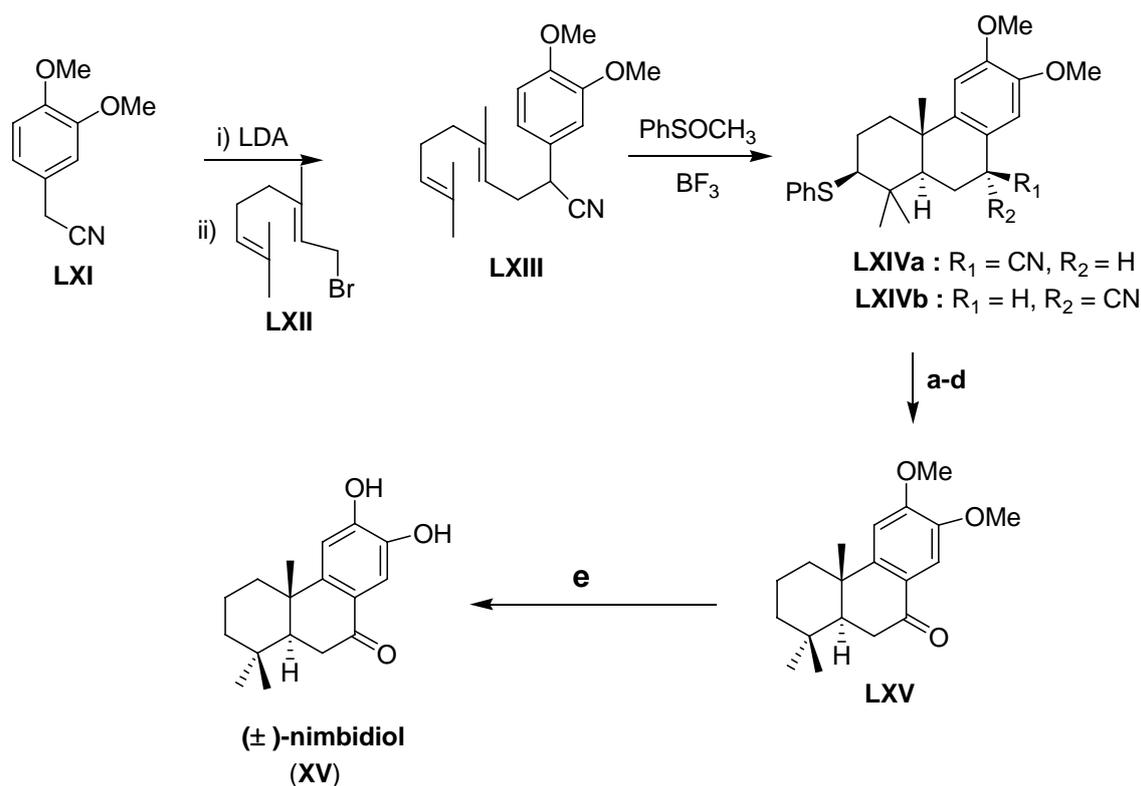
(a) (i) MeSO_3H , P_2O_5 , Et_2O , T. amb., 2h; (ii) 15min entre 20 y 25° C; (b) CrO_3 , ACOH , reflujo, 2h, 57% ; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0-5° C, 2h.

En 1989, el grupo de Harring²⁰ desarrolló una síntesis estereoespecífica de (\pm) nimbidiol (**XV**), mediante un elegante método que implica la ciclación del dieno (3,4-dimetoxifenil) acetonitrilo (**LXIII**) en cascada promovida por iones sulfonio. La síntesis se efectuó en 4 etapas con un buen rendimiento (esquema 10).

19. Banik, B. K.; Ghosh, S.; Ghatak, V. R. *Tetrahedron*. 1988, 44, 6947-6955.

20. Harring, S. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1499-1502.

Esquema 10:

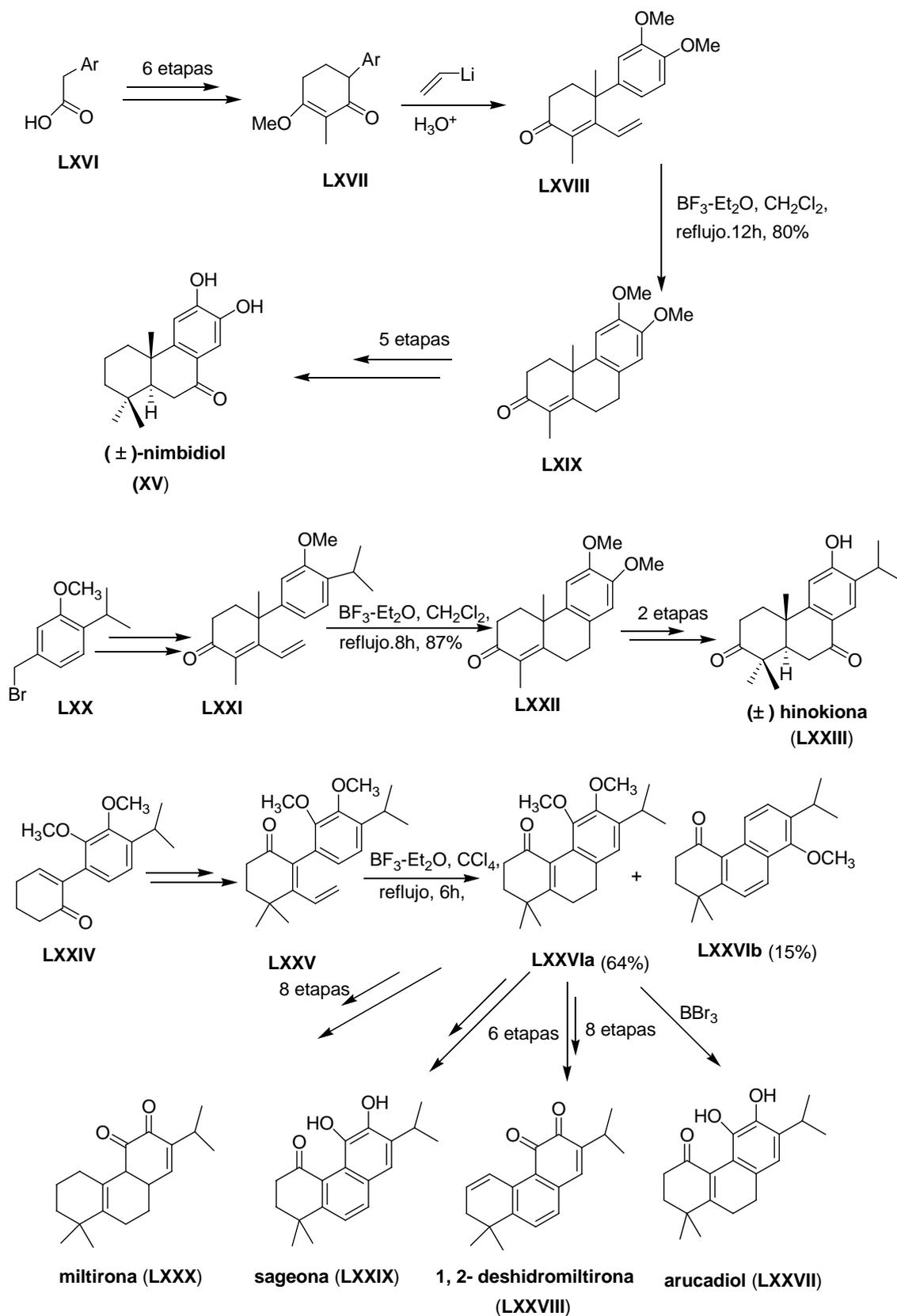


a) LiN(SiMe₃)₂, 1.5equiv. -78 ° C; b) Li naftalenido (6.8 equiv.), 0 ° C; c) O₂ / -78 ° C; d) SnCl₂, HCl (aq.), 0 ° C, 94%; e) BBr₃, CH₂Cl₂, 25 ° C, 98%.

En 1997, Majetich *et al.*²¹ desarrollaron una metodología general para sintetizar seis diterpenos naturales con esqueleto podocarpánico, como (±)-nimbiol (**XV**), o de abietano como (±)-hinokiona (**LXXIII**) arucadiol (**LXXVII**), 1,2-didehidromiltirona (**LXXVIII**), sageona (**LXXIX**) y miltirona (**LXXX**). La etapa clave de esta estrategia es la construcción del esqueleto de hexahidrofenantreno diferentemente funcionalizado, a partir de las correspondientes dienonas conjugadas (**LXVIII**, **LXXI** o **LXXV**), mediante una cicloalquilación intramolecular de Friedel-Crafts, promovida por ácido de Lewis (esquema 11).

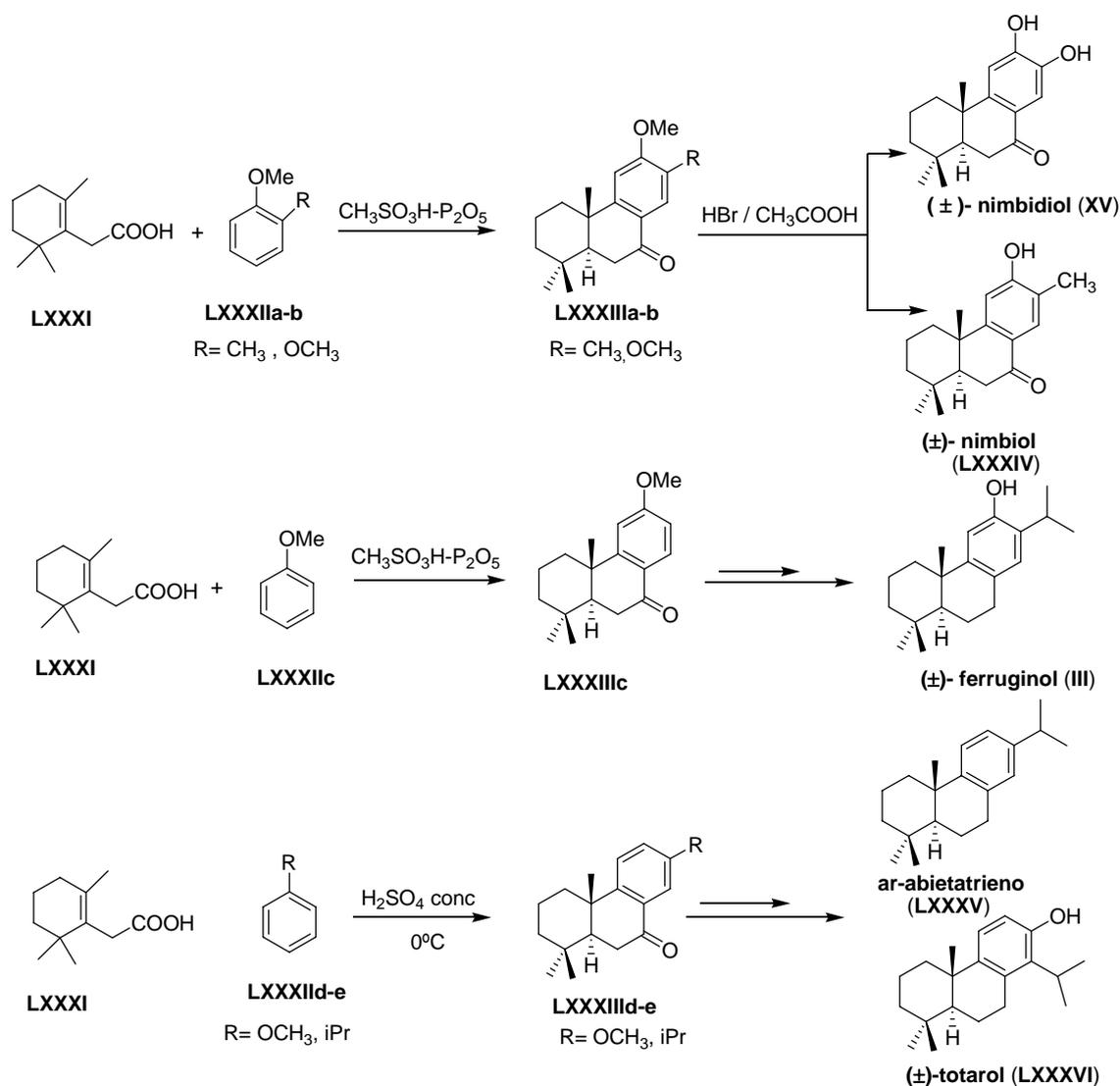
21. Majetich, G.; Liu, S.; Fang, J.; Siesel, D.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6928-6951.

Esquema 11:



En 2004, Bhar et al.²² desarrollaron una nueva síntesis estereoselectiva de varios terpenoides naturales: (±)-ferruginol (III), (±)-nimbidiol (XV), (±)-nimbiol (LXXXIV), ar-abietatrieno (LXXXV) y (±)-totarol (LXXXVI). La etapa principal de esta síntesis es la construcción del esqueleto carbocíclico A/B trans octahidrofenantreno a través de una acilación-cicloalquilación de Friedel-Crafts en dominó, promovida por ácido. Como compuesto de partida se empleó el monoterpeno acíclico citral, que se transformó en el ácido LXXXI. Este último se hizo reaccionar con el adecuado sintón aromático LXXXII (esquema 12).

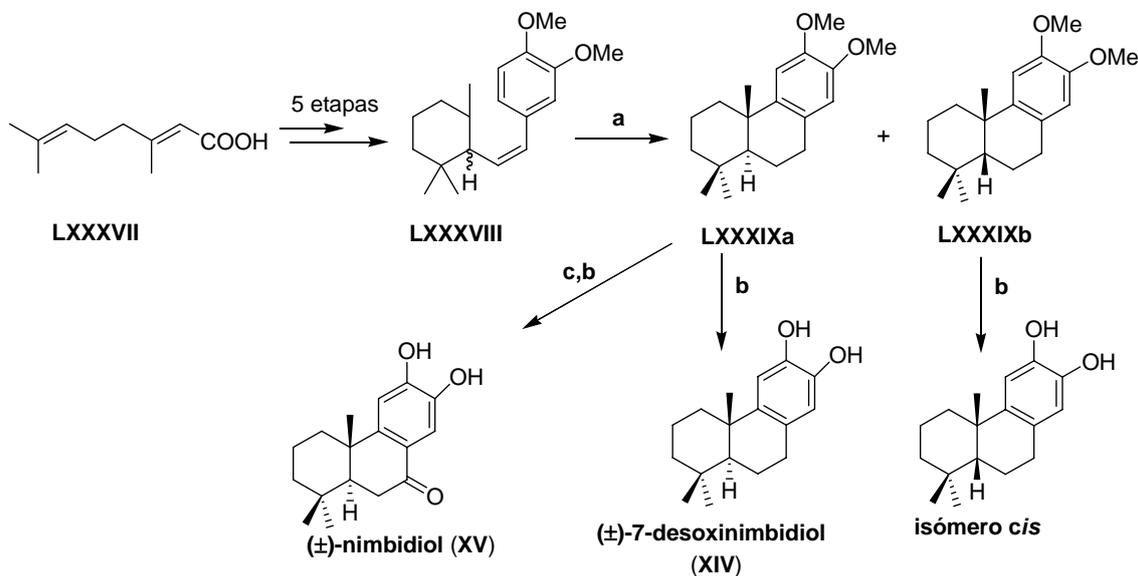
Esquema 12:



22. Bhar, S. S.; Ramana, M. M. V. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8935-8937.

En 2005, Xiong et al.¹¹ propusieron una síntesis racémica para dos terpenoides podocarpanicos: (\pm) desoxinimbidiol (XIV) y (\pm)-nimbidiol (XV) a partir de la olefina LXXXVII, mediante una ciclación intramolecular catalizada por $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. En este proceso, emplearon como compuesto de partida el ácido geránico (LXXXVIII), que tras una secuencia de cinco reacciones se transformó en la olefina LXXXVII con un rendimiento del 35%. Sin embargo, esta estrategia presenta algunos inconvenientes. Por un lado los rendimientos son bajos, y por otro, la regioselectividad durante la etapa de ciclación es baja; se obtiene una mezcla de isómeros *trans* / *cis* en una proporción 2:1 (esquema 13).

Esquema 13:

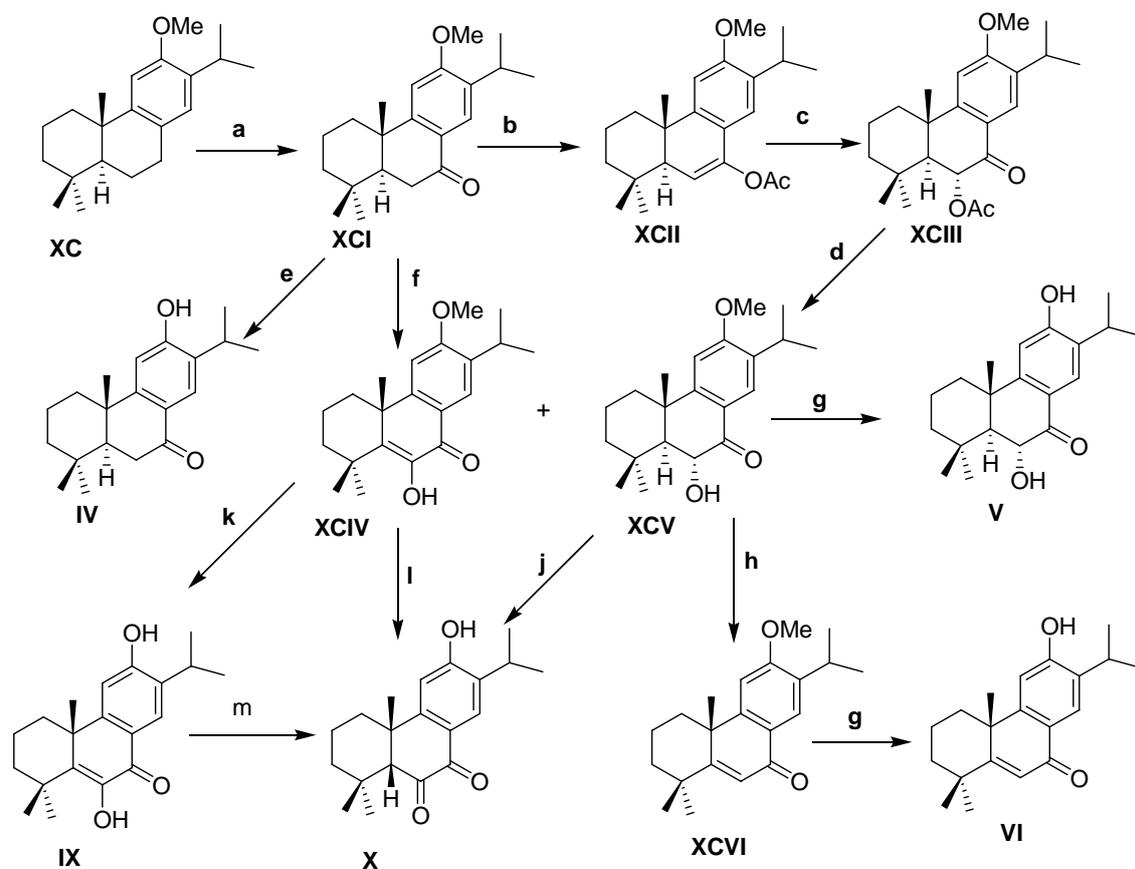


(a) $\text{BF}_3 (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 24 h, 83.5 %; (b) BBR_3 , CH_2Cl_2 , 0-5 ° C, 2 h; (c) CrO_3 , CH_2Cl_2 , T. amb, 2 h; 2 h.

Síntesis a partir de precursores terpénicos naturales.

En 2003, Pan et al.²³ han descrito la síntesis racémica de una serie de diterpenos oxigenados naturales con esqueleto abietano a partir del adecuado derivado natural (\pm) *O*-metilferruginol (XC) (esquema 14).

Esquema 14:



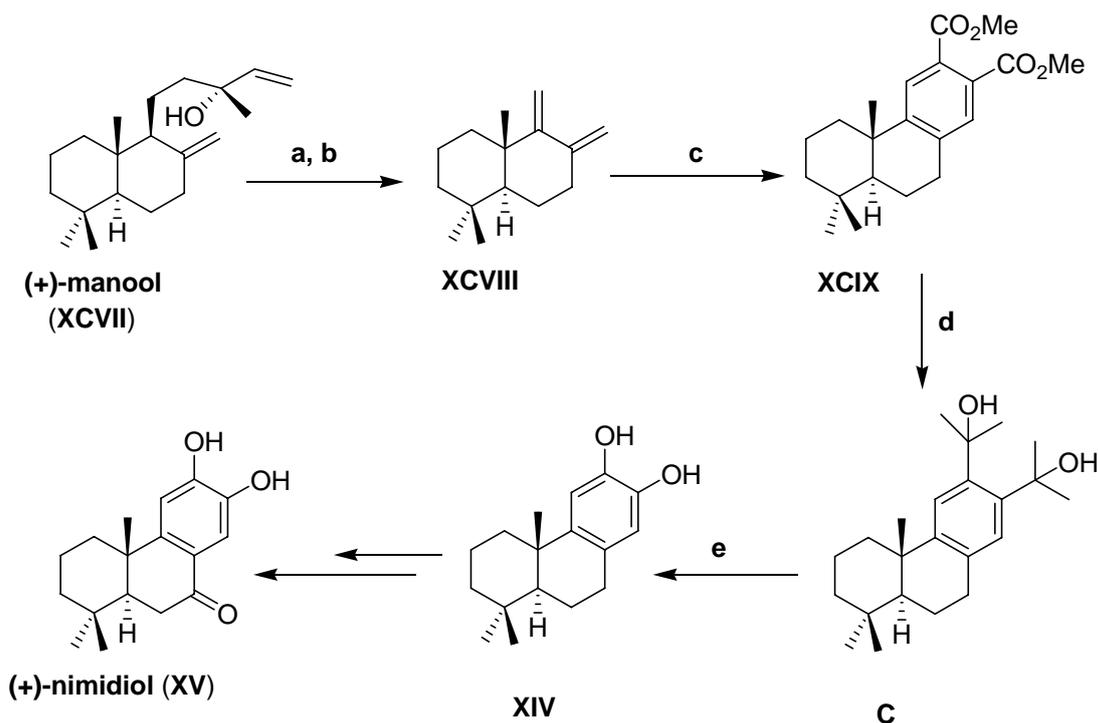
(a) CrO₃/HOAc, 84%; (b) isopropenil acetato, TsOH, reflujo, 3 h, 99%; (c) m-CPBA, CH₂Cl₂; KI/H₂O, Na₂S₂O₃, 0°C, 93%; (d) K₂CO₃, MeOH/H₂O, 24 h, aire, T. amb., 74%; (e) NaSEt, DMF, reflujo, 98%; (f) O₂, t-BuOK/t-BuOH, 0°C, 1 h; 68%; (g) NaSEt, DMF, 110°C, 90%; (h) TsOH, PhH, reflujo, 85%; (i) NaSEt, DMF, reflujo, 98%; (j) NaSEt, DMF, reflujo, O₂, 5 h, 92%; (k) BBr₃, CH₂Cl₂, 0°C, 58%; (l) NaSEt, DMF, reflujo, 91%.

En el mismo año, el grupo de Zambrano²⁴ desarrolló por primera vez una estrategia sintética enantioselectiva de (+)-7-desoxinimbidiol (XIV) y (+)-nimbidiol (XV) a partir de (+)-manool natural (XCVII), basado en una cicloadición de Diels-Alder del dieno XCVIII, como paso clave para construir el anillo aromático C del derivado podocarpánico XCIX. El producto natural (+)-nimbidiol (XV) se obtuvo en tan sólo 7 etapas, pero con un rendimiento inferior a 15% (esquema 15).

23. Li, A.; She, X.; Zhang, J.; Wu, T.; Pan, X. *Tetrahedron* 2003, 59, 5737–5741.

24. Zambrano, J. L.; Rosales, V.; Nakano, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1859–1862.

Esquema 15:

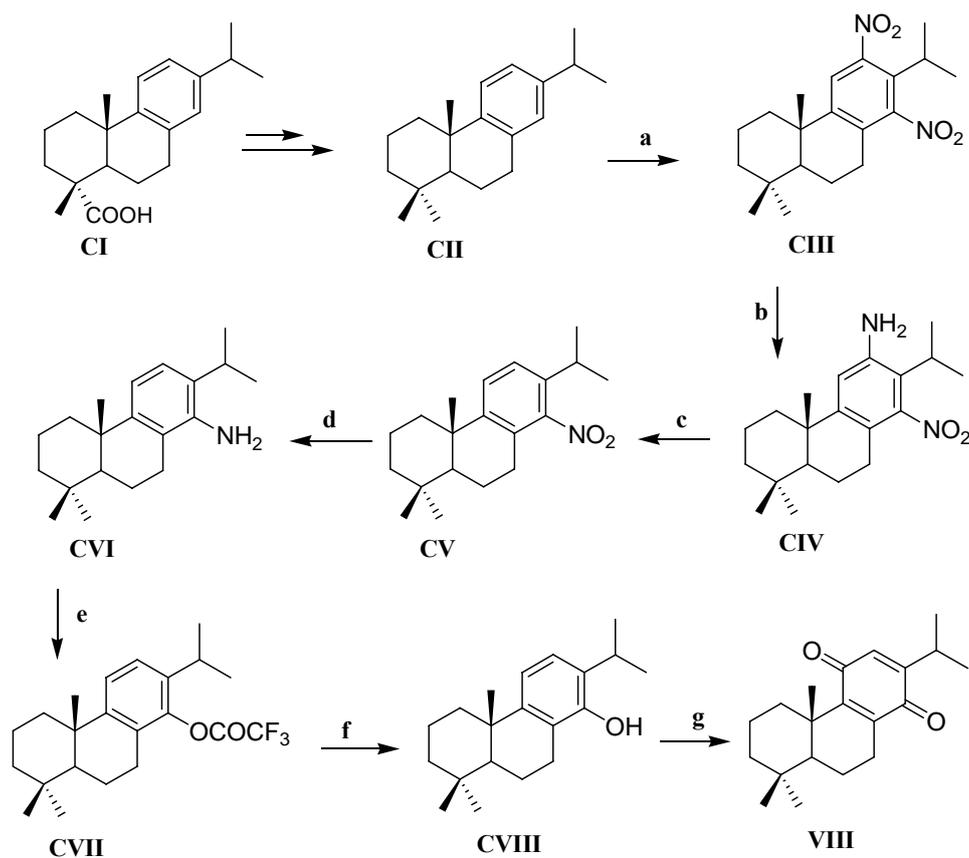


(a) KMnO_4 , acetona, T.amb.; (b) $h\nu$, pentano, -30°C , 52%; (c) DMAD, $110\text{--}220^\circ\text{C}$, xileno, 3 días, 48%; (d) MeLi (8 eq.), CeCl_3 , THF, -78°C ; (e) 30% H_2O_2 , p-TsOH cat., THF, 0°C a T.amb.

En 2005, Matsushita et *al.*²⁵ lograron la síntesis de desoxiroyleanona (**VIII**), desarrollando un nuevo método para introducir la función oxigenada en C-14 del ácido deshidroabiético (**CI**), a través de un proceso de nitración. El procedimiento consistió en la reducción selectiva del grupo nitro en C-12 y posterior desaminación, conduciendo al 14-nitroderivado **CV** con buen rendimiento (esquema 16).

25. Matsushita, Y.; Iwakiri, Y.; Yoshida, S.; Sugamoto, K.; Matsui, T. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46, 3629-3632.

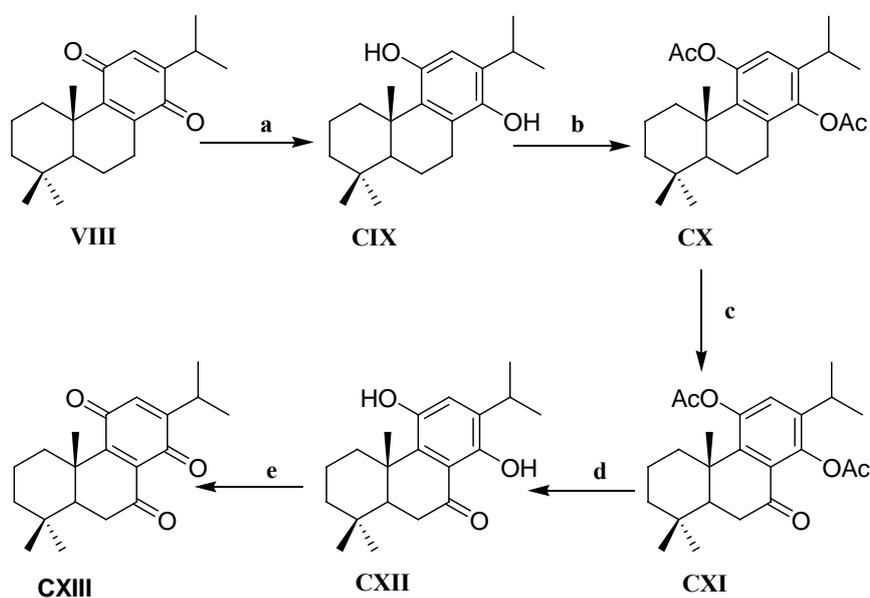
Esquema 16:



a) 65% NHO₃ (25eq.), 95% H₂SO₄ (47eq.), 0°C \rightarrow T.amb.; b) HCOONH₄, 10% Pd-C-CH₂Cl₂, MeOH, T.amb., 6.5h; c) i-amilONO, dioxano, reflujo, 1.5h; d) HCOONH₄, 10% Pd-C-CH₂Cl₂, MeOH, T.amb., 10 h; e) i-amilONO, CF₃COOH, T.amb., 2h; f) K₂CO₃, MeOH, T.amb., 1.5h; g) 30% H₂O₂, RuCl₃·3H₂O, AcOH, 10-15°C \rightarrow T.amb., 2h.

El mismo grupo de investigación ha descrito la síntesis de criptoquinona (**CXIII**), conocida por su potente actividad antiviral (esquema 17)

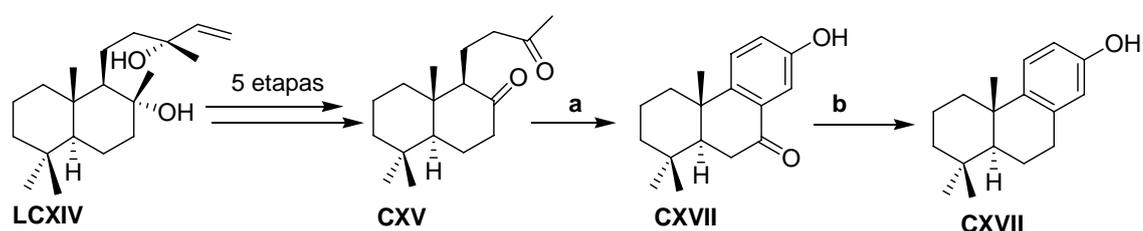
Esquema 17:



a) NaBH₄, MeOH, T.amb., 1h; b) Ac₂O, DMAP, T.amb.; c) CrO₃, AcOH, T.amb., 5h; d) HCl, MeOH, reflux, 4h; e) MnO₂, T.amb., 1h.

En 2006, nuestro grupo de investigación ha propuesto una nueva estrategia sintética hacia el esqueleto podocarpánico, basada en una condensación aldólica intramolecular de la dicetona **CXV**.²⁶ Empleando como producto de partida el diterpeno labdánico natural (-)-esclareol (**CXIV**), se ha desarrollado la síntesis enantioespecífica de 13-hidroxi-8, 11,13-podocarpatrieno (**CXVII**), en un total de 7 etapas, con un rendimiento global de 55% (esquema 18).

Esquema 18:

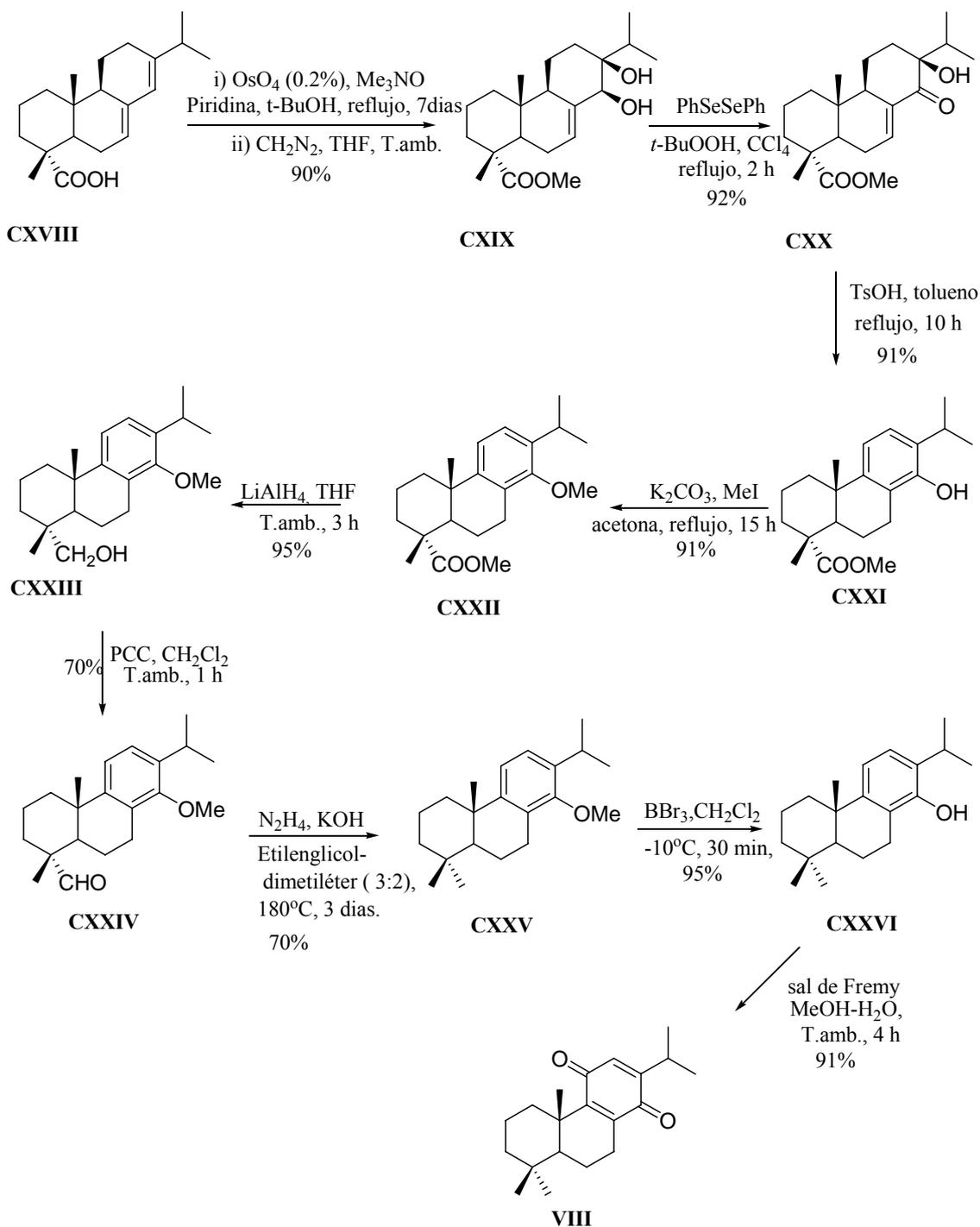


(a) K₂CO₃ (12 equiv.), MeOH, reflujo, 2 días, 85%; (b) H₂, Pd-C, 60% HClO₄, EtOAc, T.amb., 3 h (96%).

En 2007, nuestro grupo²⁷ llevó a cabo la síntesis enantioselectiva de (-)-12-desoxiroyleanona (**VIII**), con un rendimiento global de 27 % a partir de ácido abietico (**CXVIII**) (esquema 19).

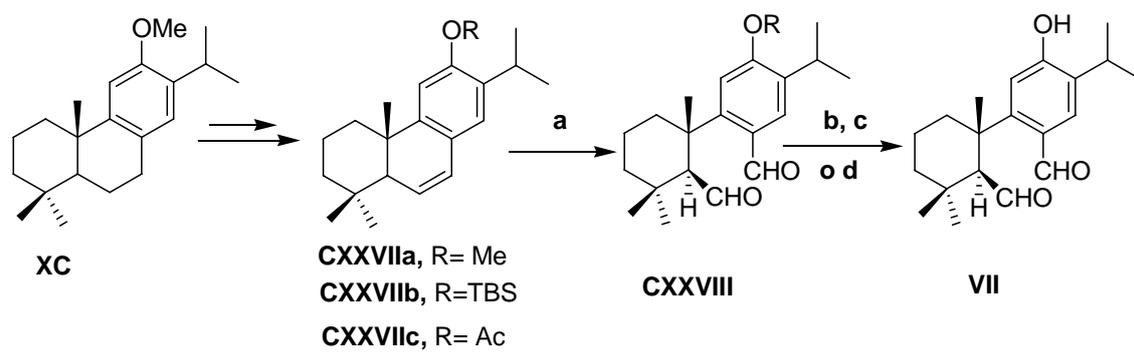
26. Alvarez-Manzaneda Roldán, E.; Romera Santiago, J.L.; Chahboun, R. *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 563-566.

27. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M.A.; Sad-Diki, S.; Cano, M.J.; Messouri, I. *Tetrahedron.* 2007, 63, 11204-11212.

Esquema 19:

En el mismo año, Node *et al.*²⁸ desarrollaron la síntesis del dialdehído VII a partir del ferruginol (III) mediante ruptura oxidativa del doble enlace C-C entre los carbonos C6 y C7. En esta síntesis se empleó el metil éter de ferruginol (XC) como intermedio clave (esquema 20).

28. Katoh, T.; Akagi, T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa (née Iwamoto), M.; Ohtsu, M.; Suzukic, N.; Saito, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2007, 15, 2736–2748.

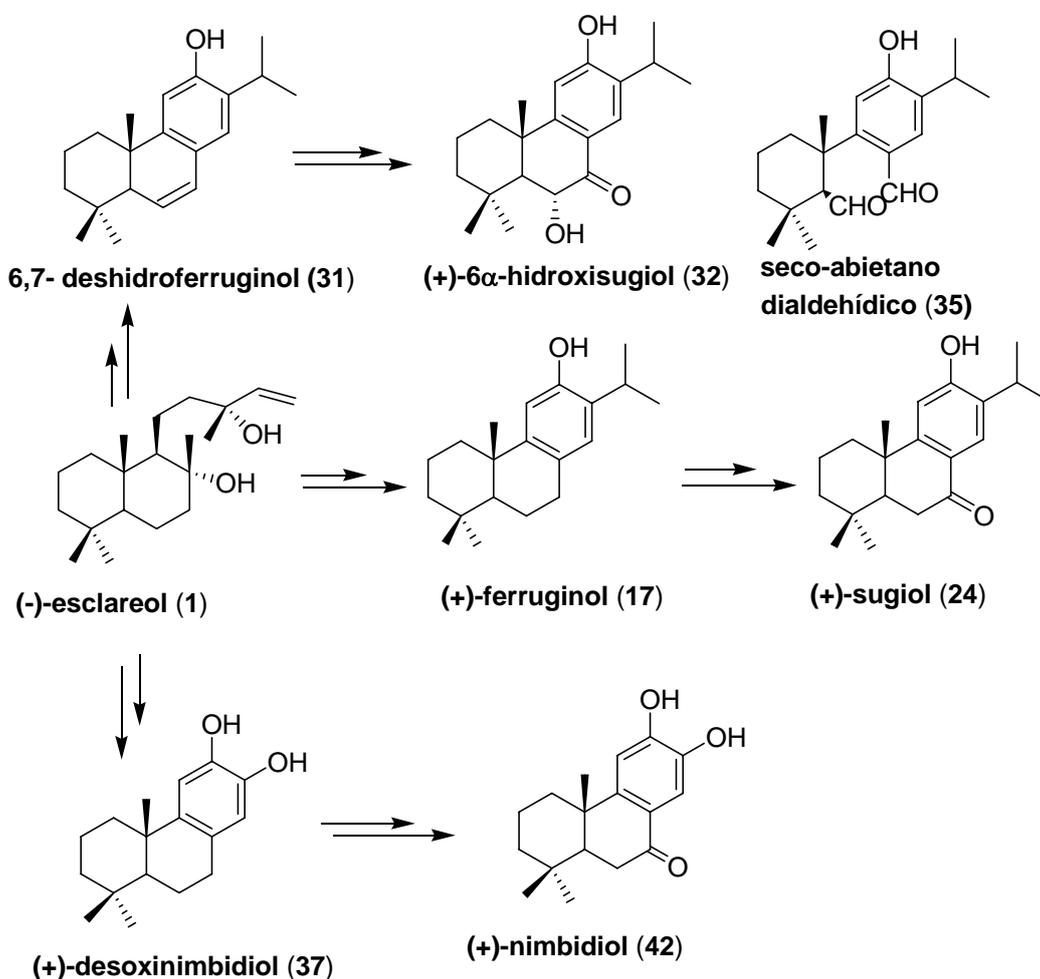
Esquema 20:

a) O₃, CH₂Cl₂, -78°C, PPh₃; b) Dod-SLi/HMPA, 100°C, 1 h; c) K₂CO₃/MeOH, T.amb., 5 h, 77%; d) TBAF/THF, 0°C, 30 min, 91%.

2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prosiguiendo nuestros estudios acerca de la preparación de compuestos bioactivos a partir de diterpenos naturales, hemos investigado el desarrollo de una nueva estrategia hacia la síntesis de una gama amplia de abietanos y terpenoides con esqueleto de podocarpano a partir de (-)-esclareol (**1**), que es un diterpeno labdánico muy abundante en sus principales fuentes naturales, como las especies vegetales *Nicotiana glutinosa* L. y *Salvia sclarea* L. En el esquema siguiente se recoge la secuencia sintética planteada (esquema 1).

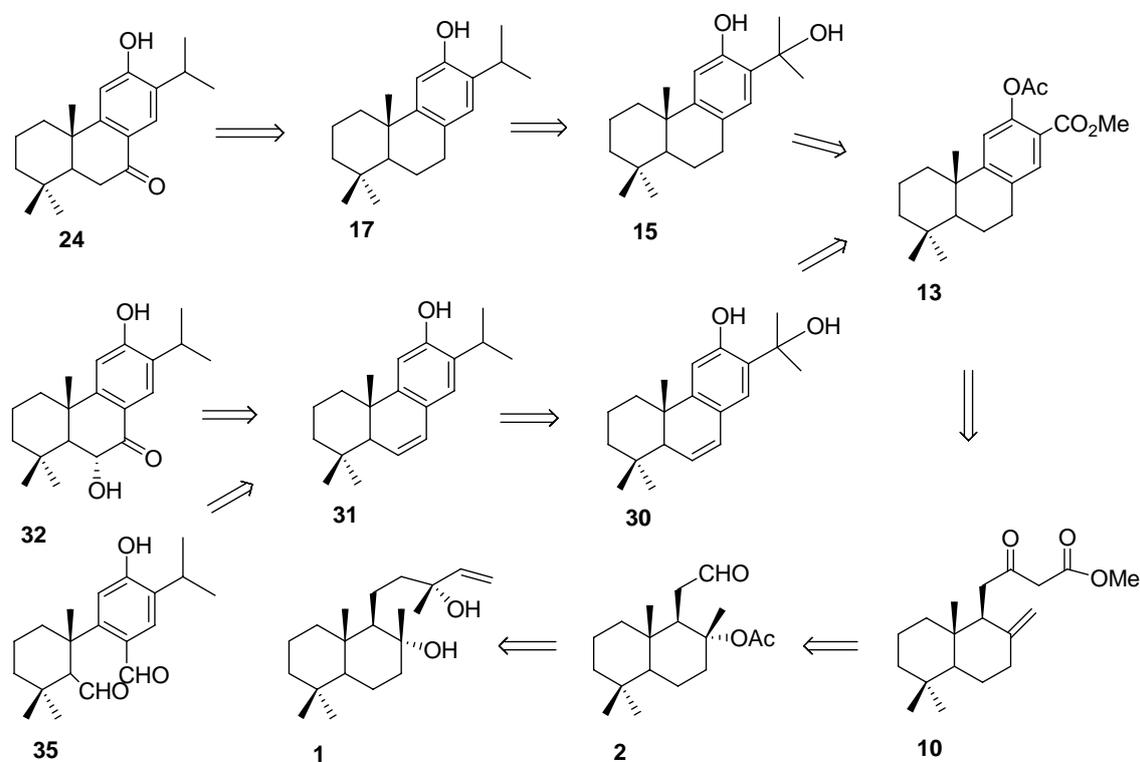
Esquema 1:



A. SÍNTESIS DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DE ESCLAREOL (1).

La síntesis de derivados de abietano a partir de esclareol (1) implican una etapa clave: la elaboración del anillo aromático C, que se efectuará mediante una ciclación oxidativa, vía radicales libres, del adecuado β -cetoéster 10, preparado a partir del aldehído homodrimánico 2, fácilmente obtenido a partir de esclareol (1). La ciclación del β -cetoéster 10 proporcionará el salicilato de metilo 13, que es un intermedio clave que permite acceder a una gama amplia de derivados de abietano biológicamente activos, como ferruginol (17), sugiol (24), 6 α -hidroxisugiol (32) y dialdehído 35. El grupo éster del compuesto 13 permitirá la introducción del grupo isopropílico del esqueleto de abietano mediante tratamiento con MeMgBr y una posterior reducción del grupo hidroxilo de los derivados 15-hidroxiferruginol (15) o 6,7-deshidro-15-hidroxiferruginol (30), obtenidos de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (esquema 2).

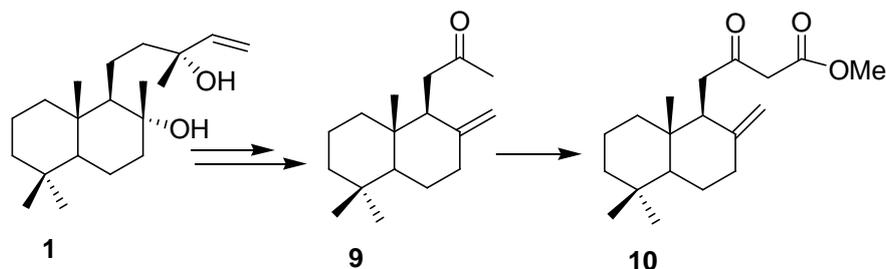
Esquema 2:



I. Preparación del β -cetoéster **10** a partir de esclareol (**1**).

El β -cetoéster **10** es un intermedio clave de la nueva estrategia desarrollada para la síntesis de derivados de abietano y compuestos relacionados. Por ello se ha planteado una síntesis a partir de esclareol (**1**) como se muestra el esquema siguiente (esquema 3).

Esquema 3:



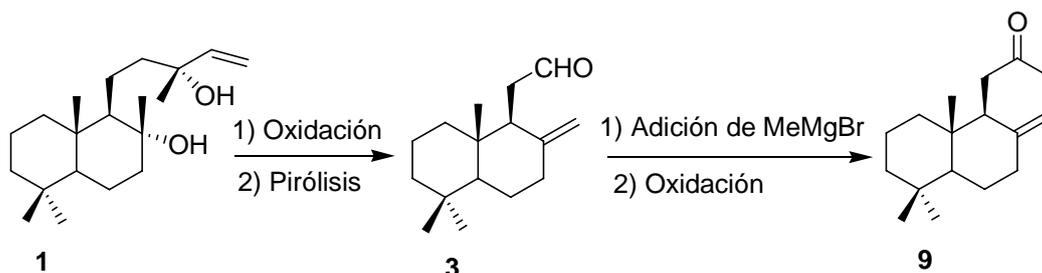
El β -cetoéster **10** se obtendrá mediante metoxicarboxilación de la cetona **9**, fácilmente obtenible a partir de esclareol (**1**).

Se han desarrollado tres procesos para la síntesis de la cetona **9** a partir del diterpeno **1**.

1ª ruta:

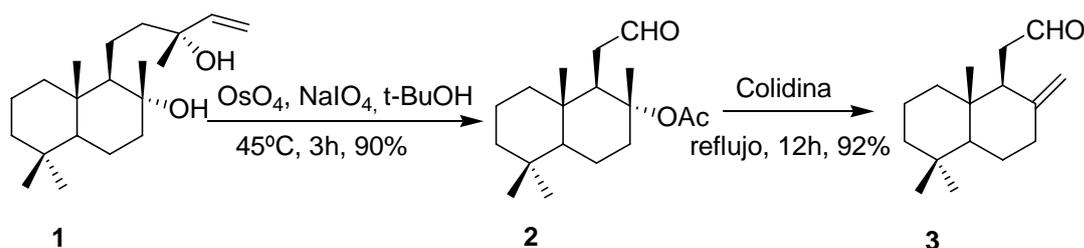
La primera ruta transcurre a través del aldehído exocíclico **3**, que se obtendrá mediante degradación de la cadena lateral de (-)-esclareol (**1**), y una posterior pirólisis del grupo acetato del acetoxialdehído resultante (esquema 4).

Esquema 4:



La síntesis del acetoxialdehído **2** se llevó a cabo en elevado rendimiento según el método desarrollado en nuestro laboratorio²⁹, mediante una degradación oxidativa del diterpeno (-) esclareol (**1**) con OsO₄/ NaIO₄ en t-butanol a 45°C durante 3 horas. La pirólisis de este acetilderivado con colidina a reflujo condujo al isómero exocíclico **3** deseado, junto al isómero tetrasustituido, en una proporción de 9:1 y con un rendimiento de 92% (esquema 5).

29. Barrero, A. F.; -Manzaneda alvarez, E. J.; Altarejos, J.; salido, S.; Ramos, j.M.; Simmonds, M.S.J.; Blaney, B.M. *Tetrahedron* 1995, 51, 7435-7450.

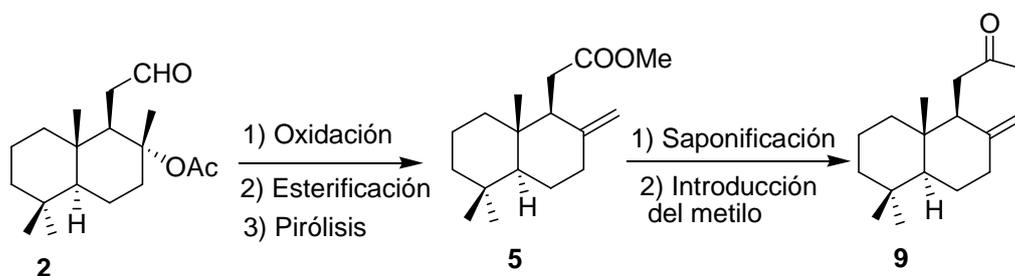
Esquema 5:

La sustancia **3** muestra en su espectro de RMN-¹H dos singletes anchos a 4.38 y 4.80 ppm de los protones olefinicos del doble enlace exocíclico, y un singlete ancho a 9.6 ppm del protón aldehídico. También muestra la desaparición de la señal del grupo acetato.

Desafortunadamente, cuando se repite el ensayo de la pirólisis con más cantidad (1 g) para acumular el producto necesario que permita llegar al objetivo sintético, el tiempo de la reacción se prolonga demasiado, provocando la isomerización del doble enlace y proporcionando una mezcla de los isómeros exocíclico y tetrasustituido, en proporción 1:1. Ante estos resultados y con objeto de mejorar el rendimiento de la etapa de pirólisis, se ha planteado la utilización de otros sustratos.

2ª ruta:

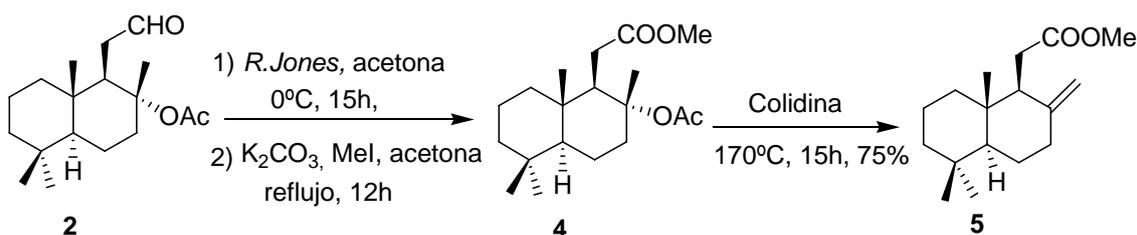
El segundo procedimiento se ha planteado a través del éster exocíclico **5**, el cual se obtendrá a partir del acetoxialdehído **2**, mediante oxidación seguida de una reacción de esterificación y posterior pirólisis del grupo acetato (esquema 6).

Esquema 6:

El primer paso para la obtención de la metilcetona **5**, es la oxidación del acetoxialdehído **2**, utilizando el reactivo de Jones en acetona a 0°C durante 15 horas, seguida de una

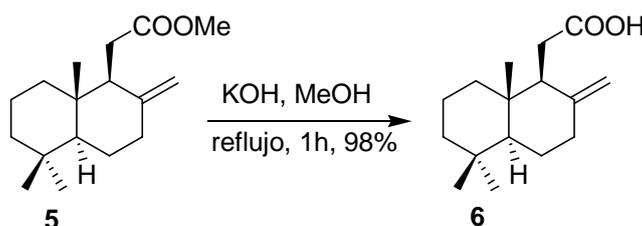
reacción de esterificación del crudo obtenido, mediante yoduro de metilo y carbonato de potasio, en acetona a temperatura ambiente durante 12 horas. La posterior pirólisis del éster resultante en colidina a reflujo durante 15 horas, rindió el éster exocíclico **5** deseado, junto al isómero tetrasustituido en proporción 4:1, con un 75% de rendimiento global (esquema 7).

Esquema 7:



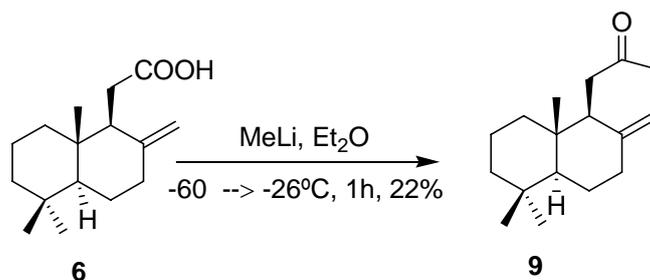
El espectro RMN- 1H del compuesto **5** muestra la presencia de dos singletes anchos a 4.47 y 4.86 ppm, atribuidos a los protones olefínicos del doble enlace exocíclico, y un singlete a 3.62 ppm, del grupo éster metílico.

La saponificación del éster **5** se llevó a cabo mediante tratamiento con KOH/MeOH (2N) a reflujo durante 1 hora. La reacción condujo al ácido **6** con un rendimiento del 98%.



La estructura de **6** ha sido confirmada mediante su espectro RMN- 1H , en el cual se observa la desaparición de la señal de los protones del grupo éster metílico.

Cuando se trata el ácido **6** con metillitio en éter etílico a -60°C durante 30 minutos, no se observa ningún avance en la reacción. Se aumenta la temperatura a -26°C, y tras 30 minutos se obtuvo una mezcla compleja de productos, junto con la metilcetona **9** esperada en 22% de rendimiento, quedando producto de partida sin reaccionar.

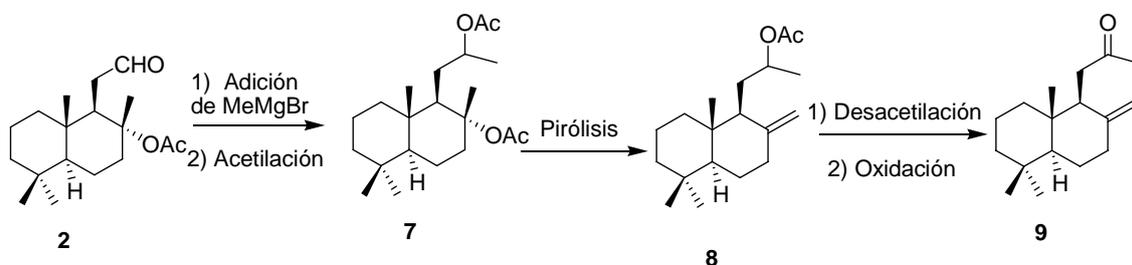


Ante los resultados adversos de los dos anteriores procedimientos, se ensayó una tercera ruta.

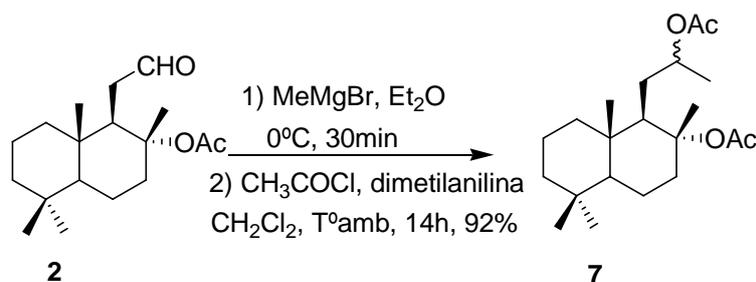
3ª ruta:

El tercer procedimiento para la síntesis de la cetona **9** a partir del acetoxialdehído **2** se recoge en el esquema 8. La síntesis comienza con la adición de bromuro de metilmagnesio sobre el aldehído **2**, seguida de la acetilación del alcohol obtenido, generando el diacetato **7**, que es un derivado adecuado para sintetizar más adelante la cetona objetivo. Así, mediante pirólisis del grupo acetato terciario de **7**, se obtiene el acetato exocíclico **8**, el cual se transforma en metil cetona **9**, tras una reacción de desacetilación y una posterior oxidación (esquema 8).

Esquema 8:

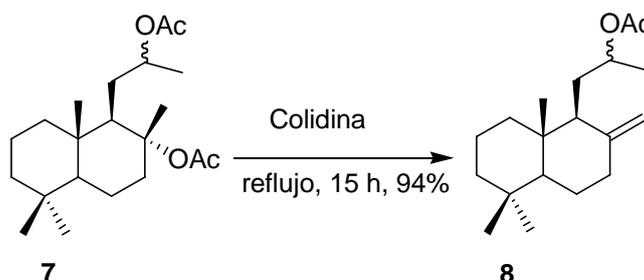


El tratamiento del acetoxialdehído **2** con bromuro de metil magnesio en éter etílico seco a 0°C durante 30 minutos, seguido de la acetilación del alcohol crudo mediante tratamiento con cloruro de acetilo y *N, N*-dimetil anilina diclorometano a temperatura ambiente durante 14 horas, proporcionó el diacetato **7**, como una mezcla 2:1 de epímeros, con un rendimiento de 92%.

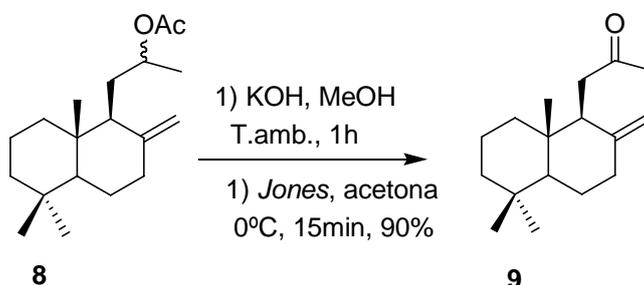


En el espectro RMN-¹H de **7** destaca tres singletes de metilo a 1.46, 1.91 y 2.01 ppm, debidos a los grupos metilo y al metilo oxigenado, y un septuplete a 4.99 ppm, correspondiente al protón geminal al grupo acetato.

Cuando se refluxe una disolución de diacetato **7** en colidina durante 15 horas se obtiene el acetato exocíclico **8**, con un rendimiento de 94%.



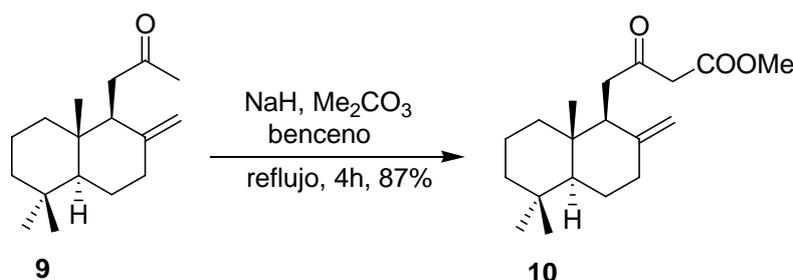
El acetato exocíclico **8** ha sido transformado en metil cetona **9** mediante tratamiento con KOH / MeOH (2N), a temperatura ambiente durante 1 hora, y posterior oxidación del crudo obtenido con reactivo de *Jones* en acetona a 0°C, durante 15 minutos. Se obtiene así la cetona **9** con un rendimiento de 90%.



La estructura de **9** ha sido confirmada mediante los análisis espectroscópicos. En el espectro de RMN-¹H se observa un singlete, que integra por tres protones, a δ 2.12 ppm, que corresponde al grupo metilcetona, y dos singlete anchos a δ 4.33 y 4.73 ppm, correspondientes a los dos protones olefinicos del doble enlace exocíclico.

En el espectro de RMN-¹³C se observa la señal de carbonilo a δ 207.5 ppm, y del metilo unido a carbonilo δ 30.3 ppm.

El β -cetoéster **10** se obtuvo a partir la metilcetona **9**. Este se hace reaccionar con hidruro sódico en benceno a 0°C durante 10 minutos, y a continuación se añade carbonato de dimetilo y la mezcla se somete a reflujo³⁰. Tras 4 horas de reacción se obtuvo el β -cetoéster **10** con un 87% de rendimiento.



La estructura de compuesto **10** se confirma mediante la observación del espectro de RMN-¹H, en el que desaparece la señal típica del grupo metilo a δ 2.05 ppm, observándose la aparición de dos dobletes a δ 3.43 y 3.48 ppm ($J = 15.4$ Hz), debidos al metileno adyacente a ambos carbonilos. Aparece un singlete a δ 3.72 ppm, que se atribuye a la nueva función éster. Mientras en el espectro de RMN-¹³C se observa la aparición de una nueva señal de CH₂ a δ 49.1 ppm, correspondiente al carbono del metileno adyacente a ambos carbonilos y una señal de CH₃ a δ 52.5 ppm, que se atribuye al grupo metoxi del éster. Además se observa una señal de un carbono cuaternario a 167.8 ppm, correspondiente al carbonilo del grupo éster.

30. Laube, T.; Schröder, J.; Stehle, R.; Seifert, K. *Tetrahedron* 2002, 58, 4299-4309.

Cuando se aplicaron estas mismas condiciones sobre el β -cetoéster **10**, se obtuvo una mezcla compleja de productos, incluido el salicilato de metilo esperado **14** con un rendimiento muy escaso.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento en salicilato de metilo **14**, se ha procedido a estudiar el comportamiento del β -cetoéster **10** frente a estas condiciones de oxidación a distintas temperaturas, utilizando varias proporciones de reactivos. En todos los casos, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos y solo una pequeña cantidad del salicilato de metilo esperado.

Teniendo en cuenta estos resultados, se han modificado las condiciones operatorias, sustituyendo el ácido acético por anhídrido acético, que permite proteger el grupo hidróxilo fenólico del salicilato de metilo formado, para prevenir la reacción de sobreoxidación. La tabla **1** presenta las experiencias más representativas y los resultados obtenidos.

Tabla 1: Tratamiento del β -cetoéster **10** con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $2\text{H}_2\text{O}$ (4eq.) y LiCl (3eq.) en AcO_2 a distintas temperaturas.

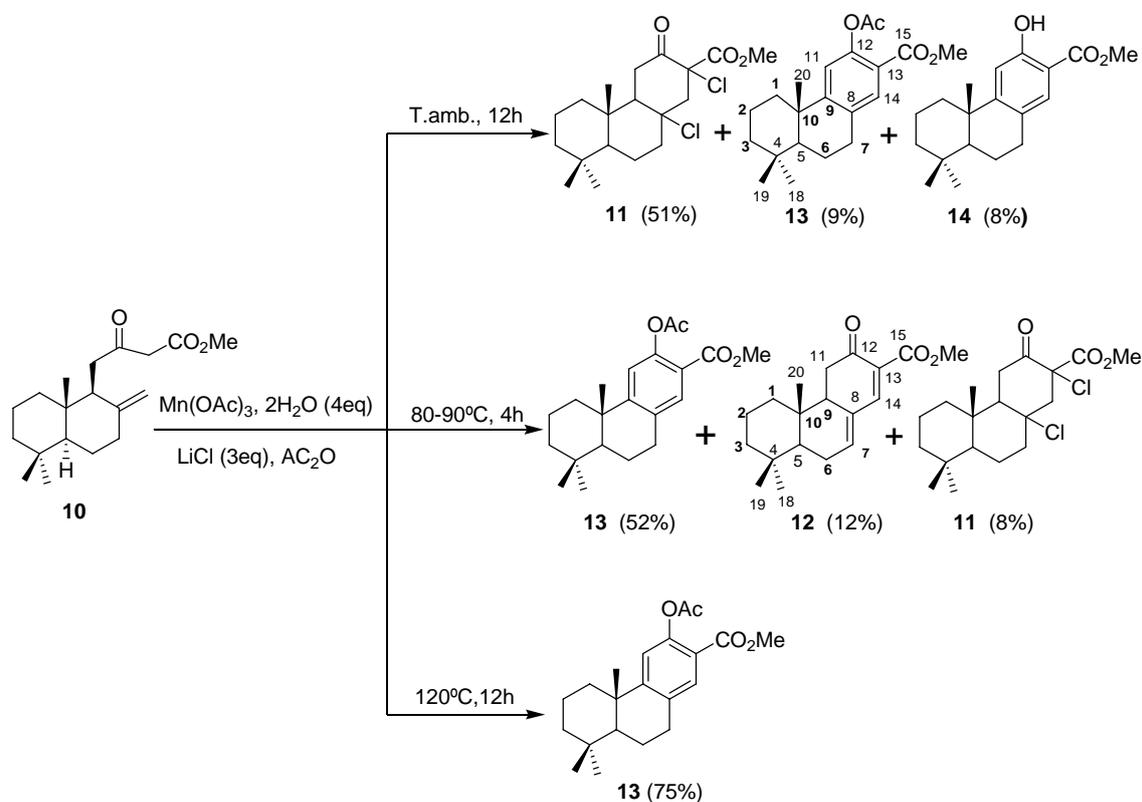
Ensayos	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Productos (%)
1	T. ambiente	12	11 (51), 13 (9), 14 (8)
2	80-90	4	11 (10), 12 (12), 13 (52)
3	120	12	13 (75)

El tratamiento del β -cetoéster **10** con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $2\text{H}_2\text{O}$ (4eq.) y LiCl (3eq.) en anhídrido acético a temperatura ambiente, durante 12 horas, proporcionó una mezcla de tres productos (CCF). Después del procesado de la reacción y la separación de estos productos mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice, el espectro RMN- ^1H muestra la presencia de un derivado diclorado **11** (51%), el *O*-acetil salicilato de metilo **13** (9%) y el salicilato de metilo **14** en escasa cantidad (8%) (entrada 1).

Cuando la reacción se efectúa a una temperatura entre 80-90°C durante 4 horas, y luego se deja a temperatura ambiente toda la noche, se obtiene el *O*-acetil salicilato de metilo **13** con un rendimiento del 52%, el derivado diclorado (8%) y el dieno **12** con un 12% de rendimiento (entrada 2).

Finalmente, el tratamiento del β -cetoéster **10** con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $2\text{H}_2\text{O}$ (4eq.) y LiCl (3 eq.) en anhídrido acético a reflujo 120°C durante 12 horas condujo, tras una purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílica, al *O*-acetil salicilato de metilo puro **13** con un rendimiento del 75% (entrada 3) (esquema 10).

Esquema 10:



Las estructuras de los compuestos **11**, **12** y **13** se han establecido mediante sus datos de RMN. En el espectro RMN- ^1H del compuesto **11** se observa la presencia de dos dobletes a δ 2.17 y 3.23 ppm, cada uno integrado por un protón, con una constante de acoplamiento $J = 14.5$ Hz, correspondientes a los protones del metileno en posición 14. Además se observa la ausencia de las señales típicas del metileno adyacente a ambos carbonilos que aparecen a δ 3.43 y 3.48 ppm, en el producto de partida, así como la desaparición de dos singlets a δ 4.33 y 4.74 ppm, debidos a los protones olefinicos del

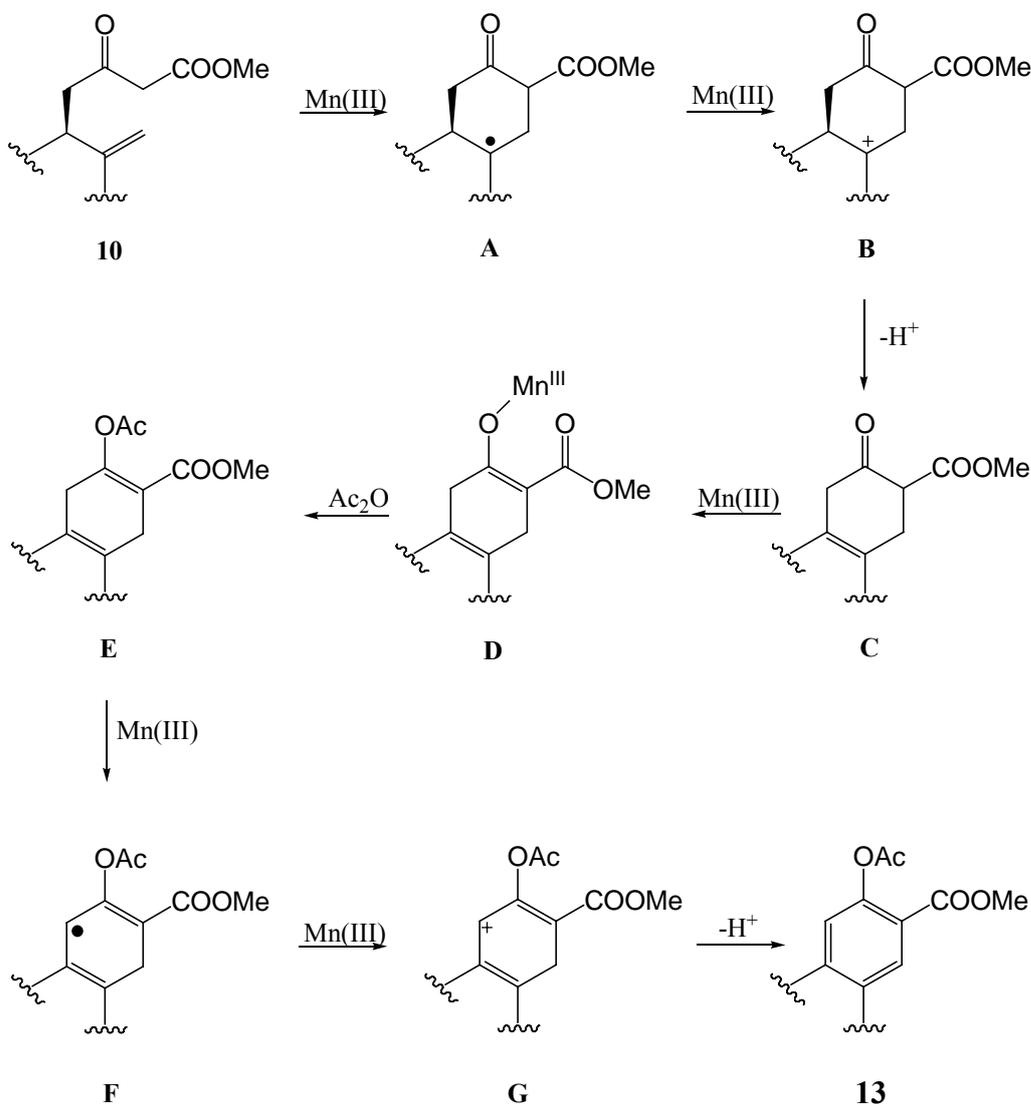
doble enlace exocíclico. El espectro de RMN-¹³C muestra la desaparición de tres señales a δ 24.0, 106.6 y 148.8 ppm. Se observa la aparición de dos nuevas señales a δ 71.5 y 72.9 ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios clorados en C-8 y C-13, y otra señal de metileno (CH₂) a 17.9 ppm, debida al carbono C-14. Estos datos concuerdan con la estructura propuesta para el compuesto **11**.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **12** se observa la desaparición de las mismas señales que en el caso del compuesto **11**, lo que confirma la reacción de ciclación. Se observa la aparición de dos singletes, cada uno integrado por un protón, a δ 6.49 y 7.66 ppm, correspondientes a los protones olefinicos H-14 y H-7. En el espectro de RMN-¹³C aparecen dos nuevas señales CH a δ 143.1 y 153.6 ppm, debidas a los carbonos C-14 y C-7.

Finalmente, el espectro de RMN-¹H del compuesto **13** muestra la aparición de dos nuevos singletes a δ 6.94 y 7.68 ppm, correspondientes a los protones aromáticos.

La utilización de Ac₂O como disolvente en la reacción, permite proteger en forma de *O*-acetil los grupos fenólicos de los compuestos formados durante la reacción de ciclación, impidiendo sus reacciones de oxidación y polimerización. Un posible mecanismo de esta transformación se recoge en el esquema 11. El derivado *O*-acetil puede formarse mediante acetilación del intermedio enolato de manganeso (III) **D**, lo que tiene lugar a alta temperatura. Esto está de acuerdo con el hecho de que la reacción no tiene lugar a temperatura ambiente.

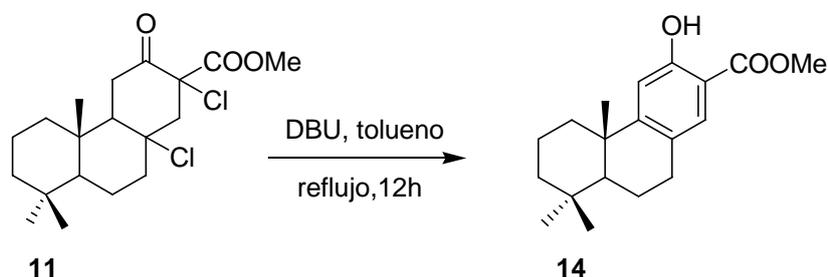
Esquema 11: Posible mecanismo de transformación del β -cetoéster **10** en *O*-acetil salicilato de metilo **13**.



El β -cetoéster **10** forma con el Mn(OAc)_3 un radical que reacciona con el doble enlace para dar el primer radical cíclico **A**, que es oxidado al catión **B** por el Mn(III) . Después de la formación del doble enlace, el intermedio **C** reacciona con otro equivalente de acetato de manganeso dando lugar a un complejo enolato – Mn(III) **D**, que sufre la acetilación dando lugar al acetato **E**, que tras una nueva secuencia de transferencia de electrón, oxidación y desprotonación conduce al *O*-acetil salicilato **13**.

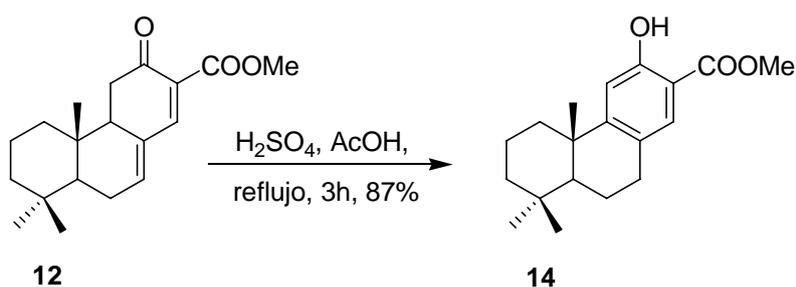
La transformación del derivado diclorado **11** en el salicilato de metilo **14** se logró mediante tratamiento con DBU en tolueno a reflujo durante 12 horas. Tras la filtración

del crudo resultante, a través de columna de gel de sílice, se obtiene el salicilato de metilo **14** con un rendimiento de 98%.



La estructura del producto **14** se ha confirmado mediante sus espectros de RMN. En el espectro de RMN-¹H destacan dos singletes a 6.87 y 7.49 ppm, correspondientes a los protones aromáticos H-14 y H-11. En efecto, presenta las mismas señales observadas en el espectro de RMN-¹H del compuesto **13**, menos el singlet a 2.32 ppm, de los protones del grupo CH₃ del acetilo. El espectro de IR confirma la formación de **14** por la presencia de la banda ancha a 3358 cm⁻¹, correspondiente al grupo hidroxilo.

Por su parte, el dieno cetoéster **12** se transformó en salicilato de metilo **14** en medio ácido, mediante tratamiento con ácido sulfúrico concentrado en ácido acético a reflujo. La reacción se completa al cabo de 3 horas, proporcionando el salicilato de metilo **14** con un rendimiento del 87%.

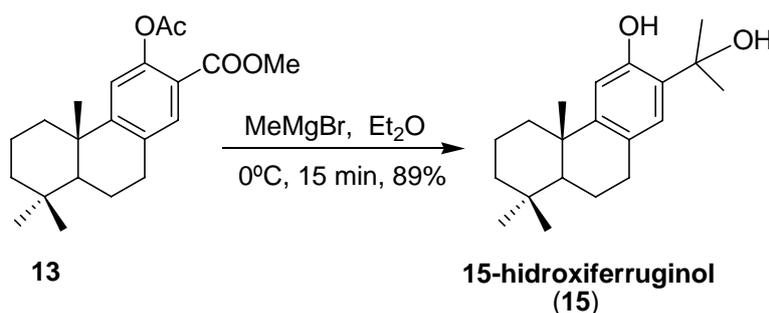


III. Aplicación de los resultados de la reacción de ciclación radicalaria a la síntesis de algunos abietanos naturales.

El grupo isopropílico del esqueleto de abietano se obtuvo mediante transformación del grupo metoxicarboxilo del intermedio *O*-acetil salicilato del metilo **13** en el correspondiente alcohol terciario, generando directamente el producto natural 15-hidroxiferruginol (**15**), que mediante una reducción catiónica del grupo hidroxilo en C-15 se transformó en ferruginol (**17**).

III.1. Preparación de 15-hidroxiferruginol (**15**).

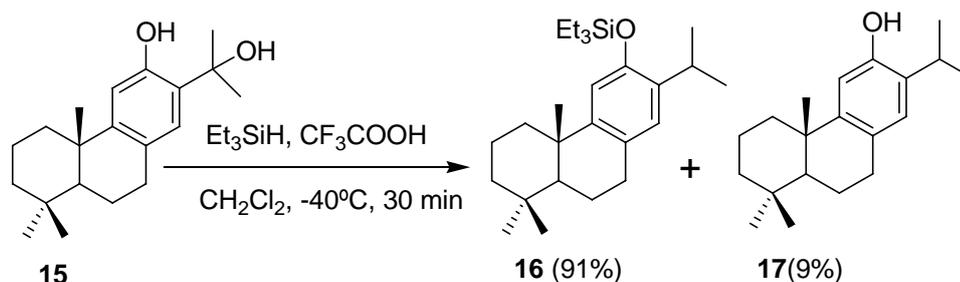
15-hidroxiferruginol (**15**) se obtuvo a partir del *O*-acetil salicilato de metilo **13** mediante tratamiento con un exceso de MeMgBr en éter etílico seco a 0°C. Tras 15 minutos la reacción proporcionó dicho abietano natural, 15-hidroxiferruginol (**15**), con un buen rendimiento.



La estructura del compuesto **15** fue confirmada por la ausencia de la señal asignada al acetato y la presencia de la banda típica del hidroxilo a 3428 cm⁻¹ en el espectro de IR, y la aparición de los singletes a 1.63 y 1.66 ppm, de los metilos oxigenados, en el espectro de RMN-¹H.

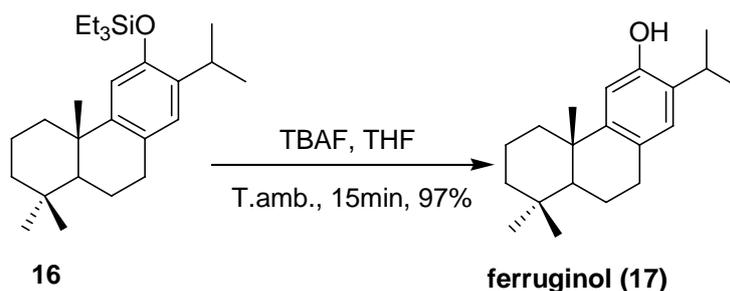
III.2. Síntesis de ferruginol (**17**).

El grupo hidroxilo en C-15 del compuesto **15** se redujo fácilmente mediante tratamiento con trietilsilano y ácido trifluoroacético en cloruro de metileno a -40°C. Tras 30 minutos la reacción proporcionó el silil éter **16** con buen rendimiento, junto con una pequeña cantidad del ferruginol (**17**) deseado, debido probablemente a la presencia de humedad en el medio de reacción.



La estructura del compuesto **16** se ha corroborado mediante sus correspondientes espectros de RMN-¹H e IR. En el espectro de RMN-¹H destaca la presencia de las señales de los protones del grupo etilsilano en forma de cuadruplete y triplete a 0.77 ppm y 1.01 ppm, respectivamente. Además, en el espectro de IR se observa la desaparición de la banda de hidroxilo.

El antibiótico ferruginol (**17**) se obtuvo en elevado rendimiento mediante desprotección del compuesto sililado **16** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF a temperatura ambiente durante 15 minutos.³³⁻³⁵



La transformación del compuesto **16** en ferruginol (**17**) se ha confirmado mediante análisis de sus espectros de IR y RMN-¹H. En el espectro de IR se observa la aparición de la banda de tensión OH a 3394 cm⁻¹, mientras en el espectro de RMN-¹H se observa la desaparición de las señales de los protones del etilsilano.

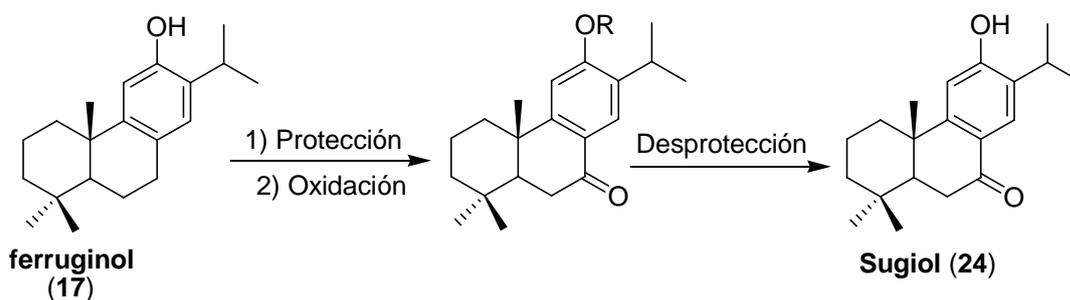
III.3. Síntesis de sugiol (24).

El esquema 12 recoge el planteamiento sintético para la preparación de sugiol (**24**) a partir de ferruginol (**17**). La molécula objetivo se obtendrá mediante la oxidación bencílica del compuesto resultante de la protección del fenol **17** y una posterior desprotección del derivado obtenido.

33. Syed Tasadoque A, S. ; Surendra Singh, P.J.G. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2179-2182.

34. Quanlai, S. ; Roger A, J. *Tetrahedron letters.* 1999, 40, 4653-4654.

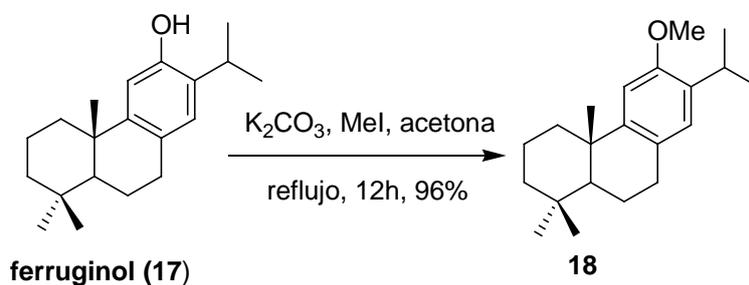
35. Marco E, O. ; Kevin D, W. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2186-2188.

Esquema 12:

Se han investigado los procesos de oxidación sobre los derivados de ferruginol: el *O*-metilferruginol (**18**) y el *O*-acetilferruginol (**21**).

a. Preparación de ferruginol metiléter (18).

La metilación de **17** se efectúa mediante tratamiento con K_2CO_3 y MeI en acetona a reflujo. Tras 12 horas, la reacción proporcionó el ferruginol metiléter (**18**) con un rendimiento del 96%.

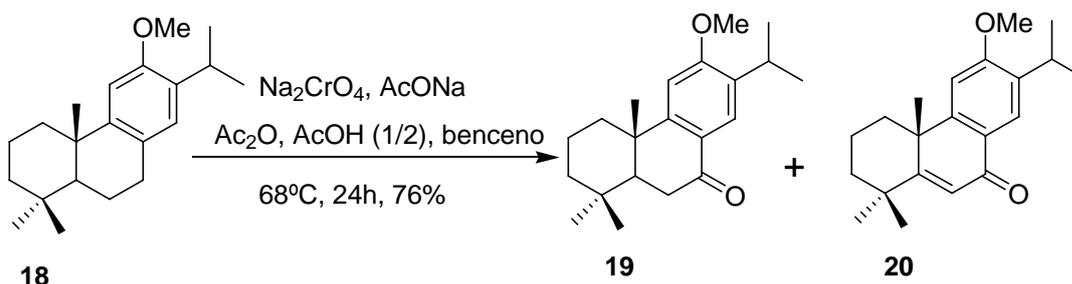


La estructura de esta sustancia se ha confirmado mediante los espectros de IR y RMN. El espectro de IR muestra la ausencia de la banda típica del grupo hidroxilo del ferruginol (**17**) a 3394 cm^{-1} , en el espectro de RMN- ^1H se observa la aparición de un singlete integrado por tres protones a 3.80 ppm, correspondiente al grupo metil éter.

b. Oxidación de 18 con Na_2CrO_4 .

Para introducir el grupo carbonilo en C-7 del compuesto **18** se ha ensayado, en principio, la oxidación con el sistema Na_2CrO_4 / AcONa en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético (1/2) y benceno a 68°C durante 24 horas. La reacción proporcionó la

cetona deseada **19**, junto con el derivado α, β -insaturado **20**, en una proporción de 75:25 con un rendimiento global de 76%.

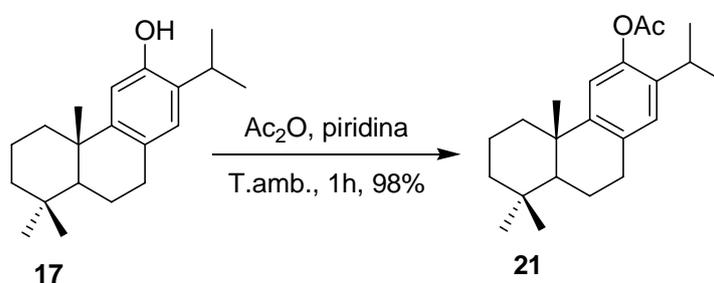


Las estructuras de **19** y **20** han sido confirmadas mediante los espectros de RMN e IR. El espectro de IR del compuesto **19** presenta una banda intensa a 1672 cm^{-1} , correspondiente al carbonilo en C-7; además en su espectro de RMN- ^{13}C se observa la aparición de una nueva señal a 198.6 ppm, atribuida al grupo carbonilo cetónico en C-7. Por su parte, el compuesto **20** presenta en su espectro de RMN- ^1H un singlete a 6.39 ppm, correspondiente al hidrogeno en α del grupo carbonilo.

La cetona α, β -insaturada **20**, resultante de la sobreoxidación, es un producto no deseado. Con objeto de minimizar la formación de este subproducto se planteó investigar otro sustrato. Para ello se ha preparado el acetilderivado **21** a partir de ferruginol (**17**).

c. Preparación de *O*-acetilferruginol (**21**).

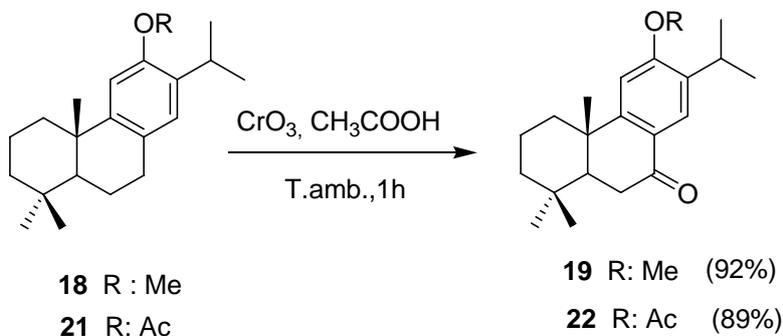
La acetilación de **17** se realizó con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente. La reacción terminó al cabo de una hora para dar el ferruginol acetato (**21**) con un rendimiento casi cuantitativo.



En el espectro de RMN- ^1H de **21** se observa la presencia de un singlete a 2.30 ppm, atribuido a la agrupación acetato. El espectro de RMN- ^{13}C muestra señales a 170.1 y 21.2 ppm, atribuidos a los carbonos del grupo acetato CO y OCH₃, respectivamente.

f. Oxidación de **18** y **21** con CrO_3 .

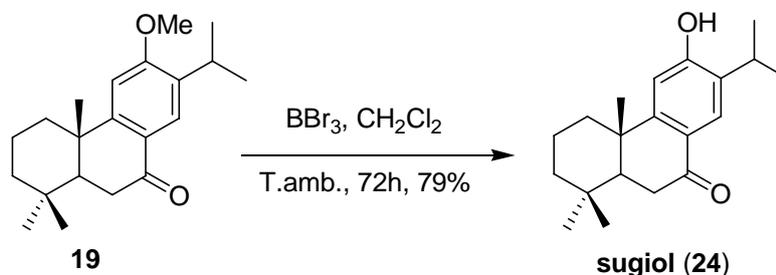
Los mejores resultados se obtuvieron empleando CrO_3 en AcOH a temperatura ambiente. Tras 1 hora de reacción, se obtuvieron los compuestos **19** y **22** con un 92% y 89% de rendimiento.



g. Desprotección de **19** y **22**. Síntesis de sugiol (**24**)

* Tratamiento del metiléter **19** con BBr_3 .

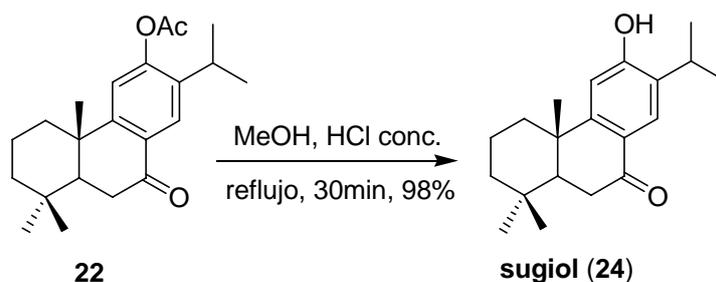
La transformación de **19** en sugiol (**24**) se llevó a cabo con un 79% de rendimiento, mediante tratamiento con BBr_3 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 72 horas.



La presencia de una banda típica de grupo hidroxilo a 3120 cm^{-1} , en el espectro de IR y la ausencia de la señal a 3.83 ppm, del grupo metil éter, en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ confirman la formación de sugiol (**24**).

* Hidrólisis del acetyl derivado **22**.

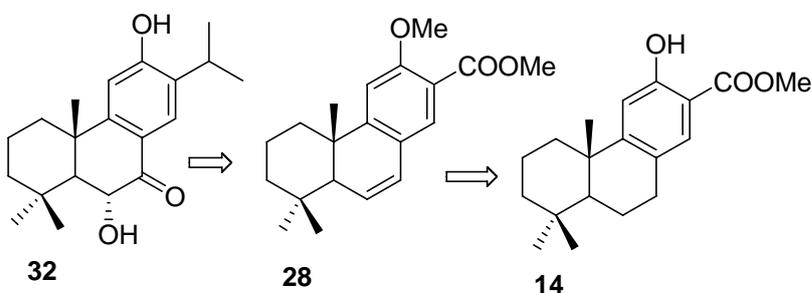
La hidrólisis del éter **22** se realizó en medio ácido, mediante tratamiento con HCl concentrado en metanol a reflujo durante 30 minutos, proporcionando sugiol (**24**) con elevado rendimiento.



III.4. Primera síntesis enantioespecífica de (+)- 6 α -hidroxisugiol (32).

Debido a sus actividades antiviral y antitumoral ^{36, 37}, se han descrito distintas síntesis racémicas de 6 α -hidroxisugiol (32) a partir de productos naturales que poseen el esqueleto de abietano, como sugiol y ferruginol, utilizando distintas estrategias sintéticas ^{38, 23}. En nuestro laboratorio se ha planteado una nueva síntesis enantioespecífica de este abietano a partir del derivado 14, de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético 13. El proceso implica la protección del hidroxilo fenólico de 14 y la posterior creación del doble enlace Δ^6 , que permitirá introducir la agrupación de α -hidroxicetona de la molécula objetivo.

Esquema 13:



36. Sabido, W. C.; Fang, J. Sr.; Chenge, Y. S. *Phytochemistry* 1994, 35, 1278-1284.

37. Kwang-Hee, S.; Hyun-Mi, O; Sung-Kyu, C.; Dong Cho, H.; Byoung-Mog, K. *Bio.Org.Med.Chem.Lett.* 2005, 15, 2019-2021.

38. Kuo, Y. H.; Chang, B. H.; Lino, Y. T. J. *Chin. Chem. Soc.* 1975, 22, 49-52.

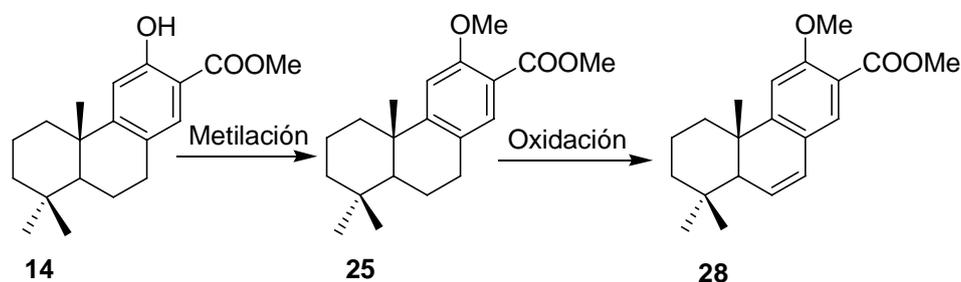
III.4.1 Preparación del derivado 28.

Para la síntesis de **28** se ensayarán dos procedimientos distintos a partir del salicilato de metilo **14**.

a. Ensayo de oxidación directa de **25**.

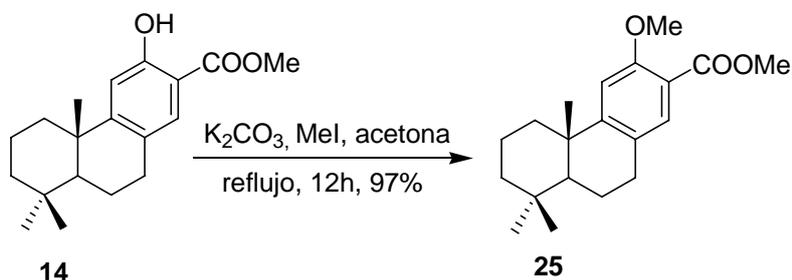
En el primer ensayo, se intentará la introducción del doble enlace Δ^6 del derivado **28** a través de la oxidación directa del *O*-metil salicilato de metilo **25**, obtenido a partir de compuesto **14** (esquema 14).

Esquema 14:



*Metilación del fenol **14**.

Antes de proceder a la introducción del doble enlace Δ^6 , se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo de **14** en forma de metil éter, para evitar su oxidación. El tratamiento de **14** con K_2CO_3 y MeI, en acetona a reflujo durante 12 horas, rindió un 97% del metil éter **25**.



La ausencia de la banda típica del grupo hidroxilo en el espectro de IR, y la presencia de una señal a 3.85 ppm, que corresponde al grupo metil éter, en el espectro de RMN- 1H confirman la formación del compuesto **25**.

***Tratamiento del *O*-metil derivado 25 con DDQ.**

Se ha intentado introducir el doble enlace Δ^6 de una manera directa sobre el compuesto **25** mediante oxidación con 2,3 dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ).

El tratamiento de **25** con 1.2 equivalentes de DDQ en dioxano a temperatura ambiente durante 48 horas condujo al producto de partida **25** inalterado. Cuando se utilizaron 2 equivalentes de DDQ y se calentó a reflujo durante 12 horas, se volvió a obtener el producto de partida **25** inalterado.

Al aumentar el número de equivalentes de DDQ de 1.2 hasta 2 y la temperatura hasta reflujo durante 12 horas, se vuelve a obtener el producto **25** inalterado (esquema 15).

***Tratamiento del compuesto 26 con DDQ.**

Estos resultados cabe atribuirlos a la desactivación que ejerce el grupo ester sobre el carbono bencílico C-7. Por ello se ha planteado cambiar el grupo ester por el grupo hidroxiisopropilo, que se obtuvo al tratar el compuesto **25** con exceso de MeMgBr en Et₂O a 0°C durante 15 minutos. Así se obtuvo el derivado **26** con 96% de rendimiento (esquema 15).

La estructura del compuesto **26** ha sido confirmada mediante los espectos RMN-¹H e IR. En el espectro de RMN-¹H se observa la desaparición de la señal del grupo éster a 3.84 ppm, y la aparición de dos nuevas señales, cada uno integrado por tres protones, a 1.57 y 1.58 ppm, correspondientes a los metilos del grupo hidroxiisopropilo. Mientras en el espectro de IR se observa la aparición de una banda típica de grupo hidroxilo, en torno de 3552 cm⁻¹.

Una vez preparado el compuesto **26**, se sometió a deshidrogenación utilizando las mismas condiciones empleadas con el compuesto **25**. Mediante tratamiento con 1.2 equivalentes de DDQ en dioxano a temperatura ambiente durante 48 horas se recuperó el producto de partida **26** inalterado. Cuando se utilizaron 2 equivalentes de DDQ y se calentó a reflujo durante 6 horas se obtuvo una mezcla compleja de productos.

En el esquema 15 y la tabla 2 se resumen estos resultados.

Esquema 15:

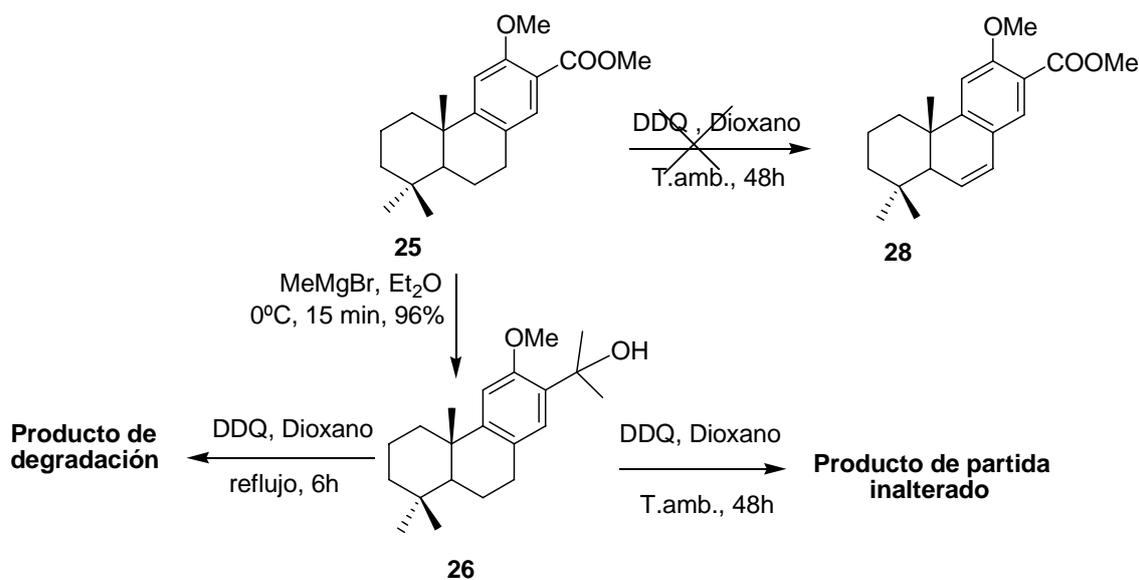


Tabla 2: Ensayos de deshidrogenación de los compuestos **25** y **26** con DDQ.

Producto de partida	Condiciones de reacción	Producto (%)
25	DDQ (1.2 eq.), dioxano, T.amb., 48 horas	25
25	DDQ (2 eq.), dioxano, reflujo, 12 horas	25
26	DDQ (1.2 eq.), dioxano, T.amb., 48 horas	26
26	DDQ (2 eq.), dioxano, reflujo, 6 horas	Mezcla compleja

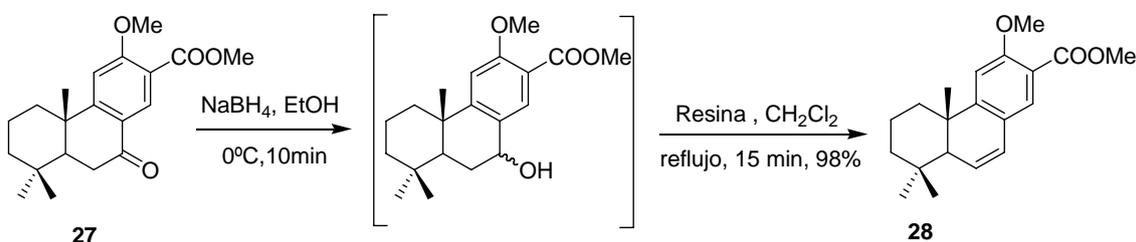
A la vista de los anteriores resultados se procedió a ensayar la introducción del doble enlace de una manera indirecta, a través de la funcionalización de la posición bencílica del derivado **25**.

posición bencílica. Mientras en el espectro de IR se observa una banda intensa a 1733 cm^{-1} correspondiente a dicho grupo.

*** Obtención del compuesto 28.**

La cetona **27** se transformó en **28** mediante tratamiento con un exceso de NaBH_4 en metanol a 0°C durante 10 minutos, seguida de tratamiento con resina catiónica en CH_2Cl_2 a reflujo durante 15 minutos. La reacción proporcionó el éster deseado **28**, con un 98% de rendimiento (esquema 17).

Esquema 17:

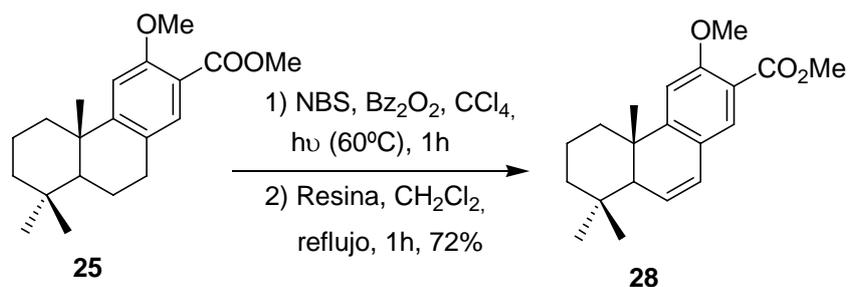


La estructura del compuesto **28** ha sido confirmada mediante los espectros de RMN. En el espectro de RMN^{-1}H se observa la aparición de dos doble dobletes, a 5.94 ppm, con una constante de acoplamiento $J = 9.5$ y 2.6 Hz y a 6.50 ppm, con $J = 9.5$ y 3.0 Hz, correspondiente a los protones olefinicos en H-7 y H-6, respectivamente. Además, en el espectro de RMN^{-13}C se observa la presencia de dos nuevas señales CH a 129.6 y 128.7 ppm, correspondientes a los carbonos C-6 y C-7.

2ª Ruta

En la segunda ruta se ha planteado la introducción del doble enlace Δ^6 de **28** en tan solo una etapa a partir del compuesto **25**.

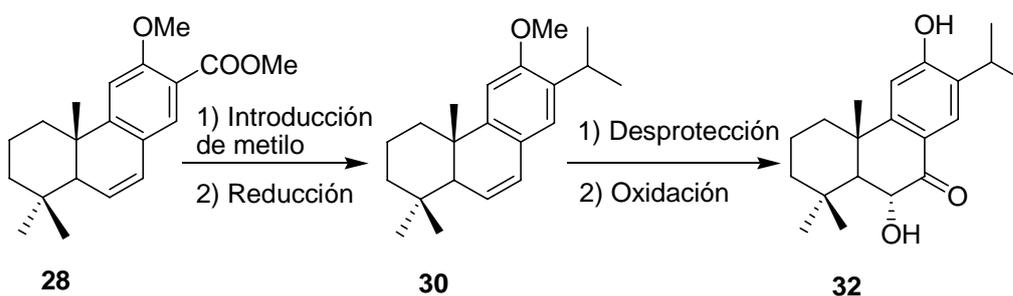
Cuando se trata el éster **25** con NBS en presencia de Bz_2O_2 en CCl_4 bajo una irradiación de luz a 60°C durante 30 minutos, se obtiene una mezcla del bromo derivado en C-7, junto al compuesto **28** deseado, en proporción 1:1. El tratamiento de dicha mezcla sin purificar con resina catiónica (Amberlita A-15) en CH_2Cl_2 a reflujo, durante una hora, proporcionó el éster insaturado **28** como único producto



III.4.2. Preparación de 6 α -hidroxisugiol (32).

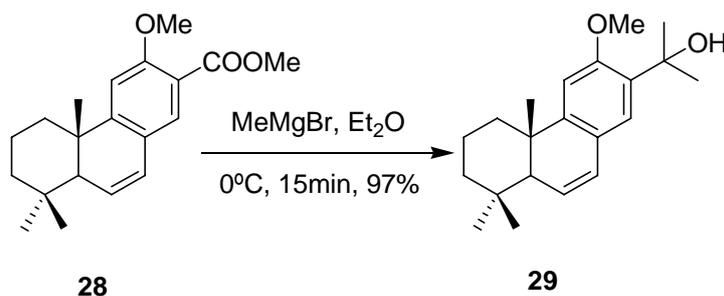
La síntesis de 6 α -hidroxisugiol (**32**) se llevó a cabo a partir del éster **28** siguiendo el esquema sintético 18. El plantemiento implicaría la transformación del éster metílico en el correspondiente alcohol terciario, seguida de reducción quimioselectiva de este grupo, para generar el grupo isopropílico. Posteriormente, la desprotección del grupo OMe y la oxidación del doble enlace Δ^6 , conducirá al 6 α -hidroxisugiol (**32**).

Esquema 18:



a. Tratamiento de 28 con MeMgBr

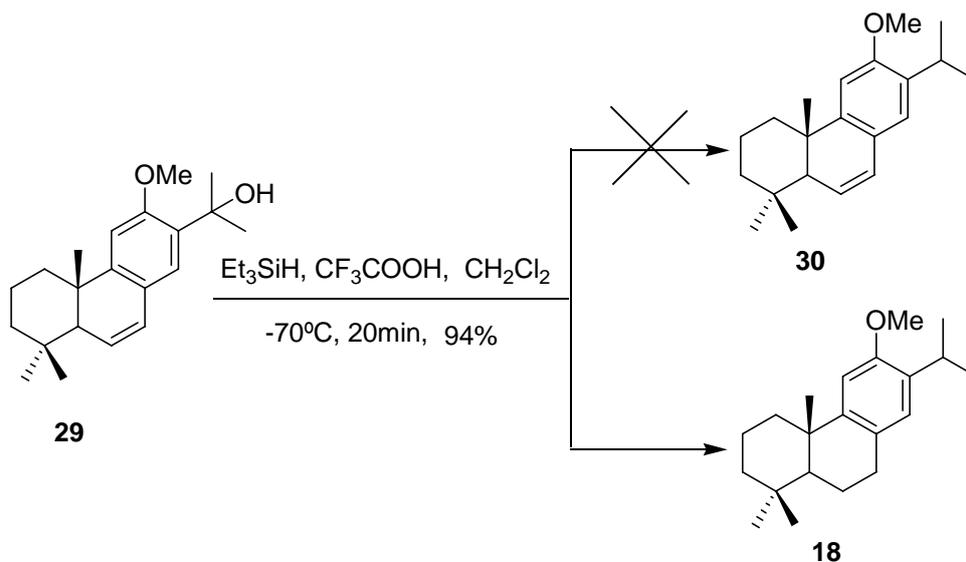
El tratamiento del compuesto **28** con un exceso de MeMgBr en Et₂O seco a 0°C durante 15 minutos, dio lugar al alcohol 6,7-deshidro-15-hidroxiferruginol metiléter (**29**), con un rendimiento del 97%.



La estructura del compuesto **29** se confirmó mediante sus espectros RMN- ^1H e IR. En el espectro de RMN- ^1H se observa la desaparición de la señal del grupo éster metílico a 3.91 ppm, y la aparición de dos singletes, que integran por tres protones cada uno, a 1.57 y 1.60 ppm respectivamente, correspondientes a los metilos del grupo isopropilo. El espectro de IR muestra la aparición de una banda típica del grupo hidroxilo que absorbe a 3546 cm^{-1} .

b. Reducción del grupo hidroxilo de **29**.

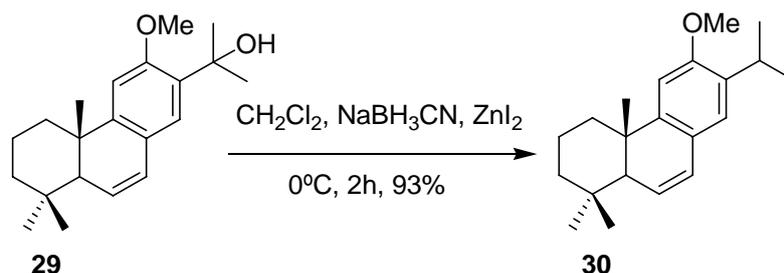
La reducción quimioselectiva del grupo hidroxilo se intentó inicialmente con trietilsilano y ácido trifluoroacético en CH_2Cl_2 a -70°C . Desafortunadamente, tras 20 minutos, la reacción no dio el éter de metílico insaturado deseado **30**, si no que condujo a la simultánea reducción del grupo hidroxilo y del doble enlace Δ^6 , generando el ferruginol metil éter (**18**).



Teniendo en cuenta estos resultados, se planteó utilizar condiciones de reducción más suaves.

El método más selectivo y más eficaz se logró empleando ZnI_2 , en presencia de NaBH_3CN , según el procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio.³⁹ El proceso implica el tratamiento del alcohol terciario **29** con NaBH_3CN y ZnI_2 en CH_2Cl_2 a 0°C . Tras dos horas, la reacción dio el producto de la reducción quimioselectiva esperado **30**, con 93% de rendimiento.

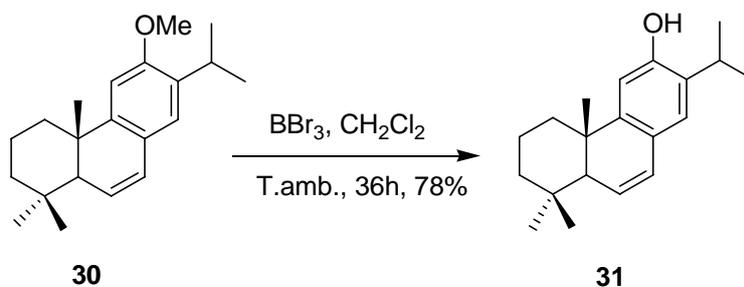
39. Barrero, A.F.; Álvarez-Manzaneda, E.J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* 1998, 54, 5635-5650.



Las propiedades espectroscópicas de **30** confirman su estructura. En el espectro de RMN-¹H aparecen dos dobletes, que integran por tres protones cada uno, a 1.17 y 1.21 ppm, con un constante de acoplamiento $J = 6.9$ Hz, atribuibles a los grupos metilo del isopropilo. Además se observa un heptuplete a 3.27 ppm, con $J = 6.9$ Hz, que confirma la presencia del grupo isopropilo. En el espectro RMN-¹³C destaca la señal del carbono del grupo isopropilo a 31.6 ppm y la desaparición de una señal del carbono cuaternario oxigenado del producto de partida **29**. Mientras, el espectro de IR muestra la desaparición de la banda típica del grupo hidroxilo a 3546 cm^{-1} .

c. Tratamiento de **30** con BBr_3 .

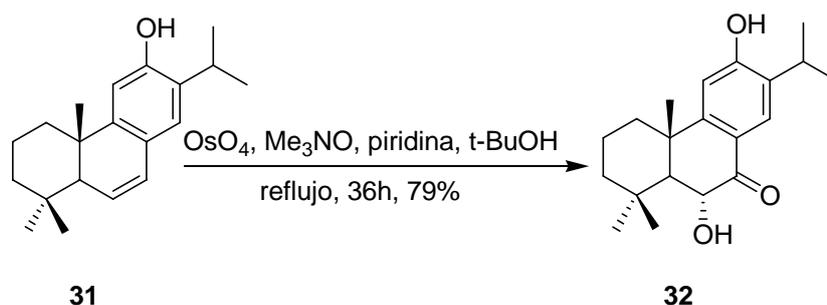
La desprotección del compuesto metilado **30** se llevó a cabo mediante tratamiento con BBr_3 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Al cabo de 36 horas, se obtuvo el fenol **31** con un rendimiento del 78%.



En el espectro de RMN-¹H del compuesto **31** se aprecia la desaparición de la señal correspondiente a los protones del grupo éter de metilo, a 3.85 ppm, y la aparición de un singlet ancho a 4.78 ppm, debido al protón del grupo fenólico. Además el espectro de IR muestra una banda típica de grupo hidroxilo hacia 3392 cm^{-1} .

d. Oxidación del doble enlace Δ^6 del compuesto **31**.

El 6 α -hidroxisugiol (**32**) se obtuvo mediante tratamiento del 6,7-deshidrosugiol (**31**) con OsO_4 en presencia de *N*-óxido trimetilamina y piridina, en *t*-BuOH- H_2O a reflujo durante 36 horas.

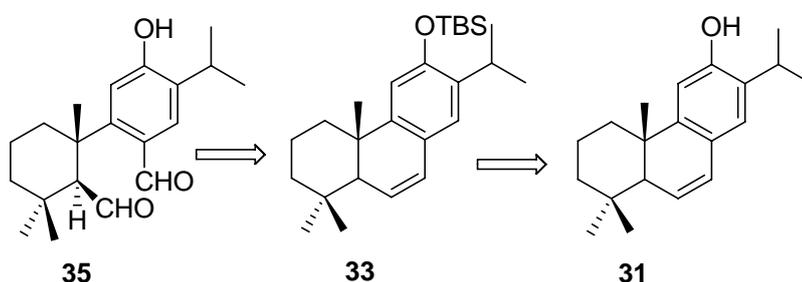


La estructura del producto final **32** fue confirmada mediante los espectros de RMN e IR. En el espectro de RMN- ^1H destaca la desaparición de las señales de los protones olefinicos en C-6 y C-7, y la aparición de dos dobletes a 1.83 y 4.62 ppm, con una constante de acoplamiento $J= 12.8$ Hz, correspondientes respectivamente a los protones H-5 y H-6, y un singlete a 3.90 ppm, que corresponde al protón de grupo OH. Además en el espectro de RMN- ^{13}C se observa la señal del carbonilo a 199.9 ppm. Mientras el espectro de IR muestra la presencia de dos bandas del grupo hidroxilo en C-6 y C-12 a 3605 y 3420 cm^{-1} , y una banda intensa típica del grupo carbonilo a 1718 cm^{-1} .

III.5. Síntesis enantioespecífica del antiinflamatorio seco-abietano dialdehído **35**.

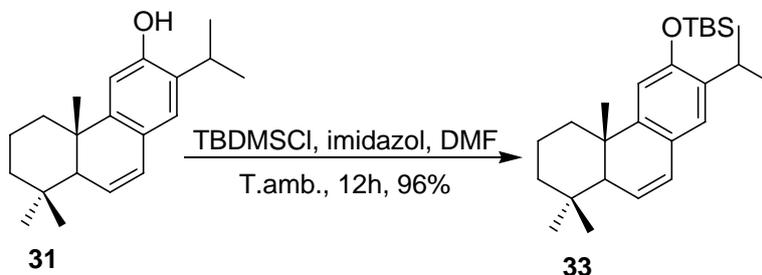
El seco-abietano dialdehído **35** se obtendrá a partir del derivado **33** mediante un procedimiento similar al descrito en la literatura²⁸. El proceso implicaría una etapa clave, que es la ruptura oxidativa del doble enlace Δ^6 (esquema 19).

Esquema 19:



a. Preparación del sililéter 33.

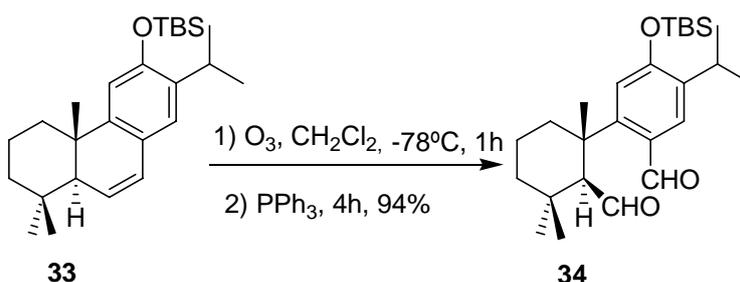
Antes de proceder a oxidar el doble enlace Δ^6 del fenol **31** se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo en forma de sililderivado **33**, mediante tratamiento con Cl-TBDMS en DMF a temperatura ambiente durante 12 horas. Así se obtuvo el compuesto **33** con un 96% de rendimiento.



El espectro de ^1H -RMN de este compuesto muestra singletes a 0.98, 0.20 y 0.18 ppm, atribuidos al grupo TBDMS, mientras el espectro de IR muestra la ausencia de la banda típica del grupo hidroxilo.

b. Ozonolisis de 33.

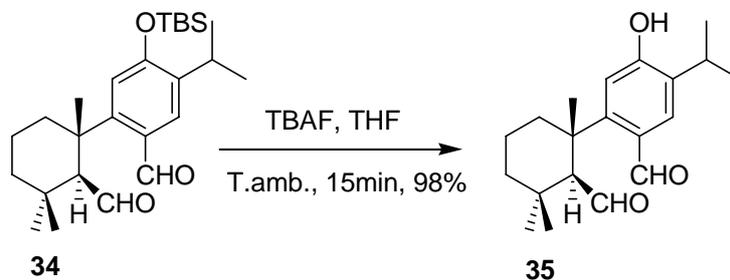
La ozonolisis del compuesto **33** se logró haciendo pasar ozono, durante 1 hora, a través de la disolución en CH_2Cl_2 enfriada a -78°C . A continuación se adicionó trifenilfosfina y se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas. Se obtuvo el dialdehído correspondiente **34** con un rendimiento de 94%.



Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia coinciden con las descritas en la literatura. Es característica en el espectro de RMN- ^1H un señal doblete ($J = 4.0$ Hz) del protón aldehídico en C-6 a 9.88 ppm, y un singlete a 10.50 ppm, que corresponde al protón aldehído en C-7 del seco abietano **34**.²⁸

c. Tratamiento de 34 con TBAF.

El dialdehído natural **35** se obtuvo con elevado rendimiento a partir del derivado **34**, mediante tratamiento con TBAF en THF a temperatura ambiente, durante 15 minutos.



El espectro de RMN-¹H muestra la desaparición de las señales características del grupo *tert*-butildimetilsililo, mientras el espectro de IR muestra una banda típica de grupo hidroxilo hacia 3140 cm⁻¹. Estos datos coinciden con los descritos en la literatura.²⁸

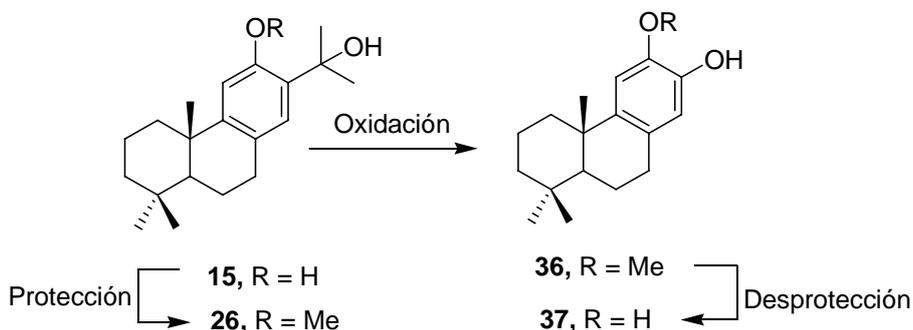
B. SÍNTESIS DE DERIVADOS PODOCARPÁNICOS: PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (+)-7-DEOXINIMBIDIOL Y (+)-NIMBIDIOL A PARTIR DE LOS DERIVADOS DEL INTERMEDIO 15.

Una vez puestos a punto los procedimientos para preparar el derivado 15-hidroxferruginol (**15**), intermedio importante en la síntesis de una gama amplia de los abietanos bioactivos se ha planteado la preparación de algunos derivados podocarpánicos fenólicos, que exhiben una interesante actividad antitumoral, como (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) y (+)-nimbidiol (**42**), a partir de este mismo intermedio.

I. Síntesis de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**).

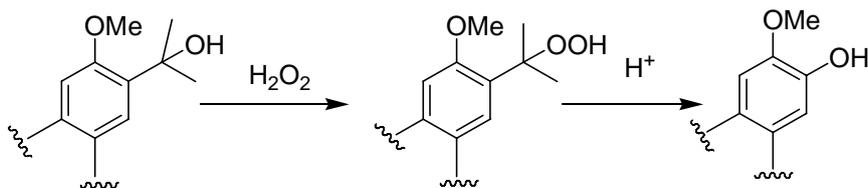
El antitumoral (+)-7-desoxinimbidiol se obtendrá mediante una oxidación-reordenamiento del correspondiente hidroperóxido derivado del compuesto **15**, o del metoxiderivado **26**, de acuerdo con el planteamiento sintético recogido en el siguiente esquema (esquema 20).

Esquema 20:



a. Oxidación de C-13 del compuesto 26.

La introducción del hidroxilo fenólico en el C-13 del derivado **36** se realizó mediante la oxidación del alcohol bencílico de **26** con H_2O_2 , para dar lugar al hidroperóxido derivado. Este en medio ácido experimenta una reacción de transposición, proporcionando el fenol deseado.^{40, 41}

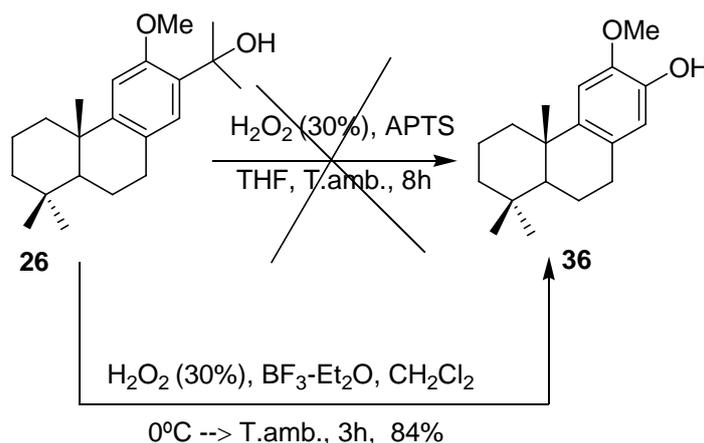


40. Boger, D.L.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5436-5439.

41. Konopelski, J.P.; Sánchez, A.J. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5445-5452

El primer ensayo se realizó empleando H_2O_2 (30%) y como ácido *p*-TsOH. Después de 8 horas de agitación a temperatura ambiente se recuperó el producto de partida inalterado. Por ello se ha decidido el uso de condiciones de reacción más vigorosas.

Los siguientes ensayos se realizaron empleando otros catalizadores ácidos más adecuados, de cara al reordenamiento del hidropéroxido intermedio. En este sentido, el BF_3 se muestra como un ácido de Lewis eficaz en reacciones sobre sustratos funcionalizados, que son, a priori, sensibles a experimentar otras reacciones colaterales. Efectivamente, la combinación $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{H}_2\text{O}_2$ 90% (2:1), descrita por primera vez por McClure y Williams, proporcionó excelentes resultados.⁴² Utilizando estas condiciones, la transformación del derivado **26** en (+)-7-desoxinimbidiol metiéter (**36**) se llevó a cabo con elevado rendimiento, mediante tratamiento con H_2O_2 (30%) y un ligero exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 a 0°C , dejando subir la temperatura hasta la ambiente durante 3 horas.

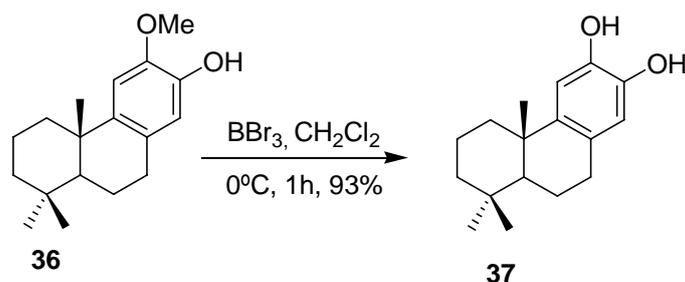


El espectro de RMN- ^1H confirma la estructura del compuesto **36** esperado, debido a la desaparición de las señales de los metilos del grupo isopropilo a 1.63 y 1.66 ppm. Además, se puede observar un cambio de patrón en el desplazamiento de los protones aromáticos.

b. Tratamiento de **36** con BBr_3 .

(+)-7-desoxinimbidiol (**37**) se obtuvo en 93% de rendimiento a partir del compuesto **36**, mediante tratamiento con BBr_3 en CH_2Cl_2 a 0°C durante 1 hora.

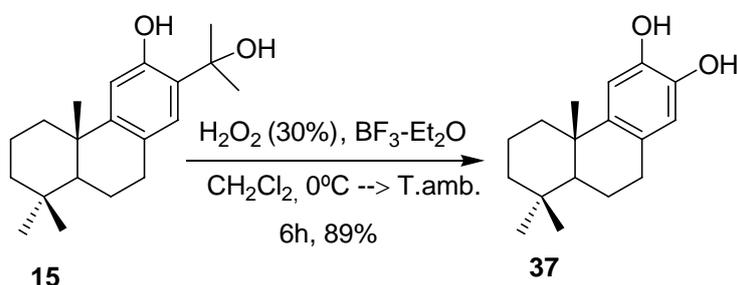
42. McClure, D.L.; Coleman, R.S. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 24-26.



En el espectro de RMN-¹H de **37**, se observa la desaparición de la señal de los protones del grupo metiléter. A demás en el espectro de IR se observa la aparición de una banda ancha hacia 3362 cm⁻¹, típica del grupo hidroxilo del fenol. Estos datos coinciden con los descritos en la literatura.¹¹

c. Síntesis de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) a partir de 15-hidroxiferruginol (**15**).

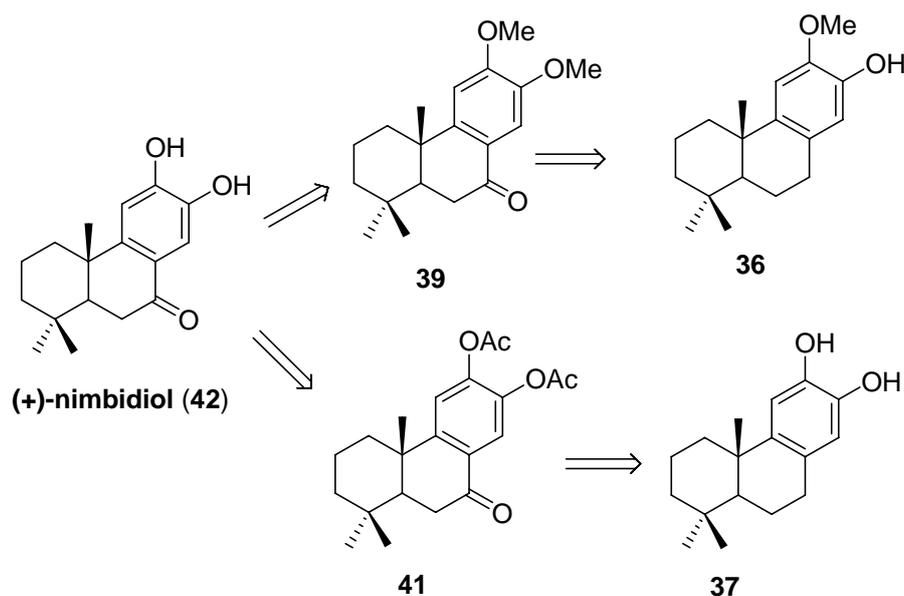
Con objeto de confirmar el resultado obtenido con la reacción de oxidación-reordenamiento anterior, se realizó este ensayo directamente sobre el 15-hidroxiferruginol (**15**). Cuando se trata el compuesto **15** con H₂O₂ (30%) y BF₃-OEt₂ en CH₂Cl₂ a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente, se obtiene el (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) con un rendimiento de 89%.



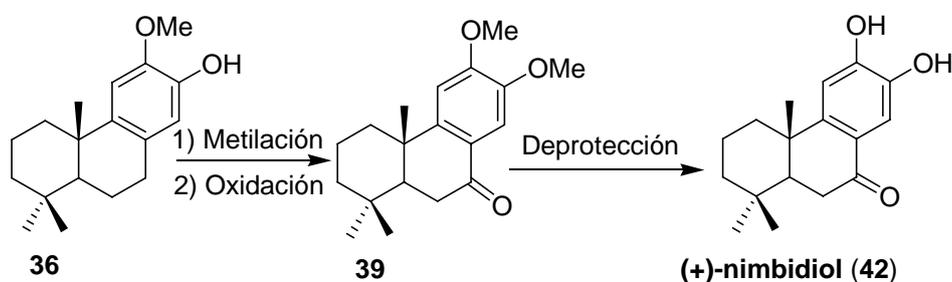
Como se puede observar, la reacción de oxidación-reordenamiento, catalizada con BF₃-OEt₂, genera en ambos casos un buen rendimiento en el fenol correspondiente.

II. Síntesis enantioespecífica de (+)-nimbidiol (**42**).

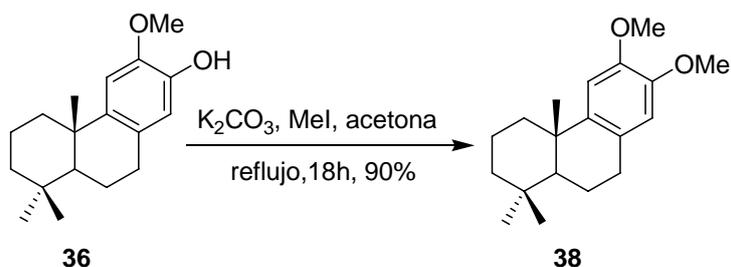
Como muestra el esquema 21, el antitumoral (+)-nimbidiol (**42**) se puede sintetizar según dos procedimientos alternativos a partir del intermedio **36** y de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**).

Esquema 21:**1ª Ruta**

En primer lugar, se ha planteado la síntesis de (+)-nimbiol (42) a partir del intermedio 36, basada en la protección del hidroxilo fenólico, seguida de una oxidación bencílica y una posterior desprotección.^{11, 19, 21} (esquema 22).

Esquema 22:**a. Metilación del fenol 36.**

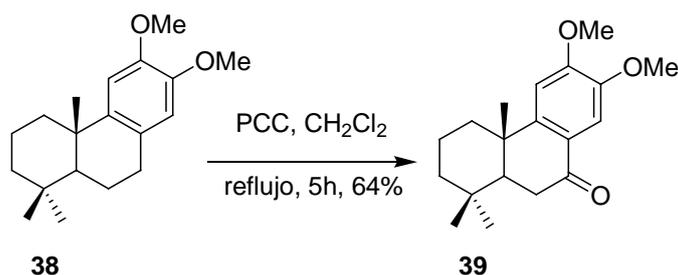
La reacción de metilación del grupo hidroxilo del compuesto 36 se realizó mediante tratamiento con un exceso de K_2CO_3 y MeI en acetona a reflujo, obteniéndose el derivado 38 con un rendimiento del 90%.



El espectro de RMN-¹H del compuesto **38** muestra dos señales, de tres protones cada una a 3.75 y 3.77 ppm, que corresponden a los protones de los dos grupos metiléter. Mientras el espectro de IR muestra la desaparición de la banda típica de grupo hidroxilo del fenol **36**.

b. Oxidación del dimetiléter **38**.

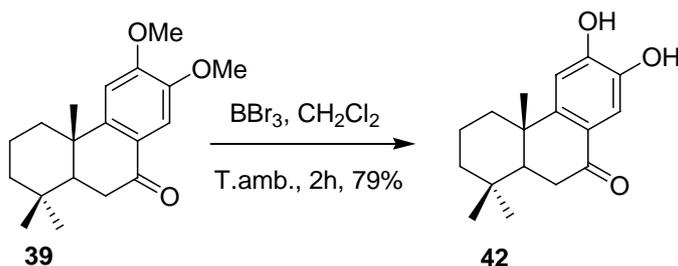
Se ha descrito en la literatura la oxidación de este compuesto mediante tratamiento con PCC.²¹ Cuando se trata el compuesto **38** con PCC en CH₂Cl₂ a reflujo durante 5 horas, se obtiene la correspondiente cetona **39** con un rendimiento del 64 %.



La presencia de una banda intensa hacia 1660 cm⁻¹, en el espectro de IR, y una señal a 198.8 ppm, en el espectro de RMN-¹³C, muestra la presencia del carbonilo en posición bencílica. Estos datos coinciden con los descritos en la literatura.²¹

c. Preparación de (+)-nimbidiol (**42**).

La desprotección de nimbidiol dimetiléter (**39**) se llevó a cabo mediante tratamiento con BBr₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, proporcionando (+)-nimbidiol (**42**) con 79% de rendimiento.

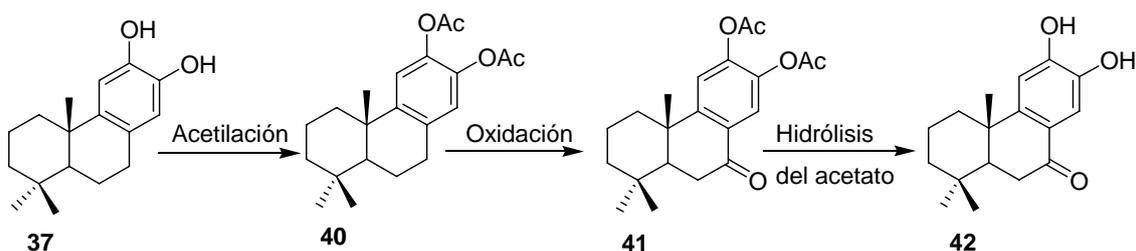


La estructura del compuesto **42** fue confirmada mediante los espectros de RMN- ^1H e IR. En el espectro de RMN- ^1H se puede observar la desaparición de dos señales singletes a 3.75 y 3.77 ppm, correspondientes a los grupos metiléter, mientras que en el espectro de IR se observa la aparición de dos bandas anchas a 3348 y 3220 cm^{-1} , típicas de los dos grupos fenólicos. Estos datos coinciden con los descritos en la literatura.²⁰

2ª Ruta.

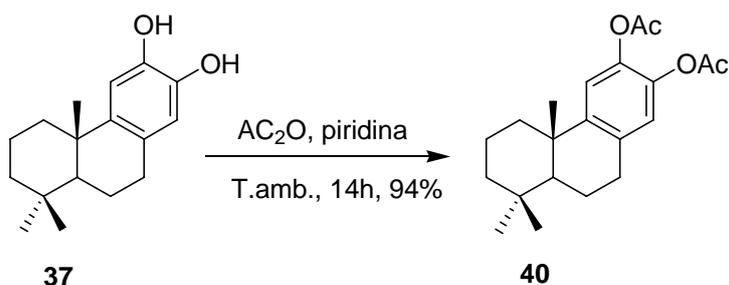
El segundo procedimiento para la preparación de (+)-nimbidiol (**42**) se planteó a partir de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**). La secuencia sintética empieza con la protección de los hidroxilos del compuesto **37** en forma de diacetato, seguida de la oxidación bencílica del derivado diacetato **40** obtenido, y una posterior hidrólisis de **41**, como se muestra en el esquema 23.

Esquema 23:



a. Acetilación de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**).

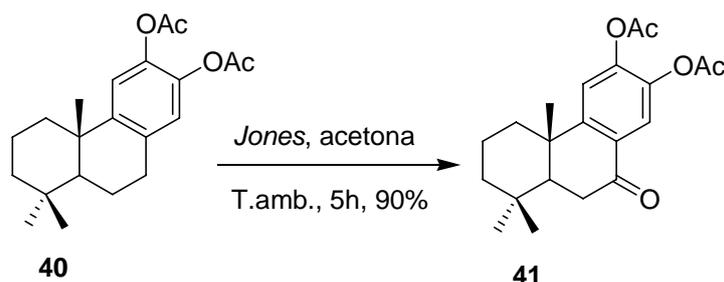
Antes de proceder a la oxidación de **37** en C-7 se llevó a cabo la protección de los grupos hidroxilo en forma de diacetato para evitar su oxidación. La acetilación de **37** se realizó con anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente. Al cabo de 14 horas, se obtuvo el diacetato **40**, con un 94 % de rendimiento.



Esta sustancia muestra en su espectro de RMN-¹H dos singlets a 2.25 y 2.26 ppm, correspondientes a los grupos acetato. Además en su espectro de IR se observa la desaparición de las bandas típicas de los hidroxilos fenólicos.

b. Oxidación del diacetil derivado 40.

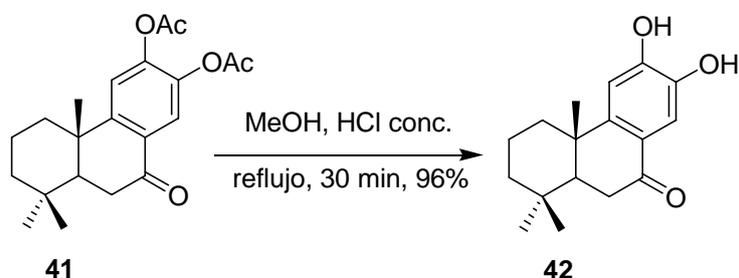
El (+)-nimbioldiacetato (**41**) se obtuvo con un 90% de rendimiento mediante tratamiento del diacetato **40** con el reactivo de Jones en acetona a temperatura ambiente durante 5 horas.



La estructura del compuesto **41** fue confirmada mediante los espectros de RMN e IR. En el espectro de RMN-¹³C se observa la aparición de una nueva señal a 197.7 ppm, atribuible al carbono carbonílico C-7. En el espectro de IR se observa la presencia de una banda intensa hacia 1672 cm⁻¹, del carbonilo cetónico en C-7. Estos datos coinciden con los descritos en la literatura ²¹.

c. Hidrólisis del diacetil derivado 41.

La desprotección del compuesto **41** se llevó a cabo en medio ácido, mediante tratamiento con HCl concentrado en metanol a reflujo. Al cabo de 30 minutos, se obtuvo (+)-nimbiol (**42**), con un rendimiento de 96%.



La presencia de de dos bandas típicas de grupo hidroxilo a 3480 y 3220 cm⁻¹ en el espectro de IR, y la ausencia de dos singlets a 2.12 y 2.13 ppm, que corresponden a los grupos acetato, confirman la formación de (+)-nimbiol (**42**).

3 EXPERIMENTAL

3.1 TÉCNICAS GENERALES

Instrumentación

Poder rotatorio ($[\alpha]_D$). Para la determinación de las rotaciones ópticas, se utilizó un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, en una célula de 1 dm de longitud empleando CHCl_3 como disolvente.

Espectroscopia Infrarroja (IR). Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro Mattson modelo SATELLITE FTIR.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se han registrado en los siguientes espectrómetros: BRUKER ARX 300 (300 MHz en ^1H y 75 MHz en ^{13}C), BRUKER ARX 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C), VARIAN DIRECT-DRIVE 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C) y VARIAN DIRECT-DRIVE 500 (500 MHz en ^1H y 125 MHz en ^{13}C), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y CDCl_3 (99% de grado de deuteración) o CD_3OD como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, h: septuplete, dd: doble doblete, etc), utilizando la letra “a” para indicar que la señal es ancha. Los multipletes se definen con el valor de δ de su punto medio. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

Las experiencias bidimensionales de RMN se efectuaron en los espectrómetros 400 MHz y 500 MHz utilizando la secuencia de pulsos: “Heteronuclear Multibond Correlation” (HMBC) ^1H - ^{13}C , “Heteronuclear Single Quantum Correlation” (HSQC) ^1H - ^{13}C , y “Correlation Spectroscopy” (COSY) ^1H - ^1H .

Espectrometría de masas (EM). Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro AUTOSPEC-Q VG-ANALYTICAL (Fisons) (HRMS),

utilizando la espectrometría de masas por bombardeo atómico rápido (FAB), en la que se utilizaron matrices de tioglicerol o glicerol dopados en un 1% con NaI.

Cromatografía

Los procesos cromatográficos generales se realizaron de acuerdo con la bibliografía.⁴³ Como eluyentes se han empleado hexano (H), *t*-butilmetil éter (E) y mezclas de éstos en diferentes proporciones según se indica en cada caso.

Cromatografía en capa fina. (CCF). Se utiliza placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano: *t*-butilmetiléter en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% y posterior calentamiento, o bien por exposición de la placa a la luz ultravioleta de 254 nm (lámpara BIOTRÓN A/70).

Cromatografía en columna de gel de sílice. La separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna a presión, utilizando gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-240 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm². La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H): *t*-butilmetil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Reactivos y disolventes

Reactivos

Reactivo de Jones:⁴⁴ Se disuelve CrO₃ (26.72 g) en H₂SO₄ concentrado (23 mL) y se adiciona agua lentamente hasta 100 mL.

El resto de reactivos para síntesis que se necesitaron se purificaron según los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”.⁴⁵

43. Martinez Grau, M.A.; Csáky, A.G. *Técnicas experimentales en química orgánica*. Ed. Síntesis; Madrid; **1998**.

44. Fieser, L.F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley&Sons, Inc., New York, **1967**.

45. Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*. Chapman&Hall, New York, **1990**.

Disolventes

Los disolventes empleados en síntesis se prepararon según los procedimientos descritos en la literatura.⁴⁵ Así, CH_2Cl_2 y THF se destilan en continuo bajo argón sobre CaH_2 y Na / benzofenona, respectivamente.

Procedimientos generales

Procedimiento general de metilación

Sobre una disolución del fenol de partida (1 mmol) en acetona (15 mL) se adiciona K_2CO_3 (2.5 mmoles) y CH_3I (5 mmoles) y la mezcla se somete a reflujo comprobando mediante la CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo que se disuelve en éter (20 mL) y se lava con agua (3 x 8 mL) y salmuera (8 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando lugar al metilderivado deseado.

Procedimiento general de acetilación.

Sobre una disolución del fenol de partida (1 mmol) en piridina (5 mL) se añade anhídrido acético (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente, hasta que la CCF indica la desaparición del fenol de partida. Entonces, se diluye con éter (20 mL), se lava con solución de HCl (2N) (3 x 8 mL), solución saturada de NaHCO_3 (2 x 8 mL) y salmuera. Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el acetyl derivado deseado.

Procedimiento general de desmetilación.

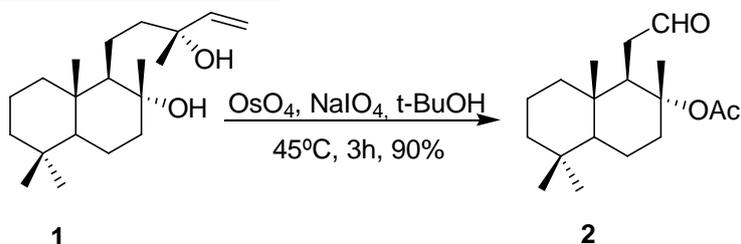
A una disolución del metilderivado (1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añade BBr_3 (5- 13 eq.) a baja temperatura y se deja subir la temperatura a ambiente comprobando, en cada caso, mediante CCF la desaparición del producto de partida. Entonces, se vierte la mezcla sobre hielo (6 g), se diluye con éter (25 mL) y se lava con agua (5 x 8 mL) y salmuera (3 x 8 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, evaporar el disolvente, y purificar el crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtiene el derivado fenol correspondiente.

Procedimiento de oxidación con reactivo de Jones.

Sobre una disolución de producto de partida (1 m mol) en acetona (25 mL) se añade (1 mL) de reactivo de Jones y la mezcla se agita a temperatura ambiente, hasta que la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora cetona y residuo resultante se diluye con éter- agua (30-10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 8 mL) y salmuera (2 x 8 mL). Tras evaporar el disolvente y purificar el crudo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se obtiene en cada caso la cetona deseada.

3.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DE ESCLAREOL (1).

Síntesis del acetoxialdehído 2.

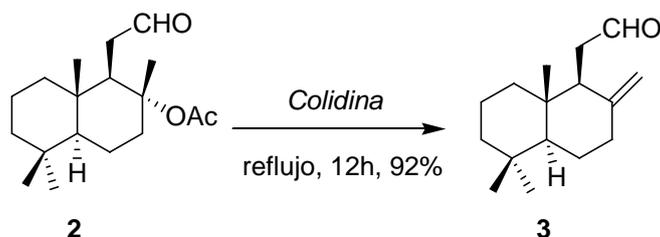


Sobre una disolución de esclareol (**1**) (12 g, 39 mmoles) en t-BuOH (250 mL) y H₂O (40 mL), calentada a 45°C y bajo atmósfera de argón, se añade una disolución acuosa de OsO₄ 0.02% (15 mL, 0.12 mmoles) y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 15 minutos. A continuación se adiciona NaIO₄ (50g, 234 mmoles) y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante 5 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se filtra la mezcla y se evapora el disolvente y el residuo resultante se fracciona entre agua y éter (70: 200 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío, rindiendo 10.3 g (90%) del acetoxialdehído **2**.

Preparación de la metilcetona 9.

1ª Ruta:

Tratamiento de 2 con colidina:



Una disolución de **2** (100 mg, 0.34 m moles) en colidina (4 mL) se calienta a reflujo durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se diluye con éter (25 mL) y se lava con una disolución de HCl al 10% (5 x 8

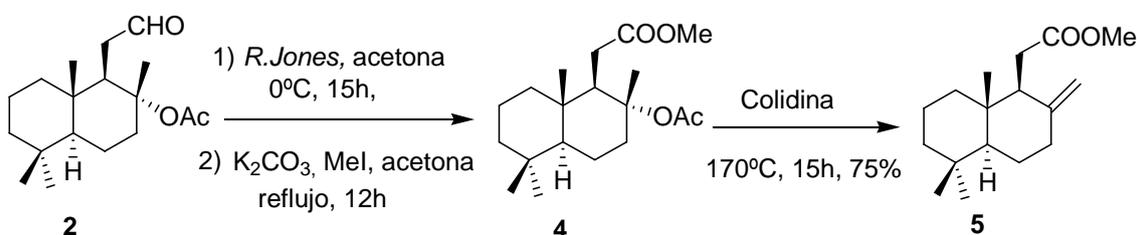
mL) y salmuera (2 x 8 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el aldehído exocíclico **3** junto al isómero tetrasustituido, en una proporción 9:1 con un rendimiento global del 92% (74 mg).

2-((1S, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)acetaldehído (3):

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 2.38 (da, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.38 (s a, 1H), 4.80 (s a, 1H), 9.61 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H).

2ª Ruta:

Obtención del éster exocíclico 5:



Se disuelve 2 g de acetoxialdehído **2** (6.8 mmoles) en acetona (20 mL) y a 0°C se adiciona gota a gota reactivo de *Jones* (6 mL) hasta que el color vira a rojo. La mezcla se sigue agitando a esta temperatura durante 15 horas, tiempo en el cual la CCF indica la desaparición de todo el producto de partida. A continuación, se añaden K₂CO₃ (1.3 g, 9.6 mmoles) y MeI (1 mL, 16.1 mmoles) y la mezcla se somete a reflujo durante 12 horas, comprobando la desaparición del material de partida mediante CCF. Entonces, se filtra la mezcla, se evapora el disolvente y el residuo resultante se disuelve en colidina (10 mL) y la disolución se calienta a reflujo durante 15 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida **4**. La mezcla se diluye con éter (40 mL), se lava con una solución acuosa de HCl (10%) (5 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene el éster exocíclico **5** deseado, junto al isómero tetrasustituido en proporción 4:1, con un 75% de rendimiento global de las tres etapas.

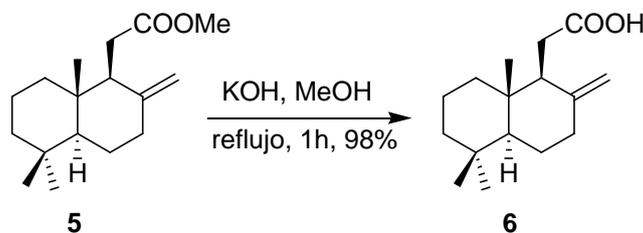
Metil 2-((1S, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il) acetato (5):

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):

Señales asignables al isómero exocíclico 5:

0.71 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.48 (s a, 1H), 4.73 (s a, 1H).

Saponificación del éster 5.



Se disuelve el éster **5** (300 mg, 1.14 mmoles) en MeOH (5 mL), y se adiciona una disolución 2 N de KOH en MeOH (5 mL) y la mezcla se refluje durante 1 hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el metanol a vacío y el residuo resultante se acidula con una disolución 2 N de HCl (2 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (2 x 20 mL) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene el ácido **6** (278 mg, 98%).

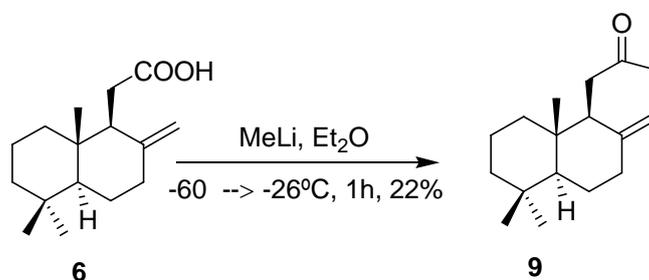
2-((1S, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il) ácido acetico (6):

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):

Señales asignables al isómero exocíclico 6:

0.71 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 4.52 (s a, 1H), 4.99 (s a, 1H).

Tratamiento del ácido 6 con MeLi.

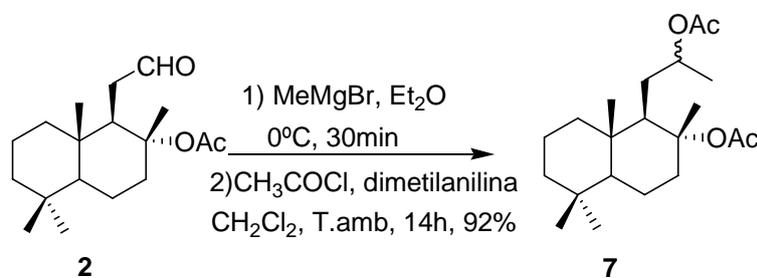


Sobre una disolución del ácido **6** (250 mg, 1.0 mmoles) en Et₂O anhidro, enfriada a -60°C y bajo atmósfera de argón, se añade MeLi (3 mL). La mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos, observándose mediante CCF que la reacción no

avanza. Se deja subir la temperatura lentamente a -26°C , comprobando el avance de la reacción. Tras 30 minutos, se observa la formación de una mezcla de productos, sin que se produzca la desaparición de todo el material de partida. La reacción se detiene, adicionando acetona (0.5 mL) y la mezcla se diluye con éter (40 mL) y se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, evaporar el disolvente a vacío y purificar el crudo obtenido, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), se obtiene la cetona **9** con un rendimiento de 22 % (54 mg), recuperándose 50 mg del producto de partida.

3ª Ruta:

Preparación del diacetato 7.



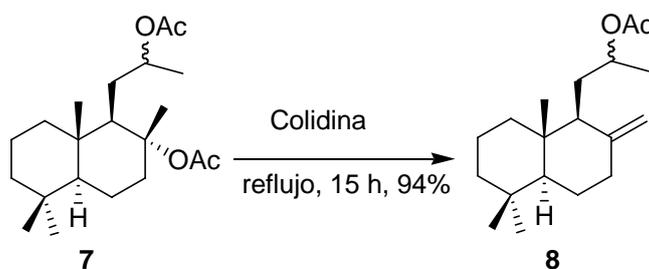
Sobre una disolución de **2** (1.5 g, 5.1 mmoles) en éter etílico anhidro (30 mL), enfriada a 0°C , se añade una solución de bromuro de metilmagnesio (10.9 mL de 1.4M en THF/tolueno, 15.3 mmoles, 3equiv.) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 1 mL de HCl (10%) y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 30 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido (1.45 g) se disuelve en CH_2Cl_2 (30 mL), se añade *N, N*-dimetilanilina (10 mL, 80 mmoles) y CH_3COCl (4 mL, 56.3 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición de todo el alcohol de partida. Entonces, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo (20 mg), se extrae con éter (2 x 50 mL) y la fase orgánica se lava con una solución acuosa de HCl (10%) (8 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío, obteniéndose el diacetato **7** como una mezcla de epímeros, en una proporción 1:1, con 92% (1.51g) de rendimiento como un aceite incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):

Señales asignables al isómero mayoritario 7:

0.76 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.99 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz).

Tratamiento de 7 con colidina.



Una disolución de **7** (1.6g, 4.54 mmoles) en colidina (6 mL) se calienta a reflujo durante 15 horas, indicando la CCF la desaparición del material de partida. Entonces se diluye con éter (50 mL), se lava con una solución acuosa de HCl (10%) (5 x 15 mL) y salmuera (15 mL). Tras secar sobre NaSO₄ anhidro y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene el acetato exocíclico **8** (1.24 g) con un 94% de rendimiento.

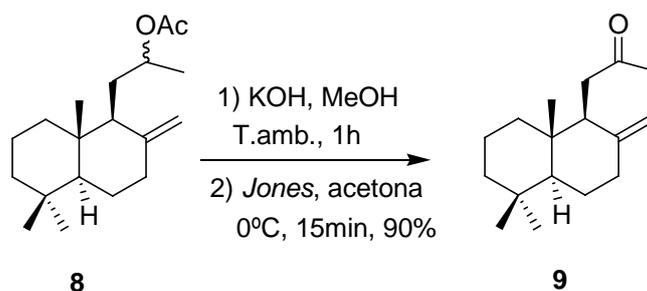
2-((1S, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il) propan-2-il acetato (8).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):

Señales asignables al isómero mayoritario 8:

0.65 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 4.40 (s a, 1H), 4.81 (s a, 1H).

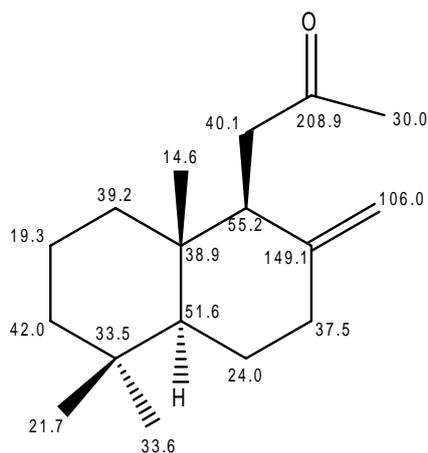
Obtención de metilcetona 9.



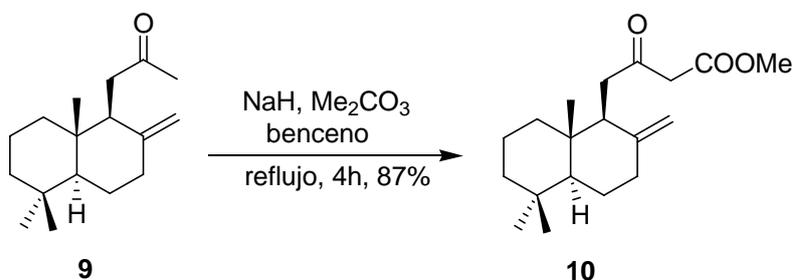
Sobre una disolución de **8** (1 g, 3.42 mmoles) en metanol (5 mL) se añade una solución de KOH / MeOH (2N) (3 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición de todo el material de partida, se evapora el metanol, y el residuo resultante se acidula con una solución de HCl (10 %) (3 mL) y fracciona entre éter y agua (60: 20 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El crudo obtenido (883 mg) se disuelve en acetona (20 mL) y se adiciona el reactivo de *Jones* (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se evapora la acetona y el residuo resultante se fracciona entre éter y agua (60: 20 mL), se extrae con éter (2 x 30 mL), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (30 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporar el disolvente y purificar el crudo obtenido, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E / H), se obtiene 788 mg (90%) de la cetona **9** como un aceite incoloro.

1-((1S, 4aS, 8aS)-5, 5, 8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il) propan-2-ona (9):

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1708, 1627, 1178, 1013, 869, 884 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 0.71 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.74 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 14,6 (CH₃), 19.3 (CH₂), 21.7 (CH₃), 24.0 (CH₂), 30.0 (CH₃), 33.5 (C), 33.6 (CH₃), 37.5 (CH₂), 38.9 (C), 39.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 42.0 (CH₂), 51.6 (CH), 55.2 (CH), 106.0 (CH₂), 149.1 (C), 208.9 (C=O).



Síntesis del β -cetoéster 10.



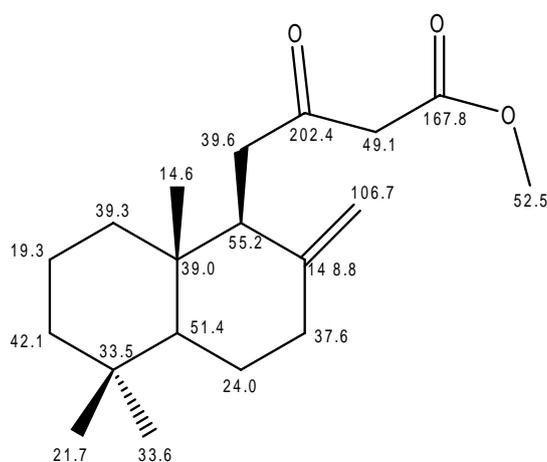
A una disolución de metilcetona **9** (3.2 g, 12.9 moles) en benceno anhidro (60 mL), se añade sucesivamente un exceso de NaH y Me₂CO₃ (30 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se somete a reflujo. Al cabo de 4 horas y cuando la CCF no muestra el producto de partida **9**, se deja enfriar y se vierte la mezcla de reacción sobre hielo. Se extrae con éter (3 x 25 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. Tras la purificación del crudo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), se obtiene el β -cetoéster **10** (3.5 g) con un rendimiento de 87%, como un sirupo amarillo.

13-oxo-4 ((1S, 8aS)-5, 5,8a-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il) butanoato de metilo (10):

$$[\alpha]_D^{25} = -16.9 \text{ (c 0.8, CHCl}_3\text{)}$$

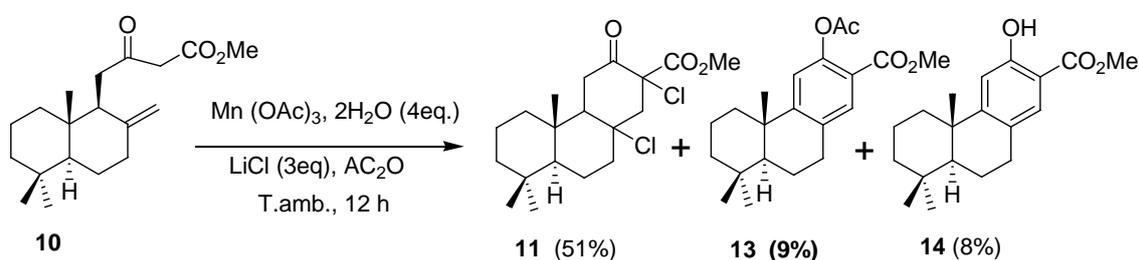
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1746, 1723, 1437, 1323, 1202, 1154, 1024, 886 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.69 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.07 (ddd, $J = 12.7$,

12.7, 4.1 Hz, 1H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.31 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.40 (d a, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.43-1.62 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 17.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.33 (s a, 1H), 4.74 (s a, 1H).
RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 100 MHz) δ (ppm): 39.3 (C-1), 19.3 (C-2), 42.1 (C-3), 33.5 (C-4), 51.4 (C-5), 24.0 (C-6), 37.6 (C-7), 148.8 (C-8), 55.2 (C-9), 39.0 (C-10), 39.6 (C-11), 202.4 (C-12), 49.1 (C-13), 106.7 (C-14), 33.6 (C-15), 21.7 (C-16), 14.6 (C-17), 167.8 (COOMe), 52.5 (COOCH $_3$).



Estudios de la reacción de ciclación del β - cetoéster 10

Primer ensayo :



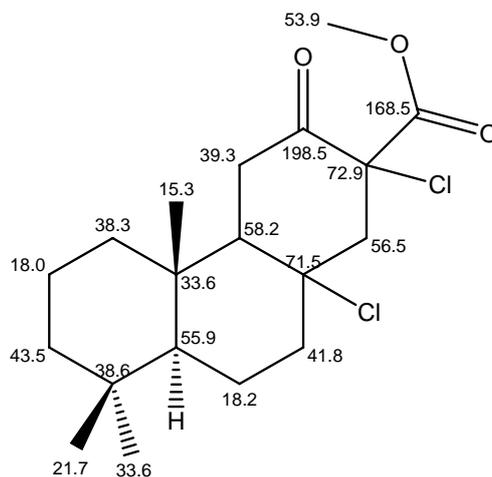
Se introducen en un matraz Schlenk seco, bajo una corriente constante de argón, Mn (OAc) $_3$ (449 mg, 1,68 mmoles, 4 equiv.), LiCl (53.5 mg, 1.26 mmoles, 3 equiv.) y anhídrido acético (15 mL), previamente desgasificado. Se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añade una solución de **10**

(130 mg, 0.42 mmoles) en 10 mL de anhídrido acético y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, siguiendo mediante CCF la desaparición del producto de partida. Entonces, se añade H₂O (10 mL) a 0 °C y se agita unos 30 minutos más. A continuación, se adiciona éter (30 mL) y se lava con agua (15 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene una mezcla de tres productos (CCF). Su separación, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporcionó 86 mg (51%) del cloroderivado **11**, junto con una pequeña cantidad de los productos **13** (13 mg, 9%) y **14** (10 mg, 8%).

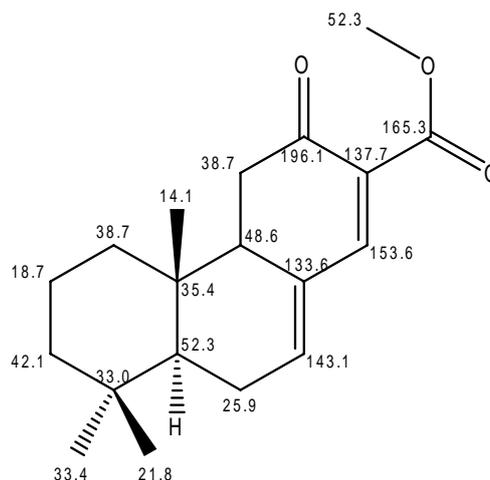
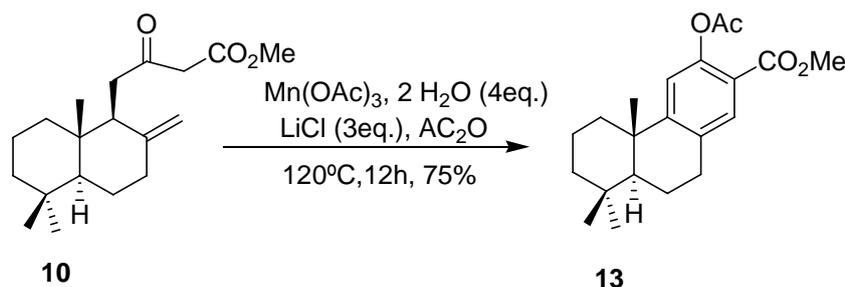
8,13-dicloro-16,17-dinorabietan-12-oxo-13-oato de metilo (11)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.75 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.04 (ddd, $J = 14.3, 14.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.29-1.70 (m, 8H), 2.17 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 13.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.3 (CH₃), 18.0 (CH₂)*, 18.2 (CH₂)*, 21.7 (CH₃), 33.5 (C), 33.6 (CH₃), 38.3 (CH₂), 38.6 (C), 39.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 43.5 (CH₂), 53.9 (OCH₃), 55.9 (CH), 56.5 (CH₂), 58.2 (CH), 71.5 (C), 72.9 (C), 168.7 (C), 198.5 (C).

*: valores intercambiables.



Segundo ensayo:

**Tercer ensayo:**

Sobre una mezcla de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 2 H_2O (5.1 g, 19.2 mmoles, 4 equiv.) y LiCl (0.5 g, 14.4 mmoles, 3equiv.) y anhídrido acético desgasificado (30 mL) se añade, bajo una corriente constante de argón, una disolución de β -cetoéster **10** (1.47g, 4.8 mmoles) en 20 mL de anhídrido acético, y la mezcla se calienta a 120°C. Al cabo de 12 horas y cuando la CCF no muestra el producto de partida, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade hielo, y se agita una hora más. Tras extraer con éter (3 x 30 mL), la fase orgánica se lava con agua (10 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre NaSO_4 anhidro, se filtra, y el disolvente se evapora a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporcionando 1.24 g (75%) del *O*-acetil salicilato de metilo **13** como un aciete amarillo.

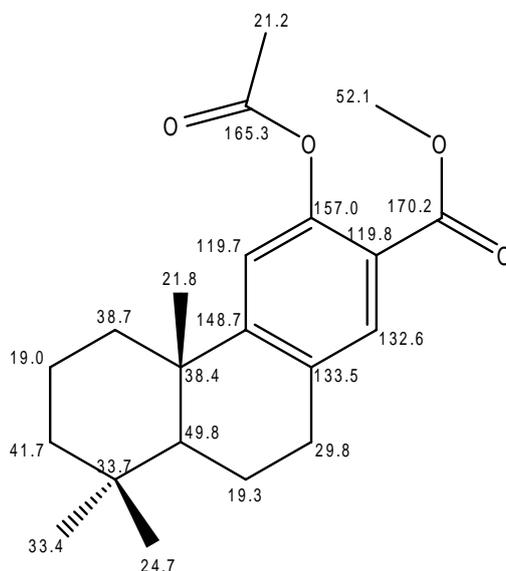
12-acetoxi-16,17-dinorabieta-8,11,13-trien-13-oato de metilo (13):

$[\alpha]_D^{25} = +21.2$ (c 0.9, CHCl_3).

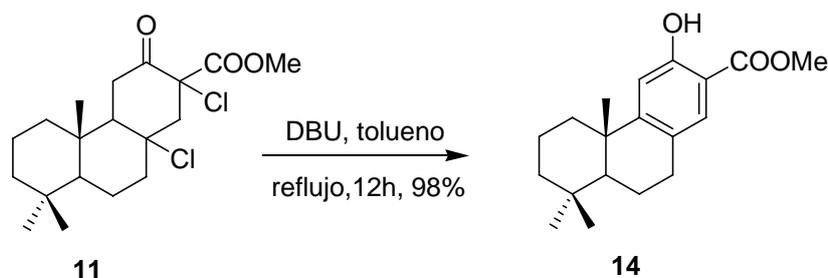
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1771, 1726, 1615, 1437, 1367, 1279, 1211, 1097, 1017, 755 cm^{-1} .

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.21 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 12.5, 2.1$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.51 (d a, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (ddd, $J = 17.3, 11.1, 7.7$ Hz), 2.96 (dd, $J = 17.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz)** δ (ppm): 38.7 (C-1), 19.0 (C-2)*, 41.7 (C-3), 33.7 (C-4), 49.8 (C-5), 19.3 (C-6)*, 29.8 (C-7), 133.5 (C-8), 148.7 (C-9), 38.4 (C-10), 119.7 (C-11), 157.0 (C-12), 119.8 (C-13), 132.6 (C-14), 170.2 (C-15, COOMe), 33.4 (C-18), 24.7 (C-19), 21.8 (C-20), 52.1 (COOCH₃), 21.2 (OCOCH₃), 165.3 (OCOCH₃).

*: valores intercambiables.



Tratamiento de 11 con DBU.



Se disuelven 80 mg (0.23 mmoles) de **11** en tolueno (15 mL) y se añade DBU (69.8 mg, 0.46 mmoles, 2 equiv.). La mezcla se somete a reflujo durante 12 horas; transcurrido

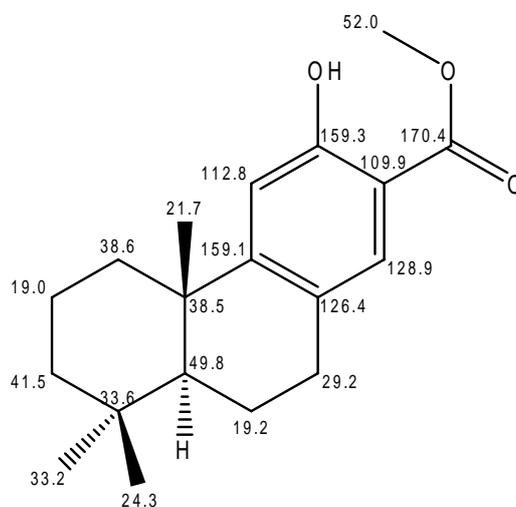
este tiempo la CCF indica la desaparición del cloroderivado **11**. Entonces, se filtra sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con 10% éter / hexano, y se evapora el disolvente, rindiendo 63 mg (98%) del salicilato de metilo **14** como aceite incoloro.

12-Hidroxi-16,17-dinorabieta-8,11,13-trien-13-oato de metilo (14):

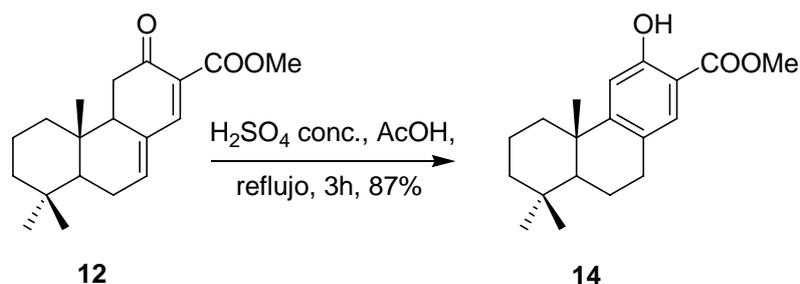
$[\alpha]_D^{25} = +27.5$ (c 0.8, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3339, 1498, 1365, 1273, 1197, 1094, 1012, 759 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.29 (dd, $J = 12.4$, 2.2 Hz, 1H) 1.39 (ddd, $J = 12.9$, 12.9, 3.6 Hz, 1H), 1.48 (d a, $J = 13.2$ 1H, Hz), 1.57-1.79 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.22 (d a, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J = 16.6$, 11.3, 7.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.6$, 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.49 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 38.6 (C-1), 19.0 (C-2)*, 41.5 (C-3), 33.6 (C-4), 49.8 (C-5), 19.2 (C-6)*, 29.2 (C-7), 126.4 (C-8), 159.1 (C-9), 38.5 (C-10), 112.8 (C-11), 159.3 (C-12), 109.9 (C-13), 128.9 (C-14), 170.4 (C-15, COOMe), 33.2 (C-18), 24.3 (C-19), 21.7 (C-20), 52.0 (COOCH₃).

*: valores intercambiables.

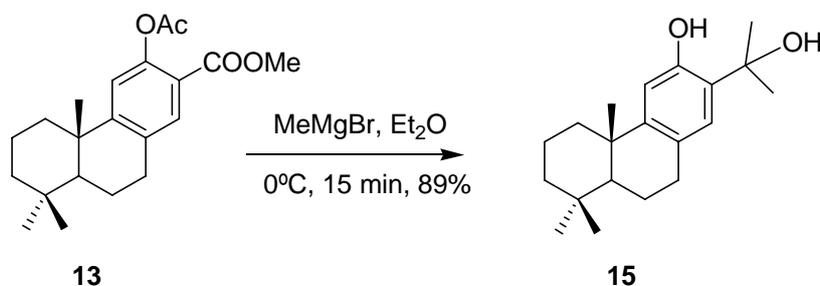


Tratamiento de 12 con H_2SO_4 .



Sobre una disolución del β -cetoéster **12** (120 mg, 0.39 mmoles) en ácido acético (7 mL) se adiciona lentamente ácido sulfúrico concentrado (0.2 mL) y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del compuesto **12**. Entonces se deja enfriar y se diluye con éter (40 mL), se lava con agua (10 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo **14** (103 mg, 87%).

Preparación de 15-hidroxiferruginol (15).



A una disolución del compuesto **13** (900 mg, 2.61 mmoles) en éter etílico seco (40 mL) enfriada a 0°C , se añade una solución de bromuro de metilmagnesio (7.45 mL de 1.4M en THF/ Tolueno, 10.44 mmoles, 4 equiv.) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 15 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 1 mL de HCl (10 %) y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 30 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El

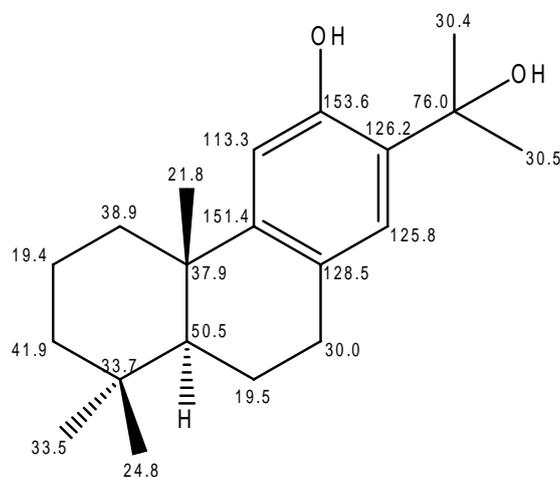
crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), dando lugar a **15** (702 mg, 89%), como un aceite incoloro.

15-Hidroxiferruginol (15):

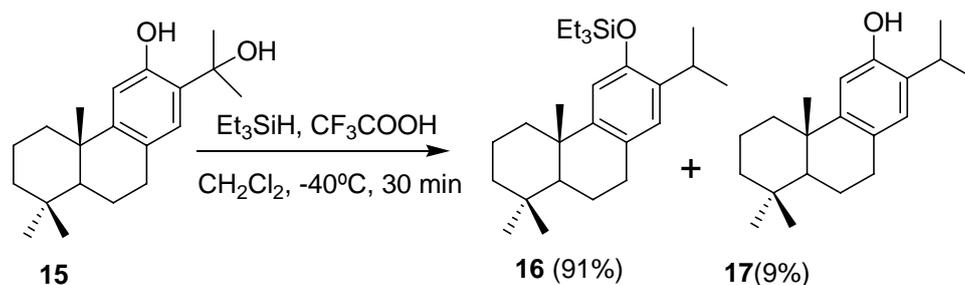
$[\alpha]_D^{25} = +26.5$ (c 0.4, CHCl_3); (lit: $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (c 0.73, MeOH)).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3339, 1498, 1365, 759 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.92 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.47 (d a, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.54-1.77 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.20 (s a, 1H), 2.22 (d a, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 16.5, 11.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 16.5, 6.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 8.50 (s a, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 38.9 (C-1), 19.4 (C-2)*, 41.9 (C-3), 33.7 (C-4), 50.5 (C-5), 19.5 (C-6)*, 30.0 (C-7), 128.5 (C-8), 151.4 (C-9), 37.9 (C-10), 113.3 (C-11), 153.6 (C-12), 126.2 (C-13), 125.8 (C-14), 76.0 (C-15), 30.4 (C-16) #, 30.5 (C-17) #, 33.5 (C-18), 24.8 (C-19), 21.8 (C-20).

*#: valores intercambiables.



Tratamiento del compuesto 15 con Et_3SiH y CF_3COOH .



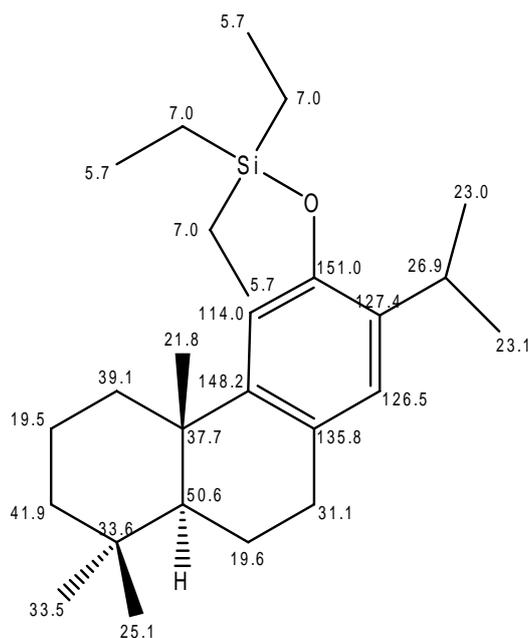
Sobre una disolución de **15** (270 mg, 0.89 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añaden, a -40°C y bajo atmósfera de argón, trietilsilano (0.5 mL, 3.3 mmoles) y ácido trifluoroacético (0.25 mL, 3.99 mmoles). La mezcla se deja agitando bajo esta temperatura durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se añade 2 mL de agua, se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), proporcionando el derivado sililéter **16** (355 mg, 90%) y ferruginol (**17**) (23 mg, 9%).

Ferruginol sililéter (16):

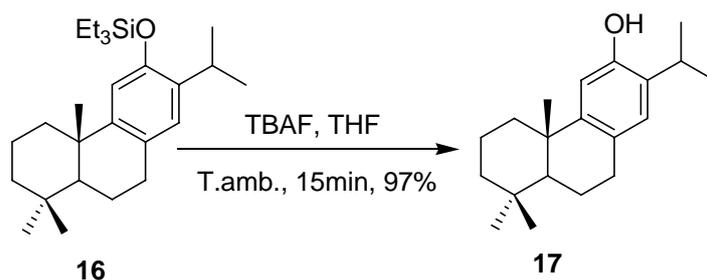
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.7$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1612, 1565, 1498, 1459, 1405, 1323, 1191, 1259, 1007, 909, 859, 730 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.78 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 (dd, $J = 12.4, 1.7$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.48 (d a, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.57-1.81 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.14 (d a, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 16.2, 11.4$ y 7.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.21 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.83 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 39.1 (C-1), 19.5 (C-2)#, 41.9 (C-3), 33.6 (C-4), 50.6 (C-5), 19.6 (C-6) #, 31.1 (C-7), 135.8 (C-8), 148.2 (C-9), 37.7 (C-10), 114.0 (C-11), 151.0 (C-12), 127.4 (C-13), 126.5 (C-14), 26.9 (C-15), 23.0 (C-16)*, 23.1 (C-17)*, 33.5 (C-18), 25.1 (C-19), 21.8 (C-20), 5.7 (SiCH₂CH₃), 7.0 (SiCH₂CH₃).

*#: valores intercambiables.



Preparación de ferruginol (17).



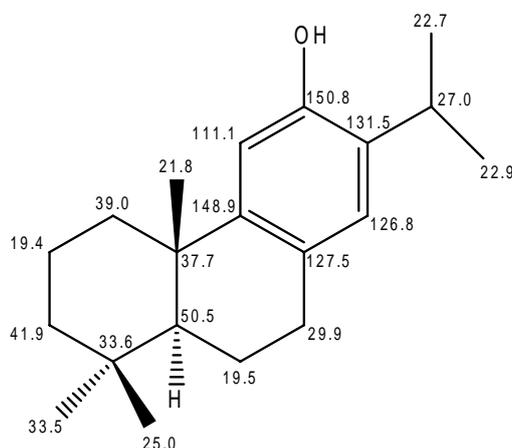
A una disolución de **16** (137 mg, 0.34 mmoles) en THF (15 mL) se añade 3 gotas de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del sililéter **16**. A continuación, se evapora el THF, se diluye con éter (30 mL), se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. Tras purificar el crudo obtenido, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % E / H), se obtiene ferruginol (**17**) (111 mg, 97%) como un aceite incoloro.

Ferruginol (17):

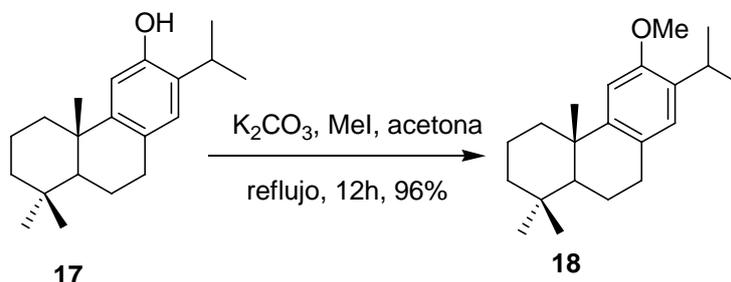
$[\alpha]_D^{25} = +36.9$ (c 0.64, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3394, 1617, 1508, 1459, 1418, 1364, 1233, 1164, 1100, 1001, 892, 759, 666 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.84 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.40 (d a, $J = 13.2$, 1H), 1.52 (dt, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.56-1.71 (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.1 (d a, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.02 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 (s a, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.4 (CH_2)*, 19.5 (CH_2)*, 21.8 (CH_3), 22.7 (CH_3) #, 22.9 (CH_3) #, 25.0 (CH_3), 27.0 (CH), 29.9 (CH_2), 33.5 (CH_3), 33.6 (C), 37.7 (C), 39.0 (CH_2), 41.9 (CH_2), 50.5 (CH), 111.1 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (C), 131.5 (C), 148.9 (C), 150.8 (C).

*#: valores intercambiables.



Metilación de ferruginol (17):



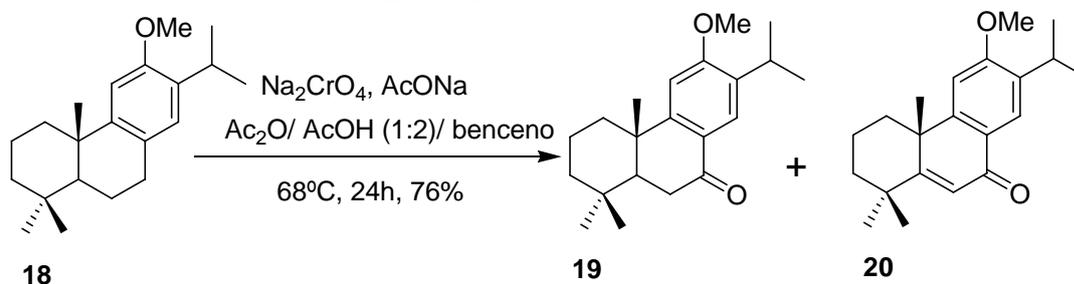
Sobre una disolución de ferruginol (**17**) (497 mg, 1.74 mmoles) en acetona (20 mL) se adiciona K_2CO_3 (600 mg, 4.35 mmoles) y CH_3I (0.54 mL, 8.71 mmoles). La mezcla se refluxe durante 12 horas, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida. A continuación se procesa la reacción siguiendo el procedimiento general

descrito para la reacción de metilación, proporcionando **18** (501 mg, 96%), como un aceite incoloro.

Ferruginol metiléter (18):

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1611, 1561, 1495, 1463, 1364, 1250 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 1.32 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.41 (d a, $J = 13.2$, 1H), 1.52 (dt, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.79 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.1 (d a, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.17 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 18.4 (CH₂), 19.4 (CH₂), 22.86 (CH₃)*, 22.89 (CH₃)*, 23.0 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.4 (CH₂), 32.7 (CH), 34.2 (C), 34.5 (CH₃), 37.3 (CH₂), 38.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 50.3 (C), 55.6 (CH), 106.4 (CH), 126.2 (CH), 128.9 (C), 133.8 (C), 141.6 (C), 154.8 (C).

Oxidación de 18 con Na₂CrO₄.



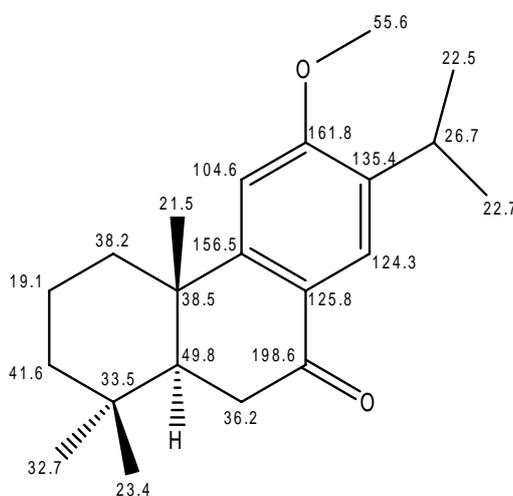
A una disolución de **18** (250 mg, 0.83 mmoles) en benceno anhidro (20 mL) se añade cromato sódico (403.2 mg, 2.49 mmoles), acetato sódico (198.8 mg, 2.49 mmoles), ácido acético (3 mL) y anhídrido acético (1.5 mL). La mezcla se calienta a 68 °C durante 24 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del metiléter **18**. A continuación, se extrae con éter (3 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (15 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E / H), proporcionando 148 mg (75%) de sugiolmetiléter (**19**), como

un sólido blanco cristalino y 5,6-deshidrosugiol metiléter (**20**) (49.3 mg, 25%), con un rendimiento global de 76%.

Sugiol metiléter (19):

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1672, 1600, 1561, 1495, 1278, 1258 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.93 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.67-1.84 (m, 2H), 1.88 (dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.3 (d a, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 18.0, 13.5$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 18.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.25 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.88 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.1 (CH_2), 21.5 (CH_3), 22.5 (CH_3)*, 22.7 (CH_3)*, 23.4 (CH_3), 26.7 (CH), 32.7 (CH_3), 32.7 (CH_2), 33.5 (C), 36.2 (CH_2), 38.2 (CH_2), 38.5 (C), 41.6 (CH_2), 49.8 (CH), 55.6 (OCH_3), 104.6 (CH), 124.3 (CH), 125.8 (C), 135.4 (C), 156.5 (C), 161.8 (C), 198.6 (C).

*: valores intercambiables.

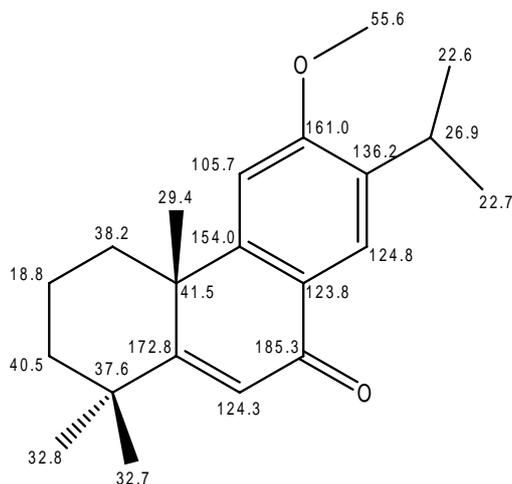


5,6-deshidrosugiol metiléter (20):

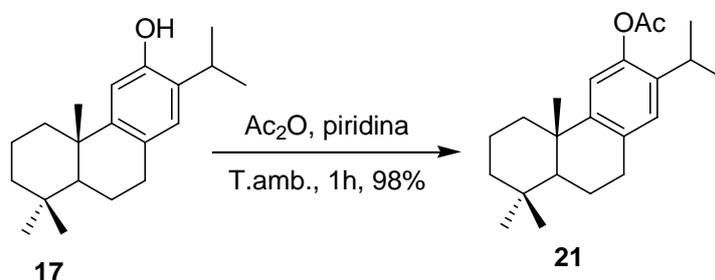
RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.118 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.37 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.57 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.98 (qt, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.37 (d a, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.22 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.8 (CH_2), 22.6 (CH_3)*, 22.7 (CH_3)*, 26.9

(CH), 29.4 (CH₃), 32.7 (CH₃) #, 32.8 (CH₃) #, 37.6 (C), 38.0 (CH₂), 40.5 (CH₂), 41.5 (C), 55.6 (OCH₃), 105.7 (CH), 123.8 (C), 124.3 (CH), 124.8 (CH), 136.2 (C), 154.0 (C), 161.0 (C), 172.8 (C), 185.3 (C), 185.3 (C).

*#: valores intercambiables.



Acetilación de ferruginol (17):



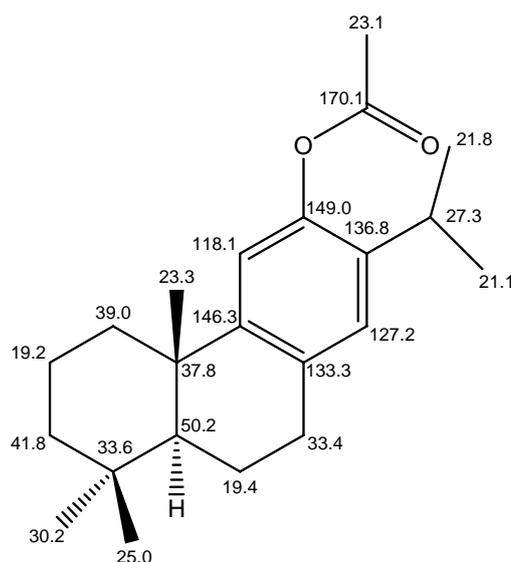
Se disuelven 200 mg (0.7 mmoles) de ferruginol (**17**) en piridina (5 mL) y se le añade anhídrido acético (2.5 mL). La mezcla se deja bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 hora, comprobando mediante CCF la desaparición del fenol **17**. A continuación, se procesa la reacción siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de acetilación, proporcionando el acetato **21** puro (225 mg, 98 %), como un aceite incoloro.

O-acetil ferruginol (**21**):

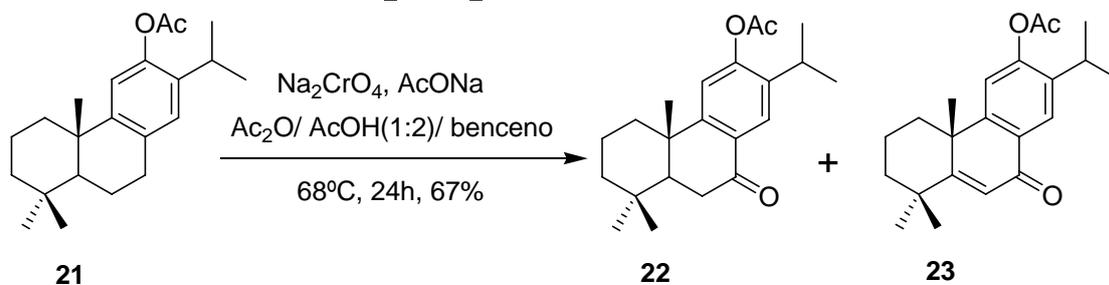
$[\alpha]_D^{25} = +43.6$ (c 2.5, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1760, 1496, 1459, 1367, 1207, 1165, 1015, 914, 757 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)** δ (ppm): 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.35 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.48 (d a, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.60 (dt, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.88 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.17 (d a, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.30 (3H, s), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.92 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)** δ (ppm): 19.2 (CH_2)*, 19.4 (CH_2)*, 21.1 (CH_3)&, 21.8 (CH_3)&, 23.1 (COCH_3)#, 23.3 (CH_3)#, 25.0 (CH_3), 27.3 (CH), 30.2 (CH_3), 33.4 (CH_2), 33.6 (C), 37.8 (C), 39.0 (CH_2), 41.8 (CH_2), 50.2 (CH), 118.1 (CH), 127.1 (CH), 133.3 (C), 136.8 (C), 146.3 (C), 149.0 (C), 170.1 (C=O).

*#&: valores intercambiables.



Oxidación de 21 con Na_2CrO_4 .



Sobre una disolución del acetatild derivado **21** (270 mg, 0.86 mmoles) en benceno seco (20 mL) se añaden cromato sódico (398.5 mg, 2.58 mmoles), acetato sódico (202 mg,

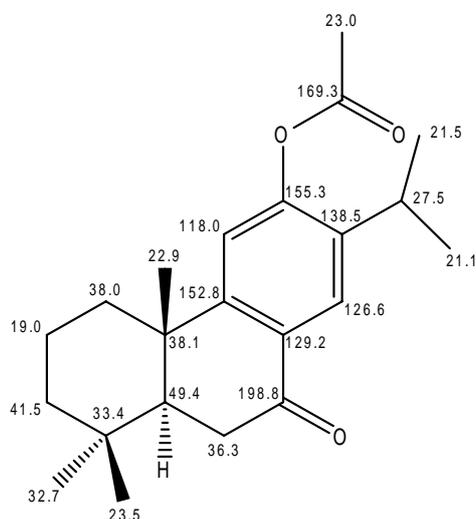
2.58 mmoles), ácido acético (2 mL) y anhídrido acético (4 mL). La mezcla se calienta a 68 °C durante 24 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del acetato **21**. A continuación, se extrae con éter (3 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (15 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), proporciona **22** (158 mg, 54%) y **23** (39 mg, 13%) con rendimiento global de 67%.

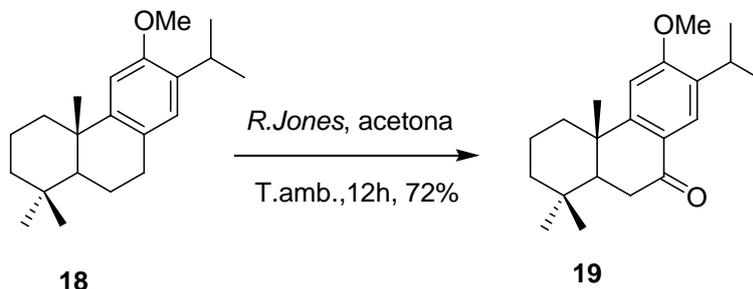
***O*-acetil sugiol (**22**):**

$[\alpha]_D^{25} = +22.5$ (c 3.0, CHCl₃).

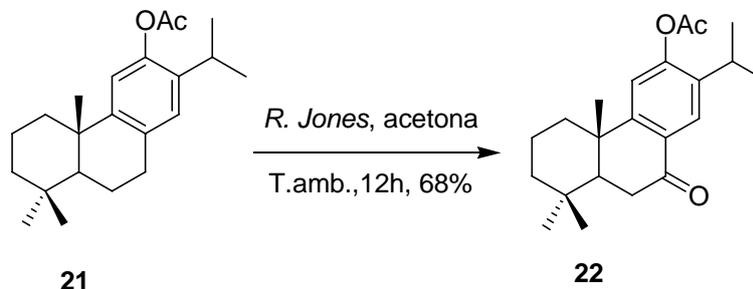
IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1766, 1683, 1609, 1487, 1368, 1268, 1198 1165, 1117, 1013, 910, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 0.92 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.27 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.47 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.70 (d t, $J = 13.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.22 (d a, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.63 (dd, $J = 18.2, 13.1$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 18.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.91 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.98 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH₂), 21.1 (CH₃)*, 21.5 (CH₃)*, 22.9 (COCH₃) #, 23.0 (CH₃) #, 23.5 (CH₃), 27.5 (CH), 32.7 (CH₃), 33.4 (C), 36.3 (CH₂), 38.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 41.5 (CH₂), 49.4 (CH), 118.0 (CH), 126.6 (CH), 129.2 (C), 138.5 (C), 152.8 (C), 155.3 (C), 169.3 (COCH₃), 198.8 (C=O).

*#: valores intercambiables.



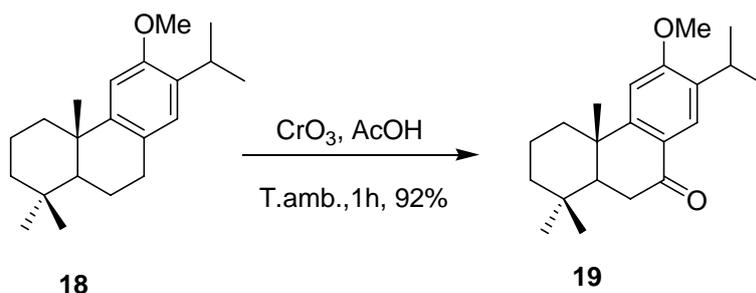
Oxidación de 18 con reactivo de Jones.

Se sigue el procedimiento general descrito para la oxidación con reactivo de *Jones*, utilizando el derivado **18** (120 mg, 0.40 mmoles) en acetona (15 mL) y 2 mL de reactivo de *Jones*. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del producto de partida **18**. A continuación, se procesa la reacción proporcionando 90.4 mg (72%) de sugiol metiléter (**19**), como sólido cristalino blanco.

Oxidación de 21 con reactivo de Jones.

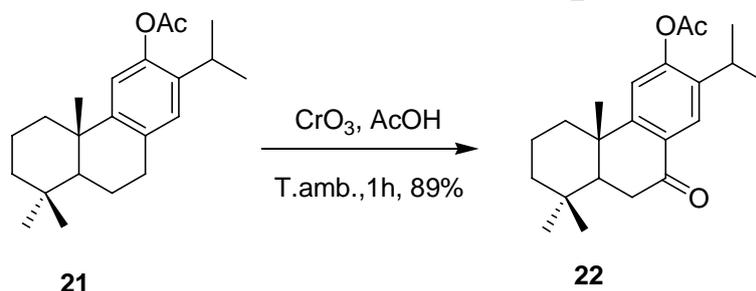
Se sigue el procedimiento general descrito para la oxidación con reactivo de *Jones*, empleando **21** (320 mg, 0.97 mmoles) en acetona (15 mL) y reactivo de *Jones* (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del producto de partida. A continuación, se procesa la reacción obteniéndose la cetona **22** (226 mg, 68%) como un sólido blanco.

Oxidación bencílica del compuesto 18 con CrO₃.



Sobre una disolución de **18** (240 mg, 0.8 mmoles) en ácido acético (15 mL) se añade CrO_3 (120 mg, 1.2 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (15 x 15 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, evaporar el disolvente y purificar el crudo resultante, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), se obtiene 231 mg (92%) de **19**.

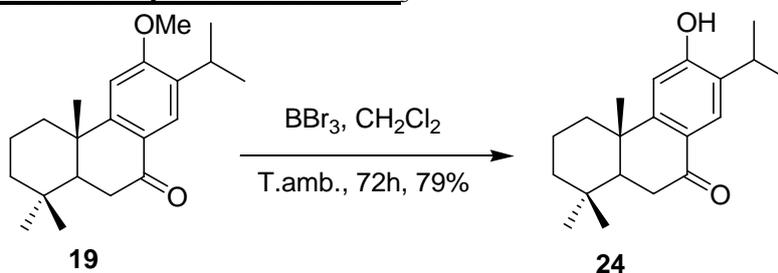
Oxidación bencílica del compuesto 21 con CrO_3 .



A una disolución del acetil derivado **21** (220 mg, 0.67 mmoles) en ácido acético (15 mL) se añade CrO_3 (100 mg, 1.0 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, tras el procesado de la reacción, siguiendo el mismo procedimiento utilizado anteriormente para la cetona **19**, se obtienen 204 mg (68%) de la cetona **22**.

Preparación de sugiol (24).

a. Tratamiento del compuesto 19 con BBr_3



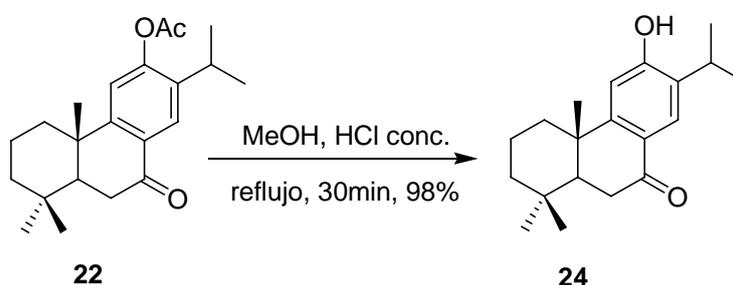
A una disolución de **19** (240 mg, 0.76 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade BBr₃ (1 mL, 10.4 mmoles) a 0 °C y se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 72 horas, tras lo que la CCF indica la desaparición de **19**. Entonces, se procesa la reacción siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de desmetilación, obteniéndose 172 mg de sugiol (**24**) (79%).

Sugiol (24):

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20–2.15 (m, 7H), 2.41–2.56 (m, 2H), 3.19 (h., *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 10.25 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 18.4 (CH₂), 21.08 (CH₃)*, 22.1 (CH₃)*, 22.3 (CH₃), 22.9 (CH₃), 26.02 (CH), 32.2 (C), 32.8 (CH₃), 35.4 (CH₂), 37.41 (CH₂), 39.9 (CH₂), 40.8 (C), 49.04 (CH), 109.2 (CH), 122.5 (CH), 124.9 (C), 132.4 (C), 155.7 (C), 160.05 (C), 196.4 (CO).

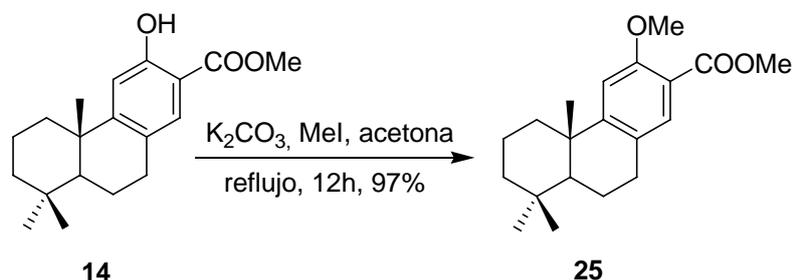
*: valores intercambiables.

b. Hidrólisis de 22.



Sobre una disolución de **22** (120 mg, 0.35 mmoles) en metanol (8 mL) se añaden 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se refluje durante 30 minutos, observándose la desaparición del acetato **22** mediante CCF. Se evapora el disolvente y el residuo resultante se fracciona entre éter y agua (30-10 mL) y se extrae con éter (2 x 10 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando 103 mg (98%) de sugiol (**24**) puro.

Síntesis enantioespecífica de (+)- 6α-hidroxisugiol (32).

Metilación del fenol 14.

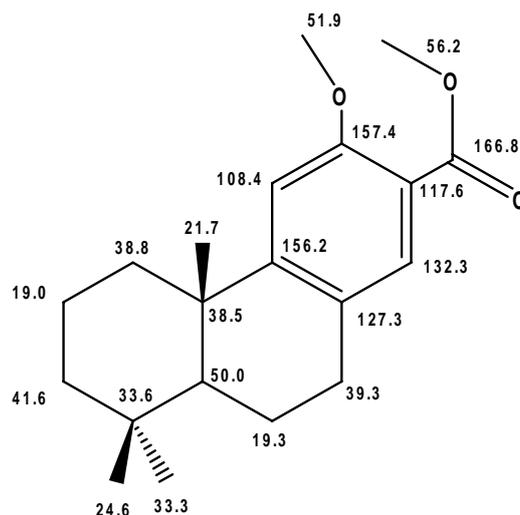
Sobre una disolución de **14** (668 mg, 2.21 mmoles) en acetona (40 mL) se añade K_2CO_3 (915 mg, 6.63 mmoles) y CH_3I (0.82 mL, 13.26 mmoles). La mezcla se refluje durante 12 horas, observándose la desaparición del producto de partida **14** mediante CCF. Tras el procesado de reacción, siguiendo el procedimiento general de la metilación se obtiene **25** puro (680 mg, 97%) como un sólido blanco.

12-metoxi-16,17-dinorabieta8,11,13-trien- 13-carboxilato de metilo(25).

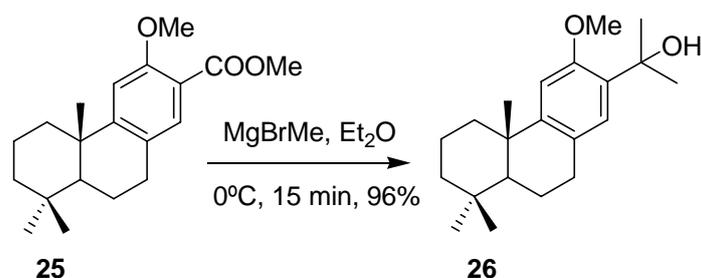
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +28.2$ (c 1.2, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 2360, 2342, 1733, 1677, 1600, 1459, 1290, 1254, 1214, 1097, 667 cm^{-1} . **RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.23 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.49 (d a, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.76 (qt, $J = 13.7, 3.3$ Hz), 1.88 (m, 1H), 2.25 (d a, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 16.8, 11.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH_2)*, 19.3 (CH_3)*, 21.7 (CH_3), 24.3 (CH_3), 29.3 (CH_2), 33.3 (CH_3), 33.6 (C), 38.5 (C), 38.8 (CH_2), 41.6 (CH_2), 50.0 (CH), 51.9 (CH_3), 56.2 (CH_3), 108.4 (CH), 127.3 (C), 132.3 (CH), 156.2 (C), 157.4 (C), 166.8 (CO).

*: valores intercambiables.



Tratamiento del compuesto **25** con MeMgBr.



A una disolución de **25** (100 mg, 0.31 mmoles) en éter etílico seco (10 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a 0°C, una solución de 1.4 M de MeMgBr (1.0 mL, 2.27 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos, tras lo cual la CCF muestra la desaparición de todo el material de partida **25**. Tras el procesado de reacción, siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el compuesto **15**, se obtienen 94 mg (96%) del compuesto **26**, como un aceite incoloro.

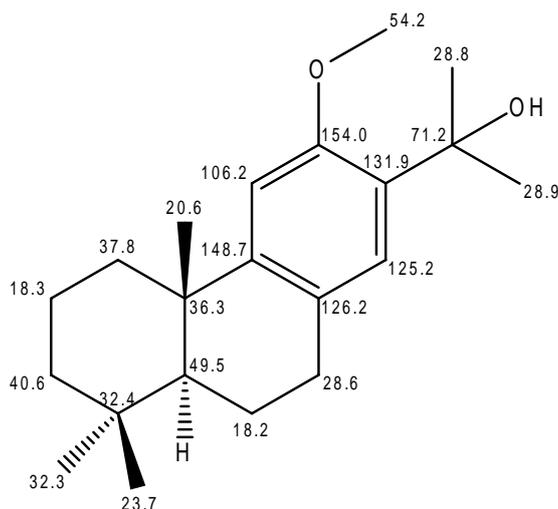
15-Hidroxiferruginol metil éter (26):

$[\alpha]_D^{25} = +34$ (c 3.9, CHCl₃).

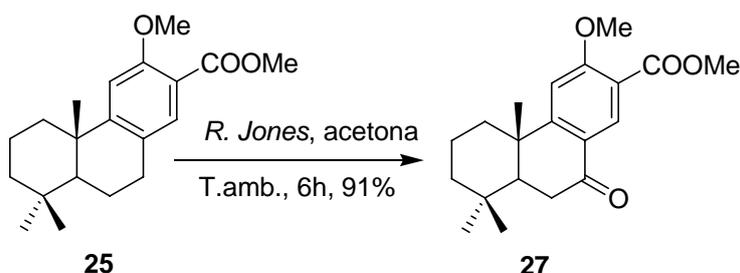
IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3552, 1612, 1498, 1459, 1366, 1247, 1096, 1040, 950, 802, 757 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23 (dt, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.32 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.43 (dt, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.49 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.88 (dd, $J = 13.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.24 (b a, $J = 12.4$, 1H), 2.77 (ddd, $J = 16.8, 11.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.8,$

6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.93 (s, 1H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 18.1 (CH₂)*, 18.3 (CH₂)*, 20.6 (CH₃), 23.7 (CH₃), 28.6 (CH₂), 28.8 (CH₃)#, 28.9 (CH₂) #, 32.3 (CH₃), 32.4 (C), 36.8 (C), 37.8 (CH₂), 40.6 (CH₂), 49.3 (CH₃), 54.2 (CH), 71.2 (C), 106.2 (CH), 125.2 (CH), 126.2 (C), 131.9 (C), 148.7 (C), 154.0 (C), 154.0 (C).

*#: valores intercambiables.



Introducción del doble enlace Δ^6 través de la oxidación bencílica de 25.



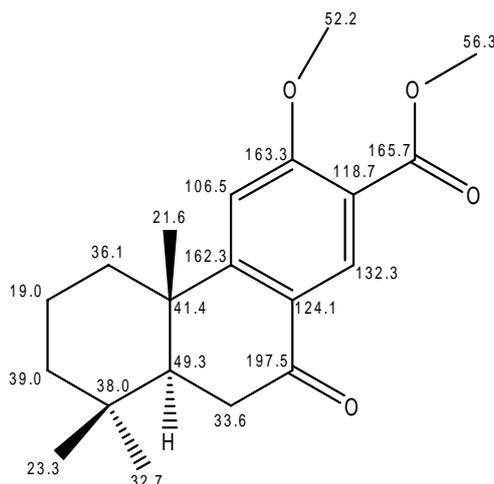
La cetona **27** se sintetiza siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de oxidación con reactivo de *Jones*, utilizando el compuesto **25** (600 mg, 1.98 mmoles), acetona (25 mL) y reactivo de *Jones* (3 mL). Tras el procesado de reacción se obtiene la cetona **27** con un rendimiento de 84% (530 mg), como un sólido blanco.

12-metoxi-7-oxo-16,17- dinor abieta-8,11,13-trien-13-oato de metilo (27):

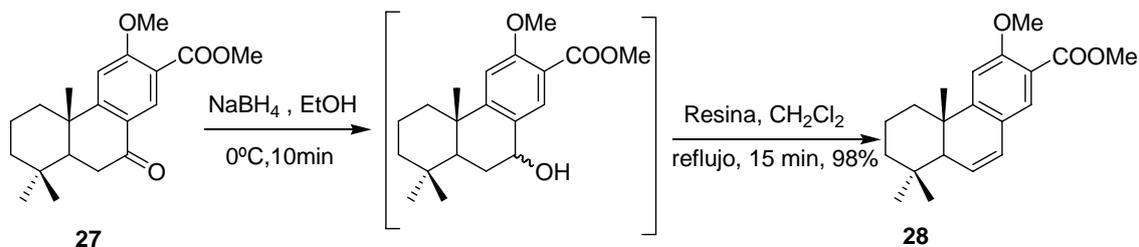
$[\alpha]_D^{25} = +21.54$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1733, 1677, 1600, 1459, 1290, 1254, 1214, 1097, 667 cm⁻¹. **RMN-¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.28 (ddd,

$J = 13.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.79-1.83 (dd, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.51-2.59 (dd, $J = 18.1, 13.9$ Hz, 1H), 2.66-2.68 (dd, $J = 18.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 100 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH $_2$), 21.6 (CH $_3$), 23.3 (CH $_3$), 32.7 (CH $_3$), 33.6 (CH $_2$), 36.1 (CH $_2$), 38.0 (C), 39.0 (CH $_2$), 41.4 (C), 49.3 (CH $_3$), 52.2 (CH), 56.3 (CH $_3$), 106.5 (CH), 118.7 (C), 124.1 (C), 132.3 (CH), 162.3 (C), 163.3 (C), 165.7 (C), 197.5 (C).



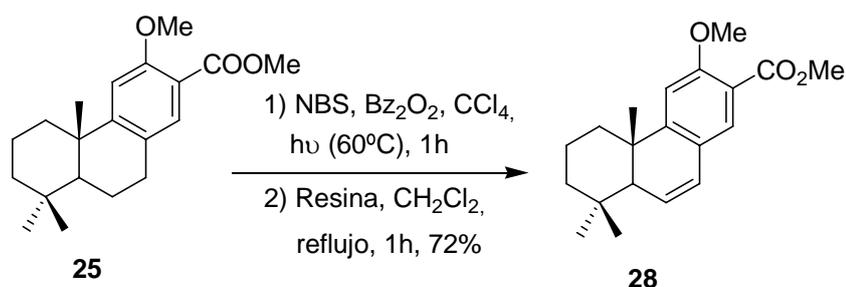
Obtención de 28.



Sobre una disolución de **27** (270 mg, 0.82 mmoles) en etanol (8 mL) se añade NaBH $_4$ (93 mg, 2.46 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos, comprobando la desaparición del producto de partida **27** mediante CCF. A continuación, se evapora el etanol y el residuo se fracciona con éter- agua (30-10 mL) y se extrae con éter (2 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (2 x 15 mL) y salmuera (3 x 15 mL). Tras secar sobre Na $_2$ O $_4$ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente a vacío, el crudo obtenido en forma de mezcla de isómeros se disuelve en CH $_2$ Cl $_2$ (20 mL), se añade resina de cambio iónico Amberlita A-15 (300 mg) y la mezcla se refluje durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo la CCF muestra la

desaparición del producto de partida, observándose un solo producto. La mezcla de reacción se filtra para eliminar la resina, y el disolvente se evapora a vacío proporcionando el compuesto **28** con un rendimiento de 98%.

Tratamiento de 25 con NBS.



Sobre una disolución de **25** (520 mg, 1.645 mmoles) en CCl_4 (20 mL) bajo atmósfera de argón, se añaden NBS (354 mg, 1.97 mmoles) y Bz_2O_2 (10 mg). La mezcla de reacción se calienta irradiando con luz, controlando la temperatura con la distancia de la bombilla para que se mantenga a 60°C . Tras 30 minutos de agitación en estas condiciones, el color de la mezcla de reacción se torna rojo, tras lo cual la CCF indica que no queda producto de partida **25**. Entonces, se deja enfriar la mezcla de reacción y se filtra mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con (10% E / H). El crudo resultante (394 mg) se disuelve inmediatamente en CH_2Cl_2 (20 mL) y se añade 100 mg de resina (Amberlita A-15) y la mezcla se refluje durante 1 hora, observándose la aparición de un solo producto mediante CCF. Tras filtrar, evaporar el disolvente a vacío y purificar el crudo resultante, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), se obtiene **28** puro (372 mg, 72%), como un sólido blanco.

12-metoxi-16,17-dinorabieta-6,8,11,13-tetraen-13-oato de metilo (28):

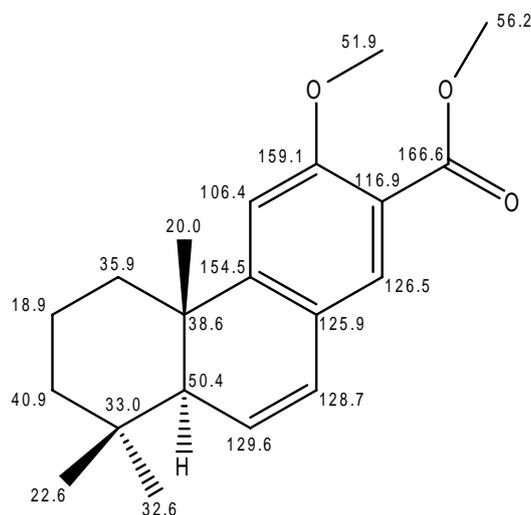
$$[\alpha]_D^{25} = -19.3 \text{ (c 1.4, CHCl}_3\text{)}$$

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1730, 1606, 1556, 1492, 1463, 1435, 1368, 1253, 1196, 1092 cm^{-1} .

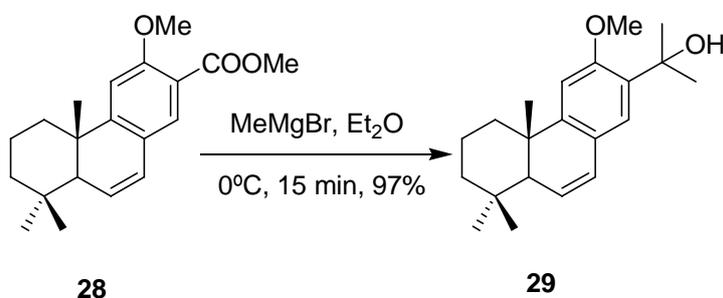
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.89-0.96 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.22 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.59-1.84 (m, 2H), 2.09 (dd, $J = 3.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.94 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.26 (s,

^1H -RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 8.9 (CH_2), 20.0 (CH_3), 22.6 (CH_3), 32.6 (CH_3), 33.0 (C), 35.9 (CH_2), 38.6 (C), 40.9 (CH_2), 50.4 (CH), 51.9 (CH_3), 56.2 (CH_3), 106.4 (CH), 116.9 (C), 125.9 (C), 126.5 (CH), 128.7 (CH)*, 129.6 (CH)*, 154.5 (C), 159.1 (C), 166.6 (C), 18.9 (CH), 129.6 (CH).

*: valores intercambiables.



Tratamiento del éster **28** con MeMgBr .



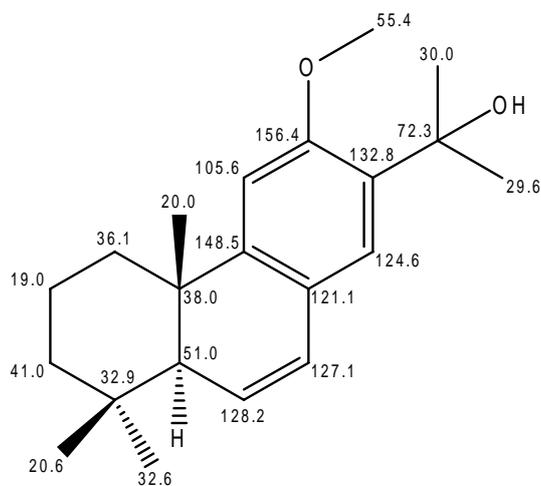
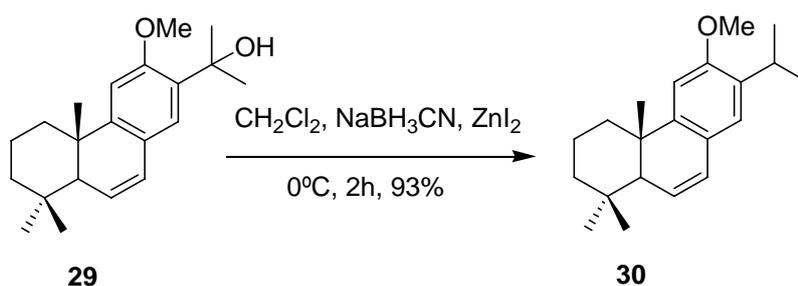
A una solución de **28** (100 mg, 0.32 mmoles) en éter etílico anhidro (10 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a 0°C , una solución de 1.4 M de MeMgBr (1.0 mL, 2.27 mmoles, 7.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos, tras lo cual la CCF muestra la desaparición de todo el material de partida **28**. Entonces, la reacción se detiene adicionando agua (2 mL) y se extrae con éter (3 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL) y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a vacío, proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), rindiendo 97 mg (97%) de **29** que se recoge en forma de un aceite incoloro.

12-metoxi-abieta-6,8,11,13-tetraen-15-ol (29):

$[\alpha]_D^{25} = -27.3$ (c 1.7, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3449, 1603, 1555, 1495, 1460, 1360, 1255, 1210, 1177, 1050, 948, 894, 852, 756 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.97 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.20-1.28 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.61-1.65 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.66-1.84 (m, 2H), 2.1 (dd, $J = 3.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 5.91 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.99 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH_2), 20.0 (CH_3) #, 20.6 (CH_3) #, 29.6 (CH_3)*, 30.0 (CH_3)*, 32.6 (CH_3), 32.9 (C), 36.1 (CH_2), 38.0 (C), 41.0 (CH_2), 51.0 (CH), 55.4 (CH_3), 72.3 (C), 105.6 (CH), 124.2 (CH), 126.1 (C), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 132.8 (C), 148.5 (C), 156.4 (C), 182.5 (C).

*#: valores intercambiables.

**Reducción catiónica del grupo hidroxílico de 29.**

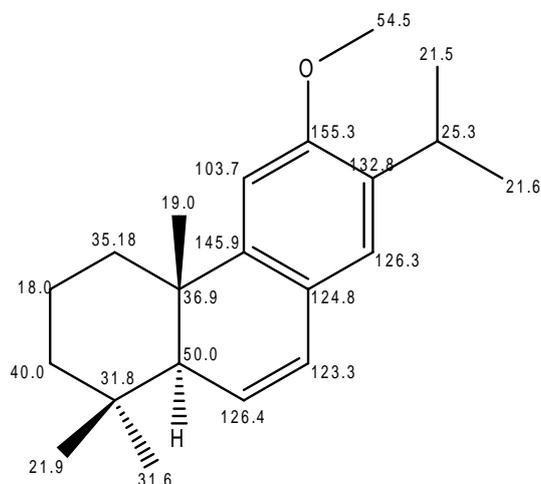
Sobre una disolución de **29** (120 mg, 0.38 mmoles) en CH₂Cl₂ destilado (15 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C, se adiciona NaBH₃CN (276.8 mg, 3.8 mmoles, 10 equiv.), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se añade ZnI₂ (207.8 mg, 1.14 mmoles, 3 equiv.) y se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 2 horas más, hasta que la CCF muestra la desaparición de todo el producto de partida. Entonces, el crudo resultante se filtra sobre gel de sílice (8 g), eluyendo con hexano, rindiendo 105 mg (93%) de 6,7-deshidroferruginol metiléter **30** puro, como un aceite incoloro.

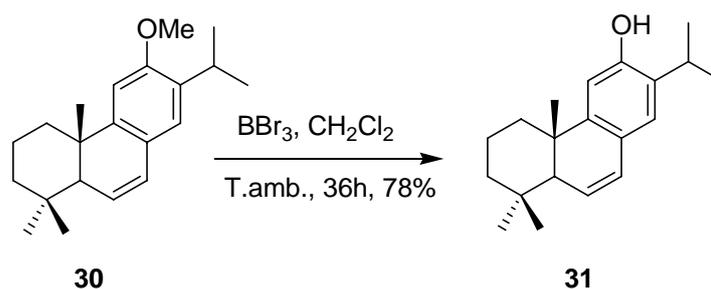
6,7-deshidroferruginol metiléter (30):

$[\alpha]_D^{25} = -52.1$ (c1.37, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1604, 1557, 1494, 1468, 1370, 1258, 1051, 893, 802 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 13.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 3.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.27 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.89 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.90 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 18.0 (CH₂), 19.0 (CH₃), 21.5 (CH₃)*, 21.6 (CH₃)*, 21.9 (CH₃), 25.3 (CH), 31.6 (CH₃), 31.8 (C), 35.1 (CH₂), 36.9 (C), 40.0 (CH₂), 50.0 (CH), 54.5 (CH₃), 103.7 (CH), 123.3 (CH), 124.8 (C), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 132.8 (C), 145.9 (C), 155.3 (C), 155.3 (O).

*: valores intercambiables.



Desmetilación de 30.

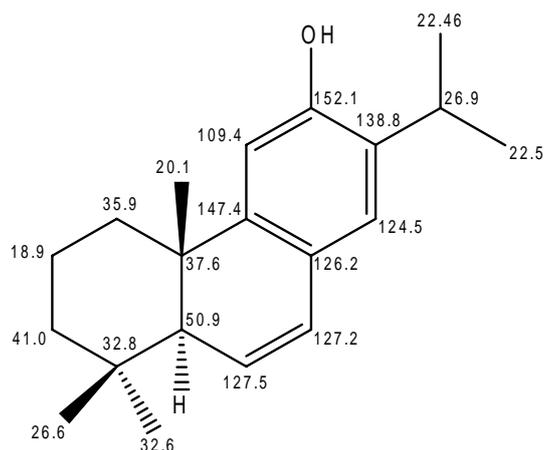
La desmetilación del metiléter **30** se realiza siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de desmetilación, utilizando 380 mg (1.27 mmoles) de **30** en CH_2Cl_2 (20 mL) y BBr_3 (1 mL, 10.4 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 36 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición total del producto de partida **30**. Tras el procesado de la reacción, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), rindiendo 282 mg (78%) de 6,7-deshidroferruginol (**31**), como un aceite incoloro.

6,7-Deshidroferruginol (31):

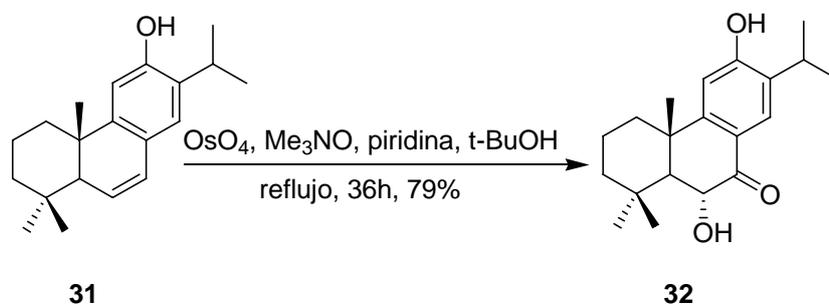
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.4$ (c 2.1, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3392, 1415, 1365, 1080, 892, 760, 666 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.51-1.60 (ddd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.64-1.81 (m, 3H), 2.05-2.10 (m, 2H), 3.13 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 9.5, 3.1$ Hz, H), 6.58 (s, 1H), 6.88 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.9 (CH_2), 20.1 (CH_3), 22.4 (CH_3)*, 22.5 (CH_3)*, 26.6 (CH_3) #, 26.9 (CH) #, 32.6 (CH_3), 32.8 (C), 35.9 (CH_2), 37.6 (C), 41.0 (CH_2), 50.9 (CH), 109.4 (CH), 124.5 (CH), 126.2 (C), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 130.8 (C), 147.4 (C), 152.1 (C).

*#: valores intercambiables.



Preparación de 6 α -hidroxisugiol (32).



A una disolución de **31** (100 mg, 0.35 mmoles) en *t*-butanol (8 mL), bajo atmósfera de argón, se añade una disolución acuosa de OsO₄ (2 mL, 0.02%, 0.015 mmoles), Me₃NO (200 mg, 2.66 mmoles, 7.6 equiv.) y piridina (0.2 mL) y la mezcla se somete a reflujo durante 36 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida. Entonces, se evapora *t*-butanol y el residuo resultante se extrae con éter (30 mL), y la fase orgánica se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo 88 mg (79%) de 6 α -hidroxisugiol (**32**), como un aceite amarillo.

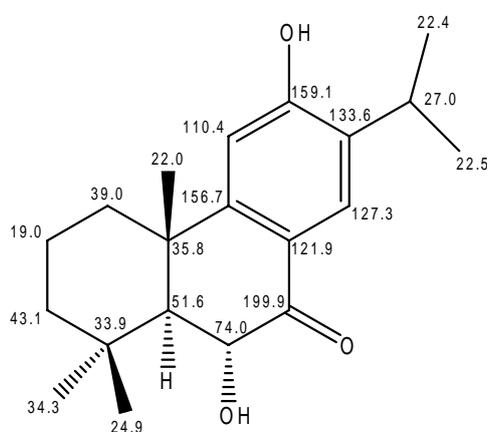
6 α -hidroxisugiol (32):

$[\alpha]_D^{25} = +19.4$ (c 0.97, CHCl₃)

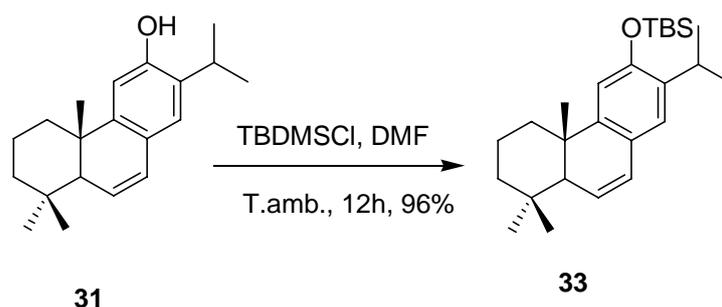
IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3420, 1718, 1597, 1506, 1460, 1416, 1365, 1261, 1089, 1018, 803, 760 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.85-0.88 (m, 1H), 1.19 (s, 1H, H-

18), 1.20 (s, 3H, H-19), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-16), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-17), 1.35 (s, 3H, H-20), 1.48 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.62 (dt, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-5), 2.18 (d a, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.17 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-15), 3.90 (s a, 1H), 4.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-6), 6.70 (s, 1H, H-11), 7.93 (s, 1H, H-14). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ** (ppm): 19.0 (CH_2), 22.0 (CH_3), 22.4 (CH_3)*, 22.5 (CH_3)*, 24.9 (CH_3), 27.0 (CH), 33.9 (C), 34.3 (CH_3), 36.0 (C), 39.0 (CH_2), 39.4 (C), 43.1 (CH_2), 56.1 (CH), 74.0 (CH), 110.4 (CH), 121.9 (C), 127.3 (CH), 133.6 (C), 156.7 (C), 159.1 (C), 199.9 (C).

*#: valores intercambiables.



Sililación de 31.



A una disolución de **31** (280 mg, 0.98 mmoles) en DMF anhidra (20 mL) se añade cloruro de *tert*-butildimetilsililo (300 mg, 1.97 mmoles) e imidazol (270 mg, 1.97 mmoles), y se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **31**. Entonces, se añade agua (5 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (3 x

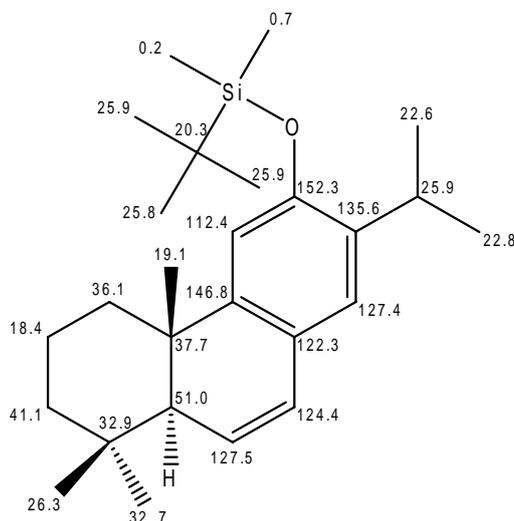
8 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), proporcionando **33** (375 mg, 96%), como un aceite incoloro.

12- (tert-Butildimetilsililoxi) abieta-6, 8, 11,13- tetraeno (33):

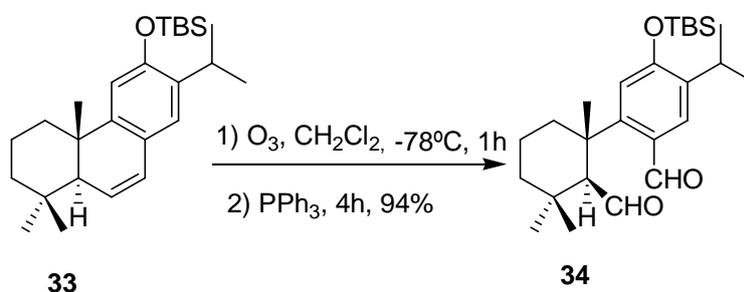
$[\alpha]_D^{25} = -61.9$ (c 3.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1603, 1552, 1493, 1462, 1388, 1370, 1337, 1254, 1206, 1174, 1011, 912, 866, 837, 779 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ** (ppm): 0.18 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18-1.24 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.60-1.78 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.04-2.07 (dd, $J = 3.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.20 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.85 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ** (ppm): 0.2 (CH₃)*, 0.7 (CH₃)*, 18.4 (CH₂), 19.1 (CH₃), 20.3 (C), 22.6 (CH₃)&, 22.8 (CH₃)&, 23.1 (CH₃), 25.8 (CH₃) # 25.9 (CH₃) #, 25.9 (CH) #, 26.3 (CH₃) #, 32.7 (CH₃), 32.9 (C), 36.1 (CH₂), 37.7 (C), 41.1 (CH₂), 51.0 (CH), 112.4 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 126.3 (C), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 135.6 (C), 146.8 (C), 152.3 (C), 152.3 (C), 184.8 (C).

*#: valores intercambiables.



Ozonolisis de 33.



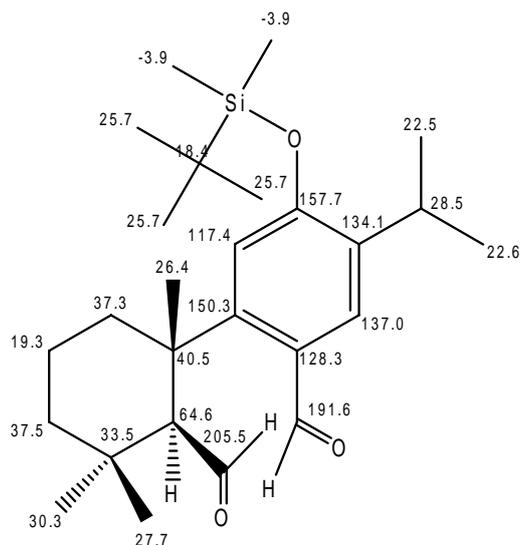
A través de una disolución de **33** (122 mg, 0.30 mmoles) en CH₂Cl₂ destilado (20 mL), enfriada a -78°C, se hace pasar una corriente de ozono durante una hora; transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de todo el material de partida. Se burbujea entonces argón durante 5 minutos para eliminar el exceso de ozono y se adiciona Ph₃P (100 mg) a baja temperatura y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación durante 4 horas. Tras este tiempo se evapora el disolvente a vacío, y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % E / H), rindiendo 121 mg (94%) de dialdehído **34** como un aceite incoloro.

12-(tert-Butildimetilsililoxi)-6,7-secoabieta-8,11,13-trien-6,7-dial (34):

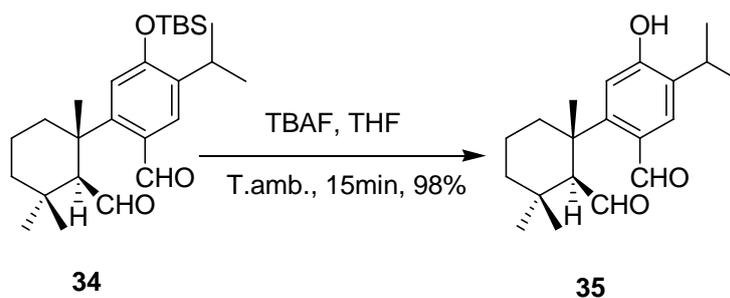
$[\alpha]_D^{25} = +7.4$ (c 1.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1718, 1680, 1596, 1544, 1496, 1471, 1259, 1165, 1005, 907, 839, 809, 781 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.29 (s, 6H), 0.68 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.21 (dd, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.25 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** -3.9 (2 x CH₃), 18.4 (C), 19.3 (CH₂), 22.5 (CH₃)*, 22.6 (CH₃)*, 25.7 (3 x CH₃), 26.4 (CH₃), 27.7 (CH₃), 28.5 (CH), 30.3 (CH₃), 33.5 (C), 37.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 40.5 (C), 64.6 (CH), 117.4 (CH), 128.3 (C), 134.1 (C), 137.0 (CH), 150.3 (C), 157.7 (C), 191.6 (CHO), 205.5 (CHO).

*: valores intercambiables.



Preparación del dialdehído 35.



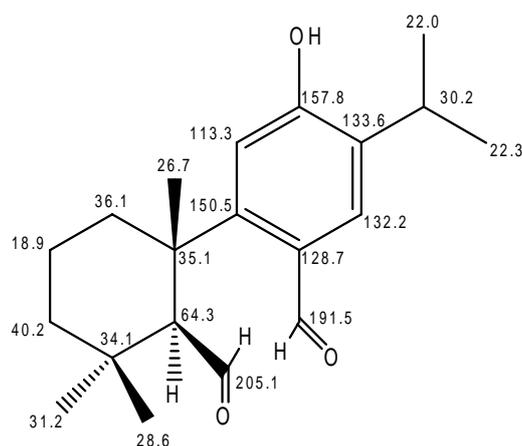
Sobre una disolución de **34** (84 mg, 0.2 mmoles) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (78.4 mg, 0.3 mmoles, 1.5 equiv.), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual CCF indica la desaparición de todo el material de partida. Entonces, se evapora el THF, se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), rindiendo 62 mg (98%) del dialdehído **35** como un aceite incoloro.

12-Hidroxi-6,7-secoabieta-8, 11,13-trien-6,7-dial (35):

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3140, 1717, 1647, 1585, 1570, 1269, 1171 cm⁻¹. **MN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.90 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.33 (dt, $J = 4.0, 12.6$ Hz, 1H), 3.11 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.81 (d a, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.39

(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.42 (s, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 18.9 (CH_2), 22.0 (CH_3)*, 22.3 (CH_3)*, 26.7 (CH_3), 28.6 (CH_3), 30.2 (CH), 31.2 (CH_3), 34.1 (C), 35.1 (CH_2), 36.1 (C), 40.2 (CH_2), 64.3 (CH), 113.3 (CH), 128.7 (C), 132.2 (C), 133.6 (CH), 150.5 (C), 157.8 (C), 191.5 ($\text{C}=\text{O}$), 205.1 ($\text{C}=\text{O}$).

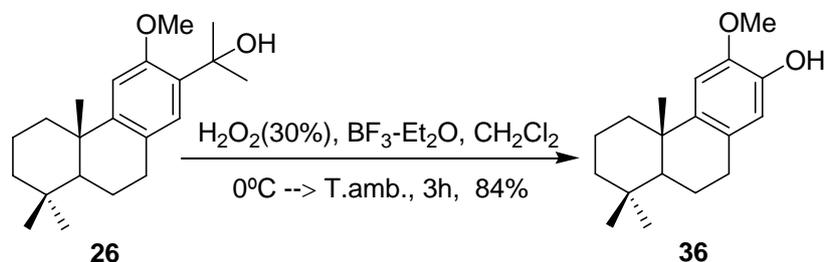
*: valores intercambiables.



3.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS PODOCARPÁNICOS: PREPARACIÓN DEL ANTITUMORAL (+)-7-DEOXINIMBIDIOL Y (+)-NIMBIDIOL A PARTIR DE LOS DERIVADOS DEL INTERMEDIO 15.

Síntesis de (+)-7-desoxinimbidiol (37).

Oxidación- reordenamiento del hidroperóxido benílico del derivado 26. Síntesis de 36.



Sobre una disolución de **26** (100 mg, 0.32 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añade 1 mL de una solución de H_2O_2 (30%), y la mezcla se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 20 minutos. Trascurrido este tiempo la mezcla se enfría a

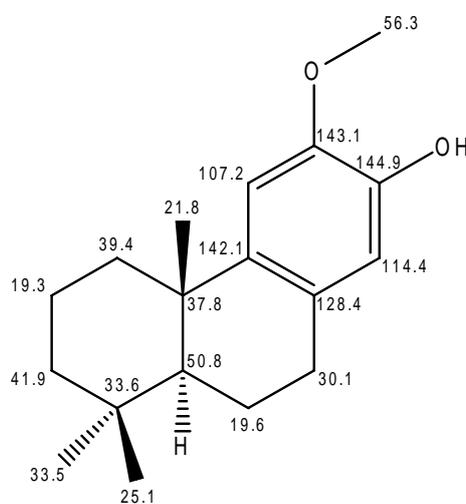
0°C y se adiciona BF₃.OEt₂ (0.25 mL). Se deja subir la temperatura y la mezcla se agita 3 horas más, tras lo cual la CCF muestra la desaparición total del producto de partida **26**. La reacción se detiene adicionando 1 mL de una solución acuosa de Na₂CO₃ (10%), y el residuo resultante se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % E / H), rindiendo 73 mg (84%) del fenol **36**, como un jarabe amarillo.

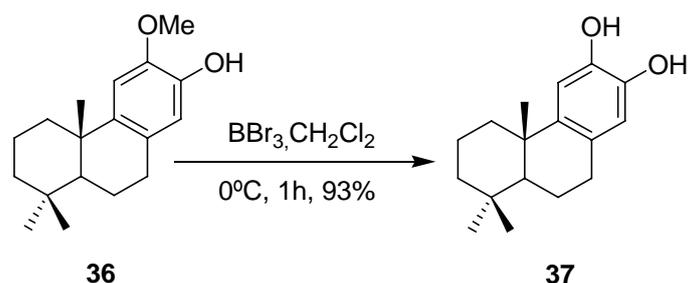
(+)-7-desoxinimbidiol metiléter (36):

$[\alpha]_D^{25} = +49.8$ (c 0.7, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3553, 1506, 1445, 1258, 1207, 1105, 1041, 892, 803 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.07 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.32 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.39 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.48 (d a, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.21 (d a, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 16.9, 11.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 16.9, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.74 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 39.4 (C-1), 19.3 (C-2)*, 41.9 (C-3), 33.6 (C-4), 50.8 (C-5), 19.6 (C-6)*, 30.1 (C-7), 128.4 (C-8), 142.1 (C-9), 37.8 (C-10), 107.2 (C-11), 143.4 (C-12) #, 144.9 (C-13) #, 114.4 (C-14), 33.5 (C15), 25.1 (C-16), 21.8 (C-17), 56.3 (OCH₃).

*#: valores intercambiables.



Desmetilación de 36.

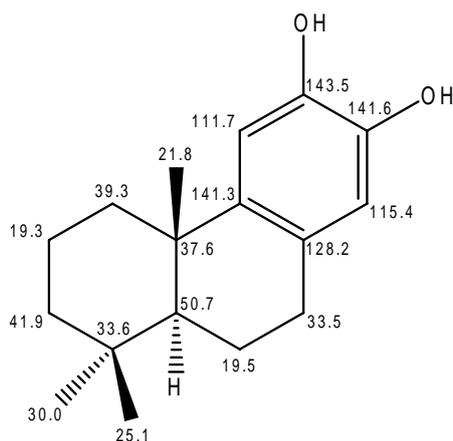
Sobre una disolución de **36** (120 mg, 0.44 mmoles) en CH_2Cl_2 se añade BBr_3 (0.17 mL, 1.76 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agita a esta temperatura durante 1 hora, tras lo que la CCF indica la desaparición de todo el material de partida **36**. Entonces, se vierte la mezcla sobre hielo (6 g), se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente se obtiene (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) (106 mg, 93%), como un jarabe amarillo.

(+) -7-desoxinimbidiol (37):

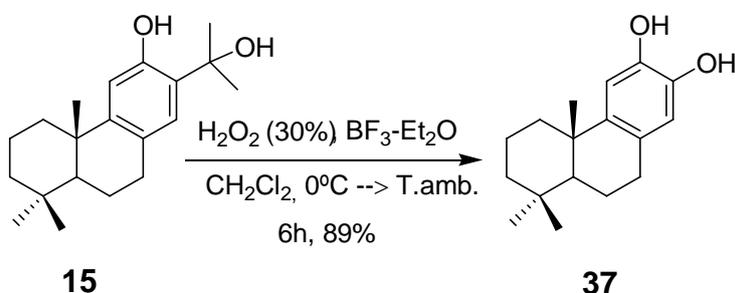
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.5$ (c 0.4, MeOH) [lit.: + 49.44 (c 0.1, MeOH)].

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.28 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.35 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.47 (d a, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.52-1.78 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 2.15 (d a, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.73 (ddd, $J = 16.8, 11.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 16.8, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.05 (s a, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.75 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 19.3 (CH_2) #, 19.5 (CH_2) #, 21.8 (CH_3), 25.1 (CH_3), 30.0 (CH_3), 33.5 (CH_2), 33.6 (C), 37.6 (C), 39.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 50.7 (CH), 111.7 (CH), 115.4 (CH), 128.2 (C), 141.3 (C)*, 141.6 (C)*, 143.5 (C)*.

*#: valores intercambiables.



Oxidación- reordenamiento del hidroxiperóxido de 15-hidroxiferuginol (15).

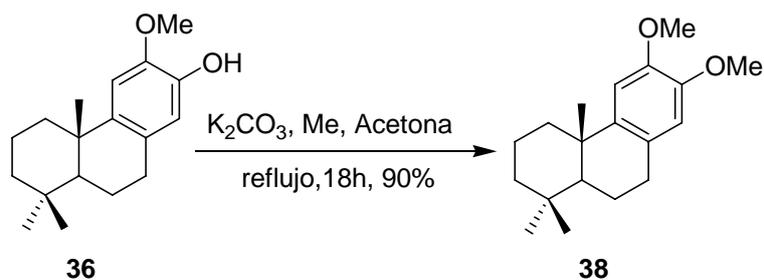


Se sigue el procedimiento descrito anteriormente para la oxidación-reordenamiento del compuesto **26**, utilizando 15-hidroxiferuginol (**15**) (100 mg, 0.33 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 mL) y añadiendo 1 mL de H_2O_2 (30%) y $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.25 mL) a 0°C . Tras 6 horas la reacción se procesa, rindiendo 76.5 mg (89%) de (+)-7-desoxinimbidiol (**37**) puro.

Síntesis de (+)-nimbidiol (42).

1ª Ruta:

Metilación del derivado 36.



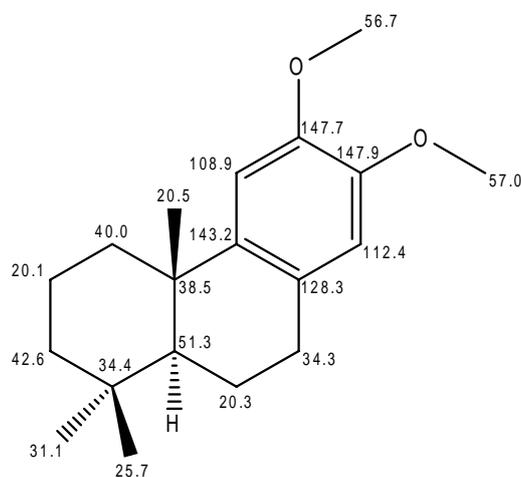
Se sigue el procedimiento general de la metilación, empleando 184 mg (0.67 mmoles) de **36** en acetona (20 mL), K_2CO_3 (277 mg, 2.0 mmoles) y MeI (0.25 mL, 4.0 mmoles). Tras 18 horas a reflujo, se procesa la reacción, proporcionando 175 mg (90%) del compuesto **38** puro.

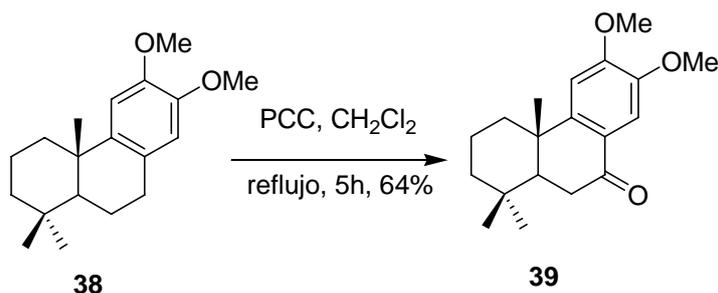
(+) -7- desoxinimbidiol dimetiléter (38):

$[\alpha]_D^{25} = +30.27$ (c 0.53, CHCl_3).

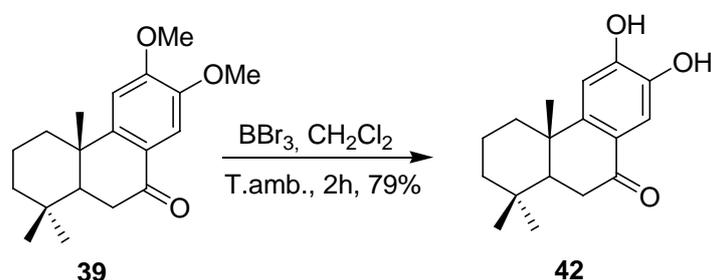
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1735, 1608, 1509, 1458, 1257, 1028, 855, 773, 665 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.22 (d a, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.41 (d a, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 13.7, 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 13.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.13 (d a, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.69 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 20.1 (CH_2)*, 20.3 (CH_2)*, 22.5 (CH_3), 25.7 (CH_3), 31.1 (CH_3), 34.3 (CH_2), 34.4 (C), 38.5 (C), 40.0 (CH_2), 42.6 (CH_2), 51.6 (CH), 56.7 (OCH_3)&, 57.0 (OCH_3)&, 108.9 (CH), 112.4 (CH), 128.3 (C), 143.2 (C), 147.7 (C) #, 147.9 (C) #.

*#&: valores intercambiables.



Oxidación de 38.

Se disuelven 180 mg (0.62 mmoles) de **38** en 15 mL de CH₂Cl₂ destilado y se adiciona clorocromato de piridinio (PCC) (550 mg, 2.54 mmoles). La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas, tiempo en el cual la CCF indica la desaparición total del material de partida. Entonces, se filtra la mezcla de la reacción sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con (20 % E / H), y el disolvente se evapora, proporcionando la cetona **42** (120 mg, 64%), como un aceite amarillo viscoso.

Preparación de (+)-nimbidiol (42).

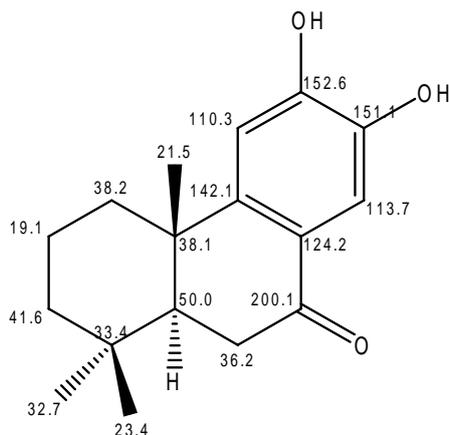
Se sigue el procedimiento general de la desmetilación, utilizando 76 mg (0.25 mmoles) de **39** en CH₂Cl₂ (10 mL) y BBr₃ (0.17 mL, 1.76 mmoles). Tras 2 horas, la CCF indica la desaparición total del material de partida, y se procesa la reacción, proporcionando 54 mg (79%) de (+)-nimbidiol (**42**), como un aceite amarillo.

(+) -nimbidiol (42):

$[\alpha]_D^{25} = +5.2$ (c1.0, CHCl₃) [lit.: +3.4 (CHCl₃)].

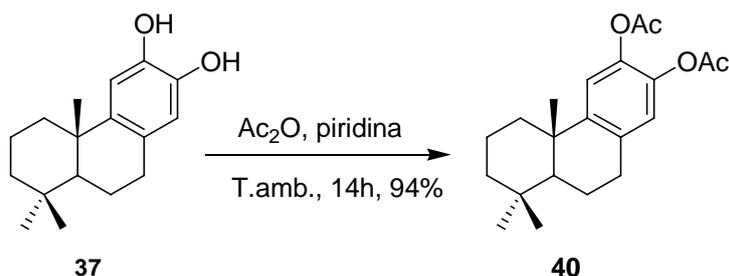
RMN-¹H (CDCl₃, **500 MHz**) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.86 (dd, $J = 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.22 (d a, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.2, 13.6$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 18.2, 4.1$ Hz, 1H), 6.35 (s a, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.50 (s a, 1H), 7.70 (s, 1H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, **125 MHz**) δ (ppm): 19.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 23.4 (CH₃), 32.7 (CH₃), 33.4 (C), 36.2 (CH₂),

38.1 (C), 38.2 (CH₂), 41.6 (CH₂), 50.0 (CH), 110.3 (CH), 113.7 (CH), 124.2 (C), 142.1 (C), 151.1 (C), 152.6 (C), 200.1 (C).



2ª Ruta:

Acetilación de (+)-7-deoxinimbidiol (37):



Sobre una disolución de **37** (105 mg, 0.40 mmles) en piridina (5 mL) se añade el anhídrido acético (3 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Transcurrido este tiempo, la CCF muestra la desaparición del material de partida. A continuación se procesa la reacción, siguiendo el procedimiento general de acetilación, se obtiene el diacetato **40** (130.6 mg, 94 %) puro como un aceite amarillo.

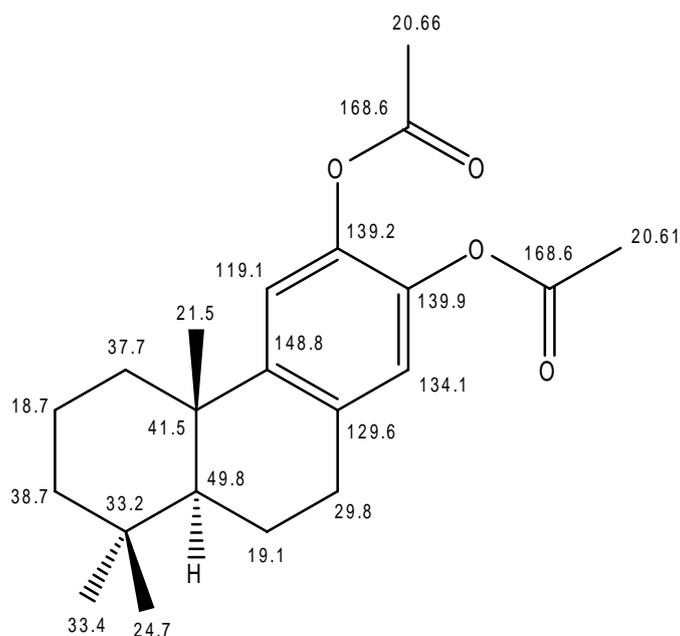
(+)-7-deoxinimbidiol diacetato (40):

$[\alpha]_D^{25} = +32.8$ (c 0.6, CHCl₃)

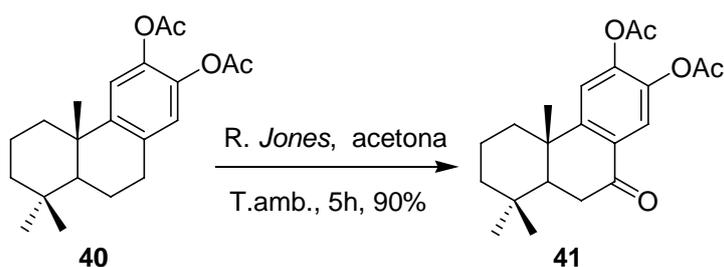
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1772, 1500, 1495, 1369, 1265, 1212, 1130, 1013, 917, 803, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)** δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.22 (dd, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.32 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.47 (d a, $J = 13.4$, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.15 (d a, $J = 13.9$ Hz), 2.251 (s, 3H), 2.259 (s, 3H), 2.82 (ddd, $J = 16.8, 11.2, 7.3$ Hz,

1H), 2.88 (ddd, $J = 16.8, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.99 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 18.7 (CH_2), 19.1 (CH_2), 20.61 (CH_3)*, 20.66 (CH_3)*, 21.5 (CH_3), 24.7 (CH_3), 29.8 (CH_2), 33.2 (C), 33.4 (CH_3), 37.7 (CH_2), 38.7 (CH_2), 41.5 (CH), 49.8 (CH), 119.1 (CH), 122.9 (CH), 134.1 (C), 139.2 (C) #, 139.6 (C) #, 148.6 (C), 168.6 (C).

*#: valores intercambiables.



Oxidación bencílica de 40.

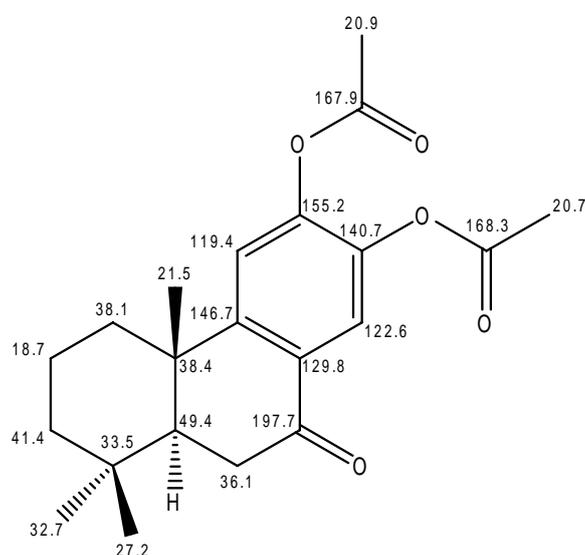
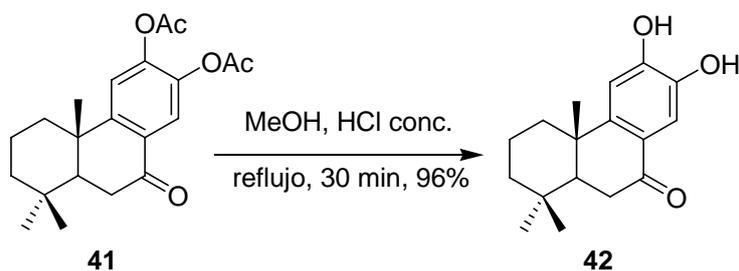


Sobre una disolución de **40** (72 mg, 0.2 mmoles) en acetona (10 mL) se añade reactivo de Jones (1 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del producto de partida. Tras el procesado de reacción siguiendo el procedimiento general de la oxidación con reactivo de Jones, se obtiene 63 mg (90%) de (+)-nimbidiol diacetato (**41**), como un sólido amarillo.

(+)-nimbiol diacetato (41):

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 1.37-1.144 (m, 2H), 1.52 (dt, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.62 (qt, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.15 (dd, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.07 (d a, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.47 (dd, $J = 18.1, 13.9$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 18.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 18.9 (CH₂), 20.7 (CH₃)*, 20.9 (CH₃)*, 21.5 (CH₃), 23.5 (CH₃), 32.7 (CH₃), 33.5 (C), 36.1 (CH₂), 38.1 (CH₂), 38.4 (C), 41.4 (CH₂), 49.4 (CH), 49.4 (CH), 119.4 (CH), 122.5 (CH), 129.8 (C), 140.7 (C), 146.7 (C), 155.2 (C), 167.9 (C), 168.3 (C), 197.7 (C).

*: valores intercambiables.

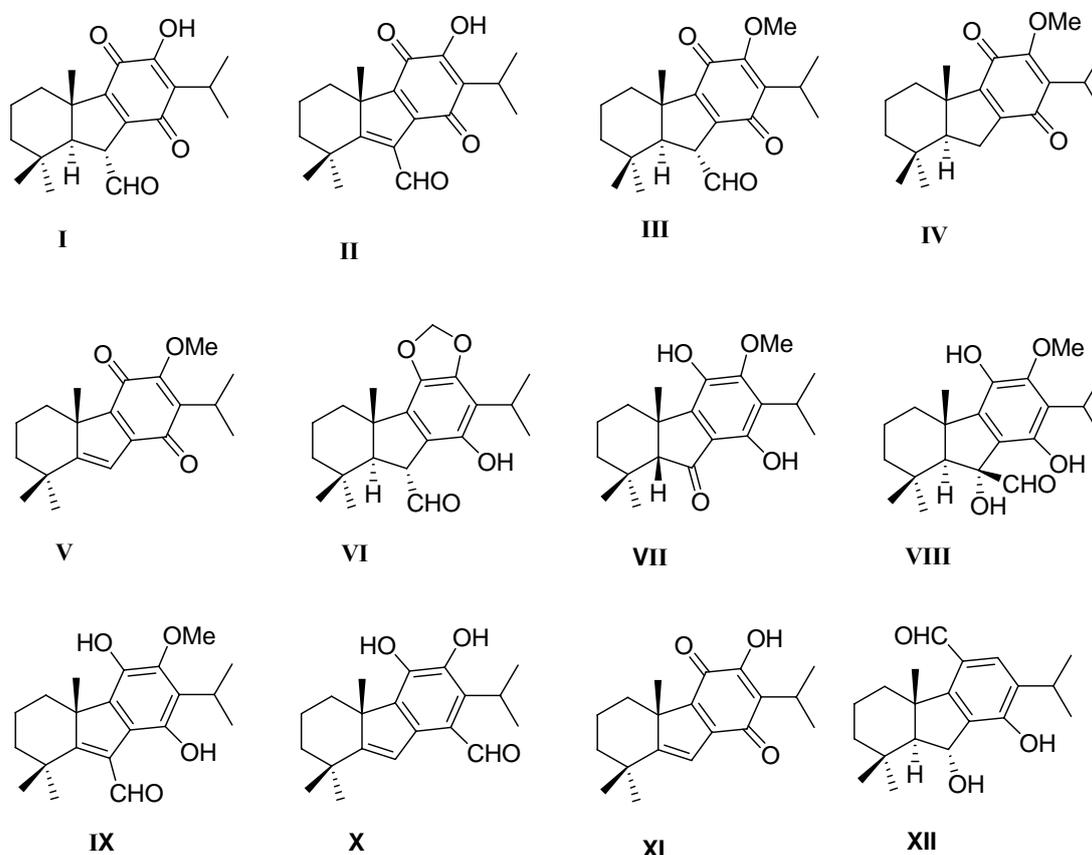
**Desacetilación de 41. Preparación de (+)-nimbiol (42).**

Se sigue el procedimiento general de desacetilación utilizando **41** (36 mg, 0.1 mmoles) en MeOH y 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida **41**. Entonces, se procesa la reacción proporcionando al **42**, como un aceite viscoso amarillo con un rendimiento del 96% (25 mg).

CAPÍTULO II: SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE TERPENOIDES BIOACTIVOS CON ESQUELETO DE 4a-METILHEXAHIDROFLUORENO

1 ANTECEDENTES

Durante la última década se ha descrito el aislamiento de diversos compuestos que poseen el poco común esqueleto de 4a-metiltetra-(y hexa-) hidrofluoreno. Este tipo de compuestos formados por tres anillos fusionados ABC-6, 5, 6, se conocen como taiwaniaquinoides, y han sido aislados de algunas especies de coníferas del este Asiático. Ejemplos representativos son taiwaniaquinona A (**I**),^{46a} D (**II**),^{46b} F (**III**)^{46c}, G (**IV**),^{46d} y H (**V**),^{46b} y taiwaniaquinol A (**VI**),^{46a} B (**VII**)^{46a}, C (**VIII**),^{46a} y D (**IX**)^{46c}, recientemente aislados de *Taiwania cryptomerrioides*,⁴⁶. Dichroanal B (**X**) y dichroanona (**XI**) fueron aislados de la especie *Salvia dichroantha*⁴⁷ y standishinal (**XII**) de la especie *Thuja standishii*,⁴⁸ (Figura 1):



46.(a) Lin, W; Fang, J; Chang, Y, *Phytochemistry*, 1995, 40, 871-873; (b) Lin, W; Fang, J; Cheng, Y, *Phytochemistry*, 1996, 42, 1657-1663; (c) Chang, C.; Chien, S.; Lee, S.; Kuo, Y, *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, 51, 1420-1422; (d). Chang, C.-I; Chang, J.-Y; Kuo, C.-C.; Pan, W.-Y.; Kuo, Y.-H, *Planta Med.*, 2005, 71, 72-76.

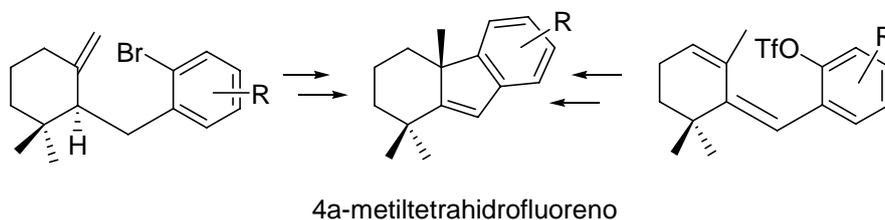
47. Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sezik, E., *Phytochemistry*, 1999, 50, 493-497.

48. Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, U.; Matsunaga, S.; Tanaka, R., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6419-6422.

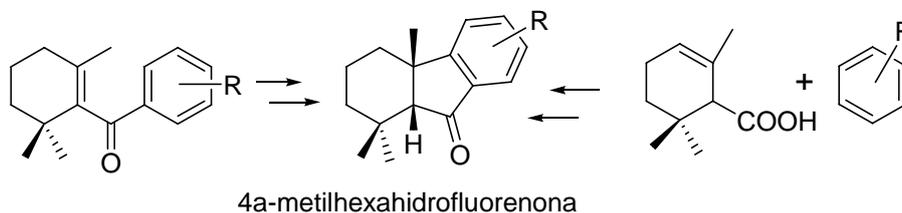
Aunque la bioactividad de esta familia de compuestos aún no se ha evaluado exhaustivamente, los estudios preliminares sobre algunos de ellos han revelado que las taiwaniaquinonas A y D exhiben una actividad citotóxica contra las células cancerígenas del carcinoma epidermoide KB.^{46d} Por su parte, standishinal (**XII**) muestra un actividad inhibidora de la aromataza,⁴⁸ disminuyendo los niveles de estrógenos en plasma. Esta característica hace que esté considerado como un prometedor agente terapéutico en el tratamiento de cánceres dependientes de los estrógenos, como son los cánceres de mama⁴⁹.

Debido a sus significativas actividades biológicas y sus estructuras poco frecuentes, estos diterpenos han atraído una considerable atención de los químicos orgánicos para desarrollar procedimientos sintéticos hacia algunos de ellos. Los más eficientes procesos para sintetizar este tipo de compuestos normalmente implican el uso de un sintón monoterpénico, tal como β -ciclocitral o ácido ciclogeránico, y un derivado fenólico para construir el esqueleto de 4a-metil-tetra-(o hexa-) hidrofluoreno. Así, se han sintetizado taiwaniaquinona D (**II**) y H (**V**), taiwaniaquinol B (**VII**) y D (**IX**), dichroanal B (**X**) y dichroanona (**XI**). Todas estas rutas se han desarrollado de forma racémica y se pueden agrupar en cuatro tipos de estrategias:

a) Estrategia de Heck.^{50, 51, 52.}



b) Estrategia de Nazarov y reacción dominó de acilación / alquilación de Friedel-Crafts.



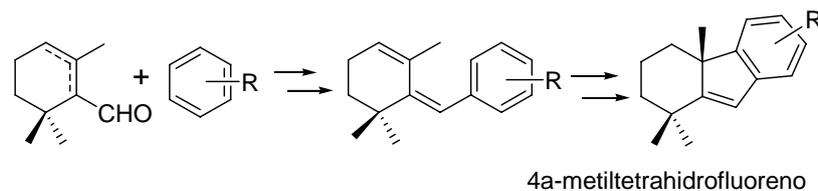
49. Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, 9, 1911-1921.

50. Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A. *Planta Med.*, 2002, 68, 742-745.

51. Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A.K. *Organic Letters* 2003, 5, 21, 3931-3933.

52. Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A.K. *Journal of organic chemistry* 2006, 71, 2787-2796.

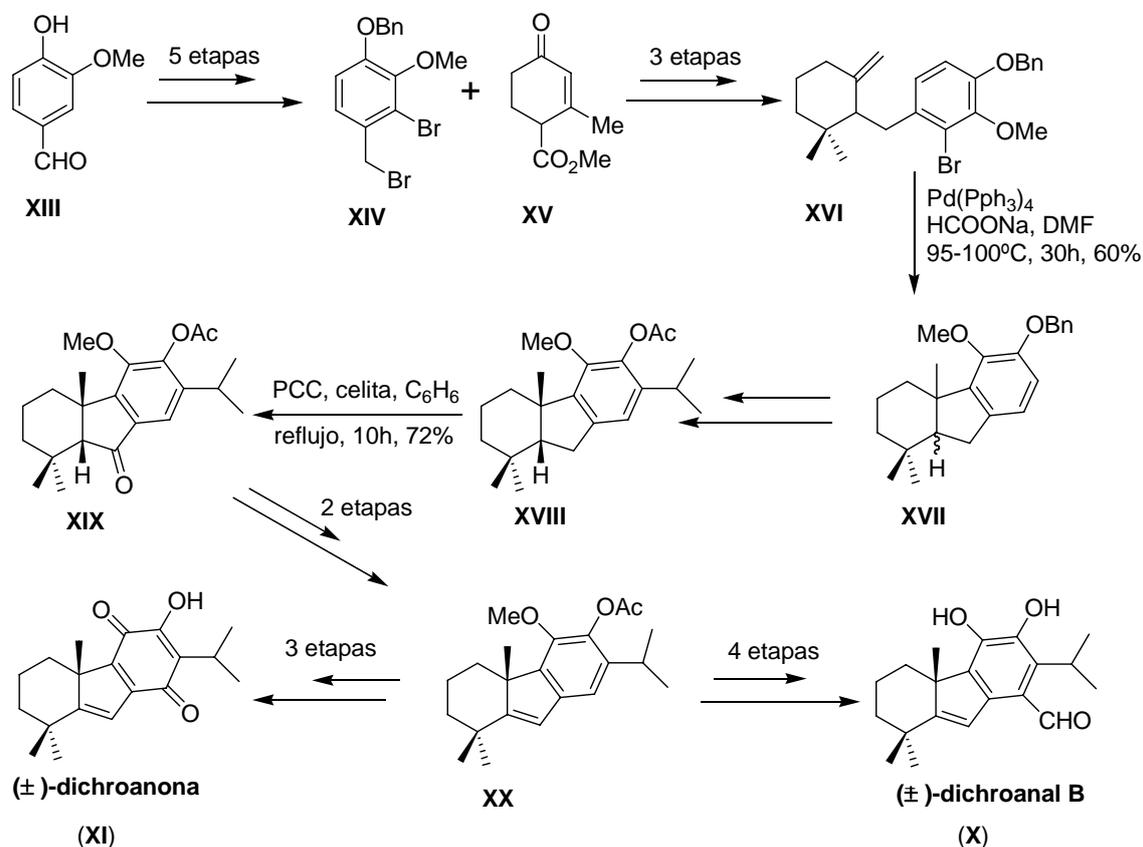
c) Estrategia de alquilación de Friedel-Crafts.⁵⁷



1.1 ESTRATEGIA BASADA EN LA REACCIÓN DE HECK.

En 2003 Banerjee et *al.*, propusieron la primera síntesis racémica de dos de estos terpenoides, derivados del 4a-metiltetrahidrofluoreno, dichoanal B (X) y dichroanona (VI).⁵⁰, basada en una ciclación de Heck intramolecular de la olefina XVI, intermedio clave obtenido en tres etapas a partir del derivado bromado XIV. Este último fue preparado a partir del sintón aromático de partida, vainillina (XIII), en 5 etapas. Desafortunadamente, en la etapa de ciclación se genera una mezcla de epímeros inseparable XVII, su posterior separación mediante recrystalización obliga a realizar algunas transformaciones químicas, lo que aumenta el número total de etapas de reacción hasta 27, proporcionando un bajo rendimiento (esquema 1).

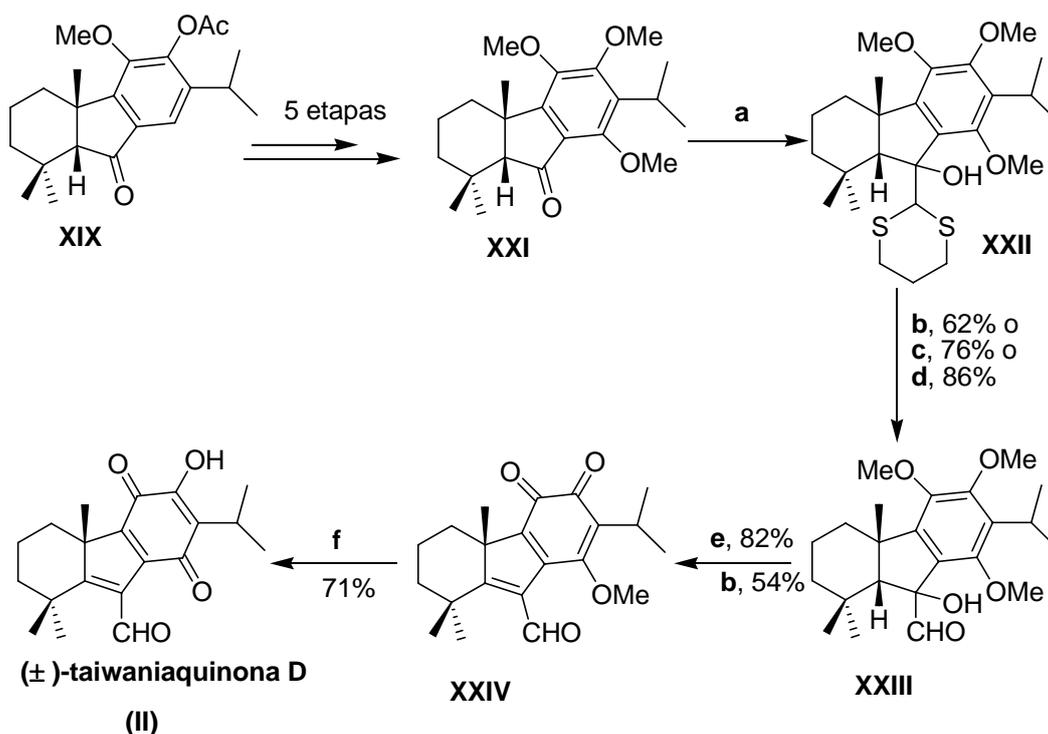
Esquema 1:



En 2006, los mismos autores sintetizaron (\pm)-taiwaniaquinona D (**II**), H (**V**), (\pm)-taiwaniaquinol B (**VII**), (\pm)-dichroanal B (**X**) y (\pm)-dichroanona (**XI**), utilizando como intermedio clave la cetona **XIX**, preparada anteriormente por su grupo de investigación ⁵².

La síntesis de (\pm)- taiwaniaquinona D (**II**) implica la introducción del grupo aldehído en el anillo B de ciclopentano. Inicialmente se preparó el hidroxiditiano **XXII** a partir de la cetona **XIX**, mediante tratamiento con 1,3-ditiano en presencia de n.BuLi; el intermedio **XXII** se transformó en el hidroxialdehído **XXIII**, que tras una deshidratación y posterior oxidación condujo al derivado *o*-quinona **XXIV**, que se trató con TMSCl y NaI para generar (\pm)-taiwaniaquinona D (**II**) .

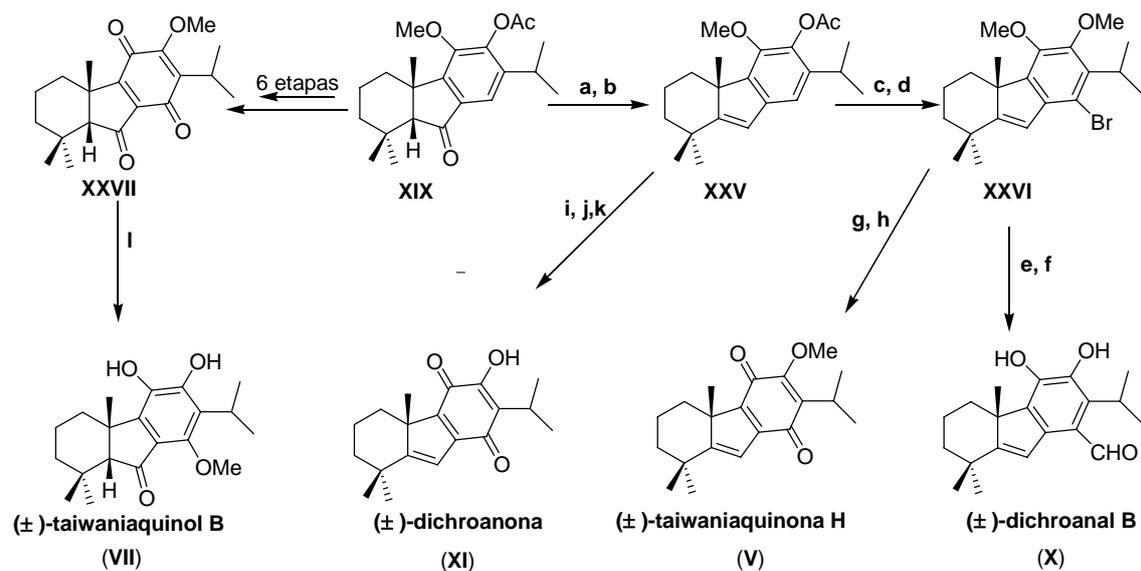
Esquema 2:



(a) 1,3-ditiano (3 equiv), n-BuLi (2.5 equiv), -78°C –T.amb., 16 h; (b) CAN (2.4 equiv), $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (2:1), 30 min; (c) AgO (4 equiv), dioxano- H_2O , HNO_3 (6 N), 30 min; (d) MeI, $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (5:1), 12 h; (e) KHSO_4 , 205°C , 30 min, 82%; (f) TMSCl, NaI, CH_2Cl_2 , 0°C –T.amb., 2 h.

Estos investigadores han desarrollado también un procedimiento más general que permitió la preparación de (\pm)-taiwaniaquinona H (**V**), (\pm)-taiwaniaquinol B (**VII**), (\pm)-dichroanal B (**X**) y (\pm)-dichroanona (**XI**), a partir de la cetona **XIX** (esquema 3).

Esquema 3:

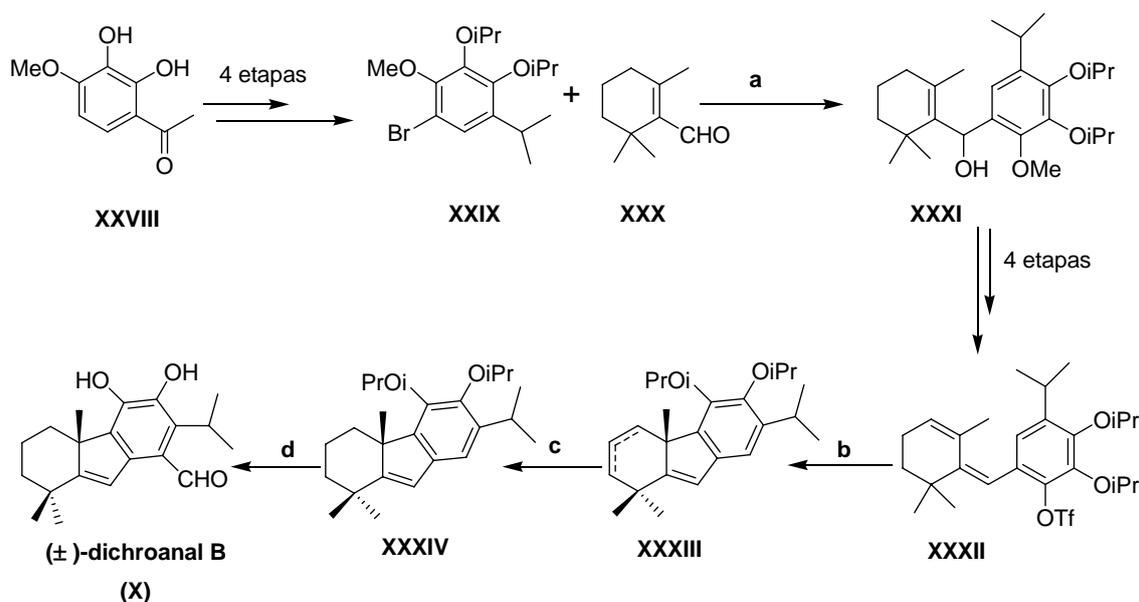


(a) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, -40 a 0 °C, 1 h; (b) SOCl_2 /piridina, -10 °C, 2 h, 96% de dos etapas; (c) K_2CO_3 , MeI, acetona-MeOH (2:1), T.amb., 12 h, 94%; (d) NBS, CH_3CN , T.amb., 16 h, 92%; (e) *n*-BuLi, DMF, THF, -78 °C, 4 h, 60%; (f) PhSH, NMP, K_2CO_3 , 160 °C, 20 min, 91%; (g) NaOMe, CuI, MeOH, DMF, 110 °C, 20 min, 89%; (h) AgO, HNO_3 , dioxano, T.amb., 30 min, 67%; (i) NBS, CH_3CN , T.amb., 24 h, 82%; (j) NaOMe, CuI, MeOH, DMF, 110 °C, 20 min; (k) CAN, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (2:1), 10 min, 62%; (l) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, eter- H_2O , 2 h, 67%.

En el mismo año, utilizando la misma estrategia desarrollada por Banejee *et al.*⁵¹, y con objeto de mejorar el rendimiento de la etapa de ciclación, Node *et al.*⁵³ plantearon una nueva eficiente metodología, basada en una ciclación intramolecular de Heck del dieno **XXXII**, que proporciona el compuesto **XXXIII**, que es un intermedio inmediato utilizado en la síntesis de (±)-dichroanal B (**X**), en menos etapas de reacción y con un rendimiento bastante mejorado. En este trabajo se utiliza 2',3'-dihidroxi-4'-metoxiacetofenona (**XXVIII**) como sintón aromático de partida, que tras 4 etapas de reacción se transformó en el bromo derivado **XXIX**, que se condensa con β-ciclocitral (**XXX**) para generar el dieno **XXXII**, tras 5 etapas de reacción. La ciclación de Heck de este último produce una mezcla irresoluble de isómeros insaturados de 4a-metil tetrahidrofluoreno **XXXIII**, que tienen que ser hidrogenados selectivamente con el catalizador de Wilkinson para obtener el intermedio adecuado **XXXIV**, lo que hace la estrategia algo más complicada (esquema 4).

53. Planas, L.; Mogi, M.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Node, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2896-2898.

Esquema 4:

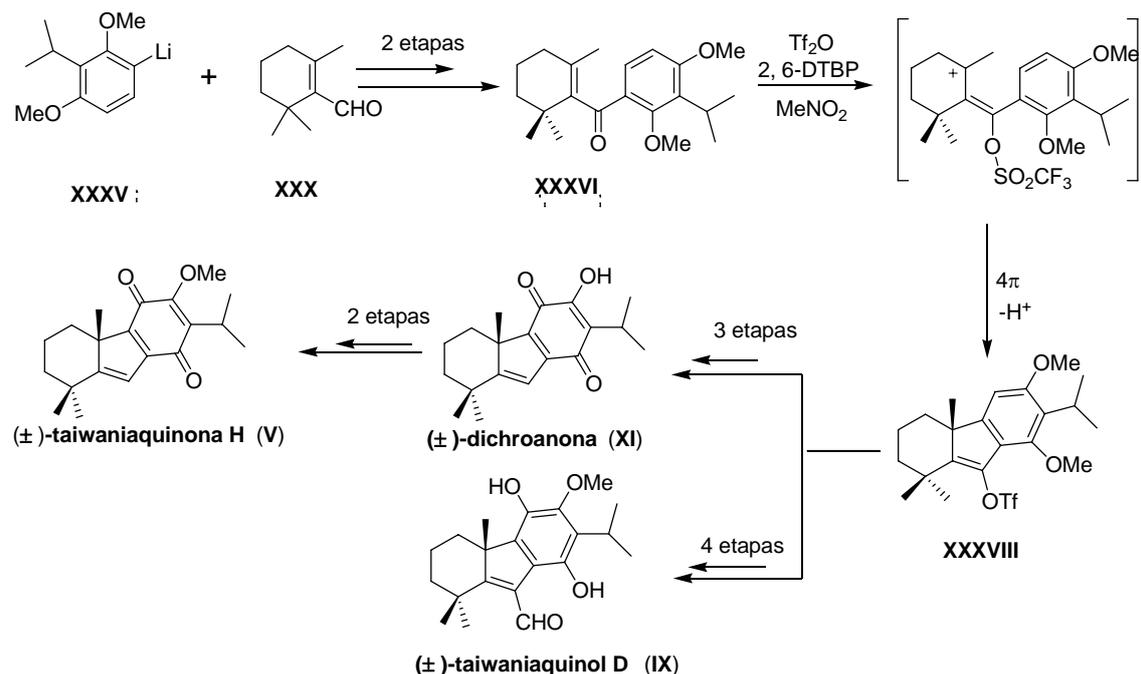


(a) *n*-BuLi, THF, -78 → 0°C, 96%; (b) Pd(OAc)₂, dppp, K₂CO₃, DMF, 100°C, 92%; (c) RhCl(PPh₃)₃, H₂, benceno, 92%; (d) BCl₃, MeOCHCl₂, CH₂Cl₂, 0°C, 80%.

1.2 ESTRATEGIA BASADA EN LA CICLACIÓN DE NAZAROV.

En 2006, Trauner et al.⁵⁴, después de un amplio estudio de las condiciones de ciclación de la enona XXXVI hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno de los taiwaniaquinoides, han descrito un interesante síntesis convergente hacia esta familia de diterpenos utilizando la reacción de ciclación de Nazarov en presencia de triflato de trimetilsililo en nitrometano. El paso clave implica la formación de un carbocatión, que dirige la ciclación para la formación del anillo B de ciclopentano de XXXVIII, que es un intermedio clave para sintetizar los taiwaniaquinoides objetivo (esquema 5).

54. Liang, G.; Xu, Y.; Seiple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 11022-11023

Esquema 5:

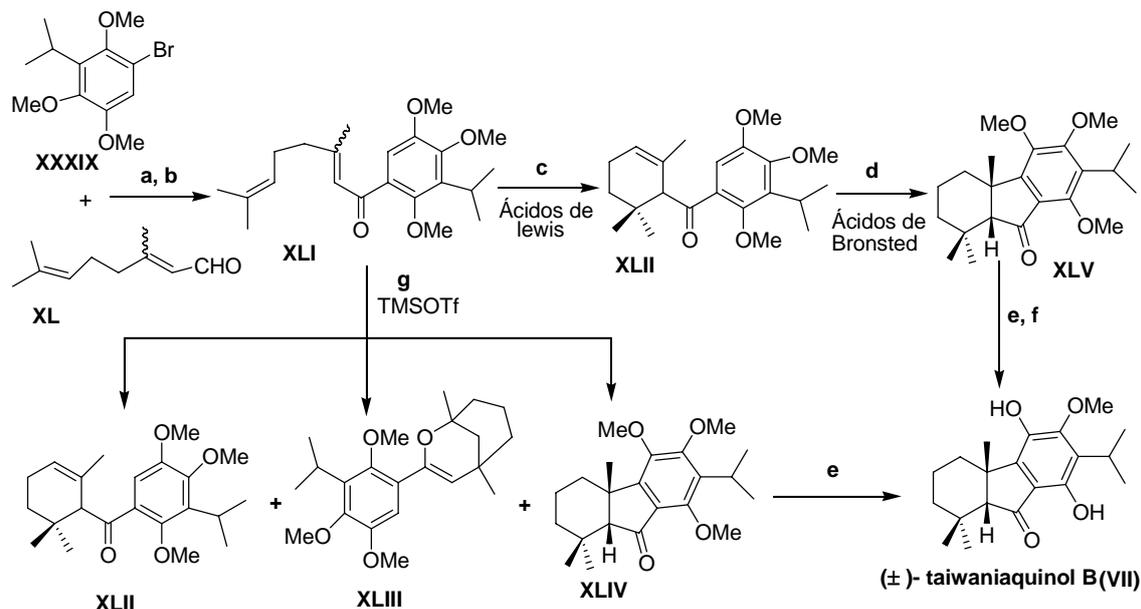
Los inconvenientes principales de esta síntesis son las enérgicas condiciones que implican la utilización del anhídrido triflico y la limitación de sustratos que pueden utilizarse en la ciclación de Nazarov.

1.3 ESTRATEGIA BASADA EN CICLACIONES CATIONICAS PROMOVIDAS POR ÁCIDO.

En 2008, Chiu et *al.*⁵⁵, propusieron una síntesis total de (±)-taiwaniaquinol B (VII) a partir de la dienona monocíclica XLI, basada en una ciclación catiónica promovida por ácidos. Sin embargo, en el primer ensayo, el tratamiento de XLI con ácidos de Lewis promueve una isomerización de las olefinas que tras la ciclación, condujo únicamente a la formación del anillo A, en lugar del sistema tricíclico ABC de los taiwaniaquinoides. El posterior tratamiento del derivado bicíclico XLII resultante con ácidos de Brønsted proporcionó el esqueleto de hidrofluorenona del taiwaniaquinoides objetivo. El tratamiento de la dienona XLI con TMSOTf en nitrometano a 100°C condujo a una mezcla de productos, entre los que se encontraban el enol éter XLIII, la cetona XLII y el compuesto esperado XLIV, con un 11% de rendimiento. Este último se transformó en (±)-taiwaniaquinol B (VII) (esquema 6).

55. Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron letters* 2008, 49, 1741-1744.

Esquema 6:



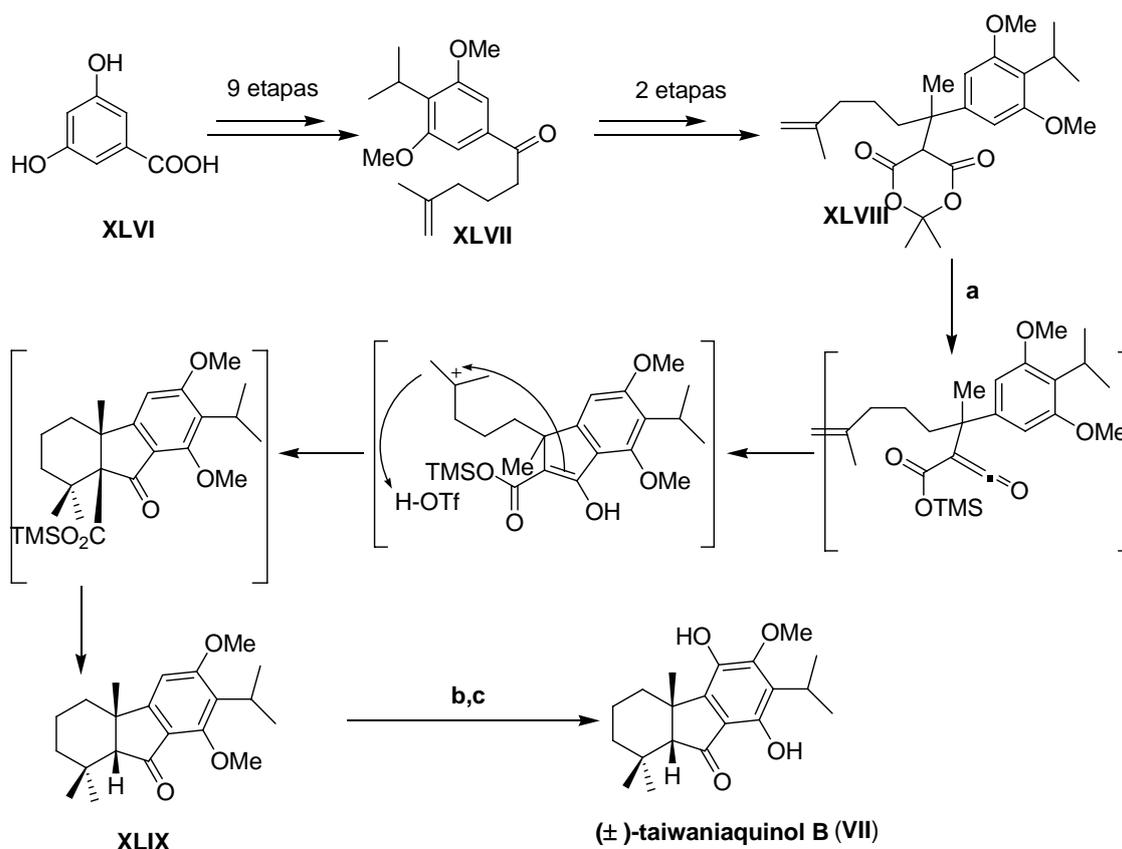
(a) $n\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C \rightarrow T.amb., 1 h, 86%; (b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , reflujo, 10 h, 78%; (c) SnCl_4 , CH_3NO_2 , T.amb., 1 h, 89%; (d) TfOH , CH_3NO_2 , 100°C , 1 h, 71%; (e) BCl_3 , 1 M, CH_2Cl_2 , 0°C , 20 min, 98%; (f) (i) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), T.amb., 0.5 h; (ii) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, T.amb., 2 h, 85%; (g) TMSOTf , CH_3NO_2 , 100°C , 1h.

1.4 ESTRATEGIA BASADA EN UN PROCESO DOMINÓ INTRAMOLECULAR DE ACILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS Y α -tert-alkilación de carbonilo.

En 2005, Fillon et al.⁵⁶, desarrollaron la primera síntesis total de (±)-taiwaniaquinol B (VII), mediante un interesante proceso de bis ciclización, basado en una reacción dominó intramolecular acilación- alquilación de Friedel-Crafts. En este proceso se aprovecha la reactividad del ácido Meldrum (XLVIII), que se utiliza como intermedio clave para construir los anillos A y B de los taiwaniquinoides. En este trabajo, el ácido Meldrum (XLVIII) se preparó a partir del ácido 3, 5-hidroxibenzoico (XLVI) en una secuencia sintética de 11 etapas. La síntesis total de (±)-taiwaniaquinol B (VII) comprende 15 etapas, con un bajo rendimiento global (6%) (esquema 7).

56. Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 9,127, 13144-45.

Esquema 7:

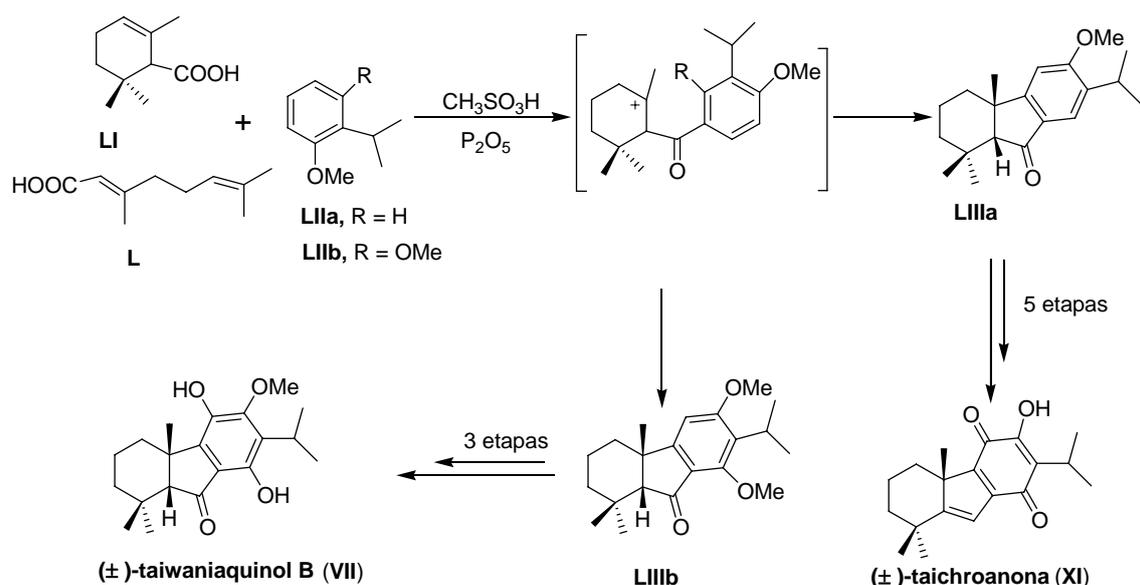


(a) TMSOTf (1.2 equiv), CH_3NO_2 , reflujo, 1 h, 70%; (b) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 90%; (c) (i) CAN, H_2O , CH_3CN , 0 °C, 1h; (ii) H_2 (1 atm), Pd/C, EtOAc, 52% de dos pasos.

1.5 ESTRATEGIA BASADA EN UNA REACCIÓN DOMINÓ ACILACIÓN / ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS.

Recientemente, en 2008, She et al.⁵⁷ han descrito una sencilla síntesis total de (±) taiwaniaquinol B (VII) y (±)-dichroanona (XI), basada en un proceso dominó más eficiente de acilación-alkilación de Friedel-Crafts promovido por ácido metanosulfónico. Ello permite la elaboración del esqueleto tricíclico ABC de taiwaniaquinoides en un solo paso, a partir del ácido geránico (L) o ácido α -ciclogeránico (LI) con un adecuado sinton aromático LIIa-b. Esta estrategia sintética condujo de forma directa a las cetonas tricíclicas LIIIa-b, las más favorables termodinámicamente, con una unión interanular *cis* (esquema 8).

57. Tang, S.; Xu, Y.; He, J.; He, Y.; Zheng, J.; Pan, X.; She, X. *Organic Letters* 2008, 10, 1855-1858.

Esquema 8:

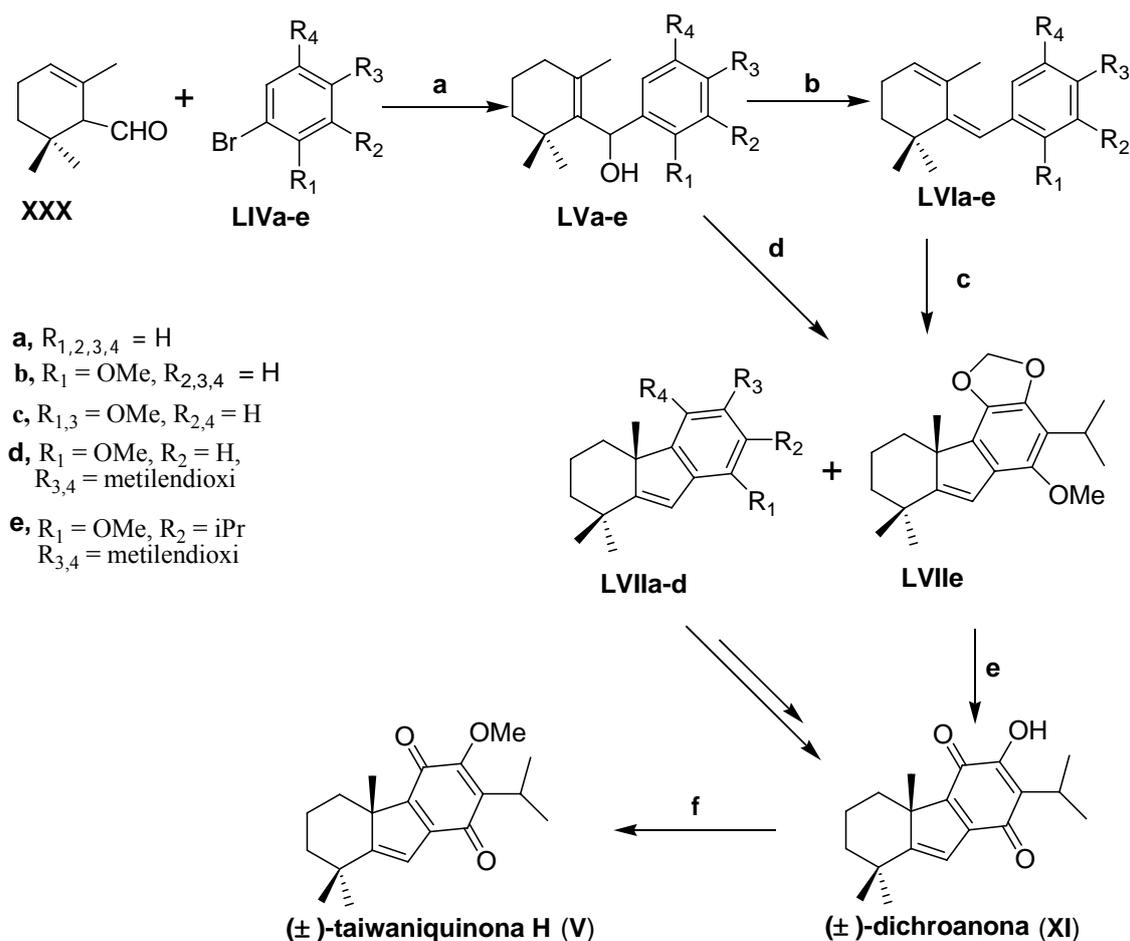
Esta novedosa estrategia presenta algunos inconvenientes, los principales son la baja regioselectividad durante la secuencia de acilación- alquilación, con ciertos sintones aromáticos, además de los moderados rendimientos, que no superan el 70% en los mejores casos.

1.6 ESTRATEGIA DE ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS.

Muy recientemente, nuestro grupo⁵⁸ ha desarrollado una eficiente ruta sintética hacia taiwaquinoides basada en una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular del dieno bicyclico **LVIa-e**, fácilmente preparado a partir de β -ciclocitral (**XXX**) y el adecuado sintón aromático. Utilizando esta nueva metodología se han sintetizado (±)-dichroanona (**XI**), en tres etapas, con un rendimiento global del 77%, y (±)-taiwaniaquinona H (**V**), en cuatro etapas, en un rendimiento global del 70% (esquema 9).

58. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3384-3388.

Esquema 9:

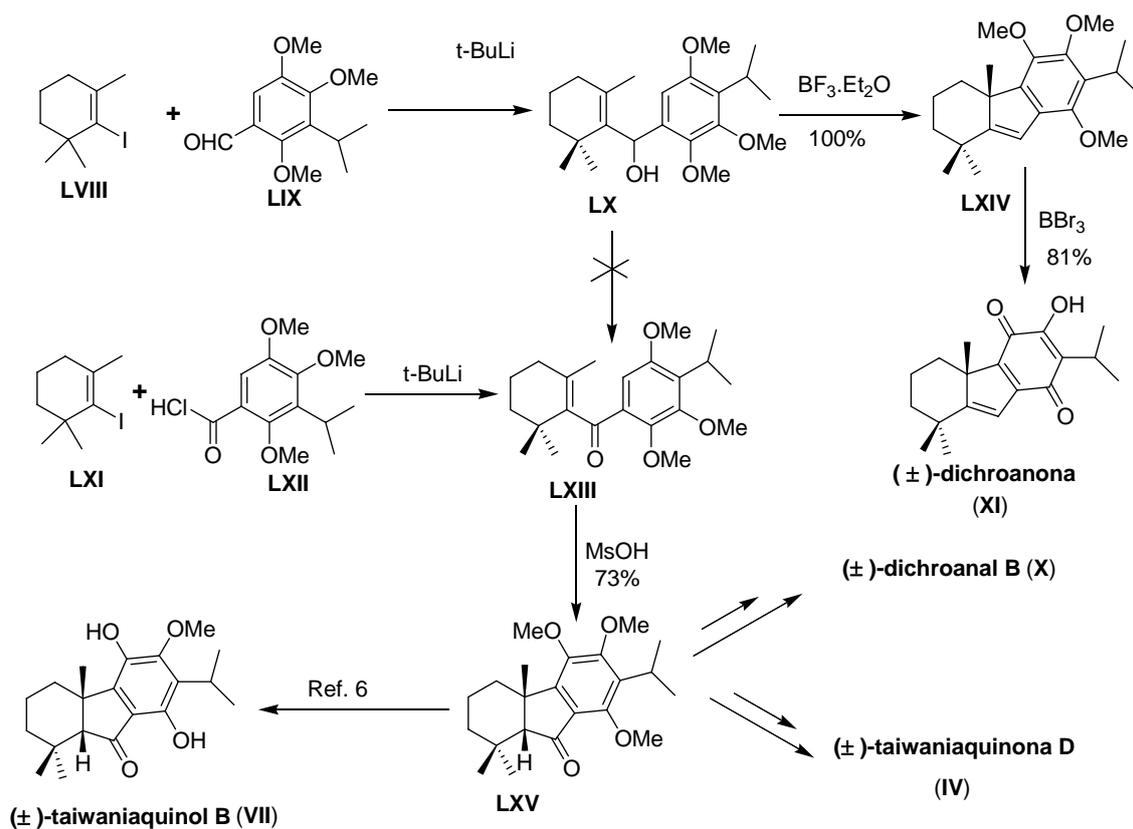


(a) $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15-30 min; (b) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.amb.}$, 1-2 h; (c) Amberlita A-15, CH_2Cl_2 , T.amb., 20-75 min; (d) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min; T.amb., 2 h; (e) DDQ, TsOH, dioxano, reflujo, 1 h 20 min, 84%; (f) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetona, T.amb., 2 h, 90%.

En febrero de 2009, Majetich et al.⁵⁹ utilizaron algunas de las estrategias anteriormente descritas para llevar a cabo la síntesis de (±)-dichroanona (XI), (±)-dichroanal B (X), (±)-taiwaniquinol B (VII), y (±)-taiwaniquinona D (IV). El resumen de este trabajo se recoge en el esquema 10.

59. Majetich, G.; Shimkus, J.M. *Tetrahedron Letters* 2009, 50, 3311-3313.

Esquema10:

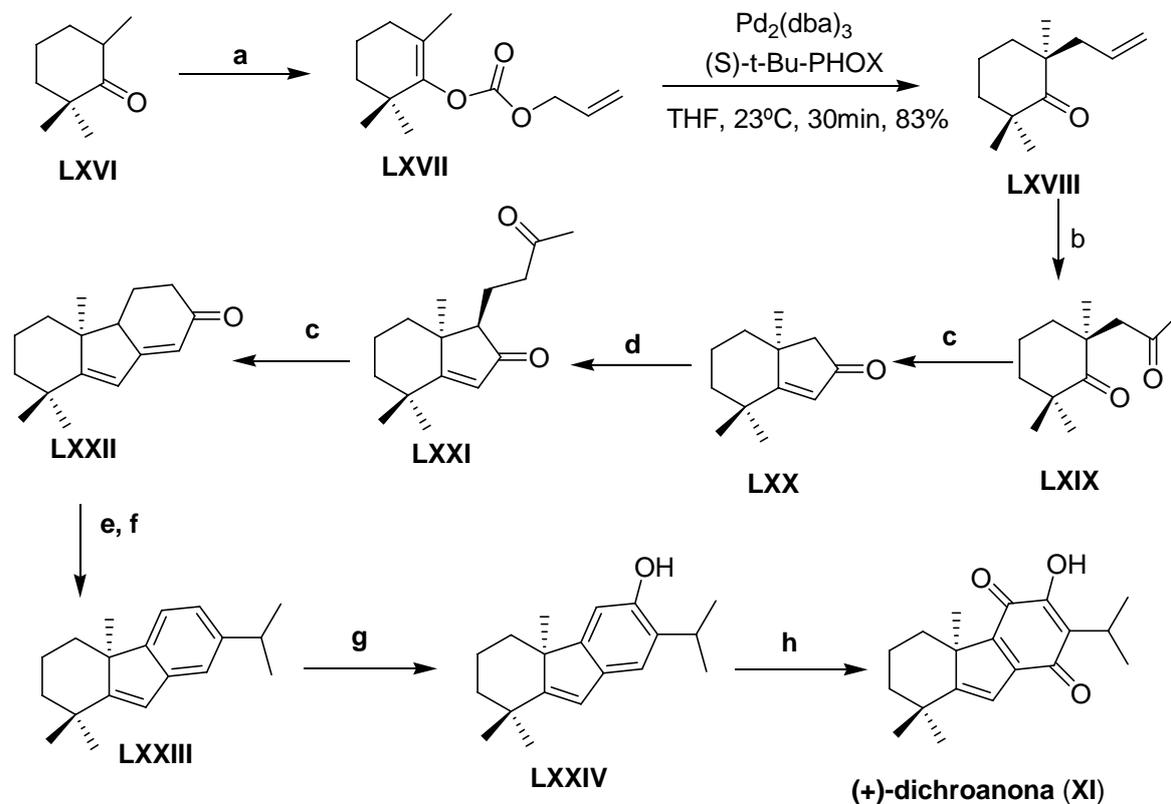


1.7 ESTRATEGIA ENANTIOSELECTIVA PARA LA SÍNTESIS DE (+)-DICHROANONA

La primera aproximación enantioselectiva hacia este tipo de compuestos fue descrita en 2006 por Stoltz et al.⁶⁰. Estos autores lograron sintetizar (+)-dichroanona (el enantiómero puro del producto natural) a partir de 2,2,6-trimetilciclohexanona comercial (LXVI), utilizando un reordenamiento de Claisen y una condensación aldólica intramolecular, para formar los anillos B y C del esqueleto de este compuesto, tal y como se recoge en el esquema 11.

60. McFadden, R. M; Stoltz, B.M. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7738-7739.

Esquema 11:

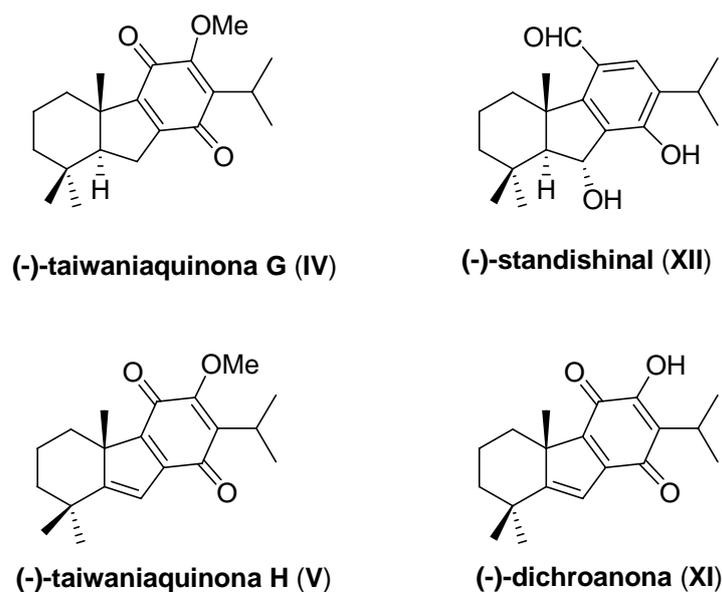


(a) LiHMDS (1.2 equiv.), THF, alil cloroformiato (1.3 equiv.), -78°C , 86%; (b) PdCl_2 (5% mol), Cu (OAc) $_2$, H_2O , O_2 (1atm), DMA/ H_2O (7:1), 23°C , 24h, 77%; (c) KOH, xileno, 110°C , Dean-Stark, 11h, 96%; (d) (i) LiHMDS, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 23^\circ\text{C}$, (ii) metil vinil cetona, -78°C ; (iii) NH_4Cl , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 72%; (e) (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CMgBr}$ (2 equiv.), Pd (PPh_3) $_4$ (5% mol), THF, 23°C , 1h; (ii) HCl (6M), 23°C , 65% en dos etapas; (f) Cl_2COCH_3 , TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 2h, 79%; (g) H_2O_2 aq., H_2SO_4 aq., THF/MeOH/ H_2O (2:5:1), 23°C , 1h, 74%; (h) (i) IBX (1.2equiv.), CHCl_3 , 23°C , 19-43h, $\text{C}_6\text{F}_5\text{SH}$ (4 equiv.), 23°C , 2h, O_2 (1 atm), NaOH (10 equiv.), MeOH, $23^\circ\text{C} \rightarrow 75^\circ\text{C}$, HCl (6M), 23°C , 30min, 35%.

2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

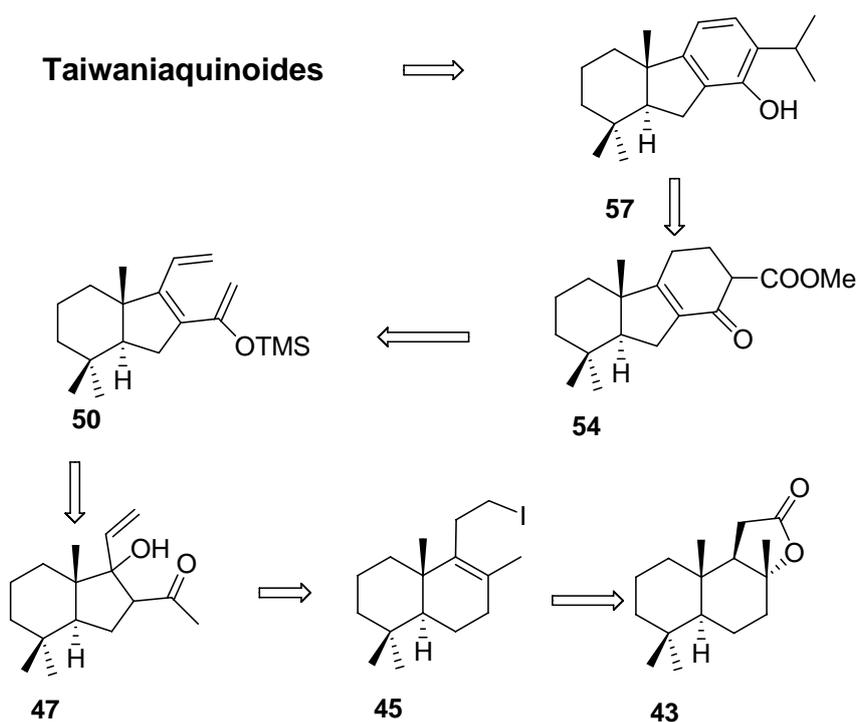
Entre los diferentes tipos de taiwaniaquinoides descritos anteriormente, se ha seleccionado como objetivo sintético (-)-taiwaniaquinona G (IV), (-)-standishinal (XII), (-)-taiwaniaquinona H (V) y (-)-dichronona (XI) (Figura 1).

Figura 1:



La estrategia sintética planteada a partir de (+)-esclareolida (43) se basa en la preparación del fenol tricíclico 57, postulado como un adecuado precursor para este tipo de compuestos. El grupo isopropílico se puede introducir fácilmente a partir del grupo éster del metil salicilato derivado del β -cetoéster 54. Este se prepararía a partir de la cetona resultante de la reacción electrocíclica del sililenoletor 50, que a su vez, debe ser fácilmente sintetizado a partir de la cetona conjugada obtenida después de la deshidratación del cetoalcohol 47. Este cetoalcohol se obtendría mediante condensación aldólica intramolecular de la dicetona obtenida mediante la ruptura oxidativa del yoduro homoalílico 45, que se sintetizará adecuadamente a partir de (+)-esclareolida (43) (esquema 1).

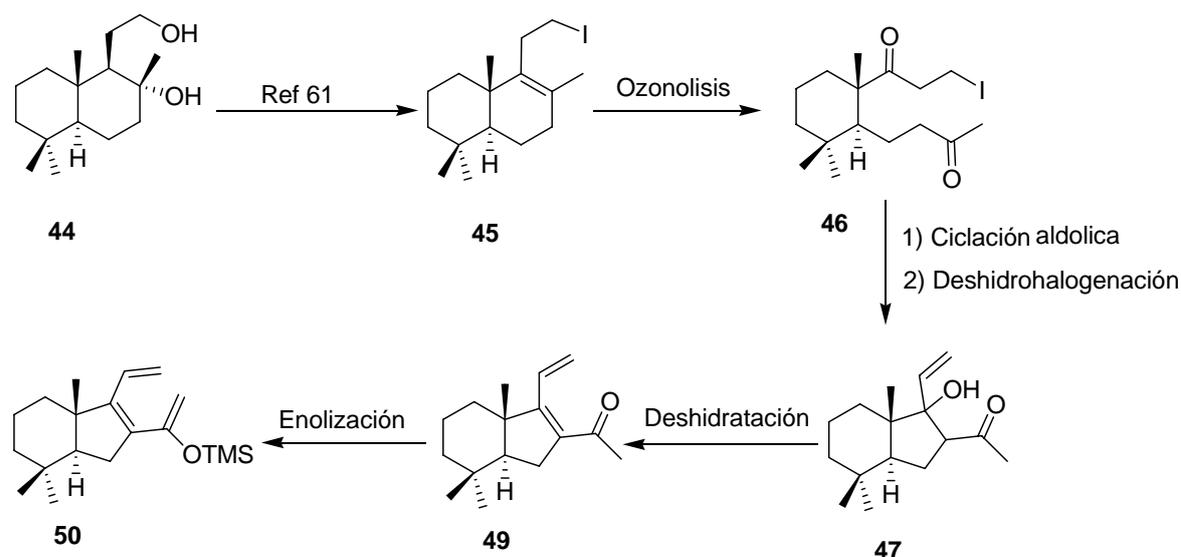
Esquema 1:



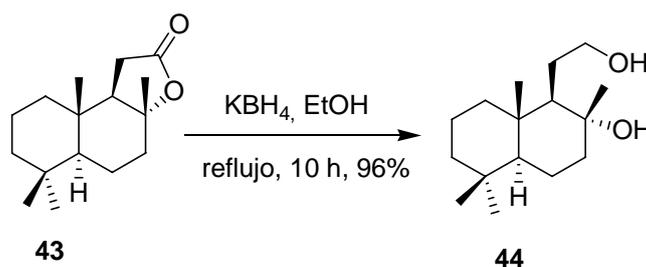
A. PREPARACIÓN DEL SILIL ENOL ÉTER 50.

El esquema 2 recoge el planteamiento sintético para la preparación del sililenol éter **50** a partir del diol **44**, derivado de (+)-esclareolida (**43**). El proceso sintético implica la transformación del diol **44** en el yoduro homoalílico **45**, que mediante una ruptura oxidativa del doble enlace conducirá a la dicetona **46**, que se transformará en el derivado objetivo **50**, mediante una condensación aldólica intramolecular y deshidrohalogenación, seguida de la deshidratación de la hidroxicetona **47** resultante, y una posterior enolización de la dienona **49**.

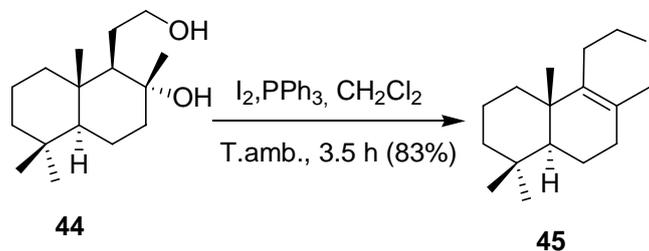
Esquema 2:



El diol **44** se obtuvo mediante tratamiento de (+)-esclareolida (**43**) comercial con borohidruro potásico en etanol a reflujo durante 10 horas.



Este diol ha sido transformado en el yoduro homoalílico **45**, utilizando una metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación,⁶¹ que implica una simultánea deshidratación y yodación mediante tratamiento con yodo y trifenilfosfina en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, y tiene lugar con un elevado rendimiento (83%).



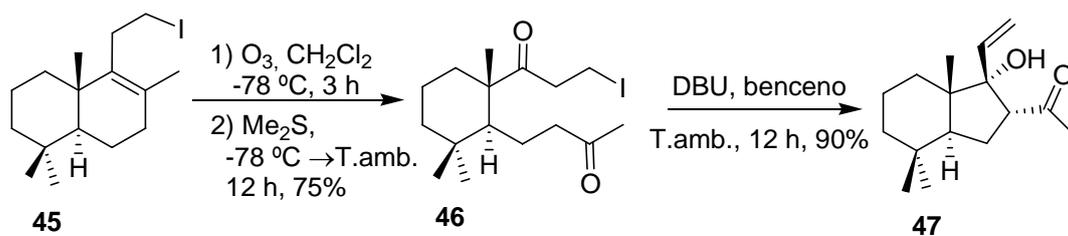
La estructura de **45** ha sido confirmada mediante los datos espectroscópicos, tanto de RMN- ^1H como de RMN- ^{13}C , que coinciden con los descritos en la literatura.⁶²

61. Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1075-1077.

62. Hagiwara, H.; Takeuchi, F.; Hoshi, T.; Suzukib, T.; Andob, M. *Tetrahedron Letters* 2001, *42*, 7629-7631.

Obtención de la hidroxicetona 47.

La ozonólisis oxidativa de **45** rinde un 75 % de dicetona **46**⁶², que mediante tratamiento con DBU en benceno a temperatura ambiente durante 12 horas proporcionó la hidroxicetona **47**, con un 90% de rendimiento (esquema 3).

Esquema 3:

Los compuestos **46** y **47** se identificaron en base a sus datos espectroscópicos. La estructura de **46** ha sido confirmada mediante el análisis de sus espectros tanto de RMN-¹H y de RMN-¹³C, que coinciden con los descritos en en la literatura.⁶² En el espectro de IR de **47** se observa la banda característica del hidroxilo a 3472 cm⁻¹, mientras en el espectro de RMN-¹H destaca una señal doble doblete a 3.12 ppm, atribuida al protón del metino en posición α del grupo carbonilo, y las señales del grupo vinilo que aparecen a 5.13, 5.19 y 5.95 ppm.

Estudio de la deshidratación de 47.

Aunque la deshidratación de la β-hidroxicetona **47** parece sencilla, ha presentado ciertas dificultades, debido probablemente a la presencia del enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y carbonílico. Por ello, se han llevado a cabo distintos ensayos, empleando diferentes agentes deshidratantes, de los cuales se destacan los mostrados en la tabla siguiente:

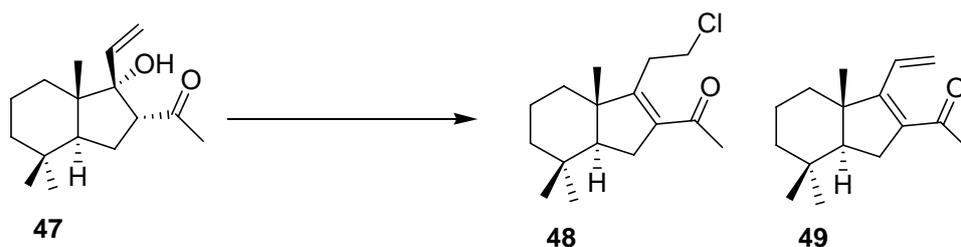


Tabla 1: Ensayos de deshidratación de la β -hidroxicetona **47** bajo diferentes condiciones.

Ensayos	Condiciones de reacción	Productos (%)
1	TsOH, benceno, 85°C, 10 min	Mezcla compleja
2	SOCl ₂ , piridina, CH ₂ Cl ₂ , -58°C, 10 min	48 (60%)
3	POCl ₃ , piridina, CH ₂ Cl ₂ , -36°C --> reflujo, 10 min	49 (20%), 48 (35%)
4	H ₂ SO ₄ conc., dioxano, T. ambiente, 4h	49 (73%)
5	BF ₃ .Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , T. ambiente, 24h	47
6	HCl conc., CH ₂ Cl ₂ , T. ambiente, 1h	48 (97%)

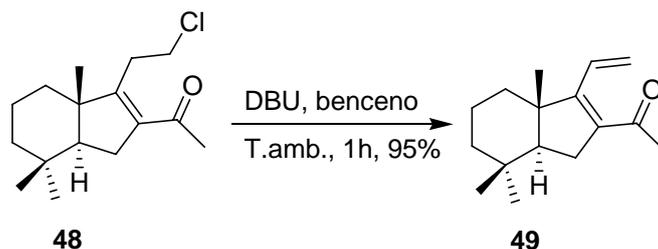
Como se puede observar, el uso de ácidos como TsOH y BF₃-Et₂O, proporcionó una mezcla compleja y la recuperación del material de partida inalterado, respectivamente.

Cuando se utiliza los derivados clorados como agentes deshidratantes se obtiene en mayor o menor proporción el cloroderivado **48** (ensayos 2, 3 y 6). Cuando se emplea SOCl₂ en piridina- CH₂Cl₂ a -58°C y HCl conc. en CH₂Cl₂ se obtiene este compuesto con un buen rendimiento.

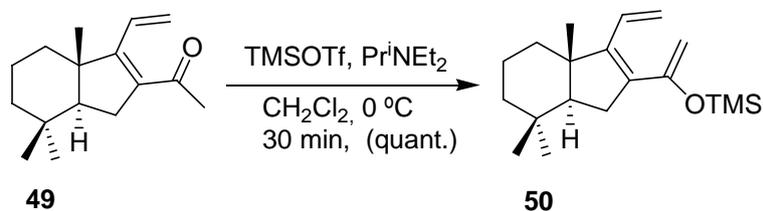
El uso de H₂SO₄ conc. en dioxano proporcionó los mejores resultados, proporcionando **49** como único producto con un 73% de rendimiento

La identificación de los compuesto **48** y **49** se realizó mediante el análisis de sus propiedades espectroscópicas. En cuanto al compuesto **49**, destaca la desaparición en el espectro de RMN-¹³C de la señal característica del grupo metino en α del carbonilo y la aparición de dos nuevas señales a 137.7 y 159.9 ppm, atribuibles al doble enlace tetrasustituido. En el espectro de IR del compuesto **48** destaca la desaparición de la banda característica del grupo hidroxilo y la aparición en el espectro de RMN-¹H de dos señales doble doble doblete a 3.52 ppm ($J = 10.1, 10.1, 6.0$ Hz) y a 3.67 ppm ($J = 10.1, 10.1, 5.6$ Hz), correspondientes a los protones en α del grupo cloro. En el espectro RMN-¹³C se observa la presencia de dos nuevos metilenos, a 30.8 y 42.4 ppm.

Dicho cloroderivado **48** se transformó de forma cuantitativa en la dienona **49** deseada, mediante tratamiento con DBU en benceno.



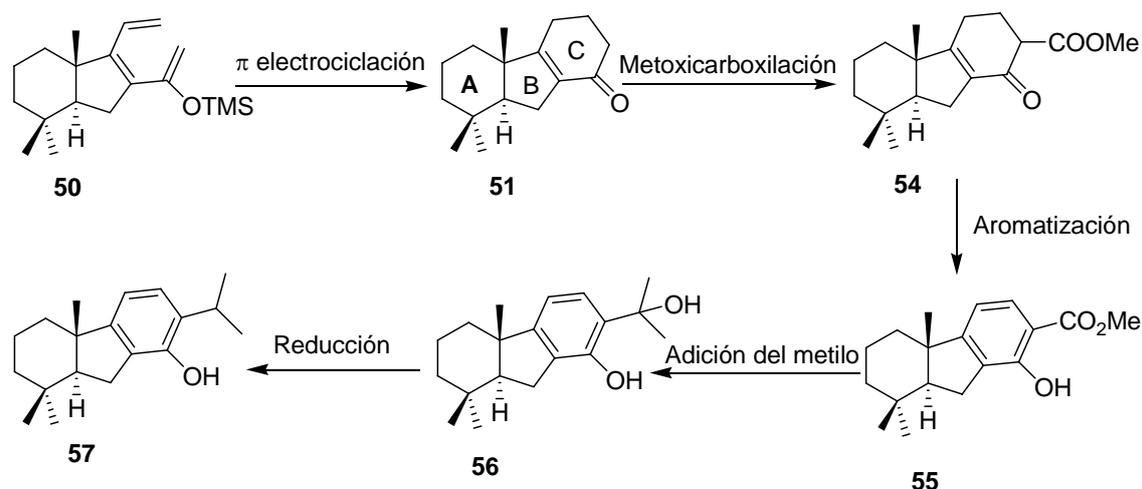
El trieno **50** se obtuvo, de forma sencilla y con un rendimiento cuantitativo, mediante tratamiento de la dienona **49** con TMSOTf y Pr^iNEt_2 en diclorometano a 0°C durante 30 minutos.



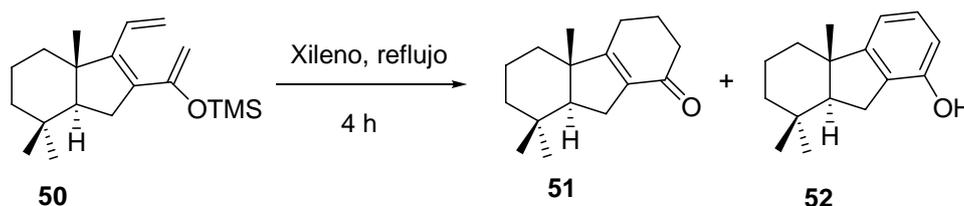
B. SÍNTESIS DEL FENOL **57**.

Una vez obtenido el silil enol éter **50**, se planteó como primer objetivo la síntesis del fenol **57**, precursor de los taiwaniaquinoides propuestos en esta memoria. Esta propuesta sintética implica en primer lugar una reacción electrocíclica que conducirá a la cetona conjugada **51**. La introducción del grupo carboxilato de metilo en α del carbonilo, seguida de una reacción de aromatización, proporcionará el derivado salicilato de metilo, que llevará al fenol deseado mediante conversión del grupo éster en grupo isopropílico, según el esquema sintético mostrado a continuación (esquema 4).

Esquema 4:



La reacción electrocíclica del trieno **50** en xileno a reflujo durante 4 horas condujo directamente a la cetona **51** con un 92% de rendimiento, junto a una pequeña cantidad del fenol **52** (<5%).

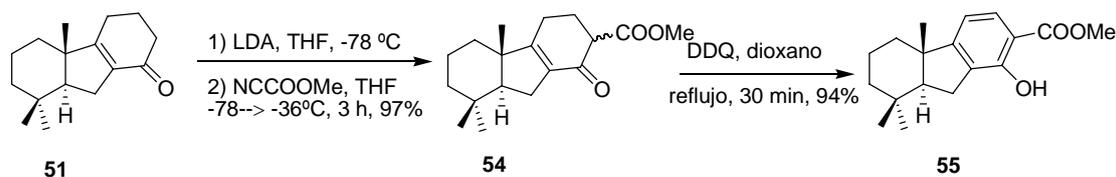


La estructura de **51** fue corroborada mediante sus datos espectroscópicos, tanto de IR como RMN de ^1H y de ^{13}C . En el espectro de IR se observa la banda a 1665 cm^{-1} , característica del grupo carbonílico conjugado, mientras en el espectro de RMN- ^{13}C además de la aparición de tres nuevas señales atribuidas a los nuevos metilenos, destaca la señal a 198.3 ppm , típica del grupo carbonilo α,β -insaturado. La estructura del fenol **52** fue fácilmente establecida mediante su espectro de RMN- ^1H , donde se observa las señales de los protones aromáticos que resuenan a 6.52 ppm (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.59 ppm (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), y 6.94 ppm (dd, $J = 8.0, 7.3 \text{ Hz}$), típicos del anillo aromático 1,2,3-trisustituido, junto a la señal singlete ancho a 5.12 ppm , asignable al grupo OH fenólico.

El β -cetoester **54** se obtuvo como una mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros⁶³ a partir de la enona **51**, mediante tratamiento con LDA y cianoformiato de metilo en THF anhidro a -78°C . Este compuesto se transformó fácilmente en el salicilato de metilo **55**, en presencia de DDQ en dioxano a reflujo (esquema 5).

63. Porcentaje de la mezcla de diastereoisómeros fue identificado mediante espectro RMN ^1H .

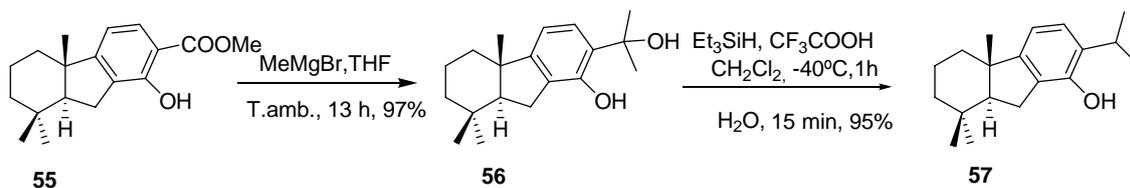
Esquema 5:



La determinación de la estructura de **55** se realizó mediante las técnicas espectroscópicas usuales. En el espectro de RMN-¹H destaca la señal a 10.82 ppm, correspondiente al protón del grupo OH fenólico, despantallado a causa del puente de hidrógeno con el grupo carboxilato de metilo, además de las señales dobletes a 7.70 ppm ($J = 7.8$ Hz) y a 6.62 ppm ($J = 7.8$ Hz), asignables a los protones aromáticos 3 y 4 respectivamente. El espectro RMN-¹³C, en que se observa las señales de metino a 111.8 y 129.2 ppm, y los carbonos cuaternarios a 110.3, 131.3, 158.0 y 164.6 ppm, corroboran la estructura propuesta.

El tratamiento de **55** con MeMgBr en THF a temperatura ambiente durante 13 horas, proporcionó el compuesto **56** con elevado rendimiento. De modo similar al comentado en el apartado anterior, utilizado para la síntesis de **17**, se convirtió el hidroxifenol **56** en el fenol **57**, mediante reducción catiónica (Esquema 6).

Esquema 6:



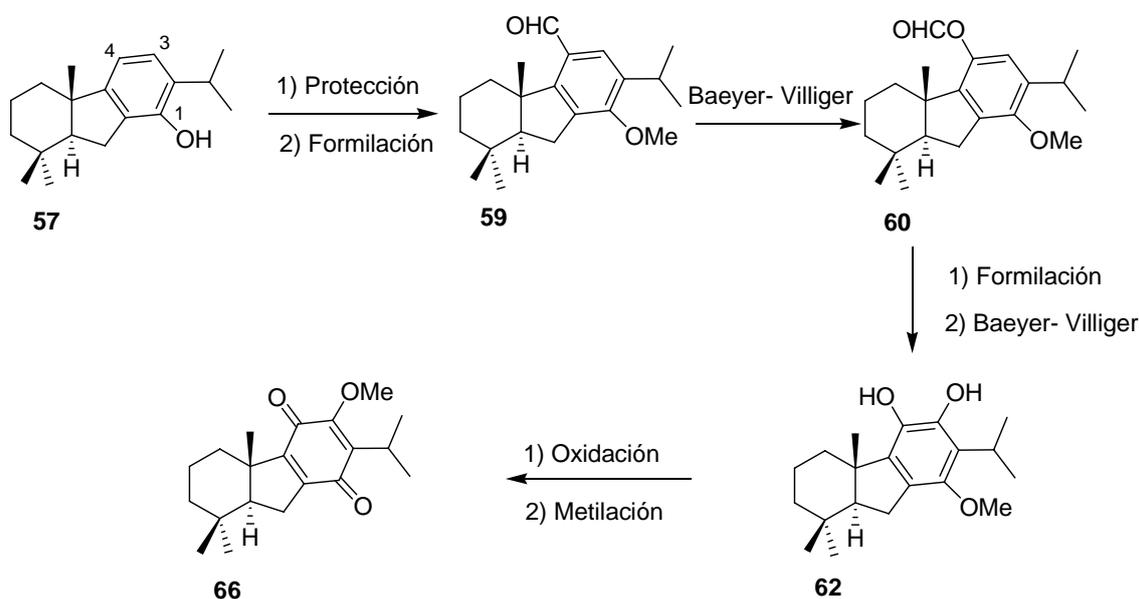
Las estructuras de los compuestos **56** y **57** fueron determinadas mediante los datos de RMN-¹H. El espectro RMN-¹H de **56** revela dos señales singletes a 1.59 y 1.62 ppm, característicos de los metilos oxigenados, mientras que en el espectro RMN-¹H de **57**, se observa la señal septuplete a 3.20 ppm ($J = 6.9$ Hz) y dos señales doblete a 1.26 ppm ($J = 6.9$ Hz) y a 1.27 ppm ($J = 6.9$ Hz), características del grupo isopropilo.

C. APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA G (66), (-)-STANDISHINAL (88), (-)-TAIWANIAQUINONA H (92) Y (-)-DICHROANONA (93).

I. Síntesis de (-)- taiwaniaquinona G (66).

Una vez preparado el fenol **57**, se ha planteado en la primera parte de este trabajo la síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**66**), que parece ser un objetivo inmediato a partir de este precursor. La secuencia propuesta implicaría la introducción de las adecuadas funciones oxigenadas en el anillo C, utilizando sucesivas formilaciones y oxidaciones de Baeyer-Villiger hasta la obtención del catecol **62**. La posterior oxidación y metilación de este catecol conduciría a taiwaniaquinona G (**66**), como se muestra en el siguiente esquema sintético 7.

Esquema 7:

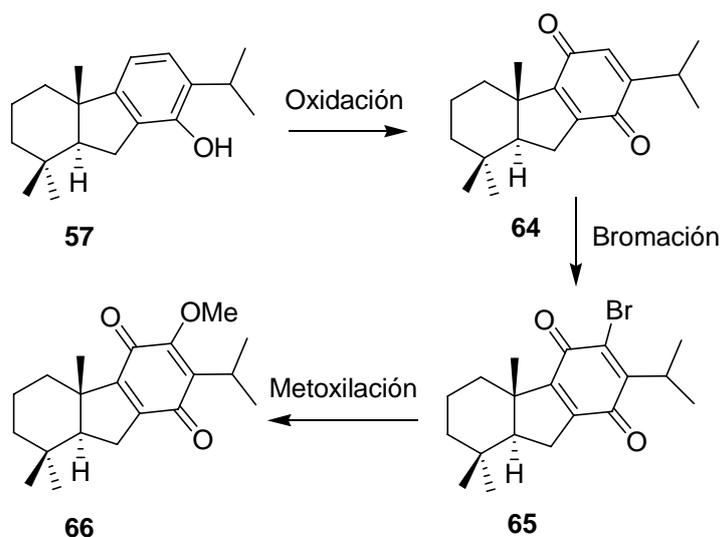


El fenol **57** se protegió en forma de metiléter **58**, mediante tratamiento a reflujo con yoduro de metilo en presencia de carbonato potásico en acetona. La introducción del grupo formilo en el anillo aromático de **58**, se llevo a cabo utilizando el diclorometilmetiléter y TiCl_4 en CH_2Cl_2 a -20°C durante 12 horas, proporcionando **59** con un 84% de rendimiento (esquema 8).

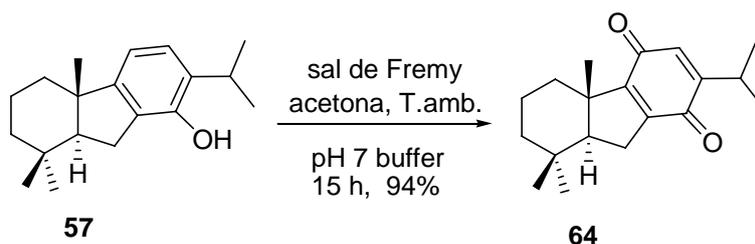
La estructura de **61**, fue corroborada mediante sus datos espectroscópicos, tanto de IR como RMN ^1H y de ^{13}C . En el espectro de IR se observa la banda a 1685 cm^{-1} característica del grupo carbonílico conjugado. Las señales a 10.30 ppm y 189.0 ppm en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C respectivamente corrobora la presencia del aldehído aromático en la molécula. Además, destaca en el espectro de RMN- ^1H dos señales singletes a 7.05 ppm , atribuidas al protón oxigenado en α de los dos cloros y el otro el del C-2.

Alternativamente, se planteó una ruta más directa hacia (-)-taiwaniaquinona G (**66**), que se basa en la oxidación del fenol **57** hasta la quinona **64**, la posterior bromación de ésta que debe conducir a la bromoquinona **65**, que mediante una reacción de adición de MeONa- eliminación de HBr, proporcionaría la molécula objetivo, tal como se recoge en el esquema sintético.

Esquema 9:



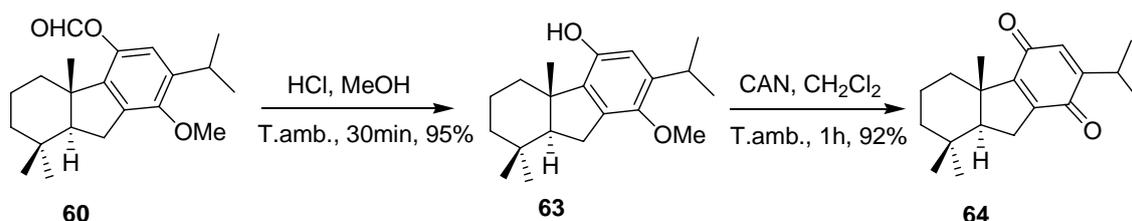
La oxidación del fenol **57**, empleando la sal de Fremy en acetona a temperatura ambiente durante 15 horas, proporcionó la quinona **64** con un rendimiento del 94%.



La quinona **64** se identificó mediante sus datos espectroscópicos. En el espectro de IR se observa la banda a 1650 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo, mientras que en el espectro de RMN- ^1H destaca un singlete a 6.25 ppm, típico del protón de la quinona. El espectro de RMN- ^{13}C muestra sendas señales de los carbonilos a 186.7 y 186.6 ppm.

Alternativamente, La quinona **64** se preparó a partir del formiato **60**, vía el fenol **63**. La reacción de hidrólisis del formiato **60** se llevó a cabo mediante HCl en 1,4-dioxano a temperatura ambiente, dando lugar al fenol **63** con un 95% de rendimiento. La posterior oxidación de este fenol, mediante tratamiento con nitrato de cerio y amonio (CAN) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante una hora, condujo a la quinona objetivo, con un 92% de rendimiento (esquema 10).

Esquema 10:



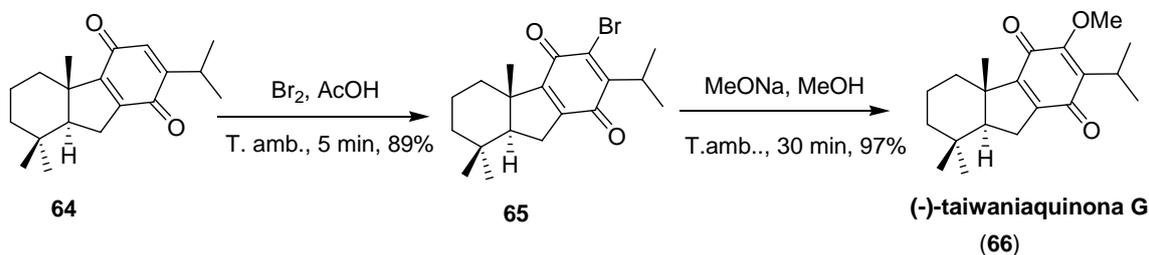
La estructura del fenol **63** se confirmó mediante los datos espectroscópicos, tanto de RMN- ^1H como de IR. En el espectro de RMN- ^1H se observa la desaparición de la señal característica del grupo formiato, y la presencia de una señal ancha a 4.70 ppm, típica del grupo hidroxilo fenólico, mientras que el espectro de IR muestra una banda a 3383 cm^{-1} , característica del grupo OH fenólico.

Una vez preparada la quinona **64**, se intentó la introducción directa del grupo OMe, utilizando $\text{HgCl}_2\text{-I}_2$ en MeOH ó $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ en MeOH, de acuerdo con lo descrito por Kraus et al.^{64, 65}. Los correspondientes ensayos bajo estas mismas condiciones fueron infructuosos, recuperando en cada caso el material de partida inalterado.

A la vista de estos resultados, se abordó la síntesis vía la bromoquinona **65**, que se preparó mediante tratamiento de la quinona **64** con una solución de bromo en ácido acético a temperatura ambiente durante 5 minutos. Esta última se transformó en

taiwaniaquinona G (**66**) con elevado rendimiento, utilizando NaOMe en MeOH a temperatura ambiente durante 30 minutos (esquema 11).

Esquema 11:



La identificación del compuesto **65** se confirmó mediante el análisis de sus propiedades espectroscópicas. En el espectro RMN- ^1H destaca la desaparición de la señal característica del protón de la quinona, que se confirma mediante los datos de RMN- ^{13}C donde se observa la desaparición del metino olefínico, y la aparición de un carbono cuaternario a 135.9 ppm. Los datos espectroscópicos de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de **66** coinciden con los descritos en la literatura.⁴⁶ El valor de la rotación óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.4$ (c 0.7, CHCl_3), que se aproxima al valor descrito, confirma la estereoquímica absoluta de taiwaniaquinona G (**66**).

La síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**66**) descrito aquí constituye el primer ejemplo de síntesis enantioespecífica de un taiwaniaquinonoide natural.

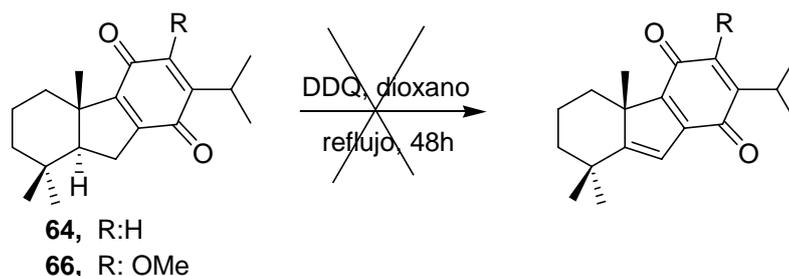
64. Kraus, G. A.; Kim, I. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4517–4518.

65. Kraus, G. A.; Zhang, N. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 9597–9599.

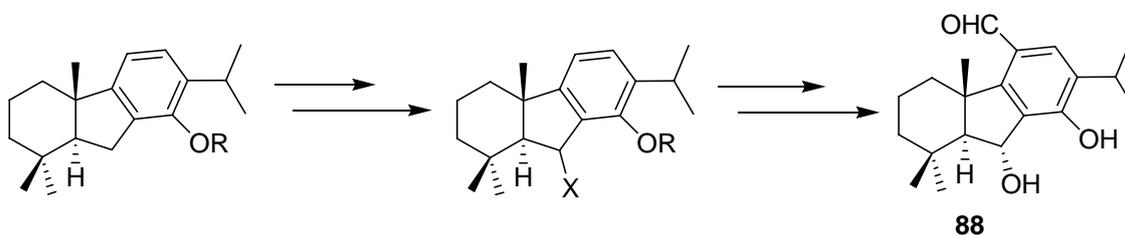
II. Aproximación a la síntesis de (-)- standishinal (**88**).

Los resultados anteriores nos animaron a investigar la utilización de esta nueva estrategia en el desarrollo de síntesis enantioespecífica de un rango más amplio de taiwaniaquinoides, incluyendo 4a-metilhexahidrofluorenos, con unión interanular *trans* o *cis*, y 4a-metiltetrahidrofluorenos.

En primer lugar se investigó la oxidación directa de derivados de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular *trans*, tales como las quinonas **64** o **66**, hasta los correspondientes derivados de 4a-metiltetrahidrofluoreno. Se realizaron distintos ensayos de oxidación con DDQ, que resultaron infructuosos. Así, los compuestos **64** y **66** permanecieron inalterados, tras tratarlos con DDQ en dioxano a reflujo durante 48 horas.

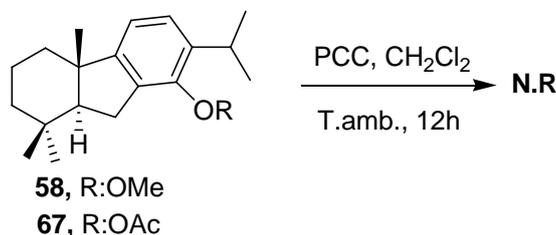


A continuación se investigó la introducción de un grupo funcional en el anillo B de ciclopentano de derivados A/B *trans*-fusionados. Ello permitiría acceder a compuestos como taiwaniaquinona A (**I**), taiwaniaquinol C (**VIII**) o standishinal (**88**).

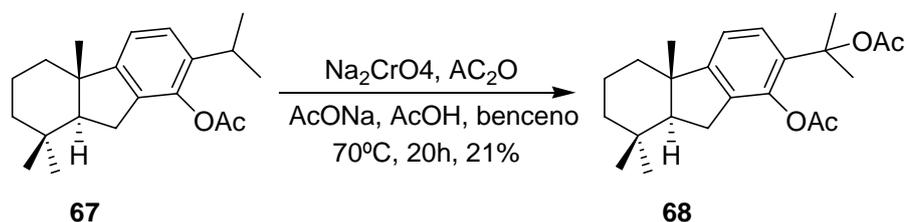


Con este propósito se intentó la preparación de los compuestos oxociclopentano derivados. En primer lugar, se investigó la oxidación de distintos derivados fenólicos protegidos, como los compuestos **58** y **67**, empleando las mismas condiciones utilizadas

por Banerjee⁵⁰ en la síntesis de Dichronal B (**X**) y Dichroanona (**XI**). El tratamiento de estos derivados con PCC en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente permitió recuperar los productos de partida inalterados. Cuando se aumenta la temperatura de reacción comienza a observarse degradación.



También se ensayaron otros métodos que habían dado éxito en la oxidación bencílica de esqueletos similares, como los derivados de abietano abordados en la primera parte de esta memoria. En todos los casos también se recuperó inalterado el producto de partida, apreciándose la formación de productos de degradación al incrementar la temperatura. El acetoxiderivado **67** muestra un comportamiento similar; sin embargo, su tratamiento con Na₂CrO₄, AC₂O, AcONa y AcOH en benceno a 70°C permitió el aislamiento del diacetoxiderivado **68** en bajo rendimiento.



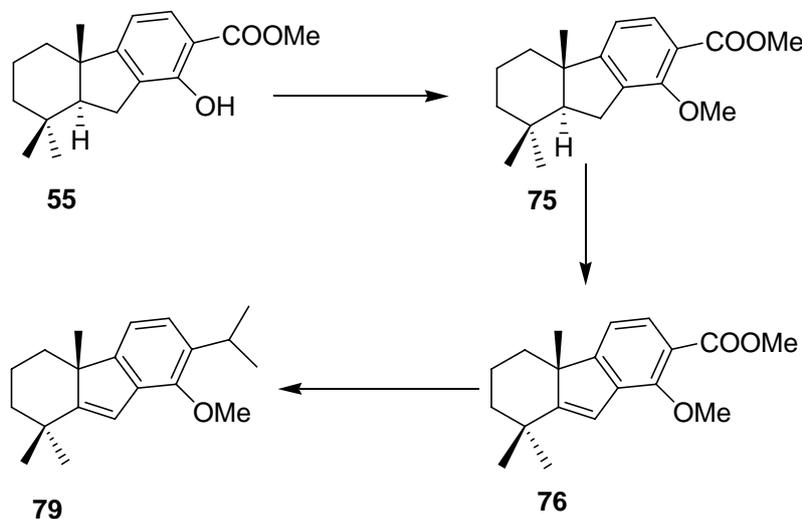
La estructura del compuesto **68** se determinó en base a su espectro de RMN-¹H, el cual presenta señales singletes de los dos metilos sobre el C-OAc, a 1.79 y 1.80 ppm, y dos señales singletes a 1.95 y 2.32 ppm, características de los metilos de los grupos acetato alifático y aromático, respectivamente.

Este resultado explica las dificultades encontradas en los intentos de oxidación del anillo B de ciclopentano. El grupo metino de la agrupación isopropilo se oxida más fácilmente que el metileno del anillo de ciclopentano, lo que justificaría posiblemente la obtención de mezclas complejas durante los ensayos realizados.

Ante la imposibilidad de introducir el doble enlace en el anillo ciclopentano de derivados con grupo isopropilo, se ensayó esta posibilidad sobre precursores previos a

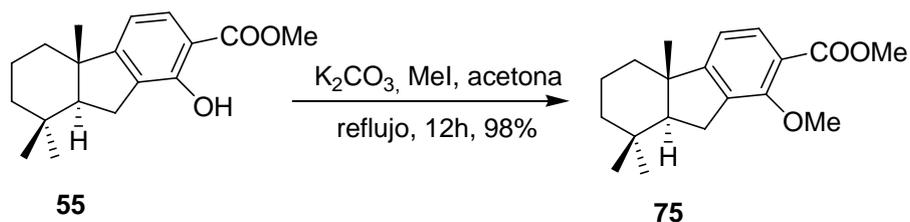
la elaboración del grupo isopropilo, que poseen un grupo ester en el anillo aromático. Este planteamiento se recoge en el esquema 12.

Esquema 12:



El doble enlace se creará sobre el *O*-metil salicilato **76** y a continuación se introducirá el grupo isopropilo, obteniéndose el compuesto **79**.

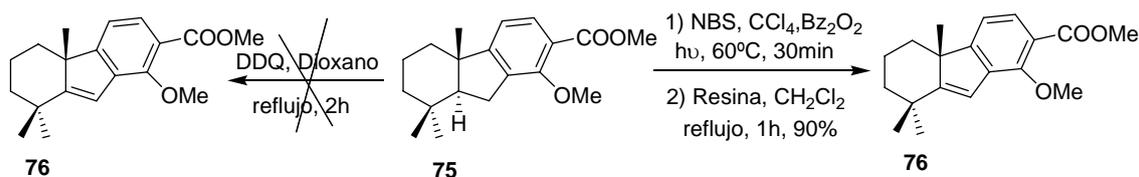
El tratamiento del compuesto **55** con yoduro de metilo y K_2CO_3 , en acetona a reflujo durante 12 horas, dió lugar al metiléter **75** con elevado rendimiento.



El compuesto **75** presenta en su espectro de infrarrojos ausencia de absorción de la banda OH, y en el espectro de RMN 1H señales singletes a 3.812 y 3.814 ppm, asignables a los metilos del grupo éter y éster, respectivamente.

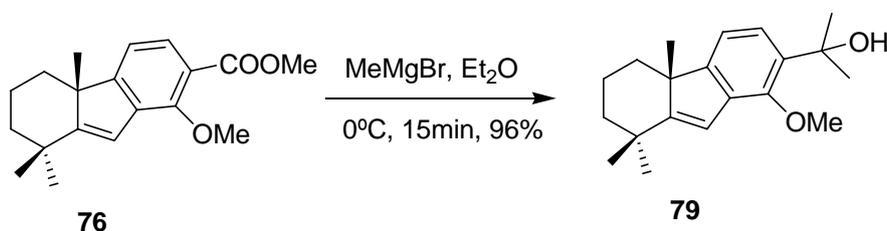
En primer intento de introducir el doble enlace en el anillo B del compuesto **75** consistió en el tratamiento con DDQ en dioxano a reflujo durante 2 horas. Sin embargo, en estas condiciones se recuperó el producto de partida inalterado.

La preparación del derivado 4a-metiltetrahidrofluoreno **76** a partir del 4a-metilhexahidrofluoreno **75** se logró utilizando el procedimiento ya descrito en el apartado I en la preparación de **28**. Así, el tratamiento de **75** con NBS en presencia de peróxido de benzoilo (Bz_2O_2) en CCl_4 bajo irradiación de luz a $60^\circ C$ durante 30 minutos, seguida de un tratamiento con resina catiónica a reflujo, condujo directamente al 4a-metiltetrahidrofluoreno **76**, con un buen rendimiento.



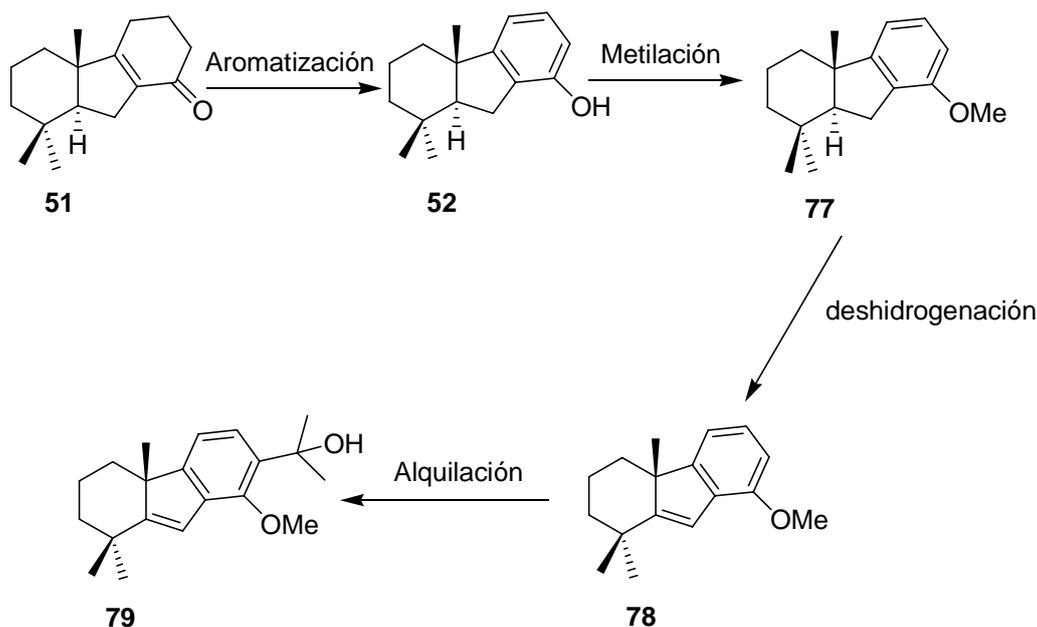
La estructura del compuesto **76** se confirmó mediante sus datos espectroscópicos de RMN- 1H , en que se aprecia la señal singlete a 6.51 ppm, asignable al protón olefínico del anillo ciclopentano.

El derivado **76** se transformó con elevado rendimiento en el hidroximetiléter **79**, mediante tratamiento con exceso de $MeMgBr$ en Et_2O seco a $0^\circ C$ durante 15 minutos.



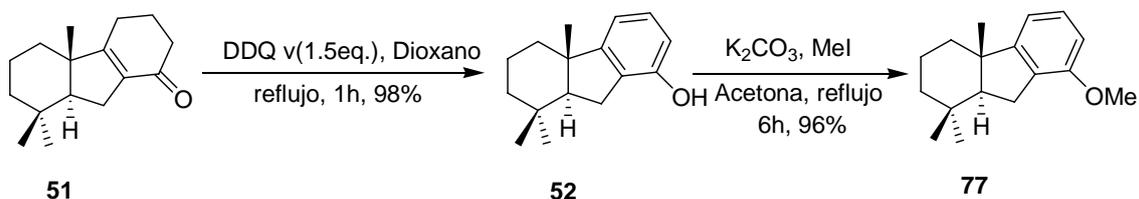
La formación de **79** se confirmó mediante el espectro de IR, que muestra la presencia de la banda de tensión característica del grupo hidroxilo a 3527 cm^{-1} , y el espectro de RMN- 1H que exhibe dos nuevas señales singlete a 1.62 y 1.63 ppm, correspondientes a los grupos metilo oxigenados, y la desaparición de la señal del grupo éster.

Alternativamente, se preparó el hidroximetiléter **79** a partir de la cetona **51**, vía el fenol **52**, tal y como se recoge en el esquema siguiente.

Esquema 13:

La secuencia implica la aromatización de la cetona **51**, seguida de la protección del fenol resultante **52**, en forma de metiléter derivado. A continuación se introducirá el doble enlace en el anillo de ciclopentano, proporcionando el compuesto **78**, que se convertiría en el hidroximetiléter **79** mediante la adecuada alquilación.

La enona **51** se transformó en el fenol **52** mediante tratamiento con DDQ en dioxano a reflujo, con un 98% de rendimiento. La protección del fenol se efectuó mediante yoduro de metilo y K_2CO_3 en acetona a reflujo durante 6 horas, obteniéndose el metiléter **77** con un elevado rendimiento (esquema 14).

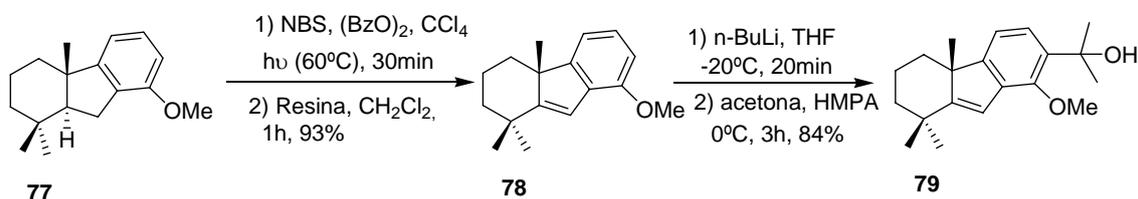
Esquema 14:

La estructura del fenol **52** ha sido confirmada mediante sus datos espectroscópicos. El espectro de IR muestra la banda de tensión del grupo hidroxilo a 3405 cm^{-1} . En el espectro de RMN- ^1H se observa la aparición de dos señales dobles a 6.52 ($J = 8.0\text{ Hz}$) y 6.59 ppm ($J = 7.3\text{ Hz}$) y un doble doblete a 6.94 ppm, con $J = 8.0$ y 7.3 Hz , debido al sistema aromático 1,2,3-trisustituido.

En cuanto a la estructura de **77**, se confirmó mediante el espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C , que muestran respectivamente, una señal singlete a 3.78 ppm y una señal de metilo a 54.2 ppm, típicos del grupo metoxilo.

El doble enlace del anillo B de **78** se introdujo del mismo modo que en el caso del producto **76**, se obtuvo el producto deseado con un elevado rendimiento. La reacción de alquilación del arillitio derivado de **78**, se llevó a cabo mediante tratamiento con acetona anhidra, en presencia de HMPA a 0°C durante 3 horas, proporcionando el hidroximetiléter **79** en un 84% de rendimiento (esquema 15).

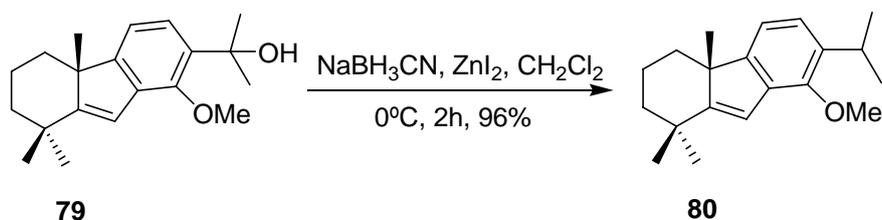
Esquema 15:



El espectro de RMN- ^1H de **78** muestra, a parte de las señales del sistema aromático 1,2,3-trisustituido, una señal singlete, a 6.45 ppm, del protón olefínico. El espectro de RMN- ^{13}C , en el que se observa las señales a 156.3 y 124.2 ppm, debidos a los carbonos olefínicos, confirma la estructura de **78**.

Una vez obtenido el hidroximetiléter **79**, se transformó en el metil éter **80**, siguiendo el mismo método aplicado para la obtención de **30** descrito en el apartado I.

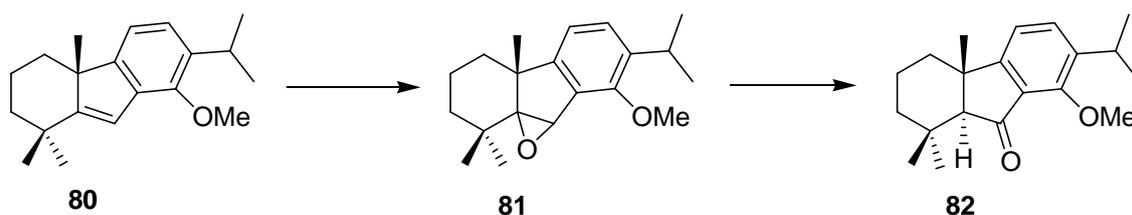
El tratamiento de **79** con NaBH_3CN y ZnI_2 en CH_2Cl_2 a 0°C durante 2 horas, proporcionó el producto de reducción **80**, con un 96% de rendimiento.



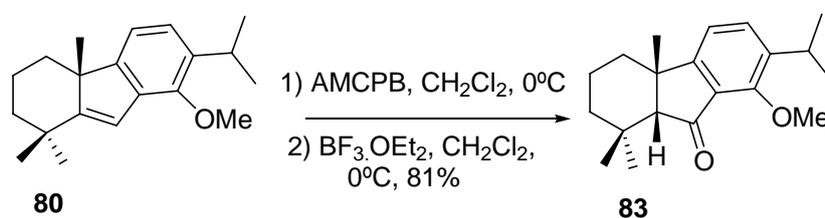
El espectro de RMN de ^1H del compuesto **80** muestra señales dobletes, que integran por tres protones cada una, a 1.24 y 1.27 ppm, respectivamente, con una constante de

acoplamiento $J = 6.9$ Hz, además de un heptuplete a 3.38 ppm, con la misma $J = 6.9$ Hz, atribuibles al grupo isopropilo.

Una vez introducido el doble enlace del anillo de ciclopentano, característico del esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, se replanteó la elaboración de los correspondiente oxociclopentano derivados, mediante trasposición del correspondiente epóxido derivado. El esquema siguiente recoge el planteamiento realizado a partir del metil éter **80**.



El tratamiento del metil éter **80** con AMCPB en CH_2Cl_2 a 0°C durante 30 minutos y el posterior tratamiento del crudo de epóxido con $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ en CH_2Cl_2 a 0°C durante 30 minutos condujo a la cetona **83**, que posee una configuración A/B *cis*, con un 81% de rendimiento global.

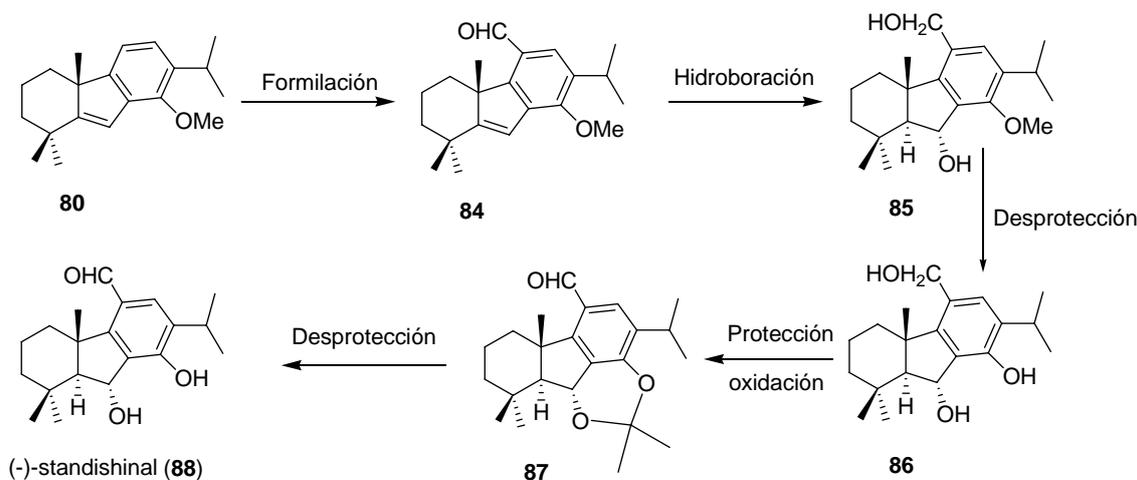


La asignación estructural de **83** se realizó de modo inequívoco en base a sus espectros de IR, RMN ^1H y ^{13}C . El espectro de IR muestra una banda intensa a 1704 cm^{-1} , típica del grupo carbonilo, mientras que en el espectro de RMN de ^1H no se observa la señal singlete correspondiente al protón olefínico, pero sí una nueva señal singlete a 2.14 ppm, que integra por un protón debido al hidrógeno en α de carbonilo. El espectro de RMN de ^{13}C presenta una señal a 206.6 ppm, correspondiente al carbono cetónico. La estereoquímica del protón en α del grupo cetónico se determinó mediante experiencia de Noe diferencial.

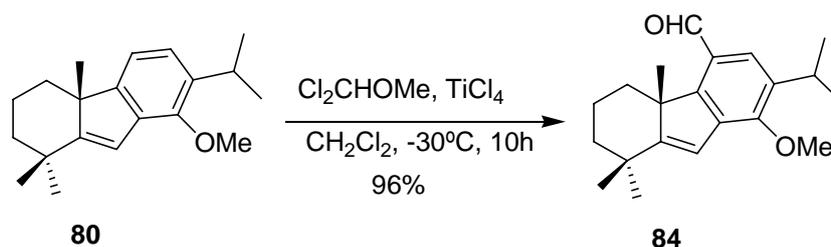
Todos los intentos de epimerización de la cetona **83** hacia el isómero A/B *trans* resultaron infructuosos.

Una ruta alternativa hacia taiwaniaquinoides con un sistema A/B *trans* fusionado y con una función en el anillo B de ciclopentano podría desarrollarse mediante hidroboración-oxidación del intermedio **80**. El grupo metilo angular, en disposición axial, favorecerá el ataque α del borano, proporcionando una sustitución en el anillo de ciclopentano similar a la de standishinal. Bajo esta presunción, se investigó una aproximación hacia ese taiwaniaquinoides (esquema 16). Tras introducir el grupo formilo en el anillo aromático del metil éter **80**, se procederá a la hidroboración del doble enlace, que proporcionará el diol **85**. La ruptura del metil éter dará lugar al fenol **86**, que se protegerá selectivamente como isopropiliden derivado, permitiendo la oxidación a aldehído del alcohol bencílico correspondiente. Finalmente, la hidrólisis del acetónido **87** proporcionará el compuesto objetivo (-)-standishinal (**88**).

Esquema 16:

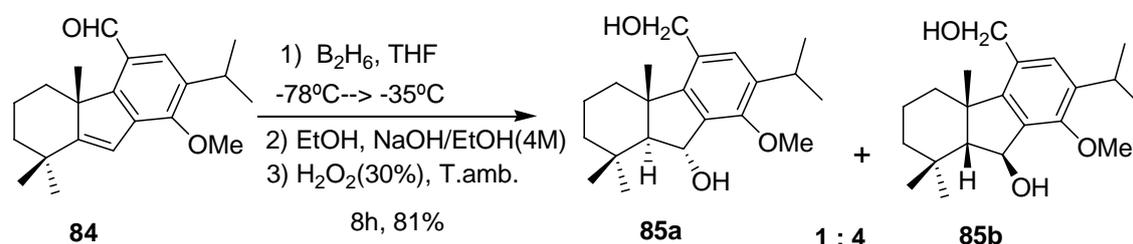


El tratamiento del éter metílico **80** con Cl_2CHOMe y TiCl_4 en CH_2Cl_2 a -30°C durante 10 horas dió lugar al aldehído **84** con un elevado rendimiento.



La estructura del aldehído **84** ha sido confirmada mediante sus datos espectroscópicos. El espectro de RMN de ^1H muestra la aparición de una señal singlete que integra por un protón a 10.41 ppm, correspondiente al protón del aldehído, que se confirma en el espectro de RMN de ^{13}C , en el que se observa una señal de metino a 192.0 ppm. El espectro de IR, que muestra una banda intensa a 1684 cm^{-1} del grupo carbonilo, está de acuerdo con la estructura propuesta.

El tratamiento del compuesto **84** con B_2H_6 en THF a una temperatura entre -78°C y -35°C , seguido de una reacción de oxidación con H_2O_2 en medio alcalino a temperatura ambiente durante 8 horas, condujo a una mezcla de dioles **85a** y **85b** en proporción 1:4.



Los dioles **85a** y **85b** han sido identificados mediante sus datos espectroscópicos, tanto de RMN de ^1H como de ^{13}C . En el espectro de RMN de ^1H , entre las señales asignables al isómero mayoritario **85b** se pueden destacar la señal doblete a 1.77 ppm, con una constante de acoplamiento $J = 7.8\text{ Hz}$ asignable al protón de la unión interanular, una señal doble doblete a 5.25 ppm, con $J = 7.8$ y 2.9 Hz atribuible al protón bencílico y geminal a grupo hidroxilo, y un doble doblete, que integra por dos protones a 4.71 ppm, con $J = 4.9\text{ Hz}$ correspondiente a los protones del grupo hidroximetilo. En cuanto al isómero minoritario **85a**, destaca la señal doble doblete a 4.75 ppm, con $J = 3.9\text{ Hz}$, correspondiente a los protones del grupo hidroximetilo. Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C , que muestra la señal a 64.3 ppm, del grupo hidroximetilo y la señal a 75.1 ppm, correspondiente al metino oxigenado corrobora la estructura del isómero **85b**. La asignación inequívoca de **85b** se ha realizado mediante experiencias bidimensionales de COSY, HMBC, HMQC y NOESY.

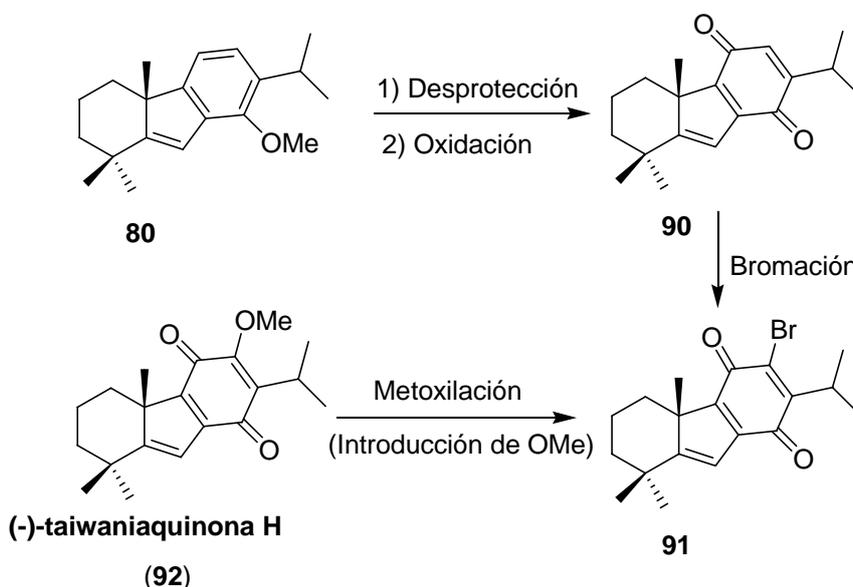
El compuesto **85a** es un intermedio adecuado en la síntesis de (-)-standishinal (**88**). La mayor proporción con que se obtiene el compuesto **85b** en la reacción de hidroboración, y la formación en exclusiva de la cetona **83**, durante la epoxidación del metil éter **80** y

su posterior reordenamiento, pone de relieve la estabilidad del sistema de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *cis*.

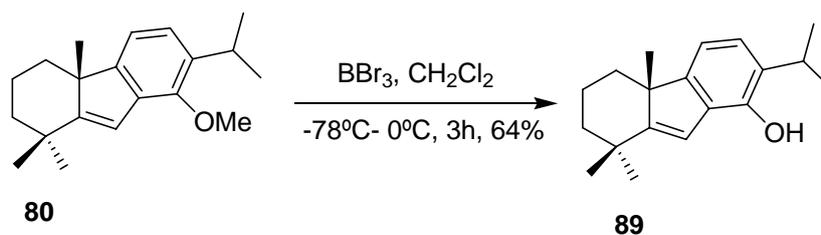
III. Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H (92) y (-)-dichroanona (93).

El metoxiderivado **80** es un precursor adecuado para llevar a cabo la síntesis de taiwaniaquioides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno. En el esquema 17 se recoge la secuencia sintética hacia (-)-taiwaniquinona H, utilizando un procedimiento similar al empleado en la síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**66**).

Esquema 17:

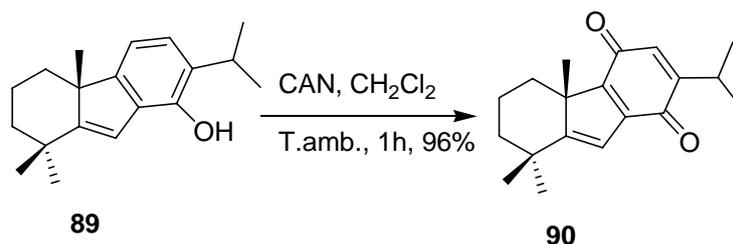


El tratamiento de **80** con BBr_3 en CH_2Cl_2 a -78°C durante 2 horas, no proporcionó el resultado esperado, quedando el producto inalterado. Sin embargo al dejar subir la temperatura hasta 0°C , se consiguió obtener el fenol **89** con un 64% de rendimiento.



La identificación del fenol **89** se realizó mediante sus espectros de IR y RMN de ^1H . Así, la banda de hidroxilo a 3473 cm^{-1} , que muestra el espectro de IR, junto a la desaparición de la señal de los protones del grupo metoxilo en el espectro de RMN de ^1H , está de acuerdo con la estructura propuesta.

De igual manera que en el caso de obtención de la quinona **64**, La oxidación del fenol **89** se llevó a cabo mediante tratamiento con nitrato de cerio y amonio (CAN) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Tras una hora de reacción se obtuvo la quinona deseada **90** con un 96% de rendimiento.



La estructura de la quinona **90** fue confirmada mediante los espectros de RMN e IR. En el espectro de RMN de ^1H destaca la aparición de un singlete a 6.32 ppm, atribuible al hidrógeno olefínico del anillo de quinona. En el espectro de RMN de ^{13}C se observan dos nuevas señales a 182.5 y 184.6 ppm, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos. Por su parte, el espectro de IR muestra la ausencia de la banda típica del grupo hidroxilo, y la presencia de dos nuevas bandas intensas a 1685 y 1653 cm^{-1} , correspondientes a los grupos carbonílicos.

La bromación de la quinona **90** se realizó siguiendo el procedimiento empleado para la síntesis de la bromoquinona **65**. Para ello, la quinona **90** se somete a tratamiento con una disolución de Br_2 en ácido acético a temperatura ambiente. Tras 5 minutos de reacción se obtiene la bromoquinona **91**, con un 96% de rendimiento.



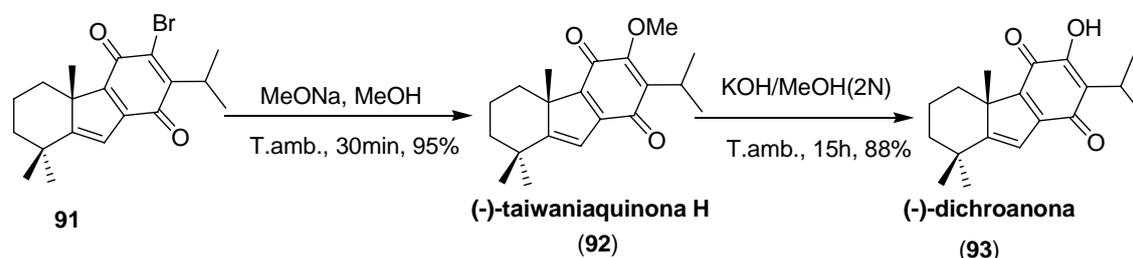
La identificación de la bromoquinona **91**, se llevó a cabo mediante análisis de sus espectros de RMN y masas de alta resolución. El espectro de RMN de ^1H muestra la

desaparición de la señal singlete, correspondiente al protón olefínico del anillo de quinona. Este hecho se corrobora en el espectro de RMN de ^{13}C , donde se observa una señal de carbono cuaternario a 137.0 ppm, atribuida al carbono que soporta el bromo. El espectro de masas de alta resolución, que indica una fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Br}$ confirma la estructura propuesta.

Del mismo modo, que en el caso de la síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**66**), la transformación de la bromoquinona **91** en (-)-taiwaniaquinona H (**92**) se llevó a cabo mediante tratamiento con metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente. Tras 30 minutos de reacción, se obtuvo (-)-taiwaniaquinona H (**92**), con un 95% de rendimiento.

La transformación de (-)-taiwaniaquinona H (**92**) en (-)-dichroanona (**93**) se llevó a cabo mediante tratamiento con una disolución 2N de KOH en MeOH, seguida de acidificación hasta pH-5 (esquema 18).

Esquema 18:

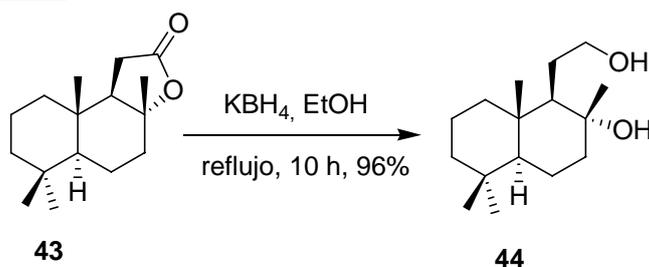


Todos los datos espectroscópicos de **92** y **93** coinciden con los descritos en bibliografía ^{46d, 47}. Los valores del poder rotatorio de ambas sustancias $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9$ (c 0.56, CHCl_3) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -88.7$ (c 0.79, CHCl_3) respectivamente, similares a los descritos en bibliografía $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.0$ (c 0.29, CHCl_3) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -99.3$ (c 0.67, CHCl_3), confirman la estereoquímica absoluta de las dos sustancias naturales.

3 EXPERIMENTAL

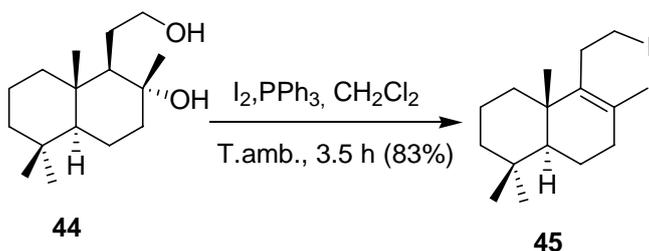
3.1 SINTESIS DEL SILIL ENOL ÉTER 50

Síntesis del diol 44.



A una disolución de (+)-sclareolida (**43**) (8.6 g, 34.4 mmoles) en etanol (25 mL), se adiciona borohidruro de potasio (4.3 g, 79.7 mmoles), y la mezcla se somete a reflujo durante 10 horas, tras lo que la CCF indica la desaparición total del material de partida. Entonces, se añade agua (5 mL), tras dejar la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente, el etanol se evapora, y el residuo resultante se fracciona entre éter-agua (60:15 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera (15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío, dando lugar al diol **44** (8.39 g, 96 %) como un sólido blanco.

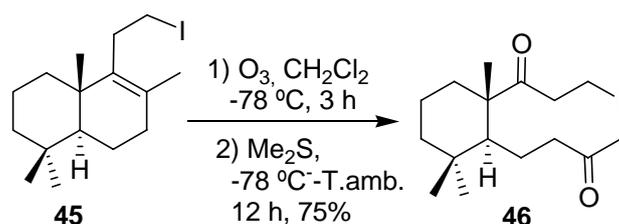
Síntesis del yoduro 45.



A una disolución de trifenilfosfina (PPh_3) (5.3 g, 20.2 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) se adiciona yodo (1.0 g, 3.94 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Sobre esta mezcla, se adiciona el diol **44** (5 g, 19.68 mmoles) disuelto en CH_2Cl_2 (20 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 3h y 30 min, comprobando mediante CCF la desaparición del diol **44**. A continuación se añade una disolución acuosa de NaHSO_3 al 5% (10 mL) y se deja la mezcla bajo agitación hasta

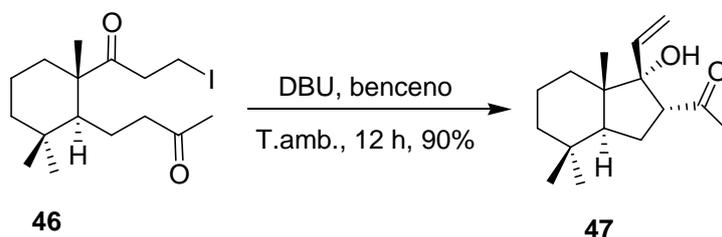
su decoloración. Entonces, el disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se diluye con éter (80 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (20 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), rindiendo **45** (5.65 g, 83%) como un aceite incoloro.

Ozonolisis del yoduro **45**.



A través de una disolución de **45** (1.7 g, 4.913 mmoles) en CH₂Cl₂ (60 mL), enfriada a -78°C, se hace pasar una corriente de ozono durante 3 horas (el curso de la reacción se controla mediante CCF). A continuación, se burbujea una corriente de argón sobre la disolución durante 5 minutos, y se adiciona sulfuro de dimetilo. Tras agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, se evapora el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15% E-H), rindiendo la dicetona **46** (1.39 g, 75%), como un aceite amarillo.

Tratamiento de **46** con DBU.



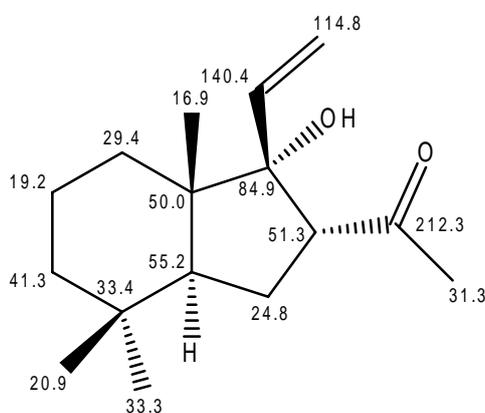
Sobre una disolución de yododicetona **46** (3.3 g, 8.73 mmoles) en benceno (15 mL) se añade, bajo atmósfera de argón, diazabicyclo [5, 4, 0]-undec-7-eno (DBU) (2.74 g, 17.99 mmoles), y la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 12 horas, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida. A continuación se evapora el benceno y el crudo resultante se diluye con éter - agua (30:10 mL), la fase

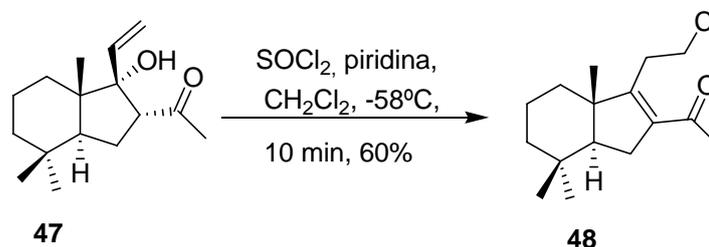
orgánica se lava con una disolución de HCl al 10% (3 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene 1.96 g (90%) de hidroxiketona **47** como un sirupo amarillo.

1-((1R,2R,3aS,7aS)-1-Hidroxi-4,4,7a-trimetil-1-viniloctahidro-1H-inden-2-il)etanona (47):

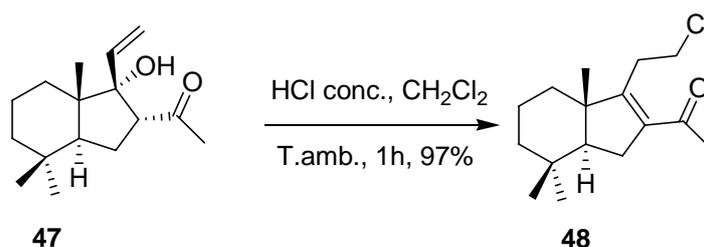
$[\alpha]_D^{25} = -43.2$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3472 (OH), 1692, 1459, 1360, 1260, 1176, 1136, 1092, 1003, 977, 921, 817, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.78 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.35 (dt, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.86 (ddd, $J = 12.5, 8.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 17.3, 10.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 16.9 (CH₃), 19.2 (CH₂), 20.9 (CH₃), 24.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.3 (CH₃), 33.37 (CH₃), 33.47 (C), 41.3 (CH₂), 50.0 (C)*, 51.3 (CH)*, 55.2 (CH), 84.9 (C), 114.8 (CH₂), 140.4 (CH), 212.3 (C).



Ensayos de deshidratación de la hidroxiketona 47.*** Tratamiento del compuesto 47 con SOCl₂:**

Sobre una disolución de hidroxiketona **47** (100 mg, 0.40 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL), enfriada a -58°C, se añade sucesivamente piridina (1 mL) y SOCl₂ (0.5 mL) gota a gota. Tras 10 minutos de reacción, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida **47**, se añade agua (1 mL) y se diluye en éter (25 mL). La fase orgánica se lava con una solución de HCl 2N (3 x 8 ml) y salmuera (3 x 8 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un producto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), proporcionando el cloroderivado **48** (62 mg, 60%), como un aceite incoloro.

*** Tratamiento del compuesto 47 con HCl conc:**

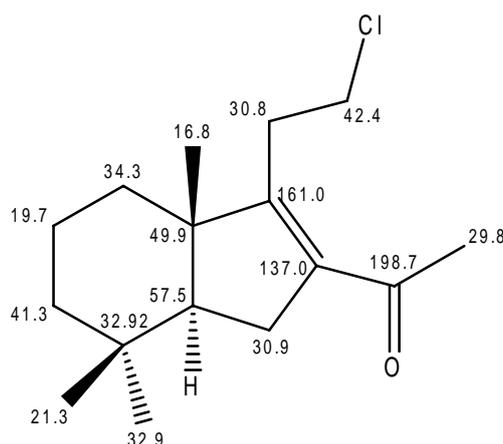
A una disolución de hidroxiketona **47** (100 mg, 0.4 mmoles) en CH₂Cl₂ se añaden 3 gotas de HCl concentrado. Tras 1 hora de agitación a temperatura ambiente, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida **47**, la mezcla de reacción se diluye en éter (25 mL), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 8 mL) y salmuera (3 x 8 mL). Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío el disolvente, el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), obteniéndose 104 mg (97%) del cloroderivado **48**, como un aceite incoloro.

1-((3a*S*, 7a*R*)-1-(2-cloroetil)-3a, 7, 7-trimetil-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidro -1*H*-inden-2-il) etanona (48):

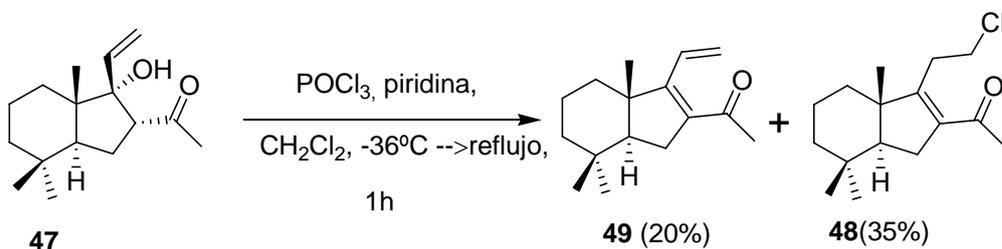
$[\alpha]_D^{25} = +33.6$ (c 0.94, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1672, 1592, 1357, 1231 cm⁻¹. **RMN- ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.13 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.48 (bd, $J = 9.7, 8.6$ Hz, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.67- 1.87 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.48 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.04 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 5.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 16.8 (CH₃), 19.7 (CH₂), 21.3 (CH₃), 29.8 (CH₃), 30.8 (CH₂)*, 30.9 (CH₂)*, 32.92 (C), 32.9 (CH₃), 34.3 (CH₂), 41.3 (CH₂), 42.4 (CH₂), 49.5 (C), 57.5 (CH), 137.0 (C), 163.0 (C), 198.7 (C).

*: valores intercambiables.



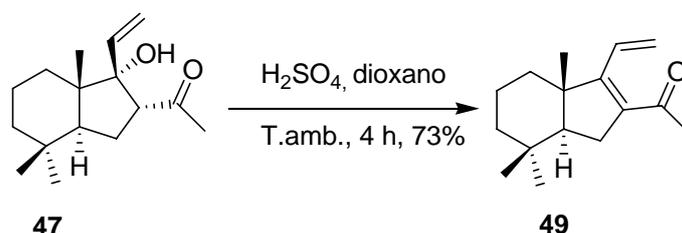
*** Tratamiento del compuesto 47 con POCl₃ y piridina:**



Sobre una disolución de hidroxiketona **47** (100 mg, 0.4 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) y piridina (2 mL), enfriada a -36°C, se añade POCl₃ (1 mL), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 2 horas. Tras comprobar mediante CCF la

no evolución de la reacción, se aumenta la temperatura hasta 0 °C y se mantiene la agitación durante 1 hora más. Transcurrido este tiempo la CCF indica la presencia del producto de partida inalterado, entonces se refluxe la mezcla durante 1 hora, obteniéndose una mezcla de dos productos. La reacción se procesa siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la obtención de **48** con SOCl₂, se obtiene tras cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), la dienona **49** (19 mg, 20%), junto al cloroderivado **48** (38 mg, 35%) .

***Tratamiento del compuesto 47 con H₂SO₄ conc. en dioxano:**



A una disolución de hidroxiketona **47** (0.2 g, 0.8 mmoles) en 1,4-dioxano (7 mL) se añaden 3 gotas de H₂SO₄ concentrado, y la mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona agua (3 mL) a 0°C, y se evapora el disolvente a vacío, y el residuo obtenido se diluye en éter (20 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 6 mL) y salmuera. Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un producto crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), rinde **49** (135 mg, 73%).

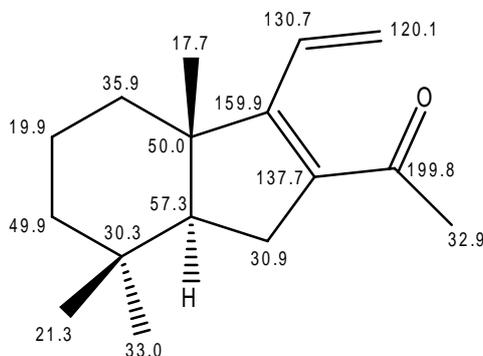
1-((3a*S*,7a*S*)-3a,7,7-trimetil-3-vinil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-inden-2-il)etanona (49):

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59.5 \text{ (c 1.1, CHCl}_3\text{)}$$

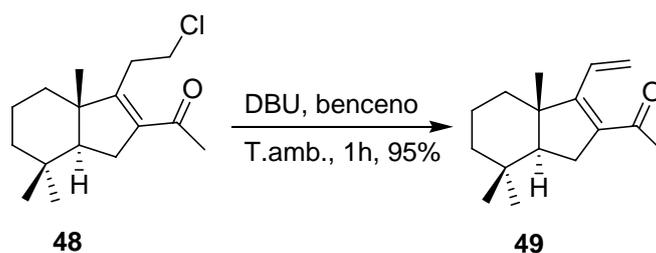
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1669, 1545, 1459, 1355, 1232, 1208, 1114, 1078, 1011, 972, 912 cm⁻¹. **RMN- ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.46 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.52 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.73 (qt, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.98 (dt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (dd, $J = 15.1, 11.8$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J =$

15.1, 6.7 Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 18.2, 11.8$ Hz, 1H).RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 17.7 (CH_3), 19.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 30.3 (C), 30.9 (CH_2), 32.9 (CH_3)*, 33.0 (CH_3)*, 35.9 (CH_2), 40.9 (CH_2), 50.0 (C), 57.3 (CH), 120.1 (CH_2), 130.7 (CH), 137.7 (C), 159.9 (C), 199.8 (C).

*: valores intercambiables.

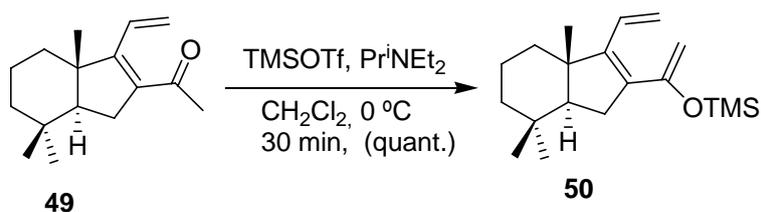


Tratamiento de 48 con DBU.



Sobre una disolución de **48** (500 mg, 1.86 mmoles) en benceno (20 mL) se añade DBU (910 mg, 5.99 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo tras el que la CCF indica la desaparición del material de partida. Tras el procesado de la reacción, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la obtención de **47**, se obtiene 410 mg (95 %) de la cetona **49**.

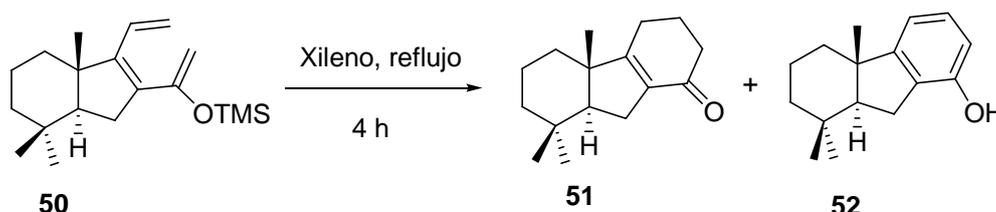
Preparación del silil enol éter 50.



Sobre una disolución de la metilcetona **49** (533 mg, 2.29 mmoles) y *i*-Pr₂NEt (0.5 mL, 2.87 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) se añade, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0.5 mL, 2.76 mmoles). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición del material de partida. A continuación, la mezcla se vierte sobre hielo (10 g) y se diluye con éter (40 mL), se lava con agua (5 x 10 mL), salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío, se obtienen 0,7 g del compuesto **50**, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

3.2 SÍNTESIS DEL FENOL 57

Electrociclación 6π del compuesto 50.



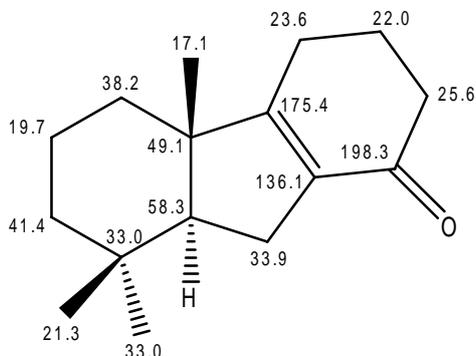
Una disolución del compuesto **50** (2.4 g, 7.89 mmoles) en xileno (20 mL) se somete a reflujo durante 4 horas, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida. Entonces, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporcionando 1.68 g (92%) de la enona **51**, como un aceite viscoso amarillo, junto con una pequeña cantidad del fenol **52** (90 mg, 5%).

(4bS,8aS)-4b,8,8-trimetil-3,4,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-fluoren-1(4bH)-ona (51):

$[\alpha]_D^{25} = -66.1$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1665, 1612, 1456, 1383, 1231, 1202, 1104, 980, 853 cm⁻¹ **RMN-¹H** (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.89 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.12 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.28 (ddd, *J* = 12.5, 12.5, 3.9 Hz, 1H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.73 (qt, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.08 (ddt, *J* = 14.7,

12.1, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 4.4, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 4.5, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.27-2.42 (m, 3H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 17.1 (CH_3), 19.7 (CH_2), 21.3 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 33.0 (CH_3), 33.0 (C), 33.9 (CH_2), 38.0 (CH_2), 41.4 (CH_2), 49.1 (C), 58.3 (CH), 136.1 (C), 175.4 (C), 198.3 (C).

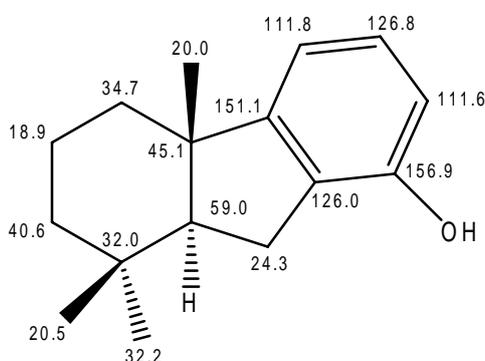


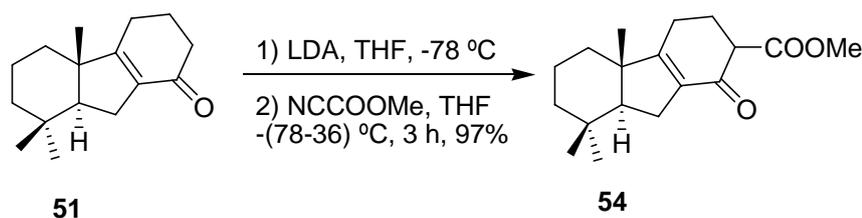
(4*bS*, 8*aS*)-4*b*, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8*a*, 9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1-ol (52):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.7$ (c 2.0, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3405, 1719, 1586, 1459, 1369, 1263, 1099, 787 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.90 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.47 (dt, $J = 13.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.66 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1H), 1.76 (qt, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 14.1, 12.4$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.1, 6.2$ Hz, 1H), 5.12 (s a, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 18.9 (CH_2), 20.0 (CH_3), 20.5 (CH_3), 24.3 (CH_2), 32.0 (CH_3), 32.2 (C), 34.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 59.0 (CH), 111.6 (CH)*, 111.8 (CH)*, 126.0 (C)#, 126.8 (CH)#, 151.0 (C), 156.9 (C).

*#: valores intercambiables.

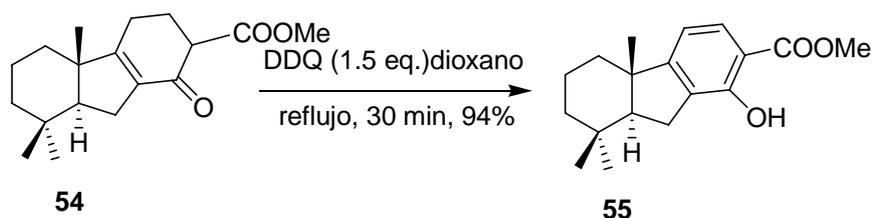


Preparación del β -cetoester 54.

Sobre una disolución de diisopropilamina ($i\text{-Pr}_2\text{NH}$) (2 mL, 28.3 mmoles) en THF anhidro (10 mL), enfriada a -78°C , se añade gota a gota bajo atmósfera de argón $n\text{-BuLi}$ (8 mL, 2.5 M / hexano, 20 mmoles), y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. A continuación, se deja subir la temperatura hasta 0°C y manteniendo la agitación durante 5 minutos. Se vuelve a enfriar la mezcla a -78°C y se añade mediante una cánula una disolución del compuesto **51** (3.1 g, 13.36 mmoles) en THF (10 mL), prosiguiendo la agitación a la misma temperatura durante 30 minutos más. Al cabo de este tiempo, se agrega una disolución de cianoformiato de metilo (2 mL, 25.2 mmoles) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agita de nuevo, dejando subir lentamente la temperatura hasta -36°C durante 3 horas más. Transcurrido este tiempo, la CCF indica la desaparición de la enona **51** y se añade 1 mL de agua para detener la reacción. Se fracciona la mezcla entre éter y agua (50:10 mL) y la mezcla se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas, se lavan con una solución de HCl (10%) (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente a vacío, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporcionando **54** (3.75 g, 97%), como una mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros.

(4bS,8aS)-4b,8,8-trimetil-1-oxo-2,3,4,4b,5,6,7,8,8a,9-decahidro-1H-fluoren-2-carboxilato de metilo (54):

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$. 1708, 1618, 1457, 1236, 1078, 757, 666 cm^{-1} **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.75 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.823 (s, 3H), 0.91 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.8$ Hz, 2H), 1.17 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 3.9$ Hz, 2H), 1.30-1.39 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 4H), 1.59 (qt, $J = 13.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.80-2.40 (m, 12H), 3.19 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Aromatización del anillo C del β -cetoester **54.**

Sobre una disolución del compuesto **54** (723 mg, 2.493 mmoles) en dioxano (15 mL) se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (622 mg, 2.74 mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene agitando a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la CCF no indica la presencia del β -cetoester **54** de partida. A continuación, el disolvente se elimina a vacío y el residuo de la reacción se fracciona entre éter y agua (30:10 mL). Las dos fases se agitan y se separan, y la fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (3 x 5 mL), salmuera y tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se elimina a vacío, obteniéndose un producto crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E /H), para rendir 674 mg (94%) de (4bS,8aS) 1-hidroxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-carboxilato de metilo (**55**), como un sirupo incoloro.

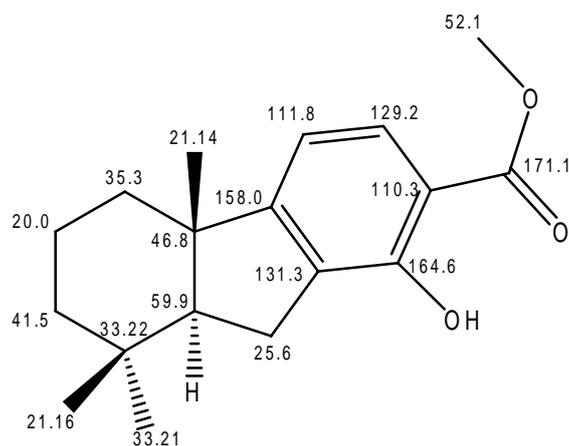
(4bS,8aS) 1-hidroxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-carboxilato de metilo (55).

$[\alpha]_D^{25} = -14.7$ (c 0.8, CHCl₃).

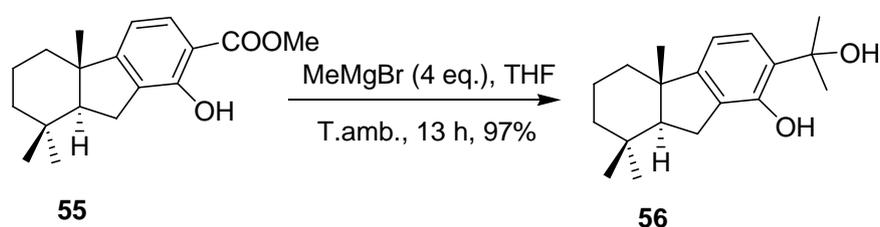
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3431 1671, 1449, 1296, 1196, 1142, 1096, 953, 791, 740 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.45 (ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.54 (dt, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.70 (dd, $J = 12.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.83 (qt, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 12.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 10.81 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 20.0 (CH₂), 21.14 (CH₃)*, 21.16 (CH₃)*, 25.6 (CH₂), 33.21 (CH₃), 33.22 (C), 35.3 (CH₂), 41.5 (CH₂), 46.8 (C), 52.1 (CH₃), 59.9 (CH), 110.3 (C), 111.8 (CH), 129.23 (CH), 158.0 (C), 164.6 (C), 171.1 (C).

*: valores intercambiables.



Tratamiento de 55 con MeMgBr.



Sobre una disolución de hidroxiester **55** (423 mg, 1.468 mmoles) en THF anhidro (30 mL) se añade, a 0°C y gota a gota, una solución de bromuro de metilmagnesio (5.2 mL, 1.4 M en Tolueno/THF: 3/1, 7.28 mmoles) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 13 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida. Entonces, se adiciona 5 mL de una solución acuosa de NH₄Cl al 5%, lentamente a 0°C, y se extrae la mezcla con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo (0.57 g) que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35 % E / H), rindiendo 0.57 g (97%) del compuesto **56**, como un sólido blanco.

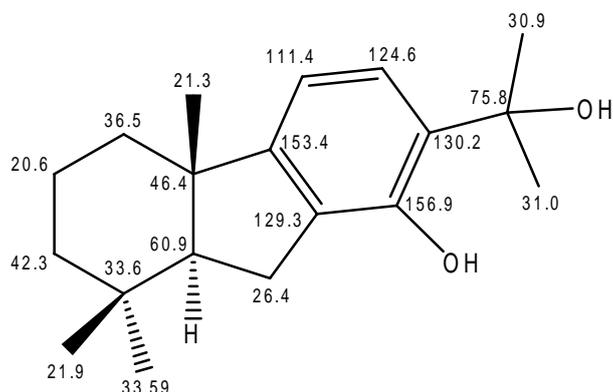
(4bS, 8aS)-2-(2-Hidroxipropan-2-il)-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-4bH-fluoren-1-ol (56):

$[\alpha]_D^{25} = -17.4$ (c 0.9, CHCl₃).

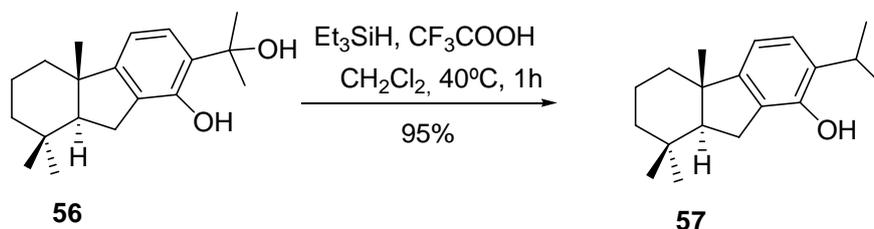
IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3372, 1629, 1579, 1458, 1368, 1265, 1233, 1157, 1098, 1055, 981, 946, 897, 808. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.98 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.06

(s, 3H), 1.22 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.55 (dt, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 12.6, 6.2$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.86 (qt, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 14.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 14.1, 6.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl $_3$, 125 MHz) δ (ppm):** 20.6 (CH $_2$), 21.3 (CH $_3$), 21.9 (CH $_3$), 26.4 (CH $_2$), 30.9 (CH $_3$)*, 31.0 (CH $_3$)*, 33.59 (CH $_3$), 33.6 (C), 36.5 (CH $_2$), 42.3 (CH $_2$), 46.4 (C), 60.9 (CH), 75.8 (C), 111.4 (CH), 124.6 (CH), 129.3 (C), 130.2 (C), 153.4 (C), 156.9 (C).

*: valores intercambiables.



Síntesis del fenol 57.

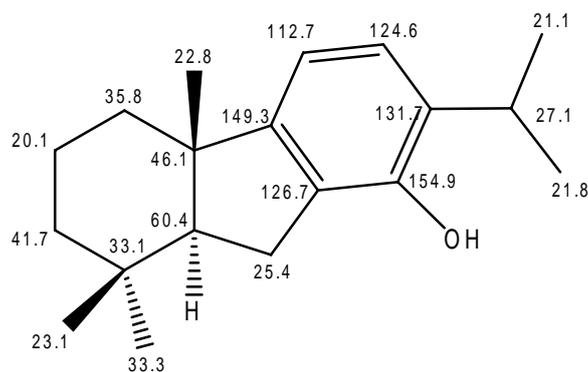


Sobre una disolución de **56** (376 mg, 1.305 mmoles) en CH $_2$ Cl $_2$ (15 mL) se adicionan, a -40°C y bajo atmósfera de argón, trietilsilano (0.7 mL, 4.38 mmoles) y ácido trifluoroacético (0.2 mL, 2.69 mmoles). La mezcla se deja agitando 1 hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces se añade lentamente 3 mL de agua, se evapora el disolvente y la mezcla de reacción se diluye con éter (40 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO $_3$ (3 x 10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro, evaporar el disolvente y purificar el crudo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), se obtiene 337 mg (95%) de **57**, como un aceite incoloro.

(4*bS*,8*aS*)-2-Isopropil-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1-ol (57): $[\alpha]_D^{25} = -19.4$ (*c* 1.1, CHCl₃)

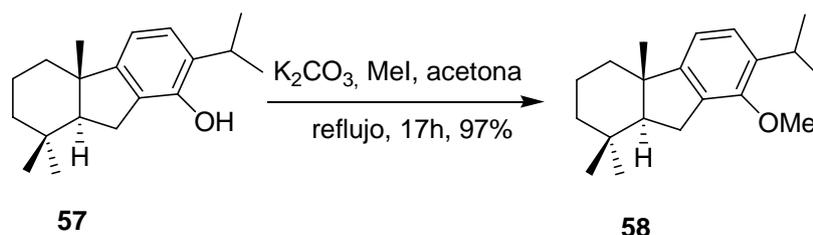
IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 3430, 1646, 1458, 1436, 1369, 1261, 1188, 1144, 1097, 959, 813 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.99 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.21 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 3.4 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.47 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.55 (bd, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (qt, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 2.04 (bd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 13.8, 13.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 3.20 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 20.1 (CH₂), 21.1 (CH₃)*, 21.8 (CH₃)*, 22.8 (CH₃), 23.1 (CH₃), 25.4 (CH₂), 27.1 (CH), 33.1 (C), 33.3 (CH₃), 35.8 (CH₂), 41.7 (CH₂), 46.1 (C), 60.4 (CH), 112.7 (CH), 124.6 (CH), 126.7 (C), 131.7 (C), 149.3 (C), 154.9 (C), 159.3 (C).

*: valores intercambiables.



3.3 APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA G (66), (-)-STANDISHINAL (88), (-)-TAIWANIAQUINONA H (92) Y (-)-DICHROANONA (93).

Metilación del fenol 57.



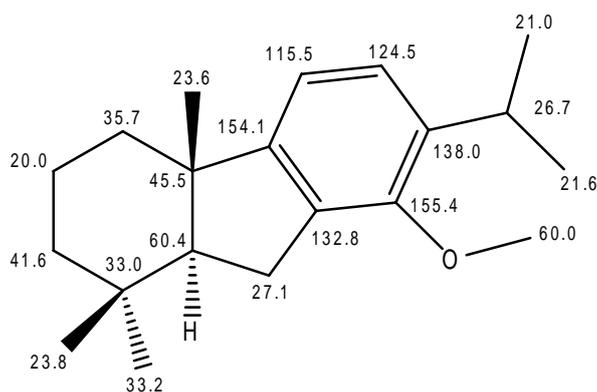
Sobre una disolución de 325 mg de **57** (1.19 mmoles) en acetona (15 mL) se añaden K_2CO_3 (436 mg, 3.57 mmoles) y yoduro de metilo (0.27 mL, 3.57 mmoles), y se agita la mezcla a reflujo durante 17 horas. Siguiendo el procedimiento general utilizado en el capítulo I para la metilación de **17**, se obtiene 330 mg (97%) del éter metílico **58**, como un aceite incoloro.

(4aS, 9aS)-7-Isopropil-8-metoxi-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-hexahidro-1H-fluoreno (58).

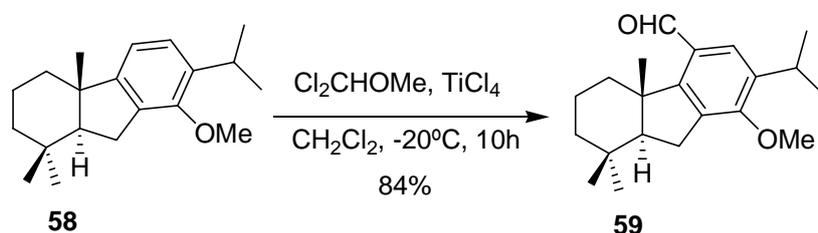
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.5$ (c 2.4, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1474, 1458, 1420, 1341, 1249, 1200, 1096, 1059, 1024, 818 cm^{-1} .
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.98 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.19 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.46 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.54 (dt, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.71 (bd, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.83 (qt, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 14.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.01 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 20.0 (CH₂), 21.0 (CH₂)*, 21.6 (CH₃)*, 23.6 (CH₃), 23.8 (CH₃), 26.7 (CH), 27.1 (CH₂), 33.0 (C), 33.2 (CH₃), 35.7 (CH₂), 41.6 (CH₂), 45.5 (C), 60.0 (O-CH₃), 60.4 (CH), 115.5 (CH), 124.4 (CH), 132.8 (C), 138.0 (C), 154.1 (C), 155.4 (C).

*: valores intercambiables.



Tratamiento del metil éter **58** con Cl_2CHOMe y TiCl_4 .



Sobre una disolución del compuesto **58** (180 mg, 0.63 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) se adicionan sucesivamente, a -20°C y bajo atmósfera de argón, diclorometil metil éter (0.57 mL, 6.3 mmoles, 10 eq.) y tetracloruro de titanio (0.7 mL, 6.3 mmoles, 10 eq.), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 12 horas, tiempo en que la CCF no indica presencia de producto de partida **59**. Entonces, se añade agua (2 mL) y se extrae la mezcla con éter (2 x 20 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío. El producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), rindiendo 166 mg (84%) del aldehído **59**, como un aceite amarillo.

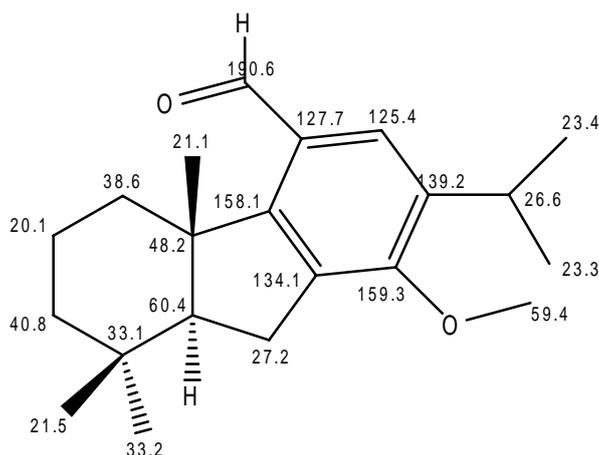
(4bS, 8aS)-2-isopropil-1-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-4bH-fluoren-4-carbaldehído (59).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.0$ (c 2.6, CHCl_3).

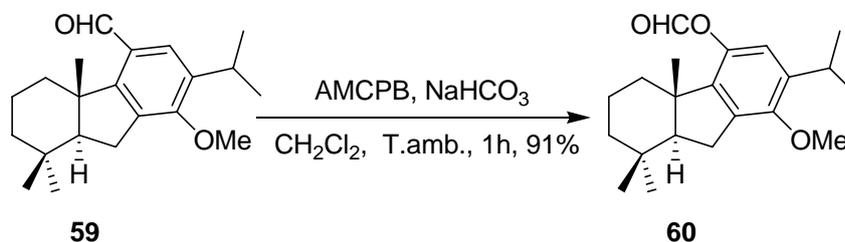
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1684, 1594, 1562, 1471, 1344, 1259, 1213, 1167, 1102, 1025, 904, 756 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.99 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.53 (dt, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (bd, $J = 12.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.88

(qt, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 14.1, 12.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 14.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.27 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.63 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 20.1 (CH_2), 21.1 (CH_3), 21.5 (CH_3), 23.3 (CH_3)*, 23.4 (CH_3)*, 26.9 (CH), 27.2 (CH_2), 33.1 (C), 31.2 (CH_3), 38.6 (CH_2), 40.8 (CH_2), 48.2 (C), 59.4 (OCH_3), 60.4 (CH), 125.4 (CH), 127.7 (C), 134.1 (C), 139.2 (C), 158.1 (C), 159.3 (C), 190.6 (CHO).

*: valores intercambiables.



Preparación del formiato **60**.



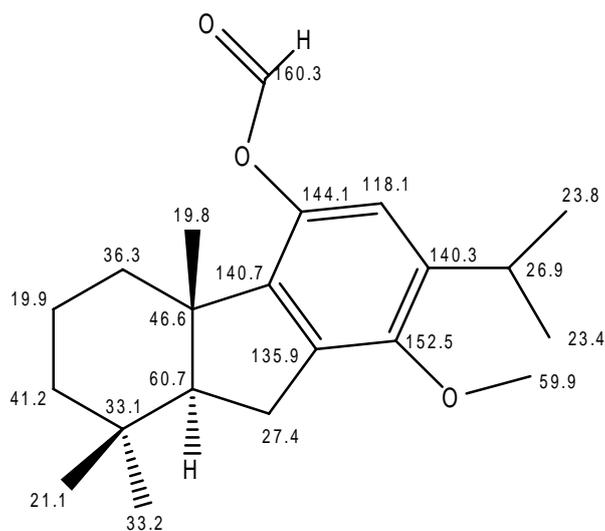
Sobre una disolución de aldehído **59** (295 mg, 0.94 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) se adicionan ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) al 75 % (300 mg, 1.4 mmoles) y NaHCO_3 (200 mg). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición del aldehído **59**. Entonces, se agrega una solución acuosa de Na_2SO_3 al 10% (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos más. A continuación se fracciona la mezcla de reacción entre éter y agua (30: 10 mL) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (6 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 anhidro, evaporar el disolvente y purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E/ H), se obtiene el formiato **60** (282 mg, 91%), como un aceite incoloro.

Formiato de (4*b*S, 8*a*S)-2-isopropil-1-metoxi-4*b*, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8*a*, 9-hexahidro-4*b*H-fluoren-4-il) (60):

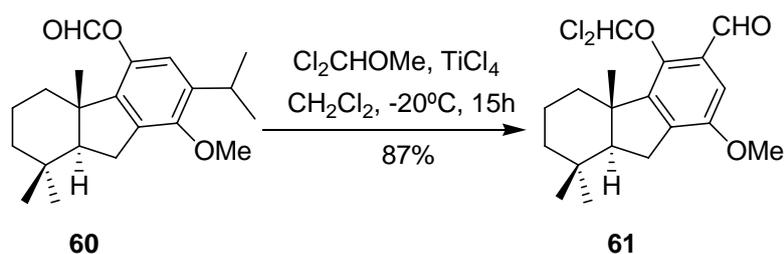
$[\alpha]_D^{25} = -23.3$ (c 1.8, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1742, 1474, 1341, 1259, 1213, 1166, 1030, 763 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.96 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.50 (dt, $J = 13.0, 3.2$ Hz, 1H), 1.55 (dd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.75 (bd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 1H), 1.78 (qt, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.16 (dt, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.6, 12.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.26 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.8 (CH₃), 19.9 (CH₂), 23.5 (CH₃)*, 23.8 (CH₃)*, 26.9 (CH), 27.4 (CH₂), 33.1 (C), 33.2 (CH₃), 36.3 (CH₂), 41.2 (CH₂), 46.6 (C), 59.9 (OCH₃), 60.7 (CH), 118.1 (CH), 135.9 (C), 140.3 (C), 140.7 (C), 144.1 (C), 152.5 (C), 160.3 (CHO).

*: valores intercambiables.



Formilación del compuesto 60.

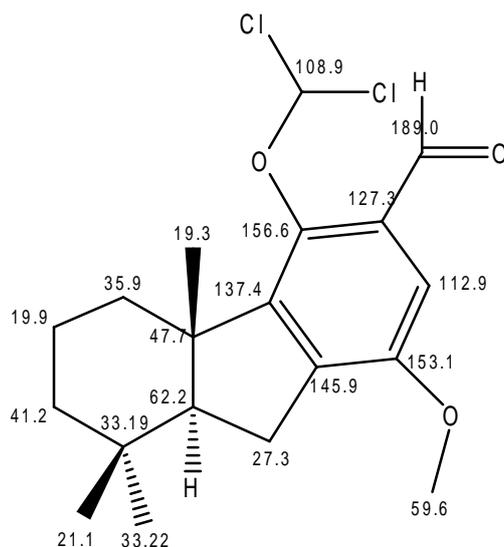


Sobre una disolución del formiato **60** (105 mg, 0.318 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se adicionan sucesivamente, a -20 °C y bajo atmósfera de argón, Cl₂CHOMe (0.5 mL, 3.31 mmoles) y TiCl₄ (0.3 mL, 1.82 mmoles), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 15 horas, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida **59**. Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de **59**, se obtiene el aldehído **61** (305 mg, 87%) como un aceite amarillo.

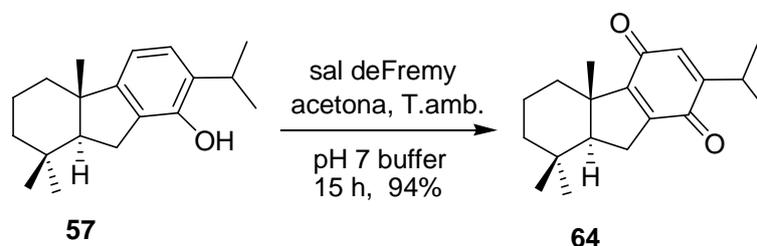
(4bS)-4-(diclorometoxi)-1-metoxi-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8a, 9-hexahidro-4bH-fluoren-3-carbaldehído (61):

$[\alpha]_D^{25} = -46.4$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1685, 1601, 1579, 1472, 1412, 1385, 1284, 1251, 1220, 1115, 1091, 1074, 1004, 820, 703 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.99 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.19 (ddd, $J = 13.7, 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 1.53 (dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.60 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.77 (dd, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.79 (qt, $J = 13.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.1, 13.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.05 (s, 2H), 10.30 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.3 (CH₃), 19.9 (CH₂), 21.1 (CH₃), 27.3 (CH₂), 33.19 (C), 33.22 (CH₃), 35.9 (CH₂), 41.1 (CH₂), 47.7 (C), 59.6 (OCH₃), 62.2 (CH), 108.9 (C), 112.9 (CH), 127.3 (C), 137.4 (C), 145.9 (C), 153.1 (C), 156.8 (C), 189.0 (CHO).



Oxidación del fenol **57**.



Nitrosodisulfonato potásico (0.54 g, 2.01 mmoles) y buffer pH-7 (2 mL) de fosfato de disodio hidrógeno se añaden a una solución del fenol **57** (0.25 g, 0.796 mmoles) en acetona (15 mL), y agua (3 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 horas, tiempo en que la CCF indica la desaparición del fenol **57**. Entonces se evapora el disolvente, el residuo resultante se extrae con éter (2 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporar el disolvente y purificar el crudo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % E / H), se obtiene la quinona **67** (222 mg, 94%) como un aceite amarillo.

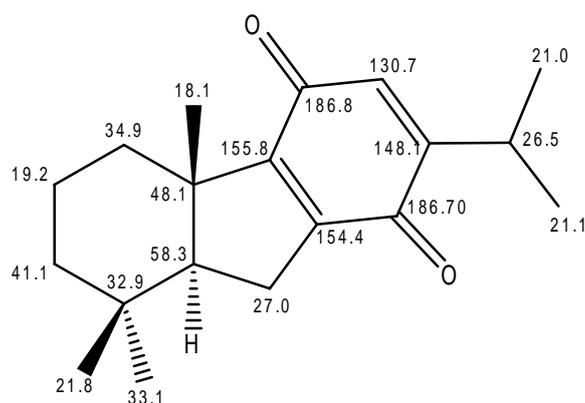
(4bS, 8aS)-2-Isopropil-4b, 8,8-trimetil-5, 6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (64):

$[\alpha]_D^{25} = -26.3$ (c 1.1, CHCl₃).

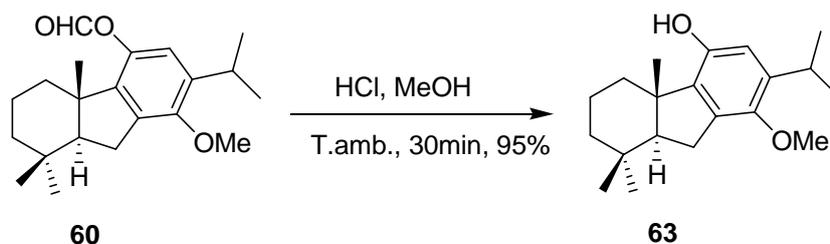
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1650, 1593, 1459, 1370, 1315, 1265, 1223, 1132, 1081, 1023, 893, 771 cm⁻¹ **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.00 (s,

3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.40 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.44 (bd, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.59 (dd, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.70 (qt, $J = 13.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.22 (bd, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 16.7, 12.5$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 16.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.96 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.1 (CH_3), 19.7 (CH_2), 21.0 (CH_3)*, 21.1 (CH_3)*, 21.8 (CH_3), 26.5 (CH), 27.0 (CH_2), 32.9 (C), 33.1 (CH_3), 34.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 48.1 (C), 58.3 (CH), 130.7 (CH), 148.1 (C), 154.4 (C), 155.8 (C), 186.7 (C), 186.8 (C).

*: valores intercambiables.



Hidrólisis del formiato **60**.



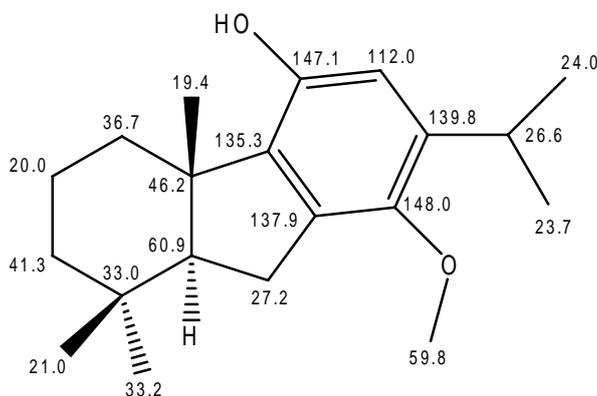
Sobre una disolución de **60** (130 mg, 0.39 mmoles) en MeOH (5 mL), se adiciona HCl concentrado (5 mL) y la mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del producto de partida. A continuación, se evapora el disolvente a vacío y el residuo resultante se extrae con éter (2 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (2 x 10 mL) y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene 112 mg (95%) del fenol **63**, como un aceite incoloro.

(4*b*S, 8*a*S)-2-isopropil-1-metoxi-4*b*, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8, 8*a*, 9-hexahidro-4*b*H-fluoren-4-ol (63):

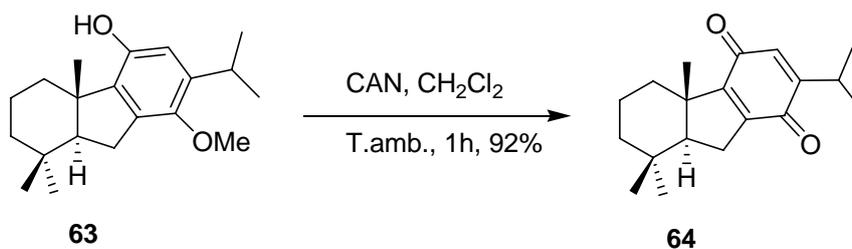
$[\alpha]_D^{25} = -38.8$ (c 2.4, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3383, 1648, 1594, 1445, 1420, 1241, 1215, 1079, 1014, 851, 820, 758 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.96 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.52 (dd, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.71 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.76 (bd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 1H), 1.83 (qt, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.1, 12.9$ Hz, 1H), 3.23 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.42 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.4 (CH₃), 20.0 (CH₂), 21.0 (CH₃), 23.7 (CH₃)*, 24.0 (CH₃)*, 24.6 (CH₃), 26.6 (CH), 27.2 (CH₂), 33.0 (C), 33.2 (CH₃), 36.7 (CH₂), 41.3 (CH₂), 49.5 (C), 59.8 (OCH₃), 60.9 (CH), 112.0 (CH), 135.3 (C), 137.9 (C), 139.8 (C), 147.1 (C), 148.0 (C).

*: valores intercambiables.

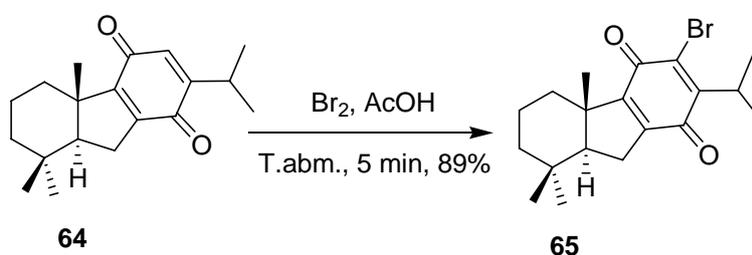


Oxidación del fenol 63.



Sobre una disolución de **63** (140 mg, 0.46 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade nitrato de cerio y amonio (CAN) (504 mg, 0.92 mmoles), y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez transcurrido este tiempo, y tras comprobar mediante CCF la desaparición del producto de partida, la mezcla de reacción se diluye con éter (25 mL), y la fase orgánica se lava con agua (5 x 8 mL) y salmuera (3 x 8 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporar el disolvente a vacío y purificar el crudo de la reacción, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E/H), 121mg (92%) de quinona **64** se obtienen como un aceite rojo.

Bromación de la quinona 64.



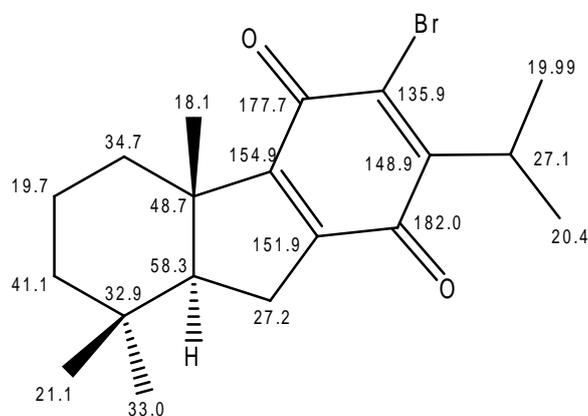
Bromo (0,15 mL, 2,93 mmoles) se añade sobre una disolución de la quinona **64** (0,57 g, 1.993 mmoles) en ácido acético (10 mL), y la mezcla de reacción se agita durante 5 min, tiempo en que se comprueba mediante CCF la desaparición del producto de partida. Entonces, se adiciona una solución al 5% de NaHSO₃ (1 mL) y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 5 minutos más. Transcurrido este tiempo, se diluye con éter (40 mL) y la fase orgánica se lava con agua (10 x 10 mL) y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E/H), dando lugar a 645 mg (89%) de (4bS, 8aS)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**65**) como un aceite rojo.

(4bS,8aS)-3-Bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (65):

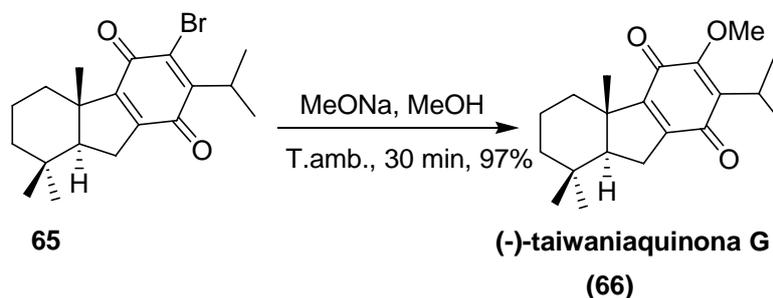
$[\alpha]_D^{25} = -23.6$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1690, 1663, 1561, 1370, 1298, 1247, 1216, 1068, 1027, 916, 769, 739 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.93 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.25 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.45 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 4.2$ Hz, 1H), 1.51 (bd, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.66 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.76 (qt, $J = 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 16.9, 12.6$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.42 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.1 (CH_3), 19.7 (CH_2), 19.99 (CH_3)*, 20.04 (CH_3)*, 21.1 (CH_3), 27.1 (CH), 27.2 (CH_2), 32.9 (C), 33.0 (CH_3), 34.7 (CH_2), 41.1 (CH_2), 48.7 (C), 58.3 (CH), 135.9 (C), 148.9 (C), 151.9 (C), 154.9 (C), 177.7 (C), 182.0 (C), 182.0 (C), 182.0 (C), 182.0 (C).

*: valores intercambiables.



Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (66).



A una disolución de bromoquinona **65** (193 mg, 0.53 mmoles) en metanol (10 mL) se adiciona metóxido sódico (220 mg, 4.07 mmoles), y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, y tras comprobar por CCF la desaparición de producto de partida, la mezcla de reacción se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 10 mL) y salmuera, se seca sobre

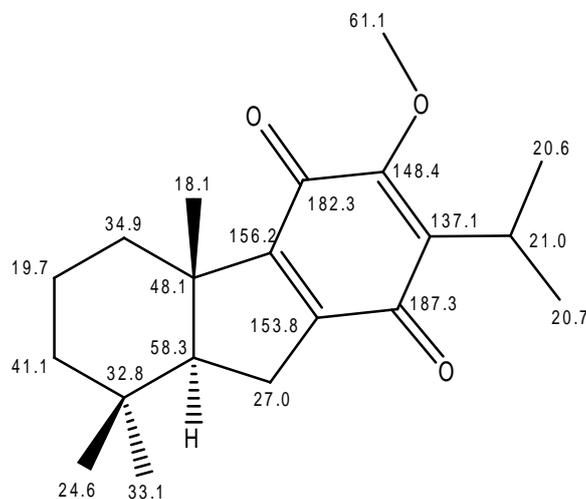
Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a vacío, rindiendo 162 mg (97%) de (-)-taiwaniaquinona G (66) como un sirupo amarillo.

(-)-Taiwaniaquinona G (66):

$[\alpha]_D^{25} = -19.4$ (c 0.7, CHCl₃).

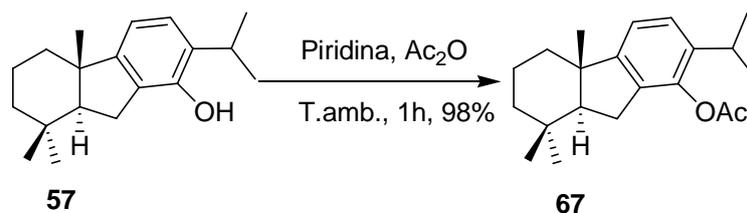
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1644, 1586, 1458, 1260, 1147, 1014, 928, 836, 746 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.86 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.24 (dd, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 1H), 1.38 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.58 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.70 (qt, $J = 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.22 (dt, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 16.9, 12.6$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 16.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.15 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 18.1 (CH₃), 19.7 (CH₂), 20.6 (CH₃)*, 20.7 (CH₃)*, 21.0 (CH₃), 24.6 (CH), 27.0 (CH₂), 32.8 (C), 33.1 (CH₃), 34.9 (CH₂), 41.1 (CH₂), 48.1 (C), 58.3 (CH), 61.1 (OCH₃), 137.1 (C), 148.4 (C), 153.8 (C), 156.2 (C), 182.3 (CO), 187.3 (CO), 187.3 (CO).

*: valores intercambiables.



Aproximación a la síntesis de (-)- standishinal (88).

Acetilación del fenol 57.



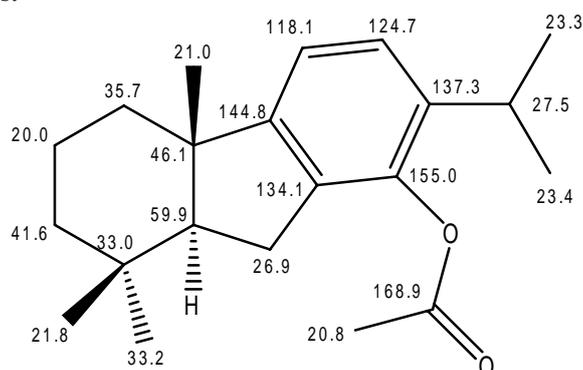
Se sigue el procedimiento general descrito para la reacción de acetilación, utilizando **57** (220 mg, 0.80 mmoles) en piridina (7 mL) y anhídrido acético (5 mL). La mezcla se deja bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición del fenol **57**. A continuación, se procesa la se obteniéndose, el acetato **69** (246 mg, 98 %).

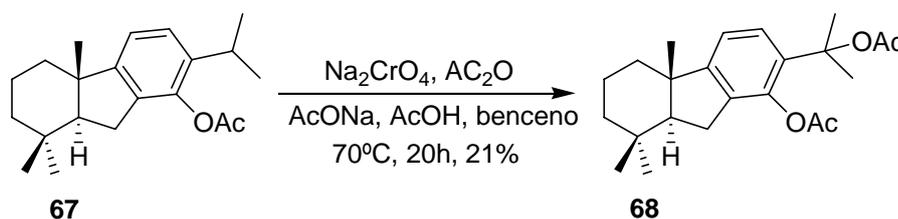
Acetato de (4bS, 8aS)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5, 6, 7, 8a, 9-hexahidro-4bH-fluoren-1-il (67):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.3$ (c 1.4, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1764, 1459, 1368, 1213, 1178, 1012, 901, 822, 758 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.95 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.47 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.52 (dt, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.73 (bd, $J = 10.8, 8.2$ Hz, 1H), 1.82 (qt, $J = 13.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.99 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 20.0 (CH_2), 20.8 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.8 (CH_3), 23.3 (CH_3)*, 23.4 (CH_3)*, 26.9 (CH_2), 27.5 (CH), 33.0 (C), 33.2 (CH_3), 35.7 (CH_2), 41.6 (CH_2), 46.1 (C), 59.9 (CH), 118.1 (CH), 124.7 (CH), 134.1 (C), 137.3 (C), 144.8 (C), 155.0 (C), 168.9 (C=O).

*: valores intercambiables.



Ensayo de oxidación bencílica del acetilderivado 67 con Na₂CrO₄.

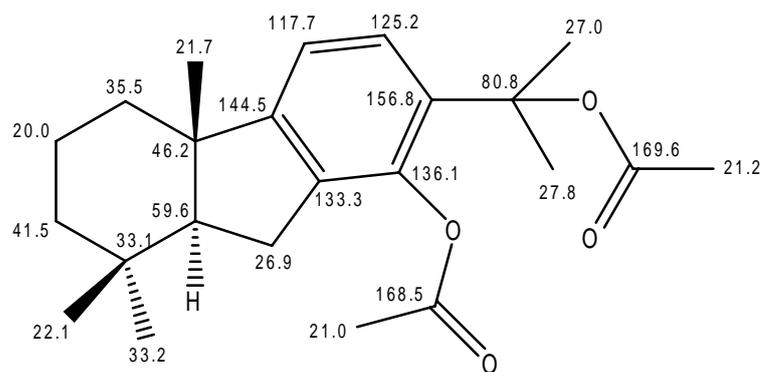
Sobre una disolución de **67** (130 mg, 0.41 mmoles) en benceno (8 mL) se añaden cromato sódico (201 mg, 1.24 mmoles), acetato sódico (68 mg, 0.82 mmoles, 2eq.), ácido acético (1 mL) y anhídrido acético (2 mL). La mezcla se calienta a 70 °C durante 20 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluye con agua (1 mL) y se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (10 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), dando lugar a 32 mg (21%) de diacetato **68**, como un aceite incoloro.

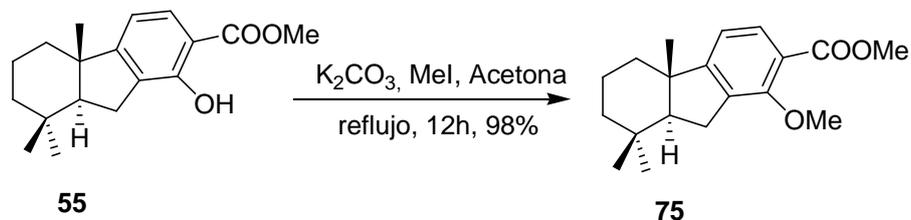
Acetato de (4bS, 8aS)-2-(2'-acetil-2'-metiletil)-4b,8,8-trimetil-5, 6, 7, 8a, 9-hexahidro-4bH-fluoren-1-ilo (68):

$[\alpha]_D^{25} = -8.0$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1763, 1458, 1368, 1246, 1213, 1164, 1018, 901, 804, 758 cm⁻¹.
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 0.93 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.37 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.4-1.52 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.65 (bd, $J = 10.8, 8.2$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H) 1.80 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.98 (dt, $J = 12.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 10.8, 8.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 20.0 (CH₂), 21.0 (CH₃)#, 21.2 (CH₃) #, 21.7 (CH₃), 22.1 (CH₃), 26.9 (CH₂), 27.0 (CH₃)*, 27.8 (CH₃)*, 33.1 (C), 33.2 (CH₃), 35.5 (CH₂), 41.5 (CH₂), 46.2 (C), 59.6 (CH), 80.8(C), 117.7 (CH), 125.2 (CH), 133.3 (C), 136.1 (C), 144.5 (C), 156.8 (C), 168.5 (C), 169.6 (C).

*#: valores intercambiables.



Preparación del derivado 79.***1ª ruta:*****Metilación del salicilato de metilo 55.**

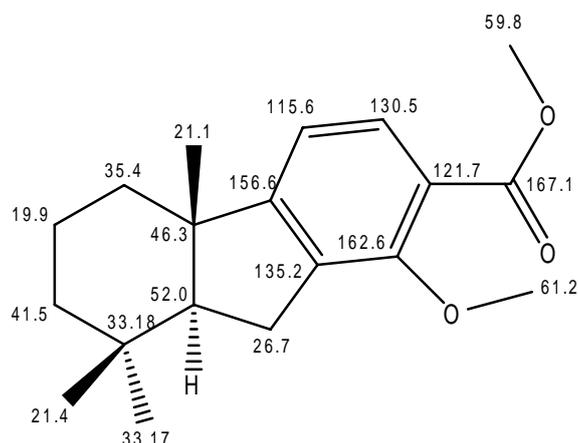
A una disolución de **55** 343 mg (1.19 mmoles) en acetona (15 mL) se añaden K_2CO_3 (436 mg, 3.57 mmoles) y yoduro de metilo (0.27 mL, 3.57 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo durante 12 horas. Siguiendo el procedimiento general descrito para la metilación, se obtienen 353 mg (98%) de **75** como un aceite incoloro.

(4b*S*,8a*S*) 1-Metoxi -4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-2-carboxilato de metilo (75):

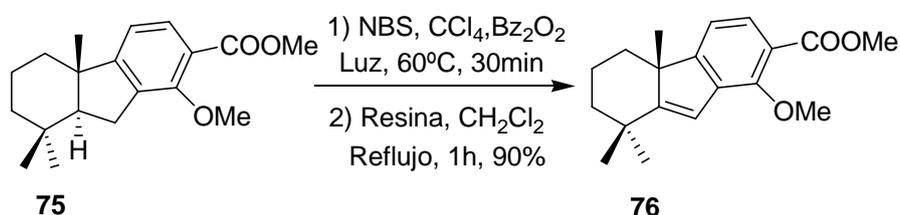
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.2$ (c 2.7, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1726, 1604, 1458, 1288, 1120, 1022, 796, 752 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.978 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.7, 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.47 (dt, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.61 (dd, 12.6, 6.1 Hz, 1H), 1.75 (qt, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.6, 12.6$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.812 (s, 3H), 3.814 (s, 3H), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 19.9 (CH_2), 21.1 (CH_3)*, 21.4 (CH_3)*, 26.7 (CH_2), 33.17 (CH_3), 33.18 (C), 35.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 46.3 (C), 52.0 (CH), 59.8 (OCH_3), 61.2 (OCH_3), 115.6 (CH), 121.7 (C), 130.5 (CH), 135.2 (C), 156.6 (C), 162.7 (C=O), 167.1 (C=O).

*: valores intercambiables.



Transformación del compuesto 75 en el 4a-metiltetrahidrofluoreno derivado 76.

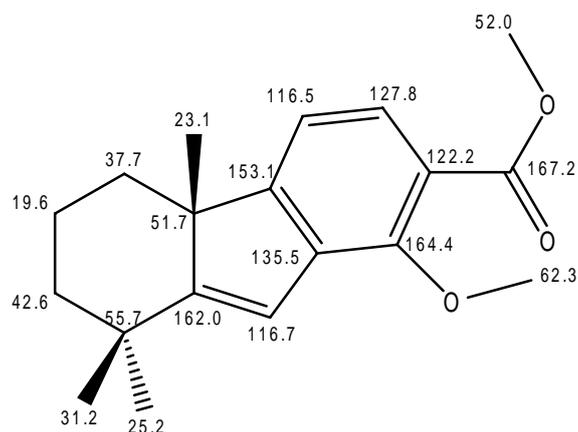


Se sigue el mismo procedimiento descrito en el primer capítulo para la síntesis del derivado **28**, utilizando el compuesto **75** (400 mg, 1.32 mmoles) CCl_4 (20 mL), NBS (260 mg, 1.45 mmoles) y Bz_2O_2 (10 mg), calentando a 60°C durante 30 minutos. Tras el procesamiento de la reacción se obtiene el compuesto **76** puro (357 mg, 90%), como un aceite incoloro.

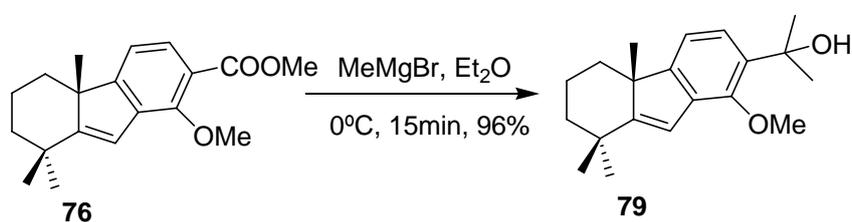
(R)-1-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-2-carboxilato de metilo (76):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.8$ (c 3.1, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1727, 1458, 1417, 1291, 1224, 1192, 1121, 997, 796 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.98 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.11 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.96 (qt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 19.6 (CH_2), 23.1 (CH_3), 25.2 (CH_3), 31.2 (CH_3), 35.7 (C), 37.7 (CH_2), 42.6 (CH_2), 51.7 (C), 52.0 (OCH_3), 62.3 (OCH_3), 116.5 (CH), 116.7 (CH), 122.2 (C), 127.8 (CH), 135.5 (C), 153.1 (C), 162.0 (C), 164.4 (C), 167.2 (C).



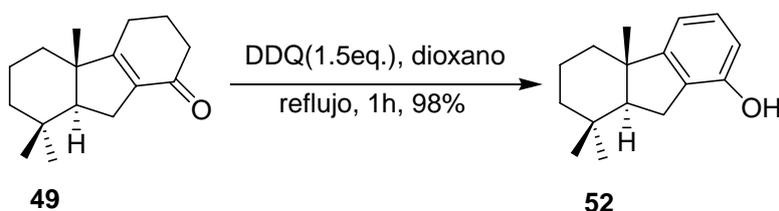
Tratamiento del compuesto 76 con MeMgBr.



Sobre una disolución de metoxiéster **76** (280 mg, 0.933 mmoles) en éter etílico anhidro (15 mL) se añade, a 0°C y gota a gota, una solución de bromuro de metilmagnesio (1.3 mL, 1.4 M en Tolueno/THF: 3/1, 1.86 mmoles) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 15 min, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida. Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **56** a partir de **55**, se obtienen 270 mg (96%) de **79**, como un aceite incoloro.

2ª ruta:

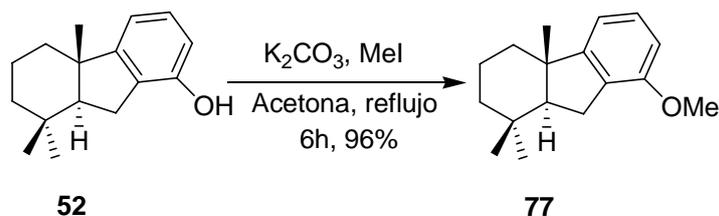
Aromatización de la enona 49.



Sobre una disolución del compuesto **49** (1.56 g, 6.72 mmoles) en dioxano (30 mL) se añade DDQ (2.286 g, 10.08 mmoles) y se deja la mezcla agitando a reflujo durante 1

hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición de cetona **49**. Se deja enfriar, se evapora el dioxano a vacío y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo 1.52 g (98%) del fenol **52**, como un sirupo amarillo.

Metilación del fenol **52**.



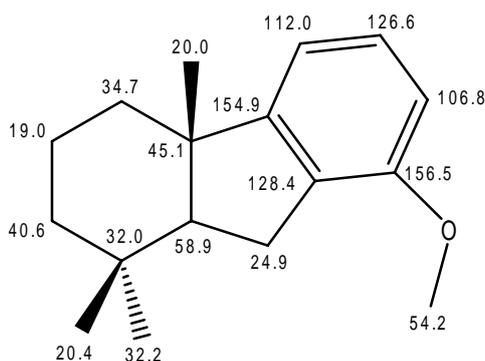
Sobre una disolución de 343 mg de **52** (1.19 mmoles) en acetona (15 mL) se añaden K_2CO_3 (436 mg, 3.57 mmoles) y yoduro de metilo (0.27 mL, 3.57 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo durante 12 horas. Siguiendo el procedimiento general utilizado en el capítulo I para la metilación de **17**, se obtienen 353 mg (98%) de **77**, como un aceite incoloro.

(4aS)-8-metoxi-1,1,4a-trimetil-2, 3, 4, 4a,9,9a-hexahidro-1H-fluoreno (77)

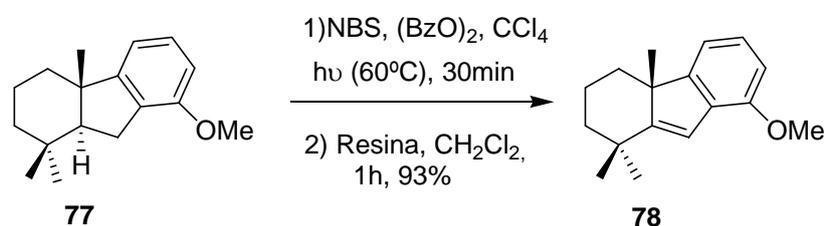
$[\alpha]_D^{25} = -19.3$ (c 1.8, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1605, 1583, 1478, 1458, 1439, 1368, 1268, 1230, 1070, 1038, 785, 731 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.89 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.46 (dt, $J = 13.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.59 (d a, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 12.4, 6.3$ Hz, 1H), 1.76 (qt, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.97 (dt, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.45 (bd, $J = 14.6, 12.4$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (bd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH_2), 20.0 (CH_3)*, 20.4 (CH_3)*, 24.9 (CH_2), 32.0 (C), 32.2(CH_3), 34.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 45.1 (C), 54.2 (O- CH_3), 58.9 (CH), 106.8 (CH), 112.0 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (C), 154.9 (C), 156.5 (C).

*: valores intercambiables.



Transformación del compuesto 77 en el 4a-metiltetrahydrofluoreno derivado 78.

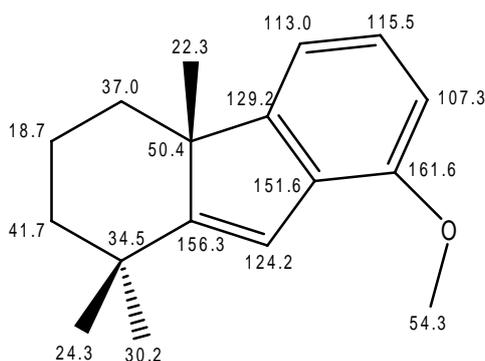


Se sigue el procedimiento descrito en el capítulo I para la síntesis de **28**, utilizando el metil éter **77** (570 mg, 2.33 mmoles) en CCl_4 , y NBS (500 mg, 2.80 mmoles, 1.2 eq.) y 10 mg de $(\text{BzO})_2$. Tras el procesado de la reacción, se obtiene 524.4 mg (93%) de (*R*)-8-metoxi-1,1, 4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno (**78**) puro, como un sirupo amarillo.

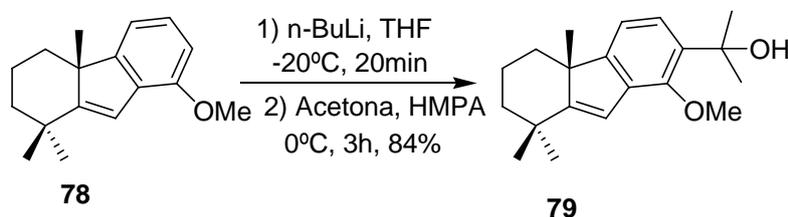
(R)-8-metoxi-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoreno (**78**).

$[\alpha]_D^{25} = +35.9$ (c 1.5, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1592, 1573, 1478, 1478, 1439, 1272, 1248, 1076, 1032, 862, 784, 740, 671 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.91 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.03 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.89 (qt, $J = 13.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 12.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (bd, $J = 8.1, 7.3$, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.7 (CH_2), 22.3 (CH_3), 24.3 (CH_3), 30.2 (CH_3), 34.5 (C), 37.0 (CH_2), 41.7 (CH_2), 50.4 (C), 54.3 (-O- CH_3), 107.3 (CH), 113.0 (CH), 115.5 (CH), 124.2 (CH), 129.2 (C), 151.6 (C), 156.3 (C), 161.6 (C).



Tratamiento del arillitio derivado de 78 con acetona.



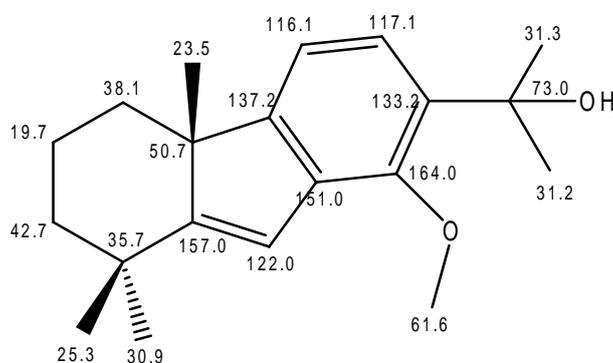
Sobre una disolución de **78** (420 mg, 1.735 mmoles) en THF anhidro (15 mL) se adiciona bajo atmósfera de argón, n-BuLi (2.4M, 1mL, 2.4 mmoles) a -20°C . La mezcla se agita durante 20 minutos, y después se deja subir la temperatura hasta 0°C , manteniéndose la agitación durante 10 minutos más. A continuación, HMPA (1mL, 5.73 mmoles) y acetona (0.5 mL, 6.81mmoles) se añaden consecutivamente a 0°C y la mezcla de reacción se deja agitando de nuevo durante 3 horas más, tiempo en que la CCF indica la desaparición de **78**. Tras ello, la mezcla de reacción se vierte en un vaso de hielo (15 g) y se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se evapora a vacío, proporcionando un crudo, que tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), proporciona 437 mg (84%) de (R)-2-(1-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-2-yl) propan-2-ol (**79**) como un aceite incoloro.

(R)-2-(1-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-2-il)propan-2-ol (79).

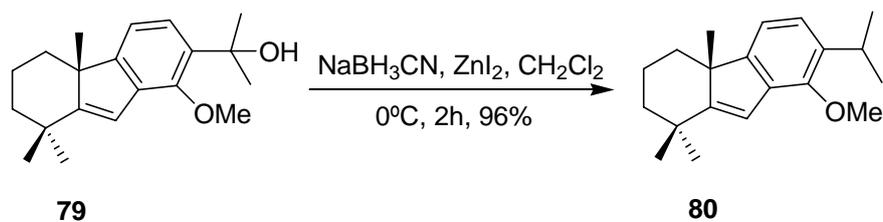
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.8$ (c 2.3, CHCl_3)

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3527, 1458, 1416, 1367, 1268, 1217, 1055, 1021, 820, 672 cm^{-1} .
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.99 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.13 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.96 (qt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 25 MHz) δ (ppm): 19.7 (CH_2), 23.5 (CH_3), 25.3 (CH_3), 30.9 (CH_3), 31.2 (CH_3)*, 31.3 (CH_3)*, 35.7 (C), 38.1 (CH_2), 42.7 (CH_2), 50.7 (C), 61.6 (CH_3), 73.0 (C), 116.1 (CH), 117.1 (CH), 122.0 (CH), 133.2 (C), 137.3 (C), 151.0 (C), 157.1 (C), 164.0 (C).

*: valores intercambiables.



Reducción catiónica del compuesto 79.



Sobre una disolución de hidroxiéter **79** (283 mg, 0.94 mmoles) en CH_2Cl_2 destilado (20 mL) se adicionan, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, NaBH_3CN (684 mg, 9.40 mmoles, 10 eq.) y la mezcla de reacción se deja agitando a 0°C durante 10 minutos. Después, se añade ZnI_2 (514 mg, 2.82 mmoles, 3 eq.) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas más, tras lo cual la CCF indica desaparición de **79**. Entonces, la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice (5% E / H), rindiendo 257 mg (96%) de 7-isopropil-8-metoxi-1, 1,4a-trimetil-2, 3, 4,4a-tetrahydro-1H-fluoreno (**80**) puro, como un aceite incoloro.

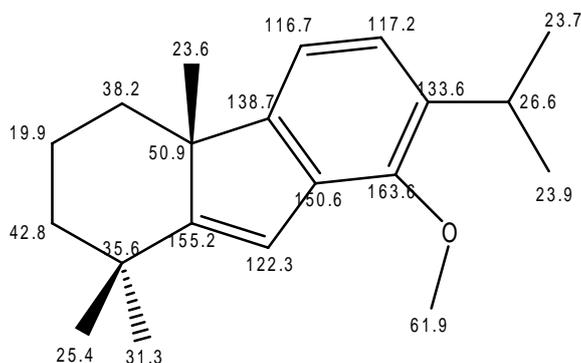
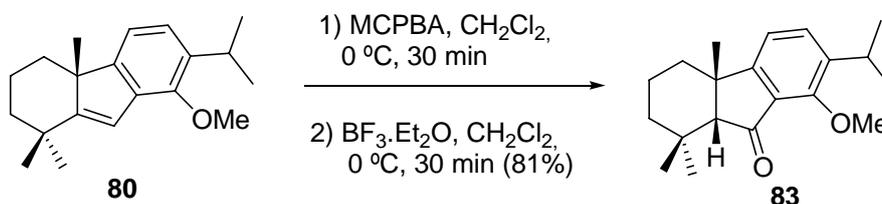
(R)-7-isopropil-8-metoxi-1, 1,4a-trimetil-2, 3, 4,4^a-tetrahidro-1H-fluoreno (80).

$[\alpha]_D^{25} = +20.0$ (c 0.56, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2360, 1470, 1422, 1361, 1249, 1054, 1023, 859, 814, 671 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.10 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.17 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.97 (qt, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.13 (d a, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.38 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 19.9 (CH₂), 23.6 (CH₃), 23.7 (CH₃)*, 23.9 (CH₃)*, 25.4 (CH₃), 26.6 (CH), 31.3 (CH₃), 35.6 (C), 38.2 (CH₂), 42.8 (CH₂), 50.9 (C), 61.9 (OCH₃), 116.7 (CH)*, 117.2 (CH)*, 122.3 (CH), 133.6 (C), 138.7 (C), 150.6 (C), 155.2 (C), 163.6 (C).

*: valores intercambiables.

**Tratamiento del compuesto 80 con MCPBA y BF₃.Et₂O.**

Sobre una disolución de **80** (93 mg, 0.33 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 mL) enfriada a 0°C, se añade AMCPB (75%, 114 mg, 0.49 mmoles) y NaHCO₃ (84 mg, 1 mmoles), y la mezcla se mantiene agitando a esta temperatura durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica desaparición de **80**. Entonces se añade Na₂SO₃ (2 mL) y se mantiene la agitación durante 10 minutos más. A continuación, se diluye con éter y agua (20:7 mL), y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 x 7 mL) y salmuera (3 x 7

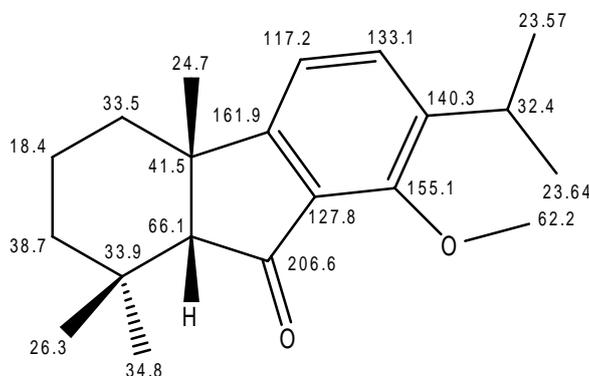
mL). Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un producto crudo como mezcla de dos epóxidos. Sobre una disolución del crudo anterior (89 mg) en CH_2Cl_2 (8 mL) se añade a 0°C $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (45%, 0,1 mL, 0.79 mmoles) y la mezcla se agita durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de material de partida. Entonces se añade agua (1 mL), y la mezcla se agita durante un tiempo adicional de 15 minutos. Posteriormente, la mezcla se diluye con éter (2 x 10 mL), la fase orgánica se lava con agua y con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 7 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a vacío, rindiendo tras purificación mediante cromatografía en columna (10% E / H), 79 mg (81%) de la cetona **83** como un aceite amarillo.

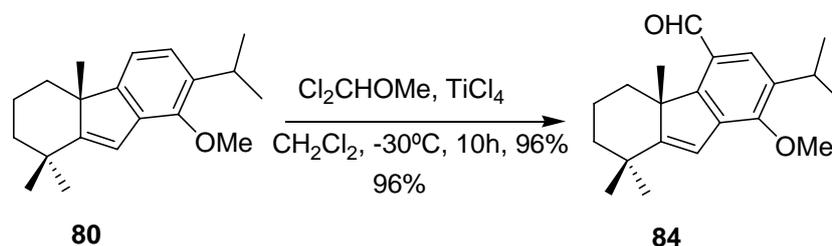
(4aS, 9aR)-7-isopropil-8-Metoxi-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-fluoren-(9aH)-ona (83).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -68$ (c 0.94, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1704, 1595, 1474, 1409, 1291, 1247, 1175, 1026, 827 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.67 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.28-1.37 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 3.38 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 18.4 (CH_2), 23.57 (CH_3)*, 23.64 (CH_3)*, 24.7 (CH_3), 26.3 (CH_3), 32.4 (CH), 33.5 (CH_2), 33.9 (C), 34.8 (CH_3), 38.7 (CH_2), 41.5 (C), 62.2 (OCH_3), 66.1 (CH), 117.2 (CH), 127.8 (C), 133.1 (CH), 140.3 (C), 155.1 (C), 161.9 (C), 206.6 (C).

*: valores intercambiables.



Formilación del compuesto 80.

Sobre una disolución del compuesto **80** (220 mg, 0.77 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) se adicionan, a -30°C y bajo atmósfera de argón, diclorometilmetiléter (0.7 mL, 7.7 mmoles, 10 eq.) y tetracloruro de titanio (0.43 mL, 3.85 mmoles, 5 eq.), y la mezcla de reacción se mantiene agitando a esta temperatura durante 10 horas. Siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de **59**, se obtiene el aldehído **84** (231 mg, 96%) como un sirupo amarillo, tras cromatografía en gel de sílice (10% E / H).

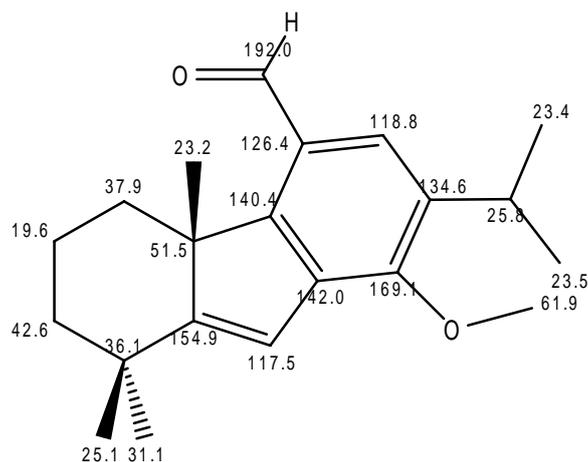
(S)-2-isopropil-1-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-4-carbaldehído (84).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.5$ (c 0.5, CHCl_3).

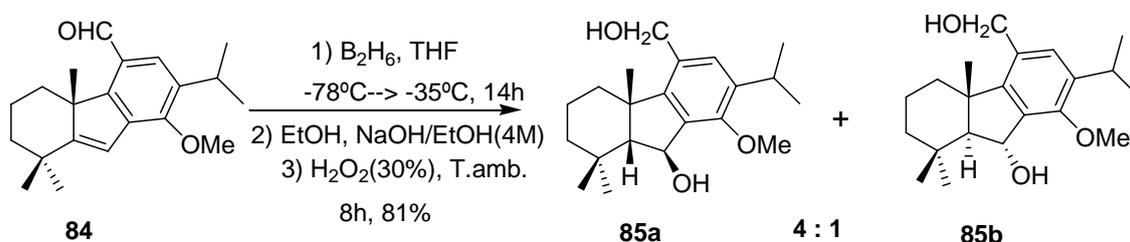
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1684, 1603, 1450, 1294, 1274, 1201, 1057, 1003, 860, 753 cm^{-1} .

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.05 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.56 (dt, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.61 (d a, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.89 (qt, $J = 13.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.11 (d a, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.44 (1H), 7.49 (s, 1H), 10.41 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.6 (CH_2), 23.2 (CH_3), 23.4 (CH_3)*, 23.5 (CH_3)*, 25.1 (CH_3), 25.8 (CH), 31.1 (CH_3), 36.1 (C), 37.9 (CH_2), 42.6 (CH_2), 51.5 (C), 61.9 (OCH_3), 117.5 (CH), 118.0 (CH), 134.6 (C), 140.4 (C), 142.0 (C), 154.9 (C), 169.1 (C), 192.0 (CHO).

*: valores intercambiables.



Hidroboración del compuesto 82.



Se disuelven 100 mg (0.32 mmoles) del compuesto **84** en THF (10 mL) anhidro y se añade a la disolución enfriada a -78°C , y bajo atmósfera de argón, B_2H_6 -THF (1M) (1.27 mL, 0.7 mmoles). Se incrementa la temperatura del baño hasta -35°C y se deja agitando a la misma temperatura durante 14 horas, tiempo en que la CCF indica desaparición de **84**. Entonces se añade sucesivamente EtOH (0.6 mL) y una disolución de NaOH (4M) en EtOH (0.3 mL) y por último H_2O_2 al 30% (1 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 8 horas más. Entonces, se evapora el THF, se diluye con 20 mL de éter y la fase orgánica se lava con agua (3 x 6 mL), y salmuera (3 x 6 mL). Tras secar sobre Na_2SO_4 , evaporar a vacío el disolvente y purificar el crudo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H) se obtienen 86 mg (81%) de una mezcla de los dioles **85a** (81.5%) y **85b** (18.5%), como un sirupo amarillo.

(4*aS*, 9*S*, 9*aR*)-5-(Hidroximetil)-7-isopropil-8-metoxi-1,1,4*a*-trimetil-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahidro-1*H*-fluoren-9-ol (**85a**) y (4*aS*,9*R*,9*aS*)-5-(hidroximetil)-7-isopropil-8-metoxi-1,1,4*a*- trimetil-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahidro-1*H*-fluoren-9-ol (**85b**).

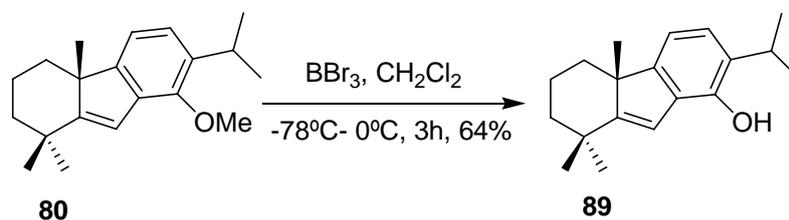
$[\alpha]_D^{25} = +45.0$ (c 1.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3421, 1576, 1459, 1377, 1277, 1224, 1031, 757 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** Señales asignales al isómero mayoritario **85a**: 1.00 (ddd, $J = 13.7, 13.7$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38-1.44 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.53-1.68 (m, 4H), 1.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.34 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.25 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H). **Señales asignables al isómero minoritario **85b**:** 1.16 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.82 (d a, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.94 (d a, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.28 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.47 (s a, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.75 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 2H), 5.17 (s a, 1H), 7.21 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 18.7 (CH₂), 22.2 (CH₃)*, 22.5 (CH₃)*, 25.9 (CH₃), 29.7 (CH), 29.8 (CH₃), 31.9 (C), 32.0 (CH₃), 36.5 (CH₂), 39.3 (CH₂), 44.1 (C), 59.7 (CH), 64.3 (CH₂), 66.0 (OCH₃), 75.1 (CH), 117.7 (CH), 128 (C), 133.4 (C), 136.8 (C), 139.8 (C), 153.1 (C).

*: valores intercambiables.

Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H y (-)-dichroanona

Desmetilación del compuesto **80**.



Sobre una disolución de **80** (150 mg, 0.53 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añade BBr₃ (0.25 mL, 2.08 mmoles) a -78 °C y se deja la mezcla agitando durante 1 hora. Tras comprobar por CCF que la reacción no evoluciona, se aumenta la temperatura de reacción hasta 0°C y se mantiene la agitación durante 2 horas más, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida **80**. Entonces, se vierte la mezcla de

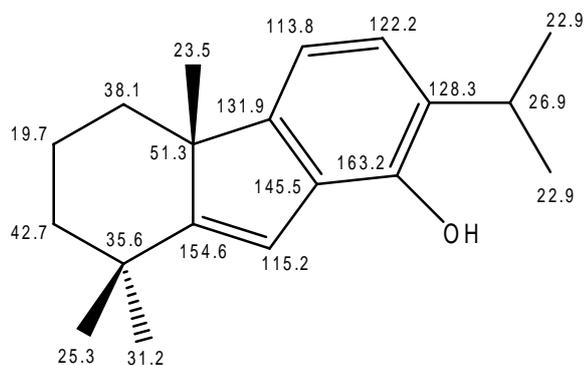
reacción sobre hielo (10 g), se diluye con éter (30 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). Tras secar sobre Na₂SO₄ anhidro, evaporar el disolvente y purificar el crudo de reacción, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), se obtienen 92 mg (64%) del fenol **89**, como un aceite amarillo.

(R)-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-4bH-fluoren-1-ol (89).

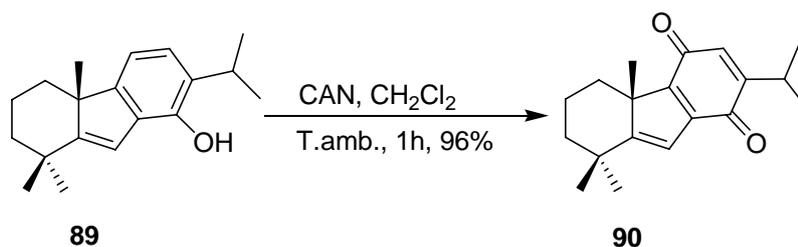
$[\alpha]_D^{25} = +12.0$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3473, 1718, 1576, 1459, 1438, 1370, 1295, 1199, 807 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm):** 0.93 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.04 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.51-1.56 (dt, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 1.58 (d a, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.88 (qt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.04 (bd, $J = 12.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.13 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.7 (CH₂), 22.9 (CH₃)*, 22.9 (CH₃)*, 23.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 26.9 (CH), 31.2 (CH₃), 35.6 (C), 38.1 (CH₂), 42.7 (CH₂), 51.3 (C), 113.8 (CH), 115.2 (CH), 122.2 (CH), 128.3 (C), 131.9 (C), 145.5 (C), 154.6 (C), 163.2 (C), 154.6 (C), 163.2 (C).

*: valores intercambiables.



Oxidación del fenol 89.



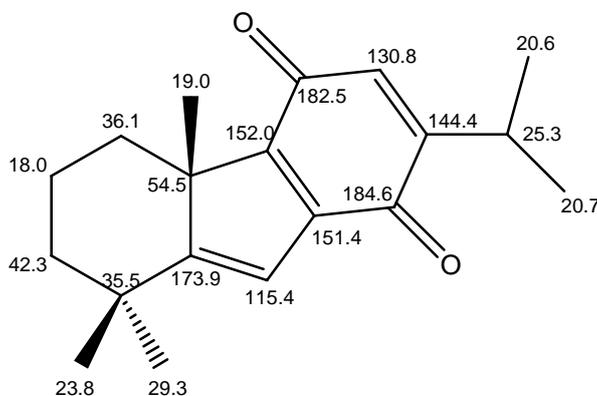
Sobre una disolución del fenol **89** (87 mg, 0.32 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añade nitrato de cerio y amonio (CAN) (350.6 mg, 0.64 mmoles, 2eq.) y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo en que la CCF indica la desaparición del producto de partida. Siguiendo el mismo procedimiento utilizado anteriormente para la síntesis de la quinona **64**, se obtienen 88 mg (96%) de la quinona **90**, como un aceite rojo.

(S)-2-isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (90)

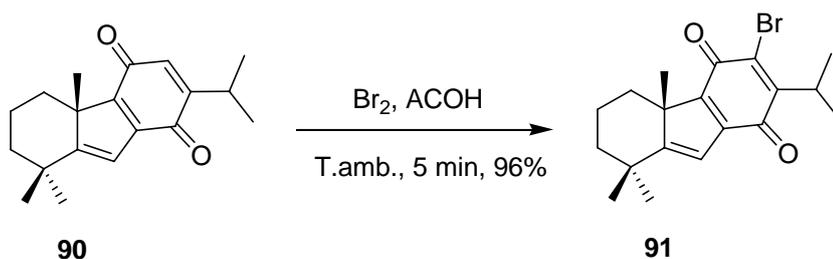
$[\alpha]_D^{25} = -16.8$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1685, 1653, 1595, 1495, 1387, 1368, 1223, 1081, 1038, 894 cm^{-1} .

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0.98-1.04 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.54 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 13.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.86 (qt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.99 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.32 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 18.0 (CH_2), 19.0 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 23.8 (CH_3), 25.3 (CH), 29.3 (CH_3), 35.3 (C), 36.1 (CH_2), 42.3 (CH_2), 54.5 (C), 115.4 (CH), 130.8 (CH), 144.4 (C), 151.4 (C), 152.0 (C), 173.9 (C), 182.5 (C), 184.6 (C), 184.6 (C).



Tratamiento de la quinona 90 con Br_2 .



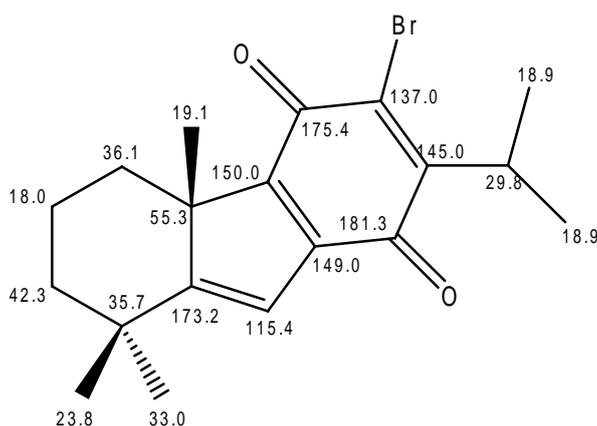
Bromo (0,10 mL, 1.95 mmoles) se añade sobre una disolución de la quinona **90** (82 mg, 0.28 mmoles) en ácido acético (6 mL), y la mezcla de reacción se agita durante 5 min, tiempo en que se comprueba mediante CCF la desaparición del producto de partida. Entonces, se adiciona una solución al 5% de NaHSO₃ (1 mL) y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 5 minutos más. Siguiendo el mismo procedimiento utilizado anteriormente para la síntesis de la bromoquinona **65**, se obtiene 98 mg (96%) de (S)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**91**), como un aceite rojo.

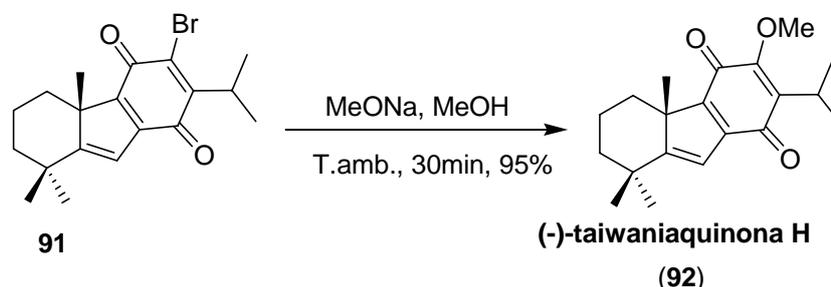
(S)-3-bromo-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (91):

$[\alpha]_D^{25} = -19.1$ (c 1.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1687, 1656, 1533, 1459, 1255, 1086, 1037, 802, 666 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.96-1.07 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.55 (dt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 13.5, 2.3$ Hz, 1H), 1.86 (qt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.39 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 18.0 (CH₂), 18.93 (CH₃)*, 18.96 (CH₃)*, 19.1 (CH₃), 23.8 (CH₃), 29.8 (CH), 33.0 (CH₃), 35.7 (C), 36.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 55.3 (C), 115.4 (CH), 137.0 (C), 145.0 (C), 149.0 (C), 150.0 (C), 173.2 (C), 175.4 (C), 181.3 (C).

*: valores intercambiables.



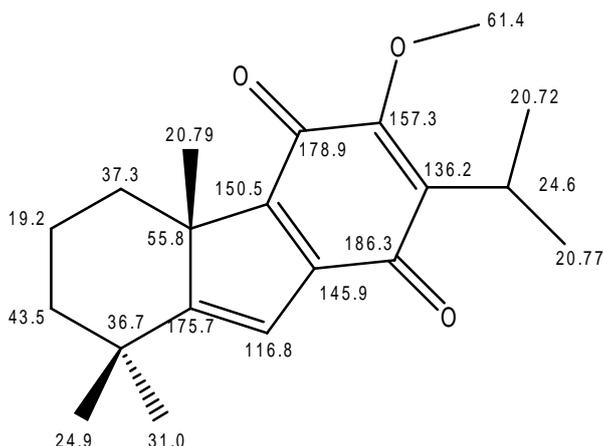
Síntesis de (-)-taiwaniaquinona H (92).

Sobre una disolución de bromoquinona **92** (78 mg, 0.21 mmoles) en metanol (8 mL) se agrega metóxido sódico (68 mg, 1.26 mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene agitando durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, y tras comprobar por CCF la desaparición de producto de partida, la mezcla de reacción se procesa, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**66**), obteniéndose 63 mg (95%) de (-)-taiwaniaquinona H (**92**), como un sirupo amarillo.

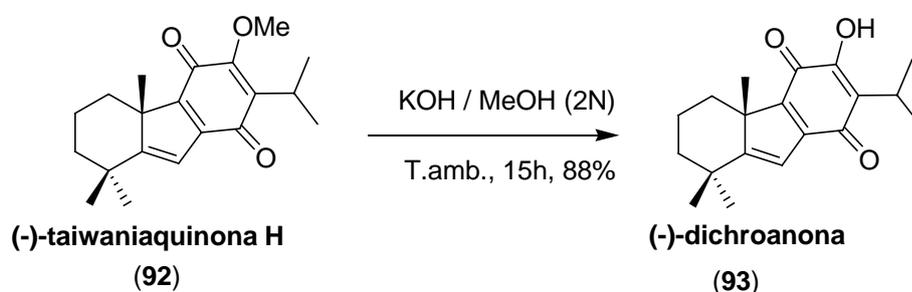
(-)-Taiwaniaquinona H (92):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9$ (c 0.56, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: 1644, 1538, 1451, 1058, 864 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 1.05-1.14 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.220 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.223 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.69 (ddd, $J = 13.1, 5.4, 2.5$ Hz, 1H), 1.93 (qt, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.26 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.38 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.2 (CH_2), 20.2 (CH_3), 20.77 (CH_3), 20.79 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.9 (CH_3), 31.0 (CH_3), 36.7 (C), 37.3 (CH_2), 43.5 (CH_2), 55.8 (C), 61.4 (OCH_3), 116.8 (CH), 136.2 (C), 145.9 (C), 150.7 (C), 157.4 (C), 175.7 (C), 178.9 (C), 186.3 (C).



Transformación de (-)-taiwaniaquinona H (92) en (-)-dichroanona (93).



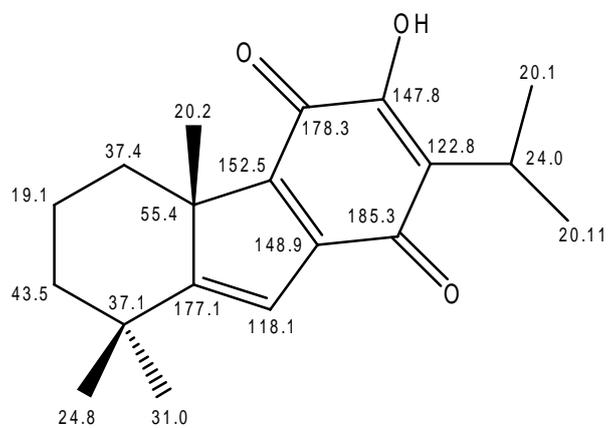
Sobre una disolución de (-)-taiwaniaquinona H (**92**) (55 mg, 0.175 mmol) en MeOH (5 mL) se añade una solución de KOH en MeOH (2N) (3 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida **92**. Entonces, se añade lentamente una solución de HCl (2N) hasta pH ácido y la mezcla se diluye con éter (20 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a vacío, rindiendo 46 mg (88%) de (-)-dichroanona (**93**), como un sirupo rojo.

(-)-Dichroanona (93):

$[\alpha]_D^{25} = -88.7$ (c 0.79, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3350, 1638, 1528, 1455, 1367, 1318, 966 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 1.04-1.17 (m, 2H), 1.231 (s, 3H), 1.234 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.238 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.70 (ddd, $J = 13.2, 5.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.91 (qt, $J = 13.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 12.4, 4.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.21 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.31 (s a, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):**

19.1 (CH₂), 20.1 (CH₃), 20.11 (CH₃), 20.2 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 31.0 (CH₃), 37.1 (C), 37.4 (CH₂), 43.5 (CH₂), 55.4 (C), 118.1 (CH), 122.8 (C), 147.8 (C), 148.9 (C), 152.5 (C), 177.1 (C), 178.3 (C), 185.8 (C).



CONCLUSIONES

- ✓ Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para sintetizar terpenoides bioactivos con esqueleto de abietano y de podocarpano a partir de (-)-sclareol (**1**). La elaboración del anillo aromático C se realiza mediante un proceso de ciclación radicalaria oxidativa, inducida por Mn (III), de un adecuado β -cetoéster insaturado.
- ✓ Utilizando esta nueva estrategia se ha realizado la síntesis de algunos derivados naturales con esqueleto de abietano, como (+)- ferruginol (**17**), (+)-sugiol (**24**) y (+)-6 α -hidroxisugiol (**32**), a partir de (-)-sclareol (**1**), con un rendimiento global de 38%, 32% y 17 %, respectivamente. También se ha preparado el antioxidante 12-hidroxi-6,7-secoabieta-8, 11,13-trien-6,7-dial (**35**), con un rendimiento global de 19%.
- ✓ Se han desarrollado sendas rutas sintéticas, basadas en la misma estrategia, hacia fenoles podocarpánicos bioactivos. Se ha sintetizado el antitumoral (+)-7-deoxinimbidiol (**37**), aislado recientemente de *Calastrus hypoleucus*, con rendimientos globales de 36% y 28%, y (+)-nimbidiol (**42**), con rendimientos de 14% y 37%.
- ✓ Se ha diseñado una nueva estrategia para la elaboración del esqueleto de 4a-hexahidrofluoreno de taiwaniaquinoides, con unión interanular A/B *trans*, a partir de (+)-sclareolida (**43**), basada en la creación del anillo aromático C mediante una electrociclación térmica 6π .
- ✓ Utilizando esta nueva estrategia se ha descrito por primera vez la síntesis enantioespecífica de (-)-taiwaniaquinona G (**66**) a partir de (+)-sclareolida (**43**), con un rendimiento global del 31%, en un total de 15 etapas.
- ✓ Se ha investigado la funcionalización del anillo B de ciclopentano de derivados de 4a-metilhexahidrofluoreno, con configuración A/B *trans*, observándose una gran tendencia hacia la formación de compuestos con unión A/B *cis*. Así, el tratamiento con $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ de los epoxiderivados del 4a-metiltetrahidrofluoreno **80** proporciona la cetona **83**, con unión A/B *cis*. La hidrobioración del 4a-metiltetrahidrofluoreno **84** proporciona

una mezcla 4:1 de alcoholes isómeros *cis* (**85a**) y *trans* (**85b**); éste último es un intermedio adecuado para la síntesis del antitumoral (-)-standishinal (**88**).

✓ Se ha desarrollado un sencillo procedimiento para transformar compuestos con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno en los correspondientes derivados de 4a-metiltetrahidrofluoreno, basado en el tratamiento sucesivo con NBS, en presencia de luz, y de resina catiónica.

✓ Utilizando este procedimiento se ha desarrollado la primera síntesis enantioespecífica de (-)-taiwaniaquinona H (**92**) a partir de (+)-sclareolida (**43**), mediante una secuencia sintética de 18 etapas, con un rendimiento global de 19 %.

✓ De la misma manera se ha sintetizado (-)-dichroanona (**93**) a partir de (+)-sclareolida (**43**), con un rendimiento global de 16%, tras una secuencia de 19 etapas.

ACRÓNIMOS

Ac: acetato

AMCPB: Ácido *meta*-cloroperbenzoico

APTS: Ácido paratolueno sulfónico.

9-BBN: 9-Borabicclico [3.3.1] nonano.

CAN: Nitrato de amonio y cerio

Conc.: Concentrado.

DBU: Diazabicclico [5, 4, 0]-undec-7-eno

DCC: Dicclohexil carbodiimida.

DDQ: 2,3 dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona.

DMAD: Dimetilacetilendicarboxilato.

DMF: Dimetilformamida.

Dppp: Diforono pentaperoxido.

ee: exceso enantiomérico.

eq.: Equivalente.

HMPA: Hexametilfosforamida.

IBX: Ácido *orto*-iodoxibenzoico.

LDA: Diisopropilamiduro de litio.

LiHMDS: Hexametildisilazano de litio.

NBS: *N*-bromosuccinimida

PCC: Clorocromato de piridínio.

PDC: Dicromato de piridínio.

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio.

TBDMS-Cl: Cloruro de *terct*-butildimetilsilil

TMSCl: Cloruro de trimetilsilano.

TMSOTf: Trimetilsilil trifluorometansulfonato.

THF: Tetrahidrofurano

T.amb: Temperatura ambient