

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Departamento de Química Orgánica**



**SÍNTESIS de PRODUCTOS NATURALES y DERIVADOS  
con ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA y ANTITUMORAL  
a PARTIR de ÁCIDO ABIÉTICO**

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor presentada por:

**Juan José Guardia Monteagudo**

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Rachid Chahboun Karimi

**GRANADA, 2015**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Juan José Guardia Monteagudo  
ISBN: 978-84-9125-864-3  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43688>





Los doctores Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán y Rachid Chahboun Karimi,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “*SÍNTESIS de PRODUCTOS NATURALES y DERIVADOS con ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA y ANTITUMORAL a PARTIR de ÁCIDO ABIETICO*” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por el licenciado **Juan José Guardia Monteagudo** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Granada, Octubre 2015

Fdo: Juan José Guardia Monteagudo

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor



El doctorando JUAN JOSÉ GUARDIA MONTEAGUDO y los directores de la tesis ENRIQUE JOSÉ ÁLVAREZ-MANZANEDA ROLDÁN y RACHID CHAHBOUN KARIMI garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Octubre 2015

Directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica

Profesor Contratado Doctor

Doctorando:

Juan José Guardia Monteagudo



Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias a la financiación concedida por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto CTQ2009-09932) y la Junta de Andalucía (Proyecto P11-CTS-7651 y ayuda al grupo de investigación FQM-348 “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”).





## Agradecimientos



*Tras duros años de trabajo en el mundo de la investigación, concretamente en esa maravillosa ciencia que es la Química (en general) y la Química Orgánica (en particular), han sido muchas las experiencias vividas dentro y fuera del laboratorio, teniendo la oportunidad en estas líneas para expresar mi más sincero agradecimiento.*

*En primer lugar, quiero agradecer a Enrique la confianza depositada en mí para desarrollar el trabajo que se presenta en esta tesis, así como para tareas necesarias para el buen funcionamiento del laboratorio. Además de compartir sus amplios conocimientos y experiencias para sobreponernos a todas las dificultades que uno se encuentra durante su día a día en el laboratorio, guiándome en este duro y complejo mundo que es la investigación.*

*A Rachid, la única persona en el mundo que es capaz de vivir a base de café y química. Por ello siempre está dispuesto y encuentra tiempo (con lo difícil que es que tenga un momento libre) para hablar de una reacción, de un espectro o de un producto, con lo que has conseguido algo que creía que era imposible, que es que me guste mucho todo este mundo, haciéndome un "yonky" que está enganchado al laboratorio y a la Química. Además de innumerables horas hablan de cualquier tema.*

*A Guadalupe, técnico de laboratorio del departamento por estar siempre dispuesta cuando necesitábamos algo de ella.*

*A los miembros del Centro de Instrumentación Científica, especialmente a los componentes de la unidad de RMN, Ali, M<sup>a</sup> Éster y Laura, por la realización de los espectro, y especialmente a Ali por la enseñanza en el uso y manejo de los espectrómetros.*

*Gracias a los miembros de los grupos de investigación de "Nuevas Tecnologías Aplicadas a la Investigación Cardiovascular" y "Parasitología Molecular" de esta*

universidad por colaborar con nosotros en la realización de las pruebas de actividad antitumoral y antiparasitaria (respectivamente).

Cuando se trabaja tanto entre cuatro paredes, es esencial para un buen día a día que la relación con los compañeros sea buena, ya que de no ser así, podría convertirse en un infierno. En esto creo que he tenido mucha suerte, ya que con el tiempo más que compañeros puedo decir que me voy con unos cuantos amigos. Los primeros que empezamos cuando el grupo no era más que un bebe, Ana, Marí, Inma y Alicia con las que empezamos y pasamos muy buenos ratos.

Especialmente a los compañeros que desarrollamos nuestra investigación en el mismo período de tiempo, Rubén, Fermín, Juany, Ko Ko, Pili, Ali, Ettahir, Fran, Hanane, Ibtissam, Hakima, Ikram, Houda y Soumicha, con los que la relación no solo se limitaba al laboratorio y con los que no nos cansábamos de estar juntos después de vernos las cara tanto tiempo, viendo el fútbol, escapándonos a la playa... y tantas cosas que hemos hecho en todo este tiempo.

Especial mención merecen María José y Antonio. A María José por ser como es y estar siempre cuando quieres hablar, con la que he desarrollado un vínculo especial. Y a Antonio, por ser un buen compañero, gran compañero de piso y mejor amigo, con el que hemos compartido, horas en el laboratorio, casa, bares, de viaje... y con esos seminarios que empezábamos a las tantas y que nos ponían los pies en la tierra.

Darles fuerza, aliento y mi apoyo a María del Mar, Jesica, Fidel, Vicente, y Dani, que están terminando la carrera o el master y se van a enfrentar en breve con la cruda realidad que es la realización de una tesis doctoral, y con los que aunque he compartido poco tiempo ha sido bueno, ánimo y nunca tiréis la toalla.

También quiero acordarme de las chíc@s del módulo de grado medio de Laboratorio Químico de del Instituto Ramón y Cajal, Inma, Ana Isabel, Alba, Rocío, Ana, Susana, Aída, Celeste, Claudía, Marina, Robín, Rafa y Víctor, que venían a realizar sus prácticas a nuestros laboratorios, animando por ese tiempo el laboratorio. En especial a Ana Belén con la que he desarrollado una amistad que dura ya unos cuantos años.

A los chicos del grupo FQM-302, con los que durante un tiempo compartimos laboratorio en especial Isa, Fefo y David, compañero este último además de la carrera que me mantiene al día de esas cosas frikis que nos gustan, así como a Marta por sus visitas.

También a los compañeros de otros grupos y departamentos con los que he ido a comer durante la última fase de realización de la presente tesis doctoral Natalia, Elena, Kiko, Sara, Maykel y Carmen.

Para hacer esta tesis antes me Licencié en Química, y durante esos años de estudio, prácticas, cursos conocí a unas cuantas personas que ya son parte de mi vida como son Manolo, Pedro, Nacho, Javi, Luis, Eugenio, Alberto y Miguel con los que compartí grandes momentos dentro y fuera de la facultad, y ahora cuando nos juntamos en el Chiquí Park para ver a Lola y Javi.

Y hablando de amigos como olvidarme de los Yeberos, aquellos con los que he estado desde que los conocí a algunos en parvulitos y a los que quiero profundamente, así como la incorporación de las que son hoy sus mujeres, que son ya una parte de la familia, Diego y Elena, Javi y M<sup>re</sup> Ángeles, Rafa y Lupe, Paco y Rocío, Garri y María, Ángel y Fefi, Francis, Joaquín y Laura, Juanma y Rosario. Y como no también acordarme de los Yeberos 2.0 que son la excusa de ahora para vernos nosotros, Alba, Victoria, Diego y Paco, por todo lo que hemos vivido y los que nos queda por vivir, en Jaén, de viaje por Europa (Berlín, Amsterdam, Bruselas), de concierto, en casas rurales, playa...

*Un apartado especial merece el Dr. Andrés Garzon, amigo de toda la vida y químico, que al pasar también por este mundo a lo mejor me entendía mejor, con el que mucho hemos hablado de química y con el que espero trabajar con él, así como a Mónica que era capaz de pararnos (y eso no es fácil) cuando nos íbamos por la nube y teorizábamos ya casi si los electrones tenían vida más allá de una molécula.*

*Finalmente agradecer a mi familia el apoyo mostrado durante el tiempo. A mis padres por el esfuerzo y sacrificio que es estudiar fuera de casa, así como su preocupación para que nunca me faltara nada y tuviera una buena educación para poder hacer lo que me gusta, soy como soy y lo que soy gracias a vosotros. A mi hermano por hacer que nunca se me olvide que soy arquero y los grandes beneficios que supone física y mentalmente la práctica del tiro con arco.*

*A mi padre, que además de una educación me enseñó lo que un trabajo como este no acaba cuando sales por la puerta y que a veces tienes que sacrificar tiempo de estar con la familia y amigos, ya que posees una responsabilidad que siempre estará contigo.*

*Y finalmente a mi madre, gran artífice de que me dedique a la ciencia. Además de su apoyo y amor incondicional como madre, y aunque ella no lo sabe la responsable de todo. Hubo un tiempo en que mi madre, que es enfermera, trabajó en el Centro de Diagnóstico de Jaén, concretamente en el laboratorio de análisis. Me gustaba ir allí y alguna vez hasta me dejó jugar con los tubos de ensayo, y jugar con los colorantes. Fue el primer paso para que me gustase la ciencia y el segundo, y definitivo, fue el día que me llevo a ver el microscopio que tenían para los análisis de sangre, y me dejaron mirar y ver las diferentes muestras que tenían allí, en ese momento fue cuando supe que sería científico para "poder usar un de esos cacharros tan chulos". Por ello, gracias por todo mamá, te quiero.*

*Es verdad. Pues reprimamos  
esta fiera condición,  
esta furia, esta ambición,  
por si alguna ve soñamos:  
Y sí haremos, pues estamos  
en mundo tan singular,  
que el vivir sólo es soñar;  
y la experiencia me enseña  
que el hombre que vive, sueña  
lo que es, hasta despertar.*

*Yo sueño que estoy aquí  
destas prisiones cargado,  
y soñé que en otro estado  
más lisonjero me ví.  
¿Qué es la vida? Un frenesí.  
¿Qué es la vida? Una ilusión,  
una sombra, una ficción,  
y el mayor bien es pequeño:  
que toda la vida es sueño,  
y los sueños, sueños son.*

*Segismundo*





*A mi madre*



## ÍNDICE



<b>Índice .....</b>	<b>1</b>
<b>Acronimos .....</b>	<b>11</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>15</b>
<b>Capítulo 1.....</b>	<b>25</b>
Antecedentes .....	27
1. Fenoles y quinonas de tipo abietano oxidadas en C-18 y C-19.....	29
2. Síntesis totales.....	35
3. Síntesis a partir de precursores terpénicos naturales.....	36
Objetivos .....	39
Resultados y discusion .....	43
1. Introducción .....	45
2. Obtención del 18-hidroxiferuginol ( <b>1</b> ) a partir del ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ).....	46
3. Síntesis de hanagokenol A ( <b>7</b> ) y fortuninos E ( <b>8</b> ), F ( <b>10</b> ) y H ( <b>11</b> ).....	48
3.1. Síntesis de hanagokenol A ( <b>7</b> ) y fortunino H ( <b>11</b> ).....	48
3.2. Síntesis de fortunino E ( <b>8</b> ) y fortunino G ( <b>10</b> ).....	52
4. Síntesis de 19-hidroxiferruginol ( <b>17</b> ) y sugikurojina A( <b>19</b> ).....	54
Experimental .....	59
1. Materiales y métodos .....	61
1.1. Instrumentación.....	61
1.2. Cromatografía .....	62
1.3. Disolventes.....	62
2. Procedimientos experimentales.....	63
2.1. Transformación del ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ) en 18-hidroxiferruginol ( <b>1</b> ).....	63
2.1.1. Reacción de aromatización del ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ) .....	63
2.1.2. Reacción de esterificación del ácido deshidroabiético <b>48</b> .....	63
2.1.3. Reaccion de Friedel-Crafts sobre <b>49</b> .....	65
2.1.4. Reaccion de Baeyer-Villiger sobre la metil cetona <b>50</b> .....	66
2.1.5. Reducción del compuesto <b>51</b> . Síntesis de 18-hidroxiferruginol ( <b>1</b> ).....	67
2.1. Síntesis de hanagokenol A ( <b>7</b> ) y fortunino H ( <b>11</b> ).....	69
2.2.1. Bencilación selectiva del 18-hidoxiferuginol ( <b>1</b> ).....	69
2.2.2. Tosilación del alcohol <b>52</b> .....	71
2.2.3. Oxidación bencílica del derivado <b>53</b> .....	72

2.2.4. Formación del acetato de enol <b>55</b> de la cetona <b>54</b> .....	74
2.2.5. Oxidación del acetato de enol <b>55</b> .....	76
2.2.6. Formación del anillo de tetrahidrofurano .....	77
2.2.7. Obtención de hanagokenol A ( <b>7</b> ) .....	79
2.2.8. Reducción de la cetona <b>57</b> .....	80
2.2.9. Obtención del fortunino H ( <b>11</b> ).....	81
2.2.10. Obtención de fortunino H ( <b>11</b> ) por hidrogenación de la cetona <b>57</b> .....	83
2.3. Síntesis de los fortuninos E ( <b>8</b> ) y G ( <b>10</b> ) .....	83
2.3.1. Acetilación del 18-hidroxiferruginol ( <b>1</b> ) .....	83
2.3.2. Oxidación del diacetato <b>59</b> .....	85
2.3.3. Formación del acetato de enol de la cetona <b>60</b> .....	86
2.3.4. Preparación del triacetato <b>62</b> .....	88
2.3.5. Obtención del fortunino E ( <b>8</b> ) .....	89
2.3.6. Obtención del fortunino G ( <b>10</b> ).....	91
2.4. Síntesis de sugikurojina A ( <b>19</b> ) y 19-hidroxiferruginol ( <b>17</b> ).....	92
2.4.1. Oxidación del bencilderivado <b>52</b> .....	92
2.4.2. Reacción de Baeyer-Villiger del aldehído <b>69</b> .....	94
2.4.3. Eliminación regioselectiva del formiato derivado <b>63</b> .....	95
2.4.4. Hidroboración – oxidación del alqueno exocíclico <b>64</b> .....	97
2.4.5. Oxidación del alcohol <b>65</b> .....	98
2.4.6. Alquilación del aldehído <b>70</b> .....	100
2.4.7. Reducción del aldehído <b>66</b> .....	101
2.4.8. Obtención del 19-hidroxiferruginol ( <b>17</b> ).....	103
2.4.9. Acetilación del alcohol <b>69</b> .....	104
2.4.10. Preparación de la cetona <b>71</b> .....	106
2.4.11. Preparación del fenol <b>72</b> .....	107
2.4.12. Obtención de la sugikurojina A ( <b>17</b> ).....	109
<b>Capítulo 2</b> .....	<b>111</b>
Antecedentes .....	113
1. Quinonas con esqueleto de abietano .....	115
2. Rutas biogenéticas.....	119
3. Síntesis .....	122
Objetivos .....	127
Resultados y discusión .....	131
1. Introducción .....	133

2. Nueva metodología para la migración del metilo angular del esqueleto de abietano ...	133
2.1. Reactividad de anillos aromáticos.....	133
2.2. Ensayos de reordenamiento sobre derivados con sistemas quinónicos.....	143
3. Aproximación sintética hacia salvisquinona A ( <b>97</b> ) .....	145
4. Aplicación de los anteriores resultados a una aproximación sintética hacia pygmaeocin B ( <b>93</b> ) y C ( <b>94</b> ).....	148
5. Estudio de oxidación de alcoholes tipo 20(10-5)-abeoabieta-1(10), 6, 8, 11, 13-pentaen-18-ol .....	150
Experimental .....	159
1. Preparación del alqueno <b>121</b> desde el ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ) .....	161
1.1. Oxidación bencílica de <b>51</b> .....	161
1.2. Tratamiento de la cetona <b>118</b> con LiAlH <sub>4</sub> .....	162
1.3. Metilación del fenol en <b>119</b> .....	163
1.4. Acetilación del alcohol <b>120</b> .....	165
2. Procedimiento general para la migración del metilo angular.....	166
2.1. Reacción con SeO <sub>2</sub> de derivados aromáticos .....	166
2.2. Reacción con SeO <sub>2</sub> subestequiometrico y <i>t</i> -BuOOH como cooxidante.....	188
2.3. Reacción con SeO <sub>2</sub> de quinonas.....	189
3. Aproximación sintética hacia salvisquinona A ( <b>97</b> ) .....	192
3.1. Dihidroxilación del ácido (-)-abietico ( <b>43</b> ) .....	192
3.2. Esterificación del ácido <b>173</b> .....	193
3.3. Oxidación del alcohol alílico <b>174</b> con el sistema PhSeSePh y <i>t</i> -BuOOH.....	194
3.4. Eliminación del alcohol <b>175</b> con APTS .....	195
3.5. Tratamiento de la cetona <b>172</b> con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . .....	197
3.6. Oxidación del fenol <b>174</b> con CAN.....	198
3.7. Transformación de la quinona <b>165</b> en el dimetoxi-derivado <b>177</b> .....	199
3.8. Tratamiento de la cetona <b>172</b> con SeO <sub>2</sub> .....	201
3.9. Oxidación del fenol <b>178</b> a la quinona <b>179</b> .....	202
4. Aproximación sintética hacia pygmaeocin B ( <b>93</b> ) y C ( <b>94</b> ).....	204
4.1. Saponificación del acetato <b>132</b> .....	204
4.2. Yodación del alcohol <b>180</b> .....	205
4.3. Reducción del iodo derivado <b>181</b> con Ni-Raney .....	206
5. Estudio de oxidación de alcoholes tipo 20(10-5)-abeoabieta-1(10), 6, 8, 11, 13-pentaen-18-ol .....	207
5.1. Tratamiento de alcoholes con PCC o PDC .....	207
5.2. Tratamiento de <b>159</b> con CrO <sub>3</sub> , NaCrO <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> CrO <sub>7</sub> o reactivo de Jones. ....	214



5.3. Tratamiento de <b>159</b> con IBX o DMP .....	215
5.4. Tratamiento de <b>159</b> con el reactivo de Collins.....	215
5.5. Tratamiento de <b>159</b> con el sistema RuCl <sub>3</sub> y NaIO <sub>4</sub> .....	216
6. Epoxidación del alqueno <b>187</b> .....	217
7. Tratamiento del epóxido <b>195</b> en medio ácido .....	218
<b>Capítulo 3</b> .....	<b>221</b>
Antecedentes .....	223
1. Taiwaniaquinoides y compuestos relacionados .....	225
1.1. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B trans .....	225
1.2. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B cis.....	227
1.3. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno .....	227
2. Actividad biológica .....	230
3. Rutas biogénicas.....	231
4. Síntesis .....	233
4.1. Síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno .....	234
4.2. Síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno.....	238
4.3. Síntesis de taiwaniaquinoides descritas durante la realización de este trabajo .....	240
Objetivos .....	243
Resultados y discusión .....	247
1. Introducción .....	249
2. Planteamiento de una nueva ruta biosintética plausible.....	250
3. Síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ácido abiético, utilizando la estrategia basada en la ruptura del enlace $\Delta^{7,8}$ .....	255
4. Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides funcionalizados en C-18 a partir de ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ), utilizando la estrategia basada en la ruptura del enlace $\Delta^{7,8}$ .....	258
4.1. Obtención de la enona <b>293</b> a partir de ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ).....	259
4.5. Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides a partir de las enonas <b>293</b> y <b>300</b> .....	263
5. Síntesis de cupresol ( <b>215</b> ) y taxodal ( <b>220</b> ).....	265
5.1. Ruta de los dos síntones .....	266
5.2. Ruta a partir del ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ).....	267
5.3. Nueva ciclación de <i>seco</i> -abietanodialdehídos mediada por ácido .....	269
5.4. Obtención de cupresol ( <b>215</b> ) y taxodal ( <b>220</b> ).....	280
Experimental .....	283

1. Estudios sobre la ruta biogenética.....	285
1.1. Oxidación del <i>O</i> -metilsugiol ( <b>275</b> ) con CF <sub>3</sub> COOOH .....	285
1.2. Oxidación de sugiol ( <b>279</b> ) con CF <sub>3</sub> COOOH.....	286
1.3. Obtención de la quinona <b>278</b> a partir de la lactona <b>280</b> .....	287
1.4. Oxidación del alcohol <b>278</b> con PDC .....	288
1.5. Obtención de la quinona <b>230</b> a partir de la lactona <b>280</b> .....	289
1.6. Tratamiento de la quinona <b>230</b> con APTS. Síntesis de 12-desoxi-6,7-deshidro royleanona ( <b>163</b> ) .....	290
1.7. Tratamiento de la quinona <b>230</b> con DBU.....	291
2. Síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ). Obtención del intermedio <b>270</b> .....	292
2.1. Preparación del acetónido <b>282</b> a partir del diol <b>168</b> .....	293
2.2. Reducción con LiAlH <sub>4</sub> del ester <b>282</b> .....	294
2.3. Yodación del alcohol <b>283</b> .....	296
2.4. Reducción del yodo derivado <b>284</b> con Nickel Raney .....	297
3. Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides .....	299
3.1. Ozonólisis del alqueno <b>282</b> .....	299
3.2. Condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído <b>271</b> mediante tratamiento con DBU .....	300
3.3. Reducción del aldehído <b>294</b> con NaBH <sub>4</sub> .....	302
3.4. Acetilación del diol <b>296</b> .....	304
3.5. Obtención del alqueno <b>298</b> .....	306
3.6. Oxidación del alqueno <b>298</b> con PCC .....	307
3.7. Acetilación del triol <b>295</b> .....	309
3.8. Tratamiento del alcohol <b>299</b> con SOCl <sub>2</sub> . Obtención del alqueno <b>300</b> .....	310
3.9. Tratamiento del alqueno <b>300</b> con PCC .....	312
3.10. Tratamiento de la enona <b>293</b> con bromo .....	313
3.11. Tratamiento de la bromoquinona <b>302</b> con MeONa.....	315
3.12. Oxidación de <b>304</b> con PCC. Obtención de 18-metoxi-carboniltaiwaniaquinona F ( <b>272</b> ).....	317
3.13. Tratamiento de la enona <b>293</b> con Pb(OAc) <sub>4</sub> .....	319
3.14. Tratamiento de la cetona <b>305</b> con HCl en MeOH.....	320
3.15. Tratamiento de la enona <b>301</b> con bromo.....	321
4. Síntesis de cupresol ( <b>215</b> ) y taxodal ( <b>220</b> ). Ruta de los dos sintones .....	323
4.1. Condensación de β-ciclocitral ( <b>248</b> ) con <b>308</b> .....	323
4.2. Ciclación del alcohol alílico <b>309</b> .....	324
5. Ruta a partir del ácido (-)-abiético ( <b>43</b> ).....	326

5.1. Reacción de reducción del éster <b>49</b> .....	326
5.2. Reacción de yodación del alcohol <b>310</b> .....	326
5.3. Reducción del yododerivado <b>311</b> con LiAlH <sub>4</sub> .....	328
5.4. Reacción de acetilación del abietatrieno <b>312</b> .....	329
5.5. Oxidación de Baeyer-Villiger de la metilcetona <b>313</b> .....	330
5.6. Tratamiento del acetato <b>314</b> con HCl en MeOH. Obtención de ferruginol ( <b>227</b> ) .....	332
6. Ensayos de ciclación sobre <i>seco</i> -abietanos dialdehídos .....	333
6.1. Ciclación con ácido sulfúrico .....	333
6.2. Ciclación con ácido (+)-canfosulfónico .....	335
6.3. Ciclación con CF <sub>3</sub> COOH .....	336
6.4. Ciclación con Amberlyst A-15 .....	337
6.5. Ciclación con HCOOH .....	337
6.6. Ciclación con BF <sub>3</sub> .....	338
6.7. Ciclación con Bi(OTf) <sub>3</sub> .....	338
6.8. Ciclación con Sc(OTf) <sub>3</sub> .....	339
6.9. Ciclación con Gd(OTf) <sub>3</sub> .....	339
6.10. Tratamiento del <i>seco</i> -aldehído <b>319</b> con <i>t</i> -BuOK en THF .....	348
6.11. Acetilación del aldol <b>334</b> .....	349
6.12. Tratamiento del aldol <b>334</b> con resina Amberlyst A-15 .....	350
6.13. Tratamiento del <i>seco</i> -aldehído <b>318</b> con MeONa en MeOH .....	351
6.14. Tratamiento del aldehído <b>336</b> con Amberlyst A-15 .....	352
7. Síntesis de taxodal ( <b>220</b> ) y cupresol ( <b>215</b> ) .....	353
7.1. Ozonólisis del alqueno <b>307</b> .....	353
7.2. Tratamiento del cetoaldehído <b>337</b> con tiofenol en medio básico. Obtención de taxodal ( <b>220</b> ) .....	354
7.3. Oxidación del cetoaldehído <b>337</b> .....	355
7.4. Tratamiento del <b>338</b> con BBr <sub>3</sub> . Obtención de cupresol ( <b>215</b> ) .....	357
<b>Capítulo 4</b> .....	<b>359</b>
Introducción .....	361
Objetivos .....	365
Resultados y discusión .....	369
1. Actividad antiparasitaria .....	371
1.1. Enfermedad de Chagas .....	371
1.2. <i>Trypanosoma cruzi</i> : el parásito .....	371

1.3. Transmisión.....	373
1.4. Tratamientos actuales.....	374
1.5. Compuestos ensayados.....	376
1.6. Resultados .....	379
2. Actividad antitumoral.....	381
2.1. Cáncer .....	381
2.2. Propiedades del cáncer.....	382
2.3. Causas .....	384
2.4. Tratamientos contra el cáncer .....	386
2.5. Productos naturales en la quimioterapia contra el cáncer .....	386
2.6. Taxol ( <b>358</b> ), un diterpeno en la lucha contra el cáncer .....	389
2.7. Compuestos ensayados.....	391
2.8. Resultados .....	391
Experimental .....	395
1. Obtención de sugiol ( <b>379</b> ).....	397
1.1. Oxidación de acetoxiferruginol <b>314</b> .....	397
1.2. Saponificación en medio ácido de <b>342</b> .....	398
2. Tratamiento de ferruginol ( <b>225</b> ) con bromo.....	399
3. Obtención de fenol <b>346</b> .....	400
3.1. Tratamiento del dieno <b>344</b> con SeO <sub>2</sub> .....	400
3.2. Reacción de transposición del fenol <b>345</b> .....	402
4. Reducción del éster <b>178</b> con LiAlH <sub>4</sub> . Obtención del diol <b>347</b> .....	402
5. Obtención de la quinona <b>349</b> .....	403
5.1. Tratamiento de <b>169</b> con APTS.....	403
5.2. Oxidación del fenol <b>348</b> con CAN .....	403
6. Bromación de la quinona <b>349</b> con Br <sub>2</sub> .....	404
<b>Conclusiones</b> .....	<b>405</b>
<b>Anexo</b> .....	<b>411</b>



## ACRONIMOS



**AMCPB:** Ácido *meta*-cloroperbenzoico.

**APTS:** Ácido *para*-toluensulfónico.

**Bn:** Bencilo.

**CAN:** Nitrato de amonio y cerio.

**CCF:** Cromatografía en capa fina.

**CSA:** Ácido canforsulfónico.

**DBU:** 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno.

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

**DMAP:** 4-(Dimetilamino) piridina.

**DME:** Dimetoxietano.

**DMF:** Dimetilformamida.

**DMP:** Dess-Martin periodinano.

**DMSO:** Dimetilsulfoxido.

**h:** Hora.

**HMPA:** Hexametilfosforoamida.

**HRMS:** Espectrometría de masas de alta resolución.

**IBX:** Ácido 2-yodoxibonzoico.

**Min:** Minutos.

**NAD:** Nicotinamida adenina dinucleótido.

**PCC:** Clorocromato de piridinio.

**PDC:** Dicromato de piridinio.

**Ph:** Fenilo.

**P(o-tol)<sub>3</sub>:** Tri-(*o*-tolil)fosfina



*Acrónimos*

**Pyr:** Piridina.

**IR:** Espectroscopía infrarroja.

**RMN-<sup>13</sup>C:** Resonancia magnética nuclear de carbono.

**RMN-<sup>1</sup>H:** Resonancia magnética nuclear de protones.

**t.a:** Temperatura ambiente.

**TBAF:** Fluoruro de tetrabutil amonio.

**TBS:** *tert*-Butildimetilsililo.

**Tf:** Trifluorometanosulfonato.

**THF:** Tetrahidrofurano.

**TMS:** Tetrametilsilano.

**TMSOTf:** Trimetilsilil trifluorometanosulfonato.

**Ts:** Tosilo.

## **INTRODUCCIÓN**

La naturaleza puede considerarse como un gran laboratorio en el que todos los organismos vivos, desde el nivel microscópico al macroscópico, sintetizan una serie de compuestos orgánicos imprescindibles para la vida como son los hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, que se denominan *metabolitos primarios*.

Además de estos compuestos, muchos de los organismos vivos son capaces de sintetizar una serie de compuestos denominados *metabolitos secundarios*, que se encuentran de forma específica en un organismo o serie de organismos, y que pueden ser una expresión de la individualidad de la especie. Los metabolitos secundarios, a diferencia de los primarios, no se producen en todas condiciones, además cuando se sintetizan lo hacen en pequeñas cantidades. En algunos casos todavía no se conoce la función de estos compuestos, lo que sí se cree es que el organismo los genera con un fin concreto.

Dentro de los metabolitos secundarios, los terpenoides son los más numerosos y se encuentran en microorganismos, insectos, plantas y animales. Estos derivan del ácido mevalónico, y se construyen a partir de unidades de cinco carbonos denominadas isopreno, dando lugar a una gran diversidad de estructuras. Además de su gran diversidad estructural, estos compuestos también presentan una gran variedad de actividades biológicas como son anticancerígena, antiinflamatoria, antiviral, antiparasitaria, antifúngica o antibacteriana. Por esta razón, juegan un papel importante en la industria farmacéutica, agroalimentaria y cosmética.

Durante las últimas décadas se han aislado un gran número de productos de diversas fuentes naturales, que podrían usarse potencialmente como fármacos en el tratamiento de enfermedades. Sin embargo la escasa cantidad en la que se encuentran esos productos en la naturaleza hace muy difícil el estudio detallado de sus propiedades y su posible aplicabilidad como fármaco. Esta dificultad ha motivado a investigadores de todo el mundo durante muchos años, a buscar métodos eficientes de producción y desarrollar procesos sintéticos de estos compuestos, con objeto de disponer de cantidades suficiente para su estudio y aplicación..

Nuestro grupo de investigación, denominado “*Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada*”, posee como línea principal de investigación, el uso de productos naturales fácilmente accesibles y económicamente rentables para las síntesis de terpenos y compuestos

relacionados de alto valor añadido, en la que posee más de 20 años de experiencia. Paralelamente a esta línea de investigación, el grupo viene desarrollando la búsqueda de nuevas transformaciones químicas que faciliten estos procesos sintéticos.

Entre la gran variedad de compuestos naturales usados en síntesis, nuestro grupo ha utilizado ampliamente, entre otros, el ácido abiético (**43**)<sup>1</sup>, que posee la adecuada funcionalización para realizar la síntesis de la molécula objetivo.

Esta Tesis Doctoral se enmarca dentro de la línea de investigación de síntesis de productos naturales a partir de diterpenos abundantes en la naturaleza. Para ello elegimos el ácido abiético (**43**) como material de partida. Este es el compuesto más abundante de los ácidos presentes en las resinas de diferentes especies de pineaceas<sup>2</sup>, obteniéndose además como un residuo de la industria papelera<sup>3</sup>, por lo que el reciclado de los residuos de estas industrias permite la obtención de esta materia prima. Esto lo hace un recurso natural muy abundante, y en consecuencia económico, para su utilización en la preparación de productos de aplicación en procesos de química fina y farmacéutica.

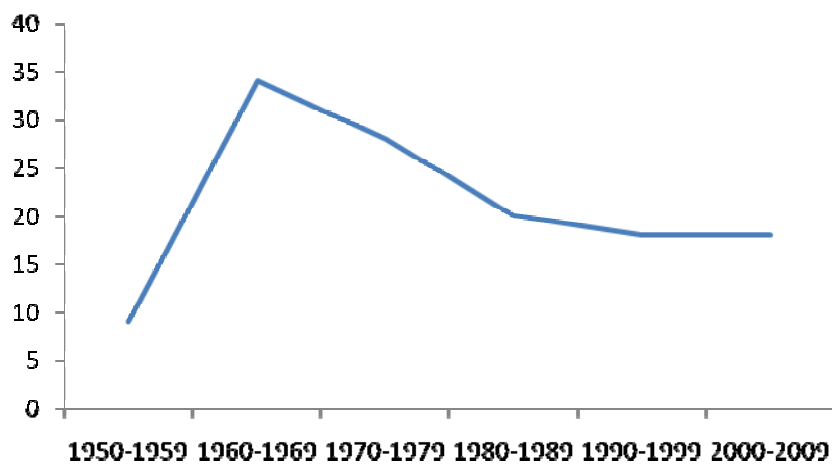
El ácido abiético (**43**) posee el grupo carboxilo (C-18) sobre C-4, lo que permite llevar a cabo diversas funcionalizaciones en el anillo A. Además la presencia del sistema diénico en los anillos B y C, en los carbonos C-7 y C-13, permite abordar la funcionalización de estos anillos. La manipulación de este sistema diénico presenta cierta dificultad, en lo que respecta a la selectividad de los procesos de adición sobre los dobles enlaces y sobre todo a la gran tendencia a experimentar procesos de oxidación, que conducen a la aromatización del anillo C, rindiendo ácido deshidroabiético (**48**). Estas razones han limitado considerablemente su uso en síntesis. Esto se puede ver reflejado en el número de publicaciones en las que se describe su utilización como material de partida en síntesis.

---

<sup>1</sup> a) Roldan, E. J. Alvarez-Manzaneda; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Torres, E. Cabrera; Alvarez, E.; Haidour, A.; Lopez, J. M. Ramos; Roldan, R. Alvarez-Manzaneda; El Houssame, S.; *Synlett*, **2004**, *15*; 2701. b) Alvarez-Mananeda, E. J.; Chahboun; Guardia, J. J.; Lachkar, M.; Dahdouh, A.; Lara, A.; Messouri, I; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, *47*; 2577. c) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahbound, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I; *Tetrahedron*; **2007**, *63*; 11204. d) Akhaouzan, A.; Fernandez, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidoür, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*; 6176.

<sup>2</sup> Ikan, R. *Natural Products – A laboratory Guide*. Israel University Press; Jerusalem, 1969.

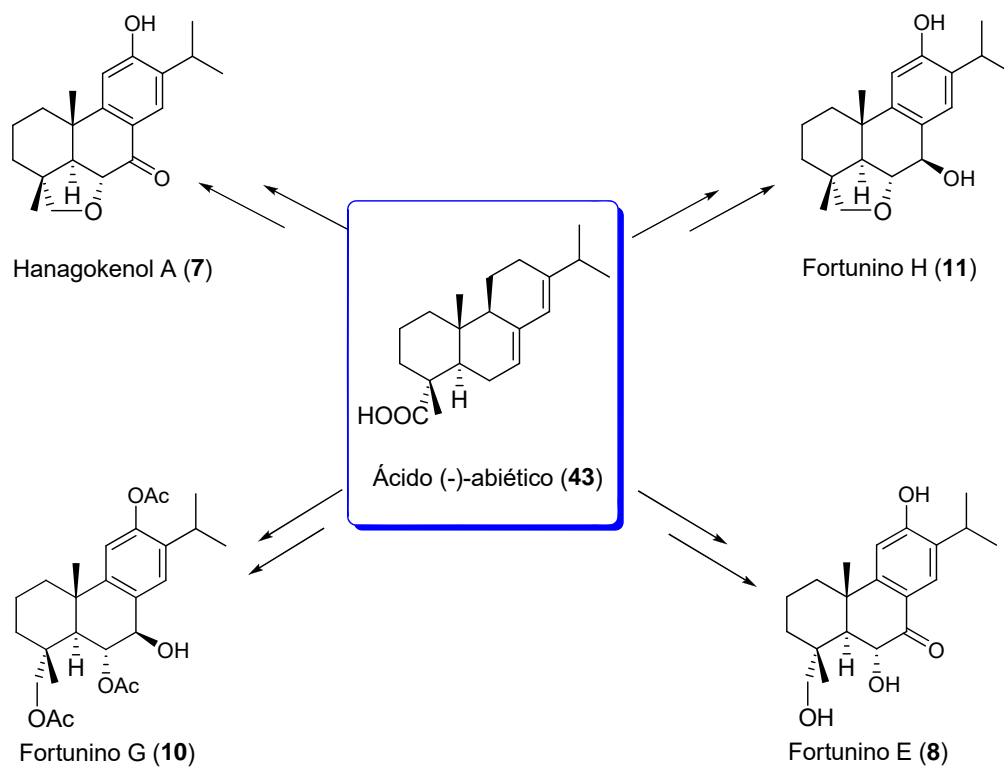
<sup>3</sup> Leppanen, H.; Kukkonen, J. V. K.; Oikari, A. O. J.; *Water Research*, **2000**, *34*(5); 1604.



**Figura 1.** Variación del número de publicaciones usando el ácido abiético (**1**) como material de partida.

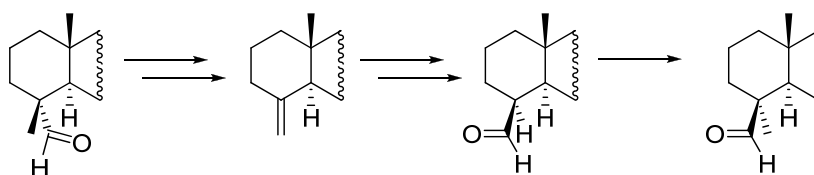
Como se puede apreciar en la figura 1, su uso en síntesis tuvo un gran auge en la década de los 60 del siglo pasado, decreciendo su interés hasta un nivel moderado en los últimos treinta años.

En el primer capítulo de esta Tesis, se plantea la síntesis de distintos fenoles, con el grupo hidroxilo en C12, que poseen diferente funcionalización en el anillo A y B, como son hanagokenol A (**7**) y los fortuninos E (**8**), G (**10**) y H (**11**). (Esquema 1).



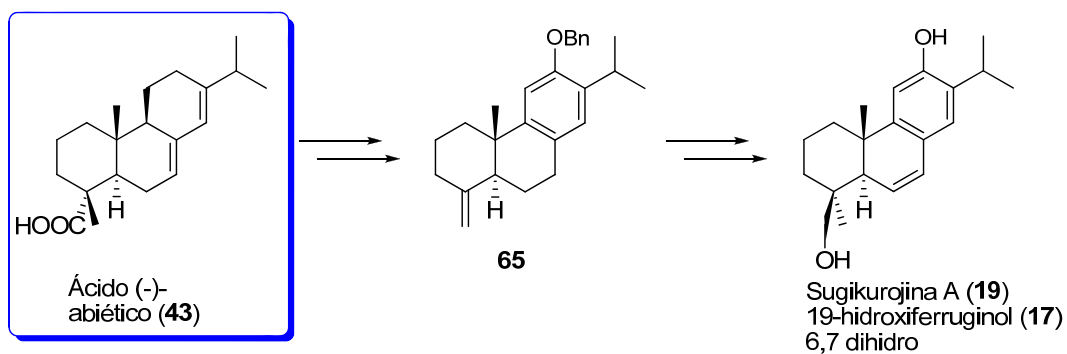
**Esquema 1.** Fenoles C-12 funcionalizados en C-18, objetivos a partir del ácido (-)-abiético (43).

En este primer capítulo también se desarrolla una nueva metodología para transformar los derivados del ácido abiético (43) (funcionalizados en C-18) en sus correspondientes epímeros en C-4 (funcionalizados en C-19) (Esquema 2).



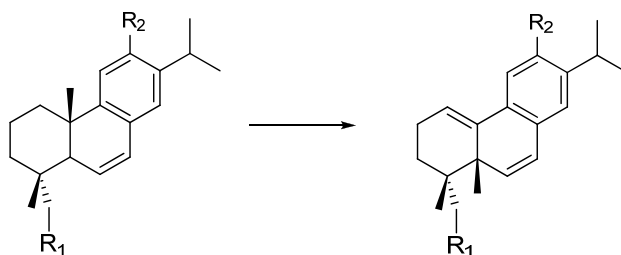
**Esquema 2.** Cambio de la funcionalización de C-18 a C-19.

Usando esta metodología se ha realizado la síntesis de 19-hidroxi-ferruginol (17) y sugikurojina A (19). (Esquema 3).



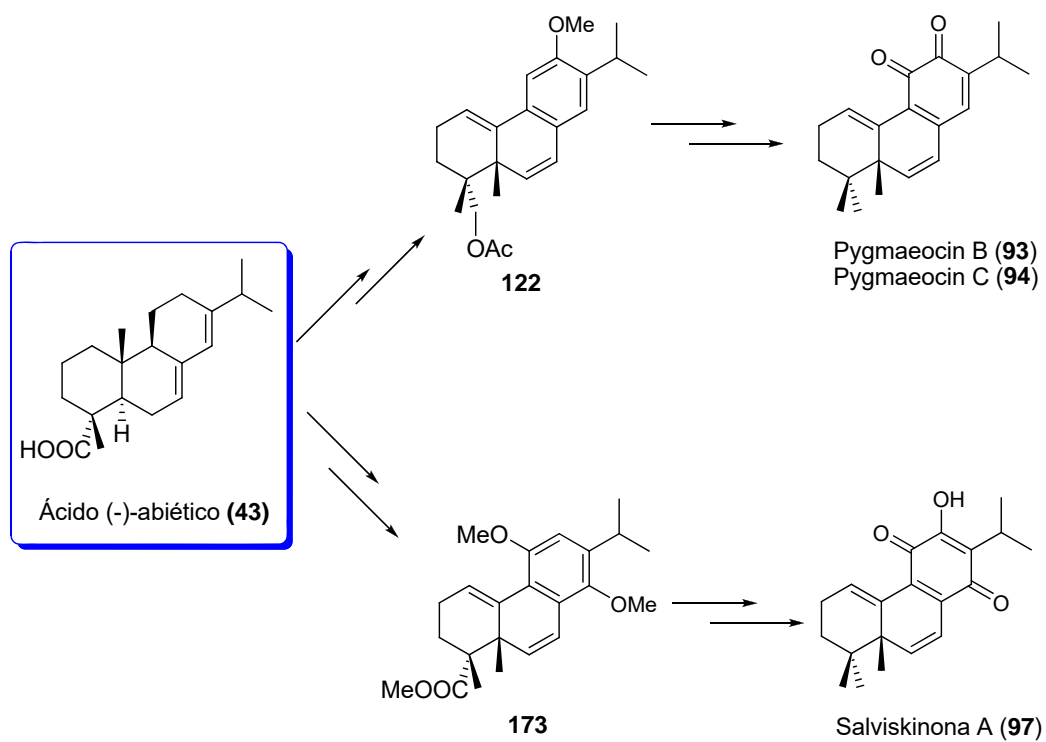
**Esquema 3.** Fenoles en C-12 hidroxilados en C-19, sintetizados a partir de ácido (-)-abiético (**1**).

En el capítulo segundo se desarrolla una metodología para la migración del metilo angular de C-10 a C-5, en el esqueleto de los abietanos, mediada por dióxido de selenio, que permite acceder a un grupo de metabolitos poco frecuentes en la naturaleza. (Esquema 4).



**Esquema 4.** Migración del metilo angular C-20 de abietanos.

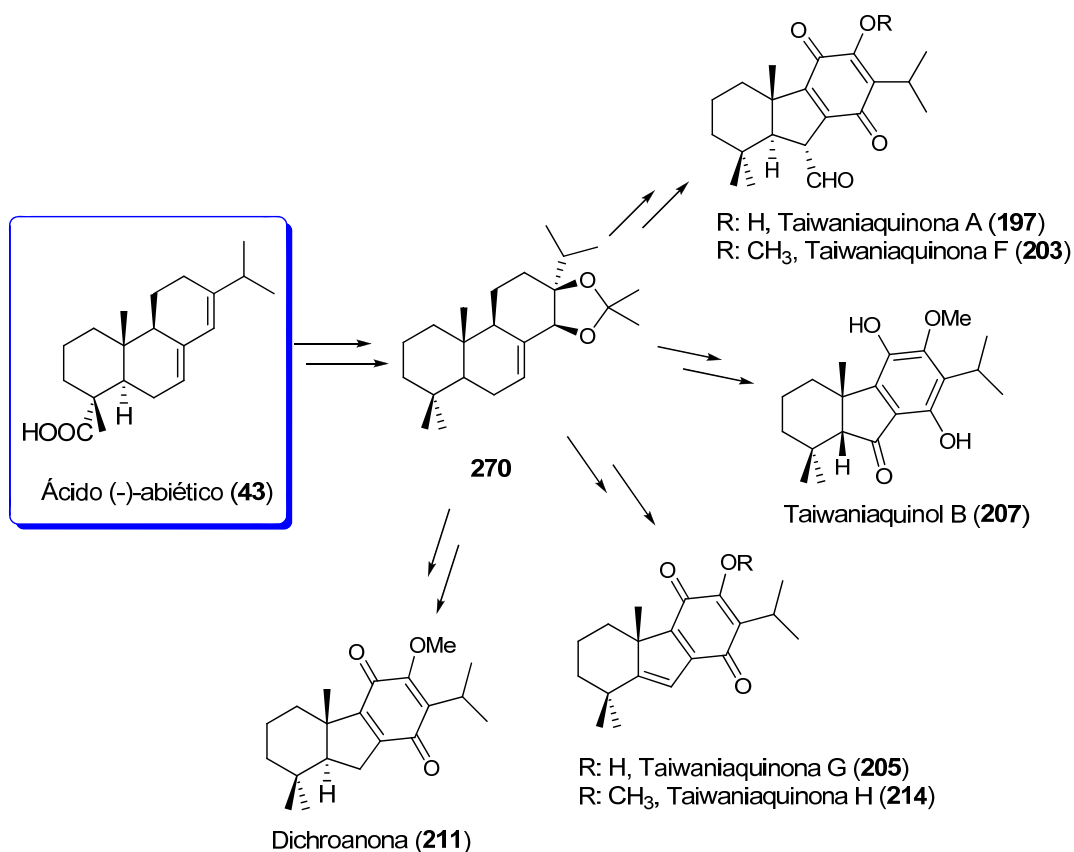
Usando esta metodología se han preparado intermedios adecuados para abordar la síntesis de pigmeocin B (**93**) y C (**94**) y salviskinona A (**97**). (Esquema 5).



**Esquema 5.** Aproximación hasta pygmaeocin B (93) y C (94) y salviskinona A (97) a partir de ácido abiético (43).

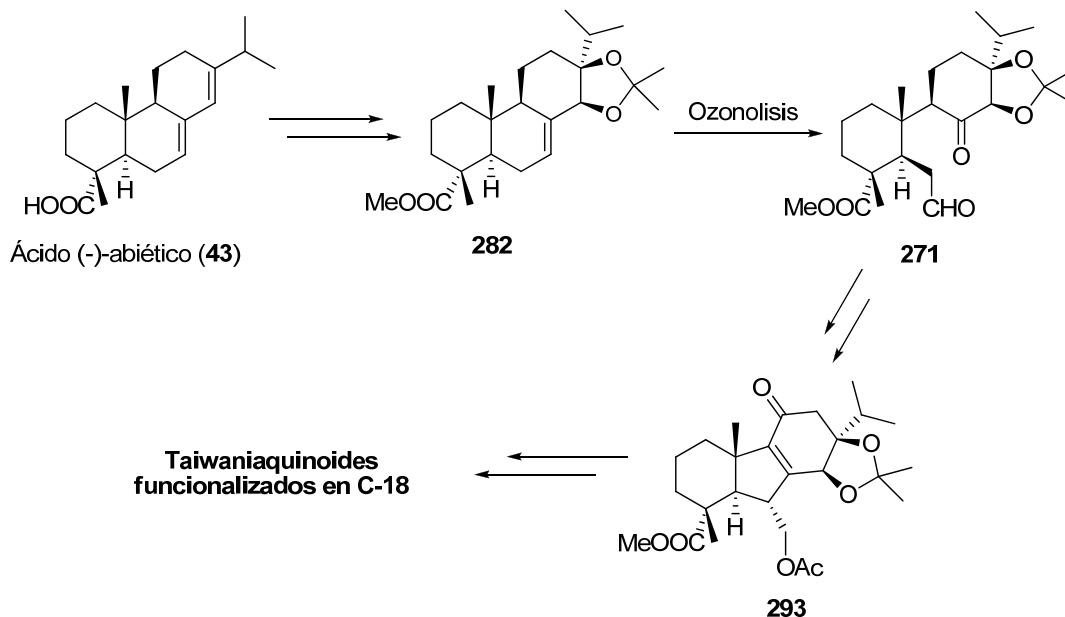
En el tercer capítulo de esta memoria se describe una síntesis formal de taiwaniaquinoides, un importante grupo de terenoides bioactivos, a partir de ácido (-)-abiético (43) (Esquema 6).





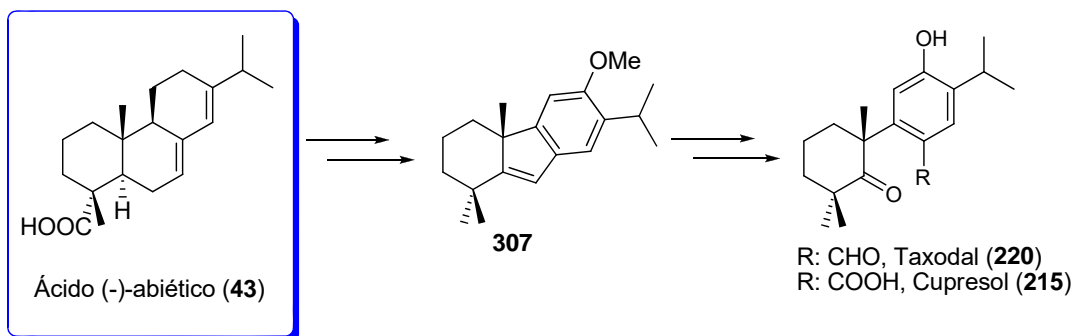
**Esquema 6.** Síntesis del intermedio **270** para la obtención de taiwaniaquinoides.

Empleando esta estrategia se puede preparar la cantidad necesaria de este tipo de sustancia, para completar los estudios de actividad biológica que inició nuestro grupo unos años atrás. Debido a los buenos resultados obtenidos en la síntesis de este tipo de compuestos, nos planteamos ampliar la variedad estructural de éstos, preparando taiwaniaquinoides funcionalizados en C-18, con el objetivo de obtener moléculas más accesibles, y estudiar su actividad biológica (Esquema 7).



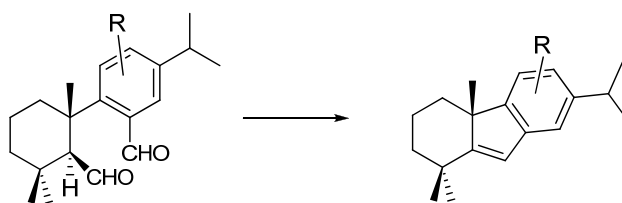
**Esquema 7.** Obtención de taiwaniaquinoides funcionalizados en C-18.

En relación con estos compuestos también se han sintetizado taxodal (220) y cupresol (215). (Esquema 8).



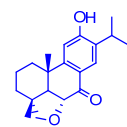
**Esquema 8.** Compuestos relacionados con los taiwaniaquinoides.

Para su síntesis se ha desarrollado una nueva metodología de ciclación mediada por ácido, a partir de un dialdehído *seco*-abietano, con la pérdida de un átomo de carbono en el transcurso de la reacción. (Esquema 9).

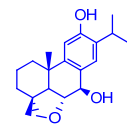


**Esquema 9.** Nueva ciclación de dialdehídos.

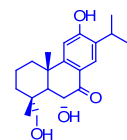
Finalmente en el capítulo 4 se ponen de manifiesto los resultados de actividad antiparasitaria y antitumoral de diferentes productos naturales, intermedios de síntesis y derivados ensayados.



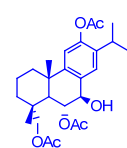
*C*



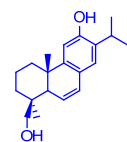
*A*



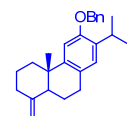
*P*



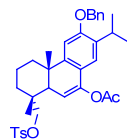
*Í*



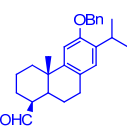
*T*



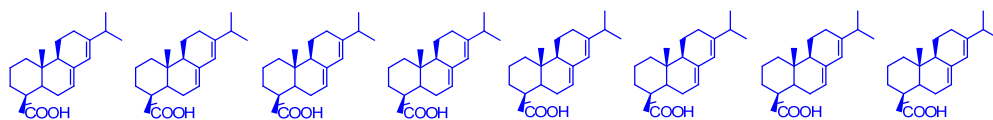
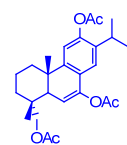
*U*



*L*



*O*



*I*



## **Antecedentes**



## 1. Fenoles y quinonas de tipo abietano oxidados en C-18 o C-19.

Dentro de la familia de terpenos con esqueleto de abietano, los fenoles y quinonas son metabolitos de especial interés debido a la amplia gama de actividades biológicas que exhiben. Ejemplos representativos son la taxodiona<sup>4</sup>, aislada de *Taxodium distichum* Rich (*Taxodiaceae*), que es un antitumoral, al inhibir el crecimiento de carcinoma nasopharynx (KB), y salvinolona<sup>5</sup>, presente en las raíces de *Salvia prionitis*, que presenta actividad anticancerígena frente a células de leucemia linfocítica P-388 y KB. Estos compuestos también presentan actividad antibiótica frente a dos bacterias, cada vez más presentes en los hospitales de todo el mundo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE)<sup>6</sup>. Recientemente, se ha descubierto su actividad antifúngica frente a *Trametes versicolor* y *Fomitopsis palustris*<sup>7</sup>. Otro ejemplo significativo de esta familia de compuestos, es el 6 $\alpha$ -hidroxisugiol aislado de la raíz de *Libocedrus formosana* Florin<sup>8</sup>, el cual presenta una fuerte actividad antitumoral al inhibir varios tumores humanos y células transformadas por oncogenes<sup>9</sup>.

Entre estos metabolitos se encuentran los fenoles funcionalizados en C-18 o C-19, poco frecuentes en la naturaleza, y de los que, aunque se conoce alguna actividad biológica, ésta no ha sido suficientemente estudiada. Entre estos compuestos se pueden destacar 18-hidroxiferruginol (**1**)<sup>10</sup>, aislado en la segunda mitad del s. XX, del que se conoce su actividad gastroprotectora, el ácido 12-hidroxidehidroabietico (**2**)<sup>11</sup>, un antiviral activo contra el virus de Epstein-Barr, aislado de la corteza de *Picea glenhi*, o picealactona C (**3**)<sup>12</sup>, aislada de *Picea morrisonicola*, por el grupo de Kuo en 2004. A finales del siglo pasado, de las partes aéreas de *Salvia nemorosa* el grupo de Eris aisló nemorosin (**4**)<sup>13</sup>, y recientemente, en el año 2014, el

<sup>4</sup> a) Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5923. b) Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3912.

<sup>5</sup> a) Lin, L. Z.; Blasco, G.; Cordell, G. A. *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 177. b) Gil, R. R.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 181.

<sup>6</sup> a) Yang, Z.; Kitano, Y.; Chiba, K.; Shibata, N.; Kurokawa, H.; Doi, Y.; Arakawa, Y.; Tada, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 347. b) Tada, M.; Arakawa, N.; Yang, C.-H. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2002**, JP 20002080419 A 20020319.

<sup>7</sup> Kusumoto, N.; Ashitani, T.; Murayama, T.; Ogiyama, K.; Takahashi, K. *J. Chem. Ecol.*; **2010**, *36*, 1381.

<sup>8</sup> a) Lin, Y.-T.; Kuo, Y.-H.; Chang, B.-H.; *J. Chin. Chem. Soc.*, **1975**, *22*, 331. b) Su, W.-C.; Fang, J.-M.; Cheng, Y.-S. *Phytochemistry*, **1994**, *35*(5), 1279.

<sup>9</sup> Son, K.-H.; Oh, H.-M.; Choi, S.-K.; Han, D.-C.; Kwon, B.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2019.

<sup>10</sup> a) Fukushima, I.; Sayama, Y.; Kyogoku, K.; Murayama, H. *Agric. Biol. Chem.*, **1968**, *32*, 1103. b) Harrison, L. J.; Asakawa, Y. *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1211.

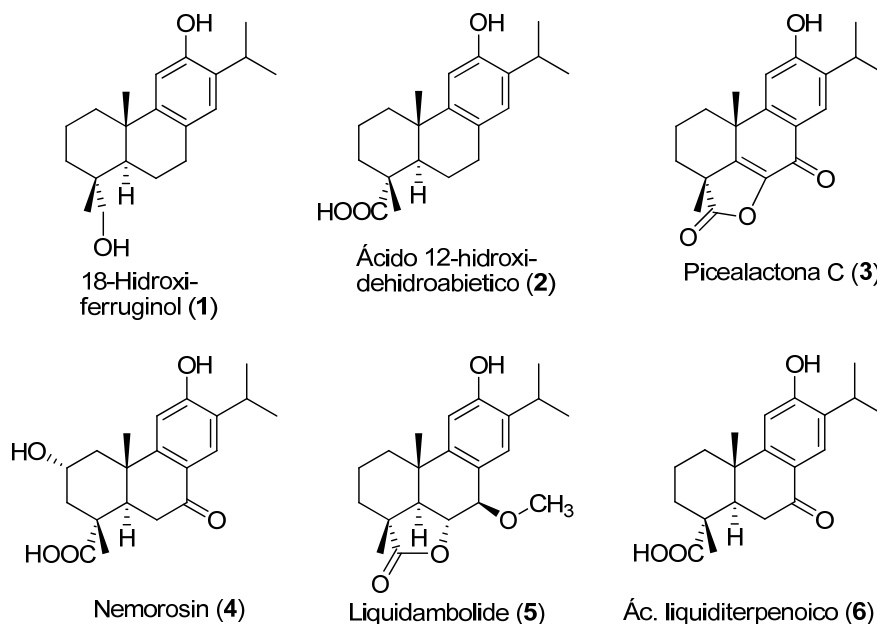
<sup>11</sup> Kinouchi, Y.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, Y. *J. Nat. Prod.*, **2000**, *63*, 817.

<sup>12</sup> Kuo, Y.-H.; Yeh, M.-H.; Lin, H.-C. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*(7), 861.

<sup>13</sup> Ulubelen, A.; Topcu, G.; Dönmez, U.; Eris, C. *Phytochemistry*, **1994**, *35*(4), 1065.



grupo de Hua aisló de la resina de *Liquidambar formosana* dos nuevos fenoles denominados liquidambolide A (**5**) y ácido liquiditerpenoico A. (**6**)<sup>14</sup>. (Figura 1.1).



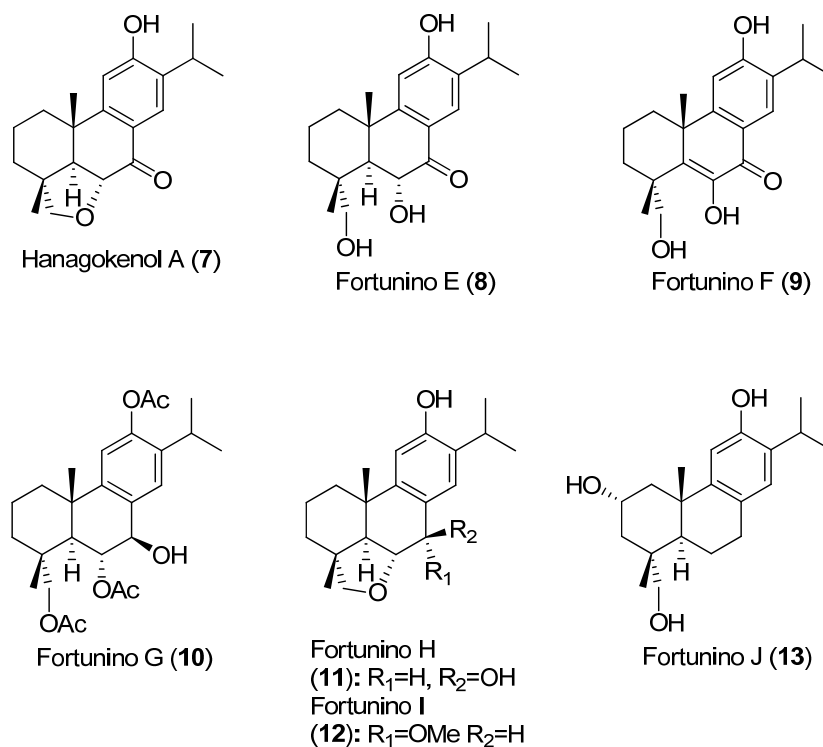
**Figura 1.1.** Abietanos funcionalizados en C-18.

Recientemente, en 2008, ha sido aislado Hanagokenol A (**7**) del hongo *Cladonia rangiferina* por el grupo de Yoshikawa; este compuesto posee actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>15</sup>. En el mismo año Ye y colaboradores aislaron una serie de abietanos, a los que denominaron fortuninos, de la corteza de *Cryptomeria fortunei*. Concretamente comunicaron el aislamiento de fortuninos E (**8**), F (**9**), G (**10**), H (**11**), I (**12**) y J (**13**); aunque no se conoce la actividad de estos compuestos, esta corteza es usada en la medicina tradicional China como desintoxicante e insecticida<sup>16</sup>. (Figura 1.2).

<sup>14</sup> Shang, H.-J.; Li, D.-Y.; Wang, W.-J.; Li, Z.-L.; Hua, H.-M. *Natural Product Research*, **2014**, *28*(1), 1.

<sup>15</sup> Yoshikawa, K.; Kokudo, N.; Tanaka, M.; Nakano, T.; Shibata, H.; Aragaki, N.; Higuchi, T.; Hashimoto, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*(1), 89.

<sup>16</sup> Yao, S.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*; 1242.



**Figura 1.2.** Estructura de hanagokenol A (7) y fortuninos E (8) – J (13).

Otros derivados interesantes son los abietanos funcionalizados en C-19, menos abundantes y de los que se conoce muy poco a cerca de su actividad biológica. Entre ellos se encuentra el ácido lambértico (14)<sup>17</sup>, aislado de las raíces de *Podocarpus lamberticus* por el grupo de Wenkert, del que se conoce diversas actividades biológicas como la inhibición de las enzimas  $\alpha$ -glucosidasa y la aldolasa reductora (por lo que podría ser usado contra la diabetes)<sup>18</sup>, antibiótico frente a las bacterias patógenas más comunes presentes en la boca (*Porphyromonas gingivales*, *Actinobacillus actinomycetencomitans* y *Streptococcus aureus*)<sup>19</sup>; más recientemente se ha descrito su actividad antiviral frente a diferentes cepas del virus Coxsackie B<sup>20</sup>. El 12-hidroxiabieta-8, 11, 13-trien-19-al (15)<sup>21</sup> aislado de las hojas de *Catalpa ovata* G. DON por Kikuchi y colaboradores. Recientemente se ha aislado el abieta-8, 11, 13-trien-14, 19-diol (16) de las partes aéreas de *Isodon lophanthoides* var. *graciliflorus*, por el grupo de Xie, mostrando

<sup>17</sup> Campello, J. de P.; Fonseca, S. F.; Cnag, C.-J.; Wenkert, E. *Phytochemistry*, **1975**, *14*, 243.

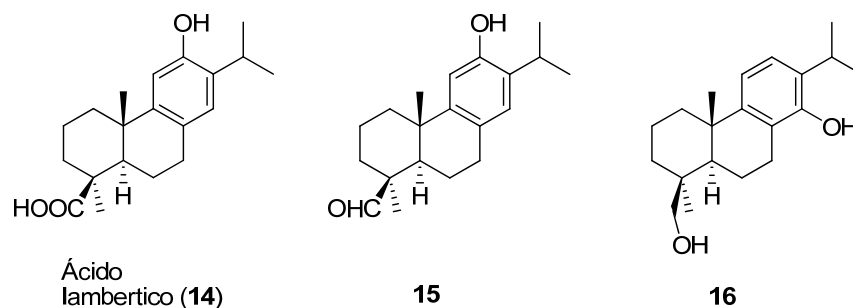
<sup>18</sup> Matsuda, H.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Yamahara, J.; Yoshikawa, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*(12), 1725.

<sup>19</sup> Sato, K.; Sugawara, K.; Takeuchi, H.; Park, H.-S.; Akiyama, T.; Koyama, T.; Aoyagi, Y.; Takeya, K.; Tsugane, T.; Shimura, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, *56*(12), 1691.

<sup>20</sup> Zhang, G.-J.; Li, Y.-H.; Jiang, J.-D.; Yu, S.-S.; Qu, J.; Ma, S.-G.; Yu, D.Q. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1017.

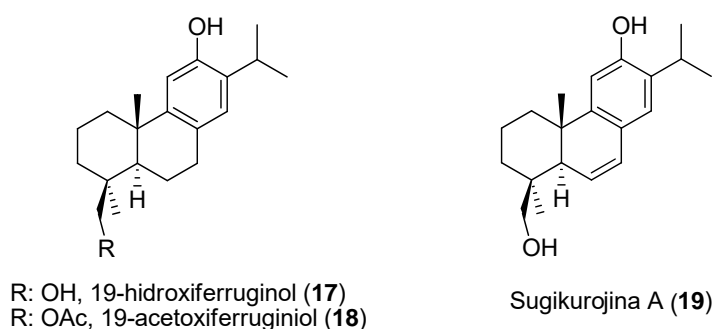
<sup>21</sup> Machida, K.; Shioda, K.; Yapita, Y.; Kakuda, R.; Kikuchi, M. *Nat. Med.*, **2001**, *55*(3), 147.

actividad antitumoral frente a los adenocarcinomas de pulmón (A-549) y mama (MCF-7) y frente al carcinoma cervical (HeLa)<sup>22</sup>. (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** Fenoles funcionalizados en C-19.

Otros compuestos de este tipo son 19-hidroxiferuginol (**17**), aislado en 1984 por Sidwell y colaboradores<sup>23</sup> de la madera de *Podocarpus ferrugineus*, junto con 19-acetoxiferuginol (**18**). Estos compuestos se han postulado como una diana adecuada para la tolerancia de los órganos trasplantados y en enfermedades autoinmunes<sup>24</sup>, y más recientemente se ha descrito que 19-hidroxiferuginol (**17**) presenta actividad citotóxica frente a la leucemia (HL-60), adenocarcinomas de pulmón (A549) y mama (MCF-7), carcinoma hepático (SMMC-7721) y carcinoma de colon (SW480)<sup>25</sup>. Recientemente, en 2004, se aisló sugikurojina A (**19**) por Arihara *et al*<sup>26</sup>, en 2004, de la madera de *Cryptomeria japonica*. (Figura 1.4).



**Figura 1.4.** Estructuras de 19-hidroxiferuginol (**17**), 19-acetoxiferuginol (**18**) y sugikurojina A (**19**).

<sup>22</sup> Zhou, W.; Xie, H.; Wu, P.; Wei, X. *Food Chemistry*, **2013**, *136*; 1110.

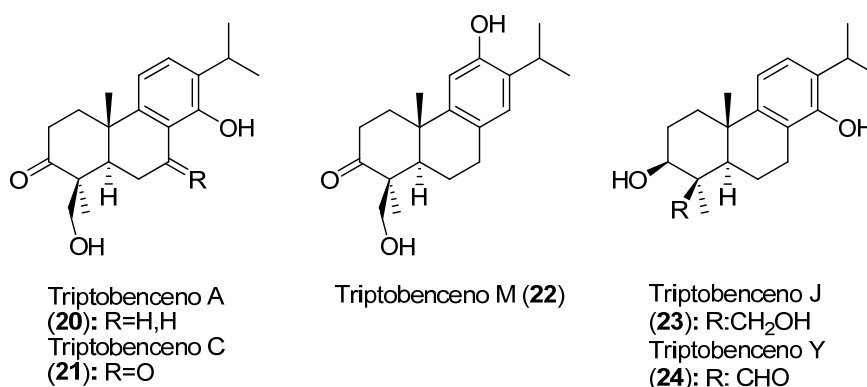
<sup>23</sup> Cambie, R. C.; Cox, R. E.; Sidwell, D. *Phytochemistry*, **1984**, *23*(2), 333.

<sup>24</sup> Takei, M.; Umeyama, A.; Arihara, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, *337*, 730.

<sup>25</sup> Zhang, L.-C.; Wu, X.-D.; He, J.; Li, Y.; Zhang, R.-P.; Zhao, Q.-S. *Phytochemistry Letters*, **2013**, *6*, 364.

<sup>26</sup> Arihara, S.; Umeyama, A.; Bando, B.; Imoto, S.; Ono, M.; Tani, M.; Yoshikawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*(3), 354.

Los triptobencenos A (**20**) y C (**21**), aislados por Takaishi y colaboradores<sup>27</sup> en 1997 de los tallos y corteza de *Tripterygium wilfordii* var *regelii*, y el triptobenceno M (**22**), encontrado en la misma especie en 1999, actúan como inhibidores de la producción de la citoquina<sup>28</sup>. El grupo de Takaishi, en 1997, también aisló triptobenceno J (**23**) de las raíces de *Tripterygium hypoglaucum*<sup>29</sup>. Recientemente, en 2011, fue aislado de las raíces de la misma planta el triptobenceno Y (**24**), por Ma y colaboradores, presentando actividad citotóxica frente al cáncer de hígado y como inhibidor de la actividad de la enzima quinona reductasa<sup>30</sup>. (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Estructura de los triptobencenos funcionalizados en C-19.

Dentro de esta familia de abietanos se encuentra un grupo reducido de metabolitos con estructura de quinona mucho menos común en la naturaleza. Como ejemplo se puede citar las quinonas aisladas en 1992 por el grupo de Ulubelen<sup>31</sup> de las partes aéreas de *Salvia divaricata*, a las que llamaron ácido 6-oxoroleanon-18-oico (**25**), ácido 6-oxo-12-metilroleanona (**26**) y ácido hormon-18-oico (**27**), no conociéndose actividad biológica de estos compuestos. Triptoquinona B (**28**) fue aislada de la corteza de *Tripterygium wilfordii* var *Regelii*, en 1992, por Takaishi *et al*<sup>32</sup>. Poco después, en 1994, el mismo grupo describió el aislamiento de las triptoquinonas C (**29**), D (**30**), E (**31**) y F (**32**) del tallo del mismo árbol<sup>33</sup>. Estos compuestos poseen la capacidad de inhibir la producción de la interleukina-1 (IL-1)  $\alpha$  y  $\beta$  implicada en

<sup>27</sup> Takaishi, Y.; Wariishi, N.; Tateishi, H.; Kawazoe, K.; Miyagi, K.; Li, K.; Duan, H. *Phytochemistry*, **1997**, *45*(5), 979.

<sup>28</sup> Duan, H.; Takaishi, Y.; Momota, H.; Ohmoto, Y.; Taki, Y.; Jia, Y.; Li, D. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*; 1522.

<sup>29</sup> Duan, H.; Kawazoe, K.; Bando, M.; Kido, M.; Takaishi, T. *Phytochemistry*, **1997**, *46*(3), 535.

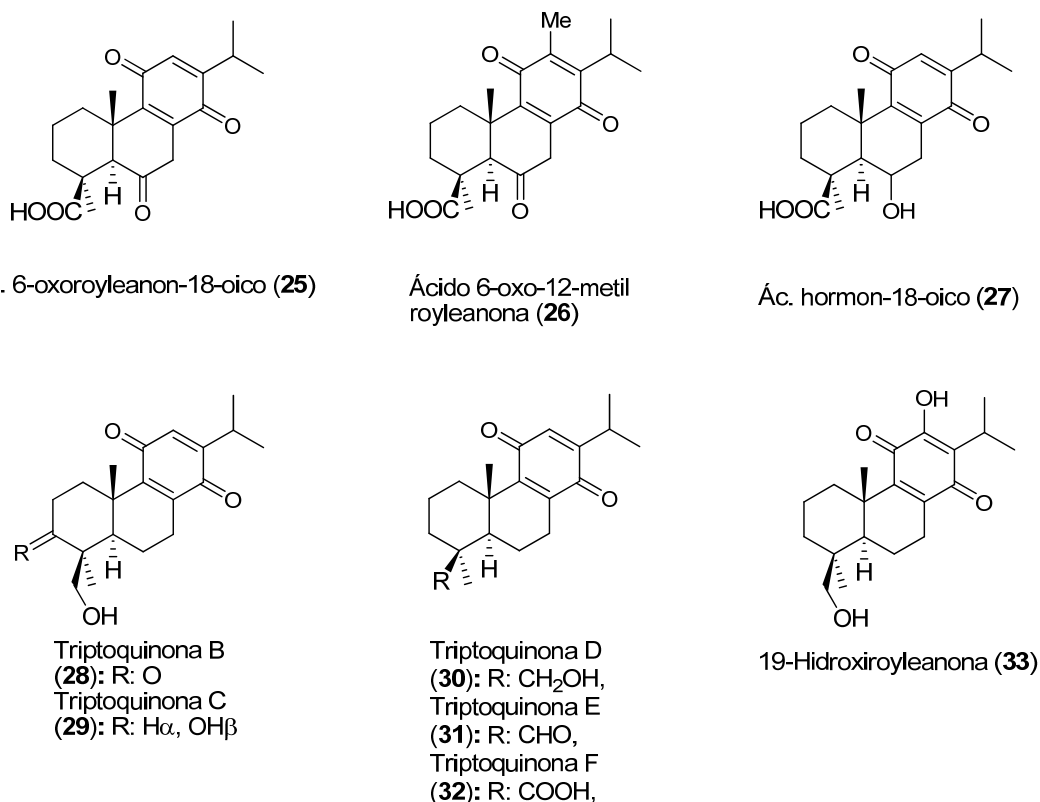
<sup>30</sup> Xu, J.; Lu, J.; Sun, F.; Zhu, H.; Wang, L.; Zhang, X.; Ma, Z., *Phytochemistry Letters*, **2011**, *72*, 1482.

<sup>31</sup> Ulubelen, A.; Topcu, G. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*(10), 1518.

<sup>32</sup> Takaishi, Y.; Shishido, K.; Wariishi, N.; Shibuya, M.; Goto, K.; Kido, M.; Takai, M.; Ono, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*(47), 7177.

<sup>33</sup> Shishido, K.; Nakano, K.; Wariishi, N.; Tateishi, H.; Omodani, T.; Shibuya, M.; Goto, K.; Ono, Y.; Takaishi, Y. *Phytochemistry*, **1994**, *35*(3), 731.

diversos procesos fisiológicos, metabólicos e inmunológicos, como la regulación de la homeostasis en el cuerpo humano<sup>34</sup>. En 1998, el grupo de González Luis y colaboradores aisló la 19-hidroxiroyleanona (**33**) de las hojas de *Salvia chinopeplica*<sup>35</sup>, producto relacionado estructuralmente. (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Estructuras de quinonas funcionalizadas en C-19.

También se han descrito el aislamiento de una serie de derivados que poseen un anillo de lactona entre C-19 y C-20. Entre estos compuesto se encuentran sesseina (**34**) y desacetoxisesseina (**35**), aisladas de las partes aéreas de *Salvia regla* por el grupo de Rodríguez-Hahn<sup>36</sup>, y más recientemente, en el año 2000, se ha aislado 12-hidroxi-11,14-dioxo-6, 8, 12-abietatrien-19,20-olida (**36**) de las partes aéreas de *Salvia gilliesii* por el grupo de Tonn<sup>37</sup>. (Figura 1.7).

<sup>34</sup> Kluger, M. J.; Oppenheim, J. J.; Matsushima, K. *The Physiologic, Metabolic and Immunologic Actions of Interleukin-1*, **1985**, Alan R. Liss, Inc., New York.

<sup>35</sup> Amaro-Luis, J. M.; Herrera, J. R.; Luis, J. G. *Phytochemistry*, **1998**, 47(5), 895.

<sup>36</sup> Hernandez, M.; Esquivel, B.; Cardenas, J.; Rodríguez-Hahn, L.; Ramamoorthy, T. P. *Phytochemistry*, **1987**, 26(12), 3297.

<sup>37</sup> Nieto, M.; Garcia, E. E.; Giordano, O. S.; Tonn, C. E.; *Phytochemistry*, **2000**, 53, 911.

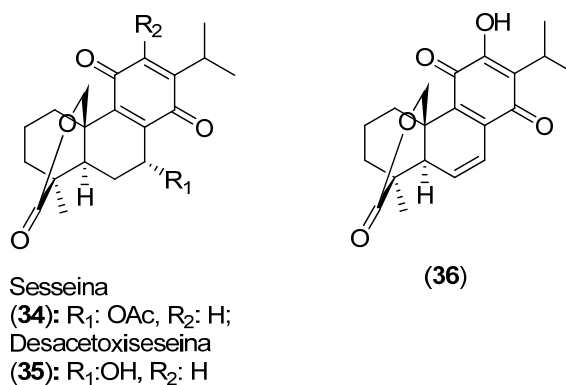
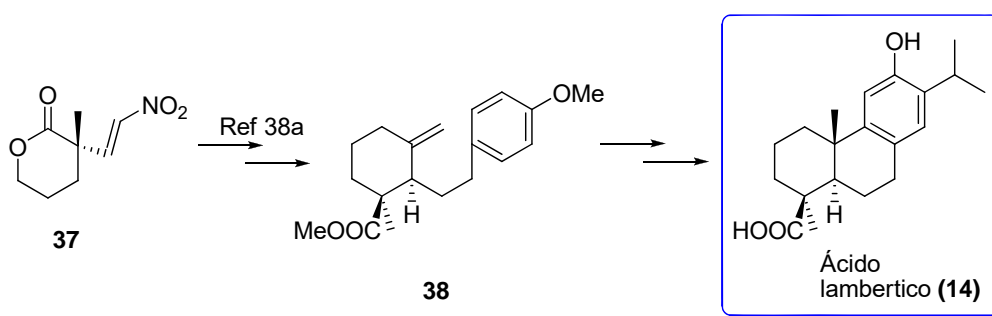


Figura 1.7. Quinonas funcionalizadas en C-19 con anillo de lactona.

## 2. Síntesis totales.

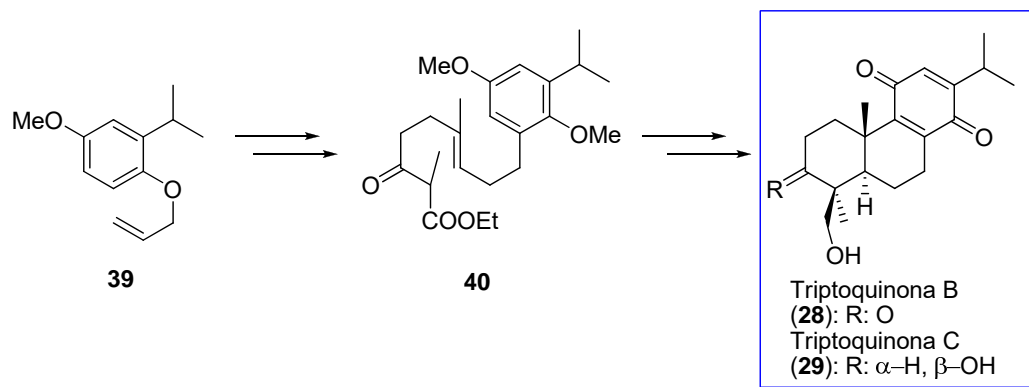
Aunque se ha realizado la síntesis de diversos tipos de abietanos, usando diferentes metodologías, no es frecuente encontrar la síntesis de productos funcionalizados en C-18 o C-19. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna síntesis total de los compuestos funcionalizados en C-18, citados anteriormente. Respecto a los funcionalizados en C-19, se desarrolló una estrategia general para su síntesis aplicándola en la síntesis del ácido lambértico (**14**)<sup>38</sup>. Esta fue desarrollada por el grupo de Fuji a partir de la nitrolactona **37**, vía ciclación del alqueno **38**. (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Síntesis del ácido lambértico (**14**).

<sup>38</sup> a) Node, M.; Hao, X.-J.; Nagasawa, H.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(31), 4141. b) Hao, X.-J.; Node, M.; Fuji, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, 1, 1505.

También se ha descrito la síntesis total de las triptoquinonas B (**28**) y C (**29**), en la que el paso clave es la ciclación oxidativa del compuesto **40**, vía radicales libres, mediada por triacetato de manganeso<sup>39</sup>. (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2.** Síntesis total de triptoquinona B (**28**) y C (**29**).

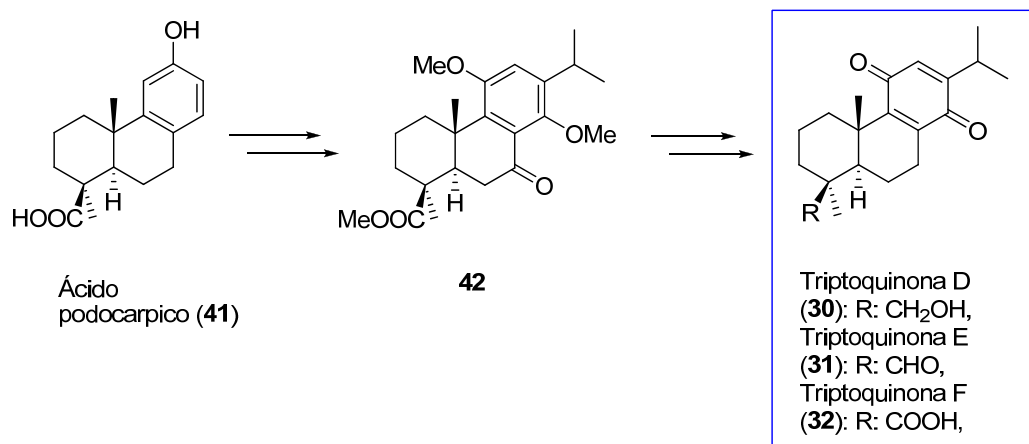
### 3. Síntesis a partir de precursores terpénicos naturales.

Aunque se ha utilizado ampliamente la síntesis total en la elaboración de las más variadas estructuras, todavía no se han podido sintetizar abietanos funcionalizados en C-18, y sólo hay una síntesis descrita de derivados funcionalizados en C-19. Además, la síntesis total posee ciertas desventajas, como el elevado número de etapas, en muchos casos complejas, que suele hacer costosas. Por otra parte, no siempre se consigue obtener de forma única el enantiómero correspondiente al producto natural. La necesidad de disponer de cantidades suficientes para el estudio de la actividad biológica y la preparación de derivados, y llegado el caso, obtener grandes cantidades para su uso como fármaco, pone de relieve la importancia de usar precursores abundantes en la naturaleza, estructuralmente relacionados y que posean centros estereogénicos definidos como los del producto a sintetizar.

De los fenoles y quinonas mencionados anteriormente, sólo se ha descrito la síntesis de las triptoquinonas D (**30**), E (**31**) y F (**32**) a partir del ácido podocárpico (**41**)<sup>40</sup>, mediante una estrategia de apertura del anillo B, formándolo de nuevo para obtener el derivado **42**. (Esquema 1.3).

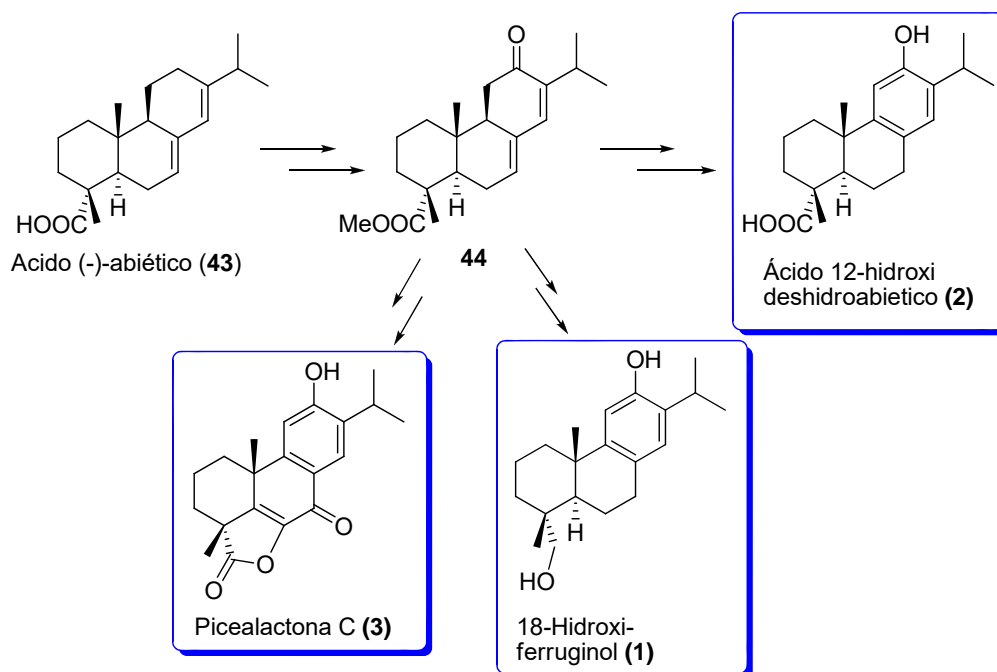
<sup>39</sup> Shishido, K.; Goto, K.; Tsuda, A.; Takaishi, T.; Shibuya, M. *J. Chem. Soc. Commun.*, **1993**, 793.

<sup>40</sup> Cambie, R. C.; Mitchell, L. H.; Rutledge, P. S. *Aust. J. Chem.*, **1998**, *51*(10) 931.



**Esquema 1.3.** Síntesis de las triptoquinonas D (**30**), E (**31**) y F (**32**).

Nuestro grupo, atraído por la actividad de estos productos y motivado por los escasos métodos y síntesis publicados, se interesó por la química de estos compuestos. Como resultado de la investigación en estos metabolitos, se desarrolló una nueva metodología para la funcionalización de C-12 del ácido (-)-abiético (**43**), mediante la que se realizó la síntesis del 18-hidroxiferruginol (**1**), ácido 12-hidroxi-deshidoabiético (**2**) y picealactona C (**3**)<sup>41</sup>. (Esquema 1.4).

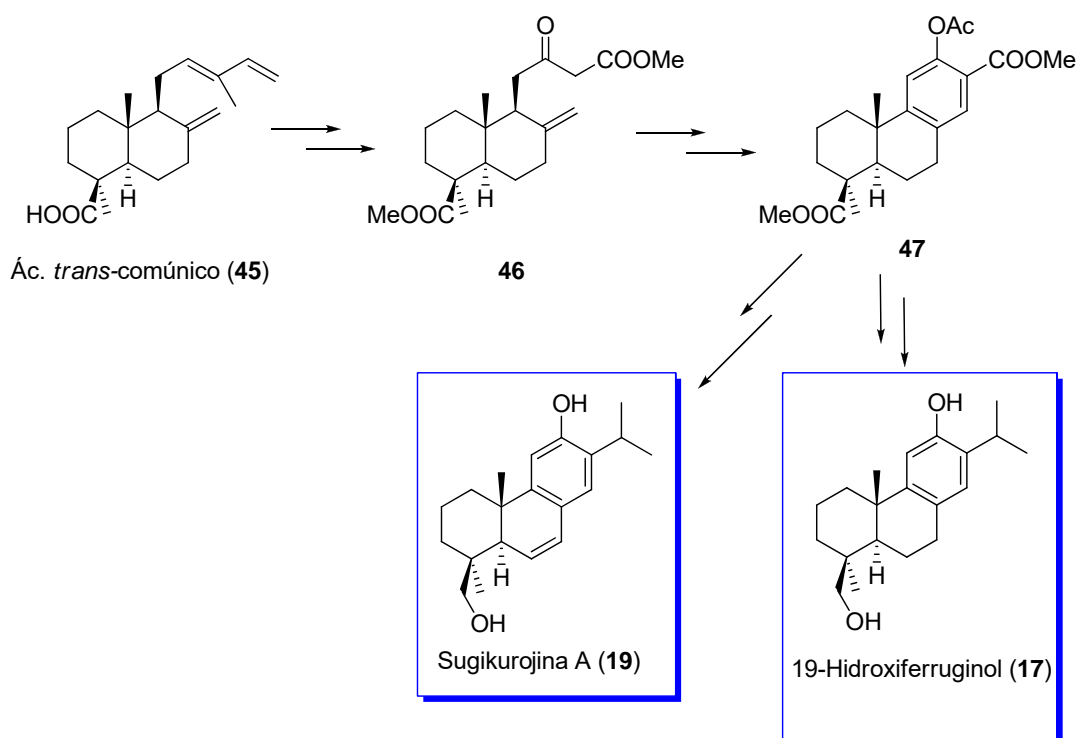


**Esquema 1.4.** Síntesis de fenoles en C-12 a partir del ácido abiético (**43**).

<sup>41</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, E.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*; 989.



Posteriormente nuestro grupo centró su atención en los fenoles funcionalizados en C-19, y se planteó la síntesis de algunos de estos compuestos. Para ello se decidió utilizar como material de partida el ácido *trans*-comúnico (45), para lo que se modificó la metodología para la obtención de fenoles a partir de  $\beta$ -cetoesteres insaturados<sup>42</sup> y se aplicó a la síntesis de 19-hidroxiferruginol (17) y sugikurojina A (19)<sup>43</sup>. (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5.** Síntesis de 19-hidroxiferruginol (17) y sugikurojin A (19) a partir del ácido *trans*-comúnico (45).

Estas síntesis desarrolladas por nuestro grupo son las únicas que se han descrito hasta la fecha.

<sup>42</sup> Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 38.

<sup>43</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I., *Synlett.*, **2007**, *15*, 2425.

## **Objetivos**



En este primer capítulo los objetivos son:

- Realizar la síntesis de hanagokenol A (**7**) y fortunino H (**11**) a partir de ácido abiético (**43**), y confirmar sus estructuras.
- Realizar la síntesis de los fortuninos E (**8**), y F (**10**) a partir del ácido abiético (**43**), y confirmar sus estructuras.
- Desarrollar una metodología eficiente para funcionalizar el C-19 del ácido abiético (**43**).
- Aplicar esta metodología para realizar la síntesis de 19-hidroxiferruginol (**17**) y sugikurojina A (**19**).

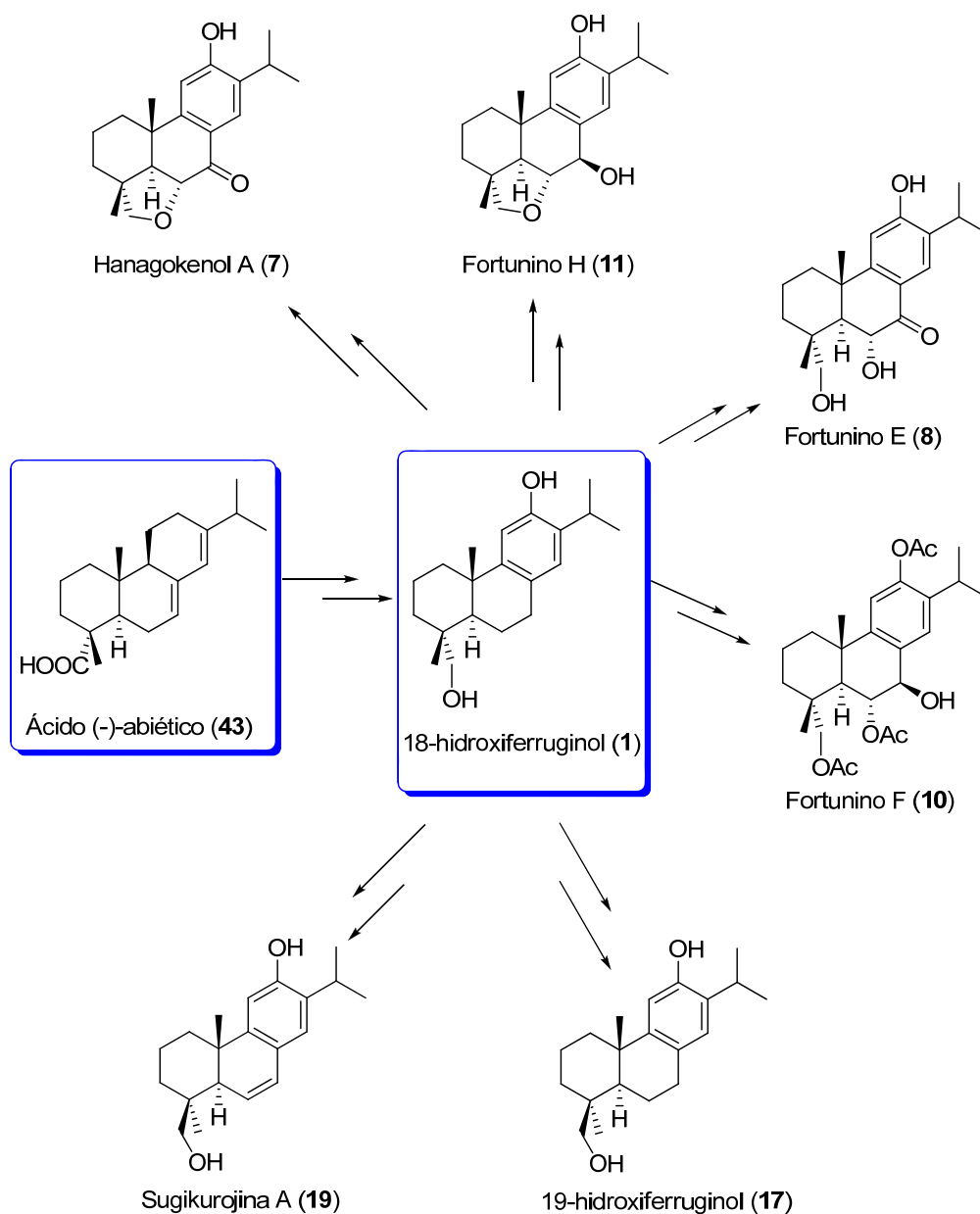


## Reultados y discusión



## 1. Introducción.

La síntesis de estos compuestos a partir de ácido (-)-abiético (**43**) se realizará utilizando como intermedio 18-hidroxiferruginol (**1**), fácilmente obtenible a partir del ácido **43**. La preparación de los derivados funcionalizados en C-18, compuestos **7**, **8**, **10** y **11**, se realizará previa la adecuada oxidación del anillo B. Los derivados funcionalizados en C-19, compuestos **17** y **19**, se prepararán previa epimerización en C-4. (Esquema 1.6).



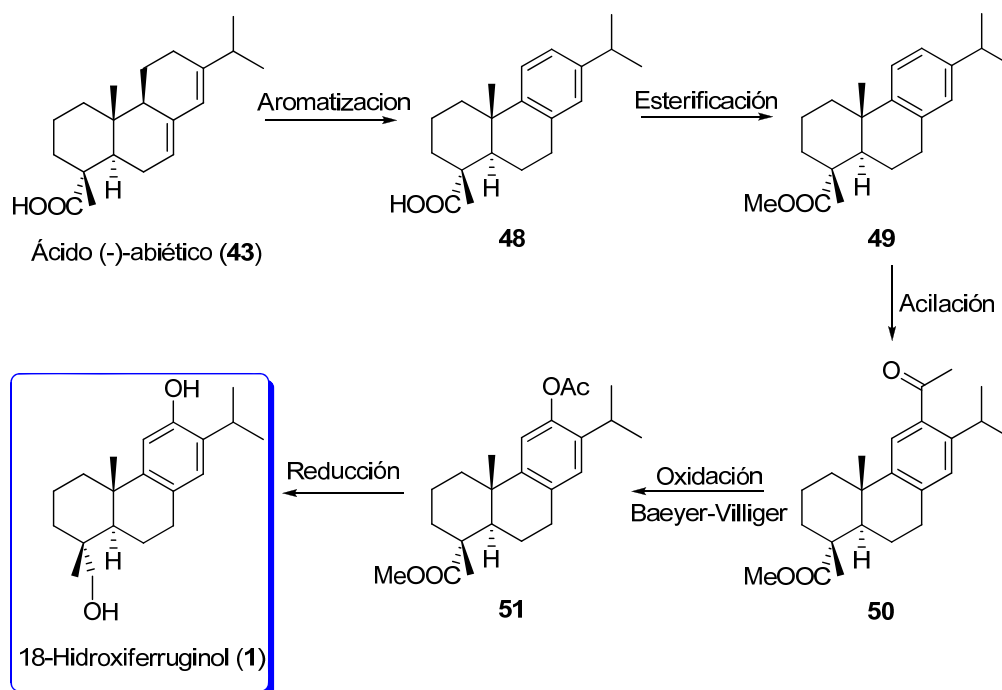
Esquema 1.6. Planteamiento sintético.



Considerando el planteamiento sintético, el primer objetivo es abordar la preparación de 18-hidroxiferuginol (**1**), de una manera rápida, económica y en gran cantidad.

## 2. Obtención del 18-hidroxiferuginol (**1**) a partir del ácido (-)-abiético (**43**).

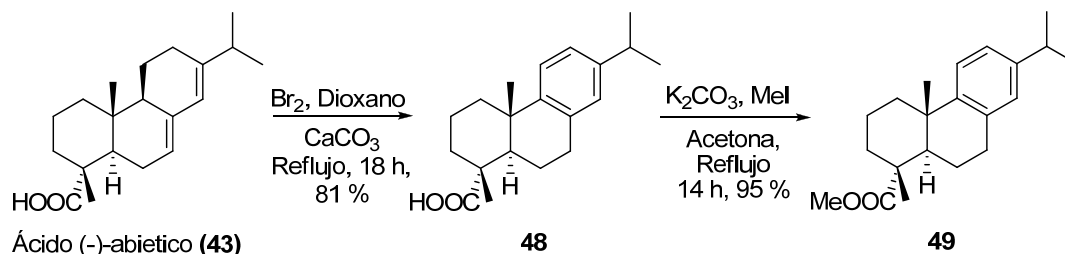
En el esquema 1.7 se recoge la propuesta sintética hacia 18-hidroxiferuginol (**1**) a partir de ácido (-)-abiético (**43**). Tras aromatizar y esterificar el ácido **43**, se realiza una acilación de Friedel-Crafts regioselectiva, que da lugar a la metilcetona **50**, que se somete a oxidación de Baeyer-Villiger, proporcionando el 12-acetoxiderivado **51**, cuya reducción conduce de modo inmediato a 18-hidroxiferuginol (**1**).



**Esquema 1.7.** Propuesta sintética hacia 18-hidroxiferuginol (**1**) desde ácido (-)-abiético (**43**).

El primer paso de la secuencia anterior implica la aromatización del ácido (-)-abiético (**43**) comercial. Este posee una pureza del 70 %, con un 30 % de ácido deshidroabietico (**48**). La completa transformación en este último se logra mediante tratamiento con bromo en dioxano a

reflujo, en presencia de carbonato cálcico. El posterior tratamiento con carbonato potásico y yoduro de metilo en acetona a reflujo, proporciona el éster metílico **49** (Esquema 1.8).

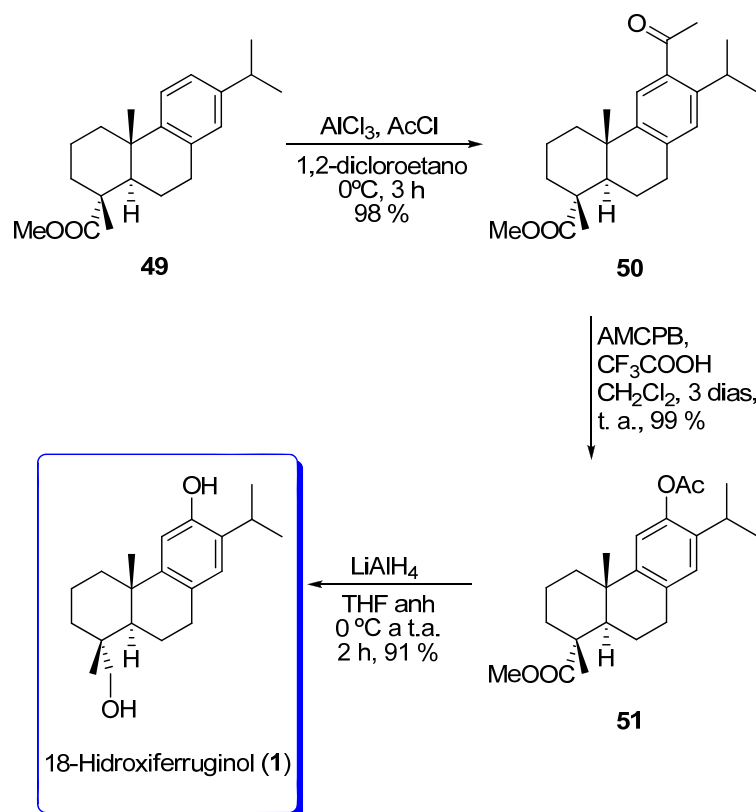


**Esquema 1.8.** Transformación del ácido (-)-abiético (**43**) en el éster **49**

La funcionalización en C-12 se realiza mediante la sucesiva acilación de Friedel-Crafts y oxidación de Baeyer-Villiger de la metilcetona resultante. Para ello se trata el éster **49** con cloruro de acetilo y tricloruro de aluminio en 1,2-dicloroetano a 0° C, obteniéndose la metilcetona **50**.

La oxidación de la metilcetona **50** al acetoxiderivado **51** se realiza mediante tratamiento con AMCPB y ácido trifluoroacético. En esta reacción el sustrato de partida y el producto final no se diferencian mediante CCF, lo que hace que su seguimiento se realice por RMN-<sup>1</sup>H, observando la variación de  $\delta$  de las señales debidas a los protones aromáticos. En la cetona **50** éstos se encuentran desapantallados ( $\delta$  7.05 y 7.33 ppm) por el grupo carbonilo cetónico, mientras que en el acetoxiester **51** presentan un desplazamiento inferior ( $\delta$  6.82 y 6.93 ppm).

Finalmente, el 18-hidroxiferruginol (**1**) se obtuvo al tratar el compuesto **51** con hidruro de aluminio y litio en THF. En el espectro de RMN de este compuesto se observa la desaparición de las señales debidas al éster y del acetato y la aparición del sistema AB de los protones del C-18. (Esquema 1.9).



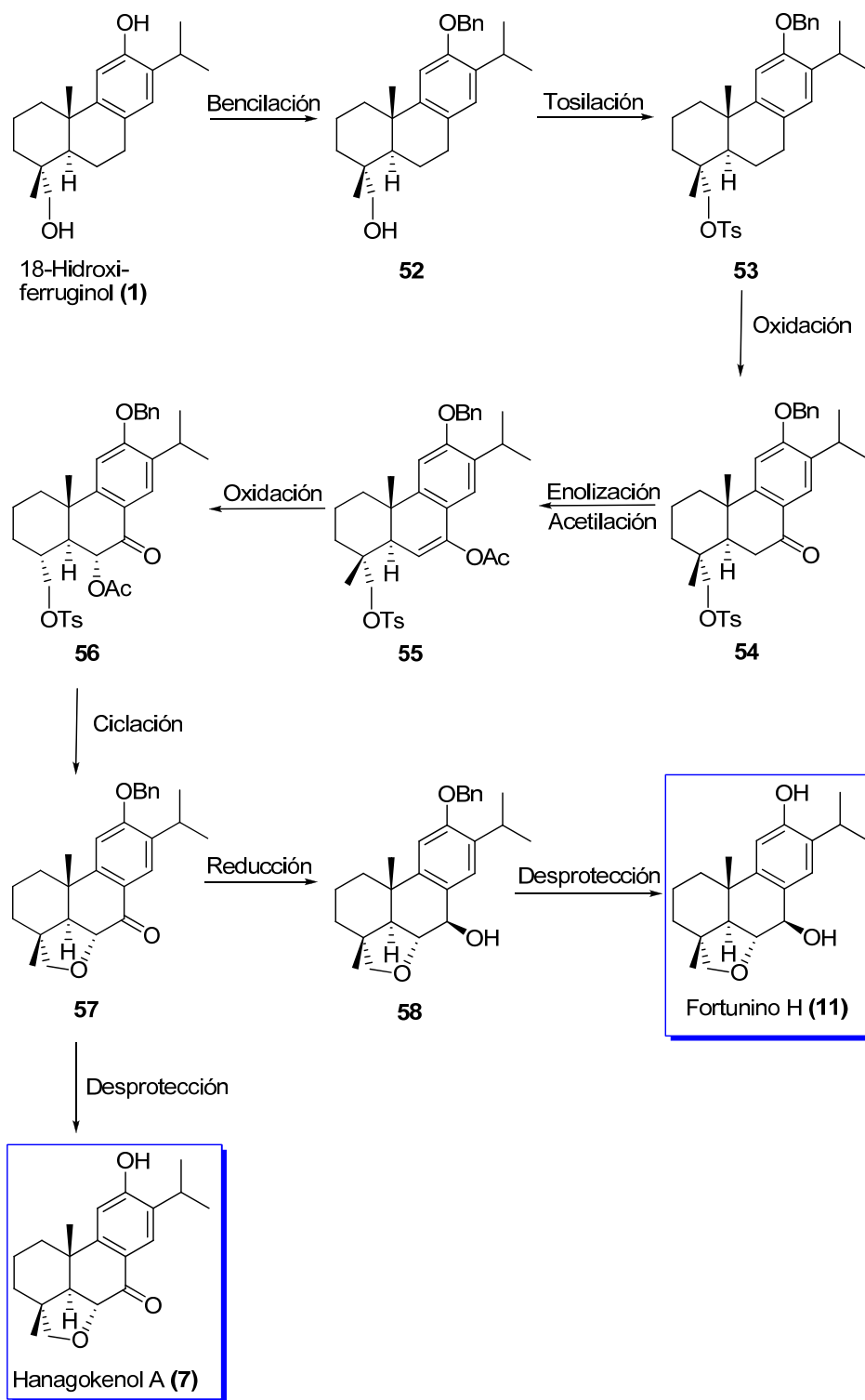
**Esquema 1.9.** Síntesis de 18-hidroxiferuginol (1) a partir del compuesto 49.

La obtención del 18-hidroxiferuginol (1) se realizó en cinco etapas desde el ácido (-)-abiético (43), con un rendimiento global del 68 %. Los datos espectroscópicos de este compuesto concuerdan con los descritos en bibliografía<sup>10</sup>. Cabe destacar que esta secuencia sintética se puede realizar a escala de gramos.

### 3. Síntesis de hanagokenol A (7) y fortuninos E (8), F (10) y H (11).

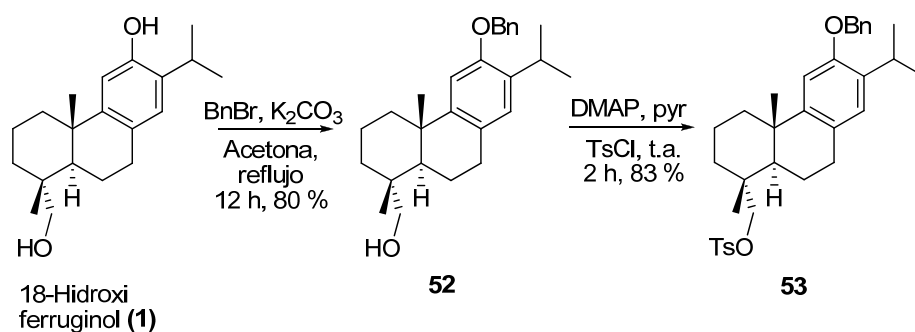
#### 3.1. Síntesis de hanagokenol A (7) y fortunino H (11).

Después de conseguir preparar la cantidad adecuada del 18-hidroxiferuginol (1), se planteó la síntesis de hanagokenol A (7) y fortunino H (11) a partir de éste. (Esquema 1.10).



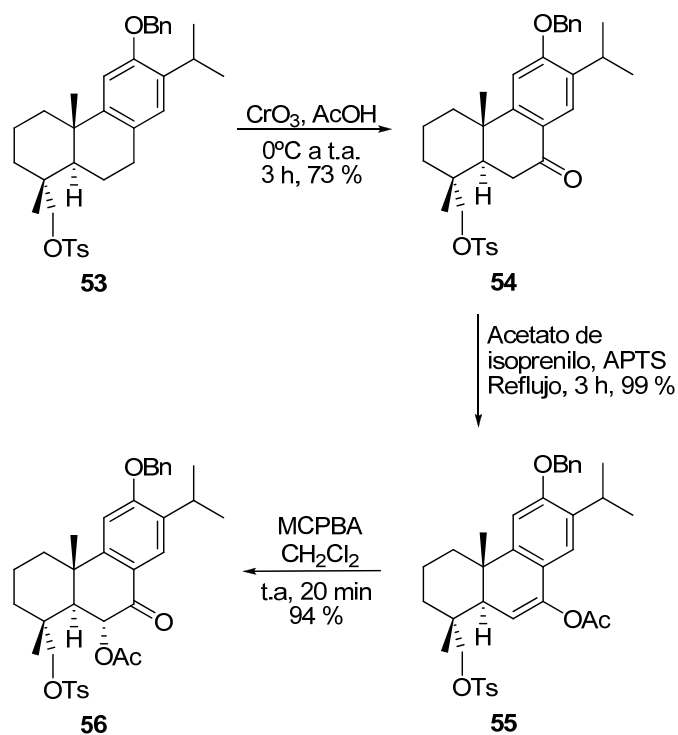
**Esquema 1.10.** Planteamiento sintético para el hanagokenol A (**7**) y fortunino H (**11**).

En primer lugar se llevó a cabo la bencilación del grupo hidroxilo fenólico, y la subsiguiente tosiliación del hidroxilo primario, que condujo al compuesto **53**. (Esquema 1.11).



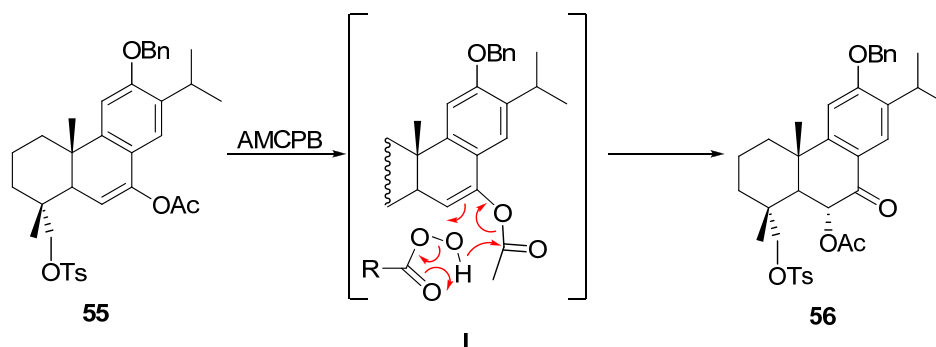
Esquema 1.11. Preparación del tosil derivado **53**.

El tratamiento del tosil derivado **53** con trióxido de cromo en ácido acético proporcionó el 7-oxoderivado **54**, que tras reacción con acetato de isoprenilo a reflujo rindió el acetato de enol **55**, cuyo tratamiento con ácido m-cloroperbenzoico permitió obtener la 6-acetoxicetona **56**. (Esquema 1.12).



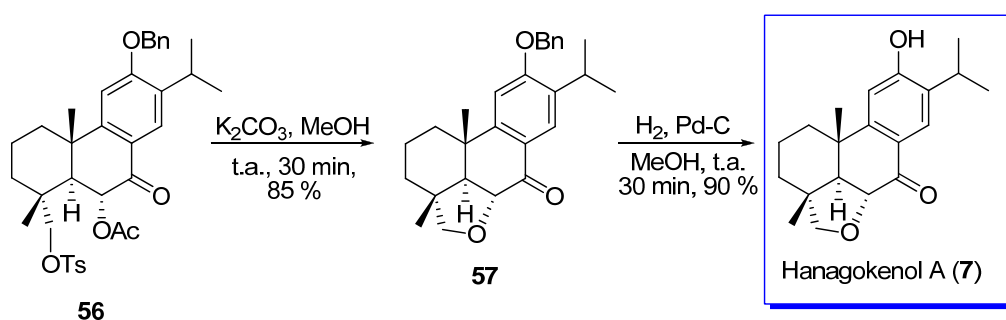
Esquema 1.12. Preparación de la 6-acetoxicetona **56**.

La oxidación con AMCPB del acetato de enol **55** sólo origina un esteroisómero. Ello cabe atribuirlo al ataque preferente del peroxiacido por la cara  $\alpha$ , menos impedida. (Esquema 1.13).



**Esquema 1.13.** Posible mecanismo de la formación de la acetoxicetona **56**.

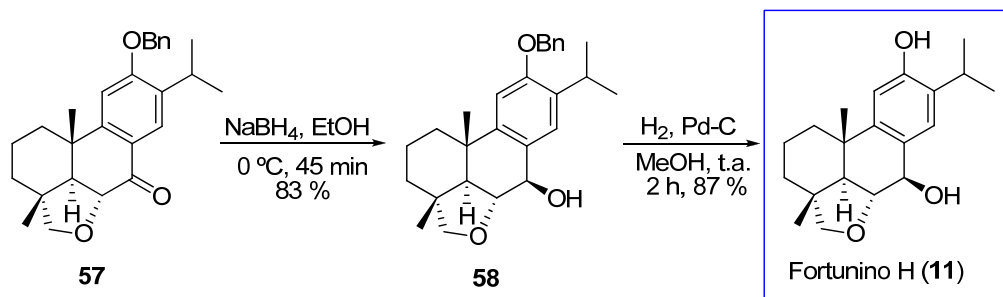
La formación del anillo de tetrahidrofurano presente en estos productos se produce mediante desplazamiento intramolecular del grupo tosilo en C-18 por el alcóxido generado mediante tratamiento de la acetoxicetona **56** con carbonato potásico en metanol. Este compuesto tetracíclico **57** es el precursor directo de hanagokenol A (**7**), que se obtiene al hidrogenar el grupo bencilo presente en **57**. (Esquema 1.14).



**Esquema 1.14.** Síntesis de hanagokenol A (**7**).

Fortunino H (**11**) se obtiene al reducir la cetona **57** con borohidruro sódico a baja temperatura seguida de la hidrogenación del grupo bencilo del alcohol **58**. El compuesto **11** se

obtiene directamente desde **57**, cuando se somete a una mayor presión de hidrógeno durante un tiempo más prolongado. (Esquema 1.15).

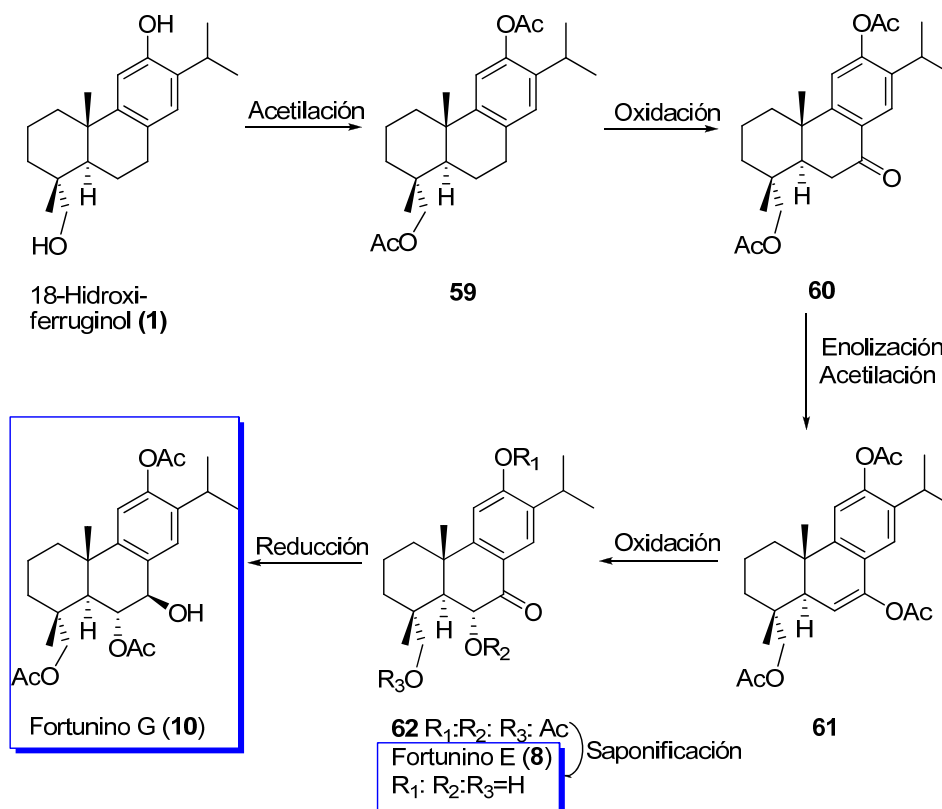


**Figura 1.15.** Síntesis de fortunino H (**11**).

Como conclusión, se ha realizado la primera síntesis de hanagokenol A (**7**), en 12 etapas, con un 24 % de rendimiento, y de fortunino H (**11**), en 13 etapas, con un 20 % de rendimiento global, a partir de ácido (-)-abiético (**43**). Los datos espectroscopicos de estos compuestos son idénticos a los descritos en bibliografía<sup>15,16</sup>.

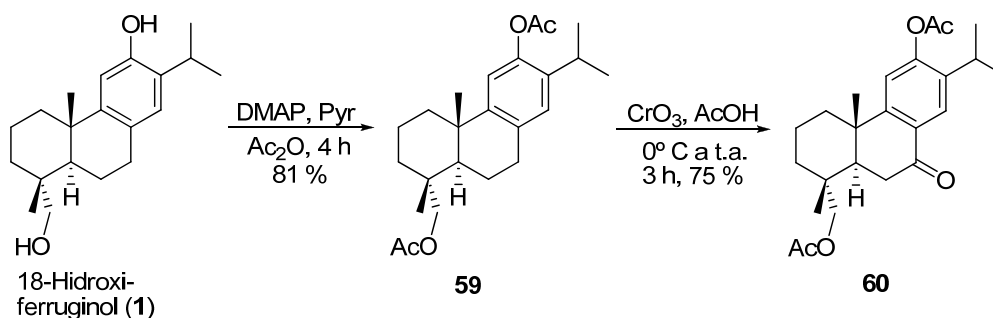
### 3.2. Síntesis de fortunino E (**8**) y fortunino G (**10**).

La obtención de los fortuninos E (**8**) y G (**10**) se realiza mediante un procedimiento similar, a partir de 18-hidroxiferruginol (**1**). A diferencia que en la síntesis de hanagokenol A (**7**) y fortunino H (**11**), en este caso no es necesario proteger el fenol, como paso previo a la formación del anillo de tetrahidrofurano, pudiendo usarse el grupo acetato como protector de los hidroxilos presentes en el 18-hidroxiferruginol (**1**), lo que permite acortar la secuencia sintética. (Esquema 1.16).



**Esquema 1.16.** Planificación de la síntesis de los fortuninos E (8) y G (10).

El tratamiento del diacetato **59** con trióxido de cromo y ácido acético permitió obtener la cetona **60**. (Esquema 1.17).

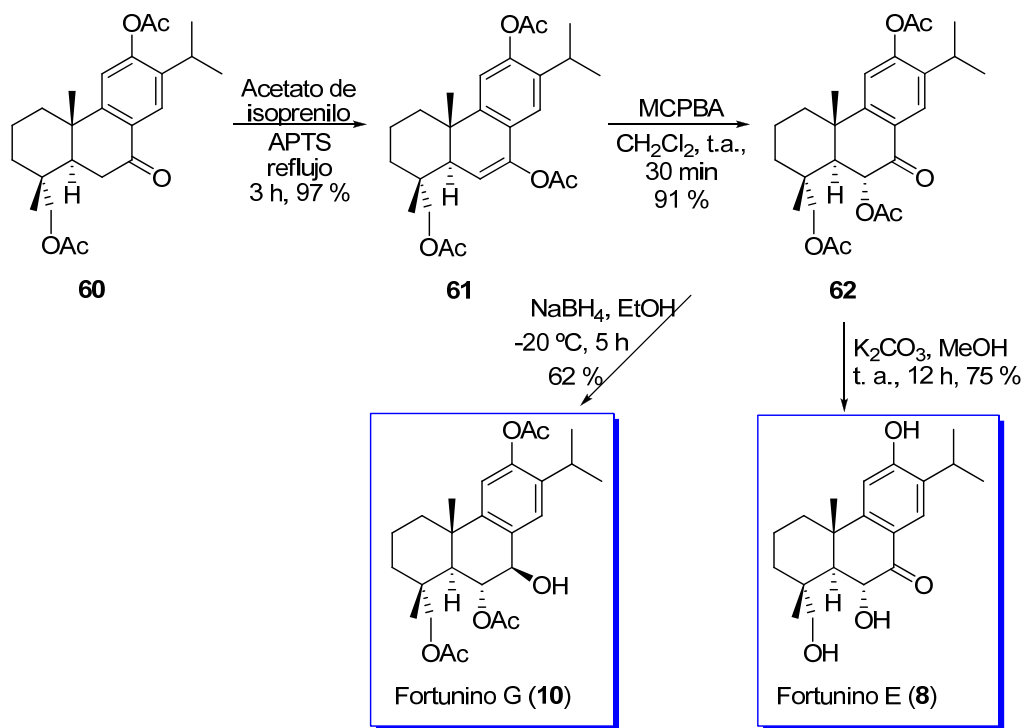


**Esquema 1.17.** Preparación de la cetona **60**.

Siguiendo un procedimiento similar al anteriormente descrito, se transformó la cetona **60** en el 6-acetoxiderivado **62**. La hidrólisis alcalina de los grupos acetato condujo a fortunino E



(8), mientras que el tratamiento con borohidruro sódico proporcionó fortunino G (10). (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Síntesis de fortunino E (8) y G (10).

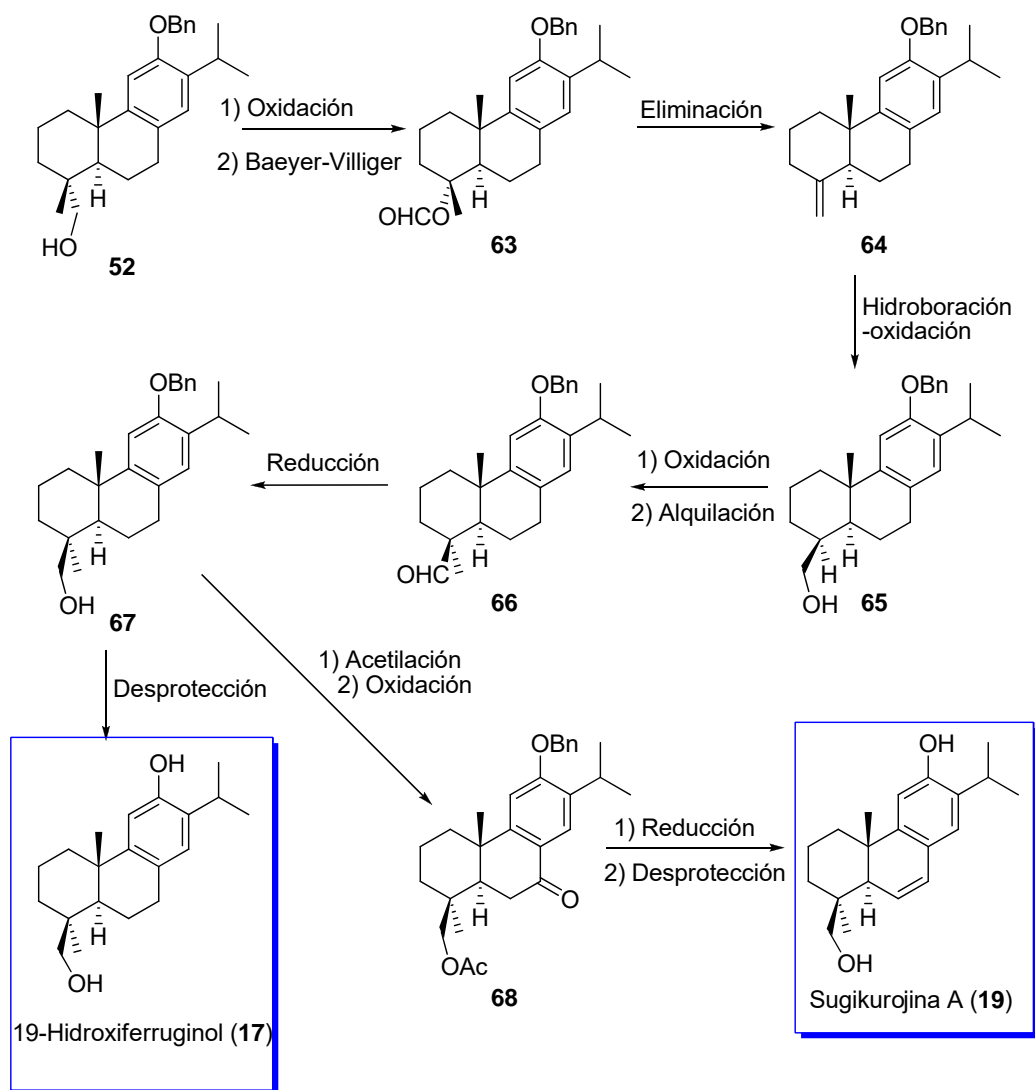
Como conclusión, podemos decir que se ha realizado la primera síntesis de fortunino E (8), en 9 etapas, con un 28 % de rendimiento, y la síntesis del fortunino G (10), en 9 etapas, con un 23 % de rendimiento global, desde el ácido (-)-abiético (43). Los datos espectroscopicos de estos compuestos son idénticos a los descritos en bibliografía<sup>16</sup>.

#### 4. Síntesis de 19-hidroxiferruginol (17) y sugikurojina A (19).

La síntesis de estos compuestos a partir de ácido (-)-abiético (43) requiere cambiar la funcionalización que posee éste en C-18 a C-19. Se han descrito dos metodologías para este fin. Una, basada en un proceso de descarboxilación oxidativa<sup>44</sup>, cuyo inconveniente es su baja

<sup>44</sup> Pelletier, S. W.; Herald, D. L. Jr. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1971, 10.

regioselectividad; la otra, transcurre mediante un proceso tedioso, via tiona derivados<sup>45</sup>. Por ello, se ha planteado la obtención del alqueno exocíclico **64**, con completa regioselectividad a partir del formiato **63**, utilizando la metodología desarrollada en nuestro laboratorio<sup>46</sup>, seguida de una hidrobioración-oxidación, que proporciona el alcohol **65**, con total diastereoselectividad. (Esquema 1.19).

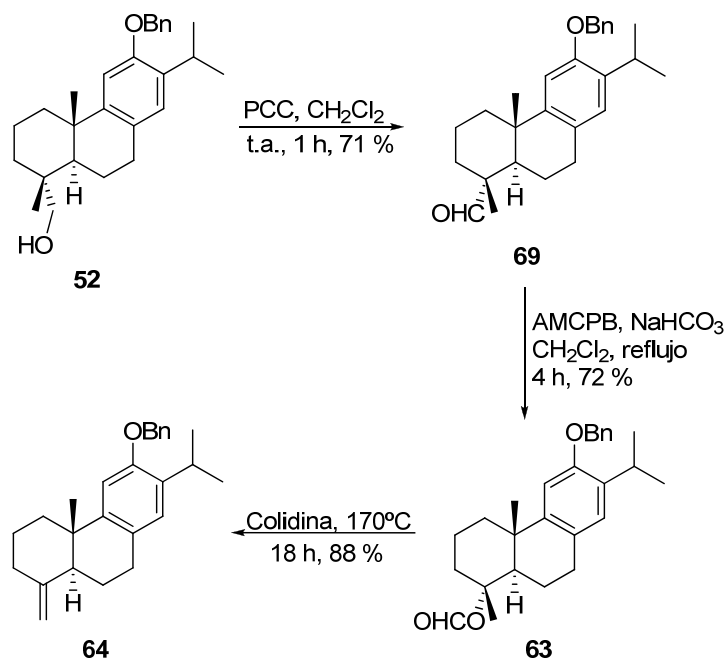


**Esquema 1.19.** Planteamiento para la síntesis del 19-hidroxiferuginol (**17**) y sugikurojina A (**19**).

<sup>45</sup> Tagat, J. R.; Nazareno, D. V.; Puar, M. S.; McCombie, S. W.; Ganguly, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1101.

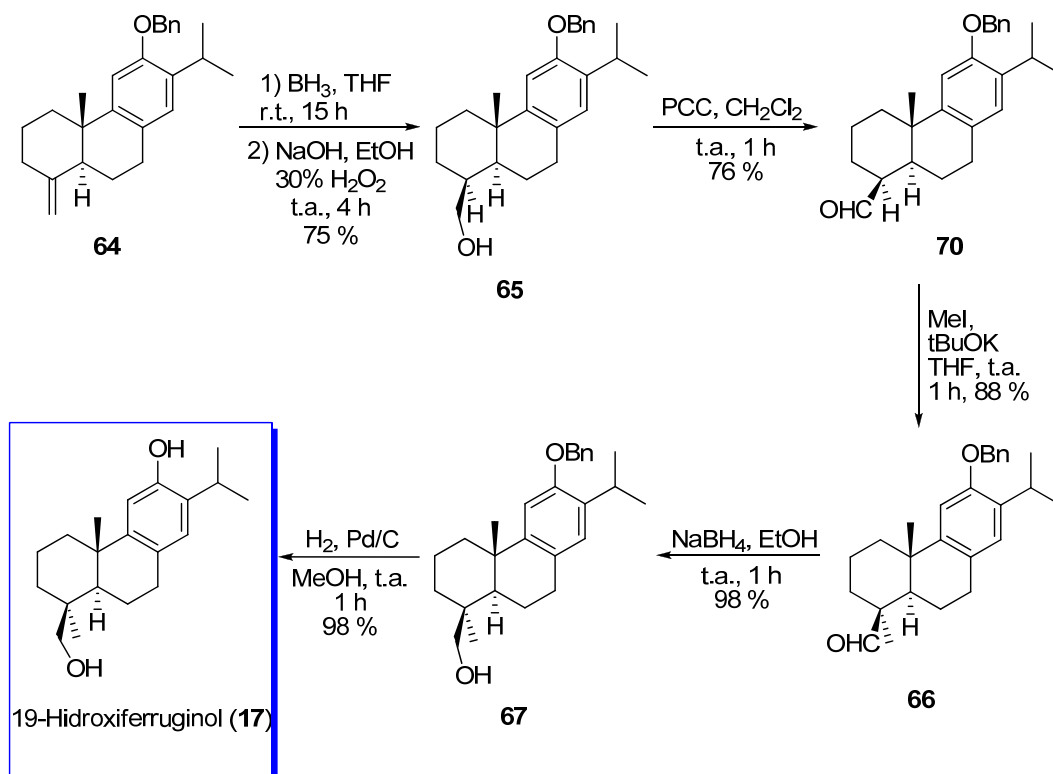
<sup>46</sup> Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M. B. *Synlett*, **1999**, 713.

La oxidación del alcohol **52** con PCC condujo al aldehído **69**, que se transformó en el formiato **63**, mediante oxidación de Baeyer-Villiger con AMCPB y bicarbonato sódico en diclorometano a reflujo, durante cuatro horas. El calentamiento del éster **63** con colidina a 170 °C, condujo finalmente al alqueno exocíclico **64**, con completa regioselectividad. (Esquema 1.20).



**Esquema 1.20.** Obtención del alqueno exocíclico **64** a partir del bencil derivado **52**.

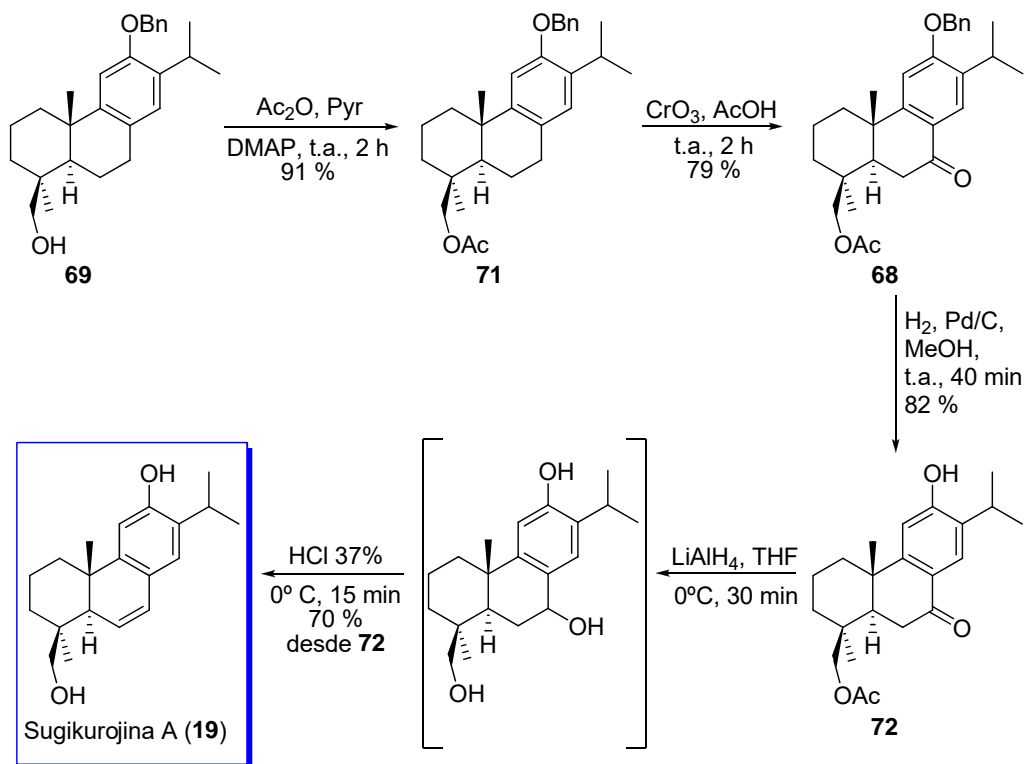
La hidroborcación del alqueno **64** y subsiguiente oxidación en medio alcalino proporcionó el alcohol **65**. La oxidación de éste con PCC rindió el aldehído **70**, cuyo tratamiento con yoduro de metilo en presencia de *tert*-butóxido potásico dió lugar al compuesto **66**. Tras reducir éste con borohidruro sódico, se obtuvo el alcohol **67**, que mediante debencilación se transformó en 19-hidroxiferruginol (**17**). (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21.** Obtención de 19-hidroxi-ferruginol (**17**) a partir del alqueno **64**.

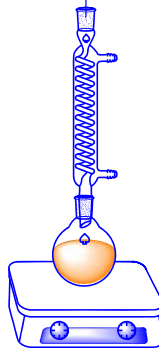
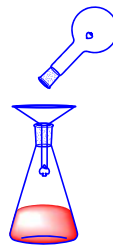
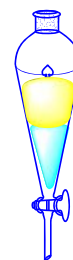
19-Hidroxi-ferruginol (**17**) se ha sintetizado a partir del ácido (-)-abiético (**43**) en 14 etapas con un rendimiento global del 14 %. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía<sup>23</sup>.

El alcohol **67** es el precursor adecuado para la síntesis de sugikurojina A (**19**). Mediante oxidación del acetilderivado **71** con trióxido de cromo y ácido acético se obtuvo la cetona **68**. La reducción del 7-oxofenol **72**, resultante de la desbencilación, con hidruro de aluminio y litio, seguida de tratamiento con ácido clorhídrico concentrado, condujo a la formación de sugikurojina A (**19**) (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Síntesis de sugikurojina A (**19**).

Sugikurojina A (**19**) se ha sintetizado en 17 etapas a partir de ácido (-)-abiético (**43**), con un rendimiento global del 7 %. Sus datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía<sup>26</sup>.



*Experimental*



## 1. Materiales y métodos.

### 1.1. Instrumentación.

**Poder rotatorio ( $[\alpha]_D$ ).** Los valores de rotación óptica se han obtenido empleando un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341. Usando como fuente una lámpara de sodio (línea D,  $\lambda = 589$  nm). Las células usadas son de 1 dm de longitud, utilizando  $\text{CHCl}_3$  o  $\text{CH}_3\text{OH}$  como disolventes. La concentración de las muestras se expresa en mg/mL.

**Espectroscopia infraroja (IR).** Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro MATTSON modelo Satellite FTIR o PERKIN-ELMER modelo Frontier FT-IR One. Si la muestra es un aceite se aplica una fina película de muestra sobre un cristal de NaCl, o en pastillas de KBr si el producto es un sólido. Los valores recogidos de los espectros de IR se expresan en número de ondas  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), indicándose solamente las bandas de absorción más significativas.

**Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).** Los espectros de RMN se han registrado en los siguientes espectrómetros: VARIAN DIRECT DRIVE 500 (500 MHz en  $^1\text{H}$  y 125 MHz en  $^{13}\text{C}$ ), VARIAN DIRECT DRIVE 400 (400 MHz en  $^1\text{H}$  y 100 MHz en  $^{13}\text{C}$ ) o VARIAN INOVA UNITY (300 MHz en  $^1\text{H}$  y 75 MHz en  $^{13}\text{C}$ ), utilizando TMS como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{C}_3\text{DCOCD}_3$  como disolventes. El  $\text{CDCl}_3$  se trata con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para eliminar las trazas de acidez. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz).

En los espectros de RMN- $^1\text{H}$  los desplazamientos químicos se referenciaron con la señal del  $\text{CDCl}_3$  a 7.26 ppm. La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, h: septuplete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete, m: multiplete), utilizando “br” cuando la señal es ancha. Los desplazamientos químicos en los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  se ajustaron respecto del pico central del  $\text{CDCl}_3$  a 77.0 ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT y la asignación de señales se realizó en correlación con los datos espectroscópicos de moléculas similares ya confirmados mediante experiencias bidimensionales. Las experiencias bidimensionales se realizaron en el espectrómetro de 500 MHz, utilizando las secuencias de pulsos HSQC, COSY y NOESY.



**Espectrometría de masas (EM).** Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Fisons AUTOSPEC-Q VG-ANALYTICAL (HRMS), utilizando la espectrometría de masas por bombardeo atómico pesado (FAB), en la que se utilizaron matrices de tioglicerol o glicerol dopados en un 1% con NaI.

**Puntos de fusión.** Se determinan con un aparato Kofler hot stage.

## 1.2. Cromatografía.

**Cromatografía en capa fina (CCF).** Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufolien (Kieselger 60 F<sub>254</sub>) con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y *tert*-butil metil éter en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

**Cromatografía en columna de gel de sílice.** Se utiliza gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-400 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm<sup>2</sup>. La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H) y *tert*-butil metil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante CCF y pesada de fracciones.

## 1.3. Disolventes.

La purificación de los disolventes empleados en los trabajos de síntesis realizados se llevó a cabo según procedimientos descritos en la literatura<sup>47</sup>. Asimismo, fueron destilados CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre hidruro cálcico, THF, benceno y tolueno sobre sodio y benzofenona, DMF, EtOH y MeOH sobre tamices moleculares de 4 Å.

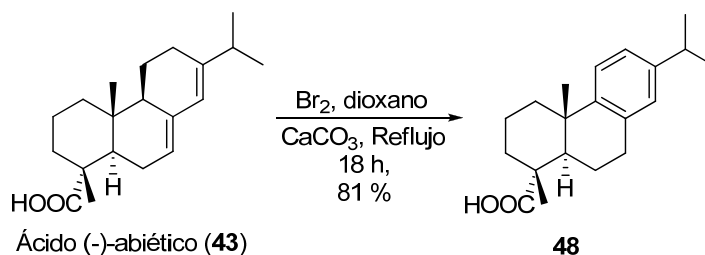
---

<sup>47</sup> Perrin, D. D.; Armarejo, W. L. F. Purification of Laboratory Chemical, Pergamon Press, 1988.

## 2. Procedimientos experimentales.

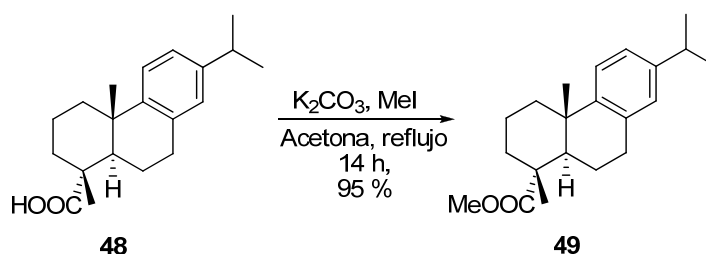
### 2.1. Transformación del ácido (-)-abiético (43) en 18-hidroxi ferruginol (1).

#### 2.1.1. Reacción de aromatización del ácido (-)-abiético (43).



Sobre una disolución formada por ácido abiético (43) comercial (30 g, 99.34 mmoles) y  $\text{CaCO}_3$  (18 g, 180 mmoles) en 30 mL de dioxano enfriada a 0 ° C, se añade una disolución de  $\text{Br}_2$  (3 mL) en dioxano (100 mL) gota a gota. Al finalizar la adición, la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 horas. Al finalizar ese tiempo se comprueba por CCF la transformación completa de (43) en ácido deshidroabiético 48. La disolución resultante se filtra en un Büchner y se elimina el disolvente a vacío obteniéndose 24.14 g de 48 como un aceite amarillo (81 %).

#### 2.1.2. Reacción de esterificación del ácido deshidroabiético 48.



A una disolución de ácido deshidroabiético 48 (26.86 g, 89.55 mmoles) en acetona (100 mL), se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (18.5 g, 134 mmoles) y yoduro de metilo (16 ml, 134 mmoles) y la

mezcla resultante se calienta a reflujo durante 14 horas. Tras comprobar por CCF la conversión completa de **48** en **49**, se evapora el disolvente y se extrae con éter (120 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL), salmuera (3 x 30 mL) se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a vacío el disolvente obteniéndose 27.71 g de **49** (95 %) como un aceite amarillo.

**Abieta-8, 11, 13-trien-18-oato de metilo, (49).**

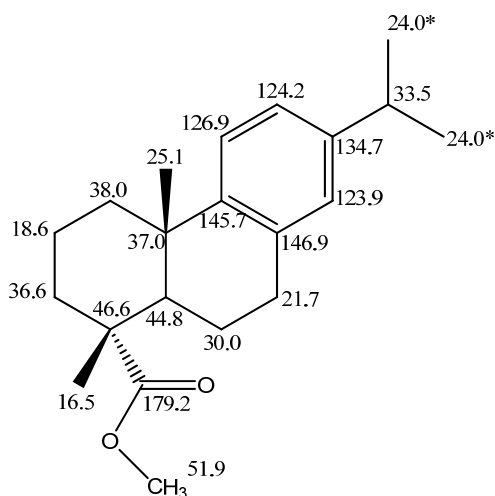
$[\alpha]_D^{25} = +20.3$  ( $c = 8.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 2952, 1727, 1460, 1247, 1125, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

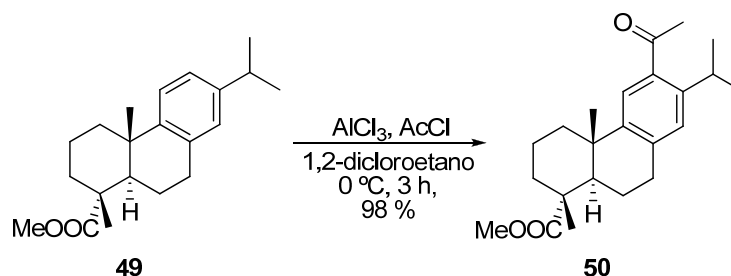
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.11 (s, 3 H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.21 (s, 1 H), 1.65-1.72 (m, 7 H), 2.10 (dd,  $J = 2.1, 12.5$  Hz, 1 H), 2.83 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 6.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 38.0 (C-1), 18.6 (C-2), 36.6 (C-3), 46.6 (C-4), 44.8 (C-5), 30.0 (C-6), 21.7 (C-7), 146.9 (C-8), 145.7 (C-9), 37.0 (C-10), 126.9 (C-11), 124.2 (C-12), 134.7 (C-13), 123.9 (C-14), 33.5 (C-15), 24.0 (C-16)\*, 24.0 (C-17)\*, 179.2 (C-18), 16.5 (C-19), 25.1 (C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ : 337.2143, encontrado 337.2141.



### 2.1.3. Reaccion de Friedel-Crafts sobre 49.



Sobre una disolución de **49** (21.18 g, 67.46 mmoles) en 1,2-dicloroetano (80 mL), enfriada a 0 ° C se añade bajo atmósfera de argón cloruro de acetilo (7.2 mL, 101.18 mmoles) y posteriormente  $\text{AlCl}_3$  (13.5 g, 101.02 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agita vigorosamente a 0 ° C durante 3 horas. Tras este tiempo la CCF muestra la consumición del material de partida, se vierte el crudo de reacción en un vaso con hielo y se extrae con éter (200 mL). La fase orgánica se lava con agua (6 x 80 mL), disolución de  $\text{NaHCO}_3$  al 10 % sódico (2 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL), se seca  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora a vacío el disolvente obteniéndose 23.53 g (98 %) de **50** como un aceite amarillo.

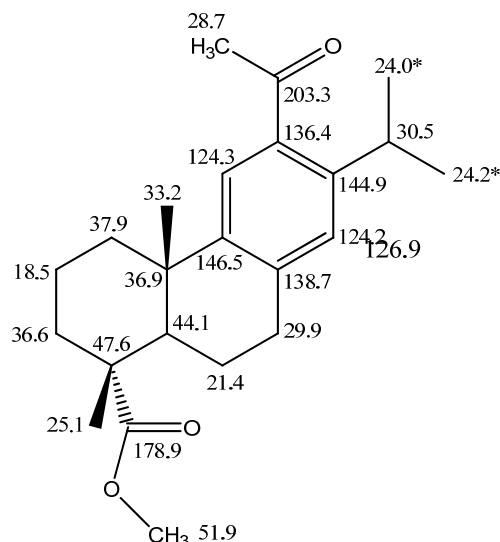
#### *12-Acetil abieta-8, 11, 13-trien-18-oato de metilo, (50).*

$[\alpha]_D^{25} = +44.6$  (c = 12.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

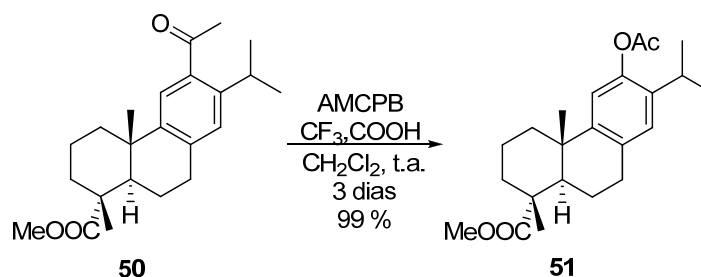
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1725, 1682, 1245, 1225, 1189, 1134, 1109, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.39-1.58 (m, 2 H), 1.64-1.90 (m, 5 H), 2.21 (dd,  $J = 12.5, 2.1$  Hz, 1 H), 2.31 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.90 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 2 H), 3.46 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.9 (C-1), 18.5 (C-2), 36.6 (C-3), 47.6 (C-4), 44.1 (C-5), 21.4 (C-6), 29.9 (C-7), 138.7 (C-8), 146.5 (C-9), 36.9 (C-10), 124.3 (C-11), 136.4 (C-12), 144.9 (C-13), 126.9 (C-14), 30.5 (C-15), 24.2 (C-16)\*, 24.2 (C-17)\*, 178.9 (C-18), 25.1 (C-19), 16.5 (C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 28.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 203.3 ( $\text{COCH}_3$ ).



#### 2.1.4. Reaccion de Baeyer-Villiger sobre la metil cetona **50**.



Sobre una disolución de la metilcetona **50** (23.57 g, 66.21 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL), enfrida a  $0^\circ\text{C}$ , se añade AMCPB (35.7 g, 145.46 mmoles) y  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (10.6 mL, 198.36 mmoles). A continuación se agita a temperatura ambiente durante tres días. Tras comprobar la transformación completa de **50** en **51** mediante  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$ , se enfría de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ , se añade una disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (11.34 g, 90.0 mmoles) en 80 mL de agua y se deja agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se evapora el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se diluye con éter (150 mL), se lava con agua (3 x 40 mL), disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturado (15 x 40 mL), salmuera (3 x 50 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora a vacío el disolvente obteniéndose 24.38 g (99 %) de **51** como aceite amarillo.

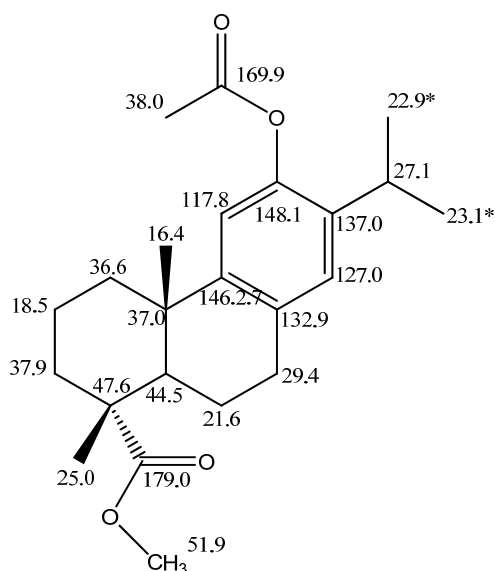
*12-Acetoxiabieta-8, 11, 13-trien-18-oato de metilo, (51).*

$[\alpha]_D^{25} = +49.5$  ( $c = 0.37$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

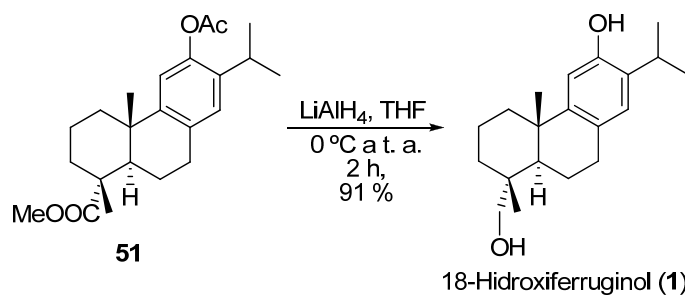
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1759, 1726, 1496, 1460, 1367, 1246, 1211, 1133, 1114, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 6 H), 1.20 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 2.19 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 2.30 (s, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.88 (h,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.6 (C-1), 18.5 (C-2), 37.9 (C-3), 47.6 (C-4), 44.5 (C-5), 21.6 (C-6), 29.4 (C-7), 132.9 (C-8), 146.2 (C-9), 37.0 (C-10), 117.8 (C-11), 148.1 (C-12), 137.0 (C-13), 127.0 (C-14), 27.1 (C-15), 22.9 (C-16)\*, 23.1 (C-17)\*, 179.0 (C-18), 25.0 (C-19), 16.4 (C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ), 20.9 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 169.9 ( $\text{OCOCH}_3$ ).



### 2.1.5. Reducción 51. Síntesis de 18-hidroxiferruginol (1).



Sobre una disolución de **51** (12.83 g, 34.49 mmoles) en THF anhidro (250 mL), bajo atmósfera de argón y enfriada a 0 ° C, se añade en pequeñas porciones el LiAlH<sub>4</sub> (1.79 g, 47.11 mmoles) previamente triturado y se deja agitando la mezcla de reacción durante 10 minutos. A continuación se retira el baño de hielo y se deja la mezcla agitándose vigorosamente durante dos horas. Tras este tiempo y tras comprobar por CCF la transformación total de **51**, se vierte el crudo de reacción en un vaso con hielo y se diluye con éter (250 mL). Posteriormente se acidifica con ácido clorhídrico 2 N (20 mL). La fase orgánica y se lava con agua (8 x 40 mL), salmuera (2 x 50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora a vacío el disolvente obteniéndose 9.48 g (91 %) del 18-hidroxiferruginol (**1**) como un aceite amarillo.

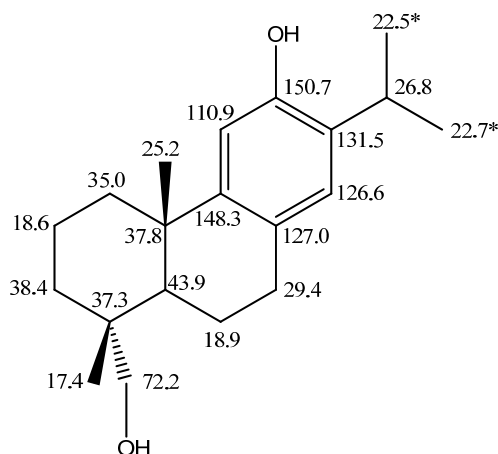
**12, 18-Dihidroxiabieta-8, 11, 13-trieno, 18-hidroxi ferruginol (1).**

$[\alpha]_D^{25} = +29.2$  (c = 14.5, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3343, 1508, 1462, 1418, 1239, 1217, 1037, 759 cm<sup>-1</sup>.

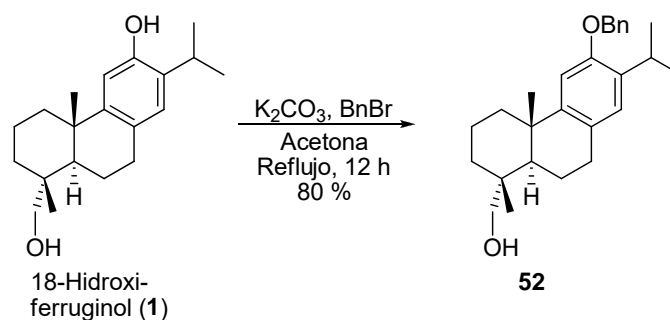
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.88 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.35-1.43 (m, 3 H), 1.62 (dd,  $J = 11.5, 11.5$  Hz, 1 H), 1.67-1.71 (m, 2 H), 1.76-1.78 (m, 2 H), 2.17 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 2.81 (dd,  $J = 15.7, 7.2$  Hz, 2 H), 3.11 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.23 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H), 3.47 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.82 (s, 3 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.0 (C-1), 18.6 (C-2), 38.4 (C-3), 37.3 (C-4), 43.9 (C-5), 18.9 (C-6), 29.4 (C-7), 127.0 (C-8), 148.3 (C-9), 37.8 (C-10), 110.9 (C-11), 150.7 (C-12), 131.5 (C-13), 126.6 (C-14), 26.8 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 21.7 (C-17)\*, 72.2 (C-18), 17.4 (C-19), 25.2 (C-20).



## 2.2 Síntesis de hanagokenol A (7) y fortunino H (11).

### 2.2.1. Bencilación selectiva del 18-hidoxiferuginol (1).



A una disolución de 18-hidroxiferuginol (1) (9.48 g, 31.39 mmoles) en acetona (100 mL), se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.49 g, 47.03 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añade bromuro de bencilo (7.4 mL, 47.03 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas. Tras comprobar la consumición completa del producto de partida, se evapora el disolvente y se extrae con 120 mL de tBuOMe- $\text{H}_2\text{O}$  (5:1). La fase orgánica se lava con agua (4 x 30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evapora a vacío el disolvente obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (40 % E:H) para rendir 9.85 g (80 %) de **52** como aceite amarillo.

*12-(Benciloxi)abieta-8, 11, 13-trien-18-ol, (52).*



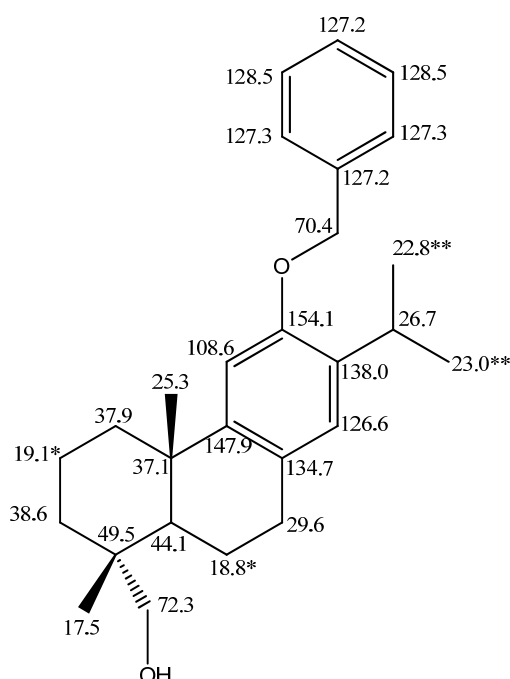
$[\alpha]_D^{25} = +30.5$  ( $c = 0.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

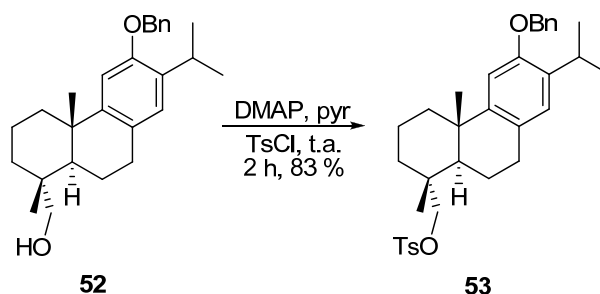
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3378, 2928, 2868, 1612, 1499, 1380, 1246, 1028, 756, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.89 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.36–1.54 (m, 4 H), 1.62–1.84 (m, 4 H), 2.21 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 2.82 (m, 2 H), 3.23 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.33 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.48 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.52$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 37.9 (C-1), 19.1 (C-2)\*, 38.6 (C-3), 49.5 (C-4), 44.1 (C-5), 18.8 (C-6)\*, 29.6 (C-7), 134.7 (C-8), 147.9 (C-9), 37.1 (C-10), 108.6 (C-11), 154.1 (C-12), 138.0 (C-13), 126.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.8 (C-16)\*\*, 23.0 (C-17)\*\*, 72.3 (C-18), 17.5 (C-19), 25.3 (C-20), 70.4 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 127.2 (COBn), 127.3 (2 CHOBn), 127.7 (CHOBn), 128.5 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ : 415.2613, encontrado 415.2605.



2.2.2. Tosilación del alcohol **52**.

A una disolución del alcohol **52** (9.85, 25.13 mmoles) en piridina (40 mL) se añade TsCl (7.18 g, 37.65 mmoles) y DMPA (100 mg, 0.8 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras comprobar por CCF la transformación completa del material de partida, se enfría la disolución a 0 ° C y se añade agua (20 mL) agitando durante 20 minutos, trascurrido ese tiempo se diluye con éter (120 mL) y se lava con una disolución HCl 2 N (5 x 20 mL), agua (1 x 20 mL), disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (5 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente obteniendo 11.39 g (83 %) de **53** como un aceite incoloro.

**12-(Benciloxi)-18-(tosiloxi)abieta-8, 11, 13-trieno, (53).**

$[\alpha]_D^{25} = +46.3$  (c = 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

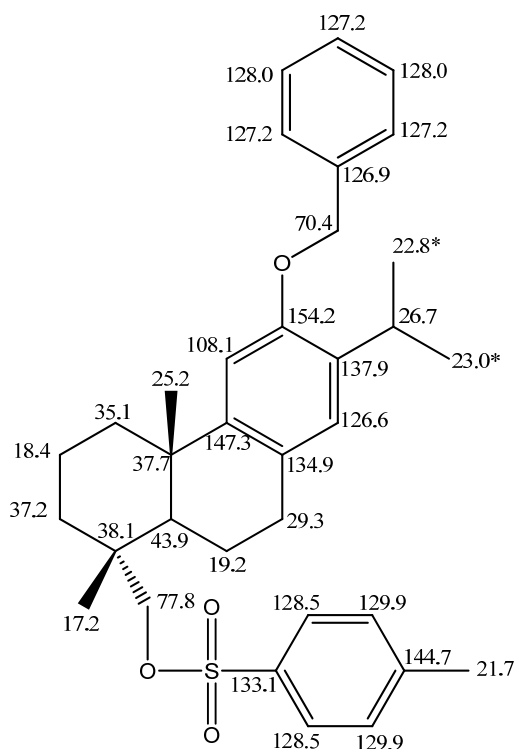
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1599, 1499, 1360, 1248, 1177, 1098, 1028, 966, 847, 759 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.89 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.22(d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.34–1.48 (m, 3 H), 1.50–1.78 (m, 5 H), 2.19 (br d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.68–2.81 (m, 2 H), 3.34 (h, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.86 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).

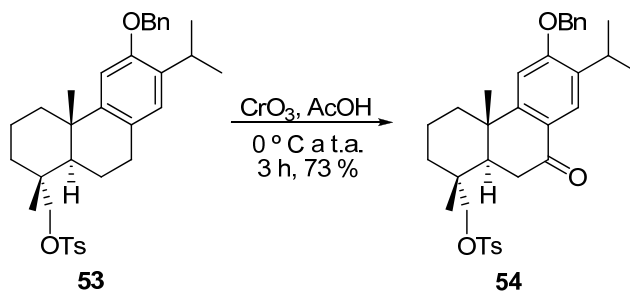
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.1 (C-1), 18.4 (C-2), 37.2 (C-3), 38.1 (C-4), 43.9 (C-5), 19.2 (C-6), 29.3 (C-7), 134.9 (C-8), 147.3 (C-9), 37.7 (C-10), 108.1 (C-11), 154.2 (C-12), 137.9 (C-13), 126.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.8 (C-16)\*, 23.0 (C-17)\*, 77.8 (C-

18), 17.2 (C-19), 25.2 (C-20), 70.4 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.9 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.7 (CHOBn), 128.0 (2 CHOBn), 133.1 (COTs), 128.5 (2 CHOTs), 129.9 (2 CHOTs), 144.7 (COTs), 21.7 (CH<sub>3</sub>-OTs).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>SNa: 569.2702, encontrado 569.2694.



### 2.2.3. Oxidación bencílica del derivado **53**.



A una disolución del tosil derivado **53** (8.26 g, 15.12 mmoles) en AcOH (40 mL) enfriada a 0 ° C, se le añade CrO<sub>3</sub> (3.02 g, 30.20 mmoles) y la mezcla resultante se agita 15 minutos. Tras ese tiempo se retira el baño de hielo y se agita vigorosamente durante 3 horas más

a temperatura ambiente. Se comprueba por CCF la completa consumición del material de partida y a continuación se diluye con éter (100 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lava con agua (10 x 40 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (25 % E:H) obteniendo 6.18 g (73 %), de **54** como un aceite amarillo.

**12-(Benciloxi)-18-(tosiloxi)abieta-8, 11, 13-trien-7-ona, (54).**

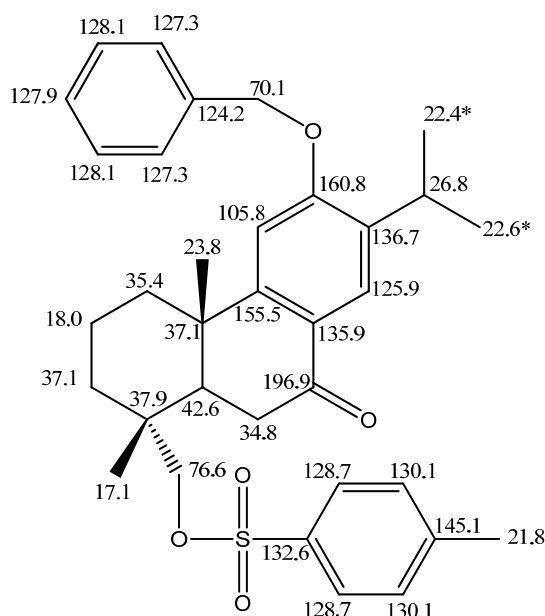
$[\alpha]_D^{25} = +27.8$  (c = 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 2930, 1670, 1599, 1497, 1360, 1258, 1176, 1097, 969, 846, 756, 666 cm<sup>-1</sup>.

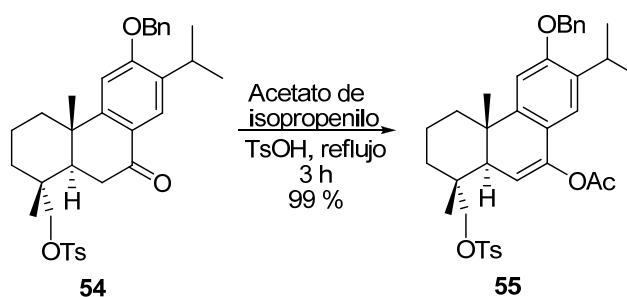
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.94 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.42–1.81 (m, 6 H), 2.11 (dd,  $J = 14.6, 3.7$  Hz, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.21 (dd,  $J = 17.8, 3.7$  Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 3.34 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.59 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 3.64 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.34–2.46 (m, 5 H), 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 35.4 (C-1), 18.0 (C-2), 37.1 (C-3), 37.9 (C-4), 42.6 (C-5), 34.8 (C-6), 196.9 (C-7), 135.9 (C-8), 155.5 (C-9), 37.1 (C-10), 105.8 (C-11), 160.8 (C-12), 136.7 (C-13), 125.9 (C-14), 26.8 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.6 (C-17)\*, 76.6 (C-18), 17.1 (C-19), 23.8 (C-20), 70.1 (CH<sub>2</sub>OBn), 124.2 (COBn), 127.3 (2 CHOBn), 127.9 (CHOBn), 128.1 (2 CHOBn), 132.6 (COTs), 128.7 (2 CHOTs), 130.1 (2 CHOTs), 145.1 (COTs), 21.8 (CH<sub>3</sub>-OTs).

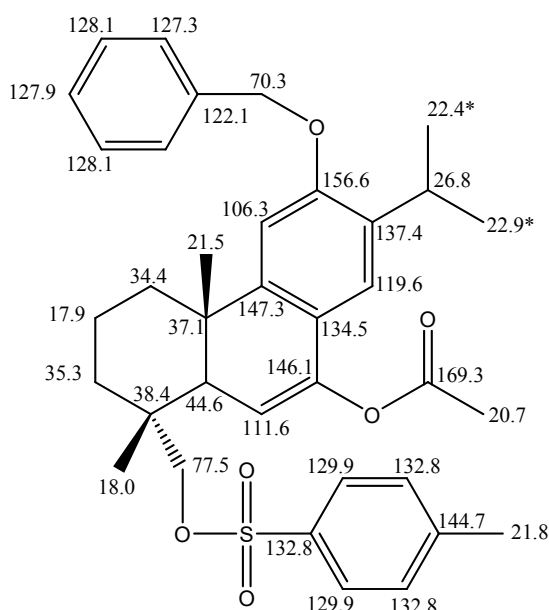
**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>SNa: 583.2494, encontrado 583.2503.



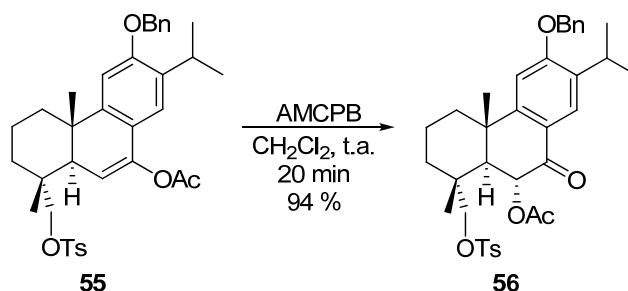
#### 2.2.4. Formación del acetato de enol **55** de la cetona **54**.



Se disuelve la cetona **54** (950 mg, 1.69 mmoles) en acetato de isopropenilo (8 mL) y se le añade APTS (catalítico, 20 mg) y la mezcla calienta a reflujo durante 3 horas. Tras este tiempo se comprueba CCF la completa consumición del material de partida se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con éter (60 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío dando lugar a un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E:H) obteniendo 1.01 g (99 %) de **55** como un aceite amarillo.

**7-Acetoxy-12-(benciloxi)-18-(tosiloxi) abieta-6, 8, 11, 13-tetraeno, (55).** $[\alpha]_D^{25} = +42.1$  (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1760, 1602, 1499, 1462, 1362, 1210, 1176, 967, 846, 757, 697, 667 cm<sup>-1</sup>.**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.02 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25–1.80 (m, 5 H), 2.07 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.39 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 3.33 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.66 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 3.68 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 5.06 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H), 5.08 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H), 5.22 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.29 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.38 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H).**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.4 (C-1), 17.9 (C-2), 35.3 (C-3), 38.4 (C-4), 44.6 (C-5), 111.6 (C-6), 146.1 (C-7), 134.5 (C-8), 147.3 (C-9), 36.7 (C-10), 106.3 (C-11), 156.6 (C-12), 137.4 (C-13), 119.6 (C-14), 26.8 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 77.5 (C-18), 18.0 (C-19), 21.8 (C-20), 70.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 122.1 (COBn), 127.3 (2 CHOBn), 127.9 (CHOBn), 128.1 (2 CHOBn), 129.9 (2 CHOTs), 132.8 (COTs), 132.8 (2 CHOTs), 144.7 (COTs), 21.8 (CH<sub>3</sub>-OTs), 20.7 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.3 (OCOCH<sub>3</sub>).**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>SNa: 625.2600, encontrado 625.2610.

### 2.2.5. Oxidación del acetato de enol **55**.



Se disuelve el acetato de enol **55** (400 mg, 0.66 mmoles) en cloruro de metileno (10 mL) y la disolución resultante se enfría a 0 ° C y se añade AMCPB (115 mg, 0.67 moles), tratado con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (para eliminar el ácido 3-clorobenzoico), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tiempo tras el cual la CCF no muestra material de partida. A continuación se enfría la mezcla a 0 ° C y se le añade una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL) agitando durante 15 minutos más. A continuación, se evapora el cloruro de metileno y se extrae con éter (60 mL). Se lava con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 15 mL), salmuera (5 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente a vacío obteniéndose 382 mg de **56** (94 %) como aceite amarillo.

**6 $\alpha$ -Acetoxi-12-(benciloxi)-18-(tosiloxi)abieta- 8, 11, 13-trien-7-ona, (56).**

$[\alpha]_D^{25} = + 43.7$  (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

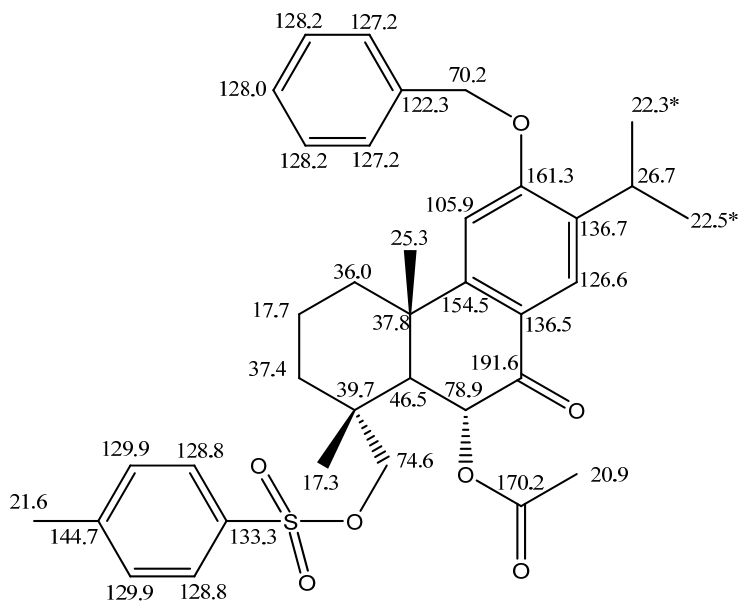
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1745, 1674, 1572, 1465, 1466, 1241, 1270, 1017, 992, 756 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.03 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.49–1.61 (m, 3 H), 1.70–1.77 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.24 (br d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H), 2.39 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.32 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 3.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.81 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.33–7.45 (m, 5 H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.89 (s, 1 H).

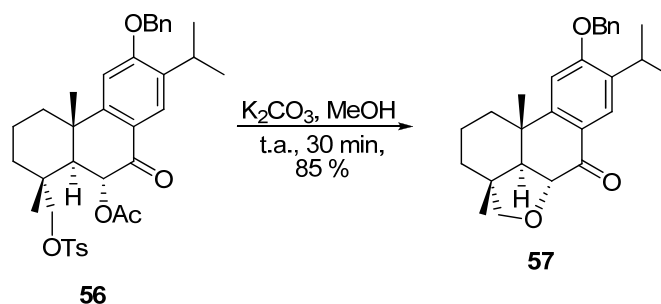
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.0 (C-1), 17.7 (C-2), 37.4 (C-3), 39.7 (C-4), 46.5 (C-5), 78.9 (C-6), 191.6 (C-7), 136.5 (C-8), 154.5 (C-9), 37.8 (C-10), 105.9 (C-11), 161.3

(C-12), 136.7 (C-13), 126.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.3 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 74.6 (C-18), 17.3 (C-19), 25.3 (C-20), 70.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 122.3 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 128.0 (CHOBn), 128.2 (2 CHOBn), 128.8 (2 CHOTs), 129.9 (2 CHOTs), 133.3 (COTs), 144.7 (COTs), 21.6 (CH<sub>3</sub>-OTs), 20.9 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.2 (OCOCH<sub>3</sub>).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>SNa: 641.2549, encontrado 641.2561.



### 2.2.6. Formación del anillo de tetrahidrofurano.



Sobre una disolución del acetato **56** (382 mg, 0.62 mmoles) en metanol seco (10 mL) se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (175 mg, 1.27 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente



durante 30 minutos. Tras comprobar por CCF que no queda material de partida, se evapora el metanol y se extrae con éter (60 mL) y agua (15 mL). Se lava con agua (4 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente al vacío obteniéndose un crudo que tras purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 % E:H) obteniéndose 249 mg de **57** (85 %) como un aceite incoloro.

**12-(Benciloxi)-6a, 18-epoxiabieta- 8, 11, 13-trien-7-ona, (57).**

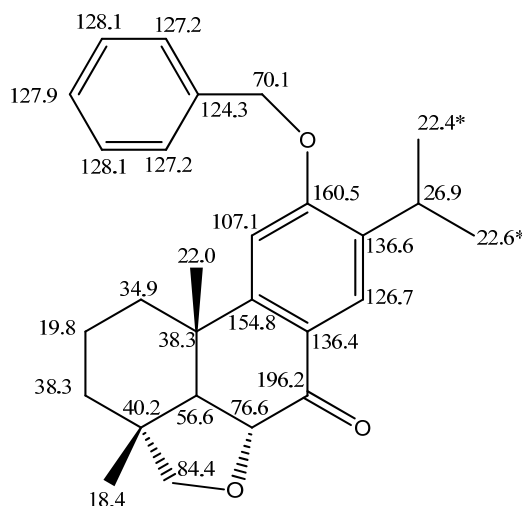
$[\alpha]_D^{25} = +27.2$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1693, 1600, 1492, 1465, 1251, 1176, 1082, 1024, 849, 755, 666, 755 cm<sup>-1</sup>.

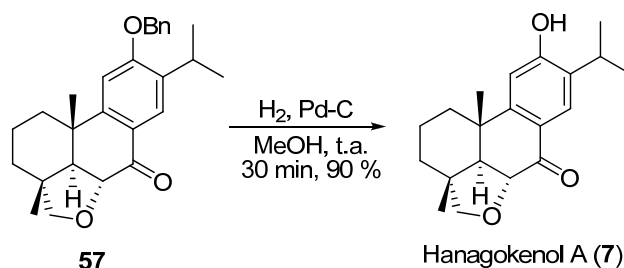
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.22 (s, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.40 (m, 1 H), 1.79–1.9 (m, 4 H), 2.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 2.17 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.33 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.5 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 7.32–7.43 (m, 5 H), 7.97 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 34.9 (C-1), 19.8 (C-2), 38.3 (C-3), 40.2 (C-4), 56.6 (C-5), 76.6 (C-6), 196.2 (C-7), 136.4 (C-8), 154.8 (C-9), 38.3 (C-10), 107.1 (C-11), 160.5 (C-12), 136.6 (C-13), 126.7 (C-14), 26.9 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.6 (C-17)\*, 84.4 (C-18), 18.4 (C-19), 22.0 (C-20), 70.1 (CH<sub>2</sub>OBn), 124.3 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.9 (CHOBn), 128.1 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB) *m/z*:** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Na: 427.2249, encontrado 427.2242.



### 2.2.7. Obtención de hanagokenol A (7).



Se introduce en el hidrogenador el bencilo **57** (73 mg, 0.18 mmoles) disuelto en metanol anhidro (6 mL) se adiciona Pd-C (30 mg) bajo atmósfera de argón. Tras ello se introduce hidrógeno hasta una presión de una atmósfera y se mantiene la mezcla bajo agitación vigorosa durante 30 minutos. Tras este tiempo y tras comprobar por CCF que no queda material de partida, se evapora el disolvente a vacío y se filtra el crudo sobre gel de sílice obteniendo 51 mg de hanagokenol A (**7**), como un sólido blanco (90 %).

#### *12-Hidroxi-6a, 18-epoxiabieta- 8, 11, 13-trien-7-ona, hanagokenol A, (7).*

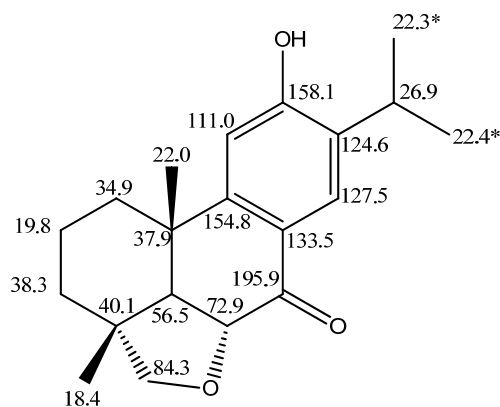
$[\alpha]_D^{25} = +78.2$  (c = 0.15, MeOH), [Lit +185.9 (c = 0.18, MeOH)].

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$ :** 3374, 1761, 1709, 1613, 1588, 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

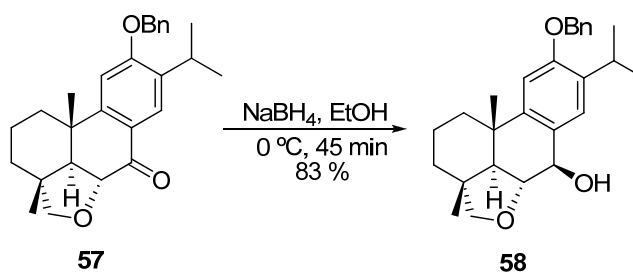
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.23 (s, 3 H), 1.25–1.40 (m, 2 H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.263 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.44 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 3.0$  Hz, 1 H), 1.77–1.92 (m, 2 H), 2.02 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 3.14 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.5 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.43 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1 H), 5.53 (br s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.9 (C-1), 19.8 (C-2), 38.3 (C-3), 40.1 (C-4), 56.5 (C-5), 72.8 (C-6), 195.9 (C-7), 133.5 (C-8), 154.8 (C-9), 37.9 (C-10), 111.0 (C-11), 158.1 (C-12), 124.6 (C-13), 127.5 (C-14), 26.9 (C-15), 22.3 (C-16)\*, 22.4 (C-17)\*, 84.3 (C-18), 18.4 (C-19), 22.0 (C-20).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ : 337.1780, encontrado 337.1769.



### 2.2.8. Reducción de la cetona **57**.



Se añade  $\text{NaBH}_4$  (32 mg, 0.84 mmoles) a una disolución enfriada a 0 ° C de la cetona **57** (135 mg, 0.33 mmoles) en etanol destilado (8 mL). Tras ello se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Tras comprobar la completa desaparición del material de partida, se añade al matraz de reacción agua (2 mL) y se agita durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade éter y la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a vacío para rendir 112 mg (83 %) del alcohol **58** como un aceite incoloro.

**12-(Benciloxi)-6 $\alpha$ , 18-epoxiabieta- 8, 11, 13-trien-7 $\beta$ -ol, (58).**

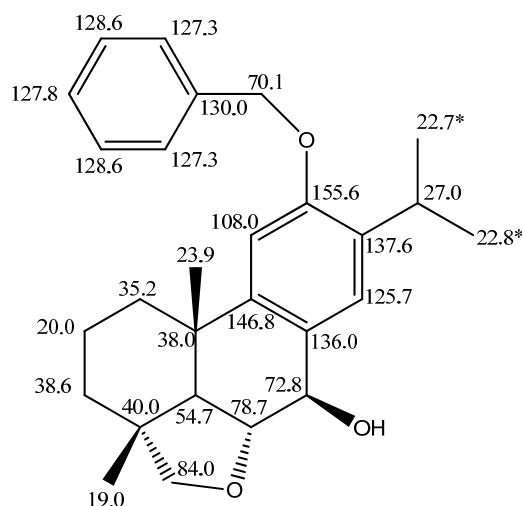
$[\alpha]_D^{25} = + 70.1$  (c = 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1498, 1456, 1255, 1175, 1089, 1028, 986, 903, 847, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

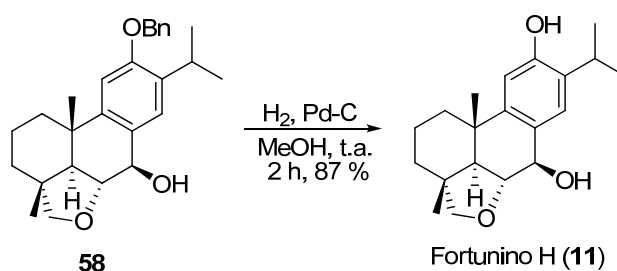
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.18 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.33 (m, 1 H), 1.34 (ddd, *J* = 13.0, 13.0, 3.9 Hz, 1 H), 1.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 1.65–1.95 (m, 3 H), 2.09 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.35 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.97 (dd, *J* = 12.6, 7.1 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 35.2 (C-1), 20.0 (C-2), 38.6 (C-3), 40.0 (C-4), 54.7 (C-5), 78.7 (C-6), 72.8 (C-7), 136.0 (C-8), 146.8 (C-9), 38.0 (C-10), 108.0 (C-11), 155.6 (C-12), 137.6 (C-13), 125.7 (C-14), 27.0 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 84.0 (C-18), 19.0 (C-19), 23.9 (C-20), 70.1 (CH<sub>2</sub>OBn), 127.3 (2 CHOBn), 127.8 (CHOBn), 128.6 (2 CHOBn), 130.0 (COBn).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na: 429.2406, encontrado 429.2401.



### 2.2.9. Obtención del fortunino H (11).



Se introduce en el hidrogenador el alcohol **58** (219 mg, 0.54 mmoles) disuelto en metanol anhidro (10 mL) y se adiciona Pd-C (150 mg) bajo atmósfera de argón. Tras ello se introduce hidrógeno hasta una presión de una atmósfera y se mantiene la mezcla bajo agitación vigorosa durante 2 horas. Tras este tiempo y tras comprobar por CCF que no queda material de partida, se evapora el disolvente a vacío y se filtra el crudo sobre gel de sílice obteniendo 153 mg de fortunino H (**11**), como un sólido amarillo (90 %).

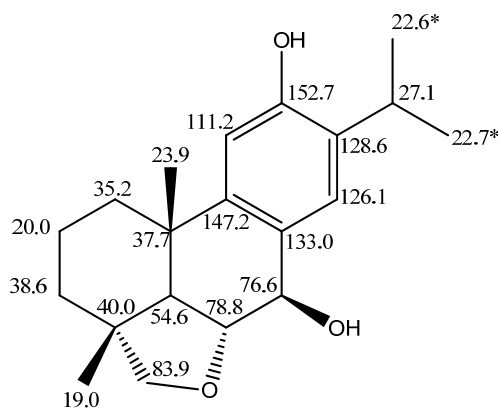
**7 $\beta$ , 12-Dihidroxi-6 $\alpha$ , 18-epoxiabieta-8, 11, 13-trieno, fortunino H, (11).**

$[\alpha]_D^{25} = +114.1$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>), [Lit. + 108.0 (c = 0.29, MeOH)].

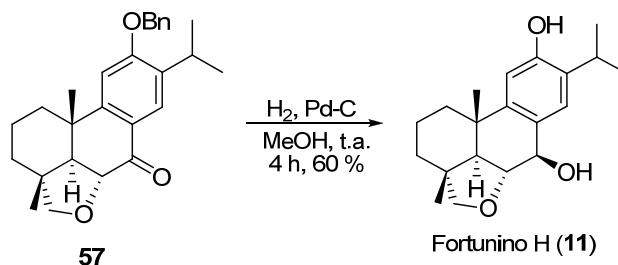
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3405, 1690, 1502, 1411, 1271, 993, 752 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.21 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.25–1.40 (m, 2 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.60 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 1.66–1.92 (m, 3 H), 2.08 (br d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 3.13 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.76 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.99 (dd,  $J = 12.6, 7.1$  Hz, 1 H), 4.69 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.2 (C-1), 20.0 (C-2), 38.6 (C-3), 40.0 (C-4), 54.6 (C-5), 78.8 (C-6), 76.6 (C-7), 133.0 (C-8), 147.2 (C-9), 37.7 (C-10), 111.2 (C-11), 152.7 (C-12), 128.6 (C-13), 126.1 (C-14), 1128.6 (C-13), 126.1 (C-14), 27.1 (C-15), 22.6 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 83.9 (C-18), 19.0 (C-19), 23.9 (C-20).



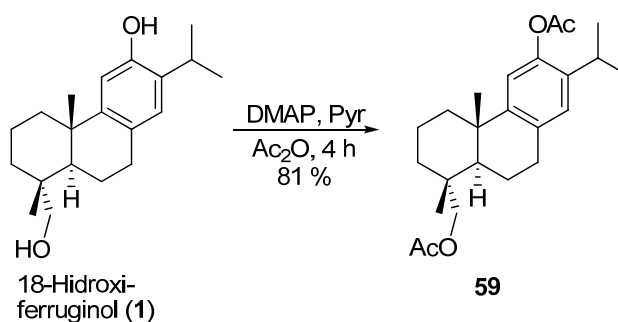
### 2.2.10. Obtención de fortunino H (11) por hidrogenación de la cetona 57.



Se introduce en el hidrogenador la cetona **57** (169 mg, 0.42 mmoles) disuelta en metanol anhidro (10 mL) se adiciona paladio sobre carbono (100 mg) bajo atmósfera de argón. Tras ello se cierra el hidrogenador y se introduce hidrógeno hasta una presión de dos atmósferas y se mantiene la mezcla bajo agitación vigorosa durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras comprobar por CCF que no queda producto de partida, se filtra el crudo sobre sílice obteniendo 79 mg de fortunino H (**11**) como sólido amarillo (60 %).

## 2.3 Síntesis de los fornunios E (8) y G (10).

### 2.3.1. Acetilación del 18-hidroxiferruginol (1).



A una disolución del 18-hidroxiferruginol (**1**) (6.83, 22.61 mmoles) en piridina (40 ml) enfriada a 0 ° C se le añade el anhídrido acético (20 mL) y DMAP (100 mg, 0.8 mmoles), al acabar la adición la mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Al

comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se enfría la disolución a 0 ° C y se añade agua (20 mL) y se deja agitar durante 20 minutos más. Tras este tiempo se diluye con éter (100 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución HCl 2 N (5 x 20 mL), agua (1 x 20 mL), disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente obteniendo 7.07 g (81 %) de **59** como aceite incoloro.

**12, 18-Diacetoxiabieta-8, 11, 13-trieno, (59).**

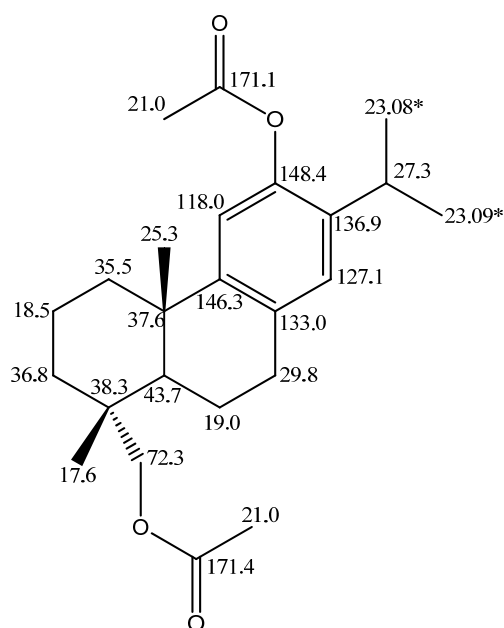
$[\alpha]_D^{25} = +21.2$  (c = 0.17, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1739, 1498, 1463, 1369, 1239, 1219, 1037, 914, 757 cm<sup>-1</sup>.

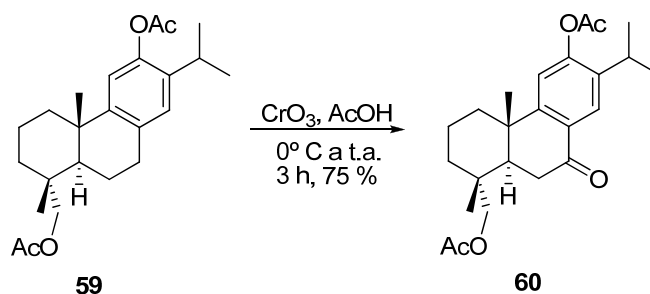
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.93 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.6–1.81 (m, 8 H), 2.04 (s, 3 H), 2.19 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.70–2.88 (m, 2 H), 2.91 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.67 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.98 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 35.5 (C-1), 18.5 (C-2), 36.8 (C-3), 38.3 (C-4), 43.7 (C-5), 19.0 (C-6), 29.8 (C-7), 133.0 (C-8), 146.3 (C-9), 37.6 (C-10), 118.0 (C-11), 148.4 (C-12), 136.9 (C-13), 127.1 (C-14), 27.3 (C-15), 23.08 (C-16)\*, 23.09 (C-17)\*, 72.3 (C-18), 17.6 (C-19), 25.3 (C-20), 21.0 (2 OCOCH<sub>3</sub>), 171.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.4 (OCOCH<sub>3</sub>).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na: 409.2355, encontrado 409.2361.



### 2.3.2. Oxidación del diacetato **59**.



Sobre una disolución del diacetato **59** (6.9 g, 17.87 mmoles) en AcOH (30 mL) enfriada a 0 ° C, se le añade CrO<sub>3</sub> (3.66 g, 36.6 mmoles), y la mezcla resultante se agita 15 minutos. Tras ese tiempo se retira el baño de hielo y se agita vigorosamente durante 3 horas más a temperatura ambiente. Se comprueba por CCF la transformación completa de **59**, y a continuación se diluye con éter (100 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lava con agua (10 x 40 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E:H) obteniendo 5.36 g (75 %), de **60** como un aceite amarillo.

**12, 18-Diacetoxiabieta-8, 11, 13-trie-7-ona, (60).**

$[\alpha]_D^{25} = +17.3$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

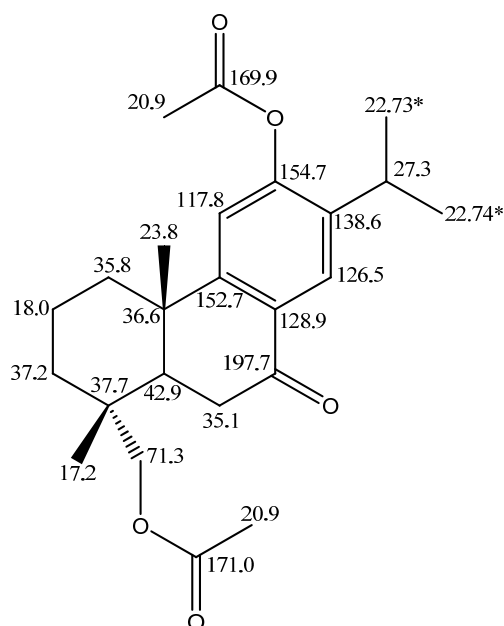
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1740, 1681, 1609, 1561, 1463, 1369, 1237, 1201, 1117, 1039, 909, 756 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.97 (s, 3 H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.39–1.56 (m, 3 H), 1.68–1.79 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.19–2.21 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.60–2.61 (m, 2 H), 2.96 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

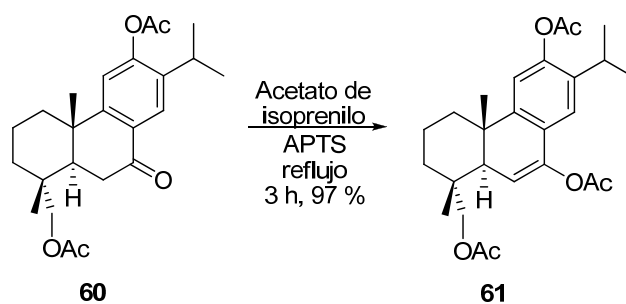
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.8 (C-1), 18.0 (C-2), 37.2 (C-3), 37.7 (C-4), 42.9 (C-5), 35.1 (C-6), 197.7 (C-7), 128.9 (C-8), 152.7 (C-9), 36.6 (C-10), 117.8 (C-11), 154.7 (C-12), 138.6 (C-13), 126.5 (C-14), 27.3 (C-15), 22.73 (C-16)\*, 22.74 (C-17)\*, 71.3 (C-18), 17.2 (C-19), 23.8 (C-20), 20.9 (2 OCOCH<sub>3</sub>), 169.9 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.0 (OCOCH<sub>3</sub>).



HRMS (FAB)  $m/z$ : calculado para  $C_{24}H_{32}O_5Na$ : 423.2147, encontrado 423.2156.



### 2.3.3. Formación del acetato de enol de la cetona **60**.



Se disuelve la cetona **60** (791 mg, 1.98 mmoles) en acetato de isopropenilo (8 mL) y se le añade APTS (catalítico, 20 mg) y la mezcla se lleva a reflujo durante 3 horas. Tras este tiempo se comprueba CCF la completa transformación de **60**, se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con éter (60 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de  $NaHCO_3$  (3 x 10 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío dando lugar a un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E:H) obteniendo 848 mg (97 %) de **61** como un aceite amarillo.

**7, 12, 18-Triacetoxiabieta-6, 8, 11, 13-tetraeno, (61).**

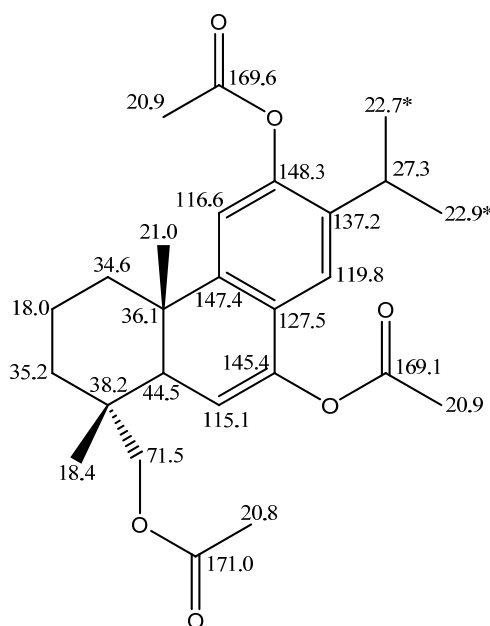
$[\alpha]_D^{25} = +25.6$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1761, 1739, 1656, 1491, 1464, 1369, 1205, 1103, 1038, 912, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

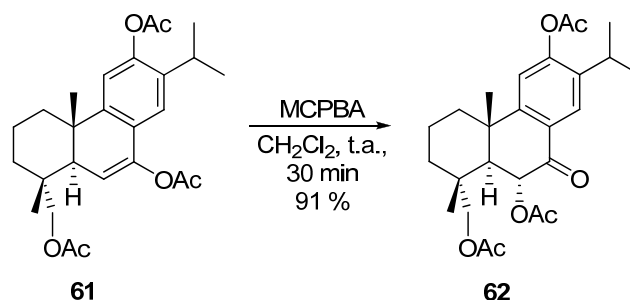
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.05 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.42 (m, 1 H), 1.45 (dd,  $J = 9.8, 3.7$  Hz, 1 H), 1.61 (ddd,  $J = 12.3, 12.3, 3.7$  Hz, 1 H), 1.69–1.85 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.09 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.59 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 2.96 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.74 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 3.86 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 5.6 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 34.6 (C-1), 18.0 (C-2), 35.2 (C-3), 38.2 (C-4), 44.5 (C-5), 115.1 (C-6), 145.4 (C-7), 127.5 (C-8), 147.4 (C-9), 36.1 (C-10), 116.6 (C-11), 148.3 (C-12), 137.2 (C-13), 119.8 (C-14), 27.3 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 71.5 (C-18), 18.4 (C-19), 21.0 (C-20), 20.8 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 20.9 (2  $\text{OCOCH}_3$ ), 169.1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 169.6 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 171.0 ( $\text{OCOCH}_3$ ).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ : 465.2253, encontrado 465.2248.



### 2.3.4. Preparación del triacetato **62**.



Sobre una disolución del acetato de enol **61** (800 mg, 1.81 mmoles) en cloruro de metileno (10 mL) enfriada a 0 ° C y se le añade AMCPB (331 mg, 1.93 mmoles), tratado con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (para eliminar el ácido 3-clorobenzoico), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras comprobar por CCF la conversión total de **61**, se enfría la mezcla a 0 ° C y se le añade una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 mL) agitando durante 15 minutos más. A continuación, se evapora el cloruro de metileno y se extrae con éter (60 mL). Se lava la fase orgánica con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 15 mL), salmuera (5 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente a vacío obteniéndose 754 mg de **62** (91 %) como aceite amarillo.

**6a, 12, 18-Triacetoxiabieta-8, 11, 13-trien-7-ona, (62).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.6$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

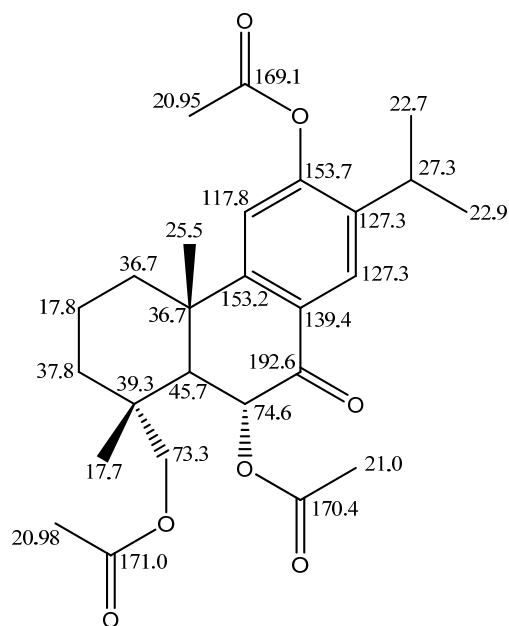
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3016, 2964, 2937, 2874, 1746, 1695, 1612, 1566, 1467, 1372, 1236, 1199, 117, 1041, 926, 907, 756 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.58–1.82 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.26 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.98 (h, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.12 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H).

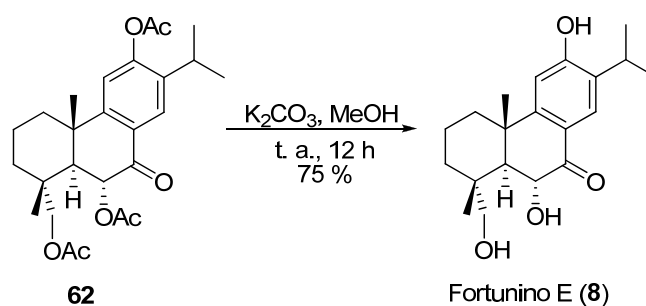
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.7 (C-1), 17.8 (C-2), 37.8 (C-3), 39.3 (C-4), 45.7 (C-5), 74.6 (C-6), 192.6 (C-7), 139.4 (C-8), 153.2 (C-9), 36.7 (C-10), 117.8 (C-11), 153.7

(C-12), 127.3 (C-13), 127.3 (C-14), 27.3 (C-15), 22.7 (C-16), 22.7 (C-17), 73.3 (C-18), 17.7 (C-19), 25.5 (C-20), 20.95 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.98 (OCOCH<sub>3</sub>), 21.0 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.4 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.0 (OCOCH<sub>3</sub>).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Na: 481.2202, encontrado 481.2198.



### 2.3.5. Obtención del fortunino E (8).



Sobre una disolución del triacetato **62** (140 mg, 0.31 mmoles) en metanol destilado (8 mL) se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 1.22 mmoles) y la mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras comprobar por CCF la completa desaparición del material de

partida, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade lentamente una disolución de HCl 2 N (3 mL) hasta pH = 6. Después se evapora el metanol y se extrae con étilmetil cetona (50 mL). Se lava la fase orgánica con agua (4 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente al vacío obteniéndose 76 mg del fortunino E (**8**) (75 %) como una espuma amarilla.

**6 $\alpha$ , 12, 18-Trihidroxiabieta-8, 11, 13-trien-7-ona, fortunino E (8).**

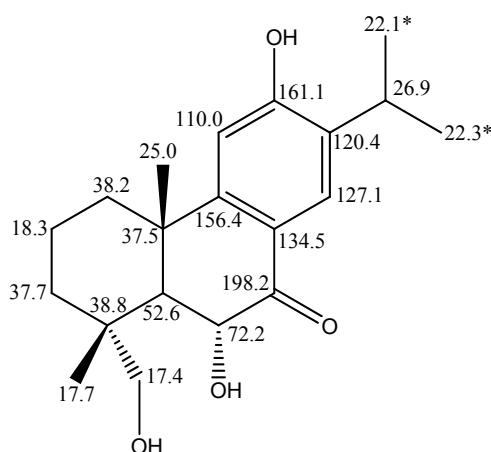
$[\alpha]_D^{25} = +18.1$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>), [Lit + 17 ° (c = 0.29, CHCl<sub>3</sub>)].

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$ :** 3386, 1661, 1600, 1508, 1463, 1267, 1114, 1036, 757 cm<sup>-1</sup>.

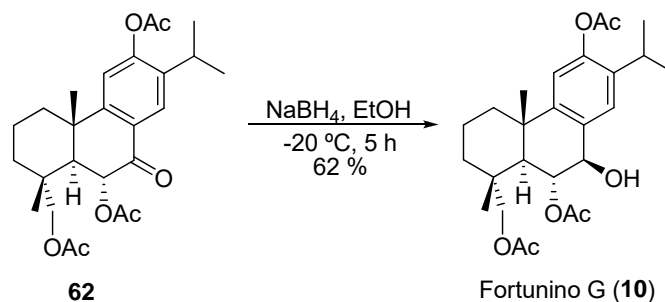
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.14 (s, 3 H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.32–1.46 (m, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 2.04 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 3.19 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 38.2 (C-1), 18.3 (C-2), 37.7 (C-3), 38.8 (C-4), 52.6 (C-5), 72.2 (C-6), 198.2 (C-7), 134.5 (C-8), 156.4 (C-9), 37.5 (C-10), 110.0 (C-11), 161.1 (C-12), 120.4 (C-13), 127.1 (C-14), 26.9 (C-15), 22.1 (C-16)\*, 22.3 (C-17)\*, 74.6 (C-18), 17.4 (C-19), 25.0 (C-20).

**HRMS (FAB) *m/z*:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na: 355.1885, encontrado 355.1883.



### 2.3.6. Obtención del fortunino G (10).



Se disuelve la acetona **62** (100 mg, 0.22 mmoles) en EtOH (10 mL), y se enfría a  $-20^\circ\text{C}$ , alcanzada dicha temperatura se adiciona  $\text{NaBH}_4$  (25 mg, 0.63 mmoles) y se deja agitando la mezcla de reacción a  $-20^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Tras comprobar mediante CCF la completa transformación de **62**, se añade agua (3 mL) y éter (30 mL) y se deja agitando durante 5 minutos más a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evapora el disolvente obteniendo 79 mg (79 %) del fortunino G (**10**) en forma de sólido blanco.

*6a, 12, 18-Triacetoxi-8, 11, 13-trien-7 $\beta$ -ol, fortunino G (10).*

**Mp:**  $226^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.5$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\text{Lit} +38$  ( $c = 0.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ )].

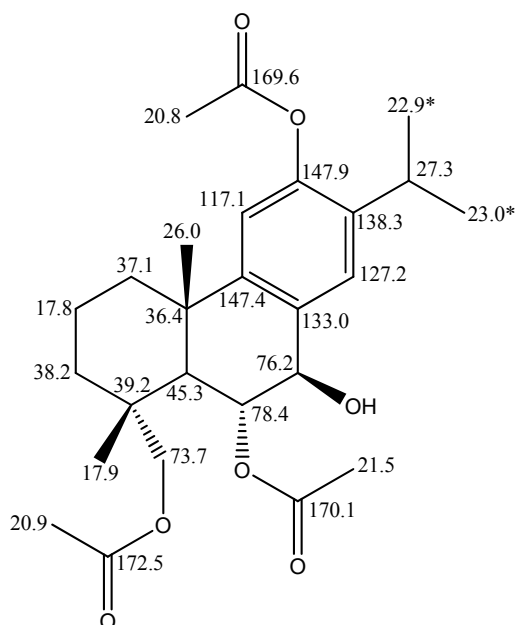
**IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3460, 1738, 1605, 1469, 1372, 1238, 1040, 913,  $757\text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.99 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39–1.74 (m, 7 H), 2.04 (s, 3 H), 2.12 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.93 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.55 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.15 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H), 4.59 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 5.39 (dd,  $J = 11.8, 5.2$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.1 (C-1), 17.8 (C-2), 38.2 (C-3), 39.2 (C-4), 45.3 (C-5), 78.4 (C-6), 76.2 (C-7), 133.0 (C-8), 147.4 (C-9), 36.4 (C-10), 117.1 (C-11), 147.9 (C-12), 138.3 (C-13), 127.2 (C-14), 27.3 (C-15), 22.9 (C-16)\*, 23.0 (C-17)\*, 73.7 (C-

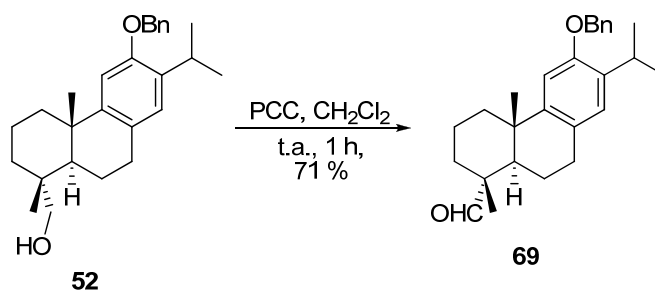
18), 17.9 (C-19), 26.0 (C-20), 20.8 (OCOCH<sub>3</sub>), 20.9 (OCOCH<sub>3</sub>), 21.5 (OCOCH<sub>3</sub>), 169.6 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.1 (OCOCH<sub>3</sub>), 172.5 (OCOCH<sub>3</sub>).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>Na: 483.2359, encontrado 483.2366.



## 2.4 Síntesis de sugikurojina A (19), 19-hidroxiferruginol (17)

### 2.4.1. Oxidación del bencilderivado (52).



Se añade PCC (6.26 g, 29.12 mmoles) a una disolución del alcohol **52** (6.26 g, 15.97 mmoles) en cloruro de metileno seco (80 mL) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 h. Tras comprobar por CCF la

completa transformación del material de partida, se adicionan 40 mL más de cloruro de metileno y se filtra a través de una columna de gel de sílice, lavándola con hexano-éter (150 mL, 1:4). Se evapora el disolvente y se obtiene 4.42 g del aldehído **69** (71 %) como un aceite amarillo.

**12-(Benciloxi) abieta-8, 11, 13-trien-18 al, (69).**

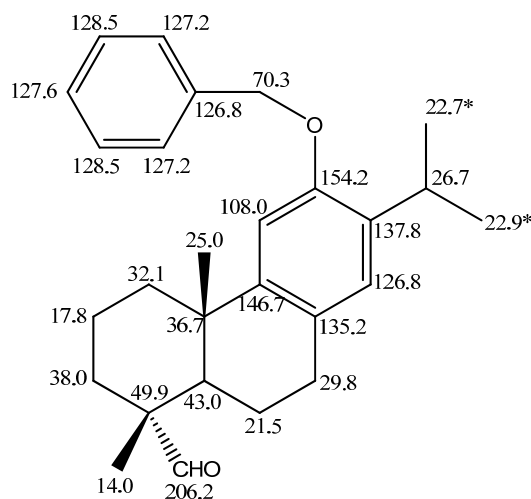
$[\alpha]_D^{25} = +30.6$  ( $c = 01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1725, 1499, 1459, 1379, 1248, 1028, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.20–1.30 (m, 2 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.43–1.50 (m, 2 H), 1.76–1.85 (m, 3 H), 1.90 (dd,  $J = 12.4, 1.8$  Hz, 1 H), 2.26 (br d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 2.82 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 2.84 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1 H), 3.33 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 9.26 (s, 1 H).

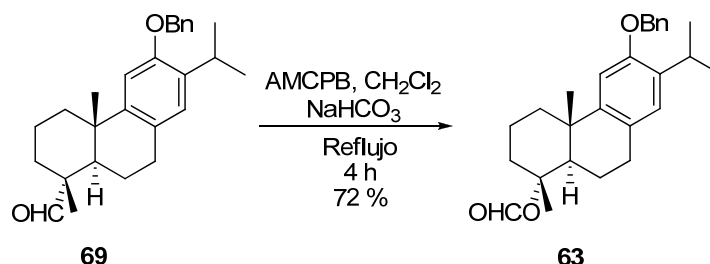
**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 32.1 (C-1), 17.8 (C-2), 38.0 (C-3), 49.9 (C-4), 43.0 (C-5), 21.5 (C-6), 29.8 (C-7), 135.2 (C-8), 146.7 (C-9), 36.7 (C-10), 108.0 (C-11), 154.2 (C-12), 137.8 (C-13), 126.8 (C-14), 26.7 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 206.2 (C-18), 14.0 (C-19), 25.0 (C-20), 70.3 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 126.8 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.6 (CHOBn), 128.5 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ : 413.2457, encontrado 413.2436.





### 2.4.2. Reacción de Baeyer-Villiger del aldehído 69.



Sobre una disolución del aldehído **69** (2.04 g, 5.23 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (200 mL) se añade AMCPB (2.59 g, 10.45 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (877 mg, 10.45 mmoles) y la mezcla resultante se mantiene a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras ese tiempo se comprueba por CCF la completa transformación del material de partida, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado (50 mL) y se agita durante 20 minutos más. Se evapora el disolvente a vacío, se adiciona éter lavandolo con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (10 x 30 mL), salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a vacío para obtener 1.53 g de **63** (72 %) como un aceite amarillo.

*12-(Benciloxi)-4a-(formiloxi)-18norabieta-8, 11, 13-trieno, (63).*

$[\alpha]_D^{25} = +19.6$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

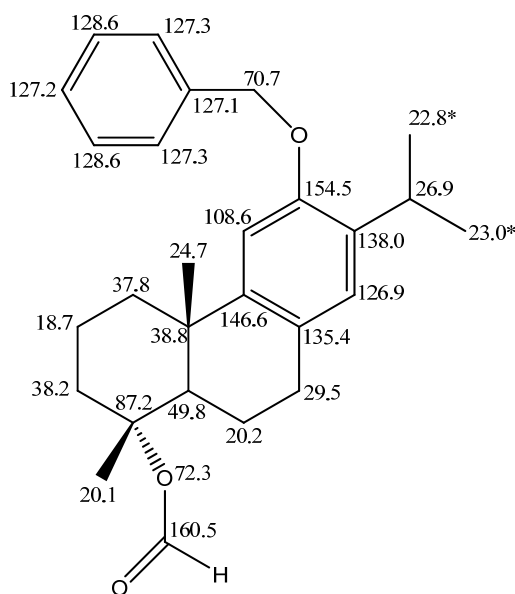
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1719, 1499, 1459, 1381, 1249, 1201, 1182, 1131, 1102, 1027, 736 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.18 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.46 (m, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.67–1.76 (m, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 1.98 (dd,  $J = 12.4, 1.8$  Hz, 1 H), 2.05 (br dd,  $J = 13.8, 6.5$  Hz, 1 H), 2.17 (br d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 2.64 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1 H), 2.83–2.89 (m, 2 H), 3.33 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H).

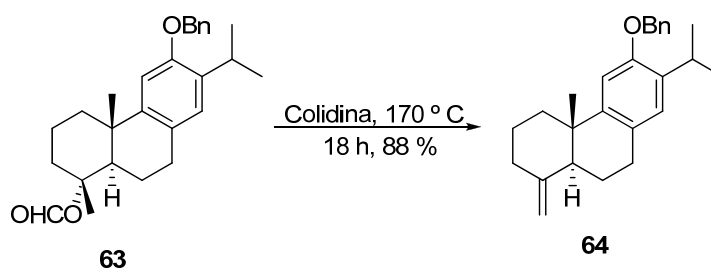
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.8 (C-1), 18.7 (C-2), 38.2 (C-3), 87.2 (C-4), 49.8 (C-5), 20.2 (C-6), 29.5 (C-7), 135.4 (C-8), 146.6 (C-9), 38.8 (C-10), 108.6 (C-11), 154.5

(C-12), 138.0 (C-13), 126.9 (C-14), 26.9 (C-15), 22.8 (C-16)\*, 23.0 (C-17)\*, 20.1 (C-19), 24.7 (C-20), 160.5 (COCHO), 70.7 (CH<sub>2</sub>OBn), 127.1 (COBn), 127.3 (2 CHOBn), 128.6 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na: 429.2406, encontrado 429.2418.



### 2.4.3. Eliminación regioselectiva del formiato derivado **63**.



Una disolución formada por el formiato **63** (2.44 g, 6.01 mmoles) en colidina (10 mL) se calienta a reflujo durante 18 horas. Tras comprobar por CCF la completa transformación del material de partida se enfría a temperatura ambiente y se añade éter (80 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (5 x 25 mL), salmuera (2 x 25 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

anhidro y se evapora el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (5 % E:H) obteniendo 1.91 g de **64** (88 %) como un aceite amarillo.

**12-(Benciloxi)-4-metileno-18, 19-dinorabieta-8, 11, 13-trieno, (64).**

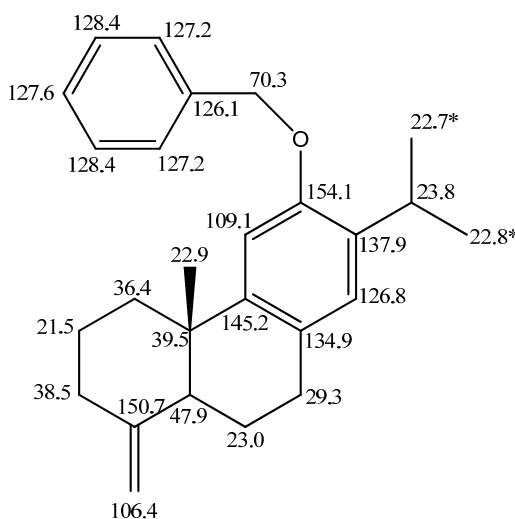
$[\alpha]_D^{25} = + 65.3$  (c = 0.21, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1499, 1459, 1409, 1324, 1250, 1189, 1028, 887, 735 cm<sup>-1</sup>.

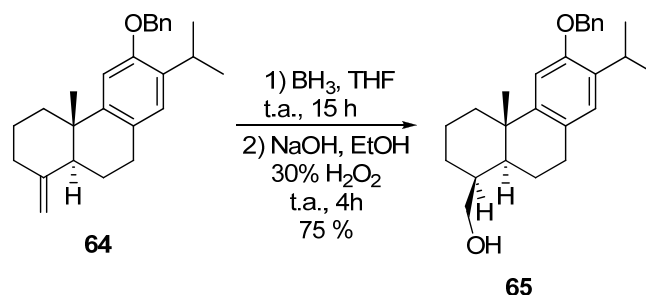
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.00 (s, 3 H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.56 (ddd, *J* = 13.0, 13.0, 4.5 Hz, 1 H), 1.70–1.86 (m, 4 H), 2.06 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 5.5 Hz, 1 H), 2.17–2.22 (m, 2 H), 2.38 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 3.34 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.4 (C-1), 21.5 (C-2), 38.5 (C-3), 150.7 (C-4), 47.9 (C-5), 23.0 (C-6), 29.3 (C-7), 134.9 (C-8), 145.2 (C-9), 39.5 (C-10), 109.1 (C-11), 154.1 (C-12), 137.9 (C-13), 126.8 (C-14), 23.8 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 106.4 (C-19), 22.9 (C-20), 70.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.1 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.6 (CHOBn), 128.4 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB) *m/z*:** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ONa: 383.2351, encontrado 383.236.



### 2.4.4. Hidroboración – oxidación del alqueno exocíclico **64**.



A una disolución del alqueno **64** (1.57 g, 4.36 mmoles) en THF anhidro enfriada a  $-10^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón se le añade una disolución de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  1 M (8 mL, 8.0 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras comprobar la completa desaparición del alqueno de partida, la mezcla se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se le añade etanol (2 mL), agua oxigenada 30 % (3 mL) y disolución de sosa en etanol 4 M (4 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se elimina a vacío y se añade éter (120 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a vacío para obtener un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (30 % E:H) obteniendo 1.24 g de **65** (75 %) como un aceite amarillo.

**12-(Benciloxi)-18-norabieta-8, 11, 13-trien-19-ol, (65).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +71.0$  ( $c = 0.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

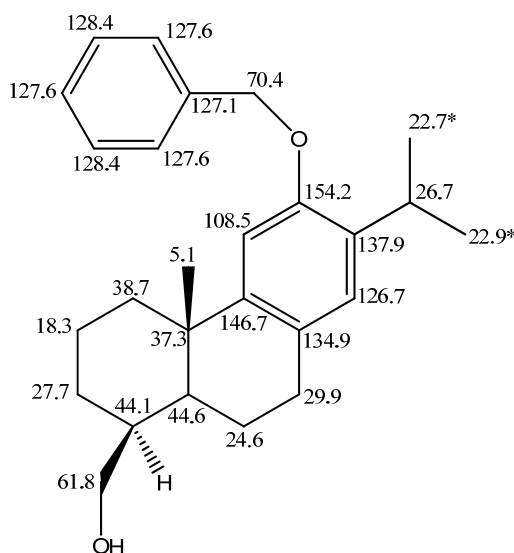
**IR (película)**  $\nu_{\text{max}}$ : 3374, 1611, 1499, 1458, 1406, 1319, 1241, 1168, 1027, 755, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.04 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.30–1.45 (m, 3 H), 1.61–1.67 (m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.89–1.95 (m, 2 H), 1.98 (br d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H), 2.19 (br d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 2.83–2.87 (m, 2 H), 3.33 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.72 (dd,  $J = 10.3, 3.0$  Hz, 1 H), 3.77 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H).

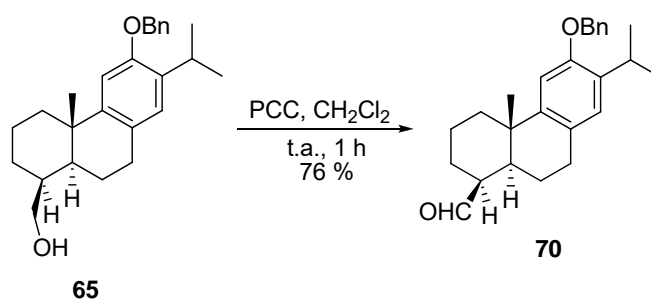
**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.7 (C-1), 18.3 (C-2), 27.7 (C-3), 44.1 (C-4), 44.6 (C-5), 24.6 (C-6), 29.9 (C-7), 134.9 (C-8), 146.7 (C-9), 37.3 (C-10), 108.5 (C-11), 154.2

(C-12), 137.9 (C-13), 126.7 (C-14), 26.7 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 61.8 (C-19), 25.1 (C-20), 70.4 (CH<sub>2</sub>OBn), 127.1 (COBn), 127.1 (2 CHOBN), 127.6 (CHOBN), 128.4 (2 CHOBN).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Na: 401.2457, encontrado 401.2433.



#### 2.4.5. Oxidación del alcohol **65**.



Sobre una disolución del alcohol **65** (650 mg, 1.72 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (40 mL) se añade PCC (700 mg, 3.26 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1 h. Tras ese tiempo y tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se adicionan 20 mL más de cloruro de metileno y

se filtra a través de una columna de gel de sílice, lavándola con hexano-éter (80 mL, 1:4). Se evapora el disolvente y se obtiene 491 mg del aldehído **70** (76 %) como un aceite incoloro.

**12-(Benciloxi)-18-norabieta-8, 11, 13-trien-19-al, (70).**

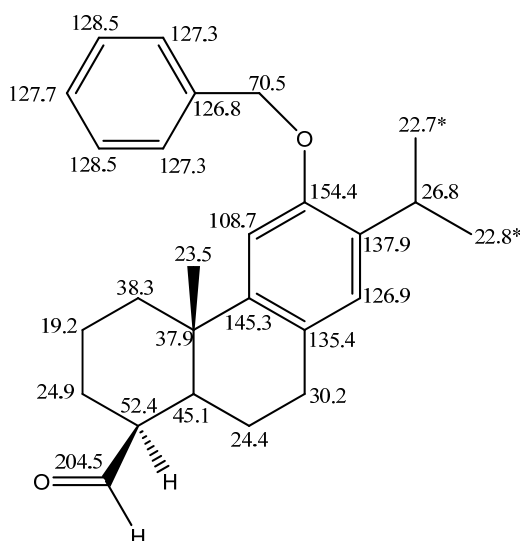
$[\alpha]_D^{25} = +108.6$  (c = 0.09, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1716, 1501, 1455, 1315, 1251, 1235, 1205, 1028, 889, 737, 696 cm<sup>-1</sup>.

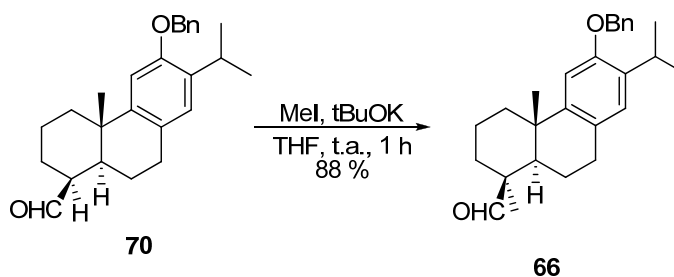
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.03 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.27–1.44 (m, 2 H), 1.64–1.79 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 2.11 (ddd,  $J = 11.3, 5.5, 2.0$  Hz, 1 H), 2.18 (br d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.39 (br d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H), 2.46 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 2.90–2.92 (m, 2 H), 3.34 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 10.03 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.3 (C-1), 19.2 (C-2), 24.9 (C-3), 52.4 (C-4), 45.1 (C-5), 24.4 (C-6), 30.2 (C-7), 135.4 (C-8), 145.3 (C-9), 37.9 (C-10), 108.7 (C-11), 154.4 (C-12), 137.9 (C-13), 126.9 (C-14), 26.8 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 204.5 (C-19), 23.5 (C-20), 70.5 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.8 (COBn), 127.3 (2 CHOBn), 127.7 (CHOBn), 128.5 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na: 399.2300, encontrado 399.2989.



### 2.4.6. Alquilación del aldehído **70**.



A una disolución del aldehído **70** (685 mg, 1.82 mmoles) en THF anhidro (40 mL) y enfriada a 0 ° C se le añade *t*-BuOK (267 mg, 2.38 mmoles) y la mezcla se agita durante 5 minutos tras los cuales se añade ioduro de metilo (0.2 mL, 3.17 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Tras comprobar por CCF la completa desaparición del aldehído de partida, se evapora el disolvente a vacío y se añade al residuo éter y agua (100 mL, 3:1), la fase orgánica se lava con agua (3 x 25 mL), salmuera (2 x 25 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente rindiendo 625 mg de **66** (88 %) como un aceite incoloro.

#### *12-(Benciloxi)abieta-8, 11, 13-trien-19-al, (66).*

$[\alpha]_D^{25} = + 64.9$  (*c* = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

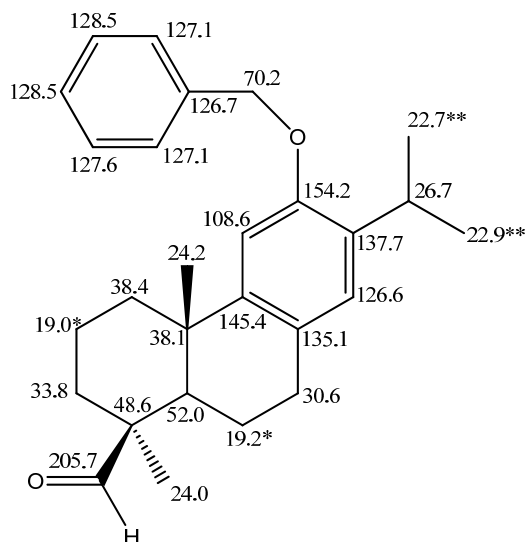
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1717, 1613, 1501, 1456, 1407, 1377, 1327, 1249, 1216, 1169, 1028, 897, 772, 736 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.05 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.40 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 3.9, 1 H), 1.61–1.69 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 2.00 (ddd, *J* = 19.0, 12.8, 6.1 Hz, 1 H), 2.08–2.26 (m, 2 H), 2.83 (ddd, *J* = 16.5, 12.2, 6.5 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J* = 16.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.33 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 6.77 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 9.83 (s, 1 H).

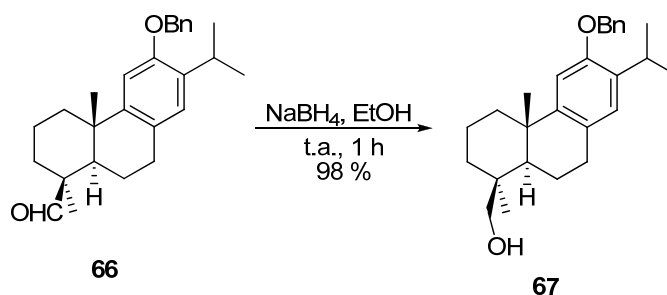
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.4 (C-1), 19.0 (C-2)\*, 33.8 (C-3), 48.6 (C-4), 52.0 (C-5), 19.2 (C-6)\*, 30.6 (C-7), 135.1 (C-8), 145.4 (C-9), 38.1 (C-10), 108.6 (C-11), 154.2 (C-12), 137.7 (C-13), 126.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.7 (C-16)\*\*, 22.9 (C-17)\*\*\*, 24.0 (C-

18), 205.7 (C-19), 24.2 (C-20), 70.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.7 (COBn), 127.1 (2 CHOBN), 127.6 (CHOBN), 128.5 (2 CHOBN).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Na: 413.2457, encontrado 413.2461.



### 2.4.7. Reducción del aldehído 66.



Se añade NaBH<sub>4</sub> (70 mg, 1.84 mmoles) a una disolución del aldehído **66** (380 mg, 0.97 mmoles) en etanol (10 mL) enfriada a 0 ° C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras comprobar por CCF la consumición del material de partida se añade agua (5 mL) y se agita durante 5 minutos adicionales. Tras este tiempo se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (60 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20



mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente obteniendo 363 mg de **67** (95 %) como un aceite incoloro.

**12-(Benciloxi)-abieta-8, 11, 13-trien-19-ol, (67).**

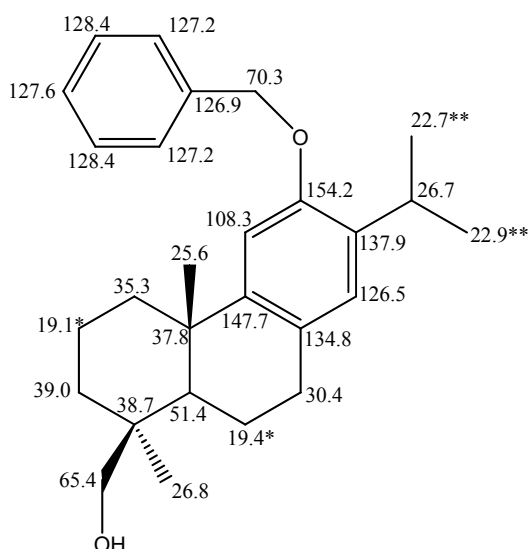
$[\alpha]_D^{25} = +36.9$  (c = 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3377, 1613, 1499, 1456, 1407, 1378, 1325, 1246, 1217, 1027, 890, 804, 756, 736, 696 cm<sup>-1</sup>.

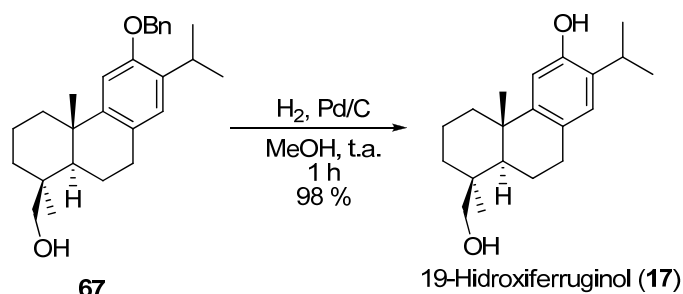
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.05 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.43 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 3.5$  Hz, 1 H), 1.51 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 1.60–1.73 (m, 4 H), 1.89 (br d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H), 1.97 (br dd,  $J = 13.0, 7.1$  Hz, 1 H), 2.23 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1 H), 2.74–2.85 (m, 2 H), 3.32 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.56 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 3.86 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 35.3 (C-1), 19.1 (C-2)\*, 39.0 (C-3), 38.7 (C-4), 51.4 (C-5), 19.4 (C-6)\*, 30.4 (C-7), 134.8 (C-8), 147.7 (C-9), 37.8 (C-10), 108.3 (C-11), 154.2 (C-12), 137.9 (C-13), 126.5 (C-14), 26.7 (C-15), 22.7 (C-16)\*\*, 22.9 (C-17)\*\*, 26.8 (C-18), 65.4 (C-19), 25.6 (C-20), 70.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.9 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.6 (CHOBn), 128.4 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Na: 415.2613, encontrado 415.2607.



### 2.4.8. Obtención del 19-hidroxiferruginol (17).



Se introduce en el hidrogenador el bencilo **67** (173 mg, 0.44 mmoles) disuelto en metanol anhidro (8 mL) se adiciona Pd/C (30 mg) bajo atmósfera de argón. Tras ello se introduce hidrógeno hasta una presión de una atmósfera y se mantiene la mezcla bajo agitación vigorosa durante 1 h. Tras este tiempo y tras comprobar por CCF que no queda producto de partida, se evapora el disolvente a vacío y se filtra el crudo sobre gel de sílice obteniendo 131 mg del 19-hidroxiferruginol (**17**), como un aceite incoloro (97 %).

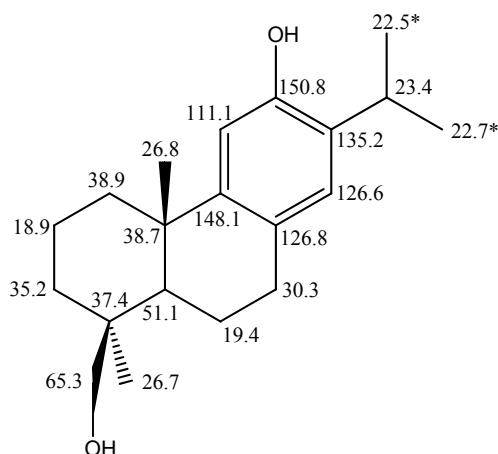
#### 12, 19-Dihidroxiabieta-8, 11, 13-trieno, 19-hidroxiferruginol (17).

$[\alpha]_D^{25} = +22.3$  ( $c = 14.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

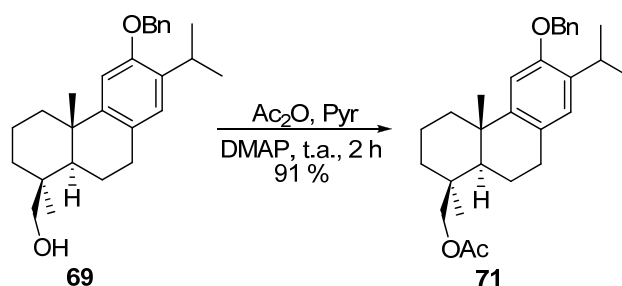
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3360, 1456, 1417, 1376, 1325, 1240, 1163, 1016, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.05 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.59-1.66 (m, 4 H), 1.83-1.91 (m, 2 H), 1.93-1.98 (m, 2 H), 2.20 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 2.85 (dd,  $J = 16.1, 6.0$  Hz, 1 H), 3.11 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.55 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 3.86 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 5.13 (br s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.9 (C-1), 18.9 (C-2), 35.2 (C-3), 37.4 (C-4), 51.1 (C-5), 19.4 (C-6), 30.3 (C-7), 126.8 (C-8), 148.1 (C-9), 38.7 (C-10), 111.1 (C-11), 150.8 (C-12), 135.2 (C-13), 126.6 (C-14), 23.4 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 26.7 (C-18), 65.3 (C-19), 26.8 (C-20).



#### 2.4.9. Acetilación del alcohol **69**.



A una disolución del alcohol **69** (352 mg, 0.89 mmoles) en piridina (4 ml) se le añade anhídrido acético (2 mL) y DMAP (50 mg, 0.4 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Al comprobar por CCF la completa desaparición del material de partida, se añade agua (5 mL) y se deja agitar durante 10 minutos más. Tras este tiempo se diluye con éter (50 mL) y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 N (5 x 10 mL), agua (1 x 10 mL), disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 x 10 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo 355 mg (91 %) de **71** como aceite incoloro.

**19-Acetoxi-12-(benciloxi)abieta-8, 11, 13-trieno, (71).**

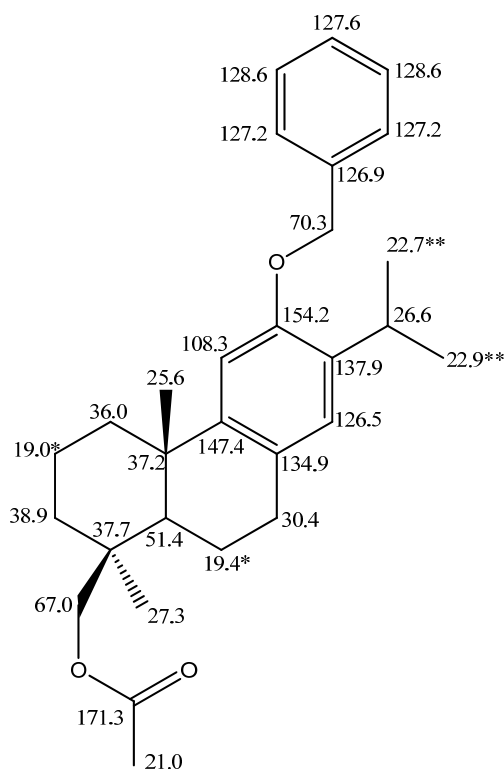
$[\alpha]_D^{25} = +47.0$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1736, 1647, 1500, 1458, 1376, 1242, 1029, 892, 847, 735, 696, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

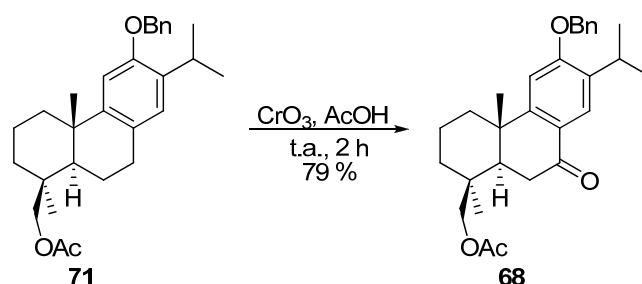
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.04 (s, 3 H), 1.05 (m, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.42 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 4.4$  Hz, 1 H), 1.51 (br d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 1.66–1.76 (m, 2 H), 1.79 (br d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 1.99 (dd,  $J = 12.9, 6.9$  Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.24 (br d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 2.78 (ddd,  $J = 16.7, 11.7, 7.1$  Hz, 1 H), 2.87 (dd,  $J = 16.7, 6.2$  Hz, 1 H), 3.32 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 4.00 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 4.33 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.0 (C-1), 19.0 (C-2)\*, 38.9 (C-3), 37.7 (C-4), 51.4 (C-5), 19.4 (C-6)\*, 30.4 (C-7), 134.9 (C-8), 147.4 (C-9), 37.2 (C-10), 108.3 (C-11), 154.2 (C-12), 137.9 (C-13), 126.5 (C-14), 26.6 (C-15), 22.7 (C-16)\*\*, 22.9 (C-17)\*\*, 27.3 (C-18), 67.0 (C-19), 25.6 (C-20), 21.0 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.3 (OCOCH<sub>3</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 126.9 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.6 (CHOBn), 128.6 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na: 457.2719, encontrado 457.2721.



## 2.4.10. Preparación de la cetona 71.



Sobre una disolución del compuesto **71** (348 mg, 0.80 mmoles) en AcOH (8 mL) enfriada a 0 ° C, se le añade CrO<sub>3</sub> (160 mg, 1.60 mmoles), y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Se comprueba por CCF la transformación completa de **71**, se adiciona éter (60 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lava con agua (10 x 15 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E:H) obteniendo 284 mg (79 %), de **68** como un aceite amarillo.

**19-Acetoxi-12-(benciloxi) abieta-8, 11, 13-trien-7-ona, (68).**

$[\alpha]_D^{25} = +21.2$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

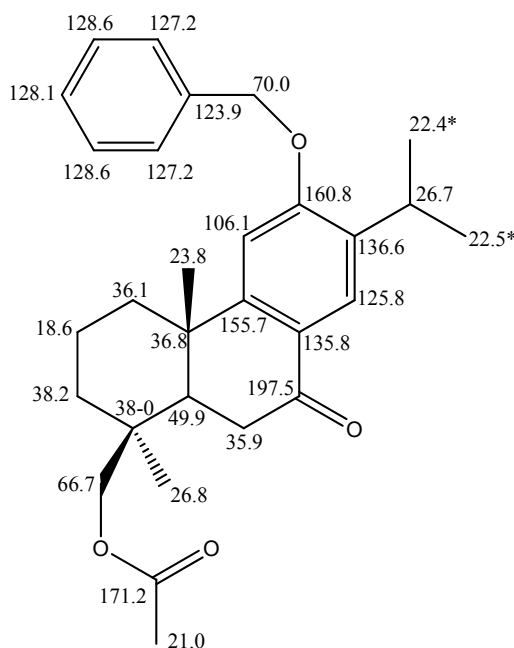
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1737, 1673, 1601, 1498, 1457, 1374, 1259, 1242, 1178, 1029, 909, 850, 772, 697 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.03 (s, 3 H), 1.06 (m, 1 H), 1.13 (ddd,  $J = 14.0, 14.0, 4.8$  Hz, 1 H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.54 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 4.1$  Hz, 1 H), 1.64–1.83 (m, 2 H), 2.01 (dd,  $J = 14.4, 3.4$  Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.30 (br d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 2.65 (dd,  $J = 17.8, 14.4$  Hz, 1 H), 2.80 (dd,  $J = 17.8, 3.4$  Hz, 1 H), 3.33 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.04 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.38 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.82, (s, 1 H), 7.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 7.92 (s, 1 H).

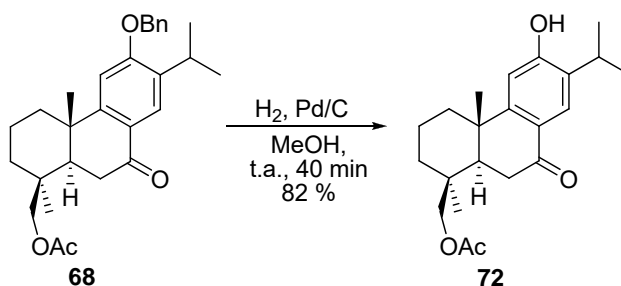
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.1 (C-1), 18.6 (C-2), 38.2 (C-3), 38.0 (C-4), 49.9 (C-5), 35.9 (C-6), 197.5 (C-7), 135.8 (C-8), 155.7 (C-9), 36.8 (C-10), 106.1 (C-11), 160.8

(C-12), 136.6 (C-13), 125.8 (C-14), 26.7 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 26.8 (C-18), 66.7 (C-19), 23.8 (C-20), 21.0 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.2 (OCOCH<sub>3</sub>), 70.0 (CH<sub>2</sub>OBn), 123.9 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 128.1 (CHOBn), 128.6 (2 CHOBn).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na: 471.2511, encontrado 471.2502.



#### 2.4.11. Preparación del fenol 72.



Se introduce en el hidrogenador el bencilo **68** (269 mg, 0.60 mmoles) disuelto en metanol anhidro (10 mL) se adiciona Pd/C (60 mg) bajo atmósfera de argón. Tras ello se introduce hidrógeno hasta una presión de una atmósfera y se mantiene la mezcla bajo agitación

vigorosa durante 40 minutos. Tras este tiempo y tras comprobar por CCF que no queda material de partida, se evapora el disolvente a vacío y se filtra el crudo sobre gel de sílice obteniendo 176 mg del fenol **72**, como un aceite amarillo (82 %).

**19-Acetoxi-12-hidroxiabieta-8, 11, 13-trien-7-ona, (72).**

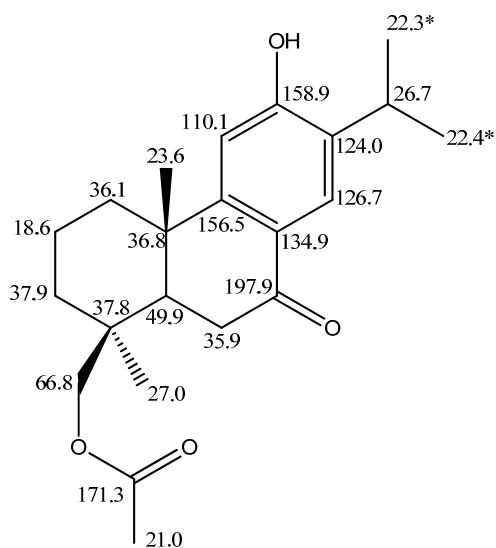
$[\alpha]_D^{25} = +20.1$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3283, 1737, 1655, 1596, 1571, 1459, 1303, 1267, 1177, 1035, 758 cm<sup>-1</sup>.

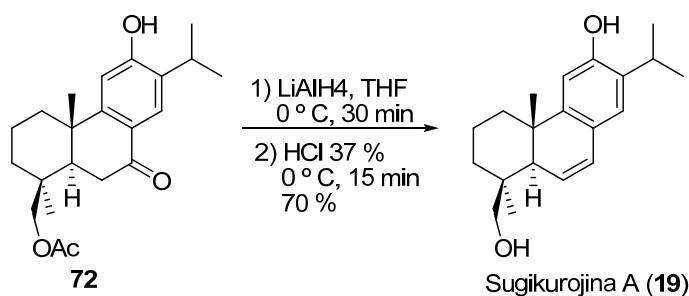
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.02 (s, 3 H), (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.4$  Hz, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.54 (ddd,  $J = 13.0, 13.0, 3.9$  Hz, 1 H), 1.63–1.74 (m, 2 H), 1.79 (br d,  $J = 14.6$  Hz, 1 H), 2.00 (dd,  $J = 14.3, 3.4$  Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.25 (br d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 2.66 (dd,  $J = 17.8, 14$  Hz, 1 H), 2.80 (dd,  $J = 17.8, 3.4$  Hz, 1 H), 3.17 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.03 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 4.37 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 6.47 (br s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.1 (C-1), 18.6 (C-2), 37.9 (C-3), 37.8 (C-4), 49.9 (C-5), 35.9 (C-6), 197.9 (C-7), 133.2 (C-8), 156.5 (C-9), 36.8 (C-10), 110.1 (C-11), 158.9 (C-12), 124.0 (C-13), 126.7 (C-14), 26.7 (C-15), 22.3 (C-16)\*, 22.4 (C-17)\*, 27.0 (C-18), 66.8 (C-19), 23.6 (C-20), 21.0 (OCOCH<sub>3</sub>), 171.3 (OCOCH<sub>3</sub>).

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na: 381.2042, encontrado 381.2029.



### 2.4.12. Obtención de la sugikurojina A (19).



Se añade LiAlH<sub>4</sub> (20 mg, 0.53 mmoles) triturado a una disolución enfriada a 0 ° C de la hidroxi cetona **72** (158 mg, 0.44 mmoles) en THF anhidro (15 mL) y la mezcla se mantiene bajo atmósfera de argón y agitación vigorosa durante 30 minutos. Tras comprobar por CCF la completa desaparición del material de partida, se vierte sobre hielo y se agita durante 15 min. A continuación se añade lentamente una disolución de HCl 37 % (2 mL) a 0 ° C y se agita durante 10 minutos más. Tras ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (50 mL), las fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a vacío obteniendo 93 mg de sugikurojina A (**19**) como un sólido blanco (70 %).

#### *12, 19-Dihidroxiabieta-6, 8, 11, 13-tetraeno, sugikurojina A, (19).*

$[\alpha]_D^{25} = +29.0$  (c = 0.92, CHCl<sub>3</sub>), [Lit + 32.8, (c = 0.39)].

**IR (KBr)  $\nu_{\max}$ :** 3370, 1604, 1497, 1460, 1427, 1378, 1266, 1023, 759 cm<sup>-1</sup>.

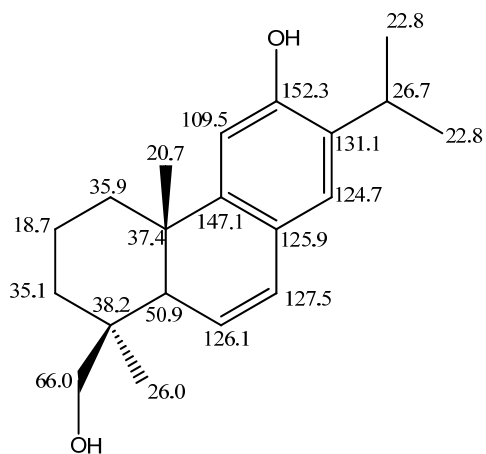
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.96 (3H, s), 1.06 (3H, s), 1.07 (1H, m), 1.23 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.62 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 5.0$  Hz), 1.69 (1H, m), 1.74 (1H, dddd,  $J = 12.0, 12.0, 5.0, 5.0$  Hz), 1.87 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.25 (1H, dd,  $J = 3.0, 3.0$  Hz), 3.13 (1H, m), 3.75 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 5.98 (1H, dd,  $J = 11.0, 3.0$  Hz), 6.49 (1H, dd,  $J = 11.0, 3.0$  Hz), 6.59 (1H, s), 6.89 (1H, s).

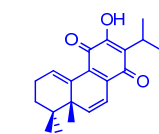
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.9 (C-1), 18.7 (C-2), 35.1 (C-3), 38.2 (C-4), 50.9 (C-5), 126.1 (C-6), 127.5 (C-7), 125.9 (C-8), 147.1 (C-9), 37.4 (C-10), 109.5 (C-11), 152.3



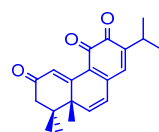
(C-12), 131.1 (C-13), 124.7 (C-14), 26.7 (C-15), 22.8 (C-16), 22.8 (C-17), 26.0 (C-18), 66.0 (C-19), 20.7 (C-20)

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para  $C_{20}H_{28}O_2Na$ : 323.2047, encontrado 323.2019.





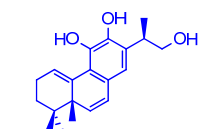
*C*



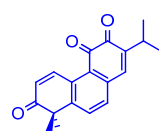
*A*



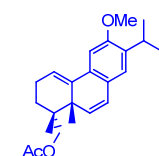
*P*



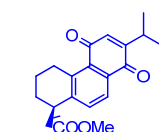
*Í*



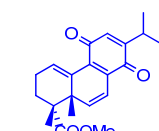
*T*



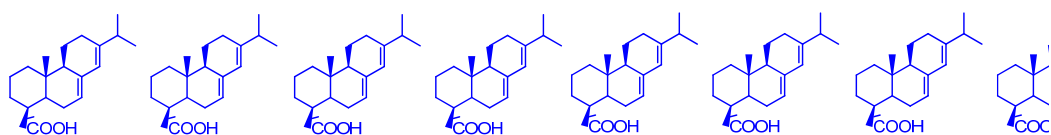
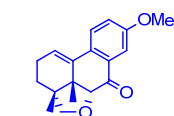
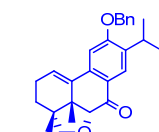
*U*



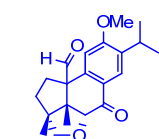
*L*



*O*



*2*



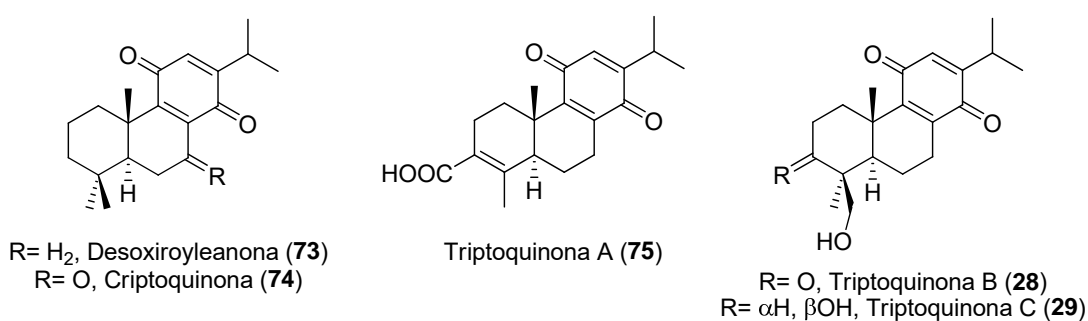


## **ANTECEDENTES**



## 1. Quinonas con esqueleto de abietano.

Entre los derivados con esqueleto de abietano, merecen destacarse las quinonas por su variedad de actividades biológicas. Ejemplos de éstas son 12-desoxiroyleanona (**73**), aislada de las raíces de *Salvia cilicica*, que posee una potente actividad frente a leishmaniosis<sup>48</sup>, criptoquinona (**74**), obtenida de la corteza de *Cryptomeria japonica*, con actividad citotóxica frente al linfoma neoplásico de ratón (P388)<sup>49</sup> o las triptoquinonas A (**75**), B(**28**)<sup>50</sup> y C (**29**)<sup>51</sup> aisladas de los extractos de *Tripterygium wilfordii*, que exhiben una considerable actividad antiinflamatoria, se utilizan en medicina tradicional China con este fin.



**Figura 2.1.** Estructuras de quinona con esqueleto de abietano.

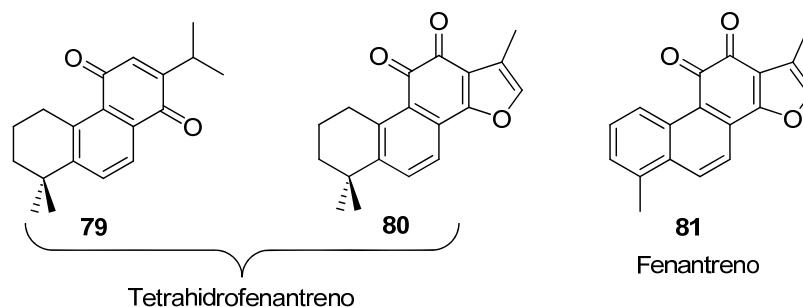
Dentro de la familia de los diterpenos de tipo abietano, cobran mayor interés los derivados que poseen en el anillo C sistemas de *orto*- o *para*-quinonas, con diferentes grados de insaturación en los anillos A y B. Estos compuestos pueden sufrir pérdida de uno o dos metilos para convertirse en derivados con esqueleto dihidro o tetrahidrofenantreno. (Figura 2.2).

<sup>48</sup> Tan, N.; Kaloga, M.; Radtke, O. A.; Kiderlen, A. F.; Oksuz, S.; Ulubelen, A.; Kolodziej, H. *Phytochemistry*. **2002**, *61*, 881.

<sup>49</sup> Kofujita, H.; Ota, M.; Taakahashi, K.; Kawai Y.; Hayashi, Y. *Phytochemistry*. **2002**, *61*, 895.

<sup>50</sup> Takaishi, Y.; Shishido, K.; Wariishi N.; Shibuya, M., Goto, K.; Kido, M.; Takai, M.; Ono, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7177.

<sup>51</sup> Shishido, K.; Nakano, K.; Wariishi, N.; Tateishi, H.; Omodani, T.; Shibuya, M.; Goto, K.; Ono, Y.; Takaishi, Y. *Phytochemistry*. **1994**, *35*, 731.



**Figura 2.2.** Quinonas con esqueletos de tipo fenantreno.

La mayor parte de los compuestos de esta familia se han aislado de la raíz de *Salvia miltiorrhiza*. Esta raíz, conocida en la medicina popular China como “*Tanshen*” o “*Danshen*”, se usa para tratar afecciones cardíacas, como la angina de pecho y el infarto de miocardio<sup>52</sup> o para el tratamiento del insomnio neurástico, debido a su efecto sedante y tranquilizante<sup>53</sup>.

El amplio uso de esta droga ha sido el motivo de que sus extractos hayan sido estudiados durante los últimos 70 años, con objeto de identificar los principales compuestos responsables de esta actividad. En el extracto alcohólico de esta raíz predominan los compuestos con esqueleto de abietano y pigmentos diterpénicos de tipo quinona, habiéndose logrado identificar una treintena entre 1930 y 1995. Entre ellos se encuentran tanshinona (**76**)<sup>54</sup>, cryptotanshinona (**77**)<sup>55</sup>, tanshinona IIA (**78**)<sup>56</sup>, tanshinona IIB (**79**)<sup>57</sup>, miltirona (**80**)<sup>58</sup>, danshexinkun A (**81**)<sup>59</sup>, 1,2-dihidrotanshiquinona (**82**)<sup>60</sup>, tanshindiol A (**83**)<sup>61</sup>, arucadiol (**84**)<sup>62</sup> y tanshinonal (**85**)<sup>63</sup>, entre otros<sup>64</sup>. (Figura 2.3).

<sup>52</sup> a) Chen, W.-Z. *Acta Pharm. Sinica*, **1984**, *19*, 876. b) *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Chang, H. M., But, P. Ed. World Scientific Publishing Co. Singapore, **1986**, Vol. 1, pp. 255-268.

<sup>53</sup> a) Fan, S.-F.; Sun, L.-K.; Wang, C.-H.; Wang, W.-P. *Acta Pharm. Sinica*, **1979**, *14*, 199. b) Zhang, H.-Y.; Rong, O.-Y. *Acta Pharm. Sinica*, **1979**, *14*, 288.

<sup>54</sup> a) Nakao, M.; Fukushima, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1934**, *54*, 154. b) von Weasely, F.; Wang, S. *Chem. Ber.*, **1940**, *73*, 19.

<sup>55</sup> a) Takiura, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1941**, *61*, 475. b) Takiura, K. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, *63*, 40.

<sup>56</sup> Okumura, Y.; Kakisawa, H.; Kato, M.; Hirata, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 895.

<sup>57</sup> a) Kakisawa, H.; Hayashi, T.; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 301. b) Hayashi, T.; Kakisawa, H.; Hsu, H.-Y.; Chen, Y.-P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 299.

<sup>58</sup> Hayashi, T.; Handa, T.; Ohashi, M.; Kakisawa, H.; Hsu, H.-Y.; Chen, Y.-P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 541.

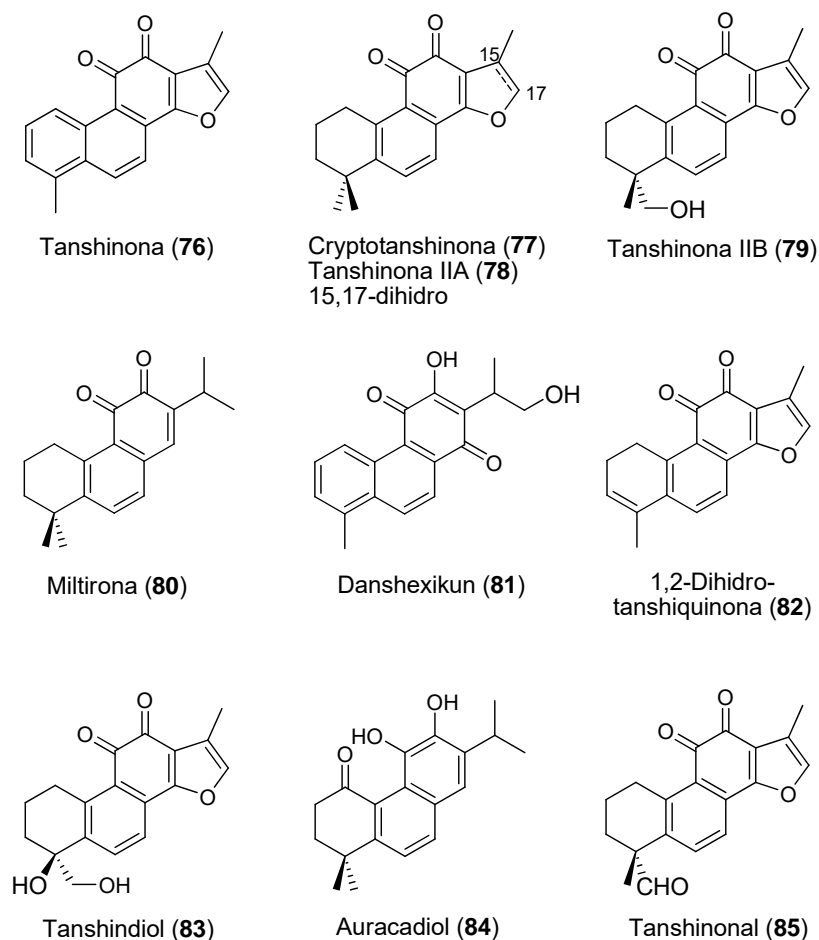
<sup>59</sup> Fang, C.-N.; Chang, P.-L.; Hsu, T.-P. *Acta Chim. Sinica*, **1976**, *34*, 197.

<sup>60</sup> Feng, B.-S.; Li, S.-R. *Acta Pharm. Sinica*, **1980**, *15*, 489.

<sup>61</sup> Luo, H.-W.; Wu, B.-J.; Wu, M.-Y.; Yong, Z.-G.; Niwa, M.; Hirata, Y. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 815.

<sup>62</sup> a) Michavila, A.; de la Torre, M. C.; Rodríguez, B. *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 1935. b) Ginda, H.; Kusumi, T.; Ishitsuka, M. O.; Kakisawa, H.; Zhao, W.-J.; Chen, J.; Guo, Y.-T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4603. c) Mori, M.; Inouye, Y.; Kakisawa, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 1021.

<sup>63</sup> Okamura, N.; Sato, M.; Yagi, A.; Tanonaka, K.; Takeo, S. *Planta Med.* **1992**, *58*(6), 571.



**Figura 2.3.** Algunos de los primeros compuestos aislados de la raíz Danshen.

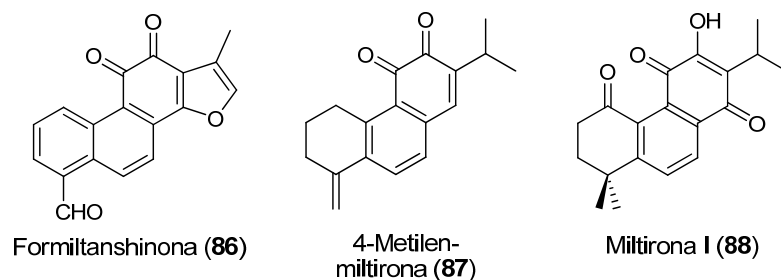
Estudios posteriores más exhaustivos sobre la misma raíz, han dado lugar al descubrimiento de nuevos compuestos, como formiltanshinona (**86**), 4-metilenmiltirona (**87**)<sup>65</sup> o miltirona I (**88**)<sup>66</sup>. (Figura 2.4).

<sup>64</sup> a) Takiura, K.; Koizumi, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1962**, *10*, 112. b) Baillie, A. C.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 48. c) Kakisawa, H.; Hayashi, T.; Okazaki, I.; Ohashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*(28), 3231. d) Qian, M.-K.; Yang, B.-J.; Gu, W.-H.; Chen, Z.-X.; Chen, X.-D.; Ye, X.-Q. *Acta Chim. Sinica*, **1978**, *36*, 199. e) Onitsuka, M.; Fujiu, M.; Shinma, N.; Maruyama, H. *B. Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1670.

<sup>65</sup> Chang, H. M.; Cheng, K. P.; Choang, T. F.; Chow, H. F.; Chui, K. Y.; Hon, P. M.; Lau Tan, F. W.; Yang, Y.; Zhong, Z. P.; Lee, C. M.; Chan, C. F.; Cui, Y. X.; Wong, N. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55* (17), 3537.

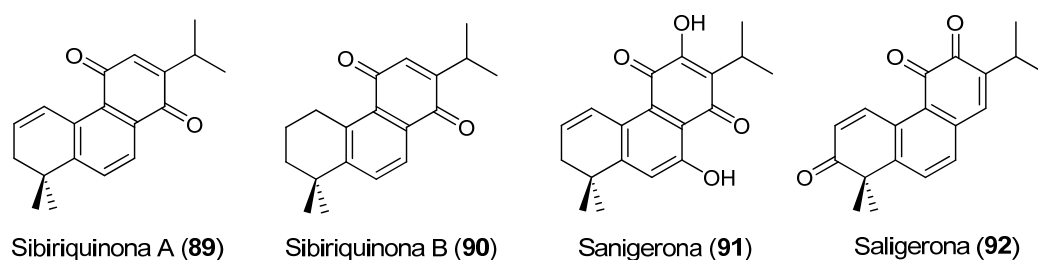
<sup>66</sup> Ikeshiro, Y. Mase, I. Tomita Y. *Phytochemistry*, **1989**, *28*(11), 3139.





**Figura 2.4.** Productos aislados más recientemente de la raíz *Salvia miltiorrhiza*.

Íntimamente relacionados con estos metabolitos cabe citar derivados como la sibiriquinona A (**89**) y B (**90**), que fueron aislados de las partes aéreas de *Veronicastrum sibiricum* por el grupo de Duan<sup>67</sup>, o la sanigerona (**91**) y saligerona (**92**), encontrados en la raíz de *Salvis lanígera* Poir por el grupo de El-Lakany<sup>68</sup>. (Figura 2.5).



**Figura 2.5.** Compuestos aislados de *Veronicastrum sibiricum* y *Salvia lanígera* Poir.

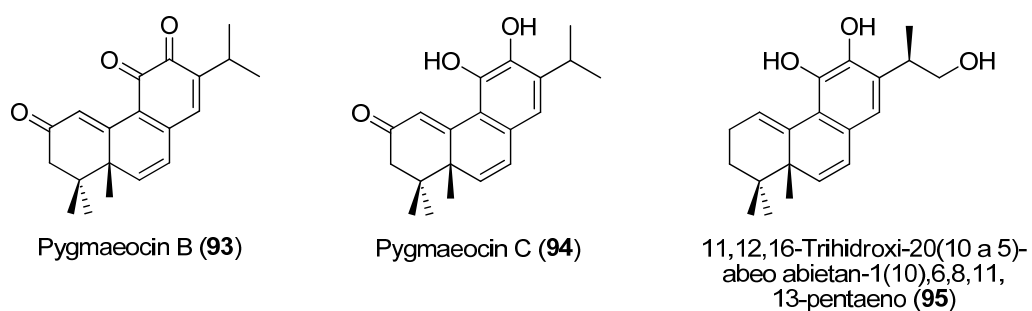
Otras sustancias relacionadas con estos derivados son aquellas que han sufrido migración del metilo angular sobre el C-10 hacia el C-5 del esqueleto de abietano. Hasta la fecha se ha aislado un grupo limitado de este tipo de metabolitos. Los primeros dos compuestos fueron aislados por el grupo de Hesse, en el año 1990, de las raíces de *Pygmaeopremna herbácea*, arbusto usado en la medicina tradicional china contra la malaria y como antiinflamatorio<sup>69</sup>, y que se denominaron pygmaeocin B (**93**) y C (**94**). Dos años después, el grupo de Gutierrez Luis aisló de las raíces de *Salvia apiana*<sup>70</sup> otro compuesto de esta familia, al que denominaron 11,12,16-trihidroxi-20(10→5) abeo abietan-1(10),6,8,11,13-pentaeno (**95**). (Figura 2.6).

<sup>67</sup>Gao, W.; Zhang, R.; Jia, W.; Zhang, J.; Takaishi, Y.; Duan, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52(1), 136.

<sup>68</sup>El-Lakany, A. M. *Pharmazie*, **2003**, 58(1), 75.

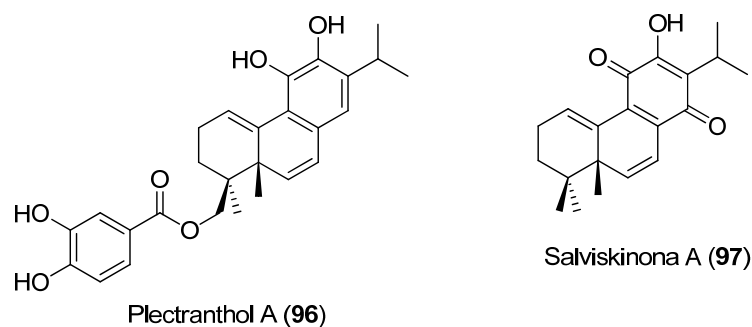
<sup>69</sup>Meng, Q.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 455.

<sup>70</sup>González, A. G.; Aguiar, Z. E.; Grillo, T. A.; Luis, J. G. *Phytochemistry*, **1992**, 31(5), 1691.



**Figura 2.6.** Estructuras de los primeros abietanos transpuestos aislados.

En el año 2001 se aisló por parte del grupo de Takeda otro metabolito perteneciente a esta familia de compuestos, al que se denominó plectranthol A (**96**). Este derivado fue aislado de las hojas de *Plectranthus nummularius* Briq<sup>71</sup>, mostrando una actividad antiinflamatoria superior a la de  $\alpha$ -tocoferol. El último compuesto de esta familia aislado es salviskinona A (**97**), aislada en 2011 de las raíces de *Salvia przewalskii* por Ohsaki y colaboradores, siendo el único de estos productos con una agrupación de *para*-quinona<sup>72</sup>. (Esquema 2.7).



**Figura 2.7.** Estructuras de los últimos abietanos reordenados aislados.

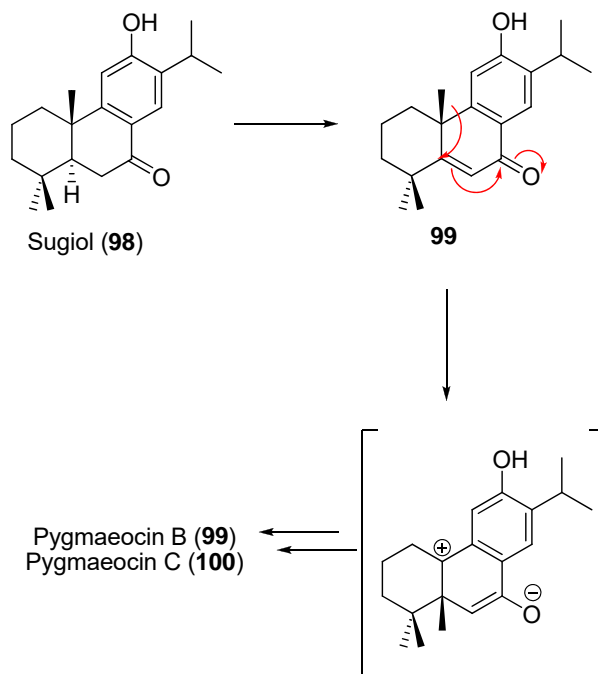
## 2. Rutas biogénicas.

El grupo de Hesse, tras aislar pygmaecocin B (**93**) y C (**94**), propuso una ruta biosintética hacia este tipo de abietanos a partir de sugiol (**98**), que fue aislado de la misma planta. Este metabolito se interrelaciona con las pygmaeocinas, pudiendo sufrir una reacción de

<sup>71</sup> Narukawa, Y.; Shimizu, N.; Shimotohno, K.; Takeda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49(9), 1182.

<sup>72</sup> Ohsaki, A.; Kawamata, S.; OZawa, M.; Kishida, A.; Gong, X.; Kuroda, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1375.

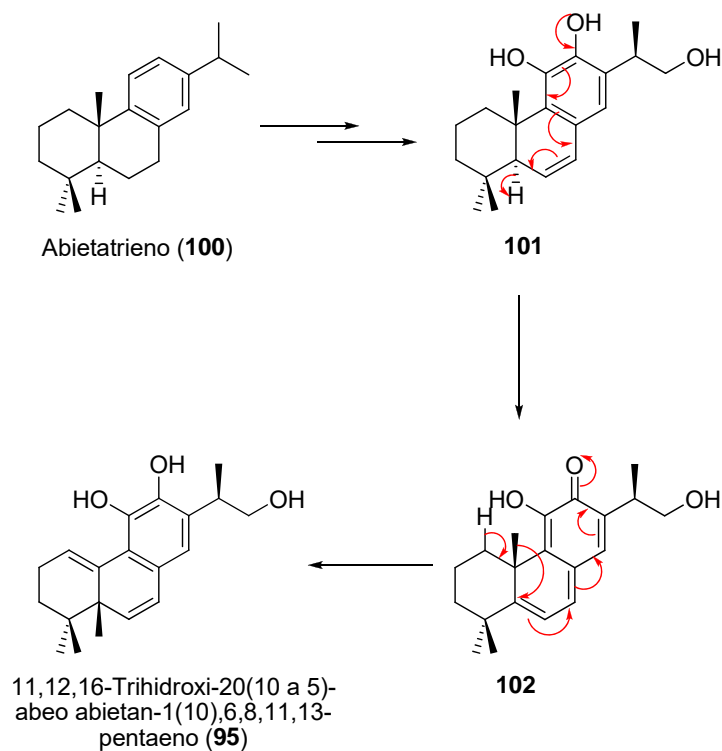
deshidrogenación del C-5 y C-6, clave para el reordenamiento del grupo metilo<sup>69</sup>. (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1.** Ruta biogénica propuesta para pygmaeocin B (93) y C (94).

El grupo de Gutierrez Luis propuso la biogénesis de 11,12,16-trihidroxi-20(10→5) abeo abietan-1(10),6,8,11,13-pentaeno (**95**) a partir del abietatrieno **100**, basándose en estudios propios, en la que postulan la ruta hacia abietanos altamente oxidados<sup>73</sup>, como el catecol **101**. Este catecol **101** sufre un proceso de oxidación-reducción, que implica la transposición del grupo metilo. (Esquema 2.2).

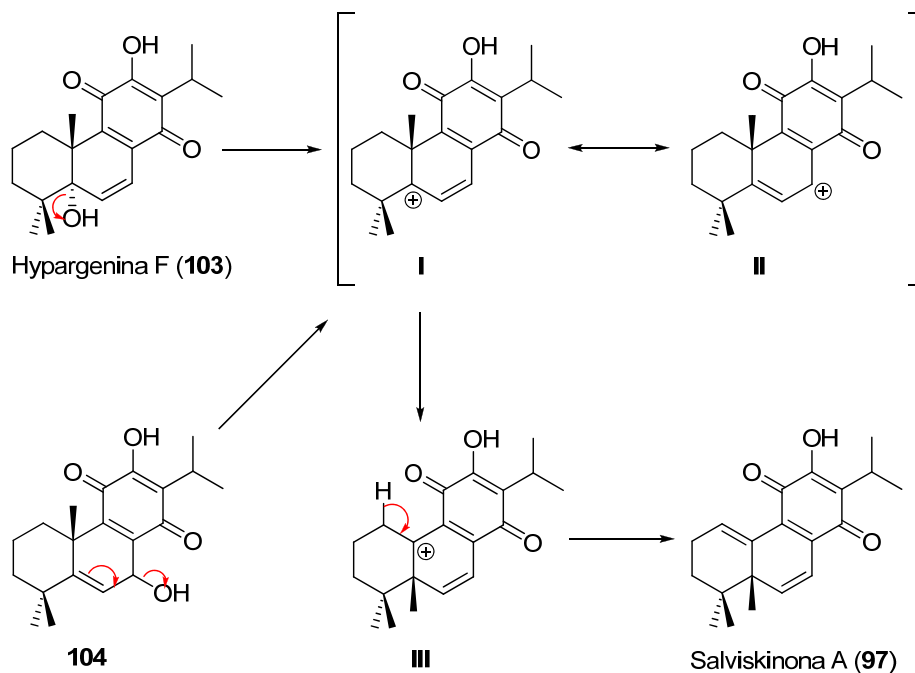
<sup>73</sup> Luis, J. G.; 1991, en *Proc. Phytochem. Soc. Europe: Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids*, pp-67-75, Clarendon Press, Oxford.



**Esquema 2.2.** Biogénesis propuesta para 11,12,16-trihidroxi-20(10→5) abeoabietan-1(10),6,8,11,13-pentaeno (**95**).

El grupo de Ohsaki, al aislar salviskinona A (**97**), también propuso la posible ruta biogénica de este metabolito, basándose en otros metabolitos presentes en el extracto de diferentes plantas del género *Salvia*. Estos autores asumen como precursor hypargenina F (**103**), aislada de *Salvia hypargea*<sup>74</sup>, o su isómero **104**, que mediante eliminación del grupo hidroxilo genera el carbocatión **I**, estabilizado por resonancia, que sufre migración del metilo angular C-20, proporcionando el carbocatión **III**, cuya desprotonación origina salviskinona A (**97**). (Esquema 2.3).

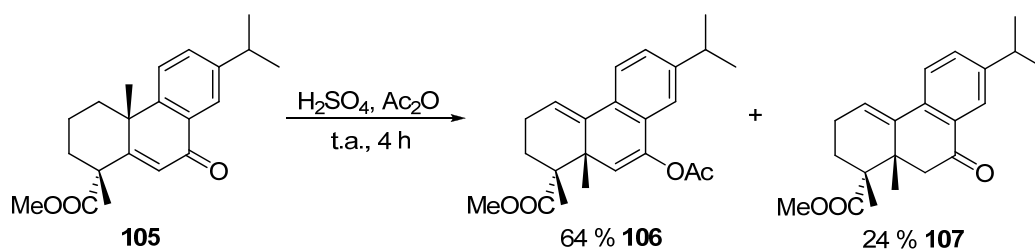
<sup>74</sup>Ulubelen, A.; Evren, N.; Tuzlaci, E.; Johansson, C. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*(6), 1178.



Esquema 2.3. Propuesta biosintética para la salviskinona A (97).

### 3. Síntesis.

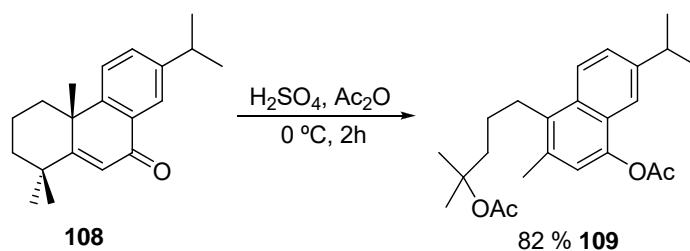
El primer estudio para abordar la síntesis de estos metabolitos tan poco comunes, lo desarrolló el grupo de Tahara en 1976. Estos autores describieron un método general para efectuar la migración del metilo angular C-20, a partir de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como **105**, en condiciones energéticas, usando ácido sulfúrico en anhídrido acético<sup>75</sup>. (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Primer ensayo de migración del metilo angular de un abietano.

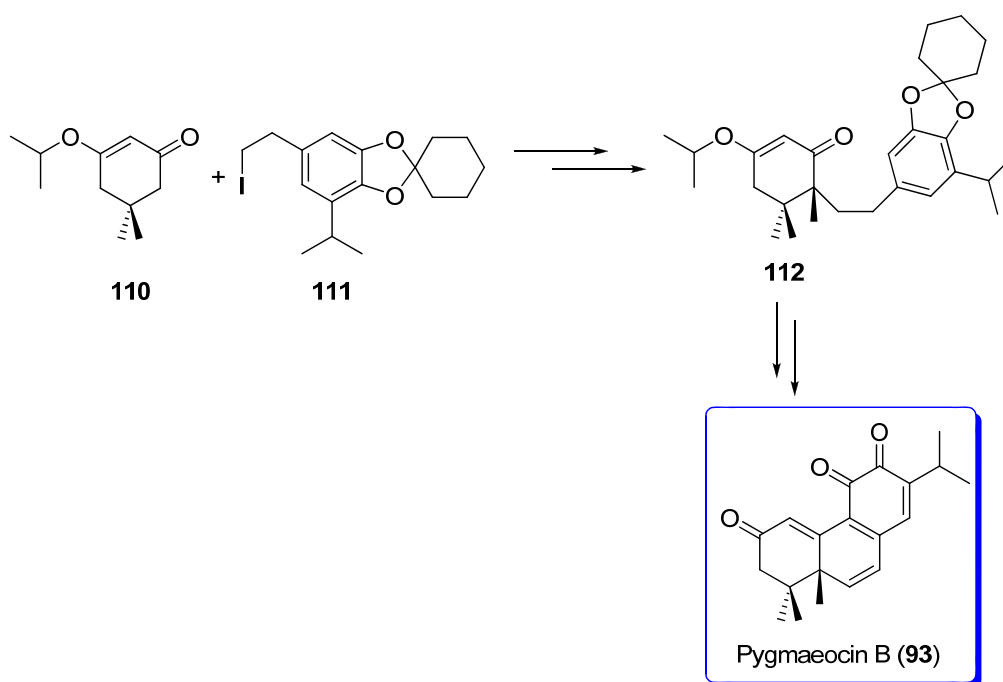
<sup>75</sup> Ohsawa, T.; Mizuno, H.; Takizawa, T.; Itoh, M.; Saito, S. Tahara, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 25, 705.

Estos autores describen que en las mismas condiciones de reacción, la presencia de grupos desactivantes en C-18 o C-19 es imprescindible para que tenga lugar la migración del grupo metilo sin aromatización del anillo B. La ausencia de estas funciones provoca la simultánea migración del metilo, aromatización del anillo B y ruptura del anillo A. (Esquema 2.5).



**Esquema 2.5.** Reacción de degradación del esqueleto de abietano.

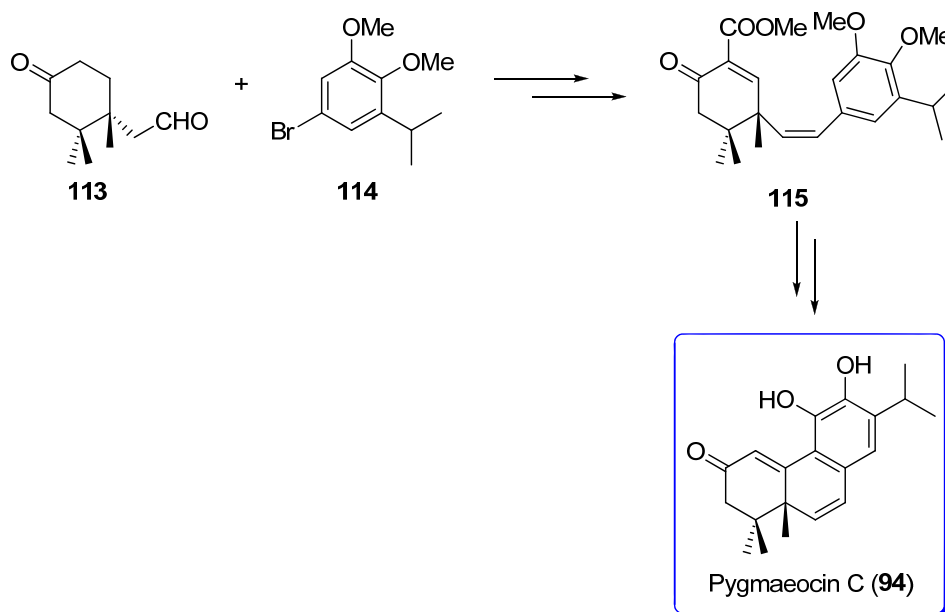
La primera síntesis de este grupo de metabolitos fue realizada por el grupo del profesor Pan en 1994<sup>76</sup>. Estos autores sintetizaron pygmaeocin B (**93**) mediante una estrategia que implica la condensación de dos fragmentos mediante la reacción de alquilación de **110** con el haluro primario **111** y posterior reacción tipo Friedel-Crafts para formar el esqueleto tricíclico de estos compuestos. (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6.** Primera síntesis de pygmaeocin B (**93**).

<sup>76</sup> Wang, X.-L.; Cui, Y.-X.; Pan, X.-F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(3), 423.

Una estrategia similar fue utilizada en el año 2005 por el grupo de Liu<sup>77</sup>, para llevar a cabo la primera síntesis de pygmaeocin C (**94**). (Esquema 2.7).

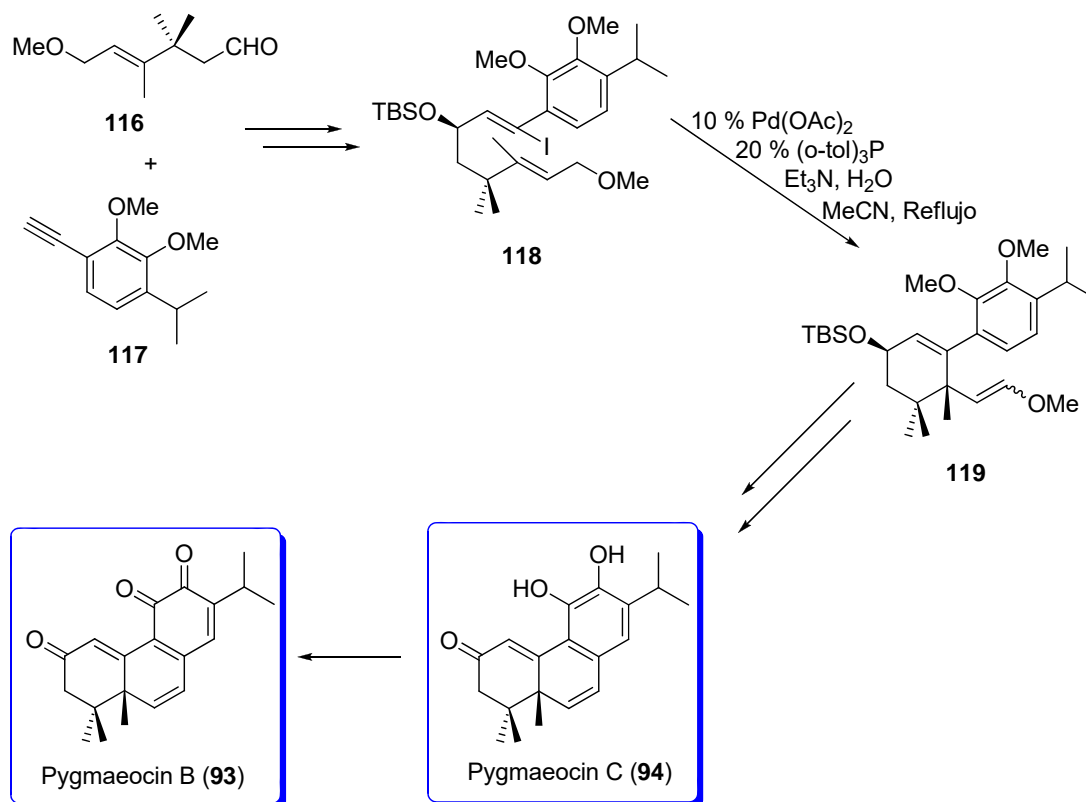


**Esquema 2.7.** Primera síntesis de Pygmaeocin C (**94**).

Durante la realización de la presente Tesis Doctoral, Shishido y colaboradores publicaron en 2013, la primera síntesis enantioespecífica de pygmaeocin B (**93**) y C (**94**)<sup>78</sup>. Estos autores utilizan la reacción de Heck, en su versión intramolecular y diastereoselectiva, para formar el anillo A, con la adecuada estereoquímica en el C-5. (Esquema 2.8).

<sup>77</sup> Chin, C.-L.; Tran, D. D.-P.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Synlett*. **2005**, 3, 417.

<sup>78</sup> Obase, A.; Kageyama, A.; Manabe, Y.; Ozawa, T.; Araki, T.; Yokoe, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2013**, 15(14), 3666.



**Esquema 2.8.** Síntesis total enantioselectiva de pygmaeocin B (93) y C (94).

Hasta la fecha no se ha descrito la síntesis de ninguno de estos metabolitos, usando como material de partida un producto natural.





## **OBJETIVOS**



En este segundo capítulo nos planteamos los siguientes objetivos:

- Realizar un estudio sobre las condiciones de reacción para conseguir la migración del metilo C-20 desde C-10 a C-5 sobre derivados de 6,7-deshidro abietanos con el anillo C aromático.
- Realizar un estudio sobre la migración del metilo angular en derivados de 6,7-abietanos, que posean la agrupación de *para*-quinona.
- Aplicar los resultados obtenidos a la preparación de intermedios adecuados que permitan abordar la síntesis de los metabolitos pygmaecocin B (**93**), C (**94**) y salviskinona A (**97**).



## **RESULTADOS y DISCUSION**



## 1. Introducción.

Como se ha visto en los antecedentes bibliográficos, se puede transformar el esqueleto de abietano en estructuras derivadas, que contienen el metilo en C-5 en lugar de C-10, mediante una metodología que implica el uso de ácido sulfúrico en anhídrido acético. La transposición del grupo metilo se logra con rendimiento bueno (78 %), vía 5-en-7-ona derivados, bajo condiciones drásticas, lo que la hace muy poco quimioselectiva.

Debido a ello, y con el fin de lograr una metodología general que permita transformar ácido abiético (**43**) en este tipo de compuestos, decidimos realizar nuevos estudios en búsqueda de condiciones más suaves, compatibles con diferentes grupos funcionales.

## 2. Nueva metodología para la migración del metilo angular del esqueleto de abietano.

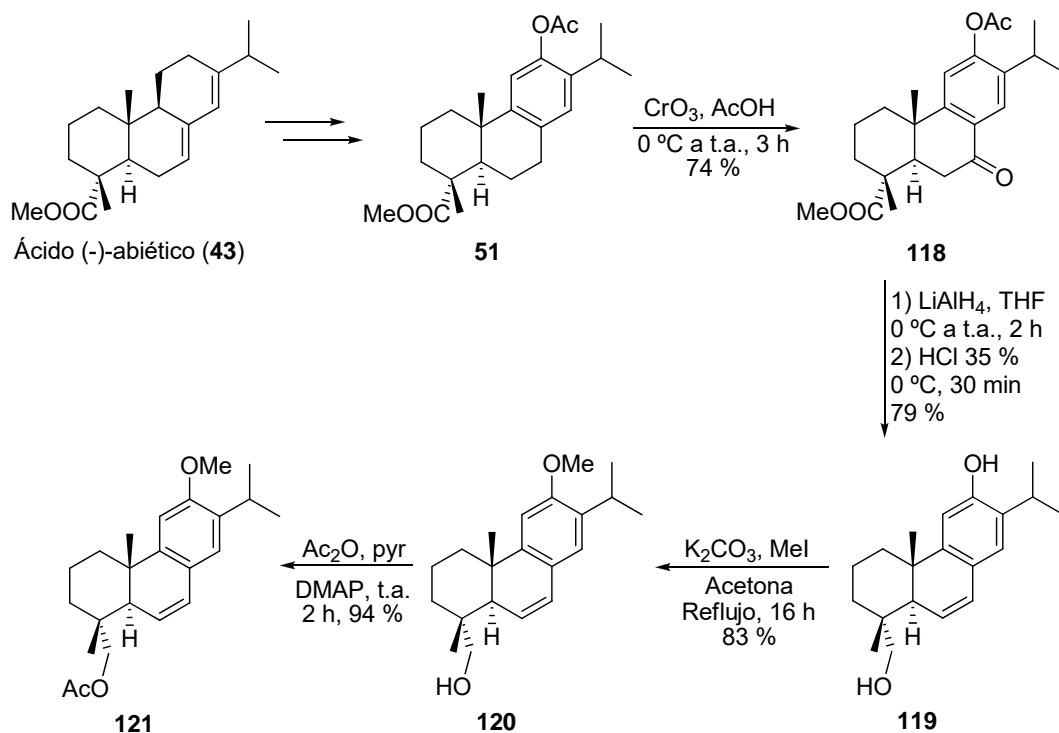
### 2.1. Reactividad de anillos aromáticos.

En nuestro grupo se está investigando la migración de diferentes grupos funcionales alílicos, a través de un nuevo reordenamiento sigmatrópico, que implica óxido de fenilselenio. Basándonos en estos resultados previos, decidimos estudiar la migración del metilo mediante el uso de dióxido de selenio, vía derivados abietanos  $\Delta^{6,7}$  insaturados, que se pueden obtener fácilmente a partir de 7-oxoderivados. Inicialmente, se obtuvo el derivado **121** a partir del cetoéster **118**, ya descrito con anterioridad por nuestro grupo de investigación<sup>79</sup>. La preparación de **121** se llevó a cabo en tres etapas, mediante tratamiento sucesivo de **118** con  $\text{LiAlH}_4$  y ácido clorhídrico, metilación del fenol y acetilación del grupo hidroxilo. (Esquema 2.9).

---

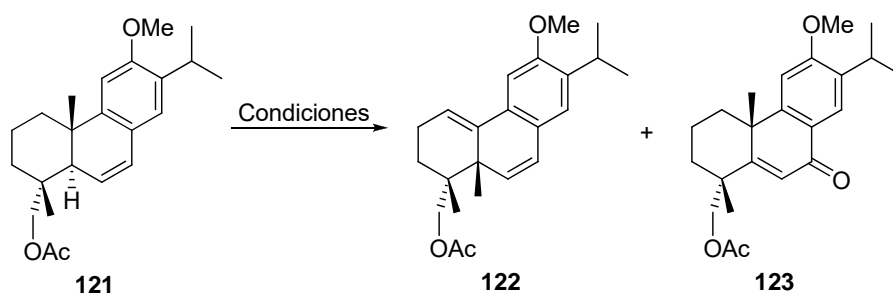
<sup>79</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 989.





**Esquema 2.9.** Preparación del alqueno **121** a partir de ácido (-)-abiético (**43**).

Una vez obtenido el alqueno **121** se realizaron diferentes ensayos de reordenamiento, empleando siempre el  $\text{SeO}_2$  como mediador de la reacción de transposición, variando las condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla (Tabla 2.1).



**Esquema 2.10.** Migración del metilo del alqueno **121**.

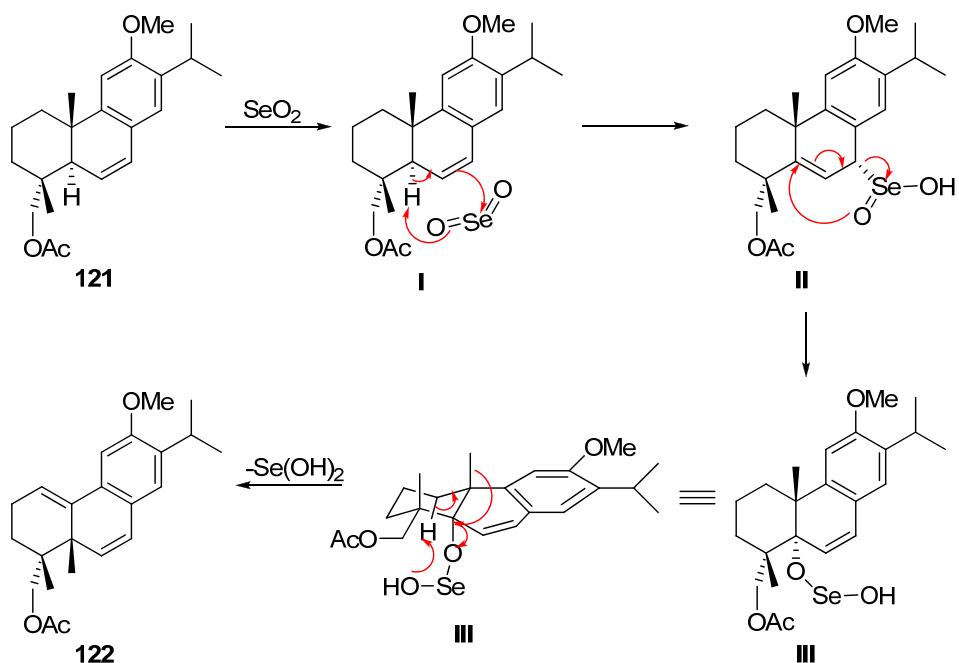
N	CONDICIONES	DISOLVENTE	T (°C)	t	PRODUCTO
1	1.1 eq SeO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Reflujo	20 h	89 % <b>122</b>
2	1.1 eq SeO <sub>2</sub>	EtOH	Reflujo	9 h	81 % <b>122</b>
3	1.1 eq SeO <sub>2</sub>	AcOH	t.a.	5 h	83 % <b>122</b>
4	1.1 eq SeO <sub>2</sub>	Dioxano	Reflujo	40 min	94 % <b>122</b>
5	30 % SeO <sub>2</sub> + 2 eq <i>t</i> -BuOOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	14 h	79 % <b>123</b>
6	30 % SeO <sub>2</sub> + O <sub>2</sub>	Dioxano	t.a.	4 h	No reacciona
7	30 % SeO <sub>2</sub> + 2 eq H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30 %	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	24 h	No reacciona
8	30 % SeO <sub>2</sub> + 2 eq NaIO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	24 h	No reacciona

**Tabla 2.1.** Condiciones de reacción para la migración del metilo del alqueno **121**.

De los resultados anteriores se deduce que la reacción transcurre de manera satisfactoria hacia el producto deseado, cuando se usa un equivalente de dióxido de selenio (ensayos 1, 2, 3, 4), independientemente del tipo de disolvente que se utilizó (clorado, ensayo 1; prótico, ensayo 2; ácido, ensayo 3; neutro, ensayo 4), siendo la reacción más rápida, la que usa dioxano a reflujo. El uso de cantidad subestequiométrica de dióxido de selenio no produjo reacción, cuando se utilizó oxígeno, peróxido de hidrógeno al 30 % o metaperiodato sódico como regenerador de dióxido de selenio. El uso de hidroperóxido de *tert*-butilo como cooxidante conduce a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **123**, en lugar del producto de transposición del metilo angular **122**.

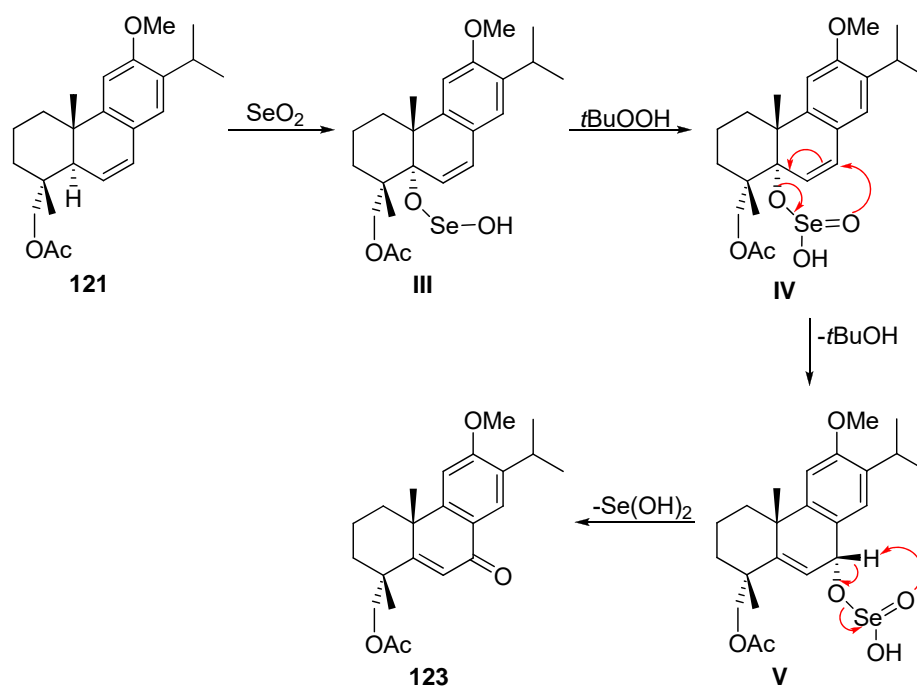
El posible mecanismo de la reacción implica la aproximación del dióxido de selenio al doble enlace  $\Delta^{6,7}$  y activación de la posición bencílica del intermedio **I**. Este sufre una reacción énica que proporciona el ácido alilselenioso intermedio **II**. El subsiguiente reordenamiento sigmatrópico [2, 3] de **II** regenera el doble enlace en su posición inicial y da lugar al intermedio

**III.** En este punto se produce la migración del metilo de forma concertada con la captura del protón en C-1 por el grupo hidroxilo unido a selenio (II), para dar lugar al producto final **122**. (Esquema 2.11).



**Esquema 2.11.** Mecanismo de migración del metilo angular.

La formación de la cetona **123** se puede explicar a partir del intermedio **III**. La oxidación de éste conduce al éster selenioso **IV**, que mediante un reordenamiento sigmatrópico [2, 3], origina el éster **V**, cuya oxidación genera la cetona final **123**. (Esquema 2.12).



**Esquema 2.12.** Mecanismo de formación de la cetona **123**.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de transposición del grupo metilo, se realizó un estudio más por menorizado en el que se variaron los sustituyentes presentes en el anillo aromático y en el C-4, para comprobar la influencia de éstos en dicho proceso. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla. (Tabla 2.2).

N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
1	<p><b>124</b></p>	13 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	<p>92 % <b>125</b></p>
2	<p><b>126</b></p>	5 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	<p>94 % <b>127</b></p>

**Tabla 2.2.** Ensayos de migración del metilo C-20 en distintos derivados de abietano.

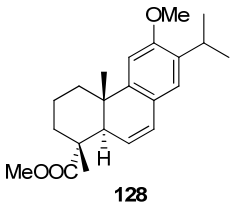
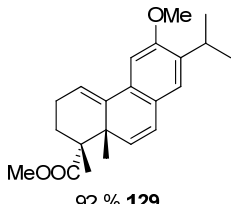
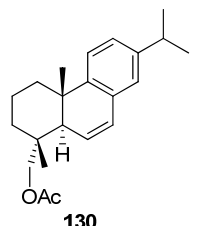
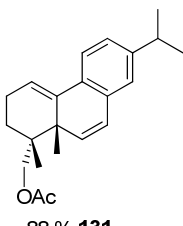
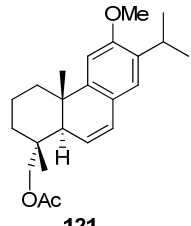
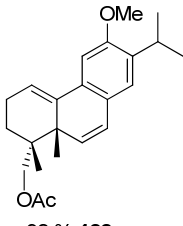
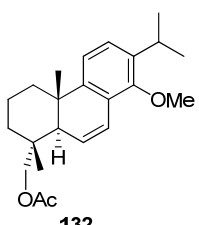
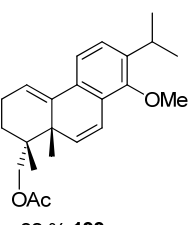
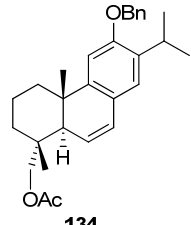
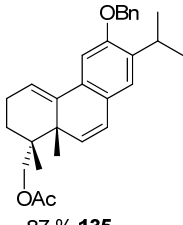
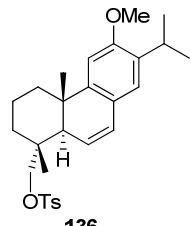
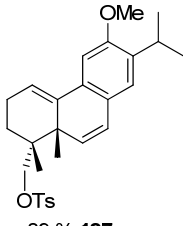
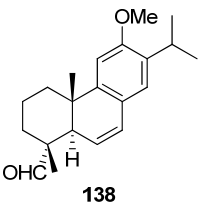
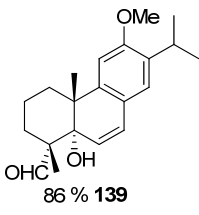
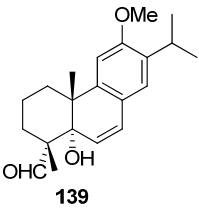
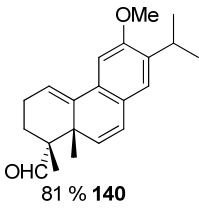
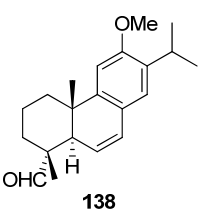
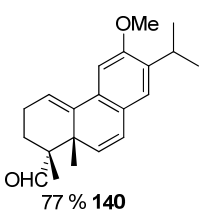
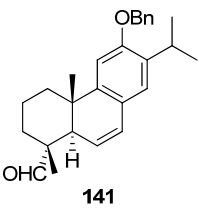
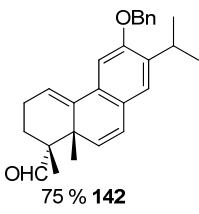
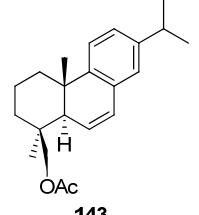
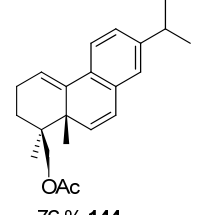
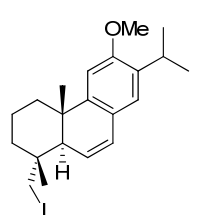
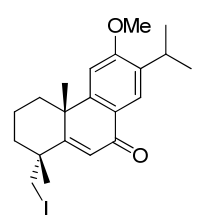
N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
3	 128	2 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 92 % 129
4	 130	14 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 88 % 131
5	 121	40 min	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 93 % 122
6	 132	14 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 82 % 133
7	 134	12 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 87 % 135
8	 136	3 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 89 % 137

Tabla 2.2. (continuación) Ensayos de migración del metilo C-20 en derivados de abietano.

N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
9	 <b>138</b>	50 min	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 86 % <b>139</b>
10	 <b>139</b>	12 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 81 % <b>140</b>
11	 <b>138</b>	14 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 77 % <b>140</b>
12	 <b>141</b>	14 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 75 % <b>142</b>
13	 <b>143</b>	16 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 76 % <b>144</b>
14	 <b>145</b>	10 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 73 % <b>146</b>

**Tabla 2.2. (continuación)** Ensayos de migración del metilo C-20 en derivados de abietano.

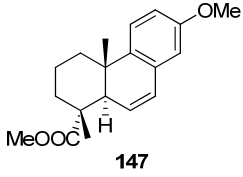
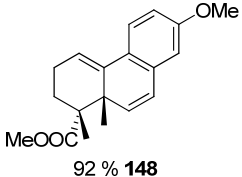
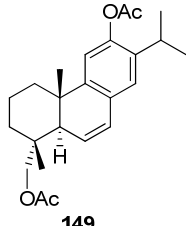
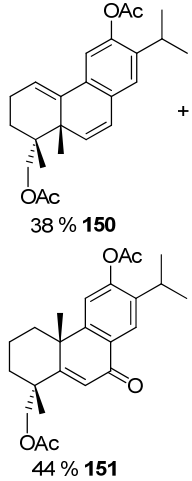
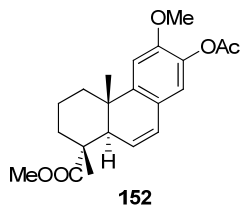
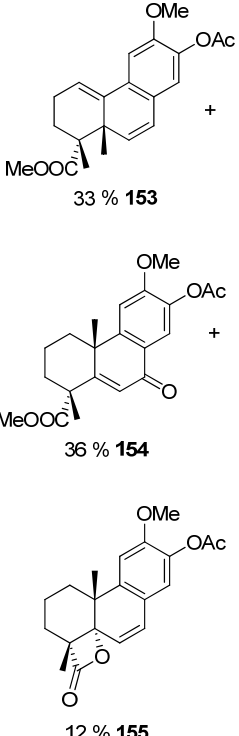
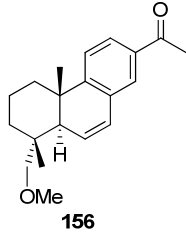
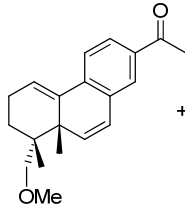
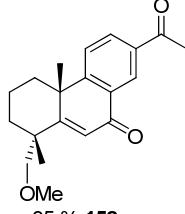
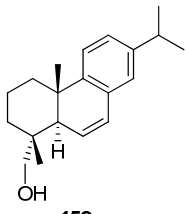
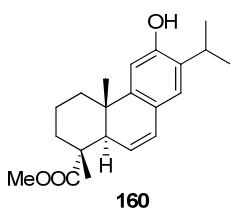
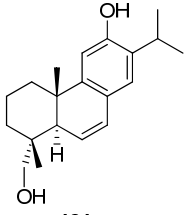
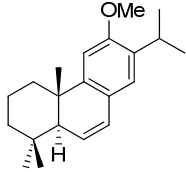
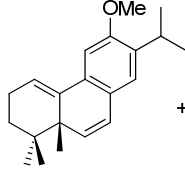
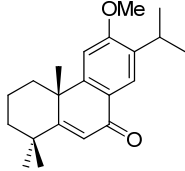
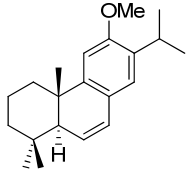
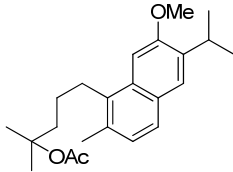
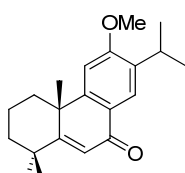
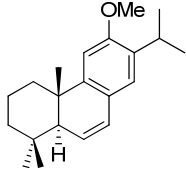
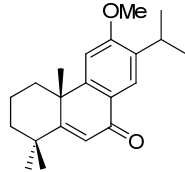
N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
15	 <p><b>147</b></p>	6 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 <p>92 % <b>148</b></p>
16	 <p><b>149</b></p>	12 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 <p>38 % <b>150</b>                      44 % <b>151</b></p>
17	 <p><b>152</b></p>	18 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 <p>33 % <b>153</b>                      36 % <b>154</b>                      12 % <b>155</b></p>

Tabla 2.2. (continuación) Ensayos de migración del metilo C-20 en derivados de abietano.

N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
18	 <p style="text-align: center;"><b>156</b></p>	24 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 <p style="text-align: center;">31 % <b>157</b></p>  <p style="text-align: center;">35 % <b>158</b></p> <p style="text-align: center;">+ otros productos</p>
19	 <p style="text-align: center;"><b>159</b></p>	12 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	Mezcla compleja de productos
20	 <p style="text-align: center;"><b>160</b></p>	9 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	Mezcla compleja de productos
21	 <p style="text-align: center;"><b>161</b></p>	10 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	Mezcla compleja de productos

**Tabla 2.2. (continuación)** Ensayos de migración del metilo C-20 en derivados de abietano.



N	ALQUENO	TIEMPO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
22	 <p><b>162</b></p>	3 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> Dioxano Reflujo	 <p>12 % <b>163</b></p>  <p>10 % <b>164</b></p> <p>+ otros productos</p>
23	 <p><b>162</b></p>	5 h	1.1 eq SeO <sub>2</sub> AcOH T. a.	 <p>56 % <b>165</b></p>  <p>15 % <b>164</b></p>
24	 <p><b>162</b></p>	20 h	30 % SeO <sub>2</sub> 2 eq <i>t</i> -BuOOH CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> T.a.	 <p>74 % <b>166</b></p>

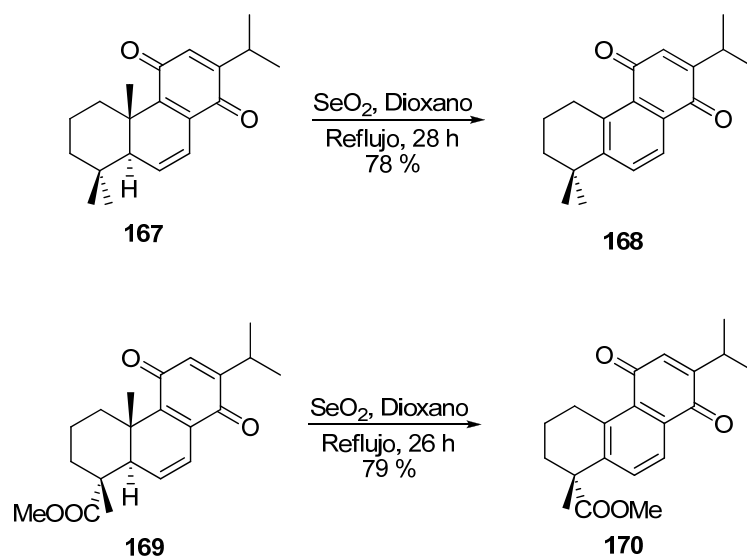
**Tabla 2.2. (continuación)** Ensayos de migración del metilo C-20 en derivados de abietano.

Del análisis de los resultados se deduce que la presencia de grupos electrón-atrayentes en el C-4 favorece la reacción de transposición del grupo metilo frente a la reacción de oxidación del C-7. En cuanto a los sustituyentes en el anillo aromático, los grupos electrón-donantes favorecen la reacción de transposición, mientras que los electrón-atrayentes favorecen la oxidación en C-7. El uso de condiciones ligeramente ácidas parece ser que favorece la reacción de aromatización del anillo B, en el caso de sustratos no funcionalizados en el C-4.

## 2.2. Ensayos de reordenamiento sobre derivados con sistemas quinónicos.

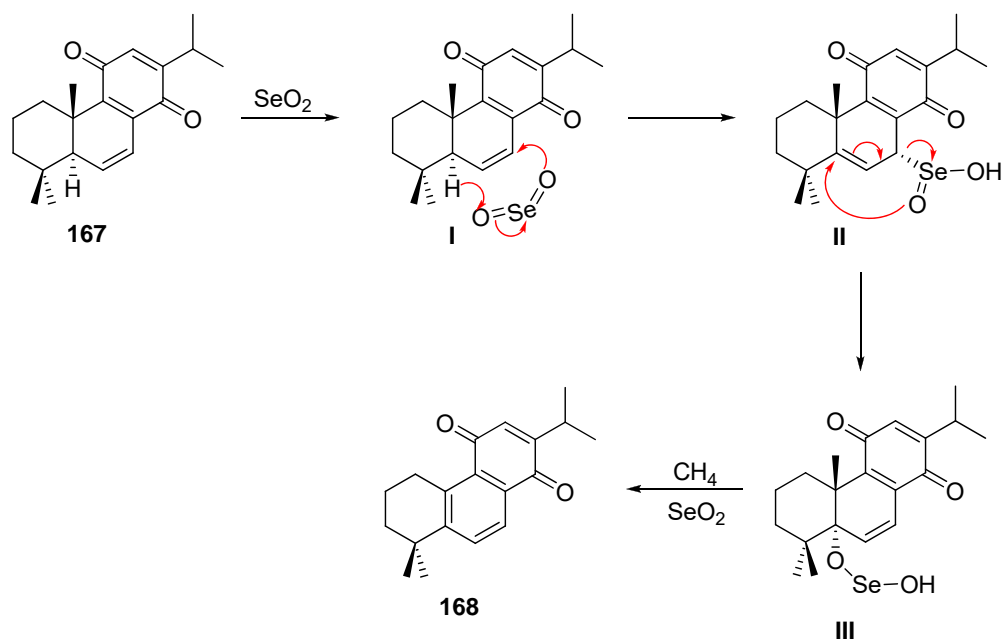
Con objeto de extender el estudio de esta reacción de reordenamiento a derivados con anillo quinónico, se preparó la *p*-quinona **163** a partir de ácido (-)-abiético (**43**), utilizando la ruta sintética descrita en el capítulo III.

El tratamiento de la *p*-quinona con  $\text{SeO}_2$ , en dioxano a reflujo condujo, después de un tiempo netamente superior al descrito en los ejemplos anteriores, sorprendentemente al producto de aromatización del anillo B con pérdida de una molécula de metano, en lugar del producto de transposición del grupo metilo hacia el C-5. Al comparar los datos espectroscópicos del producto **168**, con los descritos en bibliografía para el producto natural sibiriquinona B (**90**)<sup>67</sup>, encontramos serias discrepancias, lo que nos hace pensar que la estructura del producto natural se ha asignado incorrectamente. (Esquema 2.13).



Esquema 2.13. Ejemplos de reacción de quinonas con  $\text{SeO}_2$ .

El mecanismo de la reacción de estas quinonas frente al  $\text{SeO}_2$  debe ser similar al de la transposición del metilo desde el C-10 al C-5, antes comentado. En este caso se produce una reacción tipo redox, que concluye eliminando una molécula de metano y regenerando  $\text{SeO}_2$ . (Esquema 2.14).



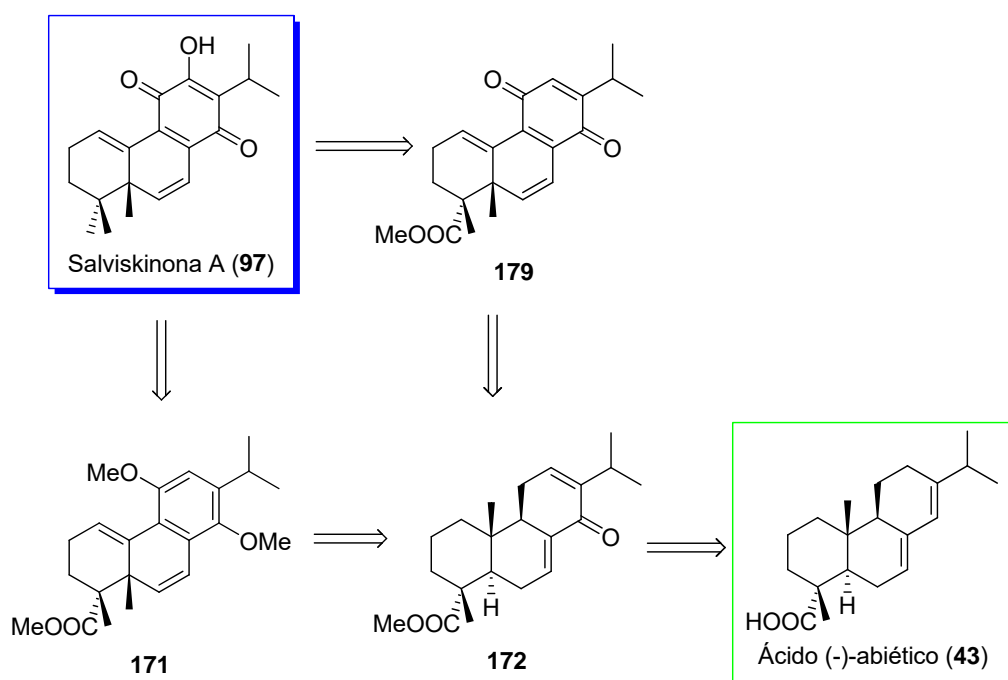
**Esquema 2.14.** Mecanismo de la reacción de quinonas con  $\text{SeO}_2$ .

Este mecanismo, es consistente con el hecho de que el tratamiento de la quinona **169** con una cantidad subestequiométrica de  $\text{SeO}_2$  (30 %) origina el mismo producto de reacción, tras un aumento del tiempo de reacción.

Este nuevo protocolo, aplicado a quinonas, permite el acceso a productos naturales del tipo tetrahydrofenantreno, como miltirona I (**80**), o siberiquinona A (**89**) y B (**90**).

### 3. Aproximación sintética hacia salviskinona A (97).

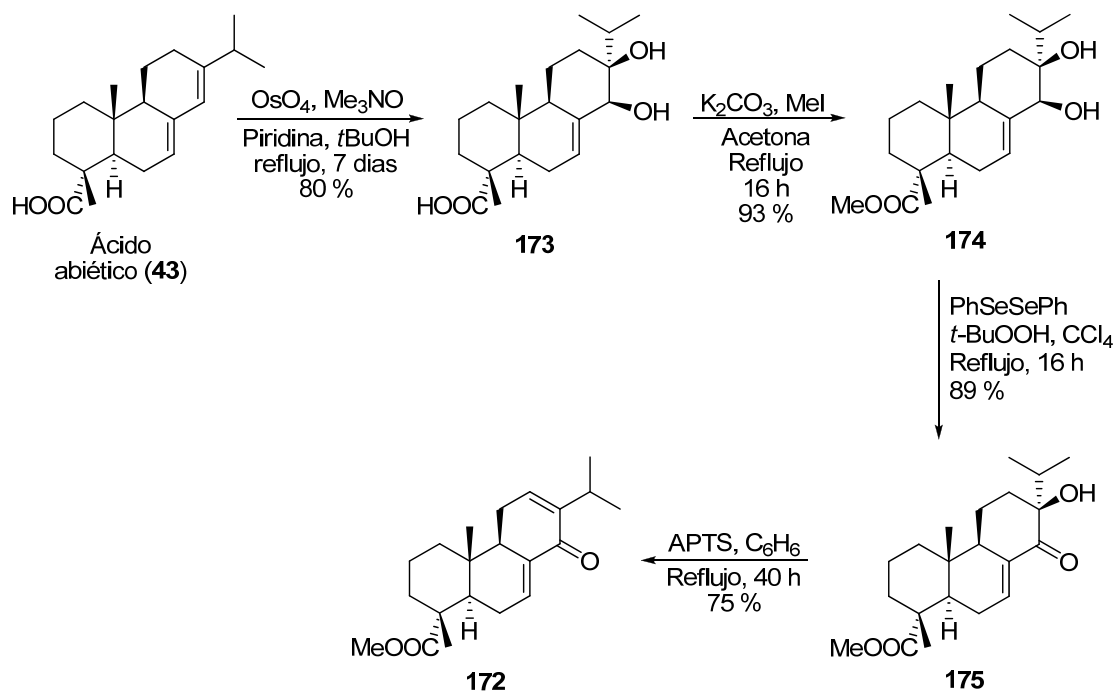
Cuando la metodología para lograr el reordenamiento del metilo angular estuvo optimizada, nos planteamos su aplicación a la síntesis de metabolitos con este peculiar esqueleto carbonado, como salviskinona A (97), único metabolito perteneciente a esta familia con estructura de *para*-quinona aislado hasta la fecha, utilizando como material de partida ácido (-)-abiético (43). El correspondiente análisis retrosintético se recoge en el siguiente esquema. (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Análisis retrosintético de salviskinona A (103).

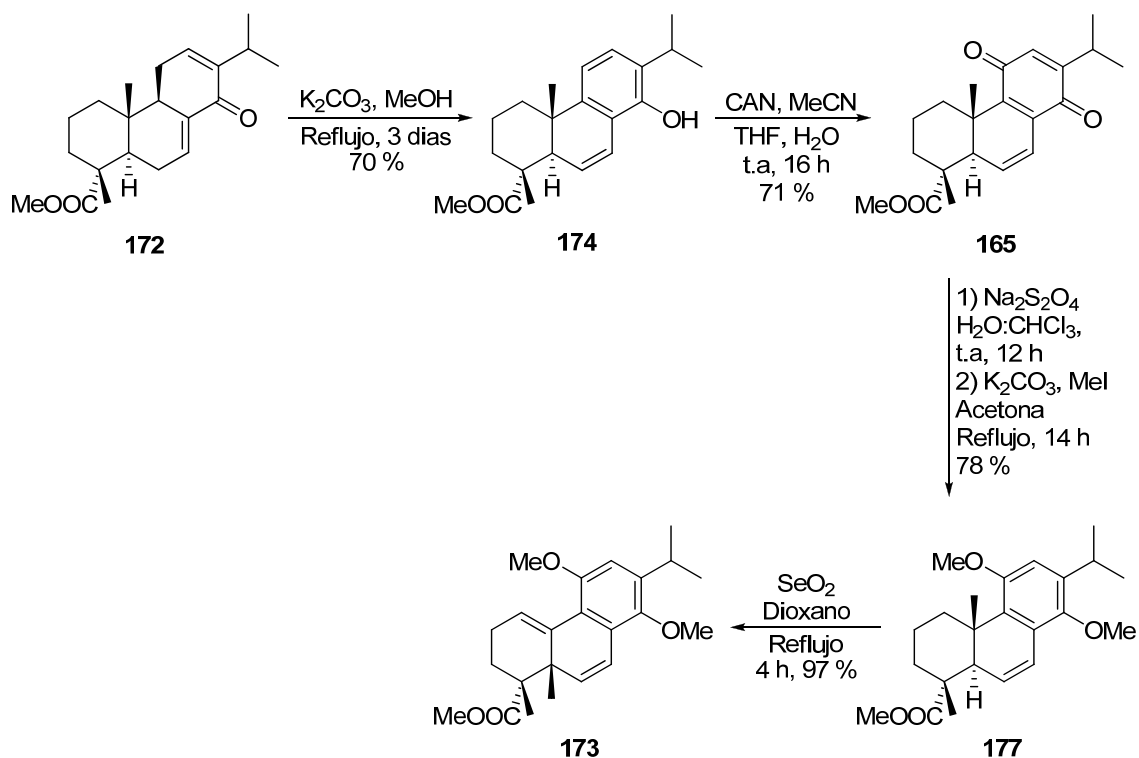
En ambos casos, y partiendo de ácido (-)-abiético (43), el intermedio común es la cetona 172, que se preparará utilizando la metodología desarrollada en nuestro grupo<sup>80</sup>, como se muestra a continuación. (Esquema 2.16).

<sup>80</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron*. **2007**, *63*(45), 11204.



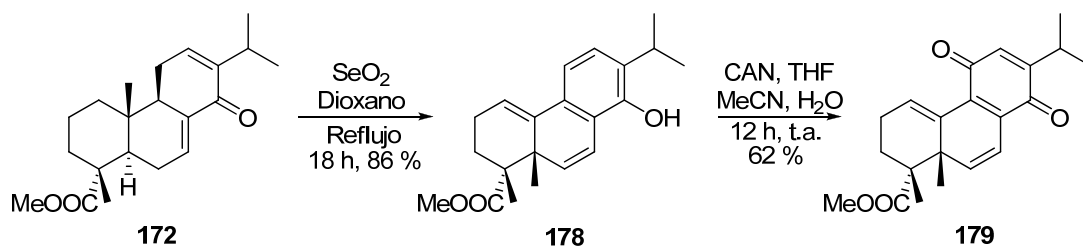
**Esquema 2.16.** Transformación del ácido (-)-abiético (**43**) en la cetona **172**.

A continuación se abordó la transformación de la cetona **172** en el intermedio **173**, precursor de salviskinona A (**97**). El calentamiento de la cetona **172** en medio básico condujo al fenol **176**, que tras su oxidación a la *p*-quinona **169**, posterior reducción a hidroquinona y metilación proporciona el dimetil derivado **177**, que en las condiciones de reacción comentadas experimenta reordenamiento del metilo angular rindiendo el compuesto **173**. (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17.** Preparación del intermedio **173** a partir de la cetona **172**.

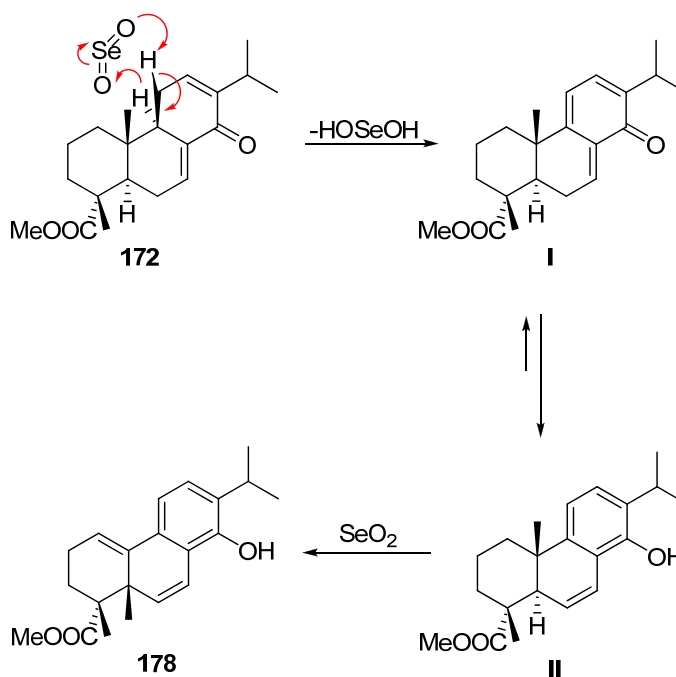
En un proceso alternativo, se realiza simultáneamente la introducción del doble enlace entre C-6 y C-7, y la migración del grupo metilo. Así, el tratamiento de la cetona **172** con dos equivalentes de  $\text{SeO}_2$  conduce directamente al fenol **178**, que se transforma en la *para*-quinona **179**, precursor inmediato del intermedio **173**, mediante tratamiento con CAN. Los intentos de oxidación del fenol **178** con sal de Fremy e IBX resultaron infructuosos. (Esquema 2.18).



**Esquema 2.18.** Preparación de la quinona **179** a partir de la cetona **172**.

La transformación de la cetona **172** en el fenol **178** se puede explicar mediante una primera reacción de deshidrogenación de la cetona **172** por el dióxido de selenio, que conduce a

la trienona **I**, que en el medio de reacción se transforma en el fenol **II**, que posee el doble enlace en la posición adecuada, para que tenga lugar la migración del metilo como se ha comentado anteriormente. (Esquema 2.19).

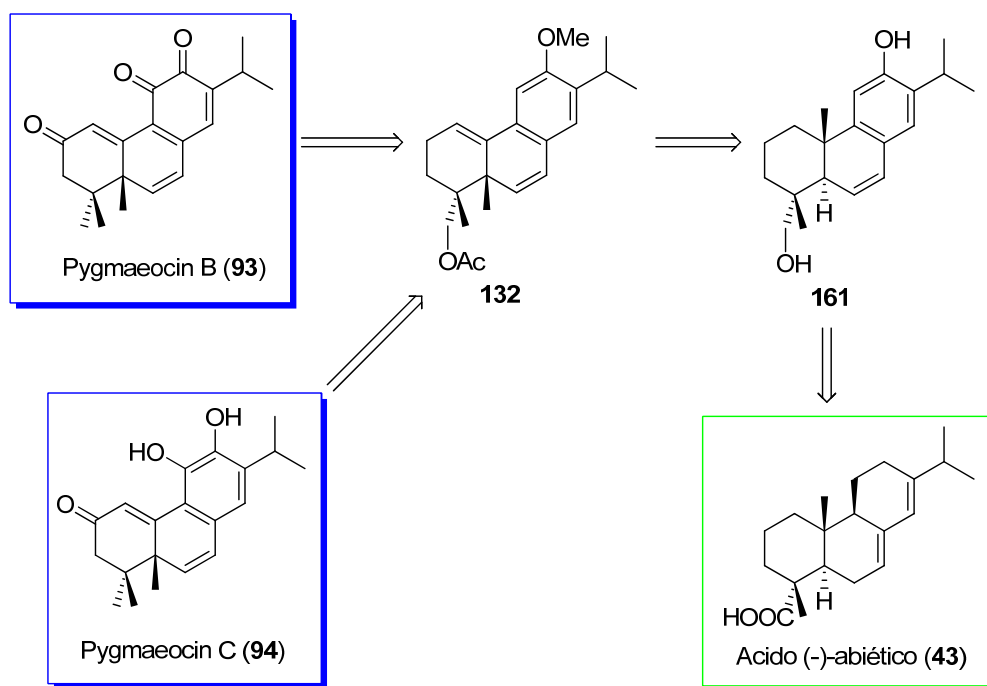


**Esquema 2.19.** Mecanismo de la formación del fenol **178** a partir de la cetona **172**.

A partir del éster quinona **179** o del *para*-dimetoxiester **173** preparados, se puede abordar la síntesis de salviskinoma A (**97**), ya que presentan la adecuada funcionalización.

#### 4. Aplicación de los anteriores resultados a una aproximación sintética hacia pygmaeocin B (**93**) y C (**94**).

De modo paralelo al estudio sintético hacia salviskinona A (**97**), nos planteamos una aproximación sintética hacia pygmaeocins B (**93**) y C (**94**), que fueron los primeros metabolitos de este tipo en ser aislados. El esquema retrosintético es el que se muestra a continuación. (Esquema 2.20).

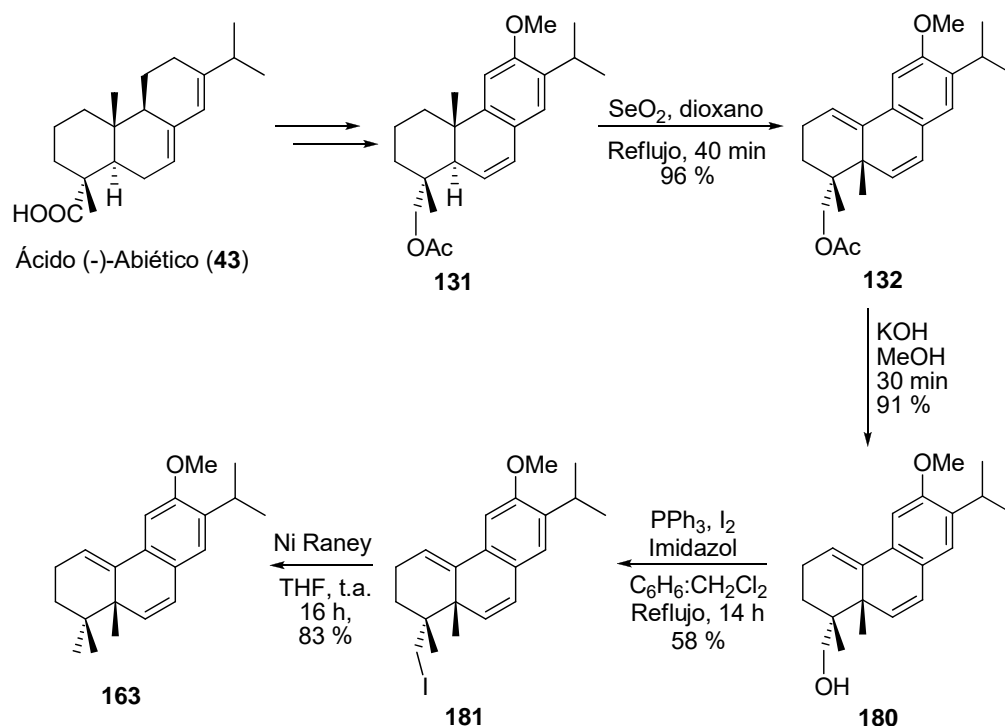


**Esquema 2.20.** Esquema retrosintético para la preparación de pygmaeocin B (93) y C (94) a partir de ácido (-)-abiético (43).

La preparación de **132** se ha comentado anteriormente, durante la optimización de la metodología de reordenamiento. El objetivo será, por tanto, preparar el compuesto **163**, precursor inmediato de las moléculas objetivo, mediante reducción del grupo acetoximetilo del derivado **132**. Para ello se preparará el yododerivado **181**, tras la saponificación del acetato **132** en medio básico, rindiendo el alcohol **180**, y se reducirá con níquel Raney, según la metodología desarrollada en nuestro laboratorio<sup>81</sup>, hasta el compuesto **163**. (Esquema 2.21).

<sup>81</sup> Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Romera, J. L. *Synlett*. **2001**, 4, 485.



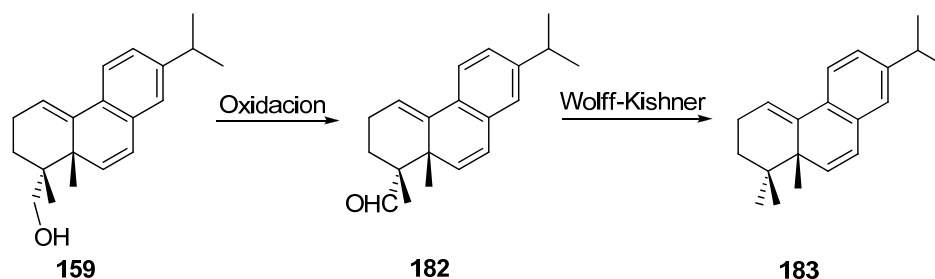


**Esquema 2.21.** Obtención del compuesto **163** a partir de ácido (-)-abiético (**43**).

El derivado **163** es el intermedio más avanzado del que disponemos para la obtención de los metabolitos pygmaeocin B (**93**) y C (**94**), encontrándonos en el estudio de la ruptura de la agrupación metil éter, que resultó ser infructuosa mediante tratamiento con  $\text{BBr}_3$  y el sistema compuesto por tiofenol en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en reflujo de HMPA.

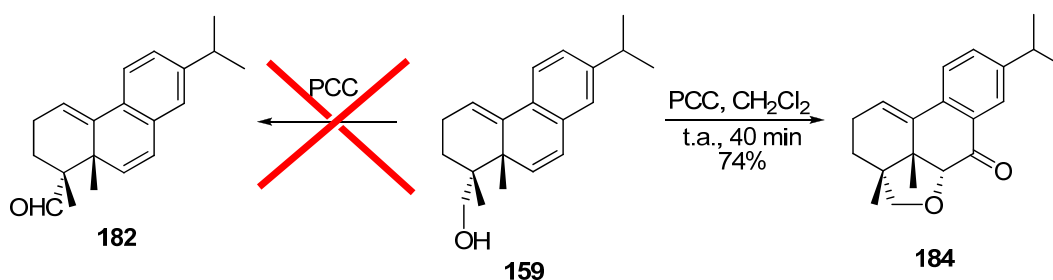
## 5. Estudio de oxidación de alcoholes tipo 20(10-5)-abeoabieta-1(10), 6, 8, 11, 13-pentaen-18-ol.

El bajo rendimiento de la reacción de yodación del alcohol **180**, hizo que nos planteásemos como alternativa la preparación del aldehído **182**, obtenido del alcohol **159**, y su posterior reducción hasta metilo mediante una reacción tipo Wolff-Kishner. Para este fin, preparó como modelo el alcohol **159**. (Esquema 2.22).



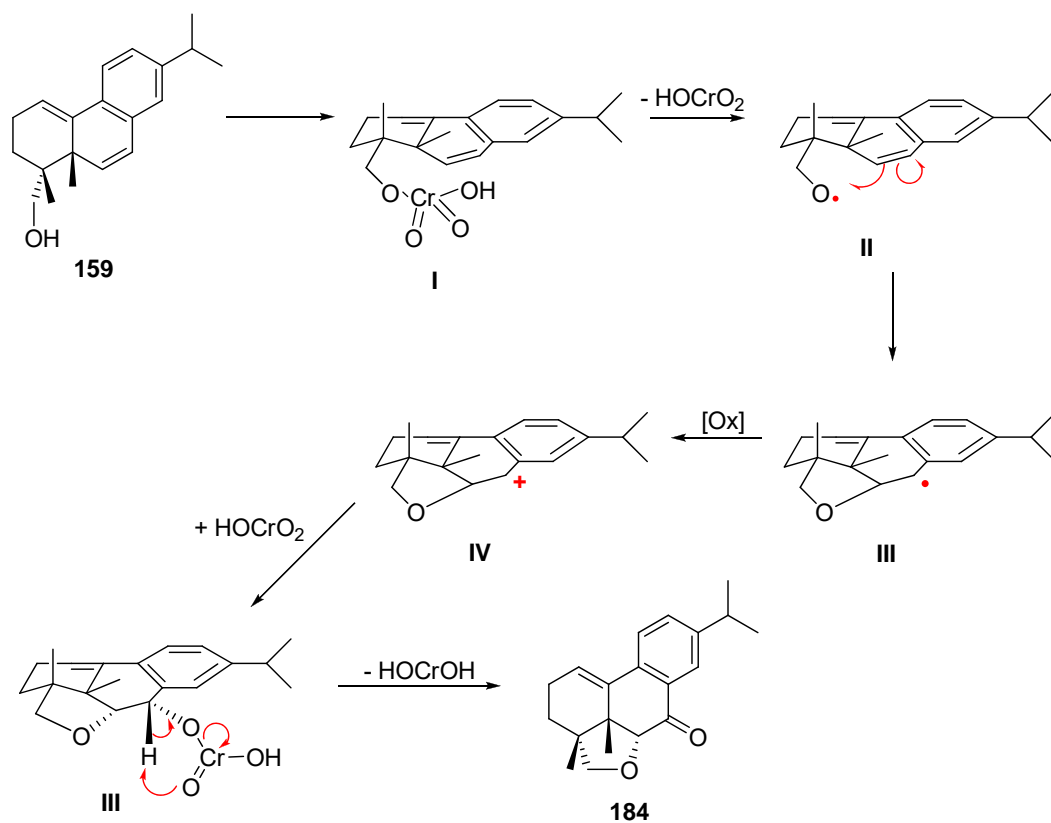
**Esquema 2.22.** Transformación del alcohol **159** en el hidrocarburo **183**.

Como oxidante para lograr la transformación del alcohol **159** en el aldehído **182** se utilizó PCC, reactivo usual empleado en nuestro laboratorio para este fin. Sin embargo, tras procesar la reacción, el análisis del espectro de RMN-<sup>1</sup>H de rutina desveló que el producto de reacción no era el aldehído deseado **182**, sino la cetona **184**. (Esquema 2.23).



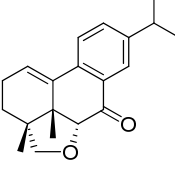
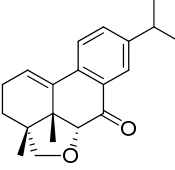
**Esquema 2.23.** Oxidación del alcohol **159** con PCC.

Este inusual resultado, en el que, además de la oxidación de C-7 hasta cetona, se genera un anillo de tetrahidrofurano entre C-6 y C-18 puede atribuirse a las características estructurales del alcohol y al impedimento estérico que ejerce el metilo angular. En el esquema 2.24 se recoge un posible mecanismo que explica este proceso. El ataque del radical alcóxido **II**, formado a partir del éster crómico **I**, sobre el doble enlace C6-C7 origina un radical bencílico **III**, que ya posee al anillo tetrahidrofuránico. La oxidación de éste conduce al correspondiente catión bencílico **IV**, que sufre el ataque nucleófilo de HO-CrO<sub>2</sub>, generando el éster **V**, precursor de la cetona **184**. (Esquema 2.24).

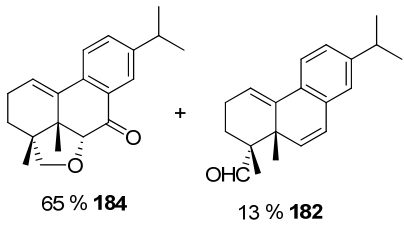
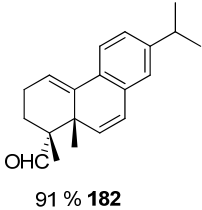
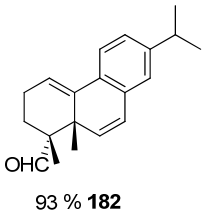
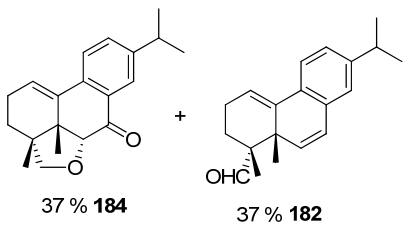
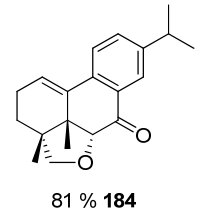
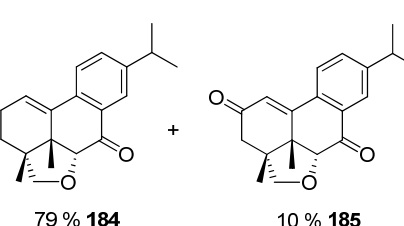


**Esquema 2.24.** Posible mecanismo de la oxidación del alcohol **159** con PCC.

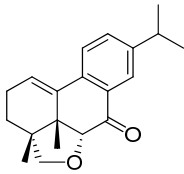
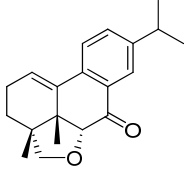
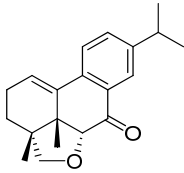
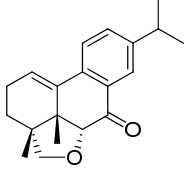
Tras este resultado, nos propusimos realizar un estudio sobre la oxidación de este alcohol **159**, para saber si el resultado era debido a la peculiar estructura del material de partida y la influencia del reactivo usado sobre el curso de la reacción. (Tabla 2.3).

N	Reactivo	Disolvente	Temp.	Tiempo	Producto(s)
1	1.3 eq PCC	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	T. a.	40 min	 75 % <b>184</b>
2	1.3eq PCC Celita	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	T. a.	40 min	 79 % <b>184</b>

**Tabla 2.3.** Diferentes condiciones de oxidación del alcohol **159**.

N	Reactivo	Disolvente	Temp.	Tiempo	Producto(s)
3	2.0 eq PDC	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T. a.	2 h	 65 % <b>184</b> 13 % <b>182</b>
4	1.4 eq IBX	DMSO	T. a.	3 h	 91 % <b>182</b>
5	1.2 eq DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T. a.	5 min	 93 % <b>182</b>
6	3 eq Collins Celita	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T. a.	5 h	 37 % <b>184</b> 37 % <b>182</b>
7	1.1 eq CrO <sub>3</sub>	AcOH	T. a.	4 h	 81 % <b>184</b>
8	5 % RuCl <sub>3</sub> 1.5 eq NaIO <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	T. a.	14 h	 79 % <b>184</b> 10 % <b>185</b>

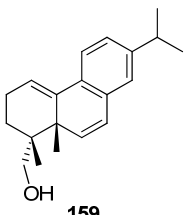
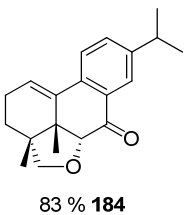
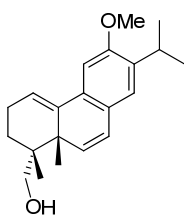
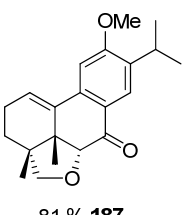
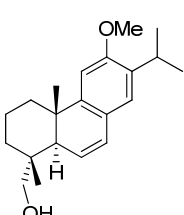
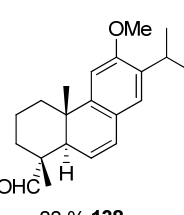
**Tabla 2.2 (continuación).** Diferentes ensayos de oxidación del alcohol **178**.

N	Reactivo	Disolvente	Temp.	Tiempo	Producto(s)
9	1.5 eq Al(OiPr) <sub>3</sub>	Benceno Acetona	Reflujo	24 h	 80 % <b>184</b>
10	1.5 eq Na <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> 1 eq AcOH 1 eq Ac <sub>2</sub> O	Benceno	T. a.	8 h	 80 % <b>184</b>
11	1.2 eq Na <sub>2</sub> CrO <sub>7</sub>	Acetona H <sub>2</sub> O	T. a.	24 h	No reacciona
12	1.2 eq Na <sub>2</sub> CrO <sub>7</sub>	DMF H <sub>2</sub> O	T. a.	24 h	No reacciona
13	1.2 eq Na <sub>2</sub> CrO <sub>7</sub> 1 eq H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	DMF H <sub>2</sub> O	0° C	15 min	 76 % <b>184</b>
14	1.5 eq Jones	Acetona	0° C	2 h	 74 % <b>184</b>

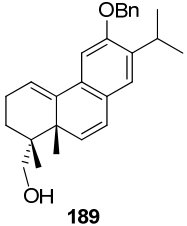
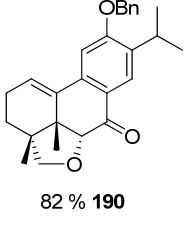
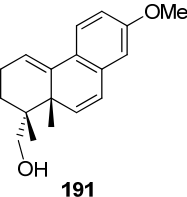
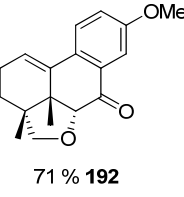
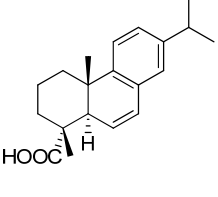
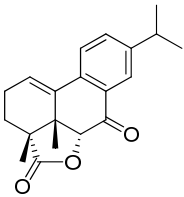
**Tabla 2.2 (continuación).** Diferentes ensayos de oxidación del alcohol **178**.

De los resultados obtenidos en los diferentes ensayos se pueden extraer varias conclusiones. La primera es que la reacción de oxidación y ciclación transcurre de manera rápida, cuando el medio es ácido (ensayos 1, 2, 7, 10, 13 y 14). En condiciones básicas se obtiene una mezcla del producto de ciclación **184** y el aldehído en C-18, **182**, (ensayos 3 y 6). Cuando el oxidante es un reactivo de iodo hipervalente como IBX (ensayo 4) o DMP (ensayo 5) se obtiene únicamente el aldehído **182**. En las condiciones de oxidación de Oppenauer no se observa reacción, después de un día a reflujo (ensayo 9). Cuando se emplean oxidantes fuertes como el dicromato potásico no tiene lugar reacción en medio neutro, cuando se usa como disolvente mezcla de acetona-agua (ensayo 11) o DMF-agua (ensayo 12); en cambio, la reacción procede rápidamente, cuando se realiza en presencia de ácido sulfúrico (ensayo 13).

Después de optimizar las condiciones de reacción, se preparó una serie de alcoholes, con objeto de comprobar el alcance de la reacción. Se emplearon las condiciones optimizadas de PCC, celita y diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente. (Tabla 2.3).

N	Material de partida	Tiempo de reacción	Producto final
1	 <b>159</b>	40 min	 83 % <b>184</b>
2	 <b>186</b>	20 min	 81 % <b>187</b>
3	 <b>188</b>	50 min	 88 % <b>138</b>

**Tabla 2.3.** Ensayos de oxidación con PCC de diferentes alcoholes.

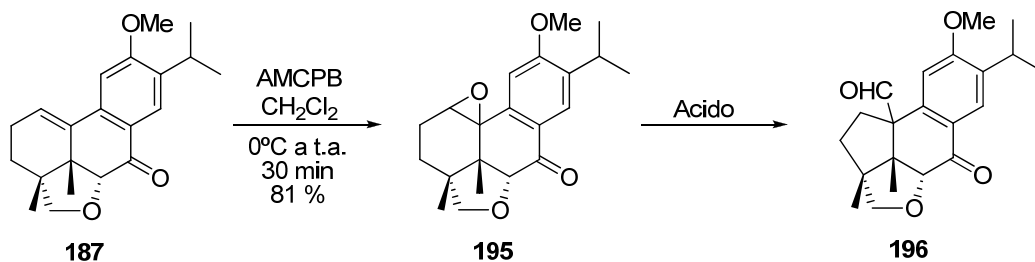
N	Material de partida	Tiempo de reacción	Producto
4	 <p style="text-align: center;"><b>189</b></p>	45 min	 <p style="text-align: center;">82 % <b>190</b></p>
5	 <p style="text-align: center;"><b>191</b></p>	40 min	 <p style="text-align: center;">71 % <b>192</b></p>
6	 <p style="text-align: center;"><b>193</b></p>	4 h	 <p style="text-align: center;">56 % <b>194</b></p>

**Tabla 2.3 (continuación).** Ensayos de oxidación con PCC de diferentes alcoholes.

Tras los ensayos realizados, se observa que todos los compuestos que poseen el metilo angular traspuesto, experimentan la reacción de manera rápida (ensayos 1, 2, 4 y 5). El ácido derivado **193** se transforma de manera satisfactoria en la lactona **194**, tras un tiempo de reacción prolongado, en comparación con los correspondientes alcoholes; ello posiblemente se deba a la menor nucleofilia del hidroxilo del grupo carboxilo, siendo menos favorable el proceso de ciclación. El alcohol **188** (ensayo 3), que no posee el metilo angular reordenado, sufre una simple oxidación del alcohol hasta el correspondiente aldehído **138**, lo que pone de manifiesto que es la peculiar conformación de los compuestos reordenados lo que favorece la reacción de ciclación-oxidación.

Tras optimizar las condiciones de formación de la cetonas, con anillo tetrahydrofuránico, nos planteamos la posibilidad de restituir el metilo angular C-20 a su posición original en C-10, regenerando el esqueleto de abietano. Para ello, y aprovechando la presencia del doble enlace

C1-C10, nos planteamos la posibilidad de generar un carbocatión en el carbono C-10, que podría volver a producir la migración 1,2 del metilo C-20, generando el correspondiente derivado de abietano, funcionalizado en C-1. Para ello se preparó el epóxido derivado y se sometió a tratamiento con diferentes ácidos. (Esquema 2.25).



**Esquema 2.25.** Preparación del epóxido **195** y producto de reacción al tratarlo en condiciones ácidas.

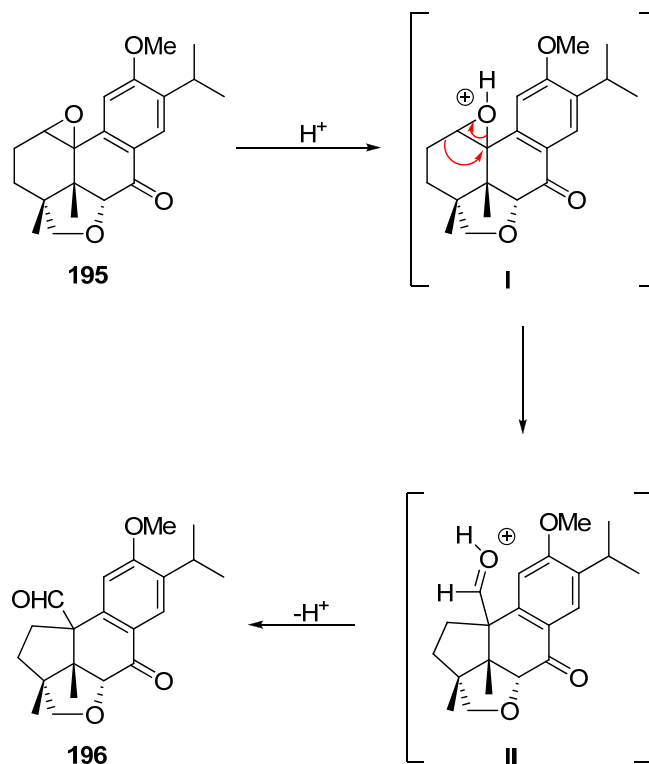
Se ensayaron diferentes condiciones ácidas, obteniéndose en todos los casos como único producto el aldehído **196**, en lugar del deseado derivado de abietano. Los resultados se recogen en la siguiente tabla. (Tabla 2.4).

N	Reactivo	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Aldehído 196 (%)
1	$\text{BF}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C}$	15 min	76 %
2	Amberlyst A-15	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	T. a.	3 h	81 %
3	$\text{AlCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$0^\circ\text{C}$	30 min	73 %
4	$\text{H}_2\text{SO}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	T. a.	10 min	89 %

**Tabla 2.4.** Condiciones de reordenamiento del epóxido **195**.

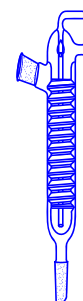
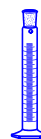
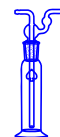
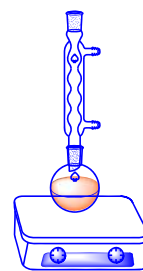


El mecanismo de formación del aldehído **196** se recoge en el esquema 2.26. Tras la protonación del oxígeno oxiránico, se produce la apertura del epóxido con migración del enlace C1-C2, y la consiguiente contracción del anillo A, en lugar de la migración del metilo angular. (Esquema 2.26).



**Esquema 2.26.** Mecanismo del reordenamiento del epóxido **195**.

A pesar de este resultado, la reactividad de este epóxido sigue siendo objeto de estudio en nuestro grupo de investigación.



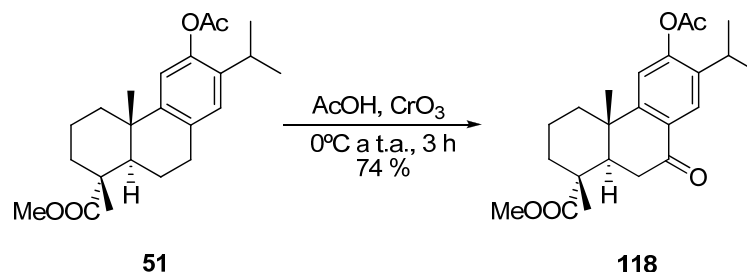
*Experimental*





## 1. Preparación del alqueno **121** desde el ácido (-)-abiético (**43**).

### 1.1. Oxidación bencílica de **51**.



Sobre una disolución del compuesto **51** (5.82 g, 15.65 mmoles) en ácido acético (100 mL), enfriada a 0 ° C, se añade trióxido de cromo (3.13 g, 31.29 mmoles), y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras este tiempo, y tras comprobar mediante CCF la completa transformación de **51**, se diluye con éter (180 mL) y agua (50 mL), y la fase orgánica se lava con agua (10 x 40 mL), disolución de bicarbonato sódico saturado (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente a presión reducida, y el crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (30 % E:H), obteniéndose 4.47 gr de la cetona **118** (74 %), como un aceite amarillo.

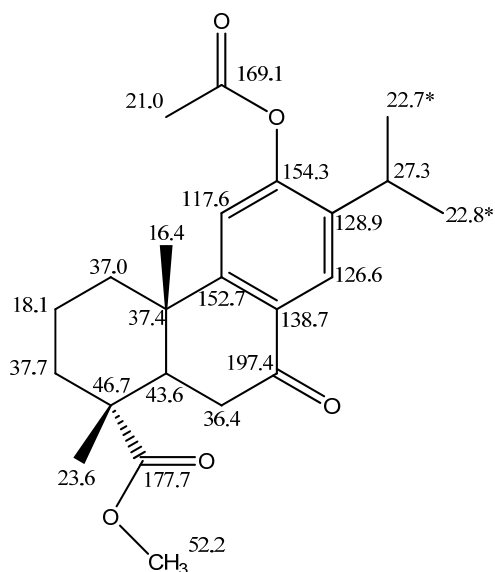
#### *7-Oxo-12-acetoxiabieta-8, 11, 13-trien-18-oato de metilo, (118).*

$[\alpha]_D = +42.0$  (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

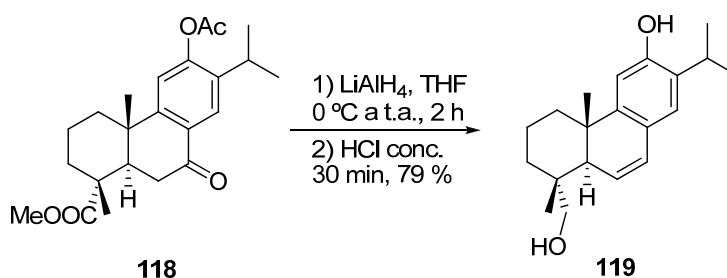
IR<sub>vmax</sub>: 1767, 1726, 1684, 1609, 1458, 1368, 1265, 1199, 1115, 1013, 790 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.27 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.26 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.72 (m, 2 H), 2.99 (h, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 37.0 (C-1), 18.1 (C-2), 37.7 (C-3), 46.7 (C-4), 43.6 (C-5), 36.4 (C-6), 197.4 (C-7), 138.7 (C-8), 152.7 (C-9), 37.4 (C-10), 117.6 (C-11), 154.3 (C-12), 128.9 (C-13), 126.6 (C-14), 27.3 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 177.7 (C-18), 23.6 (C-19), 16.4 (C-20), 21.0 (CH<sub>3</sub>COO), 169.1 (CH<sub>3</sub>COO), 52.2 (COOCH<sub>3</sub>).



## 1.2. Tratamiento de la cetona **118** con $\text{LiAlH}_4$ .



Se disuelve la cetona **118** (3.79 g, 9.82 mmoles) en THF anhidro (200 mL) y se enfría a 0 ° C. Se añade  $\text{LiAlH}_4$  (672 mg, 17.68 mmoles) poco a poco y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras comprobar mediante CCF que no queda material de partida, se vierte lentamente el crudo de reacción sobre hielo, se añade éter (250 mL) y se agita diez minutos. Tras este tiempo, se enfría nuevamente a 0 ° C y se añade HCl concentrado hasta pH ácido, agitando durante quince minutos más. Transcurrido ese tiempo, se decantan las fases, y la fase orgánica se lava con agua (12 x 60 mL) y salmuera (2 x 60 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente, proporcionando 2.33 g (79 %) de **119**, en forma de un aceite amarillo.

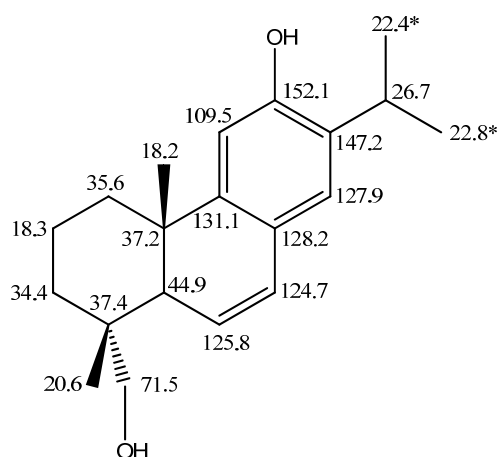
### 6, 7-Deshidro 18-hidroxi ferruginol, (**119**).

$[\alpha]_D^{25} = -62.9^\circ$  ( $c = 15.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

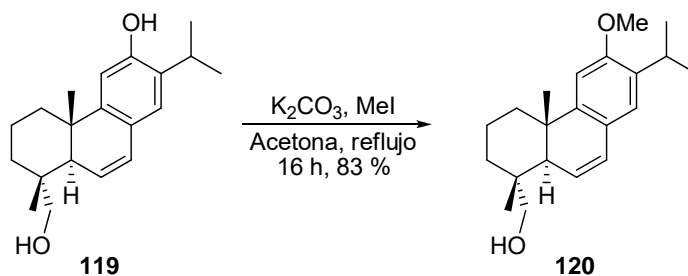
IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3349, 1427, 1383, 1265, 1218, 1165, 1027, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.01 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.40-1.47 (m, 2 H), 1.53 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 4.3$  Hz, 1 H), 1.69-1.74 (m, 1 H), 1.75-1.81 (m, 1 H), 2.06 (dd,  $J = 12.6, 3.5$  Hz, 1 H), 2.33 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 3.14 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.27 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 3.50 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 5.82 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Hz, 1 H), 6.51 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1 H), 6.58 (s, 1H), 6.88 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.6 (C-1), 18.3 (C-2), 34.4 (C-3), 37.4 (C-4), 44.9 (C-5), 125.8 (C-6), 124.7 (C-7), 125.9 (C-8), 131.1 (C-9), 37.2 (C-10), 109.5 (C-11), 152.1 (C-12), 147.2 (C-13), 127.9 (C-14), 26.7 (C-15), 22.4\* (C-16)\*, 22.8\* (C-17)\*, 71.5 (C-18), 20.6 (C-19), 18.2 (C-20).



### 1.3. Metilación del fenol en 119.



Sobre una disolución del fenol **119** (2.15 g, 7.17 mmoles) en acetona (80 mL) se añade carbonato potásico (1.19 g, 8.6 mmoles) y yoduro de metilo (3.4 mL, 10.76 mmoles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 horas. Tras comprobar mediante CCF la completa consumición de **119**, se evapora la acetona y se añade éter-agua (100:30 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora a vacío el disolvente, obteniéndose 1.87 g de **120** (83 %), como aceite amarillo.

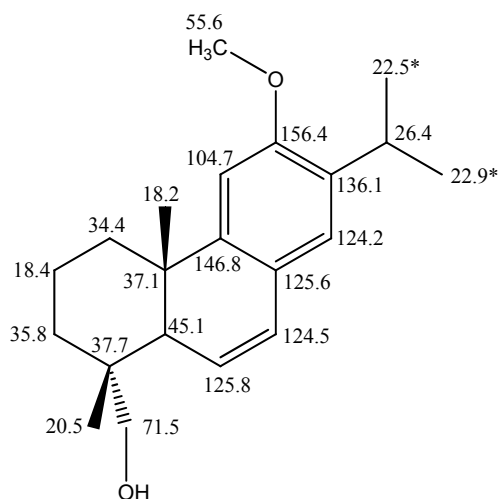
**6, 7-Deshidro-18-hidroxi-12-metoxi abieta-8, 11, 13-trieno, (120).**

$[\alpha]_D = +9.9$  (c = 13.0, CHCl<sub>3</sub>).

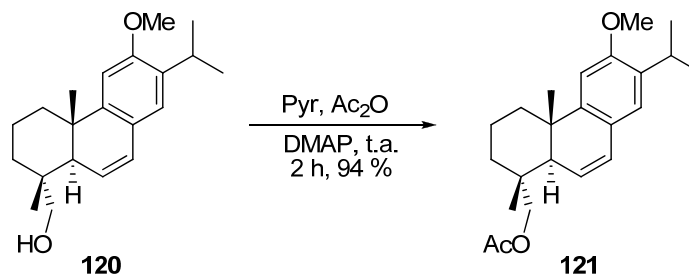
IR<sub>vmax</sub>: 3385, 1492, 1462, 1340, 1257, 1209, 1164, 893, 850, 766, 654 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.02 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.41-1.50 (m, 2 H), 1.63 (ddd, *J* = 12.6, 12.6, 4.4, Hz, 1 H), 1.72-1.85 (m, 2 H), 2.18 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 4.5, 1 H), 2.37 (dd, *J* = 2.9, 2.9 Hz, 1 H), 3.26 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.28 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 5.84 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 34.4 (C-1), 18.4 (C-2), 35.8 (C-3), 37.7 (C-4), 45.1 (C-5), 125.8 (C-6), 124.5 (C-7), 125.6 (C-8), 146.8 (C-9), 37.1 (C-10), 104.7 (C-11), 156.4 (C-12), 133.9 (C-13), 128.0 (C-14), 26.4 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 71.5 (C-18), 20.5 (C-19), 18.2 (C-20), 55.6 (CH<sub>3</sub>O).



#### 1.4. Acetilación del alcohol **120**.



Sobre una disolución del alcohol **120** (3.26 g, 10.38 mmoles) en piridina (20 mL), enfriada a 0 ° C, se añade el anhídrido acético (10 mL) y DMAP (100 mg, 0.82 mmoles). A continuación se retira el baño de hielo y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras este tiempo y comprobar mediante CCF completa transformación de **120**, se enfría la disolución de nuevo a 0 ° C y se añaden agua (10 mL) y se deja agitando durante 20 minutos. Tras este tiempo se diluye con éter (150 mL), y se lava con HCl 1 N (5 x 20 mL), agua (2 x 20 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 x 20 mL), y salmuera (2 x 20 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente, rindiendo 3.47 g (94 %) de **121**, como un aceite amarillo.

#### **6, 7-Deshidro-18-acetoxi-12-metoxi abieta-8, 11, 13-trieno, (121).**

$[\alpha]_D = -4.6$  (c = 15.7, CHCl<sub>3</sub>).

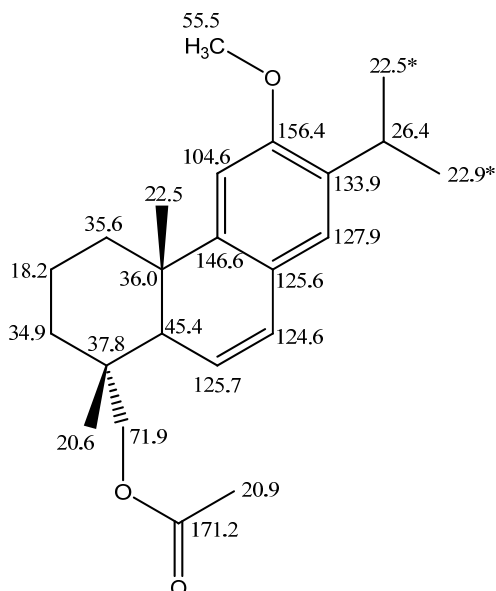
IR<sub>vmax</sub>: 1739, 1463, 1377, 1232, 1167, 1033, 755 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.08 (s, 6 H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23-1.39 (m, 2 H), 1.42-1.51 (m, 2 H), 1.63 (dd, *J* = 12.8 12.8 Hz, 1 H), 1.77 (dd, *J* = 15.5 15.5 Hz, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.03 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 3.26 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.93 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 5.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 35.6 (C-1), 18.2 (C-2), 34.9 (C-3), 37.8 (C-4), 45.4 (C-5), 125.7 (C-6), 124.6 (C-7), 125.6 (C-8), 146.6 (C-9), 36.0 (C-10), 104.6 (C-11), 156.4

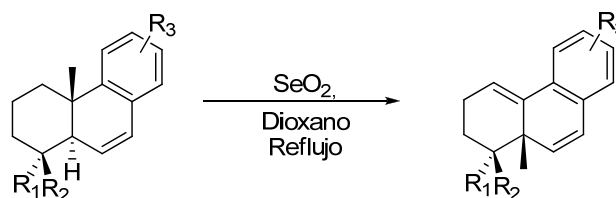


(C-12), 133.9 (C-13), 127.9 (C-14), 26.4 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 71.9 (C-18), 20.6 (C-19), 18.4 (C-20), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 171.2 (CH<sub>3</sub>COO), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

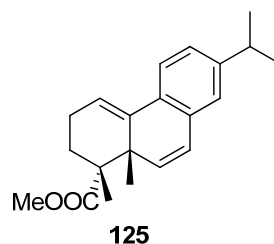


## 2. Procedimiento general para la migración del metilo angular.

### 2.1. Reacción con SeO<sub>2</sub> de derivados aromáticos.



Sobre una disolución del alqueno correspondiente (0.28 mmoles) en dioxano (10 mL) se le añade dióxido de selenio (0.31 mmoles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo hasta que la CCF muestra la completa consumición del material de partida (ver tabla 2.2). Tras este tiempo, se evapora el dioxano y se añade éter (60 mL). La fase orgánica se lava con agua (5 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (E:H).



Aceite amarillo.

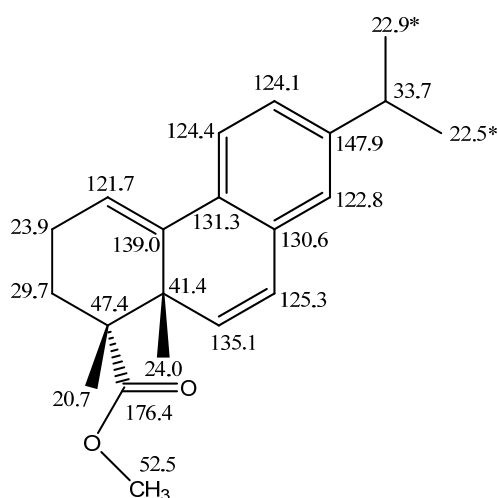
**(1R, 10aS)-Metil 7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno-1-carboxilato, (125).**

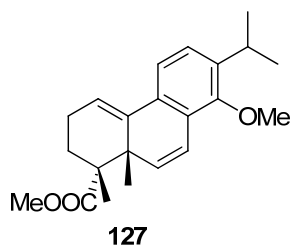
$[\alpha]_D^{25} = -250.2$  ( $c = 10.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1724, 1256, 1217, 1160, 1119, 1050, 1033, 993, 810, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H), 1.90-2.01 (m, 2 H), 2.15-2.21 (m, 1 H), 2.40-2.48 (m, 1 H), 2.83 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 6.01 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.08 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.27 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.83 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 121.7 (C-1), 23.9 (C-2), 29.7 (C-3), 47.4 (C-4), 41.4 (C-5), 135.1 (C-6), 125.3 (C-7), 130.6 (C-8), 131.3 (C-9), 139.0 (C-10), 124.4 (C-11), 124.1 (C-12), 147.9 (C-13), 122.8 (C-14), 33.7 (C-15), 22.9\* (C-16)\*, 22.5\* (C-17)\*, 176.4 (C-18), 20.7 (C-19), 24.0 (C-20), 51.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).





Aceite amarillo.

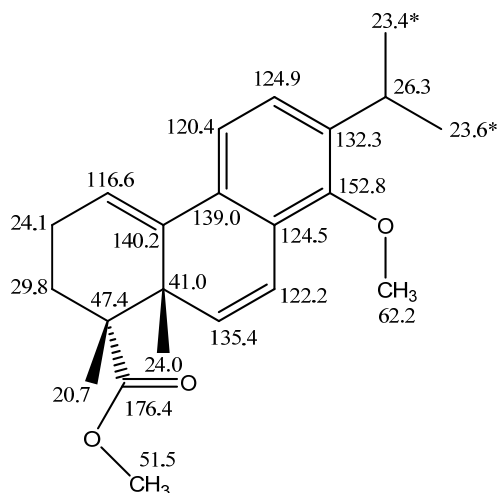
*(1R, 10aS)-Metil 7-isopropil-8-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno-1-carboxilato, (127).*

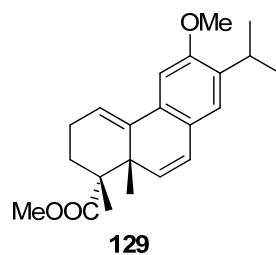
$[\alpha]_D^{25} = -167.7$  (c = 5.7, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1725, 1460, 1334, 1258, 1188, 1160, 1119, 1051, 1034, 994, 821, 771 W cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.91-2.00 (m, 2 H), 2.14-2.21 (m, 1 H), 2.37-2.47 (m, 1 H), 3.30 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.04 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 6.62 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J = 9.0$ , 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 116.6 (C-1), 24.1 (C-2), 29.8 (C-3), 47.4 (C-4), 41.0 (C-5), 135.4 (C-6), 122.2 (C-7), 124.5 (C-8), 139.0 (C-9), 140.2 (C-10), 120.4 (C-11), 124.9 (C-12), 132.3 (C-13), 152.8 (C-14), 26.3 (C-15), 23.4\* (C-16)\*, 23.6\* (C-17)\*, 176.4 (C-18), 20.7 (C-19), 24.0 (C-20), 51.5 (COOCH<sub>3</sub>), 62.2 (OCH<sub>3</sub>).

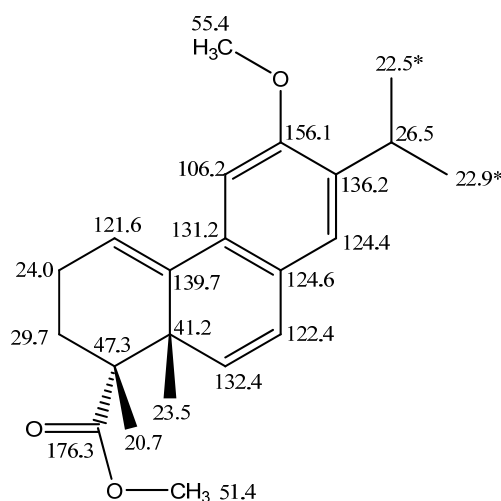


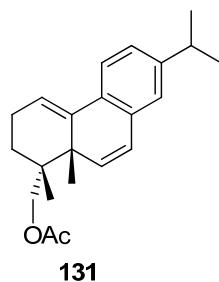


*(1R, 10aS)*-metil 7-isopropil-6-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno-1-carboxilato, (**129**).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.14 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.89-2.01 (m, 2 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 3.25 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.96 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.06 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.25 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.94 (s, 1H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 121.6 (C-1), 24.0 (C-2), 29.7 (C-3), 47.3 (C-4), 41.2 (C-5), 132.4 (C-6), 122.4 (C-7), 124.6 (C-8), 131.2 (C-9), 139.7 (C-10), 106.2 (C-11), 156.1 (C-12), 136.2 (C-13), 124.4 (C-14), 26.5 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 176.3 (C-18), 20.7 (C-19), 23.5 (C-20), 51.4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ).





Aceite amarillo.

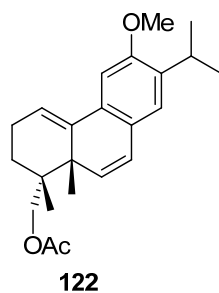
*((1R, 10aS)-7-Isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-il) metil acetato, (131).*

$[\alpha]_D^{25} = -208.4$  (c = 9.5, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)**  $\nu_{\max}$ : 1741, 1382, 1234, 1024, 772, 739 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.65-1.79 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.16-2.29 (m, 2 H), 2.86 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.98 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 4.04 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 5.97 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.07 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.35 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.03 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 123.9 (C-1), 23.1 (C-2), 26.7 (C-3), 36.9 (C-4), 41.4 (C-5), 124.24 (C-6), 132.6 (C-7), 131.1 (C-8), 131.3 (C-9), 138.2 (C-10), 125.7 (C-11), 125.6 (C-12), 147.9 (C-13), 124.27 (C-14), 33.7 (C-15), 23.9 (C-16)\*, 23.9 (C-17)\*, 67.9 (C-18), 18.9 (C-19), 22.8 (C-20), 171.3 (CH<sub>3</sub>COO), 21.0 (CH<sub>3</sub>COO).



Aceite amarillo.

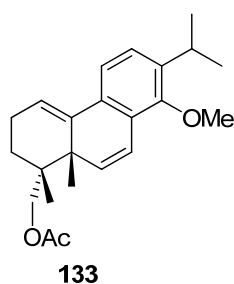
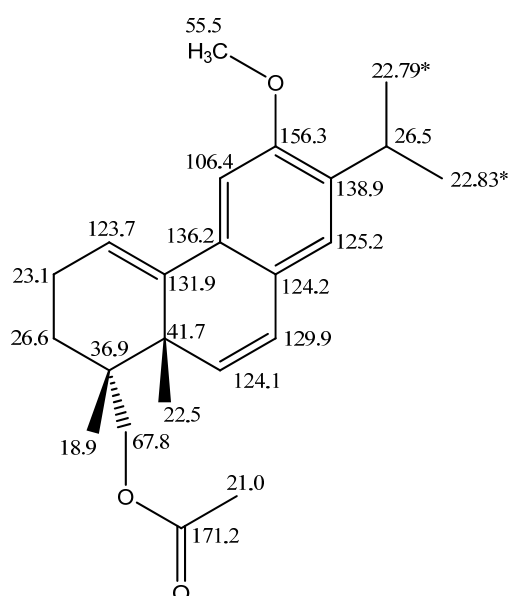
**((1*R*, 10*aS*)-7-isopropil-6-metoxi-1, 10*a*-dimetil-1, 2, 3, 10*a*-tetrahidrofenantren-1-il) metil acetato, (122).**

$[\alpha]_D^{25} = -118.3$  ( $c = 25.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1738, 1498, 1462, 1392, 1234, 1205, 1165, 1050, 1022, 892, 738  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.06 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.13-2.21 (m, 1 H), 2.24-2.32 (m, 1 H), 3.26 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.97 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 4.03 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 5.84 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.10 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 6.31 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 123.7 (C-1), 23.1 (C-2), 26.6 (C-3), 36.9 (C-4), 41.7 (C-5), 124.1 (C-6), 129.9 (C-7), 124.2 (C-8), 136.2 (C-9), 131.9 (C-10), 106.4 (C-11), 156.3 (C-12), 138.9 (C-13), 125.2 (C-14), 26.5 (C-15), 22.79 (C-16)\*, 22.83 (C-17)\*, 67.8 (C-18), 18.9 (C-19), 22.5 (C-20), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 171.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



Aceite amarillo.

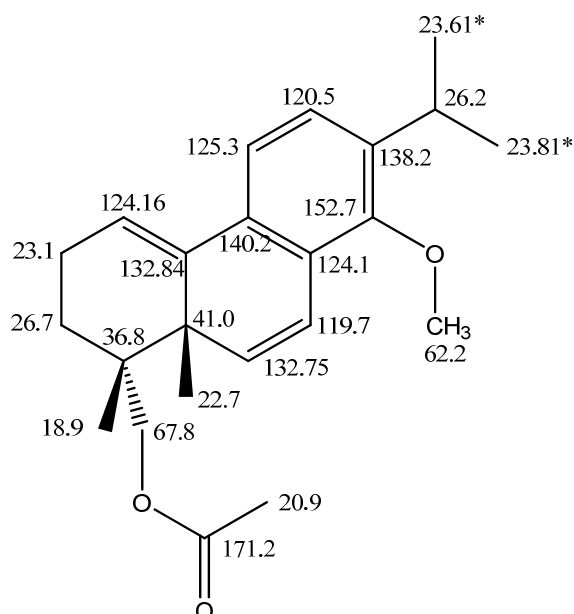
**((1R, 10aS)-7-isopropil-8-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-il) metil acetato, (133).**

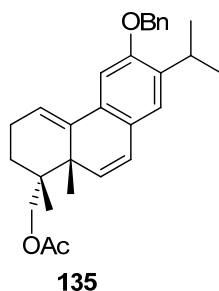
$[\alpha]_D^{25} = -696.6$  (c = 18.9, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1738, 1380, 1232, 1048, 1023, 993, 822, 813, 751 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10-2.36 (m, 2 H), 3.30 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.97 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 4.03 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 6.01 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 6.06 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 6.67 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 124.16 (C-1), 23.1 (C-2), 26.7 (C-3), 36.8 (C-4), 41.0 (C-5), 132.75 (C-6), 119.7 (C-7), 124.1 (C-8), 140.2 (C-9), 132.84 (C-10), 125.3 (C-11), 120.5 (C-12), 138.2 (C-13), 152.7 (C-14), 26.2 (C-15), 23.61 (C-16)\*, 23.81 (C-17)\*, 67.8 (C-18), 18.9 (C-19), 22.7 (C-20), 62.2 (OCH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 171.2 (CH<sub>3</sub>COO).





Aceite amarillo.

*((1R, 10aS)-6-(benciloxi)-7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-il) metil acetato, (135).*

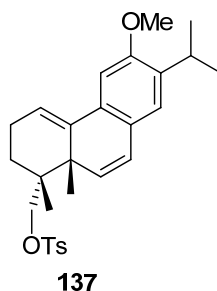
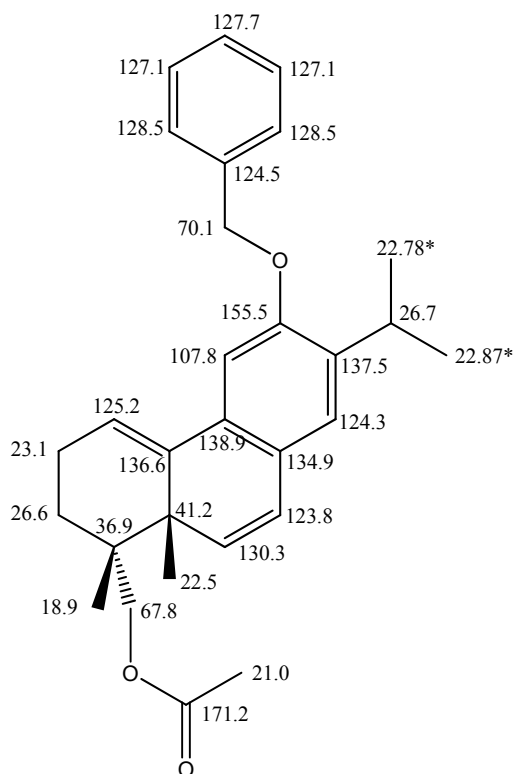
$[\alpha]_D^{25} = -113.1$  ( $c = 13.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1736, 1375, 1233, 1169, 1024, 892, 751, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.63-1.77 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.12-2.20 (m, 1 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 3.36 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.97 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 4.02 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 5.85 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.04 (t,  $J = 3.06$  Hz, 1 H), 6.32 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 125.2 (C-1), 23.1 (C-2), 26.6 (C-3), 36.9 (C-4), 41.2 (C-5), 130.3 (C-6), 123.8 (C-7), 134.9 (C-8), 138.9 (C-9), 136.6 (C-10), 107.8 (C-11), 155.5 (C-12), 137.5 (C-13), 124.3 (C-14), 26.7 (C-15), 22.78 (C-16)\*, 22.87 (C-17)\*, 67.8 (C-18), 18.9 (C-19), 22.5 (C-20), 21.0 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 171.2 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 124.5 ( $\text{COBn}$ ), 127.1 (2  $\text{CHOBn}$ ), 127.7 ( $\text{CHOBn}$ ), 128.5 (2  $\text{CHOBn}$ ).





Aceite amarillo.

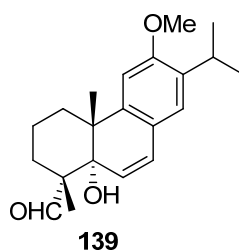
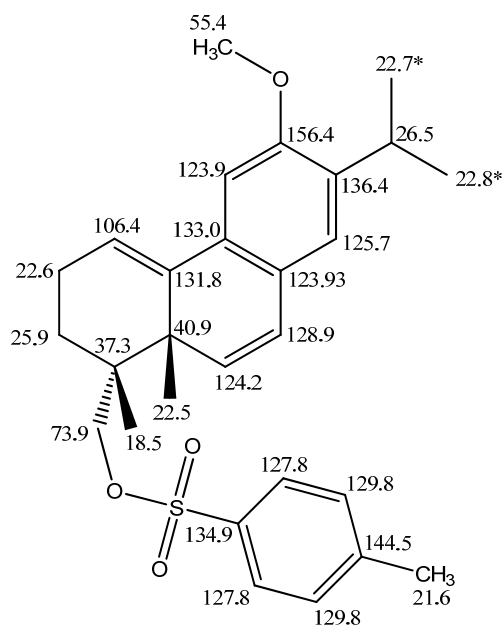
***((1R, 10aS)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-il) metil 4-metilbencenesulfonato, (137).***

$[\alpha]_D^{25} = -89.6$  (c = 18.4, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película) $\nu_{\max}$ :** 1358, 1256, 1188, 1175, 1096, 1071, 956, 839, 812, 753, 662, 553 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.07 (s, 6 H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.70-1.72 (m, 2 H), 2.09-2.12 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.27 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.80 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.00 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 5.71 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.03 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.29 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 106.4 (C-1), 22.6 (C-2), 25.9 (C-3), 37.3 (C-4), 40.9 (C-5), 124.2 (C-6), 128.9 (C-7), 123.97 (C-8), 133.0 (C-9), 131.8 (C-10), 123.90 (C-11), 156.4 (C-12), 136.4 (C-13), 125.7 (C-14), 26.5 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 73.9 (C-18), 18.5 (C-19), 22.5 (C-20), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 127.8 (2 CH OTs), 129.8 (2 CH OTs), 133.8 (C OTs), 144.5 (C OTs), 21.6 ( $\text{CH}_3$  OTs).



Aceite amarillo.

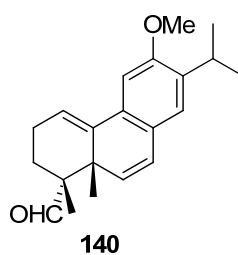
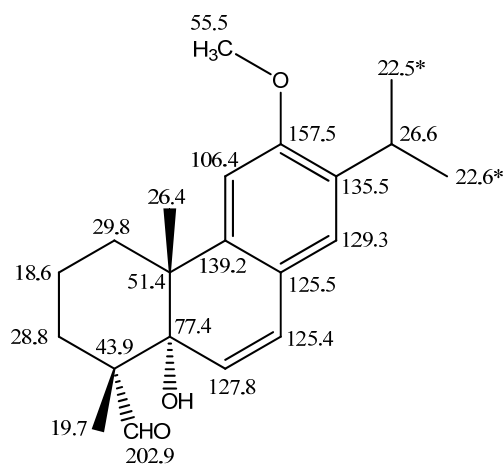
**5-Hidroxi-12-metoxi-abieta-6, 8, 11, 13-tetraen-18-al, (139).**

$[\alpha]_D^{25} = +48.4$  ( $c = 9.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3515, 1706, 1499, 1463, 1341, 1262, 1232, 1169, 1052, 1010, 894, 771  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.00 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.42-1.60 (m, 2 H), 1.65-1.74 (m, 1 H), 1.78 (ddd,  $J = 7.2$ , 4.8, 1.9 Hz, 2 H), 1.81 (br s, 1 H), 2.08 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1 H), 3.21 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 5.63 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.51 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 29.8 (C-1), 18.6 (C-2), 28.8 (C-3), 43.9 (C-4), 77.4 (C-5), 127.8 (C-6), 125.4 (C-7), 125.5 (C-8), 139.2 (C-9), 51.4 (C-10), 106.7 (C-11), 157.5 (C-12), 135.5 (C-13), 129.3 (C-14), 26.6 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.6 (C-17)\*, 202.9 (C-18), 19.7 (C-19), 26.4 (C-20), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



Aceite incoloro.

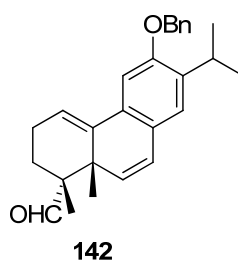
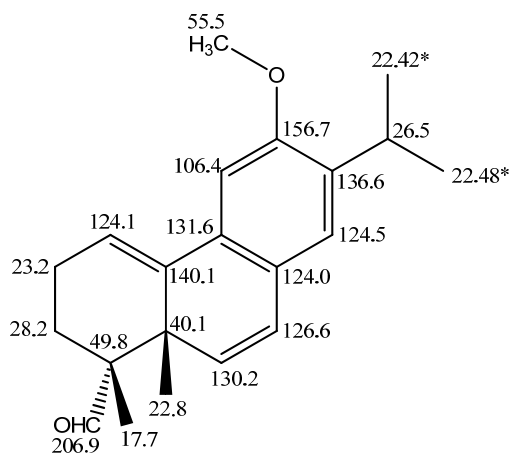
*(1R, 10aS)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantrene-1-carbaldehído, (140).*

$[\alpha]_D^{25} = -202.6$  ( $c = 11.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1717, 1498, 1462, 1391, 1345, 1256, 1206, 1166, 893, 772, 738  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.14 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.83-1.91 (m, 2 H), 2.19-2.27 (m, 1 H), 2.30-2.38 (m, 1 H), 3.27 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 5.85 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.11 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.43 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 124.1 (C-1), 23.2 (C-2), 28.2 (C-3), 49.8 (C-4), 40.1 (C-5), 130.2 (C-6), 126.6 (C-7), 124.0 (C-8), 131.6 (C-9), 140.1 (C-10), 106.4 (C-11), 156.7 (C-12), 136.6 (C-13), 124.5 (C-14), 26.5 (C-15), 22.42 (C-16)\*, 22.48 (C-17)\*, 206.9 (C-18), 17.7 (C-19), 22.8 (C-20), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



Aceite Amarillo.

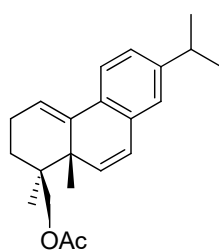
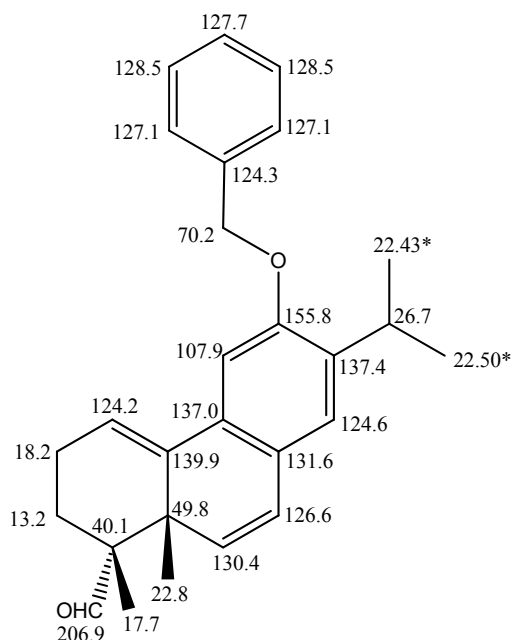
**(1R, 10aS)-6-(Benciloxi)-7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno-1-carbaldehido, (142).**

$[\alpha]_D^{25} = -322.1$  ( $c = 8.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1718, 1499, 1455, 1344, 1256, 1168, 1045, 1018, 893, 774, 735, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.15 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.85-1.91 (m, 2 H), 2.24-2.27 (m, 1 H), 2.33 (ddd, *J* = 10.9, 8.0, 3.3 Hz, 1 H), 3.38 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 5.16 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 5.87 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 6.05 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 10.1 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 124.2 (C-1), 28.2 (C-2), 23.2 (C-3), 40.1 (C-4), 49.8 (C-5), 130.4 (C-6), 126.6 (C-7), 131.6 (C-8), 137.0 (C-9), 139.9 (C-10), 107.9 (C-11), 155.8 (C-12), 137.4 (C-13), 124.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.43 (C-16)\*, 22.50 (C-17)\*, 206.9 (C-18), 17.7 (C-19), 22.8 (C-20).



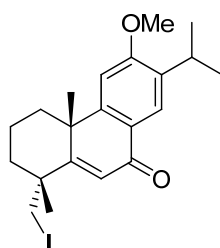
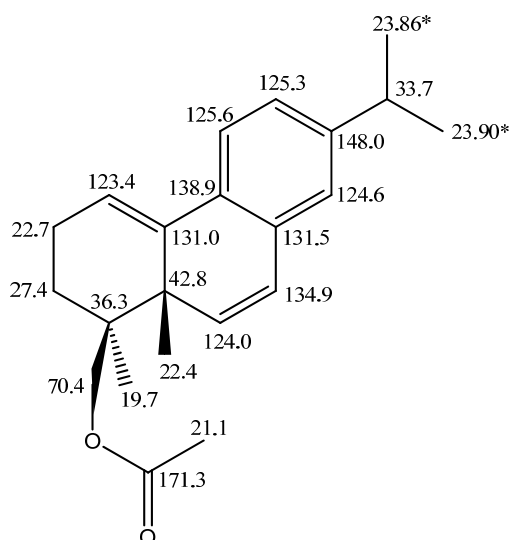
144

Aceite amarillo.

**((1*S*, 10*aS*)-7-Isopropil-1, 10*a*-dimetil-1, 2, 3, 10*a*-tetrahydrofenantren-1-yl) metil acetato, (144).**

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.01 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.35-1.40 (m, 2 H), 1.41-1.52 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.27-2.40 (m, 1 H), 2.83 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 6.00 (t, *J* = 4.1, 1 H), *J* = Hz, 1 H), 6.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 123.4 (C-1), 22.7 (C-2), 27.4 (C-3), 36.3 (C-4), 42.8 (C-5), 124.0 (C-6), 134.9 (C-7), 131.5 (C-8), 138.9 (C-9), 131.0 (C-10), 125.6(C-11), 125.3 (C-12), 148.0 (C-13), 124.6 (C-14), 33.7 (C-15), 23.86 (C-16)\*, 23.90 (C-17)\*, 19.7 (C-18), 70.4 (C-19), 22.4 (C-20), 171.3 (CH<sub>3</sub>COO), 21.1 (CH<sub>3</sub>COO).



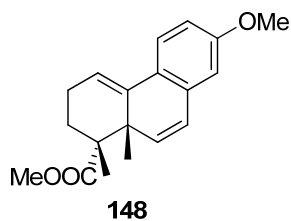
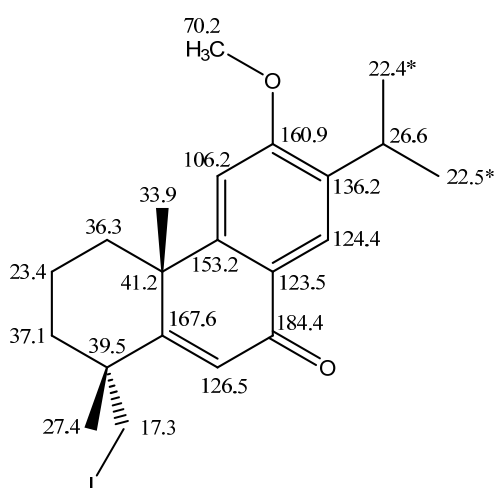
**146**

Aceite amarillo.

**18-Iodo-7-oxo-abieta-5, 8, 11, 13-tetraeno, (146).**

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.64-1.79 (m, 4 H), 1.80-1.88 (m, 1 H), 2.39-2.42 (m, 1 H), 3.28 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.42 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.50 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.37 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.3 (C-1), 23.4 (C-2), 37.1 (C-3), 39.5 (C-4), 167.6 (C-5), 126.5 (C-6), 184.4 (C-7), 123.5 (C-8), 153.2 (C-9), 41.2 (C-10), 106.2 (C-11), 160.9 (C-12), 136.2 (C-13), 124.4 (C-14), 26.6 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 17.3 (C-18), 27.4 (C-19), 33.9 (C-20), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ )



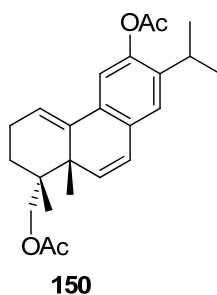
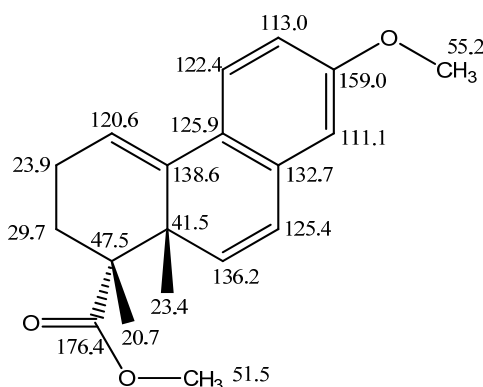
Aceite amarillo.

**(1R, 10aS)-Metil 7-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantrene-1-carboxilato, (148).**

$[\alpha]_D^{25} = -245.5$  (c = 9.2, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.13 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.81-1.93 (m, 2 H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.86 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.05 (1d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 111.1 (C-1), 23.9 (C-2), 29.7 (C-3), 47.5 (C-4), 41.5 (C-5), 136.2 (C-6), 125.4 (C-7), 132.7 (C-8), 125.9 (C-9), 138.6 (C-10), 122.4 (C-11), 113.0 (C-12), 159.0 (C-13), 120.6 (C-14), 176.4 (C-18), 20.7 (C-19), 24.0 (C-20), 51.5 (COOCH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>O).



**((1R, 10aS)-6-acetoxi-7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-il) metil acetato, (150).**

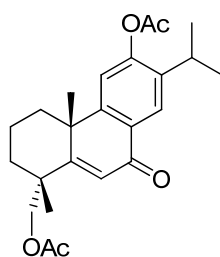
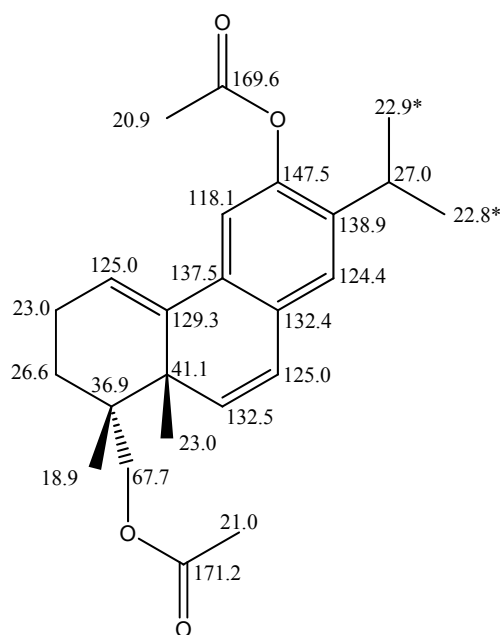
$[\alpha]_D^{25} = -215.1$  (c = 10.5, CHCl<sub>3</sub>).



**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1759, 1738, 1370, 1206, 1161, 1028, 916, 773  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.02 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.63-1.72 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.08-2.16 (m, 1 H), 2.19-2.29 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.92 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.93 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 3.96 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1 H), 5.93 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.02 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 6.31 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 125.0 (C-1), 23.0 (C-2), 26.6 (C-3), 36.9 (C-4), 41.1 (C-5), 132.5 (C-6), 125.0 (C-7), 132.4 (C-8), 137.5 (C-9), 129.3 (C-10), 118.1 (C-11), 147.5 (C-12), 138.9 (C-13), 124.4 (C-14), 27.0 (C-15), 22.8 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 67.7 (C-18), 18.9 (C-19), 23.0 (C-20), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 169.6 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 171.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



**151**

Aceite amarillo.

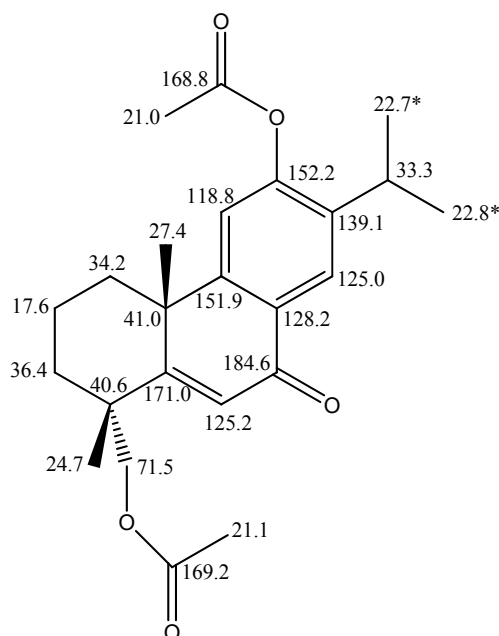
**((1*R*, 4*aR*)-6-acetoxi-7-isopropil-1, 4*a*-dimetil-9-oxo-1, 2, 3, 4, 4*a*, 9-hexahidrofenantren-1-il) metil acetato, (151).**

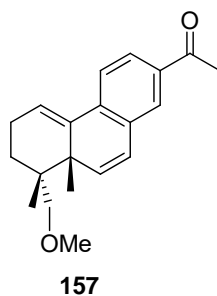
$[\alpha]_D^{25} = +24.7$  ( $c = 10.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1761, 1742, 1655, 1610, 1372, 1283, 1199, 1124, 1040, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.57-1.63 (m, 2 H), 1.69 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 4.5$  Hz, 1 H), 1.81 (ddd,  $J = 14.2, 3.8, 3.8$  Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.02 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.00 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H), 4.22 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 34.2 (C-1), 17.6 (C-2), 36.4 (C-3), 40.6 (C-4), 171.0 (C-5), 125.2 (C-6), 184.6 (C-7), 128.2 (C-8), 151.9 (C-9), 41.0 (C-10), 118.8 (C-11), 152.2 (C-12), 139.1 (C-13), 125.0 (C-14), 33.3 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 71.5 (C-18), 21.7 (C-19), 27.4 (C-20), 168.8 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 169.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).





Aceite incoloro.

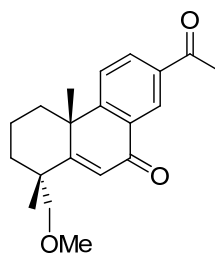
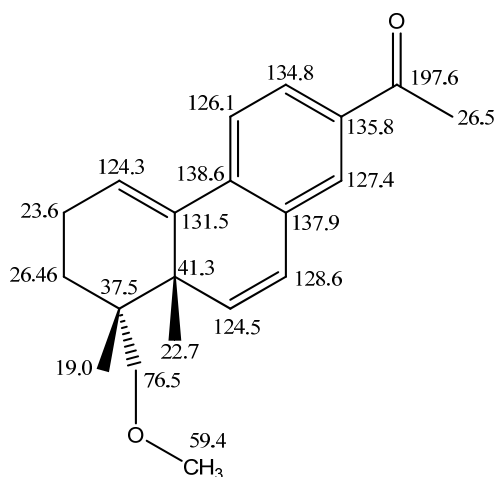
***1-((8R, 8aS)-8-(Metoximetil)-8, 8a-dimetil-6, 7, 8, 8a-tetrahidrofenantren-2-il) etanona, (157).***

$[\alpha]_D^{25} = -231.2$  ( $c = 11.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1680, 1592, 1427, 1355, 1272, 1188, 1108, 1043, 945, 819, 753, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.05 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.59-1.68 (m, 2 H), 2.18 (ddd,  $J = 12.6, 12.6, 6.7$  Hz, 1 H), 1.76 (dd,  $J = 13.6, 6.5$  Hz, 1 H), 2.26-2.37 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 3.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.33 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 6.08 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.27 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.40 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.75 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.4 (C-1), 17.7 (C-2), 36.5 (C-3), 41.63 (C-4), 170.5 (C-5), 124.9 (C-6), 184.8 (C-7), 130.2 (C-8), 157.9 (C-9), 41.65 (C-10), 126.9 (C-11), 131.3 (C-12), 135.2 (C-13), 125.6 (C-14), 197.5 (C-15), 26.7 (C-16), 81.5 (C-18), 24.9 (C-19), 32.7 (C-20), 59.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

**158**

Aceite amarillo.

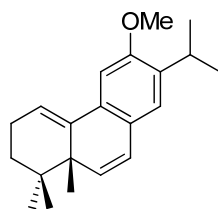
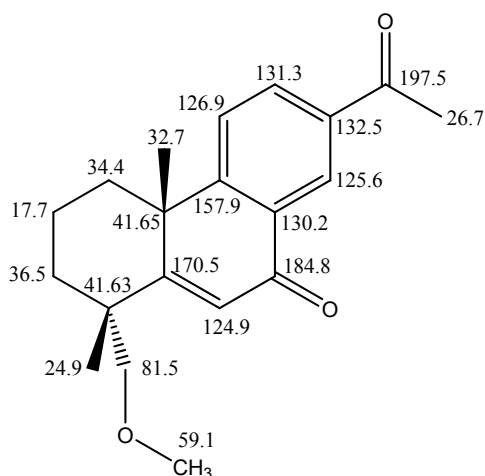
**(1R, 4aR)-7-Acetil-1-(metoximetil)-1, 4a-dimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidrofenantren-9(1H)-ona, (158).**

$[\alpha]_D^{25} = +50.0$  ( $c = 8.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1685, 1656, 1602, 1422, 1359, 1268, 1240, 1106, 610  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.35 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 1.84 (ddd,  $J = 11.7, 7.9, 4.1$  Hz, 1 H), 2.01-2.13 (m, 2 H), 2.50 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 3.30 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.47 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.17 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1 H), 8.67 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 34.4 (C-1), 17.7 (C-2), 36.5 (C-3), 41.63 (C-4), 170.5 (C-5), 124.9 (C-6), 184.8 (C-7), 130.2 (C-8), 157.9 (C-9), 41.65 (C-10), 126.9 (C-11), 131.3 (C-12), 135.2 (C-13), 125.6 (C-14), 197.5 (C-15), 26.7 (C-16), 81.5 (C-18), 24.9 (C-19), 32.7 (C-20), 59.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

**163**

Aceite amarillo.

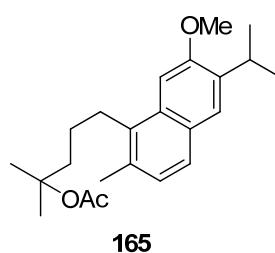
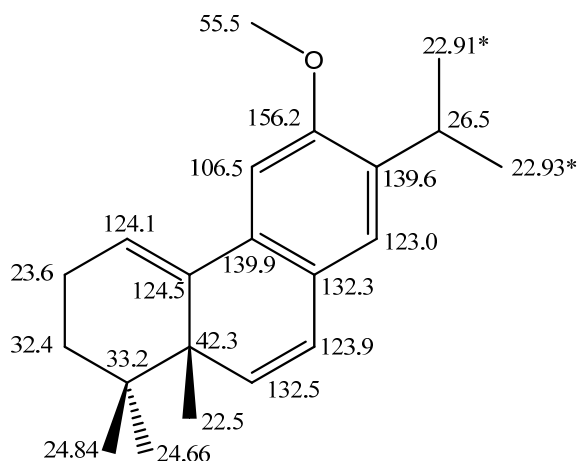
**(R)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 1, 10a-trimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno, (163).**

$[\alpha]_D^{25} = -545.8$  ( $c = 9.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1498, 1462, 1391, 1344, 1255, 1164, 1070, 1052, 892, 837, 752, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.93 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.82-1.92 (m, 1 H), 2.12 (ddd,  $J = 15.4, 10.1, 4.4$  Hz, 1 H), 2.32-2.44 (m, 1 H), 3.25 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.88 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.04 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 6.26 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 124.2 (C-1), 23.6 (C-2), 32.4 (C-3), 33.2 (C-4), 42.3 (C-5), 132.5 (C-6), 123.9 (C-7), 132.3 (C-8), 139.9 (C-9), 124.5 (C-10), 106.5 (C-11), 156.2 (C-12), 139.6 (C-13), 123.0 (C-14), 26.5 (C-15), 22.91 (C-16)\*, 22.93 (C-17)\*, 24.66 (C-18), 24.84 (C-19), 22.5 (C-20).



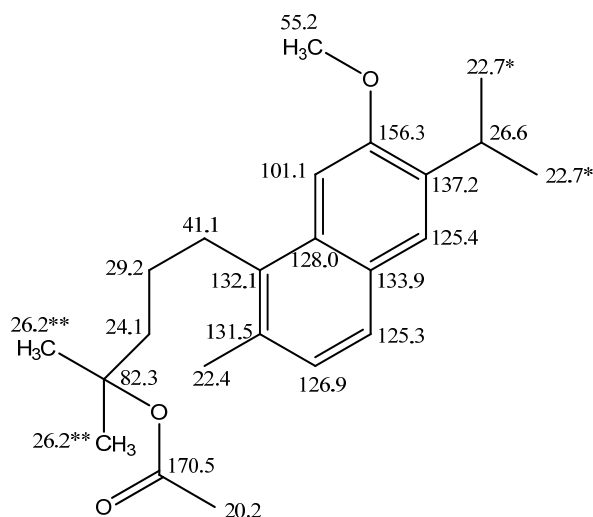
Aceite amarillo.

**5-(6-Isopropil-7-metoxi-2-metilnaftalen-1-il)-2-metilpentan-2-il acetato, (165).**

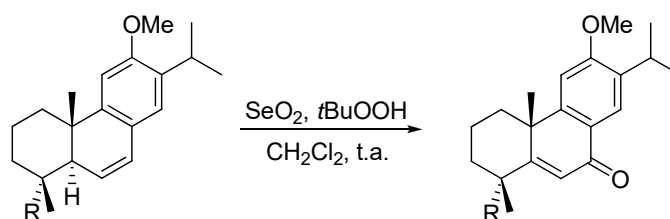
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1731, 1366, 1261, 1229, 1168, 1018, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.07-1.18 (m, 2 H), 1.30 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H), 1.44 (s, 6 H), 1.50-1.70 (m, 2 H), 1.93 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.00 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1 H), 2.03 (dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz, 1 H), 3.40 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H).

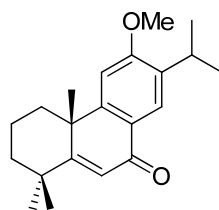
**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 41.1 (C-1), 29.2 (C-2), 24.1 (C-3), 82.3 (C-4), 131.5 (C-5), 126.9 (C-6), 125.3 (C-7), 133.9 (C-8), 128.0 (C-9), 132.1 (C-10), 101.1 (C-11), 156.3 (C-12), 137.2 (C-13), 125.4 (C-14), 26.9 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 26.2 (C-18)\*\*, 26.2 (C-19)\*\*, 22.4 (C-20), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 170.5 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



## 2.2. Reacción con $\text{SeO}_2$ subestequiométrico y $t\text{-BuOOH}$ como cooxidante.



Sobre una disolución del alqueno derivado correspondiente (0.28 mmoles) disuelto en diclorometano (10 mL), se añade  $\text{SeO}_2$  (9 mg, 0.08 mmoles) y  $t\text{-BuOOH}$  (mL, 0.56 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la CCF muestra la completa consumición del material de partida (ver tabla 2.1 y 2.2). Se elimina el disolvente a vacío y se añade éter y agua (50:10 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL), samuera (1x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice.



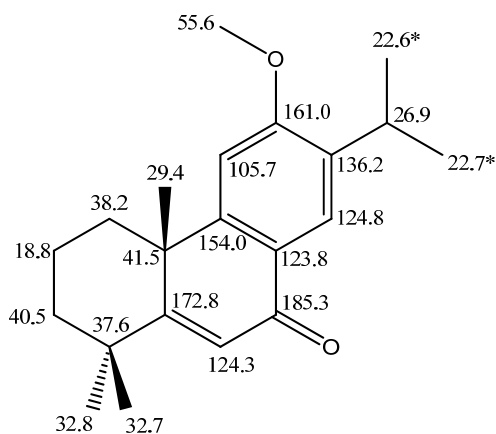
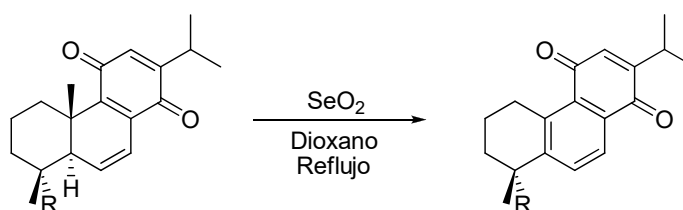
164

Aceite amarillo.

**(R)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidrofenantren-9 (1H)-ona, (164).**

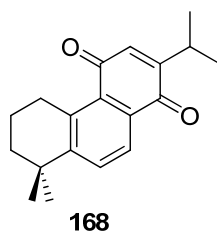
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.36 (ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.0$  Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.56 (dd,  $J = 13.2, 4.3$  Hz, 1 H), 1.59-1.71 (m, 2 H), 1.97 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 3.6$  Hz, 1 H), 2.36 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 3.21 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.2 (C-1), 18.8 (C-2), 40.5 (C-3), 37.6 (C-4), 172.8 (C-5), 124.3 (C-6), 185.3 (C-7), 123.8 (C-8), 154.0 (C-9), 41.5 (C-10), 105.7 (C-11), 161.0 (C-12), 136.2 (C-13), 124.8 (C-14), 26.9 (C-15), 22.6 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 32.8 (C-18), 32.7 (C-19), 29.4 (C-20), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

**2.3. Reacción con  $\text{SeO}_2$  de quinonas.**

La reacción con los derivados tipo quinona se procede de la misma manera que con los derivados aromáticos, usando 1.1 eq de  $\text{SeO}_2$  en referencia al material de partida.





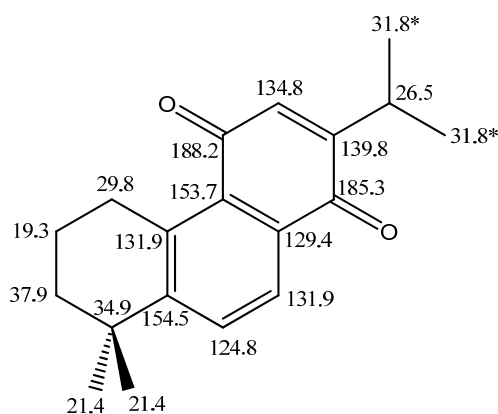
Aceite naranja.

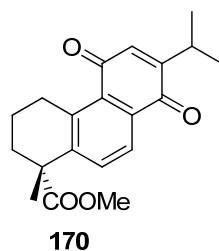
**2-Isopropil-8, 8-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrofenantreno-1, 4-diona, (168).**

**IR**<sub>vmax</sub>: 1651, 1314, 1250, 1236, 1078, 1016, 989, 810, 794, 773, 745 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.64-1.71 (m, 2 H), 1.76-1.85 (m, 2 H), 3.18 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 6.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 29.8 (C-1), 19.3 (C-2), 37.9 (C-3), 34.4 (C-4), 154.5 (C-5), 124.8 (C-6), 131.9 (C-7), 129.4 (C-8), 153.7 (C-9), 131.9 (C-10), 188.2 (C-11), 134.8 (C-12), 139.8 (C-13), 185.3 (C-14), 26.5 (C-15), 31.8 (C-16)\*, 31.8 (C-17)\*, 21.4 (C-18)\*\*, 21.4 (C-19)\*\*.





Aceite naranja.

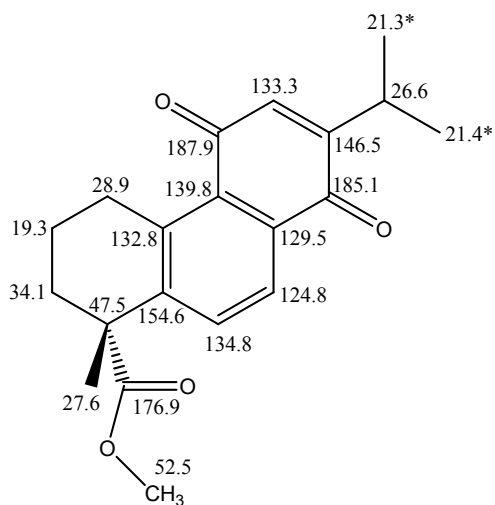
**(R)-Metil 7-isopropil-1-metil-5, 8-dioxo-1, 2, 3, 4, 5, 8-hexahidrofenantreno-1-carboxylato, (170).**

$[\alpha]_D = +18.1$  ( $c = 11.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{IR}_{\text{max}}$ : 1730, 1654, 1314, 1250, 1191, 1109  $\text{cm}^{-1}$ .

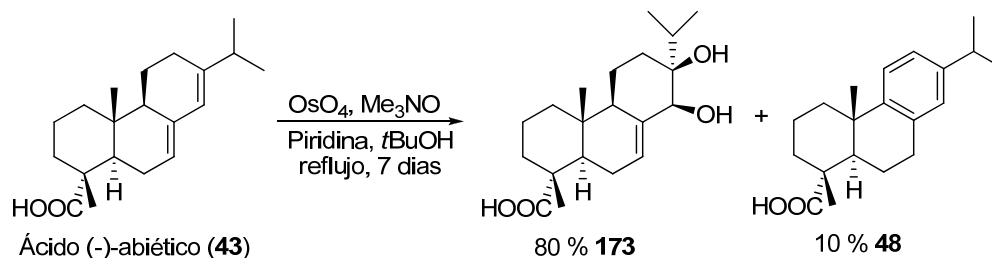
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.58 (s, 3 H), 1.70-1.94 (m, 3 H), 2.28 (ddd,  $J = 12.0, 8.6, 3.2$  Hz, 1 H), 3.17 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.23-3.47 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 28.9 (C-1), 19.3 (C-2), 34.1 (C-3), 47.5 (C-4), 154.6 (C-5), 134.8 (C-6), 124.8 (C-7), 129.5 (C-8), 139.8 (C-9), 132.8 (C-10), 187.9 (C-11), 133.3 (C-12), 146.5 (C-13), 185.1 (C-14), 26.6 (C-15), 21.3 (C-16)\*, 21.4 (C-17)\*, 176.9 (C-18), 27.6 (C-19), 52.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3. Aproximación sintética hacia salvisquinona A (97).

#### 3.1. Dihidroilación del ácido (-)-abietico (43).



A una disolución de ácido (-)-abiético (43) puro (20 g, 66.23 mmoles) en *tert*-butanol (140 mL) desoxigenado se añade N-óxido de trimetilamina dihidratada (10.5 g, 140 mmoles) y piridina (2 mL), el matraz se resguarda de la luz y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min bajo atmósfera de argón. Tras ese tiempo se añade una disolución acuosa de tetróxido de osmio al 0.2 % (24 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 días. Trascurrido ese tiempo y tras comprobar por CCF que no queda material de partida, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se diluye con éter (120 mL) se lava con una disolución de HCl 2 N (2 x 30 mL), agua (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice obteniendo 17.80 g del diol 173 (80 %) (E:H, 20 %) como un aceite amarillo y 1.99 g del ácido 48 (10 %) (E:H 5 %) como un sólido incoloro.

*Ácido 13β, 14β-dihidroxiabieta-7-en-18-oico, (173).*

**Mp** = 156-157 ° C.

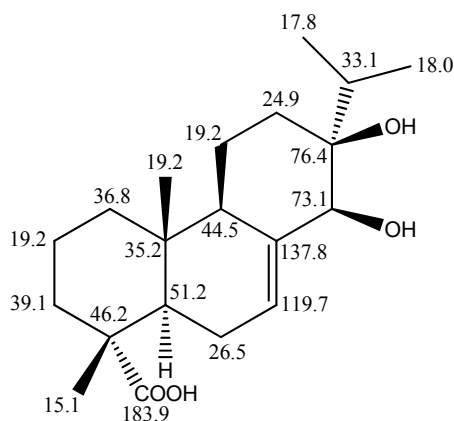
$[\alpha]_D^{25} = -3.75$  (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (KBr)**  $\nu_{\text{max}}$ : 3441, 2924, 1693, 1462, 1023, 801 cm<sup>-1</sup>.

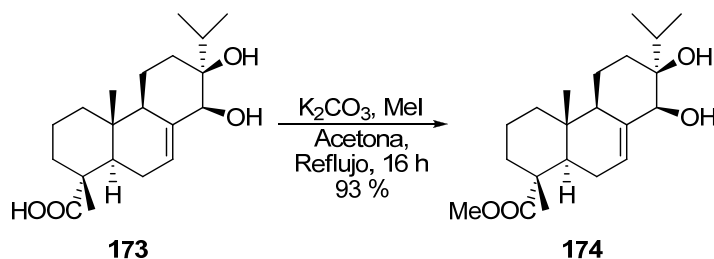
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.83 (s, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.43 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 2.17 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.02 (s a, 1 H), 5.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.8 (C-1), 19.2 (C-2)\*, 39.1 (C-3), 46.2 (C-4), 51.2 (C-5), 26.5 (C-6), 119.7 (C-7), 137.8 (C-8), 44.5 (C-9), 35.2 (C-10), 19.2 (C-11)\*, 24.9 (C-

12), 76.4 (C-13), 73.1 (C-14), 33.1 (C-15), 17.8 (C-16)\*\*, 18.0 (C-17)\*\*, 183.9 (C-18), 15.1.(C-19), 19.1 (C-20).



### 3.2. Esterificación del ácido **173**.



A una disolución de ácido **173** (17 g, 50.59 mmoles) en acetona (100 mL), se añade carbonato potásico (10.49 g, 76.01 mmoles) y yoduro de metilo (12 mL, 156 mmoles) calentando la mezcla a reflujo durante 14 horas. Tras comprobar por CCF la transformación completa de **173**, se evapora el disolvente y se extrae con éter (120 mL) y agua (40 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, eliminando el disolvente a vacío obteniéndose 16.47 g de **174** (93 %) como un sólido blanco.

**13 $\beta$ , 14 $\beta$ -Dihidroxiabieta-7-en-18-oato de metilo, (174).**

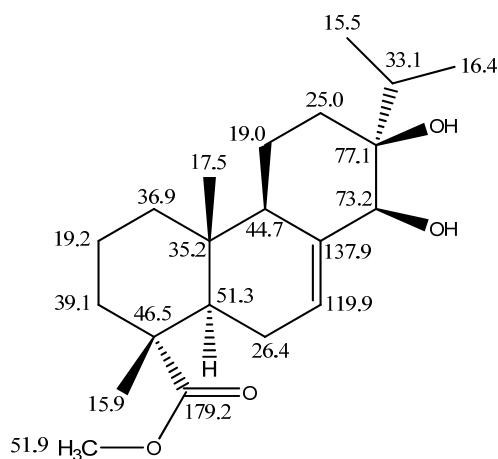
**Mp** = 107 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -0.57$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

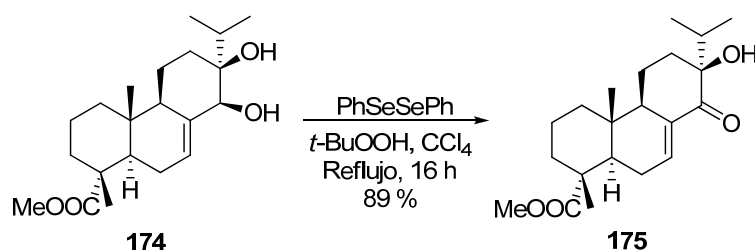
**IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3362, 2934, 1722, 1461, 1242, 948, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.85 (s, 3 H), 0.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 2.17 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 5.85 (bs, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.9 (C-1), 19.2 (C-2), 39.1 (C-3), 46.5 (C-4), 51.3 (C-5), 26.4 (C-6), 119.9 (C-7), 137.9 (C-8), 44.7 (C-9), 35.2 (C-10), 19.0 (C-11), 25.0 (C-12), 77.1 (C-13), 73.2 (C-14), 33.1 (C-15), 15.5 (C-16), 16.4 (C-17), 179.2 (C-18), 15.9 (C-19), 17.5 (C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.3. Oxidación del alcohol alílico **174** con el sistema $\text{PhSeSePh}$ y $t\text{-BuOOH}$ .



Sobre una disolución de la cetona **174** (5.34 g, 15.26 mmoles) en  $\text{CCl}_4$  (120 mL) bajo atmósfera de argón, se añade  $\text{PhSeSePh}$  (5.24 g, 16.78 mmoles) y  $t\text{-BuOOH}$  (4.6 mL, 22.88

mmoles) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 16 h. Tras este tiempo se comprueba por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente y se purifica por cromatografía flash (30 % E:H) obteniendo **175** (4.73 g, 89 %) como un aceite incoloro.

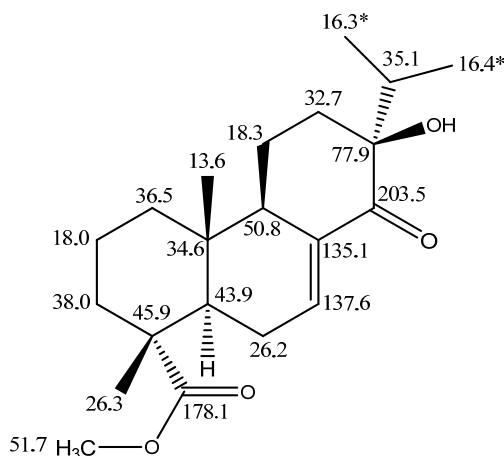
**13 $\beta$ -Hidroxi-14-oxoabieta-7-en-18-oato de metilo, (175).**

$[\alpha]_D^{25} = +16.9$  (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

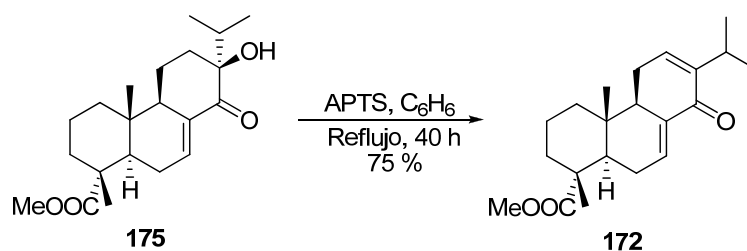
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3500, 2951, 1714, 1652, 1631, 1462, 1386, 1246, 1187 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.66 (s, 3 H), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1-51-1.96 (m, 7 H), 2.93 (s 1 H), 3.63 (s, 3 H), 6.90 (bs, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.5 (C-1), 18.0 (C-2), 38.0 (C-3), 45.9 (C-4), 43.9 (C-5), 26.2 (C-6), 137.6 (C-7), 135.1 (C-8), 50.8 (C-9), 34.6 (C-10), 18.3 (C-11), 32.7 (C-12), 77.9 (C-13), 203.5 (C-14), 35.1 (C-15), 16.3 (C-16)\*, 16.4 (C-17)\*, 178.1 (C-18), 26.3 (C-19), 13.6 (C-20), 51.7 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.4. Eliminación del alcohol 169 con APTS.



A una disolución de **175** (4.68 g, 14.18 mmoles) disuelto en benceno seco (100 mL), bajo atmósfera de argón se adiciona APTS (2.81 g, 16.34 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo. Tras comprobar por CCF la completa consumición de **175**, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % E:H) **172** (3.49 g, 75 %) como un aceite incoloro.

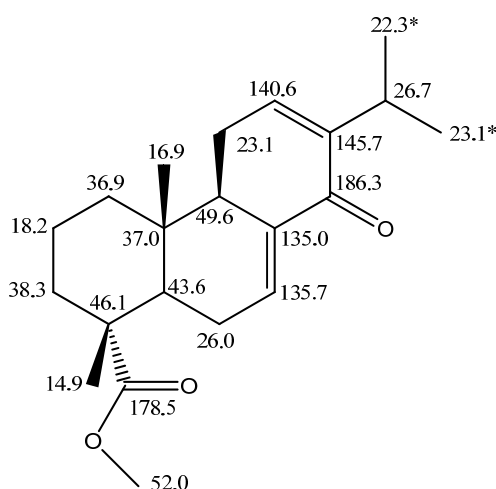
**14-Oxoabieta-7, 12-dien-18-oato de metilo, (172).**

$[\alpha]_D^{25} = -0.66$  (c = 0.91, CHCl<sub>3</sub>).

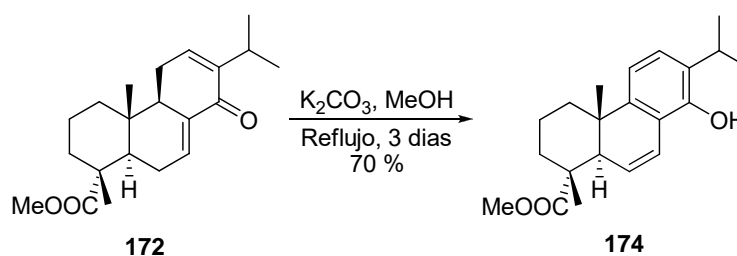
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 2870, 1724, 1667, 1612, 1460, 1424, 1385, 1302, 1005, 911, 827, 756 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.86 (s, 3 H), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.03 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 2.90 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 6.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.00 (s b, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.9 (C-1), 18.2 (C-2), 38.3 (C-3), 46.1 (C-4), 43.6 (C-5), 26.0 (C-6), 135.7 (C-7), 135.0 (C-8), 49.6 (C-9), 37.0 (C-10), 23.1 (C-11), 140.6 (C-12), 145.7 (C-13), 186.3 (C-14), 26.7 (C-15), 22.3 (C-16)\*, 23.1 (C-17)\*, 178.5 (C-18), 14.9 (C-19), 16.9 (C-20), 52.0 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.5. Tratamiento de la cetona **172** con $K_2CO_3$ .



Se añade  $K_2CO_3$  (7.26 g, 52.61 mmoles) a una disolución de **172** (3.12 g, 9.45 mmoles) disuelta en metanol (80 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres días. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se enfría a  $0^\circ C$  y se añade HCl concentrado poco a poco hasta pH ácido. Se elimina el disolvente y se añade éter (120 mL), la fase orgánica se lava con agua (5 x 20 mL), salmuera (2 x 20), se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se elimina el disolvente obteniendo 2.17 g de **174** (70 %) como un aceite amarillo.

**14-Hidroxiabieta-6, 8, 11, 13-tetraen-18-oato de metilo, (174).**

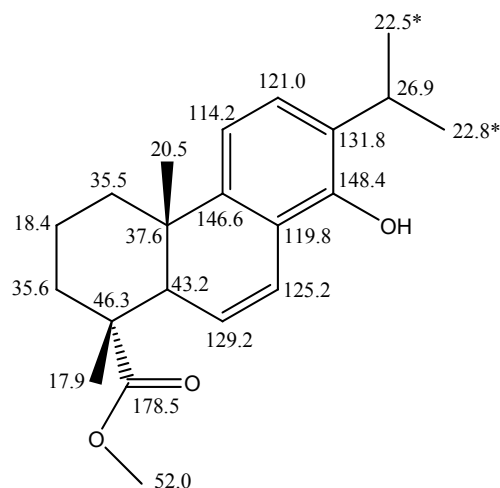
$[\alpha]_D^{25} = -0.61$  ( $c = 0.82$ ,  $CHCl_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{max}$ :** 3583, 2869, 1724, 1627, 1566, 1433, 1386, 1123, 1002, 762  $cm^{-1}$ .

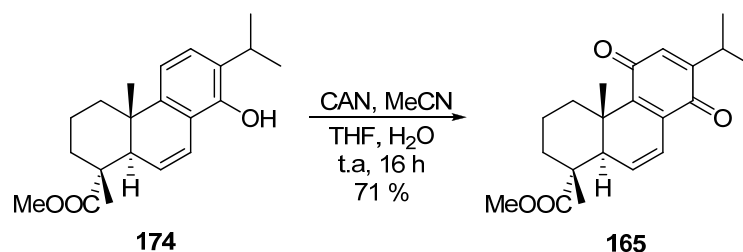
**$^1H$  RMN** ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.05 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.86 (t,  $J = 3$  Hz, 1 H), 3.10 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 5.77 (dd,  $J = 9.8, 2.9$  Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J = 9.8, 3.1$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

**$^{13}C$  RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.5 (C-1), 18.4 (C-2), 35.6 (C-3), 46.3 (C-4), 46.2 (C-5), 129.2 (C-6), 125.2 (C-7), 119.8 (C-8), 146.6 (C-9), 37.6 (C-10), 114.2 (C-11), 121.0 (C-12), 131.8 (C-13), 148.4 (C-14), 26.9 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 178.5 (C-18), 17.9 (C-19), 20.5 (C-20), 52.0 ( $COOCH_3$ ).





### 3.6. Oxidación del fenol **174** con CAN.



Sobre una disolución de **174** (2 g, 6.10 mmoles) en una mezcla de MeCN-THF-H<sub>2</sub>O (2:2:1, 120 mL) enfriada a 0 ° C se añade CAN (6.85 g, 12.5 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente y se añade éter (130 mL), la fase orgánica se lava con agua (4 x 30 mL), salmuera (2 x 20 mL) se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gen de sílice (20 % E:H) obteniéndose **165** (1.48 g, 71 %) como un aceite naranja.

**11, 14-Dioxoabieta-6, 8, 12-trien-18-oato de metilo, (165).**

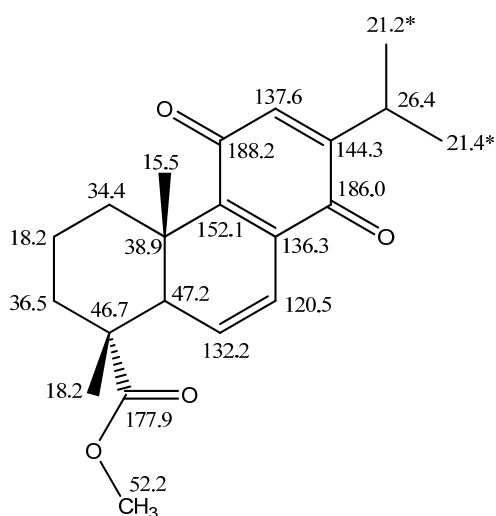
$[\alpha]_D^{25} = -37.9$  (c = 16.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 1727, 1647, 1302, 1241, 1190, 772 cm<sup>-1</sup>.

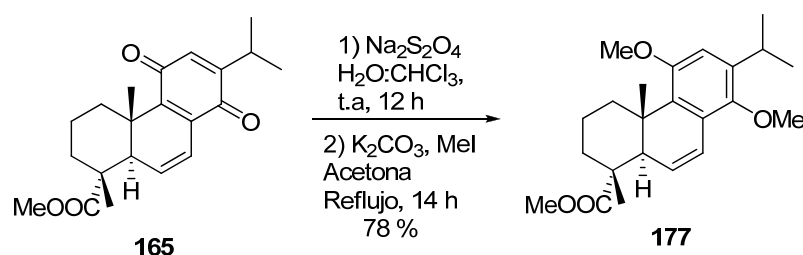
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 3 H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23-1.31 (m, 1 H), 1.37 (s, 3 H), 1.49 (ddd, *J* = 12.9, 12.9, 4.1 Hz, 1H), 1.63-1.78 (m, 3 H), 2.92 (dd, *J* = 3.1, 3.1 Hz, 1 H), 2.95 (dd, *J* = 3.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.00 (h, *J*

= 6.9 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 6.07 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1 H), 6.36 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 6.74 (dd,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.4 (C-1), 18.2 (C-2), 35.5 (C-3), 46.7 (C-4), 47.2 (C-5), 132.2 (C-6), 120.5 (C-7), 136.3 (C-8), 152.1 (C-9), 38.9 (C-10), 188.2 (C-11), 137.6 (C-12), 144.3 (C-13), 186.0 (C-14), 26.4 (C-15), 21.2 (C-16)\*, 21.4 (C-17)\*, 177.9 (C-18), 18.2 (C-19), 15.5 (C-20), 52.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



### 3.7. Transformación de la quinona **165** en el dimetoxi-derivado **177**.



Se adiciona  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1.37 g, 7.87 mmoles) a una suspensión de la quinona **165** (1.35 g, 3.95 mmoles) en  $\text{H}_2\text{O}-\text{CHCl}_3$  (1:1, 60 mL) y la mezcla se agita vigorosamente durante 12 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida, se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (70 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se usa en la siguiente reacción.

Sobre una disolución del crudo anterior, disuelta en acetona destilada (60 mL), se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.09 g, 7.89 mmoles) y yoduro de metilo (1 mL, 15.78 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 14 h. Transcurrido ese tiempo y al comprobar por CCF la completa desaparición del material de partida, se elimina el disolvente y se añade éter y agua (70:20 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % E:H) obteniendo 1.15 g de **177** (78 %) como un aceite amarillo.

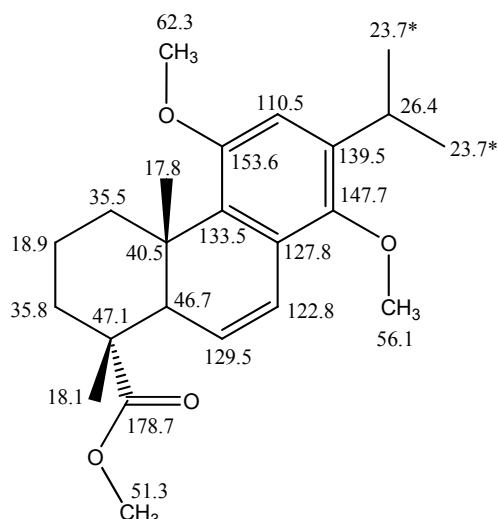
**11, 14-Dimetoxi-6, 8, 11, 13-tetraen-18-oato de metilo, (177).**

$[\alpha]_D^{25} = +18.6$  (c = 13.1, CHCl<sub>3</sub>).

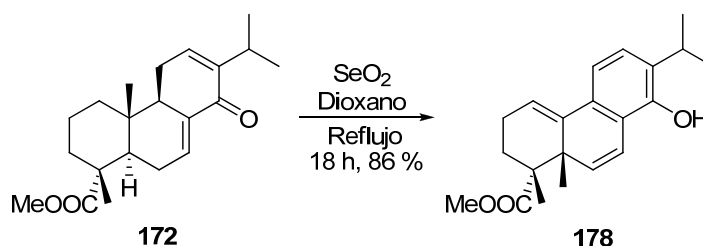
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1727, 1460, 1385, 1232, 1130, 1036 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.10 (s, 3 H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.56-1.76 (m, 2 H), 1.64-1.86 (m, 4 H), 2.96 (s, 1 H), 3.28 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.70 (dd,  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.73 (dd  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.5 (C-1), 18.9 (C-2), 35.8 (C-3), 47.1 (C-4), 46.7 (C-5), 129.5 (C-6), 122.8 (C-7), 127.8 (C-8), 133.5 (C-9), 40.5 (C-10), 153.6 (C-11), 110.5 (C-12), 139.5 (C-13), 147.7 (C-14), 26.4 (C-15), 23.7 (C-16)\*, 23.7 (C-17)\*, 178.7 (C-18), 18.1 (C-19), 17.8 (C-20), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 62.3 (CH<sub>3</sub>O), 51.3 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.8. Tratamiento de la cetona **172** con $\text{SeO}_2$ .



Sobre una disolución de la cetona **172** (1 g, 3.03 mmoles) en dioxano (40 mL) se le añade  $\text{SeO}_2$  (740 mg, 6.66 mmoles) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 h. Transcurrido ese tiempo se comprueba por CCF la completa consumición del material de partida. Tras este tiempo, se evapora el dioxano y se añade éter (70 mL). La fase orgánica se lava con agua (5 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % E:H) obteniendo **178** (849 mg, 86 %) como un aceite amarillo.

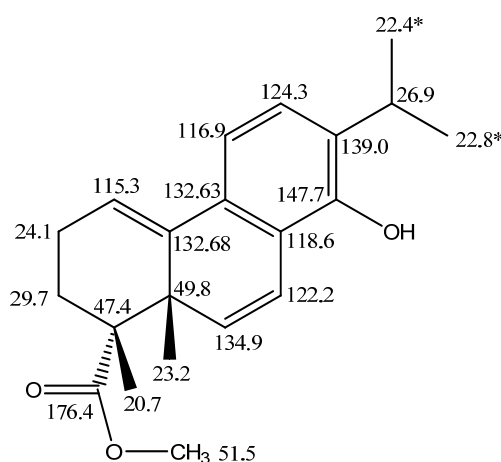
*(1R, 10aS)-Metil 8-hidroxi-7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantren-1-carboxilato, (178).*

$[\alpha]_D^{25} = -153.8$  ( $c = 23.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

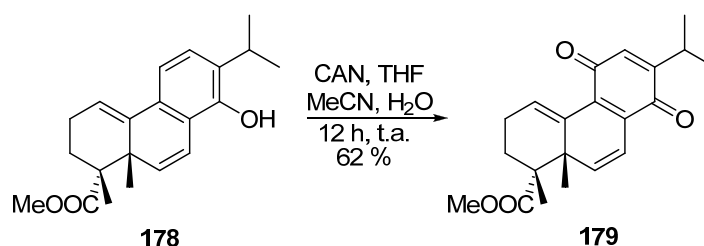
IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3470, 1270, 1460, 1433, 1237, 1196, 1120, 1043, 804, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.89-2.00 (m, 2 H), 2.13-2.21 (m, 1 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 3.09 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 6.05 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 6.61 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 115.3 (C-1), 24.1 (C-2), 29.7 (C-3), 47.4 (C-4), 40.9 (C-5), 134.9 (C-6), 122.2 (C-7), 118.6 (C-8), 132.63 (C-9), 132.68 (C-10), 116.4 (C-11), 124.3 (C-12), 139.0 (C-13), 147.7 (C-14), 26.9 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 176.4 (C-18), 20.7 (C-19), 23.2 (C-20), 51.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.9. Oxidación del fenol **178** a la quinona **179**.



Sobre una disolución de **178** (117 mg, 0.36 mmoles) en una mezcla de MeCN-THF- $\text{H}_2\text{O}$  (2:2:1, 50 mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añade CAN (236 mg, 0.43 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente y se añade éter (80 mL), la fase orgánica se lava con agua (4 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL) se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se elimina

el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % E:H) obteniéndose **179** (76 mg, 62 %) como un aceite rojo.

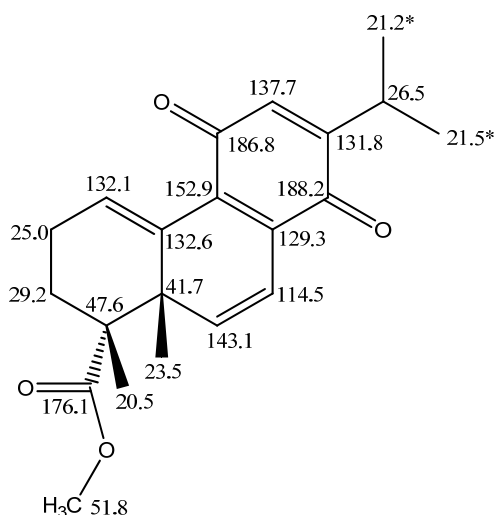
**(1R, 10aS)-Metil 7-isopropil-1, 10a-dimetil-5, 8-dioxo-1, 2, 3, 5, 8, 10a-hexahidrofenantreno-1-carboxilato, (179).**

$[\alpha]_D^{25} = +17.0$  (c = 8.3, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1732, 16,48, 1623, 1309, 1246, 1167, 1120 cm<sup>-1</sup>.

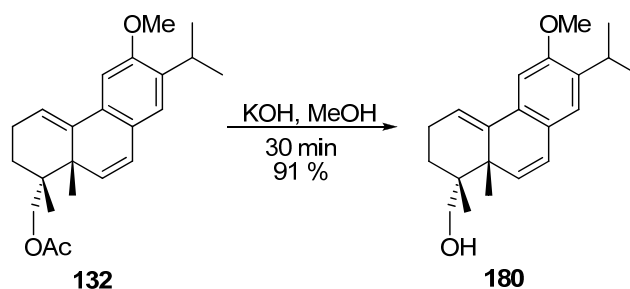
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.11 (s, 3 H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.20-1.27 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.89-2.03 (m, 2 H), 3.05 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 6.43 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.58 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 6.79 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 132.1 (C-1), 25.0 (C-2), 29.2 (C-3), 47.6 (C-4), 41.7 (C-5), 143.1 (C-6), 114.5 (C-7), 129.3 (C-8), 152.9 (C-9), 132.6 (C-10), 186.8 (C-11), 137.7 (C-12), 131.8 (C-13), 188.2 (C-14), 26.5 (C-15), 21.2 (C-16)\*, 21.5 (C-17)\*, 176.1 (C-18), 20.5 (C-19), 23.5 (C-20), 51.8 (COOCH<sub>3</sub>).



## 4. Aproximación sintética hacia pygmaecin B (93) y C (94).

### 4.1. Saponificación del acetato 132.



Se disuelve **132** (985 mg, 2.78 mmoles) en una disolución 2 N de KOH en MeOH (15 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Trascurrido ese tiempo se completa por CCF la completa consumición del material de partida. A continuación se enfría la disolución a 0 ° C y se adiciona HCl 1 M hasta pH neutro. Se elimina el disolvente y se añade éter (60 mL), la fase orgánica se lava con agua (4 x 15 mL), salmuera (2 x x mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente obteniendo 790 mg (91 %) de **180** como un aceite amarillo.

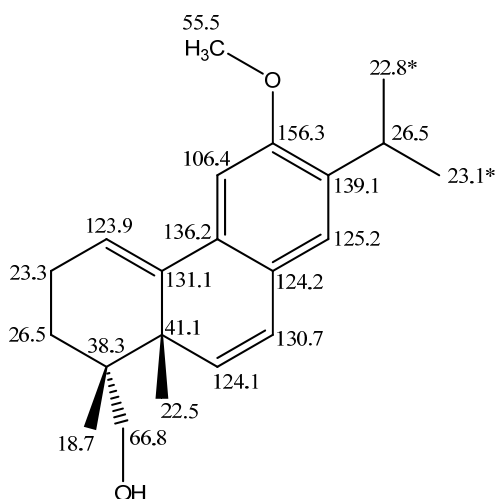
*((1R, 10aS)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahydrofenantren-1-il) metanol, (180).*

$[\alpha]_D^{25} = -71.3$  (c = 16.6, CHCl<sub>3</sub>).

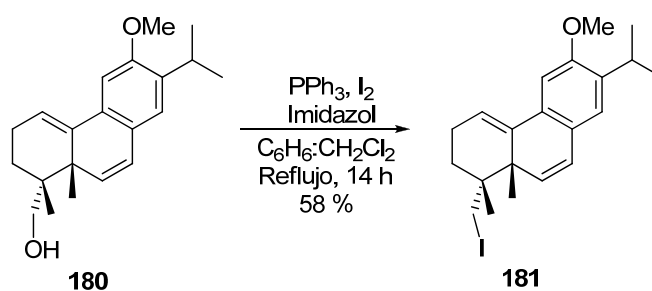
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3395, 1497, 1462, 1345, 1253, 1165, 1054, 1007, 893, 838, 753 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 2.15-2.21 (m, 1 H), 2.29-2.35 (m, 1 H), 3.26 (h, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 5.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 6.13 (t, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 123.9 (C-1), 23.3 (C-2), 26.5 (C-3), 38.3 (C-4), 41.1 (C-5), 129.1 (C-6), 130.7 (C-7), 124.2 (C-8), 136.2 (C-9), 131.1 (C-10), 106.4 (C-11), 156.3 (C-12), 139.1 (C-13), 124.7 (C-14), 26.5 (C-15), 22.8 (C-16)\*, 23.1 (C-17)\*, 66.8 (C-18), 18.7 (C-19), 22.5 (C-20), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).



#### 4.2. Yodación del alcohol **180**.



Se disuelve 1.58 g (6.01 mmoles) de  $\text{PPh}_3$  en una mezcla 2:1 de benceno y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL). A continuación, se añade 1.58 g de yodo (6.22 mmoles), y tras su completa disolución se añade 652 mg de imidazol (9.6 mmoles). Tras la disolución de este último, se agita a temperatura ambiente durante 10 min, y, transcurrido ese tiempo, se añade el alcohol **180** (749 mg, 2.40 mmoles) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 14 h. Trascurrido ese tiempo, y tras comprobar mediante CCF la completa desaparición del producto de partida, se filtra sobre gel de sílice, obteniéndose 588 mg del yodo derivado **181** (58 %), como un aceite incoloro, y recuperándose 277 mg (37 %) del alcohol de partida **176**.

*(1R, 10aS)-1-(Iodometil)-7-isopropil-6-methoxi-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidro fenantreno, (181).*

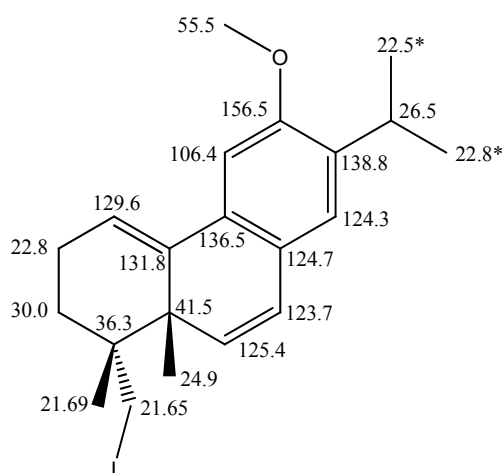
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -213.4$  ( $c = 11.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1497, 1462, 1389, 1345, 1255, 1217, 1165, 1072, 892, 839, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

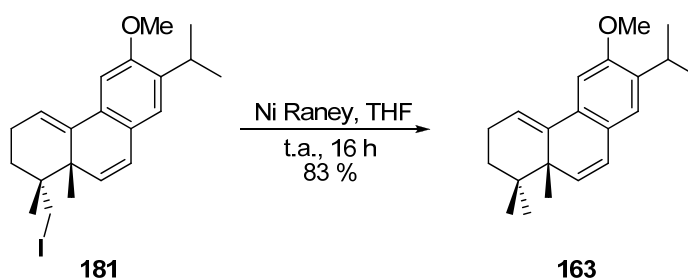


$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.12 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.68 (dd,  $J = 14.0, 6.6$  Hz, 2 H), 1.75-1.92 (m, 1 H), 2.06-2.27 (m, 2 H), 2.28-2.47 (m, 2 H) 3.25 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 3.26 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.79 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 6.13 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 6.31 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 129.6 (C-1), 22.8 (C-2), 30.0 (C-3), 36.3 (C-4), 41.5 (C-5), 125.4 (C-6), 123.7 (C-7), 124.7 (C-8), 136.5 (C-9), 131.8 (C-10), 106.4 (C-11), 156.5 (C-12), 138.8 (C-13), 124.3 (C-14), 26.5 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.8 (C-17)\*, 21.65 (C-18), 21.69 (C-19), 24.9 (C-20), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).



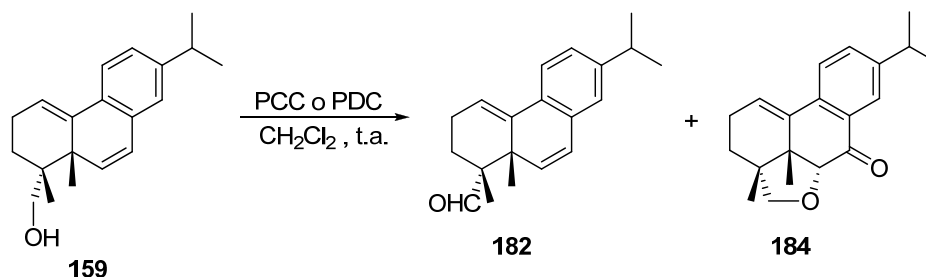
### 4.3. Reducción del iodo derivado **181** con Ni-Raney.



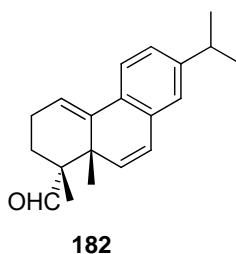
Se disuelven 520 mg (1.23 mmoles) del yodo derivado **181** en THF (20 mL), y se añaden 6 mL de Niquel Raney al 50 %. A continuación, se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h. Trascurrido este tiempo se comprueba mediante CCF la transformación de **181** y se filtra en gel de sílice, lavando con éter (60 mL). El filtrado se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo 302 mg (83 %) de **163**, como un aceite incoloro.

## 5. Estudio de oxidación de alcoholes tipo 20(10-5)-abeoabieta-1(10), 6, 8, 11, 13-pentaen-18-ol.

### 5.1. Tratamiento de alcoholes con PCC o PDC.



Se disuelve 80 mg de **159** (0.28 mmoles) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (y 160 mg de celita, para el ensayo 2) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente según el tiempo indicado en la tabla 2.2. Tras comprobar por CCF la completa consumición del alcohol de partida **159**, la mezcla de reacción se filtra a través de sílice lavando con éter (2 x 30 mL). Se evapora el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Aceite amarillo.

*(1R, 10aS)-7-isopropil-1, 10a-dimetil-1, 2, 3, 10a-tetrahidrofenantreno-1-carbaldehido, (182).*

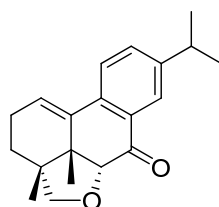
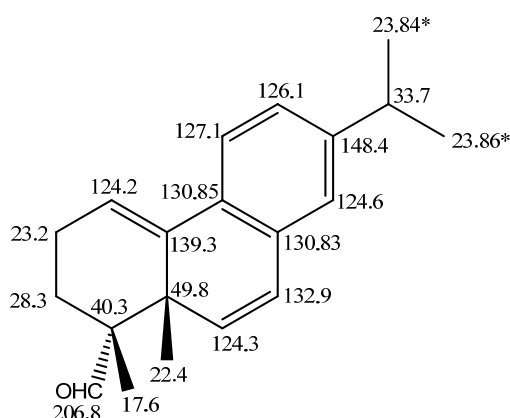
$[\alpha]_D = -316.4$  (c = 18.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR<sub>v</sub>max: 1719.1490, 1461, 1394, 1362, 1055, 890, 830, 779, 737 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 1.14 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.87 (h, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.07 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.88

(d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H) 10.05 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 124.2 (C-1), 23.2 (C-2), 28.3 (C-3), 40.3 (C-4), 49.8 (C-5), 124.3 (C-6), 132.9 (C-7), 130.83 (C-8), 130.85 (C-9), 139.3 (C-10), 127.1 (C-11), 126.1 (C-12), 148.4 (C-13), 124.6 (C-14), 33.7 (C-15), 23.84 (C-16)\*, 23.86 (C-17)\*, 206.8 (C-18), 17.6 (C-19), 22.4 (C-20).



**184**

Aceite amarillo.

**(3aR, 3a<sup>1</sup>S, 5aR)-8-Isopropil-3a, 3a<sup>1</sup>-dimetil-3a, 3a<sup>1</sup>, 4, 5a-tetrahidro-2 H-fenantro [10, 1-bc] furan-6 (3H)-ona, (184).**

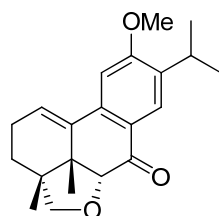
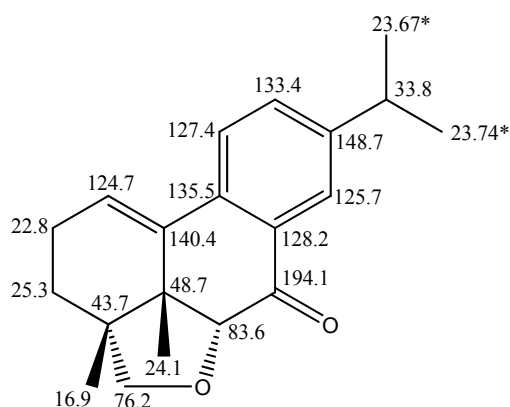
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.9$  ( $c = 12.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1682, 1606, 0461, 1257, 1219, 1032, 968, 837, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.09 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.60-1.77 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 2 H), 2.94 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1

H), 4.05 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 6.18 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 7.88 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 124.7 (C-1), 22.8 (C-2), 25.3 (C-3), 43.7 (C-4), 48.7 (C-5), 83.6 (C-6), 194.1 (C-7), 128.2 (C-8), 135.5 (C-9), 140.4 (C-10), 127.4 (C-11), 133.4 (C-12), 148.7 (C-13), 125.7 (C-14), 33.8 (C-15), 23.67 (C-16)\*, 23.74 (C-17)\*, 76.2 (C-18), 16.9 (C-19), 24.1 (C-20).



187

Aceite amarillo.

*(3aR, 3a<sup>1</sup>S, 5aR)-8-isopropil-9-metoxi-3a, 3a<sup>1</sup>-dimetil-3a, 3a<sup>1</sup>, 4, 5a-tetrahidro-2H-fenantro [10,1-bc] furan-6 (3H)-ona, (187).*

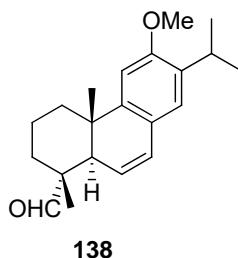
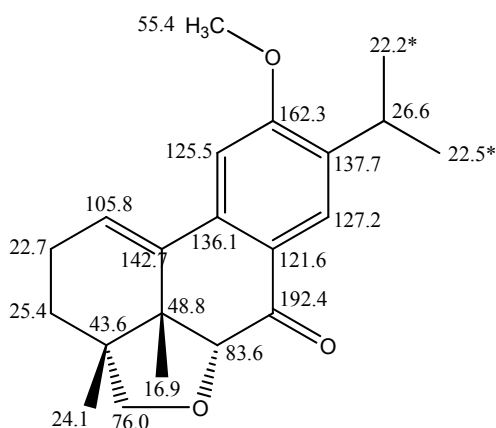
$[\alpha]_D^{25} = -69.0$  ( $c = 15.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1672, 1595, 1492, 1322, 1278, 1255, 1227, 1063, 1032, 970, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.60-1.73 (m, 2 H), 2.29-2.34 (m, 2 H), 3.25 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1

H), 3.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 6.18 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 105.8 (C-1), 22.7 (C-2), 25.4 (C-3), 43.6 (C-4), 48.8 (C-5), 83.6 (C-6), 192.4 (C-7), 121.6 (C-8), 136.1 (C-9), 142.7 (C-10), 125.5 (C-11), 162.3 (C-12), 137.7 (C-13), 127.2 (C-14), 26.6 (C-15), 22.2 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 76.0 (C-18), 24.1 (C-19), 16.9 (C-20), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



Aceite incoloro.

**(1R,4aS,10aR)-7-isopropyl-6-methoxy-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,10a-hexahydrophenanthrene-1-carbaldehyde, (138).**

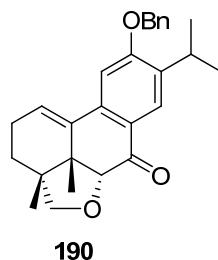
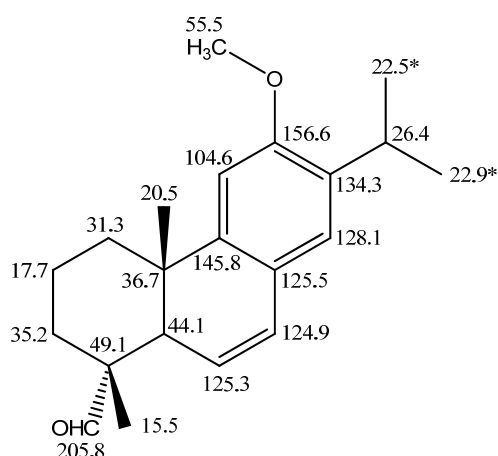
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.5$  ( $c = 21.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película) $\nu_{\text{max}}$ :** 1723, 1495, 1463, 1370, 1341, 1258, 1211, 1164, 1048, 894  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.10 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.37-1.44 (m, 1 H), 1.47-1.55 (m, 1 H), 1.66-1.76 (m, 1 H), 1.86-1.89 (m, 1 H), 2.25 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 2.68 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 3.27 (h,  $J = 6.9$

Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 5.45 (dd,  $J = 9.5, 2.6$  Hz, 1 H), 6.50 (dd,  $J = 9.5, 3.1$  Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 31.3 (C-1), 17.7 (C-2), 35.2 (C-3), 49.1 (C-4), 44.1 (C-5), 124.9 (C-6), 125.3 (C-7), 125.5 (C-8), 145.8 (C-9), 36.7 (C-10), 104.6 (C-11), 456.6 (C-12), 134.3 (C-13), 128.1 (C-14), 26.4 (C-15), 22.5 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 205.8 (C-18), 15.5 (C-19), 20.5 (C-20), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



Aceite amarillo.

*(3aR, 3a<sup>1</sup>S, 5aR)-9-(benziloxi)-8-isopropil-3a, 3a<sup>1</sup>-dimetil-3a, 3a<sup>1</sup>, 4, 5a-tetrahidro-2H-fenantro [10, 1-bc] furan-6 (3H)-ona, (190).*

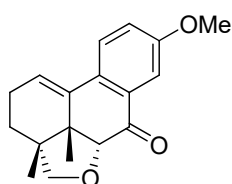
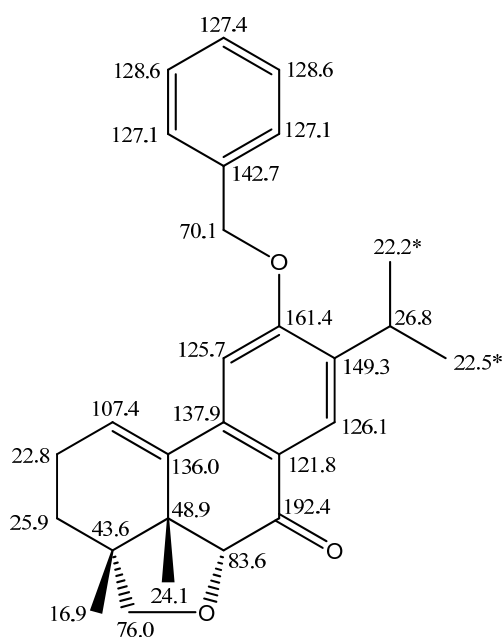
$[\alpha]_{\text{D}} = -30.8$  ( $c = 15.6, \text{CHCl}_3$ ).

$\text{IR}_{\text{vmax}}$ : 1672, 1598, 1491, 1454, 1322, 1276, 1258, 1180, 1058, 1031, 741, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.55-1.76 (m, 2 H), 2.25-2.33 (m, 2 H), 3.34 (h,  $J = 6.9$

Hz, 1 H), 3.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.13 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.10 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.31-7.49 (m, 5 H), 7.92 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 107.4 (C-1), 22.8 (C-2), 25.9 (C-3), 43.6 (C-4), 48.9 (C-5), 83.6 (C-6), 192.4 (C-7), 121.8 (C-8), 137.9 (C-9), 136.0 (C-10), 125.7 (C-11), 161.4 (C-12), 136.4 (C-13), 128.1 (C-14), 26.8 (C-15), 22.2 (C-16)\*, 22.6 (C-17)\*, 76.0 (C-18), 16.9 (C-19), 24.1 (C-20), 70.1 ( $\text{CH}_2$  OBn), 142.7 (C OBn), 127.1 (2 CH OBn), 128.6 (2 CH OBn), 127.4 (CH OBn).



**192**

Aceite amarillo.

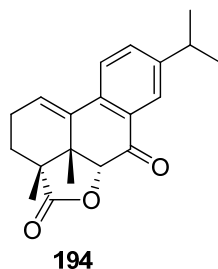
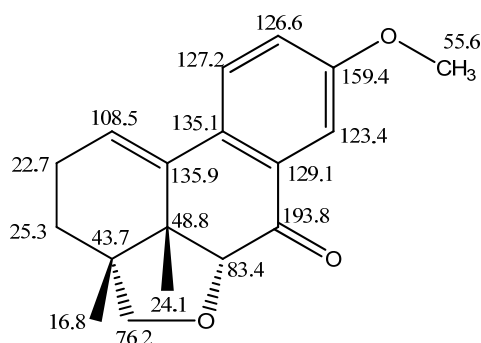
*(3aR, 3a<sup>1</sup>S, 5aR)-8-metoxi-3a, 3a<sup>1</sup>-dimetil-3a, 3a<sup>1</sup>, 4, 5a-tetrahidro-2H-fenantro [10,1-bc]furan-6 (3H)-ona, (192).*

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.6$  ( $c = 13.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{IR}_{\text{vmax}}$ : 1682, 1605, 1492, 1463, 1428, 1334, 1276, 1029, 969, 832, 771  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.59-1.69 (m, 2 H), 2.27-2.32 (m, 2 H), 3.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 6.09 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 7.12 (ddd,  $J = 8.6, 2.9, 0.8$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 108.5 (C-1), 22.7 (C-2), 25.3 (C-3), 43.7 (C-4), 48.8 (C-5), 83.4 (C-6), 193.8 (C-7), 129.1 (C-8), 135.1 (C-9), 135.9 (C-10), 127.2 (C-11), 126.6 (C-12), 159.4 (C-13), 123.4 (C-14), 76.2 (C-18), 16.8 (C-19), 24.1 (C-20), 55.6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



Aceite amarillo.

*(3aR, 3a<sup>1</sup>S, 5aR)-8-isopropil-3a, 3a<sup>1</sup>-dimetil-3, 3a-dihidro-2H-fenantro [10,1-bc] furan-4, 6 (3a<sup>1</sup>H, 5aH)-diona, (194).*

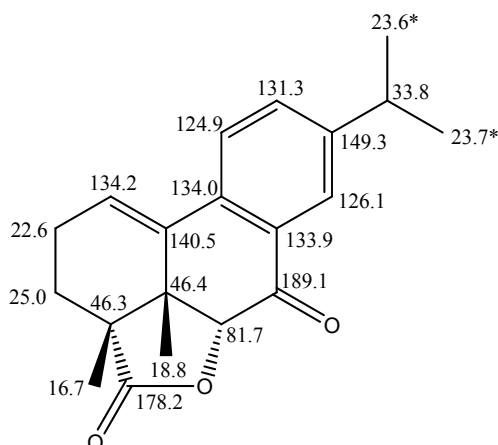
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -66.4$  ( $c = 2.5, \text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1785, 1686, 1607, 1462, 1260, 1193, 1106, 1086, 1004, 792  $\text{cm}^{-1}$ .

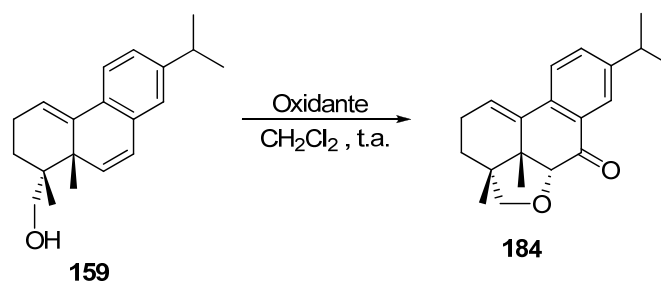
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 2.02-2.08 (m, 2 H), 2.21-2.25 (m, 1 H), 2.26-2.29 (m, 1 H), 2.95 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 6.24 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J = 8.2, 1.9$ , 1 H), 7.88 (s, 1 H).



$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 134.2 (C-1), 22.6 (C-2), 25.0 (C-3), 46.3 (C-4), 46.4 (C-5), 81.7 (C-6), 189.1 (C-7), 133.9 (C-8), 134.0 (C-9), 140.5 (C-10), 124.9 (C-11), 131.3 (C-12), 149.3 (C-13), 126.1 (C-14), 33.8 (C-15), 23.6 (C-16)\*, 23.7 (C-17)\*, 178.8 (C-18), 16.7 (C-19), 18.8 (C-20).

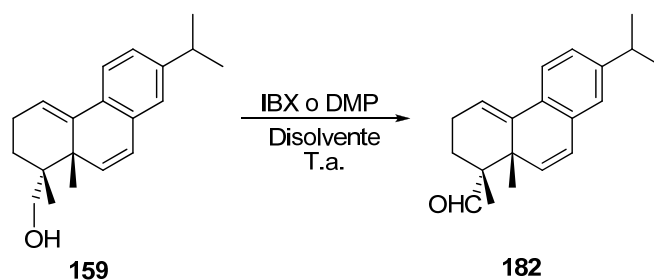


## 5.2. Tratamiento de **159** con $\text{CrO}_3$ , $\text{NaCrO}_4$ , $\text{Na}_2\text{CrO}_7$ o reactivo de Jones.



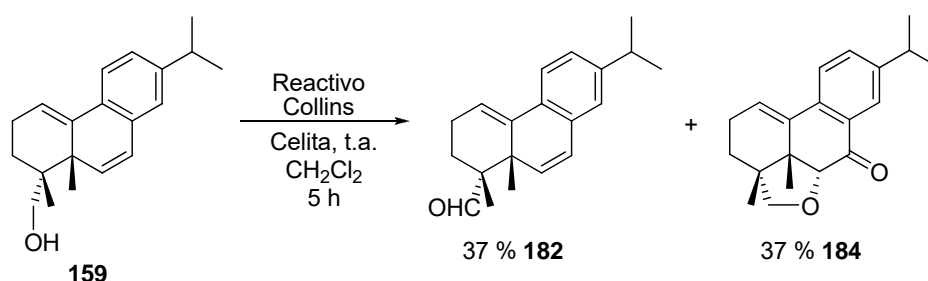
Se disuelve el alcohol **159** (0.28 mmoles) en 15 mL del disolvente adecuado (tabla 2.2), se añade el oxidante adecuado (0.3 mmoles), y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a la temperatura adecuada durante el tiempo necesario hasta que la CCF no muestra material de partida. Transcurrido ese tiempo se evapora el disolvente y se añade eter (60 mL), la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % E:H).

### 5.3. Tratamiento de **159** con IBX o DMP.



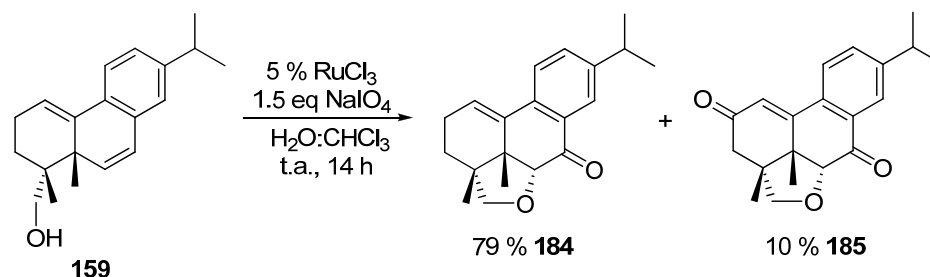
Se disuelve el alcohol **159** (0.28 mmoles) en 10 mL de disolvente (ver tabla 2.2) y se añade el reactivo (0.3 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para que se consuma el material de partida, chequeando la reacción por CCF. Trascurrido el tiempo necesario se evapora el disolvente y se añade éter (60 mL) y agua (15 x mL), lavando la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y al 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente obteniéndose **182** como un aceite amarillo.

### 5.4. Tratamiento de **159** con el reactivo de Collins.



A una disolución de piridina (0.16 mL, 1.70 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) y celita (150 mg) se añade lentamente CrO<sub>3</sub> (85 mg, 0.85 mmoles) y la mezcla se deja agitando vigorosamente durante 2 h. bajo atmósfera de argón. Tras ese tiempo se añade el alcohol **159** (80 mg, 0.28 mmoles) disuelto en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y la mezcla se agita vigorosamente durante 5 h. Tras comprobar por CCF la completa consumición del alcohol de partida **159** la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (2 x 40 mL), se evapora el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### 5.5. Tratamiento de 178 con el sistema $\text{RuCl}_3$ y $\text{NaIO}_4$ .



Se añade 3 mg de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$  (0.01 mmoles) a una disolución de **184** (80 mg, 0.28 mmoles) disuelto en 10 mL de  $\text{CHCl}_3$  y 91 mg de  $\text{NaIO}_4$  (0.42 mmoles) disuelto en 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 14 h a temperatura ambiente. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (60 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice obteniendo 66 mg (20 % E:H) de **184** (79 %) como un aceite amarillo y 9 mg (35 % E:H) de **185** (10 %) como un aceite amarillo.

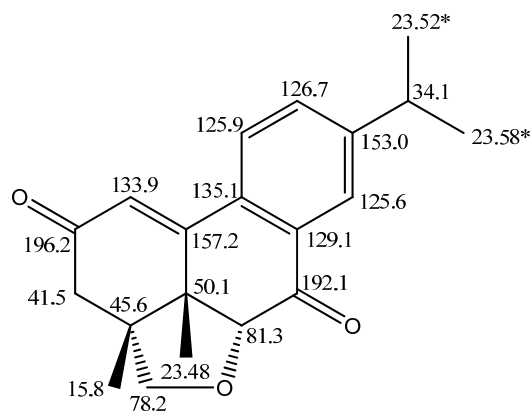
*(3aR, 3a'S, 5aR)-8-isopropil-3a, 3a'-dimetil-3a, 3a', 4, 5a-tetrahidro-2H-fenantro [10, 1-bc] furan-2, 6 (3H)-diona, (185).*

$[\alpha]_{\text{D}} = -27.6$  ( $c = 7.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

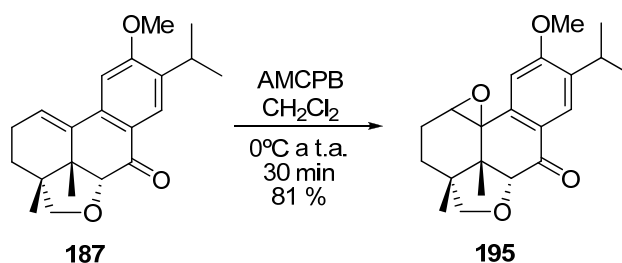
$\text{IR}_{\text{vmax}}$ : 1689, 1666, 1601, 1462, 1286, 1253, 1033, 981, 841  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.24 (s, 3 H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 2.55 (s, 2 H), 3.00 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 4.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 4.32 (s 1H.), 6.50 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 133.9 (C-1), 196.2 (C-2), 41.5 (C-3), 45.6 (C-4), 50.1 (C-5), 81.3 (C-6), 192.1 (C-7), 129.1 (C-8), 136.1 (C-9), 157.2 (C-10), 125.9 (C-11), 126.7 (C-12), 153.0 (C-13), 125.6 (C-14), 34.1 (C-15), 23.52 (C-16)\*, 23.58 (C-17)\*, 78.2 (C-18), 15.8 (C-19), 23.48 (C-20).



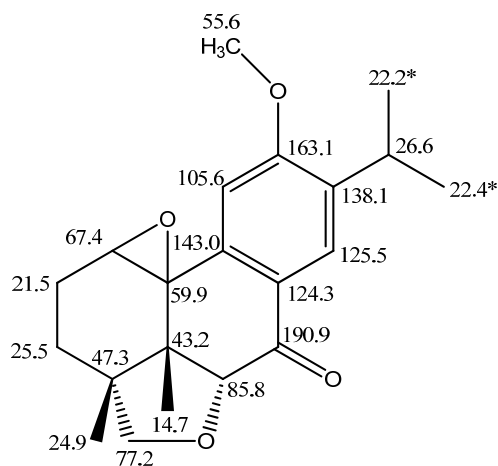
## 6. Epoxidación del alqueno **187**.



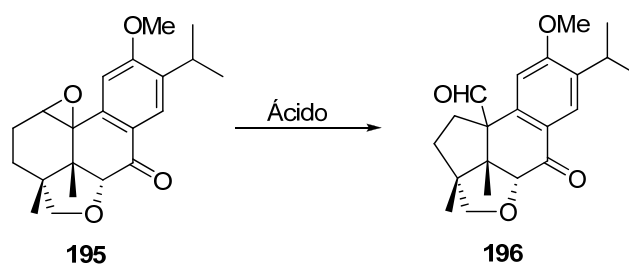
Se disuelve 184 mg (0.56 mmoles) de **187** en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , enfriado a  $0^\circ\text{C}$ , y se añade 208 mg de AMCPB (0.85 mmoles) al 70 %, y la mezcla resultante se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. Tras ese tiempo, la CCF indica la completa desaparición del material de partida. Tras ello se añade 10 mL de agua y 113 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (0.90 mmoles) y se agita durante 10 minutos. Se diluye con éter (75 mL), y se lava la fase etérea con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 20 mL), salmuera (2 x 15mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 156 mg de **195** (81%) como un aceite amarillo.

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.26-1.32 (m, 1 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 2.07-2.12 (m, 2 H), 3.25 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.28 (br s, 1 H), 3.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 4.05 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 67.4 (C-1), 21.5 (C-2), 25.5 (C-3), 47.3 (C-4), 42.3 (C-5), 85.8 (C-6), 190.9 (C-7), 124.3 (C-8), 143.0 (C-9), 59.9 (C-10), 105.6 (C-11), 163.1 (C-12), 138.1 (C-13), 125.5 (C-14), 26.6 (C-15), 22.2 (C-16)\*, 22.4 (C-17)\*, 77.3 (C-18), 24.9 (C-19), 14.7 (C-20), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).



### 7. Tratamiento del epóxido **195** en medio ácido.



Se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) el epóxido **195** (0.35 mmoles) y se añade el ácido (0.39 mmoles) y se agita a la temperatura adecuada hasta que la CCF no muestra material de partida, (ver tabla 2.4). Se evapora el disolvente y se añade éter y agua (60:20 mL), se lava con agua (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna (30 % E:H) obteniendo **196** como un aceite incoloro.

Solo en el caso de usar como ácido la resina Amberlyst A-15, el crudo de reacción se filtra directamente sobre gel de sílice, lavando con 40 mL de éter, obteniendo **196** después de eliminar el disolvente.

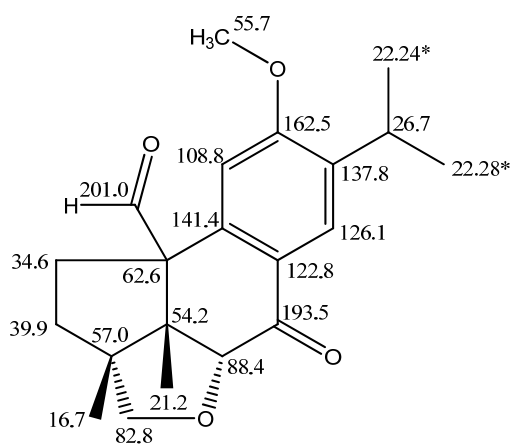
**(2aR, 2a<sup>1</sup>R, 4aR)-7-Isopropil-8-metoxi-2a, 2a<sup>1</sup>-dimetil-5-oxo-1, 2, 2a, 2a<sup>1</sup>, 3, 4a, 5, 9b-octahidrobenczo [4, 5] indeno [7, 1-bc] furan-9b-carbaldehído, (196).**

$[\alpha]_D^{25} = + 332.3$  (c = 11.0, CHCl<sub>3</sub>).

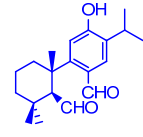
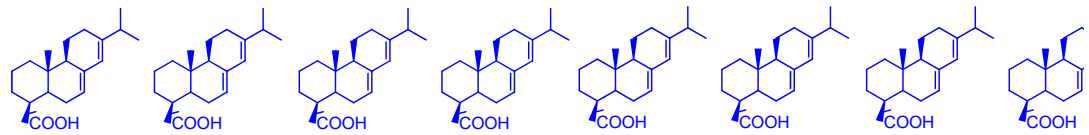
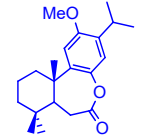
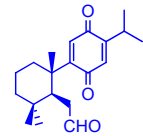
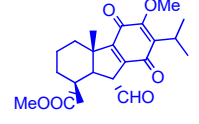
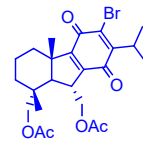
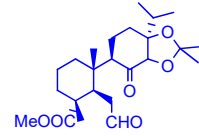
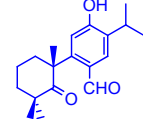
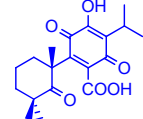
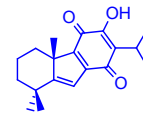
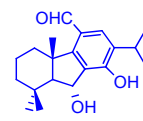
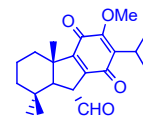
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1720, 1681, 1599, 1496, 1462, 1321, 1279, 1247, 1174, 1085, 1067, 1045, 1021, 991, 748 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.06 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.24-1.27 (m, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 3.25 (h, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 4 H), 3.89 (h, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 201.0 (C-1), 34.6 (C-2), 39.9 (C-3), 57.0 (C-4), 54.2 (C-5), 88.4 (C-6), 193.5 (C-7), 122.8 (C-8), 141.4 (C-9), 62.6 (C-10), 108.8 (C-11), 126.1 (C-12), 137.8 (C-13), 126.6 (C-14), 26.7 (C-15), 22.24 (C-16)\*, 22.28 (C-17)\*, 82.8 (C-18), 16.7 (C-19), 21.2 (C-20), 55.7 (CH<sub>3</sub>O).







*C*

*A*

*P*

*Í*

*T*

*U*

*L*

*O*

*3*





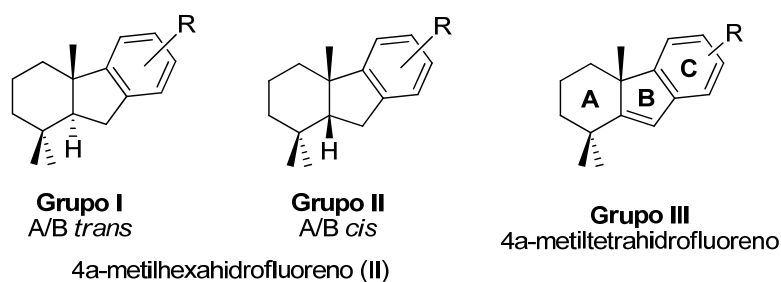
## ANTECEDENTES



## 1. Taiwaniaquinoides y compuestos relacionados.

Los taiwaniaquinoides comprenden un grupo de diterpenos y *nor*-diterpenos aislados durante los últimos veinte años de algunas coníferas del sudeste asiático. Su nombre se debe a que los primeros fueron aislados de *Taiwania cryptomerioides*, un tipo de pino que crece en Taiwan. Estos metabolitos difieren en su grado de oxidación, cabiendo distinguir taiwaniaquinonas y taiwaniaquinoles. La estructura de estos compuestos presenta un inusual esqueleto de 4a-metilhexa- o 4a-metiltetra-hidrofluoreno, pudiendo clasificarlos en tres grupos<sup>82</sup>. (Figura 3.1):

- **Grupo I:** Aquellos que presentan estructura de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *trans*.
- **Grupo II:** Los que poseen estructura de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *cis*.
- **Grupo III:** Aquellos que presentan estructura de 4a-metiltetrahidrofluoreno.



**Figura 3.1.** Esqueletos de los taiwaniaquinoides.

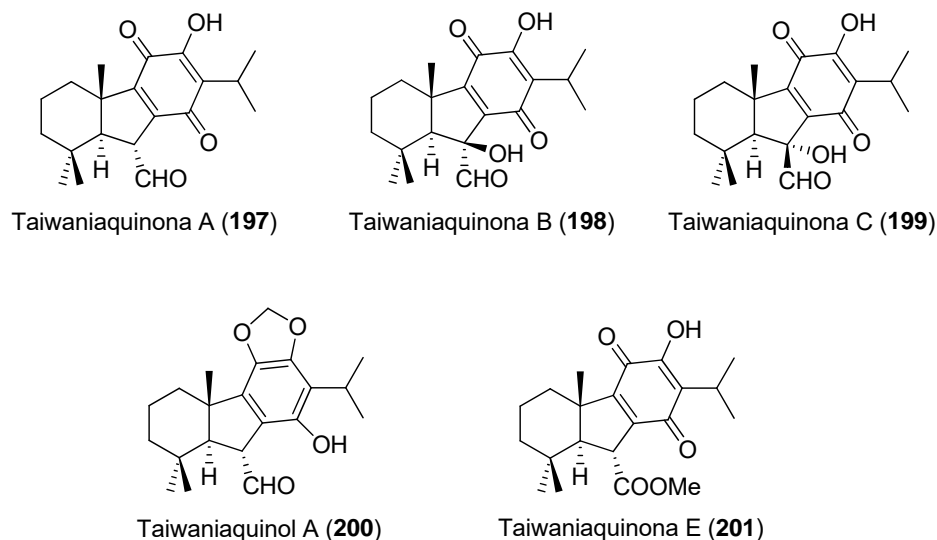
### 1.1. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno y unión interanular A/B *trans*.

Los primeros compuestos de este tipo, taiwaniaquinona A (**197**), B (**198**), C (**199**) y taiwaniaquinol A (**200**)<sup>83</sup>. Fueron aislados por el grupo de Cheng en 1995 a partir del extracto de las hojas de *Taiwania cryptomerioides*, ampliamente distribuida en Taiwan. Al año siguiente,

<sup>82</sup> Tapia Martín, R.; Estrategia general hacia taiwaniaquinoides bioactivos y primera metodología de síntesis de espiro enol éteres terpénicos naturales; *Tesis doctoral UGR*, **2012**.

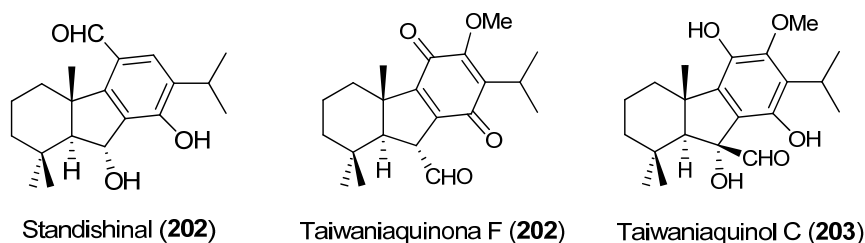
<sup>83</sup> Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1995**, *40*(3), 871.

tras un estudio más exhaustivo de este extracto, el mismo grupo aisló taiwaniaquinona E (**201**)<sup>84</sup>. (Figura 3.2).



**Figura 3.2.** Primeros taiwaniaquinoides aislados.

Posteriormente, en 1999, el grupo de Tanaka aisló standishinal (**202**) de la corteza de *Thuja standishii*<sup>85</sup>. A partir de 2005, el grupo de Kuo retomó el estudio de *Taiwania cryptomerioides*, aislando de su corteza taiwaniaquinona F (**203**) y taiwaniaquinol C (**204**)<sup>86</sup>. Poco después, estos mismos autores aislaron taiwaniaquinona G (**205**) y taiwaniaquinol E (**206**)<sup>87</sup>, de la corteza del mismo árbol. (Figura 3.3).



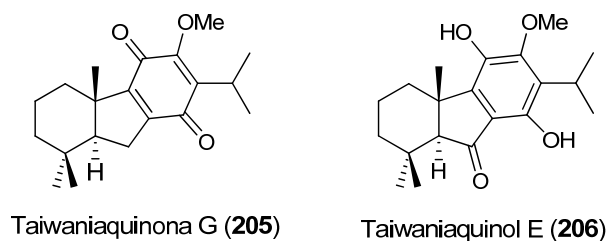
**Figura 3.3.** Últimos taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno aislados.

<sup>84</sup> Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1996**, 42(6), 1657.

<sup>85</sup> Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, (51), 1420.

<sup>86</sup> Chang, C.I.; Chien, S. C.; Lee, S. M.; Kuo, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, 51, 1420.

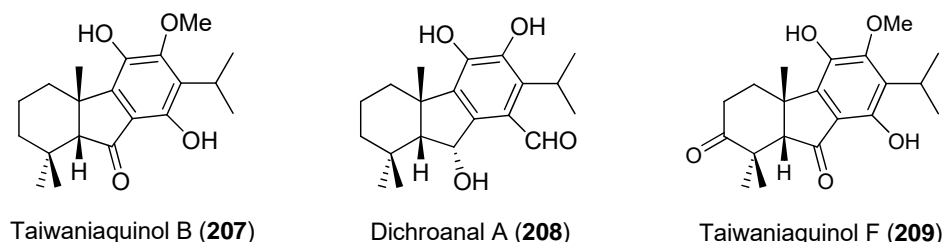
<sup>87</sup> Chang, C. I.; Chang J. Y.; Kuo, C. C.; Pan, W. Y.; Kuo, Y. H., *Planta Med.*, **2005**, 71(1), 72.



**Figura 3.3. (continuación).** Últimos taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno aislados.

### 1.2. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno y unión interanular A/B cis.

El primer compuesto perteneciente a este grupo encontrado fue taiwaniaquinol B (207), aislado por el grupo de Cheng de las hojas de *Taiwania cryptomeroides*<sup>83</sup>. En 1999, el grupo de Kawazoe aisló de las raíces de *Salvia dichroantha* un nuevo compuesto con este esqueleto, al que denominaron dichroanal A (208)<sup>88</sup>. El último compuesto, perteneciente a esta familia, fue aislado por el grupo de Kuo en 2005, de la corteza de *Taiwania cryptomerioides*, y recibió el nombre de taiwaniaquinol F (209)<sup>87</sup>. (Figura 3.4).



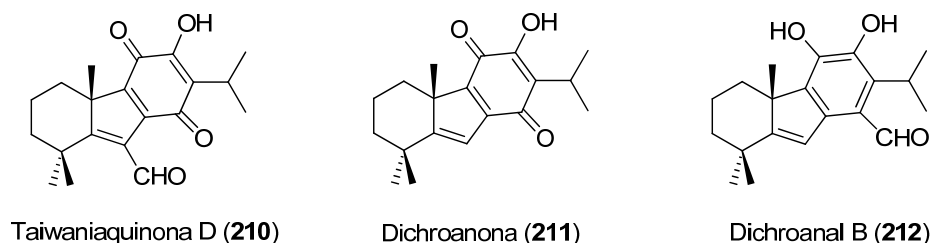
**Figura 3.4.** Estructura de taiwaniaquinoides con unión A/B cis.

### 1.3. Taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno.

Paralelamente, se han ido aislando de las mismas especies vegetales taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-tetrahidrofluoreno. El primero de estos compuestos, taiwaniaquinona D

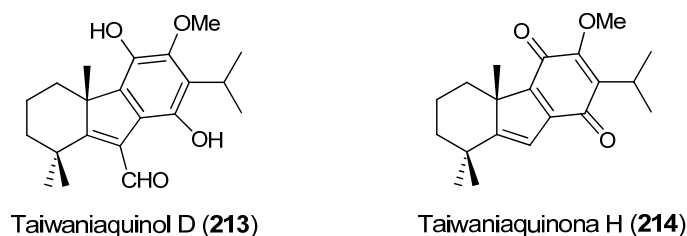
<sup>88</sup> Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sasik, E.; Yesilada, E. *Phytochemistry*, **1999**, *50*(3), 493.

(**210**), fue aislado por el grupo de Cheng de las hojas de *Taiwania cryptomerioides*<sup>87</sup>. Años después, el grupo de Kawazoe aisló de las raíces de *Salvia dichroantha* dos nuevos compuestos a los que denominaron dichroanona (**211**) y dichroanal B (**212**)<sup>84</sup>. (Figura 3.5).



**Figura 3.5.** Primeros taiwaniaquinoides aislados con esqueletos de 4a-tetrahidrofluoreno.

Los últimos taiwaniaquinoides de este tipo se aislaron en los años 2003 y 2005. Kuo y colaboradores, al estudiar la corteza de *Taiwania cryptomerioides*, aislaron taiwaniaquinol D (**213**)<sup>86</sup>, y posteriormente taiwaniaquinona H (**214**)<sup>87</sup>. (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Últimos taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno aislados.

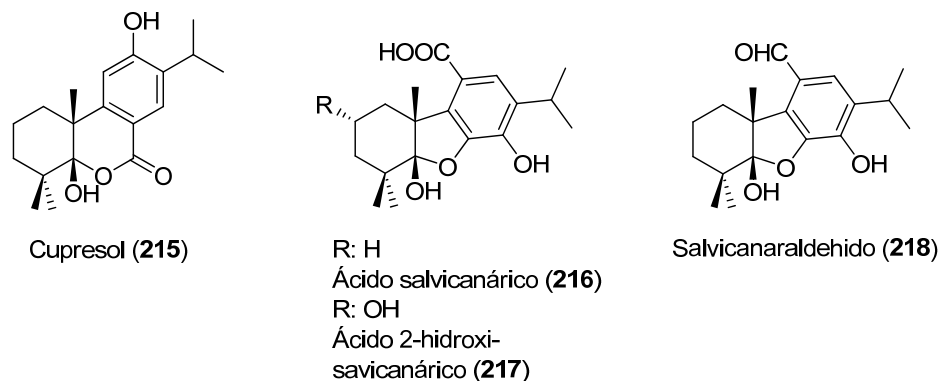
Íntimamente relacionados con los taiwaniaquinoides que presentan el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno se encuentran un grupo de *seco-nor*-diterpenos. Los primeros de estos compuestos se aislaron en la década de los ochenta. Entre ellos se encuentran cupresol (**215**), aislado por el grupo de Cole de la corteza de *Cupressus govenianan* var. *abramasiana*<sup>89</sup>, y los ácidos salvicanárico (**216**) y 2-hidroxisalvicanárico (**217**), aislado por González *et al* de las raíces de *Salvia canariensis* var. *Labiatae*<sup>90</sup> y de *Salvia texana*<sup>91</sup>, respectivamente.

<sup>89</sup> Joland, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; *J. Nat. Prod.*, **1984**, *47*(6), 983.

<sup>90</sup> González, A. G.; Herrera, J. R.; Luis, J. G.; Ravelo, A. G.; *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*(3), 341.

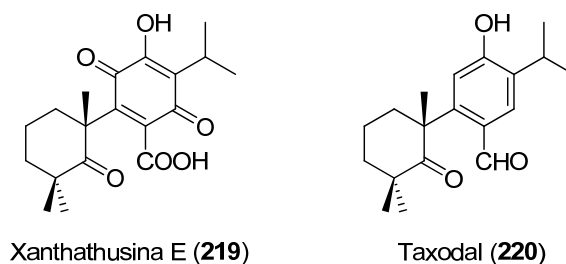
<sup>91</sup> González, A. G.; Aguiar, Z. E.; Luis, J. G.; Ravelo, A. G.; *Tetrahedron*, **1989**, *45*(16), 5203.

Posteriormente, el grupo de Gutiérrez Luis aisló salvicanaraldehído (**218**) de las raíces de *Salvia munzi*<sup>92</sup>. (Figura 3.7).



**Figura 3.7.** Primeros *seco nor*-abietanos aislados.

En la primera década del siglo XXI se han aislado otros compuestos pertenecientes a esta familia, como xanthathusina E (**219**), obtenida por Sun y colaboradores de las partes aéreas de *Coleus xanthathus*<sup>93</sup> o taxodal (**220**), aislada de las piñas de *Taxodium distichum*<sup>94</sup> por el grupo de Kusumoto. (Figura 3.8).



**Figura 3.8.** Últimos *seco*-taiwaniaquinoides aislados.

A continuación se resumen las diferentes estructuras de los taiwaniaquinoides, basada en la clasificación anterior, así como de los derivados *seco*-taiwaniaquinoides. (Figura 3.9).

<sup>92</sup> Luis, J. G.; Grillo, T. A.; *Tetrahedron*, **1993**, 49(28), 6277.

<sup>93</sup> Mei, S.-X.; Jiang, B.; Niu, X.-M.; Li, M.-L.; Yang, H.; Na, Z.; Lin, Z.-W.; Li, C.-M.; Sun, H.-D.; *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65(5), 633.

<sup>94</sup> Kusumoto, N.; Murayama, T.; Kawai, Y.; Ashitani, T.; Ogiyama, K.; Takahashi, K.; *Tetrahedron Letters*, **2008**, 48, 4845.



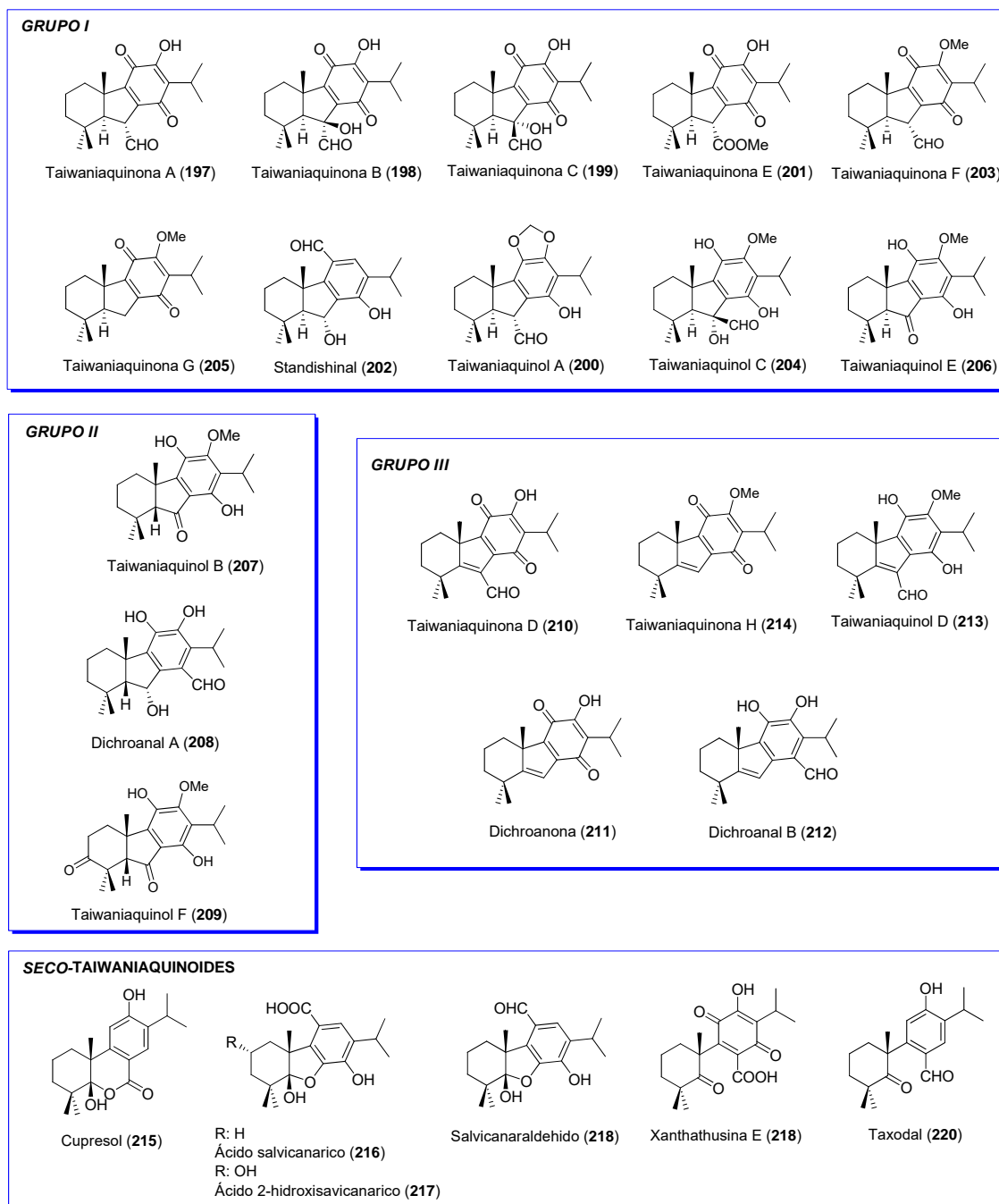


Figura 3.9. Resumen de las estructuras de los taiwaniaquinoides y *seco*-taiwaniaquinoides.

## 2. Actividad biológica.

Aunque la mayoría de las taiwaniaquinonas se aislaron hace ya más de una década, hasta el momento se ha abordado muy someramente el estudio sobre su actividad biológica. Las taiwaniaquinonas A (197), D (210) y F (203) y el taiwaniaquinol A (200) revelan actividad citotóxica frente a las células del carcinoma epidermoide KB87, mientras que standishinal (202)

muestra una interesante actividad como inhibidor de la enzima aromatasa<sup>95</sup>, lo que le convierte en un prometedor agente terapéutico contra el cáncer de mama. Del resto de taiwaniaquinoides no se sabe nada sobre su actividad biológica.

En cambio, los estudios de actividad biológica de los *seco*-taiwaniaquinoides se encuentran un poco más desarrollados. Se sabe que el ácido salvicanárico (**216**) muestra una débil citotoxicidad frente a células tumorales de ovario humano A2780<sup>96</sup>, una moderada citotoxicidad frente a células tumorales de próstata humana (PC-3) y una significativa citotoxicidad frente a células tumorales cervicales humanas (HeLa)<sup>97</sup>. Salvicanaraldehído (**218**) muestra una suave actividad frente a bacterias gram positivas (MRSA, VRE, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) y gram negativas (*Salmonella typhi*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa*)<sup>98</sup>. Xanthathusina E (**219**) presenta actividad frente a líneas de leucemia humanas K562<sup>93</sup>, mientras que taxodal (**220**) fue evaluado como antitermítico, no presentando actividad significativa<sup>99</sup>, y como antifúngico, presentando una débil actividad frente a *Fomitopsis palustris*<sup>100</sup>.

### 3. Rutas biogénicas.

Las rutas biogénicas posibles para la formación de los taiwaniaquinoides no se han investigado experimentalmente, sin embargo, si se han postulado tres posibles rutas, las cuales proponen como precursor un abietano, el 6,7-deshidroferruginol (**221**). (Esquema 3.1).

---

<sup>95</sup> a) Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 1911. b) Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A.; *Planta Med.*; **2002**, *68*, 742. c) Hanson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 312.

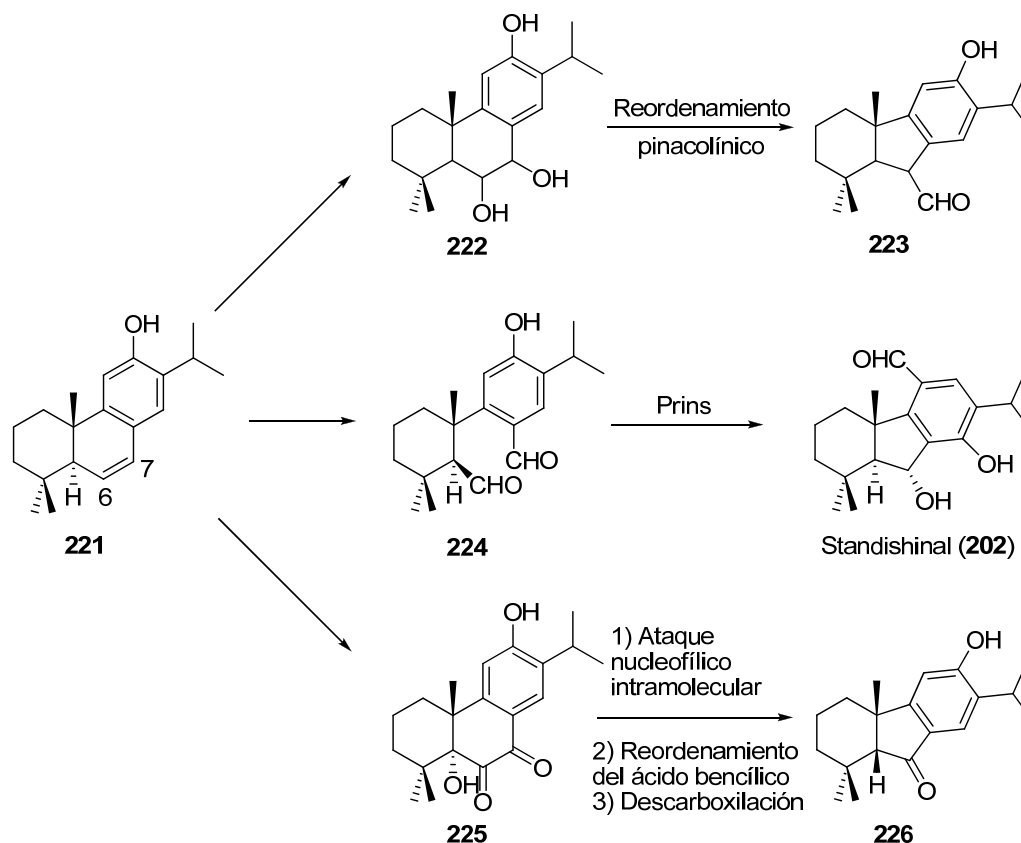
<sup>96</sup> Topcu, G.; Turkmen, Z.; Schilling, J. K.; Kingston, D.G. I.; Pezzuto, J.M.; Ulubelen, A.; *Pharmaceutical Biology*, **2008**, *46*(3), 180.

<sup>97</sup> Choudhary, M. I.; Hussain, A.; Ali, Z.; Adhikari, A.; Sattar, S. A.; Ayatollahi, S. A. M.; Al-Majid, A. M. A.; Attar-Rahman, *Planta Med.*; **2012**, *78*, 269.

<sup>98</sup> Salae, A-W.; Rodjun, A.; Karalai, C.; ; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Kanjana-Opas, A.; Tewtrakul, S.; Fun, H.-K.; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 819.

<sup>99</sup> Kusumoto, N.; Ashitani, T.; Hayasaka, Y.; Murayama, T.; Ogiyama, K.; Takahashi, K.; *J. Chem. Ecol.*, **2009**, *35*, 635.

<sup>100</sup> Kusumoto, N.; Ashitani, T.; Murayama, T.; Ogiyama, K.; Takahashi, K.; *J. Chem. Ecol.*, **2009**, *35*, 1381.



**Esquema 3.1.** Primeras rutas biogénicas propuestas.

La primera, propuesta por el grupo de Cheng, se basa en un reordenamiento pinacólico<sup>83</sup>, justificando la biogénesis de los taiwaniaquinoides C<sub>20</sub>. La segunda propuesta, para explicar la biogénesis de standishinal (**202**), propone una reacción tipo Prins: Node y colaboradores dieron credibilidad a esta propuesta al lograr la síntesis de este compuesto<sup>101</sup>, a través de una ciclación mediada por ácido. La tercera propuesta, que explicaría la biogénesis de taiwaniaquinoides C<sub>19</sub>, implica un reordenamiento de ácido bencílico, inducido por un ataque nucleofílico intramolecular, seguido de una descarboxilación. Esta propuesta ha sido avalada experimentalmente por el grupo de Gademann<sup>102</sup>.

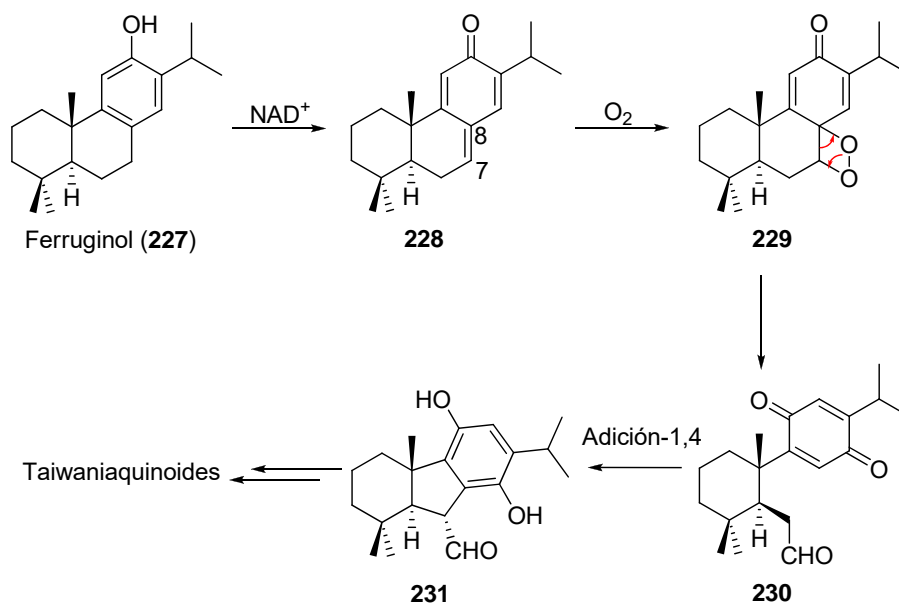
Nuestro grupo propuso una nueva ruta basada en evidencias fitoquímicas<sup>103</sup>. En el extracto de *Taiwania cryptomerioides* también se encuentra presente ferruginol (**227**), lo que

<sup>101</sup> Katoh, T.; Akagi T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa, M.; Ohtsu, H.; Suzuki, N.; Saito, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2736.

<sup>102</sup> Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*(26), 76.

<sup>103</sup> Tapia, R; Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 573.

permite establecer la hipótesis de que sea un precursor biogénico de estos metabolitos, a través de un proceso de ruptura oxidativa del enlace C7-C8 de **228** y subsiguiente adición 1,4 intramolecular del aldehído quinona **230**, no discutida anteriormente. Aunque el proceso de ciclación, tipo *5-endo-trig*, no está favorecido por las reglas de Baldwin, no se puede descartar esta vía ya que existen excepciones a esta regla<sup>104</sup> (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2.** Posible biogénesis basada en la ruptura oxidativa C7-C8 de ferruginol (**227**).

El compuesto (**230**) es un *seco*-abietano natural aislado de las raíces de *Salvia prionitis* por el grupo de Zhang<sup>105</sup>. Estos autores describían su biogénesis a partir de ferruginol (**227**) mediante una oxidación radicalaria.

#### 4. Síntesis.

El inusual esqueleto carbocíclico de estos compuestos ha despertado el interés de un gran número de grupos de investigación por desarrollar su síntesis, encontrándose en la bibliografía un elevado número de síntesis y metodologías. Hay que decir que la síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno es más sencilla que la de

<sup>104</sup> Para algunas excepciones de esta regla de Baldwin, ver: a) Anderson, J. C.; Davies, E. A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6300. b) Ichikawa, J.; Lapointe, G.; Iwai, Y. *Chem. Commun.*, **2007**, 2698. c) Nadano, R.; Iwai, Y.; Mori, T.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8748. d) Berry, M. B.; Rowlands, G. J.; Craig, D.; Jones, P. S. *Chem. Commun.*, **1997**, 2141. e) Jones, A. D.; Knight, D. W. *Chem. Commun.*, **1996**, 915. f) Trost, B. M.; Bonk, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*(6), 1778.

<sup>105</sup> Chen, X.; Ding, J.; Ye, Y.-M.; Zhang, J.-S. *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1016.

compuestos con estructura de 4a-metilhexahidrofluoreno. Además, los compuestos con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno que presentan unión A/B *cis* son más estables y por lo tanto más fáciles de obtener que los que presentan la unión A/B *trans*.

La síntesis total de estos compuestos se ha realizado desarrollando diferentes estrategias que implican condensaciones aldólicas<sup>106</sup>, ciclación de dialdehídos promovidas por ácido<sup>101</sup>; **Error! Marcador no definido.**, reacciones de  $\alpha$ -arilación asimétrica catalizada por paladio<sup>107</sup> o ciclación en cascada mediada por ácido de Bronsted, seguida de un reordenamiento de Wolff.<sup>108</sup> También se han usado como material de partida productos naturales, siendo la metodología más usada una estrategia de dos fragmentos, que emplea un compuesto fenólico y un monoterpeno como citral; **Error! Marcador no definido.**, ácido ciclogeránico<sup>109</sup> o ciclocitral<sup>110</sup>, siendo este último el más usado. El sistema carbocíclico se elabora mediante reacciones de Heck intramoleculares, mediante la reacción de Nazarov o a través de ciclaciones ácidas.

#### 4.1. Síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno.

Las síntesis de esta familia de taiwaniaquinoides no está tan bien desarrollada como la de los taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, en especial los que poseen una unión interanular A/B *trans*, que son menos estables que los que poseen una unión A/B *cis*.

Fue en 2005, cuando se realizó la primera síntesis total de un taiwaniaquinoides con unión A/B *cis*. El grupo de Fillion<sup>111</sup> realizó la síntesis de taiwaniaquinol B (**207**) mediante un proceso de bis ciclación, basado en una reacción dominó acilación-alkilación de Friedel-Crafts. (Esquema 3.3).

<sup>106</sup> McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7738.

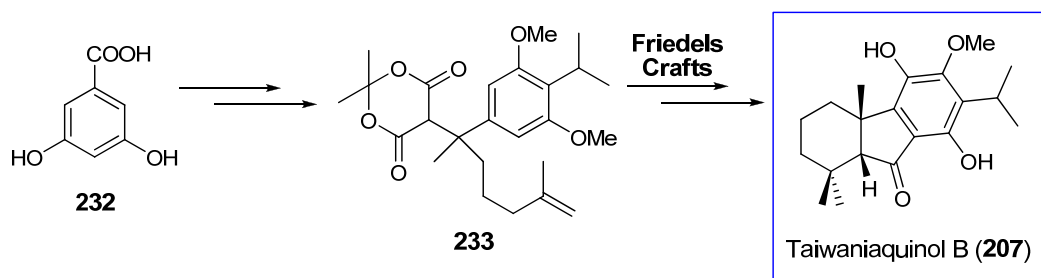
<sup>107</sup> Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*(7), 2088.

<sup>108</sup> Deng, J.; Li, R.; Luo, Y.; Li, J.; Zhou, S.; Li, Y.; Hu, J.; Li, A. *Org. Lett.*, **2013**, *15*(8), 2022.

<sup>109</sup> Tang, S.; Xu, Y.; He, J.; He, Y.; Zheng, J.; Pan, X.; She, X. *Org. Lett.*, **2008**, *10*(9), 1855.

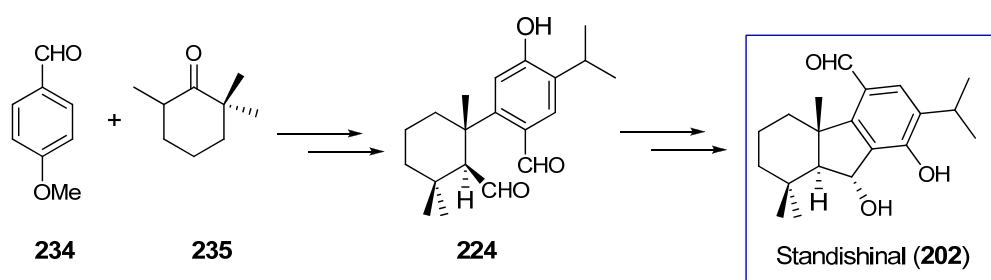
<sup>110</sup> a) Liang, G.; Xu, Y.; Seiple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11022. b) Node, M.; Ozeki, M.; Planas, L.; Nakano, M.; Takita, H.; Mori, D.; Tamatani, S.; Kajimoto, T. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*(1), 190. c) Kakde, B. N.; De, S.; Dey, D.; Bisai, A. *RSC Advances*, **2013**, *3*, 8176. d) Ozeki M.; Satake. M.; Toizume, T.; Fukutome, S.; Arimitsu, K.; Hosoi, S.; Kajimoto, T.; Iwasaki, H.; Kojima, N.; Node, M.; Yamashita, M. *Tetrahedron*, **2013**, *69*(19), 3841.

<sup>111</sup> Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144.



Esquema 3.3. Primera síntesis de un taiwaniaquinoide.

Los grupos de Chiu<sup>112</sup> y Majetich<sup>118</sup>, mediante ciclación inducida por ácido, y el grupo de Trauner<sup>110a</sup>, a través de una ciclación de Nazarov, también llevaron a cabo la síntesis de taiwaniaquinol B (**207**). El grupo de Node realizó la síntesis total de standishinal (**202**), mediante la ciclación de un dialdehído mediada por ácido<sup>101a</sup>. (Esquema 3.4).

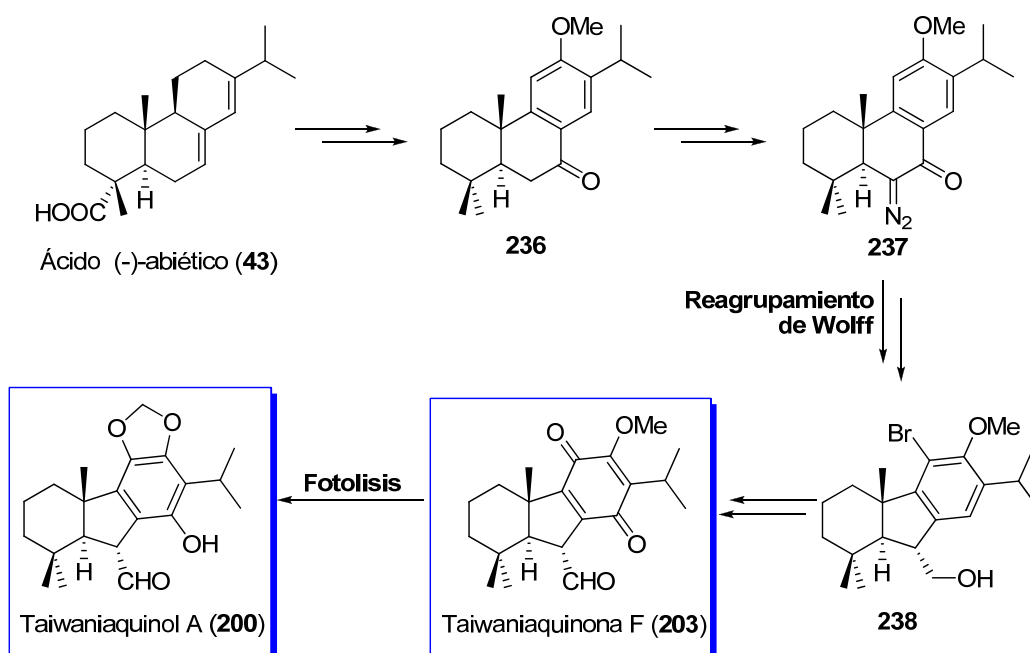


Esquema 3.4. Síntesis total de standishinal (**202**).

En el transcurso de nuestras investigaciones, en 2013, el grupo de Gademann realizó la primera síntesis libre de grupos protectores, de un taiwaniaquinoide perteneciente a este grupo. Concretamente, sintetizó taiwaniaquinona F (**203**) a partir de ácido (-)-abiético (**43**), *vía* el éter metílico de sugiol (**236**), usando un reagrupamiento de Wolff de la  $\alpha$ -diazocetona **237** para formar el anillo de cinco miembros. Estos autores realizan la síntesis del taiwaniaquinol A (**200**) directamente a partir de la taiwaniaquinona F (**203**) a través de una reacción fotoquímica, mediante exposición a la luz del sol<sup>113</sup>. (Esquema 3.5).

<sup>112</sup> Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1741.

<sup>113</sup> Thommen, C.; Jana, C. K.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*(6), 1390.



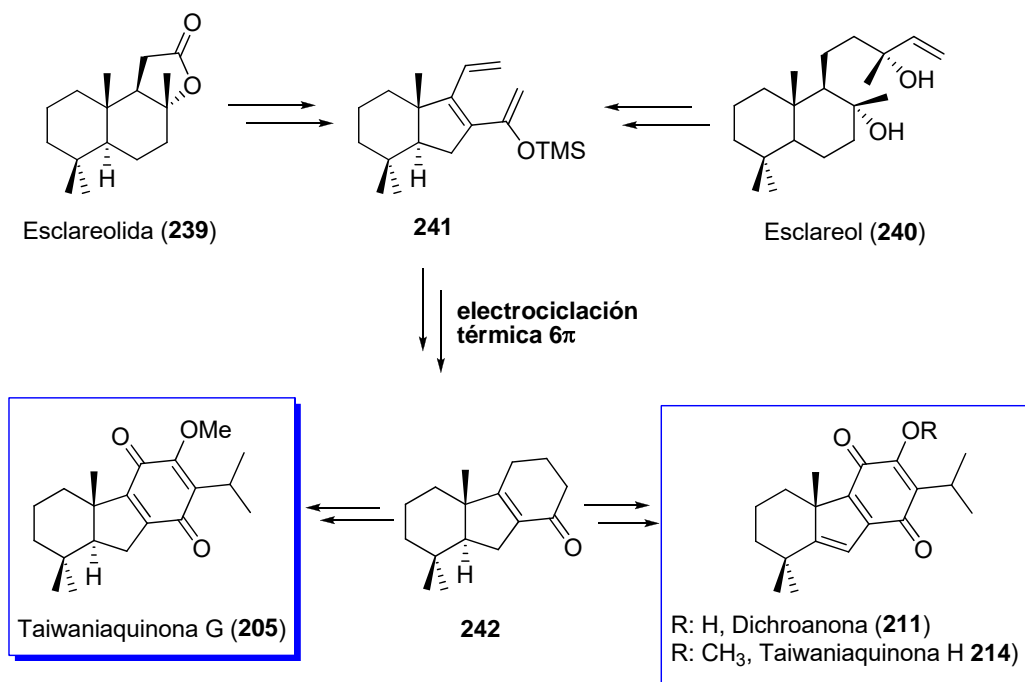
**Esquema 3.5.** Síntesis libre de grupos protectores de taiwaniaquinona F (203) y primera síntesis de taiwaniaquinol A (200).

Ese mismo año, usando la misma metodología para la formación del anillo de cinco miembros, mediante el reordenamiento de Wolff, el grupo de Li realizó la síntesis total de las taiwaniaquinonas A (197), F (203) y taiwaniaquinol B (207)<sup>108</sup>.

Nuestro grupo, atraído por la dificultad en la síntesis de los taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno, y en especial, los que poseen la unión inter anular A/B *trans*, ha abordado la síntesis de este tipo de metabolitos, usando como material de partida productos naturales y otro tipo de precursores.

El primer compuesto que se sintetizó fue taiwaniaquinona G (205), usando como material de partida esclareolida (239) o esclareol (240), productos naturales ampliamente usados en la síntesis de productos de alto valor añadido. Partiendo de estos compuestos se realiza la construcción del intermedio 241, utilizando una metodología basada en una electrociclación

térmica  $6\pi$  para la construcción del esqueleto tricíclico **242**<sup>114</sup>. Usando esta metodología también se realizó la síntesis de dichroanona (**211**) y taiwaniaquinona H (**214**)<sup>115</sup>. (Esquema 3.6).



**Esquema 3.6.** Síntesis enantioespecífica de taiwaniaquinona G (**205**), H (**214**) y dichroanona (**211**) a partir de terpenoides naturales.

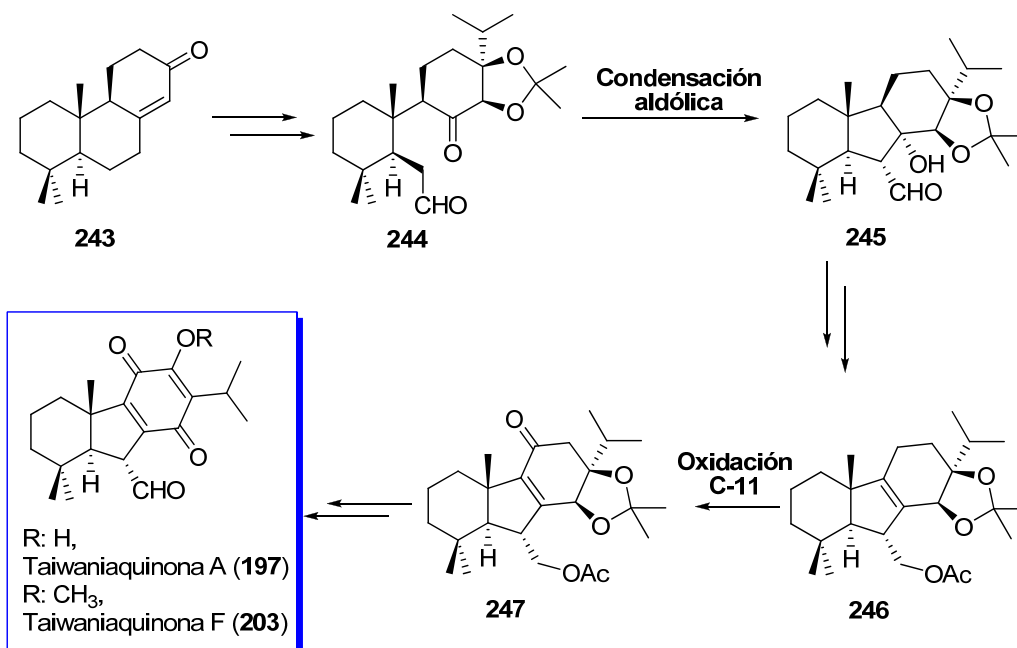
Posteriormente, realizamos la primera síntesis total enantioselectiva de las taiwaniaquinonas A (**197**) y F (**203**)<sup>116</sup>, a partir de la  $\alpha,\beta$ -enona **243**, siendo el paso clave una condensación aldólica del cetoaldehído **244**, para la construcción del sistema carbocíclico, y la oxidación del C-11. (Esquema 3.7).

<sup>114</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H. *Chem. Commun.* **2009**, 5, 592.

<sup>115</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Charrah, Y.; Es-Samti, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7(24), 5146.

<sup>116</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Tapia, R.; Alvarez-Manzaneda, R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9244.

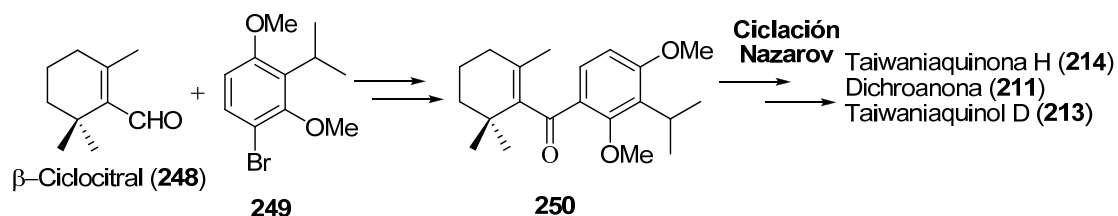




Esquema 3.7. Síntesis enantioselectiva de las taiwaniaquinonas A (197) y F (203).

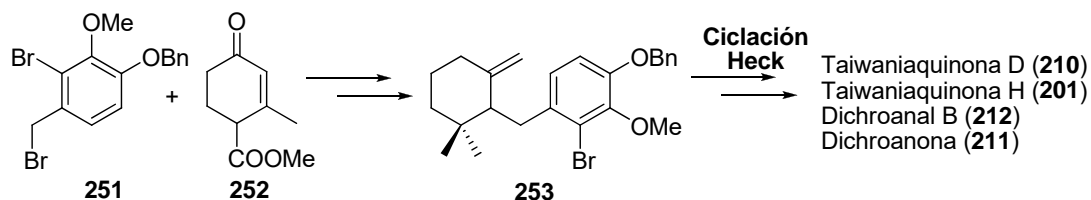
## 4.2. Síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno.

La gran estabilidad que presenta esta clase de taiwaniaquinoides es la causa de que su síntesis resulte más sencilla, lo que se pone de manifiesto en el elevado número de publicaciones y metodologías desarrolladas para este fin. La primera preparación de este tipo de compuestos fue desarrollada en 2006 por el grupo de Trauner y colaboradores<sup>110a</sup>, que abordaron la síntesis total de taiwaniaquinona H (214) y taiwaniaquinol D (213), usando para ello una modificación de la ciclación de Nazarov a partir de  $\beta$ -ciclocitral (248). (Esquema 3.8).



Esquema 3.8. Primera síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno.

En 2006 el grupo de Banerjee<sup>117</sup> publicó la primera ruta general hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, usando como paso clave una reacción de ciclación de Heck intramolecular del bromo derivado **253**, sintetizando con esta metodología las taiwaniaquinonas D (**210**) y H (**201**), dichroanona (**211**) y dichroanal B (**212**). (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9.** Primera estrategia general hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno.

Posteriormente, en 2008, el grupo de She sintetizó dichroanona (**211**) a partir del ácido geránico, mediante un proceso dominó de acilación de Friedel-Crafts, seguido de una alquilación<sup>109</sup>. Al año siguiente el grupo de Majetich realizó la síntesis de dichroanona (**211**), dichroanal B (**212**) y taiwaniaquinona D (**210**), usando una metodología de Friedel-Crafts intramolecular mediada por trifluoruro de boro<sup>118</sup>.

Gademan y colaboradores, en 2010, realizaron la síntesis formal de taiwaniaquinona H (**214**) a partir de 6, 7-deshidrometilferruginol **254** basándose en una hipótesis biogénica en la que el anillo de cinco miembros se forma mediante un reordenamiento de ácido bencílico<sup>102</sup>. Ese mismo año el grupo de Node desarrolló una síntesis asimétrica eficaz mediante una reacción de Heck intramolecular a partir de  $\beta$ -ciclocitral (**248**)<sup>110</sup><sup>110b</sup>. Al año siguiente, el grupo de Hartwig realizó la síntesis total enantioselectiva, basada en una  $\alpha$ -arilación asimétrica catalizada por paladio<sup>107</sup>.

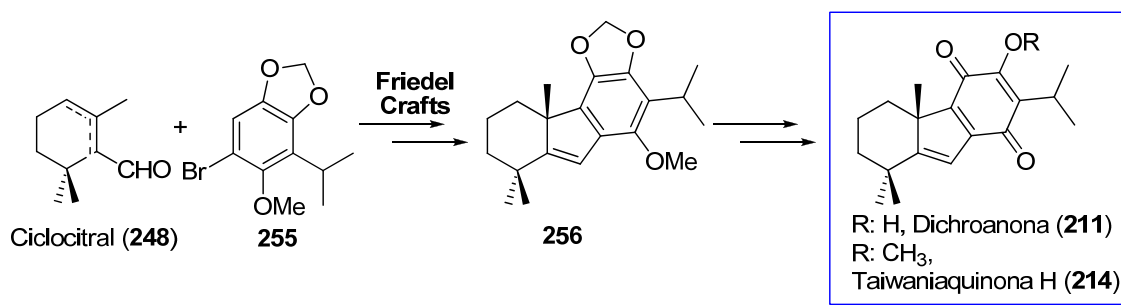
En 2013 el grupo de Li llevó a cabo la síntesis de taiwanaquinol D (**213**), usando una ciclación mediada por triflato de bismuto (III) para la construcción de un sistema tricíclico de seis miembros<sup>108</sup>. La formación del anillo de cinco miembros se llevó a cabo mediante reacción fotoquímica de una  $\alpha$ -azocetona. El grupo de Bisai realizó la síntesis de taiwaniaquinona H

<sup>117</sup> Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari B.; Banerjee, A. K. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2787.

<sup>118</sup> Majetich, G.; Shimkus, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3311.

(**214**) y dichroanona (**211**) a partir de  $\beta$ -ciclocitral (**248**), desarrollando para ello un nuevo proceso de ciclación de Friedel-Crafts intramolecular de aril vinil carbinoles mediada por triflatos metálicos<sup>110c</sup>. El grupo de Ozeki describió la primera síntesis total asimétrica de taiwaniaquinol B (**207**) y taiwaniaquinona D (**210**) usando una reacción de Heck<sup>110d</sup>.

Nuestro grupo también se sintió atraído hacia la preparación de estos compuestos. Usando como material de partida  $\alpha$ - o  $\beta$ -ciclocitral (**248**) desarrollamos una estrategia general hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno presente en estos compuestos, mediante una reacción de Friedel-Crafts intramolecular<sup>119</sup> mediada por tetracloruro de estaño. Utilizando ésta, se prepararon taiwaniaquinona H (**214**) y dichroanona (**211**), siendo las síntesis más eficientes descritas hasta la fecha en bibliografía para este tipo de compuestos. (Esquema 3.10).



**Esquema 3.10.** Estrategia general de síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ciclocitral (**248**).

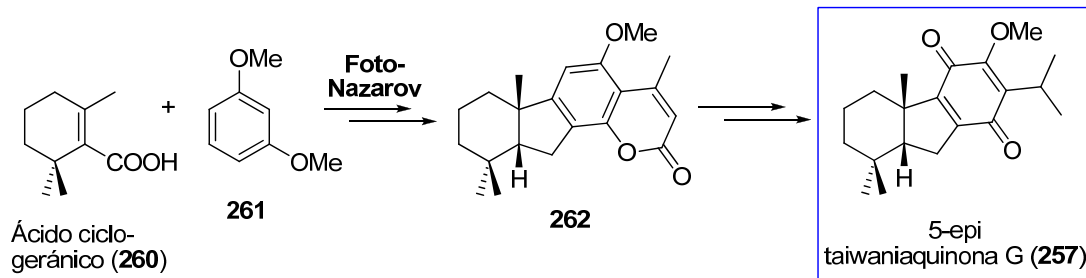
### 4.3. Síntesis de taiwaniaquinoides descritas durante la realización de este trabajo.

Durante la última fase de la realización de este trabajo, han aparecido en bibliografía una serie de artículos relacionados con la síntesis de estos compuestos. En 2014, el grupo de Gao realizó la síntesis formal de taiwaniaquinol B (**207**), haciendo uso de una versión fotoquímica de la ciclación de Nazarov<sup>120</sup>. Ese mismo año, se puso de manifiesto la dificultad en la síntesis de taiwaniaquinoides con estructura de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *trans*. Los grupos de Chang y Song intentaron la síntesis de taiwaniaquinona G

<sup>119</sup> 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.

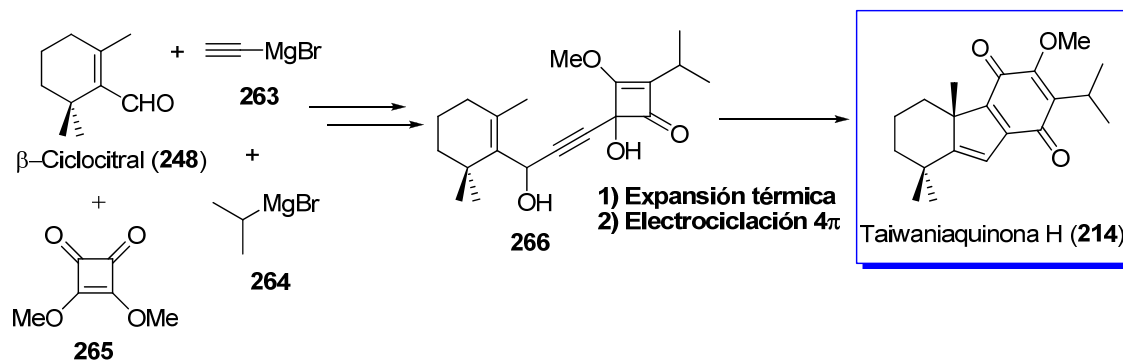
<sup>120</sup> Cai, S.; Xiao, Z.; Shi, Y.; Gao, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*(28), 8677.

(205), obteniendo sin embargo 5-epitaiwaniaquinona G **257**<sup>121</sup>, usando como material de partida el ácido ciclogeránico (260). (Esquema 3.11).



Esquema 3.11. Síntesis de 5-epitaiwaniaquinona G **257**.

El grupo de Hu ha desarrollado la primera síntesis de taiwaniaquinona H (**214**), sin hacer uso de grupos protectores, basándose para ello en un proceso en cadena de expansión térmica de anillo, seguida de una electrociclación  $4\pi$ , siendo el material de partida el  $\beta$ -ciclocitral (**248**) y pequeñas moléculas accesibles comercialmente<sup>122</sup>. (Esquema 3.12).



Esquema 3.12. Primera síntesis libre de grupos protectores de taiwaniaquinona H (**214**).

El grupo de Qin ha llevado a cabo la síntesis de dichroanona (**211**) y taiwaniaquinona H (**214**), sus enantiómeros no naturales, mediante un proceso catalizado por paladio<sup>123</sup>. El grupo

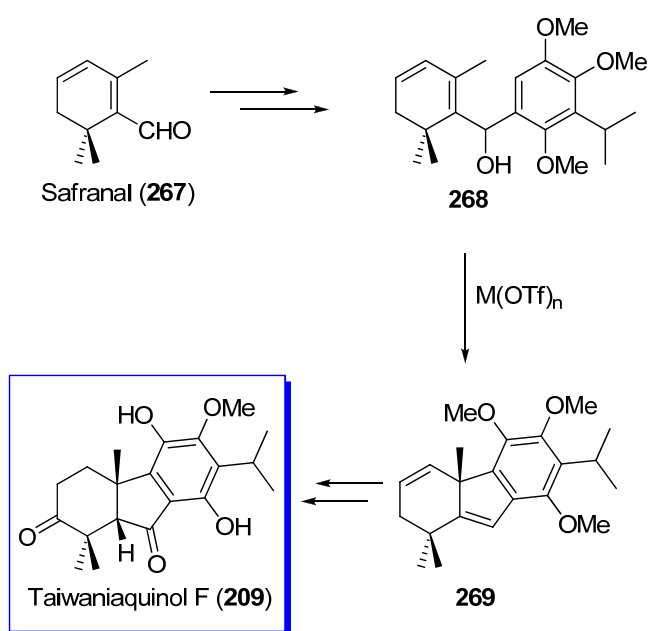
<sup>121</sup> Wang, J.; Wang, J.; Li, C.; Meng, Y.; Wu, J.; Song, C.; Chang, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79(13), 6354.

<sup>122</sup> Yan, X.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (11), 5282.

<sup>123</sup> Li, L.-Q.; Li, M.-M.; Cheng, D.; Liu, H.-M.; Geng, H.-C.; Lin, J.; Qin, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5960.

del profesor Stoltz ha completado la síntesis enantioselectiva de estos dos compuestos, utilizando para ello una adición conjugada asimétrica catalizada por paladio<sup>124</sup>.

En 2015 el grupo de Bisai ha descrito la primera síntesis de taiwaniaquinol F (**209**), así como la síntesis de dichroanona (**208**), taiwaniaquinona H (**214**), 5-*epi*-taiwaniaquinona G (**257**) y taiwaniaquinol B (**207**), empleando su metodología de ciclación catalizada por triflatos metálicos<sup>110c</sup>, usando de material de partida safranal (**267**)<sup>125</sup>. (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Síntesis de taiwaniaquinol F (**209**) a partir de safranal (**267**).

Hasta la fecha, no hay recogida en bibliografía ninguna síntesis de los *seco*-taiwaniaquinoides presentados en esta memoria.

<sup>124</sup> a) Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6362. b) Shockley, S. E.; Holder, J. C.; Stoltz, B. M. *Org. Process Res. Rev.* **2015**, *19*, 974.

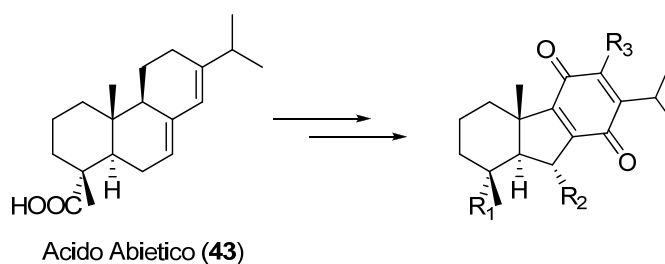
<sup>125</sup> Kakde, B. N.; Kumari, P.; Bisai, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9889.

## **OBJETIVOS**



De acuerdo con lo expuesto anteriormente en la parte de antecedentes bibliográficos, y los trabajos de investigación realizados por nuestro grupo de investigación en la síntesis de taiwaniaquinoides, se plantearon dos objetivos principales del trabajo:

- El primero, la obtención de distintos derivados de taiwaniaquinonas a partir de ácido (-)-abiético (**43**) como material de partida. Se hará especial énfasis en aquellos derivados funcionalizados en el C-18.
- El segundo objetivo consiste en realizar el estudio de la actividad antitumoral de los derivados funcionalizados en el C-18, y realizar un estudio comparativo con los derivados no funcionalizados en dicho carbono. Además, se planteará avanzar en el estudio de la actividad antitumoral de aquellas moléculas que presente resultados relevantes.



Para acceder a los derivados de taiwaniaquinoides seleccionados para este estudio, se utilizará la estrategia sintética desarrollada por nuestro grupo de investigación<sup>82</sup>. Con este fin se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar el compuesto **267**, intermedio clave en la preparación de taiwaniaquinoides a partir de ácido (-)-abiético (**43**), con objeto de optimizar tanto su número de etapas como su rendimiento global.
- Transformar dicho intermedio en diferentes derivados de taiwaniaquinoides.
- Estudiar una nueva ruta biogenética propuesta por nuestro grupo.
- Realizar la primera síntesis total de taxodal (**218**) y cupresol (**213**) a partir de intermedios de la síntesis de taiwaniaquinoides.
- Sintetizar de forma enantioselectiva taxodal (**218**) y cupresol (**213**) a partir de ácido (-)-abiético (**43**).



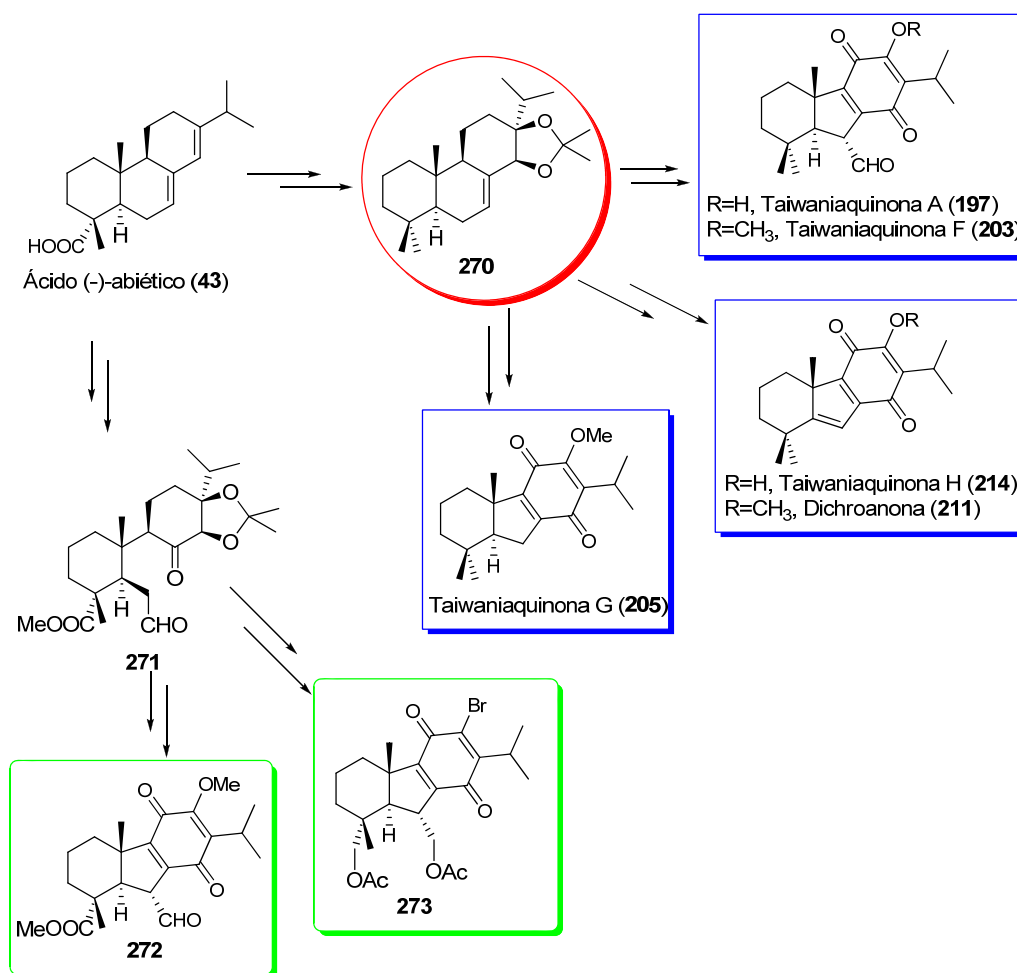


## **RESULTADOS y DISCUSIÓN**



## 1. Introducción.

Como se ha indicado, tras realizar la síntesis de diferentes taiwaniaquinoides, se plantea en este trabajo la realización del estudio de su actividad biológica, con el fin de aplicar los resultados en el campo de la biomedicina. Para ello, se pretende obtener cantidades suficientes de diferentes compuestos con estructura de taiwaniaquinoides y derivados funcionalizados en el anillo A, con objeto de profundizar en los ensayos de su actividad antitumoral, buscando una mayor actividad y mejor índice terapéutico. Para ello se eligió la última estrategia sintética desarrollada por nuestro grupo de investigación<sup>126</sup>, utilizando en este caso el ácido (-)-abiético (43) como material de partida. (Esquema 3.13).



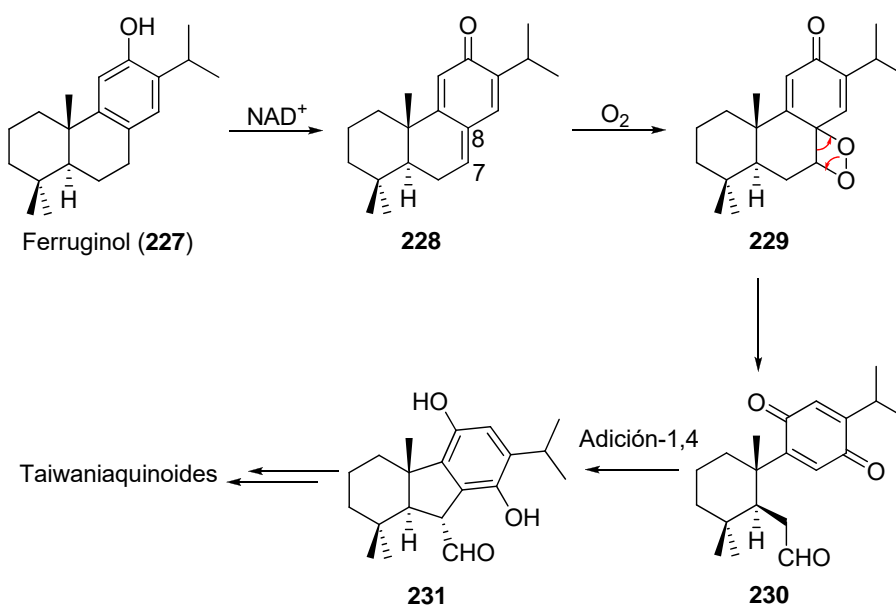
**Esquema 3.13.** Esquema para la síntesis de taiwaniaquinoides y derivados a partir de ácido (-)-abiético (43).

<sup>126</sup> Tapia, R, Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 573.

Se eligió el ácido (-)-abiético (**43**), como material de partida, por ser un producto muy económico, pero sobre todo por poseer características estructurales excepcionales para llevar a cabo el objetivo marcado. La presencia del grupo carboxilo en el C-4 permitirá acceder a los productos naturales ya sintetizados por nuestro grupo, pero sobre todo obtener los derivados que son el objetivo prioritario de este trabajo. La experiencia que acumula nuestro grupo de investigación en trabajar sobre esta materia prima supone una ventaja añadida.

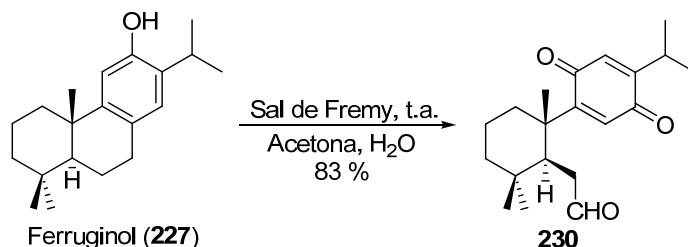
## 2. Planteamiento de una nueva ruta biosintética plausible.

El segundo objetivo importante de este trabajo es de verificar la propuesta biogénica planteada con anterioridad por nuestro grupo de investigación<sup>126</sup>, (esquema 3.14), ya que a través de la ruta que se basa en la ruptura de enlace  $\Delta^{7,8}$  se logró preparar prácticamente todas las series de taiwaniaquinoides.



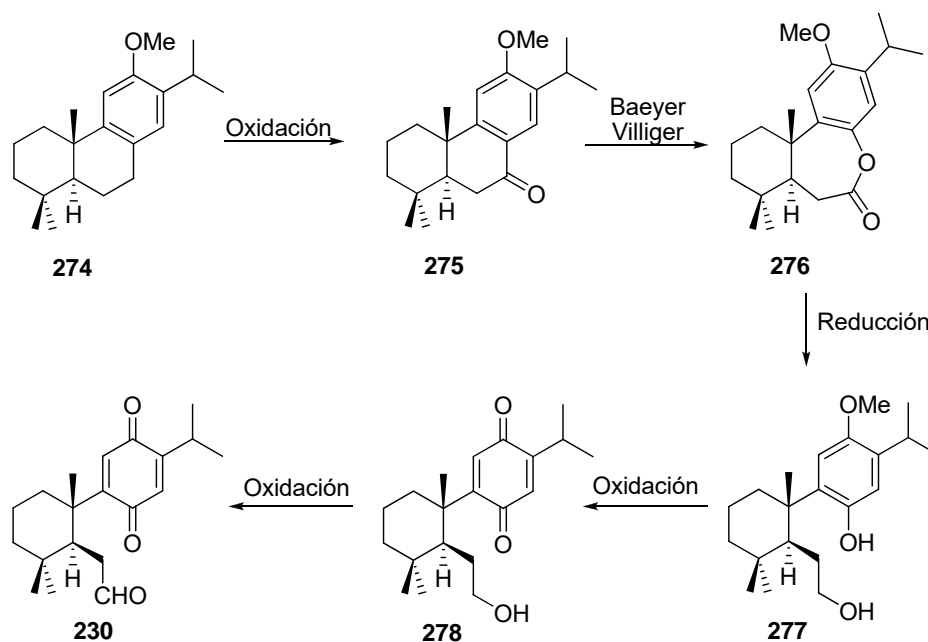
**Esquema 3.14.** Posible biogénesis basada en la ruptura oxidativa del enlace C7-C8 del ferruginol (**227**).

El aldehído quinona (**230**) es un producto natural aislado por Zang de las raíces de *Salvia prionitis*<sup>127</sup>. Estos autores describen su origen a partir de una oxidación radicalaria a partir de ferruginol (**227**), lo que apoya esta ruta biogénica. Estos mismos autores describen su síntesis a partir de ferruginol (**227**) por tratamiento con sal de Fremy. (Esquema 3.15).



**Esquema 3.15.** Obtención del *seco*-abietano **230** a partir de ferruginol (**227**).

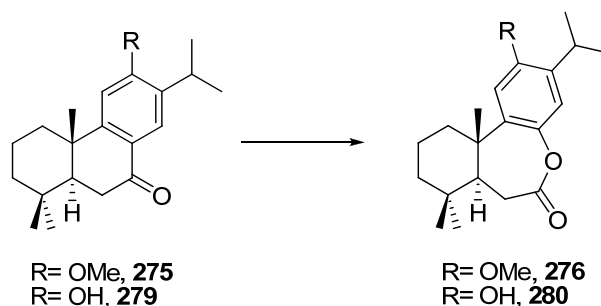
Por otra parte, el aldehído quinónico **230** podría obtenerse a partir del derivado de ferruginol **274** mediante una doble oxidación: oxidación del C-7 y reordenamiento de Baeyer - Villiger. La lactona resultante, **276**, podría reducirse hacia el fenol **277**, que se oxidaría fácilmente hasta la quinona **230**. (Esquema 3.16).



**Esquema 3.16.** Planificación para la obtención del *seco*-aldehído **230**.

<sup>127</sup> Chen, X.; Ding, J.; Ye, Y.-M.; Zhang, J.-S. *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 1016.

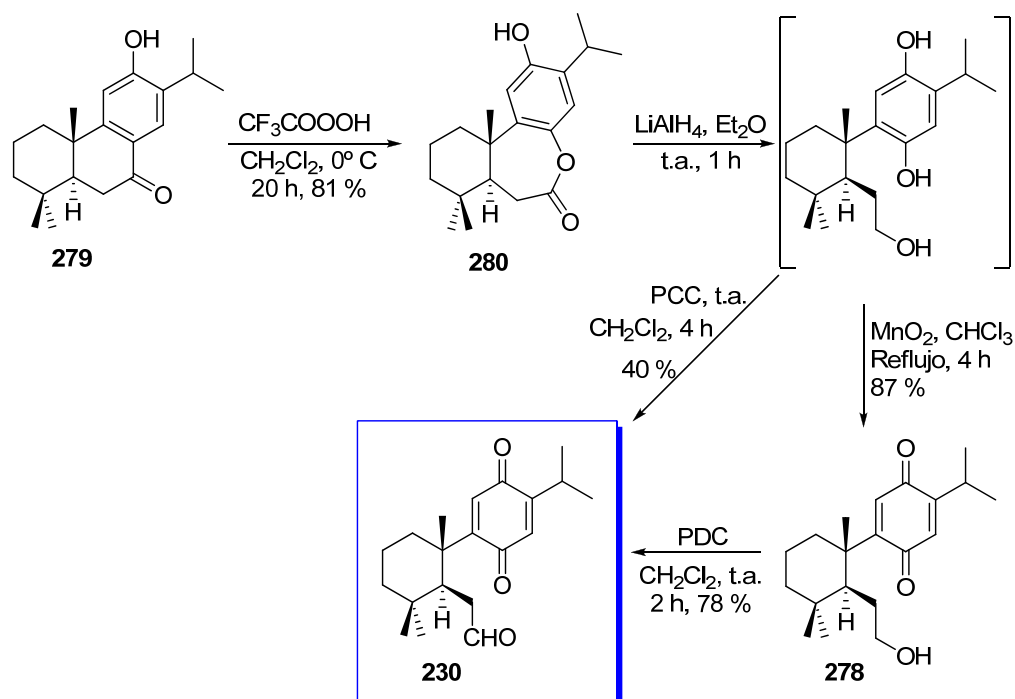
La oxidación de Baeyer-Villiger del 7-oxo-*O*-metilferruginol **275** resultó infructuosa cuando se emplea AMCPB, y sólo cuando se utiliza ácido trifluoroperacético se produce la reacción, con simultánea desprotección del hidroxilo fenólico, (ensayo 3). A partir de sugiol (**279**) se obtuvo con alto rendimiento la lactona **280**. (Tabla 2.1).



n	R	Reactivos	Disolvente	T (° C)	t (h)	Producto (%)
1	OMe	2.2 eq AMCPB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a. a 40 °C	48	NR
2	OMe	2.2 eq AMCPB	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C 1	84 °C	14	NR
3	OMe	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (90%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C a t.a.	48	72 % <b>280</b>
4	OH	1.5 eq AMCPB	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	14	NR
5	OH	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (90%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0° C a t.a.	20	81 % <b>280</b>

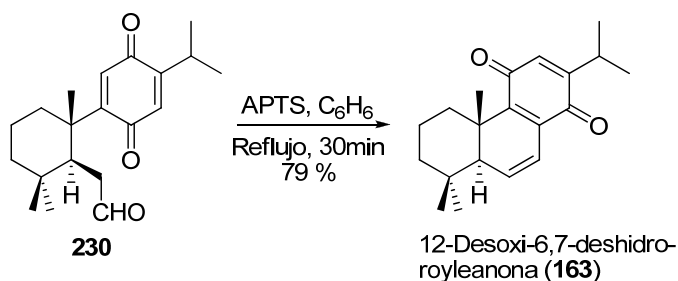
**Tabla 2.1.** Condiciones de oxidación de Baeyer-Villiger hacia la lactona **280**.

Tras optimizar la obtención de la lactona **280**, el siguiente paso de la secuencia es su reducción con hidruro de aluminio y litio. Esta reacción se llevó a cabo de modo satisfactorio utilizando Et<sub>2</sub>O como disolvente, obteniéndose un 91 % de rendimiento de la hidroxihidroquinona, no aislable debido a su fácil oxidación. La oxidación directa al aldehído quinónico **230** se llevó a cabo mediante PCC, aunque con bajo rendimiento (40 %). Alternativamente, se obtuvo el aldehído deseado con un rendimiento del 68 %, mediante oxidación del fragmento de hidroquinona con MnO<sub>2</sub> y posterior tratamiento del alcohol primario con PDC. (Esquema 3.17).



Esquema 3.17. Obtención del *seco*-aldehído **230** a partir de sugiol (**279**).

Una vez obtenido el *seco*-aldehído deseado (**230**), se ensayó la ciclación bajo diferentes condiciones de reacción, con el fin de obtener el esqueleto tricíclico de los taiwaniaquinoides. El tratamiento con medio ácido, usando APTS, dio lugar sorprendentemente a 12-desoxi-6, 7-deshidro-royleanona (**163**), producto natural aislado de las raíces de *Salvia nutans* por el grupo de Blunden<sup>128</sup>. No tiene lugar la adición de Michael, que cabría esperar. (Esquema 3.18).

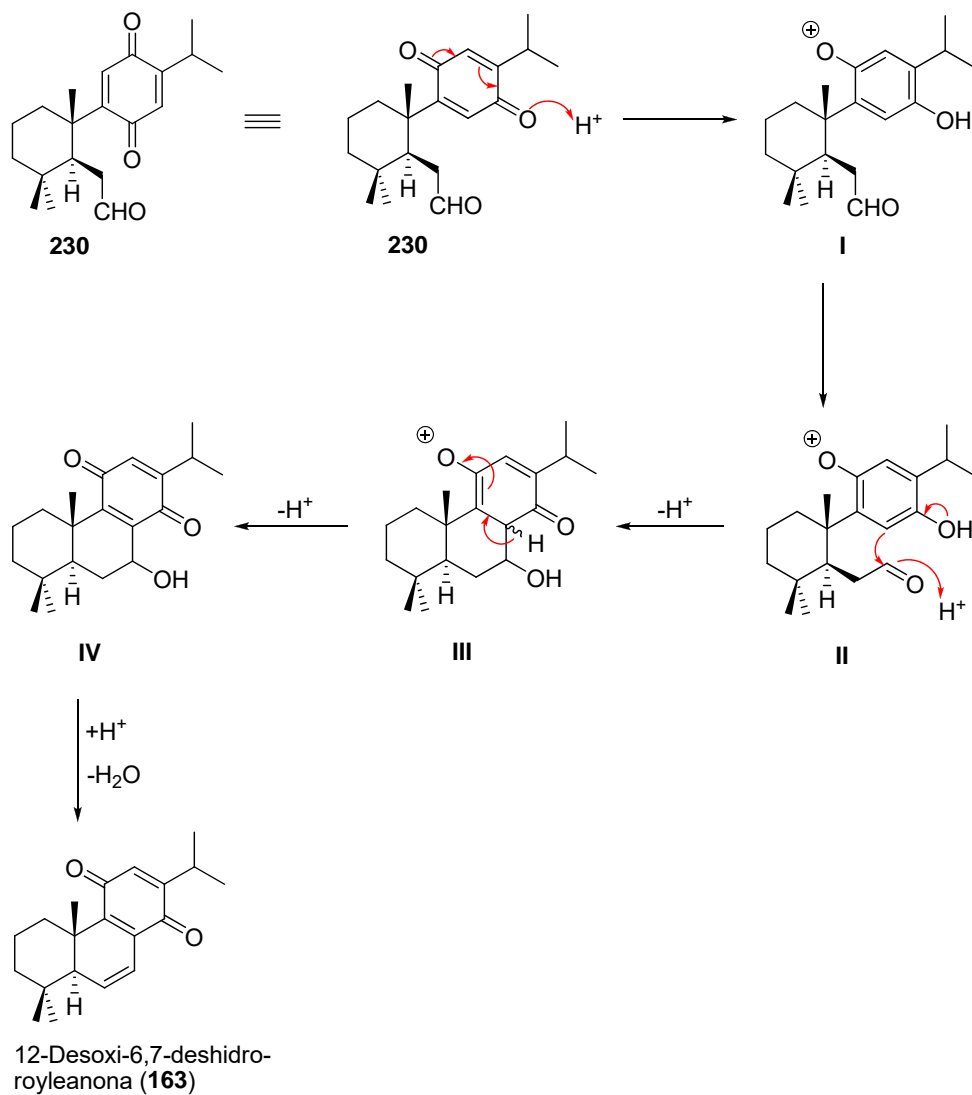


Esquema 3.18. Transformación de la quinona **230** en 12-desoxi-6, 7-deshidroroyleanona (**163**).

<sup>128</sup> Nagy, G.; Günther, G.; Máthé, I.; Blunden, G.; Yang, M.-H.; Crabb, T. A. *Phytochemistry*, **1999**, 51(6), 809.



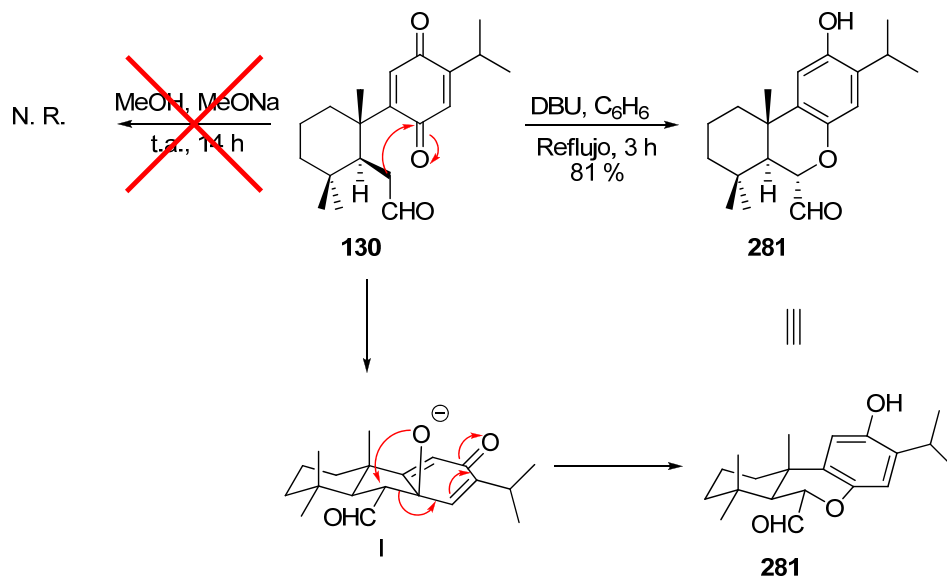
La formación de la quinona (**163**) se puede explicar mediante el siguiente mecanismo. El sistema quinona se protona formándose **I**, el hidroxilo cede su par de electrones y se ataca al aldehído formándose el intermedio tricíclico **III**, que pierde un protón regenerando el sistema de quinona **IV**, finalmente se pierde una molécula de agua originando (**163**). (Esquema 3.19).



**Esquema 3.19.** Mecanismo propuesto para la formación de (**163**).

A continuación, se ensayó la ciclación en medio básico. Cuando se usó MeONa como base no se obtuvo resultado alguno, recuperándose el material de partida inalterado. Sin

embargo utilizando DBU como base, después de 3 h a reflujo en benceno se produjo el aldehído **281** de forma inesperada. (Esquema 3.20).



**Esquema 3.20.** Ensayos de ciclación en medio básico de **230**.

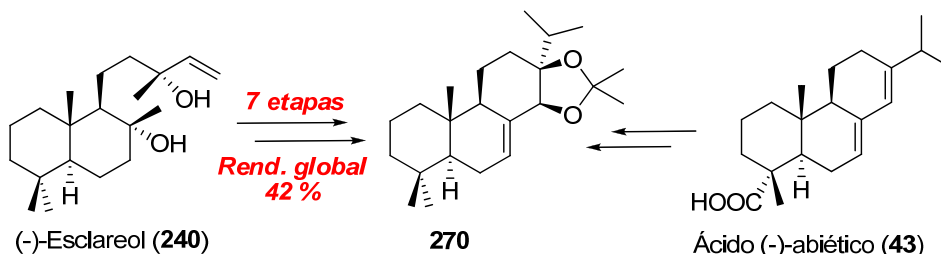
En el esquema 3.20 se recoge un posible mecanismo que explica la transformación de la quinona **230** en el derivado fenólico **281**. Parece ser que la reacción de adición del enolato del aldehído se produce sobre el grupo carbonilo de la quinona, en lugar de sobre el doble enlace carbono-carbono, proporcionando el alcóxido **I**, que mediante ataque del alcóxido sobre el carbono  $\alpha$  del aldehído, con simultánea expansión de anillo, da lugar al aldehído **281**.

Aunque los ensayos de ciclación aquí expuestos no han originado la estructura carbocíclica de los taiwaniaquinoides, el estudio de la posible adición tipo Michael del aldehído sobre el enlace carbono-carbono del anillo de quinona sigue en curso.

### 3. Síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ácido abiético, utilizando la estrategia basada en la ruptura del enlace $\Delta^{7,8}$ .

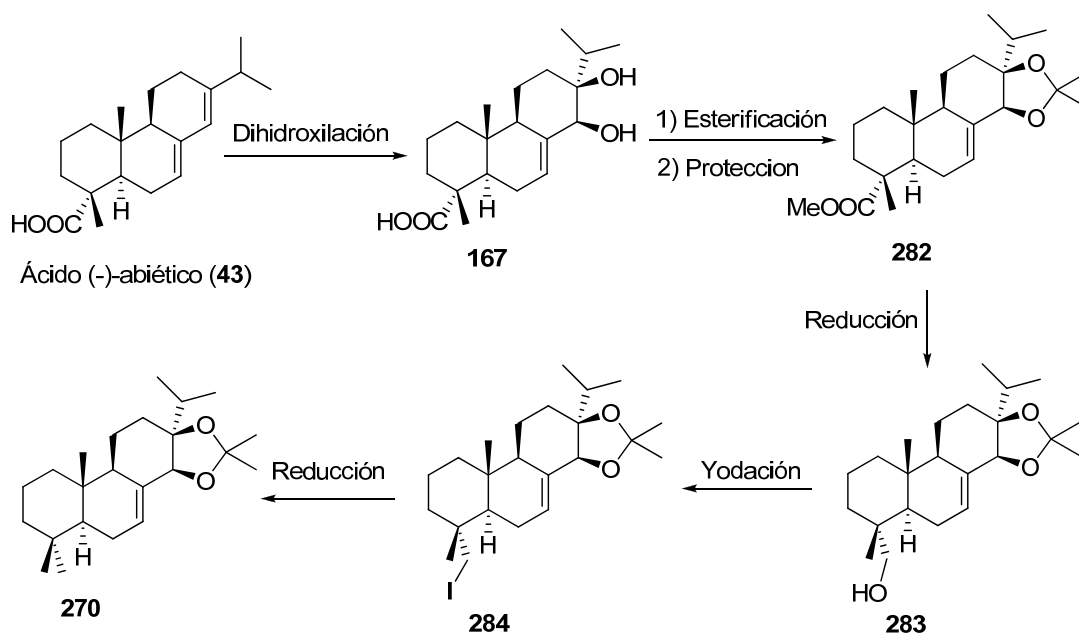
En la síntesis de los diferentes tipos de taiwaniaquinoides realizadas a partir de (-)-esclareol (**240**), resultó como intermedio clave el diol protegido **270**. Este se preparó en 7 etapas

con un rendimiento global del 41 %. Con objeto de optimizar la secuencia sintética, se propuso la obtención de este intermedio **270** a partir del ácido (-)-abiético (**43**), muy adecuado para culminar el objetivo planteado. (Esquema 3.21).



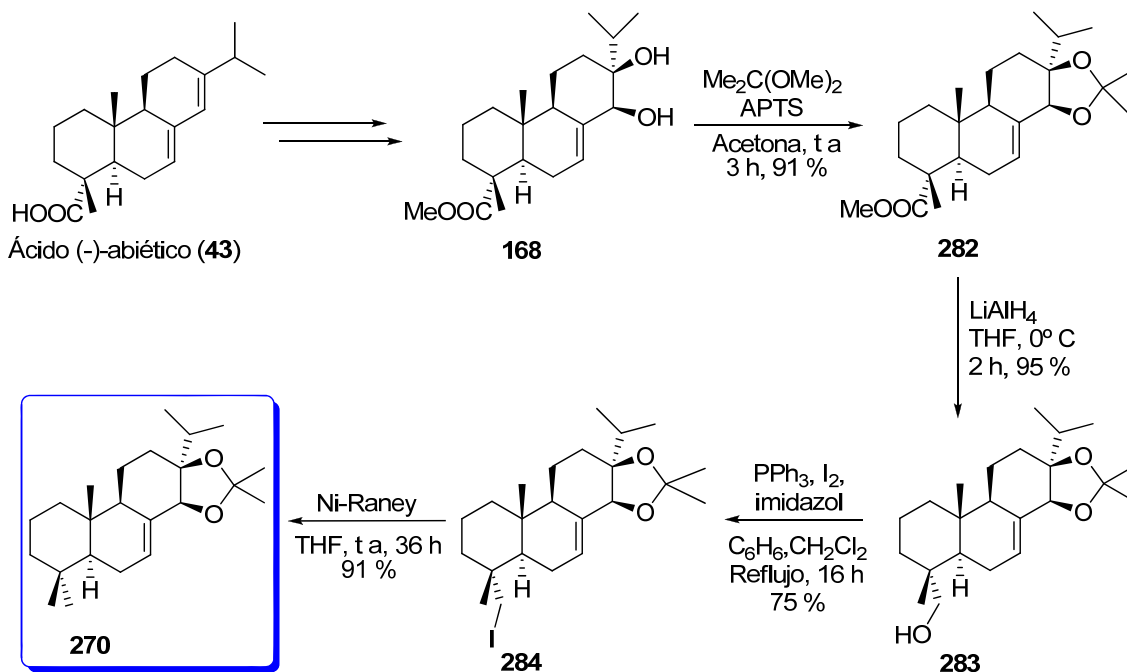
**Esquema 3.21.** Productos de partida para la obtención del intermedio **270**.

La nueva secuencia resultaría muy directa, ya que el sistema diénico forma parte del esqueleto de la materia prima. La desfuncionalización del C-18 se puede realizar mediante transformaciones convencionales. (Esquema 3.22).



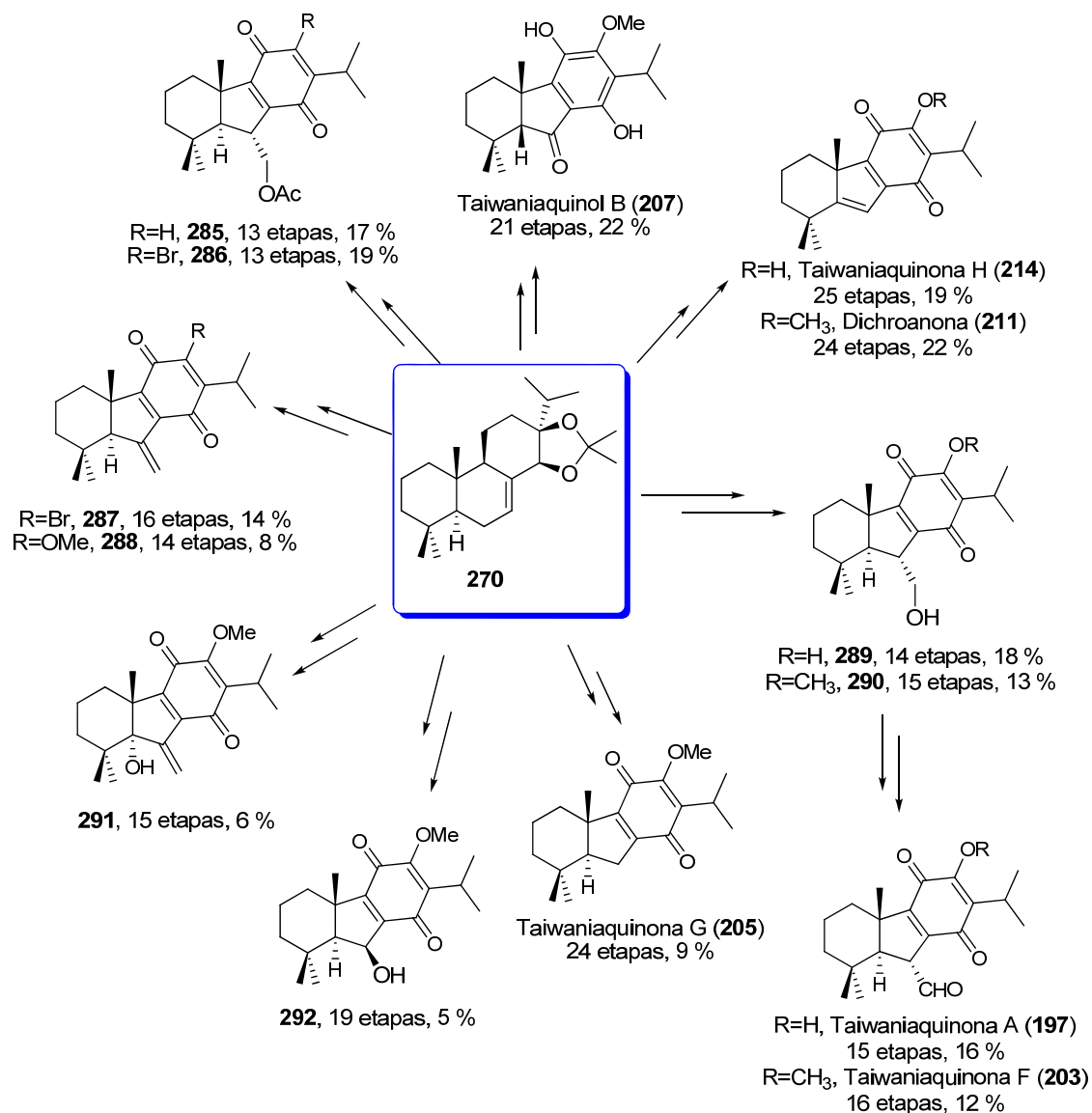
**Esquema 3.22.** Planteamiento sintético desde el ácido (-)-abiético (**43**) hasta el compuesto **270**.

Esta secuencia ha permitido la obtención del intermedio **270** con un rendimiento global del 44% y en escala de multigramos. (Esquema 3.23).



Esquema 3.23. Obtención del compuesto **270** a partir del diol **168**.

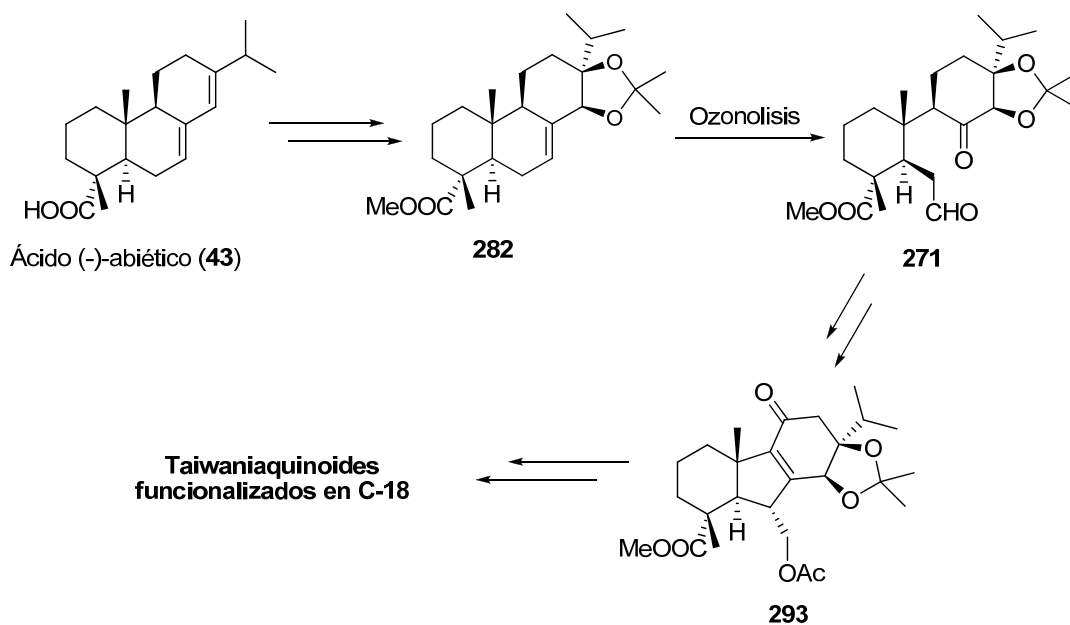
De acuerdo con las secuencias desarrolladas previamente por nuestro grupo<sup>103</sup> se pudieron preparar todos los productos naturales y los derivados requeridos en cantidad suficiente para abordar los estudios de actividad biológica pertinentes. (Esquema 3.24).



Esquema 3.24. Taiwaniaquinoides y derivados sintetizados a partir de 270.

#### 4. Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides funcionalizados en C-18 a partir de ácido (-)-abiético (43), utilizando la estrategia basada en la ruptura del enlace $\Delta^{7,8}$ .

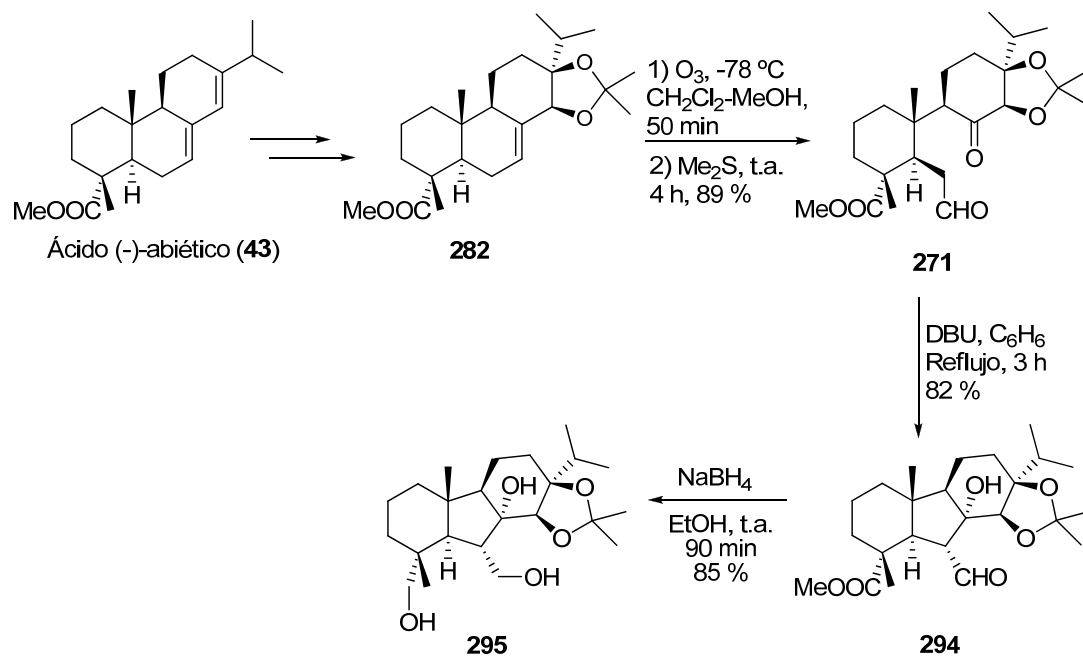
Tras obtener los diferentes taiwaniaquinoides naturales y derivados a partir de ácido (-)-abiético (**43**), y sobre todo después de conseguir resultados importantes de actividad antitumoral de algunos derivados, se planteó proseguir la investigación sobre la obtención de nuevos derivados con esqueleto de taiwaniaquinoides, funcionalizados en el C-18, utilizando las mismas secuencias. (Esquema 3.25).



**Esquema 3.24.** Planificación desde el ácido (-)-abiético (**43**) hacia taiwaniaquinoides funcionalizados en C-18.

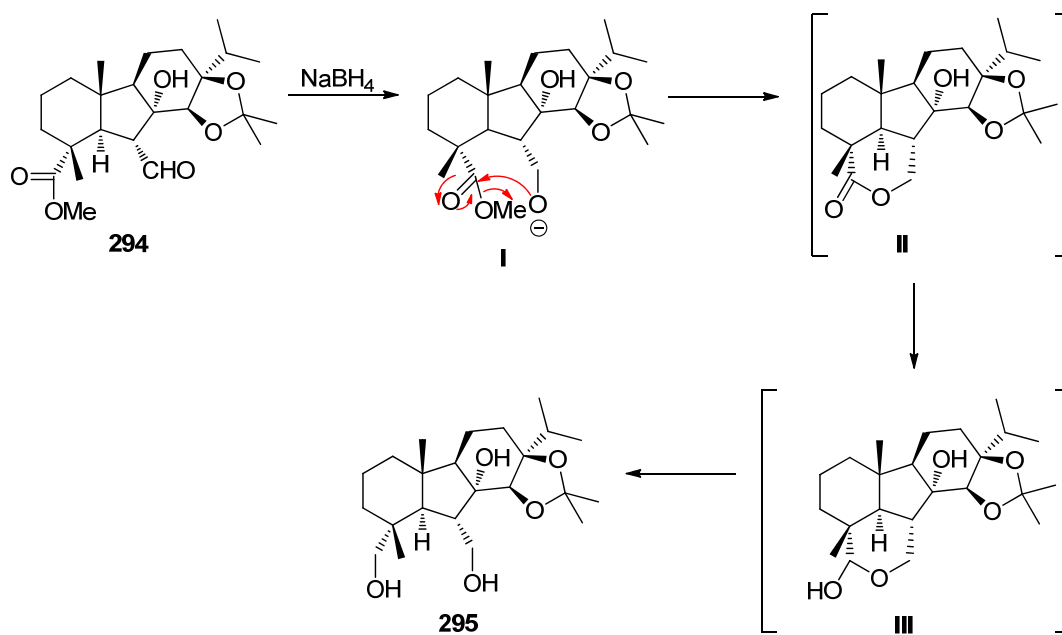
#### 4.1. Obtención de la enona **293** a partir de ácido (-)-abiético (**43**).

La transformación del ácido (-)-abiético (**43**) en el éster **282** ya se ha realizado con anterioridad (apartado 1.1). La reacción de ozonolisis reductora de éste conduce al cetoaldehído **271**, que mediante condensación aldólica, con DBU a reflujo en benceno, rinde el hidroxialdehído **294**. La reducción con borohidruro sódico en etanol condujo directamente al triol **295**. (Esquema 3.25).



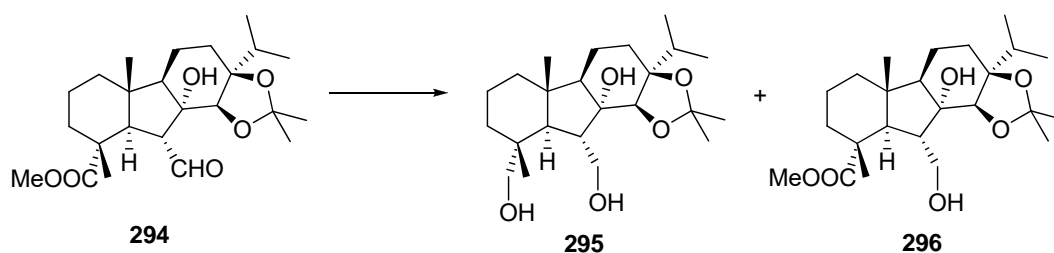
Esquema 3.25. Obtención del triol **295**.

La formación del triol **295**, que en principio no era el producto esperado, debe tener lugar mediante reducción de la lactona intermedia **II**. (Esquema 3.26).



Esquema 3.25. Mecanismo de reducción propuesto para la obtención del triol **295**.

Con objeto de controlar esta reacción de reducción se realizó un estudio más pormenorizado, variando la temperatura y el disolvente, con objeto de modular la reactividad del borohidruro y conseguir la reducción selectiva del aldehído. (Tabla 3.2).



N	REACTIVO	DISOLVENTE	T (°C)	t (min)	PRODUCTO(S)
1	2 eq NaBH <sub>4</sub>	EtOH	t.a.	90	85 % <b>295</b>
2	2 eq NaBH <sub>4</sub>	EtOH	0	30	64 % <b>296</b> 23 % <b>295</b>
3	1 eq NaBH <sub>4</sub>	THF	-10	60	75 % <b>296</b> 15 % <b>295</b>
4	1 eq NaBH <sub>4</sub>	DME	0°C a t.a.	100	91% <b>296</b>
5	1 eq NaBH <sub>4</sub>	DMSO	t.a.	240	97 % <b>296</b>
6	1 eq NaBH <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C a t.a.	90	98 % <b>296</b>
7	1 eq NaBH <sub>4</sub>	Et <sub>2</sub> O	0 °C	120	92 % <b>296</b>

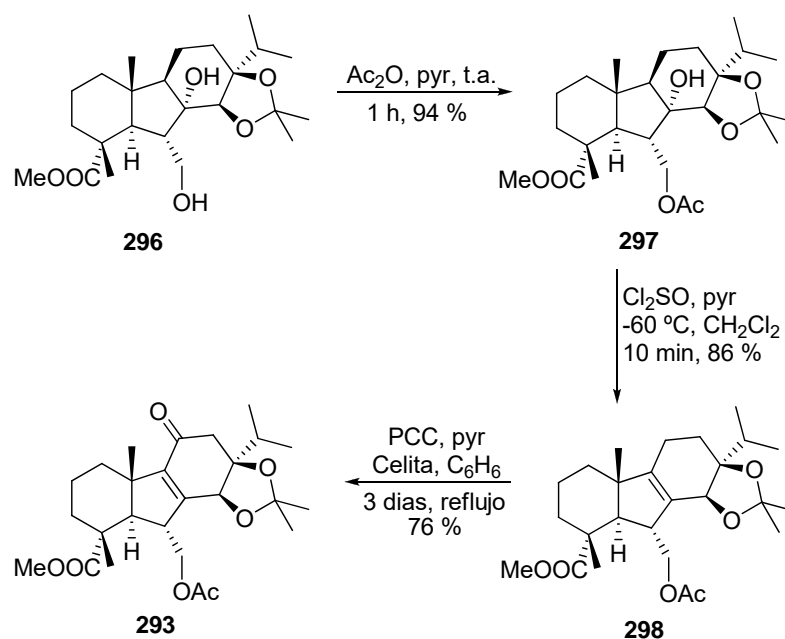
**Tabla 3.2.** Ensayos de reducción del aldehído **294** con borohidruro sódico.

Si la reducción se lleva a cabo a temperatura ambiente en etanol, se obtiene de manera exclusiva el triol **295** con alto rendimiento. Al disminuir la temperatura a 0 °C se consigue obtener una mezcla de dos productos, donde el diol éster **296** es el producto mayoritario. Al usar THF y reducir la temperatura a -10 °C, además de reducir los equivalentes de borohidruro sódico, se logró que la reacción transcurriera de manera más lenta, aumentando la selectividad.



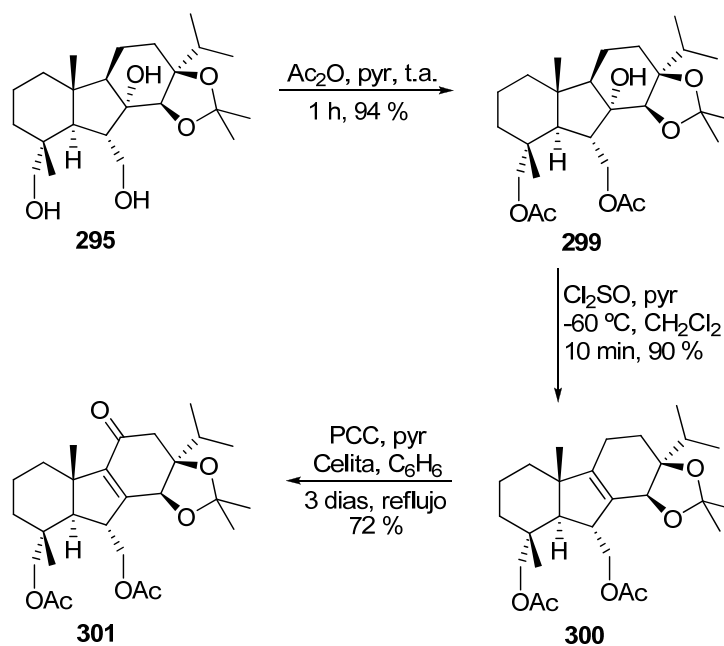
El uso de disolventes como DME, DMSO, Et<sub>2</sub>O o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio lugar exclusivamente al diol ester **296**.

Una vez controlada la reacción de reducción, se prosiguió la secuencia sintética hacia el intermedio **293**, utilizando las mismas condiciones ya empleadas para obtener la enona **247** a partir de (-)-esclareol (**240**). De este modo, se obtuvo **293** con un rendimiento global del 33%. (Esquema 3.36).



**Esquema 3.36.** Obtención de la  $\alpha$ ,  $\beta$ -enona **293** a partir del diol **296**.

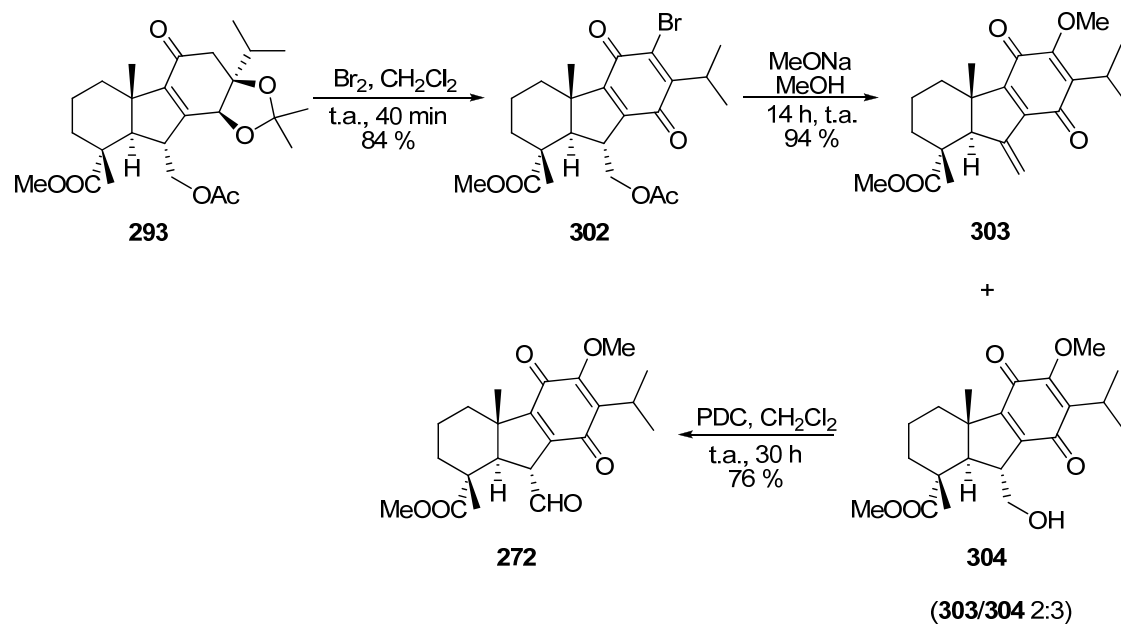
Por otra parte, el triol **295** se sometió a la misma secuencia de reacciones para transformarlo en la  $\alpha$ , $\beta$ -enona **301**, con un 28 % de rendimiento global. (Esquema 3.37).



Esquema 3.37. Obtención de la  $\alpha$ ,  $\beta$ -enona **301** a partir del triol **295**.

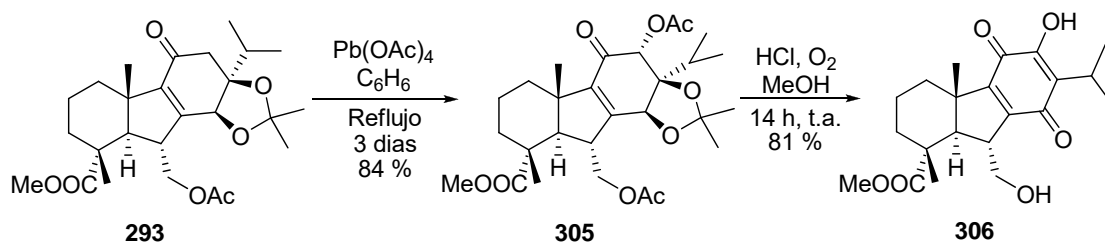
## 4.2 Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides a partir de las enonas **293** y **301**.

La enona **293** es un intermedio clave para la obtención de derivados funcionalizados de taiwaniaquinoides. El tratamiento de la enona **293** con una disolución de bromo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  condujo directamente a la bromoquinona **302**, con un rendimiento del 83%. Esta bromoquinona **302** al someterse a tratamiento con metóxido sódico se convierte en la mezcla de productos **303** y **304**, resoluble mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El alcohol **304** se convierte en el análogo **272** de la taiwaniaquinona F (**203**) mediante tratamiento con PDC. (Esquema 3.38).



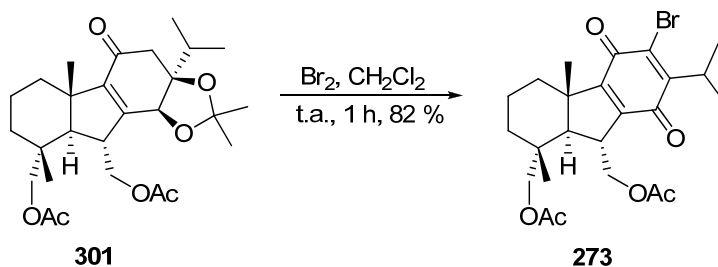
**Esquema 3.38.** Obtención de la bromoquinona **302**, metoxiquinonas **303** y **304** y compuesto **272** (análogo de taiwaniaquinona F (**203**)).

Estudios previos de nuestro grupo, ponen de manifiesto la imposibilidad de obtener derivados hidroxilados mediante tratamiento alcalino sobre el metoxiderivado **304**, siendo necesaria utilizar otra ruta sintética. Esta supone la introducción de la función oxigenada en el C-11 de la enona **293**, antes de efectuar la reacción de aromatización. Para ello se oxida dicho carbono mediante tratamiento con tetraacetato de plomo, proporcionando el 11-acetild derivado **305**, y posteriormente se produce la formación de la hidroxiquinona derivada **306**, mediante tratamiento con ácido clorhídrico en atmósfera de oxígeno. (Esquema 3.39).



**Esquema 3.39.** Obtención de la hidroxiquinona **306**.

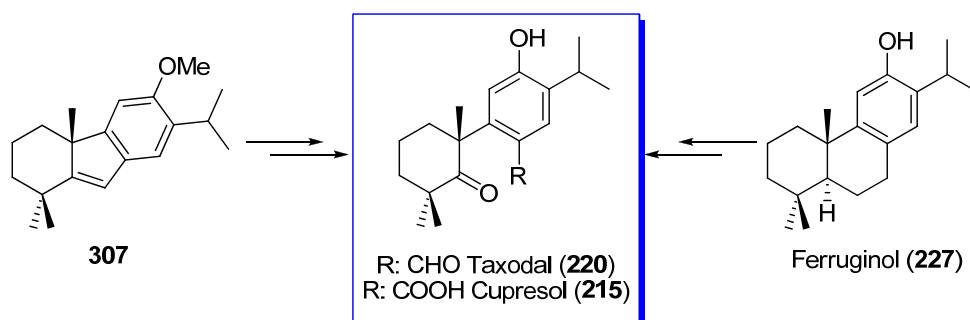
Por otra parte, y con objeto de obtener otros derivados quinónicos necesarios para el estudio de actividad antitumoral objetivo de este trabajo, se llevó a cabo la preparación de la bromoquinona **273**, a partir de la enona **301**, utilizando las mismas condiciones de reacción empleadas con anterioridad. (Esquema 3.40).



**Esquema 3.40.** Obtención de la bromoquinona **273** a partir de la enona **301**.

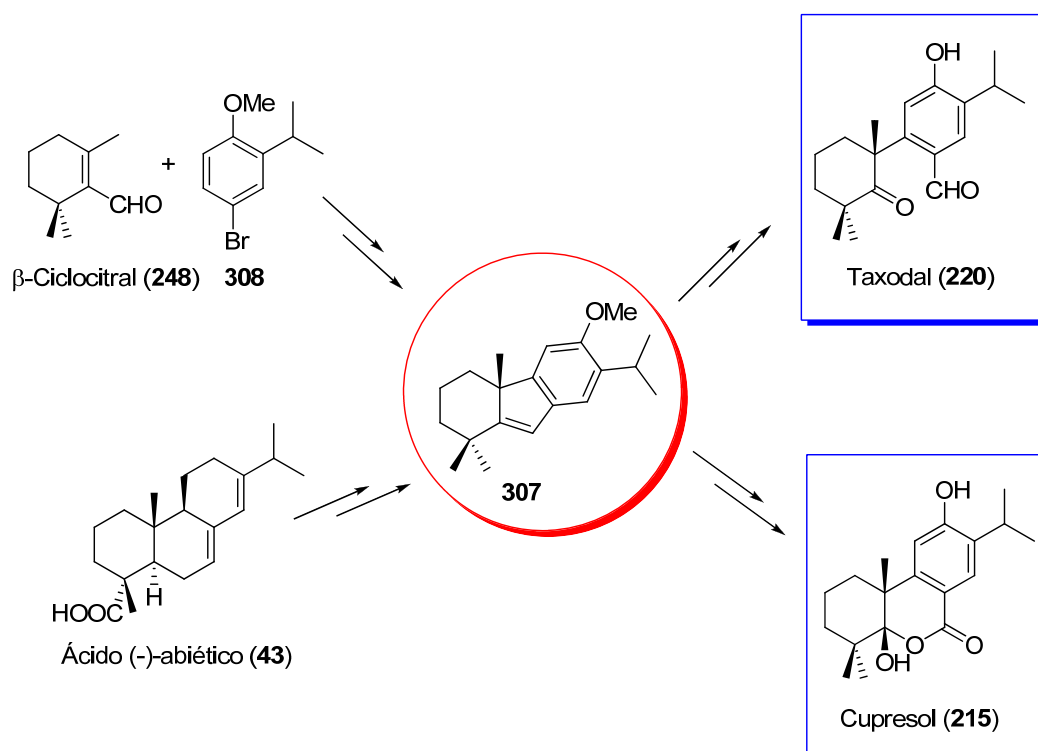
## 5. Síntesis de cupresol (**215**) y taxodal (**220**).

En este último objetivo de este capítulo se aborda la síntesis de algunos metabolitos relacionados, no sintetizados hasta la fecha. Estos metabolitos son derivados que se relacionan directamente con las estructuras de los taiwaniaquinoides, pudiéndose denominar *seco*-taiwaniaquinoides, ya que provienen de la rotura del anillo B de los taiwaniaquinoides con estructura de 4a-metiltetrahidrofluoreno. (Esquema 3.41).



**Esquema 3.41.** Posibles precursores para la síntesis de cupresol (**215**) y taxodal (**220**).

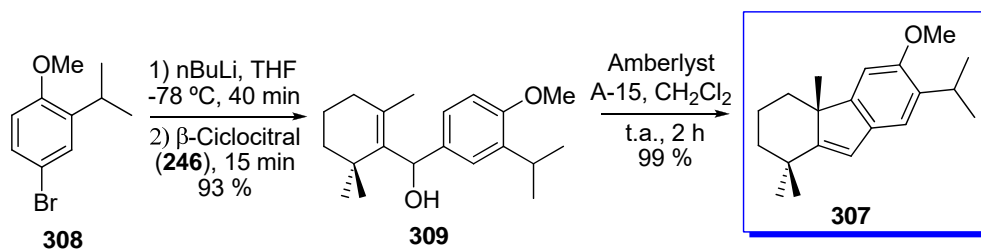
La síntesis de estos productos se realizó mediante dos rutas alternativas. En la primera, se utilizó la estrategia de los dos sintones para formar el esqueleto de taiwaniaquinoide, ya estudiada por nuestro grupo de investigación<sup>119</sup>. La ruptura del doble enlace y la desprotección del hidroxilo fenólico, conduciría a taxodal (**220**) en forma racémica. En la segunda ruta se pretende transformar directamente el esqueleto de abietano, presente en el ácido (-)-abiético (**43**) comercial, en taxodal (**220**) enantioméricamente puro, vía **307**, mediante una nueva metodología que se describe por vez primera en este trabajo. (Esquema 3.42).



Esquema 3.42. Planificación sintética de taxodal (**220**) y cupresol (**215**).

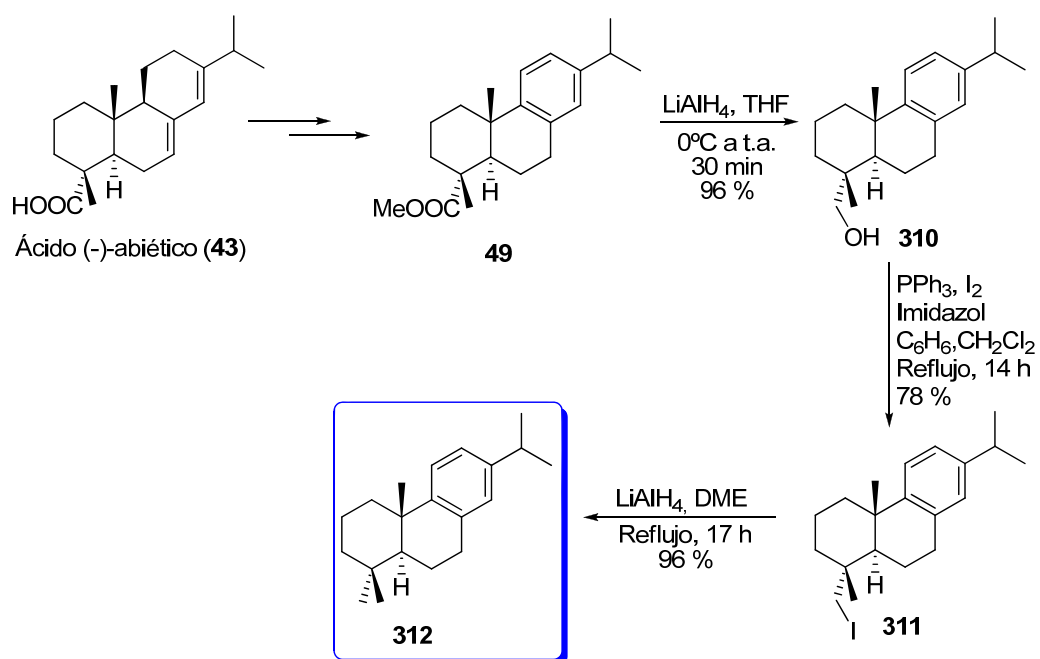
### 5.1. Ruta de los dos sintones.

La primera ruta consiste en preparar **307** mediante condensación del arillitio derivado del bromo benceno **308** con β-ciclocitral (**248**), que conduce al alcohol **309**. Este mediante tratamiento con resina catiónica Amberlita A-15, sufre una alquilación tipo Friedel-Crafts intramolecular, proporcionando el producto **307** con un rendimiento global del 92%. (Esquema 3.43).

Esquema 3.43. Síntesis del intermedio **307**.

## 5.2. Ruta a partir del ácido (-)-abiético (**43**).

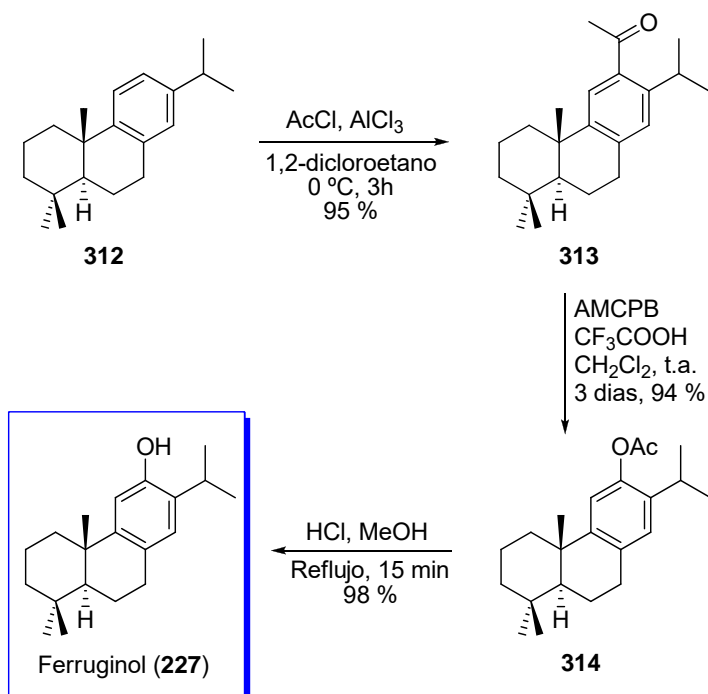
El primer paso para la síntesis de estos productos es la desfuncionalización del C-18 del ácido (-)-abiético (**43**), vía yododerivado **311**, con posterior reducción de éste hasta el abietatrieno **312**. (Esquema 3.44).

Esquema 3.44. Obtención del abietatrieno **312**.

La reducción del yodo derivado **311** se puede realizar con  $\text{LiAlH}_4$  a reflujo de THF; en estas condiciones la reacción es muy lenta y la completa transformación del yodo derivado

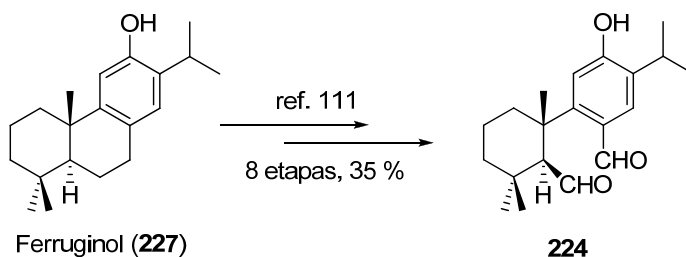
aromático **311** se produce a los 7 días. Este tiempo se reduce drásticamente a 17 horas si, en lugar de THF, se usa DME a reflujo como disolvente.

La introducción de la función oxigenada en C-12 se realiza siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de 18-hidroxiferruginol (**1**). Mediante una reacción de acilación de Friedel-Crafts, seguida de una oxidación de Baeyer-Villiger de la metil cetona **313**, se obtuvo el acetilderivado **314**, que mediante hidrólisis ácida condujo a ferruginol (**227**). (Esquema 3.45).



**Esquema 3.45.** Transformación del abietatrieno **312** en ferruginol (**227**).

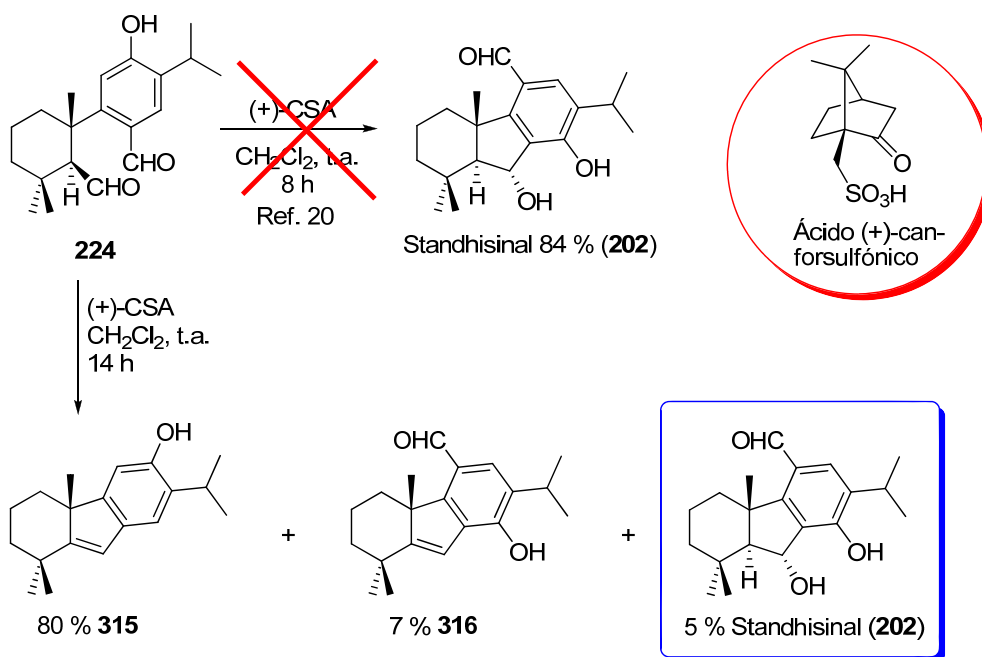
Se ha realizado la síntesis de ferruginol (**227**) a partir del ácido (-)-abiético (**43**) en 8 etapas con un rendimiento global del 46 %. Los datos espectroscópicos concuerdan con los descritos en bibliografía. A partir de ferruginol (**227**), y siguiendo la metodología descrita en bibliografía<sup>101</sup>, se preparó el compuesto **224**. (Esquema 3.46).



Esquema 3.46. Obtención del dialdehído **224** a partir de ferruginol (**227**).

### 5.3. Nueva ciclación de *seco*-abietanodialdehídos mediada por ácido.

Una vez obtenido el dialdehído **224**, y siguiendo las condiciones de reacción descritas por Node para la síntesis de standishinal (**202**)<sup>101</sup>, se obtuvo, al hacer reaccionar el dialdehído **224** con (+)-CSA, como producto mayoritario el fenol **315**, en lugar de standishinal (**202**), que se produce en muy baja proporción. (Esquema 3.47).



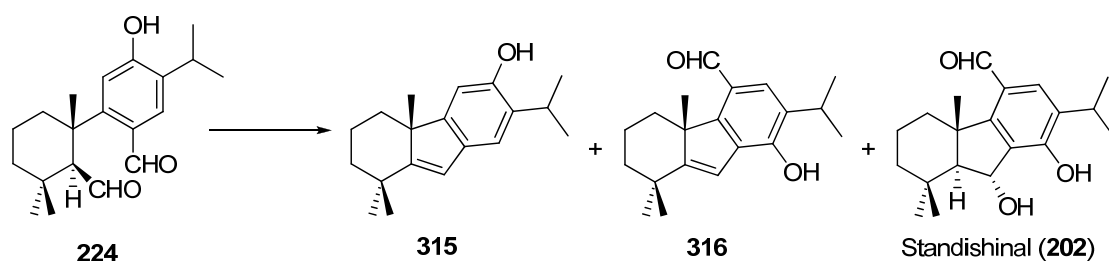
Esquema 3.47. Ciclación del dialdehído **224** con (+)-CSA.

El primer ensayo se realizó con mayor cantidad que la descrita en bibliografía, atribuyéndose a este motivo el que no se obtuviese el mismo resultado. Sin embargo, cuando se



realiza el ensayo empleando las mismas condiciones descritas en la literatura, se obtuvieron los productos **315** (72 %), **316** (8 %) y standishinal (**202**) (15 %), como producto minoritario.

Este resultado nos animó a realizar un nuevo estudio de esta reacción bajo diferentes condiciones ácidas. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla siguiente (Tabla 3.3).



ENSAYO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
1	1.1 eq H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 10 min	88 % <b>316</b>
2	1.1 eq (+)-CSA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 14 h	80 % <b>315</b> , 7 % <b>316</b> , 5 % <b>202</b>
3	1.1 eq CF <sub>3</sub> COOH, 0 °C, 6 h	22 % <b>315</b> , 71 % <b>316</b>
4	Amberlyst A-15, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 16 h	88 % <b>315</b>
5	1.1 eq HCOOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 20 h	84 % <b>315</b>
6	1.1 eq BF <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 4 h	39 % <b>315</b> , 40 % <b>316</b>
7	1.1 eq Bi(OTf) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t. a., 14 h	38 % <b>315</b> , 46 % <b>316</b>
8	1.1 eq Sc(OTf) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflujo, 24 h	36 % <b>315</b> , 48% <b>316</b>
9	1.1 eq Gd(OTf) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflujo, 40 h	30 % <b>315</b> , 58 % <b>316</b>

**Tabla 3.3.** Condiciones ensayadas para la ciclación del *seco*-abietanal **224**.

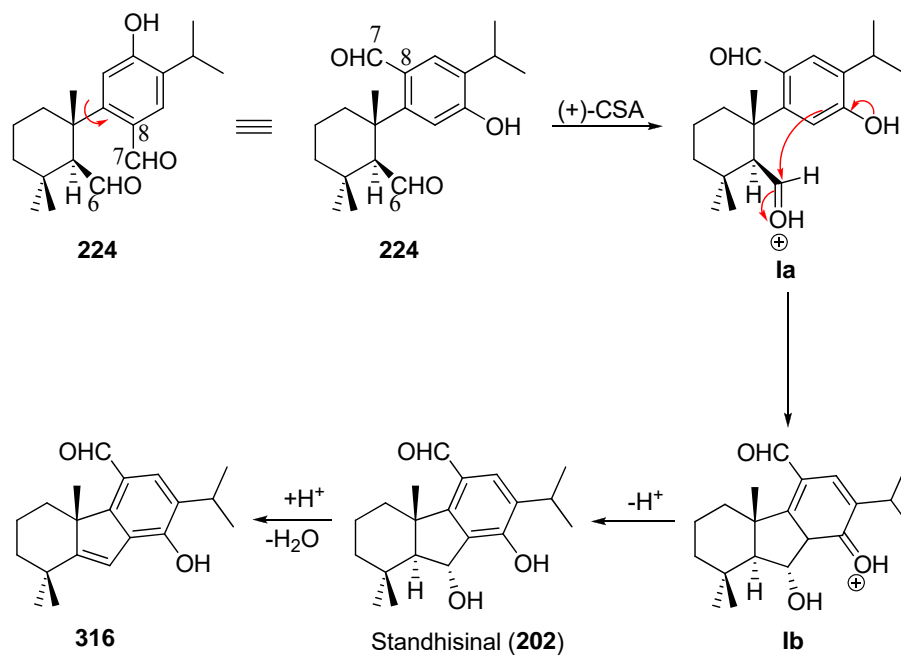
El análisis de los resultados permite obtener las siguientes conclusiones:

El uso de ácidos fuertes, como el ácido sulfúrico (ensayo 1) o ácido trifluoroacético (ensayo 3), favorece exclusivamente la C-alkilación de Friedel-Crafts. El ácido (+)-CSA, que es un ácido fuerte (ensayo 2), pero no tanto como el sulfúrico, origina una mezcla de productos,

siendo el compuesto **315**, resultante de un proceso de ciclación de tipo aldólico, el mayoritario, frente a los productos de C-alquilación de Friedel Crafts **316** y standishinal (**202**).

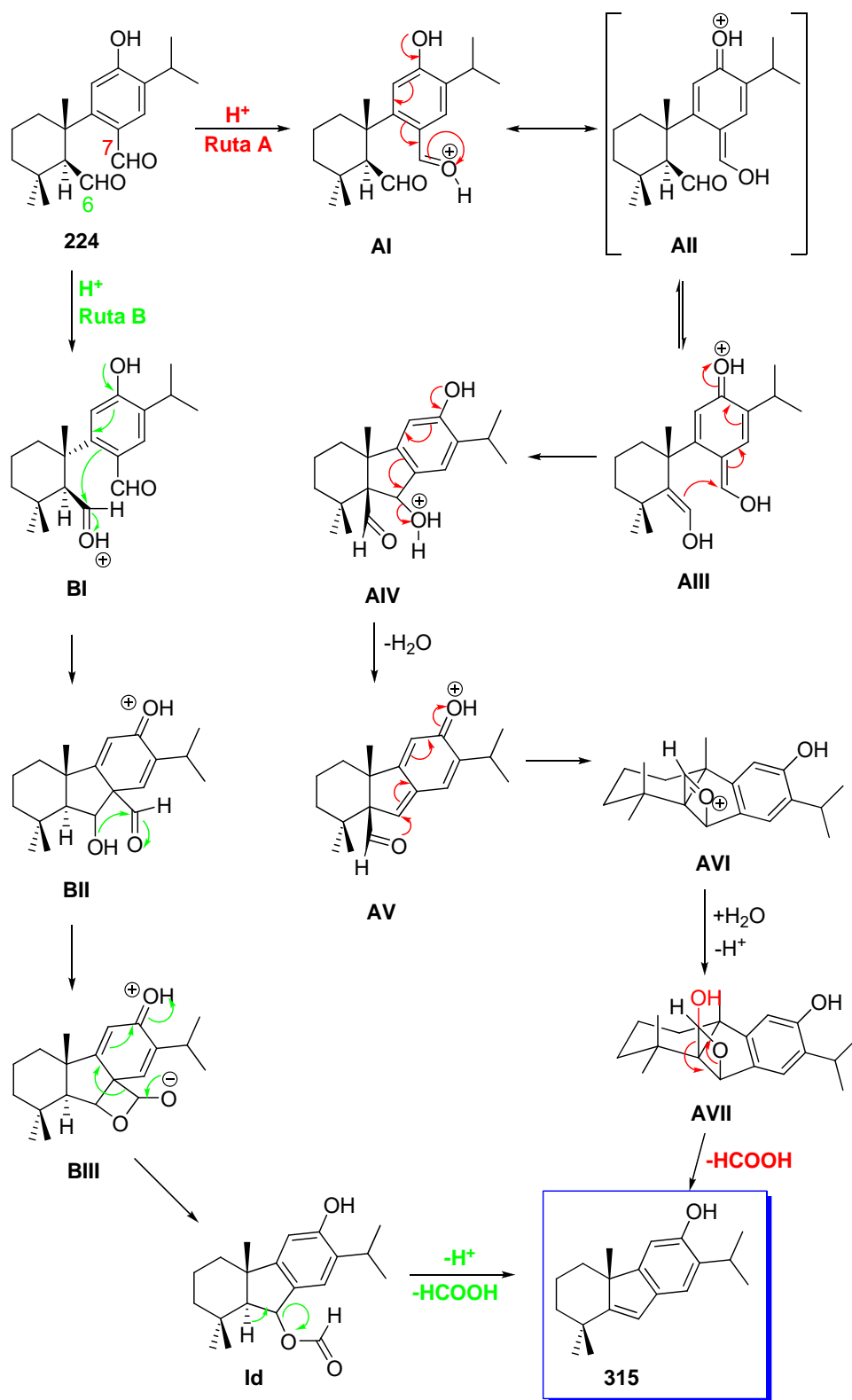
Los ácidos débiles como el ácido fórmico (ensayo 5) o la resina Amberlita A-15 (ensayo 4), originan solo el producto de ciclación de tipo aldólico. El  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (ensayo 6) origina una mezcla prácticamente 1:1 del producto de ciclación y el de C-alquilación. Al usar triflato de bismuto (ensayo 7) se obtiene una mezcla, en la que el producto de C-alquilación es mayoritario, el uso de triflato de escandio (ensayo 8) o de gadolinio (ensayo 9), al igual que el triflato de bismuto, favorece la C-alquilación frente a la ciclación de tipo aldólico.

La formación de standishinal (**202**) se puede explicar mediante un proceso de ciclación tipo Friedel-Crafts. El compuesto **316** resultaría de la deshidratación de éste. (Esquema 3.48).



**Esquema 3.48.** Mecanismo propuesto para la formación de standishinal (**202**) y del compuesto **316**.

Sin embargo esta vía no explicaría la formación del producto **315**. En el esquema 3.49 se recoge los posibles mecanismos para este proceso.



Esquema 3.49. Mecanismo de formación de 315.

El mecanismo de formación del fenol **315** puede transcurrir por dos vías diferentes. En la ruta A se protona el aldehído aromático. El intermedio **AIV**, producto de protonación del aldol resultante de la condensación intramolecular, podría formarse mediante adición 1,6 del enol derivado del aldehído en C-5 sobre el resto de metilen-quinona (intermedio **AIII**), seguida de una reacción inusual de eliminación de ácido fórmico. Otro proceso alternativo, ruta B, puede ocurrir al protonarse el aldehído sobre C-5 sufriendo el ataque del anillo aromático **BI** para formar la estructura tricíclica **BII**.

Con objeto de generalizar esta nueva reacción, se prepararon una serie de *seco*-abietanodialdehídos, para comprobar la potencialidad y alcance de la reacción. Los resultados obtenidos se describen en la siguiente tabla. (Tabla 3.4).

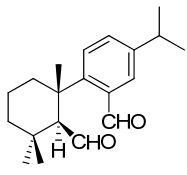
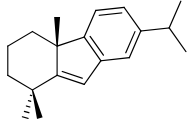
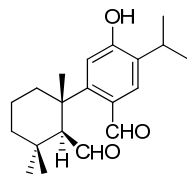
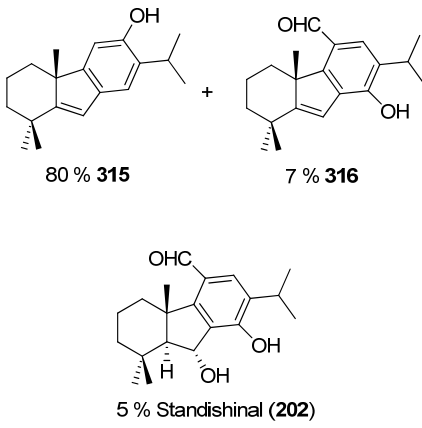
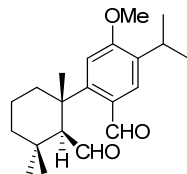
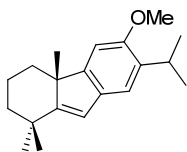
EN.	DIALDEHÍDO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
1	 <b>317</b>	1.2 eq (+)-CSA CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflujo 6 días	 74 % <b>318</b>
2	 <b>224</b>	1.2 eq (+)-CSA CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 18 h	 80 % <b>315</b> 7 % <b>316</b> 5 % Standishinal ( <b>202</b> )
3	 <b>319</b>	1.2 eq (+)-CSA CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a. 36 h	 94 % <b>307</b>

Tabla 3.4. Ciclación de dialdehídos mediada por ácido.

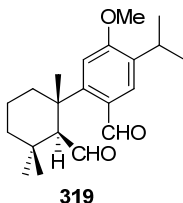
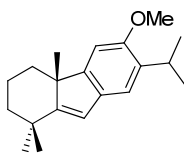
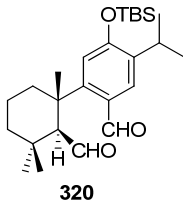
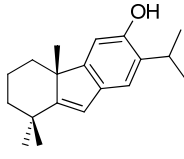
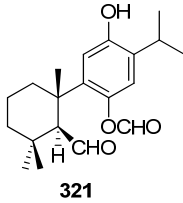
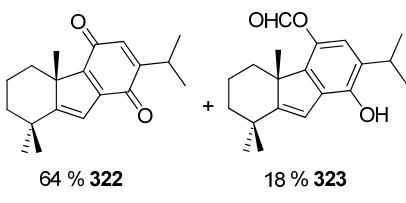
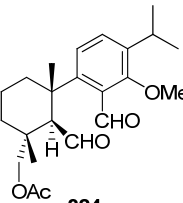
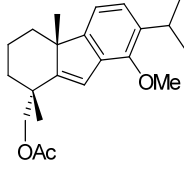
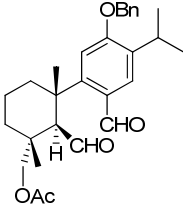
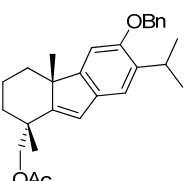
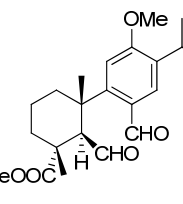
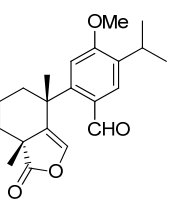
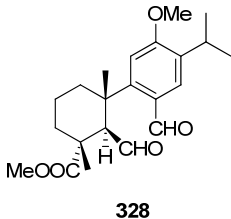
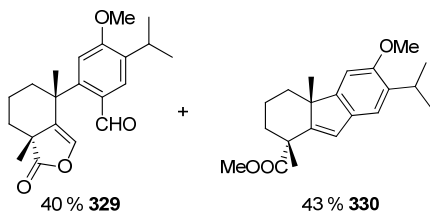
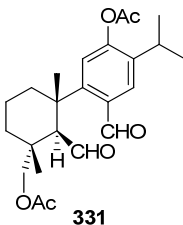
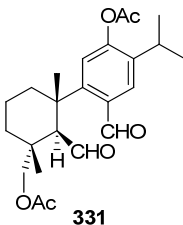
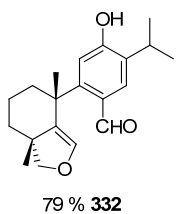
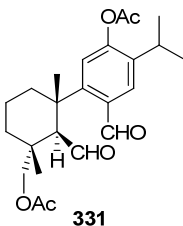
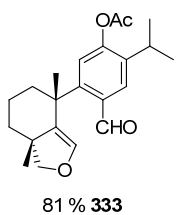
EN	DIALDEHÍDOS	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
4	 <p><b>319</b></p>	<p>1.1 eq H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0° C. 30 min</p>	 <p>91 % <b>307</b></p>
5	 <p><b>320</b></p>	<p>1.2 eq (+)-CSA CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 75 h</p>	 <p>88 % <b>315</b></p>
6	 <p><b>321</b></p>	<p>1.2 eq (+)-CSA CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 20 h</p>	 <p>64 % <b>322</b>      18 % <b>323</b></p>
7	 <p><b>324</b></p>	<p>1.2 eq (+)-CSA CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 60 h</p>	 <p>71 % <b>325</b></p>
8	 <p><b>326</b></p>	<p>Amberlyst A-15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 18 h</p>	 <p>83 % <b>327</b></p>
9	 <p><b>328</b></p>	<p>1.2 eq (+)-CSA CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 14 h</p>	 <p>91 % <b>329</b></p>

Tabla 3.4 (continuación). Ciclación de dialdehidos mediada por ácido.

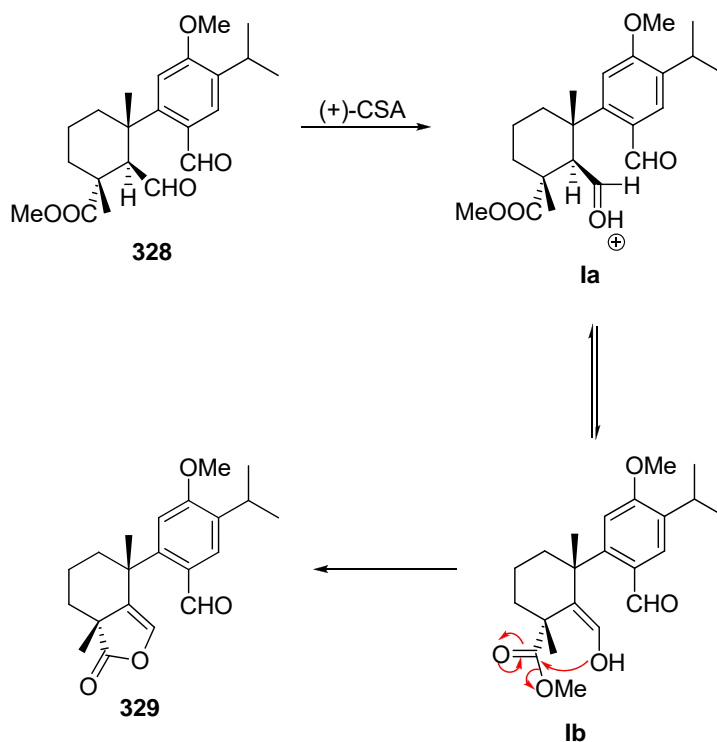
EN	DIALDEHÍDO	CONDICIONES	PRODUCTO(S)
10	 <p>328</p>	Amberlyst A-15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. 19 h	 <p>40 % 329      43 % 330</p>
11	 <p>331</p>	1.2 eq (+)-CSA $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo 8 días	No hay reacción
12	 <p>331</p>	1.1 eq $\text{H}_2\text{SO}_4$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0° C 40 min	 <p>79 % 332</p>
13	 <p>331</p>	Amberlyst A-15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo 18 h	 <p>81 % 333</p>

**Tabla 3.4 (continuación).** Ciclación de dialdehídos mediada por ácido.

A la vista de los resultados experimentales se pueden extraer algunas conclusiones:

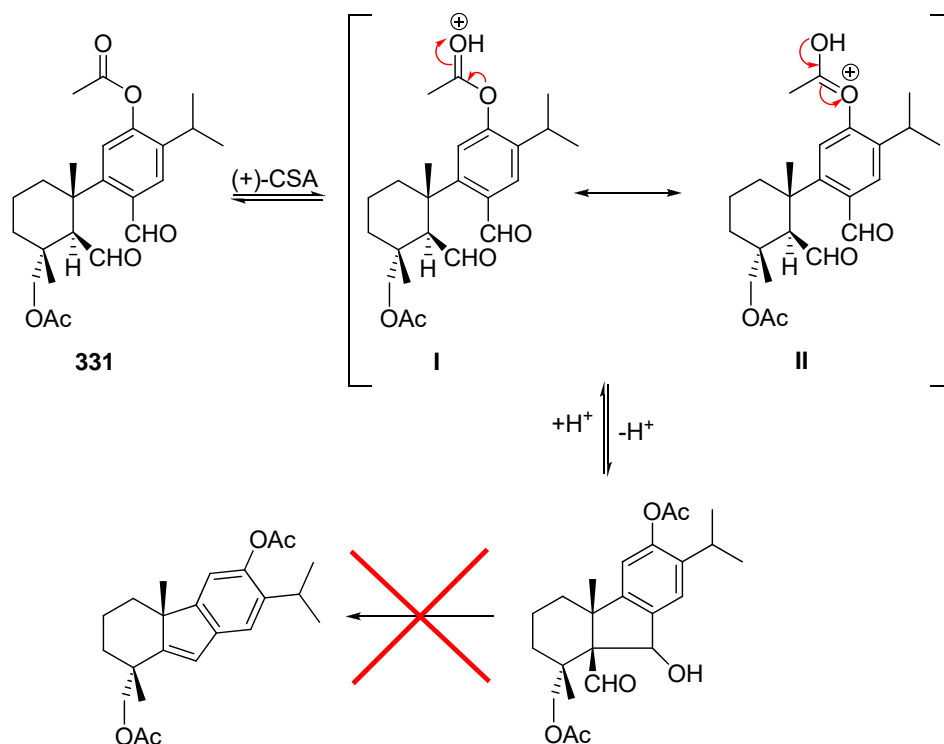
1<sup>a</sup> Se observa una diferente reactividad de los derivados fenólicos (ensayos 2 ó 6) respecto a los que tienen el grupo fenólico protegido (ensayos 3, 4, 5, 7 y 8). Mientras que los derivados fenólicos sufren fundamentalmente reacción de *orto*-ciclación de Friedel-Crafts, favorecida por la gran reactividad del grupo fenólico frente a estos procesos, los derivados fenólicos protegidos experimenta la reacción de ciclación tipo aldólica principalmente, debido sobre todo a factores electrónicos (menor reactividad) y también a factores estéricos, que dificultan la posible reacción de sustitución electrofílica aromática intramolecular.

2<sup>a</sup> La formación del compuesto **329** puede explicarse mediante la protonación del grupo carbaldehído alifático, **Ia**, que enoliza hasta el intermedio **Ib**, que conduce a la formación de la lactona insaturada **329**. (Esquema 3.50).



**Esquema 3.50.** Mecanismo de formación de la lactona **329**.

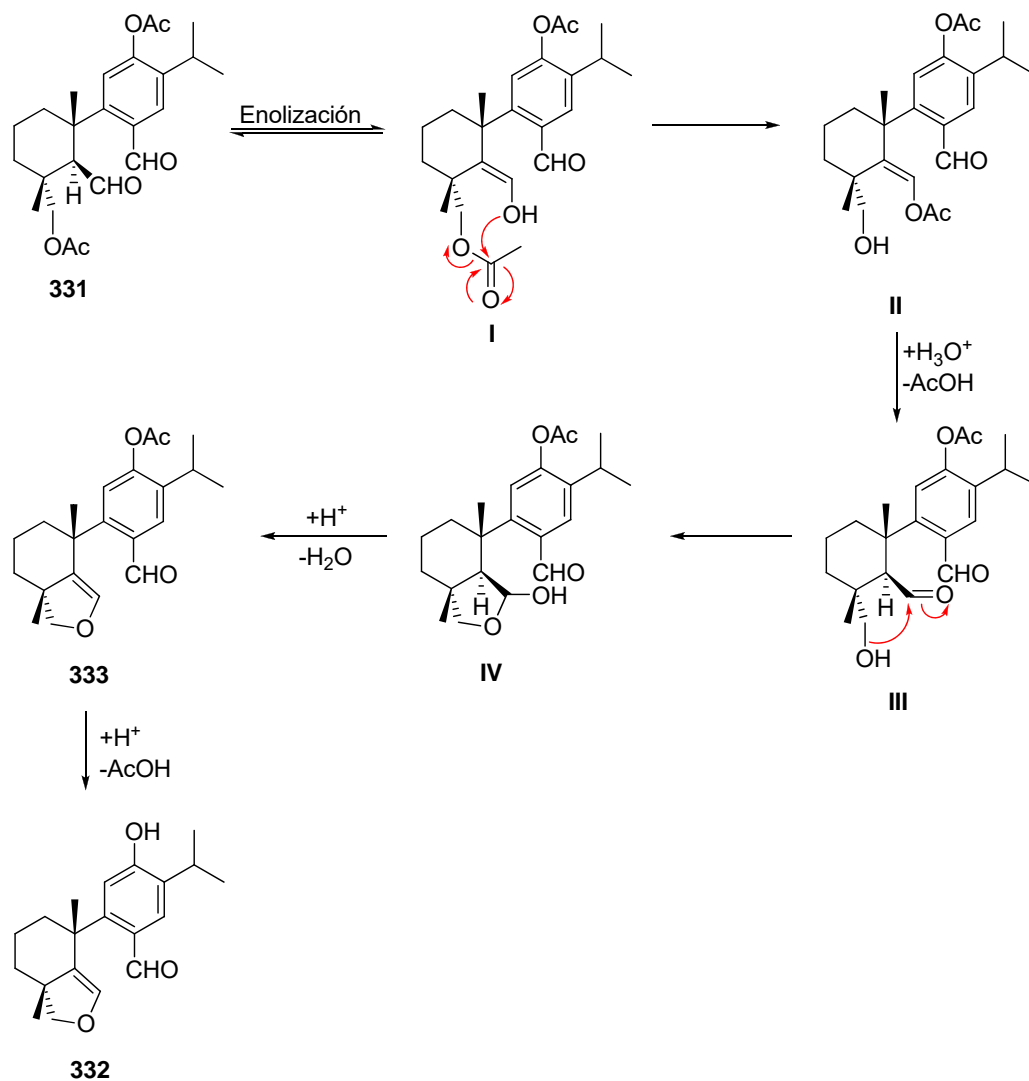
3<sup>a</sup> Cuando el hidroxilo fenólico se encuentra protegido en forma de acetil derivado, no se produce ninguna de las dos reacciones, en presencia de ácidos próticos moderadamente fuertes como (+)-CSA. Esto se puede explicar mediante la protonación del grupo acetoxilo, que provoca la desactivación del anillo aromático y por otro lado impide la eliminación del grupo hidroxilo, lo que provocaría la reacción retro-aldólica intramolecular. (Esquema 3.51).



**Esquema 3.51.** Equilibrio de protonación del compuesto **331**.

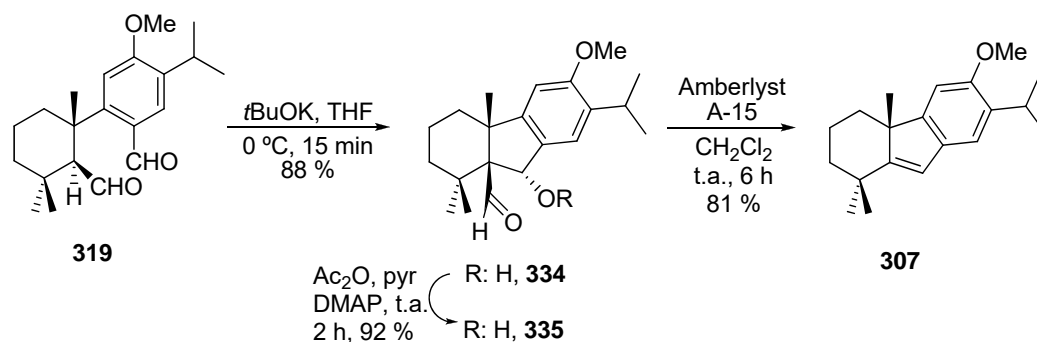
4° Al usar el ácido sulfúrico se produce la enolización del aldehído alifático **I**, para formar el acetato de enol **II**, cuya hidrólisis origina el correspondiente aldehído **III**. A continuación, el hidroxilo se adiciona al aldehído, formándose el hemiacetal **IV**, que elimina una molécula de agua, dando lugar al derivado **V**, que proporciona el compuesto **333**, tras la hidrólisis del acetato aromático. Si se usa resina Amberlyst A-15 a reflujo ocurre el mismo proceso, salvo en el paso final de hidrólisis, formándose el compuesto **334**. (Esquema 3.52).





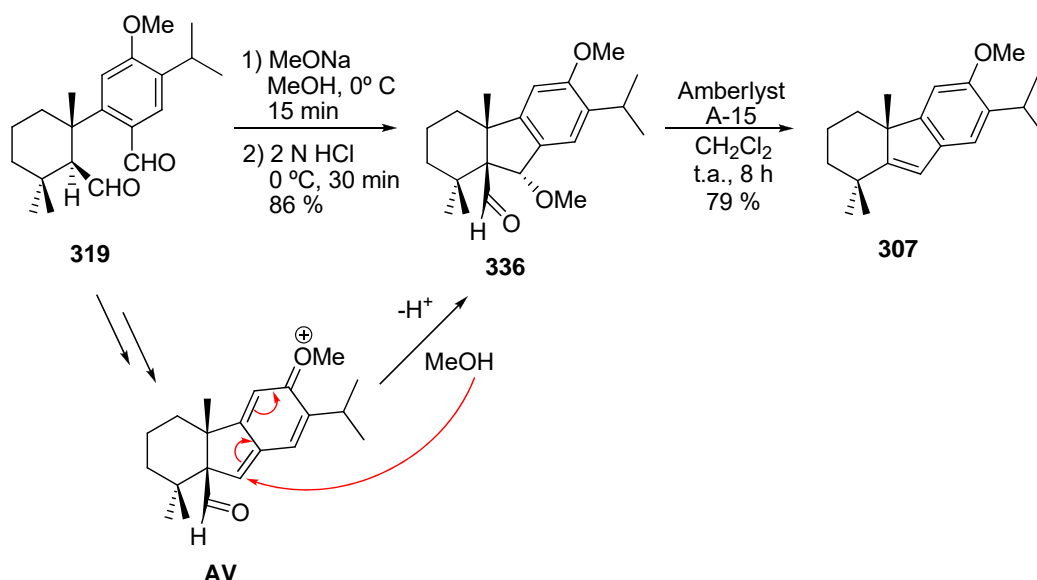
**Esquema 3.52.** Mecanismos de formación de **332** y **333**.

Para tratar de aclarar por cual de los mecanismos postulados transcurre la reacción, se preparó el aldol intermedio **334**. Este se obtuvo con un rendimiento del 88%, mediante tratamiento alcalino de **334**, utilizando como base *t*-BuOK en THF, tras 15 min a 0 °C; el aldol se caracterizó mediante acetilación del grupo hidroxilo con  $Ac_2O$  y piridina en presencia de DMAP. El subsiguiente tratamiento del aldol **334** con resina catiónica Amberlita A-15 generó el compuesto **307** esperado. (Esquema 3.53).



**Esquema 3.53.** Formación de compuesto **307**, vía aldol **334**.

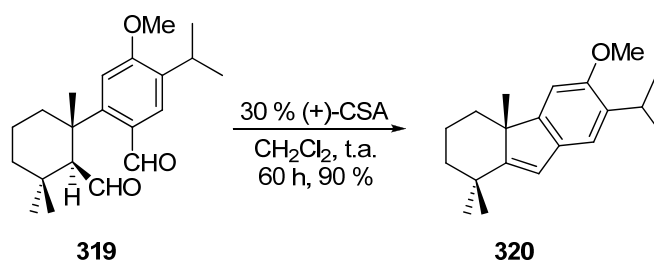
Alternativamente se intentó obtener el mismo producto mediante tratamiento con metóxido sódico en metanol a 0 ° C. Tras comprobar mediante CCF la desaparición del material de partida, se adicionó HCl (2N), obteniéndose, en lugar del producto **334**, el metoxiderivado **336**, fruto de la sustitución nucleófila  $S_N1$  del grupo hidroxilo por el grupo metóxilo, lo que justifica la formación del intermedio **AV** en el mecanismo postulado. Este resultado importante apoya el mecanismo postulado, ruta A, con anterioridad. (Esquema 3.54).



**Esquema 3.54.** Formación de **336** y su transformación en **307**.

Según el mecanismo propuesto, el ácido no se consume en el transcurso de la reacción, además se origina una molécula de ácido fórmico en el medio de reacción, aumentando la

acidez del medio. Esto nos hizo pensar que la reacción podría transcurrir con una cantidad subestequiométrica de ácido. Para confirmar esta conjetura se realizó la reacción usando sólo un 30 % mol de ácido (+)-CSA, obteniendo el mismo resultado que al usar cantidades estequiométricas de ácido, observándose un incremento del tiempo de reacción. (Esquema 3.55).

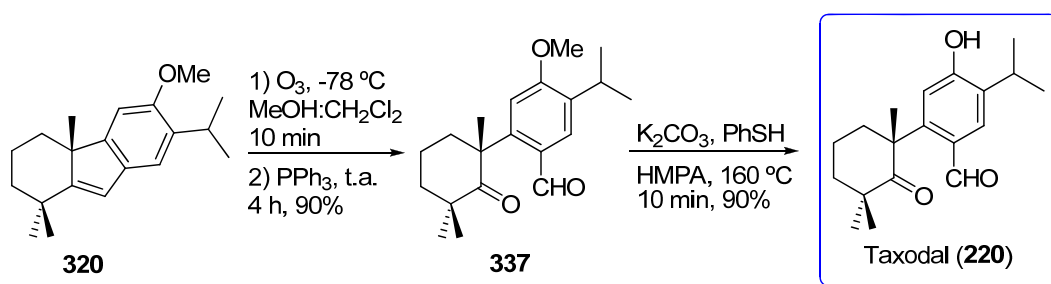


**Esquema 3.55.** Ciclación de **319** en su versión subestequiométrica de (+)-CSA.

Esta reacción sigue siendo objeto de estudio en nuestro laboratorio, a fin de comprobar su aplicabilidad en la ciclación de dialdehídos en diferentes estructuras, y su posible utilización en la síntesis de diferentes productos naturales.

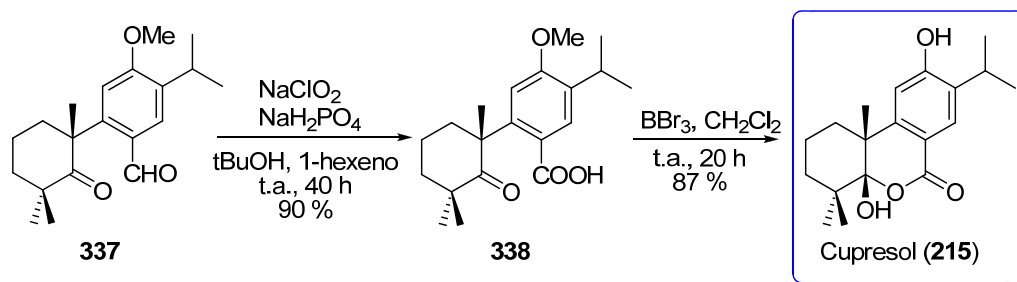
#### 5.4. Obtención de cupresol (**215**) y taxodal (**220**).

Después de la obtención del alqueno **320**, la síntesis de cupresol (**215**) y taxodal (**220**) resulta inmediata. El alqueno **320** reacciona con ozono originando el *O*-metiltaxodal **337**, que se transforma en taxodal (**220**) al desproteger el grupo fenólico mediante tiofenol y carbonato potásico a reflujo en HMPA (Esquema 3.56).



**Esquema 3.56.** Obtención del taxodal (**220**) a partir del compuesto **320**.

El cupresol (**215**) se obtuvo a partir del *O*-metiltaxodal **337**, mediante oxidación del grupo aldehído hasta ácido, utilizando la metodología desarrollada por Lindgren<sup>129</sup>. De este modo se preparó el ácido *O*-metilcupresol **338**, que se transformó en cupresol (**215**) mediante desprotección del grupo fenólico, en este caso mediante tribromuro de boro. (Esquema 2.57).



**Esquema 2.57.** Obtención de cupresol (**215**) a partir de *O*-metiltaxodal **337**.

En resumen, se ha llevado a cabo la síntesis de taxodal (**220**), en 16 etapas, con un rendimiento global del 7 % y de cupresol (**215**), en 17 etapas, con un rendimiento global del 6 %, a partir de ácido (-)-abietico (**43**). Los datos espectroscópicos de estos compuestos concuerdan con los descritos en bibliografía.

<sup>129</sup> Lindgren, B. O.; Nilsson, T.; *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888.



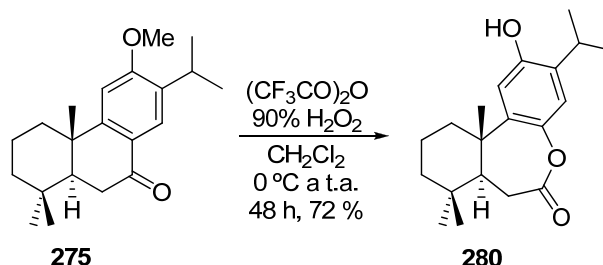
## EXPERIMENTAL





## 1. Estudios sobre la ruta biogénica.

### 1.1. Oxidación del *O*-metilsugiol (**275**) con CF<sub>3</sub>COOOH.



Sobre una disolución de la cetona **275** (253 mg, 0.81 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL), enfriada a 0 °C, se añade (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (0.34 mL, 2.43 mmoles) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 90 % (1 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Tras ese tiempo, la CCF muestra la transformación completa del material de partida **275**. Se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (50 mL), y la fase orgánica se lava con agua (5 x 15 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL), y salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 % E:H), obteniéndose 183 mg de **280** (72 %) como un aceite amarillo.

*(7aS, 11aS)-2-Hidroxi-3-isopropil-8, 8, 11a-trimetil-7a, 8, 9, 10, 11, 11a-hexahidrodibenzo [b, d] oxepin-6(7H)-ona, (280).*

$[\alpha]_D^{25} = +28.8$  (c = 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

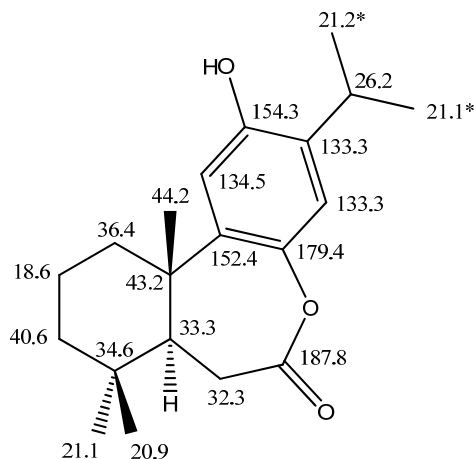
IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3420, 1651, 1593 1387, 1310, 1266, 1128, 1075, 824, 772 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.94 (s, 6 H), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.23-1.33 (m, 2 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 2.06 (dd, *J* = 16.4, 6.9 Hz, 1 H), 2.29 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1 H), 2.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 2.64 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 6.9, 4.9 Hz, 1 H), 2.93 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H).

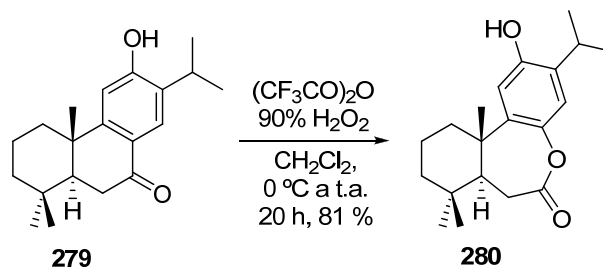
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.4 (C-1), 18.6 (C-2), 40.6 (C-3), 34.6 (C-4), 33.3 (C-5), 32.3 (C-6), 187.8 (C-7), 179.4 (C-8), 152.4 (C-9), 43.2 (C-10), 134.5 (C-11), 154.3



(C-12), 133.1 (C-13), 133.3 (C-14), 26.2 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.2 (C-17)\*, 44.2 (C-18), 20.9 (C-19), 21.1 (C-20).

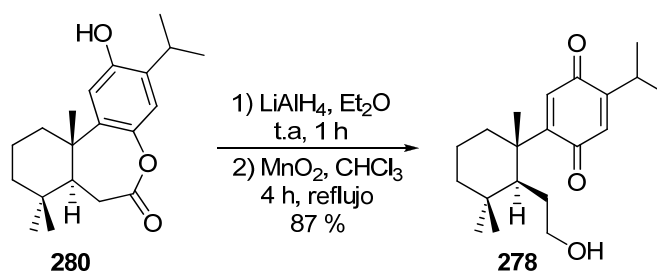


## 1.2. Oxidación de sugiol (**279**) con $\text{CF}_3\text{COOH}$ .



Sobre una disolución de la cetona **279** (1 g, 3.33 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL), enfriada a 0 °C, se añade  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (2 mL, 26.12 mmoles) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  90 % (1 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Tras ese tiempo, la CCF muestra la transformación completa del material de partida **279**. Se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (80 mL), la fase orgánica se lava con agua (5 x 20 mL), disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 % E:H), obteniéndose 853 mg de **280** (81 %) como un aceite amarillo.

### 1.3. Obtención de la quinona **278** a partir de la lactona **280**.



Sobre una disolución de la lactona **280** (821 mg, 2.59 mmoles) en  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (20 mL), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se añade  $\text{LiAlH}_4$  (148 mg, 3.89 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Tras ese tiempo, la CCF muestra la completa desaparición de **280**. Se vierte el crudo de reacción sobre hielo y a continuación se acidifica hasta pH ácido y se extrae con éter (120 mL). La fase orgánica se lava con agua (4 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente. Las aguas madres se extraen con acetato de etilo (60 mL) y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente. La combinación de extractos origina un crudo que se disuelve en  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) y se le añade  $\text{MnO}_2$  (2.70 g, 31.08 mmol), manteniendo la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h. El sólido inorgánico se elimina mediante filtración a través de gel de sílice (6 g), lavando con éter (60 mL). El filtrado se evapora obteniéndose **278** (719 mg, 87 %), como un aceite amarillo.

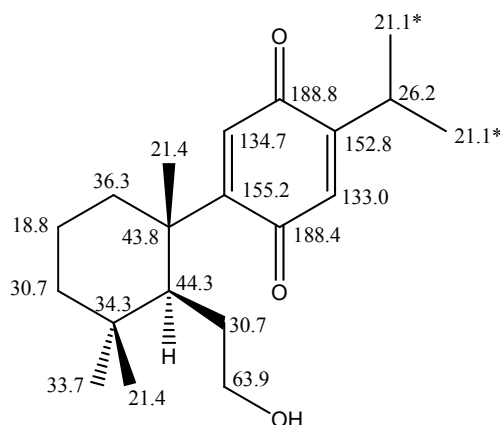
**2-((1S, 2S)-2-(2-Hidroxietil)-1, 3, 3-trimetilciclohexil)-5-isopropilciclohexa-2, 5-dien-1, 4-diona, (278).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.8$  (c = 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

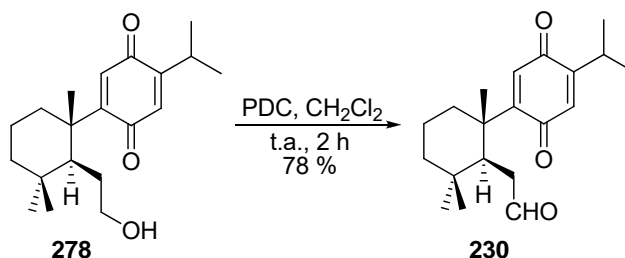
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3420, 1727, 1462, 1381, 1259, 1168, 1025, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.93 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.21-1.34 (m, 1 H), 1.44-1.52 (m, 2 H), 1.53-1.60 (m, 2 H), 1.61-1.73 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 1 H), 2.99 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 3.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.3 (C-1), 18.8 (C-2), 30.7 (C-3), 34.3 (C-4), 44.3 (C-5), 30.7 (C-6), 63.9 (C-7), 188.4 (C-8), 155.2 (C-9), 43.8 (C-10), 134.7 (C-11), 188.8 (C-12), 152.8 (C-13), 133.0 (C-14), 26.2 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.1 (C-17)\*, 33.7 (C-18), 21.4 (C-19)\*\*, 21.4 (C-20)\*\*.



#### 1.4. Oxidación del alcohol **278** con PDC.



Sobre una disolución de la quinona **278** (623 mg, 1.96 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (40 mL) se añade PDC (1.11 g, 2.93 mmoles) y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo atmosfera de argón durante 2 h. Tras comprobar por CCF la completa transformación del material de partida **278**, se adicionan 20 mL más de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtra a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-eter (60 mL, 1:4). Se evapora el disolvente y se obtiene 482 mg del *seco*-abietano **230** (78 %) como un aceite amarillo.

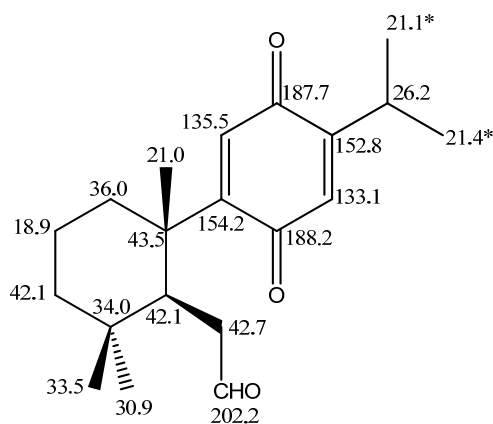
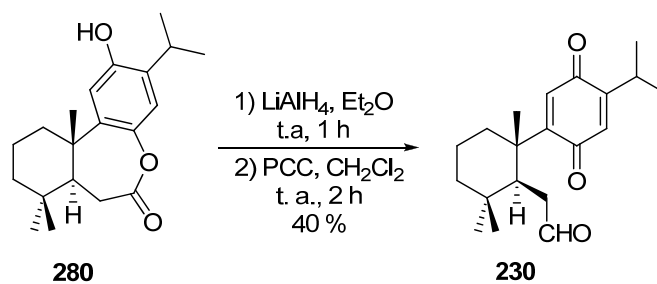
**7, 8-seco-para-ferruginona, (230).**

$[\alpha]_D^{25} = +28.7$  ( $c = 5.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)**  $\nu_{\text{max}}$ : 1716, 1643, 1461, 1387, 1236, 1084, 1054, 941, 771  $\text{cm}^{-1}$ .

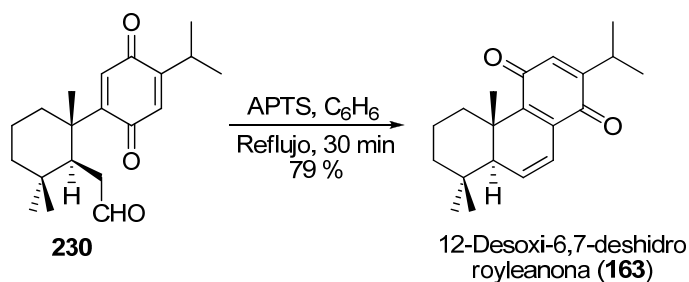
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.89 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.30-1.36 (m, 2 H), 1.50-1.56 (m, 1 H), 1.54-1.60 (m, 2 H), 1.62-1.71 (s, 1 H), 2.10 (ddd,  $J = 17.6, 5.4, 1.8$  Hz, 1 H), 2.41 (ddd,  $J = 17.6, 5.6, 2.3$  Hz, 1 H), 2.94-3.03 (m, 2H), 6.43 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 9.50 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.0 (C-1), 18.9 (C-2), 42.9 (C-3), 34.0 (C-4), 42.1 (C-5), 42.7 (C-6), 202.2 (C-7), 188.2 (C-8), 154.2 (C-9), 43.5 (C-10), 135.0 (C-11), 187.7 (C-12), 152.8 (C-13), 133.1 (C-14), 26.2 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.4 (C-17)\*, 30.9 (C-18), 33.5 (C-19), 21.0 (C-20).

**1.5. Obtención de la quinona 230 a partir de la lactona 280.**

Tras reducir la hidroxilactona **280**, como se indica en el apartado 1.3, se disuelve un poco del crudo (183 mg, 0.58 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30 mL), se le añade PCC (309 mg, 1.44 mmoles) y la mezcla resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 4 h. Tras comprobar mediante CCF la completa transformación del material de partida, se adicionan 20 mL más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtra a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-éter (60 mL, 1:4). Se evapora el disolvente y se obtiene 73 mg de la quinona **230** (40 %) como un aceite amarillo.

### 1.6. Tratamiento de la quinona **230** con APTS. Síntesis de 12-desoxi-6,7-deshidroroyleanona (**163**).



Sobre una disolución de la quinona **230** (114 mg, 0.36 mmoles) en benceno (10 mL) se añade APTS (77 mg, 0.44 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. Tras este tiempo se comprueba mediante CCF la completa transformación del material de partida. Se evapora el disolvente a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % E:H), proporcionando 85 mg de **163** (79 %) como un aceite amarillo.

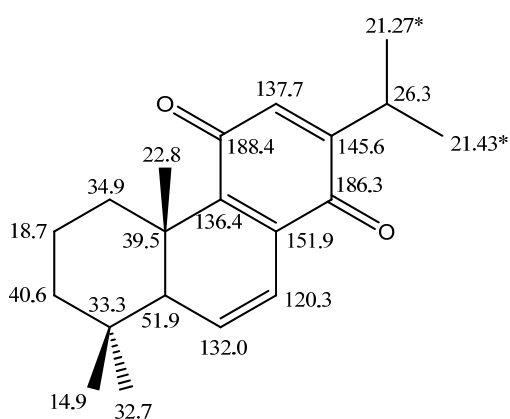
#### 12-Desoxi-6, 7-deshidroroyleanona, (**163**).

$[\alpha]_D^{25} = -22.7$  ( $c = 8.9$ , CHCl<sub>3</sub>).

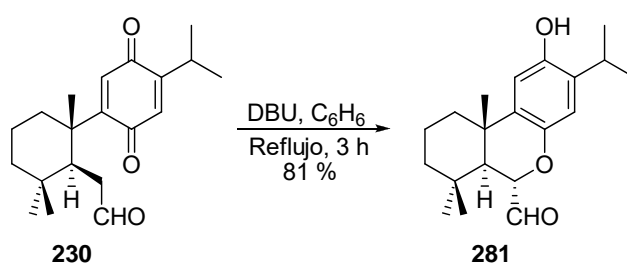
IR (película)  $\nu_{\max}$ : 1647, 1463, 1371, 1301, 1242, 1219, 973, 772 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.99 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.19-1.25 (m, 2 H), 1.33-1.43 (m, 2 H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.91 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H), 3.00 (h,  $J = 3.9$  Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.39 (dd,  $J = 9.7, 3.1$  Hz, 1 H), 6.76 (dd,  $J = 9.7, 3.1$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.9 (C-1), 18.7 (C-2), 40.6 (C-3), 33.3 (C-4), 51.9 (C-5), 132.0 (C-6), 120.3 (C-7), 151.9 (C-8), 136.4 (C-9), 39.5 (C-10), 188.4 (C-11), 137.7 (C-12), 145.6 (C-13), 186.3 (C-14), 26.3 (C-15), 21.27 (C-16)\*, 21.43 (C-17)\*, 32.7 (C-18), 14.9 (C-19), 22.8 (C-20).



### 1.7. Tratamiento de la quinona **230** con DBU.



Se añade DBU (64 mg, 0.42 mmoles) sobre una disolución de la quinona **230** (116 mg, 0.37 mmoles) en benceno (15 mL), y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 3 h. Transcurrido ese tiempo la CCF muestra la consumición de **230**. Se evapora el disolvente a

vacío y el crudo se filtra sobre gel de sílice (30 % E:H), proporcionando 94 mg del compuesto **281** (81 %) como un aceite amarillo.

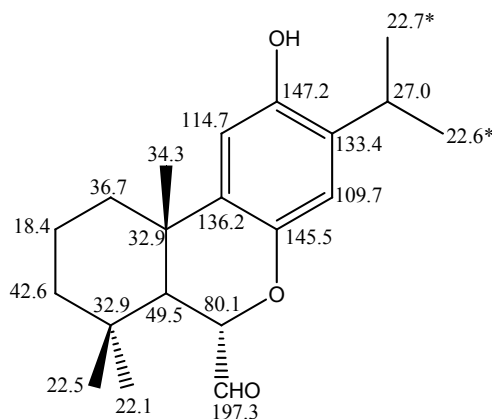
**(6*S*, 10*aS*)-2-Hidroxi-3-isopropil-7, 7, 10*a*-trimetil-6*a*, 7, 8, 9, 10, 10*a*-hexahidro-6*H*-benzo [c] cromeno-6-carbaldehido, (281).**

$[\alpha]_D^{25} = +78.4$  ( $c = 15.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3363, 1732, 1418, 1378, 1257, 1207, 1176, 1032, 958, 875, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

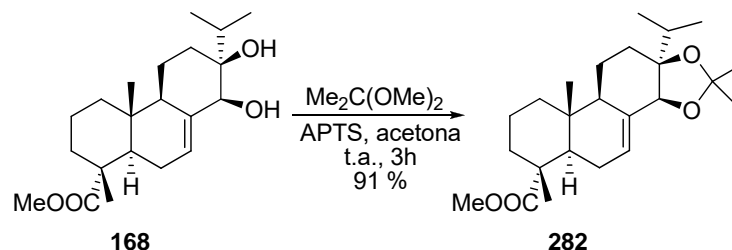
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.84 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.50-1.55 (m, 4 H), 1.64-1.73 (m, 1 H), 1.76 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 2.14 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 3.11 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.53 (dd,  $J = 11.1, 4.5$  Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 9.51 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.7 (C-1), 18.4 (C-2), 42.6 (C-3), 32.9 (C-4), 49.5 (C-5), 80.1 (C-6), 197.3 (C-7), 145.5 (C-8), 136.2 (C-9), 32.9 (C-10), 114.7 (C-11), 147.2 (C-12), 133.4 (C-13), 109.7 (C-14), 27.0 (C-15), 22.6 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 22.1 (C-18), 22.5 (C-19), 34.3 (C-20).



## 2. Síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ácido (-)-abiético (43). Obtención del intermedio 270.

## 2.1. Preparación del acetónido **282** a partir del diol **168**.



Sobre una disolución de **168** (15 g, 42.86 mmoles) en acetona se adiciona 2, 2-dimetoxi-propano (8.3 mL, 67.8 mmoles) y APTS monohidratado (1 g, 5.81 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Trascurrido ese tiempo, y tras comprobar mediante CCF la completa transformación de **168**, se elimina el disolvente a vacío y se añade tBuOMe-H<sub>2</sub>O (150:40 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 30 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL), salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se elimina el disolvente, obteniendo **282** como un aceite amarillo, 15.2 g (91 %).

*(3aS, 5aR, 6R, 9aR, 9bR, 11aS)- 11a-Isopropil- 2, 2, 6, 9 a-tetrametil- 3 a, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a, 9 b, 10, 11, 11 a-dodecahidrofenantro [2,1-d] [1,3] dioxola-6-carboxilato de metilo, (282).*

$[\alpha]_D^{25} = -0.37$  (c = 21.4, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1727, 1462, 1367, 1244, 1210, 1189, 1151, 1028, 916, 889, 756, 889 cm<sup>-1</sup>.

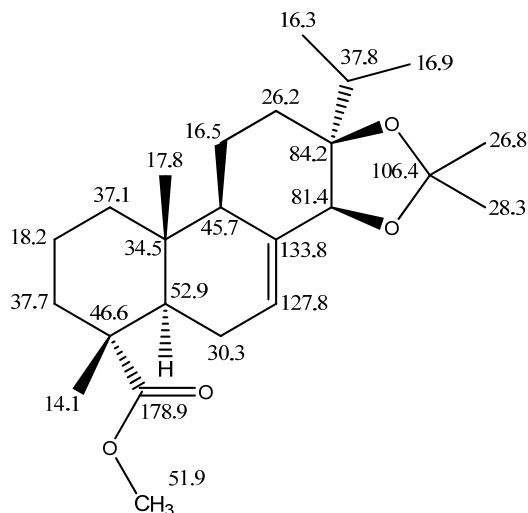
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.82 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.09 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 5.3$  Hz, 1 H), 1.21 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39–1.90 (m, 11 H), 1.98–2.10 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 4.21 (s, 1 H), 5.75 (br s, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.1 (C-1), 18.2 (C-2), 37.7 (C-3), 46.6 (C-4), 52.9 (C-5), 30.3 (C-6), 127.8 (C-7), 133.8 (C-8), 45.7 (C-9), 34.5 (C-10), 16.5 (C-11), 26.2 (C-12), 84.2 (C-13), 81.4 (C-14), 37.8 (C-15), 16.3 (C-16), 16.9 (C-17), 178.9 (C-18), 14.1

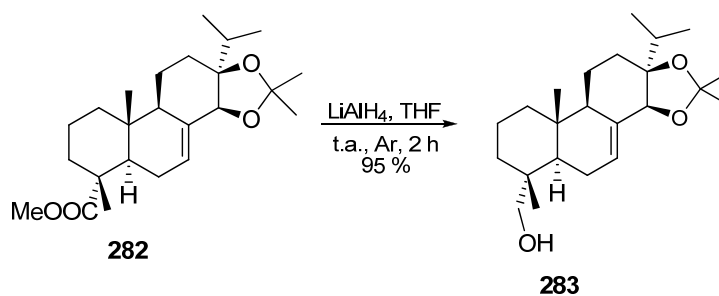


(C-19), 17.8 (C-20), 51.9 (COOCH<sub>3</sub>), 106.4 (C-acetonido), 26.8 (CH<sub>3</sub>-acetonido), 28.3 (CH<sub>3</sub>-acetonido).

**HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Na: 413.2668, encontrado 413.2659.



## 2.2. Reducción con LiAlH<sub>4</sub> del éster **282**.



Se añade hidruro de aluminio y litio (989 mg, 26.03 mmoles) sobre una disolución enfriada a 0 ° C del éster **282** (14.5 g, 37.17 mmoles) en THF seco (250 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2 h. Tras comprobar mediante CCF la completa desaparición del material de partida, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se añade éter (250 mL). La fase orgánica se lava con agua (4 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % E:H) para rendir 12.79 g (95 %) de **283**, como un aceite incoloro.

(3*aS*, 5*aR*, 6*R*, 9*aS*, 9*bR*, 11*aS*)-11*a*-Isopropil-2, 2, 6, 9*a*-tetrametil-3*a*, 5, 5*a*, 6, 7, 8, 9, 9*a*, 9*b*, 10, 11, 11*a*-dodecahidrofenantro-[2,1-*d*] [1,3] dioxola-6-il) metanol, (283).

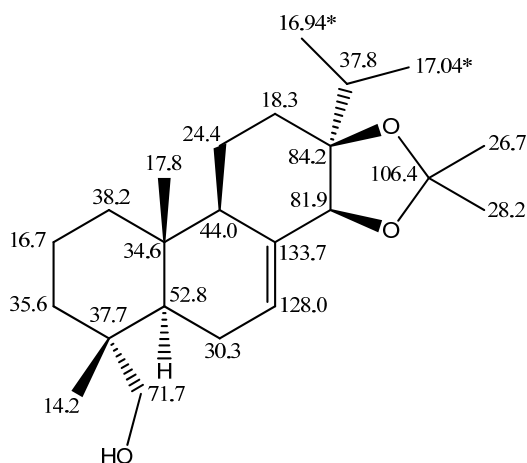
$[\alpha]_D^{25} = +7.4$  (c = 12.9, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3455, 1468, 1380, 1251, 1211, 1164, 1070, 1027, 888, 756, 668 cm<sup>-1</sup>.

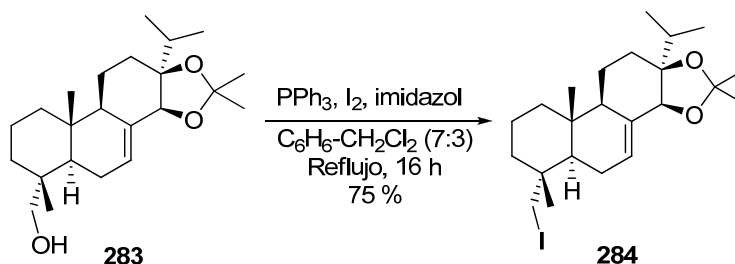
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.98 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 4.0 Hz, 1 H), 1.30–1.73 (m, 10 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.77 (br d, *J* = 12.9, 1 H), 1.85 (h, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.11 (br d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 3.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.37 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 5.80 (br s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.2 (C-1), 16.7 (C-2), 35.6 (C-3), 37.7 (C-4), 52.8 (C-5), 30.3 (C-6), 128.0 (C-7), 133.7 (C-8), 44.0 (C-9), 34.6 (C-10), 24.4 (C-11), 18.3 (C-12), 84.2 (C-13), 81.9 (C-14), 37.8 (C-15), 16.94 (C-16)\*, 17.04 (C-17)\*, 71.7 (C-18), 14.2 (C-19), 17.8 (C-20), 106.4 (O-C-O), 26.7 (C-CH<sub>3</sub>-C-O), 28.2 (C-CH<sub>3</sub>-C-O).

HRMS (FAB) *m/z*: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na: 385.2719, encontrado 385.2719.



### 2.3. Yodación del alcohol **283**.



Sobre una disolución de trifetilfosfina (17.04 g, 64.79 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (70 mL), se añade yodo (16.69 g, 65.69 mmoles) e imidazol (9.18 g, 135.06 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, añadiendo tras ese tiempo una disolución del alcohol **283** (8 g, 22.10 mmoles) en benceno (180 mL). La mezcla resultante se agita a reflujo durante 16 horas, tiempo tras el cual no se aprecia el alcohol de partida mediante CCF. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se añade una disolución de  $\text{NaHSO}_3$  saturada (30 mL) y se agita durante 10 minutos más. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a vacío y se añade éter-agua (180:20 mL), agitando y separando las fases. La fase orgánica se lava con agua (3 x 40 mL) y salmuera (2 x 40 mL), se seca  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente, proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % E:H), rindiendo 7.82 g del yododerivado **284** (75 %), como un aceite incoloro.

*(3aS, 5aR, 6R, 9aR, 9bR, 11aS)-6-(Yodometil)-11a-isopropil-2, 2, 6, 9a-tetrametil-3a, 5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 9b, 10, 11, 11a-dodecahidrofenantro [2,1-d] [1,3] dioxolano, (284).*

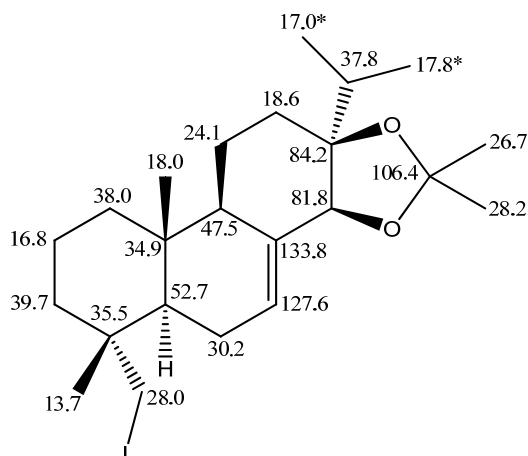
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.3$  (c = 9.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1457, 1378, 1366, 1252, 1211, 1025, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

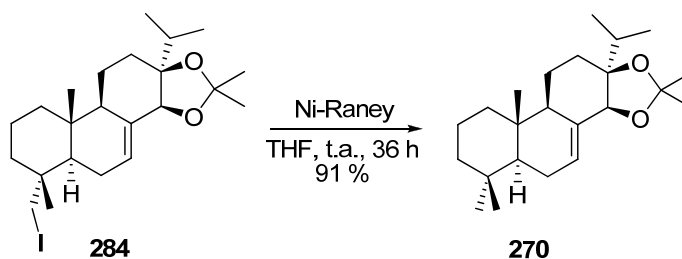
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.81 (s, 3 H), 0.84 (s, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.20–1.48 (m, 5 H), 1.37 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.52–1.64 (m, 4 H), 1.66–1.77 (m, 2 H), 1.85 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 4.23 (s, 1 H), 5.78 (br s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.0 (C-1), 18.6 (C-2), 39.7 (C-3), 35.5 (C-4), 52.7 (C-5), 30.2 (C-6), 127.6 (C-7), 188.8 (C-8), 47.5 (C-9), 34.9 (C-10), 24.1 (C-11), 28.0 (C-12), 84.2 (C-13), 81.8 (C-14), 37.8 (C-15), 17.0 (C-16)\*, 17.8 (C-17)\*, 16.8 (C-18), 13.7 (C-19), 18.0 (C-20), 106.4 (O-C-O), 26.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ).

HRMS (FAB)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Na}$ : 495.1736, encontrado 495.1745.



#### 2.4. Reducción del yodo derivado **284** con Nickel Raney.

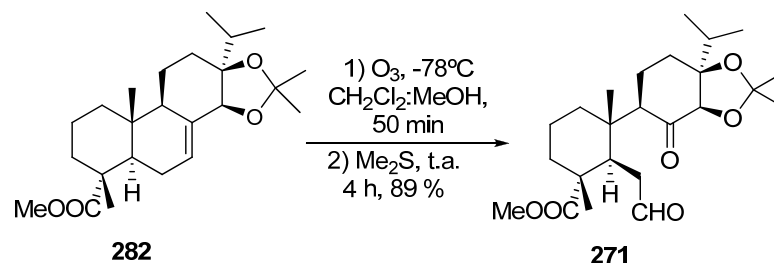


Sobre una disolución del yodo derivado **284** (7.5 g, 15.88 mmoles) en THF (80 mL) se añade una dispersión acuosa al 50 % de Ni-Raney (25 mL) y la mezcla de reacción se mantiene bajo vigorosa agitación a temperatura ambiente durante 36 horas. Tras comprobar mediante CCF la completa consumición del material de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro (70:20 g) y se lava con acetona (50 mL), eliminando el disolvente a vacío, para obtener 5 g de **270** puro (91 %), como un aceite incoloro.



### 3. Síntesis de derivados de taiwaniaquinoides.

#### 3.1. Ozonolisis del alqueno **282**.



Sobre una disolución de **282** (4.76 g, 12.21 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (120:40 mL), enfriada a  $-78^\circ\text{C}$ , se burbujea lentamente una mezcla de  $\text{O}_3/\text{O}_2$ , controlando mediante CCF la consumición de **282**. Cuando se ha consumido completamente el alqueno de partida (50 min), se burbujea a través de la disolución una corriente de argón y se añade  $\text{Me}_2\text{S}$  (15 mL), agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h bajo atmósfera de argón. Trascurrido ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % E:H), obteniéndose el cetoaldehído **271** (4.58 g, 89 %), como un aceite incoloro.

*(1R, 2R, 3S)- 3-((3aR, 5R, 7aS)-7<sup>a</sup>-isopropil-2, 2-dimetil-4-oxohexahidrobenczo [d] [1, 3] dioxo-5-il)-1, 3-dimetil 2-(2-oxoetil) ciclohexanocarboxilato de metilo, (271).*

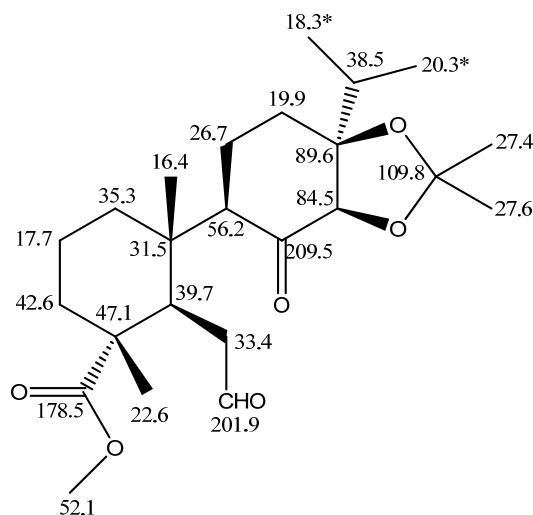
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +29.1$  ( $c = 26.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1720, 1370, 1239, 1209, 1089, 1055, 1006, 891, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

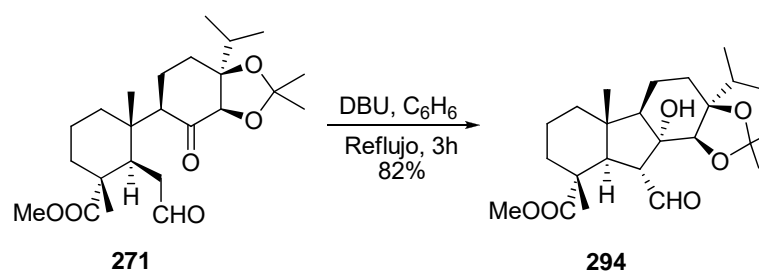
**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.52-1.67 (m, 5 H), 1.76-1.91 (m, 5 H), 1.94-2.10 (m, 2 H), 2.43 (dd,  $J = 5.1, 1.8$  Hz, 2 H), 2.94 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 4.04 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.3 (C-1), 17.7 (C-2), 42.6 (C-3), 47.1 (C-4), 39.7 (C-5), 33.4 (C-6), 201.9 (C-7), 209.5 (C-8), 56.2 (C-9), 31.5 (C-10), 26.7 (C-11), 19.9 (C-12), 89.6 (C-13), 84.5 (C-14), 38.5 (C-15), 18.3 (C-16)\*, 20.3 (C-17)\*, 178.5 (C-18),

22.6 (C-19), 16.4 (C-20), 109.8 (O-C-O), 27.4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 27.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 52.1 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.2. Condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído **271** mediante tratamiento con DBU.



Sobre una disolución del cetoaldehído **271** (2.5 g, 5.92 mmoles) en benceno (30 mL) se añade DBU (1.8 g, 11.84 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 h. Trascurrido ese tiempo, la CCF muestra la completa transformación de **271**. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo se filtra sobre gel de sílice para obtener 2.05 g de **294** (82 %), como un aceite incoloro.

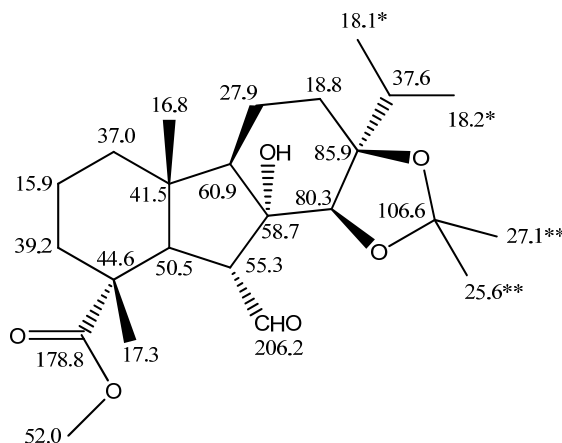
(3*aS*, 5*aR*, 5*bS*, 9*R*, 9*aR*, 10*R*, 10*aS*, 10*bS*)- 10-Formil-10*a*-hidroxi-3*a*-isopropil-2, 2, 5*b*, 9-tetrametildodecahidro-3*aH*-fluoreno [2,1-*d*] [1,3] dioxola-9-carboxilato de metilo, (294).

$[\alpha]_D^{25} = +14.3^\circ$  (c = 12.0, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3464, 1725, 1456, 1378, 1244, 1208, 1145, 1108, 1050, 995, 772 cm<sup>-1</sup>.

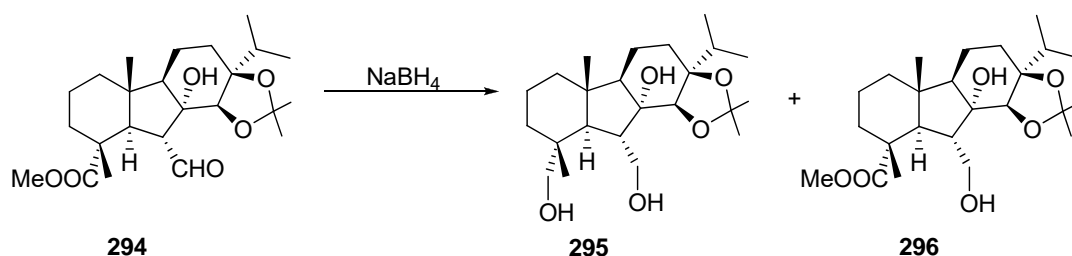
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.97 (s, 3 H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.45-1.57 (m, 4 H), 1.60-1.80 (m, 8 H), 1.91 (h, *J* = 6.8 Hz, 8 H), 2.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 12.8, 1.4 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.02 (s, 1 H), 9.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.0 (C-1), 15.9 (C-2), 39.2 (C-3), 44.6 (C-4), 50.5 (C-5), 55.3 (C-6), 206.2 (C-7), 78.7 (C-8), 60.9 (C-9), 41.5 (C-10), 27.9 (C-11), 18.8 (C-12), 85.9 (C-13), 80.3 (C-14), 37.6 (C-15), 18.1 (C-16)\*, 18.2 (C-17)\*, 178.8 (C-18), 17.3 (C-19), 16.8 (C-20), 106.6 (O-C-O), 26.5 (CH<sub>3</sub>-C-O)\*\*, 27.1 (CH<sub>3</sub>-C-O)\*\*\*, 52.0 (COOCH<sub>3</sub>).

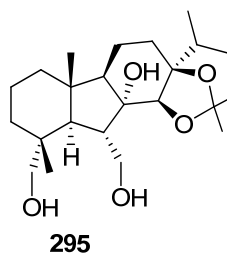




### 3.3. Reducción del aldehído **294** con NaBH<sub>4</sub>.



Sobre una disolución de **294** (108 mg, 0.28 mmoles) en el disolvente correspondiente (15 mL), a la temperatura adecuada, se añade NaBH<sub>4</sub> (0.28 ó 0.56 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura indicada durante el tiempo correspondiente (tabla 3.2). Tras comprobar mediante CCF la completa consumición de **294**, se añade agua (3 mL) y se agita durante 5 min adicionales a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente, se añade éter (70 mL) y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna.



Sólido blanco.

*((3aS, 5aR, 5bS, 9R, 9aR, 10S, 10aS, 10bS)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil dodecahidro-3aH-fluoreno [2, 1-d] [1, 3] dioxola-9, 10-diilo) dimetanol, (295).*

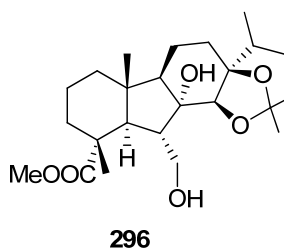
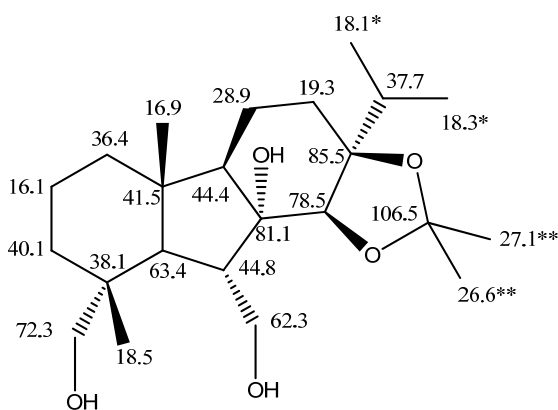
**Mp:** 169 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -14.5$  (c = 4.9, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3313, 1377, 1248, 1208, 1181, 1054, 995, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.81 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.10-1.20 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H), 1.25 (s, 1 H), 1.35-1.39 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 1.52-1.62 (m, 2 H), 1.69-1.75 (m, 4 H), 1.88 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1 H), 1.91 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 2.12 (dd,  $J = 13.5, 2.7$  Hz, 1 H), 2.73 (bs, 3 H), 2.98 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 3.63 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 3.91 (dd,  $J = 12.9, 3.5$  Hz, 1 H), 4.18 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.4 (C-1), 16.1 (C-2), 40.1 (C-3), 38.1 (C-4), 63.4 (C-5), 44.8 (C-6), 62.3 (C-7), 81.1 (C-8), 44.4 (C-9), 41.5 (C-10), 28.9 (C-11), 19.3 (C-12), 85.5 (C-13), 78.5 (C-14), 37.7 (C-15), 18.1 (C-16)\*, 18.3 (C-17)\*, 72.3 (C-18), 18.5 (C-19), 16.9 (C-20), 106.5 (O-C-O), 26.6 ( $\text{CH}_3$ -acetonido)\*\*, 27.1 ( $\text{CH}_3$ -acetonido)\*\*.

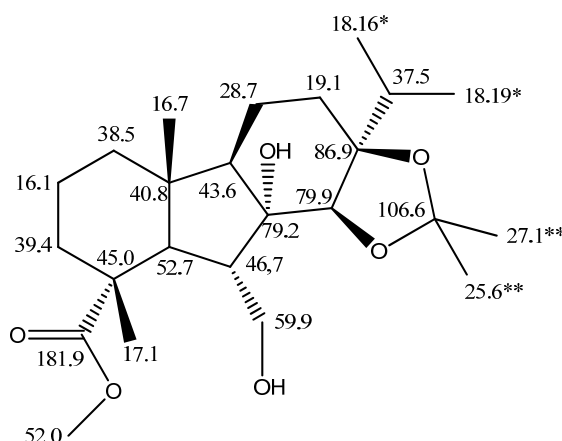


Espuma blanca.

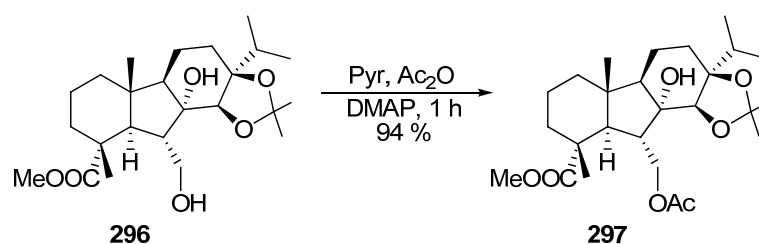
(3a*S*, 5a*R*, 5b*S*, 9*R*, 9a*R*, 10*S*, 10a*S*, 10b*S*)-10a-Hidroxi-10-(hidroximetil)-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametildodecahidro-3aH-fluoreno [2, 1-d][1, 3] dioxola-9-carboxilato de metilo, (296).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.92 (s, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.45-1.84 (m, 10 H), 1.94 (h,  $J = 6.08$  Hz, 1 H), 1.99-2.09 (m, 2 H), 2.33 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1 H), 3.51 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 3.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.96 (dd,  $J = 21.4, 11.6$  Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 5.05 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.5 (C-1), 16.1 (C-2), 39.4 (C-3), 45.0 (C-4), 52.7 (C-5), 46.7 (C-6), 59.9 (C-7), 79.2 (C-8), 43.6 (C-9), 40.8 (C-10), 28.7 (C-11), 19.1 (C-12), 86.9 (C-13), 79.9 (C-14), 37.5 (C-15), 18.16 (C-16)\*, 18.19 (C-17)\*, 181.9 (C-18), 17.1 (C-19), 16.7 (C-20), 106.3 (C-acetónido), 26.1 ( $\text{CH}_3$ -acetónido)\*\*, 27.1 ( $\text{CH}_3$ -acetónido)\*\*\*, 61.5 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.4. Acetilación del diol 296.

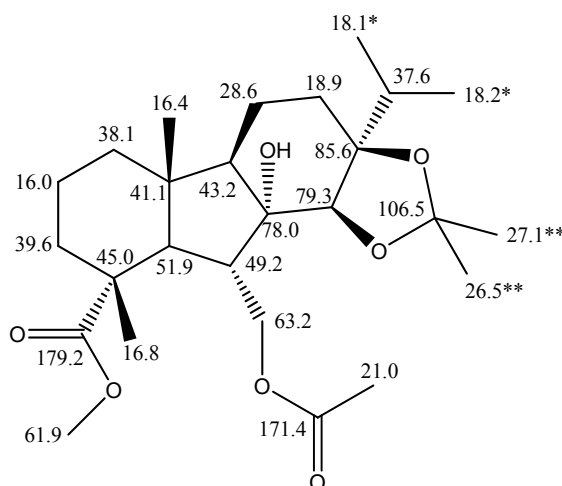


Sobre una disolución de **296** (1.38 g, 3.26 mmoles) en piridina (12 mL) se añade anhídrido acético (6 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, comprobando por CCF la completa desaparición del material de partida. Se enfría a 0 °C y se añade agua (4 mL), agitando la mezcla durante 10 min adicionales. Se diluye con éter (100 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución 2 N de HCl (4 x 20 mL), agua (2 x 20 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 1.43 g de **297** (94 %) como un aceite incoloro.

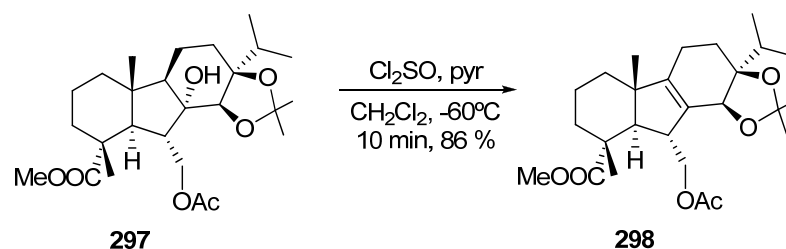
*(3aS, 5aR, 5bS, 9R, 9aR, 10S, 10aS, 10bS)-metil 10-(acetoximetil)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametildodecahidro-3aH-fluoreno [2, 1-d] [1, 3] dioxolo-9-carboxilato, (297).*

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.95 (s, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.51-1.79 (m, 12 H), 1.87 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3 H), 2.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 2.37-2.49 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 3.95 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.17 (dd, *J* = 11.2, 8.4 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 38.1 (C-1), 16.0 (C-2), 39.6 (C-3), 45.0 (C-4), 51.9 (C-5), 49.2 (C-6), 63.2 (C-7), 78.0 (C-8), 43.2 (C-9), 41.1 (C-10), 28.6 (C-11), 18.9 (C-12), 85.6 (C-13), 79.3 (C-14), 37.6 (C-15), 18.1 (C-16)\*, 18.2 (C-17)\*, 179.2 (C-18), 16.8 (C-19), 16.4 (C-20), 106.5 (C-acetónido), 26.5 (CH<sub>3</sub>-acetónido), 27.1 (CH<sub>3</sub>-acetónido), 171.4 (CH<sub>3</sub>COO), 21.0 (CH<sub>3</sub>COO), 61.9 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.5. Obtención del alqueno 298.



A una disolución de **297** (1.35 g, 2.89 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (40 mL) y piridina (2 mL), enfriada a  $-60^\circ\text{C}$ , se añade lentamente  $\text{SOCl}_2$  (0.35 mL, 5.78 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 10 min. Tras este tiempo, la CCF muestra la completa transformación del material de partida. Entonces, se añade agua (1 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade éter (120 mL) y agua (30 mL), y la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (1 x 25 mL) y salmuera (2 x 25 mL), y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % E:H), aislándose **298** (1.12 g, 86 %), como un aceite incoloro.

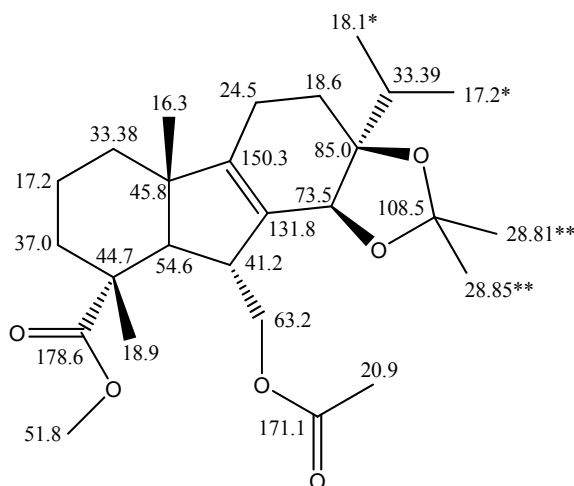
*(3aS, 5bS, 9R, 9aR, 10R, 10bS)-10-(Acetoximetil)-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-4, 5, 5b, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10b-decahidro-3aH-fluoreno [2, 1-d] [1, 3] dioxola-9-carboxilato de metilo, (298).*

$[\alpha]_D^{25} = +13.0^\circ$  (c = 6.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

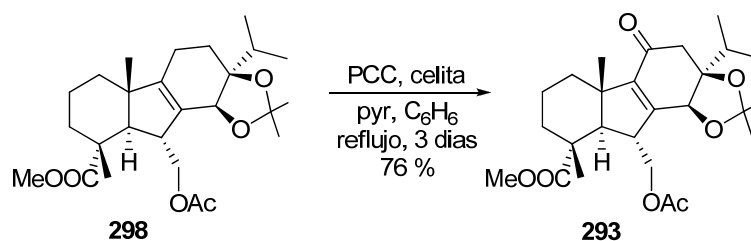
IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1739, 1376, 1365, 1239, 1140, 1064, 1035, 861  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.74-1.91 (m, 3 H), 1.57-1.73 (m, 6 H) 1.97 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.27 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H), 2.83 (bs, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.05 (dd,  $J = 11.4, 6.2$  Hz, 1 H), 4.14 (dd,  $J = 11.4, 6.2$  Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.38 (C-1), 17.2 (C-2), 37.0 (C-3), 44.7 (C-4), 54.6 (C-5), 41.2 (C-6), 63.2 (C-7), 131.8 (C-8), 150.3 (C-9), 45.8 (C-10), 24.5 (C-11), 18.6 (C-12), 85.0 (C-13), 73.5 (C-14), 33.39 (C-15), 17.2 (C-16)\*, 18.1 (C-17)\*, 178.6 (C-18), 18.9 (C-19), 16.3 (C-20), 108.5 (O-C-O), 28.81 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 28.85 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 171.1 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 51.8 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.6. Oxidación del alqueno 298 con PCC.



Sobre una disolución de **298** (575 mg, 1.28 mmoles) en benceno seco (50 mL), se añade celita (2 g), piridina (0.25 mL, 4.22 mmoles) y PCC (1.17 g, 5.44 mmoles), y la mezcla resultante se agita vigorosamente a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 3 días. Tras ese tiempo, la CCF no muestra material de partida. Se añade éter (50 mL) y se filtra a través de gel de sílice, y se evapora el disolvente proporcionando un crudo que se purifica mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 % E:H), rindiendo **293** (451 mg, 76 %) como un aceite incoloro.

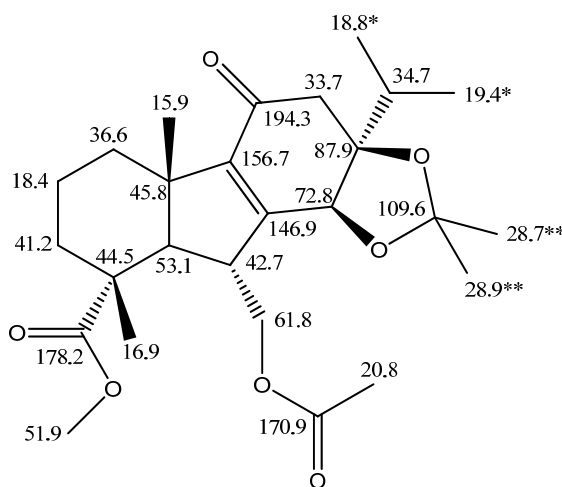
*(3aS, 5bS, 9R, 9aR, 10R, 10bS)-10-(Acetoximetil)-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-5-oxo-4, 5, 5b, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10b-decahidro-3aH-fluoreno [2, 1-d] [1, 3] dioxola-9-carboxilatode metilo, (293).*

$[\alpha]_D^{25} = +2.8$  ( $c = 19.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

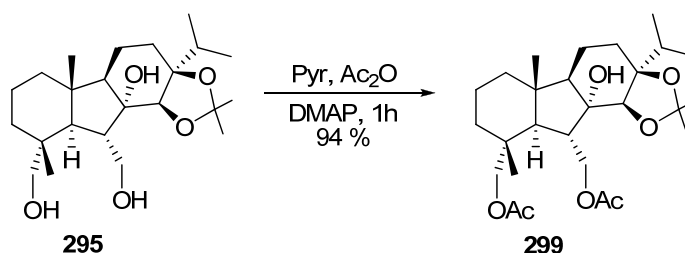
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1741, 1676, 1376, 1235, 1161, 1139, 1054, 1023  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.46-1.53 (m, 1 H), 1.60-1.85 (m, 5 H), 2.05 (s, 3 H), 2.07 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.27 (dt,  $J = 12.9, 4.1$  Hz, 1 H), 2.42 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 2.53 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H), 2.63 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H), 3.00 (dt,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.6 (C-1), 18.4 (C-2), 41.2 (C-3), 44.5 (C-4), 53.1 (C-5), 42.7 (C-6), 61.8 (C-7), 146.9 (C-8), 156.7 (C-9), 45.2 (C-10), 194.3 (C-11), 33.7 (C-12), 87.9 (C-13), 72.8 (C-14), 34.7 (C-15), 18.8 (C-16)\*, 19.4 (C-17)\*, 178.2 (C-18), 16.9 (C-19), 15.9 (C-20), 109.6 (O-C-O), 28.7 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3\text{-C-O}$ ), 170.9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.7. Acetilación del triol 295.



Sobre una disolución de **295** (489 mg, 1.23 mmoles) en piridina (6 mL) se añade anhídrido acético (3 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, comprobando mediante CCF la completa desaparición del material de partida. Se añade a la mezcla de reacción agua (3 mL), agitando la mezcla durante 10 min adicionales. Se diluye con éter (60 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución 2 N de HCl (4 x 10 mL), agua (2 x 10 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 557 mg de **299** (94 %) como un aceite incoloro.

*((3aS, 5aR, 5bS, 9R, 9aR, 10S, 10aS, 10bS)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-dodecahidro-3aH-fluoreno [1, 2-d] [1, 3] dioxola-9, 10-diil) bis(metilen) diacetato, (299).*

$[\alpha]_D^{25} = -11.9^\circ$  (c = 15.5, CHCl<sub>3</sub>).

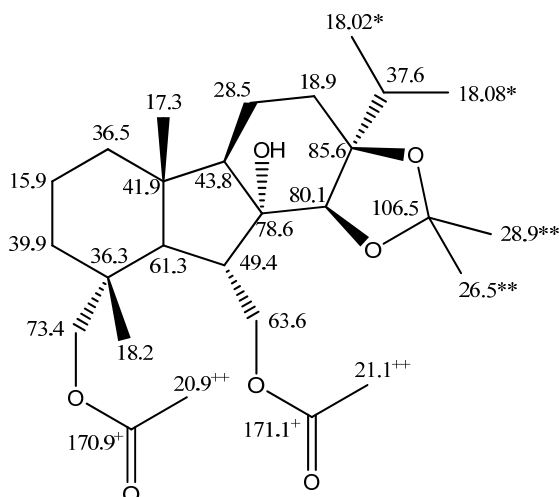
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1723, 1289, 1242, 1192, 1127, 1046, 1033, 772 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.96 (s, 3 H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.23 (s, 1 H), 1.32-1.39 (m, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.45 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2 H), 1.54 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2 H), 1.61-1.71 (m, 4 H), 1.87 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.49 (ddd,  $J = 13.3, 8.4, 5.1$  Hz, 1 H), 3.74 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 3.77 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 4.20 (dd,  $J = 11.4, 8.5$  Hz, 1 H), 4.40 (dd,  $J = 11.4, 5.1$  Hz, 1 H).

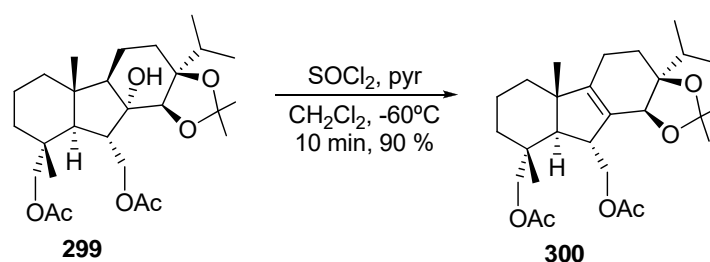
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.5 (C-1), 15.9 (C-2), 39.9 (C-3), 36.3 (C-4), 61.3 (C-5), 49.4 (C-6), 63.6 (C-7), 78.6 (C-8), 43.8 (C-9), 41.9 (C-10), 28.5 (C-11), 18.9 (C-12),



85.6 (C-13), 80.1 (C-14), 37.6 (C-15), 18.02 (C-16)\*, 18.08 (C-17)\*, 73.4 (C-18), 18.2 (C-19), 17.3 (C-20), 106.5 (C-acetónido), 26.5 (CH<sub>3</sub>-acetónido)\*\*, 28.9 (CH<sub>3</sub>-acetónido)\*\*, 170.9 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>+</sup>, 171.1 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>+</sup>, 20.9 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>++</sup>, 21.1 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>++</sup>.



### 3.8. Tratamiento del alcohol 299 con SOCl<sub>2</sub>. Obtención del alqueno 300.



Sobre una disolución de **299** (512 mg, 1.06 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL) y piridina (1 mL), enfriada a -60 ° C, se añade lentamente SOCl<sub>2</sub> (0.2 mL, 2.5 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 10 min. Tras este tiempo, la CCF muestra la completa transformación del material de partida. Tras ello se añade agua (1 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añade éter (60 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2 N (3 x 10 mL)

y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % E:H), rindiendo **300** (444 mg, 90 %), como un aceite incoloro.

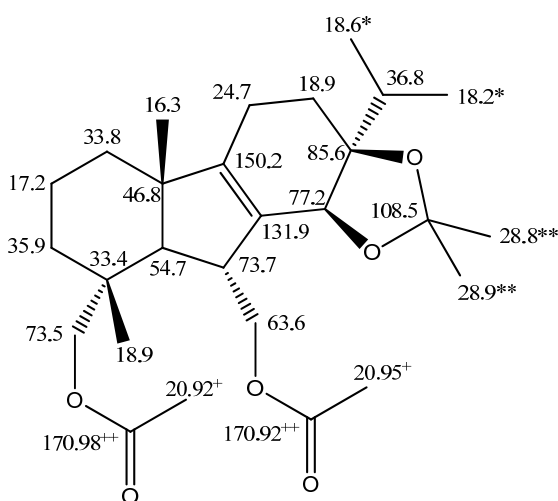
*((3aS, 5bS, 9R, 10R, 10bS)- 3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-4, 5, 5b, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10b-decahidro-3aH-fluoreno [1, 2-d] [1, 3] dioxola-9, 10-diil)bis(metilen) diacetato, (300).*

$[\alpha]_D^{25} = +20.1$  (c = 11.6, CHCl<sub>3</sub>).

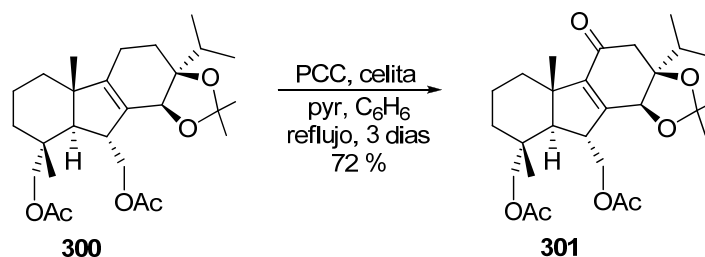
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1741, 1375, 1239, 1063, 1034, 861 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.20-1.30 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 3 H), 1.38 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.45-1.47 (m, 1 H), 1.59-1.66 (m, 3 H), 1.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 1.81-1.91 (m, 2 H), 1.99 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 4.43 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.8 (C-1), 17.2 (C-2), 35.9 (C-3), 33.4 (C-4), 54.7 (C-5), 73.7 (C-6), 63.6 (C-7), 131.9 (C-8), 150.2 (C-9), 46.8 (C-10), 24.7 (C-11), 18.9 (C-12), 85.6 (C-13), 77.2 (C-14), 36.8 (C-15), 18.2 (C-16)\*, 18.6 (C-17)\*, 73.5 (C-18), 18.9 (C-19), 16.3 (C-20), 108.5 (O-C-O)\*\*, 28.8 (CH<sub>3</sub>-C-O)\*\*\*, 28.9 (CH<sub>3</sub>-C-O)\*\*\*, 170.92 (CH<sub>3</sub>C=O)<sup>+</sup>, 170.98 (CH<sub>3</sub>C=O)<sup>+</sup>, 20.92 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>++</sup>, 20.95 (CH<sub>3</sub>COO)<sup>++</sup>.



### 3.9. Tratamiento del alqueno **300** con PCC.



Sobre una disolución de **300** (407 mg, 0.88 mmoles) en benceno seco (40 mL) se añade celita (2 mg), piridina (0.17 mL, 2.9 mmoles) y PCC (800 mg, 3.72 mmoles), y la mezcla resultante se agita vigorosamente a reflujo y bajo atmósfera de argón durante 3 días. Tras ese tiempo, la CCF no muestra material de partida. Se añade éter (50 mL) y se filtra a través de gel de sílice, y se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 % E:H), rindiendo **301** (302 mg, 72 %), como un aceite incoloro.

*((3aS, 5bS, 9R, 10R, 10bS)-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-5-oxo-4, 5, 5b, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10b-decahidro-3aH-fluoreno [1, 2-d] [1, 3] dioxola-9,10-diil)bis(metilen) diacetato, (301).*

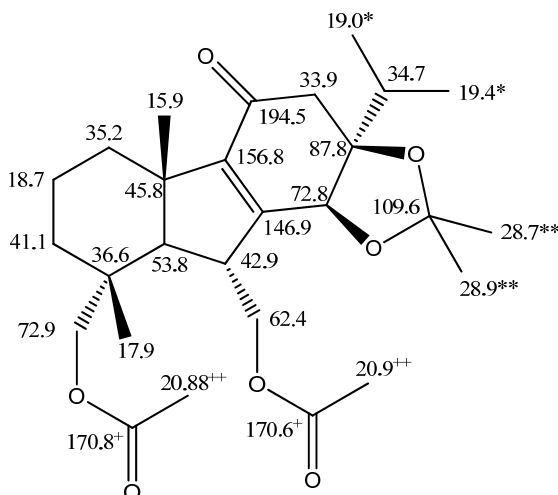
**Mp:** 141 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +24.3$  (c = 11.0, CHCl<sub>3</sub>).

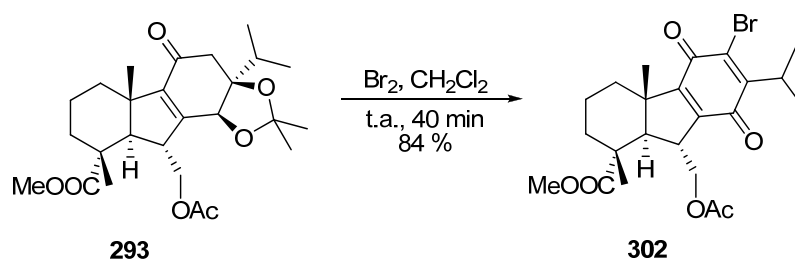
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1740, 1674, 1374, 1233, 1029, 754 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.25-1.45 (m, 6 H), 1.28 (s, 6 H), 1.41 (s, 3 H), 1.82 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.28 (dd,  $J = 13.0, 4.1$  Hz, 1 H), 2.52 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H), 2.63 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H), 3.07 (dd,  $J = 13.0, 4.1$  Hz, 1 H), 3.77 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 3.85 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1 H), 4.33 (dd,  $J = 12.2, 3.7$  Hz, 1 H), 3.55 (dd,  $J = 12.2, 3.7$  Hz, 1 H), 4.59 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.2 (C-1), 18.7 (C-2), 41.1 (C-3), 36.6 (C-4), 53.8 (C-5), 42.9 (C-6), 62.4 (C-7), 146.9 (C-8), 156.8 (C-9), 46.1 (C-10), 194.5 (C-11), 33.9 (C-12), 87.8 (C-13), 72.8 (C-14), 34.7 (C-15), 19.0 (C-16)\*, 19.4 (C-17)\*, 72.9 (C-18), 17.9 (C-19), 15.9 (C-20), 109.6 (C-acetónido), 28.7 ( $\text{CH}_3$ -acetónido)\*\*, 28.9 ( $\text{CH}_3$ -acetónido)\*\*, 170.6 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )<sup>+</sup>, 170.8 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )<sup>+</sup>, 20.88 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )<sup>++</sup>, 20.90 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )<sup>++</sup>.



### 3.10. Tratamiento de la enona **293** con bromo.



A una disolución de **293** (398 mg, 0.86 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se adiciona bromo (0.18 mL, 7.22 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 min. Tras ese tiempo, la CCF muestra la completa desaparición del material de partida. Se añade una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  al 5 % (2 mL), agitando durante 5 min adicionales, y la

mezcla se diluye con éter (60 mL), se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente a vacío, originando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % E:H), obteniéndose la bromoquinona **302** (348 mg, 84 %) como un aceite amarillo.

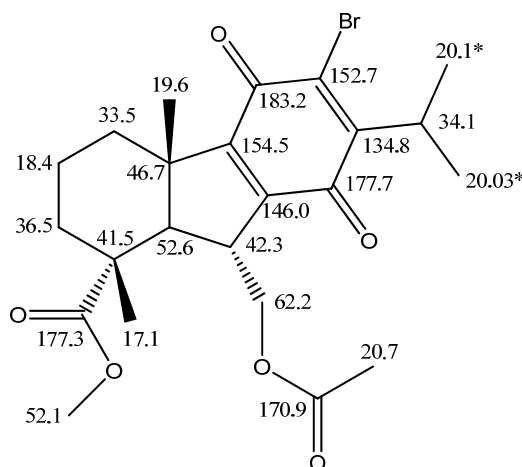
**(1R, 4aS, 9R, 9aR)-9-(Acetoximetil)-6-bromo-7-isopropil-1, 4a-dimetil-5, 8-dioxo-2, 3, 4, 4a, 5, 8, 9, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1-carboxilato de metilo, (302).**

$[\alpha]_D^{25} = -48.8$  (c = 9.6, CHCl<sub>3</sub>).

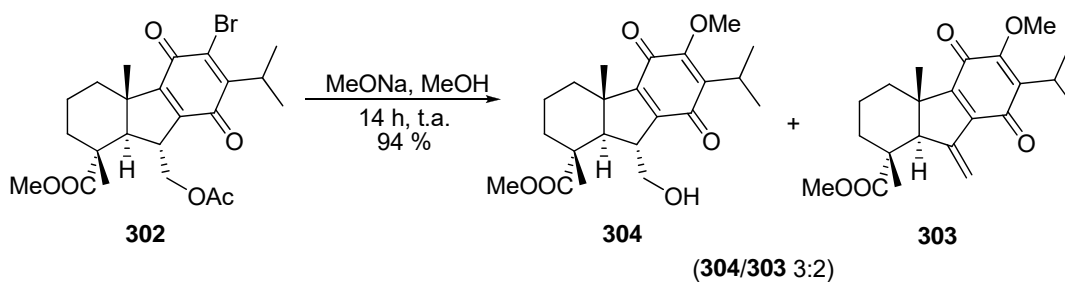
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1741, 1664, 1383, 1244, 1135, 1082, 1034 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.15 (s, 3 H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.61-1.86 (m, 5 H), 1.99 (s, 3 H), 2.31-2.36 (m, 1 H), 2.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, *J* = 11.5, 5.6, 2.2 Hz, 1 H), 3.38 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.35 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1 H).

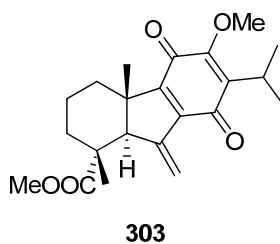
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.5 (C-1), 18.4 (C-2), 36.5 (C-3), 41.5 (C-4), 52.6 (C-5), 42.3 (C-6), 62.2 (C-7), 146.0 (C-8), 154.5 (C-9), 46.7 (C-10), 183.2 (C-11), 152.7 (C-12), 134.8 (C-13), 177.7 (C-14), 34.1 (C-15), 20.10 (C-16)\*, 20.03 (C-17)\*, 177.3 (C-18), 17.1 (C-19), 19.6 (C-20), 170.9 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO), 52.1 (COOCH<sub>3</sub>).



### 3.11. Tratamiento de la bromoquinona **302** con MeONa.



Sobre una disolución de **302** (185 mg, 0.38 mmoles) en MeOH seco (10 mL) se añade metóxido sódico (104 mg, 1.92 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **302**. Se elimina a vacío el disolvente y se añade éter (40 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 54 mg de **303** (38%) (10 % E:H), como un aceite amarillo, y 84 mg de **304** (56 %) (30 % E:H), como un aceite amarillo.



*(1R, 4aS, 9aR)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 4a-dimetil-9-metilen-5, 8-dioxo-2, 3, 4a, 5, 8, 9, 9a, octahidro-1H-fluoro-1-carboxilato de metilo (303).*

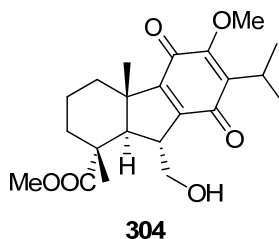
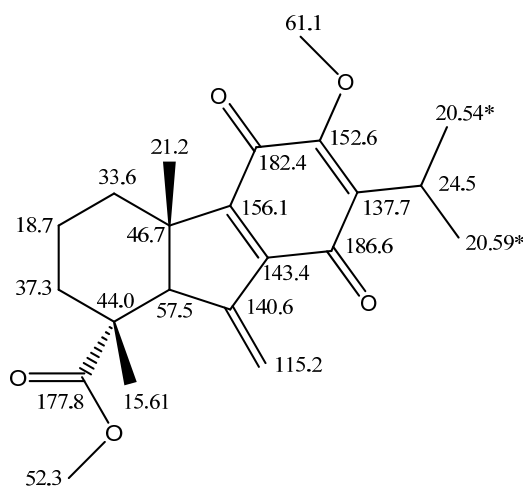
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82.9$  (c = 7.5, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1724, 1656, 1572, 1459, 1255, 1215, 1131, 749, 667 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.14 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.51-1.91 (m, 5 H), 2.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.07 (s, 1 H),

3.23 (h,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 5.06 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.15 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.6 (C-1), 18.7 (C-2), 37.3 (C-3), 44.0 (C-4), 57.5 (C-5), 140.6 (C-6), 115.2 (C-7), 143.4 (C-8), 156.1 (C-9), 46.7 (C-10), 182.4 (C-11), 152.6 (C-12), 137.7 (C-13), 186.6 (C-14), 24.5 (C-15), 20.54 (C-16)\*, 20.59 (C-17)\*, 177.8 (C-18), 15.6 (C-19), 21.2 (C-20), 52.3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 61.1 ( $\text{OCH}_3$ ).



*(1R, 4aS, 9R, 9aR)-9-(Hidroximetil)-7-isopropil-6-metoxi-1, 4a-dimetil-5,8-dioxo-2, 3, 4, 4a, 5, 8, 9, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1-carboxilato de metilo, (304).*

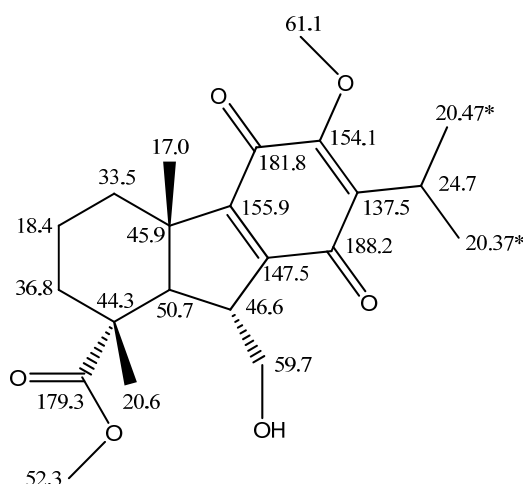
$[\alpha]_D^{25} = -19.2$  ( $c = 10.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3565, 1723, 1658, 1556, 1429, 1245, 1218, 1129  $\text{cm}^{-1}$ .

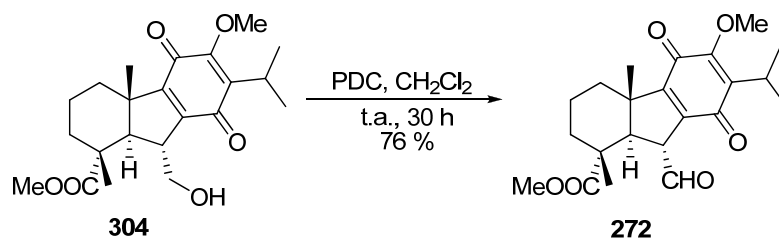
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.17 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.65-1.84 (m, 5 H), 2.49 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H), 2.98 (ddd,  $J = 11.8, 5.5, 2.7$

Hz, 1 H), 3.21 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.33-3.42 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.02 (dd,  $J = 12.3, 2.7$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.5 (C-1), 18.4 (C-2), 36.8 (C-3), 44.3 (C-4), 50.7 (C-5), 46.6 (C-6), 59.7 (C-7), 147.5 (C-8), 155.9 (C-9), 45.9 (C-10), 181.8 (C-11), 154.1 (C-12), 137.5 (C-13), 188.2 (C-14), 24.7 (C-15), 20.37 (C-16)\*, 20.47 (C-17)\*, 179.3 (C-18), 20.6 (C-19), 17.0 (C-20), 52.3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 61.1 ( $\text{OCH}_3$ ).



### 3.12. Oxidación de 304 con PCC. Obtención de 18-metoxi-carboniltaiwaniaquinona F (272).



Se añade PDC (240 mg, 0.64 mmoles) a una disolución agitada de **304** (50 mg, 0.13 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 30 h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Se adiciona éter (10 mL), y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter



(2 x 15 mL). El filtrado se lava con HCl 2N (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora, obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E:H), rindiendo 18-carboximetil taiwaniaquinona F **272** (38 mg, 76 %), como un aceite amarillo.

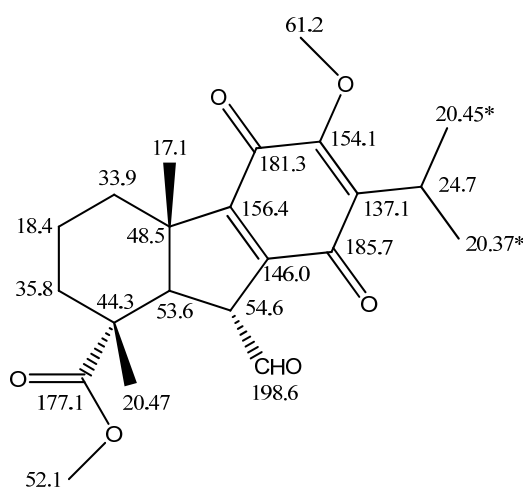
*(1R, 4aS, 9R, 9aR)- 9-Formil-7-isopropil-6-metoxi-1, 4a-dimetil-5, 8-dioxo-2, 3, 4, 4a, 5, 8, 9, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1-carboxilato de metilo, (18-carboximetil taiwaniaquinona F), (272).*

$[\alpha]_D^{25} = -53.9$  (c = 9.0, CHCl<sub>3</sub>).

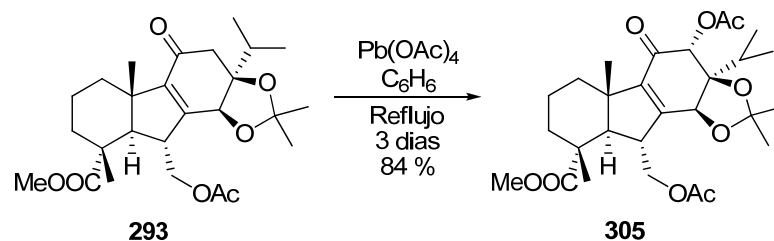
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1727, 1723, 1658, 1556, 1427, 1247, 1217, 1131, 935 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.05-1.12 (m, 1 H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.37 (s, 3 H), 1.64-1.73 (m, 1 H), 1.76-1.86 (m, 1 H), 2.33 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 2.71 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1 H), 3.17 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.68 (dd,  $J = 6.9, 2.9$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 6.9, 2.9$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3 H), 9.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 33.9 (C-1), 18.4 (C-2), 35.8 (C-3), 44.3 (C-4), 53.6 (C-5), 54.6 (C-6), 198.6 (C-7), 146.0 (C-8), 156.4 (C-9), 48.5 (C-10), 181.3 (C-11), 154.1 (C-12), 137.1 (C-13), 185.7 (C-14), 24.7 (C-15), 20.37 (C-16)\*, 20.45 (C-17)\*, 177.1 (C-18), 20.47 (C-19), 17.1 (C-20), 52.1 (COOCH<sub>3</sub>), 61.2 (OCH<sub>3</sub>).



### 3.13. Tratamiento de la enona **293** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .



Se adiciona  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (328 mg, 0.74 mmoles) a una disolución de la cetona **293** (114 mg, 0.25 mmoles) en benceno seco (25 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 3 días, tras lo cual, la CCF no muestra **293**. La mezcla se filtra a través de gel de sílice, lavando con éter (50 mL), y el filtrado se lava con una disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHSO}_3$  (10 mL), con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % E:H), resultando **305** (108 mg, 84 %), como un aceite incoloro.

*(3aS, 4R, 5bS, 9R, 9aR, 10R, 10bS)-4-Acetoxi-10-(acetoximetil)-3a-isopropil-2, 2, 5b, 9-tetrametil-5-oxo-4, 5, 5b, 6, 7, 8, 9, 9a, 10, 10b-decahidro-3aH-fluoreno[2,1-d] [1,3] dioxola-9-carboxilato de metilo, (305).*

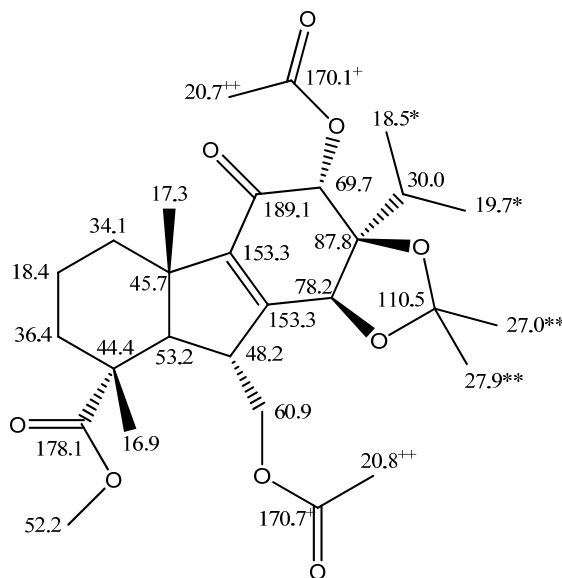
$[\alpha]_D^{25} = -3.2$  (c = 8.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1744, 1695, 1372, 1224, 1089, 1046, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

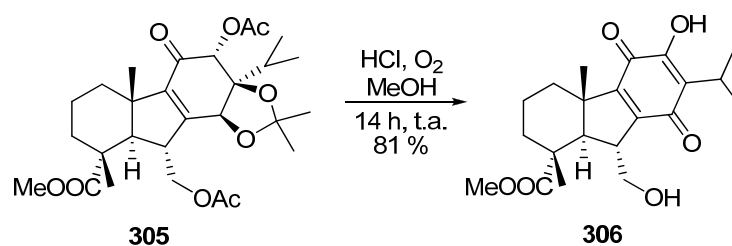
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.81 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.53 (s, 3H), 1.59-1.77 (m, 5 H), 1.79-1.91 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.42 (h,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.48 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H), 3.10 (dt,  $J = 11.6, 3.9$  Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.06 (dd,  $J = 12.2, 3.9$  Hz, 1 H), 4.24 (dd,  $J = 12.2, 4.0$  Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 5.70 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 34.1 (C-1), 18.4 (C-2), 36.4 (C-3), 44.4 (C-4), 53.2 (C-5), 48.2 (C-6), 60.9 (C-7), 153.3 (C-8), 153.3 (C-9), 45.7 (C-10), 189.1 (C-11), 69.7 (C-12), 87.8 (C-13), 78.2 (C-14), 30.0 (C-15), 18.5 (C-16)\*, 19.7 (C-17)\*, 178.1 (C-18),

16.9 (C-19), 17.3 (C-20), 110.5 (O-C-O), 27.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 27.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-O}$ )\*\*, 170.1 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 170.7 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 52.2 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.14. Tratamiento de la cetona **305** con HCl en MeOH.



Se adiciona HCl 37 % (1 mL) sobre una disolución agitada de **305** (95 mg, 0.18 mmoles) en MeOH (10 mL), bajo atmósfera de oxígeno, y la mezcla se calienta a 40 ° C durante 14 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Se elimina el disolvente a vacío y se añade éter (30 mL) y agua (10 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL), y con salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % E:H), rindiendo **306** (56 mg, 81 %), como un aceite rojo.

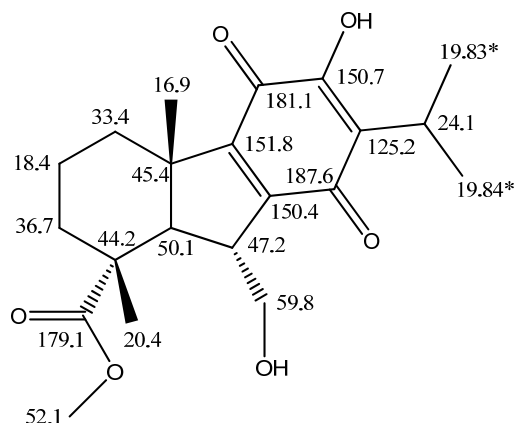
(1*R*, 4*aS*, 9*R*, 9*aR*)-6-Acetoxy-9-(hidroximetil)-7-isopropil-1, 4*a*-dimetil-5, 8-dioxo-2, 3, 4, 4*a*, 5, 8, 9, 9*a*-octahidro-1*H*-fluoreno-1-carboxilato de metilo, (306).

$[\alpha]_D^{25} = -107.3$  ( $c = 16.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

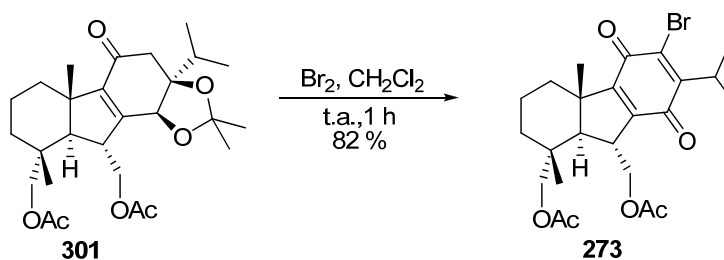
IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3375, 1724, 1644, 1454, 1311, 1284, 1248, 1132, 1045, 986, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (s, 3 H), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.63-1.83 (m, 6 H), 2.28 (dd,  $J = 8.1, 3.8$  Hz, 1 H), 2.50 (d, 11.7 Hz, 1 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 3.17 (h,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 3.38 (dd,  $J = 11.7, 5.8$  Hz, 1 H), 3.70 (s, 1 H), 4.00 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.4 (C-1), 18.4 (C-2), 36.7 (C-3), 44.2 (C-4), 50.1 (C-5), 47.2 (C-6), 59.8 (C-7), 150.4 (C-8), 151.8 (C-9), 45.4 (C-10), 181.1 (C-11), 150.7 (C-12), 125.2 (C-13), 187.6 (C-14), 24.1 (C-15), 19.83 (C-16)\*, 19.84 (C-17)\*, 179.1 (C-18), 20.4 (C-19), 16.9 (C-20), 52.1 ( $\text{COOCH}_3$ ).



### 3.15. Tratamiento de la enona 301 con bromo.



Sobre una disolución de **301** (237 mg, 0.50 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se adiciona bromo (0.11 mL, 4.2 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual, la CCF muestra la desaparición de **301**. Se añade una disolución acuosa de NaHSO<sub>3</sub> al 5 % (1 mL), agitando durante 5 min adicionales, y la mezcla se diluye con éter (60 mL), se lava con agua (2 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío, originando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35 % E:H), obteniéndose la bromoquinona **273** (202 mg, 82 %), como un aceite amarillo.

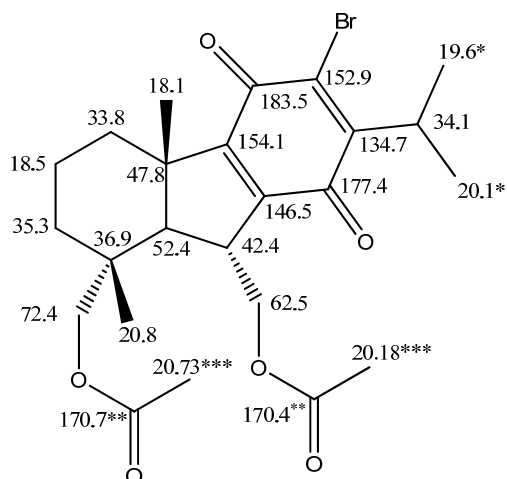
*((1R, 4aS, 9aR)-6-Bromo-7-isopropil-1, 4a-dimetil-5, 8-dioxo-2, 3, 4, 4<sup>a</sup>, 5, 8, 9a-octahidro-1H-fluoreno-1, 9-diil) bis (metileno) diacetato, (373).*

$[\alpha]_D^{25} = -56.8$  (c = 10.8, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1738, 1661, 1221, 1033, 772 cm<sup>-1</sup>.

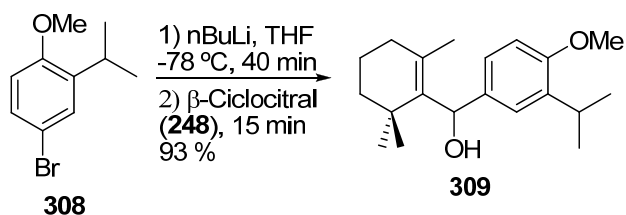
**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.07 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.38-1.49 (m, 2 H), 1.52 (ddd, *J* = 15.4, 11.6, 5.6 Hz, 2 H), 1.65-1.85 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 2.30-2.41 (m, 1 H), 3.25 (ddd, *J* = 11.3, 3.5, 2.0 Hz, 1 H), 3.37 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 4.33 (dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1 H), 4.82 (dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 33.8 (C-1), 18.5 (C-2), 35.3 (C-3), 36.9 (C-4), 52.4 (C-5), 42.4 (C-6), 62.5 (C-7), 146.5 (C-8), 154.1 (C-9), 47.8 (C-10), 183.5 (C-11), 152.9 (C-12), 134.7 (C-13), 177.4 (C-14), 34.1 (C-15), 19.6 (C-16)\*, 20.1 (C-17)\*, 72.4 (C-18), 20.8 (C-19), 18.1 (C-20), 170.4 (CH<sub>3</sub>CCOO)\*\*, 170.7 (CH<sub>3</sub>CCOO)\*\*, 20.73 (CH<sub>3</sub>COO)\*\*\*, 20.78 (CH<sub>3</sub>COO)\*\*\*.



#### 4. Síntesis de cupresol (215) y taxodal (220). Ruta de los dos sintones.

##### 4.1. Condensación de $\beta$ -ciclocitral (248) con 308.



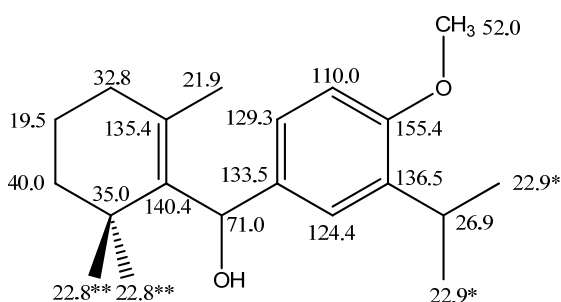
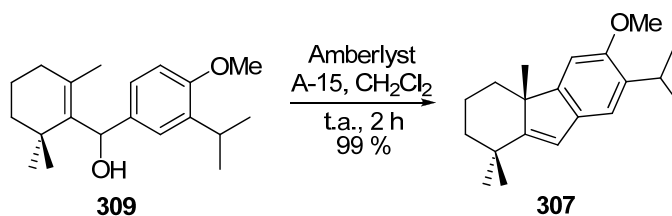
Sobre una disolución del bromo benceno **308** (1.08 g, 4.72 mmoles) en THF seco (20 mL), enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añade *n*-butillitio 2.5 M en hexano (2.1 mL, 5.09 mmoles) bajo atmósfera de argón, y la mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 40 minutos. Transcurriendo ese tiempo se añade el  $\beta$ -ciclocitral (**248**) (595 mg, 3.92 mmoles) disuelto en THF seco (10 mL) y la mezcla se agita durante 15 min adicionales, siguiendo le evolución por CCF. A continuación se adiciona agua (10 mL), se evapora el disolvente a vacío y el crudo se extrae con éter (2 x 40 mL). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con agua (2 x 20 mL), salmuera (2x 20 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía flash (30 % E:H), rindiendo 1.10 g de **309** (93 %) como un aceite incoloro.

**(3-Isopropil-4-metoxifenil) (2, 6, 6-trimetilciclohex-1-enil) carbinol, (309).**

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3453, 1499, 1464, 1244, 1089, 1037, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.02 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.51-1.57 (m, 2 H), 1.62-1.69 (m, 2 H), 1.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 2.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 3.31 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 5.39 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.18 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 32.8 (C-1), 19.5 (C-2), 40.0 (C-3), 35.0 (C-4), 140.4 (C-5), 71.0 (C-6), 133.5 (C-8), 129.3 (C-9), 135.4 (C-10), 110.1 (C-11), 155.4 (C-12), 136.5 (C-13), 124.4 (C-14), 26.9 (C-15), 22.9 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 22.8 (C-18)\*\*, 22.8 (C-19)\*\*, 21.9 (C-20), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

**4.2. Ciclación del alcohol alílico 309.**

Sobre una disolución de **309** (1 g, 3.31 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (40 mL) se añade resina Amberlyst A-15 (380 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Tras ese tiempo la CCF muestra la completa consumición del material de partida

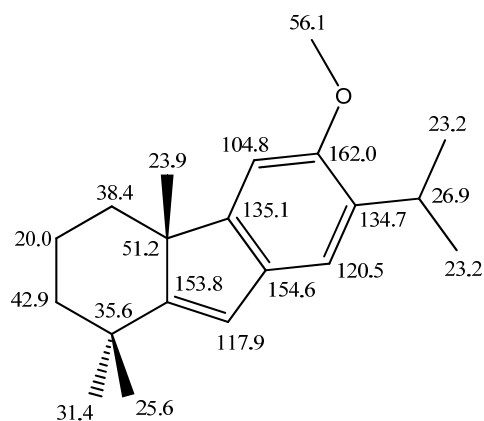
**306.** El crudo de reacción se filtra sobre gel de sílice y esta se lava con éter (40 mL). Las fracciones se reúnen y se evaporan, obteniéndose 931 mg de **307** (99 %) como un aceite incoloro.

*(R)*-7-Isopropil-6-metoxi-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-fluoreno, (**307**).

**IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1483, 1464, 1416, 1309, 1221, 1199, 888, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.04 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 3.7$  Hz), 1.13 (ddd,  $J = 14.0, 14.0, 4.5$  Hz, 1 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.39 (s, 3H), 1.61-1.69 (m, 2 H), 1.98 (dddt,  $J = 13.7, 13.7, 13.7, 3.5$  Hz, 1 H), 2.13 (dd br,  $J = 12.7, 1.5$  Hz, 1 H), 3.35 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 6.33 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H).

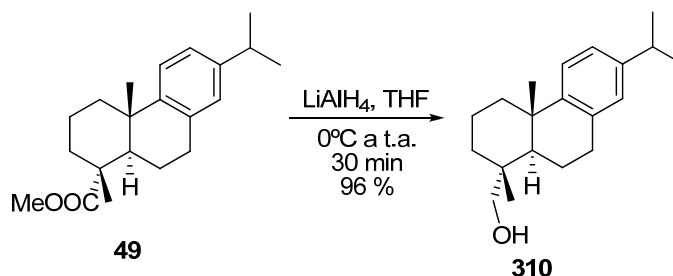
**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.4 (C-1), 20.0 (C-2), 42.9 (C-3), 35.6 (C-4), 153.8 (C-5), 117.9 (C-6), 154.6 (C-8), 135.1 (C-9), 51.2 (C-10), 104.8 (C-11), 162.0 (C-12), 134.7 (C-13), 120.5 (C-14), 26.9 (C-15), 23.2 (C-16), 23.2 (C-17), 31.4 (C-18), 25.6 (C-19), 23.9 (C-20), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).





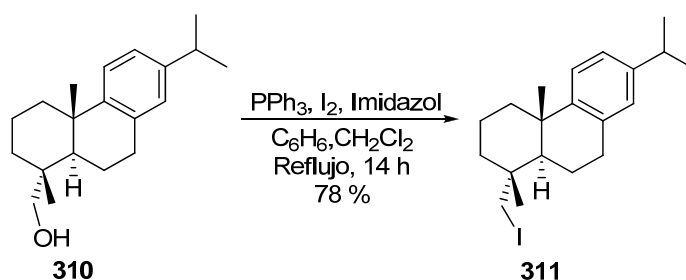
## 5. Ruta a partir del ácido (-)-abiético (43).

### 5.1. Reacción de reducción del éster 49.



Sobre una disolución de **49** (15 gr, 47.77 mmoles) en THF anhidro (150 mL), enfriada a 0 °C, se añade  $\text{LiAlH}_4$  (1.27 g, 33.44 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 30 min. Tras ese tiempo la CCF muestra la completa transformación de **49**. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se añade éter (250 mL), la fase orgánica se lava con agua (5 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente obteniéndose 13.12 g de **310** (96 %) como un aceite amarillo.

### 5.2. Reacción de yodación del alcohol 310.



Sobre una disolución de trifenilfosfina (14.88 g, 56.78 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (50 mL) y  $\text{C}_6\text{H}_6$  anhidro (60 mL) se añade yodo (16.29 g, 64.14 mmoles) e imidazol (7.99 g, 117.57 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido ese tiempo, se añade una disolución del alcohol **310** (8.12 g, 28.39 mmoles) en benceno anhidro (60

mL), y la mezcla resultante se agita a reflujo durante 14 horas, tiempo tras el cual no se aprecia el alcohol de partida mediante CCF. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se añade una disolución de NaHSO<sub>3</sub> (30 mL), agitando durante 10 minutos más. Tras este tiempo, se elimina el disolvente a vacío y se añade éter-agua (180:50 mL), agitando y separando las fases. La fase orgánica se lava con agua (3 x 40 mL) y salmuera (2 x 40 mL), y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (5 % E:H), proporcionando 8.77 g de **311** (78 %), como un aceite incoloro.

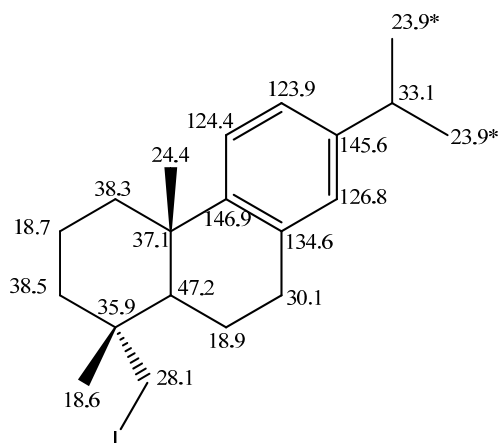
**18-Iodoabieta-8, 11, 13-trieno, (311).**

$[\alpha]_D^{25} = -44.3$  (c = 20.9, CHCl<sub>3</sub>).

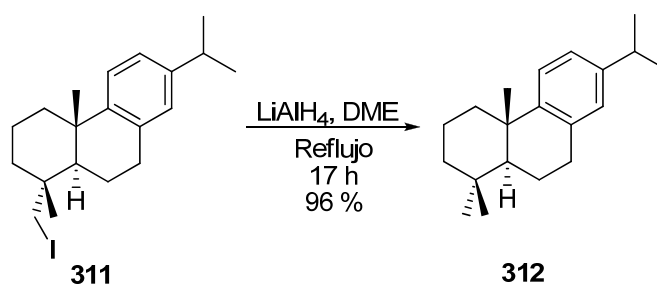
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1497, 1457, 1420, 1379, 1361, 1206, 911, 883, 821, 618 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.40-1.49 (m, 3 H), 1.63-1.84 (m, 5 H), 2.31 (dt,  $J = 12.9, 3.2$  Hz, 1 H), 2.87 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 2.93-3.00 (m, 2 H), 3.27 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 3.40 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.04 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.3 (C-1), 18.7 (C-2), 38.5 (C-3), 35.9 (C-4), 47.2 (C-5), 18.9 (C-6), 30.1 (C-7), 134.6 (C-8), 146.9 (C-9), 37.6 (C-10), 124.4 (C-11), 123.9 (C-12), 145.6 (C-13), 126.8 (C-14), 33.4 (C-15), 23.9 (C-16)\*, 23.9 (C-17)\*, 28.1 (C-18), 18.6 (C-19), 24.7 (C-20).



### 5.3. Reducción del yododerivado **311** con $\text{LiAlH}_4$ .



Sobre una disolución de **311** (8.26 gr, 20.86 mmoles) en DME (60 mL), enfriada a 0 °C, se añade  $\text{LiAlH}_4$  (793 mg, 20.86 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón durante 14 h. Tras ese tiempo, la CCF muestra la completa transformación de **311**. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se añade éter (150 mL), y la fase orgánica se lava con agua (5 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtienen 5.41 gr de **312** (96 %), como un aceite incoloro.

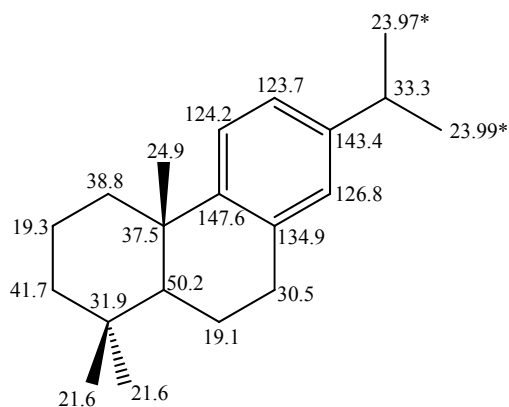
*Abieta-8, 11, 13-trieno, (312).*

$[\alpha]_D^{25} = +109.9$  (c = 12.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

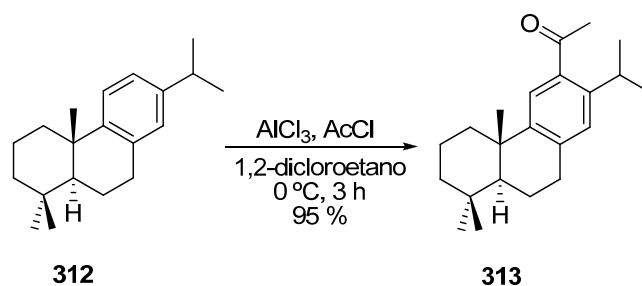
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1459, 1375, 1039, 974, 888, 821  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (s, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.28 (s, 6 H), 1.35-1.44 (m, 2 H), 1.49 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 1.61 (dd,  $J = 17.7, 6.8$  Hz, 2 H), 1.69-1.78 (m, 2 H), 1.89 (dd,  $J = 10.2, 10.2$  Hz, 1 H), 2.79-2.98 (m, 3 H), 2.29 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.00 (d,  $J = 7.9$ , 1 H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.8 (C-1), 19.3 (C-2), 41.7 (C-3), 31.9 (C-4), 50.2 (C-5), 19.1 (C-6), 30.5 (C-7), 134.9 (C-8), 147.6 (C-9), 37.5 (C-10), 124.2 (C-11), 123.7 (C-12), 143.4 (C-13), 126.8 (C-14), 33.3 (C-15), 23.97 (C-16)\*, 23.99 (C-17)\*, 21.6 (C-18), 21.6 (C-19), 24.9 (C-20).



#### 5.4. Reacción de acetilación del abietatrieno **312**.



Sobre una disolución de **312** (5.24 g, 19.41 mmoles) en 1,2-dicloroetano (70 mL), enfriada a 0 ° C se añade, bajo atmósfera de argón, AcCl (2.8 mL, 38.81 mmoles) y posteriormente AlCl<sub>3</sub> (5.16 g, 38.81 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agita vigorosamente a 0 ° C durante 3 horas. Tras este tiempo, la CCF muestra la consumición del material de partida. Se vierte el crudo de reacción sobre hielo y se extrae con éter (2 x 80 mL). La fase orgánica se lava con agua (6 x 40 mL), disolución NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 50 mL), salmuera (2 x 40 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío y obteniéndose 5.75 g (95 %) de **313** como un aceite amarillo.

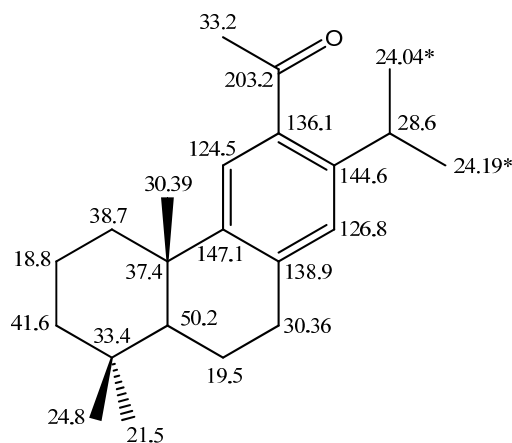
*12-Acetilabieta-8, 11, 13-trieno, (313).*

$[\alpha]_D^{25} = +157.4$  (c = 19.1, CHCl<sub>3</sub>).

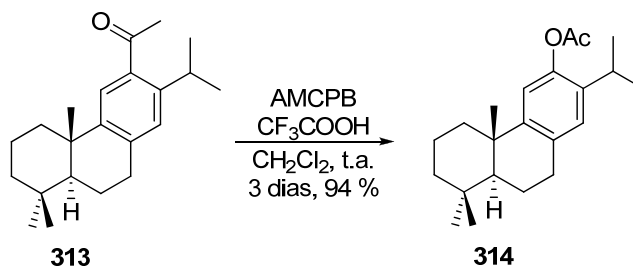
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1681, 1552, 1459, 1352, 1260, 1215, 1087, 973, 895, 756, 577  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0.96 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.31-1.37 (m, 2 H), 1.44 (ddd,  $J = 13.2, 6.8, 3.7$  Hz, 1 H), 1.51 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H), 1.64 (ddd,  $J = 14.0, 7.0, 3.5$  Hz, 1 H), 1.70-1.81 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 2.31 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.87-2.99 (m, 2 H), 3.51 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 38.7 (C-1), 18.8 (C-2), 41.6 (C-3), 33.4 (C-4), 50.2 (C-5), 19.5 (C-6), 30.36 (C-7), 138.9 (C-8), 147.1 (C-9), 37.4 (C-10), 124.5 (C-11), 136.1 (C-12), 144.6 (C-13), 126.8 (C-14), 28.6 (C-15), 24.04 (C-16)\*, 24.19 (C-17)\*, 21.5 (C-18), 24.8 (C-19), 30.39 (C-20), 203.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 33.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).



## 5.5. Oxidación de Baeyer-Villiger de la metilcetona 313.



Sobre una disolución de la metilcetona **313** (5.68 g, 18.21 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL), enfrida a 0 °C, se añade AMCPB (9.89 g, 40.01 mmoles) y ácido trifluoroacético (3.1 ml, 40.01 mmoles), agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante tres días. Tras comprobar la transformación completa de **313** en **314** mediante RMN-<sup>1</sup>H, se enfría de nuevo a 0 °C, se añade una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (3.44 g, 27.32 mmoles, en 50 mL de H<sub>2</sub>O) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos más. A continuación se evapora el disolvente y se diluye con éter (150 mL), se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (15 x 40 mL), salmuera (2 x 50 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora a vacío, obteniéndose 5.61 g (94 %) de **314** como aceite amarillo.

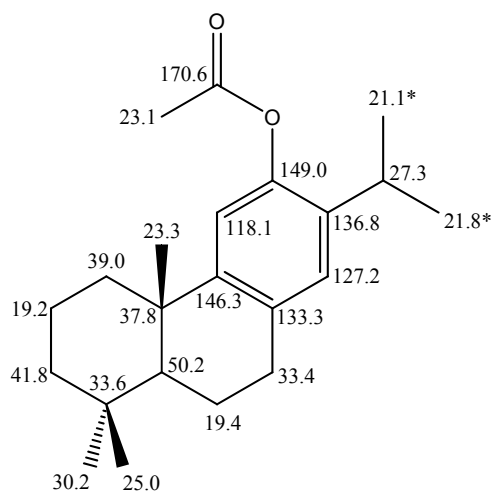
***O*-Acetil ferruginol, (314).**

$[\alpha]_D^{25} = +43.6$  (c = 2.5, CHCl<sub>3</sub>).

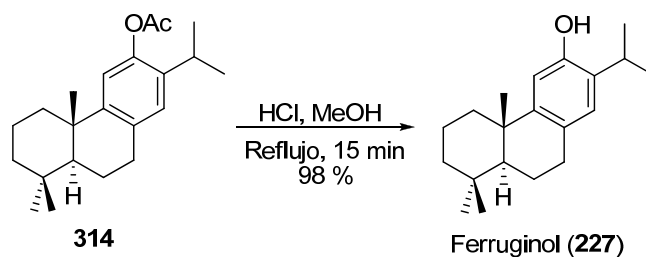
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1760, 1496, 1459, 1367, 1207, 1165, 1015, 914, 757 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.93 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.35 (dd,  $J = 12.5, 2.3$  Hz, 1 H), 1.42 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 3.6$  Hz, 1 H), 1.48 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H), 1.60 (ddd,  $J = 13.9, 13.9, 3.4$  Hz, 1 H), 1.66-1.80 (m, 2 H), 1.88 (dd,  $J = 13.1, 7.5$  Hz, 1 H), 2.17 (d,  $J = 12.7$ , 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.79-2.88 (m, 1 H), 2.92 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 3 H), 6.94 (s, 3 H).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 39.0 (C-1), 19.2 (C-2), 41.8 (C-3), 33.6 (C-4), 50.2 (C-5), 19.4 (C-6), 33.4 (C-7), 133.3 (C-8), 146.3 (C-9), 37.8 (C-10), 118.1 (C-11), 149.0 (C-12), 136.8 (C-13), 127.2 (C-14), 27.3 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.8 (C-17)\*, 30.2 (C-18), 25.0 (C-19), 23.3 (C-20), 170.1 (CH<sub>3</sub>COO), 23.1 (CH<sub>3</sub>COO).



### 5.6. Tratamiento del acetato **314** con HCl en MeOH. Obtención de ferruginol (**227**).



A una disolución de **314** (4.2 g, 12.81 mmoles) en metanol (25 mL) se añade HCl al 35 % (15 mL) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 15 min. Tras ese tiempo se comprueba por CCF la completa desaparición del material de partida. Se evapora el disolvente y se añade éter (70 mL), y la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose ferruginol (**227**) (3.59 g, 98 %) como un aceite amarillo.

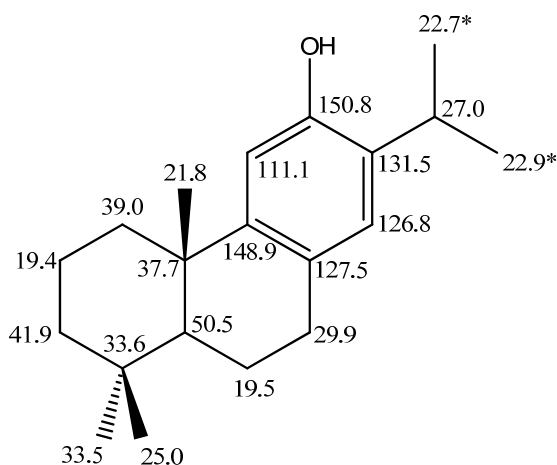
#### *Ferruginol*, (**227**).

$[\alpha]_D^{25} = +36.9$  (c = 0.64, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 3394, 1617, 1508, 1459, 1418, 1364, 1233, 1100, 1001, 892, 759, 666 cm<sup>-1</sup>.

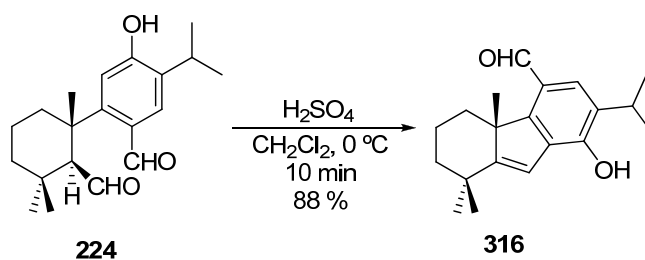
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.84 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (dd,  $J = 12.4, 2.0$  Hz, 1 H), 1.31 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 3.6$  Hz, 1 H), 1.40 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 1.52 (dd,  $J = 12.4, 2.0$  Hz, 1 H), 1.56-1.71 (m, 2 H), 1.79 (dd,  $J = 13.1, 7.5$  Hz, 1 H), 2.10 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 2.79 (dd,  $J = 16.7, 6.8$  Hz, 1 H), 3.02 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.32 (s br, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 39.0 (C-1), 19.4 (C-2), 41.9 (C-3), 33.6 (C-4), 50.5 (C-5), 19.5 (C-6), 29.9 (C-7), 127.5 (C-8), 148.9 (C-9), 37.7 (C-10), 111.1 (C-11), 150.8 (C-12), 131.5 (C-13), 126.8 (C-14), 27.0 (C-15), 22.7 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 33.5 (C-18), 25.0 (C-19), 21.8 (C-20).



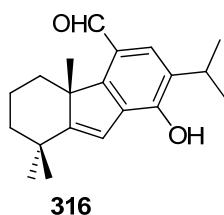
## 6. Ensayos de ciclación sobre *seco*-abietanos dialdehídos.

### 6.1. Ciclación con ácido sulfúrico.





Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), enfriada a 0° C, se añade H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado (0.01 mL, 0.27 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 0° C hasta que la CCF muestra la completa transformación del producto de partida. Se añade éter (50 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío, se obtiene un crudo de reacción, que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % E/H), rindiendo 58 mg (88 %) de **316**, como un aceite incoloro.



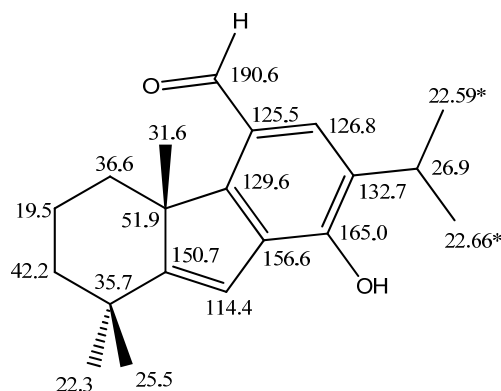
**2-((1S, 2S)-2-Formil-1, 3, 3-trimetilciclohexil)-4-hidroxi-5-isopropilbenzaldehido, (316).**

$[\alpha]_D^{25} = +14.6$  (c = 5.0, CHCl<sub>3</sub>).

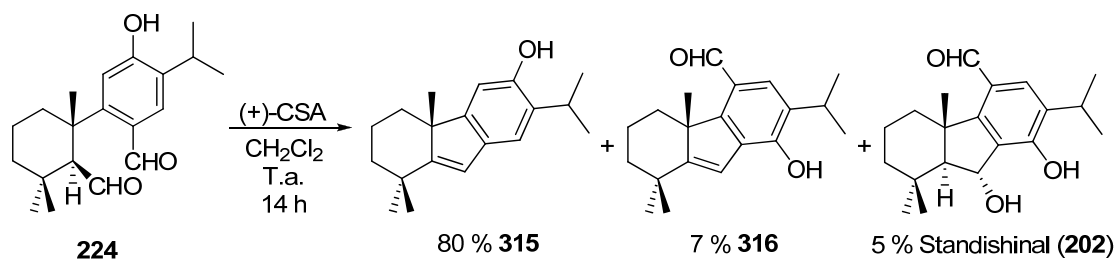
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 3331, 1660, 1606, 1559, 1468, 1270, 1217, 1172, 1156, 779 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.12-1.24 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.65-1.71 (m, 2 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 3.22 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H).

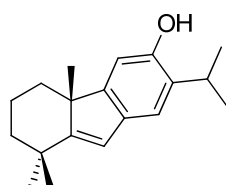
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.6 (C-1), 19.6 (C-2), 42.2 (C-3), 37.5 (C-4), 129.6 (C-5), 114.4 (C-6), 190.6 (C-7), 156.6 (C-8), 150.7 (C-9), 54.0 (C-10), 125.5 (C-11), 126.8 (C-12), 132.7 (C-13), 165.0 (C-14), 26.9 (C-15), 22.59 (C-16)\*, 22.66 (C-17)\*, 22.3 (C-18), 25.5 (C-19), 31.6 (C-20)



## 6.2. Ciclación con ácido (+)-canfosulfónico.



Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (228 mg, 0.72 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (20 mL) se añade (+)-CSA (201 mg, 0.86 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, hasta que la CCF muestra la completa desaparición del material de partida, 14 h. Tras ello, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 15 mg (7 %) de **316** (15 % E:H) como un aceite incoloro, 156 mg (80 %) de **315** (30 % E:H), como un aceite amarillo, y 11 mg (5 %) de standishinal (**202**) (50 % E:H), como un aceite incoloro.



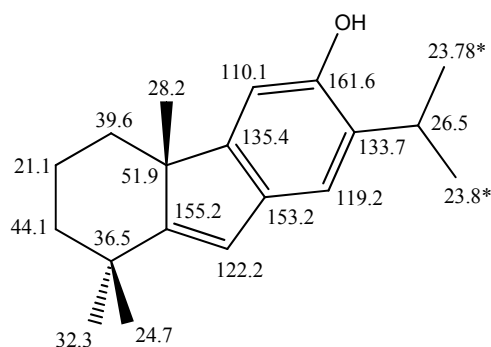
*(R)*-7-Isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluoren-6-ol, (**315**).

$[\alpha]_D^{25} = +28.7$  ( $c = 0.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

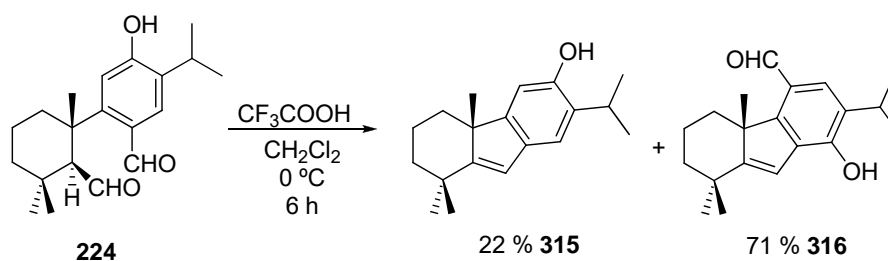
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3363, 1465, 1428, 1286, 1226, 1171, 1007, 887, 759, 669  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.31 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.06 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 39.6 (C-1), 21.1 (C-2), 44.1 (C-3), 36.5 (C-4), 155.2 (C-5), 122.2 (C-6), 153.2 (C-8), 135.4 (C-9), 51.9 (C-10), 110.1 (C-11), 161.6 (C-12), 133.7 (C-13), 119.2 (C-14), 26.5 (C-15), 23.78 (C-16)\*, 23.80 (C-17)\*, 32.3 (C-18), 24.7 (C-19), 28.2 (C-20).



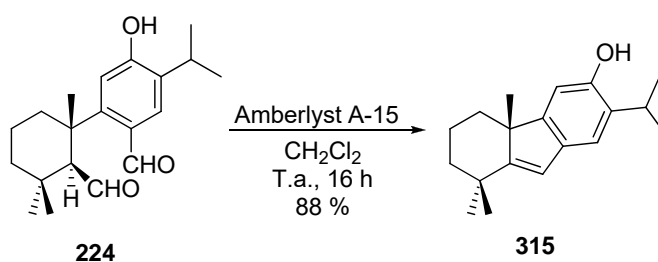
### 6.3. Ciclación con $\text{CF}_3\text{COOH}$ .



Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 mL), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se añade  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.2 mL, 0.27 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 6 h, tiempo en el que la CCF muestra la completa transformación del

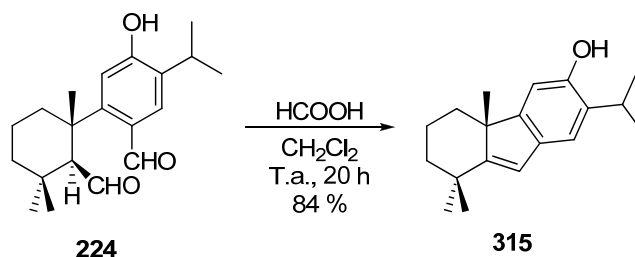
material de partida. Se añade éter (50 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (4 x 10 mL), y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se eliminar el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, rindiendo 47 mg (71 %) de **316** (15 % E:H), como un aceite incoloro, y 13 mg (22 %) de **315** (30 % E:H), como un aceite amarillo.

#### 6.4. Ciclación con Amberlyst A-15.



Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se añade resina Amberlyst A-15 (20 mg), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la CCF indica la completa desaparición del material de partida, 16 h. El crudo de reacción se filtra sobre sílice y se lava con éter (60 mL), se elimina el disolvente filtrado obteniéndose 52 mg (88 %) de **315**, como un aceite amarillo.

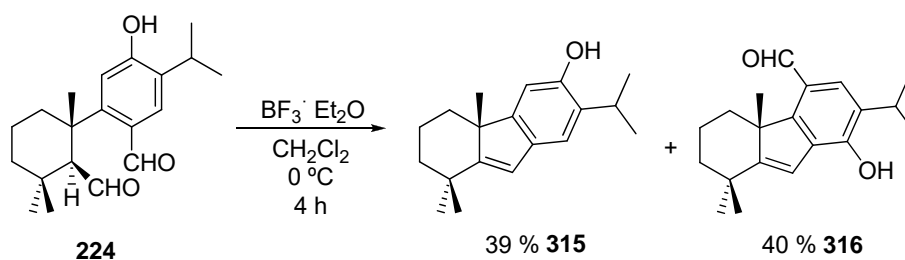
#### 6.5. Ciclación con HCOOH.



Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añade HCOOH (0.01 mL, 0.27 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la CCF indica la completa desaparición del material de partida. Se añade

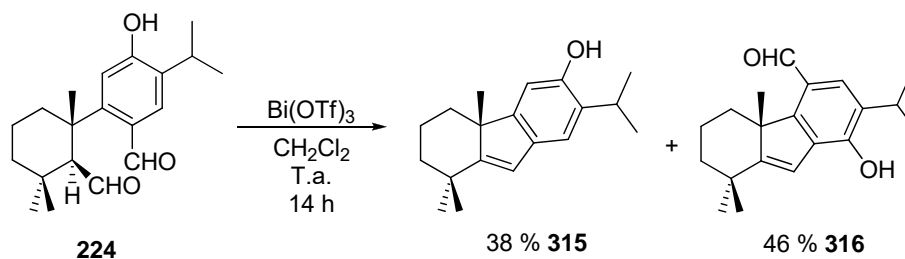
éter (50 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL), y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del disolvente a vacío proporciona 50 mg (84 %) de **315**, como un aceite amarillo.

### 6.6. Ciclación con $\text{BF}_3$ .



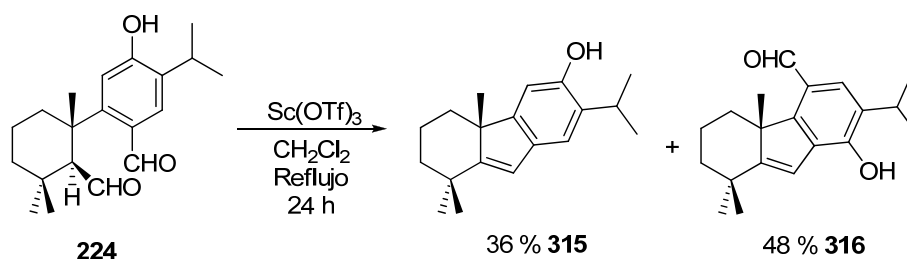
A una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 mL), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se añade  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.03 mL, 0.24 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  hasta que la CCF muestra la completa transformación del material de partida, 4 h. Se añade éter (60 mL) y agua (10 mL) y se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 minutos más. La fase orgánica resultante se lava con agua (4 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 26 mg (40 %) de **316** (15 % E:H), como un aceite incoloro, y 23 mg (39 %) de **315** (30 % E:H), como un aceite amarillo.

### 6.7. Ciclación con $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ .



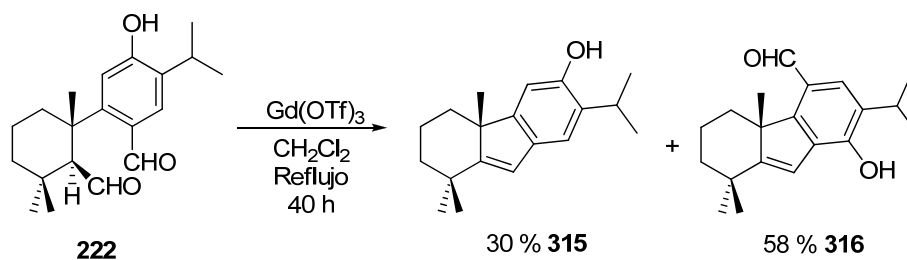
A una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL), se añade Bi(OTf)<sub>3</sub> (157 mg, 0.24 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 h, tiempo en el que la CCF muestra la completa transformación del material de partida. El crudo de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (60 mL), se elimina el disolvente originando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, que rinde 23 mg (38 %) de **315** (15 % E:H), como un aceite incoloro, y 30 mg (46 %) de **316** (30 % E:H), como un aceite amarillo.

### 6.8. Ciclación con Sc(OTf)<sub>3</sub>.

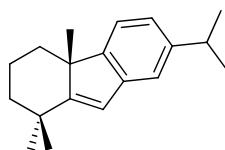


Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se añade Sc(OTf)<sub>3</sub>, (118 mg, 0.24 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que no se observa material de partida mediante CCF. Se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (60 mL), se evapora el disolvente obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, que rinde 22 mg (36 %) de **315** (15 % E:H), como un aceite incoloro, y 32 mg (48 %) de **316** (30 % E:H), como un aceite amarillo.

### 6.9. Ciclación con Gd(OTf)<sub>3</sub>.



Sobre una disolución del *seco*-dialdehído **224** (70 mg, 0.22 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se añade Gd(OTf)<sub>3</sub>, (143 mg, 0.24 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que no se observa material de partida mediante CCF. Se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (60 mL), se elimina el disolvente obteniendo un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, que rinde 18 mg (30 %) de **315** (15 % E:H), como un aceite incoloro, y 38 mg (58 %) de **316** (30 % E:H), como un aceite amarillo.

**318**

Aceite incoloro.

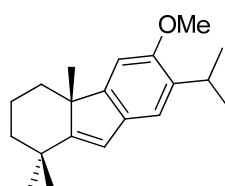
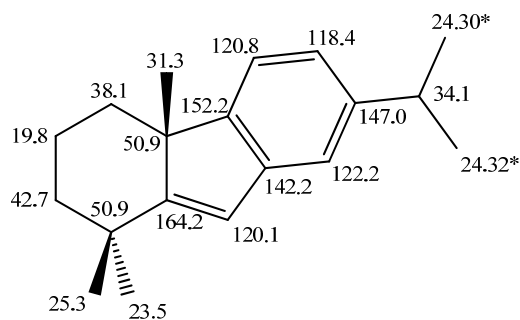
**(R)-7-Isopropil-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-fluoreno, (318).**

$[\alpha]_D^{25} = +25.4$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1615, 1478, 1480, 1382, 1260, 1091, 1027, 885, 819, 672, 641 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.95-1.05 (1H, m), 1.09-1.15 (1H, m), 1.27 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.15 (1H, dd,  $J = 12.8, 1.6$  Hz), 2.93 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.18 (1H, s).

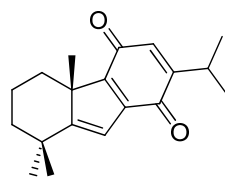
**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.1 (C-1), 19.8 (C-2), 42.7 (C-3), 50.9 (C-4), 164.2 (C-5), 120.1 (C-6), 142.2 (C-8), 152.2 (C-9), 50.9 (C-10), 120.8 (C-11), 118.4 (C-12), 147.0 (C-13), 122.2 (C-14), 34.1 (C-15), 24.30 (C-16)\*, 24.32 (C-17)\*, 23.5 (C-18), 25.3 (C-19), 31.3 (C-20).



307

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +57.9$  ( $c = 0.42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



322

Aceite amarillo.

*(S)*-2-Isopropil-4b, 8, 8-trimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-1H-fluoreno-1, 4(4bH)-diona, (322).

$[\alpha]_D^{25} = -26.3$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

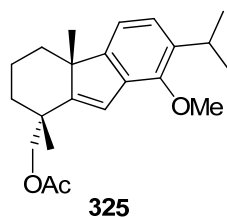
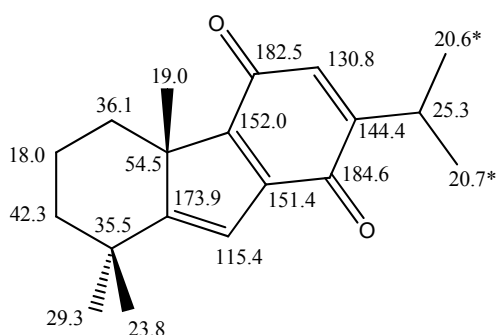
**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1650, 1593, 1459, 1370, 1315, 1265, 1223, 1132, 1081, 1023, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.04 (d,  $J = 6.9$ , 3 H), 1.05 (d,  $J = 6.9$ , 3 H), 1.05 (ddd,  $J = 13.9$ , 13.9, 4.4 Hz, 1 H), 1.40 (ddd,  $J = 12.8$ , 12.8, 3.8 Hz, 1 H), 1.44 (bd,  $J = 13.1$  Hz, 1 H), 1.50-1.58 (m, 1 H), 1.59 (dd,  $J = 12.5$ , 6.3 Hz, 1 H), 1.70 (qt,  $J = 13.8$ , 3.5 Hz, 1 H), 2.22 (bd,  $J = 14.1$  Hz, 1 H), 2.27 (dd,  $J =$



16.7, 12.5 Hz, 1 H), 2.54 (dd,  $J = 16.7, 6.3$  Hz, 1 H), 2.96 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.25 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.1 (C-1), 18.0 (C-2), 42.3 (C-3), 35.5 (C-4), 173.9 (C-5), 115.4 (C-6), 151.4 (C-8), 152.0 (C-9), 54.5 (C-10), 182.5 (C-11), 130.8 (C-12), 144.4 (C-13), 184.6 (C-14), 25.3 (C-15), 20.6 (C-16)\*, 20.7 (C-17)\*, 29.3 (C-18), 23.8 (C-19), 19.0 (C-20).



Aceite amarillo.

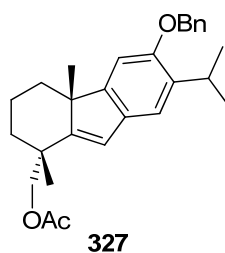
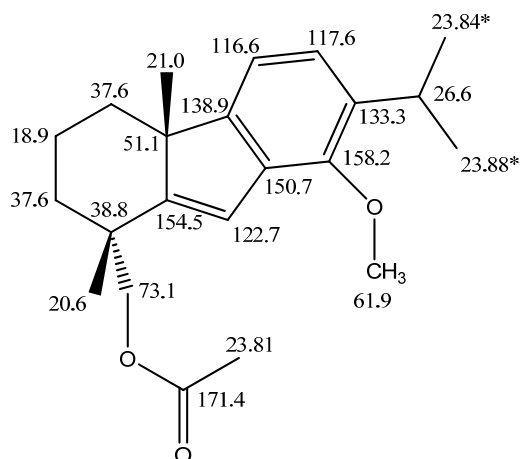
**((1R, 4aR)-7-Isopropil-8-metoxi-1, 4a-dimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-fluoren-1-il) metil acetato, (325).**

$[\alpha]_D^{25} = +13.3$  ( $c = 8.1, \text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1741, 1466, 1372, 1240, 1034, 814  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.00-1.10 (m, 1 H), 1.13-1.20 (m, 1 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.67-1.74 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 3.35 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.21 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H), 4.26 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.6 (C-1), 18.9 (C-2), 37.6 (C-3), 38.8 (C-4), 154.5 (C-5), 122.7 (C-6), 150.7 (C-8), 138.9 (C-9), 51.1 (C-10), 116.6 (C-11), 117.6 (C-12), 133.3 (C-13), 158.2 (C-14), 26.6 (C-15), 23.84 (C-16)\*, 23.88 (C-17)\*, 73.1 (C-18), 20.6 (C-19), 21.0 (C-20), 61.9 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 23.81 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 171.4 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



Aceite amarillo.

*((1R, 4aR)-6-(Benciloxi)-7-isopropil-1, 4a-dimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-fluoren-1-il) metil acetato, (327).*

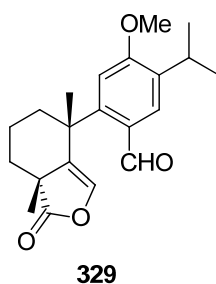
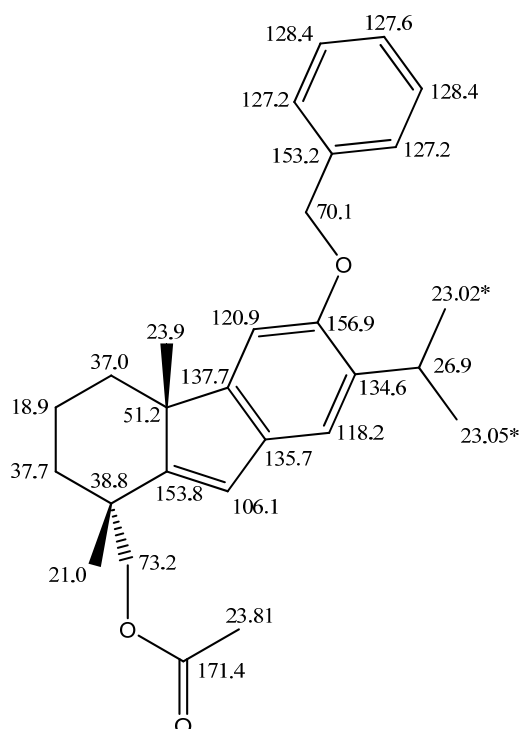
$[\alpha]_D^{25} = +56.6$  ( $c = 20.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1739, 1421, 1308, 1289, 1238, 1189, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.02-1.10 (m, 1H), 1.15 (td,  $J = 13.4, 12.8, 4.3$  Hz, 1 H), 1.21-1.28 (m, 1 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.65-1.73 (m, 2 H), 1.93-2.02 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 4.17 (d,  $J = 10.6$

Hz, 1 H), 4.22 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 6.88 (s, 1H), 7.19 (s, 1 H), 7.33 (t,  $J = 7.39$  Hz, 1 H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.0 (C-1), 18.9 (C-2), 37.7 (C-3), 38.7 (C-4), 153.8 (C-5), 106.1 (C-6), 135.7 (C-8), 137.7 (C-9), 51.2 (C-10), 120.9 (C-11), 156.9 (C-12), 134.6 (C-13), 118.2 (C-14), 26.9 (C-15), 23.02 (C-16)\*, 23.05 (C-17)\*, 73.2 (C-18), 21.0 (C-19), 23.9 (C-20), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 171.4 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 153.2 (COBn), 127.2 (2 CHOBn), 127.6 (CHOBn), 128.4 (2 CHOBn).

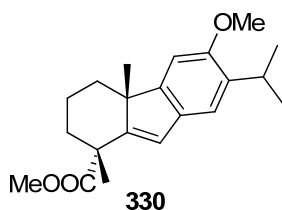
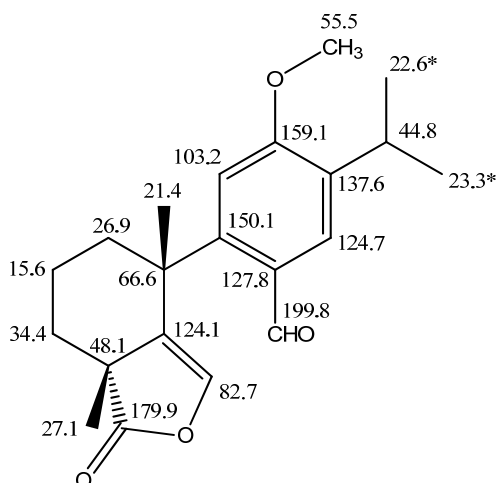


Aceite incoloro.

**2-((4*R*, 7*aR*)-4, 7*a*-Dimetil-1-oxo-1, 4, 5, 6, 7, 7*a*-hexahidroisobenzofuran-4-il)-5-isopropil-4-metoxibenzaldehido, (329).**

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.95-2.03 (m, 2 H), 1.66-1.85 (m, 4 H), 3.27 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 26.9 (C-1), 15.6 (C-2), 34.4 (C-3), 48.1 (C-4), 124.1 (C-5), 82.7 (C-6), 199.8 (C-7), 127.8 (C-8), 150.1 (C-9), 66.6 (C-10), 103.2 (C-11), 159.1 (C-12), 137.6 (C-13), 124.7 (C-14), 44.8 (C-15), 22.6 (C-16)\*, 23.3 (C-17)\*, 179.9 (C-18), 27.1 (C-19), 21.4 (C-20), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ).



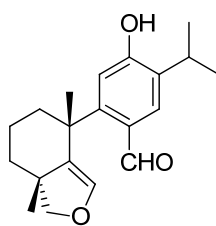
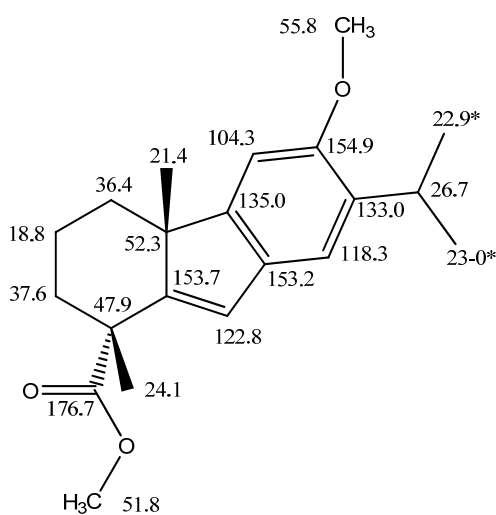
Aceite amarillo.

**(1*R*, 4*aR*)-7-Isopropil-6-metoxi-1, 4*a*-dimetil-2, 3, 4, 4*a*-tetrahidro-1*H*-fluoren-1-carboxilato de metilo, (330).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +91.4 + 91.4$  ( $c = 0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.79 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.93 (dd,  $J = 13.4$ , 10.6 Hz, 2H), 2.13 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 3.31 (h,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.16 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.4 (C-1), 18.8 (C-2), 37.6 (C-3), 47.9 (C-4), 153.7 (C-5), 122.8 (C-6), 153.2 (C-8), 135.0 (C-9), 52.3 (C-10), 104.3 (C-11), 154.9 (C-12), 133.0 (C-13), 118.3 (C-14), 26.7 (C-15), 22.9 (C-16)\*, 23.0 (C-17)\*, 176.7 (C-18), 24.1 (C-19), 21.4 (C-20), 51.8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ).



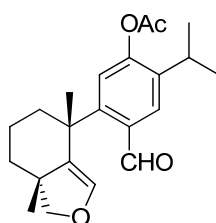
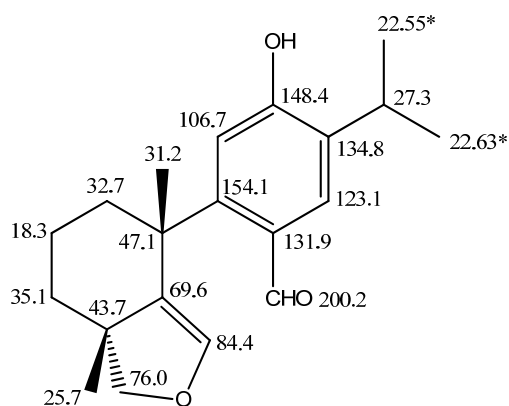
332

Aceite amarillo.

**2-((4R, 7aR)-4,7a-Dimetil-1, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidroisobenzofuran-4-il)-4-hidroxi-5-isopropil benzaldehído, (332).**

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.04 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.42-1.50 (m, 2 H), 1.55-1.59 (m, 2 H), 1.64-1.68 (m, 1 H), 1.69-1.78 (m, 1 H), 3.15 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 32.7 (C-1), 18.3 (C-2), 35.1 (C-3), 43.7 (C-4), 69.6 (C-5), 84.4 (C-6), 200.2 (C-7), 131.9 (C-8), 154.1 (C-9), 47.1 (C-10), 106.7 (C-11), 148.4 (C-12), 134.8 (C-13), 123.1 (C-14), 27.3 (C-15), 22.55 (C-16)\*, 22.63 (C-17)\*, 76.0 (C-18), 25.7 (C-19), 31.2 (C-20).



333

Aceite amarillo.

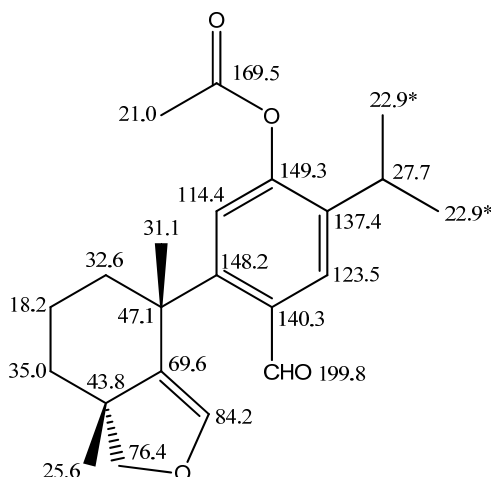
*5-((4R, 7aR)-4, 7a-dimetil-1, 4, 5, 6, 7, 7a-hexahidroisobenzofuran-4-il)-4-formil-2-isopropil fenil acetato, (333).*

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.7$  ( $c = 6.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

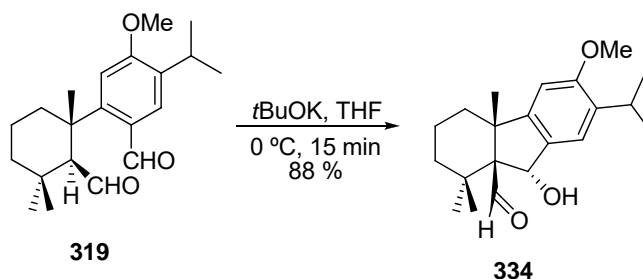
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1760, 1721, 1462, 1369, 1164, 1025, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.07 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.46 (ddd,  $J = 13.0, 13.0, 4.0$  Hz, 1 H), 1.56-1.60 (m, 1 H), 1.63-1.69 (m, 1 H), 1.74 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 3.7$  Hz, 1 H), 2.21 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 4.7$  Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.99 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 32.6 (C-1), 18.2 (C-2), 35.0 (C-3), 43.8 (C-4), 69.6 (C-5), 84.2 (C-6), 199.8 (C-7), 131.9 (C-8), 140.3 (C-9), 47.1 (C-10), 114.4 (C-11), 149.3 (C-12), 137.4 (C-13), 123.5 (C-14), 27.7 (C-15), 22.9 (C-16)\*, 22.9 (C-17)\*, 76.4 (C-18), 25.6 (C-19), 31.1 (C-20).

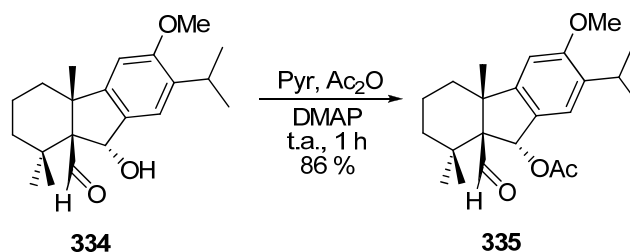


### 6.10. Tratamiento del *seco*-aldehído 319 con *t*-BuOK en THF.



Sobre una disolución de **319** (107 mg, 0.32 mmol) en THF anhidro (10 mL), enfriada a 0 °C se añade *tert*-butóxido potásico (44 mg, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 15 min. Tras ese tiempo la CCF muestra la completa desaparición del material de partida. Se añade agua (1 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Se añade éter (70 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente y se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30 % E:H) obteniendo 94 mg de **334**, como un aceite amarillo (88 %).

### 6.11. Acetilación del aldol **334**.



Sobre una disolución de **334** (82 mg, 0.25 mmoles) disuelta en piridina (6 mL) se añade Ac<sub>2</sub>O (3 mL) y DMAP (10 mg) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo la CCF muestra la completa consumición del material de partida. Se añade agua y se agita durante 5 minutos adicionales. Tras este tiempo se añade éter 60 mL. La fase orgánica se lava con HCl 2 N (5 x 15 mL), agua (2 x 15 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo en crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (20 % E:H) obteniendo **335** (79 mg, 86 %) como un aceite amarillo.

*(4aR, 9S, 9aS)-9a-Formil-7-isopropil-6-metoxi-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-hexahidro-1H-fluoren-9-il acetato, (335).*

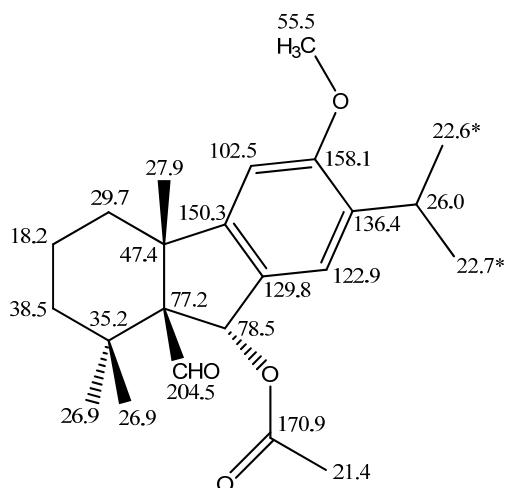
$[\alpha]_D^{25} = -46.1^\circ$  (c = 9.5, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 1788, 1731 1482, 1442, 1327, 1258, 1221, 1049, 1078, 775 cm<sup>-1</sup>.

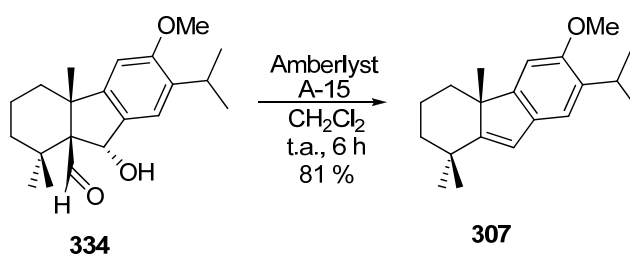


$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87 (dd,  $J = 12.9, 5.8$  Hz, 1 H), 0.94 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 1.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.43-1.49 (m, 1 H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 1.76-1.85 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 3.25 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 29.7 (C-1), 18.2 (C-2), 38.5 (C-3), 35.2 (C-4), 77.2 (C-5), 204.5 (C-6), 78.5 (C-7), 129.8 (C-8), 150.3 (C-9), 47.4 (C-10), 102.5 (C-11), 158.1 (C-12), 136.4 (C-13), 122.9 (C-14), 26.0 (C-15), 22.6 (C-16)\*, 22.7 (C-17)\*, 26.9 (C-18), 26.9 (C-19), 27.9 (C-20), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 170.9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



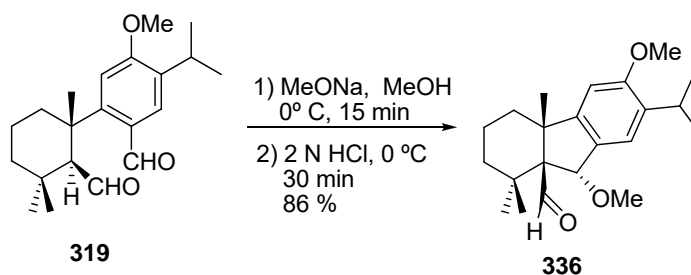
## 6.12. Tratamiento del aldol **334** con resina Amberlyst A-15.



Se añade resina Amberlyst A-15 (40 mg) a una disolución de **334** (82 mg, 0.25 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h, tiempo

tras el cual la CCF no muestra material de partida. La mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (60 mL), las fracciones se combinan eliminando el disolvente a vacío, obteniéndose 57 mg de **307** (81 %), como un aceite incoloro.

### 6.13. Tratamiento del *seco*-aldehído **319** con MeONa en MeOH.



Sobre una disolución de **319** (113 mg, 0.34 mmol) en metanol seco (12 mL), enfriada a 0° C, se añade metóxido sódico (22 mg, 0.41 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0° C durante 15 min, tiempo tras el cual la CCF no muestra material de partida. A continuación, se enfria a 0° C y se añade una disolución de HCl 2 N (4 mL) y la mezcla se agita a 0° C durante 30 min adicionales. Se añade éter (80 mL) y agua (10 mL), y la fase orgánica se lava con agua (4 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL) se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica en columna de gel de sílice (20 % E:H), rindiendo 101 mg de **336** (86 %), como un aceite amarillo.

*(4aR, 9S, 9aS)-7-Isopropil-6, 9-dimetoxi-1, 1, 4a-trimetil-2, 3, 4, 4a, 9, 9a-hexahidro-1H-fluoreno-9a-carbaldehído, (336).*

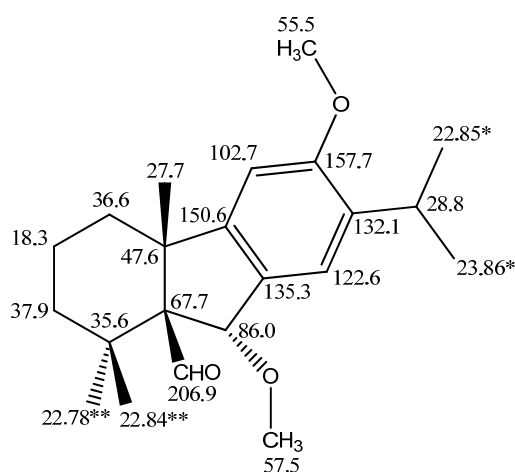
$[\alpha]_D^{25} = -22.6^\circ$  (c = 11.3, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película)  $\nu_{\max}$ : 1731, 1492, 1462, 1370, 1285, 1221, 1051, 1024, 772 cm<sup>-1</sup>

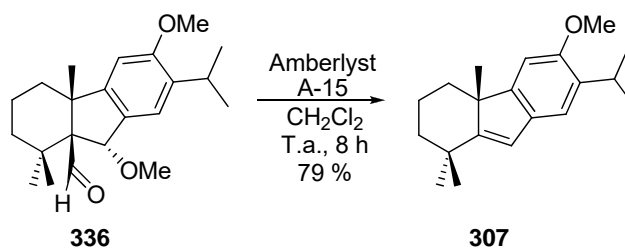
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.57 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.24-1.30 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H), 1.48-1.58 (m, 2 H), 1.81-

1.87 (m, 2 H), 3.30 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.78 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.6 (C-1), 18.3 (C-2), 37.9 (C-3), 35.6 (C-4), 67.7 (C-5), 206.9 (C-6), 86.0 (C-7), 135.3 (C-8), 150.6 (C-9), 47.6 (C-10), 102.7 (C-11), 157.7 (C-12), 132.1 (C-13), 122.6 (C-14), 28.8 (C-15), 22.85 (C-16)\*, 22.86 (C-17)\*, 22.78 (C-18)\*\*, 22.84 (C-19)\*\*, 27.7 (C-20), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 57.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).



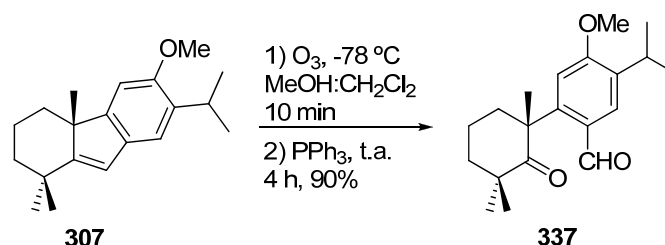
#### 6.14. Tratamiento del aldehído **336** con Amberlyst A-15.



Se añade resina Amberlyst A-15 (50 mg) sobre una disolución de **336** (88 mg, 0.26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h, tiempo tras el cual la CCF no muestra material de partida. La mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y se lava con éter (60 mL), se combinan las fracciones eliminando el disolvente a vacío, proporcionando 57 mg de **307** (79 %), como un aceite incoloro.

## 7. Síntesis de taxodal (220) y cupresol (215).

### 7.1. Ozonolisis del alqueno 307.



Se hace pasar una corriente de ozono sobre una disolución de **307** (243 mg, 0.86 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL), enfriada a -78 °C, siguiendo mediante CCF la desaparición del material de partida. En ese momento, se pasa una corriente de argón durante cinco minutos, y a continuación se añade PPh<sub>3</sub> (293 mg, 1.11 mmoles) a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Tras este tiempo se elimina el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando **337** (244 mg, 90 %) como un sólido blanco.

*(R)*-5-Isopropil-4-metoxi-2-(1, 3, 3-trimetil-2-oxociclohexil) benzaldehido, (**337**).

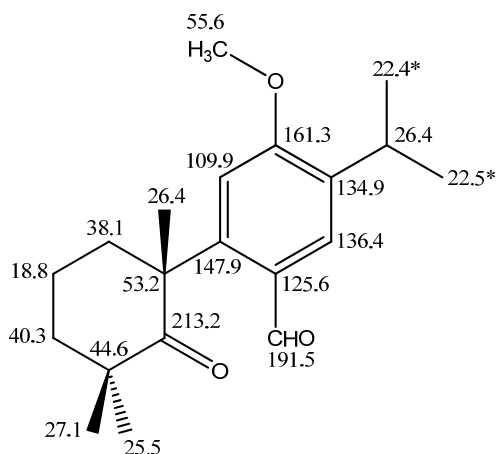
**Mp:** 83 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -108.8$  (c = 11.2, CHCl<sub>3</sub>).

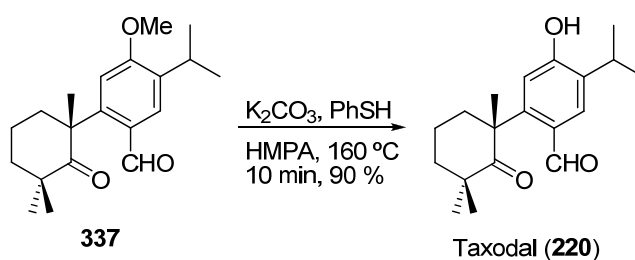
**IR (película)  $\nu_{\max}$ :** 1691, 1608, 1553, 1461, 1343, 1259, 1165, 997, 758 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.57-1.63 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.69-1.76 (m, 2 H), 1.99 (ddd, *J* = 13.6, 13.6, 3.6 Hz, 1 H), 2.20 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.44 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 3.8 Hz, 1 H), 3.29 (h, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.1 (C-1), 18.8 (C-2), 40.3 (C-3), 44.6 (C-4), 213.2 (C-5), 191.5 (C-6), 125.6 (C-8), 147.9 (C-9), 53.2 (C-10), 109.9 (C-11), 161.3 (C-12), 134.9 (C-13), 136.4 (C-14), 26.4 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 25.5 (C-18), 27.1 (C-19), 26.4 (C-20), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).



## 7.2. Tratamiento del cetoaldehído **337** con tiofenol en medio básico. Obtención de taxodal (**220**).



A una disolución del aldehído **337** (96 mg, 0.30 mmoles) en HMPA (5 mL), se añade tiofenol (0.05 mL, 0.45 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (69 mg, 0.5 mmoles), y la mezcla de reacción se calienta a  $160^\circ\text{C}$  durante 10 min. Tras comprobar mediante CCF la completa desaparición del material de partida, se añade éter y agua (60:15 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40 % E:H), rindiendo taxodal (**220**) (83 mg, 90 %) como una espuma blanca.

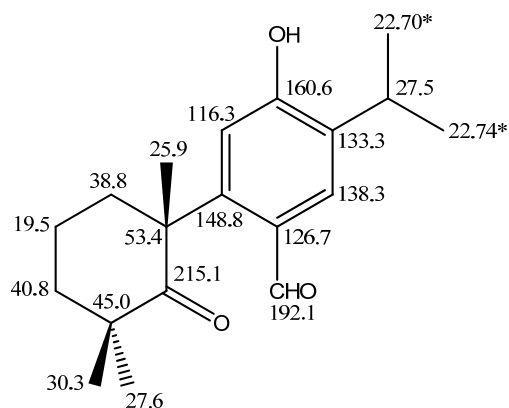
**(R)-4-Hidroxi-5-isopropil-2-(1, 3, 3-trimetil-2-oxociclohexil) benzaldehído, taxodal (220).**

$[\alpha]_D^{25} = -10.3$  ( $c = 7.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

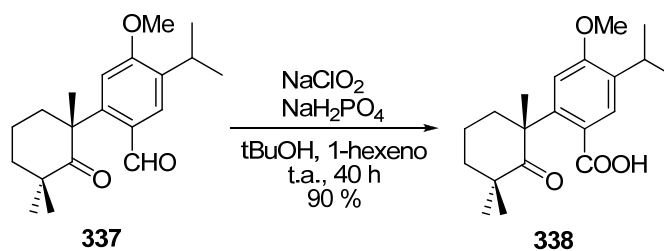
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3260, 1683, 1612, 1579, 1275, 1172, 999, 759  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{CCD}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.18 (s, H), 1.23 (s, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.55-1.58 (s, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.61-1.72 (m, 2 H), 1.97-2.02 (m, 1 H), 2.18 (ddd,  $J = 13.0, 13.0, 3.9$  Hz, 1 H), 2.44 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.9$  Hz, 1 H), 3.32 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 9.20 (br s, 1 H), 9.70 (s, 1 H).

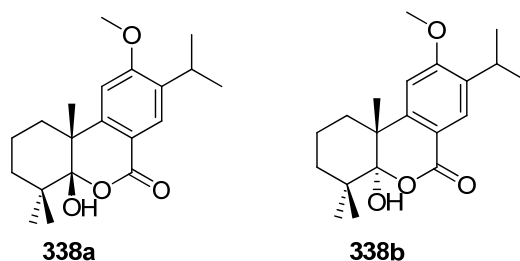
**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{CCD}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):** 38.8 (C-1), 19.5 (C-2), 40.8 (C-3), 45.0 (C-4), 215.1 (C-5), 192.1 (C-6), 126.7 (C-8), 148.8 (C-9), 53.4 (C-10), 116.3 (C-11), 160.6 (C-12), 133.3 (C-13), 138.3 (C-14), 27.5 (C-15), 22.70 (C-16)\*, 22.74 (C-17)\*, 27.6 (C-18), 30.3 (C-19), 25.9 (C-20).



### 7.3. Oxidación del cetoaldehído 337.



Sobre una disolución de O-metil taxodal **337** (140 mg, 0.46 mmoles) en *t*-BuOH (15 mL) se añade 1-hexeno (1.75 mL, 4 mmoles), una disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 5 % (10 mL) y clorito sódico (102 mg, 1.14 mmoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 h. Tras ese tiempo se comprueba mediante CCF la completa desaparición del material de partida. Se añade éter (60 mL) y una disolución de NaOH 2 N (40 mL). La fase acuosa se neutraliza con una disolución de HCl 2 N y se extrae con éter (2 x 30 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniendo **338** (133 mg, 90 %) como una espuma blanca.



**(4aR, 10bR)-4a-Hidroxi-8-isopropil-9-metoxi-4, 4, 10b-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-benzo [c] cromen-6(10bH)-ona, (338a).**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.67 (br s, 3 H), 1.159 (s, 3 H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.37 (br s, 3 H), 3.26 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

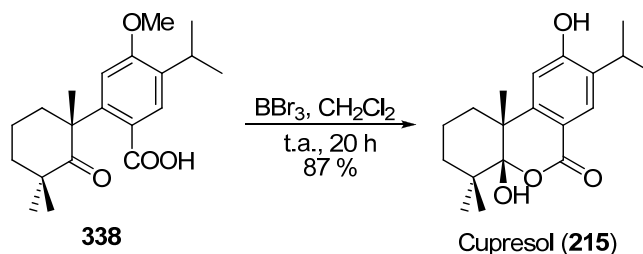
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 37.9 (C-1), 18.4 (C-2), 36.9 (C-3), 41.3 (C-4), 107.1 (C-5), 164.53 (C-7), 136.2 (C-8), 136.2 (C-9), 42.5 (C-10), 104.4 (C-11), 161.97 (C-12), 117.3 (C-13), 128.5 (C-14), 25.5 (C-15), 26.69 (C-16)\*, 26.71 (C-17)\*, 24.8 (C-18), 22.4 (C-19)\*\* , 22.4 (C-20)\*\* , 55.58 (CH<sub>3</sub>O).

**(4aS, 10bR)-4a-Hidroxi-8-isopropil-9-metoxi-4, 4, 10b-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-benzo [c] cromen-6(10bH)-ona, (338b).**

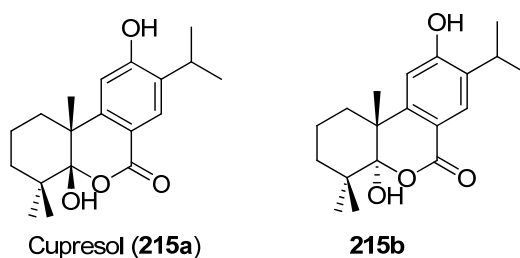
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.164 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 3.26 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 6.65 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.9 (C-1), 18.0 (C-2), 31.5 (C-3), 39.3 (C-4), 105.6 (C-5), 164.56 (C-7), 135.9 (C-8), 149.4 (C-9), 43.6 (C-10), 104.1 (C-11), 161.99 (C-12), 116.9 (C-13), 128.6 (C-14), 25.5 (C-15), 26.71 (C-16)\*, 26.75 (C-17)\*, 22.8 (C-18), 22.4 (C-19), 25.7 (C-20), 55.54 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ).

#### 7.4. Tratamiento del 338 con $\text{BBr}_3$ . Obtención de cupresol (215).



Se añade  $\text{BBr}_3$  (0.5 mL, 0.5 mmoles) a una disolución del compuesto **338** (60 mg, 0.18 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 h. Tras ese tiempo, la CCF muestra la completa transformación del material de partida. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se extrae con éter (60 mL). La fase orgánica se lava con agua (2 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 % E:H), aislándose cupresol (**215**) como una espuma blanca (49 mg, 87 %).





**(4aR, 10bR)-4a, 9-Dihidroxi-8-isopropil-4, 4, 10b-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-benzo [c] cromen-6(10bH)-ona, cupresol, (215a).**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.70 (br s, 3 H), 1.158 (s, 3 H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.36 (br s, 3 H), 3.04 (br s, 1 H), 3.16 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 37.8 (C-1), 18.3 (C-2), 31.6 (C-3), 41.2 (C-4), 117.7 (C-5), 164.5 (C-7), 133.3 (C-8), 149.4 (C-9), 42.0 (C-10), 109.5 (C-11), 158.2 (C-12), 129.37 (C-13), 129.37 (C-14), 26.7 (C-15), 22.34 (C-16)\*, 22.35 (C-17)\*, 26.87 (C-18), 24.8 (C-19), 25.4 (C-20).

**(4aS, 10bR)-4a, 9-Dihidroxi-8-isopropil-4, 4, 10b-trimetil-2, 3, 4, 4a-tetrahidro-1H-benzo [c] cromen-6(10bH)-ona, 5-epi-cupresol (215b).**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.7 (br s, 3 H), 1.163 (s, 3 H), 1.272 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.278 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 3.04 (br s, 1 H), 3.16 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 36.8 (C-1), 17.9 (C-2), 31.3 (C-3), 41.2 (C-4), 117.4 (C-5), 164.5 (C-7), 133.3 (C-8), 146.4 (C-9), 39.3 (C-10), 109.9 (C-11), 158.3 (C-12), 129.37 (C-13), 129.42 (C-14), 27.0 (C-15), 22.32 (C-16)\*, 22.40 (C-17)\*, 26.84 (C-18), 22.8 (C-19), 25.7 (C-20).





## **Introducción.**



Aunque es bien conocido, que los metabolitos secundarios son sintetizados con el fin de que el organismo que los produce obtenga un beneficio, el ser humano siempre ha mirado a la sabiduría de la naturaleza, aprovechando los millones de años en el perfeccionamiento, en busca de solucionar sus problemas. Siendo conocidos remedios en medicina tradicional con raíces, hojas o huesos de diferentes formas como infusiones, cremas, ungüentos.

A los químicos de productos naturales, nos atraen estas moléculas creadas por la naturaleza y son numerosos grupos de investigación a lo largo del mundo los que trabajan tanto en el aislamiento, como en su síntesis, buscando nuevas metodologías de síntesis y nuevas reacciones impulsando el desarrollo de la Química Orgánica. El problema es que durante muchos años nos, quedábamos en esta primera etapa fundamental y metodológica, casi a nivel académico, no dando un segundo paso y buscándole una aplicación práctica, aprovechando el esfuerzo realizado en su síntesis.

Para evitar que los productos sintetizados se queden olvidados, guardados en un vial, en un cajón del congelador, nos propusimos dar un paso más y realizando ensayos de actividad biológica de algunos de los productos naturales, intermedios y derivados sintetizados en colaboración con otros grupos de investigación de nuestra universidad.

De estudios previos de nuestro grupo de investigación y de actividades conocidas de productos naturales hemos centrado nuestros esfuerzos en dos líneas. La primera es la evaluación de fenoles de diferente estructura y quinona de tipo abietano a su actividad parasitaria, centrándonos en la leishmaniosis y la enfermedad de chagas. La segunda línea es la evaluación de las quinonas de estructura de taiwaniaquinoides como agentes antitumorales centrándonos en los tumores más habituales (mama, riñón y pulmón).



## **Objetivos**





Los objetivos de este último capítulo son:

- Evaluar la actividad de fenoles de estructura de abietano, *seco-taiwaniaquinoide* frente a *Trypanosoma cruzi*, parásito responsable de la enfermedad de Chagas.
- Evaluar la actividad de quinonas de diversa estructura como antitumorales frente a diferentes líneas tumorales, de mama, pulmón y colon.



Resultado Y discursion



## 1. Actividad Antiparasitaria.

### 1.1. Enfermedad de Chagas.

La enfermedad de Chagas (o Tripanosomiasis Americana) es una enfermedad parasitaria causada por el protozoo flagelado llamado *Trypanosoma cruzi*, es endémica de los países del continente americano comprendido entre Méjico y el sur de Chile y Argentina, presentando unos elevado índices de mortalidad y morbilidad<sup>130</sup>.

La enfermedad debe su nombre al doctor brasileño Carlos Chagas, que describió su sintomatología, el agente causal, manifestaciones clínicas, epidemiología, el vector y el ciclo evolutivo. El doctor Chagas la describió por primera vez en 1909 en el pueblo de Lassance del estado de Minas Gerais de Brasil<sup>131</sup>.

Según la OMS la enfermedad de Chagas se encuentra dentro de las llamadas enfermedades olvidadas<sup>132</sup>. Estas son enfermedades afectan a las poblaciones más pobres del planeta, y aunque afectan a millones de personas no existen tratamientos eficaces contra ellas.

### 1.2. *Trypanosoma cruzi*: el parásito.

El parásito responsable es el *Trypanosoma cruzi*, este es un protozoo de la familia de *Trypanosomatidae*, orden Kinetoplastida y género *Trypanosoma*. Este género está constituida por 19 especies, de las que sólo dos son patógenas para el ser humano, *Trypanosoma cruzi*, responsable de la enfermedad de Chagas y *Trypanosoma brucei*, parásito responsable de la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana.

Su ciclo de vida complejo y en el cambia varias veces de forma. (Imagen 4.1). La *forma epimastigote* es la forma extracelular y replicativa del parásito, se encuentra en el intestino de los triatominos. La *forma tripomastigote* es la forma extracelular, no replicativa e infectiva, que

---

<sup>130</sup> Sanchez-Sancho, F.; Campillo, N. E.; Paez, J. A. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 423.

<sup>131</sup> Chagas, C. *Vorläufige Mitteilung. Arch. Schiff. Tropenhyg.* **1909**, *13*, 120.

<sup>132</sup> Hotez, P. J.; Molyneux, D. H.; Fenwick, A.; Kumaresan, J.; Sachs, S. E.; Sachs, J. D.; Saviolini, L. *New Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1018.

se encuentra en la sangre de los mamíferos y heces de los vectores. La *forma amastigote* es la forma intracelular, replicativa que se encuentran en las células del mamífero<sup>133</sup>.

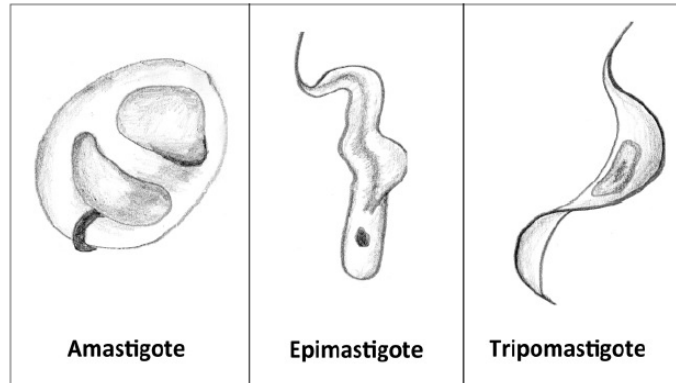


Imagen 4.1. Diferentes formas de *Trypanosoma cruzi*.

Además, en el ciclo de vida se puede diferenciar entre la vida en el huésped o en el insecto<sup>134</sup>. (Imagen 4.2)<sup>135</sup>.

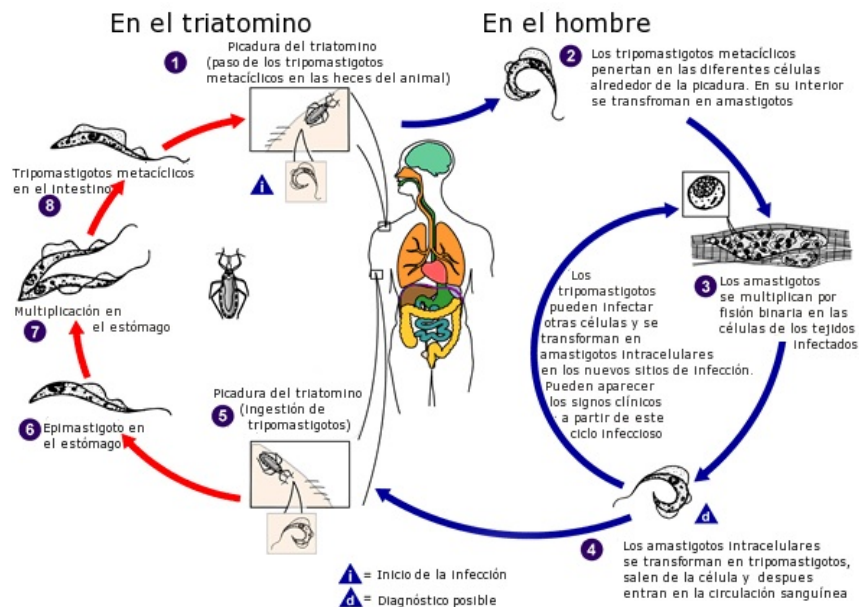


Imagen 4.2. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*.

<sup>133</sup> Toso, A.; Vial, F.; Galanti, N. *Rev. Med. Chile.* **2011**, *139*, 258.

<sup>134</sup> Rassi Jr., A.; Rassi, A.; Marcondes de Rezende, J. *Infect Dis. Clin. N. Am.* **2012**, *26*, 275.

<sup>135</sup> <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>

El ciclo se inicia cuando un insecto infectado pica a un ser humano y defeca. En las heces se encuentran la forma metacíclica, 1, la infección se produce al entrar en contacto a través de una mucosa o por una herida, preexistente o como resultado de la picadura del insecto. Una vez dentro del huésped, la forma metacíclica del parásito invade de forma local el sistema retículo endotelial y las células conectivas diferenciándose en la forma amastigote, 2, comenzando su multiplicación a través de la mitosis.

Cuando la célula se encuentra hinchada por el gran número de amastigotes, forman pseudoquistes, 3, el parásito se transforma en la forma tripomastigote. Los tripomastigotes producen la lisis de las células invadiendo los tejidos adyacentes y expandiéndose por el cuerpo a través de los sistemas linfático y sanguíneo, principalmente células musculares (cardíaco, liso y esquelético) y ganglios donde se producen nuevos ciclos de multiplicación intracelular, 4.

Cuando un insecto pica a un hospedador (animales o humanos), que poseen parásitos circulantes, forma tripomastigote, pasan a él a través de la sangre, 5. En el tracto digestivo de los triatomíneos, la tripomastigotes se diferencian en la forma epimastigotes, 6, que constituyen la segunda etapa reproductiva, 7. Después de la reproducción, a través de la mitosis, los epimastigotes pasan al recto donde se convierten en la forma metacíclica, 8, y se evacúan a través de las heces. Las heces pueden infectar a un nuevo hospedador, 1, repitiéndose el ciclo.

### 1.3. Transmisión.

Existen tres maneras en las que el parásito puede contagiar al huésped: vía vectorial, transfusional o congénita. *Vía vectorial*. Esta es la manera más frecuente de infección y se debe a la picadura de insectos de las zonas donde se encuentra. Estos son insectos hematófagos que pertenecen a la familia *Hemiptera reduviidae*. Se han descrito más de 100 especies capaces de transmitir el parásito *Trypanosoma cruzi*, siendo las especies de mayor capacidad vectorial y mayor distribución *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata*<sup>136</sup>. La infección la pueden realizar de forma directa por la

---

<sup>136</sup> Rassi, A.; Rassi, A. Jr.; Marin-Neto, J. A.; *Lancet*, **2010**, 375, 1388.



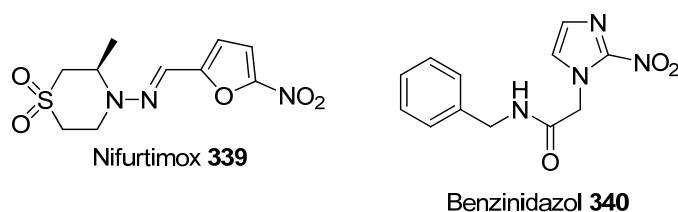
picadura del insecto o indirecta si el insecto pica a un animal doméstico, infestándolo, y este sirve de huésped y lo transfiere a un humano.

*Vía transfusional o por trasplante de un órgano.* Si el donante posee la infección y dona sangre infectada, dependiendo de entre otros factores de la concentración de parásito en sangre o de la cepa del parásito<sup>137</sup>. El trasplante de un órgano sólido también puede hacer desarrollar la enfermedad en el receptor del trasplante, sobre todo está contraindicado en trasplante de corazón<sup>138</sup>.

*Vía congénita.* Una madre puede transmitir la enfermedad al feto en cualquier momento del embarazo o incluso en el parto, debido a que se ponen en contacto sangre y diferentes fluidos corporales.

#### 1.4. Tratamientos actuales.

En la actualidad solo existen dos fármacos disponibles para su tratamiento con eficacia demostrada. El primero en comercializarse fue Nifurtimox **339** por Baeyer bajo el nombre comercial de Lampit<sup>®</sup> en 1967. En 1972 Roche comercializó benzinidazol **340** bajo las marcas Rochagan<sup>®</sup> o Radanil<sup>®</sup>. Estas empresas han suspendido de manera intermitente su producción, teniendo que mediar la OMS para garantizar su producción. (Figura 4.1).



**Figura 4.1.** Estructuras de nifurtimox **339** y benzinidazol **340**.

<sup>137</sup> Bern, C.; Montgomery, S. P.; Katz L.; Caglioti, S.; Stramer, S. L. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2008**, *21*, 476.

<sup>138</sup> Martin-Davila, P.; Fortun, J.; Lopez-Velez, R.; Normn, F.; Montes de Oca, M.; Zamarron, P.; Gonzalez, M. I.; Moreno, A.; Pumarola, T.; Garrido, G.; Candela, A.; Moreno, S. *Clin. Microbiol. Rev.* **2008**, *21*, 60.

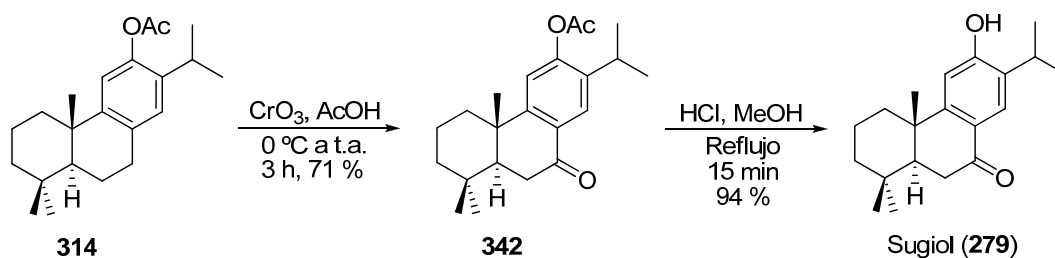


El posaconazol **341** posee un menor número de efectos secundarios y, frente a los otros compuestos, es más seguro en humanos. Este compuesto actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol fúngico (actúa sobre la CYP51)<sup>145</sup>. Por ello se pensaba en él como un nuevo, eficaz y prometedor fármaco contra el Chagas, pudiendo ser el mayor avance en la lucha contra esta enfermedad desde la comercialización de benzidizanol **340** en 1972. Todas las esperanzas puestas en este nuevo tratamiento se vinieron abajo cuando un estudio demostró que no se obtenían mejores resultados, sino que es menos eficaz que el tratamiento con benzinidazol **340**<sup>146</sup>.

### 1.5. Compuestos ensayados.

Los compuestos ensayados para evaluar su potencial como fármacos anti-Chagas son fenoles, tanto productos naturales obtenidos en capítulos anteriores, intermedios en la síntesis de productos naturales o compuestos obtenidos específicamente para su evaluación, ya sean naturales o no.

Sugiol (**279**), producto natural aislado de la madera de *Juniperis comunis* por el grupo del profesor Bredenbel<sup>147</sup>, con actividad hepatoprotectora<sup>148</sup>. Se obtuvo a partir de acetoxi ferruginol **314**, al oxidar en C-7 con trióxido de cromo y posterior saponificación del acetato del compuesto oxidado **342** en medio ácido. (Esquema 4.1).



Esquema 4.1. Obtención de sugiol (**279**) a partir de **314**.

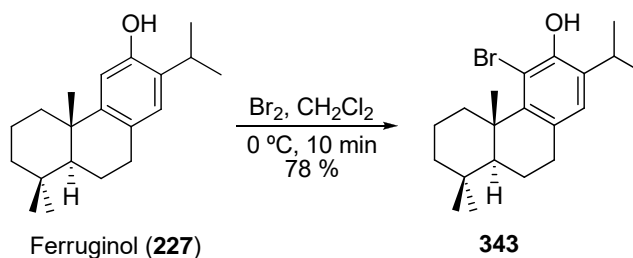
<sup>145</sup> a) Munayyer, H. K.; Mann, P. A.; Chau, A. S.; Yarosh-Tomaine, T.; Greene, J. R.; Hare, R. S.; Heimark, L.; Palermo, R. E.; Loebenberg, D.; McNicholas, P. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3690. b) Urbina, J. A. *Acta Trop.* **2010**, *115*, 55.

<sup>146</sup> Molina, I.; Gómez i Prat, J.; Salvador, F.; Treviño, B.; Sulleiro, E.; Serre, N.; Pou, D. Roure, S.; Cabezos, J.; Valerio, L.; Blanco-Grau, A.; Sánchez-Montalvá, A.; Vidal, X.; Pahissa, A. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 1899.

<sup>147</sup> Bredenber, J. B.-S.; Gripenberg, J. *Acta Chem. Scand.* **1954**, *8*, 1728.

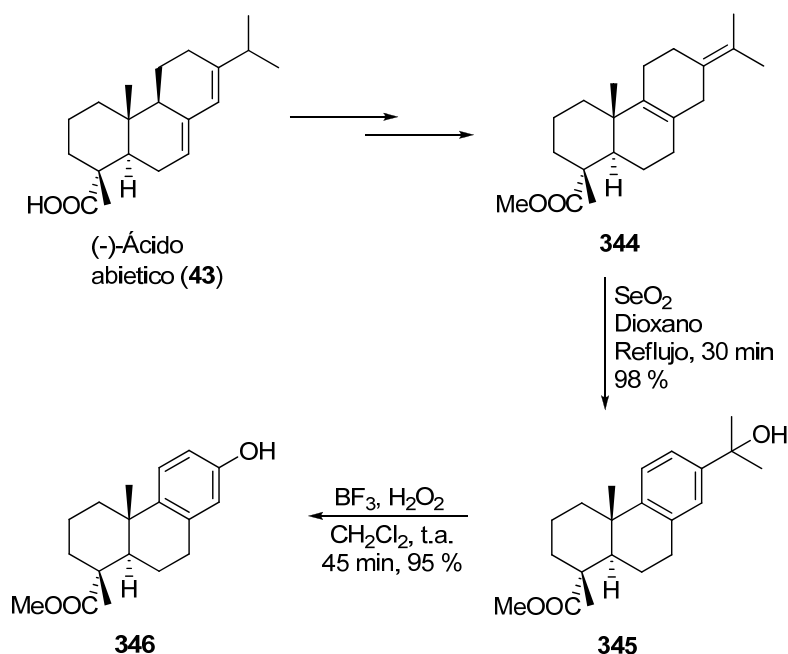
<sup>148</sup> Yao, P.; Nussler, A.; Liu, L.; Hao, L.; Song, F.; Schirmeier, A.; Nussler, N.; *Journal of Hepatology.* **2007**, *47*, 253.

El derivado bromado, **343**, del ferruginol (**227**) se obtuvo por tratamiento directo de este con bromo. (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2.** Obtención del compuesto **343**.

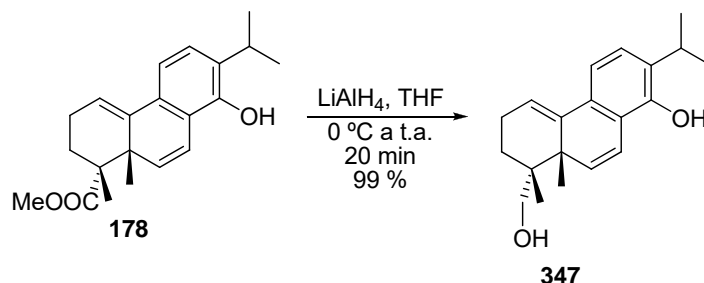
El compuesto **346**, es una molécula de síntesis, intermedio usado por nuestro grupo en la síntesis de podocarpanos<sup>149</sup>. (Esquema 4.3).



**Esquema 4.3.** Obtención del compuesto **346**.

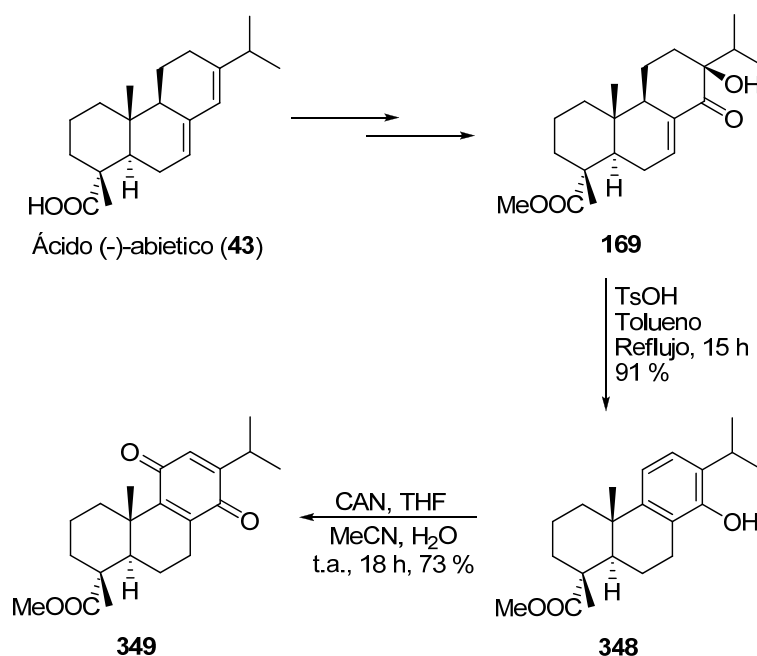
<sup>149</sup> Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Guardia, J. J.; Lachkar, M.; Dahdouh, A.; Lara, A.; Messouri, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2577.

El diol **347** se preparó directamente al tratar al fenol **178** con hidruro de aluminio y litio. (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. Preparación del diol **347**.

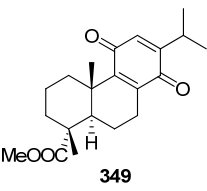
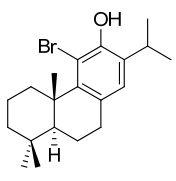
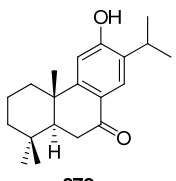
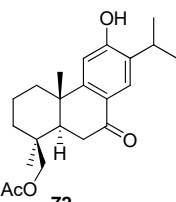
Así mismo, también se evaluó la actividad de una estructura quinónica con esqueleto de abietano **349**, compuesto de síntesis. Este compuesto se sintetizó a partir del ácido (-)-abiético (**43**) vía cetona **169**, obteniendo el fenol **348** por medio ácido que es oxidado con CAN hasta la molécula objetivo. (Esquema 4.5).



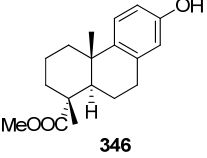
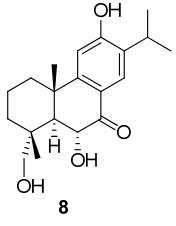
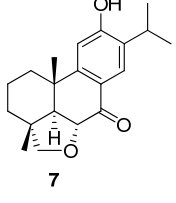
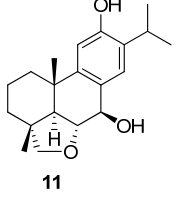
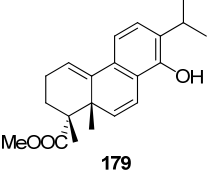
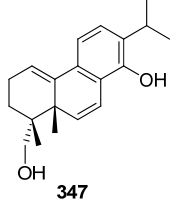
Esquema 4.5. Obtención de la quinona **349**.

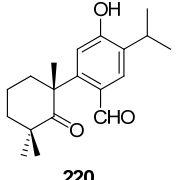
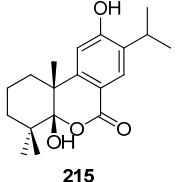
## 1.6. Resultados.

Una vez obtenidos los compuestos, estos se ensayaron frente a las formas del parásito epimastigote (extracelular) y amastigote (intracelular). Se indican las concentraciones de la actividad en micromoles para la IC<sub>50</sub> (concentración necesaria del compuesto a ensayar para que se produzca la muerte de la mitad de la población del parásito), así como el IC<sub>50</sub> de células Vero y el índice de selectividad de los compuestos. (Tabla 4.1).

Compuesto	Actividad IC <sub>50</sub> (μM)		Toxicidad IC <sub>50</sub> (μM)	Índice de selectividad	
	Epimastigote	Amastigote		Epimastigote	Amastigote
 349	16.3 ± 1.8	17.3 ± 1.6	781.2 ± 71.2	55.0 (69)	42.5 (75)
 343	49.7 ± 3.5	41.9 ± 8.1	183.6 ± 12.2	3.69 (5)	4.38 (7)
 379	33.1 ± 3.6	24.6 ± 2.2	45.4 ± 6.1	1.37 (2)	1.84 (3)
 72	26.3 ± 1.9	25.5 ± 1.6	72.7 ± 7.7	2.8 (3)	2.8 (5)

**Tabla 4.1.** Resultados de los ensayos frente al parásito *Trypanosoma cruzi*.

Compuesto	Actividad IC <sub>50</sub> (μM)		Toxicidad IC <sub>50</sub> (μM)	Índice de selectividad	
	Epimastigote	Amastigote		Epimastigote	Amastigote
 346	39.2 ± 3.8	27.1 ± 1.1	473.6 ± 22.1	12.1 (15)	17.46 (29)
 8	18.7 ± 0.9	7.1 ± 0.3	221.6 ± 13.5	11.85 (15)	31.4 (52)
 7	60.8 ± 2.9	85.8 ± 7.3	568.0 ± 73.3	9 (10)	7 (11)
 11	42.2 ± 6.1	33.9 ± 2.9	625.5 ± 61.5	15 (16)	18 (31)
 179	35.9 ± 5.2	n. d.	241.2 ± 12.6	6 (7)	n. d.
 347	18.2 ± 8.3	n. d.	128.4 ± 22.6	7 (8)	n. d.

Compuesto	Actividad IC <sub>50</sub> (μM)		Toxicidad IC <sub>50</sub> (μM)	Índice de selectividad	
	Epimastigote	Amastigote		Epimastigote	Amastigote
 220	26.9 ± 4.3	2.0 ± 0.3	544.3 ± 78.4	20 (22)	272 (453)
 215	42.2 ± 6.1	25.6 ± 1.0	307.1 ± 55.8	7 (8)	12 (20)

**Tabla 4.1.** Resultados de los ensayos frente al parásito *Trypanosoma cruzi*.

De los resultados obtenidos se puede observar que los mejores resultados son los que corresponden a la quinona **349**, fenol **346**, fortuninos E (**8**) y G (**11**), y taxodal (**220**). Aunque es el compuesto **347**, el que presenta mejor IC<sub>50</sub> frente a la forma epimastigote, no se muestra activo en la forma amastigote del parásito y presenta un bajo índice de selectividad. Que se obtengan buenos resultados con estructuras tan diferentes no nos permite ver una clara relación estructura-actividad, de los compuestos ensayados.

## 2. Actividad antitumoral.

### 2.1. Cáncer.

El cáncer se entiende como un proceso coordinado en el que una célula sufre una serie de cambios y adquiere aptitudes nuevas que no son propias de las células normales. El cáncer no se entiende como una sola afección, sino que es un conglomerado heterogéneo de enfermedades (más de 100) con diferentes tipos de alteraciones genéticas (daños en el ADN) que culminan



con una proliferación celular sin control, con la posible invasión y proliferación desde el lugar de origen (*sitio primario*) a otros tejidos del cuerpo<sup>150</sup>.

El cáncer posee diferentes propiedades según el tejido en el que se desarrolle. En función del origen el cáncer se pueden clasificar en *carcinomas* si se originan en células epiteliales, *sarcomas* si se desarrollan desde células mesodérmicas (por ejemplo huesos o músculo) o *adenocarcinomas* si se produce en tejidos glandular<sup>151</sup>.

## 2.2. Propiedades del cáncer.

El desarrollo del cáncer se encuentra relacionado con seis propiedades fundamentales<sup>152</sup>, que son insensibilidad a las señales anti-proliferativas, evasión a la apoptosis, potencial de replicación y proliferación ilimitado, angiogénesis, invasión de tejidos y metástasis. Recientemente se han introducido cuatro características adicionales que son inestabilidad genómica, inflamación promovida por tumor, degradación de los procesos energéticos y la evasión de la destrucción inmune<sup>153</sup>. A continuación desarrollaremos estos conceptos brevemente.

La *insesibilidad a señales anti-proliferativas* en células cancerígenas, a diferencias de células normales, no se controla la producción y liberación de las enzimas (proteasas, sulfatasas y otras enzimas) que rigen el crecimiento celular y la división celular. Además las células cancerígenas pueden enviar señales que estimulan a células normales con el estroma secundario asociado al tumor, célula que por reproducibilidad, proporciona señales de crecimiento a la célula tumoral.

La *evasión de la apoptosis* consiste en resistir la muerte programada desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis está implantada en los organismos para destruir las células dañadas genéticamente para evitar la aparición de enfermedades. La

---

<sup>150</sup> a) Raymond, W. R. **2007**, *Cancer Biology*, Oxford University Press, b) Hejmadi, M. **2010**, *Introduction to Cancer Biology*, Ventus Publishing.

<sup>151</sup> Pecorino, L. **2012**, *Molecular Biology of Cancer*, Oxford University Press.

<sup>152</sup> Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell*, **2000**, *100*, 57.

<sup>153</sup> Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell*, **2011**, *144*, 646.

apoptosis se encuentra regulada por una compleja maquinaria de reguladores tanto a nivel extracelular como intracelular. El más notable es el senso de daño en el ADN que funciona vía supresor del tumor TP53. Este induce la apoptosis al disminuir la expresión de las proteínas que regulan anomalías de los cromosomas y en roturas sustanciales del ADN.

El *potencial de replicación y proliferación ilimitado* es un concepto extensamente aceptado para la formación de tumores macroscópicos, estando este proceso limitado por un proceso de senescencia (entrada en un estado irreversible, pero viable, de no proliferación) o por crisis (que implica la muerte celular), creyendo que son las telomerasas las que se encuentran íntimamente ligadas a la capacidad de proliferación ilimitada cuando pierden su capacidad de proteger el final de los cromosomas del ADN.

La *angiogénesis* es un proceso fisiológico que consiste en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. De esta manera el tumor consigue un aumento de nutrientes y oxígeno y una mejor vía que eliminar los desechos y el dióxido de carbono, favoreciendo su crecimiento. Para ello sintetizan factores de crecimiento, que secretan al medio, para favorecer la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El cáncer puede propagarse por el cuerpo de dos maneras diferentes. La primera es la *invasión de tejidos*, esta es la migración y la penetración directa del cáncer en los tejidos circundantes. La segunda se conoce como *metástasis*. Está es el proceso por el cual, una célula tumoral se introduce en vasos sanguíneos o linfáticos, circulan por el cuerpo y anida en un nuevo tejido sano en otra parte del cuerpo desarrollándose y expandiendo la enfermedad. En estas capacidades de proliferación se encuentran implicadas moléculas de adhesión célula-célula e integrinas (proteínas que se encargan de la unión de la célula con la matriz extracelular).

La *inestabilidad genómica* se debe a que fenotipos heredables pueden provocar cambios no mutacionales que afectan a la regulación de la expresión genética. La extraordinaria habilidad de los sistemas de mantenimiento del genoma para detectar y resolver defectos en el ADN asegura que la probabilidad de una mutación espontánea es usualmente muy baja durante

la generación celular, aunque no imposible. Además las células tumorales pueden aumentar la probabilidad de mutaciones, ya que poseen una mayor sensibilidad a agentes mutágenos.

La *inflamación promovida por tumor* se debe a que algunos tumores están densamente infiltrados por células originarias y adaptativas del sistema inmune, reflejando condiciones inflamatorias que surgen en tejidos no tumorales. La inflamación puede contribuir de diferente manera al desarrollo tumoral ya que abastece al micro entorno del tumor de diferentes moléculas que favorecen su desarrollo.

La *reprogramación procesos energéticos* hace referencia a los cambios metabólicos que representa la proliferación incontrolada de células necesaria para el crecimiento y división celular. Las células tumorales presentan un metabolismo celular anómalo en comparación con las células normales. Incluso en presencia de oxígeno las células tumorales son capaces de reprogramar el metabolismo de la glucosa, en gran parte, hacia la glicólisis (metabolismo de glucosa en ausencia de oxígeno).

La *evasión de la destrucción inmune* ya que las células y tejidos se encuentran constantemente monitorizadas por el sistema inmune, siendo esta vigilancia del sistema inmune la responsable de reconocer y eliminar la gran mayoría de células tumorales incipientes y por tanto de tumores nacientes. El sistema inmunitario opera como una eficiente barrera en la formación y progresión de tumores.

### **2.3. Causas del cáncer.**

Las causas<sup>154</sup> que provocan el desarrollo del cáncer no se saben con exactitud. Aunque si está probada que algunos hábitos (como fumar o beber) o factores externos como la radiación favorecen la aparición y desarrollo de tumores, los describiremos brevemente a continuación.

---

<sup>154</sup> Bast Jr., R. C.; Kufe, D. W.; Pollock, R. E.; Weichselbaum, R. R.; Holland, J. F.; Frei III, E. **2000**, *Cancer Medicine*, BC Decker,

Existe una *predisposición genética*, en algunos tipos de cáncer como de ovario, colon o estómago, para que generaciones posteriores de un enfermo con cáncer desarrollen el mismo tipo de cáncer, conociéndose más de cuarenta mutaciones implicado en ello, que alteran el ADN e inducen la aparición de tumores. Los *productos químicos* que se encuentran en el ambiente y con los que se interactúan, además de los productos que se pueden estar en contacto en el ámbito profesional, tienen una clara relación con diversos tipos de cáncer. Estos agentes químicos poseen diferente naturaleza, siendo tanto productos orgánicos (benceno, cloruro de vinilo) o inorgánicos (compuestos de níquel y cromo, metales como cadmio, berilio o arsénico). Generalmente los productos químicos pueden actuar de dos maneras, compitiendo con los sustratos de las rutas metabólicas o interactuando con el ADN, como consecuencia de estos posibles procesos, se modifica la capacidad de reparación del ADN siendo este el motivo responsable de la mutación celular. Relacionado con los productos químicos se encuentra el *tabaco*. Este es el responsable del 90% de los cánceres de pulmón. El mayor responsable es la nicotina presente en los cigarrillos la que produce alteraciones en el ADN.

Una causa física del cáncer es la interacción de las *radiaciones ionizantes*. Las radiaciones ionizantes son aquellas que poseen suficiente energía para extraer electrones de un átomo. La primera interacción de una reacción ionizante con la materia orgánica se debe al físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen, descubridor de los rayos X, que le valió para obtener el Premio Nobel de Física en 1901<sup>155</sup>. A diferencia de los agentes químicos, las radiaciones ionizantes no tienen barreras que frenen su acceso en la célula, por ello son capaces de llegar a cualquier célula de cualquier tejido del cuerpo, siendo capaz de dañarlo debido a su gran energía. La energía de esta radiación se cede a una molécula, formándose un radical que ataca al ADN dañándolo y produciendo un cáncer. La *radiación ultravioleta* está íntimamente ligada con el cáncer de piel, y con el tiempo de exposición a la luz solar, ya que la luz ultravioleta interacciona con el ADN de las células de la piel, produciendo un daño en él.

Además de factores químicos y físicos existen factores biológicos. Existen algunos virus que se encuentran relacionados con ciertos tipos de cáncer como de hígado o cervicales, concretamente algunos retrovirus y virus herpes. Estos virus convierten su ARN genómico en ADN e insertarlo en los cromosomas de la célula huésped, alterando su diferenciación y crecimiento favoreciendo la mutación celular.

---

<sup>155</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-facts.html)

## 2.4. Tratamientos contra el cáncer.

Los tratamientos convencionales en la lucha contra el cáncer incluyen la cirugía, radioterapia y la quimioterapia. La *cirugía* consiste en la extirpación total o parcial del tumor del cuerpo humano. Es el tratamiento más usado. Su mayor desventaja es el no poder eliminar totalmente los tumores sin dañar a los tejidos circundantes. La *radioterapia* consiste en el uso de rayos gamma o rayos X para destruir o inducir la apoptosis de las células tumorales. Su mayor ventaja es el poder destruir todas las células cancerígenas (visibles y no visibles) conservando la estructura anatómica del tejido circundante, con el perjuicio de un debilitamiento del sistema inmune y el reemplazo del tejido sano dañado por tejido conectivo.

La *quimioterapia* consiste en la administración de un fármaco o conjunto de fármacos que actúan destruyendo células tumorales. Estos se clasifican en función de cómo atacan a las células tumorales, aunque ambas interfieren en el crecimiento tumoral. Si el ataque se produce inhibiendo la síntesis de ADN se denominan *citostáticos*, mientras que si actúan impidiendo la división celular se denominan *citostáticos*. Estos medicamentos también actúan en las células sanas, aunque en menor medida, lo que hace que posean efectos secundarios como náuseas, anemia, vómitos y pérdida del cabello entre otros, con el inconveniente añadido de poder desarrollar resistencia a los medicamentos.

## 2.5. Productos naturales en la quimioterapia contra el cáncer.

Medicamentos obtenidos de plantas poseen gran importancia en el tratamiento farmacéutico contra diferentes enfermedades, especialmente en la lucha contra el cáncer<sup>156</sup>. Son compuestos de diversidad estructural amplia así como de diferentes fuentes naturales.

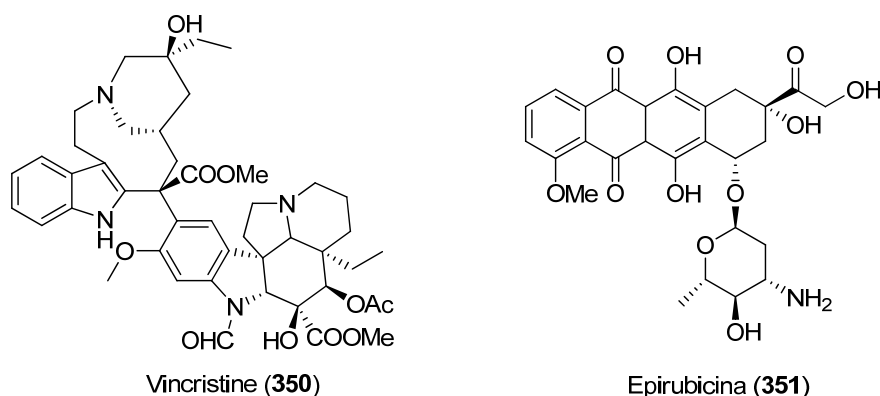
Vincristina (**350**), registrado como Oncovin<sup>®</sup>, es un alcaloide aislada de la planta del bigaro de Madagascar (*Catharanthus roseus*), que en conjunto con otros medicamentos se usa para tratar deferentes clases de cáncer como leucemia, cáncer de testículos o de vejiga<sup>157</sup>. La epirubicina (**351**), comercializada por Pfizer como Ellence<sup>®</sup>, es una antraciclina aislada de

---

<sup>156</sup> Pezzuto, J. M. *Biochemical Pharmacology*, **1997**, *53*, 121.

<sup>157</sup> Neuss, N.; Neus, N. M. *The Alkaloids*, **1990**, *37*, 229.

cultivos de *Streptomyces peuceitius* var. *caesius*<sup>158</sup>. Este actúa formando un complejo con el ADN por intercalación que inhibe su síntesis y la del ARN, se usa en el tratamiento de tumores sólidos como el de pulmón o mama. (Figura 4.3).



**Figura 4.3.** Estructura de vincristina (350) y epirubicina (351).

La homoharringtonina (352) es un alcaloide aislado Paudler y colaboradores del árbol *Cephalotaxus harringtonia* var. *harringtonia*, localizado por China y Japón<sup>159</sup>. La Farmaceutica Teva la comercializa bajo el nombre de Synribo®. Se usa en el tratamiento crónico de la leucemia mieloide con resistencia o intolerancia a inhibidores de la tirosina quinasa<sup>160</sup>. La ecteinascidin-743 (353) se descubrió del tunicado colonial *Ecteinascidia turbinata* distribuido por el mar del Caribe y del mar Mediterráneo<sup>161</sup>. Se comercializa por la empresa española PharmaMar bajo el nombre de Yondelis®. Este actúa uniéndose al surco menor del ADN interfiriendo con la división celular, transcripción genética y reparación del ADN<sup>162</sup>. Se encuentra indicado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos o metastásicos y tratamiento de cáncer de ovario recurrente. (Figura 4.4).

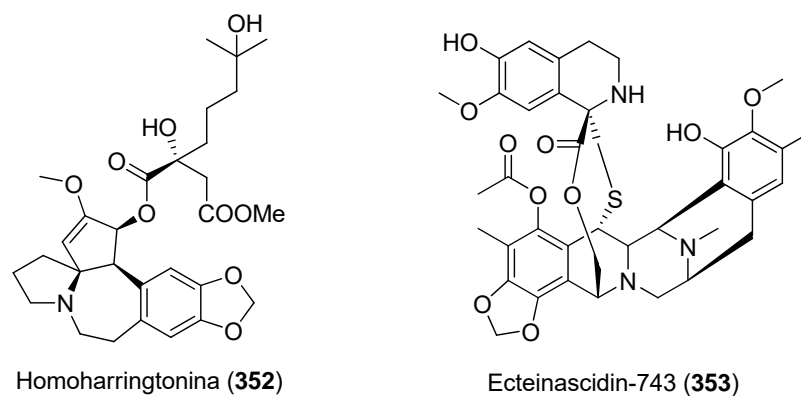
<sup>158</sup> Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. *Biotechnol. Bioeng.* **1969**, *11*, 1101.

<sup>159</sup> Paudler, W. W.; Kerley, G. I.; McKay, J. J. *Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194.

<sup>160</sup> Kantarjian, H. M.; Talpaz, O'Brien, S.; Kurzrock, R.; Gutterman, J.; Keating, M. J.; McCredie, K. B.; Freireich, E. *J. Clinical Cancer Research* **1997**, *3*, 2723.

<sup>161</sup> Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kiefer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512.

<sup>162</sup> a) Ghielmini, M.; Colli, E.; Erba, E.; Bergamaschi, D.; Pampallona, S.; Jimeno, J.; Faircloth, G.; Sessa, C. *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 989. b) Erba, E.; Bergamaschi, D.; Bassano, L.; Damia, G.; Ronzoni, S.; Faircloth, G. T.; D'Incalci, M. *Eur. J. Cancer* **2001**, *37*, 97.



**Figura 4.4.** Estructuras de homoharringtonina (352) y ecteinascidin-743 (353).

A veces los productos naturales no son el fármaco en sí, ya que pueden presentar problemas, por lo que actúan como cabeza de serie modificando la estructura y evitando de esta manera los problemas presentes en el producto natural. Este es el caso de la camptotecina (354). Este es un alcaloide aislado de la corteza y tronco de *Camptotheca acuminata*<sup>163</sup> y es usada en medicina tradicional China como agente antitumoral, siendo activo frente a la leucemia. Esta actúa inhibiendo la enzima ADN topoisomerasa I<sup>164</sup>.

El problema de la camptotecina (354) radica en su baja solubilidad en agua, para intentar evitar este problema se intentó usar la sal sódica (355), pero esta sufría un notable descenso en la actividad. Para evitar se desarrollaron derivados encontrándose en la lucha contra el cancer, topotecan 356, comercializada como Hycamtin<sup>®</sup> por GlaxoSmithKline, indicado para cánceres de ovario, cáncer de utero y cáncer de pulmón de células pequeñas o irinotecan 357, comercializado por Pfizer como Camptosar<sup>®</sup> encontrándose indicado en el tratamiento del cáncer colonrectal<sup>165</sup>. (Figura 4.5).

<sup>163</sup> Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.

<sup>164</sup> Hsiang, Y. H.; Hertzberg, R. Hecht, S.; Liu, L. F.; *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873.

<sup>165</sup> Garcia-Carbonero, R.; Supko, J. G. *Clinical Cancer Res.* **2002**, 8, 641.

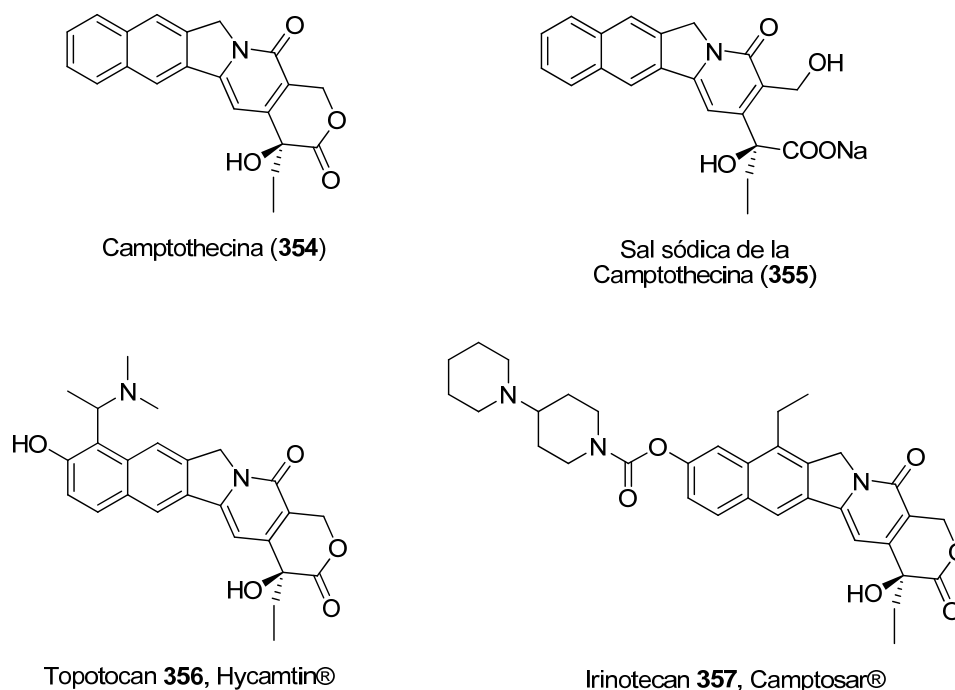


Figura 4.5. Estructura de camptotericina (354) y derivados.

## 2.6. Taxol (358), un diterpeno en la lucha contra el cáncer.

El producto natural más importante en la lucha contra el cáncer es el taxol (358). Este es un diterpeno aislado de la raíz del tejo occidental americano *Taxus brevifolia*, aislado en 1967 y elucidada su estructura en 1971<sup>166</sup>. Posteriormente se descubrió su mecanismo de acción, que consiste en que impide la división celular fomentando la formación de microtúbulos al unirse a la tubulina impidiendo el movimiento de los cromosomas e induciendo la muerte celular<sup>167</sup>. Su uso está indicado para cánceres de mama, pulmón, ovarios o hígado<sup>168</sup>. (Figura 4.6).

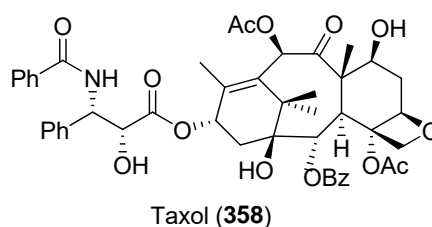


Figura 4.6. Estructura del taxol (357).

<sup>166</sup> Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

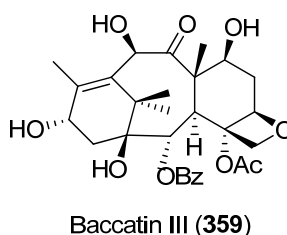
<sup>167</sup> Schiff, P. B.; Fant, J.; Hortwitz, S. B. *Nature*, **1979**, *277*, 665.

<sup>168</sup> Priyadarshini, K.; Keerthi-Aparajitha, U.; *Med. Chem.* **2012**, *2*, 139.



El potencial uso del taxol (**358**) como medicamento hizo que muchos grupos de investigación abordasen su síntesis atraídos por su complejidad estructural que lo convierte en un reto sintético<sup>169</sup>. El problema de su obtención a gran escala se debe a su elevada complejidad estructural, la presencia de nueve centros asimétricos (se pueden obtener 1024 estereoisómeros posibles) y a que las síntesis descritas son largas, costosas y de bajo rendimiento global.

Debido a que se encuentra en muy baja concentración en su fuente natural y la imposibilidad de obtener grandes cantidades por métodos de síntesis, se intentó obtenerlas por cultivo en tejidos, por producción de hongos, de su aislamiento de las hojas de diferentes de plantas de género *Taxus* (viable comercialmente) o por semisíntesis, a partir de 10-deacetilbaccatin (**359**). (Figura 4.7).



**Figura 4.7.** Estructura de 10-deacetilbaccatin III (**359**).

Este precursor, 10-deacetilbaccatin III (**359**), se aisló del tejo europeo *Taxus baccata*<sup>170</sup> en alta cantidad (1 kg de 10-deacetilbaccatin III (**359**) en 300 kg) de las agujas de este árbol por investigadores del CNRS. Estos mismos investigadores publicaron la primera semisíntesis del taxol (**358**). Actualmente el método empleado por Bristol-Myers Squibb, el mayor productor

<sup>169</sup> a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P.; Guy, R. K.; Clairbone, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature*, **1994**, *367*, 630. b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597 c) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. d) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreacing, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757. e) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980. f) Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.-I.; Hasegawa, M.; Yamada, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121.

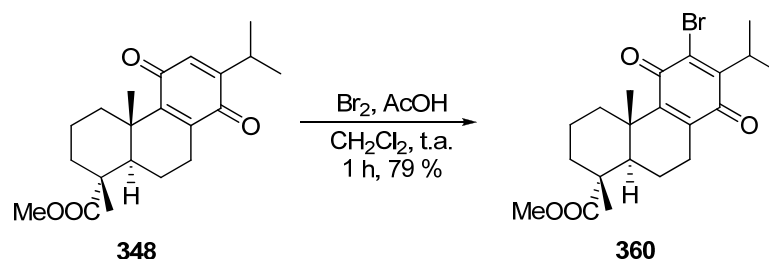
<sup>170</sup> Chauvière, G.; Guenard, D.; Picot, F.; Senilil, V.; Potier, P. Analyse structurale et etude biochimique de produits isoles de l'if: *Taxus baccata* L. (Taxacees), *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. II*, **1981**, *293*, 501.

mundial, se realiza por la tecnología de fermentación de células de plantas, método que consiste en la reproducción de células del género *Taxus* en tanques de fermentación, del que se extrae el producto y se purifica por cromatografía y cristalización. Con este método se evita el proceso de sustentabilidad e impacto ambiental.

## 2.7. Compuestos ensayados

Tras realizar el esfuerzo sintético de obtención de taiwaniaquinoides y decididos a buscarles una posible aplicabilidad terapéutica como fármacos, nos propusimos realizar ensayos de actividad antitumoral de los productos naturales como de varios intermedios de síntesis así como de los derivados expresamente preparados para ello. Además se evalúan también otros compuestos que poseen en su estructura la agrupación de *para*-quinona.

Para buscar una relación de la actividad con la estructura se prepara la bromo quinona **360**, con esqueleto de abietano a partir de la quinona **348** obtenida para su ensayo como anti-Chagas por tratamiento directo con bromo y catálisis ácida. (Esquema 4.6):



Esquema 4.6. Obtención de la bromo quinona **360**.

## 2.8. Resultados.

Las líneas tumorales ensayadas hacen referencia a los tres tipos de cáncer más comunes, de mama, pulmón y colon. A continuación se indican los resultados indicando el  $\text{IC}_{50}$  para cada compuesto ensayado. (Tabla 4.2).

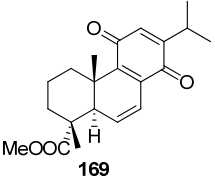
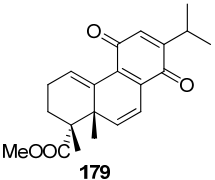
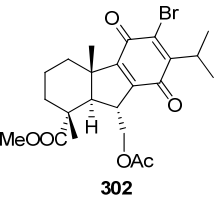
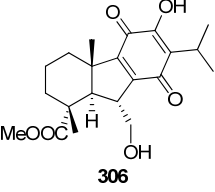
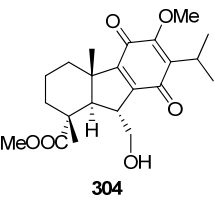
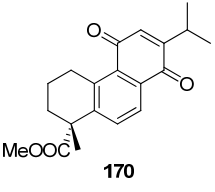
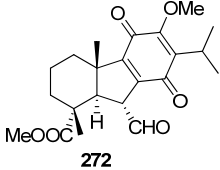
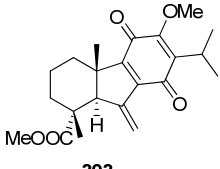
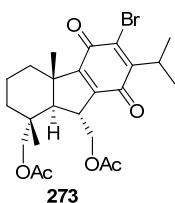
Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)		
	MCF-7	T-84	A-549
 169	21.09 ± 1.18	25.75 ± 0.85	22.79 ± 1.76
 179	10.76 ± 1.29	17.62 ± 0.63	17.60 ± 0.72
 302	2.40 ± 0.29	2.86 ± 0.35	2.36 ± 0.22
 306	32.11 ± 2.32	---	---
 304	10.01 ± 1.52	---	---
 170	15,11 ± 0.64	20.48 ± 1.20	17.61 ± 0.43

Tabla 4.1. Resultado de actividad antitumoral.

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)		
	MCF-7	T-84	A-549
 272	11.37 ± 1.26	---	---
 303	16.96 ± 1.87	---	---
 273	1.83 ± 0.39	---	---

**Tabla 4.1.** Resultado de actividad antitumoral.

De los resultados que se muestran en la tabla el mejor compuesto frente a las líneas tumorales T-84 y A-549 es el compuesto **302**. Frente a la línea MCF-7 es el compuesto **273**, ambos con estructura de taiwainaiquinoide. El peor resultado se obtiene con el compuesto **169** con estructura de abietano y el taiwainaiquinoide con estructura de hidroxipara-quinona **302**.

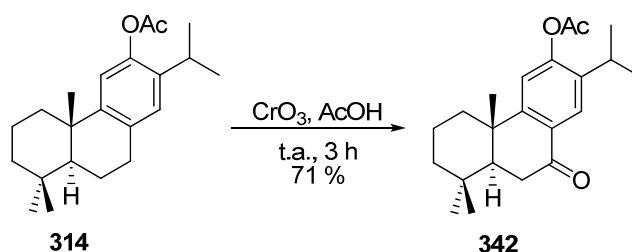


## EXPERIMENTAL



## 1. Obtención de sugiol (379).

### 1.1. Oxidación de acetoxi ferruginol (314).



A una disolución de **314** (3.67 g, 11.19 mmoles) en AcOH (80 mL) enfriada a 0 ° C se añade trióxido de cromo (2.24 g, 22.38 mmoles) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Trascurrido ese tiempo y tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se añade éter (150 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lava con agua (10 x 50 mL), disolución al 10 % de  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice obteniendo 2.72 g de **342** (71 %) (20 % E:H) como un aceite amarillo.

#### *12-Acetoxi abieta-8, 11, 13-trien-7-ona, acetoxi sugiol, (342).*

$[\alpha]_D^{25} = +22.5$  (c = 3.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

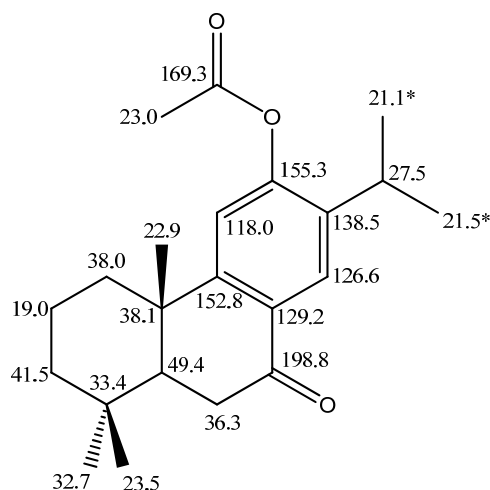
**IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ :** 1766, 1683, 1609, 1487, 1368, 1268, 1198, 1165, 1117, 1013, 970, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.92 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.27 (dd,  $J = 13.7, 3.3$  Hz, 1 H), 1.47 (ddd,  $J = 12.9, 12.9, 3.8$  Hz, 1 H), 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.70 (dt,  $J = 13.6, 3.1$  Hz, 1 H), 1.83 (dd,  $J = 13.1, 4.7$  Hz, 1 H), 2.22 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.63 (dd,  $J = 18.2, 13.1$  Hz, 1 H), 2.72 (dd,  $J = 18.2, 4.7$  Hz, 1 H), 2.91 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

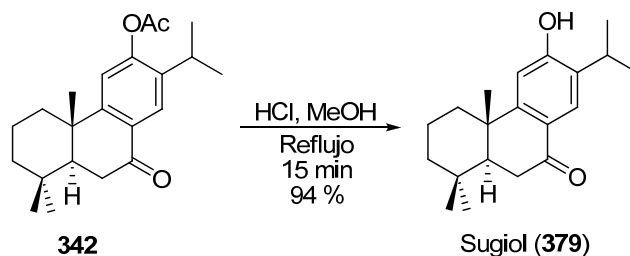
**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.0 (C-1), 19.0 (C-2), 41.5 (C-3), 33.4 (C-4), 49.4 (C-5), 36.3 (C-6), 198.8 (C-7), 129.2 (C-8), 152.8 (C-9), 38.1 (C-10), 118.0 (C-11), 155.3 (C-



12), 138.5 (C-13), 126.6 (C-14), 27.5 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.5 (C-17)\*, 32.7 (C-18), 23.5 (C-19), 22.9 (C-20), 169.3 (CH<sub>3</sub>COO), 23.0 (CH<sub>3</sub>COO).



## 1.2. Saponificación en medio ácido de 342.

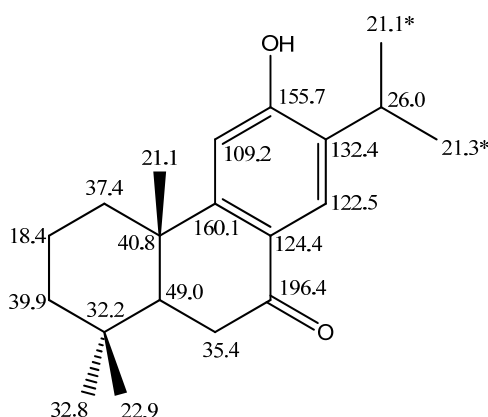


A una disolución del acetoxi compuesto **342** (167 mg, 0.48 mmoles) en MeOH (15 mL), se añade HCl concentrado 35 % (3 mL) y se calienta la mezcla a reflujo durante 15 min. Tras comprobar por CCF la transformación completa de **342**, se evapora el disolvente y se añade éter (70 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 30 mL), salmuera (3 x 30 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniéndose 137 mg de **379** (94 %) como un aceite amarillo.

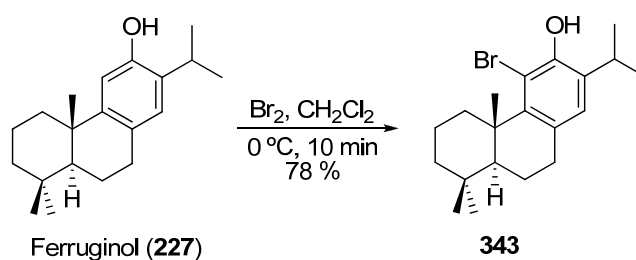
**7-Oxo-abieta-8, 11, 13-trien-12-ol, sugiol, (379).**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.89 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 1.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.20-2.15 (m, 7 H), 2.41-2.56 (m, 2 H), 3.19 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.66 (s, 3 H), 10.25 (s, 1 H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 37.4 (C-1), 18.4 (C-2), 39.9 (C-3), 32.8 (C-4), 49.0 (C-5), 35.4 (C-6), 196.1 (C-7), 124.9 (C-8), 160.1 (C-9), 40.8 (C-10), 109.2 (C-11), 155.7 (C-12), 132.4 (C-13), 122.5 (C-14), 26.0 (C-15), 21.1 (C-16)\*, 21.3 (C-17)\*, 32.8 (C-18), 22.9 (C-19), 21.1 (C-20).



## 2. Tratamiento de ferruginol (225) con bromo.



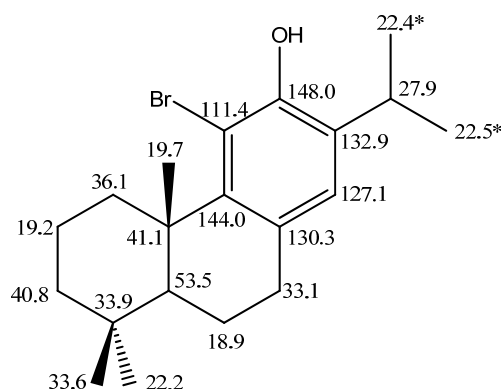
A una disolución de ferruginol (**227**) (88 mg, 0.31 mmoles) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añade bromo (0.05 mL, 0.92 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante 10 min. Tras comprobar por CCF la completa desaparición del material de partida se añade una disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturada (2 mL) y se agita durante 5 min adicionales. Transcurrido ese tiempo se añade éter (60 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lava con

agua (3 x 15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente a vacío obteniendo 88 mg de **343** (78 %) como una espuma blanca.

### 11-Bromo ferruginol, (**343**).

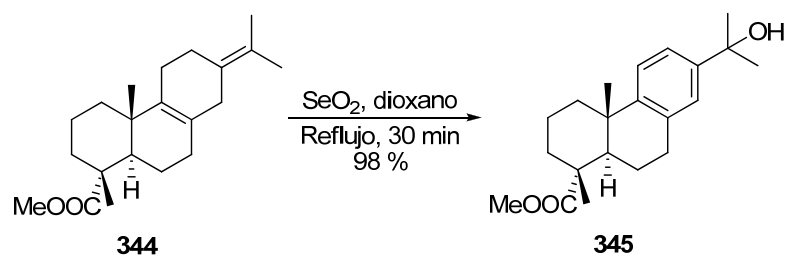
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.95 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 1.15-1.27 (m, 4 H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.47-1.59 (m, 2 H), 1.67-1.75 (m, 1 H), 1.83 (dd, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1 H), 2.78-2.90 (m, 2 H), 3.25 (h, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.48 (ddd, *J* = 13.2, 4.0, 4.0 Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 36.1 (C-1), 19.2 (C-2), 40.8 (C-3), 33.9 (C-4), 53.5 (C-5), 18.9 (C-6), 33.1 (C-7), 130.2 (C-8), 144.0 (C-9), 41.1 (C-10), 111.4 (C-11), 148.0 (C-12), 132.9 (C-13), 127.1 (C-14), 27.9 (C-15), 22.4 (C-16)\*, 22.5 (C-17)\*, 22.2 (C-18), 33.6 (C-19), 19.7 (C-20).



## 3. Obtención del fenol **346**.

### 3.1. Tratamiento del dieno **344** con SeO<sub>2</sub>.



A una disolución del dieno **344** (173 mg, 0.55 mmoles) disuelto en dioxano (12 mL) se añade  $\text{SeO}_2$  (66 mg, 0.59 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 min. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente a vacío. El residuo se disuelve en éter (60 mL) y la fase orgánica se lava con agua (5 x 10 mL), salmuera (1 x 10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evapora el disolvente a vacío obteniendo 177 mg de **345** (98 %) como un aceite incoloro.

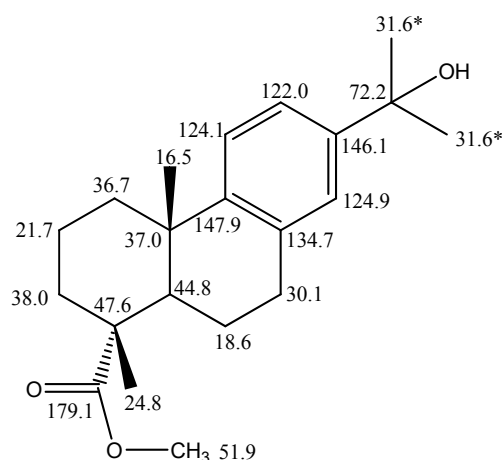
**15-Hidroxiabieta-8, 11, 13-trien-18-oato de metilo, (345).**

$[\alpha]_D^{25} = +8.3$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

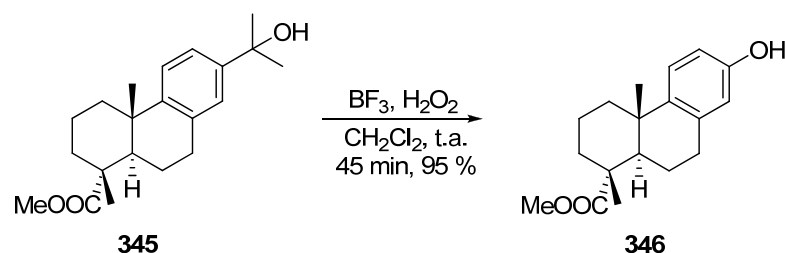
**IR (película)  $\nu_{\text{max}}$ :** 3474, 1719, 1498, 1459, 1386, 1251, 1176, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 1.20 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 1.96 (br s, 1 H), 2.22 (dd,  $J = 12.5, 2.2$  Hz, 1 H), 2.30 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 7.15 (br s, 1 H), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 36.7 (C-1), 21.7 (C-2), 38.0 (C-3), 47.6 (C-4), 44.8 (C-5), 18.6 (C-6), 30.1 (C-7), 134.7 (C-8), 147.9 (C-9), 37.0 (C-10), 124.1 (C-11), 122.0 (C-12), 146.1 (C-13), 124.9 (C-14), 72.2 (C-15), 31.6 (C-16)\*, 31.6 (C-17)\*, 179.1 (C-18), 24.8 (C-19), 16.5 (C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ).

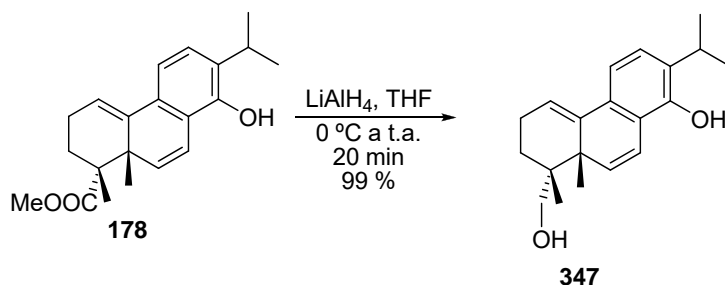


### 3.2. Reacción de transposición del fenol **345**.



Sobre una disolución de **345** (156 mg, 0.47 mmoles) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se añade 2 mL de una disolución de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmosfera de argón durante 20 min. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  y se adiciona  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  al 48 % (0.5 mL). Se deja alcanzar temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 45 min. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, la reacción se para adicionando una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10 % (1 mL) y se agita durante 5 min adicionales. Se añade éter (70 mL) y la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por columna de gel de sílice (30 % E:H) obteniendo **346** (129 mg, 95 %) como un aceite amarillo.

### 4. Reducción del éster **178** con $\text{LiAlH}_4$ . Obtecion del diol **347**.

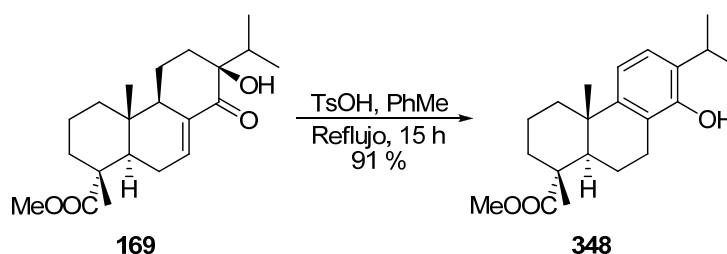


Sobre una disolución de **178** (133 mg, 0.41 mmoles) en THF (15 mL) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  se añade  $\text{LiAlH}_4$  (11 mg, 0.29 mmoles) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 20

min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se comprueba por CCF la completa consumición del material de partida. Se vierte el crudo de reacción sobre hielo y se extrae con éter (60 mL). El extracto organico se sava con agua (4 x15 mL), salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro t se elimina el disolvente obteniendo 120 mg de **347** (99 %) como un aceite amarillo.

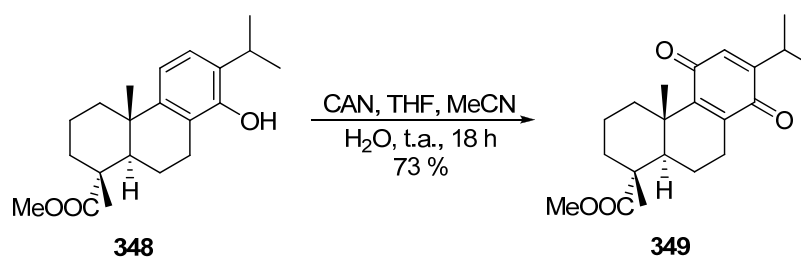
## 5. Obtención de la quinona **349**.

### 5.1. Tratamiento de **169** con APTS.



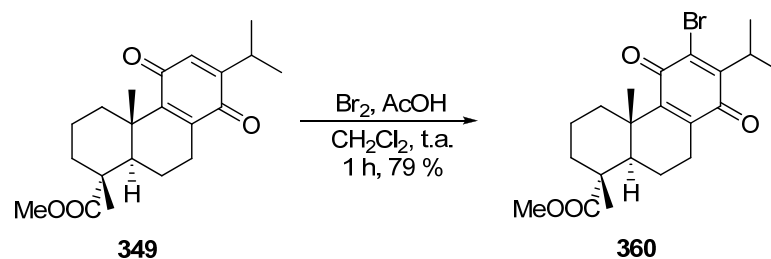
Sobre una disolución de **169** (194 mg, 0.56 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) se añade APTS (118 mg, 0.67 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 10 horas, comprobándose la desaparición del material de partida mediante CCF. Se evapora el disolvente y el crudo resultante (340 mg) se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % E:H), proporcionando **348** (167 mg, 91%).

### 5.2. Oxidación del fenol **348** con CAN.



Sobre una disolución de **348** (159 mg, 0.48 mmoles) en una mezcla de MeCN-THF-H<sub>2</sub>O (2:2:1, 30 mL) enfriada a 0 ° C se añade CAN (528 mg, 0.96 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se elimina el disolvente y se añade éter (60 mL), la fase orgánica se lava con agua (4 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gen de sílice (20 % E:H) obteniéndose **349** (121 mg, 73 %) como un aceite amarillo.

## 6. Bromación de la quinona **349** con Br<sub>2</sub>.



Sobre una disolución formada por **349** (83 mg, 0.24 mmoles) y AcOH (0.1 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) enfriada a 0 ° C se añade bromo (0.04 mL, 0.72 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Tras comprobar por CCF la completa consumición del material de partida, se añade una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 mL) y la mezcla se agita vigorosamente hasta decolorarse. A continuación se elimina el disolvente y se añade éter (60 mL), la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente a vacío obteniendo un crudo que se purifica por cromatografía en columna sobre gen de sílice (25 % E:H) obteniéndose **360** (81 mg, 79 %) como un aceite amarillo.

## **CONCLUSIONES**





Las conclusiones que se pueden extraer de los resultados presentados en esta memoria son los siguientes:

### Capítulo 1

1-. Se ha llevado a cabo la primera síntesis de (+)-hanagokenol A (**7**) (en 12 etapas con un rendimiento global del 22 %) y (+)-fortunino H (**11**) (en 13 etapas con un rendimiento global del 18 %) desde el ácido (-)-abiético (**43**), confirmando sus estructuras.

2-. Se ha llevado a cabo la primera síntesis de (+)-fortunino E (**8**) (en 9 etapas con un rendimiento global del 26 %) y (+)-fortunino G (**10**) (en 9 etapas con un rendimiento global del 21 %) desde el ácido (-)-abiético (**43**), confirmando sus estructuras.

3-. Se han convertido los derivados de ácido abiético, funcionalizados en C-18, en los correspondientes compuestos con funcionalidad en C-19, a través de la formación regioselectiva del alqueno exocíclico **65** seguida de una hidrobtoración-oxidación que proporciona el alcohol **66**, con completa diastereoselectividad.

4-. Aplicando estos resultados, se han sintetizado los fenoles naturales (+)-19-hidroxi-ferruginol (**17**) (en 14 etapas con un rendimiento global del 11 %) y (+)-sujikurogina A (**19**) (en 17 etapas con un rendimiento global del 5 %) a partir del ácido (-)-abiético. (**43**).

### Capítulo 2

5-. Se ha desarrollado una nueva metodología que permite la migración del metilo sobre C-10 hacia C-5, mediante tratamiento con dióxido de selenio de derivados de 6,7-deshidroabietatrienos, con diferentes grupos funcionales en el anillo aromático y en C-18.

6-. Utilizando esta metodología se han preparado intermedios adecuados para abordar la síntesis de los metabolitos naturales (-)-pygmaecyn B (**93**), (+)-pygmaecyn C (**94**) y (-)-salviskinona A (**97**), a partir de ácido (-)-abiético (**43**).

7-. La aplicación de esta metodología a derivados de 6, 8, 12-abietatrien-11, 14-dionas conduce a la eliminación del metilo angular sobre C-10 y la aromatización del anillo B del esqueleto de abietano, lo que abre una nueva ruta hacia una nueva serie de compuestos, como miltirona I (**88**) o sanigenona (**91**).

8-. Se ha realizado un estudio sobre la oxidación de alcoholes del tipo 20(10-5)-abeabieta-1(10), 6, 8, 11, 13-pentaen-18-ol. Dependiendo de las condiciones se puede obtener el aldehído esperado o el correspondiente 6,18-epoxy-7-oxoderivado.

9-. Se han realizado ensayos de apertura del epóxido **195** en medio ácido obteniendo en todos los casos como único producto el aldehído **196**.

### Capítulo 3

10-. Se ha sintetizado la quinona aldehído **230**, postulada como posible precursor biogénico de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno. Su tratamiento en medio ácido da lugar a la quinona **163**; cuando se trata en medio básico se obtiene el fenol aldehído **281**.

11-. Se ha desarrollado una eficiente síntesis del intermedio **270** a partir de ácido (-)-abiético (**43**), en escala de multigramos. Ello ha permitido obtener la cantidad adecuada de taiwaniaquinoides naturales y compuestos relacionados, para completar los estudios de actividad antitumoral.

12-. Los resultados satisfactorios de actividad antitumoral que muestran los taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno, y unión A/B trans, nos han llevado a preparar derivados de éstos, funcionalizados en C-18, para el estudio de su actividad.

13-. Se ha realizado la síntesis total de ( $\pm$ )-taxodal (**220**) y ( $\pm$ )-cupresol (**215**). La etapa clave del proceso es la degradación oxidativa del enlace C4-C5 del compuesto **302**, con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, preparado a partir de ciclocitral (**248**) y el arillitio derivado del bromuro **308**.

14-. Se ha desarrollado una nueva metodología que permite la transformación de *seco*-abietanodialdehídos en los correspondientes derivados con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno. El proceso, mediado por ácidos, implica un reordenamiento con pérdida de ácido fórmico.

15-. Utilizando esta nueva metodología se ha llevado a cabo la síntesis enantioespecífica de los *seco*-taiwaniaquinoides (-)-taxodal (**220**) (16 etapas, 7 %) y (+)-cupresol (**215**) (17 etapas, 6 %) a partir de ácido (-)-abiético (**43**).

#### Capítulo 4

16-. Se han realizado ensayos de actividad tripanocida de diferentes compuestos. (+)-Fortunino H (**7**), fenol **346**, (-)-taxodal (**220**) y la quinona **348** resultaron los más activos frente al parásito responsable de la enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

17-. Se ha investigado actividad citotóxica de diferentes compuestos con estructura de quinona frente a líneas de cáncer de colon (T-84), mama (MFC-7) y pulmón (A-549). El compuesto **302** presenta una elevada actividad frente a las tres líneas celulares; el compuesto **273** se mostró muy activo frente a la línea MFC-7.







De manera paralela a la realización del trabajo presentado en esta memoria, la etapa de formación predoctoral en el grupo de investigación “*Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada*”, me ha permitido realizar otras actividades complementarias y ha dado lugar a las siguientes publicaciones, comunicaciones a congreso y patentes.

## PUBLICACIONES

***“New route to 15-hydroxydehydroabietic acid derivatives: application to the first synthesis of some bioactive abietane and nor-abietane type terpenoids”.***

E. J. Álvarez Manzaneda, R. Chahboun, J. J. Guardia, M. Lachkar, A. Dahdouh, A. Lara, I. Messouri. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 2577-2580.

***“Synthesis of (+)-Hanagokenol A, (+)-Fotunins E, G, H and (-)-Sugikurojin A from Abietic Acid”.***

Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Esteban Álvarez, José M. Ramos, Juan J. Guardia, Ibtissam Messouri, Ikram Chayboun, Ahmed I. Mansour, Abdelaziz Dahdouh, *Synthesis*, **2010**, 20, 3493-3503.

***“General access to Taiwaniaquinoids based on a hypothetical abietane C7-C8 cleavage biogenetic pathway”.***

Rubén Tapia, Juan J. Guardia, Esteban Álvarez, Ali Haidöur, José M. Ramos, Ramón Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Enrique Álvarez-Manzaneda, *Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 77, 573-584.

***“Taiwaniaquinoid and abietane quinone derivatives with trypanocidal activity against T. cruzi and Leishmania spp”.***

Inmaculada Ramírez-Macías, Clotilde Marín, Hakima Es-Samti, Antonio Fernández, Juan José Guardia, Huda Zentar, Ahmad Agil, Rachid Chahboun, Enrique Álvarez-Manzaneda, Manuel Sánchez-Moreno. *Parasitology International*, **2012**, 61, 405-413.



***“Prospects of an alternative treatment against Trypanosoma cruzi based on abietic acid derivatives show promising results in Balb/c mouse mode”.***

F. Olmo, J. J. Guardia, C. Marín, I. Messouri, M.J. Rosales, K. Urbanová, I. Chayboun, R. Chahboun, E. J. Álvarez-Manzaneda, M. Sánchez-Moreno. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 89, 683-690.

***“A DFT Study on the Mechanism and Kinetics of Reactions of Pterostilbene with Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals”.***

Juan J. Guardia, Mónica Moral, José M. Granadino-Roldán, Andrés Garzón. *Computational and Theoretical Chemistry*, aceptado.

## **PATENTES**

***“Antitumor activity of taiwaniaquinoids and related compounds”.***

Aranega Jiménez, Antonia; Álvarez de Manzaneda Roldan, Enrique José; Chahboun Karimi, Rachid; Rodríguez Serrano, Fernando; Prados Salazar, José Carlos; Melguizo Alonso, Consolación; Tapia Martin, Rubén; Es-Samti, Hakima; Guardia Monteagudo, Juan José; Vázquez Vázquez, María Isabel; et al. PCT Int. Appl. (2013), WO 2013156659 A1 20131024.

***“Antitumor activity of taiwaniaquinoids and related compounds”.***

Aranega Jimenez, Antonia; Álvarez-Manzaneda Roldan, Enrique-José; Chahboun Karimi, Rachid; Rodríguez Serrano, Fernando; Prados Salazar, José Carlos; Melguizo Alonso, Consolación; Tapia Martin, Rubén; Es-Samti, Hakima; Guardia Monteagudo, Juan José; Vázquez Vázquez, María Isabel; et al. Span. (2013), ES 2430604 A1 20131121

## **COMUNICACIONES A CONGRESO**

***“Síntesis formal del potente inmunosupresor (-)-Triptolida a partir del Ácido Abiético”.***

M. A. Escobar, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Álvarez, M. J. Cano, J. J. Guardia, I. Messouri. Poster (PO-62), 2<sup>nd</sup> Spanish-Moroccan Symposium on Organic Chemistry & 5<sup>th</sup> Andalusian-Moroccan Meeting on Natural Products Chemistry, 2007, Málaga.

***“Síntesis de totaranos y podocarpanos a partir de ácido abiético”.***

J. J. Guardia, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Álvarez, R. Álvarez-Manzaneda, J. L. Romera. Poster (PO-37), 3<sup>rd</sup> Spanish-Moroccan Symposium on Organic Chemistry & 6<sup>th</sup> Andalusian-Moroccan Meeting on Natural Products Chemistry, 2009, Tetuan.

***“Síntesis de Hanagokenol A y Fortuninos E, G y H a partir del ácido abiético”.***

Juan José Guardia, Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Ibtissam Messouri. Poster (P-24), VI Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ-Sigma Aldrich, 2009, Granada.

***“Síntesis de taiwaniaquinoides a partir de ácido abiético”.***

Rubén Tapia, Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Juan José Guardia. Poster (P-45), VI Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ-Sigma Aldrich, 2009, Granada.

***“A very expedient route towards Seco and Nor-Abietane diterpenoids: First synthesis of Taxodal”.***

Antonio Fernández, Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Juan José Guardia. Comunicación Flash (F-68), XXIV Reunión Bienal de Química Orgánica, 2012, San Sebastián.

***“Rearrangement of dehydroabietic acid derivatives skeleton: Synthetic approach to pygmaeocins B and C”.***

Juan José Guardia, Ibtissam Messouri, Juan Antonio Gil, José Miguel Ramos, Ramón Álvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Enrique Álvarez Manzaneda. Poster (P-115), VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VI REQOMED), 2013, Granada.

***“Efficient transformation of seco-abietane dialdehydes in 4a-methyltetrahydro fluorene derivatives”.***

Juan J. Guardia, Antonio J. Fernández, José M. Ramos, Rachid Chahboun, Enrique Álvarez-Manzaneda. Oral Presentation (OP-17), VII Mediterranean Organic Chemistry Meeting, (VII REQOMED), 2015, Málaga.

***“Synthesis of trans-ozic acid from abietic acid”.***

Sergio Álvarez, Juan J. Guardia, Saida Meriem, Ahmed I. Mansour, Rachid Chahboun, Enrique Álvarez-Manzaneda. Poster (P-24), VII Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VII REQOMED), 2015, Málaga.