

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

Departamento de Química Orgánica



***SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS A PARTIR DE  
ÁCIDOS DITERPÉNICOS***

**TESIS DOCTORAL**

*Ibtissam Messouri*

*Granada, 2009*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Ibtissam Messouri  
D.L.: GR 2306-2009  
ISBN: 978-84-692-3109-8



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**



**Departamento de Química Orgánica**

D. Enrique-J. Álvarez-Manzaneda Roldán, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral presentada por la Licenciada Dña Ibissam Messouri, titulada “síntesis de compuestos bioactivos a partir de ácidos diterpénicos” ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica (Facultad de Ciencias), bajo mi dirección y la del Dr. D. Rachid Chahboun.

Considerándola finalizada, autorizo su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Granada, a 02 de Abril del 2009

Fdo: Enrique-J. Álvarez-Manzaneda Roldán



# ***SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS A PARTIR DE ÁCIDOS DITERPÉNICOS***

Memoria presentada por **Ibtissam Messouri** para optar al Grado de Doctora en Química.

Granada 2009

Fdo: Ibtissam Messouri

Los directores de Tesis Doctoral

Dr. D. Enrique-J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun

*Con motivo de la presentación de esta memoria, me gustaría presentar mis más sinceros agradecimientos a:*



*El Dr. D. Enrique-J. Álvarez-Manzaneda Roldán por el haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo, por la confianza depositada en mí así como por su magistral orientación y su acertada dirección que sin duda han sido forjando mis valores como investigadora.*

*El Dr. D. Rachid Chahboun por su disponibilidad y sus apreciados y relevantes aportes, críticas, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de este trabajo. Gracias por estar dispuesto a ayudar siempre que ha sido necesario.*

*Al Dr. D. Mohammed Lachkar por el apoyo que siempre me ha brindado, por ofrecerme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica. Gracias por todo.*

*A los Doctores D. Ali Haidour y D. José Miguel Ramos por la realización de los espectros de RMN y de masas.*

*A mis compañeros de laboratorio quiero darles las gracias por su compañerismo.*

*A Nida Aziz por todos aquellos momentos de convivencia y por continuar brindándome el placer de su amistad y cordialidad durante todos estos años.*

*Especial agradecimiento a mis hermanos y hermanas que incluso por la distancia que nos separa siempre están cerca de mí animándose con mucho cariño.*

*A resto de mi familia que siempre han conseguido hacerme llegar de todas maneras su cariño.*



*Por último agradezco hoy y siempre a mis padres por darme la estabilidad emocional, y económica para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ustedes; por enseñarme que todo esfuerzo es al final recompensa. Seréis siempre mi inspiración para alcanzar mis metas.*

*A todos ustedes les manifiesto  
mi eterno agradecimiento.*

## ACRONIMOS



## ACRÓNIMOS

- AMCPB: Ácido *meta*-cloroperbenzoico.
- CCF: Cromatografía en capa fina.
- DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
- DCC: Diciclohexilcarbodiimida.
- DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
- DMF: Dimetilformamida.
- DMSO: Dimetilsulfóxido.
- IBX: Ácido 2-iodoxibenzóico.
- LDA: Diisopropilamiduro de litio.
- NBS: *N*-bromouccinimida
- PCC: Clorocromato de piridinio.
- PDC: Dicromato de piridinio.
- TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio.
- TBSCl: Cloruro de *tert*-butildimetilsililo.
- THF: Tetrahydrofurano.
- TMS: Tetrametilsilano.



## INDICE



## INTRODUCCIÓN 1

### PARTE A.

## SÍNTESIS DE COMPUESTOS OXIGENADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DEL ÁCIDO ABIÉTICO ..... 11

### CAPITULO I.

## PREPARACIÓN DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO FUNCIONALIZADOS EN C-12 Y C-15. SÍNTESIS DE PICEALACTONA B Y PICEALACTONA C ..... 13

## ANTECEDENTES ..... 15

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN ..... 27

### 1. FUNCIONALIZACIÓN EN C-15 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1) ..... 29

#### 1.1. Síntesis de 15-hydroxidehidroabietato de metilo (5) ..... 29

#### 1.2. Síntesis de abieta-8,11,13-trien-15,18-diol (6) ..... 30

#### 1.3. Síntesis de nor-18-abieta-8,11,13-trien-4,15-diol (9) ..... 30

### 2. FUNCIONALIZACIÓN EN C-12 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1) ..... 31

#### 2.1. Dihidroxilación regioselectiva del ácido abiético (1) ..... 32

#### 2.2. Acetilación del diol 12 ..... 34

#### 2.3. Tratamiento del acetoxialcohol 14 con SOCl<sub>2</sub>. Síntesis de 12 $\alpha$ -cloroabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (15) ..... 34

#### 2.4. Síntesis de 12 $\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (16) ..... 36

### 3. SÍNTESIS DE LAS PICEALACTONAS B Y C ..... 38

#### 3.1. Síntesis de picealactona B (19) ..... 38

#### 3.2. Síntesis de picealactona C (30) ..... 42

##### 3.2.1. Aromatización del anillo C: Síntesis de 12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (21) ..... 42

###### 3.2.1.1. Preparación de 12-oxoabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (20) ..... 43

###### 3.2.1.2. Preparación de 12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (21) ..... 45

###### 3.2.2. Acetilación del compuesto 21. .... 46

###### 3.2.3. Oxidación bencílica del compuesto 22 ..... 46

###### 3.2.4. Ensayo de lactonización sobre el acetilderivado 23 ..... 48

###### 3.2.5. Ensayo de lactonización sobre el silil éter 26 ..... 48

###### 3.2.6. Ensayo de lactonización sobre el compuesto 27 ..... 51

###### 3.2.7. Formación de picealactona C (30) ..... 52

## EXPERIMENTAL ..... 55



<b>CAPITULO II.</b>	
<b>SÍNTESIS DE 14-HIDROXIDERIVADOS DEDITERPENOS CON ESQUELETO DE ABIETANO</b> .....	83
<b>ANTECEDENTES</b> .....	85
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	95
1. SÍNTESIS DE 14-METOXIDEHIDROABIETATO DE METILO (37). .....	97
1.1. Ensayos de oxidación de 12.....	97
1.2. Preparación de 14-oxoabieta-7,12-dien-18-oato de metilo (34).....	100
1.3. Preparación de 14-hidroxiabieta-6,8,11,13-tetraen-18-oato de metilo (35). .....	100
1.4. Preparación de 14-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (36).....	101
1.5. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (37). .....	102
2. SINTESIS DE (-)-12-DESOXIROYLEANONA (42). .....	102
2.1. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-ol (38). .....	103
2.2. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-al (39).....	103
2.3. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trieno (40).....	104
2.4. Preparación de 14-hidroxiabieta-8,11,13-trieno (41). .....	104
2.5. Preparación de abieta-8,12-dien-11,14-diona (desoxiroyleanona) (42). .....	105
3. SÍNTESIS FORMAL DE TRIPTONIDA (45) Y TRIPTOLIDA (46). .....	107
<b>EXPERIMENTAL</b> .....	109
<b>PARTE B.</b>	
<b>SÍNTESIS DE COMPUESTOS OXIGENADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR DEL ÁCIDO TRANS-COMÚNICO</b> .....	129
<b>ANTECEDENTES</b> .....	131
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	141
SINTESIS DE SUGIKUROJINA A (64) Y 19-HIDROXIFERRUGINOL (63) A PARTIR DE ÁCIDO TRANS-COMÚNICO (47).....	143
1. Preparación del $\beta$ -cetoéster 53 a partir del ácido <i>trans</i> -comúnico (47). .....	144
2. Elaboración del esqueleto de abietano mediante ciclación radicalaria del $\beta$ -cetoéster	
53. Preparación del acetilsalicilato 54. ....	148
3. Introducción del grupo isopropilo del esqueleto de abietano. Preparación de 12,15-dihidroxiabieta-8,11,13 trien -19 oato de metilo (55).....	150
4. Reducción catiónica del diol 55.....	150
5. Oxidación bencílica del compuesto 56. ....	151
6. Oxidación bencílica del compuesto 60. ....	153
7. Preparación de 19-hidroxi-ferruginol (63).....	154
8. Preparación de 19-hidroxi-6,7-deshidroferruginol (64). .....	155

<b>EXPERIMENTAL</b> .....	157
<b>PARTE C.</b>	
<b>NUEVA ESTRATEGIA SÍNTETICA HACIA MEROSESQUITERPENOS BIOACTIVOS A PARTIR DEL ÁCIDO <i>TRANS</i>-COMÚNICO</b> .....	173
<b>ANTECEDENTES</b> .....	175
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	181
1. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DEL <i>TRANS</i> -COMUNATO DE METILO ( <b>48</b> ) FRENTE A DIFERENTES DIENÓFILOS EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.....	184
2. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DEL <i>TRANS</i> -COMUNATO DE METILO ( <b>48</b> ) A LA SÍNTESIS DE MEROSESQUITERPENOS BIOACTIVOS.....	193
3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-ILHABRENO ( <b>VI</b> ). .....	197
<b>EXPERIMENTAL</b> .....	205
<b>CONCLUSIONES</b> .....	235
<b>TECNICAS GENERALES</b> .....	239
<b>ESPECTROSCOPÍA</b> .....	247



## INTRODUCCIÓN



Los organismos vivos pueden ser considerados laboratorios biológicos no solo para compuestos químicos cuya función es esencial ((hidratos de carbono, proteínas, grasas, etc.)), conocidos como metabolitos primarios, sino para una multitud de compuestos más específicos, conocidos como metabolitos secundarios, que cumplen funciones importantes de comunicación<sup>1</sup> y defensa.<sup>2</sup>

Entre los metabolitos secundarios se pueden diferenciar varias clases de compuestos. La más numerosa está constituida por los terpenos o terpenoides, que pueden encontrarse tanto en plantas como en animales, insectos o microorganismos.

Los terpenos pertenecen a la amplia familia de isoprenoides y de acuerdo con estudios previos,<sup>3</sup> las plantas sintetizan más de 22000 derivados isoprenicos que poseen estructuras, propiedades físicas y químicas y actividades biológicas muy diversificadas.

En principio, los terpenos derivan biogénicamente del ácido mevalónico. El químico Ruzicka<sup>4</sup> propuso una nomenclatura para los derivados isoprenicos en función de los unidades de isopreno que los constituyen: monoterpenos (C<sub>10</sub>), sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), diterpenos (C<sub>20</sub>), sesterpenos (C<sub>25</sub>), triterpenos (C<sub>30</sub>) y tetraterpenos (C<sub>40</sub>).

Dentro de los diterpenos naturales se encuentran los abietanos y labdanos. Aparte de la función que desempeñan en los organismos que los producen, estos compuestos juegan un papel importante en las fragancias, la industria agroalimentaria y la industria farmacéutica.

---

<sup>1</sup> Agosta W. C. *Chemical Communication. The language of Pheromones*; Scientific American Library: New York, **1992**.

<sup>2</sup> Morimoto, M; Komai, K; *Recent Research Developments in Phytochemistry*, **2000**, *4*, 99-114.

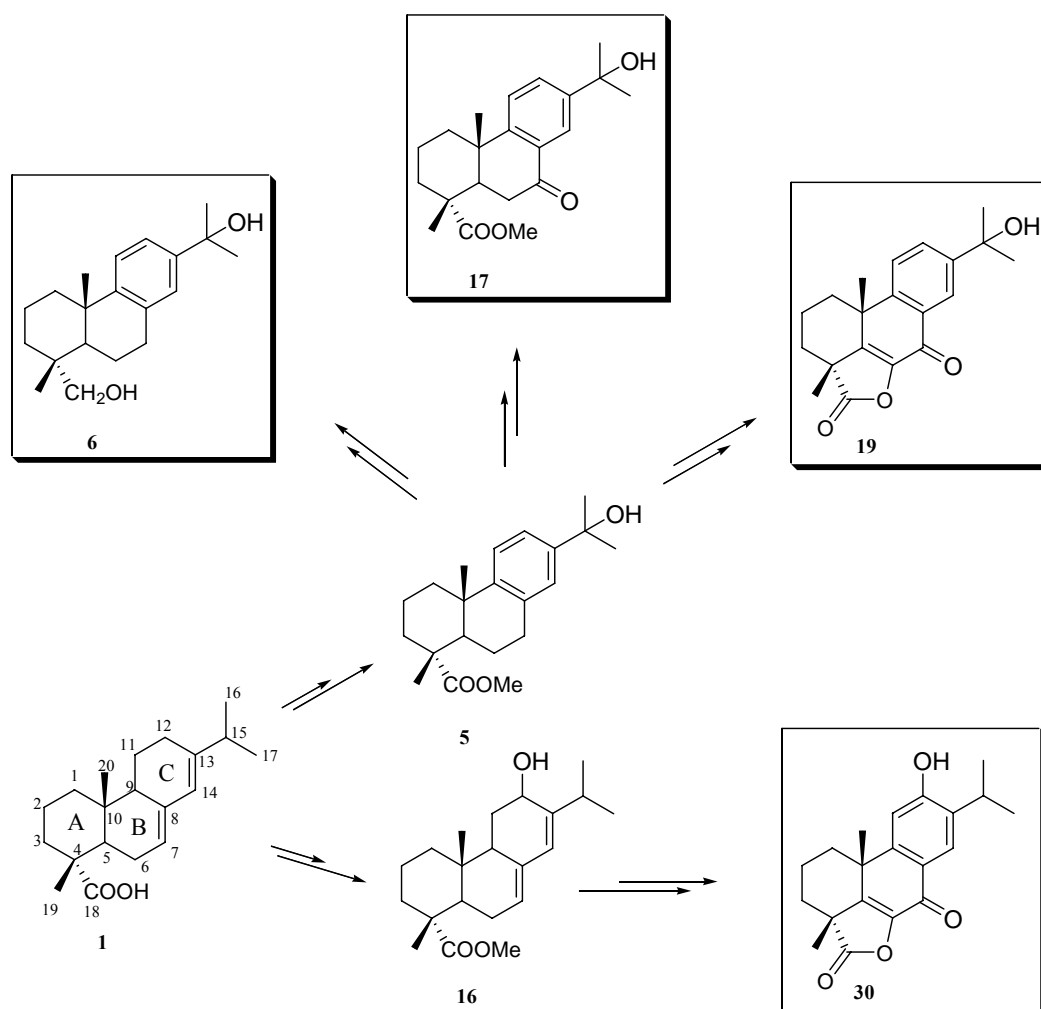
<sup>3</sup> (a) Conolly, J.D.; *Dictionnary of terpenoids*, New York: Chapman and Hall, **1992** (b) Wink. *Phytochemistry*, **2003**, *64*, 3-19.

<sup>4</sup> (a) Ruzicka, L ; Eschenmoser, A. H.H. *Experientia*, **1953**, *9*, 357-396; (b) Ruzicka, L. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 341-360.



En el primer capítulo se recoge un estudio sobre la funcionalización en C-12 y C-15 del ácido abietico (**1**) y se desarrollan nuevos métodos para introducir funciones oxigenadas. Los derivados hidroxilados resultantes **5** y **16** son intermedios adecuados para la síntesis de diversos derivados de abietano, con interesantes estructuras y actividades biológicas, tales como el diol **6** y el cetoéster **17**,<sup>6</sup> con potente efecto antitumoral, y picealactona B (**19**) y C (**30**), recientemente aisladas de *Picea morrisonicola*.<sup>7</sup>

### Esquema 1



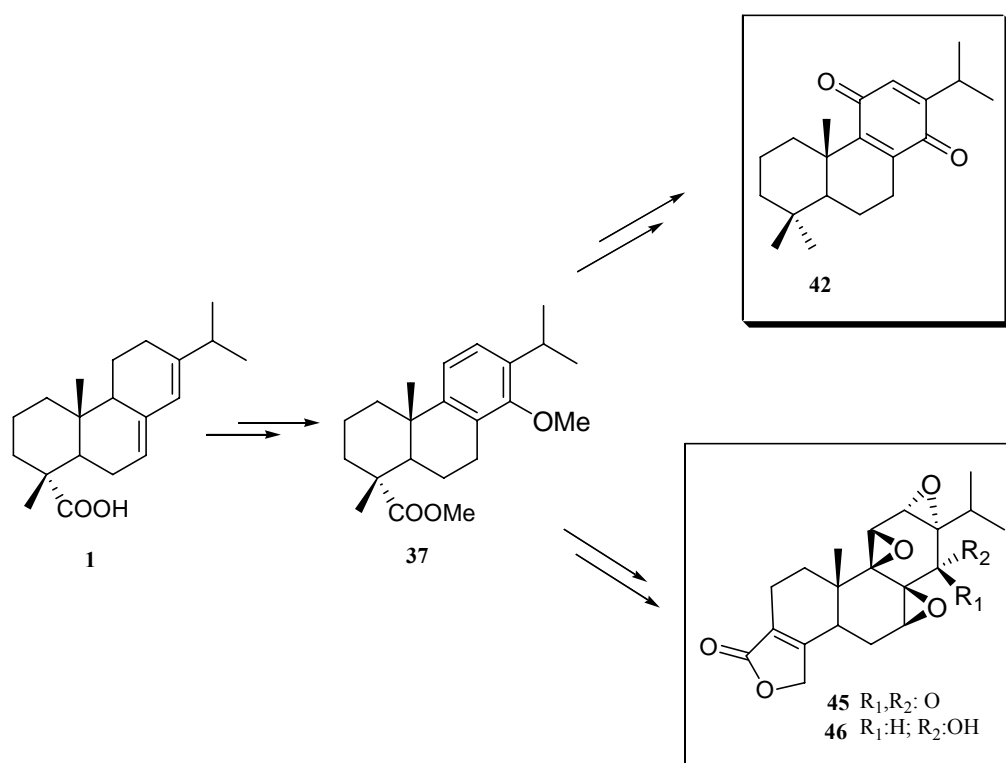
<sup>6</sup> Minami, J.; Wada, S.-I.; Tokuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Tanaka, R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1921-1923.

<sup>7</sup> Kuo, Y. H.; Yeh, M.-H.; Lin, H.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 861-863.



El segundo capítulo de esta primera parte está dedicado a la síntesis de derivados de abietano oxigenados en C-14. Se describe una nueva ruta para introducir con completa regioselectividad una función oxigenada en C-14 del ácido abiótico (**1**), que permitirá acceder a una gama importante de terpenoides como (-)-12-desoxiroyleanona (**42**) con actividad antileishmaniosis, o los potentes antiinflamatorios triptonida (**45**) y triptolida (**46**).

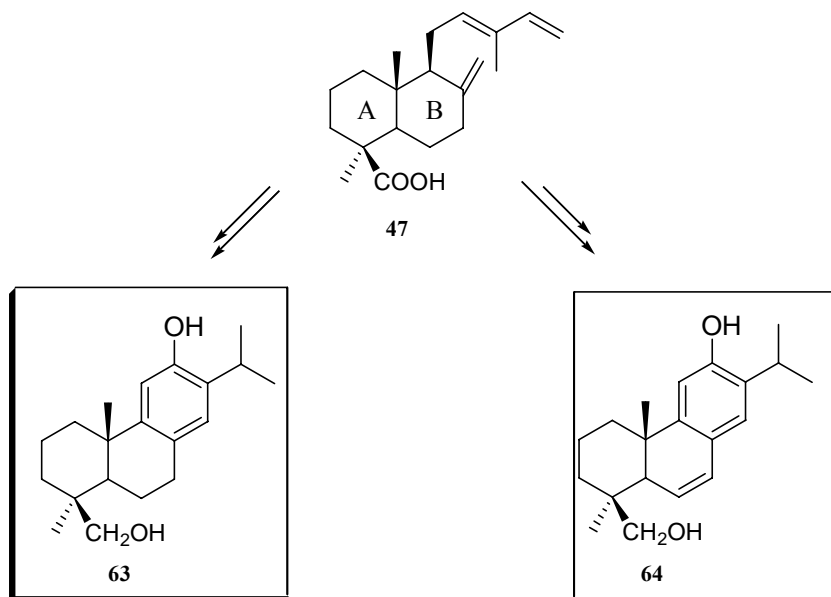
### Esquema 3



En la **Parte B** de esta memoria se describen los resultados obtenidos en la síntesis de algunos derivados de abietano a partir del ácido *trans*-comúnico (**47**). La elección de este diterpeno labdánico como producto de partida se ha realizado en base a su fácil disponibilidad y a sus características estructurales. Además de la posición axial del grupo carboxilo en C-4, el sistema *trans*-decalínico del ácido *trans*-comúnico formará parte del sistema de anillos A/B de la molécula objetivo. La adecuada transformación de la cadena lateral de este ácido permitirá elaborar el anillo C. Entre los abietanos sintetizados se encuentran sugikurojin A (**64**)

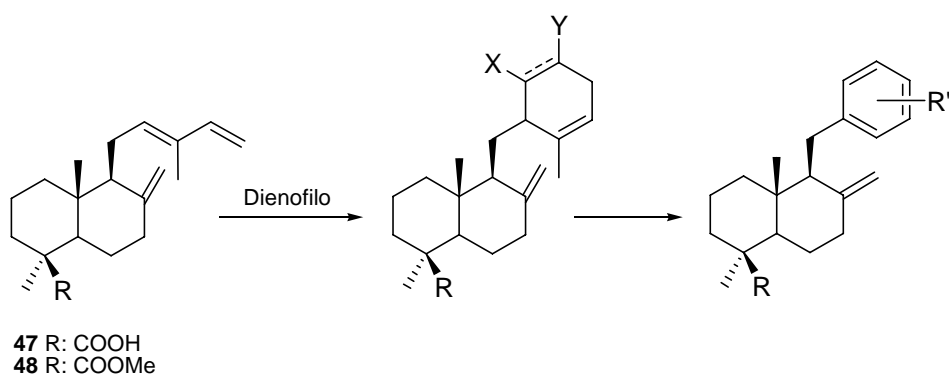
recientemente aislado de *Chryptomeria japonica*<sup>8</sup> y 19-hidroxiferruginol (**63**), que posee actividad gastroprotectora.

#### Esquema 4



Aprovechando el sistema diénico que posee el ácido *trans*-comúnico (**47**), se presenta en la **Parte C** un estudio sobre la reacción de Diels-Alder entre *trans*-comunato de metilo (**48**) y diferentes dienófilos. Los cicloaductos resultantes servirán como precursores para la síntesis de merosesquiterpenos bioactivos, tras aromatización y adecuada transformación.

#### Esquema 5



<sup>8</sup> Arihara, S.; Umeyama, A.; Bando, S.; Imoto, S.; Ono, M.; Tani, M.; Yoshikawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 354-358.

El trabajo presentado en esta memoria ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

☞ “A new Synthetic Strategy towards Bioactive Merosesquiterpenoids”.

Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; J. M.; Ramos, Alvarez-Manzaneda, R.; Romera, J. L.; M. A. Escobar, Messouri, I. *Synthesis*, **2008**, *24*, 4019-4027.

☞ “Synthesis of Phenol Abietane Diterpenes Based on the Oxidative Radical Cyclization Utilizing the Mn(OAc)<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O System”.

Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Synlett*, **2007**, *15*, 2425-2429

☞ “Regioselective routes towards 14-hydroxyabietane diterpenes. A formal synthesis of immunosuppressant (L)-triptolide from (D)-abietic acid”.

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

☞ “First synthesis of picealactone C. A new route toward taxodione-related terpenoids from abietic acid”.

Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 989-992

☞ “New route to 15-hydroxydehydroabietic acid derivatives: Application to the first synthesis of some bioactive abietane and nor-abietane type terpenoids”.

Alvarez, E.; Manzaneda, E.J.; Chahboun, R.; Guardia, J.J.; Lachkar, M.; Dahdouh, A.; Lara, A.; Messouri, I. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 2577-2580.

✦ “Nueva ruta hacia fenoles con Esqueleto de Abietano Mediante Ciclación con el Sistema  $Mn(OAc)_3/Ac_2O$ ”.

E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, R. alvarez-manzaneda, M. Lachkar, I. Messouri; 2<sup>nd</sup> spanish-Morocan Symposim on Organic chemistry and 5<sup>th</sup> andalucian-Morocan Meeting on Natural products chemistry; octubre,15-17, **2007**, Málaga, Spain.

✦ “Síntesis Formal del potente Inmunosupresor (-)-Triptolida a partir de Acido Abiético”.

M. A. Escobar, E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Alvarez, M.J. Cano, J.J. Guardia, I. Messouri; 2<sup>nd</sup> spanish-Morocan Symposim on Organic chemistry and 5<sup>th</sup> andalucian-Morocan Meeting on Natural products chemistry; octubre, 15-17, **2007**, Málaga, Spain.



PARTE A.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS OXIGENADOS  
CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR  
DEL ÁCIDO ABIÉTICO



## CAPITULO I.

# PREPARACIÓN DE DERIVADOS CON ESQUELETO DE ABIETANO FUNCIONALIZADOS EN C-12 Y C-15. SÍNTESIS DE PICEALACTONA B Y PICEALACTONA C





## ANTECEDENTES



## ANTECEDENTES.

Durante los últimos años los diterpenos con esqueleto de abietano, que presentan funciones oxigenadas, han despertado un gran interés debido a la amplia variedad de actividades biológicas que exhiben. Entre estos merecen destacarse aquellos funcionalizados en C-12, como taxodiona (**I**)<sup>9</sup> y salvinolona (**II**),<sup>10</sup> que muestran potente actividad frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la methicilina y al *Enterococcus* resistente a la vancomicina. Recientemente, se ha demostrado que 18-metilesterferruginol (**IV**) y 18-dimetoxiferruginol (**V**) exhiben poderosa actividad antioxidante.<sup>11</sup> También se ha descrito el aislamiento de 20-hidroxiferruginol (**VI**) y 6 $\alpha$ -hidroxisugiol (**VII**) a partir de frutos de *Sequoia sempervirens*;<sup>12</sup> ambos metabolitos manifiestan una gran actividad antitumoral. Hypargenin C (**VIII**) y D (**IX**), componentes de las raíces de *Salvia hypargeia*, se caracterizan por poseer importante actividad antimicrobiana.<sup>13</sup> Estudios recientes han descrito que demetilcriptojaponol (**X**) y 14-Deoxicoleon U (**XI**) poseen actividad citotóxica.<sup>14</sup>

Aunque bastante menos frecuentes, también se han descrito algunos derivados hidroxilados en C-15, como los ácidos 15-hidroxiabiético (**XII**)<sup>15</sup> y 15-hidroxidehidroabiético (**XIII**),<sup>16</sup> el diol **XIV**<sup>17</sup> y el cetoéster **XV**,<sup>18</sup> que poseen un potente efecto inhibidor de la activación del antígeno del virus Epstein-Barr, inducido por el promotor tumoral 13-acetil-12-*O*-tetradecanoilforbol.

### Figura 1.

<sup>9</sup> Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. J. *Org. Chem.* 1969, 34, 3912–3918; Kupchan, S. M.; Karim, A.; Marcks, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5923–5924.

<sup>10</sup> (a) Gil, R. R.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 181–185; (b) Lin, L. Z.; Blasko, G.; Cordell, G. A. *Phytochemistry.*, **1989**, 28, 177–181.

<sup>11</sup> Lee, W. S.; Kim, J.-R.; Han, J.-M.; Jang, K.-C.; Sok, D.-E.; Jeong, T.-S. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, 54, 5369–5374.

<sup>12</sup> Son, K.-H.; Oh, H.-M.; Choi, S.-K.; Han, D.-C.; Kwon, B.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2019–2021.

<sup>13</sup> Ulubelen, A.; Vren, N.; Tuzlac, E.; Johansson, C. *Journal of Natural Products*, **1988**, 6, 1178–1183.

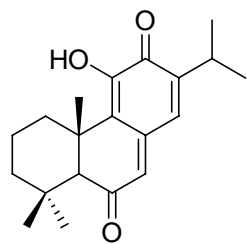
<sup>14</sup> Fraga, B.M.; Díaz, C.E.; Guadano, A.; González-Coloma, A. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 5200–5206.

<sup>15</sup> Ohmoto, T.; Saito, M.; Yamaguchi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2443–2447.

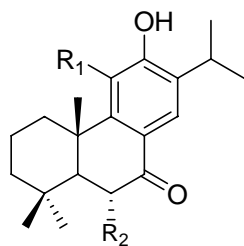
<sup>16</sup> Tanaka, R.; Ohtsu, H.; Matsunaga, S. *Phytochemistry*, **1997**, 46, 1051–1057.

<sup>17</sup> Minami, J.; Wada, S.-I.; Tokuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Tanaka, R. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1921–1923.

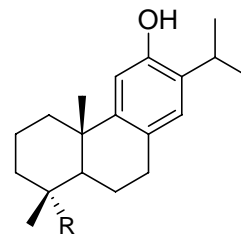
<sup>18</sup> Kinouchi, Y.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 817–820.



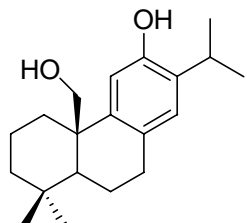
I



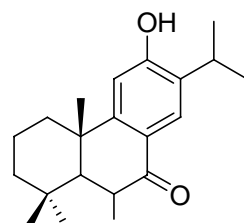
II R<sub>1</sub>: OH, R<sub>2</sub>: H  
III R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: OH



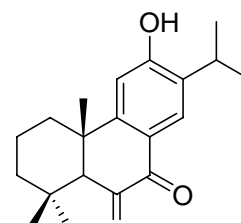
IV R: COOMe  
V R: CH(OMe)<sub>2</sub>



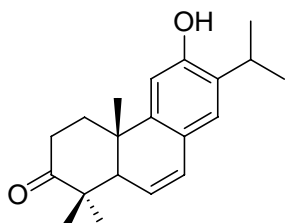
VI



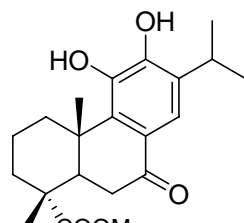
VII



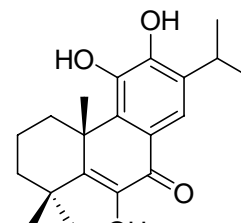
VIII



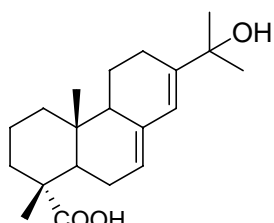
IX



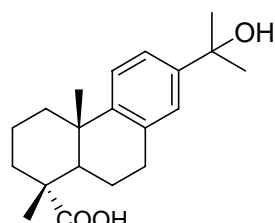
X



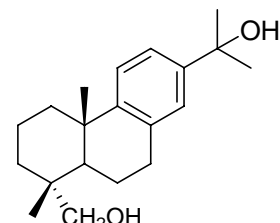
XI



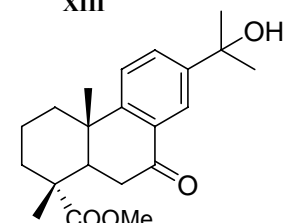
XII



XIII



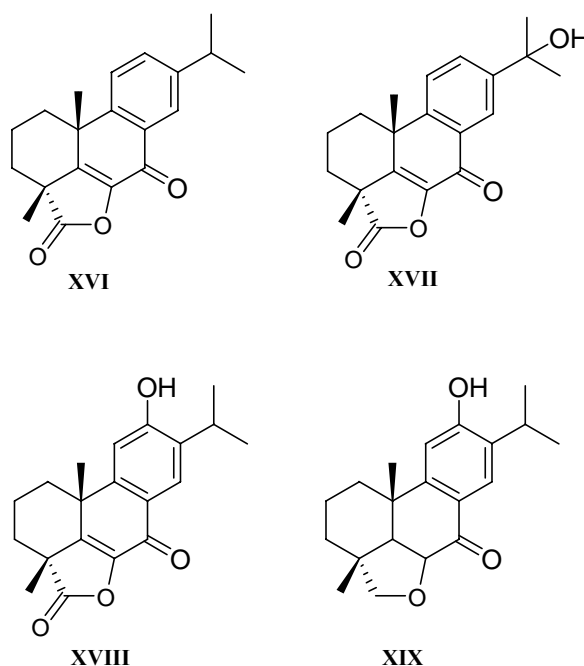
XIV



XV

Los compuestos picealactonas A (**XVI**), B (**XVII**) y C (**XVIII**) han sido aislados recientemente de *Picea morrisonicola*,<sup>19</sup> planta endémica de Taiwán. Estos metabolitos con esqueleto de abietano presentan la interesante agrupación 5-deshidro-18,6-olida. También, se ha descrito el aislamiento de Hanagokenol A (**XIX**), que presenta gran interés tanto por su novedoso esqueleto como por su potente actividad antimicrobiana.<sup>20</sup>

**Figura 2.**



La preparación de algunos de los anteriores compuestos se ha abordado mediante síntesis totales y a partir de precursores terpénicos.

## 1. SÍNTESIS TOTALES.

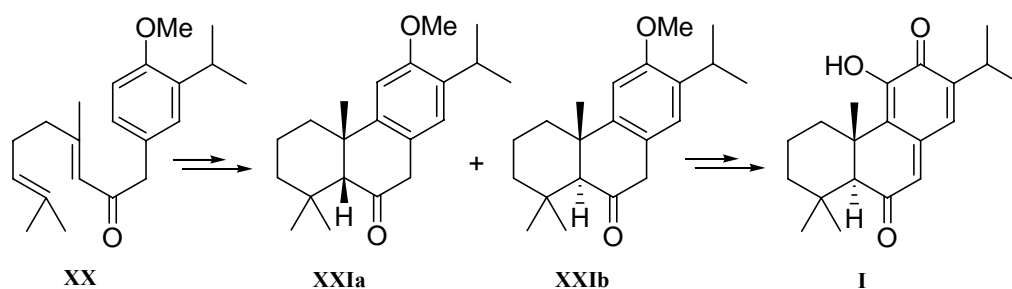
Matsumoto<sup>21</sup> describió la síntesis de taxodiona (**I**) vía ciclación con ácido polifosfórico. La reacción de ciclación no es satisfactoria, ya que se obtuvo una mezcla de isómeros con rendimiento muy bajo: **XXIa** (39%) y **XXIb** (21%) (Esquema 1).

<sup>19</sup> Kuo, Y. H.-H.; Yeh, M.-H.; Li, H.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 861–863

<sup>20</sup> Yoshikawa, K.; Kokudo, N.; Tanaka, M.; Nakano, T.; Shibata, H.; Aragaki, N.; Higuchi, T.; Hashimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 89-92.

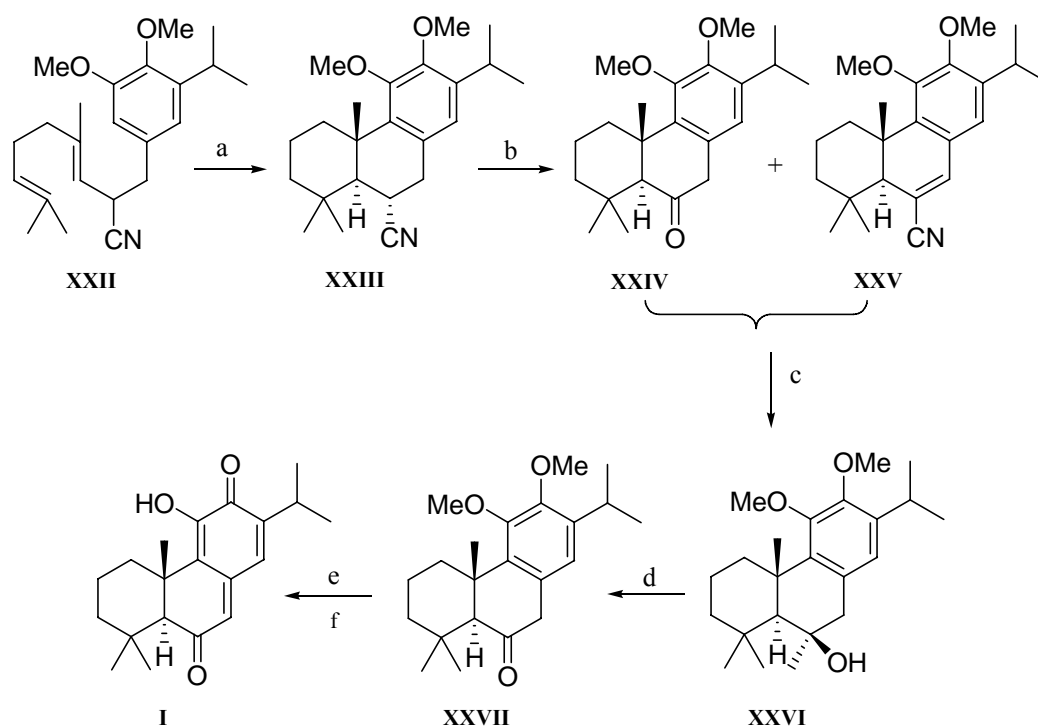
<sup>21</sup> Matsumoto, T.; Usui, S.; Morimoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1575-1579.

## Esquema 1



Es en 1994 cuando Haring *et al.*<sup>22</sup> consiguen la síntesis de taxodiona (**I**) mediante ciclación catiónica. El esqueleto tricíclico se formó tras tratamiento de **XXII** con  $\text{BF}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$ , rindiendo 83 % del compuesto **XXIII** (Esquema 2).

## Esquema 2



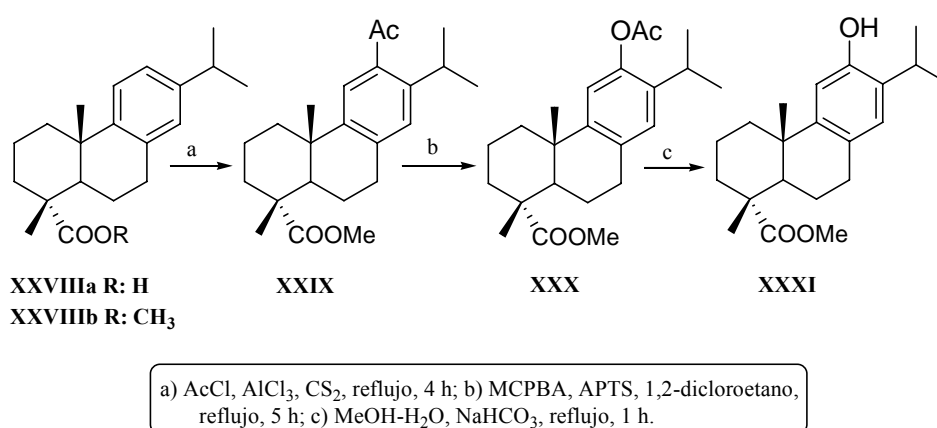
a)  $\text{BF}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 25 °C, 12 h; b) (i) LDA, THF, (ii)  $\text{O}_2$ , (iii)  $\text{SnCl}_2$ , HCl; c)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; d) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{O}_2$ , silica gel.

<sup>22</sup> Haring, S. R.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9229-9254.

## 2. SÍNTESIS A PARTIR DE PRECURSORES TERPENICOS NATURALES.

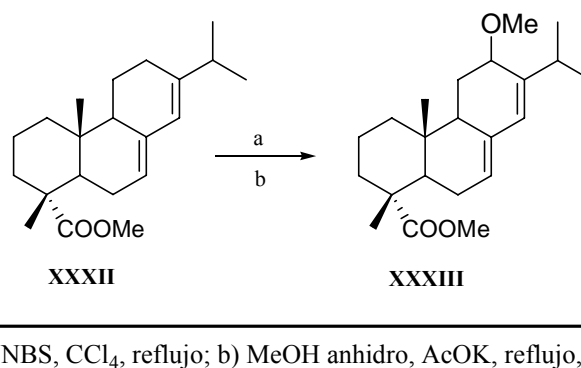
La síntesis de 12-hidroxidehidroabietato de metilo (**XXXI**) ha sido descrita por Cambie.<sup>23</sup> La reacción de Friedel-Crafts sobre dehidroabietato de metilo (**XXVIIIb**) proporcionó el 12-acetild derivado **XXIX**. Éste se convirtió en el compuesto **XXX** mediante oxidación de Baeyer-Villiger y posterior desprotección (Esquema 3).

**Esquema 3**



Cuando Sigar *et al.*<sup>24</sup> trataron el abietato de metilo (**XXXII**) con *N*-bromosuccinimida (NBS), obtuvieron una mezcla que mediante solvolisis en metanol proporcionó 12-metoxiabietato de metilo (**XXXIII**), junto a otros compuestos, con un rendimiento muy bajo (Esquema 4).

**Esquema 4**



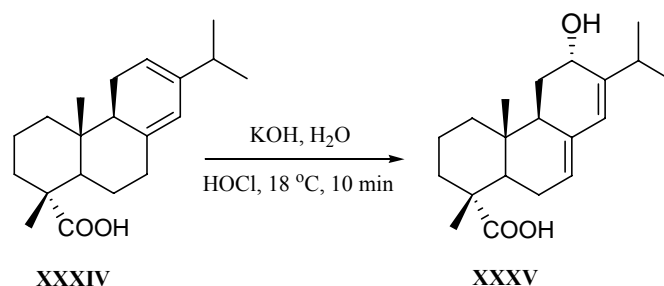
<sup>23</sup> Cambie, R. C.; Franich, R. A. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 117-134.

<sup>24</sup> Sircar, J. C.; Fischer, G. S. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3090-3093.



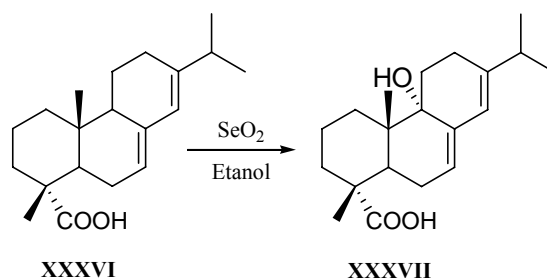
En 1965, Herz<sup>25</sup> llegó a sintetizar el 12 $\alpha$ -hidroxiabiético (**XXXV**) a partir del ácido levopimárico (**XXXIV**). El compuesto objetivo se obtuvo con un 35% de rendimiento (Esquema 5).

### Esquema 5



El mismo autor intentó hidroxilar C-12 a partir del ácido abiético (**XXXVI**). El tratamiento con dióxido de selenio condujo a la hidroxilación en C-9<sup>26</sup> (Esquema 6).

### Esquema 6



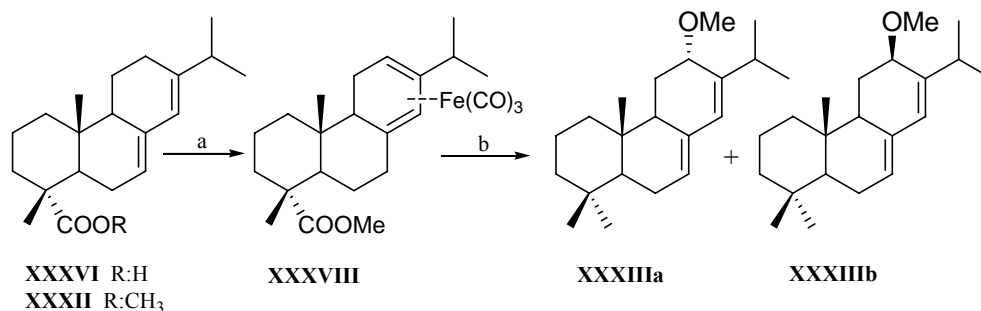
El único procedimiento para introducir función oxigenada en C-12 del ácido abiético (**XXXVI**) ha sido descrito por Haslinger *et al.*<sup>27</sup> El compuesto clave es un complejo de hierro estable **XXXVIII** que, tras añadir el metanol in situ durante la descomplejación, dió lugar al compuesto objetivo (Esquema 7).

<sup>25</sup> Herz, W.; Wahlborg, J.H.; Lloyd, W.D.; Schuller, W.H.; Hedrick, G.W. *J Org Chem.* **1965**, *30*, 3190-3195

<sup>26</sup> Herz, W.; Wahlborg, H.J. *J Org Chem.* **1965**, *30*, 1881-1886.

<sup>27</sup> Michl, G.; Rettenbacher, C.; Haslinger, E. *Monatshefte fur Chemie.* **1988**, *119*, 833-838.

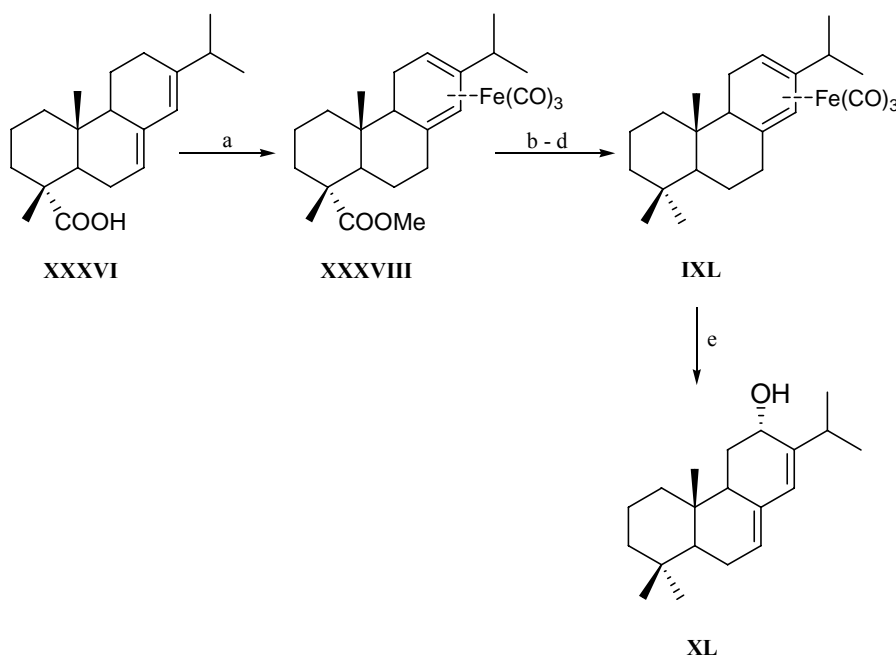
## Esquema 7



a) Fe(CO)<sub>3</sub>, éter, reflujo, 3 días; b) CuCl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, éter, metanol, T<sub>amb</sub>, 2 h.

Este complejo de hierro ha sido utilizado también por Haslinger<sup>28</sup> para llegar al 12-hidroxiderivado **XL** (Esquema 8).

## Esquema 8



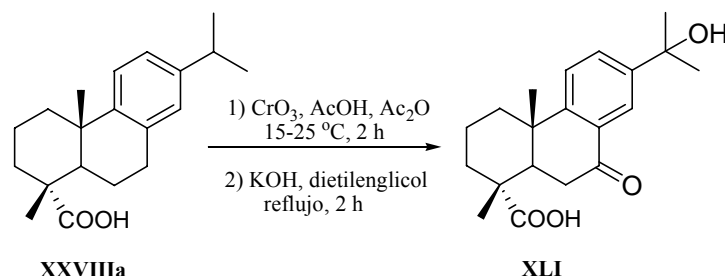
a) Ref 27; b) LiAlH<sub>4</sub>, THF; c) Piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) NaI/Zn, HMPA; e) I<sub>2</sub>, éter, H<sub>2</sub>O

Se han descrito algunos procedimientos para sintetizar derivados del ácido 15-hidroxidehidroabiético (**XIII**). La oxidación directa del ácido dehidroabiético

<sup>28</sup> Haslinger, E.; Michl, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5751-5754

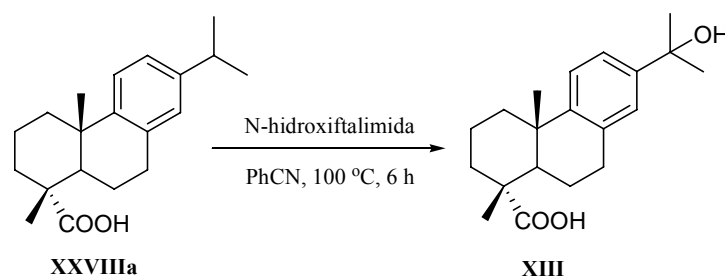
implica la reacción simultánea en C-7 y C-15, proporcionando los correspondientes derivados del ácido 15-hidroxi-7-oxodehidroabiético (**XLI**)<sup>29</sup> (Esquema 9).

### Esquema 9



Mediante hidropoxidación del ácido dehidroabiético (**XXVIIIa**) y posterior reducción se obtuvo el ácido 15-hidroxi-7-oxodehidroabiético (**XIII**) en solo un 10 % de rendimiento.<sup>30</sup>

### Esquema 10



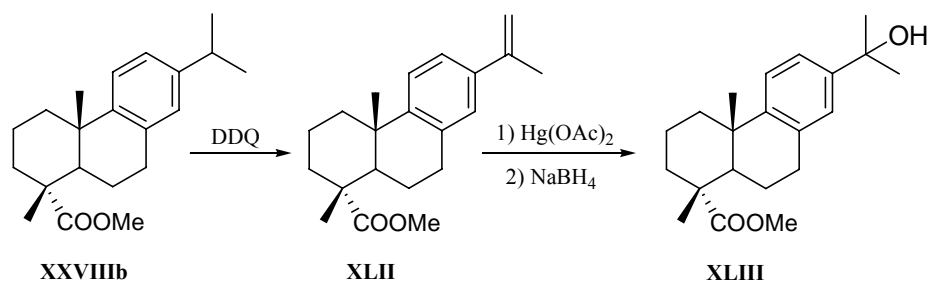
El 15-hidroxi-7-oxodehidroabiético de metilo (**XLIII**) se sintetizó a partir del dehidroabiético de metilo (**XXVIIIb**) mediante una secuencia de dos pasos que implica la oximercuriación-desmercuriación del correspondiente dehidroisopropil derivado **XLII**; el principal inconveniente de este procedimiento es el bajo rendimiento, junto con la obtención de cantidades significativas de  $\Delta^6$ -derivados, que complica la purificación<sup>31</sup> (Esquema 11).

<sup>29</sup> (a) Takashi, M.; Sachiniko, I.; Yasuhiro, S.; Takashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 723-727; (b) Li, W.-S.; McChesney, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 646-651.

<sup>30</sup> JP patent 2003081940, March 19, **2003**.

<sup>31</sup> (a) Shao, L. P.; Gafvert, E.; Nilsson, U.; Karlberg, A. T.; Nilsson, J. L. G. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 853-857; (b) Abad, A.; Agulló, C.; Arno, M.; Domingo, R. L.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3761-3765.

## Esquema 11



Se han descrito algunos ejemplos de hidroxilación en C-15 del ácido dehidroabiético (**XXVIIIa**) mediante biotransformación, aunque los rendimientos suelen ser muy bajos.<sup>32</sup>

<sup>32</sup> (a) Kutney, J. P.; Choi, L. S. L.; Hewitt, G. M.; Salisbury, P. J.; Singh, M. *Appl. Environ. Microbiol.* **1985**, *47*, 96–100; (b) Ekman, R.; Sjöholm, R. *Acta Chem. Scand.* **1979**, *B33*, 76–78



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



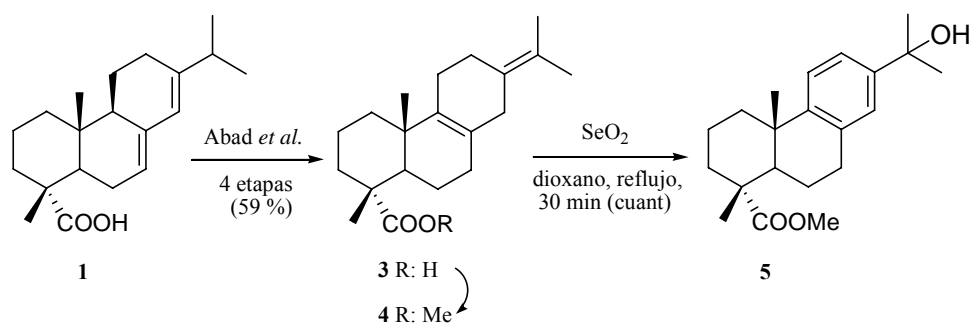
## 1. FUNCIONALIZACIÓN EN C-15 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1).

Como se ha indicado anteriormente, los procesos descritos hasta el momento para introducir un grupo hidroxilo en C-15 conllevan, generalmente, la simultánea oxidación del C-7.

### 1.1. Síntesis de 15-hidroxidehidroabietato de metilo (5).

Por ello, se hace necesario desarrollar nuevos procedimientos que eviten este inconveniente y permitan preparar compuestos como el diol bioactivo **6**. El ácido abieta-8,13(15)-dien-18-oico (**3**), que se puede preparar fácilmente a partir del ácido abiético (**1**),<sup>33</sup> puede resultar un intermedio adecuado para sintetizar 15-hidroxiderivados de diterpenos con esqueleto de abietano. Se ha estudiado el comportamiento del éster metílico **4** bajo diferentes condiciones de oxidación. En la mayoría de los casos tiene lugar la oxidación simultánea en C-7 y C-15; en solo dos de las condiciones ensayadas no se produjo oxidación en C-7. La fotooxidación del éster **4** proporcionó una mezcla compleja de hidroperóxidos. El 15-hidroxidehidroabietato de metilo (**5**) se obtuvo limpiamente en rendimiento cuantitativo cuando **4** se refluje con SeO<sub>2</sub> en dioxano (Esquema 12).

**Esquema 12**



<sup>33</sup> Abad, A.; Arno, M.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4937-4940.

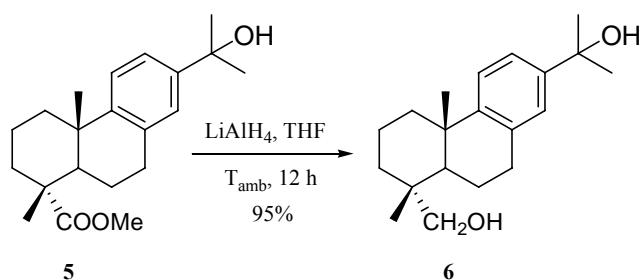


El espectro de IR del compuesto **5** muestra la banda de grupo hidroxilo a  $3474\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra un singlete a 1.54 ppm, de los metilos geminales a OH, y señales de protones aromáticos a 7.15 (s), 7.20 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ) y 7.23 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ).

## 1.2. Síntesis de abieta-8,11,13-trien-15,18-diol (**6**).

El abietanodiol bioactivo **6** se obtuvo mediante tratamiento del 15-hidroxiabietato de metilo (**5**) con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a temperatura ambiente durante 12 horas (Esquema 13).

### Esquema 13



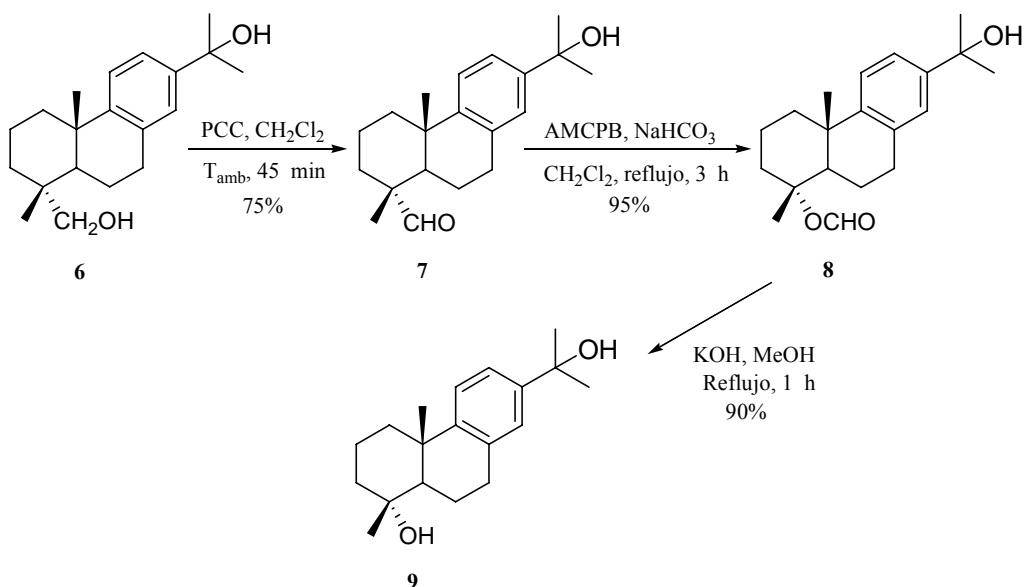
En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa la desaparición de la señal característica del grupo éster y la aparición de dos dobletes a 3.20 y 3.45 ppm ( $J = 11.3\text{ Hz}$ ) asignables a los protones del grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra una señal a 72.0 ppm atribuida a C-18.

## 1.3. Síntesis de nor-18-abieta-8,11,13-trien-4,15-diol (**9**).

Este compuesto, aislado de frutos de *Larix kaempferi*,<sup>34</sup> se obtuvo mediante saponificación del formiato **8**, que resulta de la oxidación de Bayer-Villiger del aldehído **7** (Esquema 14).

<sup>34</sup> Ohtsu, H.; Tanaka, R.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 406-408.

## Esquema 14

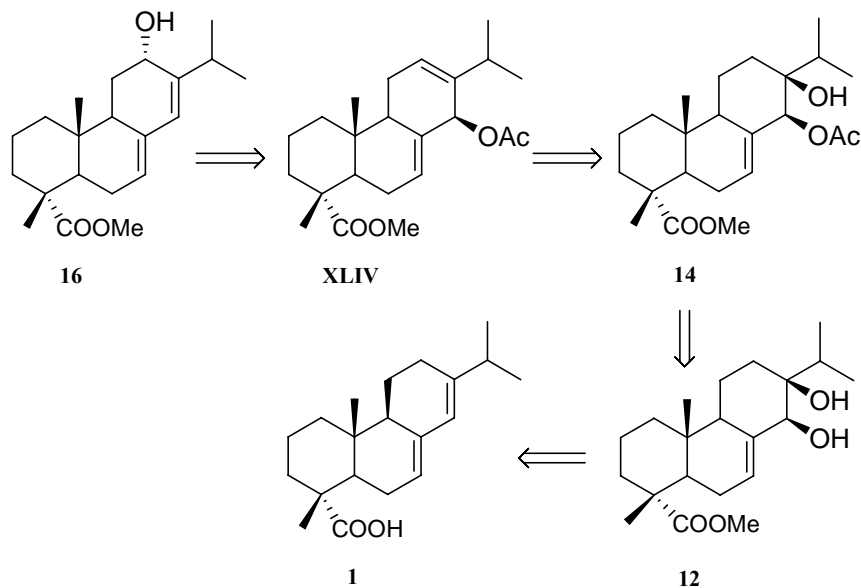


En el espectro de IR del compuesto **9** se observa la banda característica del hidroxilo a  $3270 \text{ cm}^{-1}$ . El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra una nueva señal a  $72.4 \text{ ppm}$ , asignada a C-4.

## 2. FUNCIONALIZACIÓN EN C-12 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1).

Se ha desarrollado un nuevo método para introducir la función hidroxilo en C-12 del ácido abiético (**1**), basado en el desplazamiento alílico del grupo saliente acetato en el compuesto **XLIV**, obtenido tras la eliminación regioselectiva de  $\text{H}_2\text{O}$  del acetoxialcohol **14**. Este último se obtiene mediante acetilación del diol **12**, resultante de la oxidación regioselectiva del ácido abiético (**1**) (Esquema 15).

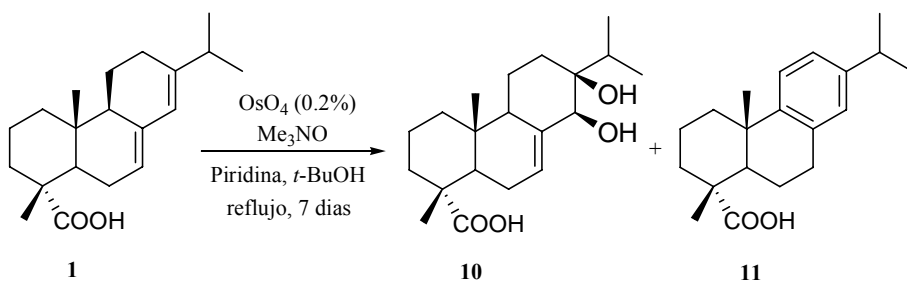
**Esquema 15**



**2.1. Dihidroxiación regioselectiva del ácido abiético (1).**

La oxidación del ácido abiético (**1**) se ha llevado a cabo según el método descrito por Okawara *et al.*<sup>35</sup> El procedimiento ha sido modificado, reduciendo la cantidad de OsO<sub>4</sub> utilizada e incrementando la regioselectividad y, por lo tanto, el rendimiento del proceso (Esquema 16).

**Esquema 16**



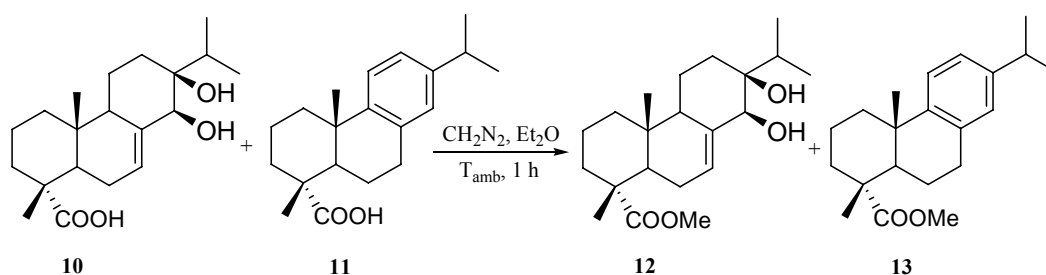
<sup>35</sup> Okawara, H.; Nakai, H.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1087-1090.

Mediante tratamiento de una disolución de ácido abiético (**1**), óxido de trimetilamina y piridina, en *t*-BuOH, con solución acuosa de OsO<sub>4</sub> al 0.2%, bajo atmósfera de argón, en oscuridad y posterior calentamiento a reflujo durante siete días, se obtuvo un crudo formado por el ácido dehidroabiético (**11**) y el ácido 13,14-dihidroxiado **10** en la proporción 5/95.

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **10** muestra sendos dobletes a 5.58 ppm ( $J = 4.4$  Hz), atribuido al protón olefínico H-7, y a 4.02 ppm ( $J = 17.9$  Hz), debido al protón alílico oxigenado H-14. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN confirma la formación de este ácido por la presencia de señales asignadas a los carbonos olefínicos (119.9 ppm y 137.8 ppm) y oxigenados (73.1 ppm y 76.4 ppm).

Antes de proceder a la separación de los compuestos **10** y **11**, se sometieron a esterificación. El tratamiento de una disolución del crudo anterior en éter anhidro con diazometano a temperatura ambiente condujo, después de 1 hora, a una mezcla que, tras purificar en columna, dio lugar a los ésteres **12** y **13** con un rendimiento de 95% y 2%, respectivamente (Esquema 17).

### Esquema 17



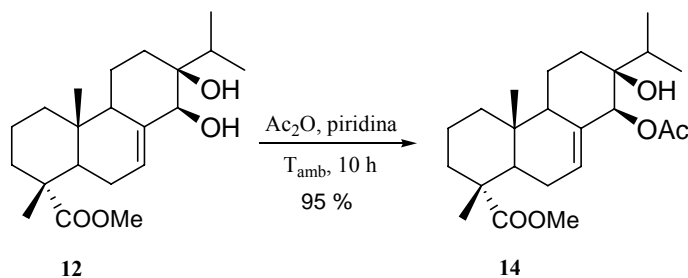
El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **12** muestra sendos singletes a 5.85 y 3.93 ppm, debidos a los protones H-7 y H-14, y otro a 3.6 ppm del éster metílico.

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **13** muestra tres protones aromáticos a 6.81 ppm (d,  $J = 2.1$  Hz), 6.9 ppm (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz) y 7.10 ppm (d,  $J = 8.3$  Hz). Un heptuplete a 2.83 ppm ( $J = 6.9$  Hz) y un singlete a 3.61 ppm son atribuibles respectivamente a H-15 y al éster metílico.

## 2.2. Acetilación del diol 12

El compuesto **12** ha sido transformado en **14** por simple acetilación con anhídrido acético en piridina. Después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente, el compuesto **14** se recogió con buen rendimiento (Esquema 18).

### Esquema 18

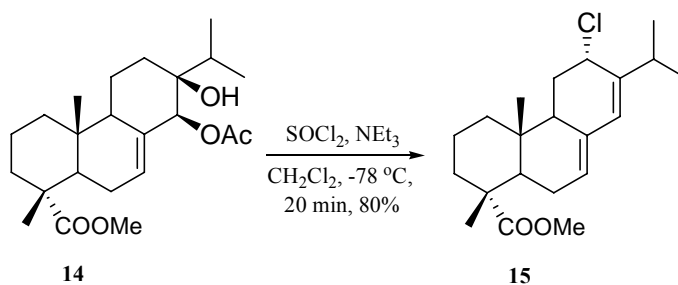


El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14** indica la presencia de un singlete a 2.16 ppm atribuido a los protones del grupo acetato. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN exhibe una señal a 170 ppm atribuida a la función carbonilo del acetato.

## 2.3. Tratamiento del acetoxialcohol 14 con $\text{SOCl}_2$ . Síntesis de 12 $\alpha$ -cloroabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**15**).

Mediante tratamiento del compuesto **14** con  $\text{SOCl}_2$  y  $\text{NEt}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , durante 20 minutos, y posterior adición de  $\text{NaHCO}_3$  10%, se obtuvo un crudo que, mediante cromatografía en columna, proporcionó el derivado clorado **15** con un 80% de rendimiento (Esquema 19).

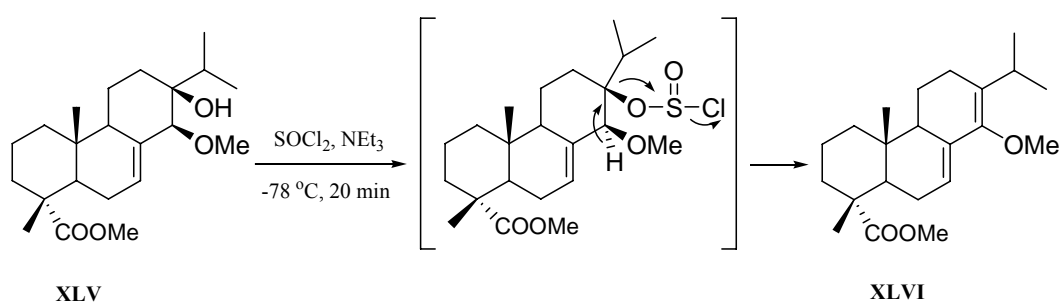
### Esquema 19



El compuesto **15** muestra en su espectro un triplete ( $J = 2.9$  Hz) a 4.75 ppm, debido a H-12 geminal a cloro, y un singlete a 5.90 ppm, asignado al protón H-14, y la desaparición de las señales asignadas a la agrupación acetato.

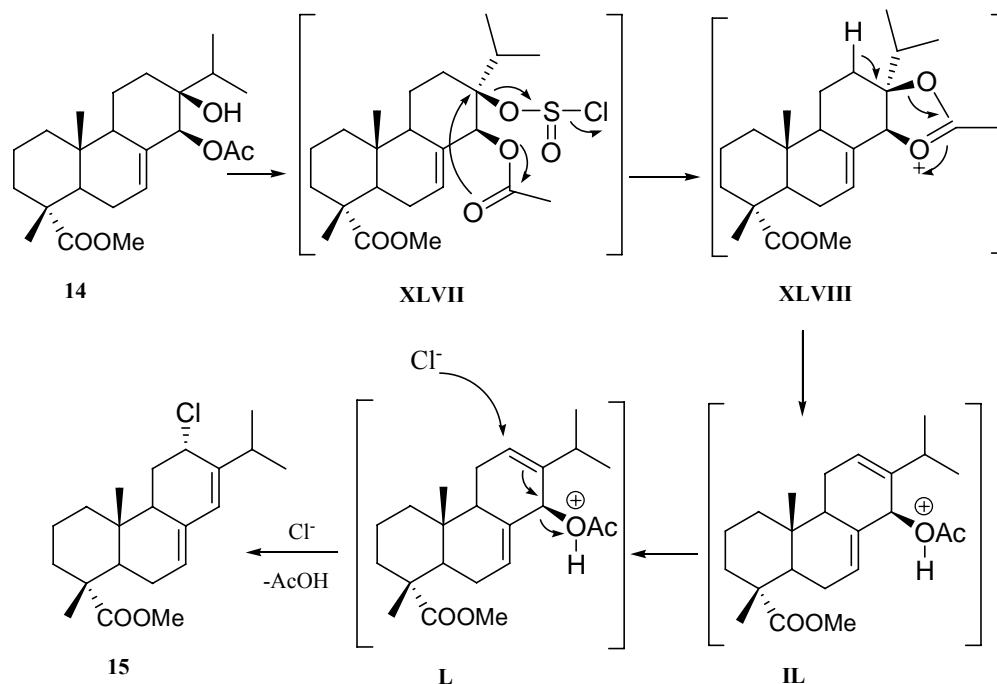
Es interesante destacar que, en un trabajo previo de nuestro grupo, el hidroxietéer **XLV** condujo, bajo estas mismas condiciones, al dienoléter **XLVI** como se muestra en el esquema 20.

### Esquema 20



Una explicación posible del diferente comportamiento del acetoxialcohol **14** es la formación del ión acetoxonio intermedio **XLVIII**, que mediante desprotonación en C-12 conduce al acetato alílico **II**, que sufre finalmente el ataque del ión  $\text{Cl}^-$ , rindiendo el cloruro alílico **15** (Esquema 21).

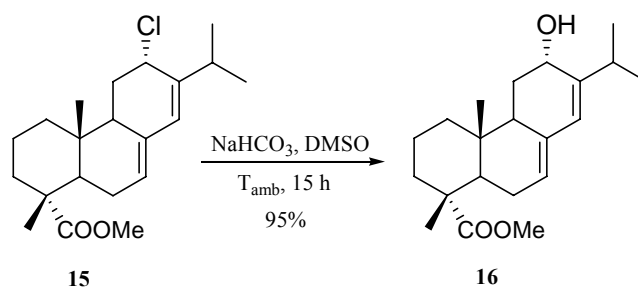
**Esquema 21**



**2.4. Síntesis de 12 $\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (16).**

El hidroxiderivado **16** se obtuvo con muy buen rendimiento, mediante tratamiento del cloruro **15** con NaHCO<sub>3</sub> en DMSO durante 15 horas a temperatura ambiente (Esquema 22).

**Esquema 22**



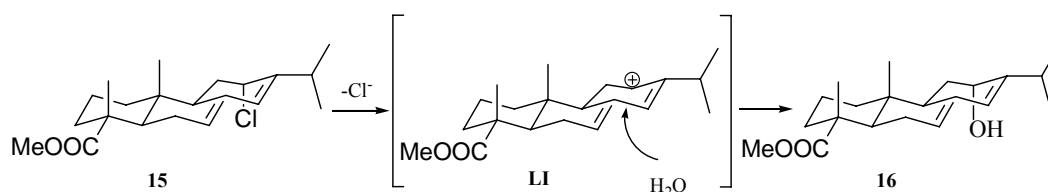
El compuesto **16** se identificó en base a sus características espectroscópicas. En su espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observa un desplazamiento del protón H-12 hasta 4.20 ppm. El espectro de IR, así como el de <sup>13</sup>C-RMN, confirman la formación de este

compuesto, por la presencia de la banda de tensión OH a  $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  y de una señal a  $66.4\text{ ppm}$ , asignada a C-12.

La configuración del C-12 de los compuestos **15** y **16** ha sido establecida inequívocamente. El protón H-12 aparece en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de ambos compuestos como un triplete ( $J = 2.9\text{ Hz}$ ), que resuena a  $4.75\text{ ppm}$  en el cloroderivado y a  $4.20\text{ ppm}$  en el alcohol. El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del alcohol epímero (C-12 $\beta$ -OH) muestra este protón como un doble doblete a  $4.41\text{ ppm}$  ( $J = 10.0, 4.7\text{ Hz}$ ).<sup>36</sup>

La formación del alcohol **16** a partir del cloroderivado **15** debe transcurrir a través de un proceso tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . La retención de configuración en C-12 cabe atribuirla al ataque favorable del nucleófilo por la cara  $\alpha$  del catión alílico, debida a la presencia de la agrupación metilo en posición  $\beta$ - axial (C-20) (Esquema 23).

### Esquema 23

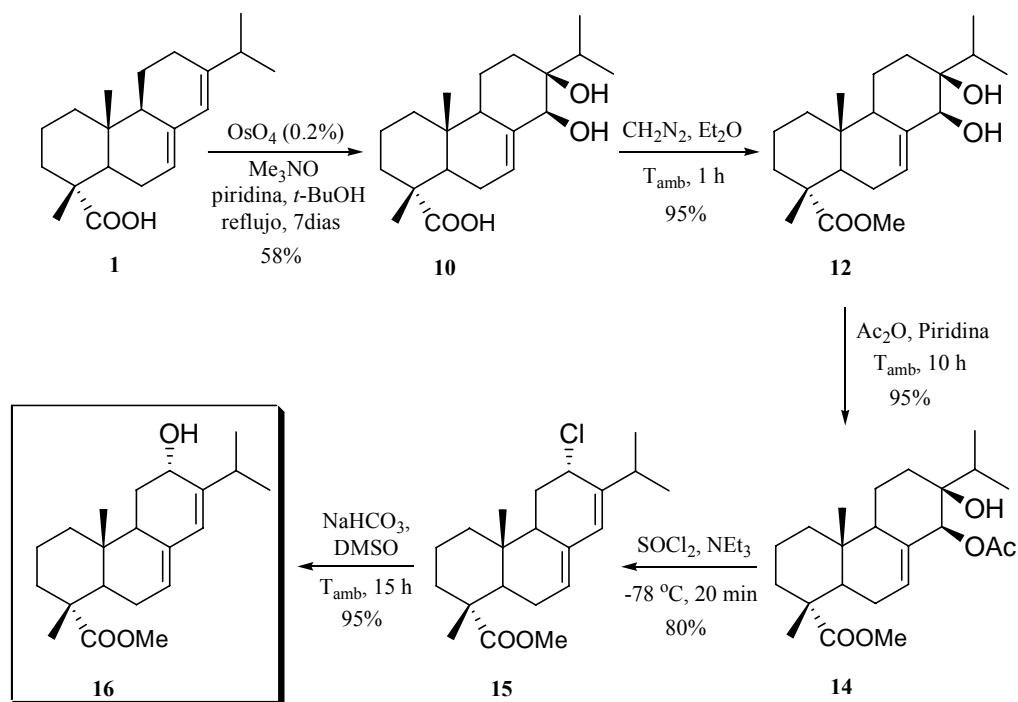


En el esquema 24 se resume la secuencia sintética desarrollada para transformar el ácido abiético (**1**) en  $12\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**16**) con un rendimiento global de  $39\%$ .

<sup>36</sup> Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M.; Haidour, A.; *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 593–597



## Esquema 24



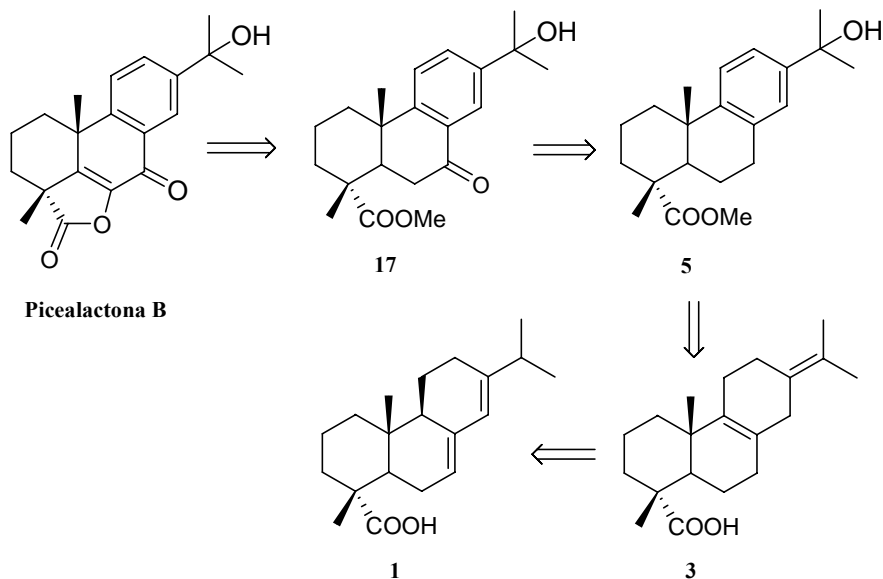
### 3. SÍNTESIS DE LAS PICEALACTONAS B Y C

Una vez puestos a punto los procedimientos para introducir funciones oxigenadas en el C-12 y C-15 del ácido abiético (1), se abordó la síntesis de las lactonas 19 y 30 que poseen interés estructural y no han sido aún sintetizadas.

#### 3.1. Síntesis de picealactona B (19).

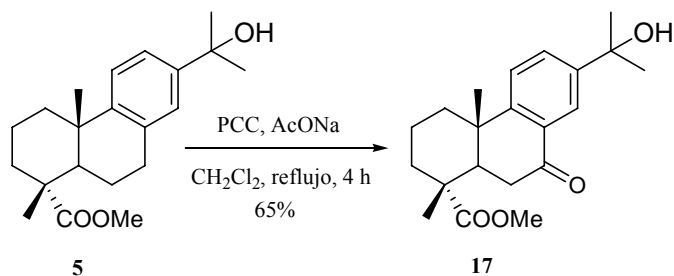
El esquema 25 recoge el planteamiento retrosintético para la preparación de picealactona B (19) a partir de 15-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (5), obtenido a partir del ácido abiético (1). La molécula-objetivo se obtendrá mediante lactonización de la  $\alpha$ -dicetona derivada del cetoéster 17, resultante de la oxidación bencílica del hidroxiéster 5 (Esquema 25).

## Esquema 25



El cetoéster **17** se obtuvo con un 65% de rendimiento mediante tratamiento del hidroxiéster **5** con PCC y AcONa en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflujo durante 4 horas (Esquema 26).

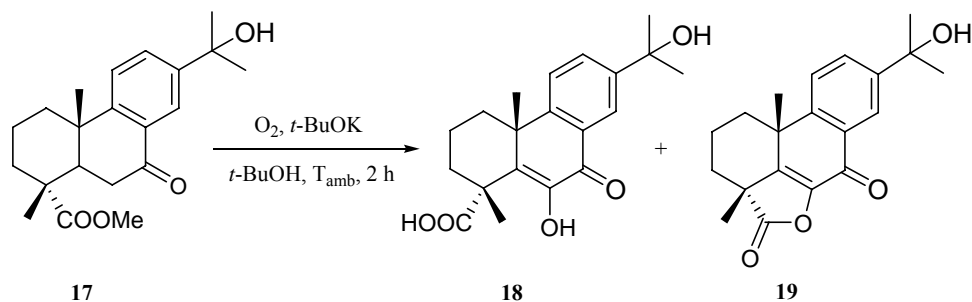
## Esquema 26



En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa una señal a 198.4 ppm, que corresponde al carbono C-7. La banda que aparece a  $1706\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR es debida al grupo carbonilo cetónico.

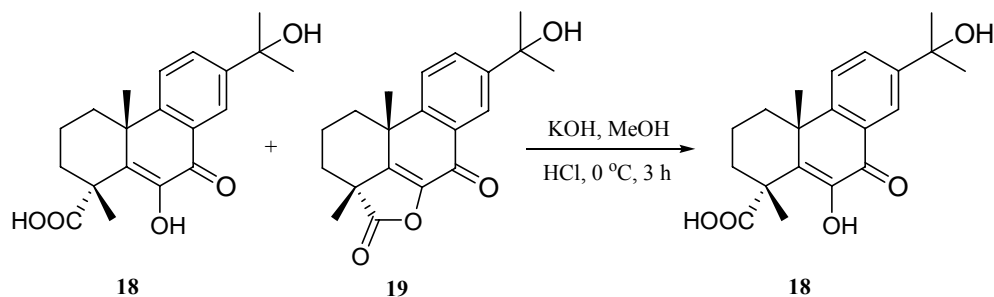
Cuando el compuesto **17**, disuelto en *t*-BuOH y en presencia de *t*-BuOK, se somete a una corriente de  $\text{O}_2$  durante 2 horas a temperatura ambiente se transforma en una mezcla de la dicetona **18** y la lactona **19** (Esquema 27).

**Esquema 27**



En vista de la imposibilidad de separar estos dos compuestos mediante cromatografía, se trató la mezcla anterior con KOH en MeOH, obteniéndose el compuesto **18** con buen rendimiento. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan señales a 137.6 ppm y 180.6 ppm debidos al C-6 y al grupo ácido carboxílico, respectivamente (Esquema 29).

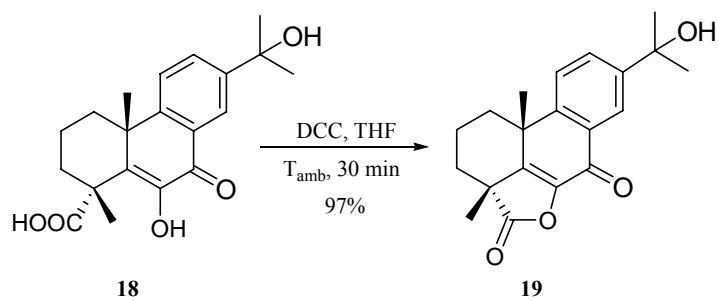
**Esquema 29**



El compuesto **18** se convirtió en la lactona **19** mediante tratamiento con dicitohexilcarbodiimida en THF a temperatura ambiente durante 30 minutos, con un 97% de rendimiento. Los datos espectroscópicos corresponden a aquellos descritos en la literatura<sup>37</sup> (Esquema 30).

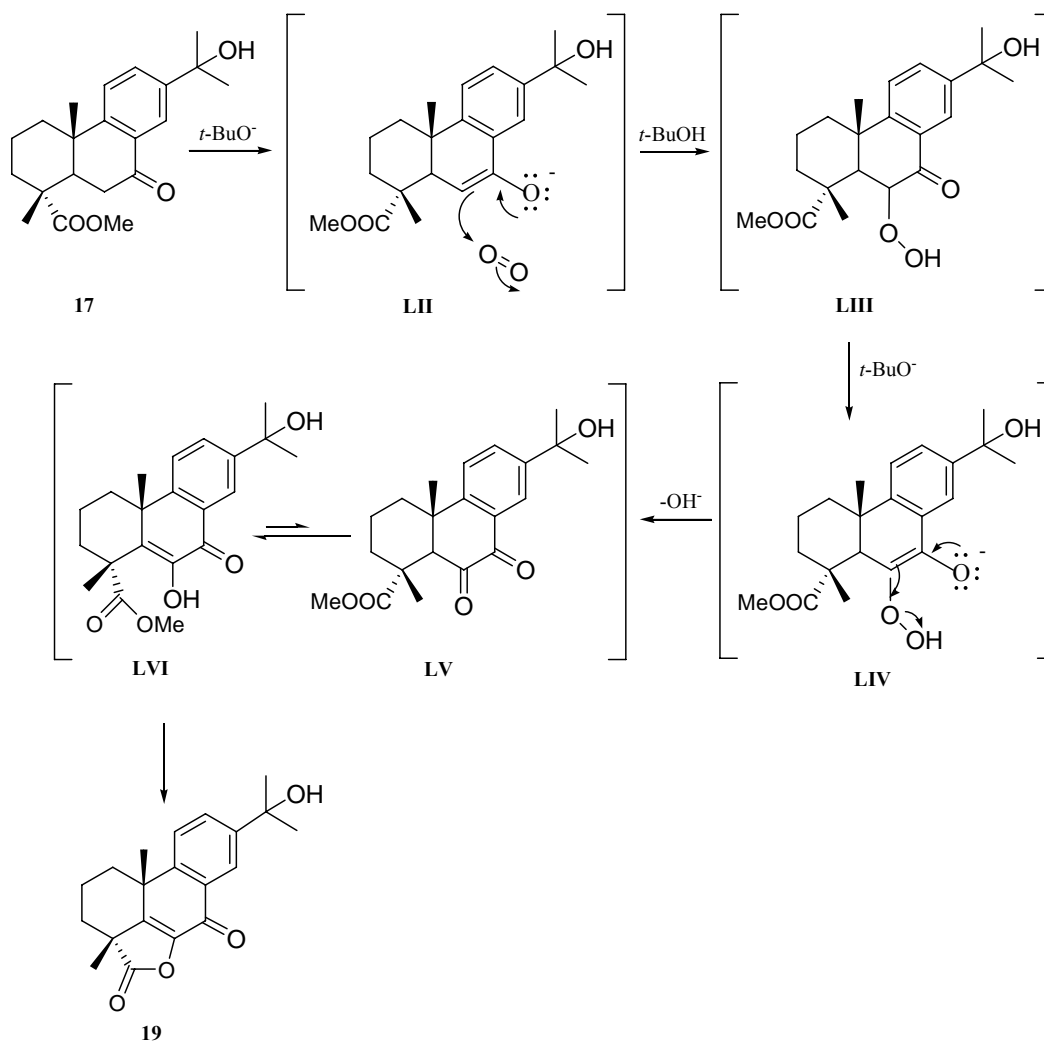
<sup>37</sup> Kuo, Y-H.; Yey, M-H.; Lin., H-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 861-863.

## Esquema 30



El posible mecanismo de formación de lactona **19** aparece ilustrado en el esquema 31.

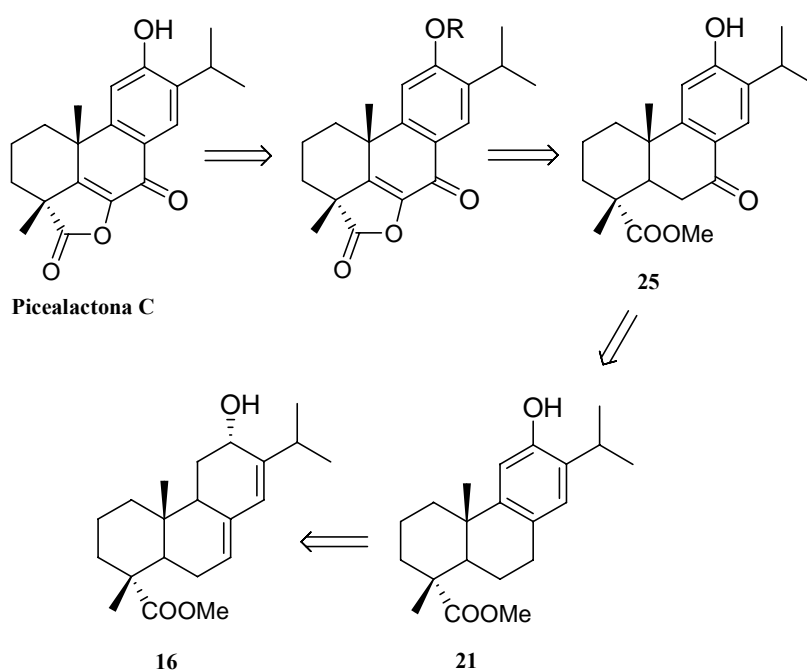
## Esquema 31



### 3.2. Síntesis de picealactona C (30).

Picealactona C (30) se obtendrá a partir del correspondiente 12-hidroxicetoéster 25, o el adecuado derivado, mediante un procedimiento similar al descrito para picealactona B (19). El compuesto 25 se obtendrá mediante aromatización de 12 $\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (16) y subsiguiente oxidación bencílica (Esquema 32).

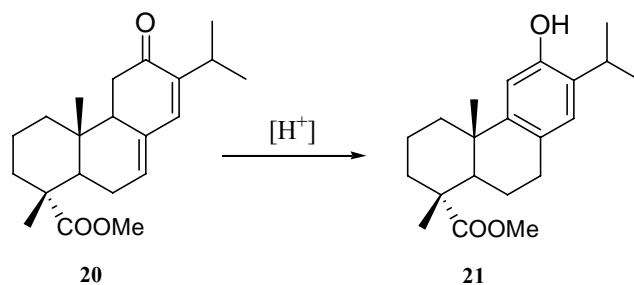
Esquema 32



#### 3.2.1. Aromatización del anillo C: Síntesis de 12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (21).

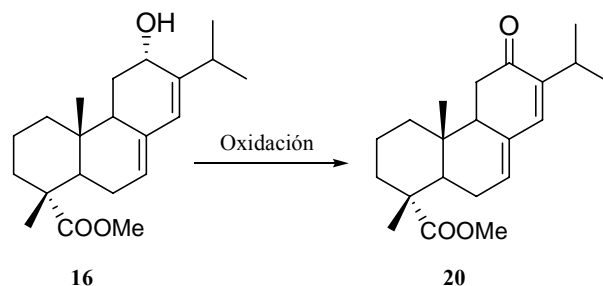
Entre los métodos descritos para obtener el compuesto 21, se encuentra la isomerización de 12-oxoabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (20) en medio ácido acético.<sup>38</sup> La preparación de esta cetona conjugada parece inmediata a partir del alcohol 16.

<sup>38</sup> Moore, R. N.; Lawrence, R. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 458-460.



### 3.2.1.1. Preparación de 12-oxoabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (20).

El compuesto **20** fue aislado en 1991 de *Abies Maroccana*.<sup>39</sup> Se han realizado varias pruebas de oxidación del alcohol **16**, utilizando los reactivos usuales:



**Tabla 1.** Ensayos de oxidación de **16**

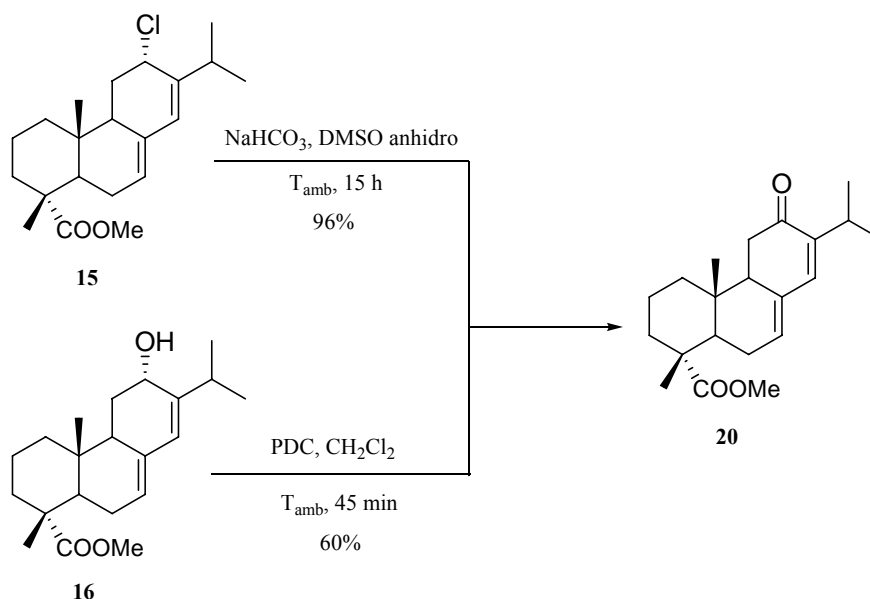
Oxidante	Condiciones experimentales	Resultado (%)
PCC	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T <sub>amb</sub> , 2 h	No reacciona
anhídrido bencenselenínico	Benceno, reflujo, 12 h	No reacciona
PDC	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T <sub>amb</sub> , 45 min.	<b>20</b> (60%)
Reactivo de Jones	Acetona, 0 °C, 12 h	No reacciona

<sup>39</sup> Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Álvarez-Manzaneda, E. J.; Muñoz Dorado, M.; Haidour, A. *Phytochemistry*. **1991**, *30*, 593-597

Como se puede apreciar, el tratamiento del alcohol **16** con PDC en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 45 minutos proporcionó la dienona **20** con un 60% de rendimiento.

Un procedimiento más directo consistió en el tratamiento del cloroderivado **15** con NaHCO<sub>3</sub> en DMSO anhidro, durante 15 horas a temperatura ambiente. En este caso se obtuvo la cetona **20** con un 96% de rendimiento (Esquema 33).

### Esquema 33

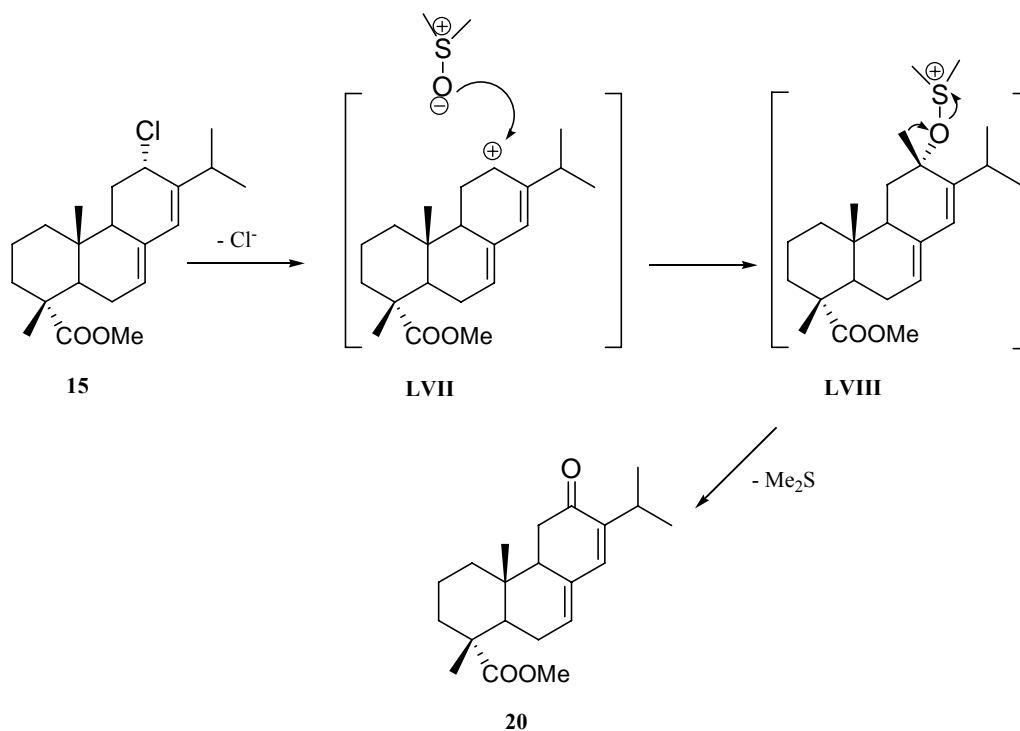


Las propiedades espectroscópicas del compuesto **20** coinciden con las descritas en la literatura.<sup>40</sup> Es característico en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN la señal a 199.6 ppm del carbonilo cetónico.

El esquema 34 muestra el mecanismo de la transformación de cloroderivado **15** en la cetona **20**, mediante transferencia de oxígeno desde DMSO. El ataque nucleofílico de éste sobre el catión alílico **LVII** conduce al ión alcoxisulfonio **LVIII**, que es desprotonado por el NaHCO<sub>3</sub>, generando el carbonilo cetónico y liberando Me<sub>2</sub>S.

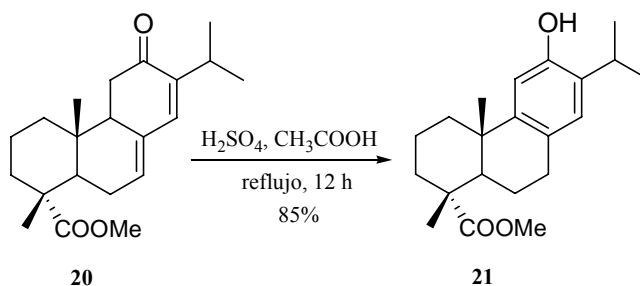
<sup>40</sup> Prinz, S.; Müllner, U.; Heilmann, J.; Winkelmann, K.; Sticher, O.; Haslinger, E.; Hüfner, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1530-1534.

## Esquema 34

3.2.1.2. Preparación de 12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**21**).

A continuación, se realizó la isomerización de la dienona según el método descrito por Moore.<sup>38</sup> El calentamiento a reflujo de la cetona **20** en ácido acético, en presencia de ácido sulfúrico concentrado, durante de 12 horas, proporcionó el fenol **21** con 85% de rendimiento (Esquema 35).

## Esquema 35



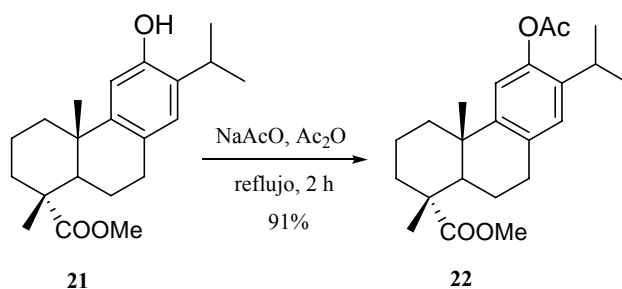


La formación de este compuesto se confirma mediante el análisis de sus propiedades espectroscópicas. En el espectro IR se observa la banda de grupo hidroxilo a  $3433\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra señales de protones aromáticos a 6.63 y 6.81 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observan señales de CH aromático a 110.8 y 126.7 ppm y de carbono aromático oxigenado a 151.1 ppm.

### 3.2.2. Acetilación del compuesto 21.

Antes de proceder a oxidar en C-7, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo en forma de acetato, mediante tratamiento con anhídrido acético y acetato sódico. Tras 2 horas de calentamiento a reflujo, se obtuvo el compuesto **22** con buen rendimiento (Esquema 36).

#### Esquema 36

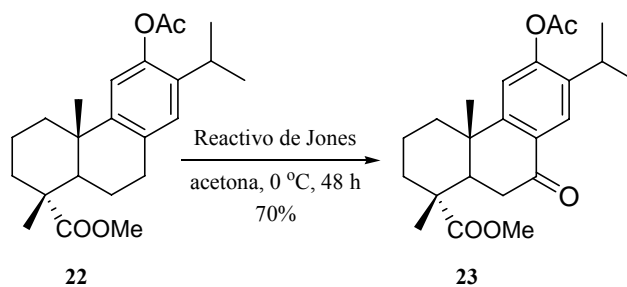


Esta sustancia muestra en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN un singlete a 2.3 ppm correspondiente al acetato. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra señales de acetato a 169.9 ppm ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ) y 20.9 ppm ( $\text{O}\text{C}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$ ).

### 3.2.3. Oxidación bencílica del compuesto 22.

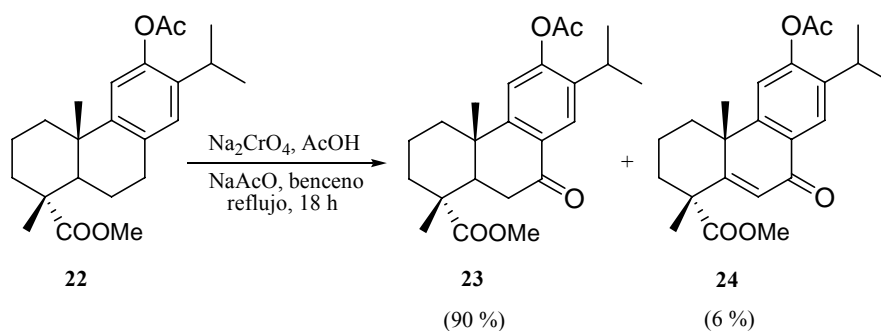
Para lograr la oxidación bencílica del compuesto **22** se han ensayado diferentes oxidantes. El tratamiento con reactivo de Jones en acetona a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 48 horas proporcionó un 70% del cetoéster **23** (Esquema 37).

## Esquema 37



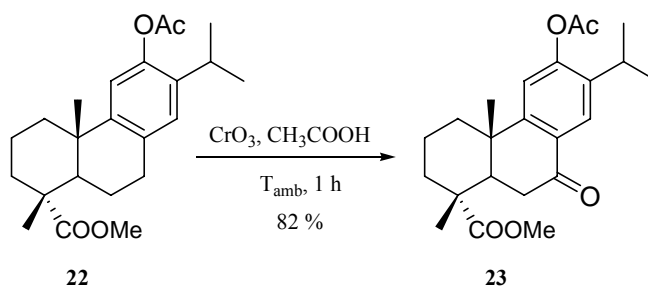
También se ha ensayado el  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$ ,  $\text{NaAcO}$  y  $\text{AcOH}$  en benceno a reflujo. Después de 48 horas se obtuvo, además del cetoéster **23**, el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **24** con un 6 % de rendimiento (Esquema 38).

## Esquema 38



El mejor resultado se obtuvo empleando  $\text{CrO}_3$  en  $\text{AcOH}$  a temperatura ambiente. Tras 1 hora de reacción, se obtuvo el compuesto **23** con un 82% de rendimiento (Esquema 39).

## Esquema 39

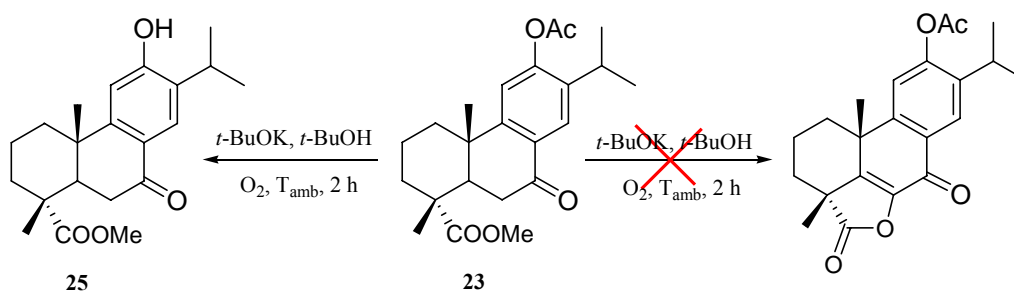


El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e IR confirman la formación de este compuesto por aparición de una señal a 197.4 ppm y una banda a  $1686\text{ cm}^{-1}$ , atribuidos al grupo carbonilo en C-7.

### 3.2.4. Ensayo de lactonización sobre el acetilderivado 23.

Se utilizaron condiciones similares a las empleadas con el cetoéster 17. Cuando se trata el compuesto 23, disuelto en *t*-BuOH, y en presencia de *t*-BuOK, con una corriente de  $\text{O}_2$  a temperatura ambiente durante 2 horas, no se obtiene la lactona deseada sino el producto de desprotección, debido probablemente a la presencia de agua en el medio (Esquema 40).

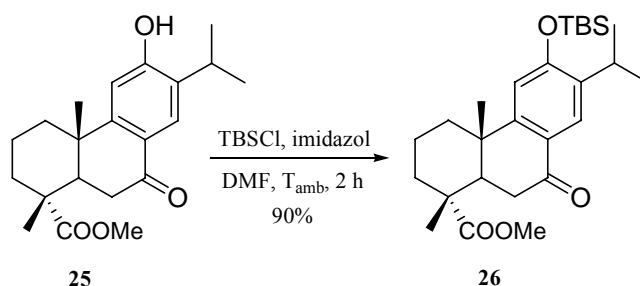
#### Esquema 40



### 3.2.5. Ensayo de lactonización sobre el silil éter 26.

También se ha ensayado el proceso de lactonización sobre el correspondiente silil derivado 26. Éste se obtuvo con un 90% de rendimiento mediante tratamiento del fenol 25 con TBSCl e imidazol en DMF anhidra, a temperatura ambiente, durante 12 horas (Esquema 41).

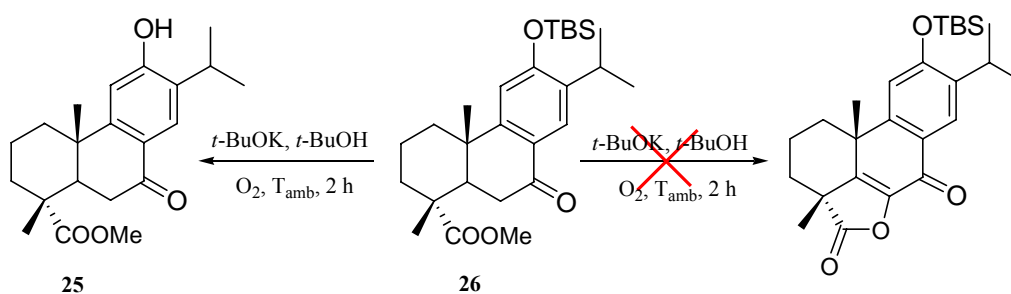
#### Esquema 41



El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de este compuesto muestra singletes a 1.32, 1.24 y 1.01 ppm debidos a  $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$ ,  $\underline{\text{CH}_3}\text{-Si}$  y  $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C-Si}$  respectivamente.

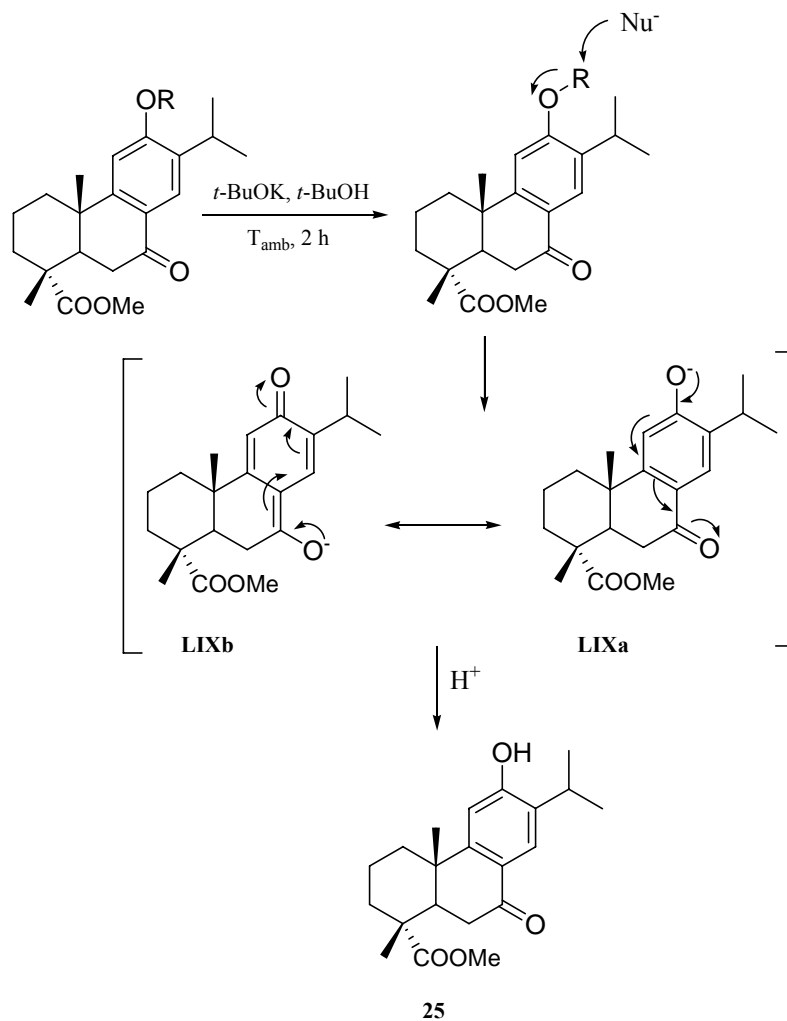
Cuando el sililéter **26** se somete a las condiciones de lactonización también experimenta desprotección (Esquema 42).

### Esquema 42



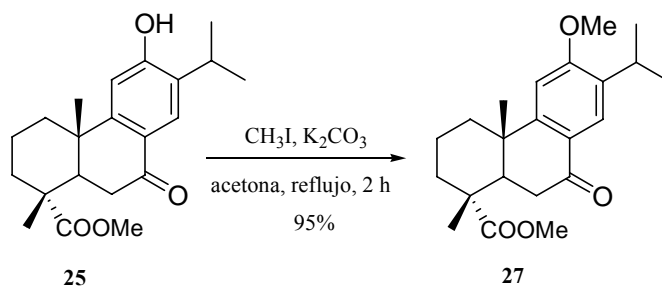
La rápida desprotección de estos derivados de fenol cabe atribuirlos a la presencia del grupo carbonilo en C-7 que activa enormemente la posición orto y para frente al ataque de nucleófilos sobre los grupos acetato y *tert*-butildimetilsililo (Esquema 43).

Esquema 43



Con objeto de evitar este inconveniente, se planteó el uso del metiléter derivado para efectuar la lactonización. Así, cuando se reflujo durante 2 horas una disolución de fenol **25** en acetona con yoduro de metilo y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se obtuvo el compuesto **27** con un rendimiento elevado (Esquema 44).

Esquema 44

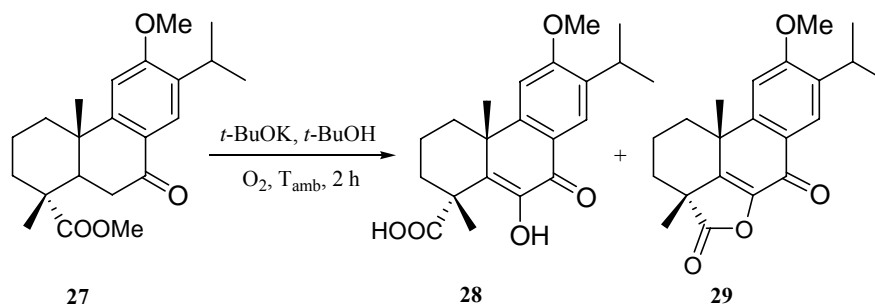


La ausencia de la banda de tensión típica de OH en el espectro de IR y la presencia en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de un singlete de metilo a 3.93 ppm y la aparición en el de  $^{13}\text{C}$ -RMN de una nueva señal a 55 ppm, correspondiente al grupo OMe, demuestran la formación del dicho compuesto.

### 3.2.6. Ensayo de lactonización sobre el compuesto 27.

Se logró la lactonización al tratar el compuesto **27** con *t*-BuOK en *t*-BuOH a temperatura ambiente, bajo una corriente de  $\text{O}_2$ , durante 2 horas. Se obtuvo una mezcla formada por el diosfenol **28** y la lactona **29** (Esquema 45).

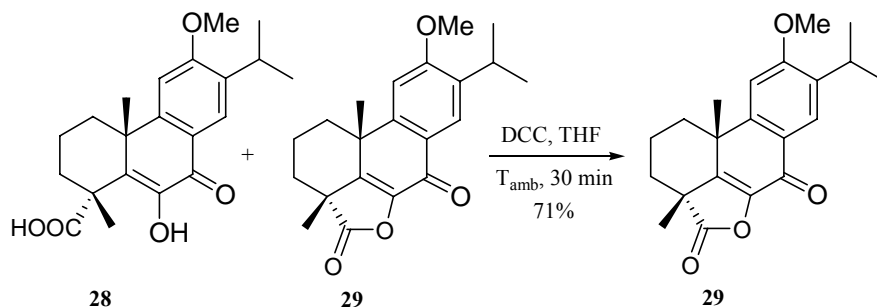
#### Esquema 45



Esta mezcla muestra en su espectro de IR una banda ancha de tensión OH (3500-3250  $\text{cm}^{-1}$ ). La banda que aparece a 1700  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al ácido carboxílico. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, se observa que ha desaparecido la señal característica del éster metílico. Los dos singletes a 3.8 ppm y 3.9 ppm son asignables al grupo OMe.

En vista de la imposibilidad de separar estos dos compuestos mediante cromatografía, se trató la mezcla con dicitclohexilcarbodiimida para transformar el diosfenol **28** en lactona **29**. Al cabo de 30 minutos, la reacción se consiguió con un rendimiento aceptable (Esquema 46).

### Esquema 46

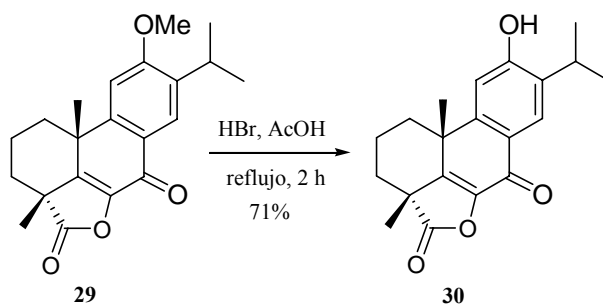


La aparición de una señal a 145.7 ppm, correspondiente al carbono C-6, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, así como la presencia de la banda a  $1802\text{ cm}^{-1}$ , asignable a lactona  $\beta,\gamma$ -insaturada demuestra la formación del compuesto **29**.

### 3.2.7. Formación de picealactona C (**30**).

La obtención de picealactona C (**30**) se logró finalmente mediante ruptura del metiléter. El tratamiento del compuesto **29** con HBr en ácido acético y la posterior agitación durante 2 horas a reflujo, proporcionó el compuesto deseado con un 71% de rendimiento (Esquema 47).

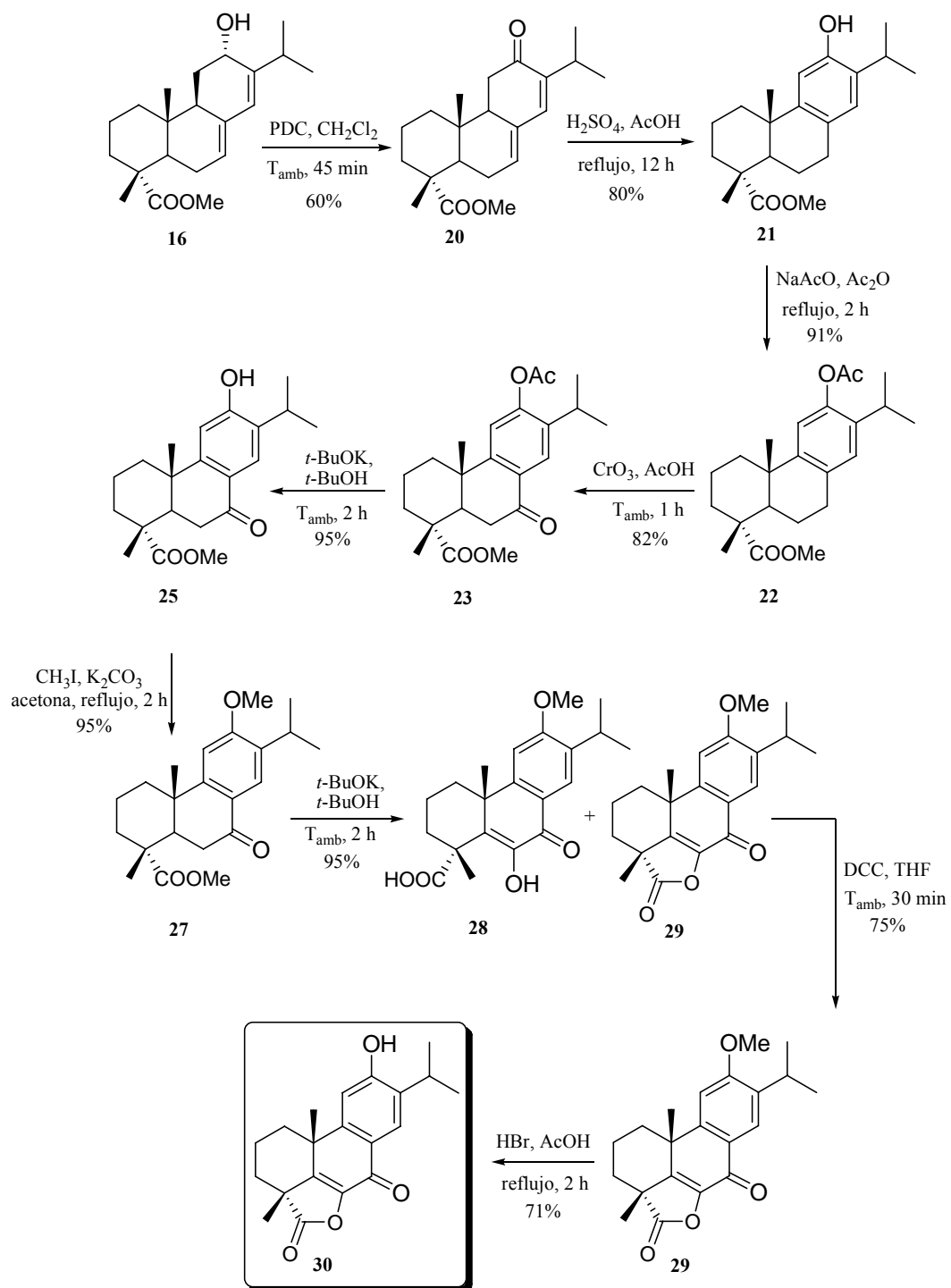
### Esquema 47



Los datos espectroscópicos de este diterpeno son idénticos a aquellos descritos en la literatura.<sup>41</sup> En el esquema 48 se resume la secuencia sintética para la obtención de picealactona C (**30**) con un rendimiento global de 16 % a partir de 12 $\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**16**)

<sup>41</sup> Kuo, Y-H.; Yey, M-H., Lin, H-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 861-863

## Esquema 48





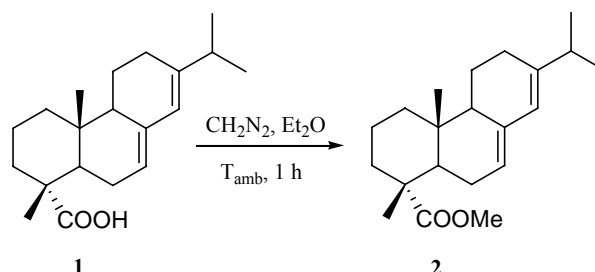


## EXPERIMENTAL



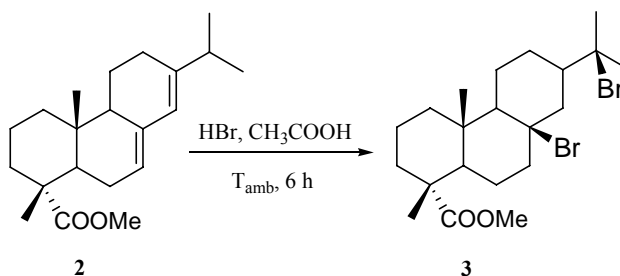
## HIDROXILACIÓN EN C-15 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1)

### Síntesis de abieta-7,13-dien-18-oato de metilo (2).



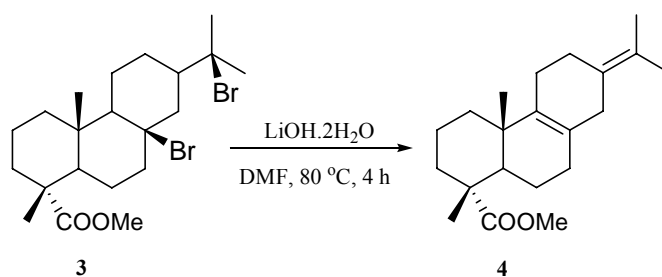
A una disolución de ácido abiético (**1**) (4 g, 13.24 mmol) en éter (40 mL) se agrega una disolución de diazometano, preparada de acuerdo con el procedimiento general descrito. Se obtiene **2** (3.97 g, 95%) como un sólido cristalino blanco.

### Síntesis de 8,15-dibromoabietan-18-oato de metilo (3).



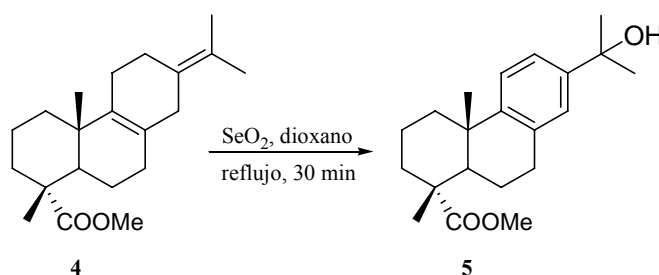
Se disuelve **2** (30 g, 95 mmol) en ácido acético (100 mL) y se adiciona, gota a gota, una solución al 33% de HBr en ácido acético (90 mL). La mezcla se somete a reflujo durante 12 horas; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del éster **2**. Entonces, se filtra el sólido resultante y se lava con ácido acético (3 x 10 mL) y agua (2 x 10 mL), obteniéndose el dibromuro **3** húmedo que se seca en un desecador con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para dar lugar a 19.1 g de **3** (42%) puro, como un sólido blanco.

**Síntesis de abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo (4).**



A una disolución de **3** (10 g, 20.92 mmol) en DMF (100 mL) se adiciona hidróxido de litio hidratado (1.20 g, 52.3 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 4 horas, tras cuyo tiempo la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se disuelve en hexano (60 mL) y se lava con una disolución al 5% de HCl (3 x 10 mL) y luego con una solución al 10% de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el dieno **4** (5.3 g, 80%) como un sólido blanco.

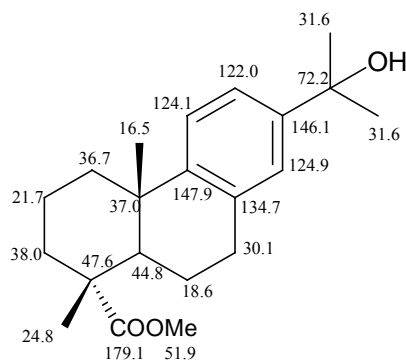
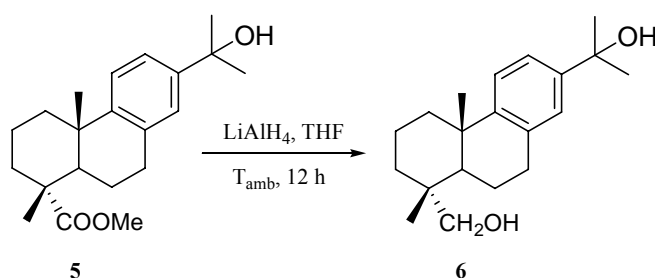
**Tratamiento de dieno 4 con SeO<sub>2</sub>.**



Sobre una disolución de **4** (110 mg, 0.35 mmol) en dioxano (10 mL), se añade dióxido de selenio (42 mg, 0.38 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 30 minutos, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el dioxano y el crudo resultante se disuelve en éter (30 mL) y se lava con agua (4 x 10 mL) y con salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se recoge **5** puro (113 mg, 98%).

15-Hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (5):

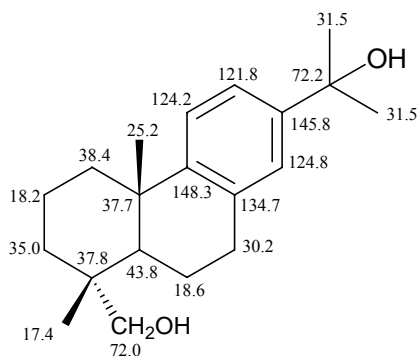
Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +0.3$  (c 0.89,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3474, 1719, 1498, 1459, 1386, 1251, 1176, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.54 (6H, s), 1.96 (1H, s a), 2.22 (1H, dd,  $J = 12.5, 2.2$  Hz), 2.30 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz), 2.90 (2H, m), 3.65 (3H, s), 7.15 (1H, s a), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):

Síntesis de abieta-8,11,13-trien-15,18-diol (6).

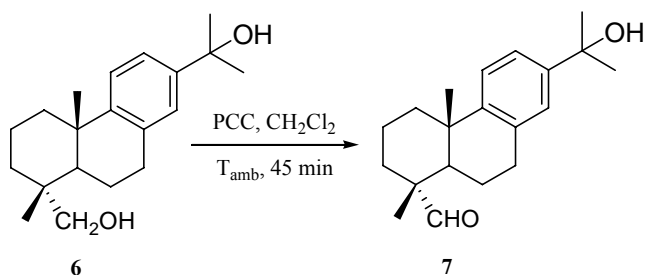
Sobre una disolución de **5** (110 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añade a 0 °C  $\text{LiAlH}_4$  (37 mg, 0.97 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del material de partida. A continuación, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo (20 g), se adiciona una disolución 2N de HCl (2 mL) y se deja agitando en un vaso de precipitado durante 15 minutos. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL) y los extractos etéreos reunidos se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporan, proporcionando 95 mg (95%) de **6** puro.

Abieta-8,11,13-trien-15,18-diol (6):

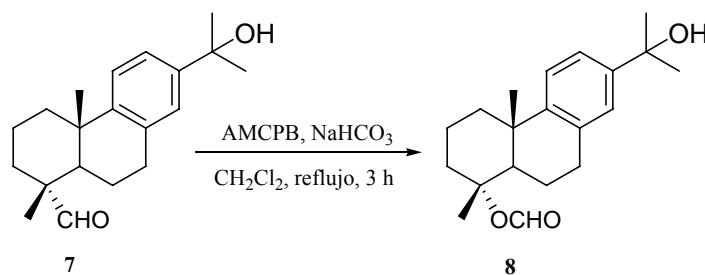
Siropo incoloro.  $[\alpha]_D = -9.8$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3404, 1646, 1459, 1045, 756  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.88 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.55 (6H, s), 1.61-1.90 (2H, m), 2.29 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.90 (2H, m), 3.20 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.45 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 7.15 (1H, s a), 7.22 (1H, s a), 7.26 (1H, s a).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



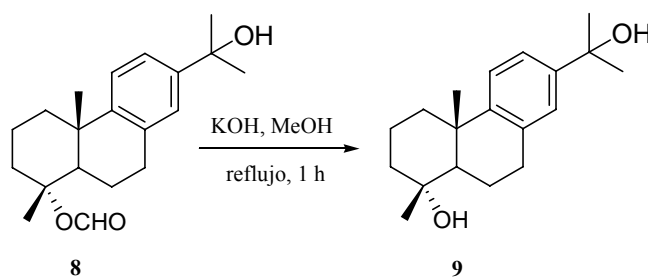
Síntesis de 15-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-al (7):



Se disuelve el diol **6** (150 mg, 0.49 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) y se le añade a  $0^\circ\text{C}$  clorocromato de piridinio (1.28 g, 0.54 mmol). La mezcla se deja agitando durante 45 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del diol **6**. Entonces, se filtra sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con éter, y se evapora el disolvente, rindiendo **7** (111 mg, 75%).

**Síntesis de 4-formiloxi-15-hidroxi-18-norabieta-8,11,13-trieno (8).**

A una disolución de **7** (1.2 g, 4.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) se adiciona ácido *m*-cloroperbenzoico al 75 % (1.38 g, 6.0 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0.7 g). La mezcla se refluje durante 3 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del aldehído. Entonces, se adiciona una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más. A continuación se fracciona la mezcla de reacción entre éter y agua (80:20 mL) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 x 20 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **8** (1.2 g, 95%).

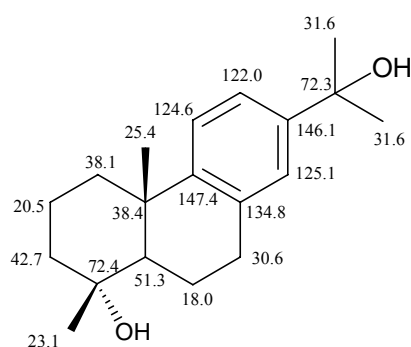
**Síntesis de 18-nor-abieta-8,11,13-trien-4,15-diol (9).**

Sobre una disolución de **8** (430 mg, 1.35 mmol) en MeOH (3 mL), se adiciona una disolución 2 N de KOH en MeOH (6 mL) y la mezcla se refluje durante 1 hora, indicando la CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el disolvente a vacío y el residuo resultante se acidula con una disolución (2 N) de HCl (2 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (2 x 20 mL) y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene **9** puro (350 mg, 90%).



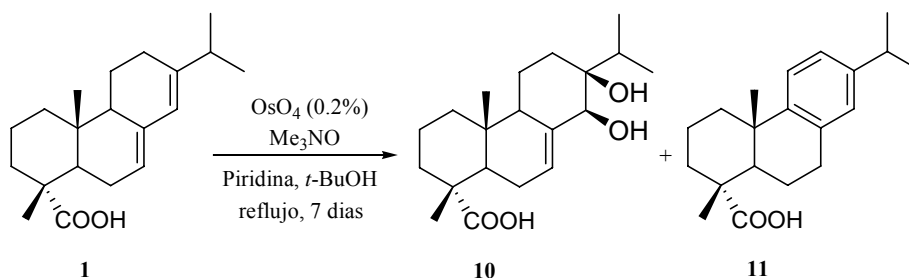
18-Nor-abieta-8,11,13-trien-4,15-diol (9):

Sólido incoloro.  $[\alpha]_D = -11.2$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ), IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3279, 2970, 2930, 1610, 1498, 1458, 1175, 986, 876  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.39 (1H, ddd,  $J = 13.0, 13.0, 4.5$  Hz), 1.44 (1H, ddd,  $J = 13.0, 13.0, 4.0$  Hz), 1.57 (6H, s), 1.60 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.88 (1H, dddd,  $J = 13.0, 3.5, 3.3, 1.5$  Hz), 2.12 (1H, dddd,  $J = 13.0, 7.0, 1.5, 1.5$  Hz), 2.26 (1H, ddd,  $J = 13.0, 4.0, 2.8$  Hz), 2.93 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):



## HIDROXILACIÓN EN C-12 DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1)

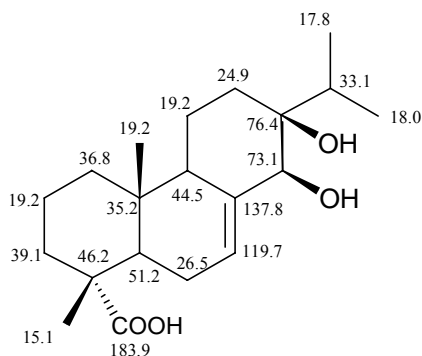
### Tratamiento del ácido abiético (1) con OsO<sub>4</sub>:



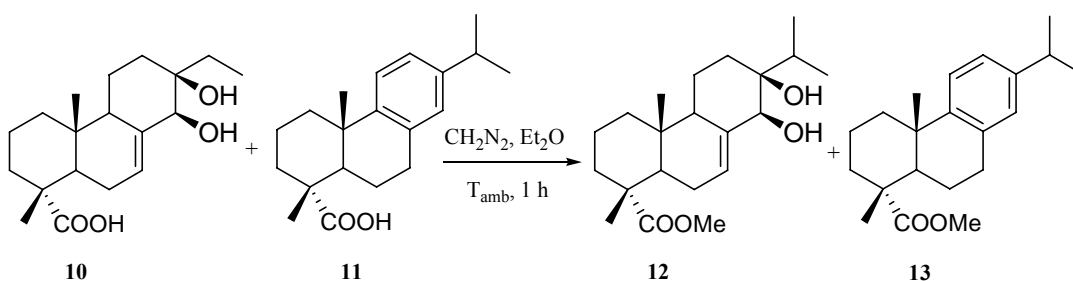
Bajo atmósfera de argón, se disuelve **1** (10.01 g, 33.11 mmol) en *t*-BuOH desgasificado (50 mL). Sobre esta solución se añade (Me)<sub>3</sub>NO, 2H<sub>2</sub>O (4.42 g, 39.8 mmol) y 0.3 mL de piridina y se deja agitando en la oscuridad durante 5 minutos. Entonces se adiciona una disolución acuosa al 0.2% de OsO<sub>4</sub> (14 mL) y la mezcla se somete a reflujo con agitación durante 7 días. Entonces, se deja enfriar la mezcla, se añade 10 mL de una disolución acuosa al 10% de NaHSO<sub>3</sub> y se evapora el disolvente a vacío. El crudo resultante se diluye con AcOEt (100 mL) y se lava con HCl al 5% (2 x 20 mL), con agua (3 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), rinde **10** (6.5 g, 58%).

### Ácido 13β,14β-dihidroxiabieta-7-en-18 oico (10):

Sólido incoloro. Pf = 156-157°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -3.75 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). IR(KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 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 (3H, s), 0.87 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.32 (3H, s), 1.43 (1H, dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz), 1.91 (1H, m), 2.17 (1H, h, *J* = 6.9 Hz), 4.02 (1H, d, *J* = 17.9 Hz), 5.88 (1H, d, *J* = 4.4 Hz). HRMS (FAB) *m/z*: calculado para la fórmula C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: 359.2198, encontrado: 359.2202. <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



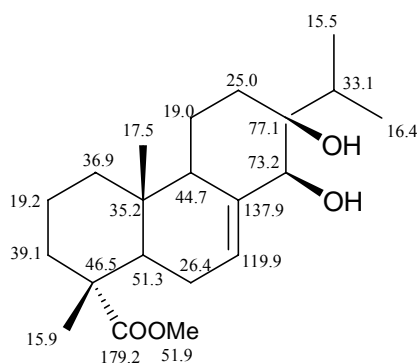
### Esterificación del diol 10.



Sobre una disolución de la mezcla de **10** y **11** (5.54 g) en éter (50 mL), se agrega una disolución de diazometano, preparada según el procedimiento general descrito. Se obtiene un crudo (6 g), que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo **12** (5.2 g, 90%).

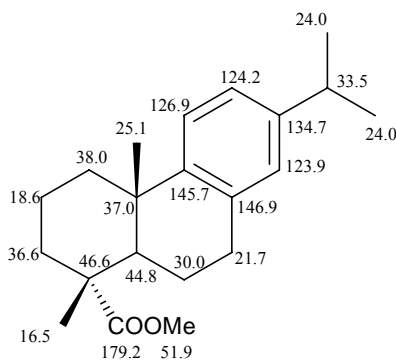
### 13β,14β-Dihidroxiabieta-7-en-18-oato de metilo (12):

Sólido blanco.  $P_f = 107\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D = -0.57$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3362, 2934, 1722, 1461, 1242, 948, 757  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, s), 0.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.92 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.24 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.17 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.93 (1H, s a), 5.85 (1H, s a). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ : 373.2354, encontrado: 373.2358.  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):

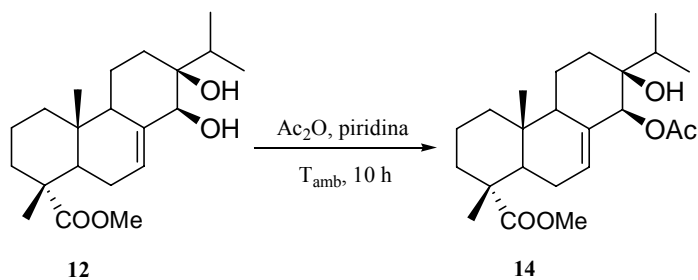


Abieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (13):

**IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2952, 1727, 1460, 1247, 1125, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, s), 1.13 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.17 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.21 (1H, s), entre 1.65 y 1.72 (7H, m), 2.1 (1H, dd,  $J = 2.1, 12.5$  Hz), 2.83 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.61 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ : 337.2143, encontrado: 337.2141.  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



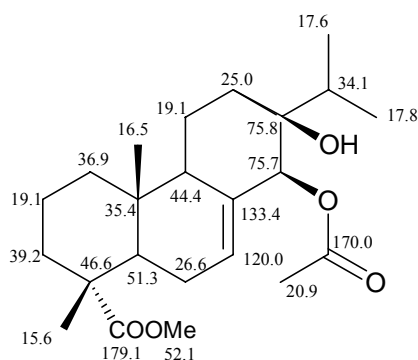
Acetilación del diol 12.



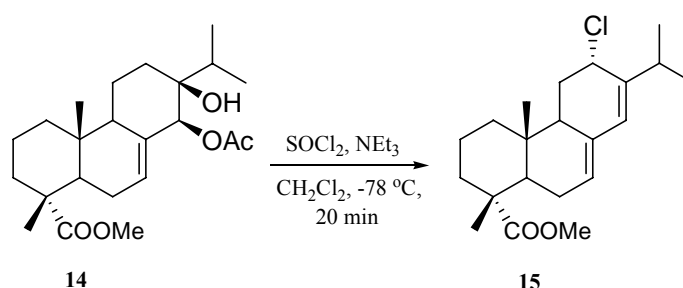
Se prepara una disolución de **12** (240 mg, 0.68 mmol) en 5 mL de piridina, se le añade 2 mL de anhídrido acético y se deja la mezcla agitándose a temperatura ambiente durante 10 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se diluye con éter (20 mL), se lava con HCl al 10 % (4 x 5 mL), y luego con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 x 5 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene **14** puro (255 mg, 95%).

13β-Hidroxi-14β-acetoxiabiet-7-en-18-oato de metilo (**14**):

Sólido cristalino. Pf = 130 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 4.26 (c 0.77, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3449, 1726, 1647, 1459, 1436, 1371, 1242, 1186, 1146, 1046, 1022, 934, 755 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, d, *J* = 7 Hz), 0.87 (3H, s), 0.94 (3H, d, *J* = 7 Hz), 1.24 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.62 (3H, s), 5.32 (1H, s a), 5.36 (1H, dd a, *J* = 2.04, 4.1 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):



Síntesis de 12α-cloroabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**15**).

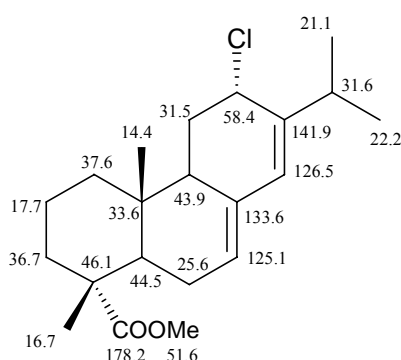


Sobre una disolución de **14** (1.56 g, 4.15 mmol) y trietilamina (2.5 mL) en 60 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, previamente enfriada a -78°C, se agrega lentamente bajo atmósfera

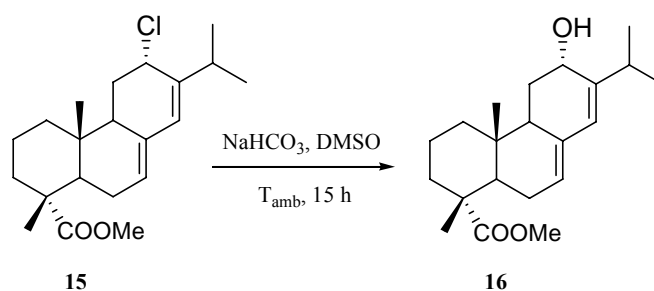
de argon, cloruro de tionilo (0.6 mL, 1.08 mmol) y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante 20 minutos; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 6 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se agita durante 10 minutos más. A continuación se diluye con éter (25 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución al 10% de HCl (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporciona **15** (1.04 g, 80 %).

12 $\alpha$ -Cloroabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**15**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = -0.23$  (c 0.63, CHCl<sub>3</sub>). IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1725, 1460, 1386, 1245, 1195, 1147, 1016, 756, 667 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, s), 1.04 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.25 (3H, s), 2.42 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 2.55 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.75 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz), 5.56 (1H, m), 5.90 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



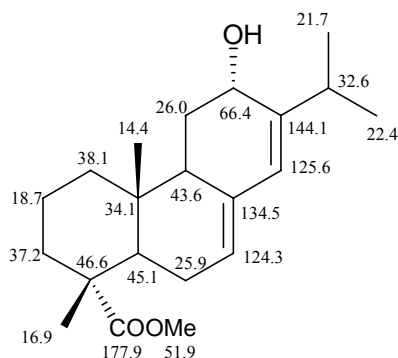
Síntesis de 12 $\alpha$ -hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**16**).



Sobre una disolución de **15** (580 mg, 1.84 mmol) en DMSO (20 mL), recientemente destilado, se añade bicarbonato sódico (302 mg, 3.68 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se fracciona la mezcla de la reacción con éter- agua (25-10 mL) y se extrae con éter (4 x 10 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a vacío, proporcionando **16** puro (550 mg, 95%).

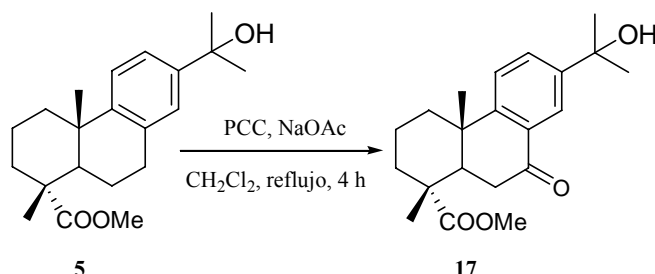
12 $\alpha$ -Hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**16**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = -26.23$  (c 0.86, CHCl<sub>3</sub>) IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3458, 1725, 1460, 1386, 1246, 1191, 1148, 1110, 1036, 901, 756, 666 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.74 (3H, s), 0.99 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.18 (3H, s), 2.25 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 2.38 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.56 (3H, s), 4.20 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz), 5.45 (1H, m), 5.77 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



## SINTESIS DE PICEALACTONA B (19).

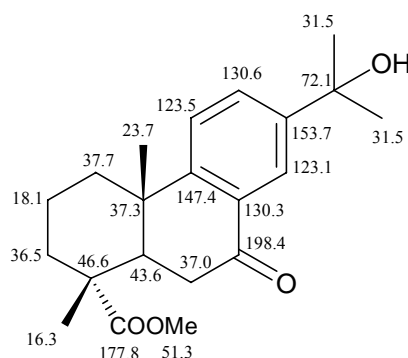
### Oxidación bencílica del compuesto 5.



Se disuelve **5** (650 mg, 1.97 mmol) en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  recién destilado y se adiciona a 0 °C acetato sódico (178 mg, 2.17 mmol) y clorocromato de piridinio (467 mg, 2.17 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 4 horas, indicando la CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se filtra la mezcla de la reacción sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con éter, y se evapora el disolvente, proporcionando **17** (440 mg, 65%).

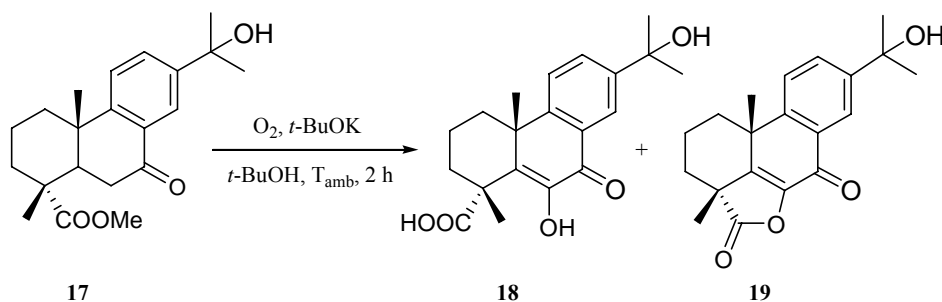
### 15-Hidroxi-7-oxoabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (17):

Aceite incoloro  $[\alpha]_D = +7.9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3500, 1726, 1706, 1605, 1491, 1380, 1257, 1111, 1104  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.57 (6H, s), 3.64 (3H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 8.3$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz). **HRMS (FAB)**  $m/z$  : 367.188599 (calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ , 367.188529).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):

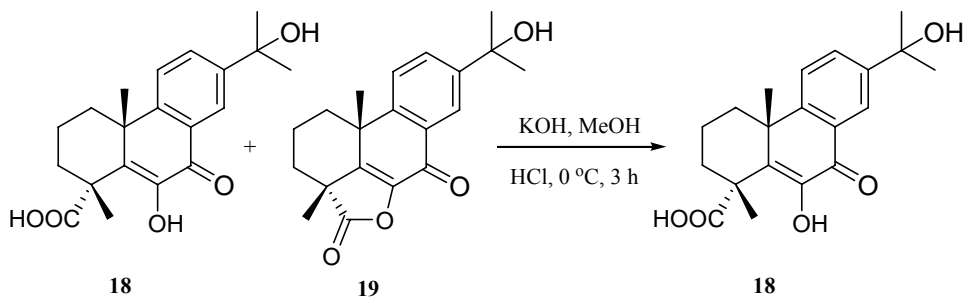




**Tratamiento de 17 con O<sub>2</sub> / *t*-BuOK**



Sobre una disolución de **17** (310 mg, 0.9 mmol) en *t*-BuOH (10 mL), colocada en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante de reflujo, se añade *tert*-butóxido de potasio (202 mg, 1.8 mmol) y se hace pasar una corriente de O<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura entre 30-40 °C mediante un baño de agua. El curso de la reacción se sigue mediante CCF. Finalizada la misma, se adiciona lentamente una disolución de HCl al 10% (hasta pH = 6). A continuación, se evapora el disolvente y se diluye con éter (30 mL), se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene una mezcla de **18** y **19** (1:1, 98%) que se utiliza en la siguiente reacción sin purificación.

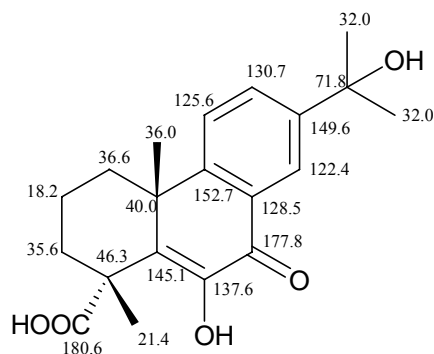
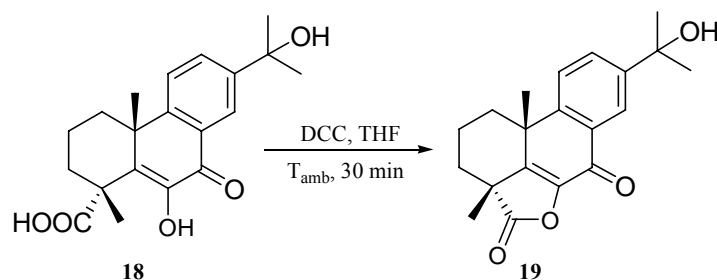


Se disuelve la mezcla anterior **18** y **19** (100 mg) en una disolución 2 N de KOH en MeOH (8 mL) y se deja bajo agitación a 0 °C durante 3 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se acidula la mezcla con 2N HCl (2 mL) y se extrae con éter (3 x 15 mL). La fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora, rindiendo 84 mg de **18** (81%).

Ácido 15,6-dihidroxi-7-oxoabieta-5,8,11,13-tetraen-18-oico (18):

**IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3440, 1804, 1675, 1609, 1491, 1458, 1377, 1186, 1138, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.50-1.60 (3H, m), 1.54 (9H, m), 1.59 (3H, s), 1.95 (2H, m), 2.55 (1H, m), 3.90 (1H, s a), 7.65 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm):

**Obtención de picealacóna B (19).**

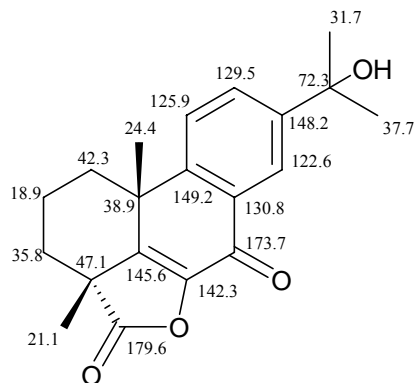
Se disuelve **18** (100 mg, 0.3 mmol) en THF (10 mL) y se añade diciclohexilcarbodiimida (DCC) (80 mg, 0.39 mmol). La mezcla se deja bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 90 minutos, transcurridos los cuales la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el disolvente y el crudo resultante se diluye con éter (20 mL) y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene picealactona B (**19**) pura (95 mg, 97%).

7-Oxo-15-hidroxiabieta-8, 11,13-trien-5-deshidro-18,6-olida (19):

Sólido amorfo, **IR** (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3445, 3042, 1802, 1673, 1608, 1492, 1385, 1131, 986  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.61 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.59 (3H, s),

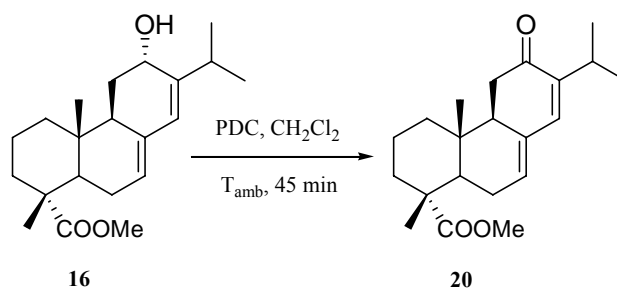
*Síntesis de picealactona B (19)*

1.61 (3H, s), 2.48 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 3.30 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



**SINTESIS DE PICEALACTONA C (30).**

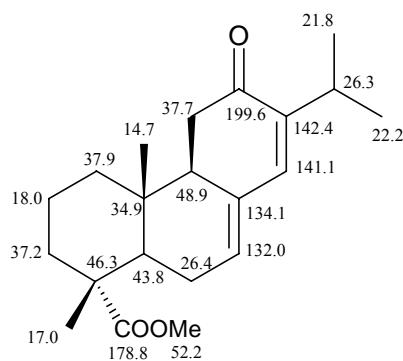
**Oxidación de 16 con PDC.**



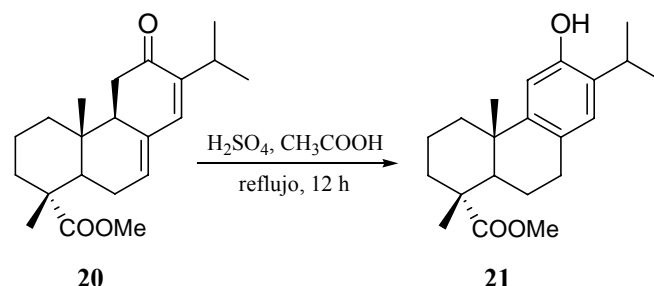
Sobre una disolución de **16** (300 mg, 0.90 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), bajo atmósfera de argón, se añade dicromato de piridinio (1.02 g, 2.7 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces, se filtra sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con éter, rindiendo **20** (177 mg, 60%).

**12-Oxoabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (20):**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = -85.3$  (c 0.77,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1726, 1669, 1634, 1460, 1366, 1246, 1186, 1146  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, s), 1.04 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz); 1.27 (3H, s), 1.92 (1H, d,  $J = 18.2$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J = 4.1, 12.3$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 2.22 (1H, t,  $J = 14.5$  Hz), 2.44 (1H, dd,  $J = 5.1, 14.6$  Hz), 2.49 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 2.89 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.65 (3H, s), 5.99 (1H, m), 6.68 (1H, s).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



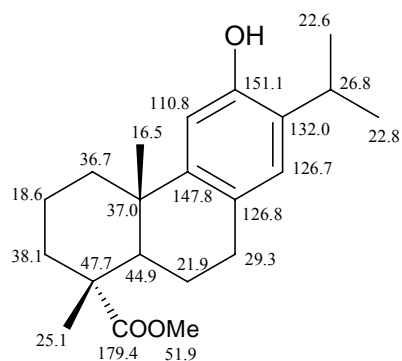
**Isomerización del compuesto 20.**

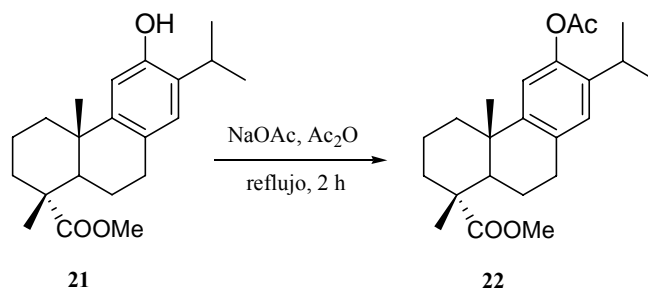


Sobre una disolución de **20** (200 mg, 0.60 mmol) en ácido acético (8 mL) se adiciona, lentamente, ácido sulfúrico concentrado (0.3 mL) y la mezcla se somete a reflujo durante 12 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición de la dienona **20**. Entonces se deja enfriar y se diluye con éter (50 mL), se lava con agua (10 x 20 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente rindiendo **21** puro (170 mg, 85%).

12-Hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**21**):

Sólido blanco. Pf = 156°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +15.7 (c 0.87, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3433, 1725, 1697, 1615, 1508, 1417, 1328, 1256, 1176 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.19 (6H, d,  $J = 5.1$  Hz), 1.22 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.17 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 2.20 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 2.80 (2H, m), 3.13 (1H, h,  $J = 5.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.81 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):

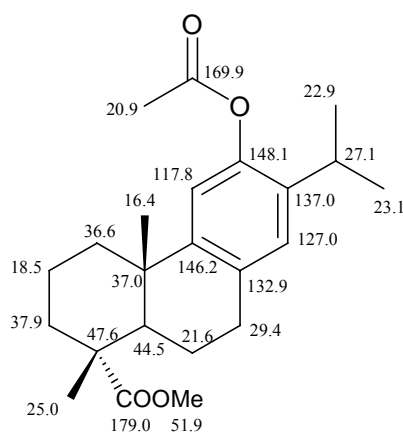


**Acetilación del compuesto 21.**

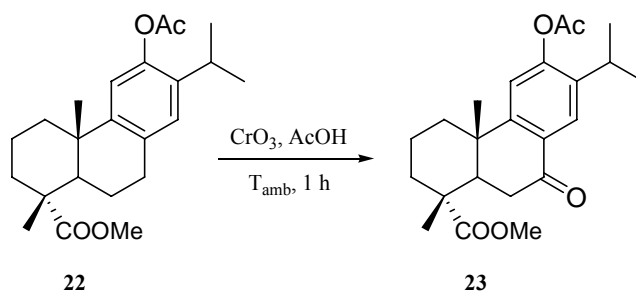
Sobre una disolución de **21** (1.7 g, 5.4 mmol) en anhídrido acético (8 mL) se adiciona acetato sódico (147 mg, 2.06 mmol) y se mantiene la mezcla de la reacción a reflujo bajo atmósfera de argón durante 2 horas. Comprobada la desaparición del material de partida mediante CCF, se deja enfriar la mezcla, y se añade agua (4 mL). Se diluye con éter (80 mL) y se lava con agua (6 x 30 mL) y con salmuera (2x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo **22** (337 mg, 91%).

**12-Acetoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (22):**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +49.5$  (c 0.37, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1759, 1726, 1496, 1460, 1367, 1246, 1211, 1133, 1114, 667 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.19 (6H, d,  $J = 5.1$  Hz), 1.20 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.19 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 2.30 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.88 (1H, h,  $J = 5.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.93 (1H, s). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



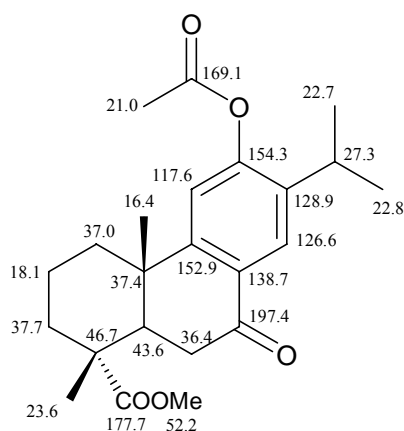
**Oxidación benfílica del compuesto 22:**

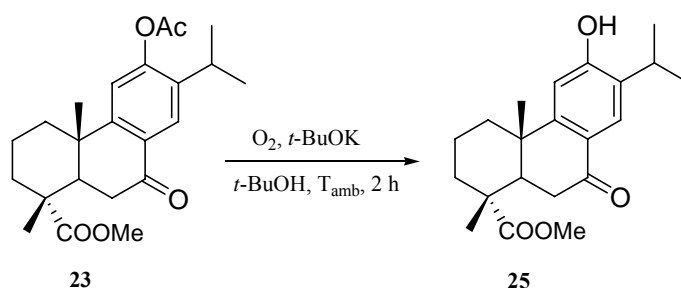


A una disolución de **22** (260 mg, 0.70 mmol) en ácido acético (15 mL) se añade CrO<sub>3</sub> (120 mg, 1.2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (15 x 15 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo (265 mg) que, mediante su cromatografía en columna de sílica gel (30% E / H) proporciona 222 mg de **23** (82%).

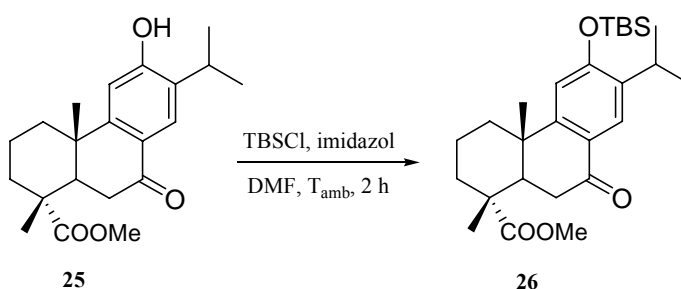
**7-Oxo-12-acetoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (23):**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +42.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1767, 1726, 1684, 1609, 1458, 1368, 1265, 1199, 1115, 1013, 790 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.26 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 2.33(1H, m), 2.34 (3H, s), 2.72 (2H, m), 2.99 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.65 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.99 (1H, s). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



**Tratamiento de 23 con O<sub>2</sub> / *t*-BuOK.**

Sobre una disolución de **23** (140 mg, 0.36 mmol) en *t*-BuOH (20 mL), colocada en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo, se añade *tert*-butóxido de potasio (81 mg, 0.72 mmol) y se hace pasar una corriente de O<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura entre 30 - 40 °C mediante un baño de agua. El curso de la reacción se sigue mediante CCF. Finalizada está, se adiciona lentamente una disolución de HCl al 10% (hasta pH = 6). A continuación, se evapora el disolvente y se diluye con éter (20 mL), se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el fenol **25** (118 mg, 95%).

**Tratamiento de 25 con TBSCl.**

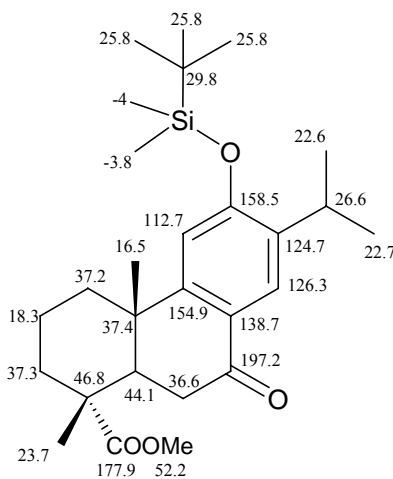
A una disolución de **25** (170 mg, 0.49 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se añade cloruro de *tert*-butildimetilsililo (70 mg, 0.98 mmol) e imidazol (82 mg, 0.54 mmol). Se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón durante 45 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **25**. Entonces, se añade agua (5 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (3 x 8 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el



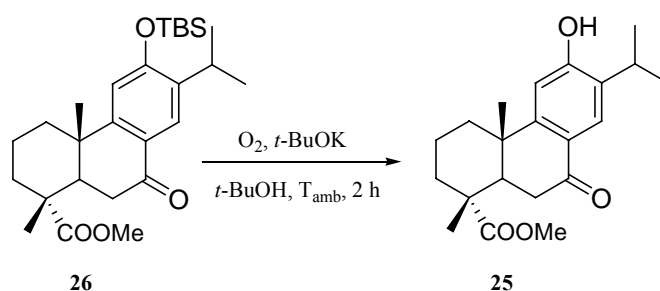
disolvente, proporcionando un crudo (240 mg) que, tras purificación en columna cromatográfica en gel de sílice (5% E / H), proporciona **26** (212 mg, 90%).

7-Oxo-12-*t*-butildimetilsililoxi-abieta-8, 11,13-trien -18-oato de metilo (**26**):

Aceite incoloro **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1727, 1679, 1599, 1491, 1462, 1278, 1254, 1176, 1131, 782  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.26 (3H, s), 0.28 (3H, s), 1.01 (9H, s), 1.19 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.24 (3H, s), 7.88 (1H, s), 1.32 (3H, s), 2.19 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.68 (2H, m), 3.15 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.64 (3H, s), 6.69 (1H, s).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ (ppm):



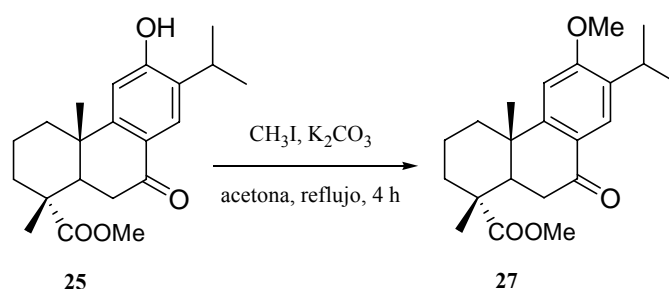
Tratamiento de **26** con  $\text{O}_2$  / *t*-BuOK.



Sobre una disolución de **26** (153 mg, 0.33 mmol) en *t*-BuOH (20 mL), colocada en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante de reflujo, se añade *tert*-butóxido de potasio (74 mg, 0.66 mmol) y se hace pasar una corriente de  $\text{O}_2$ , manteniendo la temperatura entre 30 - 40  $^{\circ}\text{C}$  mediante un baño de agua, siguiendo el

curso de la reacción mediante CCF. Finalizada la misma, se adiciona lentamente una disolución de HCl al 10% (hasta pH = 6). A continuación, se evapora el disolvente y se diluye con éter (20 mL), se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el fenol **25** puro (108 mg, 95%).

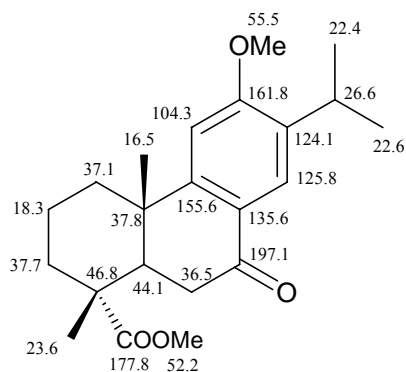
### Metilación del compuesto 25.



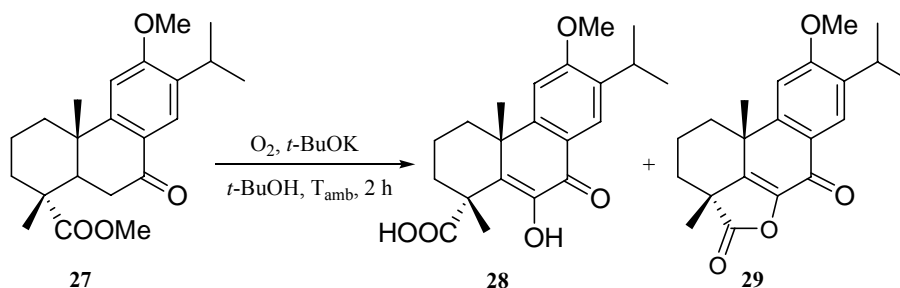
Sobre una disolución de **25** (130 mg, 0.39 mmol) en acetona (15 mL) se adiciona K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0.90 mmol) y yoduro de metilo (0.06 mL, 0.78 mmol). Se somete la mezcla a reflujo durante 4 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se deja enfriar, se filtra y se evapora la acetona. El residuo resultante se fracciona entre éter-agua (30-10 mL) y se extrae con éter (2 x 10 mL). Tras lavar con salmuera (10 mL), secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene 110 mg de **27** puro (95 %).

### 7-Oxo-12-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (27):

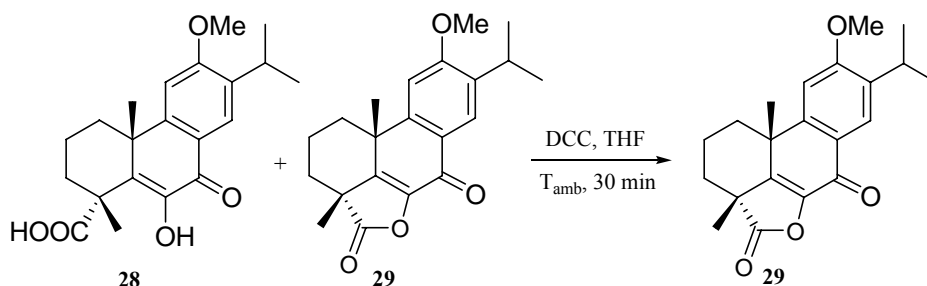
Sirupo incoloro.  $[\alpha]_D = +30.2$  (c 0.85, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1726, 1673, 1495, 1460, 1313, 1256, 1174, 1132, 1047, 755 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.60-1.90 (5H, m), 2.19 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 2.33 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.25 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.64 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.89 (1H, s). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



### Tratamiento de 27 con O<sub>2</sub>/ t-BuOK.



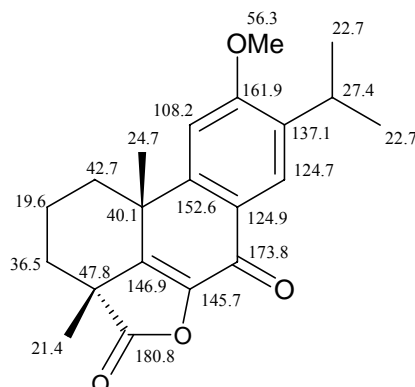
Sobre una disolución de **27** (110 mg, 0.30 mmol) en *t*-BuOH (15 mL), colocada en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante de reflujo, se añade *tert*-butóxido de potasio (70 mg, 0.62 mmol) y se hace pasar una corriente de O<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura entre 30 - 40 °C mediante un baño de agua y siguiendo el curso de la reacción mediante CCF. Finalizada está, se adiciona lentamente una disolución de HCl al 10% (hasta pH = 6). A continuación, se evapora el disolvente y se diluye con éter (20 mL), se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene 100 mg de una mezcla de **28** y **29** (1:1, 95%), irresoluble.

**Síntesis del compuesto 29.**

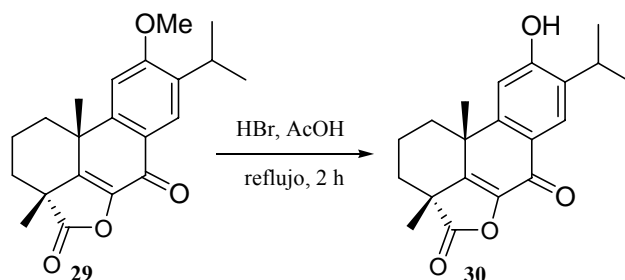
Sobre una disolución del crudo anterior, **28** y **29** (100 mg), en THF anhidro (10 mL) se adiciona dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (70 mg, 0.33 mmol). Se deja la mezcla bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se extrae con éter (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con agua (10 mL) y con salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se purifica el crudo resultante (180 mg) mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), proporcionando **29** (77 mg, 75 %).

**7-Oxo-12-metoxiabieta-8,11,13-trien-5-dehidro-18,6-olida (29):**

Siropo incoloro,  $[\alpha]_D = -1.56$  (c 0.44, CHCl<sub>3</sub>). IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1803, 1675, 1601, 1497, 1459, 1311, 1254, 1158, 1081, 1013, 754 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.31 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.59 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.50 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.29 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.96 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.98 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



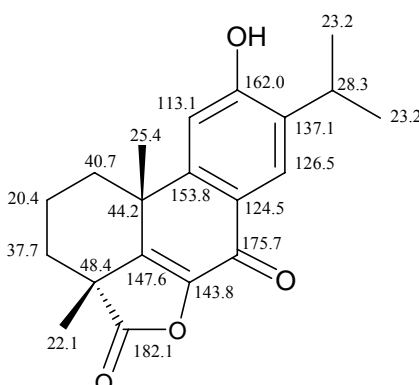
**Síntesis de picealactona C (**30**).**



Sobre una disolución de **29** (500 mg, 1.46 mmol) en ácido acético (8 mL) se añade 1 mL de ácido bromhídrico del 48 % y se refluje la mezcla durante 2 horas, indicando la CCF la desaparición de **29**. A continuación se diluye con éter (20 mL), y se lava con agua (10 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo (520 mg) que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50% E/ H), rinde picealactona C (**30**) (367 mg, 77 %)

7-Oxo-12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-5-deshidro-18,6-olida (**30**):

Sólido cristalino, IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3348, 1802, 1670, 1589, 1500, 1257, 1150, 1005  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.24 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.56 (3H, s), 1.59 (3H, s), 2.30 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 3.30 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



## CAPITULO II.

# SÍNTESIS DE 14-HIDROXIDERIVADOS DE DITERPENOS CON ESQUELETO DE ABIETANO



## ANTECEDENTES





## ANTECEDENTES.

Entre los derivados con esqueleto de abietano que merecen destacarse, por su importante y elevada actividad biológica, se encuentran una serie de compuestos que poseen función oxigenada en C-14 y un mayor o menor grado de oxidación. Citamos por ejemplo (-)-desoxiroyleanona (**I**) que posee potente actividad frente a leishmaniosis<sup>42</sup> así como criptoquinona (**II**) con gran actividad citotóxica,<sup>43</sup>

Se han descrito también abietanos que poseen, además de la función oxigenada en C-14, un anillo A funcionalizado; ejemplos representativos son triptonida (**IV**) y triptolida (**V**), que fueron aislados a partir de *Tripterygium wilfordii* por Kupchan y colaboradores.<sup>44</sup> Estos compuestos resultaron ser los primeros diterpenos triepoxidados descritos y contienen un nuevo esqueleto de 18(4→3)-abeoabietano (triptolidano). Sus configuraciones absolutas han sido establecidas por difracción de Rayos X.<sup>45</sup>

Zheng *et al.* publicaron que triptonida (**IV**) y triptolida (**V**) poseen tanto actividad inmunosupresora como antiinflamatoria.<sup>46</sup> Triptolida muestra una eficacia contra las leucemias de tipo L-1210 y P-388 a 0.1 mg/Kg y es citotóxica, con una DE50 de 10<sup>-3</sup>-10<sup>-4</sup> µg/mL, frente a la línea celular KB. Un poco después, se publicaron los efectos citotóxicos de triptolida (**V**) frente a células de cáncer de mama (MCFG-7 y BT-20), cáncer de estómago (MKN-45, MKN-7 y KATO-III) y leucemia promielocítica (HL-60), siendo los resultados similares a los obtenidos frente a la línea celular de leucemia HL-60 (IC50 0.504-1.22 µg/mL).<sup>47</sup> Pruebas in vivo mostraron que triptolida (**V**) es efectiva para inhibir el rechazo de injertos de piel.<sup>48</sup>

<sup>42</sup>Tan, N.; Kaloga, M.; Radtke, O. A.; Kiderlen, A. F.; Oksuz, S.; Ulubelen, A.; Kolodziej, H. *Phytochemistry*. **2002**, *61*, 881-884.

<sup>43</sup>Kofujita, H.; Ota, M.; Taakahashi, K.; Kawai, Y.; Hayashi, Y. *Phytochemistry*. **2002**, *61*, 895-898.

<sup>44</sup>Kupchan, S. M.; Court, W. A.; Dayley, R. G. Jr.; Gilmore, C. J.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7194-7195.

<sup>45</sup>Gilmore, C. J.; Bryan, R. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1973**, *6*, 816-819.

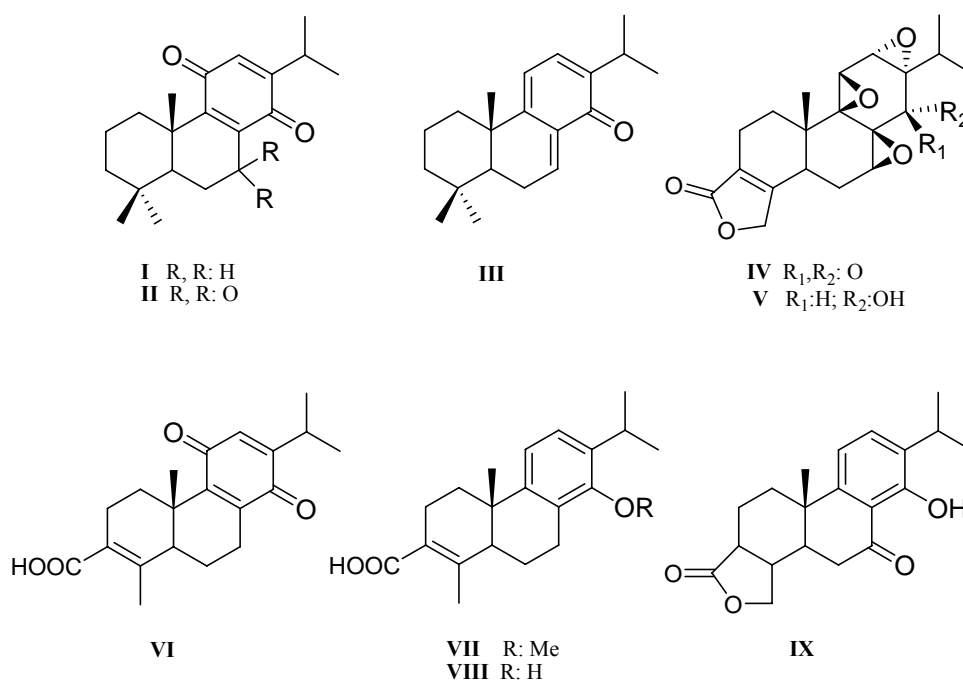
<sup>46</sup>Zheng, J. R.; Gu, K.; Xu, L.; Gao, J.; Yu, Y.; Tang, M. *Acta Acad. Med. Sin.*, **1991**, *13*, 391-397.

<sup>47</sup>Yisheng, W.; Isamu, A. *Zhongguo Yaoli Xuebao*, **1991**, *12*, 406-410.

<sup>48</sup>Yang, S. X.; Gao, H. L.; Xie, S. S.; Zhang, W. R.; Long, Z. Z. *Int. J. Immunopharmacol.*, **1992**, *14*, 963-969.

Otros ejemplos de abietanos relacionados, conocidos por su considerable actividad antiinflamatoria, son (+)- triptoquinona (VI),<sup>49</sup> (+)-triptinina A (VII) y (+)-triptinina B (VIII),<sup>50</sup> así como triptofenolida (IX)

Figura 1



A pesar de que estos metabolitos presentan una importante actividad biológica, solo se han descrito unas pocas síntesis, que emplean en la mayoría de los casos procesos de ciclación.

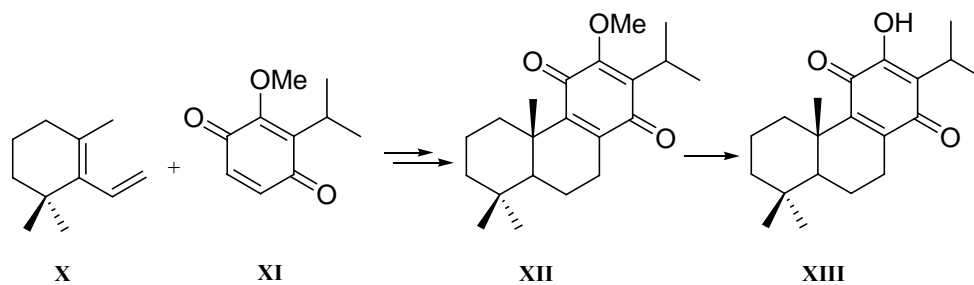
Engler *et al.* elaboraron el esqueleto de abietano de (+/-) royleanona (XIII) mediante cicloadición de Diels-Alder<sup>51</sup> (Esquema 1).

Esquema 1

<sup>49</sup> Shishido, K.; Got, K.; Miyoshi, S.; Takaishi, Y.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 406–414.

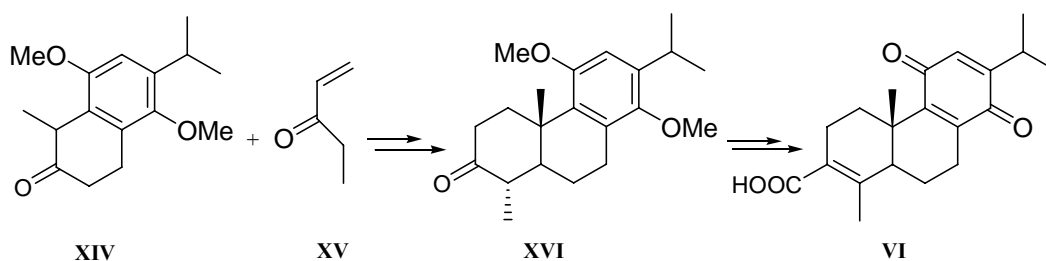
<sup>50</sup> Xu, J.; Ikekawa, T.; Ohkawa, M.; Yokota, I.; Hara, N.; Fujimoto, Y. *Phytochemistry*, **1997**, *44*, 1511-1514.

<sup>51</sup> Engler, T. A.; Sampath, U.; Naganathan, S.; Vander Velde, D.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5712-5727.



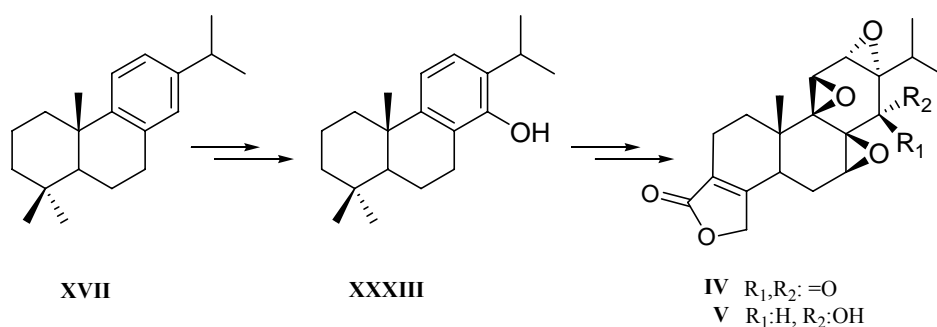
Shishido *et al.* utilizan el proceso de anelación de Robinson para sintetizar (+)- triptoquinona A (VI)<sup>52</sup> (Esquema 2).

### Esquema 2



En 1980, van Tamelen describió una síntesis enantiospecífica de triptonida (IV) y triptolida (V) a partir del ácido deshidroabiético (XVII)<sup>53</sup> (Esquema 3).

### Esquema 3

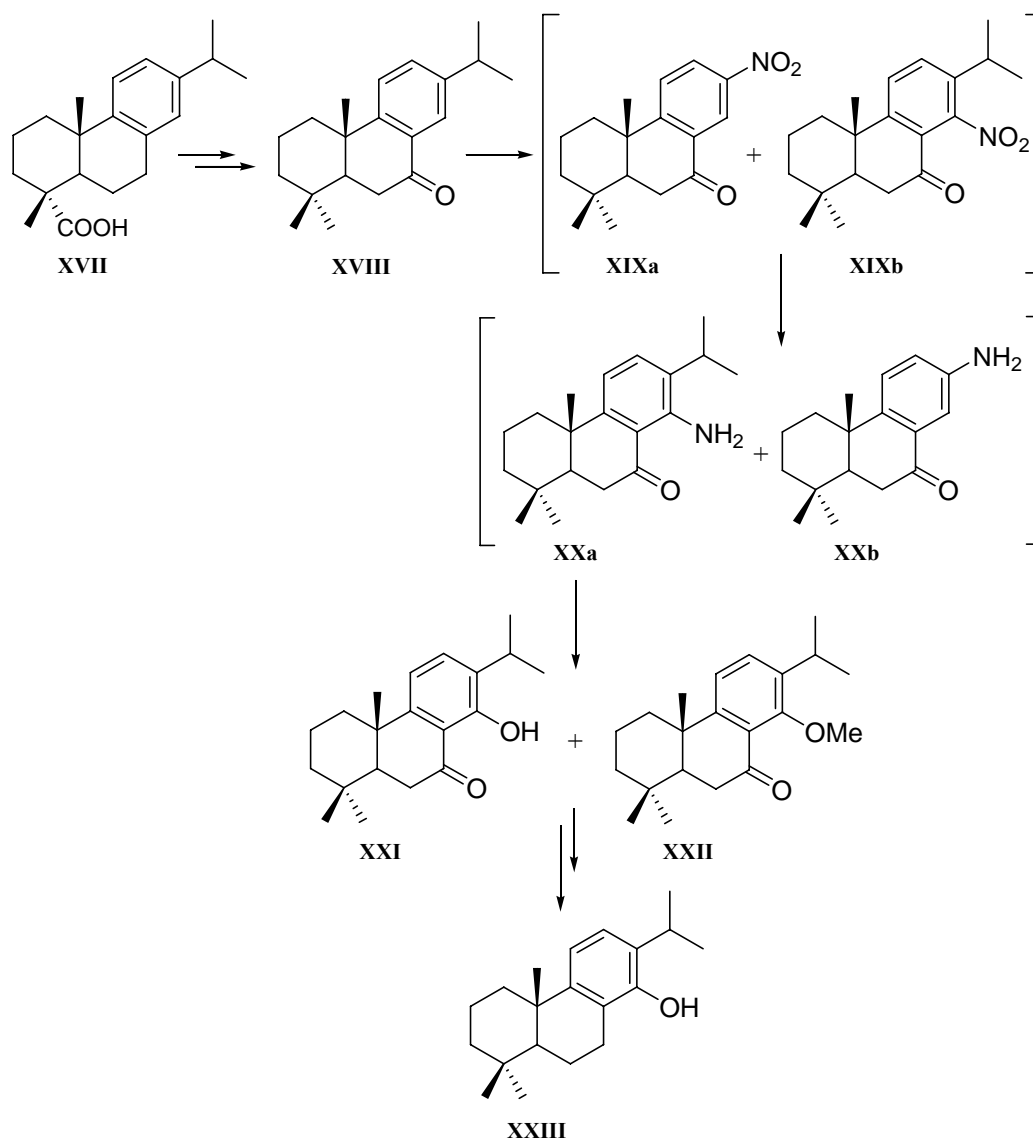


<sup>52</sup> Shishido, K.; Got, K.; Miyoshi, S.; Takaishi, Y.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 406-414.

<sup>53</sup> van Tamelen, E. E.; Demers, J. P.; Taylor, E. G.; Soller, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5424-5425.

La introducción de la agrupación hidroxilo en C-14 del ácido deshidroabiético (XVII) ha sido descrita por Tahara *et al.*<sup>54</sup> La nitración de la cetona XVIII dió lugar a una mezcla 1:1 de nitrocompuestos XIXa-b, que tras reducción condujo a los correspondientes aminoderivados XXa-b. La separación cromatográfica y diazotación en MeOH proporcionó una mezcla formada por el fenol XXI y el metilderivado XXII. La reducción del carbonilo cetónico y ruptura del éter metílico proporcionó el fenol XXIII. Sin embargo, el rendimiento global de este procedimiento es inferior al 10 % (Esquema 4).

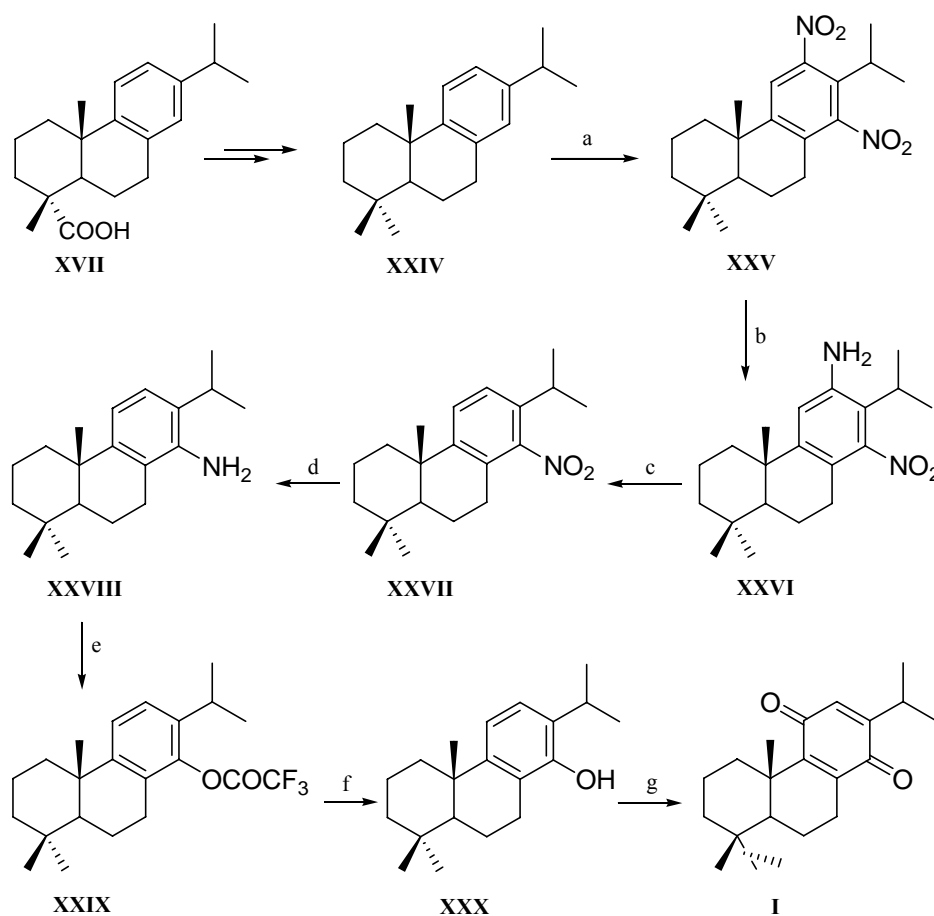
Esquema 4



<sup>54</sup> Tahara, A.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 1976-1983.

En su síntesis de desoxiroyleanona (**I**), Matsushita *et al.* desarrollaron otro método para introducir la función oxigenada en C-14 del ácido deshidroabiético (**XVII**), a través de un proceso de nitración.<sup>55</sup> El procedimiento consistió en la reducción selectiva del grupo nitro en C-12 y posterior desaminación, conduciendo al 14-nitroderivado **XXVII** con buen rendimiento (Esquema 5).

Esquema 5

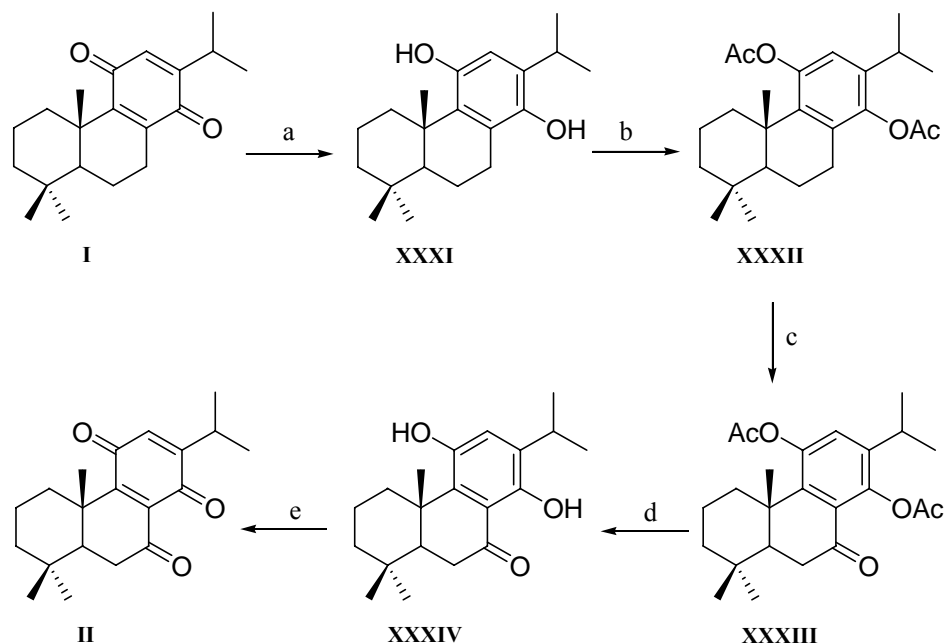


a) 65% HNO<sub>3</sub> (25 eq), 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (47 eq), 0°C → T<sub>amb</sub>, 0.5 h. b) HCOONH<sub>4</sub>, 10% Pd-C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, T<sub>amb</sub>, 6.5 h. c) i-amilONO, dioxano, reflujo, 1.5 h. d) HCOONH<sub>4</sub>, 10% Pd-C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, T<sub>amb</sub>, 10 h. e) i-amilONO, CF<sub>3</sub>COOH, T<sub>amb</sub>, 2 h. f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, T<sub>amb</sub>, 1.5 h. g) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, AcOH, 10-15 °C → T<sub>amb</sub>, 2h.

<sup>55</sup> Matsushita, Y.; Iwakiri, Y.; Yoshida, S.; Sugamoto, K.; Matsui, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3629-3632.

Los mismos autores describieron la síntesis de criptoquinona (**II**), conocida por su potente actividad antiviral (Esquema 6).

### Esquema 6

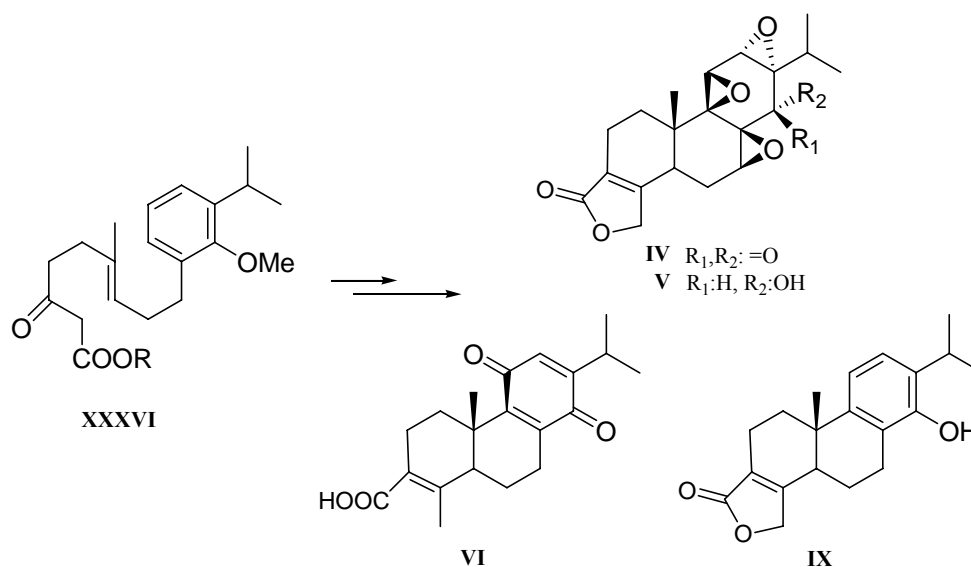


a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, T<sub>amb</sub>, 1 h; b) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, T<sub>amb</sub>, 22 h; c) CrO<sub>3</sub>, AcOH, T<sub>amb</sub>, 5 h; d) HCl, MeOH, reflujo, 4 h; e) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T<sub>amb</sub>, 1 h.

En 2000, se llevó a cabo con éxito la síntesis total enantioselectiva de (+)-triptoquinona (**VI**), (+)-triptofenolida (**IX**), triptonida (**V**) y triptolida (**V**) mediante ciclación radicalaria<sup>56</sup> (Esquema 7).

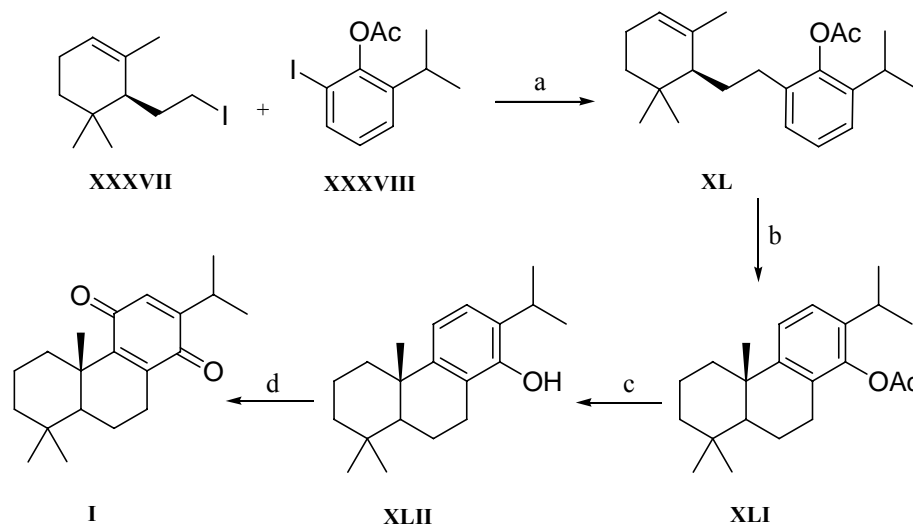
<sup>56</sup> Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2208-2217.

## Esquema 7:



Recientemente, Yajima *et al.* han descrito una síntesis asimétrica de desoxiroyleanona (**I**), vía ciclación electrofílica<sup>57</sup> (Esquema 8).

## Esquema 8:



a) (i) *t*-BuLi, éter, -78 °C; (ii) B-MeO-9-BBN, hexano, THF; (iii) 3 M  $K_3PO_4$ ; (iv)  $Pd(PPh_3)_4$ , DMF, 80 °C;  
 b) (i)  $BF_3 \cdot OEt_2$ ,  $MeNO_2$ ; (ii) recristalización en MeOH; c)  $K_2CO_3$ , MeOH; d) CAN, MeCN, THF,  $H_2O$ .

<sup>57</sup> Yajima, A.; Yamaguchi, A.; Saitou, F.; Nukada, T.; Yabuta, G. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 1080-1084.





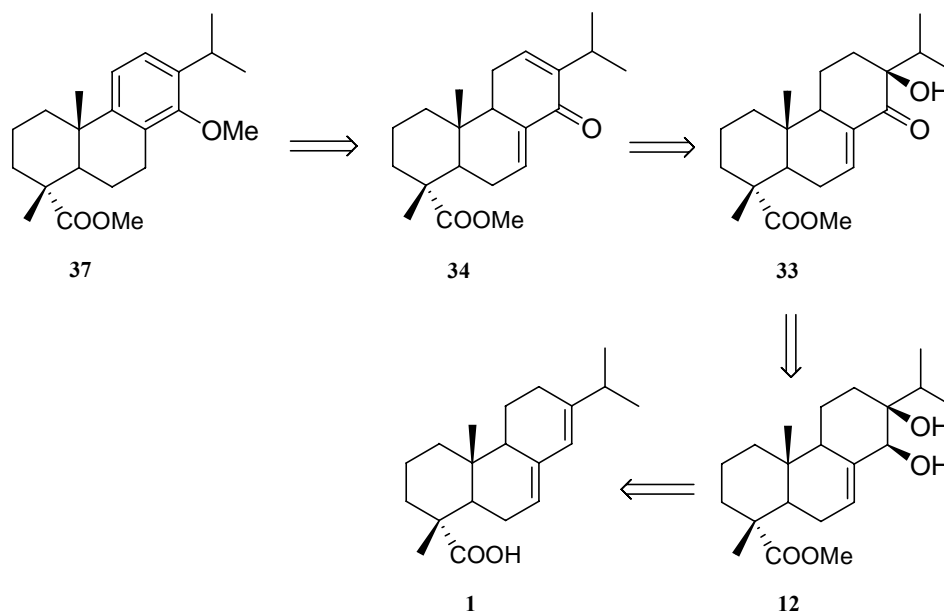
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## 1. SÍNTESIS DE 14-METOXIDEHIDROABIETATO DE METILO (37).

Se ha planteado un procedimiento alternativo para preparar el 14-metoxiderivado **37** a partir del ácido abiético (**1**) (esquema 9).

### Esquema 9



El compuesto **37** se obtendrá tras la isomerización de la cetona **34**, que resulta de la deshidratación de la hidroxicetona **33**, obtenida mediante oxidación del diol **12**, fácilmente preparado a partir de ácido abiético (**1**).

### 1.1. Ensayos de oxidación de 12.

Como paso previo, por tanto, se estudió la transformación de **12** en **33**, utilizando diversos sistemas oxidantes. En la tabla 2, se recogen los resultados más representativos.

Con  $\text{MnO}_2$  a temperatura ambiente no se observa reacción después de 24 horas; cuando se calienta a reflujo de benceno durante 16 horas, se obtiene el cetoaldehído **31** con un 75% de rendimiento. Una pequeña cantidad de este aldehído, junto con deshidroabietato de metilo (**13**) y 7-oxodeshidroabietato de metilo (**32**), se obtuvo al tratar con el reactivo de Jones a temperatura ambiente.

El tratamiento con IBX en DMSO a temperatura ambiente deja el diol inalterado. Con este mismo reactivo en THF a reflujo, se obtuvo un 72% del cetoaldehído **31**.

Cuando se trató el compuesto **12** con PCC en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se obtuvo una mezcla del cetoaldehído **31** y de la hidroxicetona deseada **33** en proporción similar.

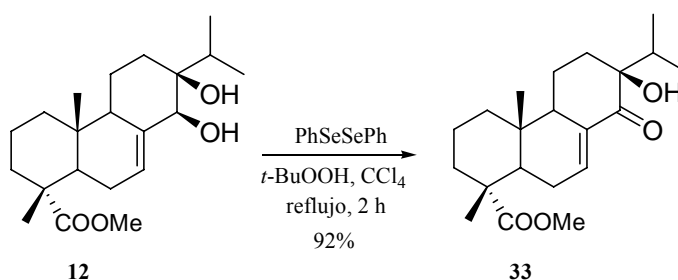
El tratamiento con el reactivo de Swern condujo a los compuestos **33** y **34** con bajos rendimientos.

Estos mismos productos se obtuvieron al tratar el diol **12** con DDQ en benceno a temperatura ambiente.

Cuando se utilizó PDC en presencia de *t*-BuOOH se obtuvo la hidroxicetona **33** como único producto, aunque con rendimiento bajo (36%).

Como puede observarse en la tabla 2, el mejor resultado se obtuvo con difenildiselenuro y *t*-BuOOH en CCl<sub>4</sub>. Al cabo de 2 horas a reflujo, el compuesto deseado se obtuvo con muy buen rendimiento (Esquema 10).

### Esquema 10



El espectro IR del compuesto **33** revela la existencia de la banda del grupo hidroxilo a 3484 cm<sup>-1</sup>, así como aquella correspondiente a la cetona α,β-insaturada a 1683 cm<sup>-1</sup>. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN confirma la presencia del carbonilo cetónico, por la aparición de una señal a 203.5 ppm.

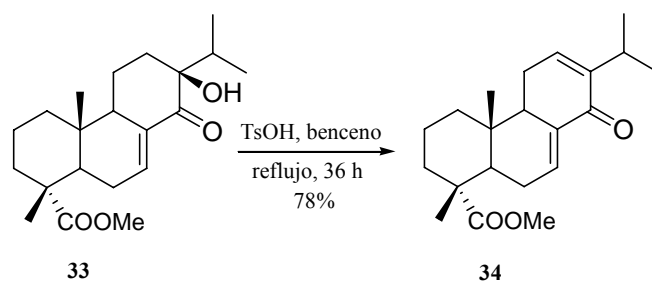
Tabla 1. Ensayos de oxidación de **12**

Entrada	Condiciones	Productos (%)
1	-MnO <sub>2</sub> , benceno, T <sub>amb</sub> , 24 h -MnO <sub>2</sub> , benceno, reflujo, 16 h	No reacciona <b>31</b> (75%)
2	Jones, acetona, T <sub>amb</sub> , 20 h	<b>31</b> (5%) <b>13</b> (20%) <b>32</b> (11%)
3	IBX, DMSO, T <sub>amb</sub> , 16 h	No reacciona
4	IBX, THF, reflujo, 48 h	<b>31</b> (72%)
5	PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 30 min	<b>31</b> (37%) <b>33</b> (30%)
6	(COCl) <sub>2</sub> , DMSO, Et <sub>2</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T <sub>amb</sub> , 24 h	<b>33</b> (15%) <b>34</b> (5%)
7	DDQ, TsOH, benceno, T <sub>amb</sub> , 48 h	<b>33</b> (18%) <b>34</b> (12%)
8	PDC, t-BuOOH, benceno, T <sub>amb</sub> , 3 h	<b>33</b> (36%)
9	PhSeSePh, t-BuOOH, CCl <sub>4</sub> , reflujo, 2 h	<b>33</b> (92%)

## 1.2. Preparación de 14-oxoabieta-7,12-dien-18-oato de metilo (34).

El tratamiento de la hidroxiketona **33** con TsOH en benceno a reflujo proporcionó la dienona **34** con buen rendimiento (Esquema 11).

### Esquema 11

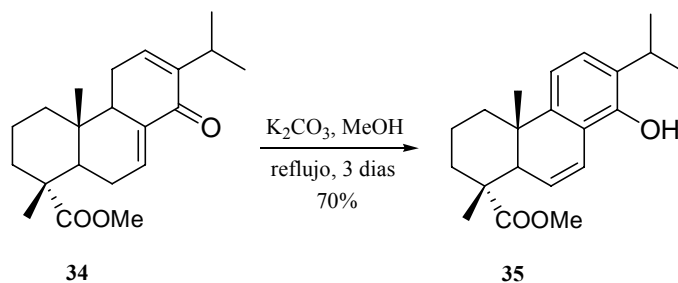


El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto muestra un doblete a 6.69 ppm ( $J = 8.3$  Hz) correspondiente al proton H-12. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observan señales de carbonilo cetónico a 186.3 ppm y las de los carbonos olefinicos a 140.6 y 145.7 ppm. En el espectro de IR se observa la banda del carbonilo cetónico a  $1667\text{ cm}^{-1}$ .

## 1.3. Preparación de 14-hidroxiabieta-6,8,11,13-tetraen-18-oato de metilo (35).

La isomerización de la dienona **34**, por tratamiento con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en metanol a reflujo, condujo al fenol **35** (Esquema 12).

### Esquema 12



La banda del hidroxilo está presente en el espectro IR a  $3583\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observan dos dobletes a 6.73 ppm ( $J = 8.3$  Hz) y 7.03 ppm ( $J = 8.1$  Hz), correspondientes a los protones H-11 y H-12. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN

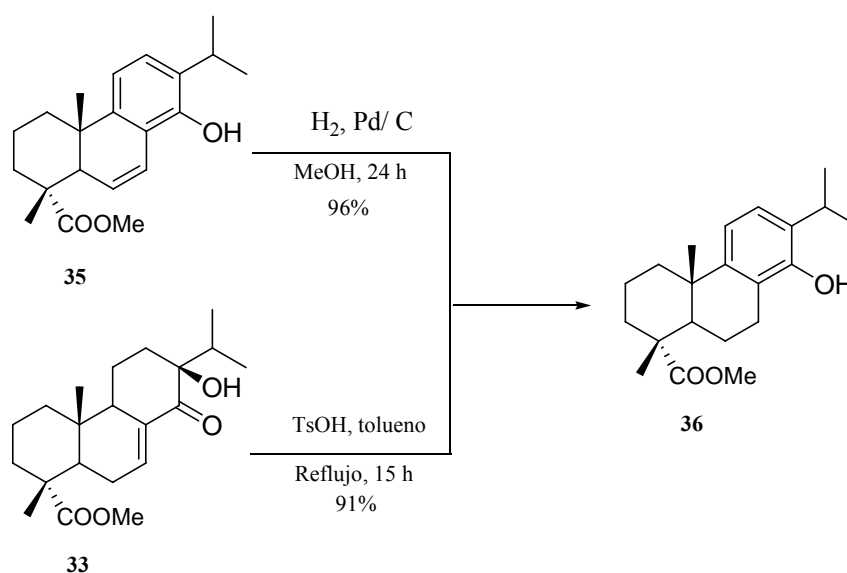
se observan las señales de los carbonos aromáticos C-11 y C-12 a 114.2 y 121.0 ppm, de carbono aromático oxigenado a 148.4 ppm y los del doble enlace C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> a 129.2 y 125.2 ppm.

#### 1.4. Preparación de 14-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (36).

El fenol **36** se obtuvo con elevado rendimiento mediante hidrogenación del compuesto **35**.

Este mismo fenol **36** se obtuvo directamente a partir de la hidroxicetona **33**, mediante tratamiento con TsOH en tolueno a reflujo (Esquema 13).

#### Esquema 13



En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **36** aparece dos dobletes a 7.01 ppm y 7.09 ppm asignados a los protones aromáticos. El carbono aromático oxigenado aparece en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN a 130.3 ppm. Estos datos coinciden bien con los descritos por Matsushita *et al.*<sup>58</sup>

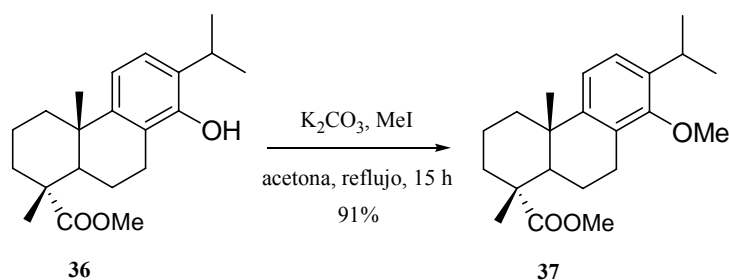
<sup>58</sup> Matsushita, Y.; Iwakiri, Y.; Yoshida, S.; Sugamoto, K.; Matsui, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3629-3632.



### 1.5. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (37).

Al final, se obtuvo el compuesto **37** mediante metilación del fenol **36** (Esquema 14).

#### Esquema 14

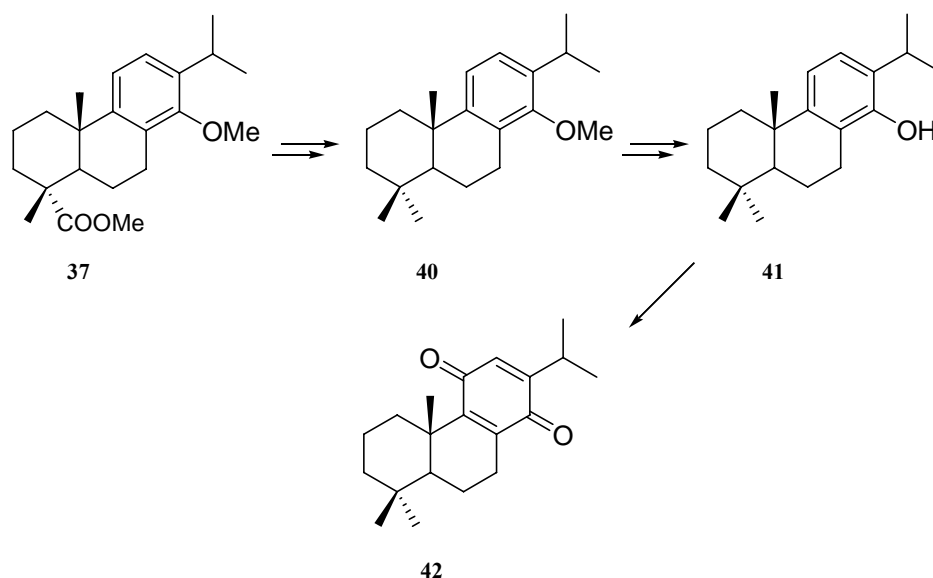


En su espectro de  $^1H$ -RMN, el compuesto **37** muestra dos singletes a 3.67 ppm y 3.72 ppm debidos al éster y éter metílico, respectivamente.

## 2. SINTESIS DE (-)-12-DESOXIROYLEANONA (42).

Como se ha expuesto previamente, el compuesto **37** es un precursor adecuado para la síntesis de una gama importante de diterpenos bioactivos que poseen función oxigenada en C-14. De hecho, hemos desarrollado un proceso de preparación de (-)-12-desoxiroyleanona (**42**), potente agente contra la leishmaniosis. El planteamiento consiste en la transformación del grupo metoxicarbonilo de **37** en metilo, que conduce a **40**, y la posterior desprotección del metil éter, seguida de oxidación del fenol resultante (Esquema 15).

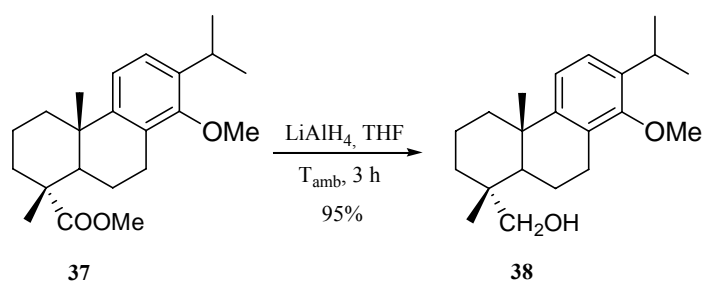
## Esquema 15



## 2.1. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-ol (38).

Mediante tratamiento del éster **37** con  $\text{LiAlH}_4$  a temperatura ambiente se obtuvo el alcohol **38** (Esquema 16).

## Esquema 16

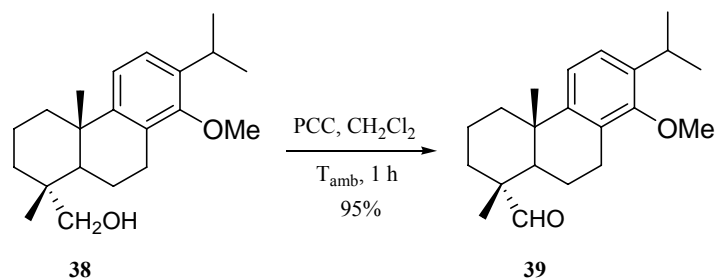


Este compuesto muestra en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN dos dobletes a 3.23 ppm y 3.48 ppm ( $J = 10.8$  Hz) asignados a los protones del grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ . El carbono del metileno oxigenado aparece en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN a 72.2 ppm.

## 2.2. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-al (39).

La transformación del alcohol **38** en aldehído **39** se realizó mediante tratamiento con PCC en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente (Esquema 17).

### Esquema 17

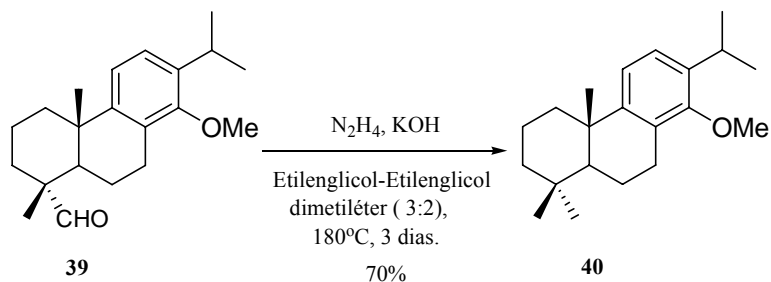


El singlete del aldehído se observa en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN a 9.26 ppm. Los espectros de <sup>13</sup>C-RMN e IR confirman esta estructura por presencia de una señal a 206.8 ppm y una banda a 1725 cm<sup>-1</sup> del grupo carbonilo.

### 2.3. Preparación de 14-metoxiabieta-8,11,13-trieno (40).

El compuesto 40, que posee la agrupación gem-dimetilo en C-4, se obtuvo, con un 70 % de rendimiento mediante reacción de Wolff-Kishner sobre el aldehído 39 (Esquema 18).

### Esquema 18

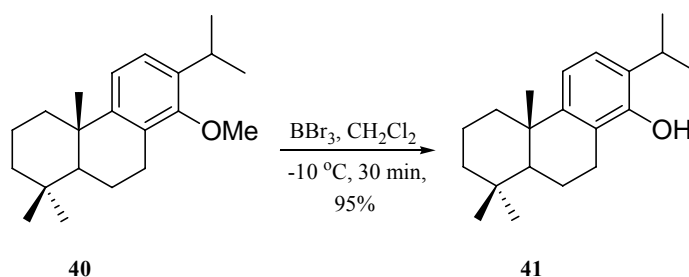


El espectro de <sup>1</sup>H-RMN muestra la ausencia de protón aldehídico y tres singletes de grupo metilo a 0.93, 0.96 y 1.18 ppm.

### 2.4. Preparación de 14-hidroxibieta-8,11,13-trieno (41).

El tratamiento del 14-metoxiderivado 40 con tribromuro de boro a baja temperatura dio lugar al 14-hidroxiderivado 41 con buen rendimiento (Esquema 19).

## Esquema 19

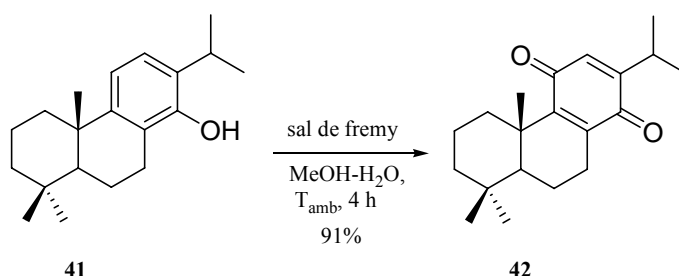


Aparte de de la banda de hidroxilo a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , que muestra el espectro de IR, los protones del anillo aromático se observan en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  en forma de dobletes hacia 6.84 y 7.00 ppm ( $J = 8.2\text{ Hz}$ ).

## 2.5. Preparación de abieta-8,12-dien-11,14-diona (desoxiroyleanona) (42).

Finalmente, se obtuvo la quinona **42** mediante oxidación del anillo fenólico con sal de Fremy en MeOH (Esquema 20).

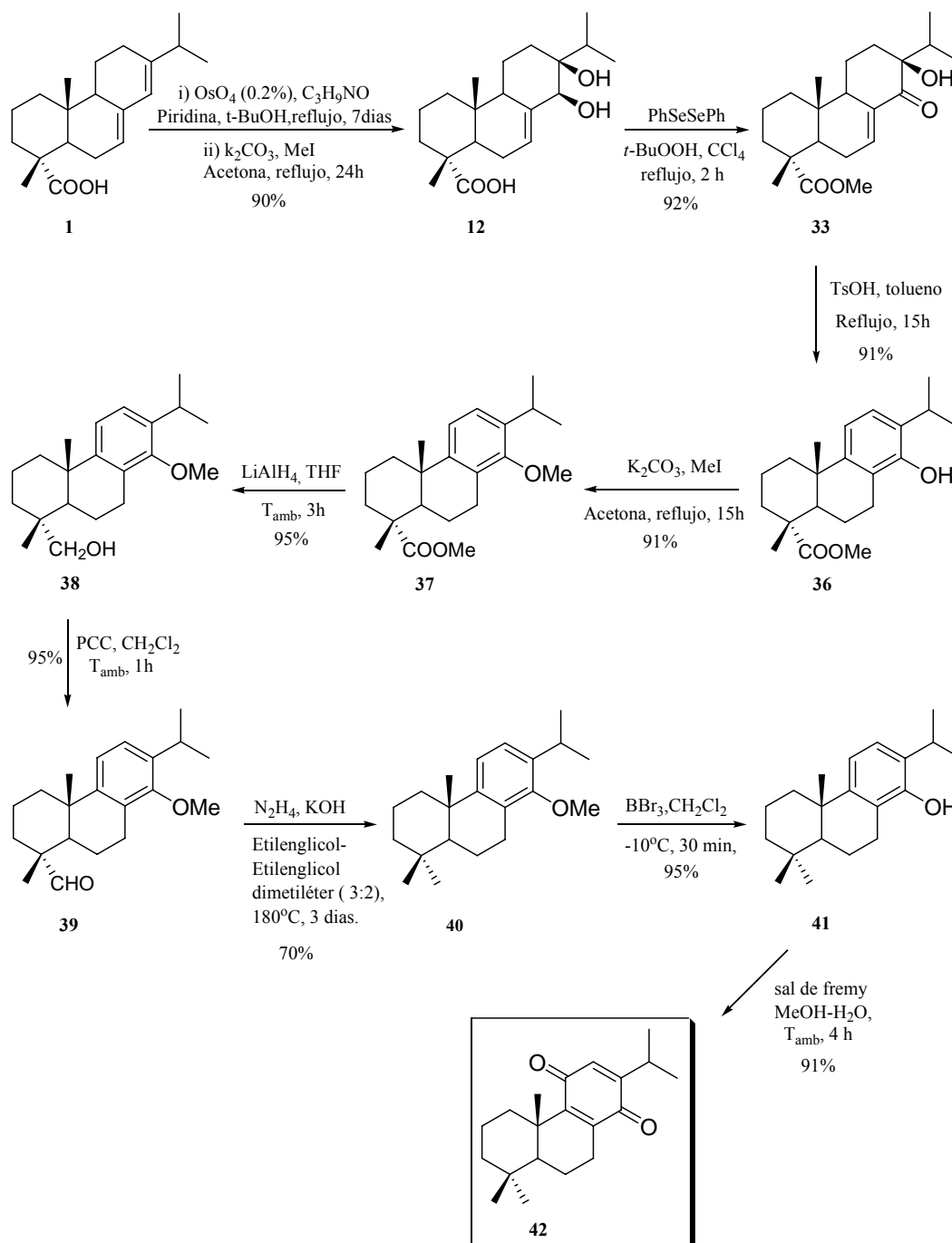
## Esquema 20



El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto **42** muestra un doblete a 6.31 ppm ( $J = 1.0\text{ Hz}$ ) atribuido al protón del anillo de quinona. Las señales de carbonilo, así como aquellas de carbonos olefinicos, aparecen en el espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  a 188.0, 188.1, 132.0, 142.7, 152.8 ppm respectivamente.

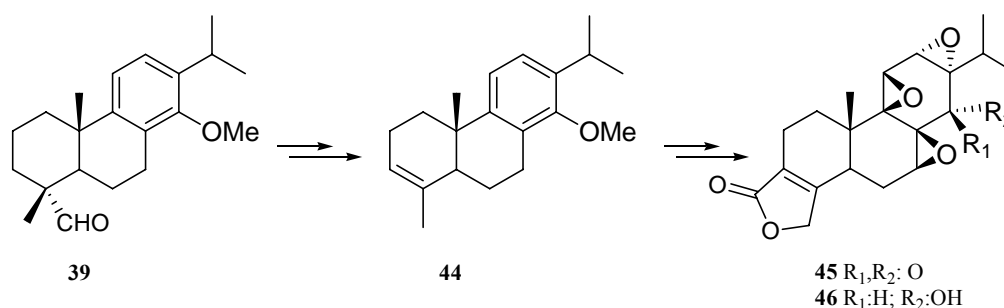
En el esquema 21 se resume la secuencia sintética desde ácido abiético (**1**) hasta (-)-12-desoxiroyleanona (**42**), con un rendimiento global de 37 %:

Esquema 21



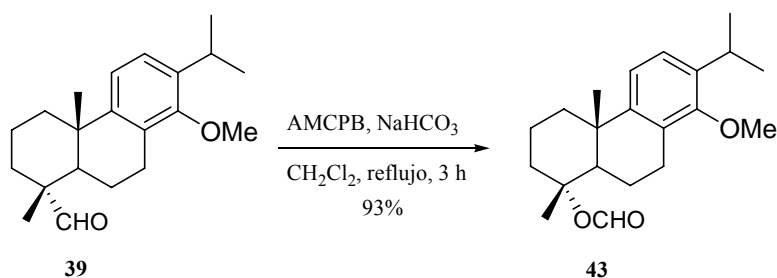
### 3. SÍNTESIS FORMAL DE TRIPTONIDA (45) Y TRIPTOLIDA (46).

Como ya se ha comentado, triptonida (45) y triptolida (46) exhiben varias importantes actividades biológicas, como antitumoral, antiinflamatoria e inmunosupresora<sup>59</sup>. A partir del 14-metoxiderivado 39, se ha obtenido el alqueno 44,<sup>60</sup> intermedio clave en la síntesis de estos diterpenos triepóxidos.



Cuando se trató el aldehído 39 con ácido *m*-cloroperbenzoico, en presencia de NaHCO<sub>3</sub>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflujo, se obtuvo el formiato 43 con un 93% de rendimiento (Esquema 22).

#### Esquema 22



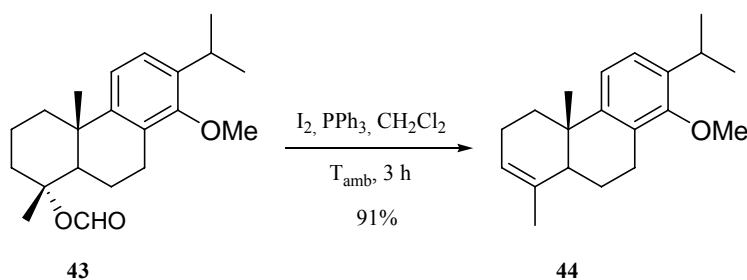
El singlete del protón del grupo formiato aparece a 8.08 ppm en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN. También el espectro <sup>13</sup>C-RMN de esta agrupación muestra una señal a 159.5 ppm, atribuida al carbonilo del éster.

<sup>59</sup>. (a) Kupchan, S. M.; Schubert, R. M. *Science* **1974**, *185*, 791–793; (b) Lee, K. Y.; Chang, W.-T.; Qiu, D.-M.; Kao, P. N.; Rosen, G. D. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13451–13455. (c) Zheng, Y.-L.; Lin, J.-F.; Lin, C.-C.; Xu, Y. *Acta Pharmacol. Sin.* **1994**, *15*, 540–543; (d) Zheng, J.-R.; Gu, K.-X.; Xu, L. F.; Gao, J.-W.; Yu, Y.-H.; Tang, M.-Y. *Acta Acad. Med. Sin.* **1991**, *13*, 391–395. (e) Gu, W.-Z.; Chen, R.; Brandwein, S.; McAlpine, J.; Burres, N. *Int. J. Immunopharmacol.* **1995**, *17*, 351–356; (f) Yang, S.-X.; Gao, H.-L.; Xie, S.-S.; Zhang, W.-R.; Long, Z.-Z. *Int. J. Immunopharmacol.* **1992**, *14*, 963–969; (g) Qiu, D.-M.; Zhao, G.-H.; Aoki, Y.; Shi, L.-F.; Uyei, A.; Nazarina, S.; Ng, J. C.-H.; Kao, P. N. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13443–13449.

<sup>60</sup> Garver, L. C.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 867–869.

La conversión del formiato **43** en el alqueno **44** se realizó según el método desarrollado por nuestro grupo.<sup>61</sup> Mediante tratamiento con el sistema I<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> se obtuvo dicho compuesto, después de 3 horas a temperatura ambiente, con buen rendimiento (Esquema 23).

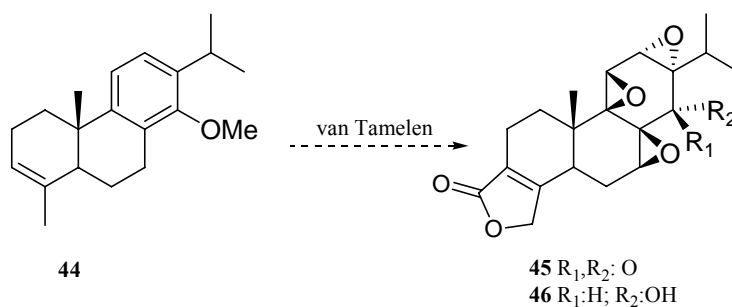
### Esquema 23



En el espectro <sup>1</sup>H-RMN aparece un singlete ancho a 5.42 ppm atribuido al protón olefinico H-3. En el espectro <sup>13</sup>C-RMN se observa la señal del CH olefinico C-3 a 123.9 ppm

El alqueno **44** ha sido convertido previamente por van Tamelen et al<sup>62</sup> en triptonida (**45**) y triptolida (**46**) por lo que la anterior secuencia constituye una síntesis formal de estos metabolitos bioactivos (Esquema 24).

### Esquema 24



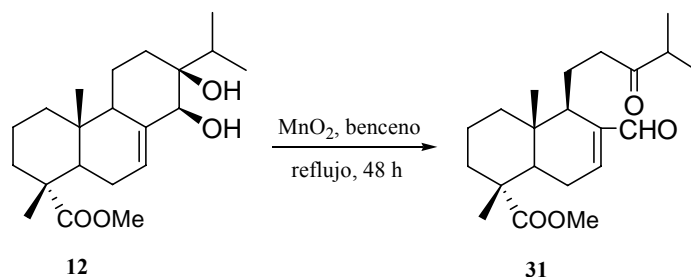
<sup>61</sup> Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1075-1077.

<sup>62</sup> Garver, L. C.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 867-869.

## EXPERIMENTAL





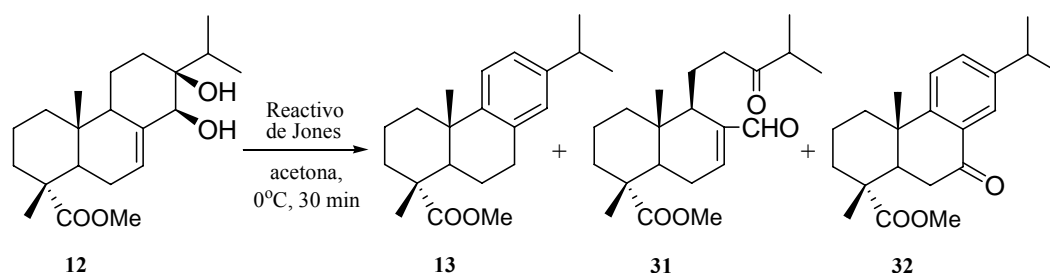
**Ensayos de oxidación sobre el diol 12.****Oxidación de 12 con MnO<sub>2</sub>.**

A una disolución de **12** (100 mg, 0.285 mmol) en benceno (10 mL) se adiciona MnO<sub>2</sub> (490 mg, 5.71 mmol) y se deja agitando a reflujo durante 48 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se añade éter (10 mL) y se filtra sobre gel de sílice, eluyendo con éter. Tras evaporar el disolvente, se obtiene **31** puro (74 mg, 75%).

**13,14-Dioxo-13-secoabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (31):**

Aceite incoloro, **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3500, 2951, 1714, 1652, 1631, 1462, 1386, 1246, 1187 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.78 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.21 (3H, s), 2.57 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.6 (3H, s), 6.7 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 9.03 (1H, s, H-CHO). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 42.4 (CH<sub>2</sub>, C-1), 20.7(CH<sub>2</sub>, C-2), 37.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 46.9 (C, C-4), 40.0 (d, C-5), 26.7 (CH<sub>2</sub>, C-6), 128.3 (CH<sub>2</sub>, C-7), 144.2 (C, C-8), 44.1 (C, C-9), 36.3 (C, C-10), 18.3 (CH, C-11), 37.0 (CH, C-12), 194.7 (C, C-13), 215.2 (CH, C-14), 49.6 (C, C-15), 17.4 (CH<sub>3</sub>, C-16), 17.6 (CH<sub>3</sub>, C-17), 178.4 (C, C-18), 14.1 (CH<sub>3</sub>, C-19), 18.2 (CH<sub>3</sub>, C-20). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na: 359.2198, encontrado: 359.2191.

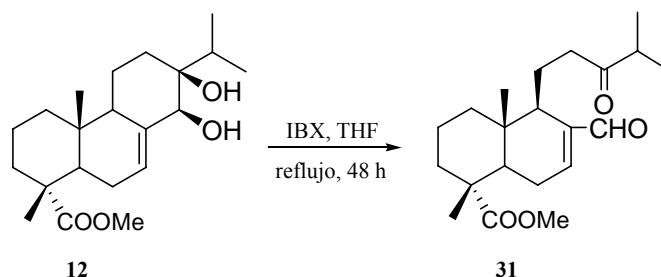
### Oxidación de 12 con reactivo de Jones.



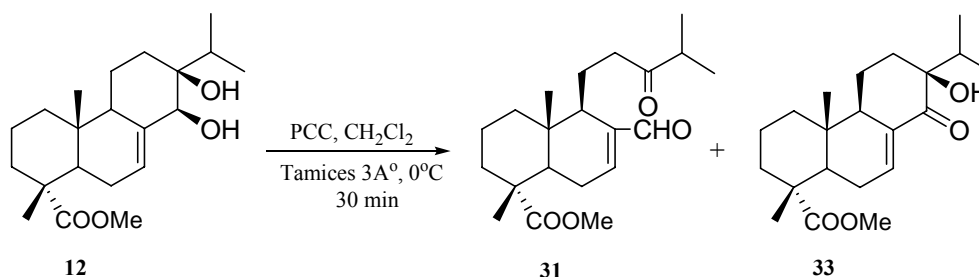
Sobre una disolución de **12** (320 mg, 0.91 mmol) en acetona (15 mL) se añade, gota a gota y a 0°C, el reactivo de Jones (0.5 mL) y se deja agitando durante 30 minutos, observándose mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se evapora el disolvente y el crudo resultante se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (6 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante purificación en gel de sílice eluyendo con 5% E / H, 10% E / H y 30% E / H, rinde respectivamente **31** (15 mg, 5%), **13** (58 mg, 20%) y **32** (32 mg, 11%).

#### 7-Oxoabiet-8,11,13-trien-18-oato de metilo (32):

**IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2952, 1726, 1682, 1460, 1249 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.11(3H, s), 1.16 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.27 (3H, s), 2.65 (1H, dd,  $J = 6.9, 3.5$  Hz), 2.85 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.56 (3H, s), 7.21 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz) **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>) 23.9 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH), 33.5 (CH<sub>3</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (C), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 132.6 (CH), 146.9 (C), 153.0 (C), 177.8 (C), 198.6 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na: 351.1936, encontrado: 351.1928.

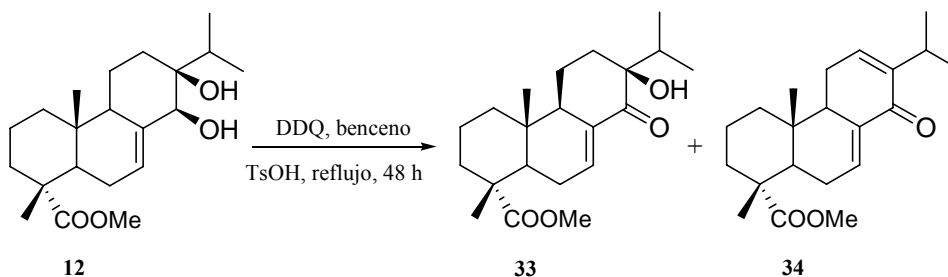
**Oxidación de 12 con IBX.**

A una disolución de diol **12** (200 mg, 0.57 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añade IBX (300 mg, 1.07 mmol) y la mezcla se somete a refluxo durante 48 horas, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Se evapora el disolvente y el crudo resultante se extrae con éter (2 x 15 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 10 mL), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora, proporcionando un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), rinde **31** (143 mg, 72 %).

**Oxidación de 12 con PCC.**

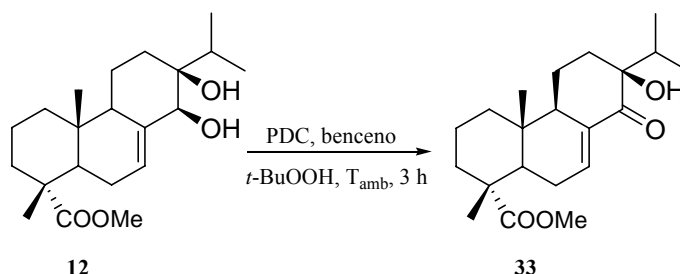
Se disuelve el diol **12** (500 mg, 1.43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se le añade, a 0 °C, clorocromato de piridinio (1.28 g, 5.49 mmol) en presencia de tamices moleculares de 3 Å (3.75 g). La mezcla se deja agitando durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del diol **12**. Entonces, se filtra la mezcla sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con éter, y se evapora el disolvente. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (30% E / H), proporcionando **31** (184 mg, 37 %) y **33** (150 mg, 30 %).

### Oxidación de **12** con DDQ.



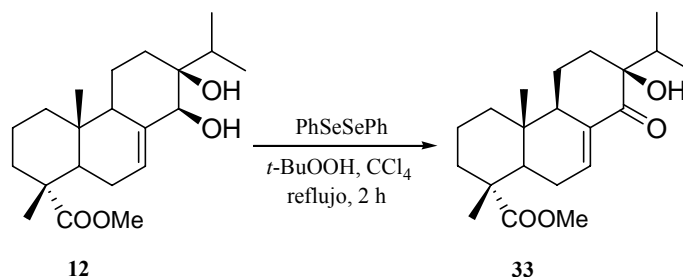
Sobre una disolución de **12** (95 mg, 0.271 mmol) en benceno anhidro (6 mL) se adiciona sucesivamente DDQ (113 mg, 0.49 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (15 mg, 0.079 mmol). Se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 48 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se diluye con éter (25 mL), se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 x 10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), rindiendo **33** (17 mg, 18 %) y **34** (11 mg, 12 %).

### Oxidación de **12** con PDC.



Sobre una disolución de diol **12** (3.14 g, 8.97 mmol) en benceno anhidro (114 mL) se añade 10.78 g de celita y se deja agitando, bajo atmósfera de argón a 10 °C, durante 2 minutos. A continuación, se adiciona dicromato de piridinio (13.9 g, 36.25 mmol) y *t*-BuOOH (7.32 mL, 43.92 mmol) y se deja bajo agitación durante 3 horas; transcurrido este tiempo la CCF indica la desaparición del diol **12**. Entonces, se filtra la mezcla de reacción sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con éter y se evapora el disolvente rindiendo un crudo (3.5 g) que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), proporciona **33** (1.13 mg, 36.5 %).

### Oxidación de **12** con PhSeSePh.

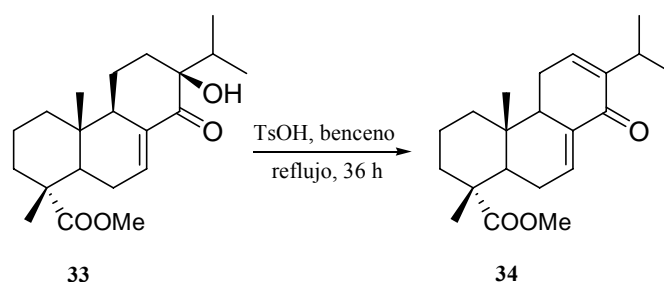


Sobre una disolución de **12** (500 mg, 1.43 mmol) en CCl<sub>4</sub> anhidro (20 mL), bajo atmósfera de argón, se añade sucesivamente difenildiselenuro (600 mg 1.92 mmol) y *t*-BuOOH (650 mg, 3.9 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 horas, observándose la desaparición del material de partida mediante CCF. Entonces, se evapora el disolvente y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), proporcionando **33** (457 mg, 92%).

#### 13β-Hidroxi-14-oxoabieta-7-en-18-oato de metilo (33):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +16.85$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 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 (3H, s), 0.97 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.15 (3H, s), 2.93 (1H, s), 3.63 (3H, s), 6.9 (1H, s a). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.5 (CH<sub>2</sub>, C-1), 18.0 (CH<sub>2</sub> C-2), 38.0 (CH<sub>2</sub> C-3), 45.9 (C, C-4), 43.9 (CH, C-5), 26.2 (CH<sub>2</sub>, C-6), 137.6 (CH, C-7), 135.1 (C, C-8), 50.8 (CH, C-9), 34.6 (C, C-10), 18.3 (CH<sub>2</sub>, C-11), 32.7 (CH<sub>2</sub>, C-12), 77.9 (C, C-13), 203.5 (C, C-14), 35.1 (CH, C-15), 16.3 (CH<sub>3</sub>, C-16), 16.4 (CH<sub>3</sub>, C-17), 178.1 (C, C-18), 26.3 (CH<sub>3</sub>, C-19), 13.6 (CH<sub>3</sub>, C-20), 51.7 (COOCH<sub>3</sub>). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculada para la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na: 371.2198, encontrado: 371.2192

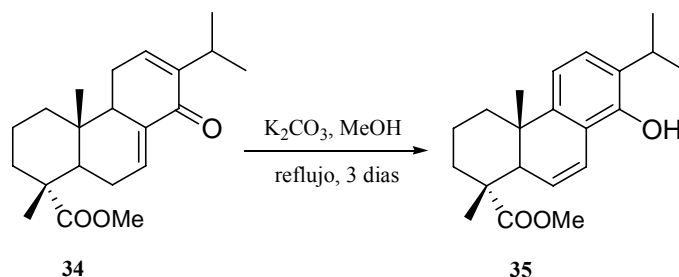
### Deshidratación del compuesto 33.



A una disolución de **33** (300 mg, 0.86 mmol) en benceno anhidro (15 mL), bajo atmósfera de argón, se adiciona ácido *p*-toluensufónico (140 mg, 0.73 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo. Tras 36 horas, la CCF indica la desaparición del material de partida. Se evapora el disolvente, obteniéndose un crudo (480 mg) que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), rinde **34** (220 mg, 78%).

#### 14-Oxoabietá-7,12-dien-18-oato de metilo (34):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = -0.66$  (c 0.91,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2870, 1724, 1667, 1612, 1460, 1424, 1385, 1302, 1005, 911, 827, 756  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, s), 0.97 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.03 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.24 (3H, s), 2.90 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.63 (3H, s), 6.63 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.00 (1H, s a).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.9 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 18.2 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 38.1 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 46.1 (CH, C-4), 43.6 (C, C-5), 26.0 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 135.7 (CH, C-7), 135.0 (C, C-8), 49.6 (CH, C-9), 37.0 (C, C-10), 23.1 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 140.6 (CH, C-12), 145.7 (C, C-13), 186.3 (C, C-14), 26.7 (CH, C-15), 22.3 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 23.1 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 178.5 (C, C-18), 14.9 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 16.9 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 52.0 ( $\text{COOCH}_3$ ). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ : 353.2092, encontrado: 353.2091.

**Aromatización del compuesto 34.**

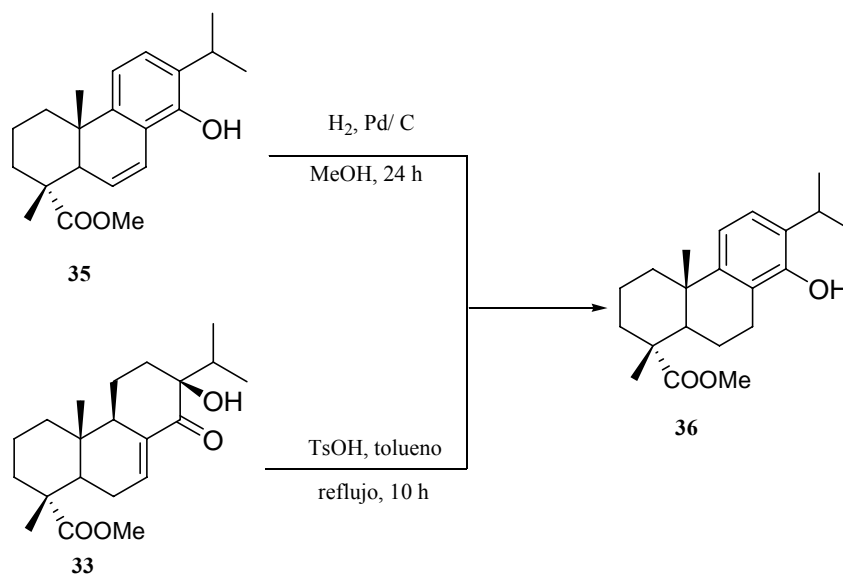
Sobre una disolución de **34** (92 mg, 0.28 mmol) en metanol (6 ml), se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (390 mg, 2.85 mmol) y se refluje la mezcla durante 3 horas, comprobándose mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces se adiciona a la mezcla de reacción una disolución 2N de HCl (1 mL) y se extrae con éter (3 x 15 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo **35** puro (70 mg, 70%).

**14-Hidroxiabieta-6,8,11,13-tetraen-18-oato de metilo (35) :**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = -0.66$  (c 0.91,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3583, 2948, 2923, 2869, 1724, 1627, 1566, 1433, 1386, 1123, 1002, 762  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, s), 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.24 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.38 (3H, s), 2.16 (1H, m), 2.86 (1H, t,  $J = 3$  Hz), 3.10 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.65 (3H, s), 5.77 (1H, dd,  $J = 9.8, 2.9$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.77 (1H, dd,  $J = 9.8, 3.1$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 35.5 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 18.4 ( $\text{CH}_2$  C-2), 35.6 ( $\text{CH}_2$  C-3), 46.3 (C, C-4), 46.2 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-6), 125.2 (CH, C-7), 119.8 (C, C-8), 146.6 (C, C-9), 37.6 (C, C-10), 114.2 (CH, C-11), 121.0 (CH, C-12), 131.8 (C, C-13), 148.4 (C, C-14), 26.9 (CH, C-15), 22.5 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 22.8 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 178.5 ( $\text{CH}_3$ , C-18), 17.9 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 20.5 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 52.0 ( $\text{COOCH}_3$ ). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 351.1936, encontrado: 351.1929.



### Formación del compuesto 36.



#### a) Síntesis a partir de 35.

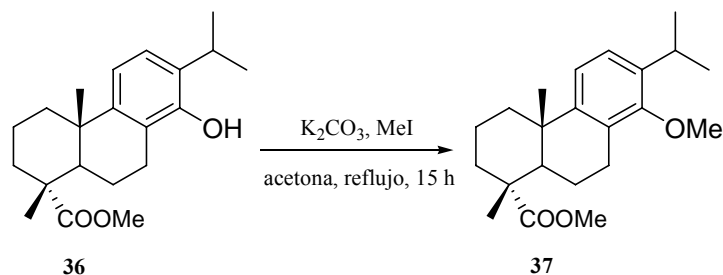
100 mg de Pd/C (10%) se adicionan a una disolución de **35** (500 mg, 1.52 mmol) en metanol (30 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 24 horas, la CCF indica la desaparición del compuesto **35**. Entonces, la mezcla de reacción se filtra en gel de sílice (10 g) eluyendo con éter, y se evapora el disolvente, proporcionando **36** (480 mg, 96%).

#### b) Síntesis a partir de 33.

Sobre una disolución de **33** (200 mg, 0.575 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se añade ácido *p*-toluensulfónico (100 mg, 0.526 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 10 horas, comprobándose la desaparición del material de partida mediante CCF. Entonces, se evapora el disolvente y el crudo resultante (340 mg) se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15% E / H), proporcionando **36** (172 mg, 91%).

14-Hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (36):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{25} = +7.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3506, 2950, 2870, 1725, 1613, 1455, 1385, 1246, 756  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.14 (3H, s), 1.15 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.17 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (3H, s), entre 1.25 y 2 (7H, m), 2.14 (1H, dd,  $J = 12.7, 2.1$  Hz), 2.21 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 2.57 (1H, ddd,  $J = 16.6, 10.9, 7.6$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J = 16.6, 7.6$  Hz), 3.06 (1H, h), 3.59 (3H, s), 4.64 (1H, s a), 6.77 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ (ppm): 38.1 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 18.6 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 36.6 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 47.6 (C, C-4), 44.2 (CH, C-5), 21.1 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 24.0 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 120.6 (C, C-8), 150.3 (C, C-9), 37.0 (C, C-10), 116.6 (CH, C-11), 123.4 (CH, C-12), 130.3 (C, C-13), 148.4 (C, C-14), 26.9 (CH, C-15), 22.8 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 22.5 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 179.1 (C, C-18), 16.5 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 25.0 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 51.9 ( $\text{COOCH}_3$ ). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la formula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ : 353.2092, encontrado: 353.2090

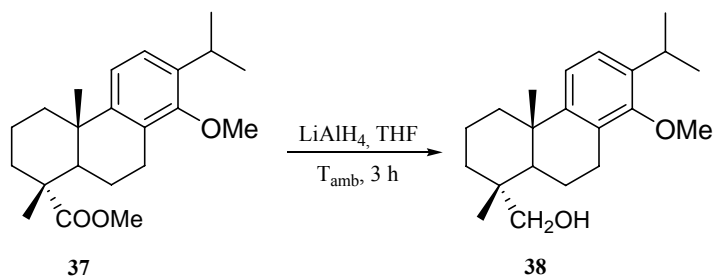
Metilación del compuesto 36.

Sobre una disolución de **36** (575 mg, 1.74 mmol) en acetona (15 mL) se adiciona  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (600 mg, 4.35 mmol) y  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.54 mL, 8.71 mmol). La mezcla se refluje durante 15 horas, observándose la desaparición de **36** mediante CCF. Se evapora el disolvente y el residuo resultante se fracciona entre éter y agua (30 - 10 mL) y se extrae con éter (2 x 10 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando **37** puro (545 mg, 91%).

14-Metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (37):

Sólido incoloro. Pf = 97 °C.  $[\alpha]_D = +38.2$  (c 0.71, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2956, 1726, 1620, 1448, 1246, 817 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 1.23 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.23(3H, s), 1.40-4.60 (2H, m), 1.60-1.95 (5H, m), 2.24(1H, dd,  $J = 12.5, 2.0$  Hz), 2.30 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 2.79 (1H, ddd,  $J = 17.6, 11.3, 6.2$  Hz), 2.99 (1H, dd,  $J = 17.6, 6.2$  Hz), 3.34 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ (ppm): 38.1 (CH<sub>2</sub>, C-1), 18.6 (CH<sub>2</sub>, C-2), 36.6 (CH<sub>2</sub>, C-3), 47.6 (C-4), 44.6 (C-5), 21.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 24.5 (CH<sub>2</sub>, C-7), 128.4 (C-8), 148.5 (C-9), 37.1 (C-10), 120.2 (C-11), 123.8 (C-12), 138.0 (C-13). 154.8 (C-14), 26.0 (CH, C-15), 23.8 (CH<sub>3</sub>, C-16), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C-17), 179.0 (C-18). 16.5 (CH<sub>3</sub>, C-19), 25.1 (CH<sub>3</sub>, C-20), 51.9 (COOCH<sub>3</sub>), 60.4 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (FAB)  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na: 367.2249, encontrado: 367.2254

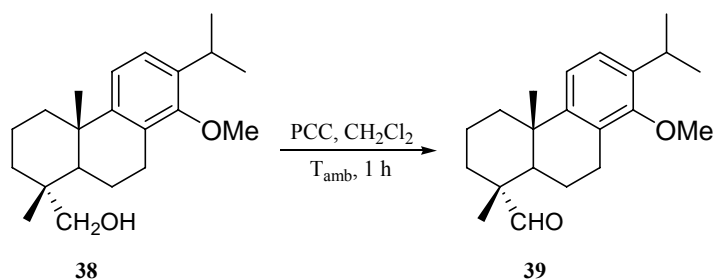
Reducción del compuesto 37 con LiAlH<sub>4</sub>.



A una disolución de **37** (1 g, 3.01 mmol) en THF anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se adiciona LiAlH<sub>4</sub> (500 mg, 13.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces se añade, lentamente, una disolución 2N de HCl (0.5 mL) y se extrae con éter (2 x 25 mL). Tras lavar la fase orgánica con salmuera (10 mL), secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **38** puro (900 mg, 95%).

14-Metoxiabieta-8,11,13-trien-18-ol (**38**):

Sólido incoloro. Pf = 102 °C.  $[\alpha]_D = +5.7$  (c 0.04, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3401, 1484, 1410, 1329, 1263, 1212, 1031, 817 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 0.88 (3H, s), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.22-1.95 (8H, m), 2.25 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 2.74 (1H, ddd,  $J = 17.6, 11.3, 6.2$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J = 17.6, 6.2$  Hz), 3.23 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.27 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.48 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.70 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ (ppm): 38.6 (CH<sub>2</sub>, C-1), 18.4 (CH<sub>2</sub>, C-2), 35.0 (CH<sub>2</sub>, C-3), 37.9 (C, C-4), 43.6 (CH, C-5), 18.7 (CH<sub>2</sub>, C-6), 24.6 (CH<sub>2</sub>, C-7), 128.6 (C, C-8), 149.1 (C, C-9), 37.6 (C, C-10), 120.3 (CH, C-11), 123.6 (CH, C-12), 137.9 (C, C-13), 158.8 (C, C-14), 26.1 (CH, C-15), 23.9 (CH<sub>3</sub>, C-16), 24.0 (CH<sub>3</sub>, C-17), 72.2 (CH<sub>2</sub>, C-18), 17.4 (CH<sub>3</sub>, C-19), 25.3 (CH<sub>3</sub>, C-20), 60.5 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). HRMS (FAB)  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na: 339.2300, encontrado: 339.2304.

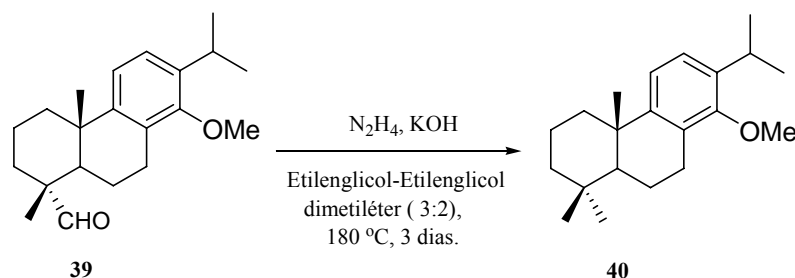
Oxidación de **38** con PCC.

Sobre una disolución de **38** (500 mg, 1.58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (25 mL), se adiciona clorocromato de piridinio (500 mg, 2.32 mmol) y se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Tras 1 hora, la CCF indica la desaparición del alcohol **38**. Entonces, la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice (10 g), eluyendo con éter y se evapora el disolvente, proporcionando **39** (350 mg, 70%).

14-Metoxiabieta-8,11,13-trien-18-al (39):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +7.13$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1725, 1449, 1410, 1330, 1290, 1152, 1029, 872, 818,  $757 \text{ cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.15 (3H, s), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.31-1.90 (8H, m), 2.31 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 2.73 (1H, ddd,  $J = 17.6, 11.3, 6.2$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J = 17.6, 6.2$  Hz), 3.27 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.69 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 9.26 (1H, s).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 38.0 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 17.8 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 32.0 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 49.8 (C, C-4), 42.5 (CH, C-5), 20.9 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 24.3 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 128.3 (C, C-8), 147.9 (C, C-9), 36.5 (C, C-10), 120.2 (CH, C-11), 123.9 (CH, C-12), 138.4 (C, C-13), 155.0 (C, C-14), 26.1 (CH, C-15), 23.9 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 24.0 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 206.8 (C, C-18), 14.1 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 25.2 ( $\text{CH}_3$ , C-20), 60.5 ( $\text{OCH}_3$ ). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 337.2143, encontrado: 337.2138.

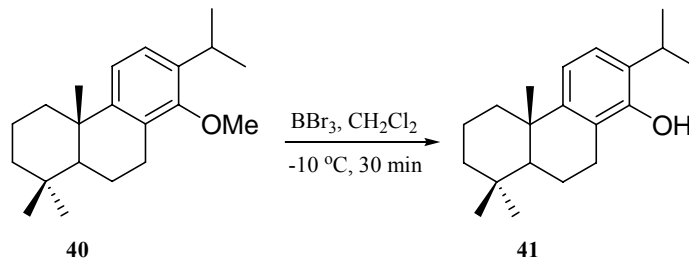
Reducción de Wolff-Kishner sobre el aldehído 39.



Sobre una disolución de **39** (400 mg, 1.27 mmol) en una mezcla de etilenglicol y etilenglicol dimetiléter (3:2, 15 mL) se añade hidrazina hidratada del 100 % (0.5 mL) y KOH (200 mg) y la mezcla se calienta a 180 °C. Transcurridos 3 días, la CCF indica la desaparición del aldehído **39**. Entonces, se deja enfriar y se diluye con agua (5 mL) y se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), rinde **40** (267 mg, 70%).

14-Metoxiabieta-8,11,13-trieno (40):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +15.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2963, 2945, 1605, 1452, 1378, 1050, 1018, 980  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.32 (1H, dd,  $J = 12.5, 2.1$  Hz), 1.39 (1H, ddd,  $J = 13.1, 13.1, 3.6$  Hz), 1.48 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz), 1.55-1.85 (8H, m), 1.93 (1H, dd,  $J = 13.2, 7.8$  Hz), 2.26 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 2.73 (1H, ddd,  $J = 17.7, 11.4, 7.7$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 17.6, 7.7$  Hz), 3.28 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.72 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 (CH), 33.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 (C), 37.8 (C), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.2 (CH), 60.5 ( $\text{CH}_3$ ), 120.4 (CH), 123.7 (CH), 128.7 (C), 137.8 (C), 149.4 (C), 154.0 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 323.2351, encontrado: 323.2347.

Desprotección del metiléter 40 con  $\text{BBr}_3$ .

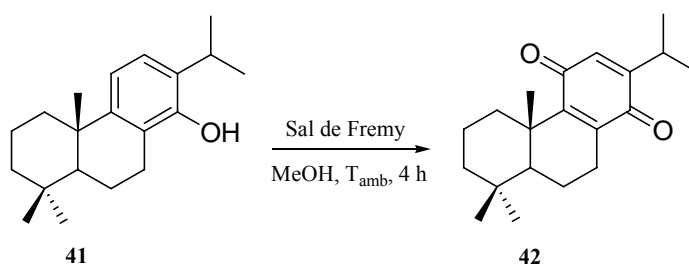
A una disolución de **40** (250 mg, 0.83 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) se añade  $\text{BBr}_3$  (0.25 mL, 2.6 mmol) a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y se deja la mezcla agitando durante 30 minutos, tras lo que la CCF indica la desaparición de **40**. Entonces, se vierte la mezcla sobre hielo (10 g), se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (3 x 10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **41** (225 mg, 95%).

Abieta-8,11,13-trien-14-ol (41):

Aceite amarillo.  $[\alpha]_D = +15.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500, 1569, 1491, 1420, 1381, 1216, 1177, 1103, 995, 809  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):

0.88 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.22 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.41 (1H, dd,  $J = 12.3, 1.8$  Hz), 2.26 (1H, dt,  $J = 12.7, 3.2$  Hz), 2.59 (1H, ddd,  $J = 16.5, 11.3, 6.8$  Hz), 2.78 (1H, dd,  $J = 16.5, 6.3$  Hz), 3.12 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 4.61 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 18.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}$ ), 33.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 (C), 38.8 (C), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8 ( $\text{CH}$ ), 116.5 ( $\text{CH}$ ), 120.7 (C), 123.3 ( $\text{CH}$ ), 130.1 (C), 149.1 (C), 150.3 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 309.2194, encontrado: 309.2187.

### Oxidación del fenol **41**.



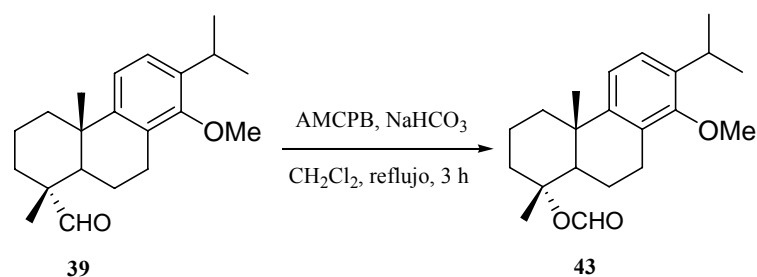
Se disuelve **41** (150 mg, 0.524 mmol) en MeOH (50 mL) y se le añade agua (5 mL) y sal de Fremy (nitroso disulfonato potásico) (800 mg, 2.98 mmol) y se deja la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente. Tras 4 horas, la CCF indica la desaparición del fenol **41**. Se evapora el disolvente y el residuo resultante se extrae con éter (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **42** (143 mg, 91%) puro.

### Abieta-8,12-dien-11,14-diona (**42**):

Aceite amarillo. **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 2923, 2853, 1731, 1648, 1598, 1462  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.08 (1H, m), 1.09 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.18 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.42 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.53 (1H, dt,  $J = 14.2, 3.6$  Hz), 1.73 (1H, dt,  $J = 14.2, 3.5$  Hz), 1.86 (1H, dd,  $J = 13.5, 7.4$  Hz), 2.30 (1H, ddd,  $J = 22.0, 11.5, 7.5$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J =$

20.0, 5.0 Hz), 2.74 (1H, dt,  $J = 12.5, 3.5$  Hz), 2.98 (1H, h,  $J = 7.0$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm): 36.5 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 19.0 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 41.3 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 33.6 (C, C-4), 51.6 (CH, C-5), 17.4 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 26.0 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 142.7 (C, C-8), 150.9 (C, C-9), 38.5 (C, C-10), 188.0 (CH, C11), 132.0 (CH, C-12), 152.8 (C, C-13), 188.1 (C, C-14), 26.3 (CH, C-15), 21.4 ( $\text{CH}_3$ , C-16), 21.4 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 33.5 (C, C-18), 21.8 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 20.2 ( $\text{CH}_3$ , C-20). **HRMS FAB**  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 300.2089, encontrado: 300.2075.

### Reacción de Baeyer Villiger sobre el compuesto 39.



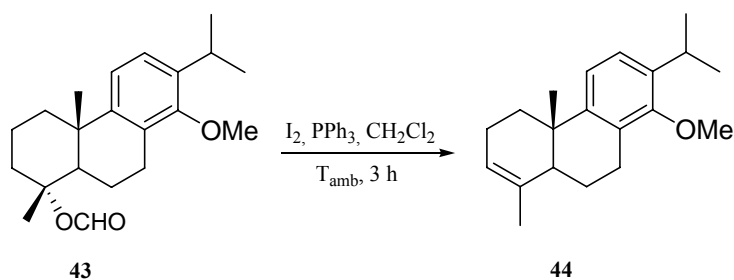
Sobre una disolución de **39** (1 g, 3.18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se adiciona ácido *m*-cloroperbenzoico al 75 % (1.1 g, 4.78 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0.6 g). La mezcla se refluxe durante 3 horas, tras lo que CCF indica la desaparición del aldehído **39**. Entonces, se adiciona una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% (5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos más. A continuación, se fracciona la mezcla de reacción entre éter y agua (80:20 mL) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 x 20 ml) y salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **43** (980 mg, 93%).



4-Formiloxi-14-metoxi-18-norabieta-8,11,13-trieno (43):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +13.2$  (c 0.52,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1719, 1567, 1584, 1385, 1330, 1198, 1102, 1029, 861, 820, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.20 (3H, s), 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.59 (3H, s), 1.98 (1H, dd,  $J = 12.3, 1.8$  Hz), 2.12 (1H, dd,  $J = 12.9, 7.6$  Hz), 2.24 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 2.64 (1H, m), 2.75 (1H, ddd,  $J = 17.6, 12.9, 7.6$  Hz), 3.06 (1H, dd,  $J = 17.6, 5.5$  Hz), 3.14 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.72 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.08 (1H, s).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 16.9 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 (C), 48.4 (CH), 59.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 119.5 (CH), 122.9 (CH), 127.4 (C), 137.3 (C), 146.6 (C), 153.9 (C), 159.5 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ : 353.2100, encontrado: 353.2093.

Tratamiento del formiato 43 con yodo / trifenilfosfina.



A una disolución de trifenilfosfina (1.0 g, 3.8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) se adiciona yodo (1.0 g, 3.94 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Sobre esta mezcla se adiciona **43** (1.1 g, 3.03 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del formiato **43**. Se añade una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  al 5% (3 mL) y se deja la mezcla bajo agitación durante 15 minutos más. A continuación, se diluye con éter (30 mL) y se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), rindiendo **44** (783 mg, 91%).

14-Metoxi-18-norabieta-3,8,11,13-tetraeno (44):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +38.4$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1647, 1561, 1447, 1329, 1260, 1203, 1032, 820, 757  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.26 (3H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.87 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 2.06 (1H, m), 2.61 (1H, ddd,  $J = 16.8, 10.4, 5.0$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J = 16.8, 4.7$  Hz), 3.30 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.71 (3H, s), 5.42 (1H, s a), 7.06 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 (CH), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 (C), 46.8 (CH), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 121.6 (CH), 123.2 (CH), 123.9 (CH), 130.1 (C), 135.5 (C), 137.8 (C), 145.1 (C), 154.5 (C). **HRMS** (FAB)  $m/z$ : calculado para la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ONa}$ : 307.2038, encontrado: 307.2042.



PARTE B.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS OXIGENADOS  
CON ESQUELETO DE ABIETANO A PARTIR  
DEL ÁCIDO *TRANS*-COMÚNICO



## ANTECEDENTES



**ANTECEDENTES.**

Además de los compuestos fenólicos con esqueleto de abietano, mencionados en los anteriores capítulos, se encuentran también en la naturaleza fenoles con esqueleto de abietano cuyo grupo carboxilo o sus derivados se encuentran en posición axial (C-19), y que se caracterizan por poseer diversas actividades biológicas. Citamos como ejemplo las triptuquinonas D (**I**) y F (**II**), componentes de *Tripterygium wilfordii*, que manifiestan potente actividad antiviral.<sup>63</sup> 19-Hidroxiferruginol (**III**) y 19-acetoxiferruginol (**IV**) han sido aislados de la corteza de *Podocarpus ferrugineus*;<sup>64</sup> recientemente, se ha demostrado que 19-hidroxiferruginol (**III**) resulta eficaz frente al rechazo producido después de un trasplante y también en enfermedades autoinmunes.<sup>65</sup> De *Illicium angustisepalum* A, planta extensamente usada en China en el tratamiento de inflamaciones, ha sido aislada una serie de abietanos que presentan función oxigenada en C-19; ejemplos son angustanol (**V**), ácido angustanoico E (**VI**), F (**VII**) y G (**VIII**) y ácido epipalústrico (**IX**). Muy recientemente, se ha descrito el aislamiento de 6,7-deshidro-19-hidroxiferruginol (Sugikurojin A) (**X**) de *Cryptomeria japonica*.<sup>66</sup>

---

<sup>63</sup> Matsushita, Y; Iwakiri, Y; Yoshida, S; Kazuhiro, S; Matsui, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3629-3632.

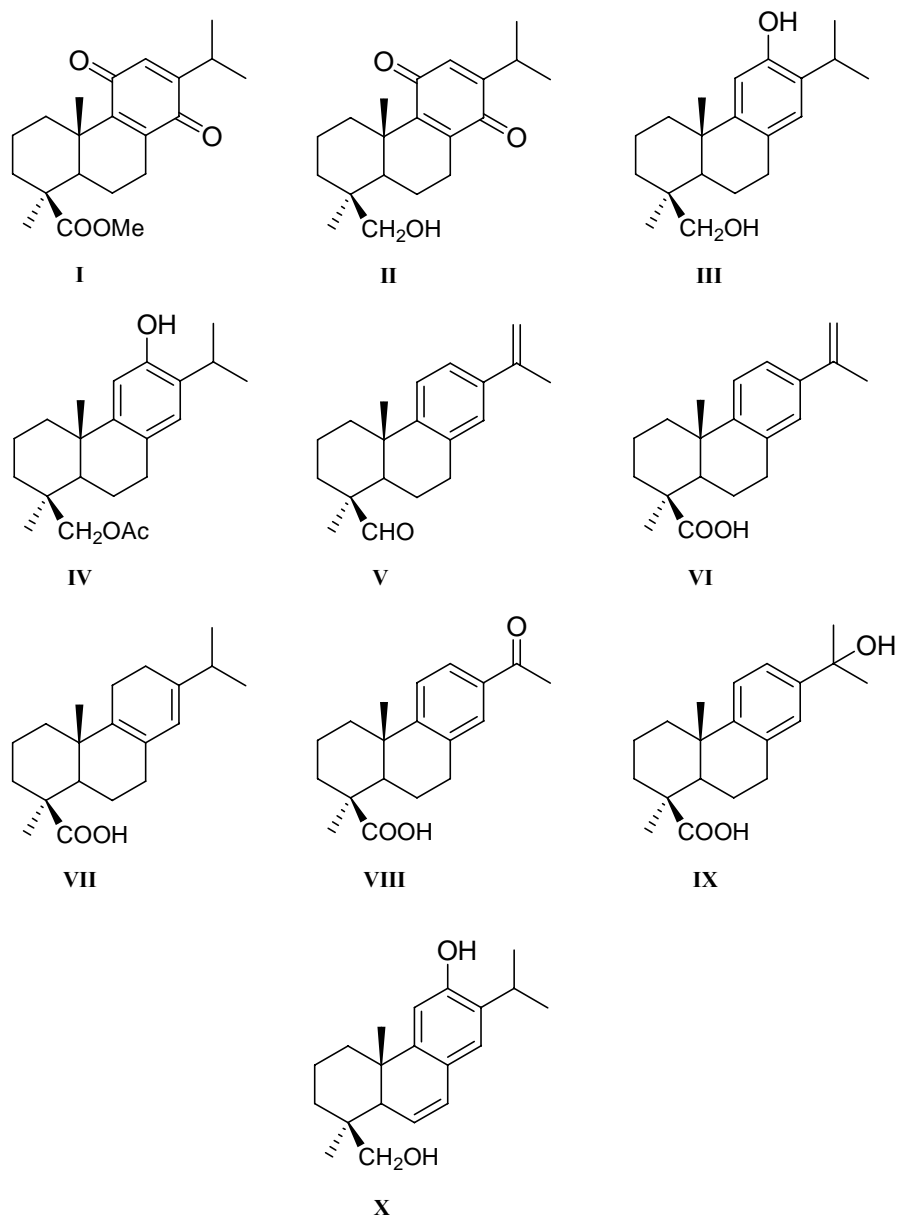
<sup>64</sup> Cambie, R. C.; Cox, R. E.; Sidwell, D. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 333-336.

<sup>65</sup> Takei, M.; Umeyama, A.; Arihara, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *337*, 730-738.

<sup>66</sup> Arihara, S, Umeyama, A, Bando, S, Imoto, S, Ono, M, Tani, M, Yoshikawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 354-358.



Figura 1



## 1. SINTESIS TOTALES.

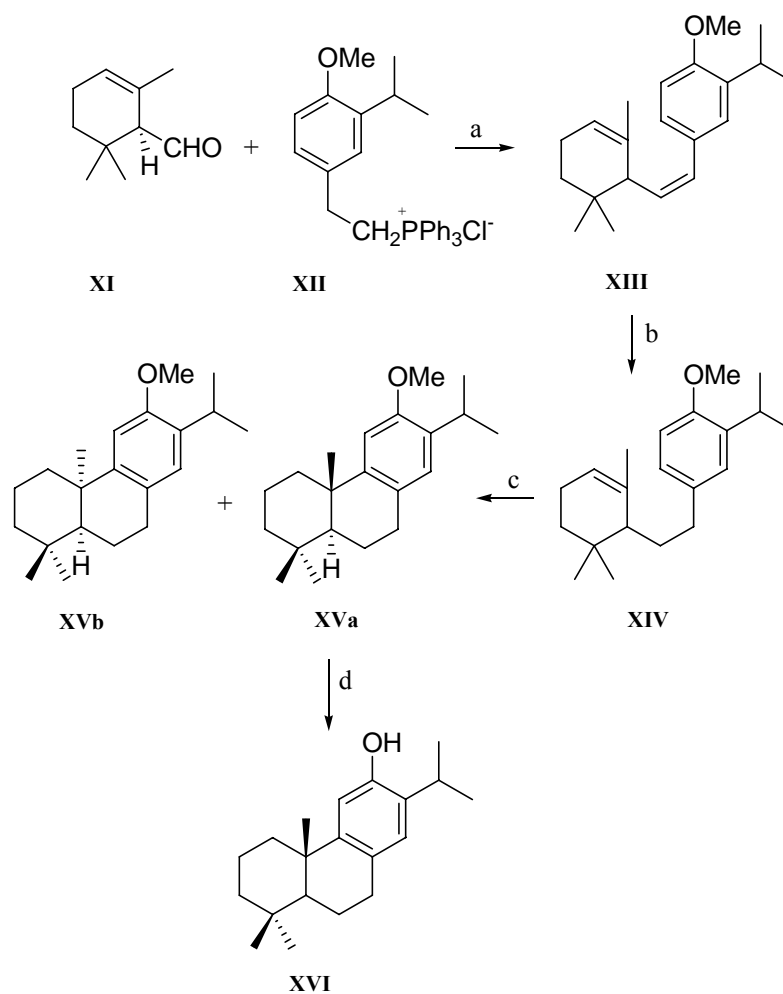
Son escasas las síntesis descritas para derivados con esqueleto de abietano como los anteriormente comentados. La mayoría implica reacciones de ciclación.

La síntesis de ferruginol (XVI) ha sido descrita por Matsumoto,<sup>67</sup> utilizando  $\alpha$ -ciclocitral (XI) como producto de partida. La reacción de Wittig del monoterpeno

<sup>67</sup> Matsumoto, T.; Usui, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 212-215.

con el derivado **XII** proporcionó el compuesto **XIII**. La reducción de éste y la posterior ciclación con cloruro de aluminio anhidro dió lugar a una mezcla de isómeros **XVa** y **XVb**, con un rendimiento de 43% y 45%, respectivamente. La desmetilación del isómero **XVa** proporcionó el compuesto objetivo (Esquema 1).

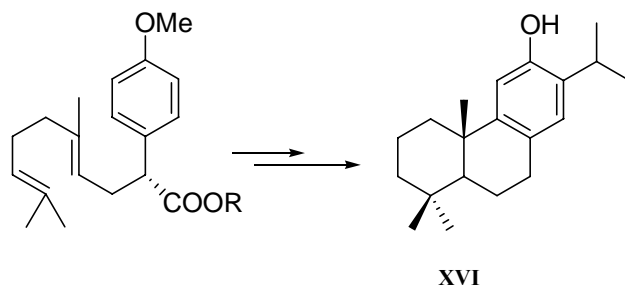
### Esquema 1



a) n-BuLi, hexano; b) Pd/C, metanol; c) AlCl<sub>3</sub>, benceno; d) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

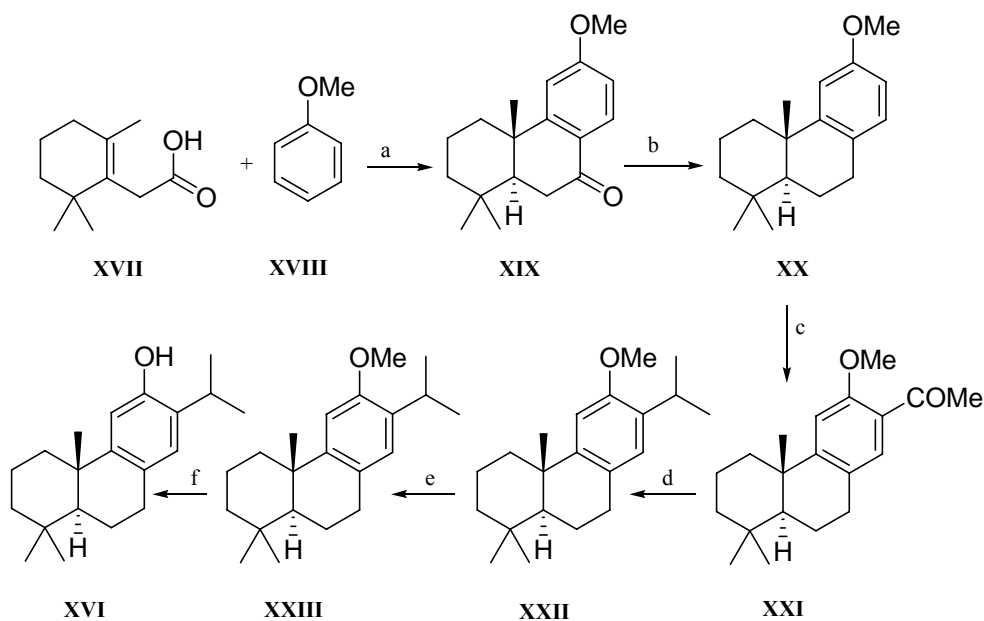
En 2000, Tada *et al* prepararon (+)-ferruginol (**XVI**) mediante ciclación electrofílica asimétrica inducida por ácido de Lewis<sup>68</sup> (Esquema 2).

### Esquema 2



Recientemente, Bhar *et al* han descrito una síntesis total de ferruginol (**XVI**) mediante una reacción dominó acilación-cicloalquilación<sup>69</sup> (Esquema 3).

### Esquema 3



a) PPA/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; b) reducción de Wolff Kishner; c) CH<sub>3</sub>COCl, PPA; d) CH<sub>3</sub>MgI; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.; e) H<sub>2</sub>/Pd-C; f) 48% HBr, CH<sub>3</sub>COOH.

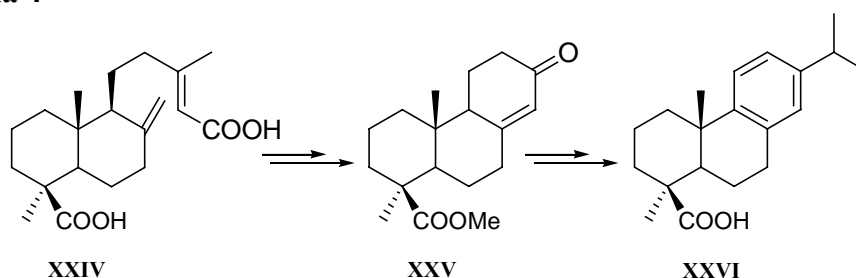
<sup>68</sup> Tada, M.; Nishiiri, S.; Zhixiang, Y.; Imai, Y.; Tajima, S.; Okazaki, N.; Kitano, Y.; Chiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **2000**, 2657-2659.

<sup>69</sup> Bhar, S.S.; Ramana, M. M. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8935-8937.

## 2. SÍNTESIS A PARTIR DE PRECURSORES DITERPENICOS NATURALES.

Varios autores han descrito el aislamiento de ácido 4-epideshidroabiético (**XXVI**).<sup>70</sup> Su síntesis a partir del ácido agático (**XXIV**) ha sido realizada por Carman *et al*<sup>71</sup> (Esquema 4).

### Esquema 4



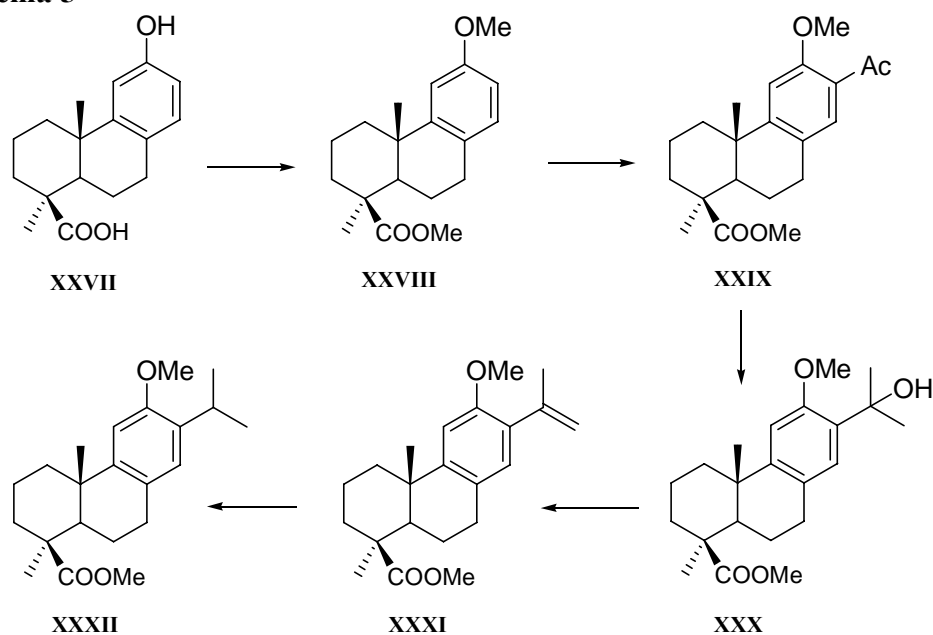
Campbell llevó a cabo la síntesis de 12-metoxi-8,11,13-abietatrien-19-oato de metilo (**XXXII**) a partir de ácido podocárpico (**XXVII**).<sup>72</sup> La introducción del grupo isopropilo en el esqueleto de podocarpano se realizó mediante acilación de Friedel-Crafts para dar el 13-acetilderivado **XXIX**, que tratado con  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  condujo al alcohol **XXX**. La deshidratación de éste y posterior hidrogenación catalítica proporcionó el compuesto objetivo **XXXII** (Esquema 5).

<sup>70</sup> (a) Carman, R. M.; Deeth, H. C. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2789-2793; (b) Gough, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 295; (c) Chuah, Y. S.; Wood, A. D. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 1333.

<sup>71</sup> Carman, R. M.; Deeth, H. C.; Marty, R. A.; Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *30*, 3359-3360.

<sup>72</sup> Campbell, W. P.; Todd, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1287-1292.

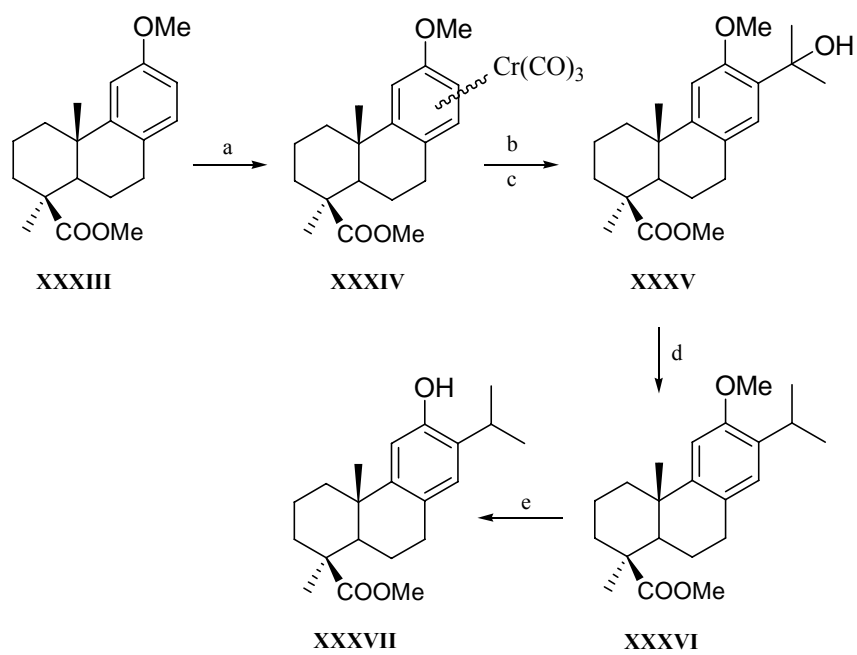
Esquema 5



Otro método para introducir el grupo isopropilo en el esqueleto de podocarpano fue descrito en 1992.<sup>73</sup> La síntesis del ácido lambértico (**XXXVII**) se efectuó mediante un complejo de cromo (**XXXIV**), obtenido tras acción de hexacarbonilo de cromo  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  sobre el 12-metoxipodocarpato de metilo (**XXXIII**) (Esquema 6).

<sup>73</sup> Hao, X.; Node, M.; Fuji, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, 1505-1509.

## Esquema 6



a)  $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ; b)  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; c) Piridina, reflujo; d)  $\text{Et}_3\text{SiH}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; e)  $\text{AlCl}_3-\text{EtSH}$



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

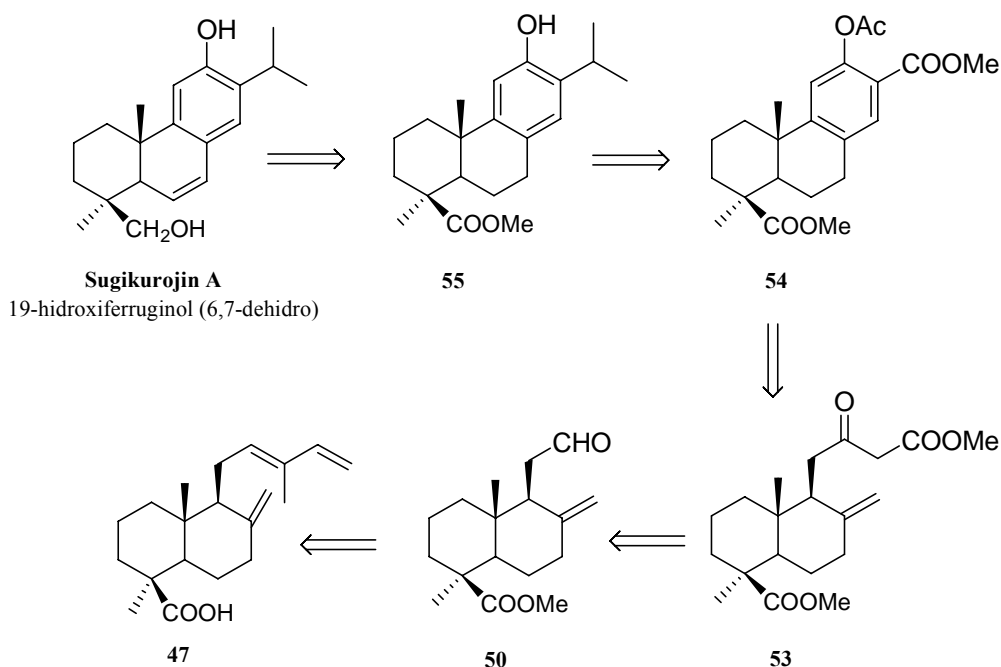




## SINTESIS DE SUGIKUROJINA A (64) Y 19-HIDROXIFERRUGINOL (63) A PARTIR DE ÁCIDO *TRANS*-COMÚNICO (47).

Se ha planteado un proceso de síntesis de sugikurojina A (64) y 19-hidroxiferruginol (63) a partir de ácido *trans*-comúnico (47). En el esquema 7 se recoge la retrosíntesis. La etapa clave es la elaboración del anillo aromático C, que se efectuará mediante una ciclación oxidativa, vía radicales libres, de un adecuado  $\beta$ -cetoéster (53), preparado a partir de un aldehído homodrimánico (50), fácilmente obtenido a partir del ácido diterpénico 47. La ciclación del  $\beta$ -cetoéster proporcionará un derivado de salicilato de metilo. El grupo isopropilo del esqueleto del abietano se introducirá a través del metoxicarbonilo, rindiendo un 15-hidroxiabietano. La eliminación del grupo hidroxilo, mediante reducción catiónica o deshidratación-hidrogenación, seguida de desprotección del fenol y reducción del éster conducirá a las moléculas objetivo (Esquema 7).

### Esquema 7

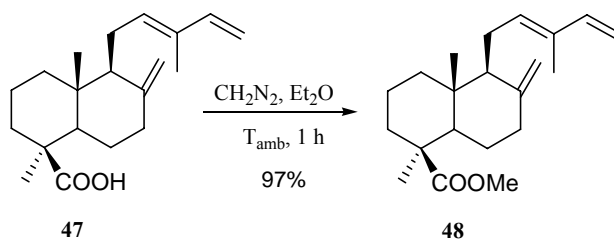


## 1. Preparación del $\beta$ -cetoéster **53** a partir del ácido *trans*-comúnico (**47**).

La extracción de las bayas de ciprés o de enebro<sup>74</sup> en un sistema de Soxhlet, utilizando hexano como disolvente, proporcionó un residuo constituido por ácido *trans*-comúnico (**47**).

El tratamiento de **47** con diazometano en éter anhidro durante 1 hora a temperatura ambiente condujo con buen rendimiento al éster metílico **48**. En su espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observa el singlete del grupo ester a 3.6 ppm (Esquema 8).

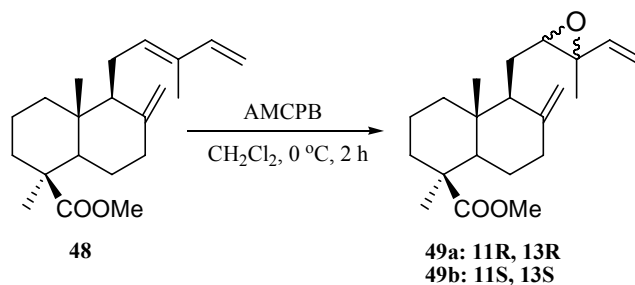
### Esquema 8



De las posibles estrategias disponibles para efectuar la degradación de la cadena lateral del éster metílico del ácido *trans*-comúnico **48**, se ha seleccionado aquella que implica la apertura oxidativa del correspondiente epóxido, debido a la regioselectividad del proceso. Para ello, se ha llevado a cabo la epoxidación del compuesto **48** mediante tratamiento con ácido *meta*-cloroperbenzoico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C durante 24 horas. De este modo se obtuvo la mezcla de 12,13-epóxiderivados **49a-b** con un rendimiento del 72% (Esquema 9).

<sup>74</sup> Altarejos, J. *Tesis doctoral*, **1989**, Universidad de Granada.

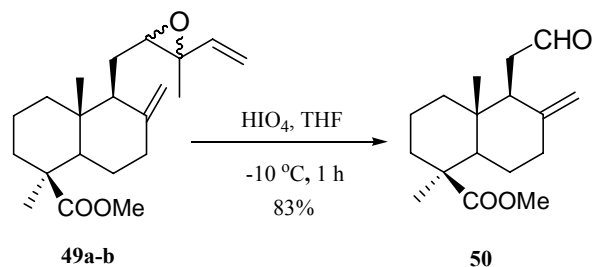
## Esquema 9



Los derivados epoxidados obtenidos muestran propiedades espectroscópicas idénticas a las previamente descritas.<sup>74</sup>

La ruptura del enlace C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> se logró mediante apertura de estos epóxidos con ácido peryódico. El tratamiento de la mezcla de compuestos **49a-b** con HIO<sub>4</sub> en THF a -10 °C durante 1 hora proporcionó el aldehído **50** con un 83% de rendimiento (Esquema 10).

## Esquema 10



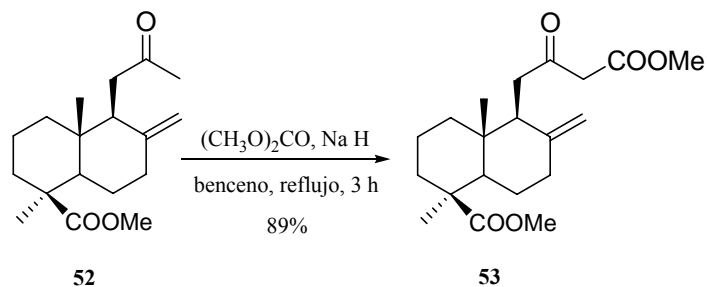
La formación de esta sustancia ha sido confirmada por la presencia de un singlete a 9.62 ppm en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN y una señal a 203.2 ppm en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN, atribuidos al grupo aldehído. Estas propiedades espectroscópicas resultaron idénticas a las descritas en la literatura.<sup>75</sup>

Mediante tratamiento del aldehído **50** con MeMgBr en éter etílico anhidro a 0 °C se obtuvo metilcarbinol **51a-b** con un 96 % de rendimiento (Esquema 11).

<sup>75</sup> Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Elmerabet, J.; Jimenez-Gonzalez, D.; Macías, F. A.; Simonet, A. M. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 7289-7304.



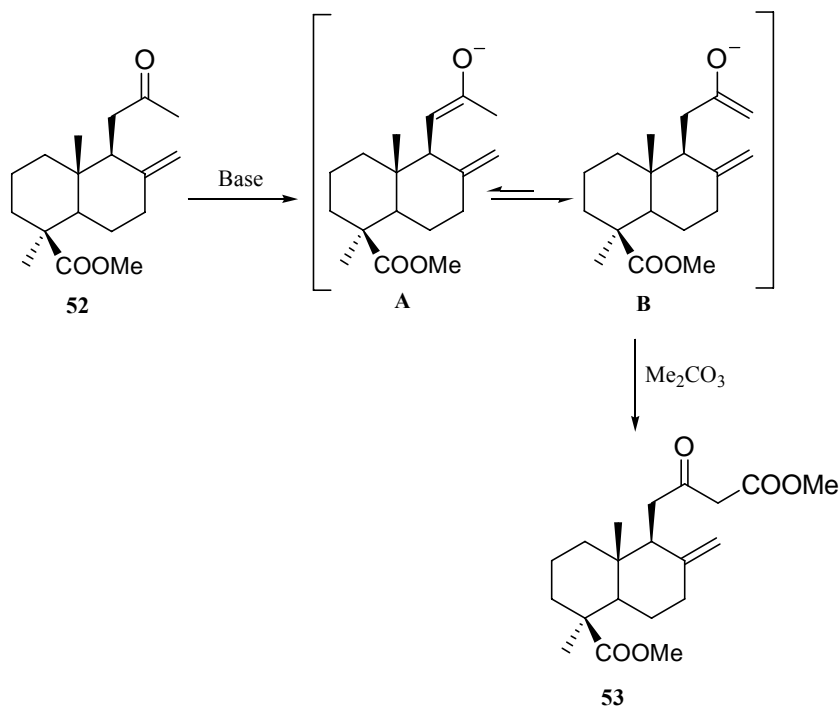
## Esquema 13



La formación de **53** se confirma mediante observación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en el que desaparece la señal típica del grupo metilo a 2.1 ppm, observándose la aparición de dos dobletes hacia 3.47 ppm y 3.45 ppm ( $J = 15.4$  Hz), debidos al metileno adyacente a ambos carbonilos. Aparece un singlete a 3.72 ppm, que se atribuye a la nueva función éster.

La formación del  $\beta$ -cetoéster **53**, resultante de la metoxicarbonilación del enolato B, está favorecida debido al impedimento estérico que ejerce el metilo angular (Esquema 14).

## Esquema 14

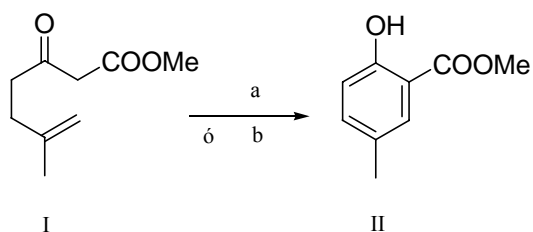


## 2. Elaboración del esqueleto de abietano mediante ciclación radicalaria del $\beta$ -cetoéster **53**. Preparación del acetilsalicilato **54**.

La conversión del esqueleto labdánico en esqueleto de abietano se efectuó mediante un proceso de ciclación radicalaria inducida por Mn(III).

Snider *et al.*<sup>76</sup> han descrito la obtención de derivados de salicilato tipo II a partir de  $\beta$ -cetoesteres insaturados, como I (Esquema 15).

### Esquema 15

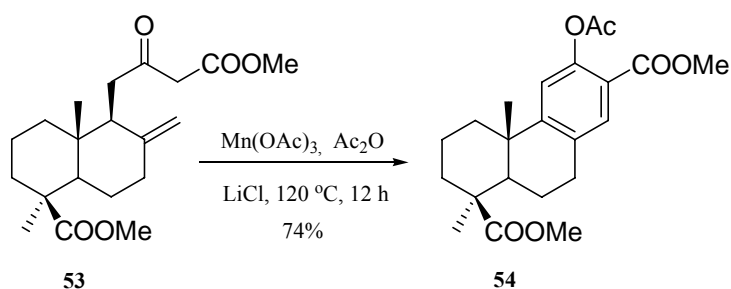


(a): Mn(OAc)<sub>3</sub> (4eq), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1eq), ácido acético, 2 días, 25°C, 17%.

(b): Mn(OAc)<sub>3</sub> (4eq), LiCl (10eq), ácido acético, 16h, 25°C, 71%.

Como se puede observar, los mejores resultados de ciclación se logran utilizando el sistema Mn(OAc)<sub>3</sub> / LiCl / ácido acético que, según parece, minimizan los procesos de sobreoxidación. Sin embargo, cuando se aplicaron estas mismas condiciones sobre el  $\beta$ -cetoéster **53**, se obtuvo una mezcla compleja de productos. Por ello, se planteó modificar las condiciones operatorias, sustituyendo al ácido acético por el anhídrido acético (Esquema 16).

### Esquema 16

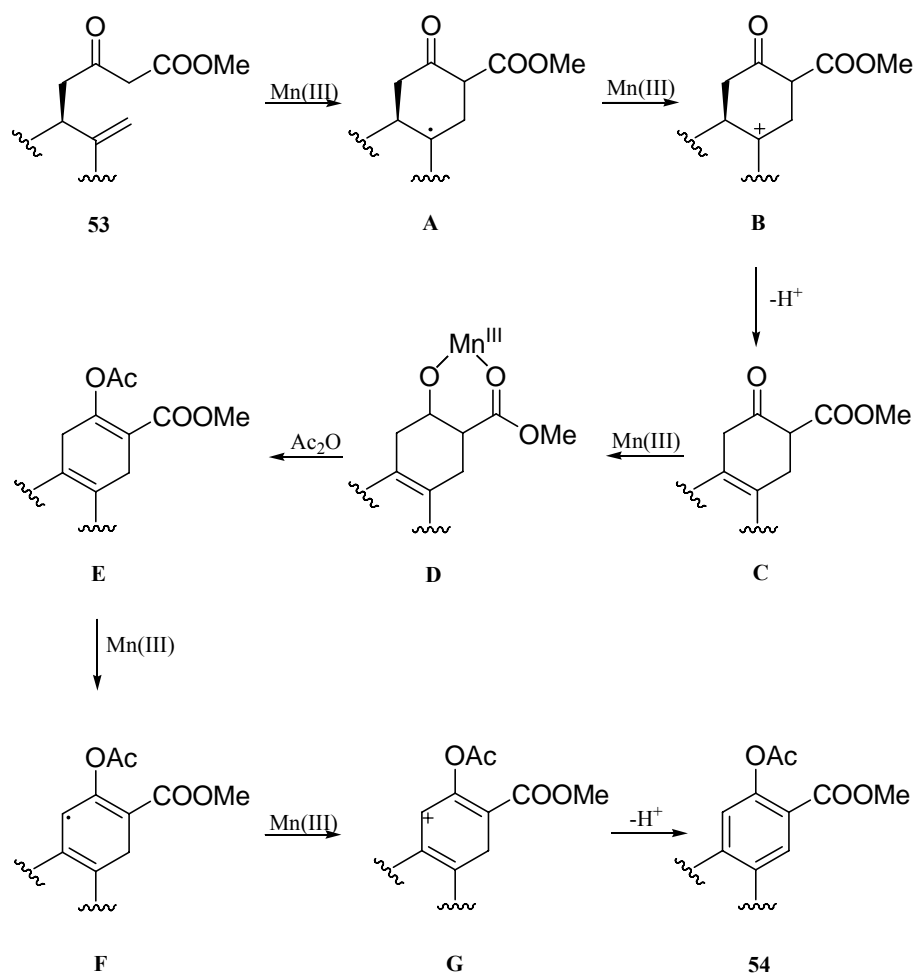


<sup>76</sup> Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 38-46.

El tratamiento de **53** con 4 equivalentes de  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  y 3 equivalentes de  $\text{LiCl}$  en anhídrido acético proporcionó, después de 12 horas, 74% del acetoxicompuesto **54**. Las condiciones óptimas se consiguieron al incrementar la temperatura hasta 120 °C. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **54** muestra nuevas señales a 7.69 ppm y 6.96 ppm, asignadas a los protones aromáticos H-11 y H-14 respectivamente. Los protones de acetato aparecen a 2.31 ppm.

En el esquema 17 figura el mecanismo probable para la formación de **54**.

### Esquema 17



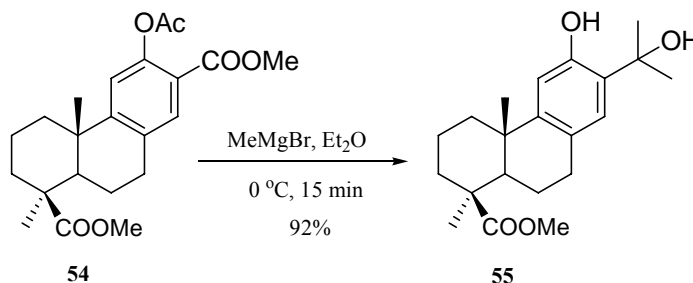


El  $\beta$ -cetoéster **53** forma con el  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  un enolato que reacciona con el doble enlace para dar el primer radical cíclico **A**, que es oxidado al catión **B** por el Mn (III). Después de la formación del doble enlace, el intermedio **C** reacciona con otro equivalente de acetato de manganeso dando lugar a un complejo enolato - Mn (III) **D**, que sufre la acetilación dando lugar al acetato **E**, que tras una nueva secuencia de transferencia de electrón, oxidación y desprotonación conduce al O-acetil salicilato **54**.

### 3. Introducción del grupo isopropilo del esqueleto de abietano. Preparación de 12,15-dihidroxiabietano-8,11,13 trien -19 oato de metilo (**55**).

A continuación se introdujo el grupo isopropilo del esqueleto de abietano. El tratamiento del éster **54** con un exceso de  $\text{MeMgBr}$  en éter proporcionó un 92% del hidroxifenol **55** (Esquema 18).

Esquema 18



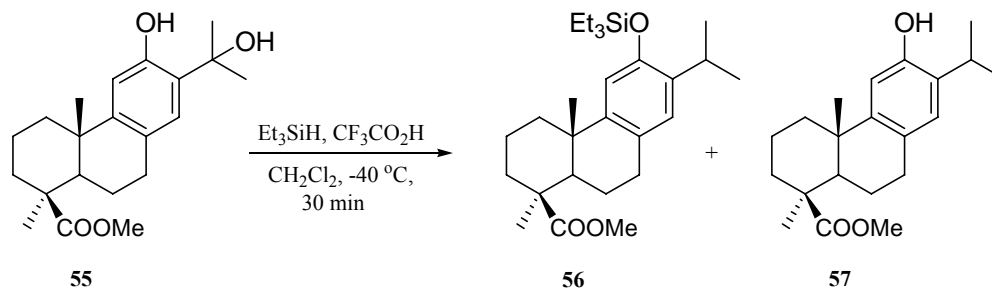
La ausencia de la señal asignada al acetato y la presencia de la banda típica del hidroxilo hacia  $3384\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR, junto con la aparición en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de los singletes a 1.63 y 1.65 ppm de los metilos oxigenados, confirman la formación del compuesto **55**.

### 4. Reducción catiónica del diol **55**.

Cuando se trató el compuesto **55** con trietilsilano y ácido trifluoroacético en cloruro de metileno se eliminó la agrupación hidroxilo en C-15, proporcionando el

compuesto **56** con buen rendimiento, junto con una pequeña cantidad de fenol **57**, debido a la presencia de humedad (Esquema 19).

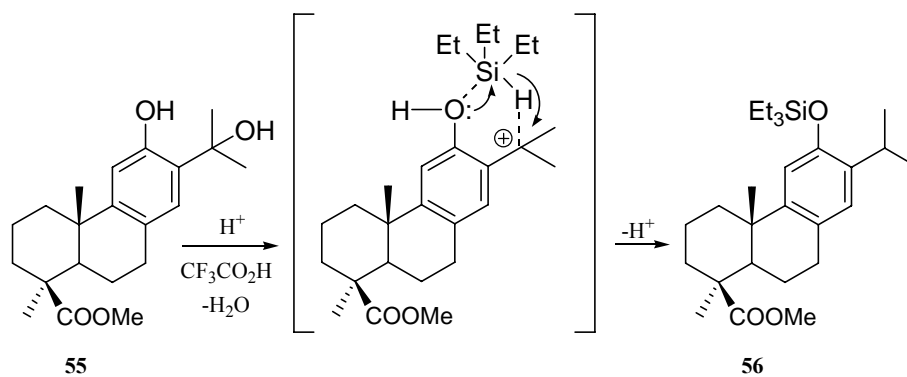
### Esquema 19



En el espectro de IR del compuesto **56**, se observa la desaparición de la banda del hidroxilo. Las señales de los protones de resto de etilsilano aparecen en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en forma de cuadruplete y triplete a 0.77 ppm y 1.01 ppm, respectivamente.

El siguiente esquema ilustra la formación del compuesto **56**.

### Esquema 20

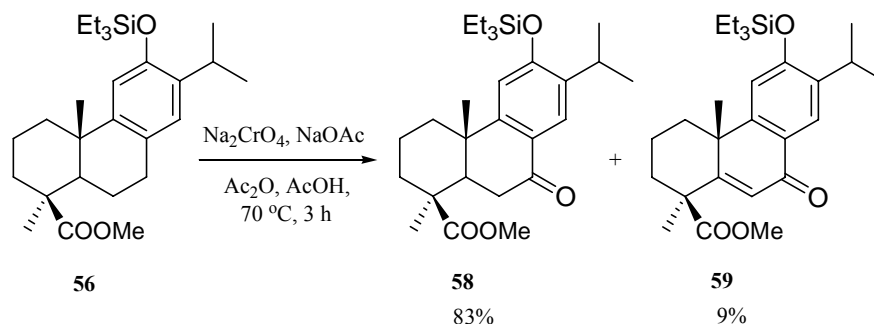


## 5. Oxidación bencílica del compuesto **56**.

A continuación se procedió a introducir el grupo carbonilo en C-7, que permitirá más adelante generar el doble enlace C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> de sugikurojin A (**64**). Se comenzó ensayando el sistema Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> / NaOAc. El tratamiento del compuesto **56** con estos reactivos, en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético a 70 °C

durante 3 horas, proporcionó un 83% de la cetona deseada **58**, junto con un 9 % del derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado **59** (Esquema 21).

### Esquema 21

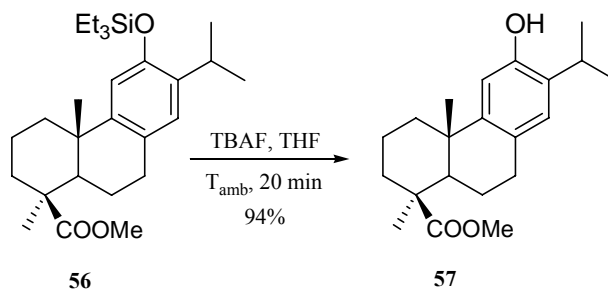


En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **58**, los protones H-11 y H-14 aparecen a 6.72 ppm y 7.93 ppm, respectivamente. El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN indica una nueva señal a 197 ppm, atribuida al carbono C-7.

La cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **59**, resultante de la sobreoxidación, es un producto no deseado. Con objeto de minimizar la formación de este subproducto se han investigado otros sustratos.

Para ello se ha preparado el acetilderivado **60**. La desprotección del compuesto sililado **56** se ha realizado mediante tratamiento con TBAF en THF a temperatura ambiente. Al cabo de 20 minutos, se obtuvo el fenol **57** con un buen rendimiento (Esquema 22).

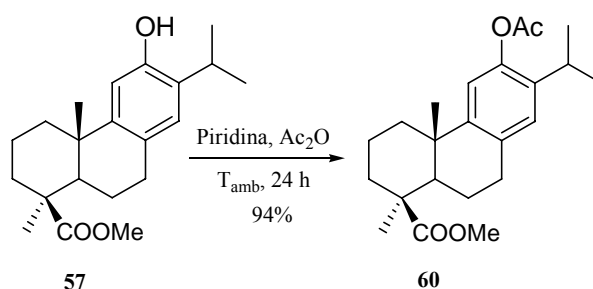
### Esquema 22



La aparición de la banda de tensión OH en el espectro de IR a  $3440\text{ cm}^{-1}$  y la desaparición de las señales de los protones de etilsilano en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  confirman la formación del compuesto **57**.

El posterior tratamiento con anhídrido acético y piridina condujo al acetilderivado **60** con un 94 % de rendimiento (Esquema 23).

### Esquema 23

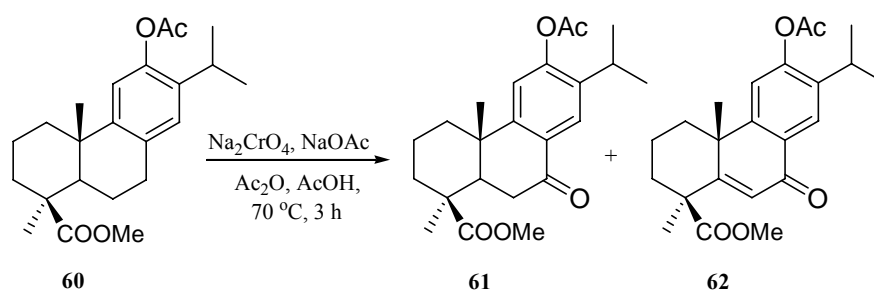


En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **60** se observa la presencia de un singlete a 2.29 ppm atribuido a la agrupación acetato. El espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  muestra señales a 170 y 21 ppm, atribuidos a  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$  y  $\text{O}\text{C}\underline{\text{O}}\text{CH}_3$  respectivamente.

### 6. Oxidación bencílica del compuesto 60.

Una vez preparado el acetilderivado **60** se sometió a oxidación bencílica, empleando condiciones similares a las utilizadas con el sililderivado **56** (Esquema 24).

### Esquema 24

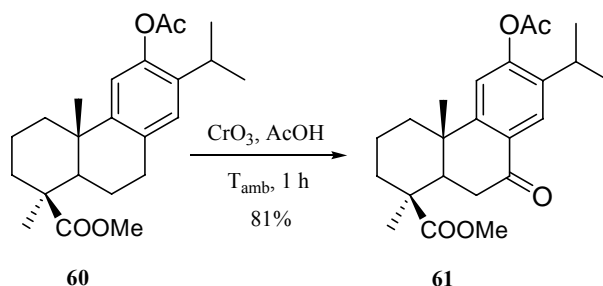


El resultado de esta oxidación fue una mezcla del compuesto deseado **61** (70%) y del derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado **62** (15%).

Como se puede observar, la oxidación bencílica genera en ambos casos el derivado  $\alpha,\beta$ -insaturado. En el caso del acetilderivado, se obtuvo una mayor cantidad de este compuesto que en el caso de sililderivado.

Otro oxidante ensayado para realizar la oxidación bencílica es el anhídrido crómico. Cuando se trató el acetilderivado **60** con  $\text{CrO}_3$  en AcOH a temperatura ambiente durante 1 hora se obtuvo como único producto la cetona deseada **61** (81%) (Esquema 25).

#### Esquema 25

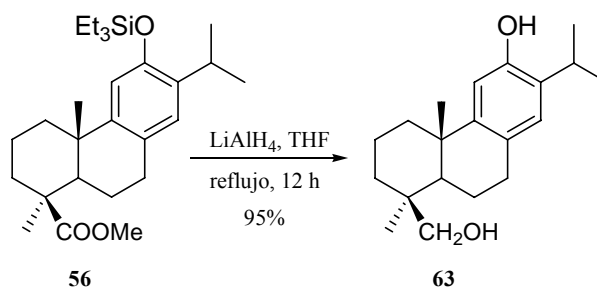


El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma la formación de este compuesto por aparición de una señal a 198 ppm correspondiente al carbono C-7. En el espectro IR se observa una nueva banda a  $1686\text{ cm}^{-1}$ , atribuida al grupo carbonilo cetónico.

#### 7. Preparación de 19-hidroxiferruginol (**63**).

19-Hidroxiferruginol (**63**) se obtuvo mediante reducción del compuesto **56** con hidruro de aluminio y litio. El calentamiento a reflujo en THF condujo a la desprotección del fenol obteniéndose 19-hidroxiferruginol (**63**) con un rendimiento de 95% (Esquema 26).

## Esquema 26

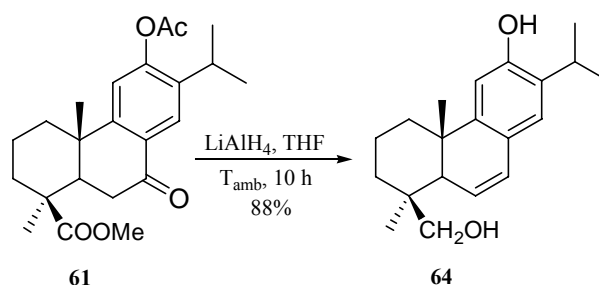


Las características espectroscópicas se muestran de acuerdo con las descritas en la literatura.<sup>77</sup>

8. Preparación de 19-hidroxi-6,7-deshidroferruginol (**64**).

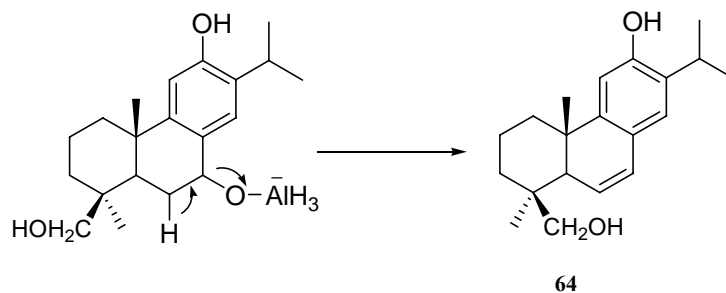
El tratamiento del compuesto **61** con hidruro de aluminio y litio en THF anhidro proporcionó sugikurojin A (**64**) con un rendimiento considerable. (Esquema 27).

## Esquema 27



El hecho de que el tratamiento de **61** con  $\text{LiAlH}_4$  proporcione el derivado insaturado **64**, puede deberse a la eliminación del complejo de hidroxio-aluminio favorecido por su carácter secundario y bencílico.

<sup>77</sup> Cambie, R. C.; Cox, R. E.; Sidwell, D. *Phytochemistry*. **1984**, 23, 333-336.



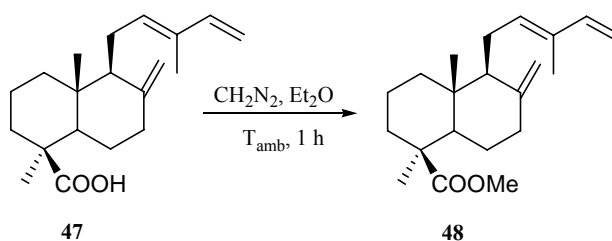
Los datos espectroscópicos del compuesto **64** coinciden perfectamente con los descritos por Arihara *et al.*<sup>78</sup> No obstante, estos autores indican para este compuesto una rotación óptica de +32.8 (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>), mientras que el sintetizado por nosotros muestra un valor de -29.0 (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>78</sup> Arihara. S, Umeyama. A, Bando. S, Imoto. S, Ono. M, Tani. M, Yoshikawa. K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 354-358.

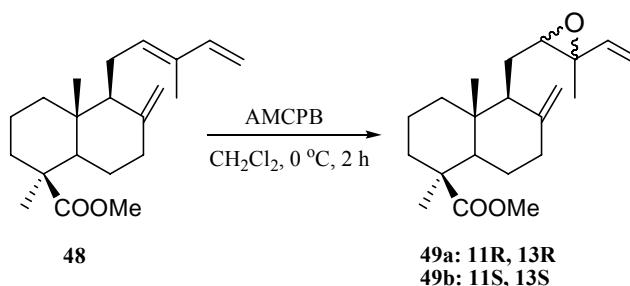
## EXPERIMENTAL





**Esterificación del ácido *trans*-comúnico (47).**

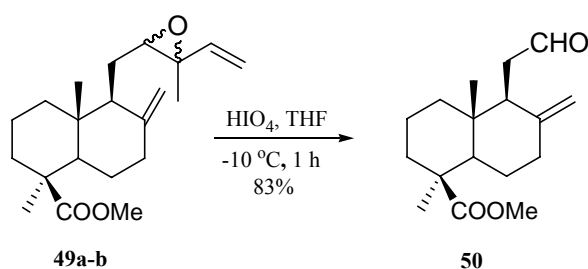
Sobre una disolución del **47** (16 g) en éter (100 mL), se adiciona una disolución de diazometano, preparada de acuerdo con el procedimiento general descrito. Se obtiene un residuo que, tras su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rinde **48** (13.8 g, 94%) como un sólido cristalino blanco.

**Epoxidación del compuesto 48.**

A una disolución de **48** (1.6 g, 5.06 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (100 ml), enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se le añade ácido *m*-cloroperbenzoico al 75% (1.28 g, 7.41 mmol) y la mezcla se deja agitando hasta alcanzar temperatura ambiente durante 2 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del dieno **48**. Entonces, se adiciona una disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% (5 mL) y se agita durante 30 minutos más. Tras evaporar el disolvente, el residuo resultante se diluye con éter (60 mL), se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 x 20 mL) y con salmuera (15 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un residuo viscoso (2.1 g) que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), proporciona una mezcla 3:2 de **49a-b** (1.46 g, 87%) como un aceite incoloro.

(11R, 13R)-12,13-epoxi-labda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (**49a**) y (11S, 13S)-12,13-epoxi-labda-8(17),14-dien-19-oato de metilo (**49b**): **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 3085, 1647, 990, 915, 3085, 1647, 890, 1725, 1233, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) Señales asignables a **49a**  $\delta$  (ppm): 0.48 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.78 (d,  $J = 6.7$  Hz, H-12), 3.58 (s, 3H), 4.44 (s a, H-17), 4.84 (s a, H'-17), 5.11 (d,  $J = 10.7$  Hz, H-15), 5.25 (d,  $J = 17.4$  Hz, H'-15), 5.59 (dd,  $J = 10.7, 17.4$  Hz, H-14).  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) Señales asignables a **49b**  $\delta$  (ppm): 0.49 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.77 (d,  $J = 6.7$  Hz, H-12), 3.58 (s, 3H), 4.72 (s a, H-17), 4.89 (s a, H'-17), 5.11 (d,  $J = 10.7$  Hz, H-15), 5.25 (d,  $J = 17.4$  Hz, H'-15), 5.58 (dd,  $J = 10.7, 17.4$  Hz, H-14).

### Apertura oxidativa de 49a-b.

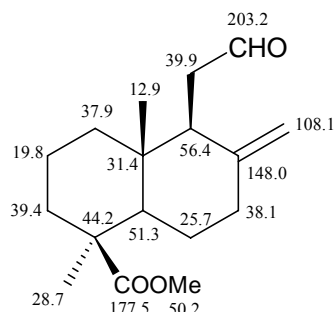


Sobre una disolución de **49a-b** (170 mg 0.512 mmol) en THF (10 mL) se añade, a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{HIO}_4$  (129 mg, 0.5659 mmol) y se deja la mezcla de reacción agitando bajo atmósfera de argón hasta alcanzar temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora, la CCF indica la desaparición del epóxido de partida. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con agua (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente se obtiene 118 mg de **50** (83%).

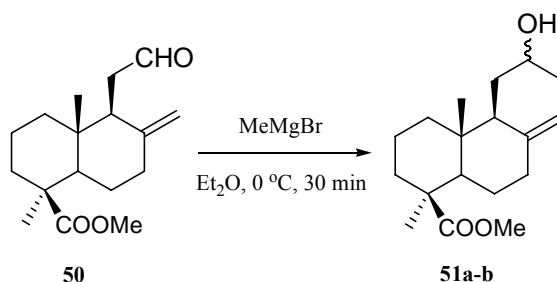
### 12-Oxo-13,14,15,16-tetranor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (**50**):

Aceite incoloro, **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 2716, 1721, 1644, 1228, 1155, 893  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.51 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.4 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 1.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.65 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 2.0 (2H, m), 2.19 (1H, d,  $J$

= 13.3 Hz), 3.60 (3 H, s), 4.37 (1 H, s), 4.82 (1 H, s), 9.62 (1 H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm):



### Tratamiento del compuesto **50** con MeMgBr.



Sobre una disolución de **50** (170 mg, 0.61 mmol) en éter etílico seco (10 mL), previamente enfriada a 0 °C, se adiciona una solución de bromuro de metilmagnesio (0.93 mL, 1.4 M en Tolueno/THF: 3/1, 1.3 mmol) y se deja la mezcla agitando bajo atmósfera de argón durante 30 minutos, tras lo que la CCF indica la desaparición del aldehído **50**. Entonces, se acidula con 2 mL de HCl 10% y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose una mezcla 2:1 de isómeros **51a-b** (130 mg) como sirupo incoloro.

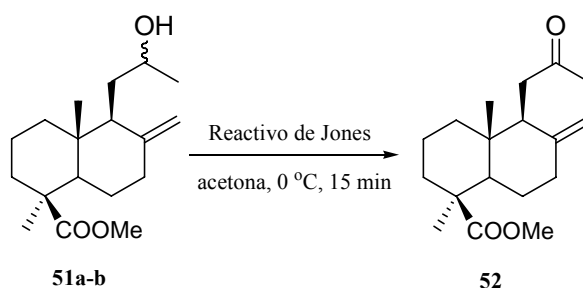
**IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 3388, 1725, 1643, 1449, 1382, 1213, 1154, 888, 756 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) Señales asignables a **50a**  $\delta$  (ppm): 0.42 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.13 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 3.54 (3 H, s), 3.73 (1 H, m), 4.34 (1 H, s), 4.77 (1 H, s).  $^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ (ppm): 39.0 (CH<sub>2</sub>, C-1), 19.8 (CH<sub>2</sub>, C-2), 38.1 (CH<sub>2</sub>, C-3), 44.3 (C, C-4), 56.2 (CH, C-5), 26.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.6 (CH<sub>2</sub>, C-7). 148.6

(C, C-8), 51.7 (CH, C-9), 40.1 (C, C-10), 29.6 (CH<sub>2</sub>, C-11), 66.3 (CH, C-12), 24.3 (CH<sub>3</sub>, C-13), 106.3 (CH<sub>2</sub>, C-17), 28.8 (CH<sub>3</sub>, C-18), 177.6 (COOMe), 12.6 (CH<sub>3</sub>, C-20), 51.1 (COOMe).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) Señales asignables a **50b** δ (ppm): 0.43 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.07 (3H, d, *J* = 6 Hz), 3.54 (3 H, s), 3.73 (1 H, m), 4.60 (1 H, s), 4.80 (1 H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ (ppm): 39.1 (CH<sub>2</sub>, C-1), 19.9 (CH<sub>2</sub>, C-2), 38.1 (CH<sub>2</sub>, C-3), 44.3 (C, C-4), 56.3 (CH, C-5), 26.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 38.6 (CH<sub>2</sub>, C-7). 148.7 (C, C-8), 53.1 (CH, C-9), 40.1 (C, C-10), 29.6 (CH<sub>2</sub>, C-11), 67.7 (CH, C-12), 23.3 (CH<sub>3</sub>, C-13), 106.9 (CH<sub>2</sub>, C-17), 28.7 (CH<sub>3</sub>, C-18), 177.7 (COOMe), 12.5 (CH<sub>3</sub>, C-20), 51.0 (COOMe)

### Preparación de la metilcetona 52.

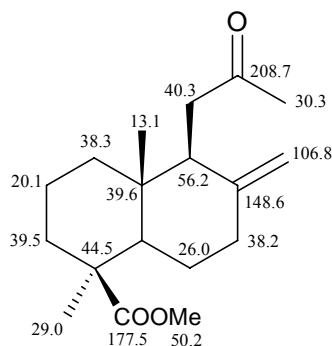


A una disolución de **51a-b** (130 mg, 0.44 mmol) en 15 mL de acetona, enfriada a 0 °C, se adiciona gota a gota el reactivo de Jones (0.2 mL). Se prosigue la agitación magnética hasta que mediante CCF se observa la completa desaparición del alcohol de partida. Entonces, se evapora la mayor parte de disolvente, se añade agua (10 mL) y se extrae con éter (2 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (3 x 5 mL), con salmuera (10 mL) y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), proporciona **52** (119 mg, 92%).

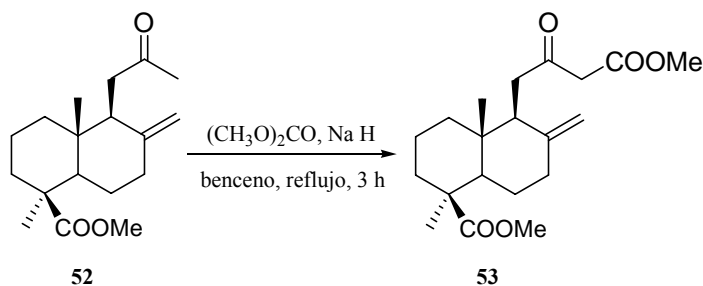
### 12-Oxo-14,15,16-trinor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (52):

Aceite incoloro, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +2.95 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), IR (película)  $\nu_{\max}$ : 1722, 1645, 1449, 1383, 1355, 1229, 1154, 1132, 1093, 1040, 888 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 0.50 (3 H, s), 1.18 (3H, s), 1.4 (1H, dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz), 1.5 (1H, d, *J* = 7.2

Hz), 1.59 (1H, d,  $J = 12.3$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.58 (1H, dd,  $J = 9.98, 16.6$  Hz), 3.6 (3H, s), 4.32 (1H, s, H-14), 4.73 (1H, s).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):



### Preparación del $\beta$ -cetoéster **53**

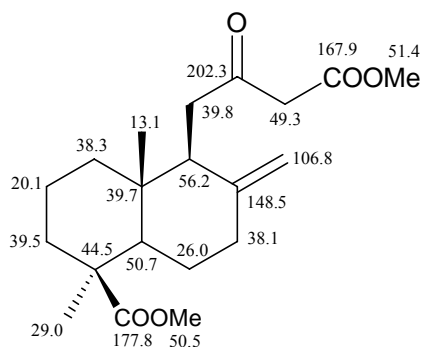


Sobre una disolución de **52** (244 mg, 0.83 mmol) en benceno anhidro (25 mL) se añade sucesivamente, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, NaH al 60% en aceite mineral (996 mg, 24.9 mmol) y carbonato de dimetilo (0.7 mL, 8.3 mmol). Se somete la mezcla a reflujo durante 3 horas, comprobando la desaparición de la metilcetona **52** mediante CCF. Entonces, se deja enfriar y se vierte la mezcla de reacción sobre hielo (20 mg). Se extrae con éter (2 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (10 mL) y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Tras la evaporación del disolvente y purificación cromatográfica del crudo resultante en columna de gel de sílice (20% E / H), se obtiene **53**. (260 mg, 89%).

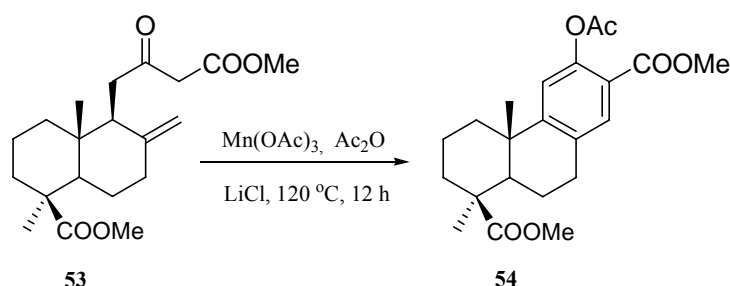
### 12,14-Dioxo-15,16-bisnor-labd-8(17)-en-19-oato de metilo (**53**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = +13.55$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ) IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1723, 1647, 1437, 1385, 1317, 1245, 1172, 1151, 1106, 1020, 756  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.52 (3 H, s), 1.05 (1H, ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.1$  Hz), 1.14 (1H, ddd,  $J =$

13.2, 13.2, 4.1 Hz), 1.19 (3H, s), 1.41(1H, dd,  $J = 12.5, 2.7$  Hz), 1.51 (1H, dt,  $J = 14.1, 3.1$  Hz), 1.59 (1H, m), 1.77 (1H, ddd,  $J = 17.6, 13.4, 4.2$  Hz), 1.81 (1H, dt,  $J = 13.8, 3.6$  Hz), 1.95-2.10 (2H, m), 2.17 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 2.36-2.44 (2H, m), 2.61 (1H, dd,  $J = 17.5, 3.3$  Hz), 2.71 (1H, dd,  $J = 17.5, 10.2$  Hz), 3.43 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 3.47 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.34 (1H, s a), 4.77 (1H, s a).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm):



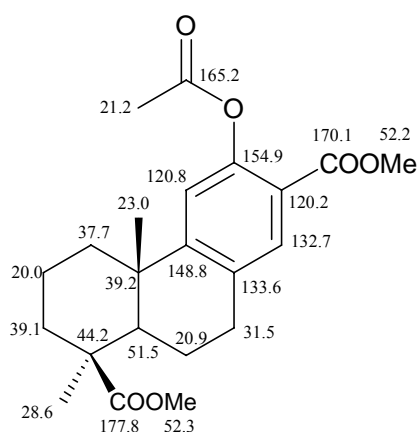
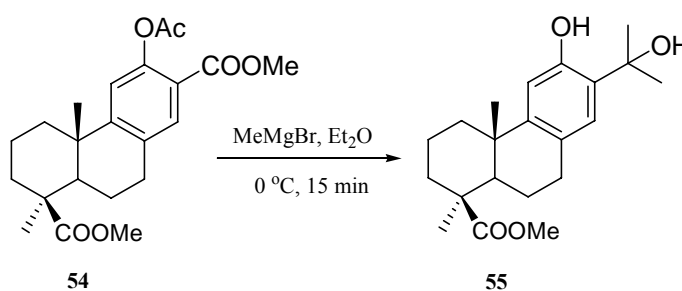
### Tratamiento del compuesto 53 con $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ y $\text{Ac}_2\text{O}$ .



Se introducen en un matraz Schlenk seco, bajo una corriente constante de argón,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  (3.21 g, 12 mmol),  $\text{LiCl}$  (365 mg, 8.6 mmol) y anhídrido acético (20 mL) previamente desgasificado. Se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añade una solución de **53** (15.1 g, 2.86 mmol) en 20 mL de anhídrido acético y la mezcla resultante se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 12 horas, siguiendo mediante CCF la desaparición del cetoéster **53**. Entonces, se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y se agita unos 10 minutos más. A continuación, se adiciona éter (120 mL) y se lava con agua (15 x 30 mL) y salmuera (20 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), proporcionando **54** (820 mg, 74%).

12-Acetoxi-13-metoxycarbonil-podocarpa-8,11,13-trien-19-oato de metilo (54):

Siropo amarillo.  $[\alpha]_D = +64.54$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1767, 1724, 1616, 1562, 1436, 1367, 1280, 1213, 1172, 1143, 1100, 915, 756  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.01 (3H, s), 1.07 (1H, ddd,  $J = 13.6, 13.6, 4.1$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.41 (1H, ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.1$  Hz), 1.51 (1H, dd,  $J = 12.2, 1.4$  Hz), 1.63 (1H, m), 1.90-2.07 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.28 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 2.31 (3H, s), 2.77 (1H, ddd,  $J = 16.9, 12.7, 6.4$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J = 16.9, 4.5$  Hz), 3.65 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.69 (1H, s).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm):

Tratamiento del compuesto 54 con  $\text{MeMgBr}$ .

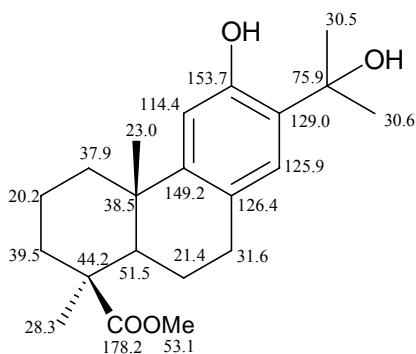
Sobre una disolución de **54** (230 mg, 0.59 mmol) en éter etílico seco (15 mL), enfriada a 0 °C, se añade una solución de bromuro de metilmagnesio (1 mL, 1.4 M en Tolueno/THF: 3/1, 1.4 mmol) y se agita bajo atmósfera de argón durante 15 minutos, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se adiciona 0.1 mL de HCl (2N) y se deja agitando durante 5 minutos. Tras extraer con éter (3 x 20 mL), la fase orgánica se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El crudo resultante (240 mg)



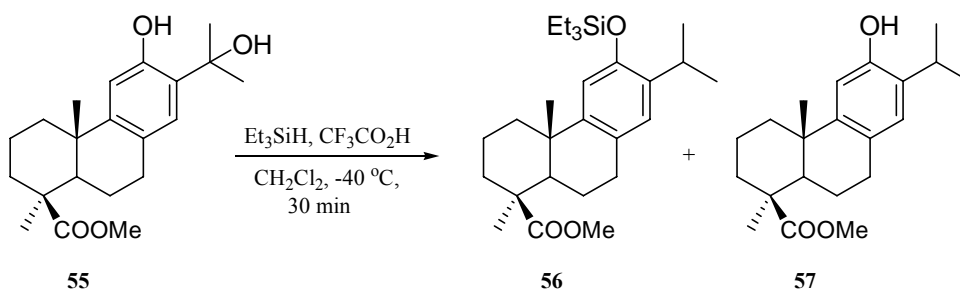
se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% E / H), dando lugar a **55** (190 mg, 92%).

12,15-Dihidroxiabiet-8,11,13-trien-19-oato de metilo (**55**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +48.36$  (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>). **IR** (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3384, 1725, 1627, 1571, 1498, 1366, 1190, 1143, 1033, 888, 771 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.00 (3H, s), 1.06 (1H, ddd,  $J = 13.7, 13.7, 4.4$  Hz), 1.26 (3H, s), 1.37 (1H, ddd,  $J = 13.2, 13.2, 3.8$  Hz), 1.50 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 1.63 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.86-2.04 (3H, m), 2.09 (1H, s), 2.27 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 2.68 (1H, ddd,  $J = 16.3, 12.7, 6.0$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J = 16.3, 4.9$  Hz), 3.64 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.77 (1H, s). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):



Tratamiento del compuesto **55** con Et<sub>3</sub>SiH y CF<sub>3</sub>COOH.

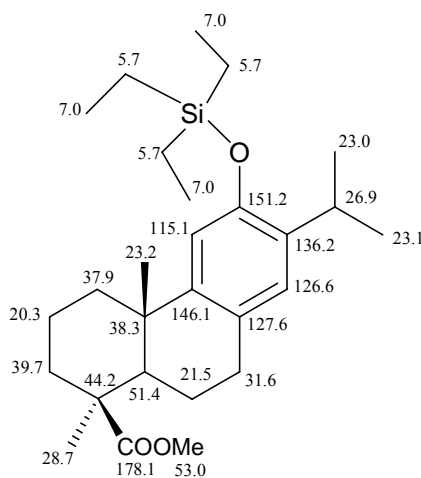


Sobre una disolución de **55** (230 mg, 0.66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se adicionan a -40 °C y bajo atmósfera de argón, trietilsilano (0.4 mL, 2.64 mmol) y ácido trifluoroacético. (0.1 mL, 1.33 mmol). La mezcla se deja agitando bajo la misma temperatura durante 30 minutos, después de lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Se añade 2 mL de agua, se diluye con éter (30

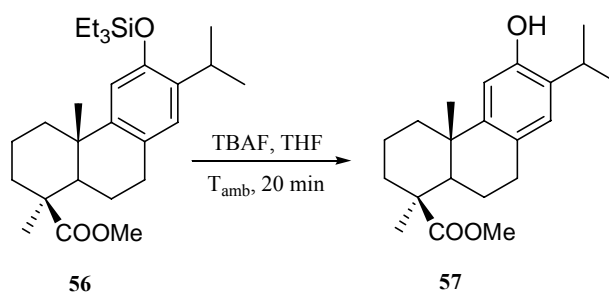
mL) y se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente se obtiene un crudo (260 mg) que, mediante su cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H) proporciona **56** (83%) y **57** (9%).

12-Trietilsililoxiabieta-8,11,13-trien-19 oato de metilo (**56**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +30.8$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>). IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1728, 1498, 1459, 1327, 1260, 1141, 1010, 899, 859, 731 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.77 (6H, q,  $J = 7.9$  Hz), 1.01 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 1.02 (3H, s), 1.08 (1H, ddd,  $J = 14.0, 14.0, 4.1$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.19 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.41 (1H, ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.9$  Hz), 1.54 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 1.64 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 1.90-2.01 (2H, m), 2.13 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J = 13.6, 5.7$  Hz), 2.28 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 2.73 (1H, ddd,  $J = 16.3, 12.6, 5.9$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J = 16.3, 5.0$  Hz), 3.21 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.66 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.82 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm):



Síntesis del compuesto **57**.

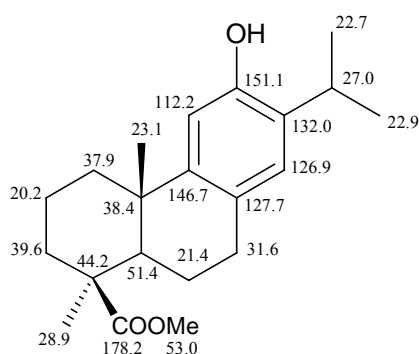


A una disolución de **56** (90 mg, 0.20 mmol) en THF (10 mL) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (64 mg, 0.24 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, observando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces, se evapora el THF, se diluye con éter (25 mL) y se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **57** puro (63 mg, 94%).

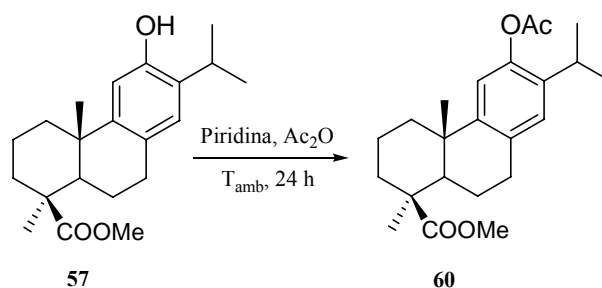
12-Hidroxiabieta-8, 11,13 trien -19 oato de metilo (**57**):

Sólido blanco.  $[\alpha]_D = +72.65$  (c 0.56, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.01 (3H, s), 1.07 (1H, ddd,  $J = 13.6, 13.6, 4.1$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.26 (3H, s), 1.39 (1H, ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.1$  Hz), 1.52 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 1.61 (1H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.27 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz), 2.71 (1H, ddd,  $J = 16.4, 12.7, 5.9$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J = 16.4, 5.3$  Hz), 3.11 (1H, h,  $J = 6.9$  Hz), 3.65 (3H, s), 4.54 (1H, bs), 6.63 (1H, s), 6.83 (1H, s).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):



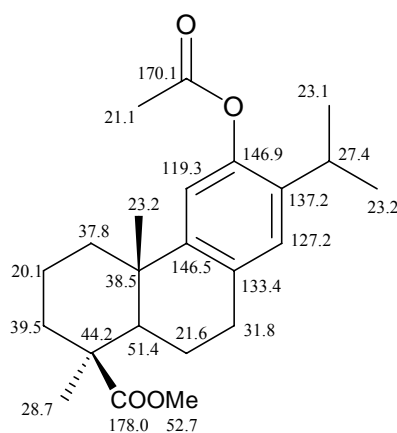
Acetilación del compuesto **57**.



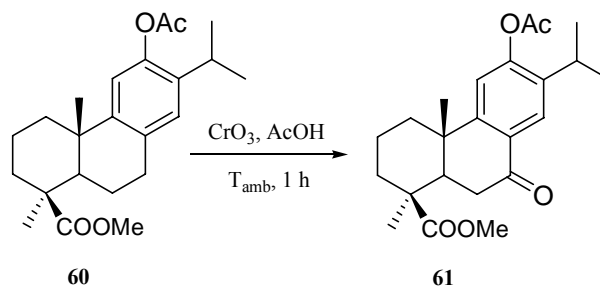
Se disuelve **57** (120 mg, 0.36 mmol) en piridina (5 mL) y se le añade anhídrido acético (2.5 mL). La mezcla se deja bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del fenol **57**. A continuación, se diluye con éter (30 mL), y se lava sucesivamente con agua (10 mL), con solución acuosa de HCl 2N (6 x 10 mL) y agua (10 x 10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el acetato **60** puro (127 mg, 94 %).

12-Acetoabieta-8,11,13-trien-19-oato de metilo (**60**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +36.03$  (c 0.44, CHCl<sub>3</sub>). IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1760, 1726, 1497, 1460, 1368, 1212, 1171, 1142, 1016, 910 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.02 (3H, s), 1.07 (1H, ddd,  $J = 13.6, 13.6, 4.2$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.19 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.27 (3H, s), 1.39 (1H, ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.8$  Hz), 1.53 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 1.60 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 1.90-2.05 (2H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, ddd,  $J = 16.7, 12.7, 6.2$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J = 16.7, 5.9$  Hz), 2.91 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.65 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.84 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):



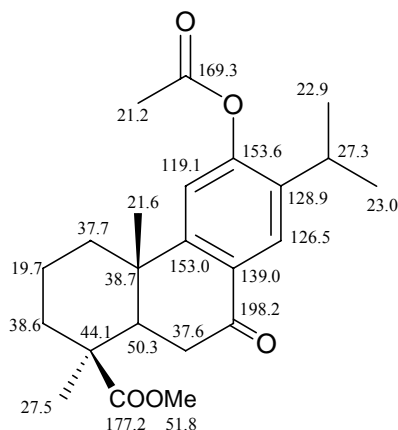
Oxidación bencílica del compuesto **60**.



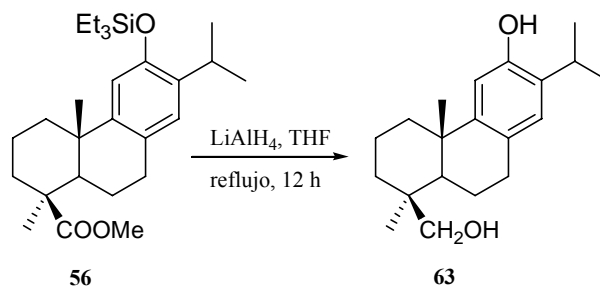
Sobre una disolución de **60** (122 mg, 0.32 mmol) en ácido acético (15 mL) se adiciona CrO<sub>3</sub> (70 mg, 0.7 mmol) y se agita la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, verificando la desaparición del material de partida mediante CCF. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL), y la fase orgánica se lava con agua (10 x 10 mL) y con salmuera (2 x 10 mL). Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando **61** (100 mg, 81%).

7-Oxo-12-acetoxiabieta-8,11,13-trien-19-oato de metilo (**61**):

Aceite incoloro.  $[\alpha]_D = +53.33$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>). IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$ : 1763, 1725, 1686, 1610, 1459, 1369, 1198, 1022, 911, 757 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, s), 1.20 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 6.8$ ), 1.25 (3H, s), 1.53 (1H, ddd,  $J = 13.1, 13.1, 4.1$  Hz), 1.68 (1H, m), 1.98 (1H, dt,  $J = 10.6$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J = 14.5, 3.3$  Hz), 2.26 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 2.33 (3H, s), 2.98 (1H, m), 2.97 (1H, ddd,  $J = 17.9, 6.7, 3.3$  Hz), 3.00 (1H, h,  $J = 6.8$  Hz), 3.21 (1H, dd,  $J = 17.9, 14.5$  Hz), 3.69 (3H, s), 7.02 (1H, s), 8.01 (1H, s). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm):

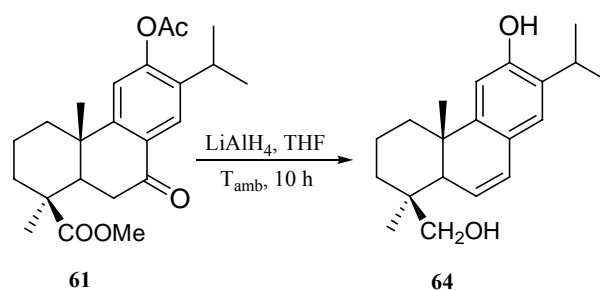


Síntesis de 19-hidroxiferruginol (**63**).



Sobre una disolución de **56** (140 mg, 0.31 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añade  $\text{LiAlH}_4$  (47 mg, 1.24 mmol) y la mezcla se refluxe durante 12 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo (20 g), se adiciona una disolución 2N de HCl (2 mL) y se deja agitando en un vaso de precipitado durante 15 minutos. Entonces, se extrae con éter (3 x 20 mL) y los extractos etéreos reunidos se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporan, proporcionando el diol **63** puro (90 mg, 95%).

**Síntesis de 19-hidroxi-6,7-deshidroferruginol (sugikurojin A) (64).**



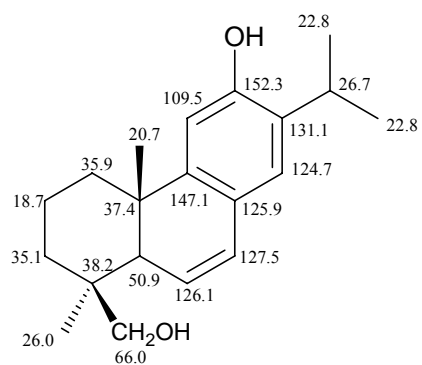
44 mg (1.16 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  se añaden sobre una disolución de **61** (110 mg, 0.28 mmol) en THF anhidro (15 mL) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas, observándose mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se vierte la mezcla sobre hielo (20 g), se adiciona una disolución 2N de HCl (2 mL) y se deja agitando en un vaso de precipitado durante 15 minutos. Se extrae con éter (3 x 20 mL) y los extractos etéreos reunidos se lavan con salmuera (10 mL), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporan, proporcionando 75 mg (88%) de sugikurojin A (**64**).

**19-Hidroxi-6,7-dehidroferruginol (64):**

Sólido incoloro,  $[\alpha]_{\text{D}} = -29.0$  ( $c$  0.92,  $\text{CHCl}_3$ ), **IR** (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3370, 1604, 1497, 1460, 1427, 1378, 1266, 1023, 759  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 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).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm):



PARTE C.

NUEVA ESTRATEGIA SÍNTETICA HACIA  
MEROSSESQUITERPENOS BIOACTIVOS A  
PARTIR DEL ÁCIDO *TRANS*-COMÚNICO





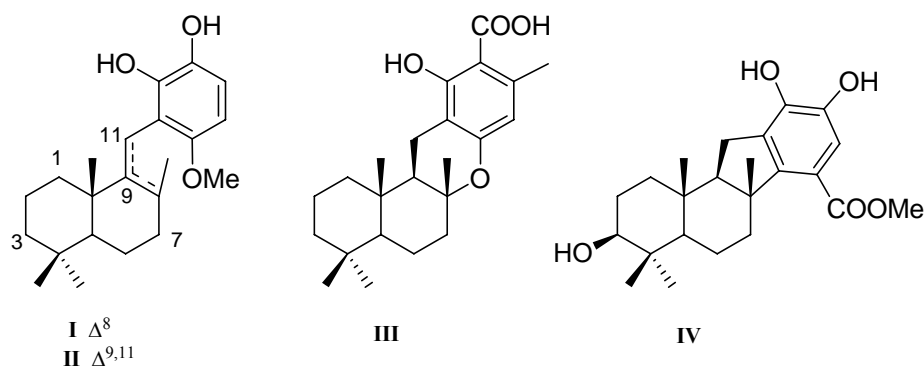
## ANTECEDENTES



## ANTECEDENTES.

Los merosesquiterpenos<sup>79</sup> son productos naturales, de origen biosintético mixto aislados de organismos marinos o terrestres, constituidos por una unidad sesquiterpénica y un fragmento de tipo fenólico o quinónico. Entre los compuestos que merecen destacarse debido a sus importantes propiedades biológicas se encuentran aquellos que poseen un fragmento terpénico de tipo drimánico. Ejemplos representativos son wiedendiol A (**I**) y wiedendiol B (**II**),<sup>80</sup> que se comportan como inhibidores de la proteína de transferencia del colesterol ester (CETP), hongoquercina A (**III**),<sup>81</sup> conocido por su potente actividad antibacteriana, y pelorol (**IV**),<sup>82</sup> por ser antitumoral y antiinflamatorio.

**Figura 1.**



Muy recientemente se han descrito varios merosesquiterpenos cuyo fragmento drimánico está funcionalizado en C-4. A este tipo pertenecen el ácido

<sup>79</sup> Simpson, T. J. *Top. Curr. Chem.* **1998**, *195*, 1-48.

<sup>80</sup> (a) Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J.-K.; Burrier, R. E.; Ahn, M.-S.; Boykow, G.C.; Patel, M.; Pomponi, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605-610. (b) Chackalamannil, S.; Xia, Y., Wang, Y.; Tsai, M.; Czarniecki, M.; Nang, S.; Clemmons, A.; Ahn, H. S.; Boykow, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2005-2010. (c) Tall, A. R. *J. Lipid Res.*, **1993**, *34*, 1255-1274. (d) Marotti, K. R.; Castle, C. K.; Boyle, T. P., Lin, A. H., Murray, R. W.; Melchior, G.W. *Nature*, **1993**, *364*, 73-75. (e) Koizumi, J.; Inazu, A.; Yagi, K.; Koizumi, I., Uno, Y.; Kajinami, K.; Miamoto, S.; Moulin, P.; Tall, A. R.; Mabuchi, H.; Takeda, R. *Atherosclerosis* **1991**, *90*, 189-196. (f) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8101-8104. (g) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 5635-5650.

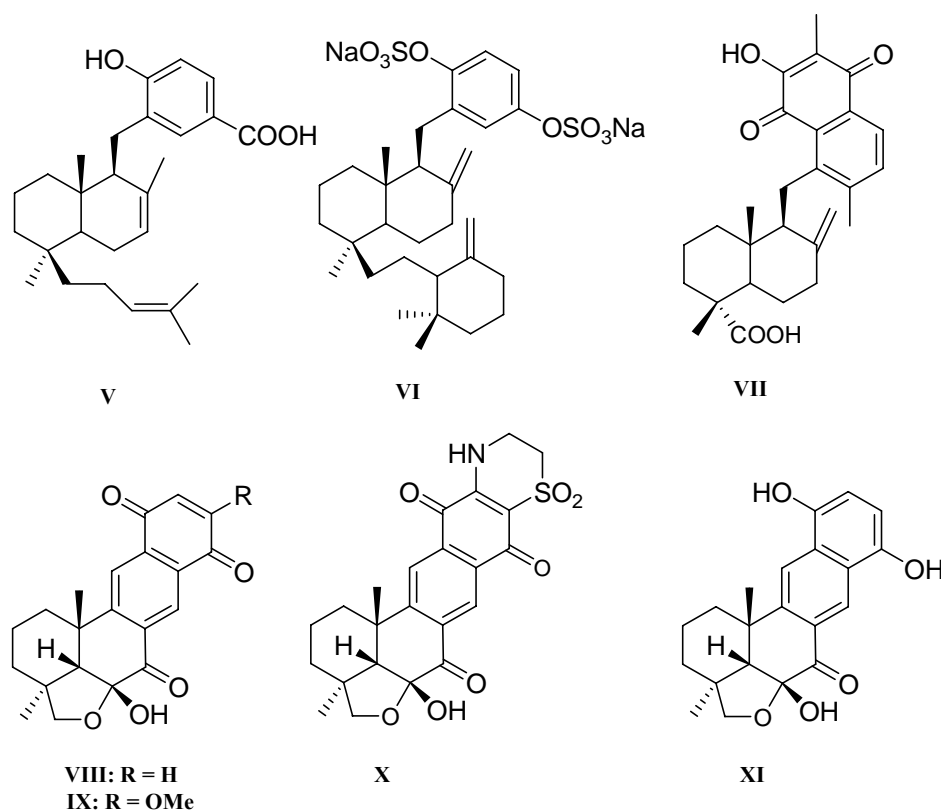
<sup>81</sup> Roll, D. M.; Manning, J. K.; Carter, G. T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635-639. (b) Tsujimori, H.; Bando, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 297-302. (c) Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6272-6273.

<sup>82</sup> Yang, L.; William, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

jáspico (V), aislado de la esponja *Jaspis* cf. *Johnstoni*,<sup>83</sup> ilhabreno (VI), aislado de la esponja *Callyspongia* sp,<sup>84</sup> que manifiesta considerable actividad frente a la leishmaniosis, así como pycnanthuquinona C (VII), componente de *Pycnanthus angolensis*,<sup>85</sup> que exhibe importante actividad fungitóxica.

En 2008 se ha descrito el aislamiento de alisiaquinona A (VIII), B (IX) y C (X), así como alisiaquinol (XI), a partir de una esponja de aguas profundas de Nueva Caledonia. Estos metabolitos marinos se caracterizan por poseer actividad antimalárica.<sup>86</sup>

Figura 2.



<sup>83</sup> (a) Murray, L. M.; Johnson, A.; Diaz, M. C.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5638-5641. (b) Cichewicz, R. H.; Kenyon, V. A.; Whitman, S.; Morales, N. M.; Arguello, J. F.; Holman, T. R.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14910-14920.

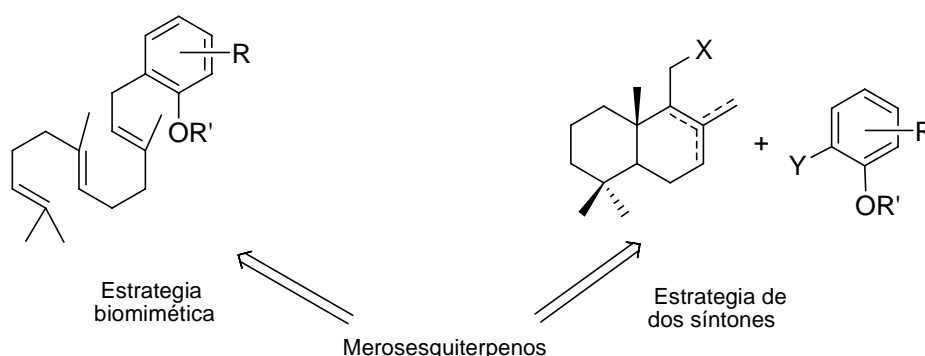
<sup>84</sup> Gray, C. A.; de Lira, S. P.; Silva, M.; Pimenta, E. F.; Thiemann, O. H.; Oliva, G.; Hajdu, E.; Andersen, R. J.; Berlink, R. G. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8685-8690.

<sup>85</sup> Wabo, H. K.; Tatsimo, S. N.; Tane, P.; Connolly, J. D. *Planta Med.* **2007**, *73*, 187-189.

<sup>86</sup> Desoubzdanne, D.; Marcourt, L.; Raux, R.; Chevalley, S.; Dorin, D.; Doerig, C.; Valentin, A.; Ausseil, F.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1189-1192

Debido al amplio rango de actividades biológicas que poseen este tipo de sustancias, se han investigado diversos procedimientos para su preparación. Se han utilizado dos diferentes estrategias para conseguir la síntesis de estos merosesquiterpenos: la ciclación biomimética de un farnesilfenol <sup>87</sup> y la condensación de dos sintones: un fenol nucleofílico y un drimano electrofílico <sup>88</sup> (Esquema 1).

### Esquema 1



Sin embargo, estas estrategias clásicas parecen inadecuadas para efectuar síntesis eficaces de metabolitos como **V-XI**, con el anillo A funcionalizado. Por ello, resulta de gran interés la investigación de otros métodos eficientes para la preparación de estos compuestos.

<sup>87</sup> Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11122-11123.

<sup>88</sup>(a) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1477-1480. (b) Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A.-M. *Org. Lett.* **2002**, *22*, 3975. (c) Takao, K.-I.; Sasaki, T.; Kozaki, T.; Yaganisawa, Y.; Tadano, K.-I.; Kawashima, A.; Shinonaga, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4291. (d) Maiti, S.; Sengupta, S.; Giri, C.; Achari, B.; Banerjee, A.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2389. (e) Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249. (f) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

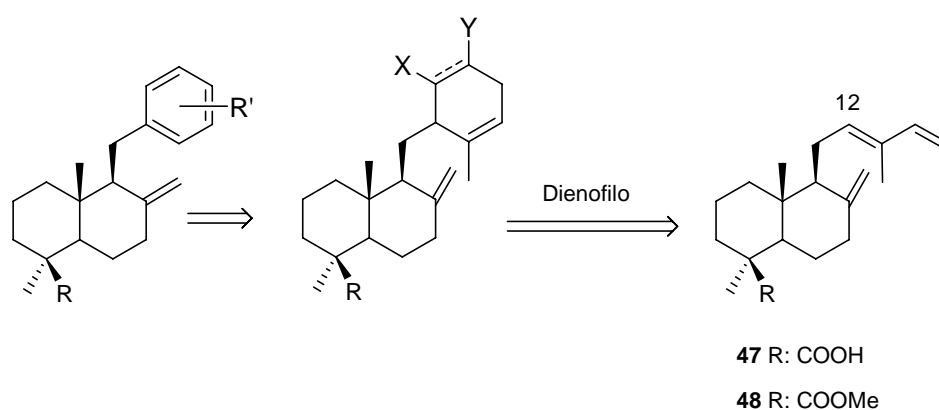




Como se ha mencionado anteriormente, las estrategias descritas en la literatura para sintetizar los merosesquitepenos emplean procesos biomiméticos o procesos de condensación de dos síntones (síntón aromático y síntón drimánico). Ambos procedimientos resultan, en ocasiones, de poco interés práctico debido al número elevado de etapas que presentan.

En este trabajo de investigación se presenta una nueva estrategia para la elaboración del esqueleto carbonado de merosesquitepenos, basada en la formación del anillo aromático mediante cicloadición de Diels-Alder del sistema diénico del ácido *trans*-comúnico (47) con el dienófilo apropiado. El esqueleto carbonado de los merosesquiterpenos se forma entonces en una sola etapa proporcionando, tras aromatización, el compuesto objetivo (Esquema 2).

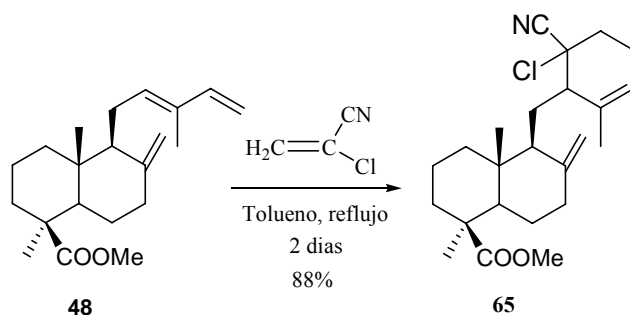
### Esquema 2



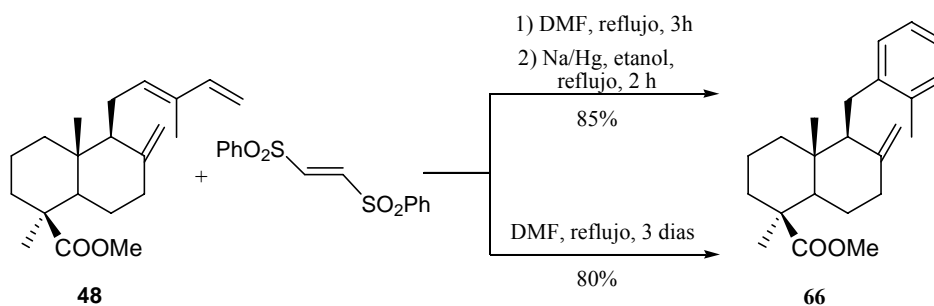
El procedimiento general para la reacción de Diels-Alder consiste en la adición del dienófilo apropiado (2 mmol) a una disolución del éster del ácido comúnico (1 mmol) en tolueno o xileno (8 mL) a reflujo. Tras un tiempo controlado por CCF, el disolvente se evapora a vacío proporcionando un crudo, que se utiliza directamente sin purificar o se purifica mediante cromatografía en columna, según el caso.

## 1. ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DEL *TRANS*-COMUNATO DE METILO (**48**) FRENTE A DIFERENTES DIENÓFILOS EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.

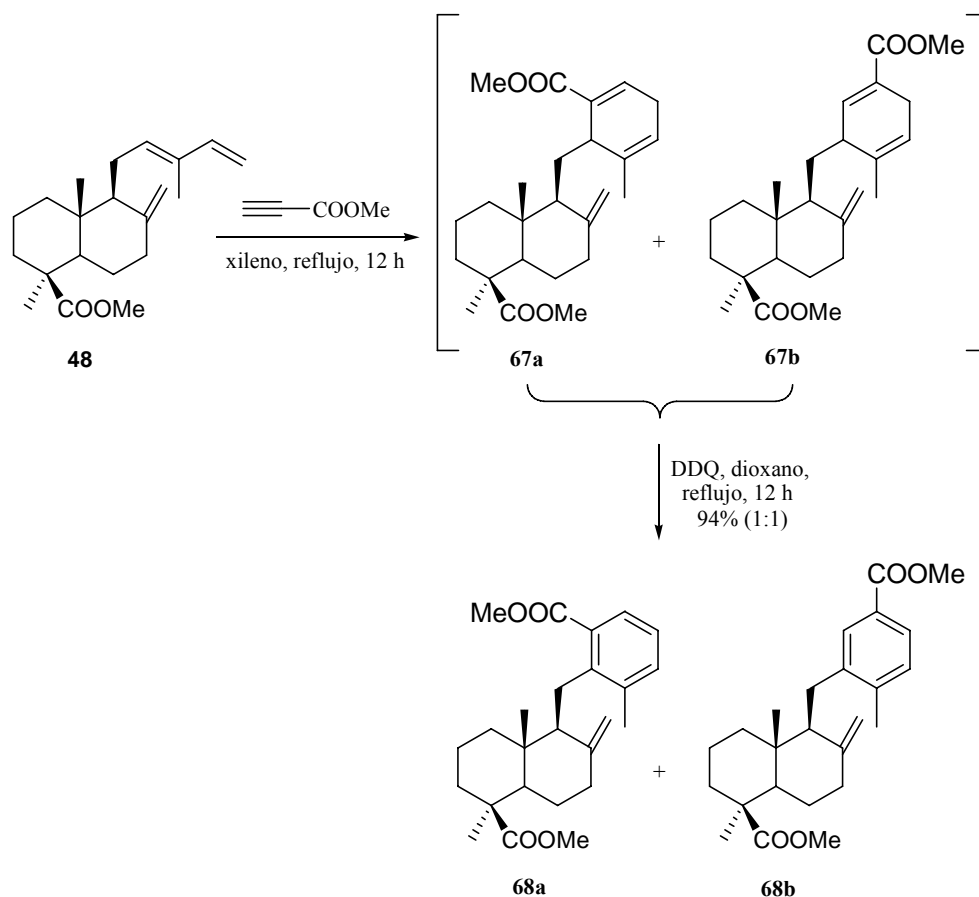
Se comenzó estudiando la reacción con 2-cloro-2-propenonitrilo en tolueno a reflujo. La reacción transcurrió en 48 horas, obteniéndose el  $\alpha$ -cloronitrilo **65** como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros. Esta cicloadición ofrece buen rendimiento y completa regioselectividad (Tabla 4, entrada 1).



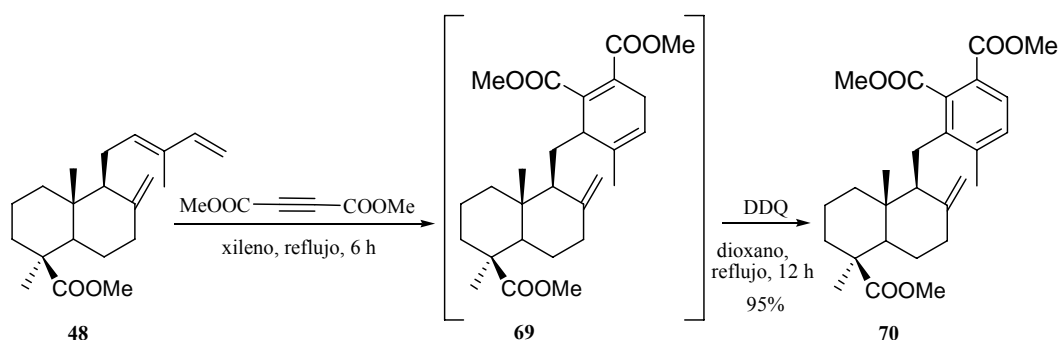
Cuando se trató el éster **48** con *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno en DMF a reflujo durante 3 horas, se obtuvo una mezcla de aductos que, mediante tratamiento con 6 % Na-Hg en etanol a reflujo durante 2 horas, se transformó en el fenilderivado **66**, con un rendimiento de 85 %. Este último se obtuvo también cuando la reacción se prolonga 3 días más. (Tabla 4, entrada 2)



La reacción de Diels-Alder entre el éster **48** y propiolato de metilo proporcionó la mezcla de compuestos **67a-b** que, tras aromatización con DDQ en dioxano, proporcionó una mezcla 1:1 de compuestos **68a** y **68b** (Tabla 4, entrada 3).

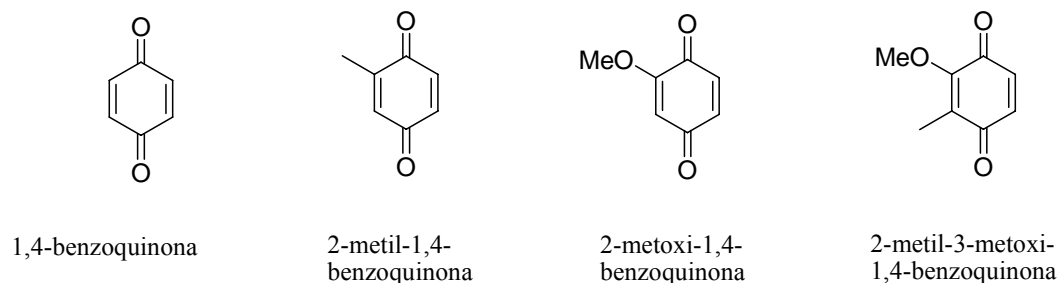


El tratamiento del éster labdánico **48** con acetilendicarboxilato de dimetilo condujo al compuesto **69** que proporcionó, después de aromatizar con 1.1 equivalentes de DDQ, el compuesto **70** (Tabla 4, entrada 4).

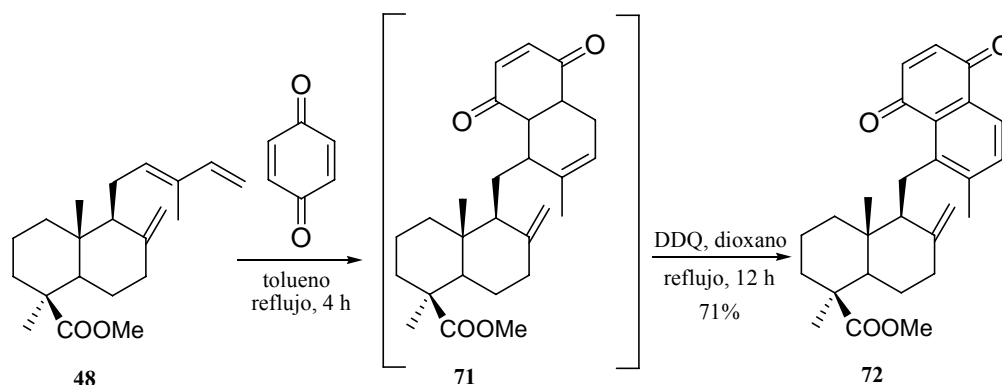


**Reacción de Diels-Alder utilizando 1,4-benzoquinonas como dienófilos.**

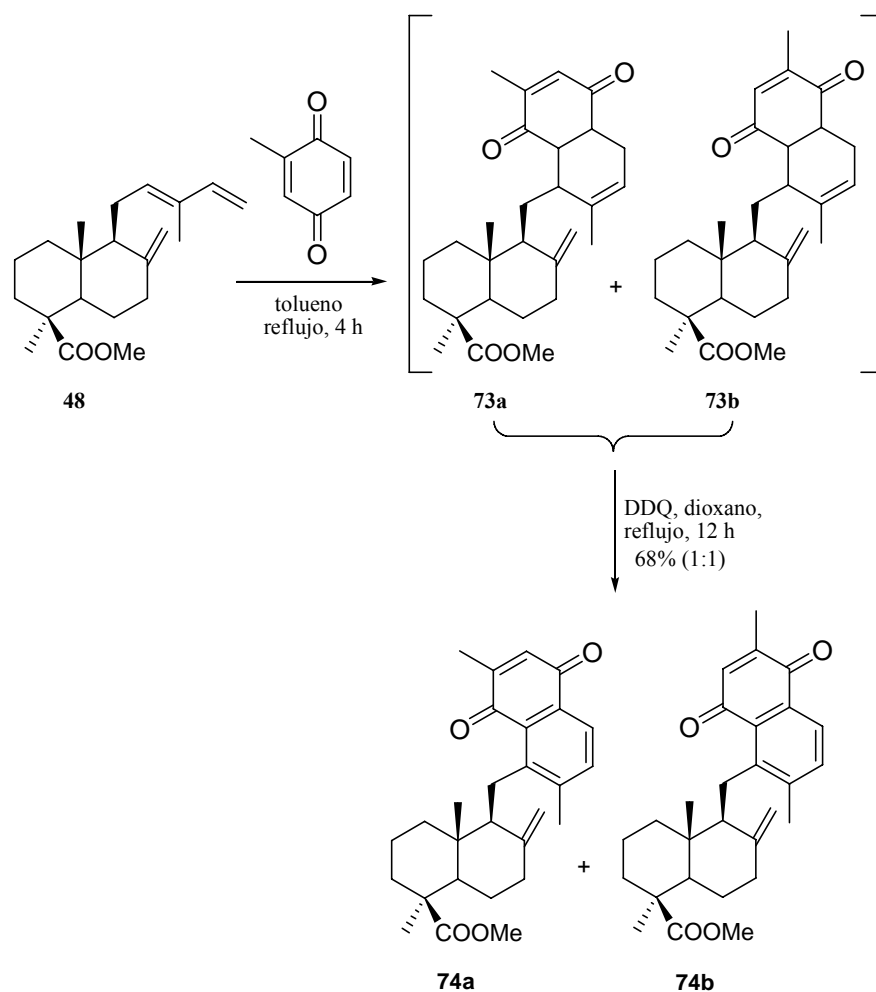
También se ha estudiado la cicloadición de Diels-Alder entre el dieno labdánico **48** y las siguientes benzoquinonas.



El primer ensayo se realizó con 1,4-benzoquinona. La reacción se llevó a cabo en tolueno a reflujo y proporcionó el compuesto **71**, que se sometió a deshidrogenación con DDQ, proporcionando la naftoquinona **72** con buen rendimiento (Tabla 4, entrada 5).

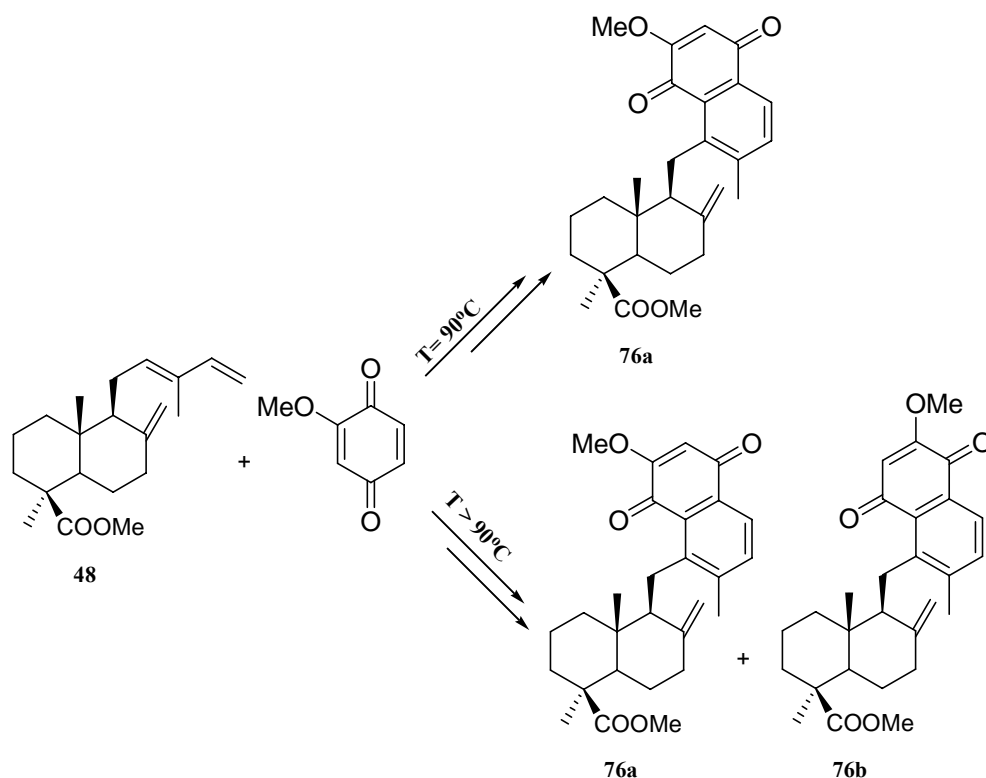


La cicloadición con 2-metil-1,4-benzoquinona comercial no resultó regioselectiva, proporcionando, tras aromatización, una mezcla 1:1 de quinonas inseparables **74a-b** (Tabla 4, entrada 6)



La 2-metoxi-1,4-benzoquinona, sintetizada a partir de vanillina según el procediendo descrito en la literatura,<sup>89</sup> reacciona con el éster **48**, con completa regioselectividad bajo condiciones controladas. El regioisomero **76a** fue el único producto obtenido tras controlar la temperatura a 90 °C en tolueno (Tabla 4, entrada 7). A alta temperatura se obtiene una mezcla de isómeros **76a-b** en diferentes proporciones (Tabla 1).

<sup>89</sup> Pratt, D. V.; Ruan, F.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5053.

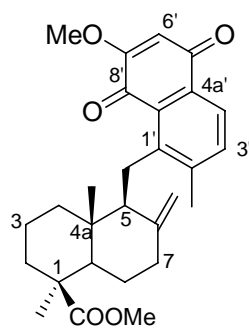


Este comportamiento puede ser atribuido a efectos electrónicos. La estructura del compuesto **76a** se confirmó realizando el experimento de INADEQUATE.

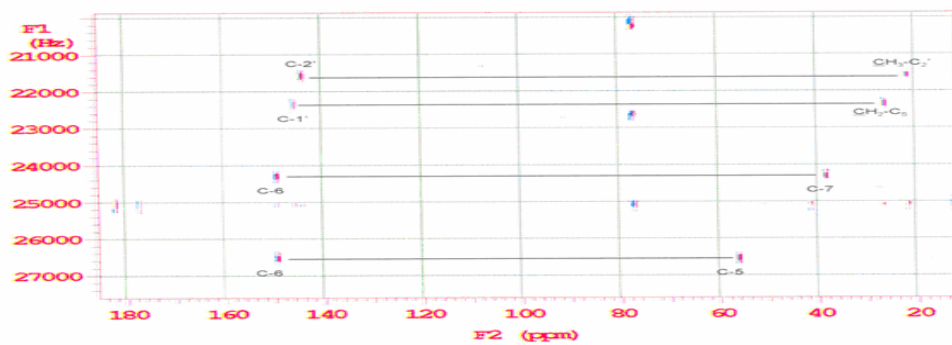
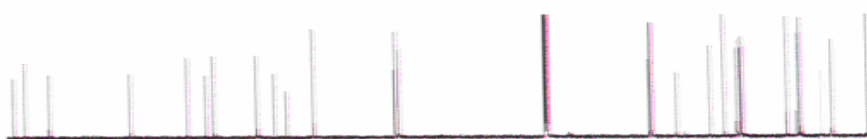
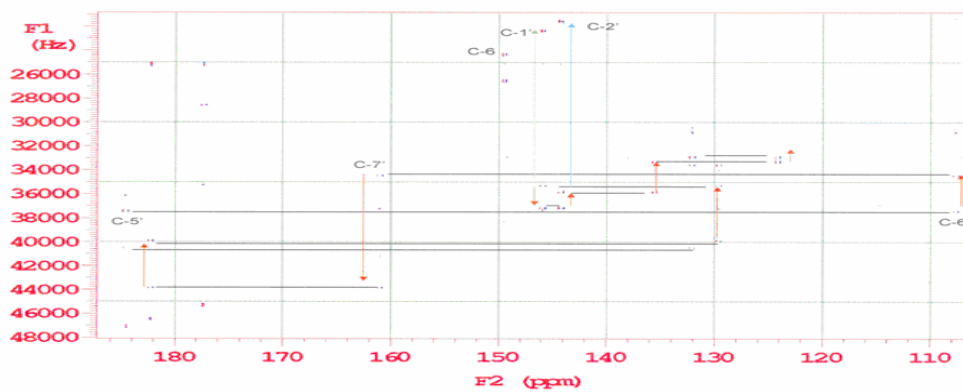
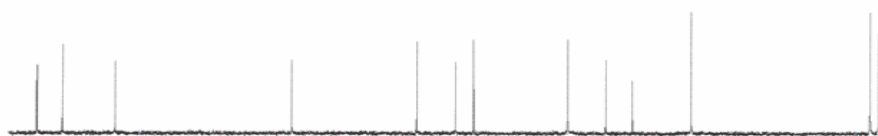
**Tabla 1.** Ensayos de cicloadición con 2-metoxi-1,4-benzoquinona a diferentes temperaturas.

Entrada	Condiciones	Producto (%) <sup>a</sup>
1	Tolueno, 90 °C, 8 h	<b>76a</b> (89 %)
2	Tolueno, 100 °C, 5 h	<b>76a-b</b> (72 %) (1:1)
3	Tolueno, 120 °C, 4 h	<b>76a-b</b> (69 %) (1:1)

<sup>a</sup>Se obtiene tras tratamiento con 2.2 eq de DDQ

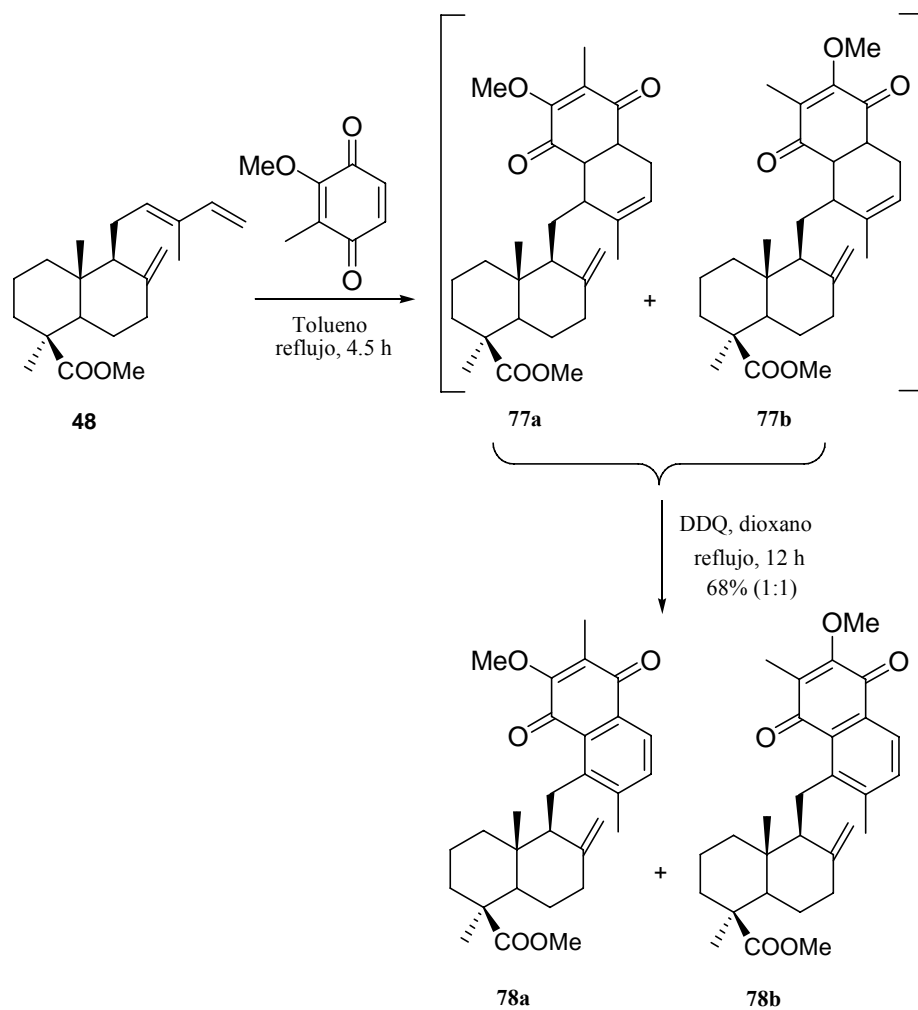


76a

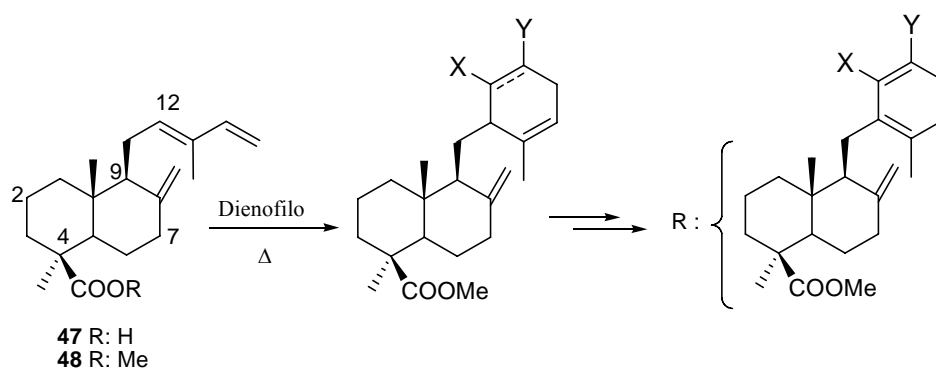




La reacción de 2-metil-3-metoxi-1,4-benzoquinona, preparada a partir de 2,6-dimetoxitolueno comercial siguiendo el método descrito por Knölker,<sup>90</sup> con el éster **48**, proporciona una mezcla **77a-b** que, tras tratarla con 2.2 equivalentes de DDQ, proporcionó una mezcla 1:1 de regioisómeros **78a-b** (Tabla 4, entrada 8). La mezcla se obtiene también a temperaturas inferiores a la de reflujo.



<sup>90</sup> Knölker, H.-J.; Fröhner, W.; Reddy, K. R. *Synthesis.*, **2002**, 4, 557-564.

**Tabla 2.** Cicloadición de Diels-Alder entre el éster **48** y diferentes dienófilos.

Entrada	Dienófilo	Condiciones	Productos (%)
1		Tolueno, reflujo, 48 h	 65 (88%)
2		DMF, reflujo, 3 h DMF, reflujo, 3 d	 66 (85%) <sup>a</sup> (80%) <sup>b</sup>
3		Xileno, reflujo, 12 h	 68a + 68b (94%, 1:1) <sup>c</sup>
4		Xileno, reflujo, 6 h	 70 (95%) <sup>c</sup>

Estudio del comportamiento del *trans*-comunato de metilo (**48**) frente a diferentes dienófilos en la reacción de Diels-Alder

5		Tolueno, reflujo, 4 h	 72 (71%) <sup>d</sup>
6		Tolueno, reflujo, 4 h	 74a (68%, 1:1) <sup>d</sup> 74b
7		Tolueno, 90 °C, 8 h	 76a (89%) <sup>d</sup>
8		Tolueno, reflujo, 4.5 h	 78a (68%, 1:1) <sup>d</sup> 78b

<sup>a</sup> Se obtiene tras tratamiento con 6% Na-Hg en EtOH a reflujo durante 2 horas

<sup>b</sup> Se obtiene a tiempo prologado

<sup>c</sup> Se obtiene tras tratamiento con DDQ (1.1 eq) en dioxano a reflujo

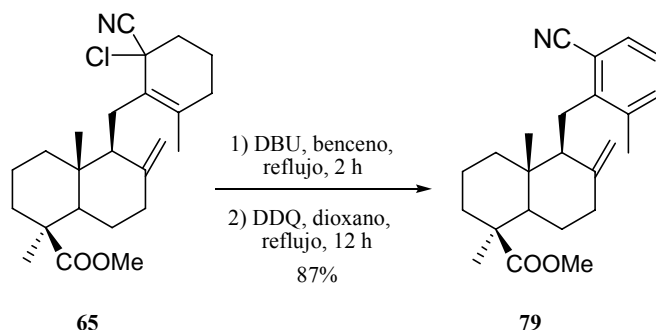
<sup>d</sup> Se obtiene tras tratamiento con DDQ (2.2 eq) en dioxano a reflujo

## 2. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DEL *TRANS*-COMUNATO DE METILO (48) A LA SÍNTESIS DE MEROSQUITERPENOS BIOACTIVOS.

Como se ha puesto de manifiesto, la reacción de Diels-Alder del *trans*-comunato de metilo (48) permite acceder, tras la aromatización de los aductos, a los correspondientes drimenil benceno derivados que, tras la adecuada transformación, se pueden transformar en las distintos merosesquiterpenos bioactivos. En este contexto, se han llevado a cabo algunas transformaciones sobre algunos de los precursores anteriormente obtenidos.

Un primer ejemplo lo constituye la transformación del  $\alpha$ -cloronitrilo 65 en el nitrilo aromático 79, después de deshidrohalogenación con DBU y aromatización con DDQ (Esquema 3).

Esquema 3

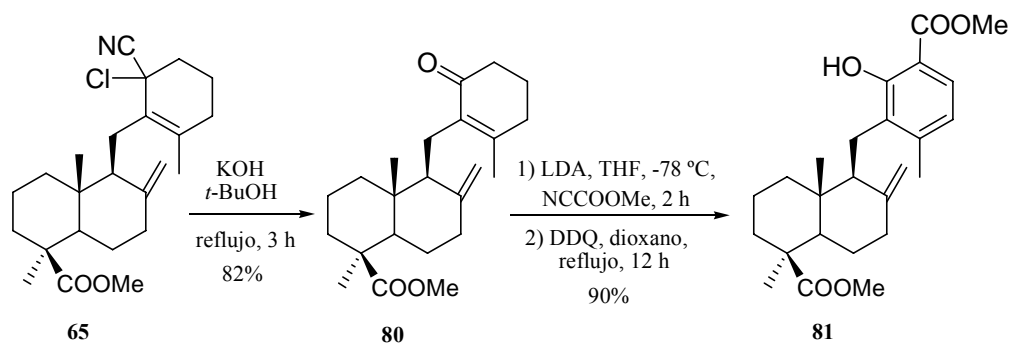


El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra señales a 7.14, 7.31 y 7.43 ppm atribuidos a protones aromáticos.

Alternativamente, el  $\alpha$ -cloronitrilo 65 se convirtió en la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada 80 con un rendimiento de 82 %, mediante tratamiento con KOH en t-BuOH. Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN e IR confirman la formación de este compuesto por la presencia de una señal a 199 ppm y una banda a  $1660 \text{ cm}^{-1}$ , atribuidas al grupo carbonilo cetónico.

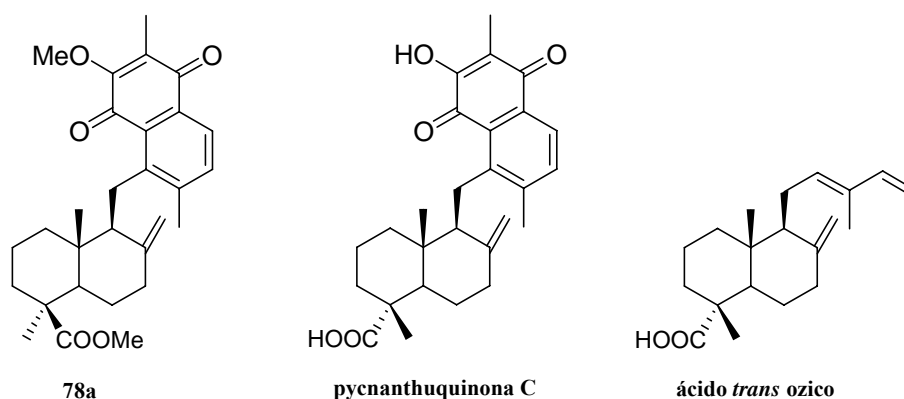
Todos los ensayos para transformar la cetona **80** en el correspondiente derivado fenólico resultaron infructuosos. Sin embargo, se logró preparar el salicilato **81**, tras metoxicarbonilación y aromatización. El singlete que aparece en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  a 3.90 ppm y los dobletes a 7.52 y 7.50 ppm ( $J = 8.1$  Hz) corresponden al metilo del éster y a los protones aromáticos, respectivamente (Esquema 4).

#### Esquema 4



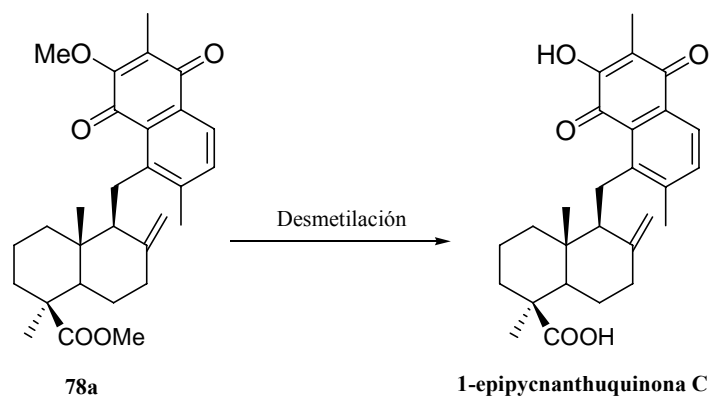
Por otra parte, el compuesto **78a** es el dimetilderivado de 1-epipycnanthuquinona C. Consecuentemente, la síntesis del metabolito fungitóxico pycnanthuquinona C (**VII**)<sup>85</sup> podrá ser realizada a través el proceso de Diels-Alder utilizando el ácido *trans*-ozico,<sup>91</sup> el 4-epímero del ácido *trans*-comúnico (**47**), como dieno (Esquema 5).

#### Esquema 5



<sup>91</sup> Bohlmann, F.; Zdero, C. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1416-1419.

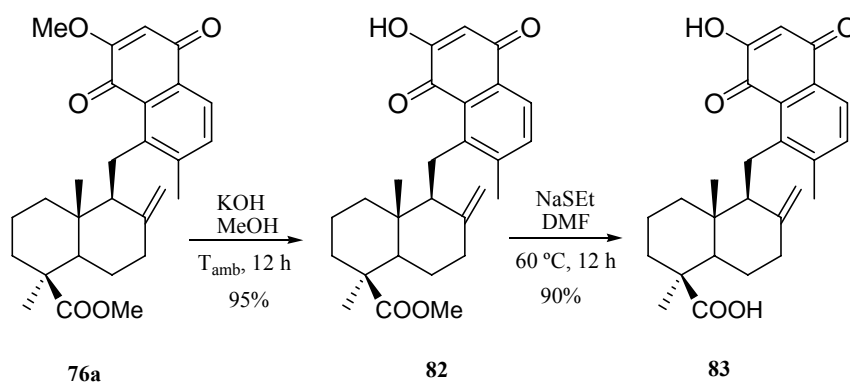
La preparación de 1-epipycnanthuquinona C, requiere la adecuada desmetilación del compuesto **78a**.



Por ello, se han estudiado estas transformaciones sobre el regioisómero puro **76a**. El tratamiento de éste con KOH en MeOH a temperatura ambiente durante 12 horas proporcionó el hidroxiderivado **82** con un rendimiento de 95%. La ausencia de la señal correspondiente a los protones del grupo metoxi confirma la obtención de este compuesto.

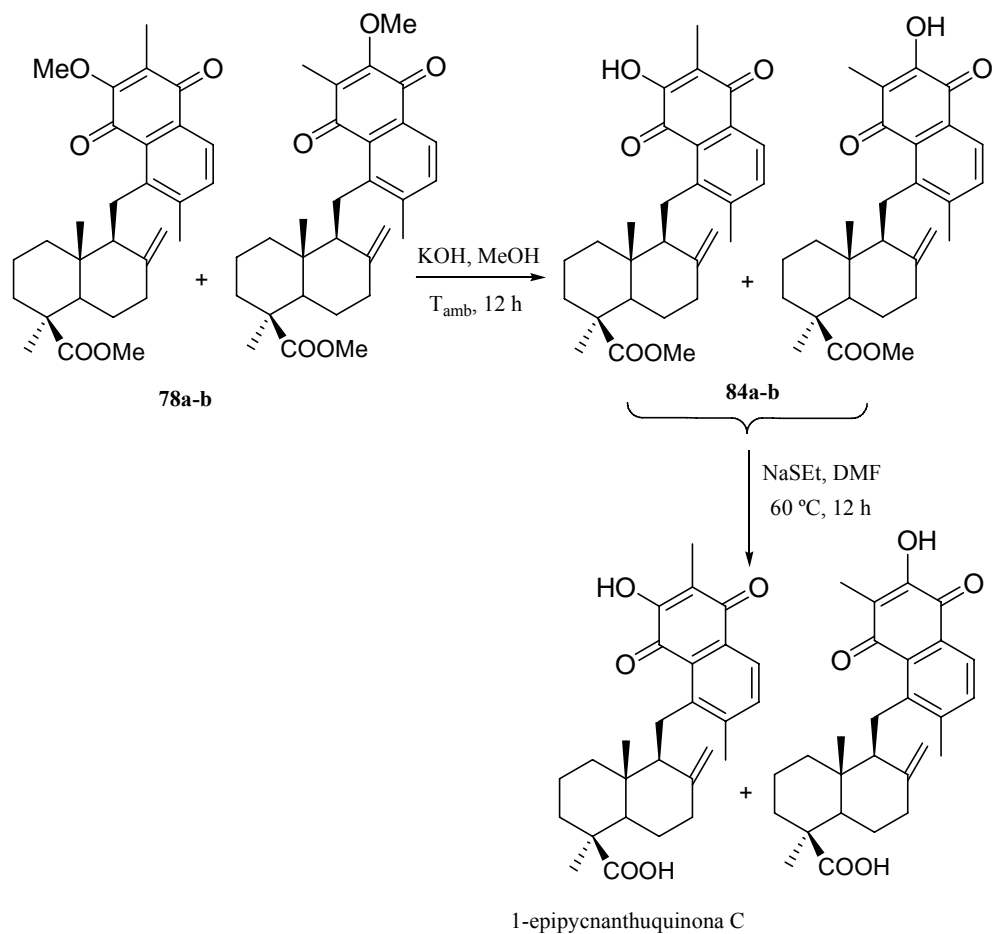
El hidroxiester **82** se transformó en el ácido **83** con un 90% de rendimiento, tras tratamiento con NaSEt en DMF a 60 °C durante 12 horas (Esquema 6).

### Esquema 6



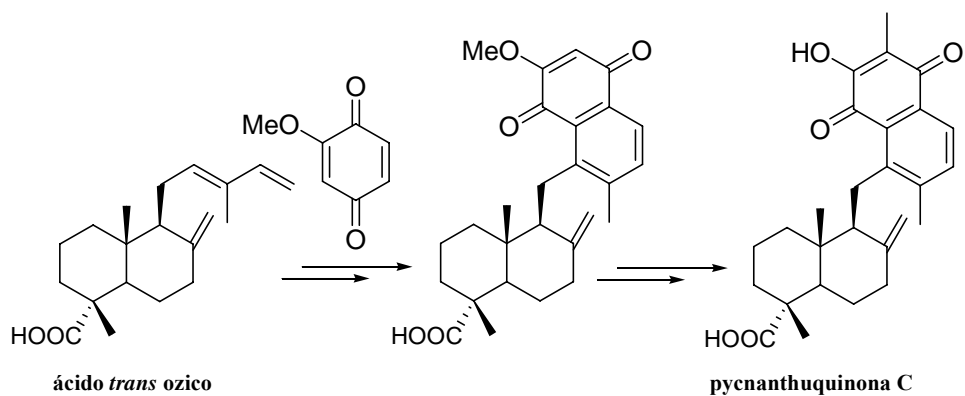
Al aplicar estas mismas condiciones sobre la mezcla **78a-b**, se obtuvo una mezcla formada por 1-epipycnanthuquinona C y su isómero (Esquema 7).

### Esquema 7



Los anteriores resultados ponen de manifiesto que la preparación de pycnanthuquinona C se puede abordar de un modo más eficiente haciendo reaccionar el ácido *trans*-óxico con 2-metoxi-benzoquinona e introduciendo con posterioridad el grupo metilo en el anillo de quinona (Esquema 8).

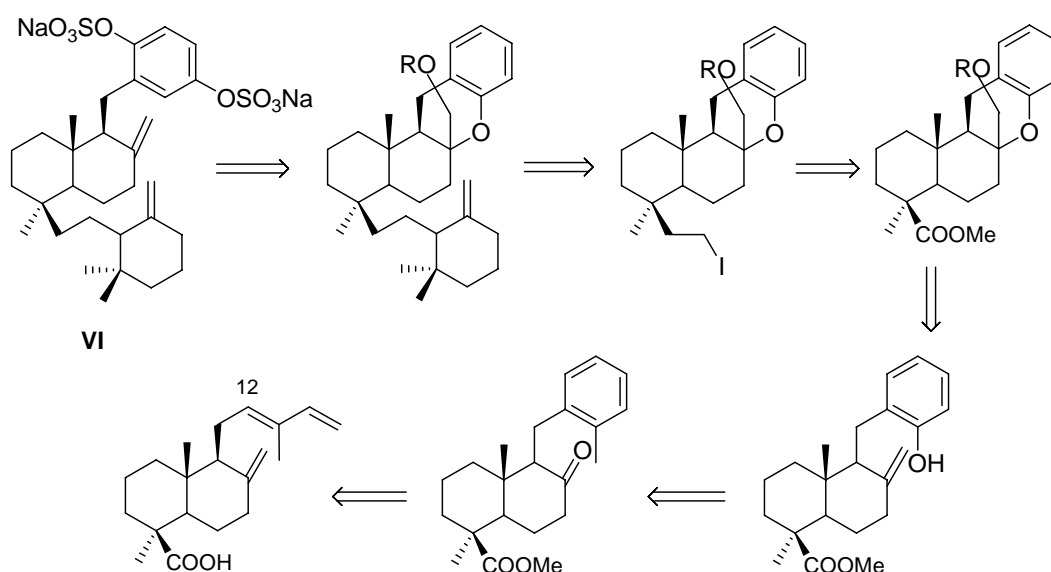
### Esquema 8



### 3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-ILHABRENO (VI).

Se ha planteado una aproximación a la síntesis de (-)-Ilhabreno (VI), a partir de precursores anteriormente obtenidos. El siguiente esquema ilustra la retrosíntesis (Esquema 9).

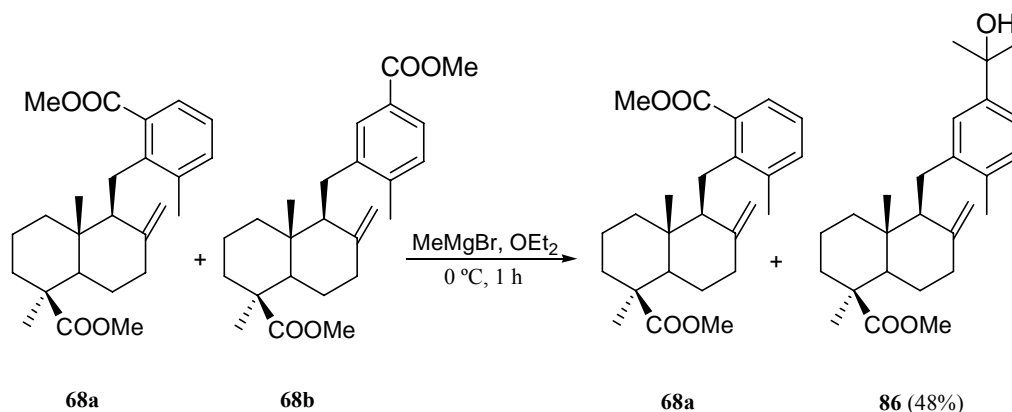
Esquema 9



Los ésteres **68a-b** se han utilizado como precursores de fenoles. Cuando se trató la mezcla de diésteres **68a-b** con MeMgBr, durante una hora a 0 °C, se obtuvo el alcohol **86**, recuperándose el compuesto **68a** inalterado. Este interesante resultado que permite aislar selectivamente el isómero **68a** puede ser atribuido al impedimento estérico causado por el metilo angular. La aparición en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de un singlete a 1.53 ppm, de metilo oxigenado, confirma la formación del compuesto **86** (Esquema 10).

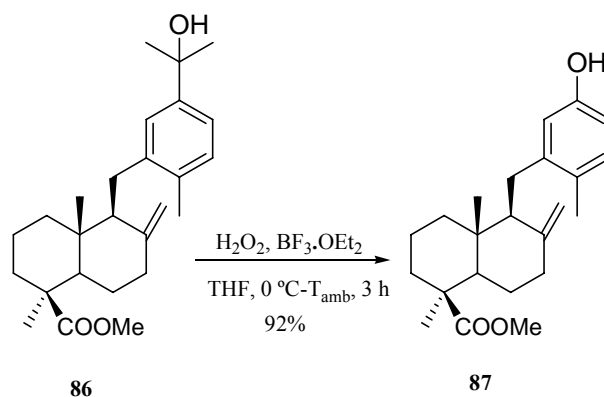


**Esquema 10**



La transformación del compuesto **86** en el fenol **87** se realizó vía reordenamiento del correspondiente hidropérido, mediante tratamiento con trifluoruro de boro y agua oxigenada (Esquema 11).

**Esquema 11**

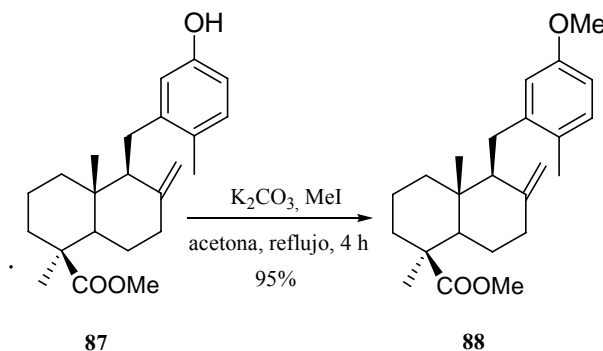


La ausencia de la señal de los metilos oxigenados tanto en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN como en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN junto con la aparición de una señal a 153.7 ppm asignada al carbono aromático oxigenado, confirman la formación del compuesto **87**.

También se han estudiado procesos de funcionalización del grupo metilo unido al anillo aromático. Se comenzó estudiando estas reacciones sobre el fenol **87** previamente protegido. El metoxiderivado **88** se obtuvo con buen rendimiento al tratar el fenol **87** con yoduro de metilo y bicarbonato potásico en acetona a reflujo. La desaparición de la banda de tensión de OH en el espectro de IR, así como la

presencia de un singlete a 3.68 ppm en el espectro  $^1\text{H-RMN}$ , atribuido al grupo metoxi, demuestra la formación del compuesto **88** (Esquema 12).

### Esquema 12



Varios trabajos han descrito la oxidación de metilarenos utilizando oxidantes tales como anhídrido bencenoseleninico,<sup>92</sup> IBX,<sup>93</sup>  $\text{Ce}(\text{NH}_4)(\text{NO}_3)_6$ ,<sup>94</sup>  $\text{KMnO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,<sup>95</sup>  $\text{CrO}_3/\text{Me}_3\text{SiCl}$ <sup>96</sup> y  $\text{PCC}$ <sup>97</sup>.

Al aplicar estos reactivos sobre el metoxiderivado **88**, se obtuvo en la mayoría de los casos una mezcla compleja (Tabla 6, entradas 2, 3 y 4), excepto en la reacción con IBX, en la que se recupera el producto de partida **88** inalterado (Tabla 6, entrada 1).

Este comportamiento cabe atribuirlo a la presencia del doble enlace exocíclico. De hecho, las reacciones que implican este grupo son más rápidas que aquellas que implican el metilo, dando como resultado una mezcla de compuestos.

<sup>92</sup> Barton, D. H. R.; Hus, R. A. H. F.; Lester, D. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3331-3334.

<sup>93</sup> Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. -L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2250.

<sup>94</sup> Syper, L. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4493-4498.

<sup>95</sup> Zhao, D.; Lee, D. G. *Synthesis* **1994**, 915-916.

<sup>96</sup> Aizpurua, J. M.; Juarista, M.; Lecea, B.; Palomo, G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2903-2911.

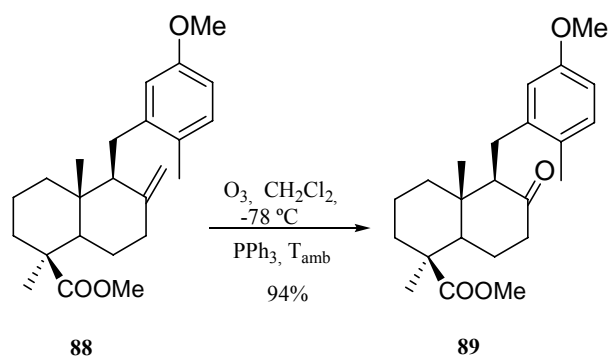
<sup>97</sup> Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Vahedi, H. *Synlett* **2005**, 2769-2770

**Tabla 3.** Ensayos de oxidación del compuesto **88**.

Entrada	Condiciones	productos
1	IBX, DMSO, T <sub>amb</sub> , 12 h	<b>88</b>
2	Ce(NH) <sub>4</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> , HNO <sub>3</sub> , 80 °C, 1 h	Mezcla compleja
3	$\begin{array}{c} \text{PhSeOSePh} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$ PhCl, reflujo, 12 h	Mezcla compleja
4	PCC, CH <sub>3</sub> CN, reflujo, 4 h	Mezcla compleja

Con objeto de evitar estos inconvenientes, se procedió a oxidar el doble enlace exocíclico a grupo carbonilo, antes de ensayar la oxidación del grupo metilo. Mediante ozonólisis a temperatura baja, se transformó el compuesto **88** en la cetona **89** con elevado rendimiento (Esquema 13).

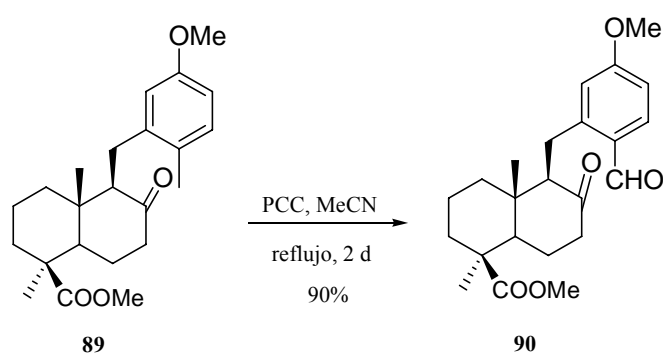
**Esquema 13**



En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **89** se observa la ausencia de señales correspondientes al doble enlace exocíclico. Una nueva señal aparece a 210.5 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, que corresponde al carbonilo cetónico.

Al tratar el compuesto **89** con PCC en acetonitrilo a reflujo, se obtuvo el aldehído **90** con buen rendimiento. El espectro  $^1\text{H}$ -RMN muestra a 10.19 ppm la señal del protón aldehídico (Esquema 14).

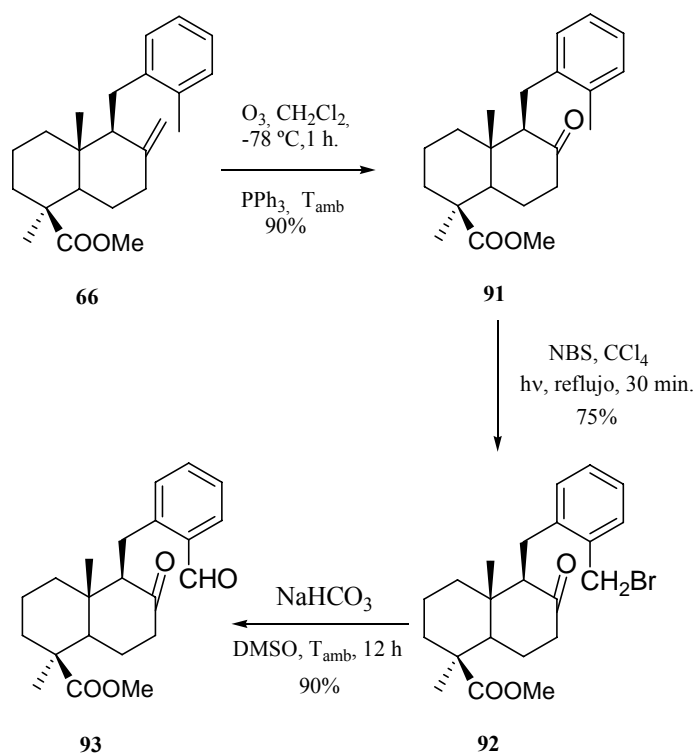
#### Esquema 14



Otra alternativa eficaz para convertir el metilo aromático en aldehído ha sido aplicada sobre el compuesto **66**. Después de formar la cetona, de la misma manera anteriormente comentada, el compuesto resultante **91** se trató con *N*-Bromosucinimida bajo irradiación para dar el bromobencil derivado **92** con un 75% de rendimiento.

El aldehído **93** se obtuvo con buen rendimiento, tratando el compuesto **92** con DMSO y bicarbonato sódico. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **93** muestra a 10.3 ppm el protón aldehídico (Esquema 15).

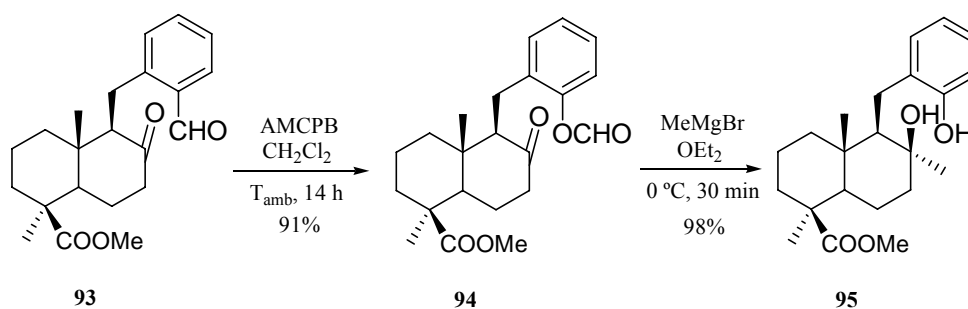
**Esquema 15**



Mediante tratamiento del aldehído **93** con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente, se obtuvo el formiato **94** con 91% de rendimiento. El espectro  $^1\text{H-RMN}$  confirma la formación de este compuesto por aparición de un singlete a 8.3 ppm.

Al tratar el formiato **94** con  $\text{MeMgBr}$  se obtuvo el compuesto **95** con un rendimiento elevado. El espectro de IR muestra una banda a  $3421 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo hidroxilo (Esquema 16).

**Esquema 16**



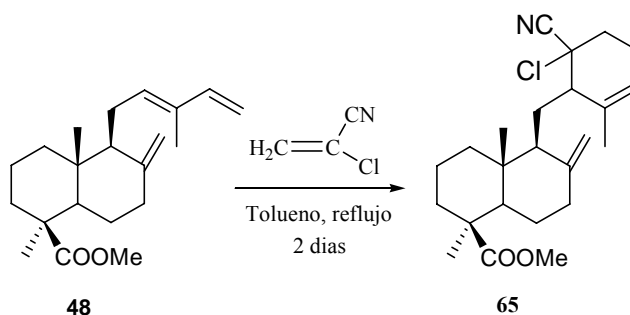
Los compuestos **88**, **90**, **94** y **95** parecen ser precursores convenientes para la síntesis de ilhabreno (**VI**), por lo que estas secuencias constituyen una aproximación sintética hacia este metabolito bioactivo.



## EXPERIMENTAL



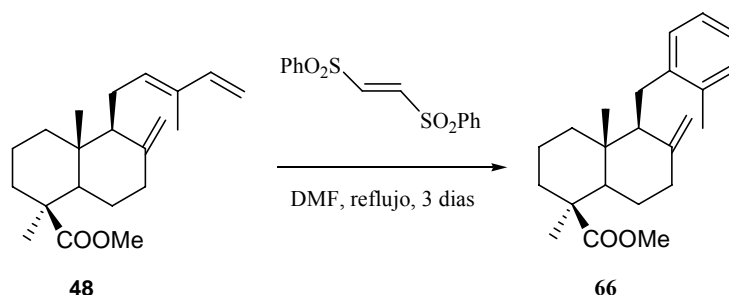


**Reacción de Diels-Alder, utilizando metil 2-cloroacrilonitrilo como dienófilo.**

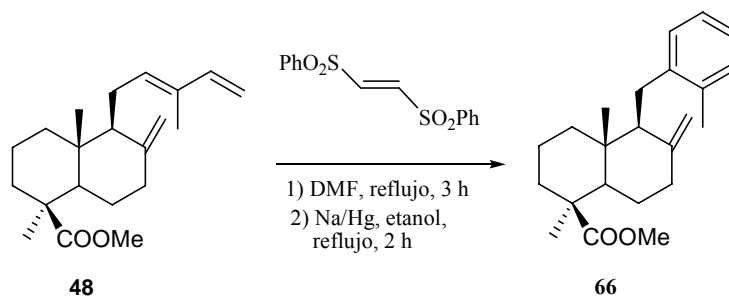
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de Diels-Alder, usando el dieno **48** (10 g, 31.6 mmol) y 2-cloroacrilonitrilo de metilo (5.5 g, 63.2 mmol) en tolueno (35 mL), se obtiene un crudo (13 g) que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (5% E / H), rinde 11.3 g (88 %) de **65**, como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros.

(1*S*,4*aR*,5*S*)-5-((6-Cloro-6-ciano-2-metilciclohex-2-enil) metil)-1, 4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**65**): Aceite incoloro,  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.48 (s, 3H), 1.04 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.18-1.42 (m, 16H), 2.45 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.36 (s a, 1H).  $^{13}\text{C-RNM}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 41.0 (C), 44.5 (C), 47.5 (CH), 51.2 ( $\text{CH}_3$ ), 52.6 (CH), 56.5 (CH), 59.9 (C), 106.9 ( $\text{CH}_2$ ), 119.8 (C), 121.0 (CH), 122.1 (C), 133.5 (C), 148.5 (C), 178.1 (C). IR (film): 1724, 1646, 1448, 1384, 1332, 1228, 1155, 1092, 1031, 986, 889, 757, 667  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2\text{Na}$  426.2176; encontrado: 426.2184.

### Reacción de Diels-Alder con (*E*)-1,2-bis (fenilsulfonil)eteno.



A una disolución de **48** (500 mg, 1.58 mmol) en DMF (20 mL) se añade (*E*)-1,2-bis (fenilsulfonil)eteno (0.65 g, 2.11 mmol) y se deja la mezcla agitando a reflujo durante 3 días, tras lo cual la CCF indica la desaparición del dieno **48**. Se deja enfriar, se diluye con éter (20 mL) y se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo (1.5 g) que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (10 % E / H), proporciona **66** (430 mg, 80%).

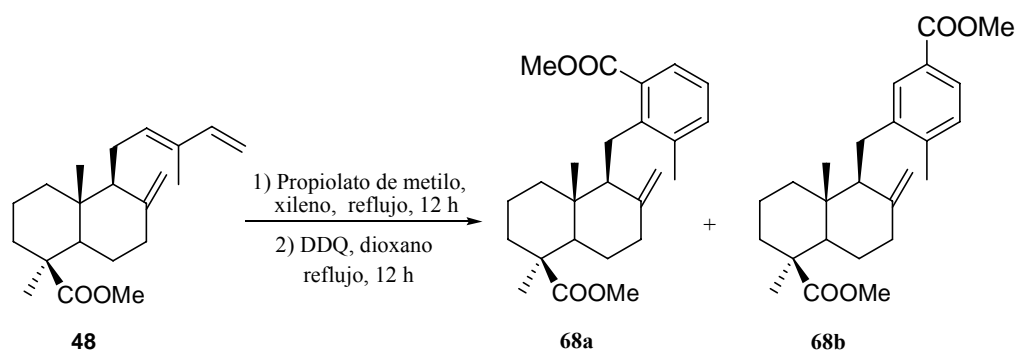


Sobre una disolución de **48** (1 g, 3.16 mmol) en DMF (25 mL), se añade (*E*)-1,2-bis (fenilsulfonil)eteno (1.3 g, 4.22 mmol) y se deja la mezcla agitando a reflujo durante 3 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del dieno **48**. Se deja enfriar, se diluye con éter (30 mL) y se lava con agua (5 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo de 2.2 g.

A una disolución del crudo anterior (2.2 g) en EtOH (20 mL) se añade amalgama de sodio (6%, 1.82 g, 4.75 mmol) y la mezcla se refluxe durante 2 horas, tras las cuales la CCF indica la desaparición del material de partida. A continuación, se evapora el disolvente y el crudo resultante se fracciona entre éter y agua (35:10 mL), y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente dando lugar a un crudo (4 g) que, mediante su cromatografía en columna de gel sílice (5% E / H), proporciona **66** (0.91 g, 85%).

(1S,4aR,5S)-1,4a-Dimetil-5-(2-metilbencil)-6-metilendecahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (66): Aceite incoloro,  $[\alpha]_D = + 4.7$  (c 1.36, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1724, 1645, 1604, 1449, 1383, 1331, 1227, 1154, 1092, 1031, 987, 888, 804, 820, 738 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.67 (s, 3H), 1.10-1.40 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.45 (dd,  $J = 12.5, 3.1$  Hz, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.60-2.10 (m, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 16.4, 10.5$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 16.4, 2.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH), 56.7 (CH), 108.3 (CH<sub>2</sub>), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (C), 129.9 (C), 136.4 (CH), 139.8 (C), 147.8 (C), 177.8 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na 363.2300, encontrado: 363.2309.

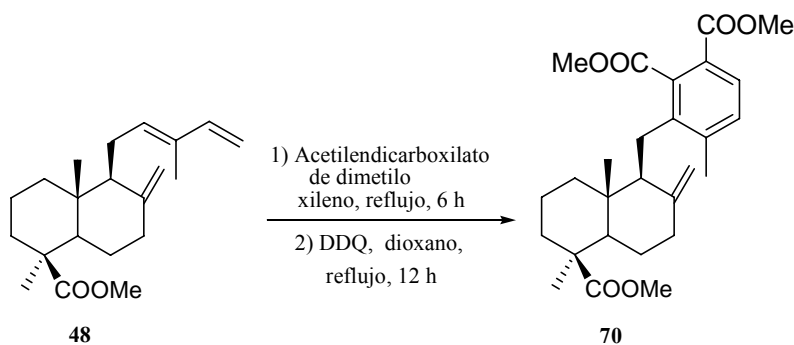
### Reacción de Diels-Alder con propiolato de metilo.



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la reacción de Diels-Alder, utilizando el dieno **48** (5 g, 15.8 mmol) y propiolato de metilo (2.66 g, 31.6 mmol) en xileno (20 mL), se obtiene un crudo (6.8 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (6.8 g) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (4.1 g, 18.06 mmol) en dioxano (40 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (10% E / H), rindiendo una mezcla 1:1 de **68a** y **68b** (5.91 g, 94%), como un aceite amarillo.

### **Reacción de Diels-Alder con acetilendicarboxilato de dimetilo.**

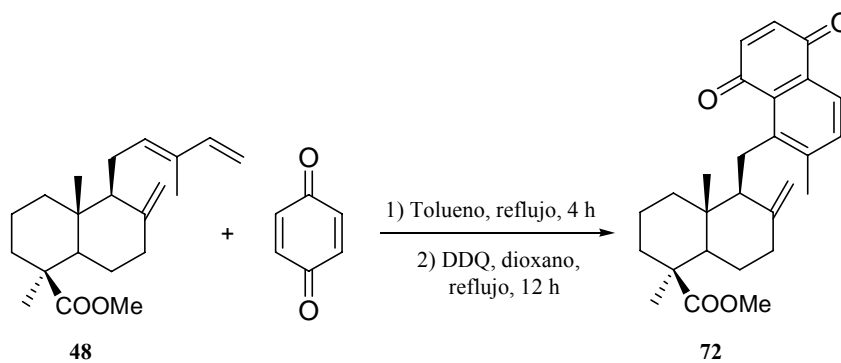


La reacción de Diels-Alder del dieno **48** (370 mg, 1.17 mmol) y acetilendicarboxilato de dimetilo (277 mg, 2.35 mmol) en xileno (10 mL), realizada según el procedimiento general descrito, proporciona un crudo (0.6 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (0.6 g) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (544 mg, 2.4 mmol) en dioxano (20 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35% E / H), proporcionando 389 mg de **70** (93%).

3-(((1*S*,5*S*,8*aR*)-5-(Metoxicarbonil)-5,8*a*-dimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-*il*)metil)-4-metilftalato de dimetilo (70): Aceite incoloro,  $[\alpha]_D = -16.6$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1726, 1646, 1590, 1434, 1382, 1276, 1228, 1197, 1151, 1031, 757 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.64 (s, 3H), 0.83 (m, 1H), 0.92 (ddd,  $J = 13.5, 13.5, 4.2$  Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.22 (dd,  $J = 12.5, 3.3$  Hz, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.66-1.94 (m, 4H), 2.06 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (dd,  $J = 15.3, 7.2$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 15.3, 7.1$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.4 (CH<sub>3</sub>), 20.07 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (C), 44.5 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH), 57.0 (CH), 107.8 (CH<sub>2</sub>), 126.6 (C), 127.4 (CH), 131.7 (CH), 135.2 (C), 139.3 (C), 142.8 (C), 148.9 (C), 166.9 (C), 170.5 (C), 177.8 (C). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>Na 479.2410, encontrado: 479.2413.

### Reacción de Diels-Alder con 1,4-benzoquinona.

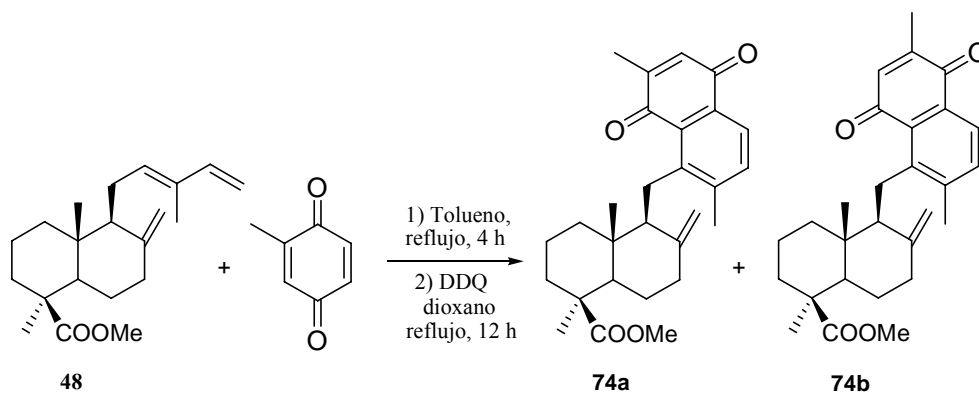


Siguiendo el procedimiento general descrito en la reacción de Diels-Alder, utilizando el dieno **48** (1.0 g, 3.16 mmol) y 1,4-benzoquinona (683 mg, 6.32 mmol) en tolueno (10 mL), se obtiene un crudo (1.35 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (1.35 g) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1.58 g, 6.96 mmol) en dioxano (20 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna gel de sílice (15% E / H), proporcionando **72** (94 g, 71%).

(1*S*,4*aR*,5*S*)-1,4a-Dimetil-5-((2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**72**): Aceite amarillo, **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1723, 1658, 1617, 1578, 1463, 1369, 1311, 1226, 1155, 1075, 1031, 886,804, 757, 666  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.95 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 3.9$  Hz, 1H), 0.97 (ddd,  $J = 13.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.28 (dd,  $J = 12.4, 3.2$  Hz, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.54 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.70-1.98 (m, 4H), 2.10 (dd,  $J = 12.2, 5.4$  Hz, 1H), 2.11 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.33 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.40 (dd,  $J = 14.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 14.5, 6.6$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.9 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 56.6 (CH), 56.9 (CH), 107.1 (CH<sub>2</sub>), 124.9 (CH), 130.9 (C), 132.2 (C), 135.4 (CH), 136.6 (CH), 140.9 (CH), 145.4 (C), 145.9 (C), 150.1 (C), 177.8 (C), 185.5 (C), 188.4 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na 443.2198, encontrado: 443.2203.

### Reacción de Diels-Alder con 2-metil-1,4-benzoquinona.



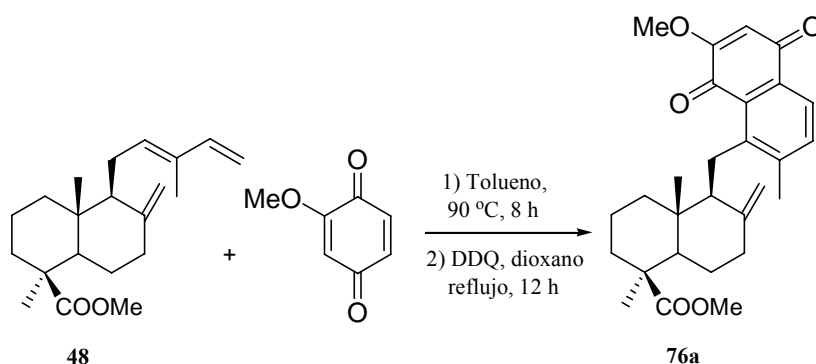
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de Diels-Alder, utilizando el dieno **48** (540 mg, 1.9 mmol) y 2-metil-1,4-benzoquinona (415 mg, 3.8 mmol) en tolueno (12 mL), se obtiene un crudo (620 mg) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (620 mg) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (706 mg, 3.1 mmol) en dioxano (15 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo una mezcla 1:1 irresoluble de **74a-b** (505 mg, 68%).

(1S,4aR,5S)-5-((2,7-Dimetil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**74a**) y (1S,4aR,5S)-5-((2,6-dimetil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**74b**): **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1725, 1660, 1615, 1580, 1466, 1368, 1220, 1080, 1028, 799, 750, 658  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) Datos seleccionados para la mezcla : 0.71 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 14.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 14.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): Datos seleccionados para la mezcla : 11.6 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1(CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (C), 43.3 (C), 50.1 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 105.9 (CH<sub>2</sub>), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 132.6 (CH), 133.9 (CH), 136.7 (C), 143.6 (C), 143.8 (C), 144.3 (C), 148.9 (C), 149.0 (C), 176.0 (C), 184.1 (C), 184.9 (C), 187.1 (C), 188.3 (C). **HRMS** (FAB)  $m/z$ : calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na 457.2355, encontrado: 457.2339.



### Reacción de Diels-Alder con 2-metoxi-1,4-benzoquinona.



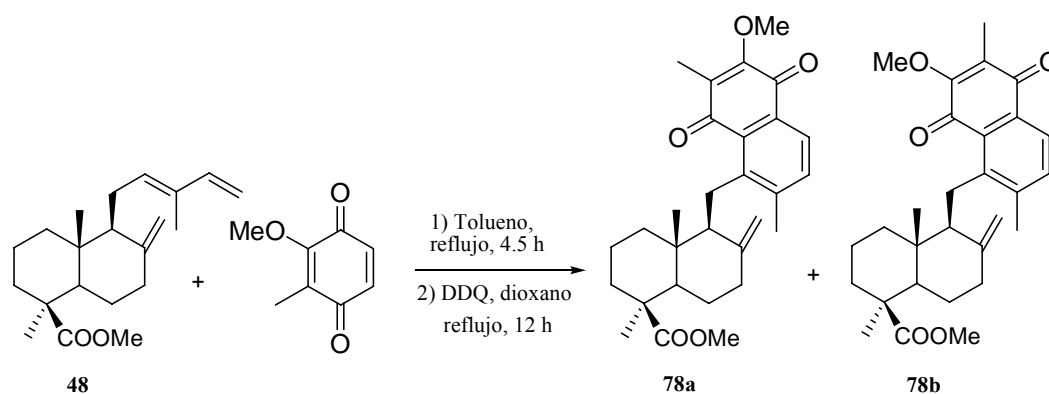
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de Diels-Alder, utilizando el dieno **48** (0.6 g, 1.9 mmol) y 2-metoxi-1,4-benzoquinona (525 mg, 3.8 mmol) en tolueno (12 mL), se obtiene un crudo (1.1 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (1.1 g) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1.09 g, 4.8 mmol) en dioxano (15 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25% E / H), rindiendo **76a** (770 mg, 89%).

(1*S*,4*aR*,5*S*)-5-((7-Metoxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**76a**): Aceite amarillo, **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1722, 1676, 1649, 1621, 1569, 1460, 1239, 1210, 1155, 1081, 883,835, 755,  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.72 (s, 3H), 0.92-1.04 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.29 (dd,  $J = 12.4, 3.3$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.57 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.73-1.98 (m, 4H), 2.10 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.17 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 14.5, 6.6$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.6 ( $\text{CH}_3\text{-C}_{4a}$ ), 19.8 (C-3), 21.8 ( $\text{CH}_3\text{-C}_2$ ), 26.0 (C-8), 26.9 ( $\text{CH}_2\text{-C}_5$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3\text{-C}_1$ ), 38.5 (C-7), 37.9 (C-2), 38.9 (C-4), 41.4 (C-4a), 44.2 (C-1), 51.0 (COOMe), 56.08 (C-8a), 56.12 (C-5), 56.4 (C-OMe), 107.7 (C=CH<sub>2</sub>), 107.7 (C-6'),

124.2 (C-4'), 129.6 (C-8a'), 132.1 (C-4a'), 135.6 (C-3'), 144.3 (C-2'), 146.0 (C-1'), 149.5 (C-6), 161.1 (C-7'), 177.4 (COOMe), 182.3 (C-8'), 184.7 (C-5'), **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $C_{28}H_{34}O_5Na$  473.2304, encontrado: 473.2298.

### Reacción de Diels-Alder con 2-metoxi-3-metil-1,4-benzoquinona.



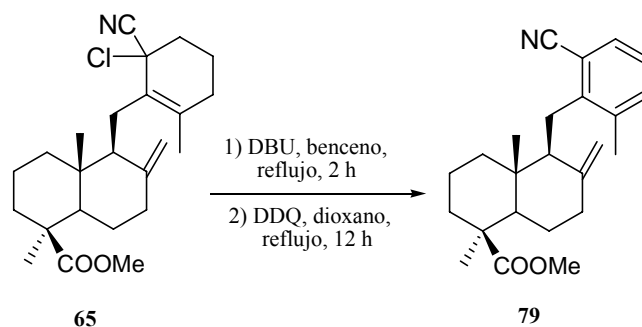
Siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de Diels-Alder, utilizando el dieno **48** (675 mg, 2.13 mmol) y 2-metoxi-3-metil-1,4-benzoquinona (643 mg, 4.23 mmol) en tolueno (10 mL), se obtiene un crudo (850 mg) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

El crudo anterior (672 mg) se trató, siguiendo el procedimiento general descrito para la reacción de deshidrogenación, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (716 mg, 3.15 mmol) en dioxano (15 mL). El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo una mezcla irresoluble 1:1 de **78a-b** (672 mg, 68%).

(1S,4aR,5S)-5-((7-Metoxi-2,6-dimetil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**78a**) y (1S,4aR,5S)-5-((6-metoxi-2,7-dimetil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**78b**): Aceite amarillo, **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1723, 1662, 1610, 1581, 1470, 1368, 1224, 1123,

1080, 1024, 801, 750  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): Datos seleccionados para la mezcla: 0.89 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 14.5, 6.9$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): Datos seleccionados para la mezcla 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 (C), 43.6 (C), 49.9 (CH), 51.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 106.1 ( $\text{CH}_2$ ), 123.1 (CH), 123.4 (CH), 132.8 (CH), 134.1 (C), 136.5 (CH), 143.7 (C), 143.5 (C), 144.6 (C), 149.0 (C), 149.3 (C), 169.8 (C), 184.0 (C), 185.1 (C), 187.0 (C), 187.9 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$  487.2460, encontrado: 487.2472.

### Deshidrogenación del compuesto **65** y posterior aromatización.



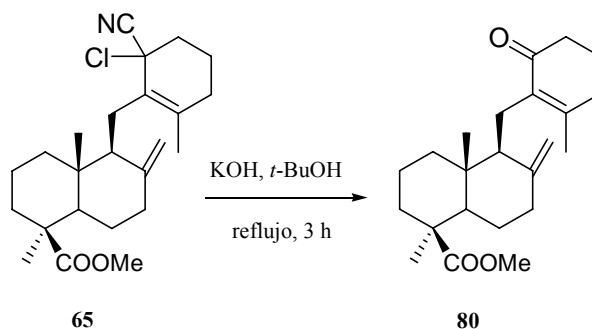
Sobre una disolución de **65** (1.25 g, 3.24 mmol) en benceno (25 mL) se adiciona 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (593 mg, 3.9 mmol) y la mezcla se refluje durante 2 horas, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Se diluye con éter (30 mL) y se lava con HCl 2 N (2 x 10 mL), agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente a vacío, se obtiene un crudo (1.05 g) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

A una disolución del crudo anterior (1.05 g) en dioxano (15 mL) se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (680 mg, 3.0 mmol), y siguiendo el procedimiento general de deshidrogenación, se obtiene un crudo que, mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (10% E / H), proporciona **79** (1.03 g, 87%).

(1*S*,4*aR*,5*S*)-5-(2-Ciano-6-metilbencil)-1,4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**79**): Aceite amarillo,  $[\alpha]_D = -21.2$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>) **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1723, 1646, 1460, 1385, 1332, 1317, 1227, 1155, 1092, 1032, 985, 889, 787, 756, 666 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.72 (s, 3H), 1.02 (ddd,  $J = 13.6, 13.6, 4.3$  Hz, 1H), 1.07 (ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.0$  Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.39 (dd,  $J = 12.3, 2.5$  Hz, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.76 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 1.80–2.10 (m, 4H), 2.14 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.00 (dd,  $J = 15.1, 7.7$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 15.1, 6.2$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.7, 7.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.7 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (C), 44.6 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH), 56.6 (CH), 107.8 (CH<sub>2</sub>), 113.6 (C), 119.8 (C), 126.2 (CH), 131.6 (CH), 135.3 (CH), 138.2 (C), 145.2 (C), 148.9 (C), 177.8 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : 388.2256 calculada para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Na 388.2252.

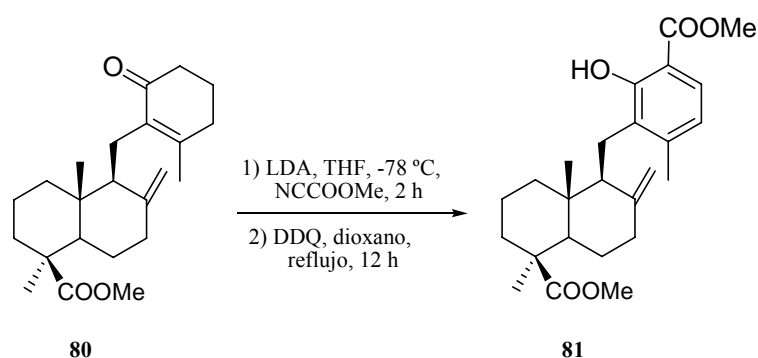
### Preparación de la cetona conjugada **80**.



KOH (2 g, 35.7 mmol) se añade sobre una disolución de **65** (2.25 g, 5.58 mmol) en *t*-BuOH (40 mL) y se somete a reflujo durante 3 horas, tras lo cual se comprueba la desaparición del material de partida mediante CCF. La mezcla se fracciona entre éter y agua (30:10 mL) y se extrae con éter (2 x 15 mL). La fase orgánica se lava con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **80** (1.65 g, 82%).

(1*S*,4*aR*,5*S*)-1,4*a*-Dimetil-5-((2-metil-6-oxociclohex-1-enil)metil)-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**80**). Sirupo marron,  $[\alpha]_D = -6.7$  (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$  1723, 1660, 1449, 1379, 1328, 1228, 1154, 1092, 1033, 985, 884, 808, 755, 666 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.57 (s, 3H), 1.04 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.26 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 4.1$  Hz, 1H), 1.33 (dd,  $J = 12.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 7H), 1.94 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 5H), 2.42 (dd,  $J = 14.1, 3.8$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 14.1, 9.4$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.70 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.5 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH), 56.6 (CH), 107.0 (CH<sub>2</sub>), 136.5 (C), 149.0 (C), 155.1 (C), 177.9 (C), 199.2 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : 381.2397 calculada para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na 381.2406.

### Síntesis del compuesto 81.



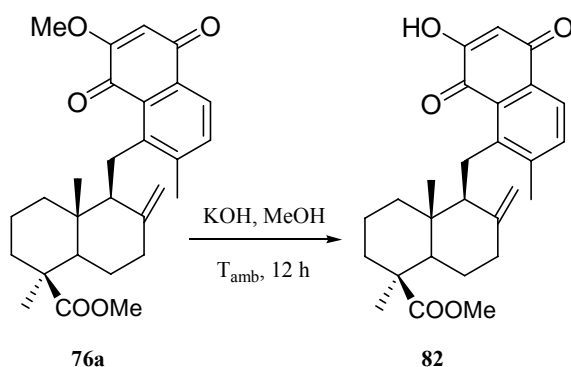
Sobre una disolución de diisopilamina (0.8 mL, 5.69 mmol) en THF anhidro (20 mL), enfriada a -78 °C y bajo atmósfera de argon, se adiciona *n*-butillitio (3.5 mL, 5.6 mmol, 1.6 M en hexano) y la mezcla se agita durante 20 minutos; luego se deja subir la temperatura de -78 °C a 0 °C manteniéndose la agitación durante 5 minutos. A continuación, se vuelve a enfriar la mezcla a -78 °C y se le añade, mediante una cánula, una solución de cetona **80** (1 g, 2.79 mmol) en THF (12 mL) y se deja agitando durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se agrega una disolución de cianoformiato de metilo (0.25 mL, 3.15 mmol) en THF (8 mL) y se agita durante 2 horas más, comprobando mediante CCF la desaparición del material

de partida. Se vierte la mezcla en agua (2 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 2 N HCl (3 x 10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente dando lugar a un crudo (1.2 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

A una disolución del crudo anterior (1.2 g) en dioxano (15 mL) se le añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1.43 g, 6.3 mmol), y siguiendo el procedimiento general de deshidrogenación, se obtiene un crudo que, mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15% E / H), da lugar a **81** (879 g, 76%).

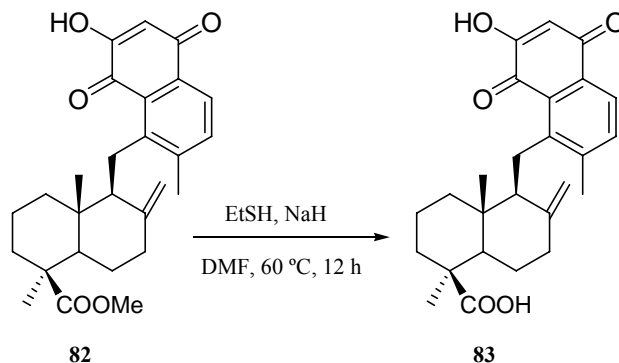
(1*S*,4*aR*,5*S*)-5-(2-Hidroxi-3-(metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**81**): Aceite amarillo, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -36.6 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 3104, 1723, 1671, 1618, 1574, 1440, 1333, 1249, 1199, 1154, 1092, 1030, 948, 885, 757, 668 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.70 (s, 3H), 1.03 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 4.0$  Hz, 1H), 1.13 (ddd,  $J = 13.0, 13.0, 4.2$  Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.37 (dd,  $J = 12.5, 2.9$  Hz, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.76-2.02 (m, 5H), 2.14 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 11.26 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.5 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (C), 44.6 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (CH), 56.9 (CH), 107.0 (CH<sub>2</sub>), 109.8 (C), 121.7 (CH), 126.9 (CH), 129.6 (C), 145.3 (C), 149.6 (C), 160.1 (C), 171.5 (C), 178.0 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la formula C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na 437.2304, encontrado: 437.2311.

### Síntesis del compuesto 82.



A una disolución de **76a** (0.7 g, 1.55 mmol) en MeOH (3 mL) se adiciona otra 2 N de KOH en MeOH (6 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, verificando la desaparición del producto de partida mediante CCF. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo resultante se acidula con una disolución 2 N de HCl (2 mL) y se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (2 x 20 mL) y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtiene **82** puro (642 mg, 95%).

1S,4aR,5S)-5-((7-Hidroxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-yl)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**82**): Aceite amarillo,  $[\alpha]_{\text{D}} = -0.26$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.73 (s, 3H), 0.75 (ddd,  $J = 13.3, 13.3, 3.8$  Hz, 1H), 0.94 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.8$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.29 (dd,  $J = 12.4, 2.4$  Hz, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.70-1.99 (m, 4H), 2.08 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.13 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.44 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 12.8 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}_{4\text{a}}$ ), 19.8 (C-3), 21.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}_2$ ), 26.0 (C-8), 26.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}_5$ ), 28.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}_1$ ), 37.9 (C-2), 38.5 (C-7), 38.9 (C-4), 41.4 (C-4a), 44.2 (C-1), 51.0 (COOMe), 56.08 (C-8a), 56.12 (C-5), 106.9 (C= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 108.6 (C-6'), 125.2 (C-4'), 127.3 (C-8a'), 133.5 (C-4a'), 137.0 (C-3'), 144.2 (C-2'), 147.5 (C-1'), 149.5 (C-6), 150.6 (C-7'), 177.7 (COOMe), 183.6 (C-8'), 185.1 (C-5'). **HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na 459.2147, encontrado: 459.2158.

**Síntesis del compuesto 83.**

Sobre una disolución de EtSH (0.96 mL, 13.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), enfriada a 0 °C, se le añade NaH al 60% en aceite mineral (521 mg, 13.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se adiciona una solución de **82** (600 mg, 1.3 mmol) en DMF (10 mL), y se calienta a 60 °C durante 12 horas, observándose mediante CCF la desaparición de **82**. Se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, y se le añade lentamente agua (1 mL) y una disolución 2 N de HCl hasta pH 4. A continuación, se extrae con éter (3 x 20 mL), y la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL). Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo (1.4 g) que, tras su cromatografía en columna de gel de sílice (35% E / H), rinde **83** (494 mg, 90 %).

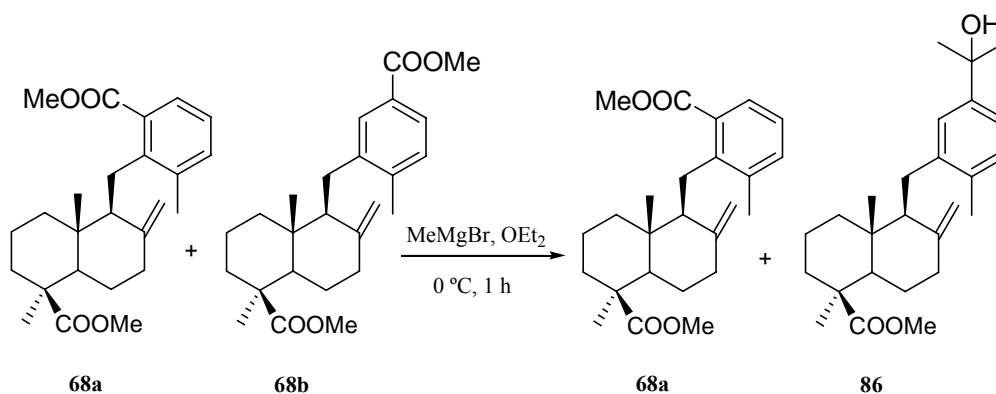
Ácido (1S,4aR,5S)-5-((7-Hidroxi-2-metil-5,8-dioxo-5,8-dihidronaftalen-1-il)metil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxílico (83):

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.76 (ddd, *J* = 13.6, 13.6, 3.5 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.94 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 3.6 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13.0 (CH<sub>3</sub>-C<sub>4a</sub>), 19.8 (C-3), 21.8 (CH<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>), 25.9 (C-8), 27.5 (CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>), 37.8 (C-2), 38.4 (C-7), 39.4 (C-4), 41.9 (C-4a), 44.3 (C-1), 56.3 (C-8a), 56.8 (C-5), 107.0 (C=CH<sub>2</sub>), 108.6 (C-6'), 125.1(C-4'), 127.4 (C-8a'), 133.4



(C-4a'), 136.9 (C-3'), 144.2 (C-2'), 147.4 (C-1'), 150.4 (C-6), 157.0 (C-7'), 183.6 (COOH), 183.6 (C-8'), 185.2 (C-5'). **HRMS (FAB) *m/z***: calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na 455.1991, encontrado: 455.2010.

### Tratamiento de la mezcla **68a-b** con MeMgBr.

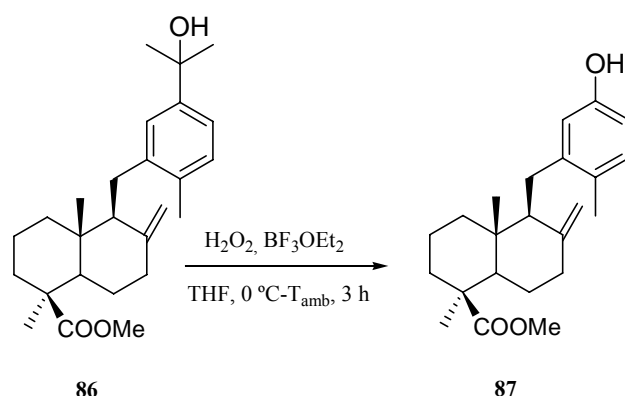


Sobre una disolución de la mezcla de **68a** y **68b** (1.2 g, 3.0 mmol) en dietil éter anhidro (30 mL) se añade, a 0 °C y gota a gota, una solución de bromuro de metilmagnesio (5 mL, 1.4 M en Tolueno/THF: 3/1, 7 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 1 hora, tras lo cual se comprueba mediante CCF la desaparición del producto de partida. Entonces, se adiciona lentamente 2 mL de HCl 2 N a 0 °C. Tras extraer la mezcla con éter (2 x 20 ml), las fases orgánicas se lavan con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando un crudo (1.3 g) que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% E / H), rindiendo 0.57 g de **86** (48%) y 0.52 g de **68a** (43%).

1*S*,4*aR*,5*S*)-5-(2-(Metoxicarbonil)-6-metilbencil)-1,4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (68a):  $[\alpha]_D = -21.9$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1723, 1646, 1436, 1384, 1278, 1226, 1202, 1154, 1136, 1092, 1031, 985, 886, 808, 751, 667 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.87 (ddd,  $J = 13.5, 13.5, 4.3$  Hz, 1H), 0.98 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.0$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.27 (dd,  $J = 12.1, 2.8$  Hz, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.53 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.06 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.10 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 2.34 (dt,  $J = 12.0, 3.4$ , 1H), 2.38 (s, 3H), 3.13 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.5, 7.2$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 12.7 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (C), 44.5 (C), 51.3 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 56.8 (CH), 56.9 (CH), 107.1 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH), 127.8 (CH), 132.3 (C), 133.7 (CH), 137.6 (C), 142.05 (C), 149.6 (C), 170.8 (C), 177.6 (C). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la formula C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na 421.2355, encontrado: 421.2362.

(1*S*,4*aR*,5*S*)-5-(5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-metilbencil)-1,4*a*-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (86):  $[\alpha]_D = +6.3$  (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 3446, 1724, 1646, 1499, 1449, 1382, 1331, 1228, 1155, 1031, 959, 887, 821, 756 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.68 (s, 3H), 0.87 (ddd,  $J = 13.5, 13.5, 4.0$  Hz, 1H), 1.1 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.9$  Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.47 (dd,  $J = 12.5, 2.6$  Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.56 (m, 1H), 1.78-2.10 (m, 5H), 2.21 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J = 16.1, 10.5$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 16.1, 2.1$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.1 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (C), 44.6 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH), 56.7 (CH), 72.6 (C), 108.4 (CH<sub>2</sub>), 121.4 (CH), 124.5 (CH), 129.9 (CH), 134.9 (C), 139.7 (CH), 146.4 (C), 148.0 (C), 178.0 (C). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la formula C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na 421.2719, encontrado: 421.2725.

### Síntesis del fenol 87.

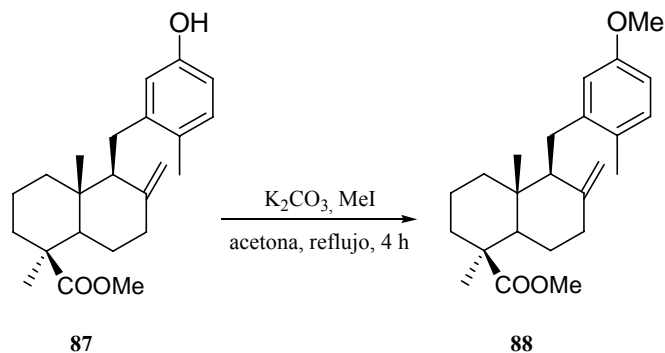


Sobre una disolución de **86** (387 mg, 0.972 mmol) en THF (10 mL) se adiciona 1 mL de agua oxigenada al 30 % y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añade, a 0 °C, trifluoruro de boro eterato (0.8 mL, 48%, 3.03 mmol) y se deja la mezcla agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se comprueba mediante CCF la desaparición del producto de partida. Se evapora el disolvente y el residuo resultante se diluye con éter (30 mL), y se lava con agua (3 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, rindiendo **87** puro (319 mg, 92%).

(1S,4aR,5S)-5-(5-Hidroxi-2-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilendecahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (**87**):  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.3$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1723, 1646, 1610, 1586, 1498, 1448, 1383, 1292, 1230, 1155, 1092, 1031, 978, 887, 809, 757, 667 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.60 (s, 3H), 1.10 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.9$  Hz, 1H), 1.10 (ddd,  $J = 12.8, 12.8, 4.0$  Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.37 (dd,  $J = 12.4, 2.8$  Hz, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.70-2.03 (m, 5H), 2.16 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 10.5, 16.3$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 16.3, 2.0$  Hz), 3.58 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.47 (dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz), 6.53 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.1 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (C), 44.6 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (CH), 56.8 (CH), 108.5 (CH<sub>2</sub>), 112.1 (CH), 114.9 (CH), 128.5 (C), 130.8 (CH), 141.6 (C), 147.8

(C), 153.7 (C), 178.0 (C). **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la formula  $C_{23}H_{32}O_3Na$  379.2249, encontrado: 379.2258.

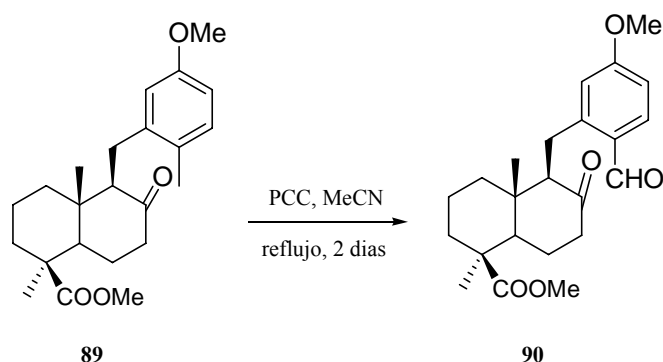
### Metilación del fenol 87.



Sobre una disolución de **87** (130 mg, 0.365 mmol) en acetona (10 mL) se adiciona  $K_2CO_3$  (126 mg, 0.912 mmol) y yoduro de metilo (0.2 g, 1.41 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 4 horas. Se deja enfriar, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo resultante se fracciona entre éter-agua (30-10 mL) y se extrae con éter (2 x 10 mL). La fase orgánica se lava con salmuera (10 mL), se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evapora el disolvente, proporcionando **88** puro (129 mg, 95%).

(1S,4aR,5S)-5-(5-Metoxi-2-metilbencil)-1,4a-dimetil-6-metilen-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (88):  $[\alpha]_D = +3.4$  (c 0.6,  $CHCl_3$ ), **IR** (película)  $\nu_{max}$ : 1724, 1646, 1611, 1578, 1498, 1451, 1383, 1285, 1253, 1228, 1155, 1092, 1043, 887, 800, 757  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.61 (s, 3H), 1.03 (ddd,  $J = 13.1, 13.1, 4.0$  Hz, 1H), 1.12 (ddd,  $J = 13.2, 13.2, 4.2$  Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.37 (dd,  $J = 12.4, 2.4$  Hz, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.14 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.21 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J = 16.0, 10.4$  Hz, 1H), 2.70 (1H, dd,  $J = 16.0, 2.1$  Hz), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.54 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).  **$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.1 ( $CH_3$ ), 19.4 ( $CH_3$ ), 20.3 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 27.2 ( $CH_2$ ), 29.2 ( $CH_3$ ), 38.5 ( $CH_2$ ), 38.8 ( $CH_2$ ), 39.7 ( $CH_2$ ), 40.9 (C), 44.6 (C), 51.4 ( $CH_3$ ), 54.4 ( $CH_3$ ), 55.4 (CH), 56.8 (CH), 108.5 ( $CH_2$ ), 109.7 (CH), 114.6 (CH), 128.6 (C), 130.6 (CH), 141.4 (C), 147.9 (C), 157.8 (C), 178.0 (C).

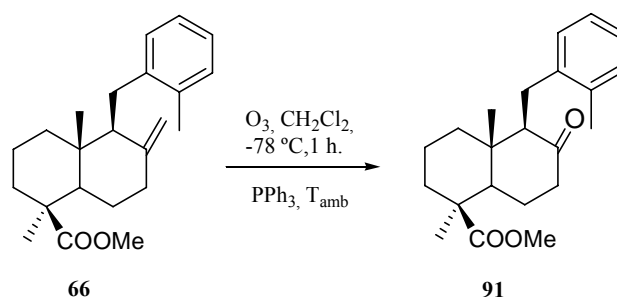


**Síntesis del compuesto 90.**

Sobre una disolución de **89** (243 mg, 0.656 mmol) en MeCN (20 mL) se añade clorocromato de piridinio (1.13 g, 5.24 mmol) y la mezcla se refluxe durante 2 días, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Se deja enfriar, se evapora el disolvente y el crudo resultante se fracciona entre éter-agua (40:10 mL) y la fase orgánica se lava con agua (8 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo (250 mg) que, después de cromatografía en columna de gel de sílice (35% E / H), proporciona **90** (227 mg, 90%).

(1S,4aS,5R)-5-(2-Formil-5-metoxibencil)-1,4a-dimetil-6-oxo-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (90): sirupo incoloro,  $[\alpha]_D = -0.14$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1711, 1600, 1450, 1388, 1331, 1211, 1156, 1090, 1027, 983, 756 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.61 (s, 3H), 1.09 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.2$  Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.66 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 1.98-2.30 (m, 5H), 2.52 (dd,  $J = 9.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.74 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.3 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (C), 44.7 (C), 51.5 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH), 64.6 (CH), 112.0 (CH), 118.3 (CH), 127.6 (C), 134.6 (CH), 146.8 (C), 163.5 (C), 177.1 (C), 191.2 (C), 210.5 (C). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na 409.1991, encontrado: 409.1999.

**Síntesis del compuesto 91.**



Seguindo el procedimiento general descrito para la reacción de ozonólisis del doble enlace exocíclico, utilizando en este caso **66** (930 mg, 2.73 mmol) y trifenilfosfina como reductor (786 mg, 3.0 mmol), se obtiene un crudo (1.7 g) que, tras su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25% E / H), rinde **91** (0.84 g, 90%).

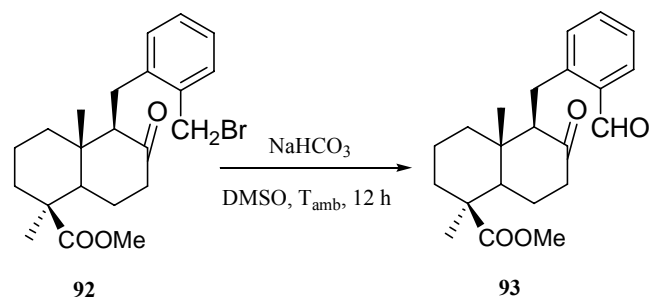
(1S,4aS,5R)-1,4a-Dimetil-5-(2-metilbencil)-6-oxo-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (91): Aceite incoloro,  $[\alpha]_D = -0.46$  (c 0.77, CHCl<sub>3</sub>), **IR** (película)  $\nu_{\max}$ : 1713, 1491, 1458, 1387, 1319, 1216, 1156, 1106, 1027, 984, 813, 747 cm<sup>-1</sup>. **H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.66 (s, 3H), 1.14 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.0$  Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.41 (ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.1$  Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.73 (dd,  $J = 12.1, 2.7$  Hz, 1H), 1.89 (qt,  $J = 14.0, 3.4$  Hz, 1H), 2.06 (bd,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.10-2.33 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 3.08 (dd,  $J = 14.3, 10.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.0 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (C), 44.5 (C), 51.4 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH), 63.9 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 136.2 (C), 139.9 (C), 177.1 (C), 210.6 (C), **HRMS (FAB)**  $m/z$ : calculado para la fórmula C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Na 365.2093, encontrado: 365.2100.





(C), 140.8 (C), 177.1 (C), 210.7 (C), **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para la fórmula  $C_{22}H_{29}BrO_3Na$  443.1198, encontrado: 443.1201.

### **Síntesis del compuesto 93.**

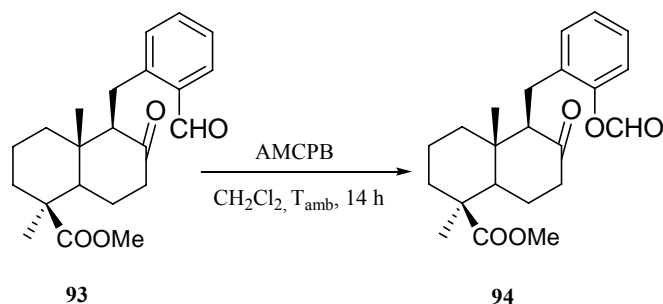


Sobre una disolución de **92** (187 mg, 0.445 mmol) en DMSO, recientemente destilado sobre tamices moleculares de 4 Å (10 mL), se añade  $NaHCO_3$  (100 mg, 1.19 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, tras lo que se comprueba la desaparición del material de partida mediante CCF. Se añade agua (5 mL) y se diluye con éter (25 mL). La fase orgánica se lava con agua (4 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene el aldehído **93** (143 mg, 90%).

(1*S*,4*aS*,5*R*)-5-(2-Formilbencil)-1,4*a*-dimetil-6-oxo-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (93): Aceite incoloro,  $[\alpha]_D = -0.03$  (c 0.34,  $CHCl_3$ ), **IR** (película)  $\nu_{max}$ : 1711, 1600, 1450, 1388, 1331, 1211, 1156, 1090, 1027, 756  $cm^{-1}$ .  **$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.69 (s, 3H), 1.16 (ddd,  $J = 13.5, 13.5, 4.1$  Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.57 (ddd,  $J = 13.4, 13.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.89 (qt,  $J = 14.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.05 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.10-2.36 (m, 4H), 2.56 (dd,  $J = 10.3, 1.9$  Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J = 13.5, 1.9$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 13.5, 10.3$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 7.30 (ddd,  $J = 6.7, 6.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 10.37 (s, 1H).  **$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.3 ( $CH_3$ ), 19.9 ( $CH_2$ ), 24.9 ( $CH_2$ ), 26.1 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_3$ ), 38.0 ( $CH_2$ ), 39.5 ( $CH_2$ ), 43.2 ( $CH_2$ ), 44.5 (C), 44.6 (C), 51.5 ( $CH_3$ ), 55.1 (CH), 65.0 (CH), 126.5 (CH), 131.5 (CH), 132.8 (CH), 133.4 (CH), 134.1 (C), 144.2 (C), 177.1 (C), 192.8 (C), 210.7 (C),

**HRMS (FAB)  $m/z$ :** calculado para la fórmula  $C_{22}H_{28}O_4Na$  379.1885, encontrado: 379.1890.

### **Síntesis del compuesto 94.**



A una disolución de **93** (431 mg, 1.21 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) se adiciona ácido *m*-cloroperbenzoico al 75% (MCPBA) (0.328 g, 1.42 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas, verificando mediante CCF la desaparición del material de partida. A continuación, se adiciona una disolución al 10% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1 mL) y se agita durante 15 minutos más. La mezcla se fracciona entre éter-agua (30:10 mL) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (8 x 10 mL) y salmuera (10 mL). Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene **94** (411 mg, 91%).

(1*S*,4*aS*,5*R*)-5-(2-(Formiloxi)bencil)-1,4*a*-dimetil-6-oxo-decahidronaftalen-1-carboxilato de metilo (94): Aceite transparente,  $[\alpha]_D = -0.23$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ), **IR** (película)  $\nu_{\text{max}}$ : 1721, 1489, 1451, 1387, 1330, 1218, 1156, 1120, 1028, 983, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.62 (s, 3H), 1.15 (ddd,  $J = 13.5, 13.5, 4.1$  Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (ddd,  $J = 13.3, 13.3, 4.9$  Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.70 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.00 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.49 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 13.7, 9.9$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.98 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J = 7.9, 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J = 7.5, 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 7.4, 1.7$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.2 (C), 44.5 (C), 51.4 ( $\text{CH}_3$ ), 55.0 (CH), 64.0 (CH), 121.6 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 132.3 (CH), 133.8 (C), 148.3 (C), 159.7 (C), 177.1



(C), 178.1 (C). **HRMS (FAB)  $m/z$** : calculado para  $C_{22}H_{32}O_4Na$  383.2198, encontrado: 383.2206.



## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES.

- ✓ Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para introducir la función hidroxilo en C-12 del ácido abiético (**1**). Utilizando éste, se ha sintetizado 12-hidroxiabieta-7,13-dien-18-oato de metilo (**16**), precursor adecuado para la síntesis de derivados con esqueleto de abietano que poseen función oxigenada en C-12.
- ✓ También se ha preparado el antioxidante 12-hidroxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**21**), a partir del ácido abiético (**1**), con un rendimiento global de 19 %.
- ✓ Se ha sintetizado algunos derivados naturales con esqueleto de abietano, que presentan grupo hidroxilo en C-15 y C-12, como picealactona B (**19**) y C (**30**), recientemente aisladas de *Picea morrisonicola* con un rendimiento global de 29 % y 6 % a partir del ácido abiético (**1**), respectivamente.
- ✓ Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para introducir una función oxigenada en C-14 del ácido abiético. Aplicando éste, se ha llevado a cabo la síntesis de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**37**), intermedio clave en la síntesis de varios derivados terpénicos como 12-desoxiroyleonona (**42**), triptonida (**45**) y triptolida (**46**) que exhiben actividades biológicas importantes (antileishmaniosis, antiinflamatoria, antitumoral, etc..)
- ✓ la síntesis de 14-metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**37**) ha sido realizada a partir del ácido abiético (**1**), con un rendimiento global de 68 %, utilizando una nueva metodología.
- ✓ La misma estrategia se ha utilizado para preparar 12-desoxiroyleonona (**42**), conocido por su potente actividad antileishmaniosis, en una secuencia sintética de 10 etapas desde el ácido abiético (**1**), con un rendimiento global de 37 %.
- ✓ 14-Metoxiabieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo (**37**) ha sido transformado en 14-metoxi-18-norabieta-3,8,11,13-tetraeno (**44**), intermedio clave en la síntesis de triptonida (**45**), y triptolida (**46**), potentes antiinflamatorios aislados de *Tripterygium*



*wilfordii*, por lo que esta secuencia implica una síntesis formal de estos diterpenos triepóxidos.

- ✓ Se ha desarrollado nuevo procedimiento para sintetizar compuestos fenólicos con esqueleto de abietano a partir del ácido *trans*-comúnico (**47**), mayor componente de *Cupressus Sempervirens*. La elaboración del anillo aromático C se realiza mediante un proceso de ciclación radicalaria oxidativa, inducida por Mn (III), de un adecuado  $\beta$ -cetoéster insaturado.
- ✓ Utilizando esta nueva estrategia se ha realizado la síntesis de 19-hidroxiferruginol (**63**), conocido por su eficacia frente al rechazo producido después de un trasplante y también en enfermedades autoinmunes. Asimismo se ha sintetizado (-)-Sugikurojin A (**64**), diterpeno recientemente aislado de *Cryptomeria japonica*, a partir del ácido *trans*-comúnico (**47**), con un rendimiento global de 15 %.
- ✓ Se ha desarrollado una nueva estrategia para la elaboración del esqueleto carbonado de merosesquitepenos, basada en la creación del anillo aromático mediante cicloadición de Diels-Alder del sistema diénico del ácido *trans*-comúnico (**47**) con el dienófilo apropiado.
- ✓ En el uso de algunos dienófilos, como  $\alpha$ -cloroacrilonitrilo y 2-metoxi-1,4-benzoquinona, se observa una elevada regioselectividad, lo que confiere a estos precursores una gran utilidad sintética.
- ✓ Algunos de los cicloaductos obtenidos se han transformado, tras su aromatización, en arildrimanos con distintas funcionalizaciones en el anillo aromático, que resultan precursores adecuados de merosesquitepenos bioactivos.

## TECNICAS GENERALES



## TÉCNICAS GENERALES

### 1. INSTRUMENTACIÓN

**Poder rotatorio ( $[\alpha]_D$ ).** Para la determinación de las rotaciones ópticas, se utilizó un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, en una célula de 1 dm de longitud empleando  $\text{CHCl}_3$  como disolvente.

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

**Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).** Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se han registrado en los siguientes espectrómetros: BRUKER ARX 300 (300 MHz en  $^1\text{H}$  y 75 MHz en  $^{13}\text{C}$ ), BRUKER ARX 400 (400 MHz en  $^1\text{H}$  y 100 MHz en  $^{13}\text{C}$ ), VARIAN DIRECT-DRIVE 400 (400 MHz en  $^1\text{H}$  y 100 MHz en  $^{13}\text{C}$ ) y VARIAN DIRECT-DRIVE 500 (500 MHz en  $^1\text{H}$  y 125 MHz en  $^{13}\text{C}$ ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  (99% de grado de deuteración) o  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica con las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuádruplete, dd: doble doblete, etc), utilizando la letra “a” para indicar que la señal es ancha. Los multipletes se definen con el valor de  $\delta$  de su punto medio.

El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT.

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

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

## 2. CROMATOGRAFÍA

Los procesos cromatográficos generales se realizaron de acuerdo con la bibliografía.<sup>98</sup> Como eluyentes se han empleado hexano (H), *t*-butilmetil éter (E) y mezclas de éstos en diferentes proporciones según se indica en cada caso.

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

**Cromatografía en columna de gel de sílice.** La separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna a presión, utilizando gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-240 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm<sup>2</sup>. La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H): *t*-butilmetil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante cromatografía en capa fina (CCF).

## 3. REACTIVOS Y DISOLVENTES

### 3.1. Reactivos

---

<sup>98</sup> Martínez Grau, M.A.; Csáky, A.G. *Técnicas experimentales en química orgánica*. Ed. Síntesis; Madrid; 1998.

Reactivo de Jones:<sup>99</sup> Se disuelve CrO<sub>3</sub> (26.72 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (23 mL) y se adiciona agua lentamente hasta 100 mL.

El resto de reactivos para síntesis que se necesitaron se purificaron según los procedimientos descritos en “Advanced Practical Organic Chemistry”<sup>100</sup>

### 3.2. Disolventes

Los disolventes empleados en síntesis se prepararon según los procedimientos descritos en la literatura.<sup>100</sup> Así, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF se destilan en continuo bajo argón sobre CaH<sub>2</sub> y Na / benzofenona, respectivamente.

## 4. PROCEDIMIENTOS GENERALES

### 4.1. Procedimiento general para la preparación de diazometano

La esterificación se efectúa con diazometano/éter, generando a partir de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida por tratamiento con KOH/MeOH al 10%. Las cantidades de reactivos empleados, en la generación de diazometano, por gramo de fracción ácida de producto a esterificar son:

- 1.25 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida en 6 mL de éter
- 5 mL de disolución de KOH/MeOH al 10%

En un montaje especial para la producción de diazometano, se colocan 20 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida y 50 mL de éter. Sobre esta suspensión, que se encuentra con agitación magnética enérgica, se deja caer gota a gota desde un embudo de adición 75 mL de KOH/MeOH al 10%, recogiendo el diazometano generado sobre un matraz que contiene 25 mL de éter a 0 °C.

### 4.2. Procedimiento general para la reacción de esterificación con diazometano

<sup>99</sup> Fieser, L.F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley&Sons, Inc., New York, 1967.

<sup>100</sup> Casey, M.; Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*. Chapman&Hall, New York, 1990.

A una disolución del ácido de partida (1 mmol) en éter (10 mL) se añade lentamente la disolución de diazometano en éter preparada según el procedimiento general. Se agita durante 5 minutos tras lo cual la CCF indica la desaparición del producto de partida. Entonces, se evapora el disolvente obteniéndose el éster derivado deseado.

#### **4.3. Procedimiento general para la reacción de Diels-Alder**

Sobre una disolución del éster del ácido *trans*-comúnico (1 mmol) en tolueno o xileno (8 mL) a reflujo, se añade el dienófilo apropiado (2 mmol) y se calienta a reflujo durante el tiempo especificado en cada caso. El curso de la reacción se controla mediante CCF. A continuación, el disolvente se evapora a vacío, proporcionando un crudo que se utiliza en la siguiente etapa, sin purificar o después de purificar vía cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano: éter.

#### **4.4. Procedimiento general para la reacción de deshidrogenación**

A una disolución del crudo anterior (1 mmol) en dioxano (10 mL), se añade 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1.1 mmol o 2.2 mmol, tal como está especificado en la tabla 6) y la mezcla se somete a reflujo durante 12-15 horas, según cada caso. Transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el disolvente a vacío, proporcionando un crudo que se disuelve en éter (20 mL) y se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 x 8 mL) y salmuera. Tras secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporar el disolvente, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando lugar al compuesto deseado.

#### **4.5. Procedimiento general para la reacción de ozonólisis**

Sobre una disolución del producto de partida (1 mmol) en diclorometano (25 mL), enfriada a -78 °C, se hace pasar una corriente de O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>. El curso de la reacción se sigue mediante CCF. Finalizada la etapa de ozonización, se burbujea una corriente de argón y se adiciona trifenilfosfina (1.5 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces, se evapora el disolvente y se purifica el

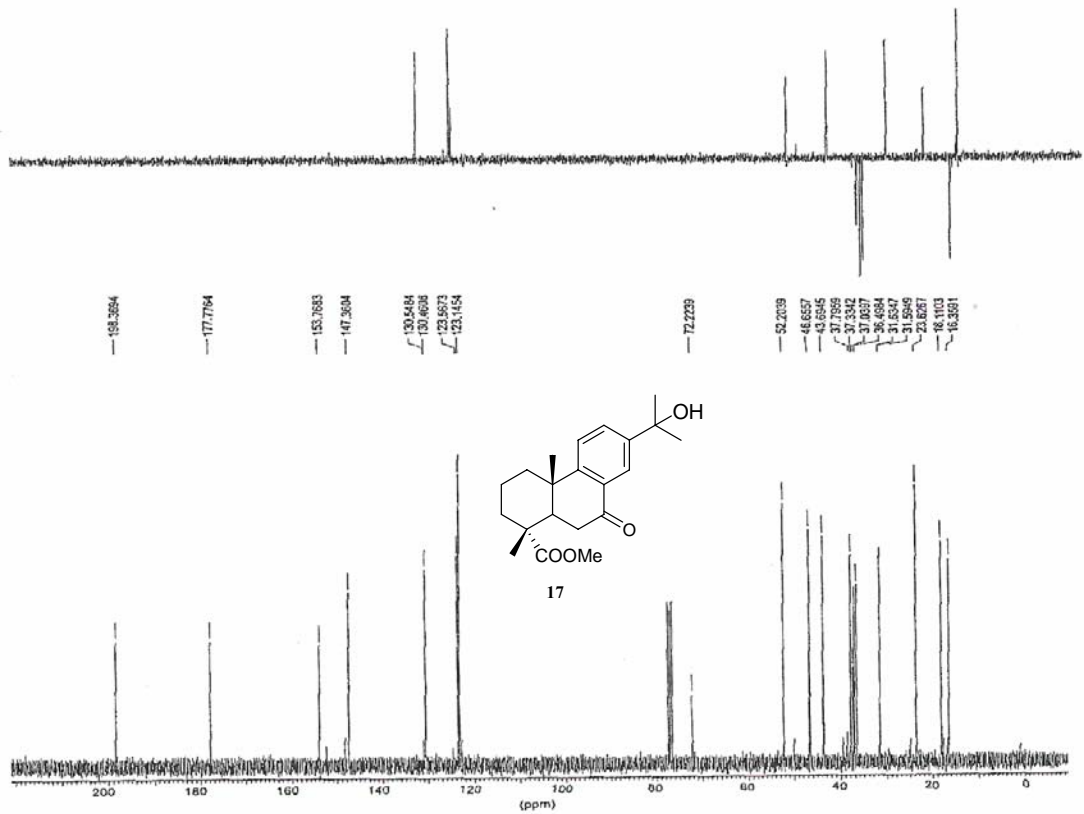
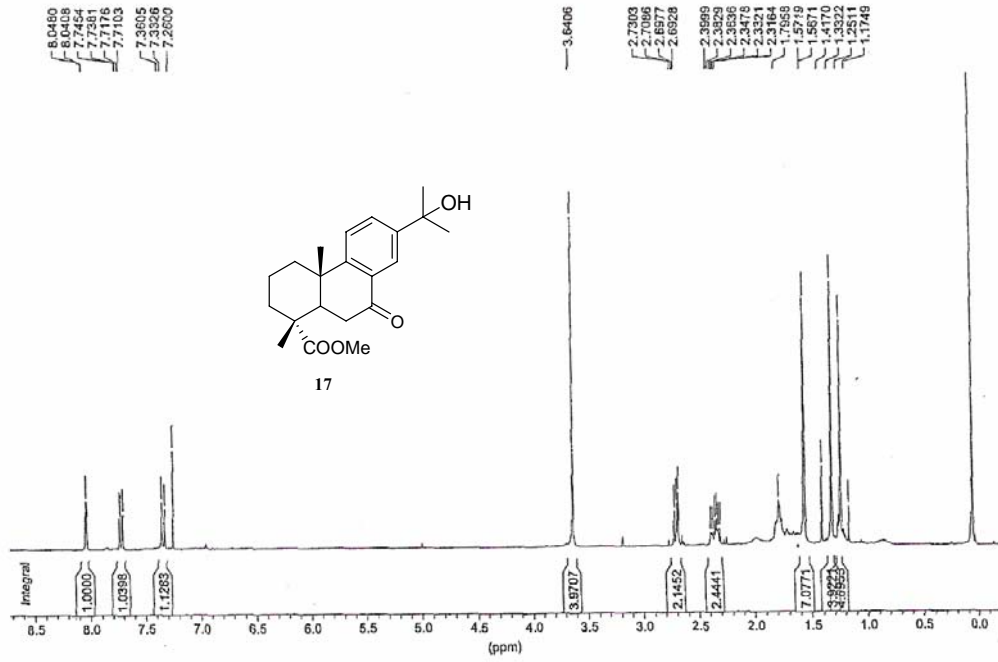
producto crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con H:E, obteniéndose la cetona deseada.

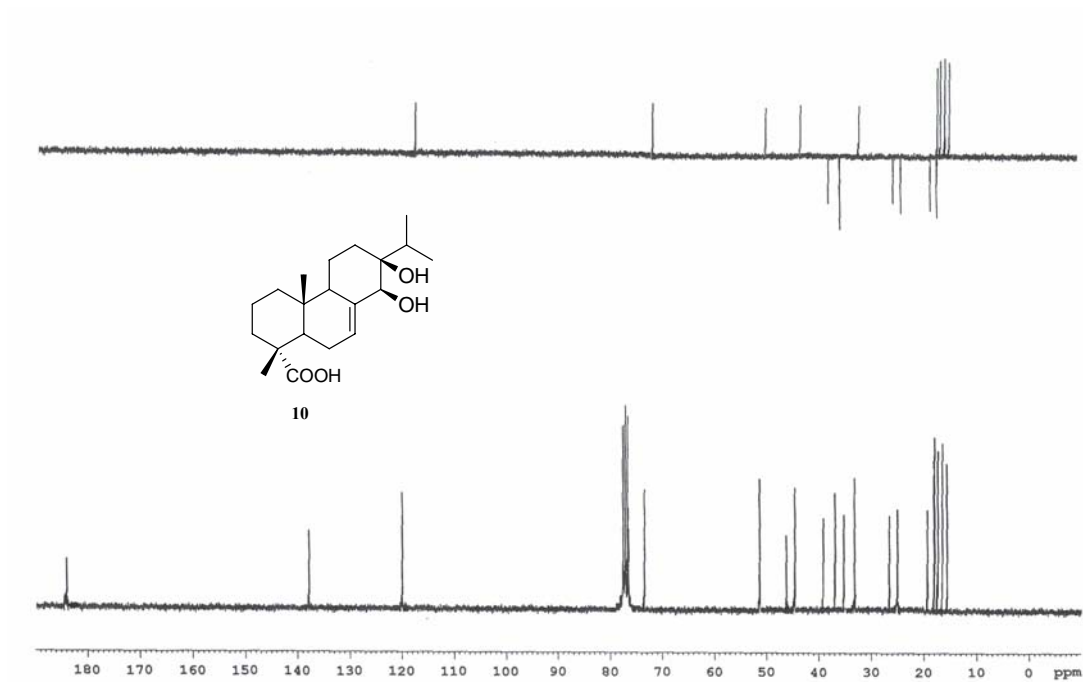
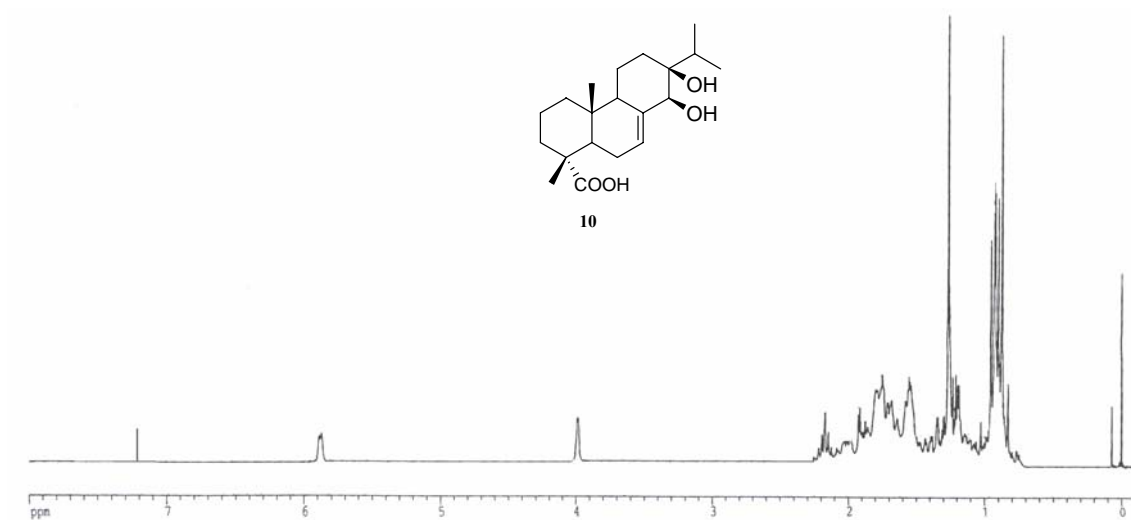


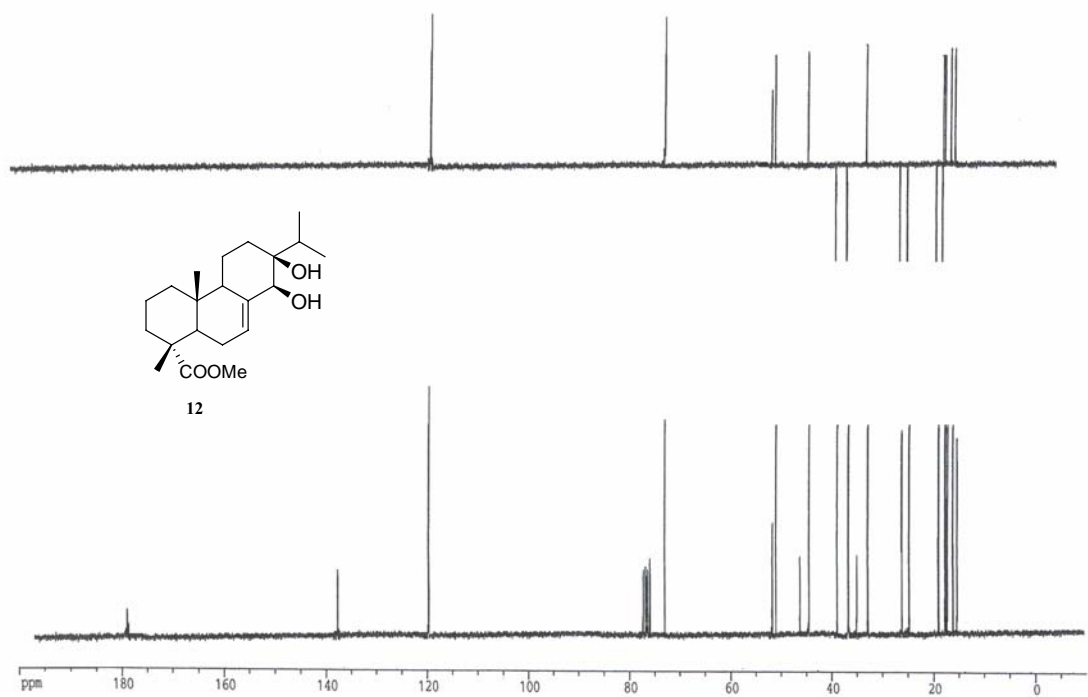
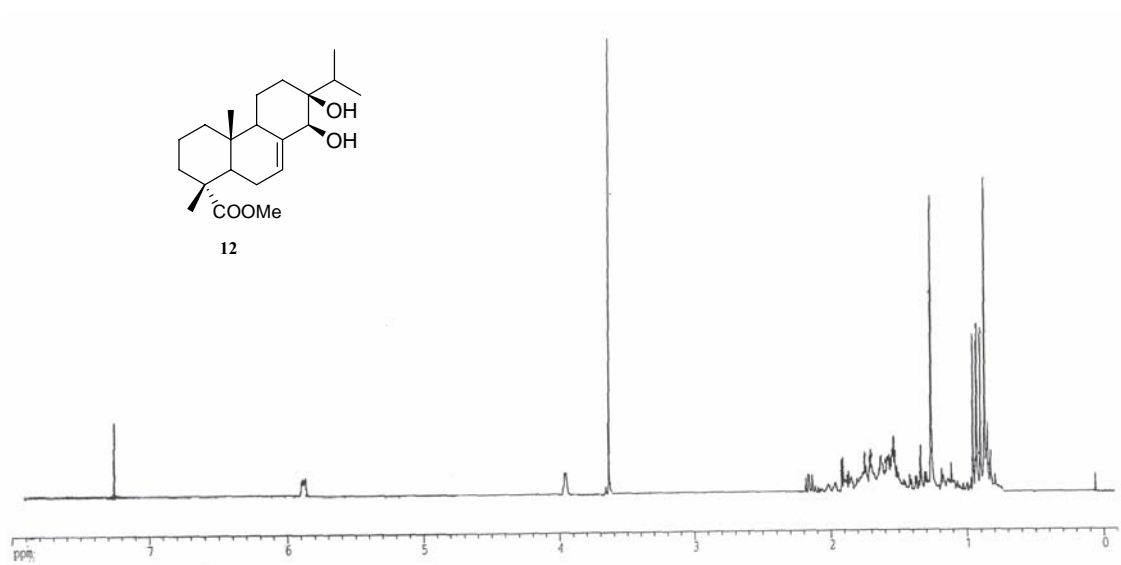


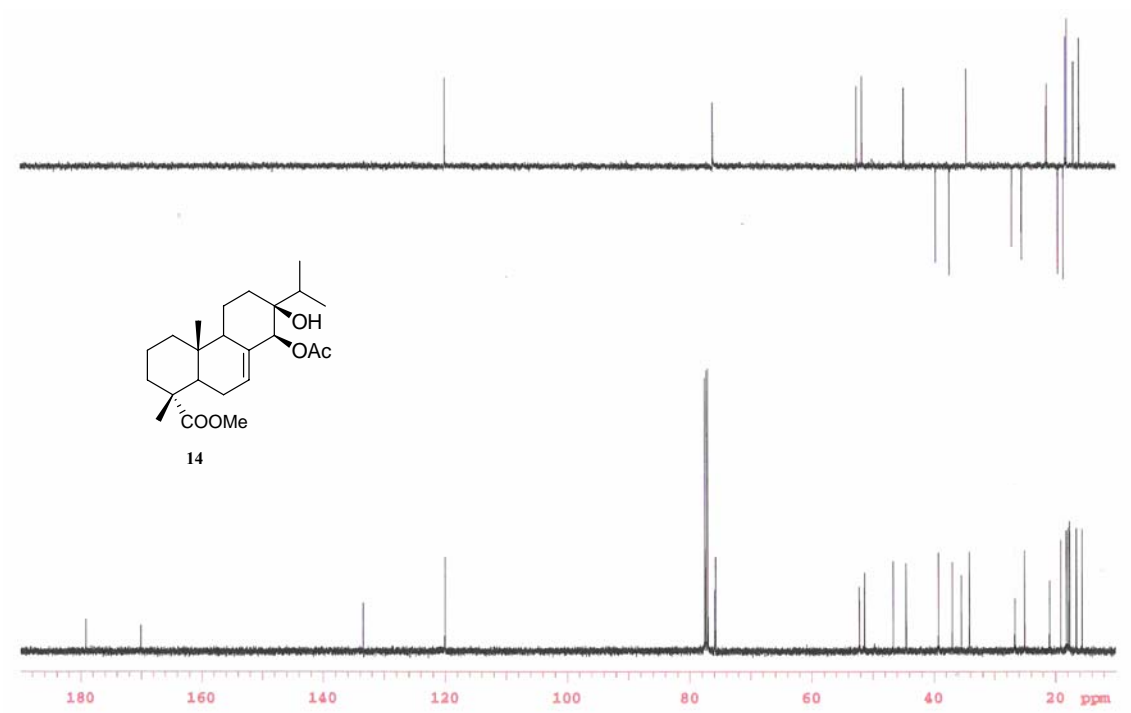
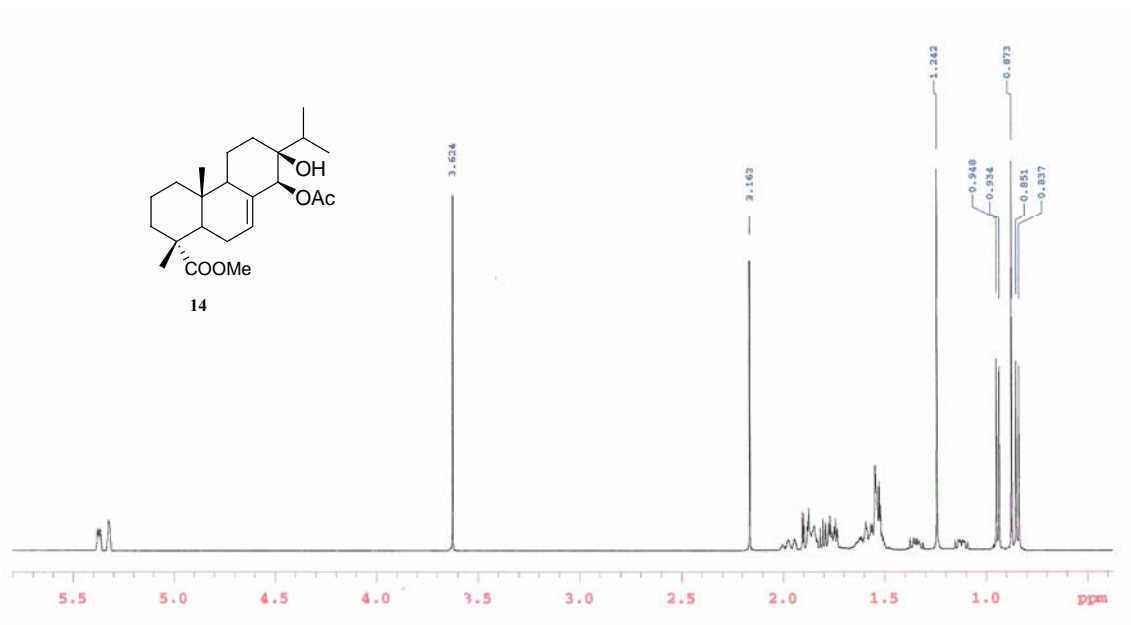
# ESPECTROSCOPIA

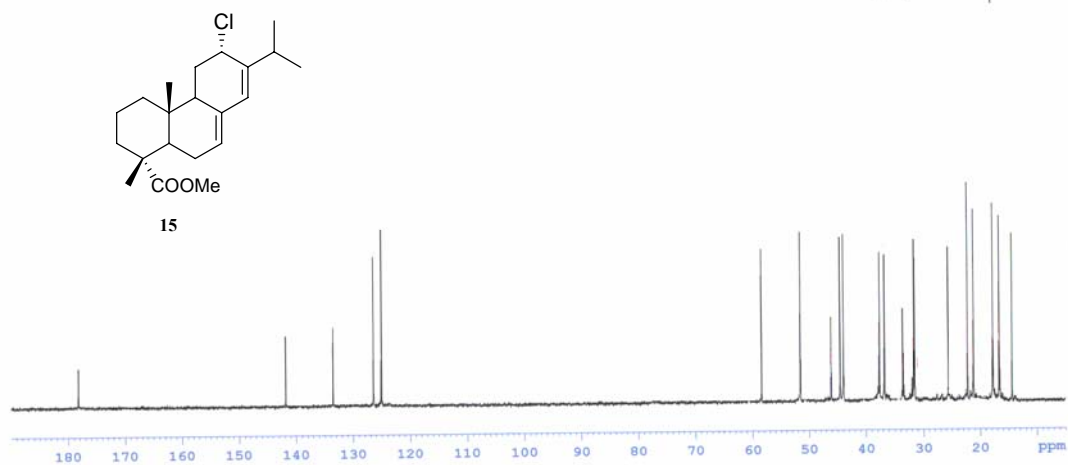
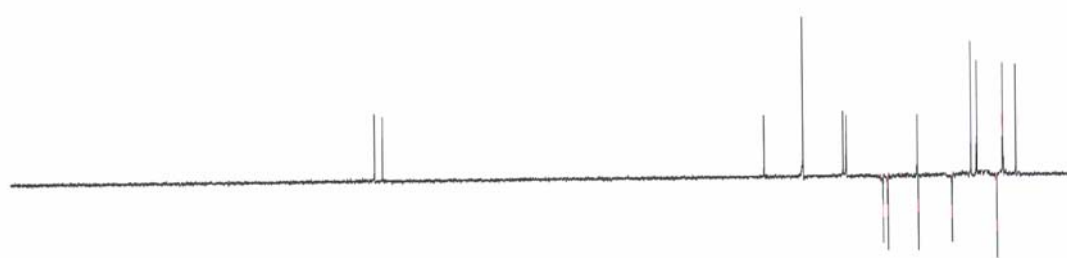
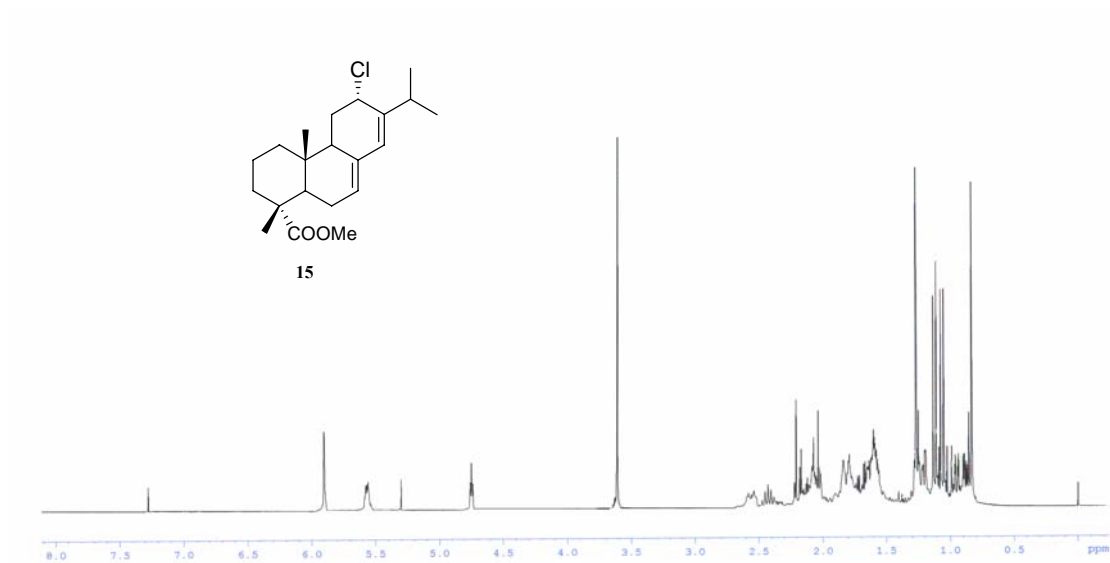




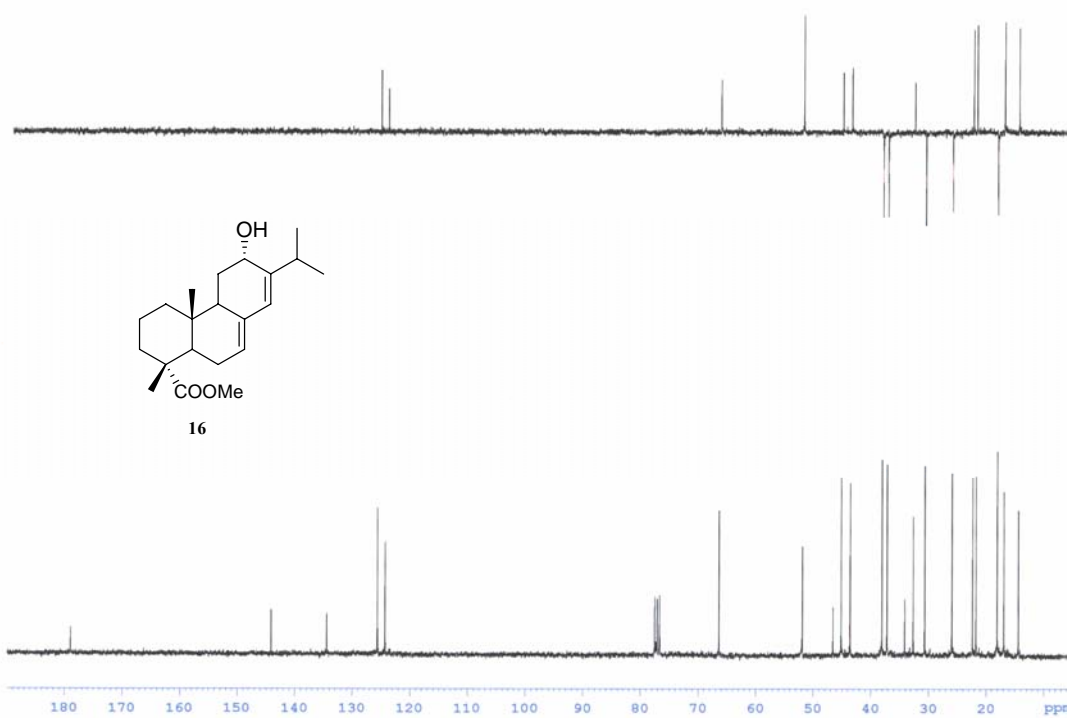
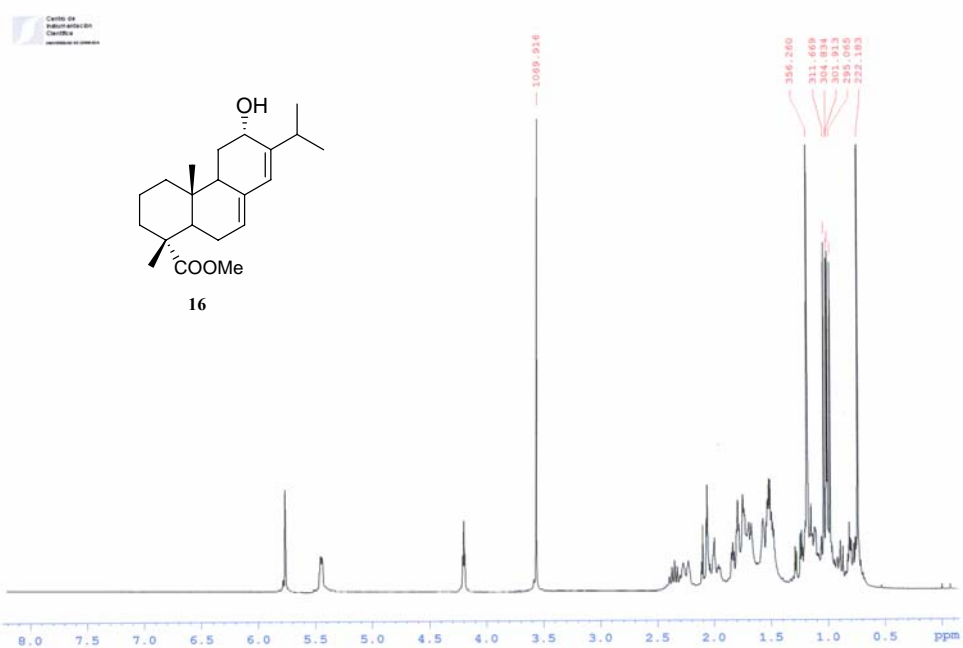


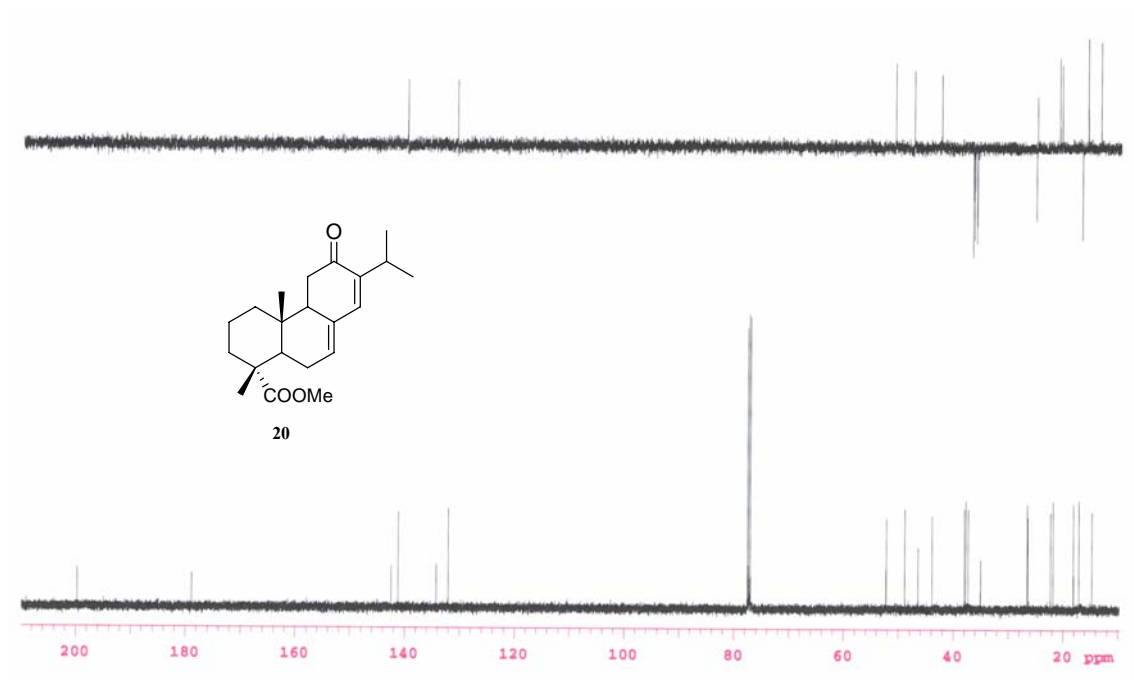
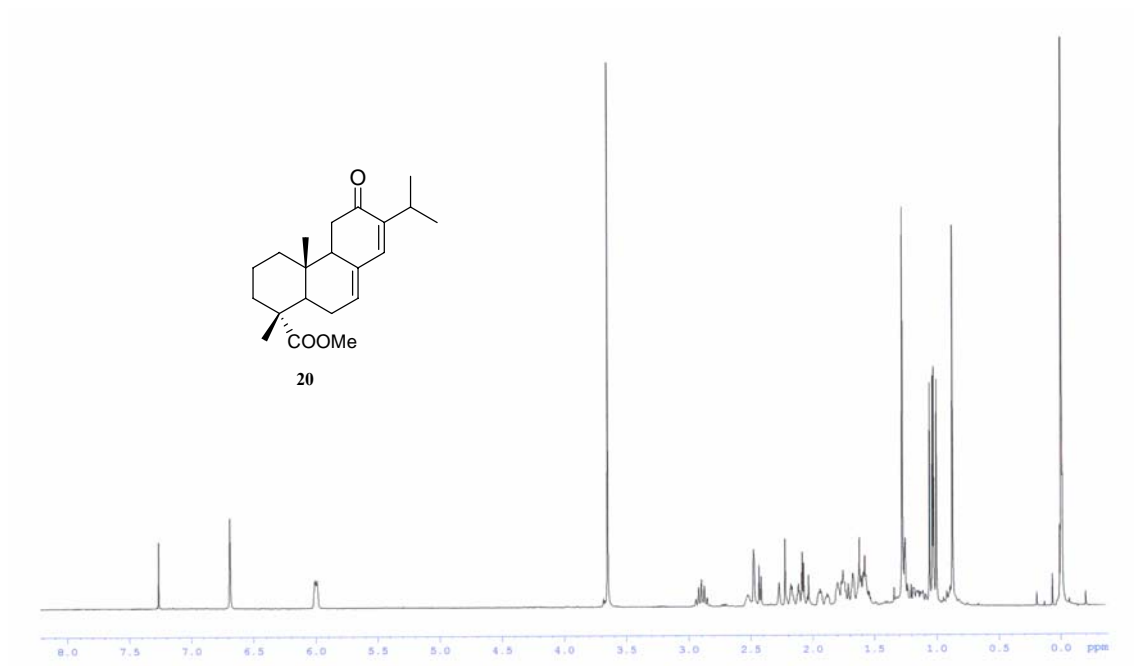


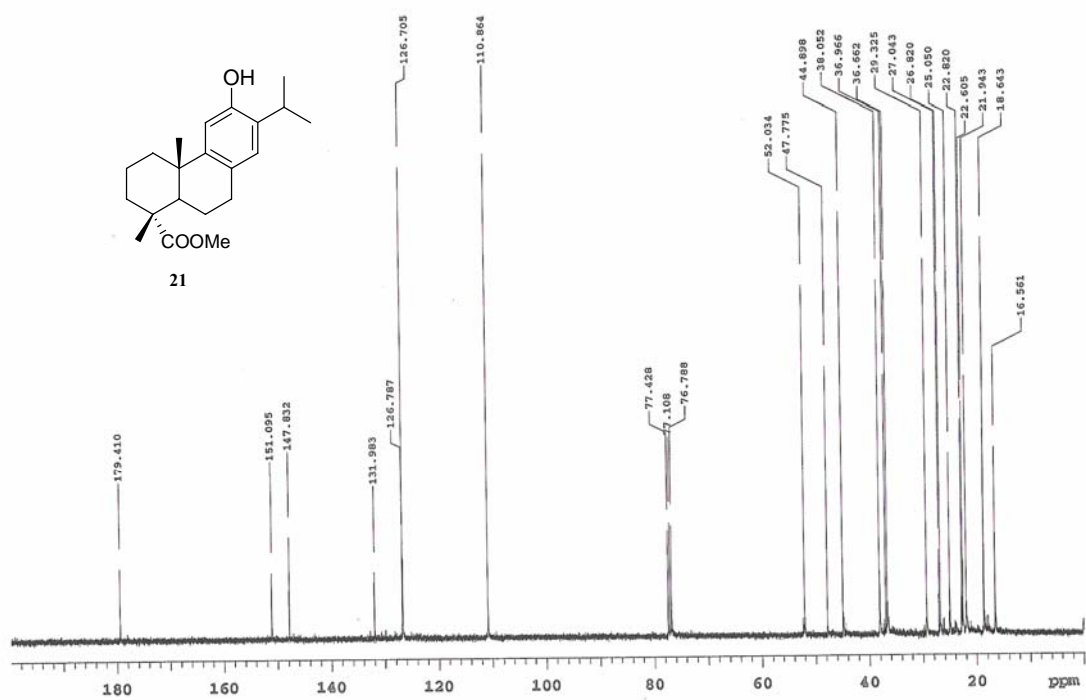
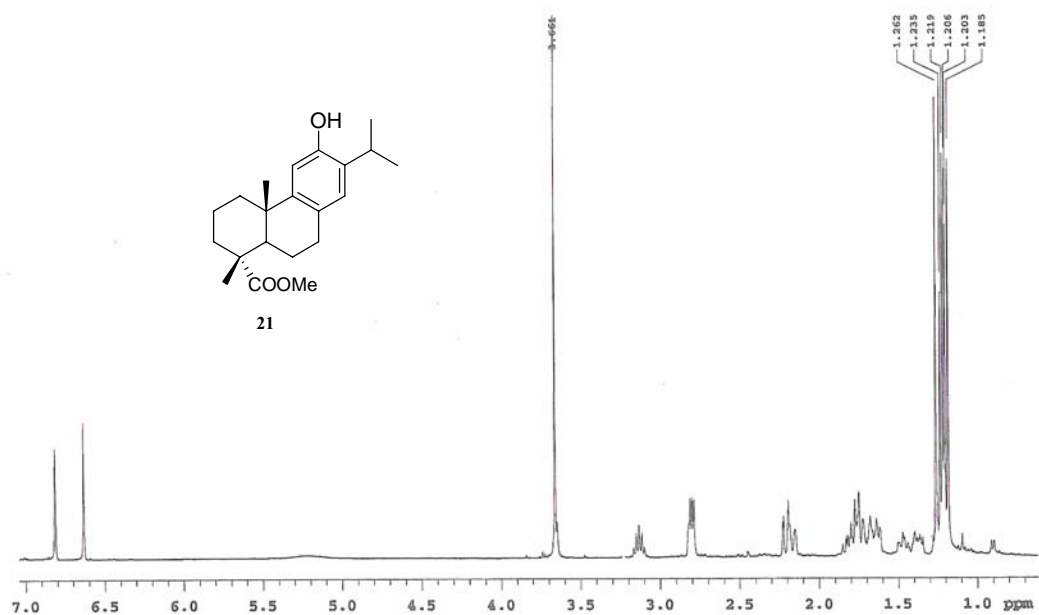


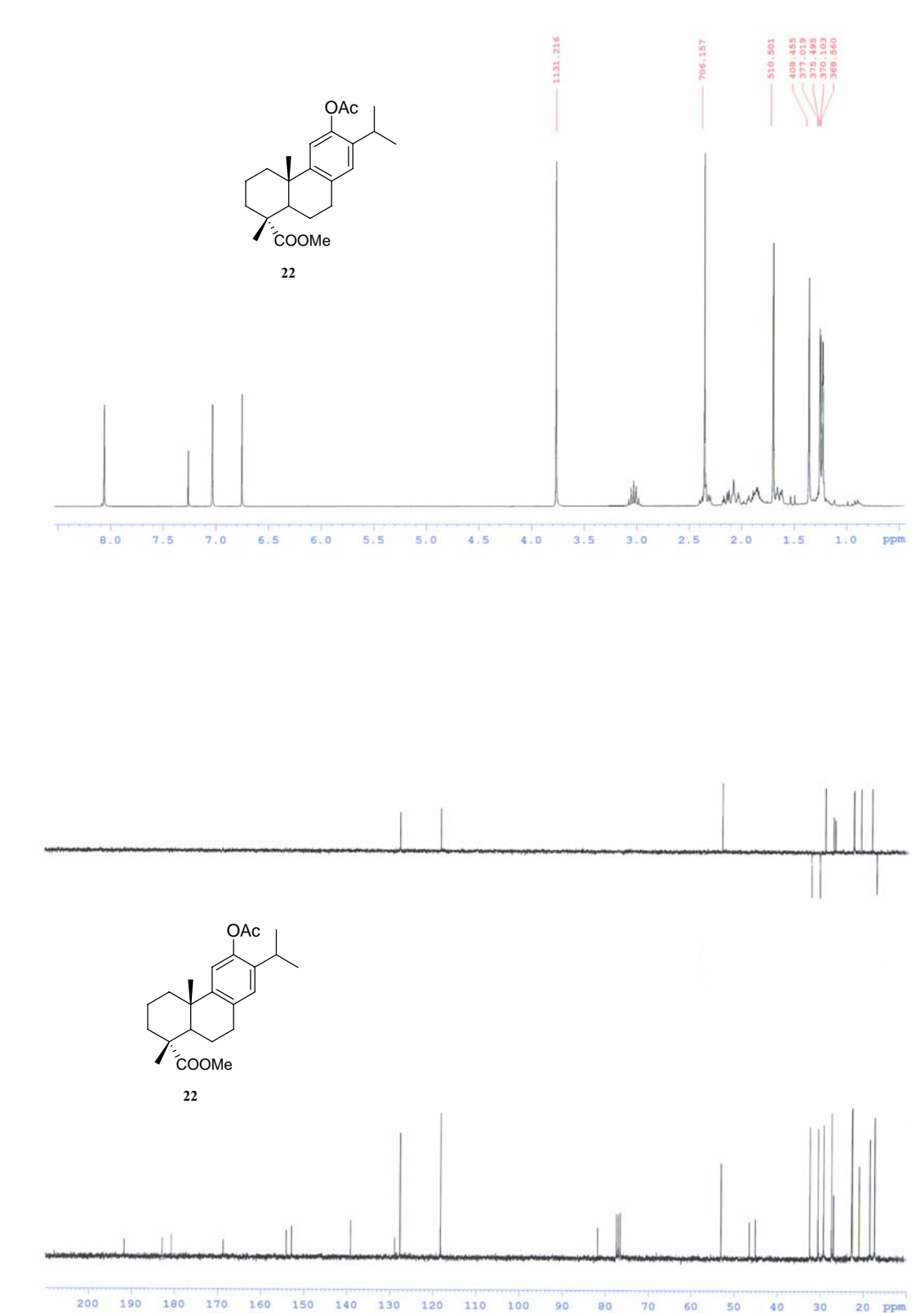


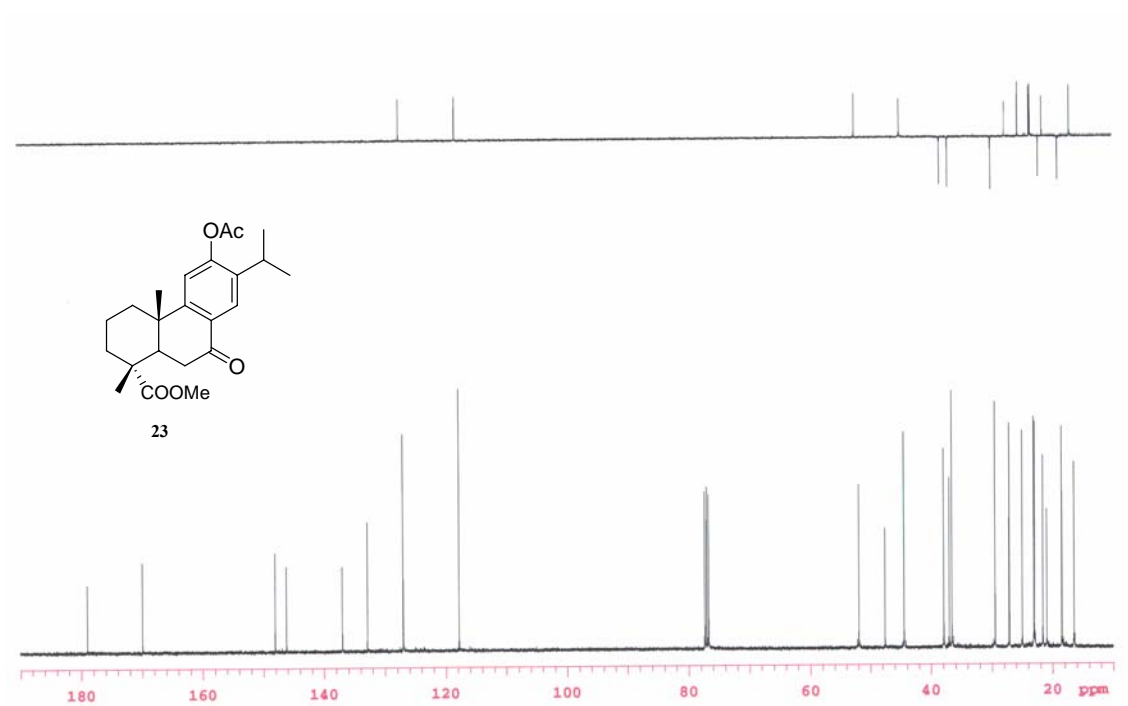
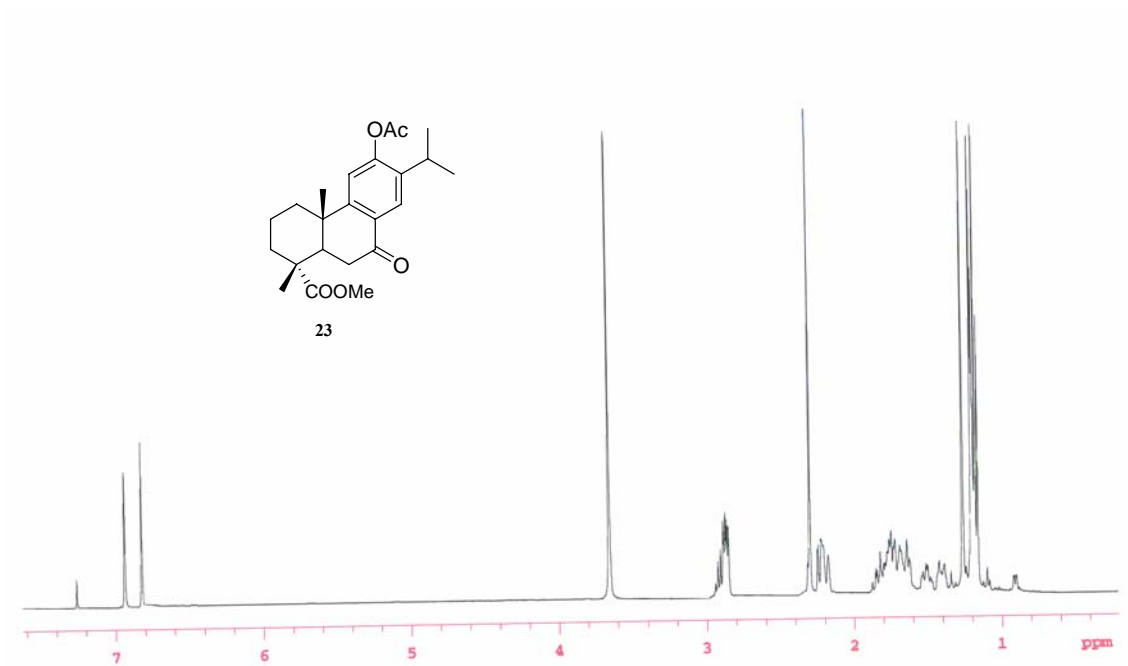


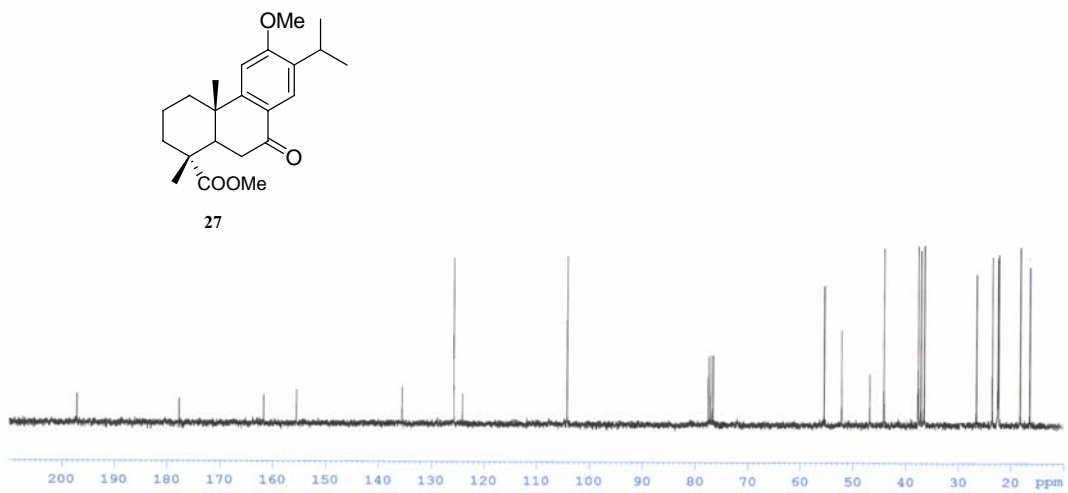
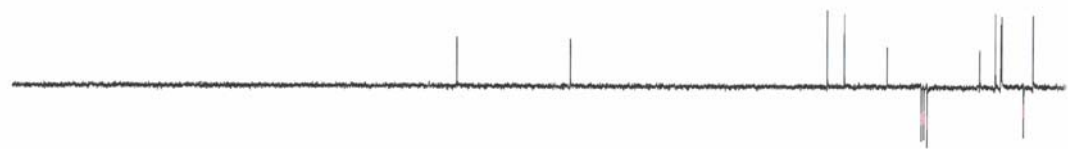
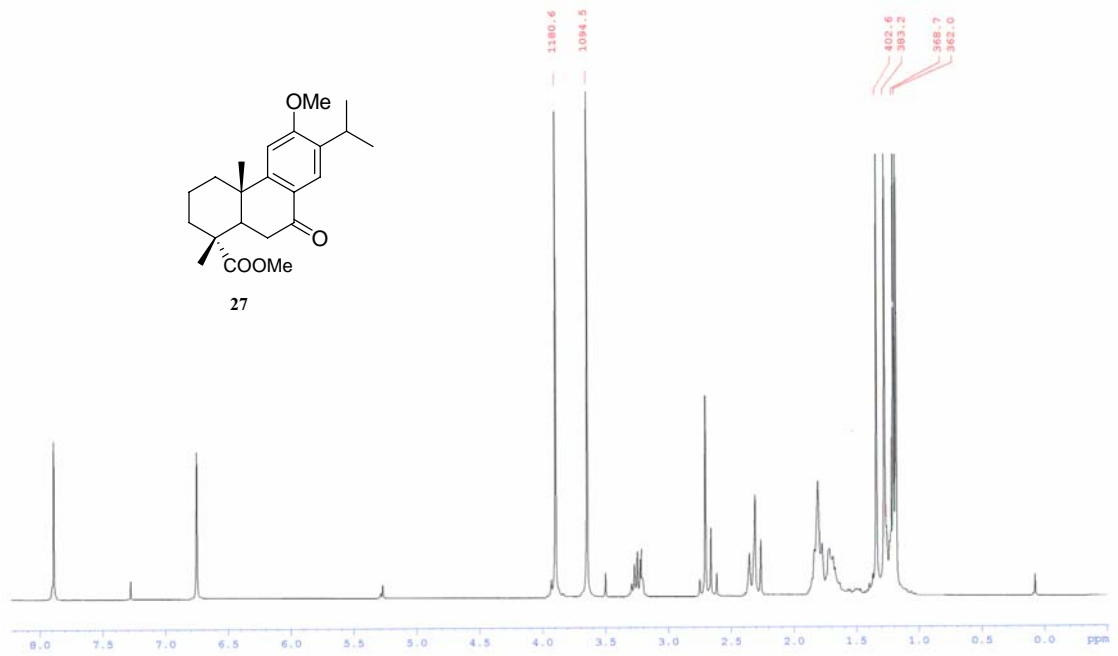


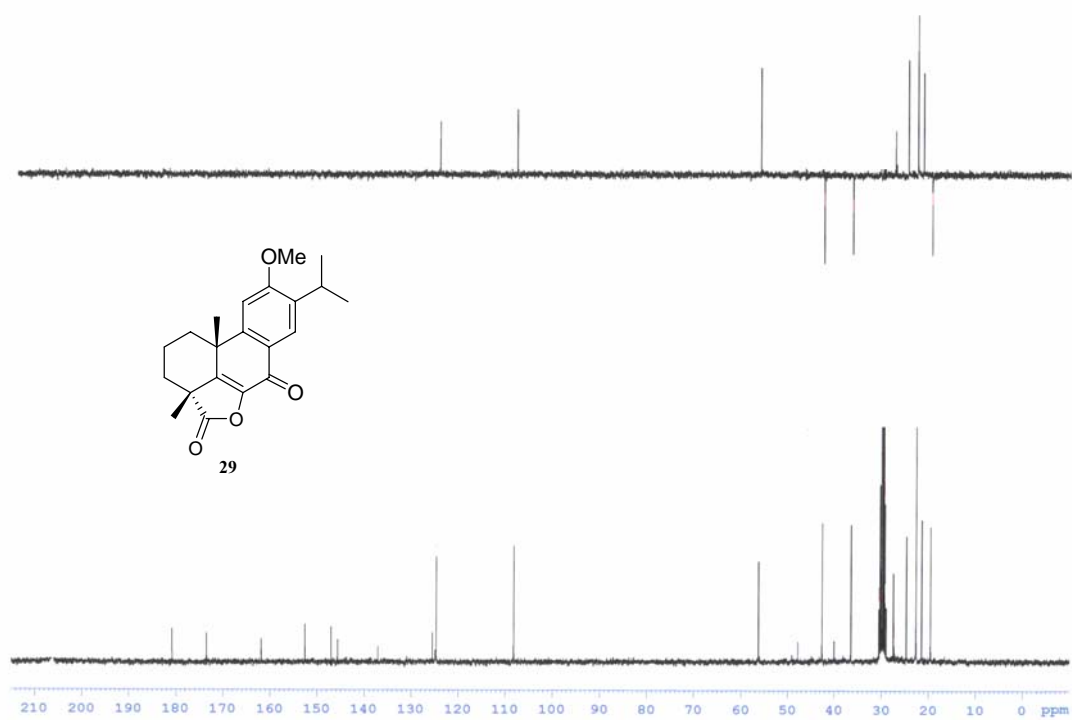
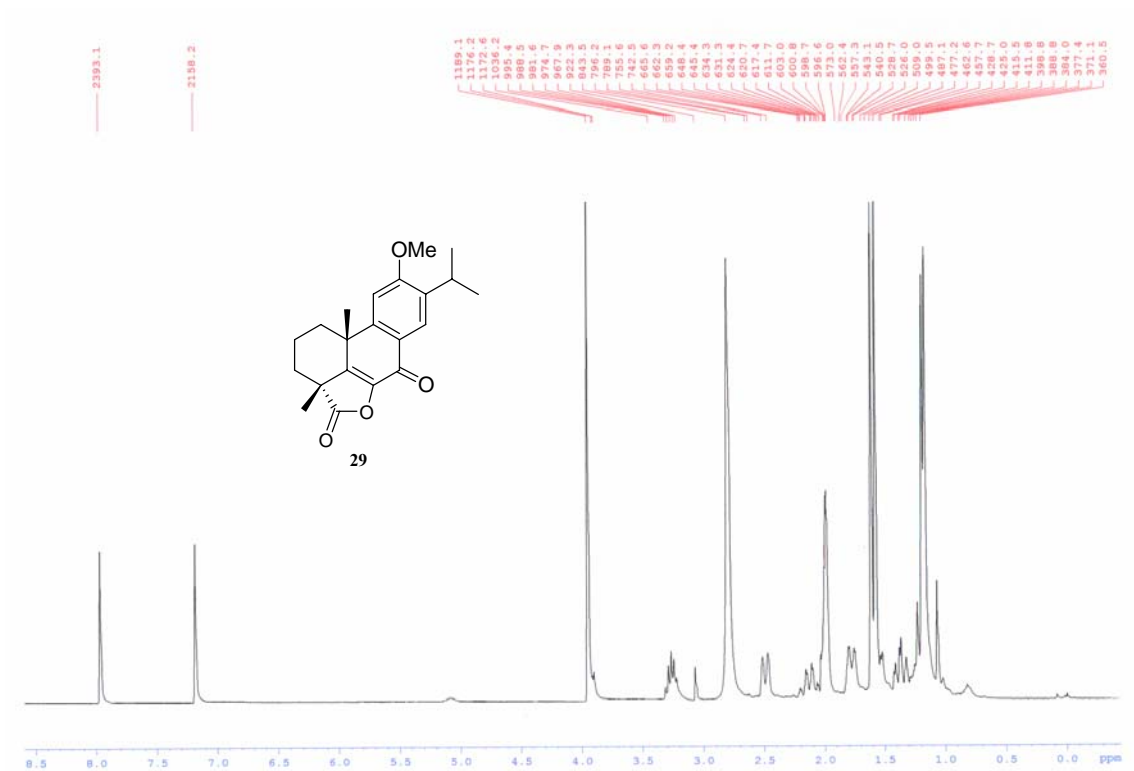


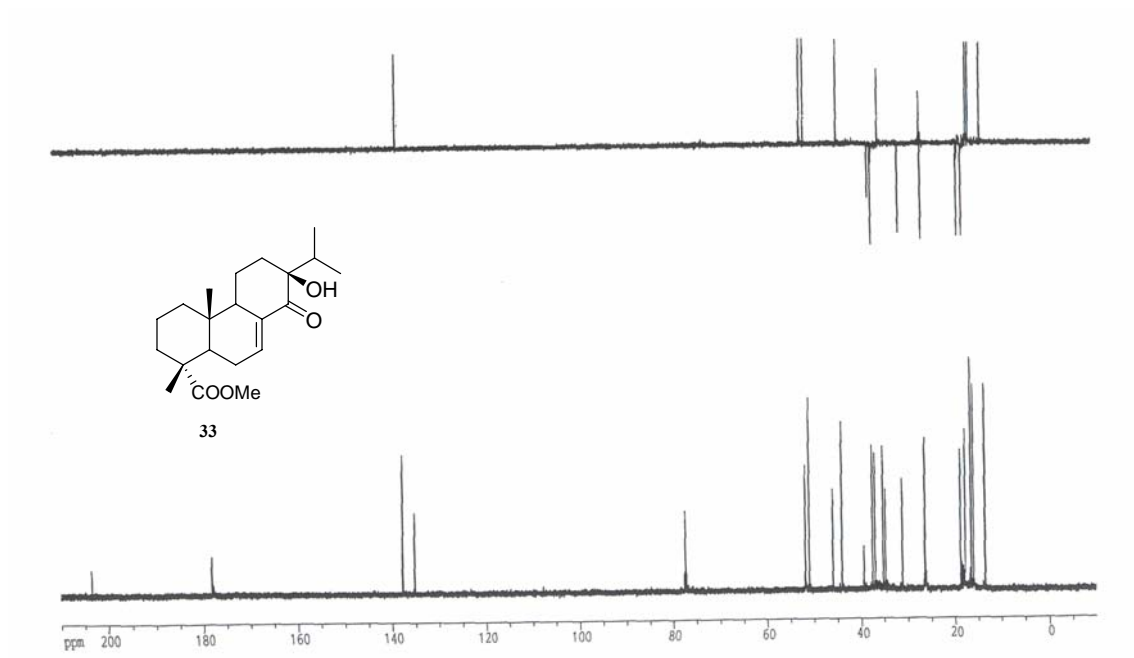
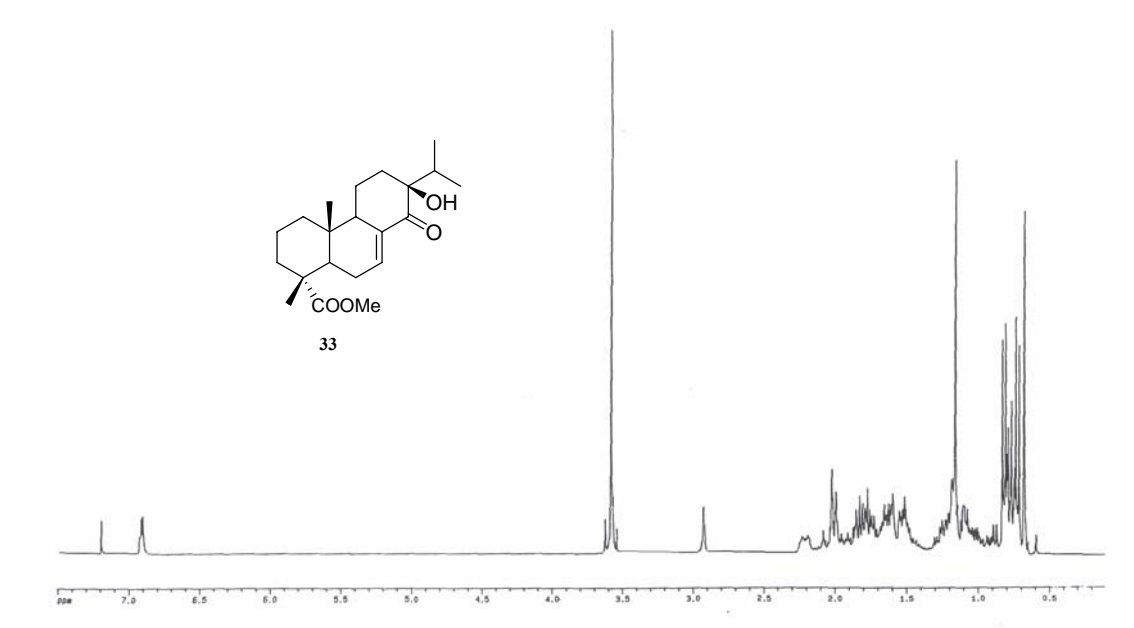




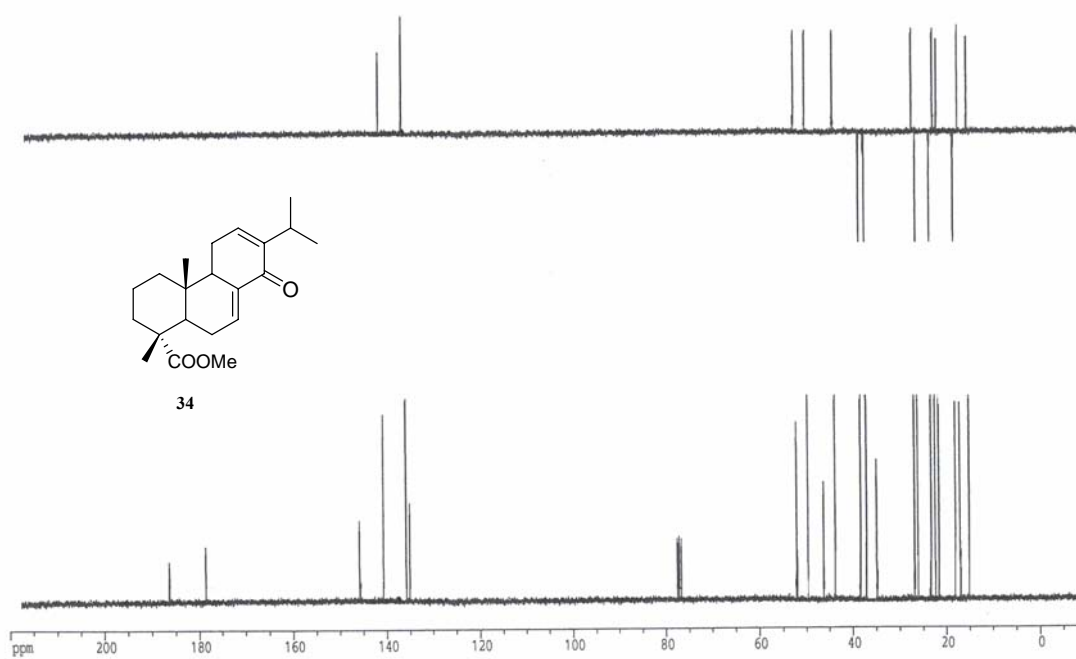
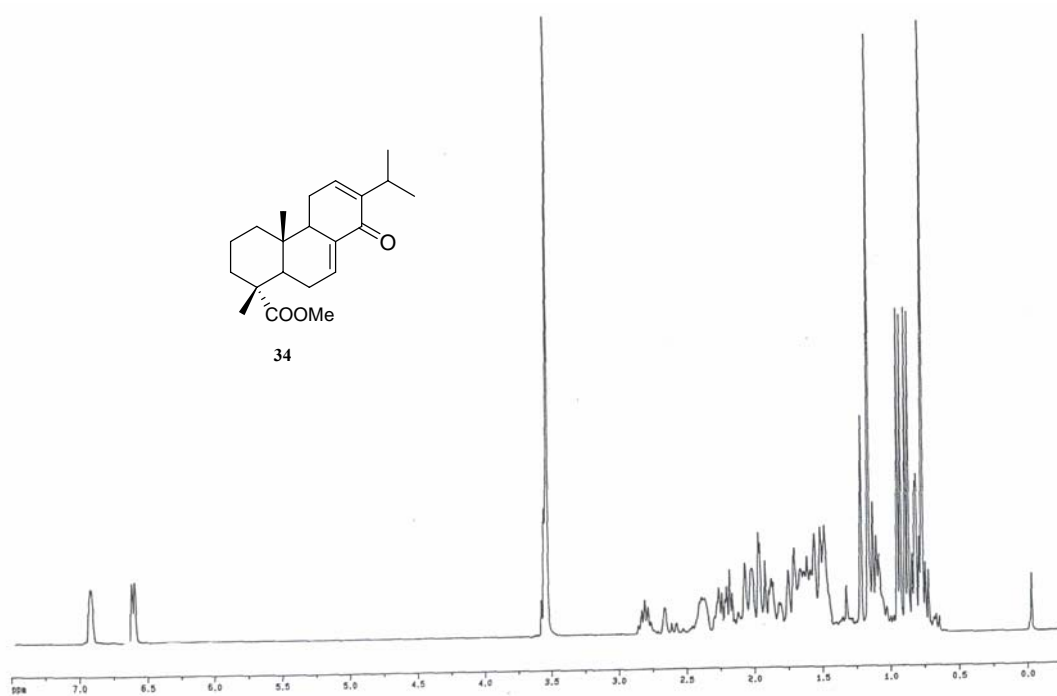


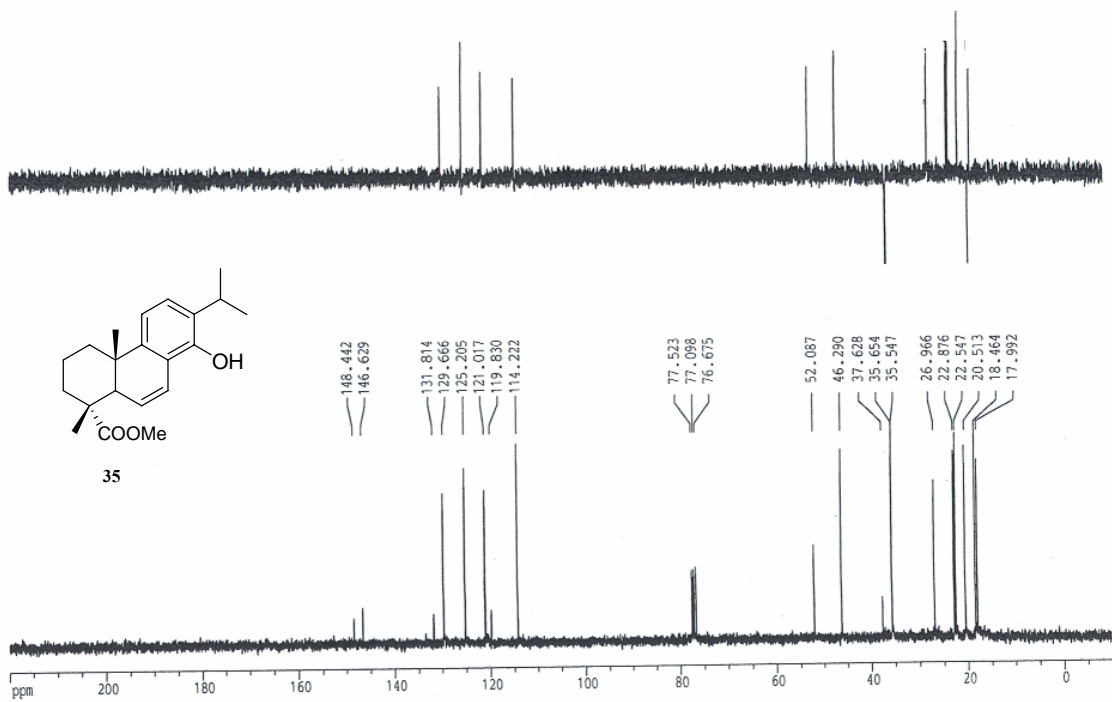
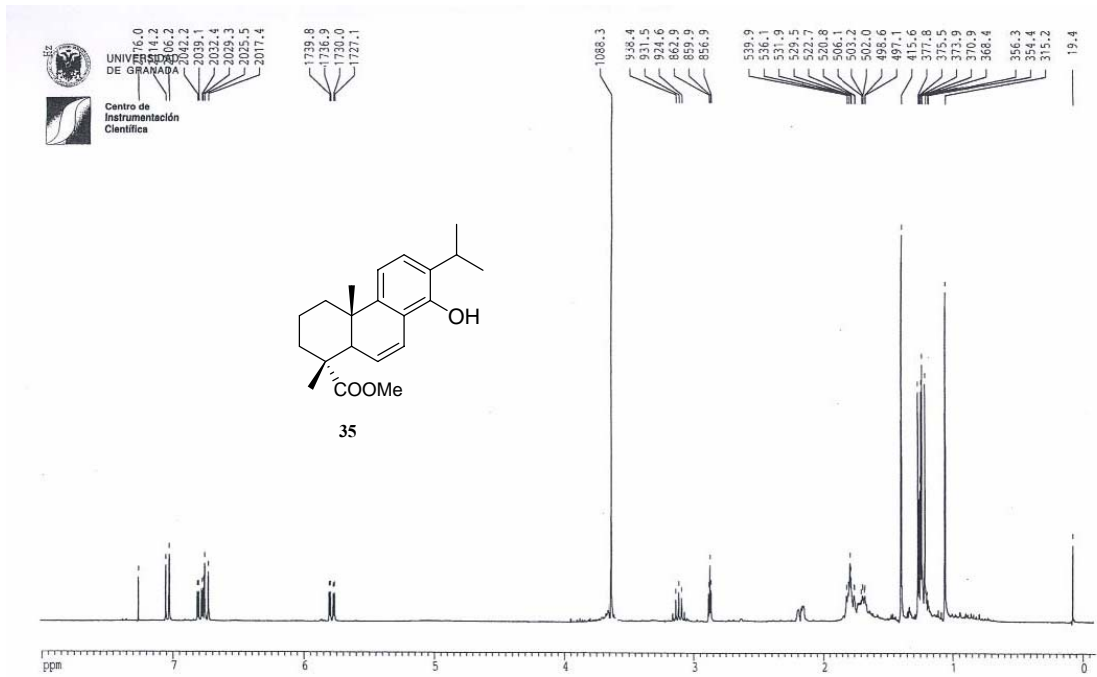


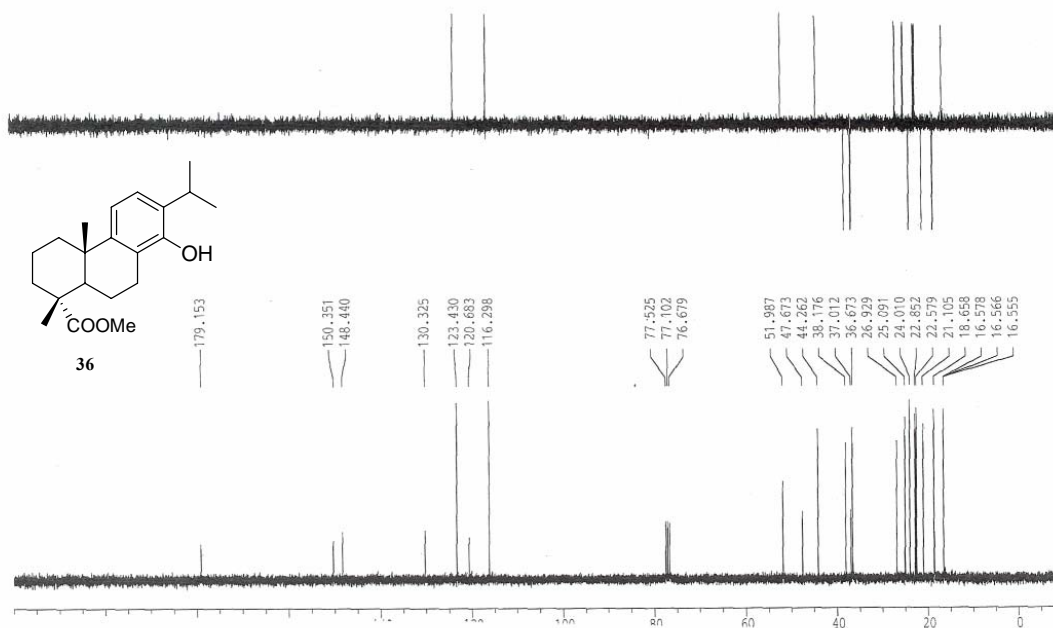
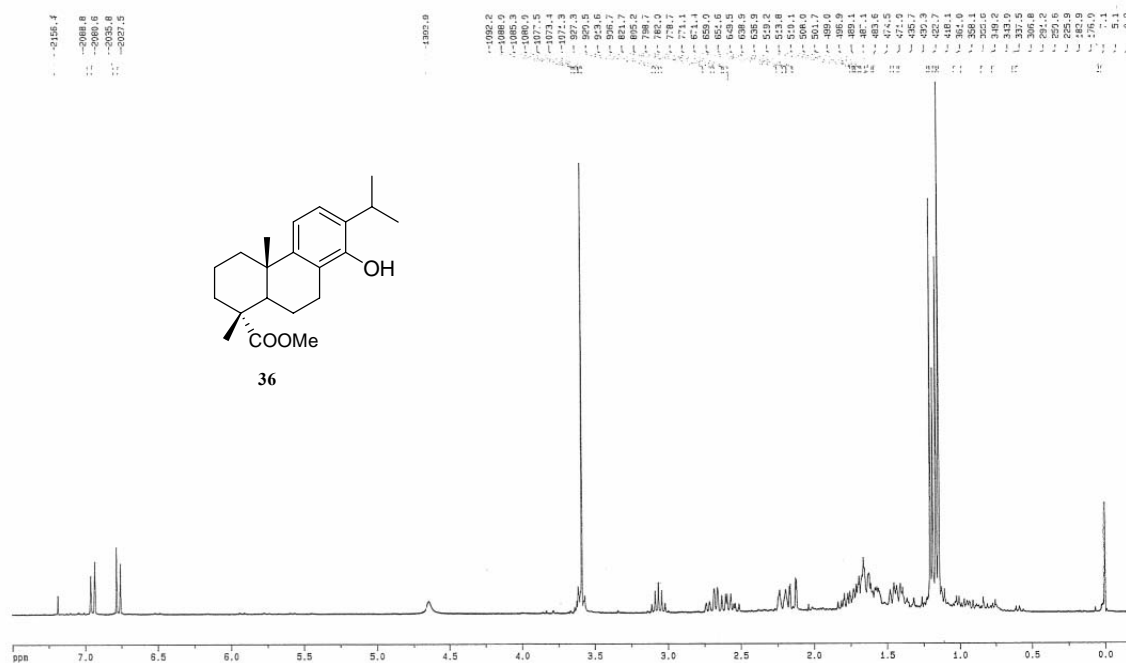




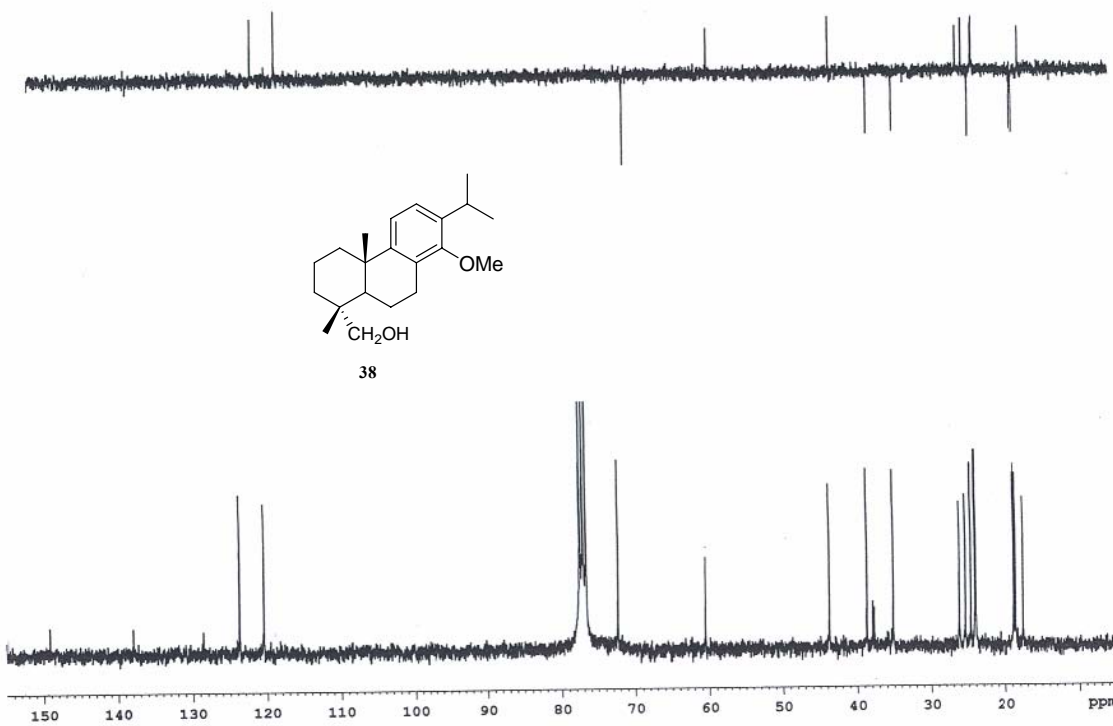
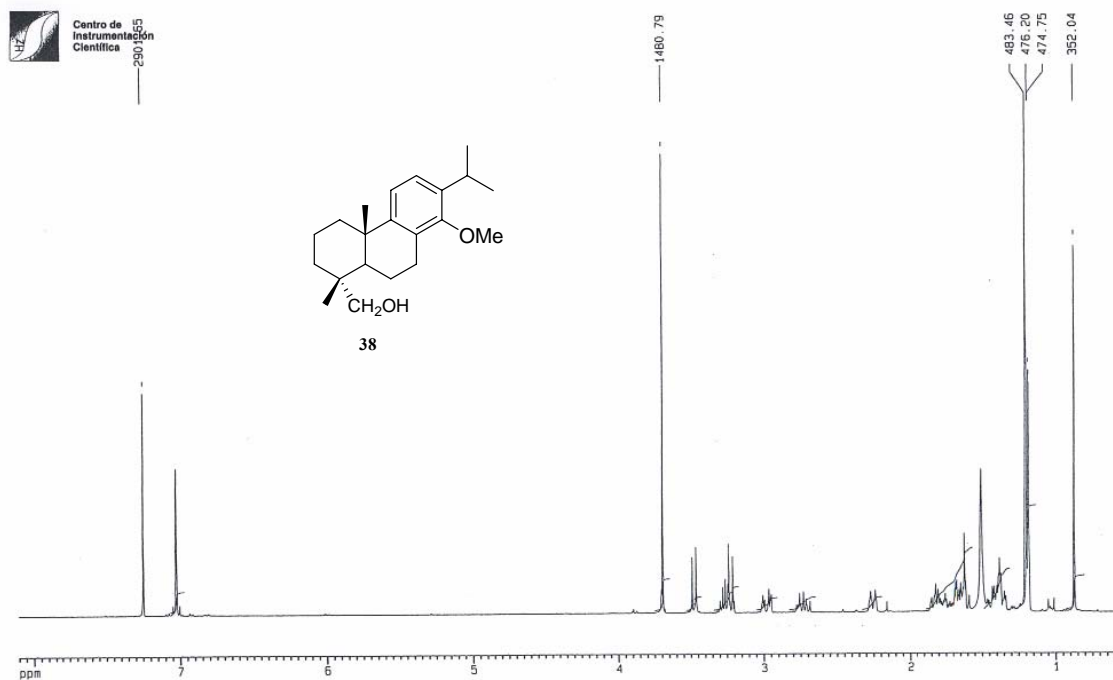


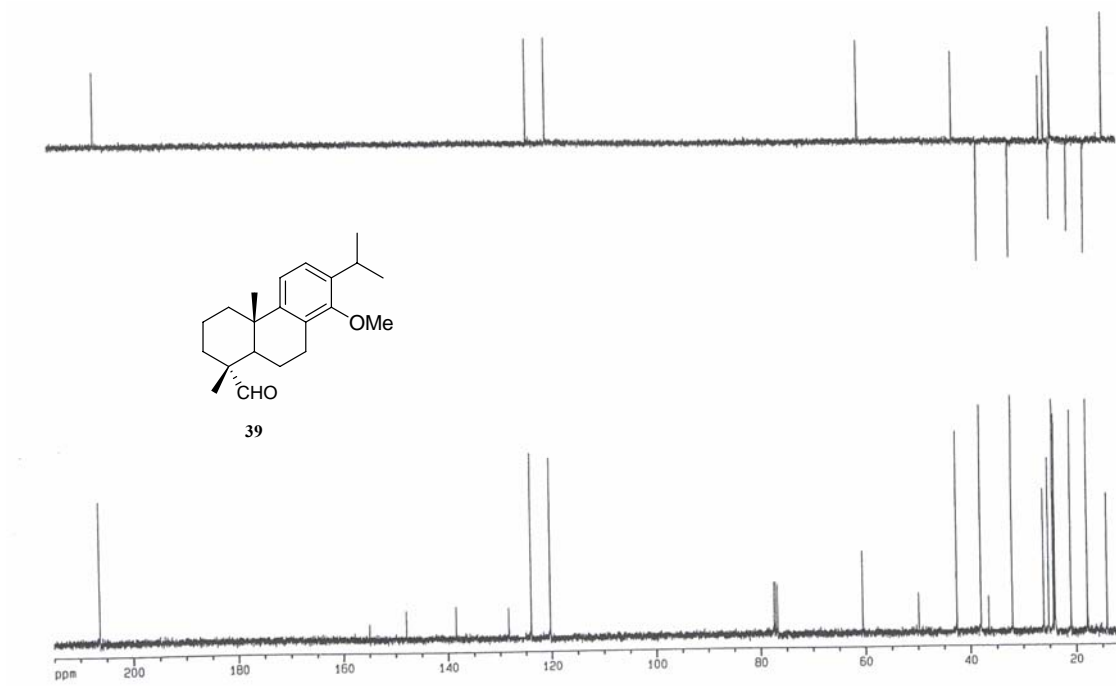
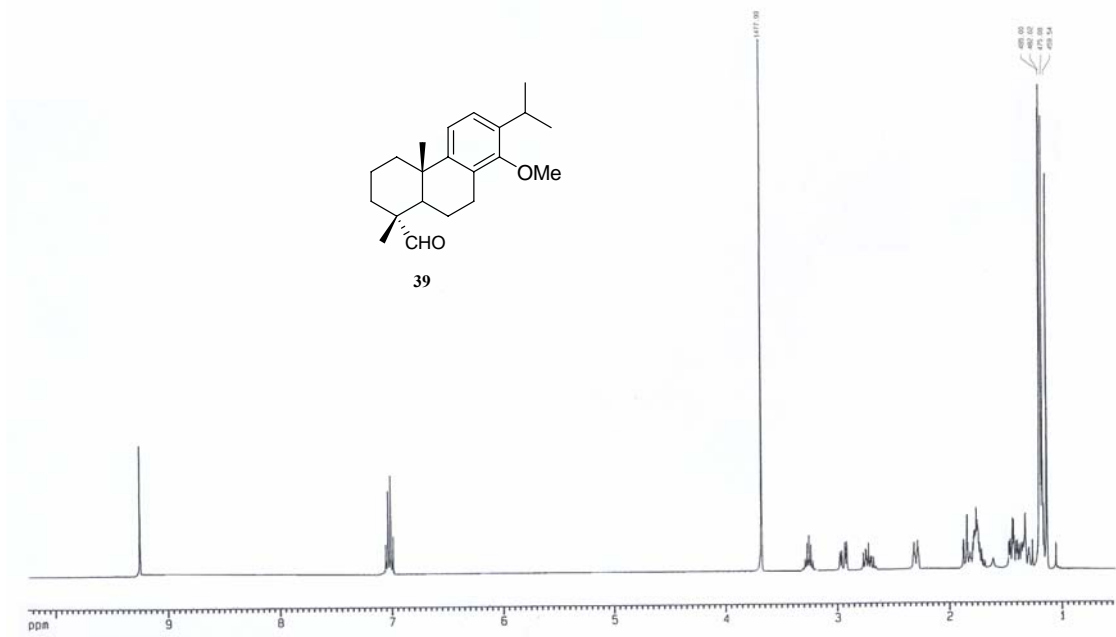


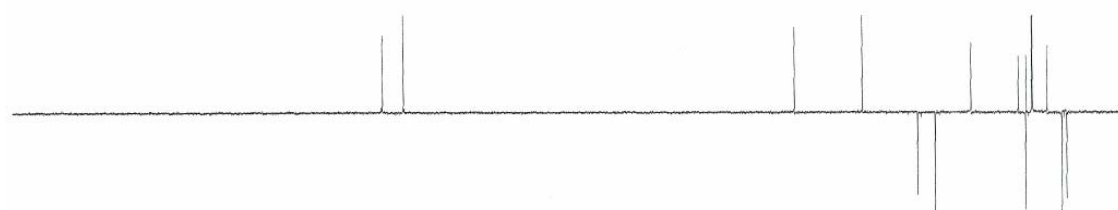
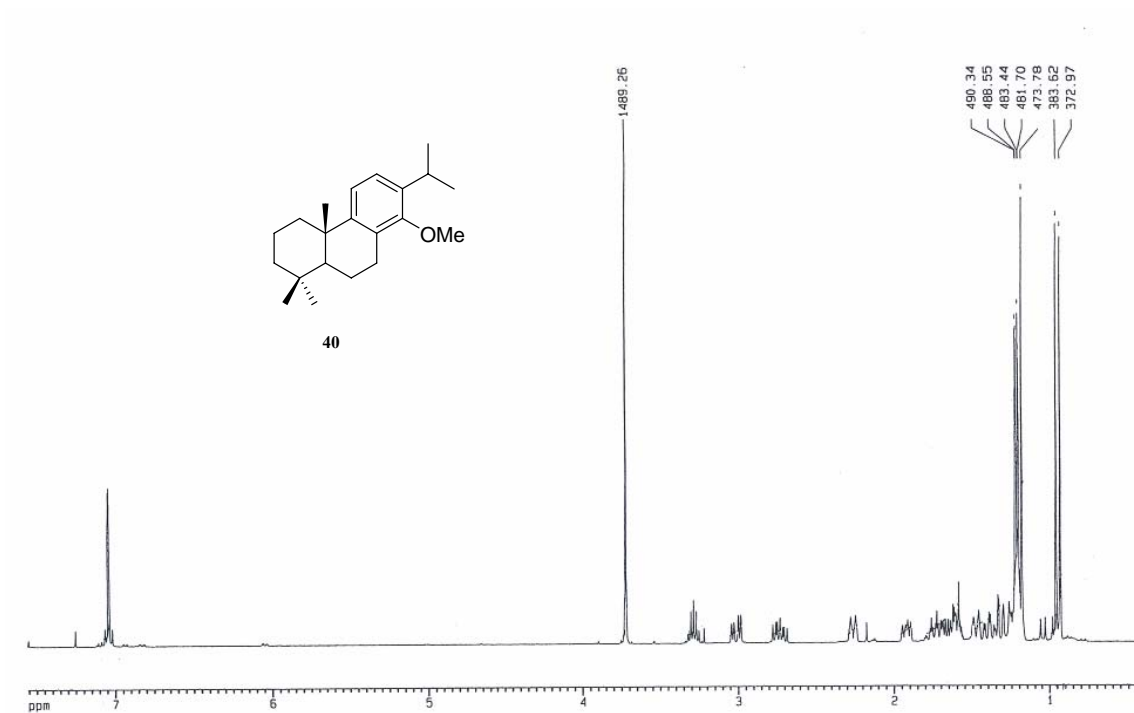


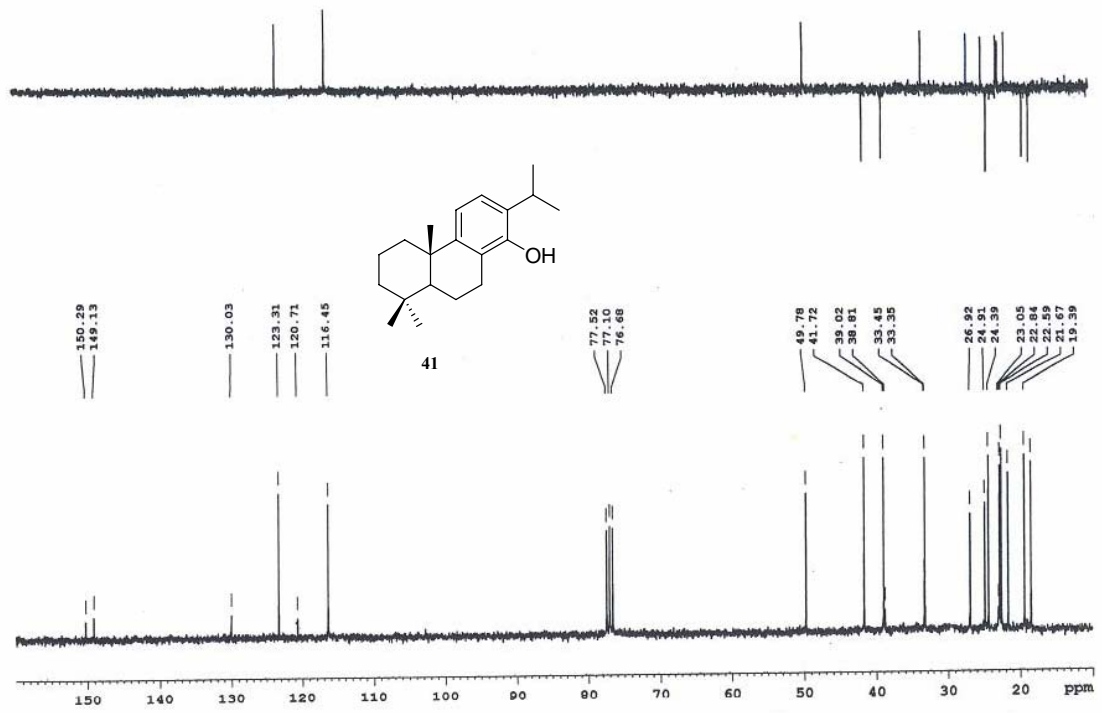
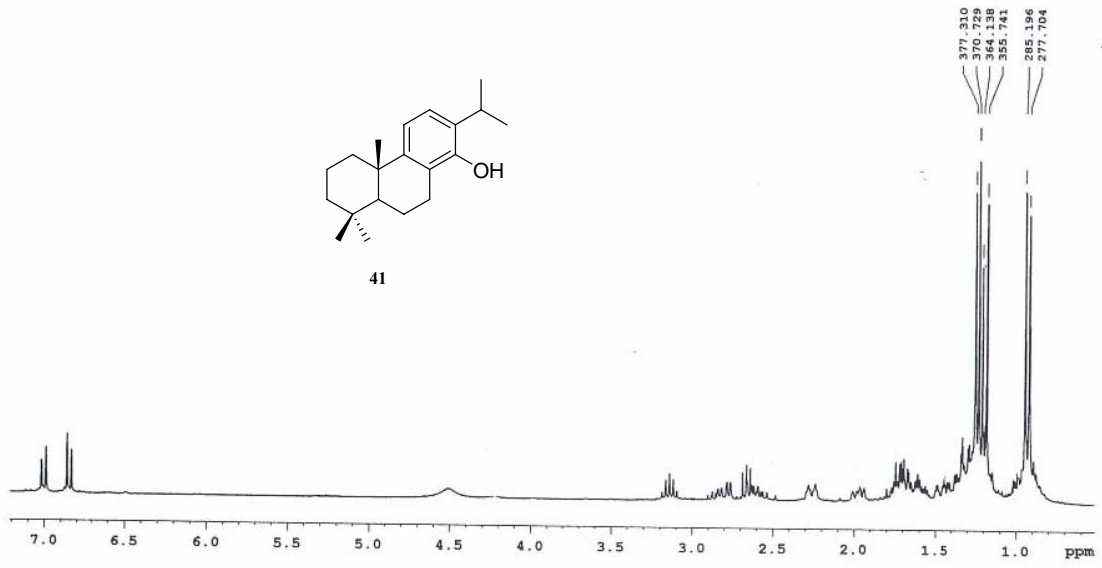




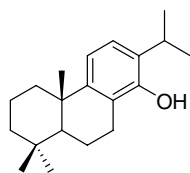




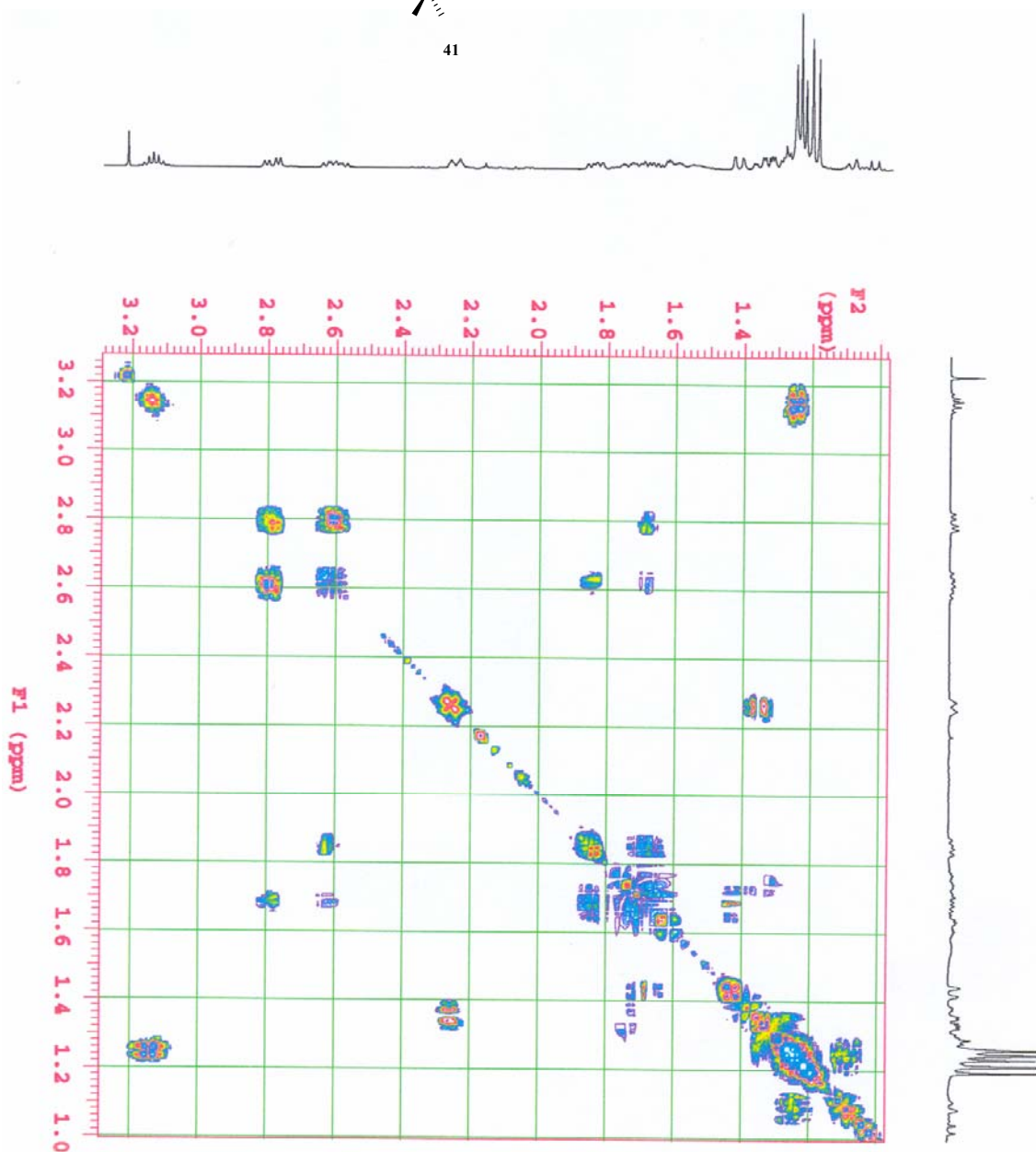


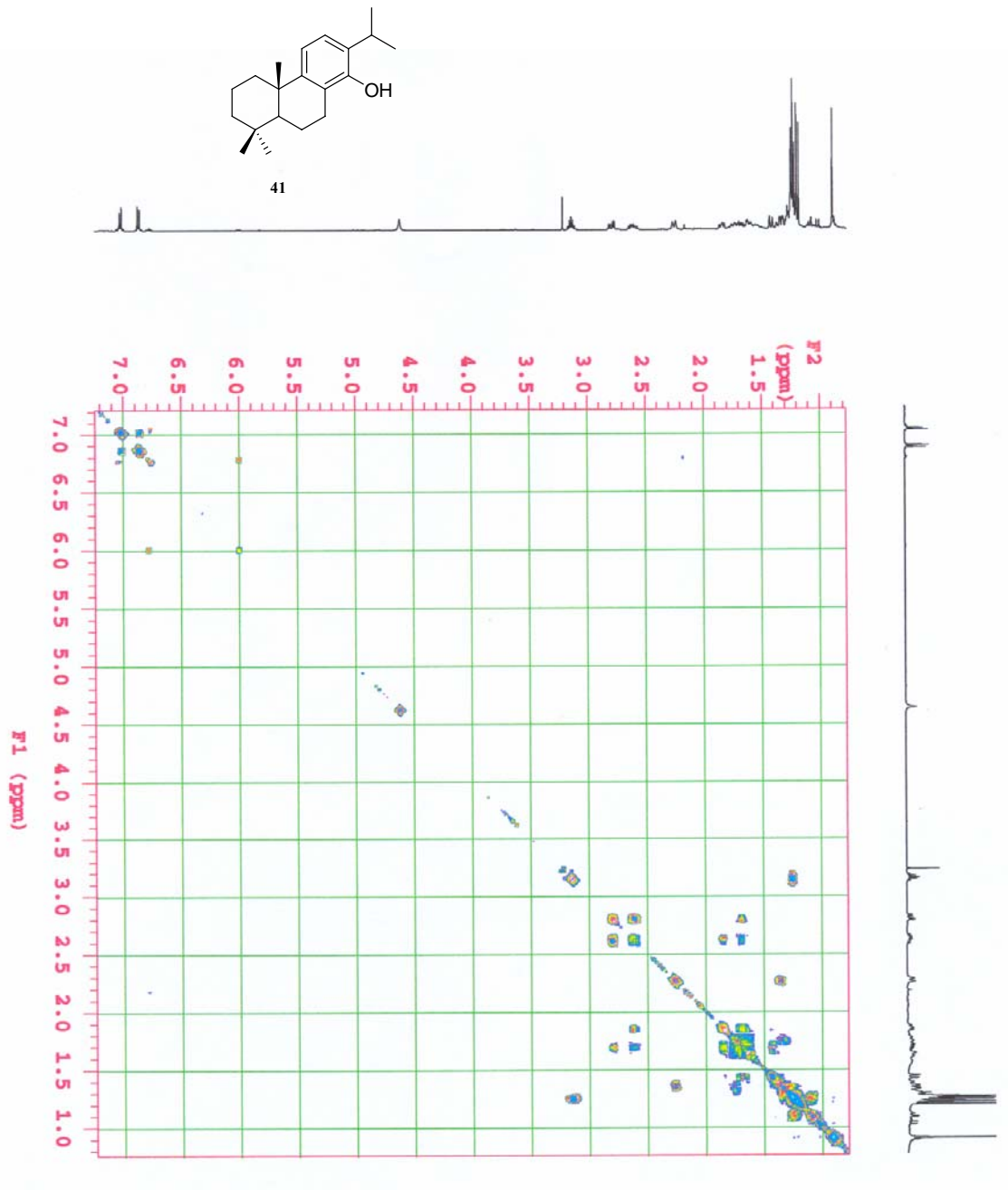


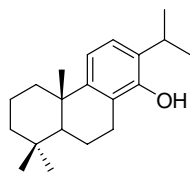




41







41

