

**ESTRATEGIA GENERAL HACIA
TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS
Y PRIMERA METODOLOGÍA DE
SÍNTESIS DE ESPIRO ENOL ÉTERES
TERPÉNICOS NATURALES**



Tesis Doctoral

Rubén Tapia Martín

Departamento de Química Orgánica
Universidad de Granada

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rubén Tapia Martín
D.L.: GR 751-2013
ISBN: 978-84-9028-425-4

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química Orgánica



**ESTRATEGIA GENERAL HACIA
TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS Y
PRIMERA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE
ESPIRO ENOL ÉTERES TERPÉNICOS
NATURALES**

Tesis doctoral para aspirar al Grado de Doctor presentada por

Rubén Tapia Martín

Bajo la dirección de los Doctores

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán
Rachid Chahboun

Granada, Octubre 2012

*ESTRATEGIA GENERAL HACIA
TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS Y PRIMERA
METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE ESPIRO ENOL
ÉTERES TERPÉNICOS NATURALES*

Memoria presentada por **Rubén Tapia Martín** para optar al Grado de
Doctor.

Granada, Octubre 2012

Fdo: Rubén Tapia Martín

Los directores de la Tesis

Dr. D Enrique-J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun

Catedrático de Química Orgánica de la
Universidad de Granada

Profesor a ayudante doctor de Química
Orgánica de la Universidad de Granada

El doctorando Rubén Tapia Martín y los directores de la tesis Enrique-J. Álvarez Manzaneda Roldán y Rachid Chahboun garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 26 de octubre de 2012

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

Fdo.:

Desde estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han contribuido al desarrollo de la presente memoria, especialmente:

Al Dr. D. Enrique-J. Álvarez Manzaneda, por acogerme en su grupo de investigación, depositando en mi plena confianza, y por la orientación, dedicación y ayuda recibida por su parte durante estos años.

Al Dr. D. Rachid Chahboun Karimi, por su ayuda diaria en cualquier duda o problema, y por hacerme madurar como investigador y como persona.

A los doctores D. Ali Haidour y D. José Miguel Ramos por la atención recibida en la realización de los espectros de RMN y masas.

A todos mis compañeros del grupo de investigación, por estar siempre dispuestos a debatir cualquier duda o idea surgida en el trabajo, y por los buenos ratos que hemos pasado diariamente, a pesar del difícil camino.

A Ángela, por su apoyo emocional, y por estar siempre a mi lado, a pesar de no recibir la atención que se merece, debido al tiempo que he dedicado a este trabajo.

A mis padres, por la educación que me han dado, de la que estoy orgulloso de haber recibido, y sin la cual no estaría ahora escribiendo estas líneas.

Por último quiero agradecer al Ministerio de Ciencia e Innovación por la concesión de la beca predoctoral y del proyecto CTQ2009-09932, y a la Junta de Andalucía por el proyecto P07-FQM-03101, y por las ayudas al grupo FQM-348.

“Quien añade sabiduría, añade dolor”

Eclesiatés

ACRÓNIMOS

AMCPB: Ácido *meta*-cloroperbenzoico.

APTS: Ácido paratoluensulfónico.

CAN: Nitrato de amonio y cerio.

CCF: Cromatografía en capa fina.

CSA: Ácido canforsulfónico.

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

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

DMF: Dimetilformamida.

HMPA: Hexametilfosforoamida.

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución.

IR: Espectroscopía infrarroja.

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono.

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protones.

PCC: Clorocromato de piridinio.

PDC: Dicromato de piridinio.

T.a: Temperatura ambiente.

THF: Tetrahidrofurano.

TMS: Tetrametilsilano.

TMSOTf: Trimetilsilil trifluorometanosulfonato.

ÍNDICE

CAPITULO I:

PREPARACIÓN DE SINTONES QUIRALES A PARTIR DE ÁCIDO ABIÉTICO Y PRIMERA METODOLOGÍA DE FORMACIÓN DE ESPIRO ENOL ÉTERES __ 13

ANTECEDENTES	15
1. INTRODUCCIÓN	17
2. EL ÁCIDO ABIÉTICO (XXVI), COMO PRODUCTO DE PARTIDA EN SÍNTESIS DE TERPENOIDES.	21
RESULTADOS Y DISCUSION	27
1. DEGRADACIÓN OXIDATIVA DEL ANILLO C DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1).	29
1.1 Preparación del tosilderivado 2 a partir de ác. abiético (1).	31
1.2 Preparación de la lactona 3 a partir del tosilderivado 2.	34
1.3 Preparación de la metilcetona 5 a partir del tosilderivado 2.	38
1.4 Preparación del aldehído 4 a partir del tosilderivado 2.	40
2. PREPARACIÓN DE SINTONES FUNCIONALIZADOS EN C-3.	43
2.1 Preparación de la cetona 23 a partir de ác. abiético (1).	44
2.2 Preparación de la lactona 24 a partir de la cetona 23.	51
2.3 Preparación de la hidroxiketona 25 a partir del hidroxiaácido 53.	60
3. SÍNTESIS DE NEGUNDOIN A (62). PRIMERA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE ESPIRO ENOL ÉTERES.	61
EXPERIMENTAL	73
1. TÉCNICAS GENERALES	75
2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	77
2.1 Preparación del cetoaldehído 7 a partir de ác. abiético (1).	77
2.2 Esterificación del cetoaldehído 7.	78
2.3 Tratamiento del cetoaldehído 6 con Ni-Raney: Síntesis de la hidroxiketona 8.	79
2.4 Tosilación del alcohol 8.	81
2.5 Tratamiento de la cetona 2 con AMCPB: Síntesis del tosildiéster derivado 10.	82
2.6 Tratamiento del tosildiéster derivado 10 con DBU: Síntesis del diéster insaturado 9.	84
2.7 Eliminación del grupo tosilo mediante NaI/HMPA.	85
2.8 Hidrólisis básica parcial del diéster 9: Síntesis del ácido 11.	86
2.9 Hidrólisis básica total del diéster 9: Síntesis del diácido 12.	87
2.10 Tratamiento del ácido 11 con SnCl ₄ : Síntesis de la lactona 3.	88
2.11 Tratamiento del diácido 12 con SnCl ₄ : Síntesis de la lactona 13.	90
2.12 Tratamiento de la lactona 3 con DDQ: Síntesis de la lactona insaturada 14.	91
2.13 Tratamiento de la cetona 2 con CH ₃ MgBr: Síntesis del alcohol 2.	92
2.14 Tratamiento del alcohol 15 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del tosilalqueno 16.	94
2.15 Ozonólisis del alqueno 16: Síntesis de la metilcetona 17.	95
2.16 Tratamiento del tosilderivado 17 con NaI: Síntesis de la metilcetona insaturada 5.	97
2.17 Tratamiento del tosilderivado 2 con NaI: Síntesis de la isopropilcetona insaturada 19.	98
2.18 Preparación del silil enol éter derivado 18 a partir de la cetona 19.	100
2.19 Tratamiento del silil enol éter derivado 18 con OsO ₄ : Síntesis de la hidroxiketona 20.	101
2.20 Tratamiento de 20 con Pb(OAc) ₄ : Síntesis del aldehído 4.	102
2.21 Síntesis directa del aldehído 4 a partir del silil enol éter derivado 18.	104
2.22 Reacción de Wittig sobre el aldehído 4.	104
2.23 Tratamiento del ác. abiético (1) con OsO ₄ : Síntesis del diol 26.	107
2.24 Hidrogenación catalítica del dihidroxiaácido 26.	107
2.25 Protección del diol 27 en forma de acetónido.	108
2.26 Reducción del ácido 28 con LiAlH ₄ .	110
2.27 Tratamiento de 29 con PCC: Síntesis del aldehído 30.	111
2.28 Oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído 30.	112
2.29 Tratamiento del formiato 31 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del alqueno 32.	114
2.30 Tratamiento del alqueno 32 con PCC.	115
2.31 Tratamiento de la α,β-enona 33 con yoduro de metilo y <i>t</i> -BuOK.	117
2.32 Alquilación de la α,β-enona 33 mediante reducción de Birch.	119
2.33 Descarboxilación del ácido 28: Síntesis directa de 32.	120
2.34 Reducción de la cetona 24.	121

2.35 Acetilación del alcohol 44 .	122
2.36 Tratamiento del isopropiliden derivado 40 con CF ₃ COOH: Síntesis del diol 45 .	123
2.37 Ruptura oxidativa del diol 45 : Síntesis del hidroxialdehído 41 .	125
2.38 Desprotección del grupo isopropiliden de 46 y ruptura simultánea del diol generado.	126
2.39 Reducción de la cetona 35 .	127
2.40 Acetilación del alcohol 48 .	129
2.41 Preparación del diol 45 mediante hidrogenación catalítica de 49 .	130
2.42 Reducción quimioselectiva del cetoaldehído 41 : Síntesis de la hidroxicetona 50 .	131
2.43 Preparación del tosilderivado 42 a partir del alcohol 50 .	132
2.44 Oxidación de Baeyer-Villiger de la cetona 42 .	134
2.45 Tratamiento de 51 con NaI/HMPA: Síntesis del acetoxiéster insaturado 43 .	135
2.46 Síntesis de vitedoin B (51).	136
2.47 Saponificación del acetoxiéster 43 : Síntesis del hidroxiácido insaturado 53 .	138
2.48 Preparación de la lactona 24 a partir del hidroxiácido insaturado 53 .	139
2.49 Preparación de la metilcetona 25 a partir del hidroxiácido insaturado 53 .	141
2.50 Síntesis del β-cetoéster 69 .	142
2.51 Tratamiento del β-cetoéster 68 con BF ₃ ·OEt ₂ .	143
2.52 Tratamiento del β-cetoéster 69 con I ₂ .	144
2.53 Tratamiento del β-cetoéster 68 con APTS.	144
2.55 Tratamiento del β-cetoéster 69 con resina catiónica.	146
2.56 Espiroanulación de los β-cetoésteres 68 y 69 : Síntesis del espiro enol éter 81 .	147
2.57 Síntesis del β-cetoéster 76 .	148
2.58 Tratamiento de 76 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del espiro enol éter 82 .	148
2.59 Síntesis de 77 .	149
2.60 Preparación del β-cetoéster 78 a partir de la metilcetona C .	150
2.61 Preparación del espiro enol éter 83 a partir de los β-cetoésteres 77 y 78 .	151
2.62 Preparación del β-cetoéster 79 a partir de la metilcetona C .	152
2.63 Tratamiento del β-cetoéster 79 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del espiro enol éter 84 .	154
2.64 Preparación del cetoaldehído 80 a partir de la metilcetona C .	155
2.65 Tratamiento del cetoaldehído 80 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del espiro enol éter 85 .	156
2.66 Preparación del β-cetoéster 87 a partir de la metilcetona 25 .	157
2.67 Tratamiento de 87 con I ₂ /PPh ₃ : Síntesis del espiro enol éter 88 .	159
2.68 Hidrólisis básica de 88 : Síntesis de 3-hidroxi-egundoin A (89).	160
2.69 Acetilación del alcohol 89 : Síntesis de egundoin A (62).	161

CAPITULO II:

ESTRATEGIA GENERAL HACIA TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS. 165

ANTECEDENTES	167
1. AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE LOS TAIWANIAQUINOIDES	169
2. CLASIFICACIÓN	171
3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y BIOSÍNTESIS	171
4. SÍNTESIS DE COMPUESTOS PERTENECIENTES AL GRUPO A Y B.	173
5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS PERTENECIENTES AL GRUPO C.	177
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	181
1. INTRODUCCIÓN	183
2. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA A (90) Y F (91).	184
2.1 Ensayo de pinacolización del 6,7-dihidroxiabietano 99 . Propuesta biosintética de Cheng.	184
2.2 Obtención de la α,β-enona 104 .	187
2.3 Transformación de la α,β-enona 104 en (-)-taiwaniaquinona A (90) y F (91).	191
3. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINOL B (93).	198
4. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA H (95) Y (-)-DICHROANONA (94).	202
5. SÍNTESIS DE (-)TAIWANIAQUINONA G (92) Y 5-EPI-TAIWANIAQUINONA G (96).	203
6. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINOL A (97) Y (-)-TAIWANIAQUINONA D (98).	204
7. PROPUESTA BIOSINTÉTICA	207
EXPERIMENTAL	209
1. Oxidación del compuesto 101 con OsO ₄ : Síntesis de la α-hidroxicetona 102 .	211
2. Reducción de la hidroxicetona 102 con LiAlH ₄ : Síntesis del diol 99 .	211

3. Tratamiento del diol 99 con resina catiónica: Síntesis de la cetona 103 .	213
4. Acetilación del esclareol (109).	214
5. Tratamiento del diacetilderivado 110 con PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ : Síntesis del acetilderivado 111 .	215
6. Ozonólisis del alqueno 111 : Síntesis de la dicetona 112 .	215
7. Condensación aldólica intramolecular de 112 : Síntesis de la α,β -enona 108 .	216
8. Adición del grupo isopropilo sobre la α,β -enona 108 : Síntesis del dieno 113 .	216
9. Dihidroxilación del abietano 113 .	217
10. Protección del diol 107 en forma de acetónido derivado.	219
11. Ozonólisis del alqueno 114 : Síntesis del cetoaldehído 106 .	220
12. Condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído 106 .	222
13. Reducción del aldehído 105 .	223
14. Acetilación del alcohol 117 .	225
15. Deshidratación del alcohol 115 con SOCl ₂ : Síntesis del acetoxialqueno 116 .	226
16. Tratamiento del alcohol 115 con resina catiónica: Síntesis del compuesto 118 .	228
17. Tratamiento de 116 con SeO ₂ : Síntesis de la quinona 119 .	229
18. Oxidación alílica del compuesto 116 : Síntesis de la α,β -enona 104 .	230
19. Tratamiento de la enona 104 con bromo: Síntesis de la bromoquinona 120 .	232
20. Tratamiento de la bromoquinona 120 con NaOCH ₃ .	233
21. Tratamiento de la quinona 121 con KOH: Síntesis del epoxiderivado 124 .	235
22. Preparación del epoxiderivado 124 directamente a partir de la α,β -enona 104 .	236
23. Preparación de la quinona 119 a partir de la α,β -enona 104 .	237
24. Tratamiento de la cetona 104 con Pb(OAc) ₄ : Síntesis del diacetilderivado 129 .	237
25. Tratamiento del diacetilderivado 129 con HCl.	239
26. Oxidación de 122 con PDC: Síntesis de (-)-taiwaniaquinona A (90) .	241
27. Metilación de la hidroxiquinona 122 .	242
28. Oxidación de la quinona 121 con PDC: Síntesis de (-)-taiwaniaquinona F (91) .	243
29. Tratamiento de la bromoquinona 120 con DBU: Síntesis de la bromoquinona 137 .	244
30. Tratamiento de la bromoquinona 137 con NaOCH ₃ : Síntesis de la metoxiquinona 123 .	246
31. Oxidación de la metoxiquinona 123 con OsO ₄ : Síntesis del diol 139 .	246
32. Reducción de la metoxiquinona 123 y sililación de la correspondiente hidroquinona.	248
33. Tratamiento del sililderivado 141 con K ₂ OsO ₄ : Obtención de la metoxiquinona 123 .	249
34. Reducción de la quinona 123 y acetilación de la correspondiente hidroquinona.	250
35. Preparación de la cetona 143 mediante ozonólisis de 142 .	251
36. Hidrólisis ácida de 143 : Síntesis de (-)-taiwaniaquinol B (93) .	252
37. Tratamiento de la cetona 143 con LiAlH ₄ : Síntesis de la hidroquinona 144 .	254
38. Oxidación del difenol 144 con MnO ₂ : Síntesis de la quinona 145 .	255
39. Deshidratación del hidroxiderivado 144 mediante tratamiento con CF ₃ COOH.	256
40. Preparación de (-)-taiwaniaquinona H (95) a partir de la hidroquinona 146 .	257
41. Preparación de (-)-dichroanona (94) a partir de (-)-taiwaniaquinona H (95) .	258
42. Preparación de (-)-taiwaniaquinona H (95) a partir de la quinona 145 .	259
43. Reducción catiónica del grupo hidroxilo del compuesto 145 .	259
44. Preparación de (-)-taiwaniaquinona G (92) a partir de la hidroquinona 147 .	260
45. Preparación de 5- <i>epi</i> -taiwaniaquinona G (96) , a partir de (-)- taiwaniaquinona H (95) .	261
46. Hidrogenación catalítica del compuesto 129 .	262
47. Tratamiento del compuesto 149 con HCl: Síntesis del catecol 130 .	263
48. Protección del catecol 130 en forma de metilendioxi.	264
49. Preparación del alcohol 150 mediante oxidación alílica del alqueno 123 .	265
50. Reducción de la quinona 150 y acetilación de la correspondiente hidroquinona.	267
51. Tratamiento del hidroxialqueno 152 con PCC: Síntesis de la hidroxicetona 153 .	268
52. Preparación de <i>o</i> -metil taiwaniaquinona D (56) a partir de la quinona 123 .	269

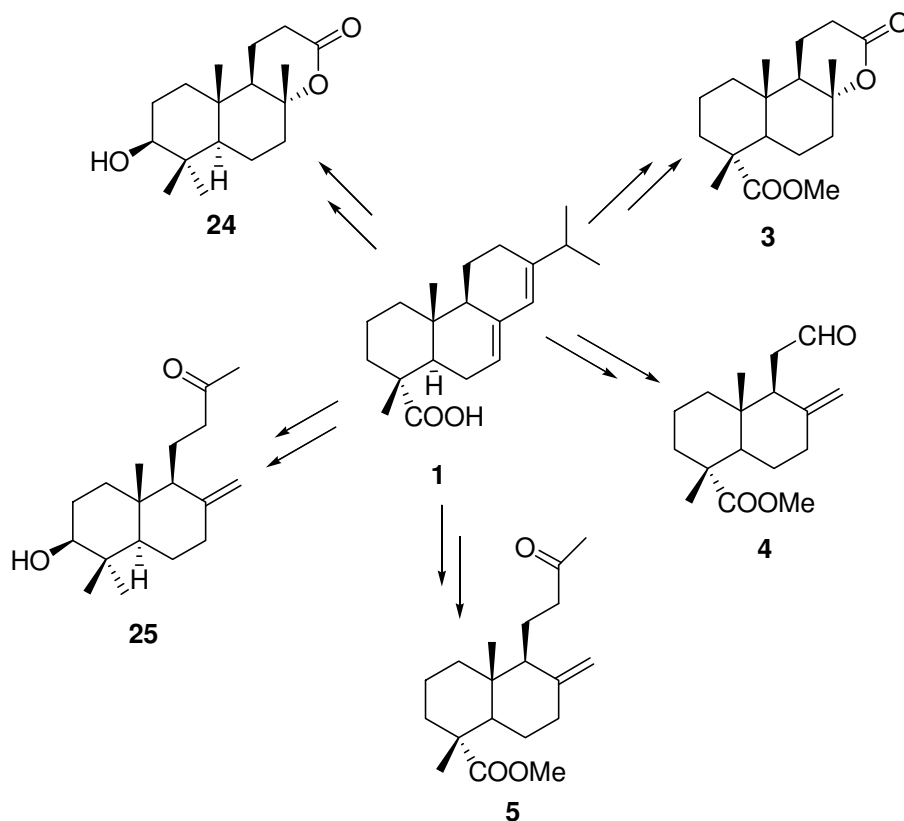
CONCLUSIONES	271
ESPECTROS	275
ANEXO	387

INTRODUCCIÓN

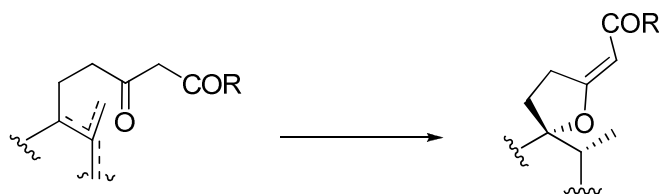
En la naturaleza existe una enorme diversidad de organismos vivos, los cuales biosintetizan productos naturales que pueden servir como fármacos para el tratamiento de enfermedades en humanos. El mayor grupo de productos naturales lo forman los terpenoides. Estos compuestos, derivados del ácido mevalónico, se biosintetizan a partir de uniones de bloques de construcción de cinco átomos de carbonos dando lugar a una gran diversidad de estructuras. Las actividades biológicas que pueden presentar estos compuestos también son muy variadas, incluyendo actividad contra el cáncer, la malaria, la inflamación, y contra enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias y hongos. Además estos compuestos también juegan un papel importante en las fragancias y en la industria agroalimentaria.

La mayoría de terpenoides que presentan interesantes actividades farmacológicas se encuentran en escasa proporción en los organismos que lo contienen, por lo que resulta imposible no solo su aplicación en medicina moderna sino, en algunos casos, el completo estudio de sus acciones. Una línea de investigación de nuestro grupo consiste en el desarrollo de procesos de síntesis que permitan la producción de terpenoides bioactivos naturales, a partir de sintones enantioméricamente puros obtenidos de precursores naturales abundantes. Otra línea de investigación de nuestro grupo consiste en el desarrollo de nuevas transformaciones químicas que faciliten el desarrollo de los procesos de síntesis anteriormente mencionados. Dentro de este contexto se enmarca la presente tesis, la cual se ha estructurado en dos partes:

En la primera parte se describen procesos de obtención de sintones quirales, a partir de ácido abiético, materia prima muy abundante y económica. Algunos sintones se utilizan para completar la síntesis de terpenos naturales, o para obtener sustancias artificiales análogas a productos bioactivos, con el objeto de estudiar su actividad.

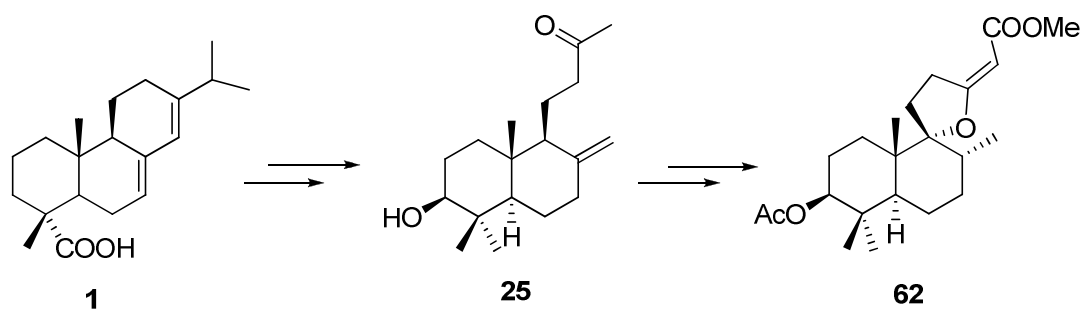


En esta parte también se desarrolla la primera metodología de formación de espiro enol éteres, a partir de β -cetoésteres insaturados:

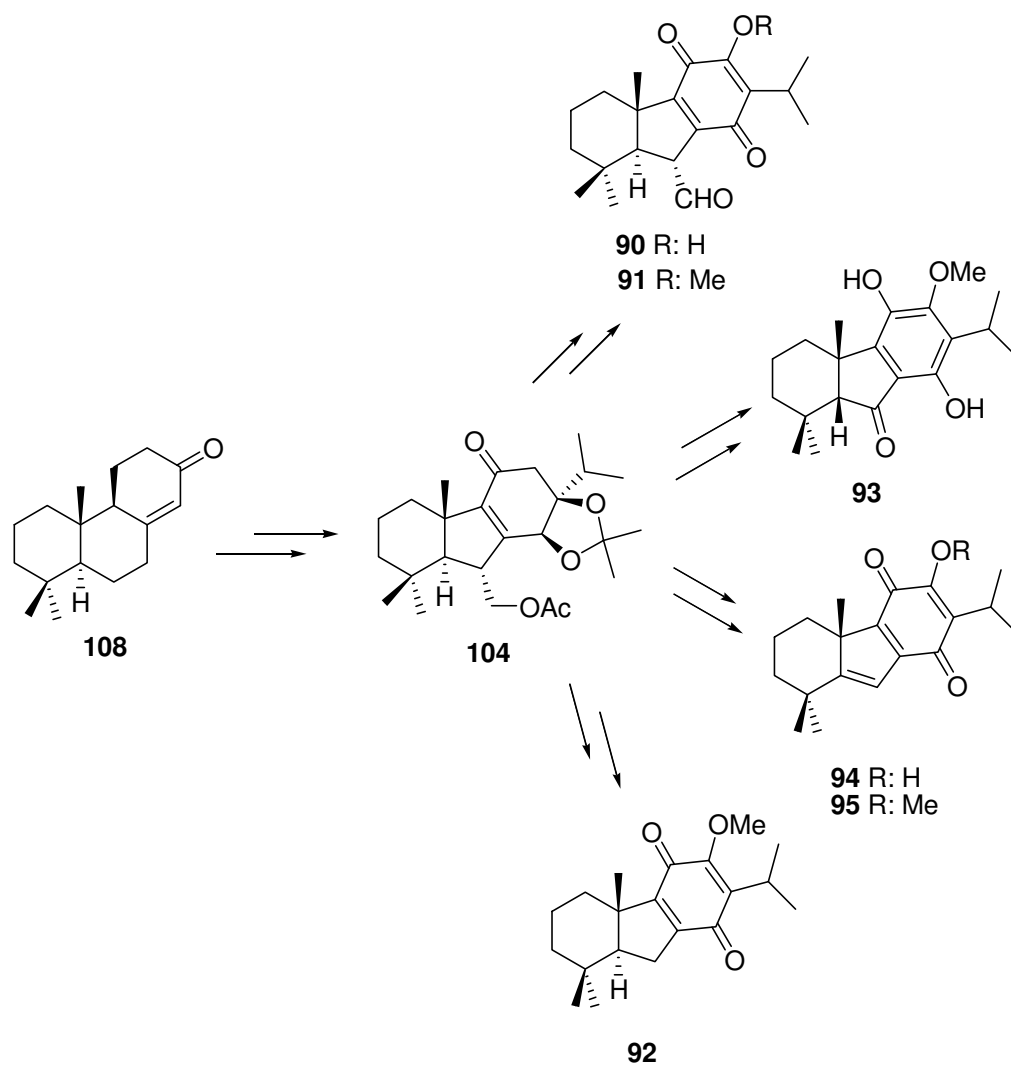


R: H, OMe

Utilizando esta nueva metodología se ha llevado a cabo la primera síntesis de negundoïn A (**62**), a partir de ác. abiético (**1**), utilizando uno de los sintones, **25**, obtenido anteriormente.



En la segunda parte de esta memoria se describe una estrategia general enantioespecífica para acceder a un grupo de terpenoides bioactivos denominados taiwaniaquinoides, los cuales poseen el esqueleto poco común de 4a-metilhexahidrofluoreno, con unión interanular A/B *cis* o *trans*, o esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno. Utilizando dicha estrategia se pueden obtener taiwaniaquinoides que posean cualquiera de las tres estructuras. En primer lugar se describe la obtención de las taiwaniaquinonas A (**90**) y F (**91**), y posteriormente se aplica la estrategia para la obtención de taiwaniaquinol B (**93**), taiwaniaquinonas G (**92**) y H (**95**), y de dichroanona (**94**). Finalmente se postula una ruta biogénica para taiwaniaquinoides.



CAPITULO I:

PREPARACIÓN DE SINTONES QUIRALES A PARTIR DE ÁCIDO ABIÉTICO Y PRIMERA METODOLOGÍA DE FORMACIÓN DE ESPIRO ENOL ÉTERES

ANTECEDENTES

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de los productos naturales ha contribuido desde hace mucho tiempo al avance en el conocimiento de la química orgánica, propiciando el desarrollo de diversos campos como el de la determinación estructural o la síntesis química. Muchos compuestos de origen natural se caracterizan por poseer una significativa actividad biológica, lo que les confiere una gran importancia a ellos o sus derivados como potenciales fármacos.

Entre la gran variedad estructural de productos naturales conocidos merecen destacarse aquellos que presentan el sistema bicíclico *trans*-decalínico característico de los diterpenos labdánicos¹, debido a la variada y a la potente actividad biológica que presentan algunos de ellos, que incluye actividad antifúngica y antibacteriana², antimutagénica³, citotóxica⁴, antiinflamatoria⁵ o analgésica⁶. Algunos ejemplos representativos son wiedendiol A (**I**), inhibidor de la proteína de la transferencia del colesterol éster⁷, (+)-coronarín A (**II**), con actividad antiangiogénica⁸, (+)-hedychilactona A (**III**), que inhibe la actividad del óxido nítrico⁹, el ácido rinocerotinoico (**IV**), antiinflamatorio¹⁰, acuminolida (**V**), activo frente al melanoma¹¹, o (-)-15-oxopuupehenol (**VI**), con actividad citotóxica y antimalárica¹².

¹ Para un review reciente sobre el aislamiento y transformación química y biológica de este tipo de compuestos ver: Frija, L. M. T.; Frade, R.F.M.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4418–4452.

² Singh, M.; Pal, M.; Sharma, R. P. *Planta Med.* **1999**, *65*, 2.

³ Miyazawa, M.; Shimamura, H.; Nakamura, S.; Kameoka, H. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 3012.

⁴ Itokawa, H.; Morita, H.; Katou, I.; Takeya, K.; Cavalheiro, A. J.; Oliveira, R. C. B.; Ishige, M.; Motidome, M. *Planta Med.* **1988**, *54*, 311.

⁵ Kimura, I.; Yoshikawa, M.; Kobayashi, S.; Sugihara, Y.; Suzuki, M.; Oominami, H.; Murakami, T.; Matsuda, H.; Doiphode, V.V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, *11*, 985–989.

⁶ Itokawa, H.; Morita, H. *Planta Med.* **1988**, *54*, 117.

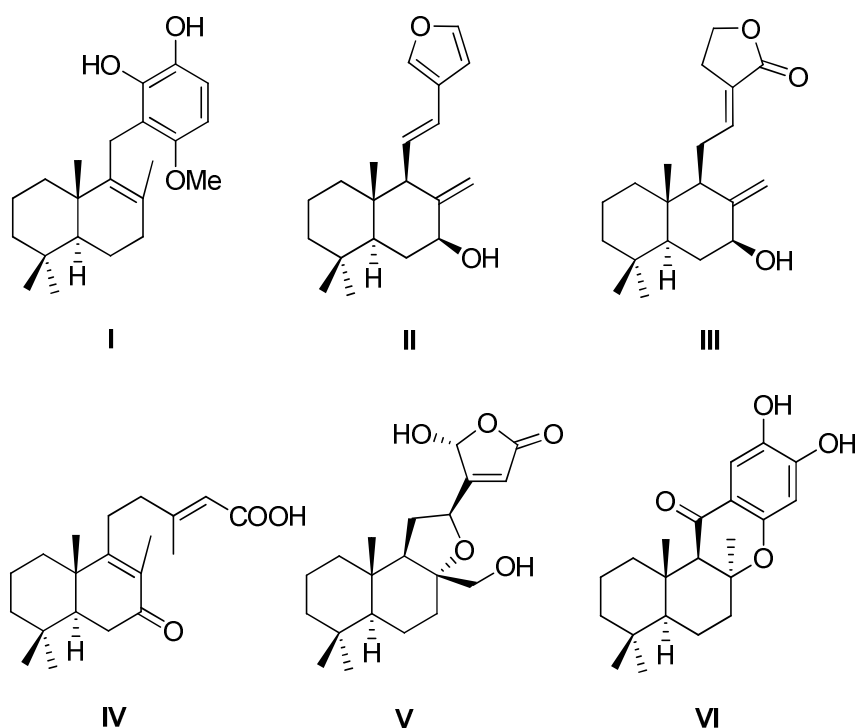
⁷ a) Coval, S. J.; Conover, M. A.; Mierzwa, R.; King, A.; Puar, M. S.; Phife, D. W.; Pai, J. K.; Burrier, R. E.; Ahn, H.; Boykow, G. C.; Patel, M.; Pomponi, S. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1995**, *5*, 6, 605–610. b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5635–5650.

⁸ a) Itokawa, H.; Morita, H.; Katou, I.; Takeya, K.; Cavalheiro, A. J.; De Oliveira, R. C. B.; Ishige, M.; Motidome, M. *Planta medica*, **1988**, *54*, 311–15. b) Oh, S.; Jeong, I.H.; Shinand, W.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2009–2012.

⁹ a) Matsuda, H.; Morikawa, T.; Sakamoto, Y.; Toguchida, I.; Yoshikawa, M. *Heterocycles* **2002**, *56*, 45–50. b) Oh, S.; Jeong, I. H.; Shin, W.; Wang, Q.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1656–1659.

¹⁰ Gray, C. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 165–173.

¹¹ a) Lee, I. S.; Ma, X.; Chai, H.; Madulid, D. A.; Lamont, R. B.; O'Neill, M. J.; Besterman, J. M.; Farnsworth, N. R.; Soejarto, D. D.; Cordell, G. A.; pezzuto, J. M.; Kinghorn, D. *Tetrahedron*, **1995**, *51*,

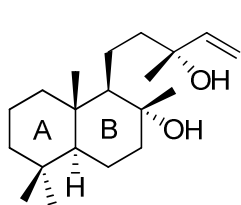
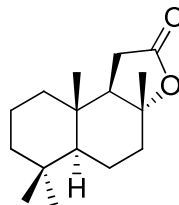
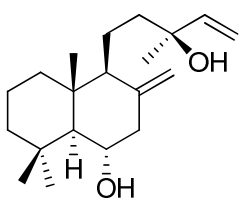
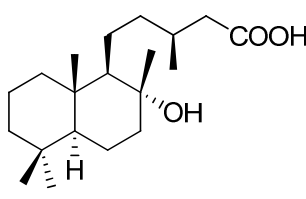


La preparación de este tipo de compuestos se puede realizar a partir de precursores monocíclicos sintéticos, de monoterpenoides o sesquiterpenoides cíclicos o mediante ciclaciones biomiméticas de precursores terpénicos acíclicos. Sin embargo, estas rutas sintéticas son generalmente complejas y costosas, debido al elevado número de etapas que implican. La necesidad de disponer de cantidades significativas de este tipo de compuestos biológicamente activos, para un adecuado estudio de su actividad biológica o de la de sus derivados, que pueda permitir establecer la relación estructura-actividad, o, llegado el caso, preparar de modo rentable cantidades suficientes para su uso como fármaco, hace aconsejable a menudo desarrollar procesos sintéticos a partir de precursores naturales, relacionados estructuralmente y que posean algunos estereocentros con la configuración adecuada. En la naturaleza existen diversos diterpenos con esqueleto de labdano que se pueden utilizar como producto de partida;

21-28. b) Zoretic, P. A.; Fang, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1156-1161. c) Furuichi, N.; Kato, M.; Katsumura, S.; *Chem. Lett.* **1999**, *11*, 1747-1750.

¹² a) Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290-7292. b) Alvarez-Manzaneda, E. J. Chahboun, R.; Barranco I. P.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda R. *Organic Letters*, **2005**, *7*, 1477-1480.

algunos de ellos, además, son muy abundantes en sus fuentes naturales, o incluso comercialmente disponibles. Entre los más importantes se encuentran esclareol (**VII**), el *nor*-diterpeno esclareolida (**VIII**), larixol (**IX**) o el ácido labdanólico (**X**).

**VII****VIII****IX****X**

Se han descrito numerosos procesos sintéticos para la preparación de compuestos biológicamente activos, como **I-VI**, y otros muchos relacionados, a partir de precursores naturales, como **VII-X**. Así se han descrito síntesis de los compuestos **I-VI** a partir de esclareol (**VII**), o esclareolida (**VIII**)^{7b, 8b, 9b, 10, 11b, 12b}. La transformación de **VII** en algunos de estos compuestos implica la adecuada degradación de la cadena lateral y, en su caso, la manipulación de la función oxigenada del anillo B.

Se han aislado, asimismo, un considerable número de compuestos de interés que, poseyendo el sistema *trans*-decalínico de labdano, presentan funcionalizado el anillo A. Algunos ejemplos, con funcionalización en C-4, son el drimanotriol **XI**¹³, el antiinflamatorio mimosol A (**XII**)¹⁴, el cetoácido **XIII**, con actividad antimicrobiana¹⁵, o las lactonas salviatalin A (**XIV**), con actividad antiinflamatoria¹⁶, y **XV**, potente antitumoral¹⁷. Otros compuestos interesantes, que poseen una función oxigenada en C-3 y que presentan actividad antiinflamatoria, son los derivados triterpénicos myrranol A

¹³ Chaudhary, S.; Thomas, V.; Todaro, L.; Le Gendre, O.; Peric, S.; Harding, W. W. *Natural Product Communication*, **2008**, *11*, 1747-1750.

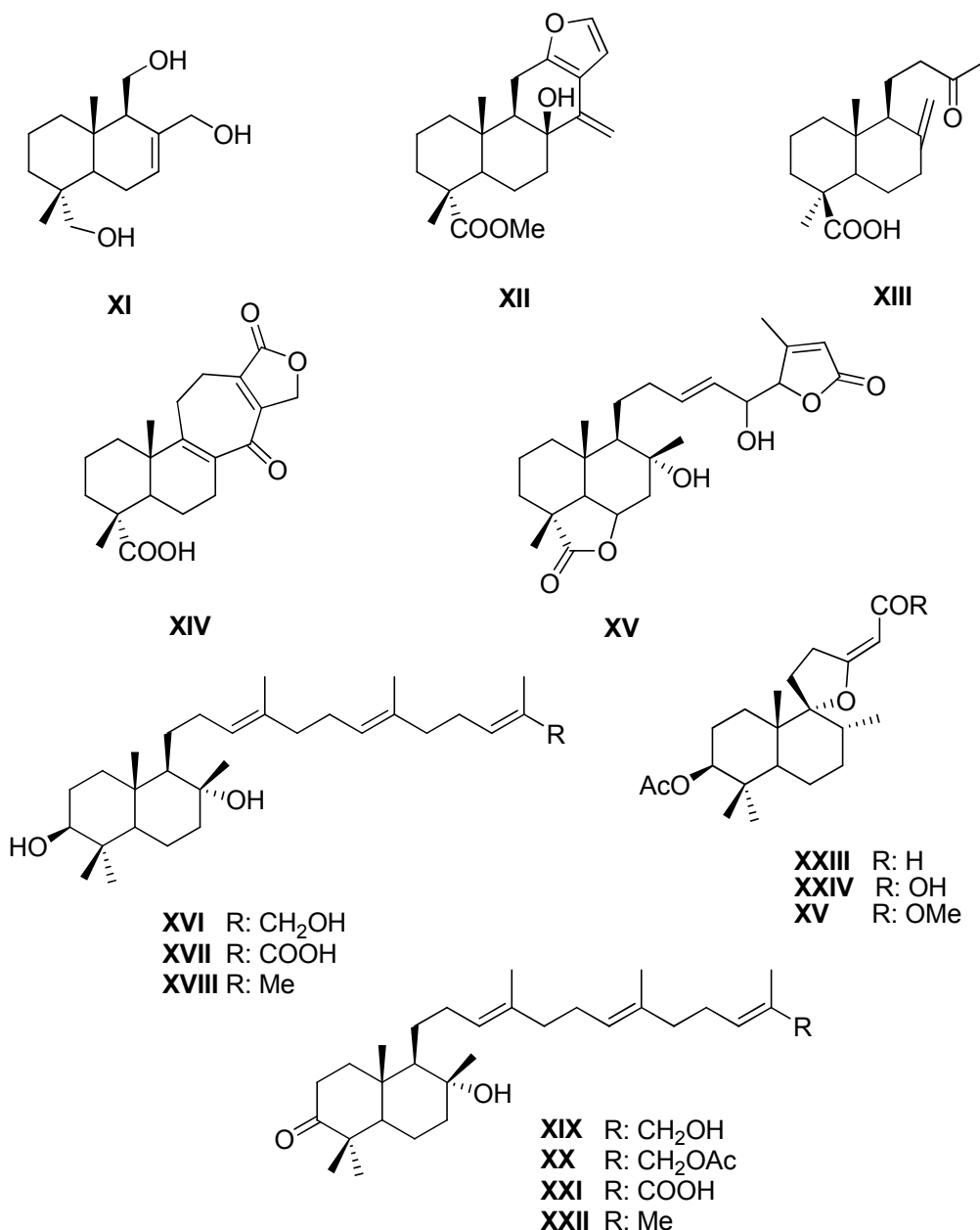
¹⁴ Yodsauoe, O.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Tewtrakul, S.; Chantrapromma, S. *Phytochemistry*, **2010**, *71*, 1756-1764.

¹⁵ Popova, M. P.; Chinou, I. B.; Marekov, I. N.; Bankova, V. S. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1262-1271.

¹⁶ Wua, S.; Chan, H.; Hwang, T.; Qian, K.; Morris-Natschke, S.; Lee, K.; Wub, T. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 4287-4290.

¹⁷ Dal Piaz, F.; Vassallo, A.; Lepore, L.; Tosco, A.; Bader, A.; De Tommasi, N. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3814-3828.

(XVI) y myrranona A (XIX), y compuestos relacionados,^{18,19} y los diterpenos XXIII-XXV, que poseen un interesante grupo spiro enol éter²⁰.



Obviamente, la síntesis de compuestos funcionalizados en el anillo A, como XI-XXV, no resulta viable a partir de los terpenoides abundantes VII-X. Es necesario, por ello, investigar la utilización de terpenoides funcionalizados en el anillo A, como precursores sintéticos. Un buen candidato para lograr estos objetivos es el ácido abiético (XXVI), diterpeno con esqueleto de abietano.

¹⁸ Matsuda, H; Morikawa, T; Ando, S; Oominami, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3037–3046.

¹⁹ Kimura, I; Yoshikawa, M; Kobayashi, S; Sugihara, Suzuki, M; Oominami, H; Murakami, T; Matsudab. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 985–989.

²⁰ Zheng, C. J.; Huang, B. K.; Wang, Y.; Ye, Q.; Han, T.; Zhang, Q. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 175-181.

2. EL ÁCIDO ABIÉTICO (XXVI), COMO PRODUCTO DE PARTIDA EN SÍNTESIS DE TERPENOIDES.

El ácido abiético (XXVI) es el más abundante de los ácidos resínicos, así denominados por hallarse en elevada proporción en la resina de diversas especies de pináceas²¹, y además se puede obtener de residuos producidos por industrias papeleras.

Las industrias de la celulosa y el papel descargan efluentes con altas cargas de ácidos resínicos²². Se ha demostrado que la toxicidad aguda de los efluentes está directamente relacionada con la presencia de dichos ácidos²³, por lo que el reciclado de residuos de estas industrias, además de permitir la obtención de materias primas, contribuye a una importante disminución de la contaminación en determinados biosistemas. Estamos ante un recurso natural muy abundante, y por ello económico, y ecológicamente sustentable, que puede ser utilizado en la preparación de sintones para procesos de química fina y farmacéutica.

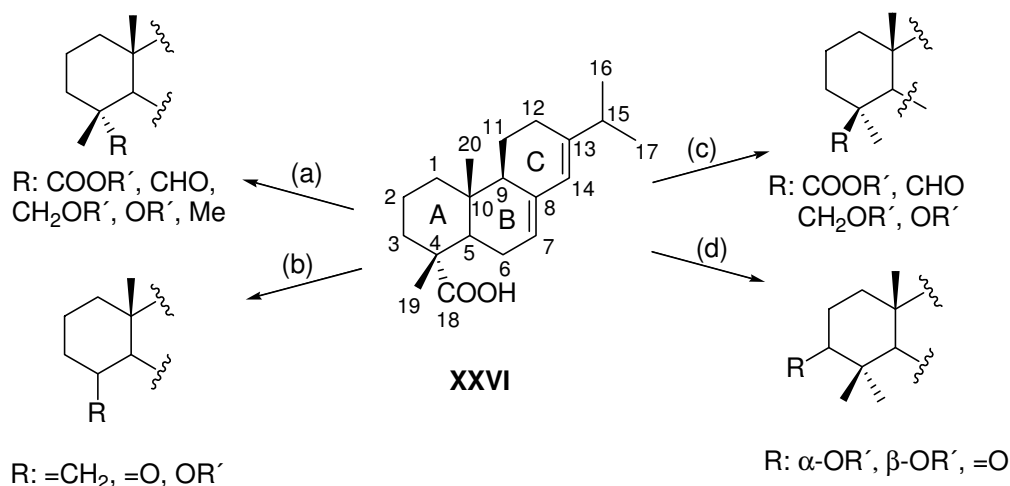
La estructura del ácido abiético (XXVI) le confiere una gran versatilidad como precursor sintético. Por un lado, el grupo carboxilo en C-4 permite realizar diversas modificaciones en el anillo A, que incluyen la transformación de éste en distintas funciones con disposición ecuatorial (ruta (a)), la supresión de uno o de los dos carbonos sustituidos en C-4 (ruta (b)), la creación de funciones en C-4 con disposición axial (ruta (c)), o la introducción de funciones, principalmente oxigenadas, en C-3 (ruta (d)) (Esquema 1).

²¹ Ikan, R. *Natural Products - A Laboratory Guide*; Israel University Press: Jerusalem, 1969.

²² Leppanen, H.; Kukkonen, J. V. K.; Oikari, A. O. J. *Water Research*, **2000**, *34*, 5, 1604-1610.

²³ Leppanen, H.; Marttinen, S.; Oikari, A. *Chemosphere*, **1998**, *36*,12, 2621-2634.

Esquema 1:



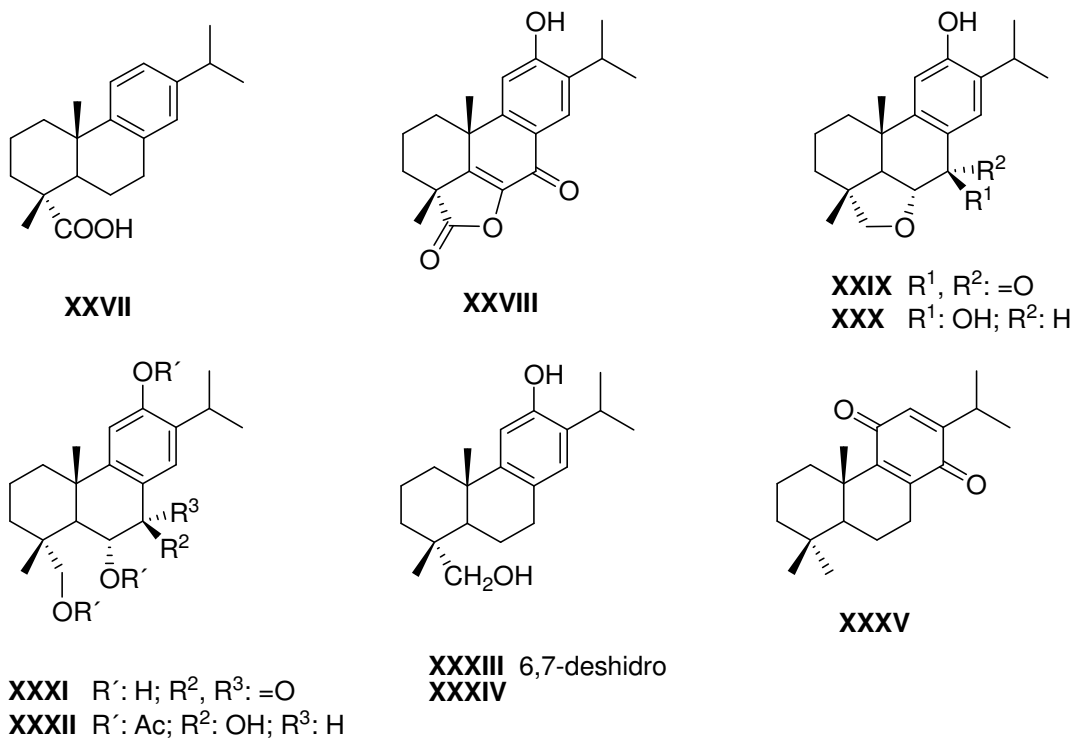
Por otra parte, la presencia de dobles enlaces en los anillos B y C también posibilita la modificación de estos anillos. Sin embargo la manipulación de este sistema diénico entraña cierta dificultad: a) resulta difícil de controlar de modo selectivo los procesos de adición sobre uno u otro enlace; b) el ácido abiético sufre fácilmente deshidrogenación transformándose en ácido deshidroabiético (**XXVII**). Estos hechos han limitado considerablemente, hasta el momento, su uso como producto de partida.

Aunque se ha publicado un considerable número de artículos sobre el uso del ácido abiético (**XXVI**) como producto de partida, en la gran mayoría de los casos se describe su transformación en derivados del ácido deshidroabiético (**XXVII**), principalmente 12- y 14-hidroxilados o 1,4-benzoquinonas; ejemplos representativos son picealactona C (**XXVIII**)²⁴, el antibacteriano hanagokenol A (**XXIX**), fortunin H (**XXX**), fortunin E (**XXXI**), fortunin G (**XXXII**), sugikurojin A (**XXXIII**), el inmunosupresor 19-hidroxi ferruginol (**XXXIV**)²⁵ y la benzoquinona 12-desoxiroyleanona (**XXXV**), con actividad antileismaniosis²⁶.

²⁴ Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Álvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 989-992.

²⁵ Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Álvarez, E.; Ramos, J. M.; Guardia, J. J.; Messouri, I.; Chayboun, I.; Mansour, A. I.; Dahdouh, A. *Synthesis*, **2010**, *20*, 3493-3503.

²⁶ Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Álvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11204-11212.



A pesar de haberse investigado ampliamente las posibilidades de funcionalización de los anillos B y C del ácido abiético (**XXVI**), basadas fundamentalmente en procesos de adición sobre los dobles enlaces, la mayoría de estos resultan poco selectivos, proporcionando mezclas de productos, con los consiguientes bajos rendimientos y, por tanto, carecen de valor en síntesis.²⁷

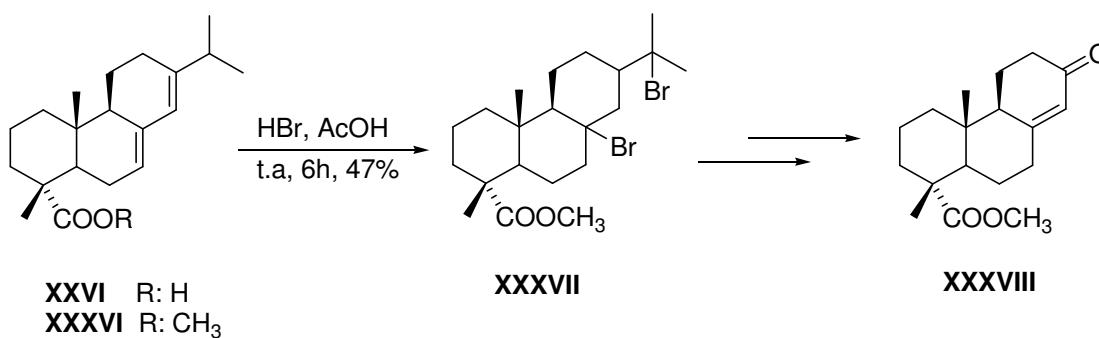
Entre las escasas transformaciones del sistema diénico, que transcurren de modo regioselectivo, merecen destacarse la reacción con ácido hidrobromico, descrita por Levy y Tillmanns en 1931, y que conduce al dibromado **XXXVII** con bajo rendimiento (47%)²⁸; esta transformación ha sido empleada por Arno y col. para preparar la podocarpaenona **XXXVIII**, utilizada en la síntesis de algunos terpenoides²⁹ (Esquema 1).

²⁷ a) Presser, A.; Pötschger, I.; Haslinger, E.; Hüfner, A. *Monatshefte für Chemie*, **2002**, *133*, 231-239. b) Presser, A.; Haslinger, E.; Weis, R.; Antje, H. *Monatshefte für Chemie*, **1998**, *129*, 921-930. c) Hofner, D.; Haslinger, E. *Monatshefte für Chemie*, **1998**, *129*, 509-514. d) Hofner, D.; Haslinger, E. *Monatshefte für Chemie*, **1998**, *129*, 393-407. e) Haslinger, E.; Hofner, D. *Monatshefte für Chemie*, **1998**, *129*, 297-308. f) Valverde, S.; Lopez, J. C.; Rabanal, R. M.; Escudero, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 573-582.

²⁸ Levy, P.; Tillmanns, H., *Berichte der Deutschen Chemischen*, **1931**, *64B*, 2441-2446.

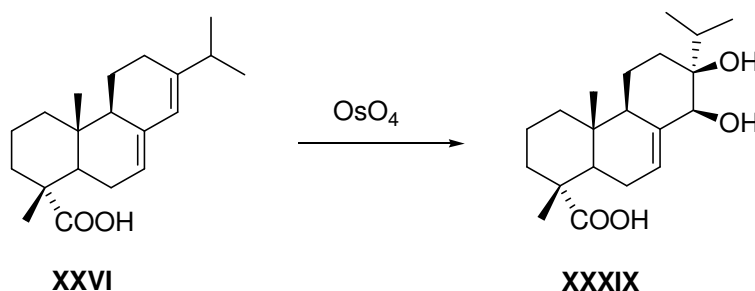
²⁹ a) Abad, A.; Arno, M.; Domingo L. R.; Zaragoza, R. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4937-4940. b) Abad, A.; Agulló, C.; Arno, M.; Cuñat, A. C.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5123-5125. c) Abad, A.; Arno, M.; Agullo, C.; Cuñat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J. *Journal of Natural Products*, **1993**, *56*, 2133-2141. d) Berettoni, M.; De Chiara, G.; Iacoangeli, T.; Lo Surdo, P.; Bettolo, R. M.; Di Mirabello, L. M.; Nicolini, L.; Scarpelli, R.; *Helvetica Chimica Acta*, **1996**, *79*, 2035-2041. e) Arno, M.; Gonzalez, M.A.; Marin, M. L.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 1669-1671.

Esquema 1:



Otro proceso que transcurre con alta regioselectividad y buen rendimiento es la osmilación del ácido abiético (**XXVI**), que rinde principalmente el 13β-14β-dihidroxiderivado **XXXIX**, publicada en 1969 por Cross y Myers³⁰ (Esquema 2).

Esquema 2:



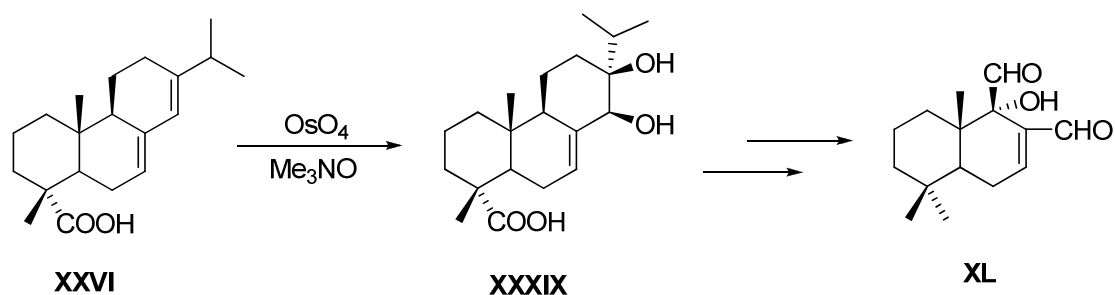
Esta osmilación regioselectiva del enlace C-13-C-14 del ácido abiético (**XXVI**) o de alguno de sus derivados, y la subsiguiente ruptura del diol, ha sido utilizada como etapa clave en la síntesis de diversos productos bioactivos.

En 1982 Ohno *et al.* describieron la síntesis de warburganal (**XL**) a partir de ácido abiético (**XXVI**), utilizando como primera etapa la osmilación de Cross³¹ (Esquema 3).

³⁰ Cross, B. E.; Myers, P. L.; *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 5, 711-713.

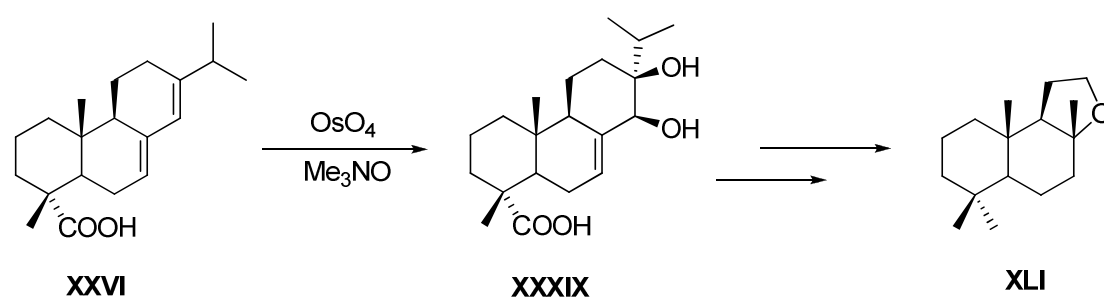
³¹ Okawara, H.; Nakai, H.; Ohno, M. *Tetrahedron Letters*, **1982**, 23, 1087-1090.

Esquema 3:



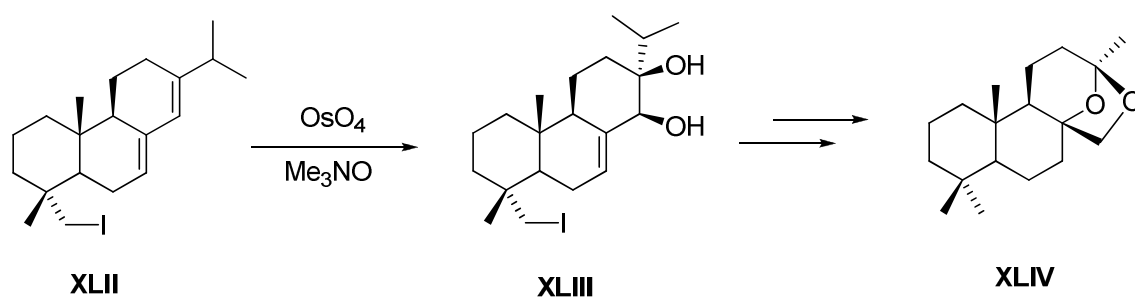
Esta misma osmilación, aplicada sobre el ácido abiético (XXVI), fue utilizada por el grupo de Ohno para sintetizar (-)-ambrox (XLI)³² (Esquema 4)

Esquema 4



En 2007 Yadav *et al.* llevaron a cabo la síntesis de de (+)-ambracetal (XLIV), utilizando como etapa clave la osmilación regioselectiva del yododerivado XLII, preparado en dos etapas a partir del ácido abiético (XXVI). Esta reacción de *syn*-dihidroxiación transcurre con un rendimiento moderado.³³(Esquema 5)

Esquema 5:



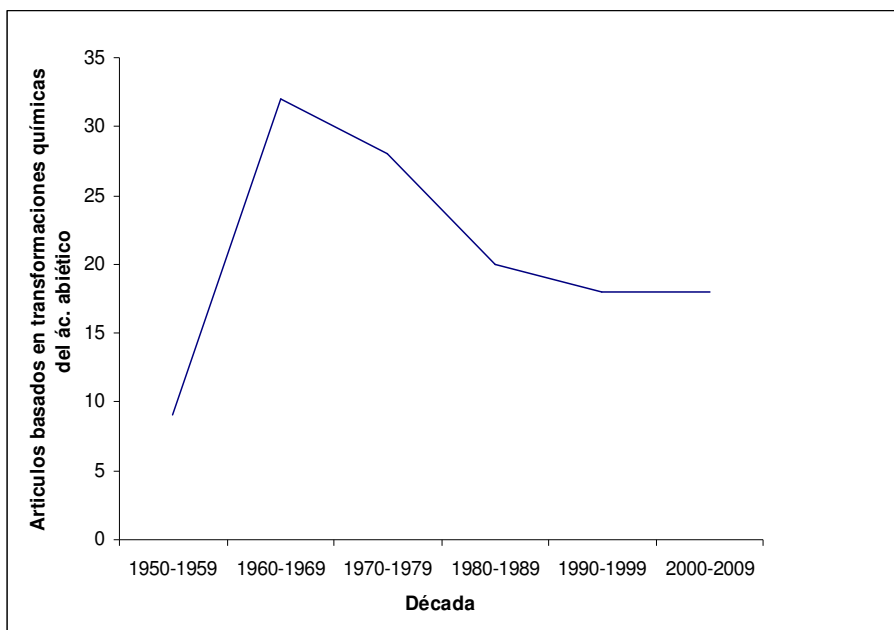
Como ya se ha indicado, la dificultad en la manipulación del sistema diénico del ácido abiético (XXVI), debida principalmente a la fácil isomerización y oxidación para dar ácido deshidroabiético (XXVII) y a la baja regioselectividad de los procesos de adición sobre los dobles enlaces, ha limitado considerablemente el uso de este

³² Koyama, H.; Kaku, Y.; Ohno, M. *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 2863-2866.

³³ Yadav, J. S; Baishya, G. Dash, U., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9896-9902.

compuesto como producto de partida en la síntesis de terpenoides. Un reflejo de ello es la evolución que ha experimentado el número de artículos publicados, relacionados con el uso de este diterpeno en síntesis (Figura 1). Como puede apreciarse, tras un gran incremento en la investigación en la década de los 60, el interés ha ido decreciendo, manteniéndose en unos niveles moderados en los últimos veinte años.

Figura 1: Empleo de ácido abiético en síntesis orgánica.



Sin embargo, tanto la abundancia de este diterpeno, que lo hace muy económico, como los beneficios medioambientales que supone su reciclado, así como sus características estructurales, que lo convierten en un precursor adecuado para acceder a terpenoides funcionalizados en el anillo A, nos ha animado a continuar investigando procesos de transformación con fines sintéticos. El primer apartado de esta Tesis Doctoral recoge los resultados de estas investigaciones.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. DEGRADACIÓN OXIDATIVA DEL ANILLO C DEL ÁCIDO ABIÉTICO (1).

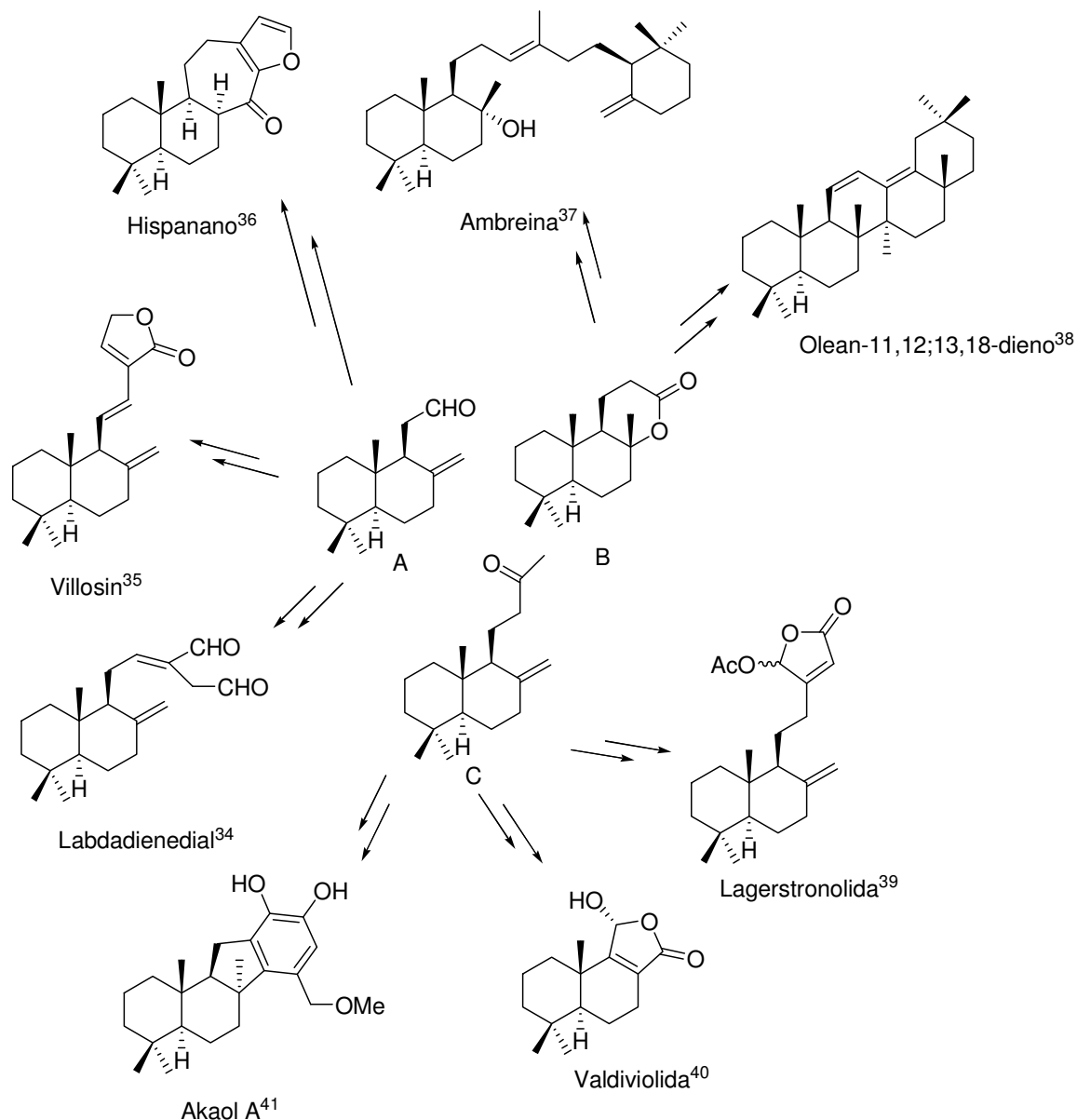
Como quedó señalado en los antecedentes bibliográficos de este capítulo, el uso de ácido abiético como materia prima en síntesis orgánica está decreciendo, y no ha llegado a explotarse como otras materias primas (ej: esclareol). Esto es debido a que las primeras etapas desarrolladas no son muy eficientes, además de que no se puede obtener comercialmente con un alto grado de pureza. El principal objetivo del trabajo que se recoge en este capítulo es reactivar el uso del ácido abiético como materia prima para acceder a productos de gran interés biológico o académico, para ello se desarrollan nuevas transformaciones que permiten la obtención de sintones útiles para la obtención de dichas sustancias.

Una dificultad que presenta el uso del ácido abiético es debida a los dobles enlaces conjugados que presenta en los anillos B y C, éstos le confieren al anillo C una gran tendencia a aromatizarse, convirtiéndose en ácido deshidroabiético. La tendencia es tal que el ácido abiético se oxida espontáneamente transformándose en el ácido deshidroabiético si no se conserva preservado de oxígeno y calor. Por este motivo, el ácido abiético se ha usado mayoritariamente en síntesis orgánicas que implican dicha aromatización, y principalmente como precursor para la síntesis de abietanos.

El primer objetivo marcado en esta memoria es mejorar los procesos de degradación del anillo C descritos con anterioridad, y limitar el número de etapas para acceder a precursores terpénicos, de igual manera que se ha llevado a cabo con otras materias primas, para acceder a los sintones A, B, y C (Esquema 1). Se trata de obtener sintones similares a los recogidos en el esquema 1, claves en la obtención de productos de elevado interés biológico, con la diferencia de que estos sintones posean un grupo éster en el anillo A, que permite acceder a productos novedosos y con gran interés para el estudio biológico. Utilizando estos nuevos sintones podemos sintetizar productos bioactivos, funcionalizados en el anillo A, a los que sería imposible acceder utilizando otros productos naturales como material de partida, o bien sintetizar análogos de productos naturales con el objetivo de evaluar su actividad biológica en busca de una

mejora. El esquema 1 muestra algunos productos³⁴⁻⁴¹ preparados a partir de los sintones A, B y C.

Esquema 1:



³⁴ González, M. A.; Mancebo-Aracil, J.; Tangarife-Castaño, V.; Agudelo-Gómez, L.; Zapata, V.; Mesa-Arango, A.; Bentacur-Galvis, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4403-4408.

³⁵ Boukouvalas, J.; Wang, J. X.; Marion, O. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 7747-7750.

³⁶ De La Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3659 – 3667.

³⁷ Fujiwara, N.; Kinoshita, M.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 3037-3045.

³⁸ Corey, E. J.; Hess, H. J.; Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3979-3983.

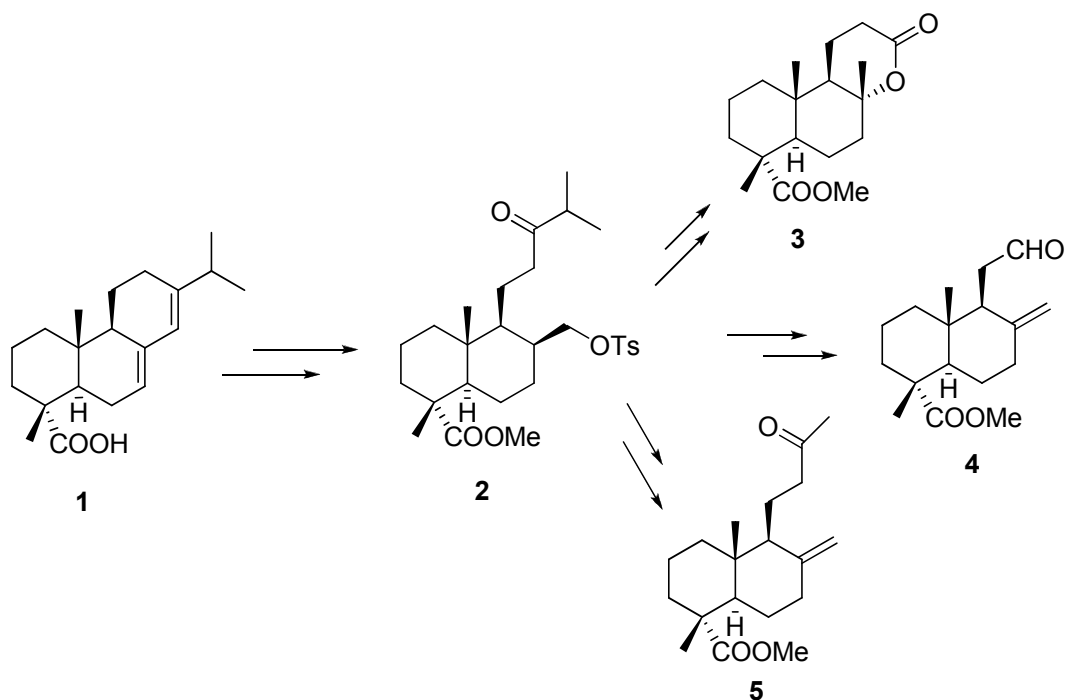
³⁹ Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; De Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11838-11843.

⁴⁰ Nakano, T.; Villamizar, J.; Maillo, M. A. *J. Chem. Research*, **1998**, 560-561.

⁴¹ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Akhaouzan, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 606-608.

Teniendo en cuenta la versatilidad de los sintones A, B y C se plantea degradar el anillo C del ácido abiético (**1**) hasta la obtención de la lactona **3**, el aldehído **4** y la metilcetona **5**, análogos a los anteriores pero que poseen una función éster en el anillo A (esquema 2). Estos nuevos sintones se obtendrán a partir del tosilderivado **2**, que a su vez se obtendrá a partir del ácido abiético (**1**). Cabe resaltar que las transformaciones que se desarrollan son sencillas y poseen elevados rendimientos, por lo que se pueden obtener elevadas cantidades de dichos sintones.

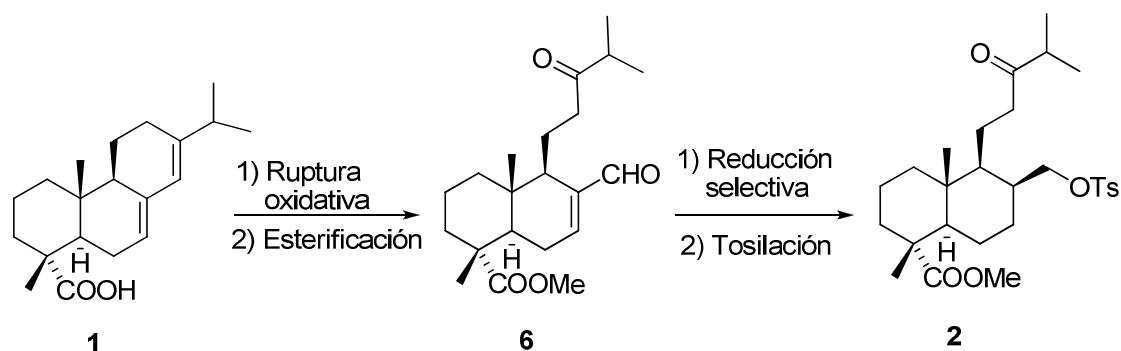
Esquema 2:



1.1 Preparación del tosilderivado **2** a partir de ác. abiético (**1**).

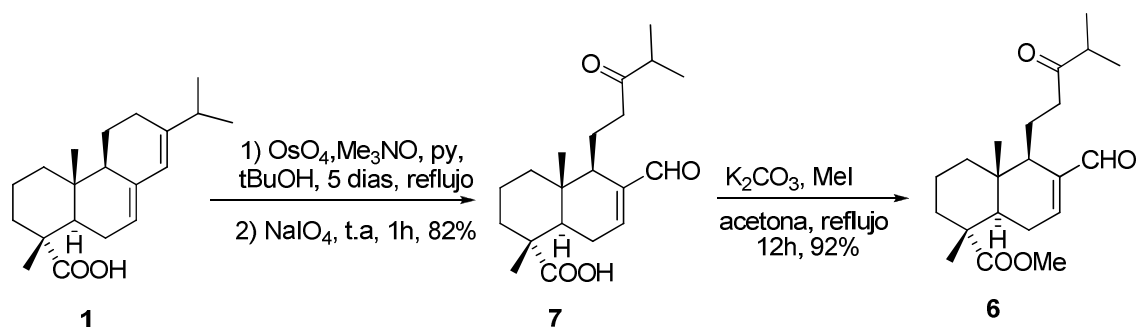
El intermedio **2**, a partir del cual se obtendrán los diferentes sintones, se sintetizará a partir de ácido abiético (**1**) mediante ruptura oxidativa, esterificación del grupo ácido, reducción selectiva y tosilación del alcohol generado (Esquema 3).

Esquema 3:



El ácido abiético suministrado comercialmente viene impurificado con ácido deshidroabiético y no supera en ningún caso el 70% de pureza, por lo que en primer lugar se lleva a cabo su purificación. Nuestro grupo ha puesto a punto un procedimiento⁴², que permite obtener dicho ácido con un alto grado de pureza.

La ruptura oxidativa regioselectiva del doble enlace del anillo C del ácido abiético (1) se consigue mediante la combinación de la dihidroxilación selectiva, descrita por Cross y Myers,⁴³ con un tratamiento con metaperyodato sódico a temperatura ambiente. De esta forma se obtiene el cetoaldehído 7 con un rendimiento del 82%, pudiendo realizarse esta transformación con cantidades superiores a los 50 gramos. El éster 6 se obtiene mediante tratamiento de una disolución del ácido 7 en acetona con carbonato potásico y yoduro de metilo.



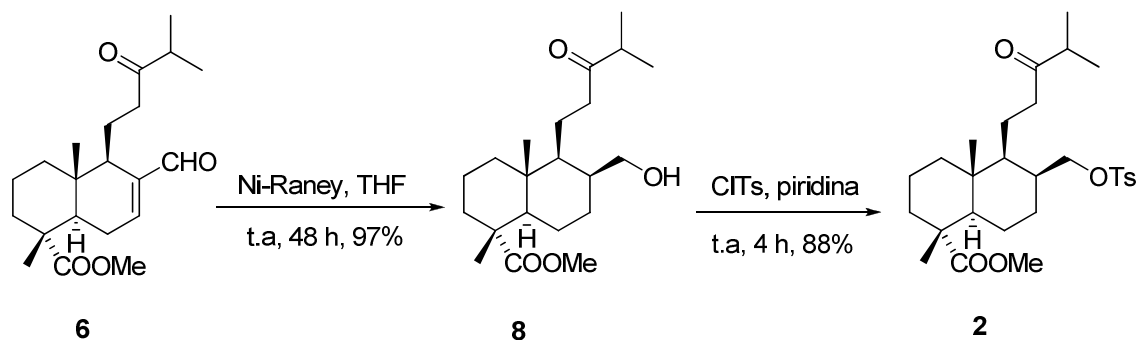
Son características en el espectro de RMN-¹H del éster 6 las señales del protón aldehídico, que aparece como un singlete a 9.30 ppm, la señal del protón olefínico H-7, que se muestra como singlete ancho a 6.70 ppm, y la señal del grupo metino en posición α de cetona, que resuena como un heptuplete ($J = 6.9$ Hz) a 2.57 ppm. El

⁴² Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R. Patente en fase de elaboración.

⁴³ Cross, B. E.; Myers, P. L.; *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 5, 711-713.

espectro de RMN- ^{13}C muestra las señales de la cetona y del aldehído α,β -insaturado a 215.2 y 194.7 ppm, respectivamente.

La siguiente transformación propuesta consiste en la reducción quimioselectiva de la agrupación cetoaldehído de **6** hasta el correspondiente cetoalcohol **8**. Esta transformación se ha llevado a cabo mediante un proceso desarrollado en nuestro laboratorio que consiste en el empleo de Ni-Raney⁴⁴; en este caso se produce además la reducción simultánea del doble enlace. La configuración del C-8 ha sido determinada a través de la correspondiente experiencia NOE; se ha observado interacción entre los protones del metileno oxigenado y los protones de los metilos C-19 y C-20.



De acuerdo con el planteamiento sintético arriba mencionado, el grupo hidroximetil ha de ser transformado en doble enlace exocíclico. Para ello se optó por transformar el alcohol en el correspondiente éster sulfónico. El tratamiento de una disolución de la hidroxicetona **8** en piridina con cloruro de p-toluensulfonilo condujo a la formación del tosilderivado **2** con un rendimiento del 88%.

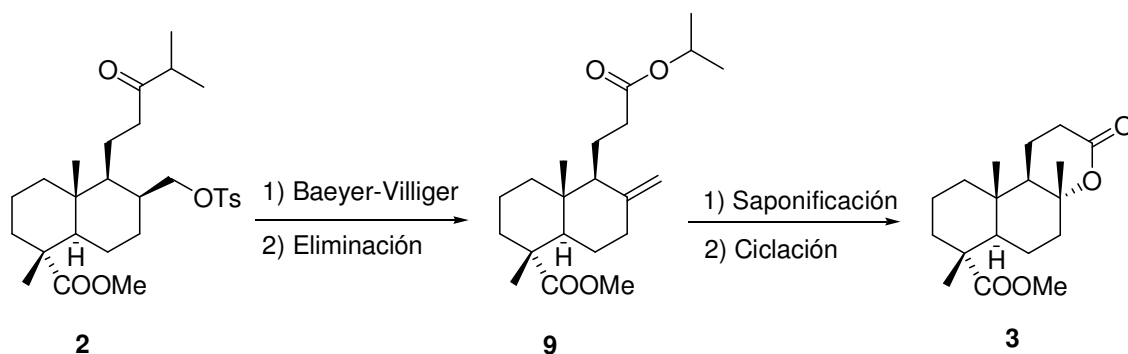
La formación de **2** se confirma mediante su espectro de RMN- ^1H . En este se observan dos dobletes a 7.34 y 7.76 ppm ($J = 8.1$ Hz), originados por los protones aromáticos, además de la señal del metilo unido al anillo aromático, que resuena como singlete a 2.44 ppm.

⁴⁴ Barrero, F; Alvarez-Manzaneda, E, J; Chahboun, R; Meneses, R. *Synlett*, **2000**, 2, 197-200.

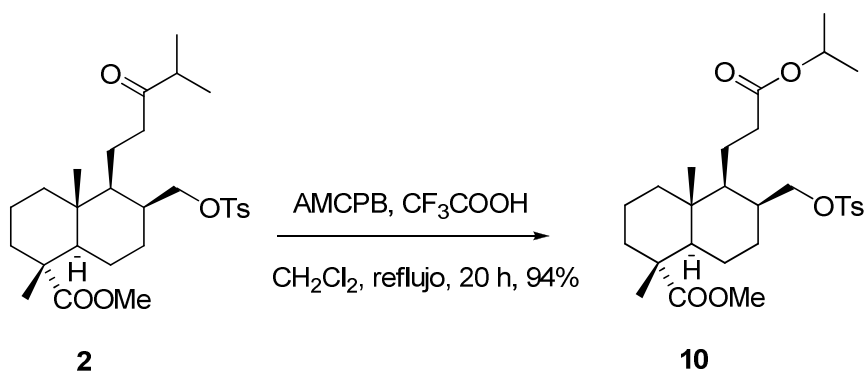
1.2 Preparación de la lactona **3** a partir del tosilderivado **2**.

La lactona **3** se obtendrá a partir del tosilderivado **2** mediante reacción de Baeyer-Villiger, eliminación de ácido p-toluensulfónico, saponificación del éster isopropílico y ciclación (Esquema 5).

Esquema 5:

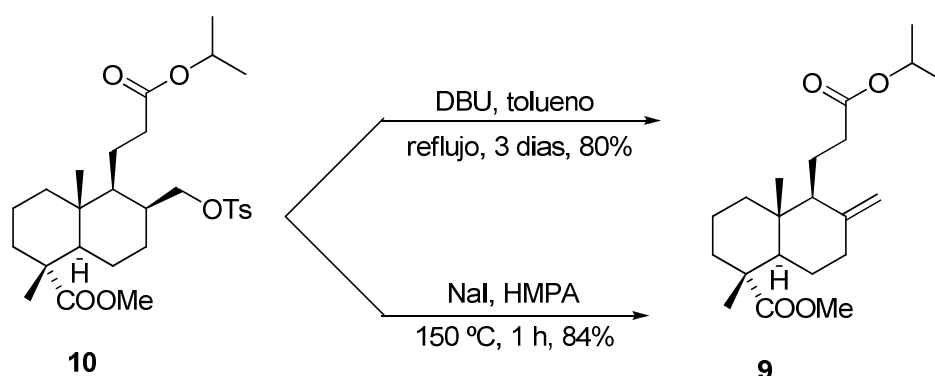


Para aplicar la reacción de Baeyer-Villiger sobre el tosilderivado **2** se hicieron varios ensayos empleando ác. m-cloroperbenzoico y bicarbonato sódico a reflujo en diclorometano; pero tras 3 ó 4 días de reacción quedaba material de partida sin reaccionar en todos los casos. Posteriormente se optó por cambiar el disolvente por otro de mayor punto de ebullición para aumentar la temperatura de reacción; la utilización de dicloroetano en vez de diclorometano condujo a resultados similares. Se logró optimizar la reacción, sustituyendo el bicarbonato sódico por ác. trifluoroacético; la activación de la cetona por el ácido favorece este proceso. El calentamiento a reflujo durante 20 horas de una disolución de **2** en CH_2Cl_2 , en presencia de ác. m-cloroperbenzoico y ác. trifluoroacético, rindió un 94% del diéster **10**.



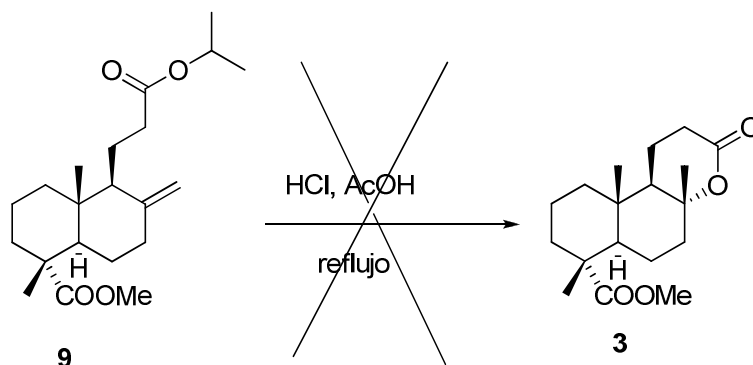
El transcurso de la reacción se puede seguir fácilmente mediante RMN-¹H. La señal del metino del grupo isopropilo de la cetona **2** aparece a 2.55 ppm, mientras que el correspondiente metino del éster **10** aparece a 4.98 ppm. En el espectro de RMN-¹³C la señal del metino pasa de 49.5 a 67.7 ppm.

La formación del doble enlace exocíclico se logró de dos modos alternativos. Cuando el diéster **10** se trató con DBU en tolueno a reflujo, se completó la formación del doble enlace exocíclico después de 3 días de reacción. Esta transformación se logra en un tiempo de una hora, y con un rendimiento superior, cuando se emplea yoduro sódico y hexametilfosforamida, calentando a 150 °C. El seguimiento de esta última reacción mediante RMN-1H pone de manifiesto que el doble enlace exocíclico se obtiene de forma directa a partir del tosil derivado y no vía el yoduro primario, de manera que el ión yoduro actúa en este caso como base y provoca la eliminación de ác. *p*-toluensulfónico según un proceso de tipo E2.

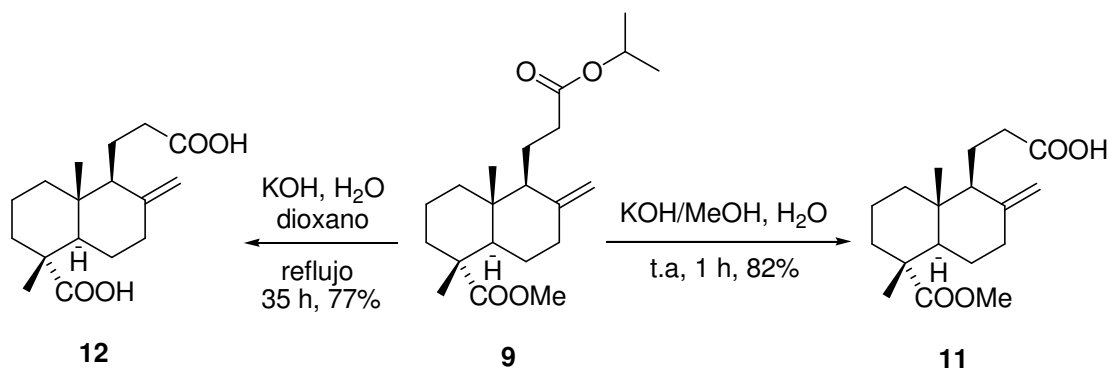


El compuesto **9** muestra en el espectro de RMN-¹H dos singletes anchos a 4.51 y 4.84 ppm, debidos a cada uno de los protones del metileno exocíclico. En el espectro de RMN-¹³C se puede observar la señal de este metileno a 107.1 ppm.

Se intentó obtener la lactona **3** mediante el tratamiento del diéster **9** con HCl en metanol a reflujo, pero el ensayo fue infructuoso, obteniéndose una mezcla compleja de productos; entonces se planteó saponificar el éster isopropílico para realizar la ciclación con el ácido libre.



La saponificación quimioselectiva del éster isopropílico que presenta **9** se realizó mediante agitación de una disolución de **9** en potasa metanólica 2N y agua (10:1), obteniéndose **11** con un rendimiento del 82%.



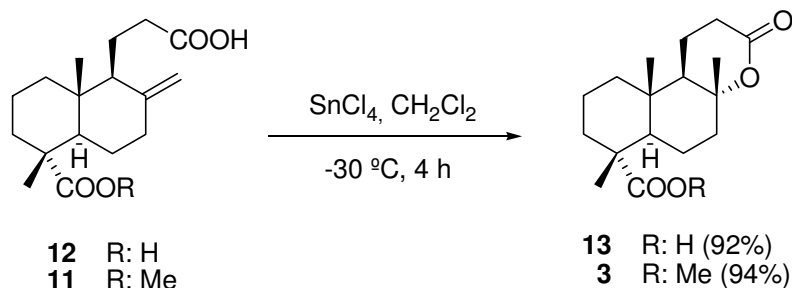
La estructura de **11** se confirmó mediante las técnicas espectroscópicas habituales. El espectro de IR muestra una banda de absorción muy ancha a 2933 cm^{-1} , originada por el grupo carboxilo, y en el espectro de RMN- ^{13}C se observa la señal del grupo carboxilo a 179.4 ppm.

Por otro lado, cuando se trata el compuesto **9** con KOH en dioxano, a reflujo, se produce simultáneamente la saponificación del éster isopropílico y del éster metílico, obteniéndose el diácido **12** con un rendimiento del 77%. La estructura de **12** se confirmó, mediante el espectro de RMN- ^{13}C , que muestra sendas señales de grupo carboxilo a 180.5 y 185.5 ppm, además de observarse la ausencia de las señales características de los grupos metoxi e isopropoxi del diéster **9** en el espectro de RMN- ^1H .

La lactona **3** se obtiene finalmente mediante el tratamiento del ácido **11** con SnCl_4 , a baja temperatura. El espectro de RMN- ^1H de **3** muestra como señal

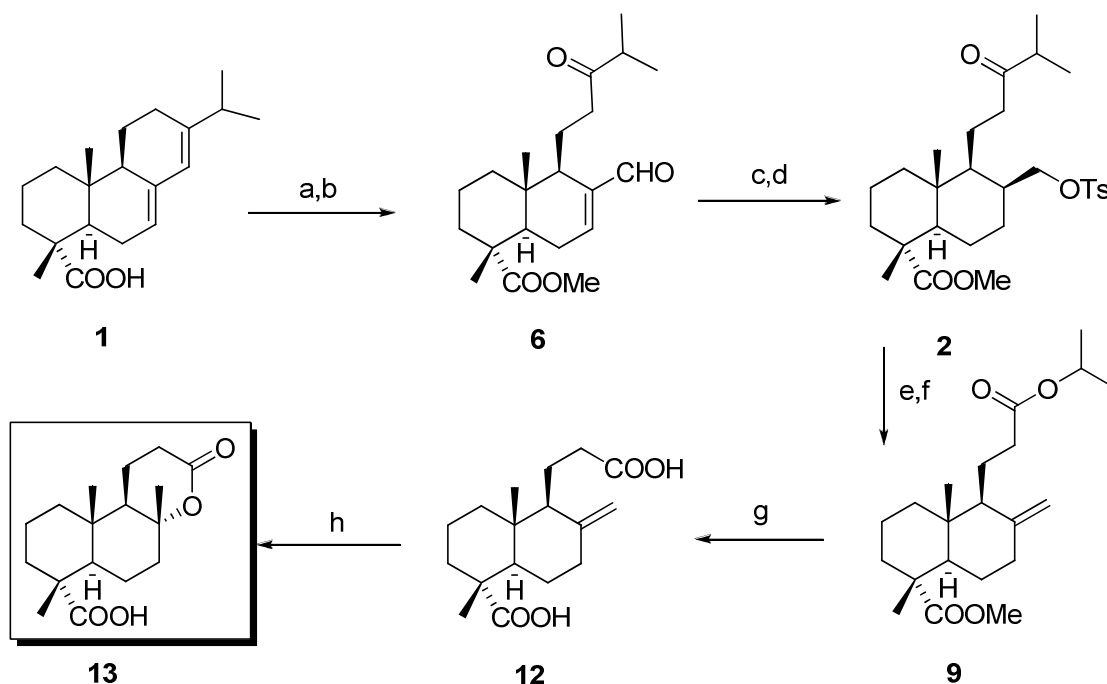
característica un singlete a 1.35 ppm, originado por el metilo unido a carbono oxigenado; este metilo resuena a 22.9 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

El síntón **3** se obtiene en 8 etapas y con un rendimiento del 31%.



Cuando esta reacción se aplica sobre el diácido **12** se obtiene el ácido ambreinolid-18-oico (**13**), producto natural aislado en 2008 de las partes aéreas de una planta autóctona turca denominada *Salvia palaestina*. Los datos espectroscópicos de **13** concuerdan con los descritos en literatura.⁴⁵ De esta manera se ha completado su primera síntesis en un total de 8 etapas y con un rendimiento del 31% (Esquema 6).

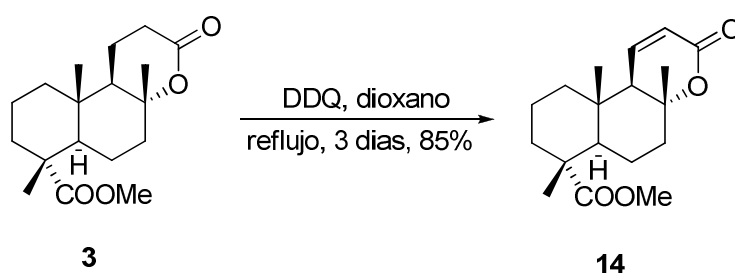
Esquema 6:



a) 1. OsO₄, Me₃NO, piridina, tBuOH, 24 h, reflujo. 2. NaIO₄, t.a, 1h, 82%. b) K₂CO₃, MeI, acetona, reflujo, 12h, 92%. c) Ni-Raney, THF, t.a, 48 h, 97%. d) CITs, piridina, t.a, 4 h, 88%. e) AMCPB, CF₃COOH, CH₂Cl₂, reflujo, 20 h, 94%. f) NaI, HMPA, 150 °C, 1 h, 84%. g) KOH, dioxano, H₂O, reflujo, 35 h, 67%. h) SnCl₄, CH₂Cl₂, -30 °C, 4 h, 92%.

⁴⁵ Cioffi, G.; Bader, A.; Malafroste, A.; Dal Piaz, F.; De Tommasi, N., *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1005-1012

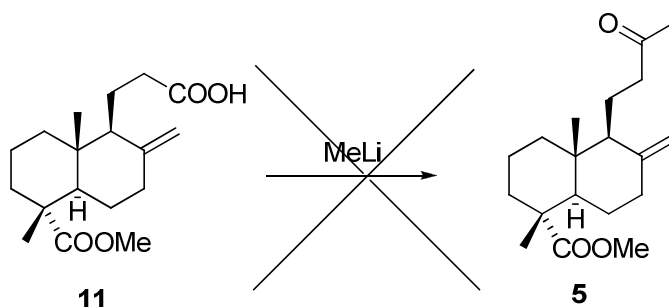
La lactona **3** se transformó en la lactona **14** mediante tratamiento con DDQ en dioxano a reflujo. El análogo de **14** que posee la agrupación gem-dimetilo en el anillo A es un precursor útil en la síntesis de drimanos, a través de la ruptura del doble enlace carbono-carbono. La lactona **14** puede utilizarse, por tanto, para la síntesis de drimanos con el anillo A funcionalizado.



El espectro de ^1H -RMN de **14** muestra dos dobles dobletes a 6.01 ppm ($J = 9.8$ y 3.1 Hz) y 6.76 ppm ($J = 9.8$ y 2.2 Hz) atribuibles a sendos protones olefínicos.

1.3 Preparación de la metilcetona **5** a partir del tosilderivado **2**.

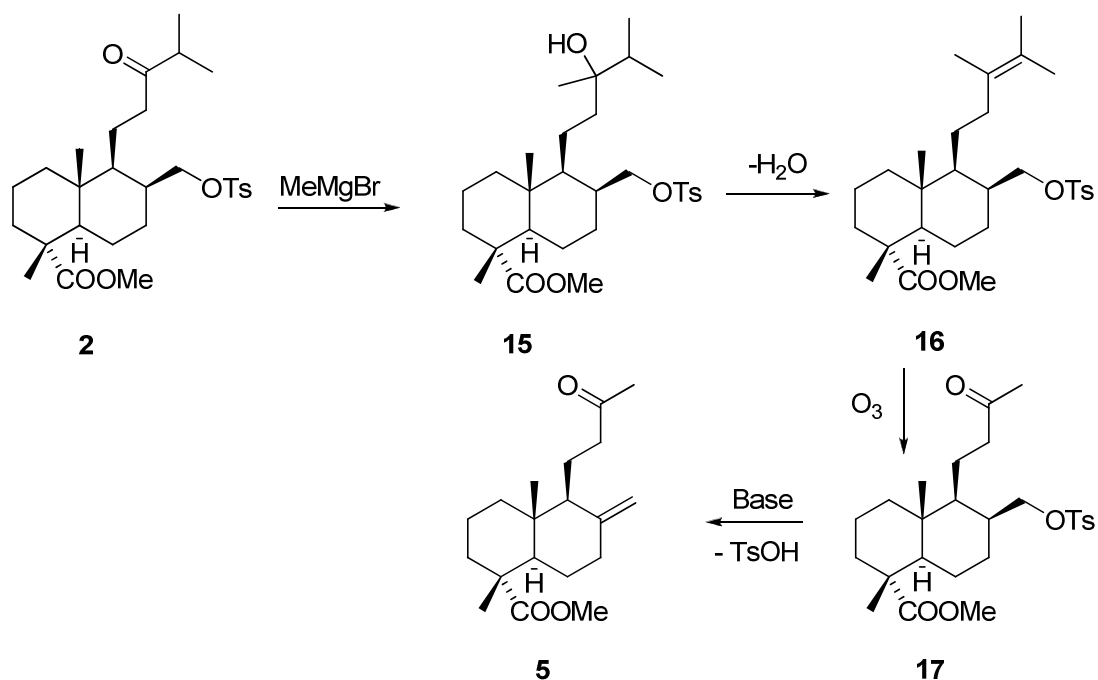
Prosiguiendo nuestra investigación hacia los objetivos marcados en este apartado, se propuso la síntesis de la metilcetona **5**. La obtención de ésta a partir del ácido **11** no es viable, ya que el grupo éster metílico que ocupa disposición ecuatorial en C-4 se muestra muy reactivo frente al reactivo MeLi empleado en la conversión del grupo carboxilo en grupo metilcetona.



Una ruta alternativa para alcanzar este objetivo a partir del tosilderivado **2**, en cuatro etapas, se muestra en el esquema 7. La secuencia comprende adición del metilmagnesiano al grupo carbonilo, deshidratación regioselectiva del correspondiente alcohol terciario, ozonólisis del doble enlace y por último generación del doble enlace

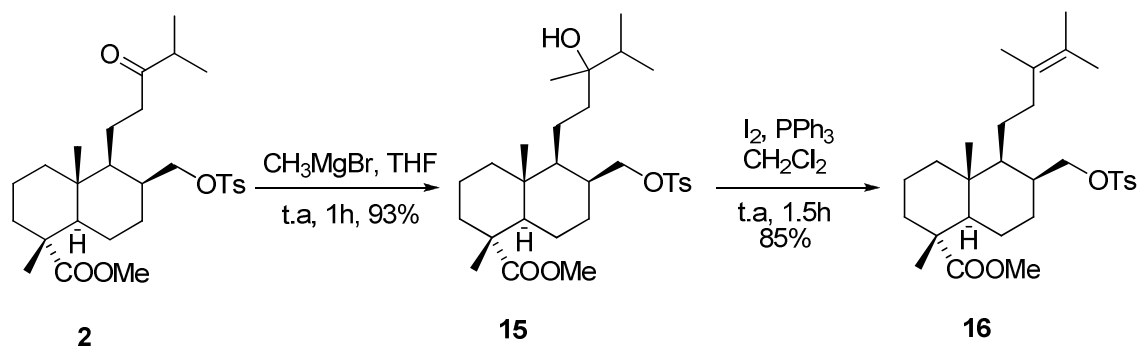
exocíclico. Esta ruta no supone un aumento en el número de etapas con respecto a las que serían necesarias si se obtuviera **5** a partir del ácido **11**.

Esquema 7:

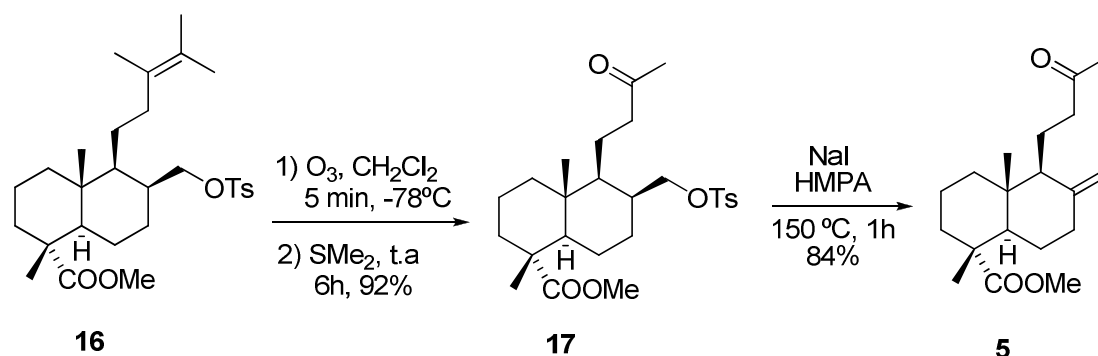


El tratamiento del tosilderivado **2** con CH_3MgBr en THF anhidro dio lugar, tras 1 hora de agitación a temperatura ambiente, al alcohol terciario **15** con buen rendimiento. El alqueno **16** se obtuvo a partir del alcohol **15**, con un rendimiento del 85%, siguiendo un proceso de deshidratación de alcoholes terciarios mediante el sistema I_2 y PPh_3 desarrollado por nuestro grupo⁴⁶. La estructura del alqueno **16** se confirma principalmente por la señal de los metilos situados sobre el doble enlace, que aparecen en el espectro de RMN- ^1H a 1.53, 1.55 y 1.61 ppm. En el espectro de RMN- ^{13}C se observan los carbonos cuaternarios del alqueno a 124.2 y 127.4 ppm.

⁴⁶ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J., *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 4453–4455.



La ruptura oxidativa del alqueno **16** se ha llevado a cabo con buen rendimiento mediante tratamiento con ozono, y posterior reducción del correspondiente ozónido con sulfuro de dimetilo. La generación del doble exocíclico se ha efectuado utilizando la metodología anteriormente aplicada sobre el compuesto **10**, consistente en un tratamiento con NaI en HMPA.



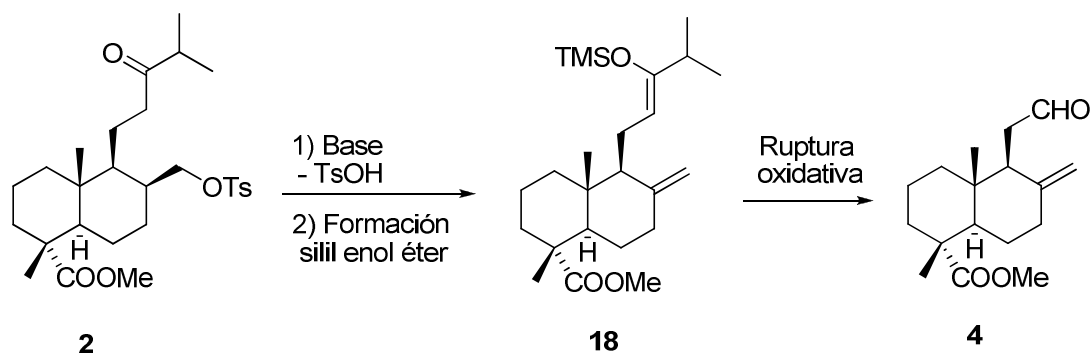
La formación de **5** se confirma mediante su espectro de RMN- ^{13}C , principalmente a través de la señal del metilo unido al carbonilo que aparece a 30.0 ppm y a través de la señal del metileno exocíclico que aparece a 106.9 ppm. El espectro de IR confirma la formación de la cetona a través de una banda a 1724 cm^{-1} .

El sintón **5** se obtiene en 8 etapas, con un rendimiento del 39%

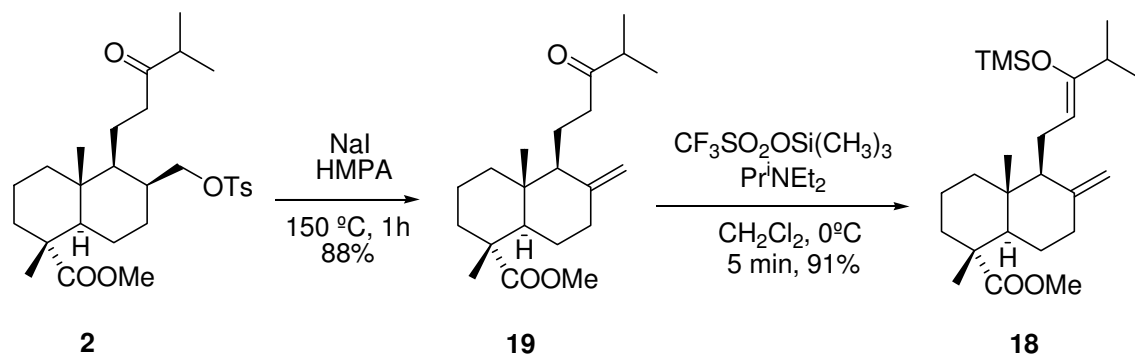
1.4 Preparación del aldehído **4** a partir del tosil derivado **2**.

El aldehído **4** se obtendrá a partir del tosil derivado **2** mediante eliminación de ác. p-toluensulfónico, formación del sili enol éter derivado de la cetona y ruptura oxidativa del doble enlace de éste, fuertemente activado. (Esquema 8).

Esquema 8:

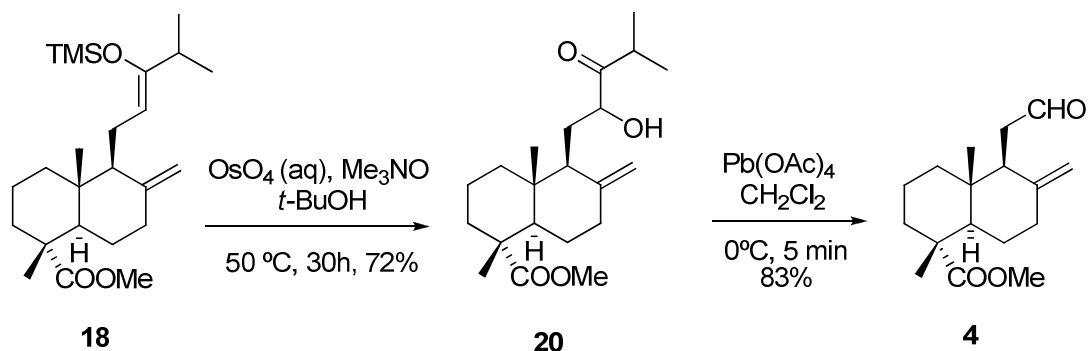


Para eliminar ác. *p*-toluensulfónico se utiliza de nuevo el tratamiento con NaI en HMPA. El silil enol éter **18** se ha obtenido a partir de la cetona **19**, mediante tratamiento con $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ en medio básico, tras 5 minutos de agitación a 0 °C.



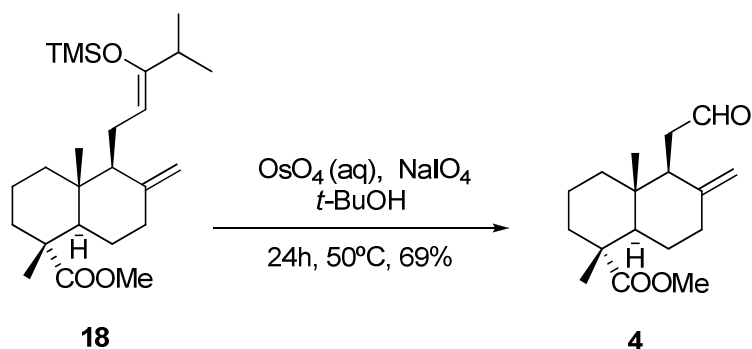
La estructura de **18** se confirma mediante espectroscopía de RMN- ^1H , a través de la señal del protón olefínico del enol éter a 4.46 ppm, y de las de los dos singletes anchos a 4.45 y 4.81 ppm, debidos a cada uno de los protones del metileno exocíclico. También se observa una señal intensa a 0.16 ppm atribuible a los metilos del grupo TMS.

Se han investigado diferentes procedimientos para efectuar la ruptura oxidativa del silil enol éter **18**. La ozonólisis condujo a una mezcla compleja de productos. El tratamiento del compuesto **18** con OsO_4 a temperatura ambiente dejó el producto inalterado; cuando se calentó a 50 °C durante 30 h se obtuvo la hidroxiketona **20**, con un 72% de rendimiento. La estructura de la hidroxiketona **20** se confirma mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de RMN- ^1H muestra una señal doblete ($J = 10.7$ Hz) a 4.30 ppm, atribuible al protón geminal al grupo hidroxilo; este metino aparece en el espectro de RMN- ^{13}C a 73.2 ppm. El espectro de IR de **20** muestra una banda a 3489 y 1725 cm^{-1} originada por el grupo hidroxilo y carbonilo, respectivamente.



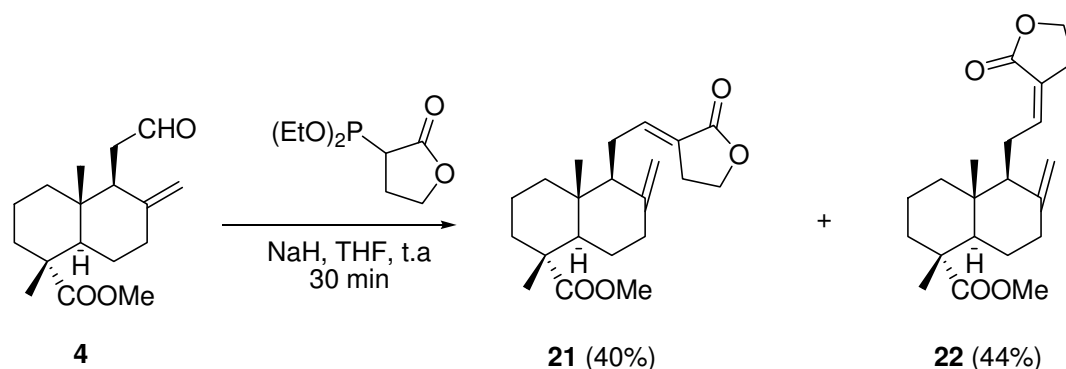
El tratamiento de la hidroxiketona **20** con acetato de plomo en diclorometano, a 0 °C, condujo a la formación del aldehído **4**. El espectro de RMN-¹H de éste muestra una señal singlete a 9.64 ppm, originada por el protón del grupo aldehído, mientras que en el espectro de RMN-¹³C la señal de este grupo resuena a 203.01 ppm.

El aldehído **4** también se preparó directamente a partir del sililderivado **18**, mediante tratamiento con OsO₄ y NaIO₄.



Una aplicación sintética del sintón **4** es la obtención de los compuesto **21** y **22**, sustancias análogas a las hedychilactonas A, B y C, las cuales son productos naturales aislados de *Hedychium coronarium* que presentan actividad antiinflamatoria⁴⁷. Cuando se somete a una reacción de Wittig el sintón **4** se obtiene, con buen rendimiento, una mezcla 1:1 de los isómeros **21** y **22**. Se está estudiando la actividad de estas dos nuevas sustancias.

⁴⁷ Matsuda, H.; Morikawa, T.; Sakamoto, Y.; Toguchida, I.; Yoshikawa, M., *Heterocycles*, **2002**, *56*, 45-50.

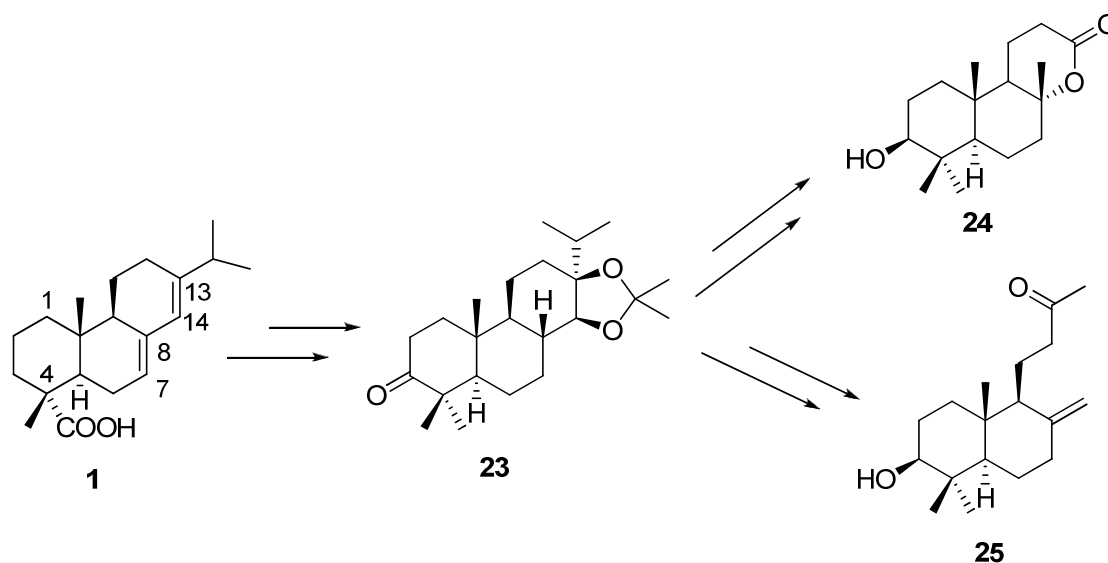


Las estructuras de **21** y **22** se confirmaron mediante RMN; cabe resaltar que el protón olefínico en posición β de lactona aparece a 6.75 ppm en **21** y a 6.19 ppm en **22**.

2. PREPARACIÓN DE SINTONES FUNCIONALIZADOS EN C-3.

El siguiente objetivo de este capítulo es preparar los sintones anteriores, pero funcionalizados en la posición C-3. Son numerosos los terpenoides naturales que poseen una función oxigenada en el carbono número 3. La síntesis de estos compuestos se caracterizan por una elevada dificultad, ya que no abundan en la naturaleza precursores con este tipo de funcionalización; ello obliga a plantear síntesis totales, generalmente largas, o transformaciones microbiológicas, con bajos rendimientos y laboriosas manipulaciones. El grupo carboxilo que posee el ácido abiético en el anillo A permite modificar dicho anillo y funcionalizarlo en C-3, por lo que dicho ácido se convierte en un precursor para acceder a estos productos naturales.

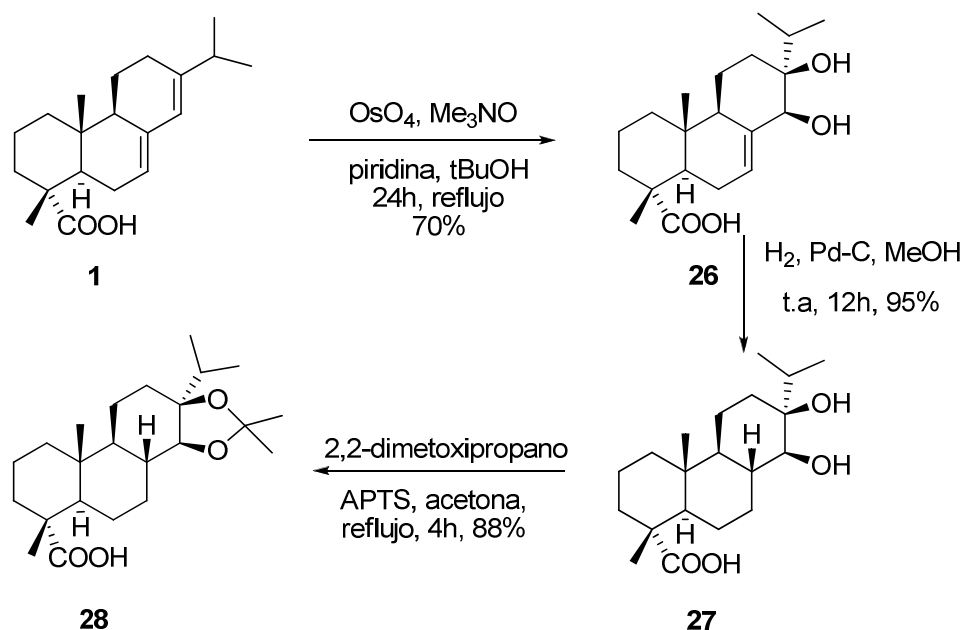
Los sintones **24** y **25** se obtendrán a partir del intermedio **23** mediante la aplicación de la degradación del anillo C anteriormente descrita. El intermedio **23** se obtendrá a partir de ácido abiético (**1**), a través de una funcionalización en el C-3 del anillo A, tras proteger el correspondiente 13,14-dihidroxiderivado con el doble enlace C₇-C₈ reducido, fácilmente obtenido a partir de **1**. (Esquema 9).

Esquema 9:**2.1 Preparación de la cetona 23 a partir de ác. abiético (1).**

Antes de proceder a la funcionalización en C-3 del anillo A del ácido abiético (1) se ha preparado el intermedio 28 mediante dihidroxilación regioselectiva del enlace C₁₃-C₁₄, hidrogenación del doble enlace C₇-C₈ y protección del diol.

Para dihidroxilar el ácido abiético exclusivamente en el doble enlace del anillo C se ha seguido el procedimiento descrito por Cross y Myers¹⁰. El procedimiento ha sido optimizado, reduciendo considerablemente la cantidad de OsO₄ utilizada, de manera que se aumenta la regioselectividad del proceso; de esta forma, cuando se trata una disolución de ácido abiético (1) en *t*-BuOH con una solución acuosa de OsO₄ al 0.2%, óxido de trimetilamina y piridina, se obtiene un crudo constituido fundamentalmente por el 13,14-dihidroxiderivado 26. La reducción del doble enlace que presenta en el anillo B se consigue mediante una hidrogenación catalizada por Pd/C y utilizando metanol como disolvente; tras 12 horas de agitación se ha obtenido el compuesto 27 con un rendimiento del 95%. El diol 27 se ha protegido en forma de acetónido mediante el tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en un proceso catalizado por ác. *p*-toluensulfónico

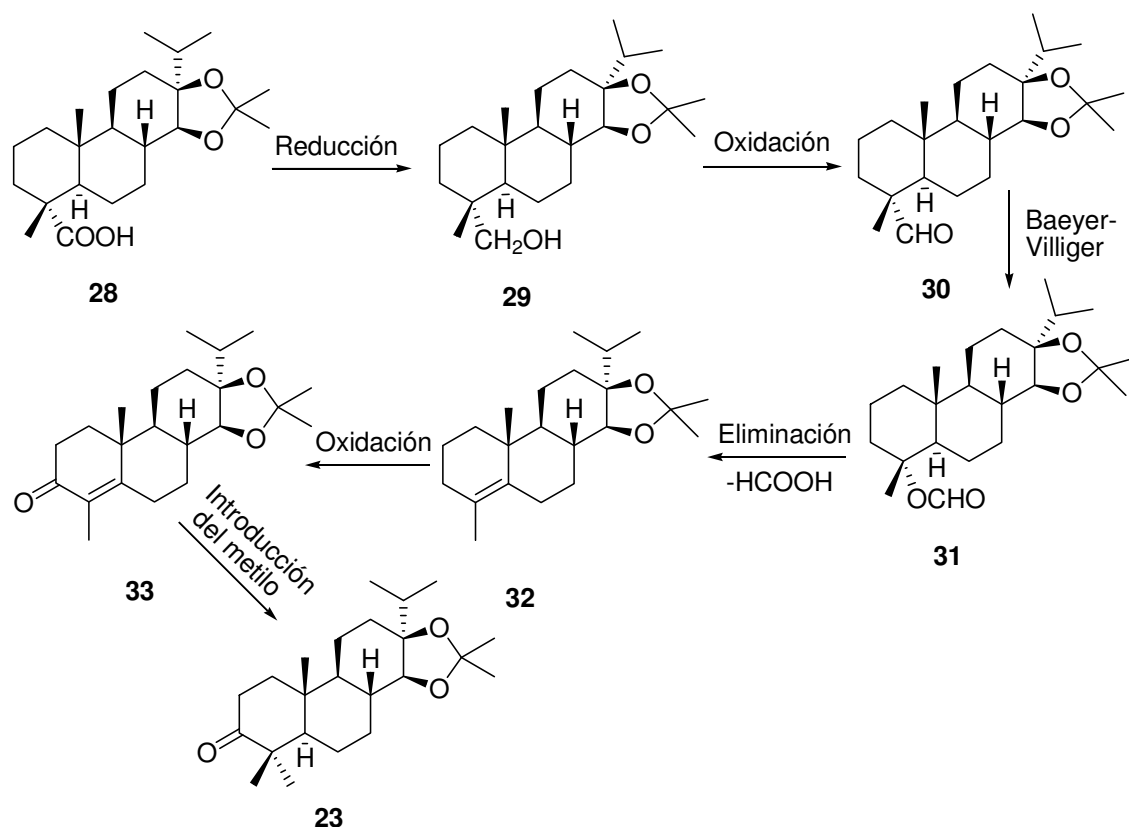
(APTS); tras 4 horas de agitación a reflujo se obtiene el isopropilidén derivado **28** con un rendimiento del 88%.



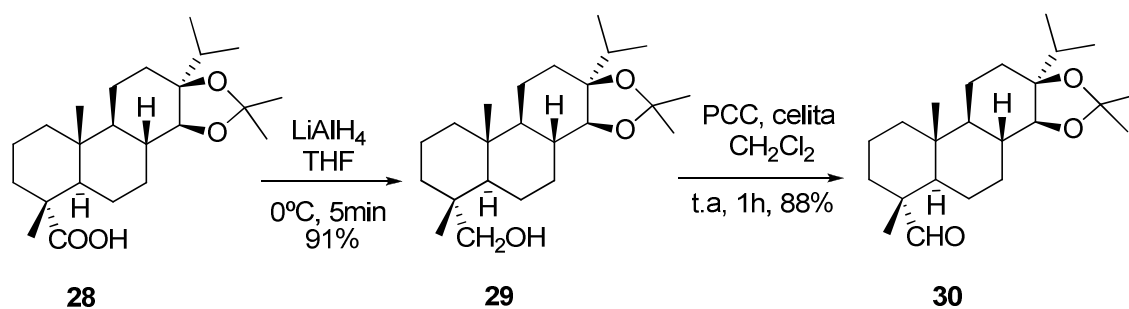
La formación del compuesto **28** se confirma mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de RMN-¹H muestra dos singletes a 1.42 y 1.46 ppm originados por los dos metilos del grupo acetónido, y un doblete ($J = 8.2 \text{ Hz}$) a 3.56 ppm originado por el H-14; el espectro de RMN-¹³C de **28** muestra los dos metilos anteriormente mencionados a 29.6 y 30.2 ppm, además de una señal de carbono cuaternario doblemente oxigenado a 108.3 ppm. La estereoquímica en C-8 se estableció mediante correlación química; tras esterificar el carboxilo del compuesto **27** y tratar con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ y Ni-Raney se obtuvo el epímero en C-8 del compuesto **8**, anteriormente obtenido por otra vía y con la configuración en C-8 determinada a través de una experiencia NOE.

A continuación se procedió a introducir la función oxigenada en C-3. El esquema 10 muestra el planteamiento sintético que se ha desarrollado para obtener el intermedio **23**, a partir del ácido **28**, en 6 etapas: reducción del grupo ácido, oxidación del alcohol, reacción de Baeyer-Villiger, eliminación regioselectiva de ácido fórmico, oxidación en C-3 e introducción del metilo.

Esquema 10:

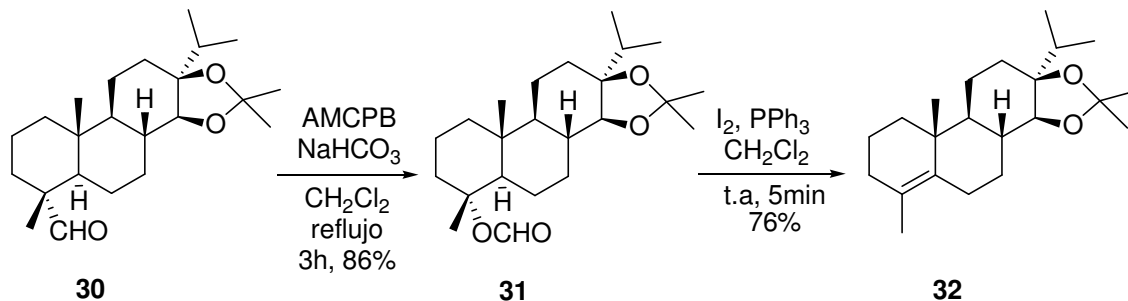


La reducción de la función ácida que posee **28**, hasta alcohol, se consigue mediante el tratamiento con LiAlH_4 en THF; tras 5 minutos de reacción se obtiene el alcohol **29** cuya estructura ha sido confirmada mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. En el espectro de RMN^{-1}H puede observarse un característico sistema AB originado por el metileno unido al grupo hidroxilo, este sistema está formado por dos dobletes que resuenan a 3.09 y 3.41 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 10.8 Hz. El espectro de RMN^{-13}C confirma la presencia del grupo hidroxilo en C-18 debido a la aparición de una señal de metileno a 71.9 ppm. El espectro de IR indica la presencia de un hidroxilo a través de las bandas de absorción que aparecen a 3453 y 1038 cm^{-1} .



La oxidación del alcohol **29** hasta el aldehído **30** se lleva a cabo utilizando el oxidante PCC en diclorometano; tras una hora de agitación a temperatura ambiente se obtiene el aldehído **30** con un rendimiento del 88%. Cuando este proceso se realiza con cantidades de sustrato que necesiten varios gramos de PCC es conveniente la adición de celita para garantizar un buen rendimiento de la reacción; ello se debe a la formación de una importante cantidad de sales de cromo que retienen parte del producto. El espectro de RMN-¹H de **30** muestra la presencia de la función aldehído mediante un singlete a 9.20 ppm; este carbonilo resuena a 206.5 ppm en el espectro de RMN-¹³C. La banda a 1727 cm⁻¹ del espectro de IR corrobora la presencia del aldehído.

El aldehído **30** fue sometido a reacción de Baeyer-Villiger mediante tratamiento con ác. *m*-cloroperbenzoico y bicarbonato sódico, a reflujo en diclorometano; de esta manera se obtiene el formiato **31** con un 86% de rendimiento.⁴⁸ La formación del formiato **31** se confirma mediante RMN, el espectro de RMN-¹H muestra una señal singlete a 8.02 ppm típico del grupo formiato, mientras que en el espectro de RMN-¹³C la señal de este grupo resuena a 160.5 ppm.



La eliminación regioselectiva de ácido fórmico a partir de **31** se lleva a cabo utilizando la metodología ya descrita por nuestro grupo de investigación⁴⁹. Cuando se trata el compuesto **31**, disuelto en diclorometano, con I₂ y PPh₃, se produce una eliminación inmediata en la que se obtiene solamente el alqueno tetrasustituido **32** con un rendimiento del 76%. La formación del alqueno **32** se confirma por la aparición en el

⁴⁸ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M. *Synlett*, **1999**, 6, 713-716.

⁴⁹ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1075-1077.

espectro de RMN-¹³C de dos señales de carbonos olefinicos cuaternarios a 124.4 y 136.0 ppm.

La oxidación en C-3 del compuesto **32** es la etapa clave en la funcionalización del anillo A. Los antecedentes bibliográficos recogidos para oxidaciones similares hacen prever la oxidación selectiva del C-3 de **32**, sin embargo no fue fácil obtener el resultado deseado. Los resultados de algunos ensayos se resumen en la tabla 1:

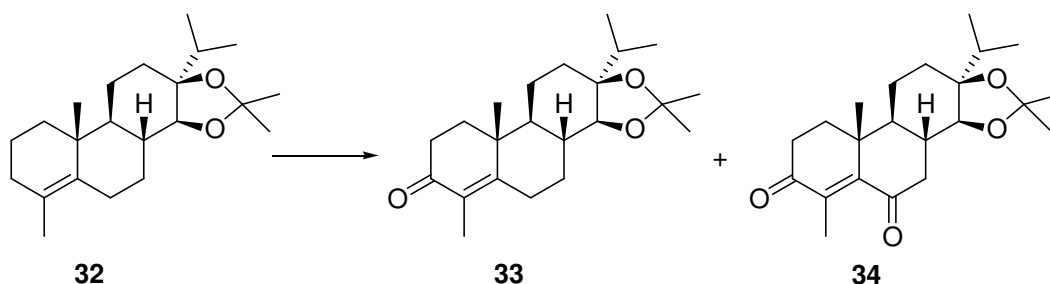


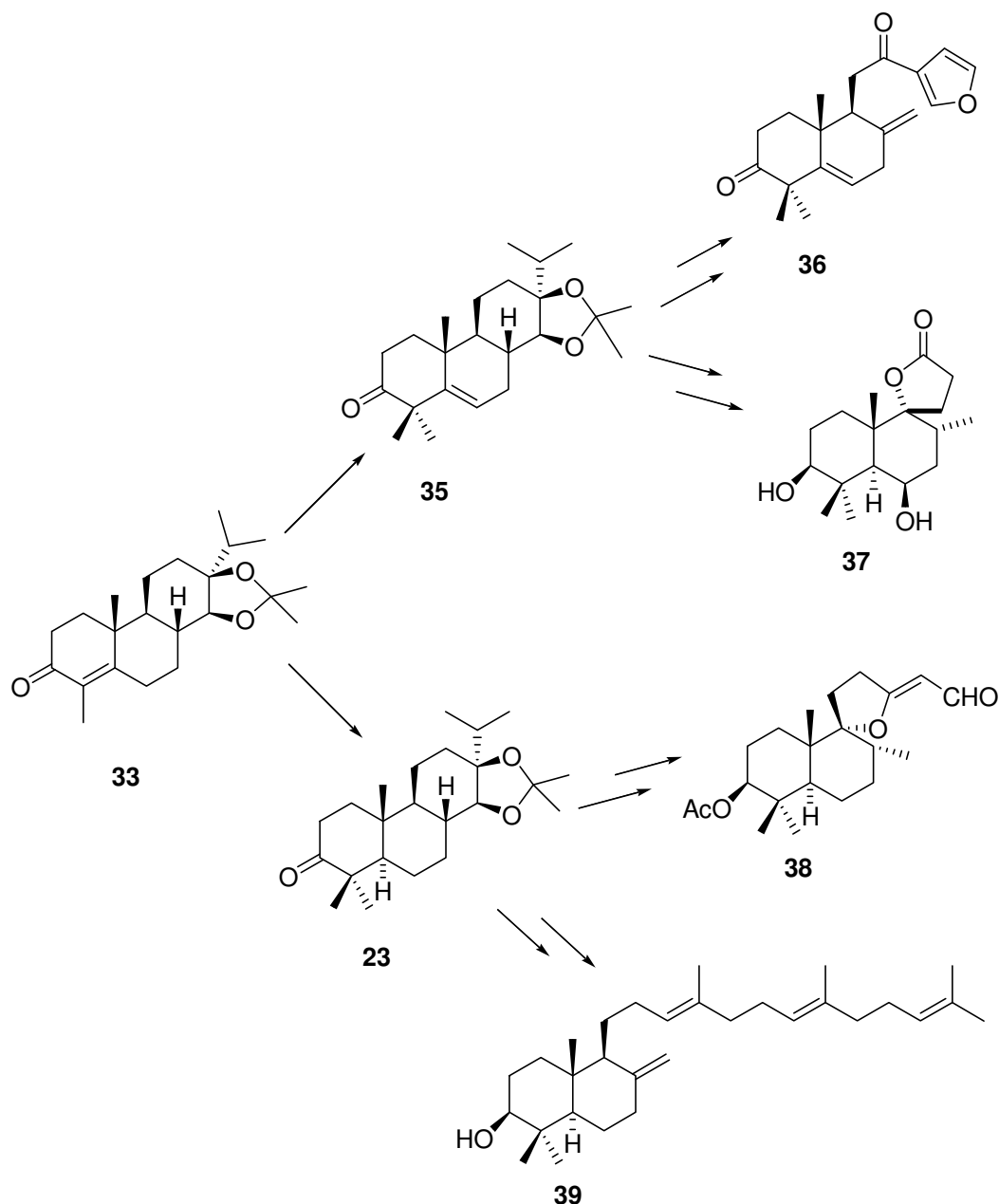
Tabla 1. Ensayo de oxidación del compuesto **32**.

Oxidante	Condiciones	Resultado
Na ₂ CrO ₄	Ac ₂ O, AcOH, AcONa, benceno, reflujo, 16h.	33 (5%)
CrO ₃	3,5-dimetilpirazol, CH ₂ Cl ₂ , t.a, 8h.	33 (55%), 34 (5%)
PCC	Piridina, celita, benceno- CH ₂ Cl ₂ (2:1), reflujo, 4 días.	33 (65%), 34 (22%)
PDC	<i>t</i> -BuOOH, celita, benceno, reflujo, 21 h	33 (40%)
Reactivo de Collins	benceno-CH ₂ Cl ₂ , (2:1), reflujo, 5 h	33 (65%), 34 (15%)

Como se observa, en la mayoría de los casos se obtiene la enona **33** junto a la endiona **34**. El mayor porcentaje de **34** se obtiene cuando la oxidación se lleva a cabo con PCC en presencia de piridina, o utilizando el reactivo de Collins.

La formación de la enona **33** se confirma por la aparición de una señal a 198.8 ppm en el espectro de RMN-¹³C, atribuida al grupo carbonilo conjugado. La presencia del carbonilo se confirma por la aparición de una banda a 1669 cm⁻¹ en el espectro de IR. La estructura de la endiona **34** se confirma del mismo modo que la enona **33**. En este caso el espectro de RMN-¹³C muestra dos señales de sendos carbonilos a 198.8 y 162.5 ppm, los cuales originan dos bandas en el espectro de IR a 1704, 1670 cm⁻¹.

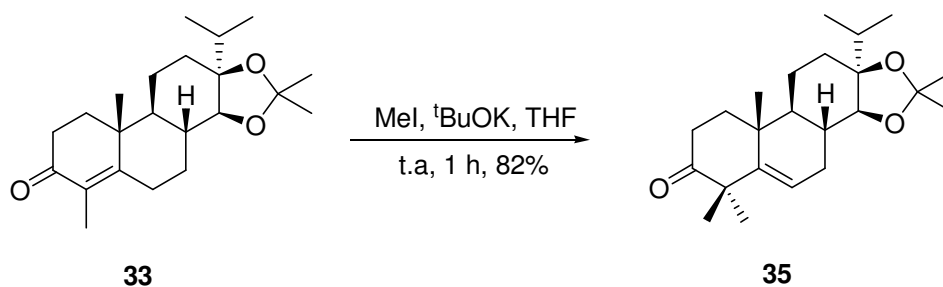
El compuesto **33** posee funciones en el anillo A y C que le hace clave para la síntesis de terpenoides bioactivos naturales oxigenados en C-3. A través del grupo carbonilo α,β -insaturado se puede generar el grupo *gem*-dimetilo característico de los terpenoides bioactivos. También se puede acceder a través del compuesto **35** a productos funcionalizados en el anillo B, como **36** y **37**.

Esquema 11:

La alquilación de la enona **33** mediante yoduro de metilo se llevó a cabo utilizando dos métodos alternativos; ambos generaron el sistema *gem*-dimetilo

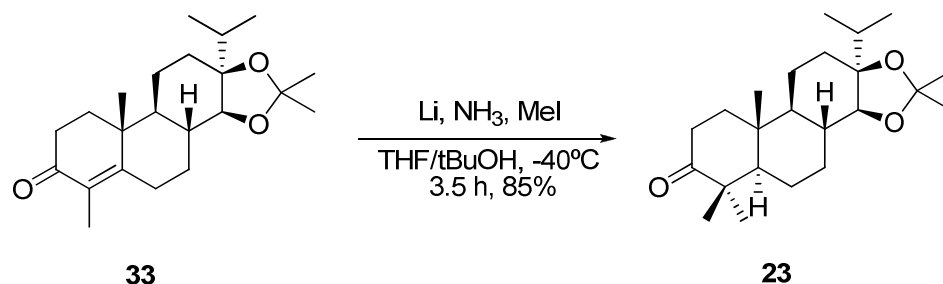
característico de innumerables terpenoides. El uso de *tert*-butóxido potásico como base, proporcionó el compuesto **35** con alto rendimiento, mientras que empleando condiciones de Birch, se obtiene el compuesto **23**.

Cuando se trata una disolución en THF de la enona **33** con *tert*-butóxido potásico y yoduro de metilo se obtiene el alqueno **35**, tras 1h de agitación a temperatura ambiente.



Los mejores resultados se obtuvieron utilizando 1.2 eq de base; cuando se añade más exceso aumenta la formación de compuestos sobrealquilados, y si se añade menos cantidad queda mucho material de partida sin reaccionar. La estructura de **35** fue elucidada mediante RMN-¹H; las señales del *gem*-dimetilo formado aparecen a 0.81 y 1.22 ppm, por otro lado el protón olefínico resuena como doble doblete ($J = 5.3$ y 2.2 Hz) a 5.60 ppm.

Cuando se adiciona una disolución de **33** en THF/*t*BuOH (5:1) sobre amoníaco previamente licuado y se trata con Li y MeI se obtiene la cetona **23**, con un rendimiento del 85%, tras 3.5 horas de agitación a -40 °C.

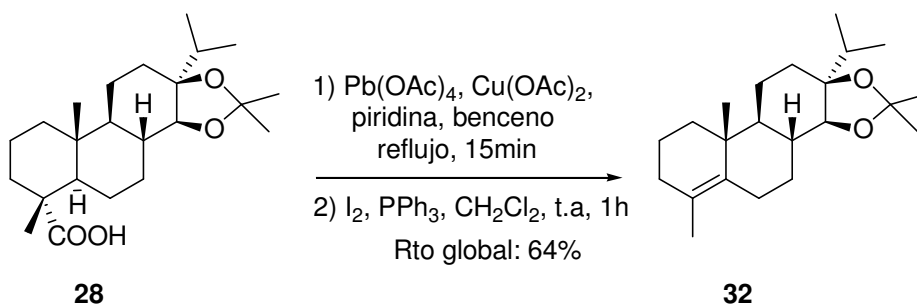


El espectro de RMN-¹H de **23** muestra las señales del *gem*-dimetilo a 1.01 y 1.06 ppm, además de la ausencia de protones olefínicos.

Se ha optimizado el proceso de funcionalización en C-3, obteniendo el alqueno intermedio **32**, directamente a partir del ácido **28**. Los procesos de descarboxilación directa del ácido abiético (**1**) y sus derivados da lugar a una mezcla de los tres posibles alquenos regioisómeros, junto a una pequeña cantidad de acetato terciario^{50, 51}. Hasta el momento no se ha descrito ninguna metodología de descarboxilación que de lugar a un único compuesto, por lo que la obtención de esta mezcla limita la aplicabilidad de la descarboxilación.

Hemos comprobado que si la mezcla de los tres regioisómeros y el acetato terciario se tratan con el sistema I₂/PPh₃ resulta únicamente el alqueno **32**; este nuevo procedimiento abre una vía para funcionalizar en C-3 el ácido abiético de manera rápida y eficiente, y hace que la descarboxilación de estos ácidos sea una reacción más aplicable.

Tras el tratamiento del ácido **28** con tetracetato de plomo y acetato de cobre en benceno a reflujo, la mezcla formada resultante se hizo reaccionar con I₂ y PPh₃, dando lugar únicamente al alqueno tetrasustituido **32**, con un rendimiento global del 64%.



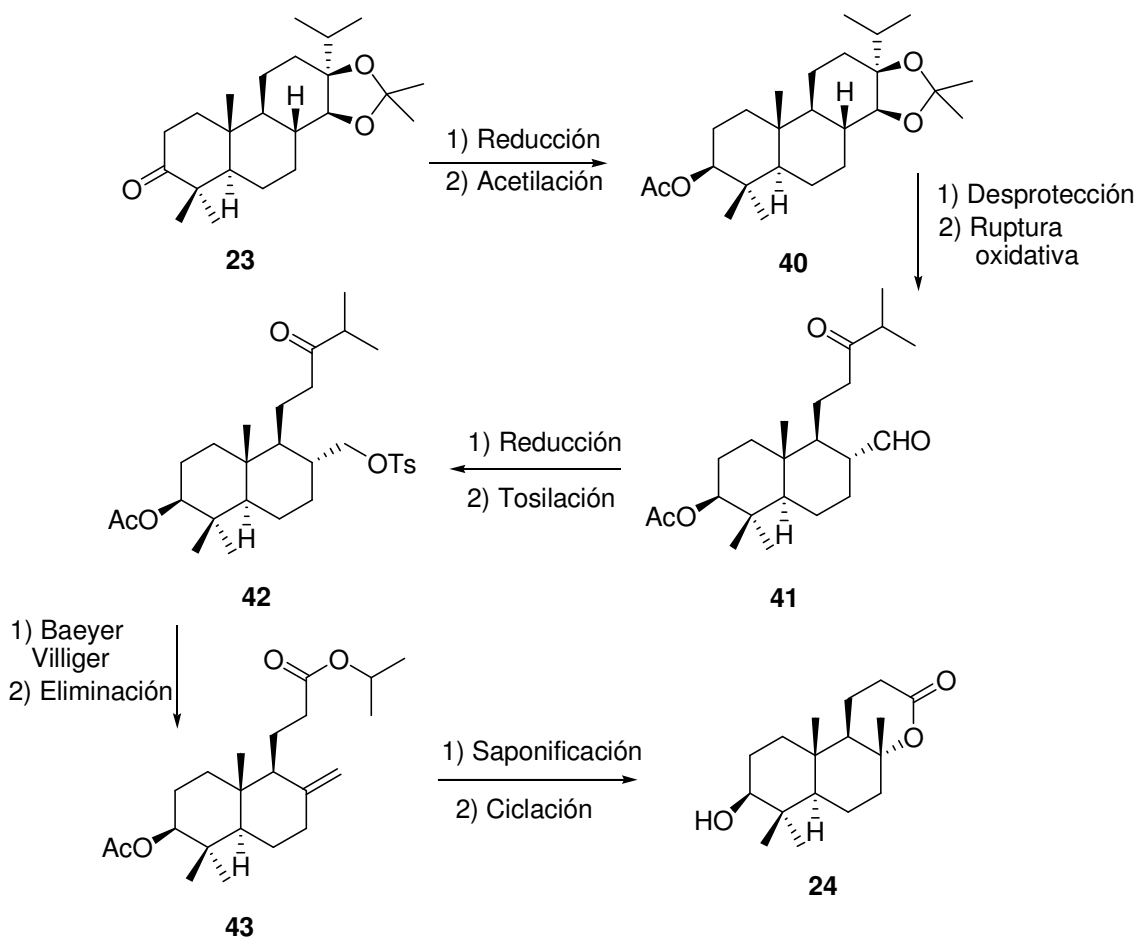
2.2 Preparación de la lactona **24** a partir de la cetona **23**.

El sintón **24** puede obtenerse a partir del intermedio **23** de manera similar a la descrita para la preparación del sintón **3**, previa reducción de la cetona del anillo A, seguida de acetilación y desprotección del grupo acetónido. El esquema 12 muestra el planteamiento sintético desarrollado.

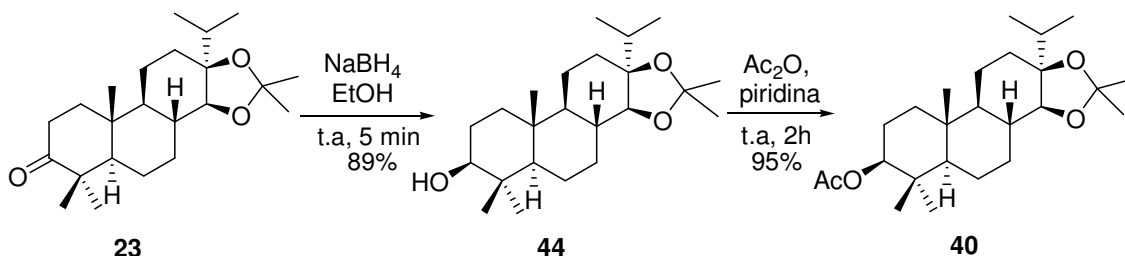
⁵⁰ Huffman, J. W. *Journal of Organic Chemistry*, **1970**, *35*, 478-483.

⁵¹ Buenell, R. H.; Côte, C.; Théberge, N. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1459-1467.

Esquema 12:

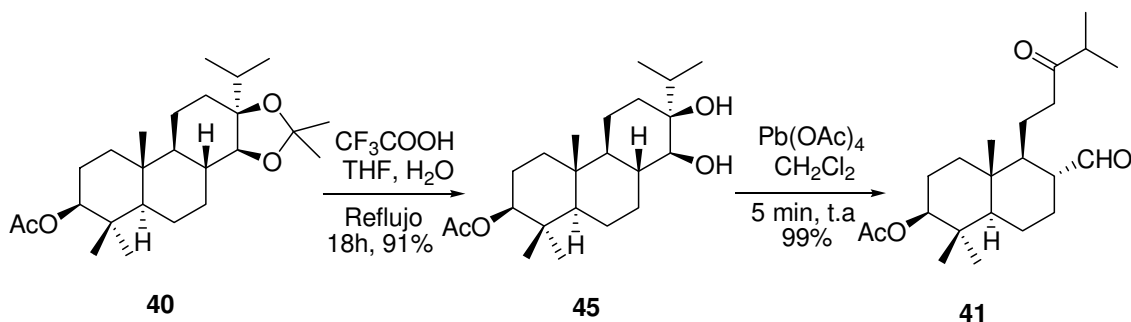


El tratamiento de la cetona **23** con borohidruro sódico en etanol proporcionó el alcohol **44** con un rendimiento del 89%. El posterior tratamiento con anhídrido acético y piridina, tras dos horas de agitación a temperatura ambiente, condujo al acetilderivado **40** con un rendimiento del 95%.



En el espectro de RMN- ^1H de **40** aparece un singlete a 2.04 ppm originado por el metilo del grupo acetato, y se observa el desplazamiento a campo más bajo, con respecto a **44**, de la señal originada por el protón situado en C-3, que aparece a 4.48 ppm, mientras que en **44** aparece a 3.14 ppm.

La hidrólisis del grupo acetónido de **40** se lleva a cabo mediante tratamiento con ácido trifluoroacético y agua; tras 18 horas de reacción se obtiene el diol **45** con un rendimiento del 91%.



Cuando se trata el diol **45** con acetato de plomo se obtiene el cetoaldehído **41** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La estructura de **41** se ha confirmado mediante técnicas espectroscópicas; el espectro de IR muestra dos bandas a 1711 y 1731 cm^{-1} correspondientes a sendos carbonilos. El espectro de RMN- ^{13}C muestra dos señales a 204.8 y 213.8 ppm, originadas por el aldehído y la cetona respectivamente.

Se ha investigado una nueva metodología de hidrólisis de acetales, y ruptura oxidativa simultánea, utilizando el compuesto **46** como modelo. Para conseguir este objetivo se ensayaron condiciones ácidas en un medio oxidante. El empleo de HIO_4 dio lugar a una mezcla compleja. Cuando se utilizó CAN se obtuvo el producto de desprotección, pero la combinación de CAN y NaIO_4 dio lugar a una mezcla compleja. La combinación de acetato de plomo y ác. acético o trifluoroacético tampoco proporcionó el producto deseado. La Tabla 2 recoge las condiciones empleadas y los resultados obtenidos.

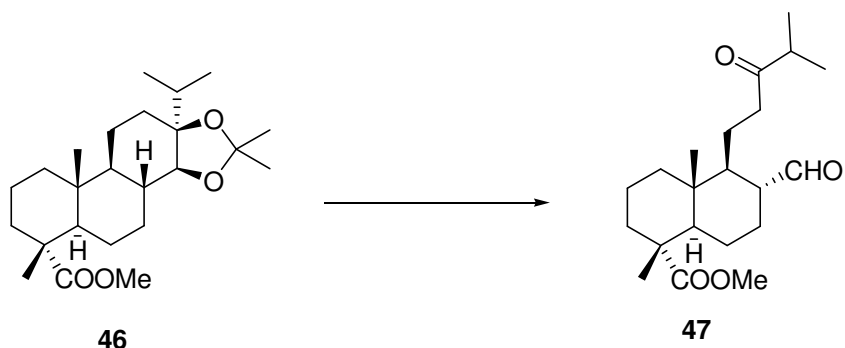
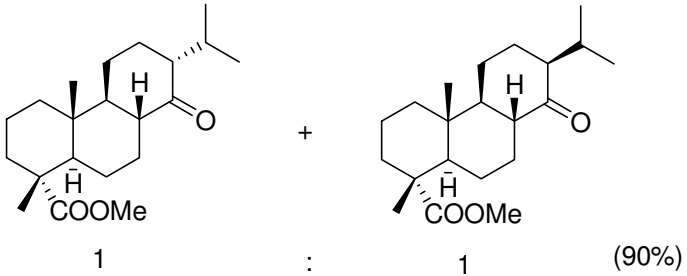
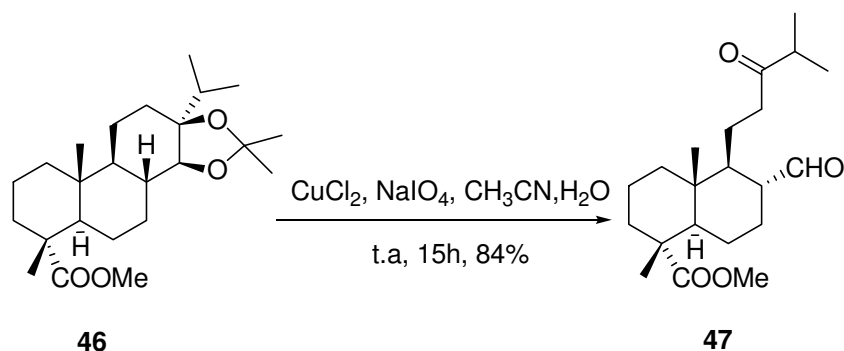


Tabla 2: Ensayos de hidrólisis del isopropilidenderivado **46** y simultánea ruptura oxidativa del diol resultante.

CONDICIONES	RESULTADO
HIO ₄ , MeOH, reflujo, 28h	Mezcla compleja
CAN, CH ₃ CN, H ₂ O, reflujo, 5h	Producto de desprotección*
CAN, NaIO ₄ , CH ₃ CN, H ₂ O, reflujo	Mezcla compleja
Pb(OAc) ₄ , CF ₃ COOH, benceno, reflujo	 1 : 1 (90%)
Pb(OAc) ₄ , CH ₃ COOH, benceno, reflujo	No reacciona

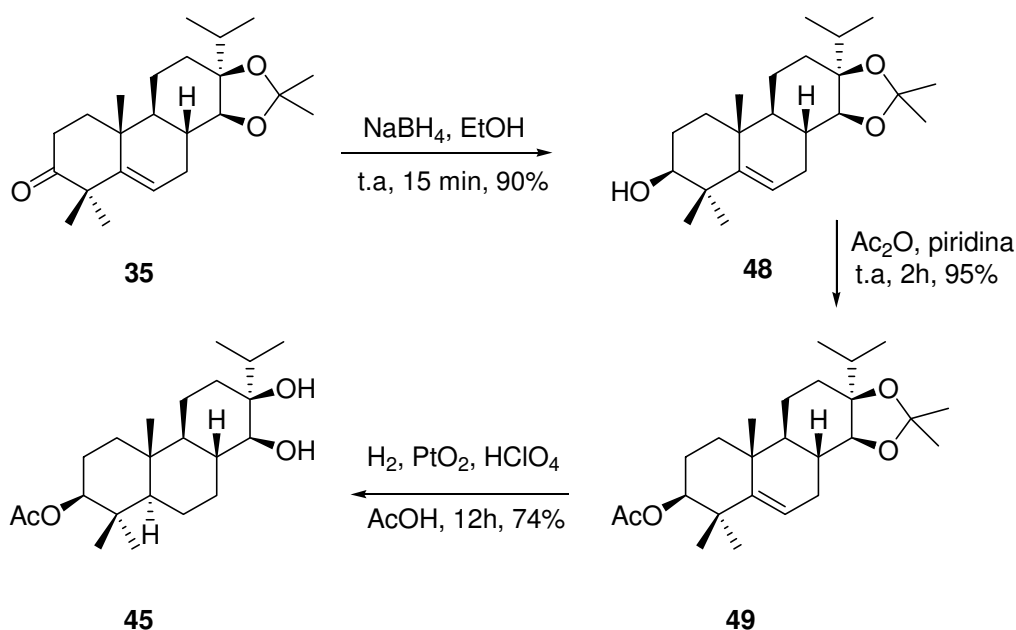
*Con 78 mg se obtuvo un rendimiento del 75%, con 100 mg del 52% y con 340 mg se obtiene una mezcla compleja.

Finalmente, se ha conseguido poner a punto un nuevo protocolo para desproteger cetales y romper simultáneamente el diol que se genera, mediante el tratamiento de una disolución del acetal en acetonitrilo con cloruro de cobre (II), y metaperiodato sódico disuelto en agua.

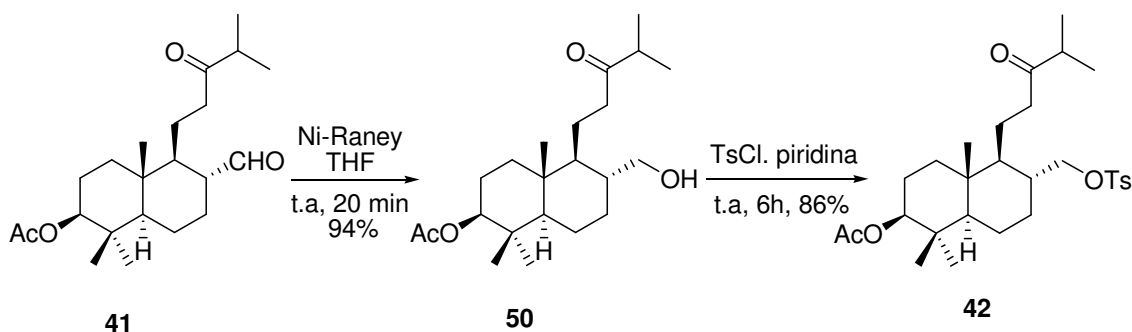


El espectro de RMN-¹H de **47** muestra un doblete ($J = 4.0$ Hz) a 9.52 ppm, correspondiente al protón que posee el grupo aldehído. El espectro de RMN-¹³C muestra dos señales a 204.6 y 213.9 ppm, correspondientes al aldehído y a la cetona respectivamente.

Además de la cetona **23**, la cetona **35** también puede emplearse para la obtención del diol **45**, mediante reducción de la insaturación que presenta en el anillo B, tras reducir la cetona y obtener el correspondiente acetil derivado. El doble enlace que presenta **35** no es fácilmente reducible; si se utiliza Pd/C como catalizador, la insaturación queda intacta, cuando el disolvente es metanol o ác. acético; tampoco se consigue la reducción cuando se utiliza dióxido de platino como catalizador, empleando los disolventes mencionados. Esta reducción se ha conseguido en presencia de ác. perclórico, utilizando dióxido de platino como catalizador y ác. acético como disolvente. Bajo estas condiciones ácidas también se produce la desprotección del acetal, por lo que se obtiene el diol **45** con un rendimiento del 74%.

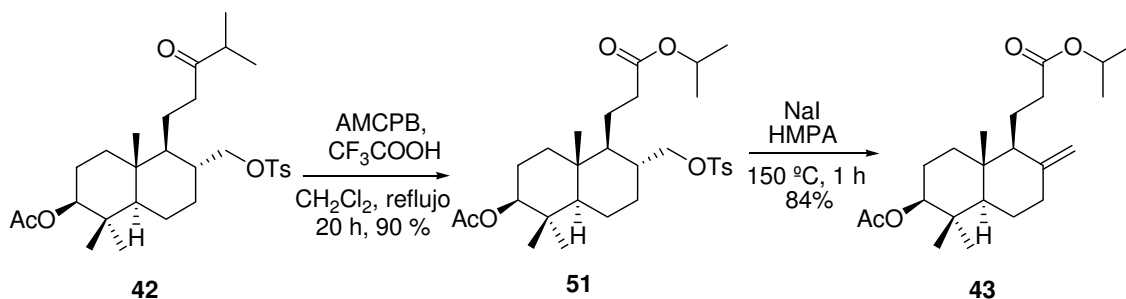


La reducción quimioselectiva de la función aldehído frente a la función cetona en el compuesto **41** se ha llevado a cabo mediante tratamiento con Ni-Raney¹¹. Cuando se añade este reactivo a una disolución de **41** en THF se produce, tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reducción de la función aldehído, obteniéndose la hidroxicetona **50** con un rendimiento del 94%.



Cuando se trata una disolución del alcohol **50** en piridina con cloruro de *p*-toluensulfonilo se forma el tosilderivado **42** con un rendimiento del 88%. La estructura de **42** se ha corroborado mediante RMN-¹H; se pueden observar dos dobletes a 7.34 y 7.77 ppm, originados por los protones aromáticos, además de un singlete a 2.45 ppm debido al metilo unido al anillo aromático.

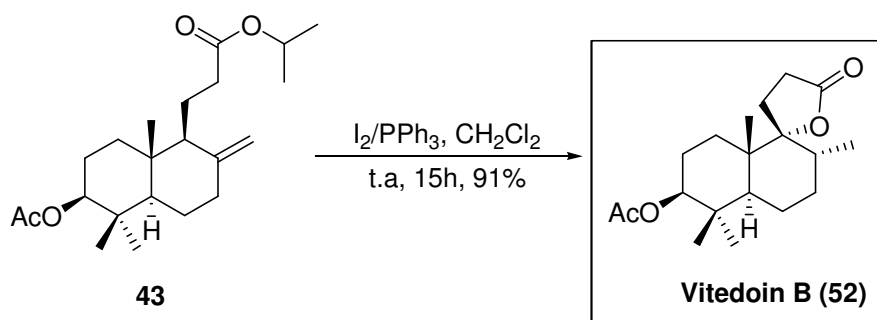
La reacción de Baeyer-Villiger sobre la cetona **42** se ha llevado a cabo mediante la adición de ácido *m*-cloroperbenzoico y ácido trifluoroacético sobre una disolución de dicha cetona en diclorometano; así se obtiene un 92% del compuesto **51**, tras 20 horas de agitación a reflujo. La eliminación de ácido *p*-toluensulfónico se ha llevado a cabo mediante el tratamiento de una disolución del tosilderivado **51** en HMPA con NaI a 150 °C.



Como se ha visto anteriormente, el transcurso de la reacción de Baeyer-Villiger se puede seguir fácilmente mediante RMN-¹H, observando la señal del metino del grupo isopropilo: en el compuesto **42** aparece a 2.51 ppm, mientras que en el compuesto **51**

aparece a 4.96 ppm. La formación del doble enlace exocíclico se confirma mediante RMN-¹H por la aparición de dos singletes a 4.51 y 4.86 ppm, originados por los protones del metileno exocíclico, que aparece en RMN-¹³C a 107.0 y 147.2 ppm.

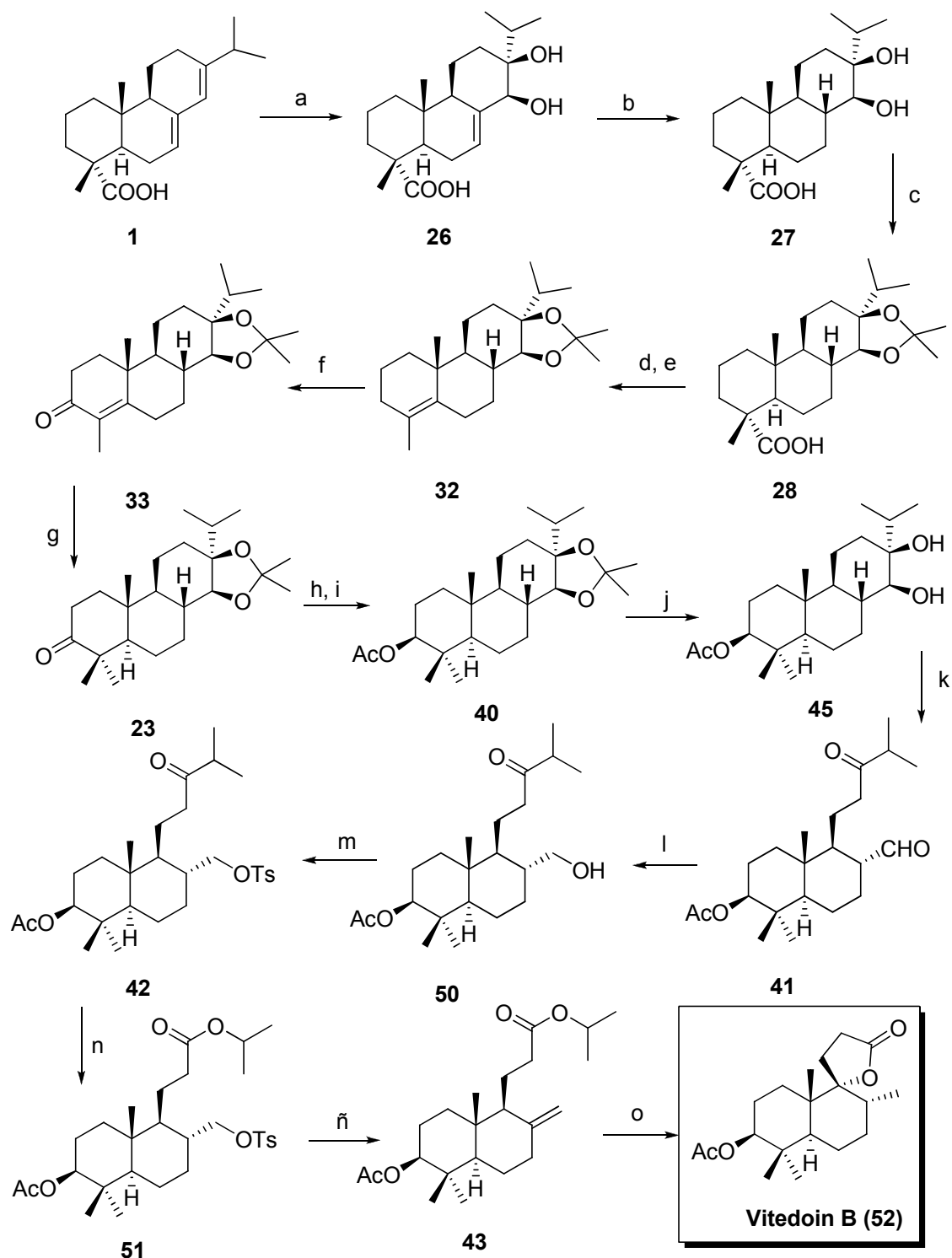
El intermedio **43** ha sido utilizado para completar la primera síntesis de vitedoin B, producto natural aislado de las semillas de *Vitex negundo*⁵² en el año 2004. El tratamiento de este sintón con el sistema I₂/PPh₃ conduce a la formación de vitedoin B con un rendimiento del 91%. Los datos espectroscópicos obtenidos para **52** coinciden con los descritos en literatura.¹⁹



El esquema 13 muestra la síntesis de Vitedoin B, desarrollada en 16 etapas y con un rendimiento del 9.3%.

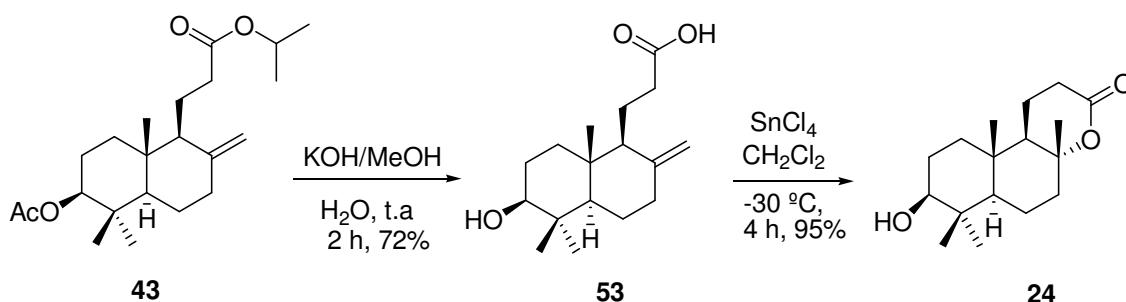
⁵² Ono, M.; Nishida, Y.; Masuoka, C.; Li, J. C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Nohara, T., *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2073-2075.

Esquema 13:

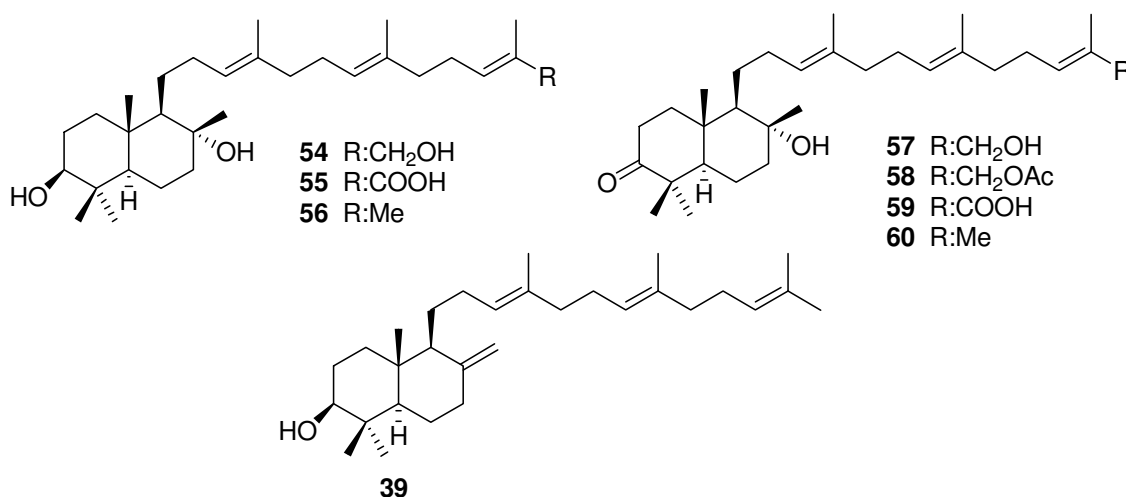


a) OsO_4 , Me_3NO , piridina, tBuOH , 5 días, reflujo, 70%. b) H_2 , Pd-C, MeOH, t.a, 12h, 95%. c) 2,2-dimetoxipropano, APTS, acetona, reflujo, 4h, 88%. d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, piridina, benceno, reflujo, 15 min. e) I_2 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , t.a, 1h, 65% 2 etapas. f) PCC, piridina, celita, benceno- CH_2Cl_2 (2:1), reflujo, 4 días, 65%. g) Li, NH_3 , MeI, THF/ tBuOH , -40°C , 3.5 h, 85%. h) NaBH_4 , EtOH, t.a, 5 min, 89%. i) Ac_2O , piridina, t.a, 2h, 95%. j) CF_3COOH , H_2O , THF, reflujo, 18h, 91%. k) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , t.a, 5 min, 99%. l) Ni-Raney, THF, t.a, 20 min, 94%. m) CITs, piridina, t.a, 6h, 88%. n) AMCPB, CF_3COOH , CH_2Cl_2 , reflujo, 20 h, 92%. ñ) NaI, HMPA, 150°C , 1 h, 84%. o) I_2/PPh_3 , CH_2Cl_2 , t.a, 15h, 91%.

La saponificación del acetato y del éster isopropílico que posee **43** se lleva a cabo de manera simultánea mediante el tratamiento con una disolución 2N de KOH en metanol, en presencia de agua, obteniéndose así el hidroxiácido **53**. Finalmente el sintón **24** se obtiene a través de la ciclación del ácido **53**, mediante tratamiento con SnCl₄ a baja temperatura. El espectro de RMN-¹H de **24** muestra como señal característica un singlete a 1.39 ppm, originado por el metilo unido a carbono oxigenado, este metilo resuena a 22.8 ppm en el espectro de RMN-¹³C.

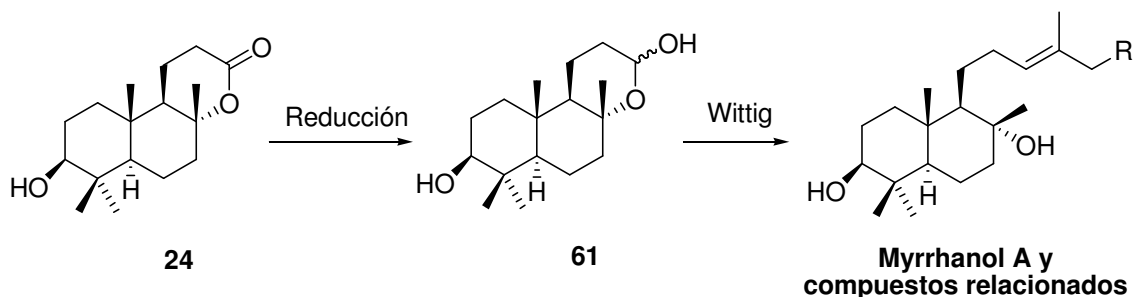


El sintón **24** puede emplearse para la preparación de una familia de triterpenos que han sido aislados recientemente de *Balsamodendron Mukul* (una planta autóctona de India y zonas cercanas), de los cuales destacan Myrrhanol A (**54**) y Myrrhanona A (**57**), por sus actividades antiinflamatorias⁵³. La síntesis del triterpeno **39** y compuestos relacionados también sería viable a partir de este sintón



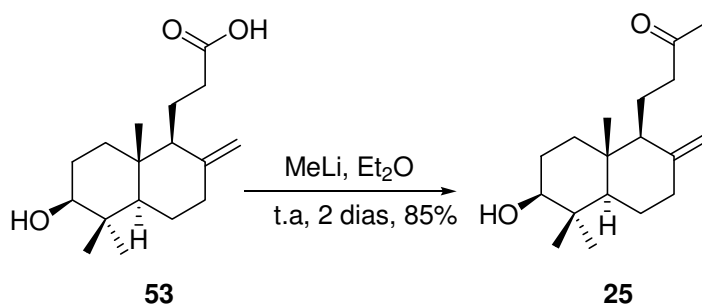
⁵³ Kimura, I; Yoshikawa, M; Kobayashi, S; Sugihara, Suzuki, M; Oominami, H; Murakami, T; Matsuda. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 985–989.

Mediante una reducción de la lactona **24** se puede obtener el lactol **61** que, a través de una reacción de Wittig, puede emplearse para acceder a esta familia de compuestos.



2.3 Preparación de la hidroxicetona **25** a partir del hidroxiaácido **53**.

La hidroxicetona **25** se obtuvo, con un 85% de rendimiento, mediante tratamiento del hidroxiaácido **53** con MeLi en dietiléter, durante dos días a temperatura ambiente.

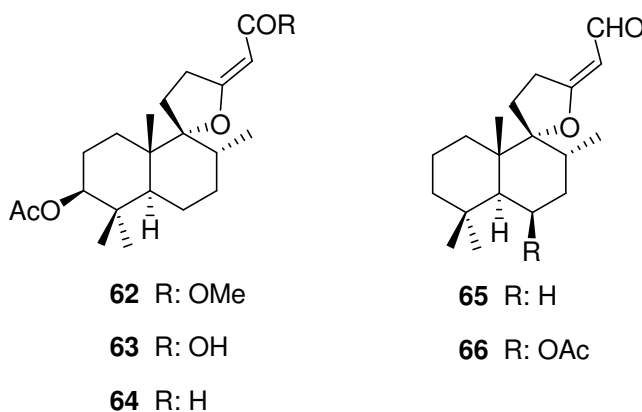


La formación de **25** se confirma principalmente mediante una señal a 2.10 ppm en el espectro de RMN-¹H y otra a 30.1 ppm en el espectro de RMN-¹³C, originadas por el metilo unido a la cetona; dicha cetona origina una banda de absorción a 1717 cm⁻¹ en el espectro de IR.

3. SÍNTESIS DE NEGUNDOIN A (62). PRIMERA METODOLOGÍA DE SÍNTESIS DE ESPIRO ENOL ÉTERES.

Una vez oxigenado el anillo A en C-3, y estudiada la degradación del anillo C se aplicaron estos resultados para desarrollar la primera síntesis de algunos productos naturales. Recientemente han sido aislados de diferentes especies del género *Vitex*, plantas que han sido usadas durante años en la medicina popular de algunos países asiáticos, una serie de nuevos *nor*-diterpenos con actividades biológicas relevantes. Estos compuestos poseen una estructura tricíclica con un aldehído, ácido o éster insaturados junto a un espiro enol éter. Concretamente de *Vitex Negundo*⁵⁴ han sido aislados Negundoin A (62), B (63) y C (64), que poseen actividad antiinflamatoria, y de *V. Trifolia*⁵⁵ se han aislado los aldehidos 65 y 66 que poseen actividad tripanocida (figura 2).

Figura 2:



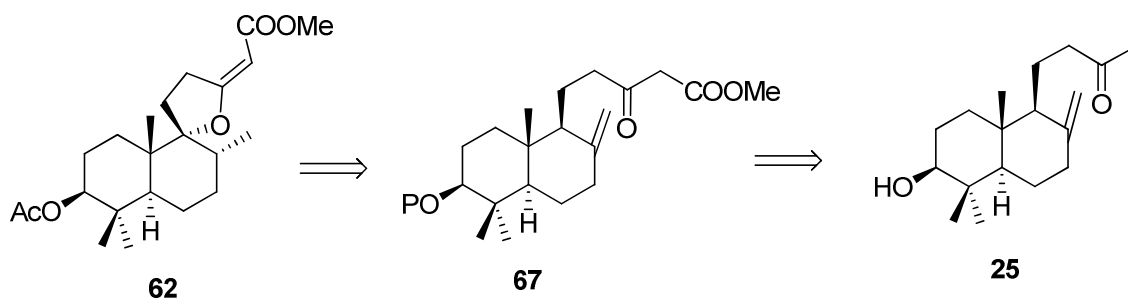
Debido al esqueleto tricíclico único de estos compuestos, junto a la impresionante actividad biológica de alguno de ellos, nos hemos marcado como objetivo el desarrollo de una estrategia sintética para acceder a estos productos naturales. El esquema 13 muestra la estrategia retrosintética planificada para acceder a los productos objetivo. El enol éter espirocíclico será formado mediante espiroanulación

⁵⁴ Zheng, C. J.; Huang, B. K.; Wang, Y.; Ye, Q.; Han, T.; Zhang, Q. Y.; Zhang, H.; Qin, L. P., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 175-181.

⁵⁵ Kiuchi, F.; Matsuo, K.; Ito, M.; Qui, T. K.; Honda, G., *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 1492-1494.

del enol derivado del β -cetoéster **67**, fácilmente obtenible a partir de la metilcetona **25**, obtenida anteriormente.

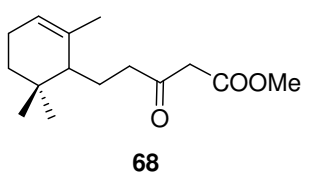
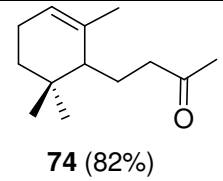
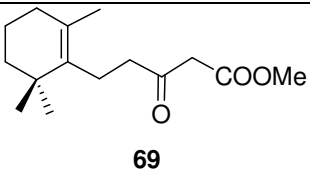
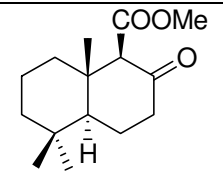
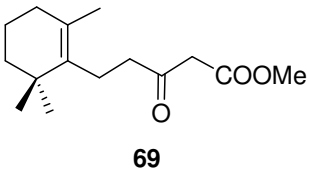
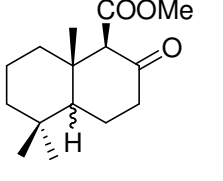
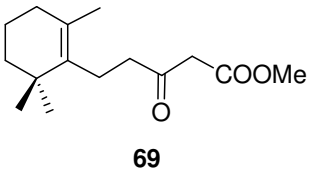
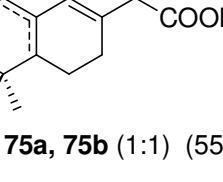
Esquema 14:



En primer lugar se estudió la construcción del sistema de espiro enol éter que poseen los compuestos objetivo mediante espiroanulación del enol éter derivado de los β -cetoésteres **68** y **69**, bajo diferentes condiciones de reacción (tabla 3).

Tabla 3: Tratamiento de los β -cetoésteres **68** y **69** con algunos agentes ciclantes.

Entrada	β -cetoésteres	Condiciones de reacción	Producto/s obtenido/s
1	 68	BF ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -30 °C, 2.5 h	 70 (42 %)
2	 68	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t.a, 45 min	 71 (α -H) (1:1) (74%) ⁵⁶ 72 (β -H)
3	 68	TsOH, benceno, 60 °C, 12 h	 73 (40 %)

4	 <p style="text-align: center;">68</p>	<p style="text-align: center;">Pd(OAc)₂, DMF, 100 °C, 2 h</p>	 <p style="text-align: center;">74 (82%)</p>
5	 <p style="text-align: center;">69</p>	<p style="text-align: center;">SnCl₄, CH₂Cl₂, 30 °C, 2 h</p>	 <p style="text-align: center;">71 (71%)⁵⁸</p>
6	 <p style="text-align: center;">69</p>	<p style="text-align: center;">I₂, CH₂Cl₂, t.a, 7 h</p>	 <p style="text-align: center;">71 (α-H) (1:1) (50 %) 72 (β-H)</p>
7	 <p style="text-align: center;">69</p>	<p style="text-align: center;">Amberlyst A-15, CH₂Cl₂, reflujo, 27 h</p>	 <p style="text-align: center;">75a, 75b (1:1) (55 %)</p>

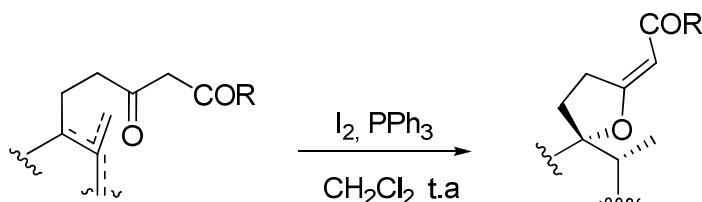
El hidroxiéster bicíclico **70** fue obtenido después de someter el β-cetoéster **68** a un tratamiento con trifluoruro de boro eterato, en diclorometano a – 30 °C durante 2.5 horas, en un proceso en el que se recupera aproximadamente un 50% del material de partida inalterado. Cuando se incrementa la temperatura o se prolonga el tiempo de reacción se obtiene una mezcla compleja. El tratamiento del compuesto **68** con SnCl₄ en diclorometano, a temperatura ambiente durante 45 minutos, genera una mezcla 1:1 de los cetoésteres bicíclicos **71** y **72**, *trans*- y *cis*- fusionados, respectivamente⁵⁶. No se observa reacción cuando se trata, a temperatura ambiente, el compuesto **68** con ácido p-toluensulfónico, obteniéndose en moderado rendimiento el hidroxiéster **73** cuando la reacción se lleva a cabo a 60 °C. La metilcetona **74** fue obtenida, junto a una pequeña cantidad de su correspondiente cetona α,β-insaturada, tras un tratamiento a 100 °C del

⁵⁶ (a) Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelli, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1935.
(b) Mori, K.; Aki, S.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 319.

cetoéster **68** con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en dimetilformamida; la reacción no tiene lugar tras 12 horas a temperatura ambiente⁵⁷. Por otro lado, el β -cetoéster **69** se transforma en el cetoéster bicíclico **71** mediante tratamiento con SnCl_4 en diclorometano a 30 °C⁵⁸. Se obtuvo una mezcla de los cetoésteres diastereoisómeros **71** y **72**, tras el tratamiento de **69** con yodo en diclorometano, a temperatura ambiente. Los ésteres regioisómeros **75a** y **75b** fueron obtenidos tras tratar el compuesto **69** con resina catiónica en diclorometano, bajo reflujo.

En el transcurso de nuestra investigación en el uso del sistema $\text{I}_2\text{-PPh}_3$ ^{46,49} se encontró que algunos β -cetoésteres insaturados eran eficientemente transformados en los correspondientes espiro enol éteres, en presencia de este reactivo. De este modo el β -cetoéster **68** fue convertido con completa regio- y estereoselectividad en el compuesto espiránico **81**, mediante un tratamiento con este sistema en diclorometano, a temperatura ambiente durante 12 horas (Tabla 4). De manera similar, el compuesto **79**, obtenido de manera inmediata a partir del intermedio **5**, que fue previamente obtenido durante el estudio de la degradación del anillo C del ácido abiético, fue transformado con buen rendimiento en el compuesto espiránico **84**, que es un análogo de negundoïn A.

Para optimizar las condiciones de reacción y establecer el alcance de esta reacción fueron estudiados otros β -cetoésteres (Tabla 4). Como puede observarse, en todos los casos se obtuvo el correspondiente espiro enol éter con completa regio- y estereoselectividad, y como único producto. Los β -cetoaldehídos muestran un comportamiento similar, así el compuesto **80** fue transformado, bajo las mismas condiciones de reacción, en el espirano **85**, un aldehído tripanocida aislado de *Vitex trifolia*⁵⁵.

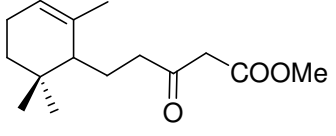
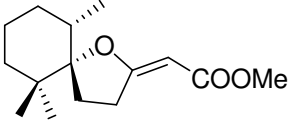
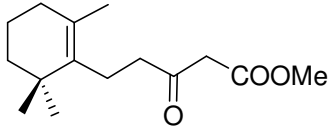
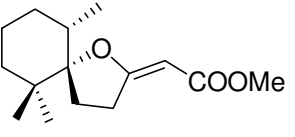
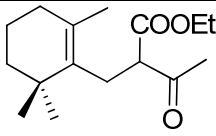
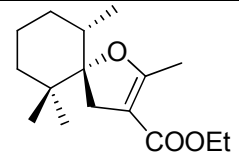
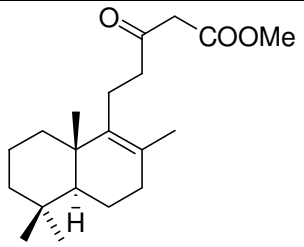
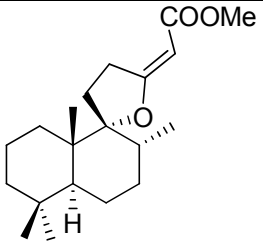
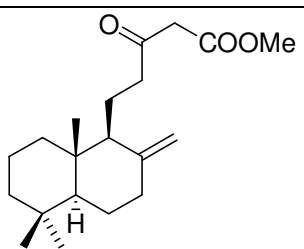
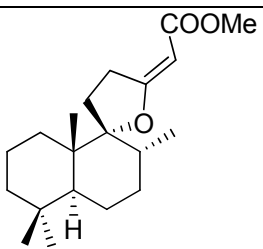


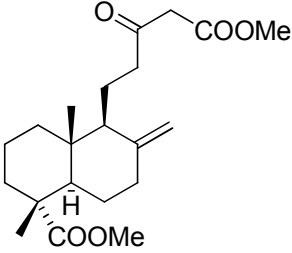
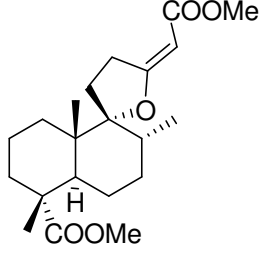
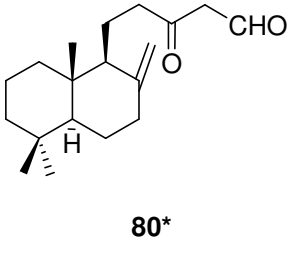
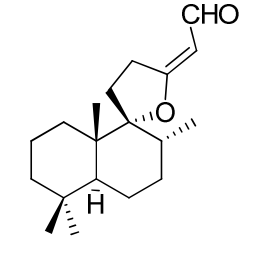
R: H, OMe

⁵⁷ Para ejemplos recientes de descarboxilación de β -cetoésteres mediadas por paladio, ver: Marinescu, S. C.; Nishimata, T.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1039-1042.

⁵⁸ Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; González-Coloma, A.; Pardo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2182-2198.

Tabla 4: Espiroanulación de algunos β -cetoésteres y β -cetoaldehdos mediante I_2 - PPh_3 .

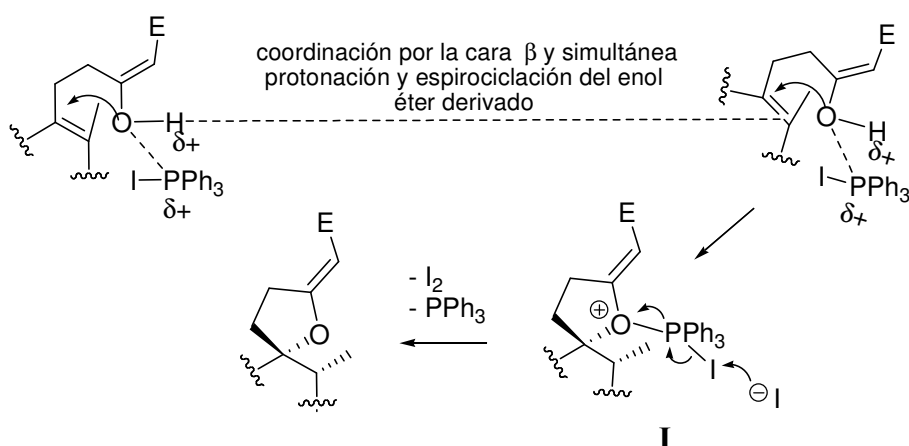
Entrada	Compuesto β -dicarbonílico	t	Producto
1	 <p>68</p>	8 h	 <p>81 (58%)**</p>
2	 <p>69</p>	8 h	 <p>81 (65%)**</p>
3	 <p>76</p>	5 h	 <p>82 (81%)</p>
4	 <p>77*</p>	5 h	 <p>83 (90%)</p>
5	 <p>78*</p>	5 h	 <p>83 (89%)</p>

6	 <p style="text-align: center;">79</p>	5 h	 <p style="text-align: center;">84 (87%)</p>
7	 <p style="text-align: center;">80*</p>	5 h	 <p style="text-align: center;">85 (82%)</p>

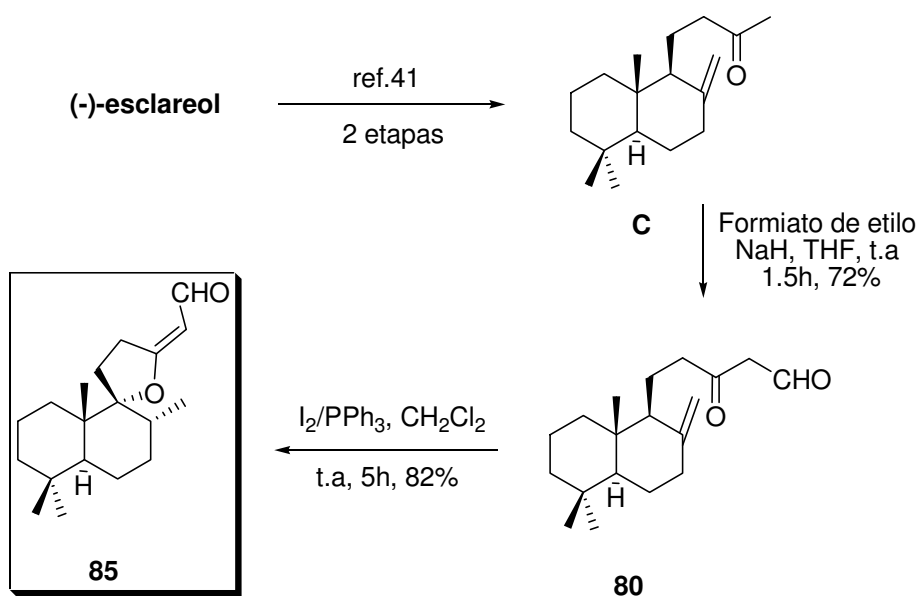
*Los compuestos **77**, **78** y **80** se han sintetizado a partir del diterpeno (-)-esclareol.

**Se recupera el material de partida.

Revisando los mecanismos propuestos en bibliografía para las adiciones electrofílicas catalizadas por ácido, se propone que dichas adiciones pueden ocurrir, bien *via* el carbocatión o, en su lugar, de manera concertada, dependiendo de la olefina sustrato. Los procesos de adición en medio ácido, que ocurren a través de la formación de un carbocatión, siempre dan lugar a mezclas de productos, por lo que al observar los resultados, en los que no se obtienen subproductos, se intuye que el proceso ocurre a través de un mecanismo concertado y, a la vista de los productos obtenidos, la adición es *anti*. Estamos pues ante un proceso concertado de adición electrofílica *anti* del enol, un posible mecanismo implicaría la actuación del enol como nucleófilo y dador de protones. El grupo hidroxilo enólico, al ser activado por el ión fosfonio, podría transferir su protón por la cara β del enlace olefínico de la molécula adyacente, la cual puede sufrir simultáneamente un ataque *O*-nucleofílico en el C-9, dando lugar al intermedio **I**, precursor de los compuestos espiránicos, y a partir del cual se regeneran los reactivos usados en este proceso catalítico. En compuestos que poseen el doble enlace exocíclico o en posición trisustituida, el reactivo produce en primer lugar una isomerización de dicho doble enlace hacia la posición tetrasustituida, más favorable termodinámicamente, y el proceso ya no tiene lugar de manera catalítica (Esquema 15).

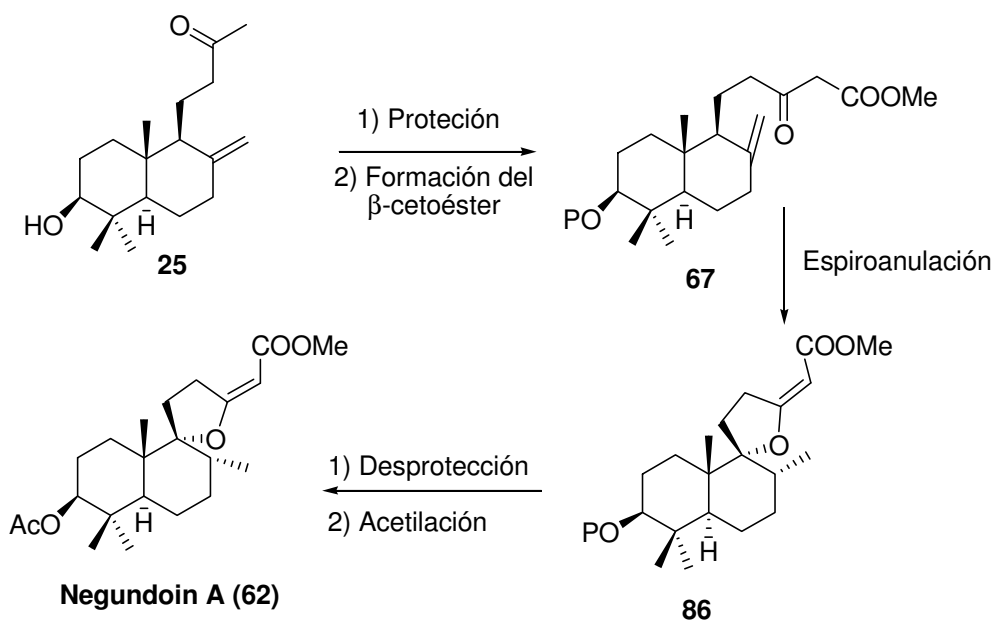
Esquema 15:


Aplicando esta nueva metodología se ha sintetizado el aldehído tripanocida **85**, en cuatro etapas, a partir de escareol, con un rendimiento del 46.4%.

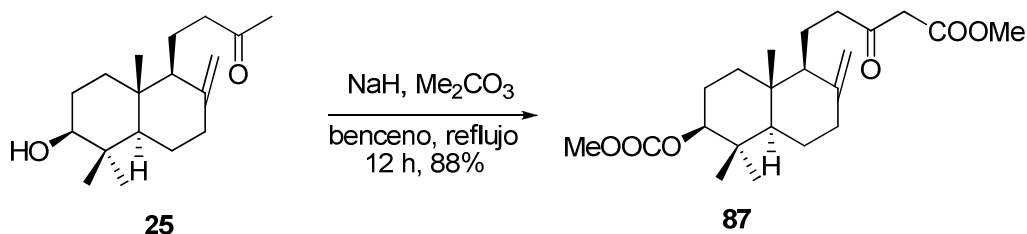


A continuación se elaboró el planteamiento sintético para la preparación de negundoïn A a partir del sintón **25** (Esquema 16). El sintón **25** se transformará en el correspondiente β -cetoéster **67** que, tras una espiroanulación con $\text{I}_2\text{-PPh}_3$, desprotección de la función oxigenada en C-3 y acetilación del grupo hidroxilo, dará lugar a negundoïn A (**62**).

Esquema 16:

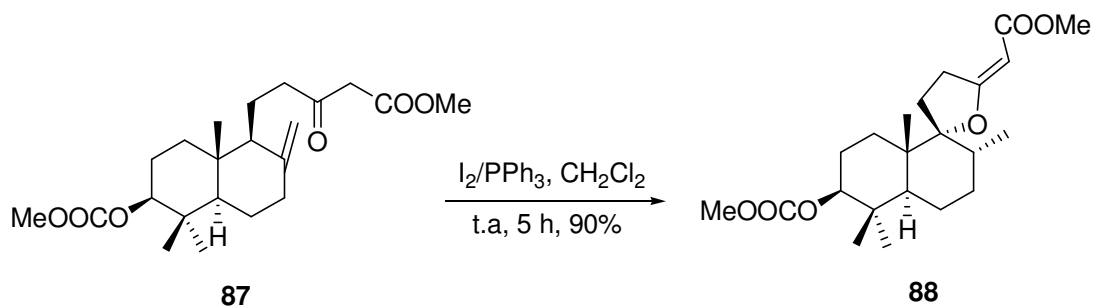


El tratamiento de una mezcla de la hidroxicetona **25** y NaH en benceno, agitada durante 5 minutos, con un exceso de carbonato de dimetilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 12 horas, proporcionó el β-cetoéster **87** con un 88% de rendimiento.



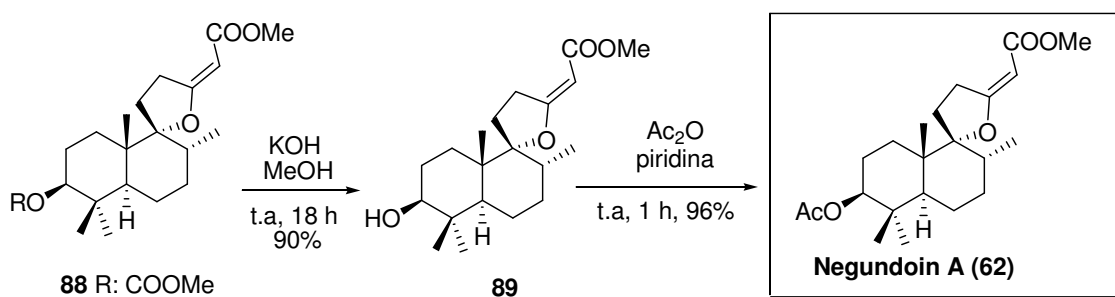
La estructura de **87** se confirma mediante las técnicas espectroscópicas usuales. El espectro de RMN-¹H muestra dos singletes a 3.73 y 3.77 ppm originados por los metilos unidos a oxígeno, y un singlete a 3.41, atribuible al metileno adyacente a los dos grupos carbonilo; el espectro de RMN-¹³C muestra dicho metileno a 49.1 ppm y los metilos unidos a oxígeno a 52.3 y 54.5 ppm.

Una vez obtenido el β-cetoéster **87** se le aplicó la ciclación previamente desarrollada para la formación de espiroéteres, consistente en el tratamiento con el sistema I₂/PPh₃ a temperatura ambiente. De esta forma se obtuvo el compuesto **88** tras 5h de reacción, con un rendimiento del 90 %.



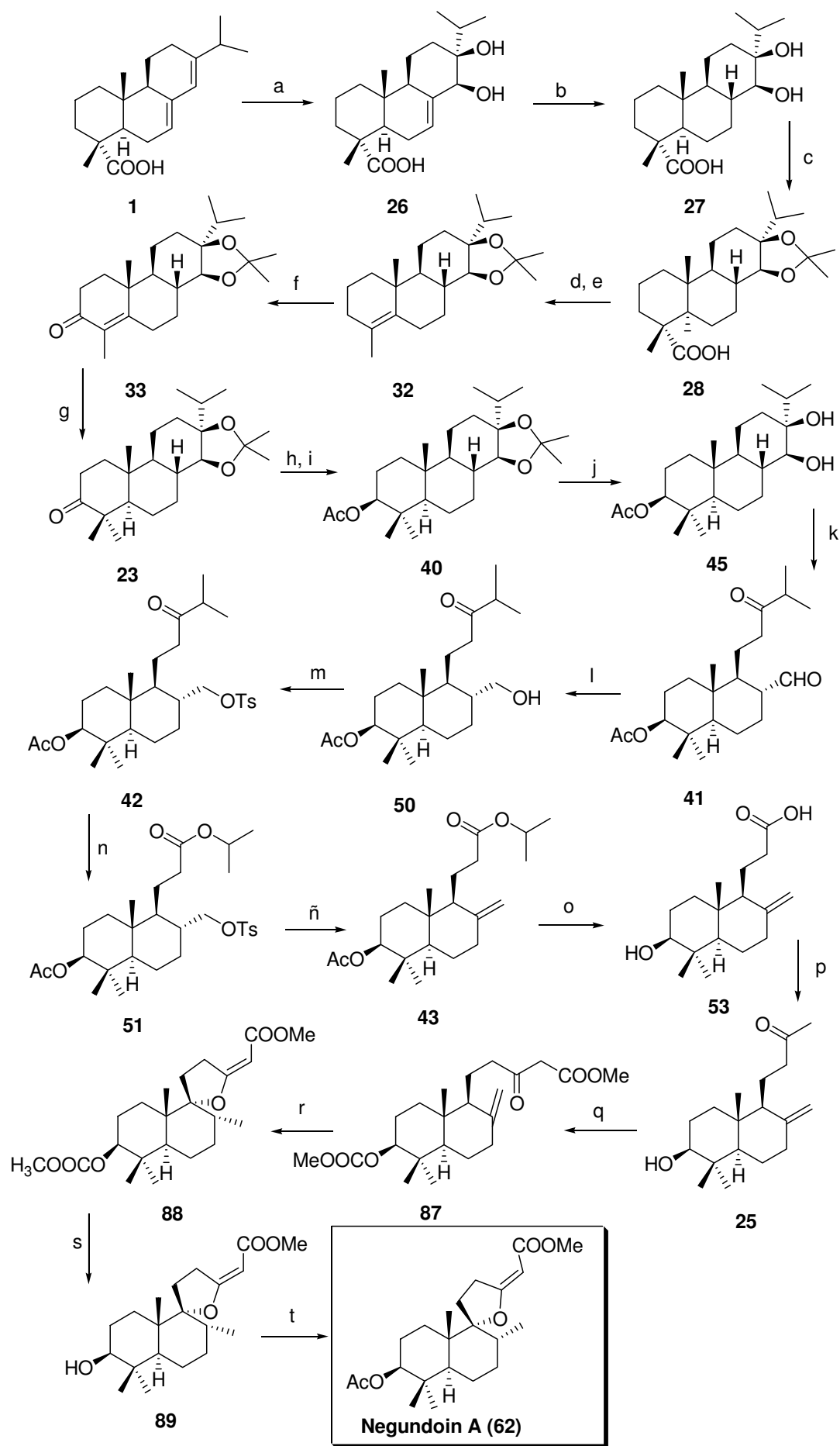
El espectro de RMN-¹H de **88** presenta un doblete ($J = 6.6$ Hz) a 0.77 ppm originado por el metilo de C-8, y un triplete ($J = 1.8$ Hz) a 5.30 ppm, originado por el protón olefínico. El espectro de RMN-¹³C muestra como señales más características una a 97.7 ppm, correspondiente a un carbono cuaternario unido a oxígeno, originada por el carbono espiránico, y otras dos a 83.3 y 155.7 ppm, debidas a los carbonos olefinicos.

La saponificación de **88** se ha llevado a cabo mediante tratamiento con KOH en MeOH. De esta manera se obtiene el hidroxiderivado **89** con un rendimiento del 90%, tras 18 h de agitación a temperatura ambiente. La acetilación se ha llevado a cabo mediante tratamiento con Ac₂O y piridina; tras una hora de agitación a temperatura ambiente se obtiene negundoín A (**62**) con un rendimiento del 96 %. Los datos espectroscópicos de **62** coinciden totalmente con los encontrados en literatura²⁰. El valor de la rotación óptica ($[\alpha]_D^{25} = +12.1$ ($c = 3.5$ CHCl₃); lit²⁰: $[\alpha]_D^{25} = +8.9$ ($c = 0.2$ MeOH)) permite confirmar la estereoquímica absoluta de este compuesto.



Se ha completado la síntesis de negundoín A a partir de ácido abiético en 21 etapas y con un rendimiento del 4.3% (Esq. 17).

Esquema 17:



a) OsO₄, Me₃NO, piridina, tBuOH, 5 días, reflujo, 70%. b) H₂, Pd-C, MeOH, t.a, 12h, 95%. c) 2,2-dimetoxipropano, APTS, acetona, reflujo, 4h, 88%. d) Pb(OAc)₄, Cu(OAc)₂, piridina, benceno, reflujo, 15 min. e) I₂, PPh₃, CH₂Cl₂, t.a, 1h, 65% 2 etapas. f) Piridina, celita, benceno-CH₂Cl₂ (2:1), reflujo, 4 días, 65%. g) Li, NH₃, MeI, THF/tBuOH, -40°C, 3.5 h, 85%. h) NaBH₄, EtOH, t.a, 5 min, 89%. i) Ac₂O, piridina, t.a, 2h, 95%. j) CF₃COOH, H₂O, THF, reflujo, 18h, 91%. k) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, t.a, 5 min, 99%. l) Ni-Raney, THF, t.a, 20 min, 94%. m) Cl-Ts, piridina, t.a, 6h, 88%. n) AMCPB, CF₃COOH, CH₂Cl₂, reflujo, 20 h, 90 %. ñ) NaI, HMPA, 150 °C, 1 h, 84%. o) KOH/MeOH, H₂O, t.a, 2 h, 72%. p) MeLi, Et₂O, t.a, 2 días, 85%. q) NaH, Me₂CO₃, benceno, reflujo, 12h, 88%. r) I₂/PPh₃, CH₂Cl₂, t.a, 5 h, 90%. s) KOH, MeOH, t.a, 18 h, 90%. t) Ac₂O, piridina , t.a, 1 h, 96%.

EXPERIMENTAL

1. TÉCNICAS GENERALES

Instrumentación

Poder rotatorio ($[\alpha]_D$). Los valores de rotación óptica se han obtenido empleando un polarímetro PERKIN-ELMER modelo 341, en células de 1 dm de longitud, utilizando CHCl_3 o CH_3OH como disolventes. La concentración de las muestras se expresa en mg/mL.

Espectroscopia infraroja (IR). Los espectros de IR se realizaron con un espectrofotómetro MATTSON modelo Satellite FTIR, aplicando una fina película de muestra sobre un cristal de NaCl, o en pastillas de KBr. Los valores recogidos de los espectros de IR se expresan en número de ondas $\nu(\text{cm}^{-1})$, indicándose solamente las bandas de absorción más significativas.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros de RMN se han registrado en los siguientes espectrómetros: VARIAN-DRIVE 500 (500 MHz en ^1H y 125 MHz en ^{13}C) y VARIAN-DRIVE 400 (400 MHz en ^1H y 100 MHz en ^{13}C), utilizando TMS como referencia interna y CDCl_3 o C_3DCOCD_3 como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). En los espectros de RMN- ^1H los desplazamientos químicos se referenciaron con la señal del CDCl_3 a 7.26 ppm. La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas correspondientes (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, dd: doble doblete, etc), utilizando “br” cuando la señal es ancha. Los desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^{13}C se ajustaron respecto del pico central del CDCl_3 a 77.0 ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece con ayuda de la secuencia de pulsos DEPT y la asignación de señales se realizó en correlación con los datos espectroscópicos de moléculas similares ya confirmados mediante experiencias bidimensionales.

Las experiencias bidimensionales se realizaron en el espectrómetro de 500 MHz, utilizando las secuencias de pulsos HSQC, COSY y NOESY.

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

Cromatografía

Cromatografía en capa fina (CCF). Se utilizan placas de gel de sílice MERCK DC-Aufoilen (Kieselger 60 F₂₅₄) con soporte de aluminio en capas de 0.2 mm de espesor. Los eluyentes empleados son mezclas de hexano y *t*-butil metil éter en distintas proporciones. La visualización de las manchas se consigue por inmersión en una disolución etanólica de ác. fosfomolibdico al 7% y posterior calentamiento, por exposición de la placa a luz ultravioleta de 254 nm, o por revelado en una cámara con yodo.

Cromatografía en columna de gel de sílice. Se utiliza gel de sílice MERCK 60, con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.04 mm (230-400 mallas ASTM), y una presión de 0.1 Kg/cm². La elución se realiza en gradiente de polaridad creciente con mezclas de hexano (H) y *t*-butil metil éter (E) y el curso del proceso cromatográfico se sigue mediante CCF y pesada de fracciones.

Disolventes

La purificación de los disolventes empleados en los trabajos de síntesis realizados se llevó a cabo según procedimientos descritos en la literatura⁵⁹. Asimismo, fueron destilados CH₂Cl₂ sobre CaH₂, THF y benceno sobre Na y benzofenona, DMF, EtOH y MeOH sobre tamices moleculares de 4A.

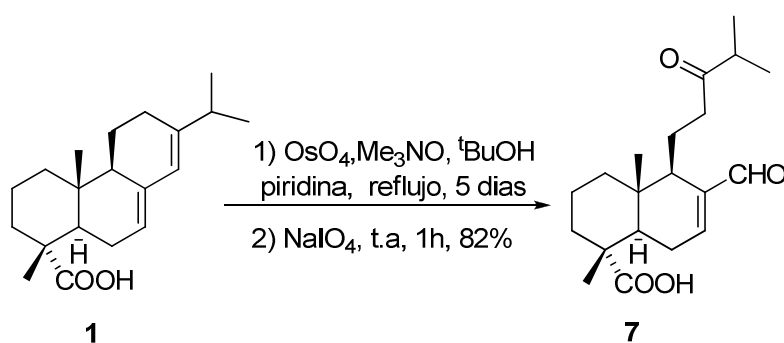
⁵⁹ Perrin, D.D.; Armarejo, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemical*, Pergamon Press, 1988.

Procedimiento general para la preparación de espiro enol éteres.

Sobre una disolución de trifenilfosfina (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se añade sucesivamente yodo (1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución de los compuestos **68**, **69**, **76**, **77**, **78**, **79** y **80** y **87** (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante el tiempo especificado, siguiendo el curso de la reacción mediante CCF. Cuando se consume el material de partida el disolvente se elimina a vacío y el crudo resultante se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (mezclas éter/hexano) obteniéndose **81**, **81**, **82**, **83**, **83**, **84**, **85** y **88** respectivamente.

2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

2.1 Preparación del cetoaldehído 7 a partir de ác. abiético (1).



Se añaden N-óxido de trimetilamina dihidratado (0.62 g, 5.16 mmol) y piridina (0.1 mL) bajo atmósfera de argón sobre una disolución de **1** (1.30 g, 4.30 mmol) en $t\text{-BuOH}$ (30 mL) estrictamente desoxigenado. La mezcla se agita durante 10 minutos y se añade disolución acuosa de OsO_4 al 0.2% (2 mL, 0.015 mmol) agitándose la mezcla a reflujo durante 24 h, tras lo cual la CCF indica que no queda material de partida. Entonces se añade NaIO_4 (1.20 g, 5.61 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Tras filtrar y eliminar el disolvente resulta un crudo que se purifica mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano) para rendir **7** puro (1.18 g, 82%), como un sirupo incoloro.

2.2 Esterificación del cetoaldehído **7**.



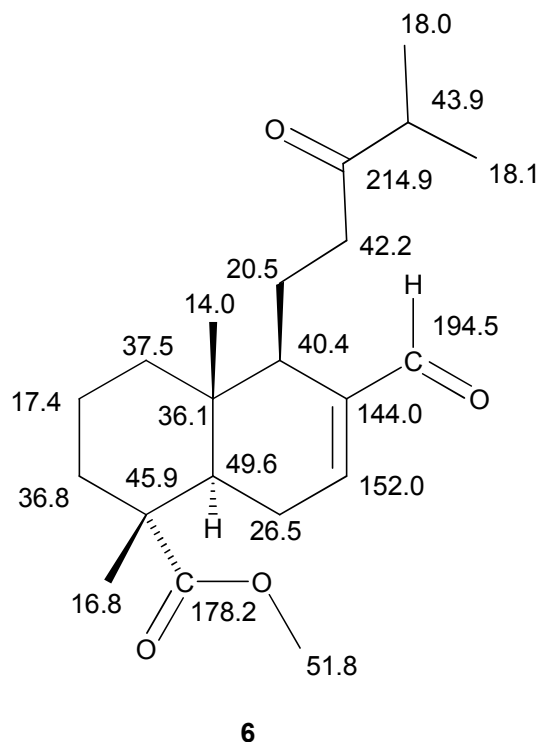
Se añaden carbonato potásico (538 mg, 3.89 mmol) y yoduro de metilo a una disolución agitada de **7** (1 g, 2.99 mmol) en acetona (30 mL), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La mezcla se concentra a vacío generando un crudo que se diluye con éter-agua (50 – 20 mL) agitándose y separándose las fases. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **6** puro (958 g, 92%), como un sirupo incoloro.

[1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,8 α α)]-6-formil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftaleno-1-carboxilato de metilo (6**):**

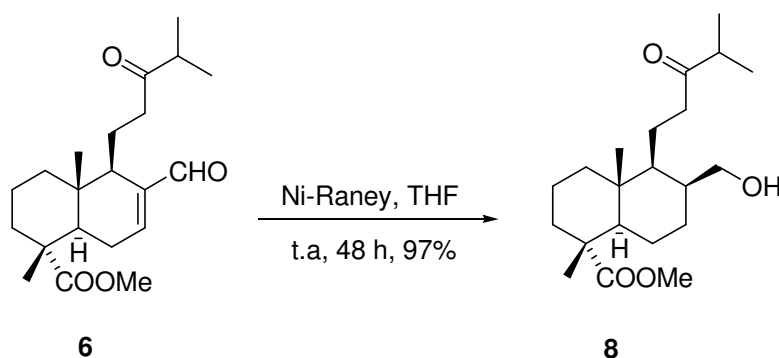
$[\alpha]_D^{25} = +9.0$ (c = 12.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1724, 1688, 1461, 1245, 1187, 1144, 1008, 727, 671 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.83 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.47 - 1.77 (m, 5H), 1.88 (m, 1H), 1.93 - 2.10 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.62 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.11 (ddd, $J = 17.1, 10.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.0 (CH₃), 16.8 (CH₃), 17.4 (CH₂), 18.0 (CH₃), 18.1 (CH₃), 20.5 (CH₂), 26.5 (CH₂), 36.1 (C), 36.8 (CH₂), 37.5 (CH₂), 40.4 (CH), 42.2 (CH₂), 43.9 (CH), 45.9 (C), 49.6 (CH), 51.8 (CH₃), 144.0 (C), 152.0 (CH),

178.2 (C), 194.5 (CH), 214.9 (C). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para $C_{21}H_{32}O_4Na$ ($M+Na^+$) 371.2198, encontrado: 371.2206.



2.3 Tratamiento del cetoaldehído 6 con Ni-Raney: Síntesis de la hidroxiketona 8.

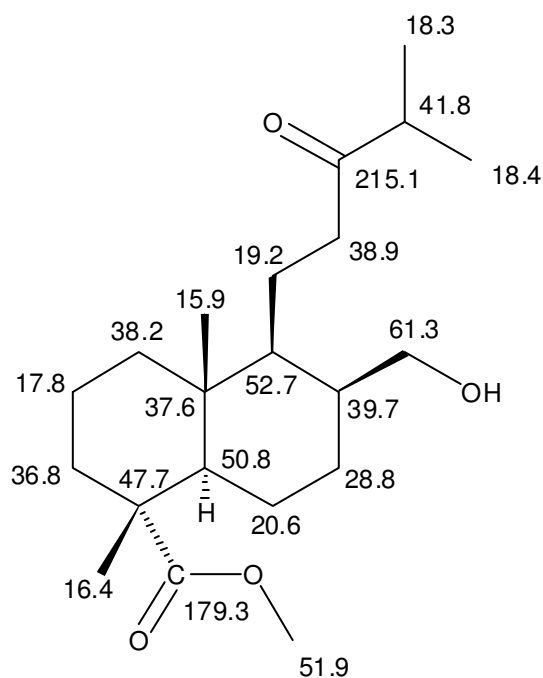


Se añade una solución acuosa de Ni-Raney al 50% (4 mL) sobre una disolución de **6** (1.00 g, 2.87 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. Entonces la mezcla de reacción se filtra sobre gel de sílice y Na_2SO_4 (15 : 3 g), se lava con acetona (20 mL), y se concentra, obteniéndose la hidroxiketona **8** (0.98 g, 97 %), como un sirupo incoloro.

[1R-(1 α ,4 $\alpha\beta$,5 β ,6 α ,8 $\alpha\alpha$)]-decahidro-6-hidroximetil-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftaleno-1-carboxilato de metilo (8):

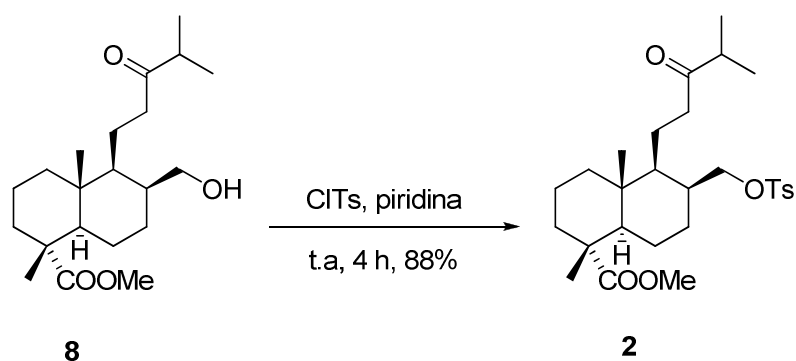
$[\alpha]_D^{25} = +33.8$ (c = 71.5, CHCl₃).

IR (película) ν_{\max} : 3472, 1712, 1459, 1386, 1248, 1141, 1023, 752 cm⁻¹. **RMN-¹H** (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.73 (s, 3H), 0.93 - 1.05 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 - 1.62 (m, 7H), 1.67 - 1.85 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 17.1, 9.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 15.2, 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.59 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH₃), 16.4 (CH₃), 17.8 (CH₂), 18.3 (CH₃), 18.4 (CH₃), 19.2 (CH₂), 20.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 36.8 (CH₂), 37.6 (C), 38.2 (CH₂), 38.9 (CH₂), 39.7 (CH), 41.0 (CH), 47.7 (C), 50.8 (CH), 51.9 (CH₃), 52.7 (CH), 61.3 (CH₂), 179.3 (C), 215.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd for C₂₁H₃₆O₄Na (M+Na⁺) 375.2511, found: 375.2504.



8

2.4 Tosilación del alcohol **8**.

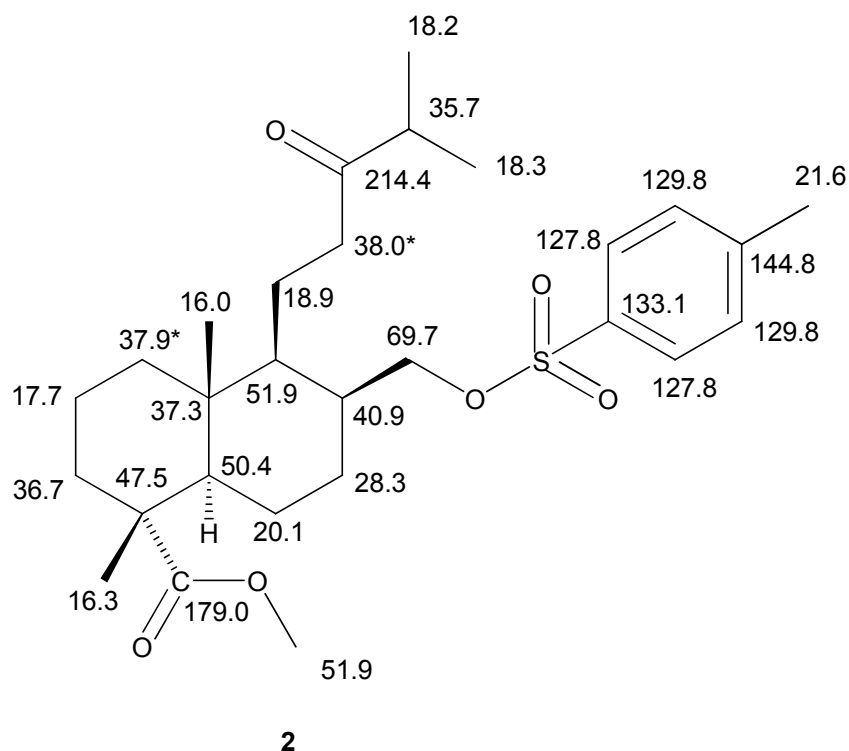


Se añade cloruro de *p*-toluensulfonylo (0.59 g, 3.12 mmol) sobre una disolución de **8** (1.00 g, 2.84 mmol) en piridina (15 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se diluye con éter (50 mL) y se lava con HCl 2N (6 x 20 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **2** puro (1.26 g, 88%), como un sirupo incoloro.

[1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,6 α ,8 α)]-decahidro-6-(4-metilbencenosulfoxi)-metil-1,4 α -dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftalenocarboxilato de metilo (2**):**

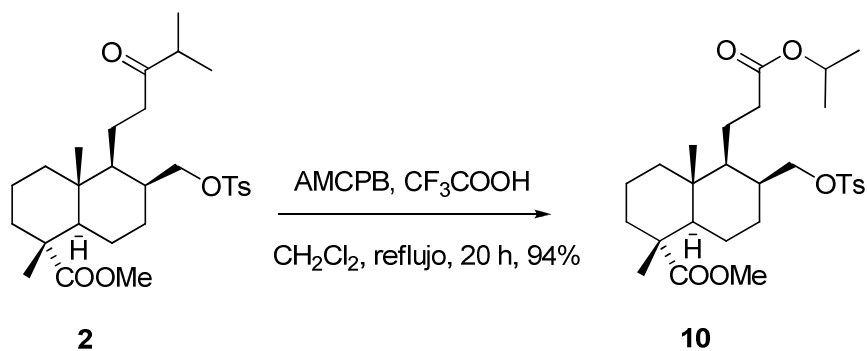
$[\alpha]_D^{25} = +20.1$ (c = 55.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1723, 1459, 1362, 1249, 1177, 815, 945, 555 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.64 (s, 3H), 0.85 - 1.02 (m, 2H), 1.04 - 1.44 (m, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.46 - 1.59 (m, 4H), 1.62 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.54 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 16.0 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.3 (CH₃), 18.9 (CH₂), 20.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 28.3 (CH₂), 35.7 (CH), 36.7 (CH₂), 37.3 (C), 37.9 (CH₂), 38.0 (CH₂), 40.9 (CH), 47.5 (C), 50.4 (CH), 51.86 (CH), 51.90 (CH₃), 69.7 (CH₂), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.1 (C), 144.8 (C), 179.0 (C), 214.4 (C). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₈H₄₂O₆SNa (M+Na⁺) 529.2600, encontrado: 529.2612.



* valores intercambiables

2.5 Tratamiento de la cetona 2 con AMCPB: Síntesis del tosildiéster derivado 10.



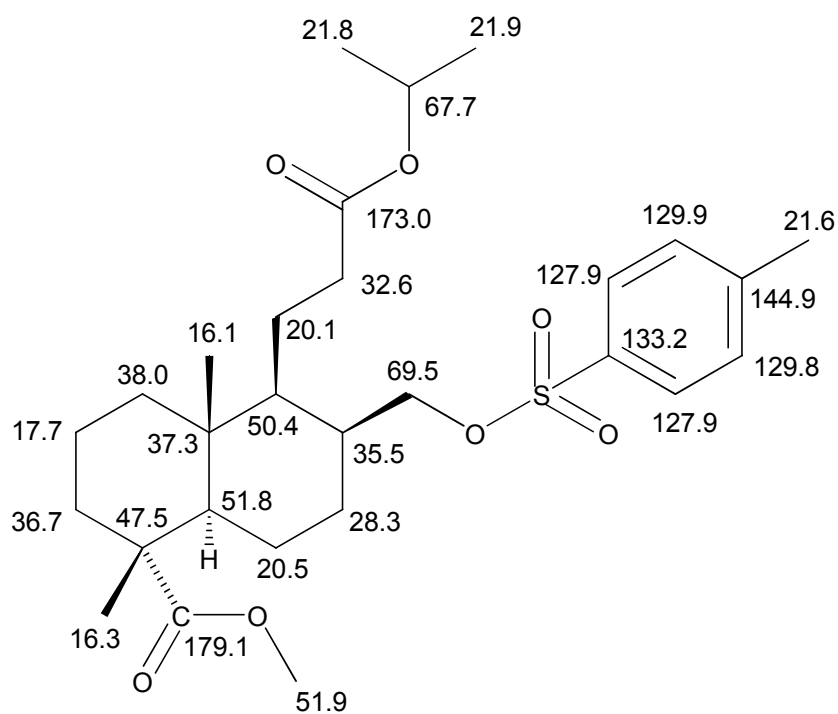
Sobre una disolución agitada de **2** (2.50 g, 4.94 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 mL) se añade ác. metacloroperbenzoico (AMCPB 70%; 2.13 g, 12.35 mmol) y CF_3COOH (620 mg, 5.43 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 20 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se atenúa mediante la adicción de una disolución saturada de Na_2SO_3 (10 mL) y agitación adicional de 15 min. Entonces se evapora el CH_2Cl_2 a vacío y se adiciona éter (50 mL); la fase orgánica se lava con disolución

saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras concentrar se obtiene **10** (2.42 g, 94%), como un sirupo incoloro.

12-isopropiloxicarbonil-17-p-toluensulfoniloxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-18-oato de metilo (10):

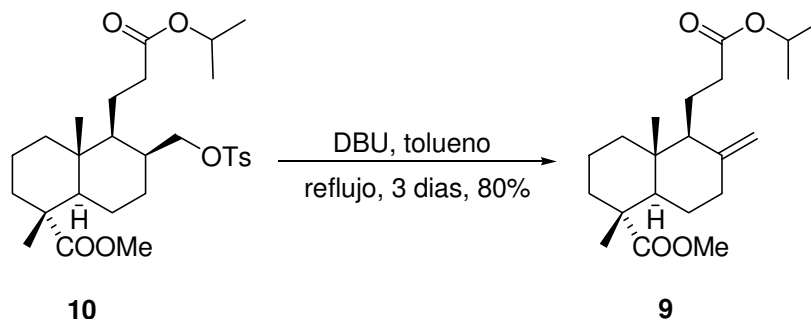
$[\alpha]_D^{25} = +21.0$ (c = 51.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2933, 1726, 1364, 1250, 1188, 1176, 948 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.84-0.89 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.67 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.98 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 16.1 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 20.1 (CH₂), 20.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 28.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 35.5 (CH), 36.7 (CH₂), 37.3 (C), 38.0 (CH₂), 47.5 (C), 50.4 (CH), 51.8 (CH), 51.9 (CH₃), 67.7 (CH), 69.5 (CH₂), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (CH), 133.2 (C), 144.9 (C), 173.0 (C) 179.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₈H₄₂O₇SNa (M+Na⁺) 545.2549, encontrado: 545.2557.



10

2.6 Tratamiento del tosildiéster derivado **10** con DBU: Síntesis del diéster insaturado **9**.

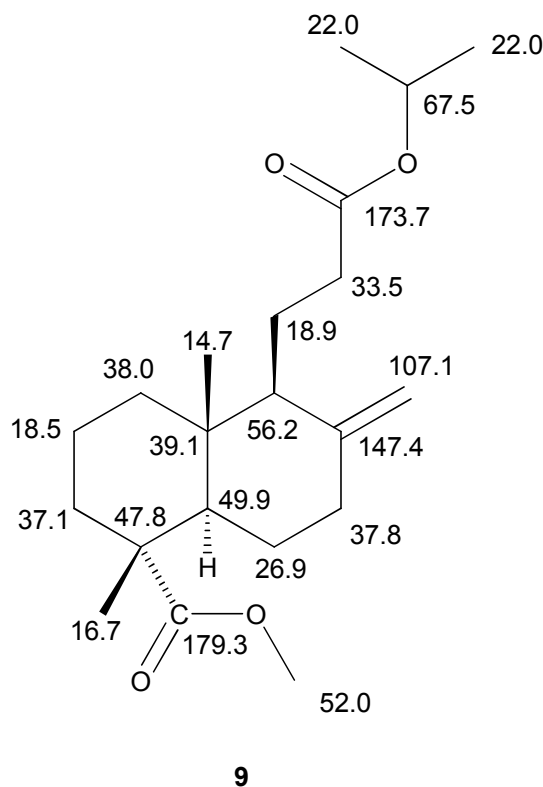


Se añade DBU (1.75 g, 11.5 mmol) sobre una disolución de **10** (2.00 g, 3.82 mmol) en tolueno (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 días, comprobando mediante CCF el final del proceso. A continuación se evapora el tolueno resultando un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), obteniéndose **9** puro (1.07 g, 80%), como un sirupo incoloro.

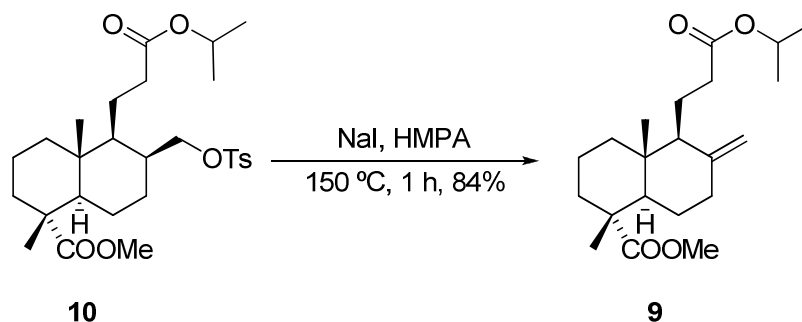
12-isopropiloxicarbonil-13,14,15,16-tetranorlabd -8 (17)-en-18-oato de metilo (9):

$[\alpha]_D^{25} = +21.4$ (c = 15.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2933, 2868, 1729, 1457, 1387, 1244, 1176, 1108, 1064 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.44 (dq, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.52-1.91 (m, 10H), 1.94 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 12.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.12 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 15.9, 8.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 15.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.51 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 5.01 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 14.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 18.5 (CH₂), 18.9 (CH₂), 22.0 (CH₃), 22.0 (CH₃), 26.9 (CH₂), 33.5 (CH₂), 37.1 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 39.1 (C), 47.8 (C), 49.9 (CH), 52.0 (CH₃), 56.2 (CH), 67.5 (CH), 107.1 (CH₂), 147.4 (C), 173.7 (C), 179.3 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₁H₃₄O₄Na (M+Na⁺) 373.2355, encontrado: 373.2346.

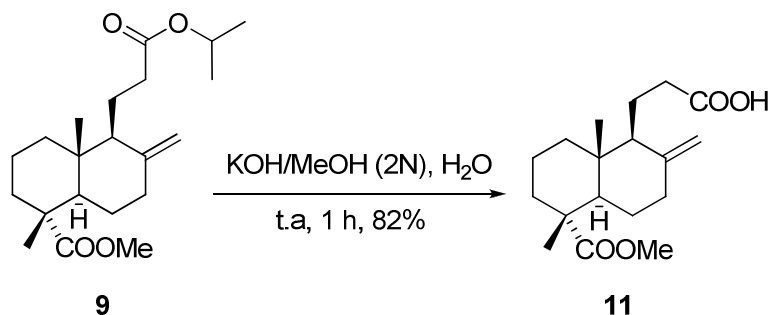


2.7 Eliminación del grupo tosilo mediante NaI/HMPA.



Se añade NaI (423 mg, 2.82 mmol) sobre una disolución de **10** (984 mg, 1.88 mmol) en HMPA (10 mL) y la mezcla de reacción se agita a 150 °C durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (60 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (8 x 20 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **9** (554 mg, 84%), como un sirupo incoloro.

2.8 Hidrólisis básica parcial del diéster **9**: Síntesis del ácido **11**.

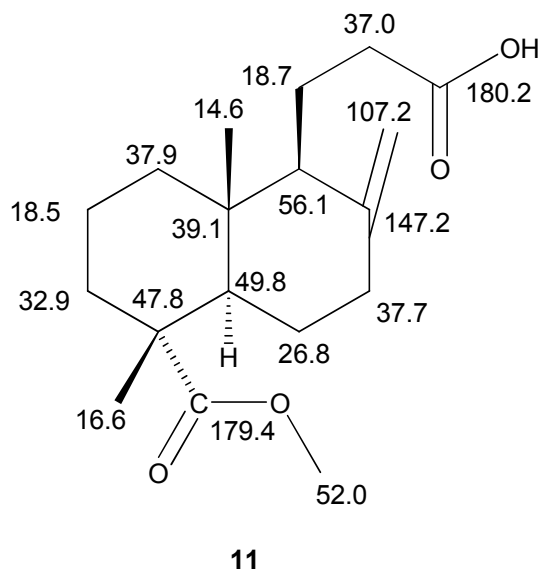


Sobre una disolución de **9** (2.60 g, 7.42 mmol) en metanol (5 mL) se añade una disolución 2N de KOH en metanol (5 mL), y agua (0.5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío, se adiciona éter y agua (60 : 20 mL) y las fases se agitan y se separan. A continuación se añade lentamente disolución 2N de HCl (8 mL) a la fase acuosa y la mezcla se diluye con éter (50 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose **11** puro (1.87 mg, 82%), como un sirupo incoloro.

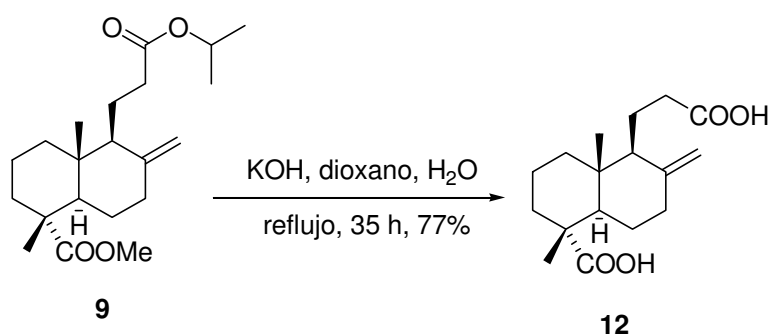
Ácido 18-metoxicarbonil-14,15,16-trinorlabd-8 (17)-en-13-oico (11):

$[\alpha]_D^{25} = +25.3$ (c = 34.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2933, 2868, 1726, 1709, 1445, 1245 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.44 (dq, $J = 4.4, 13.2$, 1H), 1.52-1.68 (m, 5H), 1.75 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.01 (td, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.21 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 12.8, 4.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.52 (ddd $J = 16.4, 9.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.51 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 14.6 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 32.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 (C), 47.8 (C), 49.8 (CH), 52.0 (CH₃), 56.1 (CH), 107.2 (CH₂), 147.2 (C), 179.4 (C), 180.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₈H₂₈O₄Na (M+Na⁺) 331.1885, encontrado: 331.1891.



2.9 Hidrólisis básica total del diéster 9: Síntesis del diácido 12.



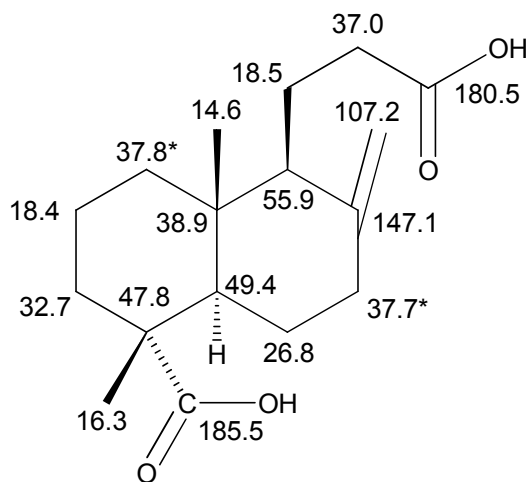
Sobre una disolución de **9** (683 mg, 1.95 mmol) en dioxano (15 mL) se añaden KOH (219 mg, 3.90 mmol) y agua (1 mL) y la mezcla se agita a reflujo durante 35h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Siguiendo el mismo procesado empleado para obtener **11** a partir de **9**, se obtiene **12** puro (442 mg, 77%), como un sirupo incoloro.

Ácido (1R,4aR,5S)-5-(2-carboxietil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronafaleno-1-carboxílico (12):

$[\alpha]_D^{25} = +24.6$ (c = 12.2, CHCl₃).

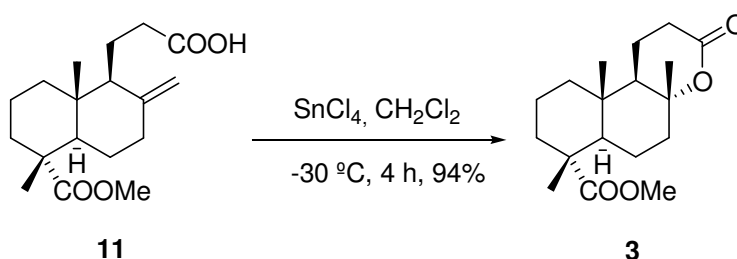
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3521, 1701, 1644, 1463, 1409, 1275, 1216, 895, 758 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.73 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.48 (dq, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.72-1.85 (m, 4H), 1.87-1.95 (m,

1H), 1.96 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.53 (ddd, $J = 16.5, 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.87 (bs, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 14.6 (CH_3), 16.3 (CH_3), 18.4 (CH_2), 18.5 (CH_2), 26.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 37.0 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.8 (CH_2), 38.9 (C), 47.5 (C), 49.4 (CH), 55.9 (CH), 107.2 (CH_2), 147.1 (C), 180.5 (C), 185.5 (C). **HRMS (FAB)** m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 317.1729, found: 317.1734.



12

2.10 Tratamiento del ácido 11 con SnCl_4 : Síntesis de la lactona 3.



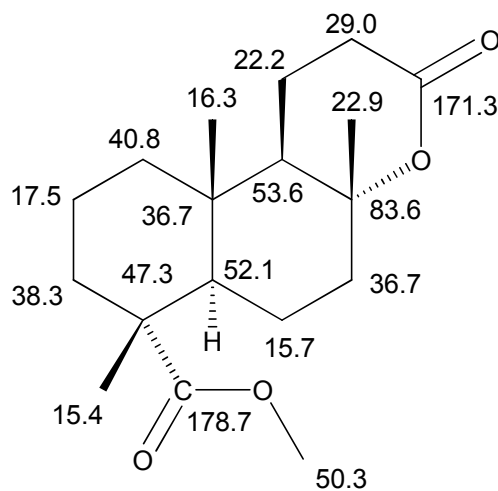
Se añade SnCl_4 (3.42 mL, 29.2 mmol) sobre una disolución de **11** (4.51 g, 14.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 mL) enfriada a -30 °C y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura, bajo atmósfera de argón durante 4 h, comprobando mediante CCF la consumición total del material de partida; entonces se añade poco a poco agua (5 mL) y se retira el baño de frío. A continuación la mezcla se diluye con éter y agua (80: 40 mL) y las fases se agitan y se separan; la fase orgánica se lava con salmuera (6 x 40 mL) y se

seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente se obtiene **3** (4.24 g, 94%), como un sólido incoloro (p.f: 197 °C).

8 α ,13-epoxi-13-oxo-14,15,16-trinorlabdan-18-oato de metilo (3):

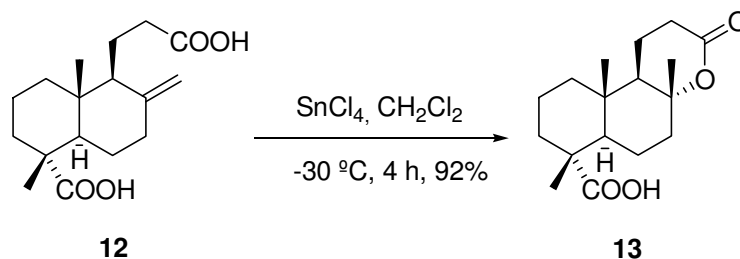
$[\alpha]_D^{25} = +35.1$ (c = 27.6, CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2935, 1714, 1460, 1246, 1108, 1067, 987, 958 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.85 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 12.6, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.23 (bd, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 26.3, 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.52-1.88 (m, 10H), 1.95 (bd, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.54 (dt, $J = 18.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 18.8, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 15.4 (CH₃), 15.7 (CH₂), 16.3 (CH₃), 17.5 (CH₂), 22.2 (CH₂), 22.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 36.7(CH₂), 36.7 (C), 38.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 47.3 (C), 50.3 (CH₃), 52.1 (CH), 53.6 (CH), 83.6 (C), 171.3 (C), 178.7 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₈H₂₈O₄Na (M+Na⁺) 331.1885, encontrado: 331,1878.



3

2.11 Tratamiento del diácido **12** con SnCl₄: Síntesis de la lactona **13**.

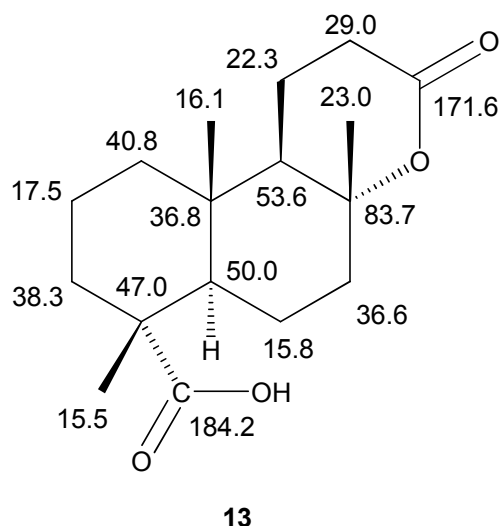


Se añade SnCl₄ (0.40 mL, 3.40 mmol) sobre una disolución de **12** (0.50 g, 1.70 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL) a -30 °C y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 4 h, comprobando mediante CCF la consimición total del material de partida. Siguiendo el mismo procesado empleado para la obtención de la lactona **3**, se obtiene la lactona **13** (460 mg, 92%), como un sólido incoloro (p.f: 115 °C).

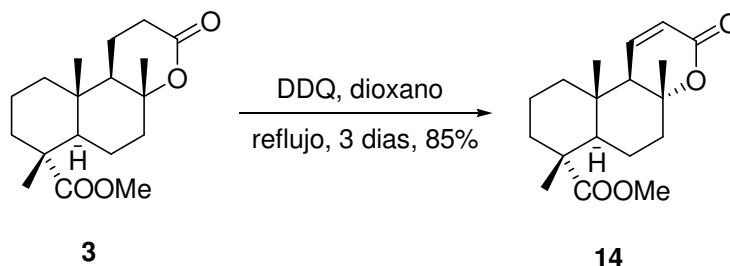
Ac. ambreinolid-18-oico (13):

$[\alpha]_D^{25} = +36.0$ (c = 12.2, CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2937, 2871, 1722, 1695, 1272, 753 cm⁻¹. **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.85 (s, 3H), 1.08 (dt, $J = 17.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.56-1.85 (m, 9H), 1.88 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H), 1.98 (bd, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 18.8, 8.7, 8.7$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 2.6, 8.4, 18.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.5 (CH₃), 15.8 (CH₂), 16.1 (CH₃), 17.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 23.0 (CH₃), 29.0 (CH₂), 36.6 (CH₂), 36.8 (C), 38.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 47.0 (C), 50.0 (CH), 53.6 (CH), 83.7(C), 171.6 (C), 184.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₇H₂₆O₄Na (M+Na⁺) 317.1729, encontrado: 317.1729.



2.12 Tratamiento de la lactona **3** con DDQ: Síntesis de la lactona insaturada **14**.



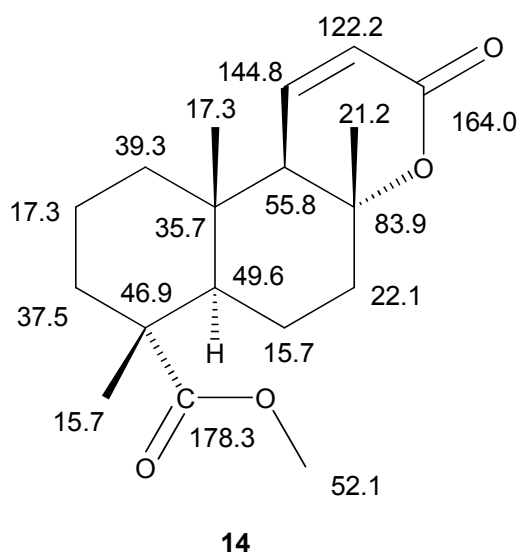
Se añade DDQ (308 mg, 1.36 mmol) sobre una disolución de **3** (350 mg, 1.13 mmol) en dioxano (10 ml), y la mezcla se agita a reflujo durante 3 días, comprobando mediante CCF la consumición total del material de partida. Entonces se evapora el dioxano, se añade éter y agua (50 : 20 mL) y las fases se agitan y se separan; la fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL) y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % éter/hexano), para rendir **14** puro (296 mg, 85%), como un sólido incoloro (p.f: 150 °C).

8 α ,13-epoxi-13-oxo- -14,15,16-trinorlabda-11-en -18-oato de metilo (14):

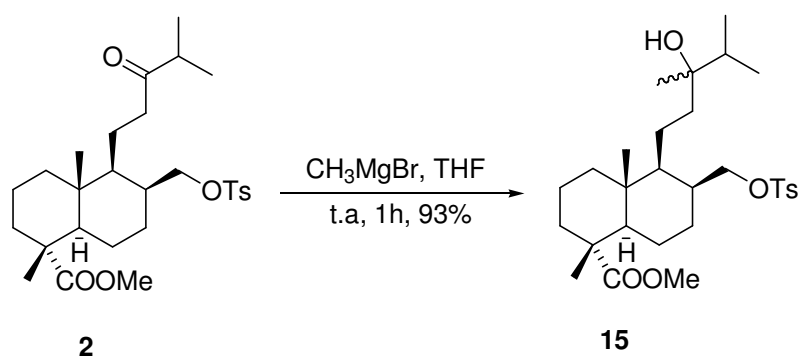
$[\alpha]_D^{25} = +6.2$ (c = 22.4, CHCl₃).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1722, 1460, 1390, 1249, 1108, 969, 823 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.87 (s, 3H), 1.05 (dt, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.27 (ddd, $J =$

14.1, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.42 (ddd, $J = 16.5, 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.50- 1.61 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.72 (ddd, $J = 17.1, 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 16.6, 12.6, 3.0$ Hz, 3H), 1.94 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 6.01 (dd, $J = 9.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 15.7 (CH_3), 16.9 (CH_2), 17.3 (CH_3), 21.2 (CH_3), 22.1 (CH_2), 35.7 (C), 36.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 39.3 (CH_2), 46.9 (C), 49.6 (CH), 52.1 (CH_3), 55.8 (CH), 83.9 (C), 122.2 (CH), 144.8 (CH), 164.0 (C), 178.3 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 329.1729, encontrado: 329.1733.



2.13 Tratamiento de la cetona **2** con CH_3MgBr : Síntesis del alcohol **2**.



Se añade una disolución de bromuro de metilmagnesio en THF (1.4 M, 11 mL, 15.39 mmol) sobre otra disolución agitada de **2** (6 g, 11.84 mmol) en THF seco (30 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, tras lo cual la CCF no muestra **2**. Entonces se añade lentamente agua (5 mL) a 0 °C para parar la reacción, y el THF se elimina a vacío. El crudo se diluye con éter y

agua (80 : 25 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **15** puro (5.76 g, 93%), como una mezcla de diastereoisómeros.

(1R,4aR,5S,6S)-5-(3-hidroxi-3,4-dimetilpentil)-1,4a-dimetil-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (15):

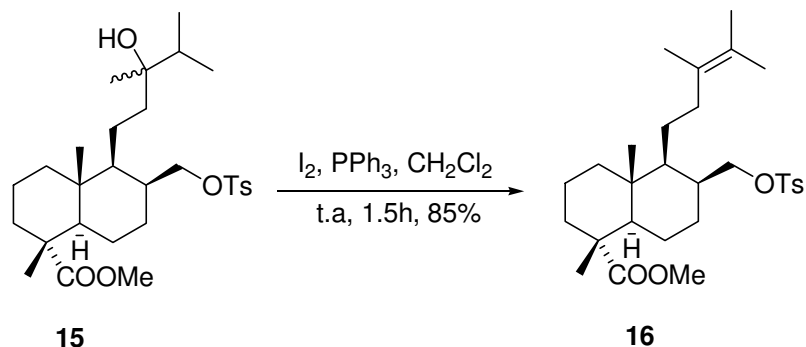
$[\alpha]_D^{25} = +23.2$ (c = 35.4, CHCl₃).

IR (película) ν_{\max} : 3544, 1723, 1456, 1361, 1250, 1176, 944, 756, 670, 555 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.66 (s, 6H), 0.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 - 0.98 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.14 - 1.31 (m, 10H), 1.35 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.58 (m, 6H), 1.58 - 1.74 (m, 10H), 1.82 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 3.63 (s, 6H), 3.97 (ddd, $J = 10.1, 10.1, 6.0$ Hz, 2H), 4.08 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 16.1 (CH₃), 16.1 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.9 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.5 (CH₃), 17.6 (CH₃), 17.7 (CH₂), 17.7 (CH₂), 18.1 (CH₂), 18.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.3 (CH₃), 23.0 (CH₃), 28.3 (CH₂), 28.3 (CH₂), 35.6 (CH), 35.7 (CH), 36.5 (CH), 36.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.1 (CH), 37.4 (C), 37.4 (C), 37.8 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 47.6 (C), 47.6 (C), 50.5 (CH), 50.5 (CH), 51.9 (CH₃), 51.9 (CH₃), 53.3 (CH), 53.3 (CH), 69.9 (CH₂), 70.0 (CH₂), 74.5 (C), 74.6 (C), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (C), 133.2 (C), 144.7 (C), 144.7 (C), 179.0 (C), 179.0 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₉H₄₆O₆SNa (M+Na⁺) 545.2913, encontrado: 545.2908.

2.14 Tratamiento del alcohol **15** con I_2/PPH_3 : Síntesis del tosilalqueno

16.



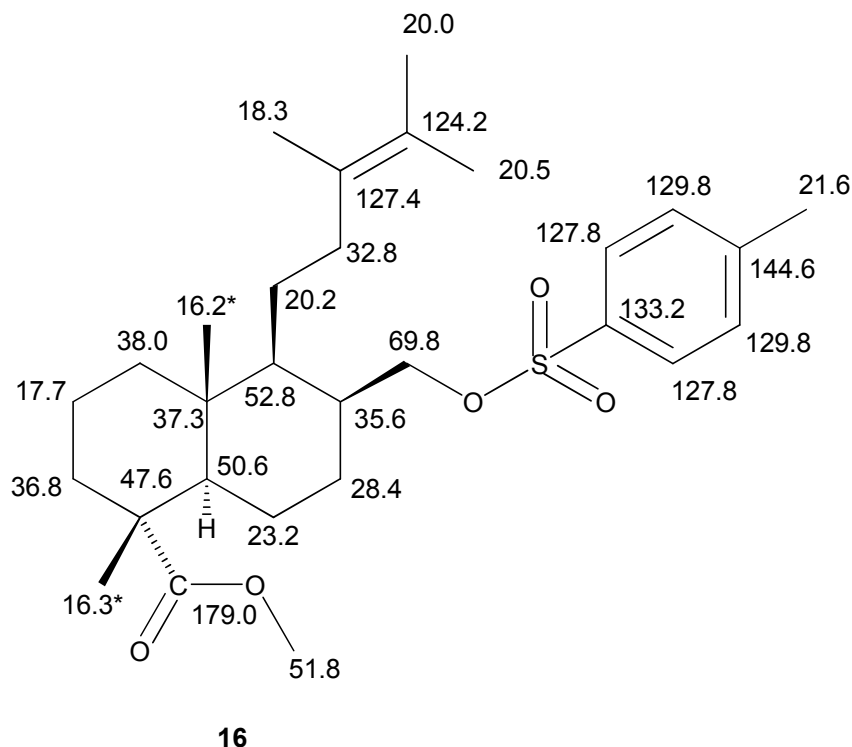
Sobre una disolución de trifenilfosfina (796 mg, 3.03 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) se añade yodo (769 mg, 3.03 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución de **15** (1.22 g, 2.33 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual la CCF no muestra **15**. Entonces se adiciona disolución acuosa de $NaHSO_3$ al 5% (5 mL) y la mezcla se agita durante 5 min. Posteriormente el disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se diluye con Et_2O-H_2O (60 – 25 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), para rendir **16** (1g, 85 %), como un sirupo incoloro.

(1R,4aR,5S,6S)-5-(3,4-dimetilpent-3-enil)-1,4a-dimetil-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (16):

$[\alpha]_D^{25} = +21.3$ (c = 38.6 $CHCl_3$).

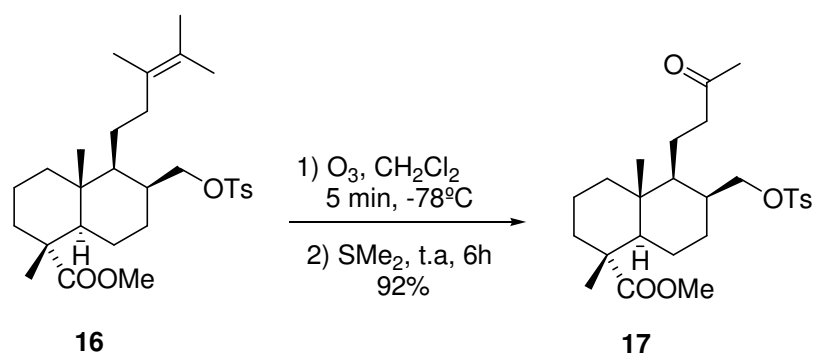
IR (película) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1725, 1454, 1364, 1248, 1177, 946, 813, 758, 670, 555 cm^{-1} . **RMN- 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm):** 0.65 (s, 3H), 0.83 - 1.00 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.10 - 2.00 (m, 14H), 1.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.11 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.97 - 4.10 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). **RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm):** 16.2 (CH_3), 16.3 (CH_3), 17.7 (CH_2), 18.3 (CH_3), 20.0 (CH_3), 20.2 (CH_2), 20.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 23.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 35.6 (CH), 36.8 (CH_2), 37.3 (C), 38.0 (CH_2), 47.6 (C), 50.6 (CH), 51.8 (CH_3), 52.8 (CH), 69.8 (CH_2), 124.2 (C), 127.4 (C), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH),

133.2 (C), 144.6 (C), 179.0 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $C_{29}H_{44}O_5SNa$ ($M+Na^+$) 527.2807, encontrado: 527.2815.



*valores intercambiables.

2.15 Ozonólisis del alqueno 16: Síntesis de la metilcetona 17.

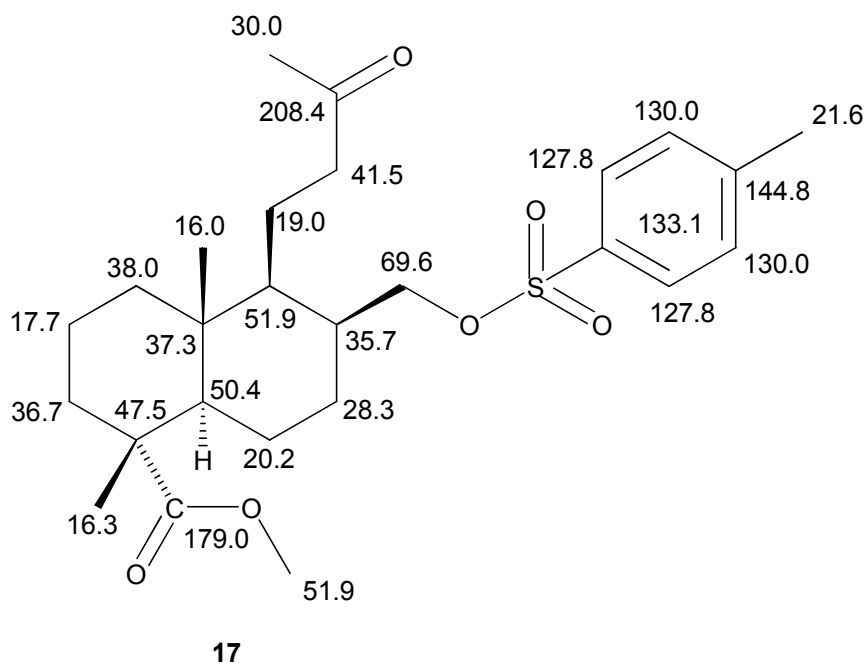


A una disolución de **16** (527 mg, 1.04 mmol) en CH_2Cl_2 y metanol (45: 15 mL) se le burbujea lentamente una mezcla de O_3/O_2 a $-78^\circ C$, y se controla el curso de la reacción mediante CCF. Cuando desaparece el material de partida (10 min), la disolución se burbujea con argón y a continuación se añade sulfuro de dimetilo (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h bajo atmósfera de argón, posteriormente se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), obteniéndose **17** (459 mg, 92%), como un sirupo incoloro.

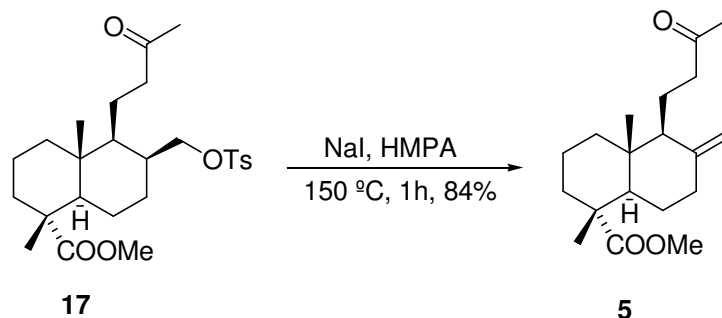
(1R,4aR,5S,6S)-1,4a-dimetil-5-(3-oxobutil)-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (17):

$[\alpha]_D^{25} = +30.8$ (c = 21.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1720, 1453, 1360, 1250, 1176, 950, 755, 669, 555 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.65 (s, 3H), 0.85 - 1.00 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 26.4, 13.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.23 - 1.34 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.45 - 1.57 (m, 3H), 1.62 - 1.72 (m, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 16.0 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 19.0 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.6 (CH₃), 28.3 (CH₂), 30.0 (CH₃), 35.7 (CH), 36.7 (CH₂), 37.3 (C), 38.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 47.5 (C), 50.4 (CH), 51.9 (CH₃), 51.9 (CH), 69.6 (CH₂), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 133.1 (C), 144.8 (C), 179.0 (C), 208.4 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₆H₃₈O₆SNa (M+Na⁺) 501.2287, encontrado: 501,2271.



2.16 Tratamiento del tosilderivado 17 con NaI: Síntesis de la metilcetona insaturada 5.

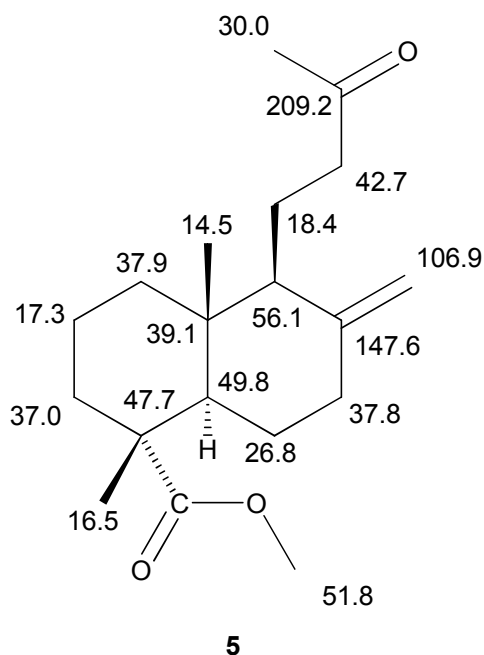


Se añade NaI (138 mg, 0.92 mmol) sobre una disolución de **17** (367 mg, 0.77 mmol) en HMPA (5 mL), y la mezcla de reacción se agita a 150 °C durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (40 mL) y la fase orgánica se lava con salmuera (8 x 10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío, resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **5** (197 mg, 84%), como un sirupo incoloro.

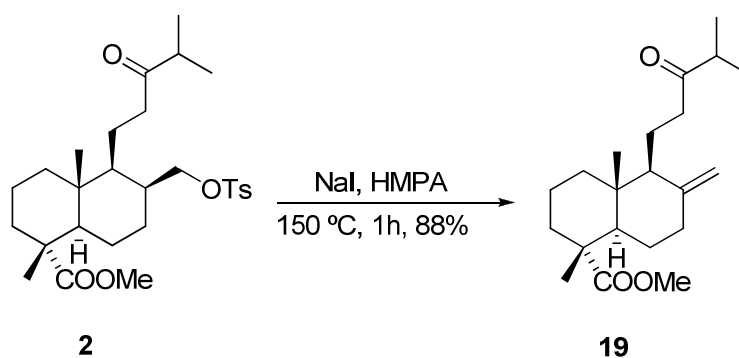
13-oxo-14,15-dinor-8(17)-labden-19-oato de metilo (5):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50.7$ (c = 22.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1724, 1446, 1360, 1245, 1172, 983, 892 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.43 (dq, $J = 12.9$, 4.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.62 (m, 4H), 1.65 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.93 (dd, $J = 12.6$, 2.7 Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.0$, 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.57 (ddd, $J = 17.7$, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 14.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.3 (CH₂), 18.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 30.0 (CH₃), 37.0 (CH₂), 37.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 (C), 42.7 (CH₂), 47.7 (C), 49.8 (CH), 51.8 (CH₃), 56.1 (CH), 106.9 (CH₂), 147.6 (C), 179.2 (C), 209.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₉H₃₀O₃Na (M+Na⁺) 329.2093, encontrado: 329.2102.



2.17 Tratamiento del tosilderivado 2 con NaI: Síntesis de la isopropilcetona insaturada 19.

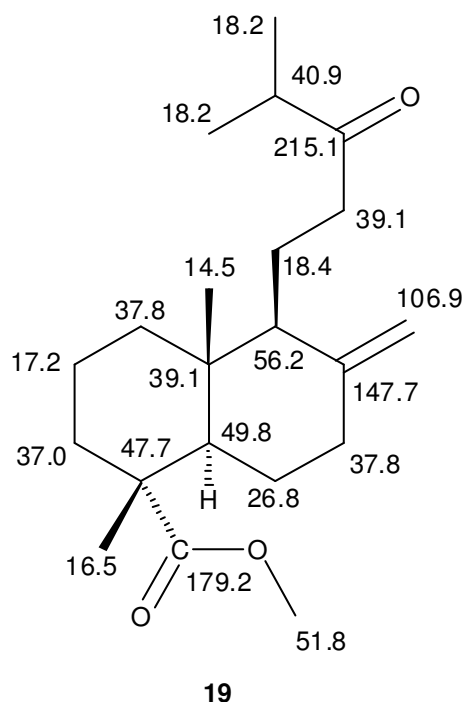


Se añade NaI (169 mg, 1.13 mmol) sobre una disolución de **2** (476 mg, 0.94 mmol) en HMPA (6 mL) y la mezcla de reacción se agita a 150 °C durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Siguiendo el mismo procesado empleado para obtener **9**, a partir de **10**, empleando el sistema NaI/HMPA, se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **19** (277 mg, 88%), como un sirupo incoloro.

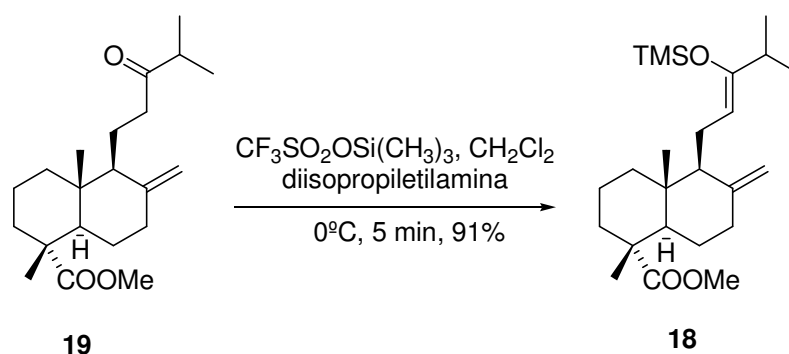
(1R,4aR,5S)-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (19):

$[\alpha]_D^{25} = +30.6$ (c = 27.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1726, 1465, 1385, 1244, 1144, 892 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.69 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19 (m, 2H), 1.42 (ddd, $J = 25.8, 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.47-1.61 (m, 4H), 1.64 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.92 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.27-2.47 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.45 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 14.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.2 (CH₂), 18.18 (CH₃), 18.22 (CH₃), 18.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.77 (CH₂), 37.84 (CH₂), 39.06 (CH₂), 39.08 (C), 40.9 (CH), 47.7 (C), 49.8 (CH), 51.8 (CH₃), 56.2 (CH), 106.9 (CH₂), 147.7 (C), 179.2 (C), 215.1 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para C₂₁H₃₄O₃Na (M+Na⁺) 357.2406, encontrado: 357.2399.



2.18 Preparación del silil enol éter derivado **18** a partir de la cetona **19**.



Sobre una disolución de **19** (250 mg, 0.75 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), enfriada a 0°C , se añade en primer lugar diisopropiletilamina (0.39 mL, 2.25 mmol) y a continuación trifluorosulfonato de trimetil sililo (0.27 mL, 1.5 mmol) y la mezcla se agita a esta temperatura durante 5 min, comprobando mediante CCF la consumición total del material de partida. Entonces se añade lentamente agua a 0°C (1 mL), se diluye con éter y agua (50: 20 mL) y las fases se agitan y se separan; la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), para rendir **18** (277 mg, 91%), como una mezcla de isómeros.

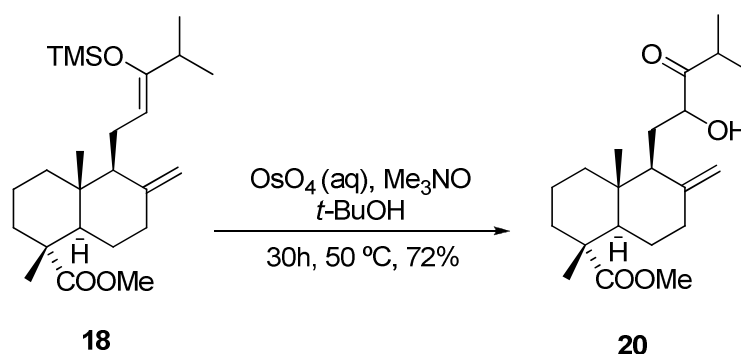
(1R,4aR,5S,Z)-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-(trimetilsililoxi)pent-2-enil)-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (18):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.6$ ($c = 20.8$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1728, 1446, 1386, 1247, 1192, 1129, 842 cm^{-1} ; **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)** (Señales destacables): 0.16 (s, 9H), 0.20 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.649 (s, 3H), 3.653 (s, 3H), 4.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.84 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.6 (CH_3), 14.7 (CH_3), 16.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 17.2 (CH_2), 17.9 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.3 (CH_3), 18.4 (CH_2), 18.5 (CH_2), 18.6 (CH_3), 21.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 34.3 (CH), 36.98 (CH), 37.00 (CH_2), 37.01 (CH_2), 37.80 (CH_2), 37.87 (CH_2), 37.92 (CH_2), 38.9 (C), 39.0 (CH_2), 39.1 (C), 47.74 (C), 47.78 (C), 49.8 (CH), 49.9 (CH), 51.9 (CH_3), 51.9 (CH_3), 56.2 (CH), 56.5 (CH), 105.5 (CH), 106.7 (CH_2), 106.9 (CH_2), 109.7 (C), 144.8 (C), 147.7 (C), 148.1 (C), 179.3

(C), 179.4 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $C_{24}H_{42}O_3NaSi$ ($M+Na^+$) 429.2801, encontrado: 429.2797.

2.19 Tratamiento del silil enol éter derivado 18 con OsO₄: Síntesis de la hidroxicetona 20.



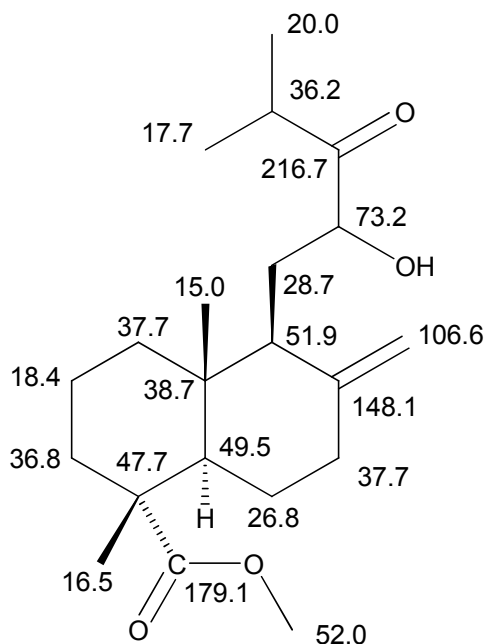
Sobre una disolución de **18** (187 mg, 0.46 mmol) en *t*-BuOH (10 mL) se añaden Me₃NO (67 mg, 0.60 mmol), y una disolución acuosa de OsO₄ al 0.2% (4 mL, 0.03 mmol), y la mezcla se agita a 50 °C durante 30h, tras lo cual la CCF indica la consumición total del material de partida. Tras filtrar y eliminar el disolvente a vacío, resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), rindiendo **20** puro (116 mg, 72%), como un sirupo incoloro.

(1R,4aR,5S)-5-(2-hidroxi-4-metil-3-oxopentil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (20):

$[\alpha]_D^{25} = -10.1$ ($c = 10.4$, CHCl₃).

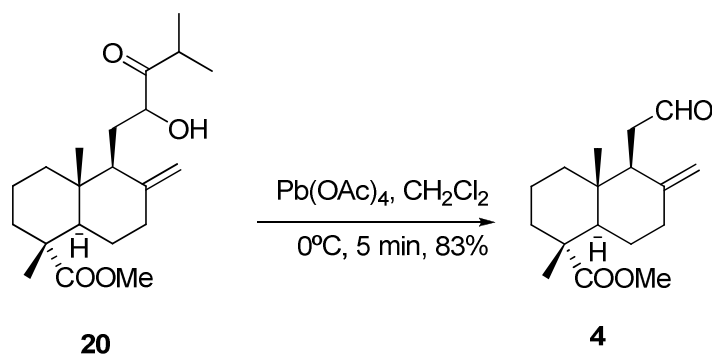
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3489, 1725, 1445, 1246, 891 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.71 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.15-1.28 (m, 2H), 1.32 (dd, $J = 12.4, 12.4$ Hz, 1H), 1.47 (ddd, $J = 25.8, 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.69-1.90 (m, 2H), 2.11 (ddd, $J = 15.3, 12.9, 3.9$ Hz, 2H), 2.30 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 12.8, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.89 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.91 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 15.0 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.7 (CH₃), 18.4 (CH₂), 20.0 (CH₃), 26.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 36.2 (CH), 36.8 (CH₂), 37.72 (CH₂), 37.73 (CH₂), 38.7 (C), 47.7 (C), 49.5 (CH), 51.9 (CH), 52.0 (CH₃), 73.2 (CH), 106.6 (CH₂),

148.1 (C), 179.1 (C), 216.7 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $C_{21}H_{34}O_4Na$ ($M+Na^+$) 373.2355, encontrado: 373.2360.



20

2.20 Tratamiento de 20 con $Pb(OAc)_4$: Síntesis del aldehído 4.



20

4

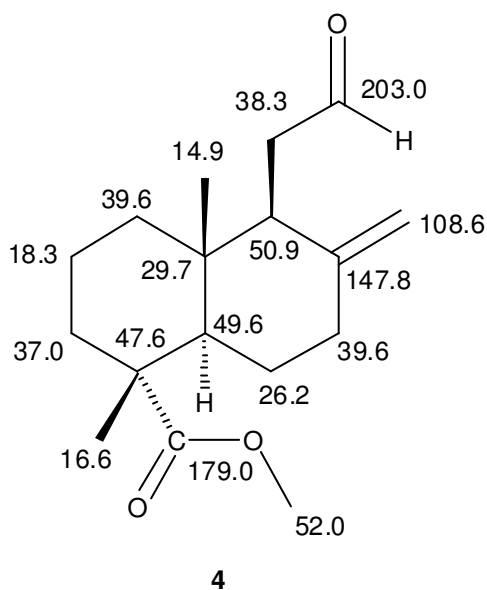
Sobre una disolución de **20** (100 mg, 0.29 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se añade acetato de plomo (IV) (155 mg, 0.35 mmol) y a mezcla se agita, a $0^\circ C$, durante 5 min, comprobando mediante CCF la consumición total del material de partida. Entonces la reacción se filtra a través de un lecho de gel de sílice y se lava con éter (40 mL). El filtrado se lava con disolución acuosa de $NaHSO_3$ al 5% (1 x 20 mL), con disolución de $NaHCO_3$ saturada (3 x 10 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **4** (66 mg, 83%), como un aceite incoloro.

(1R,4aR,5S)-1,4a-dimetil-6-metileno-5-(2-oxoetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (4):

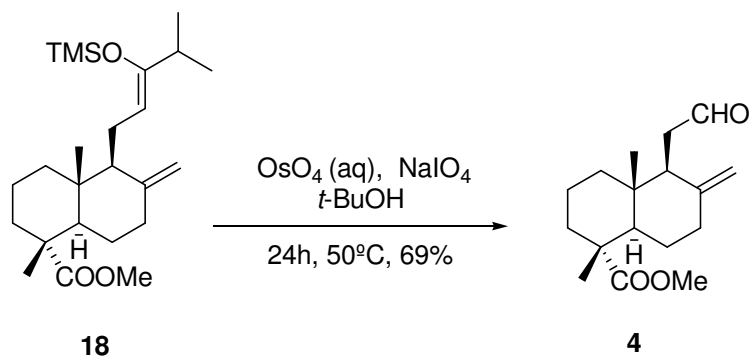
$[\alpha]_D^{25} = -16.4$ (c = 8.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1726, 1446, 1387, 1245, 1174, 1131, 896 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.74 (s, 3H), 1.10-1.35 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.47 (ddd, $J = 25.9, 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.08 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.30-2.60 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 9.64 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 14.9 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 29.7 (C), 36.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 38.3 (CH₂), 39.6 (CH₂), 47.6 (C), 49.6 (CH), 50.9 (CH), 52.0 (CH₃), 108.6 (CH₂), 147.8 (C), 179.0 (C), 203.0 (CH). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₇H₂₆O₃Na (M+Na⁺) 301.1780, encontrado: 301.1784.



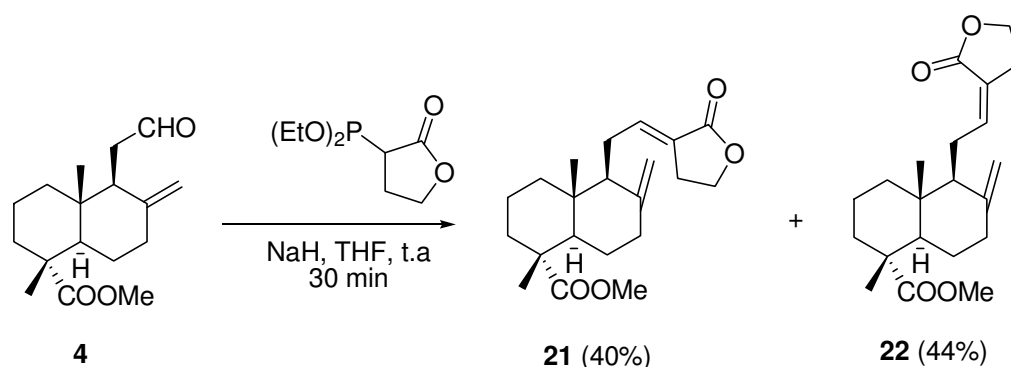
2.21 Síntesis directa del aldehído 4 a partir del silil enol éter derivado

18.



Sobre una disolución de **18** (411 mg, 1.01 mmol) en *t*-BuOH (15 mL) se añaden NaIO₄ (648 mg, 3.03 mmol), y una disolución acuosa de OsO₄ al 0.2% (8 mL, 0.063 mmol), y la mezcla se agita, a 50 °C, durante 24h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. A continuación se añade una disolución acuosa de NaIO₄ (323 mg, 1.51 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2h. Tras filtrar y eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **4** puro (270 mg, 69%), como un sirupo incoloro.

2.22 Reacción de Wittig sobre el aldehído 4.



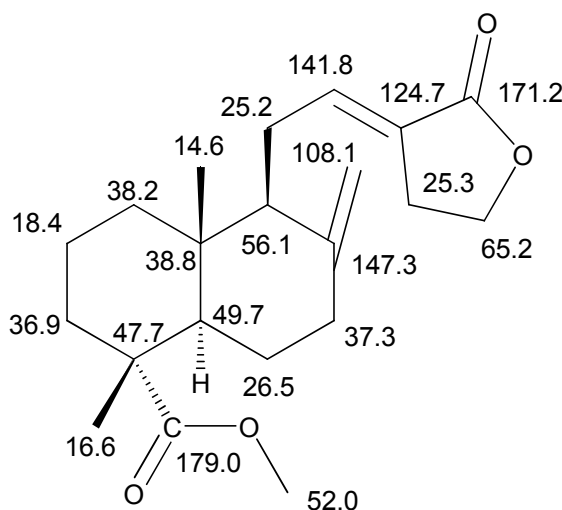
Sobre una disolución de dietil 2-oxotetrahydrofuran-3-il-fosfonito (44 mg, 0.22 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añade HNa (60%, 6 mg, 0.16 mmol) y se agita durante 10 min. A continuación se añade una disolución de **4** (20 mg, 0.072 mmol) en THF anhidro (5 mL) a través de una cánula y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, comprobando mediante CCF que no queda material de partida. Entonces se añade

agua a 0°C (0.5 mL) y la mezcla se diluye con éter y agua (40 : 15 mL); la fase orgánica se lava con salmuera (2 x 15 mL) y se seca con Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), para rendir **21** (10 mg, 40%) y **22** (11 mg, 44%), como una mezcla de isómeros.

(1R,4aR,5S)-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((E)-2-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etildecahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (21):

$[\alpha]_D^{25} = +30.9$ (c = 3.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1757, 1724, 1522, 1441, 1244, 1183, 1030, 890 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.75 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.45 (ddd, $J = 25.6, 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.05 (dt, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.72 (ddd, $J = 9.8, 6.7, 2.9$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.6 (CH₃), 16.6 (CH₃), 18.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.3 (CH₂), 38.2 (CH₂), 38.8 (C), 47.7 (C), 49.7 (CH), 52.0 (CH₃), 56.1 (CH), 65.2 (CH₂), 108.1 (CH₂), 124.7 (C), 141.8 (CH), 147.3 (C), 171.2 (C), 179.0 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₁H₃₀O₄Na (M+Na⁺) 369.2042, calculado: 369.2049.

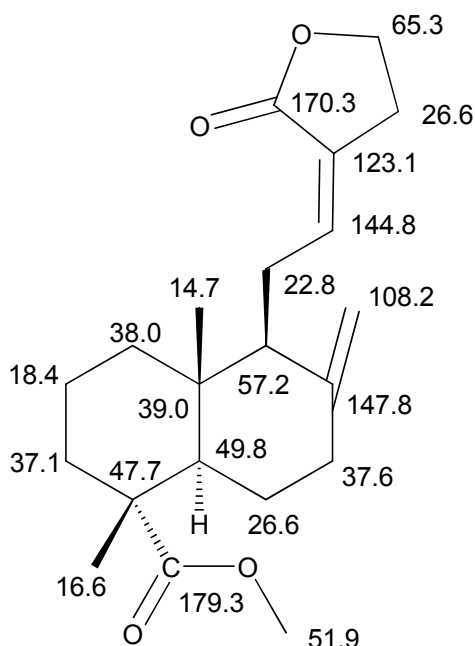


21

(1*R*,4*aR*,5*S*)-1,4*a*-dimetil-6-metileno-5-((*Z*)-2-(2-oxodihidrofuran-3(2*H*)-ilideno)etil)decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (22):

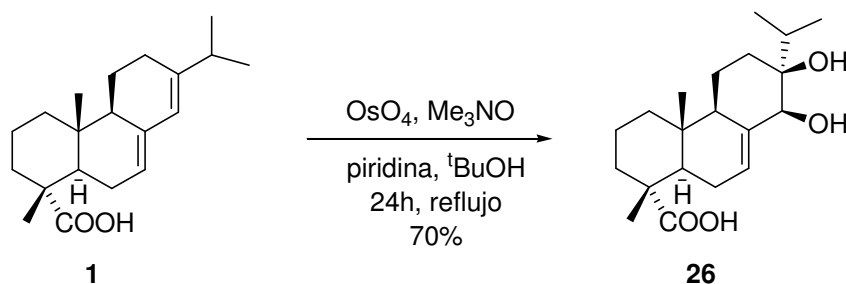
$[\alpha]_D^{25} = +16.6$ ($c = 4.5$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1751, 1725, 1445, 1245, 1172, 1090, 1027, 894 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.17-1.30 (m, 2H), 1.46 (ddd, $J = 25.9, 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.53-1.63 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.85 (br dd, $J = 24.1, 11.5$ Hz, 2H), 1.98 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 13.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 12.9, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.16 (m, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 14.7 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.4 (CH_2), 22.8 (CH_2), 26.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 37.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 38.0 (CH_2), 39.0 (C), 47.7 (C), 49.8 (CH), 51.9 (CH_3), 57.2 (CH), 65.3 (CH_2), 108.2 (CH_2), 123.1 (C), 144.8 (CH), 147.8 (C), 170.3 (C), 179.3 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 369.2042, encontrado: 369.2035.



22

2.23 Tratamiento del ác. abiético (1) con OsO₄: Síntesis del diol 26.



A una disolución de **1** (10 g, 33 mmol) en una mezcla desoxigenada de *tert*-butanol (60 mL) y agua (5 mL) se le añade N-óxido de trimetilamina dihidratado (5.5 g, 43 mmol) y piridina (1 mL) bajo atmósfera de argón. La solución se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, entonces se añade una disolución acuosa de OsO₄ al 0.2% (20 mL, 0.16 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 24 horas. Tras comprobar mediante CCF la consumición total del material de partida, se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un crudo que se disuelve en éter (120 mL) y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % éter/hexano), para rendir **26** (7.79 g, 70%), como un sirupo incoloro.

2.24 Hidrogenación catalítica del dihidroxiácido 26.

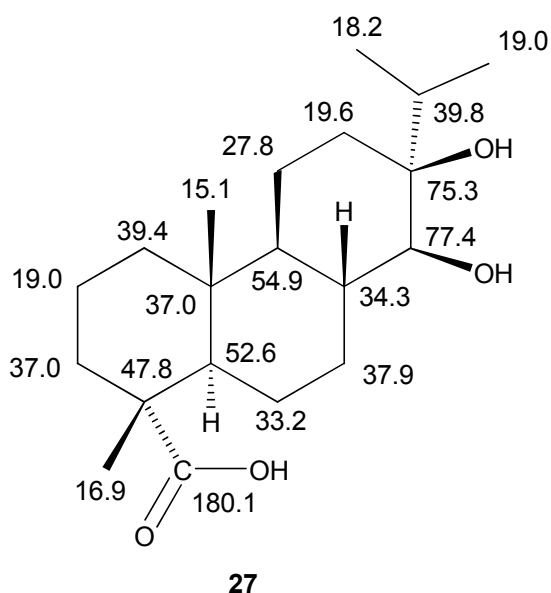
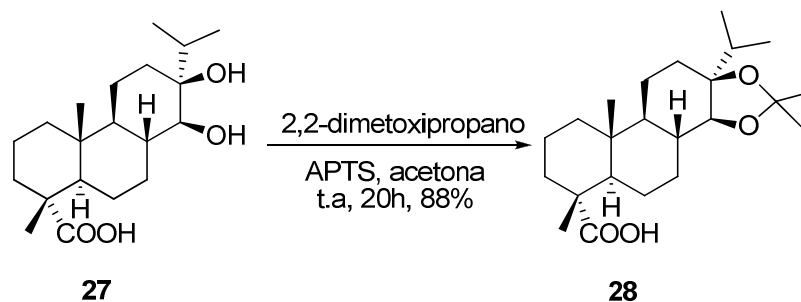


Sobre una disolución de **26** (10 g, 28.53 mmol) en AcOH seco (100 mL) se añade Pd/C al 10% (1 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Posteriormente la mezcla se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (150 mL). El filtrado se lava con agua (5 x 50 mL), con NaHCO₃ (5 x 50 mL) y con salmuera. El disolvente se evapora rindiendo **27** (9.56 mg, 95%), como un sólido blanco (p.f: 102 °C).

Ácido 13 β ,14 β -dihidroxi-abietan-18-oico (27):

$[\alpha]_D^{25} = -9.8$ (c = 17.9, MeOH).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3389, 1695, 1455, 1386, 1261, 692 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CD_3COCD_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.77 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.48 - 1.69 (m, 4H), 1.70 - 1.83 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.84 (br s, 2H), 3.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CD_3COCD_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 15.1 (CH_3), 16.9 (CH_3), 17.4 (CH_3), 18.2 (CH_3), 19.0 (CH_2), 19.6 (CH_2), 24.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 34.3 (CH), 37.0 (C), 37.9 (CH_2), 39.4 (CH_2), 39.8 (CH), 47.8 (C), 52.6 (CH), 54.9 (CH), 75.3 (C), 77.4 (CH), 180.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 361.2355, encontrado: 361.2362.

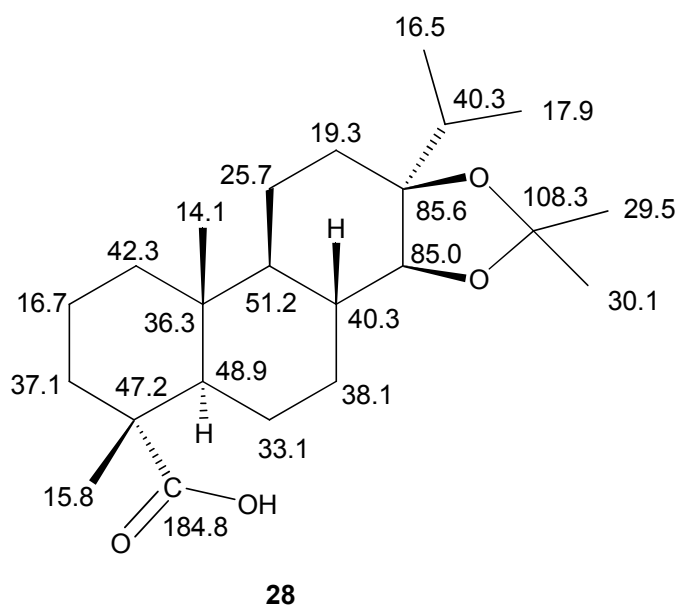
**2.25 Protección del diol 27 en forma de acetónido.**

Sobre una disolución de **27** (3.85 g, 10.93 mmol) en acetona anhidra (40 mL) se añaden 2,2-dimetoxipropano (2.54 g, 24.4 mmol) y APTS (0.2 g, 1.05 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 4 h, comprobando mediante CCF la consumición del material de partida. A continuación se evapora la acetona a vacío y se adiciona éter (90 mL) y agua (20 mL). Las fases se agitan y se separan, la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre NaSO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **28** (3.77 g, 88%), como un sirupo incoloro.

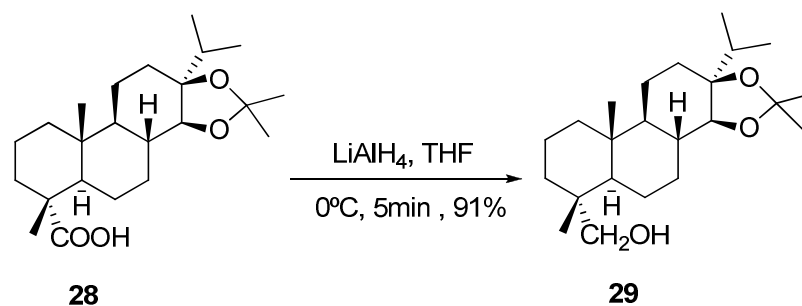
Ácido 13β,14β-Di-O-isopropiliden-abietan-18-oico (28):

$[\alpha]_D^{25} = +34.1$ (c = 10.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1695, 1368, 1236, 1215, 1038, 757 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.69 (ddd, $J = 12.3, 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 - 1.11 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18 - 1.31 (m, 2H), 1.39 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.54 - 1.66 (m, 5H), 1.67-1.84 (m, 4H), 1.98 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.1 (CH₃), 15.8 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.9 (CH₂), 19.2 (CH₃), 19.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₃), 30.1 (CH₃), 33.1 (CH₂), 33.7 (CH), 36.3 (C), 37.1 (CH₂), 38.1 (CH₂), 40.3 (CH), 47.2 (C), 48.9 (CH), 51.2 (CH), 85.0 (CH), 85.6 (C), 108.3 (C), 184.8 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₃H₃₈O₄Na (M+Na⁺) 401.2668, encontrado: 401.2676.



2.26 Reducción del ácido **28** con LiAlH_4 .

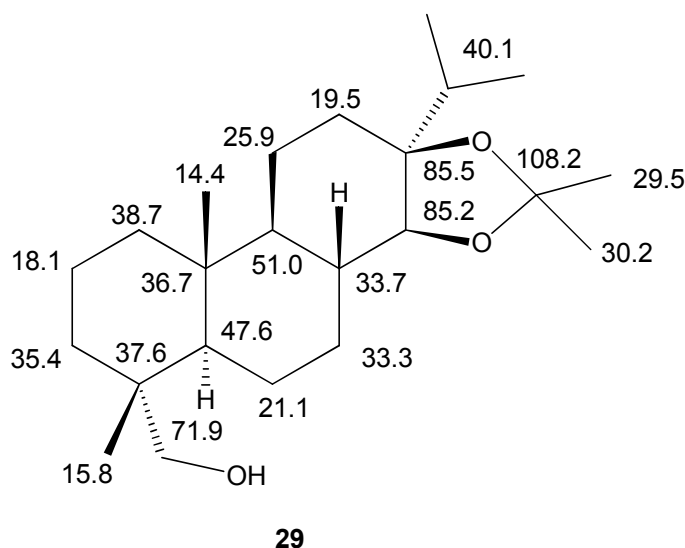


Se añade LiAlH_4 (0.64 g, 16.92 mmol) a una disolución agitada de **28** (4.43 g, 11.28 mmol) en dietiléter seco (60 mL), enfriada a 0°C , y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 5 minutos, tras lo cual la CCF indica la consumición de **28**. Entonces se añade acetona (1 mL) lentamente a 0°C y se añade dietiléter (50 mL) y agua (30 mL). Las fases se agitan y se separan, y la fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), obteniéndose **29** puro (3.74 g, 91%), como un sirupo incoloro.

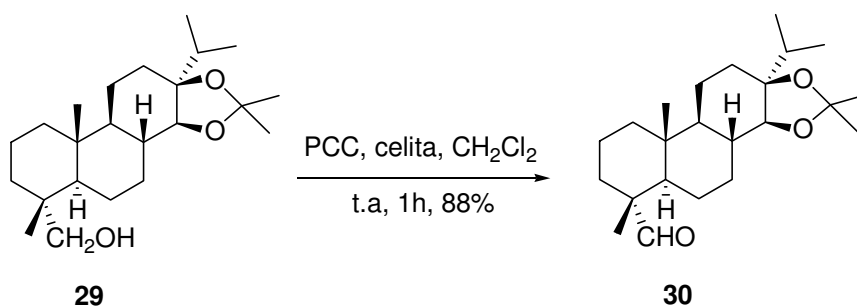
13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-abietan-18-ol (29):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.6$ ($c = 10.8$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3453, 1716, 1457, 1381, 1239, 1038, 771 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.64 (ddd, $J = 12.4, 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.80 - 1.07 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 - 1.35 (m, 4H), 1.36 - 1.67 (m, 7H) 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.74 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.1 (CH_2), 19.2 (CH_3), 19.5 (CH_2), 21.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 33.3 (CH_2), 33.7 (CH), 35.4 (CH_2), 36.7 (C), 37.6 (C), 38.7 (CH_2), 40.1 (CH), 47.6 (CH), 51.0 (CH), 71.9 (CH_2), 85.2 (CH), 85.5 (C), 108.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.2875, encontrado: 387.2869.



2.27 Tratamiento de 29 con PCC: Síntesis del aldehído 30.



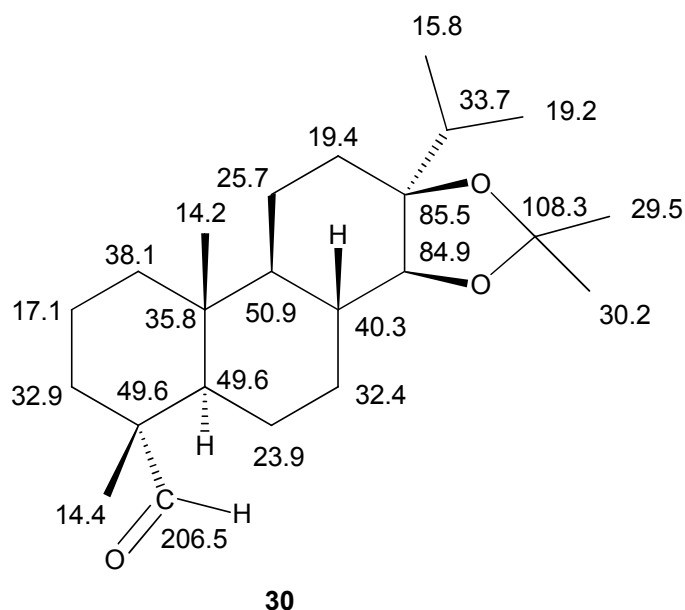
Sobre una disolución agitada de **29** (3.71 g, 10.18 mmol) en CH_2Cl_2 seco (70 mL) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (2.63 g, 12.22 mmol) y celita (4 g) y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 1 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (40 mL) y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (60 mL). El filtrado se evapora rindiendo un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), para rendir **30** (3.25 g, 88 %), como un sirupo incoloro.

13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-abietan-18-al (30):

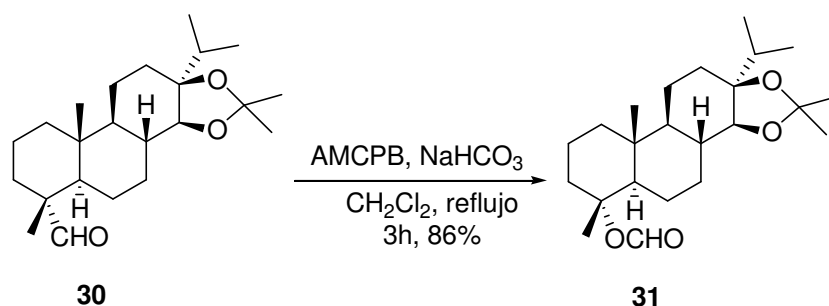
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.5$ ($c = 51.6$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1727, 1455, 1235, 1216, 1040, 864, 758 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)** δ (ppm): 0.68 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 0.80 - 1.14 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.17 - 1.28 (m, 2H), 1.33 - 1.54 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.55 - 1.68 (m, 3H), 1.76 - 1.86 (m,

2H), 1.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.20 (s, 1H).
RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (CH_3), 14.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.1 (CH_2), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 32.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 33.7 (CH), 35.8 (C), 38.1 (CH_2), 40.3 (CH), 46.8 (CH), 49.6 (C), 50.9 (CH), 84.9 (CH), 85.5 (C), 108.3 (C), 206.5 (CH). HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 385.2719, encontrado: 385.2723.



2.28 Oxidación de Baeyer-Villiger del aldehído 30.



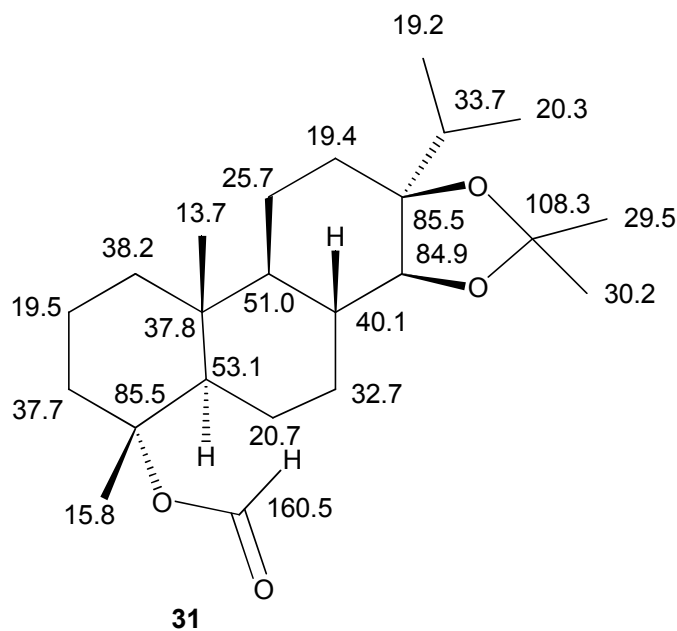
Sobre una disolución agitada de **30** (3.62 g, 9.98 mmol) en CH_2Cl_2 seco (300 mL) se añade ác. metacloroperbenzoico (AMCPB 75%; 7.38 g, 29.94 mmol) y NaHCO_3 (2.51 g, 29.94 mmol) y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se para mediante la adición de una disolución saturada de Na_2SO_3 (30 mL) y agitación adicional durante 15 min. Entonces se evapora a vacío el CH_2Cl_2 y se adiciona éter (100 mL); la fase orgánica se

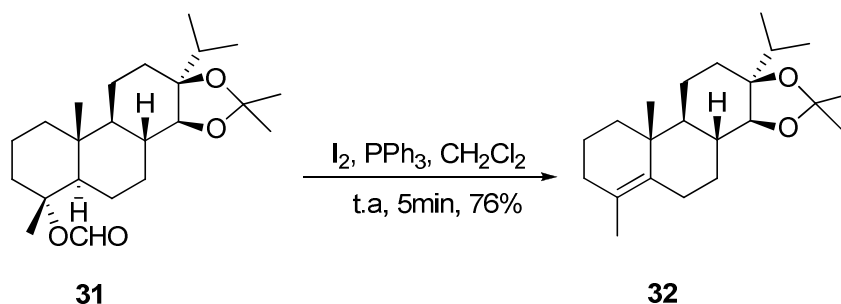
lava con disolución saturada de NaHCO_3 (10 x 30 mL), con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), para rendir **31** (3.25 g, 86%), como un sirupo incoloro.

13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-4-formiloxi-18-norabietano (31):

$[\alpha]_D^{25} = -52.8$ (c = 20.3, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1721, 1448, 1385, 1189, 1040, 861, 772 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.68 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 3.3$ Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 - 1.07 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 25.6, 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.39 - 1.75 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.99 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 12.8, 6.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.50 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 13.7 (CH_3), 15.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 19.5 (CH_2), 20.3 (CH_3), 20.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 32.7 (CH_2), 33.7 (CH), 37.7 (CH_2), 37.8 (C), 38.2 (CH_2), 40.1 (CH), 51.0 (CH), 53.1 (CH), 84.9 (CH), 85.5 (C), 87.3 (C), 108.3 (C), 160.5 (CH). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 401.2668, encontrado: 401.2677.



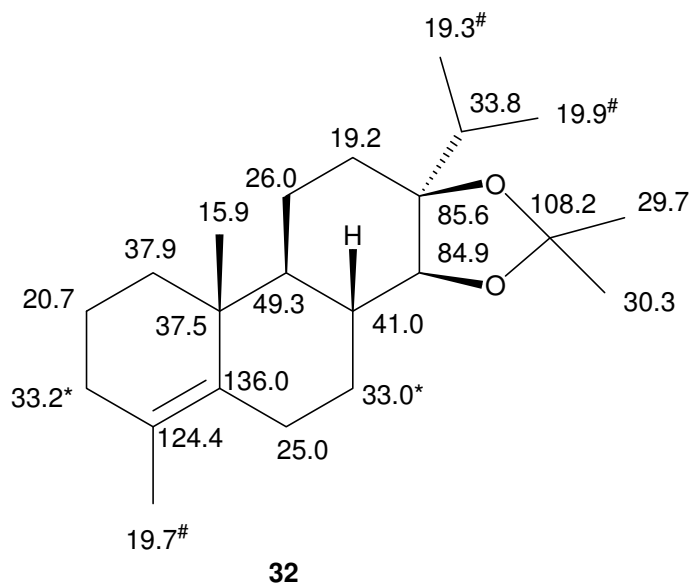
2.29 Tratamiento del formiato 31 con I₂/PPh₃: Síntesis del alqueno 32.

Sobre una disolución de trifenilfosfina (1.61 g, 6.16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 mL) se añade yodo (1.61 g, 6.34 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución de **31** (2.12 g, 5.60 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 40 min, tras lo cual la CCF no muestra **31**. Siguiendo el mismo procesado usado para obtener **16** a partir de **15** se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), para rendir **32** (1.34 mg, 76 %), como un sirupo incoloro.

13β,14β-Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-eno (32):

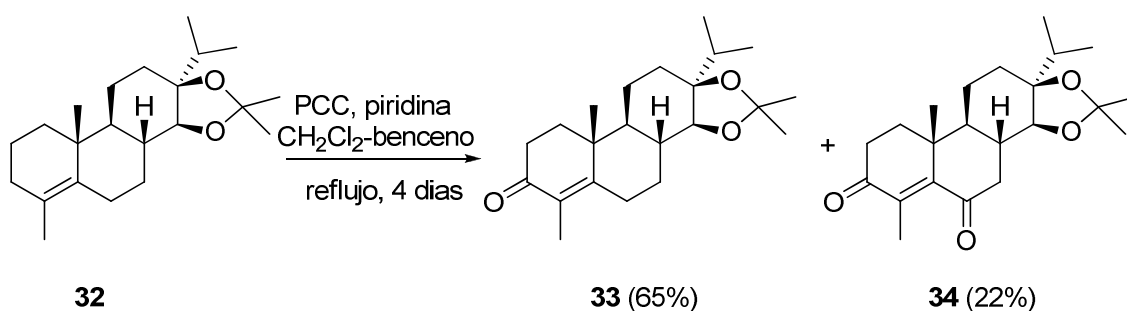
$[\alpha]_D^{25} = +12.5$ (c = 29.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1457, 1377, 1367, 1236, 1038, 773 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.72 (m, 1H), 0.86 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.45 - 1.60 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.99 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 14.2, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.9 (CH₃), 19.2 (CH₂), 19.3 (CH₃), 19.7 (CH₃), 19.9 (CH₃), 20.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.7 (CH₃), 30.3 (CH₃), 33.0 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.8 (CH), 37.5 (C), 37.9 (CH₂), 41.0 (CH), 49.3 (CH), 84.9 (CH), 85.6 (C), 108.2 (C), 124.4 (C), 136.0 (C). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₂H₃₆O₂Na (M+Na⁺) 355.2613, encontrado 355.2621.



*, # valores intercambiables

2.30 Tratamiento del alqueno 32 con PCC.

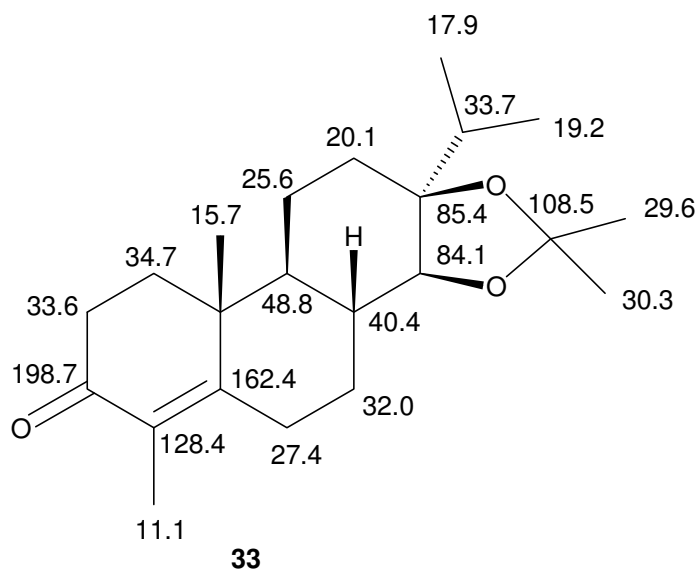


Sobre una disolución agitada de **32** (0.4 g, 1.20 mmol) en una mezcla benceno-CH₂Cl₂ (30 – 15 mL) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (1.55 g, 7.20 mmol), piridina (0.62 g, 7.80 mmol) y celita (1 g), y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 días, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (50 mL) a la reacción y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (30 mL). El filtrado se lava con HCl 2N (3 x 20 mL) y salmuera. Tras secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15% éter/hexano), para rendir **33** (270 mg, 65 %), como un sirupo incoloro, y **34** (95 mg, 22%) (25% éter/hexano), como un sirupo amarillo.

13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-en-3-ona (33):

$[\alpha]_D^{25} = +5.6$ (c = 7.6, CHCl₃).

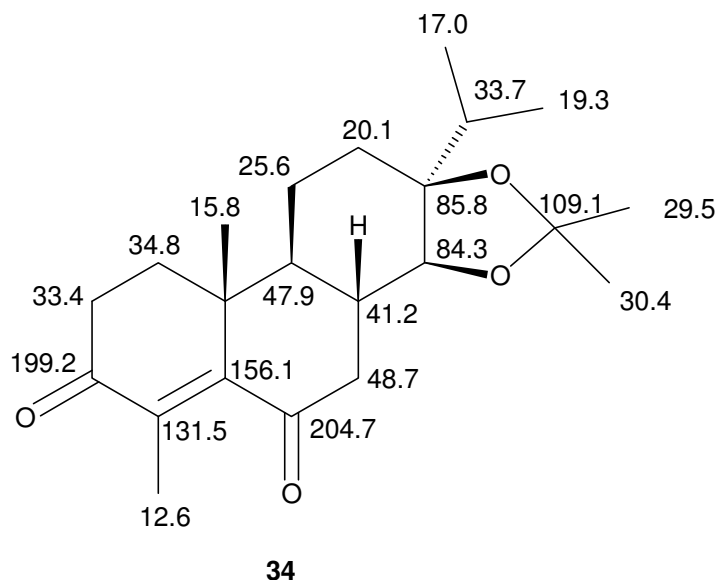
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1669, 1376, 1366, 1237, 1214, 1039, 772, 668 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.87 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.68 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 5.5$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.79 - 1.93 (m, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 2.12 (ddd, $J = 14.3, 14.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 12.8, 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 14.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 11.1 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 19.2 (CH₃), 20.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.6 (CH₃), 30.3 (CH₃), 32.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.7 (CH), 34.7 (CH₂), 39.0 (C), 40.4 (CH), 48.8 (CH), 84.1 (CH), 85.4 (C), 108.5 (C), 128.4 (C), 162.4 (C), 198.7 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₃₄O₃Na (M+Na⁺) 369.2406, encontrado: 369.2411.

**13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-en-3,6-diona (34):**

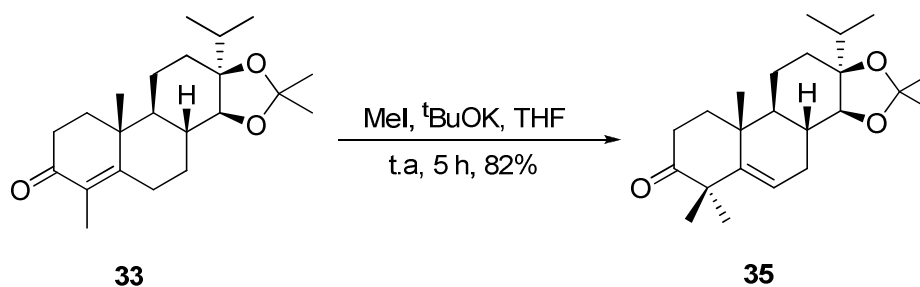
$[\alpha]_D^{25} = +0.6$ (c = 32.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1704, 1670, 1455, 1370, 1237, 1039, 767 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.82-1.01 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.34-1.50 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.86-2.20 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.98 (dt, $J = 13.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 12.6 (CH₃), 15.8 (CH₃),

17.0 (CH₃), 19.3(CH₃), 20.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 29.5 (CH₃), 30.4 (CH₃), 33.4 (CH₂), 33.7 (CH), 34.8 (CH₂), 41.2 (CH), 41.9 (C), 47.9 (CH), 48.7 (CH₂), 84.3 (CH), 85.8 (C), 109.1 (C), 131.5 (C), 156.1 (C), 199.2 (C), 204.7 (C). HRMS (FAB) *m/z*: calcd para C₂₂H₃₂O₄Na (M+Na⁺) 383.2198, encontrado: 383.2204.



2.31 Tratamiento de la α,β -enona **33** con yoduro de metilo y *t*-BuOK.

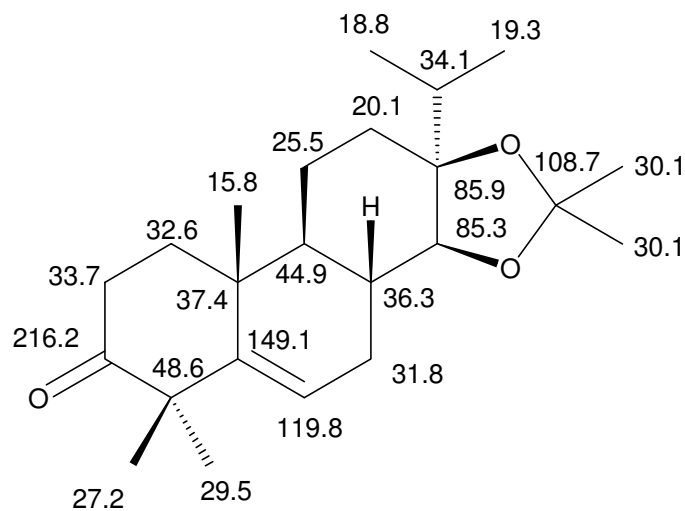


A una disolución de **33** (400 mg, 1.15 mmol) en THF anhidro se añade *tert*-butóxido potásico (155 mg, 1.38 mmol) bajo atmósfera de argón. Transcurridos 20 minutos se añade yoduro de metilo (0.072 mL, 1.38 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces la mezcla se concentra a vacío generando un crudo que se disuelve en éter (40 mL) y se lava con salmuera (2 x 10 mL); la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evapora generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), para rendir **35** puro (340 mg, 82%), como un sirupo incoloro.

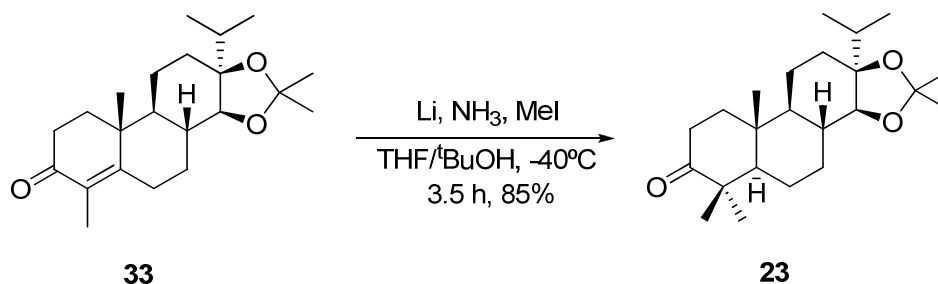
13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-abiet-5-en-3-ona (35):

$[\alpha]_D^{25} = -19.9$ (c = 22.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2961, 2873, 1710, 1464, 1380, 1238, 1040, 668 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.81 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.35-1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.68 (ddd, $J = 13.5, 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.75-1.91 (m, 4H), 1.97- 2.08 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.8 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.3 (CH₃), 20.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 27.2 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.07 (CH₃), 30.09 (CH₃), 31.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.7(CH₂), 34.1 (CH), 36.3 (CH), 37.4 (C), 44.9 (CH), 48.6 (C), 85.3 (CH), 85.9 (C), 108.7 (C), 119.8 (CH), 149.1 (C), 216.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₃H₃₆O₃Na (M+Na⁺) 383.2562, encontrado: 383.2555.

**35**

2.32 Alquilación de la α,β -enona **33** mediante reducción de Birch.

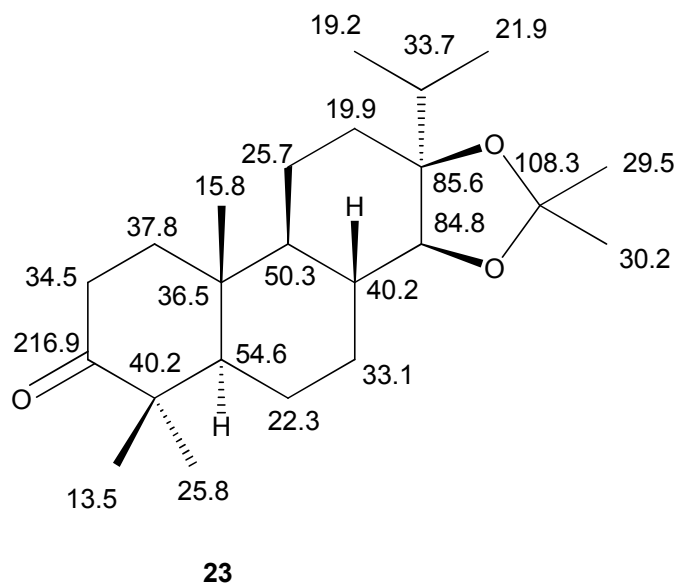


Una disolución de la enona **33** (253 mg, 0.73 mmol) en THF/*t*BuOH (5: 1 mL) es adicionada bajo argón sobre NH₃ previamente licuado a -78 °C, y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación se le adiciona Li (51 mg, 7.3 mmol), y la mezcla se mantiene a -40 °C durante 3h, entonces se añade MeI (136 μL, 2.19 mmol), y se deja agitando una hora adicional. Transcurrido ese tiempo la mezcla se deja evolucionar hasta temperatura ambiente hasta la evaporación del NH₃, entonces la mezcla se diluye con éter y agua; la fase orgánica se lava con agua (3 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL), y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío se genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), rindiendo **23** (225 mg, 85%), como un sirupo incoloro.

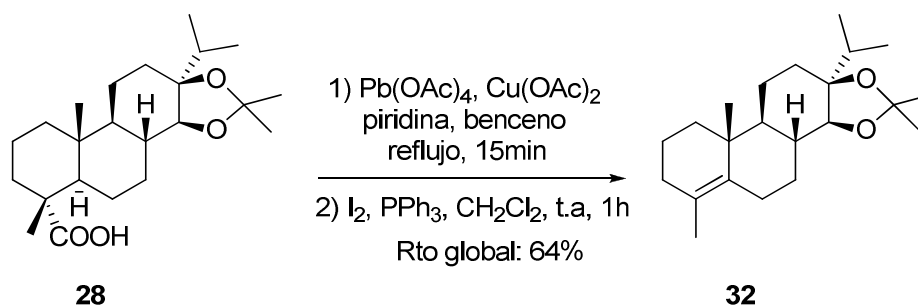
13β,14β-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ona (23):

$[\alpha]_D^{25} = -39.8$ (c = 19.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1707, 1457, 1366, 1241, 1039, 667 cm⁻¹ **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.63 (ddd, *J* = 12.1, 12.1, 3.4 Hz, 1H), 0.85 - 1.13 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.20 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.3, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 15.4, 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 15.3, 13.2, 6.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 13.5 (CH₃), 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.9 (CH₂), 21.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.1 (CH₂), 33.7 (CH), 34.5 (CH₂), 36.5 (C), 37.8 (CH₂), 40.2 (CH), 47.7 (C), 50.3 (CH), 54.6 (CH), 84.8 (CH), 85.6 (C), 108.3 (C), 216.9 (C). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₃H₃₈O₃Na (M+Na⁺) 385.2719, encontrado: 385.2724.

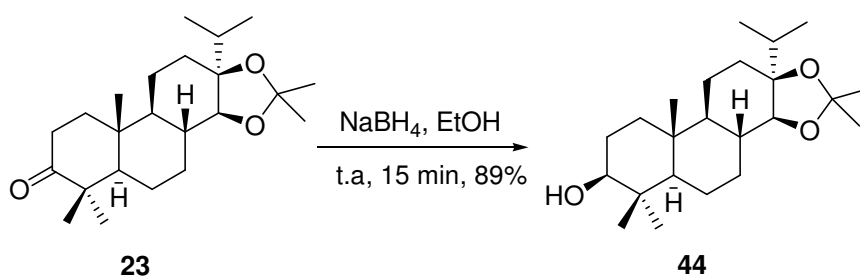


2.33 Descarboxilación del ácido **28**: Síntesis directa de **32**.



Se añaden tetracetato de plomo (1.28 mg, 2.89 mmol), diacetato de cobre (22 mg, 0.11 mmol) y piridina (668 mg, 8.44 mmol) sobre una disolución de **28** (840 mg, 2.22 mmol) en benceno (15 mL), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 15 minutos, tras lo cual la CCF no muestra **28**. Entonces se diluye la mezcla con éter (40 mL) y se lava con HCl 2N (3 x 10 mL), agua (10 mL), disolución acuosa sat. de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo (837 mg) que se usa en la siguiente etapa sin purificar.

Sobre una disolución de este crudo (837 mg) en CH₂Cl₂ seco (15 mL) se añade una disolución de trifenilfosfina (755 mg, 2.88 mmol) y yodo (731 mg, 2.88 mmol), en CH₂Cl₂ seco (30 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2h. Siguiendo el mismo procesado usado para la obtención de **16** a partir de **15** se obtiene un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía de gel de sílice (5% éter/hexano), obteniéndose **32** (472 mg, 64 %), como un sirupo incoloro.

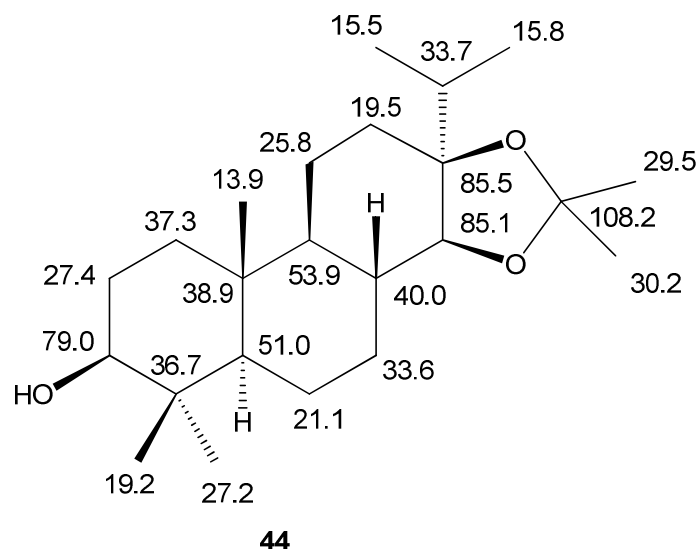
2.34 Reducción de la cetona 23.

Sobre una disolución saturada de **23** (345 mg, 0.95 mmol) en EtOH (5 mL) se añade borohidruro sódico (89 mg, 2.36 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min, tras lo cual la CCF no muestra **23**. La reacción se para con agua (1 mL), el disolvente se evapora y el crudo se diluye con éter (30 mL), y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose **44** (309 mg, 89%), como un sirupo incoloro.

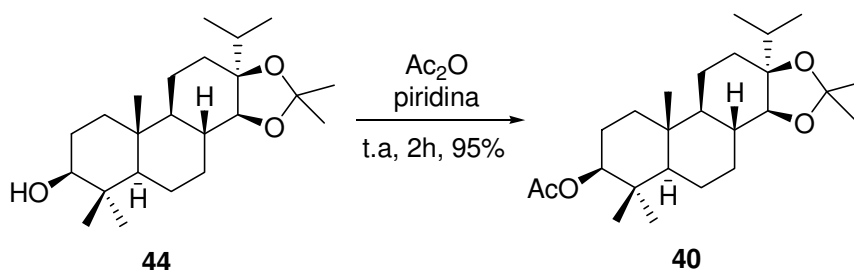
13β,14β-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ol (44):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.8$ (c = 4.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3438, 1637, 1367, 1237, 1037, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.55 (ddd, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 0.76 - 1.08 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.20 (ddd, *J* = 24.0, 10.8, 3.5 Hz, 1H), 1.34 (ddd, *J* = 25.9, 13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.39 - 1.68 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 1.91 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 12.7, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 13.9 (CH₃), 15.5 (CH₃), 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.5 (CH₂), 21.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.2 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.6 (CH₂), 33.7 (CH), 36.7 (C), 37.3 (CH₂), 38.9 (C), 40.0 (CH), 51.0 (CH), 53.9 (CH), 79.0 (CH), 85.1 (CH), 85.5 (C), 108.2 (C). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₃H₄₀O₃Na (M+Na⁺) 387.2875, encontrado: 387.2868.



2.35 Acetilación del alcohol 44.

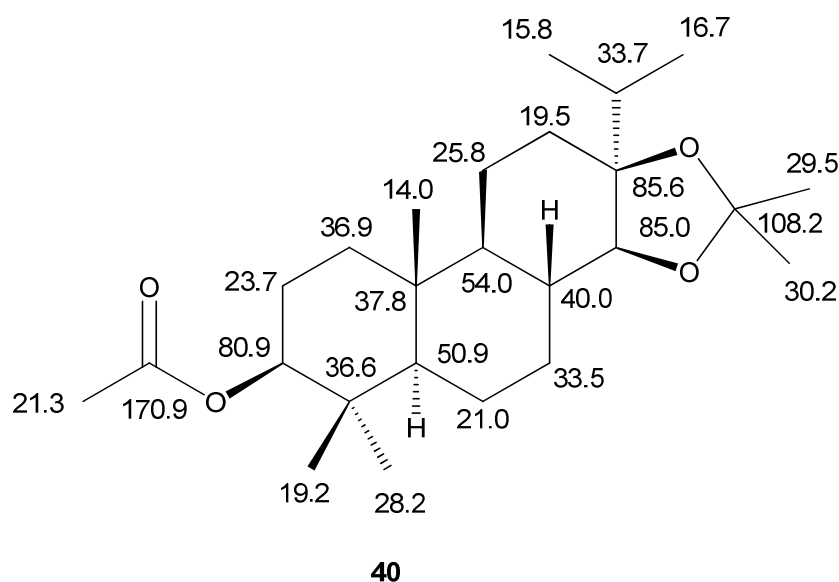


Sobre una disolución de **44** (376 mg, 1.03 mmol) en piridina (5 mL), enfriada a 0 °C, se añade anhídrido acético (2 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2h, comprobando mediante CCF que no queda material de partida. Entonces la mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se añade agua (5 mL) para parar la reacción, y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. Posteriormente se diluye con éter (40 mL) y se lava con agua (1 x 10 mL), HCl 2N (4 x 10 mL), otra vez con agua (1 x 10 mL), con disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **40** (398 mg, 95%), como un sirupo incoloro.

13β,14β-Di-O-isopropiliden-3-acetoxi-abietano (40):

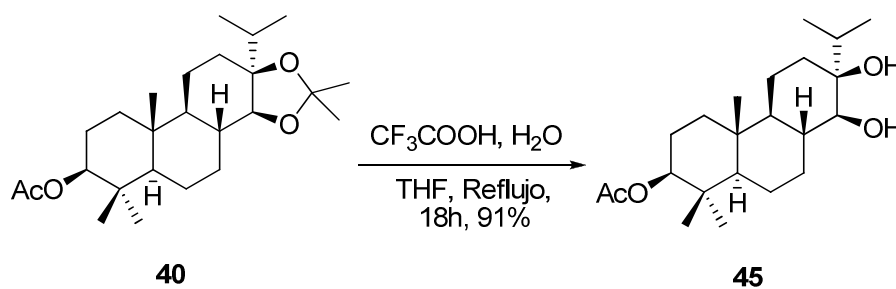
$[\alpha]_D^{25} = 26.7$ (c = 4.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1734, 1456, 1366, 1240, 1031 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ** (ppm): 0.57 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.40 - 1.41 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 - 1.70 (m, 7H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 1.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ** (ppm): 14.0 (CH_3), 15.8 (CH_3), 16.7 (CH_3), 19.2 (CH_3), 19.5 (CH_2), 21.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.8 (CH_2), 25.8 (CH_2), 28.2 (CH_3), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 33.5 (CH_2), 33.7 (CH), 36.6 (C), 36.9 (CH_2), 37.8 (C), 40.0 (CH), 50.9 (CH), 54.0 (CH), 80.9 (CH), 85.0 (CH), 85.6 (C), 108.2 (C), 170.9 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 429.2981, encontrado: 429.2979.



2.36 Tratamiento del isopropiliden derivado 40 con CF_3COOH :

Síntesis del diol 45.

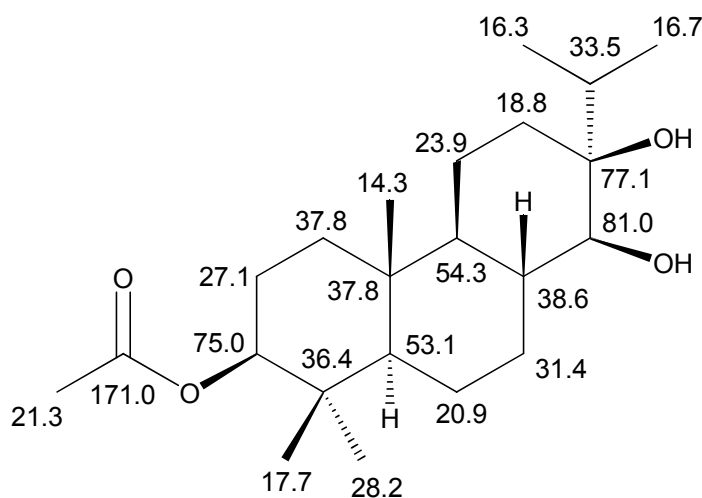


Se añade ácido trifluoroacético (1 ml, 13.4 mmol) y agua (1 mL) a una disolución de **40** (255 mg, 0.63 mmol) en THF, y la mezcla se agita a reflujo durante 18 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se evapora a vacío y se añade éter-agua (40: 10 mL). Las fases se agitan, se separan, y la fase orgánica se lava con salmuera (3 x 10 mL), y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **45** (209 mg, 91%), como un sirupo incoloro.

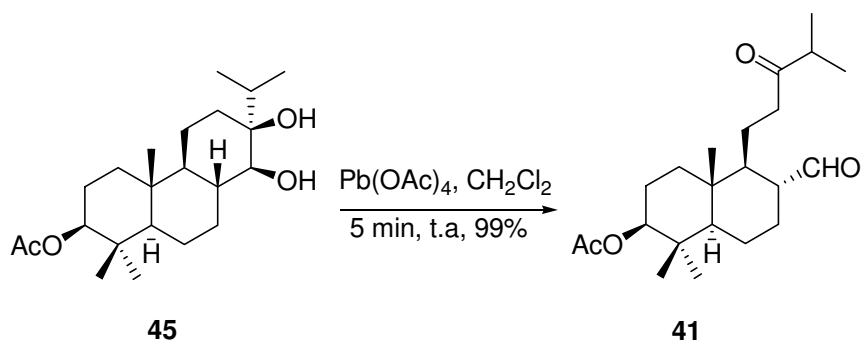
13 β ,14 β -dihidroxi-3-acetoxi-abietano (45):

$[\alpha]_D^{25} = -15.5$ (c = 14.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3475, 1731, 1457, 1368, 1247, 1031, 977 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.66 (ddd, $J = 11.7, 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 0.76 - 1.04 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) 0.88 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (ddd, $J = 13.6, 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.17 (ddd, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.24 - 1.47 (m, 2H), 1.48 - 1.72 (m, 8H), 1.75 (ddd, $J = 13.2, 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J = 12.7, 7.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.7 (CH₃), 17.7 (CH₃), 18.8 (CH₂), 20.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 28.2 (CH₃), 31.4 (CH₂), 33.5 (CH), 36.4 (C), 37.0 (CH₂), 37.8 (C), 38.6 (CH), 53.1 (CH), 54.3 (CH), 75.0 (CH), 77.1 (C), 81.0 (CH), 171.0 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₃₈O₄Na (M+Na⁺) 389.2668, encontrado: 389.2670.



45

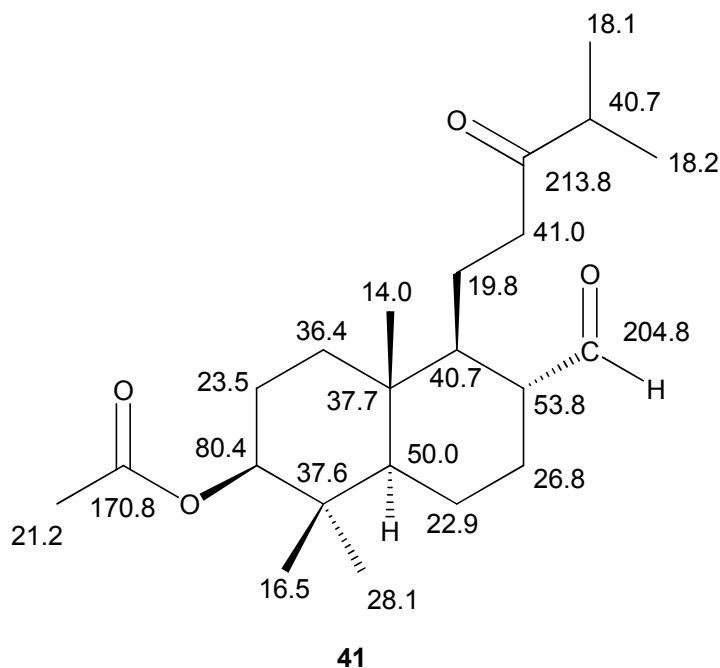
2.37 Ruptura oxidativa del diol **45: Síntesis del hidroaldehído **41**.**

Sobre una disolución de **45** (415 mg, 1.13 mmol) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) se añade acetato de plomo (IV) (598 mg, 1.35 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min, tras lo cual la CCF no muestra **45**. Entonces la reacción se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (30 mL). El filtrado se lava con disolución acuosa de NaHSO_3 al 5% (10 mL), con disolución de NaHCO_3 saturada (3 x 10 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **41** (408 mg, 99%), como un sirupo incoloro.

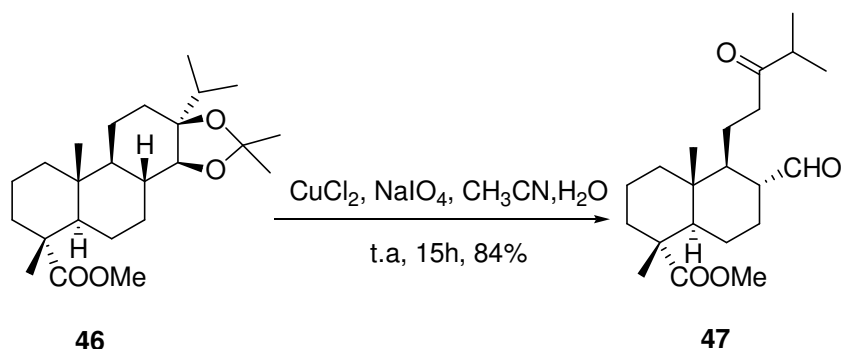
(2*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-2-acetoxi-6-formil-1,1,4*a*-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno (41**):**

$[\alpha]_D^{25} = +7.9$ ($c = 33.1$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1731, 1711, 1465, 1369, 1246, 1032, 751 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.80 - 0.98 (m, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.039 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.041 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 - 1.47 (m, 3H), 1.53 - 1.87 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.25 - 2.39 (m, 2H), 2.45 - 2.57 (m, 2H), 4.47 (dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz, 1H), 9.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.0 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 19.8 (CH_2), 21.2 (CH_3), 22.9 (CH_2), 23.5 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.1 (CH_3), 36.4 (CH_2), 37.6 (C), 37.7 (C), 40.7 (CH), 41.0 (CH_2), 50.0 (CH), 53.5 (CH), 53.8 (CH), 80.4 (CH), 170.8 (C), 204.8 (CH), 213.8 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.2511, encontrado: 387.2508.



2.38 Desprotección del grupo isopropiliden de 46 y ruptura simultánea del diol generado.

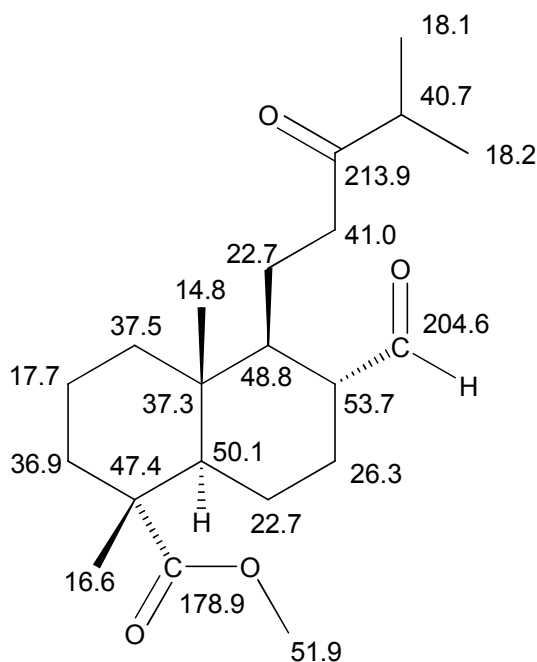


Se añaden CuCl_2 (62 mg, 0.46 mmol) y NaIO_4 (98 mg, 0.46 mmol) disueltos en agua (3 mL) sobre una disolución de **46** (150 mg, 0.38 mmol) en acetonitrilo (10 mL), y la mezcla se agita durante 15h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. A continuación se evapora el disolvente, se diluye con éter (50 mL), y se lava con salmuera (3 x 20 mL). Tras secar con Na_2SO_4 y eliminar el disolvente resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **47** puro (112 mg, 84 %), como un sirupo incoloro.

(1R,4aR,5S,6R)-6-formil-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (47):

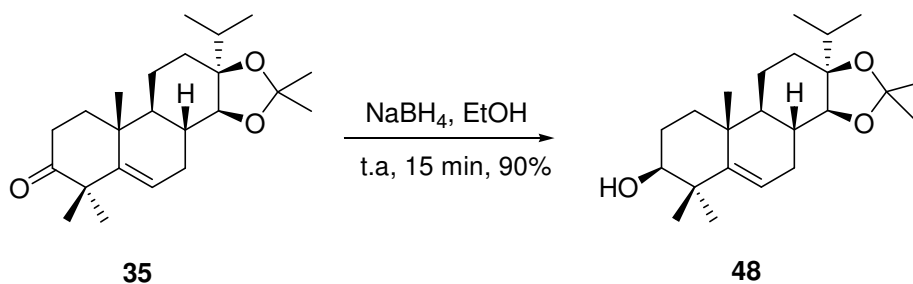
$[\alpha]_D^{25} = +6.1$ (c = 30.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1723, 1648, 1459, 1388, 1250, 1142 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm):** 0.88 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.13-1.32 (m, 2H), 1.34-1.53 (m, 2H) 1.53-1.89 (m, 8H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.48-2.60 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 9.54 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm):** 14.8 (CH₃), 16.6 (CH₃), 17.7 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.3 (C), 37.5 (CH₂), 40.7 (CH), 41.0 (CH₂), 47.4 (C), 48.8 (CH), 50.1 (CH), 51.9 (CH₃), 53.7 (CH), 178.9 (C), 204.6 (CH), 213.9 (C), 213.9 (C).



47

2.39 Reducción de la cetona 35.



35

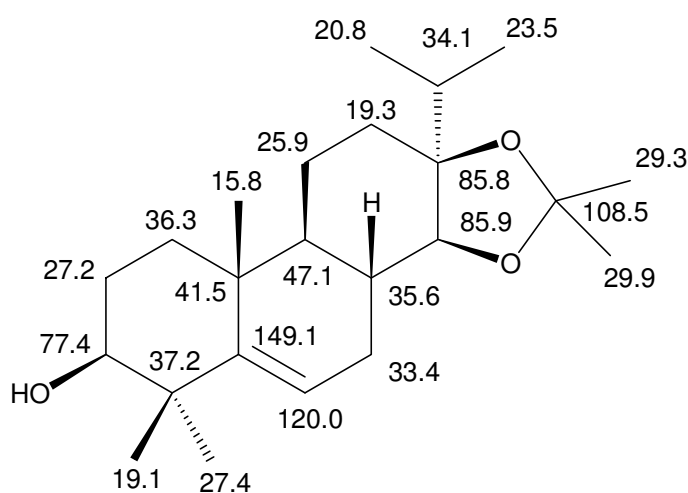
48

Sobre una disolución saturada de **35** (323 mg, 0.90 mmol) en EtOH (5 mL) se añade borohidruro sódico (84 mg, 2.22 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min, tras lo cual la CCF no muestra **35**. Siguiendo el mismo procesado usado para preparar **44** se obtiene **48** (292 mg, 90%), como un sirupo incoloro.

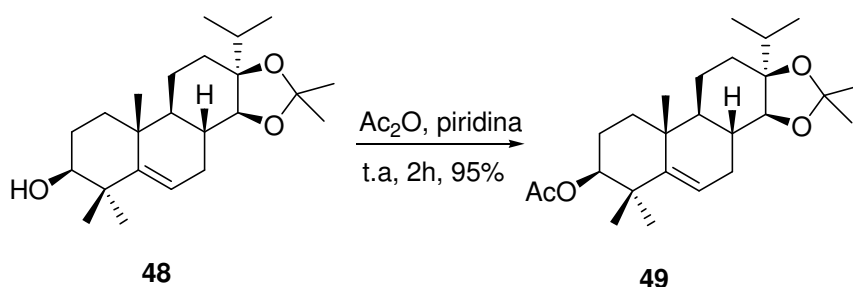
13 β ,14 β -Di-O-isopropiliden-abiet-5-en-3-ol (48):

$[\alpha]_D^{25} = -84.0$ (c = 20.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3470, 1467, 1367, 1238, 1040, 866, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.35 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.66 - 1.92 (m, 8H), 1.99 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.8 (CH₃), 19.1 (CH₃), 19.3 (CH₂), 20.8 (CH₃), 23.5 (CH₃), 25.9 (CH₂), 27.22 (CH₂), 27.24 (CH₃), 29.3 (CH₃), 29.9 (CH₃), 33.4 (CH₂), 34.1 (CH), 35.6 (CH), 36.3 (CH₂), 37.2 (C), 41.5 (C), 47.1 (CH), 77.4 (CH), 85.8 (C), 85.9 (CH), 108.5 (C), 120.0 (CH), 149.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₃H₃₈O₃Na (M+Na⁺) 385.2719, encontrado: 385.2724.



48

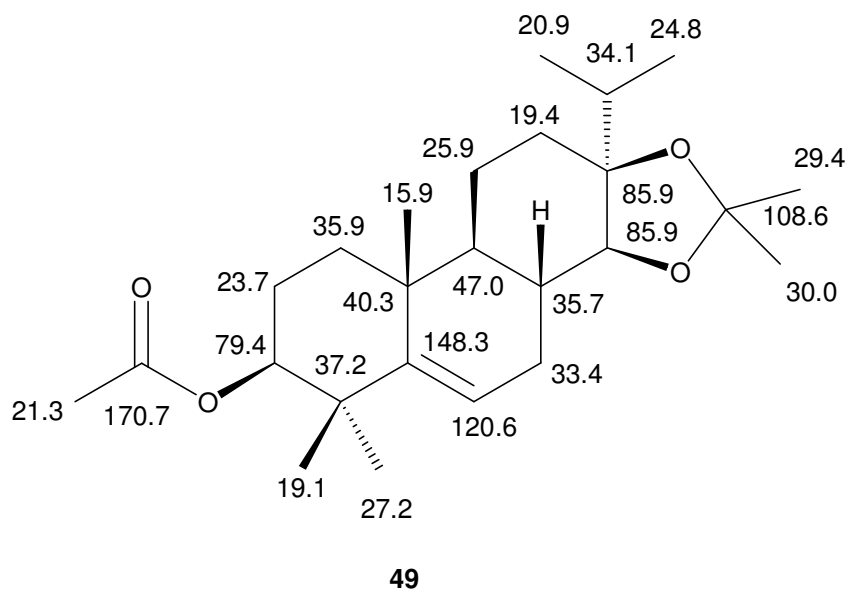
2.40 Acetilación del alcohol 48.

Sobre una disolución de **48** (376 mg, 1.03 mmol) en piridina (5 mL), enfriada a 0 °C, se añade anhídrido acético (2 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Siguiendo el mismo procesado usado para preparar **40** se obtiene **49** (399 mg, 95%), como un sirupo incoloro.

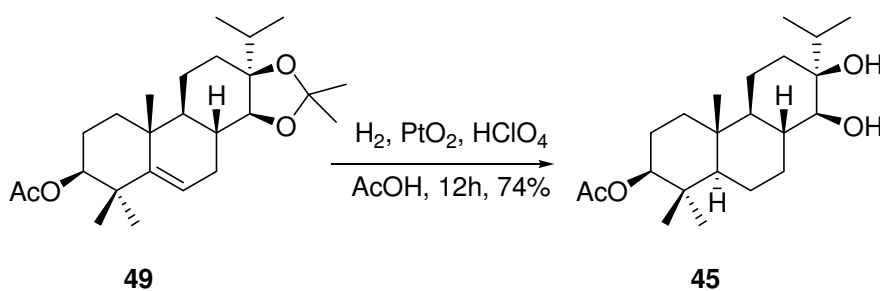
13β,14β-Di-O-isopropiliden-3-acetoxi-abiet-5-eno (49):

$[\alpha]_D^{25} = -46.6$ (c = 32.8, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1736, 1468, 1367, 1241, 1035, 757 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.68 - 1.92 (m, 8H), 1.98 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 4.5, 2.6$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.9 (CH₃), 19.1 (CH₃), 19.4 (CH₂), 20.9 (CH₃), 21.3 (CH₃), 23.7 (CH₂), 24.8 (CH₃), 25.9 (CH₂), 27.2 (CH₃), 29.4 (CH₃), 30.0 (CH₃), 33.4 (CH₂), 34.1 (CH), 35.7 (CH), 35.9 (CH₂), 37.2 (C), 40.3 (C), 47.0 (CH), 79.4 (CH), 85.9 (CH), 85.9 (C), 108.6 (C), 120.6 (CH), 148.3 (C), 170.7 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₅H₄₀O₄Na (M+Na⁺) 427.2824, encontrado: 427.2831.

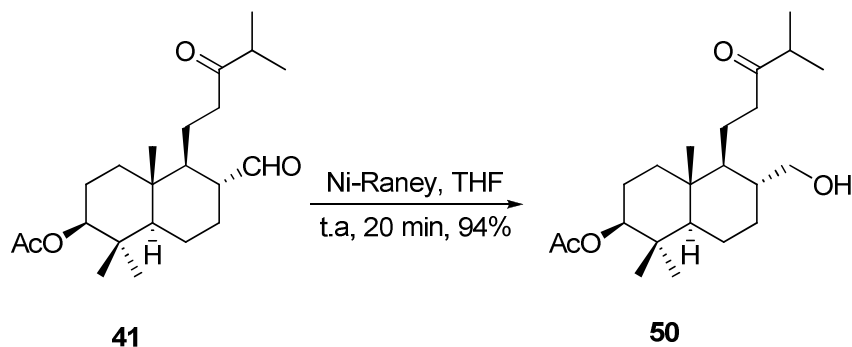


2.41 Preparación del diol **45** mediante hidrogenación catalítica de **49**.



Se añaden PtO_2 (80 mg, 0.35 mmol) y HClO_4 (1.5 mL, 22.9 mmol) a una disolución de **49** (650 mg, 1.61 mmol) en ác. acético seco, y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (3 atm), durante 12 horas. Posteriormente la mezcla se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (60 mL). El filtrado se lava con agua (5 x 15 mL), NaHCO_3 (5 x 15 mL) y salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en gel de sílice (25% éter/hexano), para rendir **45** (435 mg, 74%), como un sirupo incoloro.

2.42 Reducción quimioselectiva del cetoaldehido **41**: Síntesis de la hidroxicetona **50**.

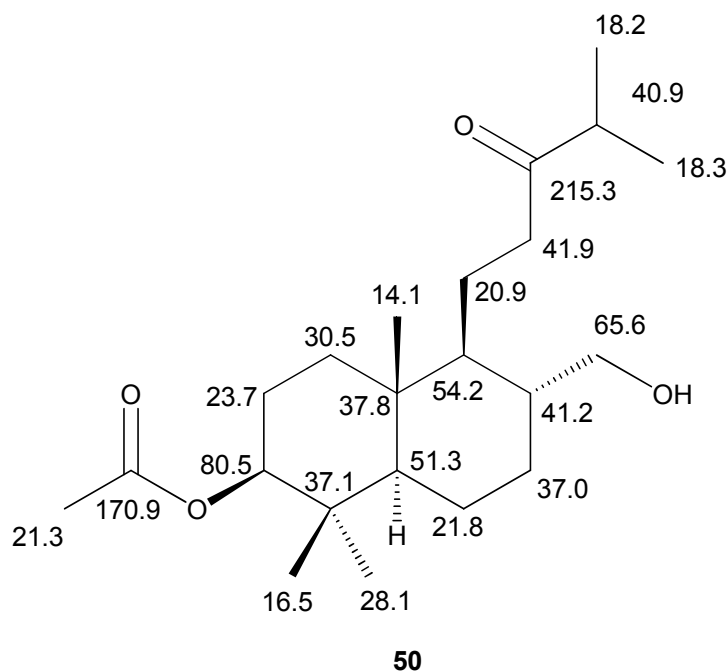


Sobre una disolución de **41** (387 mg, 1.06 mmol) en THF (20 mL) se añade una disolución acuosa de níquel Raney al 50% (2 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min, tras lo cual la CCF no muestra **41**. Entonces la mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice- Na_2SO_4 (10 : 2 g), se lava con acetona (10 mL), y se concentra para rendir **49** (366 mg, 94 %), como un sirupo incoloro.

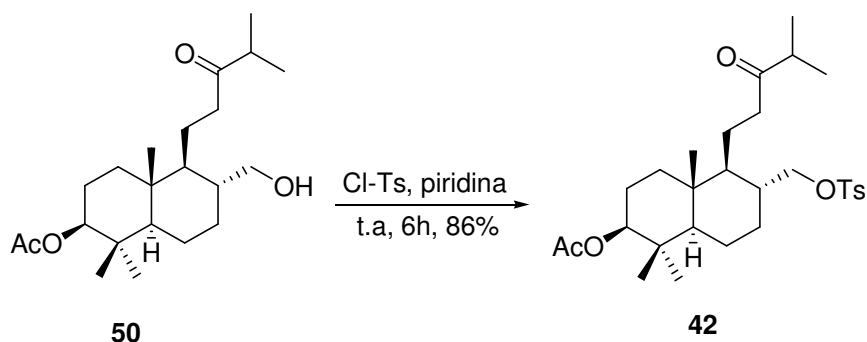
(2S,4aR,5S,8aR)-6-(hidroximetil)-2-acetoxi-1,1,4a-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno (50):

$[\alpha]_D^{25} = -0.9$ (c = 8.8, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3490, 1733, 1715, 1458, 1367, 1246, 1031 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.65-0.96 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 6H), 0.98 - 1.40 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.46 - 1.69 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.44 - 2.57 (m, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.1 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.2 (CH_3), 18.3 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 28.1 (CH_3), 30.5 (CH_2), 37.0 (CH_2), 37.8 (C), 38.1 (C), 40.9 (CH), 41.2 (CH), 41.9 (CH_2), 51.3 (CH), 54.2 (CH), 65.6 (CH_2), 80.5 (CH), 170.9 (C), 215.3 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 389.2668, encontrado: 389.2673.



2.43 Preparación del tosiderivado 42 a partir del alcohol 50.

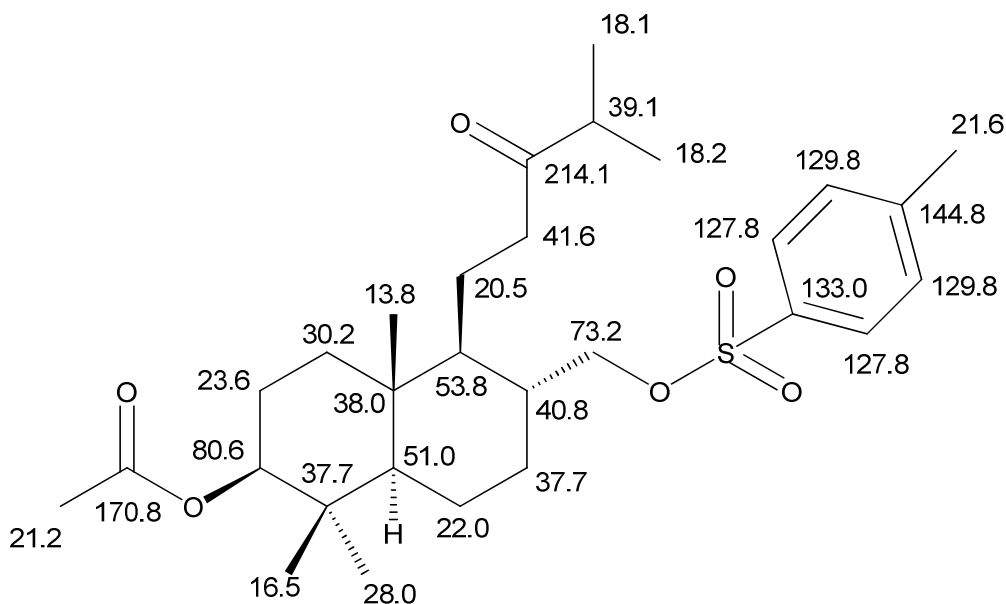


Sobre una disolución de **50** (320 mg, 0.87 mmol) en piridina (5 mL) se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (215 mg, 1.13 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Entonces la mezcla de reacción se diluye con éter (40 mL), se lava con HCl 2N (3 x 20 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **42** (391 mg, 86%), como un sirupo incoloro.

(2*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-2-acetoxi-1,1,4*a*-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno (42):

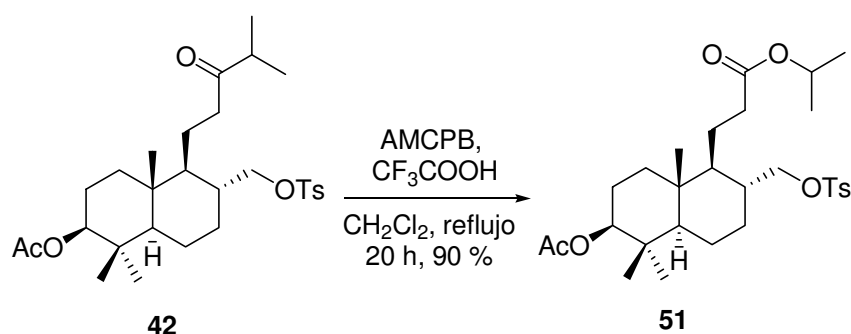
$[\alpha]_D^{25} = -3.5$ ($c = 10.9$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1731, 1713, 1363, 1246, 1177, 667 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.73 - 0.91 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.825 (s, 3H), 0.833 (s, 3H), 1.03 - 1.37 (m, 2H), 1.055 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.060 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 4H), 1.64 - 1.75 (m, 3H), 1.78 (ddd, $J = 13.2, 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J = 12.5, 9.6, 4.0$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 13.8 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.6 (CH_2), 28.0 (CH_3), 30.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 37.7 (C), 38.0 (C), 39.1 (CH), 40.8 (CH), 41.6 (CH_2), 51.0 (CH), 53.8 (CH), 73.2 (CH_2), 80.6 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.0 (C), 144.8 (C), 170.8 (C), 214.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6$ SNa ($\text{M}+\text{Na}^+$) 543.2756, encontrado: 543.2757.



42

2.44 Oxidación de Baeyer-Villiger de la cetona **42**.

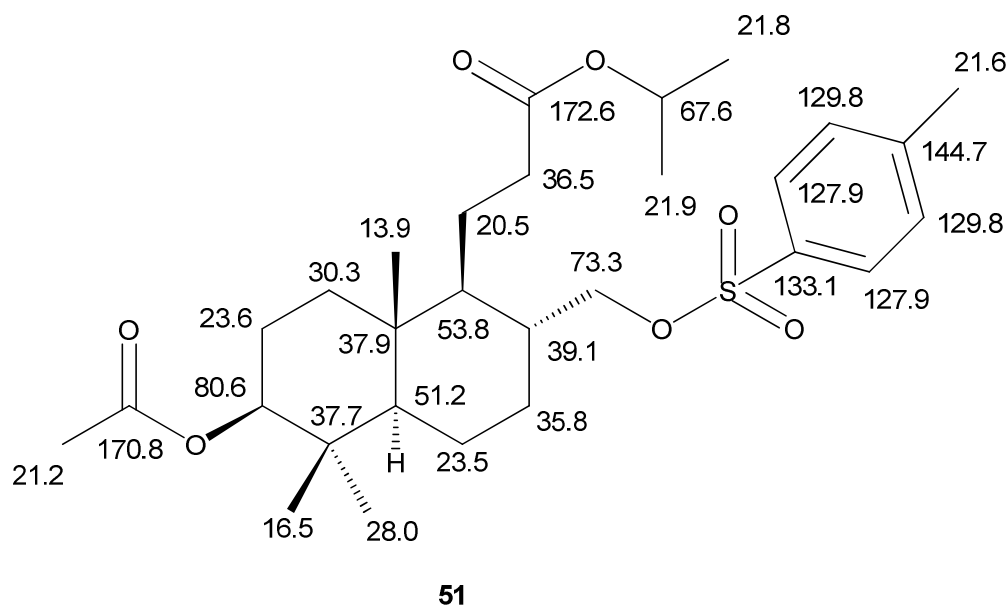


Sobre una disolución agitada de **42** (393 g, 0.75 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se añade ácido metacloroperbenzoico (AMCPB 70%; 544 mg, 2.25 mmol) y CF_3COOH (256 mg, 2.25 mmol), y la mezcla se agita a reflujo durante 20 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se para mediante la adición de una disolución saturada de Na_2SO_3 (5 mL) y agitación adicional de 15 min. Entonces el disolvente orgánico se evapora a vacío y se adiciona éter (40 mL); a continuación se lava con disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 15 mL), con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra obteniéndose **51** (505 mg, 90%), como un sirupo incoloro.

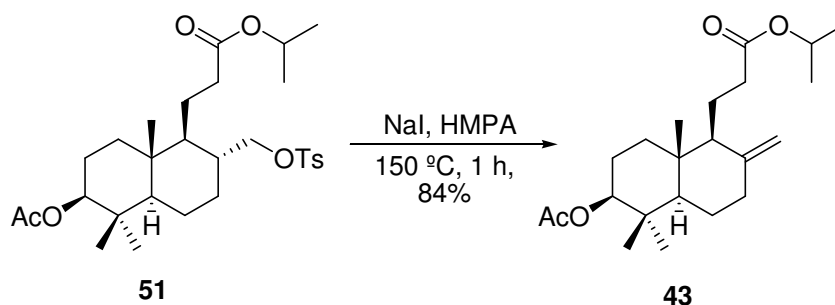
3-((1*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-acetoxi-5,5,8*a*-trimetil-2-(tosiloximetil)-decahidronaftalen-1-*il*)propanoato de isopropilo (**51**):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.5$ ($c = 10.2$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1731, 1364, 1246, 1177, 1109, 954, 816, 667 cm^{-1} . **RMN-¹H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.71 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.81 - 0.91 (m, 2H), 0.83 (s, 6H), 1.03 - 1.38 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.50 - 1.86 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.88 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H), 4.96 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). **RMN-¹³C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 13.9 (CH_3), 16.5 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 23.5 (CH_2), 23.6 (CH_2), 28.0 (CH_3), 30.3 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36.5 (CH_2), 37.7 (C), 37.9 (C), 39.1 (CH), 51.2 (CH), 53.8 (CH), 67.6 (CH), 73.3 (CH_2), 80.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.1 (C), 144.7 (C), 170.8 (C), 172.6 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_7$ SNa ($\text{M}+\text{Na}^+$) 559.2705, encontrado: 559.2698.



2.45 Tratamiento de 51 con NaI/HMPA: Síntesis del acetoxiéster insaturado 43.

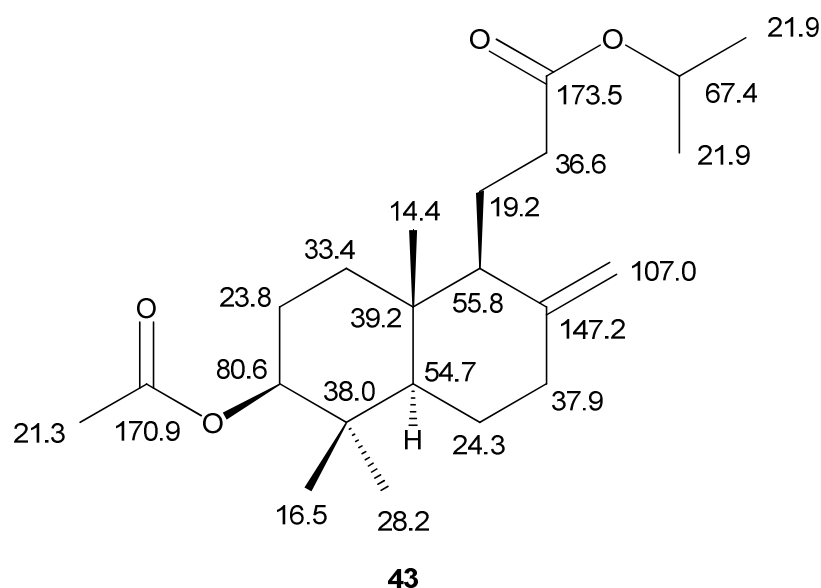


Se añade NaI (123 mg, 0.82 mmol) sobre una disolución de **51** (338 mg, 0.63 mmol) en HMPA (5 mL), y la mezcla de reacción se agita a 150 °C durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (40 mL), se lava con salmuera (8 x 15 mL), y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **43** (209 mg, 84%), como un sirupo incoloro.

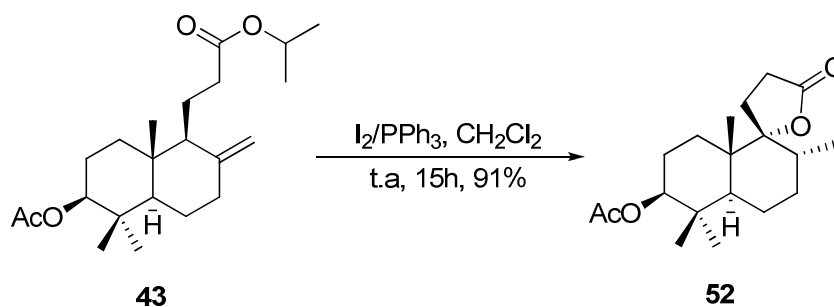
3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-acetoxi-5,5,8a-trimetil-2-metileno-decahidronaftalen-1-il)propanoato de isopropilo (43):

$[\alpha]_D^{25} = +22.0$ (c = 7.1, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1732, 1372, 1243, 1109, 1029, 773, 669 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.71 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.13 - 1.45 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.52 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.99 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 19.2 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.87 (CH_3), 21.91 (CH_3), 23.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 28.2 (CH_3), 33.4 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.0 (C), 39.2 (C), 54.7 (CH), 55.8 (CH), 67.4 (CH), 80.6 (CH), 107.0 (CH_2), 147.2 (C), 170.9 (C), 173.5 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4 \text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.2511, encontrado: 387.2509.



2.46 Síntesis de vitedoin B (52).

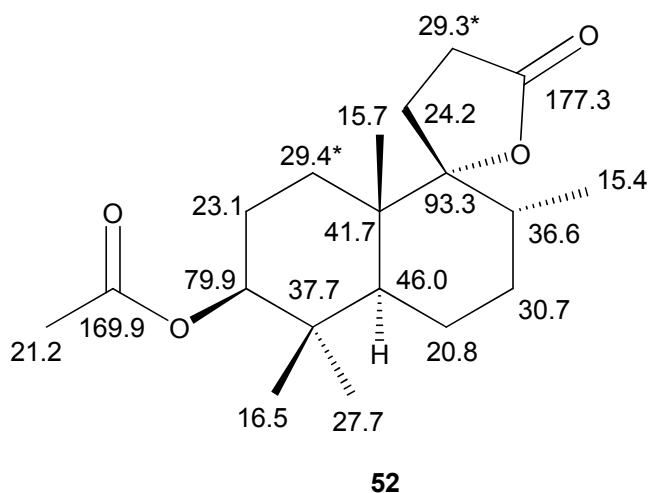


Sobre una disolución de trifenilfosfina (100 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se añade yodo (96 mg, 0.38 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade una disolución de **43** (105 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15h, tras lo cual la CCF no muestra **43**. Entonces se adiciona una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (2 mL) y la mezcla se agita durante 5 min. El disolvente se elimina a vacío, el crudo resultante se diluye con éter-H₂O (40 – 15 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **52** (81 mg, 91 %), como un sólido incoloro (p.f: 96 °C).

Vitedoin B (52):

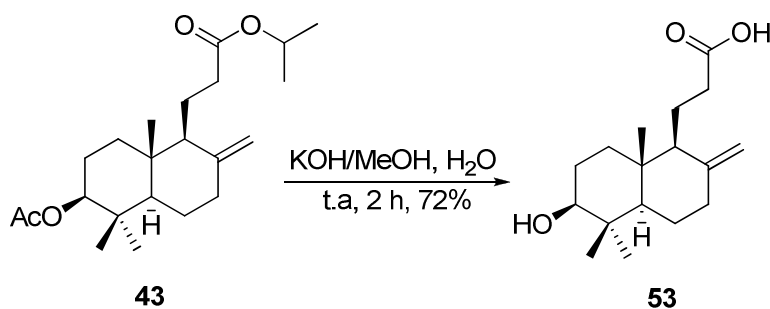
$[\alpha]_D^{25} = +2.8$ (c = 3.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1768, 1733, 1463, 1367, 1242, 1032, 973, 954, 669 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.39-1.48 (m, 3H), 1.49-1.69 (m, 5H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.86 (ddd, $J = 13.7, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 13.4, 11.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.42-2.60 (m, 2H), 4.49 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.4 (CH₃), 15.7 (CH₃), 16.5 (CH₃), 20.8 (CH₂), 21.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 27.8 (CH₃), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 36.6 (CH), 37.7 (C), 41.7 (C), 46.0 (CH), 79.9 (CH), 93.3 (C), 170.7 (C), 177.3 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₉H₃₀O₄ Na (M+Na⁺) 345.2042, encontrado: 345.2035.



*valores intercambiables

2.47 Saponificación del acetoxiéster 43: Síntesis del hidroxiácido insaturado 53.

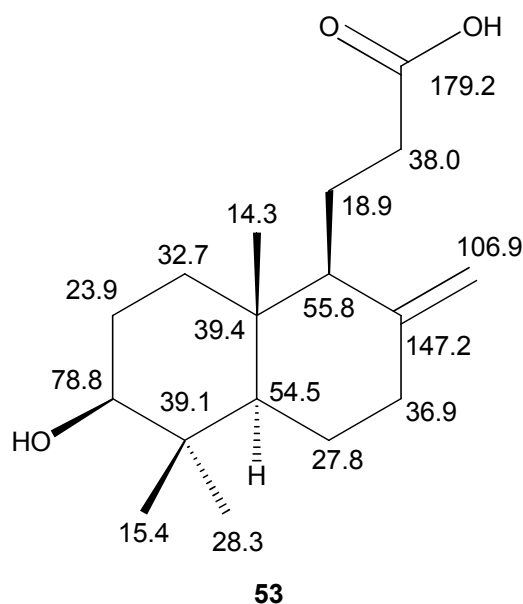


Sobre una disolución de **43** (197 mg, 0.54 mmol) en MeOH (5 mL) se añade una disolución 2N de KOH en metanol (1 mL) y agua (0.1 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se adiciona éter y agua (30: 10 mL), y las fases se agitan y se separan. A continuación se añade lentamente disolución 2N de HCl (2 mL) a la fase acuosa y la mezcla se diluye con éter (30 mL). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose **53** puro (109 mg, 72%), como un sirupo incoloro.

Ácido 3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hidroxi-5,5,8a-trimetil-2-metileno-decahidronaftalen-1-il)propanoico (53):

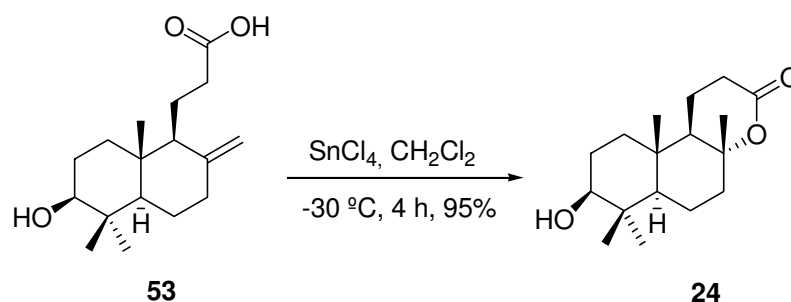
$[\alpha]_D^{25} = +26.1$ (c = 4.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3446, 1704, 1652, 1457, 1029, 770, 668 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.70 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.09 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.18 - 1.44 (m, 3H), 1.54 - 1.92 (m, 6H), 1.96 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.8, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.5, 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.87 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH_3), 15.4 (CH_3), 18.9 (CH_2), 23.9 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.3 (CH_3), 32.7 (CH_2), 36.9 (CH_2), 38.0 (CH_2), 39.1 (C), 39.4 (C), 54.5 (CH), 55.8 (CH), 78.8 (CH), 106.9 (CH_2), 147.2 (C), 179.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ Na ($\text{M}+\text{Na}^+$) 303.1936, encontrado: 303.1941.



2.48 Preparación de la lactona 24 a partir del hidroxiaácido insaturado

53.



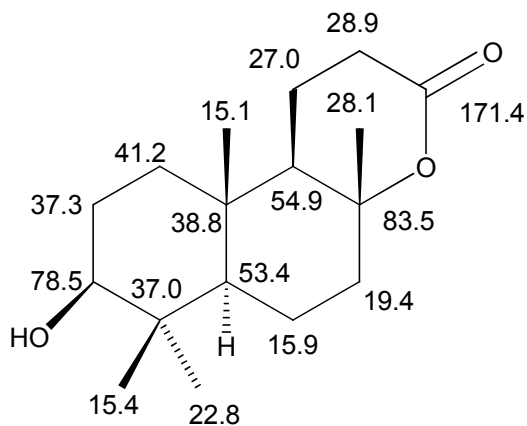
Sobre una disolución de **53** (85 mg, 0.30 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a -30°C se adiciona poco a poco SnCl_4 (70 μL , 0.60 mmol) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agita durante 4h, comprobando mediante CCF que no queda material de partida. Siguiendo el

mismo procesamiento empleado para la obtención de la lactona **3** se obtiene la lactona **24** (81 mg, 95%), como un sirupo incoloro.

3-hidroxi-8 α ,13-epoxi-13-oxo-14,15,16-trinorlabdano (24):

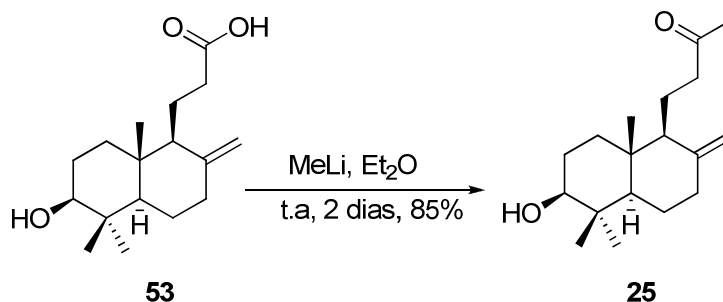
$[\alpha]_D^{25} = +7.6$ (c = 3.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3454, 1730, 1388, 1245, 1122, 1047, 772 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.37 (ddd, $J = 26.1, 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.47 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.50-1.84 (m, 6H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 15.1 (CH₃), 15.4 (CH₃), 15.9 (CH₂), 19.4 (CH₂), 22.8 (CH₃), 27.0 (CH₂), 28.1 (CH₃), 28.9 (CH₂), 37.0 (C), 37.3 (CH₂), 38.8 (C), 41.2 (CH₂), 53.4 (CH), 54.9 (CH), 78.5 (CH), 83.5 (C), 171.4 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₇H₂₈O₃Na (M+Na⁺) 303.1936, encontrado: 303.1941.



24

2.49 Preparación de la metilcetona **25** a partir del hidroxiácido insaturado **53**.

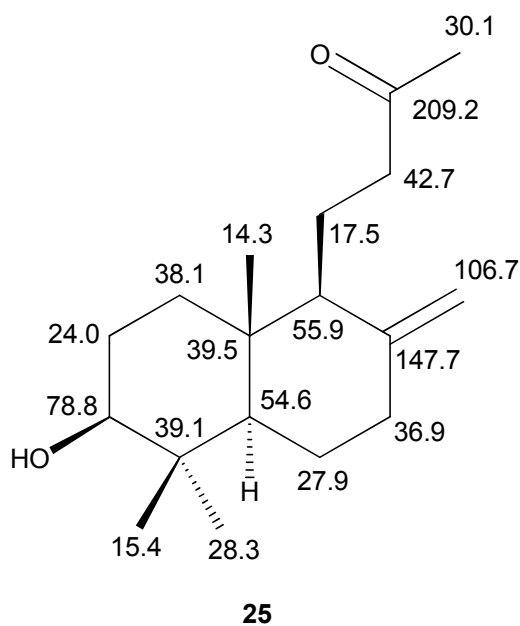


Sobre una disolución agitada de **53** (100 mg, 0.36 mmol) en dietiléter seco (10 mL) se añade MeLi en dietoximetano (3.0M, 0.5 mL, 1.5 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 48 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade lentamente agua a 0°C (0.5 mL) y posteriormente se añade Et₂O-H₂O (30: 15 mL), agitándose y separándose las fases. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % éter/hexano), para rendir **25** (84 mg, 85%), como un sirupo incoloro.

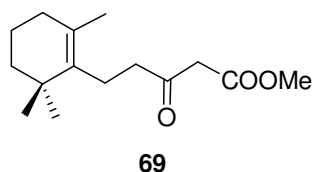
4-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hidroxi-5,5,8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)butan-2-ona (**25**):

$[\alpha]_D^{25} = +5.0$ (c = 3.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3422, 1712, 1456, 1363, 1163, 889, 670 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.69 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.08 (dd, $J = 12.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.15 - 1.34 (m, 3H), 1.39 (ddd, $J = 25.9, 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 1.53 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.95 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 12.8, 4.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.84 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH₃), 15.4 (CH₃), 17.5 (CH₂), 24.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 36.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.1 (C), 39.5 (C), 42.7 (CH₂), 54.6 (CH), 55.9 (CH), 78.8 (CH), 106.7 (CH₂), 147.7 (C), 209.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺) 301.2143, encontrado: 301.2139.



2.50 Síntesis del β -cetoéster 69⁶⁰.

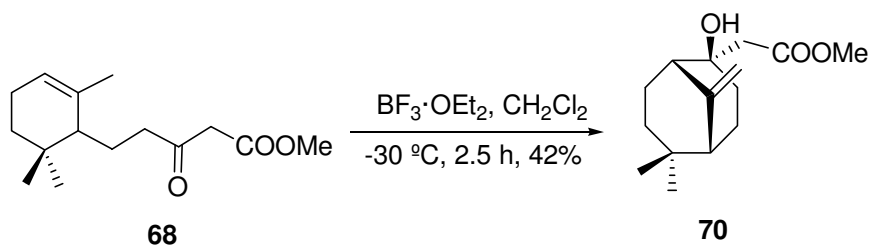


3-oxo-5-(2,6,6-trimetilciclohexen-1-il)pentanoato de metilo (69):

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1750, 1719, 1437, 1321, 1239, 773 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.96 (s, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.89 (t, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 28.28 (CH₃), 28.30 (CH₃), 32.6 (CH₂), 34.9 (C), 39.6 (CH₂), 43.7 (CH₂), 48.9 (CH₂), 52.1 (CH₃), 128.0 (C), 135.5 (C), 167.5 (C), 202.4 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na⁺) 275.1623, encontrado: 275.1631.

⁶⁰ Colombo, M.I.; Signorella, S.Ç; Mischne, M. P.; Gonzales-Sierra, M.; Ruveda, E. A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4149-4154.

2.51 Tratamiento del β -cetoéster **68** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

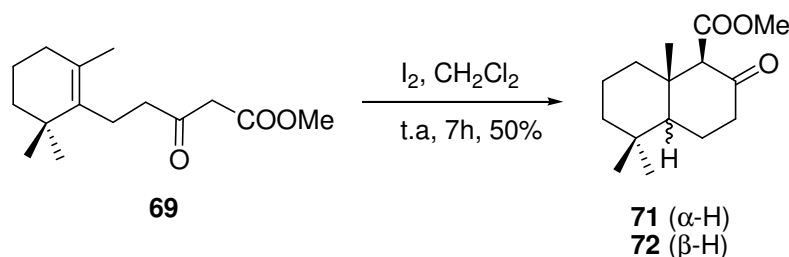


Se añade lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (58 mg, 0.85 mmol) sobre una disolución de **68** (110 mg, 0.44 mmol) en CH_2Cl_2 seco (8 mL), enfriada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura bajo atmósfera de argón durante 2.5 h. Entonces la reacción se para con d^{on} acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y se retira el baño de frío. A continuación la mezcla se diluye con éter y agua (40: 10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **70** puro (46 mg, 42%), como un sirupo amarillo, y recuperándose material de partida (52 mg, 47%).

2-((1S,2R,5R)-2-hidroxi-6,6-dimetil-9-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-2-il)acetato de metilo (70):

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3523, 1735, 1483, 1204, 1169, 980, 883 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.92 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.23 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.64 - 1.98 (m, 9H), 2.33 (br s, 1H), 2.56 (dd, $J = 32.1, 14.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.80 (dd, $J = 14.6, 2.3$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 25.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 28.91 (CH_3), 28.95 (CH_3), 33.96 (CH_2), 33.96 (CH_2), 35.3 (C), 43.9 (CH_2), 49.0 (CH), 49.2 (CH), 51.6 (CH_3), 74.4 (C), 108.4 (CH_2), 150.8 (C), 172.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 275.1623, encontrado: 275.1615.

2.52 Tratamiento del β -cetoéster **69** con I_2 .

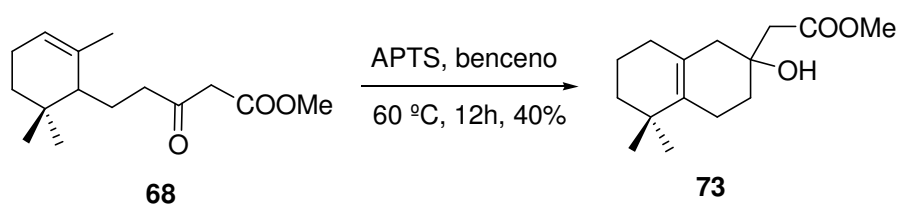


Se añade yodo (104 mg, 0.41 mmol) sobre una disolución de **69** (85 mg, 0.34 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 h, tras lo cual la CCF no muestra **69**. Entonces se adiciona disolución acuosa de $NaHSO_3$ al 5% (5 mL), y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. A continuación la mezcla se diluye con éter - agua (30 – 10 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), para rendir una mezcla de **71** y **72** (proporción 3:2) (42 mg, 50 %), como un sirupo incoloro.

(±)- 8-oxo-12-nor-driman-11-oato de metilo (**71-72**):

Señales asignables a **71**: **RMN- 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm):** 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.68 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 26.1, 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H). Señales asignables a **72**: **RMN- 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm):** 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.86 (s, 1H). HRMS (FAB) m/z : calcd para $C_{15}H_{24}O_3Na$ ($M+Na^+$) 275.1623, encontrado: 275.1634.

2.53 Tratamiento del β -cetoéster **68** con APTS.

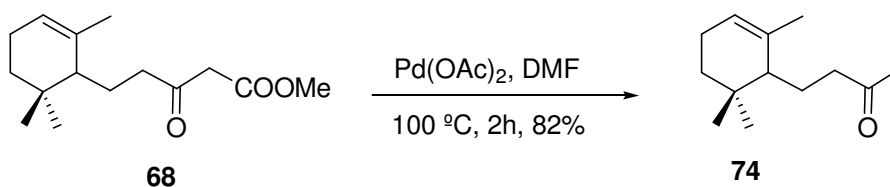


Se añade APTS (124 mg, 0.65 mmol) sobre una disolución de **68** (127 mg, 0.50 mmol) en benceno (10 mL), y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 12 h, tras lo cual la CCF no muestra **68**. A continuación el disolvente se retira a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), obteniéndose **73** puro (50 mg, 40%), como un sirupo incoloro.

2-(2-hidroxi-5,5-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-2-il)acetato de metilo (73):

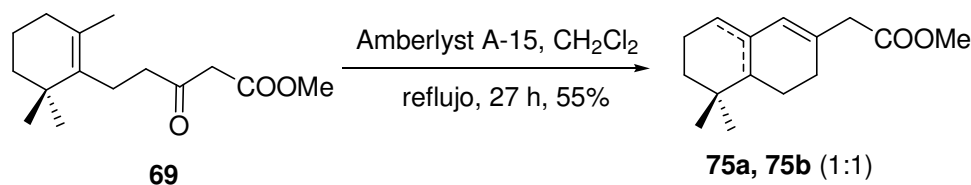
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3505, 1729, 1450, 1359, 1200, 1166, 1071, 1011 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.55 - 1.64 (m, 3H), 1.69 - 1.90 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 39.1, 16.4$ Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 19.2 (CH_2), 21.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.9 (CH_3), 31.3 (CH_2), 33.5 (C), 34.2 (CH_2), 39.5 (CH_2), 43.4 (CH_2), 43.7 (CH_2), 51.6 (CH_3), 69.2 (C), 124.5 (C), 133.9 (C), 173.2 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 275.1623, encontrado: 275.1622.

2.54 Tratamiento del β -cetoéster **68 con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.**



Se añade $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (155 mg, 0.69 mmol) sobre una disolución de **68** (115 mg, 0.46 mmol) en DMF (10 mL), y la mezcla de reacción se agita, a 100 °C, durante 2 h, tras lo cual la CCF no muestra **68**. A continuación la mezcla se diluye con éter - agua (40 - 20 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con salmuera (5 x 20 mL), y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), obteniéndose **74** puro (73 mg, 82%), como un sirupo incoloro.

2.55 Tratamiento del β -cetoéster **69** con resina catiónica.

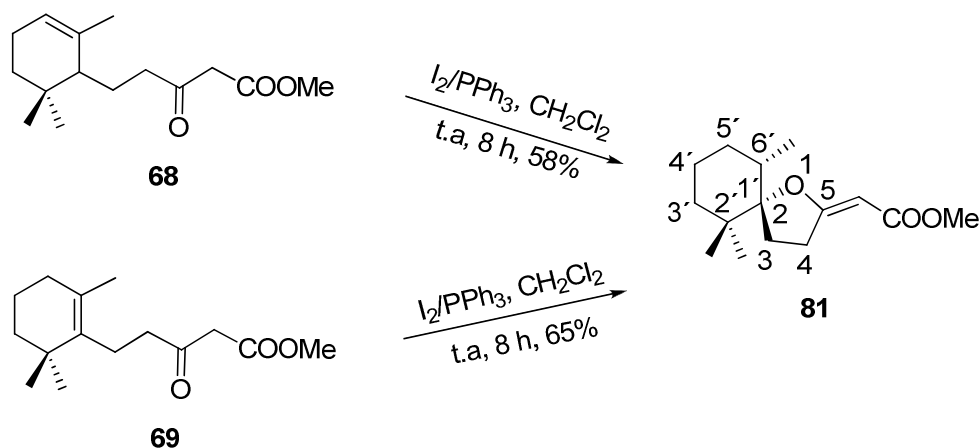


Se adiciona Amberlyst A-15 (100 mg) a una disolución de **69** (97 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 27 h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. A continuación se filtra la mezcla de reacción, y el filtrado se evapora generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), obteniéndose una mezcla de **75a** y **75b** (proporción 1:1) (49 mg, 55%), como un aceite incoloro.

Acetato de 2-(5,5-dimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftalen-2-il)acetato (75a) y metil 2-(5,5-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2-il) metilo (75b):

RMN-¹H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 4H), 1.97 - 2.28 (m, 4H), 2.53 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.677 (s, 3H), 3.682 (s, 3H), 5.45 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H). **RMN-¹³C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 19.1 (CH_2), 19.4 (CH_3), 23.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.8 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.1 (C), 33.2 (C), 35.5 (CH_2), 37.8 (CH_2), 39.7 (CH_2), 42.5 (CH_2), 42.9 (CH_2), 44.3 (CH), 51.73 (CH_3), 51.75 (CH_3), 123.5 (CH), 123.8 (CH), 124.7 (C), 127.7 (C), 129.2 (CH), 131.2 (C), 131.6 (C), 135.5 (C), 172.0 (C), 172.2 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 256.1439, encontrado: 256.1445.

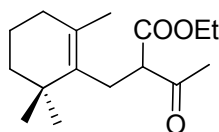
2.56 Espiroanulación de los β -cetoésteres **68** y **69**: Síntesis del espiro enol éter **81**.



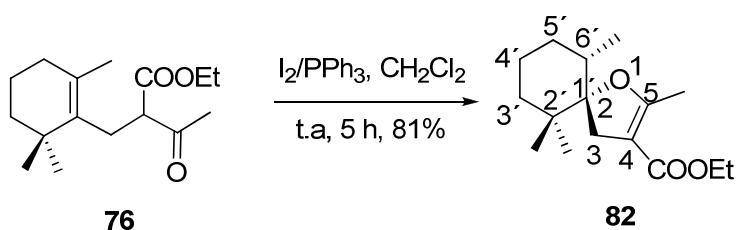
Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **81**, utilizando una mezcla éter-hexano del 10% en la cromatografía en columna, con un rendimiento del 65% a partir de **69**, y del 58% a partir de **68** (aceite incoloro), y se recupera el material de partida.

(E)-3,4-dihidro-2',2',6',-trimetil-spiro[furan-2,1'-ciclohexano]-2-iliden acetato de metilo (81):

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1750, 1706, 1633, 1436, 1362, 1127, 1106, 1043, 958, 817 cm^{-1} .
RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.17 - 1.71 (m, 5H), 1.74 - 1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.24 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 15.7 (CH_3), 21.3 (CH_2), 23.0 (CH_3), 24.7 (CH_3), 27.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.7 (C), 36.4 (CH_2), 36.7 (CH), 50.4 (CH_3), 86.6 (CH), 96.8 (C), 169.6 (C), 178.9 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 275.1623, encontrado: 275.1619.

2.57 Síntesis del β -cetoéster 76⁶¹.**76****3-oxo-2-((2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)metil)butanoato de etilo (76):**

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1739, 1718, 1462, 1360, 1190, 1150, 1051, 1025 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.938 (s, 3H), 0.942 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 - 1.42 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.52 - 1.58 (m, 4H), 1.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 2H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.0 (CH₃), 19.2 (CH₂), 20.5 (CH₃), 26.4 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.7 (CH₃), 29.3 (CH₃), 32.9 (CH₂), 34.8 (C), 40.0 (CH₂), 60.7 (CH), 61.3 (CH₂), 130.1 (C), 134.6 (C), 170.2 (C), 203.0 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₆H₂₆O₃Na (M+Na⁺) 289.1780, encontrado: 289.1772.

2.58 Tratamiento de 76 con I₂/PPh₃: Síntesis del espiro enol éter 82.**76****82**

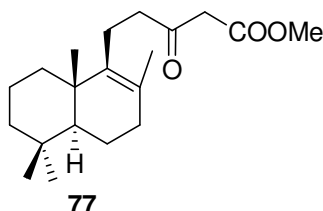
Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **82** a partir de **76**, con un rendimiento del 81%, utilizando una mezcla éter-hexano del 10% en la cromatografía en columna (aceite incoloro).

4-metoxicarbonil-2',2',5,6'-tetrametil-spiro[furan-2(3H),1'-ciclohexano] (82):

⁶¹ Butsugan, Y.; Ono, T.; Muto, M.; Bito, T. *Nagoya Kogyo Gakuho*, **1975**, 27, 177-185.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1701, 1648, 1384, 1241, 1247, 1074, 770 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 - 1.44 (m, 3H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.72 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.10 - 4.21 (m, 2H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 13.8 (CH_3), 14.5 (CH_3), 15.4 (CH_3), 21.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.6 (CH_3), 30.4 (CH_2), 34.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 36.7 (CH), 37.8 (C), 59.3 (CH_2), 94.0 (C), 101.9 (C), 166.4 (C), 168.3 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 289.1780, encontrado: 289.1772.

2.59 Síntesis de 77⁶².



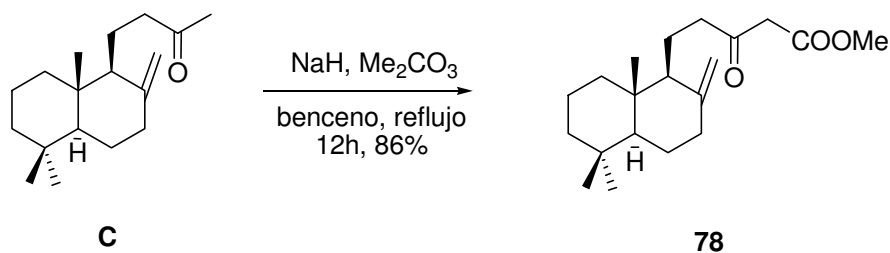
Pentanoato de metil 3-oxo-5-((4a*S*,8a*S*)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il) (77):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.7$ ($c = 38.0$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1750, 1719, 1654, 1672, 1447, 1319, 1238, 1151 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.81 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.00 - 1.18 (m, 3H), 1.32 - 1.68 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.75 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.95 (CH_2), 18.97 (CH_2), 19.4 (CH_3), 19.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 33.3 (CH_3), 33.3 (C), 33.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 39.0 (C), 41.7 (CH_2), 43.9 (CH_2), 48.9 (CH_2), 51.9 (CH_3), 52.3 (CH), 126.9 (C), 138.8 (C), 167.6 (C), 202.5 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 343.2249, encontrado: 343.2256.

⁶² Ferreiro-Mederos, L.; Lanners, S.; Henchiri, H.; Fekih, A.; Hanquet, G. *Natural Product Research*, **2009**, *23*, 256-263.

2.60 Preparación del β -cetoéster **78** a partir de la metilcetona **C**.



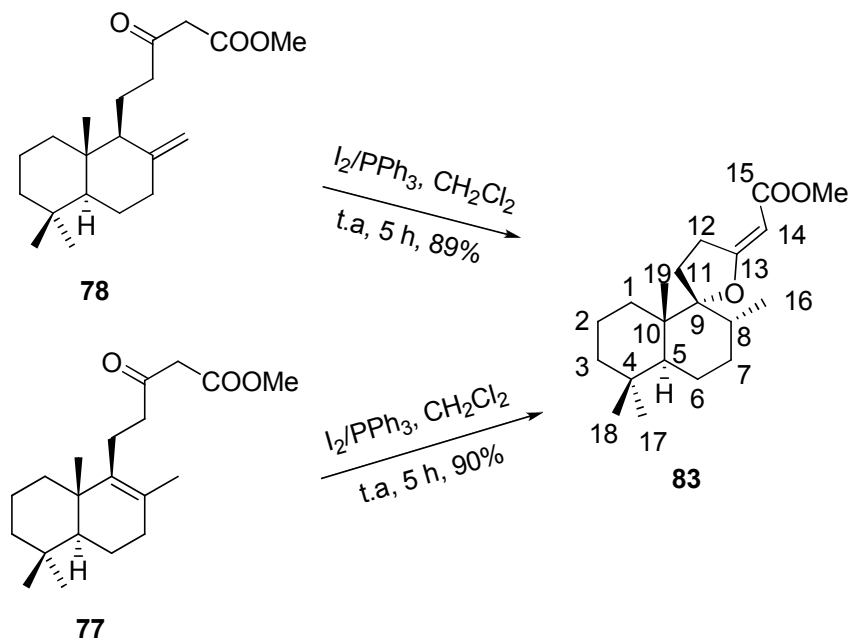
Sobre una disolución agitada de la metilcetona **C** (195 mg, 0.74 mmol) en benceno seco (15 mL) se añade HNa (60%, 148 mg, 3.7 mmol) y carbonato de dimetilo (1.34 g, 14.8 mmol), y la mezcla se agita a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante 12h, comprobando mediante CCF la consumición total del material de partida. La reacción se para mediante la adición de agua a 0°C (0.5 mL); posteriormente se añade éter y agua (50 : 20 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), obteniéndose **78** puro (204 mg, 86%), como un sirupo incoloro.

Pentanoato de metil 3-oxo-5-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il) (78):

$[\alpha]_D^{25} = +18.0$ (c = 1.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1749, 1717, 1646, 1457, 1437, 1318, 1236, 889, 667 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.67 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.03 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 25.9, 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.38 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.77 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 2H), 2.33 - 2.46 (m, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 0.86$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH₃), 17.3 (CH₂), 19.4 (CH₂), 21.7 (CH₃), 24.5 (CH₂), 33.63 (C), 33.67 (CH₃), 38.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.8 (C), 42.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 49.2 (CH₂), 52.3 (CH₃), 55.5 (CH), 56.1 (CH), 106.3 (CH₂), 148.3 (C), 167.7 (C), 203.1 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₀H₃₂O₃Na (M+Na⁺) 343.2249, encontrado: 343.2250.

2.61 Preparación del espiro enol éter **83** a partir de los β -cetoésteres **77** y **78**.

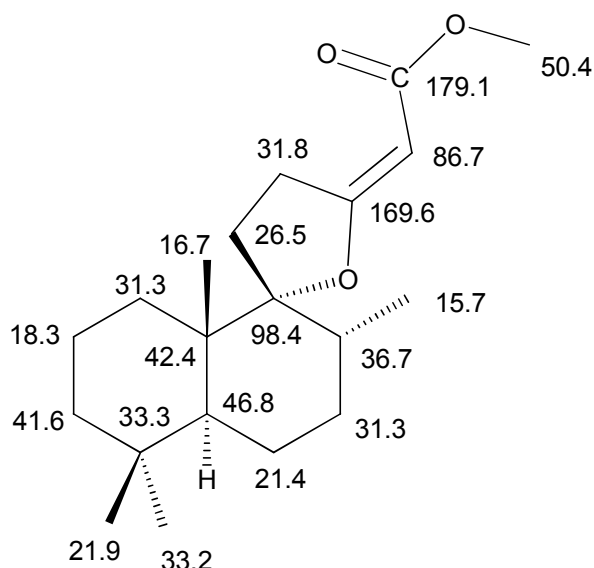


Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **83**, utilizando una mezcla éter-hexano del 10% en la cromatografía en columna, con un rendimiento del 89% a partir de **78**, y del 90% a partir de **77** (sirupo incoloro).

3-desacetoxinegundoin A (**83**):

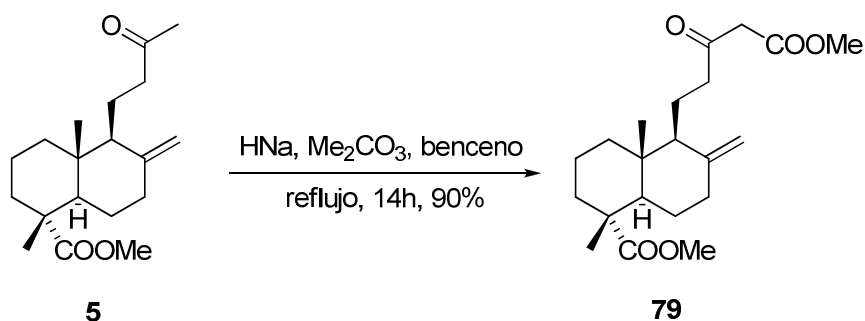
$[\alpha]_D^{25} = +16.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$).

IR (película) ν_{\max} : 1706, 1635, 1458, 1362, 1129, 1114, 1044, 964 cm^{-1} . **RMN- 1H** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.08 - 1.18 (m, 2H), 1.27 - 1.67 (m, 9H), 1.72 - 1.83 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.27 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 15.7 (CH_3), 16.7 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.4 (CH_2), 21.9 (CH_3), 26.5 (CH_2), 31.3 (2 CH_2), 31.8 (CH_2), 33.28 (CH_3), 33.30 (C), 36.7 (CH), 41.6 (CH_2), 42.4 (C), 46.8 (CH), 50.4 (CH_3), 86.7 (CH), 98.4 (C), 169.6 (C), 179.1 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $C_{20}H_{32}O_3Na$ ($M+Na^+$) 343.2249, encontrado: 343.2254.



83

2.62 Preparación del β -cetoéster 79 a partir de la metilcetona 5.

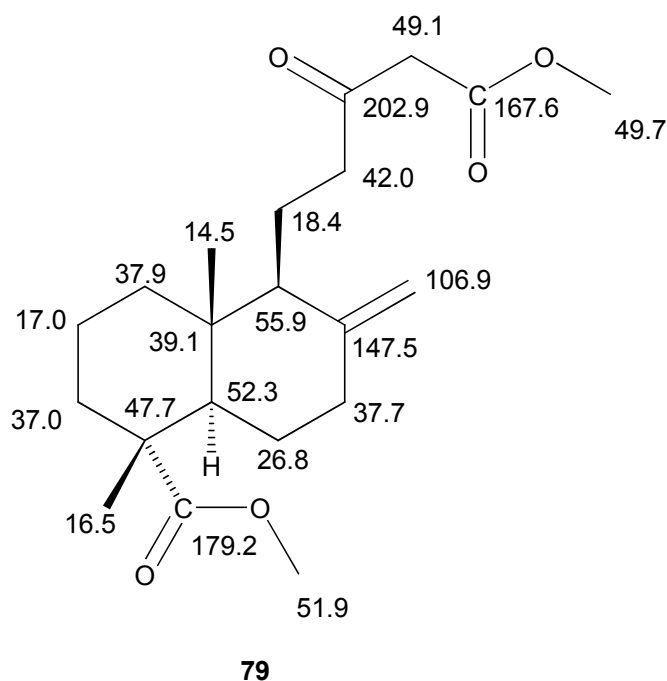


Sobre una disolución agitada de **5** (200 mg, 0.65 mmol) en benceno seco (20 mL) se añade HNa (60%, 130 mg, 3.25 mmol) y carbonato de dimetilo (1.17 g, 13 mmol), y la mezcla se agita a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante una noche, tras este tiempo la CCF no muestra material de partida. La reacción se para mediante la adición de agua a 0 °C (0.5 mL); posteriormente se añade éter y agua (40: 15 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), obteniéndose **79** puro (214 mg, 90%), como un sirupo incoloro.

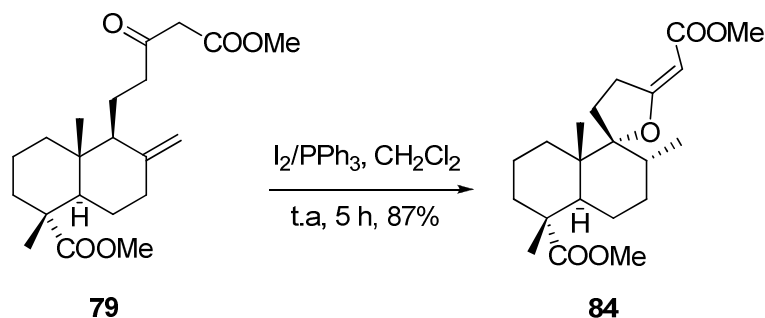
(1R,4aR,5S)-metil-5-(5-metoxi-3,5-dioxopentil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato (79):

$[\alpha]_D^{25} = +27.9$ (c = 10.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1748, 1723, 1644, 1437, 1245, 1173, 1130, 893 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.43 (ddd, $J = 25.8, 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.49 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.77 (m, 2H), 1.80 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 12.7, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 18.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 18.2, 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.0 (CH₂), 18.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 (C), 42.0 (CH₂), 47.7 (C), 49.1 (CH₂), 49.7 (CH₃), 51.9 (CH₃), 52.3 (CH), 55.9 (CH), 106.9 (CH₂), 147.5 (C), 167.6 (C), 179.2 (C), 202.9 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₁H₃₂O₅Na (M+Na⁺) 387.2147, encontrado: 387.2151.



2.63 Tratamiento del β -cetoéster **79** con I_2/PPH_3 : Síntesis del espiro enol éter **84**.

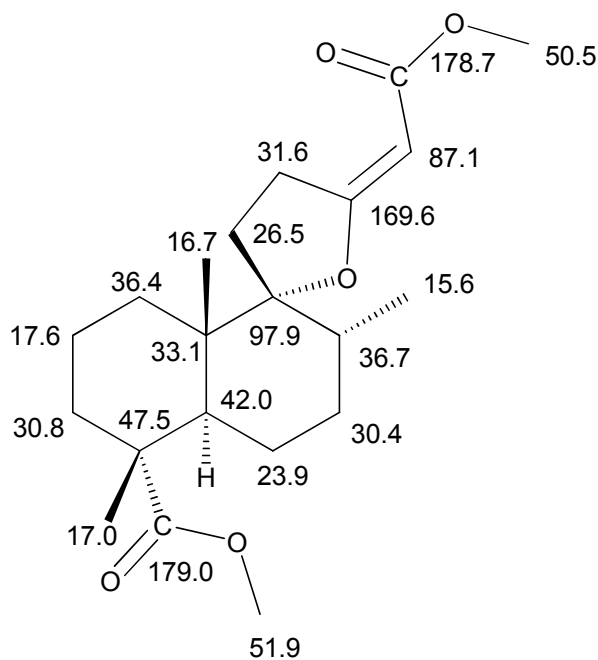


Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **84** a partir de **79**, con un rendimiento del 87%, utilizando una mezcla éter-hexano del 15% en la cromatografía en columna (sirupo incoloro).

3-desacetoxi-17-metoxycarbonilnegundoïn A (**84**):

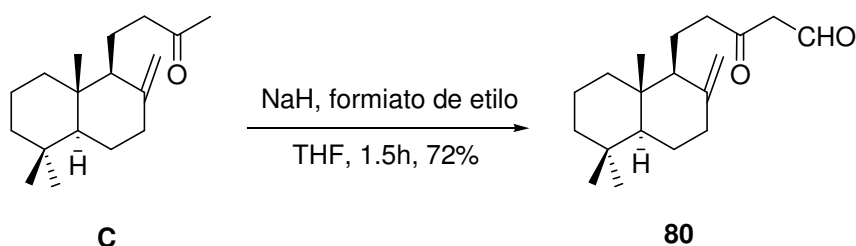
$[\alpha]_D^{25} = +56.4$ (c = 10.5, $CHCl_3$).

IR (película) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1725, 1706, 1633, 1434, 1363, 1249, 1125, 957, 772 cm^{-1} . **RMN- 1H** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 1.30 (m, 3H), 1.31 - 1.62 (m, 7H), 1.65 - 1.84 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.96 - 3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.35 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 17.0 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.9 (CH_2), 26.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 33.1 (C), 36.4 (CH_2), 36.7 (CH), 42.0 (CH), 47.5 (C), 50.5 (CH_3), 51.9 (CH_3), 87.1 (CH), 97.9 (C), 169.6 (C), 178.7 (C), 179.0 (C). **HRMS** (FAB) m/z : calcd para $C_{21}H_{32}O_5Na$ ($M+Na^+$) 387.2147, encontrado: 387.2143.



84

2.64 Preparación del cetoaldehído **80** a partir de la metilcetona **C**.

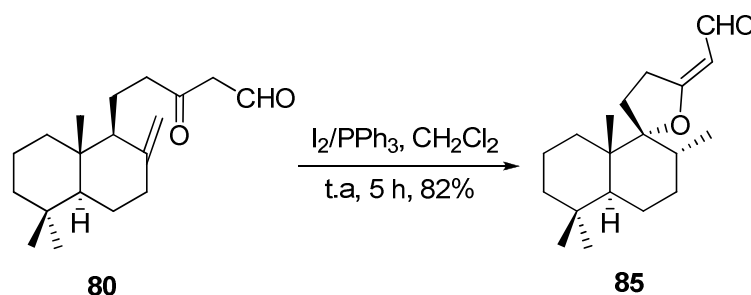


Sobre una disolución agitada de la metilcetona **C** (500 mg, 1.91 mmol) en THF seco (20 mL) se añade NaH (60%, 230 mg, 5.73 mmol) y formiato de etilo (0.93 mL, 11.5 mmol), y la mezcla se agita a reflujo, bajo atmósfera de argón durante 1.5 h, tras este tiempo la CCF no muestra material de partida. La reacción se para mediante la adición de agua a 0 °C (0.5 mL). A continuación se evapora el THF a vacío, se añade éter y agua (40: 15 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), obteniéndose **80** puro (400 mg, 72%), como un sirupo incoloro.

3-oxo-5-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)pentanal (80):

$[\alpha]_D^{25} = +42.6$ (c = 17.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1639, 1598, 1459, 1387, 1365, 1249, 890 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.69 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 1.18 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.39 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.44 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 2.05 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH₃), 19.1 (CH₂), 19.3 (CH₂), 21.7 (CH₃), 24.4 (CH₂), 33.63 (C), 33.64 (CH₃), 38.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.8 (C), 42.1 (CH₂), 55.5 (CH), 56.2 (CH), 101.9 (CH₂), 106.4 (CH₂), 148.1 (C), 175.2 (CH), 196.4 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₁₉H₃₀O₂Na (M+Na⁺) 313.2143, encontrado: 313.2136.

2.65 Tratamiento del cetoaldehído 80 con I₂/PPh₃: Síntesis del espiro enol éter 85.

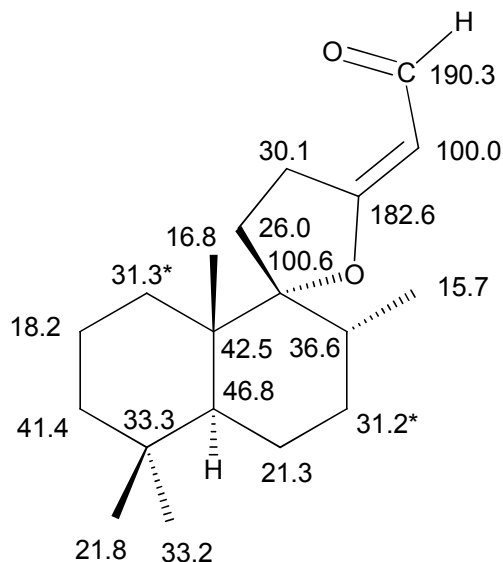
Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **85** a partir de **80**, con un rendimiento del 82%, utilizando una mezcla éter-hexano del 10% en la cromatografía en columna (sirupo amarillo).

3-desacetoxinegundoin C (85):

$[\alpha]_D^{25} = +1.2$ (c = 8.6 CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1656, 1625, 1577, 1354, 1213, 1154, 877 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.05 - 1.19 (m, 2H), 1.29 - 1.40 (m, 4H), 1.42 - 1.66 (m, 5H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 2.17 (ddd, $J = 13.4, 11.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.7 (CH₃), 16.8 (CH₃), 18.2

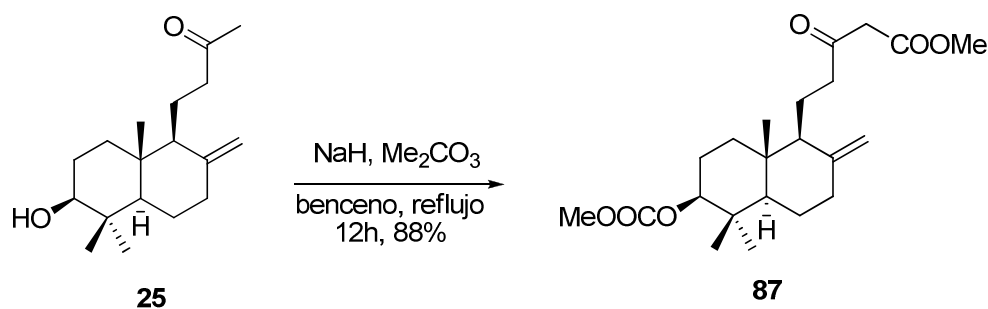
(CH₂), 21.3 (CH₂), 21.8 (CH₃), 26.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 33.2 (CH₃), 33.3 (C), 36.6 (CH), 41.4 (CH₂), 42.5 (C), 46.8 (CH), 100.0 (CH), 100.6 (C), 182.6 (C), 190.3 (CH). HRMS (FAB) *m/z*: calcd para C₁₉H₃₀O₂Na (M+Na⁺) 313.2143, encontrado: 313,2136.



85

*valores intercambiables

2.66 Preparación del β-cetoéster 87 a partir de la metilcetona 25.

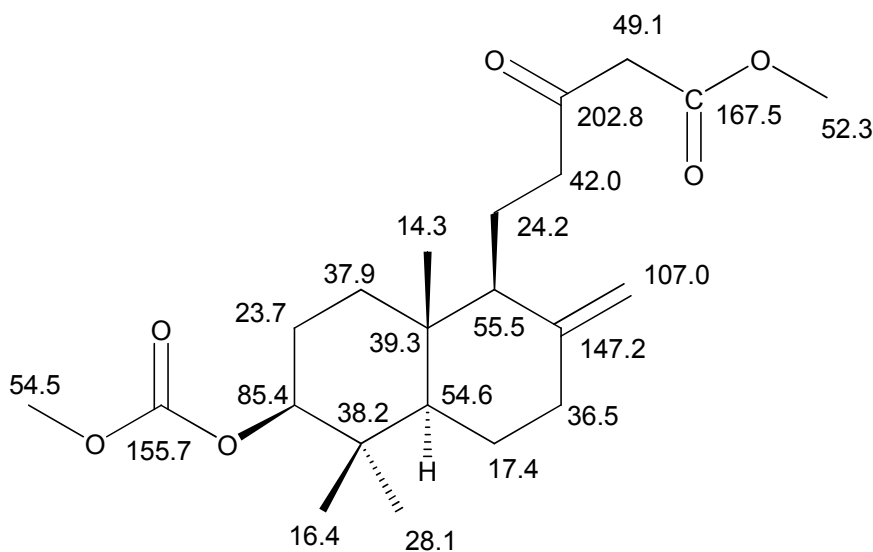


Sobre una disolución agitada de **25** (80 mg, 0.28 mmol) en benceno seco (10 mL) se añade HNa (60%, 56 mg, 1.4 mmol) y carbonato de dimetilo (504 mg, 5.6 mmol), y la mezcla se agita a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante 12 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se para mediante la adición de agua a 0°C (0.5 mL); posteriormente se añade éter y agua (30 : 15 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), obteniéndose **87** puro (70 mg, 88%), como un sirupo incoloro.

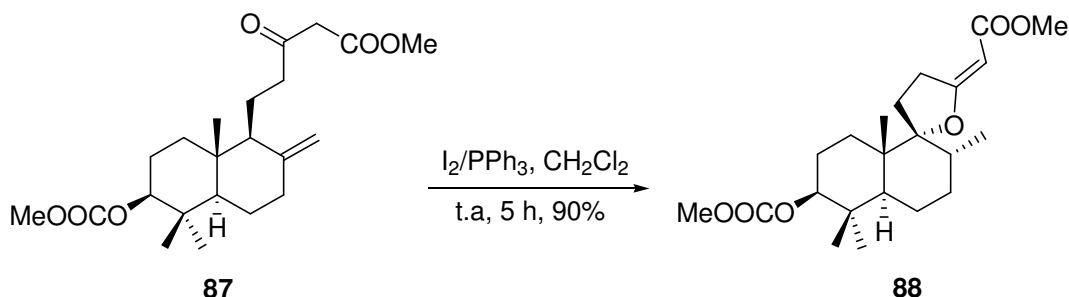
5-((1*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-(metoxicarboniloxi)-5,5,8*a*-trimetil-2-metileno-decahidronaftalen-1-il)-3-oxopentanoato de metilo (87):

$[\alpha]_D^{25} = +33.7$ ($c = 8.1$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1745, 1718, 1442, 1271, 974, 793 cm^{-1} **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.71 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.13 - 1.46 (m, 3H), 1.51 - 1.75 (m, 3H), 1.80 - 2.02 (m, 4H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.64 - 2.80 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (dd, $J = 12.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 14.3 (CH_3), 16.4 (CH_3), 17.4 (CH_2), 23.7 (CH_2), 24.2 (CH_2), 28.1 (CH_3), 36.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.2 (C), 39.3 (C), 42.0 (CH_2), 49.1 (CH_2), 52.3 (CH_3), 54.5 (CH_3), 54.6 (CH), 55.5 (CH), 85.1 (CH), 107.0 (CH_2), 147.2 (C), 155.7 (C), 167.6 (C), 202.8 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.2253, encontrado: 417.2249.



87

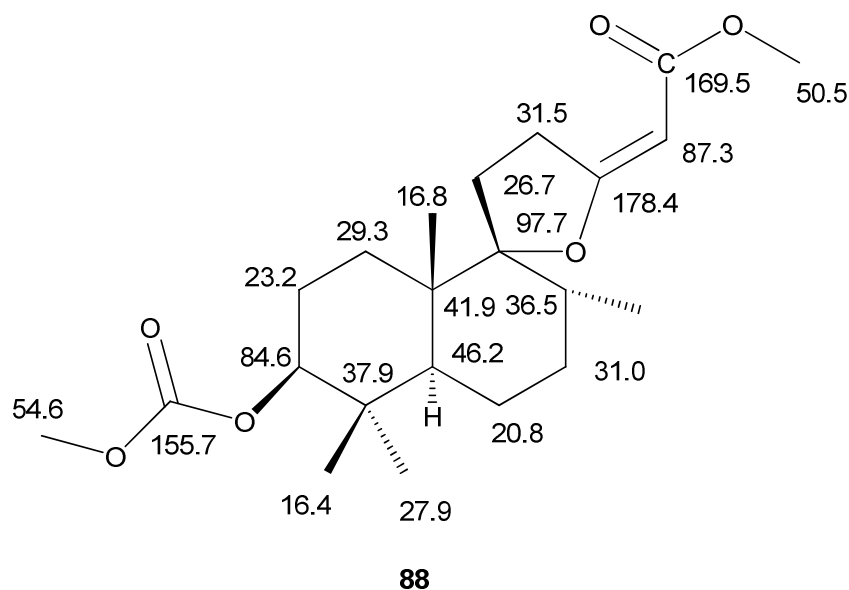
2.67 Tratamiento de 87 con I₂/PPh₃: Síntesis del espiro enol éter 88.

Se sigue el procedimiento general de la obtención de espiro-enol-éteres, y se obtiene el compuesto **88** a partir de **87**, con un rendimiento del 90%, utilizando una mezcla éter-hexano del 15% en la cromatografía en columna (sirupo incoloro).

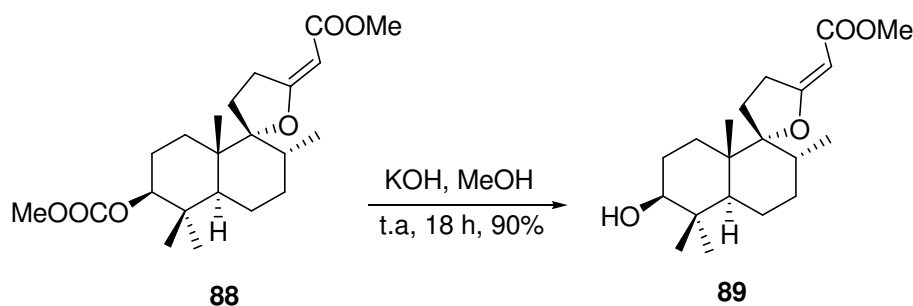
3-metilcarbonatonegundoin A (88):

$[\alpha]_D^{25} = +23.0$ (c = 6.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1746, 1706, 1633, 1441, 1273, 1128, 1108, 968, 956, cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30 - 1.46 (m, 4H), 1.51 - 1.74 (m, 5H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (dd, $J = 11.9, 4.5$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.5 (CH₃), 16.4 (CH₃), 16.8 (CH₃), 20.8 (CH₂), 23.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.9 (CH₃), 29.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 36.5 (CH), 37.9 (C), 41.9 (C), 46.2 (CH), 50.5 (CH₃), 54.6 (CH₃), 84.6 (CH), 87.3 (CH), 97.7 (C), 155.7 (C), 169.5 (C), 178.4 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₃₄O₆Na (M+Na⁺) 417.2253, encontrado: 417.2253.



2.68 Hidrólisis básica de 88: Síntesis de 3-hidroxinegundoin A (89).



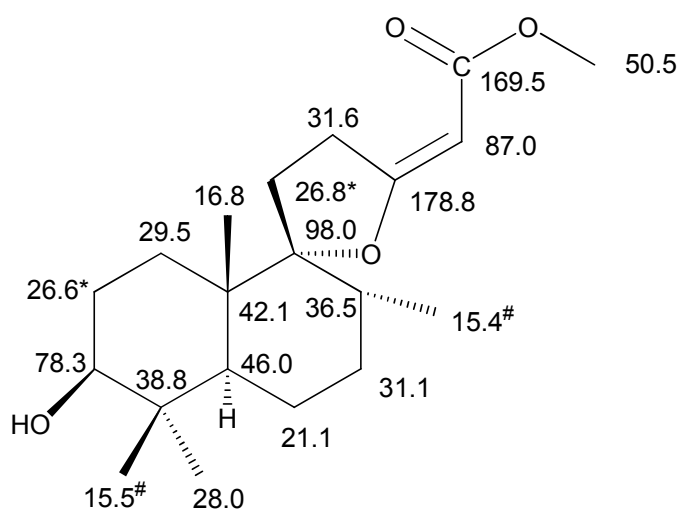
Sobre una disolución de **88** (33 mg, 0.084 mmol) se añade una disolución 2N de KOH en metanol (1 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se adiciona éter y agua (30: 10 mL), las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25% éter/hexano), para rendir **89** (25 mg, 90%), como un sirupo incoloro.

3-hidroxinegundoin A (89):

$[\alpha]_D^{25} = +11.5$ (c = 6.7, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1667, 1630, 1364, 1126, 1045, 961, 815, 756 cm⁻¹. **RMN-¹H** (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01

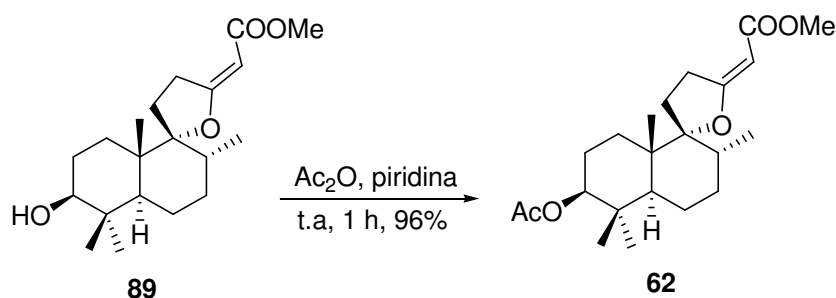
(s, 3H), 1.25 - 1.50 (m, 4H), 1.52 - 1.69 (m, 4H), 1.79 (ddd, $J = 13.5, 11.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 13.4, 11.7, 7.5$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J = 11.4, 7.5, 2.0$ Hz, 1H) 3.03 (ddd, $J = 11.5, 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.11 (ddd, $J = 11.7, 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.14 (ddd, $J = 11.8, 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.28 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 15.5 (CH_3), 16.8 (CH_3), 21.1 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.0 (CH_3), 29.5 (CH_2), 31.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 36.5 (CH), 38.8 (C), 42.1 (C), 46.0 (CH), 50.5 (CH_3), 78.3 (CH), 87.0 (CH), 98.0 (C), 169.5 (C), 178.8 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 359.2198, encontrado: 359.2205.



89

*#Valores intercambiables.

2.69 Acetilación del alcohol 89: Síntesis de negundoín A (62).

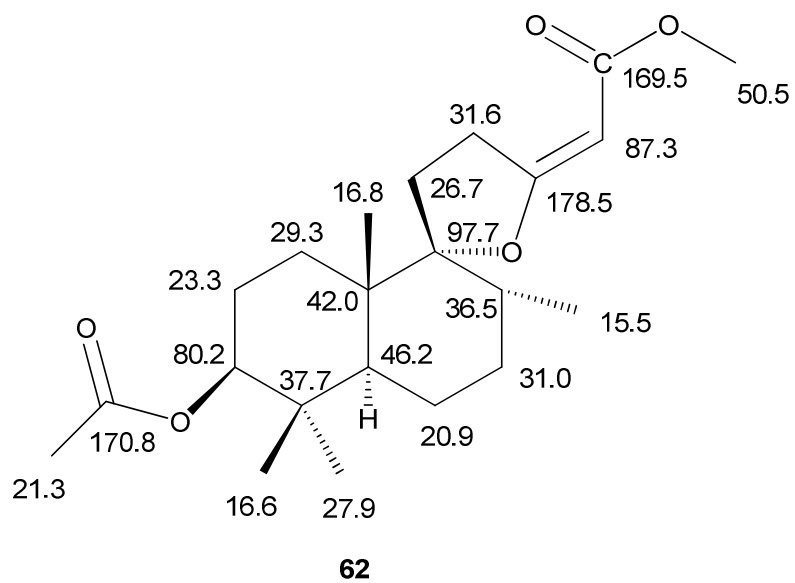


Sobre una disolución de **89** (12 mg, 0.036 mmol) en CH₂Cl₂ se añaden piridina (3 mL) y anhídrido acético (0.2 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Entonces la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade agua (0.5 mL) para parar la reacción, y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. Posteriormente se diluye con éter (20 mL) y se lava con agua (5 mL), HCl 2N (4 x 5 mL), otra vez con agua (10 mL), con disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **62** (13 mg, 96%), como un sirupo incoloro.

Negundoïn A (62):

$[\alpha]_D^{25} = +12.1$ (c = 3.5 CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1735, 1707, 1633, 1365, 1244, 1127, 1033, 794, 755 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.34 - 1.44 (m, 4H), 1.54 - 1.73 (m, 5H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.47 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 15.5 (CH₃), 16.6 (CH₃), 16.8 (CH₃), 20.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 36.5 (CH), 37.7 (C), 42.0 (C), 46.2 (CH), 50.5 (CH₃), 80.2 (CH), 87.3 (CH), 97.7 (C), 169.5 (C), 170.8 (C), 178.5 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₃₄O₅Na (M+Na⁺) 401.2304, encontrado: 401.2299.



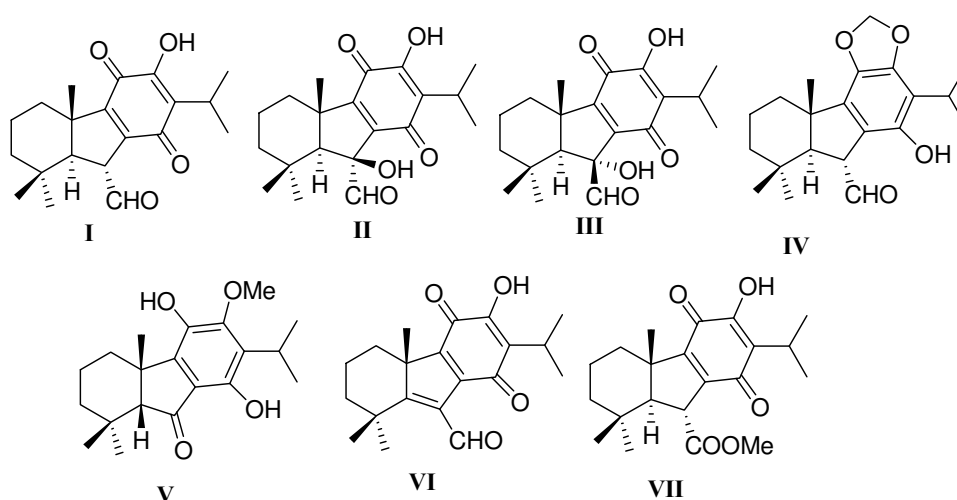
CAPITULO II:

***ESTRATEGIA GENERAL HACIA
TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS.***

ANTECEDENTES

1. AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE LOS TAIWANIAQUINOIDES

En 1995 Cheng y colaboradores, analizando el extracto de hojas de una conífera taiwanesa denominada *Taiwania cryptomerioides*, descubrieron una nueva familia de diterpenoides y *nor*-diterpenoides que poseían un esqueleto 5(6→7) *abeo*-abietano o 6-*nor*-5(6→7) *abeo*-abietano respectivamente, desconocido hasta la fecha. Estos nuevos compuestos fueron denominados taiwaniaquinonas y taiwaniaquinoles, según poseyeran un anillo de 1,4-benzoquinona o un anillo fenólico. Más concretamente encontraron cuatro diterpenos, taiwaniaquinonas A (**I**), B (**II**) y C (**III**) y taiwaniaquinol A (**IV**) y un *nor*-diterpeno taiwaniaquinol B (**V**)⁶³. Un año más tarde aislaron otros dos nuevos diterpenos de esta familia de compuestos, taiwaniaquinonas D (**VI**) y E (**VII**)⁶⁴.



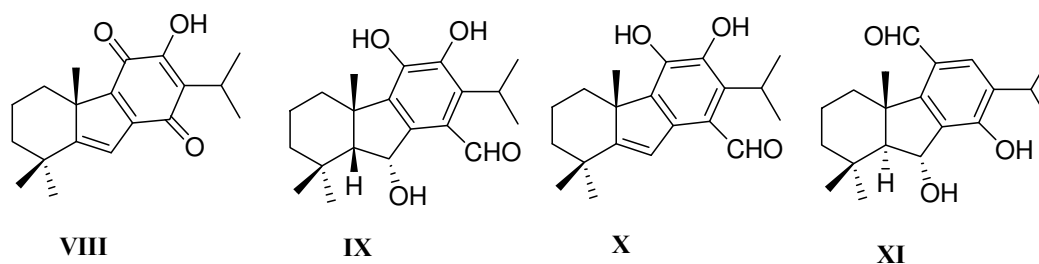
Cuatro años más tarde, Kawazoe *et al.* aislaron otros tres nuevos compuestos, con estructuras similares a las anteriores, cuando analizaban extractos de las raíces de *Salvia dichroantha*, una planta de origen turco e iraní. Estas nuevas sustancias fueron denominadas dichroanona (**VIII**), dichroanal A (**IX**) y dichroanal B (**X**)⁶⁵. En ese mismo año, Tanaka *et al.* aislaron de la corteza de una conífera japonesa (*Thuja*

⁶³ Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 871–873.

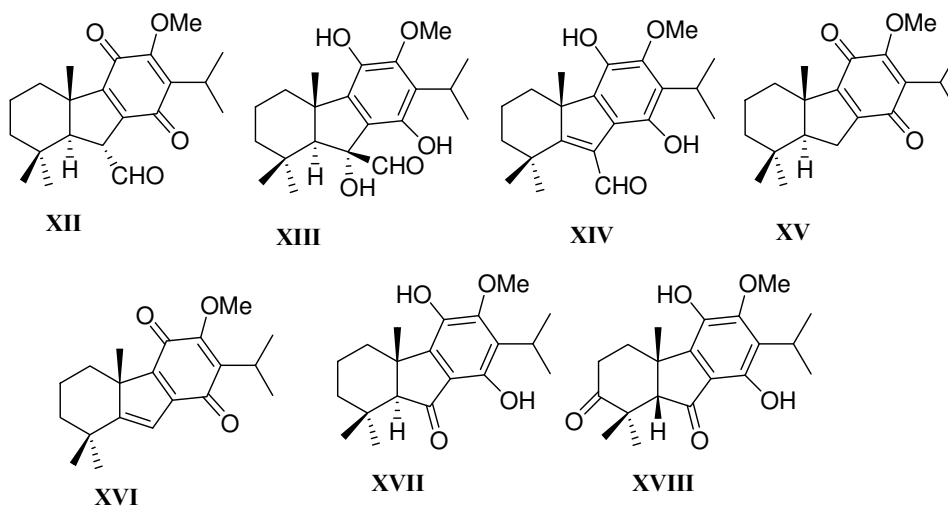
⁶⁴ Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1996**, *42*, 1657–1663.

⁶⁵ Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sesik, E.; Yesilada, E. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 493–497.

standishii) un compuesto similar que lo bautizaron standishinal (**XI**)⁶⁶, en referencia a la planta de la que se aisló.



En 2003, Kuo *et al.*, analizando extractos de la corteza de *T. cryptomerioides*, aislaron tres nuevas sustancias de esta inusual familia, taiwaniaquinona F (**XII**) y taiwaniholes C (**XIII**) y D (**XIV**)⁶⁷; en 2005 comunicaban otras cuatro nuevas estructuras, taiwaniaquinonas G (**XV**) y H (**XVI**) y taiwaniaquinoles E (**XVII**) y F (**XVIII**)⁶⁸.



Los 18 compuestos anteriores han sido denominados taiwaniaquinoides y desde 2005 no se han descrito más sustancias con estructuras similares.

⁶⁶ Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6419–6422.

⁶⁷ Chang, C. I.; Chien, S. C.; Lee, S. M.; Kuo, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1420–1422.

⁶⁸ Chang, C. I.; Chang, J. Y.; Kuo, C. C.; Pan, W. Y.; Kuo, Y. H. *Planta Med.* **2005**, *71*, 72–76.

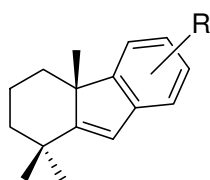
2. CLASIFICACIÓN

Los taiwaniaquinoides pueden ser clasificados en tres grupos según su estructura principal:

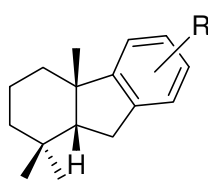
Grupo A: Aquellos que poseen un esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, tales como taiwaniaquinona D (VI), o dichroanona (VIII).

Grupo B: Compuestos que poseen un esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión A/B *cis*, tales como taiwaniaquinol B (V) o dichroanal A (IX).

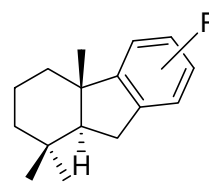
Grupo C: Compuestos que poseen un esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión A/B *trans*, tales como taiwaniaquinona A (I) o standishinal (XI).



Grupo A



Grupo B



Grupo C

3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y BIOSÍNTESIS

No se conoce mucho sobre sus actividades, pero estudios preliminares han revelado que las taiwaniaquinonas A (I), D (VI) y F (XII) y taiwaniaquinol A (IV) exhiben actividad citotóxica⁶⁸, mientras que standishinal (XI) es un agente antitumoral para el tratamiento del cáncer de mama, debido a su actividad inhibidora de la aromatas^{69,70,71}.

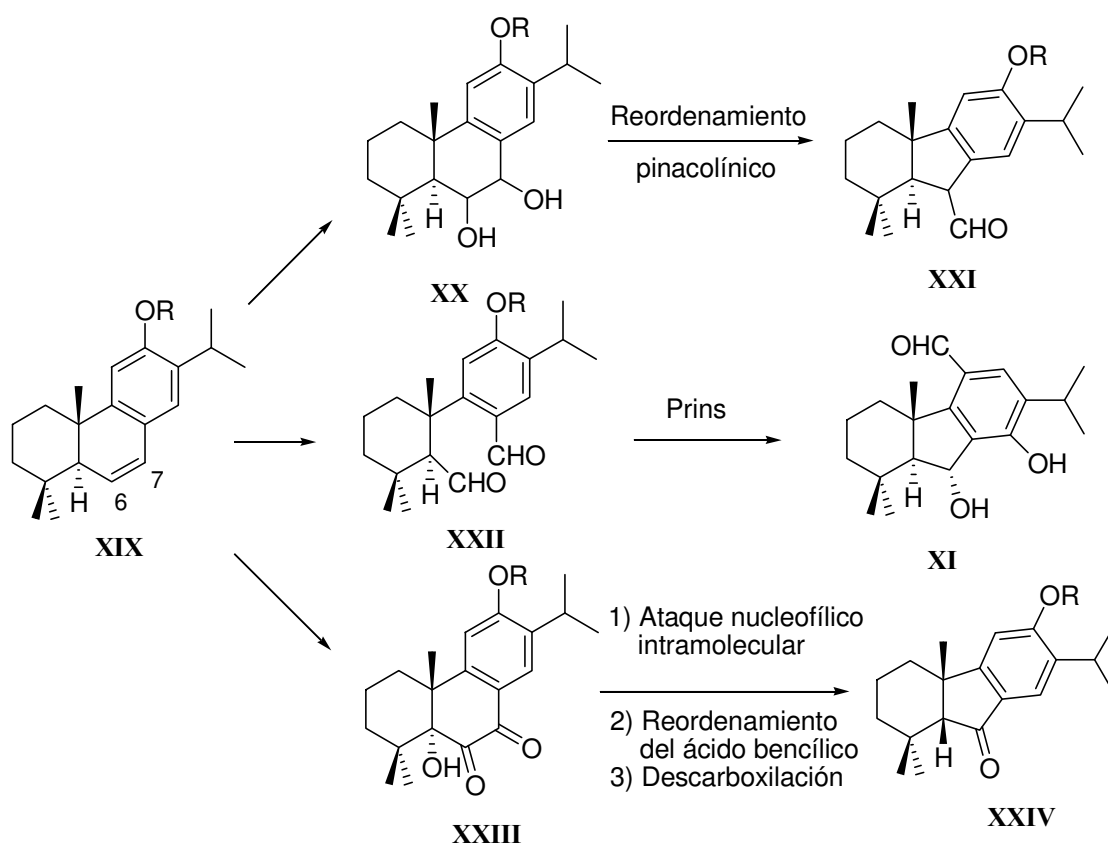
⁶⁹ Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1911-1921

⁷⁰ Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A. *Planta Med.* **2002**, *68*, 742-745.

⁷¹ Hanson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 312-320.

Aunque la biosíntesis de estos interesantes terpenos no ha sido investigada, se han realizado tres propuestas biosintéticas, las cuales postulan como precursor al 6,7-deshidroferruginol (**XIX**, R: H). En primer lugar, el reordenamiento pinacólico del 6,7-dihidroxiabietano **XX** podría generar el aldehído **XXI**, como posible precursor de los taiwaniaquinoides C₂₀; sin embargo, no se ha publicado ninguna investigación que demuestre esta conjetura, postulada por Cheng⁶³. En una segunda propuesta, el dialdehído seco-abietano **XXII** podría ser transformado en standishinal (**XI**), a través de una reacción tipo Prins; Node *et al.* dieron credibilidad a esta idea tras efectuar la transformación del dialdehído **XXII** (R: H) en el compuesto **XI**⁷², mediante tratamiento ácido. La tercera propuesta implica un reordenamiento del ácido bencílico de la hidroxidiona **XXIII**, inducido por un ataque nucleofílico intramolecular, y una subsiguiente descarboxilación que da lugar al compuesto **XXIV**. Este postulado también ha sido apoyado experimentalmente⁷³ (Esquema 1).

Esquema 1:



⁷² Katoh, T.; Akagi, T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa, M.; Otshu, H.; Suzuki, N.; Saito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2736-2748.

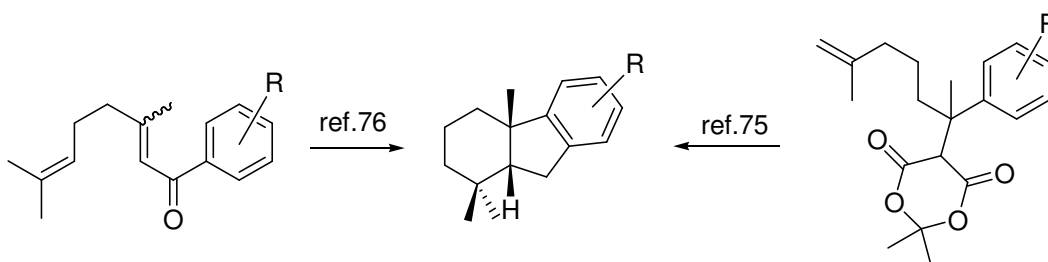
⁷³ Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7692-7695.

4. SÍNTESIS DE COMPUESTOS PERTENECIENTES AL GRUPO A Y B.

La inusual estructura de estos componentes ha motivado el desarrollo de diferentes secuencias sintéticas hacia estos compuestos durante los últimos años. Tres estrategias principales han sido utilizadas para la construcción del esqueleto tricíclico [6,5,6]-ABC de los taiwaniaquinoides.

La aproximación C-ABC⁷⁴, utilizada por el grupo de Fillion en la síntesis de (±)-taiwaniaquinol B (V), ocurre a través de un interesante proceso de bis ciclación basado en una reacción dominó intramolecular acilación-alkilación de Friedel-Crafts⁷⁵. Esta misma estrategia fue utilizada por Li y Chiu para sintetizar (±)-taiwaniaquinol B (V), a través de una ciclación catiónica intramolecular secuencial promovida por ácido⁷⁶ (Esquema 2).

Esquema 2:



Una aproximación A-AB-ABC, fue usada por McFadden y Stoltz para sintetizar (+)-dichroanona (VIII) (el enantiómero puro del producto natural); el anillo B y C lo forman a través de condensaciones aldólicas intramoleculares realizadas sobre las dionas XXV y XXVI, posteriores a una novedosa alilación asimétrica catalizada por paladio que genera la diona XXV⁷⁷ (Esquema 3).

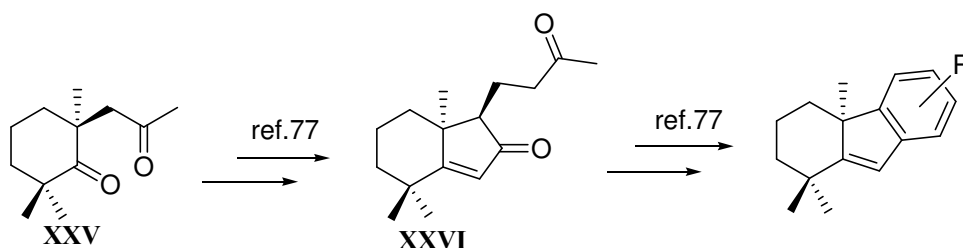
⁷⁴ Esta clasificación de las diferentes aproximaciones sintéticas ha sido utilizada en algunos terpenoides policíclicos. Ver: Kawada, K.; Kim, M.; Watt, D. S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, 521-618.

⁷⁵ Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13144-13145.

⁷⁶ Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1741-1744.

⁷⁷ Mc Fadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7738-7739.

Esquema 3:



La aproximación AC-ABC es generalmente la más utilizada para sintetizar este tipo de terpenoides. La construcción del esqueleto de 4a-metiltetra- (o hexa-) hidrofluoreno implica el uso de sintones monoterpénicos, tales como el β -ciclocitral o el ácido ciclogeránico, junto a un derivado fenólico (Esquema 4). Node *et al.*⁷⁸ y Banerjee *et al.*⁷⁹ utilizaron ciclaciones de Heck intramoleculares para preparar algunos compuestos de esta familia. En 2006, Trauner *et al.* han descrito una interesante síntesis convergente hacia esta familia de diterpenos, utilizando la reacción de ciclación de Nazarov⁸⁰. She *et al.*⁸¹ han publicado una sencilla síntesis total de (\pm)- taiwaniaquinol B (V) y (\pm)-dichroanona (VIII), basada en un proceso dominó más eficiente de acilación-alquilación de Friedel-Crafts promovido por ácido metanosulfónico. Ello permite la elaboración del esqueleto tricíclico ABC de taiwaniaquinoides en un solo paso. Recientemente nuestro grupo⁸² ha desarrollado una eficiente ruta sintética hacia taiwaniaquinona H (2) y (\pm)-dichroanona (VIII) basada en una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular.

⁷⁸ Planas, L.; Mogi, M.; Takita, H.; Ajimoto, T.; Node, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2896-2898.

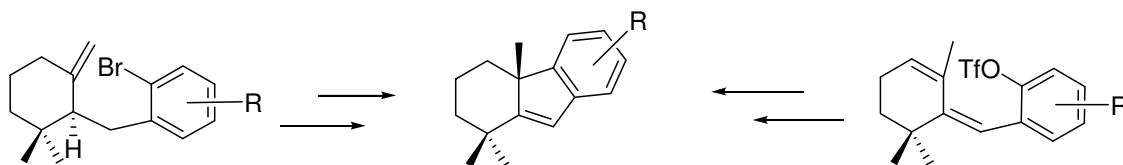
⁷⁹ Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari B.; Banerjee, A. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3931-3933; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2787-2796.

⁸⁰ Liang, G.; Xu, Y.; Sciple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 11022-11023.

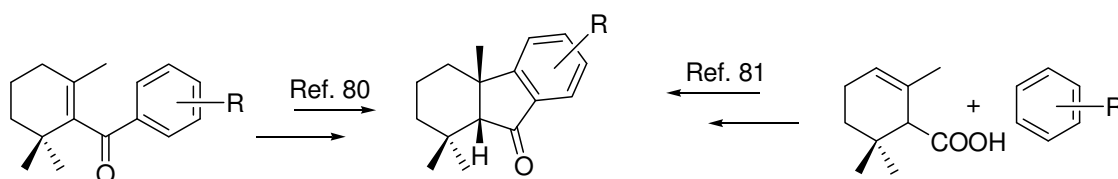
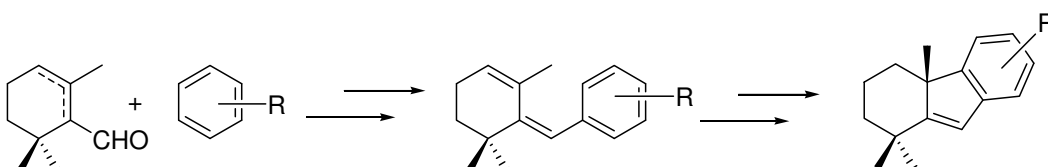
⁸¹ Tang, S.; Xu, Y.; He, J.; Zheng, J.; Pan, X.; She, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1855-1858.

⁸² Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3384-3388.

Esquema 4:

a) Estrategia de Heck^{78,79}:

b) Estrategia de Nazarov y de acilación/alquilación de Friedel-Crafts:

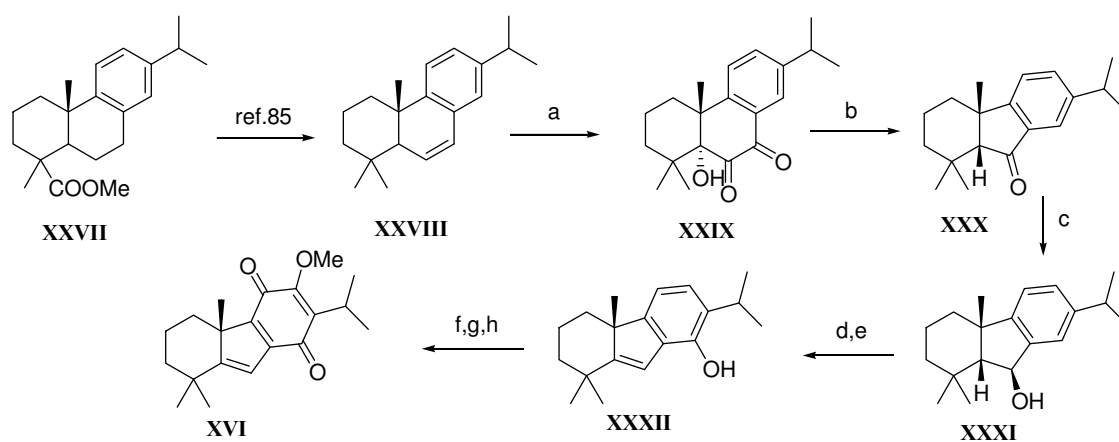
c) Estrategia de alquilación de Friedels-Crafts intramolecular:⁸²

En el año 2010 Gademann *et al.* han publicado la síntesis formal de (-)-taiwaniaquinona H (**XVI**) via el fenol **XXXII**, previamente preparado por nuestro grupo⁸³ a partir de acetato de farnesilo y (+)-esclareolida, a partir de dehidroabietato de metilo (**XXVII**) (Esquema 5); la etapa clave de la secuencia, es un reordenamiento bencílico inducido por un ataque nucleofílico intramolecular, acompañado de pérdida de CO₂, que experimenta la hidroxidiona **XXIX**, para generar el anillo B ciclopentánico⁸⁴. La transformación del fenol **XXXII** en taiwaniaquinona H (**XVI**) fue realizada por Gademann *et al.* utilizando las condiciones puestas a punto por nuestro grupo para esta misma transformación.⁸³

⁸³a) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Charrah, Y.; Es-Samti, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5146-5155. b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H. *Chem. Commun.* **2009**, 592-594.

⁸⁴ Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7692-7695.

Esquema 5:



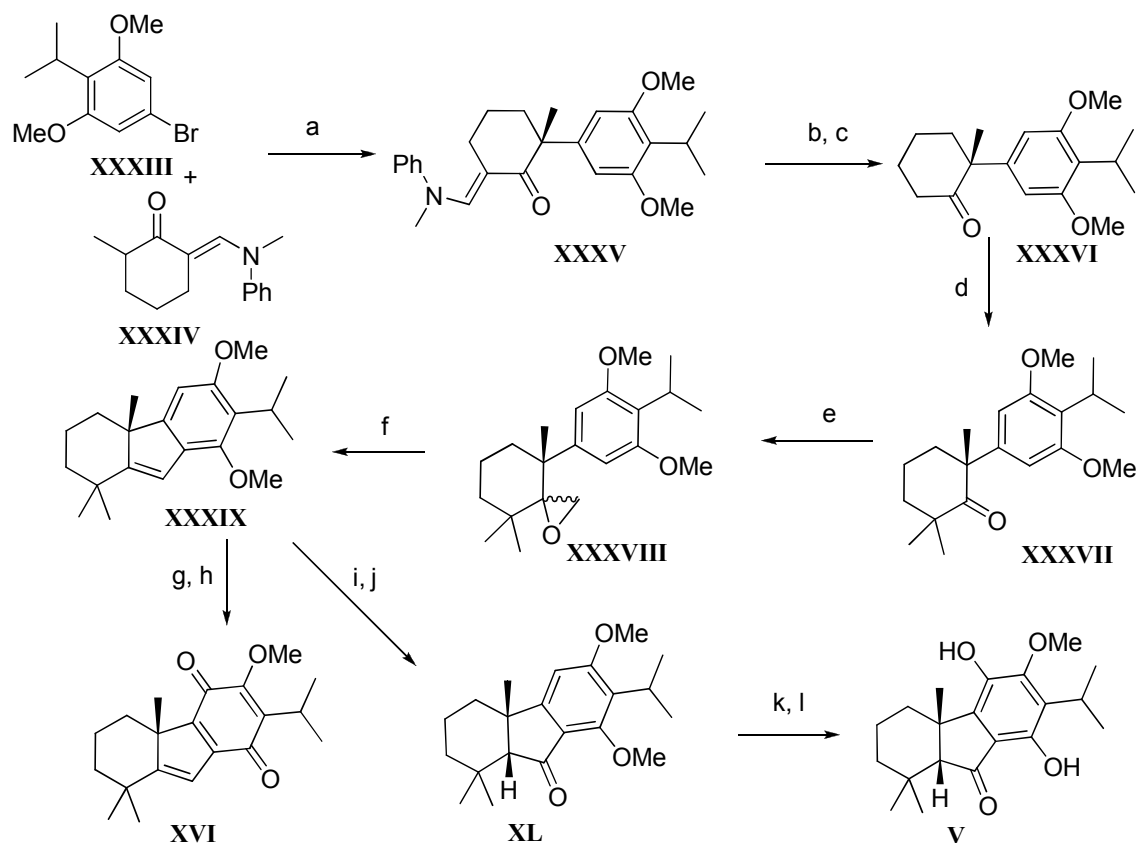
a) $K_2OsO_4/2H_2O$, AD-mix (β), *t*BuOH, H_2O , t.a. b) LHMDS, THF, $-15 \rightarrow 0^\circ C$. c) $NaBH_4$, MeOH, $0^\circ C \rightarrow$ t.a. d) $nBuLi$, TMEDA, hexano, $75^\circ C$, luego $B(OMe)_3$, H_2O_2 , AcOH, $0^\circ C \rightarrow$ t.a. e) HCl, $CHCl_3$, t.a. f) Sal de Frémy, acetona, t.a, buffer pH=7. g) Br_2 , AcOH, t.a. h) MeONa, MeOH, t.a.

En 2011 Hartwig *et al.*⁸⁶ describen la síntesis total enantioselectiva de (-)-taiwaniaquinona H (XVI) y (-)-taiwaniaquinol B (V); la etapa clave es una α -arilación asimétrica catalizada por paladio, que conduce al compuesto XXXV, que posee el centro estereogénico cuaternario bencílico presente en los taiwaniaquinoides (Esquema 6).

⁸⁵ J. Geiwiz, E. Haslinger, *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 818–832.

⁸⁶ Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2088-2091.

Esquema 6:



a) Pd(dba)₂, NaOt-Bu, (*R*)-difluorophos, tolueno, 80°C. b) HCl 1M, t.a. c) NaOH 1M, d) NaHDMS, MeI, THF, 0°C-t.a. e) NaH, (CH₃)₃S(I), THF/DMSO, 0°C-rt. f) BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -20 °C. g) BBr₃·SMe₂, (CH₂Cl)₂, 80 °C. h) O₂, salcomina, DMF, t.a. i) BH₃·THF, THF, t.a, luego H₂O₂ 30%, NaOH 3M, 0°C-t.a. j) IBX EtOAc/DMSO 80°C. k) BCl₃, CH₂Cl₂, 0°C. l) CAN, MeCN/CH₂Cl₂/H₂O 0°C, luego Na₂S₂O₄ 1M.

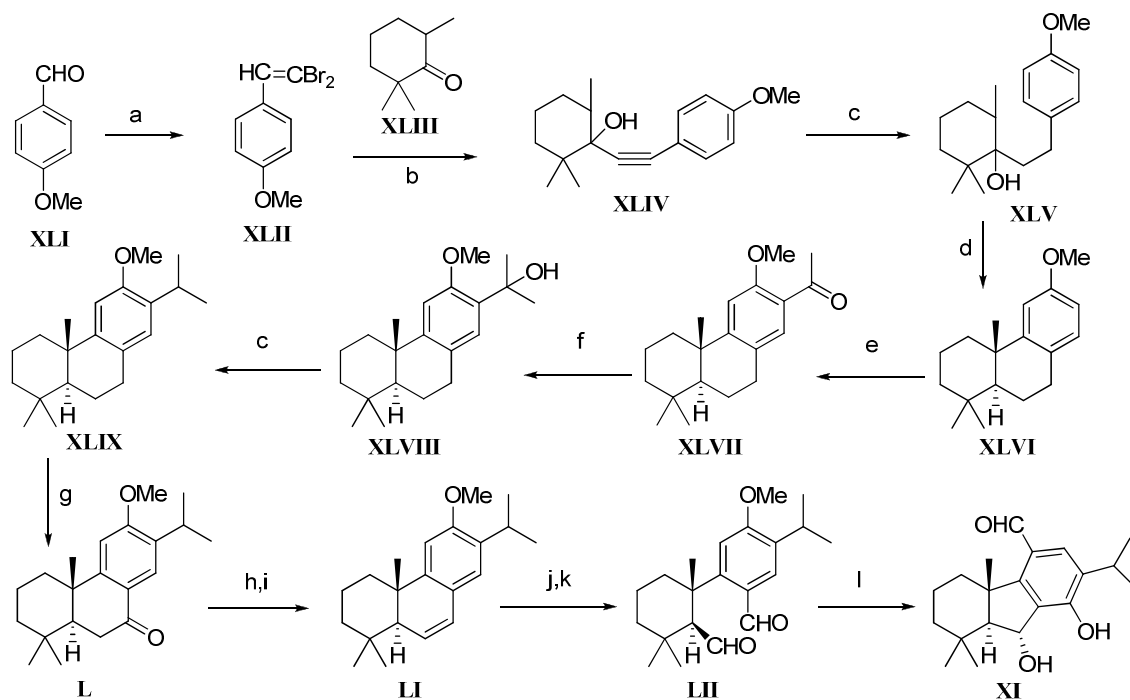
5. SÍNTESIS DE COMPUESTOS PERTENECIENTES AL GRUPO C.

Debido a la elevada estabilidad de la unión interanular A/B *cis* con respecto a la unión *trans*, la síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C se convierte en un reto. Sólo encontramos en bibliografía dos metodologías que conduzcan a este tipo de compuestos.

En 2007, Node *et al.*⁷² publicaron la síntesis de (±)-standishinal (**XI**) siguiendo una estrategia AC-ABC a partir de de 2,2,6-trimetilciclohexanona (**XLIII**) y *p*-

formilanisol (**XLI**). La etapa clave de la síntesis es la ciclación de un α -(ariletil)ciclohexanol (**XLV**), mediada por el reactivo de Eaton (P_2O_5 , $MeSO_3H$), y una ciclación electrofílica intramolecular del compuesto **LII** (Esquema 7).

Esquema 7:



a) CBr_4 , PPh_3 ; b) *n*-BuLi; c) Pd-C/ H_2 ; d) reactivo de Eaton; e) AcCl, $AlCl_3$; f) MeMgBr; g) CrO_3 ; h) AcOH; i) APTS; j) O_3 , PPh_3 ; k) Dod-SH, *n*-BuLi; l) (+)-CSA.

Hace unos años nuestro grupo de investigación desarrolló por vez primera⁸³ una ruta enantioespecífica hacia taiwaniaquinoides que poseen configuración *A/B trans*, tales como taiwaniaquinona G (**XV**), a partir de (+)-esclareolida. El anillo B se construye vía una condensación aldólica intramolecular del compuesto **LVI**, siendo la etapa clave de la estrategia utilizada, la reacción electrocíclica que experimenta el trieno **LIX** para formar el anillo C (Esquema 8).

a) DDQ, dioxano, reflujo. b) MeI, K₂CO₃, acetona, reflujo. c) (i) NBS, CCl₄, hv, Bz₂O₂, 60 °C. (ii) Amberlyst A-15, CH₂Cl₂, reflujo. d) (i) n-BuLi, THF, -20 °C. (ii) Acetona, HMPA, 0 °C. e) MeMgBr, THF, t.a. f) ZnI₂, NaBH₃CN, CH₂Cl₂, 0 °C. g) BBr₃, CH₂Cl₂, -78–0°C. h) CAN, CH₂Cl₂, t.a. i) Br₂, AcOH, t.a. j) MeONa, MeOH, t.a. k) KOH, MeOH, t.a.

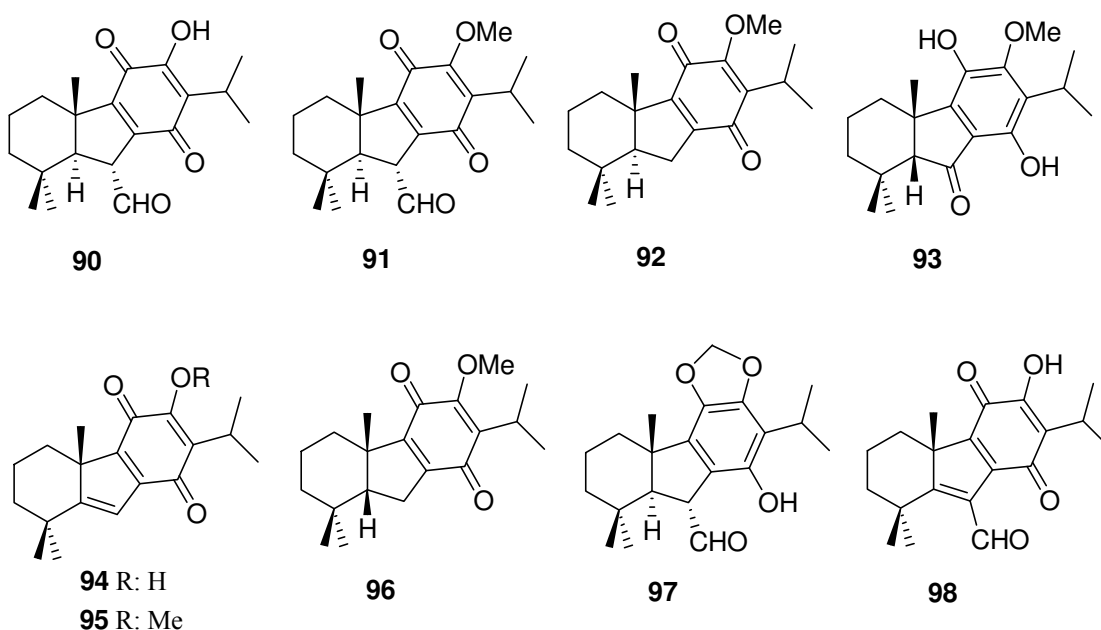
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado anteriormente, la síntesis de taiwaniaquinoides con unión interanular A/B *trans* presenta serias dificultades debido a la elevada estabilidad de la unión A/B *cis*, por ello sólo hay descritas dos metodologías que conducen a este tipo de estructuras, una estrategia racémica⁷² y otra estereoselectiva desarrollada por nuestro grupo de investigación⁸³. Hasta la fecha no se ha llevado a cabo ninguna aproximación a la síntesis de taiwaniaquinoides con configuración A/B *trans*, y que poseen en el anillo B un carbono adicional, tales como los compuestos taiwaniaquinoides **90**, **91** y **97**.

Por ello, en primer lugar se plantea abordar la primera síntesis estereoselectiva de las taiwaniaquinonas A (**90**) y F (**91**) a partir de la enona **108**; la estrategia desarrollada se aplicará posteriormente a la síntesis de taiwaniaquinona G (**92**), que no posee función en el anillo B, de taiwaniaquinol B (**93**) y del no natural 5-epi-taiwaniaquinona G (**96**), que poseen unión A/B *cis*. Además, utilizando esta metodología se sintetizará taiwaniaquinona H (**95**) y dichroanona (**94**), que a diferencia de todos los anteriores poseen esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno. Finalmente, se ha llevado a cabo una aproximación a la síntesis de taiwaniaquinol A (**97**) y taiwaniaquinona D (**98**) y se postula una nueva ruta biosintética para los taiwaniaquinoides (figura 1).

Figura 1:



2. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA A (90) Y F (91).

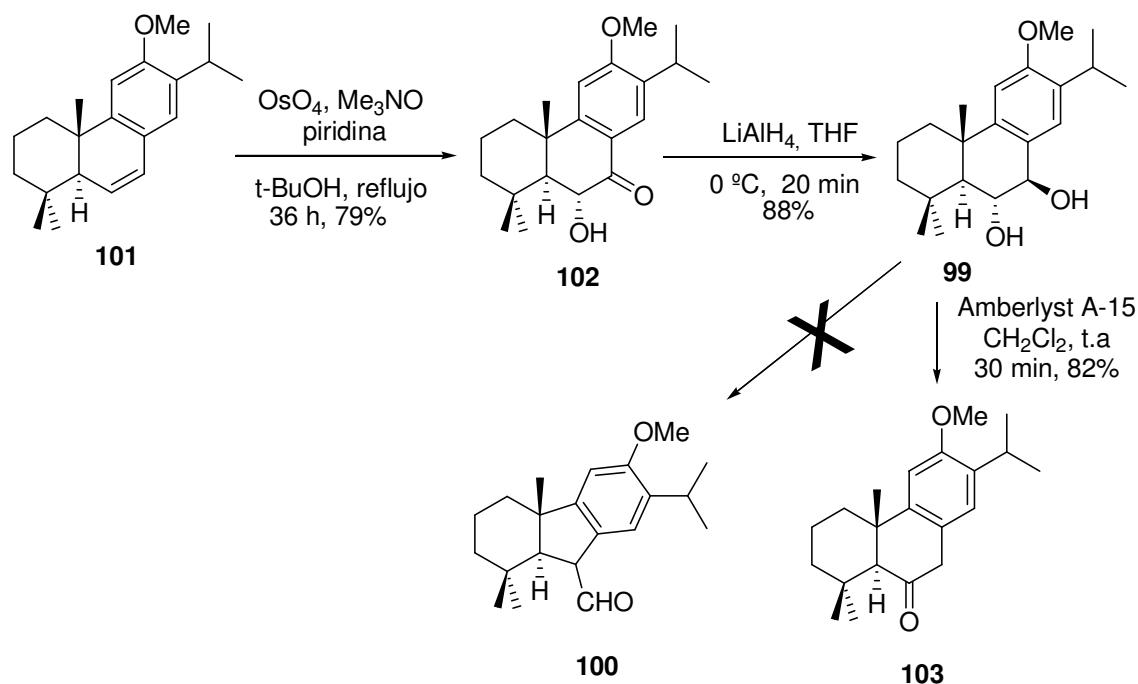
2.1 Ensayo de pinacolización del 6,7-dihidroxiabietano 99. Propuesta biosintética de Cheng.

En el inicio de la investigación llevada a cabo en este objetivo del trabajo se quiso comprobar la hipótesis postulada por Cheng para la biosíntesis de los compuestos objetivo, que consiste en el reordenamiento pinacólico de un 6,7-dihidroxiabietano (99), que lo convierte en el aldehído 100, que posee el esqueleto típico de las sustancias naturales objetivo. En principio esta vía parece plausible para acceder a dichos compuestos.



Para ello, se preparó el diol 99 a partir del 6,7-deshidroferruginol metiléter (101), de acuerdo con el esquema sintético 1. El diol 99 se prepara en dos etapas a partir del compuesto 101, a través de una transformación de éste en 6 α -hidroxisugiol metiléter (102), mediante tratamiento con una solución acuosa de tetróxido de osmio a reflujo durante 36 horas, seguida de reducción con LiAlH₄ en dietiléter. El tratamiento del diol 99 con diferentes ácidos condujo siempre a la obtención de la cetona 103, lo que pone de manifiesto que la deshidratación del alcohol bencílico, que conduce al enol de la cetona 103, es un proceso más favorable que el reordenamiento pinacólico hacia un ciclopentano carbaldehído tipo 100.

Esquema 1:



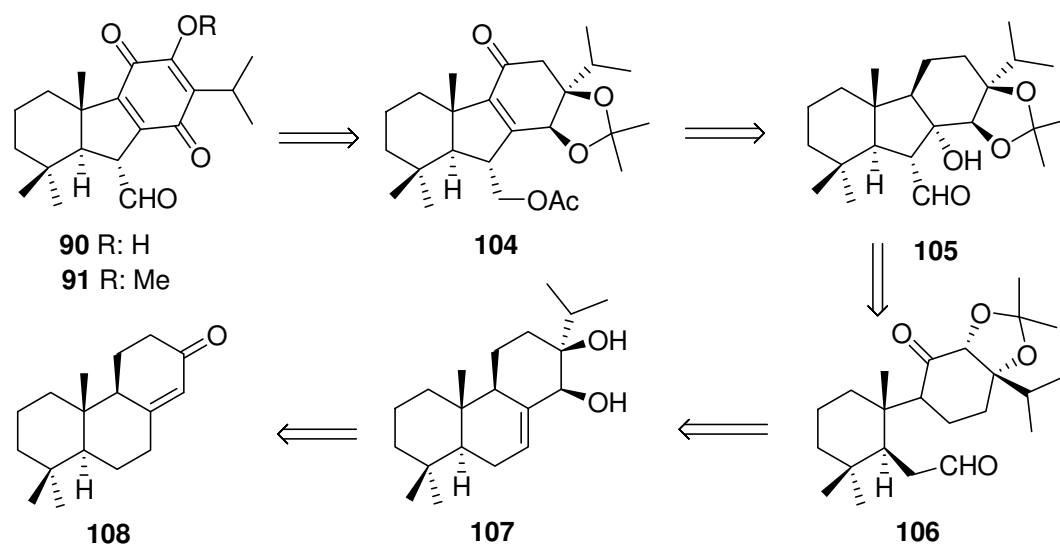
Fueron estos resultados los que nos empujaron hacia la búsqueda de una estrategia eficaz que permitiese la síntesis de las moléculas naturales objetivo. En el esquema 2 se muestra el análisis retrosintético, planteado a partir de la enona **108**. Esta cetona conjugada se puede preparar fácilmente a partir de labdanos, como esclareol, ó mediante síntesis totales, utilizando diferentes metodologías descritas en bibliografía^{87,88,89}. La estrategia se basa en preparar la enona tricíclica **104** con esqueleto de fluoreno, que se postula como un adecuado precursor de las distintas taiwaniaquinonas objetivo. La formación del esqueleto de 4a-metilfluoreno con unión interanular A/B trans de dichos compuestos resultaría tras una condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído **106**, que se obtendrá a partir del derivado **107**. A su vez, este diol **107** debe ser fácilmente sintetizado a partir de la cetona conjugada **108**.

⁸⁷ (a) Weibel, J. M.; Heissler, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 473. (b) Katsumura, S.; Kimura, A.; Isac, S. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1337. (c) White, G. D.; Skeeane, R. W.; Trammell, G. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1939.

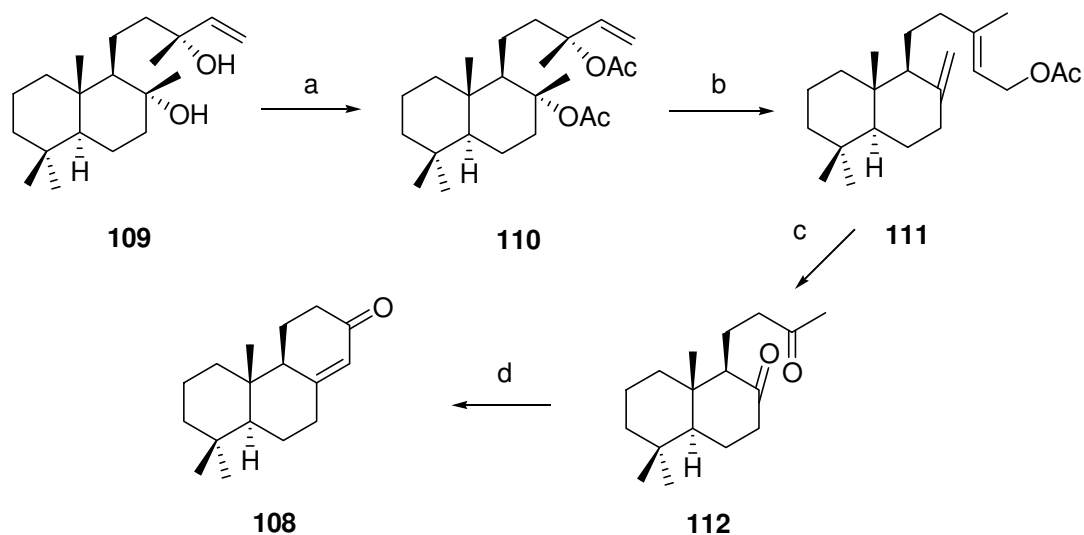
⁸⁸ T. Miyake, H. Kigoshi and H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2915.

⁸⁹ K. Ishihara, H. Ishinashi and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1505.

Esquema 2:



La cetona conjugada **108** se puede obtener a partir de esclareol en cuatro etapas, a través de una secuencia que implica en primer lugar una acetilación de los grupos hidroxilos, con la que se obtiene el diacetilderivado **110**, seguida de una transposición del acetato alílico terciario que hay en la cadena, que ocurre junto a la eliminación del otro acetato en forma de ác. acético, así se obtiene el acetato alílico **111**. Tras una ozonolisis y una condensación aldólica intramolecular resulta la cetona **108**.

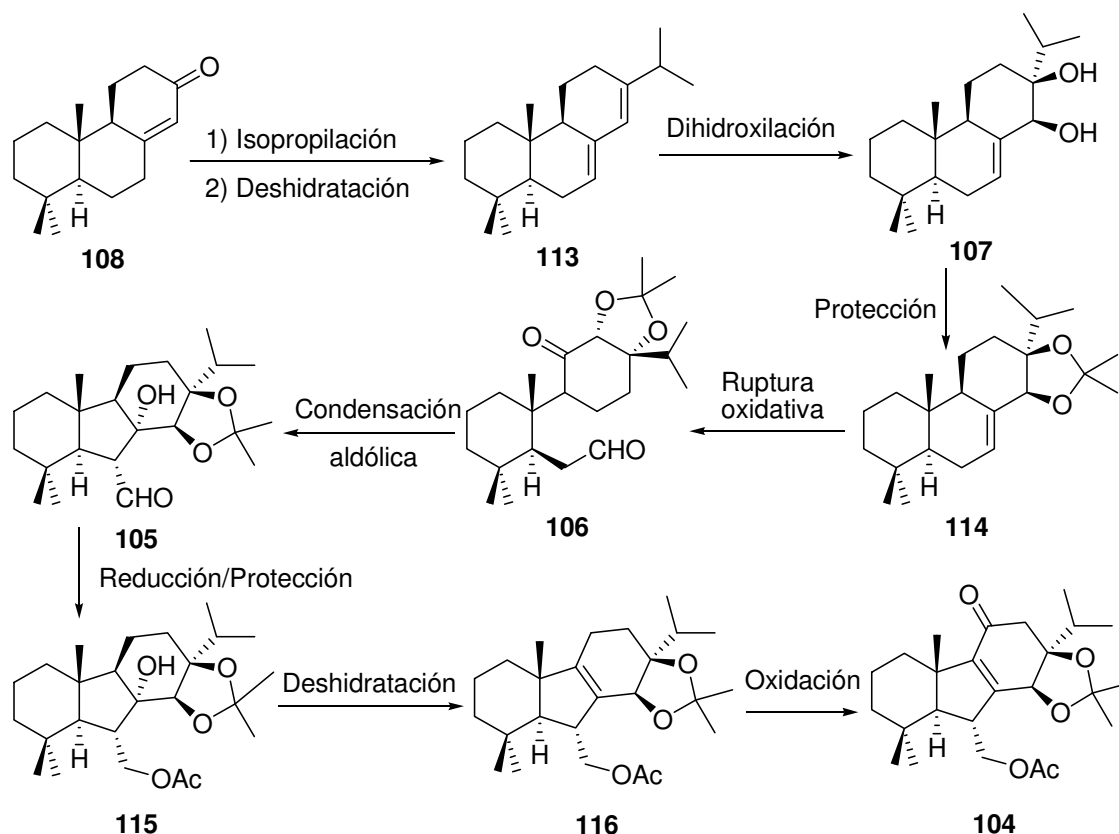


a) CH_3COCl , N,N -dimetilanilina, CH_2Cl_2 , t.a., 70h, 92%. b) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, THF, t.a., 72h, 89%. c) 1) $\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 45min. 2) PPh_3 , t.a., 5h, 86%. d) MeONa , MeOH, reflujo, 2h, 91%.

2.2 Obtención de la α,β -enona **104**.

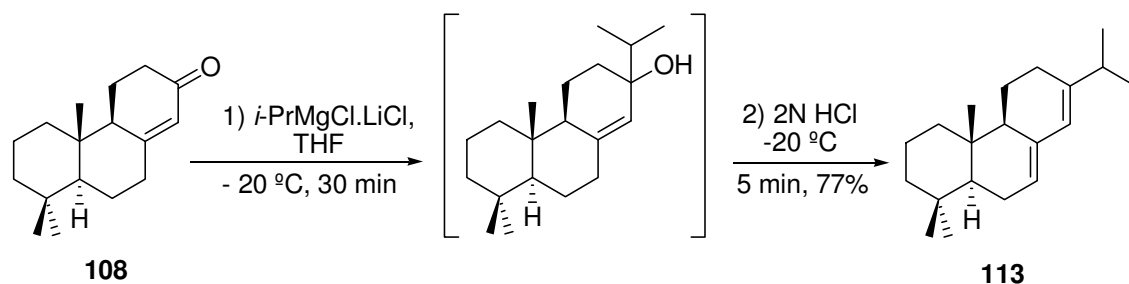
El esquema 3 recoge el planteamiento sintético diseñado para la preparación de la α,β -enona tricíclica **104**, con esqueleto de fluoreno, a partir de la enona **108**. El proceso sintético implica la transformación de la enona **108** en el dieno **113**, que mediante una dihidroxilación quimioselectiva conducirá al diol **107**. La adecuada protección de este y posterior degradación oxidativa generaría el cetoaldehído **106**. Una condensación aldólica intramolecular de **106** proporcionaría el hidroxialdehído **105** que se sometería a reducción y protección del grupo hidroxilo primario, en forma de acetato. La deshidratación regioselectiva del alcohol terciario **115** conduciría al alqueno **116**, que se puede oxidar para generar la α,β -enona objetivo (**104**).

Esquema 3:

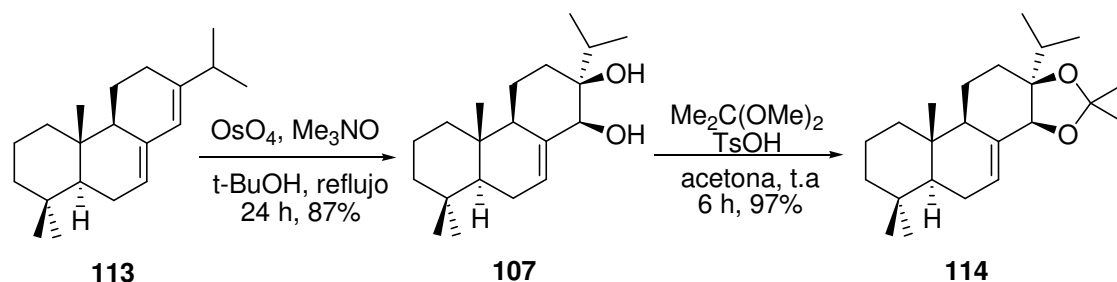


El isopropilidén derivado **114** se ha preparado a partir de la enona **108** en tres etapas, con un rendimiento global del 65%. En primer lugar se preparó el dieno **113** mediante reacción de la enona de partida con *i*-PrMgCl.LiCl y posterior tratamiento ácido a baja temperatura. Todo el proceso se realiza en una sólo etapa, sin aislar el

alcohol terciario formado. Los datos espectroscópicos obtenidos para **113** confirman la estructura propuesta y además concuerdan con los datos descritos en literatura⁹⁰.



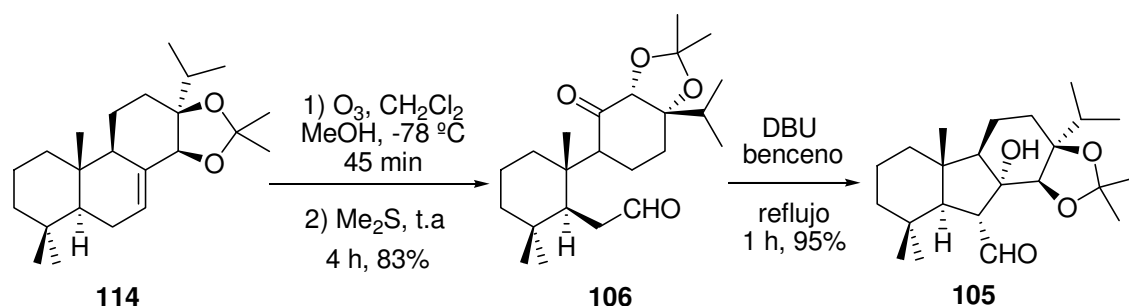
El dieno obtenido ha sido sometido a dihidroxilación quimio y estereoselectiva mediante el uso de tetróxido de osmio (OsO_4) catalítico, utilizando Me_3NO como cooxidante, para generar el dihidroxiderivado **107**. La señal más característica del espectro de RMN- ^1H del compuesto **107** es la originada por el metino alílico oxigenado, que aparece como un singlete relativamente ancho a 3.95 ppm.



El diol **107** se protegió en forma de isopropilidén derivado, utilizando 2,2-dimetoxipropano y acetona como disolvente, en un proceso a temperatura ambiente catalizado por ác. paratoluensulfónico (APTS). El espectro RMN- ^1H de **114** muestra los metilos del grupo isopropilidén, que resuenan como singletes a 1.34 y 1.39 ppm; el carbono cuaternario doblemente oxigenado aparece a 106.3 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

La construcción del anillo B de cinco miembros con un carbono adicional, característico de los compuestos objetivo, se ha conseguido mediante ruptura del doble enlace $\Delta^{7,8}$ y posterior condensación aldólica intramolecular. Así, la ozonólisis reductiva de **114** rinde un 83% del cetoaldehído **106**, que fue sometido a una condensación aldólica intramolecular, mediante el tratamiento con DBU en benceno a reflujo, obteniéndose el hidroxialdehído **105** con un 95 % de rendimiento.

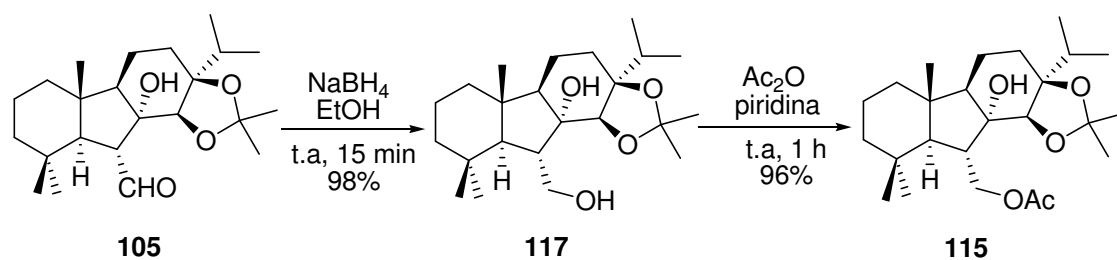
⁹⁰Lee H-J.; Ravn, M. M.; Coates, R. M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6155-6167



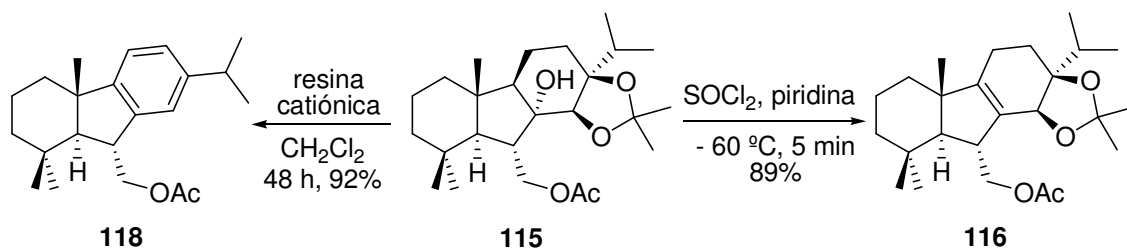
La caracterización de las dos sustancias, fue realizada como es habitual mediante los datos de RMN- ^1H , de RMN- ^{13}C y de IR. El espectro de RMN- ^{13}C de **106** muestra dos señales a 202.6 y 210.3 ppm que corresponden respectivamente a los carbonilos de la cetona y del aldehído. Su espectro de RMN- ^1H muestra el protón aldehídico como singlete a 9.79 ppm.

El espectro de RMN- ^1H del hidroxialdehído **105** muestra un doblete a 9.98 ppm, correspondiente al protón del grupo aldehído; el espectro de IR muestra una banda a 3468 cm^{-1} , atribuible a la presencia del grupo hidroxilo y otra a 1706 cm^{-1} originada por el carbonilo; el espectro de RMN- ^{13}C muestra, como señales más representativas, la señal del carbono aldehídico a 208.6 ppm y la señal del carbono cuaternario unido al hidroxilo a 80.5 ppm,

Las siguientes etapas en la secuencia implican la reducción del grupo aldehído con NaBH_4 y la protección del grupo hidroxilo generado, en forma de acetato. El rendimiento global de las dos etapas supera el 94%.

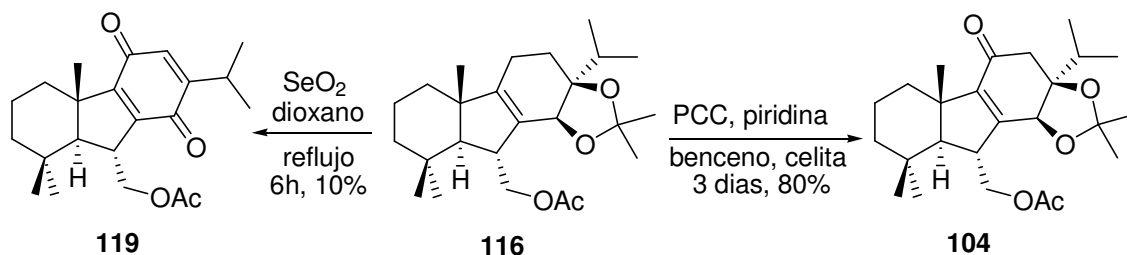


La deshidratación regioselectiva de **115** se llevó a cabo mediante el uso de cloruro de tionilo a baja temperatura, obteniéndose el alqueno **116** con un rendimiento máximo del 89%. El espectro de RMN- ^{13}C de **116** muestra dos señales a 132.0 y 150.5 ppm, correspondientes a los carbonos olefinicos C-8 y C-9, respectivamente.



Cabe resaltar que todos los intentos de deshidratación que se han llevado a cabo empleando POCl_3 , bajo distintas condiciones de reacción, fueron infructuosos; y que mediante tratamiento del alcohol **115** con resina catiónica se obtuvo el compuesto aromático **118** con buen rendimiento.

Todos los intentos de desprotección del grupo acetónido aplicados sobre **116** fueron ineficaces, pues se obtiene exclusivamente el compuesto **118**, que posee el anillo C aromático sin función oxigenada alguna, lo que dificultaba la aproximación a la síntesis de las taiwaniaquinonas objetivo. Por ello, se optó por oxidar en primer lugar el C-11 alílico antes de realizar la desprotección del grupo isopropiliden.

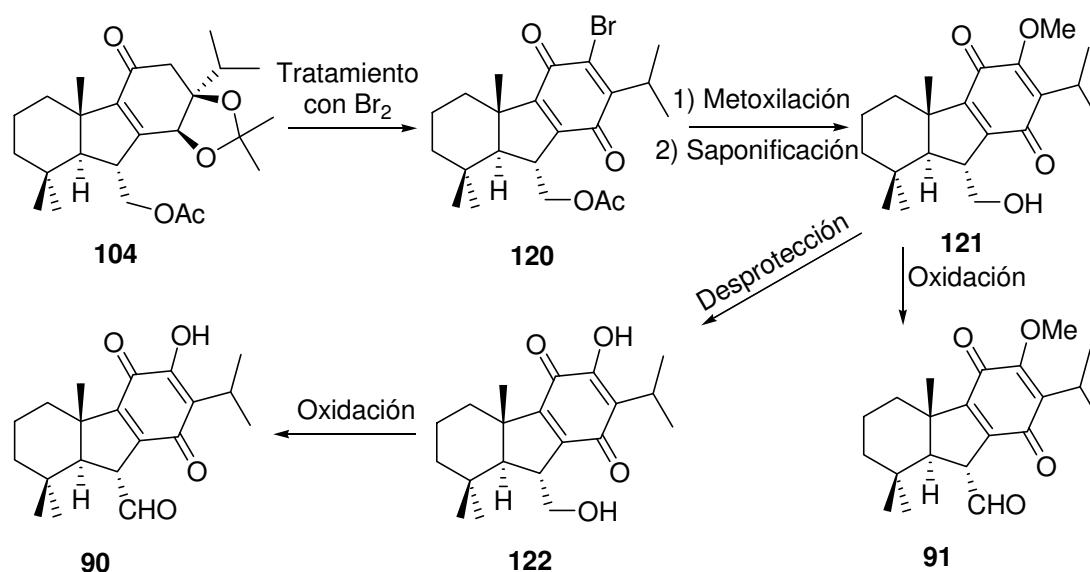


Se realizaron diferentes ensayos con SeO_2 y con oxidantes basados en cromo, en diferentes condiciones, buscando la oxidación alílica del alqueno **116**. El primer ensayo realizado consistió en el tratamiento de **116** con SeO_2 , con el cual se obtuvo la quinona **119**, que podría resultar un intermedio interesante, pero con un rendimiento muy bajo. Los mejores resultados se consiguieron mediante el uso de PCC en medio neutro, que proporcionó la α,β -enona **104** con un rendimiento del 80%, después de 3 días a reflujo en benceno y utilizando piridina para neutralizar el medio. El espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ de esta enona muestra la señal correspondiente al carbonilo conjugado a 194.6 ppm; este carbonilo origina en el espectro de IR una banda a 1678 cm^{-1} .

2.3 Transformación de la α,β -enona **104** en (-)-taiwaniaquinona A (**90**) y F (**91**).

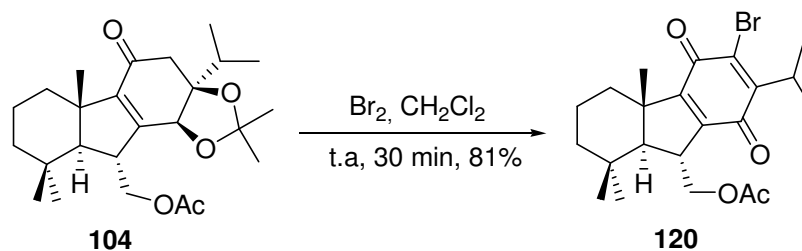
Una vez obtenida la α,β -enona **104** se planteó la síntesis de las taiwaniaquinonas A (**90**) y F (**91**). La propuesta sintética elaborada, que se muestra en el esquema 4, implica en primer lugar la desprotección oxidativa de la enona **104** y simultánea introducción del bromo en el C-12, mediante tratamiento con Br_2 , que daría lugar a la bromoquinona **120**. La posterior adición de metóxido y simultánea eliminación de bromo y saponificación del grupo acetato, proporcionaría taiwaniaquinona F (**91**), después de la oxidación del correspondiente grupo hidroxilo primario generado. Por otro lado, la ruptura del grupo metil éter, seguida de la oxidación del grupo hidroxilo primario, conduciría a taiwaniaquinona A (**90**).

Esquema 4:

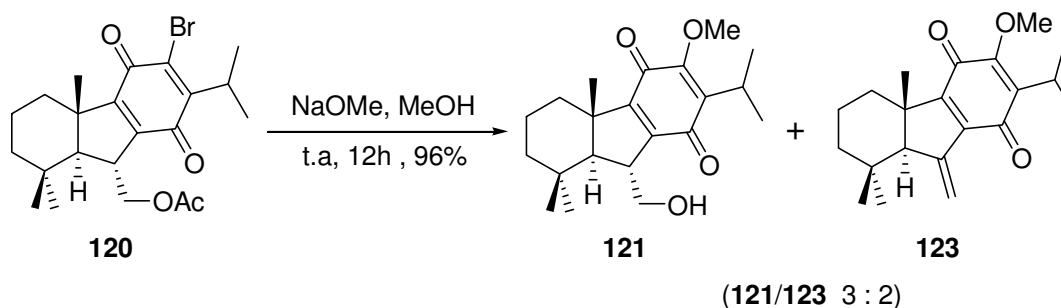


El tratamiento de la enona **104** con Br_2 , a temperatura ambiente, condujo directamente a la bromoquinona **120**, con un rendimiento del 81%. La determinación de su estructura se llevó a cabo mediante las técnicas espectroscópicas usuales. El espectro de RMN- ^{13}C de **120** muestra las seis señales correspondientes al sistema quinónico, por un lado a 183.7 y a 177.6 ppm aparecen las señales de los carbonos oxigenados, a 152.7 ppm aparece la señal correspondiente al carbono bromado y a 146.7, 154.7 134.7 aparecen las señales de los carbonos C-7, C-8 y C-13 respectivamente. El espectro de

RMN-¹H muestra un heptuplete a 3.38 ppm correspondiente al metino del grupo isopropilo, unido al carbono olefínico.

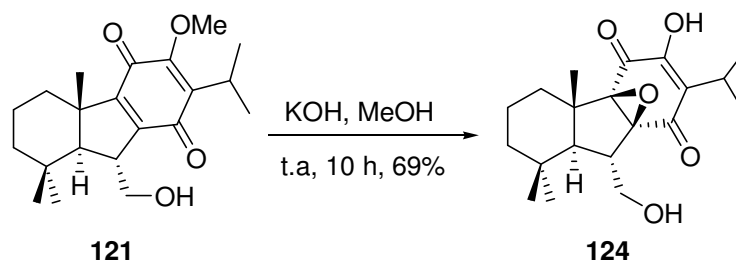


Cuando se trató la bromoquinona **120** con metóxido sódico, a temperatura ambiente, se obtuvo no solamente el deseado alcohol **121**⁸³ sino también el alqueno exocíclico **123**, resultante de la eliminación de ácido acético.

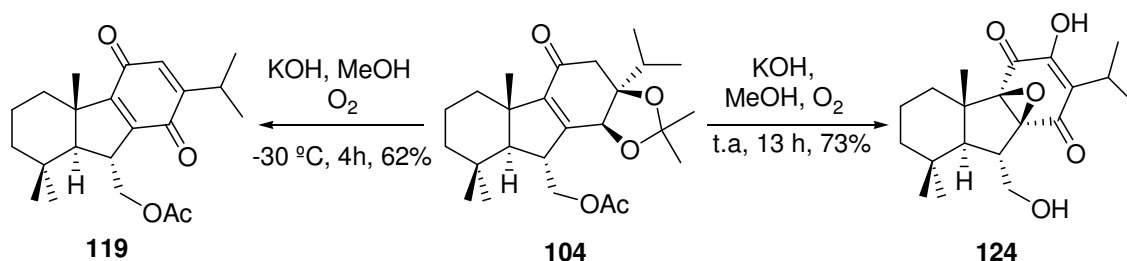


Las estructuras del alcohol **121** y del alqueno **123** se corroboraron mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de IR de **121** muestra una banda a 3422 cm⁻¹ atribuible al grupo hidroxilo; en su espectro de RMN-¹H se observa un singlete a 3.95 ppm originado por el grupo metoxilo. El espectro de RMN-¹H de **123** muestra, además de una señal a 3.94 ppm correspondiente al metoxilo, dos dobletes a 5.48 ppm y a 6.18 ppm característicos del doble enlace exocíclico.

El intento de convertir el grupo metoxilo del intermedio **121** en un grupo hidroxilo en condiciones alcalinas, con el fin de obtener el precursor de taiwaniaquinona A (**90**), fue infructuoso. El tratamiento del compuesto **121** con KOH en metanol, a temperatura ambiente, generó sorprendentemente el epóxido **124**, en lugar del compuesto **122** esperado; este resultado puede ser atribuible a la participación del oxígeno atmosférico. La estructura de **124** fue elucidada mediante técnicas espectroscópicas tanto de RMN-¹H como de RMN-¹³C, el espectro de masas confirmó finalmente la estructura propuesta. Las señales de los carbonos cuaternarios oxigenados aparecen a 66.1 y 67.8 ppm.

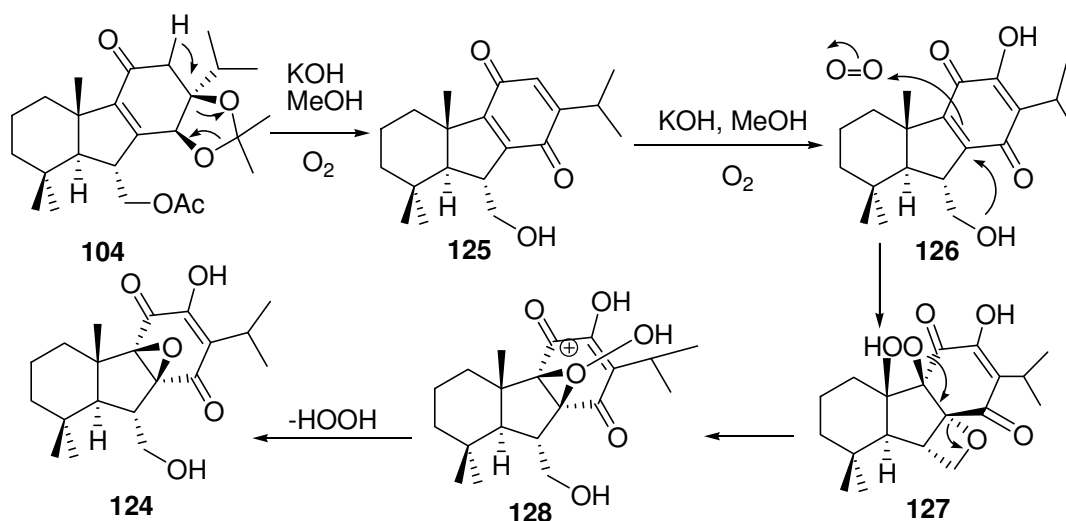


El tratamiento de la enona **104** bajo las mismas condiciones anteriormente descritas para la obtención de la epoxiquinona **124**, condujo a la misma sustancia. En cambio, bajo condiciones más controladas, se obtuvo la quinona **119**, posible intermedio de la reacción de formación de la epoxiquinona **124**. La señal más característica en el espectro de RMN-¹H de **119** es un doblete a 6.31 ppm ($J = 1.2$ Hz) originado por el protón H-12.



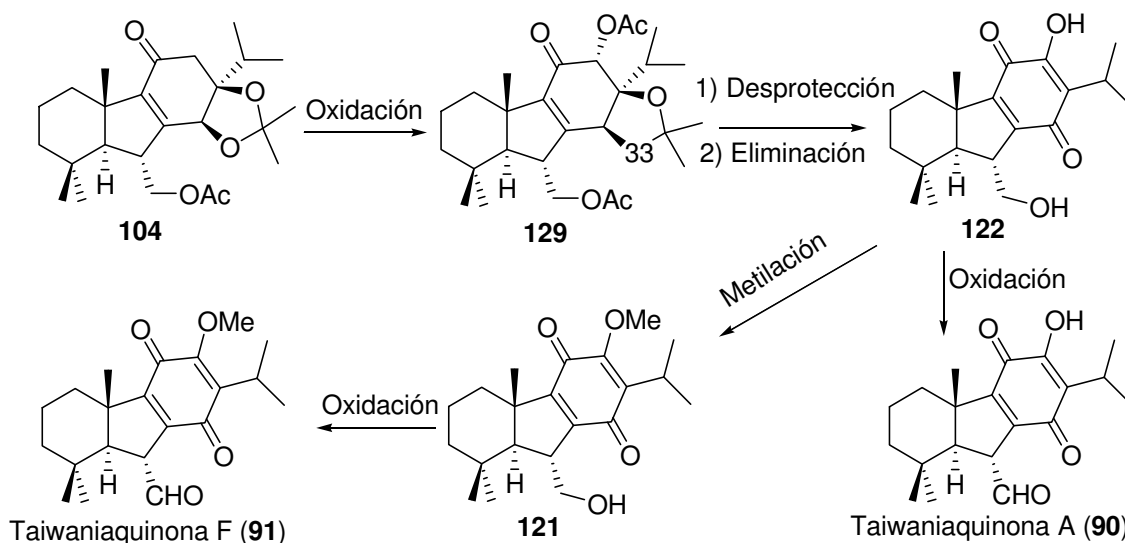
Un posible mecanismo para esta reacción sin precedentes se representa en el esquema 5:

Esquema 5:

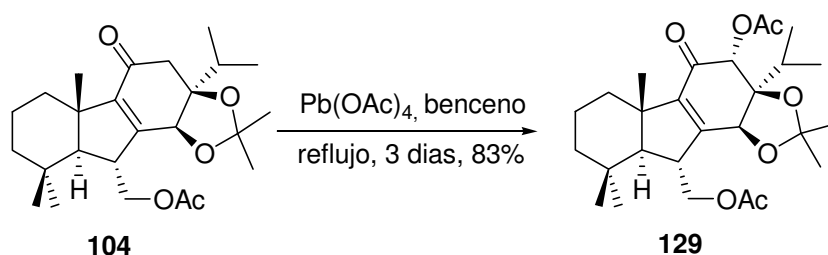


Ante estos resultados interesantes desde el punto de vista químico, pero adversos para lograr los objetivos planteados, se planteó una nueva ruta donde se invierte el orden de consecución de los objetivos, es decir, en primer lugar se sintetiza taiwaniaquinona A (**90**) y después taiwaniaquinona F (**91**). Para ello se introducirá en primer lugar la función oxigenada en el C-12, para obtener el derivado **129**, que se transformará fácilmente en medio ácido en la quinona **122**, precursor inmediato de las dos moléculas objetivo (Esquema 6).

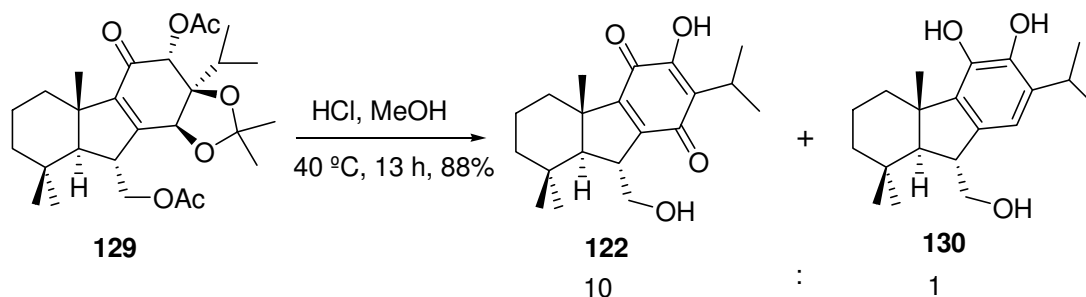
Esquema 6:



La introducción del grupo acetato en el C-12 se llevó a cabo mediante oxidación con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. La reacción se realizó en benceno a reflujo durante 3 días, dando lugar a la α -acetoxicetona **129**, como único producto de reacción. El espectro de RMN- ^1H de esta sustancia muestra dos señales a 2.07 y 2.23 ppm correspondientes a los dos grupos acetilos, y un singlete a 5.70 ppm, atribuible al metino que soporta el grupo acetato y en posición α respecto al grupo carbonilo. El espectro de RMN- ^{13}C de **129** muestra tres señales a 189.3, 170.5, 170.1 ppm, atribuibles a los tres carbonilos presentes en la estructura, uno cetónico y los otros dos del grupo acetoxilo.

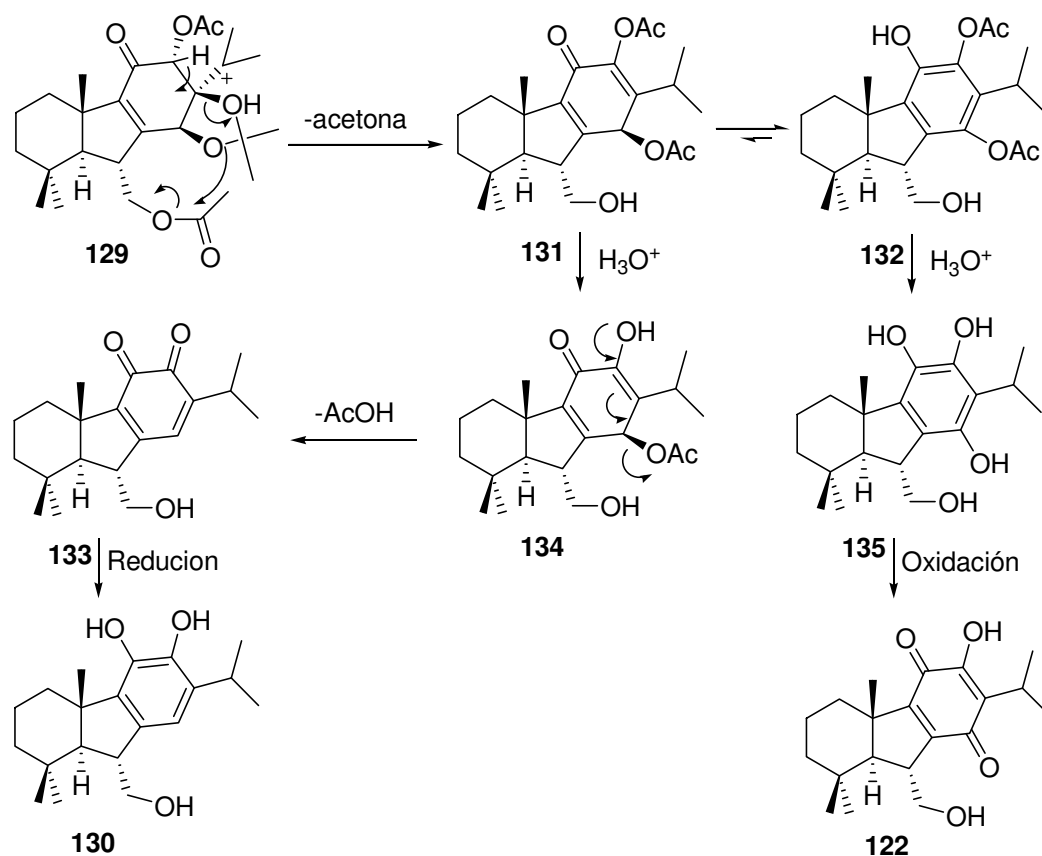


El calentamiento a 40 °C del diacetato **129** con HCl concentrado en metanol condujo a la quinona **122** y el catecol **130**, en proporción aproximadamente de 10:1. Cuando se utiliza ácido nítrico en lugar de HCl se obtiene exclusivamente la quinona **122** con un rendimiento del 90 %. Las estructuras de ambos compuestos fueron corroboradas mediante técnicas espectroscópicas. El espectro de RMN-¹³C de **122** muestra seis señales por encima de 124 ppm, dos de ellas notablemente más desapantalladas (181.0 y 185.3 ppm), que concuerdan con el sistema quinónico, mientras el espectro de RMN-¹³C de **130** muestra seis señales entre 110 y 141 ppm correspondientes al anillo aromático. En el espectro de RMN-¹H de este último compuesto se observa un singlete del protón aromático a 6.69 ppm.

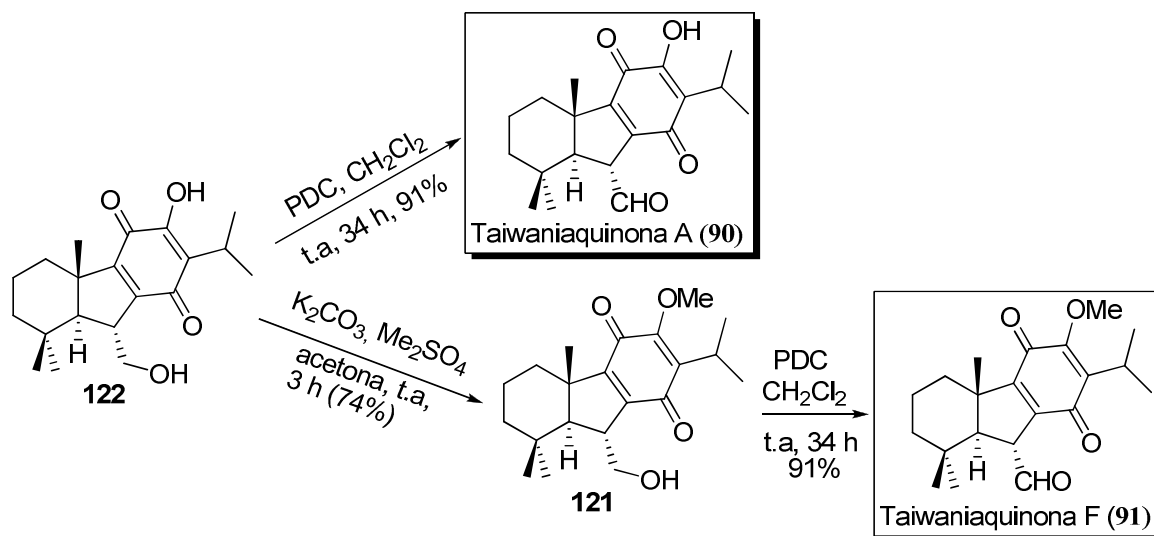


En el esquema 7 se muestra un posible mecanismo para la formación de la hidroquinona **122** y del catecol **130** a partir de la α -acetoxicetona **129**. Esta α -acetoxicetona podría dar lugar, en un medio ácido, a los diacetilderivados **131** y **132**, los cuales podrían evolucionar hacia la ortoquinona **133** y el trifenol **135**. El compuesto **122** resulta de la oxidación del trifenol **135** por el oxígeno atmosférico. La ortoquinona **133**, precursor del catecol minoritario **130**, podría formarse mediante eliminación de ácido acético del intermedio **134**, resultante de la hidrólisis parcial del diacetato **131**. El intermedio **135** podría reducir la ortoquinona **133**.

Esquema 7:

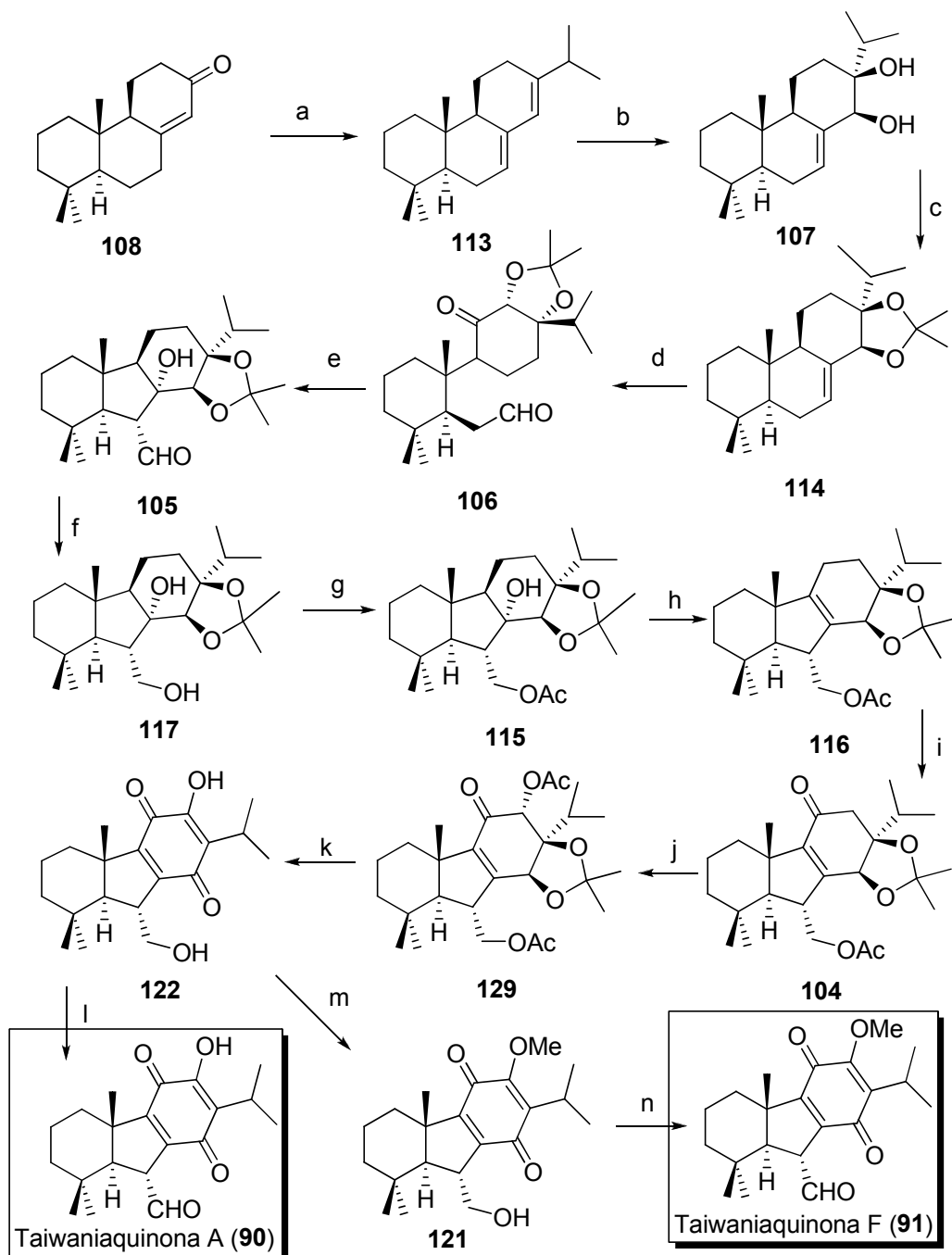


La oxidación del alcohol **122** con PDC en CH_2Cl_2 a temperatura proporcionó taiwaniaquinona A (**90**). Los datos espectroscópicos de $RMN-^1H$ y $RMN-^{13}C$ concuerdan totalmente con los encontrados en bibliografía⁶³. El tratamiento del compuesto **122** con Me_2SO_4 y K_2CO_3 en acetona condujo al metoxiderivado **121** que, mediante una oxidación con PDC rindió taiwaniaquinona F (**91**), cuyos datos espectroscópicos también son idénticos a los datos previamente publicados⁶⁷.



De esta manera, se ha completado la primera síntesis de taiwaniaquinoides que poseen un carbono adicional en el anillo ciclopentánico, en un total de 12 etapas y con un rendimiento del 23.3% para taiwaniaquinona A (**90**). En el caso de taiwaniaquinona F (**91**) han sido necesarias 13 etapas, con un rendimiento global de 17.2% (Esquema 8).

Esquema 8:

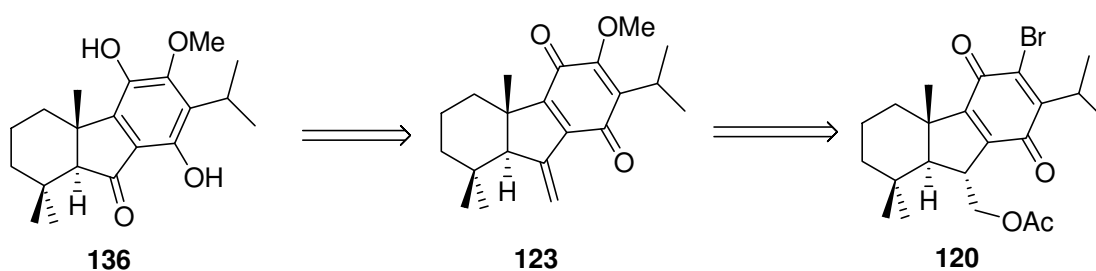


a) 1) *i*-PrMgCl.LiCl, THF, -20 °C, 30 min; 2) 2N HCl, -20 °C, 5 min, 77%. b) OsO₄, Me₃NO, *t*-BuOH, reflujo 24 h, 87%. c) Me₂C(OMe)₂, TsOH, acetona, t.a, 6 h, 97%. d) 1) O₃, CH₂Cl₂, MeOH, -78 °C, 45 min 2) Me₂S, t.a, 4 h, 83%. e) DBU, benceno, reflujo, 1 h, 95%. f) NaBH₄, EtOH, t.a, 15 min, 98%. g) Ac₂O, piridina, t.a, 1h, 96%. h) SOCl₂, piridina, -60 °C, 5 min, 89%. i) PCC, piridina, benceno, celita, 3 dias, 80%. j) Pb(OAc)₄, benceno, reflujo, 3 dias, 83%. k) HNO₃, MeOH, 40 °C, 10h, 90%. l) PDC, CH₂Cl₂, t.a, 34 h, 91%. m) K₂CO₃, Me₂SO₄, t.a, 3h, 74%. n) PDC, CH₂Cl₂, t.a, 34 h, 91%.

3. SINTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINOL B (93).

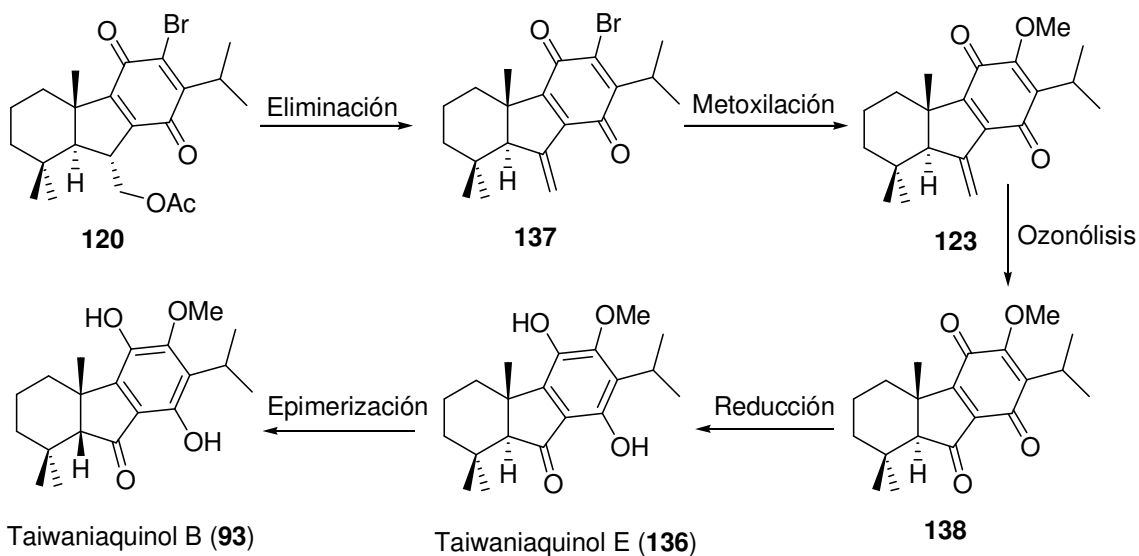
Con el fin de ampliar el alcance de la metodología desarrollada para sintetizar las taiwaniaquinonas A (90) y F (91) se planificó la síntesis de 7-oxo taiwaniaquinoides, tales como los taiwaniaquinoles B (93) y E (136). Estos dos compuestos podrían obtenerse fácilmente tras reducir la quinona resultante de la ozonólisis del intermedio 123, el cual puede obtenerse, como hemos visto anteriormente, a partir de la bromoquinona 120 (Esquema 9).

Esquema 9:

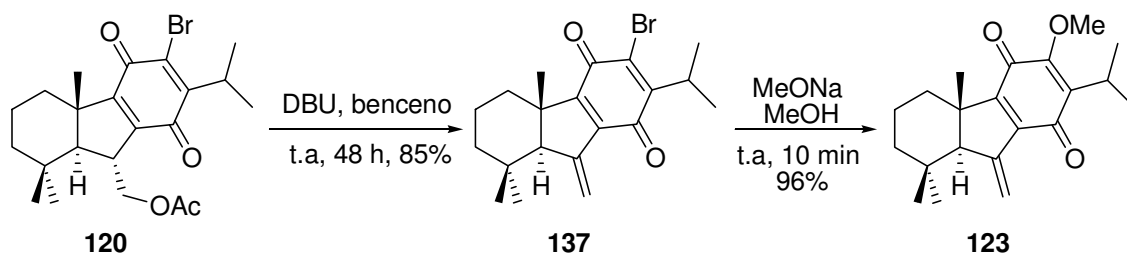


La secuencia sintética planificada se muestra en el esquema 10. La eliminación de ácido acético, con una base adecuada, seguida de una metoxilación, conduciría al intermedio 123 que, tras sufrir una ozonólisis del doble enlace exocíclico seguida de una reducción de la quinona, nos permitiría la obtención de taiwaniaquinol E (136) y, tras una epimerización, de taiwaniaquinol B (93).

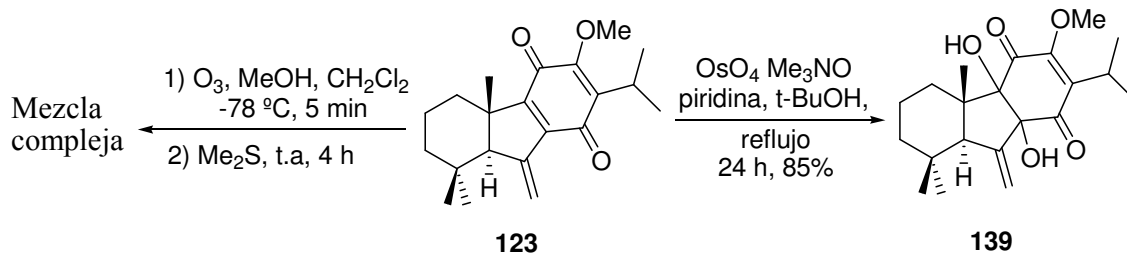
Esquema 10:



Cuando se trata la bromoquinona **120** con una base puede haber competencia entre la saponificación y la eliminación del acetato primario. Anteriormente se ha visto que si la base es MeONa ocurren los dos procesos, estando favorecido el proceso de saponificación. En cambio, si el tratamiento se hace con DBU sólo se observa el proceso de eliminación. De esta manera el tratamiento de **120** con DBU, a temperatura ambiente, generó exclusivamente el alqueno exocíclico **137**. El posterior tratamiento de la bromoquinona **137** con MeONa en metanol, a temperatura ambiente, condujo a la formación de la metoxiquinona **123**, compuesto anteriormente obtenido en baja proporción al tratar la bromoquinona **120** con MeONa en metanol.

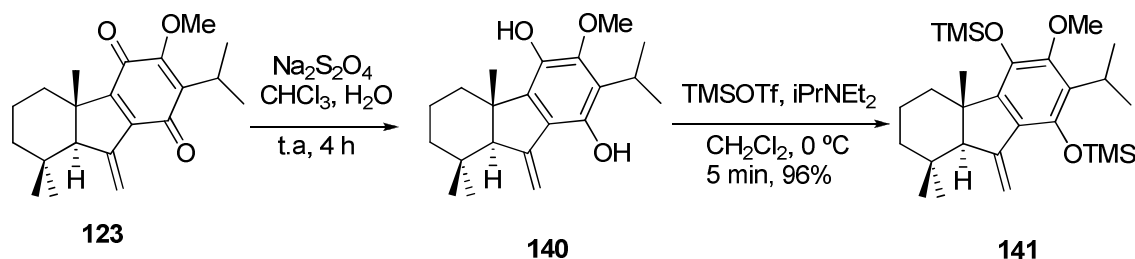


A continuación se investigó la degradación oxidativa del doble enlace exocíclico que posee la quinona **123**, bajo diferentes condiciones de reacción. La ozonólisis de **123** produce una mezcla compleja de compuestos. El tratamiento de esta quinona con tetróxido de osmio genera el dihidroxiderivado **139**, en el que queda inalterado el doble enlace exocíclico. El espectro de RMN-¹³C de **139** muestra la ausencia de dos señales del sistema quinónico, a la vez que muestra dos señales a 80.9 y 84.7 ppm atribuibles a los dos carbonos cuaternarios oxigenados que se forman. Su espectro de IR confirma la presencia de grupos hidroxilo a través de una banda a 3463 cm⁻¹.

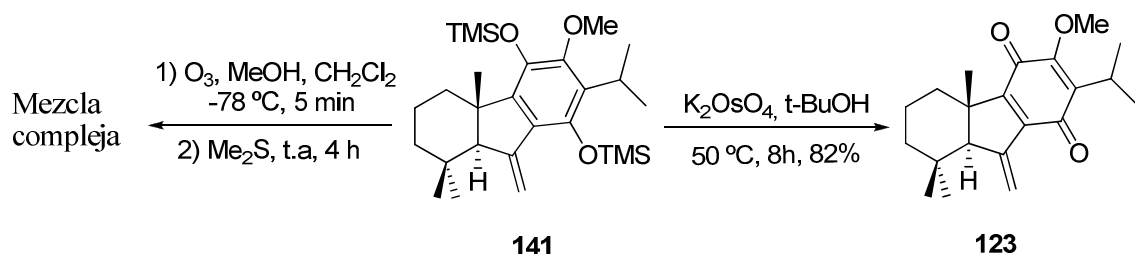


Estos resultados infructuosos obligaron a cambiar la metodología. Se optó por preparar el sililderivado **141**, mediante protección del difenol **140** que resulta de la reducción de la quinona **123** con Na₂S₂O₄. La estructura de **141** se confirmó mediante RMN; El espectro de RMN-¹³C muestra a 131.0, 139.8, 142.1, 142.8, 147.1 y 151.5

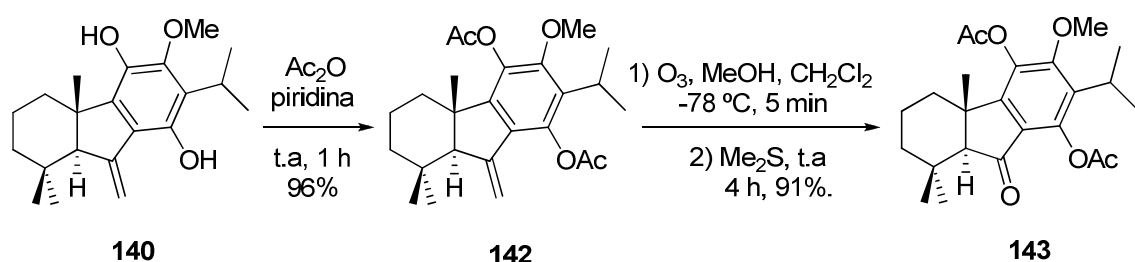
ppm las señales originadas por los seis carbonos aromáticos. El espectro de RMN-¹H muestra a 0.19 y 0.21 ppm las señales correspondientes a los metilos unidos a silicio.



La ozonólisis del derivado sililado **141** conduce nuevamente a una mezcla compleja. El tratamiento con osmiato potásico en *t*-BuOH, a 50 °C, condujo nuevamente a la quinona **123**, proceso que debe ocurrir a través de una desprotección-oxidación del sililderivado de partida.

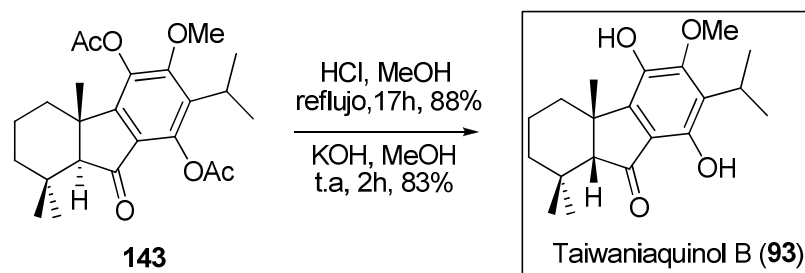


Debido a la baja estabilidad que ofrece el TMS en los procesos de oxidación a los que ha sido sometido se cambió el grupo protector de los hidroxilos aromáticos, procediéndose a su acetilación. La ozonólisis del diacetil derivado **142** condujo satisfactoriamente a la cetona **143**.



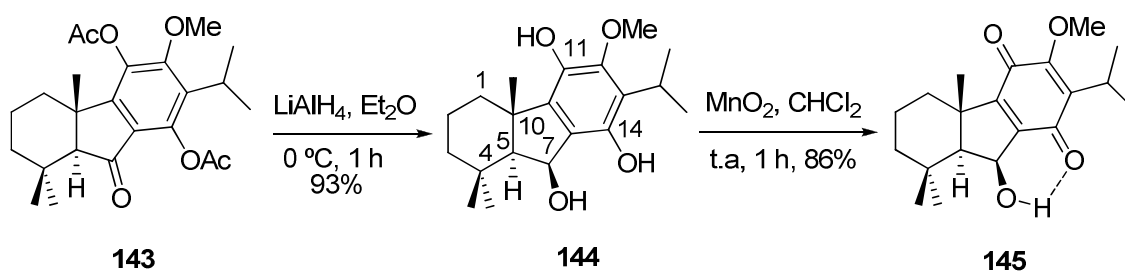
A continuación se intentó transformar dicha cetona en taiwaniaquinol E (**136**). La desprotección, tanto en condiciones ácidas como básicas, dio lugar siempre a epimerización, obteniéndose en ambos casos taiwaniaquinol B (**93**), que posee una configuración *cis* en la unión interanular A/B. De esta manera, el tratamiento de la cetona **143** con HCl en MeOH a reflujo proporciona taiwaniaquinol B (**93**), con un rendimiento del 88%, mientras que cuando se trata con KOH en metanol, el compuesto **93** se obtiene con un rendimiento del 83%. La síntesis de taiwaniaquinol B (**93**) se ha

completado en 16 etapas, con un rendimiento del 17,4 %. Los datos espectroscópicos de **93** coinciden con los encontrados en la literatura⁶³.



Este resultado confirma que la fusión A/B *cis* es mucho más estable que la fusión A/B *trans* y además nos lleva a formular la hipótesis de que taiwaniaquinol B (**93**) quizás no sea un producto natural, sino fruto de la epimerización del natural taiwaniaquinol E (**136**), durante el proceso de aislamiento.

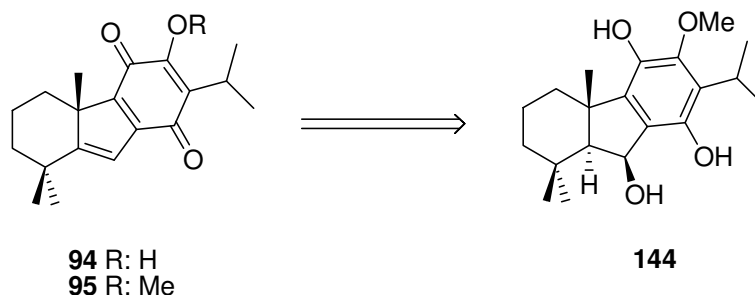
En otro intento por obtener taiwaniaquinol E (**136**) se llevó a cabo la reducción de la cetona **143** con LiAlH_4 , obteniéndose la 7-hidroxihidroquinona **144**; la disposición β del grupo hidroxilo se estableció en base a la comparación del valor observado para la constante de acoplamiento (J) del protón H-7 en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de **144**, con el valor previamente recogido en bibliografía para 7-hidroxitaiwaniaquinoides similares. El tratamiento del compuesto **144** con MnO_2 en CHCl_3 proporcionó la hidroxiquinona **145** como único producto, quedando el grupo alcohol inalterado. La baja reactividad del grupo hidroxilo en C-7 puede ser atribuida a la elevada estabilidad del enlace de hidrógeno que se genera.



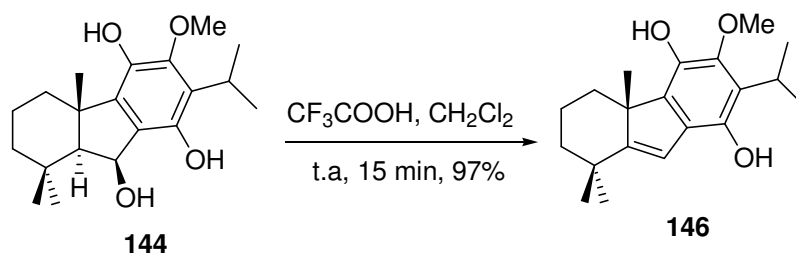
4. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA H (95) Y (-)-DICHROANONA (94).

Como ha quedado de manifiesto, con la metodología sintética desarrollada, se pueden preparar taiwaniaquinoides del grupo B (esqueleto 4a-metilhexahidrofluoreno con unión A/B *trans*) y C (esqueleto 4a-metilhexahidrofluoreno con unión A/B *cis*). El siguiente objetivo planteado consistió en tratar de extender esta metodología hacia la preparación de compuestos pertenecientes al grupo A (esqueleto 4a-metiltetrahidrofluoreno), como taiwaniaquinona H (95), y dichroanona (94).

El compuesto 144 parece un intermedio adecuado para alcanzar este objetivo, la deshidratación del alcohol bencílico que posee en C-7 conduciría inmediatamente al esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno. La posterior oxidación de la hidroquinona permitiría obtener los productos objetivo.

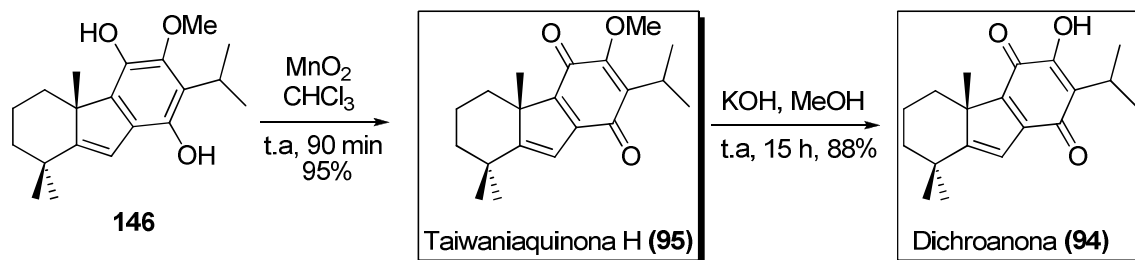


Así, la deshidratación del alcohol 144, mediante tratamiento con CF_3COOH a temperatura ambiente, condujo al alqueno 146 con un elevado rendimiento. El espectro de RMN- ^{13}C de 146 muestra las señales de los carbonos olefínicos generados a 114.6 y 163.4 ppm.

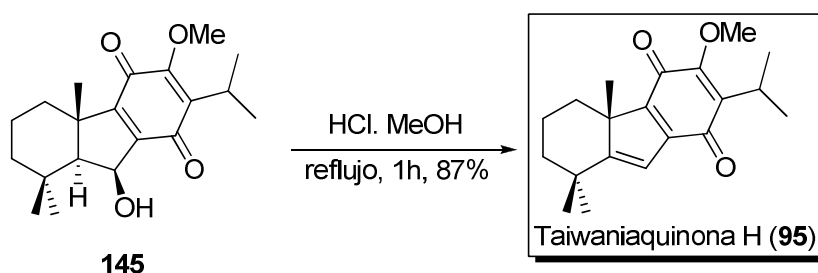


El alqueno 146 puede transformarse fácilmente en taiwaniaquinona H (95), mediante tratamiento con MnO_2 a temperatura ambiente. Dichroanona (94) se obtiene inmediatamente a partir de la taiwaniaquinona H (95), mediante tratamiento con KOH ,

también a temperatura ambiente. Los datos espectroscópicos de **94** y **95** concuerdan totalmente con los descritos en la literatura^{65, 68}.

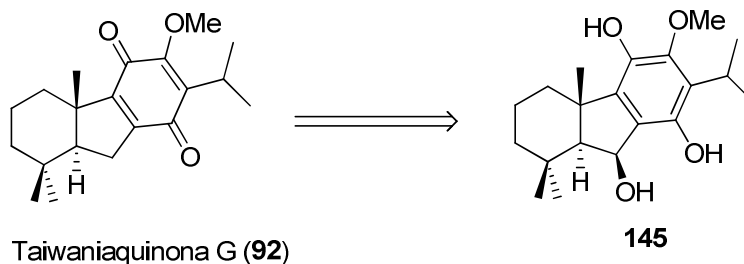


Taiwanaiquinona H (**95**) también ha sido obtenida tras deshidratar el alcohol **145** mediante tratamiento con HCl , en metanol a reflujo.



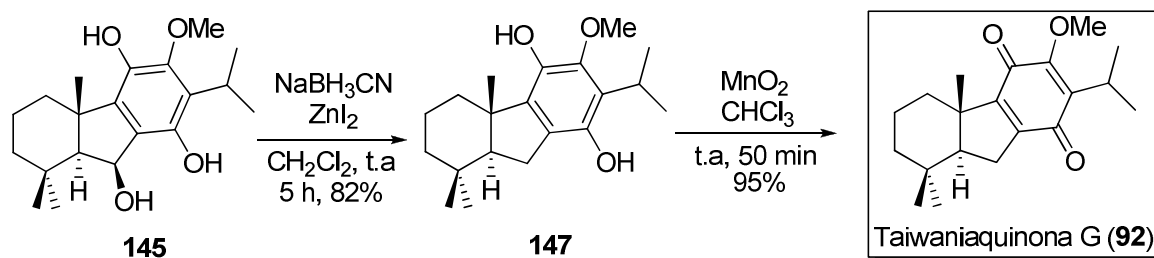
5. SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINONA G (**92**) Y 5-EPI-TAIWANIAQUINONA G (**96**).

El intermedio **145**, a través de la reducción del grupo hidroxilo que posee en C-7, permite acceder al esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión A/B *trans* y con el anillo ciclopentánico sin funcionalizar, por lo que la síntesis de taiwaniaquinona G (**92**) se convierte en un objetivo a completar. Tras la reducción de dicho hidroxilo solamente habría que oxidar la hidroquinona para obtener el producto natural.



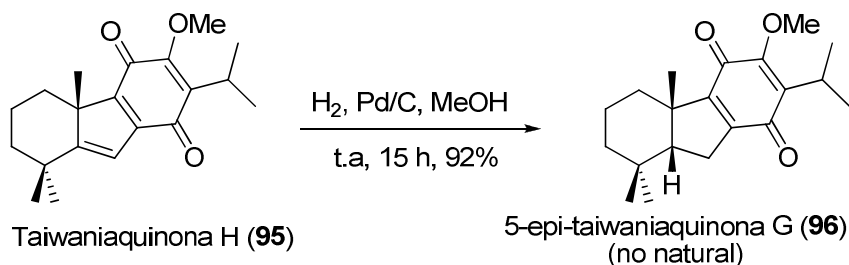
Así, el tratamiento de la hidroquinona **145** con NaBH_3CN y ZnI_2 , a temperatura ambiente, condujo al compuesto **147** con un rendimiento del 82%. Mediante $\text{RMN-}^{13}\text{C}$

puede observarse la desaparición de la señal del metino oxigenado y la aparición de un metileno, a 25.5 ppm.



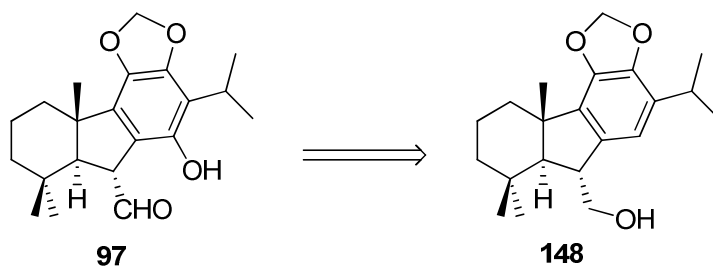
El tratamiento de la hidroquinona **147** con MnO_2 a temperatura ambiente condujo a la formación de taiwaniaquinona G (**92**) con un elevado rendimiento. Los datos espectroscópicos obtenidos para este producto natural concuerdan totalmente con los encontrados en la literatura⁶⁸.

Por otro lado, hay que destacar que la hidrogenación de derivados de 4a-metiltetrahydrofluoreno conduce solamente hacia los correspondientes 4a-metilhexahydrofluoreno con unión A/B *cis*, mucho más estable. De esta manera, la hidrogenación de taiwaniaquinona H (**95**) en presencia de Pd/C proporciona exclusivamente el compuesto **7**, epímero en C-5 de taiwaniaquinona G (**92**).

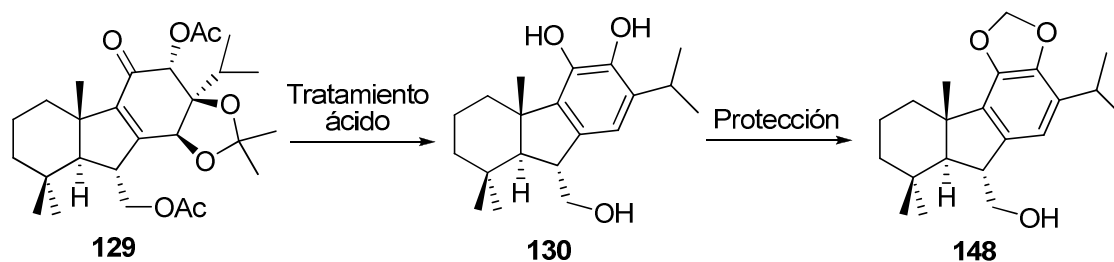


6. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE (-)-TAIWANIAQUINOL A (**97**) y (-)-TAIWANIAQUINONA D (**98**).

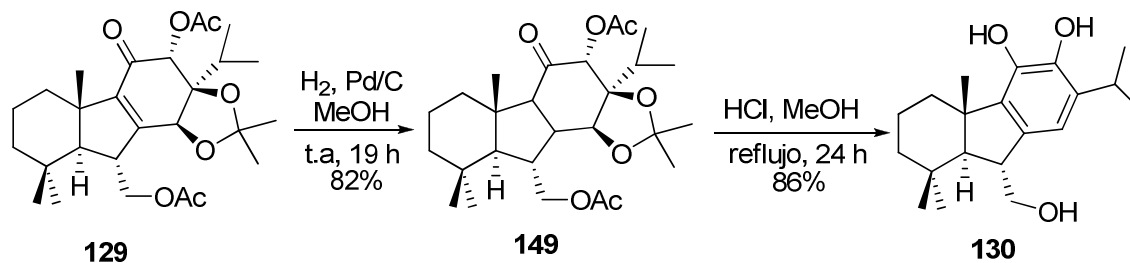
El compuesto **148** puede considerarse un intermedio adecuado para la síntesis de taiwaniaquinol A (**97**). El alcohol que posee **148** en el anillo B puede oxidarse fácilmente hasta aldehído y su anillo aromático solamente tiene libre la posición que hay que funcionalizar.



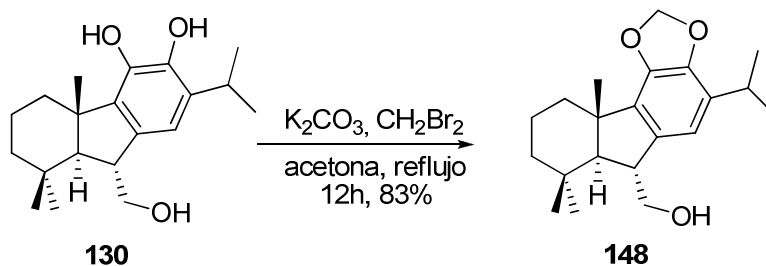
Se puede preparar fácilmente **148** tras proteger el catecol **130**, obtenido mediante un tratamiento ácido del diacetil derivado **129**.



Como se ha indicado anteriormente, el catecol **130** se obtiene con un rendimiento menor del 10% tras calentar a 40 °C el diacetil derivado **129** con HCl en MeOH. Sin embargo, este catecol se puede obtener con un rendimiento elevado cuando se somete a tratamiento ácido el compuesto **149**, resultante de la hidrogenación de la enona **129**.

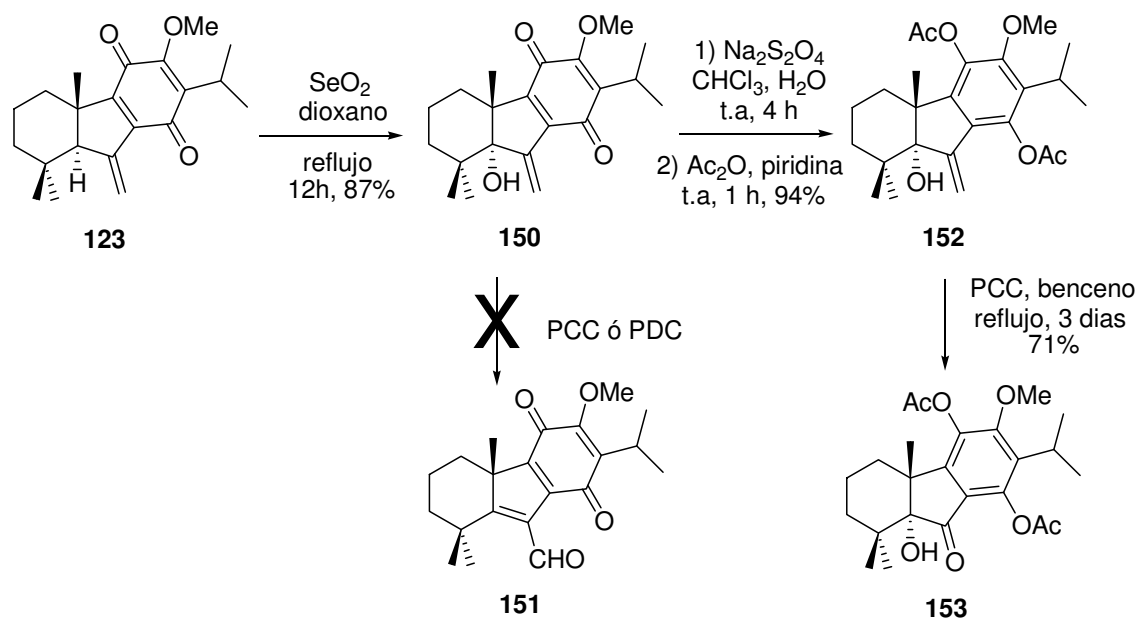


La transformación de este catecol **130** en el metilendioxi derivado **148** se realizó mediante tratamiento con dibromometano y K_2CO_3 en acetona a reflujo. La estructura de **148** se confirmó mediante RMN; el espectro de RMN- 1H muestra una señal a 5.90 ppm característica de la agrupación metilendioxi, la señal de este metileno doblemente oxigenado aparece a 100.6 ppm en el espectro de RMN- ^{13}C .

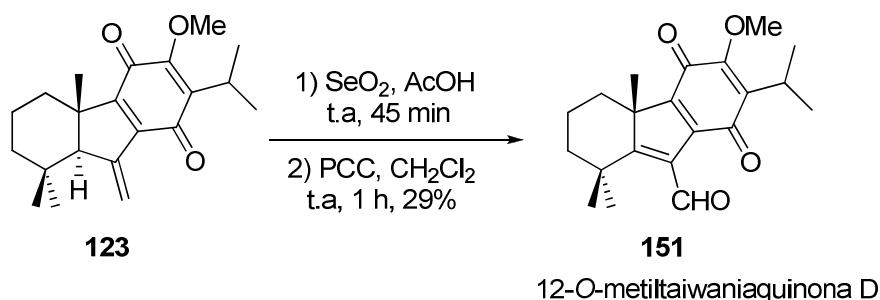


También se ha investigado la transformación de la quinona **123** en taiwaniaquinoides que posean un aldehído α,β -insaturado en el anillo B, tales como taiwaniaquinona D (**98**). Cuando se trató **123** con SeO_2 en dioxano, a reflujo, se obtuvo el alcohol alílico **150**; su espectro de RMN- ^{13}C muestra una señal a 86.0 correspondiente al carbono cuaternario C-5. Cuando se intentó oxidar **150** con PCC y PDC permaneció inalterado. Como alternativa se planteó formar el aldehído α,β -insaturado a partir del intermedio **152**; cuando éste se trató con PCC se formó exclusivamente el compuesto **153** (Esquema 11).

Esquema 11:



Por otro lado, el tratamiento del compuesto **123** con SeO_2 , en ácido acético a temperatura ambiente, seguido de un tratamiento con PCC, proporcionó el aldehído **151** (el 12-*O*-metil derivado de taiwaniaquinona D (**98**)), pero con un rendimiento de tan sólo un 29%. Los intentos de desprotección de **151** para convertirlo en la quinona natural **98** fueron infructuosos.



7. PROPUESTA BIOSINTÉTICA

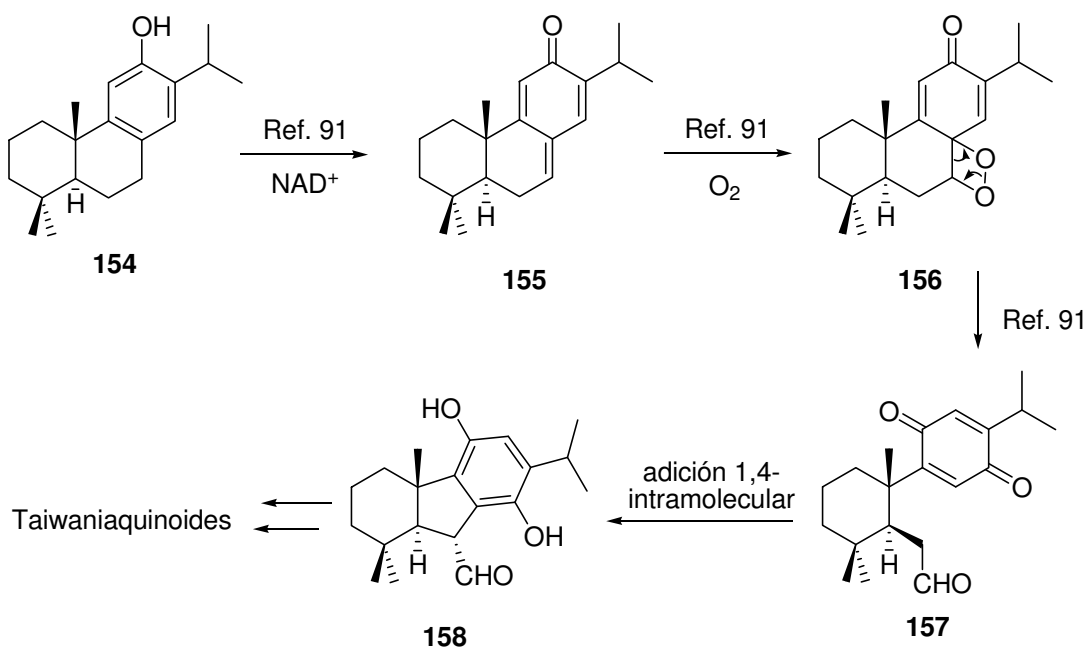
Teniendo en cuenta que la única propuesta biosintética existente que puede explicar la formación de taiwaniaquinoides C20 tales como **90** y **91** (reordenamiento pinacólico de un 6,7-dihidroxiabietano postulado por Cheng) parece que debe ser descartada, y que mediante una ruptura oxidativa en C7-C8 de un abietano se puede acceder a todas las estructuras presentes en taiwaniaquinoides, proponemos una posible ruta biogénica tomando como sustrato inicial al ferruginol (**154**), un abietano encontrado también en *Taiwania cryptomerioides*.⁶³ La agrupación ciclopentanocarbaldehído de los taiwaniaquinoides podría formarse tras una adición 1,4-intramolecular de un enol de aldehído derivado del compuesto **157**. Este compuesto es un secoabietano natural, cuya biogénesis ha sido previamente propuesta a través de una oxidación radicalaria del ferruginol (**154**)⁹¹. Además, se ha descrito la síntesis de **157** con elevado rendimiento, mediante oxidación del ferruginol. Aunque el proceso de ciclación de **157**, tipo 5-*endo-trig*, no está favorecido según las reglas de Baldwin, no se puede descartar este proceso biosintético⁹². Hay que destacar que se han encontrado taiwaniaquinoides C20 con una función éster en el anillo ciclopentánico⁶⁸, y que se han aislado recientemente de especies vegetales otros diterpenoides secoabietanos relacionados con el compuesto **157**, tales como quinona-ácido.⁹³(Esquema 12).

⁹¹ Chen, X.; Ding, J.; Ye, Y.-M.; Zhang, J.-S. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1016-1020.

⁹² Para algunas excepciones de esta regla de Baldwin, ver: (a) Anderson, J. C.; Davies, E. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6300-6308. (b) Ichikawa, J.; Lapointe, G.; Iwai, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2698-2700. (c) Nadano, R.; Iwai, Y.; Mori, T.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8748-8754. (d) Berry, M. B.; Rowlands, G. J.; Craig, D.; Jones, P. S. *Chem. Commun.* **1997**, 2141-2142. (e) Jones, A. D.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* **1996**, 915-916. (f) Trost, M. B.; Bonk, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1778-1781.

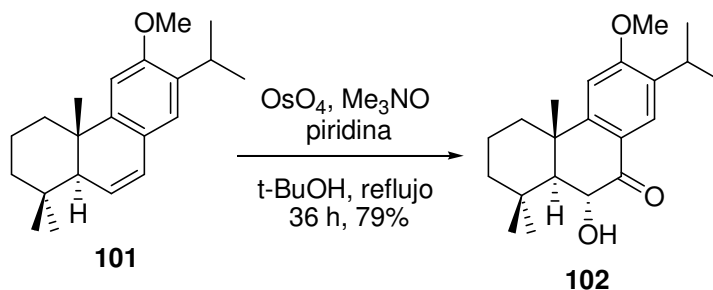
⁹³ Yoshikawa, K.; Suzuki, K.; Umeyama, A.; Arihara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 574-578.

Esquema 12:



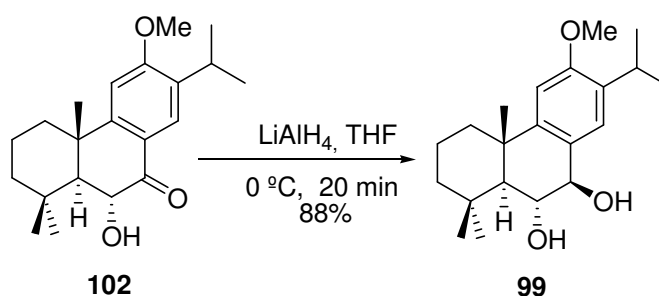
EXPERIMENTAL

1. Oxidación del compuesto 101 con OsO₄: Síntesis de la α -hidroxicetona 102.



A una disolución de **101** (100 mg, 0.335 mmol) en una mezcla desoxigenada de *t*-butanol (10 mL) y agua (2 mL) se le añade N-óxido de trimetilamina dihidratado (200 mg, 2.66 mmol) y piridina (0.2 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añade una disolución acuosa de OsO₄ al 2% (2 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 36 horas, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Entonces se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se disuelve en éter (20 mL) y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), rindiendo **102** puro (87 mg, 79%), como un sirupo amarillo.

2. Reducción de la hidroxicetona 102 con LiAlH₄: Síntesis del diol 99.



Se añade LiAlH₄ (37 mg, 39.7 mmol) a una disolución agitada de **102** (342 mg, 0.92 mmol) en dietiléter seco (15 mL), enfriada a 0°C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 20 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **102**. Entonces se añade acetona (1 mL) lentamente, a 0°C, y se añade dietiléter (50 mL) y agua (15 mL); las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se

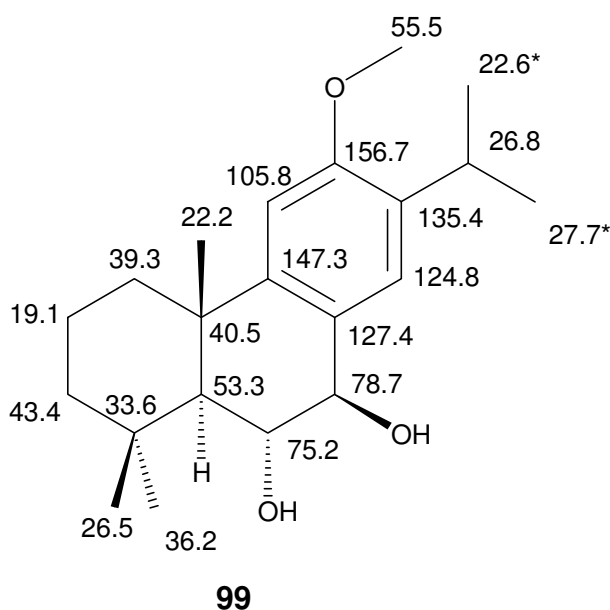
lava con agua y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25% éter/hexano), obteniéndose **99** puro (259 mg, 88%), como un aceite incoloro.

(4a*S*,9*R*,10*R*,10a*S*)-7-isopropil-6-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-9,10-diol (99**):**

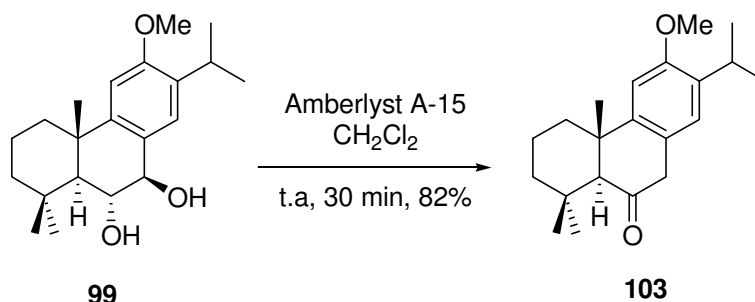
[α]_D²⁵ = + 40.3 (c = 3.4, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1655, 1500, 1460, 1216, 1167, 1083, 1052, 904, 845, 772 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.17 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 - 1.46 (m, 1H), 1.55 - 1.62 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.75 (dt, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.21 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.24 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.11 (dd, J = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)** δ (ppm): 19.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 22.6 (CH₃), 22.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 26.8 (CH), 33.6 (C), 36.2 (CH₃), 39.3 (CH₂), 40.5 (C), 43.4 (CH₂), 53.3 (CH), 55.5 (CH₃), 75.2 (CH), 78.7 (CH), 105.8 (CH), 124.8 (CH), 127.4 (C), 135.4 (C), 147.3 (C), 156.7 (C). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para C₂₁H₃₂O₃Na (M+Na⁺) 355.2249, encontrado: 355.2239.



3. Tratamiento del diol **99** con resina catiónica: Síntesis de la cetona **103**.



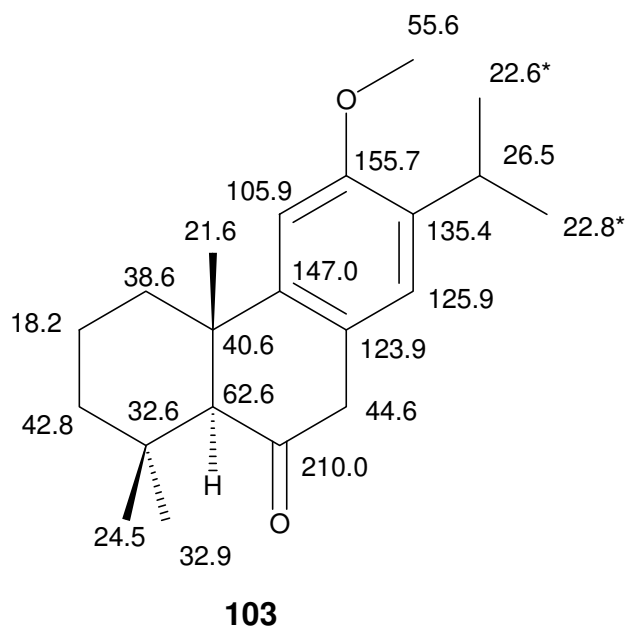
Sobre una disolución de **99** (89 mg, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se añade resina de intercambio iónico (Amberlyst A-15, 0.3 g), y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida. Entonces la mezcla se filtra y el disolvente se evapora, obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% éter/hexano), resultando **103** (69 mg, 82 %), como un aceite incoloro.

(4bS,8aS)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a-hexahidrofenantren-9(10H)-ona (103):

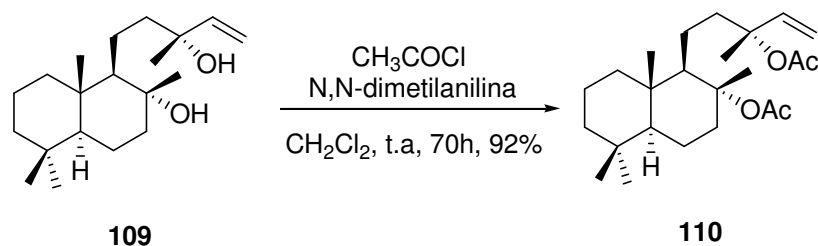
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +77.7$ ($c = 13.7$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1711, 1502, 1464, 1290, 1237, 1204, 1052, 990, 887, 848, 770 cm^{-1} .

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.09 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.43 (br d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.64 - 1.80 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 3.27 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.87 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 18.2 (CH_2), 21.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 24.5 (CH_3), 26.5 (CH), 32.6 (C), 32.9 (CH_3), 38.6 (CH_2), 40.6 (C), 42.8 (CH_2), 44.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 62.6 (CH), 105.9 (CH), 123.9 (C), 125.9 (CH), 135.4 (C), 147.0 (C), 155.7 (C), 210.0 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 337.2143, encontrado: 337.2152.

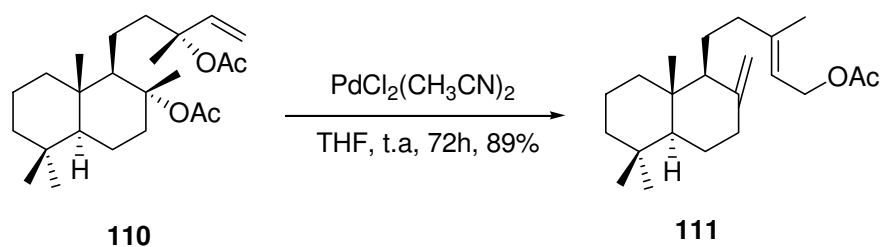


4. Acetilación del esclareol (109).



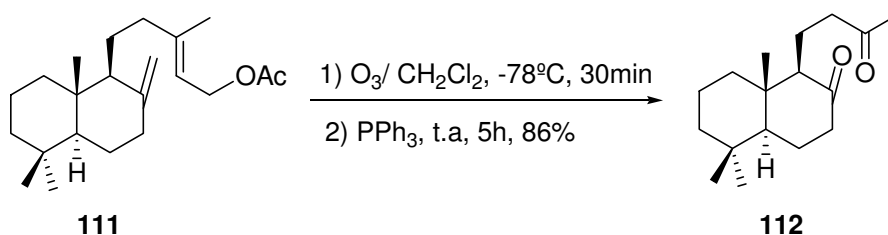
Se añade cloruro de acetilo (2.9 mL, 40.5 mmol) y N,N-dimetilanilina (10.3 mL, 81.1 mmol) sobre una disolución de **109** (2.5 g, 8.11 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 70 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se diluye con éter (60 mL), se lava con HCl 2N (6 x 20 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **110** puro (2.93 g, 92 %), como un sirupo incoloro.

5. Tratamiento del diacetilderivado 110 con PdCl₂(CH₃CN)₂: Síntesis del acetilderivado 111.



Se añade PdCl₂(CH₃CN)₂ (156 mg, 0.6 mmol) sobre una disolución de **110** (2.37 g, 6.04 mmol) en THF anhidro (15 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se evapora el THF y el crudo obtenido se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **111** (1.71 g, 89 %), como un sirupo incoloro.

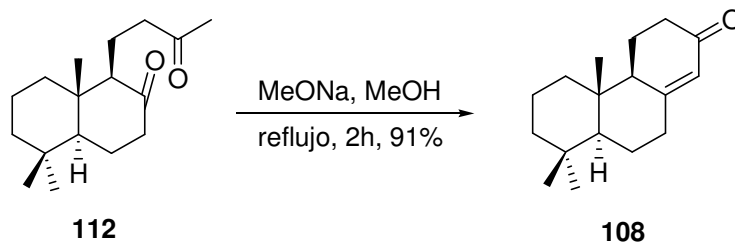
6. Ozonólisis del alqueno 111: Síntesis de la dicetona 112.



A una disolución de **111** (1.85 g, 5.81 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se le burbujea lentamente una mezcla de O₃/O₂ a -78 °C, y se controla el curso de la reacción mediante CCF. Cuando desaparece el material de partida (45 min) se burbujea la disolución con argón y a continuación se añade PPh₃ (2.96 g, 11.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, bajo atmósfera de argón, posteriormente se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), obteniéndose **112** (1.32 g, 86 %), como un sirupo incoloro.

7. Condensación aldólica intramolecular de 112: Síntesis de la α,β -enona

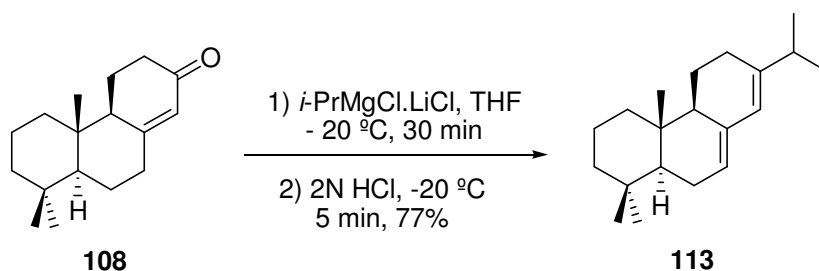
108.



Se añade MeONa (324 mg, 6 mmol) sobre una disolución de **112** (1.22 g, 4.61 mmol) en MeOH (15 mL), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h, tras lo cual la CCF no muestra **112**. A continuación el disolvente se elimina a vacío y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), generando **108** puro (1.03 mg, 91 %), como un sirupo incoloro.

8. Adición del grupo isopropilo sobre la α,β -enona 108: Síntesis del dieno

113.

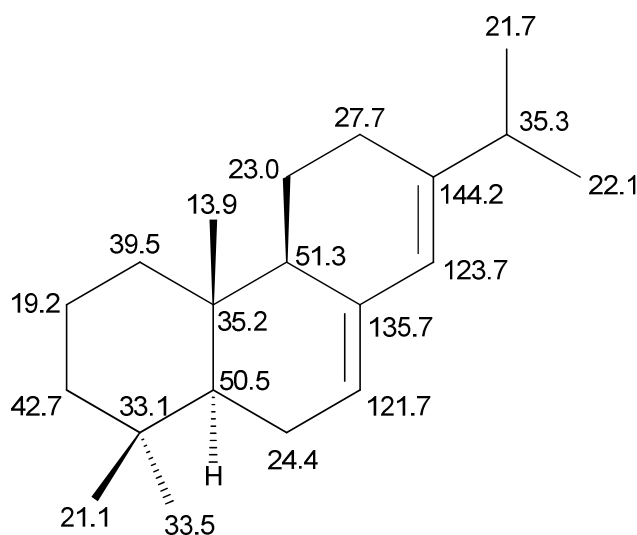


Sobre una disolución de **108** (1.4 g, 5.69 mmol), en THF seco (25mL) fue lentamente añadida, a -20°C , $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (7ml, 7mmol, 1M in THF), y la mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 30 min, comprobando mediante CCF la desaparición del material de partida. Entonces se adiciona HCl 2N (1mL) y la mezcla se agita durante 5 minutos adicionales. Entonces se evapora el disolvente a vacío y se añade éter (80 mL) y agua (20 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío resulta un crudo que directamente se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2 % éter/hexano), para rendir 1.2 g de **113** (77%), como un aceite amarillo.

(4a*S*,10a*S*)-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (113):

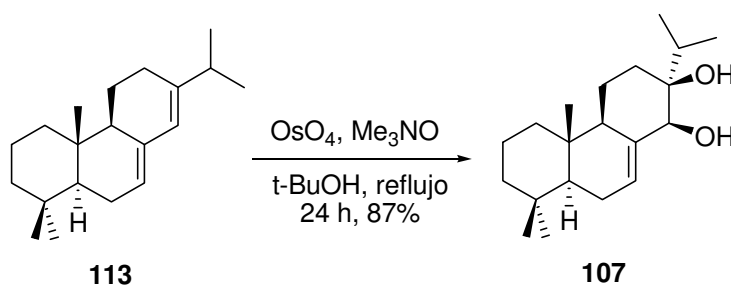
$[\alpha]_D^{25} = -135.6$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1461, 1385, 1364, 1163, 1029, 887, 801 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.79 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.15 - 1.29 (m, 3H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.02 - 2.17 (m, 3H), 2.22 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 39.5 (C-1), 19.2 (C-2), 42.7 (C-3), 33.1 (C-4), 50.5 (C-5), 24.4 (C-6), 121.7 (C-7), 135.7 (C-8), 51.3 (C-9), 35.2 (C-10), 23.0 (C-11), 27.7 (C-12), 144.2 (C-13), 123.7 (C-14), 35.3 (C-15), 21.7 (C-16), 22.1 (C-17), 33.5 (C-18), 21.1 (C-19), 13.9 (C-20). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₀H₃₂Na (M+Na⁺) 295.2402, encontrado: 295.2405.



113

9. Dihidroxilación del abietano 113.



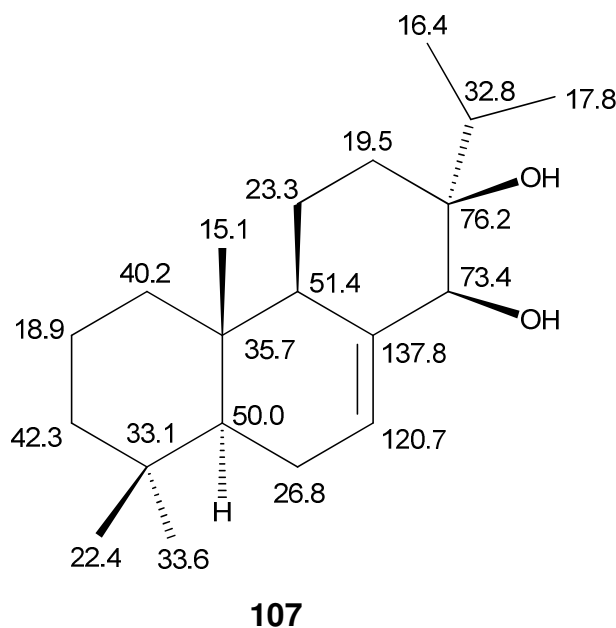
A una disolución de **113** (1 g, 3.67 mmol) en una mezcla desoxigenada de *t*-butanol (35 mL) y agua (5 mL) se le añade N-óxido de trimetilamina dihidratado (0.9 g, 8.1 mmol) y piridina (0.1 mL), bajo atmósfera de argón. La solución se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, entonces se añade una disolución acuosa de OsO₄ al 2% (2 mL) y la mezcla se agita a reflujo durante 24 horas. Tras comprobar mediante CCF la total consumición del material de partida se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un crudo que se disuelve en éter (40 mL) y se lava con agua y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose un crudo que se purifica directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % éter/hexano), para rendir **107** (977 mg, 87%), como un sirupo incoloro.

(4*bS*,8*aS*)-2-isopropil-4*b*,8,8-trimetil-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9-dodecahidrofenantreno-1,2-diol (107):

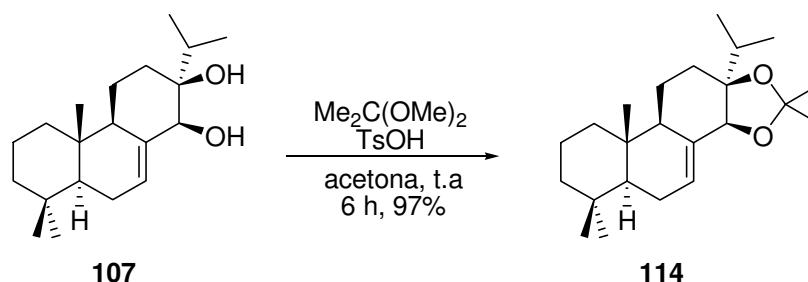
$[\alpha]_D^{25} = -27.5$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3395, 1465, 1386, 1299, 1083, 1031, 803, 761 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.10 (dd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (ddd, *J* = 13.3, 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.25 - 1.60 (m, 7H), 1.68 (br s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.84 (dq, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.17 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 40.2 (C-1), 18.9 (C-2), 42.3 (C-3), 33.1 (C-4), 50.0 (C-5), 26.8 (C-6), 120.7 (C-7), 137.8 (C-8), 51.4 (C-9), 35.7 (C-10), 23.3 (C-11), 19.5 (C-12), 76.2 (C-13), 73.4 (C-14), 32.8 (C-15), 16.4 (C-16)*, 17.8 (C-17)*, 33.6 (C-18), 22.4 (C-19), 15.1 (C-20). **HRMS (FAB) *m/z*:** calcd para C₂₀H₃₄O₂Na (M+Na⁺) 329.2457, encontrado: 329.2463.

* valores intercambiables.



10. Protección del diol 107 en forma de acetónido derivado.



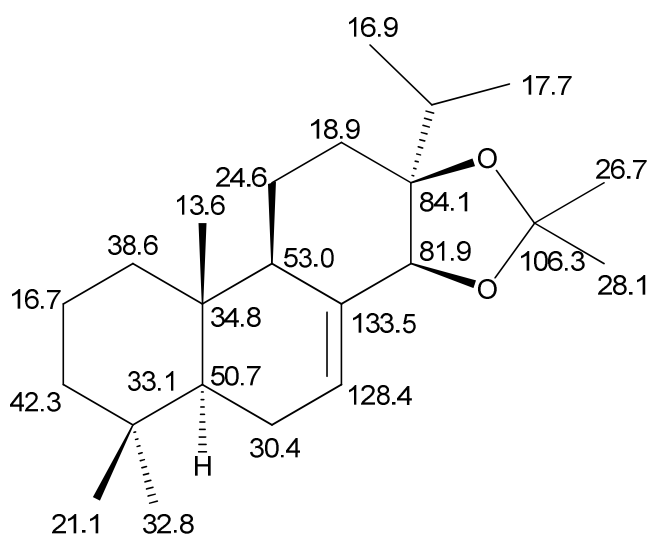
Sobre una disolución de **107** (4.27 g, 13.85 mmol) en acetona anhidra (50 mL) se añaden 2,2-dimetoxipropano (3 mL, 24.4 mmol) y APTS (0.2 g, 1.05 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. A continuación se evapora la acetona a vacío y se adiciona éter (90 mL) y agua (20 mL). Las fases se agitan y se separan y la fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre NaSO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a vacío se obtiene un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), para rendir **114** (4.65 g, 97%), como un sirupo incoloro.

(3aS,5aS,9aS,11aS)-11a-isopropil-2,2,6,6,9a-pentametil-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahidrofenantro[2,1-d][1,3]dioxol (114):

$[\alpha]_D^{25} = +12.0$ (c 3.5, CHCl_3).

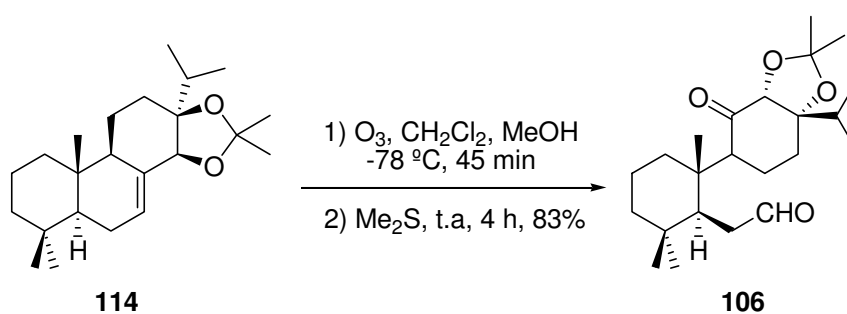
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1460, 1377, 1366, 1252, 1210, 1168, 1029, 1012, 888 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.77 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35-1.77 (m, 9H), 1.83 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 38.6 (C-1), 16.7 (C-2), 42.3 (C-3), 33.1 (C-4), 50.7 (C-5), 30.4 (C-6), 128.4 (C-7), 133.5 (C-8), 53.0 (C-9), 34.8 (C-10), 24.6 (C-11), 18.9 (C-12), 84.1 (C-13), 81.9 (C-14), 37.7 (C-15), 16.9 (C-16)*, 17.7 (C-17)*, 32.8 (C-18), 21.1 (C-19), 13.6 (C-20), 106.3 (C-acetónido), 26.7 (CH_3 -acetónido), 28.1 (CH_3 -acetónido). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 369.2770, encontrado: 369.2775.

* valores intercambiables.



114

11. Ozonólisis del alqueno 114: Síntesis del cetoaldehído 106.



114

106

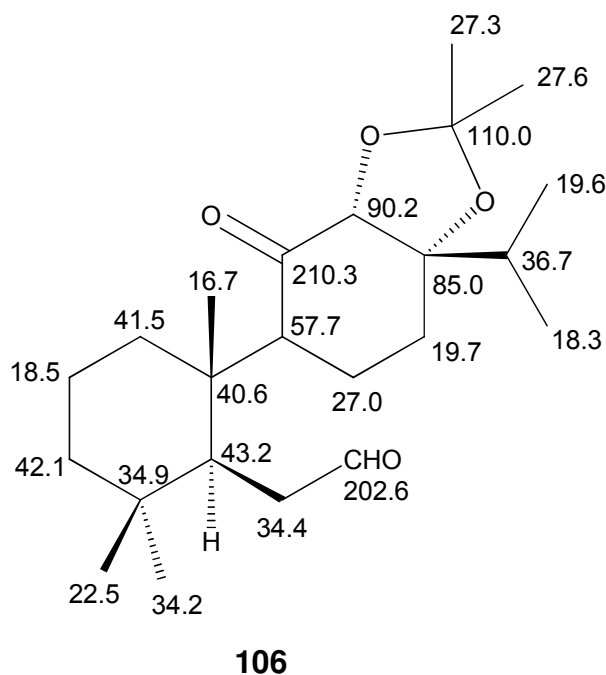
A una disolución de **114** (1.6 g, 4.62 mmol) en CH₂Cl₂ y metanol (45: 15 mL) se le burbujea lentamente una mezcla de O₃/O₂, a -78 °C, y se controla el curso de la reacción mediante CCF. Cuando desaparece el material de partida (45 min), la disolución se burbujea con argón y se añade sulfuro de dimetilo (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de argón, posteriormente se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35 % éter/hexano), obteniéndose el cetoaldehído **106** (1.45 g, 83%), como un sirupo incoloro.

2-((1S,2S)-2-((3aR,5R,7aS)-7a-isopropil-2,2-dimetil-4-oxohexahidrobenczo [d][1,3]dioxol-5-il)-2,6,6-trimetilciclohexil)acetaldehído (106):

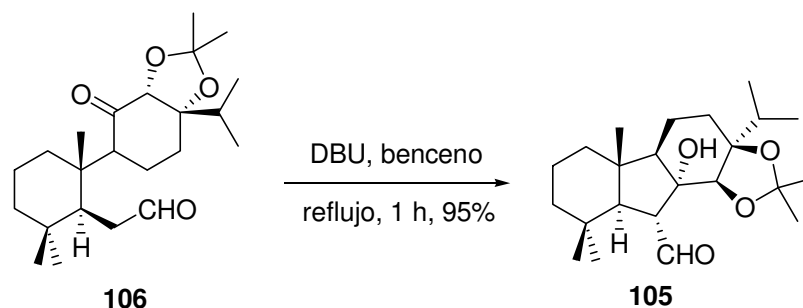
$[\alpha]_D^{25} = +36.3$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1460, 1377, 1366, 1252, 1210, 1167, 1029, 1012, 888 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.15 - 1.28 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.29 - 1.68 (m, 4H), 1.71 - 1.82 (m, 2H), 1.91 - 2.00 (m, 2H), 2.02 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 18.4, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 18.4, 6.1, 1.7$ Hz, 1H) (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 9.79 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 41.5 (C-1), 18.5 (C-2), 42.1 (C-3), 34.9 (C-4), 43.2 (C-5), 34.4 (C-6), 202.6 (C-7), 210.3 (C-8), 57.7 (C-9), 40.6 (C-10), 27.0 (C-11), 19.7 (C-12), 85.0 (C-13), 90.2 (C-14), 36.7 (C-15), 18.3 (C-16)*, 19.6 (C-17)*, 34.2 (C-18), 22.5 (C-19), 16.7 (C-20), 110.0 (C-acetónido), 27.3 (CH₃-acetónido), 27.6 (CH₃-acetónido). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₃H₃₈O₄Na (M+Na⁺) 401.2668, encontrado: 401.2662.

* valores intercambiables.



12. Condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído 106.

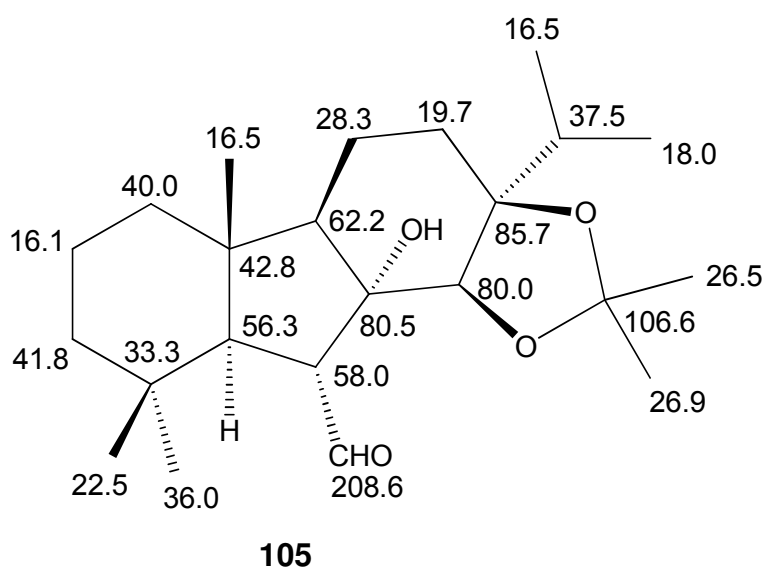


Se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (520 mg, 3.42 mmol) a una disolución del cetoaldehído **106** (0.5 g, 1.32 mmol) en benceno (15 mL), y la mezcla se agita a reflujo 1h, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **106**. Entonces se diluye con éter (30 mL) y se lava con HCl 1M, agua y salmuera. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra a vacío proporcionando el hidroxialdehído **105** (474 mg, 95 %), como un sirupo amarillo.

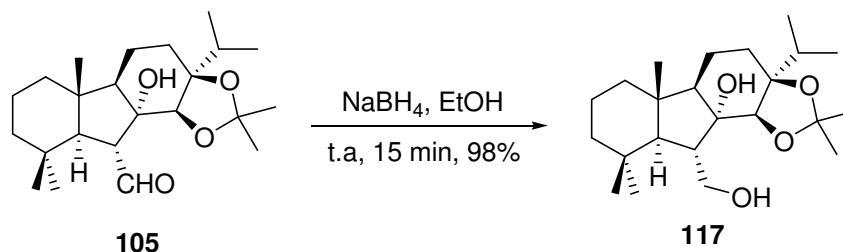
(3aS,5bS,9aS,10R,10aR,10bS)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametildodecahidro-3aH-fluoren[2,1-d][1,3]dioxol-10-carbaldehído (**105**):

$[\alpha]_D^{25} = +22.6$ (c 1.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3468, 1706, 1465, 1378, 1258, 1210, 1182, 1051, 995, 758 cm^{-1} .
RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.21 (ddd, $J = 13.9, 13.9, 4.7$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.28 - 1.68 (m, 9H), 1.72 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.87 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 9.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 40.0 (C-1), 16.1 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 56.3 (C-5), 58.0 (C-6), 208.6 (C-7), 80.5 (C-8), 62.2 (C-9), 42.8 (C-10), 28.3 (C-11), 19.7 (C-12), 85.7 (C-13), 80.0 (C-14), 37.5 (C-15), 16.5 (C-16)*, 18.0 (C-17)*, 36.0 (C-18), 22.5 (C-19), 16.5 (C-20), 106.6 (C-acetónido), 26.5 (CH_3 -acetónido), 26.9 (CH_3 -acetónido).
HRMS (FAB) m/z : calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 401.2668, encontrado: 401.2654.
 * valores intercambiables.



13. Reducción del aldehído 105.



Se añade borohidruro sódico (0.32 g, 8.42 mmol) a una disolución agitada del hidroxialdehído **105** (1.3 g, 3.44 mmol) en etanol (10 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **105**. La reacción se para añadiendo agua (1mL), se evapora el disolvente y el crudo obtenido se disuelve en éter (30 mL) y se lava con agua y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniéndose **117** (1.28 g, 98 %), como un aceite incoloro.

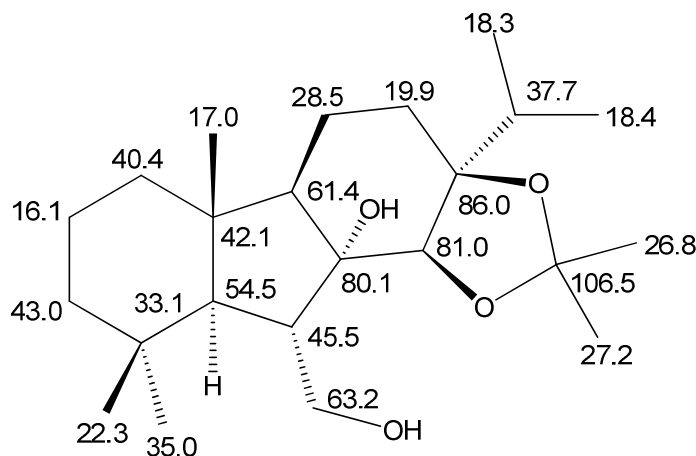
(3a*S*,5b*S*,9a*S*,10*S*,10a*R*,10b*S*)-10-(hidroximetil)-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametil-dodecahidro-3a*H*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10a-ol (117**):**

$[\alpha]_D^{25} = +2.3$ (c 1.2, CHCl₃).

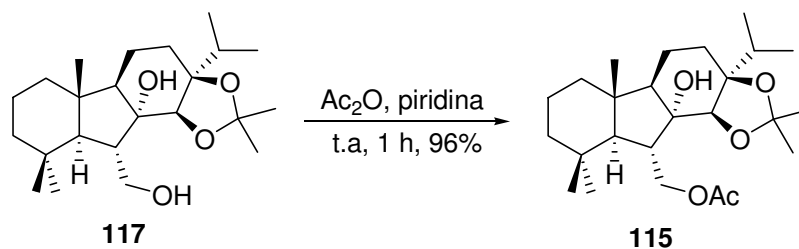
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3420, 1461, 1378, 1258, 1209, 1182, 1050, 994, 937, 758 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.91 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.19 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.30-1.49 (m, 6H), 1.52-1.70 (m, 4H), 1.92 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.16 (br s, 1H), 2.32 (ddd, $J = 13.1, 7.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)** δ (ppm): 40.4 (C-1), 16.1 (C-2), 43.0 (C-3), 33.1 (C-4), 54.5 (C-5), 45.5 (C-6), 63.2 (C-7), 80.1 (C-8), 61.4 (C-9), 42.1 (C-10), 28.5 (C-11), 19.9 (C-12), 86.0 (C-13), 81.0 (C-14), 37.7 (C-15), 18.3 (C-16)*, 18.4 (C-17)*, 35.0 (C-18), 22.3 (C-19), 17.0 (C-20), 106.5 (C- acetónido), 26.8 (CH₃- acetónido), 27.2 (CH₃-acetónido). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para C₂₃H₄₀O₄Na (M+Na⁺) 403.2824, encontrado: 403.2831.

* valores intercambiables.



117

14. Acetilación del alcohol 117.

Sobre una disolución de **117** (2.3 g, 6.05 mmol) en piridina (10 mL), enfriada a 0 °C, se añade anhídrido acético (6 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Entonces la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade agua (10 mL) para parar la reacción, agitando la mezcla durante 10 minutos adicionales. Posteriormente se diluye con éter (100 mL) y se lava con agua (1 x 20 mL), con HCl 2N (5 x 20 mL), otra vez con agua (1 x 20 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 20 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación del disolvente a vacío resulta **115** (2.45 g, 96%), como un sirupo incoloro.

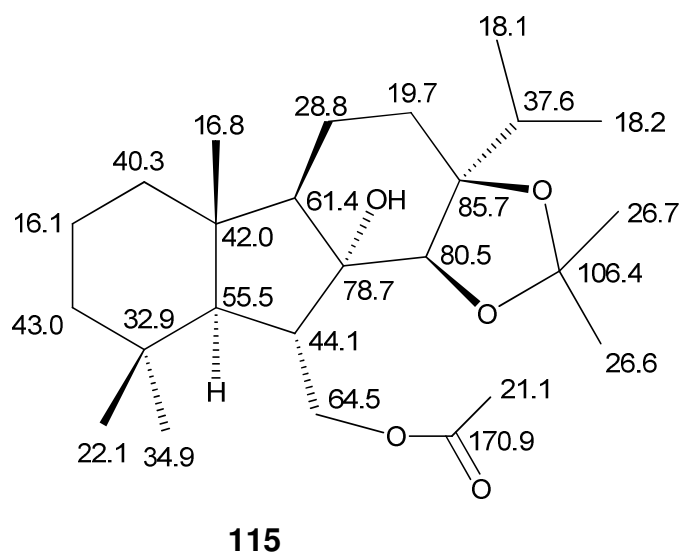
Acetato de ((3a*S*,5b*S*,9a*S*,10*S*,10a*R*,10b*S*)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametildodecahidro-3a*H*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-il)metilo (115):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.7$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3473, 1742, 1458, 1377, 1246, 1210, 1045, 995, 773, 669 cm⁻¹.

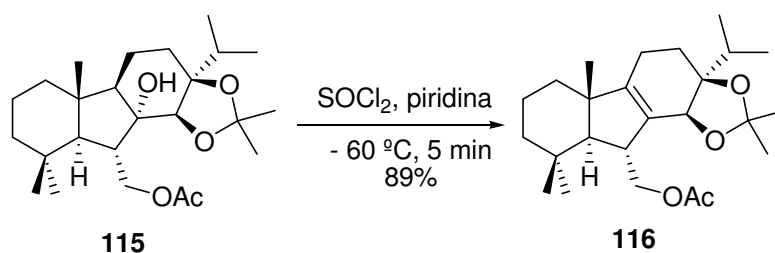
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.921 (s, 3H), 0.925 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (ddd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.30 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.22 -1.62 (m, 10H), 1.68 (br d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 1.88 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.51 (ddd, $J = 13.0, 9.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)** δ (ppm): 40.3 (C-1), 16.1 (C-2), 43.0 (C-3), 32.9 (C-4), 55.5 (C-5), 44.1 (C-6), 64.5 (C-7), 78.7 (C-8), 61.4 (C-9), 42.0 (C-10), 28.8 (C-11), 19.7 (C-12), 85.7 (C-13), 80.5 (C-14), 37.6 (C-15), 18.1 (C-16)*, 18.2 (C-17)*, 34.9 (C-18), 22.1 (C-19), 16.8 (C-20), 106.4 (C-acetónido), 26.6 (CH₃-acetónido), 27.1 (CH₃-acetónido), 21.1 (CH₃-OAc), 170.9 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para C₂₅H₄₂O₅Na (M+Na⁺) 445.2930, encontrado: 445.2919.

* valores intercambiables.



15. Deshidratación del alcohol 115 con SOCl₂: Síntesis del acetoxialqueno

116.



Se añade lentamente SOCl₂ (0.5 mL, 6.85 mmol) a una disolución de **115** (2 g, 4.74 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) y piridina (1 mL), enfriada a -60 °C, y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura, bajo atmósfera de argón, durante 5 min, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. La reacción se para con añadiendo una disolución saturada de NaHCO₃ (1 mL) y a continuación se quita el baño de frío. La mezcla se vierte en éter (90 mL) y agua (20 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con HCl 2N (3 x 10 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **116** (1.7 g, 89%), como un sirupo amarillo.

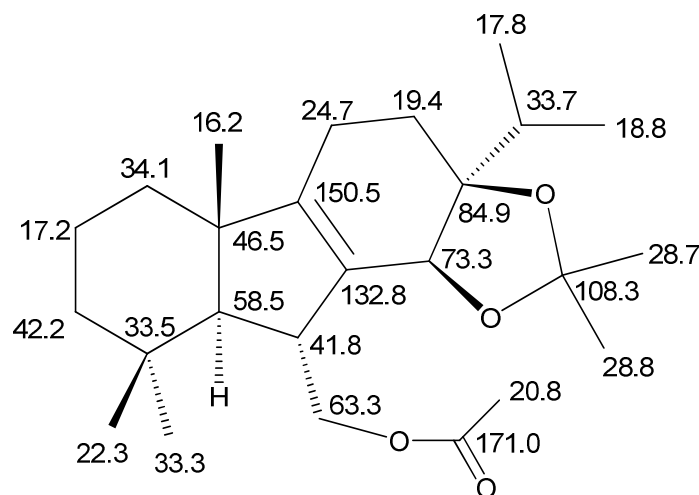
Acetato de ((3*aS*,5*bS*,9*aS*,10*R*,10*bS*)-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametil-4,5,5*b*,6,7,8,9,9*a*,10,10*b*-decahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-*il*)metiol (116):

$[\alpha]_D^{25} = -18.2$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1743, 1461, 1376, 1238, 1163, 1033, 979, 944, 862, 758 cm⁻¹.

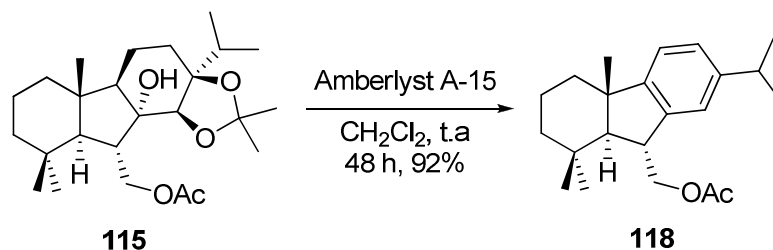
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 14.5, 24.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.21 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.50 -1.79 (m, 4H), 1.80 -1.90 (m, 2H), 1.97 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.86 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 34.1 (C-1), 17.2 (C-2), 42.2 (C-3), 33.5 (C-4), 58.5 (C-5), 41.8 (C-6), 63.3 (C-7), 132.0 (C-8), 150.5 (C-9), 46.5 (C-10), 24.7 (C-11), 19.4 (C-12), 84.9 (C-13), 73.3 (C-14), 33.7 (C-15), 17.8 (C-16)*, 18.8 (C-17)*, 33.3 (C-18), 22.3 (C-19), 16.2 (C-20), 108.3 (C-acetónido), 28.7 (CH₃-acetónido), 28.8 (CH₃-acetónido), 20.8 (CH₃-OAC), 171.0 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₅H₄₀O₄Na (M+Na⁺) 427.2824, encontrado: 427.2831.

* valores intercambiables.



116

16. Tratamiento del alcohol **115** con resina catiónica: Síntesis del compuesto **118**.

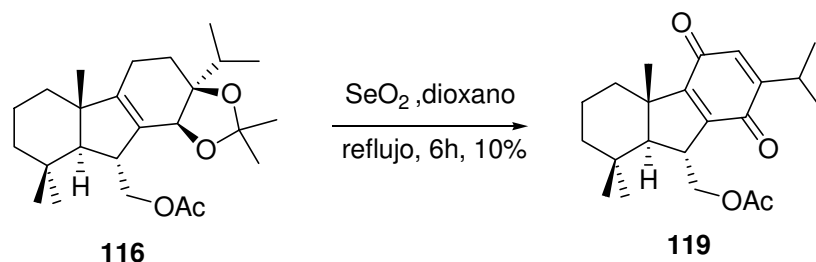


Sobre una disolución de **115** (110 mg, 0.26 mmol) en cloroformo (15 mL) se añade Amberlyst A-15 (120 mg), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. La resina se elimina mediante filtración a través de gel de sílice (10 g), lavándose con con éter (20 mL). La combinación de filtrados se evaporan y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice sílice (2 % éter/hexano), para rendir **118** (79 mg, 92%), como un aceite incoloro.

Acetato de ((4a*S*,9*R*,9a*S*)-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1*H*-fluoren-9-il)metilo (118**):**

$[\alpha]_D^{25} = +34.4$ (c 19.8, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1741, 1645, 1461, 1363, 1238, 1044, 826 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.87 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.66 (dt, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.88 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.29 (dt, $J = 11.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 11.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.8 (CH₂), 21.0 (CH₃), 22.1 (CH₃), 23.4 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.3 (CH₃), 33.8 (C), 34.1 (CH₃), 34.2 (CH), 35.5 (CH₂), 42.2 (CH), 42.5 (CH₂), 45.1 (C), 61.3 (CH), 65.3 (CH₂), 119.6 (CH), 121.4 (CH), 124.9 (CH), 142.7 (C), 146.6 (C), 151.9 (C), 171.2 (C).

17. Tratamiento de 116 con SeO₂: Síntesis de la quinona 119.

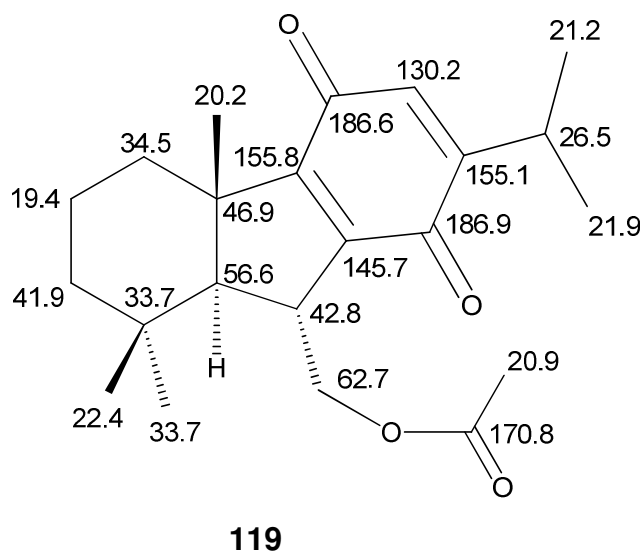
Se añade SeO₂ (203 mg, 1.83 mmol) a una disolución del alqueno **116** (247 mg, 0.61 mmol) en dioxano (15 mL), y la mezcla se agita a reflujo 6h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Entonces se evapora el disolvente y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% éter/hexano), obteniéndose **119** (18 mg, 10%), como un sirupo amarillo.

*Acetato de ((4a*S*,9*R*,9a*S*)-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-5,8-dioxo-2,3,4,4a,5,8,9,9a-octahidro-1*H*-fluoren-9-il)metilo (119):*

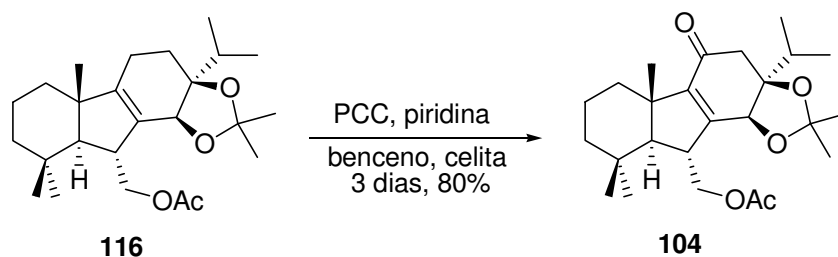
$[\alpha]_D^{25} = -34.4$ (c 0.9, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1740, 1647, 1595, 1460, 1385, 1311, 1243, 1068, 1037, 929, 902, 772 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 1.01(s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (dt, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.43-1.65 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.34 (dt, $J = 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.02 (dt, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 11.4, 2.6$ Hz), 4.49 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 34.5 (C-1), 19.4 (C-2), 41.9 (C-3), 33.7 (C-4), 56.6 (C-5), 42.8 (C-6), 62.7 (C-7), 145.7 (C-8), 155.8 (C-9)*, 46.9 (C-10), 186.6 (C-11), 130.2 (C-12), 155.1 (C-13)*, 186.9 (C-14), 26.5 (C-15), 21.2 (C-16)[&], 21.9 (C-17)[&], 33.7 (C-18), 22.4 (C-19), 20.2 (C-20), 20.9 (CH₃-OAc), 170.8 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₂H₃₀O₄Na (M+Na⁺) 381.2042, encontrado: 381.2052.

*[&] valores intercambiables.



18. Oxidación alílica del compuesto **116**: Síntesis de la α,β -enona **104**.



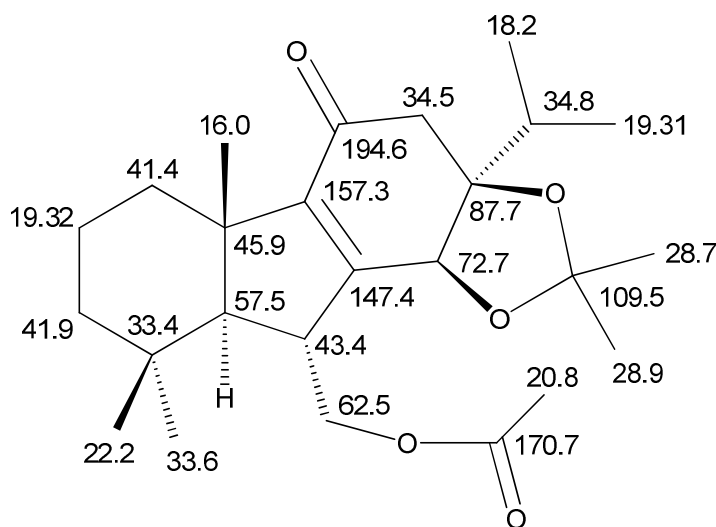
Sobre una disolución agitada de **116** (0.5 g, 1.24 mmol) en benceno seco (25 mL) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (1.13 g, 5.24 mmol), piridina (1 g, 12.65 mmol) y celita (2 g) y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 días, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade éter (50 mL) a la reacción, y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, lavándose con éter (30 mL). El filtrado se lava con HCl 2N (3 x 15 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora a vacío obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **104** (413 mg, 80 %), como un sirupo incoloro.

*Acetato de ((3a*S*,5b*S*,9a*S*,10*R*,10b*S*)-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametil-5-oxo-4,5,5b,6,7,8,9,9a,10,10b-decahidro-3aH-fluoren[2,1-d][1,3]dioxol-10-il)metilo (104):*

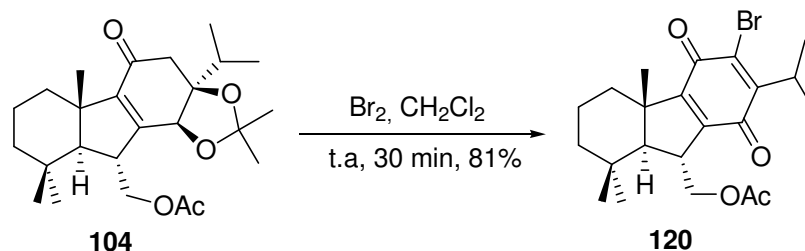
$[\alpha]_D^{25} = +15.7$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1745, 1678, 1461, 1378, 1236, 1153, 1054, 1031, 845, 771, 669 cm^{-1} . **$^1\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ** (ppm): 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.22 – 1.80 (m, 5H), 1.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.27 (dt, $J = 12.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.03 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz, 1H). **$^13\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ** (ppm): 41.4 (C-1), 19.32 (C-2), 41.9 (C-3), 33.4 (C-4), 57.5 (C-5), 43.4 (C-6), 62.5 (C-7), 147.4 (C-8), 157.3 (C-9), 194.6 (C-10), 157.3 (C-9), 45.9 (C-10), 194.6 (C-11), 34.5 (C-12), 87.7 (C-13), 72.7 (C-14), 34.8 (C-15), 18.2 (C-16)*, 19.31 (C-17)*, 33.6 (C-18), 22.2 (C-19), 16.0 (C-20), 109.5 (C-acetónido), 28.7 (CH_3 -acetónido), 28.9 (CH_3 -acetónido), 20.8 (CH_3 -OAc), 170.7 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 441.2617, encontrado: 441.2622.

* valores intercambiables.



104

19. Tratamiento de la enona 104 con bromo: Síntesis de la bromoquinona**120.**

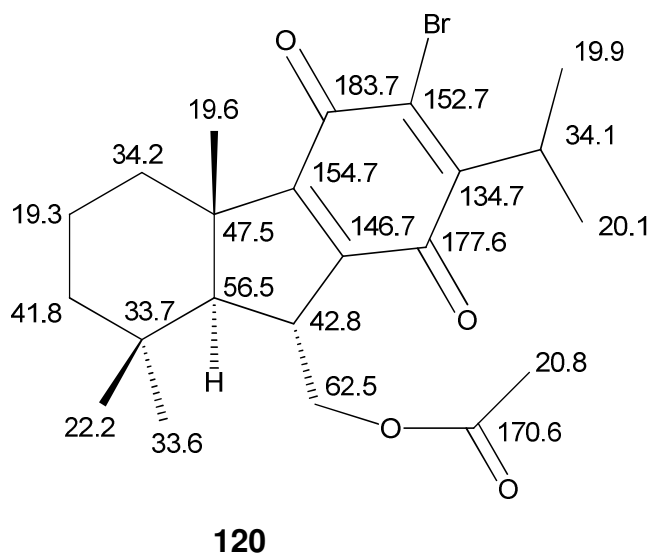
Se adiciona bromo (0.2 mL, 7.81 mmol) a una disolución de **104** (380 mg, 0.936 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **104**. Entonces se añade una disolución acuosa de NaHSO₃ al 5% (1 mL), agitando 5 min adicionales. A continuación la mezcla se diluye con éter (60 mL) y se lava con agua y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío proporciona un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% éter/hexano), obteniéndose la bromoquinona **120** (330 mg, 81%), como un sirupo amarillo.

*Acetato de ((4a*S*,9*R*,9a*S*)-6-bromo-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-5,8-dioxo-2,3,4,4a,5,8,9,9a-octahidro-1*H*-fluoren-9-il)metilo (120):*

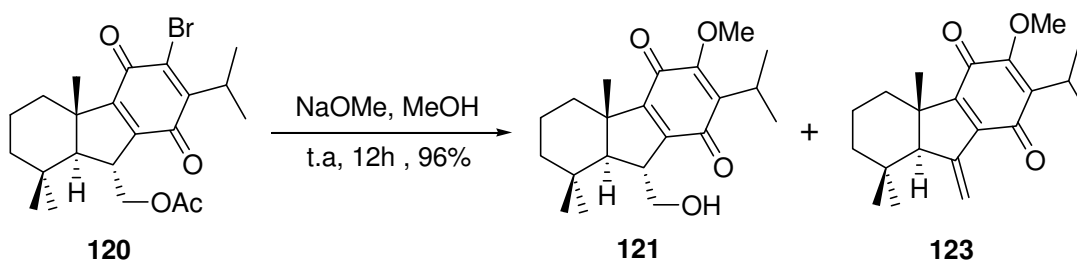
$[\alpha]_D^{25} = +75.7$ (c 0.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1744, 1664, 1566, 1461, 1381, 1364, 1300, 1238, 1086, 1031, 801, 754, 617 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 1.01 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.40 – 1.78 (m, 5H), 1.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.34 (dt, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.38 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 34.2 (C-1), 19.3 (C-2), 41.8 (C-3), 33.7 (C-4), 56.5 (C-5), 42.8 (C-6), 62.5 (C-7), 146.7 (C-8), 154.7 (C-9), 47.5 (C-10), 183.7 (C-11), 152.7 (C-12), 134.7 (C-13), 177.6 (C-14), 34.1 (C-15), 19.9 (C-16)*, 20.1 (C-17)*, 33.6 (C-18), 22.2 (C-19), 19.6 (C-20), 20.8 (CH₃-OAc), 170.6 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para C₂₂H₂₉BrO₄Na (M+Na⁺) 459.1147, encontrado: 459.1143.

* valores intercambiables.



20. Tratamiento de la bromoquinona 120 con NaOCH₃:



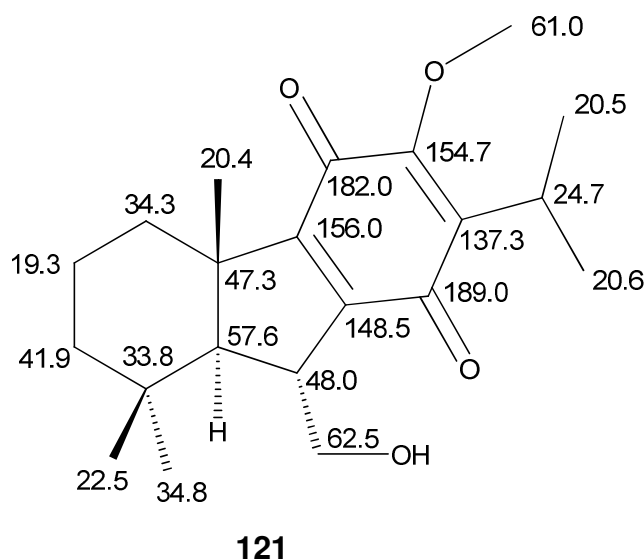
Sobre una disolución de **120** (203 mg, 0.465 mmol) en metanol seco (10 mL) se añade metóxido sódico (130 mg, 2.41 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **120**. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se añade éter (40 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose 92 mg de **121** (57%) (15% éter/hexano), como un sirupo amarillo, y 59 mg de **123** (39 %) (25% éter/hexano), también como un sirupo amarillo.

(4*b*S,8*a*S,9*R*)-9-(hidroximetil)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diona (121):

$[\alpha]_D^{25} = -94.5$ (c 0.6, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3422, 1644, 1589, 1458, 1314, 1263, 1148, 1049, 1018, 940, 815, 760, 668 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.40 – 1.80 (m, 5H), 1.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.31 (dt, $J = 12.8, 4.1$ Hz 1H), 3.11 (ddd, $J = 11.4, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.22 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 34.3 (C-1), 19.3 (C-2), 41.9 (C-3), 33.8 (C-4), 57.6 (C-5), 48.0 (C-6), 62.5 (C-7), 148.5 (C-8), 156.0 (C-9), 47.3 (C-10), 182.0 (C-11), 154.7 (C-12), 137.3 (C-13), 189.0 (C-14), 24.7 (C-15), 20.5 (C-16)*, 20.6 (C-17)*, 34.8 (C-18), 22.5 (C-19), 20.4 (C-20), 61.0 (C-OMe). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 369.2042, encontrado: 369.2037.

* valores intercambiables.



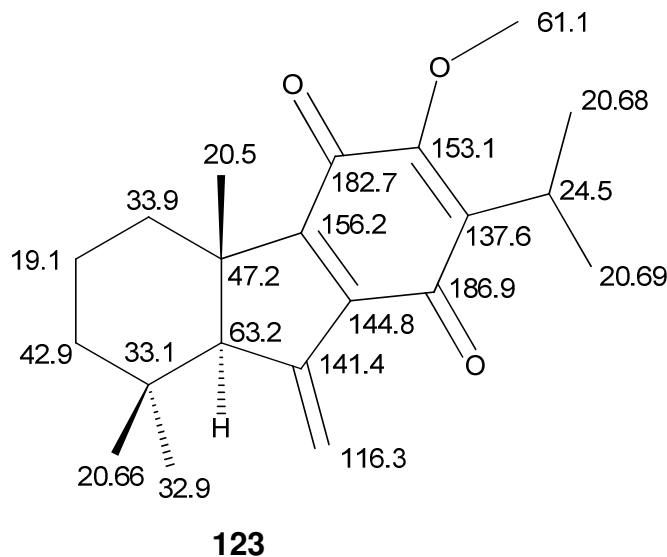
(4bS,8aR)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (123):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -92.7$ (c 0.5, CHCl_3).

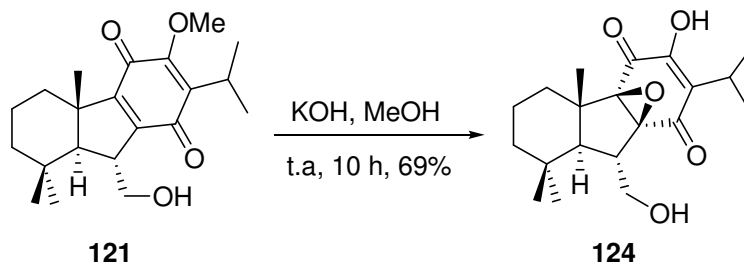
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1656, 1575, 1458, 1284, 1260, 1147, 1101, 1058, 1017, 799, 772, 669 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 1.09 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45-1.64 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 2.25 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.23 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 33.9 (C-1), 19.1 (C-2), 42.9 (C-3), 33.1 (C-4), 63.2 (C-5), 141.4 (C-6),

116.3 (C-7), 144.8 (C-8), 156.2 (C-9), 47.2 (C-10), 182.7 (C-11), 153.1 (C-12), 137.6 (C-13), 186.9 (C-14), 24.5 (C-15), 20.68 (C-16)*, 20.69 (C-17)*, 32.9 (C-18), 20.66 (C-19)*, 20.5 (C-20)*, 61.1 (C-OMe). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para $C_{21}H_{28}O_3Na$ ($M+Na^+$) 351.1936, encontrado: 351.1947.

* valores intercambiables.



21. Tratamiento de la quinona 121 con KOH: Síntesis del epoxiderivado 124.

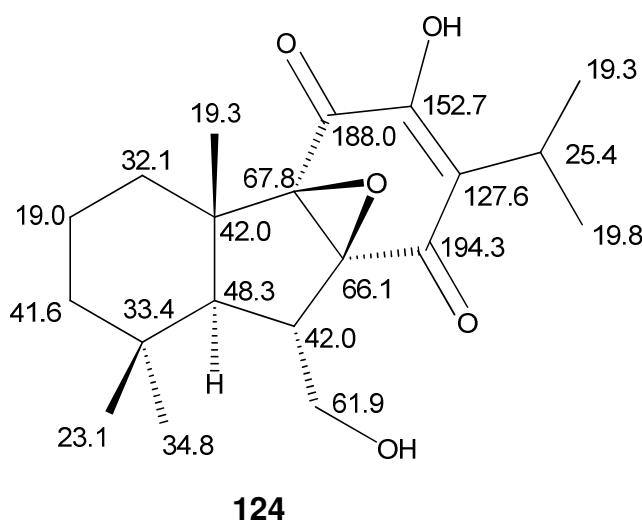


Se añade una disolución de KOH en metanol 2N (1mL) sobre una disolución de **121** (78 mg, 0.225 mmol) en metanol (5 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Siguiendo el mismo procesado empleado para obtener **11** a partir de **9** se obtiene **124** puro (54 mg, 69 %), como un sirupo amarillo.

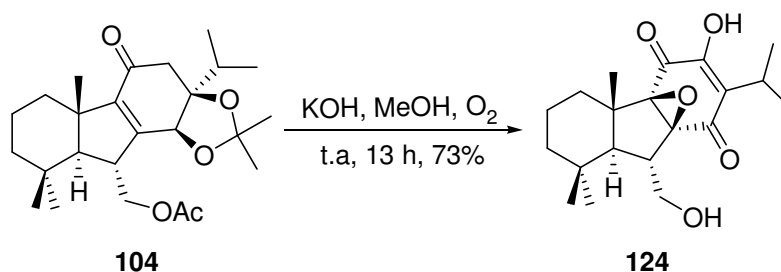
(4aR,4bS,8aS,9S,9aS)-3-hidroxi-4a,9a-epoxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-4aH-fluoren-1,4-diona (124):

$[\alpha]_D^{25} = -31.8$ (c 0.2, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3398, 1696, 1638, 1463, 1382, 1286, 1258, 1094, 1041, 969, 904, 798 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)** δ (ppm): 1.00 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (dt, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.52-1.71 (m, 5H), 2.16 (dt, $J = 12.8, 3.8$, 1H), 2.54 (ddd, 11.5, 8.2, 2.7 Hz, 1H), 3.13 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz)** δ (ppm): 32.1 (C-1), 19.0 (C-2), 41.6 (C-3), 33.4 (C-4), 48.3 (C-5), 42.0 (C-6), 61.9 (C-7), 66.1 (C-8), 67.8 (C-9), 42.0 (C-10), 188.0 (C-11), 152.7 (C-12), 127.6 (C-13), 194.3 (C-14), 25.4 (C-15), 19.3 (C-16)*, 19.8 (C-17)*, 34.8 (C-18), 23.1 (C-19), 19.3 (C-20). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 371.1834, encontrado: 371.1844.



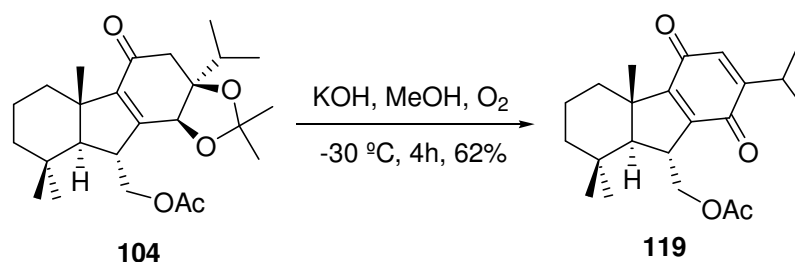
22. Preparación del epóxiderivado 124 directamente a partir de la α,β -enona 104.



Se añade KOH (500 mg, 12.5 mmol) a una disolución de **104** (138 mg, 0.33 mmol) en MeOH (10 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 13 h bajo atmósfera de oxígeno, tras lo cual la CCF indica la desaparición del material de partida.

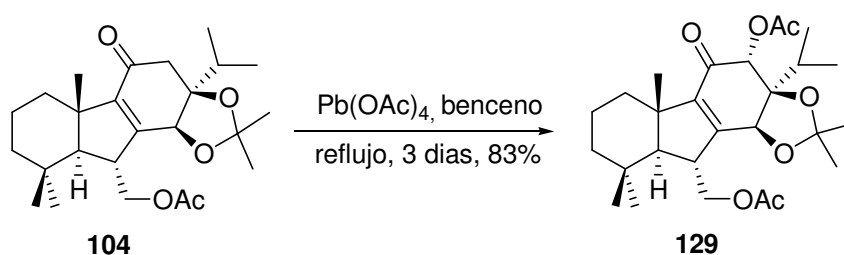
Siguiendo el mismo procesado empleado para obtener **11** a partir de **9** se obtiene **124** puro (84 mg, 73%) como un sirupo amarillo.

23. Preparación de la quinona **119** a partir de la α,β -enona **104**.



Se añade KOH (100 mg, 2.5 mmol) a una disolución de **104** (103 mg, 0.253 mmol) en MeOH (6 mL), enfriada a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla se agita durante 4 h, bajo atmósfera de oxígeno, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se añade éter (30 mL) y agua (10 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), obteniéndose la quinona **119** (56 mg, 62 %), como un sirupo amarillo.

24. Tratamiento de la cetona **104** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$: Síntesis del diacetilderivado **129**.



Se adiciona acetato de plomo (IV) (1g, 2.25 mmol) a una disolución de la cetona **104** (317 mg, 0.758 mmol) en benceno seco (25 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 3 días, tras lo cual la CCF no muestra **104**. La reacción se filtra a través de gel de sílice, lavando con éter (50mL). El filtrado se lava con una disolución acuosa al 5% de NaHSO_3 (10 mL), con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el disolvente a vacío se obtiene un

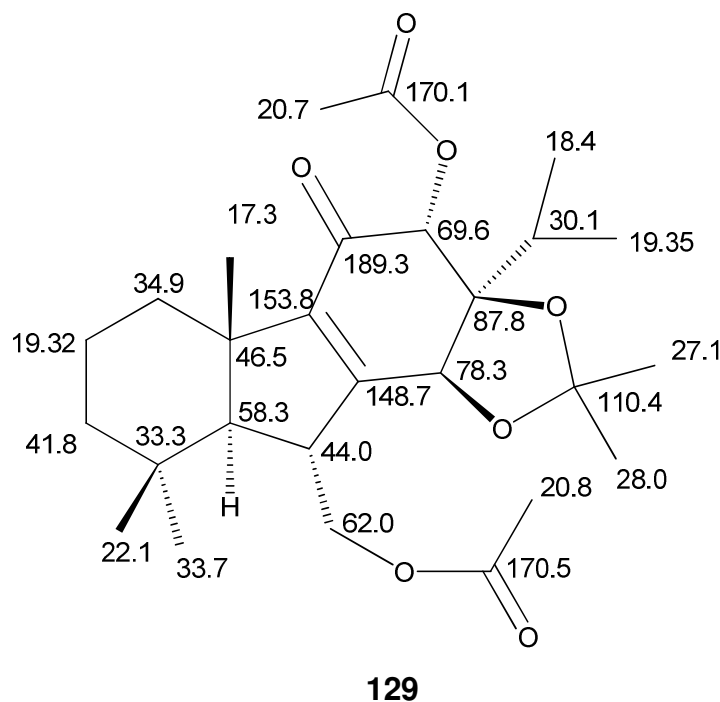
crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), resultando **129** (300 mg, 83 %), como un sirupo incoloro.

Acetato de((3aR,4R,5bS,9aS,10R,10bS)-4-acetoxi-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametil-5-oxo-4,5,5b,6,7,8,9,9a,10,10b-decahidro-3aH-fluoren[2,1-d][1,3]dioxol-10-il)metilo (129):

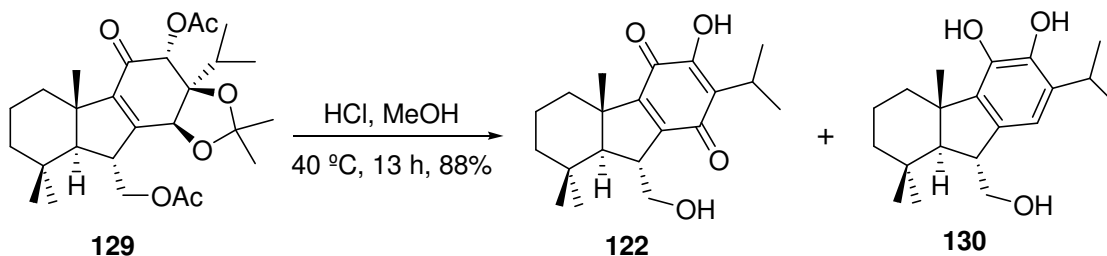
$[\alpha]_D^{25} = + 6.0$ (c 0.8, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1749, 1696, 1458, 1373, 1229, 1047, 886, 761 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.20 – 1.72 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 11.6$, Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.27 (dt, $J = 13.6, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.41 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.14 (dt, $J = 11.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 34.9 (C-1), 19.32 (C-2), 41.8 (C-3), 33.3 (C-4), 58.3 (C-5), 44.0 (C-6), 62.0 (C-7), 148.7 (C-8), 153.8 (C-9), 46.5 (C-10), 189.3 (C-11), 69.6 (C-12), 87.8 (C-13), 78.3 (C-14), 30.1 (C-15), 18.4 (C-16)*, 19.35 (C-17)*, 33.7 (C-18), 22.1 (C-19), 17.3 (C-20), 110.4 (C-acetónido), 27.1 (CH₃-acetónido), 28.0 (CH₃-acetónido), 20.7 (CH₃-OAc), 20.8 (CH₃-OAc), 170.1 (C-OAc), 170.5 (C-OAc). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₇H₄₀O₇Na (M+Na⁺) 499.2672, encontrado: 499.2684.

* valores intercambiables.



25. Tratamiento del diacetilderivado 129 con HCl.

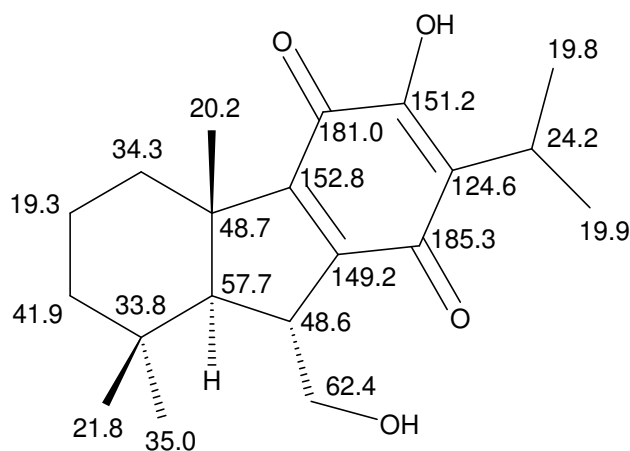


Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (2 mL) a una disolución agitada de **129** (240 mg, 0.504 mmol) en MeOH (12 mL), bajo atmósfera de oxígeno, y la mezcla se calienta a 40 °C durante 13 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se evapora a vacío y se añade éter (30 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan, se separan, y la fase orgánica se lava con agua, y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano) para rendir **122** (134 mg, 80%), como un sirupo amarillo y **130** (13 mg 8 %) (25 % éter/hexano), como un sirupo incoloro.

(4*b*S,8*a*S,9*R*)-3-hidroxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diona (122):

$[\alpha]_D^{25} = -117.5$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3384, 1647, 1597, 1458, 1393, 1374, 1311, 1286, 1160, 1108, 1044, 975, 759 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 1.08 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.42–1.58 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.28 (dt, $J = 12.9, 4.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.14 (ddd, $J = 11.4, 7.2, 1.8$, Hz, 1H), 3.19 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 34.3 (C-1), 19.3 (C-2), 41.9 (C-3), 33.8 (C-4), 57.7 (C-5), 48.6 (C-6), 62.4 (C-7), 149.2 (C-8), 152.8 (C-9), 48.7 (C-10), 181.0 (C-11), 151.2 (C-12), 124.6 (C-13), 185.3 (C-14), 24.2 (C-15), 19.8 (C-16)*, 19.9 (C-17)*, 35.0 (C-18), 21.8 (C-19), 20.2 (C-20). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₀H₂₈O₄Na (M+Na⁺) 355.1885, encontrado: 355.1881.



122

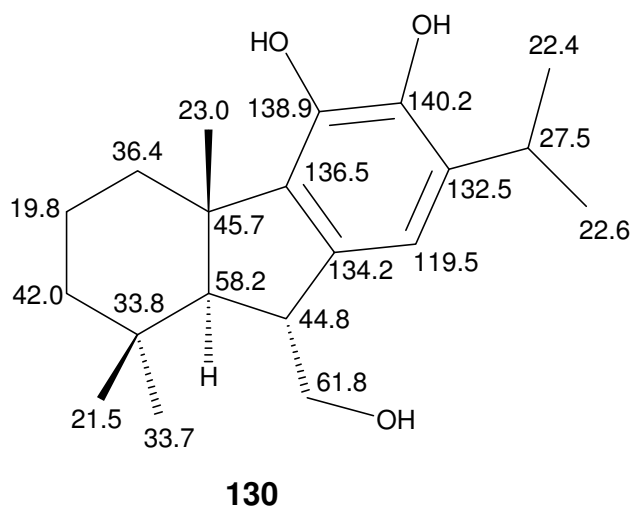
(4*b*S,8*a*S,9*R*)-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-3,4-diol (130):

$[\alpha]_D^{25} = +31.9$ (c 1.3, CHCl₃).

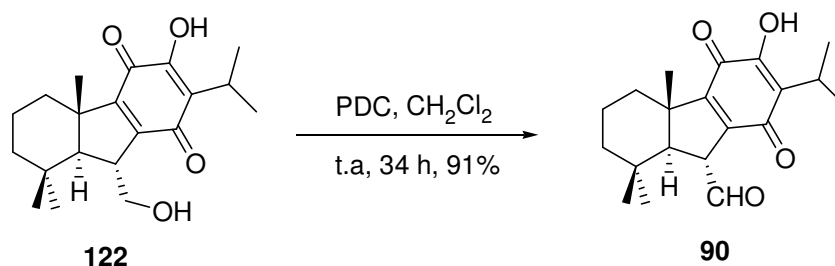
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3436, 1445, 1373, 1287, 1216, 1098, 1031, 991, 938, 759, 669 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** (ppm): 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.49 (dt, $J = 14.0, 3.9, 3.9$

Hz, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J = 11.6, 3.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 11.6, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 11.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.04 (br.s, 1H), 6.69 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , **125 MHz**) δ (ppm): 36.4 (C-1), 19.8 (C-2), 42.0 (C-3), 33.8 (C-4), 58.2 (C-5), 44.8 (C-6), 61.8 (C-7), 134.2 (C-8), 136.5 (C-9), 45.7 (C-10), 138.9 (C-11)*, 140.2 (C-12)*, 132.5 (C-13), 119.5 (C-14), 27.5 (C-15), 22.4 (C-16)&, 22.6 (C-17)&, 33.7 (C-18), 21.5 (C-19), 23.0 (C-20). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 341.2093, encontrado: 341.2099.

*& valores intercambiables.



26. Oxidación de 122 con PDC: Síntesis de (-)-taiwaniaquinona A (90).



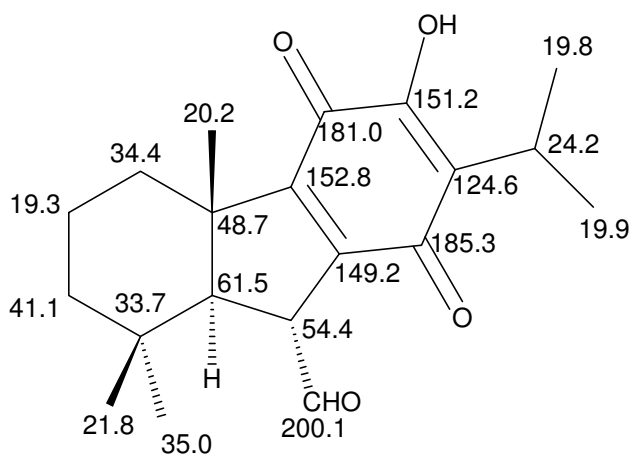
Se añade dicromato de piridinio (PDC) (0.6 g, 1.59 mmol) a una disolución agitada de **122** (88 mg, 0.265 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 24 h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Entonces se adiciona éter (10 mL), y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (2 x 15 mL). El filtrado se lava con HCl 2N (2 x 10 mL), con agua y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4

anhidro. El disolvente se evapora obteniéndose un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% éter/hexano), rindiendo taiwaniaquinona A (**90**) (80 mg, 91%), como un sirupo amarillo.

(-)-taiwaniaquinona A (90):

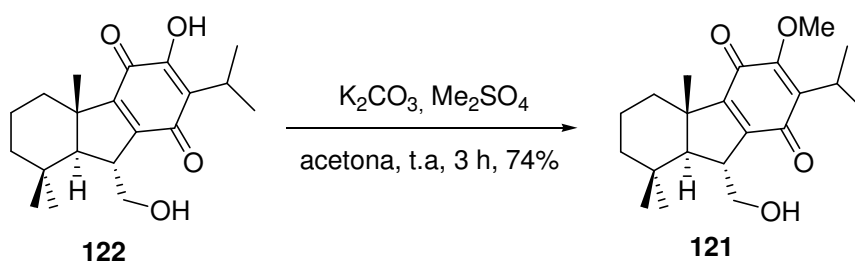
$[\alpha]_D^{25} = -118.2$ (c 0.3, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3386, 1731, 1652, 1606, 1460, 1394, 1374, 1310, 1262, 1101, 803, 758 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):** 0.81 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 - 1.83 (m, 5H), 1.77 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J = 12.7, 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.15 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 9.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm):** 34.4 (C-1), 19.3 (C-2), 41.1 (C-3), 33.7 (C-4), 61.5 (C-5), 54.4 (C-6), 200.1 (C-7), 149.2 (C-8), 152.8 (C-9), 48.7 (C-10), 181.0 (C-11), 151.2 (C-12), 124.6 (C-13), 185.3 (C-14), 24.2 (C-15), 19.8 (C-16), 19.9 (C-17), 35.0 (C-18), 21.8 (C-19), 20.2 (C-20).



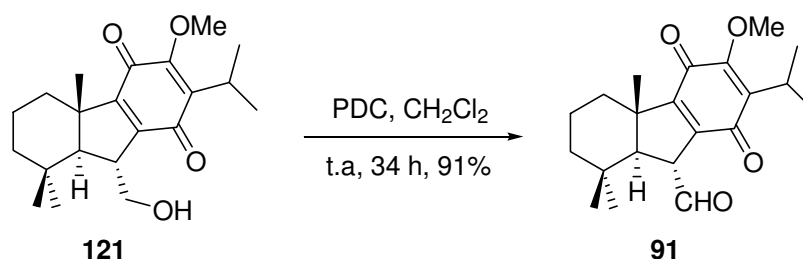
90

27. Metilación de la hidroxiquinona 122.



Se adiciona K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) a una disolución de la quinona **122** (65 mg, 0.196 mmol) en acetona (10 mL), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se añade sulfato de dimetilo (90 mg, 0.713 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se añade éter (40 mL) y agua (15 mL); las fases se agitan, se separan y la fase orgánica se lava con agua, y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **121** (50mg, 74%), como un sirupo amarillo.

28. Oxidación de la quinona 121 con PDC: Síntesis de (-)-taiwaniaquinona F (91).



Se añade dicromato de piridinio (PDC) (0.5 g, 1.33 mmol) a una disolución agitada de **121** (70 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 34 h, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Siguiendo el mismo procesado usado para la obtención de taiwaniaquinona A (**90**) se obtiene taiwaniaquinona F (**91**) (63 mg, 91%), como un sirupo amarillo.

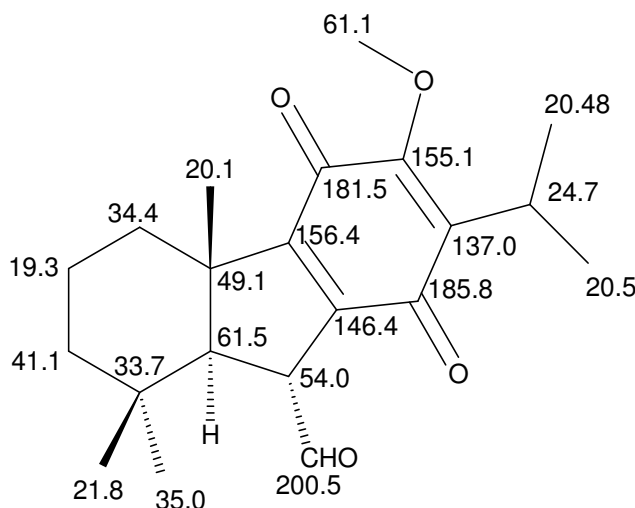
(-)-taiwaniaquinona F (91):

$[\alpha]_D^{25} = -131.9$ (c, 0.9 $CHCl_3$).

IR (película) $\nu_{m\acute{a}x}$: 1727, 1662, 1588, 1459, 1378, 1263, 1148, 1017, 928, 759 cm^{-1} .

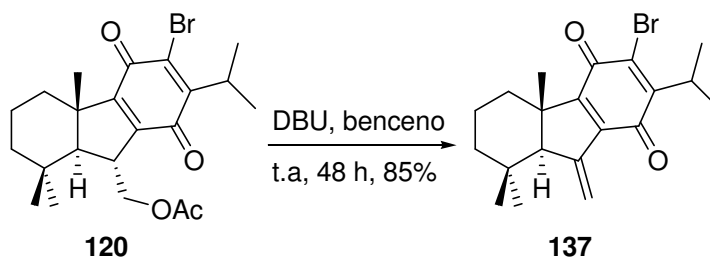
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.81 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.50 (dt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 1.58 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 11.5$ Hz,

1H), 2.32 (dt, $J = 12.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.17 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 9.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ** (ppm): 34.4 (C-1), 19.3 (C-2), 41.1 (C-3), 33.7 (C-4), 61.5 (C-5), 54.0 (C-6), 200.5 (C-7), 146.4 (C-8), 156.4 (C-9), 49.1 (C-10), 181.5 (C-11), 155.1 (C-12), 137.0 (C-13), 185.8 (C-14), 24.7 (C-15), 20.48 (C-16), 20.5 (C-17), 35.0 (C-18), 21.8 (C-19), 20.1 (C-20), 61.1 (C-OMe).



91

29. Tratamiento de la bromoquinona 120 con DBU: Síntesis de la bromoquinona 137.



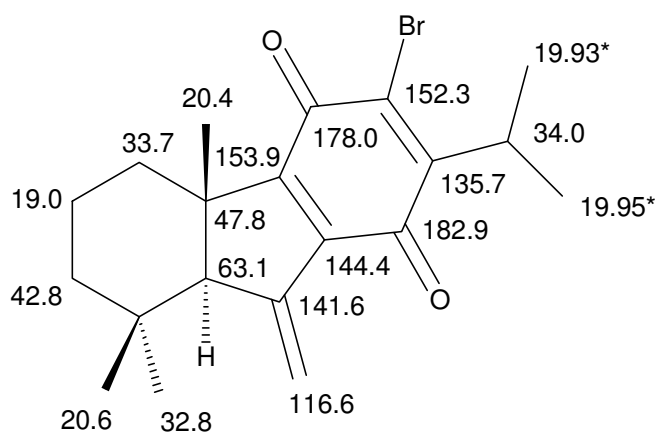
Se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (97 mg, 0.64 mmol) a una disolución de la bromoquinona **120** (140 mg, 0.32 mmol) en benceno (10 mL), y la mezcla se agita, a temperatura ambiente, durante 48 h, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **120**. Entonces la mezcla se diluye con éter (30 mL) y agua (10 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con HCl 1M (2 x 10 mL), con agua y con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a

vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7% éter/hexano), obteniéndose **137** puro (102 mg, 85%), como un sirupo amarillo.

(4*b*S,8*a*R)-3-bromo-2-isopropil-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diona (137**):**

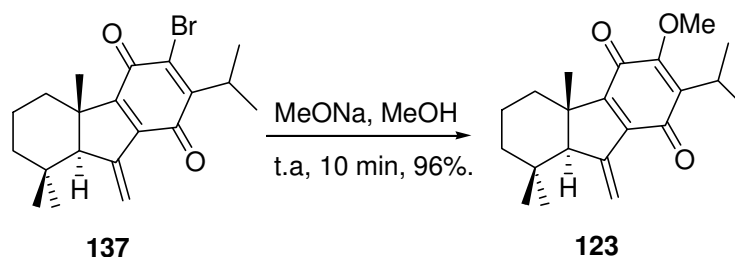
$[\alpha]_D^{25} = -44.7$ (c 3.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1664, 1560, 1462, 1292, 1244, 1054, 909, 752 cm⁻¹. **RMN-¹H** (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45 – 1.53 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 12.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.43 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 19.0 (CH₂), 19.93 (CH₃), 19.95 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.6 (CH₃), 32.8 (CH₃), 33.1 (C), 33.7 (CH₂), 34.0 (CH), 42.8 (CH₂), 47.8 (C), 63.1 (CH), 116.6 (CH₂), 135.7 (C), 141.9 (C), 144.4 (C), 152.3 (C), 153.9 (C), 178.0 (C), 182.9 (C). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para C₂₀H₂₅O₂BrNa (M+Na⁺) 399.0936, encontrado: 399.0927.



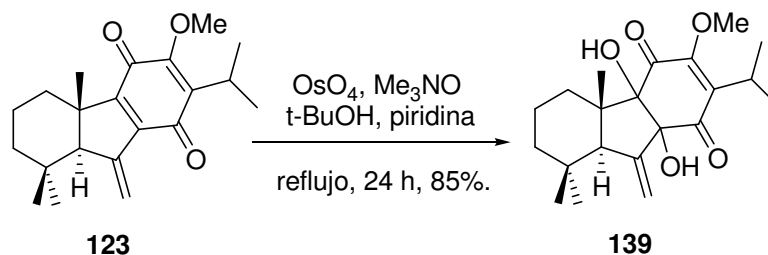
137

30. Tratamiento de la bromoquinona 137 con NaOCH₃: Síntesis de la metoxiquinona 123.



Sobre una disolución de **137** (203 mg, 0.54 mmol) en metanol seco (10 mL) se añade metóxido sódico (130 mg, 2.41 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **137**. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se añade éter (40 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente a vacío se obtiene **123** (170 mg, 96%), como un sirupo amarillo.

31. Oxidación de la metoxiquinona 123 con OsO₄: Síntesis del diol 139.

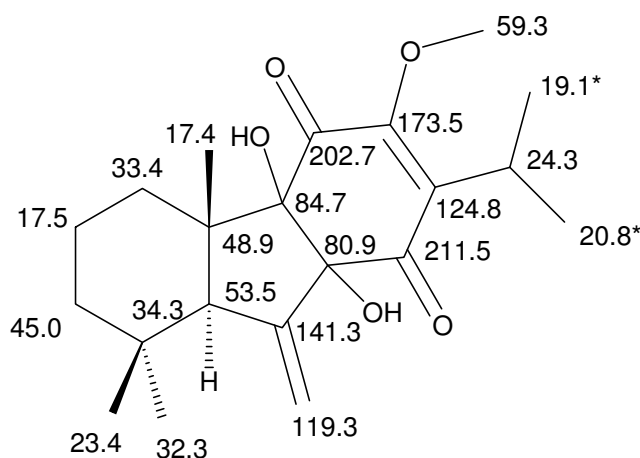


A una disolución de **123** (82 mg, 0.25 mmol) en una mezcla desoxigenada de *t*-butanol (10 mL) y agua (2 mL) se le añade N-óxido de trimetilamina dihidratado (36 mg, 0.32 mmol) y piridina (0.05 mL), bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añade una disolución acuosa de OsO₄ al 2% (0.5 mL), y la mezcla se agita a reflujo durante 24 horas, tras lo cual la CCF indica la total consumición del material de partida. Siguiendo el mismo procesado usado para la obtención de **102** se obtiene de **139** puro (72 mg, 85 %) (15 % éter/hexano), como un sirupo incoloro.

(4*b*S,8*a*R)-4*a*,9*a*-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-octahidro-4*a*H-fluoren-1,4-diona (139):

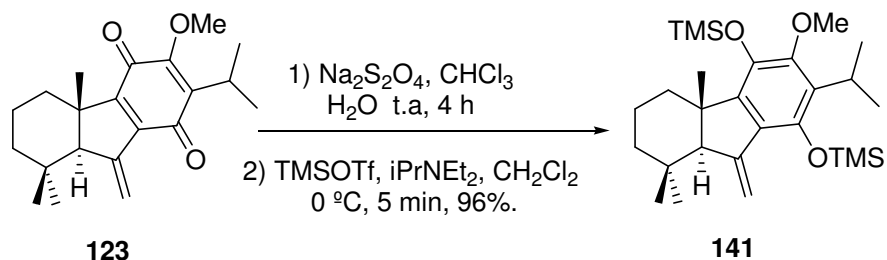
$[\alpha]_D^{25} = -42.6$ ($c = 5.4$, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3463, 1732, 1669, 1458, 1390, 1370, 1035, 757 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.42 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.53 - 1.88 (m, 6H), 2.34 (s, 1H), 2.96 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.59 (s, 2H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 17.4 (CH_3), 17.5 (CH_2), 19.1 (CH_3), 20.8 (CH_3), 23.4 (CH_3), 24.3 (CH), 32.3 (CH_3), 33.4 (CH_2), 34.3 (C), 45.0 (CH_2), 48.9 (C), 53.5 (CH), 59.3 (CH_3), 80.9 (C), 84.7 (C), 119.3 (CH_2), 124.8 (C), 141.3 (C), 173.5 (C), 202.7 (C), 211.5 (C). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 385.1991, encontrado: 385.1983.



139

32. Reducción de la metoxiquinona **123** y sililación de la correspondiente hidroquinona.



Se adiciona $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (727 mg, 4.18 mmol) a una suspensión de la quinona **123** (274 mg, 0.83 mmol) en una mezcla $\text{H}_2\text{O} - \text{CHCl}_3$ (1:1, 20 mL), y la mezcla se agita durante 4 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se elimina el CHCl_3 a vacío, el residuo se disuelve en éter (30 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo (253 mg) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificar.

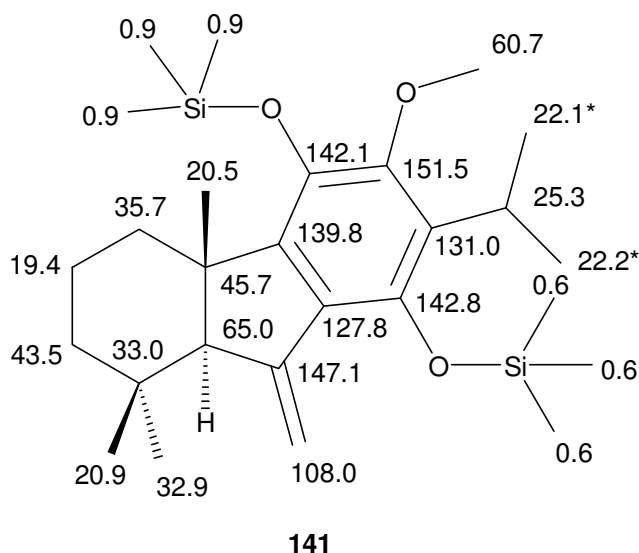
Sobre una disolución de este crudo (80 mg) en CH_2Cl_2 seco (10 mL), enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añade *N,N*-diisopropilamina (85 μL , 0.48 mmol) y trifluorosulfonato de trimetilsililo (0.13 mL, 0.72 mmol), y la mezcla de reacción se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se evapora y el crudo se disuelve con éter (20 mL) y agua (5 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (5 x 8 mL), con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que, después de una cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), resulta **141** (380 mg, 96 %), como un sirupo incoloro.

((4bS,8aR)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diil)bis(oxi)bis(tert-butildimetilsilano) (141):

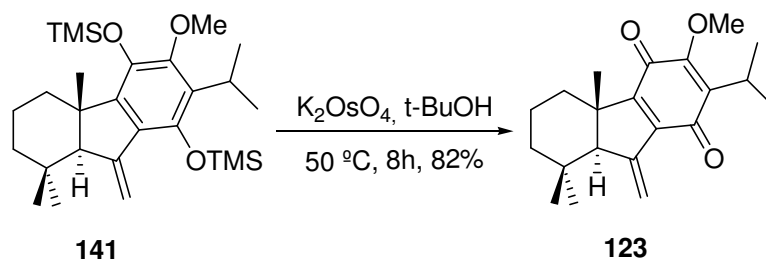
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.7$ (c = 16.1 CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1646, 1448, 1429, 1341, 1251, 1119, 1095, 1017, 982, 965, 845, 759, 669 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.19 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.40 - 1.64 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.36 (h, $J = 7.0$ Hz,

1H), 3.63 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.71 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ** (ppm): 0.6 (CH₃), 0.9 (CH₃), 19.4 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.9 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.2 (CH₃), 25.3 (CH), 32.9 (CH₃), 33.0 (C), 35.7 (CH₂), 43.5 (CH₂), 45.7 (C), 60.7 (CH₃), 65.0 (CH), 108.0 (CH₂), 127.8 (C), 131.0 (C), 139.8 (C), 142.1 (C), 142.8 (C), 147.1 (C), 151.5 (C).

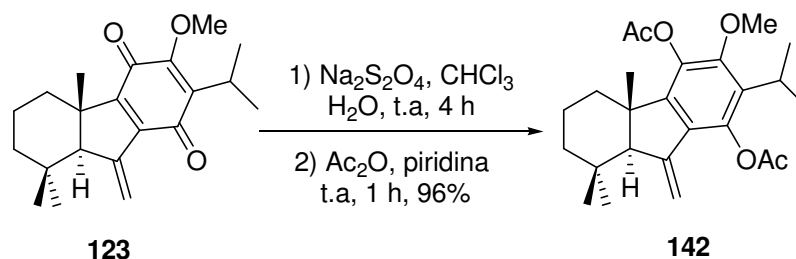


33. Tratamiento del sililderivado 141 con K₂OsO₄: Obtención de la metoxiquinona 123.



Se añade K₂OsO₄ (80 mg, 0.24 mmol) a una disolución de **141** (96 mg, 0.20 mmol) en t-BuOH (15 mL) y la mezcla se agita a reflujo 8h, tras lo cual la CCF indica la desaparición de **141**. Entonces se evapora el t-BuOH, se diluye con éter (50 mL) y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío proporcionando un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), generando **123** (54 mg, 82 %), como un sirupo amarillo.

34. Reducción de la quinona 123 y acetilación de la correspondiente hidroquinona.



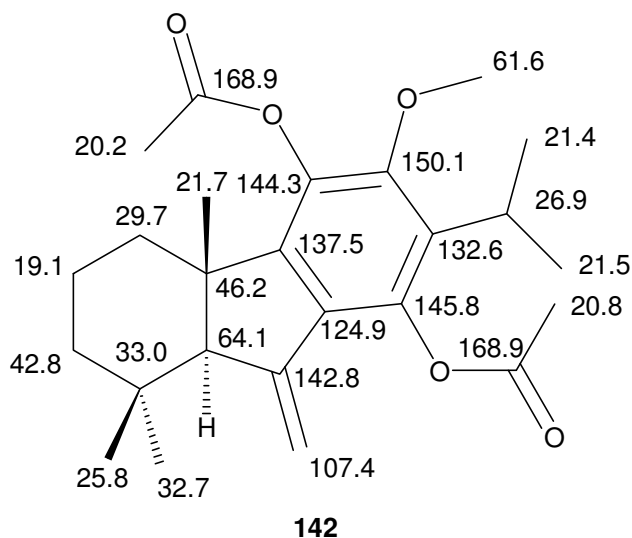
La reducción se realiza siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la obtención de **141**, y el crudo resultante (130 mg) se disuelve en piridina (2 ml), y se añade anhídrido acético (1 mL); la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 1 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. A continuación, se añade agua (2 mL), a 0 °C, para parar la reacción, y la mezcla se agita durante 10 minutos adicionales. Trascurrido este periodo se añade éter (50 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con disolución de HCl 2N (5 x 10 mL), con agua (20 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 10 mL), y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % éter/hexano), para rendir **142** (156 mg, 96%), como un sirupo incoloro.

(4b*S*,8a*R*)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diil diacetato (142):

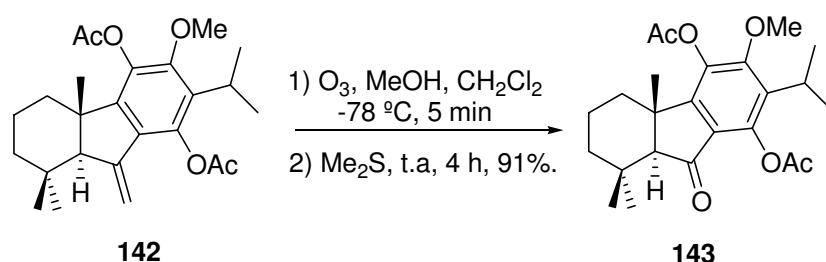
$[\alpha]_D^{25} = +22.2$ (c 4.7, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1771, 1456, 1368, 1320, 1187, 1019, 888, 760 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm):** 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 – 1.34 (m, 3H), 1.21 (*J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.54 – 1.82 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.24 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.52 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 19.1 (CH₂), 20.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.7 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.9 (CH), 29.7 (CH₂), 32.7 (CH₃), 33.0 (C), 42.8 (CH₂), 46.2 (C), 61.6 (CH₃), 64.1 (CH), 107.4 (CH₂), 124.9 (C), 132.6 (C), 137.5 (C), 142.8 (C), 144.3 (C), 145.8 (C), 150.1 (C),

168.9 (C) 168.9 (C). **HRMS (FAB) m/z** : calcd para $C_{25}H_{34}O_5Na$ ($M+Na^+$) 437.2304, encontrado: 437.2293.



35. Preparación de la cetona 143 mediante ozonólisis de 142.



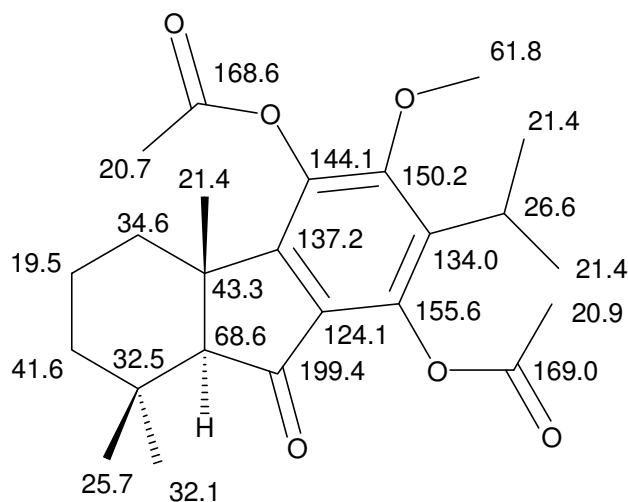
A una disolución de **142** (160 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 y metanol (45: 15 mL) se le burbujea lentamente una mezcla de O_3/O_2 , a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y se controla el curso de la reacción mediante CCF. Cuando desaparece el material de partida (5 min), la disolución se burbujea con argón, y se añade sulfuro de dimetilo (0.5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4h, bajo atmósfera de argón. Posteriormente se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35 % éter/hexano), obteniéndose la cetona **143** (146 mg, 91%), como un sirupo incoloro.

(4bS,8aS)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-oxo-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diil diacetato (143):

$[\alpha]_D^{25} = -24.1$ (c 17.1, CHCl_3).

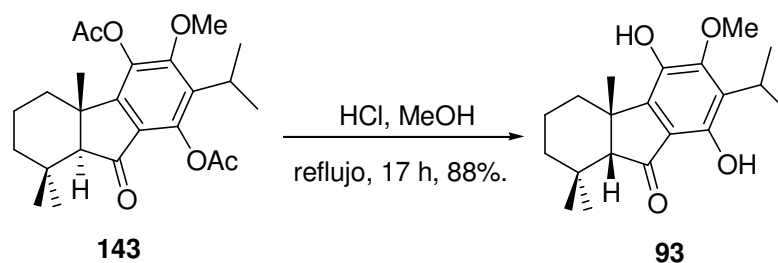
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1774, 1720, 1612, 1456, 1367, 1313, 1183, 1117, 1021, 758 cm^{-1} .

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.34 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz)** δ (ppm): 19.5 (CH_2), 20.7 (CH_3), 20.9 (CH_3), 21.40 (CH_3), 21.41 (CH_3), 21.44 (CH_3), 25.7 (CH_3), 26.6 (CH), 32.1 (CH_3), 32.5 (C), 34.6 (CH_2), 41.6 (CH_2), 43.3 (C), 61.8 (CH_3), 68.6 (CH), 124.1 (C), 134.0 (C), 137.2 (C), 144.1 (C), 150.2 (C), 155.6 (C), 168.6 (C), 169.0 (C), 199.4 (C). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 439.2097, encontrado: 439.2088.



143

36. Hidrólisis ácida de 143: Síntesis de (-)-taiwaniaquinol B (93).



Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (1 mL) a una disolución agitada de **143** (118 mg, 0.28 mmol) en MeOH (5 mL), y la mezcla se calienta a reflujo durante 17 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se evapora a vacío y

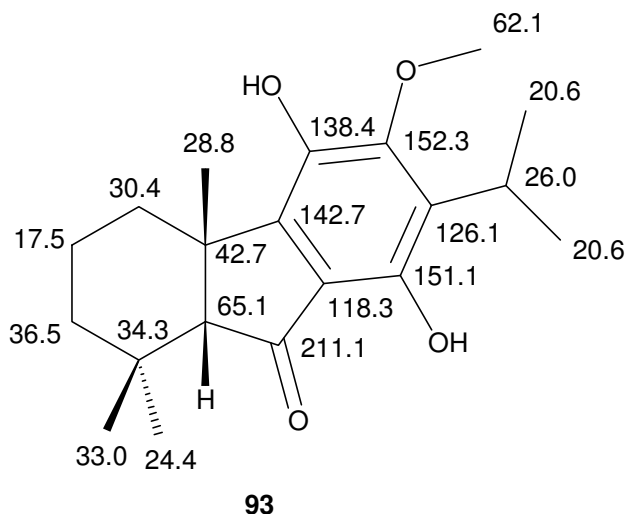
se añade éter (30 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan, se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir (-)-taiwaniaquinol B (**93**) (82 mg, 88 %), como un sólido blanco. (Pf: 143 °C)

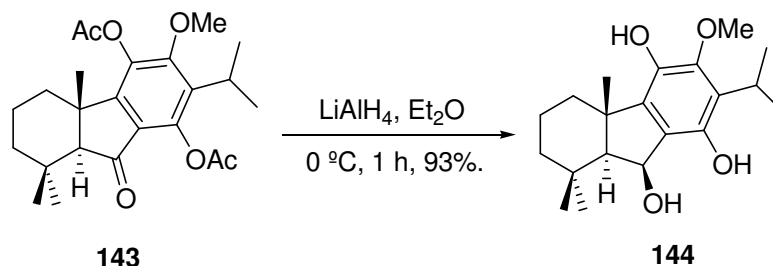
(-)-taiwaniaquinol B (93):

$[\alpha]_D^{25} = -40.6$ (c 7.0, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3287, 1647, 1621, 1449, 1423, 1326, 1114, 1020, 953, 669 cm⁻¹.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.385 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.387 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 – 1.44 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.95 - 2.11 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 3.28 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 17.5 (CH₂), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 24.4 (CH₃), 26.0 (CH), 28.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 33.0 (CH₃), 34.3 (C), 36.5 (CH₂), 42.7 (C), 62.1 (CH₃), 65.1 (CH), 118.3 (C), 126.1 (C), 138.4 (C), 142.7 (C), 151.1 (C), 152.3 (C), 211.0 (C), 151.1 (C), 152.3 (C), 211.0 (C).



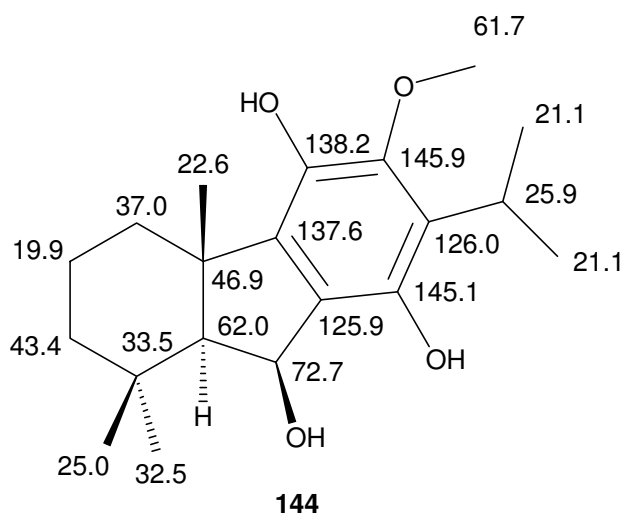
37. Tratamiento de la cetona **143 con LiAlH_4 : Síntesis de la hidroquinona****144.**

Se añade LiAlH_4 (37 mg, 39.7 mmol) a una disolución agitada de **143** (146 mg, 0.35 mmol) en dietiléter seco (15 mL), y la mezcla se agita a 0°C bajo atmósfera de argón, durante 1 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces se añade disolución de KH_2PO_4 2N (2 mL) lentamente, a 0°C , y la mezcla resultante se diluye con dietiléter (30 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua y con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25 % éter/hexano), para rendir **144** puro (109 mg, 93%), como un sólido incoloro.

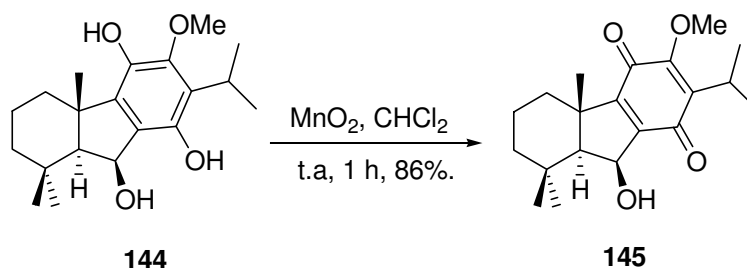
(4*b*S,8*a*S,9*S*)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4,9-triol (144):

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.5$ (c 12.4, CHCl_3).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3408, 1450, 1423, 1336, 1218, 1123, 1016, 971, 899, 758 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ :** 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.45 - 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.37 (br d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.33 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.24 (s, 2H). **NMR- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ :** 19.9 (CH_2), 21.15 (2 CH_3), 22.6 (CH_3), 25.0 (CH_3), 25.9 (CH), 32.5 (CH_3), 33.5 (C), 37.0 (CH_2), 43.4 (CH_2), 46.9 (C), 61.7 (CH_3), 62.0 (CH), 72.7 (CH), 125.9 (C), 126.0 (C), 137.6 (C), 138.2 (C), 145.1 (C), 145.9 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 357.2042, encontrado: 357.2053.



38. Oxidación del difenol **144** con MnO_2 : Síntesis de la quinona **145**.



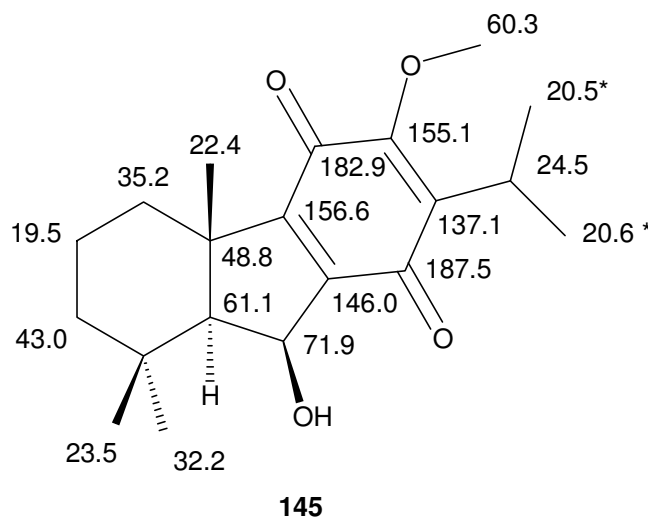
Sobre una disolución de **144** (90 mg, 0.27 mmol) en cloroformo (10 mL), se añade óxido de manganeso (IV) (146 mg, 1.68 mmoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. El sólido inorgánico se elimina mediante filtración de la mezcla a través de gel de sílice (10 g), lavandose con éter (10 mL). La combinación de filtrados se evaporan para rendir **145** (77 mg, 86%), como un sirupo amarillo.

(4bS,8aS)-9-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (145):

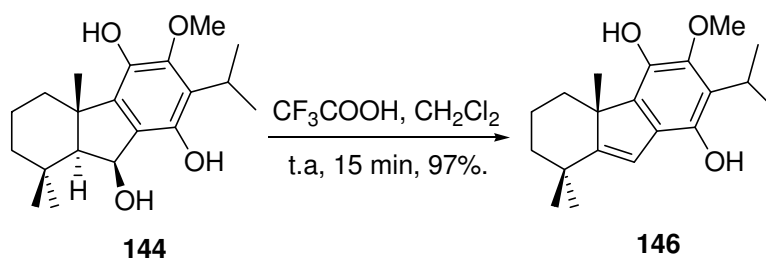
$[\alpha]_D^{25} = -26.8$ (c 10.2, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3498, 1661, 1644, 1587, 1458, 1261, 1140, 926, 771 cm^{-1} . **RMN-¹H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.09 (s, 3H), 1.15 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.33 – 1.43 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.77 – 1.92 (m, 2H), 2.24 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H),

3.22 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.12 (br d, $J = 3.7$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz)** δ : 19.5 (CH_2), 20.5 (CH_3), 20.6 (CH_3), 22.4 (CH_3), 23.5 (CH_3), 24.5 (CH), 32.2 (CH_3), 33.3 (C), 35.2 (CH_2), 43.0 (CH_2), 48.8 (C), 60.3 (CH_3), 61.1 (CH), 71.9 (CH), 137.1 (C), 146.0 (C), 155.1 (C), 156.6 (C), 182.9 (C), 187.5 (C).



39. Deshidratación del hidroxiderivado 144 mediante tratamiento con CF_3COOH .

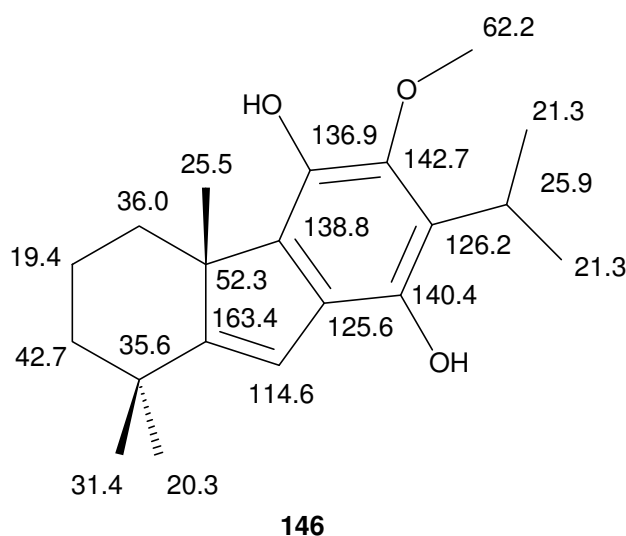


Sobre una disolución de **144** (132 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añade ácido trifluoroacético (200 μL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min, tras lo cual la CCF no muestra **144**. Entonces se añade éter y agua (20: 5 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera **146** (119 mg, 97%), como sirupo incoloro.

(S)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diol (**146**):

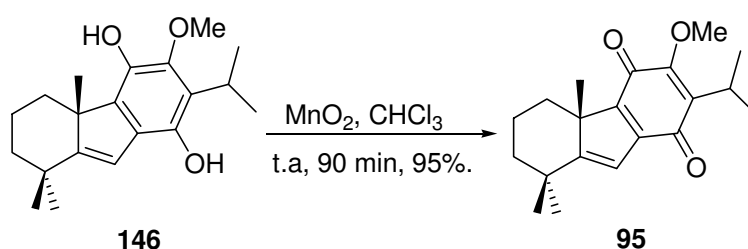
$[\alpha]_D^{25} = +1.5$ (c 8.6, CHCl_3).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3422, 1638, 1437, 1423, 1114, 1081, 1022, 758 cm^{-1} . **RMN- ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.51 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.37 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.28 (s, 1H). **RMN- ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 19.4 (CH_2), 20.3 (CH_3), 21.30 (CH_3), 21.30 (CH_3), 25.5 (CH_3), 25.9 (CH), 31.4 (CH_3), 35.6 (C), 36.0 (CH_2), 42.7 (CH_2), 52.3 (C), 62.2 (CH_3), 62.2 (CH), 114.6 (CH), 125.6 (C), 126.2 (C), 136.9 (C), 138.8 (C), 140.4 (C), 142.7 (C), 142.7 (C), 163.4 (C), 163.4 (C).



40. Preparación de (-)-taiwaniaquinona H (95) a partir de la hidroquinona

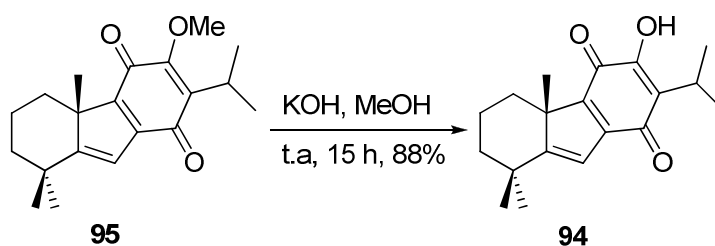
146.



Sobre una disolución de **146** (102 mg, 0.32 mmol) en cloroformo (8 mL) se añade óxido de manganeso (IV) (150 mg, 1.72 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 min, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Siguiendo el mismo procesado usado para obtener **145**, se obtienen 93 mg de (-)-taiwaniaquinona H (**95**) (95%) como un sirupo rojo.

(-)-taiwaniaquinona H (95):

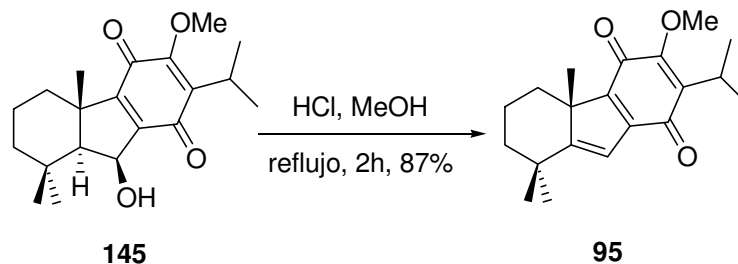
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.05–1.14 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.220 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.223 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 13.1, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 1.93 (qt, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 3.26 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.38 (s, 1H).

41. Preparación de (-)-dichroanona (94) a partir de (-)-taiwaniaquinona H (95).

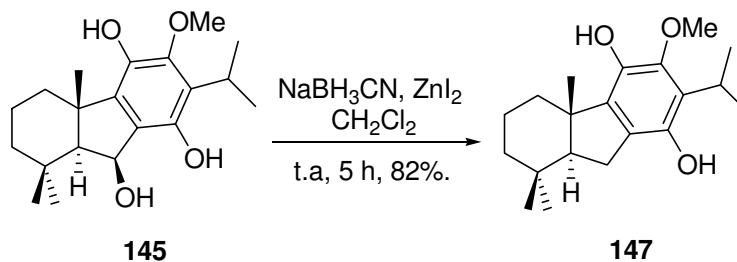
Se añade disolución de KOH en metanol (2N, 4 mL) sobre una disolución de **95** (117 mg, 0.37 mmol) en metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. Siguiendo el mismo procesado empleado para obtener **11** a partir de **9** se obtiene **94** puro (98 mg, 88%), como un sirupo incoloro.

(-)-dichroanona (94):

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.04–1.17 (m, 2H), 1.231 (s, 3H), 1.234 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.238 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 13.2, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 1.91 (qt, *J* = 13.9, 3.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 12.4, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 3.21 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H).

42. Preparación de (-)-taiwaniaquinona H (95) a partir de la quinona 145.

Se añade ác. clorhídrico concentrado (0.5 mL) a una disolución agitada de **145** (120 mg, 0.36 mmol) en metanol (4 mL), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se adiciona éter y agua (30: 10 mL). Las fases se agitan y se separan, y la fase orgánica se lava con agua y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 % éter/hexano), para rendir **95** (100 mg, 87%), como un sirupo rojo.

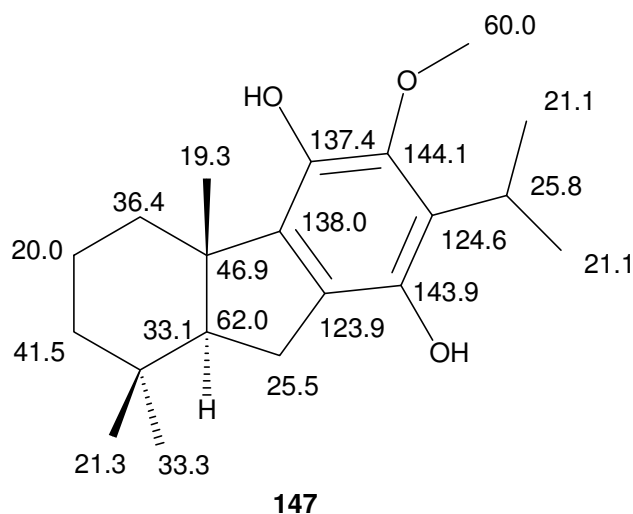
43. Reducción catiónica del grupo hidroxilo del compuesto 145.

Sobre una disolución agitada de **145** (117 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (10 mL) se añaden a temperatura ambiente ioduro de zinc (164 mg, 2.62 mmol) y cianoborohidruro sódico (166 mg, 0.52 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces la mezcla se filtra a través de un lecho de gel de sílice (16 g), y se lava con éter (50 mL). La combinación de filtrados se evaporan rindiendo **147** puro (91 mg, 82%), como un sirupo incoloro.

(4*b*S,8*a*S)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diol (147):

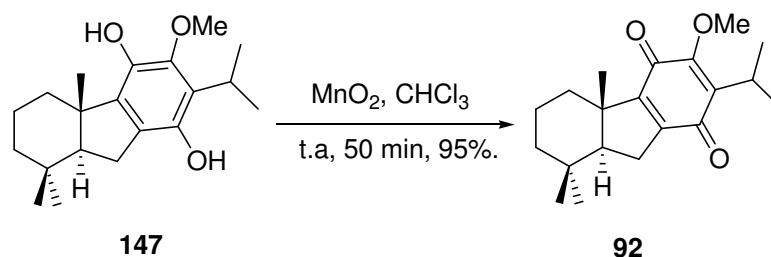
$[\alpha]_D^{25} = -38.4$ (c 6.8, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3462, 1450, 1425, 1336, 1243, 1078, 1022, 897, 754 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)** δ (ppm): 0.96 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.6, 4.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.59 - 1.60 (m, 2H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 2.40 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.33 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)** δ (ppm): 19.3 (CH₃), 20.0 (CH₂), 21.10 (CH₃), 21.14 (CH₃), 21.3 (CH₃), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH), 33.1 (C), 33.3 (CH₃), 36.4 (CH₂), 41.5 (CH₂), 46.9 (C), 60.0 (CH₃), 62.0 (CH), 123.9 (C), 124.6 (C), 137.4 (C), 138.0 (C), 143.9 (C), 144.1 (C), 137.4 (C), 144.1 (C), 124.6 (C), 143.9 (C), 123.9 (C), 124.6 (C), 143.9 (C), 144.1 (C). **HRMS (FAB)** m/z : calcd para C₂₀H₃₀O₃Na (M+Na⁺) 341.2093, encontrado: 341.2085.



44. Preparación de (-)-taiwaniaquinona G (92) a partir de la hidroquinona

147.

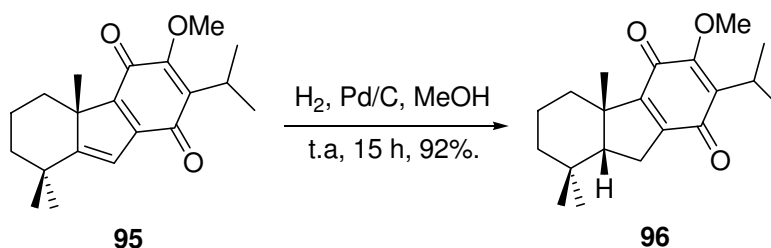


Sobre una disolución de **147** (77 mg, 0.24 mmol) en cloroformo (8 mL) se añade óxido de manganeso (IV), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 50 min. Siguiendo el mismo procesado usado para obtener **145**, se obtiene (-)-taiwaniaquinona G (**92**) (72 mg, 95%), como sirupo rojo.

(-)-taiwaniaquinona G (92):

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.74 (dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz, 1H), 1.89 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 18.0, 11.5$ Hz, 1H), 3.20 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

45. Preparación de 5-*epi*-taiwaniaquinona G (96), a partir de (-)-taiwaniaquinona H (95)



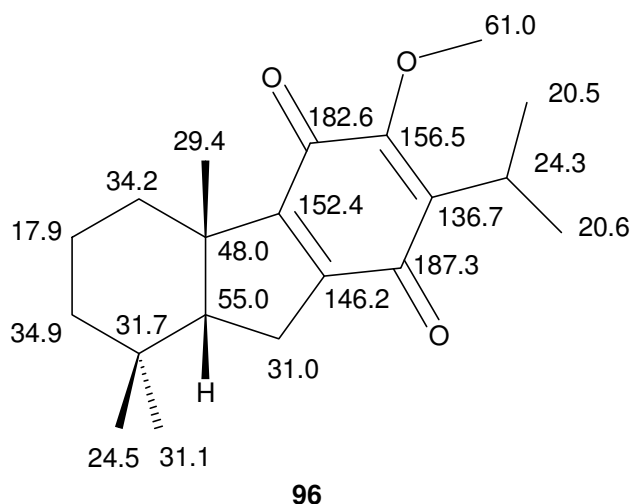
Sobre una disolución de **95** (64 mg, 0.20 mmol) en metanol seco (20 mL), se añade Pd/C 10% (60 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 h. Tras filtrar y concentrar se obtiene **96** (59 mg, 92 %), como un sirupo amarillo.

5-*epi*-Taiwaniaquinona G (96):

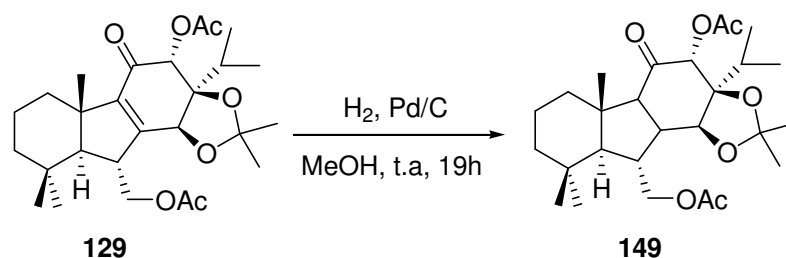
$[\alpha]_D^{25} = + 60.0$ (c 6.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1648, 1591, 1458, 1287, 1261, 1013, 746 cm⁻¹. **RMN-¹H** (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.92 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.74 (dd, $J = 11.6, 8.6$ Hz, 1H), 1.89 (br d, $J = 13.5, 1H$), 2.36 (dd, $J = 18.1, 11.5$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 18.1, 8.0$ Hz, 1H), 3.20 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ

(ppm): 17.9 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 24.3 (CH), 24.5 (CH₃), 29.4 (CH₃), 31.0 (CH₂), 31.1 (CH₃), 31.7 (C), 34.2 (CH₂), 34.9 (CH₂), 48.0 (C), 55.0 (CH), 61.0 (CH₃), 136.7 (C), 146.2 (C), 152.4 (C), 156.5 (C), 182.6 (C), 187.3 (C). **HRMS (FAB) *m/z***: calcd para C₂₀H₂₈O₃Na (M+Na⁺) 339.1936, encontrado: 339.1947.



46. Hidrogenación catalítica del compuesto 129.

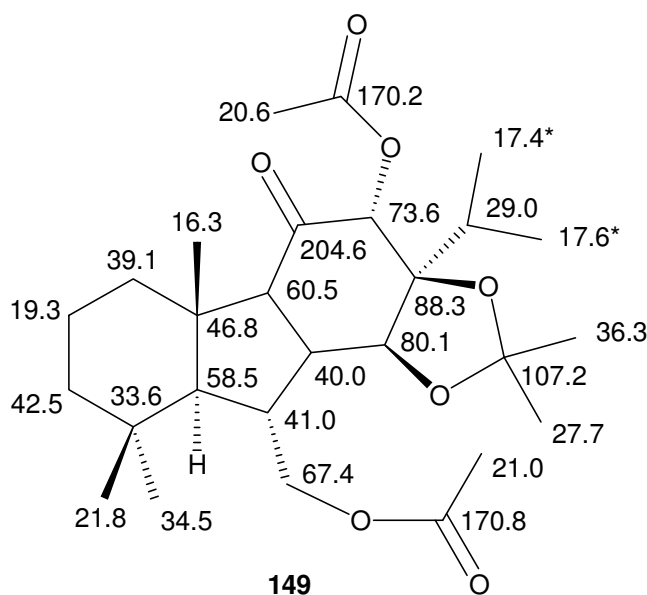


Sobre una disolución de **129** (200 mg, 0.42 mmol) en MeOH seco (30 mL) se añade Pd/C al 10% (70 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 19 h. Tras filtrar y concentrar se obtiene **149** (165 mg, 82%), como un sirupo incoloro.

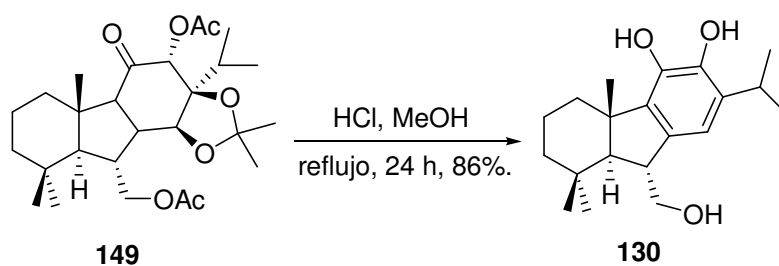
(3aS,4R,5bS,10R,10bS)-10-(acetoximetil)-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametil-5-oxo-dodecahidro-3aH-fluoren[1,2-d][1,3]dioxol-4-il acetato (**149**):

$[\alpha]_D^{25} = -35.9$ (c = 14.0 CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1743, 1587, 1479, 1464, 1449, 1381, 1234, 1174, 1092, 1045, 883, 803, 769, 667 cm^{-1} . **RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm):** 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.10 - 1.70 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.83 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25 - 2.47 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.2, 3.8$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ :** 16.3 (CH_3), 17.4 (CH_3), 17.6 (CH_3), 19.3 (CH_2), 20.6 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.8 (CH_3), 26.3 (CH_3), 27.7 (CH_3), 29.0 (CH), 33.6 (C), 34.5 (CH_3), 39.1 (CH_2), 40.0 (CH), 41.0 (CH), 42.5 (CH_2), 46.8 (C), 58.5 (CH), 60.5 (CH), 67.4 (CH_2), 73.6 (CH), 80.1 (CH), 88.3 (C), 107.2 (C), 170.2 (C), 170.8 (C), 204.6 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 501.2828, encontrado: 501.2819.

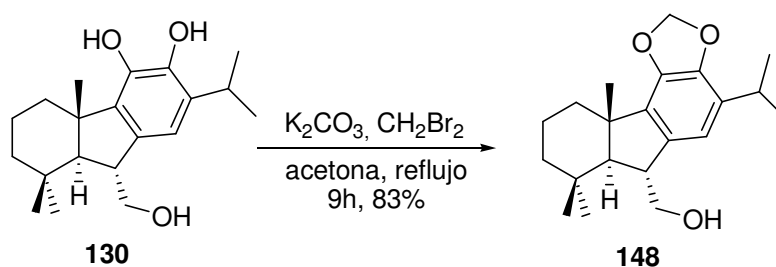


47. Tratamiento del compuesto 149 con HCl: Síntesis del catecol 130.



Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (1 mL) a una disolución agitada de **149** (178 mg, 0.37 mmol) en MeOH (12 mL), y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y se añade éter (30 mL) y agua (10 mL); las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua, con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente a vacío resulta un crudo el cual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (45 % éter/hexano), para rendir **130** (101 mg, 86%), como un sirupo incoloro.

48. Protección del catecol **130** en forma de metilendioxi.



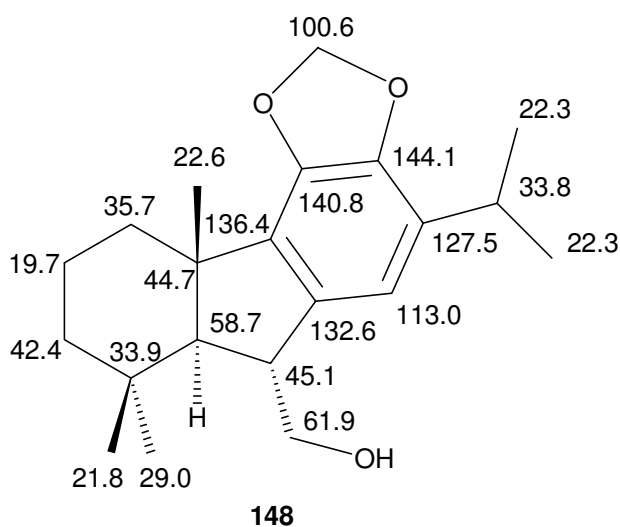
Sobre una disolución de **130** (100 mg, 0.31 mmol) en acetona (20 mL) se añade carbonato potásico (129 mg, 0.93 mmol) y dibromometano (44 μ L, 0.62 mmol), y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 9h, comprobando mediante CCF la total consumición del material de partida. A continuación se evapora la acetona, se añade éter y agua (50: 20 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL), y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), rindiendo **148** (86 mg, 83%), como un sirupo incoloro.

((6R,6aS,10aS)-4-isopropil-7,7,10a-trimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-fluoreno[3,4-d][1,3]dioxol-6-il)metanol (148):

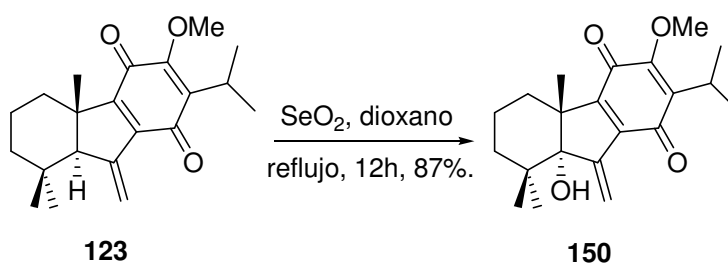
$[\alpha]_D^{25} = -7.7$ (c 10.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3552, 1646, 1427, 1258, 1171, 1057, 970 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz)** δ (ppm): 1.09 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H),

1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.17-1.35 (m, 2H), 1.48 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.20 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.00 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm):** 19.7 (CH_2), 21.8 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.6 (CH_3), 29.0 (CH_3), 33.8 (CH), 33.9 (C), 35.7 (CH_2), 42.4 (CH_2), 44.7 (C), 45.1 (CH), 58.7 (CH), 61.9 (CH_2), 100.6 (CH_2), 113.0 (CH), 127.5 (C), 132.6 (C), 136.4 (C), 140.8 (C), 144.1 (C).



49. Preparación del alcohol 150 mediante oxidación alílica del alqueno 123.



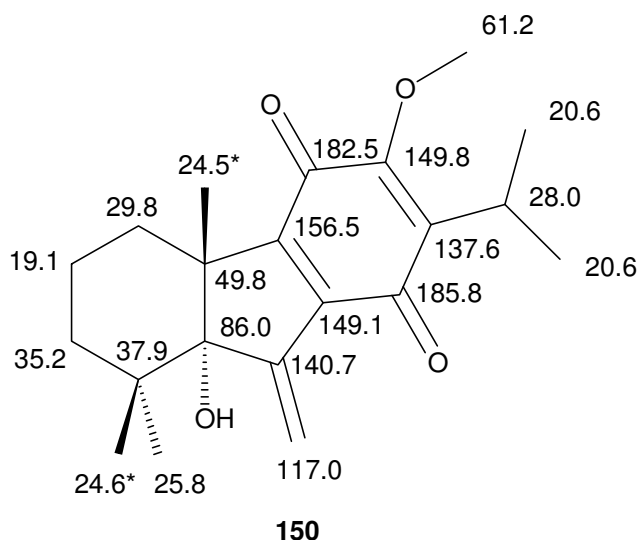
Sobre una disolución de **123** (227 mg, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añade dióxido de selenio (95 mg, 0.85 mmol), y la mezcla se agita a reflujo 12h, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces el disolvente se elimina a vacío y el residuo se diluye con éter y agua (35: 10 mL), y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con agua (20 mL), con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante

cromatografía en gel de sílice (15 % éter/hexano), para rendir **150** (206 mg, 87 %), como un sirupo amarillo.

(4*bR*,8*aS*)-8*a*-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diona (150**):**

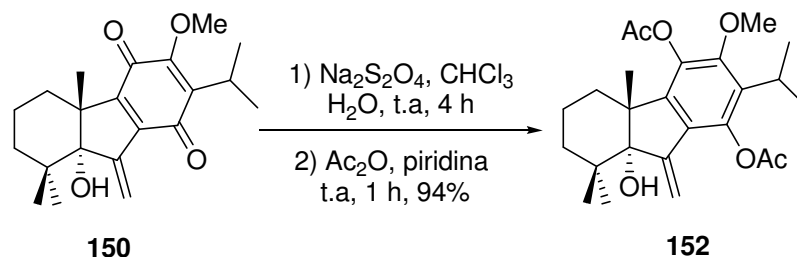
$[\alpha]_D^{25} = -107.1$ (c 2.3, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3552, 1656, 1461, 1290, 1264, 1148, 758 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 0.75 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20-1.70 (m, 6H), 2.63 (dt, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 3.23 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.26 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 19.1 (CH₂), 20.59 (CH₃), 20.59 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.6 (CH₃), 25.8 (CH₃), 28.0 (CH), 29.8 (CH₂), 35.2 (CH₂), 37.9 (C), 49.8 (C), 61.2 (CH₃), 86.0 (C), 117.0 (CH₂), 137.6 (C), 140.7 (C), 149.1 (C), 149.8 (C), 156.5 (C), 182.5 (C), 185.8 (C). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₁H₂₈O₄Na (M+Na⁺) 367.1885, encontrado: 367.1874.



*valores intercambiables

50. Reducción de la quinona **150** y acetilación de la correspondiente hidroquinona.

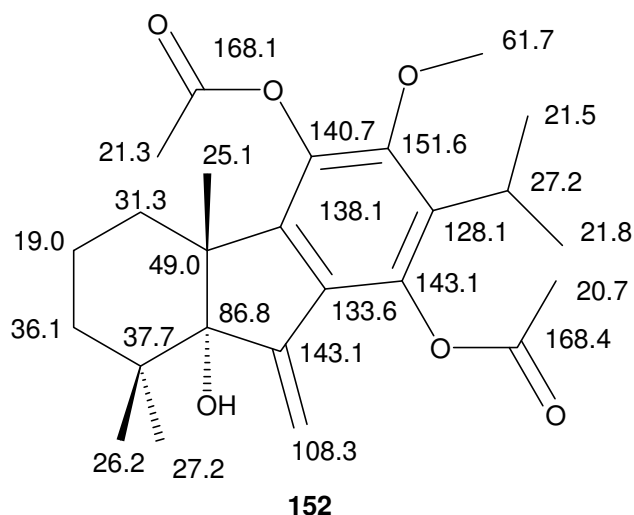


La reducción se realiza siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la obtención de **141** y el crudo resultante (173 mg) se disuelve en piridina (3 ml) y se añade, a 0 °C, anhídrido acético (1 mL), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 1 h, comprobando mediante CCF que no queda material de partida. A continuación, se añade agua (2 mL), a 0 °C, para parar la reacción, y la mezcla se agita durante 10 minutos. Trascurrido este periodo se añade éter (60 mL) y las fases se agitan y se separan. La fase orgánica se lava con disolución de HCl 2N (5 x 10 mL), con agua (25 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 x 25 mL) y con salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **152** (203 mg, 94%), como un sirupo incoloro.

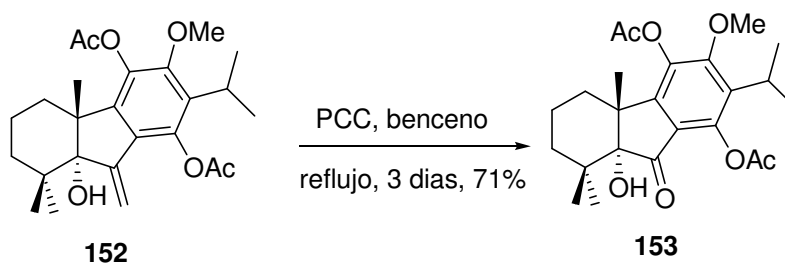
(4bR,8aS)-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metileno-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoreno-1,4-diil diacetato (152):

$[\alpha]_D^{25} = -23.9$ (c 11.2, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3546, 1770, 1455, 1369, 11.09, 1016, 757 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm):** 0.52 (s, 3H), 0.87 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.44-1.63 (m, 3H), 1.71 (s, 1H), 2.34 (s, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 19.0 (CH₂), 20.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.8 (CH₃), 25.1 (CH₃), 26.2 (CH₃), 27.2 (CH), 27.2 (CH₃), 31.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 37.7 (C), 49.0 (C), 61.7 (CH₃), 86.8 (C), 108.3 (CH₂), 128.1 (C), 133.6 (C), 138.1 (C), 140.7 (C), 143.1 (C), 150.9 (C), 151.6 (C), 168.1 (C), 168.4 (C).



51. Tratamiento del hidroxialqueno 152 con PCC: Síntesis de la hidroxicetona 153.



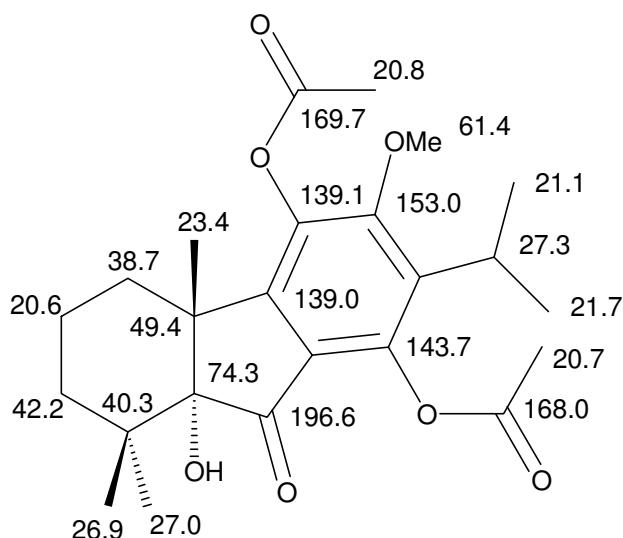
Sobre una disolución agitada de **152** (246 mg, 0.57 mmol) en benceno seco (15 mL) se añade clorocromato de piridinio (PCC) (614 mg, 2.85 mmol), y la mezcla se agita a reflujo bajo atmósfera de argón durante 3 días, tras lo cual la CCF no muestra material de partida. Entonces la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice y se lava con éter (30 mL). El filtrado se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 % éter/hexano), para rendir **153** puro (175 mg, 71%), como un sirupo incoloro.

(4bR,8aR)-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-oxo-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoreno-1,4-diil diacetato (153):

$[\alpha]_D^{25} = -14.1$ (c 15.3, CHCl_3).

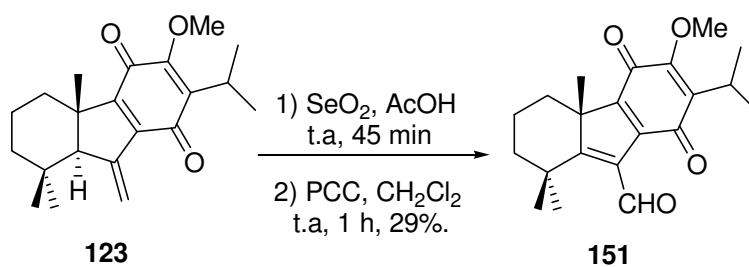
IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3539, 1774, 1720, 1612, 1456, 1367, 1313, 1183, 1117, 1021, 758 cm^{-1} . **RMN-¹H (CDCl₃, 600 MHz)** δ (ppm): 1.11-1.51 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.79

(m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):** 20.6 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.1 (CH₃), 21.7 (CH₃), 23.4 (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.3 (CH), 38.7 (CH₂), 40.3 (C), 42.2 (CH₂), 54.3 (C), 61.4 (CH₃), 74.3 (C), 124.1 (C), 135.3 (C), 139.0 (C), 139.1 (C), 143.7 (C), 153.0 (C), 168.0 (C), 169.7 (C), 196.6 (C).



52. Preparación de *o*-metil taiwaniaquinona D (**56**) a partir de la quinona

123.



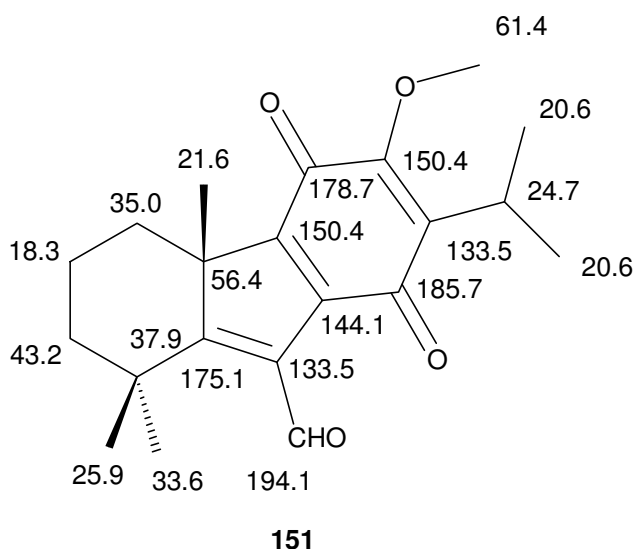
Sobre una disolución de **123** (168 mg, 0.51 mmol) en ác. acético glacial (15 mL) se añade dióxido de selenio (47 mg, 0.42 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 min, tras lo cual la CCF no muestra **123**. Entonces se adiciona HCl 2 N (2 mL), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. Posteriormente se diluye la mezcla con éter (40 mL), se lava con agua (10 x 15 mL) y con salmuera, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío genera un crudo (154 mg) que se usa en la siguiente etapa sin purificar.

Sobre una disolución agitada de este crudo (154 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se adiciona clorocromato de piridinio (232 mg, 1.08 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. Entonces se adiciona éter (10 mL) y la mezcla resultante se filtra a través de gel de sílice, y se lava con éter (2 x 10 mL). El filtrado se evapora generando un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10 % éter/hexano), obteniéndose *O*-metil taiwaniaquinona D (**151**) (50 mg, 29 %), como un sirupo amarillo.

***O*-metiltaiwaniaquinona D (151):**

$[\alpha]_D^{25} = -54.5$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 1699, 1648, 1541, 1458, 1287, 1267, 1032, 756, 668 cm⁻¹. **RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm):** 1.18 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.23 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 10.43 (s, 1H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm):** 18.3 (CH₂), 20.57 (CH₃), 20.62 (CH₃), 21.6 (CH₃), 24.7 (CH), 25.9 (CH₃), 33.6 (CH₃), 35.0 (CH₂), 37.9 (C), 43.2 (CH₂), 56.4 (C), 61.4 (CH₃), 133.5 (C), 136.3 (C), 144.4 (C), 150.4 (C), 157.0 (C), 175.1 (C), 178.7 (C), 185.7 (C), 193.9 (CH). **HRMS (FAB) m/z :** calcd para C₂₁H₂₆O₄Na (M+Na⁺) 365.1729, encontrado: 365.1738.



CONCLUSIONES

» Se han obtenido una serie de sintones quirales, útiles en la preparación de terpenoides bioactivos, mediante degradación del anillo C del ácido abiético (**1**), y se ha desarrollado una estrategia eficaz para funcionalizar el ácido abiético (**1**) en el carbono C-3, a través de la cual se puede afrontar la síntesis de 3-hidroxi terpenos y compuestos relacionados. De esta forma, se ha completado la primera síntesis de vitedoin B (**52**), en 16 etapas, con un rendimiento del 9,3 % y de negundoin A (**62**) en 21 etapas, con un rendimiento del 4.3 %.

» Se describe un protocolo selectivo de síntesis de espiro enol éteres, a través del tratamiento de β -cetoésteres insaturados con el sistema I_2/PPh_3 . Utilizando esta nueva metodología se ha realizado la primera síntesis estereoselectiva del aldehído tripanocida **85**, a partir de esclareol, en 4 etapas y con un rendimiento del 46.4%; esta ha sido la etapa clave en la síntesis de negundoin A (**62**).

» Se ha descrito un procedimiento para transformar en un único producto la mezcla de compuestos que se obtienen mediante descarboxilación radicalaria directa del ácido abiético (**1**) y sus derivados, aumentando de esta manera la aplicabilidad de dicha descarboxilación.

» Se ha desarrollado una estrategia que permite acceder a los tres tipos de esqueletos presentes en los taiwaniaquinoides, a partir de la α,β -enona **108**, cuya obtención está descrita a partir de varias fuentes. Dicha estrategia se basa en la obtención de la α,β -enona **104**, intermedio común que permite la obtención de todos los compuestos de esta familia.

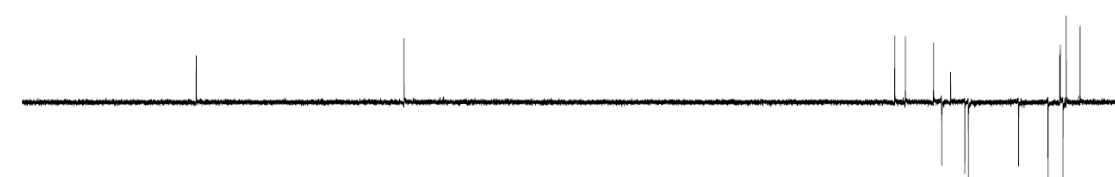
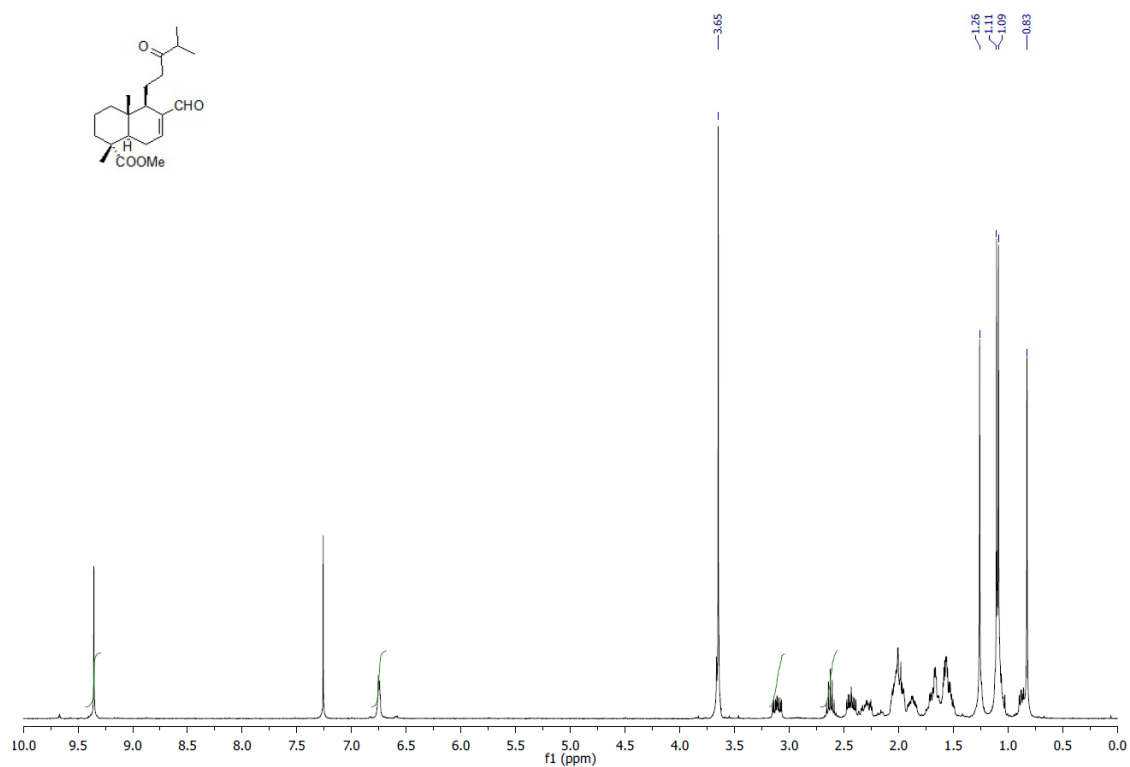
» Utilizando esta nueva estrategia se ha descrito por vez primera la síntesis de taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, con unión interanular A/B *trans*, y que poseen un carbono adicional en el anillo ciclopentánico, como son las taiwaniaquinonas A (**90**) y F (**91**). La síntesis de taiwaniaquinona A (**90**) se ha llevado a cabo en 12 etapas, con un rendimiento del 23.3%, y para la síntesis de taiwaniaquinona F (**91**) se han empleado 13 etapas, siendo el rendimiento global del 17.2%.

» De esta misma manera se han sintetizado taiwaniaquinol A (**93**) (16 etapas, 17.4 %), taiwaniaquinona G (**92**) (18 etapas, 14.4 %), taiwaniaquinona H (**95**) (18 etapas, 17.0 %) y dichroanona (**94**) (19 etapas, 15.0 %).

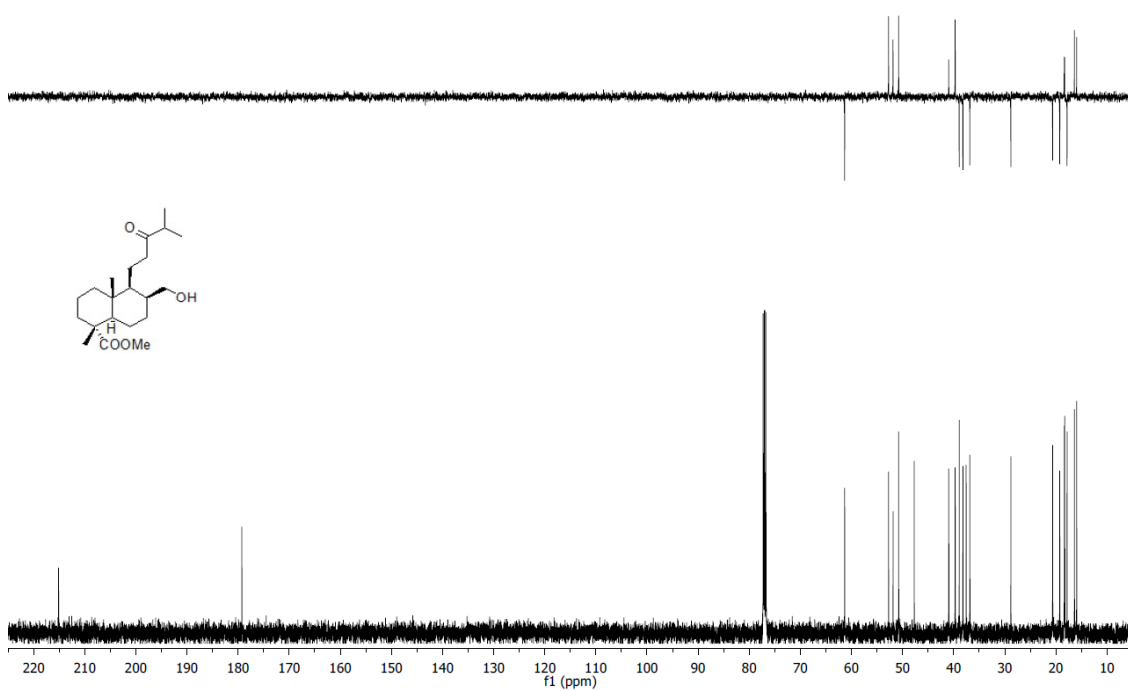
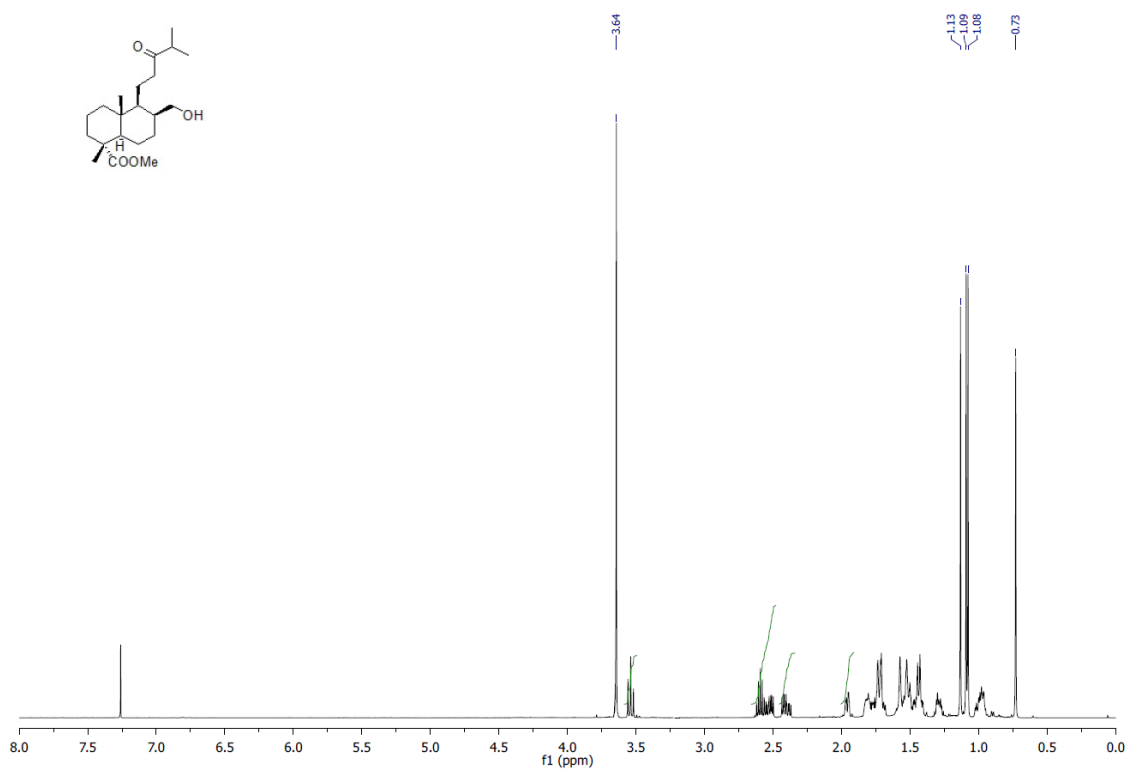
» Se ha confirmado que en el esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno la unión interanular A/B *cis* es mucho más estable que la unión A/B *trans*, y se ha formulado la hipótesis de que taiwaniaquinol B (**4**) quizás no sea un producto natural, sino fruto de la epimerización del natural taiwaniaquinol E (**136**), durante el proceso de aislamiento.

» Se ha descartado experimentalmente la ruta biogenética postulada por Cheng para la síntesis de taiwaniaquinoides, y se ha postulado una nueva, basada en la ruptura del enlace C7-C8 de un derivado de abietano.

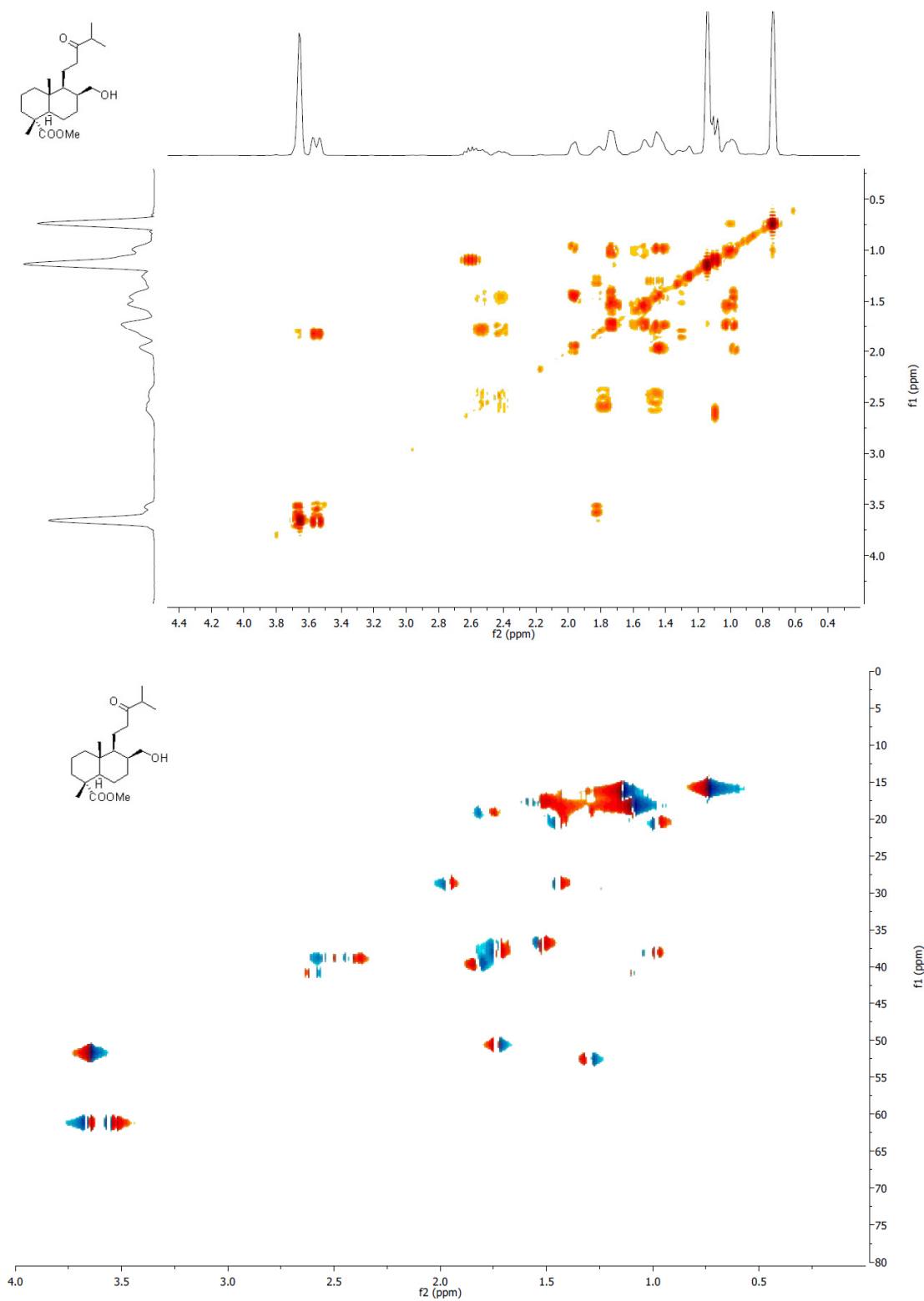
ESPECTROS



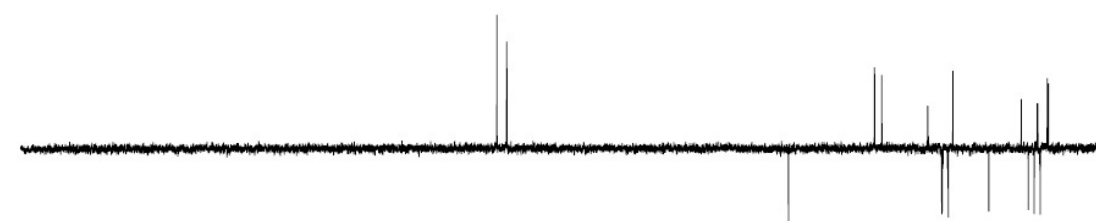
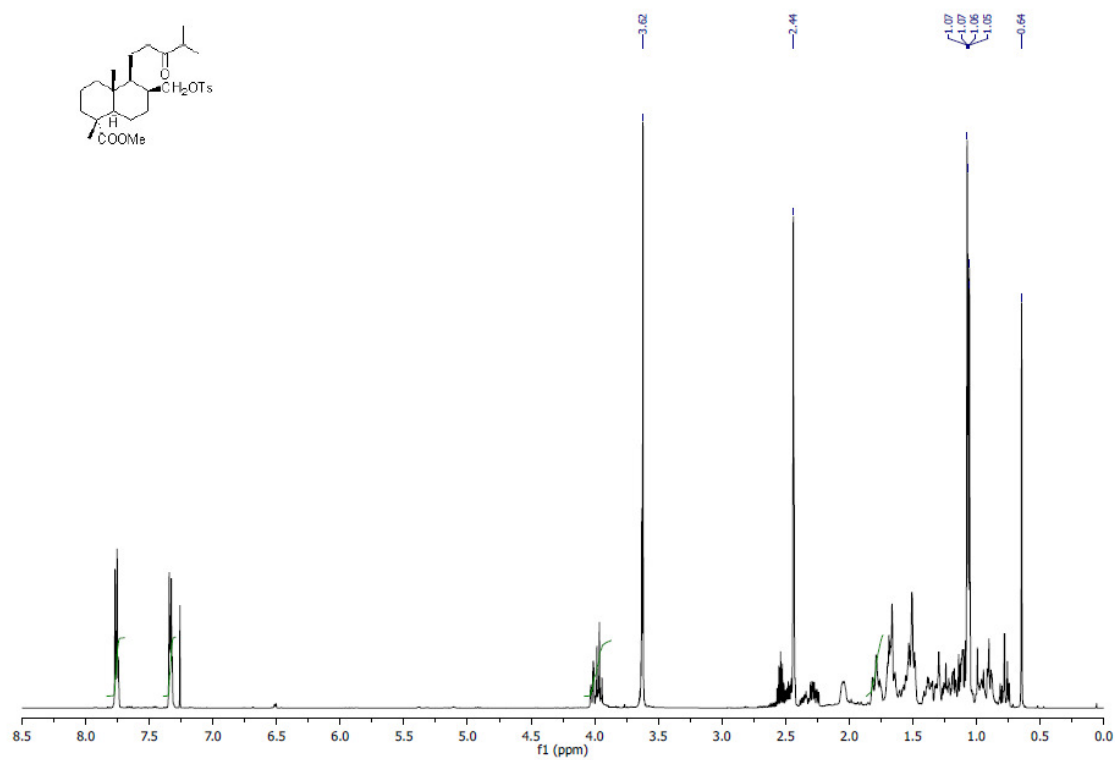
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de $[1R-(1\alpha,4a\beta,5\beta,8a\alpha)]$ -6-formil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftaleno-1-carboxilato de metilo (**6**).



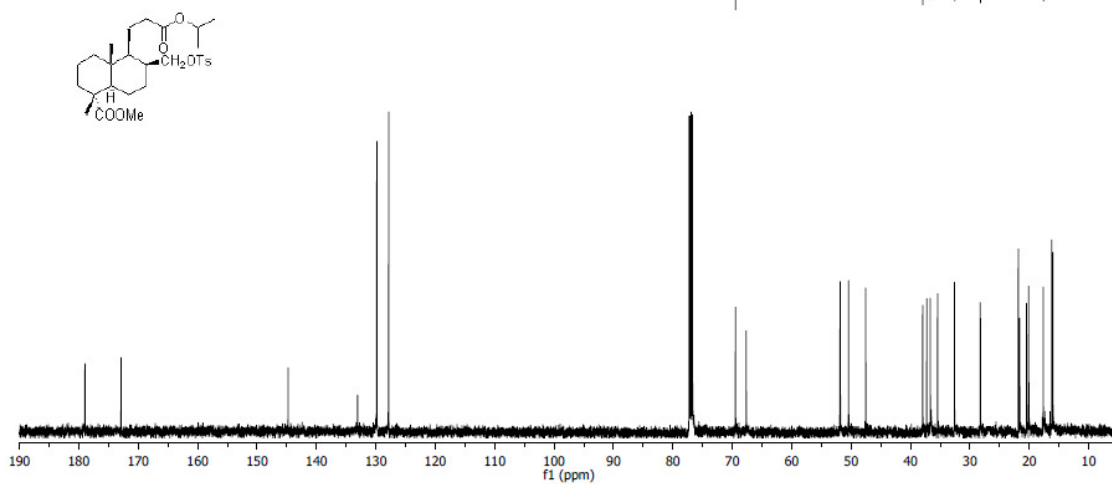
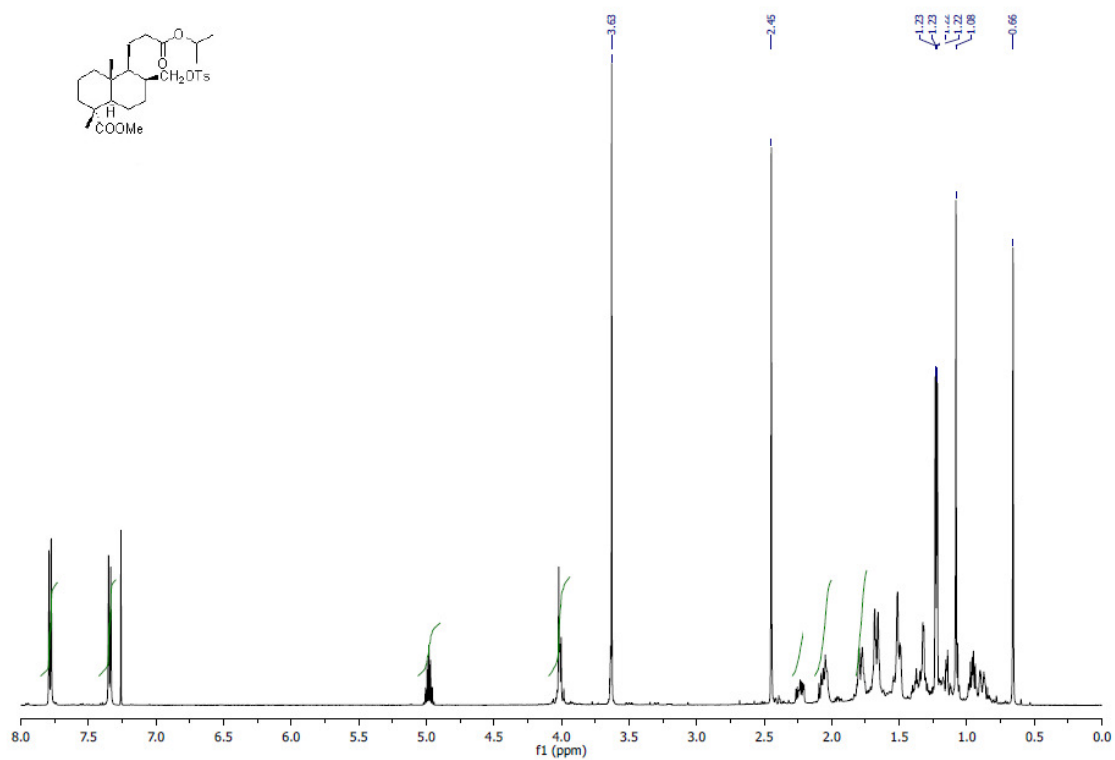
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de $[1R-(1\alpha,4a\beta,5\beta,6\alpha,8a\alpha)]$ -decahidro-6-hidroxi-metil-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftaleno-1-carboxilato de metilo (**8**).



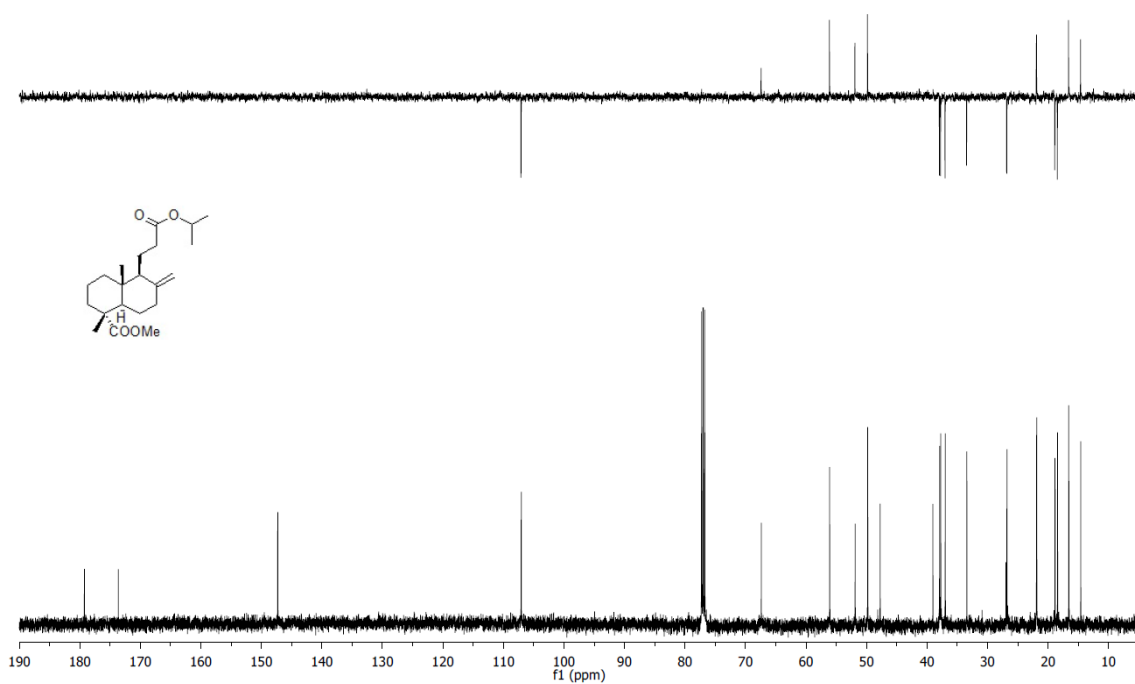
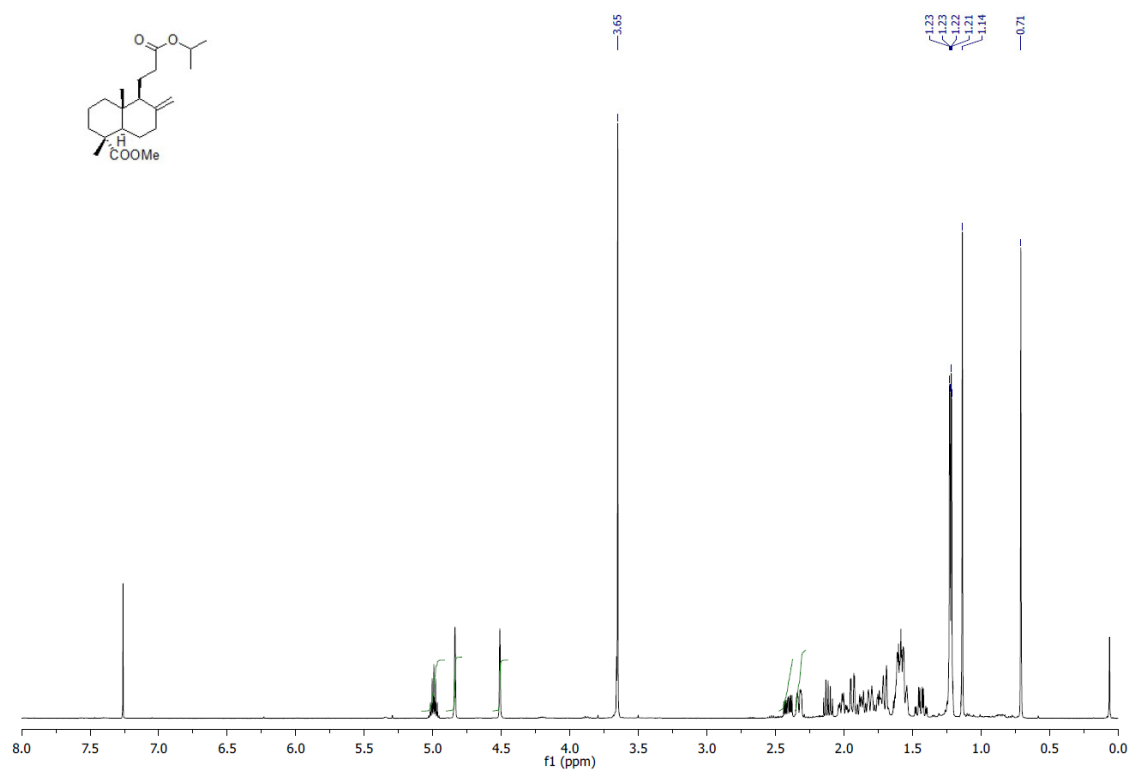
Espectros bidimensionales COSY y HSQC de *[1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,6 α ,8 α)]*-decahidro-6-hidroximetil-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftaleno-1-carboxilato de metilo (**8**).



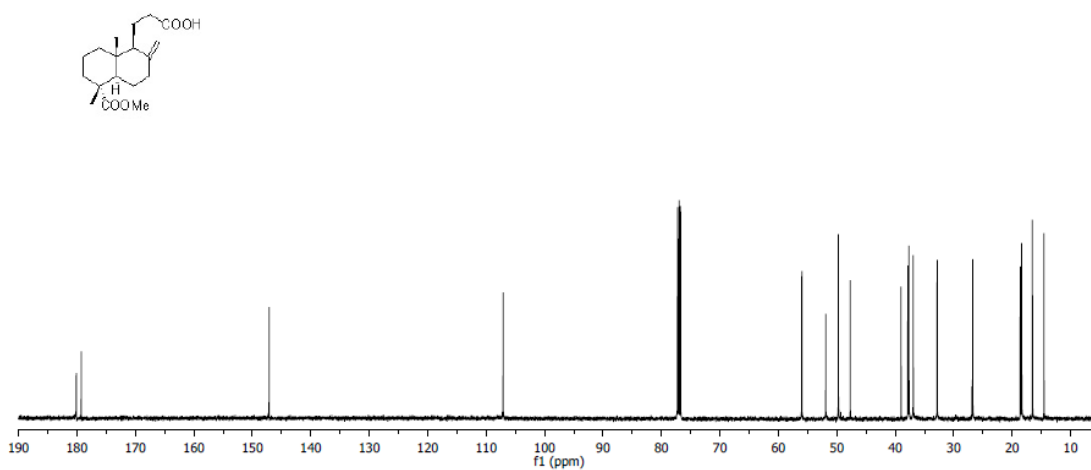
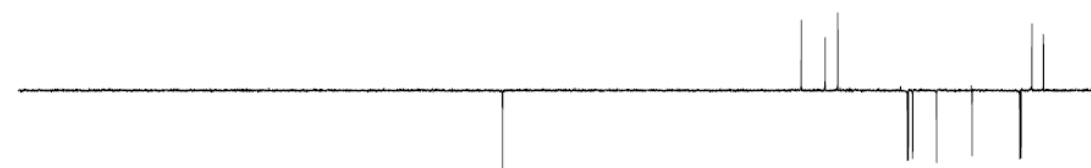
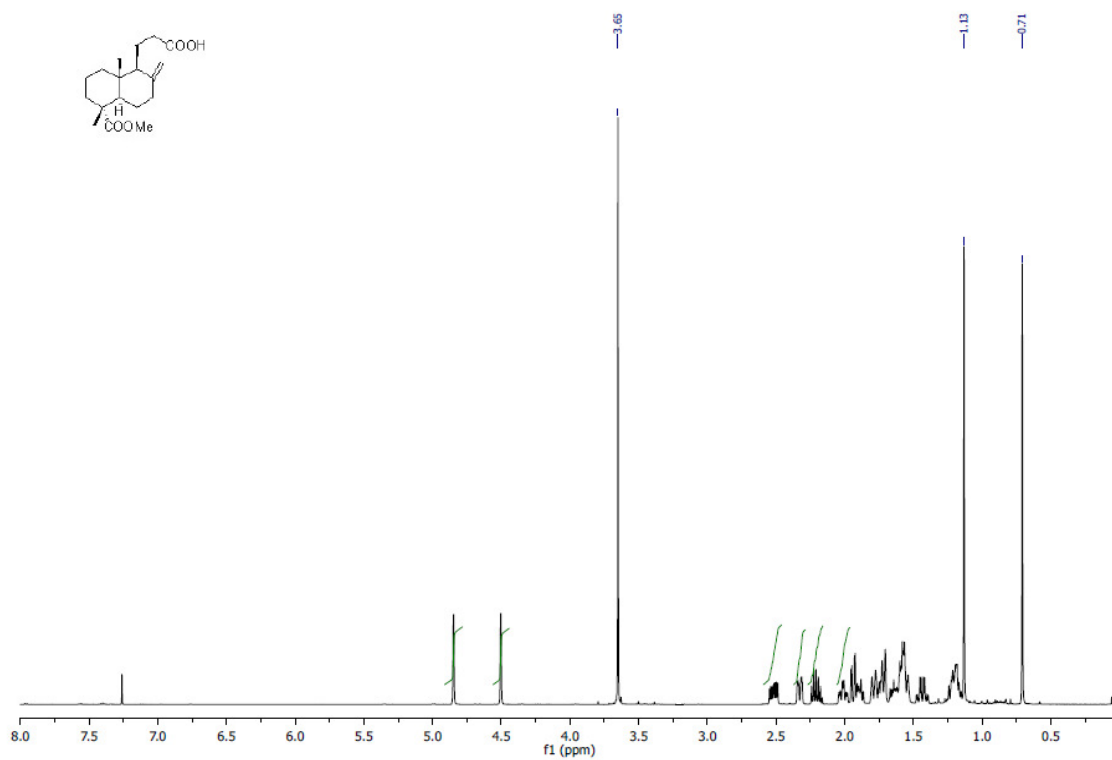
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *[1R-(1 α ,4 α β ,5 β ,6 α ,8 α α)]*-decahidro-6-(4-metilbencenosulfoxi)-metil-1,4 α -dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-naftalenocarboxilato de metilo (**2**).



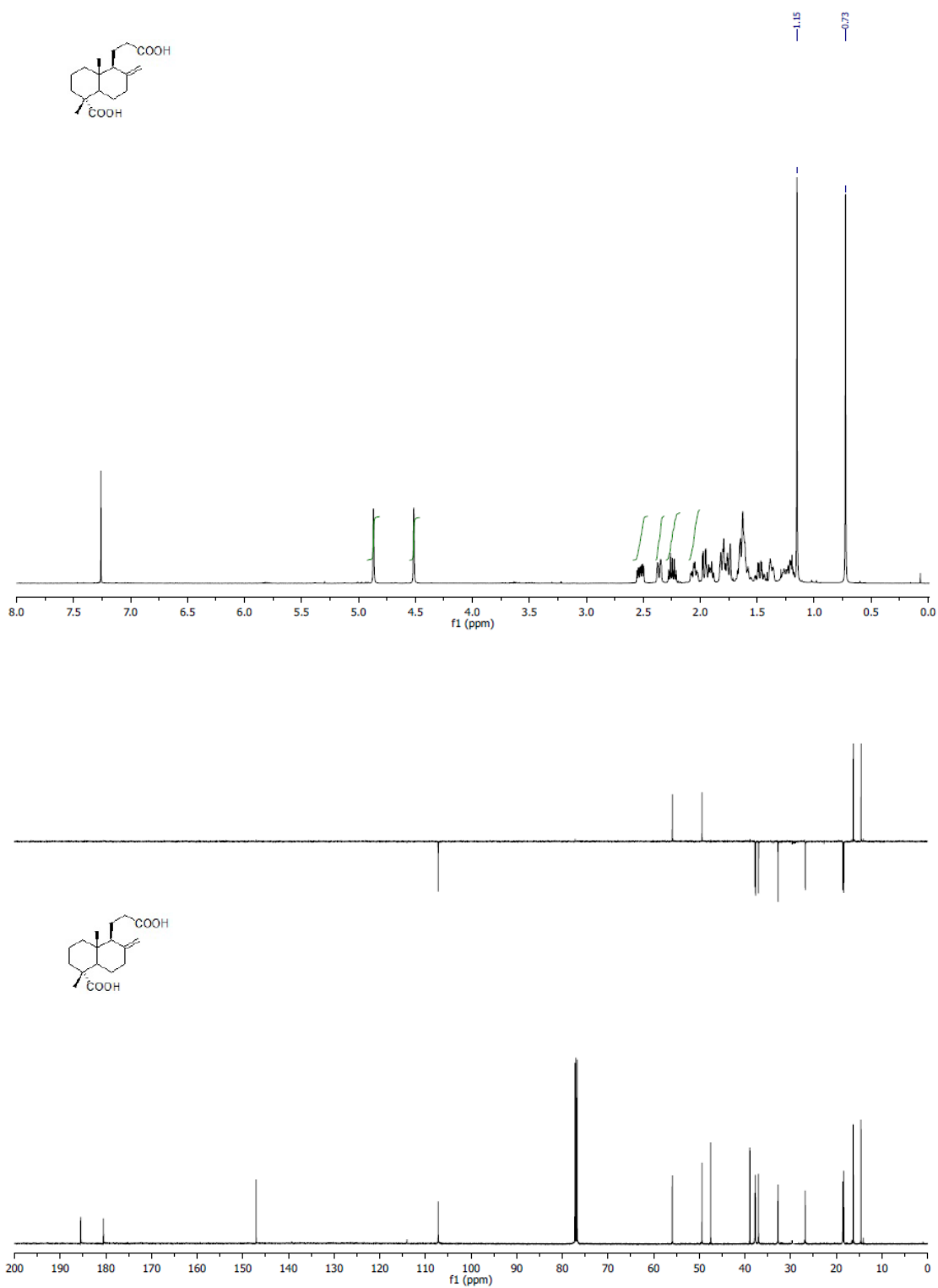
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *12-isopropiloxicarbonil-17-p-toluensulfoniloxi-13,14,15,16-tetranorlabdan-18-oato de metilo (10)*.



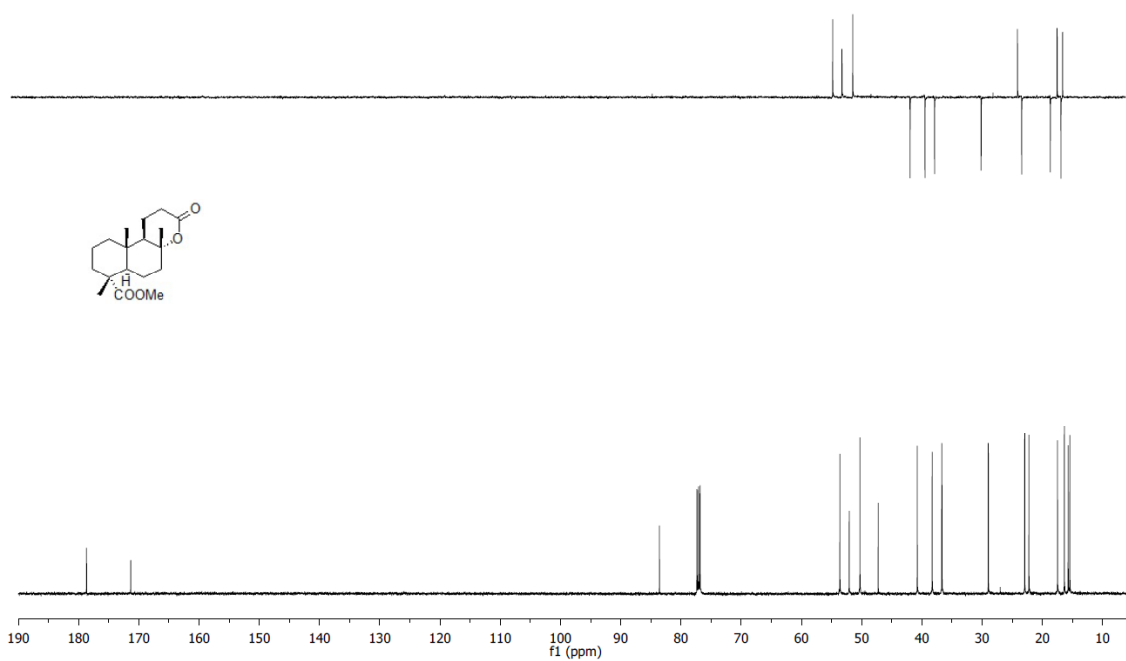
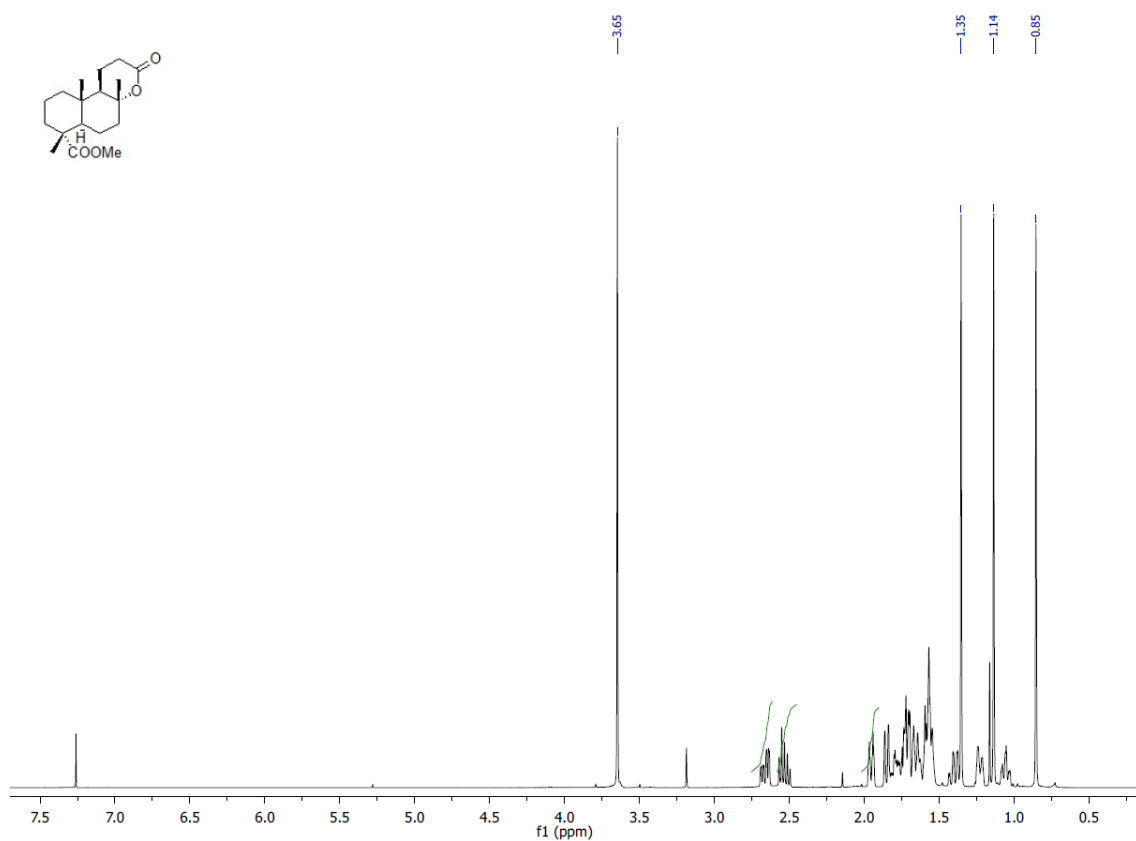
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 12-isopropiloxicarbonil-13,14,15,16-tetranorlabd-8 (17)-en-18-oato de metilo (9).



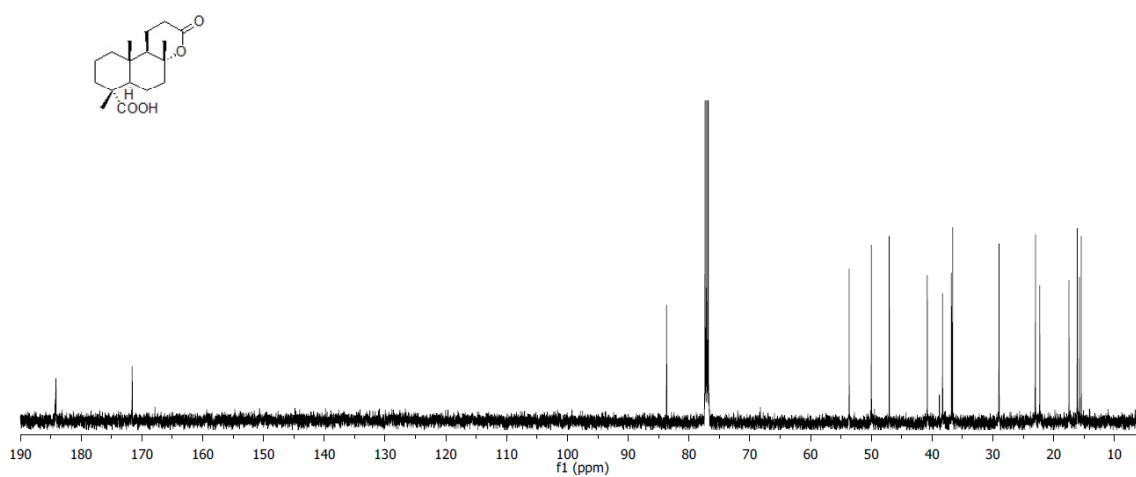
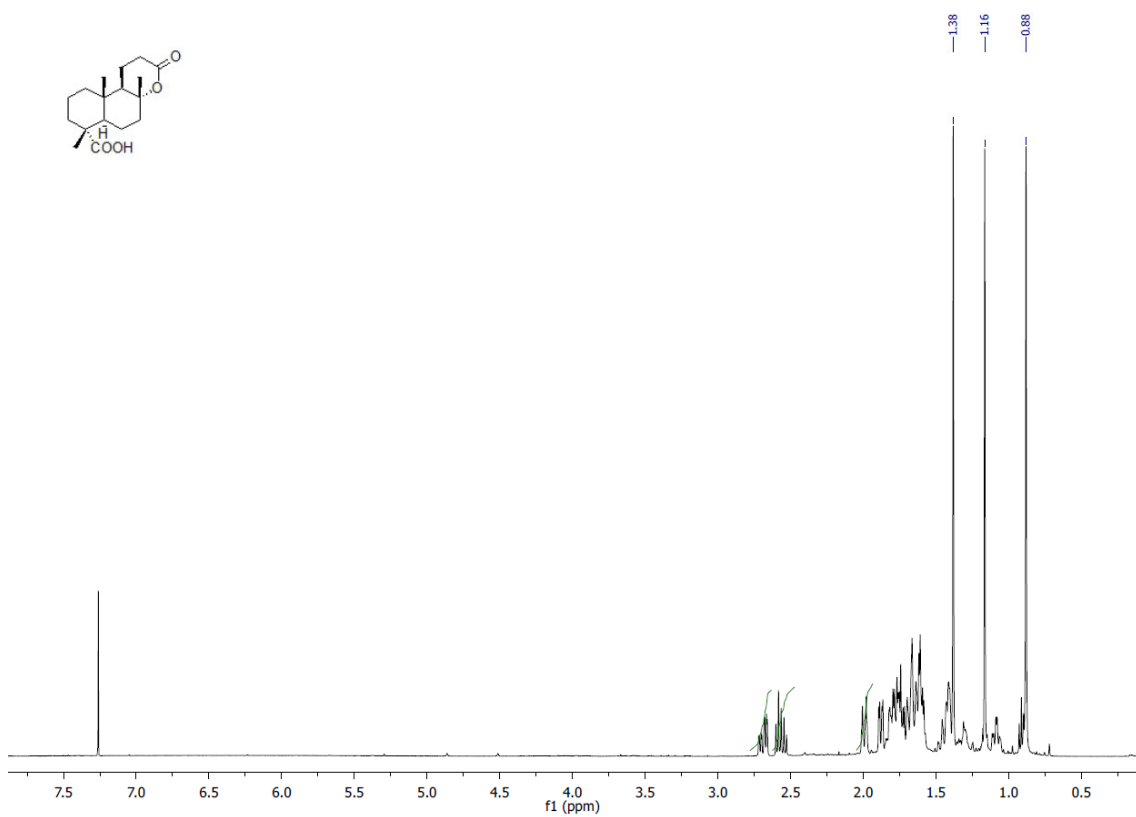
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del ácido 18-metoxicarbonil-14,15,16-trinorlabd-8(17)-en-13-oico (**11**).



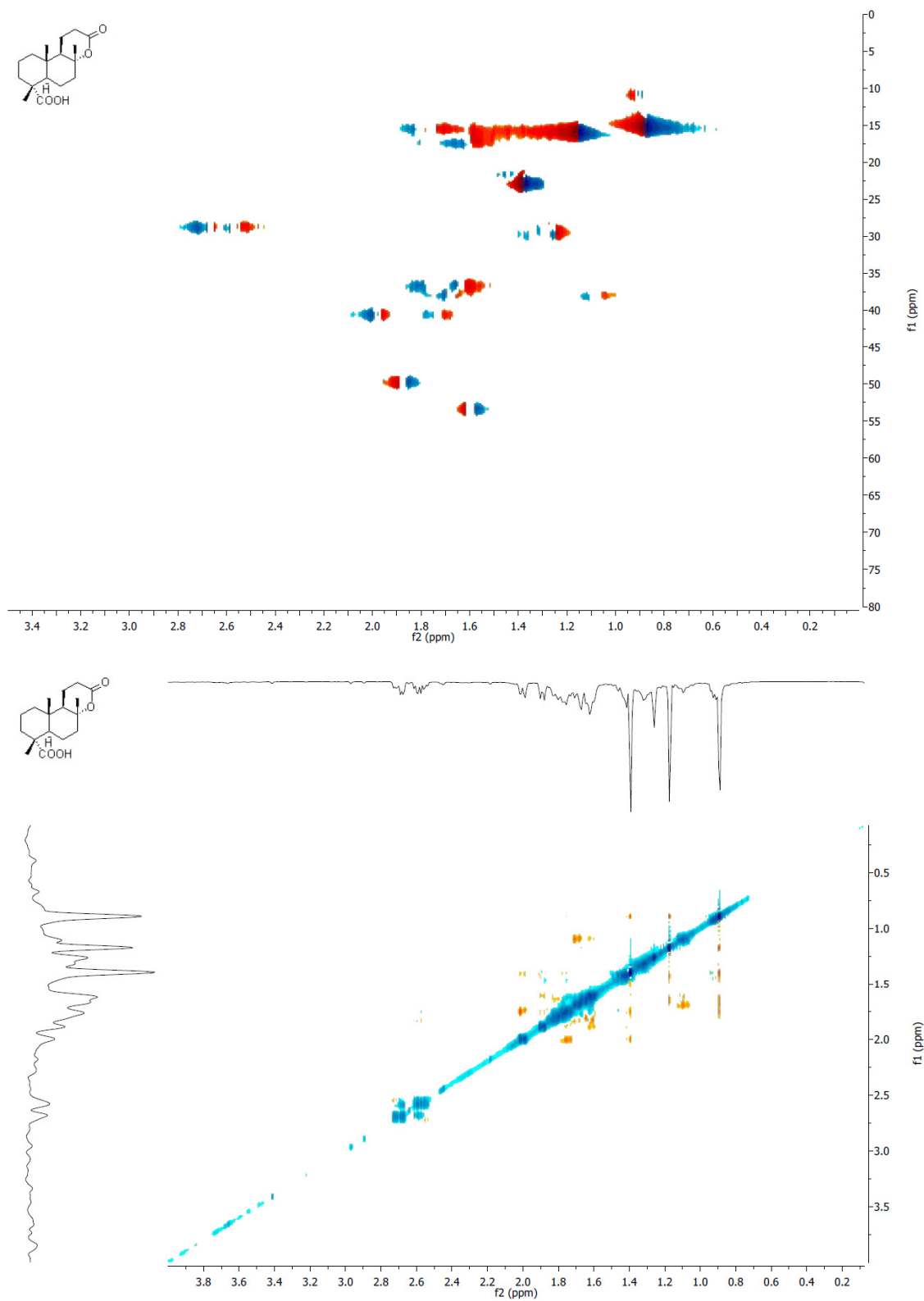
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del ácido (1R,4aR,5S)-5-(2-carboxietil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronafaleno-1-carboxílico (**12**).



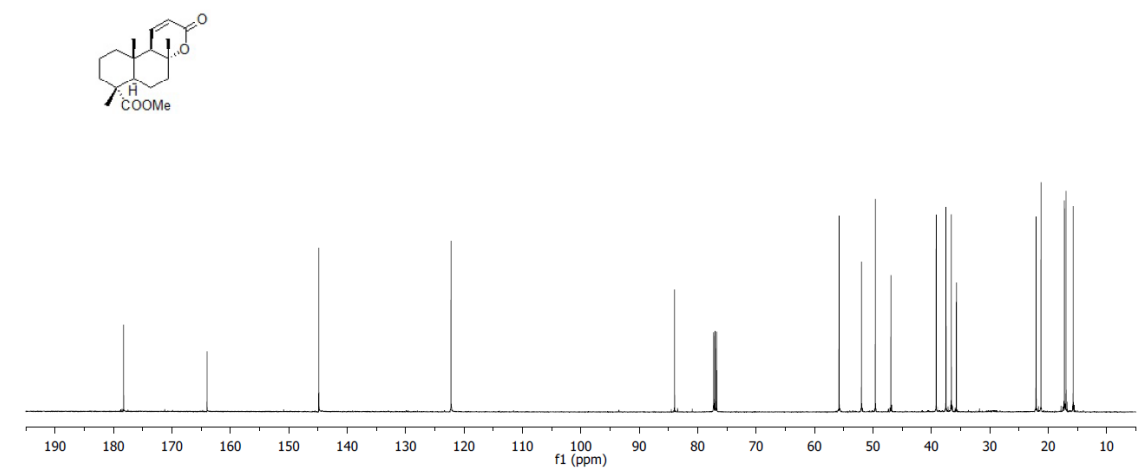
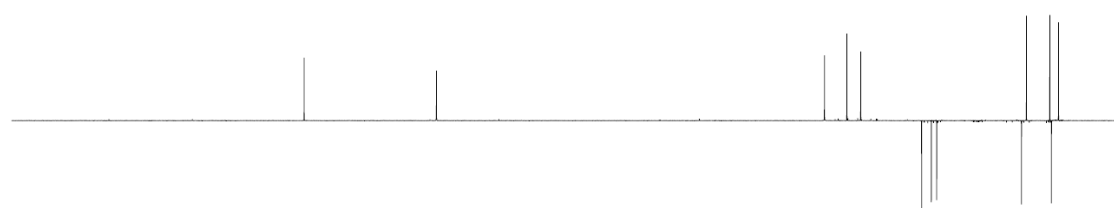
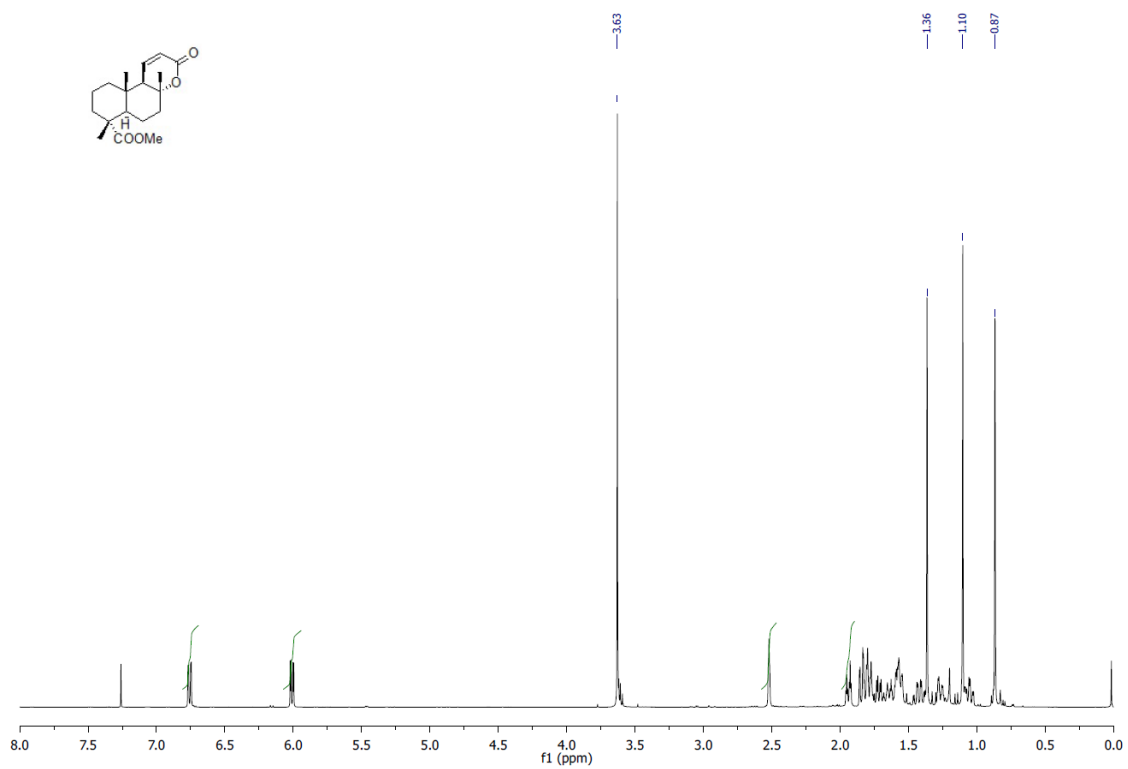
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de $\delta\alpha$,13-epoxi-13-oxo-14,15,16-trinorlabdan-18-oato de metilo (3).



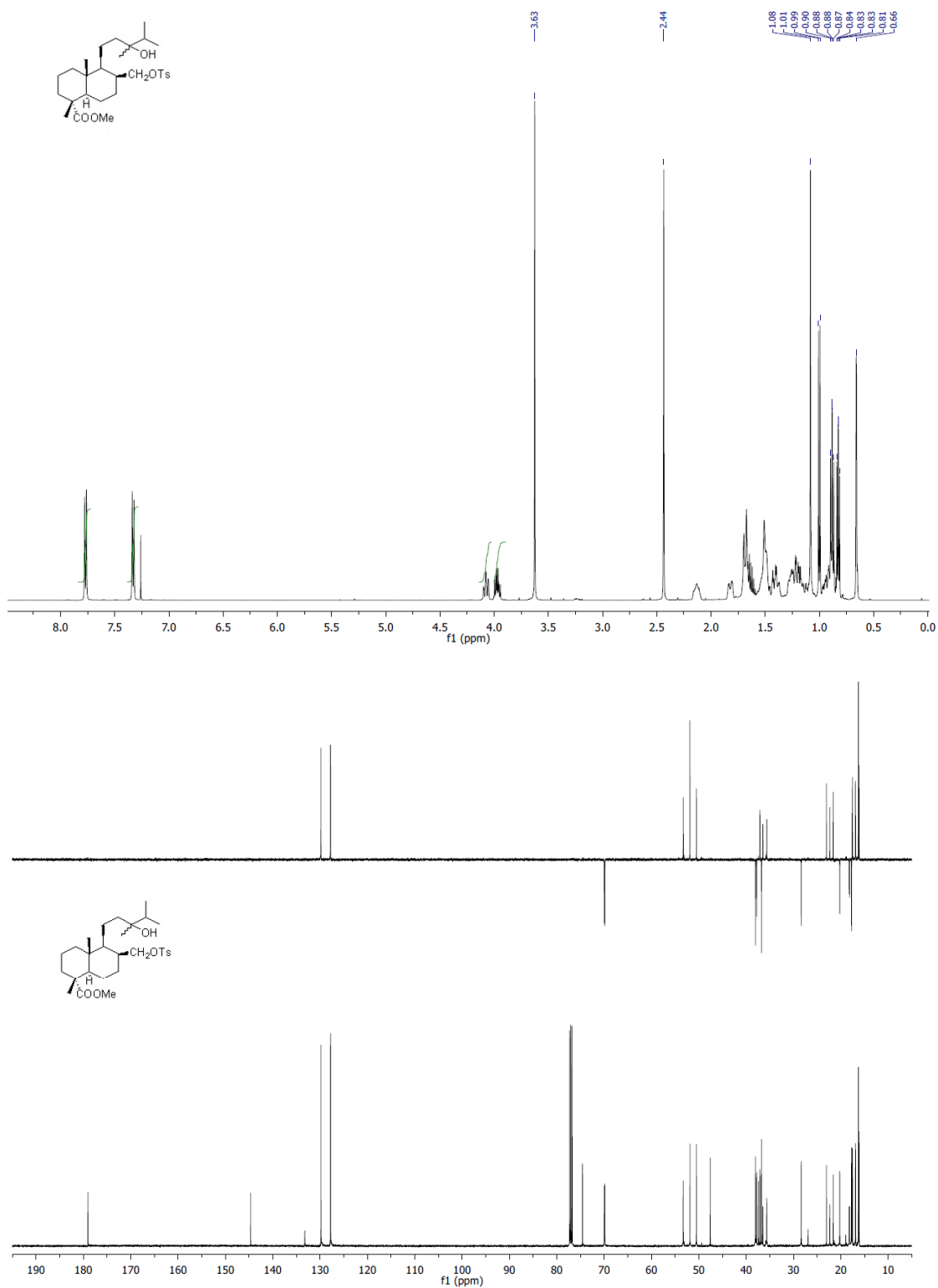
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del *ác. ambreinolid-18-oico* (13).



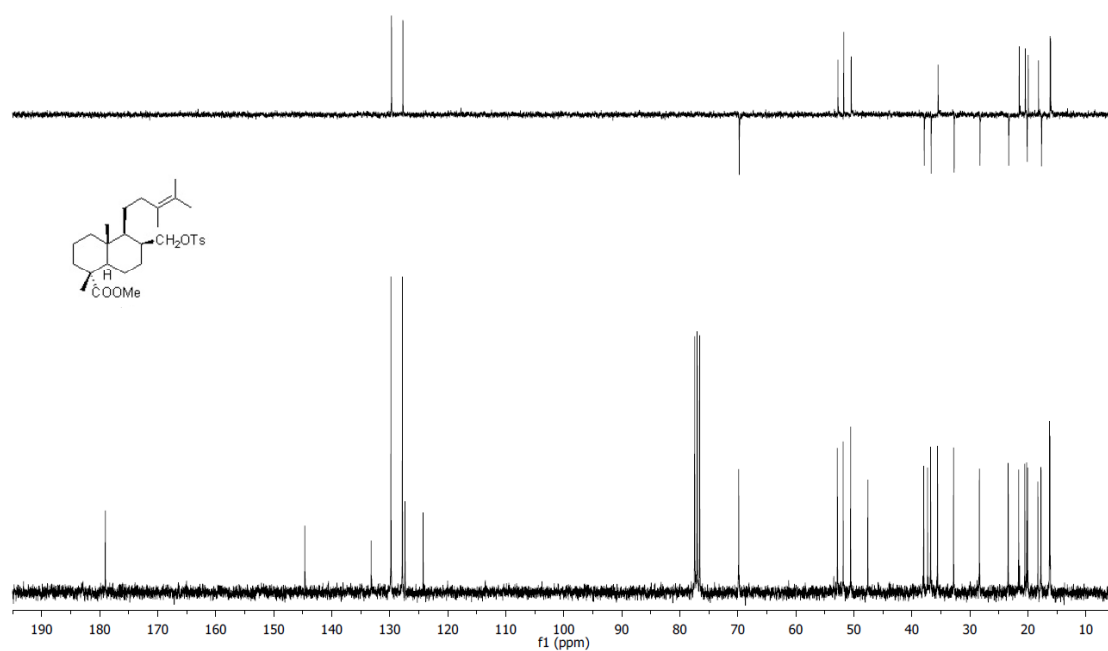
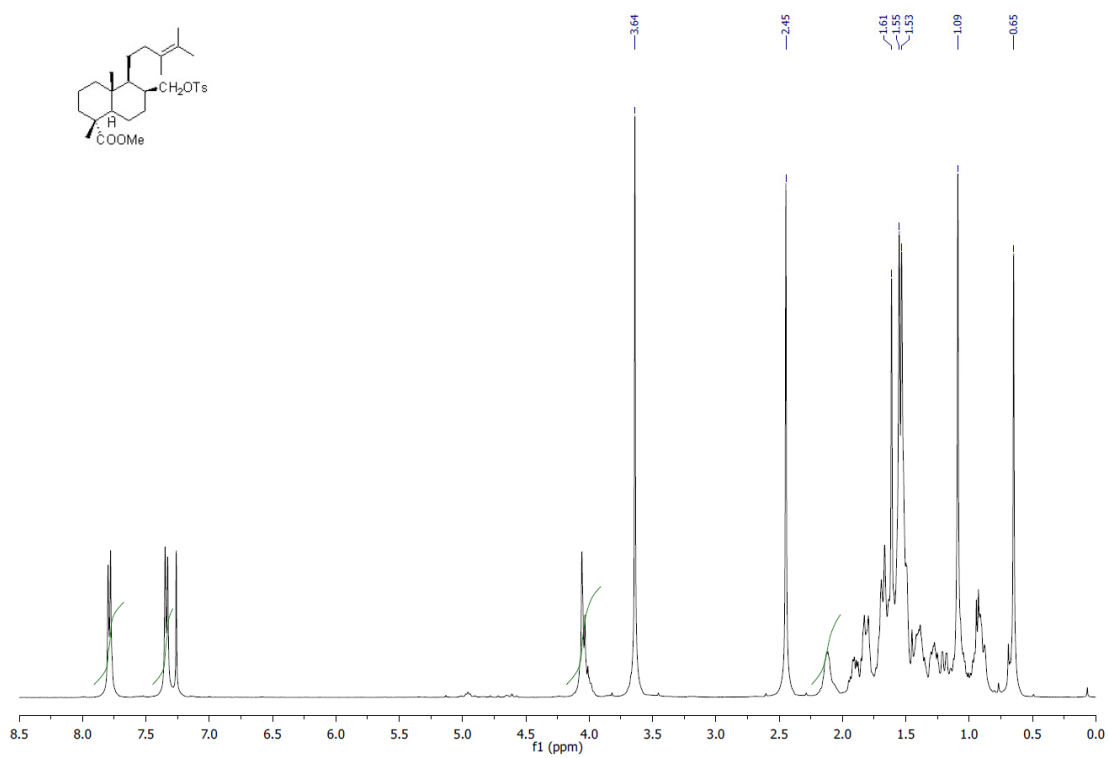
Espectros bidimensionales HSQC y COSY del ác. ambreinolid-18-oico (13).



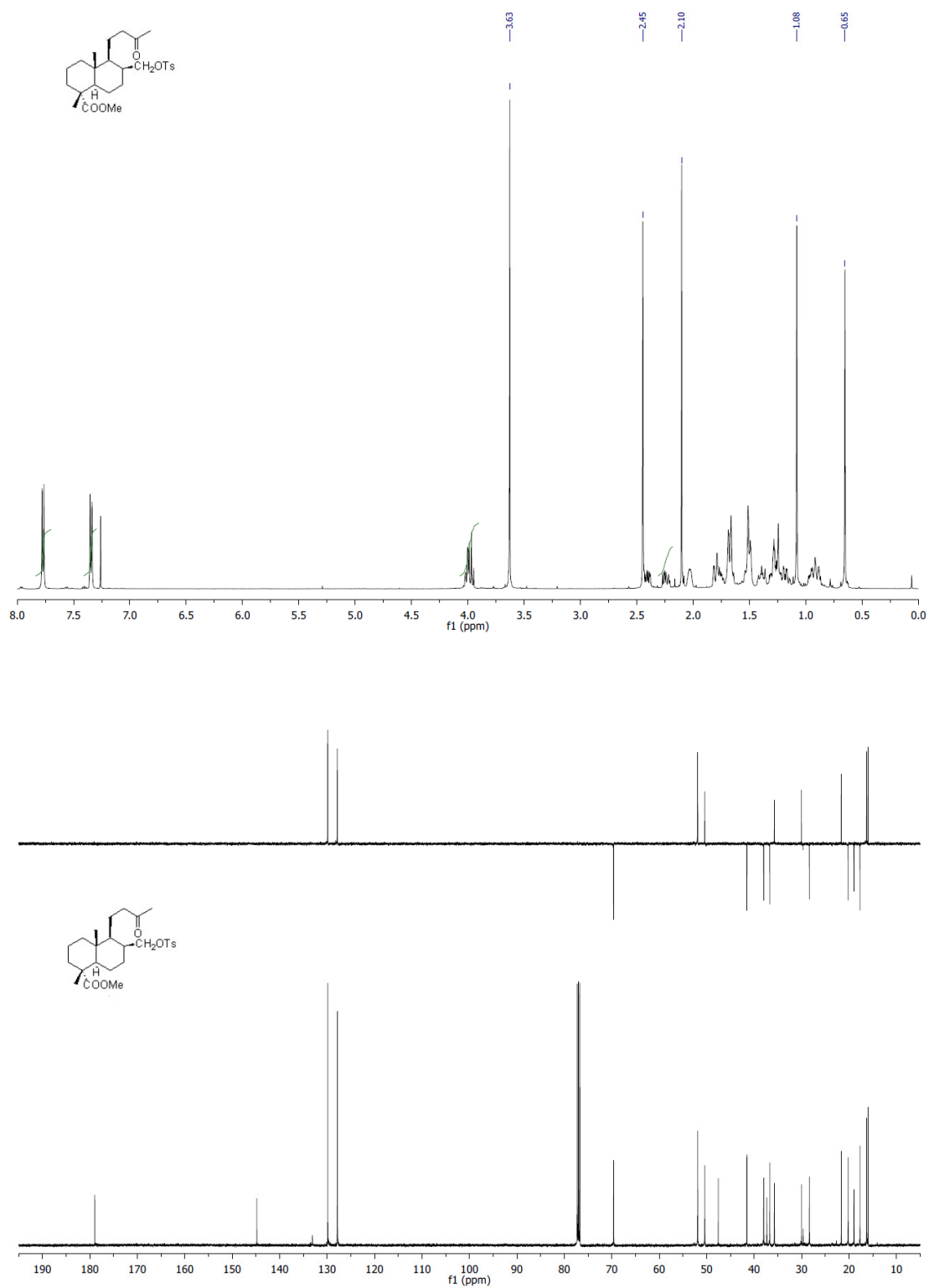
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de $\delta\alpha,13$ -epoxi-13-oxo-11-en-14,15,16-trinorlabdan-18-oato de metilo (**14**).



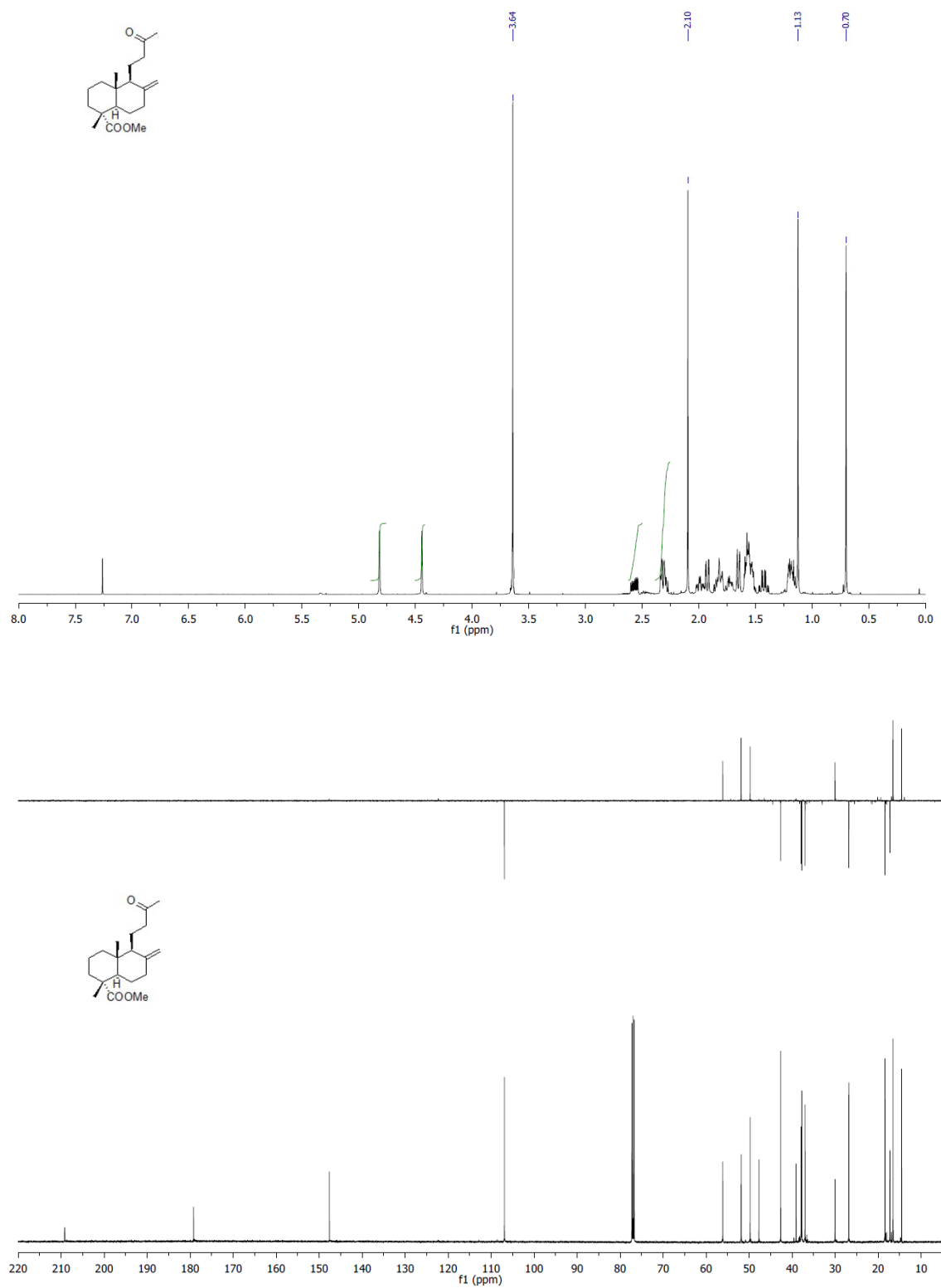
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S,6S)*-5-(3-hidroxi-3,4-dimetilpentil)-1,4a-dimetil-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**15**).



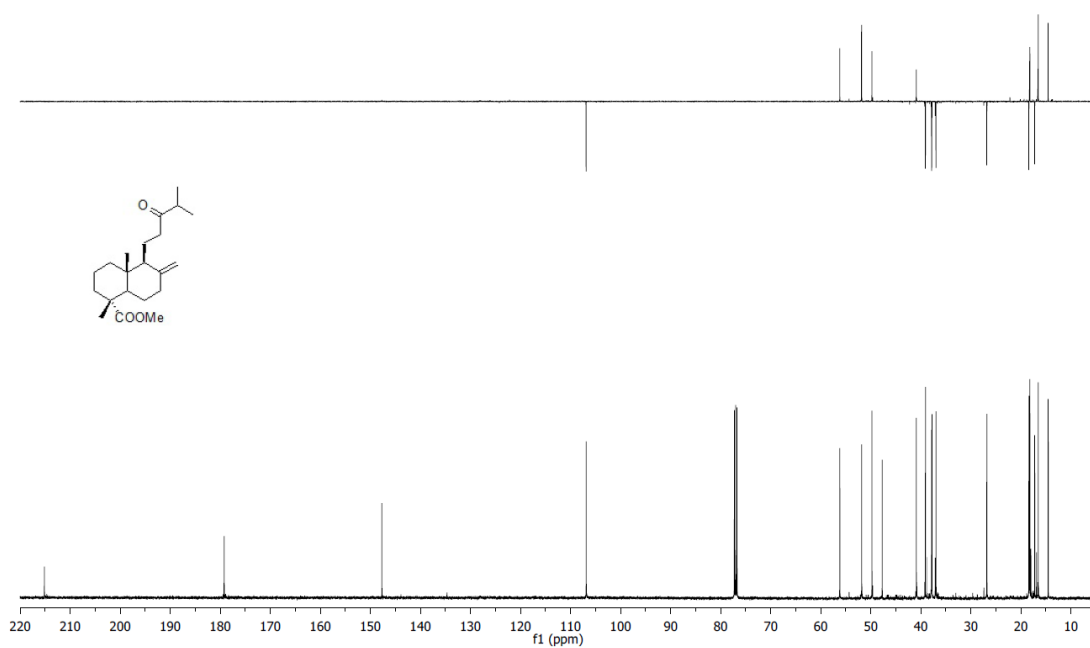
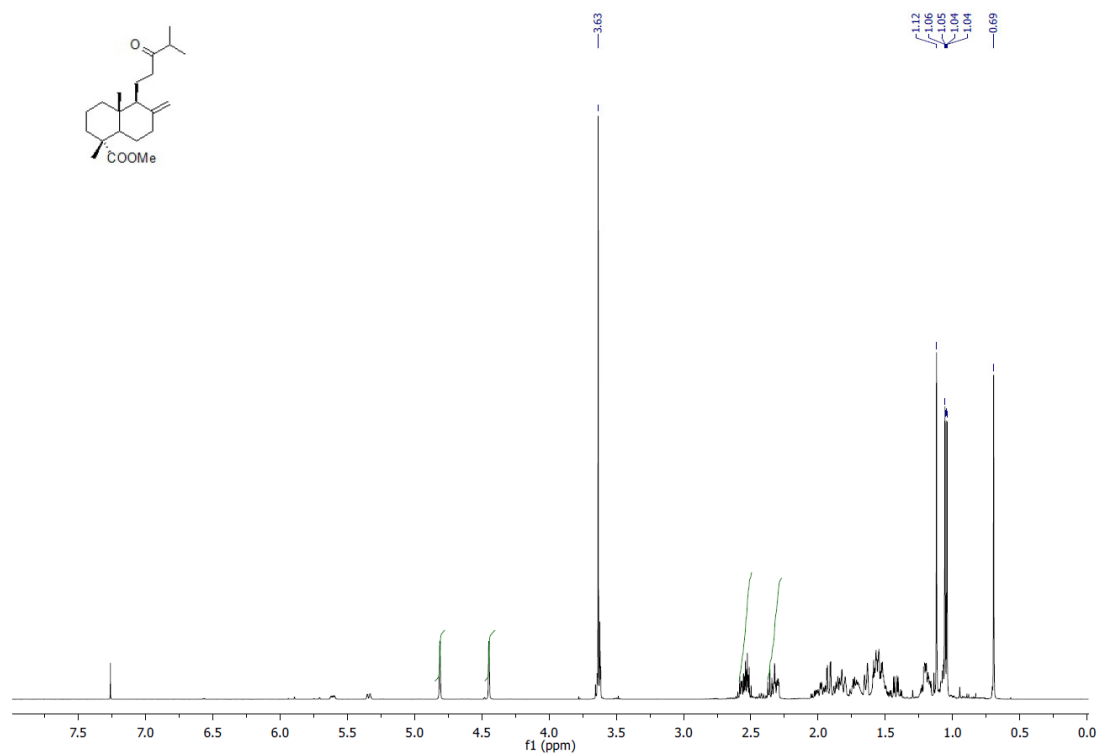
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S,6S)*-1-5-(3,4-dimetilpent-3-enil)-1,4a-dimetil-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**16**).



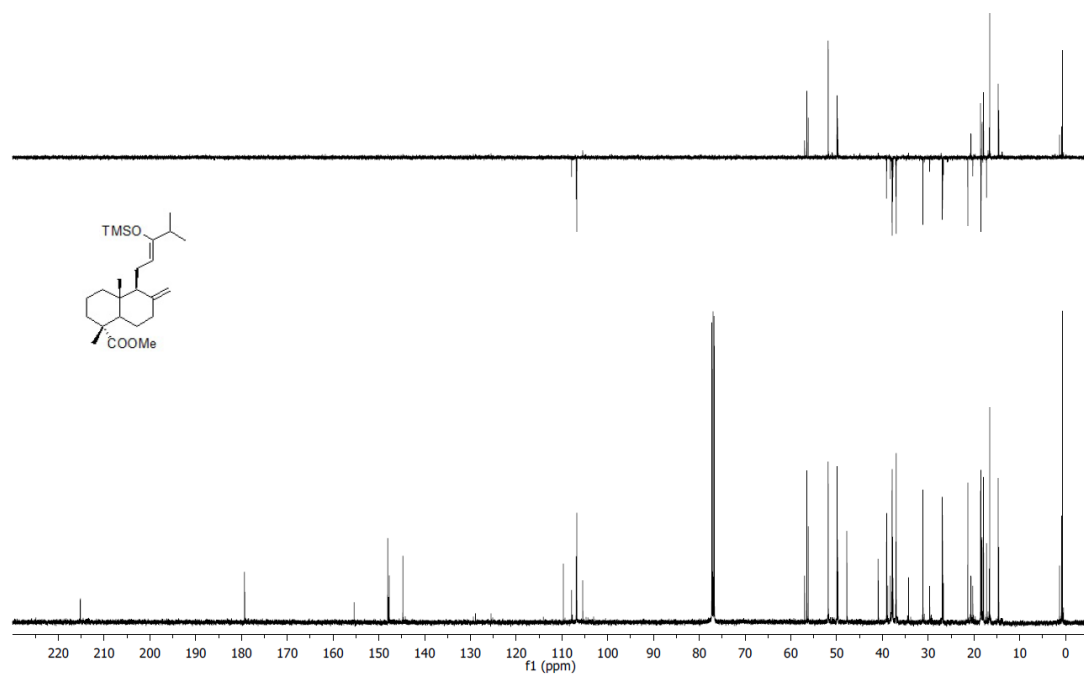
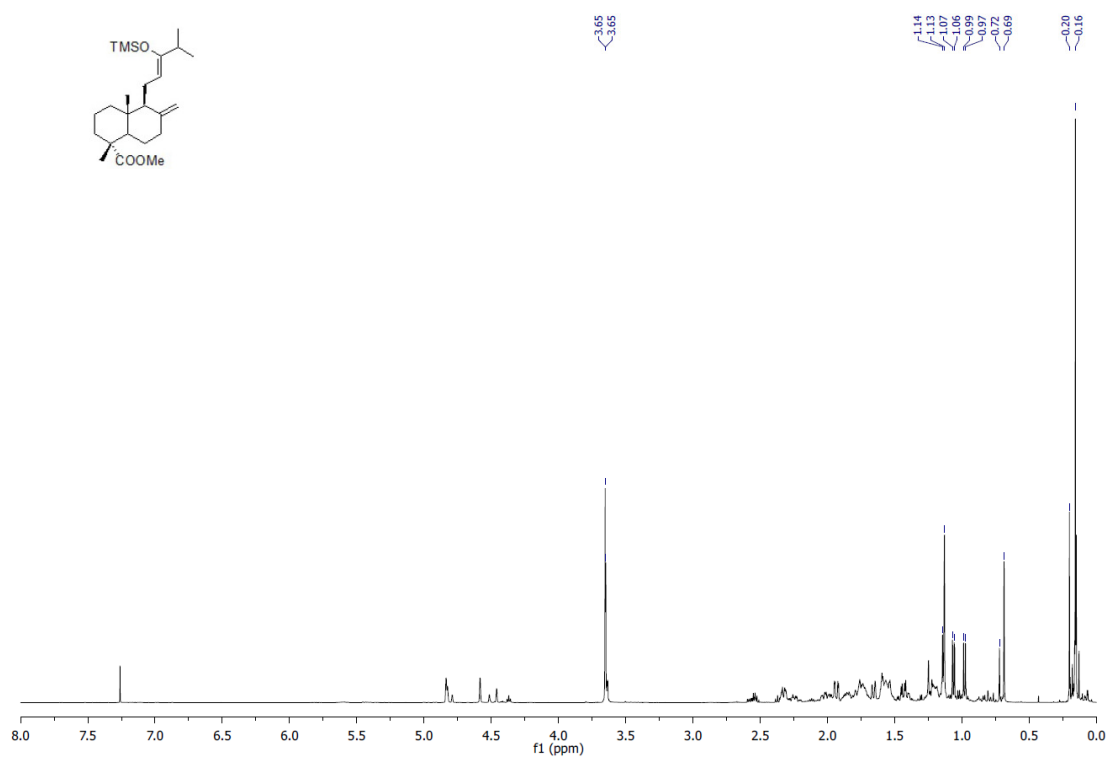
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S,6S)*-1,4a-dimetil-5-(3-oxobutil)-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**17**).



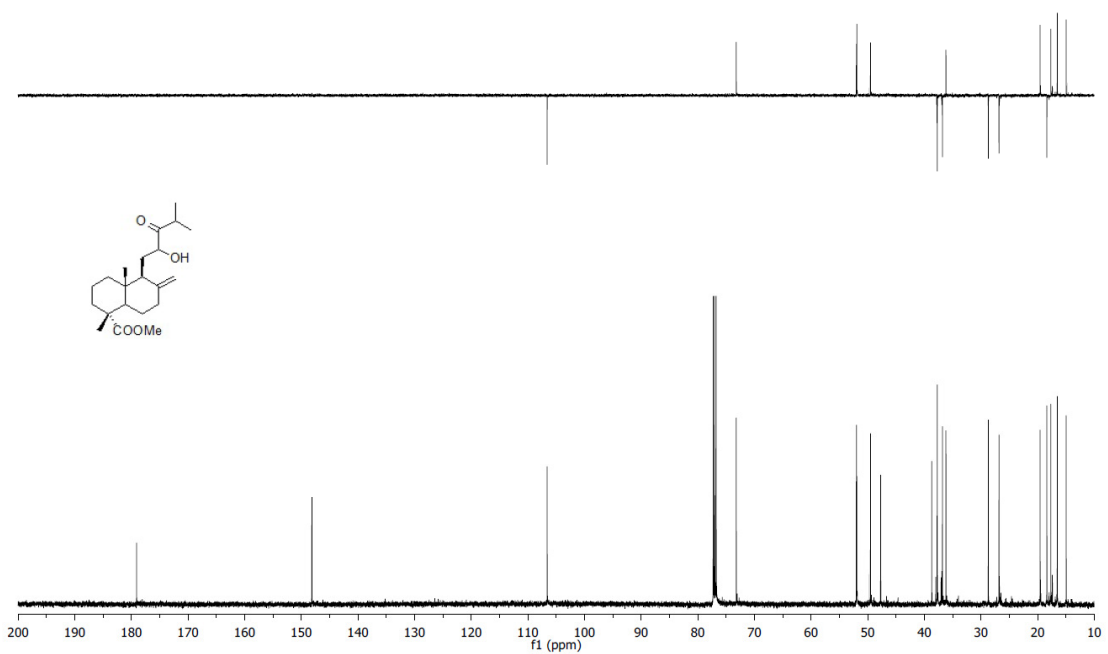
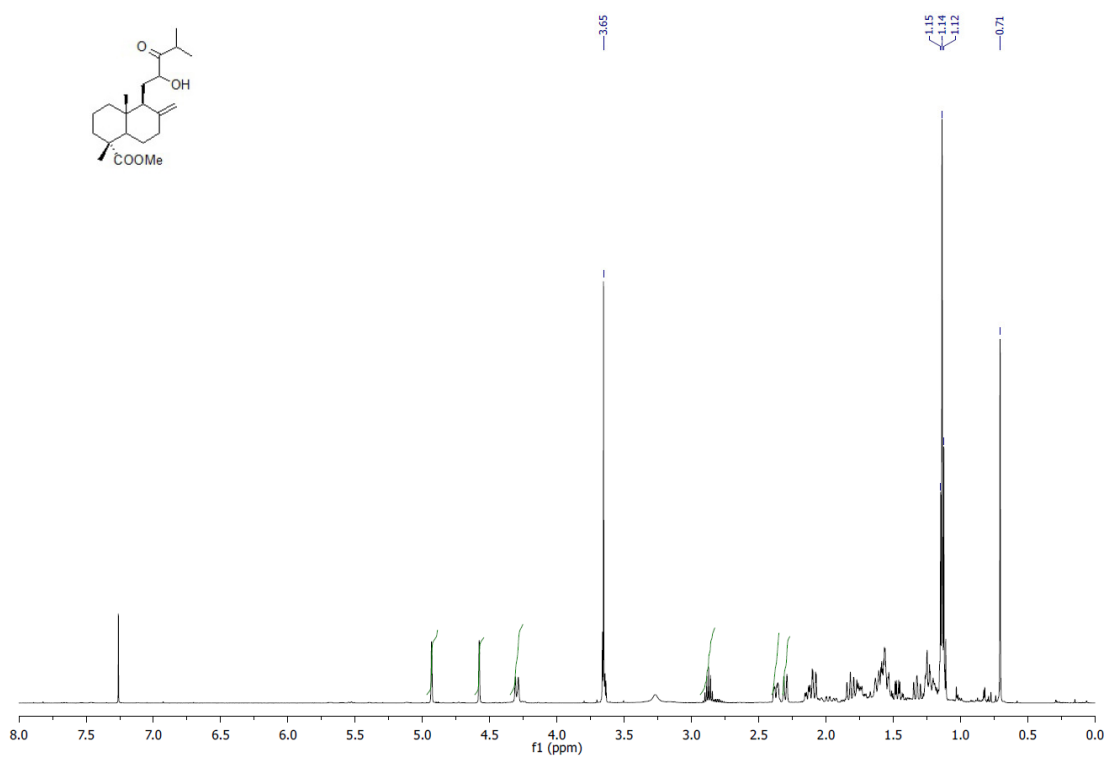
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13-oxo-14,15-dinor-8(17)-labden-19-oato de metilo (**5**).



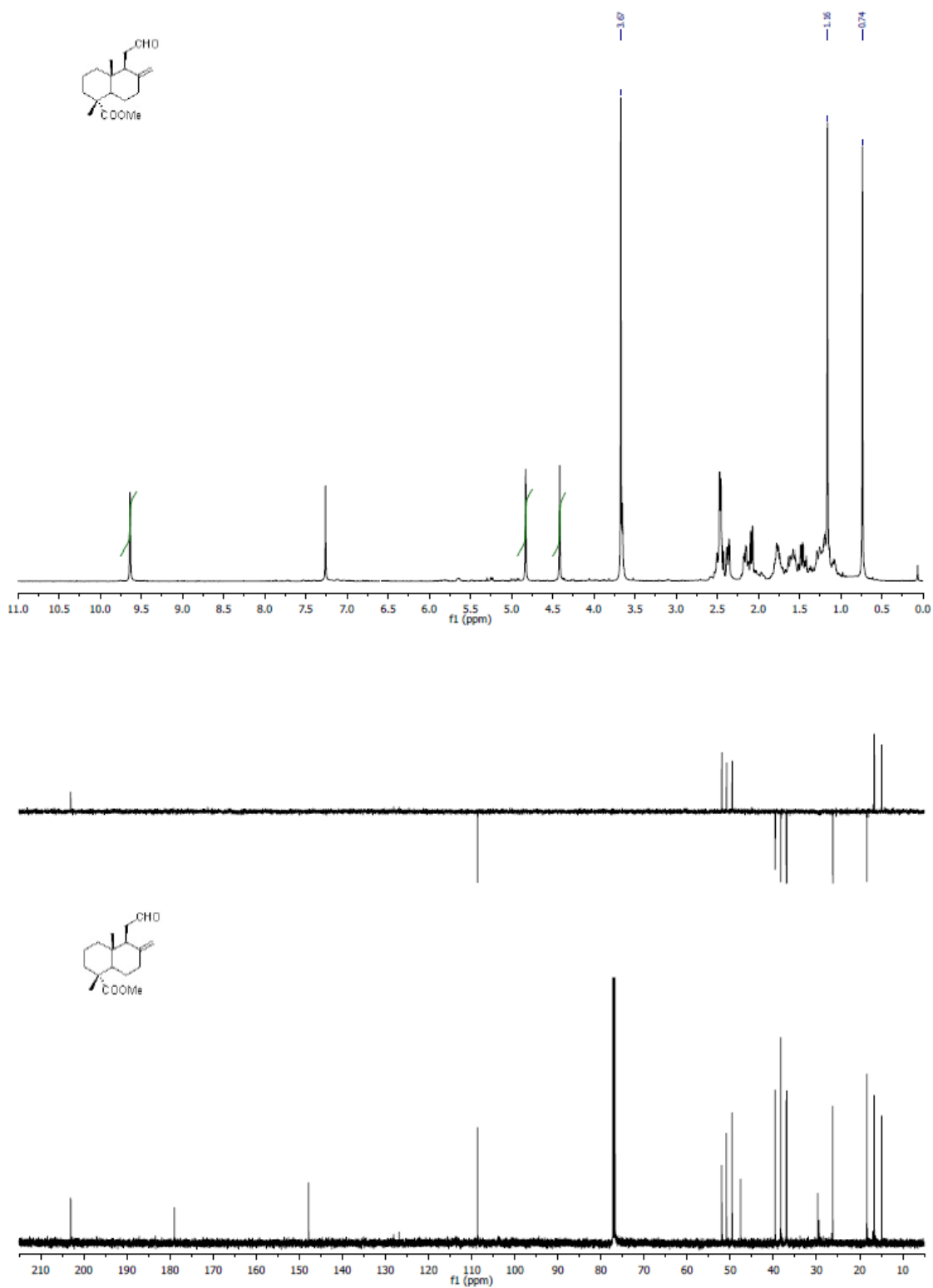
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S)*-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**19**).



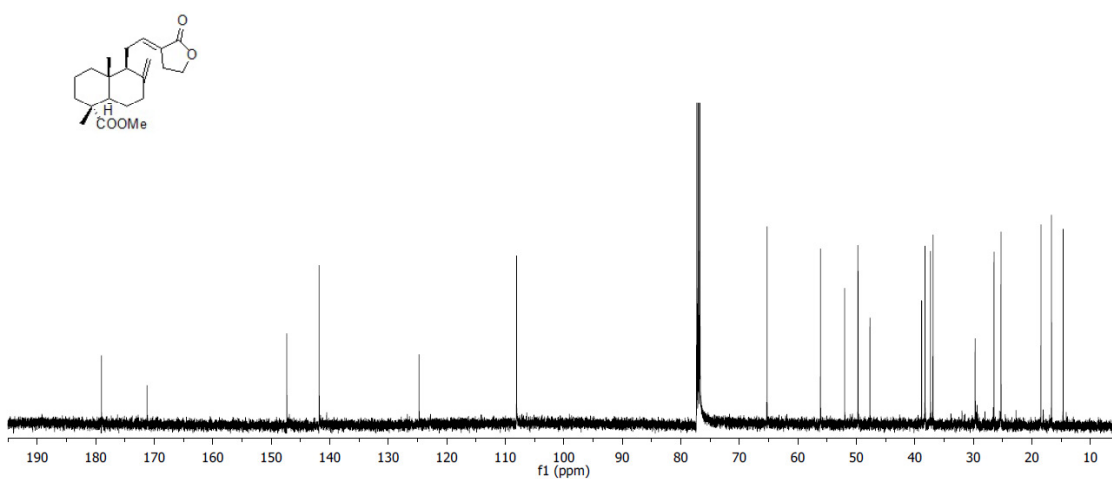
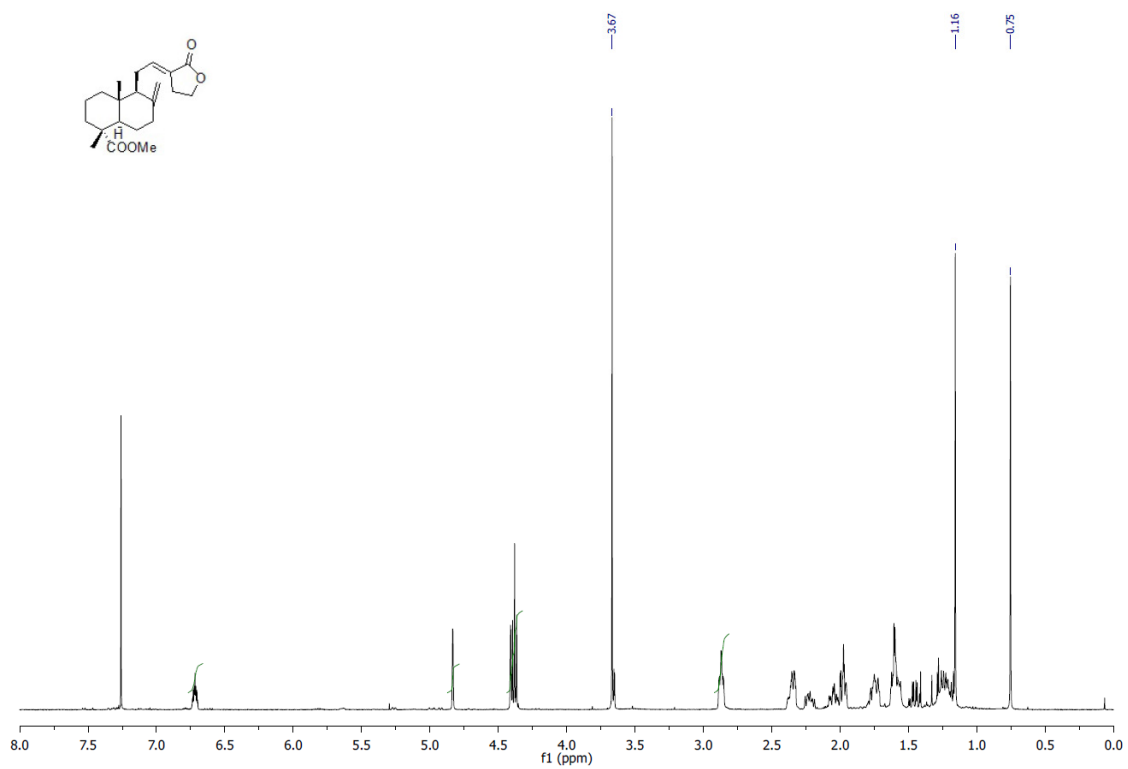
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S,Z)-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-(trimetilsiloxi)pent-2-enil)-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo* (**18**).



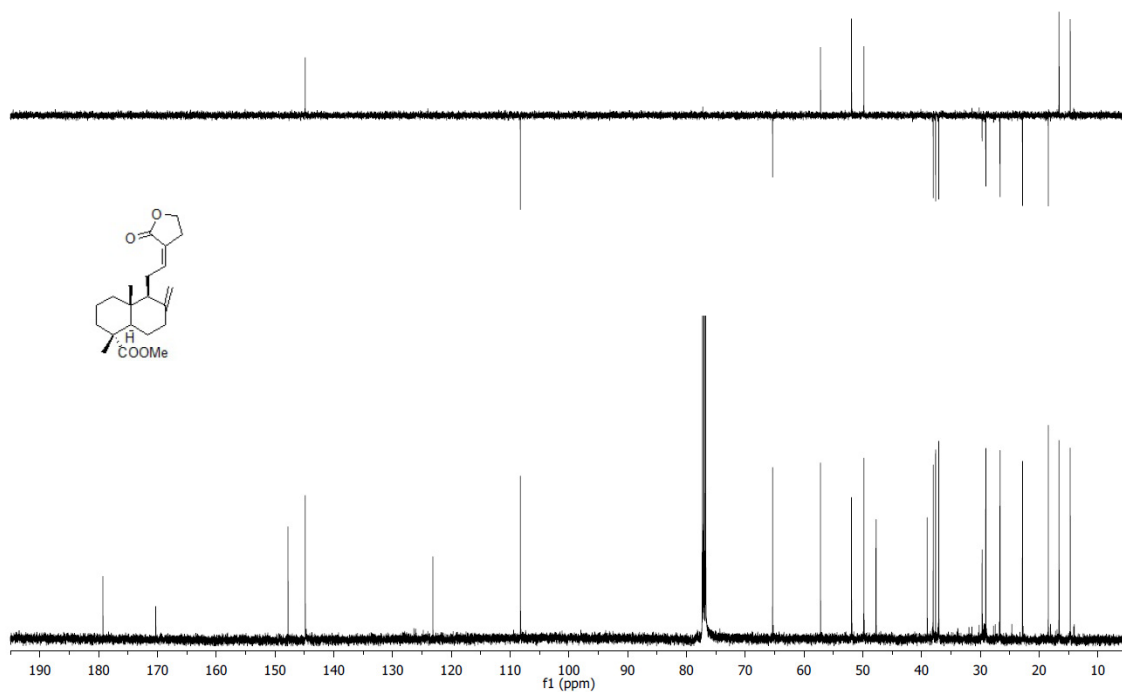
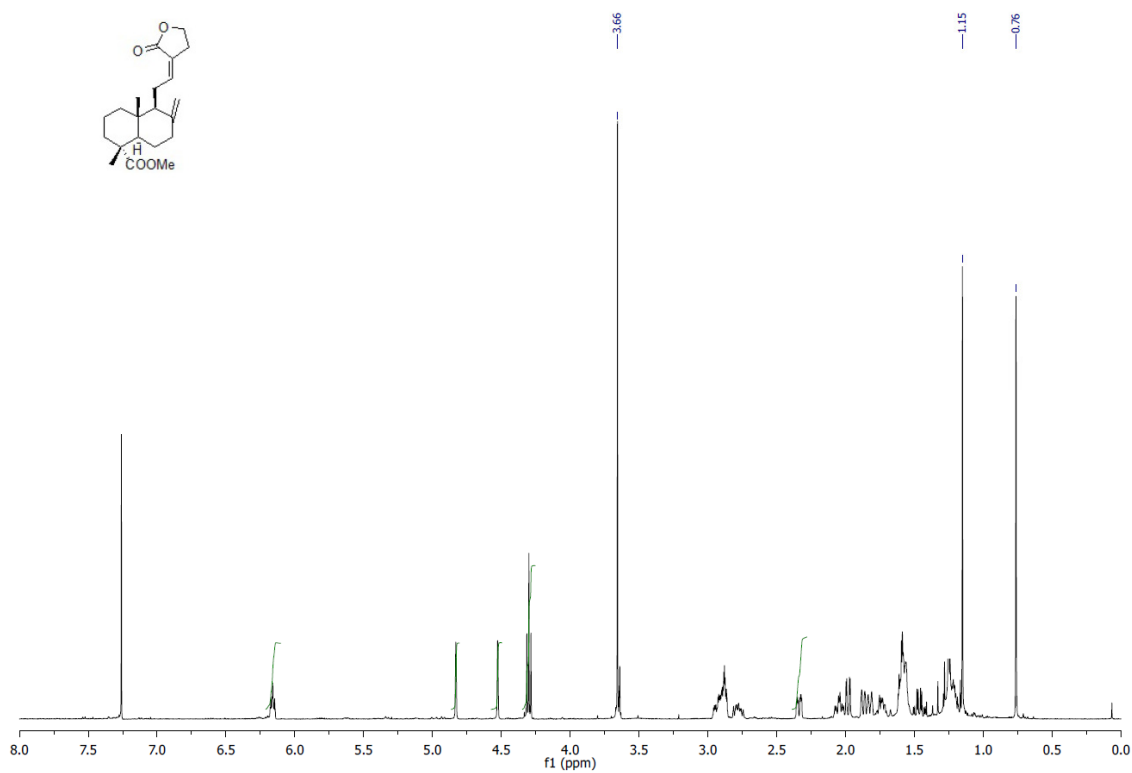
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(1R,4aR,5S)-5-(2-hidroxi-4-metil-3-oxopentil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (20)*.



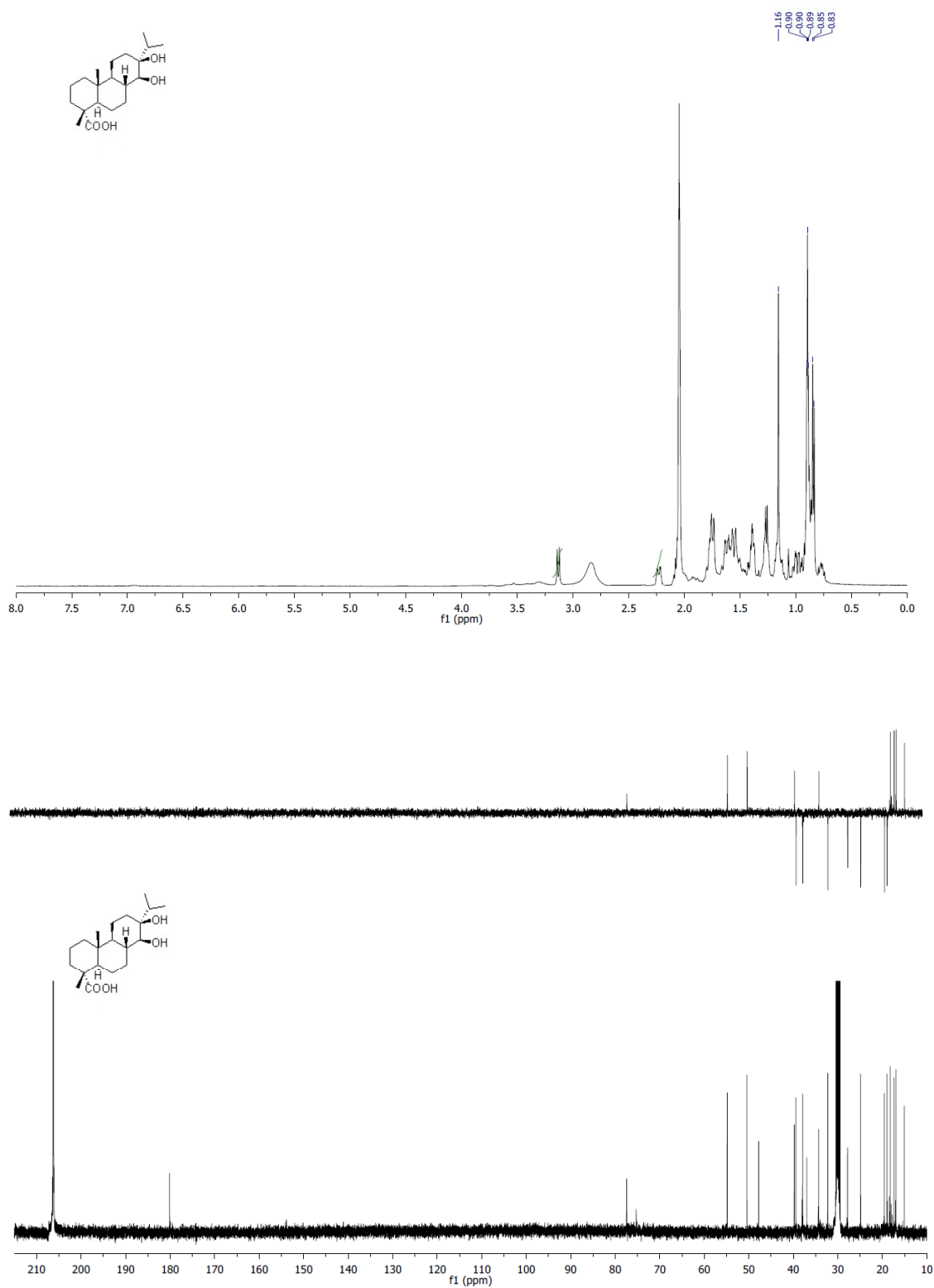
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S)*-1,4a-dimetil-6-metileno-5-(2-oxoetil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (**4**).

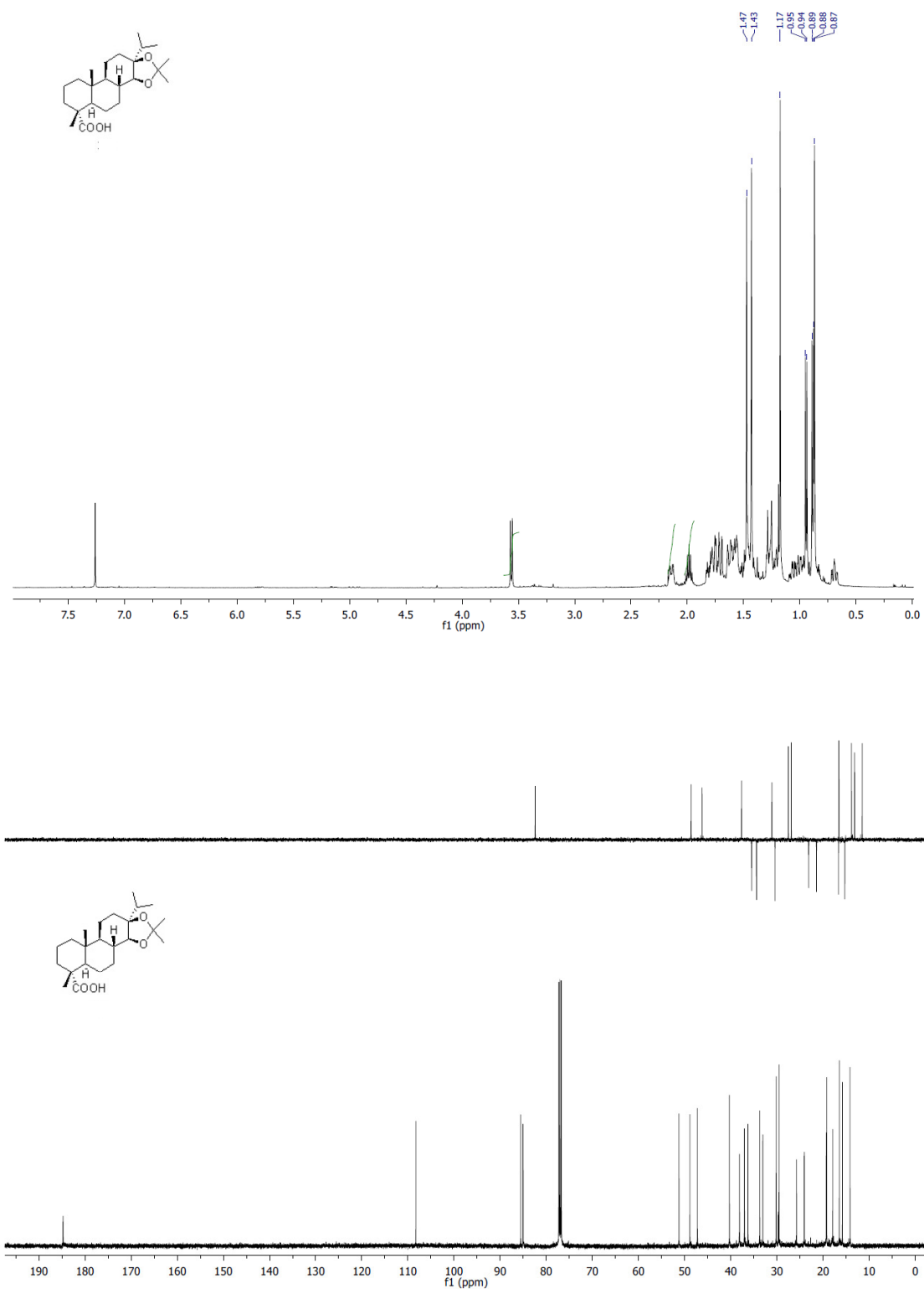


Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(1R,4aR,5S)-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((E)-2-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etildecahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (21)*.

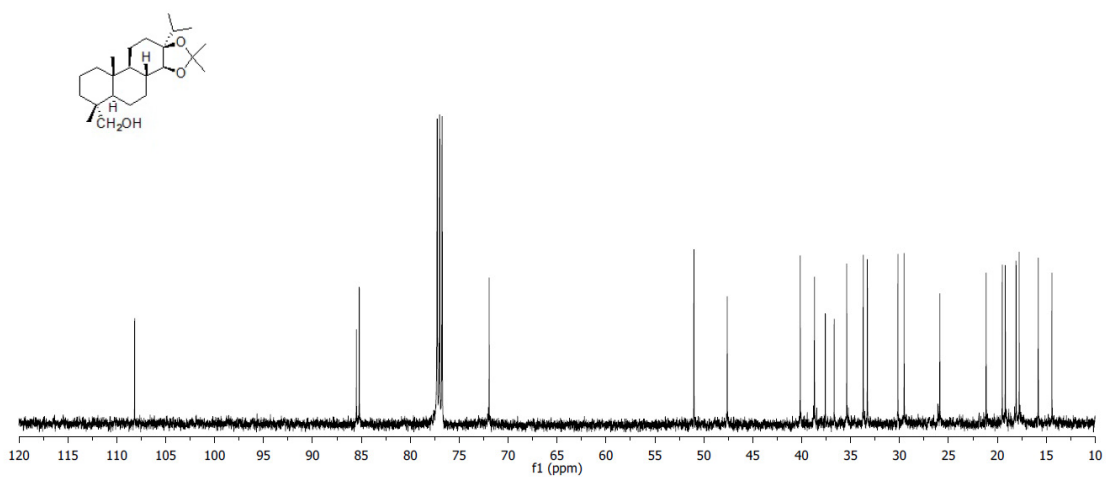
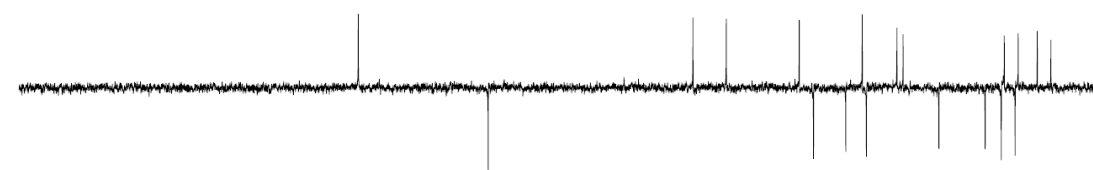
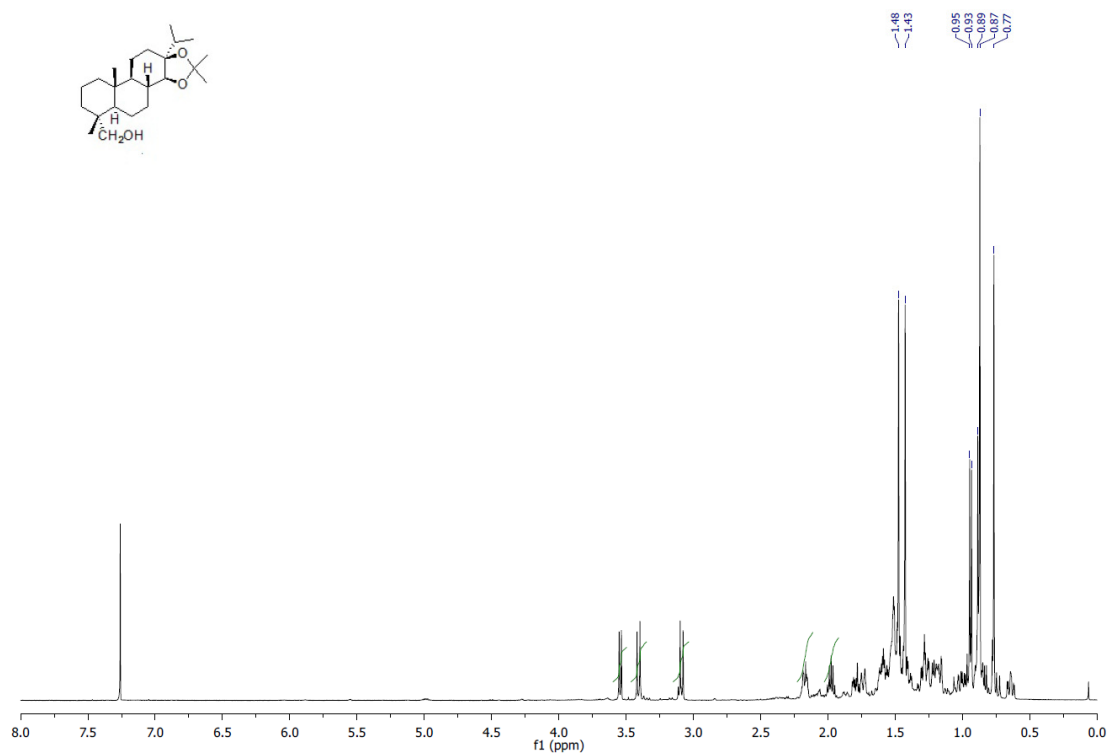


Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(1R,4aR,5S)-1,4a-dimetil-6-metileno-5-((E)-2-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etildecahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (22)*.

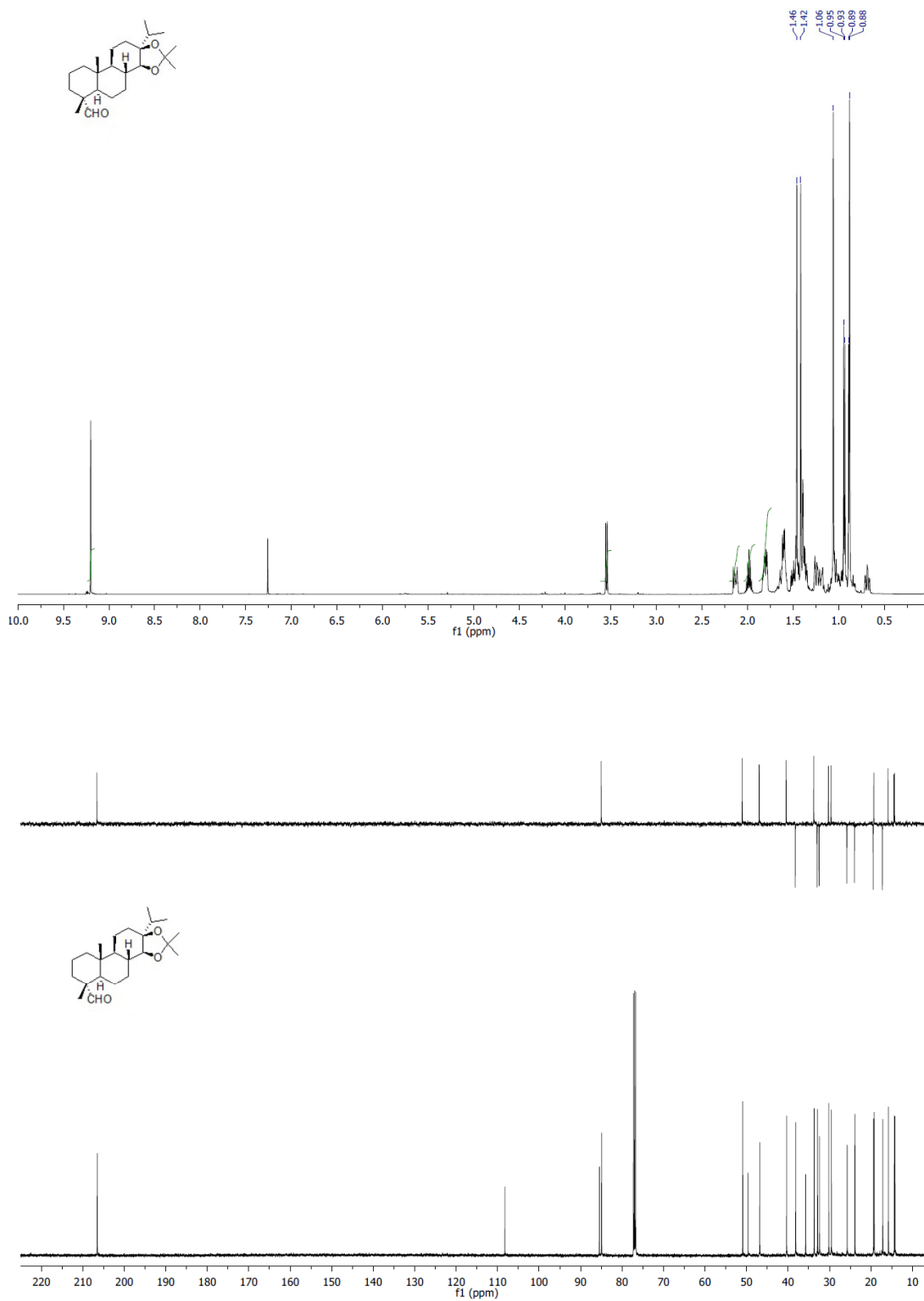
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del ácido 13,14-dihidroxi-abietan-15-oico (27).



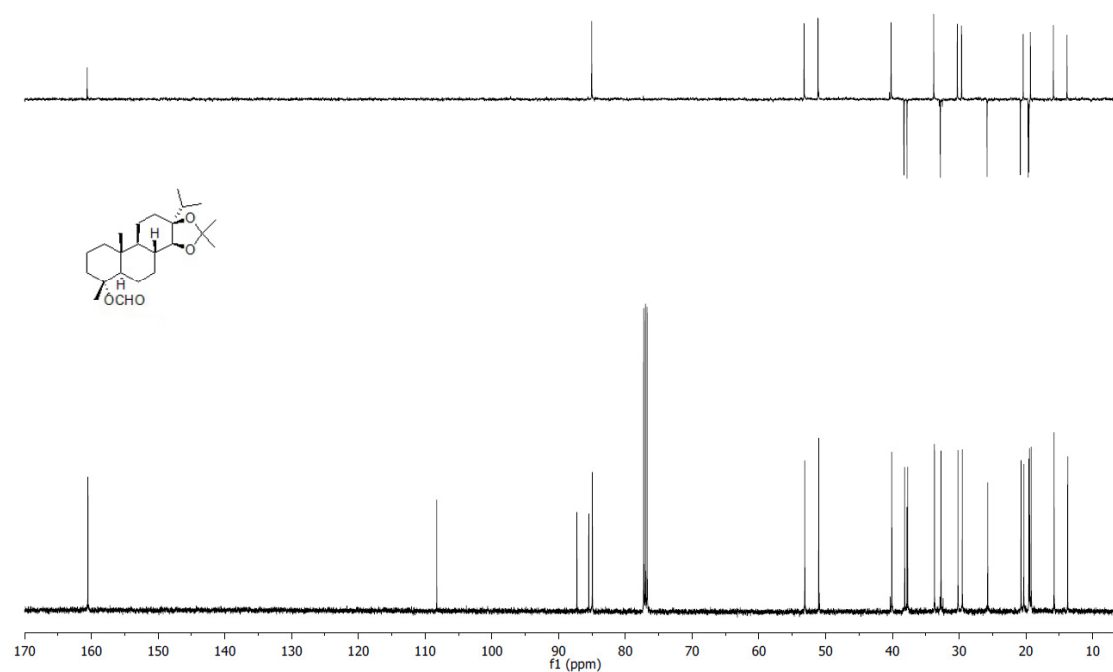
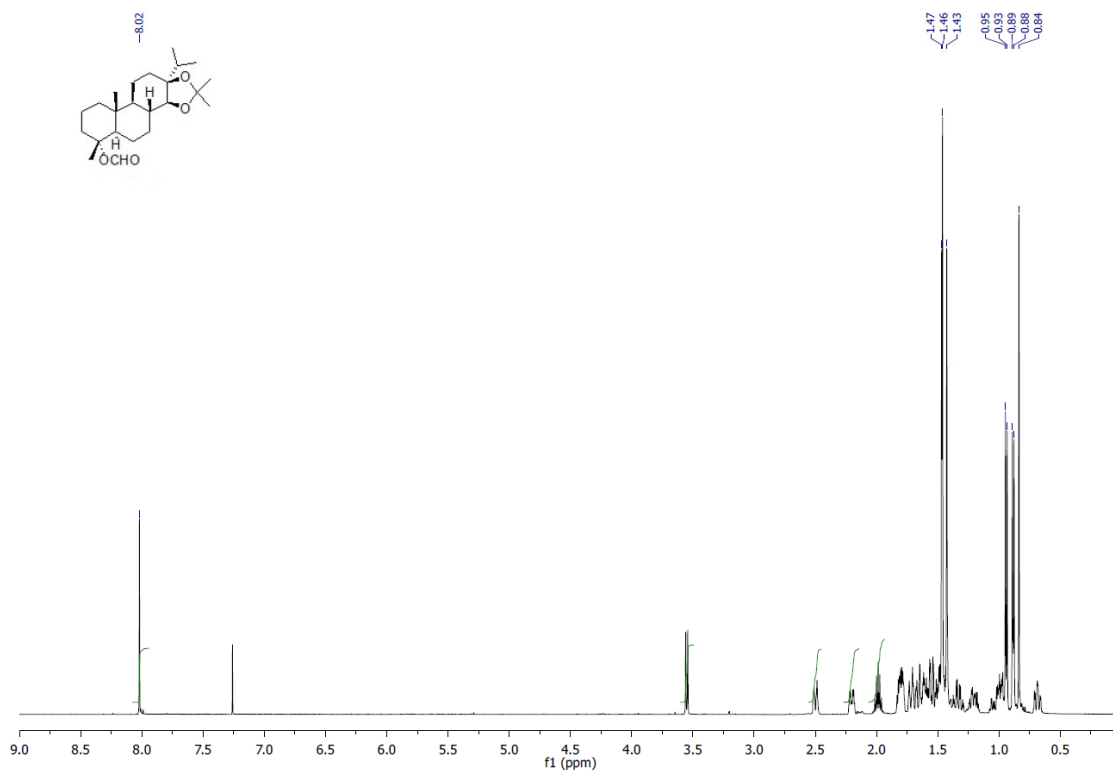
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del ácido *13,14-Di-O-isopropiliden-abietan-18-oico* (**28**).



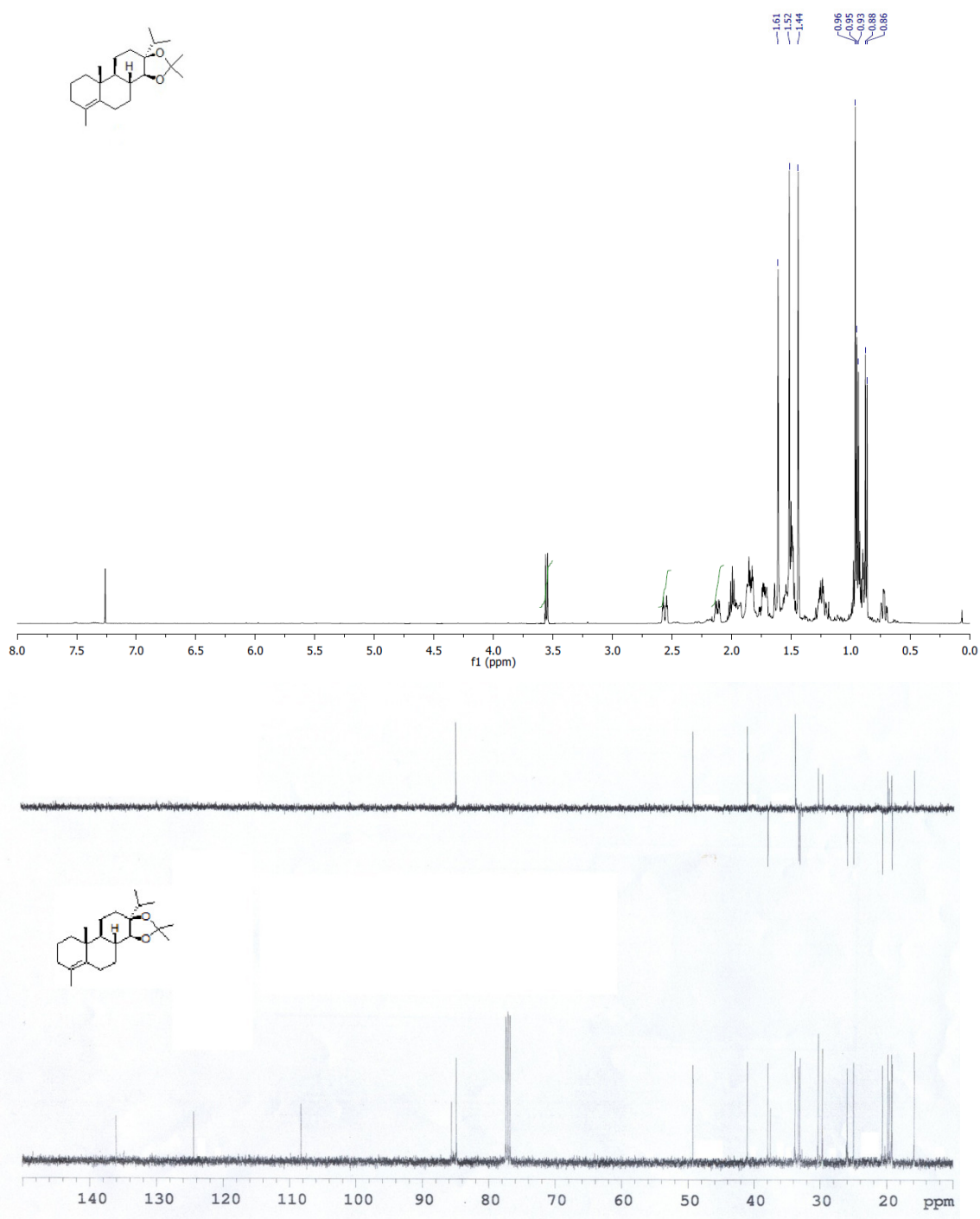
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abietan-18-ol (29).



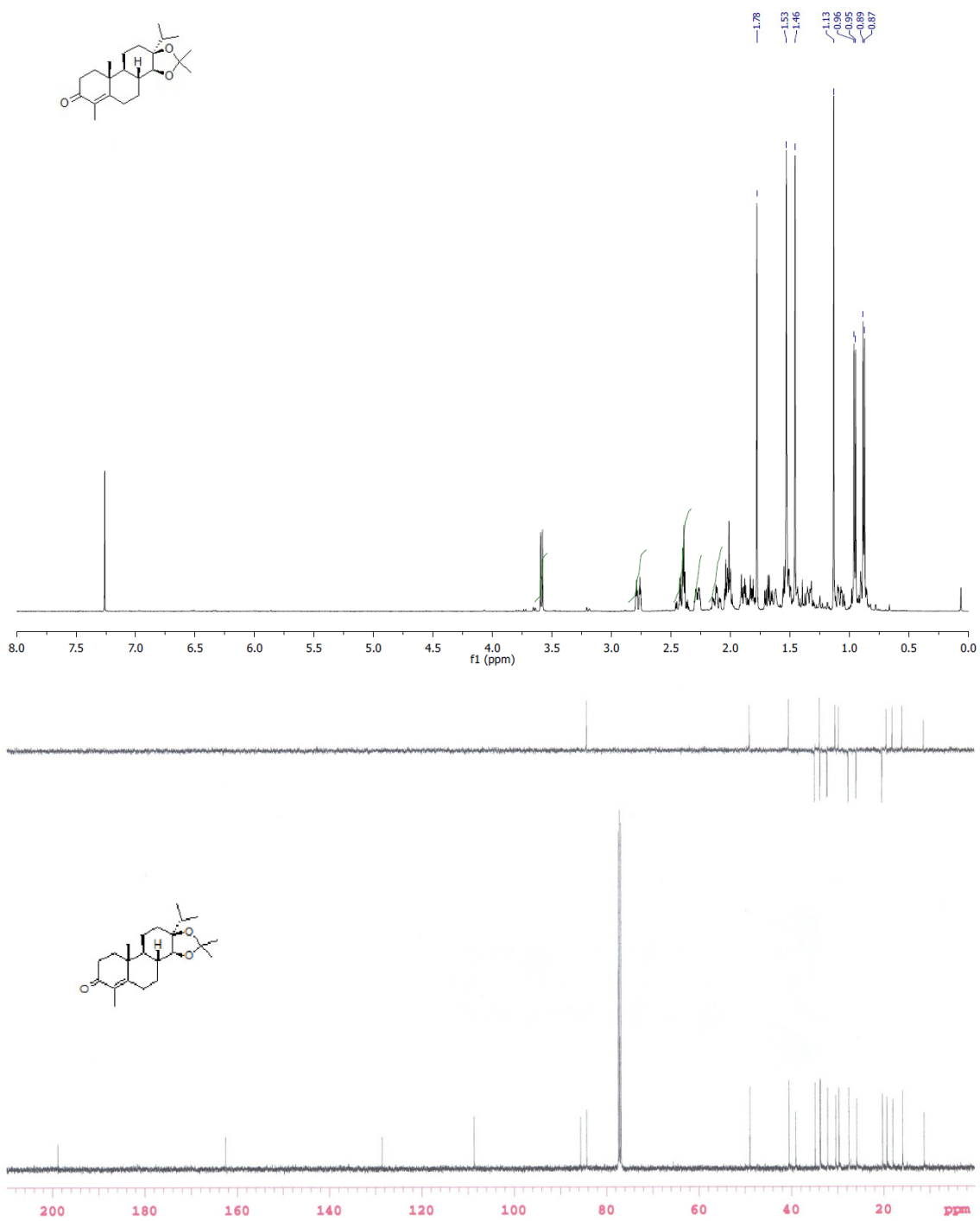
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abietan-18-al (30).



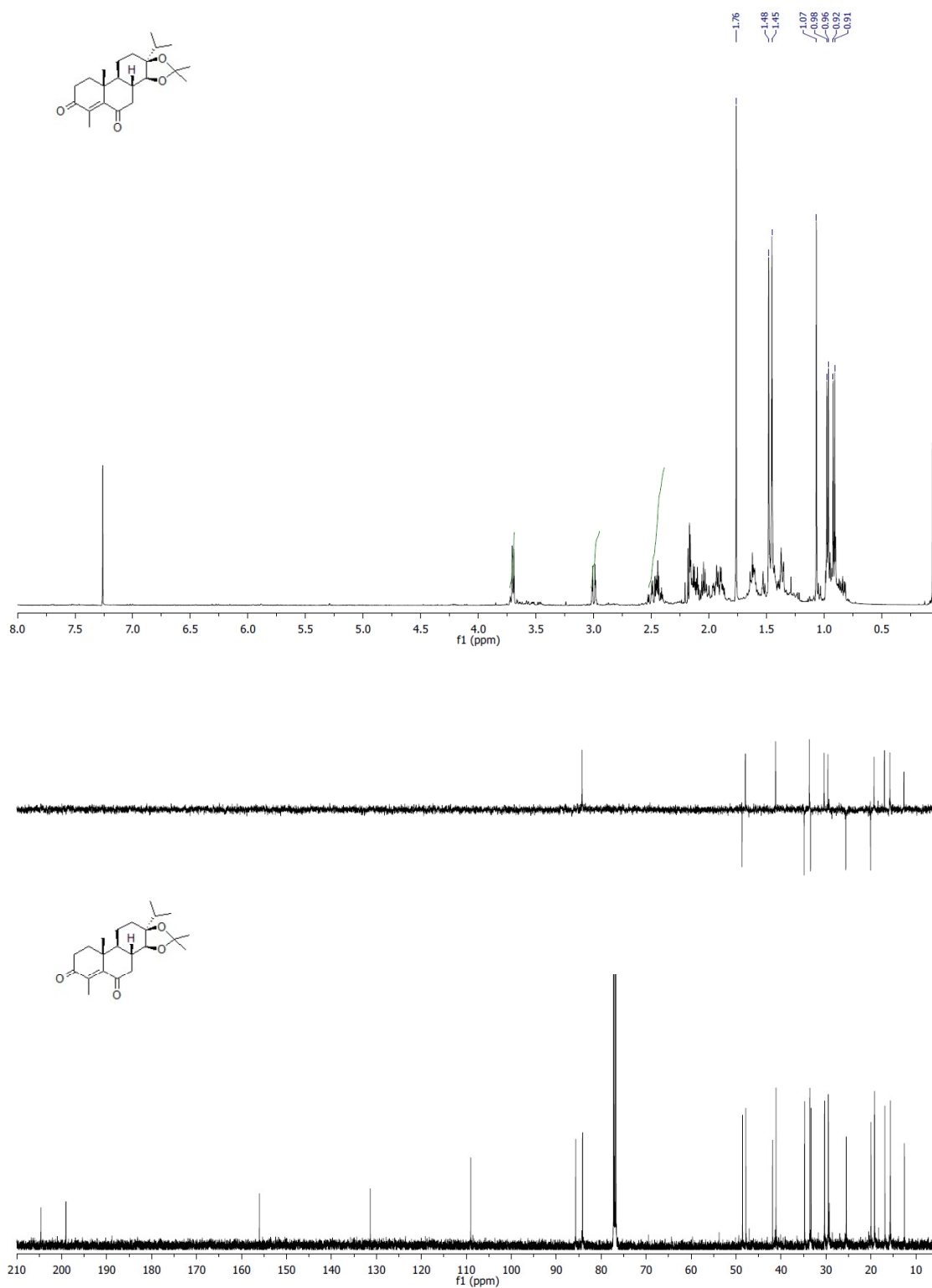
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-4-formiloxi-18-norabietano (**31**).



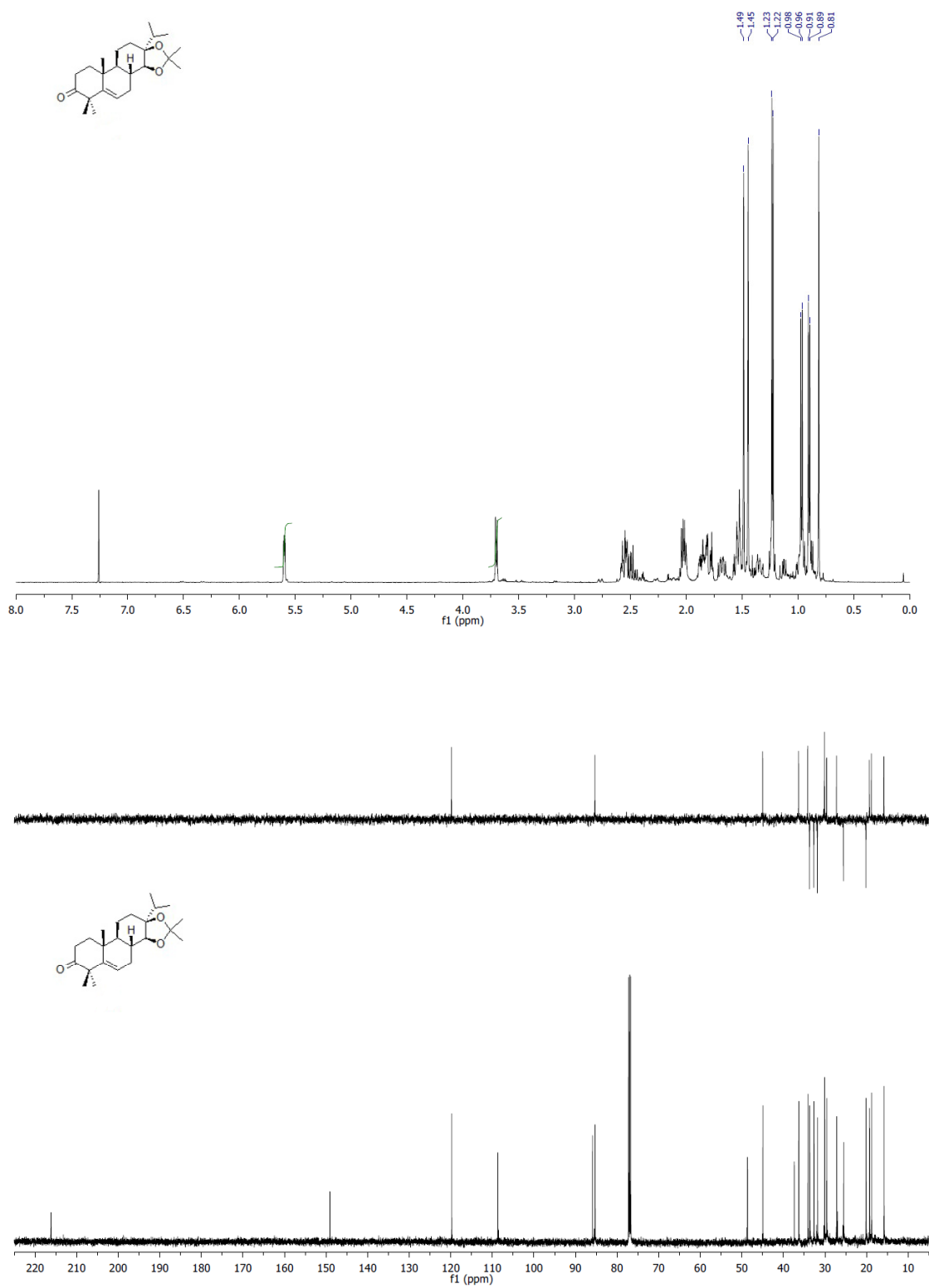
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-eno (32).

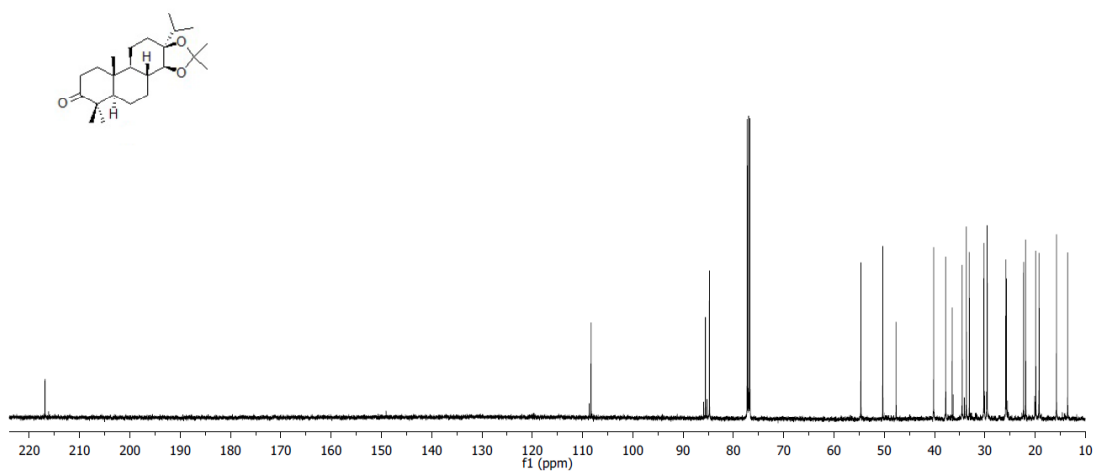
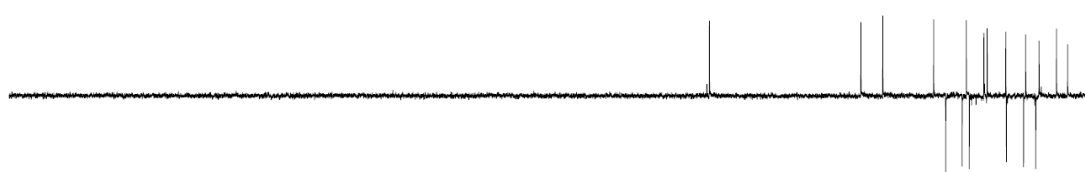
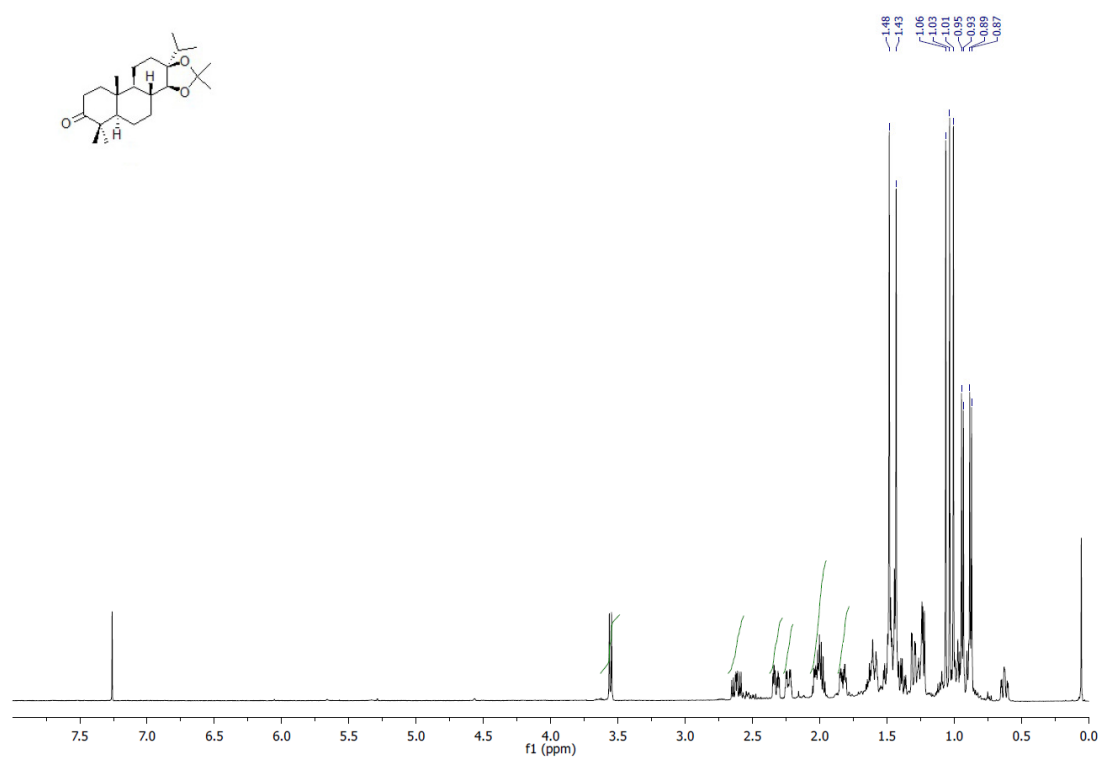


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-en-3-ona (**33**).

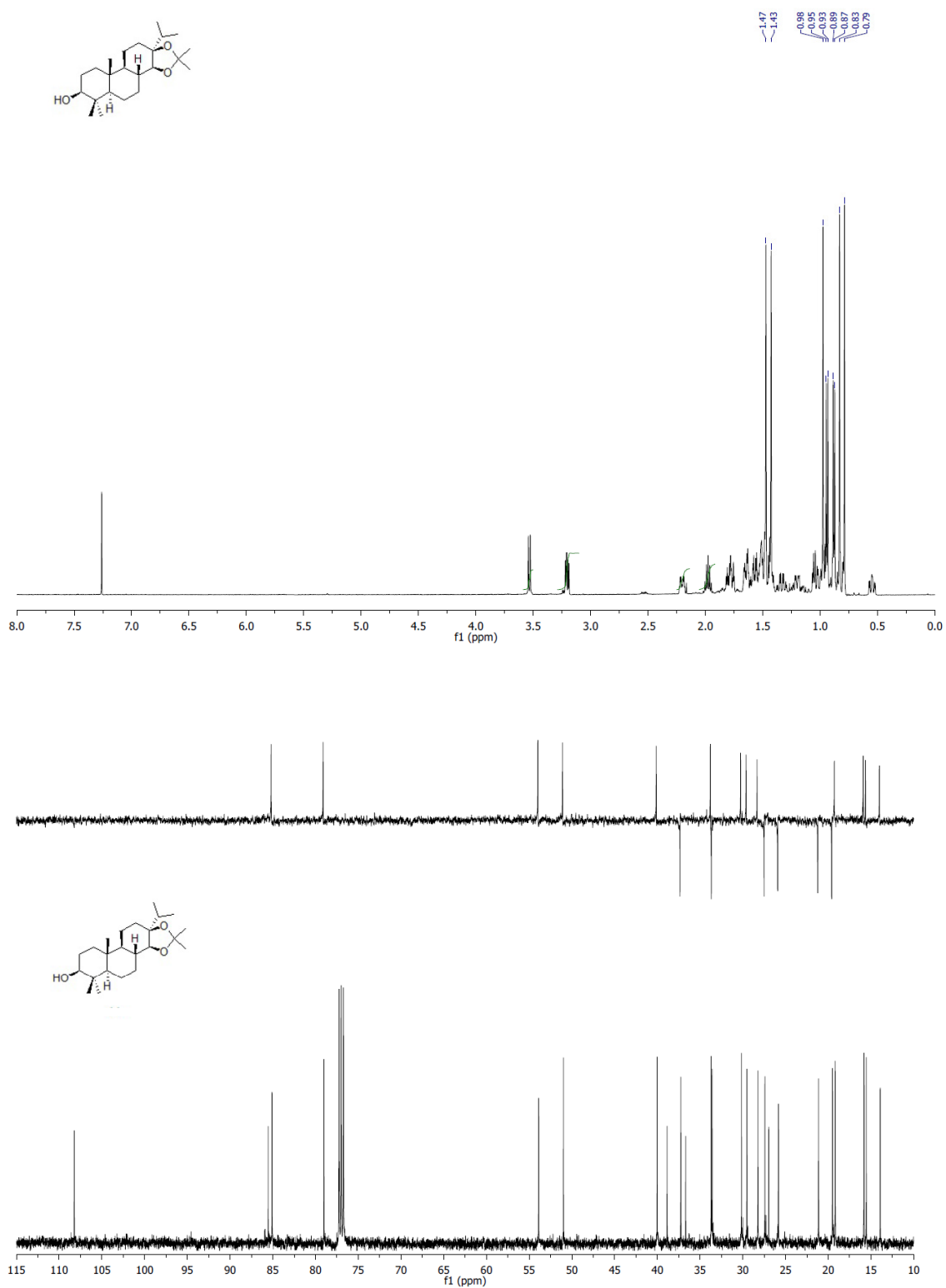


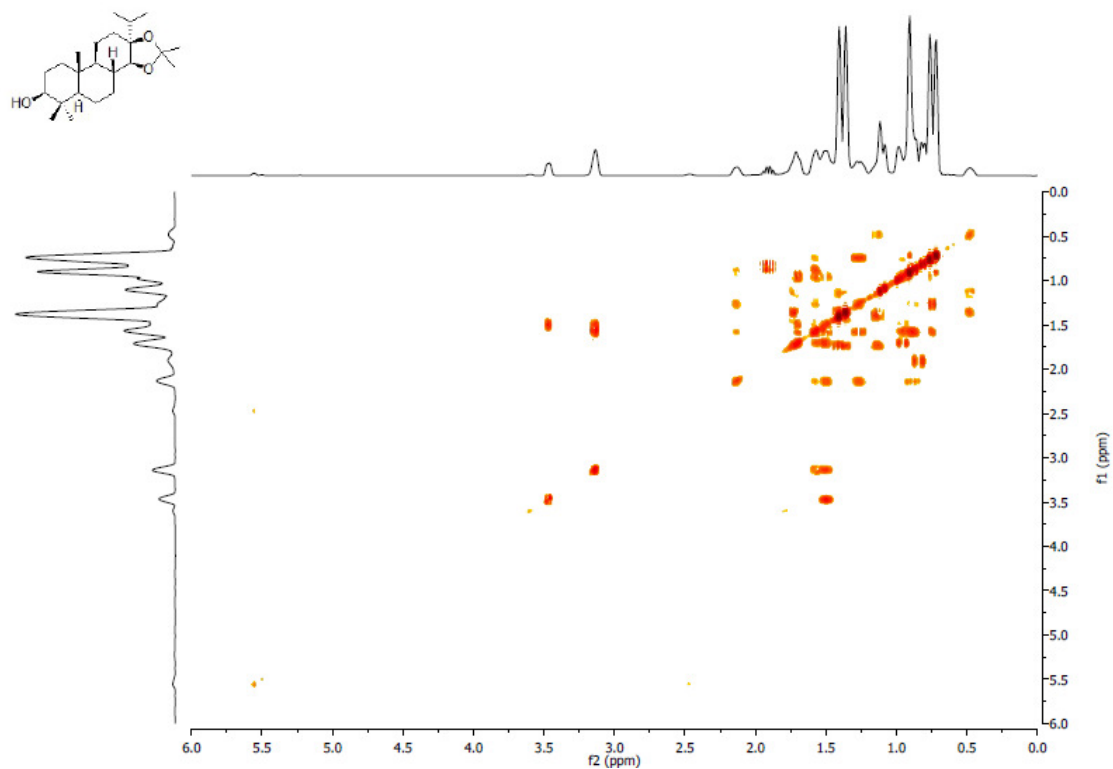
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-18-norabiet-4-en-3,6-diona (34).

Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-5-en-3-ona (35).

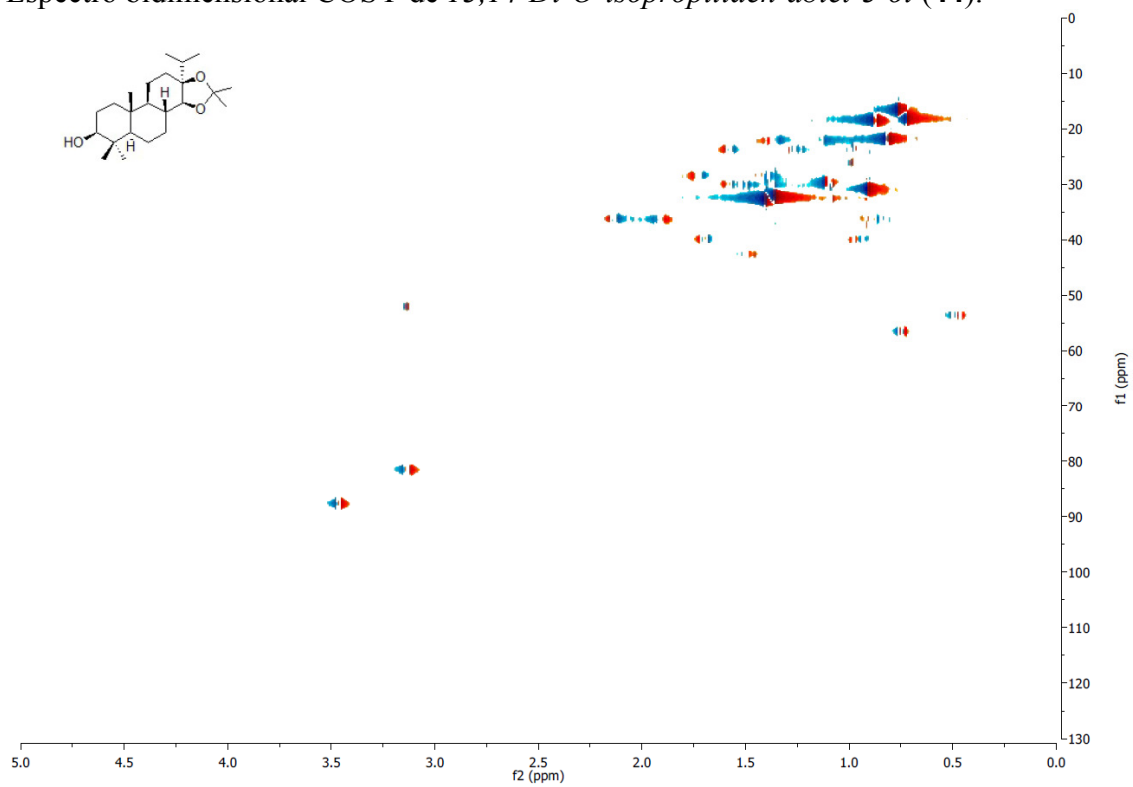


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ona (**23**).

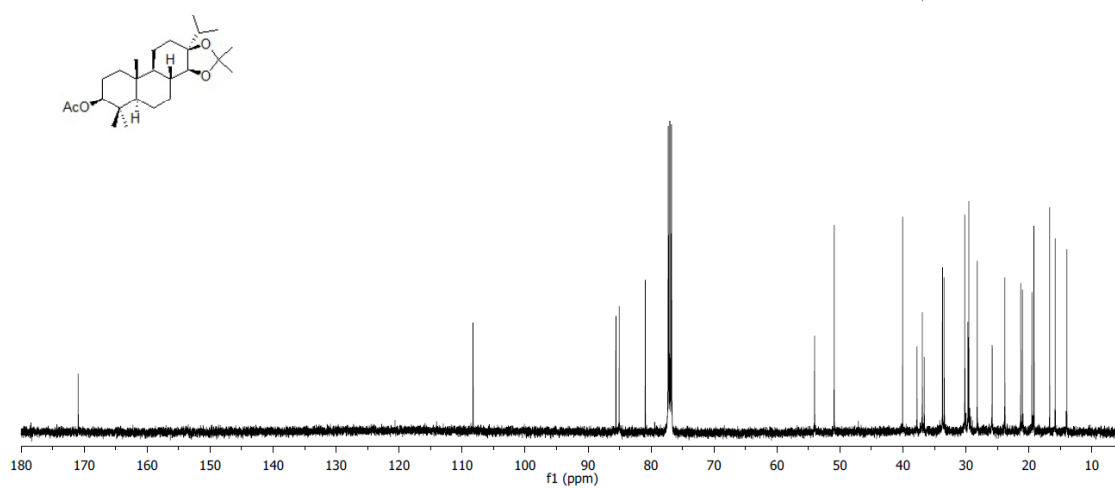
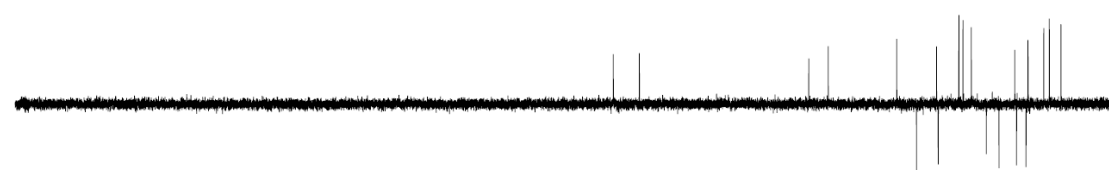
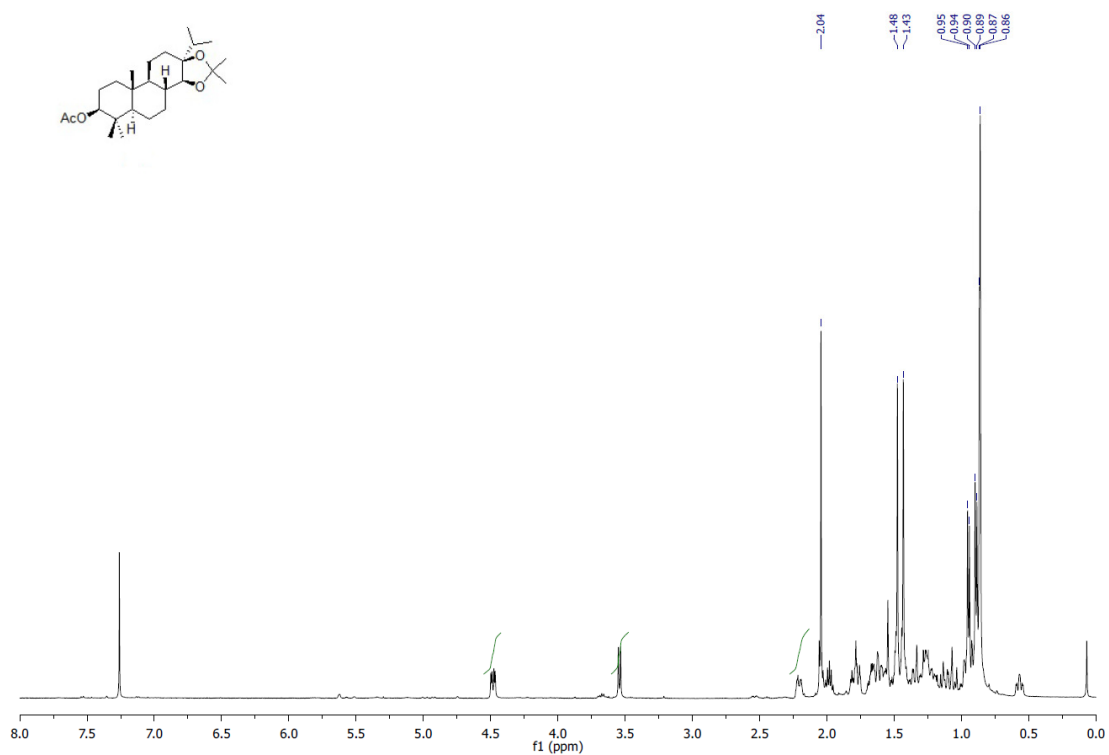
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ol (44).



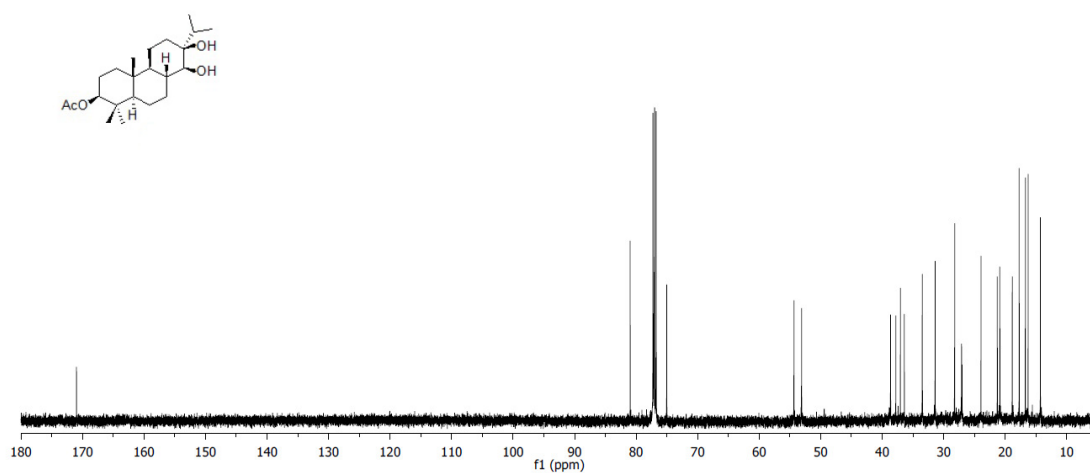
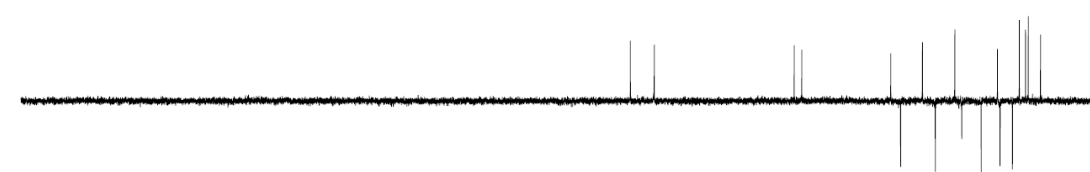
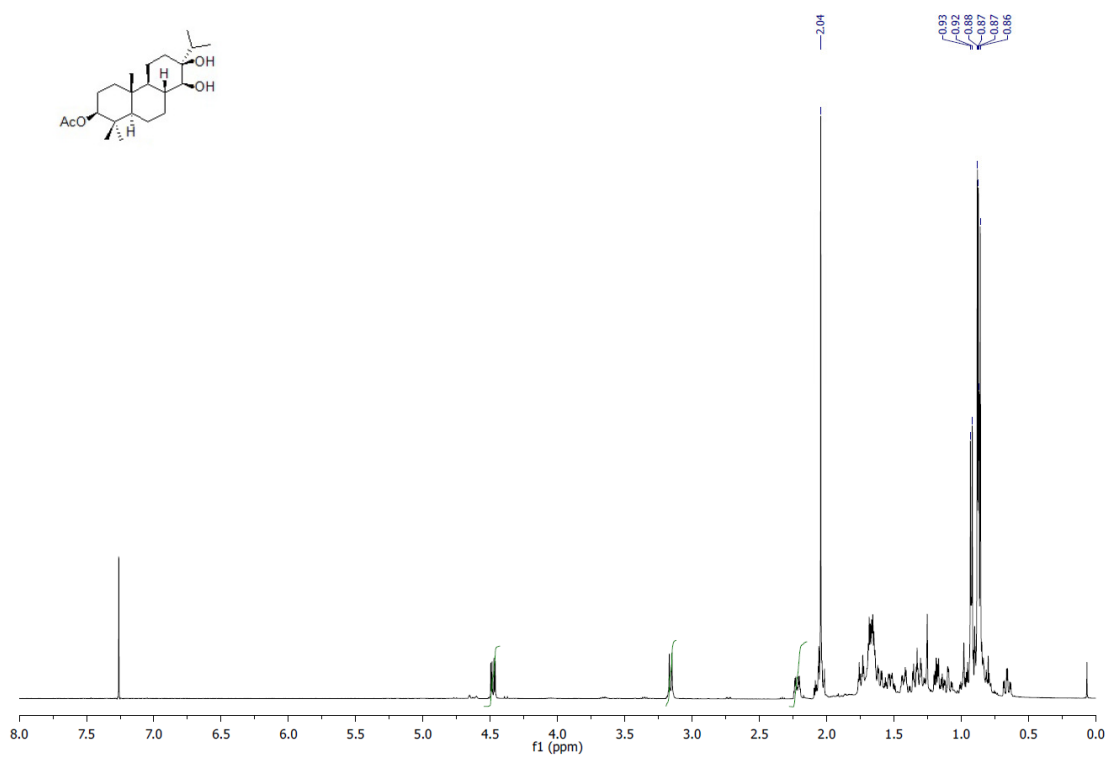
Espectro bidimensional COSY de *13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ol* (44).



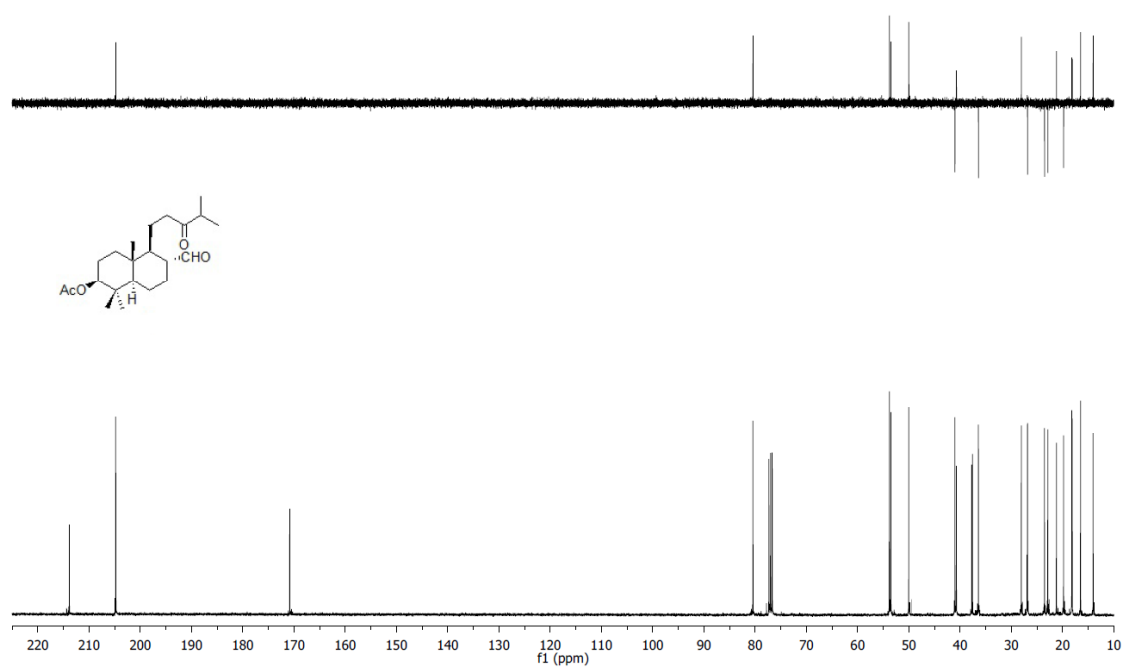
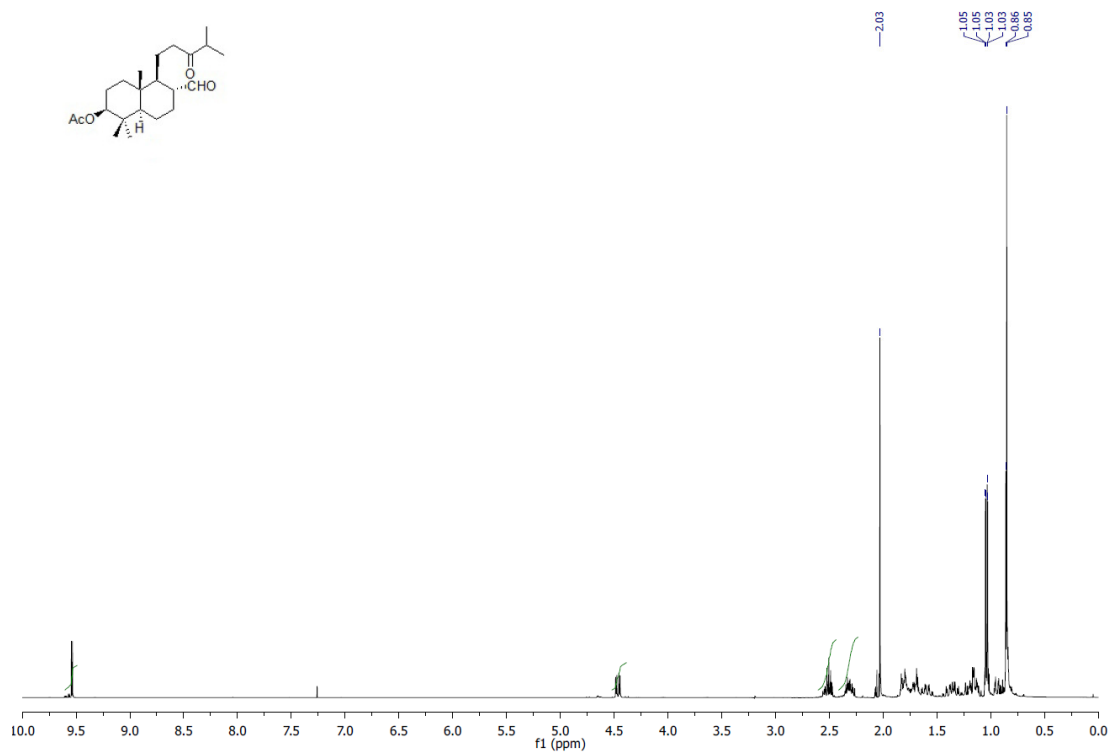
Espectro bidimensional HSQC de *13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-3-ol* (44).



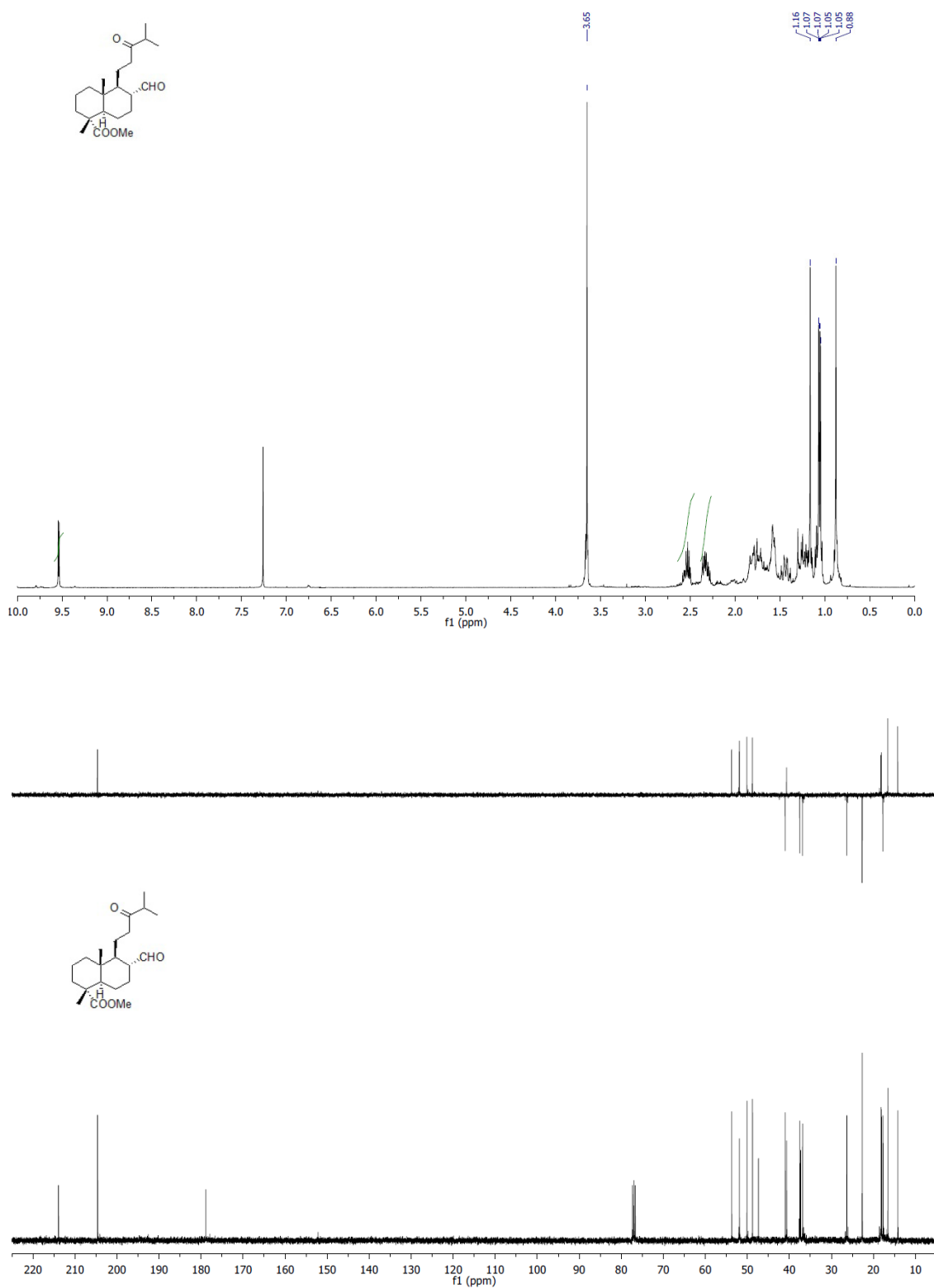
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *13,14-Di-O-isopropiliden-3-acetoxi-abietano* (40).



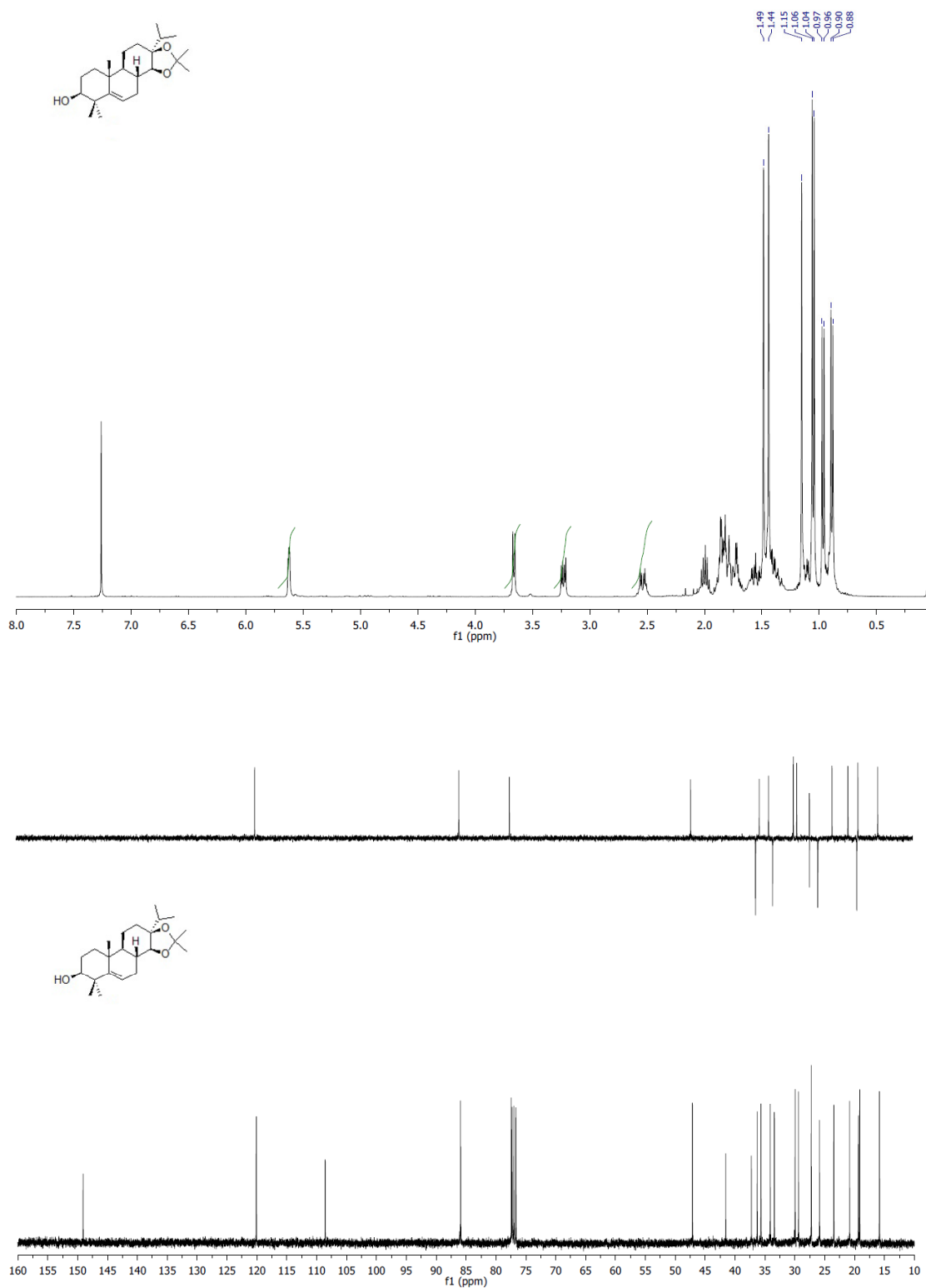
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-dihidroxi-3-acetoxi-abietano (45).

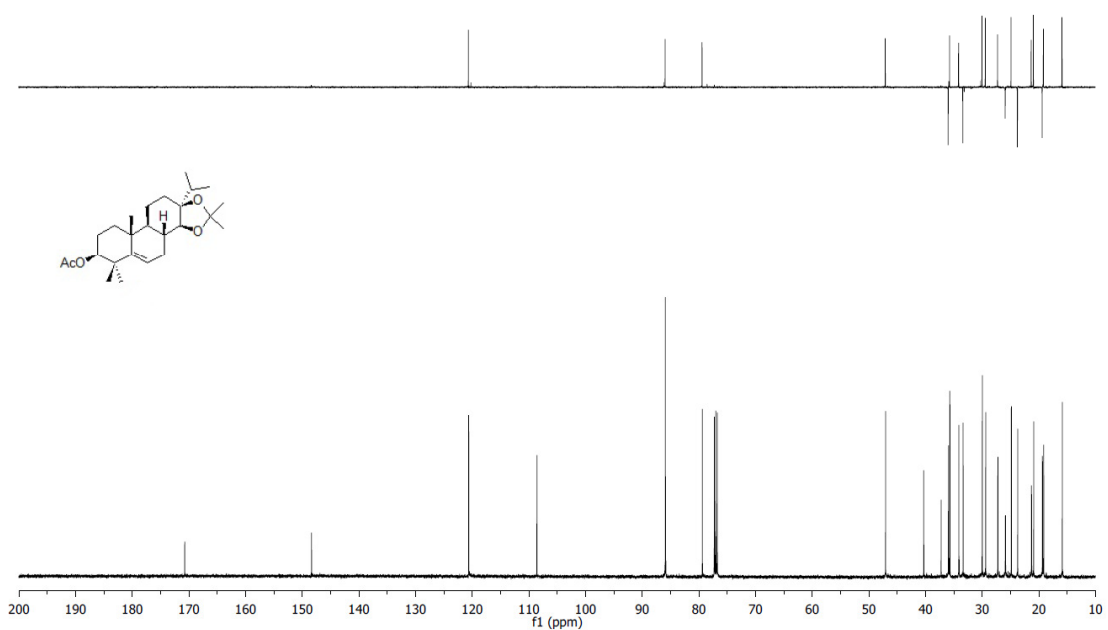
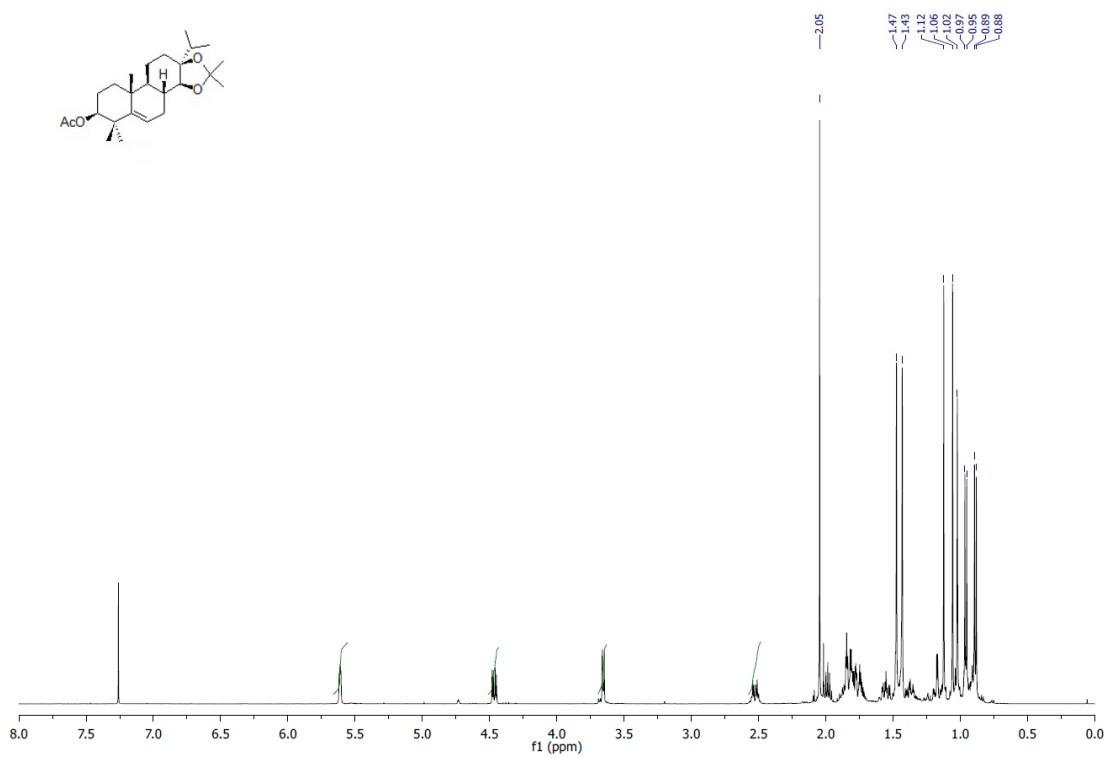


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(2S,4aR,5S,8aR)-2-acetoxi-6-formil-1,1,4a-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno (41)*.

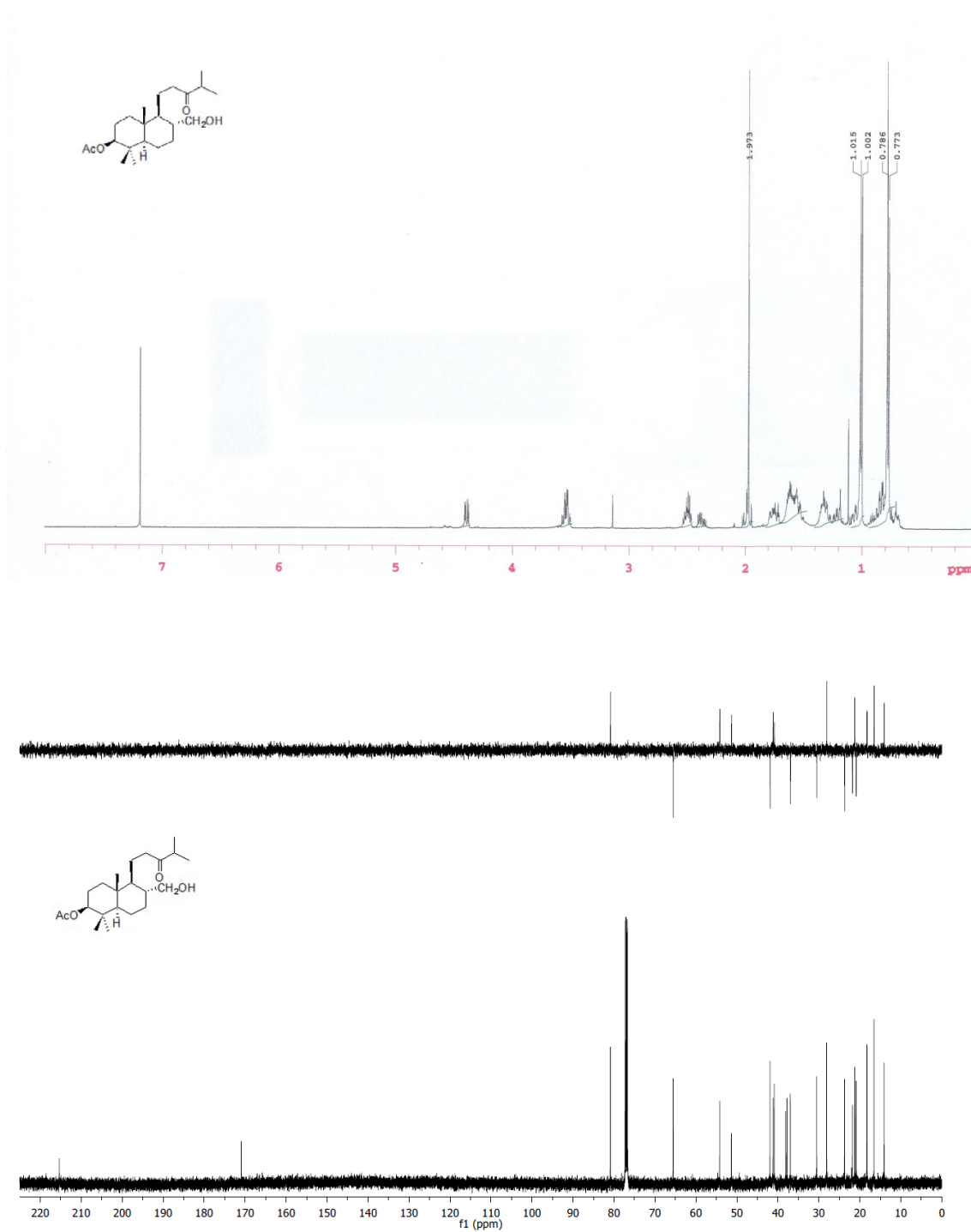


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(1R,4aR,5S,6R)-6-formil-1,4a-dimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno-1-carboxilato de metilo (47)*.

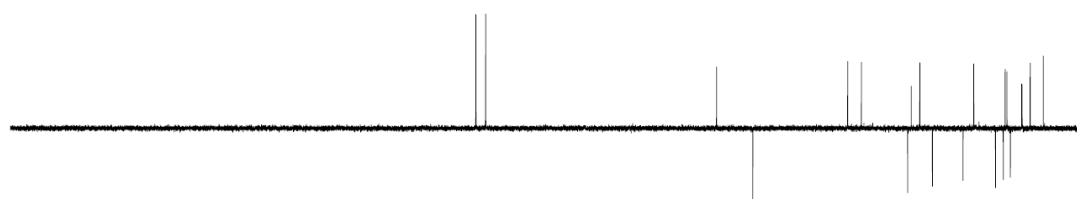
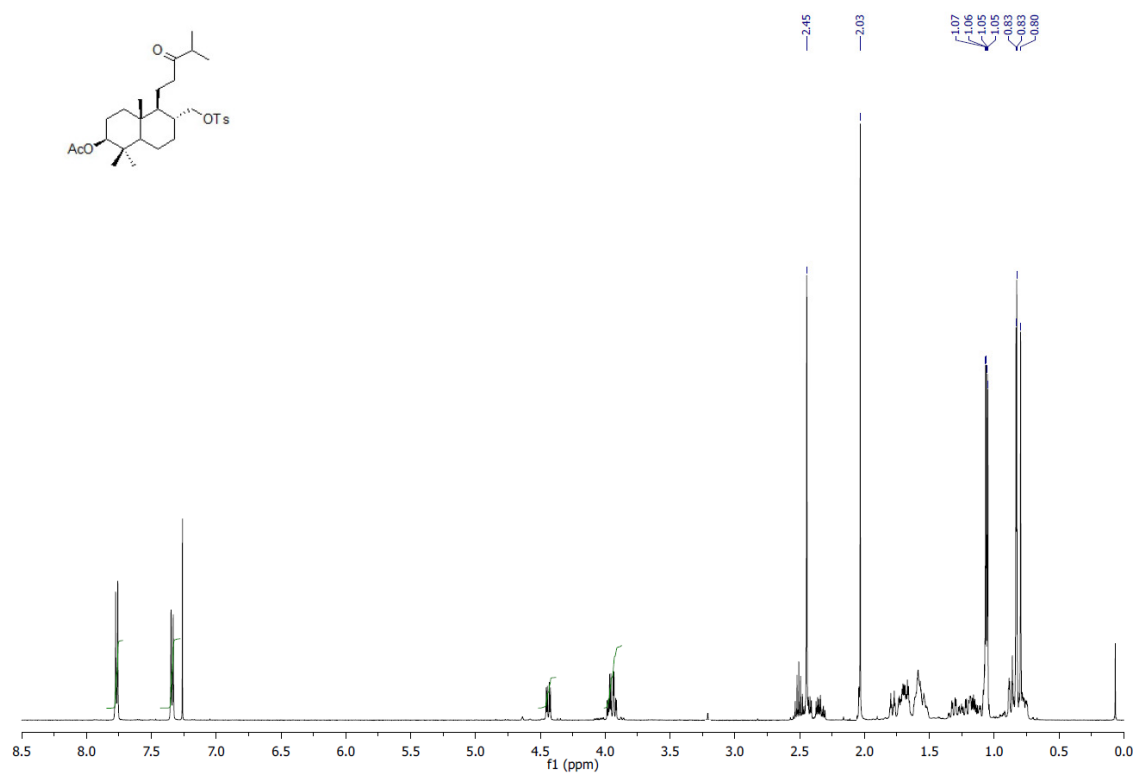
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 13,14-Di-O-isopropiliden-abiet-5-en-3-ol (48).



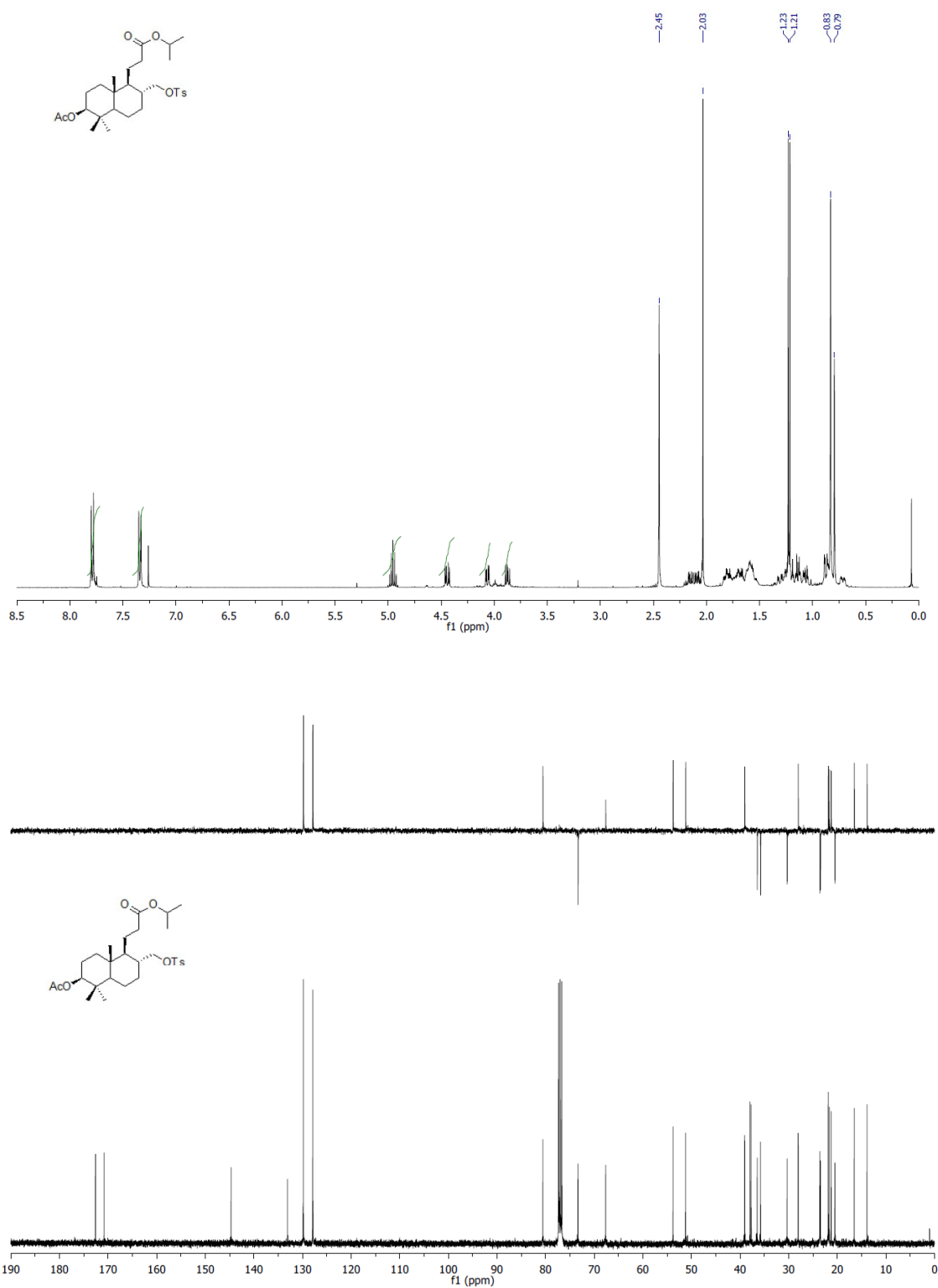
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 13,14-Di-O-isopropiliden-3-acetoxi-abiet-5-eno (49).



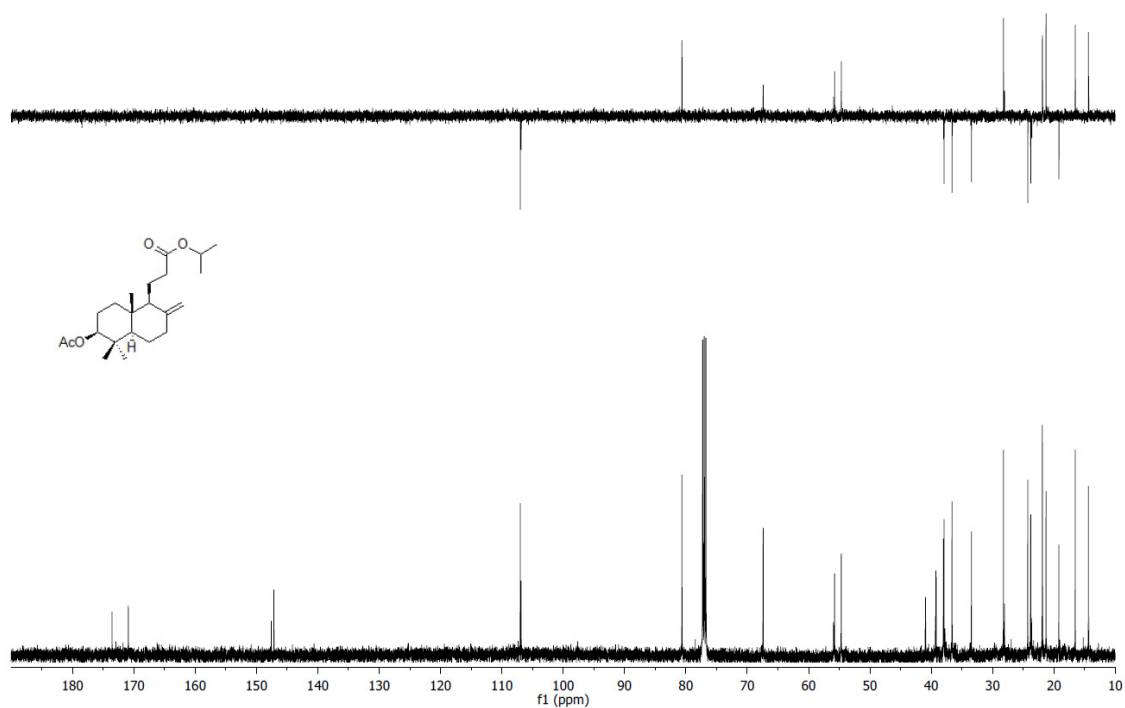
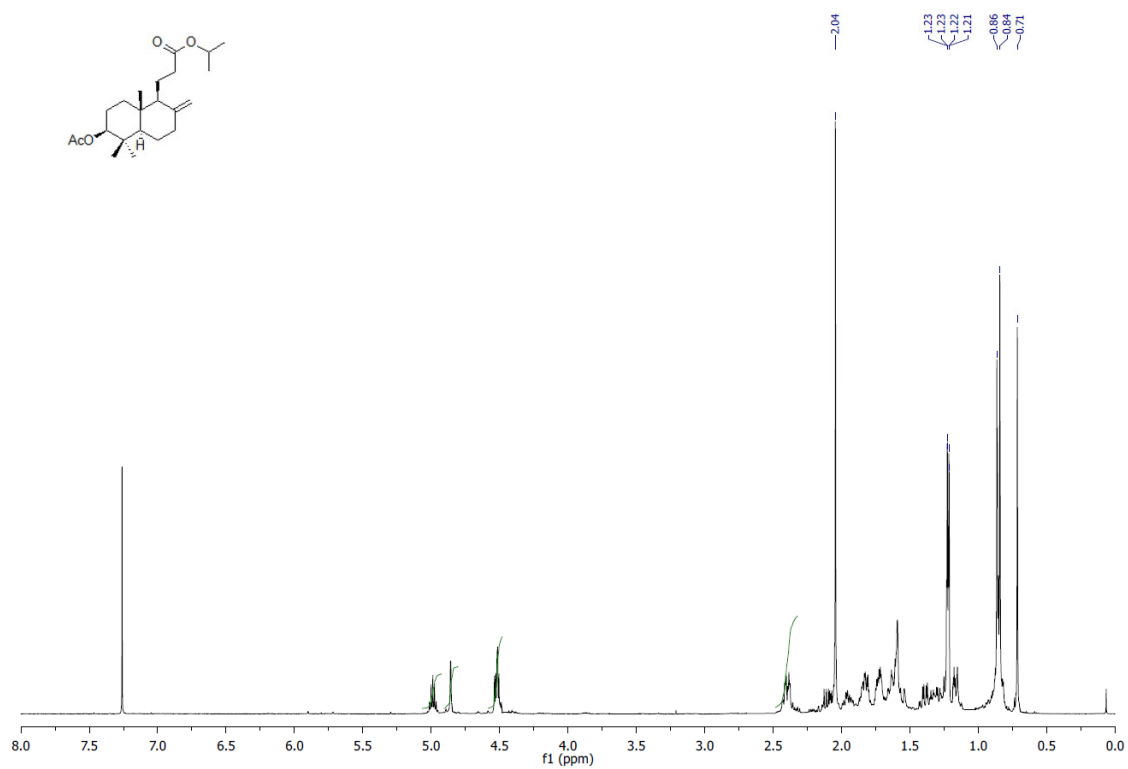
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(2S,4aR,5S,8aR)*-6-(hidroximetil)-2-acetoxi-1,1,4a-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-decahidronaftaleno (**50**).



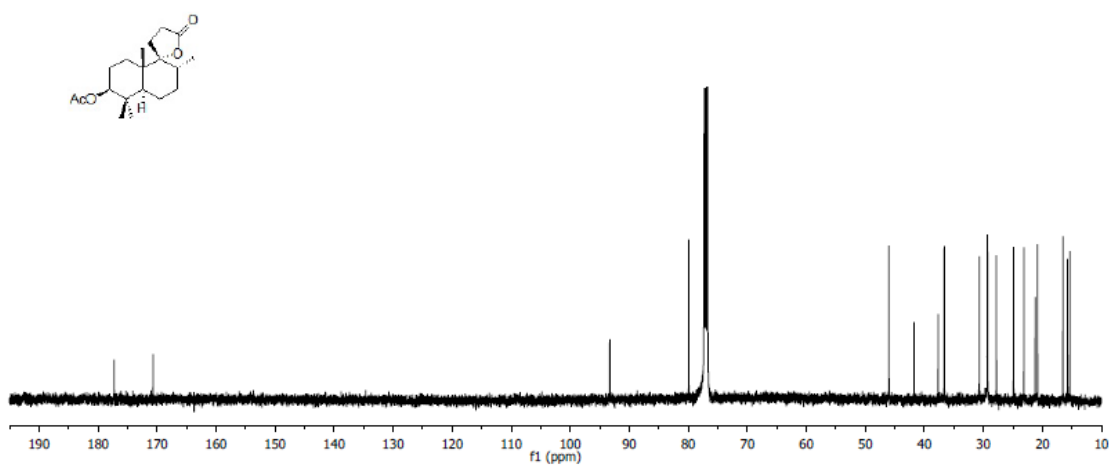
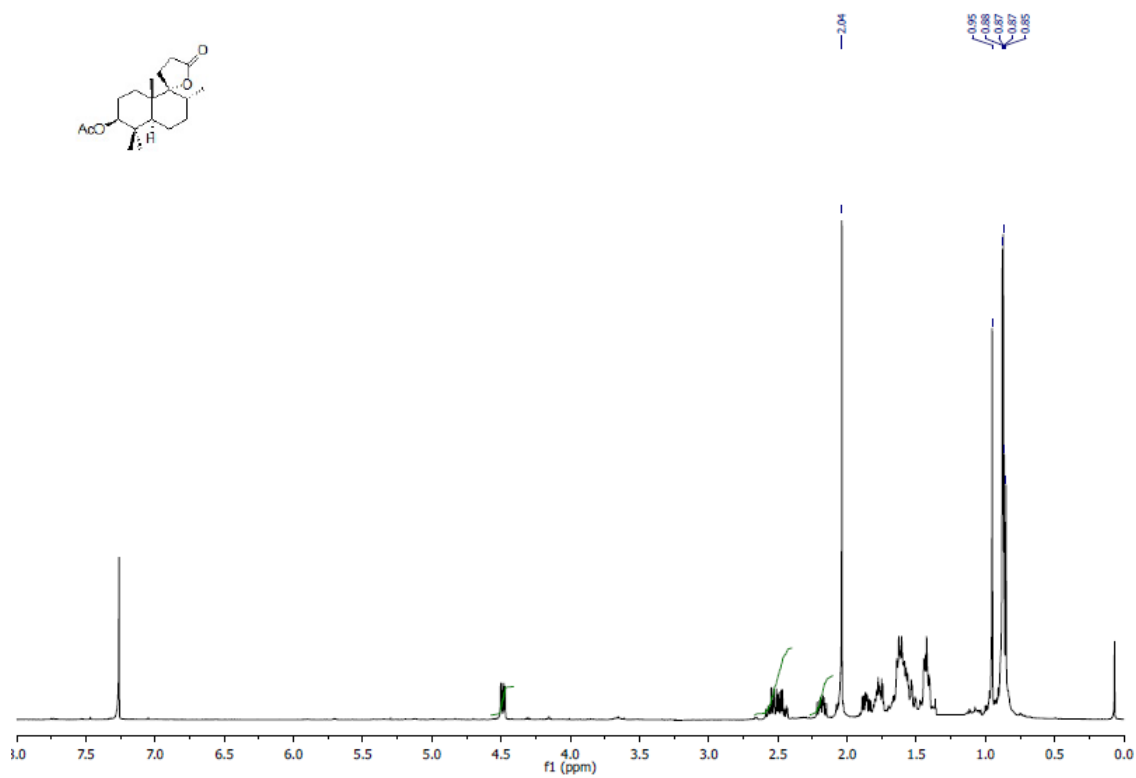
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(2S,4aR,5S,8aR)*-2-acetoxi-1,1,4a-trimetil-5-(4-metil-3-oxopentil)-6-(tosiloximetil)-decahidronaftaleno (**42**).



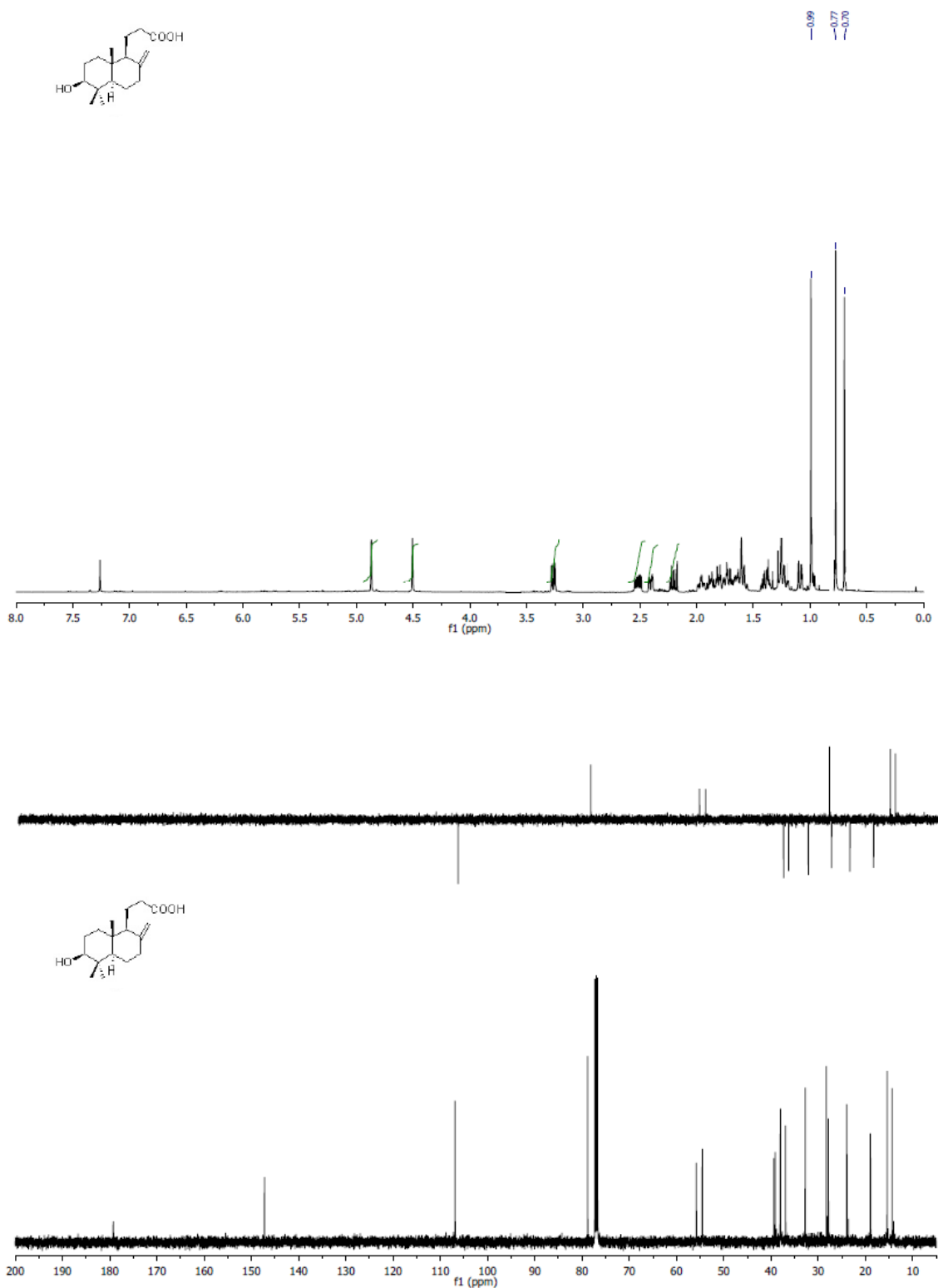
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-((1*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-acetoxi-5,5,8*a*-trimetil-2-(tosiloximetil)-decahidronaftalen-1-il)propanoato de isopropilo (**51**).



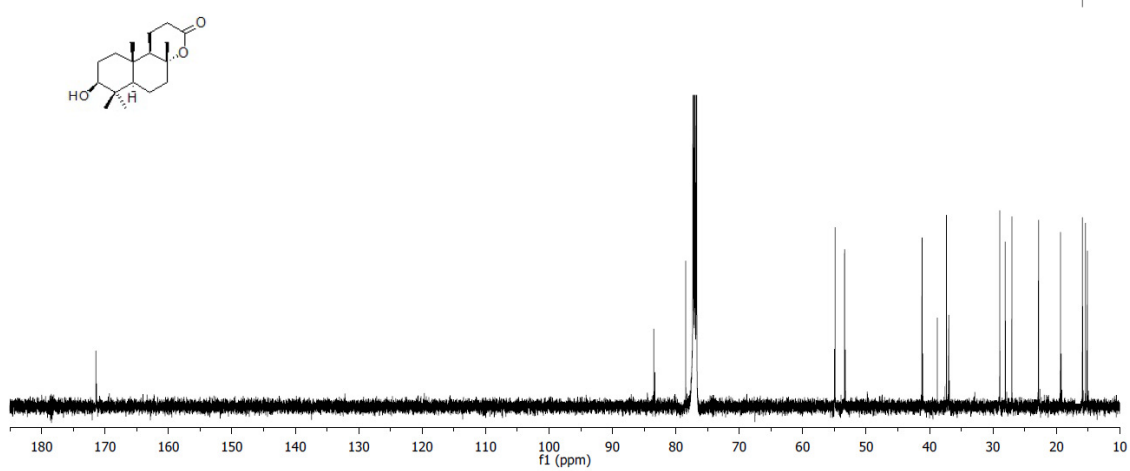
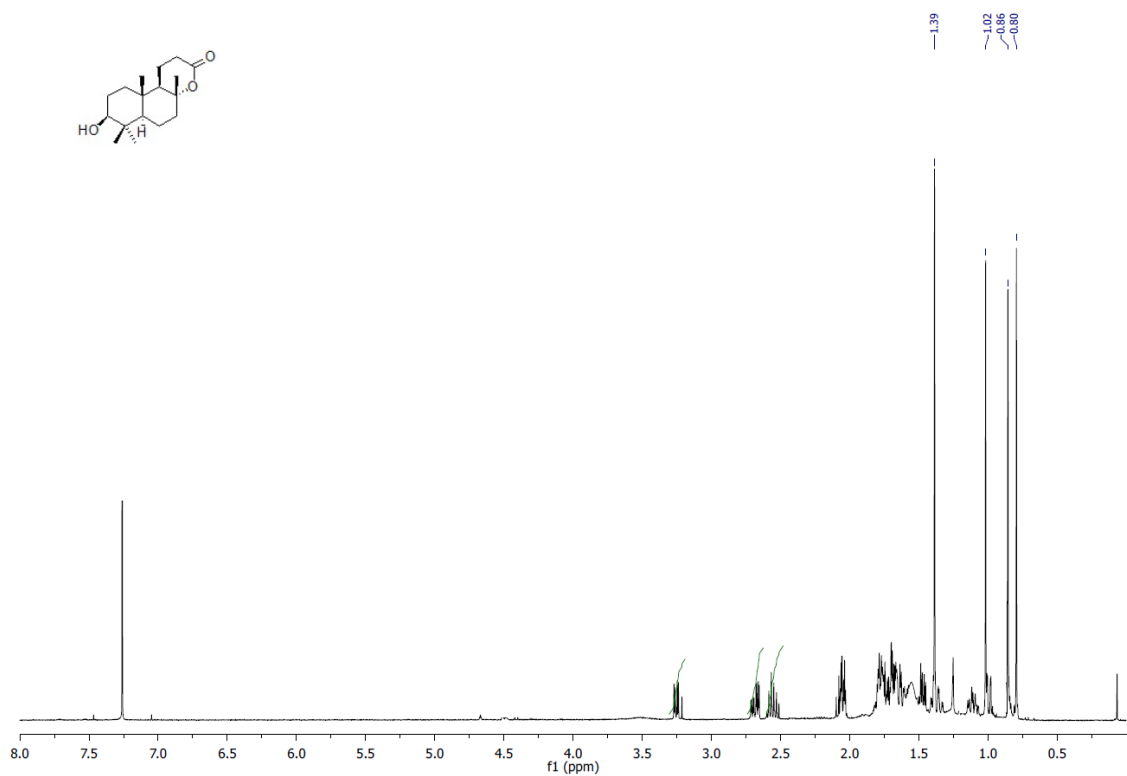
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-acetoxi-5,5,8a-trimetil-2-metileno-decahidronaftalen-1-il)propanoato de isopropilo (**43**).



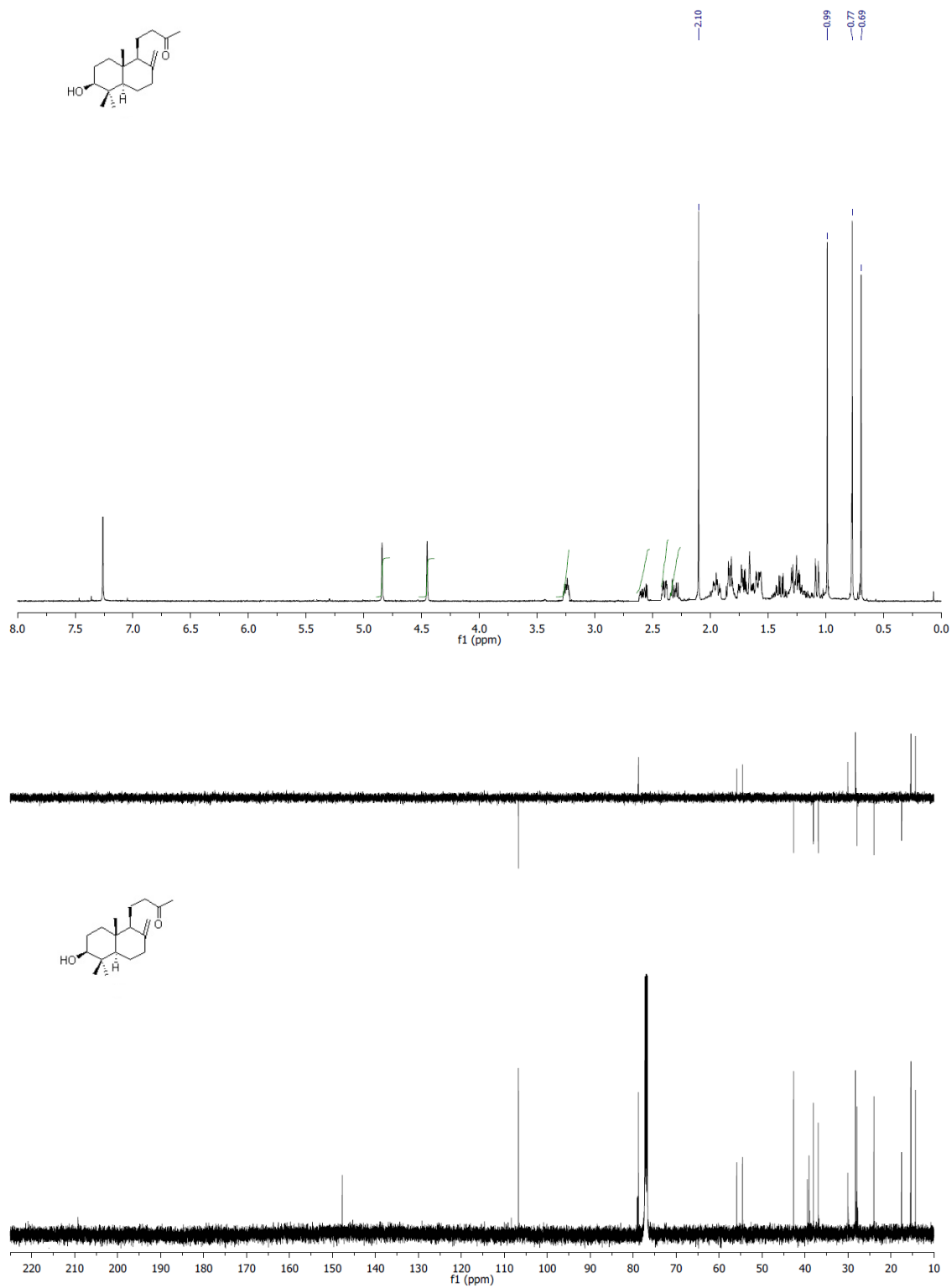
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *Vitedoin B* (52).



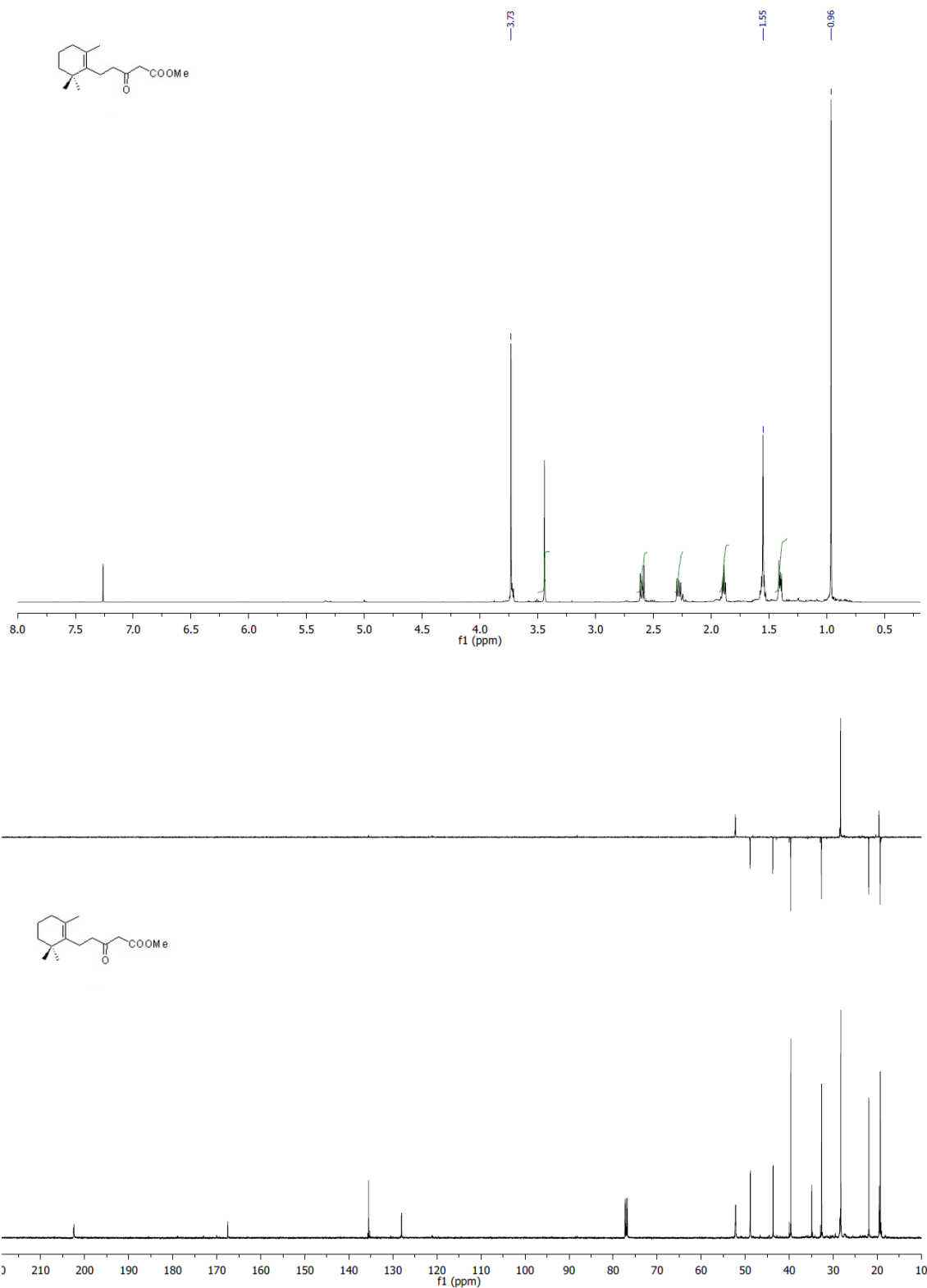
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del ácido 3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hidroxi-5,5,8a-trimetil-2-metilenodecahidronaftalen-1-il)propanoico (**53**).



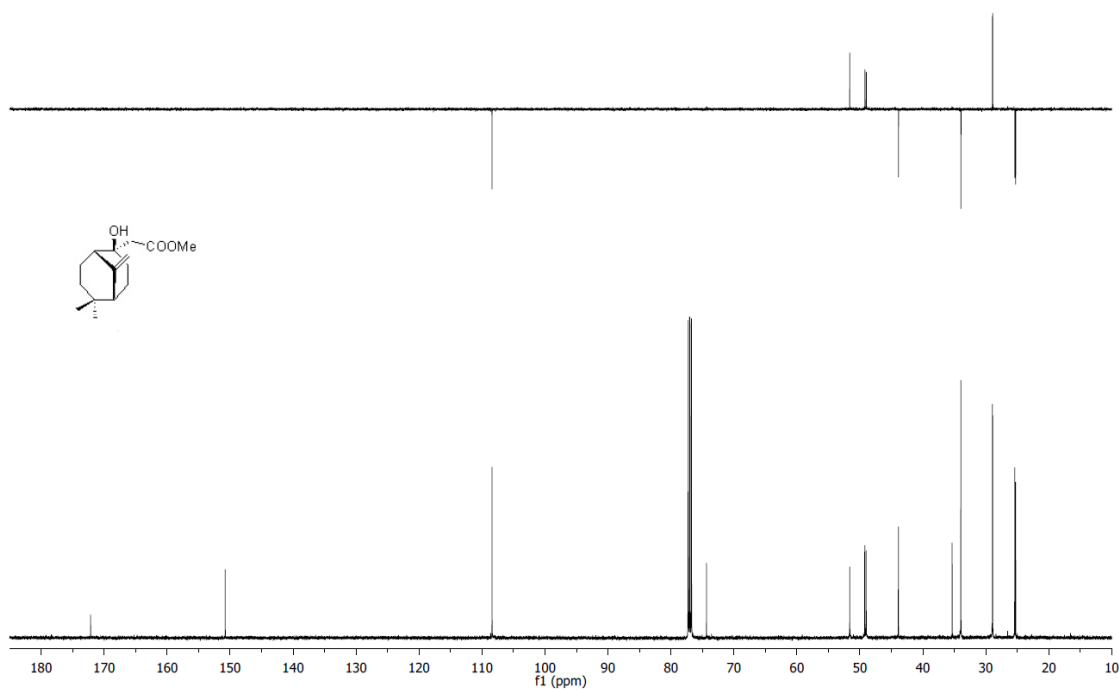
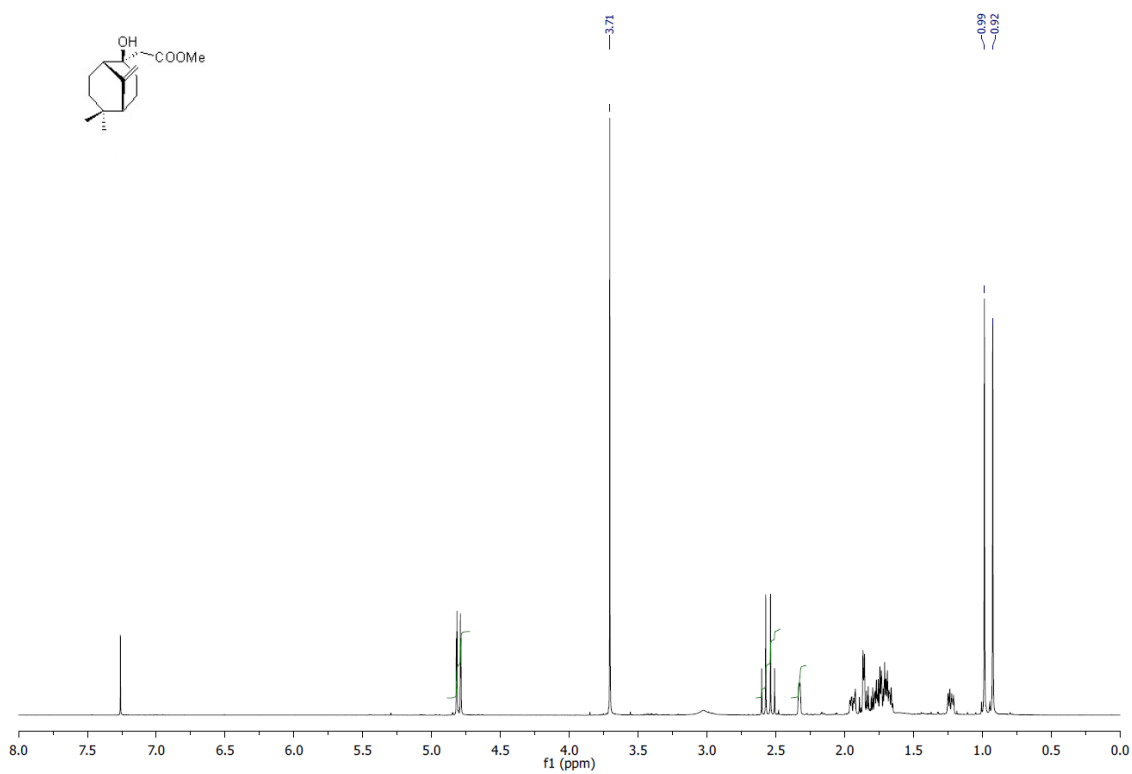
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-hidroxi-8 α ,13-epoxi-13-oxo-14,15,16-trinorlabdano (**24**).



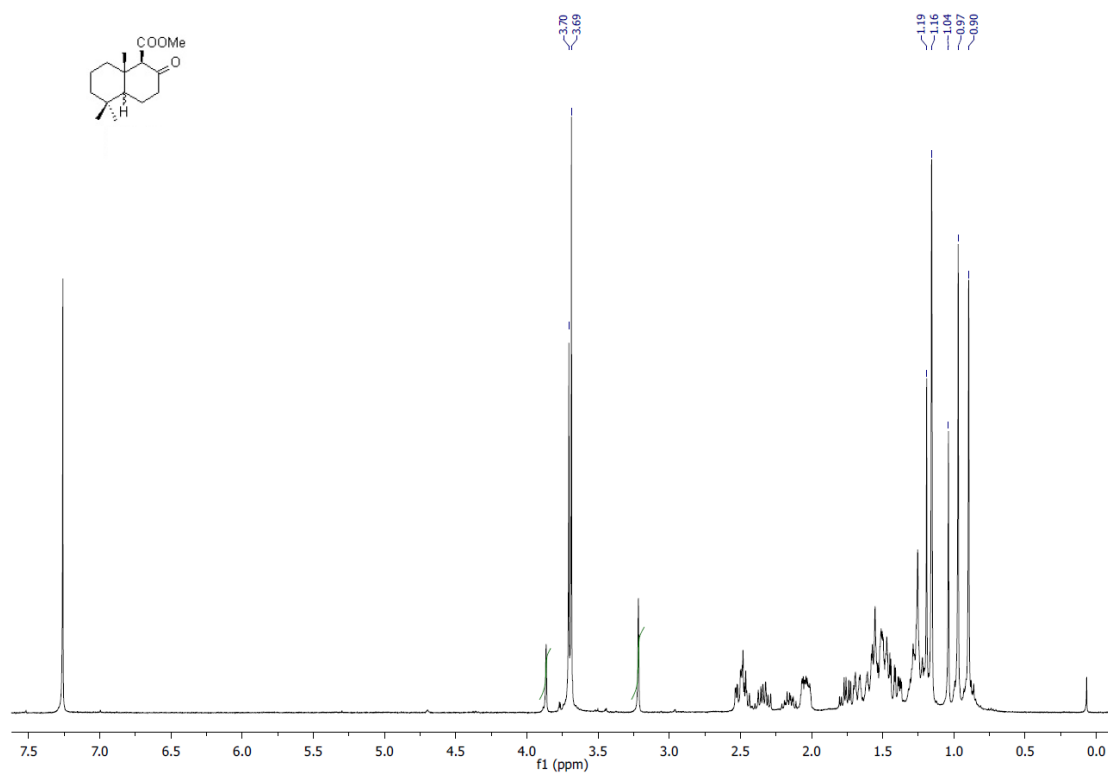
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 4-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hidroxi-5,5,8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)butan-2-ona (**25**).



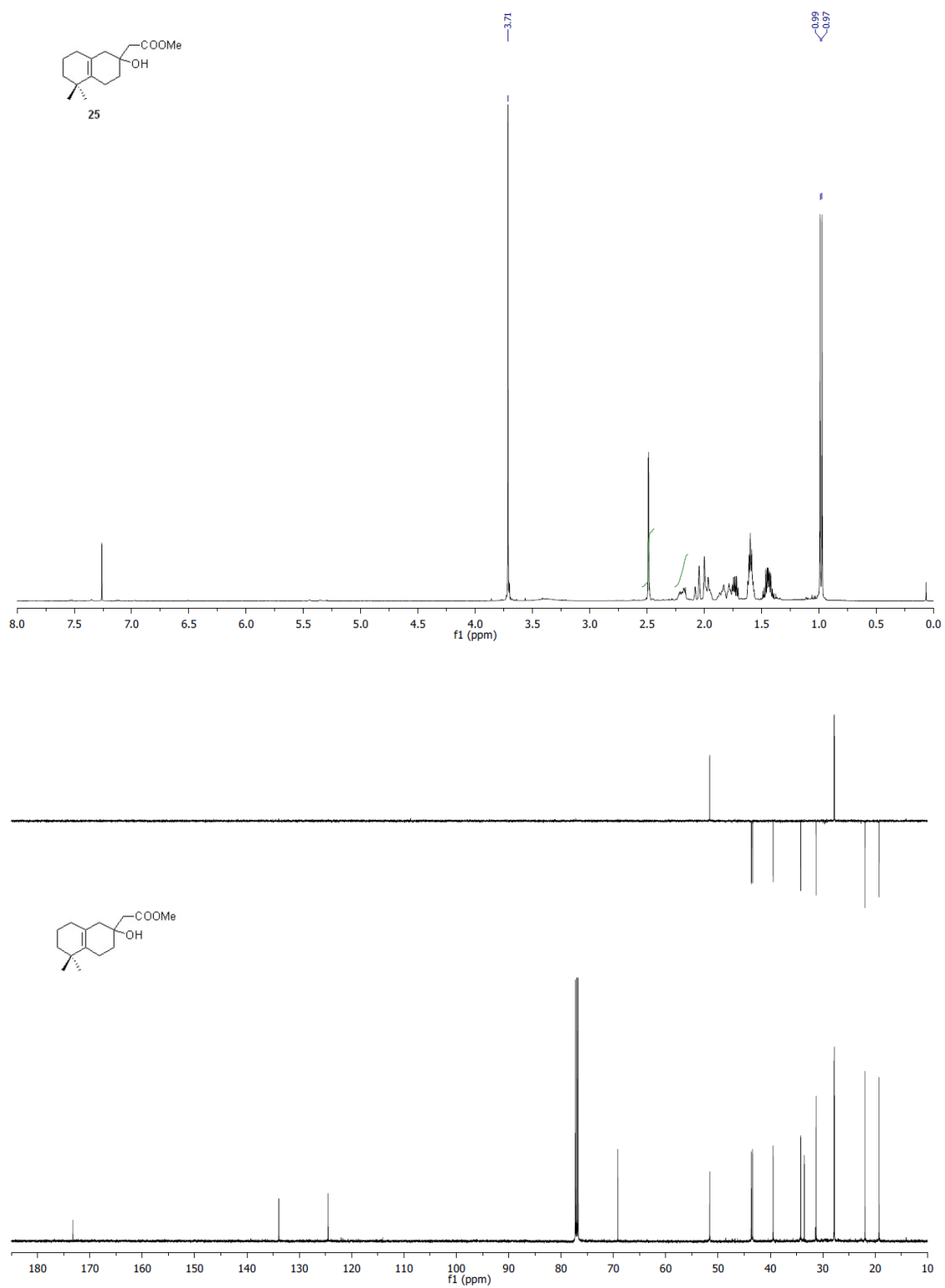
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 3-oxo-5-(2,6,6-trimetilciclohexen-1-il)pentanoato de metilo (**69**).



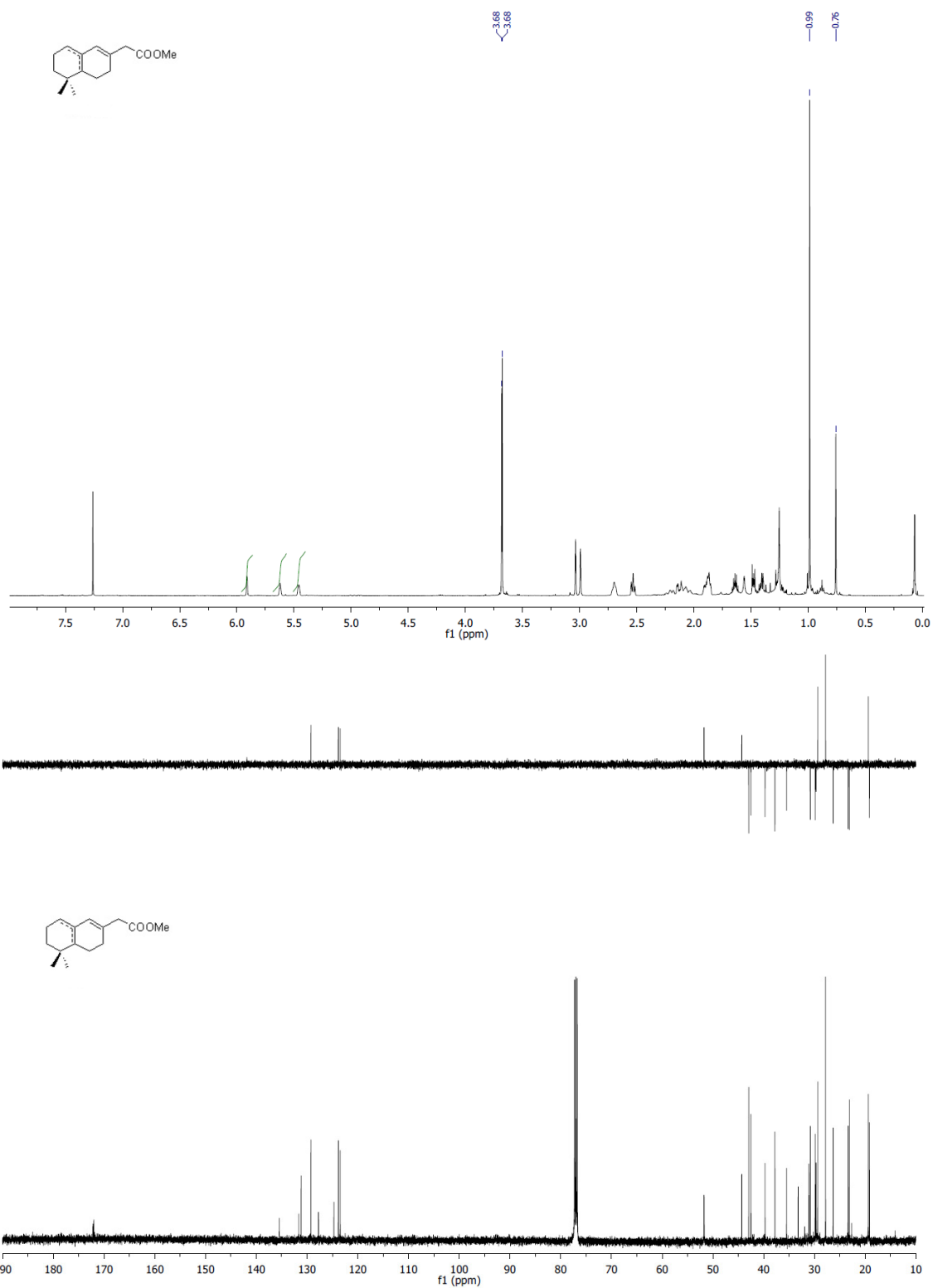
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 2-((1S,2R,5R)-2-hidroxi-6,6-dimetil-9-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-2-il)acetato de metilo (**70**).



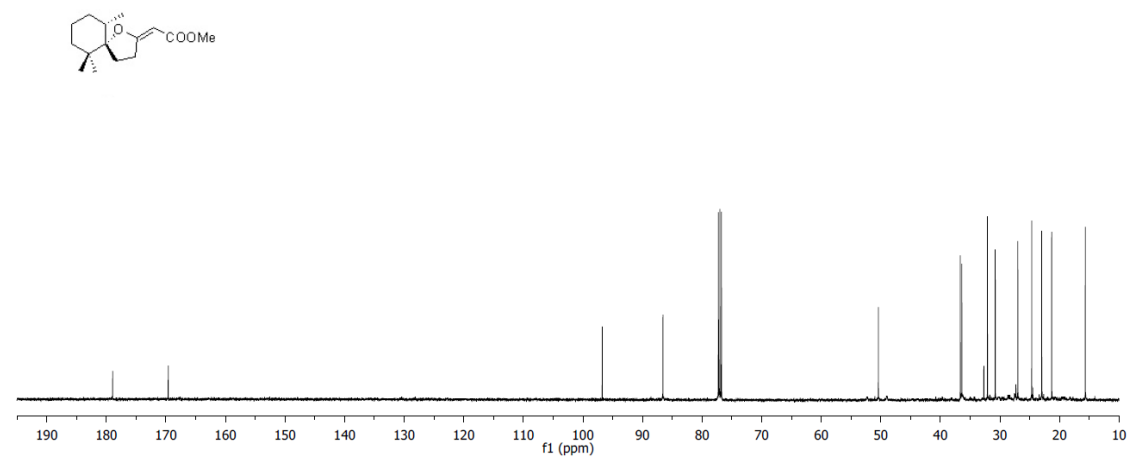
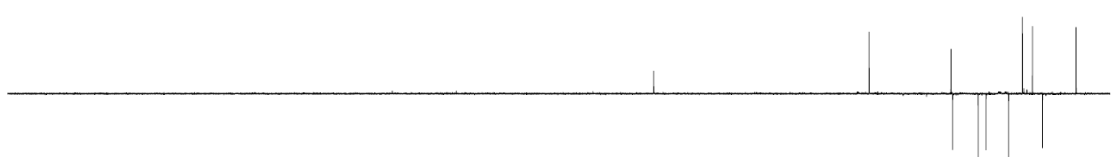
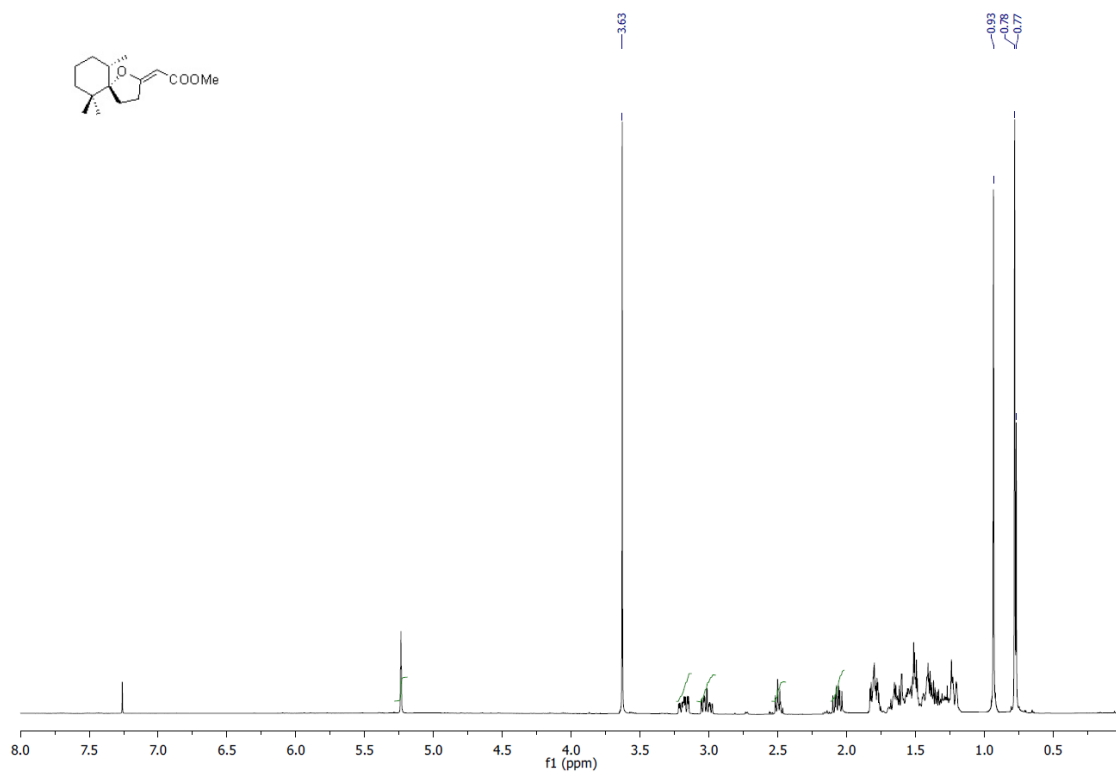
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de (\pm)-8-oxo-12-nor-driman-11-oato de metilo (**71-72**).



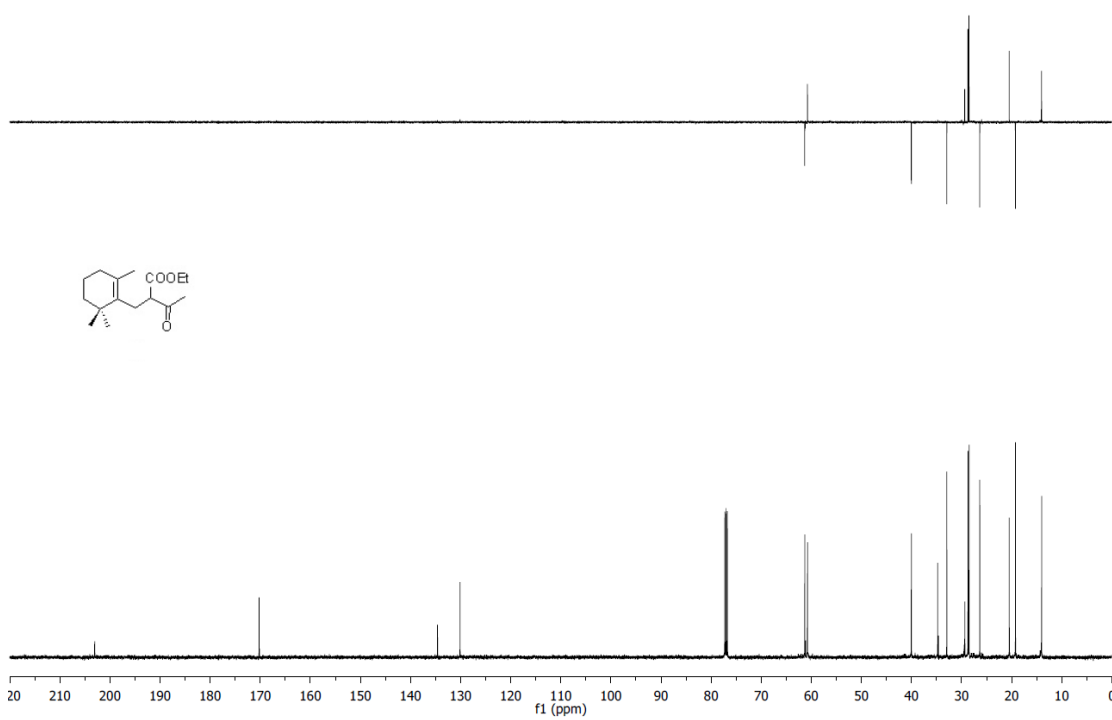
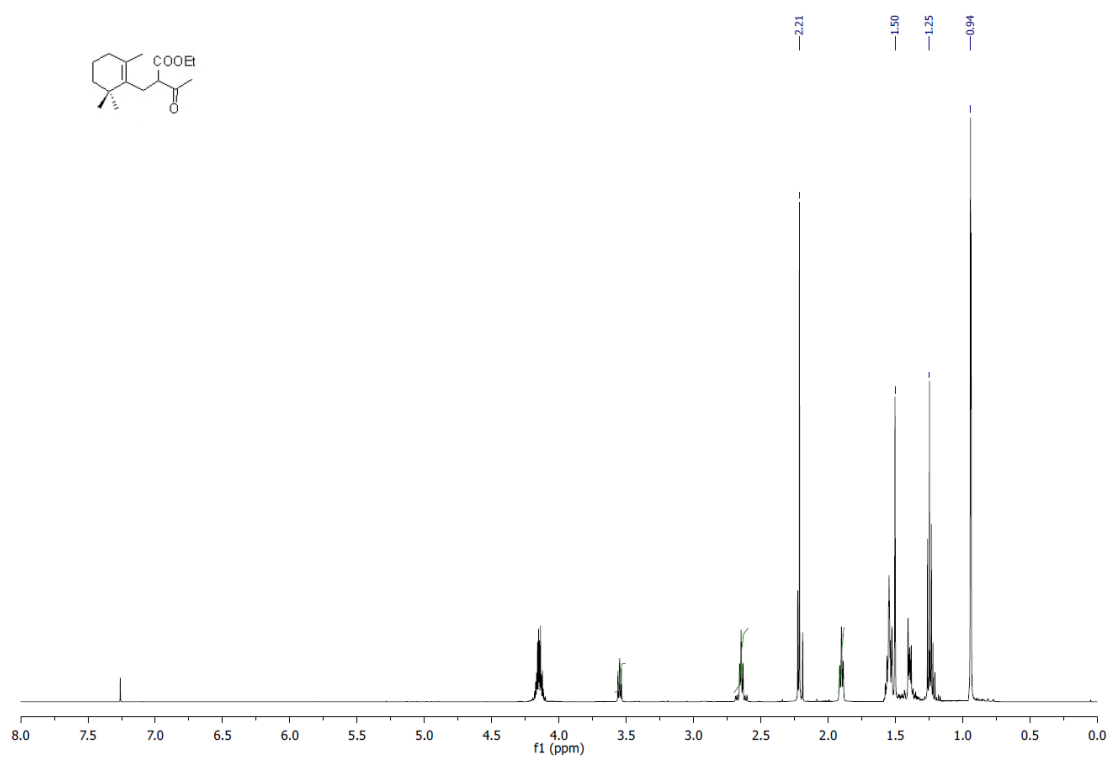
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 2-(2-hidroxi-5,5-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidronaftalen-2-il)acetato de metilo (73).



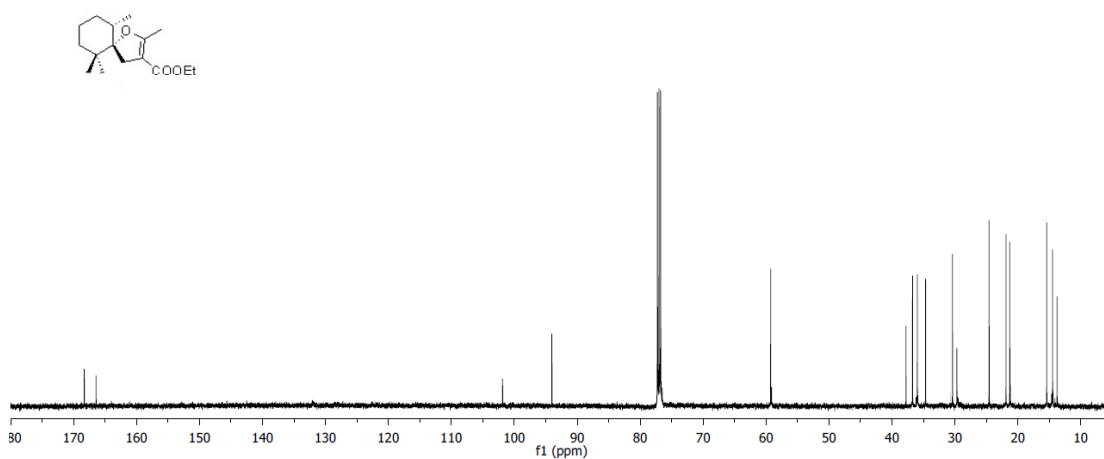
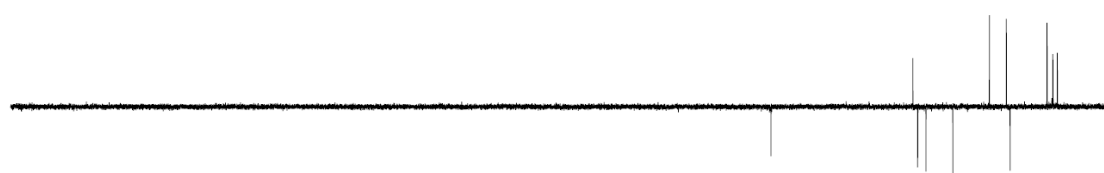
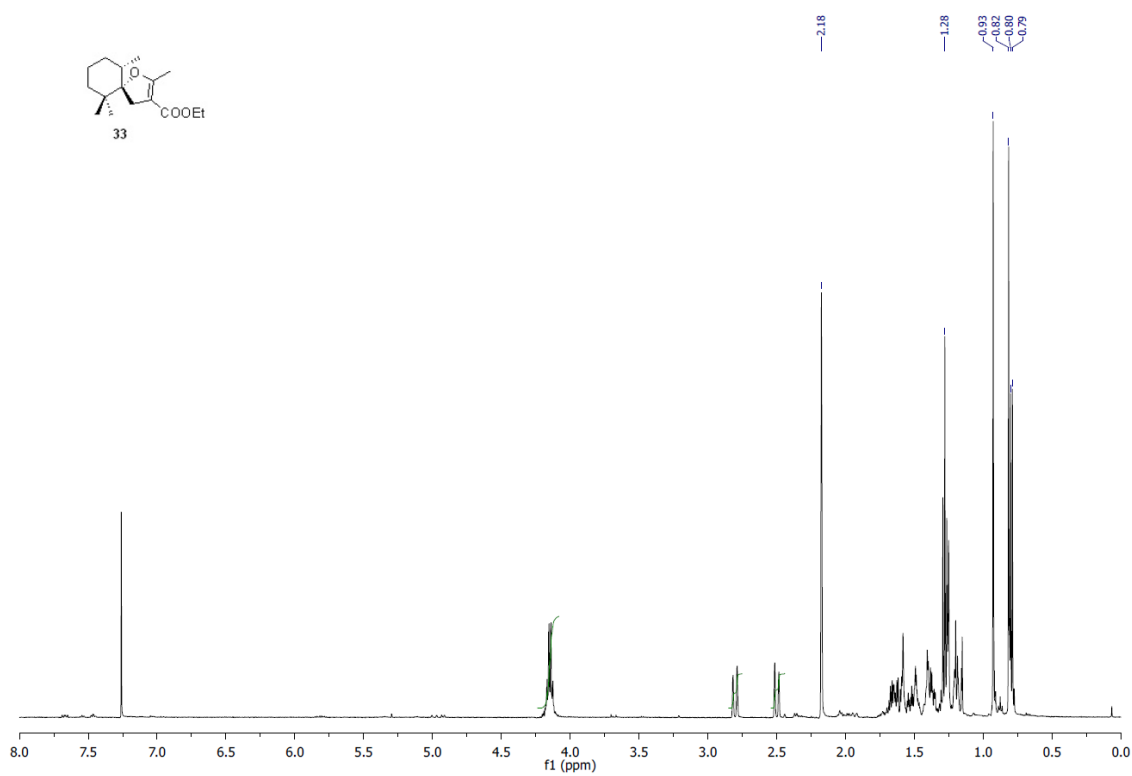
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de acetato de 2-(5,5-dimetil-3,4,4a,5,6,7-hexahidronaftalen-2-il)acetato (**75a**) y metil 2-(5,5-dimetil-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2-il) metilo (**75b**).



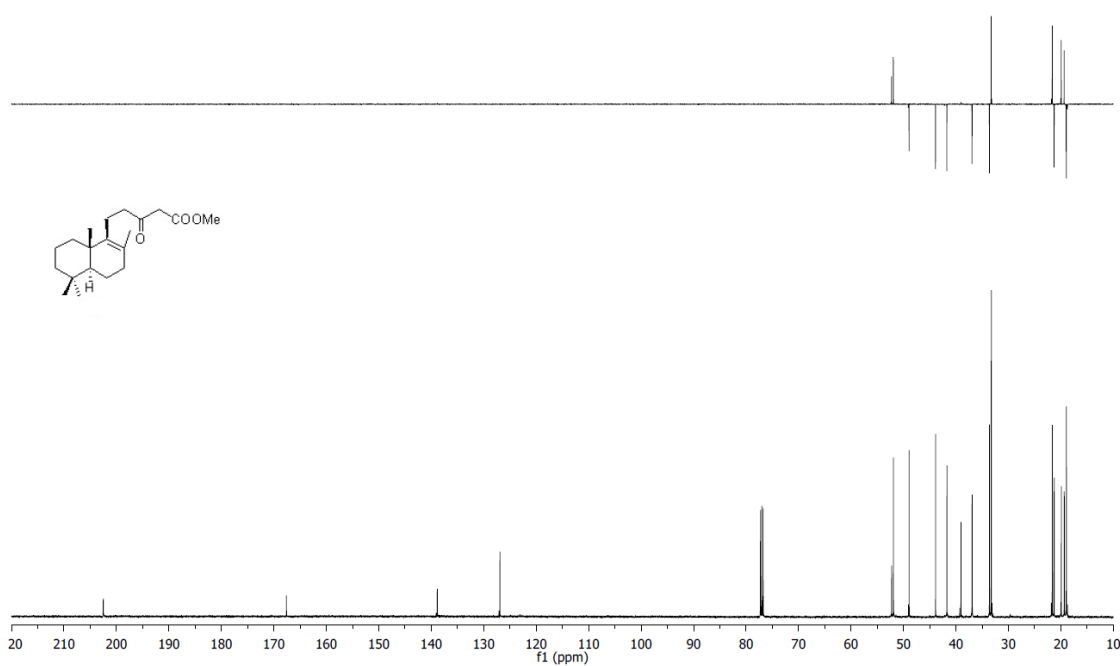
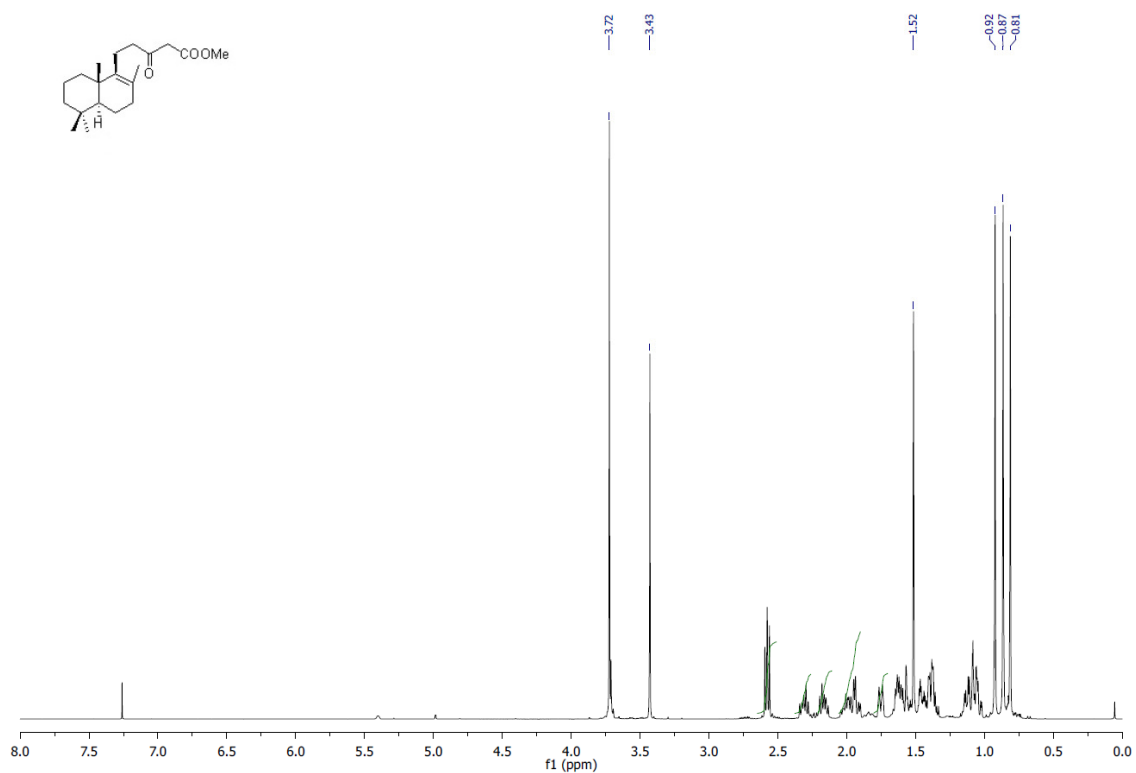
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(E)*-3,4-dihidro-2',2',6',-trimetil-spiro[furan-2,1'-ciclohexano]-2-iliden acetato de metilo (**81**).



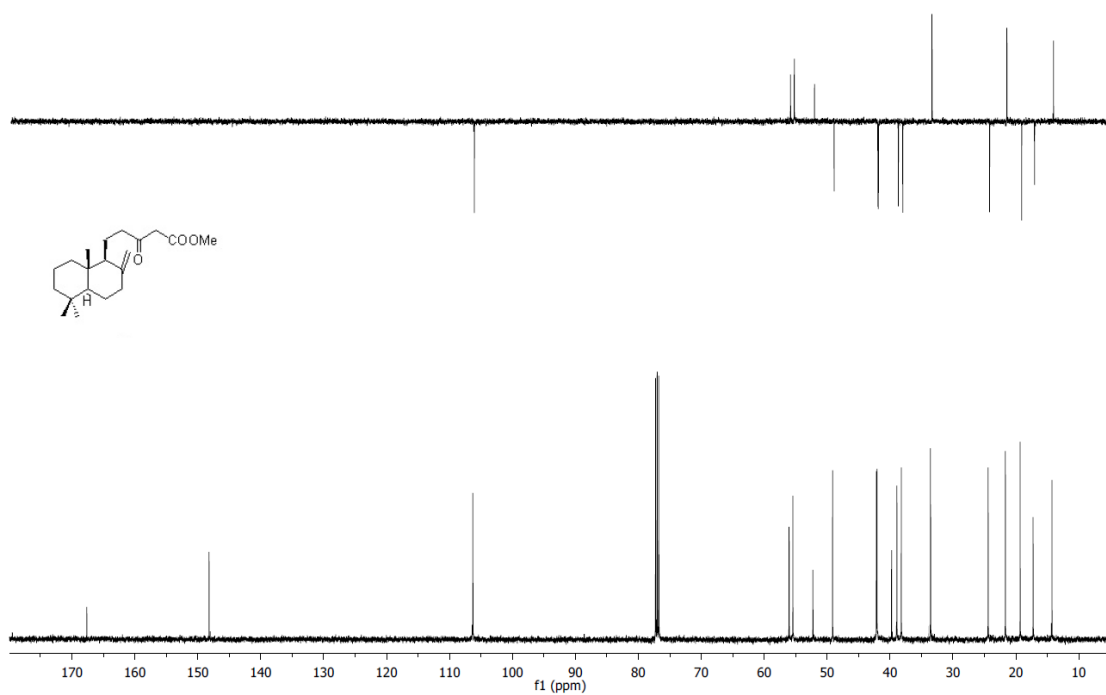
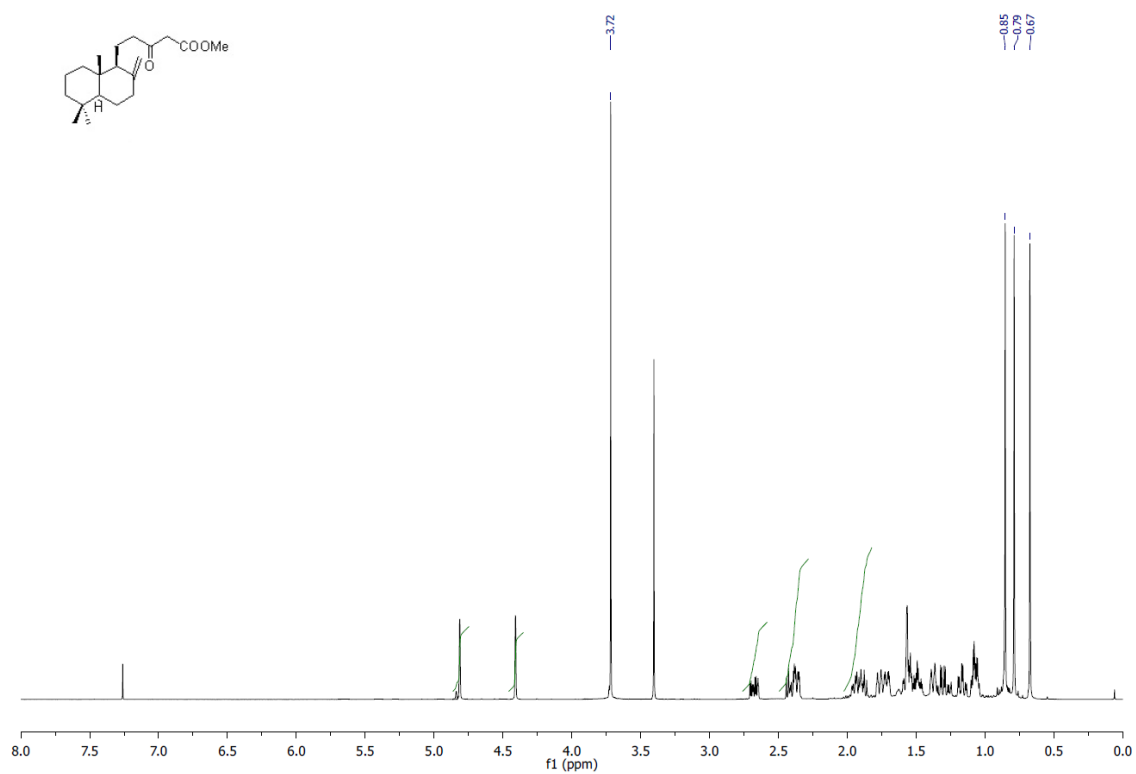
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-oxo-2-((2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)metil)butanoato de etilo (**76**).



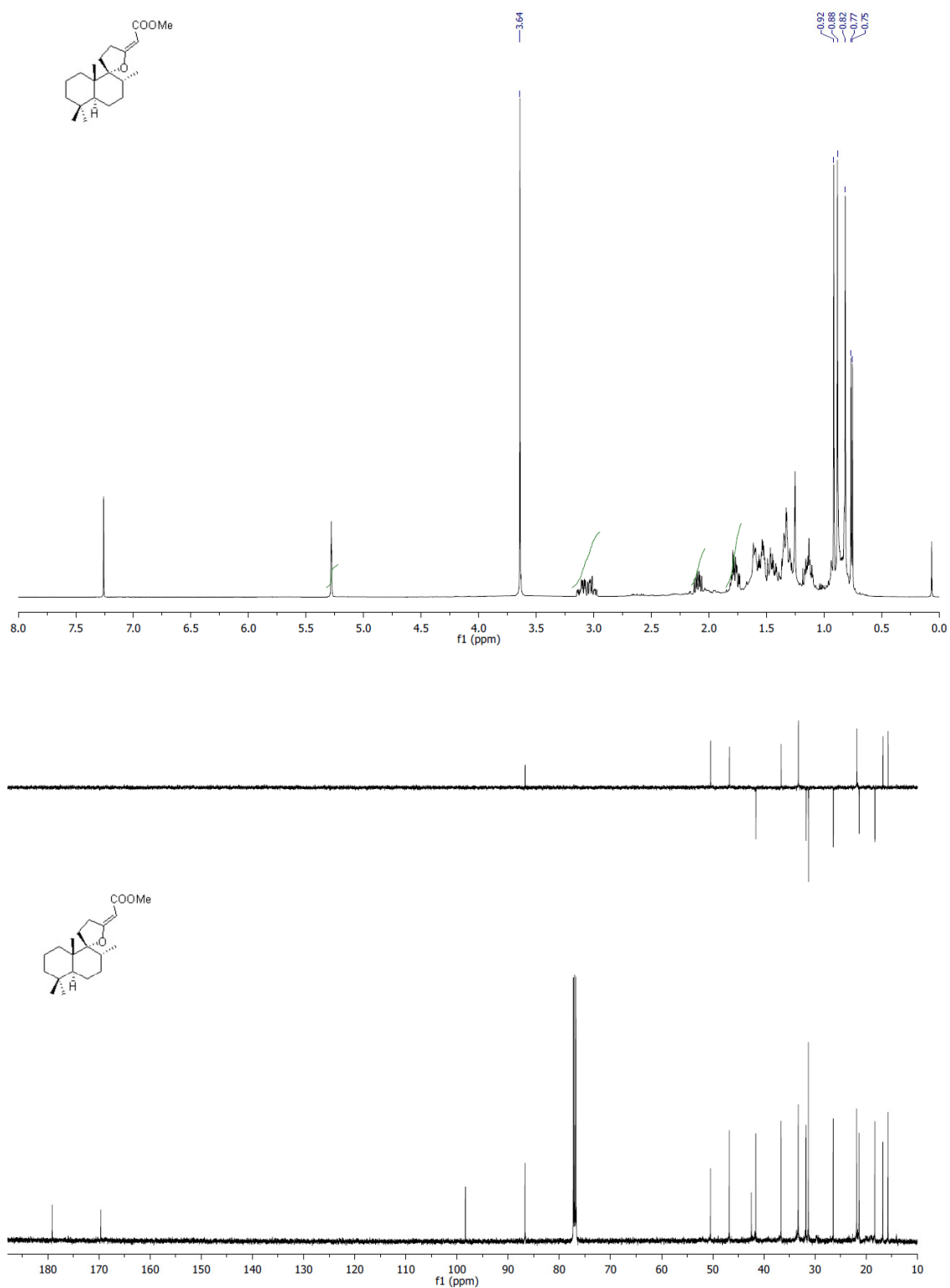
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 4-metoxicarbonil-2',2',5,6'-tetrametil-spiro[furan-2(3H),1'-ciclohexano] (**82**).

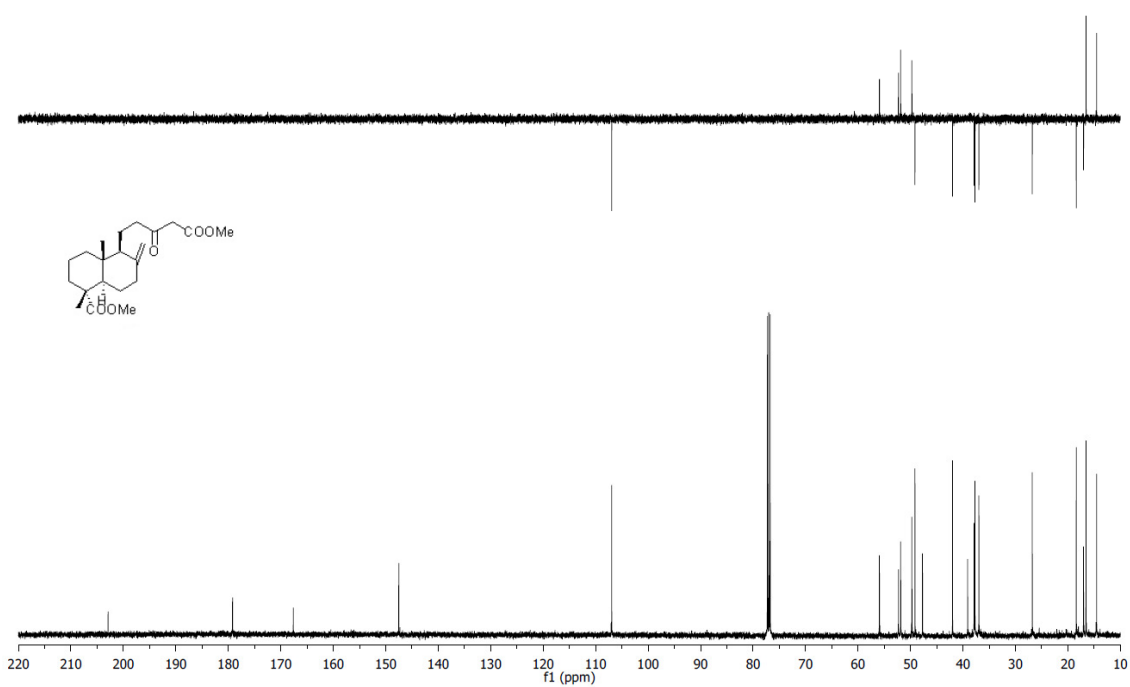
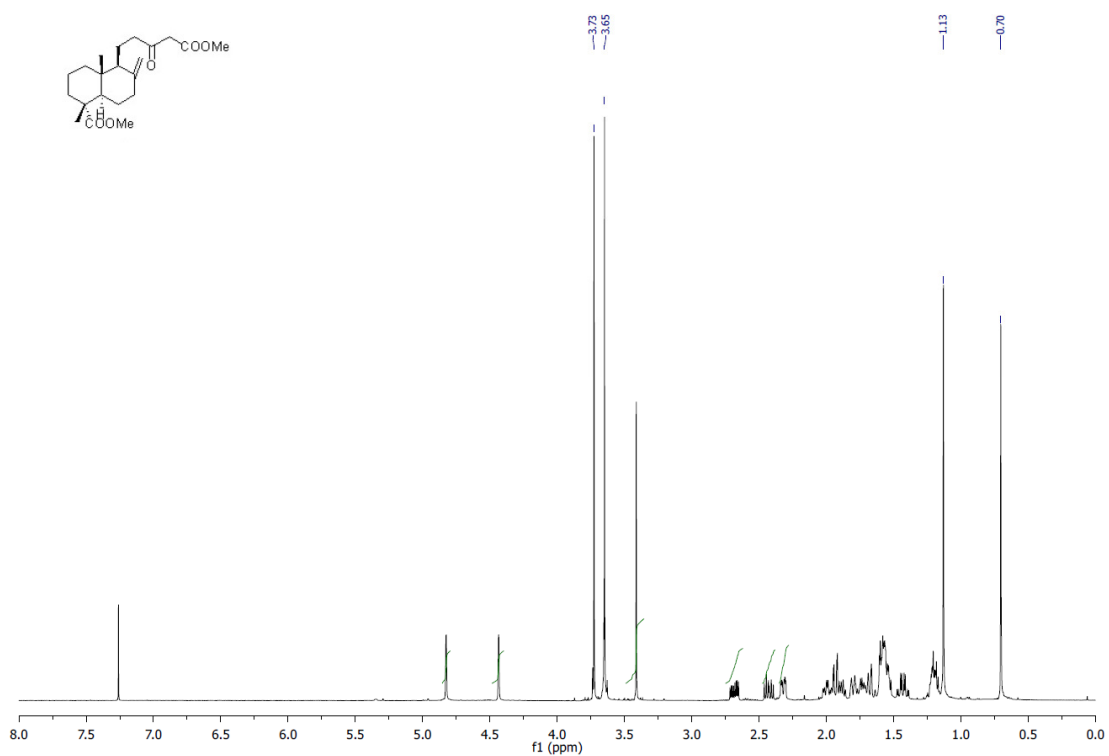


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de pentanoato de metil 3-oxo-5-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetrametil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-il) (77).

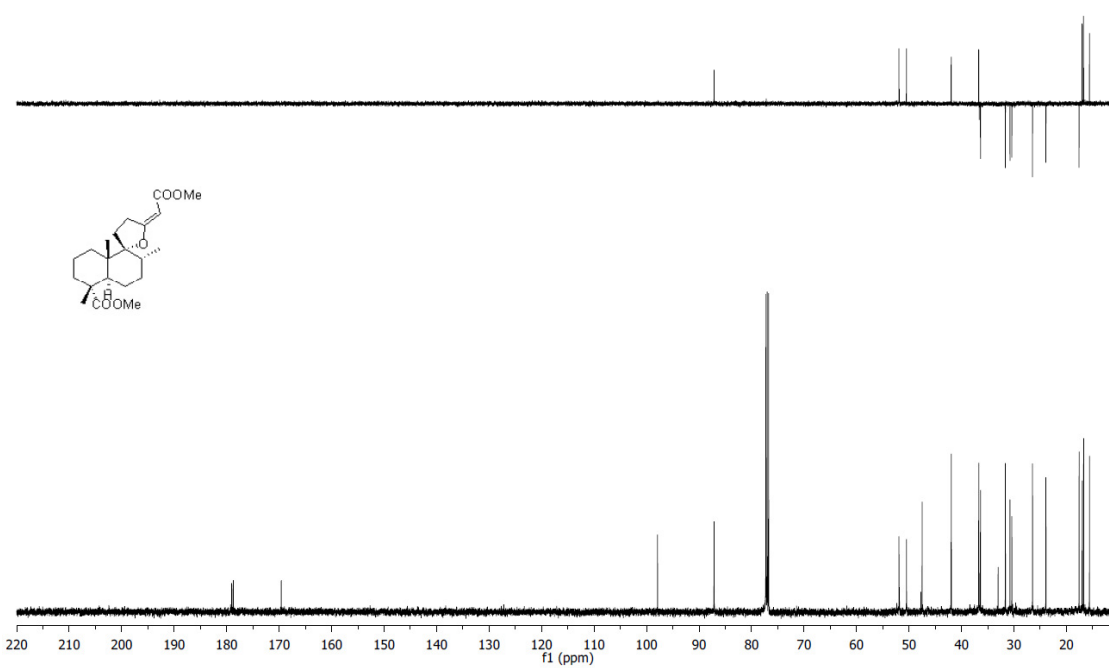
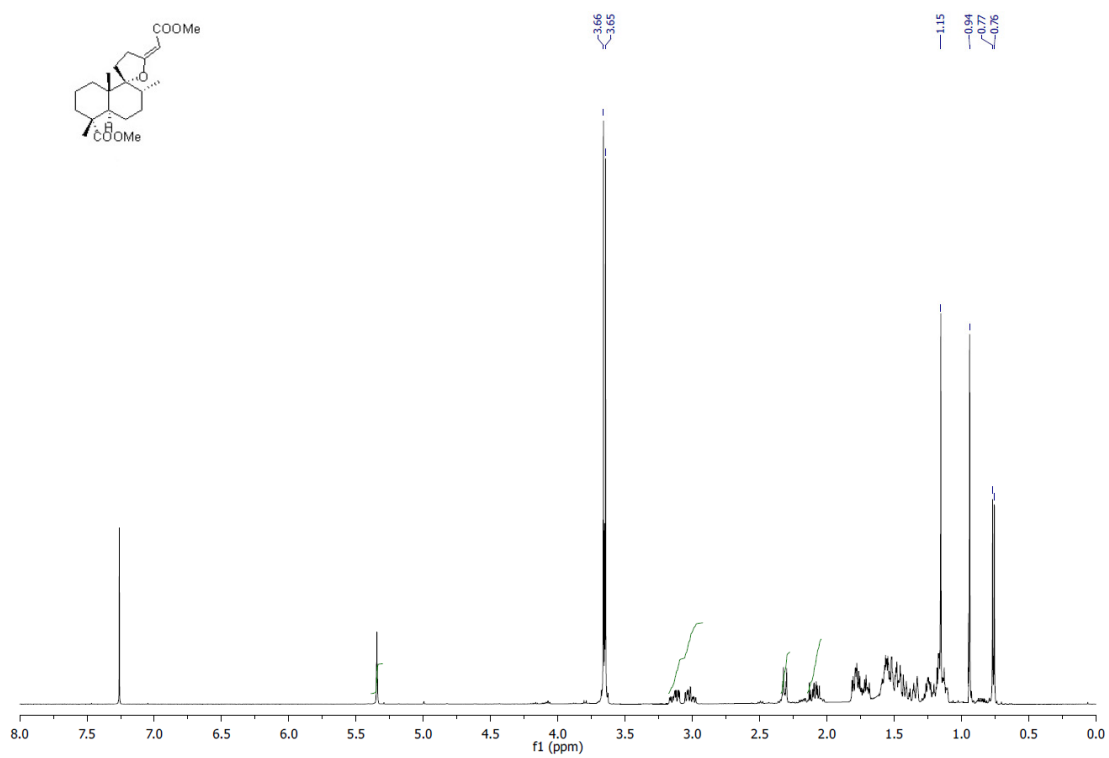


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *pentanoato de metil 3-oxo-5-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)* (**78**).

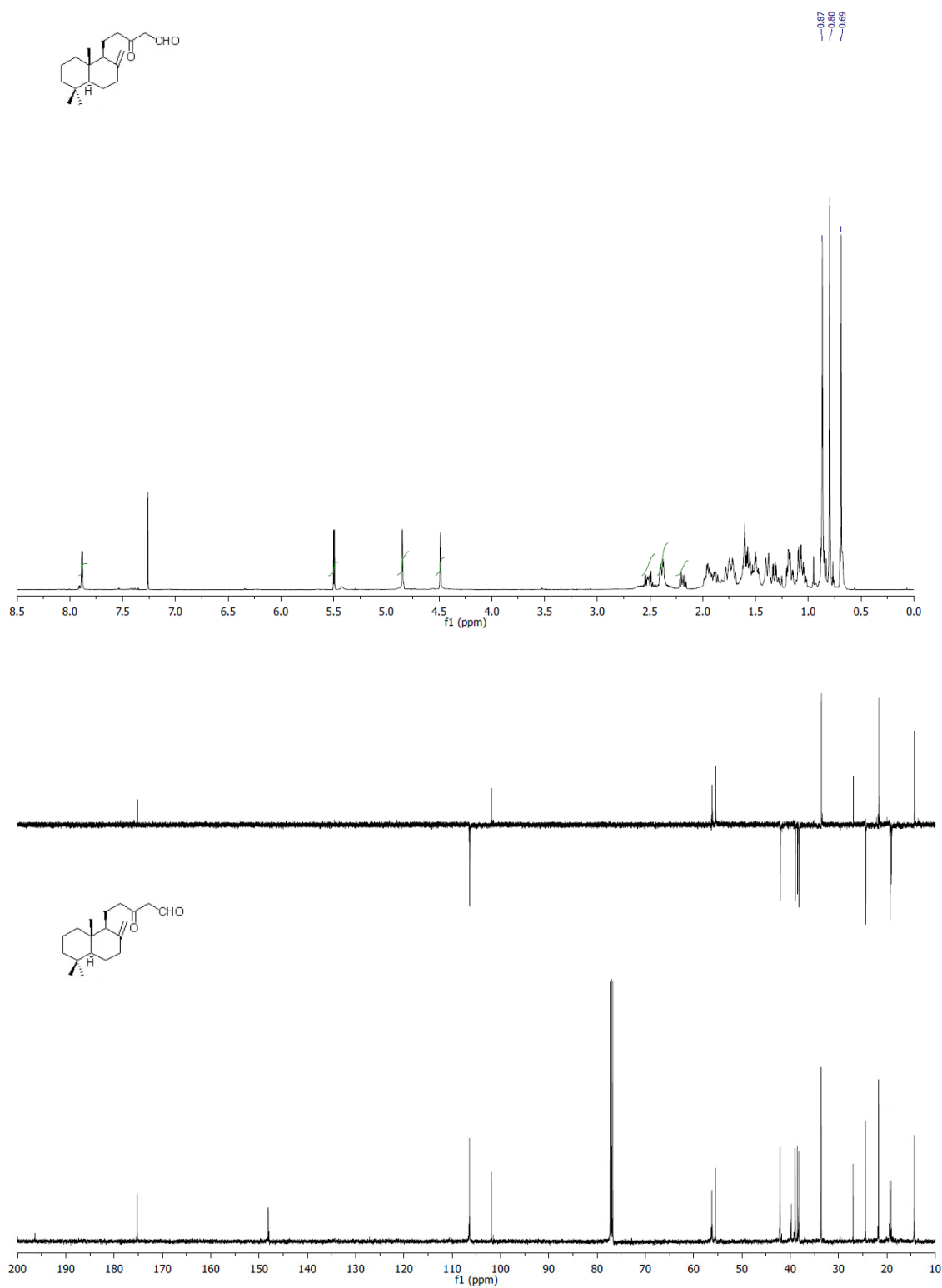
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-desacetoxinegundoin A (83).



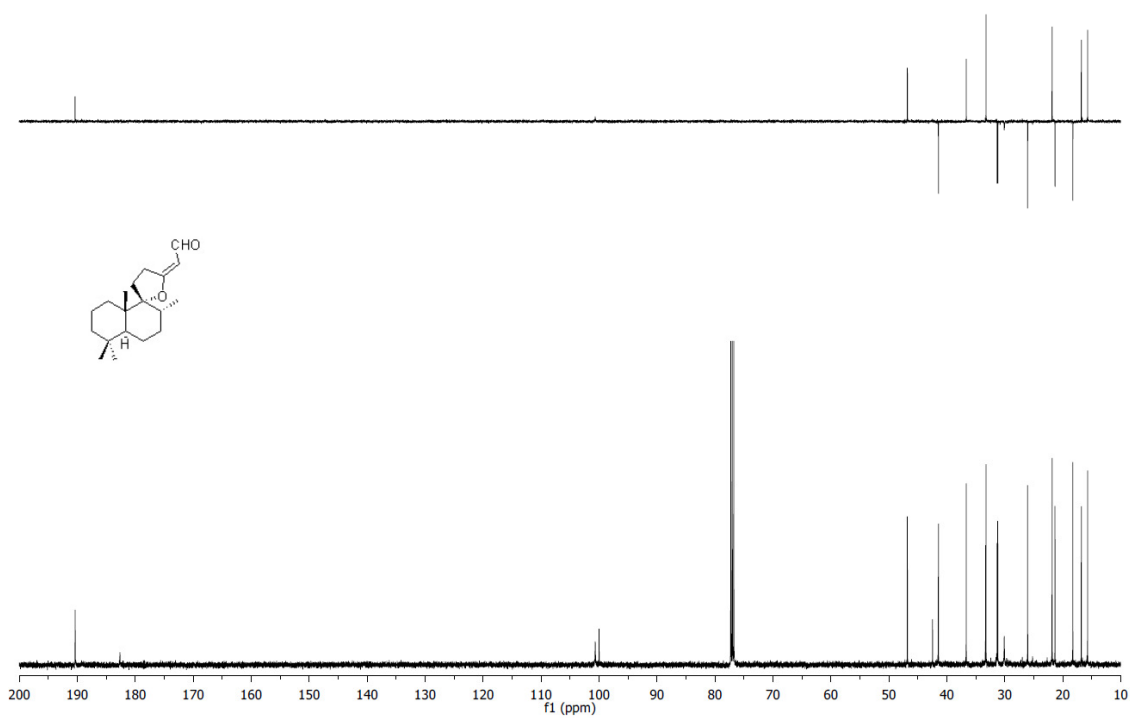
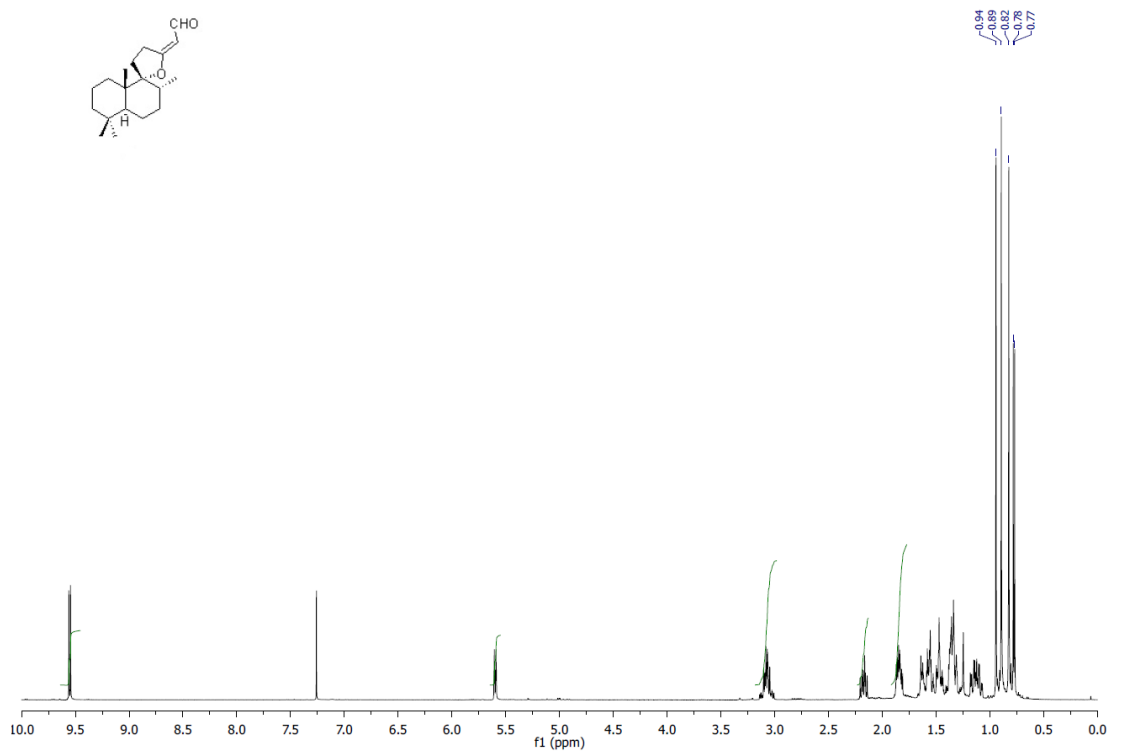
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(1R,4aR,5S)*-metil-5-(5-metoxi-3,5-dioxopentil)-1,4a-dimetil-6-metileno-decahidronaftaleno-1-carboxilato (**79**).



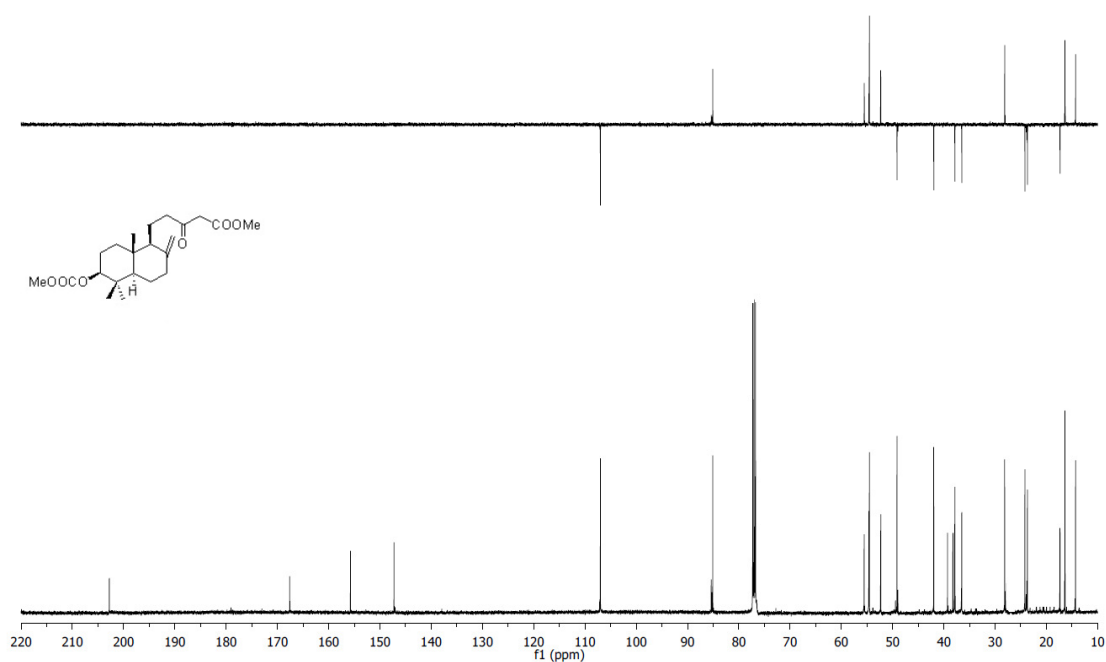
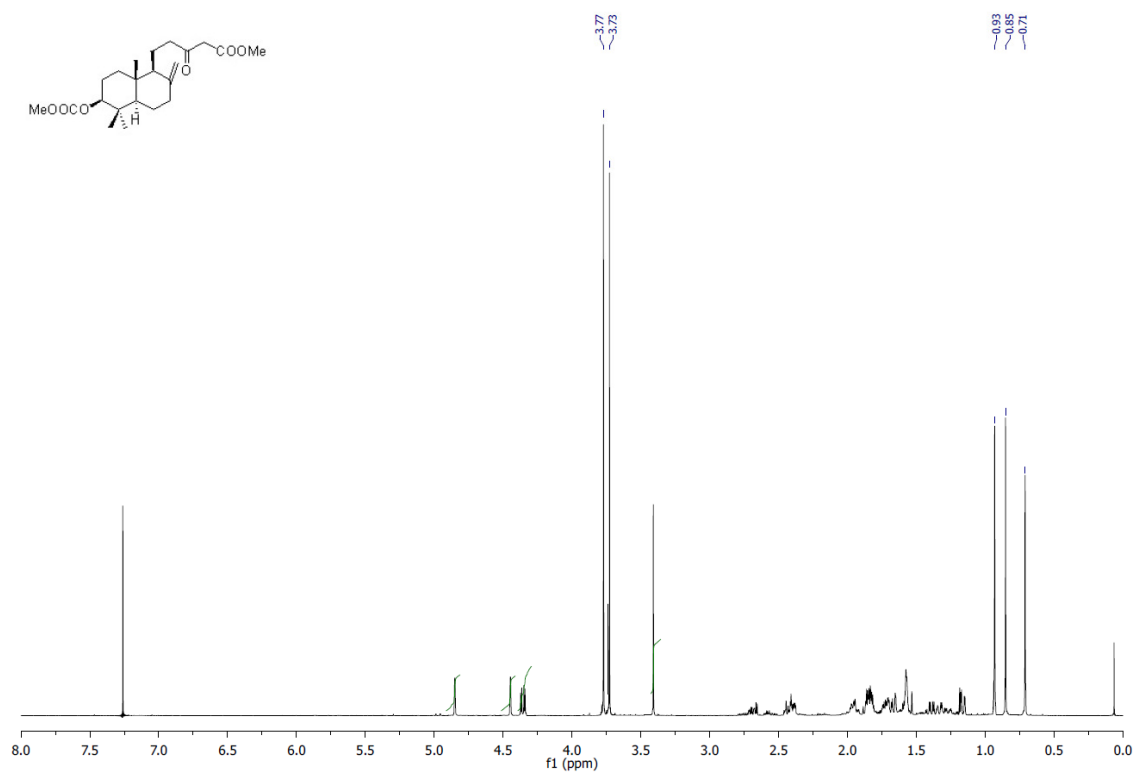
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-desacetoxy-17-metoxycarbonilnegundoin A (**84**).



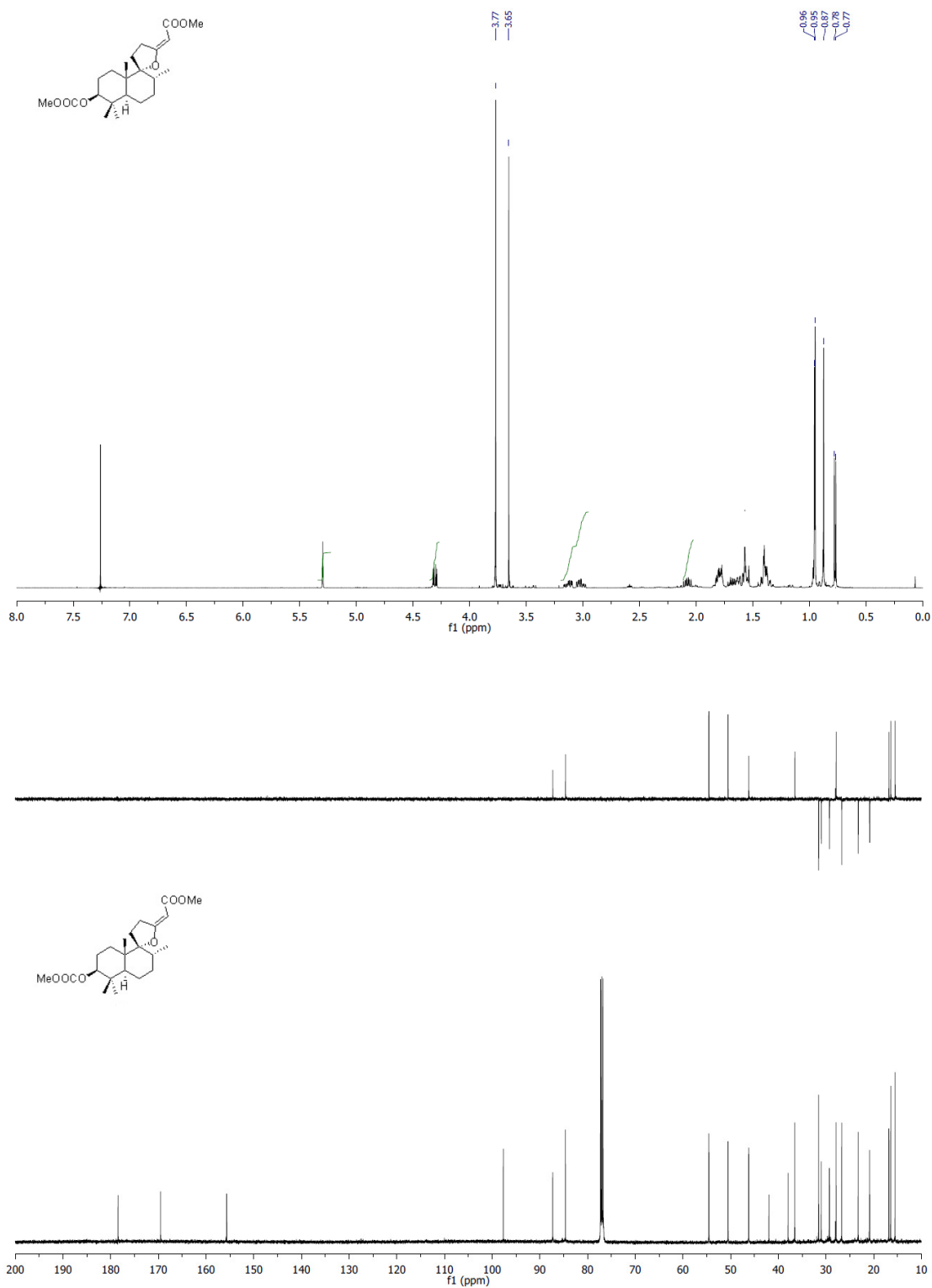
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-oxo-5-((1*S*,4*aS*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilen-decahidronaftalen-1-il)pentanal (**80**).

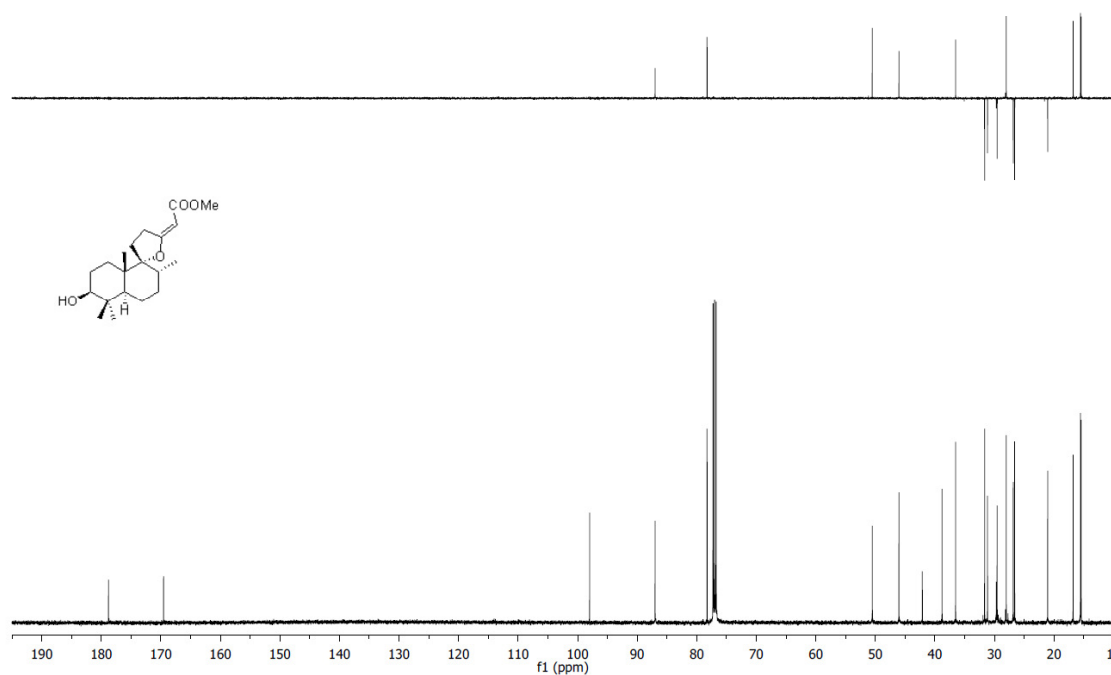
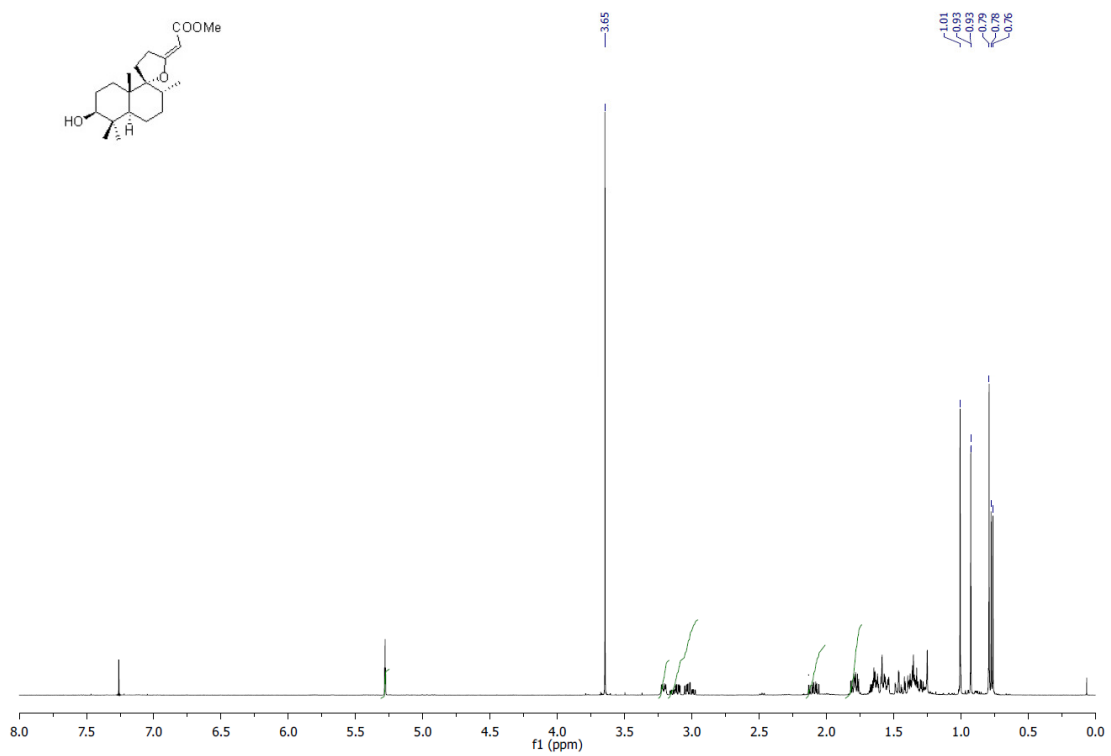


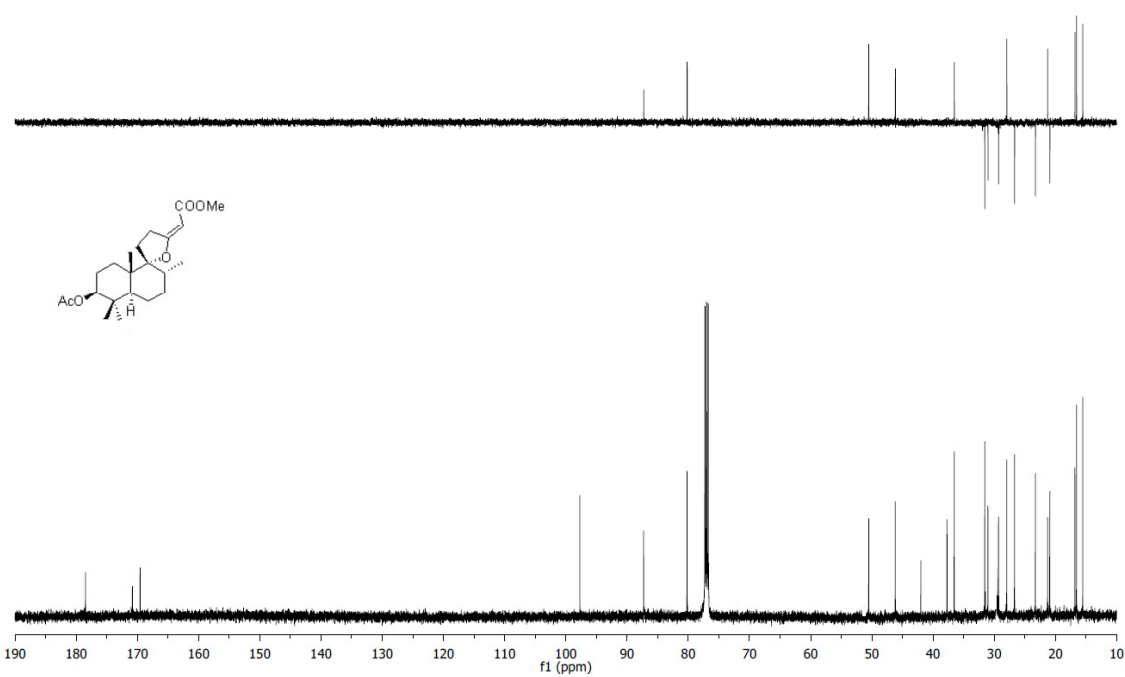
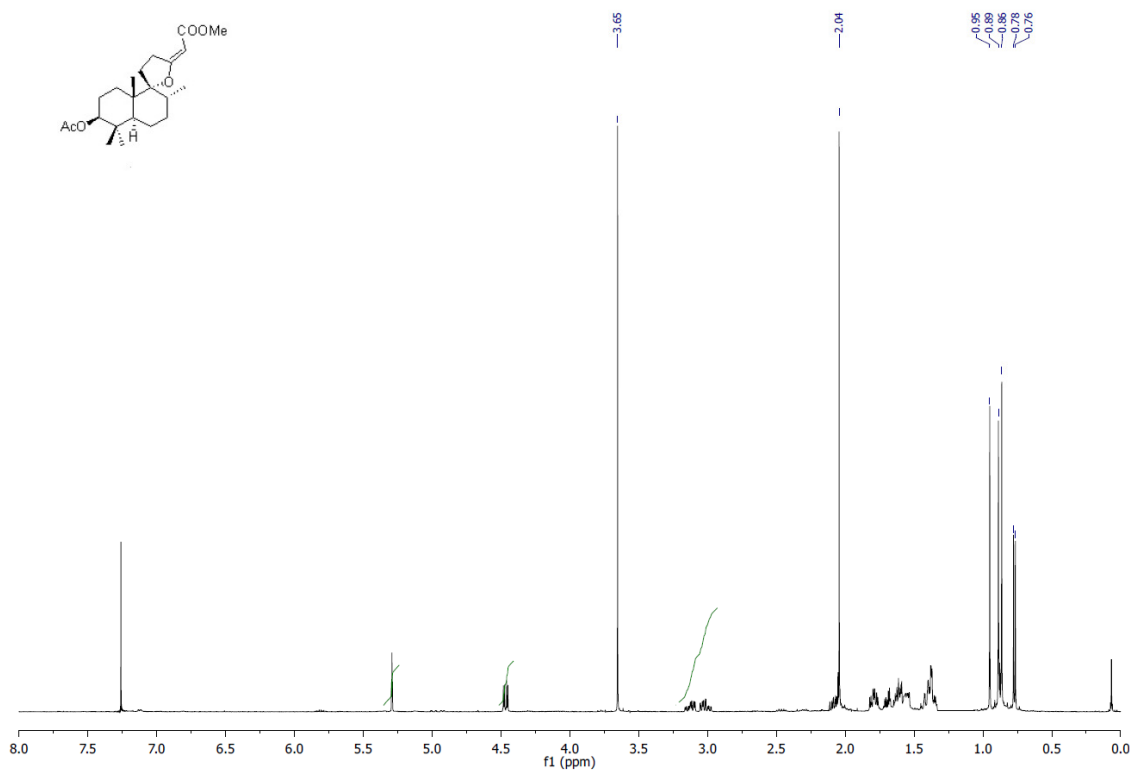
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-desacetoxinegundoin C (85).



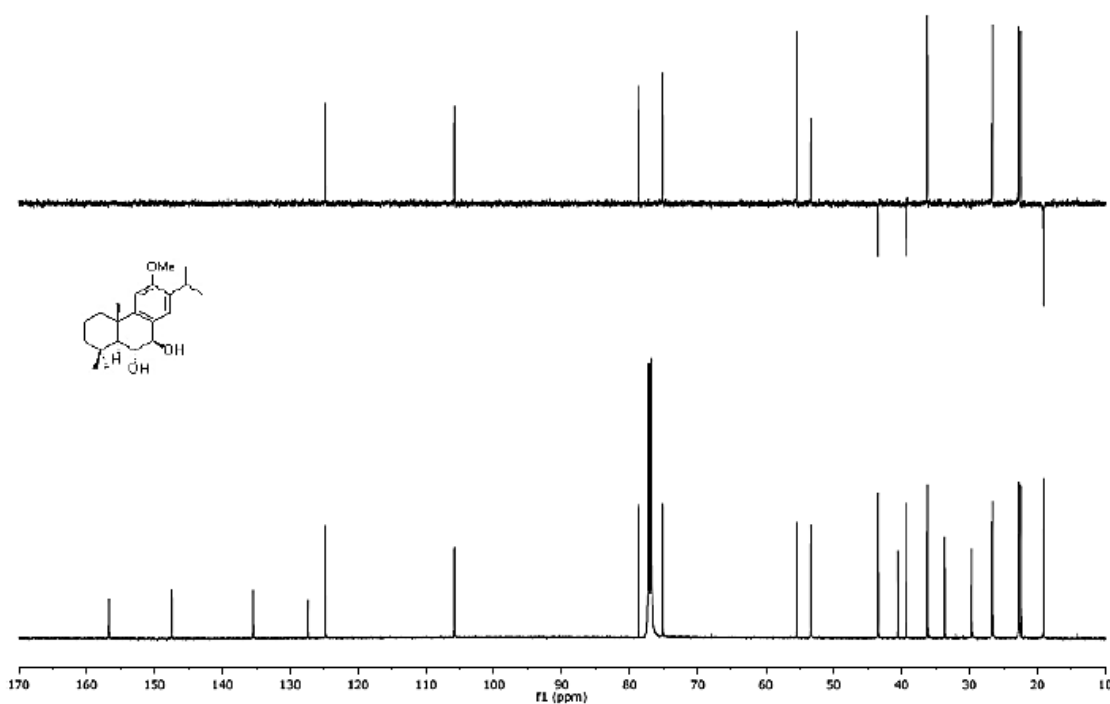
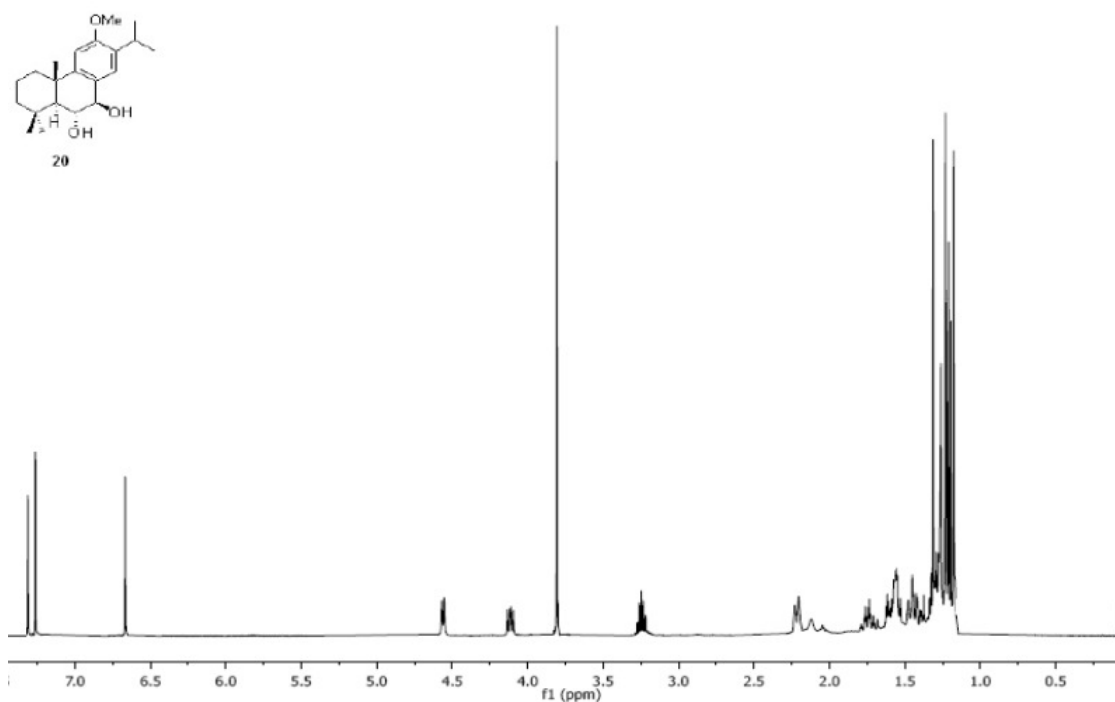
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 5-((1S,4aR,6S,8aR)-6-(metoxicarboniloxi)-5,5,8a-trimetil-2-metileno-decahidronaftalen-1-il)-3-oxopentanoato de metilo (87).

Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-metilcarbonatonegundoin A (88).

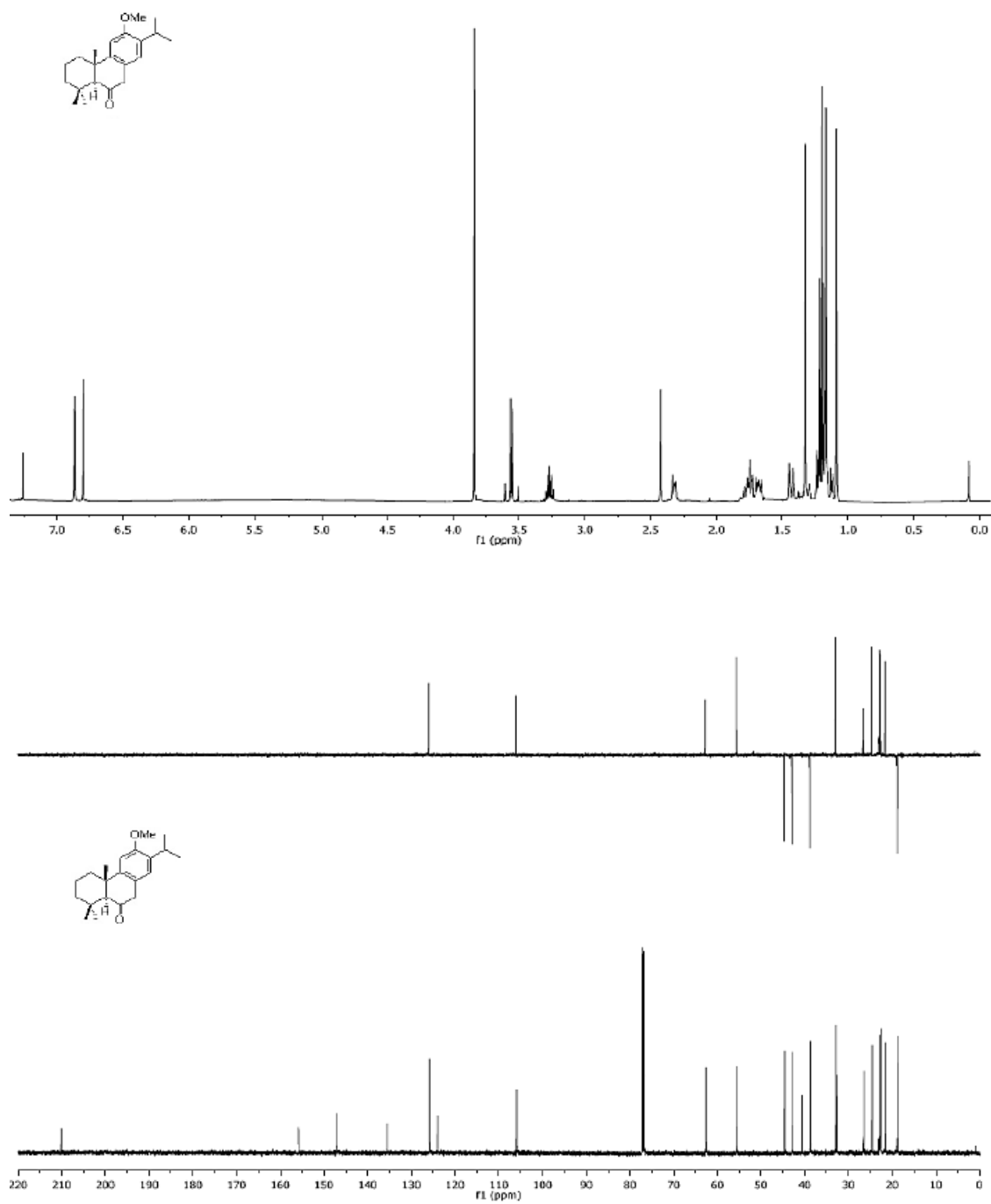
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-hidroxi-*negundoin A* (**89**).



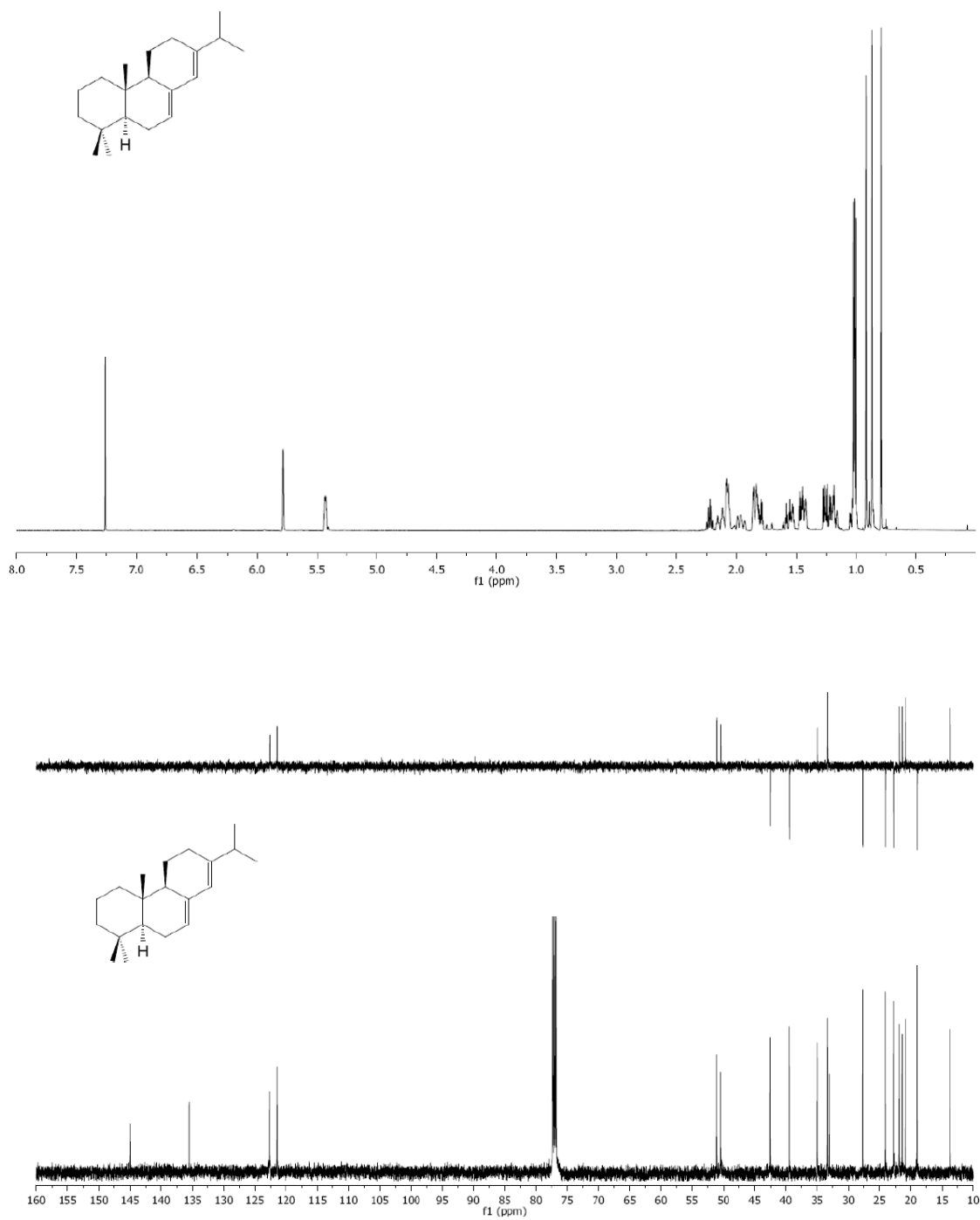
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *negundoin A* (62).



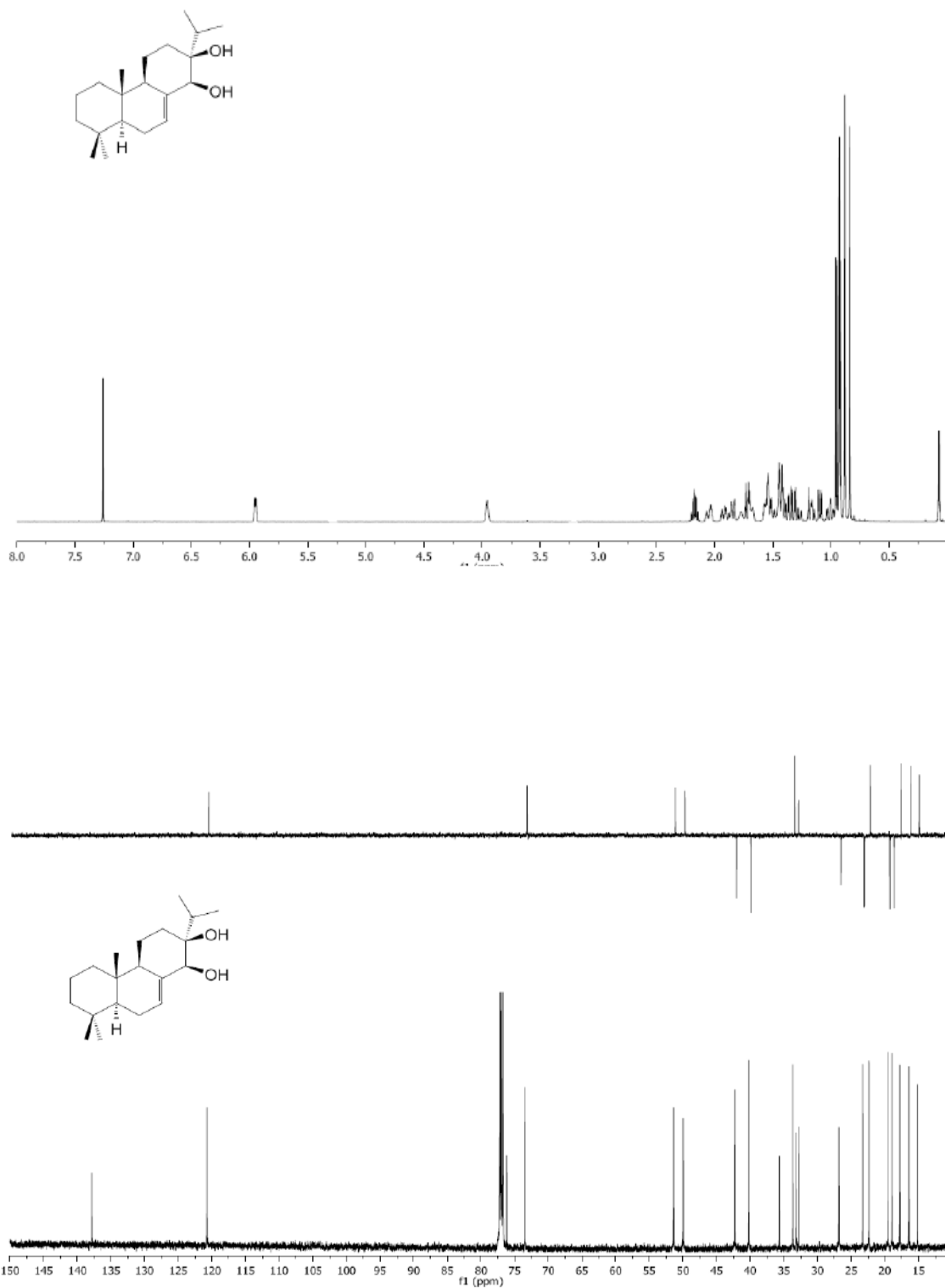
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(4aS,9R,10R,10aS)*-7-isopropil-6-metoxi-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-9,10-diol (**99**).



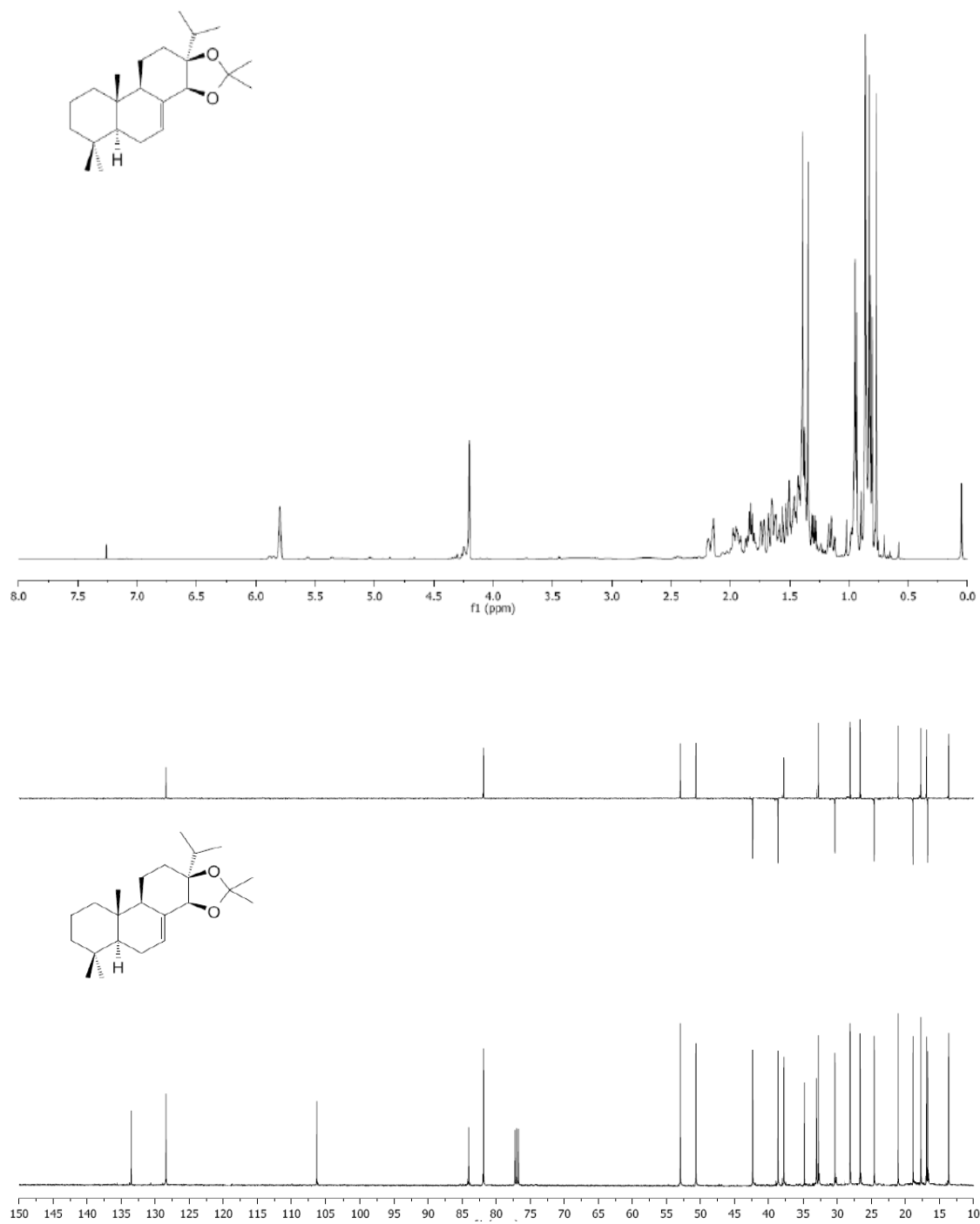
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de (4*b**S*,8*a**S*)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-4*b*,5,6,7,8,8*a*-hexahidrofenantren-9(10*H*)-ona (**103**).



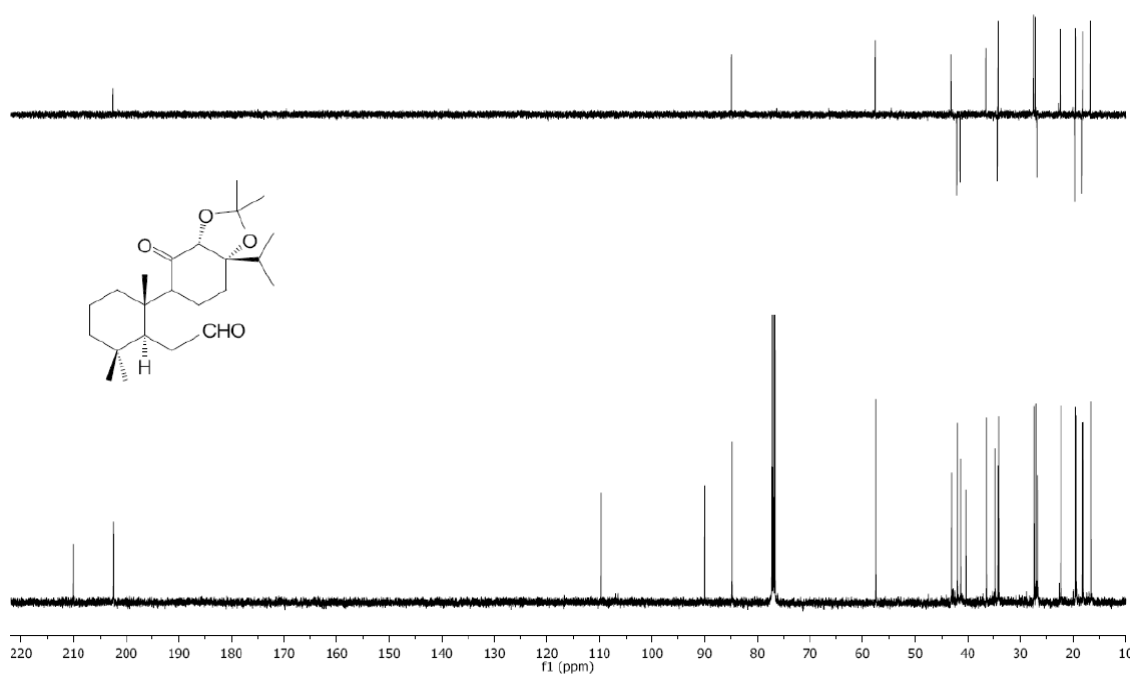
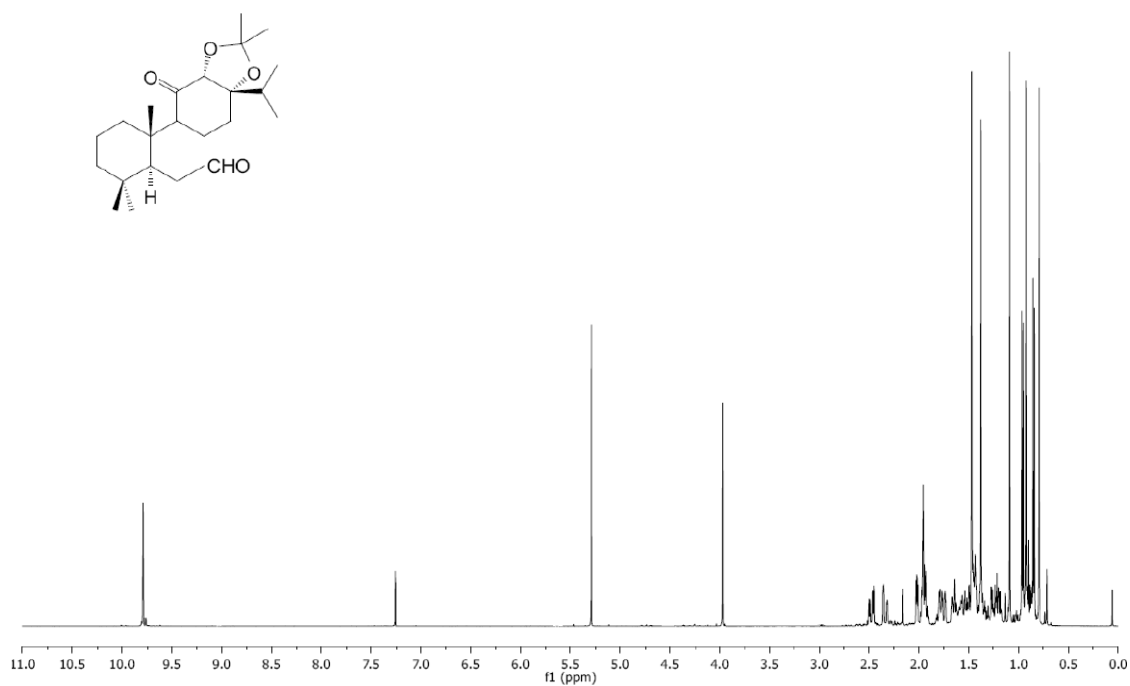
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4aS,10aS)-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantreno (113)*.



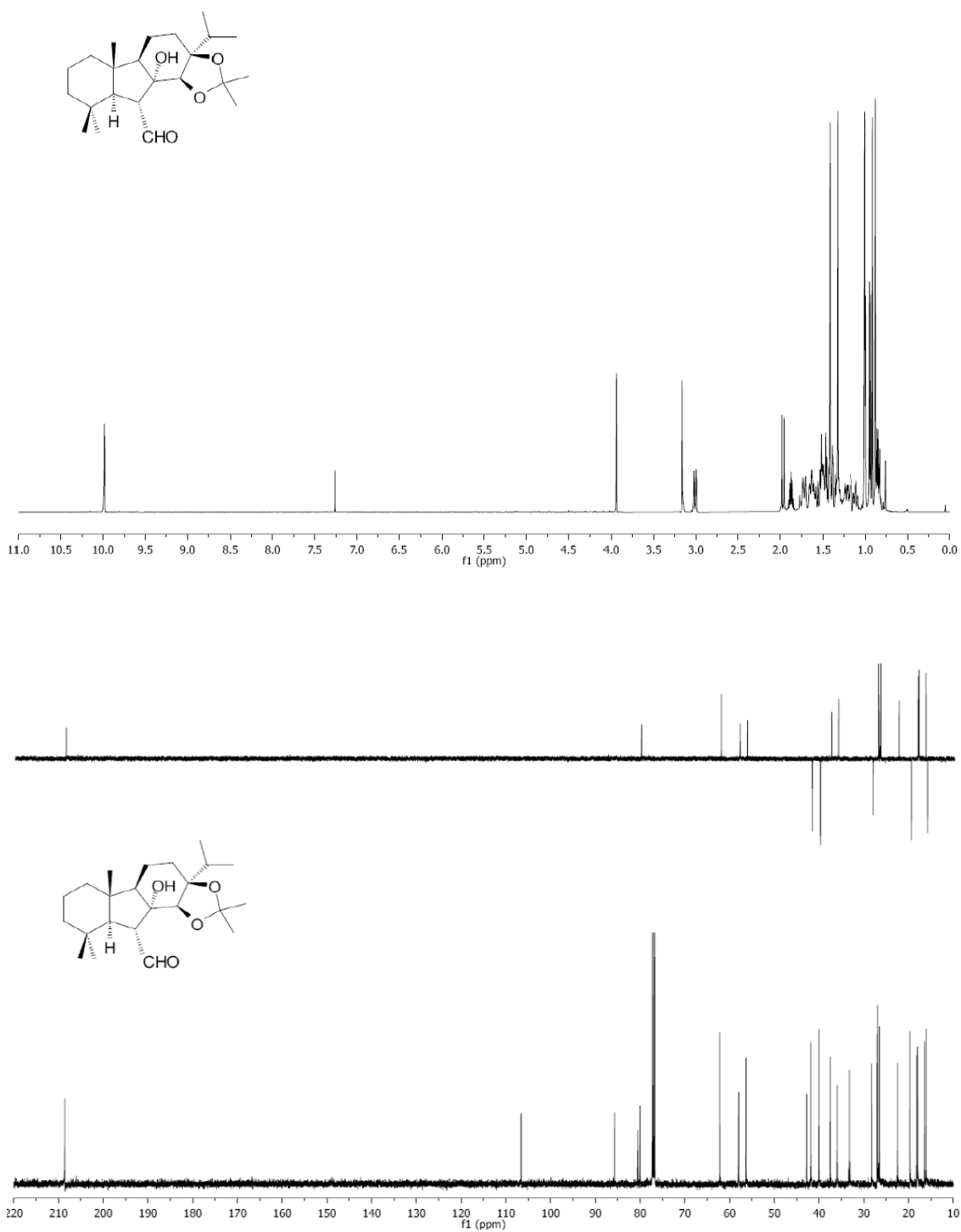
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(4bS,8aS)*-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahidrofenantreno-1,2-diol (**107**).



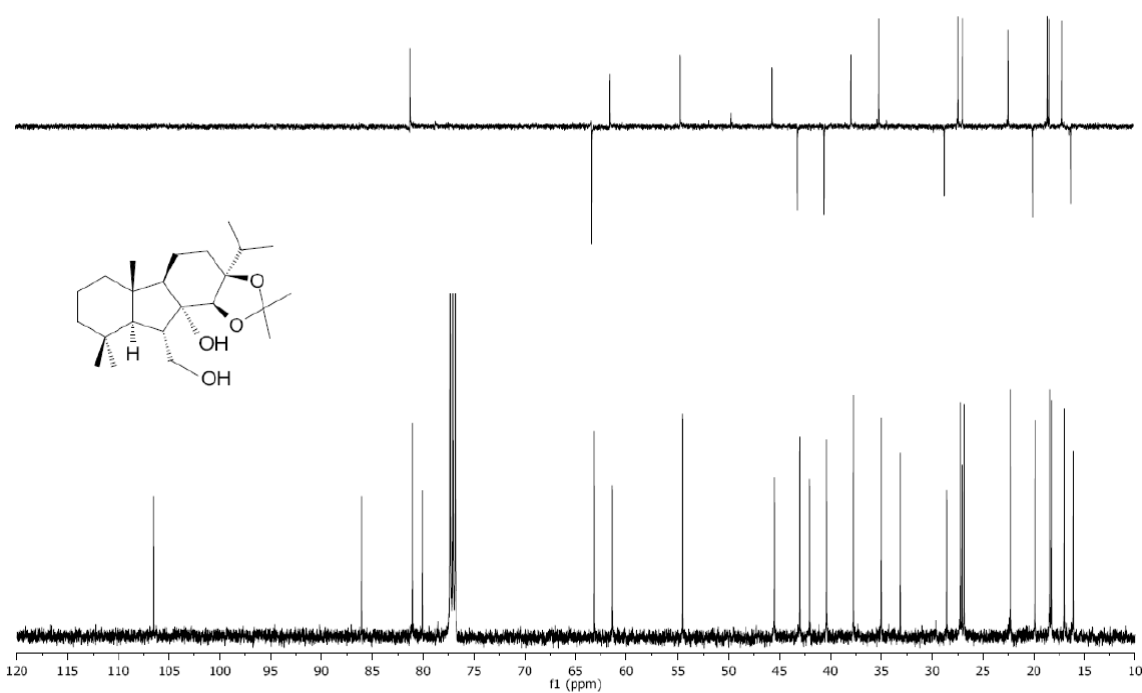
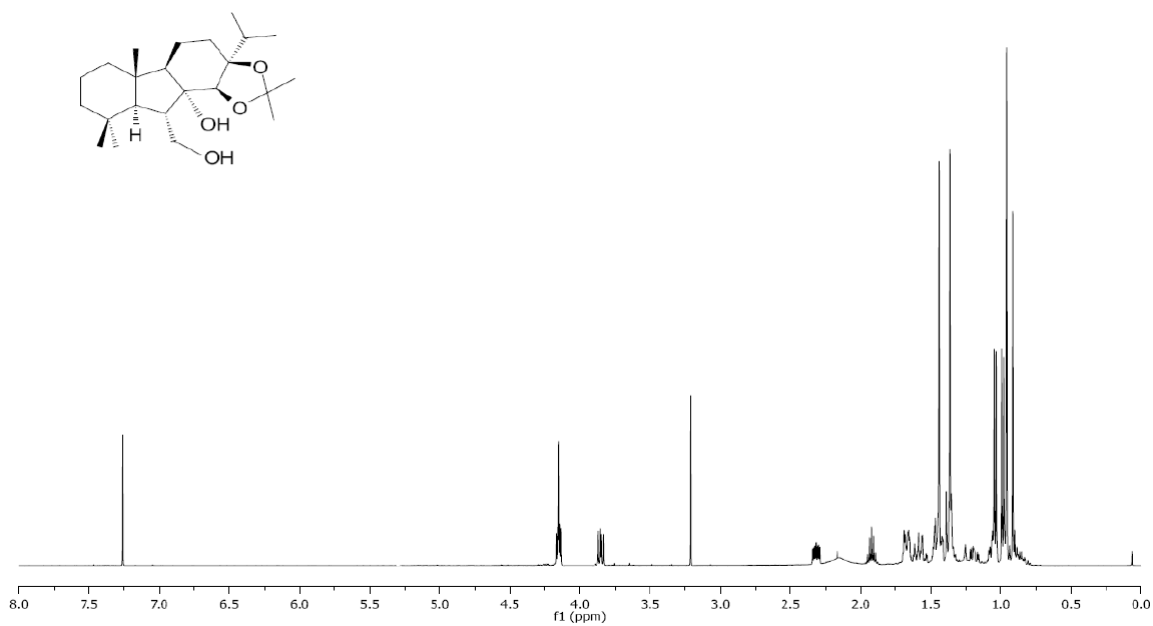
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(3aS,5aS,9aS,11aS)-11a-isopropil-2,2,6,6,9a-pentametil-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahidrofenantro[2,1-d][1,3]dioxol (114)*.



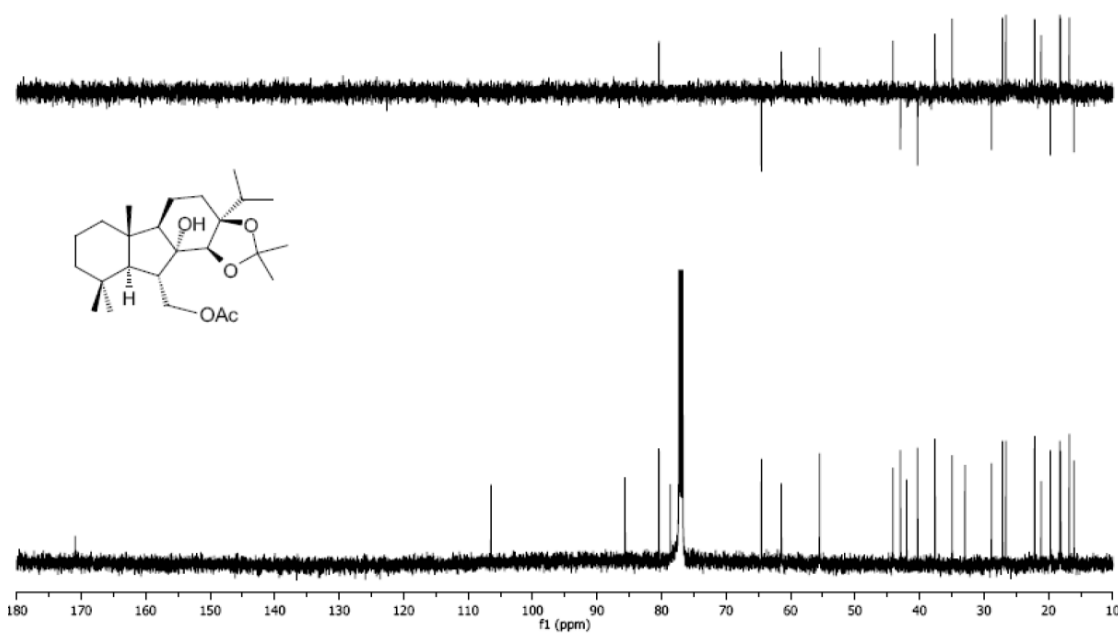
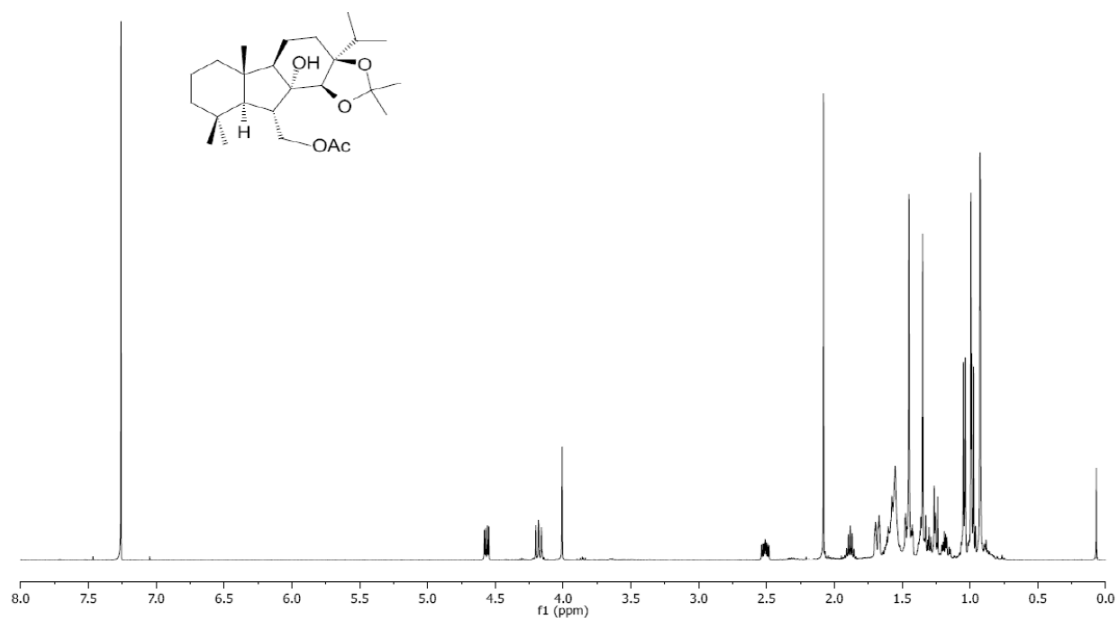
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 2-((1*S*,2*S*)-2-((3*aR*,5*R*,7*aS*)-7*a*-isopropil-2,2-dimetil-4-oxohexahidrobenzo [*d*][1,3]dioxol-5-il)-2,6,6-trimetilciclohexil)acetaldehído (106).



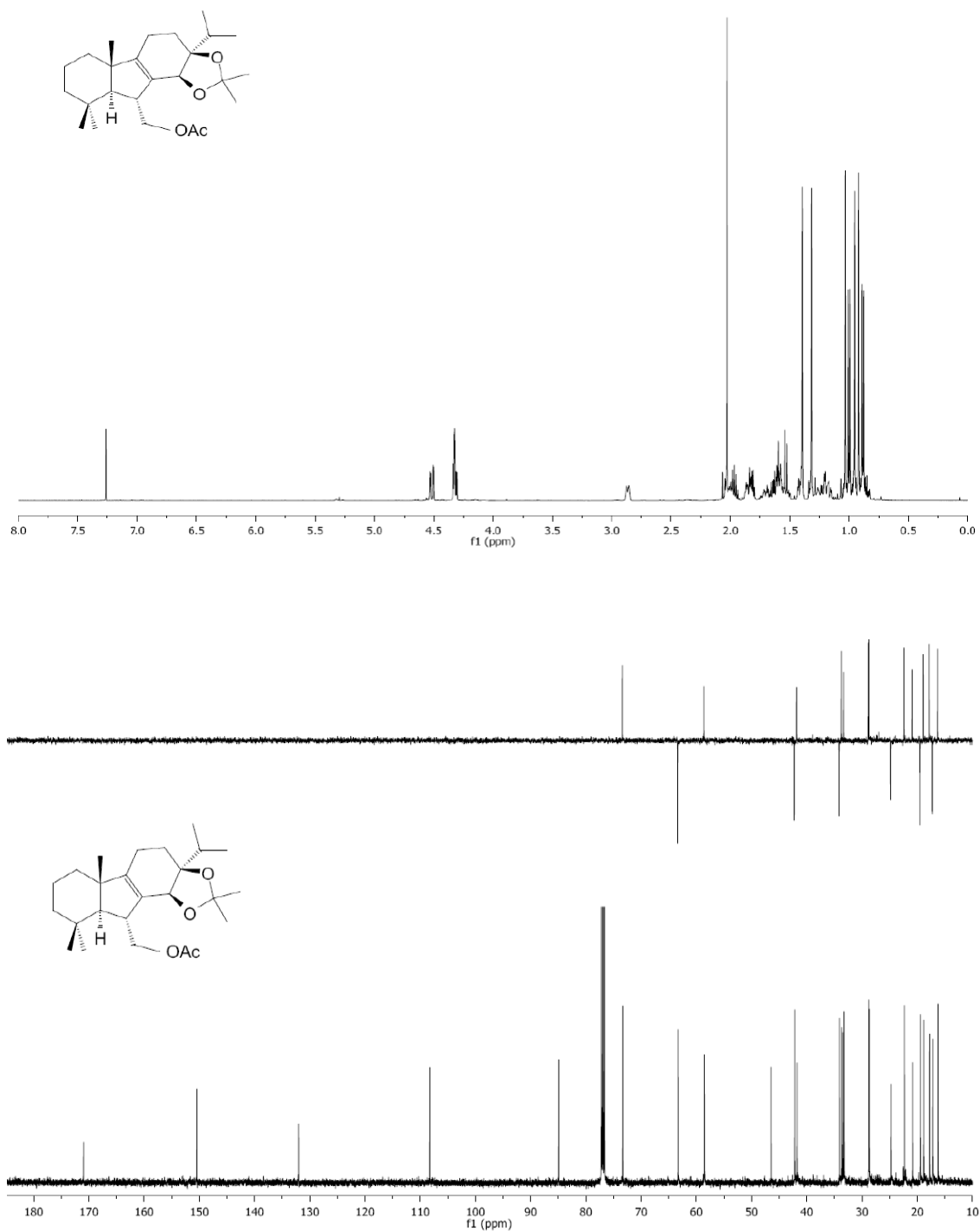
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(3aS,5bS,9aS,10R,10aR,10bS)-10a-hidroxi-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametildodecahidro-3aH-fluoren[2,1-d][1,3]dioxol-10-carbaldehído (105)*.



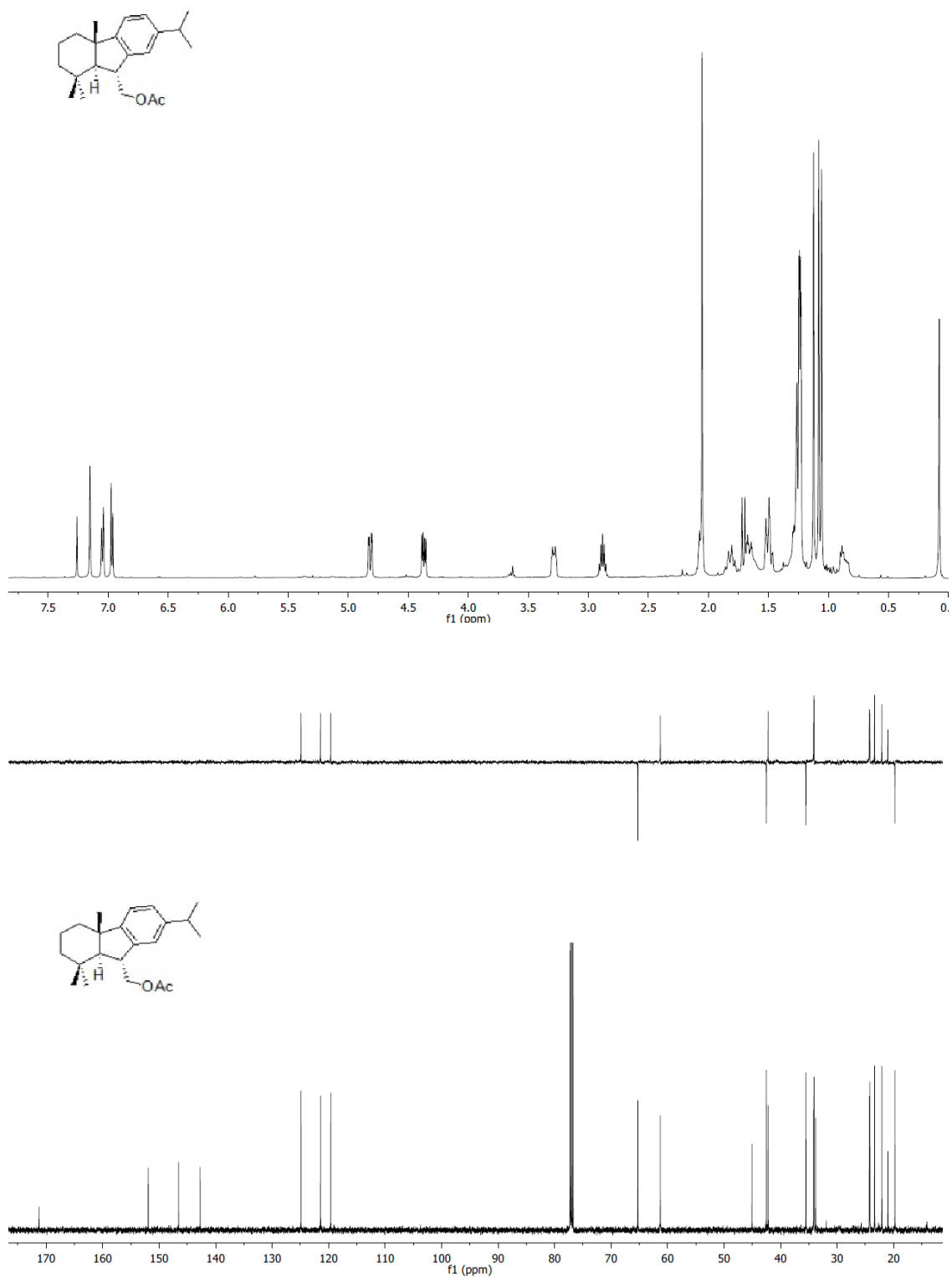
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(3aS,5bS,9aS,10S,10aR,10bS)*-10-(hidroximetil)-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametil-dodecahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10*a*-ol (117).



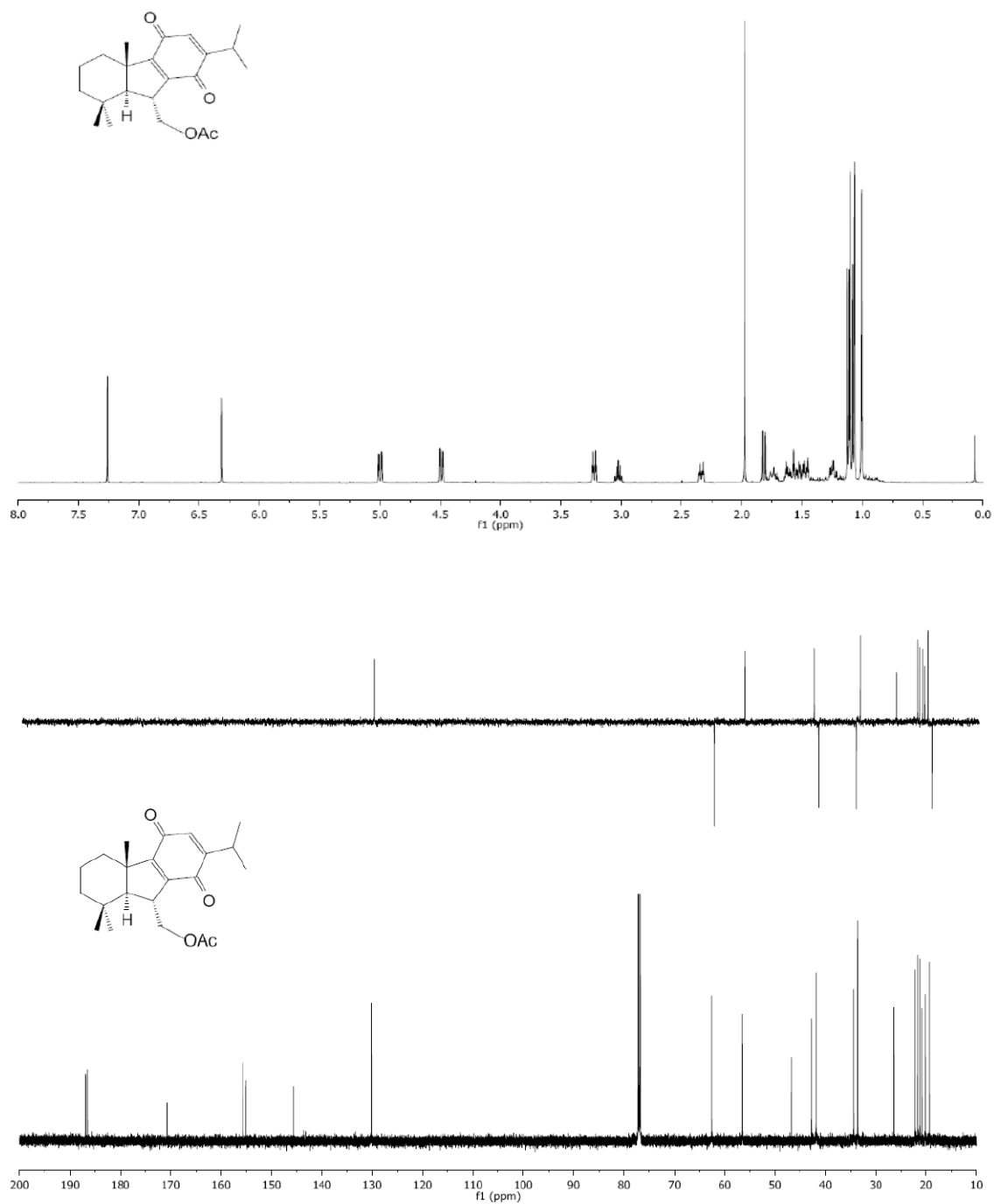
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de ((3*aS*,5*bS*,9*aS*,10*S*,10*aR*,10*bS*)-10*a*-hidroxi-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametildodecahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-*il*)metilo (**115**).



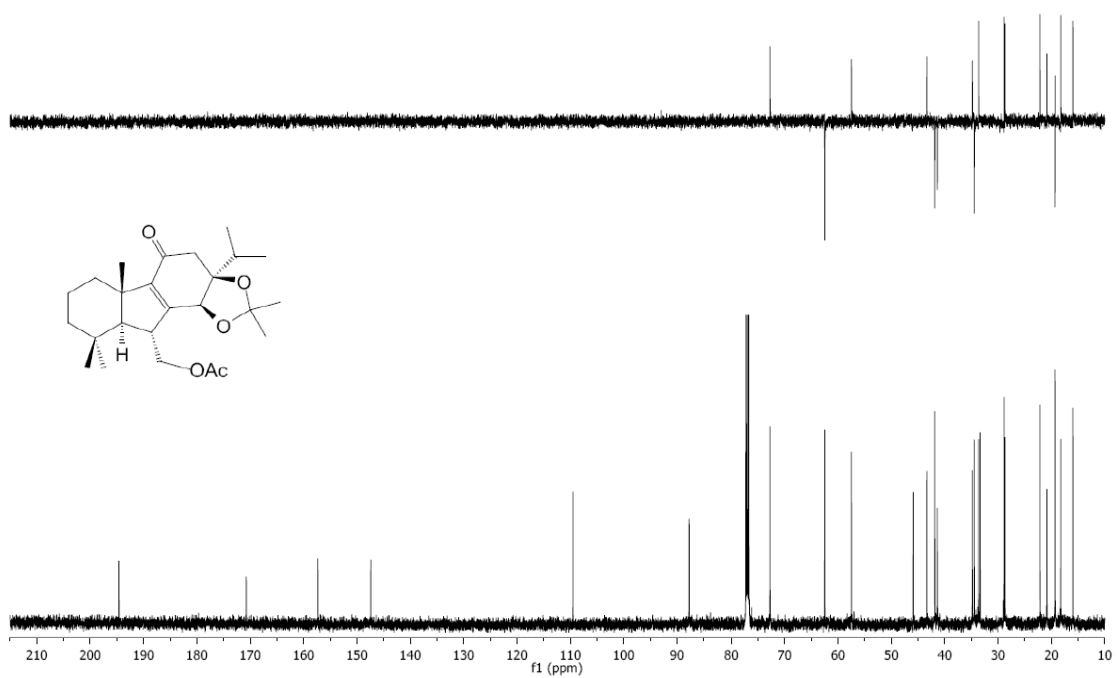
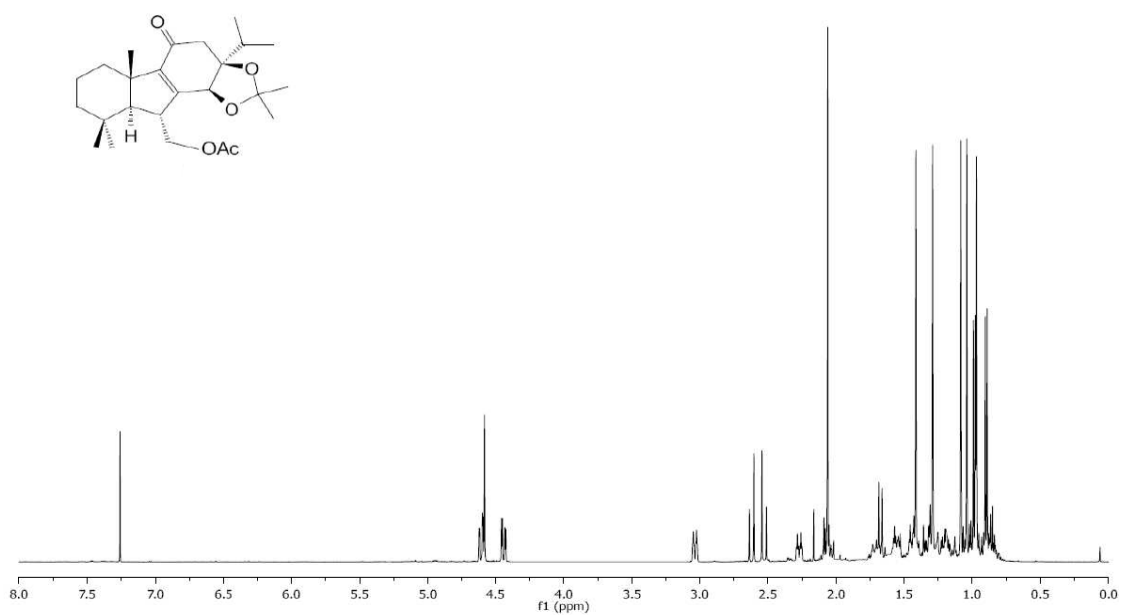
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de ((3*aS*,5*bS*,9*aS*,10*R*,10*bS*)-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametil-4,5,5*b*,6,7,8,9,9*a*,10,10*b*-decahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-*i*)metiol (**116**).



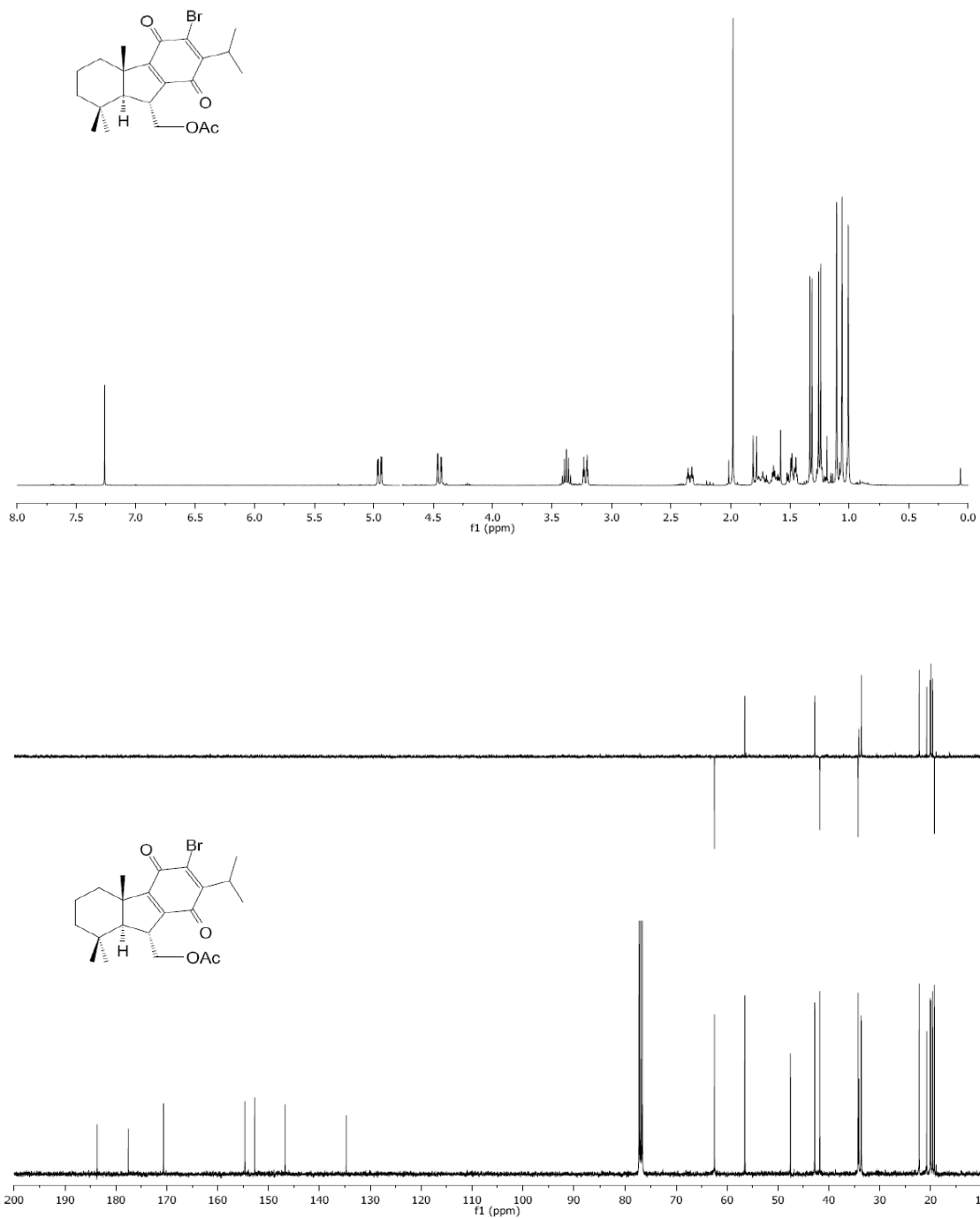
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de ((4aS,9R,9aS)-7-isopropil-1,1,4a-trimetil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-fluoren-9-il)metilo (**118**).



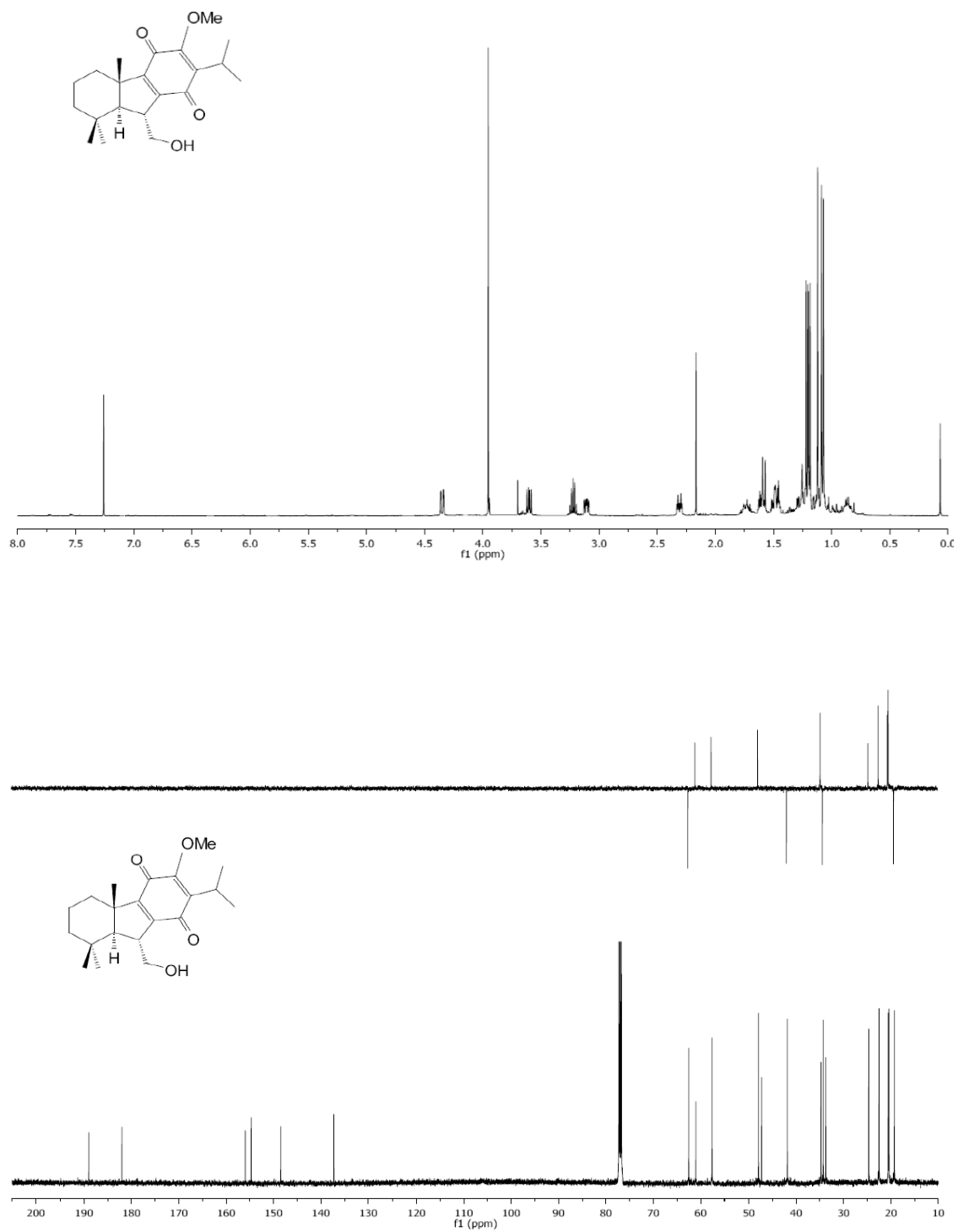
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de ((4*aS*,9*R*,9*aS*)-7-isopropil-1,1,4*a*-trimetil-5,8-dioxo-2,3,4,4*a*,5,8,9,9*a*-octahidro-1*H*-fluoren-9-il)metilo (**119**).



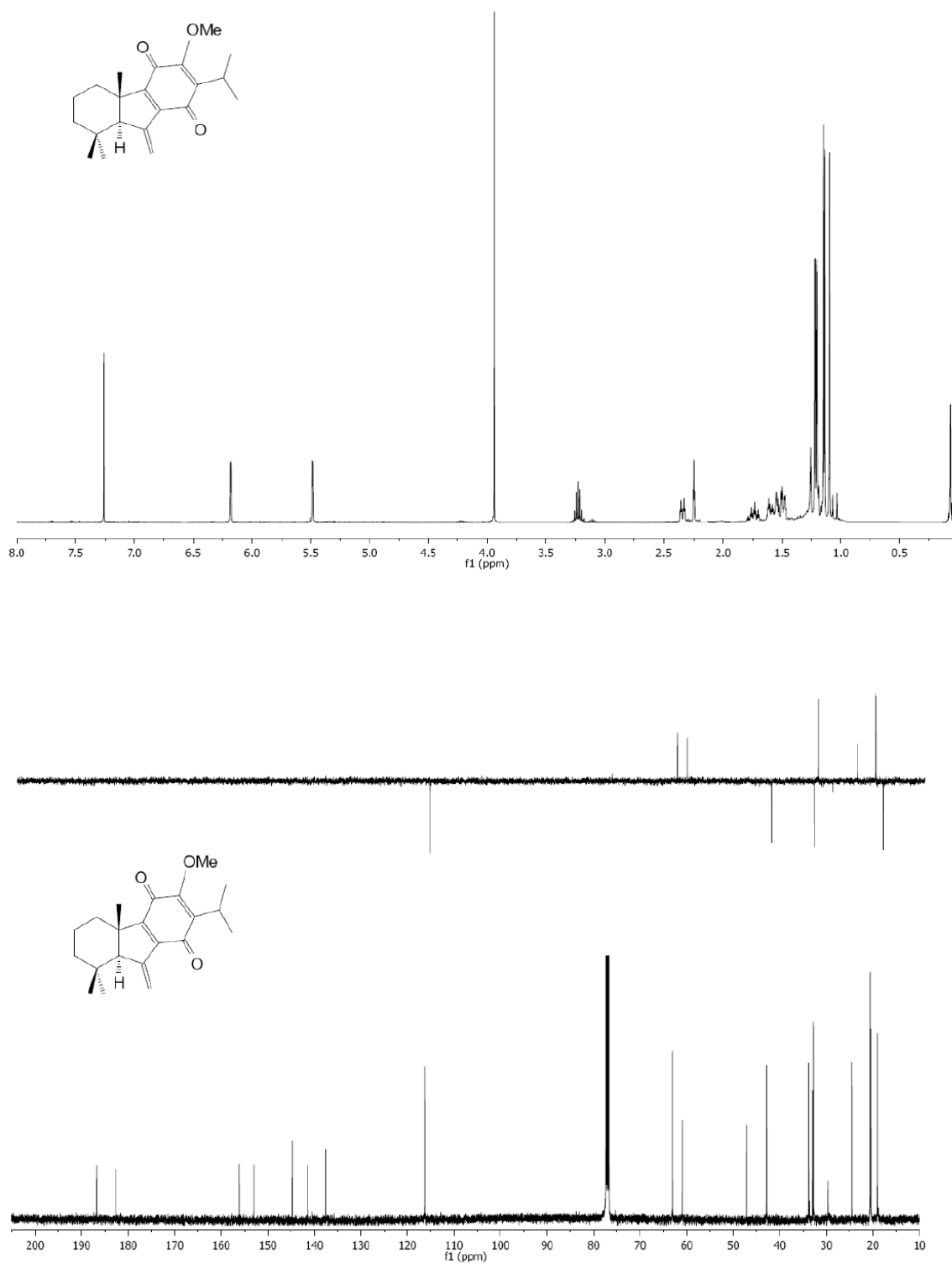
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de acetato de ((3*aS*,5*bS*,9*aS*,10*R*,10*bS*)-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametil-5-oxo-4,5,5*b*,6,7,8,9,9*a*,10,10*b*-decahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-il)metilo (**104**).



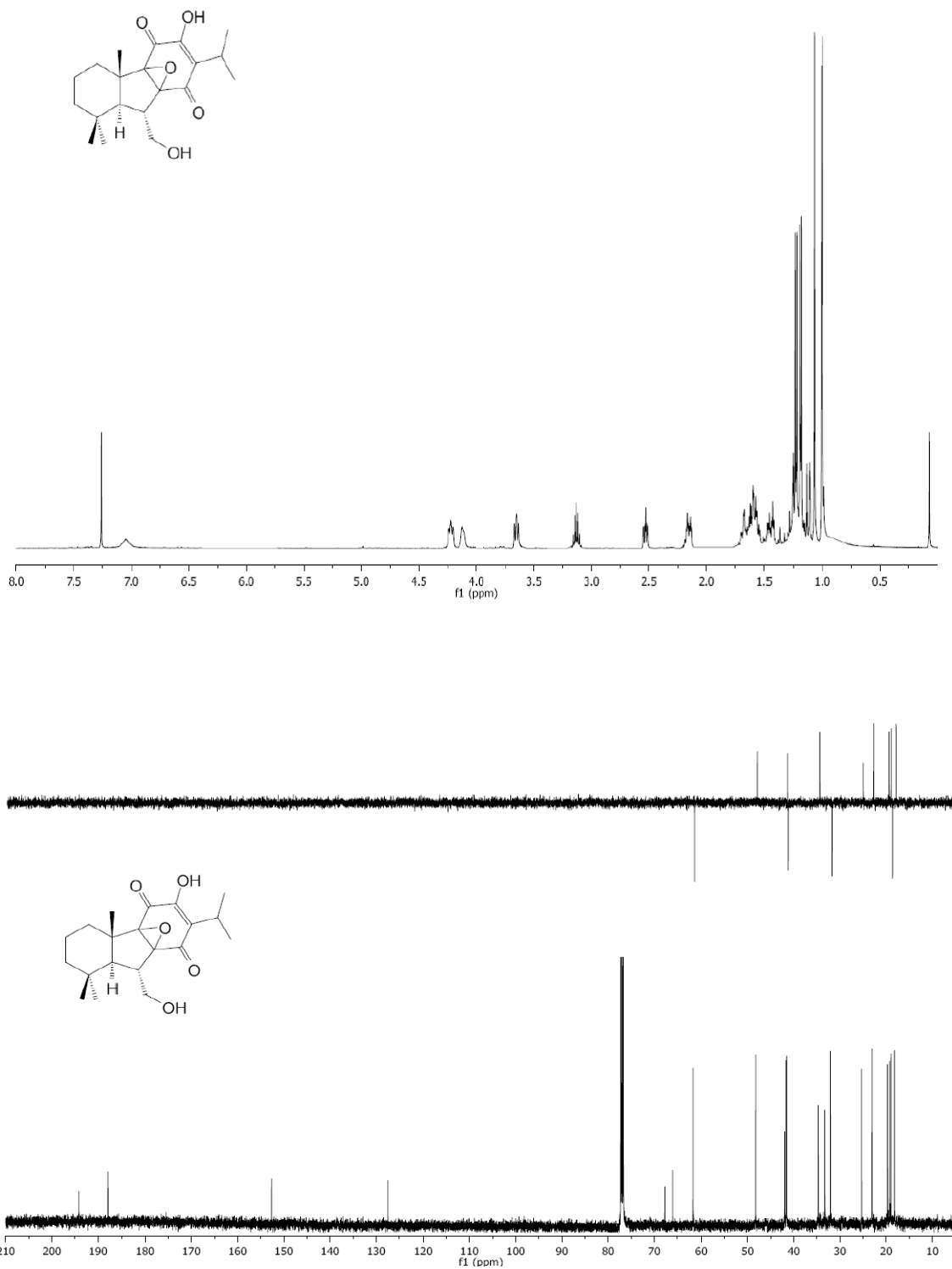
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de ((4*a**S*,9*R*,9*a**S*)-6-bromo-7-isopropil-1,1,4*a*-trimetil-5,8-dioxo-2,3,4,4*a*,5,8,9,9*a*-octahidro-1*H*-fluoren-9-il)metilo (**120**).



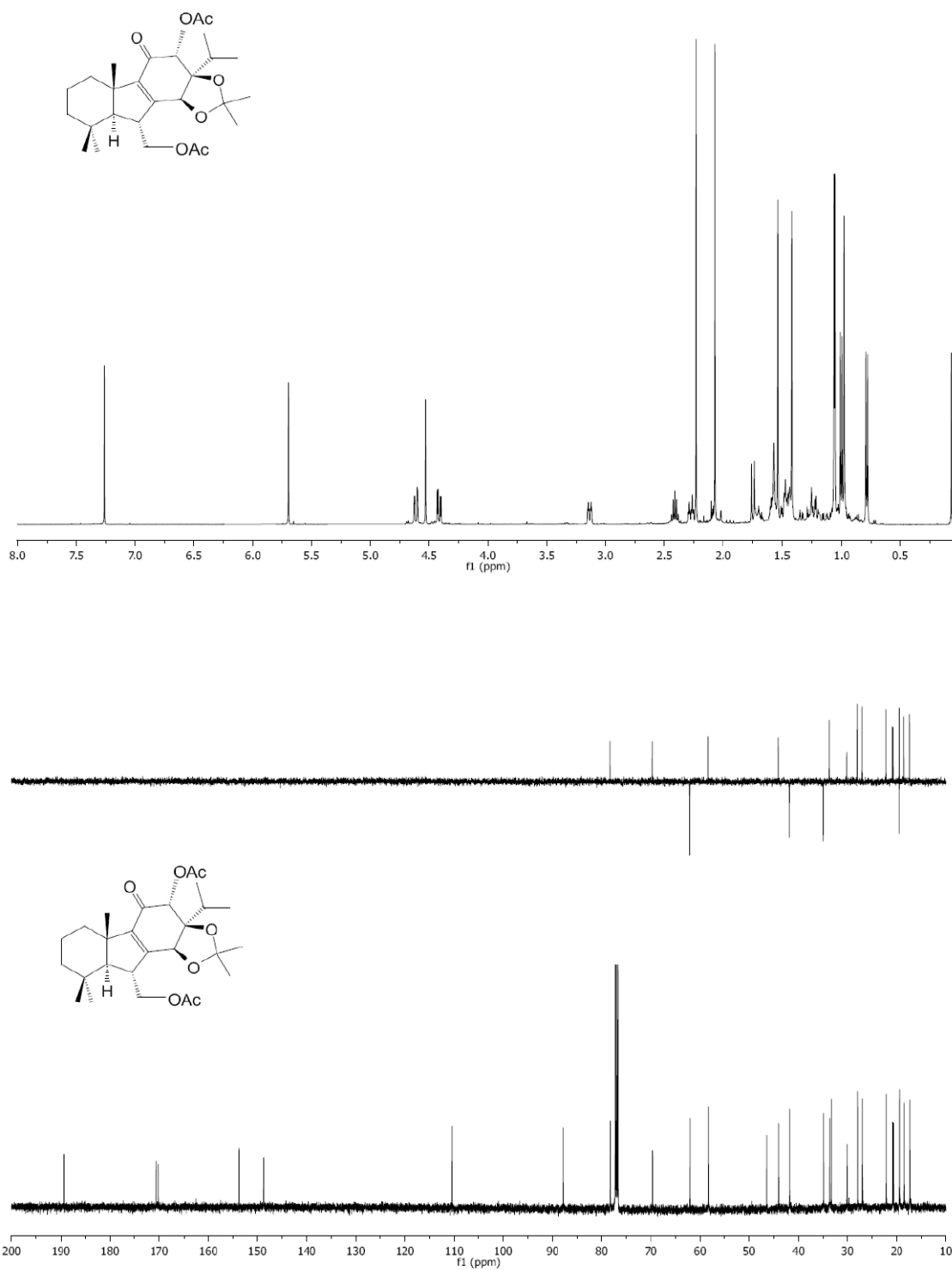
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS,9R)*-9-(hidroximetil)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**121**).



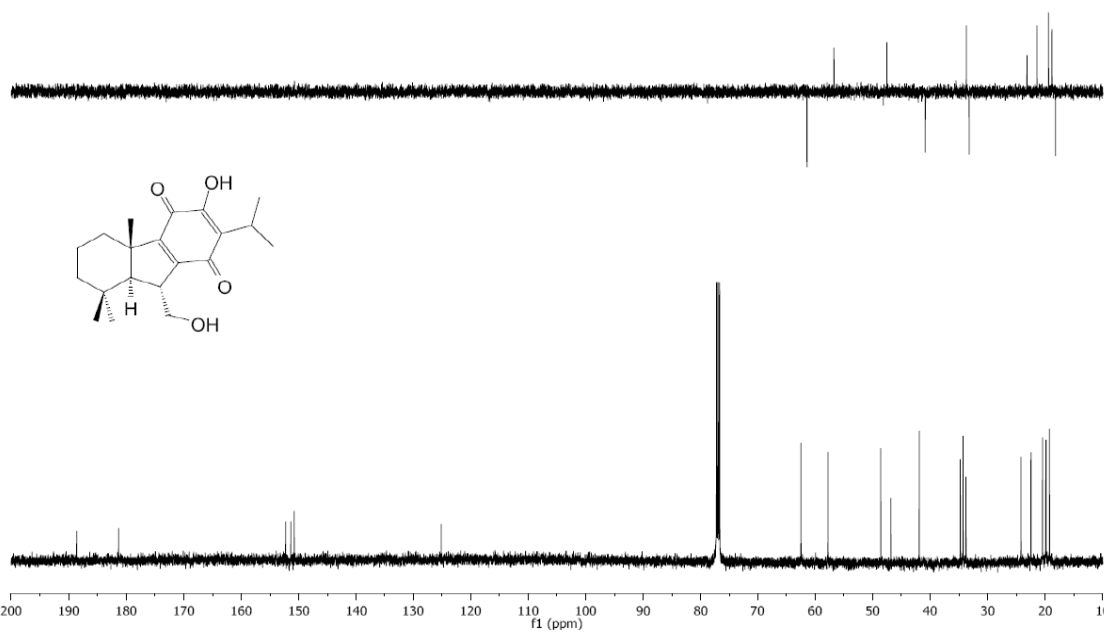
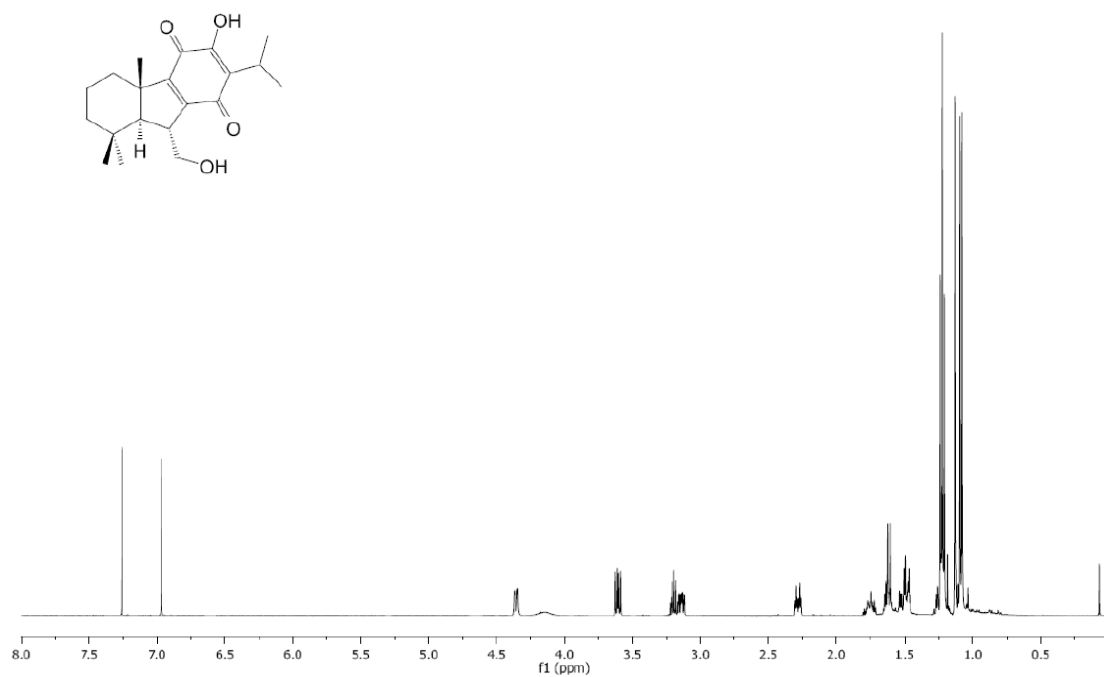
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(4bS,8aR)*-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diona (**123**).



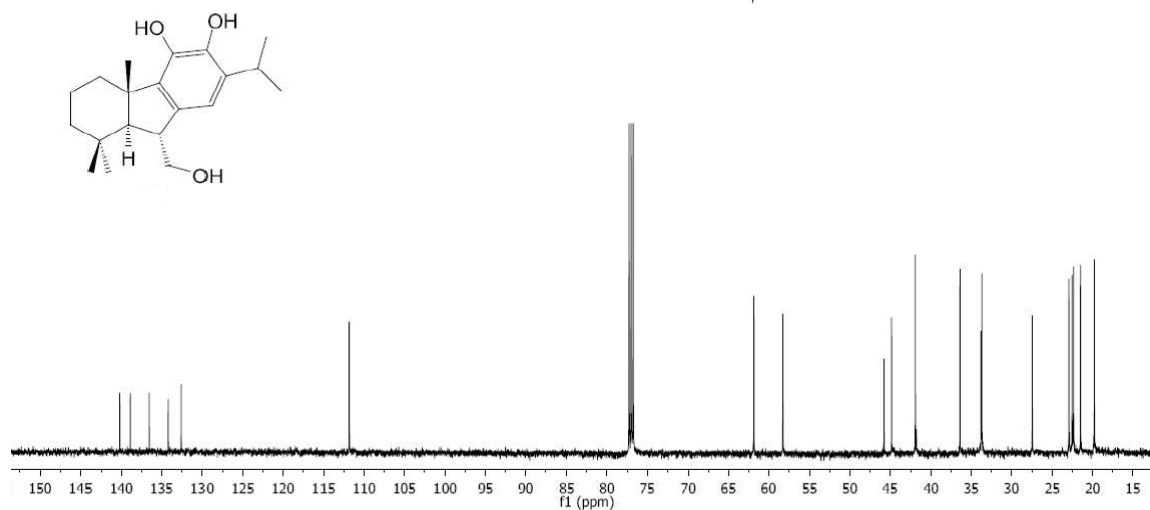
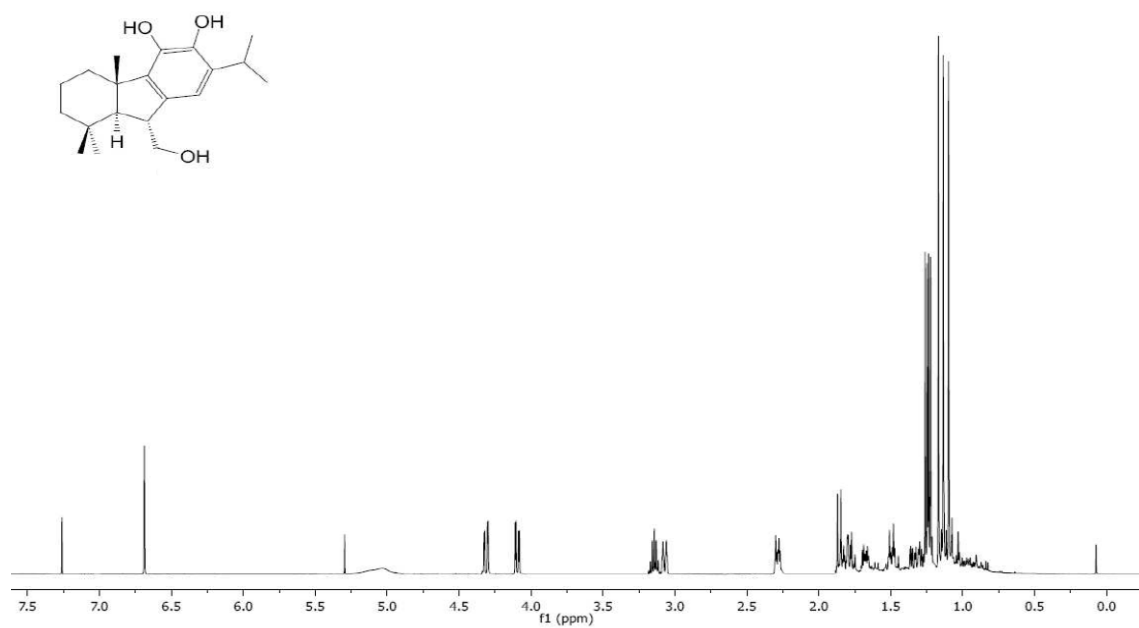
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4aR,4bS,8aS,9S,9aS)-3-hidroxi-4a,9a-epoxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahidro-4aH-fluoren-1,4-diona (124)*.



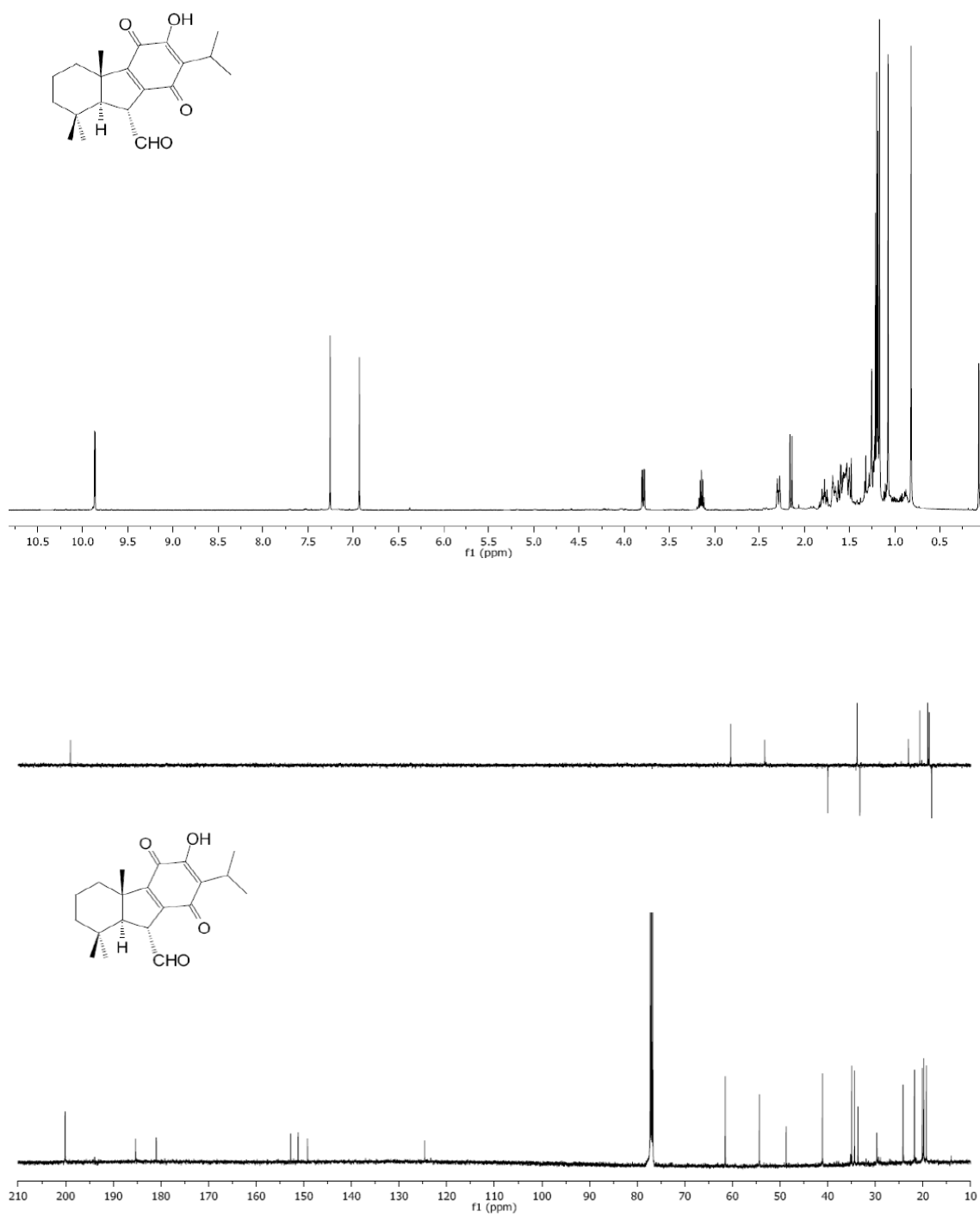
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de acetato de((3*aR*,4*R*,5*bS*,9*aS*,10*R*,10*bS*)-4-acetoxi-3*a*-isopropil-2,2,5*b*,9,9-pentametil-5-oxo-4,5,5*b*,6,7,8,9,9*a*,10,10*b*-decahidro-3*aH*-fluoren[2,1-*d*][1,3]dioxol-10-il)metilo (**129**).



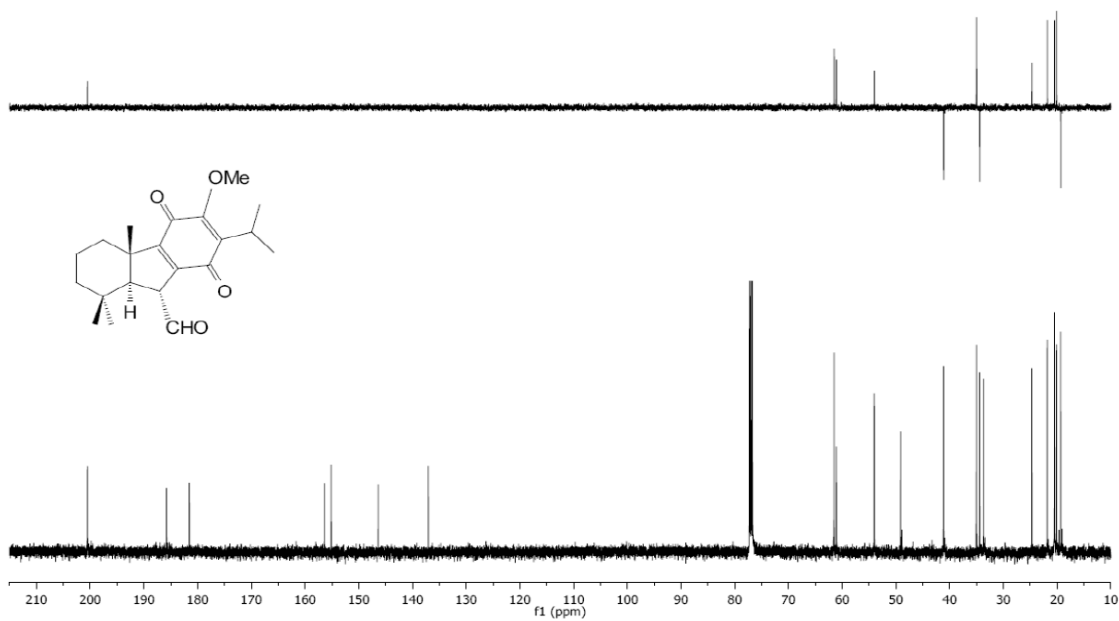
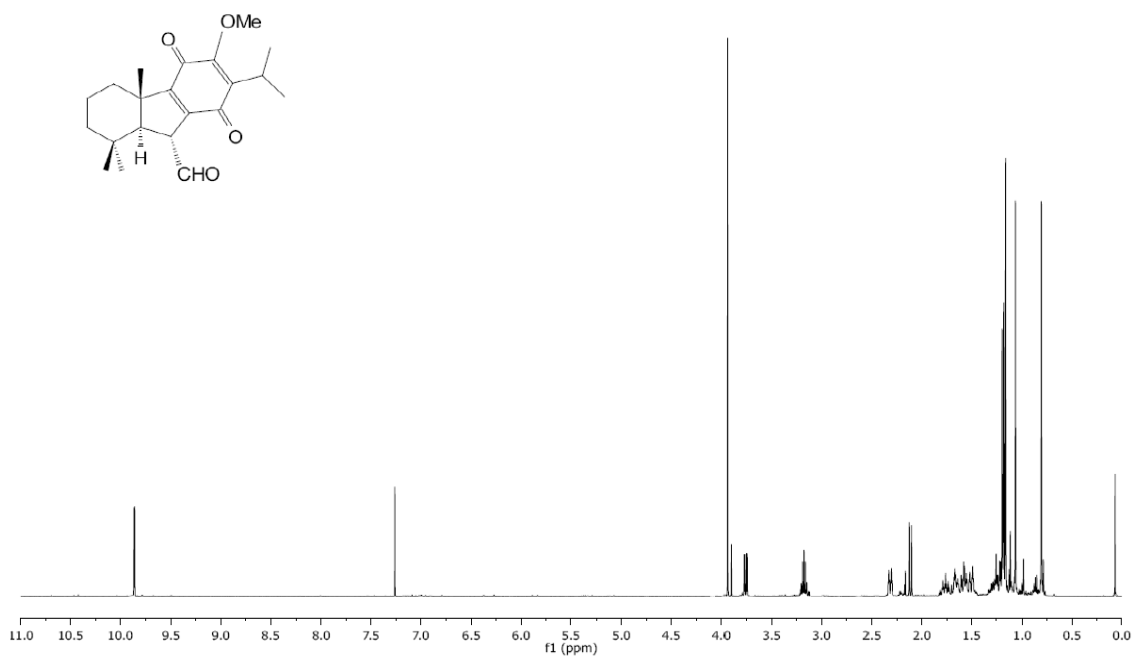
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS,9R)*-3-hidroxi-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**122**).

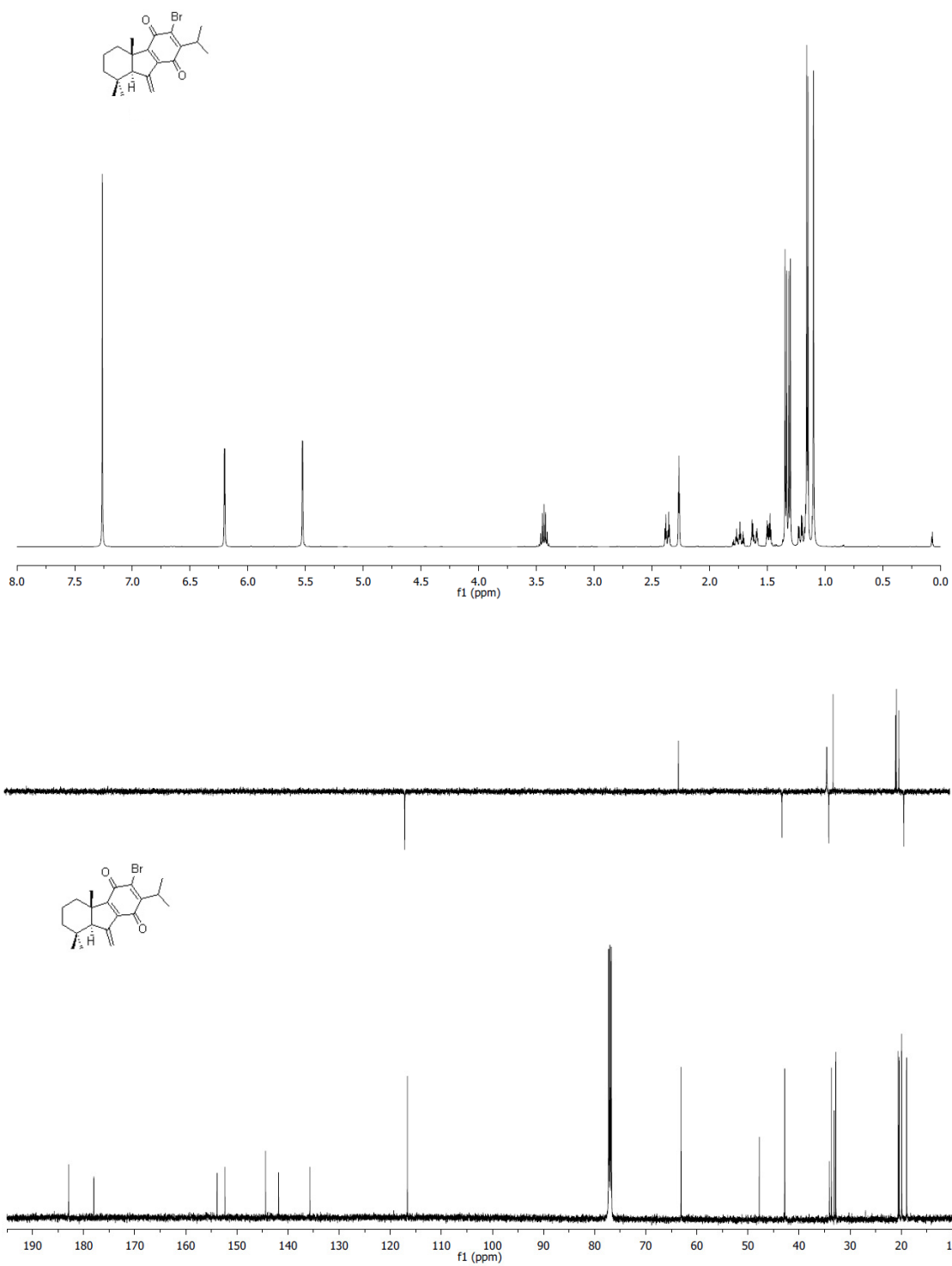


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS,9R)*-9-(hidroximetil)-2-isopropil-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-3,4-diol (**130**).

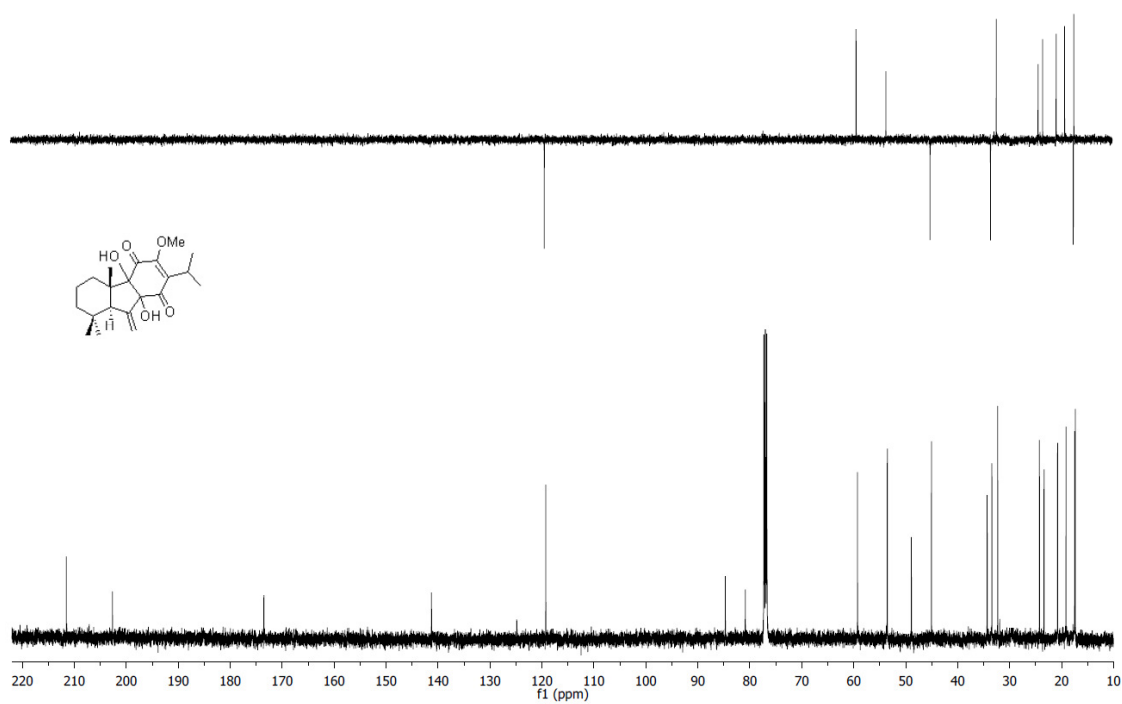
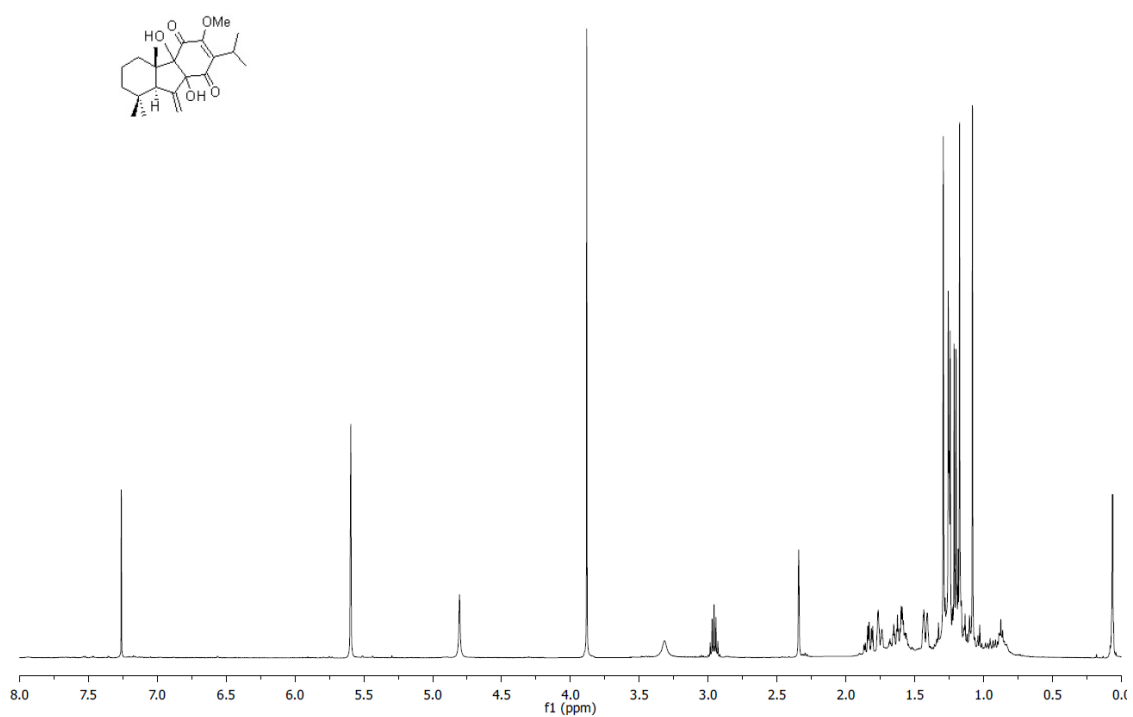


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de (-)-taiwaniaquinona A (90).

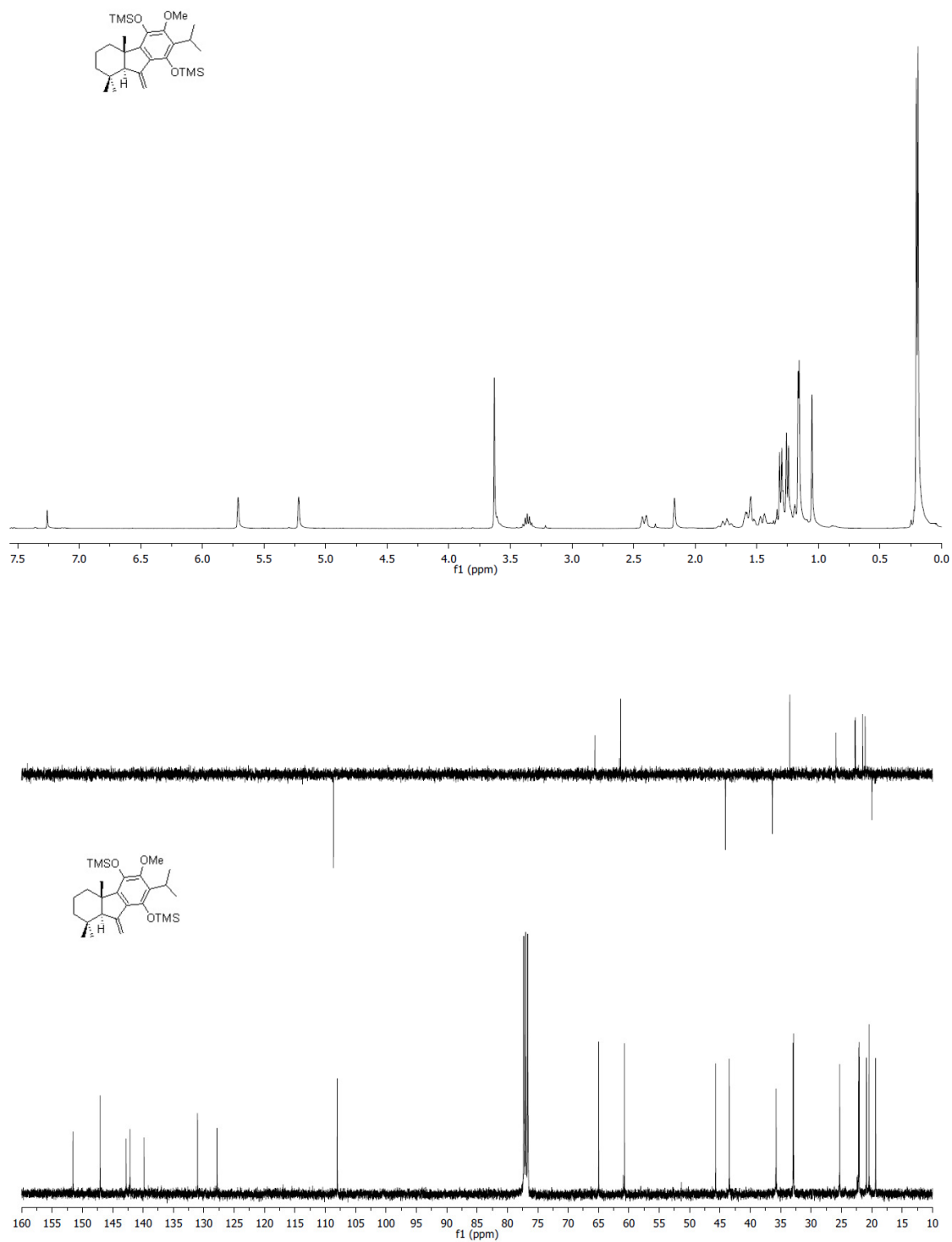
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de (-)-taiwaniaquinona F (91).



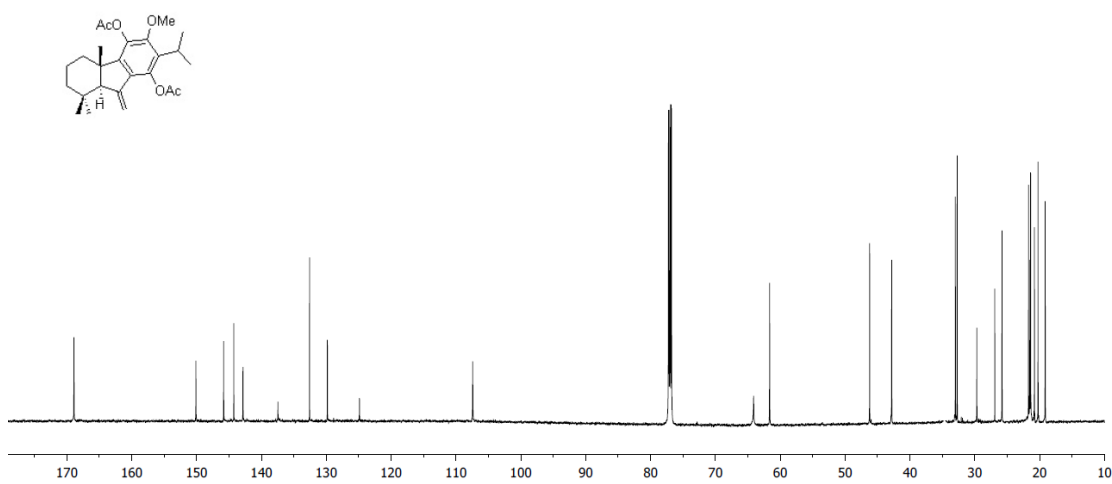
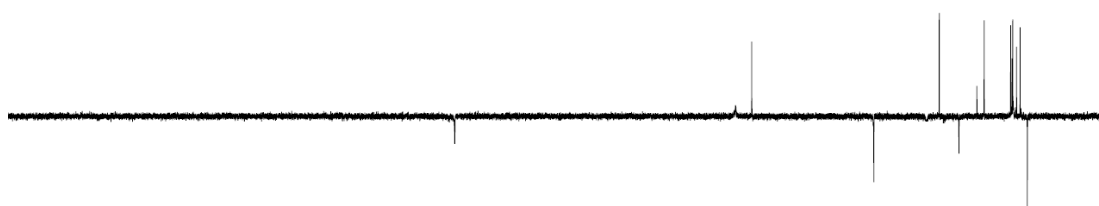
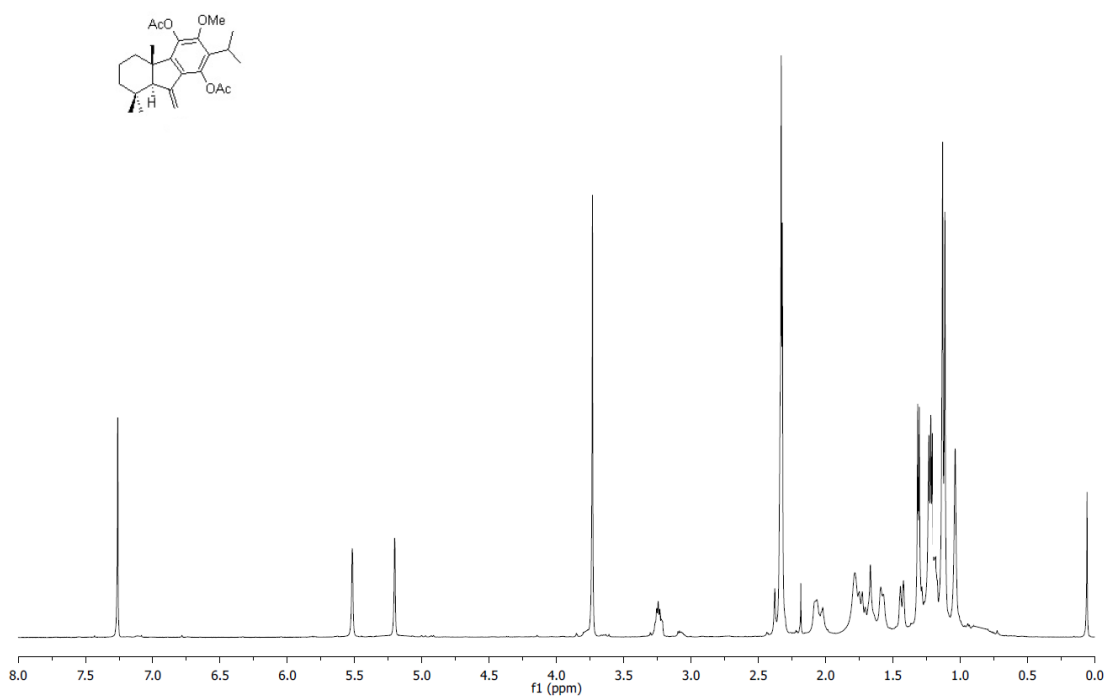
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aR)*-3-bromo-2-isopropil-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diona (**137**).



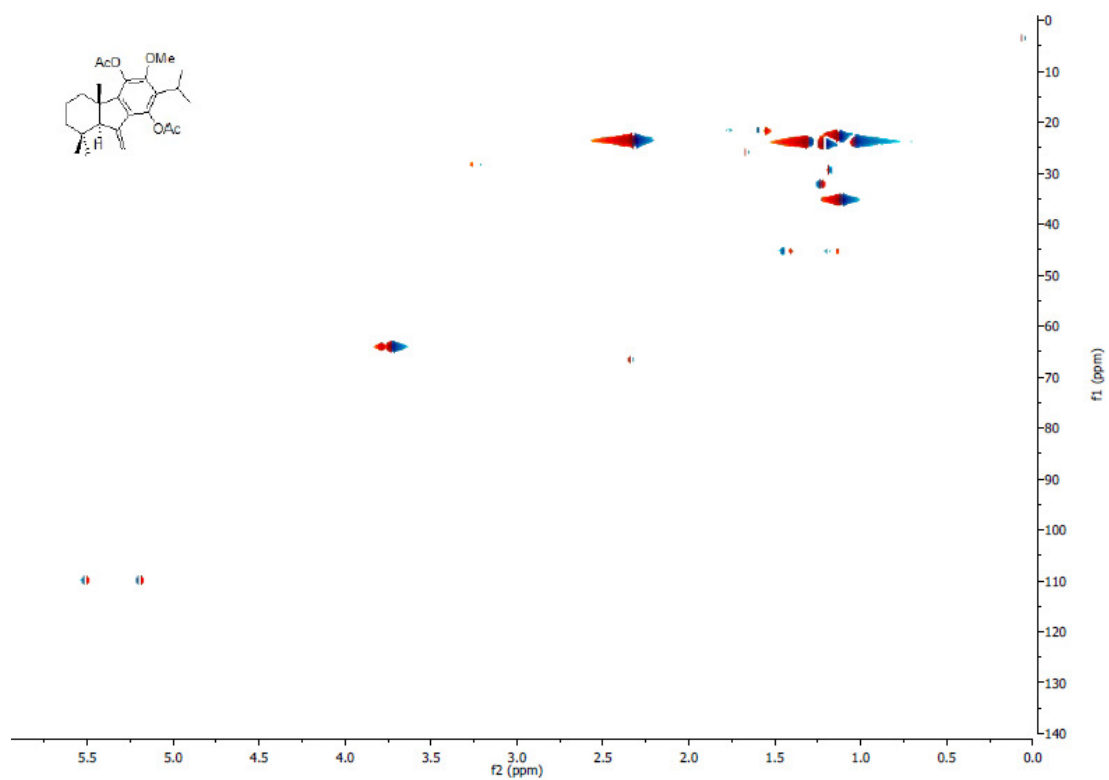
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aR)*-4*a*,9*a*-dihidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-octahidro-4*aH*-fluoren-1,4-diona (**139**).



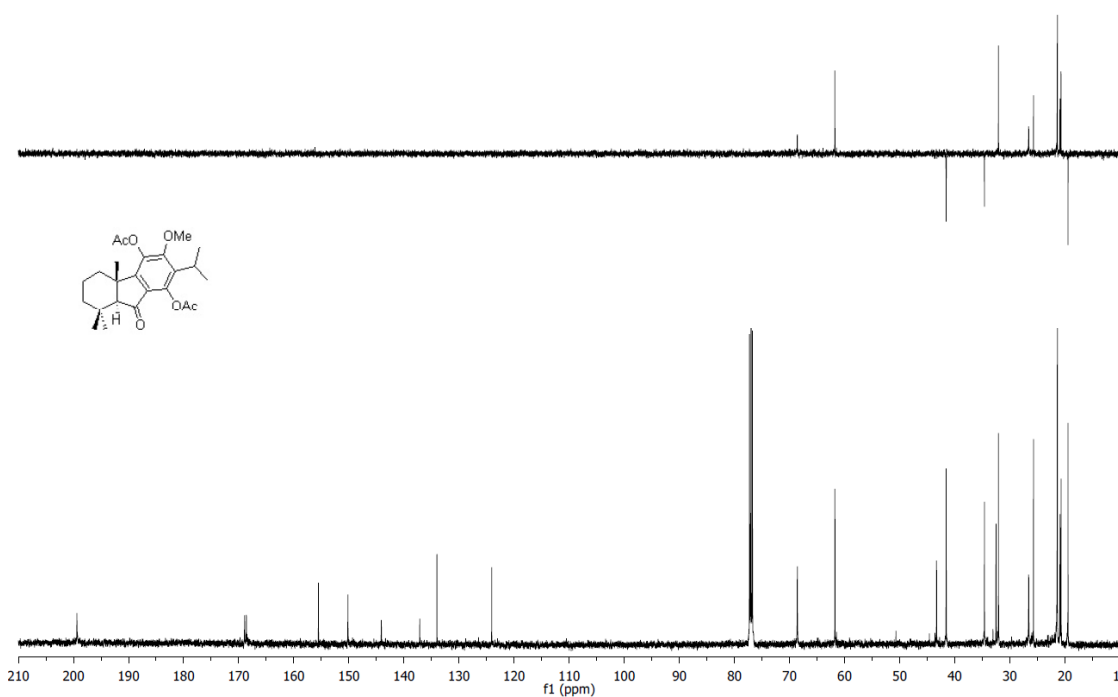
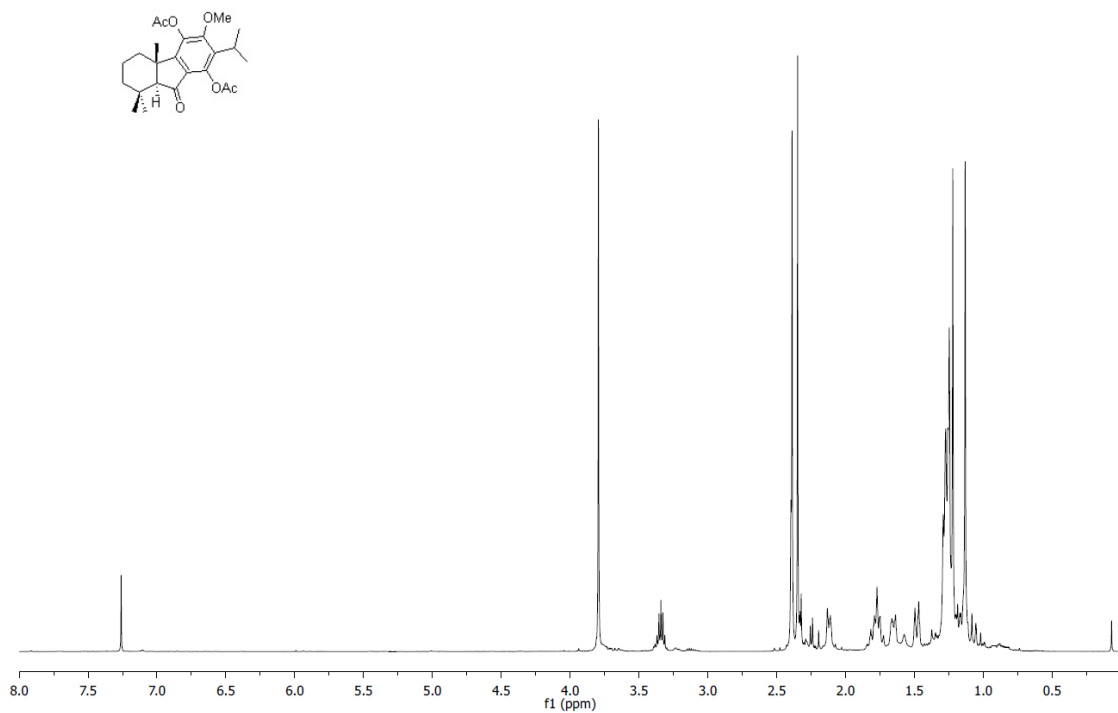
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de ((4*bS*,8*aR*)-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diil)bis(oxi)bis(*tert*-butildimetilsilano) (**141**).



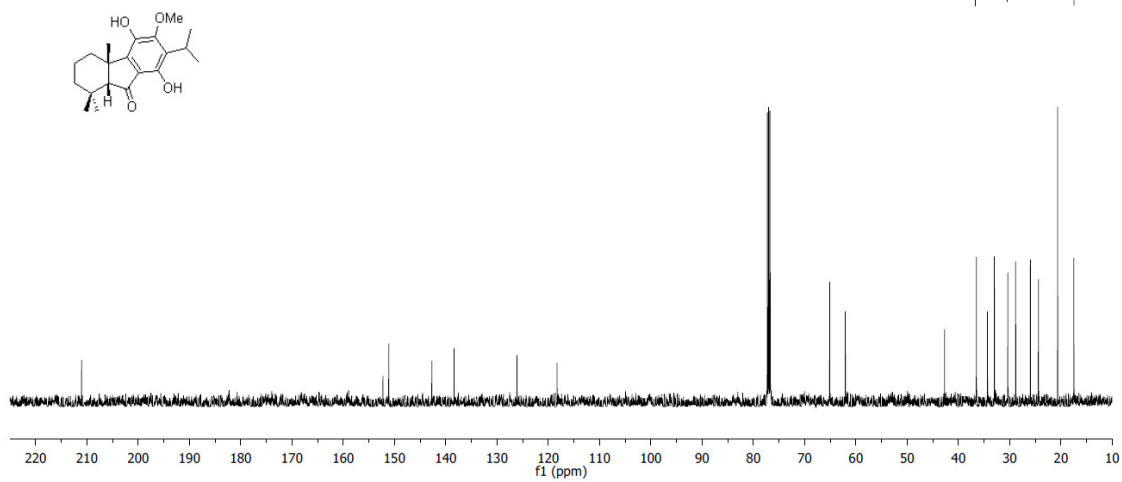
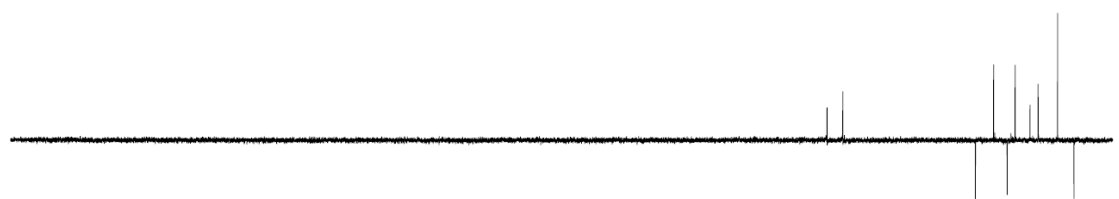
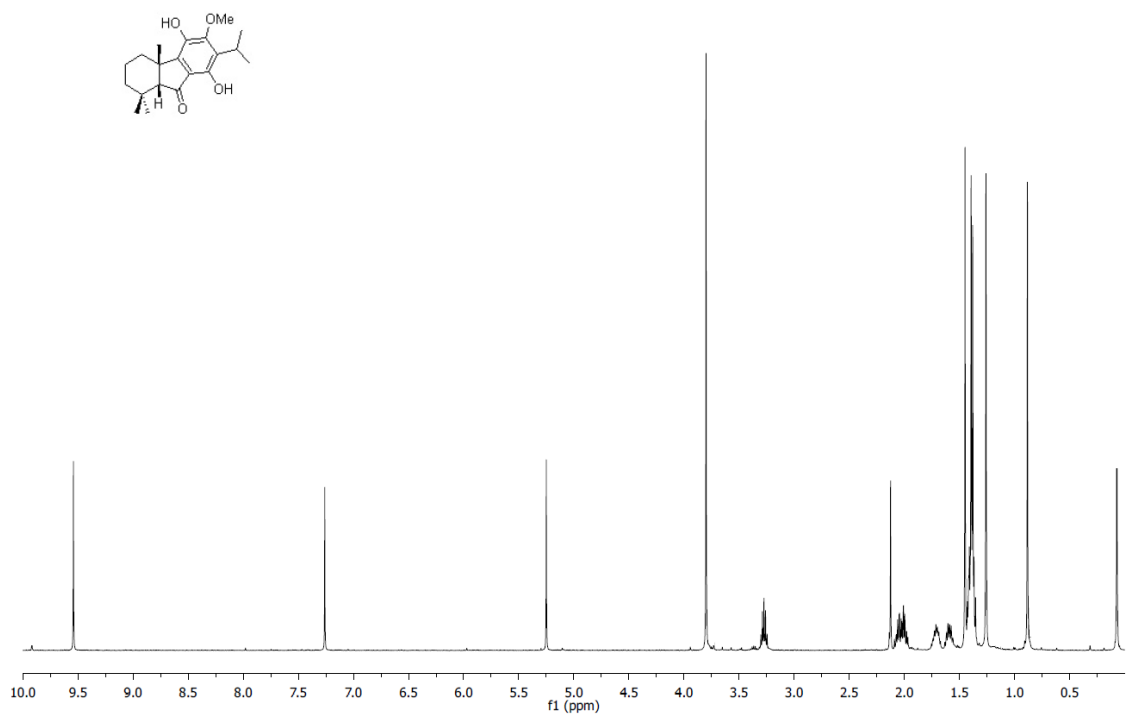
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aR)*-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diil diacetato (**142**).

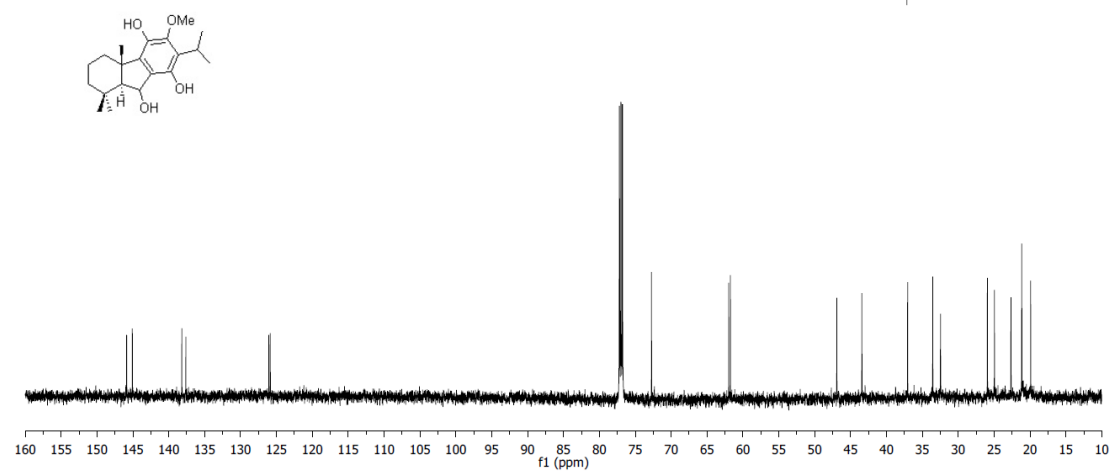
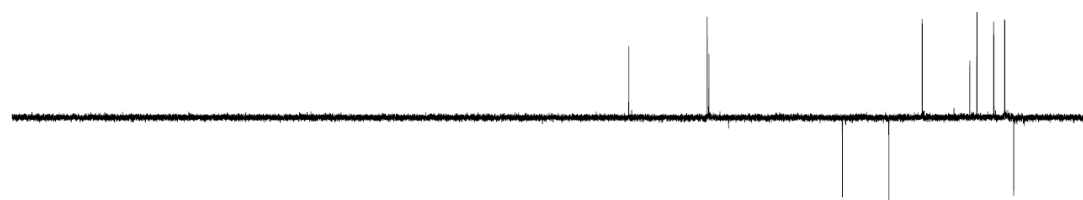
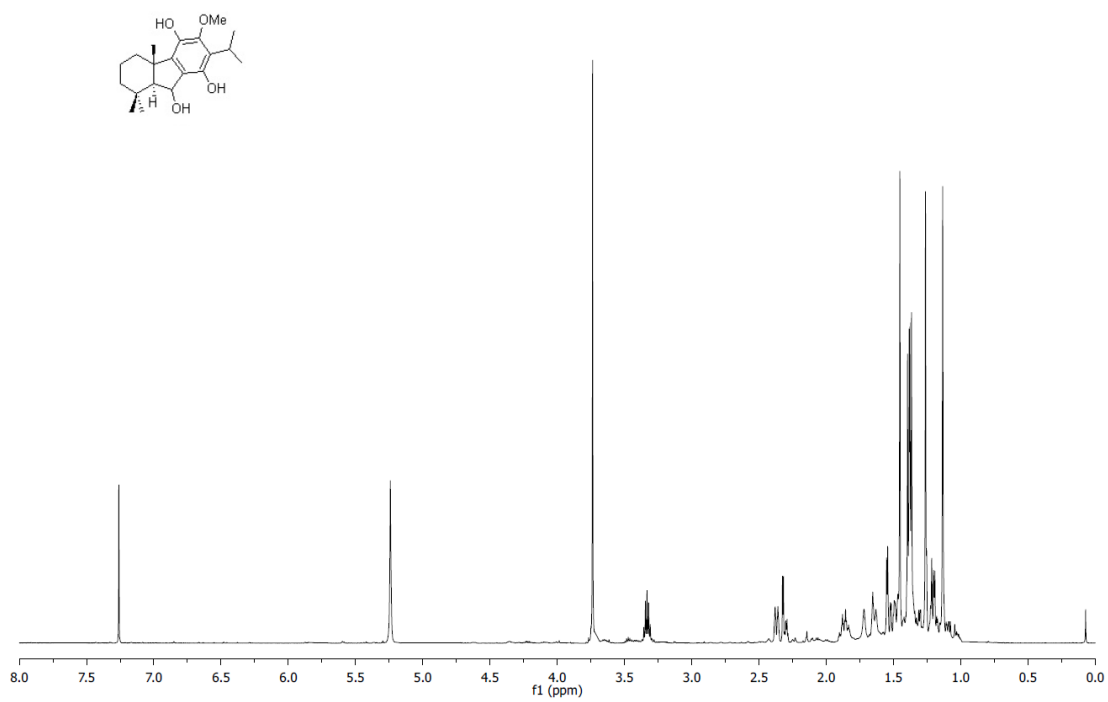


Espectro bidimensional HSQC de *(4bS,8aR)*-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*bH*-fluoren-1,4-diil diacetato (**142**).

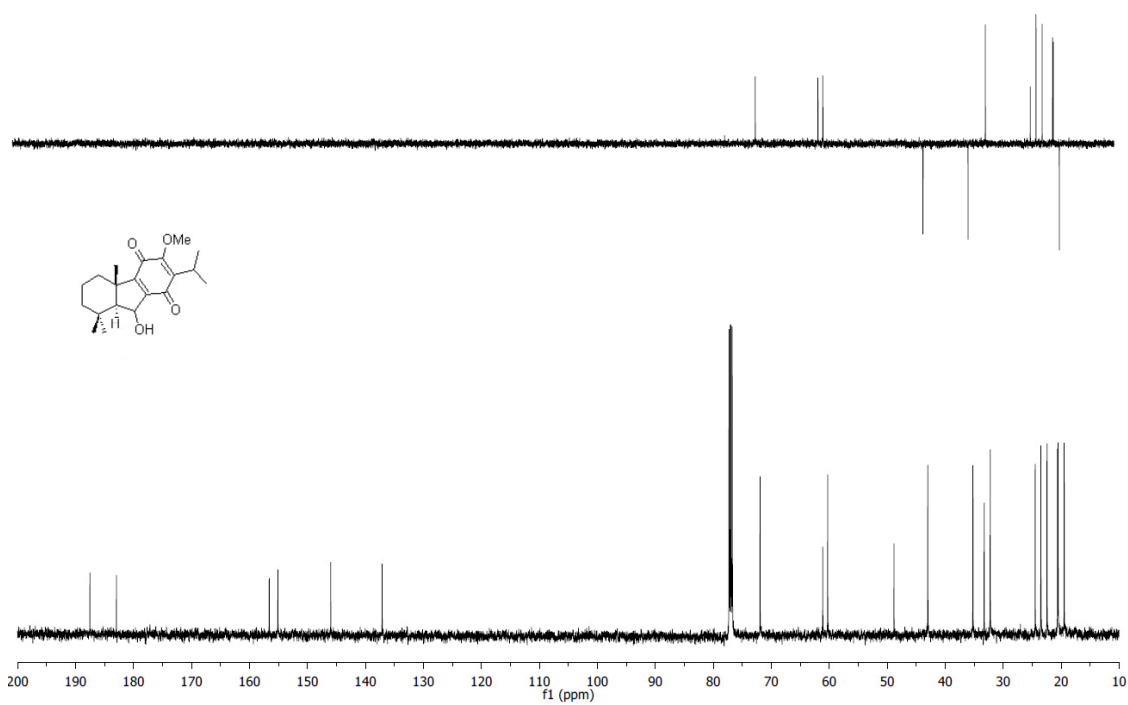
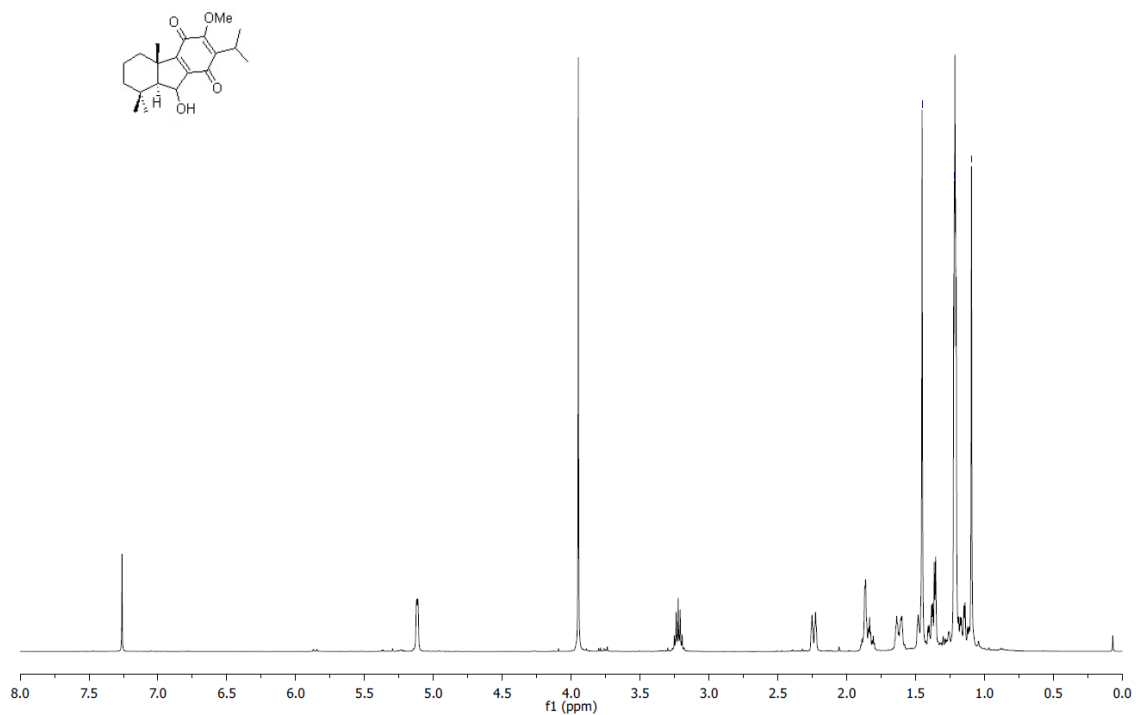


Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de *(4bS,8aS)*-2-isopropil-3-metoxi-4*b*,8,8-trimetil-9-oxo-5,6,7,8,8*a*,9-hexahidro-4*b*H-fluoren-1,4-diil diacetato (**143**).

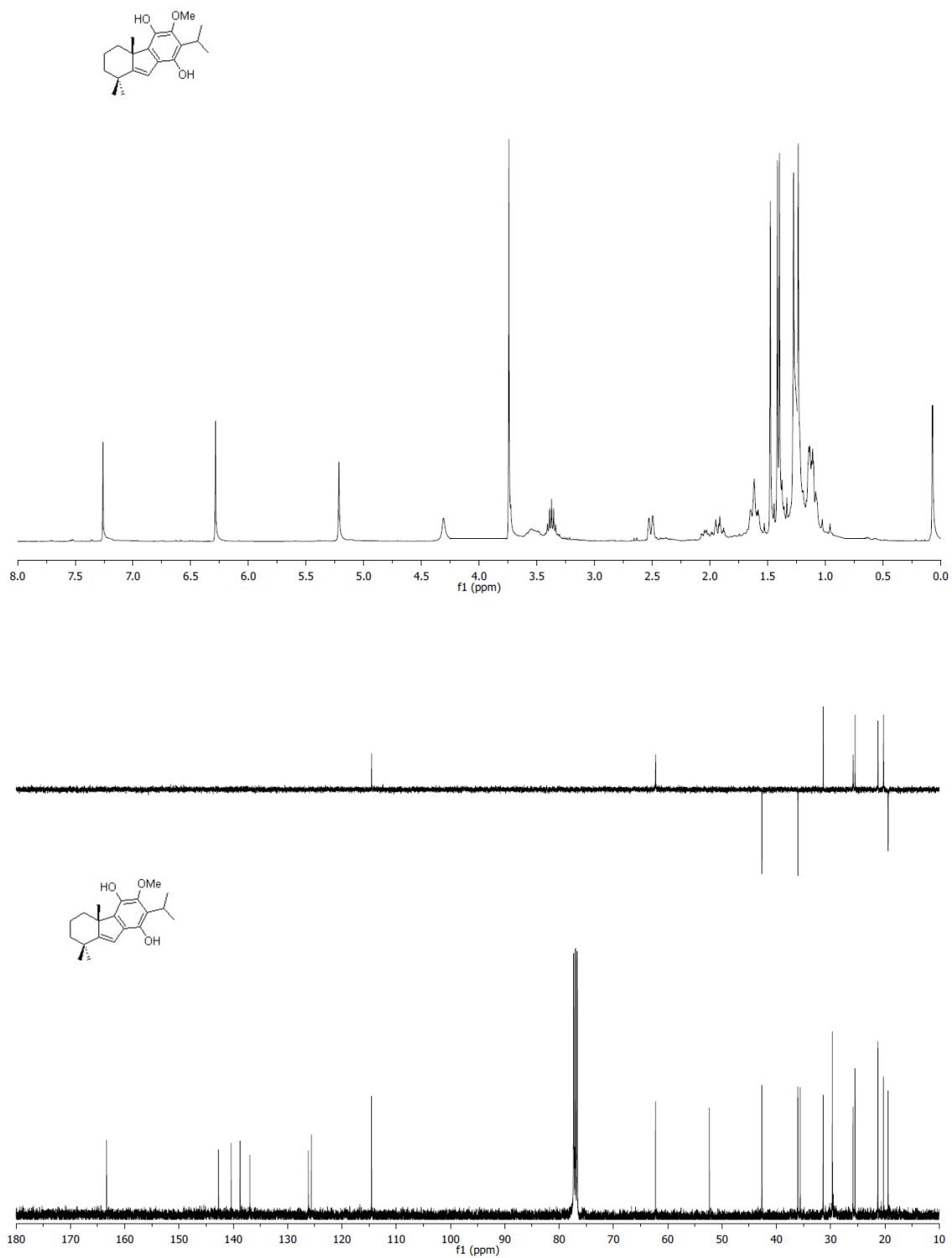
Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de (-)-taiwaniaquinol *B* (**93**).



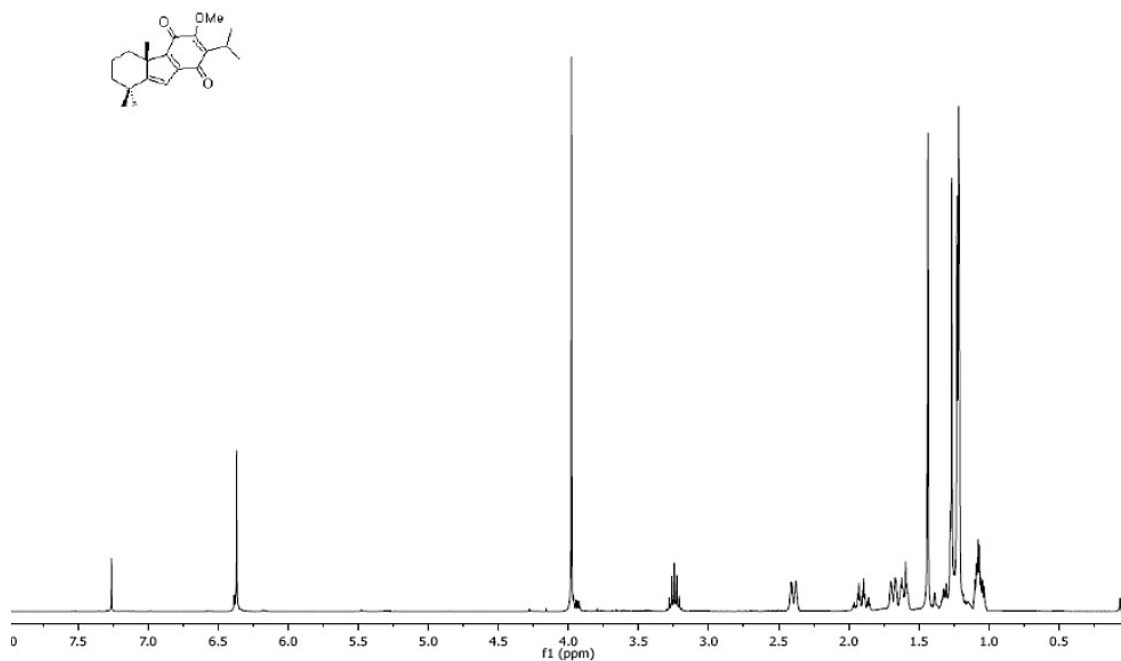
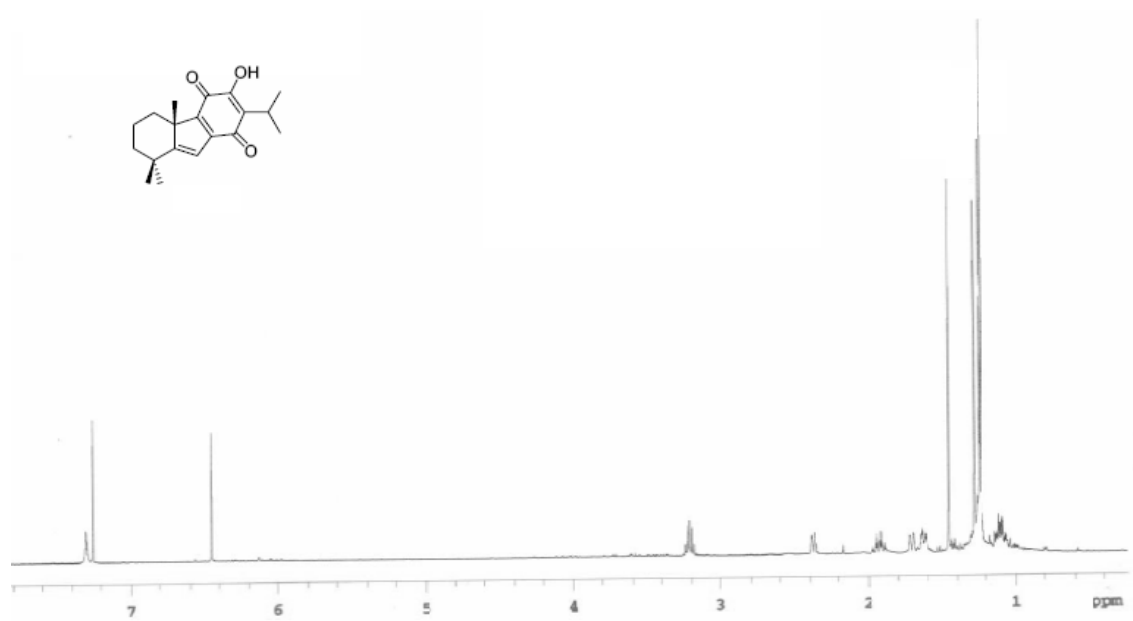
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS,9S)*-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4,9-triol (**144**).

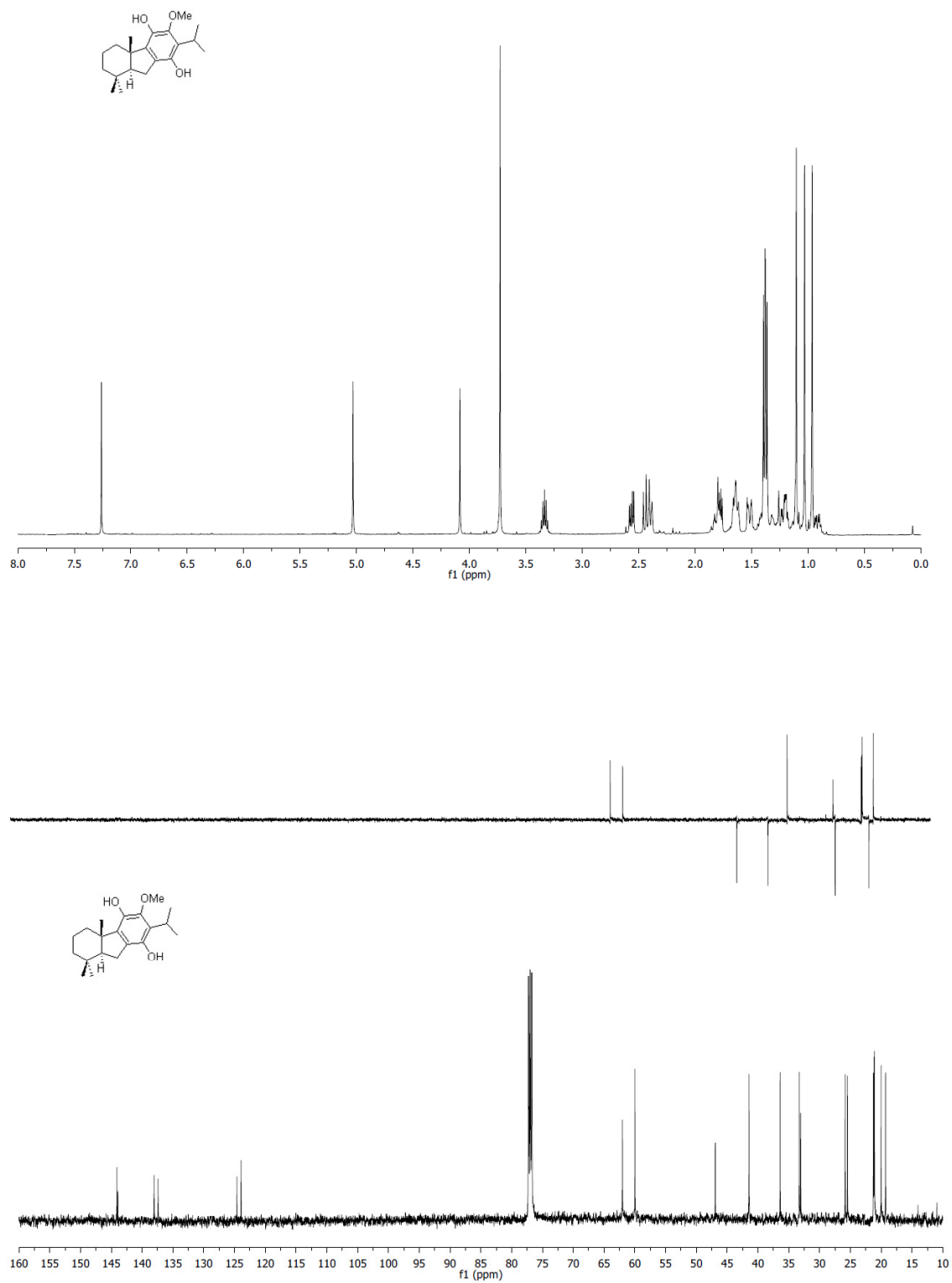


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS)*-9-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**145**).

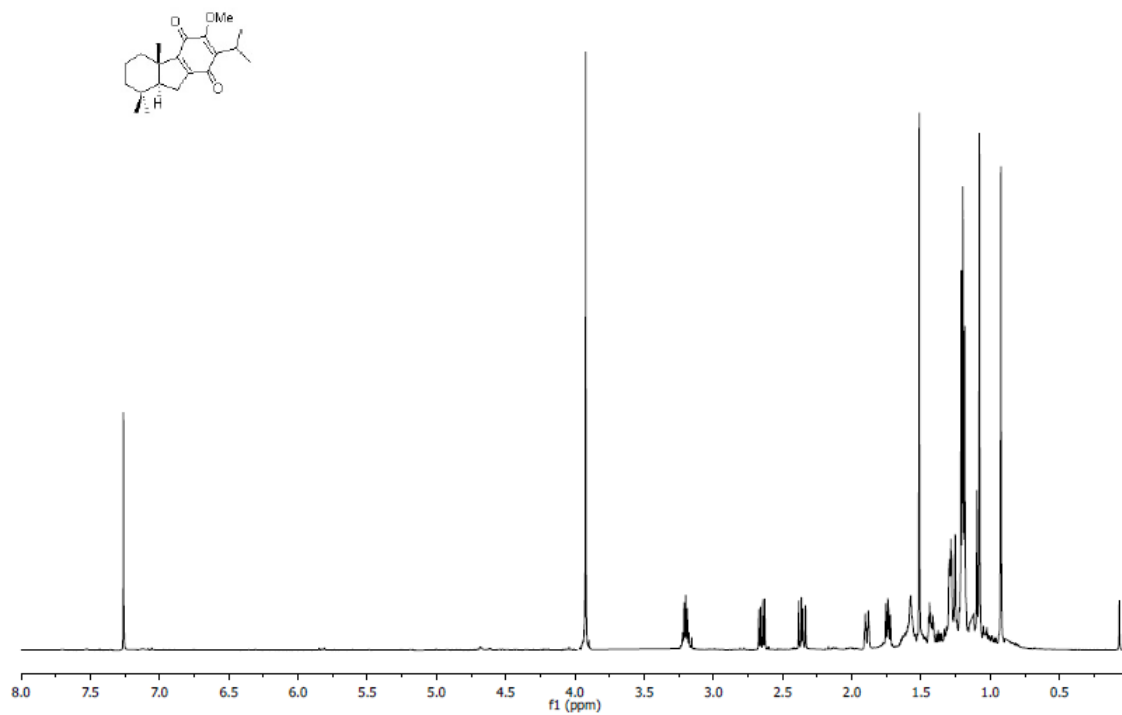


Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de (*S*)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8-tetrahydro-4bH-fluoren-1,4-diol (**146**).

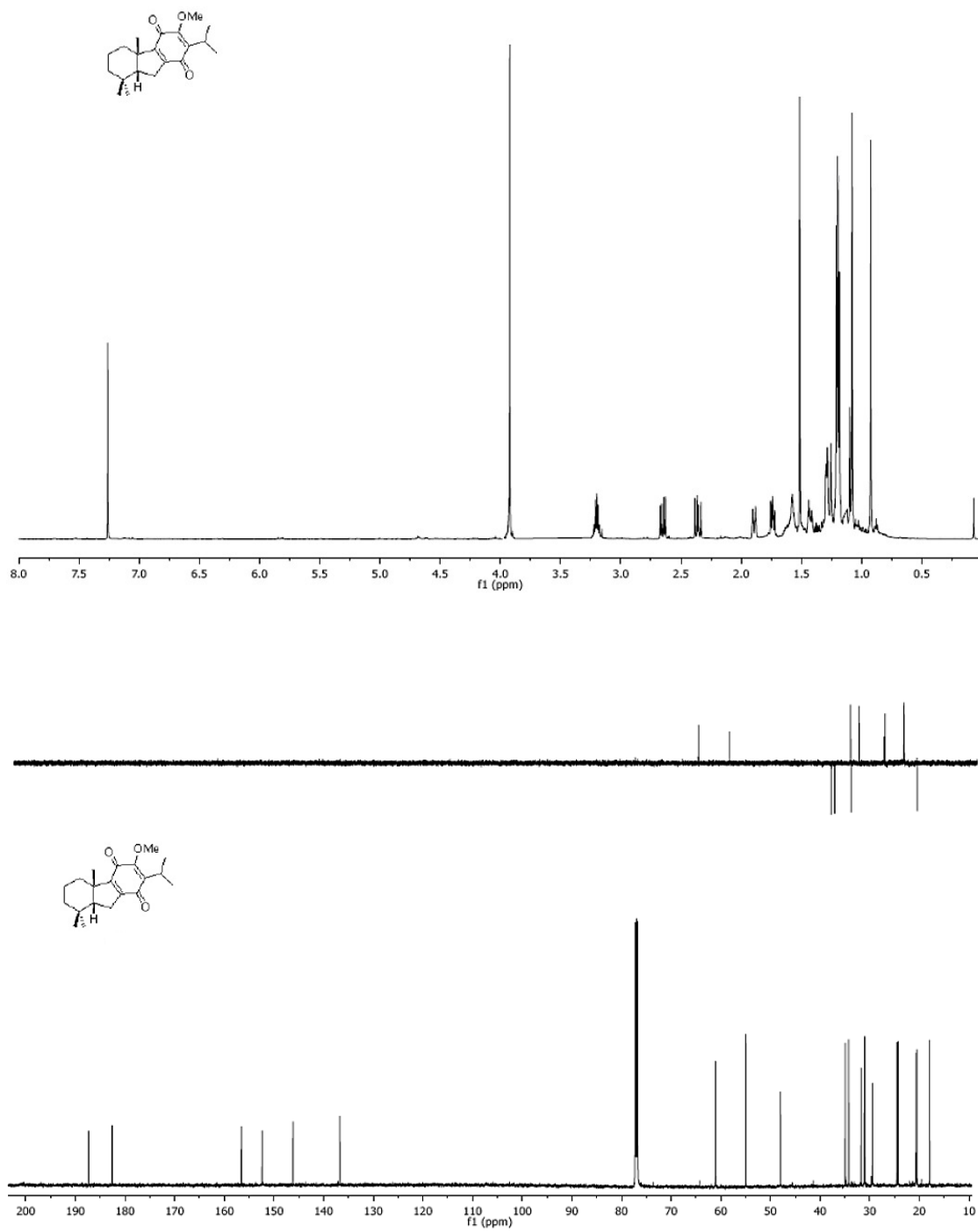
Espectro de RMN- ^1H de (-)-taiwaniaquinona H (95).Espectro de RMN- ^1H de (-)-dichroanona (94).



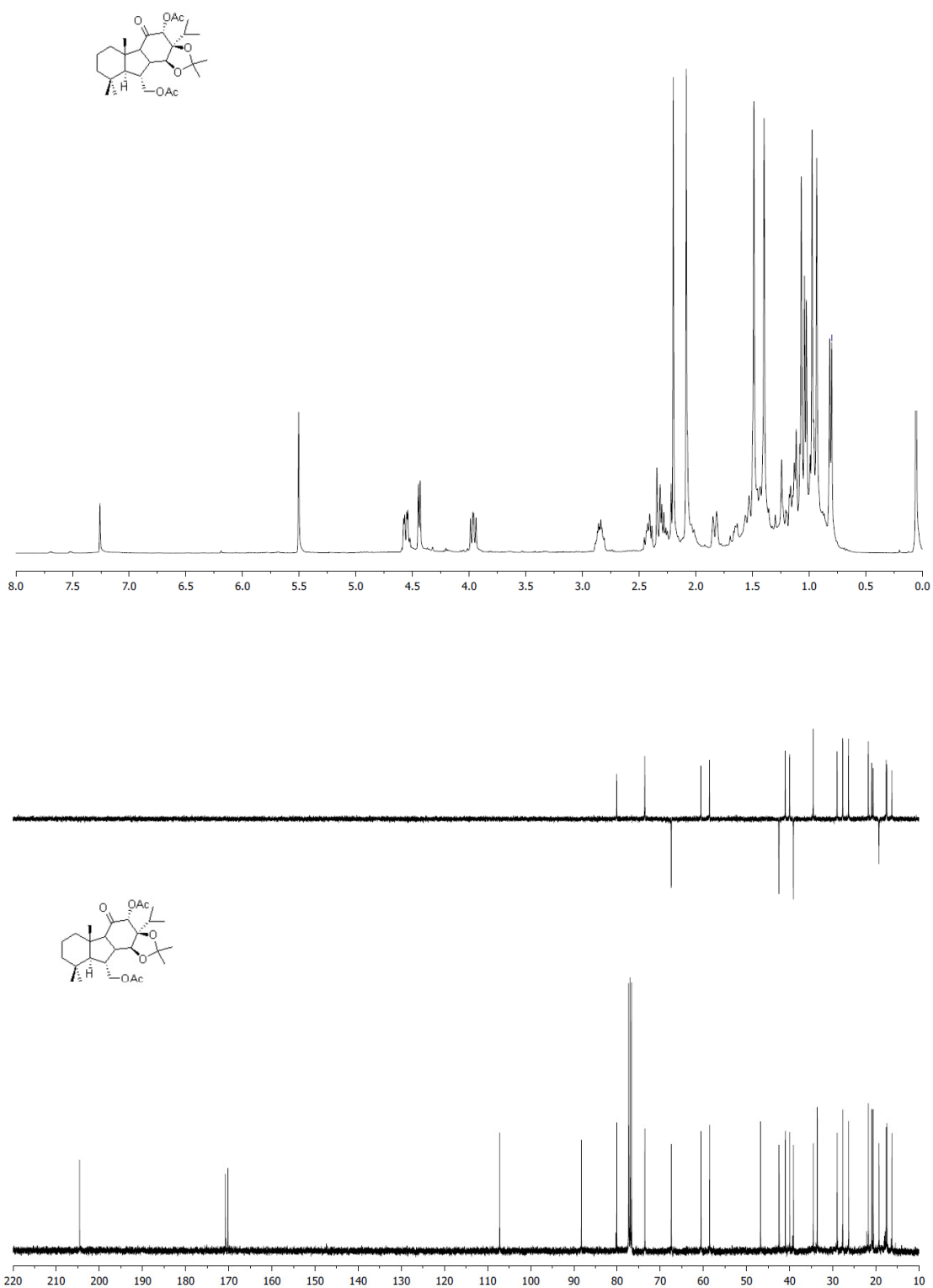
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bS,8aS)-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diol (147)*.



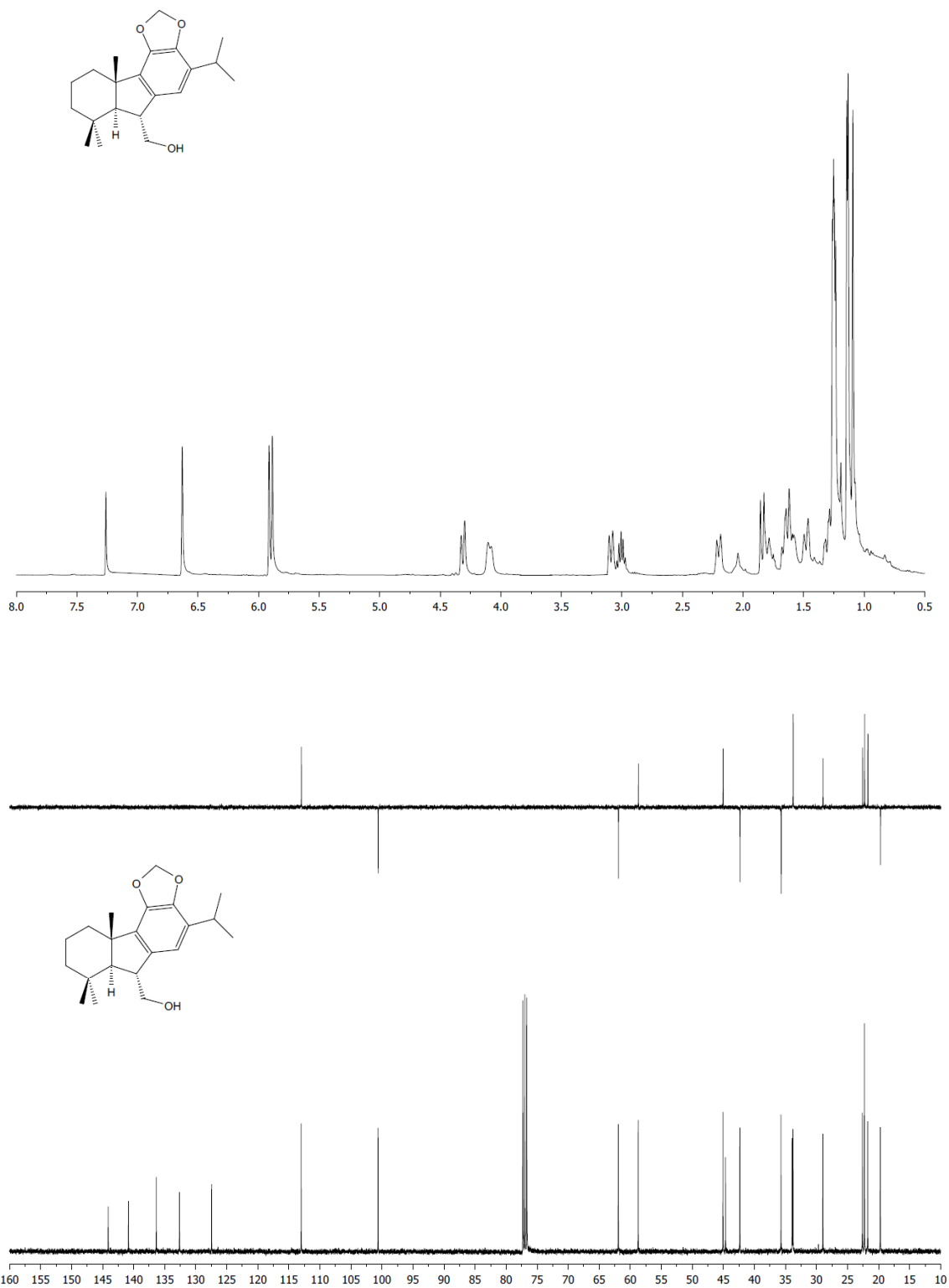
Espectro de RMN- ^1H de (-)-taiwaniaquinona G (92).



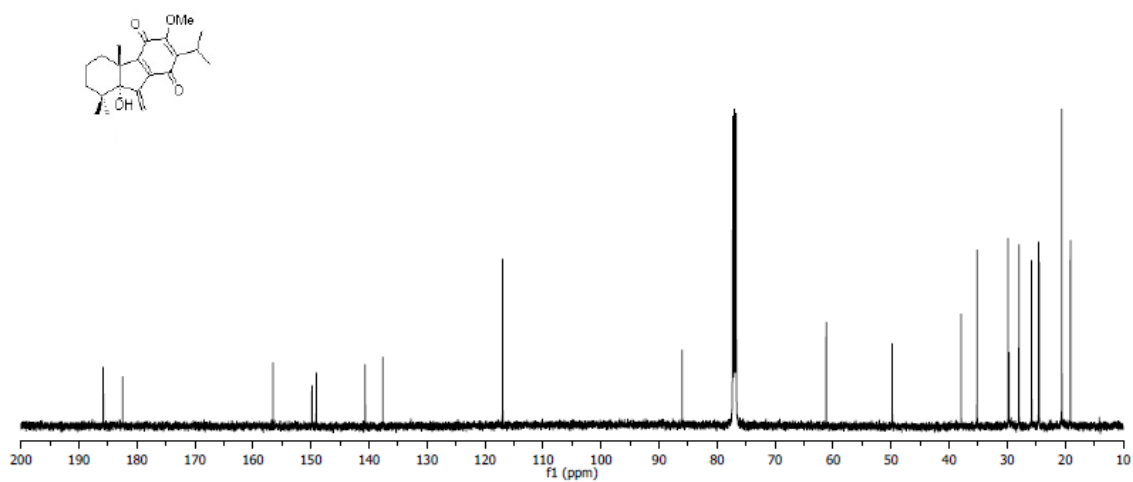
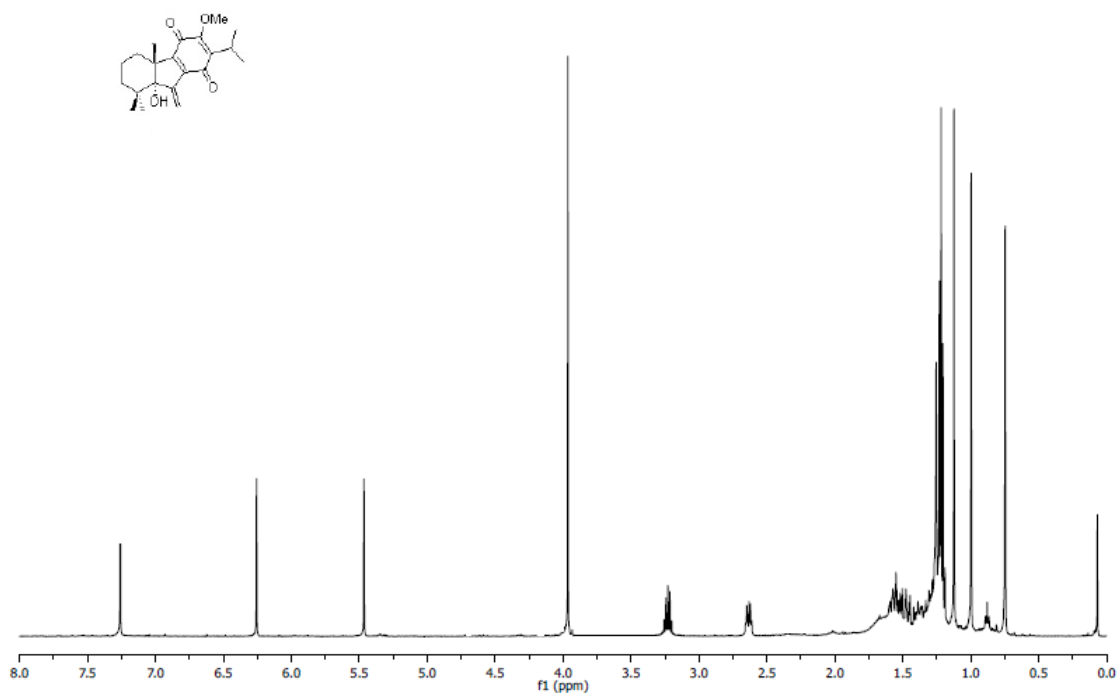
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 5-*epi*-Taiwaniaquinona G (96).



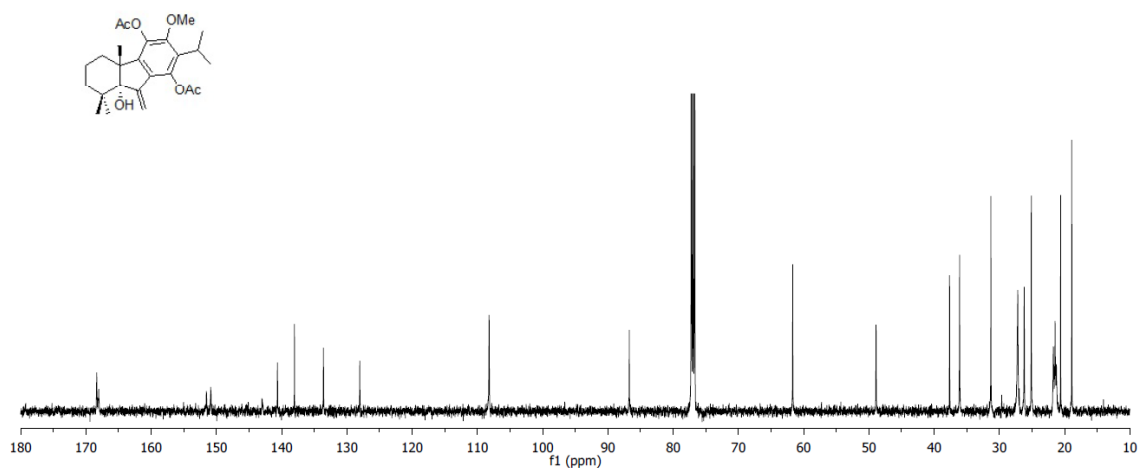
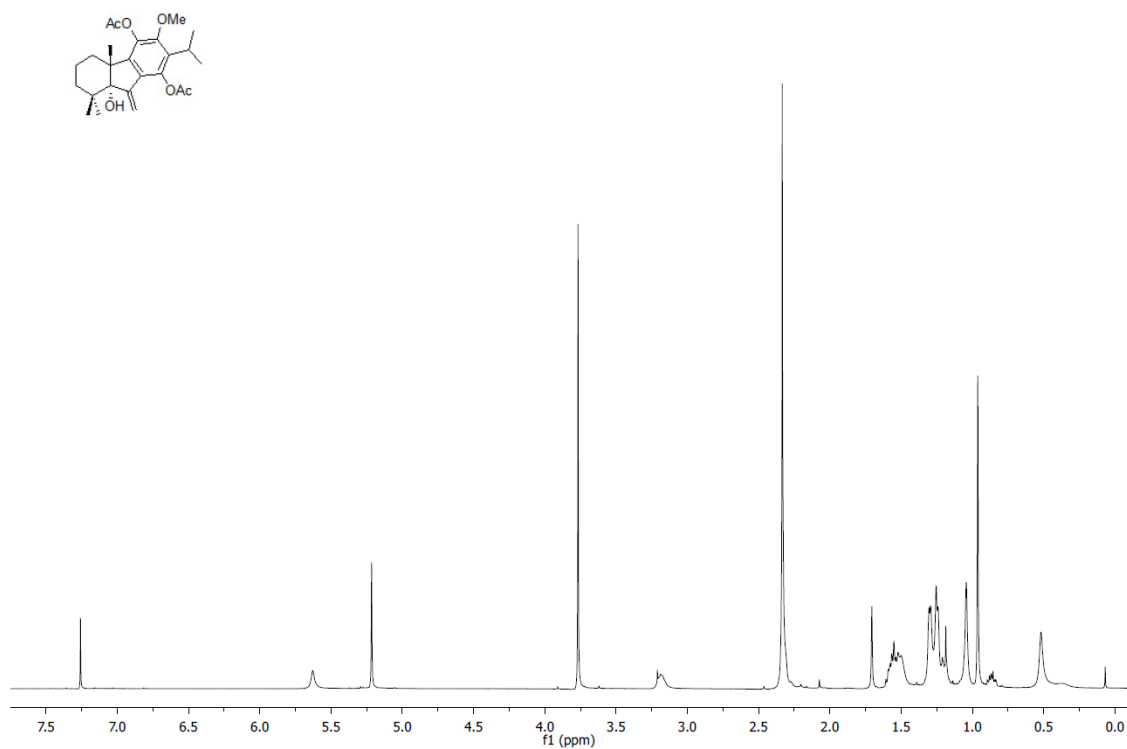
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(3aS,4R,5bS,10R,10bS)-10-(acetoximetil)-3a-isopropil-2,2,5b,9,9-pentametil-5-oxo-dodecahidro-3aH-fluoren[1,2-d][1,3]dioxol-4-il acetato (149)*.



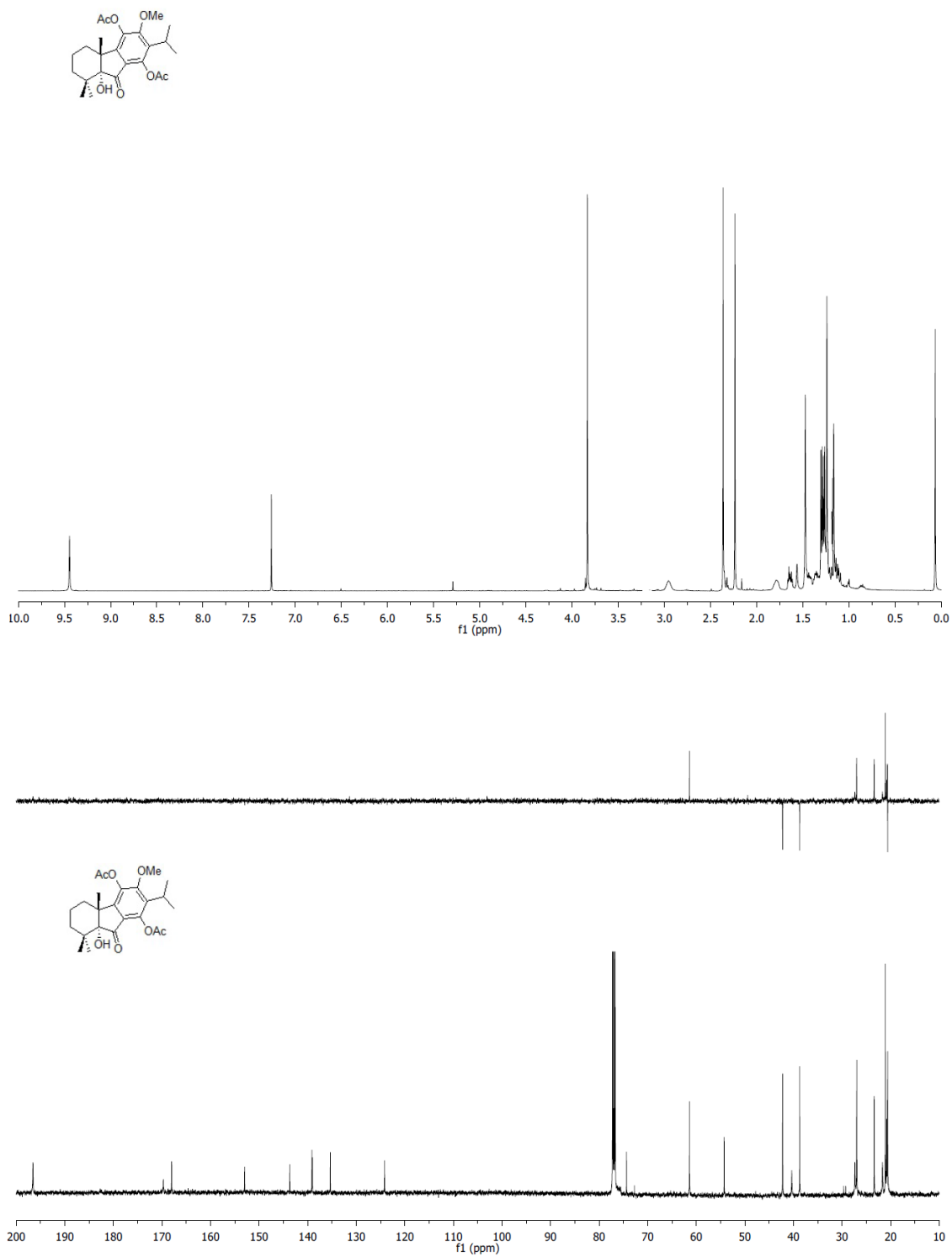
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *((6R,6aS,10aS)-4-isopropil-7,7,10a-trimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-fluoreno[3,4-d][1,3]dioxol-6-il)metanol (148)*.



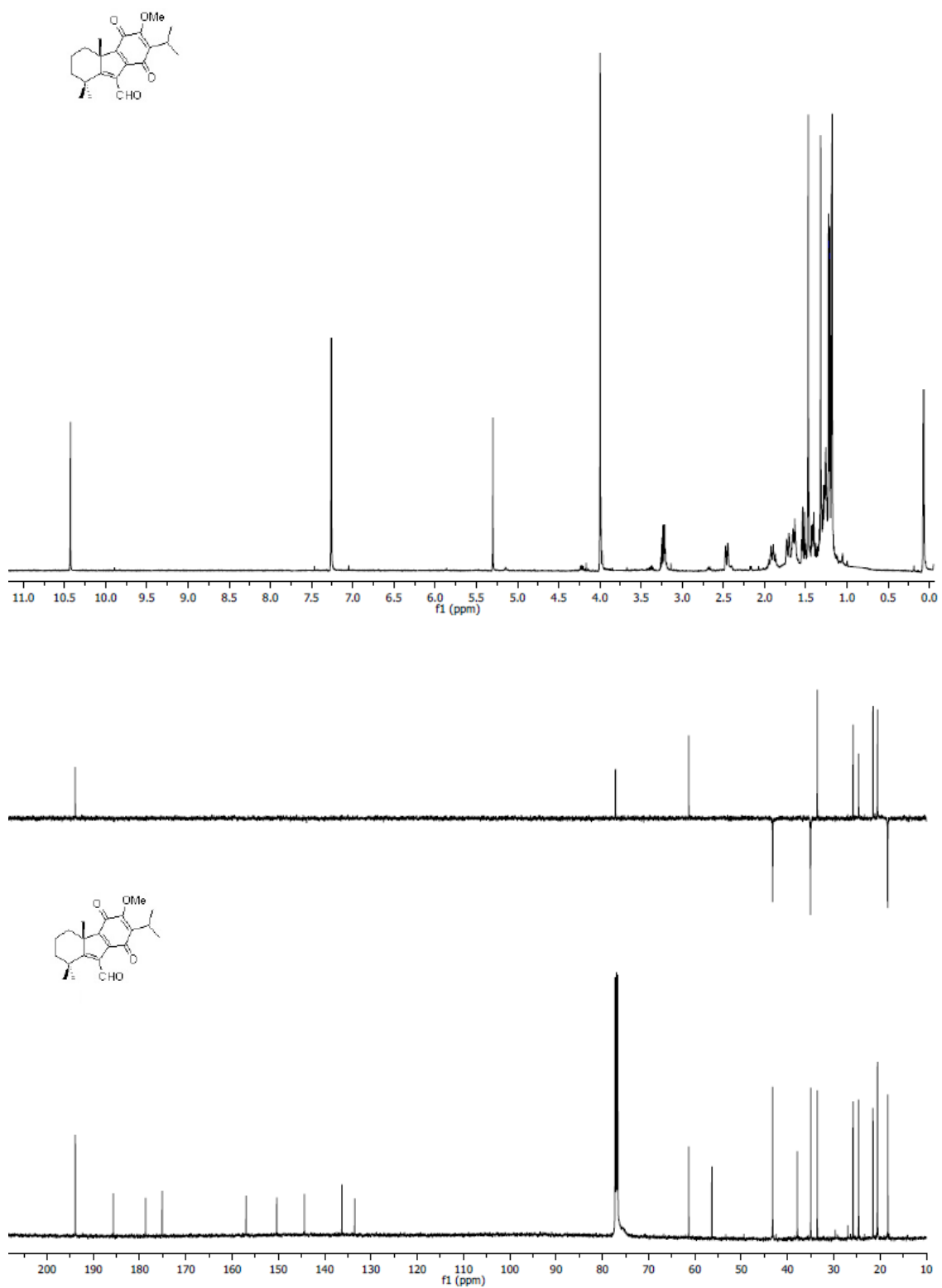
Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bR,8aS)*-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metilen-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoren-1,4-diona (**150**).

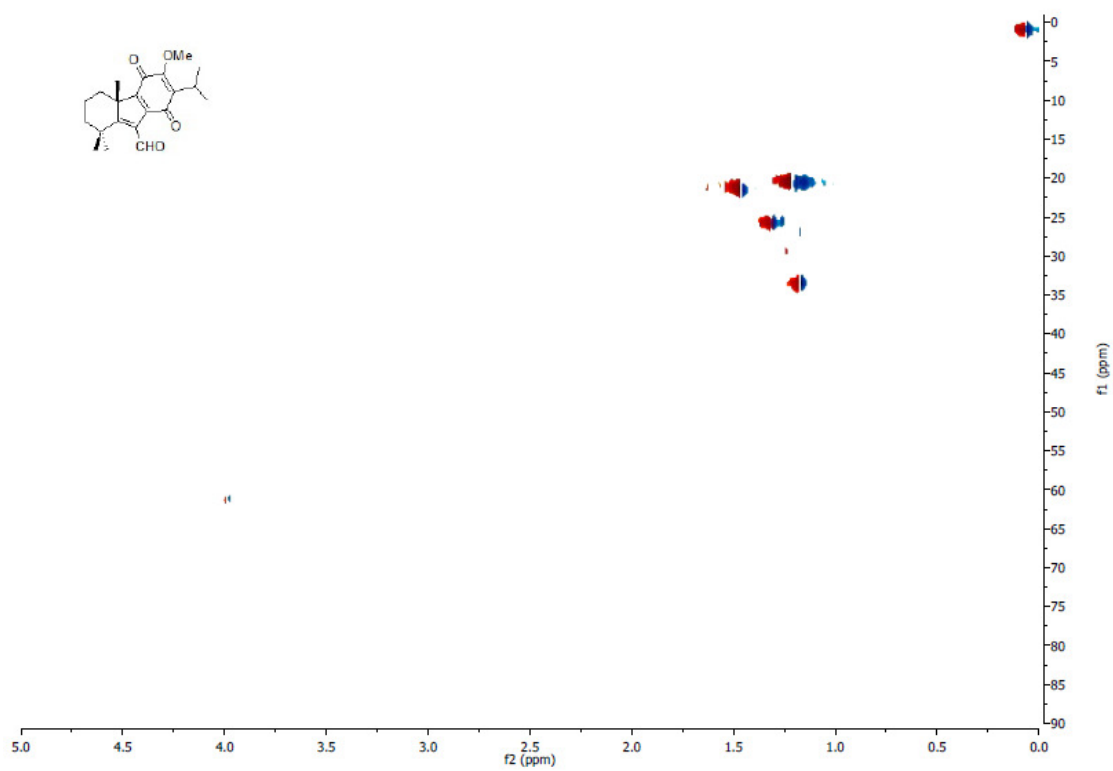


Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bR,8aS)*-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-metileno-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoreno-1,4-diil diacetato (152).



Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *(4bR,8aR)*-8a-hidroxi-2-isopropil-3-metoxi-4b,8,8-trimetil-9-oxo-5,6,7,8,8a,9-hexahidro-4bH-fluoreno-1,4-diil diacetato (**153**).

Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de *O*-metiltaiwaniaquinona D (151).



Espectro bidimensional HSQC de *O*-metiltaiwaniaquinona D (151).

ANEXO

De forma paralela a la realización del trabajo presentado en esta memoria, la etapa de formación predoctoral en el grupo de “Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada”, me ha permitido llevar a cabo otras actividades complementarias y ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

PUBLICACIONES:

“A Convenient Enantiospecific Route towards Bioactive Merosesquiterpenes by Cationic-Resin-Promoted Friedel–Crafts Alkylation with α,β -Enones.”

Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chaboun, Eduardo Cabrera, Esteban Álvarez, Ali Haidour, Jose Miguel Ramos, Ramón Alvarez-Manzaneda, Rubén Tapia, Hakima Es-Samti, Antonio Fernández and Inmaculada Barranco. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1139-1143

“Enantioselective total synthesis of cytotoxic taiwaniaquinones A and F.”

Enrique Alvarez-Manzaneda, Rachid Chahboun, Esteban Alvarez, Rubén Tapia and Ramón Alvarez-Manzaneda. *Chemical Communications*, **2010**, 46, 9244-9246.

“A General Access to Taiwaniaquinoids Based on a Hypothetical Abietane C7-C8 Cleavage Biogenetic Pathway.”

Rubén Tapia, Juan José Guardia, Esteban Alvarez, Ali Haidour, Jose Miguel Ramos, Ramón Álvarez-Manzaneda, Rachid Chaboun and Enrique Álvarez-Manzaneda. *J. Org. Chem.* **2012**, 77(1) 573-584.

“I₂/PPh₃ mediated spiroannulation of unsaturated U-ketoesters: First enantiospecific synthesis of negundoïn A.”

Tapia, R.; Cano, M. J.; Bounanou, H.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Alvarez-Manzaneda, E; *J. Org. Chem.* Submitted.

“I₂/PPh₃ mediated spiroannulation of unsaturated carboxylic acids. First enantiospecific synthesis of isoambreinolide, vitexifolin D and vitedoin B”

Bounanou, H.; Tapia, R.; Cano, M. J.; Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Boulifa. E.; Ibn Manssour, A. *J. Org. Chem.* Submitted.

“NIS-PPh₃: A Selective Reagent for the Spiroannulation of O-Allyl Phenols. Total Synthesis of corallidictyal D.”

Cano, M, J.; Bounanou, H.; Tapia, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E.
Eur. J. Chem. Submitted.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

“Synthetic Approaches to the Protein Kinase C Inhibitors Corralidictyal A and B.”

M. J. Cano Úbeda, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Álvarez, R. Álvarez-Manzaneda, R. Tapia, S. El Baghouria.
2ND EUCHEMS CHEMISTRY CONGRESS 2008, Turin (Italia).

“Nueva ruta enantioespecífica hacia merosesquiterpenos bioactivos a través de alquilaciones de Friedel-Craft inducidas mediante resina catiónica.”

R.Tapia, E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Álvarez, A. Haidour, Jose M. Ramos, R. Álvarez-Manzaneda, H. Es-Samti e I. Barranco.
CEMERAM 2009, Tetouan (Marruecos).

“Síntesis de Taiwaniaquinoides a partir de ácido abiético.”

Rubén Tapia, Enrique Álvarez-Manzaneda, Rachid Chaboun. Juan J. Guardia.
Reunión de Jóvenes Investigadores RSEQ-SIGMA-ALDRICH. Granada, 2009.

“Síntesis enantioespecífica de taiwaniaquinona G y derivados, a partir de (+)-esclareolida”

Fernandez, A.; Álvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Álvarez, E.; Álvarez Manzaneda, R.; Bouanou, H.; Tapia, R.
4th SPANISH-MOROCCAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY (SMSOC-4). Almeria, 2012.

A Convenient Enantiospecific Route towards Bioactive Merosesquiterpenes by Cationic-Resin-Promoted Friedel–Crafts Alkylation with α,β -Enones

Enrique Alvarez-Manzaneda,*^[a] Rachid Chahboun,^[a] Eduardo Cabrera,^[a] Esteban Alvarez,^[a] Ali Haidour,^[a] Jose Miguel Ramos,^[a] Ramón Alvarez-Manzaneda,^[b] Rubén Tapia,^[a] Hakima Es-Samti,^[a] Antonio Fernández,^[a] and Inmaculada Barranco^[a]

Keywords: Terpenoids / Arenes / Aromatic substitution / Cyclization / Biological activity

An enantiospecific route towards bioactive merosesquiterpenes, based on the cationic-resin-promoted Friedel–Crafts alkylation of alkoxyarenes with an α,β -unsaturated ketone, is reported. Reaction of ketone **11** with 3,4-methylenedioxyphenol afforded the corresponding chromene. Treatment of **11** with protected phenol **20** gave aryl nordrimane ketone **21**,

a suitable intermediate in the synthesis of bioactive merosesquiterpenes and their 8-epi derivatives. By utilizing this methodology, a formal synthesis of (+)-puupehenone and other related metabolites, via triflate **25**, is described. (© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2009)

Introduction

Meresquiterpenes are natural products of mixed biosynthetic origin (polyketide–terpenoid) containing a sesquiterpene unit joined to a phenolic or quinone moiety. The most important metabolites of this family of compounds, mainly due to their relevant, potent biological activities, are those bearing a bicyclic terpene (drimane) moiety. Examples of drimanyl quinones are the antitumour tauranin (**1**),^[1] which also inhibits cholesterol biosynthesis, the anti-HIV (+)-hyatellaquinone (**2**)^[2] or the most recently reported sphingosine kinase inhibitor (–)-F-12509 A (**3**).^[3] Another important group of compounds belonging to this family of terpenoids is that of the marine puupehenones, which possess a tetracyclic structure, including a pyran ring. Examples of the latter are puupehenone (**4**),^[4] 15-cyanopuupehenone (**5**),^[5a] halopuupehenones **6** and **7**,^[5b,5c] puupehedione (**8a**),^[5a] 15-oxopuupehenol (**9**)^[4] and 15-cyanopuupehenol (**10**) (Figure 1).^[6] Although a wide variety of relevant biological properties, including antitumour, antiviral, antibiotic, antituberculosis, antimalarial, antioxidant, insecticidal and antifungal activities, have been reported for these compounds in the last twenty years,^[7] the most recent

studies have revealed that some of them inhibit lipoxygenase^[8a] and angiogenesis,^[8b] further heightening the interest in this class of compounds.

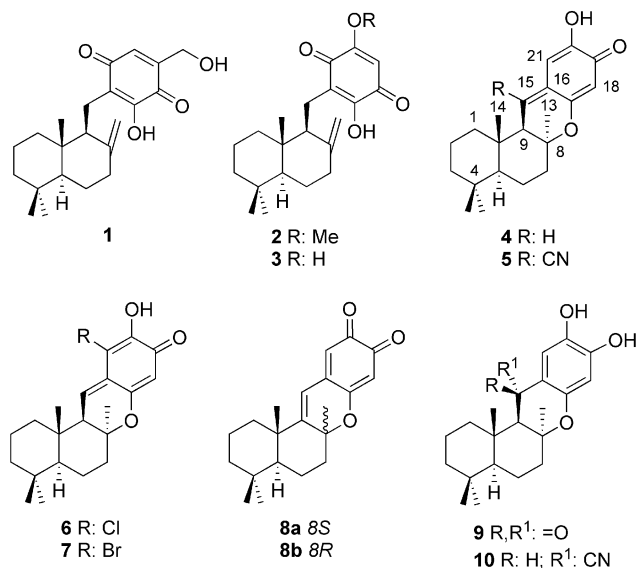


Figure 1. Some representative merosesquiterpenes.

The important biological properties and the natural scarcity of these metabolites have motivated chemists to study their synthesis. In general, two main strategies have been utilized to create the merosesquiterpene skeleton: (a) the biomimetic cyclization of farnesylphenols, as first used by Trammell^[9a] in a racemic synthesis of **4** and more recently by Yamamoto et al.^[9b] in an asymmetric synthesis of **8b** and other related compounds; (b) a two-synthon strategy, involving in most cases the reaction of a drimane electro-

[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain
Fax: +34-958-24-80-89
E-mail: eamr@ugr.es

[b] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Almería, 04120 Almería, Spain

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org> or from the author.

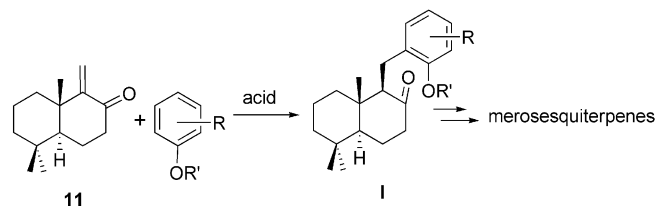
phile with a nucleophilic phenol derivative,^[10] usually an aryllithium compound. An 8-oxygenated aldehyde,^[10a,10d,10g] an 8,9-epoxyaldehyde^[10e] or an unsaturated aldehyde,^[10b,10c,10j] possessing the correct chirality for three of the four stereogenic centres, that is, C-5, C-9 and C-10, have been utilized as the drimane synthon. Banerjee et al.^[10f] reported an alternative two-synthon strategy to create the carbon skeleton of compounds **8a,b**, which lack the chirality at C-9, which involves the reaction of a nordrimane anion with a protected polyhydroxybenzaldehyde. In another version of this synthetic strategy, Akita synthesized (+)-zonarol, an exocyclic drimanyl hydroquinone, by 1,4-addition of an arylcuprate on nordrimane α,β -enone **11**.^[10k] An interesting strategy for the elaboration of a tetracyclic skeleton, based on a [4+2] cycloaddition of 1,3,3-trimethyl-2-vinylcyclohexene with 3-cyanochromone derivatives, has been reported; the main drawbacks of this procedure lie with the low yield and the unfavourable stereoselectivity of the process.^[11] Very recently, Wallace et al. described rapid stereoselective access to the tetracyclic core of this type of compound by utilizing metal-free radical cyclizations.^[12]

The synthesis of tetracyclic merosessquiterpenes, such as puupehenone-related metabolites **4–10**, requires the construction of the C pyran ring in a second phase of the synthetic sequence, when the two synthon (drimane electrophile–nucleophile phenol) strategy is utilized. The stereoselectivity of this process determines the stereochemistry at C-8, affording the natural (C8 α -Me) compounds or their epimers. Various methodologies have been utilized to elaborate the pyran ring. Electrophilic acid cyclization of drimanylphenols leads to, as the major diastereoisomer, the “unnatural” (C8 β -Me) compounds.^[9a,10b,10d] The obtention of natural 8-epimers, such as (+)-puupehenone (**4**) and related compounds, starting from drimanylphenol, was first accomplished by the present authors through β -attack of the phenol hydroxy group on an α -seleno-^[10a] or α -oxacyclopropane^[10d] generated from the carbon–carbon double bond; more recently, a palladium-promoted cyclization was utilized in the synthesis of the antitumour 15-oxopuupehenol (**9**) by our group.^[10j] Quideau et al. synthesized **4** by starting from an 8-hydroxydrimane with a suitable configuration at

C-8, by attack onto an oxidatively activated 1,2-dihydroxyphenyl unit.^[10g] Very recently, an alternative strategy was utilized by the present authors in the synthesis of the potent angiogenesis inhibitor 8-epipuupehedione (**8b**), involving the Diels–Alder cycloaddition of a C₁₉ dienol ether, derived from sclareol oxide, with a suitable dienophile.^[10j] Scheme 1 summarizes the most commonly utilized synthetic strategies towards puupehenone-related metabolites.

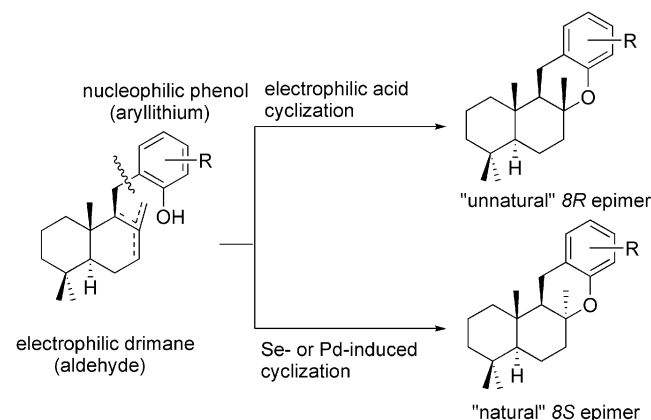
Results and Discussion

Continuing our investigation into the synthesis of bioactive merosessquiterpenes, we are interested in developing new methodologies, utilizing easily accessible synthons and convenient reaction conditions, which at the same time enable control of the C-8 stereochemistry of the final compound. An alternative to the usual two-synthon strategy, which involves the addition of the inconvenient aryllithium or arylcuprate to the drimane aldehyde or nordrimane α,β -enone **11**, could be the Friedel–Crafts alkylation of a suitable aromatic synthon with α,β -unsaturated ketone **11** (Scheme 2). Adduct **I** could be easily transformed into the corresponding merosessquiterpene after regenerating the exocyclic double bond or after introducing a methyl group into the ketone carbonyl. Only a few examples of this type of reaction have been reported. Bunce et al. reported the Amberlyst-15 catalyzed addition of different phenols to some acyclic α,β -unsaturated ketones,^[13] in most cases, the corresponding *p*-substituted phenols were obtained in moderate yields. Alkylation of indole derivatives with β,γ -unsaturated α -keto esters^[14] and cyclization of aryl derivatives of diethyl malonate,^[15] catalyzed by Lewis acids, were recently described. The reaction of dicyclohexylammonium acrylate with hydroxyarenes is another recent example.^[16]



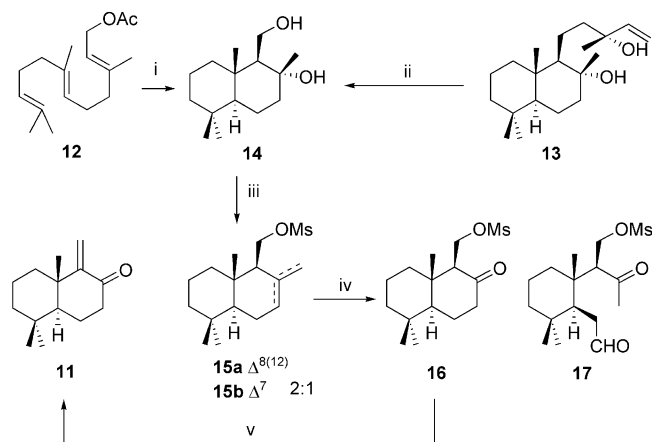
Scheme 2. Planned synthetic strategy via nordrimane α,β -enone **11**.

α,β -Enone **11** is a common nordrimane synthon utilized in the synthesis of diverse terpenoids, and different procedures have been reported for its preparation. These include a total synthesis after acid cyclization of methyl geranyl acetoacetate;^[17a] pure enantiomers of ketone **11** were obtained through enzymatic functionalization^[10k] or optical resolution.^[17b] An enantiospecific synthesis starting from a natural drimane was also reported.^[17c] We developed a very efficient synthesis of compound **11**, starting from diol **14** (Scheme 3). Enantiomerically pure drimane diol **14** was obtained by lipase-catalyzed kinetic resolution after acid cyclization of farnesyl acetate (**12**) (two steps, 8% overall yield),^[18] or after a three-step sequence starting from commercial (–)-sclareol (**13**) (70% overall yield), previously re-



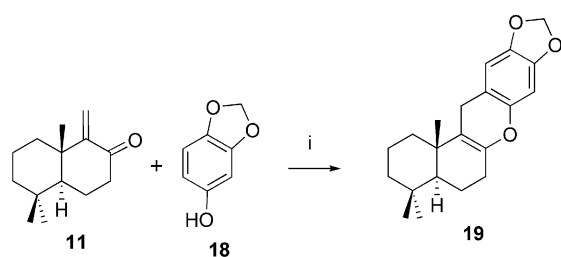
Scheme 1. The previous two-synthon strategy with subsequent pyran ring construction.

ported by our group.^[19] Mesylation of diol **14** gave an unresolvable 2:1 mixture of mesylate regioisomers **15a/b**, which after ozonolysis led to ketone **16** and ketoaldehyde **17**. Further treatment of compound **16** with DBU afforded enone **11**.^[20]



Scheme 3. Synthesis of α,β -enone **11** from diol **14**. Reagents and conditions: (i) Ref.^[16] (ii) Ref.^[17] (iii) MsCl, pyridine, room temp., 15 h, 80%. (iv) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min; PPh₃, 4 h, **16** (58%), **17** (34%). (v) DBU, benzene, room temp., 1 h, 95%.

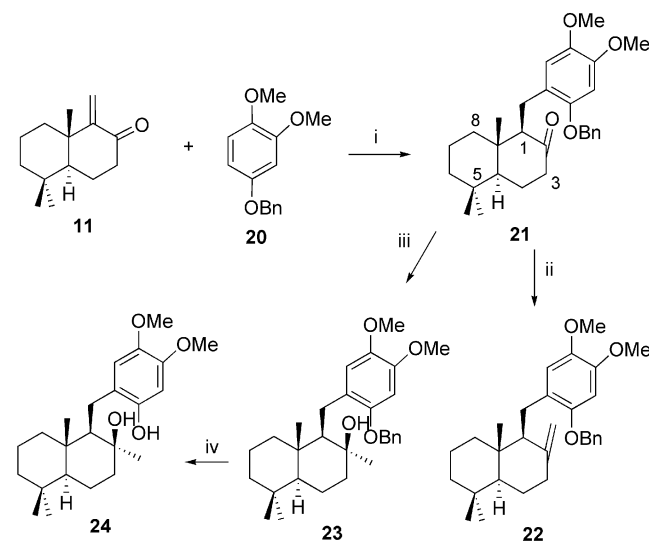
Following this, we investigated the cationic-resin-promoted Friedel–Crafts alkylation of hydroxyarenes with enone **11**, as postulated in Scheme 2. An initial, exciting outcome was obtained when compound **11** was treated with sesamol (**18**) (Scheme 4) and cationic-resin Amberlyst A-15, in benzene under reflux; namely, the formation of chromene **19** in high yield. Besides being a new, mild procedure to synthesize xanthenes derivatives, this finding could be exploited to develop a rapid synthesis of merosesquiterpenes; unfortunately, the pyran ring opening of compound **19**, under the conditions reported in the literature, which involves the treatment with methylmagnesium bromide in the presence of low-valent nickel species,^[21] was unsuccessful.



Scheme 4. Reaction of sesamol (**18**) with the nordrimane α,β -enone **11**. Reagents and conditions: (i) Amberlyst A-15, 4 Å molecular sieves, benzene, reflux, 1 h 50 min, 99%.

In order to prevent the formation of the pyran ring, a protected phenol was utilized (Scheme 5). At this point, it should be noted that the behaviour of aryl ethers is quite different from that previously reported for phenols. Thus, we have observed that the reaction on α,β -unsaturated ketone **11**, mediated by cationic resin, only occurs when the

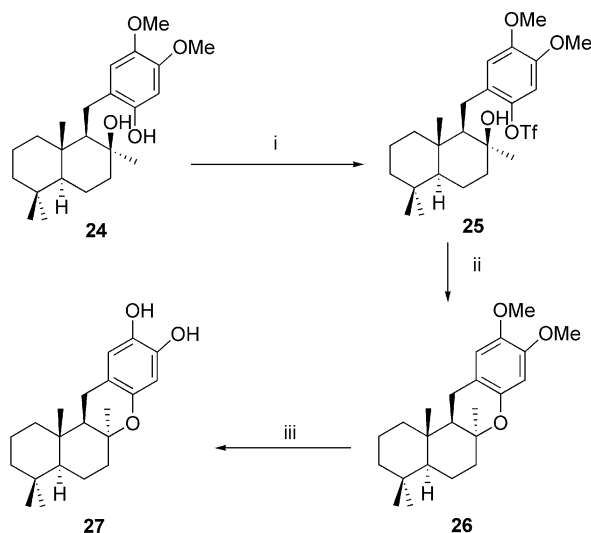
attack position of the aryl ether is sufficiently activated; in this way, we confirmed that the anisol did not react and neither did the catechol dimethyl ether. However, treatment of compound **20**^[22] with enone **11**, under the above conditions, afforded ketone **21** in high yield and with complete diastereoselectivity, as the NOE experiments revealed; thus, the ¹H NMR CH₂-C₁ signals (doublet of doublets at δ = 2.67 and 2.73 ppm) increased after irradiating the angular methyl protons (*s*, δ = 0.73 ppm). Exocyclic drimane alkene **22** was then obtained after Wittig condensation. Compound **22** is a suitable intermediate in the synthesis of puupehenone-related metabolites, through acid-mediated cyclization or selenium- or palladium-promoted cyclization. Obviously, this resin-promoted Friedel–Crafts alkylation will also allow the synthesis of merosesquiterpenes bearing an exocyclic carbon–carbon double bond, such as compounds **1–3**, by utilizing a suitable aromatic synthon. Alternatively, treatment of ketone **21** with MeMgBr and further deprotection of the benzyl ether gave drimane phenol **24**, which is a suitable intermediate for synthesizing puupehenone-related metabolites and “unnatural” 8-epi derivatives. Its cyclization under acidic conditions will provide the corresponding (8*R*)-tetracyclic compound, as was unequivocally established.^[10]



Scheme 5. Synthesis of drimanyl phenol **23**. Reagents and conditions: (i) Amberlyst A-15, 4 Å molecular sieves, CH₂Cl₂, reflux, 12 h, 94%. (ii) Ph₃P=CH₂, THF, room temp., 4 h, 74%. (iii) MeMgBr, OEt₂, 0 °C, 30 min, 94%. (iv) H₂, Pd-C, MeOH, room temp., 1 h, 93%.

Hydroxyphenol **24**, which possesses the correct stereochemistry at C-8 to achieve natural metabolites, has been transformed into puupehenol (**27**), whose transformation into puupehenone-related metabolites, such as **4**, **5**, **9** and **10**, we had previously reported^[10] (Scheme 6). Cyclization of triflate **25** with Pd(OAc)₂ (10 mol-%), 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene (DPPF; 15 mol-%) and sodium *tert*-butoxide in toluene at 100 °C gave tetracyclic compound **26**, which was easily converted into diphenol **27**. The complete

sequence constitutes a formal synthesis of puupehenone (**4**) and related metabolites, from (–)-sclareol (**13**), based on the resin-promoted Friedel–Crafts alkylation.



Scheme 6. Synthesis of puupehenol (**27**) from hydroxyphenol **24**. Reagents and conditions: (i) (TfO)₂O, CH₂Cl₂, *i*PrNEt₂, 0 °C, 5 min, 83%. (ii) cat. Pd(OAc)₂, cat. DPPF, NaOtBu, toluene, 100 °C, 14 h, 76%. (iii) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h 20 min, 82%.

Conclusions

In summary, a cationic-resin-promoted Friedel–Crafts alkylation of polyphenol ethers with an α,β -unsaturated ketone is utilized for the first time to synthesize bioactive merosessquiterpenes. The reaction of sesamol (**18**) with enone **11** afforded compound **19** in high yield; this process constitutes a new, convenient procedure for synthesizing xanthene derivatives. The reaction of protected phenol **20** with ketone **11** gave aryl nordrimane ketone **21**, which was easily transformed into merosessquiterpene **22**. Alternatively, hydroxyphenol **24**, also obtained from ketone **21**, was converted into puupehenol (**27**), the precursor of puupehenone-related metabolites, utilizing a new method involving C–O coupling catalyzed by palladium. Compound **24** is also a suitable intermediate in the synthesis of the 8-epi derivatives, such as the angiogenesis inhibitor 8-epipuupehedione (**8b**), through acid-mediated cyclization.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures, characterization data and NMR spectra for all the new compounds.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Ministry of Science and Technology (Project CTQ2006-12697) and Junta de Andalucía (PAI FQM-348) for financial support. R. T. thanks the Spanish Ministry of Science and Technology for a predoctoral grant.

[1] a) K. Kawashima, K. Nakanishi, H. Nishikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 796–803; b) E. M. Wijeratne, P. A. Paranagama,

- M. T. Marrou, M. K. Gunatilaka, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218–222.
- [2] a) R. Talpir, A. Rudi, Y. Kashman, Y. Loya, A. Hizi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4179–4184; b) S. Poigny, T. Huor, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318–9320.
- [3] a) K. Kono, M. Tanaka, T. Ogita, T. Hosoya, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–465; b) K. Kono, M. Sugiura, T. Kohama, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 99–104; c) N. Maezawa, N. Furnichi, H. Tsuchikawa, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4865–4867.
- [4] S. S. Nasu, B. K. S. Yeung, M. T. Hamann, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, K. Goins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7290–7292.
- [5] a) M. T. Hamann, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6565–6569; b) B. N. Navi, H. P. Perzanovski, R. A. Ross, T. R. Erdman, P. J. Scheuer, J. Finar, J. Clardy, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 1893–1898; c) D. H. Hua, X. Huang, Y. Chen, S. K. Battina, M. Tamura, S. K. Noh, S. I. Koo, I. Namatame, H. Tomoda, E. M. Perchellet, J. P. Perchellet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6065–6078.
- [6] M. T. Hamann, P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5671–5672.
- [7] For biological activities of this group of compounds, see: a) S. Kohmoto, O. J. McConnell, A. Wright, F. Koehn, W. Thompson, M. Lui, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 336–341; b) V. Sova, S. A. Fedoreev, *Khim. Priir. Soedin.* **1990**, 497–500; c) R. E. Longley, O. J. McConnell, E. Essich, D. Harmody, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915–920; d) K. A. El Sayed, D. C. Dunbar, T. L. Perry, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, J. T. Greenplate, M. A. Wideman, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2735–2739; e) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113–158 and references cited therein; f) M. L. Bourguet-Kondracki, F. Lacombe, M. Guyot, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1304–1305; g) A. M. Popov, S. I. Stekhova, N. K. Utkina, N. M. Rebachuk, *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 71–73; h) K. A. El Sayed, P. Bartyzel, X. Shen, T. L. Perry, J. K. Zjawiony, M. T. Hamann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 949–953; i) S. Takamatsu, T. W. Hodges, I. Rajbhandari, H. Gerwick, M. T. Hamann, D. G. Nagle, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 605–608; j) I. C. Pina, M. L. Sanders, P. J. Crews, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 2–6; k) M. T. Hamann, *Curr. Pharm. Design.* **2003**, *9*, 879–889; l) G. A. Graus, T. Nguyen, J. Bae, J. Hostetter, E. Steadham, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4223–4225.
- [8] a) T. Amagata, S. Whitman, T. A. Johnson, C. C. Stessman, C. P. Loo, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, T. R. Holman, *J. Nat. Prod.* **2003**, *6*, 230–235; b) M. E. Castro, M. Gonzalez-Iriarte, A. F. Barrero, N. Salvador-Tormo, R. Muñoz-Chapulí, M. A. Medina, A. R. Quesada, *Int. J. Cancer* **2004**, *110*, 31–38.
- [9] For examples of the biomimetic cyclization strategy, see: a) G. L. Trammel, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1525–1528; b) H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122–11123.
- [10] For examples of the two-synthon strategy, see: a) A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325–2328; b) O. Arjona, M. Garranzo, J. Maluego, E. Maroto, J. Plumet, B. Sáez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249–7252; c) A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2425–2428; d) A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, M. Cortés, V. Armstrong, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181–15208; e) K.-I. Takao, T. Sasaki, T. Kozaki, Y. Yaganisawa, K.-I. Tadano, A. Kawashima, H. Shinonaga, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4291–4294; f) S. Maiti, S. Sengupta, C. Giri, B. Achari, A. K. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2389–2391; g) S. Quideau, M. Lebon, A.-M. Lamidey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975–3978; h) V. Armstrong, A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, M. Cortés, B. Sepúlveda, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1382–1383; i) E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, I. Barranco Pérez, E. Cabrera, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477–1480; j) E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour,

- J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmamouchi, H. Bouanou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332–3339; k) H. Akita, M. Nozawa, H. Shimizu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1789–1799.
- [11] a) R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7904–7905; b) K. A. Granum, G. Merkel, J. A. Mulder, S. A. Debbins, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9597–9600.
- [12] R. G. Pritchard, H. M. Sheldrake, I. Z. Taylor, T. M. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4156–4159.
- [13] R. A. Bunce, H. D. Reeves, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1109–1117.
- [14] K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160–163.
- [15] S. Yamazaki, S. Morikawa, Y. Iwata, M. Yamamoto, K. Kuramoto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3134–3138.
- [16] H. Krawczyk, R. Bodalski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1559–1565.
- [17] For syntheses of α,β -enone **11**, see: a) R. W. Skeeane, G. L. Trammell, G. D. White, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 525–528; b) H. Toshima, H. Oikawa, T. Toyomasu, T. Sassa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8443–8450; c) W. Peña, J. T. López, M. Cortés, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2841–2850.
- [18] H. Tanimoto, T. Oritani, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1695–1704.
- [19] A. F. Barrero, E. A. Manzaneda, J. Altarejos, S. Salido, J. M. Ramos, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7435–7450.
- [20] The transformation of the tosyl derivative analogue of compound **16** into ketone **11** was previously reported; however, in the present case, the *p*-toluenesulfonate ester is not a suitable intermediate given that the tertiary tosylate does not undergo any elimination. See: K. Mori, M. Komatsu, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 771–781.
- [21] E. Wenkert, E. L. Michelotti, C. S. Swindell, M. Tingoli, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4894–4899.
- [22] J. Tummatoru, P. Khorphueng, A. Petsom, N. Muangsin, N. Chaichit, S. Roengsumran, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11878–11885.

Received: November 26, 2008
Published Online: January 28, 2009

Enantioselective total synthesis of cytotoxic taiwaniaquinones A and F†

Enrique Alvarez-Manzaneda,^{a*} Rachid Chahboun,^a Esteban Alvarez,^a Rubén Tapia^a and Ramón Alvarez-Manzaneda^b

Received 9th September 2010, Accepted 8th October 2010

DOI: 10.1039/c0cc03763j

The first synthesis of cytotoxic (–)-taiwaniaquinone A and (–)-taiwaniaquinone F has been achieved through the intramolecular aldol condensation of a ketoaldehyde and the oxidative cleavage of an isopropylidene ketal.

During the last fifteen years a number of terpenoids bearing the unusual rearranged 6(7 → 11)*abeo*-abietane skeleton have been isolated from some species of East Asian conifers. This group of compounds has been termed taiwaniaquinoids, because most of them are found in the common Taiwanese pine tree *Taiwania cryptomerioides*.¹ These compounds, which possess a phenolic or a 1,4-benzoquinone ring, can be classified according to three main structural types: (a) those having a 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton, such as taiwaniaquinone D (1),² H (2)³ or dichroanone (3), isolated from *Salvia dichroantha*;⁴ (b) compounds bearing a 4a-methylhexahydrofluorene skeleton with a *cis* A/B union, such as taiwaniaquinol B (4);⁵ and (c) terpenoids having a 4a-methylhexahydrofluorene skeleton with a *trans* A/B union, such as taiwaniaquinone A (5),⁵ F (6)⁶ and G (7),³ taiwaniaquinol A (8)⁵ and C (9),⁶ and standishinal (10), found in *Thuja standishii*.⁷ Nor-diterpenoids 2–4 and 7 have lost one carbon in the course of the biosynthesis (Fig. 1).

Even though relatively little is known about their bioactivities, preliminary studies have revealed that taiwaniaquinones A (5), D (1) and F (6) and taiwaniaquinols A (8) and C (9) exhibit cytotoxic activity,³ while standishinal (10) shows aromatase inhibitory activity and is therefore a promising candidate to be employed in the treatment of breast cancer.⁸

These biologically significant activities and the rare carbocyclic structure of this family of compounds have attracted considerable attention among organic chemists, and total syntheses have been developed for some of these compounds since 2003. Four main strategies have been utilized for the construction of the core 6,5,6-ABC tricyclic skeleton of taiwaniaquinoids. Stoltz *et al.* used an A-AB-ABC approach⁹ for synthesizing (+)-dichroanone (3), the enantiomer of the natural product; the cyclopentane B ring was formed after a novel asymmetric palladium-catalyzed allylation.¹⁰ The C-ABC strategy, involving a bis-cyclization process, was utilized in the synthesis of (±)-taiwaniaquinol B (4)

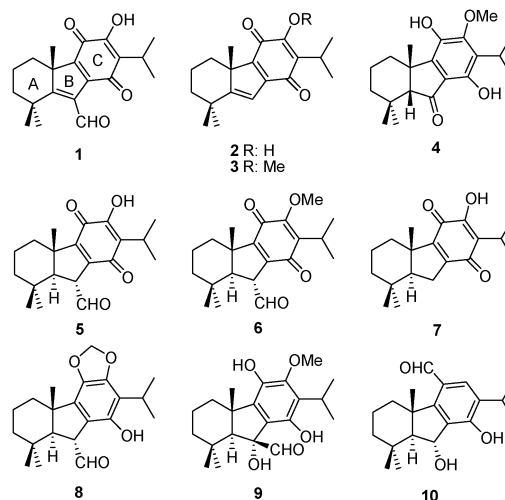


Fig. 1 Representative taiwaniaquinoids.

reported by Fillion's group, *via* a domino intramolecular acylation carbonyl α -*tert*-alkylation reaction.¹¹ Li and Chiu utilized the same strategy for synthesizing compound 4, through an intramolecular acid-promoted sequential cationic cyclization.¹² The AC-ABC approach has been the most widely utilized strategy to synthesize this type of metabolites. The process usually involves the utilization of a monoterpene synthon, such as cyclocitral or cyclogeranic acid, together with a phenol derivative to construct the 4a-methyl- (or hexa-) hydrofluorene skeleton. Node *et al.*¹³ and Banerjee *et al.*¹⁴ utilized intramolecular Heck reactions to prepare some compounds of this family of terpenoids. Trauner *et al.* described a concise synthetic approach toward taiwaniaquinoids utilizing a Nazarov cyclization.¹⁵ Recently, She *et al.* described the synthesis of compounds 3 and 4 using an acid-promoted Friedel–Crafts acylation/alkylation process, which allows the elaboration of the ABC tricyclic skeleton in one step.¹⁶ Very recently, our group described a very short synthesis of taiwaniaquinone H (2) and (±)-dichroanone (3), *via* an intramolecular Friedel–Crafts alkylation.¹⁷

All the previously reported approaches are total syntheses and the methods are restricted to synthesizing 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives, such as compounds 1–3, or compounds with an A/B *cis*-configuration, such as compound 4. Recently, Node *et al.* reported the synthesis of (±)-standishinal (10) starting from 2,2,6-trimethylcyclohexanone and *p*-formylanisole; the A/B *trans*-configuration of the target compound was achieved after cyclization of an α -(arylethyl)-cyclohexanol with Eaton's reagent.¹⁸ Very recently our group reported an enantiospecific route towards taiwaniaquinoids bearing an A/B *trans*-configuration, such as (+)-taiwaniaquinone G (7),

^a Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain.

E-mail: eamr@ugr.es; Fax: +34 958 24 80 89;

Tel: +34 958 24 80 89

^b Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Almería, 04120 Almería, Spain

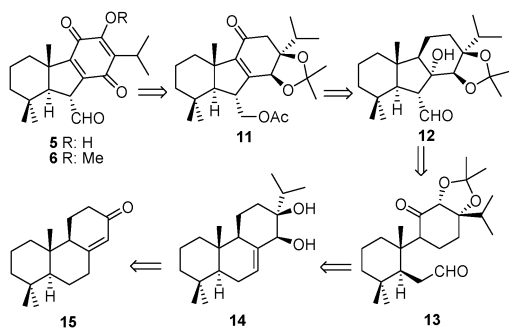
† Electronic supplementary information (ESI) available: Full experimental procedures, spectroscopic data and copies of ¹H and ¹³C-NMR. See DOI: 10.1039/c0cc03763j

via a thermal 6π electrocyclicization; this new methodology is also applicable to the synthesis of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives, such as (–)-taiwaniaquinone **5** (**2**) and (–)-dichroaquinone (**3**).¹⁹

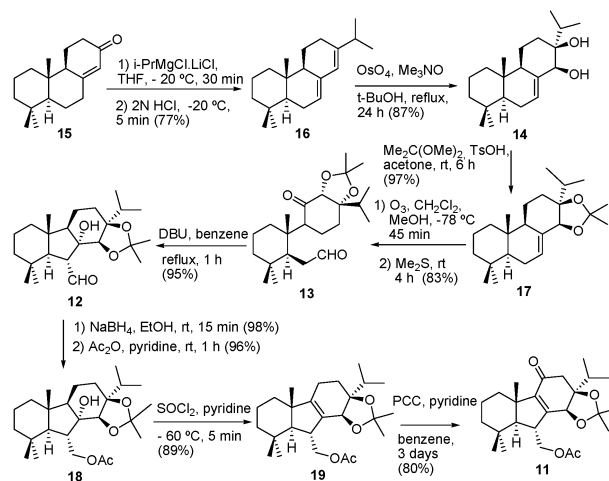
As mentioned above, the synthesis of taiwaniaquinoids with an A/B *trans*-configuration encounters serious difficulties, due to the considerable stability of the A/B *cis*-fused system. In fact, at the moment only two such syntheses have been reported, starting from a precursor with a preformed A/B *trans*-moiety.^{18,19}

The synthesis of taiwaniaquinoids with an A/B *trans*-configuration and an additional carbon functionality on the cyclopentane B ring, such as compounds **5–6** and **8–9**, appears to be a challenging task. With this purpose in mind, the synthesis of cytotoxic (–)-taiwaniaquinones **A** (**5**) and **F** (**6**) was addressed. Scheme 1 shows the synthetic strategy we planned to achieve this goal, which starts with the tricyclic α,β -enone **15**, bearing an A/B *trans*-configuration. The functionalized B ring of the target compound is elaborated after an intramolecular aldol condensation. The quinone C ring of target compounds was planned to be created after the oxidation and cleavage of ketal **11**. This is obtained after the allyl oxidation of the cyclohexene derivative formed from hydroxy aldehyde **12**, which results from the aldol condensation of ketoaldehyde **13**. Diol **14** was expected to be obtained after the chemoselective dihydroxylation of diene resulting from the dehydration of tertiary allyl alcohol prepared from the α,β -enone **15**. Compound **15** is a versatile intermediate for the synthesis of naturally occurring diterpenes.²⁰ Several total syntheses of ketone **15** have been reported, including acid-mediated cyclizations of olefinic β -ketoesters,²¹ chemoenzymatic syntheses²² and enantioselective biomimetic cyclizations of homo(polyprenyl)arenes.²³

Scheme 2 shows the construction of the 6,5,6-ABC tricyclic skeleton of the target compound. The reaction of α,β -enone **15** with *i*-PrMgCl·LiCl and the further treatment with HCl in THF gave diene **16**, which underwent chemo- and stereoselective dihydroxylation by treatment with OsO₄ affording a diol which was converted into the isopropylidene ketal **17**. The ozonolysis of this acetone and the subsequent heating of the resulting ketoaldehyde **13** with DBU in benzene led to β -hydroxy aldehyde **12**. The dehydration of acetoxy alcohol **18** with SOCl₂ in pyridine took place with complete regioselectivity affording compound **19**, which was finally transformed into the α,β -enone **11** by treatment with PCC.



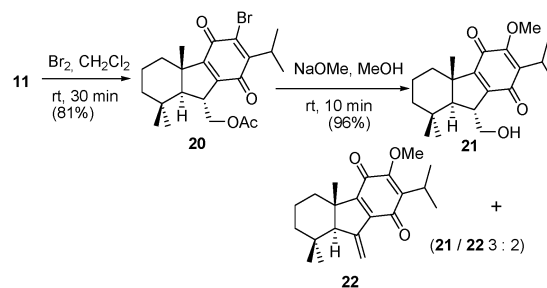
Scheme 1 Retrosynthetic analysis.



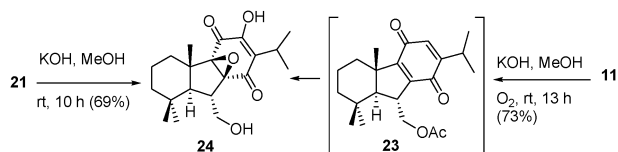
Scheme 2 Synthesis of compound **11** from α,β -enone **15**.

Once the tricyclic skeleton of the taiwaniaquinoid was formed, the elaboration of the quinone C ring was undertaken. A first approach to this objective is depicted in Scheme 3. In order to introduce the methoxy group of the target compound, the α -bromination of ketone **11** was investigated. The treatment of this compound with Br₂ in CH₂Cl₂ gave the simultaneous bromination and oxidative cleavage of ketal, affording the bromoquinone **20**, which appears to be an immediate precursor of the final taiwaniaquinoid. When compound **20** was treated with NaOMe in MeOH the desired methoxy derivative **21** was obtained together with the elimination product **22** (ratio 3 : 2), which could be a useful intermediate for synthesizing some taiwaniaquinoids. The attempt at converting the methoxy group of intermediate **21** into a hydroxyl group under basic conditions, in order to obtain a suitable precursor of taiwaniaquinone **A** (**5**), was unsuccessful. Thus, the treatment of compound **21** with KOH in MeOH at room temperature for 10 h gave surprisingly epoxy quinone **24**; this must be attributed to the participation of atmospheric oxygen. The same compound resulted when the α,β -enone **11** was treated with KOH in MeOH under oxygen atmosphere; quinone **23** was obtained at low temperature, being then also converted into epoxy derivative **24** (Scheme 4). A possible mechanism for this unprecedented reaction is depicted in Scheme 5.

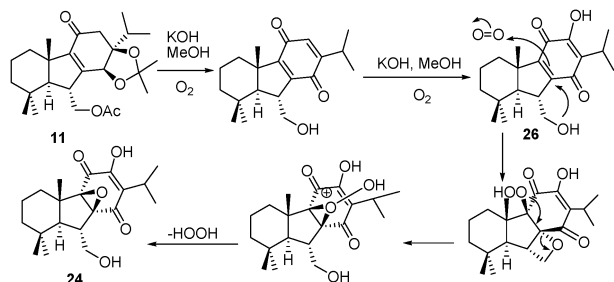
Alternative processes to introduce the oxygenated function into the α position in the carbonyl group were then investigated (Scheme 6). When ketone **11** was treated with Pb(OAc)₄ in benzene under reflux, α -acetoxyketone **25** was obtained.



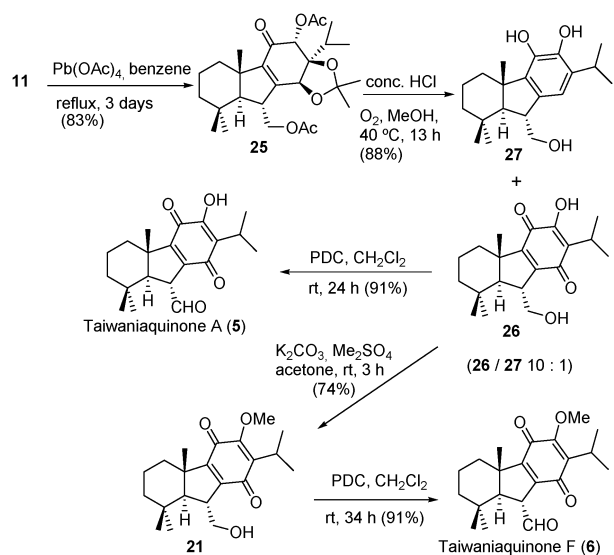
Scheme 3 Approach to the elaboration of the quinone C ring.



Scheme 4 Treatment of compounds **11** and **21** with KOH–MeOH.



Scheme 5 Mechanism for the formation of compound **24**.



Scheme 6 Synthesis of taiwaniaquinone **A** (**5**) and **F** (**6**) from intermediate **11**.

Heating of this compound with conc. HCl in MeOH at 40 °C under oxygen atmosphere gave directly in high yield hydroxyquinone **26**, together with a small proportion of catechol **27** (10 : 1 ratio). Finally, the oxidation of alcohol **26** with PDC in CH₂Cl₂ led to taiwaniaquinone **A** (**5**) ($[\alpha]_D^{25}$: –118.2; c 0.3, CHCl₃; lit.⁵ $[\alpha]_D^{25}$: –220.6; c 1.3, CHCl₃); the spectroscopic properties were identical to those previously described.⁵ Furthermore, the treatment of compound **26** with Me₂SO₄ and K₂CO₃ in acetone led to methoxy derivative **21**, which was then easily converted into taiwaniaquinone **F** (**6**). The optical rotation of synthetic taiwaniaquinone **F** (**6**) ($[\alpha]_D^{25}$: –131.9; c 0.9, CHCl₃) was similar to that reported for the natural product ($[\alpha]_D^{22}$: –166.2; c 0.29, CHCl₃);⁶ the spectroscopic properties were identical to those previously described.⁶

In summary, the first synthesis of cytotoxic (–)-taiwaniaquinones **A** (**5**) and **F** (**6**) starting from α,β -enone **15** has been achieved. Key steps of the synthesis sequence are the

intramolecular aldol condensation of a ketoaldehyde and the oxidative cleavage of an isopropylidene ketal.

The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalusia (Project P07-FQM-03101 and assistance to the FQM-348 group) for financial support. R. T. thanks the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

Notes and references

- For a recent review see: G. Majetich and J. M. Shimkus, *J. Nat. Prod.*, 2010, **73**, 284.
- W. Lin, J. Fang and Y. Cheng, *Phytochemistry*, 1996, **42**, 1657.
- C.-I. Chang, J.-Y. Chang, C.-C. Kuo, W.-Y. Pan and Y.-H. Kuo, *Planta Med.*, 2005, **71**, 72.
- K. Kawazoe, M. Yamamoto, Y. Takaishi, G. Honda, T. Fujita and E. Sezik, *Phytochemistry*, 1999, **50**, 493.
- W. Lin, J. Fang and Y. Cheng, *Phytochemistry*, 1995, **40**, 871.
- C. Chang, S. Chien, S. Lee and Y. Kuo, *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, **51**, 1420.
- H. Ohtsu, M. Iwamoto, U. Ohishi, S. Matsunaga and R. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 6419.
- (a) M. Iwamoto, H. Ohtsu, H. Tokuda, H. Nishino, S. Matsunaga and R. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 1911; (b) T. Minami, M. Iwamoto, H. Ohtsu, H. Ohishi, R. Tanaka and A. Yoshitake, *Planta Med.*, 2002, **68**, 742; (c) J. Hanson, *Nat. Prod. Rep.*, 2004, **21**, 312.
- This classification of the different synthetic approaches has been utilized for some polycyclic terpenoids. See: K. Kawada, M. Kim and D. S. Watt, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1989, 521.
- R. M. Mc Fadden and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7738.
- E. Fillion and D. Fishlock, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13144.
- S. Li and P. Chiu, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1741.
- L. Planas, M. Mogi, H. Takita, T. Ajimoto and M. Node, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2896.
- M. Banerjee, R. Mukhopadhyay, B. Achari and A. K. Banerjee, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3931; M. Banerjee, R. Mukhopadhyay, B. Achari and A. K. Banerjee, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2787.
- G. Liang, Y. Xu, I. B. Sciple and D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **126**, 11022.
- S. Tang, Y. Xu, J. He, J. Zheng, X. Pan and X. She, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1855.
- E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, R. Meneses, H. Es-Samti and A. Fernández, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3384.
- T. Katoh, T. Akagi, C. Noguchi, T. Kajimoto, M. Node, R. Tanaka, M. Nishizawa, H. Otshu, N. Suzuki and K. Saito, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 2736.
- (a) E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, M. Hmammouchi and H. Es-Samti, *Chem. Commun.*, 2009, 592; (b) E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, A. Haidour, J. M. Ramos, R. Alvarez-Manzaneda, Y. Charrach and H. Es-Samti, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 5146.
- (a) D. K. M. Duc, M. Fetizon and S. Lazare, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 282; (b) D. K. M. Duc, M. Fetizon and J. P. Flament, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 886; (c) D. K. M. Duc, M. Fetizon and J. P. Flament, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1897; (d) D. D. K. Manh, M. Fetizon and M. Kone, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1903.
- (a) J.-M. Weibel and D. Heissler, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 473; (b) S. Katsumura, A. Kimura and S. Isac, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 1337; (c) G. D. White, R. W. Skeeane and G. L. Trammell, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 1939.
- T. Miyake, H. Kigoshi and H. Akita, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2915.
- K. Ishihara, H. Ishinashi and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 1505.

General Access to Taiwaniaquinoids Based on a Hypothetical Abietane C7–C8 Cleavage Biogenetic Pathway

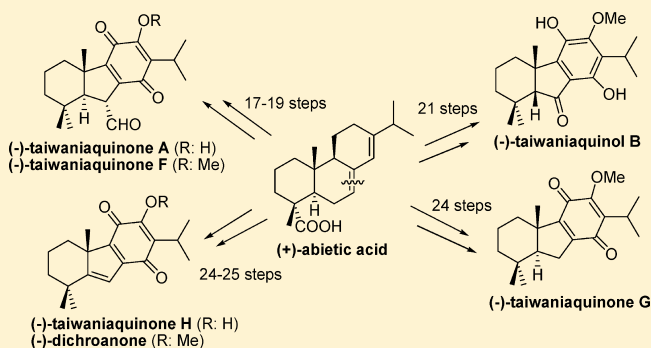
Rubén Tapia,[†] Juan J. Guardia,[†] Esteban Alvarez,[†] Ali Haidöur,[†] Jose M. Ramos,[†] Ramón Alvarez-Manzaneda,[‡] Rachid Chahboun,[†] and Enrique Alvarez-Manzaneda^{*,†}

[†]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071 Granada, Spain

[‡]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Almería, La Cañada de San Urbano, 04120 Almería, Spain

S Supporting Information

ABSTRACT: A new strategy for synthesizing taiwaniaquinoids, a group of terpenoids with an unusual rearranged 5(6→7) or 6-nor-5(6→7)abeo-abietane skeleton, which exhibit promising biological activities, is reported. The procedure, based on the cleavage of the C7–C8 double bond of abietane diterpenes, is the only one yet reported for synthesizing C₂₀ taiwaniaquinoids bearing a carbon function on the cyclopentane B ring; it is also applicable to the synthesis of the wide variety of existing taiwaniaquinoids. Utilizing this, (–)-taiwaniaquinone A, F, G, and H, (–)-taiwaniaquinol B, and (–)-dichroanone have been synthesized from (+)-abietic acid. The versatility of this strategy allows us to propose the abietane C7–C8 cleavage as a possible biosynthetic pathway to this type of rearranged diterpenes; this proposal seems to be supported by phytochemical evidence.



INTRODUCTION

Taiwaniaquinoids are a group of terpenoids, bearing the unusual rearranged 5(6→7) or 6-nor-5(6→7)abeo-abietane skeleton, which have been isolated from some species of East Asian conifers, such as the common Taiwanese pine tree *Taiwania cryptomerioides*, during the last 15 years.¹ These compounds, which possess a phenolic or a 1,4-benzoquinone ring, can be classified according to three main structural types: (a) those bearing a 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton, such as taiwaniaquinone D (1),² H (2),³ dichroanone (3), or dichroanal B (4), isolated from *Salvia dichroantha*;⁴ (b) compounds bearing a 4a-methylhexahydrofluorene skeleton with a *cis* A/B union, such as taiwaniaquinol B (5)⁵ or dichroanal A (6);⁴ and (c) terpenoids having a 4a-methylhexahydrofluorene skeleton with a *trans* A/B union, such as taiwaniaquinone A (7),⁵ F (8),⁶ and G (9),³ taiwaniaquinol A (10)⁵ and E (11),³ and standishinal (12), found in *Thuja standishii*.⁷ Norditerpenoids 2, 3, 5, 9, and 11 have lost one carbon in the course of the biosynthesis (Figure 1).

Although not much is known about their bioactivities, preliminary studies have revealed that taiwaniaquinones A (7), D (1), and F (8) and taiwaniaquinol A (10) exhibit cytotoxic activity,³ while standishinal (12) is a potential antitumor agent for treating breast cancer, due to its aromatase inhibitory activity.⁸

These promising biological activities and the unusual carbocyclic structure of these compounds have motivated

the development of varied synthetic approaches during the past few years. Four main strategies have been utilized for the construction of the core 6,5,6-ABC tricyclic skeleton of taiwaniaquinoids. An A-AB-ABC approach⁹ was used by McFadden and Stoltz for synthesizing (+)-dichroanone (3), the antipode of the natural product; the five-membered B ring was formed via a novel asymmetric palladium-catalyzed allylation.¹⁰ Fillion's group reported the synthesis of (±)-taiwaniaquinol B (5), utilizing a C-ABC strategy, involving a biscyclization process, through a domino intramolecular acylation carbonyl α -*tert*-alkylation reaction.¹¹ The same strategy was utilized by Li and Chiu for synthesizing compound 5 via an intramolecular acid-promoted sequential cationic cyclization.¹² The AC-ABC approach is currently the most widely utilized strategy for synthesizing this type of terpenoid. The construction of the 4a-methyltetra- (or hexa-) hydrofluorene skeleton usually involves the utilization of a monoterpene synthon, such as β -cyclocitral or cyclogeranic acid, together with a phenol derivative. Node et al.¹³ and Banerjee et al.¹⁴ utilized the intramolecular Heck reaction to prepare some compounds of this family. Trauner et al. described an interesting synthetic approach toward taiwaniaquinoids utilizing Nazarov cyclization.¹⁵ She et al. described the synthesis of compounds 2 and 5, through an acid-promoted Friedel–Crafts acylation/alkylation process, which allows the

Received: October 19, 2011

Published: November 25, 2011

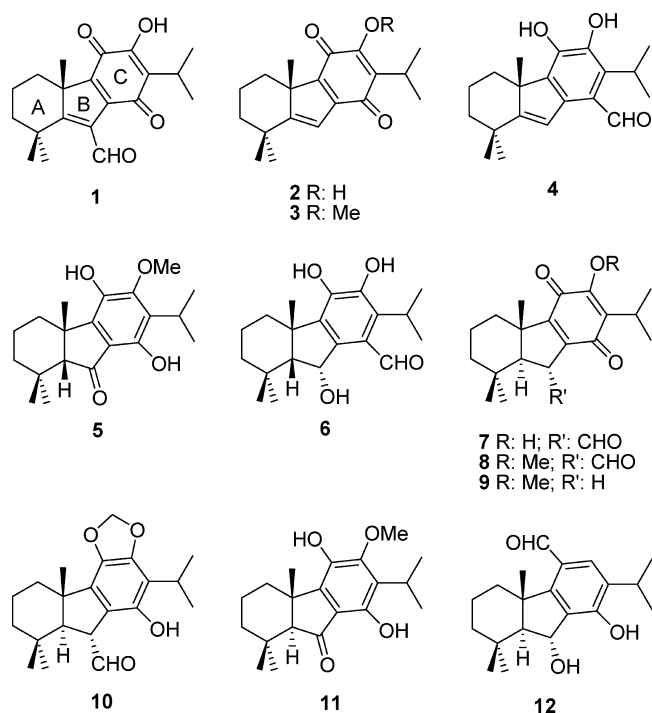


Figure 1. Representative taiwaniaquinoids.

construction of the ABC tricyclic skeleton in one step.¹⁶ Our group has reported a very short synthesis of taiwaniaquinone H (2) and (\pm)-dichroanone (3) via an intramolecular Friedel–Crafts alkylation.¹⁷ Very recently, Hartwig et al. described the enantioselective total synthesis of (–)-taiwaniaquinone H (2) and (–)-taiwaniaquinol B (5), utilizing as key steps an iridium-catalyzed borylation and a palladium-catalyzed asymmetric α -arylation.¹⁸ Gademann et al. recently reported a formal synthesis of (–)-taiwaniaquinone H (2) from commercial methyl dehydroabietate; the cyclopentane B ring is formed via an internal-nucleophile-induced intramolecular benzylic acid

type rearrangement of a hydroxydione, followed by decarboxylation.¹⁹

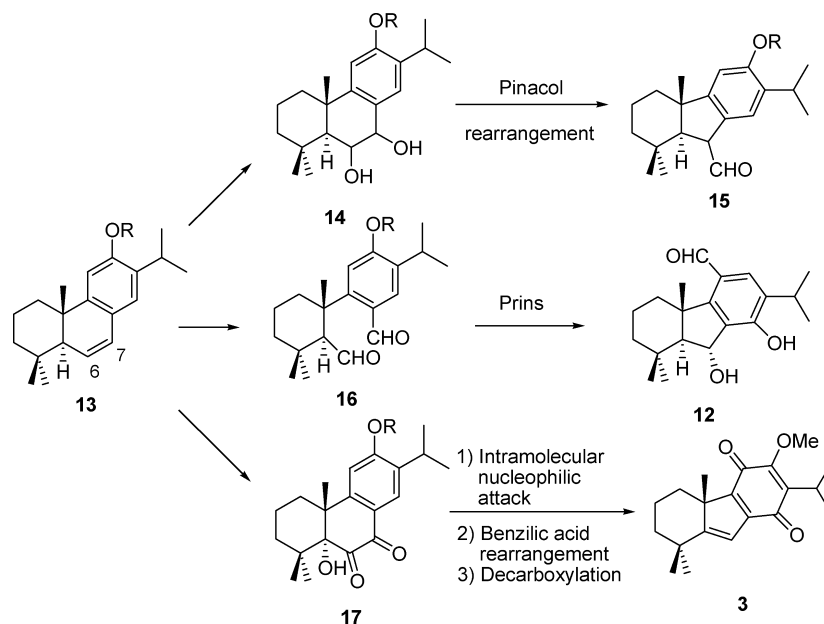
All of these approaches are total syntheses, and the methods are restricted to synthesizing 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives, such as compounds 2–4, or compounds with an A/B *cis*-configuration, such as compound 5. Node et al. reported the synthesis of (\pm)-standishinal (12) starting from 2,2,6-trimethylcyclohexanone and *p*-formylanisol; the A/B *trans*-configuration of the target compound was achieved after cyclization of an α -(arylethyl)cyclohexanol.²⁰ Very recently, our group reported an enantiospecific route toward taiwaniaquinoids bearing an A/B *trans*-configuration, such as (+)-taiwaniaquinone G (9), via a thermal 6π -electrocyclization; this new methodology, which is also applicable to the synthesis of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives, was utilized for synthesizing (–)-taiwaniaquinone H (2) and (–)-dichroanone (3).²¹

Although the biogenesis of these interesting terpenes has not yet been investigated, three biosynthetic proposals have been made, which postulate a 6,7-dehydroferruginol derivative 13 as the precursor (Scheme 1). The pinacol rearrangement of abietane 6,7-diol 14 could afford aldehyde 15, a possible precursor of the C₂₀ taiwaniaquinoids, such as compounds 1, 7, 8, and 10; however, no work has been done to verify this conjecture postulated by Cheng.⁵ The seco-abietane dialdehyde 16 could be transformed into standishinal (12), through a Prins type reaction; Node et al. gave credence to this idea by smoothly converting dialdehyde 16 into compound 12.²⁰ The third proposal involving the benzylic acid rearrangement of hydroxydione 17 induced by an intramolecular nucleophilic attack has also been supported experimentally.¹⁹

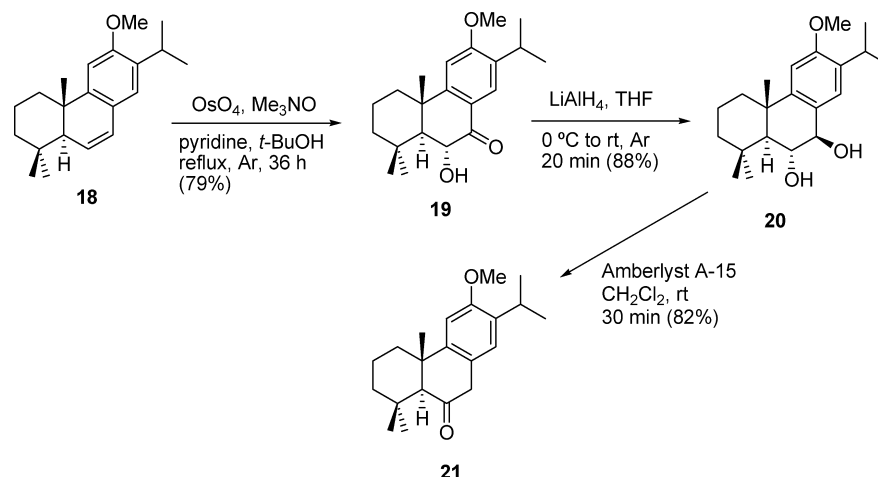
RESULTS AND DISCUSSION

As mentioned above, the synthesis of taiwaniaquinoids with an A/B *trans*-configuration encounters serious difficulties, due to the considerable stability of the A/B *cis*-fused system.^{20,21} The synthesis of taiwaniaquinoids with an A/B *trans*-configuration and an additional carbon functionality on the cyclopentane B ring, such as compounds 7, 8, and 10, appears to be an even

Scheme 1. Biosynthetic Proposals for Taiwaniaquinoids



Scheme 2. Preparation of the 6,7-Dihydroxyabietane Derivative 20 and Its Acid Treatment



more difficult task; in this case, the pinacol rearrangement of an abietane 6,7-diol derivative, such as compound 14, postulated by Cheng as a possible biosynthetic pathway, would be the most direct way to access these types of compounds.

After our investigation of the synthesis of C_{19} taiwaniaquinoids with an A/B *trans*-configuration, such as taiwaniaquinone G (9),²¹ we focused on the preparation of related C_{20} taiwaniaquinoids bearing an additional carbon functionality on the cyclopentane B ring. Although, at first sight, an abietane 6,7-diol, such as 14, does not appear suitable to undergo a pinacol rearrangement to give a cyclopentane aldehyde like 15, we investigated this possibility. Under the dihydroxylation conditions, *O*-methyl 6,7-dehydroferruginol (18) was converted into α -hydroxyketone 19,²² which was then reduced to afford the *trans*-6,7-diol 20;²³ treatment of compound 20 with different acids led in all cases to ketone 21 (Scheme 2). Reasonably, the dehydration of benzyl alcohol, which leads to the enol of ketone 21, is a more favored process than the pinacol rearrangement to a cyclopentane carbaldehyde type 15.

These results led us to plan an alternative strategy to access the C_{20} taiwaniaquinoids, related to compound 15, starting from abietic acid (26) (Scheme 3). The functionalized B ring of

α,β -enone 22, which has a taiwaniaquinoid carbon skeleton and a suitably oxygenated C ring, is obtained after the allyl oxidation of the cyclohexene derivative formed from hydroxy aldehyde 23, which results from the aldol condensation of ketoaldehyde 24. The isopropylidene ketal 25 would be obtained after the chemoselective dihydroxylation of acid 26.²⁴

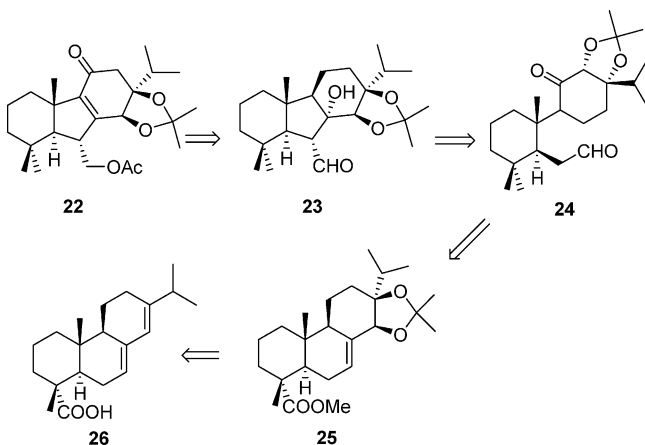
The α,β -enone 22 has been synthesized in our laboratory from tricyclic α,β -enone 30,^{25,26} via the isopropylidene ketal 32,²⁷ derived from abietane 31.²⁸ Compound 32 has also been easily prepared from abietic acid (26) (Scheme 4).

α,β -Enone 22 seems to be a suitable intermediate in the synthesis of the different types of taiwaniaquinoids (Scheme 5). The most immediate derivatives are the A/B *trans*-fused taiwaniaquinoids 7, 8, and 10, which result from the oxidation of the alcohol derived from 22, or the corresponding α,β -unsaturated aldehyde 1. Moreover, C_{19} taiwaniaquinoids could also be obtained from ketone 22. Elimination of acetic acid from 22 or dehydration of the corresponding alcohol and further oxidative cleavage of the resulting carbon-carbon double bond will afford taiwaniaquinol E (11) or its A/B *cis*-fused epimer 5. A/B *trans*-fused taiwaniaquinoids, such as 9, will be obtained after deoxygenation of the 7-oxo group of compound 11. 4a-Methyltetrahydrofluorene derivatives 2 and 3 will also be formed after the reduction of 7-oxo compounds such as 5 and 11.

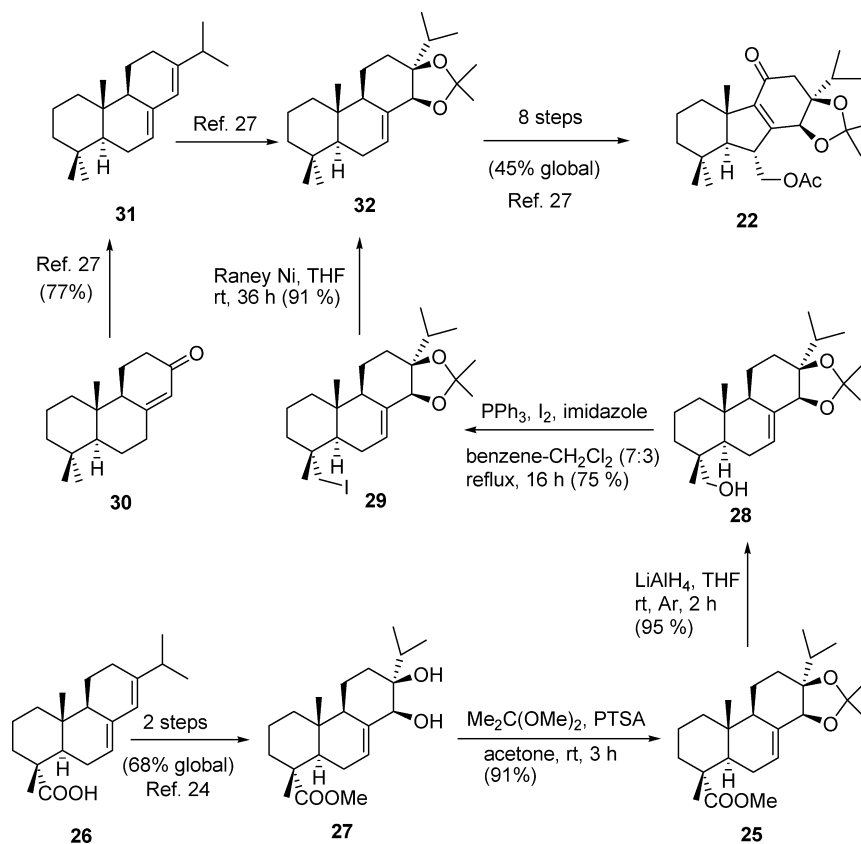
Some of the above transformations have been carried out in our laboratory. Scheme 6 shows the construction of the substitution pattern of the C ring of taiwaniaquinoids. The treatment of ketone 22 with $Pb(OAc)_4$ in benzene under reflux gave α -acetoxy ketone 33, which by heating with concentrated HCl in MeOH at 40 °C under an oxygen atmosphere gave directly in high yield hydroxyl quinone 34, together with a small proportion of catechol 35 (10:1 ratio).²⁷ Compound 35, which could be a suitable intermediate for synthesizing taiwaniaquinol A (10), was obtained as the only product after treating the saturated acetoxy ketone 36 with concentrated HCl in MeOH.

A possible mechanism for the formation of compounds 34 and 35 from α -acetoxy ketone 33 is shown in Scheme 7. Compound 34 results from the oxidation of 2-hydroxyhydroquinone III by atmospheric oxygen. The *o*-quinone V, precursor of the minor catechol 35, would be formed after the elimination of acetic acid from intermediate IV, resulting from

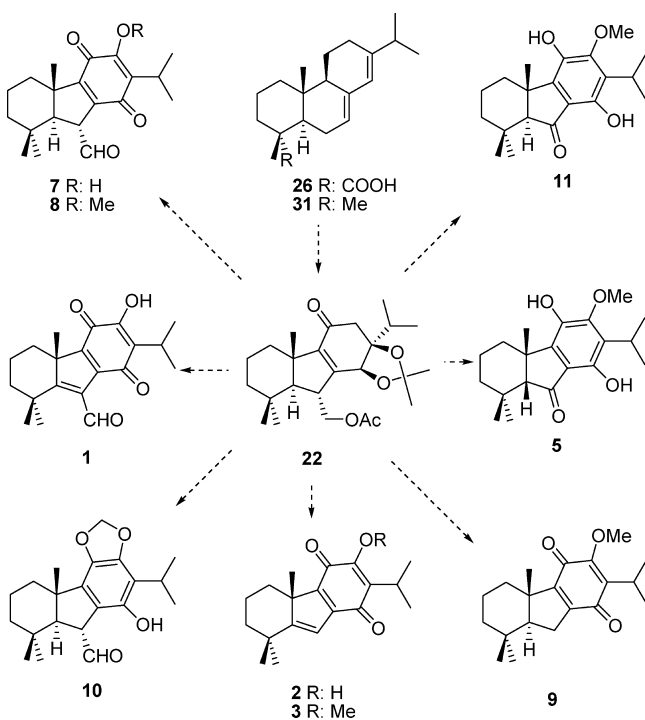
Scheme 3. Retrosynthetic Analysis



taiwaniaquinoids is elaborated after the intramolecular aldol condensation of a ketoaldehyde resulting from the oxidative cleavage of the C7–C8 double bond of abietic acid (26). The

Scheme 4. Synthesis of α,β -Enone 22

Scheme 5. Abietane C7–C8 Cleavage Pathway to the Diverse Types of Taiwaniaquinoids



the partial hydrolysis of diacetate I; intermediate III could reduce *o*-quinone V.

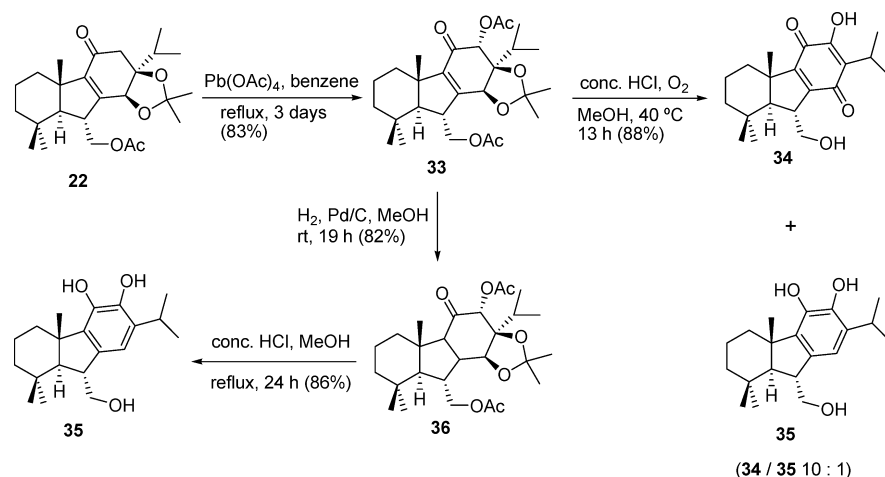
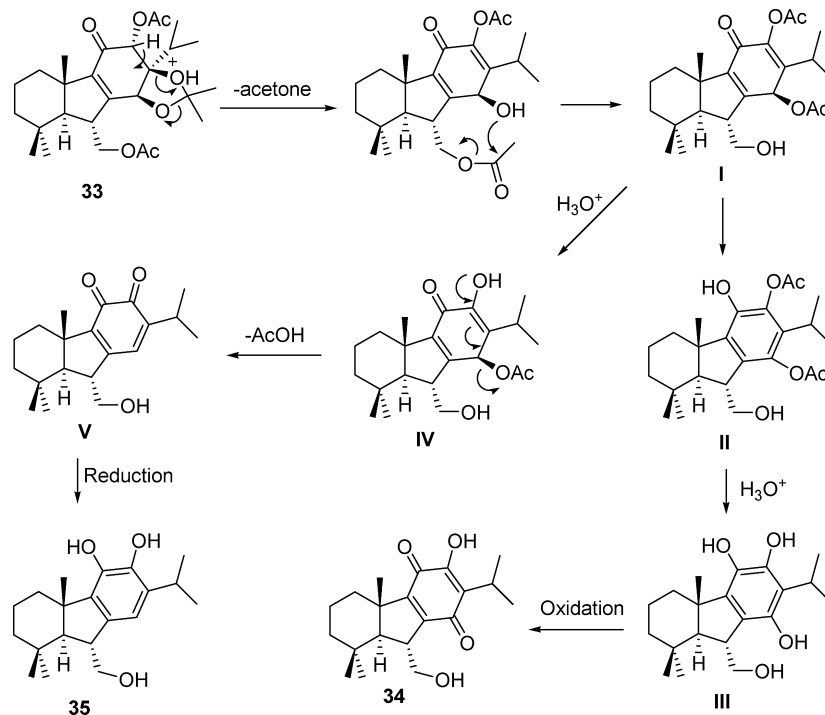
Hydroxymethyl hydroxyquinone 34 was finally converted into taiwaniaquinone A (7) and F (8) (Scheme 8). The

oxidation of alcohol 34 with PDC in dichloromethane led to taiwaniaquinone A (7). The treatment of compound 34 with Me_2SO_4 and K_2CO_3 in acetone led to methoxy derivative 37, which was then easily converted into taiwaniaquinone F (8).²⁷

Next, the preparation of 7-oxo taiwaniaquinoids, such as compounds 5 and 11, was undertaken. The treatment of ketone 22 with Br_2 in CH_2Cl_2 gave directly the bromoquinone 38,²⁷ which was reacted with DBU in benzene at room temperature to afford the methylene derivative 39, which was further converted into methoxy quinone 40 by treatment with MeONa in MeOH (Scheme 9). The oxidative degradation of the exocyclic carbon–carbon double bond of this compound under different reaction conditions was then investigated. The ozonolysis of quinone 40 gave a complex mixture of compounds. The treatment of this with osmium tetroxide afforded the dihydroxy derivative 41, with the exocyclic double bond remaining unaltered. On the other hand, the treatment of the hydroquinone disilyl derivative 42 with potassium osmate afforded the same quinone 40 as before.

Alternatively, diacetate 43 was successfully oxidized to ketone 44 after ozonolysis. The transformation of the latter into taiwaniaquinol E (11) was next attempted; however, deprotection of diacetyl compound 44 took place with simultaneous epimerization, affording the A/B *cis*-fused taiwaniaquinol B (5) under acid or basic conditions. The treatment of ketone 44 with HCl in MeOH under reflux gave compound 5 in 88% yield. When diacetate 44 was treated with KOH in MeOH , compound 5 was obtained in 83% yield. These results confirm that the A/B *cis*-fused system is considerably more stable than the A/B *trans*-fused system, as stated in our previous publications.^{21b} This led us to hypothesize that the A/B *cis*-fused 7-oxo taiwaniaquinoids,

Scheme 6. Functionalization of the Taiwaniaquinoid C Ring

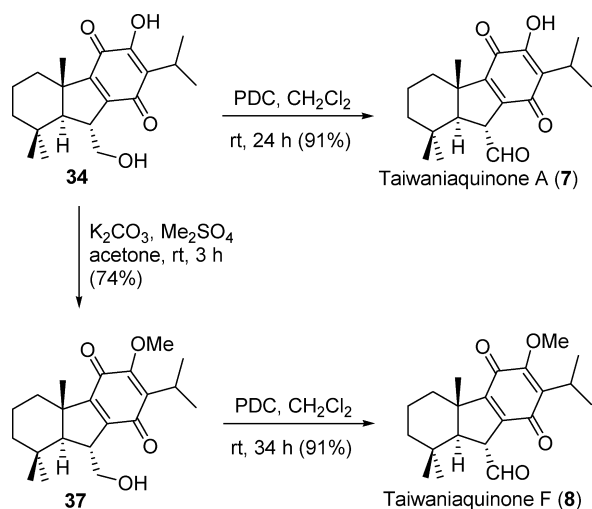
Scheme 7. Mechanism for the Formation of Compounds 34 and 35 from α -Acetoxy Ketone 33

such as taiwaniaquinol B (5), could be artifacts, resulting from the epimerization of the natural related A/B *trans*-fused taiwaniaquinol E (11) during the isolation process. Other attempts at transforming ketone 44 into the A/B *trans*-fused taiwaniaquinol E (11) involved the reduction of compound 44 with LiAlH_4 to give the 7-hydroxy hydroquinone 45; the β disposition of 7-hydroxy group was established on the basis of the comparison of the observed J values for H-7 in the ^1H NMR spectrum of compound 45 with those previously reported for related 7-hydroxy taiwaniaquinoids.^{19,21b} The treatment of hydroxyl hydroquinone 45 with MnO_2 gave the hydroxy quinone 46 as the only product; the unreactivity of the 7-hydroxy group of the latter could be attributed to the very stable hydrogen bond (Scheme 10).

The 7-hydroxy hydroquinone 45 was found to be a suitable precursor of taiwaniaquinoids with a 4a-methylhexahydrofluorene skeleton, such as taiwaniaquinone G (9) (Scheme 11). The

cationic reduction of compound 45, induced by NaBH_3CN and ZnI_2 , gave hydroquinone 47, which after treatment with MnO_2 was converted into quinone 9. Alcohol 45 was also an appropriate precursor of terpenes bearing a 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton, such as dichroanone (3) and taiwaniaquinone H (2). Compound 45 was dehydrated to 48 by treatment with CF_3COOH . Further oxidation of hydroquinone 48 gave dichroanone 3, whose transformation into taiwaniaquinone H (2) has been previously reported by our group.²¹ Compound 3 was also obtained after the dehydration of alcohol 46 by treating with concentrated HCl in MeOH under reflux. It is important to point out that the hydrogenation of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives led to the corresponding 4a-methylhexahydrofluorene derivatives with an A/B *cis*-fused system; thus, dichroanone 3 was converted into the unnatural 5-*epi*-taiwaniaquinone G (49) after treatment with hydrogen in the presence of Pd/C.

Scheme 8. Synthesis of Taiwaniaquinone A (7) and F (8)



The transformation of quinone 40 into taiwaniaquinoids bearing an α,β -unsaturated aldehyde function, such as taiwaniaquinone D (1), was also investigated. The oxidation of compound 40 with SeO₂ in dioxane under reflux led to allyl alcohol 50, which remained unaltered when treated with different oxidizing reagents, such as PCC or PDC. The treatment of compound 40 with SeO₂ in AcOH at room temperature and the further treatment with PCC gave aldehyde 51, the *O*-methyl derivative of taiwaniaquinone D (1); unfortunately, all attempts at transforming compound 51 into the natural quinone 1 under different reaction conditions were unsuccessful (Scheme 12).

Considering the results reported here, a possible biogenetic route toward C₂₀ taiwaniaquinoids can be proposed, starting from ferruginol (52), an abietane phenol found in *Taiwania cryptomerioides* along with this type of taiwaniaquinoids⁵ (Scheme 13). The cyclopentane carbaldehyde B ring of C₂₀ taiwaniaquinoids could be formed after the intramolecular 1,4-addition of an enol aldehyde type intermediate derived from the quinone aldehyde 55. In fact, compound 55, a natural seco-abietane diterpenoid, has been synthesized in high yield after the oxidation of ferruginol (52), and its biogenesis in the plant via the radical oxidation of phenol 52 has been previously postulated.²⁹ Even though the transformation of compound 55

into the taiwaniaquinoid precursor 56 is a *S-endo-trig* cyclization, not favored by the geometrical demands,³⁰ this biosynthetic process cannot be ruled out. It should be noted that C₂₀ taiwaniaquinoids with an ester function in the cyclopentane B ring have also been found in plant species,³ having likewise recently isolated the corresponding seco-abietane diterpenoid related with compound 55 with a quinone acid structure.³¹

In summary, a new strategy for synthesizing taiwaniaquinoids, based on the cleavage of the C7–C8 double bond of abietane diterpenes, is described. To date, this procedure is the only one reported for synthesizing C₂₀ taiwaniaquinoids bearing a carbon function on the cyclopentane B ring, such as taiwaniaquinone A (7) and F (8), and it is also applicable to the synthesis of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives, such as taiwaniaquinone H (2) and dichroanone (3), and 4a-methylhexahydrofluorene derivatives, having an A/B *trans*-fused system, such as taiwaniaquinone G (9), or an A/B *cis*-fused union, such as taiwaniaquinol B (5). In this paper, the synthesis of compounds 2, 3, 5, 7, 8, and 9 starting from abietic acid is reported.

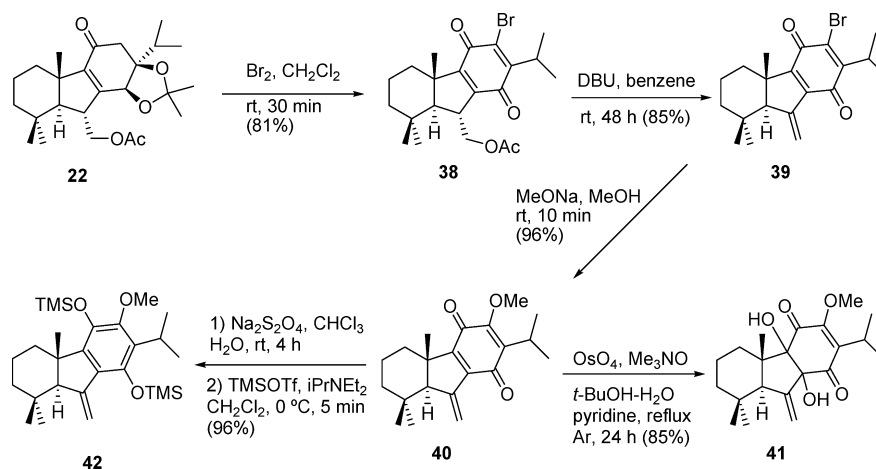
The versatility of this strategy, which makes it feasible to synthesize the wide variety of existing taiwaniaquinoids, allows us to propose the abietane C7–C8 cleavage as a possible biosynthetic pathway to this type of rearranged diterpenes. This proposal seems to be supported by phytochemical evidence.

On the other hand, the great stability of the A/B *cis*-fused system that the above results reveal allows one to propose as a possible hypothesis that taiwaniaquinoids having such A/B junction could be artifacts resulting from the epimerization of the related naturally occurring A/B *trans*-fused compounds (e.g., transformation of compound 11 into the *cis*-ketone 5).

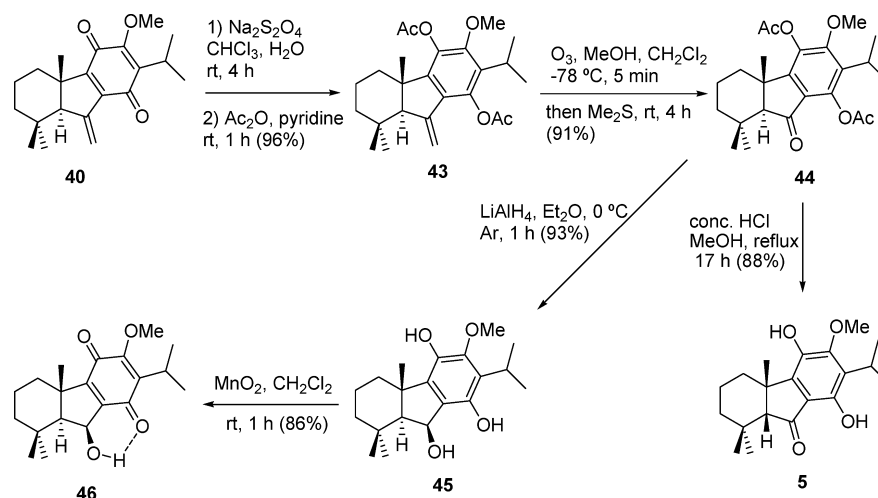
EXPERIMENTAL SECTION

(4a*S*,10*R*)-10-Hydroxy-7-isopropyl-6-methoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,10,10a-hexahydrophenanthren-9(1*H*)-one (19). To a solution of 18 (100 mg, 0.335 mmol) in strictly deoxygenated *t*-BuOH–H₂O (10: 2 mL) were added trimethylamine *N*-oxide dihydrate (200 mg, 2.66 mmol) and pyridine (0.2 mL) under argon atmosphere. The solution was stirred for 10 min at room temperature, and 2% aq OsO₄ (1 mL, 0.2%, 0.075 mmol) was added and the reaction mixture was further stirred under argon atmosphere at reflux for 36 h, at which time TLC indicated no remaining starting material. Then the solvent was removed under vacuum to afford a crude product that was dissolved in ether (20 mL) and washed with

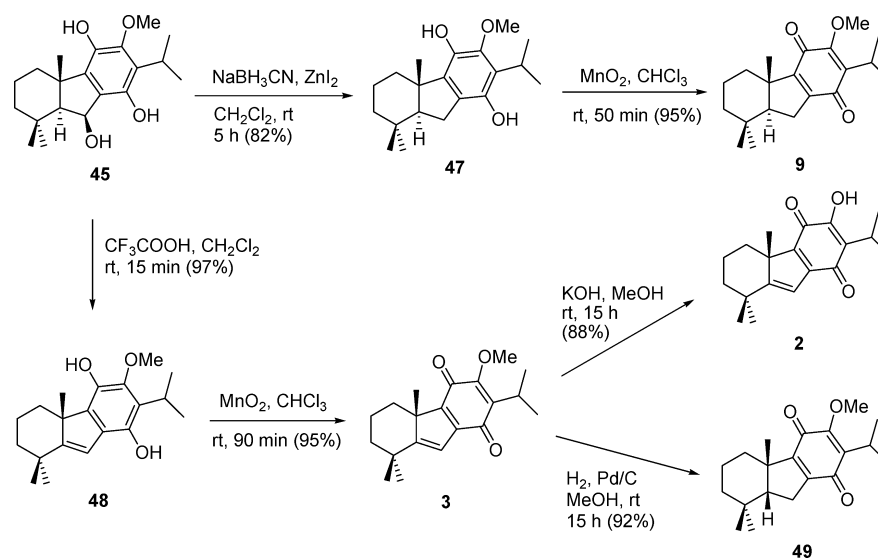
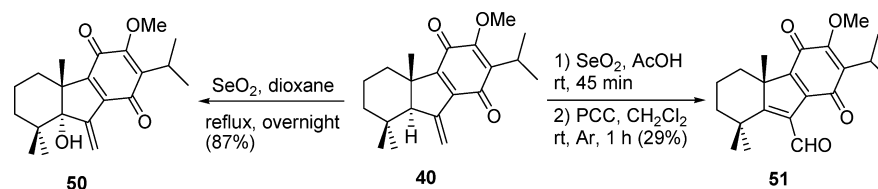
Scheme 9. Attempts at Preparing 7-Oxo Taiwaniaquinoids



Scheme 10. Synthesis of Taiwaniaquinol B (5)



Scheme 11. Synthesis of Dichroanone (3) and Taiwaniaquinone G (9) and H (2)

Scheme 12. Synthesis of *O*-Methyl Taiwaniaquinone D (51)

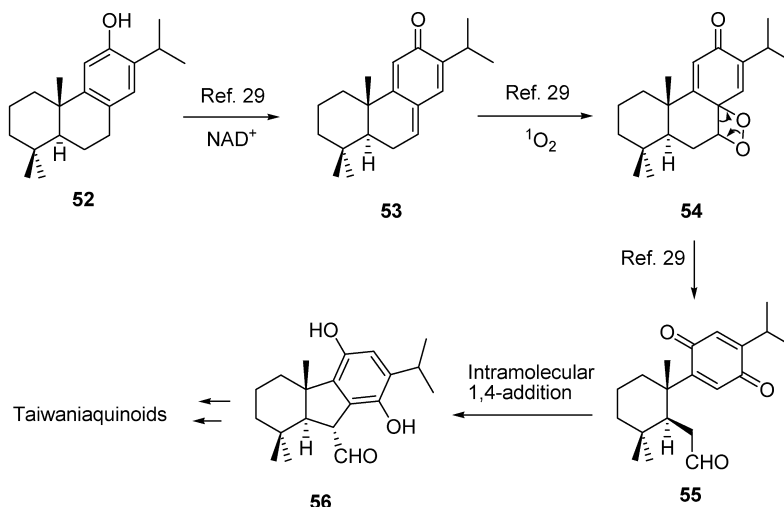
water and brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes) to yield 87 mg of pure 19 (79%) as a yellow syrup; the spectroscopic properties were identical to those previously reported.²²

(4*aS*,9*R*,10*R*,10*aS*)-7-Isopropyl-6-methoxy-1,1,4*a*-trimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthrene-9,10-diol (20).

LiAlH_4 (37 mg, 39.7 mmol) was added to a stirred solution of 19 (342 mg, 0.92 mmol) in dry diethyl ether (15 mL) and cooled at 0°C , and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 20 min, at which time TLC showed no compound 19. Then, acetone (1 mL) was slowly added at 0°C and Et_2O –water (50:15 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a

crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (25% ether/hexanes) to give pure 20 (259 mg, 88%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = +40.3$ ($c = 3.4$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.17 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32–1.46 (m, 1H), 1.55–1.62 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 13.5$, 3.4 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.21 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.24 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.11 (dd, $J = 11.3$, 7.8 Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.1 (CH_2), 22.2 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.7 (CH_3), 26.5 (CH_3), 26.8 (CH), 33.6 (C), 36.2 (CH_3), 39.3 (CH_2), 40.5 (C), 43.4 (CH_2), 53.3 (CH), 55.5 (CH_3), 75.2 (CH), 78.7 (CH), 105.8 (CH), 124.8 (CH), 127.4 (C), 135.4 (C), 147.3 (C), 156.7 (C); IR (film) 1655, 1500, 1460, 1216, 1167, 1083, 1052, 904, 845, 772 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 355.2249, found 355.2239.

Scheme 13. Biosynthetic Proposal Based on the Abietane C7–C8 Cleavage



(4bS,8aS)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-4b,5,6,7,8,8a-hexahydrophenanthren-9(10H)-one (21). To a solution of **20** (89 mg, 0.27 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added Amberlyst A-15 ion-exchange (0.3 g), and the reaction mixture was stirred for 30 min, at which time TLC showed no starting material. Then the mixture was filtered, and the solvent was removed to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) affording **21** (69 mg, 82%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = +77.7$ ($c = 13.7$, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.09 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.43 (br d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.64–1.80 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 3.27 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.87 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 18.2 (CH_2), 21.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 24.5 (CH_3), 26.5 (CH), 32.6 (C), 32.9 (CH_3), 38.6 (CH_2), 40.6 (C), 42.8 (CH_2), 44.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 62.6 (CH), 105.9 (CH), 123.9 (C), 125.9 (CH), 135.4 (C), 147.0 (C), 155.7 (C), 210.0 (C); IR (film) 1711, 1502, 1464, 1290, 1237, 1204, 1052, 990, 887, 848, 770 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{21}H_{30}O_2Na$ ($M + Na^+$) 337.2143, found 337.2152.

(3aS,5aR,6R,9aR,9bR,11aS)-Methyl 11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole-6-carboxylate (25). To a solution of **27** (15 g, 42.86 mmol) in dry acetone (100 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (8.3 mL, 67.8 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (2 g, 1.05 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed under vacuum, and ether–water (150:40 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) to yield 14.6 g of **25** (91%) as a yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = -0.37$ ($c = 21.4$, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 (ddd, $J = 12.9$, 12.9, 5.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39–1.90 (m, 11H), 1.98–2.10 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 5.75 (br s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14.1 (CH_3), 16.3 (CH_3), 16.5 (CH_2), 16.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.2 (CH_2), 26.2 (CH_2), 26.8 (CH_3), 27.1 (CH), 28.3 (CH_3), 30.3 (CH_2), 34.5 (C), 37.1 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.8 (CH), 45.7 (CH), 46.6 (C), 51.9 (CH_3), 52.9 (CH), 81.8 (CH), 84.2 (C), 106.4 (C), 127.8 (CH), 133.8 (C), 178.9 (C); IR (film) 1727, 1462, 1367, 1244, 1210, 1189, 1151, 111, 1028, 916, 889, 756, 889 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{24}H_{38}O_4Na$ ($M + Na^+$) 413.2668, found 413.2659.

3aS,5aR,6R,9aS,9bR,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro-

[2,1-d][1,3]dioxol-6-yl)methanol (28). $LiAlH_4$ (1.5 g, 39.47 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **25** (9.047 g, 24.12 mmol) in dry THF (150 mL), and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 2 h. Then, the mixture was quenched with acetone (1 mL), and following the same workup used for **20**, 8.29 g of **28** (95%) was obtained as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = +7.4$ ($c = 12.9$, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (ddd, $J = 13.2$, 13.2, 4.0 Hz, 1H), 1.30–1.73 (m, 10H), 1.37 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.77 (br d, $J = 12.9$, 1H), 1.85 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.11 (br d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 14.2 (CH_3), 16.7 (CH_2), 16.94 (CH_3), 17.04 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.3 (CH_2), 24.4 (CH_2), 26.7 (CH_3), 27.0 (CH), 28.2 (CH_3), 30.3 (CH_2), 34.6 (C), 35.6 (CH_2), 37.7 (C), 37.8 (CH), 38.2 (CH_2), 44.0 (CH), 52.8 (CH), 71.7 (CH_2), 81.9 (CH), 84.2 (C), 106.4 (C), 128.0 (CH), 133.7 (C); IR (film) 1468, 1380, 1251, 1211, 1164, 1070, 1027, 888, 756, 668 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{23}H_{38}O_3Na$ ($M + Na^+$) 385.2719, found 385.2711.

3aS,5aR,6R,9aR,9bR,11aS)-6-(Iodomethyl)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole (29). To a solution of triphenylphosphine (8.52 g, 32.48 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) were added successively iodine (9.15 g, 36.05 mmol) and imidazole (4.58 g, 67.23 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 min, and a solution of alcohol **28** (4 g, 11.05 mmol) in dry benzene (100 mL) was added. The resulting mixture was stirred at reflux for 16 h; at this time, TLC showed no **28**. Then, aq 5% $NaHSO_3$ (10 mL) was added, and the mixture was stirred for 5 min. The solvent was removed under vacuum, and the crude product was diluted with Et_2O –water (100:30 mL), and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to give **29** (3.92 g, 75%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = -14.3$ ($c = 9.7$, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.81 (s, 3H), 0.84 (s, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.20–1.48 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.52–1.64 (m, 4H), 1.66–1.77 (m, 2H), 1.85 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 13.7 (CH_3), 16.8 (CH_2), 17.0 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.0 (CH_3), 18.6 (CH_2), 24.1 (CH_2), 26.7 (CH_3), 28.0 (CH_2), 28.2 (CH_3), 30.2 (CH_2), 34.9 (C), 35.5 (C), 37.8 (CH), 38.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 47.5 (CH), 52.7 (CH), 81.8 (CH), 84.2 (C), 106.4 (C), 127.6 (CH), 133.8 (C); IR (film) 1457, 1378, 1366, 1252, 1211, 1025, 772 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{23}H_{37}O_2INa$ ($M + Na^+$) 495.1736, found 495.1745.

(3aS,5aS,9aS,9bR,11aS)-11a-Isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-3a,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole (32).²⁷ To a solution of **29** (3.0 g, 6.35 mmol) in THF (40 mL) was added 50% aqueous solution of Raney Nickel (12 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 36 h; at this time, TLC showed no **29**. Then, the reaction mixture was filtered through a silica gel–Na₂SO₄ pad (40:10 g), washed with acetone (20 mL), and concentrated to give pure **32** (2.0 g, 91%).

(3aS,4R,5bS,10R,10bS)-10-(Acetoxymethyl)-3a-isopropyl-2,2,5b,9,9-pentamethyl-5-oxododecahydro-3aH-fluoreno[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl Acetate (36). To a solution of **33** (200 mg, 0.42 mmol) in dry MeOH (30 mL) was added 10% Pd/C (70 mg), and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 19 h. Filtration of the mixture through a silica gel pad (10 g) and concentration gave **36** (165 mg, 82%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = -35.9$ ($c = 14.0$ CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.10–1.70 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.83 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25–2.47 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.2$, 8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.2$, 3.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.3 (CH₃), 17.4 (CH₃), 17.6 (CH₃), 19.3 (CH₂), 20.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 21.8 (CH₃), 26.3 (CH₃), 27.7 (CH₃), 29.0 (CH), 33.6 (C), 34.5 (CH₃), 39.1 (CH₂), 40.0 (CH), 41.0 (CH), 42.5 (CH₂), 46.8 (C), 58.5 (CH), 60.5 (CH), 67.4 (CH₂), 73.6 (CH), 80.1 (CH), 88.3 (C), 107.2 (C), 170.2 (C), 170.8 (C), 204.6 (C); IR (film) 1743, 1587, 1479, 1464, 1449, 1381, 1234, 1174, 1092, 1045, 883, 803, 769, 667 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₇H₄₂O₇Na (M + Na⁺) 501.2828, found 501.2819.

(4bS,8aS,9R)-9-(Hydroxymethyl)-2-isopropyl-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-3,4-diol (35).²⁷ Concentrated hydrochloric acid (1 mL) was added to a stirred solution of **36** (178 mg, 0.37 mmol) in MeOH (5 mL), and the reaction mixture was refluxed for 24 h, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was removed in vacuum, and ether–water (30:10 mL) was added. The phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (45% ether/hexanes) to yield 101 mg of **35** (86%) as a white solid.

(4bS,8aR)-3-Bromo-2-isopropyl-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-dione (39). 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (DBU) (97 mg, 0.64 mmol) was added to a stirred solution of bromoquinone **38** (140 mg, 0.32 mmol) in benzene (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 48 h, at which time TLC showed no **38**. Then, the reaction mixture was diluted with ether–water (30:10 mL), and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with 1 M HCl (2 × 10 mL), water, and brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (7% ether/hexanes) to give pure **39** (102 mg, 85%) as a yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = -44.7$ ($c = 3.3$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.3$, 13.3, 4.3 Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45–1.53 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.26 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 12.9$, 3.6 Hz, 1H), 3.43 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 19.0 (CH₂), 19.93 (CH₃), 19.95 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.6 (CH₃), 32.8 (CH₃), 33.1 (C), 33.7 (CH₂), 34.0 (CH), 42.8 (CH₂), 47.8 (C), 63.1 (CH), 116.6 (CH₂), 135.7 (C), 141.9 (C), 144.4 (C), 152.3 (C), 153.9 (C), 178.0 (C), 182.9 (C); IR (film) 1664, 1560, 1462, 1292, 1244, 1054, 909, 752 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₂₅O₂BrNa (M + Na⁺) 399.0936, found 399.0927.

(4bS,8aR)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-dione (40).²⁷ To a solution of **39** (203 mg, 0.54 mmol) in dried methanol (10 mL) was added sodium methoxide (130 mg, 2.41 mmol), and the solution was stirred at room temperature for 10 min, at which time TLC showed no **39**. Then, the solvent was removed under vacuum

and ether–water (40:10 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded, after flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes), 169 mg of **40** (96%) as a yellow syrup.

(4bS,8aR)-4a,9a-Dihydroxy-2-isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-4b,5,6,7,8,8a,9,9a-octahydro-4aH-fluorene-1,4-dione (41). To a solution of **40** (82 mg, 0.25 mmol) in strictly deoxygenated *t*-BuOH–H₂O (35:5 mL) were added trimethylamine *N*-oxide dihydrate (36 mg, 0.32 mmol) and pyridine (0.05 mL) under argon atmosphere. The solution was stirred for 10 min at room temperature, and 0.2% aq OsO₄ (0.5 mL) was added, and the reaction mixture was further stirred under argon atmosphere at reflux for 24 h, at which time TLC indicated no starting material. Following the same workup used for **19** (15% ether/hexanes), 72 mg of pure **41** (85%) was obtained as colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = -42.6$ ($c = 5.4$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.42 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.53–1.88 (m, 6H), 2.34 (s, 1H), 2.96 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.59 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 17.4 (CH₃), 17.5 (CH₂), 19.1 (CH₃), 20.8 (CH₃), 23.4 (CH₃), 24.3 (CH), 32.3 (CH₃), 33.4 (CH₂), 34.3 (C), 45.0 (CH₂), 48.9 (C), 53.5 (CH), 59.3 (CH₃), 80.9 (C), 84.7 (C), 119.3 (C), 124.8 (C), 141.3 (C), 173.5 (C), 202.7 (C), 211.5 (C); IR (film) 3463, 1732, 1669, 1458, 1390, 1370, 1035, 757 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₁H₃₀O₅Na (M + Na⁺) 385.1991, found 385.1983.

((4bS,8aR)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-diyl)bis(oxy)-bis(tert-butyl)dimethylsilane (42). Na₂S₂O₄ (727 mg, 4.18 mmol) was added to a suspension of quinone **40** (274 mg, 0.83 mmol) in 20 mL of H₂O–CHCl₃ (1:1), and the mixture was stirred for 4 h, at which time TLC showed no starting material. Then, CHCl₃ was removed under vacuum, and the mixture was diluted with ether (30 mL), and the phases were shaken and separated. The organic layer was washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product (253 mg), which was used in the next step without purification.

To a stirred solution of this crude (80 mg) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) were added at 0 °C *N,N*-diisopropylethylamine (85 μ L, 0.49 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.13 mL, 0.72 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was evaporated, and the crude product was diluted with ether–water (20:5 mL), and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water (5 × 8 mL) and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which after flash chromatography (3% ether/hexanes) gave 111 mg (96%) of **42** as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = +12.7$ ($c = 16.1$ CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.19 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.40–1.64 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.41 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.36 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.71 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 0.6 (CH₃), 0.9 (CH₃), 19.4 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.9 (CH₃), 22.1 (CH₃), 22.2 (CH₃), 25.3 (CH), 32.9 (CH₃), 33.0 (C), 35.7 (CH₂), 43.5 (CH₂), 45.7 (C), 60.7 (CH₃), 65.0 (CH), 108.0 (CH₂), 127.8 (C), 131.0 (C), 139.8 (C), 142.1 (C), 142.8 (C), 147.1 (C), 151.5 (C); IR (film) 1646, 1448, 1429, 1341, 1251, 1119, 1095, 1017, 982, 965, 845, 759, 669 cm⁻¹.

(4bS,8aR)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-diyl diacetate (43). To a solution of the crude product (130 mg) resulting from the reduction of quinone **40** in pyridine (2 mL) was added at 0 °C acetic anhydride (1 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, water (2 mL) was added at 0 °C to quench the reaction, and the reaction mixture was stirred for an additional 10 min. Then, ether (50 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with 2 N HCl solution (5 × 10 mL), water

(20 mL), saturated aq NaHCO₃ (5 × 10 mL), and brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to yield 156 mg of **43** (96%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = 22.2$ ($c = 4.7$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20–1.34 (m, 3H), 1.21 ($J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 ($d, J = 6.9$ Hz, 3H), 1.43 (br $d, J = 13.4$ Hz, 1H), 1.54–1.82 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.24 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.52 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 19.1 (CH₂), 20.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.7 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.9 (CH), 29.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.0 (C), 42.8 (CH₂), 46.2 (C), 61.6 (CH₃), 64.1 (CH) 107.4 (CH₂), 124.9 (C), 129.8 (C), 132.6 (C), 137.5 (C), 142.8 (C), 144.3 (C), 145.8 (C), 150.1 (C), 168.9 (C); IR (film) 1771, 1456, 1368, 1320, 1187, 1019, 888, 760 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₅H₃₄O₅Na (M + Na⁺) 437.2304, found 437.2293.

(4bS,8aS)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-oxo-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-diyl diacetate (44).

A stirred solution of **43** (160 mg, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂–MeOH (45:15 mL) was slowly bubbled with an O₃/O₂ mixture at –78 °C, and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed (5 min), the solution was flushed with argon and dimethyl sulfide (0.5 mL) was added. The mixture was further stirred at room temperature under argon atmosphere for 4 h, and the solvent was removed under vacuum. Flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes) gave ketone **44** (146 mg, 91%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = -24.1$ ($c = 17.1$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15–1.27 (m, 2H), 1.28 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (br $d, J = 13.9$ Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.34 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 19.5 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 21.40 (CH₃), 21.41 (CH₃), 21.44 (CH₃), 25.7 (CH₃), 26.6 (CH), 32.1 (CH₃), 32.5 (C), 34.6 (CH₂), 41.6 (CH₂), 43.3 (C), 61.8 (CH₃), 68.6 (CH), 124.1 (C), 134.0 (C), 137.2 (C), 144.1 (C), 150.2 (C), 155.6 (C), 168.6 (C), 169.0 (C), 199.4 (C); IR (film) 1774, 1720, 1612, 1456, 1367, 1313, 1183, 1117, 1021, 758 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₄H₃₂O₆Na (M + Na⁺) 439.2097, found 439.2088.

(–)-Taiwaniaquinol B (5). Concentrated hydrochloric acid (1 mL) was added to a stirred solution of **44** (118 mg, 0.28 mmol) in MeOH (5 mL), and the reaction mixture was refluxed for 17 h, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was removed in vacuum and ether–water (30:10 mL) was added. The phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (15% ether/hexanes) to yield 82 mg of (–)-taiwaniaquinol B (**5**) (88%) as a white solid: mp 140–142 °C, from EtOAc–hexane (1:9); $[\alpha]_D^{25} = -40.6$ ($c = 7.0$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.88 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.385 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.387 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33–1.44 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.95–2.11 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 3.28 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 17.5 (CH₂), 20.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 24.4 (CH₃), 26.0 (CH), 28.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 33.0 (CH₃), 34.3 (C), 36.5 (CH₂), 42.7 (C), 62.1 (CH₃), 65.1 (CH), 118.3 (C), 126.1 (C), 138.4 (C), 142.7 (C), 151.1 (C), 152.3 (C), 211.0 (C); IR (film) 3287, 1647, 1621, 1449, 1423, 1326, 1114, 1020, 953, 669 cm⁻¹.

(4bS,8aS,9S)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4,9-triol (45). LiAlH₄ (66 mg, 1.74 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **44** (146 mg, 0.35 mmol) in anhydrous Et₂O (15 mL), and the mixture was stirred at 0 °C under an argon atmosphere for 1 h. Then, 2 N KH₂PO₄ solution (2 mL) was slowly added at 0 °C, and the resulting mixture was diluted with Et₂O–water (30:10 mL), and the layers were shaken and separated. The organic phase was washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded pure **45** (109 mg, 93%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = -21.5$

($c = 12.4$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.38 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.45–1.57 (m, 2H), 1.55 ($d, J = 4.8$ Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.37 (br $d, J = 12.6$ Hz, 1H), 3.33 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.24 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 19.9 (CH₂), 21.15 (2 CH₃), 22.6 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.9 (CH), 32.5 (CH₃), 33.5 (C), 37.0 (CH₂), 43.4 (CH₂), 46.9 (C), 61.7 (CH₃), 62.0 (CH), 72.7 (CH), 125.9 (C), 126.0 (C), 137.6 (C), 138.2 (C), 145.1 (C), 145.9 (C); IR (film) 3408, 1450, 1423, 1336, 1218, 1123, 1016, 971, 899, 758 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₃₀O₄Na (M + Na⁺) 357.2042, found 357.2053.

(4bS,8aS)-9-Hydroxy-2-isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-dione (46).

To a solution of **45** (90 mg, 0.27 mmol) in chloroform (10 mL) was added manganese(IV) oxide (146 mg, 1.68 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The inorganic solid was removed by filtration of the mixture through silica gel pad (10 g) and washed with ether (10 mL). The combined filtrates were evaporated to yield 77 mg (86%) of compound **46** as a yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = -26.8$ ($c = 10.2$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.09 (s, 3H), 1.15 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.21 ($d, J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22 ($d, J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 ($d, J = 5.0$ Hz, 1H), 1.33–1.43 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.77–1.92 (m, 2H), 2.24 (br $d, J = 12.7$ Hz, 1H), 3.22 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.12 (br $d, J = 3.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 19.5 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 22.4 (CH₃), 23.5 (CH₃), 24.5 (CH), 32.2 (CH₃), 33.3 (C), 35.2 (CH₂), 43.0 (CH₂), 48.8 (C), 60.3 (CH₃), 61.1 (CH), 71.9 (CH), 137.1 (C), 146.0 (C), 155.1 (C), 156.6 (C), 182.9 (C), 187.5 (C); IR (film) 3498, 1661, 1644, 1587, 1458, 1261, 1140, 926, 771 cm⁻¹.

(–)-Dichroanone (3) from 46. Concentrated hydrochloric acid (0.5 mL) was added to a stirred solution of **46** (120 mg, 0.36 mmol) in MeOH (4 mL), and the reaction mixture was stirred at reflux for 2 h, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was removed in vacuum, and ether–water (30:10 mL) was added. The phases were shaken, separated, and the organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product, which was directly purified by flash chromatography (5% ether/hexanes) to yield 100 mg of **3** (87%) as red syrup.

(4bS,8aS)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-diol (47). To a stirred solution of **45** (117 mg, 0.35 mmol) in dichloromethane (10 mL) were added at room temperature solid zinc iodide (166 mg, 0.52 mmol) and sodium cyanoborohydride (164 mg, 2.62 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the mixture was filtered through silica gel pad (16 g) and washed with ether (50 mL). The combined filtrate was evaporated to yield pure **47** (91 mg, 82%) as a colorless syrup: $[\alpha]_D^{25} = -38.4$ ($c = 6.8$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.96 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 13.6, 4.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.37 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.59–1.60 (m, 2H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.40 (br $d, J = 12.4$ Hz, 1H), 2.42 ($d, J = 13.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.33 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 5.03 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 19.3 (CH₃), 20.0 (CH₂), 21.10 (CH₃), 21.14 (CH₃), 21.3 (CH₃), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH), 33.1 (C), 33.3 (CH₃), 36.4 (CH₂), 41.5 (CH₂), 46.9 (C), 60.0 (CH₃), 62.0 (CH), 123.9 (C), 124.6 (C), 137.4 (C), 138.0 (C), 143.9 (C), 144.1 (C); IR (film) 3462, 1450, 1425, 1336, 1243, 1078, 1022, 897, 754 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₃₀O₃Na (M + Na⁺) 341.2093, found 341.2085.

(–)-Taiwaniaquinone G (9). To a solution of **47** (77 mg, 0.24 mmol) in chloroform (8 mL) was added manganese(IV) oxide (142 mg, 1.63 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min following the same workup used for **46**; 72 mg of (–)-taiwaniaquinone G (**9**) (95%) was obtained as a red syrup: $[\alpha]_D^{25} = -40.6$ ($c = 7.0$, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.88 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.385 ($d, J = 7.1$ Hz, 3H), 1.387 ($d, J = 7.1$ Hz,

3H), 1.37–1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 3.28 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 17.5 (CH_2), 20.6 (CH_3), 20.6 (CH_3), 24.4 (CH_3), 26.0 (CH), 28.8 (CH_3), 30.4 (CH_2), 33.0 (CH_3), 34.3 (C), 36.5 (CH_2), 42.7 (C), 62.1 (CH_3), 65.1 (CH), 118.3 (C), 126.1 (C), 138.4 (C), 142.7 (C), 151.1 (C), 152.3 (C), 211.0 (C); IR (film) 3287, 1647, 1621, 1449, 1423, 1326, 1114, 1020, 953, 669 cm^{-1} .

(S)-2-Isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4bH-fluorene-1,4-diol (48). To a solution of **45** (132 mg, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added trifluoroacetic acid (200 μL), and the solution was stirred at room temperature for 15 min, at which time TLC showed no **45**. Then, ether–water (20:5 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded **48** (119 mg, 97%) which was used in the next step without purification: $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ ($c = 8.6$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.55–1.68 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.51 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.37 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.4 (CH_2), 20.3 (CH_3), 21.30 (CH_3), 21.30 (CH_3), 25.5 (CH_3), 25.9 (CH), 31.4 (CH_3), 35.6 (C), 36.0 (CH_2), 42.7 (CH_2), 52.3 (C), 62.2 (CH_3), 114.6 (CH), 125.6 (C), 126.2 (C), 136.9 (C), 138.8 (C), 140.4 (C), 142.7 (C), 163.4 (C); IR (film) 3422, 1638, 1437, 1423, 1114, 1081, 1022, 758 cm^{-1} .

(–)-Dichroanone (3) from 48. To a solution of **48** (102 mg, 0.32 mmol) in chloroform (8 mL) was added manganese(IV) oxide (150 mg, 1.72 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min following the same workup used for **46**; 93 mg of (–)-dichroanone (**3**) (95%) was obtained as a red syrup.

5-epi-Taiwaniaquinone G (49). To a solution of **3** (64 mg, 0.20 mmol) in dry MeOH (20 mL) was added 10% Pd/C (60 mg), and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 15 h. Filtration of the mixture through a silica gel pad (10 g) and concentration gave **49** (59 mg, 92%) as yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = +60$ ($c = 6.2$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.92 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.74 (dd, $J = 11.6$, 8.6 Hz, 1H), 1.89 (br d, $J = 13.5$, 1H), 2.36 (dd, $J = 18.1$, 11.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 18.1$, 8.0 Hz, 1H), 3.20 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 17.9 (CH_2), 20.5 (CH_3), 20.6 (CH_3), 24.3 (CH), 24.5 (CH_3), 29.4 (CH_3), 31.0 (CH_2), 31.1 (CH_3), 31.7 (C), 34.2 (CH_2), 34.9 (CH_2), 48.0 (C), 55.0 (CH), 61.0 (CH_3), 136.7 (C), 146.2 (C), 152.4 (C), 156.5 (C), 182.6 (C), 187.3 (C); IR (film) 1648, 1591, 1458, 1287, 1261, 1013, 746 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 339.1936, found 339.1947.

(4bR,8aS)-8a-Hydroxy-2-isopropyl-3-methoxy-4b,8,8-trimethyl-9-methylene-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-1,4-dione (50). To a solution of **40** (227 mg, 0.69 mmol) in 1,4-dioxane was added selenium dioxide (95 mg, 0.85 mmol), and the solution was stirred at reflux overnight, at which time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed under vacuum, and the residue was diluted with ether–water (35:10 mL), and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water (20 mL) and brine and dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) to yield 206 mg of **50** (87%) as a yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = -107.1$ ($c = 2.3$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 0.75 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20–1.70 (m, 6H), 2.63 (dt, $J = 13.5$, 4.7 Hz, 1H), 3.23 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.26 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 19.1 (CH_2), 20.59 (CH_3), 20.59 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 28.0 (CH), 29.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 37.9 (C), 49.8 (C), 61.2 (CH_3), 86.0 (C), 117.0 (CH_2), 137.6 (C), 140.7 (C), 149.1 (C), 149.8 (C), 156.5 (C), 182.5 (C), 185.8 (C); IR (film) 3552, 1656, 1461, 1290, 1264, 1148, 758 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 367.1885, found 367.1874.

O-Methyl Taiwaniaquinone D (51). To a solution of **40** (168 mg, 0.51 mmol) in glacial acetic acid (15 mL) was added selenium dioxide (47 mg, 0.42 mmol), and the solution was stirred at room temperature for 45 min, at which time TLC showed no **40**. Then, 2 N HCl (2 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h and diluted with ether (40 mL), washed with water (10 \times 15 mL) and brine, and the organic phase was dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent in vacuum afforded a crude product (154 mg) which was used in the next step without purification.

To a stirred solution of this crude (154 mg) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added pyridinium chlorochromate (232 mg, 1.08 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 1 h. Then, the reaction was worked up by the addition of ether (10 mL), and the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and washed with ether (2 \times 10 mL). The filtrate was evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) giving 50 mg of O-methyl taiwaniaquinone D (**51**) (29%) as a yellow syrup: $[\alpha]_D^{25} = -54.5$ ($c = 1.5$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.18 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 3.23 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 10.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 18.3 (CH_2), 20.57 (CH_3), 20.62 (CH_3), 21.6 (CH_3), 24.7 (CH_3), 25.9 (CH_3), 33.6 (CH_3), 35.0 (CH_2), 37.9 (C), 43.2 (CH_2), 56.4 (C), 61.4 (CH_3), 133.5 (C), 136.3 (C), 144.4 (C), 150.4 (C), 157.0 (C), 175.1 (C), 178.7 (C), 185.7 (C), 193.9 (CH); IR (film) 1699, 1648, 1541, 1458, 1287, 1267, 1032, 756, 668 cm^{-1} ; HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$) 365.1729, found 365.1738.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra for compounds **3**, **5**, **9**, **20**, **21**, **25**, **28**, **29**, **36**, **39**, and **41–51**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: eamr@ugr.es.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalusia (Project P07-FQM-03101 and assistance to the FQM-348 group) for financial support. R.T. thanks the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

■ REFERENCES

- (1) For a recent review, see: Majetich, G.; Shimkus, J. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 284–298.
- (2) Lin, W.; Fang, J.; Cheng, Y. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1657–1663.
- (3) Chang, C.-I.; Chang, J.-Y.; Kuo, C.-C.; Pan, W.-Y.; Kuo, Y.-H. *Planta Med.* **2005**, *71*, 72–76.
- (4) Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sezik, E.; Yesilada, E. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 493–497.
- (5) Lin, W.; Fang, J.; Cheng, Y. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 871–873.
- (6) Chang, C.; Chien, S.; Lee, S.; Kuo, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1420–1422.
- (7) Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, U.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6419–6422.
- (8) (a) Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1911–1921. (b) Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A. *Planta Med.* **2002**, *68*, 742–745. (c) Hanson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 312–320.

- (9) This classification of the different synthetic approaches has been utilized for some polycyclic terpenoids. See: Kawada, K.; Kim, M.; Watt, D. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 521–618.
- (10) McFadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738–7739.
- (11) Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144–13145.
- (12) Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1741–1744.
- (13) Planas, L.; Mogi, M.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Node, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2896–2898.
- (14) Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3931–3933; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2787–2796.
- (15) Liang, G.; Xu, Y.; Seiple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11022–11023.
- (16) Tang, S.; Xu, Y.; He, J.; He, Y.; Zheng, J.; Pan, X.; She, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1855–1858.
- (17) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3384–3388.
- (18) Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088–2091.
- (19) Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 7692–7695.
- (20) Katoh, T.; Akagi, T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa, M.; Ohtsu, H.; Suzuki, N.; Saito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2736–2748.
- (21) (a) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Es-Samti, H. *Chem. Commun.* **2009**, 592–594. (b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Charrah, Y.; Es-Samti, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5146–5155.
- (22) Li, A.; She, X.; Zhang, J.; Wu, T.; Pan, X. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5737–5741.
- (23) Dihydroxylation of compound **18** with K_2OsO_4 in the presence of AD-mix (β) gave a hydroxy diketone. See: Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Synthesis* **2010**, 2223–2232.
- (24) 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.
- (25) Compound **30** is a versatile intermediate for the synthesis of naturally occurring diterpenes. See: (a) Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Lazare, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 282. (b) Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Flament, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 886–887. (c) Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Flament, J. P. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1897–1902. (d) Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Kone, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1903–1905.
- (26) Several total syntheses of ketone **30** have been reported, including acid-mediated cyclization of olefinic β -ketoesters, chemo-enzymatic syntheses, and enantioselective biomimetic cyclizations of homo(polyprenyl)arenes. See: (a) Weibel, J.-M.; Heissler, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 473–476. (b) Katsumura, S.; Kimura, A.; Isoe, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1337–1346. (c) White, G. D.; Skeeane, R. W.; Trammell, G. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1939–1948. (d) Miyake, T.; Kigoshi, H.; Akita, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2915–2922. (e) Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505–1506.
- (27) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Tapia, R.; Alvarez-Manzaneda, R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9244–9246.
- (28) The abietane hydrocarbon **31** has been found in different vegetal species from genus *Abies*, *Cedrus*, *Cryptomeria*, and *Juniperus*. See: (a) Morita, S.; Yatagai, M.; Fujita, S. *Mokuzai Gakkaishi* **1995**, *41*, 938–944. (b) De Pascual Teresa, J.; Barrero, A. F.; Caballero, M. C.; San Feliciano, A. *An. Quim.* **1978**, *74*, 966–971. (c) Ribo, J. M.; Raventos, J. U.; Serra, A. M. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 767. (d) Norin, T.; Winell, B. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 2818–2821.
- (29) Chen, X.; Ding, J.; Ye, Y.-M.; Zhang, J.-S. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1016–1020, and references cited therein.
- (30) For some exceptions to this Baldwin's rule, see: (a) Anderson, J. C.; Davies, E. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6300–6308. (b) Ichikawa, J.; Lapointe, G.; Iwai, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2698–2700. (c) Nadano, R.; Iwai, Y.; Mori, T.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8748–8754. (d) Berry, M. B.; Rowlands, G. J.; Craig, D.; Jones, P. S. *Chem. Commun.* **1997**, 2141–2142. (e) Jones, A. D.; Knight, D. W. *Chem. Commun.* **1996**, 915–916. (f) Trost, M. B.; Bonk, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1778–1781.
- (31) Yoshikawa, K.; Suzuki, K.; Umeyama, A.; Arihara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 574–578.

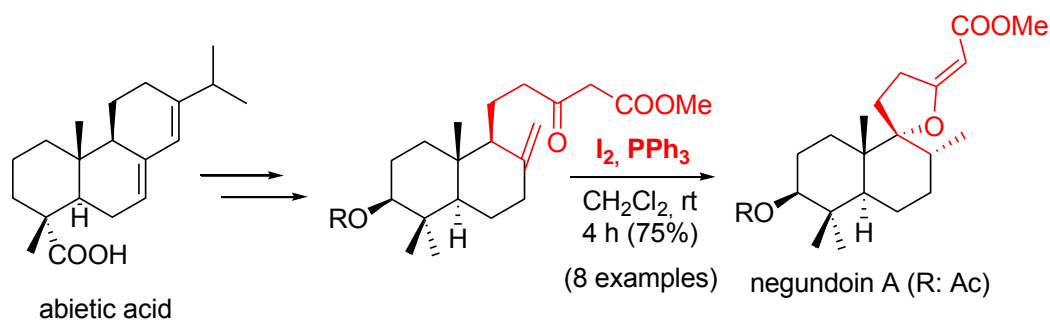
I₂-PPh₃ Mediated Spiroannulation of Unsaturated β-Ketoesters: First Enantiospecific Synthesis of Negundoin A

*Rubén Tapia, M^a José Cano, Hanane Bouanou, Ettahir Boulifa, Rachid Chahboun,
Esteban Alvarez, Ramón Alvarez-Manzaneda,[‡] Enrique Alvarez-Manzaneda, Ibn
Mansour, A.**

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071
Granada, Spain

eamr@ugr.es

**RECEIVED DATE (to be automatically inserted after your manuscript is accepted if
required according to the journal that you are submitting your paper to)**



Unsaturated β -ketoesters undergo cyclization by reaction with the I_2 - PPh_3 system, affording the corresponding spiroenol ether derivatives, with complete regio- and stereoselectivity. Utilizing this new methodology, the first enantiospecific synthesis of the anti-inflammatory diterpene negundoin A, starting from commercial abietic acid, and of a naturally occurring tripanocyclal aldehyde is reported. A very efficient synthesis of a key intermediate in the preparation of 3-hydroxy terpenoids and related compounds is also described.

Introduction

Recently, a serie of *nor*-diterpene aldehydes, carboxylic acids or esters, with relevant biological activities have been isolated from different species of genus *Vitex*, widely used in folk medicine in some Asian countries. These compounds have a characteristic tricyclic structure with a α,β -unsaturated aldehyde, acid or ester, containing a spiro enol ether group. Representative examples are negundoin C (**1**), a potent anti-inflammatory aldehyde isolated from *V. Negundo*, together with acid **2**, named negundoin B, and ester **3** (negundoin A),¹ and the tripanocyclal aldehydes **4** and **5**, found in *V. trifolia*.²

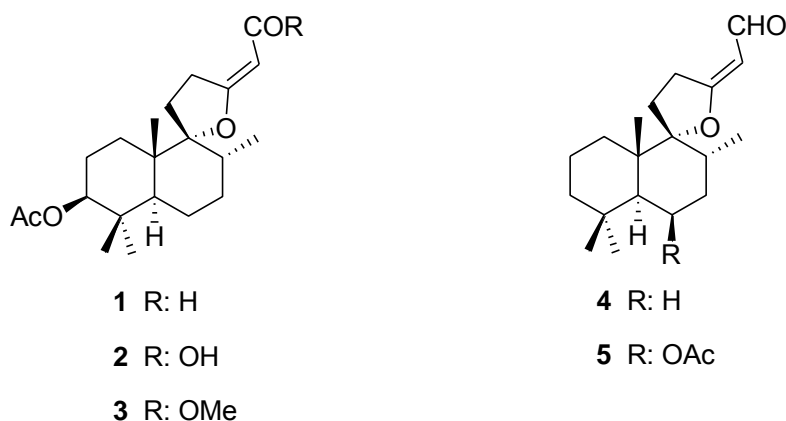
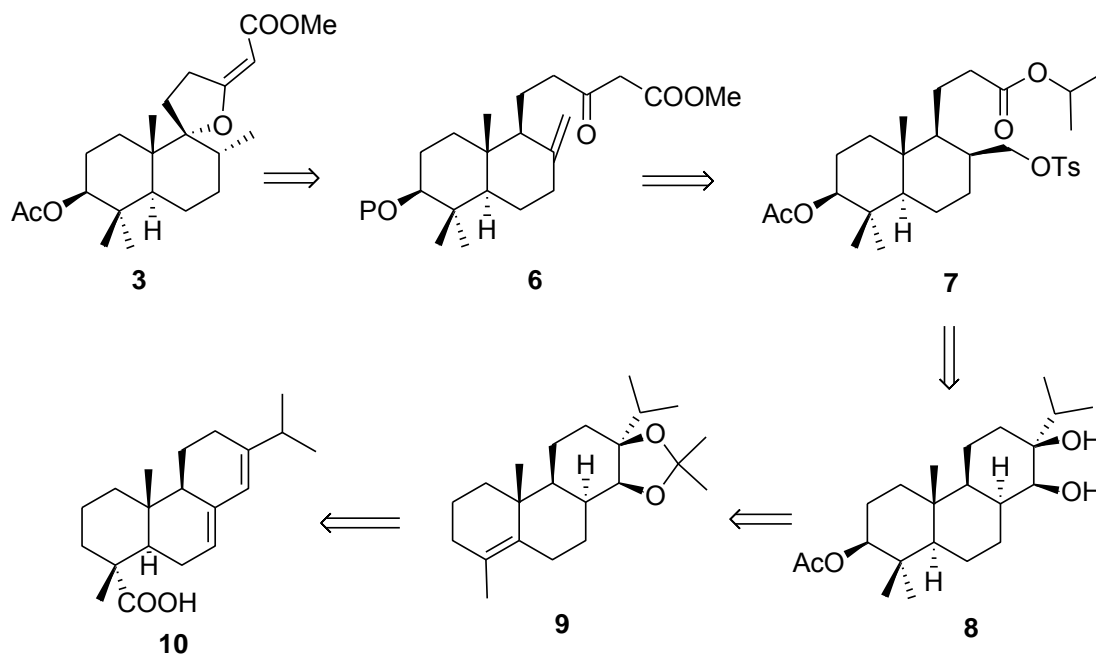


FIGURE 1. Negundoin A-C and related *nor*-diterpenes

Results and Discussion

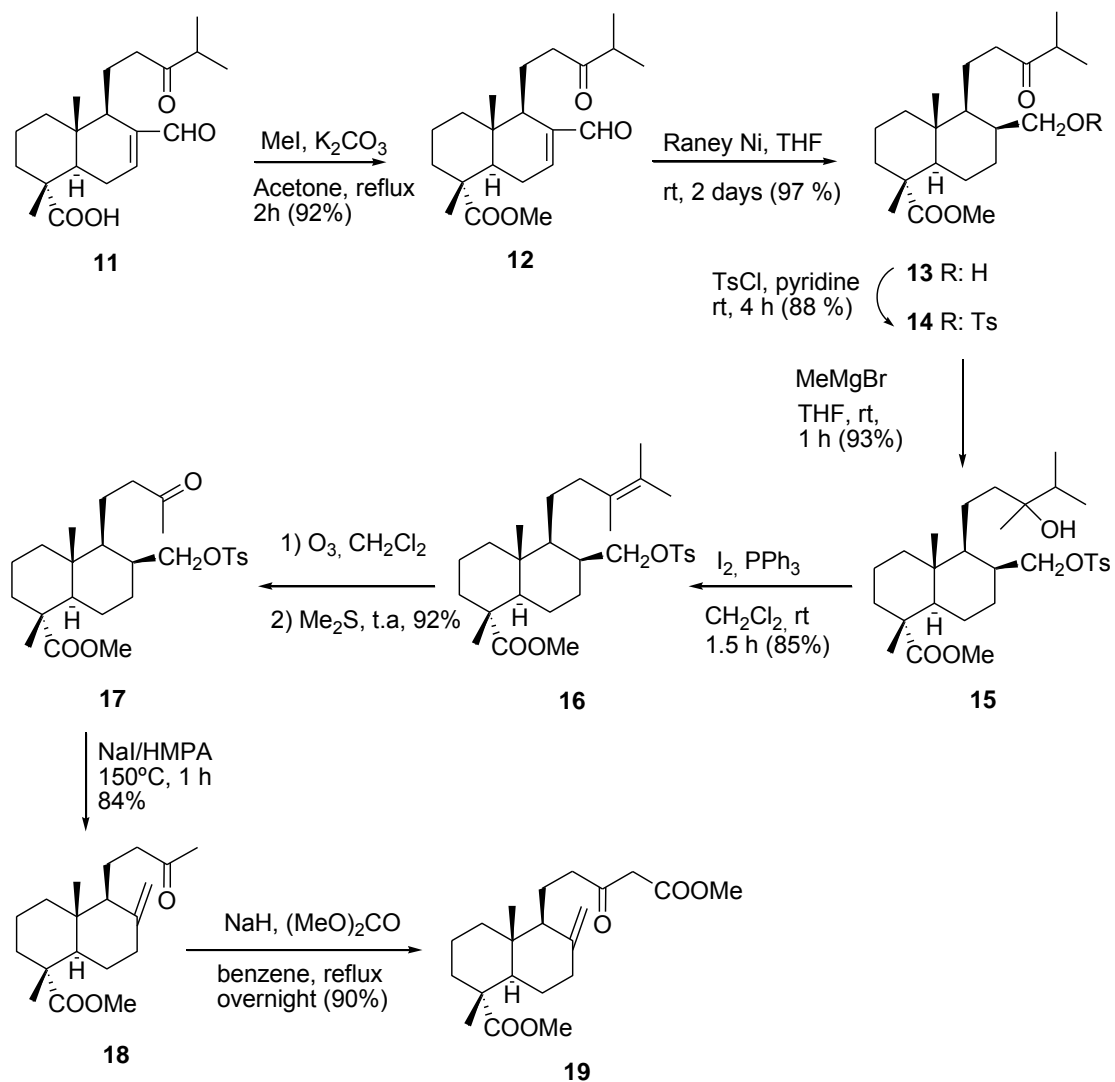
The unique tricyclic structural skeleton and the impressive biological activity of some of these compounds, such as negundoin C (**1**), which is among the most potent inhibitors on nitric oxide production by LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages, with a IC_{50} value of 0.12 μ M, attracted us to develop a synthetic strategy that could be used to access structural analogues in addition to the larger quantities of natural products required for further biological studies. Scheme 1 shows the synthetic strategy we planned to achieve this goal, starting from the very cheap commercial diterpene abietic acid (**10**). The spirocyclic enol ether framework of target compound will be formed by spiro annulation of the enol derived from β -ketoester **6**, easily obtainable from ester **7**. This will be obtained after the Baeyer-Villiger oxidation of isopropylketone resulting from the oxidative rupture of the appropriate 13,14-dihydroxyderivative. The oxygenated function on the C-3 of target compound will be introduced through allylic oxidation of tetrasubstituted alkene **9**, which results after removing the carboxylic group of the starting abietic acid (**10**).

SCHEME 1. Retrosynthesis of negundoin A (**3**)



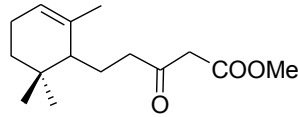
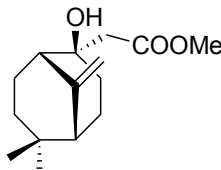
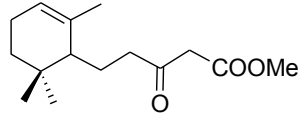
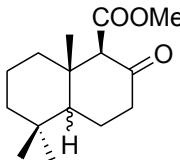
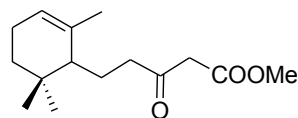
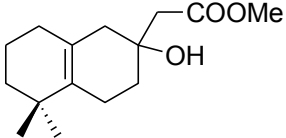
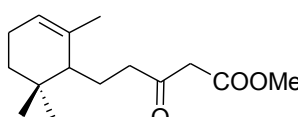
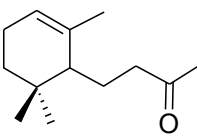
Before undertaking the construction of the oxygenated A ring of target compound, the elaboration of the β -ketoester moiety of the precursor of spiro enol ether framework was studied. Scheme 2 shows the transformation of dihydroxy ester **11**,³ easily prepared from abietic acid (**10**) into ketoester **19**. The ketoaldehyde **12**, resulting from the oxidative cleavage of *cis* diol group, underwent chemoselective reduction to give ketoalcohol **13**, after treating with Raney nickel, utilizing a procedure developed in our laboratory.⁴ The treatment of ketone **14** with methylmagnesium bromide gave tertiary alcohol **15**, which after treating with I_2 and PPh_3 ⁵ gave alkene **16**. Ozonolysis of the later led to methylketone **17**, which after refluxing with DBU in toluene was transformed into ketone **18**. Ketoester **19** was finally obtained by treating methylketone **18** with dimethyl carbonate in the presence of sodium hydride.

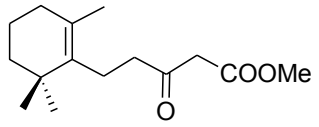
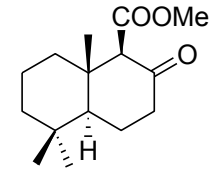
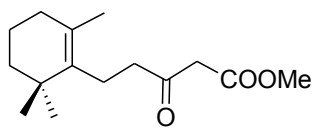
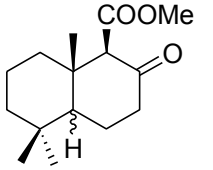
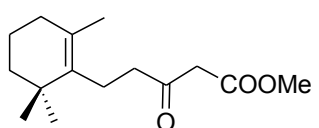
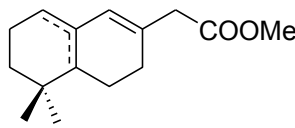
SCHEME 2. Synthesis of β -ketoester **19**.



Next, the construction of the spiro enol ether framework of target compound was investigated. This goal could be achieved after spiro annulation of the enol derived from the corresponding unsaturated β -ketoester under suitable reaction conditions. In order to explore this transformation, the behavior of unsaturated β -ketoesters **20** and **21** under different cyclization conditions was studied (Table 1).

Table 1. Treatment of β -ketoesters **20** and **21** with some cyclizing reagents.

Entry	β -Ketoester	Reaction conditions	Product
1	 <p>20</p>	BF_3 , CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h	 <p>22 (42%)</p>
2	 <p>20</p>	SnCl_4 , CH_2Cl_2 , rt, 45 min	 <p>23 (α-H) (1:1) (54%)⁶ 24 (β-H)</p>
3	 <p>20</p>	TsOH , benzene, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h	 <p>25 (40%)</p>
4	 <p>20</p>	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DMF, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	 <p>26 (82%)</p>

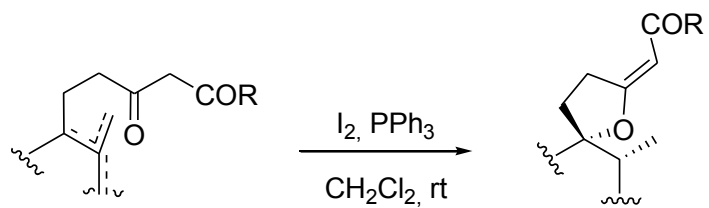
5	 <p style="text-align: center;">21</p>	<p style="text-align: center;">SnCl₄, CH₂Cl₂, 30 °C, 2 h</p>	 <p style="text-align: center;">23 (71%)⁸</p>
6	 <p style="text-align: center;">21</p>	<p style="text-align: center;">I₂, CH₂Cl₂, rt, 7 h</p>	 <p style="text-align: center;">23 (α-H) (1:1) (71%) 24 (β-H)</p>
7	 <p style="text-align: center;">21</p>	<p style="text-align: center;">Amberlyst A-15, CH₂Cl₂, reflux, 27 h</p>	 <p style="text-align: center;">27a, 27b (1:1) (55%)</p>

The β -ketoester **20** after treatment with boron trifluoride etherate in dichloromethane at -30 °C for 2.5 h gave the bicyclic hydroxyester **22**, with recovering the unaltered starting material in approximately 50%; a complex mixture resulted when the reaction time was prolonged or the temperature was increased. The treatment of compound **20** with SnCl₄ in dichloromethane at room temperature for 45 min afforded a 1:1 mixture of *trans*- and *cis*-fused bicyclic ketoesters, **23** and **24**, respectively.⁶ When compound **20** was treated with *p*-toluenesulphonic acid, in benzene at room temperature, no reaction was observed after 12h; hydroxy ester **25** was obtained in moderate yield when the reaction was carried out at 60 °C. The treatment of ketoester **20** with Pd(OAc)₂ in dimethylformamide at 100 °C led to methylketone **26** together with small amounts of the corresponding α,β -unsaturated ketone;

no reaction took place at room temperature, after 12h.⁷ On the other hand, β -ketoester **21** was transformed into the bicyclic ketoester **23** by treating with SnCl₄ in dichloromethane at 30 °C.⁸ A mixture of diastereomeric ketoesters **23** and **24** resulted after treatment with iodine in dichloromethane at room temperature. Bicyclic regioisomer esters **27a-b** were obtained when compound **21** was treated with cationic resin in dichloromethane under reflux. Under the above acid conditions, ketoester **19** leads always to unresolvable mixtures of compounds.

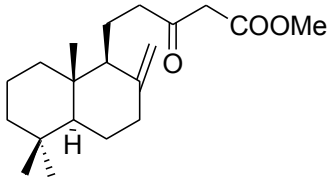
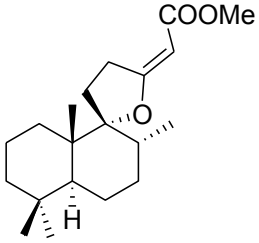
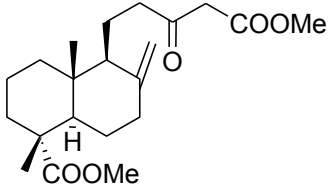
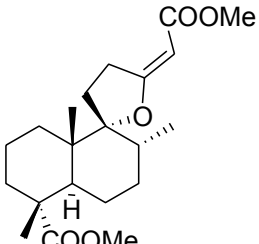
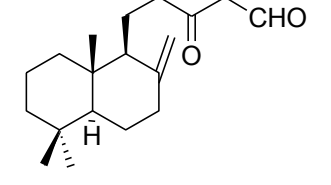
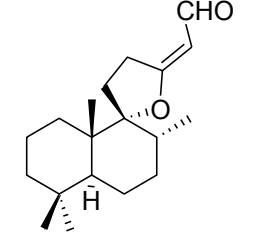
In the course of our research on the use of the I₂-PPh₃ system⁵ we found that unsaturated β -ketoesters are efficiently transformed in the presence of this reagent into the corresponding spiro enol ethers. Thus, the β -ketoester **20** was converted with complete regio- and stereoselectivity into the spiro compound **32** by treating with this system in dichloromethane at room temperature for 12 h (Table 2). Ketoester **21** gave the same results under the above reaction conditions. Similarly, compound **19** was transformed in good yield into the spiro compound **35**. In order to optimize the reaction conditions and establish the scope of this reaction some other β -ketoesters were studied. As it can be seen, in all cases the corresponding spiro enol ethers were obtained with complete regio- and stereoselectivity. β -Ketoaldehydes show a similar behaviour; thus, compound **31** was transformed under the same reaction conditions into the spirane **4**, a tripanocycdal aldehyde isolated from *V. trifolia*.² The optical rotation of synthetic aldehyde **4** ($[\alpha]_D +1.2$; c 8.6, CHCl₃) was similar to that reported for the natural product.

Table 2. I₂-PPh₃ mediated spiroannulation of some β -ketoesters and β -ketoaldehydes.



R: H, OMe

Entry	β -Dicarbonyl compound	t	Product
1	<p style="text-align: center;">20</p>	8 h	<p style="text-align: center;">32 (58%)</p>
2	<p style="text-align: center;">21</p>	8 h	<p style="text-align: center;">32 (65%)</p>
3	<p style="text-align: center;">28</p>	5 h	<p style="text-align: center;">33 (81%)</p>
4	<p style="text-align: center;">29</p>	5 h	<p style="text-align: center;">34 (90%)</p>

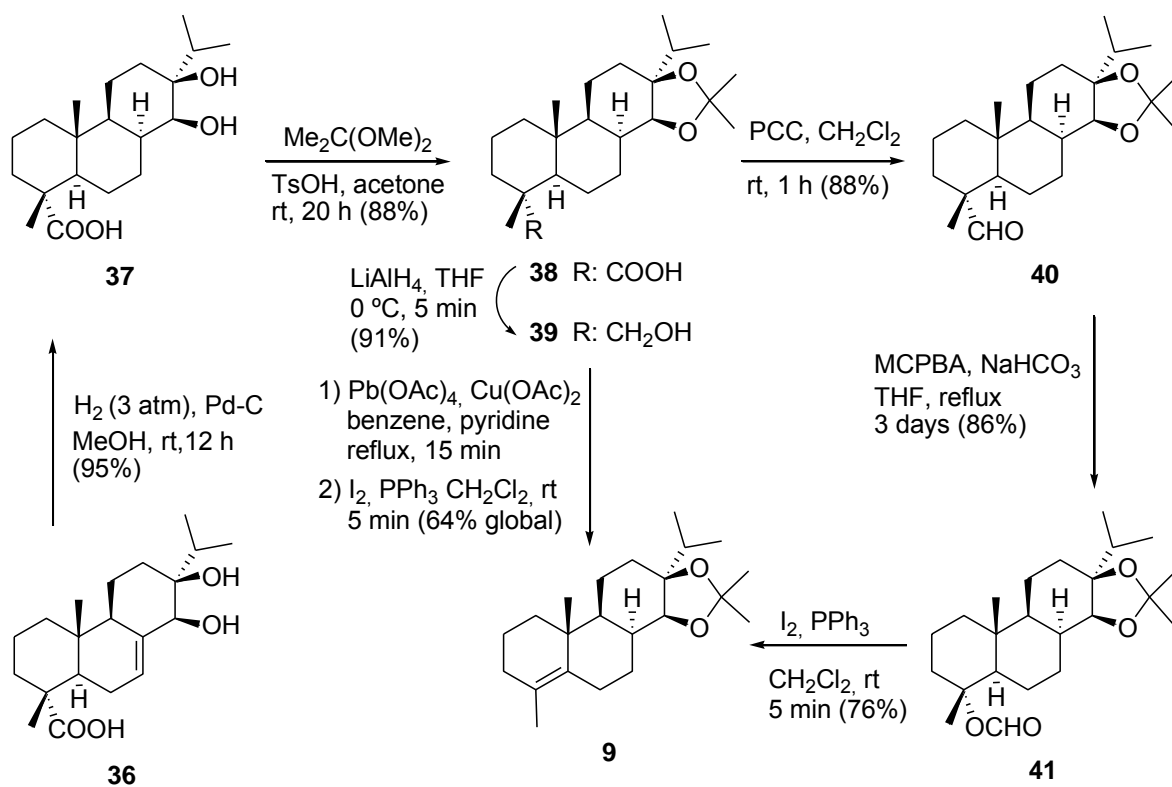
5	 <p style="text-align: center;">30</p>	5 h	 <p style="text-align: center;">34 (89%)</p>
6	 <p style="text-align: center;">19</p>	5 h	 <p style="text-align: center;">35 (87%)</p>
7	 <p style="text-align: center;">31</p>	5 h	 <p style="text-align: center;">4 (82%)</p>

*Compounds **29**, **30** and **31** were synthesized from diterpene (-)-sclareol.⁹

Next, the construction of the oxygenated A ring was undertaken (Scheme 3). The process starts with the dihydroxy acid **36**, easily prepared from abietic acid (**10**).³ After reducing the carbon-carbon double bond and protecting the diol group as isopropylidene derivative, the methyl ester group was converted into aldehyde, affording compound **40**,

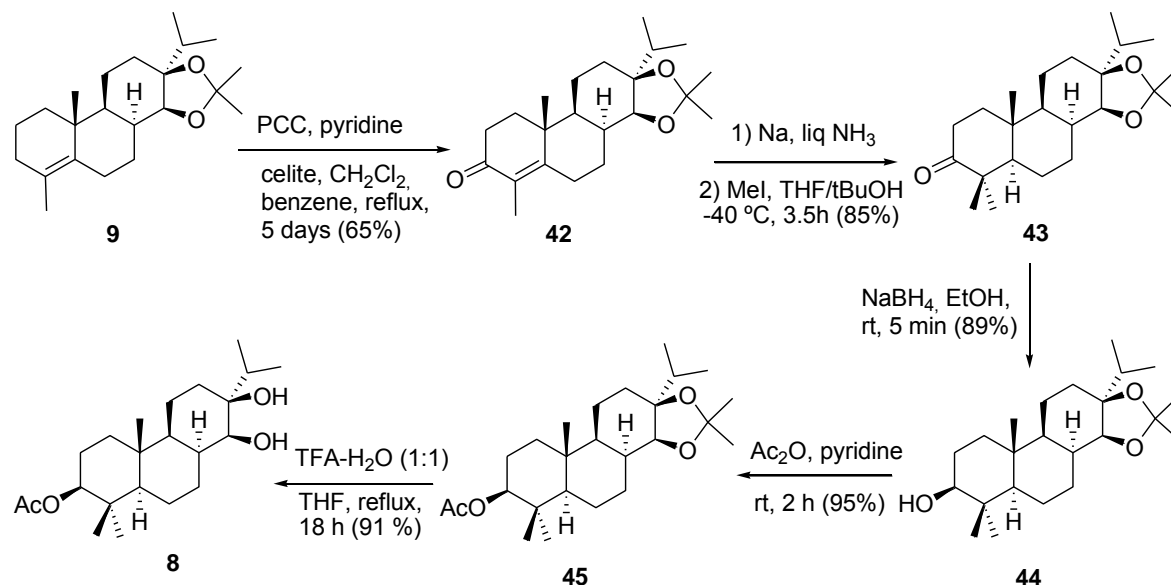
which was then converted into formate **41** by treating with *m*-chloroperbenzoic acid.¹⁰ This was finally transformed into the tetrasubstituted alkene **9**, utilizing a methodology developed by our group.⁵ An alternative and shorter process for converting acid **38** into alkene **9** has been developed. Oxidative decarboxylation of acid **38**, after treatment with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ and $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in benzene and pyridine under reflux, afforded a mixture of regioisomer alkenes and 4-acetoxy *nor*-abietane derivatives, which was directly converted into the tetrasubstituted alkene **9** by treating with I_2 and PPh_3 in dichloromethane at room temperature.

SCHEME 3. Synthesis of intermediate **9**.



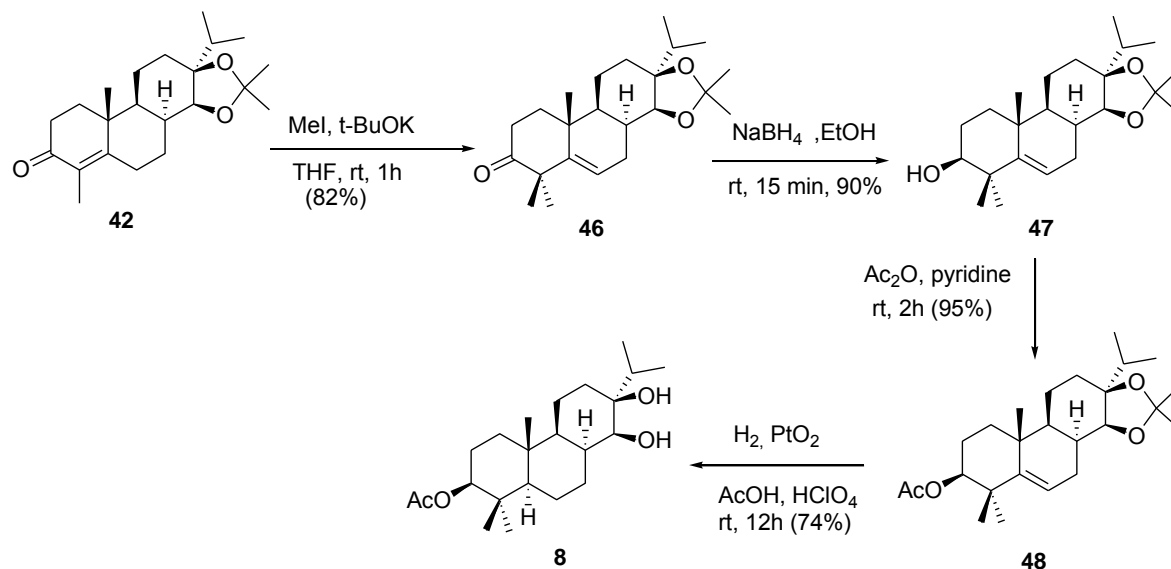
After this, the introduction of the oxygenated function on the A ring was tackled (Scheme 4). The oxidation of compound **9** with pyridinium chlorochromate gave α,β -enone **42**, which after successive treatment with Na in liq NH₃ and MeI led to ketone **43**, possessing the *gem*-dimethyl group of target compound. The reduction of later with sodium borohydride and subsequent acetylation afforded compound **45**, which was hydrolyzed to give diol **8**.

SCHEME 4. Construction of the oxygenated A ring.



Ketone **42** was transformed into acetoxy diol **8** in an alternative way (Scheme 5). Treatment of of compound **42** with MeI in the presence of *t*-BuOK gave the unsaturated ketone **46**, which was transformed into the acetoxy derivative **48**, which after hydrogenation led directly to diol **8**.

SCHEME 5. Alternative synthesis of acetoxy diol **8**.



The β -ketoester **55**, precursor of compounds **1-3**, was synthesized starting from diol **8**, as it is shown in Scheme 6. The ketoaldehyde **49**, resulting from the oxidative cleavage of *cis* diol group, was transformed into ketoalcohol **50**, after reduction with Raney nickel. The treatment of ketone **51** with *m*-chloroperbenzoic acid led to ester **7**, which by refluxing with DBU in toluene gave the unsaturated ester **52**, which was further converted into acid **53**. The treatment of this with methyllithium gave ketone **54**, which was finally converted into ketoester **55**.

SCHEME 6. Synthesis of β -ketoester **55**.

In summary, the first enantiospecific synthesis of the anti-inflammatory *nor*-diterpene negundoïn A (**3**), starting from commercial abietic acid (**10**), and of the tripanocycdal aldehyde **4** is reported. The characteristic spiro enol ether framework of target compounds is constructed in the key step of synthetic sequence, which involves the spiroannulation of a α,β -unsaturated β -ketoester or β -ketoaldehyde mediated by I_2 and PPh_3 . Moreover, ketoaldehyde **49**, a suitable intermediate for synthesizing 3-hydroxy terpenoids and related compounds, has been efficiently prepared starting from commercial abietic acid (**10**).

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andaluçia (Project P07-FQM-03101 and assistance for the FQM-348 group) for financial support. R. T. thanks the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

Experimental Section

General procedure for the preparation of spiro enol ether derivatives

To a solution of triphenylphosphine (1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added iodine (1 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. Then, a solution of compounds **19**, **20**, **21**, **28**, **29**, **30**, **31**, **55** (1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for the specified time, and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed, the solvent was removed under vacuum and the crude product was directly purified by flash

chromatography on silica gel (ether/hexanes mixture) to give the desired spiro enol ether **35**, **32**, **32**, **33**, **34**, **34**, **4**, **56** respectively.

Negundoin A (3):

To a solution of **57** (120 mg, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) at 0 °C were added pyridine (0.5 mL) and acetic anhydride (0.2 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the reaction mixture was cooled at 0 °C, water (0.5 mL) was added to quench the reaction and the mixture was stirred for an additional 5 min. Then, it was diluted with ether (20 mL) and washed with water (5 mL), 2N HCl (3 x 5 mL), again water (5 mL), sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) and brine, and the organic phase was dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15 % ether/hexanes) to yield **3** (130 mg, 96%) as a colourless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +12.1$ (c = 3.5 CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.34 - 1.44 (m, 4H), 1.54 - 1.73 (m, 5H), 1.75 - 1.83 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.47 (dd, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 15.5 (CH₃), 16.6 (CH₃), 16.8 (CH₃), 20.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 36.5 (CH), 37.7 (C), 42.0 (C), 46.2 (CH), 50.5 (CH₃), 80.2 (CH), 87.3 (CH), 97.7 (C), 169.5 (C), 170.8 (C), 178.5 (C). IR (film): 1735, 1707, 1633, 1365, 1244, 1127, 1033, 794, 755 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₂H₃₄O₅Na (M+Na⁺) 401.2304, found: 401.2299.

3-desacetoxyneundoin C (4):

(10% ether/hexanes) (82 %) yellow syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 1.2$ (c = 8.6 CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.05 - 1.19

(m, 2H), 1.29 - 1.40 (m, 4H), 1.42 - 1.66 (m, 5H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 2.17 (ddd, $J = 13.4$, 11.5, 7.8 Hz, 1H), 3.00 - 3.15 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.7 (CH_3), 16.8 (CH_3), 18.2 (CH_2), 21.3 (CH_2), 21.8 (CH_3), 26.0 (CH_2), 30.1 (CH_2), 31.2 (CH_2), 31.3 (CH_2), 33.2 (CH_3), 33.3 (C), 36.6 (CH), 41.4 (CH_2), 42.5 (C), 46.8 (CH), 100.0 (CH), 100.6 (C), 182.6 (C), 190.3 (CH). IR (film): 1656, 1625, 1577, 1354, 1213, 1154, 877 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 313.2143, found: 313,2136.

Isopropyl-3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-acetoxy-5,5,8a-trimethyl-2-(tosyloxymethyl)-decahydronaphthalen-1-yl)propanoate (7):

m-Chloroperoxybenzoic acid (MCPBA, 70%; 555 mg, 2.25 mmol), and trifluoroacetic acid (256 mg, 2.25 mmol) were added to a stirred solution of **51** (393 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) and the reaction was stirred under reflux for 20 h, at which time TLC indicated no starting material remaining. The reaction was quenched with sat. aq Na_2SO_3 (5 mL) and stirred for an additional 15 min. Then, the organic solvent was removed under vacuum and ether (40 mL) was added. The organic phase was washed with sat. aq. NaHCO_3 (5 x 15 mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give **7** (505 mg, 90%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.5$ ($c = 10.2$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.71 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.81 - 0.91 (m, 2H), 0.83 (s, 6H), 1.03 - 1.38 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.50 - 1.86 (m, 8H), 2.03 (s, 3H), 2.04 - 2.22 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.88 (dd, $J = 9.6$, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 9.6$, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 11.7$, 4.5 Hz, 1H), 4.96 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.9 (CH_3), 16.5 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.9 (CH_3), 23.5

(CH₂), 23.6 (CH₂), 28.0 (CH₃), 30.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 36.5 (CH₂), 37.7 (C), 37.9 (C), 39.1 (CH), 51.2 (CH), 53.8 (CH), 67.6 (CH), 73.3 (CH₂), 80.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.1 (C), 144.7 (C), 170.8 (C), 172.6 (C). IR (film): 1731, 1364, 1246, 1177, 1109, 954, 816, 667 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₉H₄₄O₇ SNa (M+Na⁺) 559.2705, found: 559.2698.

(2S,4aR,4bS,7S,8S,10aR)-7,8-dihydroxy-7-isopropyl-1,1,4a-trimethyl-tetradecahydrophenanthren-2-yl acetate (8):

To a solution of **45** (127 mg, 0.31 mmol) in THF (8 mL) were added trifluoroacetic acid (1 mL, 13.5 mmol) and water (1 mL) and the reaction mixture was stirred under reflux for 18 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed under vacuum and ether – water (40 : 10 mL) was added. The phases were shaken, separated and the organic phase was washed with brine (3 x 10 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (10 % ether/hexanes) to yield **8** (104 mg, 91%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = -15.5$ (c = 14.2, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.66 (ddd, *J* = 11.7, 11.7, 3.4 Hz, 1H), 0.76 - 1.04 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) 0.88 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (ddd, *J* = 13.6, 13.6, 4.0 Hz, 1H), 1.17 (ddd, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.47 (m, 2H), 1.48 - 1.72 (m, 8H), 1.75 (ddd, *J* = 13.2, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 12.7, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.7, 4.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.3 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.7 (CH₃), 17.7 (CH₃), 18.8 (CH₂), 20.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 28.2 (CH₃), 31.4 (CH₂), 33.5 (CH), 36.4 (C), 37.0 (CH₂), 37.8 (C), 38.6 (CH), 53.1 (CH), 54.3 (CH), 75.0 (CH), 77.1 (C), 81.0 (CH), 171.0 (C). IR (film): 3475, 1731, 1457,

1368, 1247, 1031, 977 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 389.2668, found: 389.2670.

Synthesis of 8 from 48:

To a solution of **48** (650 mg, 1.61 mmol) in dry AcOH (50 mL) was added PtO_2 (80 mg, 0.35 mmol) and HClO_4 (1.5 mL, 22.9 mmol) and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (3 atm) for 12 h. Then, the mixture was filtered through a silica gel pad and washed with ether (60 mL). The filtrate was washed with water (5 x 15 mL), NaHCO_3 (5 x 15 mL), brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (25% ether/hexanes) to yield **8** (418 mg, 71%) as a colourless syrup.

(3aS,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-

3a,3b,4,5,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole (9):

To a solution of triphenylphosphine (1.61 g, 6.16 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) was added iodine (1.56 g, 6.16 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. Then, a solution of **41** (2.12 g, 5.60 mmol) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 40 min. Then, aq. 5% NaHSO_3 (5 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The solvent was removed under vacuum, and the crude product was diluted with ether – water (90 – 30 mL). The phases were shaken and separated and the organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to

give **9** (1.34 g, 72 %) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ ($c = 29.1$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.72 (m, 1H), 0.86 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.45 - 1.60 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 1.80 - 1.90 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.99 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 14.2, 3.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.9 (CH_3), 19.2 (CH_2), 19.3 (CH_3), 19.7 (CH_3), 19.9 (CH_3), 20.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.7 (CH_3), 30.3 (CH_3), 33.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 33.8 (CH), 37.5 (C), 37.9 (CH_2), 41.0 (CH), 49.3 (CH), 84.9 (CH), 85.6 (C), 108.2 (C), 124.4 (C), 136.0 (C). IR (film): 1457, 1377, 1367, 1236, 1038, 773 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 355.2613, found: 355.2621.

Synthesis of **9** from **38**:

To a solution of **38** (840 mg, 2.22 mmol) in benzene (25 mL) were added lead (IV) acetate (1.28 mg, 2.89 mmol), cooper (II) acetate (22 mg, 0.11 mmol) and pyridine (668 mg, 8.44 mmol), and the reaction mixture was stirred under reflux for 15 min, at which time TLC showed no **38**. Then, it was diluted with ether (40 mL) and washed with 2N HCl (3 x 10 mL), water (10 mL), sat. aq. NaHCO_3 (3 x 10 mL), brine, and the organic phase was dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product (837 mg) which was used in the next step without purification.

To a stirred solution of this crude (837 mg) in dry CH_2Cl_2 (15 mL), was added a solution of triphenylphosphine (755 mg, 2.88 mmol) and iodine (731 mg, 2.88 mmol) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Following the same work-up used for **9** from **41**, a crude product was obtained which was directly purified

by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to give **9** (472 mg, 64 %) as a colorless syrup.

(1R,4aR,5R,8aR)-6-formyl-1,4a-dimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylic acid (11):

To a solution of **10** (1.30 g, 4.30 mmol) in strictly deoxygenated *t*-BuOH (30 mL) were added trimethylamine *N*-oxide dihydrate (0.62 g, 5.16 mmol) and pyridine (0.1 mL) under argon atmosphere. The solution was stirred for 10 min at room temperature and 2 % aq. OsO₄ (2 mL, 0.2%, 0.15 mmol) was added and the reaction mixture was further stirred under argon atmosphere at reflux for 24 h, at which time TLC indicated no remaining starting material. Then NaIO₄ (1.20 g, 5.61 mmol) was added, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. After filtering and removing the solvent, the crude was directly purified by flash chromatography on silica gel (20 % ether/hexanes) to yield pure **11** (1.18 g, 82%) as a colorless syrup.^[22]

1R,4aR,5R,8aR)-methyl-6-formyl-1,4a-dimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (12):

Potassium carbonate (538 mg, 3.89 mmol) and methyl iodide were added to a stirred solution of **11** (1 g, 2.99 mmol) in acetone (30 mL) and the reaction mixture was stirred at reflux for 2h, at which time TLC showed no starting material. The mixture was concentrated in vacuo to give a crude product, which was diluted with ether – water (50 – 20 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (10%

ether/hexanes) affording pure **12** (896 mg, 86%) as colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +9.0$ ($c = 12.5$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.47 - 1.77 (m, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.93 - 2.10 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.43 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.62 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.11 (ddd, $J = 17.1, 10.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.0 (CH_3), 16.8 (CH_3), 17.4 (CH_2), 18.0 (CH_3), 18.1 (CH_3), 20.5 (CH_2), 26.5 (CH_2), 36.1 (C), 36.8 (CH_2), 37.5 (CH_2), 40.4 (CH), 42.2 (CH_2), 43.9 (CH), 45.9 (C), 49.6 (CH), 51.8 (CH_3), 144.0 (C), 152.0 (CH), 178.2 (C), 194.5 (CH), 214.9 (C). IR (film): 1724, 1688, 1461, 1245, 1187, 1144, 1008, 727, 671 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 371.2198, found: 371.2206.

(1R,4aR,5S,6S,8aR)-methyl-6-(hydroxymethyl)-1,4a-dimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (13):

To a solution of **12** (1.00 g, 2.87 mmol) in THF (20 mL) was added 50% aqueous solution of Raney Nickel (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 20 min, at which time TLC showed no **12**. Then, the reaction mixture was filtered through a silica gel – Na_2SO_4 (15 : 3 g), washed with acetone (20 mL) and concentrated to give pure **13** (0.91 g, 90%) as colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +33.8$ ($c = 71.5$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.73 (s, 3H), 0.93 - 1.05 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 - 1.62 (m, 7H), 1.67 - 1.85 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 17.1, 9.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 15.2, 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.59 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.1, 10.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.9 (CH_3), 16.4 (CH_3), 17.8 (CH_2), 18.3 (CH_3), 18.4 (CH_3), 19.2 (CH_2), 20.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 36.8 (CH_2), 37.6 (C), 38.2 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.7 (CH), 41.0 (CH), 47.7 (C), 50.8 (CH), 51.9

(CH₃), 52.7 (CH), 61.3 (CH₂), 179.3 (C), 215.1 (C). IR (film): 3472, 1712, 1459, 1386, 1248, 1141, 1023, 752 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₁H₃₆O₄Na (M+Na⁺) 375.2511, found: 375.2504.

(1R,4aR,5S,6S,8aR)-methyl-1,4a-dimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-6-(tosyloxymethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (14):

To a solution of **13** (1.00 g, 2.84 mmol) in pyridine (15 ml) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (0.59 g, 3.12 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h, at which time TLC showed no starting material. Then, it was diluted with ether (50 mL) and washed with 2N HCl (6 x 20 mL), brine and the organic phase was dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15 % ether/hexanes) to yield **14** (1.26 g, 88%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +20.1$ (c = 55.1, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.64 (s, 3H), 0.85 - 1.02 (m, 2H), 1.04 - 1.44 (m, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.46 - 1.59 (m, 4H), 1.62 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.54 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.0 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.3 (CH₃), 18.9 (CH₂), 20.1 (CH₂), 21.6 (CH₃), 28.3 (CH₂), 35.7 (CH), 36.7 (CH₂), 37.3 (C), 37.9 (CH₂), 38.0 (CH₂), 40.9 (CH), 47.5 (C), 50.4 (CH), 51.86 (CH), 51.90 (CH₃), 69.7 (CH₂), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.1 (C), 144.8 (C), 179.0 (C), 214.4 (C). IR (film): 1723, 1459, 1362, 1249, 1177, 815, 945, 555 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₈H₄₂O₆SNa (M+Na⁺) 529.2600, found: 529.2612.

(1R,4aR,5S,6S,8aR)-methyl-5-(3-hydroxy-3,4-dimethylpentyl)-1,4a-dimethyl-6-(tosyloxymethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (15)

A 1.4 M solution of methylmagnesium bromide in THF (11 mL, 15.39 mmol) was added to a stirred solution of **14** (6 g, 11.84 mmol) in dry THF (30 mL) at 0 °C, under argon atmosphere, and the mixture was warmed to room temperature over night, at which time TLC showed no compound **14**. Then, water (5 mL) was slowly added at 0 °C to quench the reaction, and the solvent was removed under vacuum. The crude product was diluted with ether – water (80 – 25 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes) to give pure **15** (5.01 g, 81%) as a mixture of diastereoisomers. $[\alpha]_D^{25} = + 23.2$ (c = 35.4, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.66 (s, 6H), 0.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 - 0.98 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.14 - 1.31 (m, 10H), 1.35 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.58 (m, 6H), 1.58 - 1.74 (m, 10H), 1.82 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 3.63 (s, 6H), 3.97 (ddd, *J* = 10.1, 10.1, 6.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.1 (CH₃), 16.1 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.3 (CH₃), 16.9 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.5 (CH₃), 17.6 (CH₃), 17.7 (CH₂), 17.7 (CH₂), 18.1 (CH₂), 18.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 22.3 (CH₃), 23.0 (CH₃), 28.3 (CH₂), 28.3 (CH₂), 35.6 (CH), 35.7 (CH), 36.5 (CH), 36.7 (CH₂), 36.7 (CH₂), 37.1 (CH), 37.4 (C), 37.4 (C), 37.8 (CH₂), 37.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 47.6 (C),

47.6 (C), 50.5 (CH), 50.5 (CH), 51.9 (CH₃), 51.9 (CH₃), 53.3 (CH), 53.3 (CH), 69.9 (CH₂), 70.0 (CH₂), 74.5 (C), 74.6 (C), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (C), 133.2 (C), 144.7 (C), 144.7 (C), 179.0 (C), 179.0 (C). IR (film): 3544, 1723, 1456, 1361, 1250, 1176, 944, 756, 670, 555 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₉H₄₆O₆SNa (M+Na⁺) 545.2913, found: 545.2908.

(1R,4aR,5S,6S,8aR)-methyl-5-(3,4-dimethylpent-3-enyl)-1,4a-dimethyl-6-(tosyloxymethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (16):

To a solution of triphenylphosphine (796 mg, 3.03 mmol) in dry CH₂Cl₂ (25 mL) was added successively iodine (769 mg, 3.03 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 min and a solution of **15** (1.22 g, 2.33 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, at this time TLC showed no **15**. Following the same work-up used for **9** from **38**, a crude product was obtained, which was directly purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to give **16** (931 mg, 79 %) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +21.3$ (c = 38.6 CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.65 (s, 3H), 0.83 - 1.00 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.10 - 2.00 (m, 14H), 1.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.11 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.97 - 4.10 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.2 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 18.3 (CH₃), 20.0 (CH₃), 20.2 (CH₂), 20.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 23.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 35.6 (CH), 36.8 (CH₂), 37.3 (C), 38.0 (CH₂), 47.6 (C), 50.6 (CH), 51.8 (CH₃), 52.8 (CH), 69.8 (CH₂), 124.2 (C), 127.4 (C), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (C), 144.6 (C), 179.0 (C). IR (film): 1725, 1454, 1364, 1248, 1177, 946, 813, 758, 670, 555 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₉H₄₄O₅SNa (M+Na⁺) 527.2807, found: 527.2815.

**(1R,4aR,5S,6S,8aR)-methyl-1,4a-dimethyl-5-(3-oxobutyl)-6-(tosyloxymethyl)-
decahydronaphthalene-1-carboxylate (17):**

A stirred solution of **16** (527 mg, 1.04 mmol) in CH₂Cl₂ – MeOH (45 : 15 mL) was slowly bubbled with an O₃/O₂ mixture at -78 °C, and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed (10 min), the solution was flushed with argon, and methyl sulfide (5 mL) was added. The mixture was further stirred at room temperature under argon atmosphere for 6 h and the solvent was removed. Flash chromatography on silica gel (20 % ether/hexanes) gave **13** (430 mg, 86%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +30.8$ (c = 21.3, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.65 (s, 3H), 0.85 - 1.00 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.18 (ddd, *J* = 26.4, 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.23 - 1.34 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.45 - 1.57 (m, 3H), 1.62 - 1.72 (m, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.0 (CH₃), 16.3 (CH₃), 17.7 (CH₂), 19.0 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.6 (CH₃), 28.3 (CH₂), 30.0 (CH₃), 35.7 (CH), 36.7 (CH₂), 37.3 (C), 38.0 (CH₂), 41.5 (CH₂), 47.5 (C), 50.4 (CH), 51.9 (CH₃), 51.9 (CH), 69.6 (CH₂), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 133.1 (C), 144.8 (C), 179.0 (C), 208.4 (C). IR (film): 1720, 1453, 1360, 1250, 1176, 950, 755, 669, 555 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₆H₃₈O₆SNa (M+Na⁺) 501.2287, found: 501,2271.

**(1R,4aR,5S,8aR)-methyl-1,4a-dimethyl-6-methylene-5-(3-oxobutyl)-
decahydronaphthalene-1-carboxylate (18):**

To a solution of **17** (367 mg, 0.77 mmol) in hexamethylphosphoramide (HMPA) (5 mL) was added NaI (138 mg, 0.92 mmol) and the reaction mixture was stirred at 150 °C for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, ether (40 mL) was added and the organic phase was washed with brine (10 x 10 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (10 % ether/hexanes) to yield **18** (202 mg, 86%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +50.7$ (c = 22.3, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.43 (dq, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.62 (m, 4H), 1.65 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.93 (dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 13.0, 13.0, 4.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 17.7, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.3 (CH₂), 18.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 30.0 (CH₃), 37.0 (CH₂), 37.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 (C), 42.7 (CH₂), 47.7 (C), 49.8 (CH), 51.8 (CH₃), 56.1 (CH), 106.9 (CH₂), 147.6 (C), 179.2 (C), 209.2 (C). IR (film): 1724, 1446, 1360, 1245, 1172, 983, 892 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₉H₃₀O₃Na (M+Na⁺) 329.2093, found: 329.2102.

(1R,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(5-methoxy-3,5-dioxopentyl)-1,4a-dimethyl-6-methylene-decahydronaphthalene-1-carboxylate (19):

NaH (60% dispersion in mineral oil) (130 mg, 3.25 mmol) and dimethylcarbonate (1.17 g, 13 mmol) were added to a stirred solution of **18** (200 mg, 0.65 mmol) in dry benzene (20 mL) and the mixture was stirred at reflux under argon atmosphere overnight, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the reaction was quenched with water (0.2 mL) at 0 °C and ether –water (40 : 15 mL) was added. The layers were shaken and

separated and the organic phase was washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes) to give pure **19** (214 mg, 90%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +27.9$ (c = 10.2, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.43 (ddd, *J* = 25.8, 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.77 (m, 2H), 1.80 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 12.7, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 18.5, 7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 18.2, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.5 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.0 (CH₂), 18.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 (C), 42.0 (CH₂), 47.7 (C), 49.1 (CH₂), 49.7 (CH₃), 51.9 (CH₃), 52.3 (CH), 55.9 (CH), 106.9 (CH₂), 147.5 (C), 167.6 (C), 179.2 (C), 202.9 (C). IR (film): 1748, 1723, 1644, 1437, 1245, 1173, 1130, 893 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₁H₃₂O₅Na (M+Na⁺) 387.2147, found: 387.2151.

Methyl 3-oxo-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)pentanoate (21):

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.96 (s, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 19.3 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 28.28 (CH₃), 28.30 (CH₃), 32.6 (CH₂), 34.9 (C), 39.6 (CH₂), 43.7 (CH₂), 48.9 (CH₂), 52.1 (CH₃), 128.0 (C), 135.5 (C), 167.5 (C), 202.4 (C). IR (film): 1750, 1719, 1437, 1321, 1239, 773 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na⁺) 275.1623, found: 275.1631.

Methyl-2-((1S,2R,5R)-2-hydroxy-6,6-dimethyl-9-methylenebicyclo[3.3.1]nonan-2-yl)acetate (22):

BF₃.OEt₂ (58 mg, 0.85 mmol) was added slowly to a solution of **20** (110 mg, 0.44 mmol) in dry CH₂Cl₂ (8 mL) at -30 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature under argon atmosphere for 2.5 h. Then the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (1 mL) and the cooling bath was removed. The mixture was poured into ether-water (40: 10 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water, brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product with was directly purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) to yield **22** (46 mg, 42%) as yellow syrup and recovered starting material (52 mg, 47%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.92 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.23 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.64 - 1.98 (m, 9H), 2.33 (br s, 1H), 2.56 (dd, *J* = 32.1, 14.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.80 (dd, *J* = 14.6, 2.3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 25.3 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.91 (CH₃), 28.95 (CH₃), 33.96 (CH₂), 33.96 (CH₂), 35.3 (C), 43.9 (CH₂), 49.0 (CH), 49.2 (CH), 51.6 (CH₃), 74.4 (C), 108.4 (CH₂), 150.8 (C), 172.1 (C). IR (film): 3523, 1735, 1483, 1204, 1169, 980, 883 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na⁺) 275.1623, found: 275.1615.

(1R,4aS,8aS)-methyl 5,5,8a-trimethyl-2-oxo-decahydronaphthalene-1-carboxylate (23) and (1R,4aR,8aS)-methyl 5,5,8a-trimethyl-2-oxo-decahydronaphthalene-1-carboxylate (24)

To a solution of **21** (85 mg, 0.34 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added iodine (104 mg, 0.41 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 7 h, at this time TLC

showed no **21**. Then, aq. 5% NaHSO₃ (0.5 ml) was added and the mixture was stirred for an additional 5 min. The reaction mixture was diluted with ether – water (20 – 5 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) to give a mixture of **23** and **24** (ratio 3:2) (42 mg, 50%). Signals assignable to **23**: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.90 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.68 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 26.1, 12.9, 5.3 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H). Signals assignable to **24**: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.86 (s, 1H). HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₅H₂₄O₃Na (M+Na⁺) 275.1623, found: 275.1634.

Methyl-2-(2-hydroxy-5,5-dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl)acetate
(25)

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (124 mg, 0.65 mmol) was added to a solution of **20** (127 mg, 0.50 mmol) in benzene (10 mL) and the reaction mixture was stirred at 60°C for 12 h, at which time TLC showed no **20**. The solvent was removed under vacuum and the crude product was directly purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes) to afford pure **25** (50 mg, 40%) as a colorless syrup. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.50 (m, 2H), 1.55 - 1.64 (m, 3H), 1.69 - 1.90 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.02 (dd, *J* = 39.1, 16.4 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 19.2 (CH₂), 21.9 (CH₂), 27.8 (CH₃), 27.9 (CH₃), 31.3 (CH₂), 33.5 (C), 34.2 (CH₂), 39.5 (CH₂), 43.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 51.6 (CH₃),

69.2 (C), 124.5 (C), 133.9 (C), 173.2 (C). IR (film): 3505, 1729, 1450, 1359, 1200, 1166, 1071, 1011 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 275.1623, found: 275.1622.

Methyl-2-(5,5-dimethyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydronaphthalen-2-yl)acetate (27a) and methyl 2-(5,5-dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2-yl)acetate (27b)

To a solution of **21** (97 mg, 0.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL) was added Amberlyst A-15 (100 mg) and the mixture was stirred under reflux for 27 h, at which time TLC indicated no starting material remaining. Then, the reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated to yield a crude product which was chromatographed on silica gel (5% ether/hexanes) to yield the mixture **27a** and **27b** (ratio 1:1) (49 mg, 55%).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.76 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 4H), 1.97 - 2.28 (m, 4H), 2.53 (dd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.677 (s, 3H), 3.682 (s, 3H), 5.45 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.1 (CH_2), 19.4 (CH_3), 23.1 (CH_2), 23.3 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.8 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.1 (C), 33.2 (C), 35.5 (CH_2), 37.8 (CH_2), 39.7 (CH_2), 42.5 (CH_2), 42.9 (CH_2), 44.3 (CH), 51.73(CH_3), 51.75 (CH_3), 123.5 (CH), 123.8 (CH), 124.7 (C), 127.7 (C), 129.2 (CH), 131.2 (C), 131.6 (C), 135.5 (C), 172.0 (C), 172.2 (C). HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 256.1439, found: 256.1445.

Ethyl 3-oxo-2-((2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methyl)butanoate (28)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.938 (s, 3H), 0.942 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 - 1.42 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.52 - 1.58 (m, 4H), 1.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.0 (CH_3), 19.2 (CH_2), 20.5 (CH_3), 26.4 (CH_2), 28.5 (CH_3), 28.7 (CH_3), 29.3 (CH_3), 32.9 (CH_2), 34.8 (C), 40.0 (CH_2), 60.7 (CH), 61.3 (CH_2), 130.1 (C), 134.6 (C), 170.2 (C), 203.0 (C). IR (film): 1739, 1718, 1462, 1360, 1190, 1150, 1051, 1025 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 289.1780, found: 289.1772.

Methyl-3-oxo-5-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)pentanoate (29)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.7$ ($c = 38.0$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.81 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.00 - 1.18 (m, 3H), 1.32 - 1.68 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.75 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 18.95 (CH_2), 18.97 (CH_2), 19.4 (CH_3), 19.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 21.6 (CH_3), 33.3 (CH_3), 33.3 (C), 33.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 39.0 (C), 41.7 (CH_2), 43.9 (CH_2), 48.9 (CH_2), 51.9 (CH_3), 52.3 (CH), 126.9 (C), 138.8 (C), 167.6 (C), 202.5 (C). IR (film): 1750, 1719, 1654, 1672, 1447, 1319, 1238, 1151 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 343.2249, found: 343.2256.

Methyl 3-oxo-5-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)pentanoate (30)

$[\alpha]_D^{25} = +18.0$ ($c = 1.3$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.67 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.03 - 1.11 (m, 2H), 1.16 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 25.9, 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.38 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.43 - 1.66 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.77 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.84 - 1.99 (m, 2H), 2.33 - 2.46 (m, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 0.86$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.3 (CH_3), 17.3 (CH_2), 19.4 (CH_2), 21.7 (CH_3), 24.5 (CH_2), 33.63 (C), 33.67 (CH_3), 38.3 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.8 (C), 42.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 49.2 (CH_2), 52.3 (CH_3), 55.5 (CH), 56.1 (CH), 106.3 (CH_2), 148.3 (C), 167.7 (C), 203.1 (C). IR (film): 1749, 1717, 1646, 1457, 1437, 1318, 1236, 889, 667 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 343.2249, found: 343.2250.

3-oxo-5-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)pentanal (31):

$[\alpha]_D^{25} = +42.6$ ($c = 17.0$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.69 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 1.18 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.39 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.44 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 2.05 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.3 (CH_3), 19.1 (CH_2), 19.3 (CH_2), 21.7 (CH_3), 24.4 (CH_2), 33.63 (C), 33.64 (CH_3), 38.2 (CH_2), 38.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.8 (C), 42.1 (CH_2), 55.5 (CH), 56.2 (CH), 101.9 (CH), 106.4 (CH_2), 148.1 (C), 175.2 (CH), 196.4 (C). IR

(film): 1639, 1598, 1459, 1387, 1365, 1249, 890 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 313.2143, found: 313.2136.

Methyl-(E)-3,4-dihydro-2',2',6'-trimethyl-spiro[furan-2,1'-ciclohexane]-2-yliden acetate (32)

(10% ether/hexanes) (65 %) colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.17 - 1.71 (m, 5H), 1.74 - 1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.24 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.7 (CH_3), 21.3 (CH_2), 23.0 (CH_3), 24.7 (CH_3), 27.0 (CH_2), 30.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.7 (C), 36.4 (CH_2), 36.7 (CH), 50.4 (CH_3), 86.6 (CH), 96.8 (C), 169.6 (C), 178.9 (C). IR (film): 1750, 1706, 1633, 1436, 1362, 1127, 1106, 1043, 958, 817 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 343.2249, found: 343.2254.

4-metoxycarbonil-2',2',5,6'-tetramethyl-spiro[furan-2(3H),1'-ciclohexane] (33)

(10% ether/hexanes) (81%) colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.14 - 1.23 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 - 1.44 (m, 3H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.72 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.10 - 4.21 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.8 (CH_3), 14.5 (CH_3), 15.4 (CH_3), 21.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.6 (CH_3), 30.4 (CH_2), 34.6 (CH_2), 36.0 (CH_2), 36.7 (CH), 37.8 (C), 59.3 (CH_2), 94.0 (C), 101.9 (C), 166.4 (C), 168.3 (C). IR (film): 1701, 1648, 1384, 1241, 1247, 1074, 770 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 289.1780, found: 289.1772.

3-desacetoxyneundoin A (34)

(10% ether/hexanes) (90 %) colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 16.0$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.08 - 1.18 (m, 2H), 1.27 - 1.67 (m, 9H), 1.72 - 1.83 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.96 - 3.17 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.27 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 18.3 (CH₂), 21.4 (CH₂), 21.9 (CH₃), 26.5 (CH₂), 31.3 (2 CH₂), 31.8 (CH₂), 33.28 (CH₃), 33.30 (C), 36.7 (CH), 41.6 (CH₂), 42.4 (C), 46.8 (CH), 50.4 (CH₃), 86.7 (CH), 98.4 (C), 169.6 (C), 179.1 (C). IR (film): 1706, 1635, 1458, 1362, 1129, 1114, 1044, 964 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₂₀H₃₂O₃Na (M+Na⁺) 343.2249, found: 343.2254.

3-desacetoxy-17-metoxycarbonylneundoin A (35)

(15% ether/hexanes) (87%) colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 56.4$ (c = 10.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 1.30 (m, 3H), 1.31 - 1.62 (m, 7H), 1.65 - 1.84 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.96 - 3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.35 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.6 (CH₃), 16.7 (CH₃), 17.0 (CH₃), 17.6 (CH₂), 23.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 33.1 (C), 36.4 (CH₂), 36.7 (CH), 42.0 (CH), 47.5 (C), 50.5 (CH₃), 51.9 (CH₃), 87.1 (CH), 97.9 (C), 169.6 (C), 178.7 (C), 179.0 (C). IR (film): 1725, 1706, 1633, 1434, 1363, 1249, 1125, 957, 772 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₂₁H₃₂O₅Na (M+Na⁺) 387.2147, found: 387.2143.

(1R,4aR,4bS,7S,8S,8aS,10aR)-7,8-dihydroxy-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-tetradecahydrophenanthrene-1-carboxylic acid (37)

To a solution of **36** (10 g, 29.72 mmol) in dry AcOH (100 mL) was added 10% Pd/C (1 g) and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (3 atm) for 12 h. Then, the mixture was filtered through a silica gel pad and washed with ether (150 mL). The filtrate was washed with water (5 x 30 mL), NaHCO₃ (5 x 30 mL) and brine. The solvent was evaporated to yield **37** (9.56 g, 95 %) as a white solid. Mp: 148 °C. $[\alpha]_D^{25} = -9.8$ (c = 17.9, MeOH). ¹H RMN (CD₃COCD₃, 500 MHz) δ: 0.77 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.22 - 1.30 (m, 2H), 1.35 - 1.44 (m, 2H), 1.48 - 1.69 (m, 4H), 1.70 - 1.83 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.84 (br s, 2H), 3.13 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (CD₃COCD₃, 125 MHz) δ: 15.1 (CH₃), 16.9 (CH₃), 17.4 (CH₃), 18.2 (CH₃), 19.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 24.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 34.3 (CH), 37.0 (C), 37.9 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.8 (CH), 47.8 (C), 52.6 (CH), 54.9 (CH), 75.3 (C), 77.4 (CH), 180.1 (C). IR (KBr): 3389, 1695, 1455, 1386, 1261, 692 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₀H₃₄O₄Na (M+Na⁺) 361.2355, found: 361.2362.

(3aS,3bS,5aR,6R,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole-6-carboxylic acid (38)

To a solution of **37** (3.85 g, 11.37 mmol) in dry acetone (40 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (2.54 g, 24.4 mmol) and p-toluenesulphonic acid (95 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture was stirred under reflux for 4 h, at which time TLC showed no starting

material. Then, the solvent was removed under vacuum and ether – water (90 : 20 mL) was added. The phases were shaken, separated and the organic phase was washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (20 % ether/hexanes) to yield **38** (3.79 g, 88%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 34.1$ (c = 10.6, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.69 (ddd, *J* = 12.3, 12.3, 3.5 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 - 1.11 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18 - 1.31 (m, 2H), 1.39 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.54 - 1.66 (m, 5H), 1.67-1.84 (m, 4H), 1.98 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.1 (CH₃), 15.8 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.9 (CH₂), 19.2 (CH₃), 19.3 (CH₂), 24.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 29.5 (CH₃), 30.1 (CH₃), 33.1 (CH₂), 33.7 (CH), 36.3 (C), 37.1 (CH₂), 38.1 (CH₂), 40.3 (CH), 47.2 (C), 48.9 (CH), 51.2 (CH), 85.0 (CH), 85.6 (C), 108.3 (C), 184.8 (C). IR (film): 1695, 1368, 1236, 1215, 1038, 757 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₃₈O₄Na (M+Na⁺) 401.2668, found: 401.2676.

((3aS,5aR,6R,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-6-yl)methanol (39)

LiAlH₄ (0.53 g, 14.04 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **38** (4.43 g, 11.70 mmol) in dry diethyl ether (60 mL) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 5 h, at which time TLC showed no compound **38**. Then, acetone (0.5 mL) was slowly added at 0 °C and Et₂O –water (50 : 15 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine,

and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes) to give pure **39** (3.74 g, 88%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = -18.6$ (c = 10.8, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.64 (ddd, *J* = 12.4, 12.4, 3.5 Hz, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.80 - 1.07 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.10 - 1.35 (m, 4H), 1.36 - 1.67 (m, 7H) 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.74 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.98 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.4 (CH₃), 15.8 (CH₃), 17.8 (CH₃), 18.1 (CH₂), 19.2 (CH₃), 19.5 (CH₂), 21.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.3 (CH₂), 33.7 (CH), 35.4 (CH₂), 36.7 (C), 37.6 (C), 38.7 (CH₂), 40.1 (CH), 47.6 (CH), 51.0 (CH), 71.9 (CH₂), 85.2 (CH), 85.5 (C), 108.2 (C). IR (film): 3453, 1716, 1457, 1381, 1239, 1038, 771 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₄₀O₃Na (M+Na⁺) 387.2875, found: 387.2869.

(3aS,5aR,6R,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxole-6-carbaldehyde (40)

Pyridinium chlorochromate (PCC) (5 g, 13.29 mmol) was added to a stirred solution of **39** (3.71 g, 10.18 mmol) in dry CH₂Cl₂ (70 mL) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 4 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the reaction was worked up by the addition of ether (40 mL) and the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and washed with ether (60 mL). The filtrate was washed with 2N HCl (3 x 30 mL) and brine. The solvent was evaporated to

yield a crude product, which was chromatographed on silica gel (10% ether/hexanes) to yield **40** (3.02 g, 82%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.5$ ($c = 51.6$, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.68 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 0.80 - 1.14 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.17 - 1.28 (m, 2H), 1.33 - 1.54 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.55 - 1.68 (m, 3H), 1.76 - 1.86 (m, 2H), 1.98 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.20 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.2 (CH_3), 14.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 17.1 (CH_2), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 32.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 33.7 (CH), 35.8 (C), 38.1(CH_2), 40.3 (CH), 46.8 (CH), 49.6 (C), 50.9 (CH), 84.9 (CH), 85.5 (C), 108.3 (C), 206.5 (CH). IR (film): 1727, 1455, 1235, 1216, 1040, 864, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 385.2719, found: 385.2723.

(3aS,5aR,6R,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-6-yl formate (41)

m-Chloroperoxybenzoic acid (MCPBA, 70%; 7.38 g, 29.94 mmol), and NaHCO_3 (2.51 g, 29.94 mmol) were added to a stirred solution of **40** (3.62 g, 9.98 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) and the reaction was stirred under reflux for 3 h, at which time TLC indicated no starting material remaining. The reaction was quenched with sat. aq. Na_2SO_3 (30 mL) and stirred for an additional 15 min. Then, the organic solvent was removed under vacuum and ether (100 mL) was added. The organic phase was washed with sat. aq. NaHCO_3 (8 x 30 mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give **41** (3.25 g, 86%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52.8$ ($c = 20.3$, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.68 (ddd, $J = 12.1, 12.1,$

3.3 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 - 1.07 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.33 (ddd, $J = 25.6, 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.39 - 1.75 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.99 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 12.8, 6.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.50 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.7 (CH_3), 15.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_2), 19.5 (CH_2), 20.3 (CH_3), 20.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 29.5 (CH_3), 30.2 (CH_3), 32.7 (CH_2), 33.7 (CH), 37.7 (CH_2), 37.8 (C), 38.2 (CH_2), 40.1 (CH), 51.0 (CH), 53.1 (CH), 84.9 (CH), 85.5 (C), 87.3 (C), 108.3 (C), 160.5 (CH). IR (film): 1721, 1448, 1385, 1189, 1040, 861, 772 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 401.2668, found: 401.2677.

(3aS,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,9a-tetramethyl-4,5,9,9a,9b,10,11,11a-octahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7(3aH,3bH,8H)-one (42)

Pyridinium chlorochromate (PCC) (1.55 g, 7.20 mmol), pyridine (0.62 g, 7.80 mmol) and celite (1 g) were added to a stirred solution of **9** (0.4 g, 1.20 mmol) in benzene – CH_2Cl_2 (30 – 15 mL) and the mixture was kept stirring at reflux under argon atmosphere for 4 days, at which time TLC showed no remaining starting material. Following the same work-up used to prepare **40**, a crude product, was obtained which by chromatography on silica gel (30% ether/hexanes) gave **42** (270 mg, 65%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.6$ ($c = 7.6$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.87 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.68 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 5.5$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.79 - 1.93 (m, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 2.12 (ddd, $J = 14.3, 14.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 12.8, 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 2H), 2.77 (ddd, $J = 14.7, 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN

(CDCl₃, 125 MHz) δ : 11.1 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 19.2 (CH₃), 20.1 (CH₂), 25.7 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.6 (CH₃), 30.3 (CH₃), 32.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.7 (CH), 34.7 (CH₂), 39.0 (C), 40.4 (CH), 48.8 (CH), 84.1 (CH), 85.4 (C), 108.5 (C), 128.4 (C), 162.4 (C), 198.7 (C). IR (film): 1669, 1376, 1366, 1237, 1214, 1039, 772, 668 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₂H₃₄O₃Na (M+Na⁺) 369.2406, found: 369.2411.

(3aS,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-decahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7(3aH,3bH,8H)-one (43)

A solution of enone **42** (253 mg, 0.73 mmol) in THF - ^tBuOH (5 : 1 mL) was added under argon atmosphere to NH₃ (3 mL) at -78°C and the mixture was stirred for 5 min. Li (51 mg, 7.3 mmol) was added and the mixture was stirred at -40°C for 3 h. Then, it was added metil iodide (136 μ L, 2.19 mmol), and stirred for an additional 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the mixture was allowed to warm at room temperature, and ether – water (60 : 20 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic layer was washed with 2N HCl (20 mL), water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered.. Removal of the solvent gave a crude product which was purified by flash chromatography column on sílica gel (20% ether/hexanes), affording **43** (225 mg, 85%) as a colorles syrup. $[\alpha]_D^{25} = -39.8$ (c = 19.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.63 (ddd, *J* = 12.1, 12.1, 3.4 Hz, 1H), 0.85 - 1.13 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.20 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.3, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 1.94 - 2.07 (m, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 15.4, 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 15.3, 13.2, 6.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125

MHz) δ : 13.5 (CH₃), 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.9 (CH₂), 21.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.8 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.1 (CH₂), 33.7 (CH), 34.5 (CH₂), 36.5 (C), 37.8 (CH₂), 40.2 (CH), 47.7 (C), 50.3 (CH), 54.6 (CH), 84.8 (CH), 85.6 (C), 108.3 (C), 216.9 (C). IR (film): 1707, 1457, 1366, 1241, 1039, 667 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₃₈O₃Na (M+Na⁺) 385.2719, found: 385.2724.

(3aS,7S,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7-ol (44):

Sodium borohydride (89 mg, 2.36 mmol) was added to a stirred solution of **43** (345 mg, 0.95 mmol) in EtOH (5 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min, at which time TLC showed no **43**. The reaction mixture was quenched with water (1 mL), and the solvent was evaporated. The crude product was diluted with ether – water (30 : 10 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine and the organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated to give **44** (309 mg, 89%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = -32.8$ (c = 4.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.55 (ddd, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 0.76 - 1.08 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.20 (ddd, *J* = 24.0, 10.8, 3.5 Hz, 1H), 1.34 (ddd, *J* = 25.9, 13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.39 - 1.68 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 1.91 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 12.7, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 13.9 (CH₃), 15.5 (CH₃), 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.5 (CH₂), 21.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.2 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.6 (CH₂), 33.7 (CH), 36.7 (C), 37.3

(CH₂), 38.9 (C), 40.0 (CH), 51.0 (CH), 53.9 (CH), 79.0 (CH), 85.1 (CH), 85.5 (C), 108.2 (C). IR (film): 3438, 1637, 1367, 1237, 1037, 756 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₄₀O₃Na (M+Na⁺) 387.2875, found: 387.2868.

(3aS,7S,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-tetradecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7-yl acetate (45):

To a solution of **44** (376 mg, 1.03 mmol) in pyridine (5 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (2 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC showed no starting material. Then, the reaction mixture was cooled at 0 °C, water (5 mL) was added to quench the reaction and the mixture was stirred for an additional 10 min. Then, it was diluted with ether - water (40 : 10 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water (10 mL), 2N HCl (4 x 10 mL), again water (10 mL), sat. aq. NaHCO₃ (4 x 10 mL), brine, and the organic phase was dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (10 % ether/hexanes) gave **45** (385 mg, 92%) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = 26.7$ (c = 4.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.57 (ddd, *J* = 12.1, 12.1, 3.5 Hz, 1H), 0.86 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.40 - 1.41 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 - 1.70 (m, 7H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 1.98 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.0 (CH₃), 15.8 (CH₃), 16.7 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.5 (CH₂), 21.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 23.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.2 (CH₃), 29.5 (CH₃), 30.2 (CH₃), 33.5 (CH₂), 33.7 (CH), 36.6 (C), 36.9 (CH₂), 37.8 (C), 40.0 (CH), 50.9 (CH), 54.0 (CH), 80.9 (CH), 85.0 (CH), 85.6 (C), 108.2 (C),

170.9 (C). IR (film): 1734, 1456, 1366, 1240, 1031 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 429.2981, found: 429.2979.

(3aS,3bS,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-3b,4,9,9a,9b,10,11,11a-octahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7(3aH,6H,8H)-one (46):

Potassium *tert*-butoxide (155 mg, 1.38 mmol) was added to a stirred solution of **42** (400 mg, 1.15 mmol) in dry THF (20 mL) under an argon atmosphere and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. Then, methyl iodide (0.072 mL, 1.38 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 1 h, at which time TLC showed no starting material. The mixture was concentrated in vacuo to give a crude product, which was diluted with ether – water (40 : 10 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel

(5% ether/hexanes), affording 340 mg of **46** (82%), as colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.9$ ($c = 22.6$, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.81 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.35 - 1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.68 (ddd, $J = 13.5, 11.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.75 - 1.91 (m, 4H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 2.43 - 2.61 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.8 (CH_3), 18.8 (CH_3), 19.3 (CH_3), 20.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 27.2 (CH_3), 29.5 (CH_3), 30.07 (CH_3), 30.09 (CH_3), 31.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 33.7(CH_2), 34.1 (CH), 36.3 (CH), 37.4 (C), 44.9 (CH), 48.6 (C), 85.3 (CH), 85.9 (C), 108.7 (C), 119.8 (CH), 149.1 (C),

216.2 (C). IR (film): 2961, 2873, 1710, 1464, 1380, 1238, 1040, 668 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 383.2562, found: 383.2555.

(3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-

3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7-ol (47):

Sodium borohydride (84 mg, 2.22 mmol) was added to a stirred solution of **46** (323 mg, 0.90 mmol) in EtOH (5 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min, at which time TLC showed no **46**. Following the same work-up used to prepare **44**, **47** (292 mg, 90%) was obtained as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84.0$ ($c = 20.6$, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.35 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.66 - 1.92 (m, 8H), 1.99 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.8 (CH_3), 19.1 (CH_3), 19.3 (CH_2), 20.8 (CH_3), 23.5 (CH_3), 25.9 (CH_2), 27.22 (CH_2), 27.24 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.9 (CH_3), 33.4 (CH_2), 34.1 (CH), 35.6 (CH), 36.3 (CH_2), 37.2 (C), 41.5 (C), 47.1 (CH), 77.4 (CH), 85.8 (C), 85.9 (CH), 108.5 (C), 120.0 (CH), 149.1 (C). IR (film): 3470, 1467, 1367, 1238, 1040, 866, 756 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 385.2719, found: 385.2724.

(3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aS)-11a-isopropyl-2,2,6,6,9a-pentamethyl-

3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-dodecahydrophenanthro[2,1-d][1,3]dioxol-7-yl acetate (48):

To a solution of **47** (376 mg, 1.04 mmol) in pyridine (5 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (2 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC showed no starting material. Following the same work-up used to prepare **45**, a crude product, was obtained which by chromatography on silica gel. (10 % ether/hexanes) gave **48** (399 mg, 95%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.6$ ($c = 32.8$, CHCl_3). RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.68 - 1.92 (m, 8H), 1.98 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J = 4.5, 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.9 (CH_3), 19.1 (CH_3), 19.4 (CH_2), 20.9 (CH_3), 21.3 (CH_3), 23.7 (CH_2), 24.8 (CH_3), 25.9 (CH_2), 27.2 (CH_3), 29.4 (CH_3), 30.0 (CH_3), 33.4 (CH_2), 34.1 (CH), 35.7 (CH), 35.9 (CH_2), 37.2 (C), 40.3 (C), 47.0 (CH), 79.4 (CH), 85.9 (CH), 85.9 (C), 108.6 (C), 120.6 (CH), 148.3 (C), 170.7 (C). IR (film): 1736, 1468, 1367, 1241, 1035, 757 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 427.2824, found: 427.2831.

(2S,4aR,5S,8aR)-6-formyl-1,1,4a-trimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-decahydronaphthalen-2-yl acetate (49):

Lead (IV) acetate (598 mg, 1.35 mmol) was added to a solution of **8** (415 mg, 1.13 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 5 min, at which time TLC showed no **8**. The reaction was filtered through a silica gel pad and washed with ether (30 mL). The organic phase was then washed with 5% aq. NaHSO_3 (10 mL), sat. aq. NaHCO_3 (3 x 10 mL) and brine, and dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent in vacuum gave a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (15 % ether/hexanes) to yield **49** (396 mg, 96%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.9$ ($c = 33.1$,

CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.80 - 0.98 (m, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 1.039 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.041 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 - 1.47 (m, 3H), 1.53 - 1.87 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.25 - 2.39 (m, 2H), 2.45 - 2.57 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 9.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.0 (CH₃), 16.5 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.2 (CH₃), 19.8 (CH₂), 21.2 (CH₃), 22.9 (CH₂), 23.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.1 (CH₃), 36.4 (CH₂), 37.6 (C), 37.7 (C), 40.7 (CH), 41.0 (CH₂), 50.0 (CH), 53.5 (CH), 53.8 (CH), 80.4 (CH), 170.8 (C), 204.8 (CH), 213.8 (C). IR (film): 1731, 1711, 1465, 1369, 1246, 1032, 751 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₂H₃₆O₄Na (M+Na⁺) 387.2511, found: 387.2508.

(2S,4aR,5S,8aR)-6-(hydroxymethyl)-1,1,4a-trimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-decahydronaphthalen-2-yl acetate (50):

To a solution of **49** (387 mg, 1.06 mmol) in THF (20 mL) was added 50% aqueous solution of Raney Nickel (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 20 min, at this time TLC showed no **49**. Then, the reaction mixture was filtered through a silica gel – Na₂SO₄ (10 : 2 g), washed with acetone (10 mL) and concentrated to give pure **50** (366 mg, 94 %) as colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = -0.9$ (c = 8.8, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.65-0.96 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 6H), 0.98 - 1.40 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.46 - 1.69 (m, 4H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.44 - 2.57 (m, 2H), 3.48 - 3.59 (m, 2H), 4.39 (dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 14.1 (CH₃), 16.5 (CH₃), 18.2 (CH₃), 18.3 (CH₃), 20.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 21.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 28.1 (CH₃), 30.5 (CH₂), 37.0 (CH₂), 37.8 (C), 38.1 (C), 40.9 (CH), 41.2 (CH), 41.9 (CH₂), 51.3 (CH), 54.2 (CH), 65.6 (CH₂), 80.5 (CH), 170.9 (C), 215.3 (C). IR (film): 3490,

1733, 1715, 1458, 1367, 1246, 1031 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 389.2668, found: 389.2673.

(2S,4aR,5S,8aR)-1,1,4a-trimethyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-6-(tosyloxymethyl)-decahydronaphthalen-2-yl acetate (51):

To a solution of **50** (320 mg, 0.87 mmol) in pyridine (5 ml) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (215 mg, 1.13 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h, at which time TLC showed no starting material. Then, it was diluted with ether (40 mL) and washed with 2N HCl (3 x 20 mL) and brine, and the organic phase was dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15 % ether/hexanes) to yield **50** (391 mg, 86%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.5$ ($c = 10.9$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.73 - 0.91 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.825 (s, 3H), 0.833 (s, 3H), 1.03 - 1.37 (m, 2H), 1.055 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.060 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 4H), 1.64 - 1.75 (m, 3H), 1.78 (ddd, $J = 13.2, 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J = 12.5, 9.6, 4.0$ Hz, 2H), 4.44 (dd, $J = 11.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.8 (CH_3), 16.5 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.2 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.6 (CH_3), 22.0 (CH_2), 23.6 (CH_2), 28.0 (CH_3), 30.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 37.7 (C), 38.0 (C), 39.1 (CH), 40.8 (CH), 41.6 (CH_2), 51.0 (CH), 53.8 (CH), 73.2 (CH_2), 80.6 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 133.0 (C), 144.8 (C), 170.8 (C), 214.1 (C). IR (film): 1731, 1713,

1363, 1246, 1177, 667 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_6$ SNa ($\text{M}+\text{Na}^+$) 543.2756, found: 543.2757.

Isopropyl-3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-acetoxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoate (52):

To a solution of **7** (367 mg, 0.68 mmol) in HMPA (5 mL) were added NaI (123 mg, 0.82 mmol) and the reaction mixture was stirred at 150 °C for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, ether (40 mL) was added and the organic phase was washed with brine (8 x 15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (10 % ether/hexanes) to yield **52** (209 mg, 84%) as a colorless syrup. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.0$ ($c = 7.1$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.13 - 1.45 (m, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.52 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.99 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 19.2 (CH_2), 21.3 (CH_3), 21.87 (CH_3), 21.91 (CH_3), 23.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 28.2 (CH), 33.4 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.0 (C), 39.2 (C), 54.7 (CH), 55.8 (CH), 67.4 (CH), 80.6 (CH), 107.0 (CH_2), 147.2 (C), 170.9 (C), 173.5 (C). IR (film): 1732, 1372, 1243, 1109, 1029, 773, 669 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4$ Na ($\text{M}+\text{Na}^+$) 387.2511, found: 387.2509.

3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hydroxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoic acid (53):

2N KOH in MeOH (1 mL) and water (0.1 mL) was added to a solution of **52** (197 mg, 0.54 mmol) in MeOH (5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the solvent was removed in vacuum and ether – water (30 : 10 mL) was added, and the phases were shaken and separated. 2N HCl (2 mL) was added slowly to the aqueous phase and the mixture was diluted with ether (30 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford pure **53** (109 mg, 72%) as a colourless syrup.

$[\alpha]_D^{25} = +26.1$ ($c = 4.2$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.70 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.09 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.18 - 1.44 (m, 3H), 1.54 - 1.92 (m, 6H), 1.96 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J = 12.8, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.5, 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.87 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.3 (CH₃), 15.4 (CH₃), 18.9 (CH₂), 23.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 28.3 (CH₃), 32.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 38.0 (CH₂), 39.1 (C), 39.4 (C), 54.5(CH), 55.8 (CH), 78.8 (CH), 106.9 (CH₂), 147.2 (C), 179.2 (C). IR (film): 3446, 1704, 1652, 1457, 1029, 770, 668 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₁₇H₂₈O₃ Na (M+Na⁺) 303.1936, found: 303.1941.

4-((1S,4aR,6S,8aR)-6-hydroxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)butan-2-one (54):

MeLi in diethoxymethane (3.0M, 0.5 mL, 1.5 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **53** (100 mg, 0.36 mmol) in dry diethyl ether (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 48 h, at which time TLC showed no compound **53**. Then, water (0.5 mL) was slowly added at 0 °C and Et₂O –water

(30 : 15 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (30% ether/hexanes) to give pure **54** (84 mg, 85%) as a colourless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +5.0$ (c = 3.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.69 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.08 (dd, *J* = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.15 - 1.34 (m, 3H), 1.39 (ddd, *J* = 25.9, 13.0, 4.4 Hz, 1H), 1.53 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.88 (m, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 12.9, 12.9, 4.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 12.8, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.84 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.3 (CH₃), 15.4 (CH₃), 17.5 (CH₂), 24.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 36.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 39.1 (C), 39.5 (C), 42.7 (CH₂), 54.6 (CH), 55.9 (CH), 78.8 (CH), 106.7 (CH₂), 147.7 (C), 209.2 (C). IR (film): 3422, 1712, 1456, 1363, 1163, 889, 670 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₈H₃₀O₂Na (M+Na⁺) 301.2143, found: 301.2139.

Methyl 5-((1S,4aR,6S,8aR)-6-(methoxycarbonyloxy)-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)-3-oxopentanoate (55):

HNa (60%, 112 mg, 2.8 mmol) and dimethylcarbonate (1.01 mg, 11.2 mmol) were added to a stirred solution of **54** (160 mg, 0.56 mmol) in benzene (15 mL) and the mixture was kept stirring at reflux under argon atmosphere overnight, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, water (1 mL) was slowly added at 0 °C and ether–water (50 : 20 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes) to give pure **55** (188 mg, 83%) as a

colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 33.7$ ($c = 8.1$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.13 - 1.46 (m, 3H), 1.51 - 1.75 (m, 3H), 1.80 - 2.02 (m, 4H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 2.64 - 2.80 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (dd, $J = 12.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.3 (CH_3), 16.4 (CH_3), 17.4 (CH_2), 23.7 (CH_2), 24.2 (CH_2), 28.1 (CH_3), 36.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.2 (C), 39.3 (C), 42.0 (CH_2), 49.1 (CH_2), 52.3 (CH_3), 54.5 (CH_3), 54.6 (CH), 55.5 (CH), 85.1 (CH), 107.0 (CH_2), 147.2 (C), 155.7 (C), 167.6 (C), 202.8 (C). IR (film): 1745, 1718, 1442, 1271, 974, 793 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.2253, found: 417.2249.

Synthesis of (56):

(15% ether/hexanes) (90%) colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = + 23.0$ ($c = 6.0$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30 - 1.46 (m, 4H), 1.51 - 1.74 (m, 5H), 1.75 - 1.85 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (dd, $J = 11.9, 4.5$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.5 (CH_3), 16.4 (CH_3), 16.8 (CH_3), 20.8 (CH_2), 23.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.9 (CH_3), 29.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 36.5 (CH), 37.9 (C), 41.9 (C), 46.2 (CH), 50.5 (CH_3), 54.6 (CH_3), 84.6 (CH), 87.3 (CH), 97.7 (C), 155.7 (C), 169.5 (C), 178.4 (C). IR (film): 1746, 1706, 1633, 1441, 1273, 1128, 1108, 968, 956, cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.2253, found: 417.2253.

3-Hydroxyneogundoin A (57):

2N KOH in MeOH (1 mL) was added to a solution of **56** (132 mg, 0.34 mmol) in MeOH (10 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the solvent was removed in vacuum and ether – water (50 : 15 mL) was added, and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (25% ether/hexanes) to give **57** (100 mg, 90 %) as a colorless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +11.5$ (c = 6.7, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.25 - 1.50 (m, 4H), 1.52 - 1.69 (m, 4H), 1.79 (ddd, *J* = 13.5, 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.4, 11.7, 7.5 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 11.4, 7.5, 2.0 Hz, 1H) 3.03 (ddd, *J* = 11.5, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 11.7, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 11.8, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.28 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.4 (CH₃), 15.5 (CH₃), 16.8 (CH₃), 21.1 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.5 (CH₂), 31.1 (CH₂), 31.6 (CH₂), 36.5 (CH), 38.8 (C), 42.1 (C), 46.0 (CH), 50.5 (CH₃), 78.3 (CH), 87.0 (CH), 98.0 (C), 169.5 (C), 178.8 (C). IR (film): 1667, 1630, 1364, 1126, 1045, 961, 815, 756 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₀H₃₂O₄Na (M+Na⁺) 359.2198, found: 359.2205.

Acknowledgement. The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalusia (Project P07-FQM-03101 and assistance to the FQM-348 group) for financial support. R. T. thanks the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

Acknowledgement. The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalusia (Project P07-FQM-03101 and assistance to the FQM-348 group) for financial support. R. T. and M. J. C. thank the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

Supporting Information Available. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra for compounds **3**, **4**, **6**, **7**, **8**, **9**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **22**, **25**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52**, **53**, **54**, **55**, **56**, **57**. This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.<http://pubs.acs.org>.

References and Footnotes

[‡] Universidad de Almería

- 1.- Zheng, C. – J.; Huang, B. – K.; Wang, Y.; Ye, Q.; Han, T.; Zhang, Q. – Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 175-181.
- 2.- Kinchi, F.; Matsuo, K.; Ito, M.; Qui, T. – K.; Honda, G. *Chem. Pharm.Bull.* **2004**, *52*, 1492-1494.
- 3.- Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11204-1212.
- 4.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **2000**, 197-200.

- 5.- Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4453; **2005**, *46*, 1075; **2005**, *46*, 3755.
- 6.- (a) Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelli, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1935. (b) Mori, K.; Aki, S.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 319.
- 7.- For recent examples of β -ketoesters decarboxylation mediated by palladium see: Marinescu, S. C. ; Nishimata, T.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1039-1042.
- 8.- Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; González-Coloma, A.; Pardo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2182
- 9.- Unpublished results.
- 10.- Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Aparicio, M. *Synlett* **1999**, 713-716.

NIS-PPh₃: A Selective Reagent for the Spiroannulation of *o*-Allyl Phenols. Total Synthesis of Corallidictyal D

M^a José Cano, Rubén Tapia, Hanane Bouanou, Rachid Chahboun, Enrique Alvarez-Manzaneda*

Dedication ((optional))

During the last decades a variety of spirodihydrobenzofuran derivatives and related compounds, characterized by its wide and potent biological activities have been isolated from different natural sources. Representative examples are corallidictyal B (**1**) and D (**2**), two spirosesquiterpene aldehydes isolated from the marine sponge *Aka coralliphaga*, with protein kinase C inhibitory activity,^[1] the complement inhibitor K-76 (**4**),^[2] the antiviral stachybotrydial (**5**)^[3] and the myo-Inositol Monophosphatase (IMPase) inhibitor named L-671,776 (**6**).^[4] A variety of spirodihydrobenzofuran lactams have been isolated from the cultures of different *Stachybotrys* species, such as compounds **7-11**, with pancreatic cholesterol esterase inhibitor activity,^[5] and lactams **12-15**, antagonists of endothelin and inhibitors of HIV-1 protease.^[6] More recently, liphagal (**3**), a metabolite with selective PI3K kinase inhibitory activity, structurally related with compounds **1** and **2**, have also been reported.^[7]

Despite the relevant biological activities and the interesting sterically constrained spiro structure of the above mentioned compounds only a few syntheses have been reported for some of these compounds; in all cases, the key step is the spiroannulation of the suitable drimane (bicyclic sesquiterpene) phenol. Corey et al. synthesized K-76 (**4**), after cyclization utilizing a THF –ethylene glycol – 2N hydrochloric acid mixture.^[2a] Three years later, McMurry et al. described the synthesis of compound **4**, utilizing cationic resin as the cyclizing agent.^[2b] More recently, Kende et al. have reported the synthesis of stachybotrylactam (**12**), also utilizing

cationic resin.^[8] In all cases a mixture of spirodihydrobenzofuran and benzopyran in a 1.7-3.5:1.0 ratio was obtained.

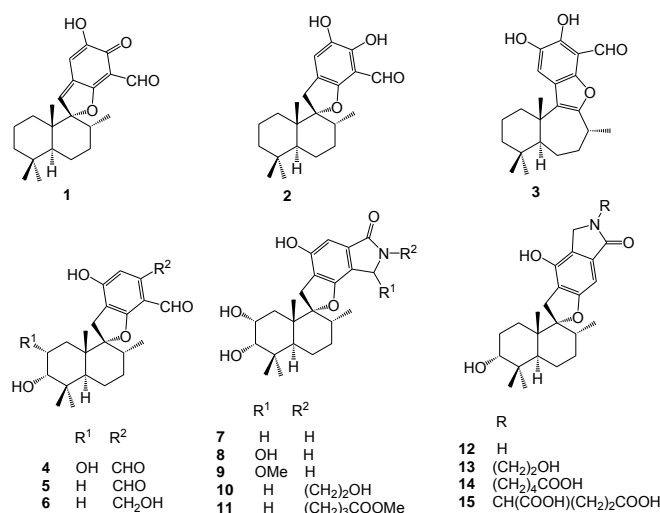


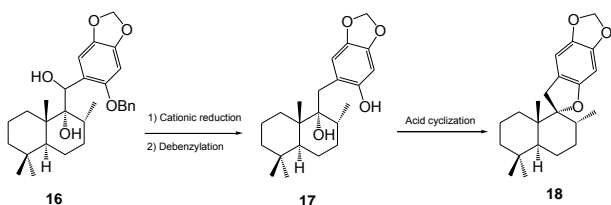
Figure 1. Bioactive spirodihydrobenzofurans and related metabolites.

The interest of the above mentioned metabolites encouraged us to develop the first synthetic access to some of them. After synthesizing liphagal (**3**),^{7b} we undertook the synthesis of corallidictyal D (**2**), a potential agent suitable in cancer therapies and in treatment of inflammatory and cardiovascular diseases. At a first sight, diol **16**, an intermediate in our synthesis of liphagal (**3**), could also be a suitable precursor of corallidictyal D (**2**). The related spirocompound **18** would be obtained after removal of the benzylic hydroxyl group, debenzoylation and subsequent acid cyclization of the resulting hydroxyphenol **17** (Scheme 1). However, all attempts of removing the benzylic hydroxyl group were unsuccessful; in all cases the cycloheptanone derivative resulting from the pinacol rearrangement was obtained as the main product together with a little amount of hydroxyphenol **17**. The treatment of the latter under

Department of Organic Chemistry
Institut of Biotechnology, University of Granada
Campus Fuentenueva s.n., 18071 Granada (Spain)
Fax: (+) (34) 958 24 80 89
E-mail: eamr@ugr.es

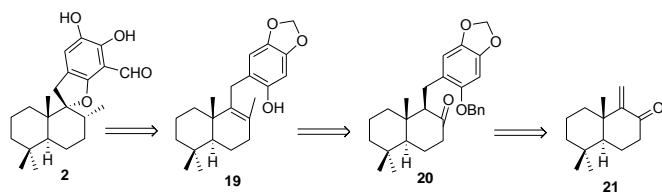
Supporting information for this article is available on the WWW under
<http://www.chemeurj.org/> or from the author.

acidic conditions gave the benzopyran derivative together with a little quantity of spirocompound **18**.



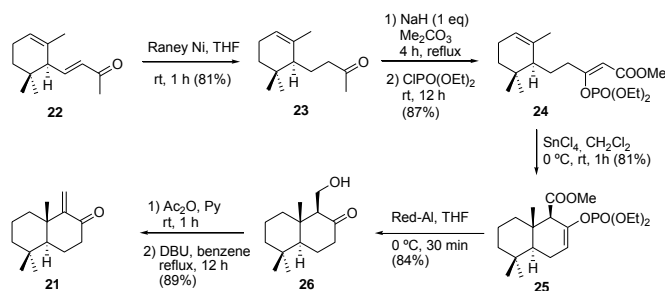
Scheme 1. A first synthetic approach to corallidictyal D (**2**) from diol **16**.

This failure led us to plan an alternative synthesis of the spirodihydrobenzofuran skeleton, utilizing a suitable spiroannulation process of the sesquiterpene phenol **19** as the key step. This will be synthesized from ketone **20**, obtained after the Friedel-Crafts alkylation of the suitable sesamol (3,4-methylenedioxyphenol) derivative with the α,β -enone **21** (Scheme 2).



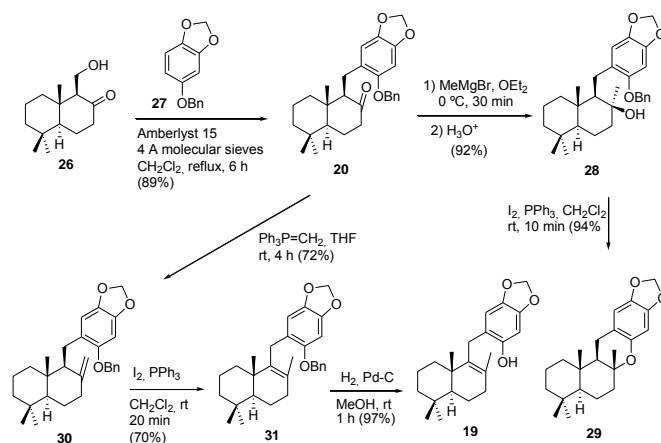
Scheme 2. Retrosynthesis of corallidictyal D (**2**).

(\pm)- α,β -Enone **21** has been synthesized from the corresponding bicyclic β -ketoester (4 steps, 60% global yield),^[9] prepared from β -ionone through a three-step sequence involving Bu_3SnH regioselective 1,4-reduction to dihydro- β -ionone,^[10] followed by methoxycarbonylation and stereoselective SnCl_4 catalysed cyclization (60% global yield from β -ionone to bicyclic β -ketoester).^[11] The alternative synthesis of bicyclic β -ketoester starting from α -ionone (**22**) has also been reported, but has serious drawbacks. Even though the regioselective conjugated reduction to dihydro- α -ionone (**23**) can be carried out in a more convenient way,^[12] the SnCl_4 mediated cyclization of the corresponding monocyclic β -ketoester is not stereoselective, affording a mixture of the desired A/B *trans*-fused β -ketoester and its *cis*-fused stereoisomer, among other compounds.^[13]



Scheme 3. Synthesis of α,β -enone **21** from α -ionone (**22**).

In spite of this considerable disadvantage, the possibility of using enantiomerically pure α -ionone (**22**)^[14] as starting material, which makes feasible the enantiospecific synthesis of the target compound **2**, as well as the easy 1,4-reduction of enone **22**, realizable in the gram scale utilizing Nickel Raney,^{12c} prompted us to investigate a synthetic sequence from α -ionone (**22**) to α,β -enone (**21**), which circumvents the problem of the lack of stereoselectivity during the obtention of the *trans*-decalone skeleton starting from α -ionone (**22**). Scheme 3 shows the alternative sequence we have developed to achieve this goal. The key step is the SnCl_4 catalyzed cyclization of enol phosphate **24** which takes place with complete regio- and stereoselectivity to give the bicyclic derivative **25**.^[15] The selective 1,4-reduction of dienone **22** has been achieved by treating with Raney Ni.^{12c} The enol phosphate **24** was obtained in one-pot reaction after treating the methyl ketone **23** with one equivalent of NaH and successively with Me_2CO_3 and $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$. Treatment of compound **24** with SnCl_4 in dichloromethane at 0 °C gave with complete regio- and stereoselectivity the bicyclic enol phosphate **25**, which was transformed into the hydroxy ketone **26** by treating with red-Al at 0 °C. Finally, the α,β -enone **21** was obtained after acetylation of compound **26** and further treatment with DBU. All the sequence steps from dienone **22** to enone **21**, including the cyclization from **24** to **25**, proceed satisfactorily in the gram-scale.



Scheme 4. Synthesis of sesquiterpene phenol **19**.

Then, the preparation of intermediate sesquiterpene phenol **19**^[16] was tackled. The merosesquiterpene skeleton of this type of compounds has been most frequently created utilizing a two-synthon strategy, involving in most cases the reaction of a drimane (bicyclic sesquiterpene) electrophile with a nucleophilic phenol derivative, usually an aryllithium compound.^[17] However, this procedure has some drawbacks, such as a greater difficulty in handling which make less feasible a larger scale synthesis. For this reason we have chosen an alternative method developed in recent years in our laboratory, which involves the cationic-resin-promoted Friedel-Crafts alkylation of the suitable phenol derivative with the *nor*-drimane α,β -enone **21**.^[17] Although aryl ketone **20** can be obtained efficiently after the treatment of α,β -enone **21** with benzyl ether **27**, easily prepared from commercial sesamol, in the presence of the cationic resin Amberlyst A-15, this process has been shortened utilizing the hydroxy ketone **26** instead of the unsaturated compound **21**. Treatment of ketone **20** with MeMgI gave the expected tertiary

alcohol **28**, which, interestingly, when was reacted with I₂ and PPh₃ gave the benzopyrane **29**,¹⁶ instead of the expected dehydrated derivative **31**. This was obtained in an alternative way, after the olefination of ketone **20** and the further isomerization to the most stable tetrasubstituted compound **31**, by treating with I₂ and PPh₃. The alkenyl phenol **19** was finally obtained after hydrogenation (Scheme 4).

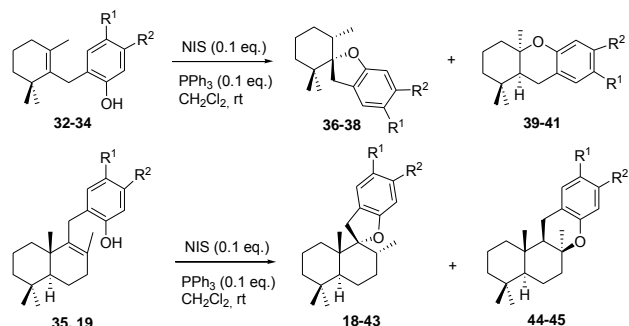


Table 1. treatment of some *o*-allyl phenols with NIS_PPh3

Entry	<i>o</i> -Allyl phenol	R1	R2	Time	Products
1	32	H	H	15 h	36+39 (4.0:1) (87%)
2	33	Me	H	12 h	37+40 (4.0:1) (89%)
3	34	-OCH ₂ O-	-	14 h	38+41 (3.5:1) (86%)
4	35	OMe	OMe	12 h	42+44 (5.0:1) (85%)
5	19	-OCH ₂ O-	-	10 h	18+45 (6.0:1) (90%)
6	19	-OCH ₂ O-	-	14 h	18+45 (10.0:1) (85%) ^[a]

[a] 1 g of compound **19** was cyclized.

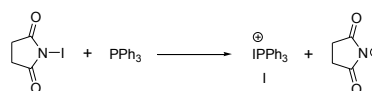
Next, the spiro annulation of C and D ring of target compound was undertaken. Hydroalkoxylation of unactivated olefins have been commonly achieved through nucleophilic additions catalyzed by transition-metal complex, such as platinum,^[18] ruthenium,^[19] palladium^[20] and gold,^[21] catalyzed by Lewis acids, such as Et₂AlCl^[22] and BF₃·OEt₂^[23] and catalyzed by Bronsted acids, including 2-naphthalenesulfonic, *p*-toluenesulfonic and sulfuric acid^[23a] and trifluoromethanesulfonic acid.^[24] Most of these procedures involve harsh conditions. The intramolecular hydroalkoxylation of alkenylphenols similar to compound **19**, catalyzed by Lewis^{22,23a} and by Bronsted acids,^{23a} have been previously reported. In all cases, the corresponding benzopyran derivatives, as a mixture of 8-epimers was obtained, being the C8β-Me isomer, similar to compound **29**, the major constituent. As indicated above, McMurry^{2b} and Corey,^{2a} reported the obtention of the corresponding spirodihydrobenzofurans, when the cyclization was accomplished with hydrochloric acid and cationic resin, respectively; however, the desired product was obtained together with a considerable amount of the corresponding benzopyran derivative. Recently, continuing our studies on the use of PPh₃ and

iodine derivatives,^[25] we have found that some alkenyl phenols after treatment with NIS and PPh₃ undergo cyclization providing the corresponding spirodihydrobenzofuran derivatives. In table 1 the reaction of several *o*-(β-cyclogeranyl)phenols and *o*-drimenylphenols with catalytic NIS-PPh₃ in dichloromethane at room temperature is shown. As it can be seen, in the worst case a 3 : 1 mixture of spirodihydrobenzofuran and benzopyran derivative results. The treatment of compounds **32-34** with cationic resin gave almost exclusively the benzopyran compounds, as a mixture of *cis* and *trans* isomers, while the drimenyl phenols **35** and **19** provided a mixture of spirodihydrobenzofurans and benzopyrans, as the C8β-Me epimer, in an 1 : 7 approximate proportion. These alkenyl phenols remained unaltered after treatment under the Corey's conditions.

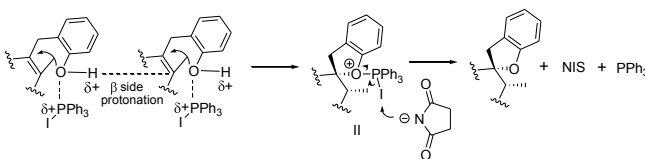
A first fact that must be considered in rationalizing the results obtained with the NIS-PPh₃ system is the complete *anti* stereoselectivity of the addition process, which is unprecedented in this type of reactions. Under the conditions previously described in the literature, the hydroalkoxylation process is not stereoselective, obtaining the products resulting from the *syn* and *anti* addition. Depending upon the structure of the olefin, the acid-catalyzed addition can proceed in a stepwise manner, involving an intermediate carbocation, or through a concerted process. Theoretical studies carried out in concerted acid-catalyzed additions show that the transition state for the *syn* addition is more stable to that for the *anti* addition; this fact is attributed to the formation of strong hydrogen bonding between the OH group of phenol and one of the oxygens of the acid.^{21d}

When the NIS-PPh₃ system is utilized an *anti* concerted process, precluding the formation of an intermediate carbocation, must take place. A possible mechanism, in which the phenol acts simultaneously as a nucleophile and a proton donor, is depicted in scheme 5.

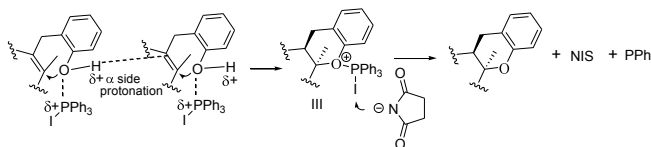
Formation of phosphonium ion I:



Formation of spirodihydrobenzofuran derivative:



Formation of benzopyran derivative:

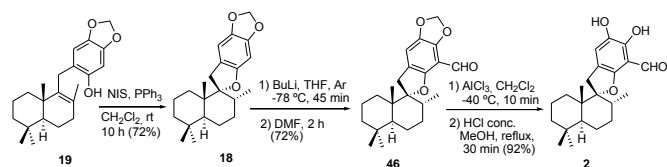


Scheme 5. A possible mechanism for the NIS-PPh₃ mediated cyclization of *o*-allyl phenols.

The OH group, activated by the fosfonium ion **I**, can transfer the proton by the β side of the olefinic bond of the adjacent molecule, which at the same time undergoes the *O*-nucleophilic attack on the C-9, affording the intermediate **II**, precursor of the spiro compound. Alternatively, when the proton is transferred by the double bond α side, the *O*-nucleophilic attack occurs on the C-8, leading to the intermediate **III**, precursor of the benzopyran derivative. A similar

behaviour has been previously found in the base-mediated cyclization of the 8,9-epoxyderivatives of alkenyl phenols similar to compound **19**: the 8 β ,9 β -epoxyderivative underwent the nucleophilic attack on the C-9, providing the corresponding spiro compound, whereas the 8 α ,9 α -epoxyderivative underwent the C-8 attack, affording the benzopyran derivative.^{23a}

In order to confirm the absolute configuration of natural corallidictyal D (**2**), enantiopure drimenyl phenol **19**, easily prepared from the commercial diterpene (-)-sclareol,^[16] was utilized to obtain the spirodihydrobenzofuran compound **18**, which was finally transformed into corallidictyal D (**2**) (Scheme 6). Treatment of compound **18** with BuLi in THF at -78 °C followed by the addition of DMF and further reaction for 2 h gave aldehyde **46** (72% after column chromatography). The Imakura method, which had been successfully utilized by us for the methylenedioxy group deprotection in our synthesis of liphagal (**3**),^{7b} failed with aldehyde **46**. This purpose was achieved utilizing the Goodman method. Treatment of aldehyde **46** with AlCl₃ in dichloromethane at -40 °C for 10 min and the subsequent refluxing of a methanolic solution of the crude product in the presence of catalytic conc. HCl led to corallidictyal D (**2**). The spectroscopic properties of synthetic corallidictyal D (**2**) were identical to those previously reported for the natural product; the optical rotation ([α]_D²⁵ = -21.8 (c 14.8, CHCl₃) had not been previously reported, because corallidictyal D was isolated together with its unresolvable 9-epimer (corallidictyal C) from their natural source.^[1]



Scheme 6. Synthesis of corallidictyal D (**2**).

In summary, a very efficient procedure for achieving the spiroannulation of *o*-allyl phenols is reported. Treatment of these with catalytic NIS and PPh₃ affords the corresponding spirodihydrobenzofuran derivatives in high yield, with high stereoselectivity and complete regioselectivity. This spiroannulation process seems to be the most suitable procedure reported until now to achieve the great variety of spirodihydrobenzofuran derivatives, such as compounds **1-2** and **4-15**, which exhibit relevant biological activities. Utilizing this new methodology, and a Lewis acid catalysed cyclization of a β -ketoester enol phosphate, the first total synthesis of the protein kinase C inhibitor corallidictyal D (**2**) starting from α -ionone is reported.

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalucía (Project P07-FQM-03101 and assistance for the FQM-348 group) for financial support. M. J. Cano thanks the Spanish Ministry of Science and Innovation for the predoctoral grant provided.

Keywords: natural products • terpenes • total synthesis • annulation • spiro compounds

- [1] (a) Chan, J. A.; Freyer, A. J.; Carte, B. K.; Hemling, M. E.; Hofmann, G. A.; Mattern, M. R.; Mentzer, M. A.; Westley, J. W. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1543. (b) Grube, A.; Assmann, M.; Lichte, E.; Sasse, F.; Pawlik, J. R.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 504.
- [2] (a) Corey, E. J.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551. (b) McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712. For a recent review concerning K-76 and structurally related compounds see: (c) Larghi, E. L.; Kaufman, T. S. *Arkivoc* **2011** (vii) 49.
- [3] (a) Ayer, W. A.; Miao, S. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 487.. (b) Lin, T.-W.; Chang, W.-W.; Chen, C.-C.; Tsai, Y.-C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331*, 953.
- [4] Lam, Y. K. T.; Wichmann, C. F.; Meinz, M. S.; Guariglia, L.; Giacobbe, R. A.; Mochales, S.; Kong, L.; Honeycutt, S. S.; Zink, D.; Bills, G. F.; Huang, L.; Burg, R. W.; Monaghan, R. L.; Jackson, R.; Reid, G.; Maguire, J. J.; Mcknight, A. T.; Ragan, C. I. *J. Ant.* **1992**, *45*, 1397..
- [5] Sakai, K.; Watanabe, K.; Masuda, K.; Tsuji, M.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1994**, *48*, 447..
- [6] (a) Roggo, B. E.; Petersen, F.; Sills, M.; Roesel, J. L.; Moerker, T.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 13.. (b) Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Stampfli, A.; Kriemler, H. P.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 374.
- [7] (a) Day, J. J.; McFadden, R. M.; Virgil, S. C.; Kolding, H.; Alleva, J. L.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6814. (b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Cano, M. J.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4450. (c) George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2394. (d) Marion, F.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S. C.; Roll, D. M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 321.
- [8] Kende, A. S.; Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1785.
- [9] (a) White, J. D.; Skeeane, R. W.; Trammell, G. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1939. (b) Herlem, D.; Kervagoret, J.; Yu, D.; Khuong-Huu, F.; Kende, A. S. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 607.
- [10] For some examples of this selective reduction see: (a) Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2215. (b) Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008. (c) Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4309.
- [11] Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; González-Coloma, A.; Pardo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2182.
- [12] For some examples of this 1,4-selective reduction see: (a) Yamashita, M.; Tanaka, Y.; Arita, A.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3500. (b) Dhillon, R. S.; Singh, R.P.; Kaur, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1107. (c) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **1999**, 1663. (d) Baker, B. A.; Boskovic, Z. V.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289.
- [13] (a) Escher, S.; Giersch, W.; Niclass, Y.; Bernardinelli, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1935. (b) Mori, K.; Aki, S.; Kido, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 319.
- [14] Fehr, C.; Guntern, O. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1023.
- [15] Corey et al. have cyclized the enol phosphate of methyl farnesyl acetoacetate to the corresponding tricyclic organomercurial β -ketoester (27-30%) after treating with mercuric trifluoroacetate. See: (a) Corey, E. J.; Reid, J. G.; Myers, A. G.; Hahl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 918. (b) Corey, E. J.; Hahl, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3023.
- [16] Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181.
- [17] For a discussion on this subject see: Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Tapia, R.; Es-Samti, H.; Fernandez, A.; Barranco, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1139.
- [18] Quian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536-....
- [19] Hori, K.; Kitagawa, H.; Miyoshi, A.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, 1083-1084.
- [20] (a) Larock, R. C.; Wei, L.; Hightower, T. R. *Synlett* **1998**, 522-524. (b) Zhang, Y. J.; Wang, F.; Zhang, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9208-9213. (c) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477-1480.

-
- [21] (a) Yang, C.- G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966-6967. (b) Nguyen, R.- V.; Yao, X.; Li, C. – J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2397-2399. (c) Zhang, X.; Corma, A. *Dalton Trans.*, **2008**, 397-403. (d) Kovacs, G.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Organometallics* **2010**, *29*, 3252-3260; **2010**, *29*, 5919-5926.
- [22] Tsujimori, H.; Mori, K. *Biosic. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 167-171.
- [23] (a) Barrero, A. F., Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208. (b) Barrero, A. F., Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Chahboun, R.; Galera, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 2325-2328. (c) Fukuyama, Y.; Minami, H.; Kagawa, M.; Kodama, M.; Kawazu, K. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 337-339.
- [24] (a) Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C.- G.; Reich, N. W.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175-4178. (b) Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179-4182. (c) Li, X.; Ye, S.; He, C.; Yu, Z. – X. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4296–4303.
- [25] (a) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4453; **2005**, *46*, 1075; **2005**, *46*, 3755.
- [26] Imakura, Y.; Konishi, T.; Uchida, K.; Sakurai, H.; Kobayashi, S.; Haruno, A.; Tajima, K.; Yamashita, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 500.
- [27] Reitz, A.; Avery, M. A.; Verlander, M. S.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4859.
-

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Revised: ((will be filled in by the editorial staff))

Published online: ((will be filled in by the editorial staff))

**I₂/PPh₃ Mediated Spiro Annulation of
Unsaturated Carboxylic Acids: First
Enantiospecific Synthesis of Isoambreinolide,
Vitexifolin D and Vitedoin B**

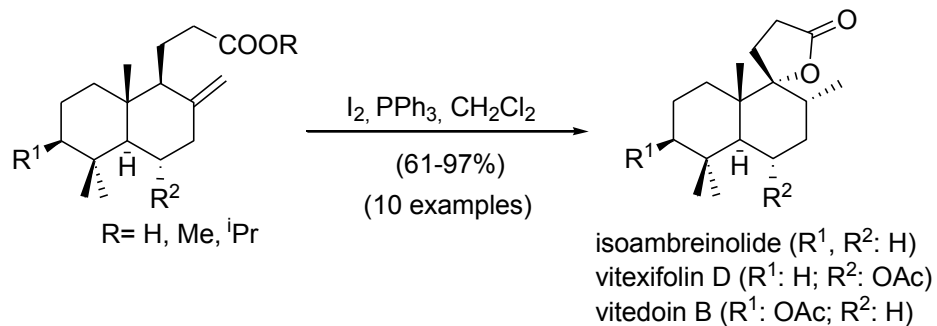
*Hanane Bouanou, Rubén Tapia, M. José Cano, Rachid Chahboun, Esteban Alvarez,
Ettahir Boulifa[‡], Ahmed I. Mansour[‡], Ramón Alvarez-Manzaneda, Enrique Alvarez-
Manzaneda,**

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 18071
Granada, Spain

[‡]*Departement de Chimie, Université Abdelmalek Essaadi, Tetouan, Morocco*

eamr@ugr.es

**RECEIVED DATE (to be automatically inserted after your manuscript is accepted if
required according to the journal that you are submitting your paper to)**



A very efficient method for synthesizing spiro-lactones is reported. The treatment of δ, ϵ -unsaturated carboxylic acids with iodine and triphenylphosphine under mild conditions lead to the corresponding γ - or δ -spiro-lactones in high yield and with complete stereoselectivity. Utilizing this, the first synthesis of terpenespirolactones (+)-isoambreinolide, (-)-vitexifolin D and (+)-vitedoin B has been achieved.

Introduction

Compounds bearing a spiro-carbon are widely found in nature. Among these, spiro-lactone derivatives are of particular interest, mainly due to the relevant biological properties exhibited by some of them. Aldactone[®] (**1**) is an antagonist of aldosterone at the receptor level,^[1] which has been used for many years as a therapeutic agent for the treatment of edema, congestive heart failure, essential hypertension and cirrhosis of the liver.^[2] Drospirenone (**2**) is a synthetic progestin that is a component of certain birth control formulations such as Yasmin 28[®],^[3] the world's most popular contraceptive pill. More recently, some tricenolide type spiro-lactones, such as isoambreinolide (**3**),^[4] vitexifolin D

(4)^[4] and vitedoin B (5),^[5] whose biological activities have not yet been investigated, have been isolated from different vegetal species.

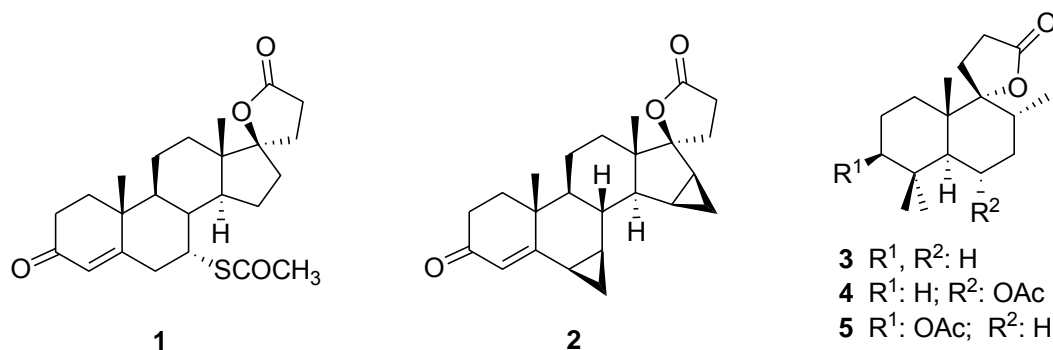


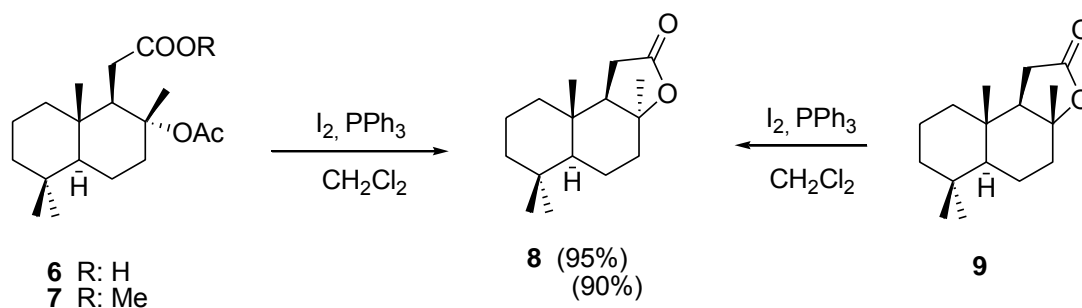
FIGURE 1. Representative bioactive spiroactones.

The biological importance of the above mentioned compounds and the presence of the sterically constrained spiro structure in these substances have motivated to many research groups the investigation on the synthesis of this type of compounds. On the other hand, the stereoselective synthesis of spirocompounds is a challenging task, requiring control in the construction of the quaternary carbon. The most immediate method to access spiroactones involves an intramolecular esterification reaction,^[6] which is favoured for entropic reasons; this strategy requires the prior installation of the tertiary alcohol.^[7] Many other strategies involve the creation of the spiroactone concomitant to cyclization with the fused quaternary centre. *p*-Spiroquinones have been synthesized through an iodine (III)-induced dearomatization of phenols to quinones^[8] or *via* a cerium (IV)-mediated oxidative coupling of 2,6-dibromophenol derivatives.^[9] Spiroactones have also been synthesized *via* radical-based approaches^[10] and reductive cross-coupling processes.^[11] Other strategies utilized for synthesizing this type of compounds include cationic rearrangements,^[12] halolactonization processes^[13] and furanyldienolate-based cyclizations.^[14] Pericyclic-type reactions, including

electrocyclizations,^[15] [2+2] cycloadditions^[16] and Diels-Alder reactions^[17] have also been employed for this purpose.

During a revision of our research on the use of the I₂/PPh₃ system in organic synthesis,^[18] some of the previously reported results attracted our attention. The treatment of acetoxy acid **6** or acetoxy ester **7** with this reagent gave 8-epi-sclareolide (**8**) in high yield as the only product, which was an unexpected result, given that it is well-known that lactonization of compounds **6**, **7** or the related hydroxy acid lead exclusively to sclareolide (**9**).^[19] This surprising result could be explained considering that the initially formed lactone **9** undergoes the ring-opening and further cyclization to give the most stable 8-epimer **8**, under the reaction conditions. This supposition was confirmed experimentally; the treatment of sclareolide (**9**), obtained from the corresponding hydroxy acid, with I₂/PPh₃ gave in high yield lactone **8** as the only isomer (Scheme 1). The transformation of commercial sclareolide (**9**) into its 8-epimer **8** has been utilized as a key step in the synthesis of some relevant natural products.^[20]

SCHEME 1. Obtention of 8-epi-Sclareolide (**8**), utilizing the I₂/PPh₃ System

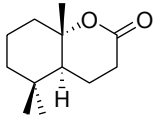
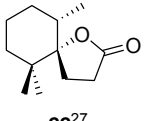
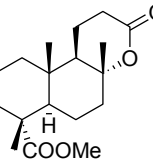
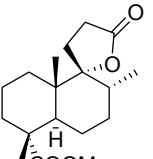
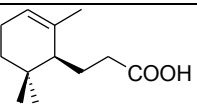
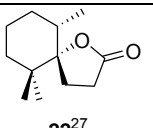
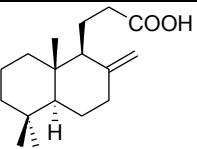
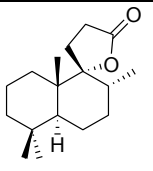


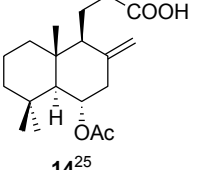
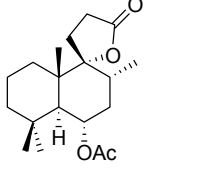
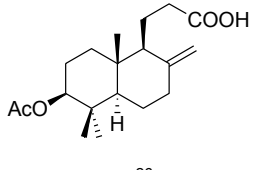
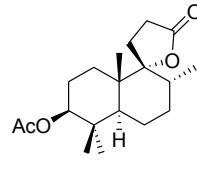
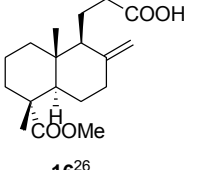
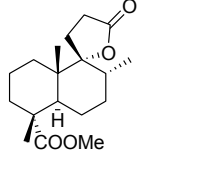
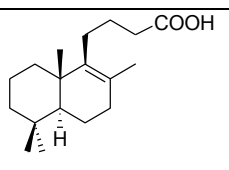
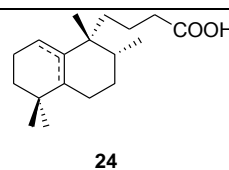
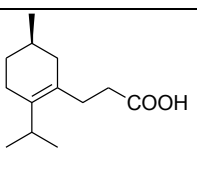
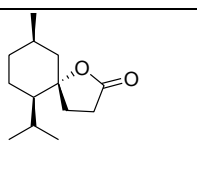
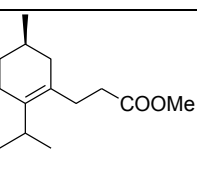
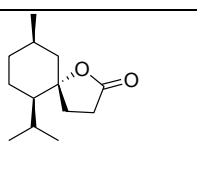
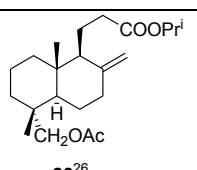
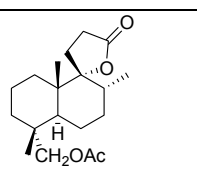
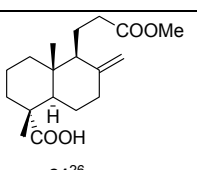
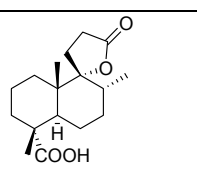
The epimerization of γ -lactone **9** provoked by the I_2/PPH_3 system incited us to investigate the behaviour of δ -lactones. Treatment of lactones **10** and **11** under the same reaction conditions led in high yield to γ -spirolactones **22** and **23**, respectively, with complete stereoselectivity (Table 1).^[21] On the other hand, the reaction of α -cyclogeranyl acetic acid (**12**), precursor of lactone **10**, under similar conditions for 3 days gave compound **22**; a mixture of lactones **10** and **22** resulted when the reaction time was 12 h. In a similar way, acid **13** was transformed into isoambreinolide (**3**), after 3 days of reaction, and acetoxy acid **14** led to vitexifolin D (**4**), a *nor*-labdanespirolactone, recently isolated from the fruits of *Vitexrotundifolia*^[4] and not yet synthesized. Acids **15** and **16** showed a similar behaviour to that observed for compounds **13** and **14**, leading to a mixture of the corresponding δ -lactones and γ -spirolactones after 12 h of reaction, and affording γ -lactone as the only product when the reaction time was prolonged; thus, acetoxy acid **15** was transformed into vitedoin B (**5**), a spirolactone recently isolated from the seeds of *Vitexnegundo*^[5] and not yet synthesized. The homologue acid **17** gave under the same reaction conditions the mixture of regioisomers acids **24**, resulting from a rearrangement process. On the other hand, the γ,δ -unsaturated acid **19** gave the γ -spirolactone **25**, under the above conditions. Unsaturated esters led under the same reaction conditions to the corresponding γ -spirolactones after prolonged reaction times. Thus, the methyl ester **19** afforded lactone **25** after 24 h, and the isopropyl ester **20** was converted into lactone **26** after 48 h. The treatment of the δ,ϵ -unsaturated methyl ester **21** with I_2-PPH_3 for 12 h gave the corresponding γ,δ -unsaturated methyl ester; when the reaction was prolonged for 4 days, the corresponding γ -spirolactone **28** was obtained as the only product. The relative stereochemistry of the above spirolactones was established on the basis of NOE

experiments. The structures assigned to compounds **4-5** agree with those reported in the literature for natural compounds.

The results obtained during the treatment of δ,ϵ -unsaturated acids or lactones with I_2 - PPh_3 can be explained considering that the initially formed δ -lactone undergoes the ring opening to give the stable γ,δ -unsaturated acid, which is finally transformed into the thermodynamically more stable γ -spirolactone.

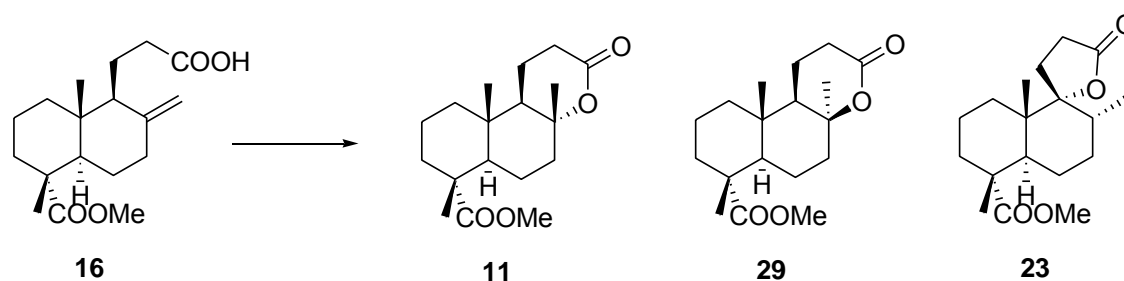
Table 1. Treatment of Unsaturated Carboxylic Acids and Esters, and δ -Lactones with I_2 - PPh_3 . Synthesis of γ -Spirolactones^a

Entry	Acid or Lactone	Time	Spirolactone	Yield (%)
1	 10 ²²	24 h	 22 ²⁷	89
2	 11 ²³	24 h	 23 ²⁸	95
3	 12 ²²	72	 22 ²⁷	96
4	 13 ²⁴	48 h	 3 ⁴	91

5	 <p>14²⁵</p>	24 h	 <p>4⁴</p>	61
6	 <p>15²⁶</p>	48 h	 <p>5⁵</p>	97
7	 <p>16²⁶</p>	48 h	 <p>23²⁸</p>	92
8	 <p>17²⁶</p>	72 h	 <p>24</p>	67
9	 <p>18²⁶</p>	12 h	 <p>25</p>	89
10	 <p>19²⁶</p>	24 h	 <p>25</p>	93
11	 <p>20²⁶</p>	48 h	 <p>26</p>	91
12	 <p>21²⁶</p>	4 days	 <p>28²⁸</p>	94

The behaviour of acid **16** under different lactonization conditions have been investigated (Table 2). The treatment with SnCl₄ at -30 °C in dichloromethane for 4 h gave lactone **11** in 94% yield; decomposition was observed when the reaction was carried out at room temperature. The refluxing of acid **16** with *p*-toluenesulphonic acid in benzene for 5 h gave a 1:1 mixture of lactones **11** and **23**, in low yield, together with the unaltered acid **16** (30%). Under the iodolactonization conditions, treatment with I₂ in dichloromethane at room temperature for 3 days, acid **16** was transformed into a mixture of 8 α - and 8 β -epimers (ratio 1:3) of δ -lactone, compounds **29** and **11**, respectively (55%). Compound **23** (10%), together with decomposition products, resulted after treatment with I₂ in benzene under reflux for 3 ?????. When acid **16** was refluxed with cationic resin (Amberlite A-15) in dichloromethane for 5 h a mixture of 8-epimers **29** and **11** (ratio 1:3) resulted in 60%.

Table 2. Behavior of Acid **16** under Different Lactonization Conditions.



Entry	Reaction conditions	Products
1	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 30 °C	11
2	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 30 °C to rt	Decomposition
3	TsOH, benzene, reflux, 5h	11 (10%), 16 (10 %), 23 (10 %)
4	I ₂ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 3 d	11 , 29 (3:1) (55%)

5	I ₂ , benzene, reflux	23 (10%) + Decomposition
6	Amberlyst A-15, CH ₂ Cl ₂ , reflux, 5 h	11, 29 (3:1) (60%)

In summary, a very efficient method for synthesizing γ -spirolactones is reported. The treatment of γ,δ - and δ,ϵ -unsaturated carboxylic acids and esters with iodine and triphenylphosphine under mild conditions lead to the corresponding γ -spirolactones in high yield and with complete stereoselectivity. Utilizing this new methodology, the first enantiospecific synthesis of terpenespirolactones(+)-isoambreinolide, (-)-vitexifolin D and (+)-vitedoin B has been achieved.

Experimental Section

General procedure for the preparation of lactones from carboxylic acids.

To a solution of triphenylphosphine (1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added iodine (1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 min and a solution of starting material (1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24h, at this time TLC showed no starting material. The solvent was removed under vacuum and the crude product was diluted with Et₂O – water (90 – 30 mL) and the phases were shaken and separated. The organic phase was washed with water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes) to give spiro lactone (97 %) as colourless syrup.

(4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-octahydrochromen-2-one (10)

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.78 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.23 (ddd, $J=13.4, 10.8, 3.5$ Hz, 2H), 1.33 - 1.70 (m, 10H), 1.30 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.77 - 1.93 (m, 4H), 2.25 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.46 - 2.56 (m, 3H), 2.63 (m, 1H). IR (film) ν_{max} : 1728, 1461, 1263, 1148, 1097, 1041, 973 cm^{-1} . ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm), Signals assignable to the major product: 16.9 (CH_3), 17.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 22.0 (CH_3), 26.1 (CH_2), 31.9 (CH_3), 33.7 (C), 39.2 (CH_2), 40.6 (CH_2), 44.3 (CH_2), 82.2 (CH), 171.7 (C). Signals assignable to the minor product: 16.5 (CH_3), 19.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 22.6 (CH_3), 29.4 (CH_2), 32.1 (CH_3), 33.8 (C), 40.2 (CH_2), 41.1 (CH_2), 49.0 (CH_2), 83.8 (CH), 172.9 (C).

(4aR,6aR,7R,10aS,10bR)-methyl-4a,7,10a-trimethyl-3-oxo-dodecahydro-1H-benzo[f]chromene-7-carboxylate (11)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35.0$ ($c = 27.6$ CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.85 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 12.6, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.23 (brd, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.39 (ddd, $J = 26.3, 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.51-1.88 (m, 10H), 1.95 (brd, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.66 (ddd, $J = 18.8, 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.3 (CH_3), 15.6 (CH_2), 16.3 (CH_3), 17.4 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.9 (CH_3), 28.9 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.7 (C), 38.2 (CH_2), 40.7 (CH_2), 47.2 (C), 50.2 (CH), 52.0 (CH_3), 53.5 (CH), 83.5 (C), 171.2 (C), 178.6 (C). IR (film): 1714, 1460, 1246, 1107, 1067, 987, 957, 771 cm^{-1} .

3-((1S,4S,4aS,8aR)-4-acetoxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoic acid (14)

$[\alpha]_D^{25} = + 33.5$ ($c = 0.6$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.76 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 12.6, 12.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.20 - 1.77 (m, 9H), 1.92 (dt, $J = 12.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.05 (ddd, $J = 11.1, 11.1, 5.09$ Hz, 1H), 6.02 (brs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH_3), 18.3 (CH_2), 19.2 (CH_2), 21.9 (CH_3), 22.4 (CH_3), 33.2 (C), 33.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.6 (C), 43.3 (CH_2), 44.0 (CH_2), 55.3 (CH), 57.4 (CH), 73.1 (CH), 109.4 (CH_2), 143.6 (C), 170.1 (C), 179.05 (C). IR (film) ν_{max} : 1735, 1647, 1459, 1377, 1242, 1025, 971, 897, cm^{-1} .

3-((1S,4aR,6S,8aR)-6-acetoxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoic acid (15)

$[\alpha]_D^{25} = + 26.5$ ($c = 6.1$ CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.26-1.45 (m, 3H), 1.56-1.92 (m, 7H), 1.97 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 13.0, 4.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.9, 4.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.87 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 19.0 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.8 (CH_2), 24.2 (CH_2), 28.2 (CH_3), 32.7 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.0 (C), 39.2 (C), 54.6 (CH), 55.7 (CH), 80.6 (CH), 107.0 (CH_2), 147.0 (C), 171.0 (C), 179.1 (C). IR (film): 1733, 1709, 1369, 1244, 1030, 894, 757 cm^{-1} .

3-((1S,4aR,5R,8aR)-5-(methoxycarbonyl)-5,8a-dimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoic acid (16)

$[\alpha]_D^{25} = + 25.3$ (c = 34.5 CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.44 (ddd, $J = 25.8, 12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.01 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 12.7, 3.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 16.4, 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.81 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.6 (CH₃), 16.5 (CH₃), 18.4 (CH₂), 18.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 32.8 (CH₂), 36.9 (CH₂), 37.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.0 (C), 47.7 (C), 49.7 (CH), 51.9 (CH₃), 56.0 (CH), 107.1 (CH₂), 147.1 (C), 179.3 (C), 180.1 (C). IR (film): 1726, 1709, 1445, 1245, 1130, 1048, 893 cm⁻¹.

4-((4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)butanoic acid (17)

$[\alpha]_D^{25} = + 56.9$ (c = 1.6, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.09 - 1.18 (m, 3H), 1.37 - 1.49 (m, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.57 - 1.68 (m, 3H), 1.77 - 2.06 (m, 6H), 2.30 (ddd, $J = 7.4, 7.3, 1.6$ Hz, 2H), 9.02 (brs, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 19.0 (CH₂), 19.0 (CH₃), 19.5 (CH₃), 20.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 25.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 33.3 (C), 33.3 (CH₃), 33.6 (CH₂), 35.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 38.8 (C), 41.7 (CH₂), 51.8 (CH), 126.3 (C), 140.0 (C), 179.3 (C). IR (film) ν_{max} : 1709, 1459, 1374, 1260, 750, cm⁻¹.

(R)-3-(2-isopropyl-5-methylcyclohex-1-enyl)propanoic acid (18)

$[\alpha]_D^{25} = + 27.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.934 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.936 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.26 (s, 1H), 1.56 - 1.72 (m, 4H), 1.99 (d, $J = 12.7$, 1H), 2.15 - 2.40 (m, 5H), 2.84 (h, $J = 6.86$, 1H), 6.34 (br s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 20.62 (CH_3), 21.13 (CH_3), 21.79 (CH_3), 22.97 (CH_2), 28.33 (CH_2), 28.86 (CH), 29.00 (CH), 31.37 (CH_2), 34.4 (CH_2), 38.39 (CH_2), 136.44 (C), 179.15 (C). IR (film) ν_{max} : 3421, 2870, 1708, 1542, 1457, 1260, 1096, 1025, 800cm^{-1} .

(R)-methyl 3-(2-isopropyl-5-methylcyclohex-1-enyl)propanoate (19)

$[\alpha]_D^{25} = -31.4$ ($c = 0.7$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.934 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.936 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.30 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 4H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 2.26 - 2.32 (m, 4H), 2.83 (h, $J = 6.8$, 1H), 3.67 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 20.6 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.7 (CH_3), 22.9 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.8 (CH), 28.9 (CH), 31.3 (CH_2), 33.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 51.4 (CH_3), 136.47 (C), 174.1 (C). IR (film) ν_{max} : 1741, 1639, 1458, 1436, 1363, 1256, 1170cm^{-1} .

Isopropyl-3-((1S,4aR,5R,8aR)-5-(acetoxymethyl)-5,8a-dimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)propanoate (20)

$[\alpha]_D^{25} = + 25.6$ ($c = 16.8$ CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J = 12.4$, 12.4, 4.9 Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.34-1.39 (m, 4H), 1.53-1.67 (m, 5H), 1.79 (ddd, $J = 12.7$, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.99 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 ,

125 MHz) δ : 14.7 (CH₃), 17.5 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.1 (CH₂), 21.0 (CH₃), 21.84 (CH₃), 21.89 (CH₃), 24.3 (CH₂), 33.5 (CH₂), 35.9 (CH₂), 36.8 (C), 37.9 (CH₂), 38.4 (CH₂), 39.5 (C), 49.4 (CH), 56.1 (CH), 67.3 (CH), 72.9 (CH₂), 106.8 (CH₂), 147.4 (C), 171.2 (C), 173.7 (C). IR (film): 1733, 1467, 1379, 1239, 1110, 1038, 891 cm⁻¹.

(1R,4aR,5S,8aR)-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1,4a-dimethyl-6-methylene-decahydronaphthalene-1-carboxylic acid (21)

$[\alpha]_D^{25} = +7.9$ (c = 18.9 CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.75 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.33-1.48 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.67-1.81 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.32 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 16.0, 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.82 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.8 (CH₃), 18.6 (CH₂), 18.9 (CH₂), 19.0 (CH₃), 27.0 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.4 (C), 46.9 (C), 49.9 (CH), 51.4 (CH₃), 56.4 (CH), 106.7 (CH₂), 147.7 (C), 174.5 (C), 178.4 (C). IR (film): 1737, 1624, 1440, 1357, 1254, 1166, 1042, 891 cm⁻¹.

1-Oxaspiro[4.5]decan-2-one, 6,6,10-trimethyl (1S,6S) (22)

¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.41 - 1.45 (m, 2H), 1.49 - 1.53 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.6, 11.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 13.5, 11.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.49 (ddd, $J = 18.7, 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 18.7, 11.2, 8.4$ Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 15.5 (CH₃), 21.2 (CH₂), 22.0 (CH₃), 24.6 (CH₃), 25.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.8 (CH), 92.6 (C), 177.7 (C). IR (Film) ν_{max} : 1766, 1481, 1452, 1390, 1369, 1275, 1202, 969 cm⁻¹

Spiro[furan-2(5H),1'(2'H)-naphthalen]-5-one-decahydro-2',5',8'a-trimethyl-5'-(methoxycarbonyl)-(1S,2R,4aR,5R,8aR) (23)

$[\alpha]_D^{25} = +28.4$ ($c = 0.9$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.35 - 1.49 (m, 6H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.6, 11.7, 9.0$ Hz, 1H), 2.51 (ddd, $J = 18.7, 11.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 15.9 (CH_3), 16.8 (CH_3), 17.6 (CH_2), 23.8 (CH_2), 24.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.1 (CH_2), 36.9 (CH), 41.6 (CH), 41.7 (C), 47.4 (C), 51.8 (CH_3), 93.5 (C), 177.5 (C), 178.6 (C). IR (film) ν_{max} : 1764, 1720, 1462, 1391, 1243, 1200, 1102, 961, 760, 616 cm^{-1} .

Spiro[furan-2(5H),1'(2'H)-naphthalen]-5-one-decahydro-2',5',5',8'a-tetramethyl-, (1'R,2'R,4'aS,8'aS)

$[\alpha]_D^{25} = -4.3$ ($c = 0.84$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.82 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.18 (ddd, $J = 13.6, 13.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.25 - 1.64 (m, 10H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 2.19 (ddd, $J = 13.5, 11.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 18.6, 11.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 18.7, 11.3, 7.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 15.6 (CH_3), 15.7 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.3 (CH_2), 21.9 (CH_3), 24.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 33.1 (CH_3), 33.3 (C), 36.8 (CH), 41.3 (CH_2), 42.2 (C), 46.6 (CH), 94.0 (C), 177.8 (C). IR (film) ν_{max} : 1768, 1462, 1388, 1219, 1176, 1116, 971 cm^{-1} .

Spiro[furan-2(5H),1'(2'H)-naphthalen]-5-one-4'-(acetyloxy)decahydro-2',5',5',8'a-tetramethyl-, (1'R,2'R,4'R,4'aS,8'aS)

$[\alpha]_D^{25} = +18.7$ ($c = 0.33$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.28-1.66 (m, 6H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.91 (br d, 11.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 6.6, 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 19.0, 11.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 19.0, 11.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 4.7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 15.1 (CH_3), 16.9 (CH_3), 18.0 (CH_2), 21.9 (CH_3), 22.6 (CH_3), 24.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 33.2 (C), 35.0 (CH), 36.0 (CH_3), 37.0 (CH_2), 42.8 (CH_2), 43.9 (C), 48.9 (CH), 71.5 (CH), 92.6 (C), 170.5 (C), 177.3 (C). IR (film) ν_{max} : 1771, 1732, 1652, 1457, 1245, 1220, 1097, 1023, 966, 801, 774, 660, 615cm^{-1} .

Spiro[furan-2(5*H*),1'(2'*H*)-naphthalen]-5-one-6'-(acetyloxy)-decahydro-2',5',5',8'a-tetramethyl-, (1'*R*,2'*R*,4'*R*,4'a*S*,6'*S*,8'a*S*)

$[\alpha]_D^{25} = +4.7$ ($c = 3.2$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.50-1.66 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 13.7, 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 13.4, 11.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 18.78, 11.67, 4.97$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 18.7, 11.34, 7.96$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.53, 4.39$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH_3), 15.8 (CH_3), 16.6 (CH_3), 20.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.2 (CH_2), 24.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 29.36 (CH_2), 29.44 (CH_2), 30.7 (CH_2), 36.7 (CH), 37.7 (C), 41.8 (C), 46.1 (CH), 80.0 (CH), 93.3 (C), 170.7 (C), 177.3 (C). IR (film) ν_{max} : 1767, 1733, 1462, 1366, 1242, 1199, 1177, 1111, 1281, 1091, 1032, 972, 954, 668 cm^{-1}

4-((1*R*,2*R*)-1,2,5,5-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalen-1-yl)butanoic acid (24)

$[\alpha]_D^{25} = -46.3$ ($c = 3.7$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 0.80 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.26 - 1.80 (m, 12H), 1.96 - 1.99 (m, 3H), 2.28 - 2.31 (m, 2H); IR (film) ν_{max} , 1713, 1456, 1280, 1215, 934 cm^{-1} . $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): Signals assignable to the major product: 16.1 (CH_3), 19.4 (CH_2), 19.9 (CH_2), 21.1 (CH_3), 25.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.7 (CH_3), 31.3 (CH_2), 33.5 (CH_3), 34.4 (C), 34.7 (CH), 35.7 (CH_2), 39.8 (CH_2), 40.5 (C), 132.2 (C), 136.9 (C), 179.8 (C). Signals assignable to the minor product: 16.3 (CH_3), 19.0 (CH_2), 21.0 (CH_2), 23.24 (CH_2), 27.4 (CH_3), 34.8 (CH), 35.1 (CH_2), 117.0 (C), 145.8 (CH_2).

1-Oxaspiro[4,5]decan-2-one-6-isopropyl-10-methyl (1*S*,2*R*,5*R*) (25)

$[\alpha]_D^{25} = -3.6$ ($c = 0.7$, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm) 0.84 (d, $J = 6.86$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.26$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.93$, 3H), 1.11-1.21 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 3H), 1.98 (h, $J = 6.8$, 1H), 2.34 (ddd, $J = 13.2, 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.5 (ddd, $J = 18.3, 10.67, 6.9$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 18.37, 10.89, 7.08$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 17.8 (CH_3), 21.7 (CH_2), 22.0 (CH_3), 23.8 (CH_3), 26.3 (CH), 28.6 (CH), 29.0 (CH_2), 31.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 49.3 (CH_2), 49.8 (CH), 89.37 (C), 177.04 (C). IR (film): 2868, 1770, 1465, 1216, 1139, 947, 917 cm^{-1}

Spiro[furan-2(5H),1'(2'H)-naphthalen]-5-one-decahydro-2',5',8'a-trimethyl-5'-(acetoxymethyl)-(1S,2R,4aR,5R,8aR) (26)

$[\alpha]_D^{25} = +15.9$ ($c = 26.5$ CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.22-1.40 (m, 6H), 1.47-1.62 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 13.9, 11.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.19 (ddd, $J = 13.7, 11.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.40-2.58 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.4 (CH_3), 16.0 (CH_3), 17.4 (CH_2), 17.5 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.3 (CH_2), 24.8 (CH_2), 29.5 (CH_2), 30.58 (CH_2), 30.64 (CH_2), 35.3 (CH_2), 36.6 (CH), 36.6 (C), 41.3 (CH), 42.0 (C), 72.7 (CH_2), 93.7 (C), 171.3 (C), 177.6 (C). IR (film): 1766, 1738, 1464, 1383, 1240, 1038, 967 cm^{-1} .

Spiro[furan-2(5H),1'(2'H)-naphthalen]-5-one-decahydro-2',5',8'a-trimethyl-5'-(carboxylic acid)-(1S,2R,4aR,5R,8aR) (28)

$[\alpha]_D^{25} = 17.6$ ($c = 1.0 = \text{CHCl}_3$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23-1.33 (m, 4H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.85 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, J

= 13.6, 11.7, 8.1 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 15.5 (CH₃), 15.9 (CH₃), 16.6 (CH₃), 17.6 (CH₂), 23.8 (CH₂), 24.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.9 (CH), 41.6 (C), 41.7 (CH), 47.2 (C), 93.6 (C), 177.5 (C), 183.5 (C). IR (film): 1763, 1695, 1464, 1390, 1242, 962, 759 cm⁻¹.

Acknowledgement. The authors thank the Spanish Ministry of Science and Innovation (Project CTQ2009-09932) and the Regional Government of Andalucía (Project P07-FQM-03101 and assistance to the FQM-348 group) for financial support. R. T. and BouanouHanane thank the International Cooperation Spanish Agency (AECI) for the predoctoral grant provided.

Supporting Information Available. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra for compounds **3**, **4**, **5**, **10**, **11**, **14-26** and **28**. This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.

References and Footnotes

- 1.- Hernian, T. S.; Fimognari, G. M.; Edelman, I. S. *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 3849-...
- 2.- For a recent review on aldosterone antagonists see: Vinson, G. P.; Coghlan, J. P. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2010**, *37*, 410-416.
- 3.- Elger, W.; Beier, S.; Pollow, K.; Garfield, R.; Shi, S. Q.; Hillisch, A. *Steroids* **2003**, *68*, 891-905 and references therein.
- 4.- Ono, M.; Yanaka, T.; Yamamoto, M.; Ito, Y.; Nohara, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 537-541.

- 5.- Ono, M.; Nishida, Y.; Masuoka, C.; Li, J.-C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Nohara, T. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2073-2075.
- 6.- For a recent review on the synthesis of spiro lactones see: Bartoli, A.; Rodier, F.; Commeiras, L.; Parrain, J. L.; Chouraqui, G. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 763-782.
- 7.- For some selected synthesis utilizing the intramolecular esterification reaction see: (a) Heathcock, C. H.; Vouglens, T. W. *Heterocycles* **1987**, *25*, 75-78. (b) Barriault, L.; Deon, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1925-1927. (c) Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *tetrahedron* **2008**, *64*, 8773-8779. (d) Taniguchi, T.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 197-199. (e) Liu, P.; Hong, S.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7562-7564.
- 8.- Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J. I.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3931.
- 9.- Kotoku, N.; Tsujita, H.; Hiramoto, A.; Mori, C.; Koizumi, N.; Kobayashi, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7211-7218.
- 10.- (a) Ciersan, D. P.; Chen, M.-H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872-8878. (b) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5617-5620.
- 11.- (a) Fukuzawa, S.; Nakanishi, T.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625. (b) Merlic, C. A.; Walsh, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2265-2274.
- 12.- (a) Abramovitch, R. A.; Hawi, J. A.; Rodrigues, J. A.; Trombetta, T. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 283-284. (b) Yeh, M.-C.; Lee, Y.-C.; Young, T.-C. *Synthesis* **2006**, 3621-3624.

- 13.- Tang, B. -X.; Yin, Q.; Tang, R. -Y.; Li, J. -H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9008-9011.
- 14.- (a) Maulide, N.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3705-3707. (b) Nomiya, M.; Murakami, T.; Takada, N.; Okuno, T.; Harada, Y.; Hashimoto, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5309-5047.
- 15.- Miller, R. D.; Theis, W.; Heilig, G. Kirchmeyer, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1453-1463.
- 16.- Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903-906.
- 17.- (a) Zapf, C. W.; Harrison, B. A.; Drahl, C.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533-6537. (b) Nicolaou, K. C.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256-3260. (c) Nicolaou, K. C.; Denton, R. M.; Lenzen, A.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Milburn, R. R.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2076-2081. (d) Blanc, R.; Heran, V.; Rahmani, R.; Commeiras, L.; Pawain, J. -L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5490-5494.
- 18.- (a) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4453-4455. (b) *Ibid. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1075-1077. (c) *Ibid. Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3755-3759.
- 19.- (a) Vlad, P. F.; Kyl'chik, A. N.; Koltza, M. A.; Odinkov, V. N.; Kukovinets, O. S.; Tolstikov, G. A. U.S.S.R. **9188**, 1409631. (b) Barrero, A. F.; Sánchez, J. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Altarejos, J.; Muñoz, M.; Haidour, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6653-6662. (c) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Arteaga, A. F. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3631-3643.

- 20.- Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975-3978.
- 21.- During their studies on the stereochemistry of marrubiin, McCrindle et al reported the conversion of ambreinolide into isoambreinolide by treatment with sulphuric acid. These authors indicate a low yield, which is not specified, for this transformation and did not provide evidence for the configurations on the C-8 and C-9 of final compound. See: Appleton, R. A.; Fulke, J. W. B.; Henderson, M. S.; McCrindle, R. *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1943-1947.
- 22.- Buchecker, R.; Egli, R.; Regel-Wild, H.; Tschärner, C.; Eugster, C. H.; Uhde, G.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548-63.
- 23.- The corresponding carboxylic acid has been recently isolated. See: Cioffi, G.; Bader, A.; Malafronte, A.; Dal Piaz, F.; De Tommasi, N. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1005-1012.
- 24.- Peters, R. J.; Ravn, M. M.; Coates, R. M.; Croteau, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8974-8978.
- 25.- Morin, C.; Nedjar, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4705-4706.
- 26.- Compounds **15**, **16** and **17** are intermediates of our synthetic research and are a part of unpublished results.
- 27.- Jäger, V.; Kuhn, W.; Buddrus, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2587-2590.
- 28.- For a brief description of the corresponding carboxylic acid, see: Burn, D.; Rigby, W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2964-74.