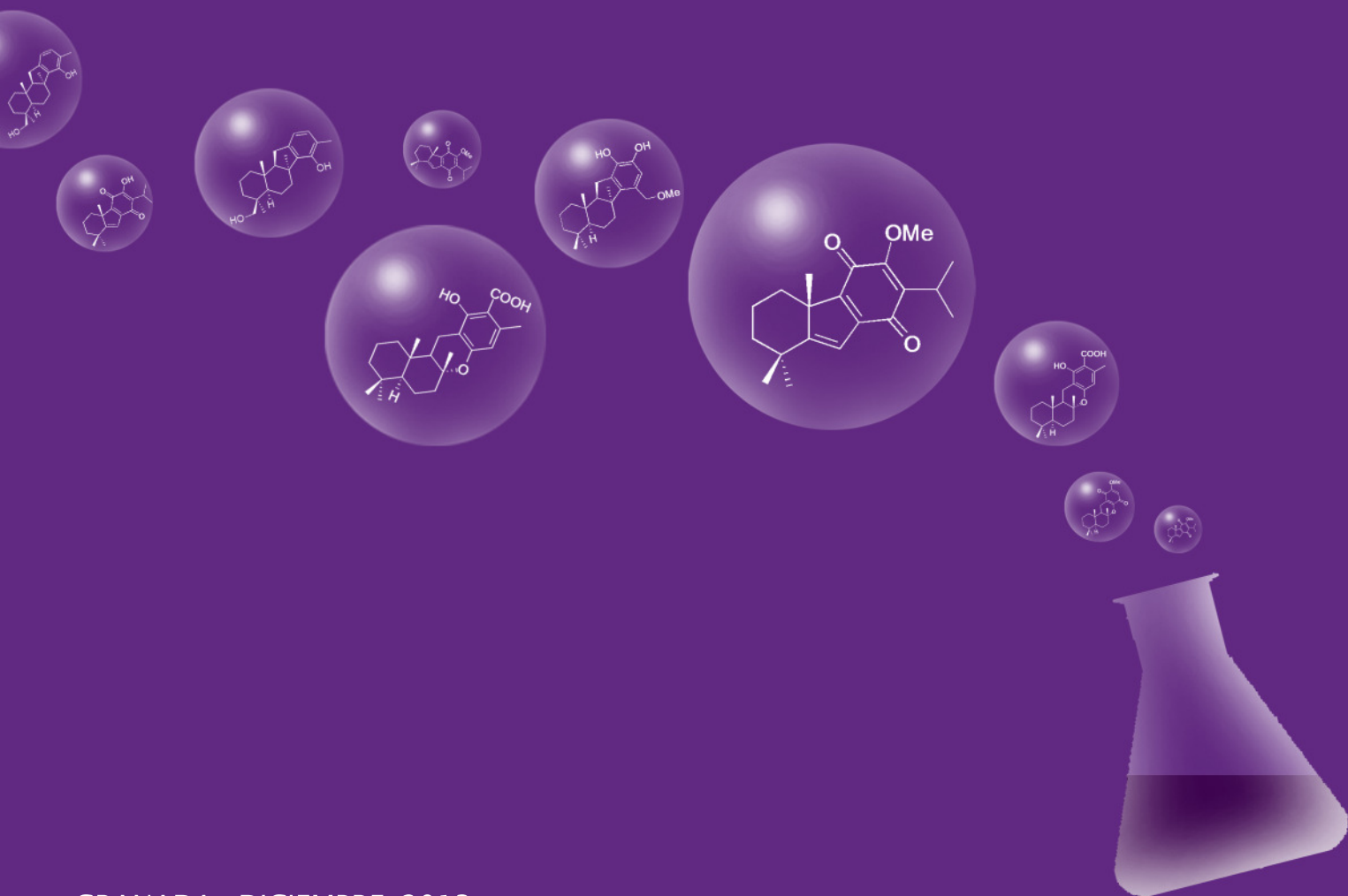


TESIS DOCTORAL
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
PROGRAMA OFICIAL DE POSGRADO EN BIOTECNOLOGÍA

SÍNTESIS DE MEROTERPENOS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTIPARASITARIA



GRANADA, DICIEMBRE 2013



ugr

Universidad
de Granada

ANTONIO JESÚS FERNÁNDEZ VARGAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS
Departamento de Química Orgánica
Programa Oficial de Posgrado en Biotecnología



**SÍNTESIS DE MEROTERPENOS Y EVALUACIÓN DE SU
ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTIPARASITARIA**

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor con Mención
Internacional presentada por:

Antonio Jesús Fernández Vargas

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Rachid Chahboun Karimi

GRANADA, 2013

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Antonio Jesús Fernández Vargas
D.L.: GR 1038-2014
ISBN: 978-84-9028-966-2

SÍNTESIS DE MEROTERPENOS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTIPARASITARIA



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

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “SÍNTESIS DE MEROTERPENOS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTIPARASITARIA” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por el licenciado **Antonio Jesús Fernández Vargas** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Diciembre 2013

Fdo: Antonio Jesús Fernández Vargas

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica de la
Universidad de Granada

Profesor Ayudante Doctor de Química
Orgánica de la Universidad de Granada

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

Granada, Diciembre 2013

Directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica de la
Universidad de Granada

Profesor ayudante doctor de Química
Orgánica de la Universidad de Granada

Doctorando:

Antonio Jesús Fernández Vargas

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias a una beca predoctoral (FPU AP-2008-04017) concedida por el Ministerio de Educación y a la financiación a cargo del grupo de investigación FQM-348 "Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada".

AGRADECIMIENTOS

En estos cinco años de duro trabajo alrededor de la ciencia, han sido muchas las vivencias que han contribuido a formarme como investigador y a crecer como persona. Por eso, aprovechando la llegada al punto final de mi etapa predoctoral, creo que es el momento adecuado para echar la vista atrás y expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han contribuido a que este proyecto haya llegado a su meta.

En primer lugar, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a los directores de esta Tesis, pilares fundamentales de este trabajo, sin los cuales nuestro grupo y nuestros proyectos no avanzarían jamás. A ti, Enrique, por depositar en mí tu confianza desde el primer día, compartir conmigo tu experiencia y conocimiento, guiarme con rigor y total dedicación y, sobretodo, por el gran esfuerzo que dedicas a que este grupo siga creciendo. A ti, Rachid, por tu infatigable energía en el día a día, tu dedicación en mis primeros pasos en la investigación, tus sabios consejos, tu disponibilidad y tu trato amigable dentro y fuera del laboratorio. Gracias por contagiarme esa pasión por la química y sacar de mí tanto esfuerzo gracias a tu motivación y tu ejemplo, sin ti este grupo de investigación no existiría. Gracias por vuestro interés y excelente trato.

A todos mis compañeros de laboratorio, los que ya se fueron, los que aún están y los que comienzan ahora, con los que he compartido tantas experiencias personales y profesionales: Rubén, Hanane, Fermín, Ettahir, Ali, M^a José, Hakima, Ibtissam, Ikram, Houda, Juani, Fran, Ko Ko, Soumicha y especialmente a Pepo. Gracias por tus magníficos consejos, por tu apoyo como compañero de laboratorio y de piso, por estar dispuesto a discutir todo conmigo y, en definitiva, por ser un gran amigo. Eres un ejemplo de esfuerzo y superación.

Gracias a todos los miembros de los grupos de investigación "*Nuevas Tecnologías Aplicadas a Investigación Cardiovascular*" y "*Parasitología Molecular*" por colaborar con nosotros realizando los ensayos de actividad biológica de nuestras muestras.

Al Ministerio de Ciencia e Innovación por la financiación de nuestras investigaciones (*Proyecto CTQ2009-09932*), al Ministerio de Educación por la concesión de la beca predoctoral FPU y a la Universidad de Granada por las instalaciones y recursos que pone a nuestra disposición.

A mis compañeros desde la carrera y a los grandes amigos que conocí estando aquí, con los que comencé mis andaduras por estos laboratorios. Gracias a todos por los grandes momentos vividos juntos.

Un apartado especial merece mi compañero de Licenciatura, Máster, piso, fiestas... y amigo, Esteban, por ser punto de apoyo incansable en nuestras andaduras en busca de financiación para nuestro doctorado, ¡qué pena que te fuiste a Madrid! Y, por supuesto, a mi gran amiga Marta, gracias por tus visitas revitalizantes, tu preocupación e interés por mis problemas, tus sabios consejos y las grandes escapadas a pie y en bicicleta contigo y con Sergio, ¡qué gran equipo formamos!

A los compañeros analíticos del pasillo por su disponibilidad y ayuda cuando necesitaba algún reactivo o material. En especial a David por sus consejos en mis primeros pasos con HPLC y por sus videos y chistes graciosos.

Una mención muy especial a mis amigos de toda la vida, que no enumerare para no extenderme pero sí que ellos se sentirán aludidos al leer estas líneas. Gracias por no olvidaros de mí aunque no os dedicara el tiempo necesario, prometo corresponderos igual a partir de ahora. Vuestra amistad y vuestro cariño han sido un complemento fundamental para este trabajo.

Thanks to Prof. Dirk Trauner for the opportunity of being part of his research group and collaborate in one of his interesting projects during my stay at the LMU of Munich. Specially, thanks to Sebastian Strych for his warm welcome in "*The Trauner Research Group*", and his support both inside and outside the laboratory.

A todas las personas del Centro de Instrumentación Científica de la UGR que han colaborado en la caracterización de los compuestos de esta Tesis. A José Miguel, Juan y Yolanda de espectrometría de masas y HPLC, por la paciencia en mis inicios con la cromatografía. A Ali, M^a Esther y Laura de RMN por la eficacia en su trabajo. Gracias Ali por enseñarme tanto de RMN, por tu paciencia y tu disponibilidad.

No puedo terminar sin dar las gracias a mi familia, a todos: hermanos, hermanas, cuñadas, abuelas y abuelos... y, por supuesto, a mis padres José M. y Victoria, por el sacrificio que supone sacar adelante una familia tan grande en número y aun así darme la oportunidad de

estudiar. Sois un ejemplo de valores y esfuerzo que ojalá alguien vea en mí algún día. Y finalmente, a ti Lola, porque contigo me gustaría construir nuestra propia familia; gracias por tu amor día a día, por tu paciencia, por tu apoyo y respeto al permitirme hacer lo que más me gusta.

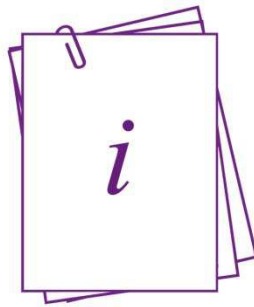
A mi familia

Nunca desistas de un sueño.

Sólo trata de ver las señales

que te lleven a él.

(P. Coelho)



ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	9
ABSTRACT	13
INTRODUCCIÓN	23
CAPÍTULO I: SÍNTESIS DE TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS	31
ANTECEDENTES	33
1. <i>Aislamiento y estructura de los taiwaniaquinoides</i>	35
2. <i>Clasificación</i>	37
3. <i>Bioactividad y biosíntesis</i>	37
4. <i>Síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes a los grupos A y B</i>	40
5. <i>Síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C</i>	41
OBJETIVOS	43
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
1. <i>Introducción</i>	49
2. <i>Estudio sintético hacia el esqueleto 4a-metiltetrahydrofluoreno (I): síntesis de (±)-dichroanona (8) y (±)-taiwaniaquinona H (16)</i>	50
2.1. <i>Estudio sintético hacia el esqueleto tricíclico del 4a-metiltetrahydrofluoreno (I)</i>	50
2.2. <i>Síntesis de (±)-dichroanona (8) y (±)-taiwaniaquinona H (16)</i>	53
3. <i>Transformación del esqueleto de 4a-metiltetrahydrofluoreno (I) en el esqueleto de 4a-metilhexahydrofluoreno (II). Búsqueda de enantioselectividad</i>	57
3.1. <i>Transformación del esqueleto de 4a-metiltetrahydrofluoreno (I) en el esqueleto de 4a-metilhexahydrofluoreno (II)</i>	57
3.2. <i>Ciclaciones con un auxiliar quiral</i>	59
4. <i>Estudio de la actividad antiparasitaria y antitumoral de taiwaniaquinoides y derivados</i>	61
5. <i>Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (15) a partir del secosesquiterpeno del tabaco 54</i>	63
5.1. <i>Introducción</i>	63
5.2. <i>Síntesis del esqueleto tricíclico de los taiwaniaquinoides del grupo C</i>	64
5.3. <i>Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (15) a partir de la disulfona 65</i>	66
EXPERIMENTAL SECTION	71
1. <i>Materials and methods</i>	73
1.1. <i>Instrumentation</i>	73
1.2. <i>Chromatography</i>	73
1.3. <i>Solvents</i>	74
2. <i>General procedures</i>	74
2.1. <i>General procedure for the preparation of allyl alcohols 35a-h</i>	74
2.2. <i>General procedure for the preparation of aryldienes 36a-h</i>	78
2.3. <i>General procedure for the preparation of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives 37a-g</i>	81
3. <i>Experimental procedures</i>	84

Índice

3.1.	Introduction of the isopropyl group to compound 37g	84
3.1.1.	Preparation of hydroxyl derivative 38	84
3.1.2.	Cationic reduction of 38 with Et ₃ SiH/TFA system.....	85
3.1.3.	Cationic reduction of 38 with NaBH ₃ CN/ZnI ₂ system: obtention of 39	86
3.2.	Preparation of bromide derivative 34h from O-methyl sesamol (41).....	87
3.2.1.	Preparation of hydroxyl derivative 42 from 41	87
3.2.2.	Cationic reduction of 42 with NaBH ₃ CN/ZnI ₂ system	87
3.2.3.	Bromination of 43 with <i>N</i> -bromosuccinimide	88
3.3.	Obtention of alcohols 35h and 44 following general procedure.....	89
3.4.	Construction of diene 36h from alcohols 35h and 44 following general procedure.....	89
3.5.	Synthesis of (±)-dichroanone (8) starting from 37h	90
3.6.	Transformation of (±)-dichroanone (8) into (±)-taiwaniaquinone H (16).....	91
3.7.	Transformation of 4a-methyltetrahydrofluorene into a <i>cis</i> -4a-methylhexahydrofluorene skeleton	91
3.7.1.	Epoxydation of vinyl 37d	91
3.7.2.	Acid rearrangement of epoxyde 45 boron trifluoride	92
3.7.3.	Catalytic hydrogenation of taiwaniaquinone H (16).....	93
3.7.4.	Cationic reduction of double bond of 49 with Et ₃ SiH/TFA system	93
3.8.	Acid cyclizations with an auxiliary chiral ligand.....	94
3.9.	Asymmetric dihydroxylation of 37c with AD-mix.....	95
3.10.	Formal synthesis of (-)-taiwaniaquinona G (15).....	96
3.10.1.	Synthesis of dienes 62 and 63	96
	Ozonolysis of vinylketone 54	96
	Preparation of α,β-enone 61	96
	Preparation of diene 62	97
	Preparation of diene 63	97
3.10.2.	Diels-Alder cycloaditions: obtention of 4a-methylhexahydrofluorene skeleton.....	98
	Diels-Alder reaction with <i>trans</i> -1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene	98
	Diels-Alder reaction with methyl propiolate.....	99
	One-pot preparation of diene 62 and subsequent Diels-Alder reaction.....	100
3.10.3.	Reduction and aromatization of 65 to acetate 69.....	100
3.10.4.	Hydrolysis of acetate 69	101
3.10.5.	ortho-Formylation of fenol 70.....	102
3.10.6.	Oxidation of hydroxyaldehyde 71 with MnO ₂	102

CAPITULO II: SÍNTESIS DE MEROSSESQUITERPENOS CON ESQUELETO DE BENZOFLUORENO Y

BENZOANTENO..... 105

ANTECEDENTES

1.	<i>Merosesquiterpenos naturales con esqueleto drimánico</i>	109
2.	<i>Actividad biológica de akaol A y compuestos relacionados</i>	114
3.	<i>Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno y benzoxanteno</i>	114
3.1.	Síntesis de akaol A y compuestos relacionados con esqueleto de benzofluoreno	114

3.2. Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto benzoxanténico: Síntesis de hongoquercina A (79) y ciclospingiaquinona-1 (86).....	116
OBJETIVOS.....	121
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	125
1. <i>Introducción</i>	127
2. <i>Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno</i>	127
2.1. Primera aproximación hacia el esqueleto de benzofluoreno.....	127
2.2. Primera síntesis de akaol A	130
2.3. Primera síntesis de dasyscyphin E.....	139
2.3.1. Obtención del ácido cuprésico (136).....	139
2.3.2. Síntesis de dasyscyphin E (90) a partir del ácido cuprésico (136)	140
3. <i>Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno</i>	148
3.1. Síntesis del intermedio común 153 y ciclospingiaquinona-1 (86).....	149
3.2. Síntesis de ciclospingiaquinona-1 (86) a partir del intermedio común 153	150
3.3. Aproximación sintética a hongoquercina A (79) a partir del fenol 153.....	151
EXPERIMENTAL SECTION.....	155
1. <i>First approach toward benzofluorene skeleton</i>	157
1.1. Preparation of bromobenzene 109.....	157
1.2. Preparation of aldehyde 106.....	157
1.3. Condensation of aryllithium derived from bromide 109 with aldehyde 106	157
1.4. Dehydration of hydroxy derivative 110 with amberlyst A-15	158
1.5. Cyclization of 111 with tin(IV) chloride	159
1.6. Cyclization of 111 with tin(IV) chloride and <i>N</i> -(phenylseleno)phthalimide.....	160
2. <i>Synthesis of akaol A (79)</i>	161
2.1. Transformation of sclareol (118) into ketone 119	161
2.1.1. Ozonolysis of sclareol (118) with lead(IV) acetate	161
2.1.2. Ozonolysis of sclareol (118).....	161
2.1.3. Treatment of hydroxyaldehyde 120 with lead(IV) acetate.....	162
2.2. Regioselective elimination of formic acid to achieve ketone 117 starting from 119	163
2.3. Protection of ketone 117 as ethylene ketal 120	163
2.4. Diastereoselective hydroboration-oxidation of alkene 120	164
2.5. Oxidation of hydroxyketal 121 with PDC	165
2.6. Diastereoselective methylation of ketalaldehyde 122	166
2.7. Preparation of α,β -enone 61.....	167
2.8. Construction of the tricyclic diene 115	168
2.9. Diels-Alder reaction of diene 115 with methyl propiolate	169
2.10. Synthesis of 114 starting from 125	170
2.11. Protection of phenol 114 as a benzylether 129	170
2.12. Reduction of compound 129 lithium aluminium hydride	171
2.13. Methylation of 128 to give 130	172
2.14. Benzyl ether cleavage: obtention of phenol 127	173

Índice

2.15.	Oxidation of phenol 127 into o-quinone	174
2.16.	Transformation of o-quinone 131 into akaol A (79).....	174
3.	<i>Obtention of cupressic acid (137) from Cupressus sempervirens.....</i>	<i>175</i>
4.	<i>Synthesis of dasyscyphin E (90).....</i>	<i>176</i>
4.1.	Oxidation of 137 with OsO ₄ /NaIO ₄ system or KMnO ₄ to achieve 135	176
4.2.	Protection of ketone 135 as ethylene ketal	177
4.3.	Diastereoselective hydroboration-oxidation of alkene 138	177
4.4.	Oxidation of hydroxyketal 139 with PDC	178
4.5.	Diastereoselective methylation of ketalaldehyde 140	179
4.6.	Obtention of α,β -enone 142	180
4.7.	Construction of dienol ester 133.....	181
4.8.	Diels-Alder reaction of diene 133 with methyl propiolate.....	182
4.9.	Aromatization of the mixture of adducts from Diels-Alder reaction.....	183
4.10.	Hydrolysis of acetate 145 to give phenol 132	184
4.11.	Deoxygenation of phenol 132 to achieve diester 149.....	185
4.11.1.	Synthesis of triflate derived from phenol 132	185
4.11.2.	Reduction of triflate 148 with Raney Ni to obtain diester 149	186
4.12.	Complete reduction of diester 149 to obtain diol 146.....	186
4.13.	Oxidation of benzoic alcohol 146 with MnO ₂	187
4.14.	Baeyer-Villiger rearrangement of aldehyde 150	188
4.15.	Hydrolysis of formate 151 with HCl	189
4.16.	Direct transformation of aldehyde 150 in phenol 147	189
4.17.	ortho-Formylation of phenol 147.....	190
4.18.	Obtention of dasyscyphin E (90) from hydroxyphenol 152.....	191
4.18.1.	Reduction and hydrolysis of 152 with Et ₃ SiH/PdCl ₂ system.....	191
4.18.2.	Reduction and hydrolysis of 152 with Et ₃ SiH/CF ₃ COOH system	192
5.	<i>Synthesis of cyclospingiaquinone-1 (90)</i>	<i>192</i>
5.1.	Construction of α,β -enone 155 from formate 119.....	192
5.2.	One-pot strategy to prepare benzoxanthe skeleton of merossesquiterpenes.....	193
5.3.	Reduction and aromatization of compound 156	194
5.4.	Opening of 157 with catalytic acid towards opening sesquiterpenes.....	195
5.5.	Hydrolysis of acetate 158 with HCl to give phenol 153.....	195
5.6.	Bromination of phenol 153 to obtain the dibromo derivative 160	196
5.7.	Oxidation of compound 160 into p-quinone 161.....	197
5.8.	Transformation of 161 into Cyclospingiaquinone-1 (86)	198
6.	<i>Synthetic approach to hongoquercine A (79) starting from phenol (153)</i>	<i>199</i>
6.1.	ortho-Formylation of phenol 153.....	199
6.2.	Protection of hydroxyaldehyde 164 as O-methylether derivative 165	200
6.3.	Oxidation of aldehyde 165 with sodium chlorite	201
6.4.	Methylation of compound 163 with MeBF ₃ K and Pd(OAc) ₂	202
CONCLUSIONS.....		203

ANEXO	207
ESPECTROS	211

Abre *viaturas*

Abreviaturas

AMCPB: Ácido metacloperbenzoico
Aq. sol.: Disolución acuosa
Boc-Phe-OH: *N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-fenilalanina
CAN: Nitrato de cerio y amonio
CCF: Cromatografía en capa fina
Conc.: Concentrado
DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina
DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
DME: 1,2-Dimetoxietano
DMF: *N,N*-dimetilformamida
DPPP: 1,3-Bis(difenilfosfino)propano
e.e.: exceso enantiomérico
HMPA: Hexametilfosforamida
HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución
Hz: Hercio
IR: Espectroscopía infrarroja
NBS: *N*-Bromosuccinimida
NOE: Efecto nuclear overhauser
PDC: Dicromato de piridinio
RMN: Resonancia magnética nuclear
Sat.: Saturado
t-BuOH: *tert*-Butanol
t-BuOK: *tert*-Butóxido de potasio
TFA: Ácido trifluoroacético
TfOTMS: Trimetilsilil trifluorometanosulfonato
THF: Tetrahidrofurano
TMEDA: Tetrametiletilendiamina
TsOH: Ácido *p*-toluenosulfónico



ABSTRACT

During the last decades, a wide variety of meroterpenes, characterized by their broad and potent biological activities, have been isolated from different natural sources. Even though they are very valuable natural products, their scarce occurrence in nature, in most cases, or the risk of extinction of some species, implies a considerable limitation in order to study their biological properties and therefore, to search their potential applications in modern medicine. This fact has motivated a number of researchers over the years to develop efficient methods to synthesize these interesting metabolites.

In this thesis, we focused our attention on the synthesis of meroterpenes showing potent antitumor and antiparasitic activity. The work has been divided in two chapters:

In chapter I it is described a synthetic study towards a family of natural terpenoids and derivatives with potent biological activities, named taiwaniaquinoides, using readily accessible starting substrates. Moreover, first results of bioactivity assays of these compounds are collected.

Taiwaniaquinoids are a family of tricyclic diterpenoids bearing an unusual 4a-methyltetra- (and hexa-)hydrofluorene skeleton, which were isolated during the past decade from different East Asian conifers, such as *Taiwania cryptomerioides*¹, *Salvia dichroantha*², and *Thuja standishii*³.

Although only a few preliminary bioactivity studies for some of these compounds have been reported, taiwaniaquinols A and C and taiwaniaquinones A and D are known to exhibit potent cytotoxic activity against KB epidermoid carcinoma cancer cells^{1d}; standishinal shows aromatase inhibitory activity and is therefore a promising candidate to be employed in the treatment of breast cancer⁴.

¹ a) Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 871–873. b) Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1996**, *42*, 1657–1663. c) Chang, C. I.; Chien, S. C.; Lee, S. M.; Kuo, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1420–1422. d) Chang, C. I.; Chang, J. Y.; Kuo, C. C.; Pan, W. Y.; Kuo, Y. H. *Planta Med.* **2005**, *71*, 72–76.

² Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sesik, E.; Yesilada, E. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 493–497.

³ Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6419–6422.

⁴ 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.

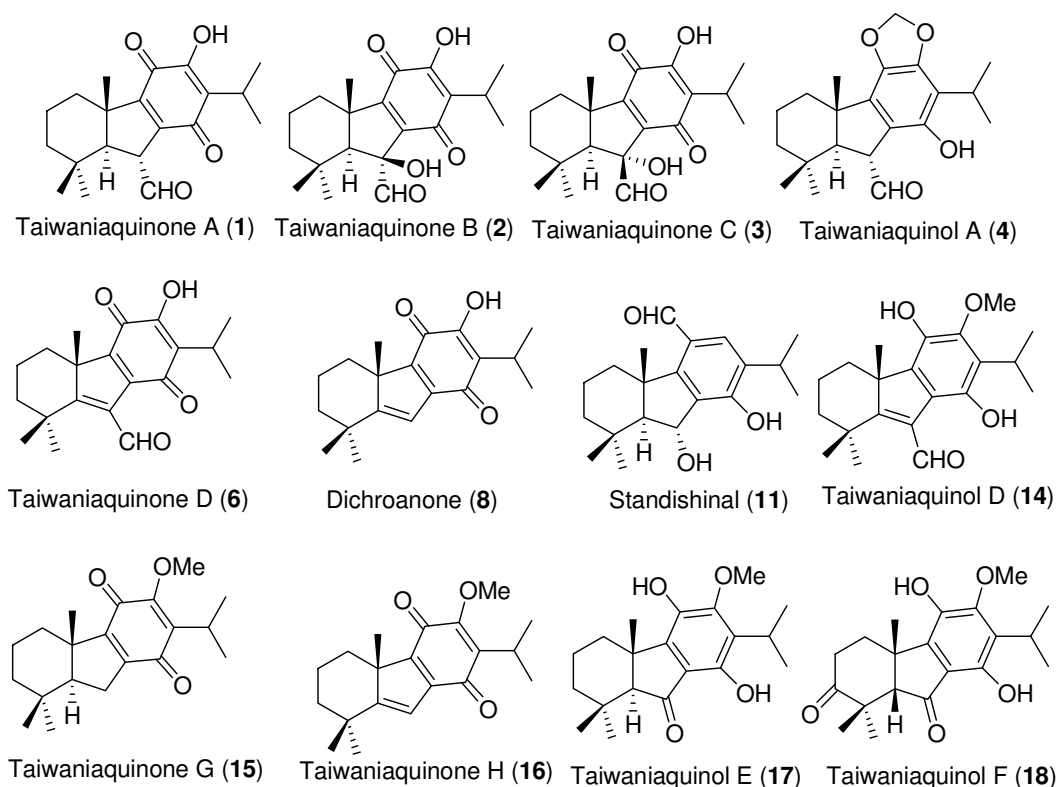
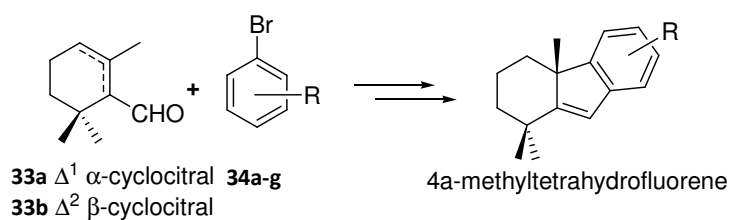


Figure 1. Some representative taiwaniaquinoids

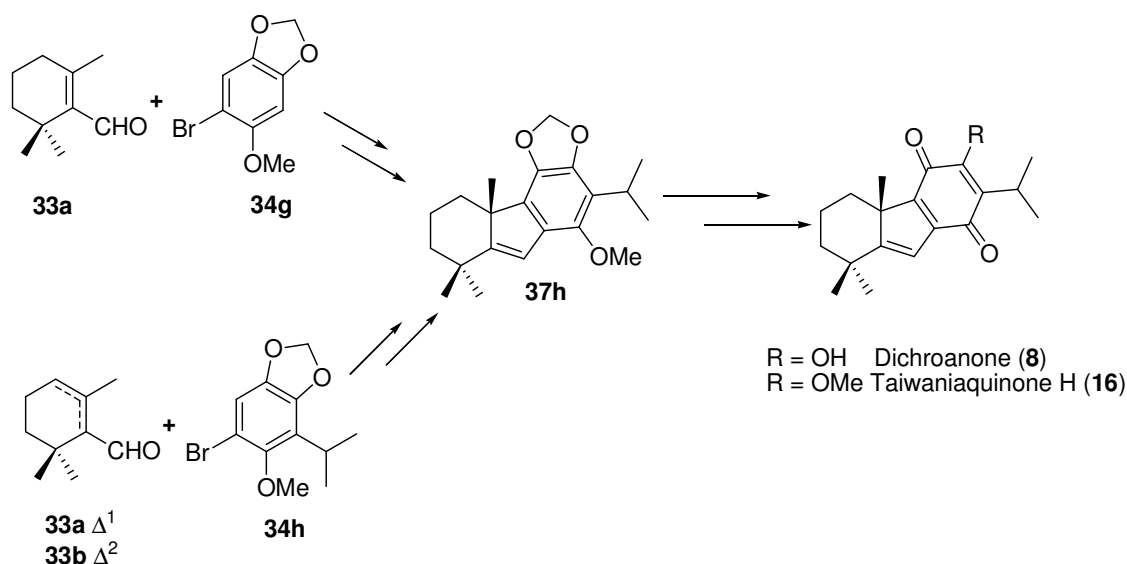
In addition to possessing promising biological activities, the unique carbocyclic structure of this family of compounds has attracted varied synthetic approaches.

First a very expedient and efficient new methodology toward the 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton of some taiwaniaquinoids has been developed, starting from commercial α - or β -cyclocitral.



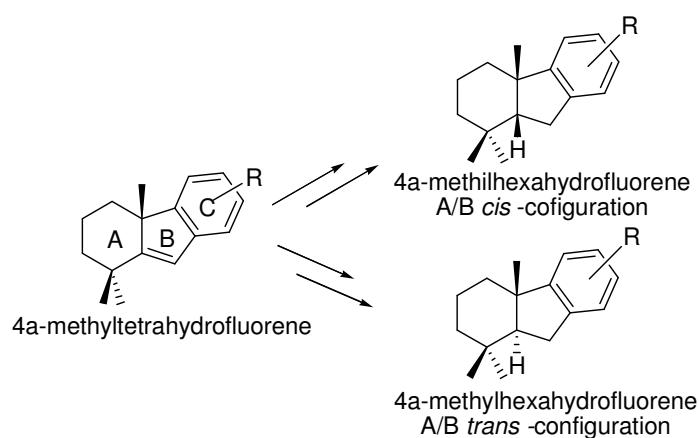
Scheme 1. Construction of the 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton

Utilizing this methodology, (\pm)-dichroanone (**8**) and (\pm)-taiwaniaquinone H (**9**) have been synthesized in three steps and four steps, respectively.



Scheme 2. Synthesis of (±)-dichroanone (**8**) and (±)-taiwaniaquinone H (**9**)

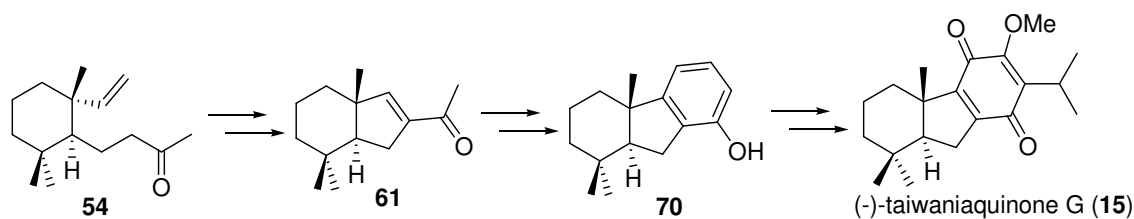
Then, the possibility of transforming the 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton in the two types of 4a-methylhexahydrofluorene skeletons corresponding to other taiwaniaquinoids (A/B *cis*- and *trans*-fused systems) has been studied.



Scheme 3. Transformation of the 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton into 4a-methylhexahydrofluorene

Some difficulties were found to obtain the A/B *trans* 4a-methylhexahydrofluorene skeleton of taiwaniaquinoids utilizing our new methodology but the interesting activities of this type of compounds encouraged us to develop a new enantiospecific synthesis for this kind of products. An efficient new synthetic sequence has been achieved toward the A/B *trans* 4a-methylhexahydrofluorene skeleton and it has been applied to the formal synthesis of (-)-taiwaniaquinone G (**15**) starting from the natural ketone **54**.

Abstract



Scheme 4. Synthesis of (-)-taiwaniaquinone G (**15**)

In chapter II, we focused our attention on the synthesis of two families of bioactive merosesquiterpenes (natural products of mixed biosynthetic origin). During the last few years, a new type of merosesquiterpene with a tetracyclic structure (benzofluorene skeleton) has been isolated from vegetable species, marine sponges and terrestrial fungi. Examples of this are pelorol (**87**)⁵, first isolated from *Dactylospongia elegans*, akaol A (**88**)⁶, found in a Micronesian sponge of the genus *Aka*, and dasyscyphins A-E (**89-93**)⁷, metabolites from the ascomycete *Dasyscyphus niveus*. Even though the bioactivities of this family of compounds are yet to be examined comprehensively, preliminary studies have revealed that pelorol (**87**) is an activator of the inositol 5-phosphatase SHIP⁸, whereas dasyscyphin B (**93**) and C (**92**) show potent cytotoxic activities in several human cell lines^{7a}, and dasyscyphin D (**91**) and E (**90**) exhibit antifungal properties^{7a}.

⁵ a) Kwak, J. H.; Schmitz, F. J.; Kelly, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1153-1156. b) Goclik, E.; Koenig, G. M.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1150-1152.

⁶ Mukku, V. J. R. V.; Edrada, R. A.; Schmitz, F. J.; Shanks, M. K.; Chaudhuri, B.; Fabbro, D. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 686-689

⁷ a) Rojas de la Parra, V.; Mierau, V.; Anke, T.; Sterner, O. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 1828-1832. b) Liermann, J. C.; Kolshorn, H.; Anke, H.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1654-1656.

⁸ Ong, C. J.; Ming-Lum, A.; Nodwell, M.; Ghanipour, A.; Yang, L.; Williams, D. E.; Kim, J.; Demirjian, L.; Qasimi, P.; Ruschmann, J.; Cao, L.-P.; Ma, K.; Chung, S. W.; Duronio, V.; Andersen, R. J.; Krystal, G.; Mui, A. L. *F. Blood* **2007**, *110*, 1942-1949.

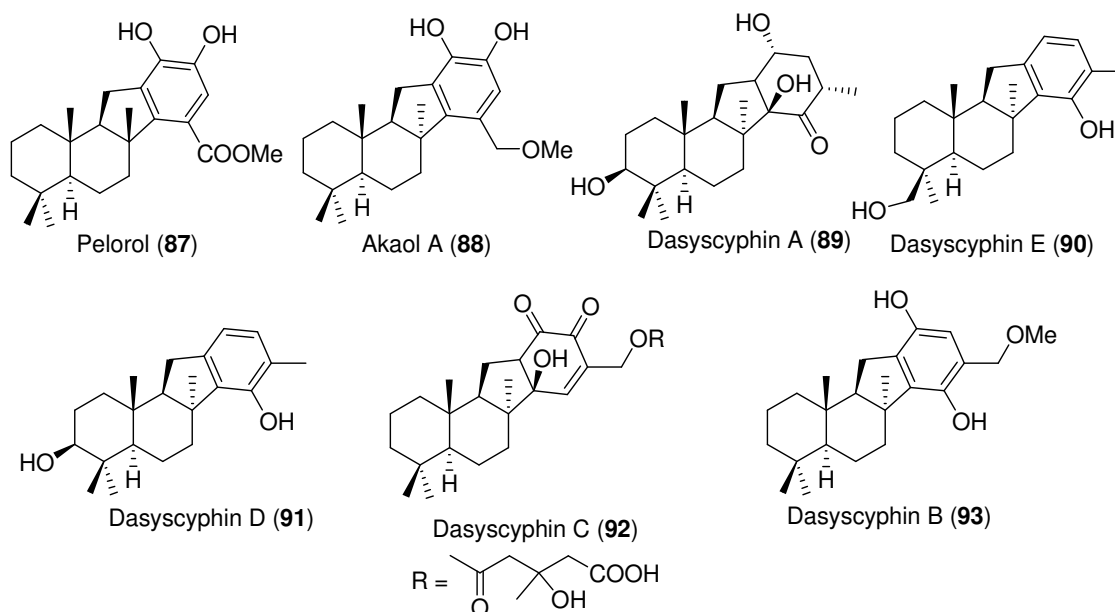
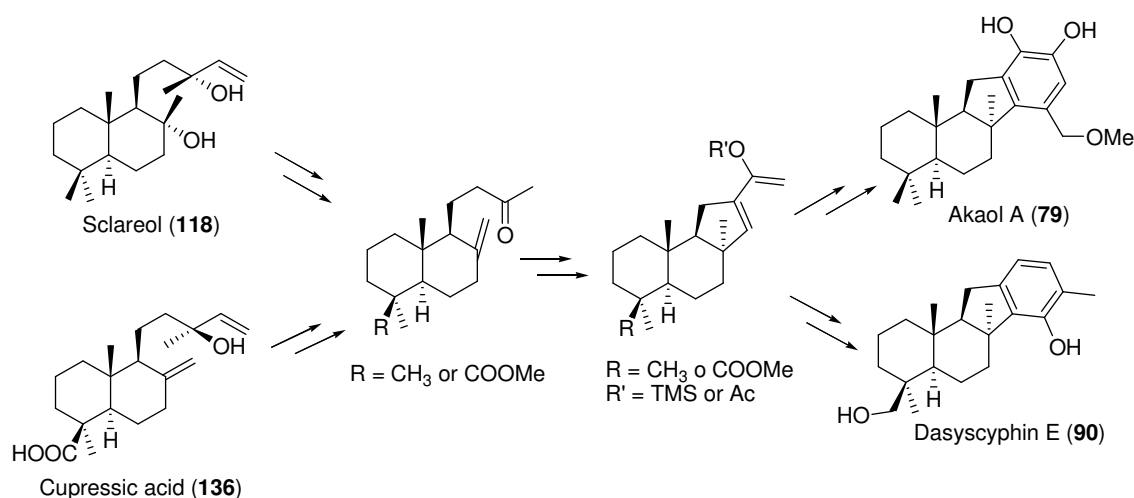


Figure 2. Some representative benzofluorene skeleton merosesquiterpenes

A new strategy to access this type of compounds, based on the Diels-Alder cycloaddition of tricyclic diene, having a cyclopentane C ring with a C8 α methyl group, has been developed. Utilizing this, the first synthesis of akaol A (79) and dasyscyphin E (90), starting from sclareol (118) and cupressic acid (136), respectively, has been achieved. This new family of merosesquiterpenes presents a skeleton of benzofluorene, closely related with taiwaniaquinoids. The synthetic sequence of akaol A (79) includes a new oxidative degradation of sclareol (118), induced by the ozone-lead (IV) acetate system, which affords an interesting ketoester intermediate in high yield at a multigram scale.



Scheme 5. First synthesis of akaol A (79) and dasyscyphin E (90)

Abstract

Next, continuing our investigations on the synthesis of merosesquiterpenes showing potent antitumor activity, we planned a new strategy to achieve the benzoxanthene skeleton of some merosesquiterpenes. Some of the most representative examples of benzoxanthene merosesquiterpenes are hongoquercine A (**79**)⁹, 15-oxopuupehenol (**81**)¹⁰, puupehenone (**85**)¹¹ and cyclosporgiaquinone-1 (**86**)¹². The natural scarcity of these metabolites and the important biological properties of these compounds, including antitumor, antiviral, antibiotic, antituberculosis, antimalarial, antioxidant, insecticidal and antifungal activities, have motivated chemists to study their synthesis.

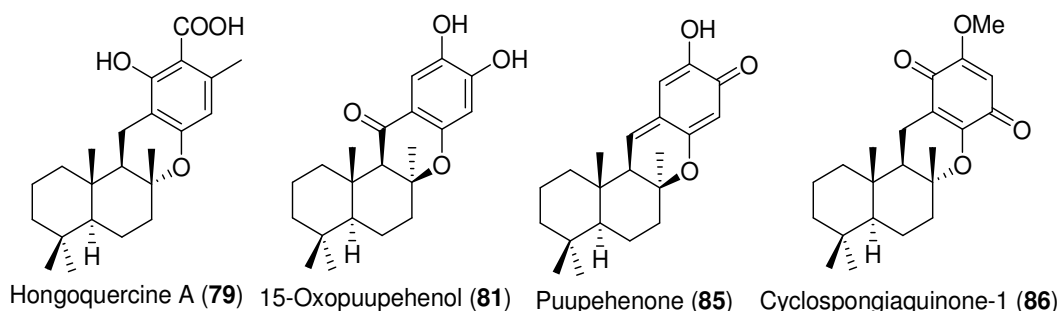


Figure 3. Some representative benzoxanthene skeleton merosesquiterpenes

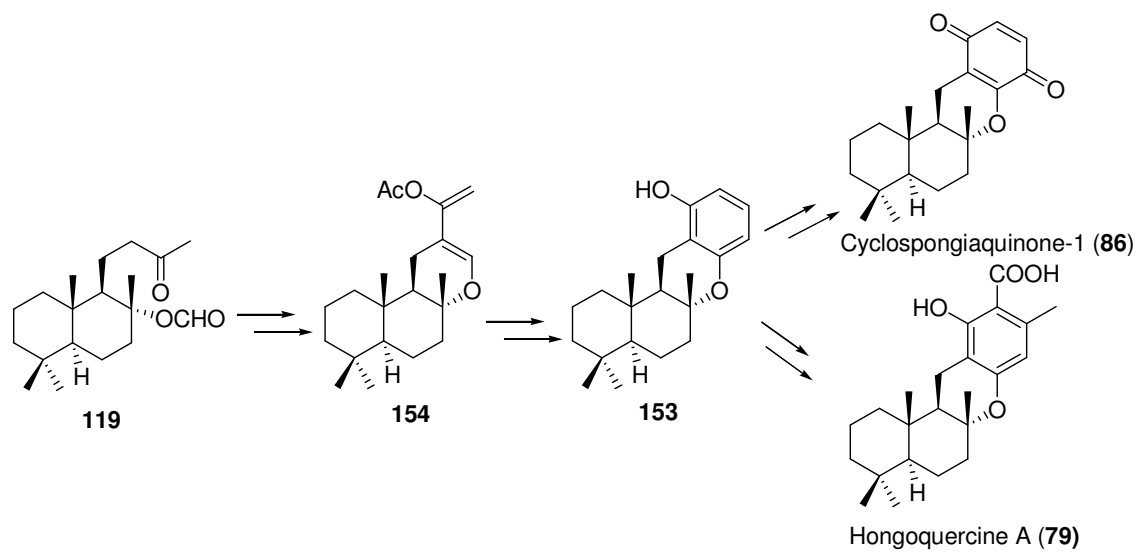
Utilizing ketone **119**, previously synthesized via an oxidative degradation of sclareol (**118**), we describe the study to achieve the benzoxanthene skeleton of these merosesquiterpenes. The first synthesis of cyclosporgiaquinone-1 (**86**) utilizing this sequence has been achieved. Then, it has been proposed a synthetic approach to hongoquercine A (**79**) starting from the intermediate alcohol **153**.

⁹ a) Roll, D. M.; Manning, J. K.; Carter, G. T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635-639. b) Abbanat, D. A.; Singh, M. P.; Greenstein, M. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 708-714.

¹⁰ a) Kohmoto, S.; McConnell, O. J.; Wright, A.; Koehn, F.; Thompson, W.; Lui, M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 336. b) Sova, V.; Fedoreev, S. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1990**, 497. c) Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915.

¹¹ a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113 and references therein. b) Bourguet-Kondracki, M. L.; Lacombe, F.; Guyot, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1304.

¹² Jankam, A.; Somerville, M. J.; Hooper, J. N. A.; Brecknell, D. J.; Suksamrarn, A.; Garson, M. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1577-1582.



Scheme 6. Strategy towards benzoxanthene skeleton merosquanterpenes



1. Introducción

La naturaleza es una fuente de organismos vivos de enorme biodiversidad que biosintetizan una gran variedad de productos naturales, frecuentemente denominados *metabolitos* por ser compuestos químicos resultantes de la actividad metabólica. Los compuestos orgánicos que se encuentran en los organismos vivos se pueden dividir a grandes rasgos en dos tipos principales: metabolitos primarios y secundarios. Los primeros son, con mucha diferencia, los más abundantes y se denominan así por constituir la base fundamental y común de los procesos vitales (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos...) y se encuentran sin excepción en todo tipo de organismo vivo. Por el contrario, los metabolitos secundarios se biosintetizan de manera restringida, generalmente en pequeñas cantidades, en ciertos tipos concretos de organismos y no en otros y, a veces, solamente en determinadas épocas del año. Como su propio nombre indica, no son esenciales para la vida como tal, aunque juegan un papel fundamental en la supervivencia de los seres vivos.

En contraste con los metabolitos primarios, los secundarios presentan una variedad estructural enorme, no son casi nunca de estructura polimérica y sus pesos moleculares pocas veces sobrepasan los 1000 Da. Pueden definirse muchos tipos de criterios para clasificar los metabolitos secundarios, pero el más utilizado es el que atiende al origen biogénico del metabolito en cuestión (policétidos, terpenoides...).

Durante las últimas décadas han sido aislados multitud de metabolitos secundarios de diversas fuentes naturales, que presentan multitud de actividades biológicas y que podrían ser empleados como potentes fármacos para el tratamiento de enfermedades humanas. Los meroterpenos forman uno de los grupos de productos naturales más abundantes y provienen de un origen biosintético mixto, el cual da lugar a una gran variedad estructural. Las actividades biológicas que presentan este tipo de compuestos son muy variadas, incluyendo actividad antitumoral, antiparasitaria, antibiótica, antiviral o antifúngica. Además, estos compuestos juegan un papel muy importante en la industria agroalimentaria y cosmética.

Sin embargo, la escasa proporción en la que se encuentran estos compuestos en sus fuentes naturales o la protección por el peligro de extinción de la especie en otros casos, hace que sea imposible su aplicación como fármaco en medicina y, en muchos casos, supone una limitación crucial para completar los estudios de bioactividad. Este hecho junto a sus interesantes y novedosas estructuras ha motivado a un gran número de investigadores a proponer síntesis hacia este tipo de compuestos.

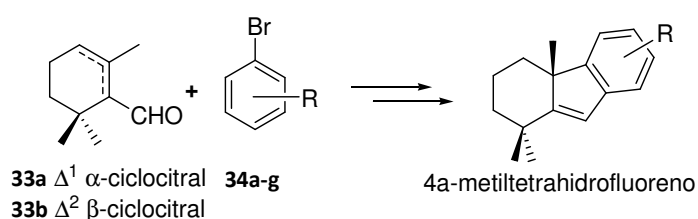
Introducción

Una de las líneas de investigación de nuestro grupo de investigación denominado “*Productos Naturales y Síntesis Orgánica Aplicada*”, en la que acumula más de 20 años de experiencia, consiste en la síntesis aplicada de terpenoides y meroterpenoides empleando como materia prima precursores naturales fácilmente accesibles y económicamente rentables. Paralelamente, nuestro grupo de investigación viene desarrollando una línea de búsqueda de nuevas transformaciones químicas que faciliten los procesos sintéticos anteriormente mencionados.

La presente Tesis Doctoral se enmarca dentro de estas dos líneas de investigación y forma parte del proyecto “Preparación de productos naturales de interés y búsqueda de nuevos compuestos de aplicación industrial” (Proyecto CTQ2009-09932). El trabajo ha sido estructurado en dos capítulos:

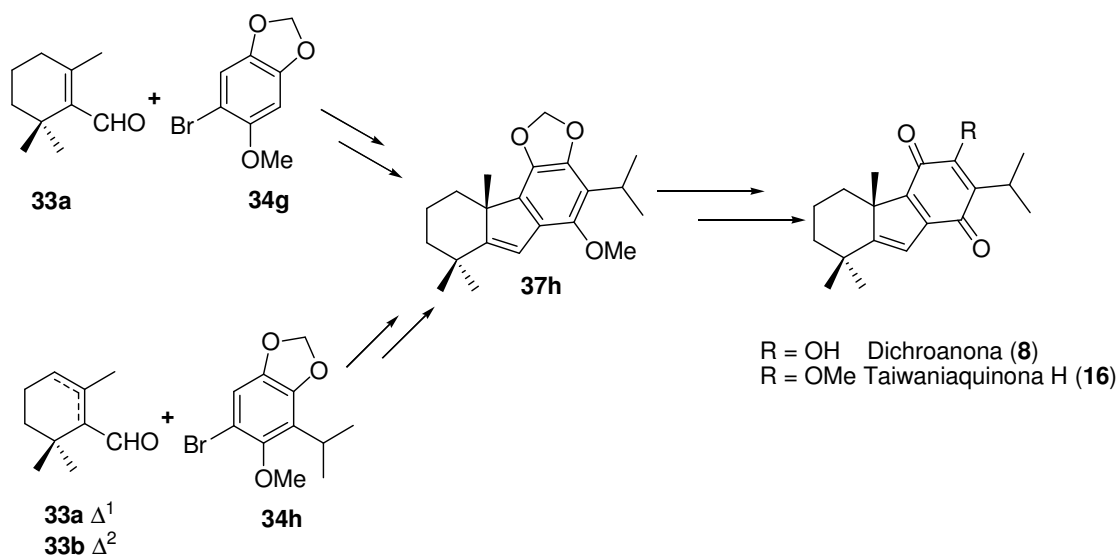
En el primer capítulo se describe el estudio sintético hacia una familia de terpenoides naturales y derivados con potentes actividades biológicas denominados taiwaniaquinoides, empleando sustratos de partida comerciales o fácilmente accesibles. Además, se recogen los primeros resultados de ensayos de bioactividad de dichos compuestos.

Para ello, en primer lugar se estudiará el desarrollo de una metodología eficiente hacia el esqueleto 4a-metiltetrahidrofluoreno característico de algunos de los compuestos de esta novedosa familia, empleando como material de partida α y/o β -ciclocitral (**33a-b**) comerciales.



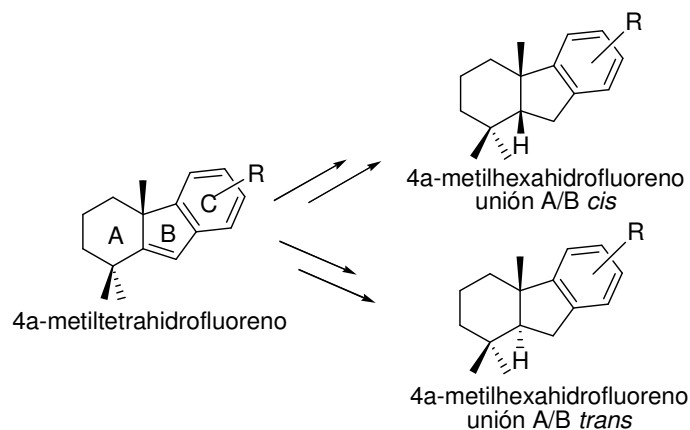
Esquema 1. Elaboración del esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno

Además, esta nueva ruta será aplicada a la síntesis de dos de estos taiwaniaquinoides: (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquionona H (**16**).



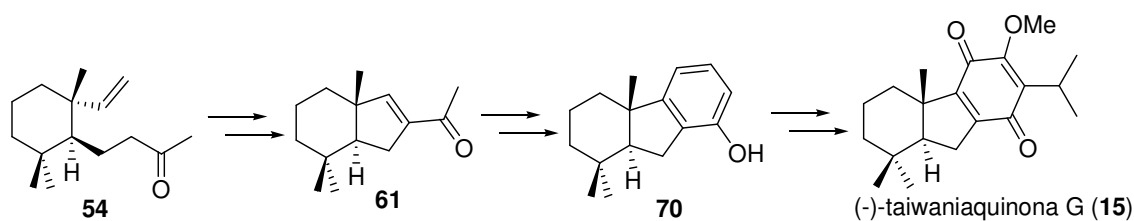
Esquema 2. Síntesis de (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**)

A continuación, se estudiará la posible transformación del esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno anterior en los dos tipos de esqueletos de 4a-metilhexahidrofluoreno correspondiente al resto de taiwaniaquinoides (unión interanular A/B *cis* y *trans*). Por otro lado, se llevarán a cabo ensayos enantioselectivos de la metodología anterior.



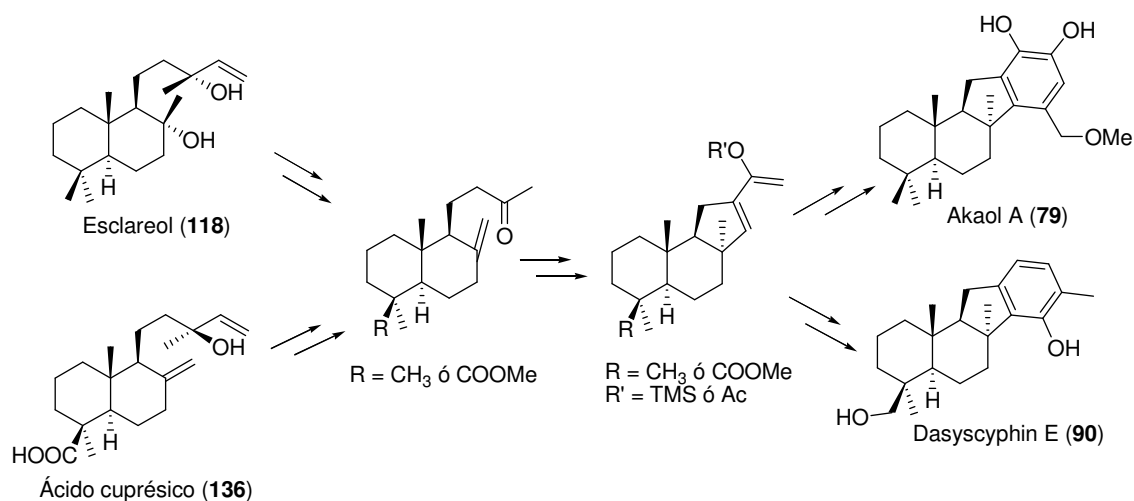
Esquema 3. Transformación de 4a-metiltetrahidrofluorenos en 4a-metilhexahidrofluorenos

A la vista de la imposibilidad de convertir diferentes taiwaniaquinoides con esqueleto 4a-metilhexahidrofluoreno A/B *cis* en sus isómeros A/B *trans* y debido las potentes actividades biológicas de estos últimos, demostradas por nuestros estudios, se desarrollará una nueva síntesis enantioespecífica hacia estos. Para ello, se ha diseñado un nuevo proceso corto y económico que permite obtener diferentes sustancias bioactivas en cantidad suficiente para profundizar en los estudios farmacológicos ya iniciados. En este apartado se recoge la aplicación de este proceso a la síntesis de taiwaniaquinona G (**15**).



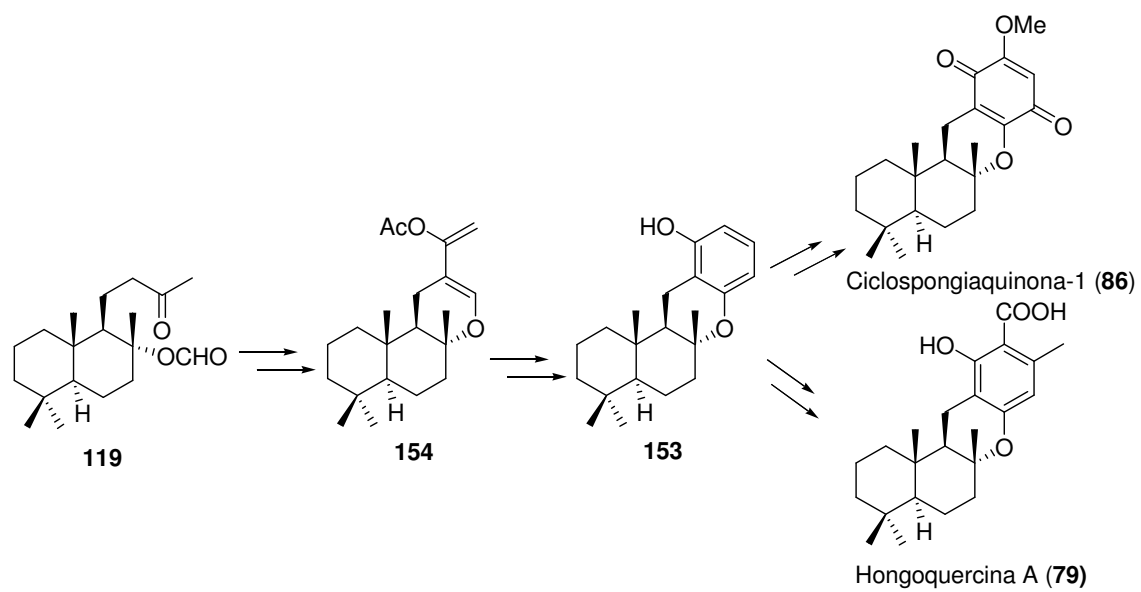
Esquema 4. Síntesis enantioespecífica hacia 4a-metilhexahidrofluorenos A/B *trans*

El segundo capítulo de esta Tesis Doctoral ha sido dividido en dos partes. En la primera, se detalla una estrategia sintética hacia la novedosa familia de merosesquiterpenos bioactivos con esqueleto de benzofluoreno, íntimamente relacionado con el de los taiwaniaquinoides. A la vista de la imposibilidad de aplicar la estrategia diseñada en el capítulo I a este tipo de compuestos, se diseñó una ruta enantioespecífica para acceder al esqueleto de benzofluoreno característico de estos compuestos. Esta original estrategia será empleada para conseguir la primera síntesis de akaol A (**79**) y dasyscypin E (**90**), empleando como materiales de partida los terpenoides abundantes en la naturaleza esclareol (**118**) y ácido cuprésico (**136**), respectivamente.



Esquema 5. Síntesis de akaol A (**79**) y dasyscypin E (**90**)

En la segunda parte del capítulo II se ha desarrollado una estrategia sintética hacia el esqueleto benzoxanténico característico de multitud de merosesquiterpenos. Para ello, se empleará la metilcetona **119**, intermedio clave de la ruta anterior obtenida en escala de multigramogramos desde esclareol (**118**), para elaborar el fenol con esqueleto benzoxanténico **153**. Esta nueva vía se aplicará a la primera síntesis de ciclospingiaquinona-1 (**86**) y se propondrá una aproximación sintética hacia el antibiótico honguercina A (**79**).



Esquema 6. Síntesis de ciclospogioquinona-1 (86) y hongoquercina A (79)

CAPÍTULO I: SÍNTESIS DE TAIWANIAQUINOIDES BIOACTIVOS





ANTECEDENTES

1. Aislamiento y estructura de los taiwaniaquinoides

Los taiwaniaquinoides son una nueva familia de diterpenoides y *nor*-diterpenoides aislados en los últimos años de algunas especies de coníferas del Este Asiático que presentan el inusual esqueleto de 4a-metiltetra-(y hexa-) hidrofuroeno, desconocidos hasta la fecha. En general, estos nuevos metabolitos naturales fueron llamados taiwaniaquinonas o taiwaniaquinoles, atendiendo a si la funcionalización que presentan en su anillo C es del tipo 1,4-benzoquinona o hidroquinona respectivamente.

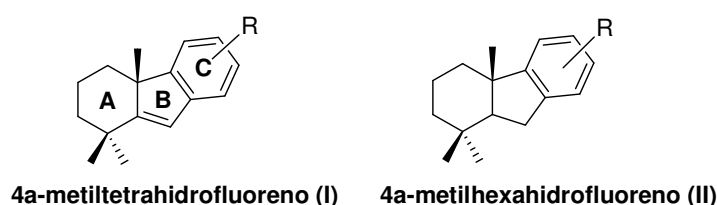


Figura 1.1. Esqueleto de los taiwaniaquinoides

Cheng *et al.* fueron los primeros en descubrir los primeros compuestos pertenecientes a esta familia, en el año 1995, analizando hojas de *Taiwania cryptomerioides* procedentes de Taiwán. En concreto, aislaron cuatro diterpenos y un *nor*-diterpeno nuevos, a los que llamaron taiwaniaquinona A (**1**), B (**2**), y C (**3**) y taiwaniaquinoles A (**4**) y B (**5**)¹³. Un año más tarde, ampliaron esta familia al encontrar taiwaniaquinona D (**6**) y E (**7**)¹⁴ en un nuevo extracto.

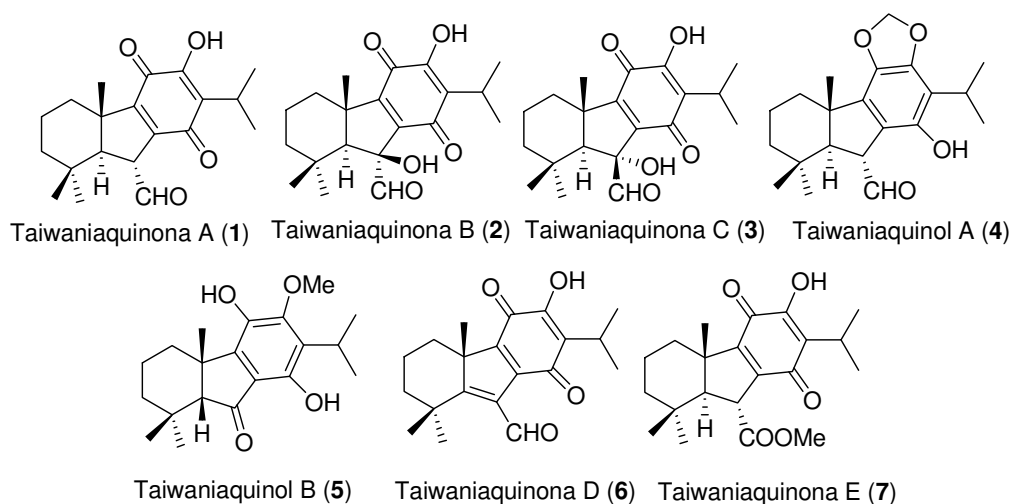


Figura 1.2. Primeros taiwaniaquinoides aislados de *Taiwania cryptomerioides*

¹³ Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 871–873.

¹⁴ Lin, W. H.; Fang, J. M.; Cheng, Y. S. *Phytochemistry*, **1996**, *42*, 1657–1663.

En 1999, Kawazoe *et al.* hallaron por primera vez compuestos con esqueleto similar en una familia de plantas diferente. Comunicaron el aislamiento de tres nuevos compuestos, procedentes de las raíces de *Salvia dichroantha*, que fueron denominados dichroanona (**8**), dichroanal A (**9**) y dichroanal B (**10**)¹⁵. En el mismo año, el grupo de Tanaka aisló standishinal (**11**)¹⁶ de la corteza de *Thuja standishii*, procedente de Japón.

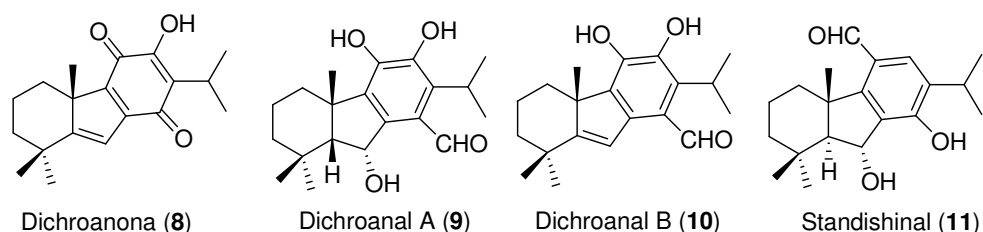


Figura 1.3. Taiwaniaquinoides procedentes de *Salvia dichroantha* y *Thuja standishii*

En 2003, Kuo *et al.* retomaron los estudios sobre *Taiwania cryptomerioides* y consiguieron aislar taiwaniaquinona F (**12**) y los taiwaniaquinoles C (**13**) y D (**14**)¹⁷ de la corteza de la planta. Finalmente, en el año 2005 estos mismos autores comunicaron el aislamiento de taiwaniaquinona G (**15**) y H (**16**) y de los taiwaniaquinoles E (**17**) y F (**18**)¹⁸.

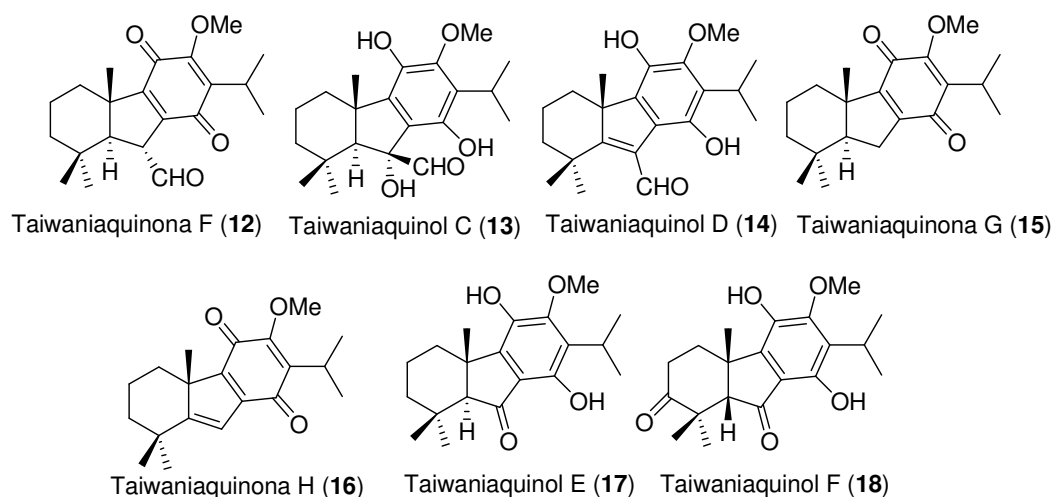


Figura 1.4. Últimos taiwaniaquinoides aislados

Desde entonces no ha sido aislado ningún otro terpenoide con esqueleto similar y todos ellos han sido bautizados con el nombre general de taiwaniaquinoides.

¹⁵ Kawazoe, K.; Yamamoto, M.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Fujita, T.; Sesik, E.; Yesilada, E. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 493–497.

¹⁶ Ohtsu, H.; Iwamoto, M.; Ohishi, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6419–6422.

¹⁷ Chang, C. I.; Chien, S. C.; Lee, S. M.; Kuo, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1420–1422.

¹⁸ 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 generales atendiendo a la estructura de su esqueleto carbonado¹⁹:

Grupo A: Aquellos que poseen un esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, tales como taiwaniaquinona D (**6**) o dichroanona (**8**).

Grupo B: Compuestos que poseen un esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *cis*, tales como taiwaniaquinol B (**5**) o dichroanal A (**9**).

Grupo C: Compuestos que poseen un esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *trans*, tales como taiwaniaquinona A (**1**) o standishinal (**11**).

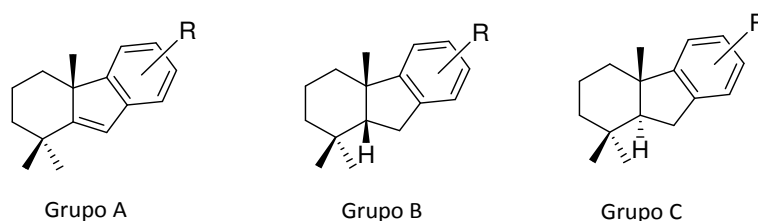


Figura 1.5. Clasificación de los taiwaniaquinoides

3. Bioactividad y biosíntesis

Al comienzo de este trabajo no se conocía mucho sobre las actividades que presentan estos compuestos, pero estudios preliminares habían revelado que taiwaniaquinona A (**1**), D (**6**) y F (**12**) y taiwaniaquinol A (**4**) exhiben actividad citotóxica contra las células cancerígenas del carcinoma epidermoide KB¹⁸. Además, standishinal (**11**) mostraba una actividad inhibidora de la aromatasas^{20,21,22}, por lo que está considerado como un candidato prometedor para emplearlo como agente terapéutico en el cáncer de mama. Actualmente, sigue sin comunicarse mucho acerca de sus bioactividades, pero en nuestro grupo disponemos de resultados que auguran un futuro prometedor para este tipo de compuestos y derivados, dentro del campo antitumoral y antiparasitario. Fruto de esos magníficos resultados se han

¹⁹ Tapia, R.; Estrategia general hacia taiwaniaquinoides bioactivos y primera metodología de síntesis de espiro enol éteres terpénicos naturales; *Tesis Doctoral UGR*; **2012**

²⁰ Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Matsunaga, S.; Tanaka, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1911-1921

²¹ Minami, T.; Iwamoto, M.; Ohtsu, H.; Ohishi, H.; Tanaka, R.; Yoshitake, A. *Planta Med.* **2002**, *68*, 742-745.

²² Hanson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 312-320.

derivado dos Tesis Doctorales anteriores a la que aquí se presenta^{23,19}, numerosos artículos publicados en prestigiosas revistas internacionales y patentes²⁴.

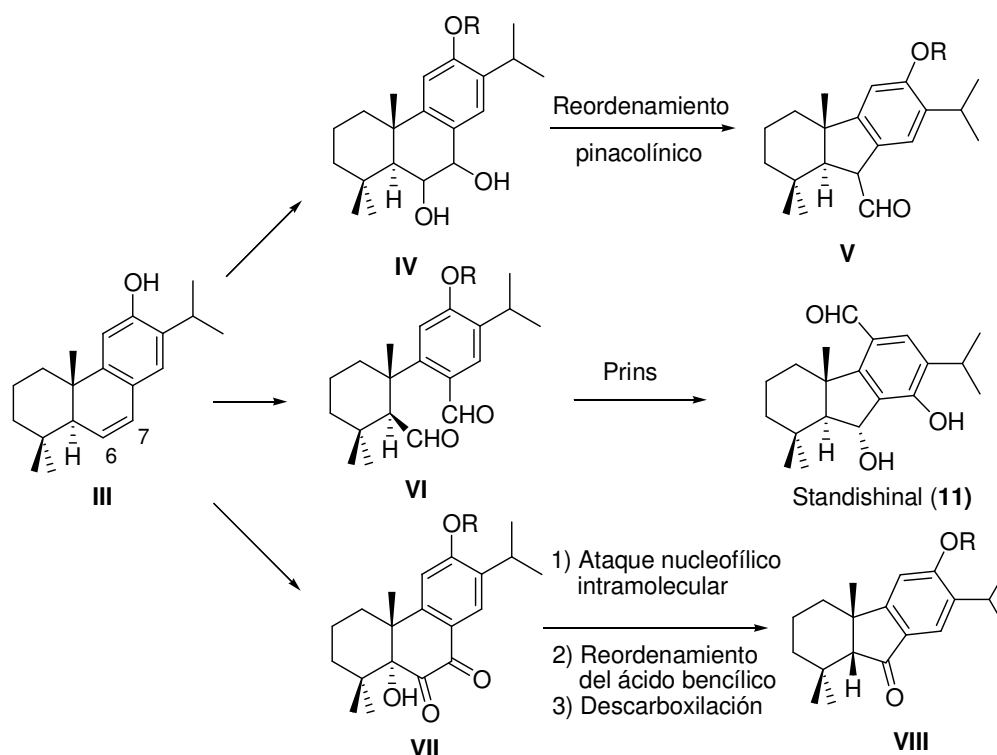
Aunque la biogénesis de estos interesantes terpenos no ha sido investigada en profundidad todavía, se han realizado cuatro propuestas biosintéticas. Tres de ellas postulan al 6,7-deshidroferruginol (**III**) como precursor, mientras que la cuarta plantea al ferruginol (**19**). La primera propuesta fue postulada por Cheng *et al.* y en ella se sugiere que el 6,7-dihidroxiabietano **IV** podría generar el aldehído **V**¹³, como posible precursor de los taiwaniaquinoides C₂₀; sin embargo, no se ha publicado ningún trabajo que verifique o demuestre esta conjetura. En una segunda propuesta, el dialdehído seco-abietano **VI** podría ser transformado en standishinal (**11**), a través de una reacción tipo Prins; Node *et al.* dieron credibilidad a esta nueva idea tras realizar la transformación del dialdehído **VI** en standishinal (**11**)²⁵, mediante tratamiento ácido. La tercera propuesta se basa en un reordenamiento del ácido bencílico de la hidroxidiona **VII**, inducido por un ataque nucleofílico intramolecular, y posterior descarboxilación dando lugar al compuesto **VIII**. Este postulado también ha sido apoyado experimentalmente²⁶.

²³ Es-Samti, H.; Nuevas estrategias sintéticas hacia terpenoides bioactivos con esqueleto de abietano y relacionados; *Tesis Doctoral UGR*; **2010**

²⁴ a) 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. c) 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. d) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Tapia, R.; Alvarez-Manzaneda, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9244-9246. e) Tapia, R.; Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 573-584. f) Ramírez-Macías, I.; Marín, C.; Es-Samti, H.; Fernández, A.; Guardia, J. J.; Zentar, H.; Agil, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E.; Sánchez-Moreno, M. *Parasitology International.* **2012**, *61*, 405-413. g) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R., *PCT Int. Appl.* **2010**, WO 2010072864 A1 20100701

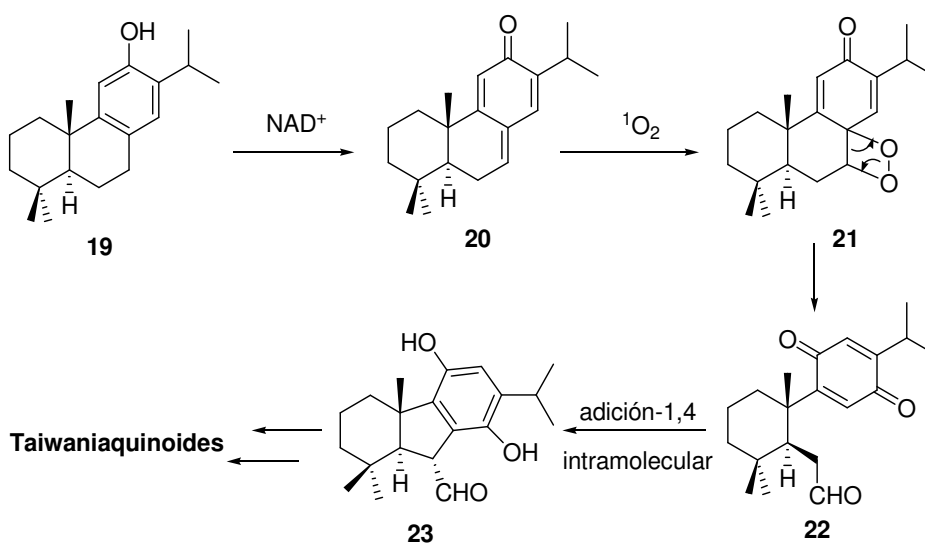
²⁵ Katoh, T.; Akagi, T.; Noguchi, C.; Kajimoto, T.; Node, M.; Tanaka, R.; Nishizawa, M.; Otshu, H.; Suzuki, N.; Saito, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2736-2748.

²⁶ Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7692-7695.



Esquema 1.1. Propuestas biogénicas 1-3

La cuarta propuesta biogénica fue planteada por nuestro grupo de investigación recientemente^{24e}; en ella se propone que el carboxialdehído del anillo B ciclopentánico de los taiwaniaquinoides C₂₀ puede generarse tras una adición-1,4 de un intermedio tipo aldehído de enol derivado del aldehído quinona **22**. Esta idea se encuentra firmemente apoyada experimentalmente.

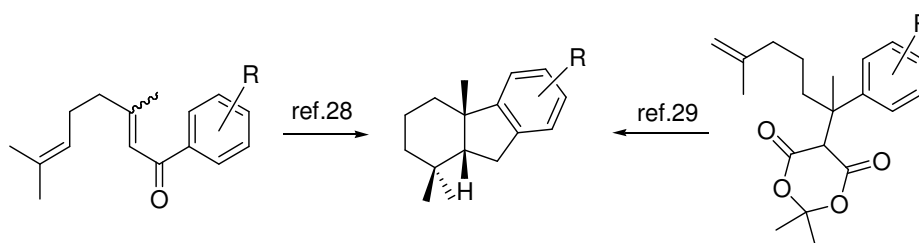


Esquema 1.2. Propuesta biogénica postulada en nuestro grupo de investigación

4. Síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes a los grupos A y B

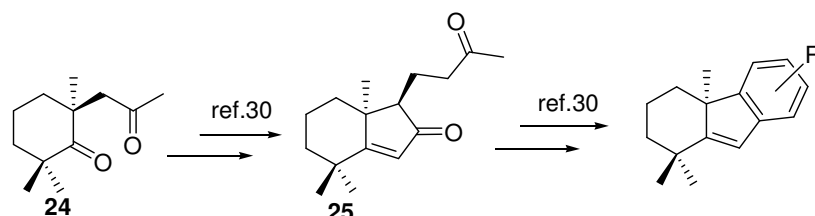
La estructura carbocíclica única de esta familia de compuestos ha atraído gran diversidad de aproximaciones sintéticas dentro de la comunidad científica en los últimos años. Tres estrategias principales han sido empleadas para la construcción del esqueleto tricíclico [6,5,6]-ABC de los taiwaniaquinoides.

La aproximación C-ABC²⁷, utilizada por Fillion *et al.* en la primera síntesis total de (\pm)-taiwaniaquinol B (**5**), transcurre a través de un interesante proceso de bis ciclación basado en una reacción de acilación/alquilación de Friedel-Crafts en dominó²⁸. Esta misma estrategia fue utilizada por el grupo de Li y Chiu para sintetizar (\pm)-taiwaniaquinol B (**5**), esta vez, empleando una ciclación catiónica intramolecular en cascada promovida por ácido²⁹.



Esquema 1.3. Aproximación sintética C-ABC

Una aproximación A-AB-ABC, fue usada por McFadden y Stoltz para sintetizar (+)-dichroanona (**8**) (el enantiómero puro del producto natural). El anillo B y C lo obtienen a través de condensaciones aldólicas intramoleculares realizadas sobre las dionas **24** y **25**, posteriores a una novedosa alilación asimétrica catalizada por paladio³⁰. Desafortunadamente, el rendimiento global en la obtención del compuesto objetivo es tan solo del 4.1%.



Esquema 1.4. Aproximación sintética A-AB-ABC

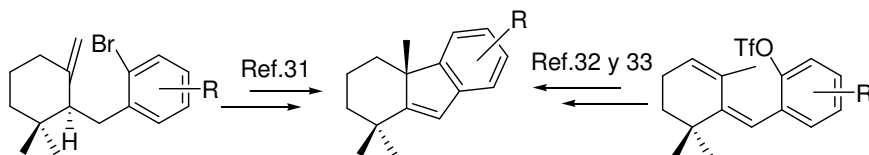
²⁷ Esta clasificación de las diferentes aproximaciones sintéticas ha sido utilizada en algunos terpenoides policíclicos. Ver: Kawada, K.; Kim, M.; Watt, D. S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, 521-618.

²⁸ Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144-13145.

²⁹ Li, S.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1741-1744.

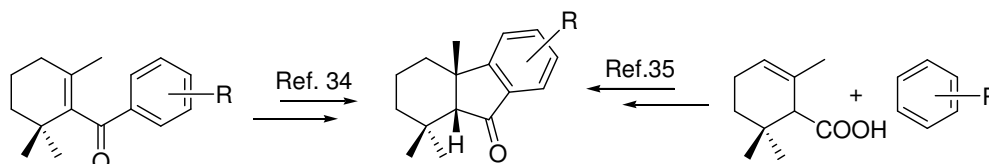
³⁰ Mc Fadden, R. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7738-7739.

Generalmente, la aproximación AC-ABC es la más utilizada para sintetizar este tipo de terpenoides. La construcción del esqueleto de 4a-metiltetra- (o hexa) hidrofluoreno implica el uso de fragmentos monoterpénicos, tales como el β -ciclocitral o el ácido ciclogeránico, junto a un derivado fenólico (Esquemas 1.5 y 1.6). Node *et al.*³¹ y Banerjee *et al.*^{32,33} utilizaron ciclaciones de Heck intramoleculares para preparar algunos de los compuestos de esta familia.



Esquema 1.5. Aproximación sintética AC-ABC

En 2006, Trauner *et al.* describieron una síntesis convergente hacia esta familia de compuestos, utilizando una variante de la ciclación de Nazarov³⁴. En 2008, She *et al.*³⁵ publicaron una síntesis sencilla de (\pm)- taiwaniaquinol B (**5**) y (\pm)-dichroanona (**8**), basada en un proceso dominado de acilación-alkilación de Friedel-Crafts promovido por ácido metanosulfónico. Aunque esto les permite la elaboración del esqueleto tricíclico ABC de taiwaniaquinoides en un solo paso, se observa un rendimiento moderado y una baja regioselectividad con ciertos anillos aromáticos.



Esquema 1.6. Aproximación sintética AC-ABC

5. Síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C

Debido a la enorme estabilidad de la unión interanular A/B *cis* con respecto a la unión *trans*, la síntesis de taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C se ha convertido en un reto en los últimos años para la comunidad científica. Además, estos compuestos han despertado un especial interés en nuestro grupo de investigación por los prometedores resultados farmacológicos que se están obteniendo con algunos compuestos con este esqueleto. Hasta la

³¹ Planas, L.; Mogi, M.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Node, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2896-2898.

³² Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3931-3933.

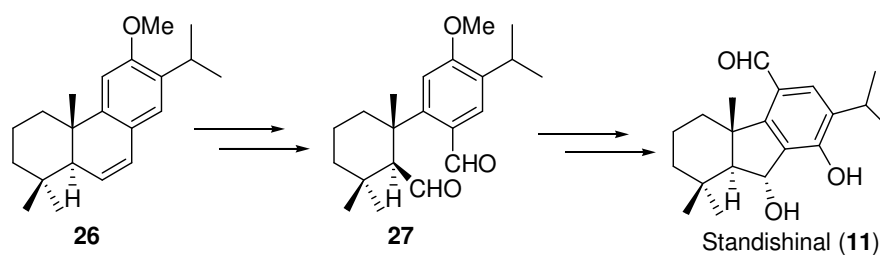
³³ Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2787-2796.

³⁴ Liang, G.; Xu, Y.; Sciple, I. B.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 11022-11023.

³⁵ Tang, S.; Xu, Y.; He, J.; Zheng, J.; Pan, X.; She, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1855-1858.

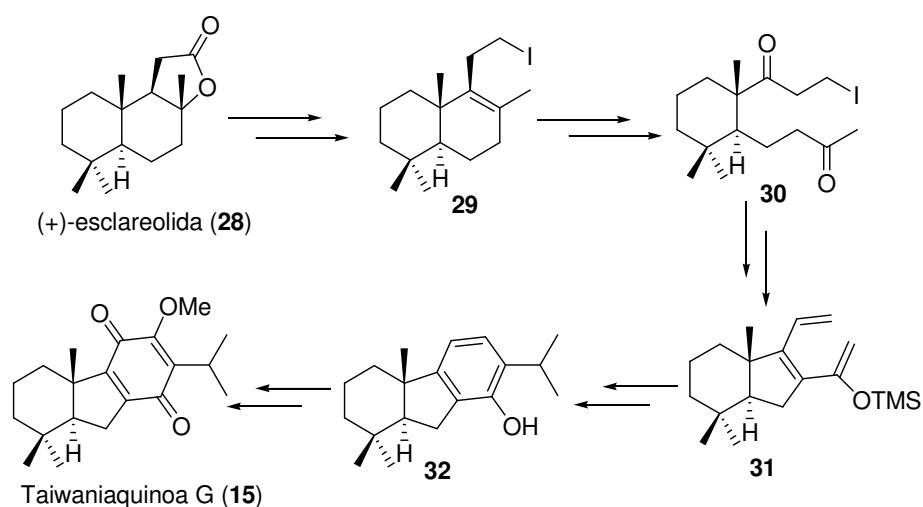
fecha sólo existen en bibliografía dos metodologías para la síntesis de este tipo de compuestos y, una de ellas han sido propuestas por nuestro grupo.

La primera metodología fue propuesta por Node *et al.*²⁵, en el año 2007. Comunicaron la síntesis total de (±)-standishinal (**11**) siguiendo una estrategia AC-ABC a partir de dehidroferruginol (**26**). La etapa clave de la síntesis es una ciclación electrofílica intramolecular del compuesto **27**.

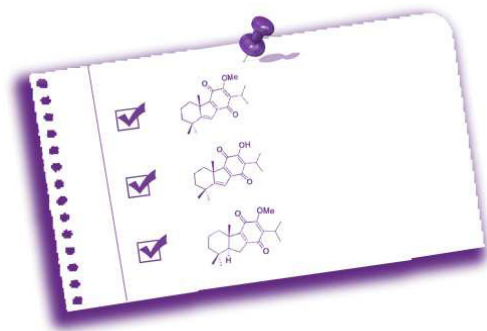


Esquema 1.7. Síntesis de (±)-standishinal (**11**)

En 2009, nuestro grupo de investigación desarrolló, por primera vez, una ruta enantioespecífica hacia taiwaniaquinoides que poseen configuración A/B *trans*, tales como taiwaniaquinona G (**15**), a partir de (+)-esclareolida (**28**)^{24b}. El anillo B se construyó vía una condensación aldólica intramolecular del compuesto **30**, siendo la etapa clave de la estrategia utilizada, la reacción electrocíclica que experimenta el trieno **31** para formar el anillo C.



Esquema 1.8. Síntesis de taiwaniaquinona G (**15**)

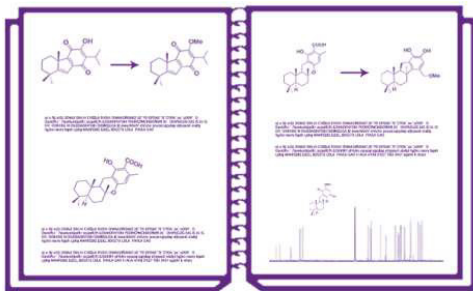


OBJETIVOS

1. Objetivos

En este primer capítulo se abordarán los siguientes objetivos:

- Estudio de una metodología eficiente hacia el esqueleto 4a-metiltetrahidrofluoreno de los taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo A, empleando materias primas fácilmente accesibles.
- Aplicación de esta metodología a la síntesis de: (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**).
- Transformación del proceso anterior racémico en enantioselectivo.
- Transformación del esqueleto 4a-metiltetrahidrofluoreno previamente preparado en el esqueleto 4a-metilhexahidrofluoreno presente en el resto de los taiwaniaquinoides de la familia (grupo A y B).
- Desarrollo de una nueva estrategia sintética enantioespecífica para acceder al esqueleto 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *trans*, característico de los taiwaniaquinoides del grupo C.
- Aplicación de esta nueva ruta a la síntesis formal de (-)-taiwaniaquinona G (**15**).
- Evaluación de la actividad antitumoral y antiparasitaria de los taiwaniaquinoides naturales y derivados sintetizados.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Introducción

Como se ha descrito anteriormente, la estructura carbocíclica única de la familia de los taiwaniaquinoides está detrás del gran número de trabajos de síntesis recogidos en bibliografía de este tipo de moléculas. Sin embargo, se conoce muy poco sobre sus actividades biológicas; tan sólo se describen algunos trabajos preliminares sobre el estudio de actividad biológica de algunos de estos tipos de compuestos. Nuestro grupo de investigación ha realizado un estudio de actividad antitumoral y antiparasitario de algunos taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C (unión interanular A/B *trans*) obteniéndose resultados muy prometedores^{36,37}. Estos resultados fueron clave para explorar nuevas rutas hacia el resto de taiwaniaquinoides con el fin de completar los estudios pertinentes de actividad biológica necesaria para esta familia de compuestos.

Por otra parte se planteó la posibilidad de obtener diferentes taiwaniaquinoides mediante el diseño de una metodología eficiente, que involucrara el menor número de etapas posible y que permitiera acceder a la síntesis de diferentes sustancias naturales y, si fuera posible, obtenerlos con altos rendimientos. Ello permitirá abordar un estudio más profundo de actividad biológica, capaz de desvelar el potencial verdadero de esta familia de productos.

Con estas premisas en mente se diseñó, inicialmente, una estrategia sintética muy corta hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno (**I**). Los resultados de dicha investigación se aplicarán a la síntesis de productos naturales tales como (±)-dichroanona (**8**) y (±)-taiwaniaquinona H (**16**) y algunos derivados como se ha comentado con anterioridad.

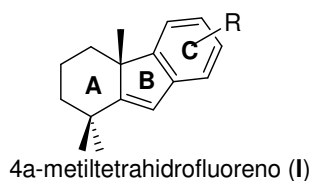


Figura 1.6. Esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno (**I**)

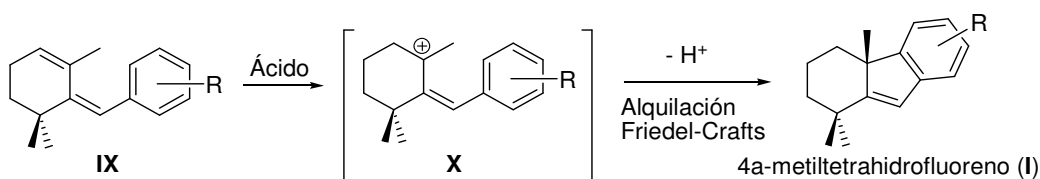
³⁶ Ramírez-Macías, I. Búsqueda de nuevos fármacos de actividad antiparasitaria frente a *Leishmania* spp y *Trypanosoma cruzi*; Tesis Doctoral UGR; 2012.

³⁷ Vázquez, M. I.; Evaluación de la actividad antitumoral de taiwaniaquinoides en líneas celulares de colon y mama; Tesis de Máster UGR; 2010.

2. Estudio sintético hacia el esqueleto 4a-metiltetrahidrofluoreno (I): síntesis de (±)-dichroanona (8) y (±)-taiwaniaquinona H (16)

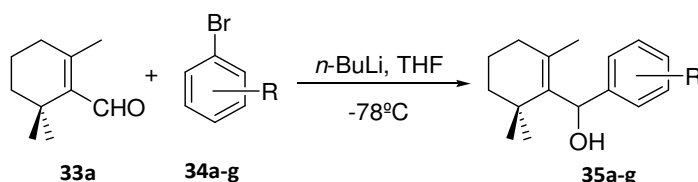
2.1. Estudio sintético hacia el esqueleto tricíclico del 4a-metiltetrahidrofluoreno (I)

En el Esquema 1.9 se puede ver una representación general de la idea de la propuesta sintética. El estudio consistirá en elaborar el arildieno **IX**, intermedio clave que bajo condiciones ácidas conduciría hacia al catión alílico **X**, el cual sufriría una rápida alquilación de Friedel-Crafts intramolecular, generando el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno (**I**), objetivo de la síntesis.



Esquema 1.9. Propuesta sintética hacia el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno

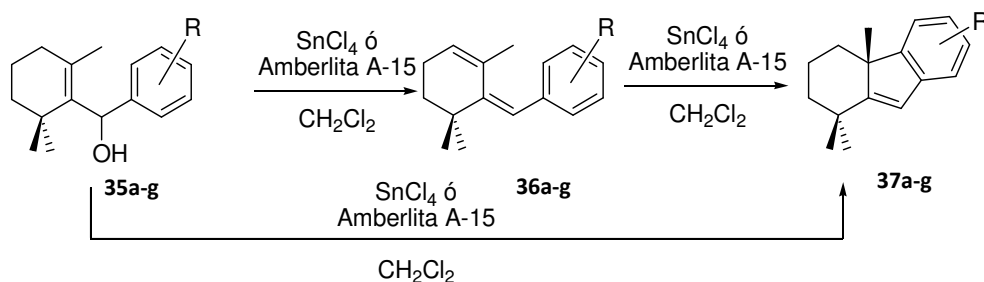
El tratamiento de β -ciclocitral (**33a**) con el arillitio derivado de los correspondientes bromobencenos condujo a los alcoholes alílicos (**35a-g**) con excelentes rendimientos (Tabla 1.1).



Esquema 1.10. Síntesis de los alcoholes bencílicos **35a-g**

Los alcoholes **35a-g** fueron rápidamente convertidos en los correspondientes 4a-metiltetrahidrofluoreno derivados **37a-g** (Tabla 1.1), vía los arildienos **36a-g**, mediante el tratamiento con SnCl_4 , o incluso con resina catiónica Amberlita A-15 en algunos casos (Tabla 1.1, entradas 1-3). Estas transformaciones se realizaron en diclorometano variando la temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente.

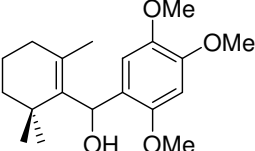
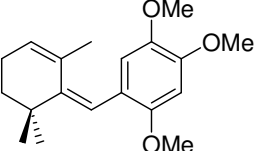
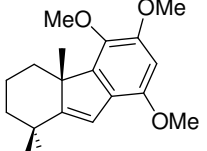
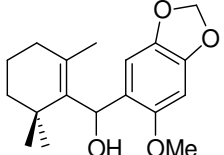
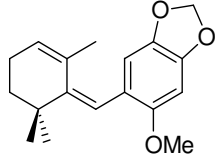
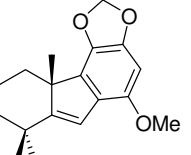
En la Tabla 1.1 se recoge un resumen de los resultados de todos los ensayos realizados para la obtención de derivados del 4a-metiltetrahidrofluoreno (**37a-g**) empleando la metodología planteada y utilizando diferentes anillos aromáticos. En el Esquema 1.11 se muestra la implementación de esta propuesta sintética.



Esquema 1.11. Implementación de la propuesta sintética

Tabla 1.1. Construcción del esqueleto tricíclico 6,5,6-ABC de los taiwaniaquinoides

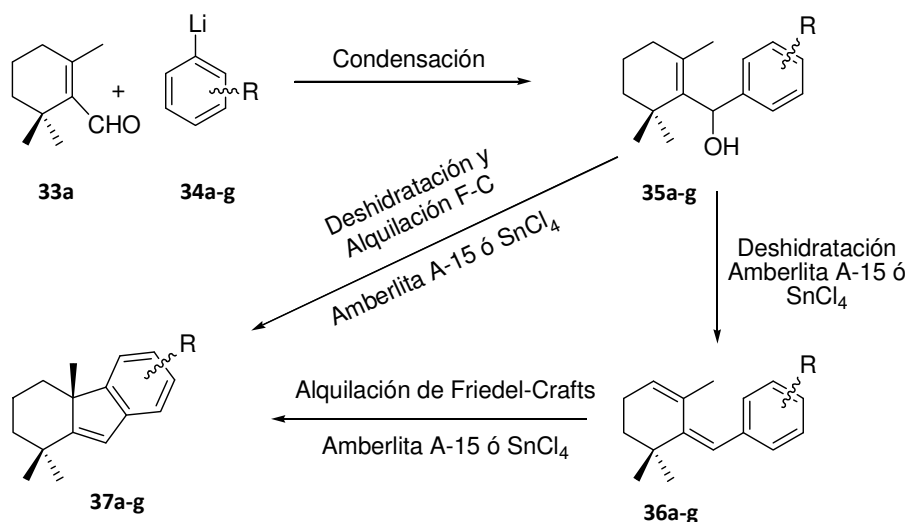
Entrada	Alcohol 35	Dieno 36	Compuesto 37
1	 35a (92%)	 36a (75 min, 90%)	 37a (1 h, 93%)
2	 35b (95%)	 36b (50 min, 91%)	 37b (70 min, 96%)
3	 35c (93%)	 36c (30 min, 90%)	 37c (60 min, 99%)
4	 35d (94%)	 36d (40 min, 91%)	 37d (80 min, 92%)
5	 35e (93%)	 36e (45 min, 94%)	 37e (85 min, 91%)

6	 35f (97%)	 36f (40 min, 95%)	 37f (90 min, 96%)
7	 35g (94%)	 36g (20 min, 92%)	 37g (110 min, 97%)

De los ensayos recogidos en la Tabla 1.1 se pueden sacar las conclusiones siguientes:

- Los compuestos **36a-g** fueron preparados mediante tratamiento de los correspondientes alcoholes alílicos (**35a-g**) con resina catiónica amberlita A-15 y caracterizados como los estereoisómeros Z en base a experimentos NOE.
- La velocidad de la reacción de deshidratación de los alcoholes **35a-g** hacia los arildienos **46a-g** aumenta al incrementar la densidad electrónica en el anillo aromático.
- La velocidad de reacción de la alquilación de Friedel-Crafts de los arildienos **36a-g** para generar los 4a-metiltetrahidrofluorenos derivados (**37a-g**) no aumenta al incrementar la densidad electrónica del anillo aromático, como teóricamente ocurre en una alquilación de Friedel-Crafts, sino que disminuye al aumentar el número de grupos electrodonantes. Este hecho sólo puede justificarse suponiendo que al incrementar el número de sustituyentes en el anillo aromático aumenta el impedimento estérico en el proceso de ciclación.
- Así se explica el aumento del tiempo necesario para la obtención de los productos ciclados, desde **37a** a **37g** y la ciclación rápida, incluso con resina catiónica, de los compuestos **37a-c**.

En el Esquema 1.12 se recoge un resumen general de la síntesis de los diferentes 4a-metiltetrahidrofluoreno derivados (**37a-g**) preparados mediante esta nueva metodología propuesta.



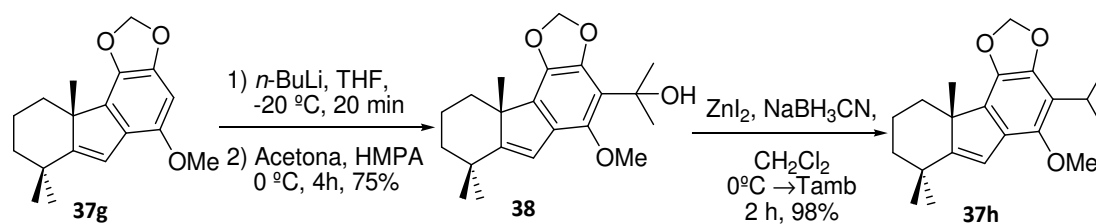
Esquema 1.12. Resumen general de la metodología propuesta

2.2. Síntesis de (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**)

Una vez comprobada la viabilidad de la metodología para construir el esqueleto tricíclico ABC-6,5,6- de 4a-metiltetrahidrofluoreno (**I**) con un gran número de derivados bencénicos, se procedió a aplicarla a la síntesis de (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**). Ambos compuestos pertenecen a la familia de los compuestos denominados taiwaniaquinoides del grupo A y presentan la estructura de 4a-metiltetrahidrofluoreno (**I**).

El 4a-metiltetrahidrofluoreno derivado **37g** parece ser el intermedio idóneo para el propósito marcado debido a su adecuada funcionalización. Aunque conseguir la ruptura del grupo metilendioxi entraña ciertas dificultades, lo que limita mucho su empleo como grupo protector en síntesis orgánica, los estudios previos de desprotección oxidativa mediante DDQ/TSOH³⁸ sobre sustratos muy similares, pronosticaban buenos resultados. En el Esquema 1.12 se muestra la síntesis del compuesto **37h**, precursor de los compuestos objetivo **8** y **16**, partiendo del derivado tricíclico **37g**, obtenido en dos etapas de reacción desde β -ciclocitral (**33a**) comercial, con un rendimiento del 91% (Tabla 1.1, entrada 7).

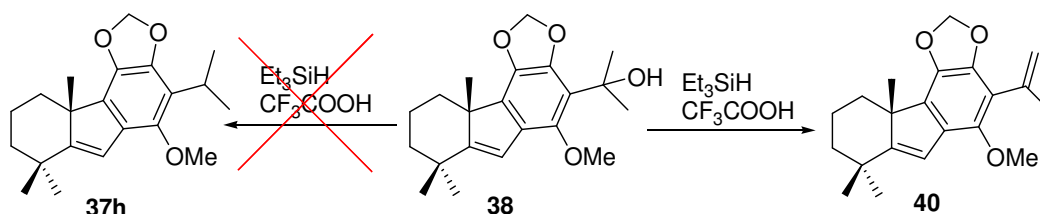
³⁸ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208.



Esquema 1.13. Obtención del intermedio clave **37h**

La inserción del grupo isopropilo se realizó mediante la ortometalación de **37g** seguido de adición de acetona en presencia de HMPA y posterior reducción catiónica del grupo hidroxilo generado. Para ello se empleó *n*-BuLi a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF para llevar a cabo dicha ortometalación y, posteriormente, se añadió HMPA seguido de acetona a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose el hidroxiderivado **38** con un rendimiento del 75%, junto al 17% producto de partida.

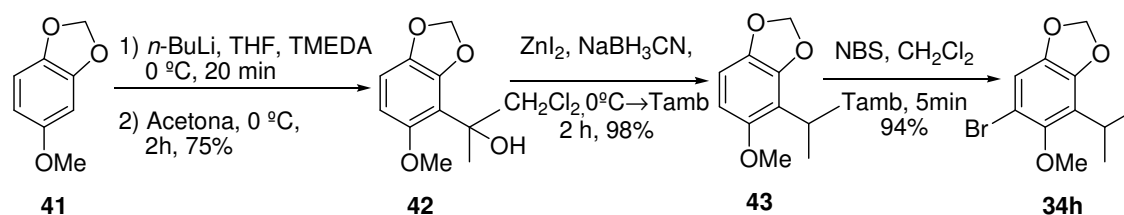
A continuación, se ensayó la reducción del alcohol terciario **38**, utilizando en primer lugar el sistema $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Et}_3\text{SiH}$. Desafortunadamente, se obtuvo en este caso el producto de deshidratación en lugar del producto de reducción. Cuando se prolonga el tiempo de reacción se observa la formación del producto de reducción de ambos dobles enlaces. El objetivo se logró utilizando el sistema $\text{ZnI}_2/\text{NaBH}_3\text{CN}$ ³⁹, obteniéndose un rendimiento del 98% del producto **37h** después de 2 horas de reacción.



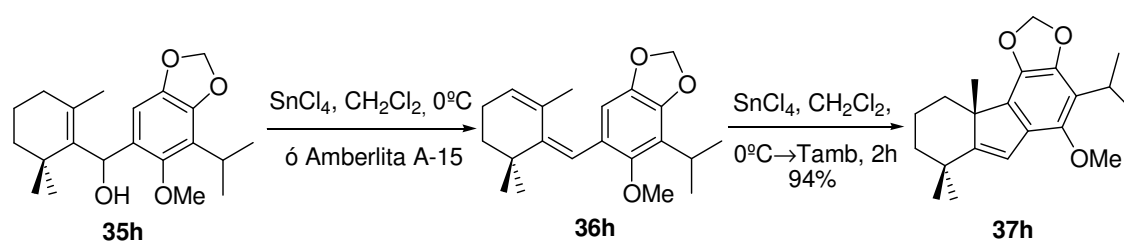
Esquema 1.14. Reducción con el sistema $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Et}_3\text{SiH}$

Alternativamente, se decidió preparar el intermedio **37h** a partir del arillitio derivado del bromuro **34h** que ya posee todos los sustituyentes necesarios. Este compuesto fue sintetizado desde el *O*-metil derivado **41**, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para la introducción del grupo isopropilo y una bromación con NBS.

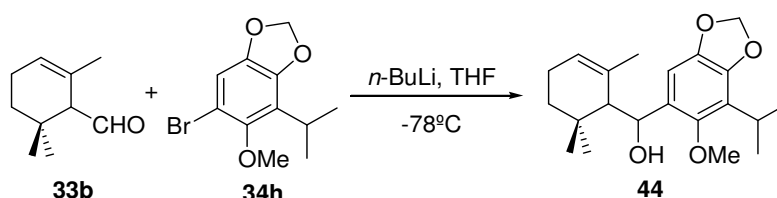
³⁹ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.

Esquema 1.15. Elaboración del bromuro **34h**

La condensación del arillitio derivado del bromuro **34h** con β -ciclocitral (**33a**) permite obtener el alcohol **35a** que, inmediatamente, es transformado en el arildieno **36h** y el compuesto tricíclico objetivo (**37h**), aplicando el procedimiento anteriormente descrito.

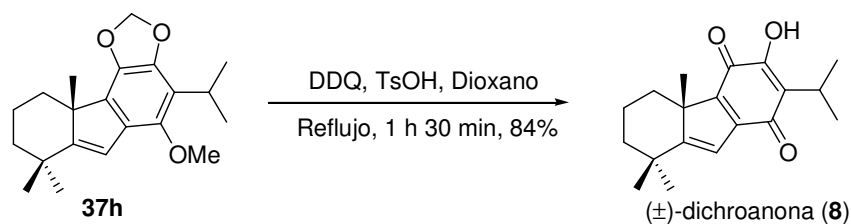
Esquema 1.16. Síntesis del intermedio clave **37h**

Además, este nuevo anillo aromático fue empleado para comprobar la teoría de que los arildienos **36a-h**, y por extrapolación sus derivados tricíclicos **37a-h**, podrían ser preparados también utilizando como material de partida α -ciclocitral (**33b**). Cuando se realizó la condensación del aldehído **33b** con el arillitio derivado de **34h** se obtuvo el alcohol homoalílico **44**, como mezcla 1:1 de epímeros. Este alcohol fue convertido en el dieno común **36h** y en el triciclo **37h**, bajo las mismas condiciones empleadas para **35h**. Este resultado, demuestra que como material de partida se puede emplear la mezcla α,β -ciclocitral, económicamente más accesible.

Esquema 1.17. Empleo de α -ciclocitral (**33b**) como material de partida

Finalmente, la transformación del compuesto **37h** en (\pm)-dichroanona (**8**) y (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**) fue abordada. El tratamiento del metil éter **37h** con DDQ y TsOH a

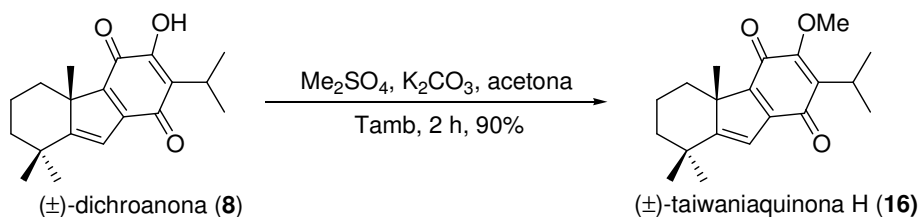
reflujo en dioxano durante una hora y media, conduce directamente a (\pm)-dichroanona (**8**) con un rendimiento elevado.



Esquema 1.18. Transformación de **37h** en (\pm)-dichroanona (**8**)

El producto final (**8**) fue caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas habituales y se comprobó que los datos coinciden exactamente con los encontrados en bibliografía¹⁵.

La transformación de (\pm)-dichroanona (**8**) en (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**) simplemente implica la metilación del grupo hidroxilo. En primer lugar, se ensayó esta transformación mediante tratamiento de (\pm)-dichroanona (**8**) con MeI en medio básico pero, desafortunadamente, esto condujo a una mezcla compleja de productos. La transformación deseada se consiguió utilizando Me_2SO_4 como agente metilante, K_2CO_3 como base y acetona como disolvente. De esta manera, (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**) se obtiene con un rendimiento del 90% tras dos horas de reacción a temperatura ambiente.

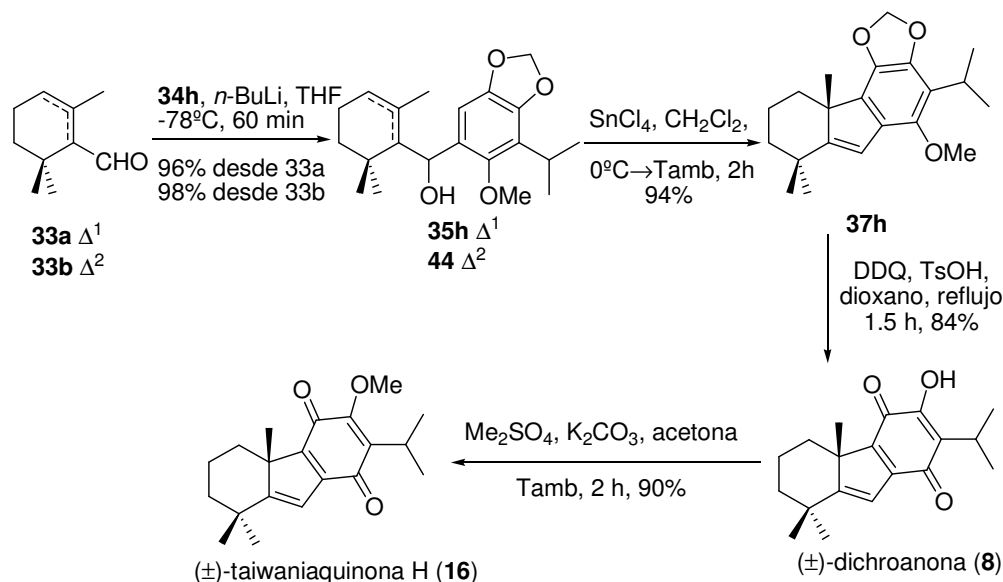


Esquema 1.19. Transformación de (\pm)-dichroanona (**8**) en (\pm)-taiwaniaquinona H (**16**)

Al igual que en el caso anterior, los datos de RMN-¹H y RMN-¹³C se cotejaron con los descritos en bibliografía¹⁶ y se comprobó que eran idénticos.

En resumen, en esta segunda estrategia se ha introducido el grupo isopropilo al principio de la síntesis, generando un anillo aromático con todas las funciones necesarias para obtener el producto final. Esto hace que la síntesis de (\pm)-dichroanona (**8**) (3 etapas con rendimiento

del 77%)⁴⁰ y (±)-taiwaniaquinona H (**16**) (4 etapas con rendimiento del 70%)⁴⁰ sea la más directa y eficiente descrita hasta la fecha. Además, se eliminan los riesgos de trabajar sobre intermedios avanzados como podría ser la posible deshidratación hacia el compuesto **40**, por la presencia de trazas de ácido en los disolventes o en el procesado de la reacción.



Esquema 1.20. Resumen de la síntesis de (±)-dichroanona (**8**) y (±)-taiwaniaquinona H (**16**)

3. Transformación del esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno (I) en el esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno (II). Búsqueda de enantioselectividad

Una vez conseguido el primer objetivo que consiste en el diseño de una ruta eficiente hacia los taiwaniaquinoides con esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno y derivados, se decidió plantear dos nuevos objetivos más ambiciosos:

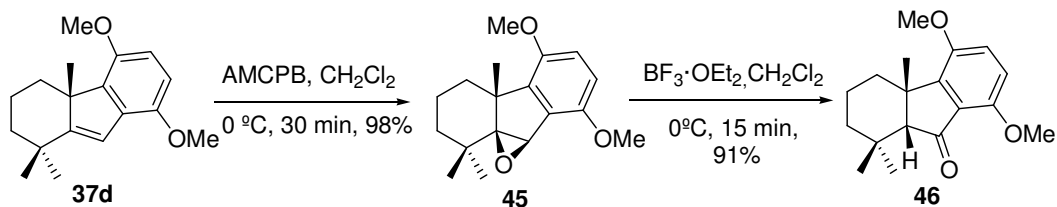
- Transformar los taiwaniaquinoides del grupo A (anillo B insaturado) en el resto de taiwaniaquinoides (grupo B y C).
- Llevar a cabo el proceso de forma enantioselectiva.

3.1. Transformación del esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno (I) en el esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno (II)

En primer lugar se decidió explorar posibles vías para la transformación de los 4a-metiltetrahidrofluoreno derivados hacia los correspondientes 4a-metilhexahidrofluoreno derivados, utilizando el doble enlace de los compuestos sintetizados anteriormente como centro reactivo. Además, estas transformaciones permiten abrir camino hacia nuevos derivados.

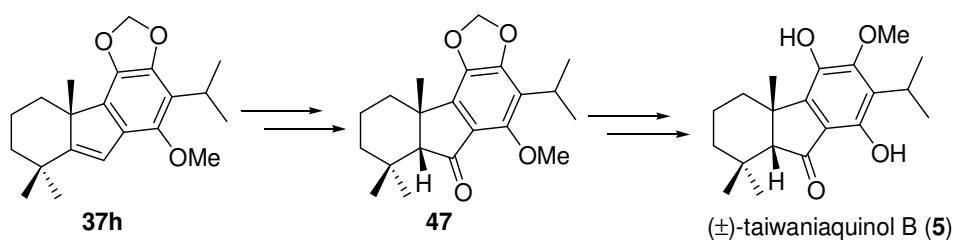
⁴⁰ Rendimiento calculado utilizando el bromuro **34h** como material de partida.

Para ello se se comenzó realizando la epoxidación del doble enlace del compuesto **37d** mediante AMCPB, que tras reordenamiento ácido, conduce a la cetona **46** de forma totalmente diastereoselectiva (unión interanular A/B *cis*).



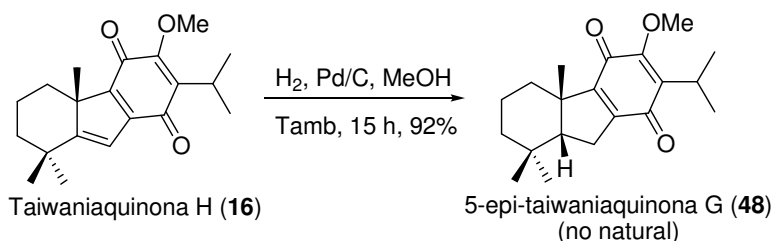
Esquema 1.21. Transformación de taiwaniaquinoides del grupo A al B

Por lo tanto, a partir de esta estrategia sólo se pueden transformar los taiwaniaquinoides del grupo A a los del grupo B, pero no a los del C. A modo de ejemplo, a partir del intermedio **37h** se podría preparar la cetona **47** precursora del taiwaniaquinol B (**5**).



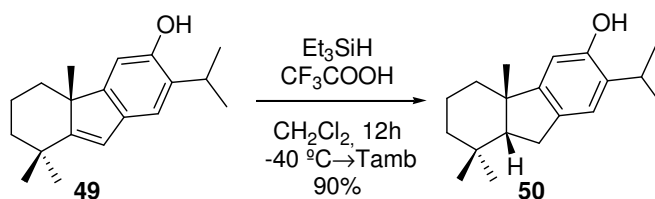
Esquema 1.22. Propuesta para elaborar taiwaniaquinoides del grupo B

Por otra parte, hay que destacar que la hidrogenación catalítica o la reducción catiónica de derivados de 4a-metiltetrahidrofluoreno conduce únicamente hacia los correspondientes 4a-metilhexahidrofluoreno derivados con unión A/B *cis* (Grupo B). De este modo, la hidrogenación catalítica de taiwaniaquinona H (**16**) genera exclusivamente el compuesto **48**, epímero en C-5 de taiwaniaquinona G (**15**).



Esquema 1.23. Hidrogenación catalítica de derivados de 4a-metiltetrahidrofluoreno

La reducción catiónica del fenol **49** con el sistema $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Et}_3\text{SiH}$ conduce igualmente al derivado saturado **50** con unión interanular A/B *cis*.



Esquema 1.24. Reducción catiónica de derivados de 4a-metiltetrahydrofluoreno

El análisis de estos resultados, junto a otros experimentos realizados en nuestro grupo^{24a}, hace postular que la unión interanular A/B *cis* de los taiwaniaquinoides es mucho más estable que la *trans*.

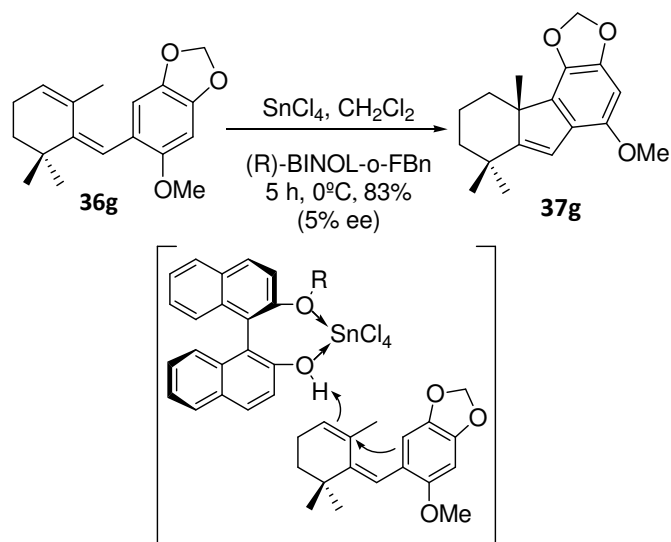
3.2. Ciclaciones con un auxiliar quiral

En segundo lugar se abordó el objetivo de transformar el proceso anterior racémico en enantioselectivo. Para ello, se propuso realizar la ciclación con el ácido de Lewis, SnCl_4 , coordinado a un ligando quiral que asistiera esta transformación induciendo enantioselectividad. En este caso, se decidió usar el (R)-2-(*o*-fluorobenciloxi)2'-hidroxi-1,1'-binaftil ((R)-BINOL-*o*-FBn) empleado por el grupo de Yamamoto en ciclaciones enantioselectivas similares⁴¹.

Se comenzó preparando el (R)-BINOL-*o*-FBn usando las condiciones descritas en bibliografía a partir de (R)-1,1'-Bi-2-naftol (BINOL)⁴². A continuación, se procedió a ensayar nuestra ciclación con el dieno **36g**. Desafortunadamente, la reacción de ciclación con (R)-BINOL-*o*-FBn- SnCl_4 a 0 °C proporcionó un bajo exceso enantiomérico (5% ee) y el empleo de temperaturas más bajas condujo a mezclas, probablemente debido a los largos periodos de reacción y al gran impedimento estérico durante la ciclación.

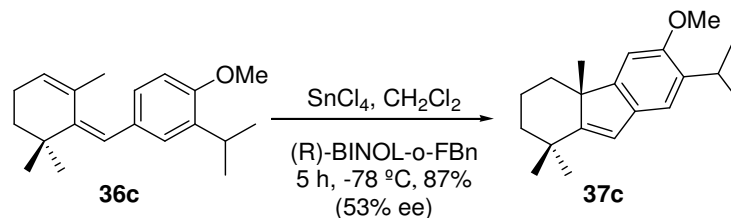
⁴¹ Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3647-3655.

⁴² Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3125-3130.



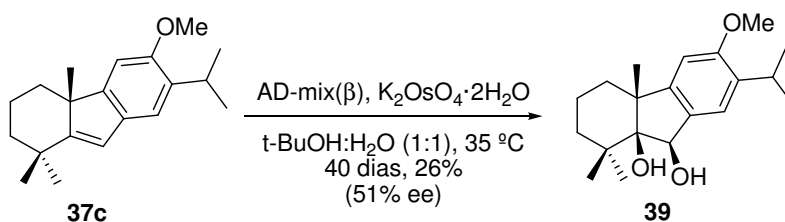
Esquema 1.25. Ciclación asistida por un ligando quiral

A la vista de estos resultados se decidió ensayar la ciclación con el dieno **36c**, que presenta menos impedimento y permitiría bajar más la temperatura de reacción. Se realizó dicha reacción de ciclación a -78°C , para disminuir la velocidad de ciclación, pero nuevamente el exceso enantiomérico fue muy bajo (53% ee).



Esquema 1.26. Ciclación asistida por un ligando quiral a baja temperatura

Alternativamente, se intentó la dihidroxilación asimétrica de **37c** utilizando AD-mix (β). El exceso enantiomérico siguió siendo moderado y al disminuir la temperatura los tiempos de reacción se prolongaron mucho.



Esquema 1.27. Dihidroxilación con AD-mix

Debido a las dificultades encontradas en obtener el esqueleto A/B *trans* de los taiwaniaquinoides a partir de nuestra metodología anterior y la gran demanda de estos productos para completar los estudios de actividad biológica, se decidió abandonar, temporalmente, esta vía y diseñar una nueva enantioespecífica.

4. Estudio de la actividad antiparasitaria y antitumoral de taiwaniaquinoides y derivados

Finalizada esta primera fase sintética, se llevaron a cabo los ensayos farmacológicos de los productos finales **8** y **16**, junto a algunos intermedios avanzados y varios taiwaniaquinoides del grupo C y otros derivados sintetizados por miembros de nuestro grupo mediante una estrategia alternativa.

El primer estudio consistió en evaluar la actividad leishmanicida *in vitro* (*Leishmania infantum* y *Leishmania braziliensis*) y tripanocida (*Trypanosoma cruzi*)⁴³ de algunas de estas moléculas. En las Tablas 1.2 y 1.3 se recogen los datos correspondientes al estudio conjunto realizado.

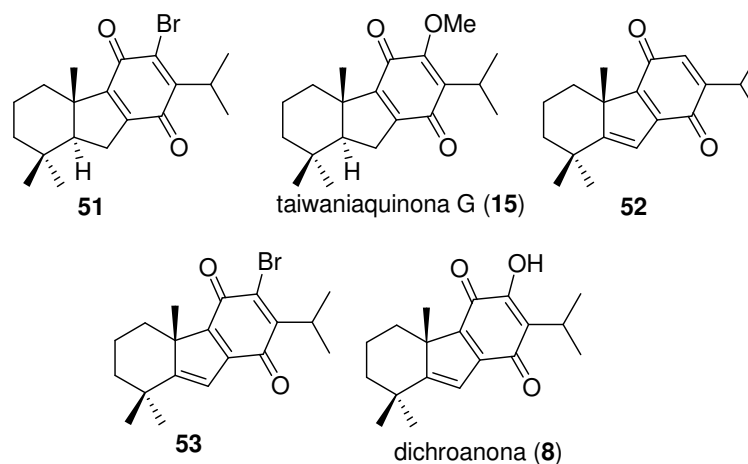


Figura 1.7. Taiwaniaquinoides ensayados en el estudio antiparasitario

⁴³ Ramírez-Macías, I.; Marín, C.; Es-Samti, H.; Fernández, A.; Guardia, J. J.; Zentar, H.; Agil, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E.; Sánchez-Moreno, M. *Parasitology International*. **2012**, 61, 405-413.

Tabla 1.2. Actividad in vitro, toxicidad e índice de selectividad encontrados contra *Leishmania infantum* y *Leishmania braziliensis* y *Trypanosoma cruzi* en su forma extracelular

Compuestos	IC ₅₀ (μ M) ^a			Toxicidad IC ₅₀ (μ M) ^b		IS ^c		
	L. infantum	L. braziliensis	T. cruzi	Macrophages J774.2	Vero cells	L. infantum	L. braziliensis	T. cruzi
Benznidazole	-	-	15.8±1.1	-	13.6±0.9	-	-	0.8
Glucetim®	18.0±3.1	25.6±1.6	-	15.2±1.0	-	0.8	0.6	-
51	13.4±1.1	16.7±1.3	13.7±0.7	253.6±11.2	394.7±6.9	18.9 (24)	15.2 (25)	28.8 (36)
15	18.3±2.3	37.9±4.0	41.7±3.9	90.0±8.7	43.6±6.4	4.9 (6)	2.4 (4)	1.0 (1)
52	24.1±1.9	26.9±2.1	38.8±4.4	116.5±14.8	22.2±0.4	4.8 (6)	4.3 (7)	0.6 (1)
53	19.7±1.7	27.6±2.8	34.2±2.5	55.5±6.7	18.3±5.3	2.8 (4)	2.0 (3)	0.5 (1)
8	126.3±11.4	55.4±4.4	49.9±6.1	187.5±19.4	99.5±11.3	1.5 (2)	3.4 (6)	2.0 (3)

Tabla 1.3. Actividad in vitro, toxicidad e índice de selectividad encontrados contra *Leishmania infantum* y *Leishmania braziliensis* y *Trypanosoma cruzi* en su forma intracelular

Compuestos	IC ₅₀ (μ M) ^a			Toxicidad IC ₅₀ (μ M) ^b		IS ^c		
	L. infantum	L. braziliensis	T. cruzi	Macrophages J774.2	Vero cells	L. infantum	L. braziliensis	T. cruzi
Benznidazole	-	-	23.3±4.6	-	13.6±0.9	-	-	0.6
Glucetim®	31.1±5.7	28.3±4.3	-	15.2±1.0	-	0.5	0.5	-
51	16.3±2.4	12.8±1.6	15.9±1.3	253.6±11.2	394.7±6.9	15.6 (31)	19.8 (40)	24.8 (41)
15	35.5±5.4	37.1±4.2	31.9±2.2	90.0±8.7	43.6±6.4	2.5 (5)	2.4 (5)	1.4 (2)
52	36.3±3.8	32.8±5.2	25.5±6.1	116.5±14.8	22.2±0.4	3.2 (6)	3.6 (7)	0.9 (2)
53	53.3±10.5	30.1±4.6	35.6±3.7	55.5±6.7	18.3±5.3	1.0 (2)	1.8 (4)	0.5 (1)
8	44.4±7.3	55.0±8.9	23.6±1.6	187.5±19.4	99.5±11.3	4.2 (8)	3.4 (7)	4.2 (7)

Del análisis de los resultados de este ensayo cabe destacar: En primer lugar, que los taiwaniaquinoides con el anillo ciclopentánico saturado (taiwaniaquinoides del grupo C) presentan una mayor actividad que los que poseen un anillo ciclopenténico (taiwaniaquinoides del grupo A); incluso mejor que las sustancias de referencia, tanto en la forma intracelular como extracelular del parásito. En segundo lugar, destaca la baja toxicidad de los taiwaniaquinoides en general respecto a las drogas de referencia. Y, por último, se puede remarcar el alto índice de selectividad para nuestros compuestos.

Respecto a los resultados del estudio de la actividad de estos compuestos en diferentes líneas antitumorales, desafortunadamente se encuentran en fase de conclusión de los mismos.

Sí se puede adelantar que estos ensayos arrojaron unas prometedoras actividades in vitro, por lo que se están realizando los estudios in vivo pertinentes. Debido a este hecho y a la protección de los resultados obtenidos bajo una patente, que se encuentra en fase de redacción, se hace imposible comunicar más detalles.

También se pone de relieve, a semejanza con los ensayos antiparasitarios, que en los estudios contra el cáncer destaca el marcado aumento de actividad de los taiwaniaquinoides y derivados pertenecientes al grupo C, en comparación con los del grupo A. Esto ha dado pie a centrar los estudios sintéticos en los taiwaniaquinoides del grupo C, con el anillo B saturado, del que trata el siguiente apartado.

Posteriormente a este trabajo, han sido publicados numerosas síntesis hacia distintos taiwaniaquinoides⁴⁴, pero los bajos rendimientos en algunos casos, el elevado número de etapas de reacción en otros o, simplemente, el elevado coste de los reactivos empleados, crearon la necesidad de plantear una nueva estrategia sintética hacia los taiwaniaquinoides con unión interanular A/B *trans*.

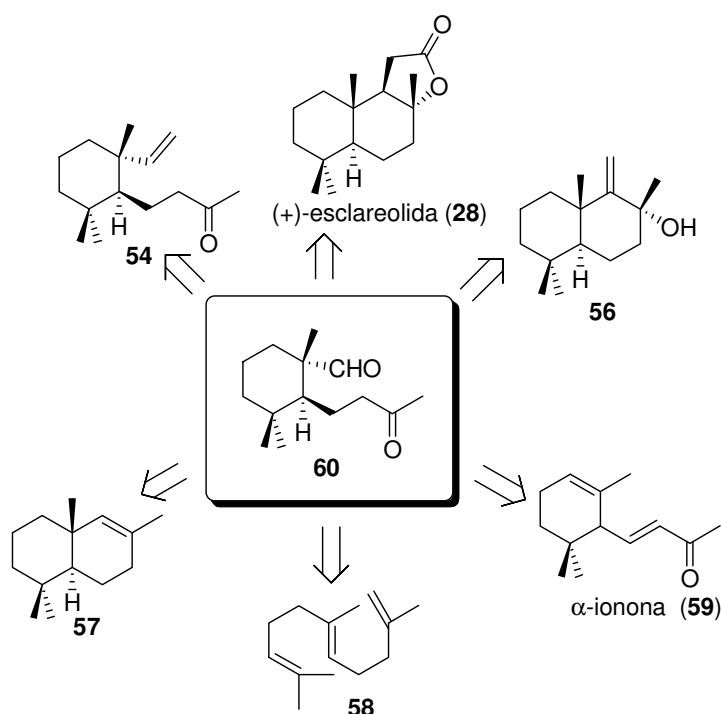
5. Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (15) a partir del secosesquiterpeno del tabaco 54

5.1. Introducción

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, los prometedores resultados de los ensayos de actividad biológica obtenidos de taiwaniaquinoides pertenecientes al grupo C y derivados, la inexistencia de una síntesis eficiente y el intento fallido de transformar los 4a-metiltetrahidrofluorenos derivados sintetizados por nosotros hacia los derivados saturados *trans*; motivaron la búsqueda de nuevas estrategias sintéticas hacia este tipo de productos, con el fin de poder suministrar las cantidades necesarias para concluir los estudios de bioactividad y su posible producción a gran escala. Dentro de este contexto se plantea esta nueva síntesis enantioespecífica hacia taiwaniaquinoides del grupo C y derivados a partir del secosesquiterpeno natural del tabaco 54. Además, continuando con nuestra idea inicial, esta nueva síntesis que se propone deberá permitir acceder a un gran número de derivados de una forma económica y directa.

⁴⁴ a) Kakde, B. N.; De, S.; Dey, D.; Bisai, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8176-8179. b) Deng, J.; Li, R.; Luo, Y.; Li, J.; Zhou, S.; Li, Y.; Hu, J.; Li, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2022-2025. c) Ozeki, M.; Satake, M.; Toizume, T.; Fukutome, S.; Arimitsu, K.; Hosoi, S.; Kajimoto, T.; Iwasaki, H.; Kojima, N.; Node, M.; Yamashita, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3841-3846. d) Thommen, C.; Jana, C. K.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1390-1393. e) Singh, R.; Panda, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4782-4790. f) Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088-2091. g) Jana, C. K.; Scopelliti, R.; Gademann, K. *Synthesis* **2010**, 2223-2232. h) Majetich, G.; Shimkus, J. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 284-298.

Aunque la vinilcetona **54**, a pesar de ser natural, no es un producto comercial y podría considerarse inadecuada para usarla como materia prima para nuestros objetivos; el desarrollo de una nueva metodología por nuestro grupo para transformar la (+)-esclareolida (**55**) en el secosesquiterpeno **54**, hace que la idea de emplear **54** como materia prima sea totalmente correcta. Por otro lado, el intermedio realmente clave para la propuesta sintética es el cetoaldehído **60** derivado de la ozonolisis de **54**. Este cetoaldehído **60**, ya conocido, puede ser preparado mediante diferentes vías a partir de multitud de productos naturales (Esquema 1.28). Además, una búsqueda y optimización del aislamiento de este secosesquiterpeno de sus fuentes naturales podría producir una revalorización del producto dada su aplicación en esta síntesis.



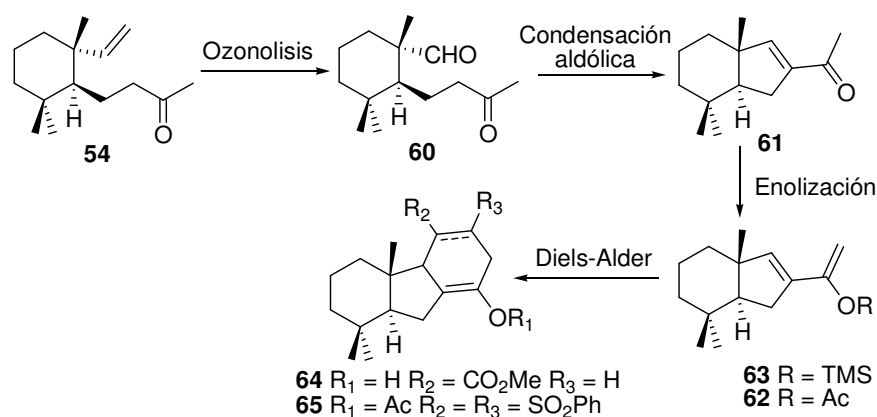
Esquema 1.28. Precursores del cetoaldehído clave **60**

Esta nueva ruta sintética se aplicará a la síntesis formal de (-)-taiwaniaquinona G (**15**) para demostrar su aplicabilidad, y será la encargada de suministrar los taiwaniaquinoides y derivados activos en las cantidades necesarias para completar los estudios de bioactividad.

5.2. Síntesis del esqueleto tricíclico de los taiwaniaquinoides del grupo C

En el Esquema 1.29 se encuentra recogida la propuesta sintética hacia el esqueleto tricíclico de los taiwaniaquinoides con unión interanular A/B *trans*. En ella se postula la cetona α,β -insaturada **61** como el intermedio clave, puesto que el dieno derivado conducirá al

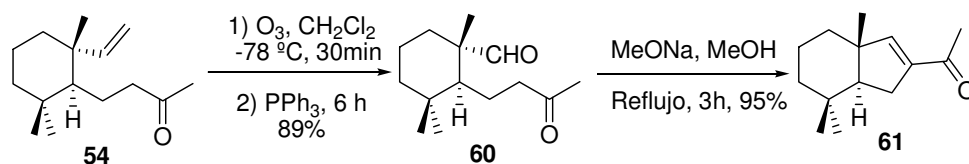
esqueleto tricíclico de este tipo de taiwaniaquinoides, tras una reacción de Diels-Alder con el dienófilo adecuado.



Esquema 1.29. Propuesta sintética

Una característica muy importante de esta síntesis es la rápida accesibilidad a multitud de derivados de taiwaniaquinoides, simplemente eligiendo dienófilos con distintas funcionalizaciones.

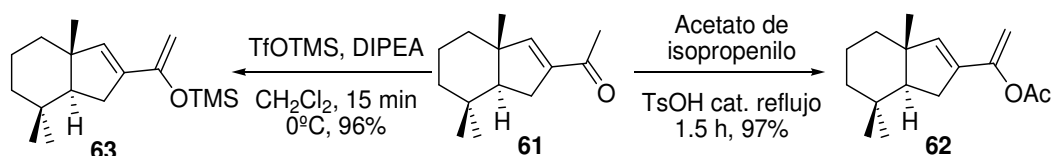
La síntesis de la cetona α,β -insaturada **61** se llevó a cabo en dos etapas de reacción con excelentes rendimientos. En primer lugar se sometió la vinilcetona **54** a una corriente de ozono y, tras comprobar por CCF la desaparición del producto de partida, se adicionó PPh_3 para reducir el ozónido intermedio. Tras el procesado de la reacción se obtuvo el cetoaldehído **60** con un rendimiento del 89%. El compuesto **60** fue caracterizado mediante sus espectros de RMN, y se comprobó que eran idénticos a los descritos en bibliografía⁴⁵. A continuación, ese cetoaldehído **60** fue tratado con MeONa en metanol a reflujo durante 3h, para inducir la condensación aldólica intramolecular que conduce hacia la enona bicíclica **61** con un rendimiento excelente.



Esquema 1.30. Elaboración de la cetona α,β -insaturada **61**

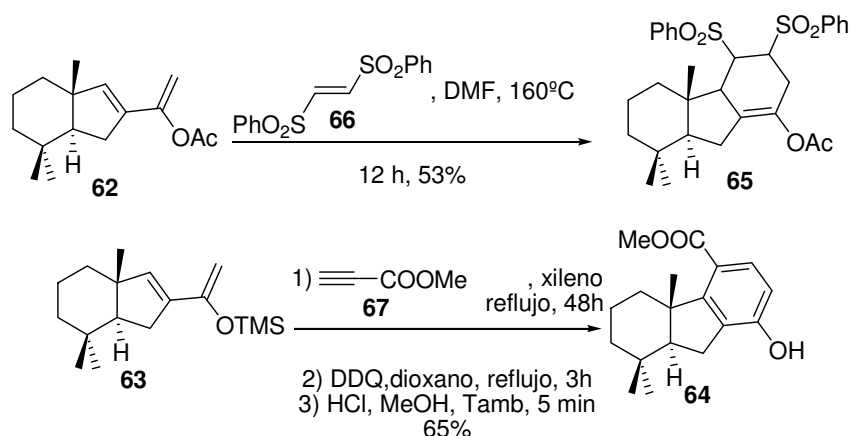
⁴⁵ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Diaz, C. G. *Synlett* **2000**, 11, 1561-1564.

Una vez preparado el derivado bicíclico **61**, se procedió a elaborar el esqueleto tricíclico de los taiwaniaquinoides. En primer lugar, se prepararon los dienos derivados de la cetona α,β -insaturada **61** mediante dos vías. Por un lado, el tratamiento de **61** con TsOH catalítico y acetato de isopropenilo, proporcionó el dienol éster **62**; Por otro lado, la reacción de esa misma cetona con TfOTMS y DIPEA en diclorometano, condujo al dienol silil éter **63**.



Esquema 1.31. Enolización de la cetona **61**

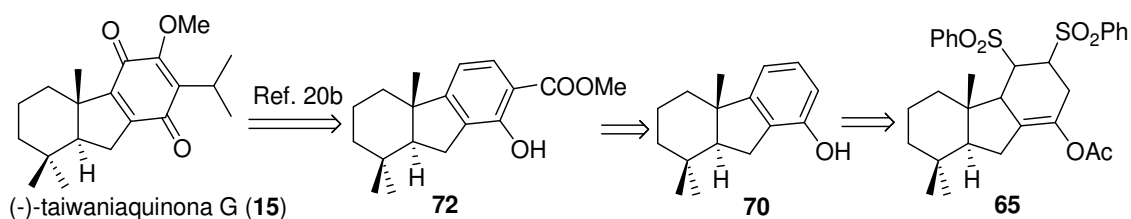
A continuación, se realizó la cicloadición de Diels-Alder de los dienos preparados con varios dienófilos, obteniendo los correspondientes derivados tricíclicos (**64-65**).



Esquema 1.32. Cicloadiciones de Diels-Alder

5.3. Síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**15**) a partir de la disulfona **65**

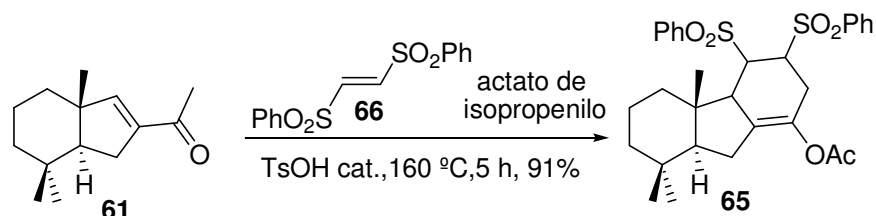
Una vez comprobada la viabilidad de la propuesta sintética se aplicó a la síntesis formal de (-)-taiwaniaquinona G (**15**). Para llevar a cabo nuestro objetivo se eligió la disulfona **65** preparada, puesto que tras reducir los dos grupos sulfona e introducir un éster metílico en el fenol derivado se obtendría el compuesto **72**, intermedio común con la síntesis de (-)-taiwaniaquinona G (**15**) propuesta anteriormente por nuestro grupo^{24b}.



Esquema 1.33. Propuesta retrosintética

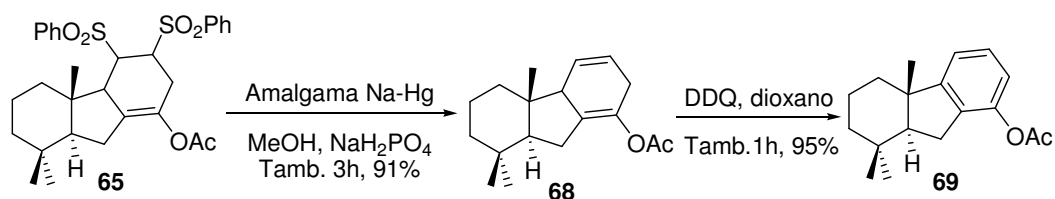
Antes de continuar con la síntesis, se decidió optimizar el paso de cicloadición. Examinando el bajo rendimiento de la reacción, se optó por repetir un ensayo de la reacción de Diels-Alder, esta vez generando el dieno **62** *in situ*, para evitar la transformación del acetato de enol en la cetona de partida **61**.

En este caso, se procedió a cargar en un tubo cerrado la enona **61** junto a al dienófilo **66**, TsOH catalítico y acetato de isopropenilo como disolvente y, seguidamente, se calentó a 160°C. Tras 5 horas de reacción se procesó la mezcla de reacción obteniendo el producto **65** con un rendimiento excelente. La disulfona **65** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros difíciles de separar. Puesto que los 3 nuevos estereocentros creados desaparecerán en las siguientes etapas de reacción, se trabajó con la mezcla de diastereoisómeros.



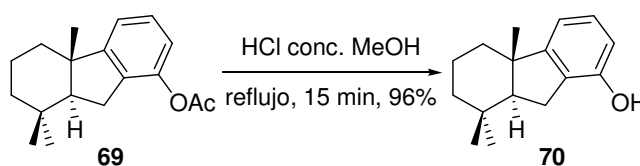
Esquema 1.34. Optimización de la reacción de Diels-Alder

Siguiendo con la planificación sintética anterior, la mezcla de diastereoisómeros de la disulfona **65** se trató con amalgama Na-Hg en metanol a temperatura ambiente y añadiendo NaH_2PO_4 como tampón en el medio. Tras 3 horas de reacción, la CCF mostró la conclusión de la reacción, por lo que fue procesada y el producto **68** fue directamente sometido a aromatización, sin ninguna purificación, mediante la adición DDQ en dioxano a temperatura ambiente. En una hora, la aromatización del dieno **68** se había completado, obteniéndose el acetato **69** con un rendimiento del 93%, desde **65**.



Esquema 1.35. Reducción de la disulfona **65** y aromatización

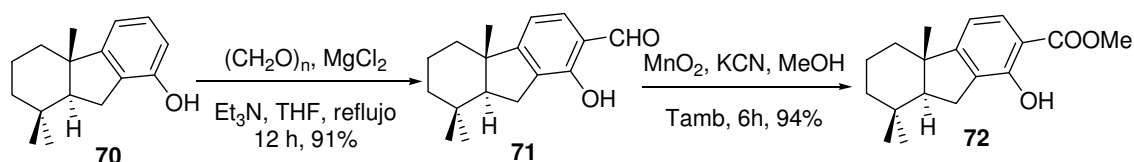
Después, el compuesto **69** se convirtió en el fenol **70** objetivo mediante el tratamiento con HCl concentrado a reflujo en metanol durante 15 min, con excelente rendimiento.



Esquema 1.36. Desprotección del acetato de **69**

Por último, para concluir la síntesis hacia el intermedio común **72** se procedió a introducir el grupo éster precursor del isopropilo, característico de los taiwaniaquinoides, en el fenol **70**. Para ello se decidió emplear una *orto*-formilación seguida de una oxidación de Corey.

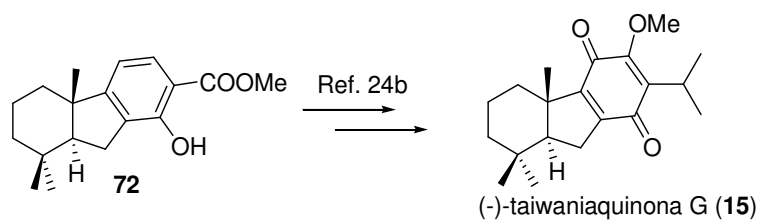
La primera etapa de *orto*-formilación del compuesto **70** se consiguió mediante tratamiento con la mezcla paraformaldehído, trietilamina, $MgCl_2$ en THF a reflujo durante 12 horas. Tras el procesado de la reacción, el producto fue purificado mediante cromatografía en columna, obteniendo **71** con un rendimiento del 91%. Este aldehído del compuesto **71** fue convertido eficientemente en éster metílico mediante la conocida reacción de oxidación de Corey; en la cual, un aldehído α,β -insaturado, en nuestro caso **71**, es tratado con cianuro potásico y dióxido de manganeso en metanol a temperatura ambiente.



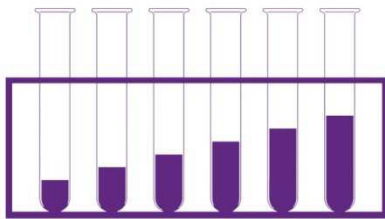
Esquema 1.37. Elaboración del intermedio común **72**

A partir de este punto la transformación de **72** en (-)-taiwaniaquinona G (**15**) se realiza en 5 etapas, siguiendo el procedimiento descrito por nuestro grupo. Esta ruta está siendo

actualmente utilizada para suministrar las cantidades necesarias de taiwaniaquinoides y derivados para los estudios de actividad biológica.



Esquema 1.38. Transformación del intermedio común **72** en (-)-taiwaniaquinona G (**15**)



EXPERIMENTAL SECTION

1. Materials and methods

1.1. Instrumentation

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian instrument (600 MHz, 500 MHz or 400 MHz). CDCl_3 was treated with K_2CO_3 to remove traces of acid. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ scale) downfield from tetramethylsilane. Data are presented as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = double, t = triplet, m = multiplet J = coupling constant in Hertz (Hz) and the signals of the ^{13}C NMR were assigned utilizing DEPT experiments and on the basis of heteronuclear correlations. 2D-NMR spectra were recorded on a 500 MHz Varian instrument using pulse sequences :HSQC, COSY and NOESY.

Infrared (IR) spectra were recorded as thin films or as solids on a Mattson model Satellite FTIR spectrophotometer with samples between sodium chloride plates or as potassium bromide pellets. Data are presented as the frequency of absorption (cm^{-1}) and only selected absorbancies (ν_{max}) are reported.

$[\alpha_D]$ measurements were carried out in a PERKIN-ELMER 341 polarimeter, utilizing a 1dm length cell and CHCl_3 as a solvent. Concentration is expressed in mg/mL.

Mass spectra (HRMS) were recorded on a AutoSpecQ VG-Analytical (Fisons) spectrometer, using FAB with thioglycerol or glycerol matrix doped in NaI 1%.

Melting points were determined with a Kofler hot stage melting point apparatus.

Ozonation reactions were carried out with a mixture of ozone-oxygen provided by an oxygen-feed apparatus.

1.2. Chromatography

Thin-layer chromatography (TLC) was performed using E. MERCK silica gel 60 F_{254} precoated plates (0.25 mm) and visualized by UV fluorescence quenching and phosphomolybdic acid solution staining.

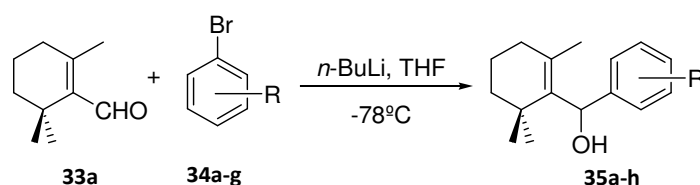
Flash chromatography was performed on silica gel (Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh). Chromatography separations were carried out by conventional column on silica gel 60 (230-400 Mesh) using Hexane- MeO^tBu (H-E) mixtures of increasing polarity.

1.3.Solvents

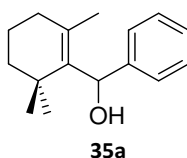
Unless stated otherwise, reactions were performed in oven-dried glassware under an argon atmosphere using dry solvents. Solvents were purchased as grade of synthesis purity and in some cases were purified following procedures described in literature. Solvents were dried as follows: THF and Et₂O over Na-benzophenone, toluene and benzene over Na, CH₂Cl₂ and MeOH over CaH₂. Dimethylformamide and dimethyl sulfoxide were dried over 4Å molecular sieves.

2. General procedures

2.1.General procedure for the preparation of allyl alcohols 35a-h

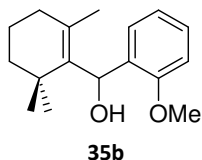


To a solution of bromobenzenes **34a-h** (1.2 mmol) in dry THF (10 mL), was added *n*-Buthyllithium (1.3 mmol) at -78°C under an argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then a solution of α or β -cyclocitral (**33a-b**) (1 mmol) in dry THF (10 mL) was added and stirred for a further 15 min (monotorized by TLC). The reaction mixture was quenched with water (1 mL), the solvent was removed in vacuum and then the mixture was extracted with ether (2 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to yield a crude product which was directly purified by flash chromatography (Hexane:Ether mixture) to yield the desired allyl alcohols **35a-g** (see Table 1.1).

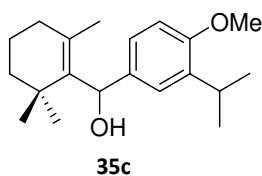


Phenyl(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35a): Colourless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.08 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.93 (bs, 1H), 1.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H), 5.42 (s, 1H), 7.21 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.6, 7.5$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 19.3 (CH₂), 21.6 (CH₃), 28.6

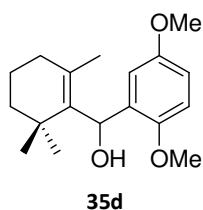
(CH₃), 28.9 (CH₃), 33.6 (CH₂), 34.8 (C), 39.7 (CH₂), 70.7 (CH), 125.9 (2CH), 126.1 (CH), 128.0 (2CH), 133.8 (C), 140.4 (C), 144.9 (C). IR (film): 3424, 1664, 1602, 1493, 1451, 1363, 1311, 1217, 1031, 974, 753 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₆H₂₂ONa 253.1568, found: 253.1555.



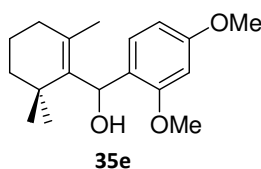
(2-Methoxyphenyl)(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35b): Colourless syrup. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.80 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.48 (ddd, *J* = 12.7., 11.1, 3.9 Hz, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 9.3, 6.2, 3.3, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62-1.78 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (bt, *J* = 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 19.4 (CH₂), 22.7 (CH₃), 27.9 (CH₃), 28.6 (CH₃), 33.7 (CH₂), 34.7 (C), 39.7 (CH₂), 55.2 (CH₃), 68.4 (CH), 110.2 (CH), 120.3 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 130.7 (C), 134.6 (C), 135.4 (C), 157.7 (C). IR (film): 3457, 1601, 1493, 1448, 1363, 1244, 1171, 1116, 1033, 973, 844, 753, 702 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₇H₂₄O₂Na 283.1674, found: 283.1685.



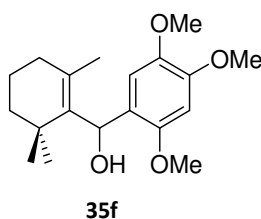
(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35c): Colourless syrup. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (h, *J* = 6.9, 1H), 2.01 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 155.4 (C), 140.4 (C), 136.5 (C), 136.4 (C), 133.5 (C), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 110.0 (CH), 71.0 (CH), 55.5 (CH₃), 40.0 (CH₂), 35.0 (C), 33.8 (CH₂), 28.8 (CH₃), 28.8 (CH₃), 26.9 (CH), 22.9 (CH₃), 22.9 (CH₃), 21.9 (CH₃), 19.5 (CH₂). IR (film): 3453, 1499, 1464, 1244, 1089, 1037, 814 cm⁻¹.



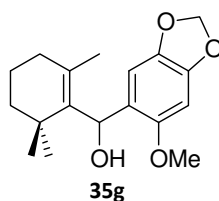
(2,5-dimethoxyphenyl)(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35d): Colourless syrup. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 (dd, $J = 5.9, 2.8$ Hz, 2H), 6.79 – 6.70 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 153.4 (C), 152.1 (C), 135.0 (C), 132.3 (C), 128.8 (C), 116.3 (CH), 111.8 (CH), 110.9 (CH), 68.6 (CH), 55.8 (CH_3), 55.8 (CH_3), 39.9 (CH_2), 34.9 (C), 33.8 (CH_2), 28.8 (CH_3), 28.1 (CH_3), 22.9 (CH_3), 19.5 (CH_2). IR (Film): 3551, 1494, 1464, 1275, 1216, 1049, 810, 736, 709 cm^{-1} .



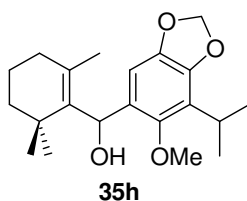
(2,4-Dimethoxyphenyl)(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35e): White solid; mp 119–120 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.78 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.48 (ddd, $J = 12.8, 11.1, 3.4$, 1H), 1.53 (ddd, $J = 9.4, 6.3, 3.4$, 1H), 1.60–1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.06–2.12 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.4 (CH_2), 22.7 (CH_3), 27.9 (CH_3), 28.6 (CH_3), 33.7 (CH_2), 34.7 (C), 39.7 (CH_2), 55.28 (CH_3), 56.30 (CH_3), 68.0 (CH), 98.5 (CH), 103.4 (CH), 123.3 (CH), 129.6 (C), 134.3 (C), 135.7 (C), 158.7 (C), 160.2 (C). IR (KBr): 3567, 1612, 1500, 1462, 1296, 1208, 1155, 1105, 1038, 973, 834, 756 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ 313.1780, found: 313.1766.



(2,4,5-Trimethoxyphenyl)(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35f): White solid; mp 101-103 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.80 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.47 (ddd, $J = 12.8$., 11.1, 3.3 Hz, 1H), 1.54 (ddd, $J = 9.5$, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.83 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.4 (CH_2), 22.8 (CH_3), 28.0 (CH_3), 28.7 (CH_3), 33.8 (CH_2), 34.8 (C), 39.9 (CH_2), 55.96 (CH_3), 56.26 (CH_3), 56.8 (CH_3), 68.1 (CH), 97.0 (CH), 114.1 (CH), 122.7 (CH), 134.5 (C), 136.0 (C), 142.2 (C), 148.9 (C), 152.1 (C). IR (KBr): 3537, 1609, 1510, 1464, 1386, 1308, 1205, 1036, 862, 756 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ 343.1885, found: 343.1893.



(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35g): Colourless oil. ^1H NMR (D_3CCOCD_3 , 500 MHz) δ : 0.79 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.96-2.17 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.79 (s, 1H). ^{13}C NMR (D_3CCOCD_3 , 125 MHz) δ : 20.0 (CH_2), 22.8 (CH_3), 28.4 (CH_3), 29.1 (CH_3), 34.3 (CH_2), 35.2 (C), 40.8 (CH_2), 56.7 (CH_3), 68.1 (CH), 95.4 (CH), 101.8 (CH_2), 109.3 (CH), 125.6 (C), 133.2 (C), 137.5 (C), 141.3 (C), 147.9 (C), 153.9 (C). IR (film): 3577, 1620, 1484, 1455, 1425, 1268, 1189, 1144, 1031, 925, 819, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 327.1572, found: 327.1581.

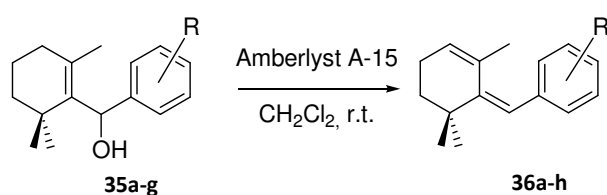


Alcohol **35h** was synthesized following the general procedure above described for alcohols **35a-g** (Reaction time: 1 h, 96%).

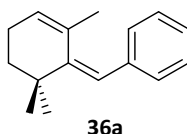
(3-Isopropyl-2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35h). White solid; mp 149-151 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.47 (ddd, $J = 12.6$, 11.4, 3.6 Hz,

1H), 1.52 (ddd, $J = 9.1, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.02-2.13 (m, 2H), 3.28 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.4 (CH_2), 21.27 (CH_3), 21.34 (CH_3), 22.7 (CH_3), 25.4 (CH_3), 28.1 (CH), 28.9 (CH_3), 33.7 (CH_2), 34.7 (C), 39.8 (CH_2), 49.5 (C), 62.0 (CH_3), 68.7 (CH), 100.9 (CH_2), 106.3 (CH), 124.9 (C), 129.0 (C), 134.5 (C), 136.0 (C), 143.5 (C), 145.4 (C), 150.8 (C). IR (KBr): 2958, 2929, 2871, 2828, 1456, 1418, 1334, 1118, 1047 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ 369.2042, found: 369.2031.

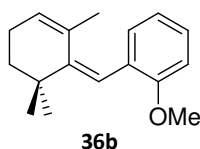
2.2. General procedure for the preparation of aryldienes **36a-h**



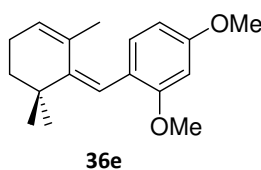
To a solution of allyl alcohols **35a-h** (1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL), was added Amberlyst 15 ion-exchange (0.5 g) and the reaction mixture was stirred for specified time (15-75 min), at which time TLC showed no starting material. The reaction mixture was filtered and the solvent was removed under vacuum to yield the aryldienes **36a-h** (see Table 1.1).



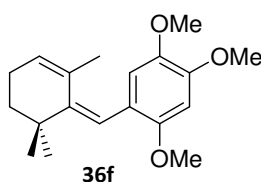
(Z)-(2,6,6-Trimethylcyclohex-2-enylidene)methyl)benzene (36a): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.20 (s, 6H), 1.49 (bs, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.26 (bs, 2H), 5.60 (bs, 1H), 5.60 (bs, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 23.2 (CH_3), 23.9 (CH_2), 27.2 (2 CH_3), 35.8 (C), 37.2 (CH_2), 121.3 (CH), 125.9 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (C), 128.4 (C), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 132.1 (C), 140.6 (C), 147.7 (C). IR (film): 1609, 1493, 1445, 1380, 1359, 1339, 1287, 1195, 1126, 1082, 1029, 979, 850, 821, 753, 719, 704 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Na}$ 235.1463, found: 235.1458.



(Z)-1-Methoxy-2-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyldenemethyl)benzene (36b): Colourless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.23 (s, 6H), 1.49 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 3H), 1.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.60 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (bt, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 22.9 (CH_3), 23.9 (CH_2), 27.2 (2CH_3), 35.9 (C), 37.3 (CH_2), 55.5 (CH_3), 110.1 (CH), 117.4 (CH), 119.9 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (C), 131.5 (CH), 132.3 (C), 147.4 (C), 156.8 (C). IR (film): 1595, 1463, 1380, 1359, 1287, 1242, 1178, 1110, 1050, 1031, 823, 752 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 265.1568, found: 265.1549.

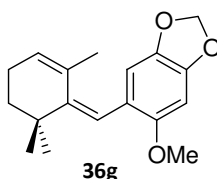


(Z)-2,4-Dimethoxy-1-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyldenemethyl)benzene (36e). Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.16 (s, 6H), 1.49 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 3H), 1.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.52 (bs, 1H), 6.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 22.8 (CH_3), 24.0 (CH_2), 27.3 (2CH_3), 35.9 (C), 37.5 (CH_2), 55.4 (CH_3), 55.6 (CH_3), 98.0 (CH), 103.9 (CH), 116.9 (CH), 122.0 (C), 128.2 (CH), 131.9 (CH), 132.4 (C), 146.7 (C), 157.7 (C), 159.8 (C). IR (film): 1595, 1463, 11437, 1380, 1359, 1287, 1242, 1110, 1031, 823, 752 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 295.1674, found: 295.1672.



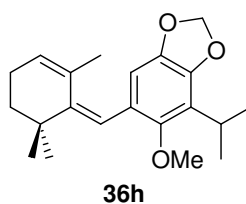
(Z)-1,2,4-Trimethoxy-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyldenemethyl)benzene (36f): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.15 (s, 6H), 1.52 (dd, $J = 3.4, 2.0$ Hz, 3H), 1.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.54 (bs, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.71 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 22.7 (CH_3), 23.9 (CH_2), 27.2 (2CH_3), 35.9 (C), 37.3 (CH_2), 56.0 (CH_3), 56.68 (CH_3), 56.71 (CH_3), 97.5 (CH), 115.4 (CH), 116.6 (C), 128.3 (CH), 132.2 (C), 142.6 (C), 146.8 (C), 148.4 (C), 151.2 (C). IR (film): 1620, 1503, 1480, 1455, 1424, 1343,

1266, 1192, 1157, 1040, 1007, 937, 867, 811, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ 325.1780, found: 325.1792.



(Z)-4-Methoxy-1,2-Methylenedioxy-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-enylidene)methyl)benzene

(36g): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.14 (s, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.53 (bs, 3H), 2.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.53 (bs, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.65 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 22.9 (CH_3), 24.0 (CH_2), 27.2 (2 CH_3), 35.9 (C), 37.5 (CH_2), 56.7 (CH_3), 94.6 (CH), 101.0 (CH_2), 111.0 (CH), 116.9 (C), 121.7 (C), 128.6 (C), 132.1 (C), 140.8 (C), 146.8 (C), 147.0 (C), 152.1 (C). IR (film): 1620, 1503, 1480, 1455, 1424, 1343, 1266, 1192, 1157, 1040, 1007, 937, 867, 811, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 309.1467, found: 309.1481.

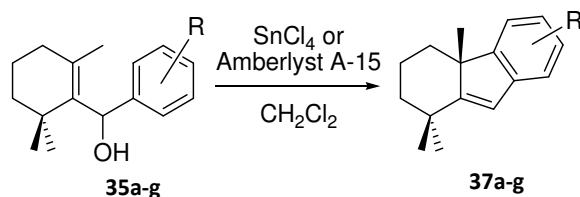


Diene **37h** was synthesized from **35h** or **44**, following the general procedure above described for dienes **36a-g** (Reaction time: 15 min, 92%).

(Z)-3-Isopropyl-4-methoxy-1,2-methylenedioxy-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-

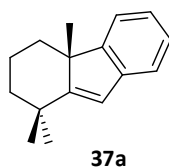
enylidene)methyl)benzene(36h): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.07 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 2.12 (bs, 2H), 3.24 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.48 (bs, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.42 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 21.4 (2 CH_3), 22.8 (CH_3), 23.9 (CH_2), 25.3 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.3 (CH), 35.8 (C), 37.1 (CH_2), 61.2 (CH_3), 100.6 (CH_2), 108.0 (CH), 117.6 (C), 123.9 (C), 126.0 (C), 128.7 (C), 131.8 (C), 143.1 (C), 144.5 (C), 146.7 (C), 149.8(C). IR (film): 1620, 1503, 1480, 1455, 1424, 1343, 1266, 1192, 1157, 1040, 1007, 937, 867, 811, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ 351.1936, found: 351.1928.

2.3. General procedure for the preparation of 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives 37a-g

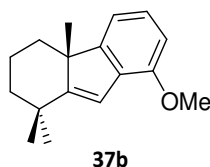


To a solution of allyl alcohols **35a-g** (1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL), was added at 0°C the Lewis acid (1.5 mmol) and the reaction mixture was stirred for 5 min and the cooling bath was removed. Then it was stirred at room temperature for specified time (1 h-2 h), at which time TLC showed no starting material. The reaction mixture was cooled at 0°C and water (1ml) was added to quench the reaction, and the solvent was removed under vacuum. The crude was fractionated in water - ether (50ml), washed with water (2 x 10 mL), sat. aqueous NaHCO₃ (2 x 10 mL), and brine. The dried organic layers were evaporated and the residue was directly purified by flash chromatography (Hexane:Ether mixture) to yield 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives **37a-g** (see Table 1.1).

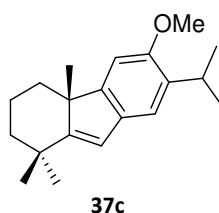
Allyl alcohols **35a-c** underwent cyclization to yield 4a-methyltetrahydrofluorene derivatives **37a-c** when they were treated with amberlist A-15 in CH₂Cl₂ at room temperature for extended period of time (3-5 h).



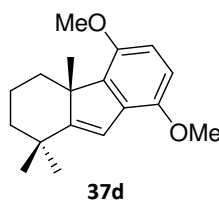
1,1,4a-Trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37a): Colourless syrup. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.99 (ddd, *J* = 13.1, 13.1, 3.8 Hz, 1H), 1.11 (ddd, *J* = 13.1, 13.1, 3.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.97 (qt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.16 (bd, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 19.8 (CH₂), 23.4 (CH₃), 25.2 (CH₃), 31.2 (CH₃), 35.5 (C), 38.0 (CH₂), 42.6 (CH₂), 50.9 (C), 120.4 (CH₂), 120.7 (CH), 120.9 (CH), 123.9 (CH), 126.2 (CH), 142.1 (C), 155.2 (C), 164.1 (C). IR (film): 1606, 1467, 1370, 1290, 1187, 1014, 969, 873, 849, 747, 671 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₆H₂₀Na 235.1463, found: 235.1471.



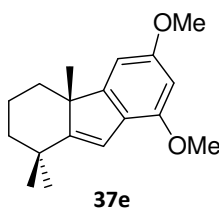
8-Methoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37b): Colourless syrup ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 1.04 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.17 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.98 (qt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.17 (bd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ : 19.8 (CH_2), 23.3 (CH_3), 25.3 (CH_3), 31.2 (CH_3), 35.6 (C), 38.0 (CH_2), 42.7 (CH_2), 51.5 (C), 55.3 (CH_3), 108.4 (CH), 114.0 (CH), 116.5 (CH), 125.3 (CH), 130.2 (C), 152.6 (C), 157.3 (C), 162.6 (C). IR (film): 1653, 1609, 1558, 1508, 1464, 1386, 1204, 1103, 1035, 861, 770 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Na}$ 266.1568, found: 266.1584.



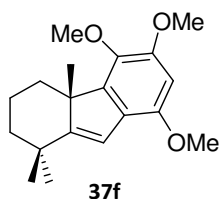
7-Isopropyl-6-methoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37c): Colourless syrup. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.13 (br dd, $J = 12.7, 1.5$ Hz, 1H), 1.98 (dddt, $J = 13.7, 13.7, 13.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (ddd, $J = 14.0, 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.04 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 162.0 (C), 154.6 (C), 153.8 (C), 135.1 (C), 134.7 (C), 120.5 (CH), 117.9 (CH), 104.8 (CH), 56.1 (CH_3), 51.2 (C), 42.9 (CH_2), 38.4 (CH_2), 35.6 (C), 31.4 (CH_3), 26.9 (CH), 25.6 (CH_3), 23.9 (CH_3), 23.2 (CH_3), 23.2 (CH_3), 20.0 (CH_2). IR (film): 1483, 1464, 1416, 1309, 1221, 1199, 888, 669 cm^{-1} .



5,8-Dimethoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37d): Colourless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.92 (tdd, $J = 13.8, 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.02 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.0 (C), 149.9 (C), 147.3 (C), 142.7 (C), 131.9 (C), 116.3 (CH), 109.1 (CH), 107.5 (CH), 55.9 (CH_3), 55.6 (CH_3), 52.6 (C), 42.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.6 (C), 31.4 (CH_3), 25.4 (CH_3), 20.0 (CH_3), 19.4 (CH_2). IR (Film): 1494, 1253, 1084, 787, 714 cm^{-1} .

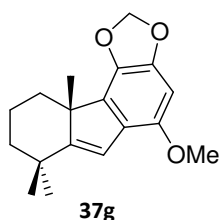


6,8-Dimethoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37e): Colourless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.06 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.16 (ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.00 (qt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.14 (bd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.8 (CH_2), 23.4 (CH_3), 25.5 (CH_3), 31.5 (CH_3), 35.5 (C), 38.1 (CH_2), 42.8 (CH_2), 51.5 (C), 55.4 (CH_3), 55.6 (CH_3), 96.4 (CH), 99.3 (CH), 116.0 (C), 123.3 (C), 153.0 (C), 159.2 (C), 158.9 (C), 160.4 (C). IR (film): 1601, 1576, 1457, 1313, 1256, 1200, 1149, 1110, 1076, 1035, 827, 669 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$ 295.1674, found: 295.1683.



5,6,8-Trimethoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (37f): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.07-1.20 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.95 (qt, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.47 (bd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.41 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.6 (CH_2), 21.4 (CH_3), 25.6 (CH_3), 31.4 (CH_3), 35.4 (C), 36.6 (CH_2), 42.5 (CH_2), 52.6 (C), 56.0 (CH_3), 56.5 (CH_3), 60.9 (CH_3), 96.5 (CH), 115.9 (CH), 123.8 (C), 139.9 (C), 147.8 (C), 148.1 (C), 151.0 (C), 161.2 (C). IR (film): 1599, 1491,

1430, 1365, 1316, 1263, 1215, 1169, 1130, 1074, 1033, 984, 896, 860, 806, 736, 668 cm^{-1} .
 HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ 325.1780, found: 325.1769.



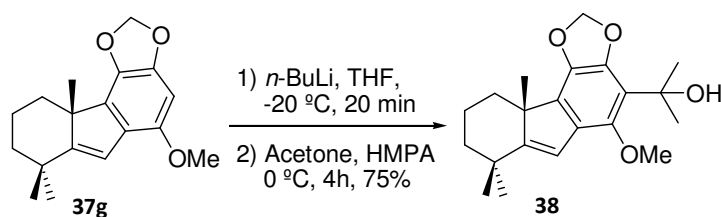
8-Methoxy-5,6-methylenedioxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene(37g):

Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.06-1.17 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.93 (qt, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.30 (bd, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.42 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.5 (CH_2), 21.3 (CH_3), 25.6 (CH_3), 31.3 (CH_3), 35.6 (C), 36.7 (CH_2), 42.7 (CH_2), 51.0 (C), 56.5 (CH_3), 92.9 (CH), 101.1 (CH_2), 116.8 (CH), 124.3 (C), 135.9 (C), 136.1 (C), 146.1 (C), 147.1 (C), 159.9 (C). IR (film): 1618, 1472, 1308, 1235, 1194, 1094, 968, 935, 862, 811, 676 cm^{-1} .
 HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 309.1467, found: 309.1468.

3. Experimental procedures

3.1.Introduction of the isopropyl group to compound 37g

3.1.1.Preparation of hydroxyl derivative 38

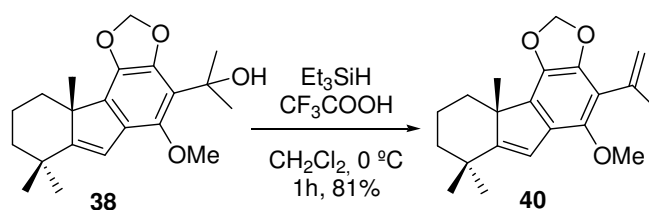


To a solution of **37g** (2 g, 6.99 mmol) in dry THF (30 mL), was added *n*-Buthyllithium (2.4 M, 3 mL, 7.2 mmol) at -20°C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min, warmed to 0°C and stirred for a further 10 min. Then HMPA (1.5 mL, 8.6 mmol) followed dry acetone (1mL, 13.62 mmol) were added at 0°C and the reaction mixture was stirred for a further 4 h. Then the reaction mixture was poured into water and extracted with ether (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL), brine (10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give a crude product which was

directly purified by flash chromatography (H:E, 9:1) to yield 1.8 g of **38** (75%) and 0.35 g (17%) of starting material.

7-(2-Hydroxy-2-propyl)-8-methoxy-5,6-methylenedioxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (38): Colourless syrup ^1H NMR (D_3CCOCD_3 , 500 MHz) δ : 1.06 (dd, $J = 13.3, 3.8$, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.68 (bd, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.98 (qt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.30 (bd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.97 (bs, 1H), 5.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H). ^{13}C NMR (D_3CCOCD_3 , 125 MHz) δ : 19.9 (CH_2), 21.6 (CH_3), 25.8 (CH_3), 25.6 (CH_3), 30.2 (CH_3), 31.4 (CH_3), 31.5 (CH_3), 36.1 (C), 37.4 (CH_2), 43.3 (CH_2), 51.3 (C), 63.2 (CH_3), 73.2 (C), 101.2 (CH_2), 118.1 (CH), 122.7 (C), 129.5 (C), 134.3 (C), 138.8 (C), 142.7 (C), 146.3 (C), 162.0 (C). IR (film): 3495, 1450, 1413, 1363, 1267, 1168, 1064, 961, 858, 755 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ 367.1885, found: 367.1891.

3.1.2. Cationic reduction of **38** with $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$ system

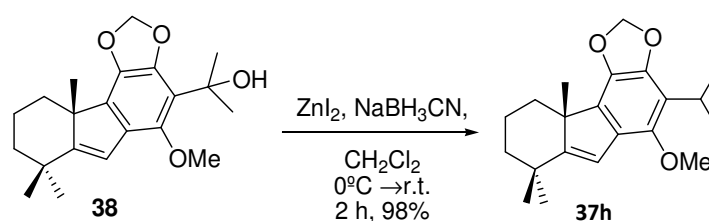


To a solution of **38** (148 mg, 0.43 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) at 0 °C triethylsilane (0.2 mL, 1.25 mmol) and trifluoroacetic acid (0.05 mL, 0.65 mmol) were added and the mixture was stirred at this temperature for 1h, at which time TLC showed no starting material. Then, sat. NaHCO_3 solution (1 mL) was slowly added to quench the reaction, it was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed in vacuum. Ether (25 mL) was added to the crude product and the organic phase was washed with sat. NaHCO_3 solution (3 x 10 mL), water (1 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give a crude product which was directly purified by flash chromatography (5% ether/hexanes) to yield 114 mg of **40** (81%).

7-Isopropenyl-8-methoxy-5,6-methylenedioxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene (40): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.08-1.18 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.73 (qt, $J = 13.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.30 (bd, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.16 (bs, 1H), 5.33 (bs, 1H), 5.92 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H). ^{13}C NMR

(CDCl₃, 125 MHz) δ : 19.5 (CH₂), 21.4 (CH₃), 23.4 (CH₃), 25.6 (CH₃), 31.3 (CH₃), 35.6 (C), 36.7 (CH₂), 42.7 (CH₂), 50.9 (C), 62.2 (CH₃), 101.1 (CH₂), 117.2 (CH₂), 117.6 (CH), 128.6 (C), 133.8 (C), 137.7 (C), 137.9 (C), 142.9 (C), 144.8 (C), 161.1 (C). IR (film): 1637, 1454, 1414, 1292, 1230, 1069, 963, 899, 861, 811, 787, 667 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₂₁H₂₆O₃Na 349.1780, found: 349.1786.

3.1.3. Cationic reduction of **38** with NaBH₃CN/ZnI₂ system: obtention of **39**



Zinc iodide (1 g, 3.13 mmol) was added at 0 °C to a solution of **38** (1 g, 2.906 mmol) and sodium cyanoborohydride (0.6 g, 9.55 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC showed no starting material. Then it was filtered through silica gel and washed with ether (2 x 10 mL). The combined filtrate was evaporated to yield (941 mg, 98%) of **37h** as a colourless oil.

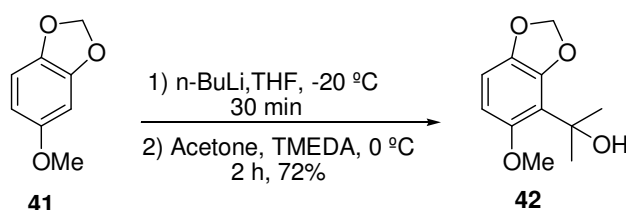
7-Isopropyl-8-methoxy-5,6-methylenedioxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluorene

(**37h**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.00-1.10 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.85 (qt, $J = 13.7, 2.9$ Hz, 1H), 2.21 (bd, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.25 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 19.5 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.6 (2CH₃), 25.2 (CH), 25.6 (CH₃), 31.4 (CH₃), 35.6 (C), 36.8 (CH₂), 42.7 (CH₂), 50.8 (C), 63.7 (CH₃), 100.8 (CH₂), 117.3 (CH), 122.0 (C), 128.3 (C), 132.7 (C), 138.1 (C), 143.7 (C), 144.9 (C), 161.0 (C). IR (film): 1451, 1423, 1332, 1267, 1184, 1139, 1059, 962, 859, 772 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₂₁H₂₈O₃Na 351.1936, found: 351.1925.

Compound **37h** was also obtained, starting from alcohols **35h** or **44**, following the general procedure described to cyclization with SnCl₄.

3.2. Preparation of bromide derivative **34h** from *O*-methyl sesamol (**41**)

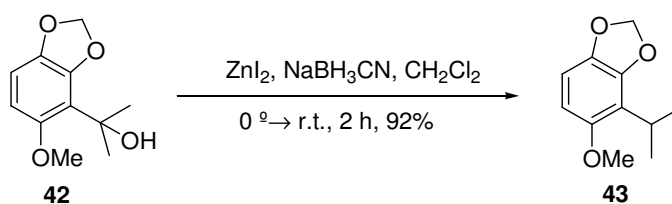
3.2.1. Preparation of hydroxyl derivative **42** from **41**



To a solution of *O*-methyl sesamol (**41**) (2 g, 13.16 mmol) in THF (25 mL) were added *n*-Buthyllithium (2.4 M, 6 mL, 14.4 mmol) and *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine redistilled (1.3 mL) at 0 °C under an argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. It was added then dry acetone (2 mL, 27.23 mmol) and the mixture was stirred for 2 h, the reaction mixture was quenched with water (3 mL) and the solvent was removed. Ether (30 mL) and water (10 mL) were added to the crude product, the phases were shaken and separated, and the aqueous phase was extracted with ether (2 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution (2 x 15 mL) dried over anhydrous Na₂SO₄ to give a crude product which was purified by flash column chromatography (H:E, 8:2) to give 1.99 g of **42** (72%) as a white solid and 380 mg (19%) of unaltered starting material.

2-(6-Methoxy-2,3-methylenedioxyphenyl)propan-2-ol (42**):** White solid; mp 48-50 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.3 (CH₃), 56.3 (CH₃), 72.6 (C), 100.4 (CH₂), 103.7 (CH), 105.7 (CH), 142.2 (C), 144.2 (C), 152.6 (C). IR (film): 3526, 1436, 1367, 1243, 1168, 1135, 1074, 976, 941, 840, 790 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₄O₄Na 233.0790, found: 233.0797.

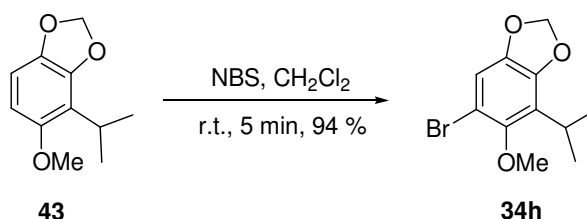
3.2.2. Cationic reduction of **42** with NaBH₃CN/ZnI₂ system



Zinc Iodide (2.4 g, 7.52 mmol) was added at 0 °C to a solution of **42** (1.3 g, 6.19 mmol) and sodium cyanoborohydride (945 mg, 15.04 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, at which time TLC showed no starting material. Then it was filtered through silica gel and washed with ether (2 x 10 mL). The combined filtrate was evaporated to yield a crude product which was directly purified by flash column chromatography (H:E, 95:5) to give (1.1 g, 92%) of **43** as a white solid.

3-Isopropyl-4-methoxy-1,2-methylenedioxybenzene (43): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.35 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 6.28 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 21.0 (2CH₃), 24.8 (CH), 56.5 (C), 100.5 (CH₂), 102.9 (CH), 104.6 (CH), 120.3 (C), 141.7 (C), 146.0 (C), 152.7 (C). IR (KBr): 1477, 1452, 1364, 1328, 1244, 1123, 1062, 982, 945, 785 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₄O₃Na 217.0841, found: 217.0850.

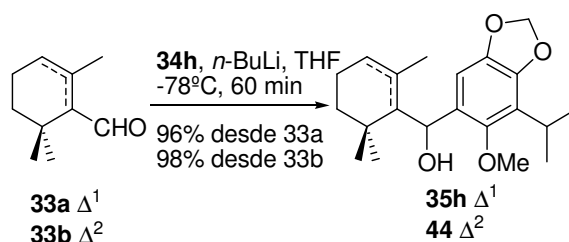
3.2.3. Bromination of **43** with *N*-bromosuccinimide



N-Bromosuccinimide (1.5 g, 8.42 mmol) was added to a solution of **43** (1.5 g, 7.73 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min, at which time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed, and the crude product was purified by flash column chromatography (Hexanes-Ether; 9:1) to give (1.98 g, 94%) of **34h** as a white solid.

1-Bromo-3-isopropyl-2-methoxy-4,5-methylenedioxybenzene (34h): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.32 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.84 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 21.1 (2CH₃), 26.1 (CH), 61.6 (C), 101.4 (CH₂), 107.6 (CH), 109.8 (CH), 126.0 (C), 144.5 (C), 145.7 (C), 149.1 (C). IR (KBr): 1451, 1402, 1346, 1320, 1238, 1188, 1121, 1045, 986, 948, 874, 836, 752, 713 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₁H₁₃BrO₃Na 294.9946, found: 294.9932.

3.3.Obtention of alcohols 35h and 44 following general procedure



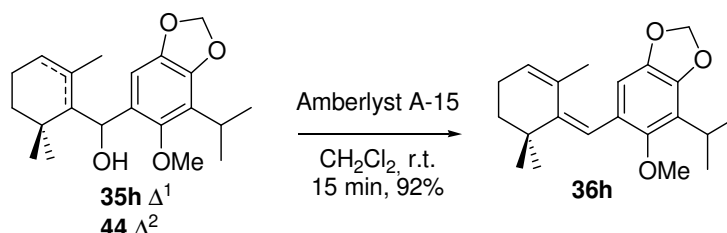
Alcohol **44** was synthesized, as a unresolvable mixture of diastereomers 1:1, following the general procedure above described for alcohols **35a-g** (Reaction time: 1h, 98%).

Alcohol **35h** was synthesized following the general procedure above described for alcohols **35a-g** (Reaction time: 1 h, 96%).

(3-Isopropyl-2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (35h)

White solid; mp 149-151 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.83 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.47 (ddd, $J = 12.6, 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 9.1, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 2.02-2.13 (m, 2H), 3.28 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.4 (CH_2), 21.27 (CH_3), 21.34 (CH_3), 22.7 (CH_3), 25.4 (CH_3), 28.1 (CH), 28.9 (CH_3), 33.7 (CH_2), 34.7 (C), 39.8 (CH_2), 49.5 (C), 62.0 (CH_3), 68.7 (CH), 100.9 (CH_2), 106.3 (CH), 124.9 (C), 129.0 (C), 134.5 (C), 136.0 (C), 143.5 (C), 145.4 (C), 150.8 (C). IR (KBr): 2958, 2929, 2871, 2828, 1456, 1418, 1334, 1118, 1047 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ 369.2042, found: 369.2031.

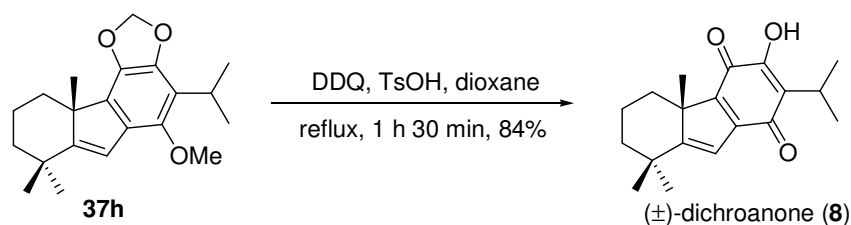
3.4.Construction of diene 36h from alcohols 35h and 44 following general procedure



Diene **36h** was synthesized from **35h** or **44**, following the general procedure above described for dienes **36a-g** (Reaction time: 15 min, 92%).

(Z)-3-Isopropyl-4-methoxy-1,2-methylenedioxy-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-

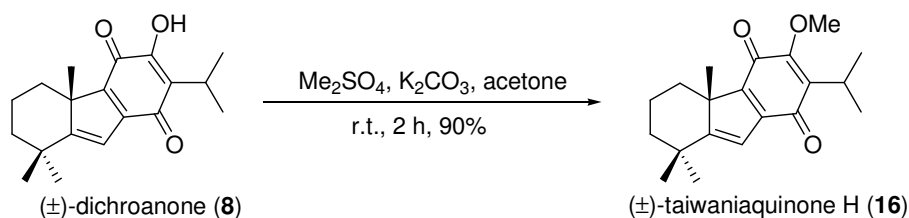
enylidenemethyl)benzene (36h): Colourless syrup. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.07 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 2.12 (bs, 2H), 3.24 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.48 (bs, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.42 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 21.4 (2CH_3), 22.8 (CH_3), 23.9 (CH_2), 25.3 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.3 (CH), 35.8 (C), 37.1 (CH_2), 61.2 (CH_3), 100.6 (CH_2), 108.0 (CH), 117.6 (C), 123.9 (C), 126.0 (C), 128.7 (C), 131.8 (C), 143.1 (C), 144.5 (C), 146.7 (C), 149.8 (C). IR (film): 1620, 1503, 1480, 1455, 1424, 1343, 1266, 1192, 1157, 1040, 1007, 937, 867, 811, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ 351.1936, found: 351.1928.

3.5.Synthesis of (\pm)-dichroanone (8) starting from 37h

2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-Benzoquinone (0.415 g, 1.82 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.3 g, 1.57 mmol) were added to a solution of **37h** (0.5 g, 1.52 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL) and the reaction mixture was stirred at reflux for 1 h 20 min, at which time TLC indicated no **37h**. Then the reaction mixture was diluted with ether (40 mL) washed with water (3x 10 mL), sat. aqueous NaHCO_3 (2 x 10 mL), Water, and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to yield a crude product which was directly purified by flash chromatography (H:E, 9:1) to yield 383 mg of dichroanone (**8**) (84%) as a red crystal.

(\pm)-Dichroanone (8): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.04-1.15 (m, 2H), 1.232 (s, 3H), 1.234 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.239 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.71 (ddd, $J = 13.2, 5.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.92 (qt, $J = 13.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 12.4, 4.9, 2.1$ Hz, 1H), 3.21 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.1 (CH_2), 20.09 (CH_3), 20.10 (CH_3), 20.19 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.8 (CH_3), 30.96 (CH), 37.06 (C), 37.4 (CH_2), 43.47 (CH_2), 55.4 (C), 118.1 (CH), 122.8 (C), 147.8 (C), 148.9 (C), 152.5 (C), 177.2 (C), 178.3 (C), 185.8 (C). IR (KBr): 1645, 1537, 1451, 1058 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 337.1780, found 337.1778.

3.6. Transformation of (±)-dichroanone (**8**) into (±)-taiwaniaquinone H (**16**)

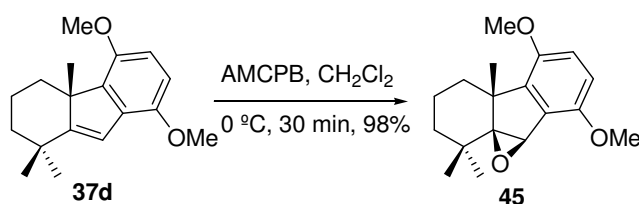


K_2CO_3 (200 mg, 1.45 mmol) was added to a solution of dichroanone (**8**) (150 mg, 0.5 mmol) in acetone (10 mL), and the reaction was kept stirring at room temperature for 5 min. Then dimethyl sulphate (183 mg, 1.45 mmol) was added and the reaction mixture was stirred a room temperature for 2 h. Then the solvent was evaporated under vacuum, and the crude reaction mixture was diluted with ether-water (20-5 mL), washed with water, brine, dried and concentrated to give a crude product which was directly purified by flash column chromatography (H:E, 95:5) to yield taiwaniaquinone H (**16**) (141 mg, 90%) as a yellow oil.

(±)-Taiwaniaquinone H (16): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.04-1.13 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.219 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.222 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 13.1, 5.4, 2.5$ Hz, 1H), 1.91 (qt, $J = 13.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.40 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.24 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.2 (CH_2), 20.2 (CH_3), 20.76 (CH_3), 20.78 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.9 (CH_3), 31.0 (CH), 36.8 (C), 37.3 (CH_2), 43.5 (CH_2), 55.7 (C), 61.4 (CH_3), 116.8 (CH), 136.1 (C), 145.9 (C), 150.7 (C), 157.4 (C), 175.7 (C), 178.9 (C), 186.4 (C). IR (film): 3348, 1638, 1527, 1367, 1317, 966 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 323.1623, found 323.1614.

3.7. Transformation of 4a-methyltetrahydrofluorene into a *cis*-4a-methylhexahydrofluorene skeleton

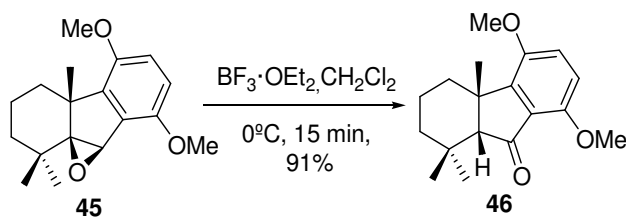
3.7.1. Epoxydation of vinyl **37d**



m-Chloroperoxybenzoic acid (MCPBA, 75%; 240 mg, 1.08 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **37d** (245 mg, 0.90 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) and the reaction was stirred for 30 min, at which time TLC indicated no starting material remaining. The reaction was quenched with sat. aq Na₂SO₃ (0.5 mL) and stirred for an additional 10 min. Then, it was poured into ether/water (20 : 7 mL), and the organic phase was washed with sat. aq NaHCO₃ (5 x 8 mL) and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give **45** (254 mg, 98%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (ddd, *J* = 13.4, 5.7, 3.0 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.27 (td, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.9 (C), 150.9 (C), 143.9 (C), 128.6 (C), 112.3 (CH), 109.4 (CH), 75.0 (C), 61.4 (CH), 56.1 (CH₃), 55.7 (CH₃), 47.7 (CH), 40.6 (CH₂), 37.12 (CH₂), 32.5 (C), 28.3 (CH₃), 23.9 (CH₃), 18.7 (CH₃), 17.9 (CH₂). IR (Film): 1498, 1265, 1079, 896, 796, 715 cm⁻¹.

3.7.2. Acid rearrangement of epoxyde **45** boron trifluoride

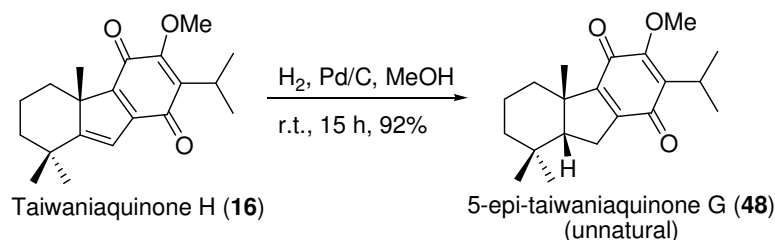


Boron trifluoride (1 mL) was added to a stirred solution of **45** (245 mg, 0.85 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) and the reaction mixture was stirred for 15 min at 0 °C. Then, the solvent was removed in vacuum and ether - water (30 : 10 mL) was added. The phases were shaken and separated. The organic phase was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 10 mL) 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 369 mg of **46** (98 %) as yellow oil.

cis-5,8-dimethoxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-fluoren-9(9aH)-one (46): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 17.1, 8.7 Hz, 1H), 1.62 – 1.47 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 – 1.01 (m, 2H), 0.98 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 217.8 (C), 150.6 (C), 134.2 (C), 129.9 (C), 110.5 (CH), 109.2 (CH), 77.4 (CH), 59.2 (CH), 55.8 (CH₃), 55.4 (CH₃), 54.8 (C), 42.6

(CH₂), 40.6 (CH₂), 35.6 (CH₃), 30.8 (CH₃), 26.9 (C), 20.5 (CH₃), 19.7 (CH₂). IR (Film): 1745, 1496, 1253, 1082, 797, 669 cm⁻¹.

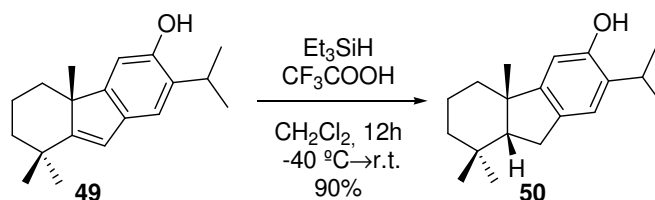
3.7.3. Catalytic hydrogenation of taiwaniaquinone H (16)



To a solution of **16** (64 mg, 0.20 mmol) in dry methanol (10 mL) were added 10% Pd/C (30 mg) and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (1.5 atm) for 15 h. Filtration and concentration affording 59 mg of **48** (92 %) as a yellow syrup.

5-epi-Taiwaniaquinone G (48): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 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). IR (Film): 1648, 1591, 1458, 1287, 1261, 1013, 746 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₀H₂₈O₃Na (M+Na⁺) 339.1936, found 339.1947.

3.7.4. Cationic reduction of double bond of 49 with Et₃SiH/TFA system

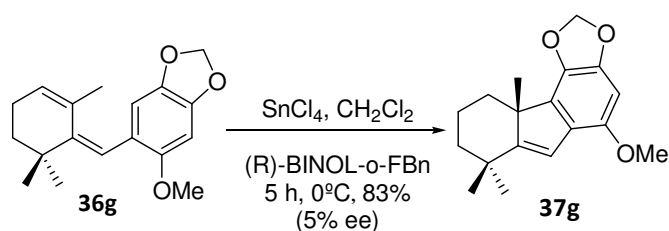


To a solution of **49** (233 mg, 0.86 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) at -40 °C triethylsilane (0.4 mL, 2.5 mmol) and trifluoroacetic acid (0.1 mL, 1.3 mmol) were added and the mixture was stirred at this temperature for 1h. Then, the reaction mixture was slowly warmed at room temperature. After 11 h sat. NaHCO₃ solution (1 mL) was slowly added to quench the reaction,

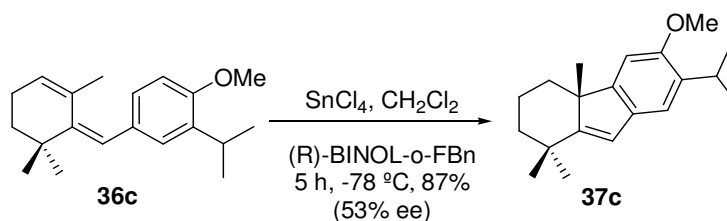
it was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed in vacuum. Ether (25 mL) was added to the crude product and the organic phase was washed with sat. NaHCO₃ solution (3 x 10 mL), water (1 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give a crude product which was directly purified by flash chromatography (10% ether/hexanes) to yield 211 mg of **50** (90%).

(4bS,8aR)-2-isopropyl-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluoren-3-ol (50): $[\alpha]_D^{25} = +32.1$ (c 32.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.17 (h, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.86 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.2 (C), 151.4 (C), 133.3 (C), 131.9 (C), 122.1 (CH), 108.8 (CH), 57.9 (CH), 45.2 (C), 36.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.3 (C), 31.3 (CH₃), 29.6 (CH₃), 27.1 (CH), 25.6 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 19.1 (CH₂). IR (Film): 3368, 1655, 1618, 1458, 1362, 1233, 1169, 984, 881 cm⁻¹.

3.8. Acid cyclizations with an auxiliary chiral ligand

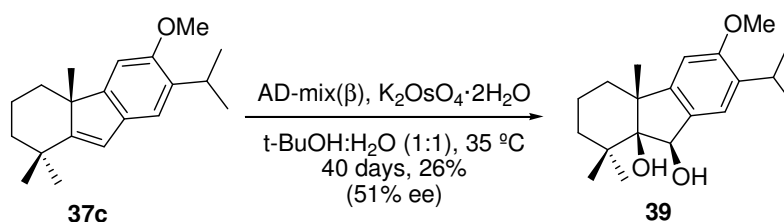


To a solution of (R)-BINOL-o-FBn (287 mg, 0.7 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added SnCl₄ (0.04 mL, 0.35 mmol) at 0 °C. Then, a solution of **36g** (100 mg, 0.35 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 h, the reaction mixture was quenched with water (3 mL) and the solvent was removed. Ether (30 mL) and water (10 mL) were added to the crude product, the phases were shaken and separated, and the aqueous phase was extracted with ether (2 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution (2 x 15 mL) dried over anhydrous Na₂SO₄ to give a crude product which was purified by flash column chromatography (H:E, 8:2) to give 83 mg of **37g** (72%, 5% ee) as a colourless syrup. $[\alpha]_D^{25} = -2.5$ (c 10.9, CHCl₃)



The same procedure described above for diene **36g** was applied to **36c** (99 mg, 0.35 mmol) but at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After 5 h the reaction yield 86 mg (87%, 53% ee) $[\alpha]_D^{25} = -24.8$ (c 6.9, CHCl_3). In both cases de excess enantiomeric was determined by HPLC with a Chiralpak IA (hexane/ethanol), after derivatization via ozonolysis in methanol at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ of corresponding double bond of target compound.

3.9. Asymmetric dihydroxylation of **37c** with AD-mix



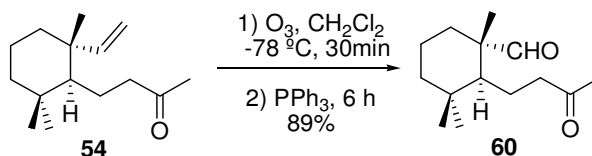
AD-mix (β) (3.0 g) and $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10 mg, 27 mmol) were added to a solution of olefin **37c** (0.25 g, 0.89 mmol) in tert-butanol (4 mL) and water (4 mL) at $35\text{ }^\circ\text{C}$ and the reaction mixture was stirred for 40 days. Solid Na_2SO_3 (0.5 g) was added and the mixture was stirred for 1 h to quench the reaction. The mixture was then diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography to give 72 mg of pure **39** (26%, 51% ee).

(4*b*R,8*a*S,9*R*)-2-isopropyl-3-methoxy-4*b*,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8*a*,9-hexahydro-4*b*H-fluorene-8*a*,9-diol (39**):** $[\alpha]_D^{25} = +5.7$ (c 5.6, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (h, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.87 (s br, 1H) 2.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.5 (C), 149.2 (C), 136.2 (C), 132.2 (C), 122.4 (CH), 103.8 (CH), 86.9 (C), 76.1 (CH), 55.7 (CH_3), 49.3 (C), 41.7 (CH_2), 39.0 (CH_2), 37.5 (C), 29.0 (CH_3), 26.9 (CH), 23.7 (CH_3), 23.0 (CH_3), 22.9 (CH_3), 19.2 (CH_3), 18.2 (CH_2). IR (film): 3462, 1688, 1609, 1491, 1465, 1286, 1065, 757 cm^{-1} .

3.10. Formal synthesis of (-)-taiwaniaquinona G (15)

3.10.1. Synthesis of dienes 62 and 63

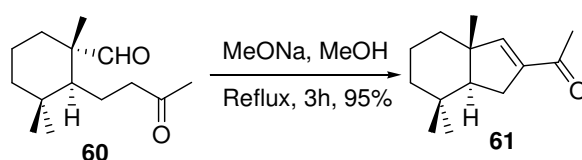
Ozonolysis of vinylketone 54



A stirred solution of **54** (1.5 g, 6.76 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly bubbled with an O_3/O_2 mixture at -78°C and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed (30 min), the solution was flushed with argon, and triphenylphosphine (2.64 g, 10.14 mmol) was added. The mixture was further stirred for 6 h at room temperature and the solvent was removed. Flash chromatography on silica gel (8:2) gave the aldehyde **60** (1.35 g, 89%), as a colorless syrup.

All spectral data for *(1S,2S)*-1,3,3-trimethyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexanecarbaldehyde (**60**) match those previously reported⁴⁵.

Preparation of α,β -enone 61

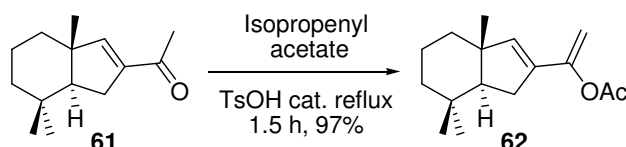


Sodium methoxide (340 mg, 6.30 mmol) was added to a stirred solution of **60** (470 mg, 2.10 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, at which time TLC showed no **60**. The reaction was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated in vacuo. Then, the residue was dissolved in ether (30 mL) and washed with water (2 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (10% ether/hexanes) to give 411 mg (95%) of methyl ketone **61** as a colourless syrup.

1-((3*aR*,7*aS*)-3*a*,7,7-trimethyl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-2-yl)ethanone (61): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43.1$ (c 2.1, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.0$, 6.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.35 (m, 4H), 1.20 – 1.08

(m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.9 (C), 155.8 (CH), 144.0 (C), 58.2 (CH), 47.8 (C), 41.4 (CH_2), 35.7 (CH_2), 33.1 (CH_3), 33.0 (C), 27.9 (CH_2), 26.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 19.9 (CH_2), 18.1 (CH_3). IR (Film): 1668, 1592, 1365, 1231, 958 cm^{-1} .

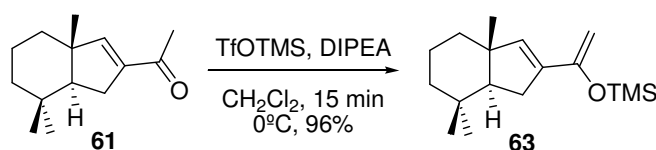
Preparation of diene **62**



p-Toluenesulfonic acid (15 mg) was added to a stirred solution of **61** (700 mg, 3.40 mmol) in isopropenyl acetate (15 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, at which time TLC showed no **61**. The reaction was allowed to cool to room temperature and ether (40 mL) was added. Then, the solution was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes), affording 818 mg of **62** (97 %) as a colourless syrup.

1-((3*aR*,7*aS*)-3*a*,7,7-trimethyl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-2-yl)vinyl acetate (62**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.8$ (c 28.2, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.74 (s, 1H), 4.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.45 (dt, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.32 (td, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1H), 1.14 (td, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.1 (C), 151.5 (C), 141.3 (CH), 135.7 (C), 102.3 (CH_2), 58.5 (CH), 46.8 (C), 41.6 (CH_2), 36.2 (CH_2), 33.1 (CH_3), 32.8 (C), 29.5 (CH_2), 21.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.0 (CH_2), 18.9 (CH_3). IR (Film): 1698, 1553, 1367, 1251, 985 cm^{-1}

Preparation of diene **63**



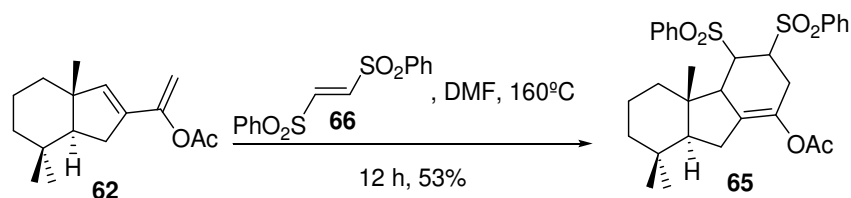
To a stirred solution of methyl ketone **61** (239 mg, 1.16 mmol) in dry dichloromethane (15 ml) cooled at 0°C, were added successively dropwise under argon atmosphere, *N,N*-diisopropylethylamine (0.60 ml, 3.48 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.22 mL, 1.28 mmol). After 15 min, sat. aqueous NaHCO₃ solution (5 ml) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 15 ml) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave a crude product, which was purified by flash chromatography on aluminum oxide neutral (3% ether/hexanes), affording 310 mg of **63** (96%), as a white syrup.

trimethyl(1-((3*aR*,7*aS*)-3*a*,7,7-trimethyl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-2-

yl)vinyloxy)silane(63**):** $[\alpha]_D^{25} = -2.3$ (c 3.1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, acetone) δ : 5.91 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 3H), 1.59 – 1.41 (m, 3H), 1.20 (ddd, *J* = 13.4, 13.4, 4.4 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.20 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, acetone) δ : 155.3 (C), 141.4 (CH), 140.2 (C), 93.3 (CH₂), 59.6 (CH), 47.1 (C), 42.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 33.5 (C H₃), 33.3 (C), 29.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.6 (CH₂), 19.2 (CH₃), 0.1 (3 CH₃). IR (film): 1621, 1599, 1422, 1350, 1251, 1029, 853 cm⁻¹.

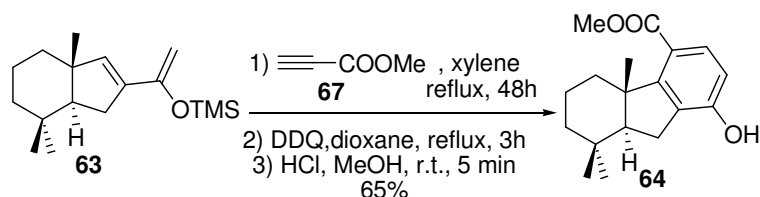
3.10.2. Diels-Alder cycloadditions: obtention of 4*a*-methylhexahydrofluorene skeleton

Diels-Alder reaction with *trans*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene



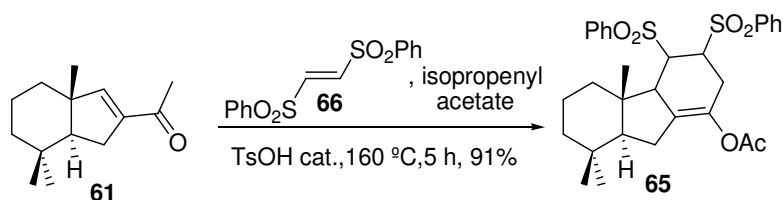
trans-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (203 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of diene **62** (150 mg, 0.60 mmol) in DMF (5 mL), and the mixture was heated at 160 °C for 12 h in a sealed tube. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (65% ether/hexanes), affording 194 mg of an irresolvable mixture of adducts (53 %), as a white solid, and 61 mg of α,β -enone **61** (45%), as a colourless syrup.

Diels-Alder reaction with methyl propiolate

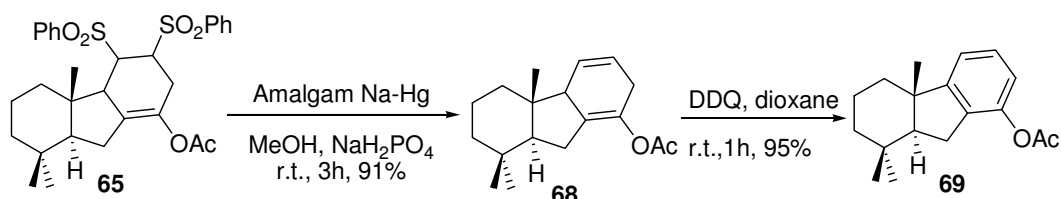


Methyl propiolate (109 mg, 1.29 mmol) was added to a solution of diene **62** (239 mg, 0.86 mmol) in xylene (8 mL), and the mixture was heated at 150 °C for 48 h. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated in vacuo to give an unresolvable mixture of adducts. To a solution of this crude product (350 mg) in 1,4-dioxane (15 mL) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (312 mg, 1.37 mmol), and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 h. Then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (5 x 15 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was dissolved in methanol and chlorhydric acid was added at room temperature. After 5 min, the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (30 mL), washed with water (2 x 10 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was chromatographed on silica gel (35 % ether/hexanes) to give 161 mg of pure phenol **64** (65%) as a colourless syrup.

(4*b*S,8*a*S)-methyl 1-hydroxy-4*b*,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8*a*,9-hexahydro-4*b*H-fluorene-4-carboxylate (64**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.5$ (*c* 7.2, CHCl_3). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.68 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.51 (dt, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 4.0 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 168.4 (C), 157.5 (C), 154.8 (C), 130.4 (CH), 128.9 (C), 119.6 (C), 112.6 (CH), 60.4 (CH), 51.8 (CH_3), 48.7 (C), 41.2 (CH_2), 34.7 (CH_2), 33.4 (CH_3), 33.3 (C), 25.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.1 (CH_2), 18.5 (CH_3). IR (Film): 3357, 1741, 1498, 1265, 732 cm^{-1} .

One-pot preparation of diene **62 and subsequent Diels-Alder reaction**

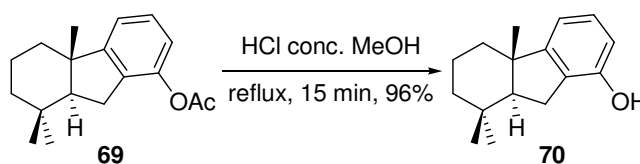
trans-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (1.23 g, 4.00 mmol) was added to a solution of α,β-unsaturated ketone **61** (750 mg, 3.64 mmol) in isopropenyl acetate (6 mL), and the mixture was heated at 160 °C for 5 h in a sealed tube. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (65% ether/hexanes), affording 1.84 g of an irresolvable mixture of adducts (91 %), as a white solid.

3.10.3.Reduction and aromatization of **65 to acetate **69****

Amalgam Na-Hg (10-15 molar equiv based on Na) was added to a solution of **65** (1.6 g, 2.87 mmol) and NaH₂PO₄ (517 mg, 4.31 mmol) in methanol (50 mL) at room temperature and the slurry was stirred for 3 h. At this time, TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (2 x 15 mL) and brine water (1 x 15 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give an irresolvable mixture of adducts (716 mg), which was dissolved in 1,4-dioxane (20 mL) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (620 mg, 2.74 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (5 x 15 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was chromatographed on silica gel (5 % ether/hexanes) to give 676 mg of pure **69** (95%) as a colourless syrup.

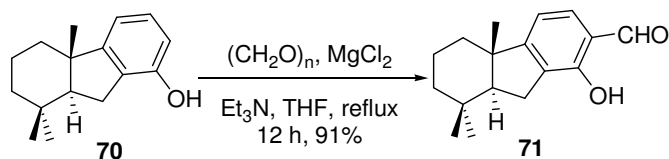
(4*bS*,8*aS*)-4*b*,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8*a*,9-hexahydro-4*bH*-fluoren-1-yl acetate (69):

$[\alpha]_D^{25} = -34.0$ (*c* 19.8, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.1 (C), 158.1 (C), 147.3 (C), 134.2 (C), 127.7 (CH), 118.8 (CH), 118.1 (CH), 59.8 (CH), 46.4 (C), 41.6 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.3 (CH₃), 33.2 (C), 26.8 (CH₂), 21.8 (CH₃), 21.1 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.1 (CH₂). IR (Film): 1766, 1468, 1368, 1206, 1055, 791, 728 cm⁻¹.

3.10.4. Hydrolysis of acetate 69

Conc. hydrochloric acid (1 mL) was added to a stirred solution of **69** (310 mg, 1.14 mmol) in MeOH (10 mL) and the reaction mixture was refluxed for 15 min, 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 (20 % ether/hexanes) to yield 252 mg of **70** (96 %) as a white solid.

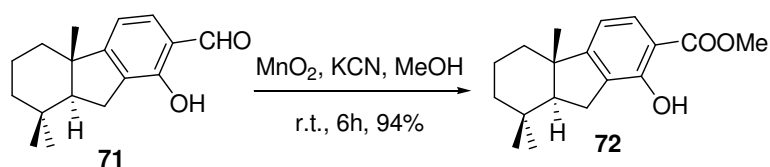
(4*bS*,8*aS*)-4*b*,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8*a*,9-hexahydro-4*bH*-fluoren-1-ol (70): $[\alpha]_D^{25} = -20.5$ (*c* 29.5, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 2.72 (dd, *J* = 14.1, 6.2 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.06 (dt, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 1.84 (ddt, *J* = 13.5, 7.9, 6.8 Hz, 1H), 1.74 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.56 (dt, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 1.48 (td, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 1.22 (td, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 158.1 (C), 152.0 (C), 128.0 (CH), 127.2 (C), 113.1 (CH), 112.8 (CH), 60.2 (CH), 46.3 (C), 41.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 33.4 (CH₃), 33.2 (C), 25.5 (CH₂), 21.7 (CH₃), 21.2 (CH₃), 20.1 (CH₂). IR (KBr): 3386, 1585, 1458, 1263, 786, 730 cm⁻¹.

3.10.5.ortho-Formylation of fenol **70**

To a stirred solution of phenol **70** (230 mg, 1.00 mmol) in freshly distilled THF (15 mL) was added anhydrous magnesium chloride (142 mg, 1.50 mmol), paraformaldehyde (350 mg) and triethylamine (402 mg, 4.00 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux for 12 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction was cooled to room temperature and quenched with 1M aqueous HCl solution. The solvent was removed in vacuum and ether – water (30 : 10 mL) was added. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (10 % ether/hexanes) to yield 227 mg of **71** (91 %) as a yellow solid.

(4bS,8aS)-1-hydroxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-2-carbaldehyde

(71): [α]_D²⁵ = -13.7 (*c* 18.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 11.09 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 14.8, 6.2 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 14.5, 12.9 Hz, 1H), 2.04 (dt, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (dt, *J* = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 1.46 (td, *J* = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 196.3 (CH), 166.5 (C), 158.0 (C), 133.8 (CH), 129.6 (C), 119.6 (C), 112.7 (CH), 59.8 (CH), 46.9 (C), 41.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.3 (C), 33.2 (CH₃), 25.3 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.0 (CH₂). IR (KBr): 1652, 1437, 1388, 1290, 995, 807 cm⁻¹.

3.10.6.Oxidation of hydroxyaldehyde **71** with MnO₂

To a stirred solution of hydroxyaldehyde **71** (260 mg, 1.01 mmol) in of methanol (15 mL) was added powdered sodium cyanide (247 mg, 5.05 mmol). After 5 min, manganese dioxide activated (1.9 g) was added in small portions. After being stirred at room temperature for 6 h,

the mixture was diluted with 10 ml of methylene chloride and filtered through a layer of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography to give a methylester 273 mg (94%), as a white solid.

Spectral data for ***(4bS,8aS)-methyl 1-hydroxy-4b,8,8-trimethyl-5,6,7,8,8a,9-hexahydro-4bH-fluorene-2-carboxylate (72)*** match to those previously reported^{24b}

CAPITULO II: SÍNTESIS DE MEROSSESQUITERPENOS CON ESQUELETO DE BENZOFLUORENO Y BENZOXANTENO





ANTECEDENTES

1. Merosesquiterpenos naturales con esqueleto drimánico

Durante las últimas décadas la fauna y la flora han mostrado ser una fuente inagotable de nuevos productos naturales⁴⁶. El interés de estas sustancias estriba no solo en la gran variedad estructural que presenta, que en muchos casos implica el descubrimiento de nuevos esqueletos carbonados, sino también en las importantes actividades biológicas que exhiben y su potencial empleo como fármacos.

De entre el gran número de metabolitos que destacan por poseer actividad biológica, cabe citar los merosesquiterpenos, sustancias naturales con un origen biosintético mixto, en los que una unidad de sesquiterpeno (origen terpenoide) se encuentra unida a una parte tipo fenol o quinona (origen policétido). Dentro de este grupo se pueden destacar aquellos que poseen en su estructura un fragmento de naturaleza drimánica. Debido al continuo descubrimiento de atractivas estructuras derivadas de estos metabolitos y sus variadas y selectivas actividades biológicas, nuestro grupo de investigación mantiene, desde hace una década, una línea de investigación abierta para la síntesis de este tipo de compuestos.

Zonarol (**73**), smenodiol (**74**), siphonodictyol H (**75**), yahazunol (**76**) o diversos fenoles derivados son ejemplos de este tipo de metabolitos con un fragmento drimánico. También se han encontrado, principalmente en algas marinas, quinonas derivadas de estos, como las *p*-quinonas hyatellaquinona (**77**) o tauranin (**78**). Este tipo de sustancias han demostrado un potencial farmacológico importante; como control del crecimiento de células cancerosas gracias a la actividad inhibidora de la angiogénesis⁴⁷ o potencialidad como agentes antiarteriosclerosis⁴⁸.

⁴⁶ a) Capon, R. J. *In Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed., n. *Elsevier Science: New York* **1995**, 15, 289. b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 75. (c) Sipkema, D.; Fraussen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Mar. Biotechnol.* **2005**, 7, 142–162. d) Gross, H.; König, G. M. *Phytochem. Rev.* **2006**, 5, 115–141.

⁴⁷ Castro, M. E.; Gonzalez-Iriarte, M.; Barrero, A. F.; Salvador-Tormo, N.; Muñoz-Chapulí, R.; Medina, M. A.; Quesada, A. R. *Int. J. Cancer* **2004**, 110, 31.

⁴⁸ a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8101-8104. b) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5635-5650 y referencias.

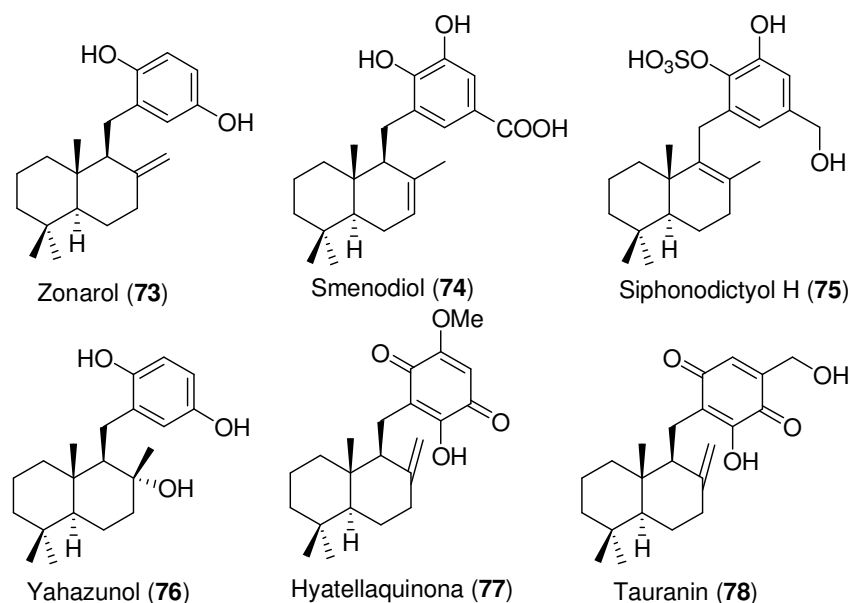


Figura 2.1. Merosesquiterpenos con esqueleto drimánico

Íntimamente relacionados con estos compuestos, se ha descubierto una amplia gama de merosesquiterpenos tetracíclicos derivados de una ciclación intramolecular del anillo tipo quinona o fenol de los compuestos anteriores. Atendiendo al tipo de ciclación que presentan nos encontramos frente a:

- Merosesquiterpenos derivados de una *O*-ciclación con estructura de éter dihidropiránico o espirodihidrofuránico.
- Merosesquiterpenos derivados de una *C*-ciclación con estructura ciclopentánica.

Al igual que en el caso anterior, dentro de los compuestos de *O*-ciclación aparecen metabolitos fenólicos como el antibiótico hongoquercina A (**79**), aislado de un hongo terrestre en el año 1998⁴⁹; chromazonarol (**80**), 15-oxopuupehenol (**81**) y derivados, que presentan actividades antimalaria⁵⁰ y antitumoral⁵¹; o los derivados espiránicos K-76⁵² (**83**) y corallidictial

⁴⁹ a) Roll, D. M.; Manning, J. K.; Carter, G. T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635-639. b) Abbanat, D. A.; Singh, M. P.; Greenstein, M. J. *Antibiot.* **1998**, *51*, 708-714.

⁵⁰ Mancini, I.; Guella, G.; Defant, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1265-1284.

⁵¹ a) Kohmoto, S.; McConnell, O. J.; Wright, A.; Koehn, F.; Thompson, W.; Lui, M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 336. b) Sova, V.; Fedoreev, S. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1990**, 497. c) Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Essich, E.; Harmody, D. J. *Nat. Prod.* **1993**, *56*, 915.

⁵² a) Kaise, H.; Shinohara, M.; Miyazaki, W.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Sugawara, M.; Sugiura, K.; Sasaki, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 726-7. b) Miyazaki, W.; Tamaoka, H.; Shinohara, M.; Kaise, H.; Izawa, T.; Nakano, Y.; Kinoshita, T.; Hong, K.; Inoue, K. *Microbiol. Immunol.* **1980**, *24*, 1091-108.

D (**82**), de gran interés para la industria farmacéutica por desempeñar un papel muy importante en enfermedades neurológicas, infecciosas, autoinmunes y degenerativas⁵³.

También se han aislado derivados oxidados como el metabolito puupehenona (**85**), del que se han descrito múltiples actividades biológicas como: antitumoral⁵¹, antifúngica⁵⁴, antioxidante⁵⁵ o inhibidor de la lipoxigenasa (enzima involucrada en multitud de enfermedades)⁵⁶. También se pueden destacar corallidictyal B (**84**) y derivados que presentan nuevas actividades como antimalaria⁵⁷, antituberculosis⁵⁸, antiviral^{54a} o inhibidora de la angiogénesis⁴⁷. Finalmente, se puede poner de relieve que Garson *et al.* aislaron cyclospingiaquinona-1 (**86**) de los extractos con actividad citotóxica y antimicrobiana de *Dactylospongia* n. sp.⁵⁹, aunque su actividad aun no ha sido estudiada en profundidad. Esta quinona ya había sido aislada por el grupo de Blount en el año 1978 de la esponja *Stelospongia conulata* pero con diferente rotación óptica⁶⁰.

⁵³ a) Flierman, R.; Daha, M.R.; *Immunobiol.* **2007**, 212, 363. b) Mollnes, T. E.; Song, W.-C.; Lambris, J. D. *Trends Immunol.* **2002**, 23, 61-64.

⁵⁴ a) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113 y referencias contenidas. b) Bourguet-Kondracki, M. L.; Lacombe, F.; Guyot, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1304.

⁵⁵ Takamatsu, S.; Hodges, T. W.; Rajbhandari, I.; Gerwick, H.; Hamann, M. T.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 605.

⁵⁶ Amagata, T.; Whitman, S.; Johnson, T. A.; Stessman, C. C.; Loo, C. P.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P.; Holman, T. R. *J. Nat. Prod.* **2003**, 6, 230.

⁵⁷ Nasu, S. S.; Yeung, B. K. S.; Hamann, M. T.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M.; Goins, K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7290.

⁵⁸ a) El Sayed, K. A.; Bartyzel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 949. b) Graus, G. A.; Nguyen, T.; Bae, J.; Hostetter, J.; Steadham, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4223.

⁵⁹ Jankam, A.; Somerville, M. J.; Hooper, J. N. A.; Brecknell, D. J.; Suksamrarn, A.; Garson, M. J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1577-1582.

⁶⁰ Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Warren, R. G.; Wells, R. J.; Blount, J. F. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 2685-97.

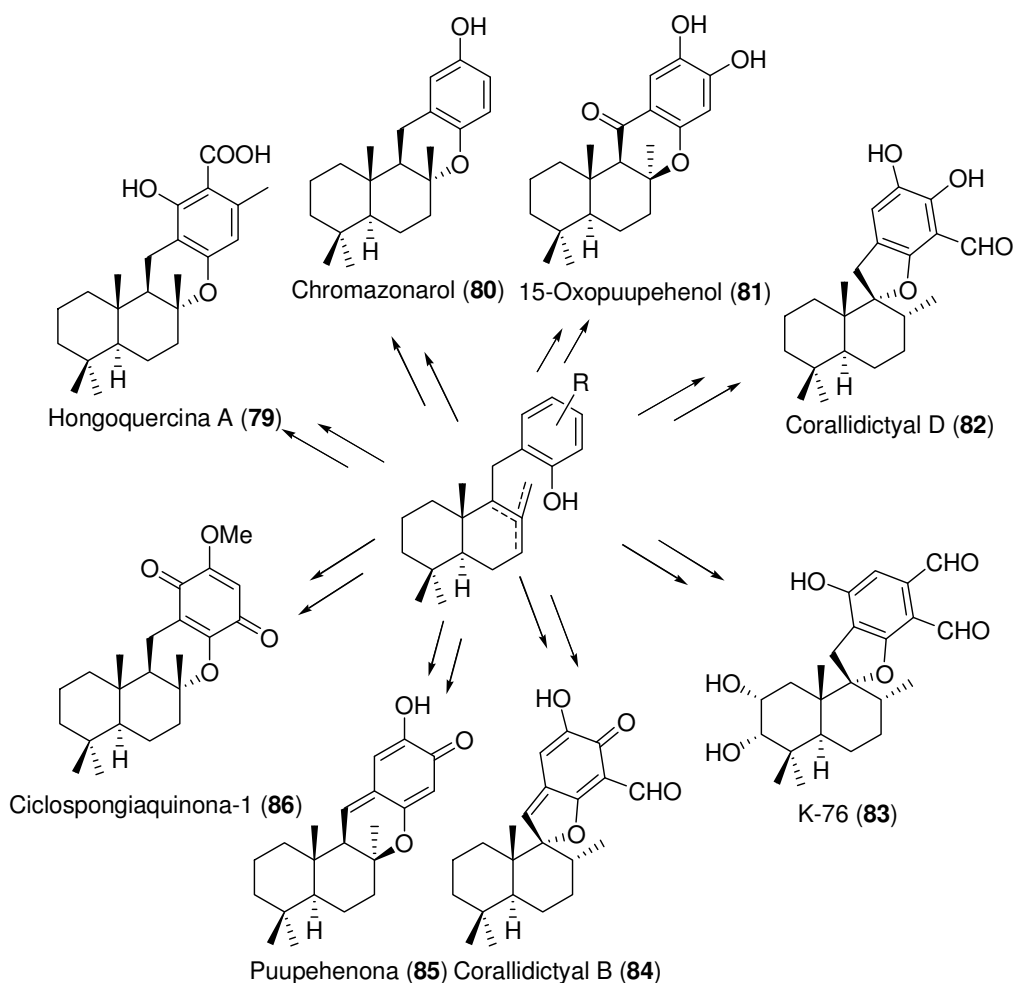


Figura 2.2. Merosesquiterpenos tetracíclicos con esqueleto espiránico o benzoxanténico

Recientemente se ha aislado una familia de compuestos con esqueleto de benzofluoreno derivados de una C-ciclación intramolecular. Akaol A (**88**), pelorol (**87**) y Dasyscyphins A-E (**89-93**) componen esta novedosa y estructuralmente interesante familia de merosquiterpenos.

En el año 2000, se aisló por vez primera uno de los compuestos pertenecientes a esta familia de merosquiterpenos, al que se denominó pelorol (**87**). Este producto fue aislado de la esponja marina *Petrosaspongia metachromia* por el grupo de Schmitz⁶¹ y, paralelamente, por el grupo de Koenig⁶² de la esponja *Dactylospongia elegans*.

⁶¹ Kwak, J. H.; Schmitz, F. J.; Kelly, M. J. *Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1153-1156.

⁶² Goclik, E.; Koenig, G. M.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. J. *Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1150-1152.

Tres años más tarde, Schmitz *et al.*, continuando con su investigación de búsqueda de metabolitos bioactivos de origen marino, descubrieron akaol A (**88**) en la esponja *Aka sp* procedente de los Estados Federados de Micronesia⁶³.

El grupo de Sterner, en el año 2006, comunicó el aislamiento de tres nuevas sustancias, con esqueleto relacionado, de fermentos de ascomyceto *Dasyscyphus niveus*, a los que denominaron dasyscyphin A (**89**), B (**93**) y C (**89**)⁶⁴. Recientemente, en el año 2008, Opatz *et al.* aislaron dasyscyphin D (**91**) y E (**90**) del mismo hongo⁶⁵.

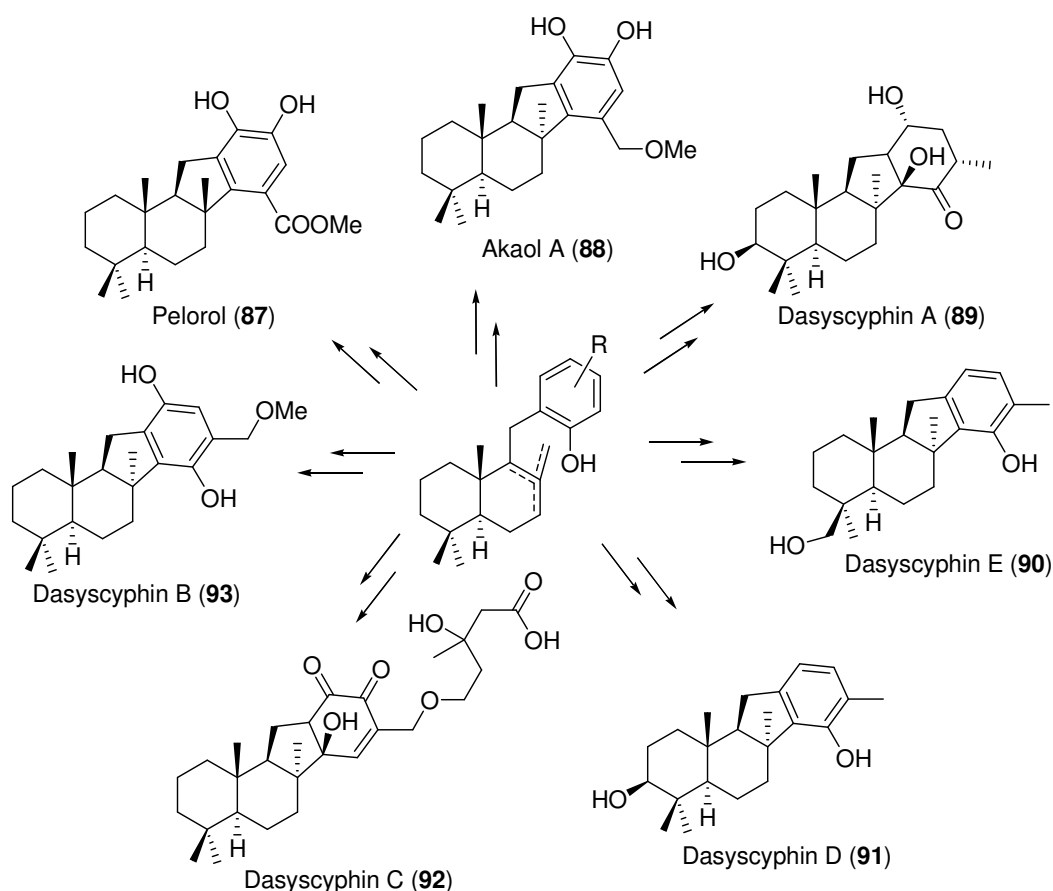


Figura 2.3. Merosquiterpenos tetracíclicos con esqueleto de benzofluoreno

Finalmente, es importante poner de relieve que la estructura de estos productos naturales se encuentra íntimamente ligada con los taiwaniaquinoides (esqueleto de fluoreno), presentando la diferencia de incorporar una unidad adicional de isopreno en su esqueleto carbonado.

⁶³ Mukku, V. J. R. V.; Edrada, R. A.; Schmitz, F. J.; Shanks, M. K.; Chaudhuri, B.; Fabbro, D. J. *Nat. Prod.* **2003**, *66*, 686-689

⁶⁴ Rojas de la Parra, V.; Mierau, V.; Anke, T.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1828-1832.

⁶⁵ Liermann, J. C.; Kolshorn, H.; Anke, H.; Thines, E.; Opatz, T. J. *Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1654-1656.

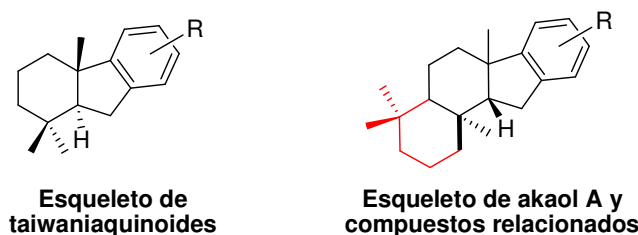


Figura 2.4. Similitud entre el esqueleto de los taiwaniaquinoides y akaol A y derivados

2. Actividad biológica de akaol A y compuestos relacionados

El descubrimiento continuo de nuevos merosesquiterpenos con potentes bioactividades, está poniendo de relieve la importancia de la búsqueda de nuevos fármacos de origen natural. Este es el caso de la nueva familia compuesta por akaol A (**88**) y compuestos relacionados (**89-93**). Aunque tan solo existen ensayos preliminares, estudios recientes han revelado que pelorol (**87**) es un activador de inositol 5-fosfatasa SHIP⁶⁶, por lo que se sugiere como un potencial agente anticancerígeno y contra multitud de desórdenes inflamatorios e inmunes⁶⁷. Además, dasyscyphin B (**93**) y C (**92**) presentan actividad citotóxica contra numerosas líneas celulares humanas⁶⁴ (HepG2, Hela S3, U937, Colo-320, Jurkat), mientras que dasyscyphin D (**91**) y E (**90**) exhiben propiedades antifúngicas⁶⁵.

3. Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno y benzoxanteno

3.1. Síntesis de akaol A y compuestos relacionados con esqueleto de benzofluoreno

Durante la última década se han realizado muchas propuestas sintéticas dirigidas a preparar drimenil fenoles y compuestos relacionados con la puuphenona (**85**). Sin embargo, pocos trabajos hay descritos en bibliografía que conduzcan a la síntesis de merosesquiterpenos, con el anillo ciclopentánico característico de los compuestos **87-93**.

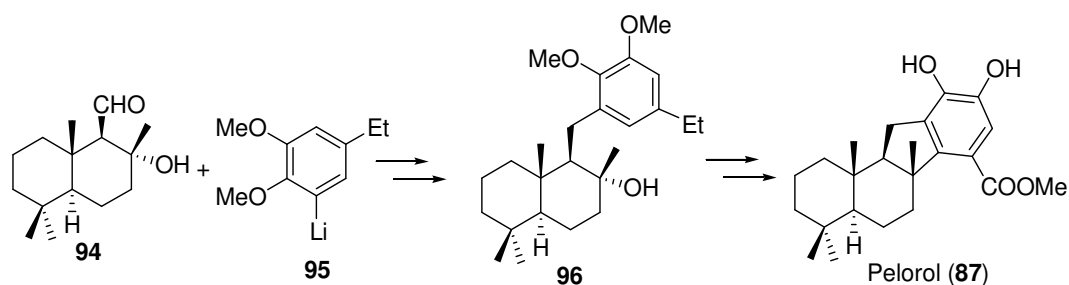
Andersen *et al.* en el año 2005 propusieron la primera síntesis de pelorol (**87**), único benzofluoreno derivado con el grupo metilo C8 β , a partir de (+)-esclareolida⁶⁸. Estos autores utilizaron una estrategia de dos fragmentos para construir el esqueleto del compuesto objetivo, en la que condensaban un arillitio (**95**) con un hidroxí aldehído drimánico (**94**) para generar el intermedio **96**. El grupo de Andersen encontró serias dificultades para conseguir el

⁶⁶ Ong, C. J.; Ming-Lum, A.; Nodwell, M.; Ghanipour, A.; Yang, L.; Williams, D. E.; Kim, J.; Demirjian, L.; Qasimi, P.; Ruschmann, J.; Cao, L.-P.; Ma, K.; Chung, S. W.; Duronio, V.; Andersen, R. J.; Krystal, G.; Mui, A. L. F. *Blood* **2007**, *110*, 1942-1949.

⁶⁷ Kalesnikoff, J.; Sly, L. M.; Hughes, M. R.; Buchse, T.; Rauh, M. J.; Cao, L. P.; Lam, V.; Mui, A.; Huber, M.; Krystal, G. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* **2003**, *149*, 87-103.

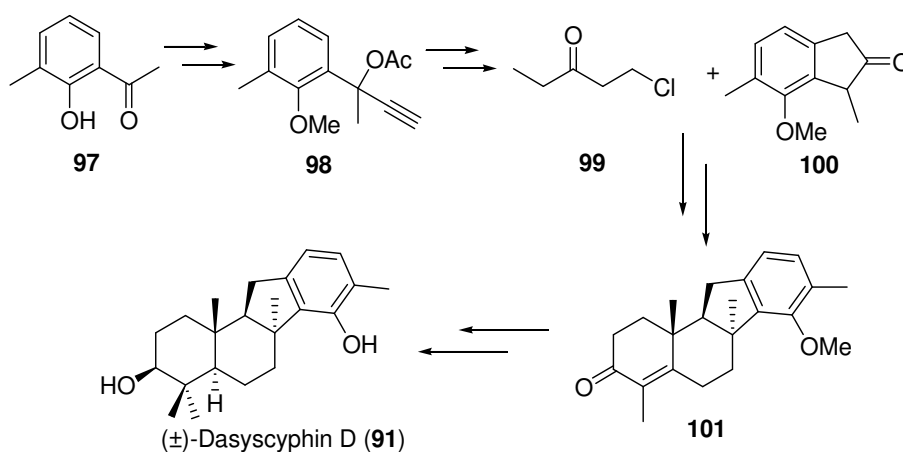
⁶⁸ Yang, L.; Williams, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van, S. R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

anillo ciclopentánico C, via una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular, teniendo que emplear anillos aromáticos suficientemente activados para evitar subproductos de eliminación del alcohol terciario o transposiciones. Además, hay que destacar que en el proceso de ciclación, el diastereoisómero más favorable posee el grupo metilo C8 β , puesto que la cara α está más accesible.



Esquema 2.1. Síntesis de pelorol (**87**)

Al inicio de nuestras investigaciones no existía ninguna referencia en bibliografía acerca de la obtención de la serie de compuestos con el grupo metilo C8 α de esta familia. Posteriormente, en el año 2011 She *et al.* publicaron la primera estrategia hacia uno de estos compuestos. En concreto, describieron la obtención de (\pm)-dasyscyphin D (**91**)⁶⁹ en nueve etapas de reacción con un rendimiento del 22.6%. Las etapas clave de su síntesis son una pentaanulación catalizada por PdCl₂ y una doble anelación de Robinson catalizada por ácido.



Esquema 2.2. Síntesis de (\pm)-dasyscyphin D (**91**)

⁶⁹ Zhang, L.; Xie, X.; Liu, J.; Qi, J.; Ma, D.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2956-2958.

3.2. Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto benzoxanténico: Síntesis de hongoquercina A (79) y ciclospóngiaquinona-1 (86)

Fruto de las importantes propiedades biológicas de este tipo de compuestos, en los últimos años se recogen en bibliografía numerosos trabajos de investigación para la síntesis de estos productos. En general, dos estrategias principales han sido empleadas para elaborar el esqueleto de estos merosesquiterpenos:

- a) La ciclación biomimética de farnesilfenoles, usada por Trammell⁷⁰ en una síntesis racémica o una versión asimétrica empleada por Yamamoto *et al.*⁷¹
- b) Una estrategia de dos fragmentos⁷², empleada en la mayoría de las aproximaciones sintéticas descritas, que involucra la reacción de un fragmento drimánico con un derivado de fenol y una subsecuente construcción del anillo piránico.

Generalmente, en esta segunda estrategia se ha empleado la reacción de un drimano electrófilo, como un aldehído 8-oxigenado^{72a,d,g}, un 8,9-epoxialdehído^{72e} o un aldehído insaturado^{72b,c,i,l} con la correcta quiralidad, con un fenol derivado como nucleófilo, habitualmente un arillitio. Banerjee *et al.*^{72f} publicaron una estrategia alternativa para construir el esqueleto carbonado, en la que se emplea un anión nordrimánico que reacciona con un benzaldehído derivado. Otra versión de esta estrategia, emplea una adición 1,4 de un arilcuprato a una α,β -enona nordrimánica^{72k}.

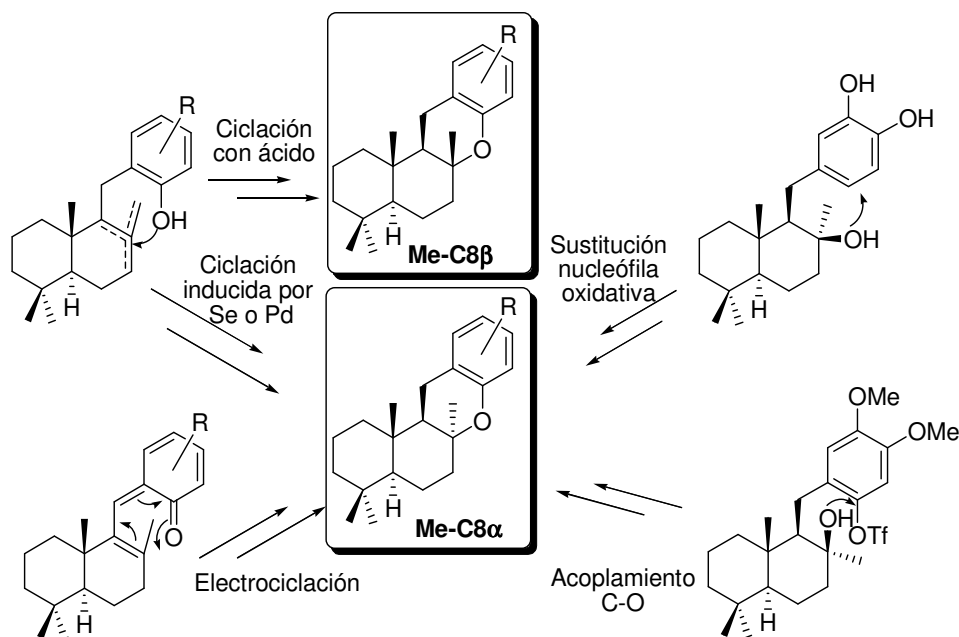
Una variedad de procedimientos de ciclación del grupo hidroxilo aromático con el doble enlace del fragmento drimánico, cuya estereoselectividad determina la estereoquímica de C-8, han sido utilizados para llevar a cabo la construcción del anillo piránico. La ciclación electrofílica con ácidos conduce hacia los compuestos con Me-C8 β , como el diastereoisómero

⁷⁰ Trammel, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1525.

⁷¹ Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122.

⁷² Ejemplos de estrategias de dos fragmentos: a) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2325. b) Arjona, O.; Garranzo, M.; Maluego, J.; Maroto, E.; Plumet, J.; Sáez, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7249. c) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V.; Chahboun, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2425. d) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cortés, M.; Armstrong, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181. e) Takao, K. I.; Sasaki, T.; Kozaki, T.; Yaganisawa, Y.; Tadano, K. I.; Kawashima, A.; Shinonaga, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4291. f) Maiti, S.; Sengupta, S.; Giri, C.; Achari, B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2389. g) Quideau, S.; Lebon, M.; Lamidey, A. M. *Org. Lett.* **2002**, *22*, 3975. h) Armstrong, V.; Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Cortés, M.; Sepúlveda, B. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1382. i) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477. j) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Hmamouchi, M.; Bouanou, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3332-3339. k) Akita, H.; Nozawa, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1789-1799. l) 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**, 1139-1143.

mayoritario^{70,72b,d}. Sin embargo, las ciclaciones inducidas por selenio^{72a} o paladio (II)⁷²ⁱ o de un α -oxaciclopropano^{72d} derivado conducen al diastereoisómero C8 α -Me. Alternativamente, se utilizó para este propósito, una reacción electrocíclica de una tetraenona conjugada^{72d,f} o un ataque del grupo hidroxilo en posición C8 β a un catecol activado oxidativamente^{72g} o a un grupo triflato aromático catalizado por paladio^{72l}.



Esquema 2.3. Estrategias para elaborar el anillo piránico hacia algunos merosesquiterpenos

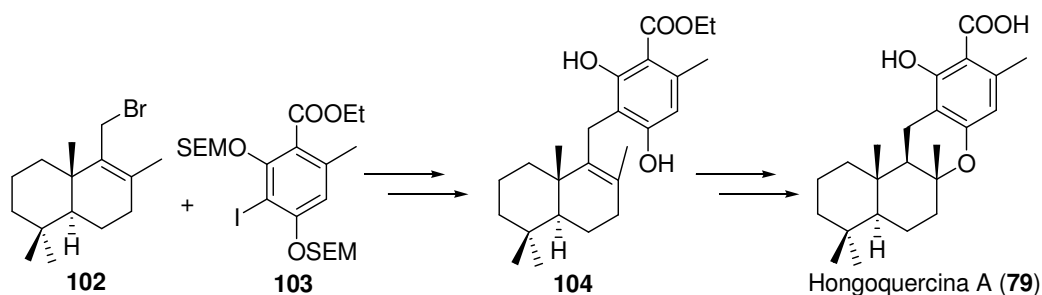
Alternativamente, una estrategia que involucra una cicloadición de Diels-Alder^{73, 72j} o una ciclación radicalaria libre de metales⁷⁴ han sido empleadas para construir el esqueleto tetracíclico de estos merosesquiterpenos.

En el año 2000, el grupo de Mori desarrolló la primera síntesis total racémica y enantioespecífica de hongoquercina A (**79**)⁷⁵. En ella se construyó el bromuro **102** común que fue condensado con el etil orselinato derivado **103**, generando el intermedio clave **104**. Este fue sometido a una ciclación intramolecular con un rendimiento del 58% mediante $\text{BF}_3\text{-EtO}_2$ para generar el producto objetivo tras una hidrólisis básica.

⁷³ a) Hsung, R.P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7904. b) Granum, K. A.; Merkel, G.; Mulder, J. A.; Debbins, S. A.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9597.

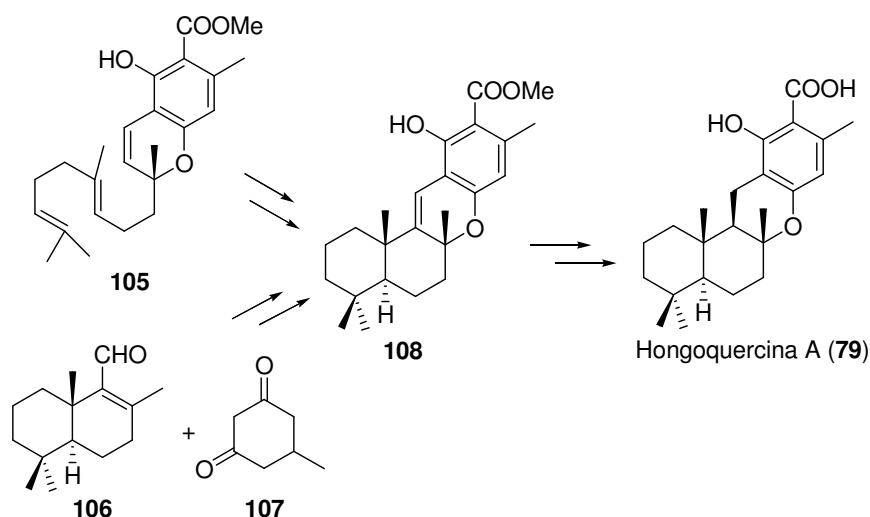
⁷⁴ Pritchard, R. G.; Sheldrake, H. M.; Taylor, I. Z.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4156.

⁷⁵ Tsujimori, H.; Bando, M.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 297.



Esquema 2.4. Síntesis de hongoquercina A (**79**) propuesta por el grupo de Mori

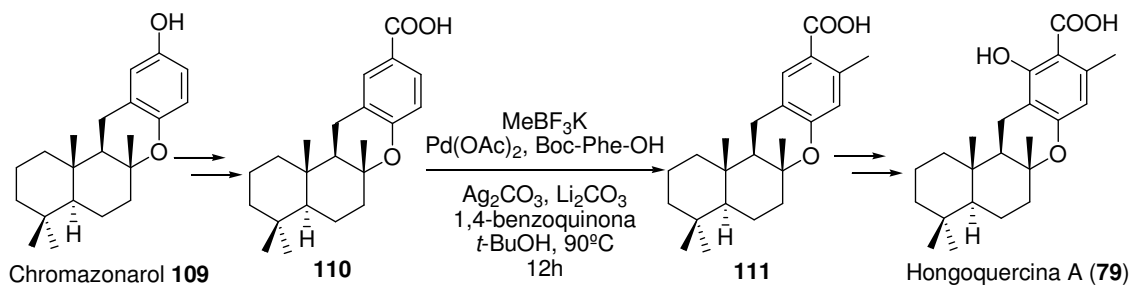
Más tarde, en el año 2006, Hsung *et al.* comunicaron una nueva síntesis racémica hacia este mismo compuesto⁷⁶, utilizando una ciclación en cascada del polieno **105**, mediada por ácido trifluoroacético. Desafortunadamente, los rendimientos de este proceso fueron extremadamente bajos, tan solo 23% en el mejor de los casos, y empleando el ácido trifluoroacético como cosolvente. Por otro lado, desarrollaron una nueva estrategia de dos fragmentos para construir simultáneamente los anillos piránico y aromático, vía una cicloadición [3+3] formal de un aldehído drimánico α,β -insaturado (**106**) y 5-metilciclohexano-1,3-diona (**107**). Desafortunadamente, se encontraron con rendimientos bajos en la etapa de condensación y en la posterior funcionalización.



Esquema 2.5. Síntesis de hongoquercina A (**79**) propuesta por Hsung *et al.*

⁷⁶ Kurdyumov, A. V.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6272.

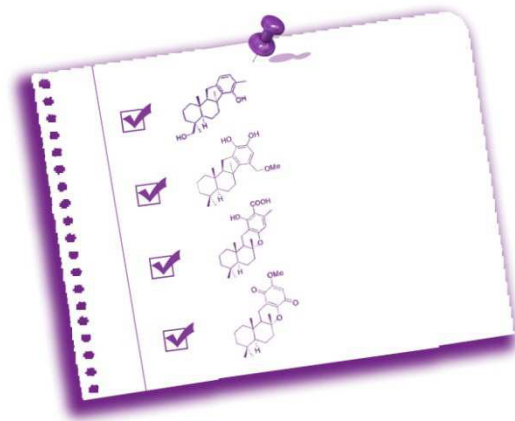
Recientemente, en el año 2013, el grupo de Baran ha desarrollado una C-H alquilación directa de ácidos benzoicos que ha sido empleada para la transformación de chromazonarol (**109**) en hongoquercina A (**79**)⁷⁷.



Esquema 2.6. Síntesis formal de hongoquercina A (**79**)

Actualmente, en bibliografía no existe ninguna propuesta sintética hacia ciclospóngiaquinona-1 (**86**).

⁷⁷ Rosen, B. R.; Simke, L. R.; Thuy-Boun, P. S.; Dixon, D. D.; Yu, J.-Q.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 52, 7317-7320.

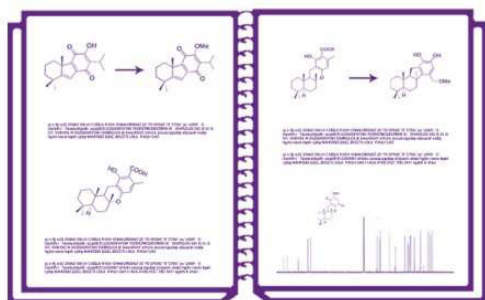


OBJETIVOS

2. Objetivos

En este segundo capítulo se abordarán los siguientes objetivos:

- Estudio de la aplicación de la estrategia empleada para elaborar el esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno de los taiwaniaquinoides a la síntesis de akaol A (**88**) y compuestos relacionados con esqueleto de benzofluoreno.
- Desarrollo de una nueva ruta sintética hacia el esqueleto de benzofluoreno, característico de la nueva familia de merosesquiterpenos de akaol A (**88**) y compuestos relacionados, empleando materias primas fácilmente accesibles.
- Aplicación de esta nueva ruta a la síntesis de akaol A (**88**) y dasyscyphin E (**90**).
- Desarrollo de una nueva estrategia sintética eficiente hacia el esqueleto de benzoxanteno, característico de multitud de merosesquiterpenos bioactivos.
- Aplicación de esta nueva ruta a la síntesis de cicloespongiaquinona-1 (**86**) y a una aproximación hacia el antibiótico hongoquercina A (**79**).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

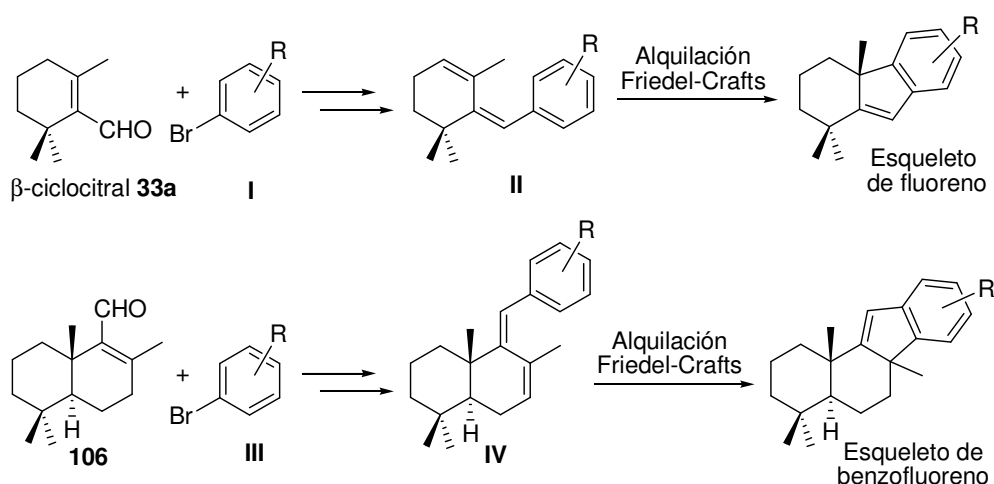
1. Introducción

En este segundo capítulo se estudiará la síntesis hacia merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno y xanteno. En primer lugar se explorarán nuevas vías para sintetizar la nueva familia de merosesquiterpenos akaol A (**88**) y compuestos relacionados, y los resultados serán aplicados a la primera síntesis de akaol A (**88**) y dasyscyphin E (**90**). En segundo lugar, se investigará una ruta nueva hacia merosesquiterpenos con esqueleto de xanteno y será empleada para llevar a cabo la primera síntesis de ciclospingiaquinona-1 (**86**) y una aproximación hacia hongoquercina A (**79**).

2. Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno

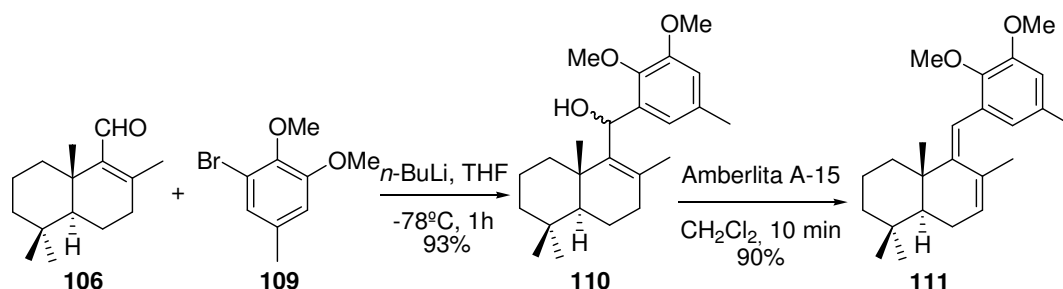
2.1. Primera aproximación hacia el esqueleto de benzofluoreno

Como se comentó en el apartado anterior, el esqueleto de la novedosa familia de merosesquiterpenos constituida por akaol A (**88**) y compuestos relacionados presenta una cercana similitud con el de los taiwaniaquinoides, sintetizados en el capítulo primero. Teniendo en cuenta esa característica, se decidió utilizar el mismo diseño sintético empleado para el esqueleto de fluoreno presente en los taiwaniaquinoides para la síntesis de estos merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno. Para ello lo único que se necesita es emplear como material de partida el aldehído drimánico **106**, en vez de β -ciclocitral (**33a**). La condensación de ese aldehído **106** con el arillitio derivado del adecuado bromuro conducirá hacia el arildieno **IV** clave, tras la deshidratación del alcohol bencílico intermedio. Al igual que en la primera propuesta, el arildieno **IV** se muestra susceptible a sufrir una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular, para generar el esqueleto de benzofluoreno.



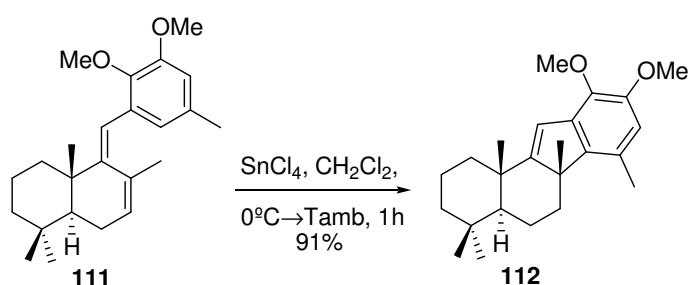
Esquema 2.7. Diseño sintético basado en la síntesis de taiwaniaquinoides

El aldehído drimánico **106** se preparó siguiendo la metodología existente en bibliografía y se condensó con el arillitio derivado del bromuro **109**, generando el alcohol bencílico **110** como una mezcla de epimeros 1:1. Finalmente, este alcohol bencílico (**110**) fue deshidratado hacia el arildieno objetivo mediante el tratamiento con resina catiónica Amberlita A-15.



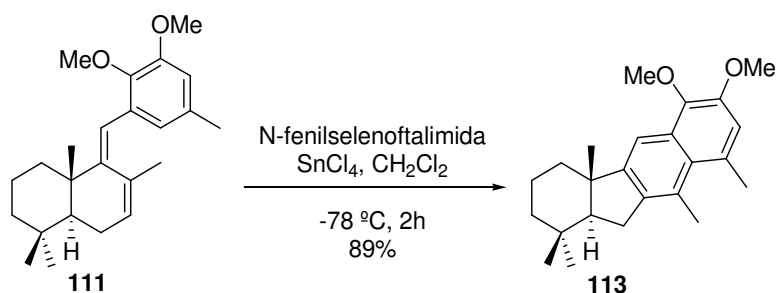
Esquema 2.8. Construcción del arildieno clave **111**

El tratamiento del arildieno **111** con SnCl_4 conduce al compuesto tricíclico **112** con una regioselectividad del grupo metilo en $\text{C8}\beta$, con excelentes rendimientos. Por lo tanto, esta estrategia solo es aplicable a la síntesis de pelorol (**87**).



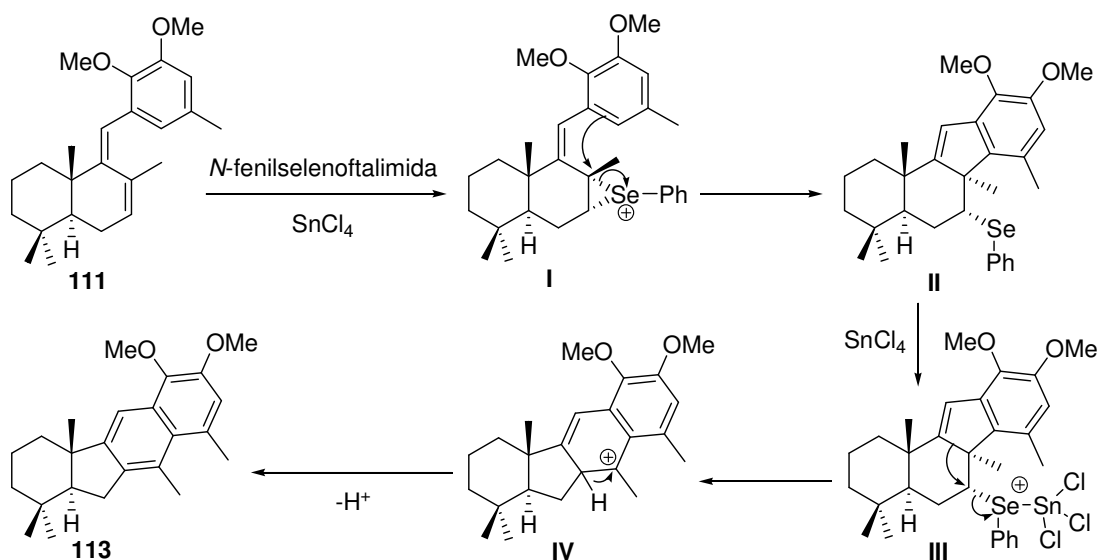
Esquema 2.9. Ciclación con SnCl_4

En base a este resultado, y nuestro interés por preparar el resto de miembros de la familia de merosesquiterpenoides que poseen el grupo metilo $\text{C8}\alpha$, se decidió ensayar la ciclación inducida con selenio. Desafortunadamente, esto nos condujo hacia el inesperado, pero estructuralmente interesante, compuesto tetracíclico **113**.



Esquema 2.10. Ciclación inducida con selenio

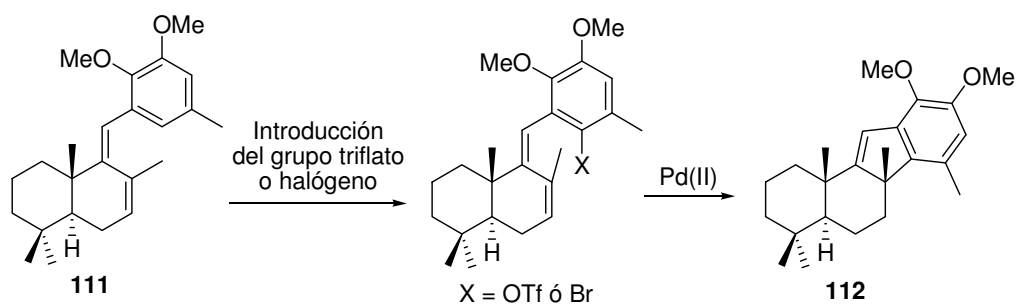
En el siguiente esquema se muestra el mecanismo propuesto hacia el interesante esqueleto de **113**. En él se propone una adición diastereoselectiva de fenil selenio por la cara α de **111**, induciendo una ciclación del anillo aromático para generar el derivado de fenil selenio **II**. A continuación, este intermedio **II** sufre una contracción de anillo mediante la coordinación del SnCl_4 al selenio generando el carbocatión bencílico **IV**, para finalmente, perder un protón aromatizando hacia el compuesto **113**.



Esquema 2.11. Mecanismo postulado para la ciclación inducida con selenio

Finalmente, la única estrategia que se presenta aún viable es intentar una ciclación tipo Heck. Estudios previos de esta reacción para generar el anillo de ciclopentano en la síntesis de taiwaniaquinoides^{32,33}, demuestran la dificultad que entraña esta estrategia. Por ello en nuestro caso se presentan una serie de cuestiones difíciles de resolver del tipo: ¿Será fácil conseguir esa ciclación de Heck? ¿Será compatible con nuestra estrategia? ¿Será posible introducir el halógeno o grupo triflato necesario en nuestro anillo aromático? ¿Cuándo deberá

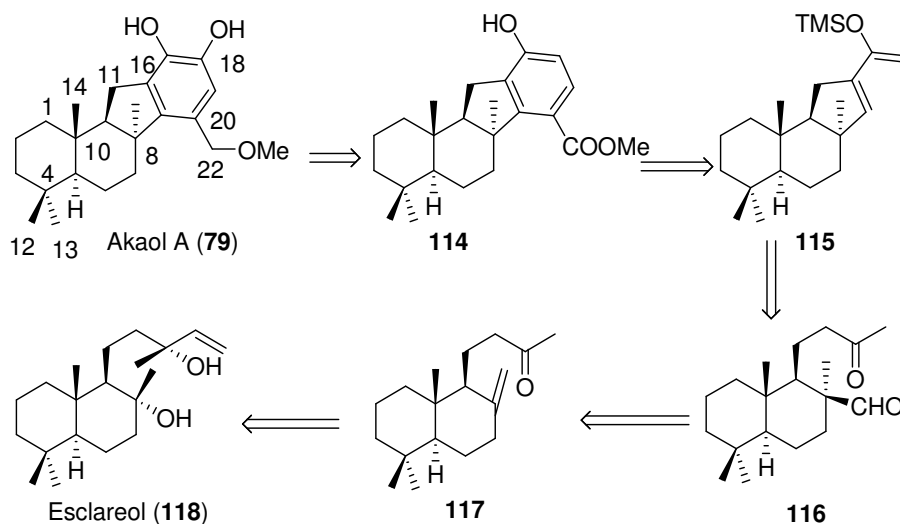
introducirse, al principio o al final de construir el arildieno? ¿Existirá mucho impedimento estérico? A la vista de tantas preguntas difíciles de responder y tantas variables por optimizar se decidió abandonar, temporalmente, la estrategia tipo Heck, y optar por un planteamiento más seguro en la que se fijaría la estereoquímica del grupo metilo en C8 antes de construir el resto del esqueleto.



Esquema 2.12. Ciclación de Heck

2.2. Primera síntesis de akaol A

En el Esquema 2.13 se recoge la propuesta retrosintética planteada hacia el compuesto objetivo (**88**). En ella se muestra como el anillo D del precursor **114** de akaol A (**88**), será elaborado mediante una cicloadición de Diels-Alder del silil dienol éter **115** derivado de la α,β -enona resultante de la condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído **116**. El grupo metilo C8 α , presente en la molécula objetivo, será introducido previamente vía una C-metilación diastereoselectiva del enol derivado del correspondiente cetoaldehído adecuadamente protegido; éste se obtendrá de la cetona **117**, después de una hidrobioración oxidativa y subsecuente oxidación del alcohol resultante. La cetona **117**, finalmente, se preparará en dos etapas desde esclareol (**118**).



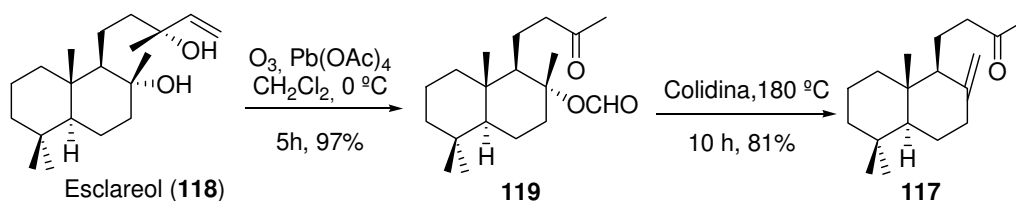
Esquema 2.13. Propuesta retrosintética hacia akaol A

En primer lugar, se investigó la síntesis de la cetona **117**. Este compuesto ha sido ampliamente utilizado como el intermedio clave en la síntesis de multitud de productos naturales y otros productos de interés⁷⁸. Sin embargo, tan solo una síntesis total de **117**, utilizando una tediosa ruta que involucra resolución óptica, ha sido descrita^{78c}. Los métodos más eficientes para preparar la cetona **117** usan como materiales de partida productos naturales; el procedimiento más común atañe la degradación oxidativa de la cadena de un labdano, el cual posee el doble enlace carbono-carbono exocíclico del compuesto objetivo^{78a,d,e}. Procedimientos partiendo de (-)-esclareol (**118**) han sido propuestos; en ellos se utiliza como intermedio la correspondiente 8-acetiloxicetona preparada mediante acetilación selectiva del hidroxilo en C8 y subsecuente oxidación de la cadena o, por otro lado, mediante un reordenamiento alílico catalizado por paladio del diacetato del esclareol seguido de ozonólisis^{78b}. Además del moderado rendimiento de la monoacetilación del esclareol (60%) publicado, se han encontrado serias dificultades para reproducir esos resultados.

Con el fin de garantizar el suministro de una manera sencilla y eficiente, se propuso mejorar la elaboración de la cetona **117**. El tratamiento de (-)-esclareol (**118**) con el sistema

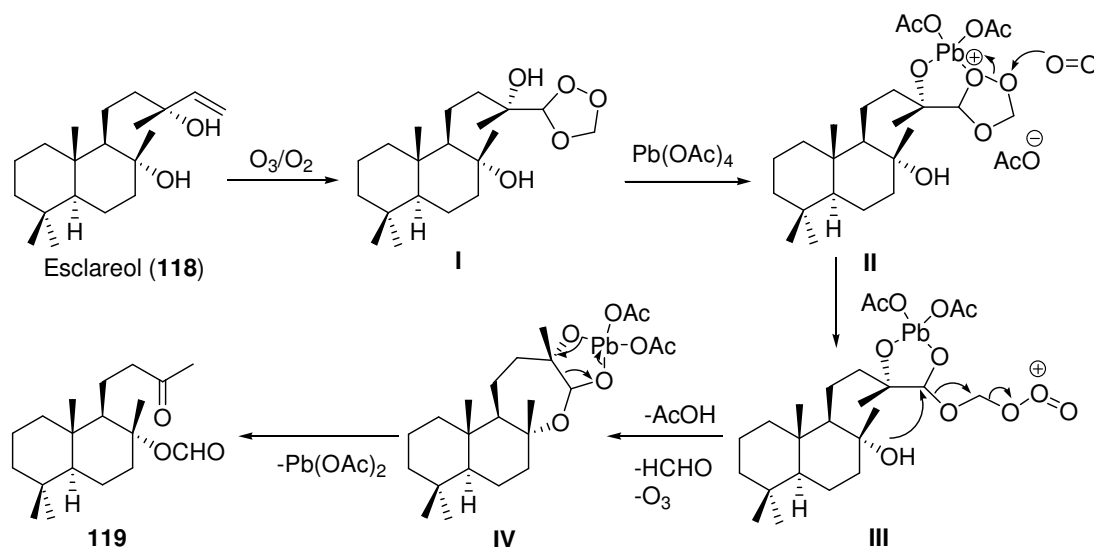
⁷⁸ Para ver ejemplos de síntesis de productos naturales y compuestos relacionados desde la cetona **117** consultar: a) Costa, M.C.; Tavares, R.; Motherwell, W.B.; Curto, M.J.C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8839; b) Waegell, B. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 627; c) Toshima, H.; Oikawa, H.; Toyomaru, T.; Sassa, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8443; d) Villamizar, J.; Fuentes, J.; Salazar, F.; Tropper, E.; Alonso, R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1623; e) Yadav, J. S.; Baishya, G.; Dash, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9896; f) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Diez, D.; Román, M.; Blanco, A.; Urones, J.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838.

$O_3/Pb(OAc)_4$ descrito por nuestro grupo⁷⁹, conduce hacia el cetoéster **119** con un rendimiento casi cuantitativo. El formiato **119** fue caracterizado mediante RMN e IR, corroborando los datos de bibliografía⁸⁰. A continuación, si se calienta **119** a 180 °C en colidina durante 10 horas, se produce la pérdida de una molécula de ácido fórmico generando el doble enlace carbono-carbono exocíclico de la cetona objetivo **117**. Esta cetona fue caracterizada con las técnicas espectroscópicas habituales, coincidiendo los datos con los descritos⁷⁸.



Esquema 2.14. Síntesis de la cetona **117**

En el siguiente esquema se recoge el mecanismo propuesto para la etapa de oxidación con el sistema $O_3/Pb(OAc)_4$ de (-)-esclareol (**118**). En él se propone que el doble enlace terminal se oxida con ozono generando el ozónido **I**, que se coordina junto al grupo hidroxilo adyacente a una molécula de $Pb(OAc)_4$ generando el intermedio **II**. A continuación, se produce la apertura del ozónido mediante el posible ataque de una molécula de O_2 , que actúa como reductor, y un ataque del hidroxilo de C_8 al carbono C_{14} originando el intermedio clave **IV**. Finalmente, se produce la ruptura del enlace $C_{13}-C_{14}$ y la reducción del Pb (IV), que pasa a Pb (II), obteniéndose el formiato **119**.

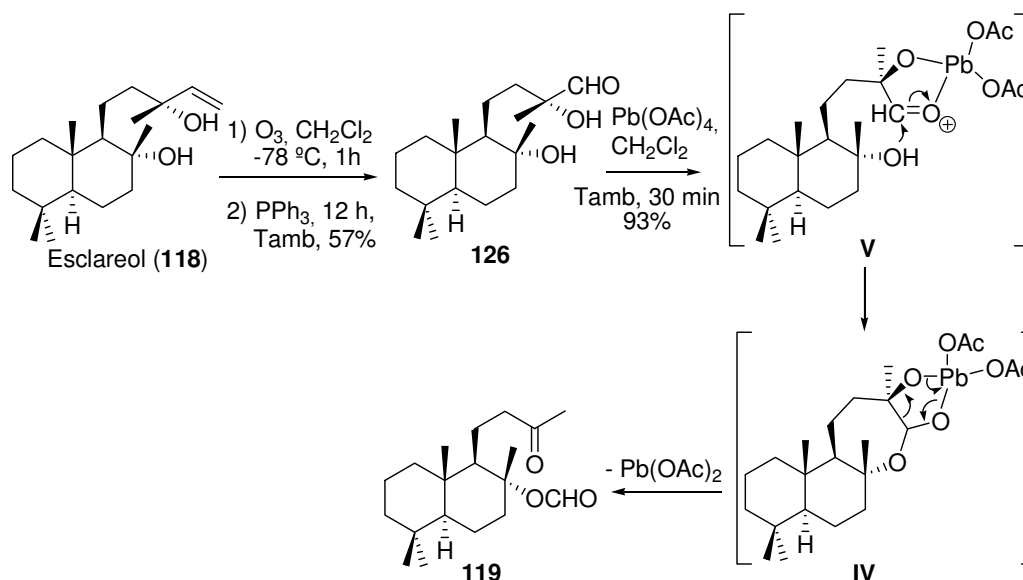


Esquema 2.15. Mecanismo postulado para la oxidación de esclareol (**118**) con $O_3/Pb(OAc)_4$

⁷⁹ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cano, M. J.; Cabrera, T. E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos, L. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6619-6622.

⁸⁰ Castro, J. M.; Salido, S.; Altarejos, J.; Noguerras, M.; Sánchez, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5941.

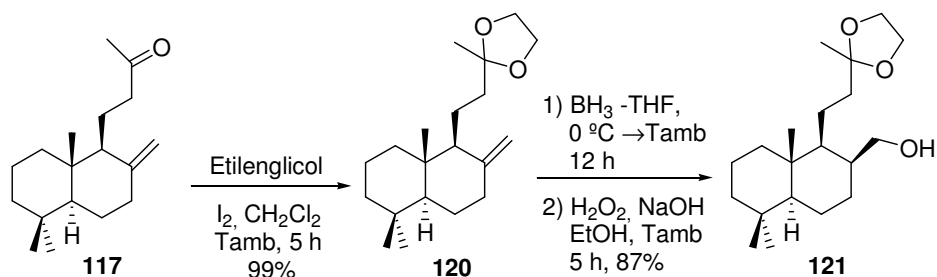
Para corroborar el mecanismo postulado, se preparó el hidroxialdehído **126**, mediante ozonólisis de esclareol (**118**) y, a continuación, se trató con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ generando el formiato **119** con excelente rendimiento. Esto pone de manifiesto que en el transcurso de la reacción se genera el intermedio clave **IV**, precursor del formiato final (**119**).



Esquema 2.16. Corroboración del mecanismo de oxidación

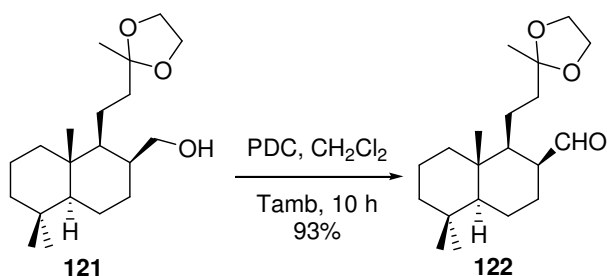
Además, se ha comprobado que la transformación de esclareol (**118**) en el cetoéster **119** se puede realizar a escala de decagramos sin descenso significativo de rendimiento.

Una vez se dispuso de un procedimiento eficiente para obtener la cetona **117**, se continuó con su transformación en el aldehído **116**, que contiene el grupo metilo $\text{C8}\alpha$, característico del compuesto objetivo (**79**). En primer lugar se procedió a proteger la cetona **117** en forma de su acetal 1,3-dioxolano (**120**), mediante el tratamiento con etilenglicol y yodo catalítico en diclorometano a temperatura ambiente. Tras cinco horas de reacción, la transformación se completó cuantitativamente. A continuación, **120** se sometió a una hidrobioración oxidativa. La oxidación del doble enlace carbono-carbono exocíclico se obtuvo con total diastereoselectividad, conduciendo al alcohol **121**.



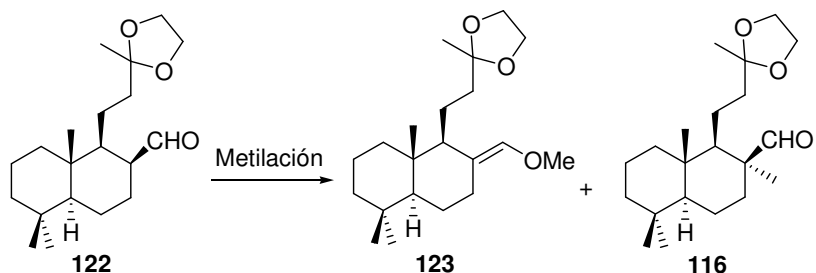
Esquema 2.17. Síntesis del alcohol intermedio **121**

Finalmente, el alcohol **121** se transformó en el aldehído **122**, fácilmente, mediante oxidación con PDC en diclorometano a temperatura ambiente. Tras diez horas de reacción y procesado de la reacción, se obtuvo el aldehído **122** con un 93% de rendimiento.



Esquema 2.18. Oxidación del alcohol **121** al aldehído **122**

En la siguiente etapa, la α -metilación del aldehído **122**, se encontraron algunas dificultades, debido a la fuerte tendencia de este aldehído a sufrir O-alkilación, probablemente debido a factores estéricos. Esto obligó a ensayar esta reacción bajo diferentes condiciones de reacción.



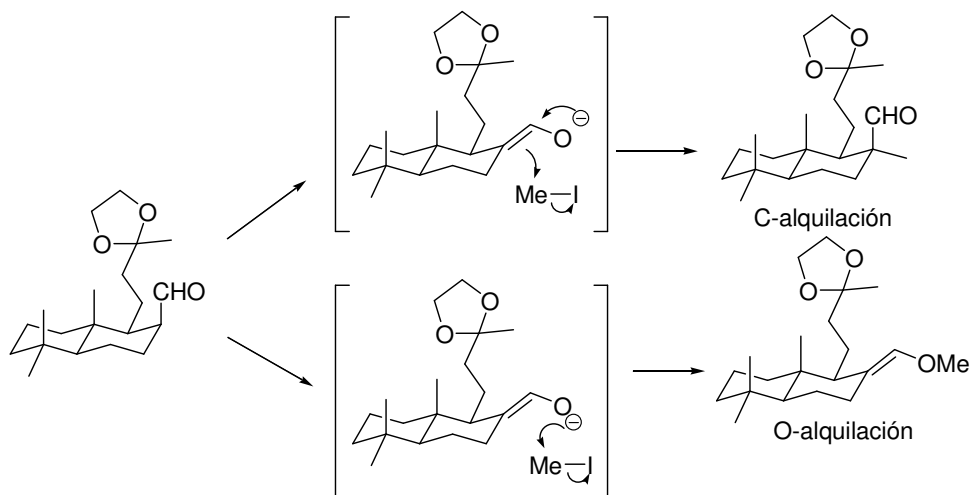
Esquema 2.19. Metilación del aldehído **122**

De su análisis se pone de relieve que el factor predominante es el impedimento estérico, puesto que, como era de esperar, al emplear disolventes polares apróticos se favorece la O-alkilación; sin embargo, cuando se emplean disolventes próticos, que solvatan el enolato se

favorece la C-alquilación, pero no tanto como si se emplea un disolvente apolar aprótico. Finalmente, se puede concluir que la mayor proporción de C-metilación fue obtenida mediante el empleo de *t*-BuOK como base y benceno como disolvente. Tanto el producto de C-metilación (**116**) como el de O-alquilación (**123**) fueron caracterizados en base a sus datos espectroscópicos.

Tabla 2.1. Estudio de metilación del aldehído **122**

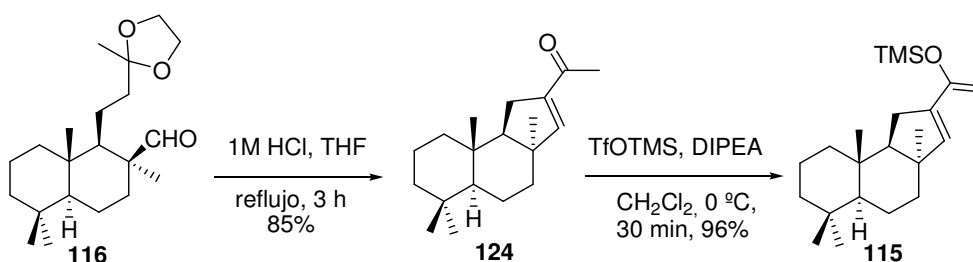
Entrada	Disolvente	Base	123/116 (%)
1	THF/HMPA (10:1)	NaH	50/50
2	DMF	NaH	60/40
3	Et ₂ O	<i>t</i> -BuOK	40/60
4	DME	<i>t</i> -BuOK	35/65
5	THF	<i>t</i> -BuOK	45/55
6	THF/ <i>t</i> -BuOH(10:1)	<i>t</i> -BuOK	34/66
7	Benceno/ <i>t</i> -BuOH (1:1)	<i>t</i> -BuOK	20/80
8	Benceno	<i>t</i> -BuOK	9/91



Esquema 2.20. Representación espacial de la alquilación

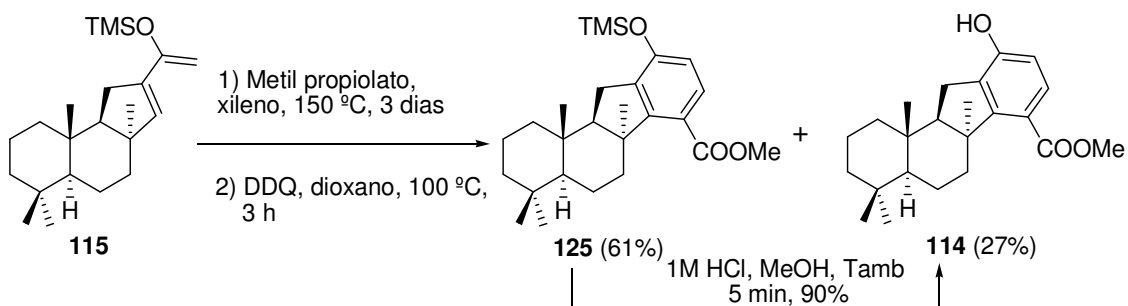
Una vez introducido el grupo metilo con la diastereoselectividad adecuada, la obtención del anillo C ciclopentánico de akaol A (**79**) fue inmediata. Tan sólo se necesitó un paso para conseguir, de forma simultánea, la desprotección de la cetona y la condensación aldólica intramolecular que conduce a la cetona α,β -insaturada **124**. Esto fue posible gracias al empleo de HCl 1M en THF a reflujo durante tres horas. El tratamiento de **124** con TfOTMS y DIPEA a 0

°C conduce al dienol silil éter **115** con un excelente rendimiento. Tanto este dieno **115** como su cetona precursora (**124**) fueron caracterizados con sus espectros de IR y RMN.



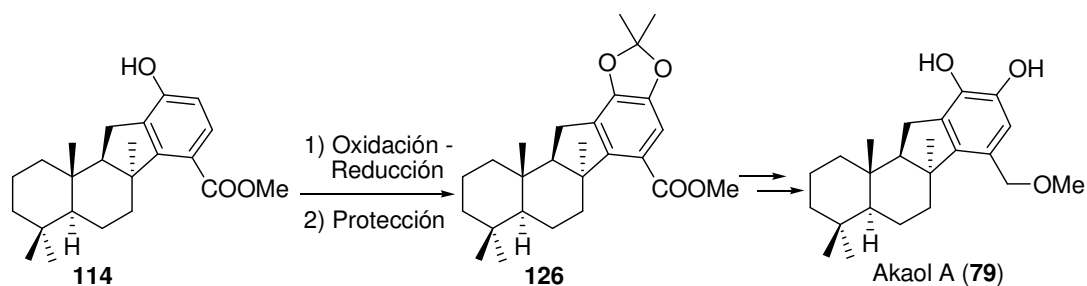
Esquema 2.21. Elaboración del dieno **115**

Por último, este dieno fue el intermedio clave para, mediante una reacción de Diels-Alder, construir el anillo aromático D del esqueleto de las moléculas objetivo. El dieno **115** se calentó a reflujo junto con metil propiolato en xileno y, tras comprobar la desaparición del producto de partida (**115**), se procedió a procesar la reacción y a aromatizar con DDQ en dioxano la mezcla de diastereoisómeros obtenida. Tras terminar la aromatización, se separó la mezcla resultante compuesta por un 27% del fenol **114** y un 61% de silil éter **125**. El silil éter **125** se transformó en el fenol objetivo **114**, mediante tratamiento con HCl 1M en metanol.



Esquema 2.22. Reacción de Diels-Alder: Construcción del anillo D

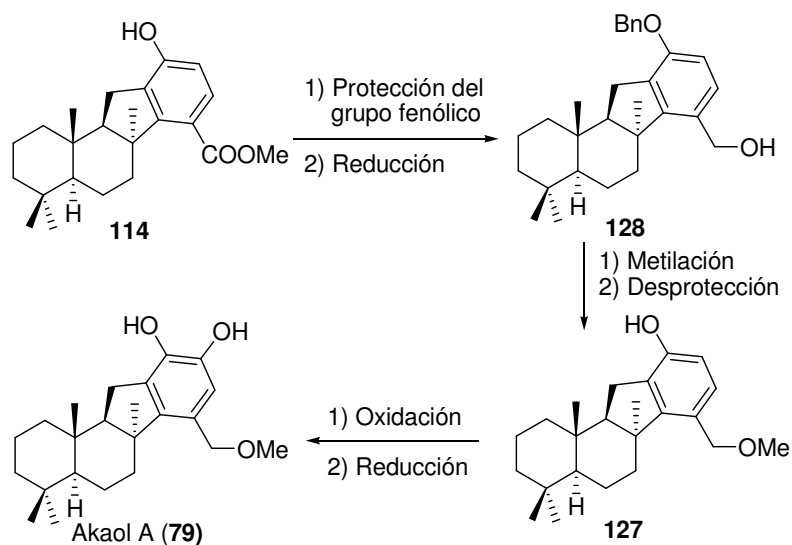
Una vez elaborado el esqueleto tetracíclico de akaol A (**79**), se procedió a la funcionalización adecuada del anillo D de **114**. En el Esquema 2.23 se muestra la primera propuesta sintética postulada. En ella se plantea la introducción de un grupo hidroxilo mediante oxidación del fenol **114** a *o*-quinona y posterior reducción. La correspondiente protección del grupo catecol, reducción del grupo éster metílico y posterior metilación del grupo hidroxilo conduciría a akaol A (**79**), tras la desprotección del grupo catecol.



Esquema 2.23. Primera propuesta hacia akaol A **79**

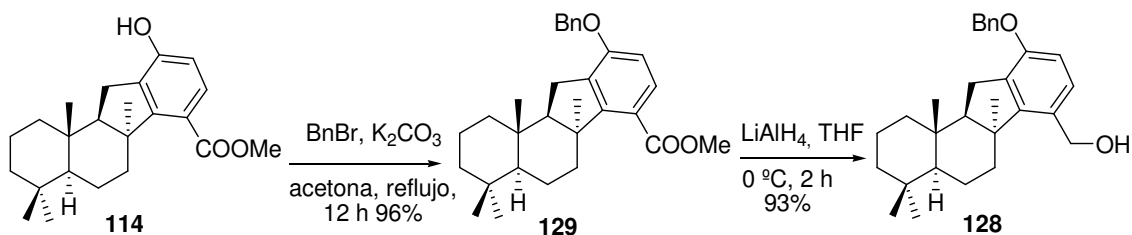
Desafortunadamente, después de utilizar diferentes métodos de oxidación del grupo fenólico (sal de Fremy, CAN, AgO, anhídrido bencenoselenínico), no se obtuvo resultado positivo alguno, probablemente debido a la desactivación del anillo aromático ejercida por el grupo éster metílico.

La nueva propuesta, cuyo planteamiento se inicia con la reducción del grupo éster, con objeto de activar el anillo aromático, implicaría la protección selectiva del grupo fenólico y posterior metilación del grupo hidroxilo bencílico. Tras desprotección selectiva del grupo fenólico y un proceso de oxidación-reducción se obtendría el akaol A (**79**).



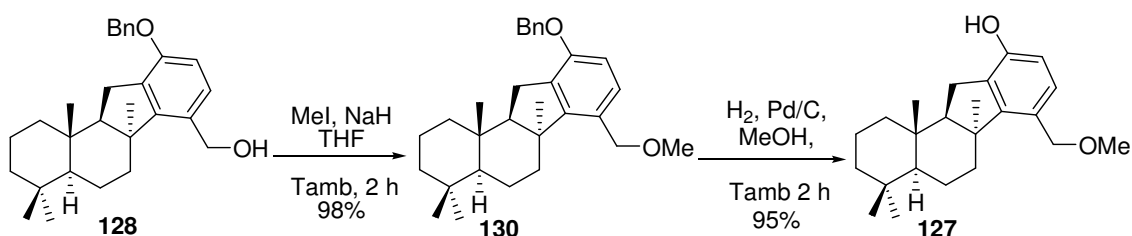
Esquema 2.24. Segunda propuesta sintética hacia akaol A **79**

La protección del fenol **114** en forma de bencil éter se llevó a cabo mediante tratamiento con bromuro de bencilo y K_2CO_3 en acetona a reflujo. Tras doce horas de reacción, se comprobó por CCF que el material de partida se había consumido, por lo que se procedió al procesado de la reacción, obteniéndose **129** con un rendimiento del 96%. Este producto fue sometido a reducción con $LiAlH_4$ en THF, para generar el alcohol **128** con excelente rendimiento (93%).



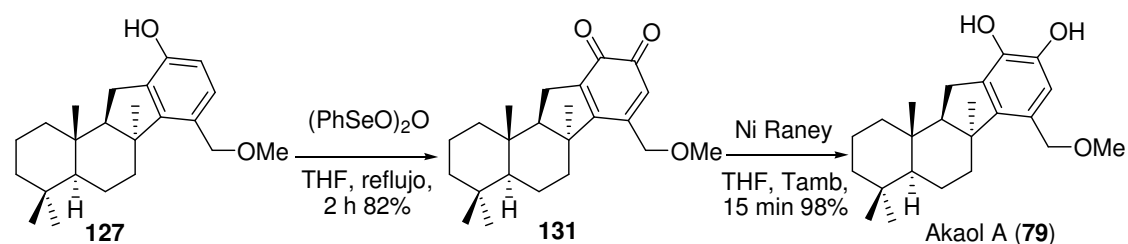
Esquema 2.25. Elaboración del intermedio **128**

A continuación se llevó a cabo la eterificación del alcohol **128** con NaH y MeI en THF, con lo que se confeccionó el éter metílico presente en la molécula objetivo (**79**). Finalmente, el grupo bencilo de **128** se eliminó mediante hidrogenación catalizada por Pd/C en metanol, obteniéndose el fenol **127** deseado, con excelente rendimiento.



Esquema 2.26. Transformación de **128** en el fenol **127**

Finalmente, el grupo catecol característico de akaol A (**79**) fue introducido en el anillo D de **127** en dos etapas. La primera consiste en una oxidación del fenol **127** hacia la *o*-quinona **131**, mediante el empleo de anhídrido bencenoselenínico en THF a reflujo. En la segunda, se reduce la *o*-quinona **131**, con Ni Raney en THF a temperatura ambiente, obteniéndose el akaol A (**79**) con un rendimiento global del 80%. Las propiedades espectroscópicas del producto sintetizado fueron comparadas con las descritas en bibliografía y se comprobó que eran idénticas. Además, la rotación óptica del akaol A sintético ($[\alpha]_D^{25}$: -13.7; *c* 8.0, MeOH) fue similar a la publicada para el producto natural ($[\alpha]_D^{25}$: -12; *c* 0.15, MeOH).



Esquema 2.27. Transformación del fenol **127** en akaol A **79**

En resumen, se puede concluir indicando que se ha conseguido la primera síntesis de akaol A (**79**) a partir del diterpeno natural esclareol (**118**), muy abundante en la naturaleza, en 17 etapas (26%). Para ello, se ha desarrollado una nueva degradación oxidativa empleando el sistema ozono-acetato de plomo (IV).

2.3. Primera síntesis de dasyscyphin E

Una vez se confirmó la viabilidad de la estrategia sintética hacia el esqueleto de akaol A (**79**), se propuso aplicarla a la síntesis del fungicida dasyscyphin E (**90**) utilizando como material de partida el ácido cuprésico (**136**). Éste se consideró una materia prima adecuada, puesto que presenta una funcionalización en el anillo A adecuada a la molécula objetivo.

En primer lugar, el ácido cuprésico será aislado en grandes cantidades, para garantizar la fuente de suministro, mediante extracción soxhlet de los frutos de *Cupressus sempervirens* y posterior purificación. Seguidamente, el ácido cuprésico será transformado en dasyscyphin E (**90**) empleando la estrategia anteriormente descrita.

2.3.1. Obtención del ácido cuprésico (**136**)

El ácido cuprésico (**136**) es un diterpeno natural, ampliamente conocido, que ha sido aislado de numerosas especies vegetales^{81,82}, pero fundamentalmente presente en plantas de la familia de las cupresáceas (*Cupressaceae*)⁸². En nuestro grupo se ha hecho un estudio en el que se encontró que el ácido cuprésico (**136**) se encuentra presente en diferentes proporciones en los frutos de *Cupressus sempervirens* (ciprés común), dependiendo de la época del año, de la variedad del árbol y de la zona de recolección. En concreto se encontró que en cipreses de una zona al norte de Granada y, en particular los cipreses de la variedad horizontal, presentan la máxima cantidad de ácido cuprésico (**136**), en torno al 1% del peso en planta, junto a un 2.3% de ácido *trans*-comúnico. La funcionalización del anillo A del ácido cuprésico (**136**), que permite acceder a una amplia variedad de metabolitos naturales, hizo que se planteara un método de obtención y aislamiento de este compuesto para poder disponerlo en grandes cantidades.

Mediante una extracción soxhlet en hexano de las bayas del ciprés (*Cupressus sempervirens*) trituradas, se consigue un extracto rico en ácido cuprésico que tras

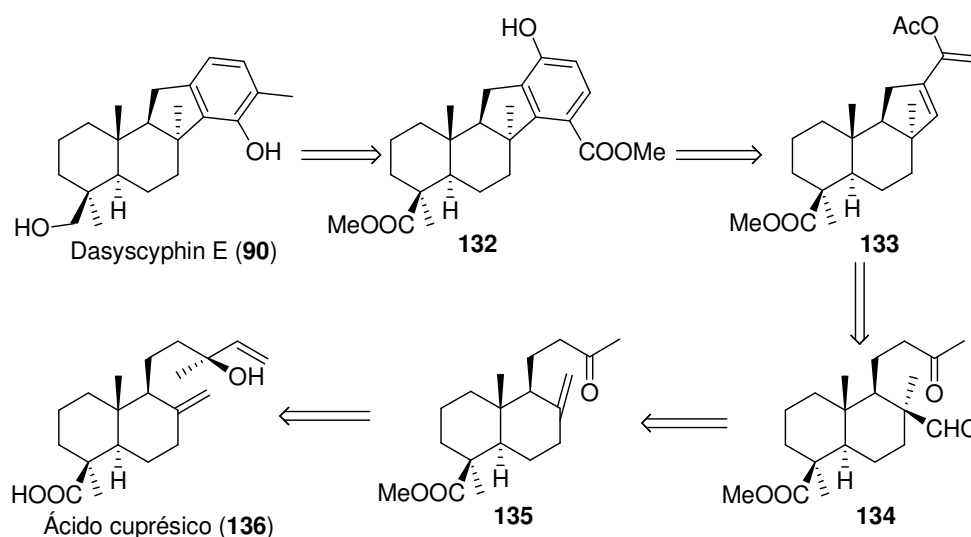
⁸¹ a) Lee, S. M.; Chen, W. C.; Lai, J. S.; Kuo, Y. H. *Chem. Express* **1992**, *7*, 829-32. b) Gurudutt, K. N.; Seshadri, T. R.; Vedantham, T. N. C. *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 87-8.

⁸² a) Maillard, C.; Vaillant, J.; Babadjamian, A.; Diaz-Lanza, A. M.; Balansard, G. *Plant. Med. Phytother.* **1993**, *26*, 5-9. b) Mangoni, L.; Belardini, M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2643-9. c) Balansard, G.; Roussey, A.; Cottet, R.; Lallemand, M. M. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* **1973**, *33*, 367-71.

recristalización y posterior esterificación del crudo resultante, puede ser cromatografiado fácilmente a gran escala, obteniéndose el éster metílico del ácido cuprésico puro.

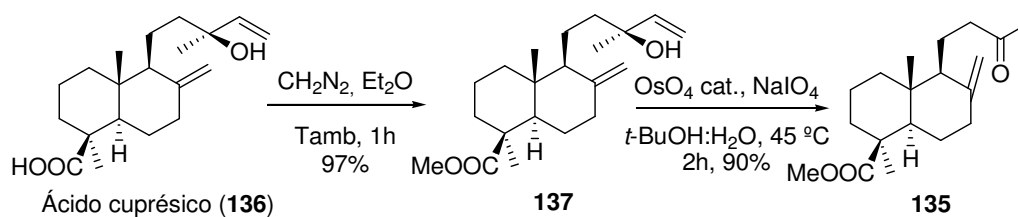
2.3.2. Síntesis de dasyscyphin E (90) a partir del ácido cuprésico (136)

Una vez purificado el ácido cuprésico (**136**) se dispuso a comenzar la síntesis. En el Esquema 2.28 se muestra la desconexión retrosintética propuesta. Se obtendrá el compuesto objetivo (**90**) tras la reducción del éster metílico y la adecuada funcionalización del anillo aromático de **132**. Este diéster se preparará mediante una cicloadición de Diels-Alder de metil propiolato con el dieno **133**, derivado de la cetona α,β -insaturada resultante de la condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído **134**, que contiene el grupo metilo con la disposición α adecuada. Finalmente, el cetoaldehído **134** se preparará mediante la degradación oxidativa de la cadena del ácido cuprésico (**136**), posterior hidroborcación oxidativa del doble enlace C-C exocíclico y metilación diastereoselectiva del aldehído derivado.

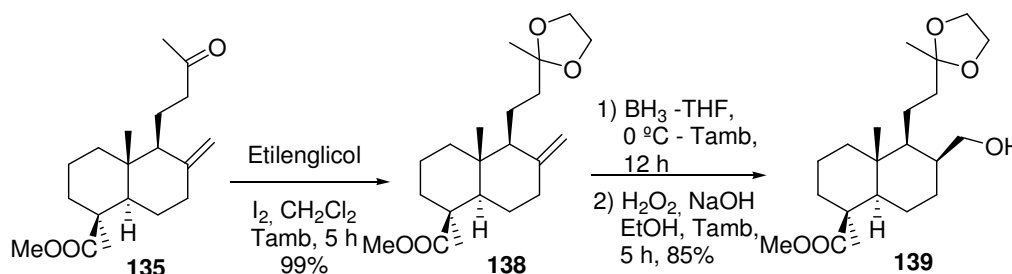


Esquema 2.28. Propuesta retrosintética hacia dasyscyphin E (**79**)

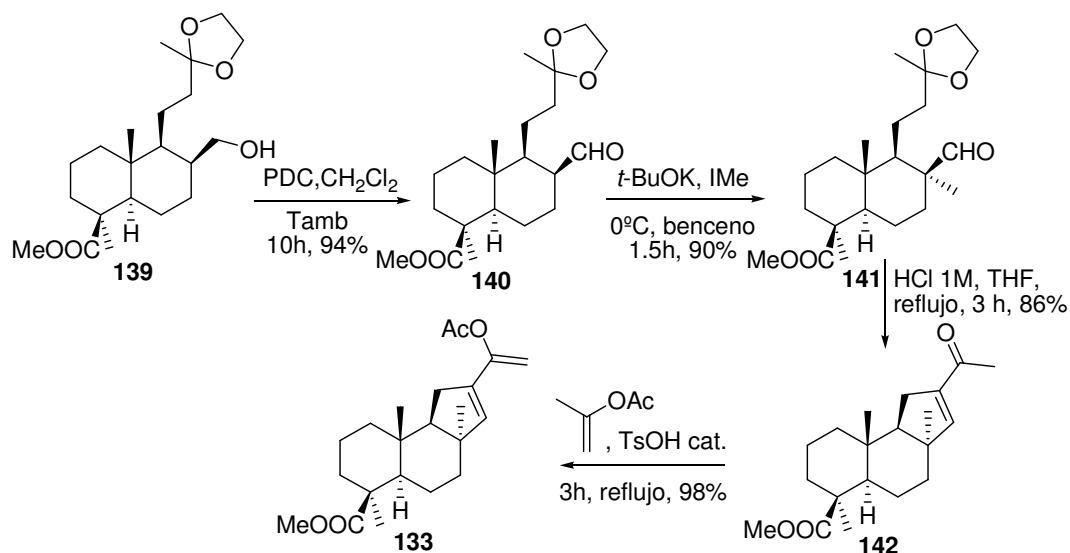
El ácido cuprésico (**136**), aislado mediante extracción en sistema soxhlet de los frutos de *Cupressus sempervirens* y purificado, se metila en primer lugar mediante tratamiento con diazometano. Cuando se somete **136** a oxidación con KMnO_4 en acetona a 0°C , se obtiene la metilcetona **135** con un rendimiento moderado (65%). Utilizando el sistema $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ se consigue mejorar el rendimiento de esa transformación hasta el 90%.

Esquema 2.29. Elaboración de la cetona **135**

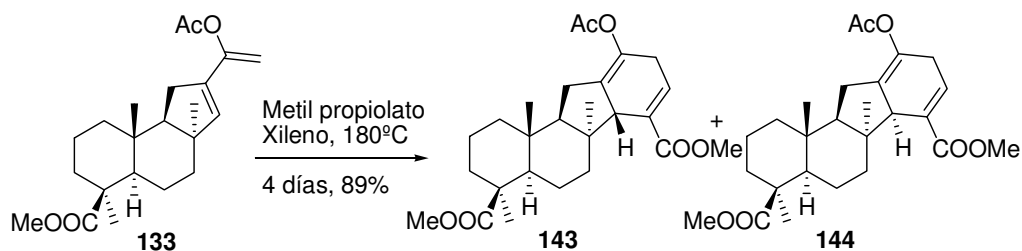
A partir de aquí, la cetona **135** se transformará en la cetona α,β -insaturada **142**, empleando las mismas condiciones usadas en el apartado anterior. Para ello la cetona **135** fue protegida en forma de acetal 1,3-dioxolano (**138**), empleando yodo catalítico y etilenglicol y, seguidamente, fue sometida a una hidroborcación oxidativa, obteniendo el alcohol **139** con un rendimiento excelente.

Esquema 2.30. Síntesis del alcohol **139**

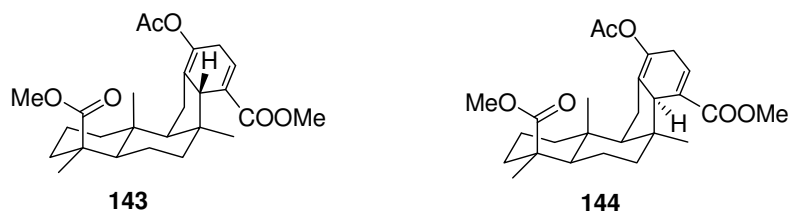
El alcohol **139** se oxidó con PDC en diclorometano hacia el aldehído **140** y fue transformado en la cetona α,β -insaturada objetivo (**142**), tras la metilación diastereoselectiva de **140** y condensación aldólica intramolecular con HCl 1M del aldehído resultante. A continuación, la cetona α,β -insaturada **142** fue transformada en el dienol éster **133** mediante el tratamiento con TsOH en acetato de isoprenilo a reflujo con rendimiento cuantitativo. En este caso se decidió optar por elaborar el dieno en forma de dienol éster, en vez del dienol silil éter empleado anteriormente, porque presenta una mayor estabilidad frente a la desprotección por la presencia de agua y al calentamiento, lo que hace más cómoda su manipulación.

Esquema 2.31. Elaboración del dieno **133**

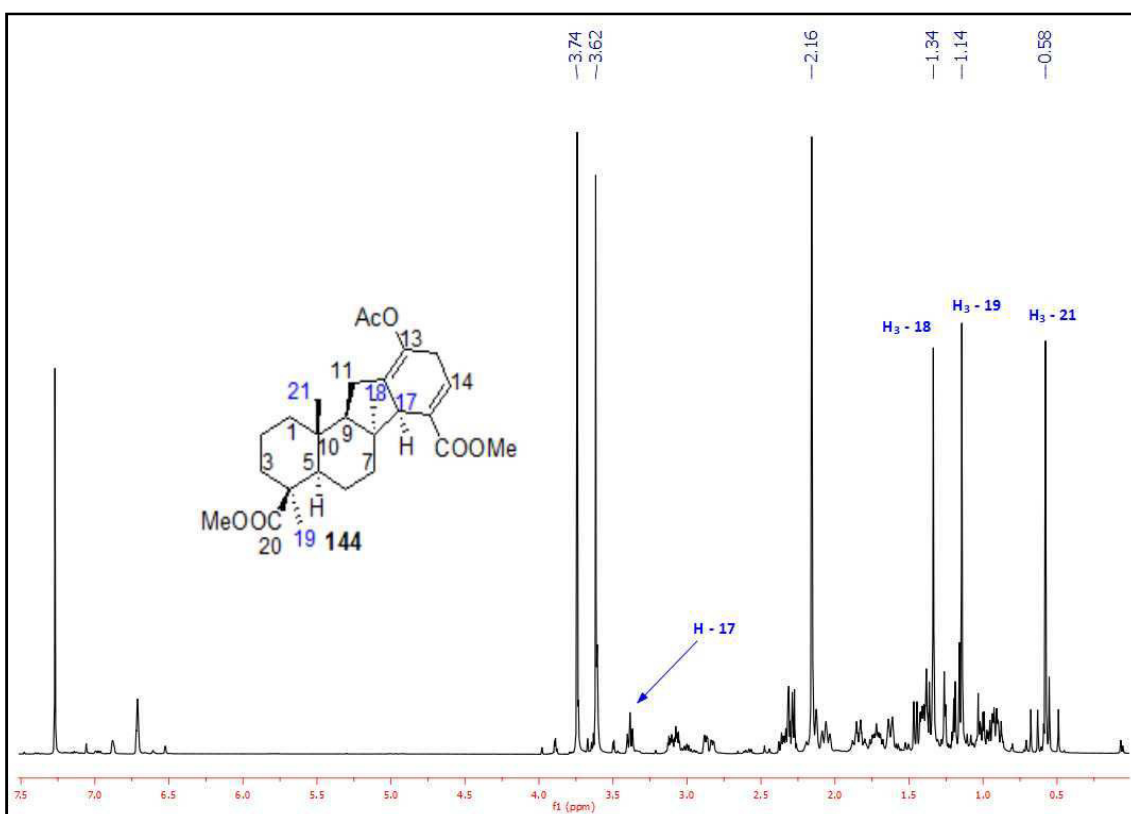
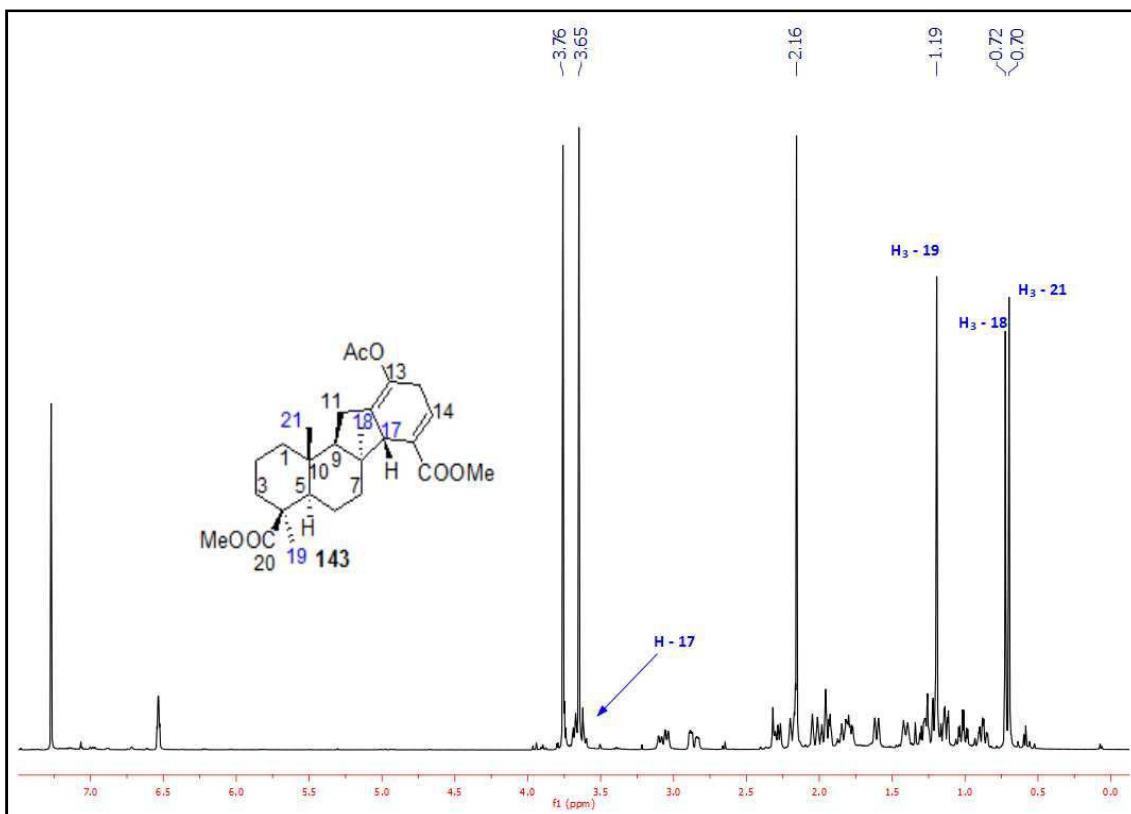
A continuación, el dieno **133** se hizo reaccionar con metil propiolato en xileno a 180 °C durante 4 días en un tubo cerrado. Esto condujo a la mezcla de diastereoisómeros **143-144** (1:1) que fueron separados mediante cromatografía en columna.



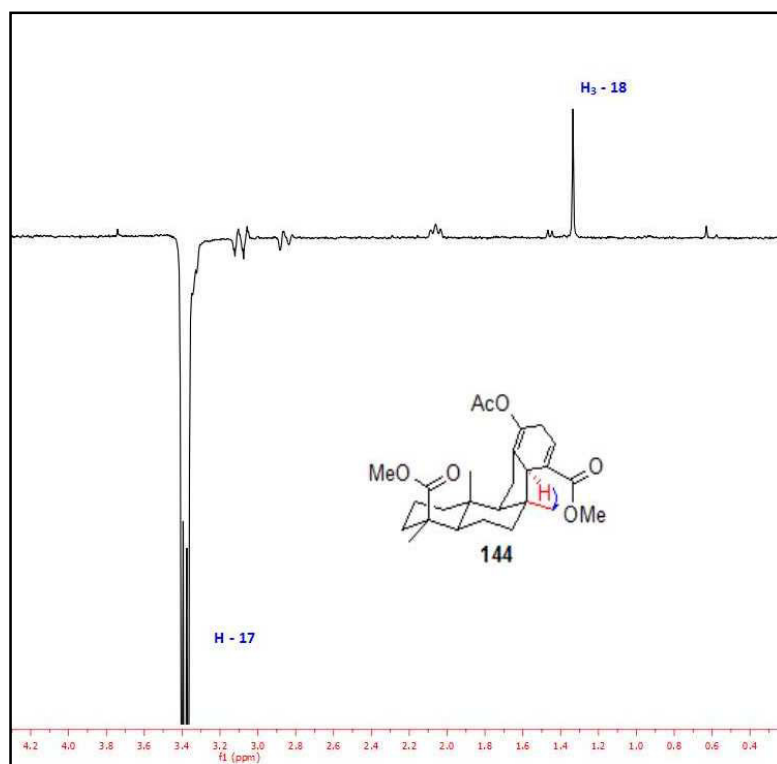
Esquema 2.32. Reacción de Diels-Alder

Esquema 2.33. Estructura de los aductos **143** y **144**

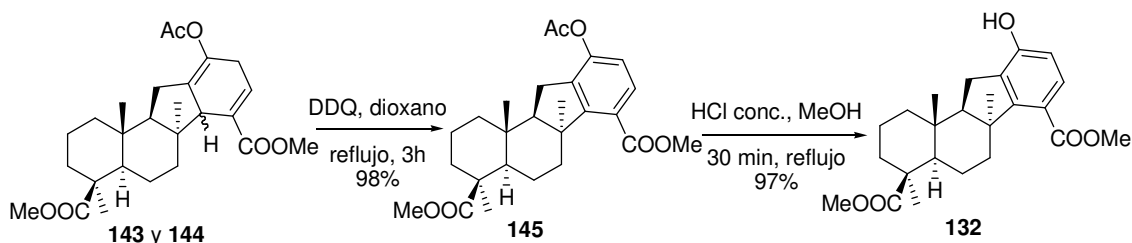
Ambos compuestos fueron caracterizados mediante sus espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C. En el espectro de RMN-¹H destaca el desplazamiento de metilo 18 de $\delta = 1.34$ ppm en el diastereoisómero **143** hasta $\delta = 0.72$ ppm en el **144**, debido a la cercanía del éster metílico.



Además, se realizaron los correspondientes espectros de RMN-2D para asignar cada una de las estructuras. En el espectro 1D-NOESY, se puede observar como al irradiar el triplete del metino 17 se observa respuesta en el metilo C₁₈.

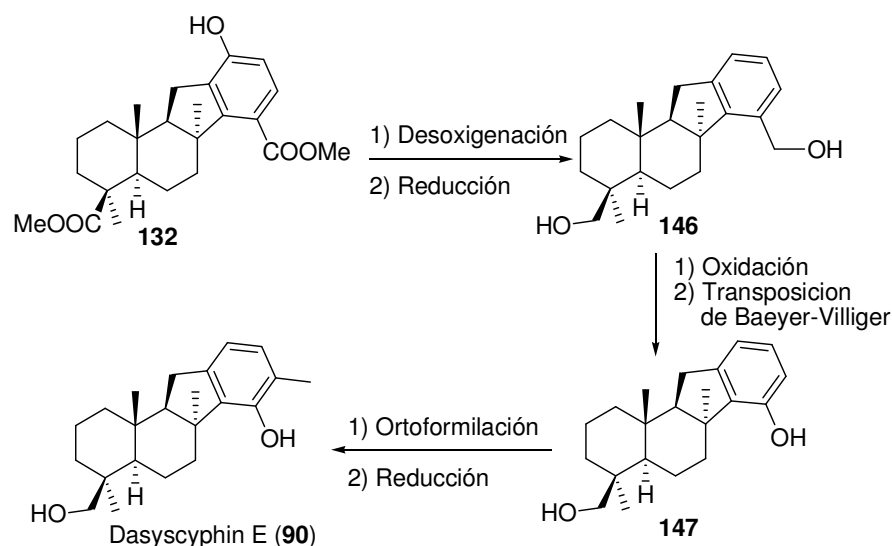


Esta mezcla **143-144**, en primer lugar, se trató con DDQ en dioxano para aromatizar hacia el diester **145** y, a continuación, se desprotegió su grupo acetato mediante hidrólisis con HCl conc. a reflujo para generar el fenol **132**.



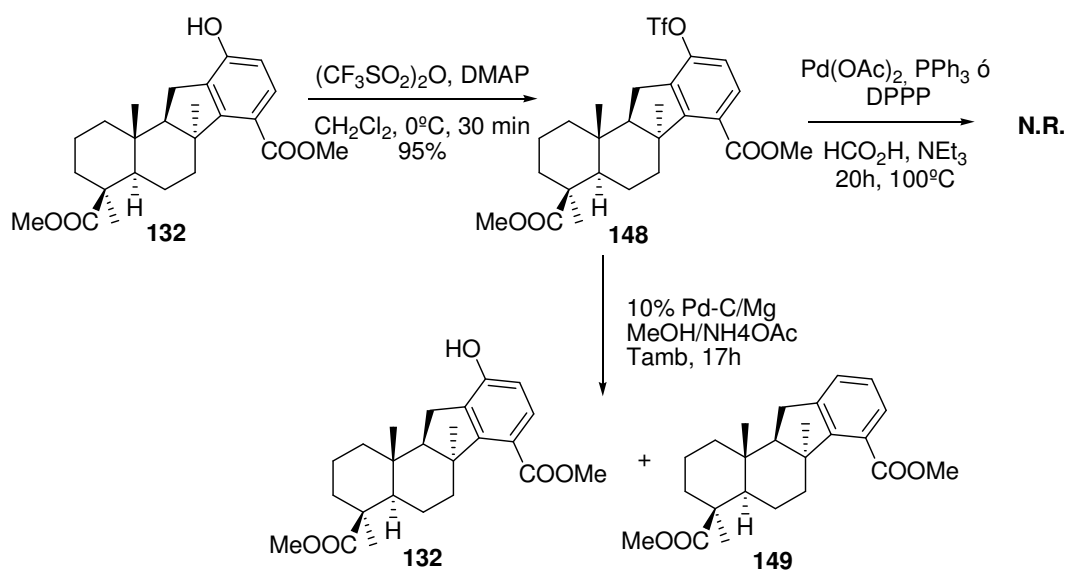
Esquema 2.34. Aromatización y desprotección del grupo acetato

Llegado este punto, se disponía del esqueleto tricíclico de dasyscyphin E (**90**) y tan solo era necesario funcionalizarlo de manera adecuada. En el siguiente esquema se recoge la propuesta sintética para la funcionalización del fenol **132** y obtener el compuesto objetivo **90**. En primer lugar se procederá a desoxigenar el anillo aromático de **132** y a reducir completamente el compuesto resultante, generando el diol **146**. A continuación este diol será transformado en el fenol **147** para, finalmente, introducir el grupo metilo en posición orto del fenol y obtener dasyscyphin E (**90**).



Esquema 2.35. Funcionalización del fenol **132** para obtener dasyscyphin E **90**

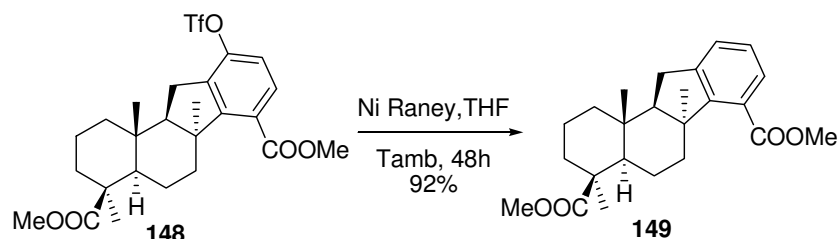
En primer lugar, se abordó la desoxigenación del fenol **132**. En bibliografía existen varias metodologías para llevar a cabo esta reducción, aunque la más eficaz y segura consiste en el empleo de una reducción mediante transferencia de hidruro, catalizada por un organopaladio, sobre el triflato derivado de un fenol. Para llevarla a cabo en nuestra síntesis se procedió a preparar el triflato **148**, derivado del fenol **132**, y tratarlo con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en DMF y distintas fosfinas como ligando. El empleo de formiato de trietilamonio como agente dador de hidrógeno y trifetilfosfina como ligando condujo a recuperar el producto de partida inalterado tras 20 horas de reacción a 100 °C. Alternativamente, el empleo de Pd-C/Mg/MeOH condujo mayoritariamente al producto de desprotección (70%) junto al producto de reducción (24%).



Esquema 2.36. Ensayos de desoxigenación del anillo aromático

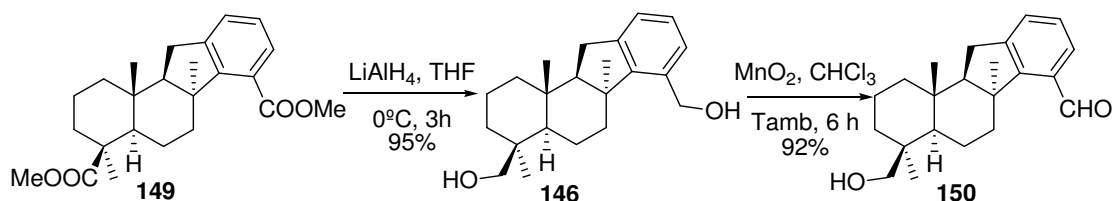
Estos resultados adversos podrían deberse a que no se han empleado las condiciones adecuadas para lograr el objetivo deseado o a que en nuestro caso particular existan efectos estéricos que dificultan el curso de la reacción. Ello llevó a investigar otros reductores como Ni-Raney, ampliamente utilizado en nuestro grupo en otros procesos de reducción con excelentes resultados⁸³.

Cuando se ensayó la aplicación de Ni-Raney como reactivo para reducir el grupo triflato **148** se obtuvo el compuesto de desoxigenación **149** con un rendimiento excelente (92%). Este reactivo ha sido ensayado con una batería de triflatos aromáticos con distintos grupos funcionales mostrando una alta eficacia y selectividad en la desoxigenación.



Esquema 2.37. Desoxigenación del anillo aromático

El diéster **149** se redujo con LiAlH_4 en THF hacia el diol **146** con excelente rendimiento y, seguidamente el alcohol bencílico **146** resultante fue oxidado al correspondiente aldehído aromático **150** con MnO_2 .

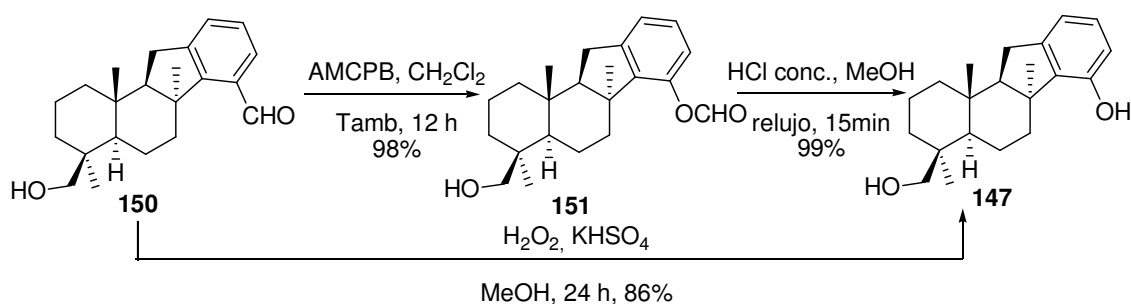


Esquema 2.38. Obtención del aldehído aromático **150**

Posteriormente, el aldehído **150** se transformó en el formiato **151**, mediante oxidación de Baeyer-Villiger al tratar con AMCPB, para finalmente ser transformado en el fenol **147** mediante hidrólisis ácida. Esta transformación se puede llevar a cabo en una sola etapa con un

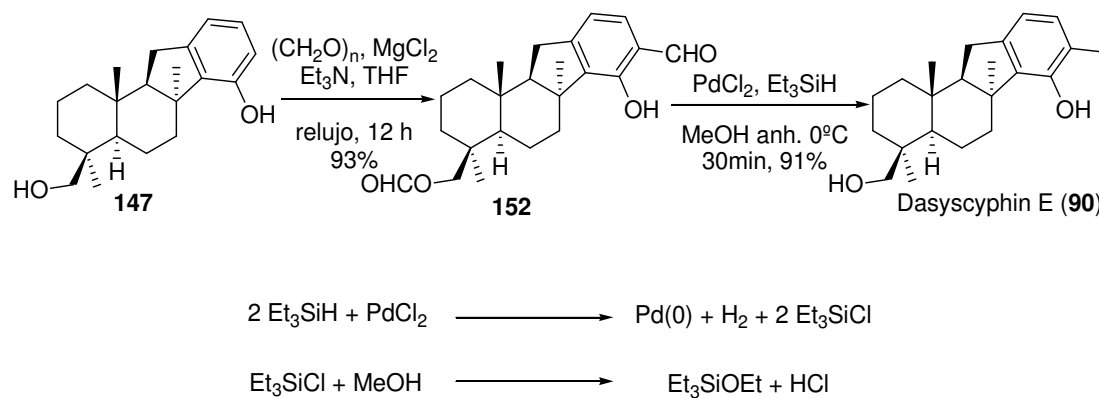
⁸³ a) Barrero, A.F.; Manzaneda, E.A.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **1999**, 1663-1666. b) Barrero, A.F.; Manzaneda, E.A.; Chahboun, R.; Meneses, R. *Synlett* **2000**, 2, 197-200. c) Barrero, A.F.; Manzaneda, E.A.; Chahboun, R.; Meneses, Romera R. J.L. *Synlett* **2001**, 485-488

rendimiento del 86%, mediante el tratamiento del aldehído **150** con H_2O_2 en metanol, en presencia de ácido.



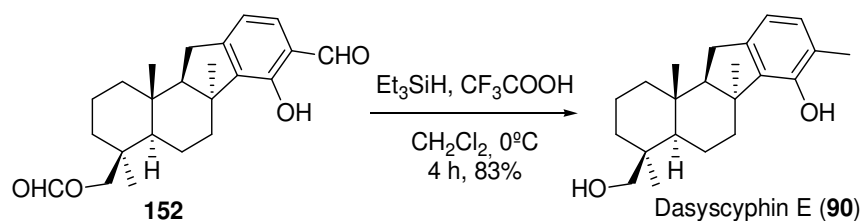
Esquema 2.39. Transformación de **150** al fenol **157**

Por último, el compuesto **147** se sometió a ortoformilación con paraformaldehído, generando el intermedio **152**, que posee el alcohol primario formilado además del aldehído aromático deseado. Éste fue fácilmente transformado en dasysciphin E (**90**) mediante reducción con el sistema $\text{PdCl}_2/\text{Et}_3\text{SiH}$ en metanol anhidro. Dasysciphin E (**90**) sintetizado fue caracterizado con las técnicas espectroscópicas habituales, corroborando los datos de la bibliografía.



Esquema 2.40. Introducción del grupo metilo

Examinando el mecanismo de reducción de ese sistema reductor se llegó a la conclusión de que en el medio de reacción se genera ácido clorhídrico, responsable de la hidrólisis del formiato de **152**. Por ello, se planteó que este medio ácido juega un papel fundamental en la etapa de reducción por lo que se propuso emplear el sistema $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ para la reducción de **152**, consiguiendo exitosamente el objetivo y demostrando que el medio ácido es crucial en la reducción.

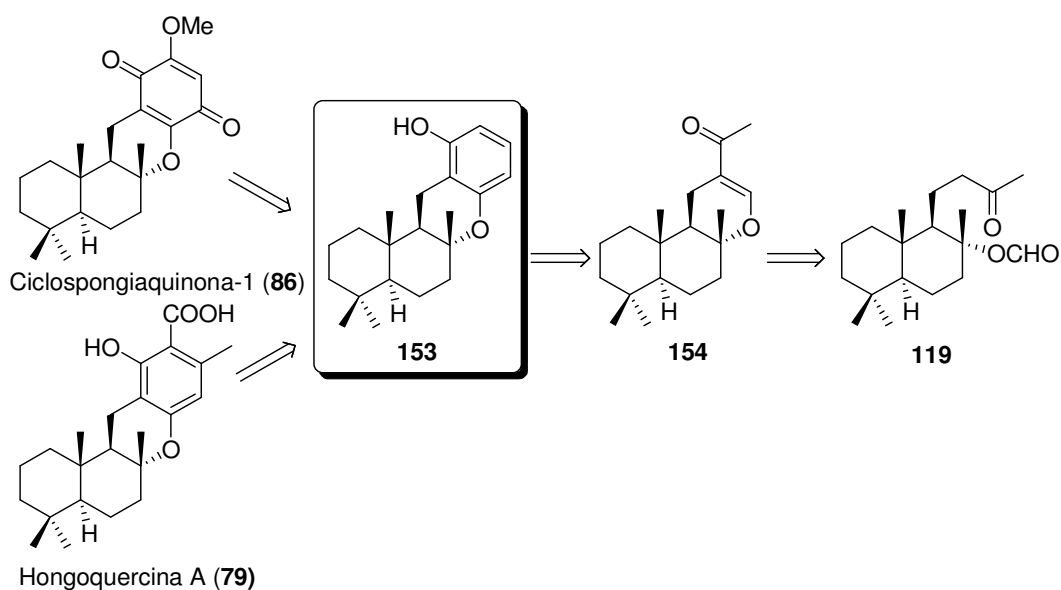


Esquema 2.41. Reducción del aldehído e hidrólisis del formiato de **152**

En resumen, se puede concluir que se ha conseguido la primera síntesis de Dasyscyphin E (**90**) en 18 etapas a partir del diterpeno natural ácido cuprésico (**136**) con un rendimiento del 25%. La secuencia sintética involucra el desarrollo de una reacción de desoxigenación de anillos aromáticos mediante el empleo del reductor Ni Raney.

3. Síntesis de merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno

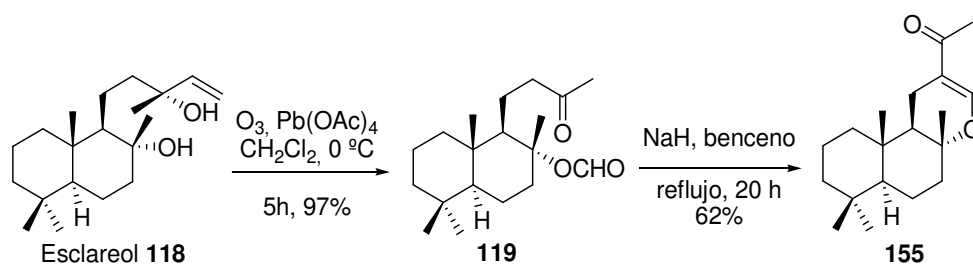
Finalmente, en este último apartado se empleará la metil cetona **119**, obtenida en escala de decagramos con excelente rendimiento de la oxidación de esclareol (**118**) con el sistema $O_3/Pb(OAc)_4$, para elaborar una nueva ruta hacia merosesquiterpenos con esqueleto de benzoxanteno. El esqueleto de benzoxanteno **153** se preparará mediante una cicloadición de Diels-Alder del adecuado dienófilo con el dieno derivado de la cetona α,β -insaturada **154**, procedente de una reacción de Claisen intramolecular de la metil cetona **119**. Esta nueva ruta se aplicará a la primera síntesis de ciclospóngiaquinona-1 (**86**) y a una aproximación hacia el antibiótico hongoquercina A (**79**), empleando como intermedio común el fenol clave **153**.



Esquema 2.42. Retrosíntesis postulada hacia hongoquercina A (**79**) y ciclospóngiaquinona-1 (**86**)

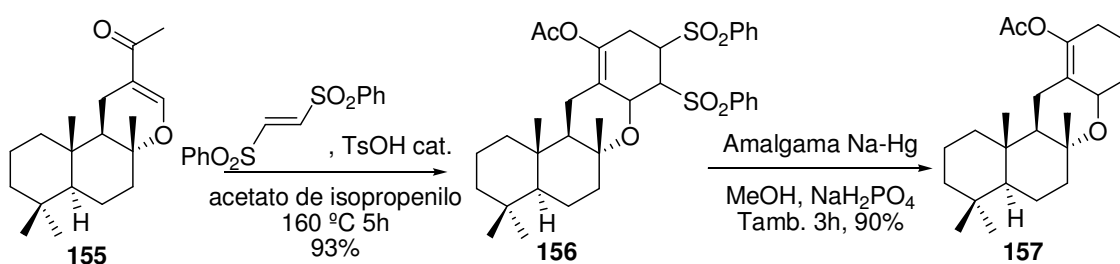
3.1. Síntesis del intermedio común 153 y ciclosporgiaquinona-1 (86)

Como se describió en el apartado anterior, la metil cetona **119** se puede obtener de la oxidación de esclareol (**118**), en escala de decagramos y con excelente rendimiento, mediante el tratamiento con el sistema $O_3/Pb(OAc)_4$. Esta metil cetona **119** cuando se trata con hidruro sódico en benceno anhidro a reflujo conduce a la cetona α,β -insaturada (**155**). El empleo de bases como DBU conduce a una disminución del rendimiento de la reacción y a periodos de reacción mucho más largos, generando productos derivados de la eliminación de ácido fórmico.



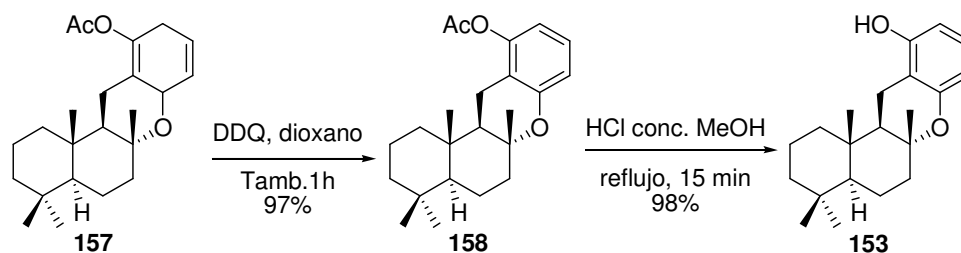
Esquema 2.43. Transformación de esclareol (**118**) en la cetona **155**

Cuando la cetona **155** se introduce en un tubo cerrado, junto a TsOH catalítico, trans-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno y acetato de isoprenilo, y se calienta a 160 °C durante 5 horas, se obtiene la disulfona **156** como mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla cuando se trata con amalgama Na-Hg en metanol tamponado con NaH_2PO_4 conduce al dieno derivado de la reducción de los dos grupos sulfona **157**.

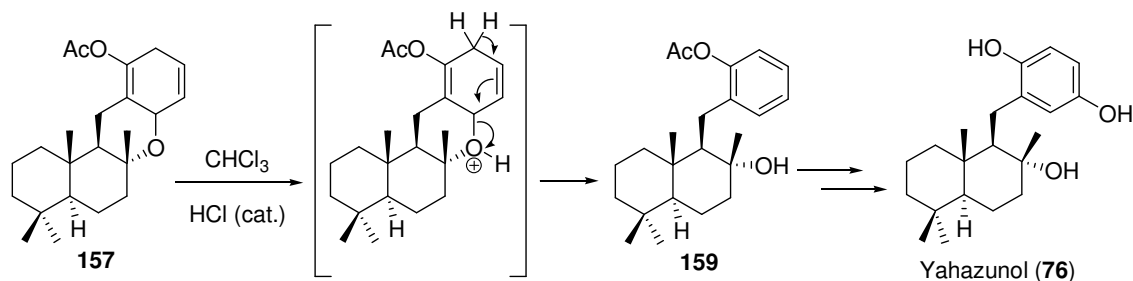


Esquema 2.44. Reacción de Diels-Alder y reducción de sulfonas

A continuación, el dieno **157** se aromatizó con DDQ en dioxano a temperatura ambiente generando el compuesto **158** y, posteriormente, se trató con HCl concentrado para generar el fenol **153**, intermedio común para la síntesis de ciclosporgiaquinona-1 (**86**) y hongoquercina A (**79**).

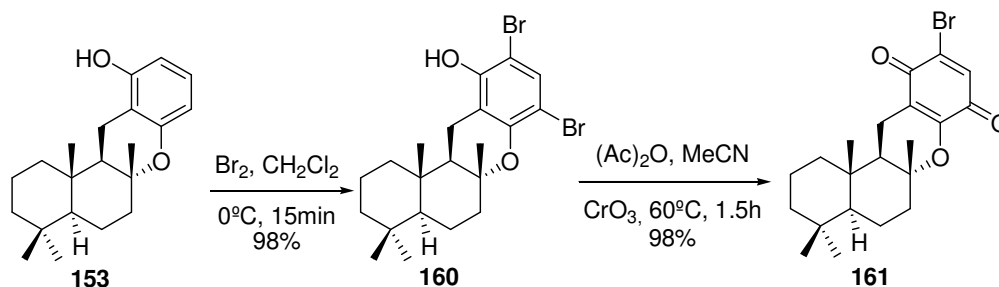
Esquema 2.45. Obtención del fenol común **153**

Es importante destacar, que el tratamiento ácido del dieno **157** produce la apertura del anillo piránico, por lo que esta ruta puede emplearse para preparar merosesquiterpenos con esqueleto abierto del tipo de **73-78**, además de los merosesquiterpenos con esqueleto xanténico objetivo.

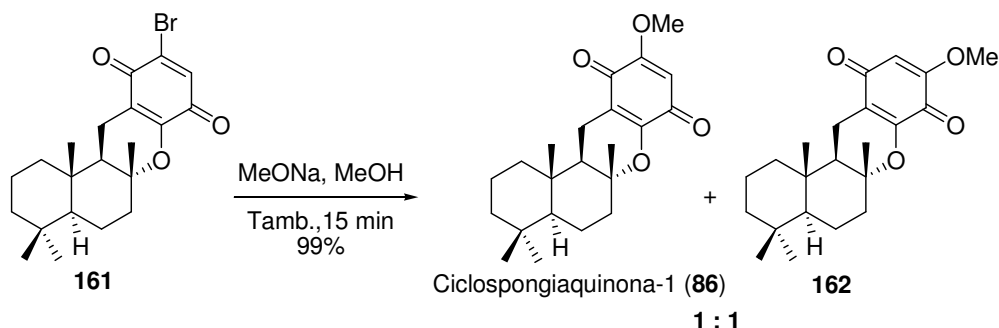
Esquema 2.46. Apertura del dieno **157** en medio ácido

3.2. Síntesis de ciclospingiaquinona-1 (**86**) a partir del intermedio común **153**

Una vez preparado el fenol intermedio **153** se procedió a transformarlo, en primer lugar, en ciclospingiaquinona-1 (**86**). Para ello se necesitaron solamente 3 etapas de reacción. En la primera se trató **153** con bromo en diclorometano para obtener el dibromo derivado **160** que fue oxidado hacia la bromoquinona **161** mediante el tratamiento con CrO_3 y anhídrido acético en acetonitrilo a 60°C .

Esquema 2.47. Transformación del fenol **153** en la bromoquinona **161**

Finalmente, la bromoquinona **161** se trató con metóxido sódico en metanol generando una mezcla 1:1 de los regioisómeros monometoxilados ciclospóngiaquinona-1 (**86**) y su regioisómero **162**.

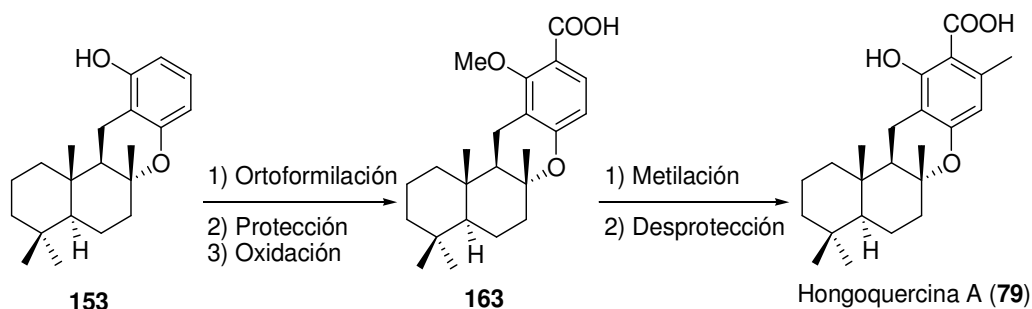


Esquema 2.48. Transformación de la bromoquinona **161** en ciclospóngiaquinona-1 (**86**)

En resumen, se ha sintetizado ciclospóngiaquinona-1 (**86**) en 9 etapas a partir de esclareol (**118**) con un rendimiento global de 23 %. La rotación óptica de ciclospóngiaquinona-1 sintetizada ($[\alpha]_D^{25} = +87.9$ (c 3.5, CHCl_3)) confirma la estereoquímica propuesta por el grupo de Garson en su aislamiento ($[\alpha]_D^{25} = +94.6$ (c 0.06, CHCl_3)) e indica que Blount *et al.* obtubieron su enantiomero ($[\alpha]_D^{25} = -2.15$ (c 1.0, CHCl_3)).

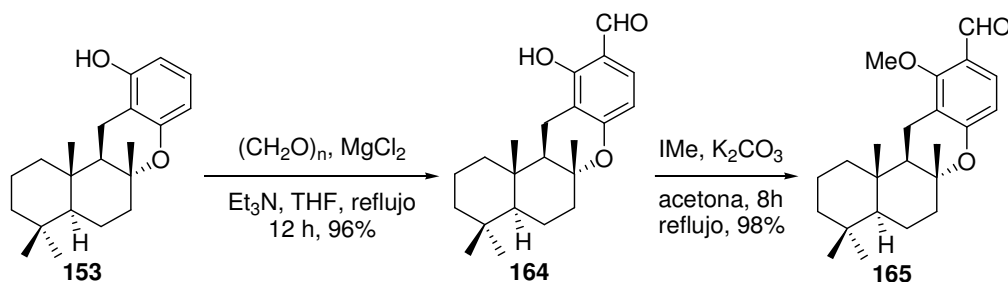
3.3. Aproximación sintética a hongoquercina A (**79**) a partir del fenol **153**

El fenol **153** sintetizado se ha postulado como un precursor adecuado para la síntesis de hongoquercina A (**79**) por poseer el grupo hidroxilo en la posición adecuada, por lo que únicamente será necesario introducir el grupo ácido en posición orto y el grupo metilo en posición meta, del hidroxilo aromático. En el esquema siguiente se recoge la propuesta sintética planteada. Mediante una ortoformilación y posterior protección del grupo hidroxilo se oxidará el aldehído introducido a ácido para generar **163**. Después, se introducirá el grupo metilo en posición *orto* respecto al ácido para tras una desprotección del grupo fenólico generar el compuesto objetivo **79**.



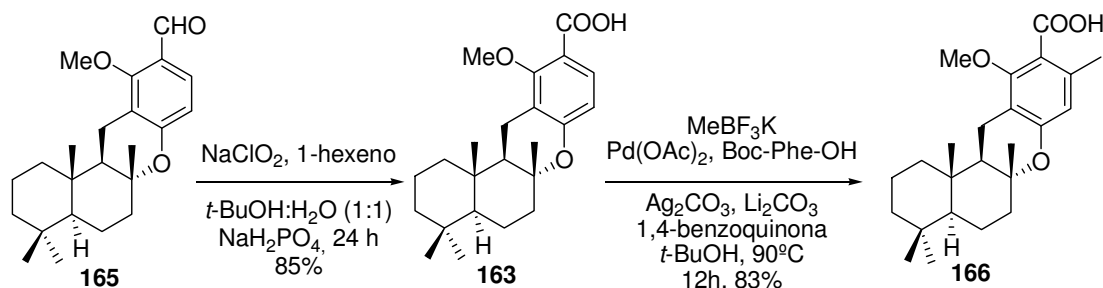
Esquema 2.49. Propuesta sintética hacia hongoquercina A (**79**)

Para llevar a cabo esta síntesis, en primer lugar el fenol **153** se sometió a una ortoformilación con paraformaldehído, generando el aldehído aromático **164** con un rendimiento excelente y el grupo hidroxilo del compuesto **164** se protegió en forma de éter metílico, generando **165**.



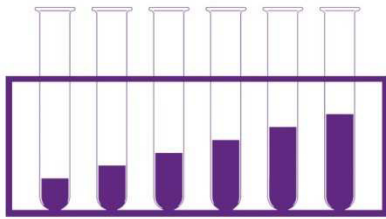
Esquema 2.50. Ortoformilación y protección del hidroxialdehído **164**

A continuación, el aldehído aromático **165** fue oxidado a ácido carboxílico mediante la oxidación de Pinnick, generando el compuesto **163** que fue sometido a una metilación con MeBF_3K generando el O-metil éter **166** derivado de hongoquercina A (**79**). Actualmente, nos encontramos optimizando la etapa de desprotección del éter metílico para obtener hongoquercina A.



Esquema 2.51. Obtención del ácido **166** precursor de hongoquercina A (**79**)

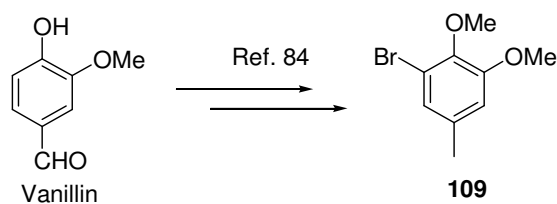
En resumen, se puede finalizar resaltando que se ha desarrollado una aproximación sintética hacia el antibiótico hongoquercina A (**166**). El compuesto **166**, precursor de nuestra molécula diana, ha sido elaborado en 10 etapas a partir de esclareol (**118**), con un rendimiento del 32 %.



EXPERIMENTAL SECTION

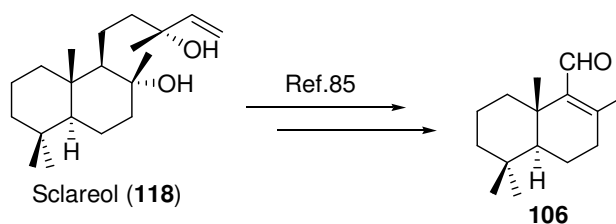
1. First approach toward benzofluorene skeleton

1.1. Preparation of bromobenzene **109**



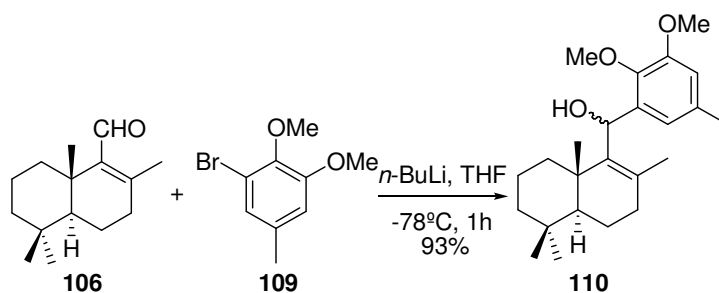
Bromobenzene **109** was synthesized according to literature procedure starting from vanillin⁸⁴.

1.2. Preparation of aldehyde **106**



Aldehyde **106** was synthesized according to literature procedure starting from sclareol (**118**)⁸⁵.

1.3. Condensation of aryllithium derived from bromide **109** with aldehyde **106**



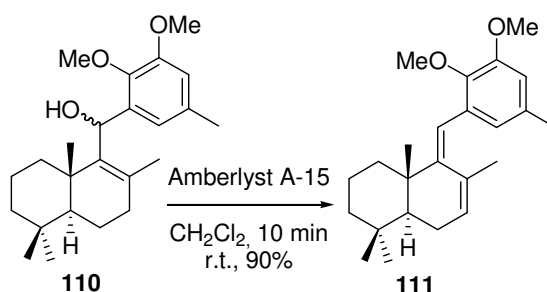
To a solution of bromobenzene **109** (2.1 g, 9.54 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully added *n*-butyllithium (9.6 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere, and the reaction mixture was

⁸⁴ Yang, L.; Williams, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

⁸⁵ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.

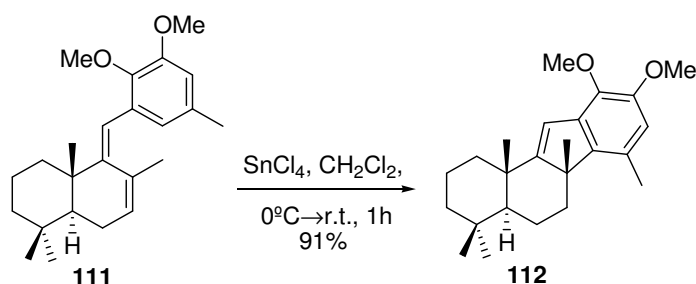
stirred at this temperature for 30 min. Then a precooled solution of aldehyde **106** (2.0 g, 9.00 mmol) in dry THF (15 mL) was syringed to the first solution and the reaction mixture was stirred for a further 1 h at which time TLC showed no starting material. The reaction was quenched with water (5 mL), the solvent was removed under vacuum, and the mixture was extracted with ether (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with water (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes), affording 3.35 g of **110** (93%) (a 1:1 mixture of diastereomers) as white solid.

1.4. Dehydration of hydroxy derivative **110** with amberlyst A-15



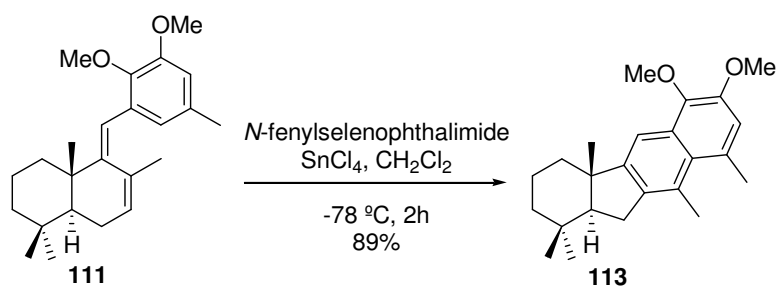
To a solution of **110** (225 mg, 0.60 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added amberlyst A-15 ion-exchange (200mg) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Filtration and concentration gave 191 mg of **111** (90%) as a colorless syrup.

(4a*S*,8a*S*,*E*)-5-(2,3-dimethoxy-5-methylbenzylidene)-1,1,4a,6-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene(111): $[\alpha]_D^{25} = -107.3$ (*c* 1.8, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.63 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.3 (C), 147.5 (C), 146.5 (C), 132.3 (C), 131.9 (C), 128.4 (CH), 128.3 (C), 119.3 (CH), 113.4 (CH), 112.7 (CH), 56.3 (CH₃), 56.0 (CH₃), 48.5 (CH), 42.5 (CH₂), 38.8 (C), 38.4 (CH₂), 34.0 (C), 32.8 (CH₃), 25.3 (CH₂), 23.3 (CH₃), 22.1 (CH₃), 20.3 (CH₃), 19.68 (CH₃), 19.5 (CH₂). IR (film): 1718, 1685, 1617, 1560, 1454, 1261, 1219, 1109 cm⁻¹.

1.5.Cyclization of **111** with tin(IV) chloride

Tin(IV) chloride (0.04 mL, 0.32 mmol) was added to a stirred solution of **111** (115 mg, 0.32 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) cooled to 0 °C. After 15 min, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 45 min, at which time TLC showed no starting material. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and water (2 mL) was added dropwise. The mixture was concentrated in vacuo, ether - water (25:10 mL) was added, and the mixture was washed with brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes), affording 103 mg of **112** (91%), as white solid.

(4a*S*,6a*R*,11b*S*)-9,10-dimethoxy-4,4,6a,7,11b-pentamethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11b-octahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorine (112**):** [α]_D²⁵ = - 59.8 (c 5.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.58 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90 – 1.53 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (ddd, *J* = 20.3, 8.7, 5.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 166.4 (C), 150.5 (C), 145.9 (C), 143.5 (C), 135.0 (C), 124.6 (C), 115.3 (CH), 112.7 (CH), 61.0 (CH), 56.9 (CH₃), 56.3 (CH₃), 52.7 (C), 42.5 (CH₂), 39.4 (C), 38.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 33.9 (C), 33.7 (CH₃), 22.8 (CH₃), 21.8 (CH₃), 19.8 (CH₃), 19.3 (CH₂), 18.8 (CH₂), 18.3 (CH₃). IR (KBr): 1719, 1654, 1560, 1542, 1489, 1253, 1114, 1056 cm⁻¹.

1.6. Cyclization of **111** with tin(IV) chloride and *N*-(phenylseleno)phthalimide

To a solution of *N*-(phenylseleno)phthalimide (132 mg, 0.44 mmol) and tin(IV) chloride (0.05 mL, 0.40 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) was added **111** (128 mg, 0.36 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The mixture was quenched by addition of sat. aq. NaHCO_3 and extracted by dichloromethane twice. The organic layer combined was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes), affording 113 mg of **113** (89%), as yellow syrup.

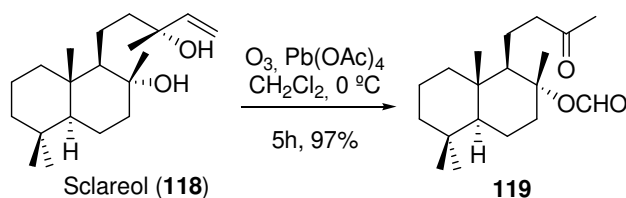
(4*a*S,11*a*S)-6,7-dimethoxy-1,1,4*a*,9,10-pentamethyl-2,3,4,4*a*,11,11*a*-hexahydro-1*H*-

benzo[*b*]fluorine (113): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.8$ (*c* 7.6, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.87 (ddt, $J = 13.6, 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 152.3 (C), 148.7 (C), 144.4 (C), 141.6 (C), 130.6 (C), 129.4 (C), 128.9 (C), 127.6 (C), 115.4 (CH), 112.3 (CH), 61.3 (CH), 59.2 (CH_3), 57.1 (CH_3), 45.9 (C), 41.8 (CH_2), 36.3 (CH_2), 33.5 (CH_3), 33.3 (C), 29.1 (CH_2), 22.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.2 (CH_2), 19.1 (CH_3). IR (film): 1735, 1605, 1578, 1558, 1419, 1361, 1152, 1039, 989 cm^{-1} .

2. Synthesis of akaol A (79)

2.1. Transformation of sclareol (118) into ketone 119

2.1.1. Ozonolysis of sclareol (118) with lead(IV) acetate

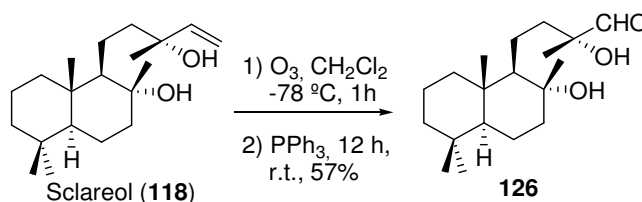


A stirred solution of **118** (20 g, 64.93 mmol) and lead (IV) acetate (40 g, 85.7 mmol) in CH_2Cl_2 (500 mL) was slowly bubbled with an O_3/O_2 mixture at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed (5 h), the solution was flushed with argon and the resulting mixture was filtered through a silica gel (120 g) - sodium bisulfite (10 g, 96.1 mmol) pad and washed with ether (100 mL). The mixture was concentrated in vacuo, and ether (150 mL) was added, the mixture was washed with water (8 x 50 mL), sat. NaHCO_3 solution (2 x 20 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give 19.4 g of pure **119** (97%) as a white solid.

(1R,2R,4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-1-(3-oxobutyl)-decahydronaphthalen-2-yl formate (119)

Mp $58\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.5$ (c 8.7, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.80 – 1.51 (m, 7H), 1.49 (s, 3H), 1.45 – 1.32 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 209.1 (C), 160.4 (CH), 89.2 (C), 58.2 (CH), 55.7 (CH), 46.5 (CH_2), 41.9 (CH_2), 39.7 (2CH_2), 39.7 (C), 33.4 (CH_3), 33.2 (C), 29.9 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 20.1 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.4 (CH_2), 15.6 (CH_3). IR (KBr): 1718, 1459, 1389, 1364, 1200, 1179, 1126 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 331.2249, found: 331.2238.

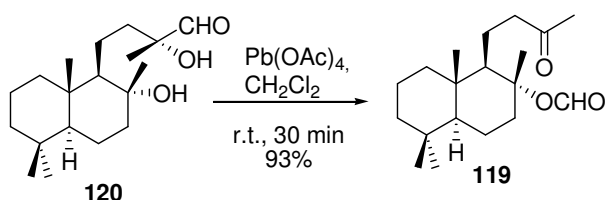
2.1.2. Ozonolysis of sclareol (118)



A stirred solution of **118** (1.5 g, 4.87 mmol) in CH₂Cl₂ (20 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 (1h), the solution was flushed with argon, and triphenylphosphine (1.9 g, 7.29 mmol) was added. The mixture was further stirred for 12h at room temperature and the solvent was removed. Flash chromatography on silica gel (6:4) gave the aldehyde **126** (860 mg, 57%), as a colorless syrup.

(R)-2-hydroxy-4-((1R,2R,4aS,8aS)-2-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyl-decahydronaphthalen-1-yl)-2-methylbutanal (126): $[\alpha]_D^{25} = -2.8$ (c 9.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.55 (s, 1H), 3.75 (br s, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.77 – 1.50 (m, 5H), 1.49 – 1.27 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.24 – 1.13 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 205.0 (CH), 78.4 (C), 74.9 (C), 61.3 (CH), 56.2 (CH), 44.7 (CH₂), 42.1 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.8 (CH₂), 39.4 (C), 33.5 (CH₃), 33.4 (C), 24.4 (CH₃), 22.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 20.64 (CH₂), 18.7 (CH₂), 18.5 (CH₂), 15.4 (CH₃). IR (film): 3413, 1734, 1459, 1388, 1083, 757 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₁₉H₃₄O₃Na (M+Na⁺) 333.2406, found: 333.2393.

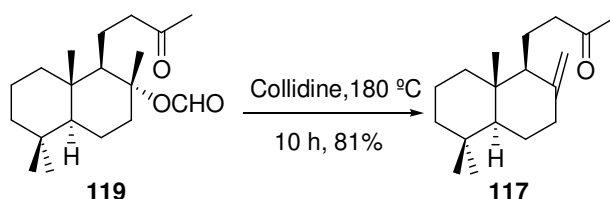
2.1.3. Treatment of hydroxyaldehyde **120** with lead(IV) acetate



To a solution of dihydroxy aldehyde **120** (0.5g, 1.61 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) was added lead (IV) acetate (1g, 2.14 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, at which time TLC showed no starting material. Then, the reaction was quenched with 5% Na₂SO₃ (3 mL), extracted with Et₂O, washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (15% ether/hexanes) to give pure **119** (460 mg, 93%).

All spectral data for **119** were identical to those previously obtained with the system O₃/Pb(OAc)₄.

2.2.Regioselective elimination of formic acid to achieve ketone **117** starting from **119**

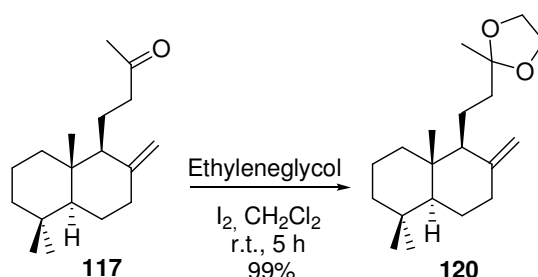


A stirred solution of methyl ketone **119** (1.5 g, 4.87 mmol) in collidine (8 mL) was refluxed at 180°C for 10 h, at which time TLC showed no starting material. Then it was diluted with ether (60 mL) and washed with 1N HCl solution (6 x 15 mL), brine (3 x 10 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated to afford after chromatography of the crude on silica gel (3% ether/hexanes), 1.04 g of pure ketone **117** (81%) as a colorless syrup.

4-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)butan-2-one (117):

[α]_D²⁵ = +40.3 (c 18.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.81 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (ddd, J = 12.7, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (ddd, J = 13.0, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 1.88 – 1.00 (m, 9H), 1.15 (ddd, J = 21.8, 15.3, 9.0 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 209.5 (C), 148.5 (C), 106.4 (CH₂), 56.5 (CH), 55.7 (CH), 43.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 39.9 (C), 39.1 (CH₂), 38.4 (CH₂), 33.8 (CH₃), 33.7 (C), 30.1 (CH₃), 24.6 (CH₂), 21.8 (CH₃), 19.5 (CH₂), 17.7 (CH₂), 14.4 (CH₃). IR (film): 1718, 1639, 1459, 1363, 1160, 889, 772, 668 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₁₈H₃₀ONa (M+Na⁺) 285.2194, found: 285.2205.

2.3.Protection of ketone **117** as ethylene ketal **120**

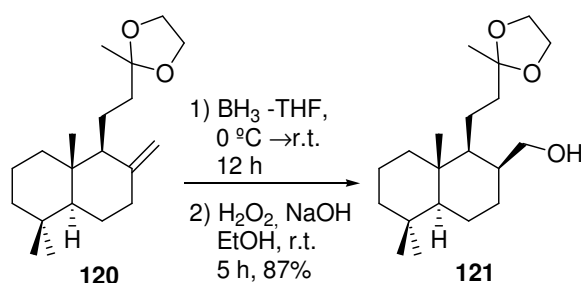


To a stirred solution of ketone **117** (1 g, 3.81 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL), was added successively ethylene glycol (5 mL) and Iodine (250 mg, 0.98 mmol) and the mixture was

stirred at room temperature under an argon atmosphere for 5 h. Then the reaction was worked up by the addition of 5% aqueous sodium bisulfite solution (10 mL), and it was extracted with ether (2 x 30 mL). The organic phase was washed with sat. NaHCO₃ solution (10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was evaporated to give 1.16 g of pure **120** (99%) as a yellow syrup.

2-methyl-2-(2-((1S,4aS,8aS)-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydronaphthalen-1-yl)ethyl)-1,3-dioxolane (120): [α]_D²⁵ = +32.9 (c 26.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.80 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.14 – 3.69 (m, 4H), 2.36 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 12.7, 12.7, 5.0 Hz, 1H), 1.86 – 1.65 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 4H), 1.42 – 1.33 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.21 – 0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 148.7 (C), 110.5 (C), 106.6 (CH), 64.7 (CH₂), 64.7 (CH₂), 57.1 (CH), 55.7 (CH), 42.4 (CH₂), 39.9 (C), 39.3 (CH₂), 38.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 33.8 (CH₃), 33.7 (C), 24.6 (CH₂), 23.9 (CH₃), 21.9 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.0 (CH₂), 14.5 (CH₃). IR (film): 1719, 1643, 1459, 1375, 1221, 1063, 889 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₀H₃₄O₂Na (M+Na⁺) 329.2457, found: 329.2464.

2.4. Diastereoselective hydroboration-oxidation of alkene **120**



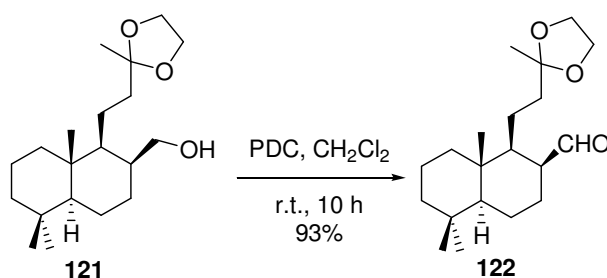
1M Borane tetrahydrofuran complex (4.54 mL, 4.54 mmol) was added to a stirred solution of **120** (1 g, 3.27 mmol) in dry THF (25 mL) cooled to 0 °C. After 1 h, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h, at which time TLC showed no starting material. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and ethanol (2 mL) was added dropwise, after 5 min, H₂O₂ (4 mL, 30 % aq. solution) and NaOH (4 mL, 4N ethanol solution) were added sequentially. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 5 h. The mixture was concentrated in vacuo, ether - water (50:15 mL) was added, and the mixture was washed with brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified

by flash chromatography on silica gel (50% ether/hexanes), affording 921 mg of **121** (87%), as white solid.

((1*S*,2*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,8*a*-trimethyl-1-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-

decahydronaphthalen-2-yl)methanol (121**):** Mp 83 °C. $[\alpha]_D^{25} = +32.8$ (c 14.6, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 3.97 – 3.88 (m, 4H), 3.67 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 10.3, 10.3, 2.9 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.2, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.76 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.61 – 1.08 (m, 11H), 1.31 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 110.5 (C), 64.7 (2 CH₂), 61.7 (CH₂), 56.7 (CH), 53.4 (CH), 42.2 (CH₂), 39.9 (CH), 39.3 (CH₂), 38.2 (C), 37.9 (CH₂), 33.6 (CH₃), 33.4 (C), 29.5 (CH₂), 23.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 19.7 (CH₂), 18.8 (CH₂), 17.9 (CH₂), 15.9 (CH₃). IR (KBr): 3415, 1464, 1385, 1218, 1064, 1029, 955, 860 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₀H₃₆O₃Na (M+Na⁺) 347.2562, found: 347.2553.

2.5.Oxidation of hydroxyketal **121** with PDC



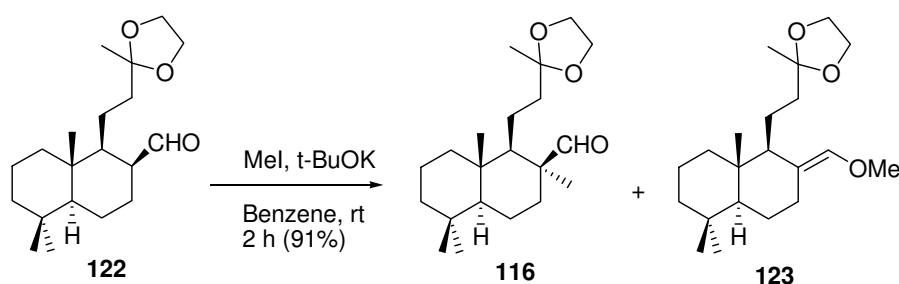
Pyridinium dichromate (1.16 g, 3.08 mmol) was added to a stirred solution of **121** (0.5 g, 1.54 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 10 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the reaction mixture was worked up by the addition of ether (30 mL), and the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and washed with a mixture of ether (10 mL). The filtrate was washed with 1N HCl solution (5 mL), brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated to yield 462 mg of pure aldehyde **122** (93%) as a colourless syrup.

((1*S*,2*S*,4*aS*,8*aR*)-5,5,8*a*-trimethyl-1-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-

decahydronaphthalene-2-carbaldehyde (122**):** $[\alpha]_D^{25} = +26.6$ (c 26.8, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.98 (s, 1H), 4.20 – 3.60 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 2.36 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.89

(ddd, $J = 12.0, 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.81 – 1.21 (m, 11H), 1.15 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.6$ Hz, 1H), 0.97 – 0.87 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 205.2 (CH), 110.2 (C), 64.8 (CH_2), 64.8 (CH_2), 56.0 (CH), 54.0 (CH), 47.6 (CH), 42.2 (CH_2), 38.9 (CH_2), 38.8 (C), 38.1 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.4 (C), 26.5 (CH_2), 23.9 (CH_3), 21.7 (CH_3), 19.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 18.8 (CH_2), 15.2 (CH_3). IR (Film): 1710, 1459, 1376, 1207, 1063, 860, 669 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 345.2406, found: 345.2397.

2.6. Diastereoselective methylation of ketalaldehyde **122**



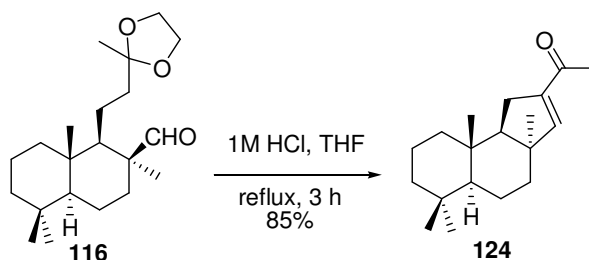
Potassium *tert*-butoxide (63 mg, 0.56 mmol) was added to a stirred solution of **122** (150 mg, 0.47 mmol) in dry benzene (20 mL) under an argon atmosphere. After 5 min methyl iodide (0.1 mL, 1.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, at which time TLC showed no starting material. The mixture was concentrated in vacuo to give a crude product, which was dissolved in ether (40 mL) and washed with brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes), affording 9 mg of **123** (6 %) and 134 mg of pure **116** (85%), as colourless syrups.

(1R,2S,4aS,8aS)-2,5,5,8a-tetramethyl-1-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-

decahydronaphthalene-2-carbaldehyde (123): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.0$ (c 10.5, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.82 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 4H), 2.22 (ddd, $J = 13.4, 3.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.82 – 1.35 (m, 8H), 1.33 (s, 3H), 1.31 – 1.03 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 206.7 (CH), 109.9 (C), 64.8 (2 CH_2), 61.1 (CH), 56.0 (CH), 50.0 (C), 43.4 (CH_2), 42.2 (CH_2), 39.6 (C), 38.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 33.5 (CH_3), 33.4 (C), 24.4 (CH_3), 23.8 (CH_3), 21.7 (CH_3), 19.4 (CH_2), 19.1 (CH_2), 18.7 (CH_2), 15.2 (CH_3). IR (film): 1705, 1461, 1376, 1206, 1143, 1060, 855, 755, 667 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 359.2562, found: 359.2574.

2-(2-((1*R*,4*aS*,8*aS*,*E*)-2-(methoxymethylene)-5,5,8*a*-trimethyl-decahydronaphthalen-1-yl)ethyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (19): $[\alpha]_D^{25} = +49.8$ (c 13.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.66 (s, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J = 13.0, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 13.7, 11.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.75 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.70 – 1.03 (m, 8H), 1.31 (s, 3H), 1.01 (dd, $J = 12.7, 2.6$ Hz, 1H), 0.92 – 0.80 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 140.5 (CH), 117.5 (C), 110.6 (C), 64.8 (CH₂), 64.8 (CH₂), 59.6 (CH), 55.9 (CH), 54.7 (CH₃), 42.4 (CH₂), 39.7 (C), 39.1 (CH₂), 38.1 (CH₂), 33.8 (CH₃), 33.7 (C), 27.3 (CH₂), 23.9 (CH₃), 23.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 19.6 (CH₂), 17.3 (CH₂), 14.5 (CH₃). IR (film): 1674, 1459, 1378, 1218, 1129, 1062, 867, 757 cm⁻¹. HRMS (FAB) m/z : calcd for C₂₁H₃₆O₃Na (M+Na⁺) 359.2562, found: 359.2551.

2.7. Preparation of α,β -enone **61**

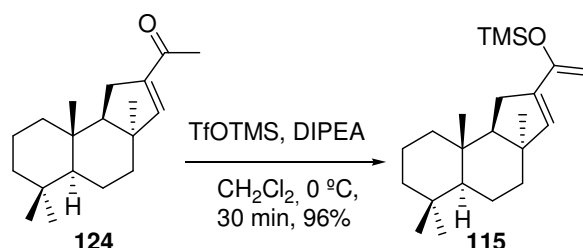


HCl (3 mL, 1M) was added to a stirred solution of **116** (100 mg, 0.30 mmol) in THF (15 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, at which time TLC showed no **116**. The reaction was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated in vacuo. Then, the residue was dissolved in ether (30 mL) and washed with water (2 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (10% ether/hexanes) to give 69 mg (85%) of methyl ketone **124** as a colourless syrup.

1-((3*aR*,5*aS*,9*aS*,9*bS*)-3*a*,6,6,9*a*-tetramethyl-3*a*,4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-2-yl)ethanone (124): $[\alpha]_D^{25} = +27.5$ (c 3.9, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.45 (s, 1H), 2.60 (ddd, $J = 17.1, 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.46 (br d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.87 (dt, $J = 13.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.70 – 1.21 (m, 8H), 1.15 (ddd, $J = 13.0, 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (dd, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 197.4 (C), 154.8 (CH), 143.0 (C), 59.7 (CH), 50.5 (CH), 48.8 (C),

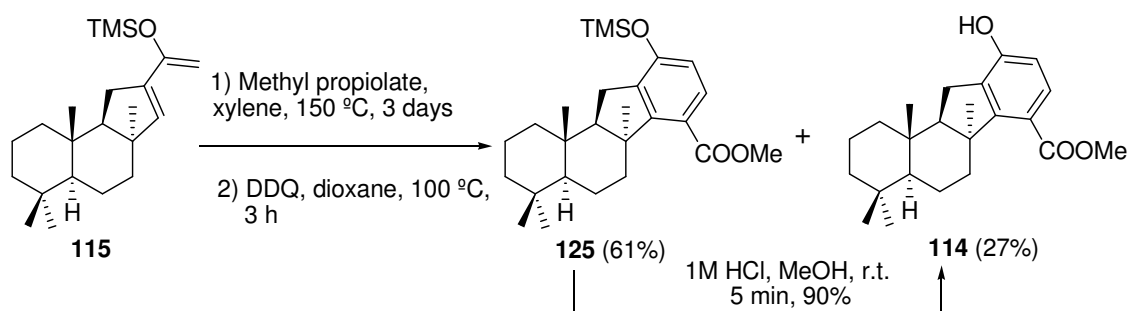
42.4 (CH₂), 41.8 (CH₂), 36.8 (C), 33.5 (C), 33.5 (CH₂), 33.2 (CH₃), 31.4 (CH₂), 30.5 (CH₃), 26.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.6 (CH₂), 15.8 (CH₃). IR (film): 1669, 1460, 1366, 1260, 1098, 1019, 803, 610 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₉H₃₀ONa (M+Na⁺) 297.2194, found: 297.2183.

2.8. Construction of the tricyclic diene **115**



To a stirred solution of methyl ketone **124** (160 mg, 0.58 mmol) in dry dichloromethane (15 ml) cooled at 0 °C, were added successively dropwise under argon atmosphere, *N,N*-diisopropylethylamine (0.30 ml, 1.74 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.11 mL, 0.64 mmol). After 30 min, sat. aqueous NaHCO₃ solution (5 ml) was added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 15 ml) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave a crude product, which was purified by flash chromatography on aluminum oxide neutral (3% ether/hexanes), affording 194 mg of **115** (96%), as a white solid.

Trimethyl(1-((3*aR*,5*aS*,9*aS*,9*bS*)-3*a*,6,6,9*a*-tetramethyl-3*a*,4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalen-2-yl)vinyl)oxy)silane (115**):** Mp 64 °C; [α]_D²⁵ = +30.7 (*c* 19.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.68 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 16.2, 8.4, 2.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 16.2, 1.3 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.62 -1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.28 (m, 4H), 1.15 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (dd, *J* = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.21 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 153.9 (C), 140.0 (CH), 137.9 (C), 93.4 (CH₂), 60.5 (CH), 50.6 (CH), 47.5 (C), 42.5 (CH₂), 42.2 (CH₂), 36.9 (C), 33.9 (CH₂), 33.6 (C), 33.2 (CH₃), 33.0 (CH₂), 31.2 (CH₃), 21.8 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.6 (CH₃), 0.3 (3CH₃). IR (KBr): 1637, 1589, 1459, 1356, 1251, 1009, 841 cm⁻¹.

2.9. Diels-Alder reaction of diene **115** with methyl propiolate

Methyl propiolate (145 mg, 1.72 mmol) was added to a solution of diene **115** (300 mg, 0.86 mmol) in xylene (10 mL), and the mixture was heated at 150 °C for 3 days. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated in vacuo to give an unresolvable mixture of adducts. To a solution of this crude product (400 mg) in 1,4-dioxane (15 mL) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ; 312 mg, 1.37 mmol), and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 h. Then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (5 x 15 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was chromatographed on silica gel (3% ether/hexanes) and (35 %ether/hexanes) to give 225 mg of pure **125** (61%) and 83 mg of pure phenol **114** (27%).

(6a*S*,11b*S*)-methyl 4,4,6a,11b-tetramethyl-10-(trimethylsilyloxy)-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorene-7-carboxylate (125**):** Colourless syrup. $[\alpha]_D^{25} = +50.6$ (c 8.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 16.6, 7.1 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 14.7, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.35 (m, 7H), 1.36 (s, 3H), 1.22 – 1.05 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.07 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.9 (C), 153.7 (C), 152.7 (C), 136.1 (C), 129.3 (CH), 121.5 (C), 116.8 (CH), 63.3 (CH), 53.2 (CH), 51.9 (CH₃), 49.6 (C), 42.2 (CH₂), 41.0 (CH₂), 37.4 (C), 33.9 (C), 33.7 (CH₂), 33.2 (CH₃), 31.7 (CH₃), 28.6 (CH₂), 22.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.4 (CH₃), 1.2 (3CH₃); IR (film): 1720, 1595, 1484, 1434, 1260, 1018, 848, 667cm⁻¹.

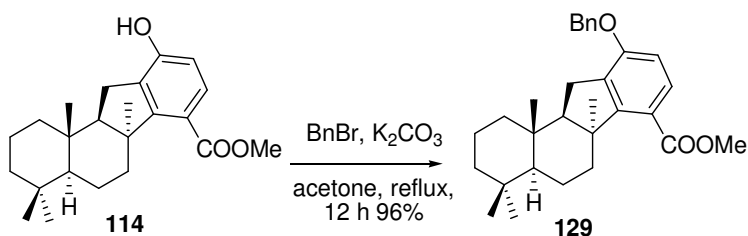
(4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-methyl 10-hydroxy-4,4,6a,11b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorene-7-carboxylate (114**):** White solid. Mp 142 °C. $[\alpha]_D^{25} = +89.2$ (c 1.9, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (s,

1H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.45 (ddd, $J = 14.7, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.71 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.07 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.5 (C), 153.8 (C), 153.2 (C), 130.5 (C), 130.2 (CH), 120.9 (C), 112.8 (CH), 63.5 (CH), 53.1 (CH), 51.9 (CH_3), 49.7 (C), 42.2 (CH_2), 41.0 (CH_2), 37.4 (C), 33.7 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.2 (C), 31.5 (CH_3), 27.4 (CH_2), 22.1 (CH_3), 19.9 (CH_2), 18.6 (CH_2), 15.4 (CH_3). IR (KBr): 3395, 1719, 1693, 1581, 1434, 1279, 1205, 1129, 761, 668 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 379.2249, found: 379.2238.

2.10. Synthesis of **114** starting from **125**

To a solution of **125** (150 mg, 0.35 mmol) in methanol (7 mL) was added 1N HCl solution (0.2 mL), and the reaction was stirred at room temperature for 5 min, at which time TLC showed no **21**. Then, the solvent was evaporated in vacuo, ether (25 mL) was added and the mixture was washed with water and brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (40% ether/hexanes), affording 112 mg of phenol **114** (90 %), as white solid.

2.11. Protection of phenol **114** as a benzylether **129**

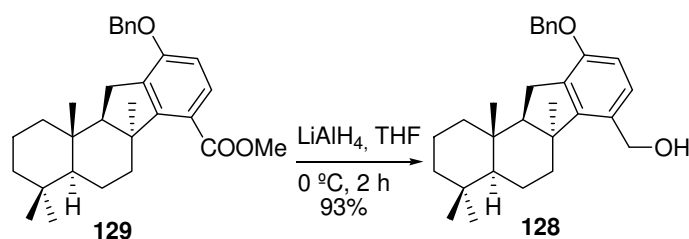


Benzyl bromide (73 mg, 0.43 mmol) was added to a stirred suspension of **114** (140 mg, 0.39 mmol) and K_2CO_3 (81 mg, 0.58 mmol) in dry acetone (10 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated under reflux overnight. Then, the solvent was evaporated in vacuo, ether (40 mL) was added and the mixture was washed with water (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography (10% ether/hexanes) to give 167 mg (96%) of **129** as white solid.

(4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-methyl**10-(benzyloxy)-4,4,6a,11b-tetramethyl-**

2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[*a*]fluorene-7-carboxylate (129**):** Mp 82 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +44.6$ (c 9.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 16.7, 7.3 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 14.6, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.58 – 1.35 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.30 – 1.04 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.31 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 169.6 (C), 156.8 (C), 152.6 (C), 137.2 (C), 133.6 (C), 129.9 (CH), 128.7 (2CH), 128.0 (CH), 127.2 (2CH), 120.9 (C), 109.2 (CH), 69.9 (CH₂), 63.4 (CH), 53.0 (CH), 51.9 (CH₃), 49.6 (C), 42.3 (CH₂), 41.0 (CH₂), 37.4 (C), 33.7 (CH₂), 33.6 (CH₃), 33.3 (C), 31.5 (CH₃), 28.3 (CH₂), 22.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.6 (CH₂), 15.4 (CH₃). IR (KBr): 1719, 1602, 1387, 1260, 1136, 778, 736, 695, 668 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₃₀H₃₈O₃Na (M+Na⁺) 469.2719, found: 469.2728.

2.12.Reduction of compound 129 lithium aluminium hydride

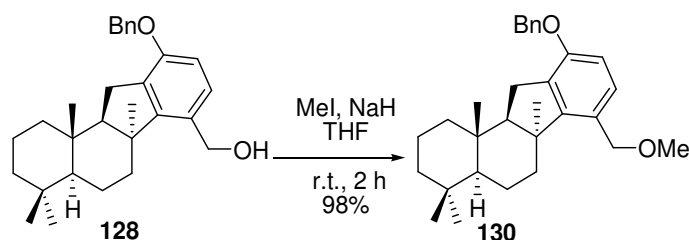
LiAlH₄ (44 mg, 1.17 mmol) was added to a stirred solution of **129** (175 g, 0.39 mmol) in dry THF (10 mL) cooled to 0 °C and the reaction mixture was kept stirred under an argon atmosphere for 2 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then 2 N HCl (0.5 mL) was added slowly at 0 °C, and the mixture was extracted with ether (2 x 20 mL). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was evaporated to give 152 mg of pure **128** (93%) as a white solid.

((4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-10-(benzyloxy)-4,4,6a,11b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-

decahydro-1H-benzo[*a*]fluoren-7-yl)methanol (128**):** Mp 98 °C. $[\alpha]_D^{25} = -29.5$ (c 10.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 17.0, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 14.3, 5.1, 5.1 Hz, 1H), 1.80 – 1.45 (m, 4H), 1.44 – 1.25 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.01

(dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 0.89 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.6 (C), 151.3 (C), 137.7 (C), 132.8 (C), 129.2 (CH), 128.6 (2CH), 128.2 (C), 127.9 (CH), 127.2 (2CH), 109.7 (CH), 69.9 (CH_2), 63.1 (CH_2), 62.6 (CH), 53.0 (CH), 49.8 (C), 42.3 (CH_2), 41.0 (CH_2), 37.5 (C), 35.2 (CH_2), 33.6 (CH_3), 33.4 (C), 32.7 (CH_3), 28.5 (CH_2), 22.1 (CH_3), 20.0 (CH_2), 18.7 (CH_2), 15.6 (CH_3). IR (KBr): 3372, 1605, 1581, 1491, 1457, 1266, 1249, 1050, 758 cm^{-1} . HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 441.2770, found: 441.2759.

2.13. Methylation of **128** to give **130**



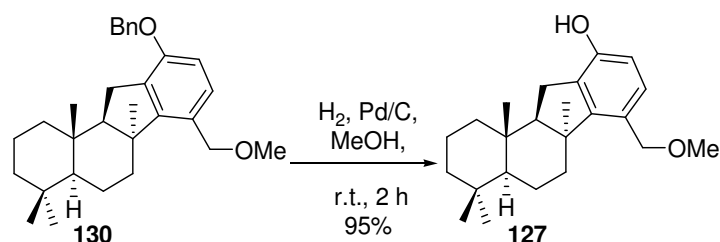
Sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (100 mg, 2.5 mmol) was added to a stirred solution of **128** (157 mg, 0.38 mmol) in dry THF (12 mL) cooled to 0 °C under an argon atmosphere. After 5 min, methyl iodide (0.2 mL, 3.21 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was poured over ice and concentrated in vacuo to give a crude product, which was dissolved in ether (40 mL) and washed with brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (10% ether/hexanes) affording 159 mg of pure **130** (98%) as a white solid.

(4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-10-(benzyloxy)-7-(methoxymethyl)-4,4,6a,11b-tetramethyl-

2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorine (130): Mp 74 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.0$ (c 7.7, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 7.5, 7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.76 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.68 – 1.25 (m, 8H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 0.99 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.6 (C), 151.6 (C), 137.8 (C), 132.7 (C), 129.9 (CH), 128.6 (2CH), 127.8 (CH), 127.2 (2CH), 125.3 (C), 109.3 (CH), 72.7 (CH_2), 69.8 (CH_2), 62.6 (CH), 57.6 (CH), 53.3 (CH_3), 49.9 (C), 42.3 (CH_2), 40.9 (CH_2), 37.5 (C), 35.0 (CH_2), 33.7 (CH_3),

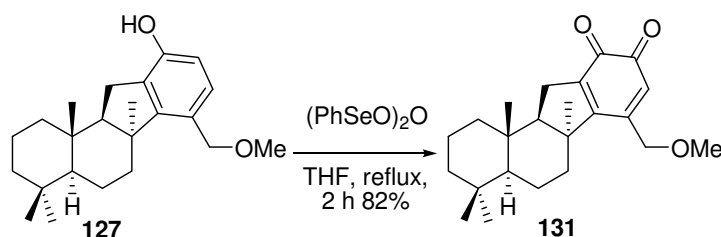
33.3 (C), 32.5 (CH₃), 28.4 (CH₂), 22.1 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.5 (CH₃). IR (KBr): 1606, 1581, 1492, 1459, 1380, 1267, 1247, 1094, 1051, 802, 733, 696 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₃₀H₃₄O₂Na (M+Na⁺) 455.2926, found: 455.2937.

2.14. Benzyl ether cleavage: obtention of phenol **127**



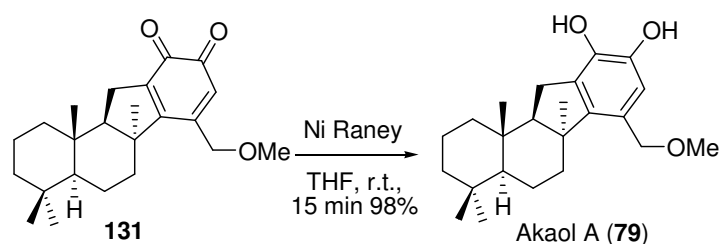
To a solution of **130** (200 mg, 0.46 mmol) in dry methanol (8 mL) was added 10 % Pd/C (30 mg) and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (2 atm) for 2 h. Filtration and concentration gave 150 mg of pure **127** (95 %) as a colourless syrup.

(4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-7-(methoxymethyl)-4,4,6a,11b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluoren-10-ol (127**):** [α]_D²⁵ = -4.32 (c 14.8, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.68 – 1.56 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.98 (dd, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 0.91 (ddd, *J* = 12.8, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.36 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 151.9 (C), 151.5 (C), 130.4 (CH), 129.7 (C), 124.8 (C), 112.5 (CH), 72.6 (CH₂), 62.6 (CH), 57.5 (CH), 53.3 (CH₃), 49.9 (C), 42.2 (CH₂), 40.9 (CH₂), 37.5 (C), 35.0 (CH₂), 33.7 (CH₃), 33.3 (C), 32.5 (CH₃), 27.5 (CH₂), 22.1 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.6 (CH₂), 15.5 (CH₃). IR (film): 3358, 1588, 1493, 1461, 1092, 812, 758 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₃₄O₂Na (M+Na⁺) 365.2457, found: 365.2468.

2.15. Oxidation of phenol **127** into *o*-quinone

Benzeneseleninic anhydride (0.72 g, 2 mmol) was added to a stirred solution of **127** (122 mg, 0.35 mmol) in dry THF (10 mL) and the reaction mixture was refluxed (oil bath) under an argon atmosphere for 2 h, at which time TLC showed no **127**. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and then concentrated in vacuum to give a crude product, which was purified by flash chromatography on florisil (100-200 Mesh; H/E, 3:2), affording 104 mg of **131** (82%) as a red syrup.

(4a*S*,6a*S*,11a*R*,11b*S*)-7-(methoxymethyl)-4,4,6a,11b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a-decahydro-11b*H*-benzo[*a*]fluorene-9,10-dione (131**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.8$ (c 2.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.40 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.67 (dd, *J* = 18.8, 8.2 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 1.71 (dq, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 1.67 – 1.34 (m, 7H), 1.29 (s, 3H), 1.14 (dd, *J* = 13.4, 13.4, 3.5 Hz, 1H), 1.01 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (m, 1H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 181.9 (C), 179.2 (C), 159.7 (C), 150.1 (C), 140.7 (C), 125.4 (CH), 71.0 (CH₂), 61.1 (CH), 59.0 (CH), 51.6 (C), 51.3 (CH₃), 42.1 (CH₂), 40.7 (CH₂), 37.4 (C), 33.5 (C), 33.1 (CH₂), 33.1 (CH₂), 30.7 (CH₃), 28.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.5 (CH₂), 15.9 (CH₃). IR (film): 1736, 1674, 1601, 1490, 1463, 1216, 1096, 761, 668 cm⁻¹. HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₃₂O₃Na (M+Na⁺) 379.2249, found: 379.2261.

2.16. Transformation of *o*-quinone **131** into akaol A (**79**)

Ni Raney 60-70% dispersion in water (0.5 mL) was added to a stirred solution of **131** (50 mg, 0.14 mmol) in THF (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 15 min, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel- anhydrous Na₂SO₄ pad and washed with acetone (50 mL). The solvent was evaporated to yield 50 mg of pure **79** (98%) as a white solid.

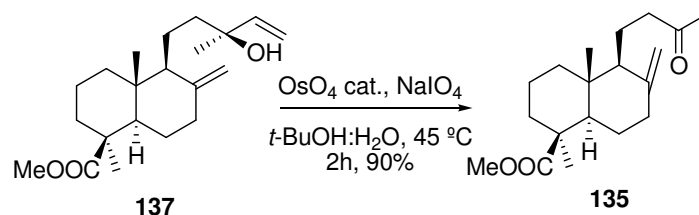
Akaol A (79): Mp 136 °C. $[\alpha]_D^{25} = -13.7$ (c 8.0, MeOH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.58 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.82 (br d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 4H), 1.49 – 1.22 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 1H), 0.98 (ddd, $J = 13.1, 13.1, 3.4$ Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.45 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 144.0 (C), 142.9 (C), 141.9 (C), 132.2 (C), 124.1 (C), 117.4 (CH), 73.7 (CH₂), 64.5 (CH), 57.5 (CH₃), 54.9 (CH), 50.1 (C), 43.3 (CH₂), 42.1 (CH₂), 38.6 (C), 36.6 (CH₂), 34.1 (CH₃), 34.0 (C), 33.3 (CH₃), 28.8 (CH₂), 22.5 (CH₃), 21.0 (CH₂), 19.6 (CH₂), 15.8 (CH₃). IR (KBr): 3377, 1601, 1461, 1387, 1366, 1291, 1095, 758 cm⁻¹. HRMS (ESI/TOF) m/z : calcd for C₂₃H₃₃O₃ (M-H)- 357.2430, found: 357.2425.

3. Obtention of cupressic acid (**137**) from *Cupressus sempervirens*

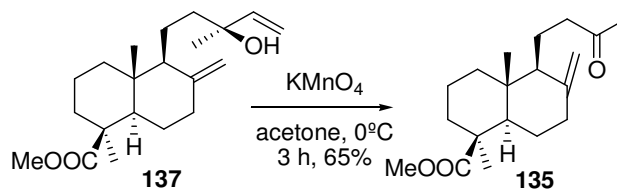
500 g of dry chopped fruit of *Cupressus sempervirens* was extracted in a soxhlet with hexane (3 L) for 6 h. Then, the solvent was evaporated to give a mixture which was solved in methanol and stored to 4 °C for 12h. The precipitate consisting of waxes was filtered and the methanol was evaporated. Finally, crude product was solved in ether at room temperature and a solution of diazomethane in ether was added. The excess diazomethane was purged with argon, and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (25% ether/hexanes), affording approximately 1% by weight of plant of methylester of cupressic acid (**137**) as a dark green syrup.

4. Synthesis of dasyscyphin E (90)

4.1. Oxidation of **137** with OsO₄/NaIO₄ system or KMnO₄ to achieve **135**

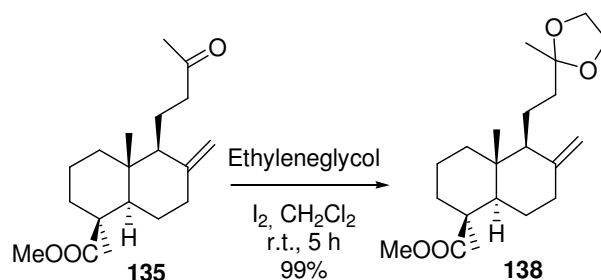


To a stirred solution of **137** (4.35 g, 13 mmol) in *tert*-butanol (60 mL) and water (11 mL) was added sodium periodate (13.91 g, 65 mmol) and osmium tetroxide of 0.2% aq. solt. (16.4 mL, 0.13 mmol) were added for 5 min. The mixture was further stirred for 2 h at 45°C. After filtering and removing the solvent, the crude was diluted in ether and evaporated to afford a crude, which was purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes), affording 3.58 g of **135** (90%), as a colourless syrup. Compound **135** had identical spectroscopic properties to those reported in the literature⁸⁶.



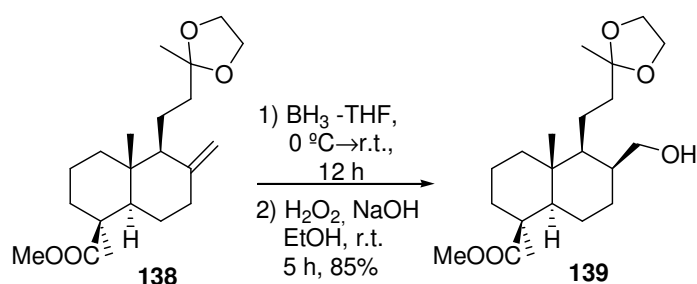
To a solution of **137** (10 g, 29.9 mmol) in acetone (250 mL), cooled at 0°C, potassium permanganate (19 g, 119.6) was added in several portions for 30 min and the mixture was stirred at 0°C for 3 h. NaHSO₃ (5 g) in water (20 mL) was added and the stirring was continued for 15 min. The mixture was filtered, washing with acetone (100 mL). Then, the acetone was evaporated and the crude resulting was diluted in ether (100 mL), washed with water (2 x 30 mL) and brine (30 mL), dried and evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (20% ether/hexanes), affording 5.9 g of **135** (65%), as a colourless syrup.

⁸⁶ Barrero, A. F.; Altarejos, J.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Ramos, J. M.; Salido, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9525-34.

4.2. Protection of ketone **135** as ethylene ketal

To a stirred solution of ketone **135** (1 g, 3.26 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5 mL), was added successively ethylene glycol (5 mL) and iodine (250 mg, 0.98 mmol) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 5 h. Then the reaction was worked up by the addition of 5% aqueous sodium bisulfite solution (10 mL), and it was extracted with ether (2 x 30 mL). The organic phase was washed with sat. NaHCO_3 solution (10 mL), brine (10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent was evaporated to give 1.13 g of pure **138** (99%) as a colourless syrup.

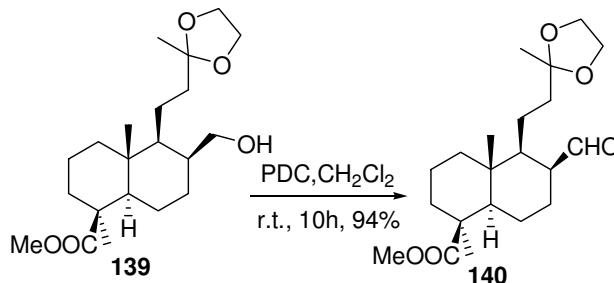
(1S,4aR,5S,8aR)-methyl 1,4a-dimethyl-5-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-6-methylene-decahydronaphthalene-1-carboxylate (138): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.0$ (c 25.1, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.83 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (ddd, $J = 12.2, 3.4, 3.4$, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.0, 1.5$ Hz, 1H), 1.96 (ddd, $J = 9.9, 6.5, 2.8$ Hz, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 4H), 1.66 – 1.45 (m, 3H), 1.44 – 1.32 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 – 0.79 (m, 2H), 0.49 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 177.9 (C), 148.1 (C), 110.5 (C), 106.7 (CH_2), 64.7 (2CH_2), 56.5 (CH), 56.3 (CH), 51.2 (CH_3), 44.4 (C), 40.4 (C), 39.3 (CH_2), 38.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 28.9 (CH_3), 26.4 (CH_2), 23.9 (CH_3), 20.1 (CH_2), 18.2 (CH_2), 12.6 (CH_3). IR (film): 1724, 1449, 1377, 1226, 1153, 1064, 890, 756 cm^{-1} .

4.3. Diastereoselective hydroboration-oxidation of alkene **138**

1M Borane tetrahydrofuran complex (4.0 mL, 4.0 mmol) was added to a stirred solution of **138** (1 g, 2.86 mmol) in dry THF (25 mL) cooled to 0 °C. After 1 h, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h, at which time TLC showed no starting material. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and ethanol (2 mL) was added dropwise, after 5 min, H₂O₂ (4 mL, 30 % aq. solution) and NaOH (4 mL, 4N ethanol solution) were added sequentially. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 5 h. The mixture was concentrated in vacuo, ether - water (50:15 mL) was added, and the mixture was washed with brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (50% ether/hexanes), affording 894 mg of **139** (85%), as a colourless syrup.

(1S,4aR,5S,6S,8aR)-methyl 6-(hydroxymethyl)-1,4a-dimethyl-5-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (139): $[\alpha]_D^{25} = +34.0$ (c 21.6, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.01 – 3.86 (m, 4H), 3.64 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 6H), 1.63 – 1.39 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 1.00 (td, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (m, 1H), 0.53 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 178.1 (C), 110.4 (C), 64.8 (2CH₂), 61.2 (CH₂), 57.3 (CH), 52.7 (CH), 51.3 (CH₃), 44.0 (C), 39.5 (CH₂), 39.4 (CH), 38.5 (C), 38.2 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.9 (CH₃), 23.9 (CH₃), 19.7 (CH₂), 19.3 (CH₂), 19.2 (CH₂), 13.9 (CH₃). IR (film): 3444, 1723, 1459, 1376, 1228, 1151, 1066, 1029, 859 cm⁻¹.

4.4. Oxidation of hydroxyketal **139** with PDC

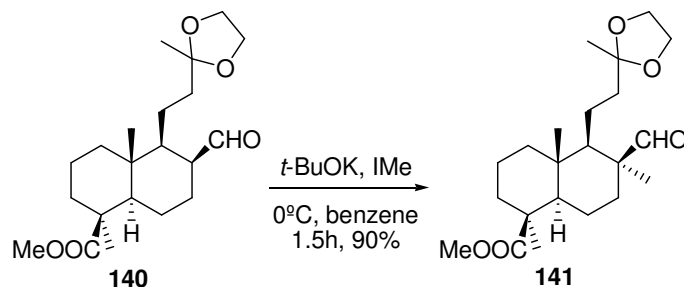


Pyridinium dichromate (PDC; 4.69 g, 12.48 mmol) was added to a stirred solution of **139** (2.30 g, 6.24 mmol) in dry CH₂Cl₂ (40 mL) and the mixture was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 10 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then,

the reaction mixture was worked up by the addition of ether (40 mL), and the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and washed with a mixture of ether (20 mL). The filtrate was washed with 1N HCl solution (20 mL), brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated to yield 2.13 g of aldehyde **140** (94%), as a colourless syrup.

(1S,4aR,5S,6S,8aR)-methyl 6-formyl-1,4a-dimethyl-5-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (140): [α]_D²⁵ = +183.2 (c 1.7, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.98 (s, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 4H), 1.70 – 1.40 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 1.00 (ddd, *J* = 28.2, 14.1, 4.7 Hz, 1H), 0.57 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 205.1 (CH), 177.8 (C), 110.2 (C), 64.8 (2CH₂), 56.5 (CH), 53.2 (CH), 51.4 (CH₃), 47.2 (CH), 44.0 (C), 39.1 (CH₂), 39.0 (C), 38.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 28.9 (CH₃), 27.1 (CH₂), 23.9 (CH₃), 20.5 (CH₂), 19.7 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.3 (CH₃). IR (film): 1721, 1459, 1376, 1220, 1153, 1065, 773 cm⁻¹.

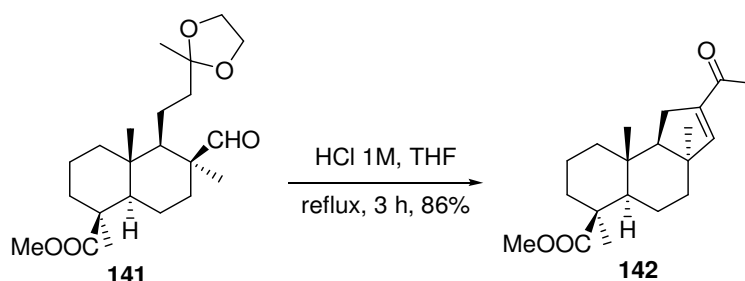
4.5. Diastereoselective methylation of ketalaldehyde **140**



Potassium *tert*-butoxide (276 mg, 2.46 mmol) was added to a stirred solution of **140** (750 mg, 2.05 mmol) in dry benzene (40 mL) under an argon atmosphere. After 5 min methyl iodide (0.4 mL, 5.19 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, at which time TLC showed no starting material. The mixture was concentrated in vacuo to give a crude product, which was dissolved in ether (40 mL) and washed with brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes), affording 638 mg of **141** (82 %) as colourless syrup.

(1*S*,4*aR*,5*R*,6*S*,8*aR*)-methyl 6-formyl-1,4*a*,6-trimethyl-5-(2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (141**):** $[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (c 2.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.81 (s, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.21 (dt, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.15 (br d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.89 – 1.63 (m, 7H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (m, 1H), 0.54 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 206.5 (CH), 177.7 (C), 109.8 (C), 64.8 (2CH₂), 60.0 (CH), 56.6 (CH), 51.3 (CH₃), 49.8 (C), 44.0 (C), 43.4 (CH₂), 39.8 (C), 39.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 28.7 (CH₃), 24.5 (CH₃), 23.8 (CH₃), 20.8 (CH₂), 19.4 (CH₂), 19.2 (CH₂), 13.0 (CH₃). IR (film): 1738, 1469, 1256, 1120, 1003, 988, 770 cm⁻¹.

4.6. Obtention of α,β -enone **142**

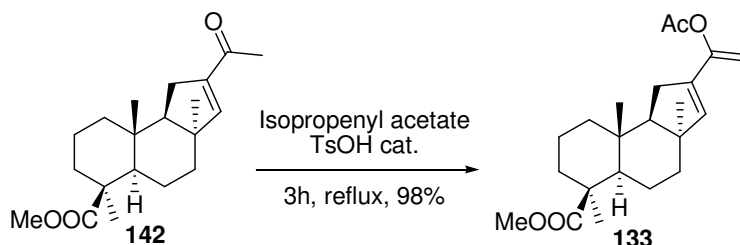


HCl (5 mL, 1M) was added to a stirred solution of **141** (600 mg, 1.58 mmol) in THF (30 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, at which time TLC showed no **141**. The reaction was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated in vacuo. Then, the residue was dissolved in ether (40 mL) and washed with water (2 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (15% ether/hexanes) to give 432 mg (86%) of methyl ketone **142** as a colourless syrup.

(3*aR*,5*aR*,6*S*,9*aR*,9*bS*)-methyl 2-acetyl-3*a*,6,9*a*-trimethyl-3*a*,4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]naphthalene-6-carboxylate (142**):** $[\alpha]_D^{25} = +46.4$ (c 25.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58 (ddd, $J = 16.7, 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 13.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.09 – 0.97 (m, 3H), 1.03 – 1.01 (m, 2H), 0.91 (td, $J = 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 0.48 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 197.0 (C), 178.0 (C), 154.9 (CH), 144.3 (C), 59.0 (CH), 53.6 (CH), 51.4 (CH₃), 48.7

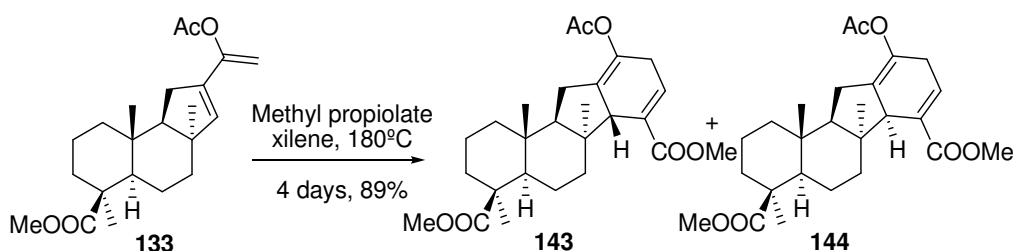
(C), 43.95 (C), 41.3 (CH₂), 38.1 (CH₂), 37.2 (C), 36.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 30.0 (CH₃), 28.9 (CH₃), 26.6 (CH₃), 21.6 (CH₂), 19.2 (CH₂), 14.2 (CH₃).

4.7. Construction of dienol ester **133**



p-Toluenesulfonic acid (15 mg) was added to a stirred solution of **142** (600 mg, 1.88 mmol) in isopropenyl acetate (15 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, at which time TLC showed no **142**. The reaction was allowed to cool to room temperature and ether (40 mL) was added. Then, the solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (5% ether/hexanes), affording 664 mg of **133** (98 %) as a colourless syrup.

(3aR,5aR,6S,9aR,9bS)-methyl 2-(1-acetoxyvinyl)-3a,6,9a-trimethyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-decahydro-1H-cyclopenta[a]naphthalene-6-carboxylate (133): [α]_D²⁵ = +52.7 (c 12.6, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.65 (ddd, *J* = 15.8, 6.9, 2.5 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (dt, *J* = 13.9, 4.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.70 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 3H), 1.45 – 1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (ddd, *J* = 17.4, 10.5, 3.6 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.57 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.1 (C), 169.0 (C), 150.7 (C), 140.1 (CH), 135.9 (C), 102.1 (CH₂), 59.5 (CH), 53.8 (CH), 51.4 (CH₃), 47.8 (C), 44.0 (C), 41.6 (CH₂), 38.2 (CH₂), 37.2 (C), 36.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 30.7 (CH₃), 28.9 (CH₃), 21.4 (CH₂), 21.1 (CH₃), 19.3 (CH₂), 13.9 (CH₃). IR (film): 1763, 1723, 1459, 1439, 1204, 1151, 847 cm⁻¹.

4.8. Diels-Alder reaction of diene **133** with methyl propiolate

Methyl propiolate (218 mg, 2.58 mmol) was added to a solution of diene **133** (620 mg, 1.72 mmol) in xylene (10 mL), and the mixture was heated at 180 °C for 4 days in a sealed tube. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and then concentrated in vacuo to give a resolvable mixture of adducts (1:1), which was chromatographed on silica gel (10% ether/hexanes) to give 342 mg of pure **143** (45%) and 337 mg of pure **144** (44%).

(4S,4aR,6aS,6bS,11aR,11bR)-dimethyl**10-acetoxy-4,6a,11b-trimethyl-****2,3,4,4a,5,6,6a,6b,9,11,11a,11b-dodecahydro-1H-benzo[a]fluorene-4,7-dicarboxylate (144):**

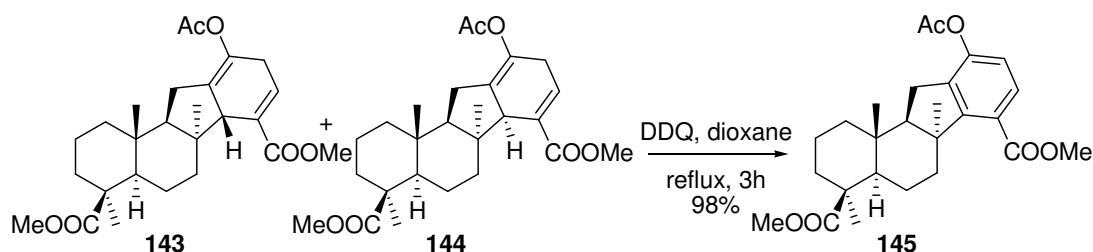
$[\alpha]_D^{25} = +12.8$ (c 5.6, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.70 (td, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (d br, $J = 23.0$ Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.67 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.06 – 0.84 (m, 3H), 0.57 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.0 (C), 169.3 (C), 168.4 (C), 135.7 (CH), 133.9 (C), 130.6 (C), 128.5 (C), 58.9 (CH), 51.6 (CH₃), 51.6 (CH), 51.4 (CH₃), 48.4 (CH), 44.7 (C), 43.9 (CH₂), 43.7 (C), 38.7 (CH₂), 37.4 (C), 31.4 (CH₃), 29.5 (CH₂), 28.0 (CH₃), 27.3 (CH₂), 26.6 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.7 (CH₂), 17.7 (CH₂), 14.2 (CH₃). IR (film): 1771, 1713, 1411, 1337, 1245, 1004, 812 cm⁻¹.

(4S,4aR,6aS,6bR,11aR,11bR)-dimethyl10-acetoxy-4,6a,11b-trimethyl-**2,3,4,4a,5,6,6a,6b,9,11,11a,11b-dodecahydro-1H-benzo[a]fluorene-4,7-dicarboxylate (143):**

$[\alpha]_D^{25} = +20.1$ (c 4.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.52 (dd, $J = 5.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (ddd, $J = 22.6, 10.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J = 22.6, 7.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06 – 1.72 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.45 – 1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.00 (td, $J = 13.4, 4.2$ Hz, 2H), 0.87 (td, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.1 (C), 169.1 (C), 168.8 (C), 137.2 (C), 134.7 (CH), 131.7 (C), 128.1 (C), 58.5 (CH), 55.6 (CH), 51.6 (CH₃), 51.3 (CH₃), 45.4 (CH), 45.0 (C), 44.0 (C), 41.4 (CH₂), 38.3 (CH₂), 37.8 (C), 36.3 (CH₂), 30.2

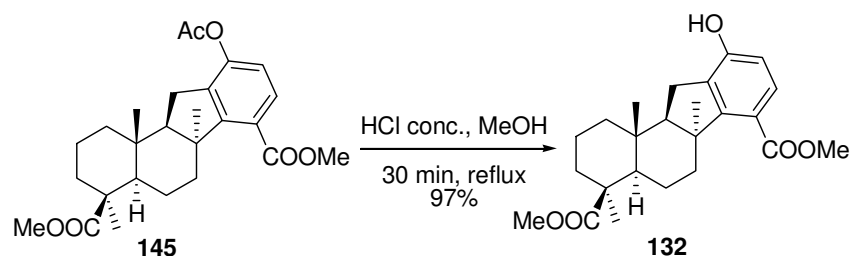
(CH₂), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₃), 25.0 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.0 (CH₂), 19.0 (CH₂), 14.0 (CH₃). IR (film): 1782, 1720, 1436, 1387, 1266, 1023, 790 cm⁻¹.

4.9. Aromatization of the mixture of adducts from Diels-Alder reaction



To a solution of the diastereoisomers **143** and **144** (550 mg, 1.24 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ; 314 mg, 1.4 mmol), and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 3 h. Then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (5 x 15 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was chromatographed on silica gel (10% ether/hexanes) to give 537 mg of pure **145** (98%) as a yellow syrup.

(4*S*,4*aR*,6*a**S*,11*a**R*,11*b**R*)-dimethyl 10-acetoxy-4,6*a*,11*b*-trimethyl-2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,11,11*a*,11*b*-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorene-4,7-dicarboxylate (**145**):** $[\alpha]_D^{25} = +80.7$ (c 26.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 16.5, 6.9 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 4H), 1.46 – 1.35 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.05 – 0.85 (m, 2H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 177.9 (C), 169.2 (C), 168.6 (C), 151.6 (C), 148.7 (C), 137.8 (C), 128.8 (CH), 125.78 (C), 119.4 (CH), 62.4 (CH), 55.3 (CH), 52.2 (CH₃), 51.4 (CH₃), 49.6 (C), 43.7 (C), 40.9 (CH₂), 38.1 (CH₂), 37.6 (C), 34.9 (CH₂), 31.2 (CH₃), 28.9 (CH₃), 28.7 (CH₂), 21.3 (CH₂), 21.0 (CH₃), 19.1 (CH₂), 14.0 (CH₃). IR (film): 1766, 1724, 1434, 1280, 1206, 1166, 1126, 755 cm⁻¹.

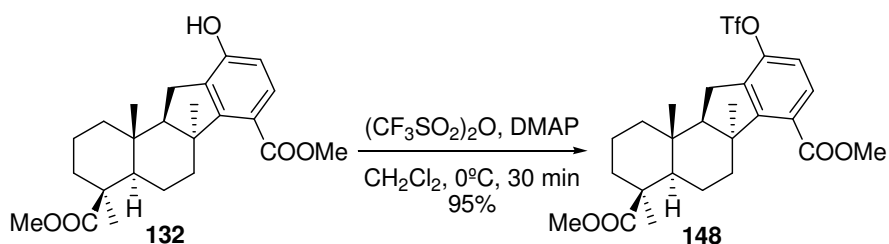
4.10. Hydrolysis of acetate **145** to give phenol **132**

Conc. hydrochloric acid (1 mL) was added to a stirred solution of **145** (480 mg, 1.08 mmol) in MeOH (10 mL) and the reaction mixture was refluxed for 30 min, 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 (35 % ether/hexanes) to yield 421 mg of **132** (97 %) as a white solid.

(4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-dimethyl 10-hydroxy-4,6a,11b-trimethyl-2,3,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluorene-4,7-dicarboxylate (132): $[\alpha]_D^{25} = +113.3$ (c 11.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 4H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.28 – 1.24 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.06 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 178.2 (C), 169.4 (C), 154.0 (C), 152.3 (C), 130.9 (C), 130.1 (CH), 120.7 (C), 112.9 (CH), 62.8 (CH), 55.4 (CH), 51.9 (CH₃), 51.4 (CH₃), 49.7 (C), 43.8 (C), 41.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 37.8 (C), 34.9 (CH₂), 31.0 (CH₃), 28.9 (CH₃), 27.6 (CH₂), 21.4 (CH₂), 19.2 (CH₂), 14.0 (CH₃). IR (KBr): 3407, 1721, 1696, 1582, 1434, 1278, 1255, 1128, 755 cm⁻¹.

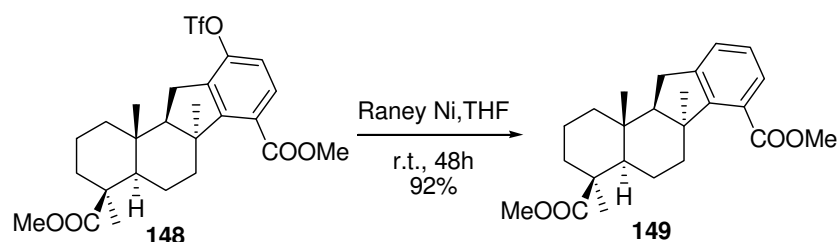
4.11. Deoxygenation of phenol **132** to achieve diester **149**

4.11.1. Synthesis of triflate derived from phenol **132**



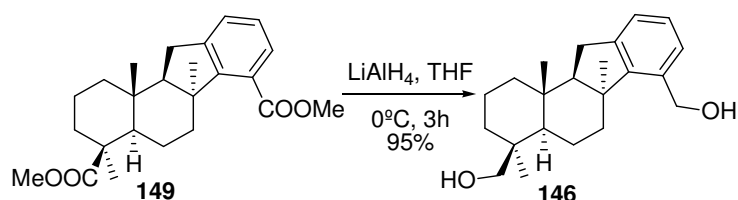
Trifluoromethanesulfonic anhydride (0.35 mL, 2.06 mmol) was added at 0 °C dropwise to a solution of **132** (410 mg, 1.03 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (377 mg, 3.09 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 min, at which time TLC showed no **132**. Then, sat. aqueous NaHCO_3 (5 mL) was added to quench the reaction, and the mixture was extracted with ether (2 x 25 mL), and the combined organic layer was washed with 0.5 M solution HCl (3 x 10 mL), water (3 x 10 mL), brine (3 x 10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, to give **148** (518 mg, 95%) as a colourless oil.

(4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-dimethyl 4,6a,11b-trimethyl-10-(trifluoromethylsulfonyloxy)-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluorene-4,7-dicarboxylate (148): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +73.3$ (c 49.4, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 4H), 1.52 – 1.38 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 0.04 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.7 (C), 168.5 (C), 153.0 (C), 147.2 (C), 138.5 (C), 129.4 (CH), 128.2 (C), 118.8 (CH), 118.8 (q, $J = 320$ Hz), 62.4 (CH), 55.1 (CH), 52.4 (CH_3), 51.4 (CH_3), 49.9 (C), 43.7 (C), 40.8 (CH_2), 38.0 (C), 37.6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 31.2 (CH_3), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_3), 21.2 (CH_2), 19.1 (CH_2), 14.1 (CH_3). IR (film): 1727, 1424, 1250, 1216, 1143, 941, 880, 762, 641, 608 cm^{-1} .

4.11.2.Reduction of triflate **148** with Raney Ni to obtain diester **149**

Ni Raney 60-70% dispersion in water (1 mL) was added to a stirred solution of **148** (120 mg, 0.22 mmol) in THF (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 48 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel- anhydrous Na_2SO_4 pad and washed with acetone (50 mL). The solvent was evaporated to yield 80 mg of pure **149** (92%), as a colourless oil.

(4*S*,4*aR*,6*a**S*,11*a**R*,11*b**R*)-dimethyl 4,6*a*,11*b*-trimethyl-2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,11,11*a*,11*b*-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluorene-4,7-dicarboxylate (**149**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +165.8$ (c 16.8, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 5H), 1.51 – 1.37 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.0 (C), 170.1 (C), 148.3 (C), 146.3 (C), 128.1 (C), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 62.6 (CH), 55.5 (CH), 52.1 (CH_3), 51.3 (CH_3), 48.8 (C), 43.8 (C), 41.2 (CH_2), 38.2 (CH_2), 37.8 (C), 35.3 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.4 (CH_3), 28.9 (CH_3), 21.4 (CH_2), 19.2 (CH_2), 14.5 (CH_3). IR (film): 1725, 1464, 1435, 1262, 1236, 1194, 1151, 1119, 760 cm^{-1} .

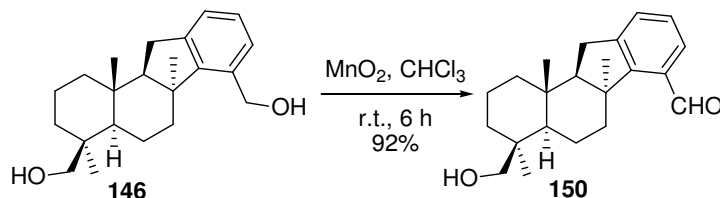
4.12.Complete reduction of diester **149** to obtain diol **146**

LiAlH_4 (46 mg, 1.20 mmol) was added to a stirred solution of **149** (230 mg, 0.60 mmol) in dry THF (15 mL) cooled to 0 °C and the reaction mixture was kept stirred under an argon atmosphere for 3 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then 2 N HCl (1

mL) was added slowly at 0°C, and the mixture was extracted with ether (2 x 20 mL). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent was evaporated to give 187 mg of pure **146** (95%) as a white solid.

((4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-4,6a,11b-trimethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluorene-4,7-diyl)dimethanol (146): $[\alpha]_D^{25} = +9.5$ (c 17.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 – 7.06 (m, 3H), 4.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.5, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.30 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 148.3 (C), 145.1 (C), 135.1 (C), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 124.3 (CH), 65.4 (CH₂), 63.3 (CH₂), 62.7 (CH), 54.3 (CH), 49.2 (C), 40.8 (CH₂), 38.5 (C), 37.4 (C), 36.3 (CH₂), 35.6 (CH₂), 32.6 (CH₃), 32.2 (CH₂), 27.0 (CH₃), 20.0 (CH₂), 18.3 (CH₂), 16.7 (CH₃). IR (KBr): 3351, 1591, 1466, 1365, 1216, 1014, 757 cm⁻¹.

4.13. Oxidation of benzylic alcohol **146** with MnO₂

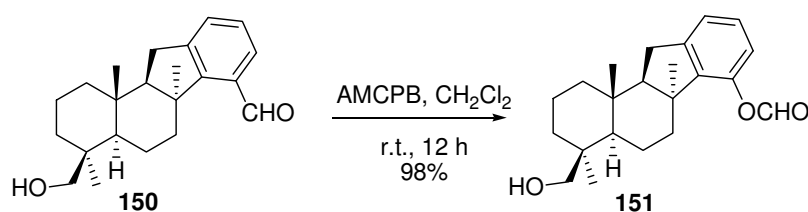


To a solution of **146** (360 mg, 1.10 mmol) in chloroform (25 mL) was added manganese (IV) oxide (574 mg, 6.60 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The inorganic solid was removed by filtration of the mixture through silica gel pad (15 g) and washed with ether (20 mL). The combined filtrates were evaporated to yield 329 mg (92 %) of compound **150** as a white solid.

((4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-4-(hydroxymethyl)-4,6a,11b-trimethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluorene-7-carbaldehyde (150): $[\alpha]_D^{25} = +26.1$ (c 22.8, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.49 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 16.8, 8.1 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.55 (dt, *J* = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.84 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.75 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 3H), 0.99 (s,

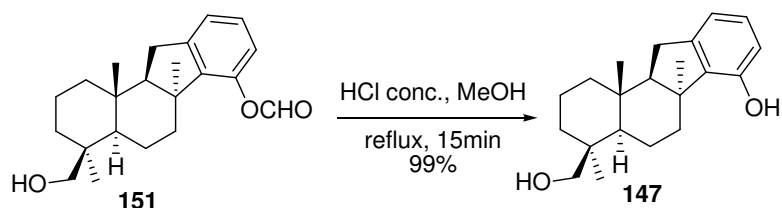
3H), 0.95 (m, 1H), 0.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 191.9 (CH), 153.4 (C), 145.7 (C), 133.0 (C), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 126.9 (CH), 65.1 (CH_2), 62.8 (CH), 53.0 (CH), 49.5 (C), 41.2 (CH_2), 38.5 (C), 37.4 (C), 36.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 32.9 (CH_3), 32.4 (CH_2), 26.6 (CH_3), 19.4 (CH_2), 18.3 (CH_2), 16.8 (CH_3). IR (KBr): 3415, 1686, 1593, 1461, 1235, 1016, 756 cm^{-1} .

4.14. Baeyer-Villiger rearrangement of aldehyde **150**



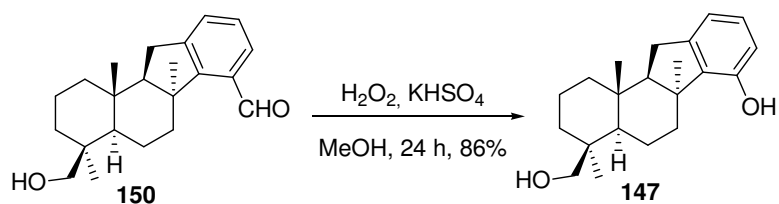
m-Chloroperoxybenzoic acid (75%; 239 mg, 1.04 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of **150** (226 mg, 0.69 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) and the reaction was stirred for 12 h, at which time TLC indicated no starting material remaining. The reaction was quenched with sat. aq Na_2SO_3 (0.5 mL) and stirred for an additional 10 min. Then, it was poured into ether/water (20 : 7 mL), and the organic phase was washed with sat. aq NaHCO_3 (5 x 8 mL) and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give **151** (234 mg, 98%) as a yellow oil.

(4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-4-(hydroxymethyl)-4,6a,11b-trimethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluoren-7-yl formate (151): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.0$ (c 7.2, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.7$, 7.5 Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.83 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.74 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.72 – 1.51 (m, 3H), 1.51 – 1.21 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (dd, $J = 13.0$, 4.1 Hz, 1H), 0.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.9 (CH), 147.3 (C), 146.0 (C), 141.2 (C), 127.8 (CH), 122.7 (CH), 120.2 (CH), 65.2 (CH_2), 62.5 (CH), 53.7 (CH), 48.1 (C), 41.1 (CH_2), 38.5 (C), 37.3 (C), 35.6 (CH_2), 35.0 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.8 (CH_3), 26.9 (CH_3), 19.5 (CH_2), 18.2 (CH_2), 16.6 (CH_3). IR (film): 3444, 1740, 1581, 1466, 1215, 1124, 1014, 757 cm^{-1} .

4.15. Hydrolysis of formate **151** with HCl

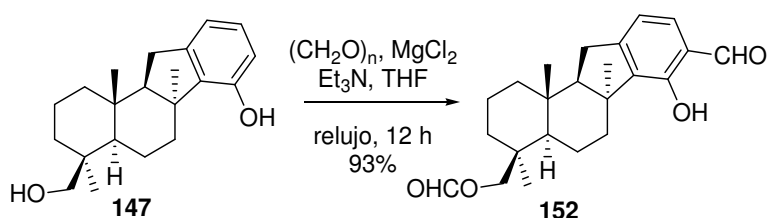
Conc. hydrochloric acid (1.5 mL) was added to a stirred solution of **151** (410 mg, 1.20 mmol) in MeOH (15 mL) and the reaction mixture was refluxed for 15 min, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was removed in vacuum and ether - water (30 : 10 mL) was added. 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 (35 % ether/hexanes) to yield 369 mg of **147** (98 %) as a yellow solid.

(4*S*,4*aR*,6*a**S*,11*a**R*,11*b**R*)-4-(hydroxymethyl)-4,6*a*,11*b*-trimethyl-2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,11,11*a*,11*b*-decahydro-1*H*-benzo[*a*]fluoren-7-ol (**147**):** $[\alpha]_D^{25} = +4.7$ (c 12.8, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.6, 7.7 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.6, 4.6, 3.0 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 14.8, 5.6, 3.9 Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.25 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.43 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.6 (C), 146.1 (C), 135.55 (C), 127.2 (CH), 116.6 (CH), 113.6 (CH), 65.0 (CH₂), 61.9 (CH), 53.1 (CH), 47.3 (C), 41.0 (CH₂), 38.1 (C), 36.9 (C), 35.3 (CH₂), 34.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.6 (CH₃), 26.4 (CH₃), 19.3 (CH₂), 17.9 (CH₂), 16.2 (CH₃). IR (KBr): 3374, 1590, 1460, 1294, 1010, 755 cm⁻¹.

4.16. Direct transformation of aldehyde **150** in phenol **147**

To a solution of aldehyde **150** (370 mg, 1.13 mmol) in metanol were added hydrogen peroxide (30%, 2 mL) and KHSO_4 (100 mg) at room temperature, 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 Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (45 % ether/hexanes) to yield 306 mg of **147** (86 %) as a yellow solid.

4.17.ortho-Formylation of phenol **147**



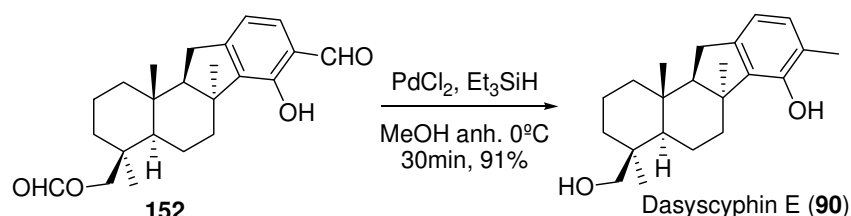
To a stirred solution of phenol **147** (310 mg, 0.99 mmol) in freshly distilled THF (15 mL) was added anhydrous magnesium chloride (142 mg, 1.49 mmol), paraformaldehyde (400mg) and triethylamine (401 mg, 3.96 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux for 12 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction was cooled to room temperature and quenched with 1M aqueous HCl solution. The solvent was removed in vacuum and ether – water (mL) was added. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (20 % ether/hexanes) to yield 339 mg of **152** (93 %) as a colourless syrup.

((4S,4aR,6aS,11aR,11bR)-8-formyl-7-hydroxy-4,6a,11b-trimethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahydro-1H-benzo[a]fluoren-4-yl)methyl formate (152): $[\alpha]_D^{25} = +66.9$ (c 3.2, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.21 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 17.7, 7.6$ Hz, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 196.3 (CH), 161.4 (CH), 158.4 (C), 155.6 (C), 137.3 (C), 133.6 (CH), 120.1 (C), 116.4 (CH), 66.5 (CH_2), 62.1 (CH), 53.2 (CH), 47.6 (C), 41.1 (CH_2), 37.2 (C),

36.9 (C), 36.2 (CH₂), 33.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 30.5 (CH₃), 27.3 (CH₃), 19.7 (CH₂), 18.1 (CH₂), 16.7 (CH₃). IR (film): 1723, 1643, 1461, 1314, 1218, 1181, 757 cm⁻¹.

4.18. Obtention of dasyscyphin E (90) from hydroxyphenol 152

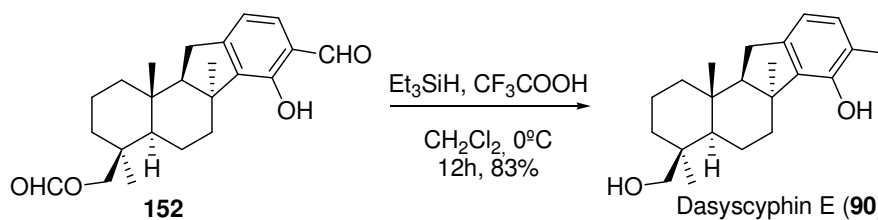
4.18.1. Reduction and hydrolysis of 152 with Et₃SiH/PdCl₂ system



To a solution of compound **152** (80 mg, 0.21 mmol) and triethylsilane (0.14 mL, 0.86 mmol) in dry methanol (5 mL) was added a catalytic amount of palladium (II) chloride (10%) under an argon atmosphere. The resulting mixture was kept under stirring for 30 min. Then, the inorganic solid was removed by filtration of the mixture through silica gel pad (15 g) and washed with ether (20 mL). The combined filtrates were evaporated to give a crude product which was directly purified by flash chromatography (40 % ether/hexanes) to yield 63 mg of **90** (91%) as a white solid.

Dasyscyphin E (90): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.6$ (c 8.3, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.5, 7.7$ Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.77 – 1.55 (m, 4H), 1.48 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.45 – 1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 2H) 0.46 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 150.3 (C), 144.1 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 120.9 (C), 116.5 (CH), 65.4 (CH₂), 62.6 (CH), 53.4 (CH), 47.8 (C), 41.5 (CH₂), 38.6 (C), 37.3 (C), 35.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 31.0 (CH₃), 26.7 (CH₃), 19.7 (CH₂), 18.3 (CH₂), 16.7 (CH₃), 15.5 (CH₃). IR (KBr): 3401, 1585, 1472, 1366, 1262, 1215, 1011, 797, 757 cm⁻¹.

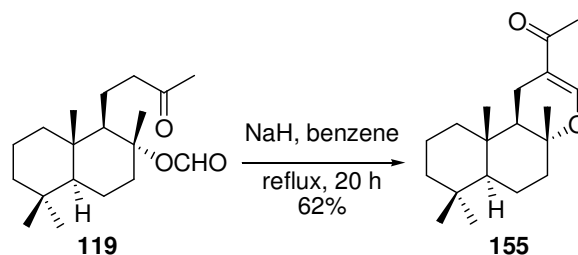
4.18.2.Reduction and hydrolysis of **152** with Et₃SiH/CF₃COOH system



To a solution of **152** (74 mg, 0.20 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C triethylsilane (0.1 mL, 0.63 mmol) and trifluoroacetic acid (0.03 mL, 0.33 mmol) were added and the mixture was stirred at this temperature for 1h, at which time TLC showed no starting material. Then, sat. NaHCO₃ solution (1 mL) was slowly added to quench the reaction, it was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed in vacuum. Ether (20 mL) was added to the crude product and the organic phase was washed with sat. NaHCO₃ solution (3 x 10 mL), water (1 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give a crude product which was directly purified by flash chromatography (40% ether/hexanes) to yield 55 mg of **90** (83%).

5. Synthesis of cyclosporgiaquinone-1 (**90**)

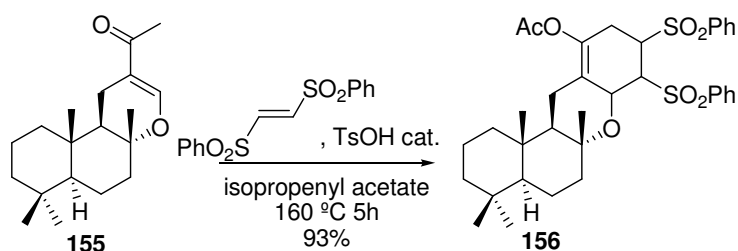
5.1.Construction of α,β-enone **155** from formate **119**



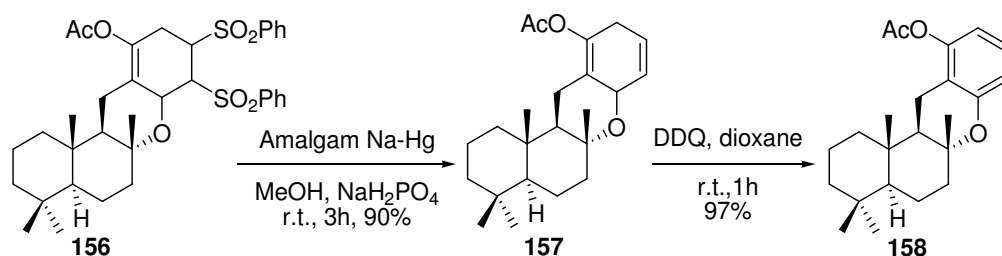
Sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (1.6 g, 40.5 mmol) was added to a solution of **119** (5 g, 16.2 mmol) in benzene (100 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. After 5 min the reaction mixture was stirred under reflux for 24 h. The reaction was poured over ice and concentrate in vacuo to give a crude product, wich was dissolved in ether (150 mL) and washed with brine (2 x 50 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexanes), affording 2.96g of **155** (63%), as a white solid.

1-((4*a*R,6*a*S,10*a*S,10*b*R)-4*a*,7,7,10*a*-tetramethyl-4*a*,5,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*-decahydro-1*H*-benzof[f]chromen-2-yl)ethanone (155**):** $[\alpha]_D^{25} = +110.3$ (c 9.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (s, 1H), 2.36 (dd, *J* = 16.8, 4.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (dt, *J* = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.9, 1.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 12.9, 1.7 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 0.95 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 196.9 (C), 155.8 (CH), 117.0 (C), 80.2 (C), 56.3 (CH), 51.7 (CH), 41.9 (CH₂), 40.6 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.2 (C), 33.5 (CH₃), 33.3 (C), 24.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 20.8 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 16.8 (CH₂), 15.2 (CH₃). IR (KBr): 1622, 1458, 1388, 1215, 1190, 1124 cm⁻¹.

5.2. One-pot strategy to prepare benzoxanthene skeleton of merosesquiterpenes



trans-1,2-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (2.46 g, 8.00 mmol) was added to a solution of α,β -enone **155** (2.1 g, 7.28 mmol) in isopropenyl acetate (6 mL), and the mixture was heated at 160 °C for 5 h in a sealed tube. At this time, TLC showed no remaining starting material. The reaction was allowed to cool to room temperature and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (75% ether/hexanes), affording 4.3 g of an irresolvable mixture of adducts (93%), as a white solid.

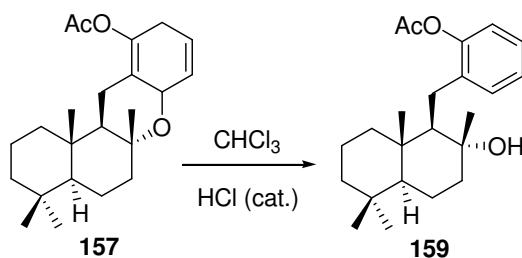
5.3.Reduction and aromatization of compound **156**

Amalgam Na-Hg (10-15 molar equiv based on Na) was added to a solution of **156** (1.8 g, 2.87 mmol) and NaH_2PO_4 (517 mg, 4.31 mmol) in methanol (50 mL) at room temperature and the slurry was stirred for 3 h. At this time, TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel pad and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (2 x 15 mL) and brine water (1 x 15 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give an unresolvable mixture of adducts (930 mg), which was dissolved in 1,4-dioxane (20 mL) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (620 mg, 2.74 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue was dissolved in ether (50 mL), washed with water (5 x 15 mL) and brine. The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was chromatographed on silica gel (5 % ether/hexanes) to give 893 mg of pure **158** (97%) as a colourless syrup.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahydro-1*H*-

benzo[*a*]xanthen-11-yl acetate (158**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50.1$ (c 4.2, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 3H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H), 0.96 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 169.2 (C), 154.5 (C), 149.7 (C), 127.1 (CH), 115.8 (C), 114.9 (CH), 113.0 (CH), 77.2 (C), 56.3 (CH), 51.5 (CH), 41.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 39.3 (CH_2), 37.0 (C), 33.6 (CH_3), 33.3 (C), 21.7 (CH_3), 21.0 (CH_3), 20.8 (CH_3), 19.9 (CH_2), 18.6 (CH_2), 17.4 (CH_2), 15.0 (CH_3). IR (film): 1763, 1584, 1459, 1366, 1262, 1210, 1038, 802 cm^{-1} .

5.4. Opening of **157** with catalytic acid towards opening sesquiterpenes

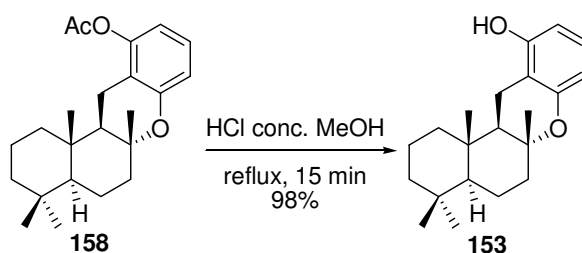


The transformation of compound **157** into compound **159** was observed in the NMR chloroform solutions. Then, compound **157** (25 mg) was solved in chloroform (5 mL) and catalytic HCl (1 drop) was added. After completion of the reaction (5 min, monitored by TLC) the solvent was evaporated in vacuo to give **159** (quantitative yield) as a colourless syrup.

2-(((1*R*,2*R*,4*aS*,8*aS*)-2-hydroxy-2,5,5,8*a*-tetramethyl-decahydronaphthalen-1-

yl)methyl)phenyl acetate (**159**): $[\alpha]_D^{25} = +10.4$ (c 10.5, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85 (dt, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.46 (dd, $J = 12.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.16 – 1.06 (m, 1H), 0.96 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.7 (C), 148.5 (C), 136.3 (C), 130.9 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 122.5 (CH), 74.0 (C), 62.2 (CH), 56.3 (CH), 44.2 (CH₂), 41.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 39.3 (C), 33.6 (CH₃), 33.5 (C), 24.8 (CH₂), 24.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.4 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.5 (CH₃). IR (film): 3510, 1764, 1489, 1458, 1367, 1208, 1172, 1095, 748 cm⁻¹.

5.5. Hydrolysis of acetate **158** with HCl to give phenol **153**

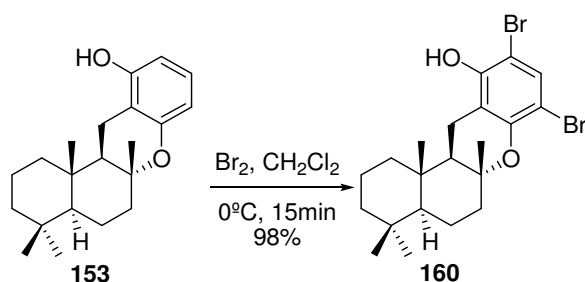


Conc. hydrochloric acid (1 mL) was added to a stirred solution of **158** (520 mg, 1.46 mmol) in MeOH (10 mL) and the reaction mixture was refluxed for 15 min, at which time TLC showed no starting material remaining. Then, the solvent was removed in vacuum and ether - water (30 : 10 mL) was added. The 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 (35 % ether/hexanes) to yield 450 mg of **153** (98 %) as a yellow solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahydro-1H-

benzo[*a*]xanthen-11-ol (153**):** $[\alpha]_D^{25} = +68.5$ (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 16.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 16.4, 13.1$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.53 – 1.33 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 13.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.04 (dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz, 1H), 0.97 (td, $J = 13.0, 3.7$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 154.0 (C), 153.8 (C), 126.7 (CH), 109.5 (C), 109.4 (CH), 105.8 (CH), 55.9 (CH), 51.4 (CH), 41.6 (CH₂), 40.8 (CH₂), 39.0 (CH₂), 36.7 (C), 33.2 (CH₃), 33.0 (C), 29.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 20.4 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.3 (CH₂), 16.6 (CH₂), 14.6 (CH₃). IR (KBr): 3401, 1459, 1286, 1127, 771 cm⁻¹.

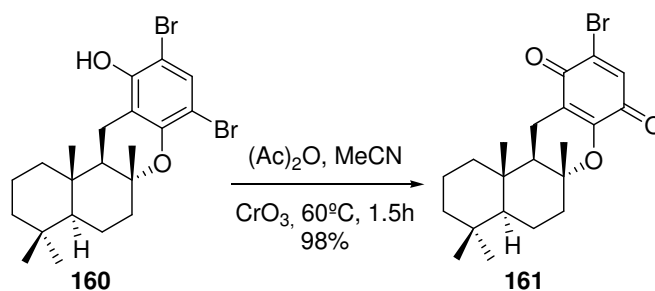
5.6. Bromination of phenol **153 to obtain the dibromo derivative **160****



To an ice cold solution of **153** (300 mg, 0.95 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), bromine (384 mg, 2.4 mmol) was added dropwise over 5 min. After, the reaction mixture was quenched with NaHSO₃ (5 mL). The reaction was dissolved in ether (20 mL) and washed with brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated to give 442 mg (98%) of **160**, as a yellow solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-8,10-dibromo-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-

decahydro-1*H*-benzo[*a*]xanthen-11-ol (160): $[\alpha]_D^{25} = +46.8$ (c 20.8, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.43 (s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 17.1, 13.2$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 3H), 1.64 (dt, $J = 13.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1H), 0.96 (td, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 1H), 0.91 (s, 6H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 150.6 (C), 149.8 (C), 131.4 (CH), 112.6 (C), 102.5 (C), 99.6 (C), 78.7 (C), 56.2 (CH), 51.3 (CH), 41.9 (CH₂), 40.7 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.0 (C), 33.6 (CH₃), 33.3 (C), 21.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.9 (CH₂), 18.6 (CH₂), 18.6 (CH₂), 14.9 (CH₃). IR (KBr): 3517, 1445, 1317, 1226, 1126, 924, 717 cm⁻¹.

5.7. Oxidation of compound 160 into p-quinone 161

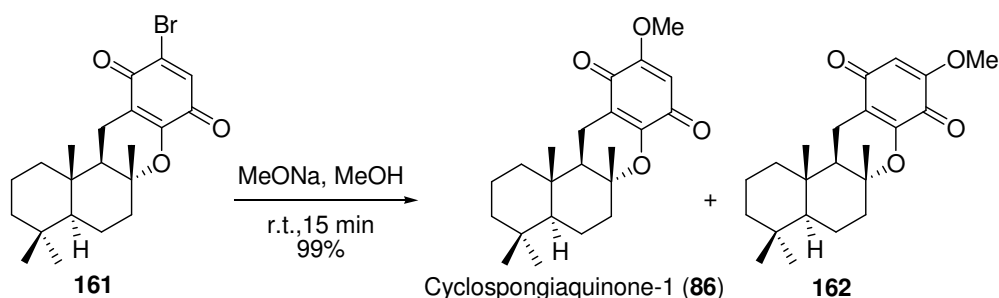
To a solution of **160** (320 mg, 0.68 mmol) in acetic acid anhydride (10 mL) and MeCN (5 mL) was added a solution of CrO₃ (75 mg, 0.75 mmol) in H₂O (5 mL), upon which the solution turned black. The reaction mixture was heated to 60 °C for 1.5 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with H₂O (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (2 × 20 mL), dried and concentrated to obtain 271 mg (98%) of compound **161** as orange solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-10-bromo-4,4,6a,12b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a-decahydro-

12b*H*-benzo[*a*]xanthen-8,11-dione (161): $[\alpha]_D^{25} = +39.1$ (c 3.9, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 (s, 1H), 2.56 (dd, $J = 18.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 18.5, 12.9$ Hz, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.61 (tt, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.52 – 1.23 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 – 1.09 (m, 3H), 0.98 (dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 179.7 (C), 178.9 (C), 152.2 (C), 138.7 (C), 135.3 (CH), 118.5 (C), 82.0 (C), 55.9 (CH), 51.1 (CH), 41.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 39.2 (CH₂), 37.1 (C), 33.3 (CH₃), 33.2 (C),

21.5 (CH₃), 20.5 (CH₃), 19.7 (CH₂), 18.4 (CH₂), 17.4 (CH₂), 15.0 (CH₃). IR (KBr): 1635, 1662, 1481, 1103, 775, 666 cm⁻¹.

5.8. Transformation of **161** into Cyclosporgiaquinone-1 (**86**)



To a solution of **161** (175 mg, 0.43 mmol) in dried methanol (10 mL) was added sodium methoxide (93 mg, 1.72 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 15 min, at which time TLC showed no **24**. Then the solvent was removed and ether (20 mL) and water (6 mL) were added to the crude product and the organic phase was washed with water, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent under vacuum afforded a mixture which was directly purified by flash chromatography (25 % ether/hexanes) to yield 76 mg of **86** and 76 mg of **162** (99%) as a yellow solids.

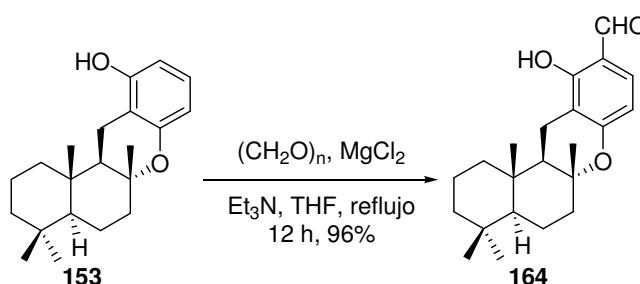
Cyclosporgiaquinone-1 (86): $[\alpha]_D^{25} = +87.9$ (c 3.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.75 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 18.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.08 (dd, $J = 18.1, 12.9$ Hz, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 3H), 1.61 (tdd, $J = 13.7, 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.43 (dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.01 – 0.91 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 182.3 (C), 181.5 (C), 159.5 (C), 152.7 (C), 116.5 (C), 104.8 (CH), 81.9 (C), 56.5 (CH₃), 56.1 (CH), 51.3 (CH), 41.8 (CH₂), 40.2 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.2 (C), 33.5 (CH₃), 33.3 (C), 21.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.5 (CH₂), 16.4 (CH₂), 15.1 (CH₃). IR (KBr): 1655, 1605, 1458, 1245, 1126, 1122, 1054 cm⁻¹.

(4aS,6aR,12aR,12bS)-9-methoxy-4,4,6a,12b-tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a-decahydro-12bH-benzo[a]xanthene-8,11-dione (162): $[\alpha]_D^{25} = +60.1$ (c 2.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.78 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 18.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.20 (dt, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 18.8, 12.8$ Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.43 (dd, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.94 (dd, $J = 13.0, 3.8$ Hz,

1H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 187.1 (C), 177.1 (C), 157.1 (C), 150.8 (C), 118.8 (C), 106.9 (CH), 81.4 (C), 56.3 (CH_3), 56.1 (CH), 51.2 (CH), 41.8 (CH_2), 40.3 (CH_2), 39.4 (CH_2), 37.2 (C), 33.5 (CH_3), 33.3 (C), 21.6 (CH_3), 20.6 (CH_3), 19.8 (CH_2), 18.5 (CH_2), 16.7 (CH_2), 15.1 (CH_3). IR (KBr): 1690, 1647, 1628, 1601, 1458, 1379, 1239, 1123, 1042 cm^{-1} .

6. Synthetic approach to hongoquercine A (79) starting from phenol (153)

6.1. *ortho*-Formylation of phenol 153



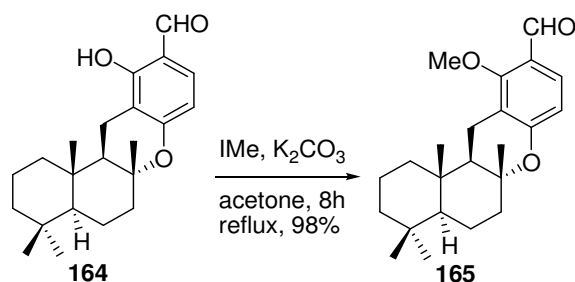
To a stirred solution of phenol **153** (315 mg, 1.00 mmol) in freshly distilled THF (15 mL) was added anhydrous magnesium chloride (145 mg, 1.50 mmol), paraformaldehyde (400mg) and triethylamine (406 mg, 4.00 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux for 12 h. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction was cooled to room temperature and quenched with 1M aqueous HCl solution. The solvent was removed in vacuum and ether – water (20-10 mL) was added. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was directly purified by flash chromatography (20 % ether/hexanes) to yield 328 mg of **164** (96 %) as a yellow solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-11-hydroxy-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-

decahydro-1*H*-benzo[*a*]xanthene-10-carbaldehyde (164): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +126.7$ (c 29.6, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.80 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 17.0, 13.2$ Hz, 1H), 2.09 (dt, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.55 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.52 – 1.24 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 1.03 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 194.4 (CH), 162.1 (C), 161.0 (C), 132.5 (CH), 114.1 (C), 110.2 (CH), 110.2 (C), 79.2 (C), 56.2 (CH), 51.3 (CH), 41.9 (CH_2), 40.9 (CH_2), 39.3 (CH_2),

37.1 (C), 33.5 (CH₃), 33.3 (C), 21.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 16.3 (CH₂), 15.0 (CH₃). IR (KBr): 1625, 1488, 1379, 1232, 1085, 802, 759, 640 cm⁻¹.

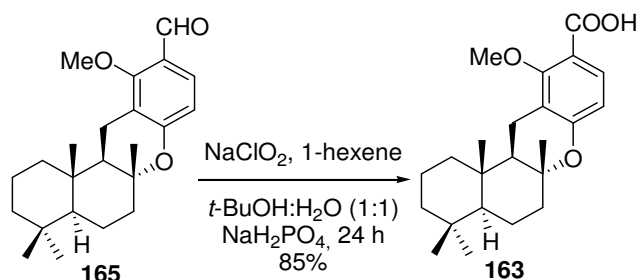
6.2. Protection of hydroxyaldehyde **164** as O-methylether derivative **165**



Methyl iodide (160 mg, 1.13 mmol) was added to a stirred suspension of **164** (300 mg, 0.88 mmol) and K₂CO₃ (180 mg, 1.30 mmol) in acetone (25 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated under reflux for 8 h. Then, the solvent was evaporated in vacuo, ether (30 mL) was added and the mixture was washed with water (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography (10% ether/hexanes) to give 307 mg (98%) of **165** as a colourless syrup.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-11-methoxy-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-

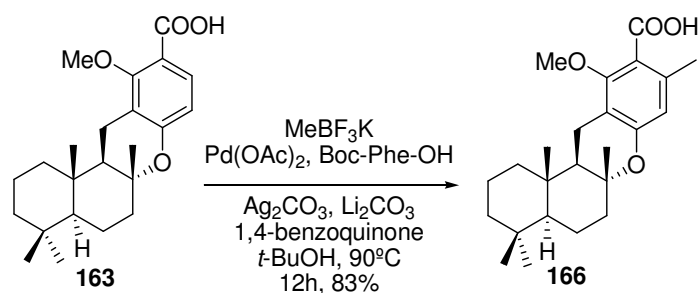
decahydro-1*H*-benzo[*a*]xanthene-10-carbaldehyde (165): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +136.0$ (c 5.4, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.17 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 16.8, 4.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 16.7, 13.3 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.30 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 188.7 (CH), 163.2 (C), 160.5 (C), 128.2 (CH), 121.8 (C), 116.3 (C), 114.1 (CH), 78.6 (C), 63.2 (CH₃), 56.3 (CH), 51.4 (CH), 41.9 (CH₂), 41.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.1 (C), 33.5 (CH₃), 33.4 (C), 21.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 16.9 (CH₂), 15.1 (CH₃). IR (film): 1676, 1596, 1577, 1458, 1387, 1267, 1074 cm⁻¹.

6.3. Oxidation of aldehyde **165** with sodium chlorite

To a solution of **165** (230 mg, 0.65 mmol) and NaH₂PO₄ (195 mg, 1.63 mmol) in *tert*-butanol (5 mL), 1-hexene (1.5 mL) and water (4 mL) at 0 °C, was slowly added a solution of NaClO₂ (80%, 187 mg, 2.60 mmol) in H₂O (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 24 h, and then sodium hydroxide aq. solt. (5%, 5 mL) was added. The mixture was extracted with ether (10 mL). The aqueous phase was acidified to pH = 3 with concentrated HCl, and then was extracted with ether (2 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography (60% ether/hexanes) to give 206 mg (85%) of **163** as a yellow solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-11-methoxy-4,4,6a,12b-tetramethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-

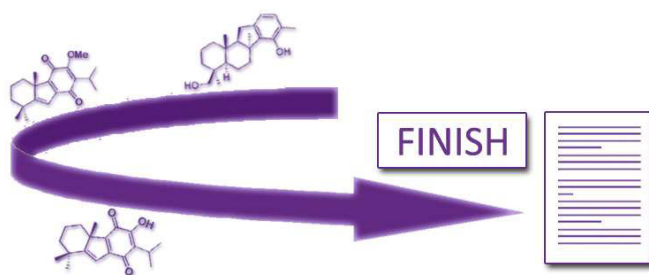
decahydro-1*H*-benzo[*a*]xanthene-10-carboxylic acid (163**):** $[\alpha]_D^{25} = +83.4$ (c 12.1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.79 (dd, *J* = 16.7, 4.7 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 16.7, 13.3 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 10.6, 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.78 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.73 – 1.31 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (C), 159.5 (C), 154.8 (C), 131.6 (CH), 116.4 (C), 114.1 (CH), 113.0 (C), 78.3 (C), 62.0 (CH), 56.2 (CH₃), 51.2 (CH), 41.8 (CH₂), 40.9 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.1 (C), 33.5 (CH₃), 33.3 (C), 21.7 (CH₃), 21.0 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 17.2 (CH₂), 15.1 (CH₃). IR (KBr): 1686, 1587, 1458, 1419, 1270, 1125, 1080, 757 cm⁻¹.

6.4. Methylation of compound **163** with MeBF₃K and Pd(OAc)₂

A sealed tube containing a stir bar was charged with Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.01), Boc-Phe-OH (5.3 mg, 0.02), Li₂CO₃ (14.8 mg, 0.22 mmol), MeBF₃K (24.2 mg, 0.22 mmol), Ag₂CO₃ (55.2 mg, 0.22 mmol) and compound **153** (40 mg, 0.11 mmol). A crystal of 1,4-benzoquinone was added, followed by tert-butanol (1.5 mL), and the tube was capped tightly under a blanket of argon. The tube was placed in a heating bath preheated to 90 °C and stirred at that temperature for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ether (5 mL), and acidified with 1M HCl (3 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with additional ether (3 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (60% ether/hexanes) to give 42 mg (83%) of **23** as a white solid.

(4a*S*,6a*R*,12a*R*,12b*S*)-11-methoxy-4,4,6a,9,12b-pentamethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-

decahydro-1*H*-benzo[*a*]xanthene-10-carboxylic acid (166): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 16.6, 4.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.77 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.55 – 1.33 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 159.4 (C), 158.5 (C), 156.7 (C), 131.3 (C), 116.4 (C), 114.4 (CH), 113.8 (C), 78.0 (C), 62.2 (CH), 56.3 (CH₃), 51.5 (CH), 41.9 (CH₂), 41.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 37.1 (C), 33.5 (CH₃), 33.4 (C), 21.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 19.8 (CH₂), 18.6 (CH₂), 17.1 (CH₂), 15.1 (CH₃).



CONCLUSIONS

- 1) A very expedient and efficient new methodology toward 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton starting from commercial α or β -cyclocitral (**33a-b**), has been achieved. This new route is postulated the best synthetic strategy to obtain taiwaniaquinoids with 4a-methyltetrahydrofluorene skeleton.
- 2) Utilizing this new methodology, (\pm)-dichroanone (**8**) (three steps, 77% overall yield) and (\pm)-taiwaniaquinone H (**16**) (four steps, 70% overall yield) have been synthesized.
- 3) A low enantiomeric excess has been achieved when enantioselective assays were carried out, obtaining a 53 % ee in the best case.
- 4) The transformation of 4a-methyltetrahydrofluorene into a *cis* 4a-methylhexahydrofluorene skeleton has been carried out.
- 5) Biologic activities have been evaluated for synthesized taiwaniaquinoids and some of their derivatives, showing potent antiparasitic and excellent cytotoxic activities. Results show that taiwaniaquinoids possessing a *trans* 4a-methylhexahydrofluorene skeleton present the highest activities.
- 6) An enantiospecific synthetic strategy to achieve the *trans* 4a-methylhexahydrofluorene skeleton of some taiwaniaquinoids has been tackled. This has been applied to the formal synthesis of taiwaniaquinone G (**15**).
- 7) A new synthetic sequence toward a new family of merosquiniterpenes with the skeleton of benzofluorene has been developed. This route has been applied to the first synthesis of akaol A (**79**) (17 steps, 26% overall yield) and dasyscyphin E (**90**) (18 steps, 25% overall yield), starting from sclareol (**118**) and cupressic acid (**136**), respectively.
- 8) During the course of our investigations, a new oxidative degradation of sclareol (**118**), induced by the ozone-lead (IV) acetate system, allowing to access to ketoester **119** in high yield and multigram scale, has been reported.
- 9) An efficient new methodology for the deoxygenation of phenolic rings has been developed. The treatment of the derived triflate with Raney Ni leads to the corresponding deoxygenated aromatic ring, under mild conditions.

Conclusions

- 10) The synthesis of benzoxanthene skeleton of some merosesquiterpenes has been reported, starting from sclareol (**118**). This strategy has been employed in the first synthesis of cyclosporgiaquinone-1 (**86**) (9 steps, 23% overall yield).
- 11) This methodology also allows to obtain tricyclic merosesquiterpenes, presenting a drimanic skeleton.
- 12) Finally, a synthetic approach toward the antibiotic hongoquercine A (**166**) starting from sclareol (**118**) has been developed.



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

“First synthesis of antitumoral dasyscyphin B”

Akhaouzan, A.; Fernandez, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidoeur, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6176-6185.

“Taiwaniaquinoid and abietane quinone derivatives with trypanocidal activity against T. cruzi and Leishmania spp.”

Ramirez-Macias, I.; Marin, C.; Es-Samti, H.; Fernandez, A.; Guardia, J. J.; Zentar, H.; Agil, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E.; Sanchez-Moreno, M. *Parasitol. Int.* **2012**, *61*, 405-413.

“First enantiospecific synthesis of marine sesquiterpene quinol akaol A”

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

“A convenient enantiospecific route towards bioactive merosesquiterpenes via cationic resin-promoted Friedel-Crafts alkylation with α,β -enones”

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**, 1139-1143.

“A very Expedient Route towards the 4a-Methyltetrahydrofluorene Skeleton: Synthesis of (\pm)-Dichroanone and (\pm)-Taiwaniaquinone H”

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

Comunicaciones en congresos***“A Diels-Alder strategy in the synthesis of bioactive merosesquiterpenes”***

A. Fernandez, E. Boulifa, A. Dahdouh, A.I. Mansour, A. Haidour, E. Alvarez, R. Chahboun, E. Alvarez-Manzaneda.

VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting, **2013** Granada.

“Homocoupling reaction of allylic and benzylic halides mediated by a nickel reagent”

R. Tapia, A. Akhaouzan, A. Fernandez, K. Chahboun, A. Dahdouh, A.I. Mansour, R. Chahboun, E. Alvarez-Manzaneda.

VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting, **2013** Granada.

“Síntesis enantioespecífica de taiwaniaquinoina G y derivados a partir de (+)-esclareolida”

A. Fernandez, E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, H. Bouanou, R. Tapia.

4th Spanish-Moroccan Symposium on Organic Chemistry and 7th Andalusian-Moroccan Meeting on Natural Products Chemistry, **2012**, Almería

“Síntesis eficiente del sesquiterpeno quinol akaol A”

A. Akhaouzan, E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, A. Fernandez, A. Haidour, I.A. Mansour, A. Dahdouh.

4th Spanish-Moroccan Symposium on Organic Chemistry and 7th Andalusian-Moroccan Meeting on Natural Products Chemistry, **2012**, Almería

“A very expedient route toward seco nor-abietane diterpenes: first synthesis of taxodal”

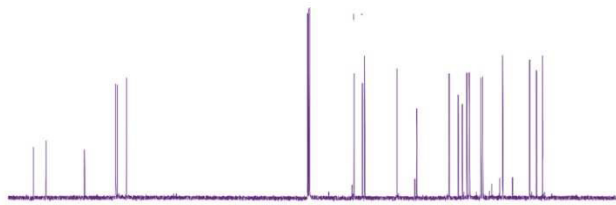
A. Fernandez, E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun y J. J. Guardia.

XXIV REUNION BIENAL DE QUIMICA ORGANICA, **2012**, San Sebastián

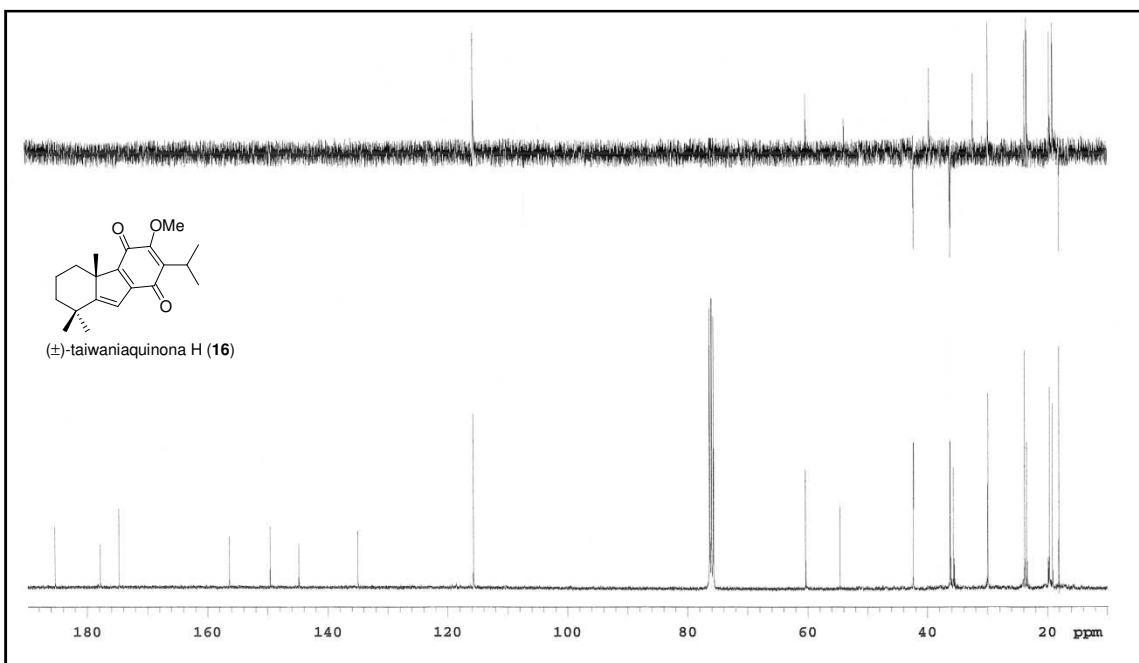
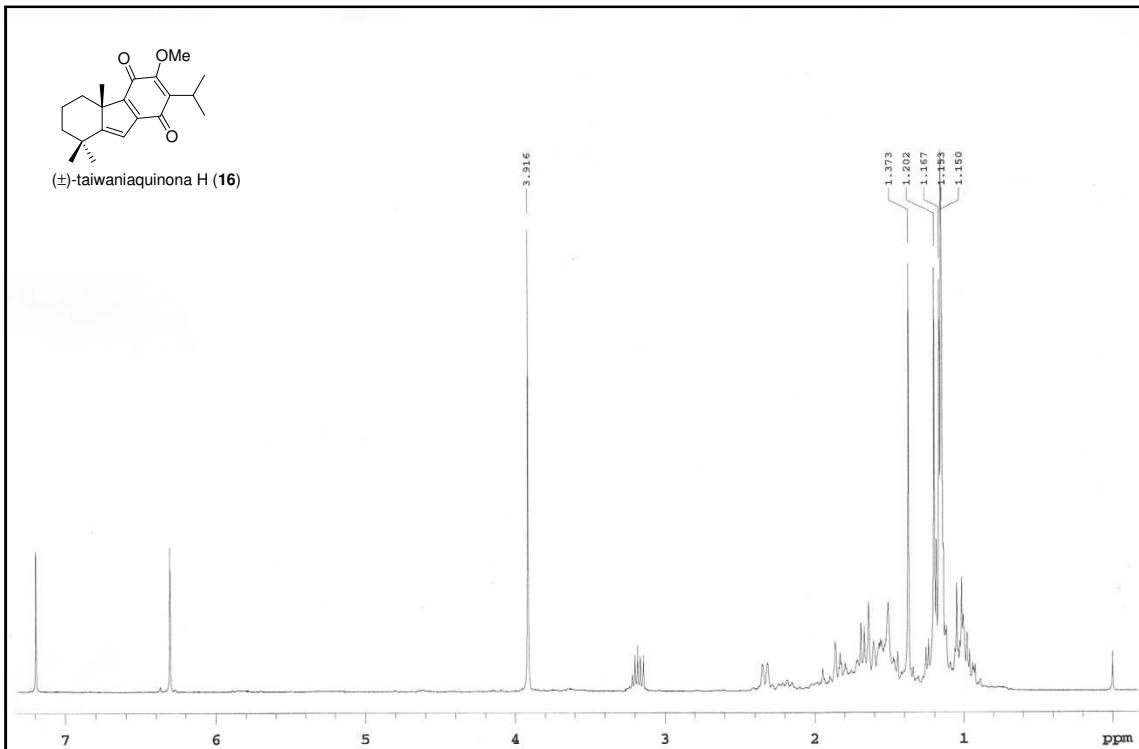
“Síntesis muy eficiente de taiwaniaquinoides bioactivos:(±)-dichroanona y (±)-taiwaniaquinona H”

E. Álvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Álvarez, R. Álvarez-Manzaneda, R. Meneses, H. Es-Samti, A. Fernández

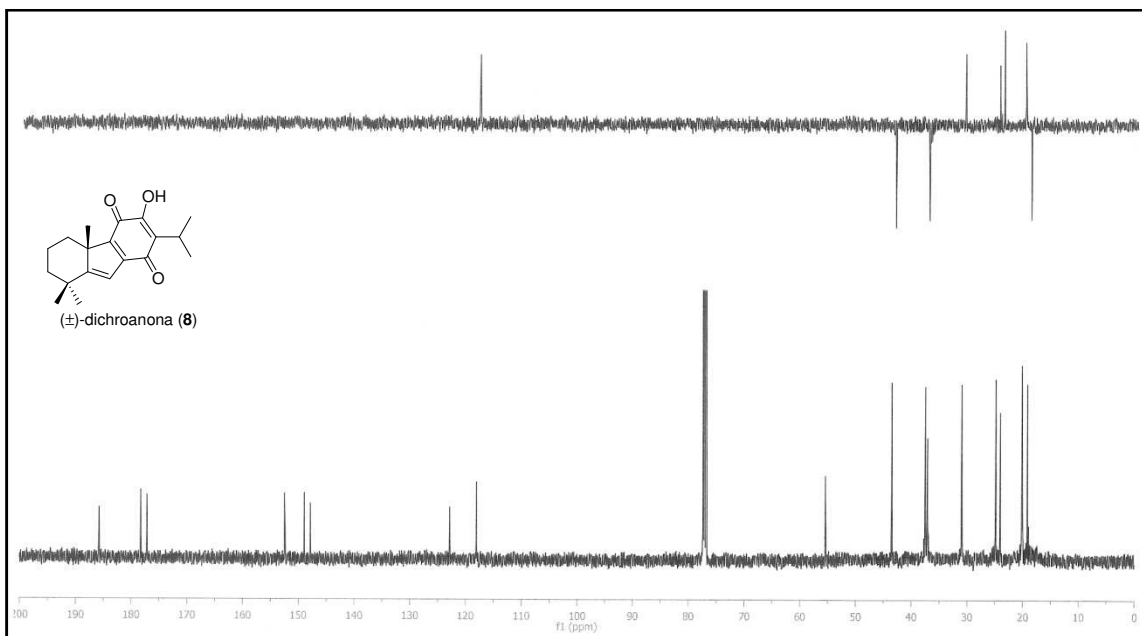
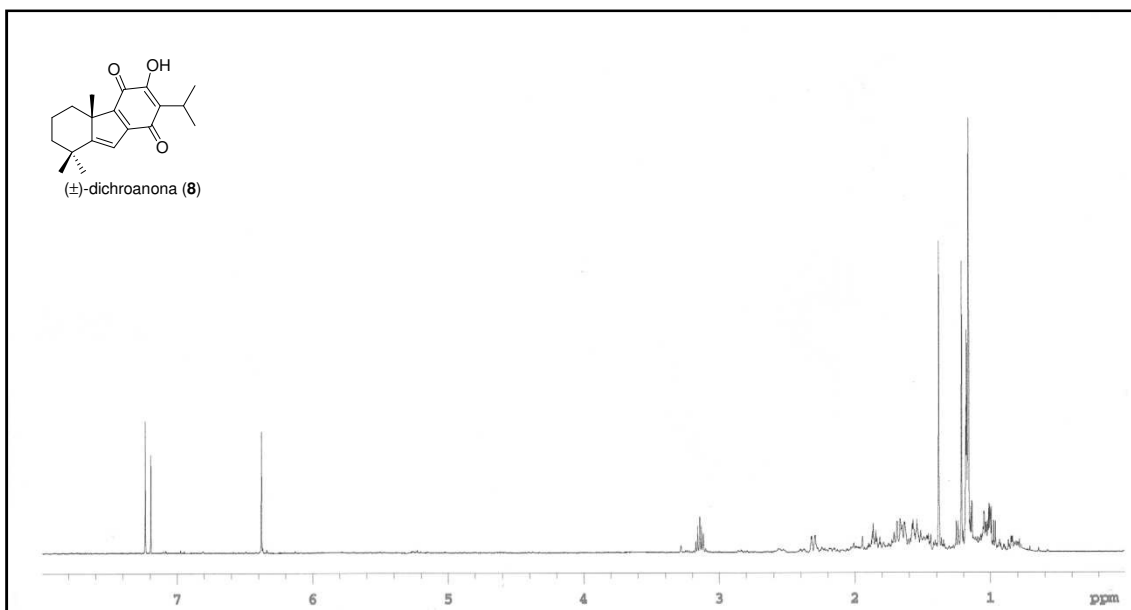
CMERAM, **2009**, Tetouan (Marruecos)

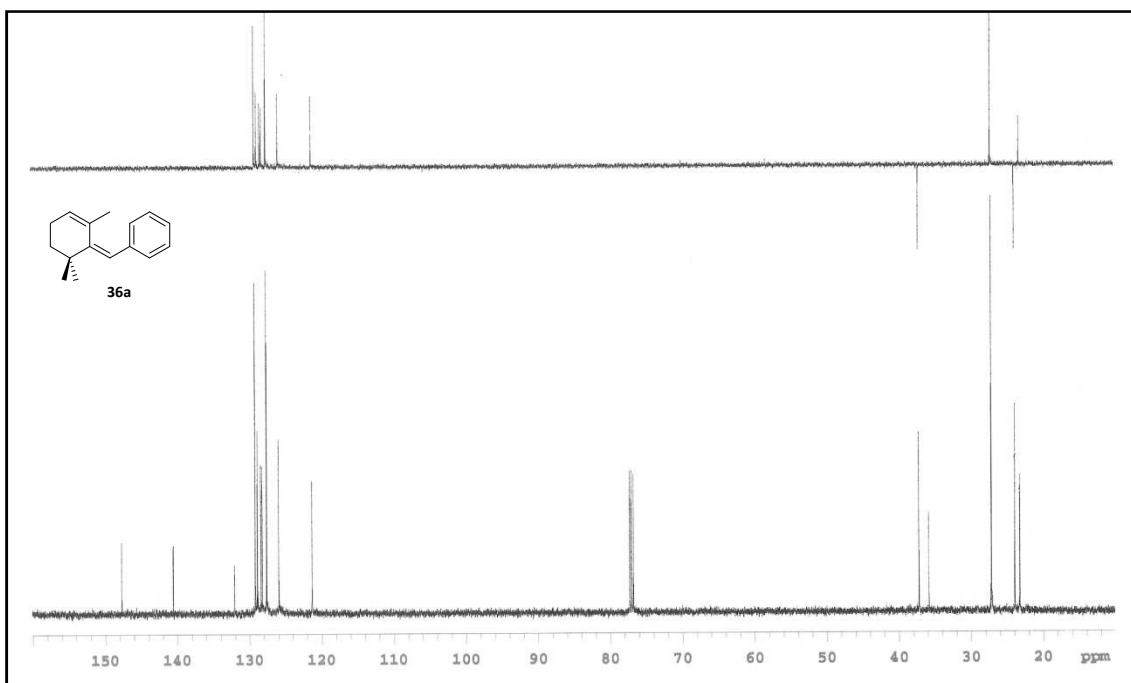
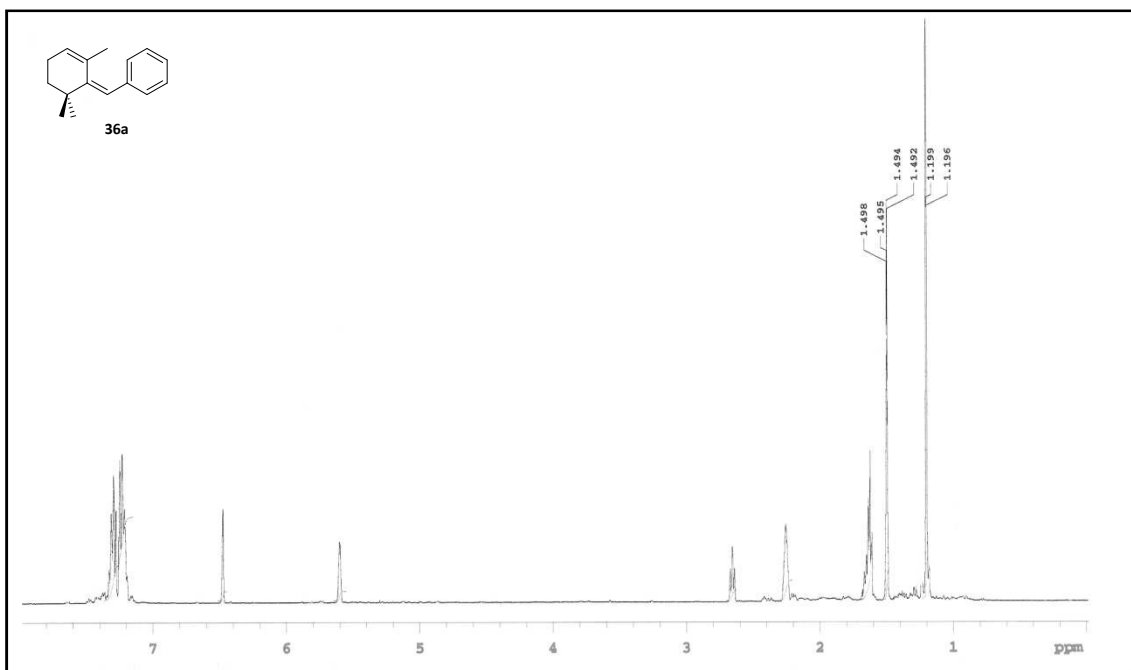


ESPECTROS

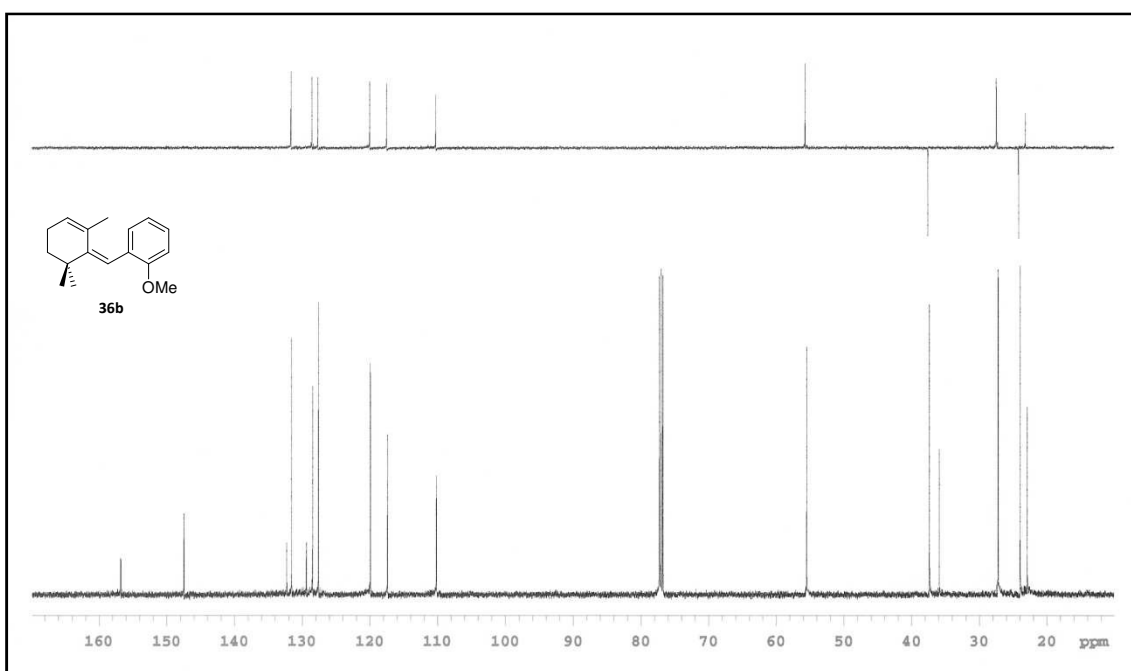
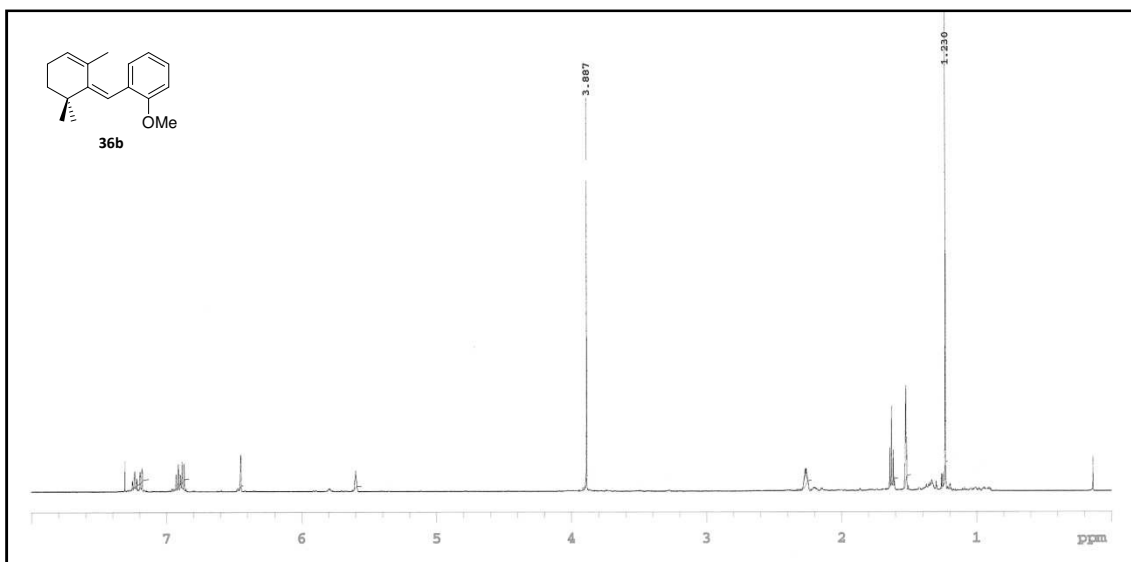


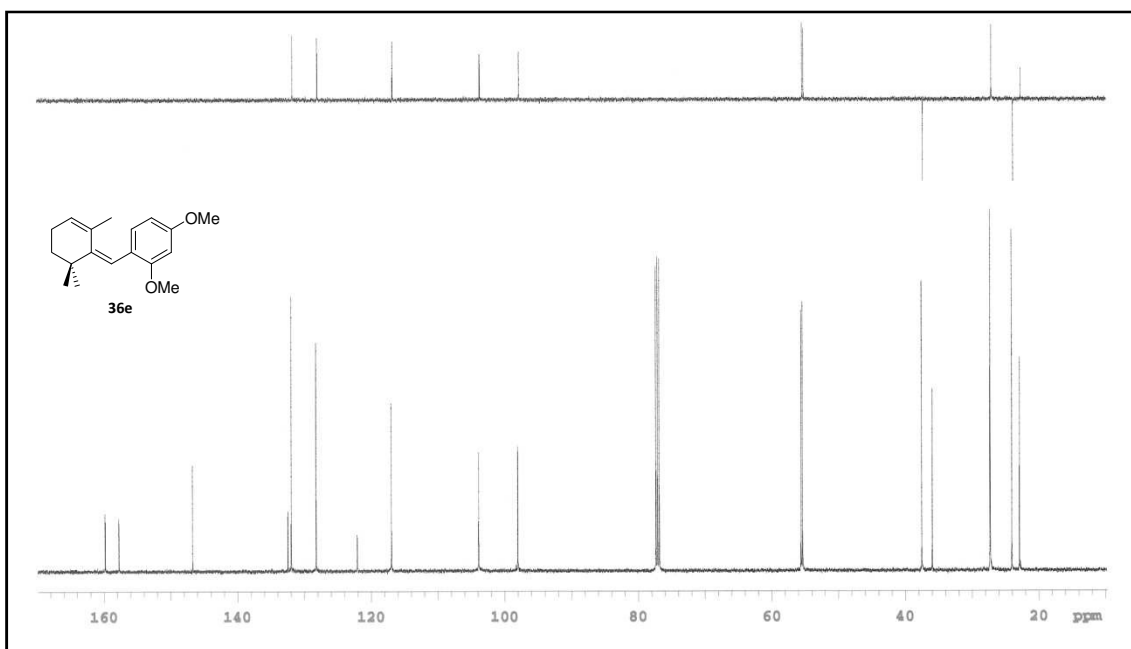
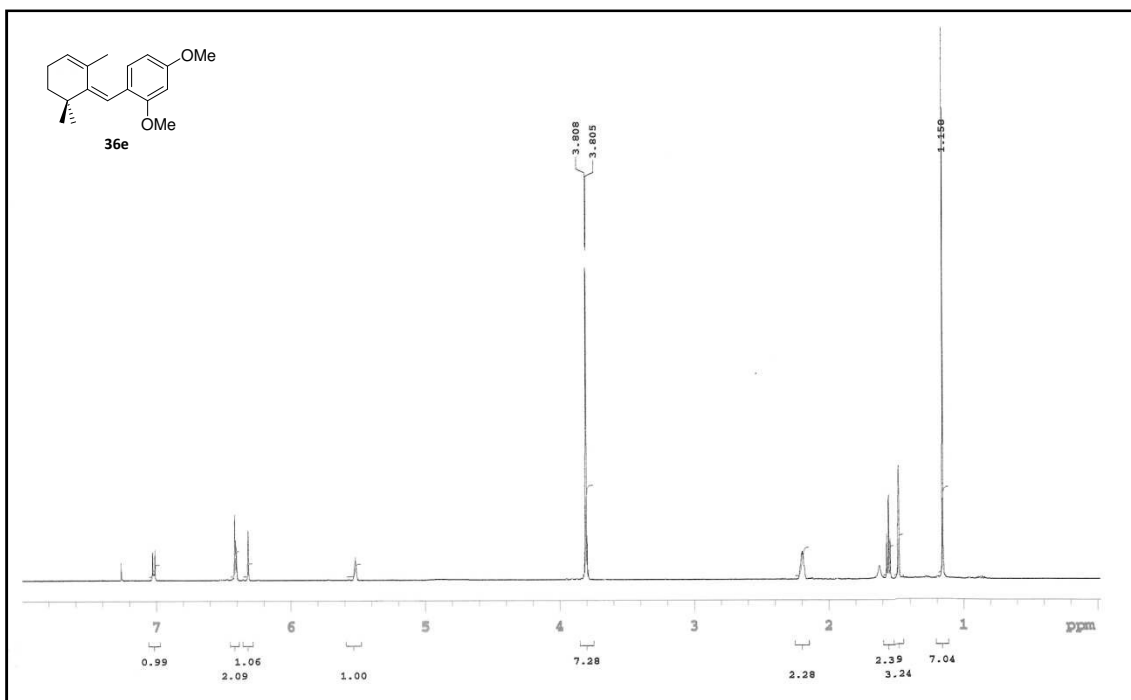
Espectros



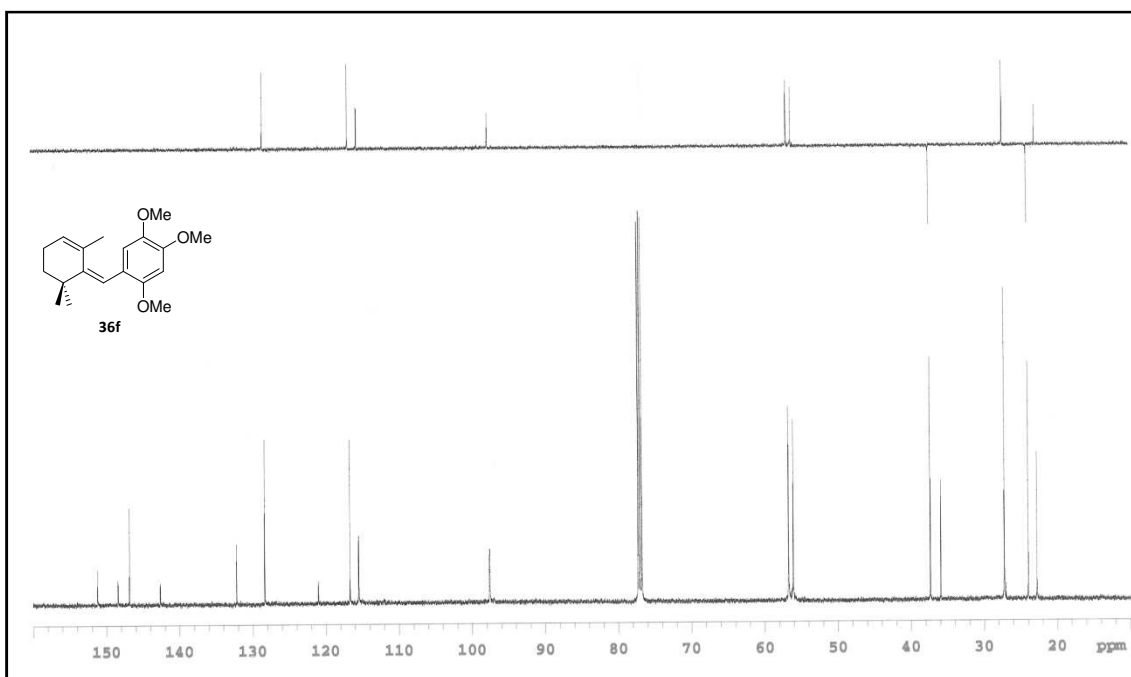
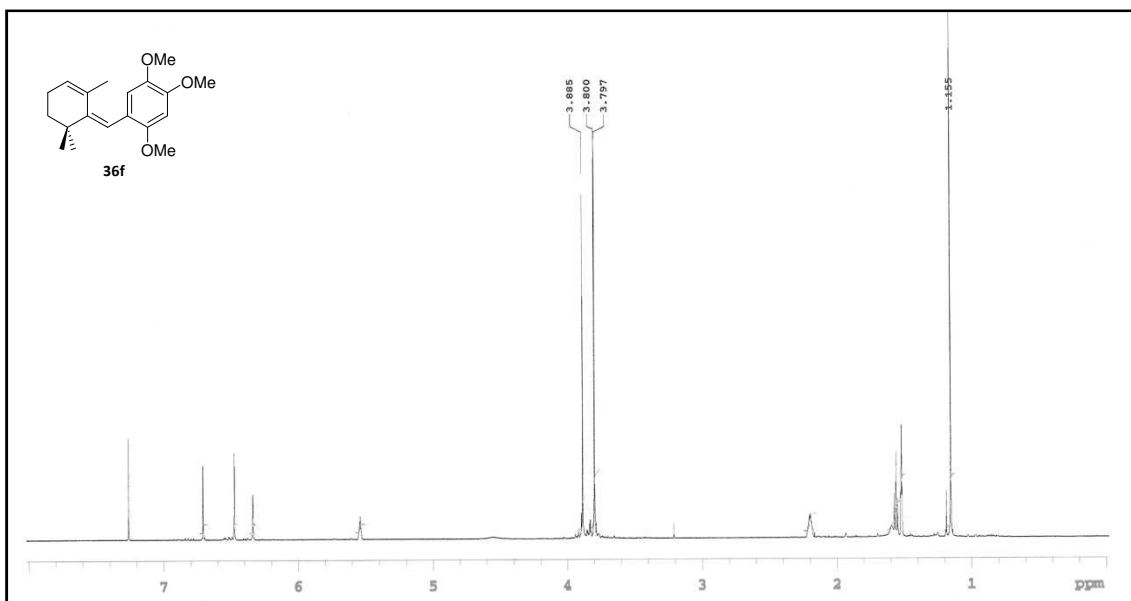


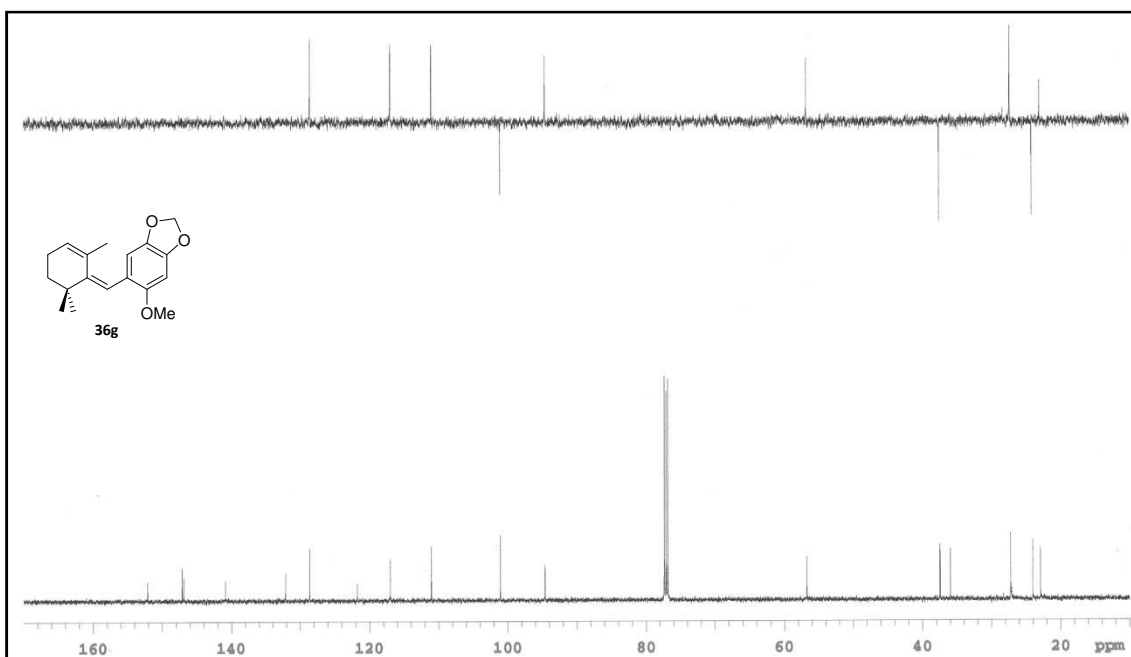
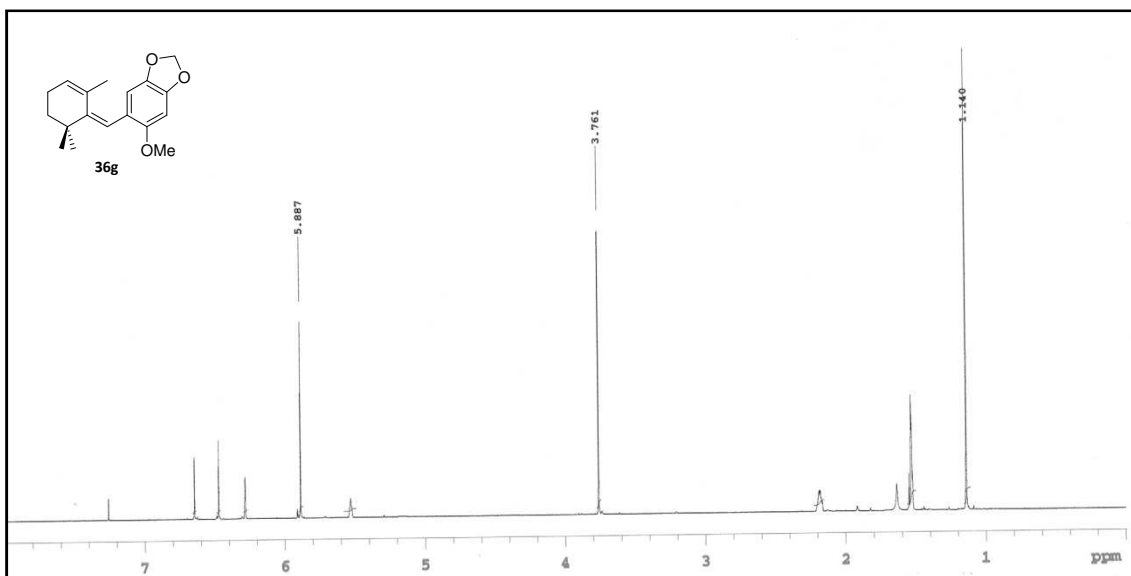
Espectros



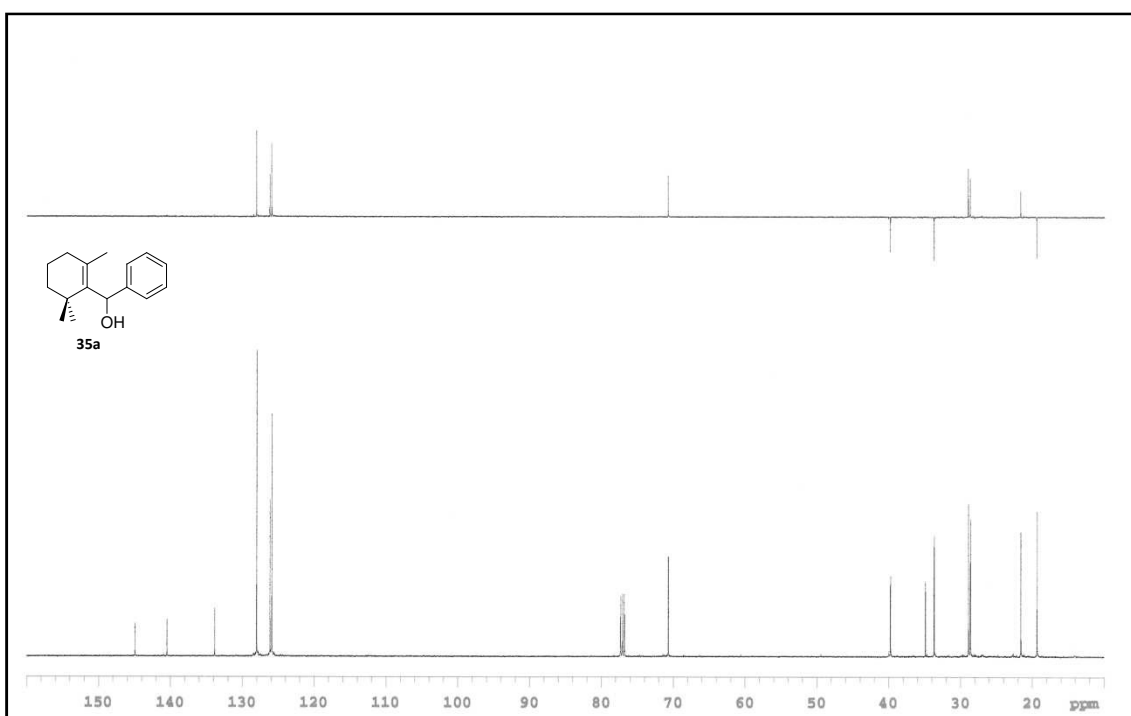
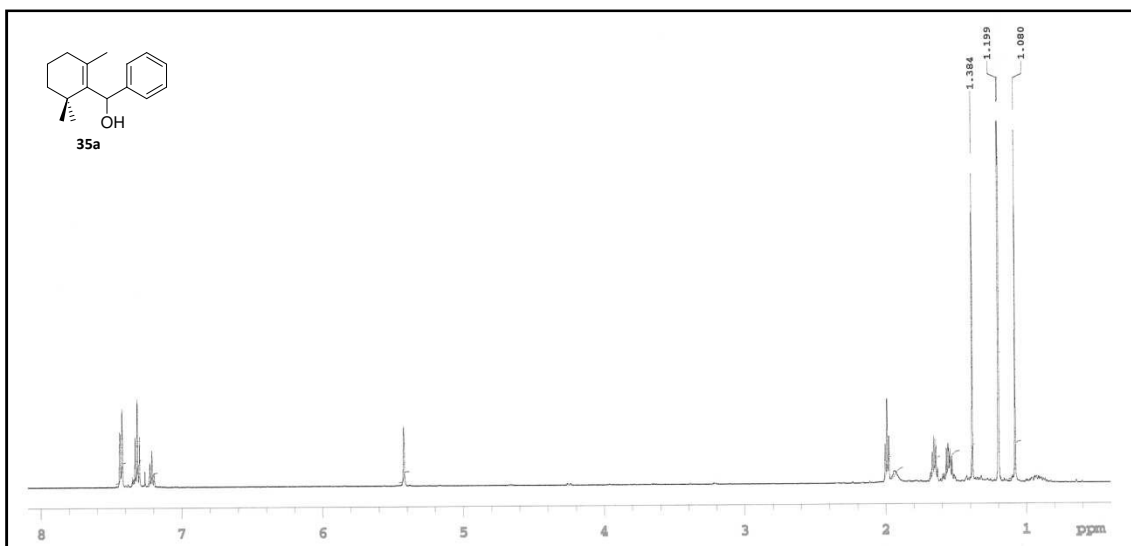


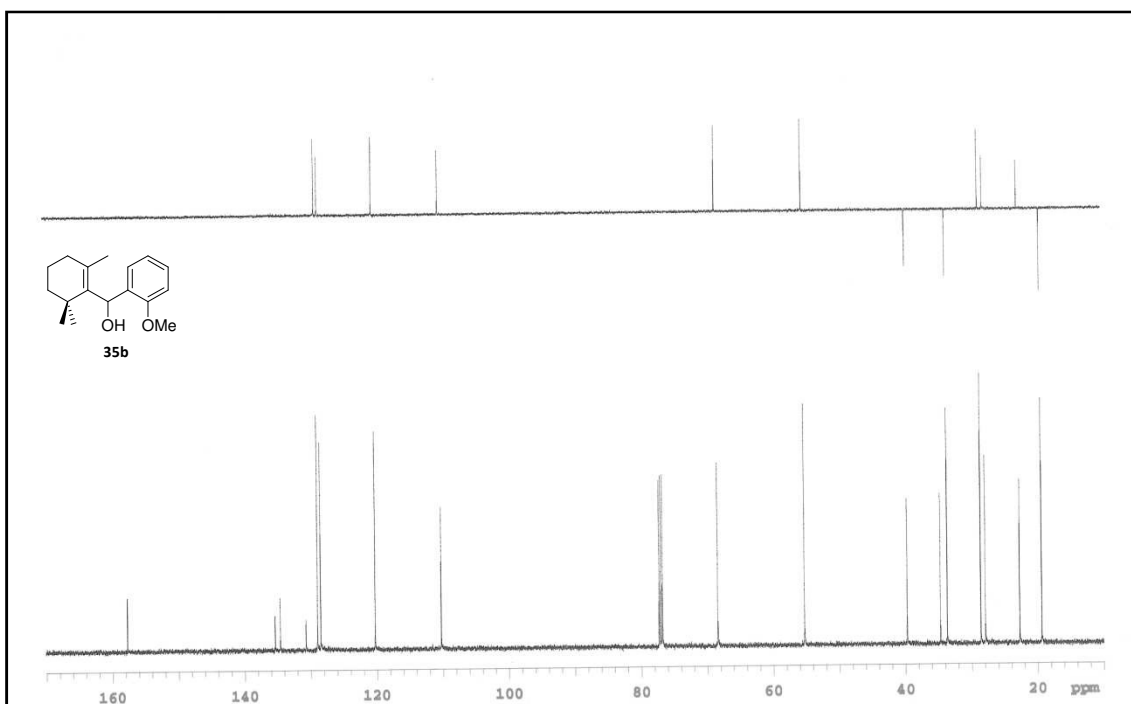
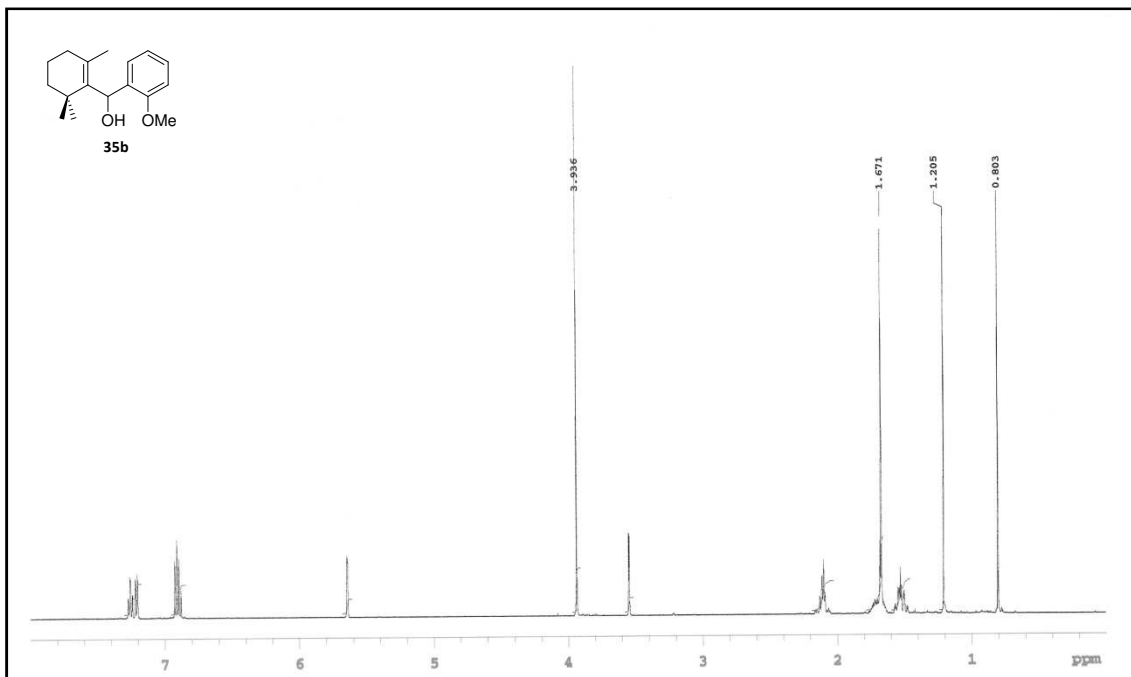
Espectros



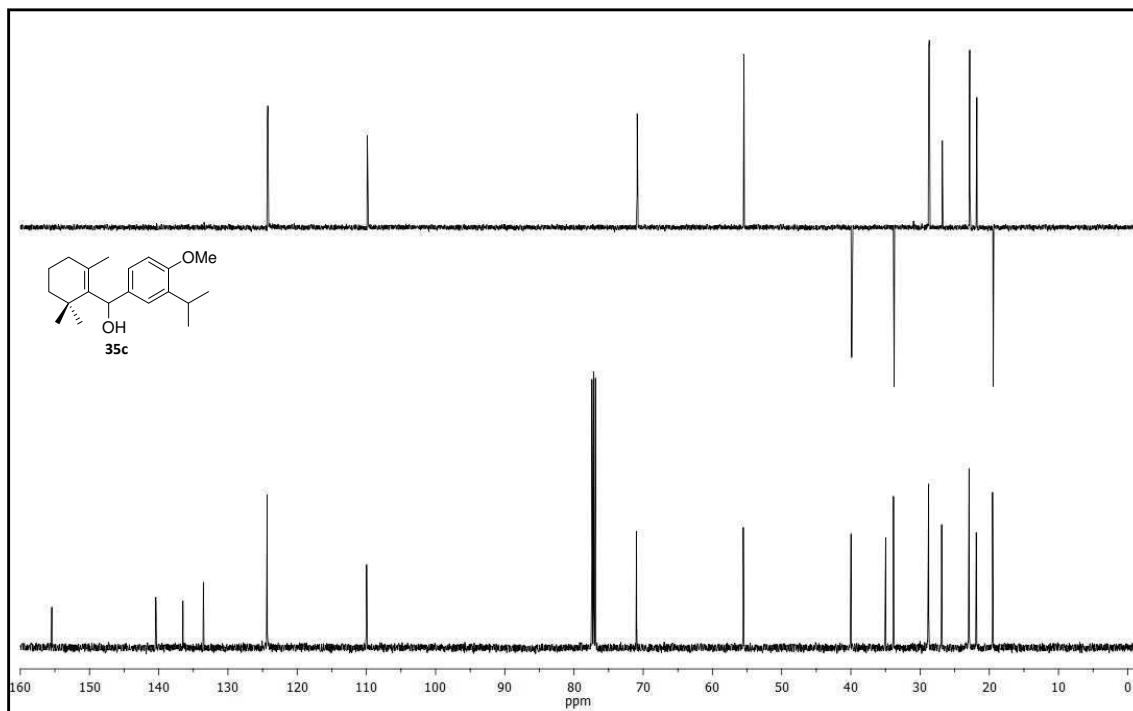
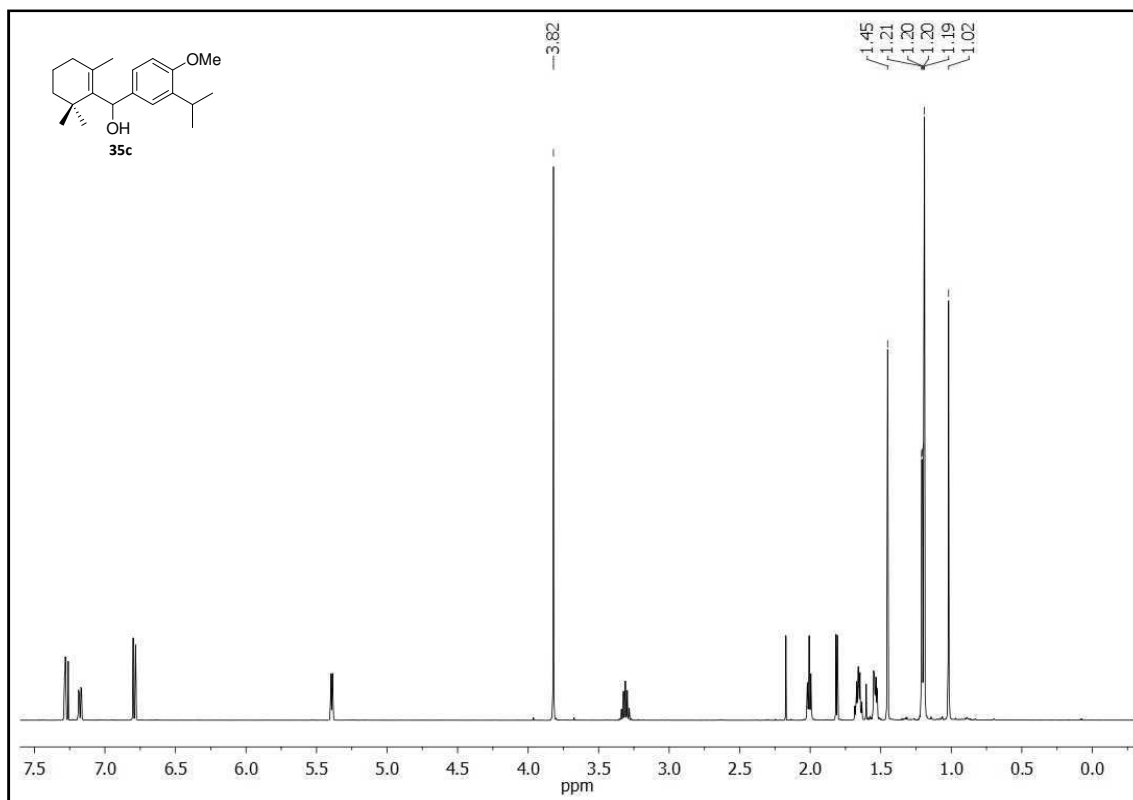


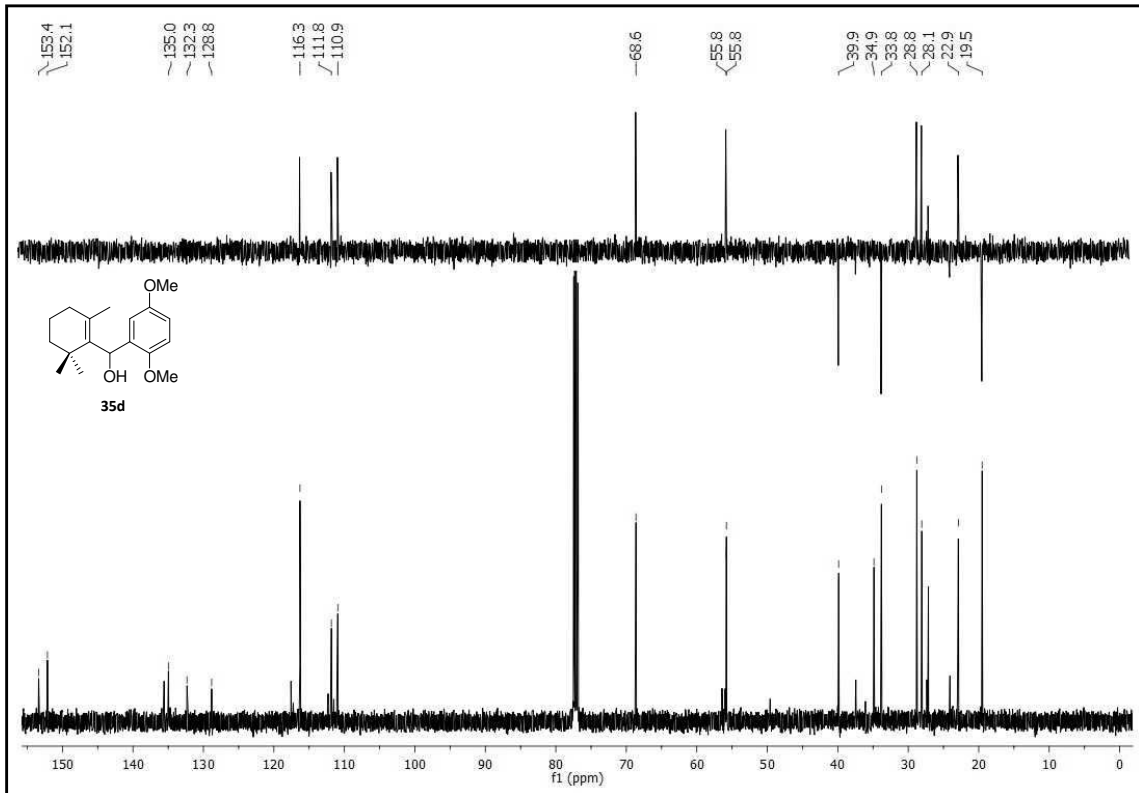
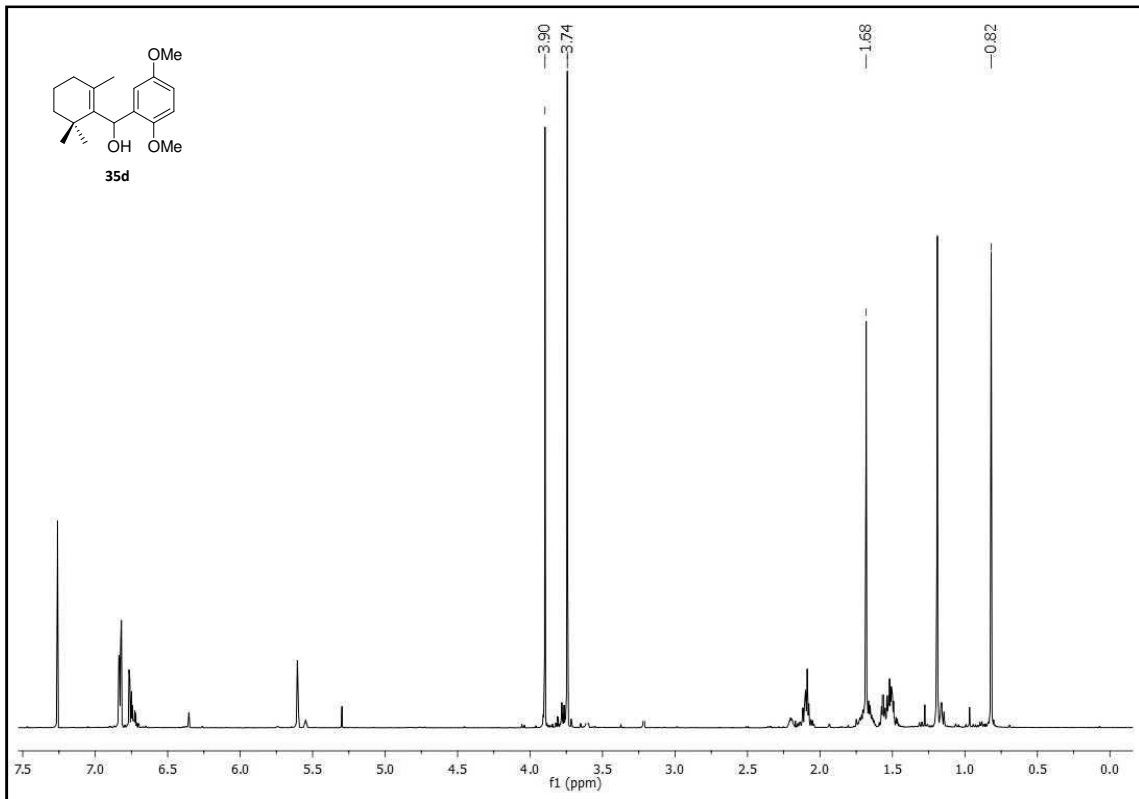
Espectros



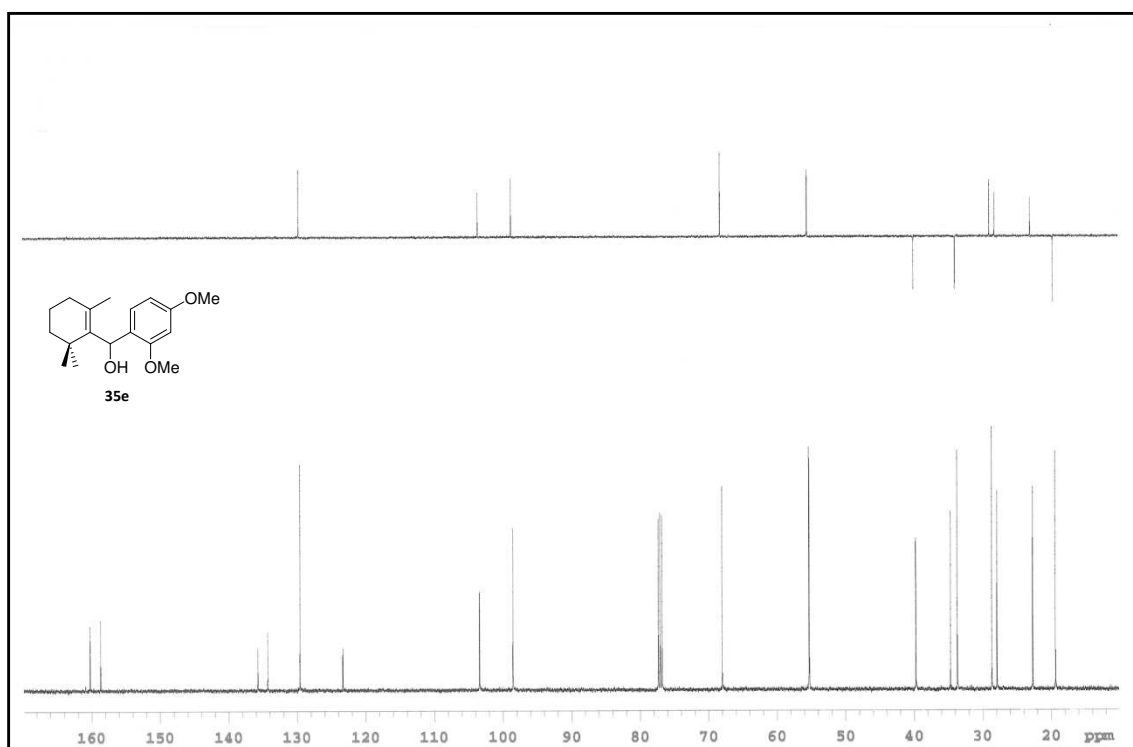
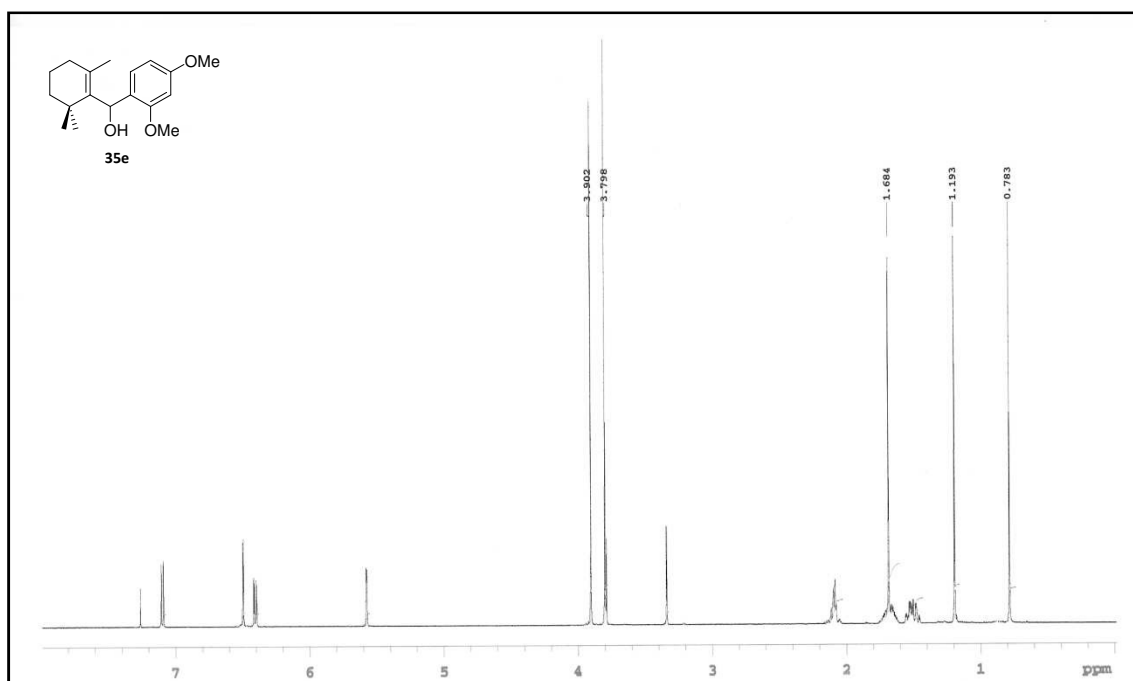


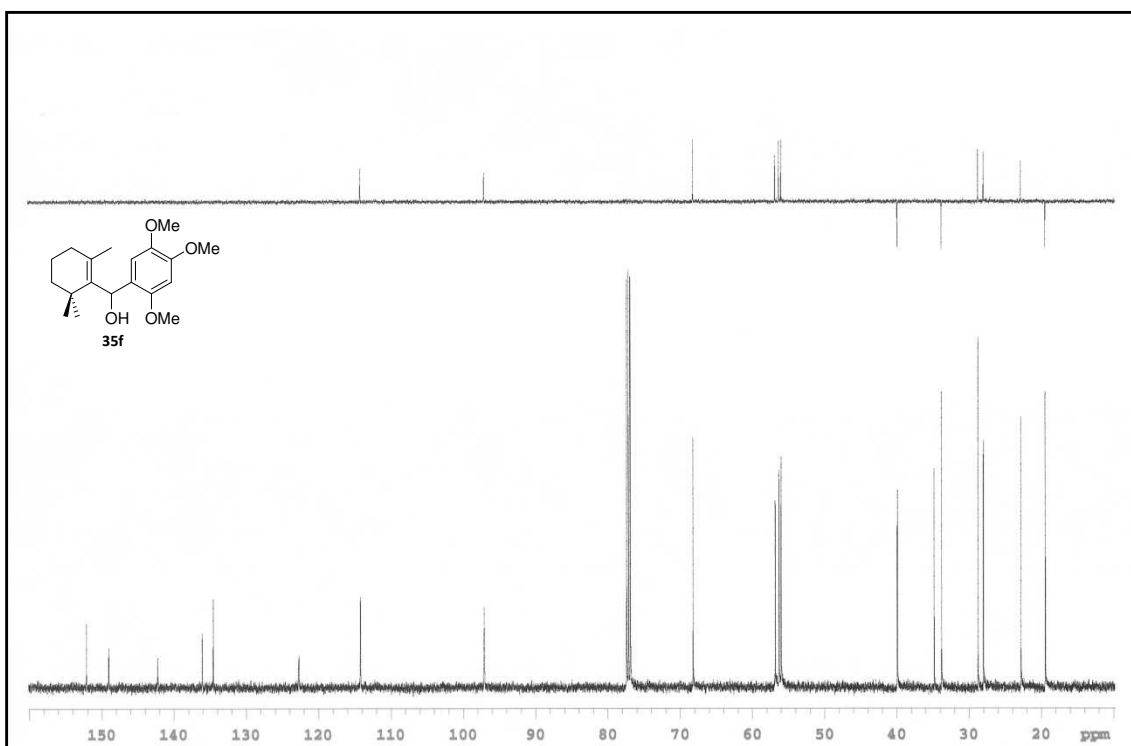
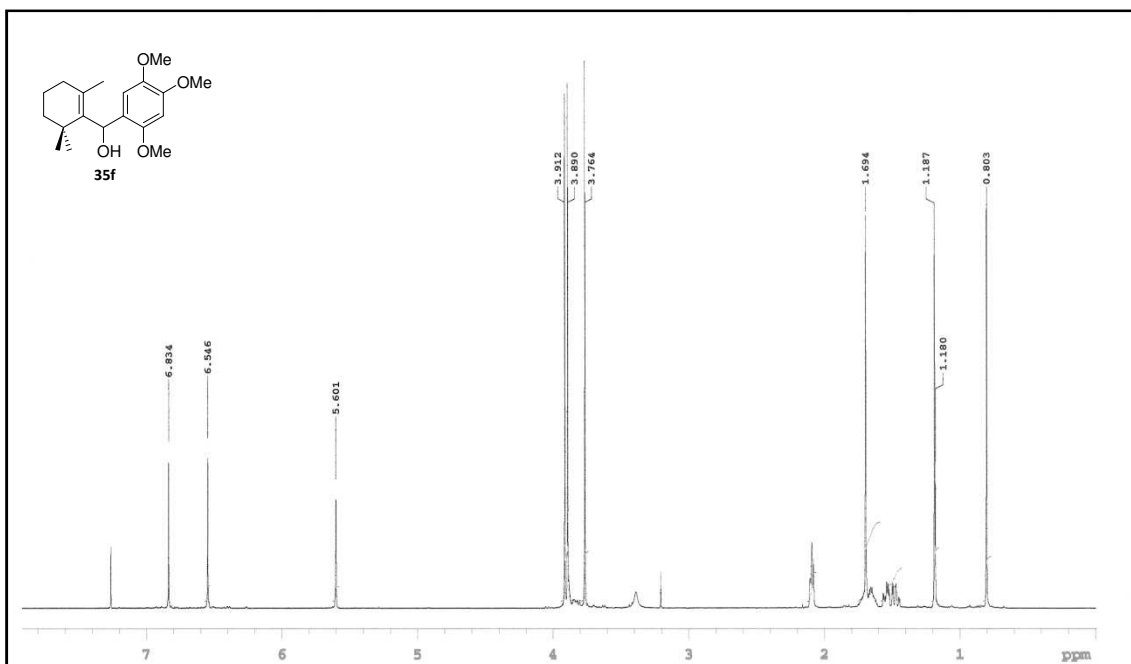
Espectros



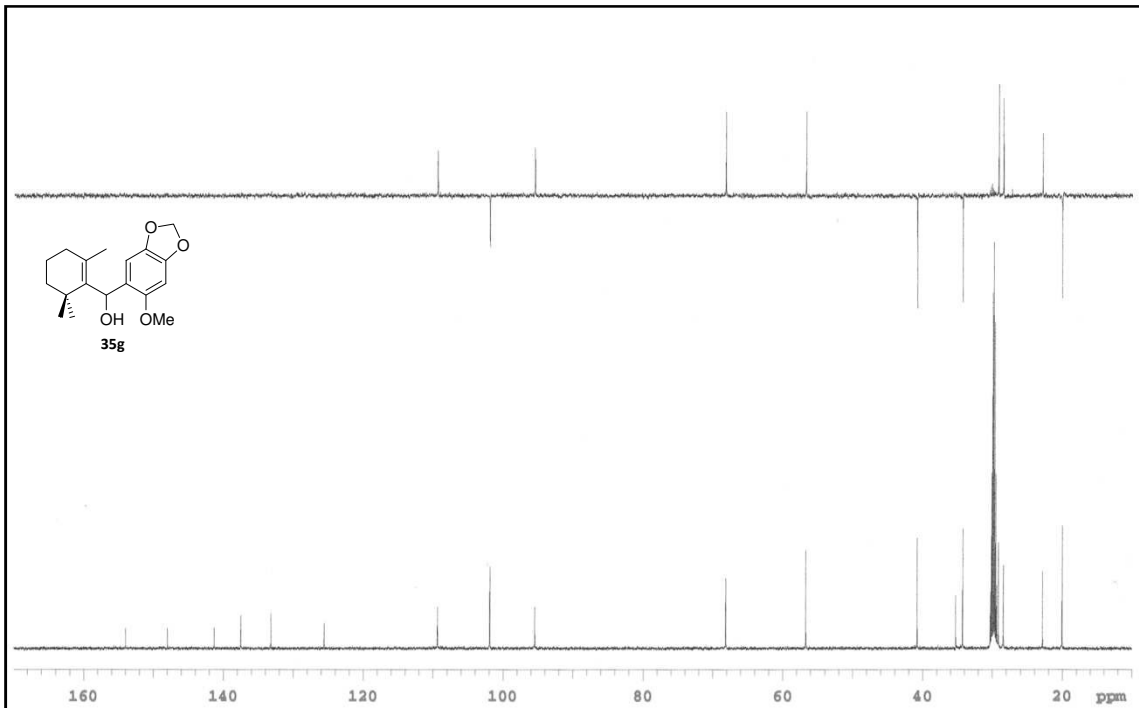
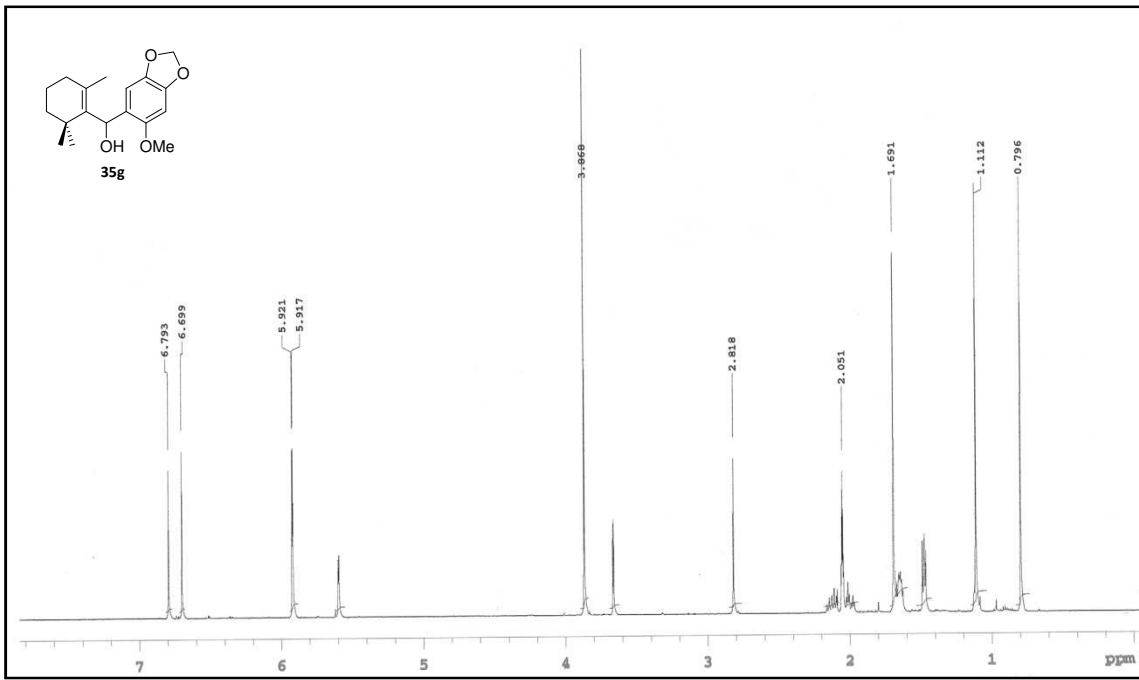


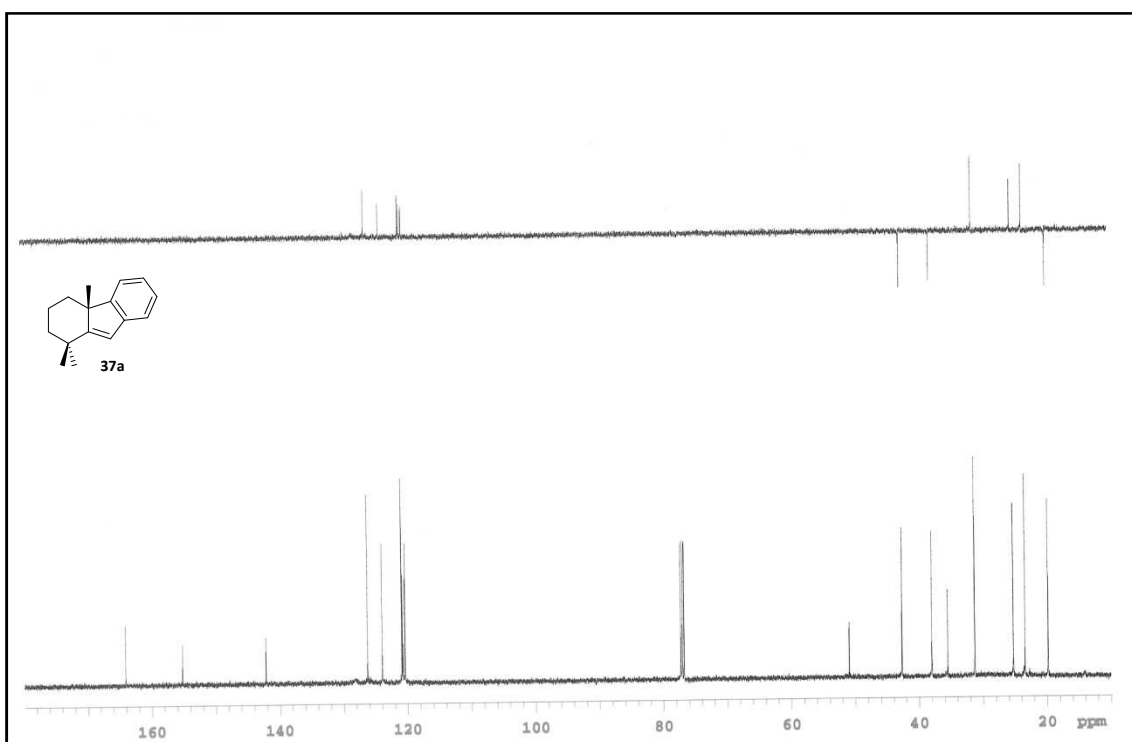
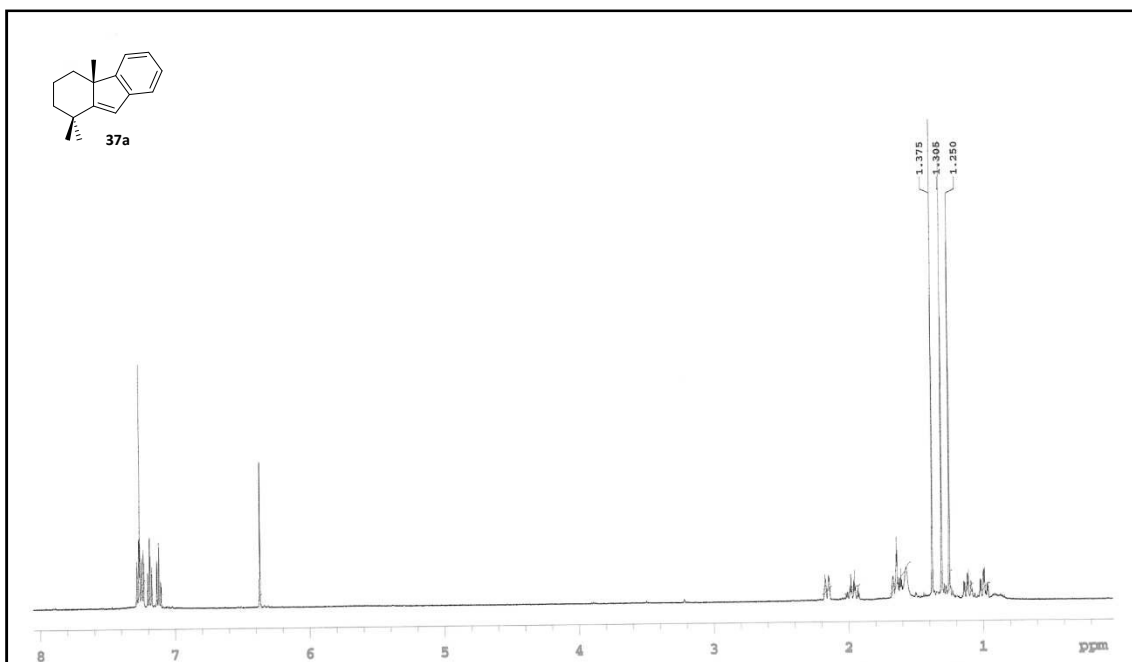
Espectros



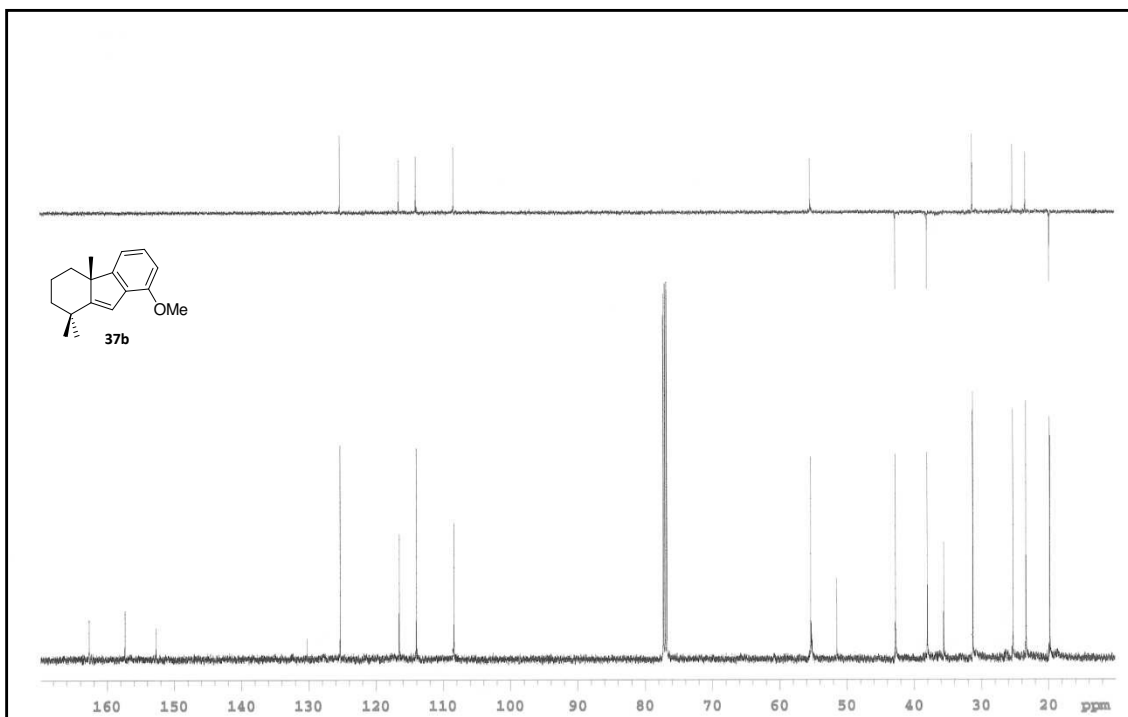
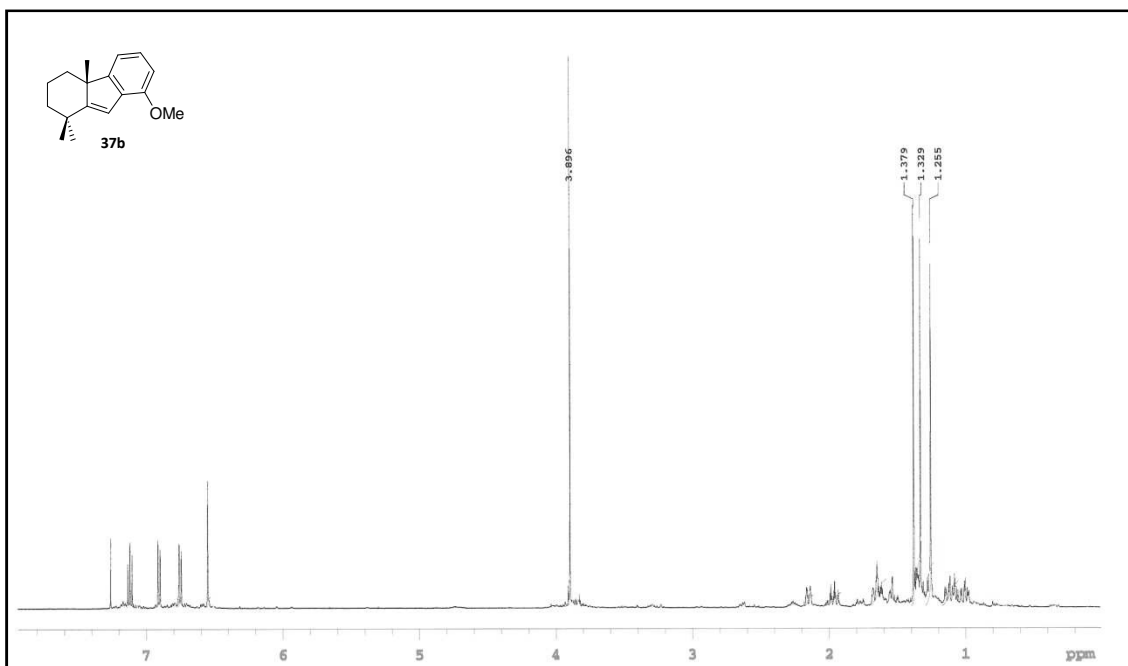


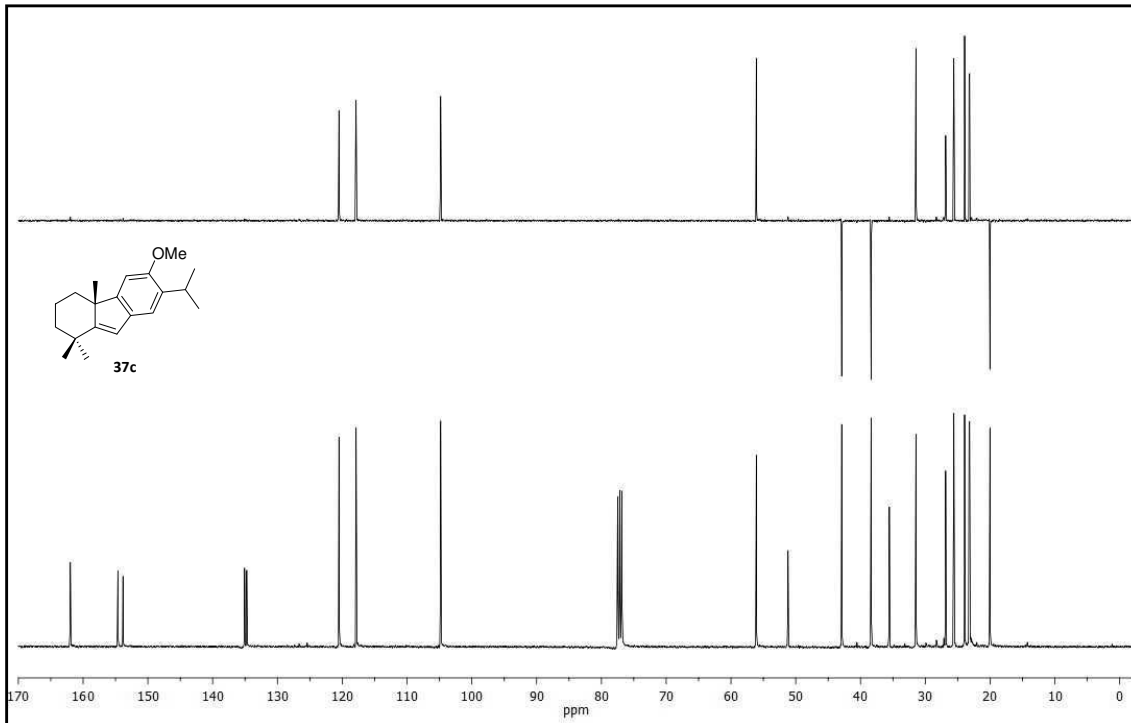
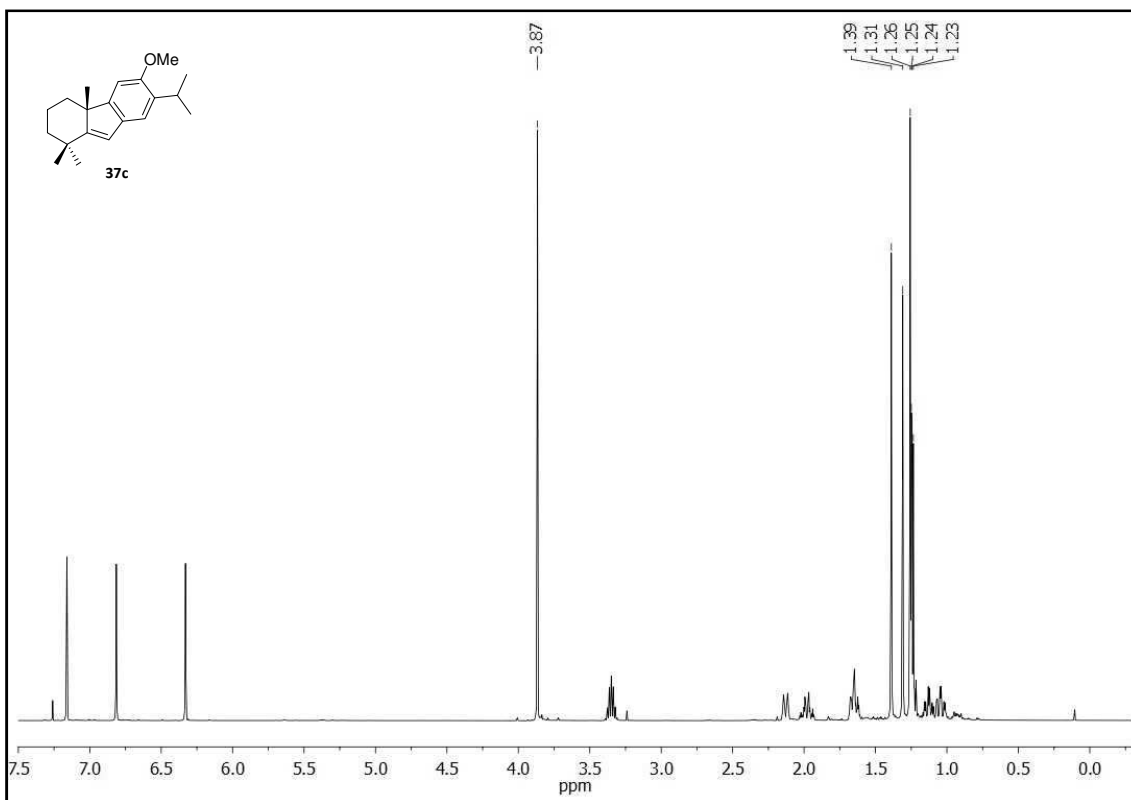
Espectros



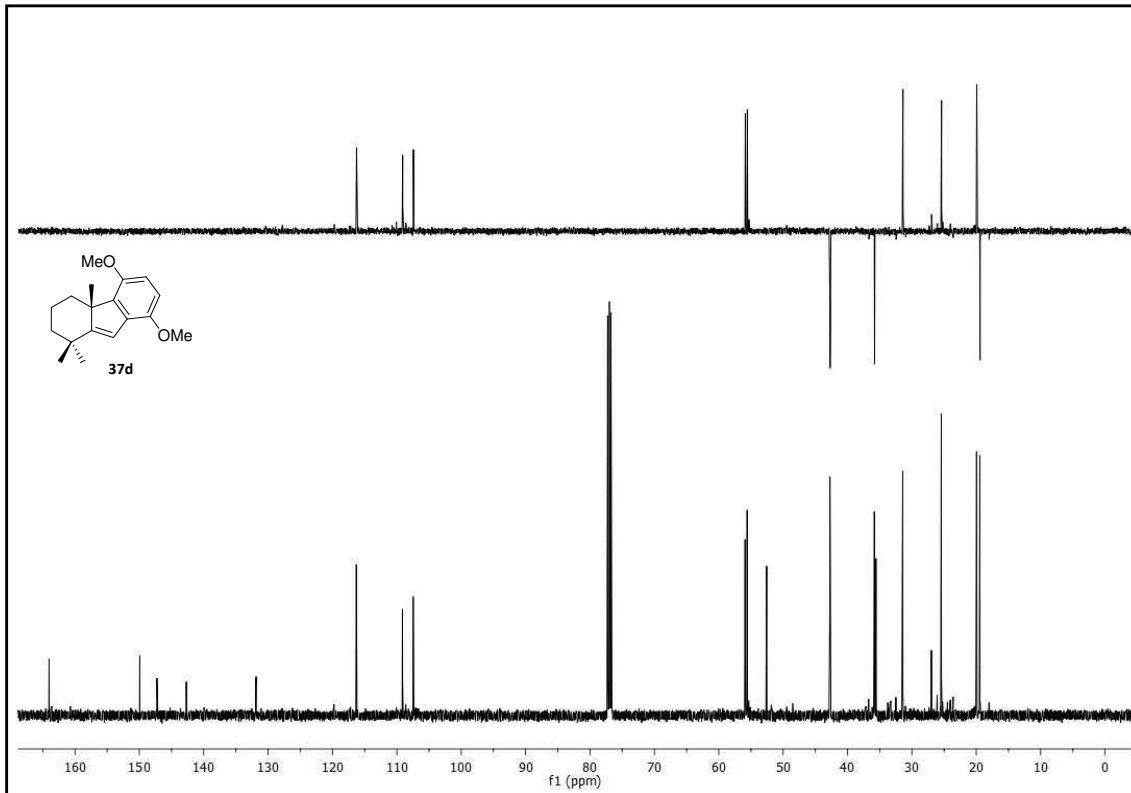
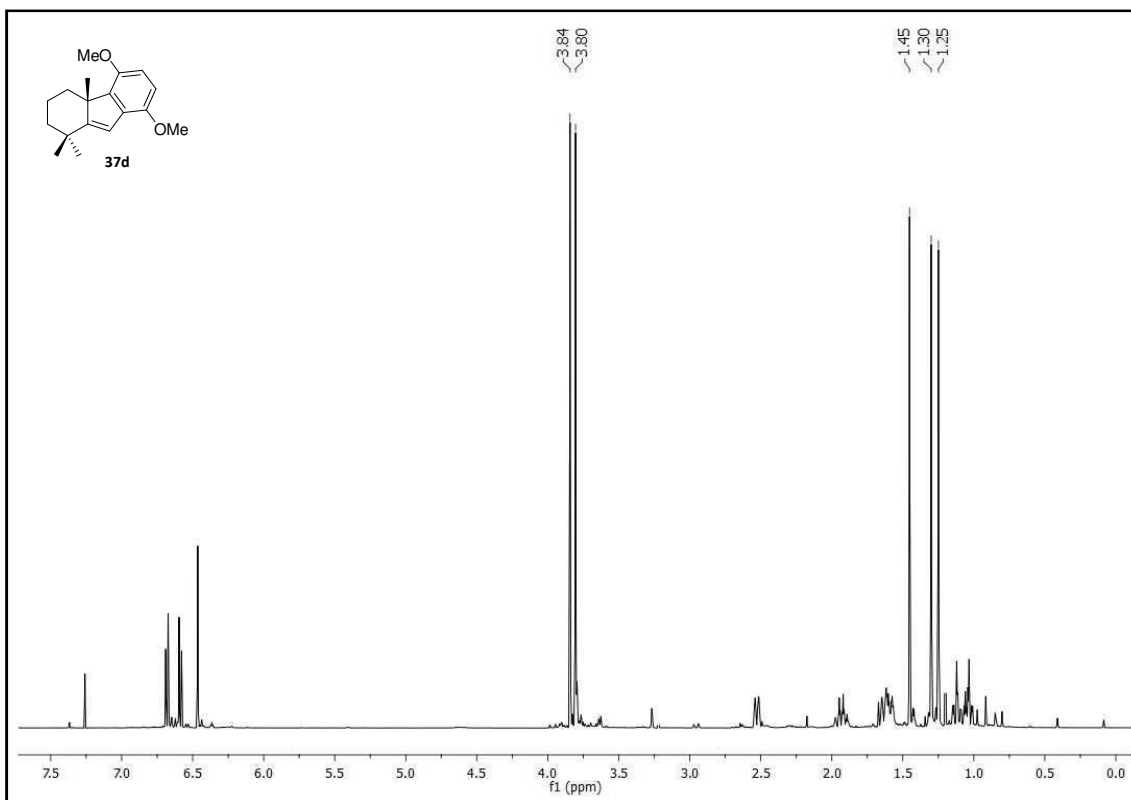


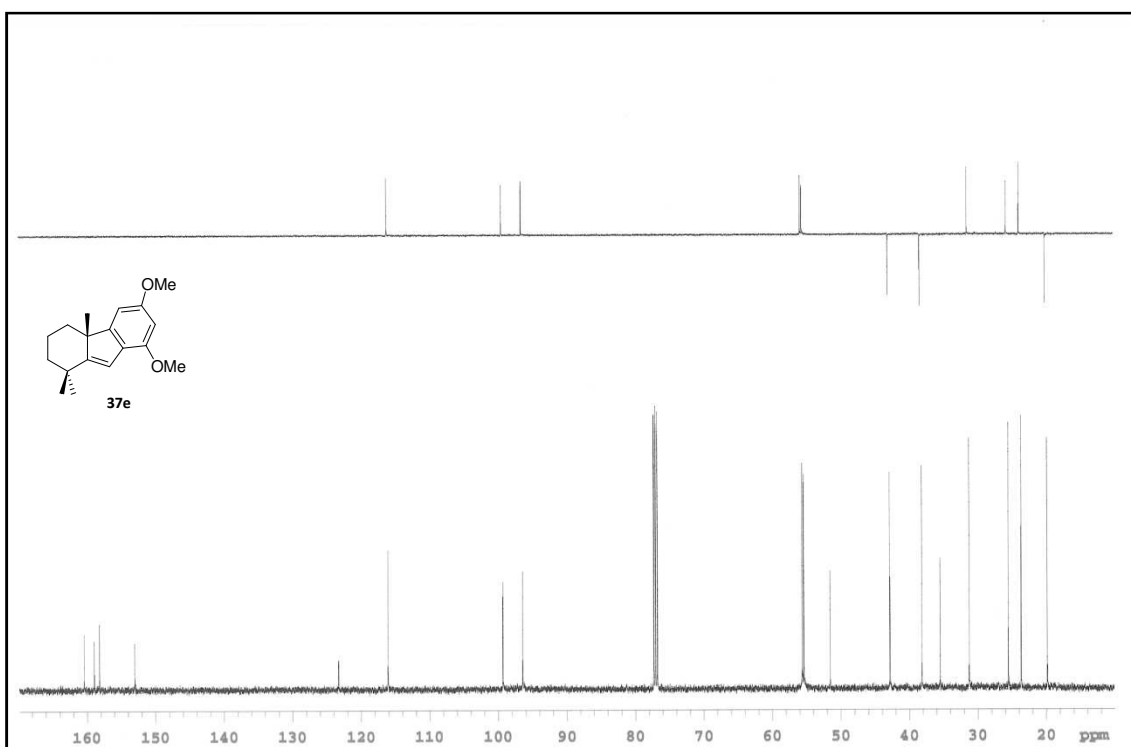
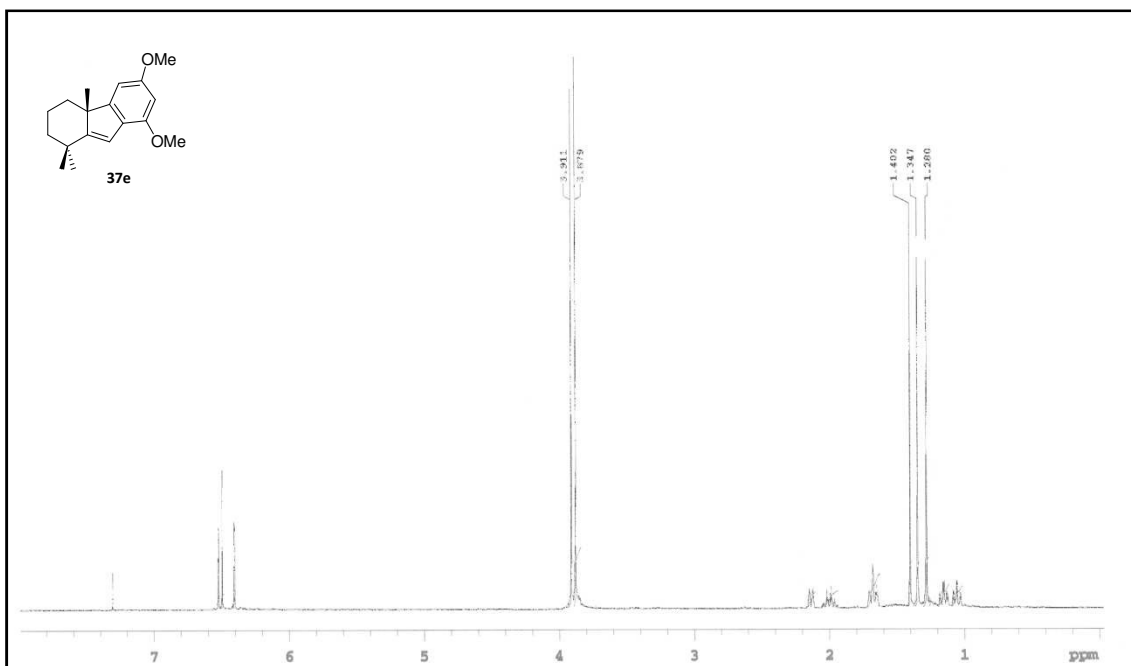
Espectros



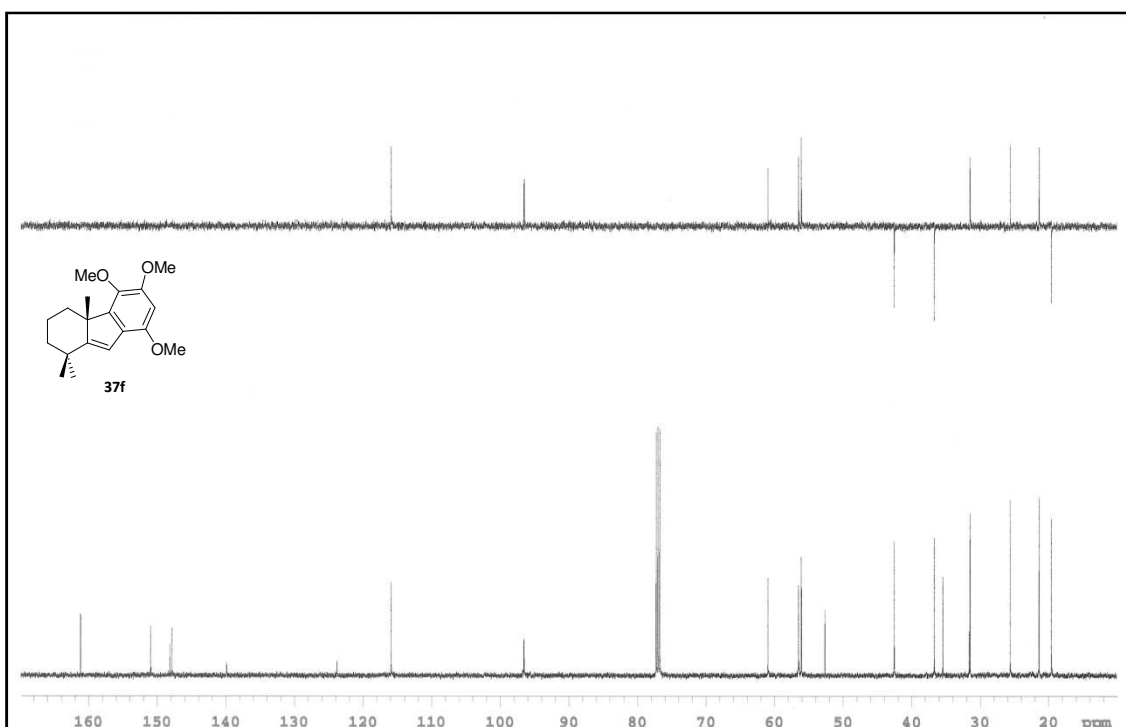
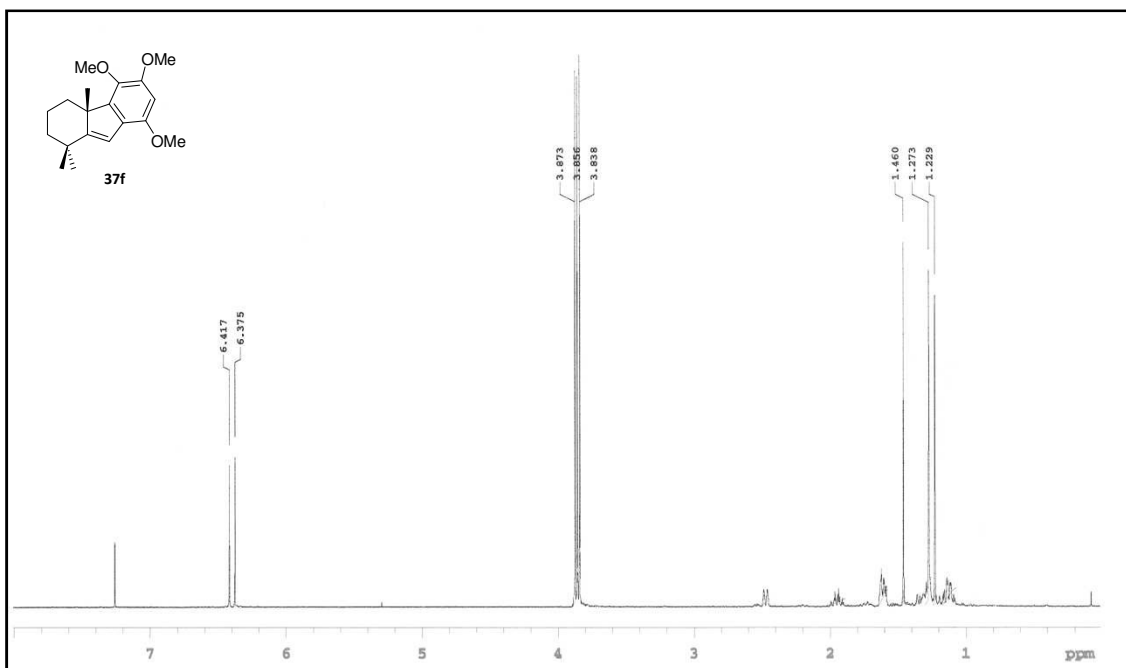


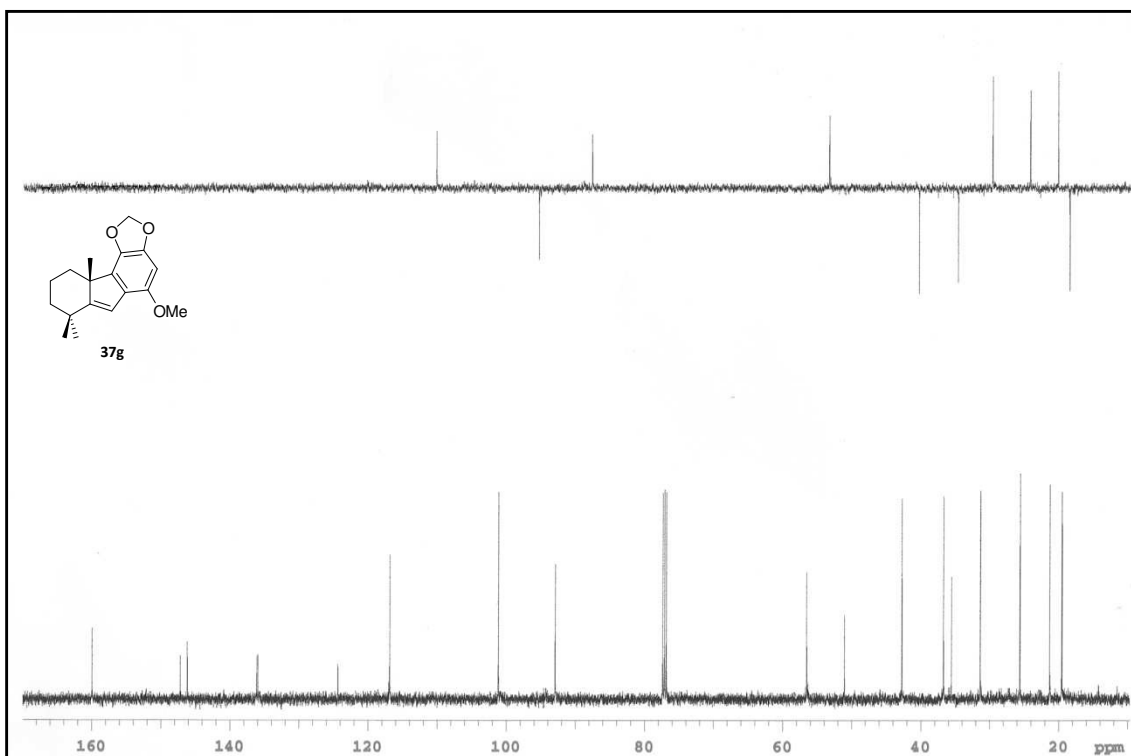
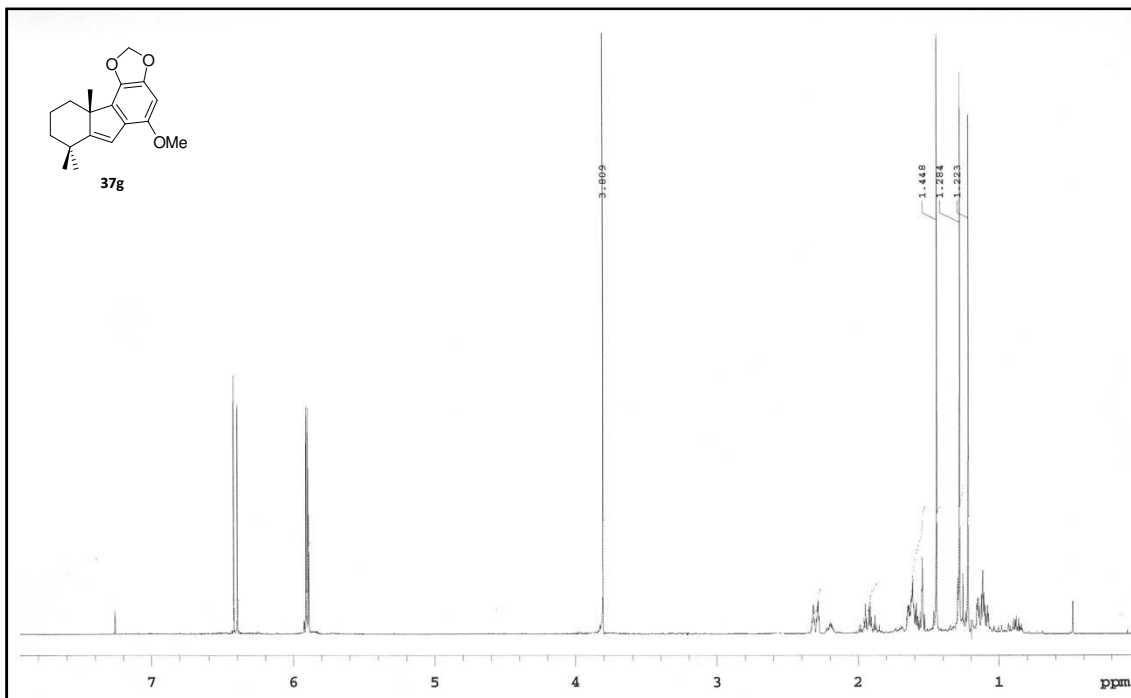
Espectros



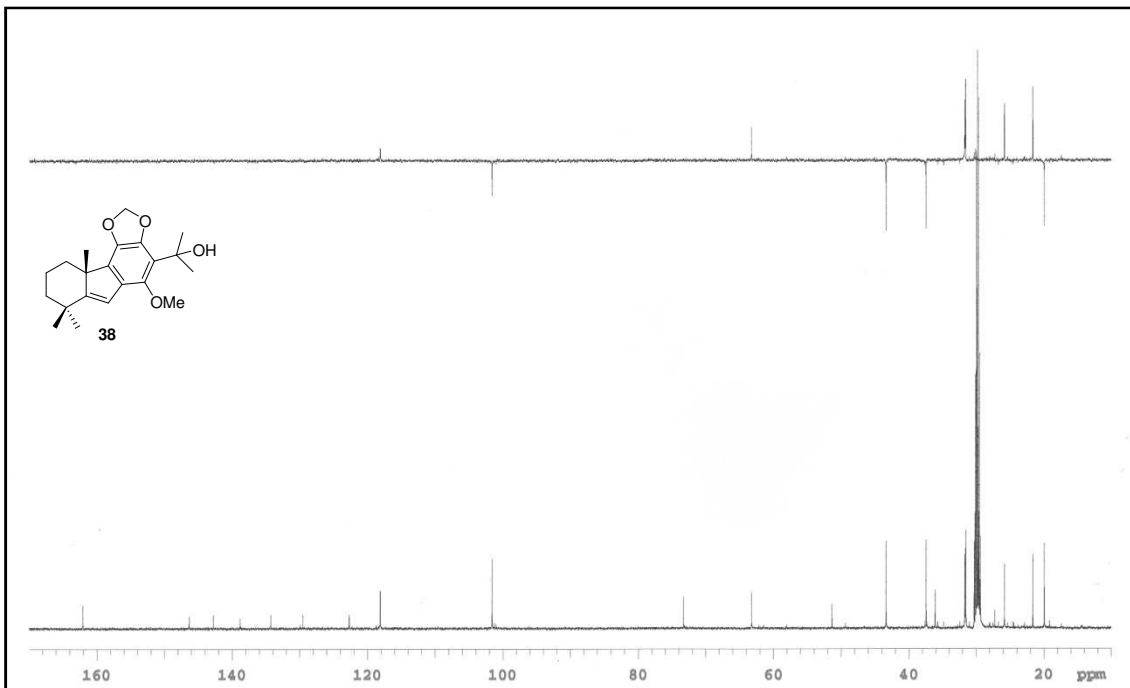
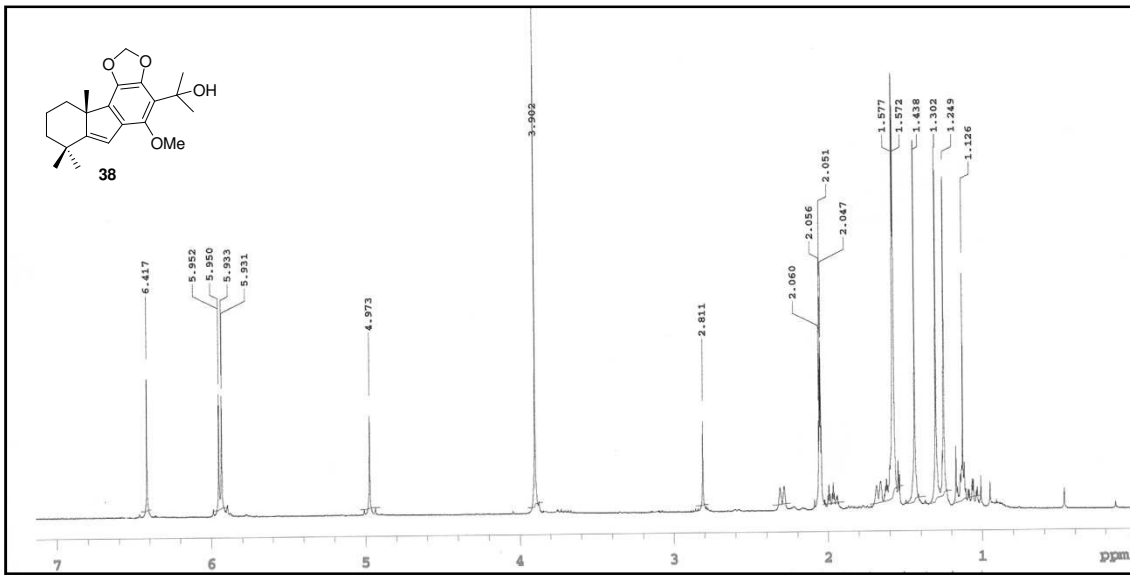


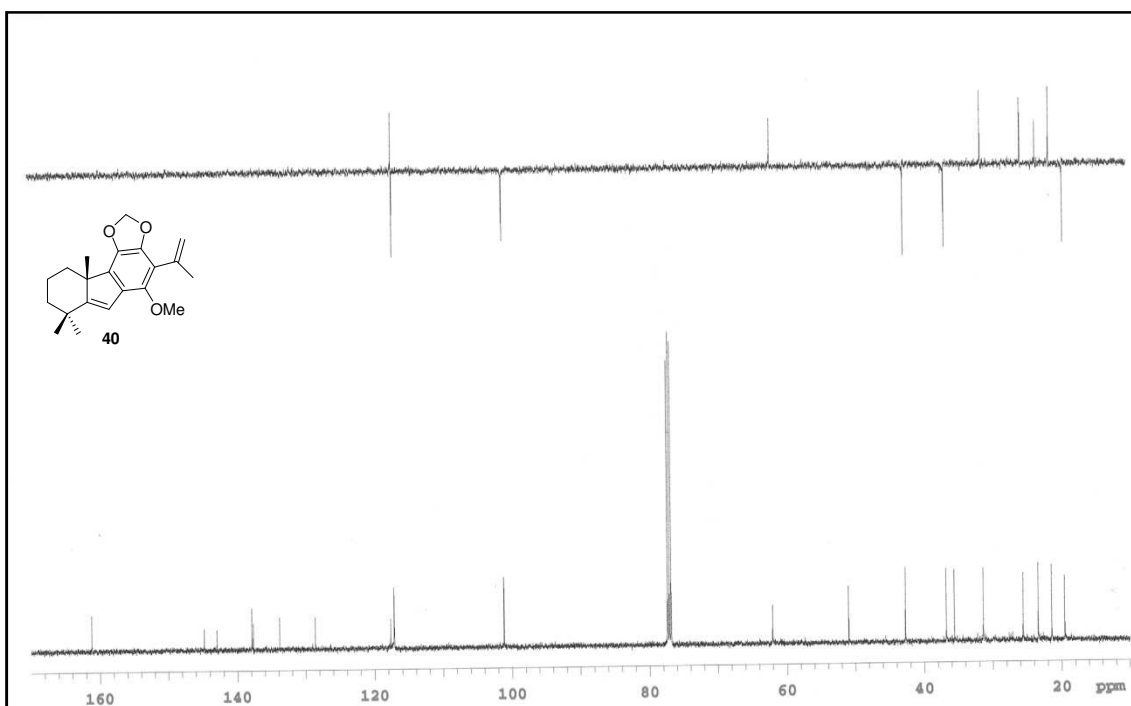
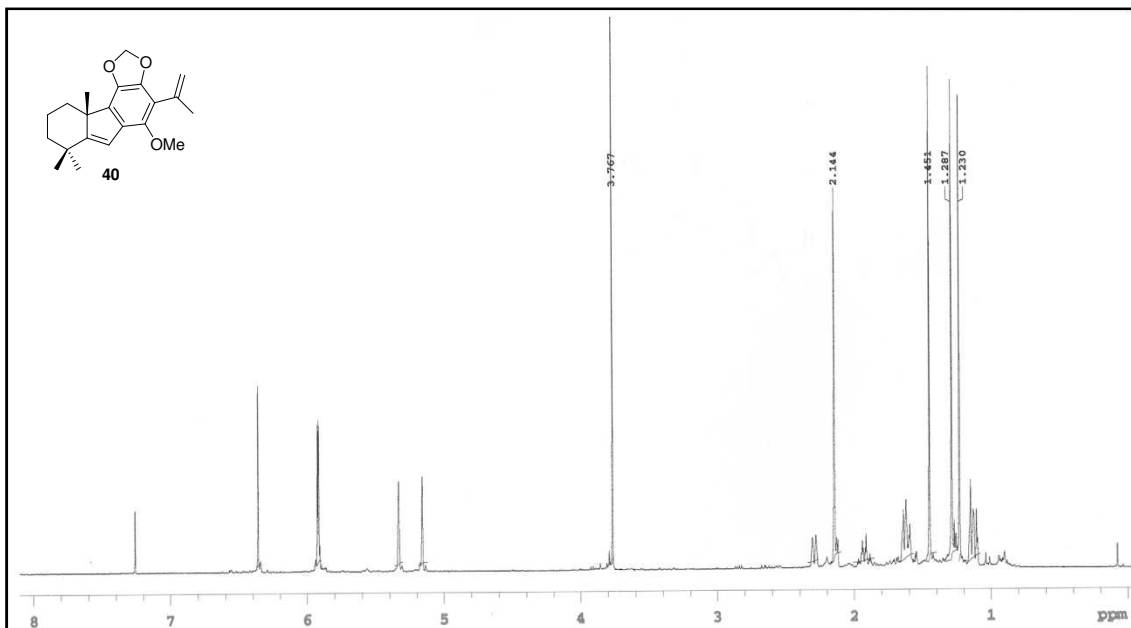
Espectros



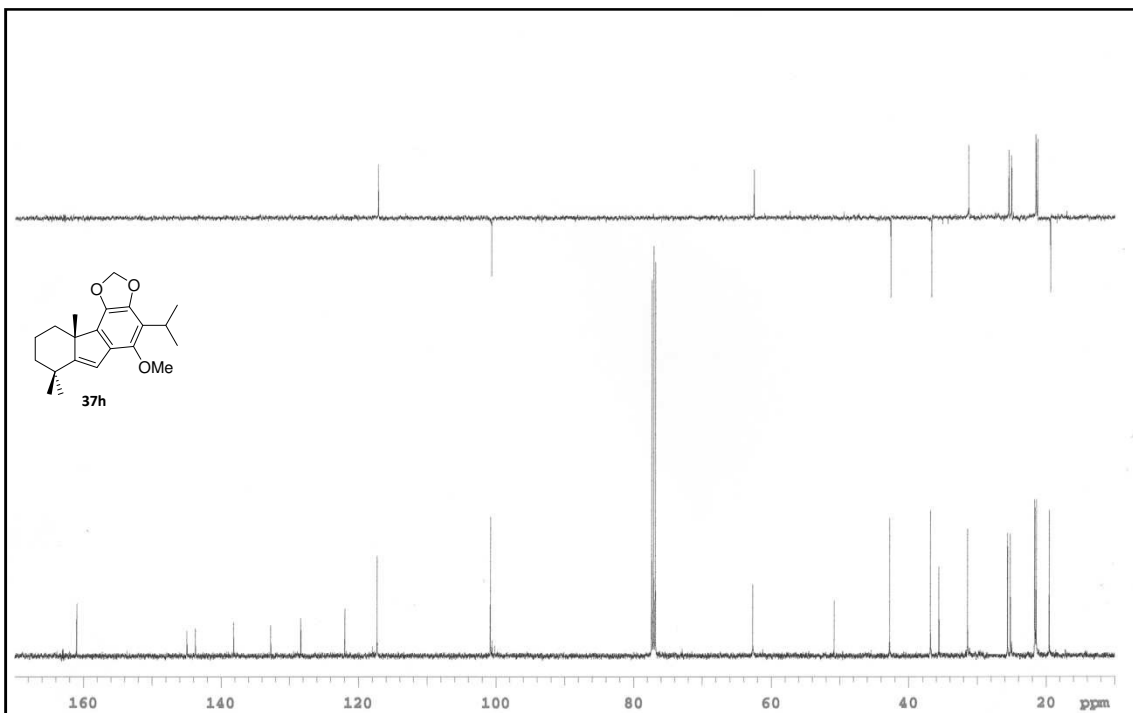
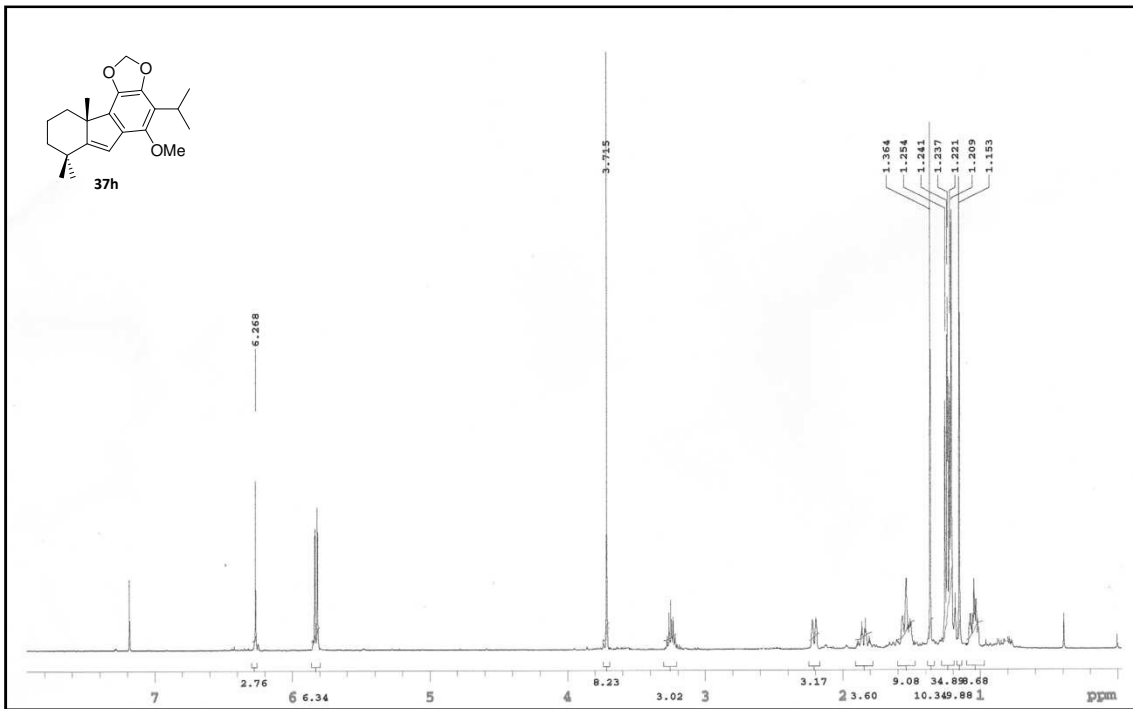


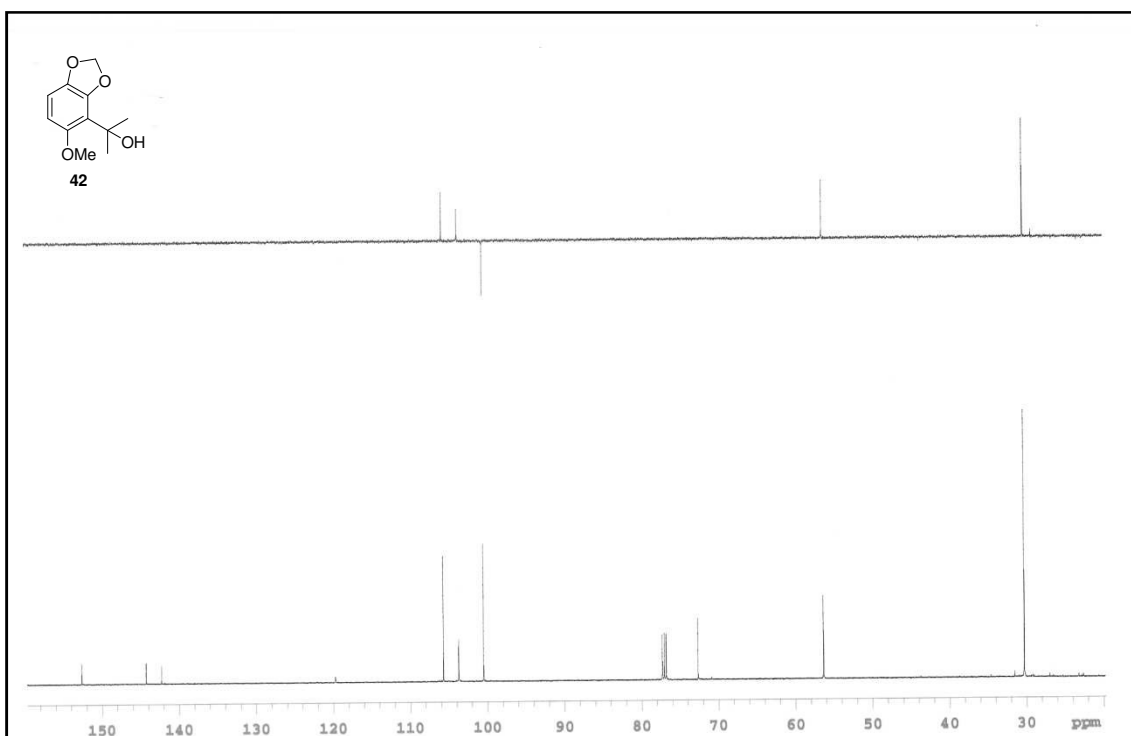
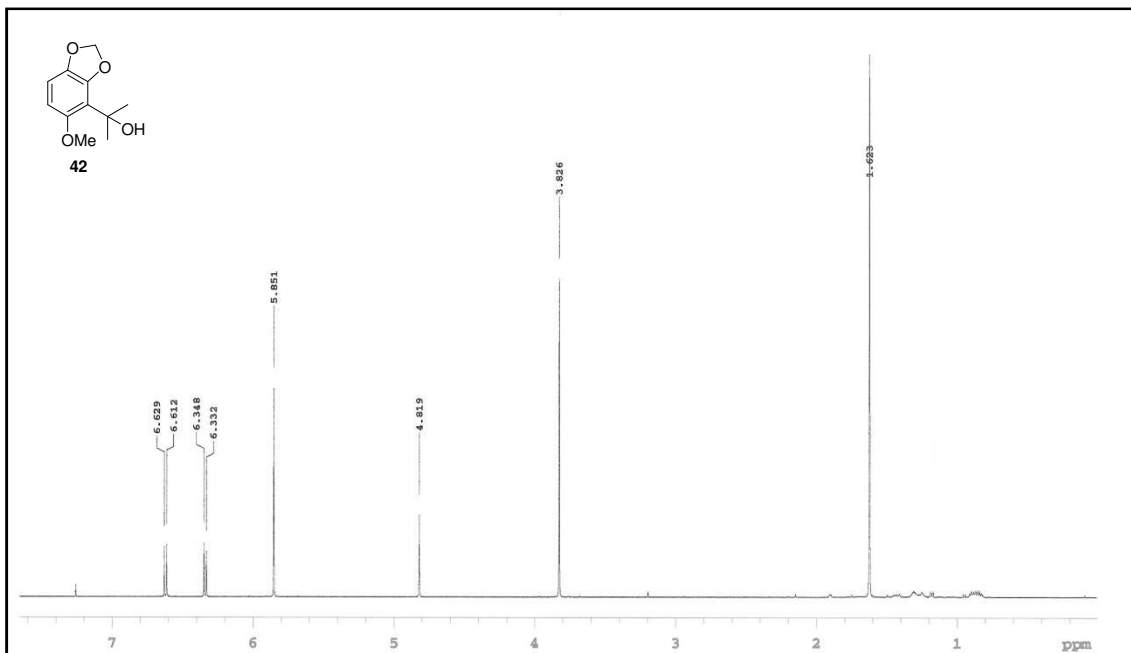
Espectros



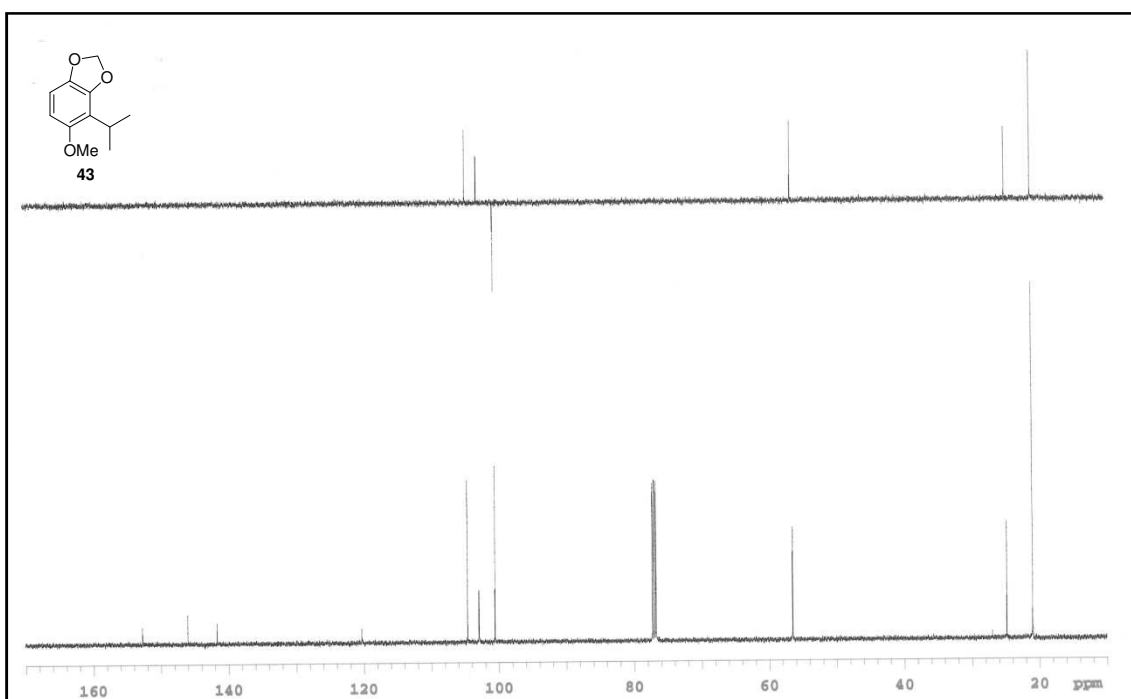
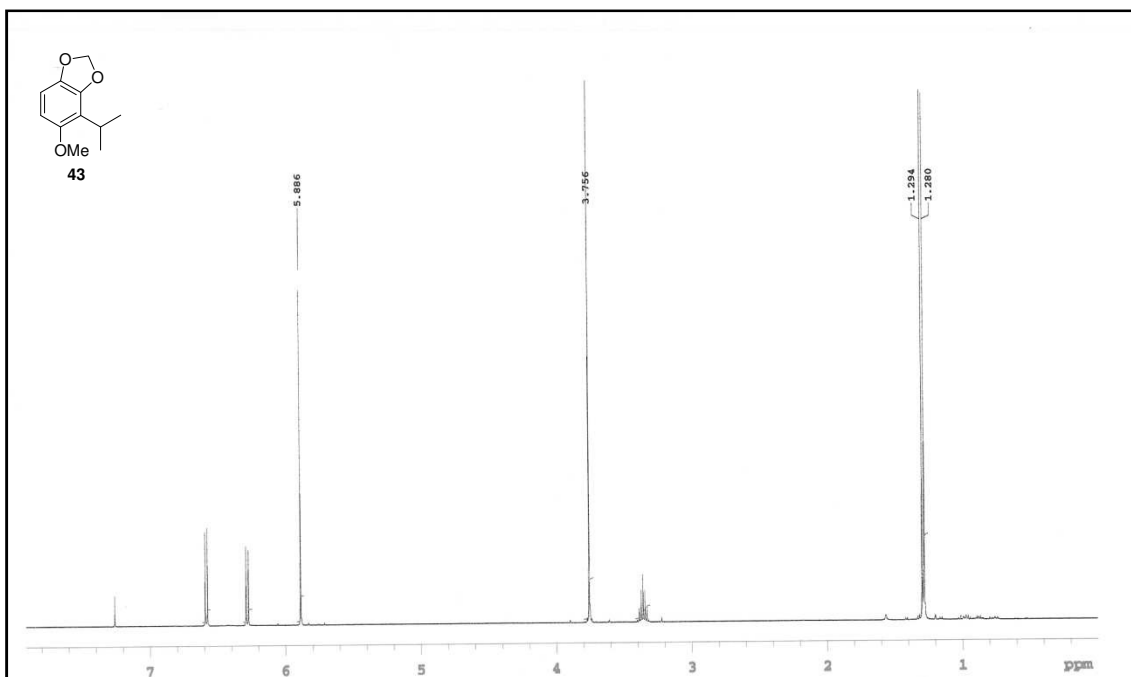


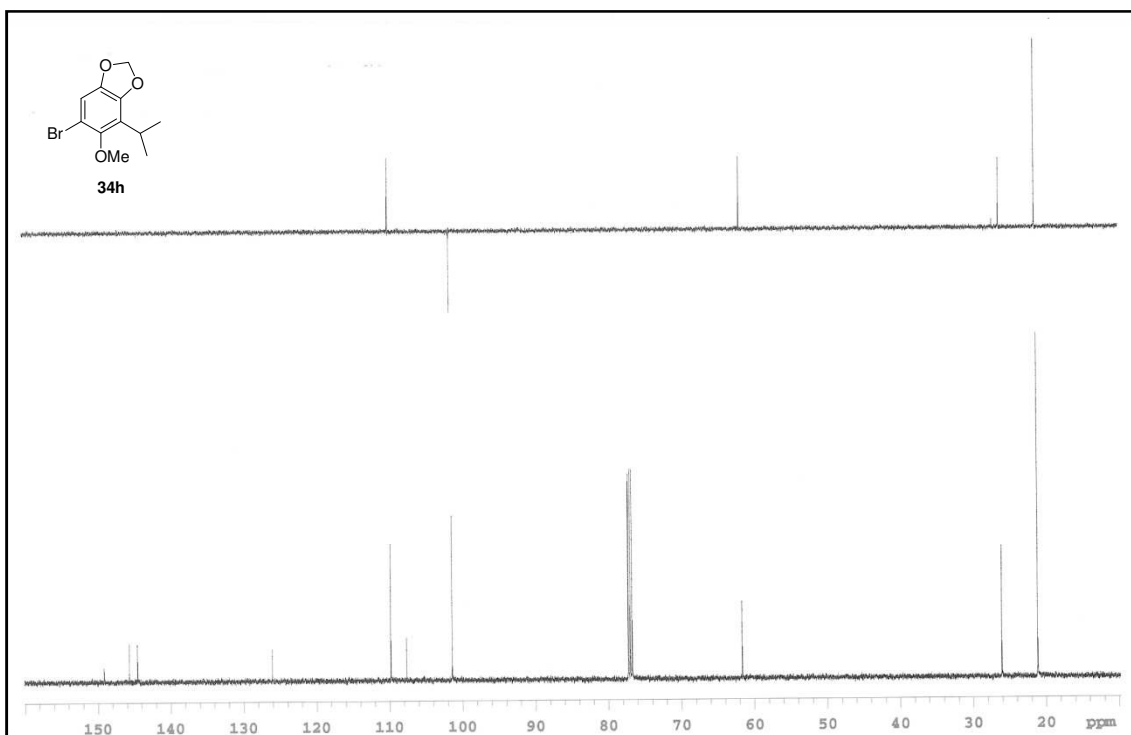
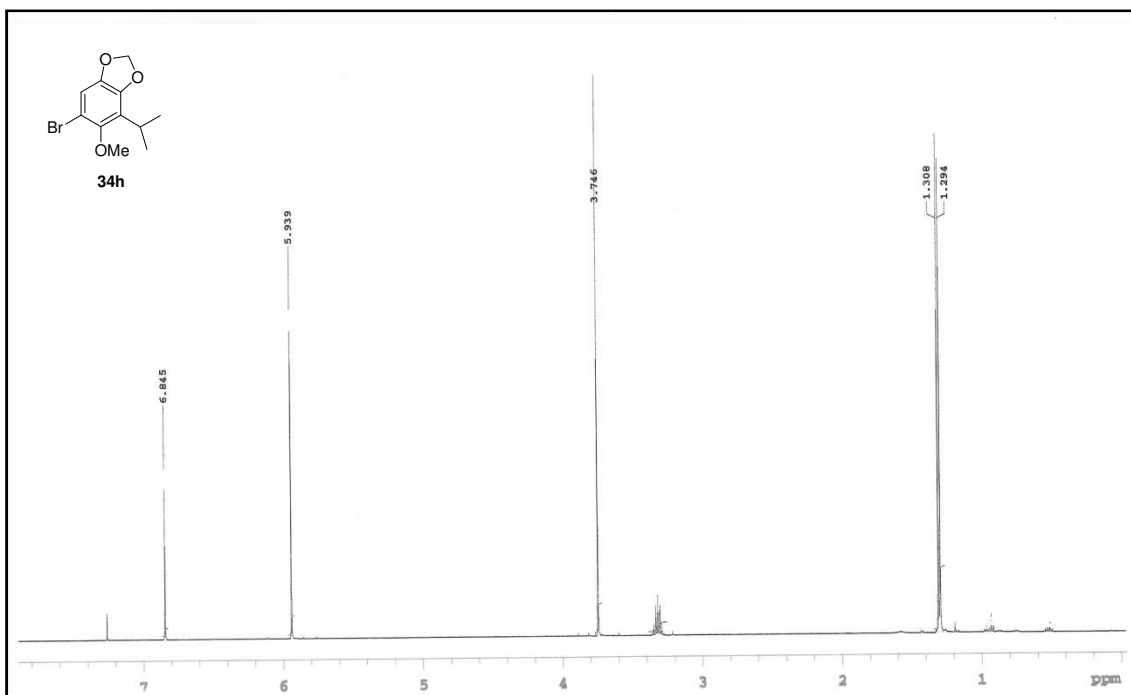
Espectros



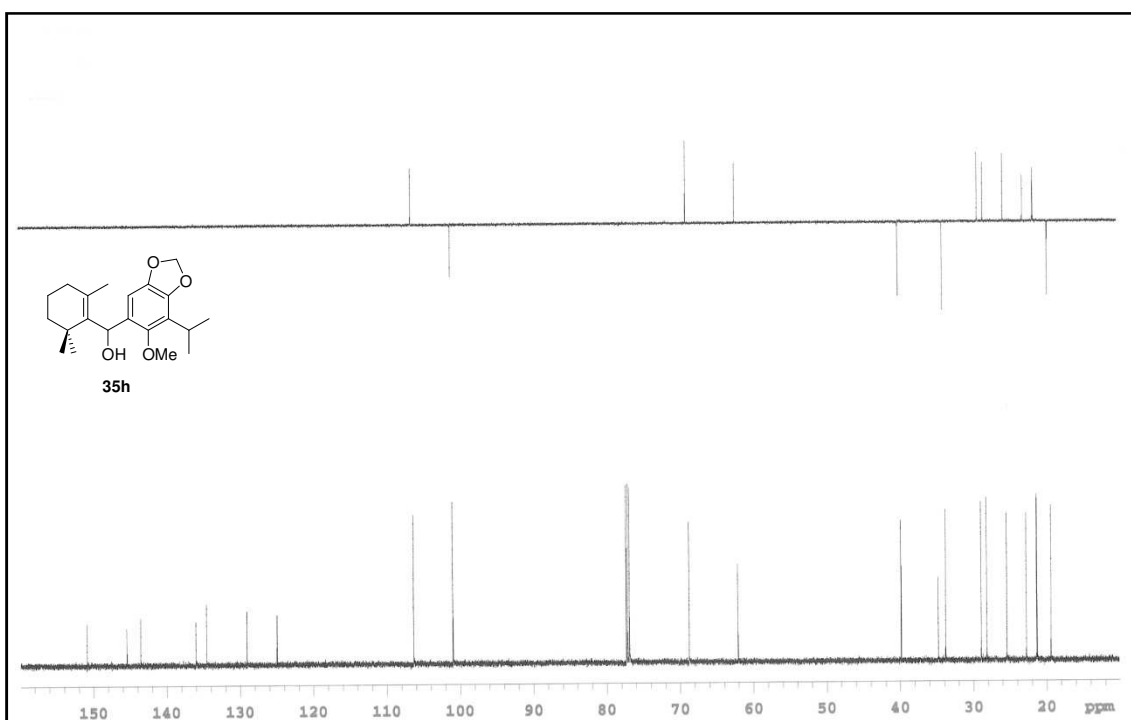
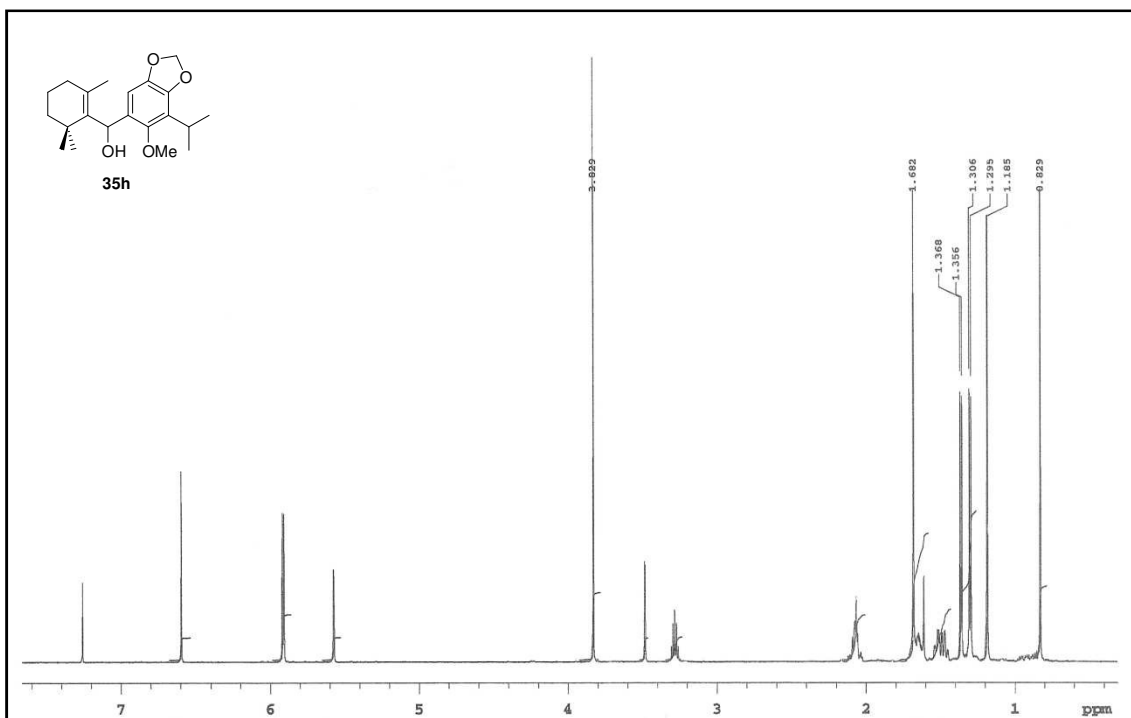


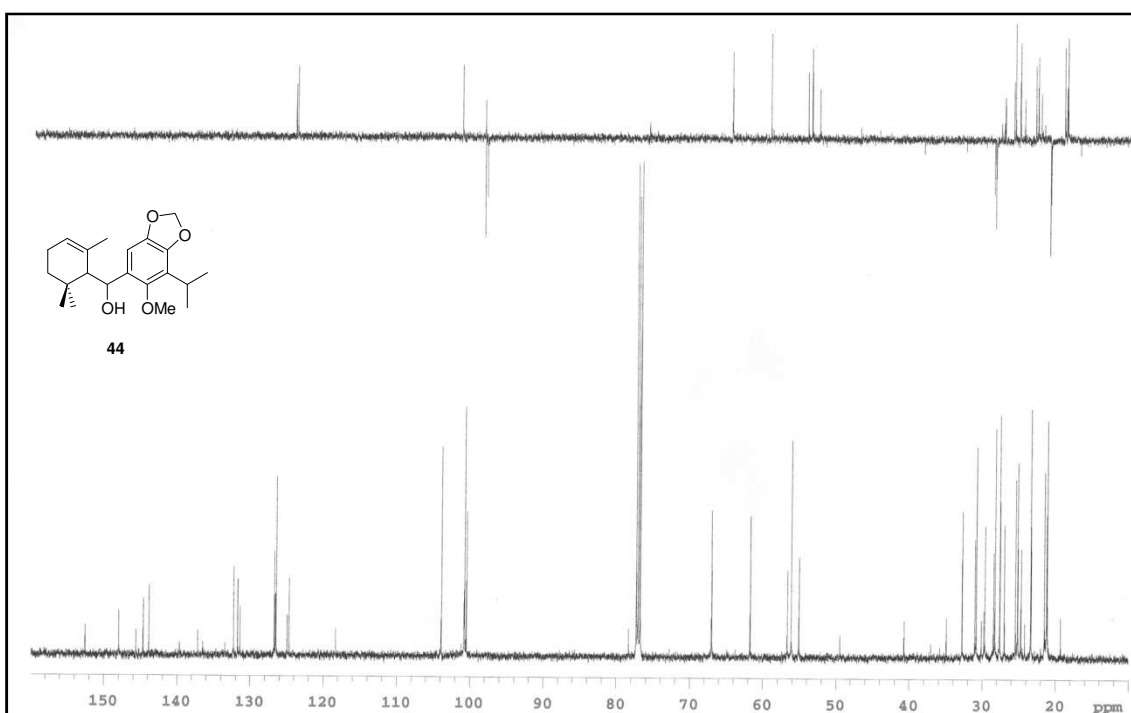
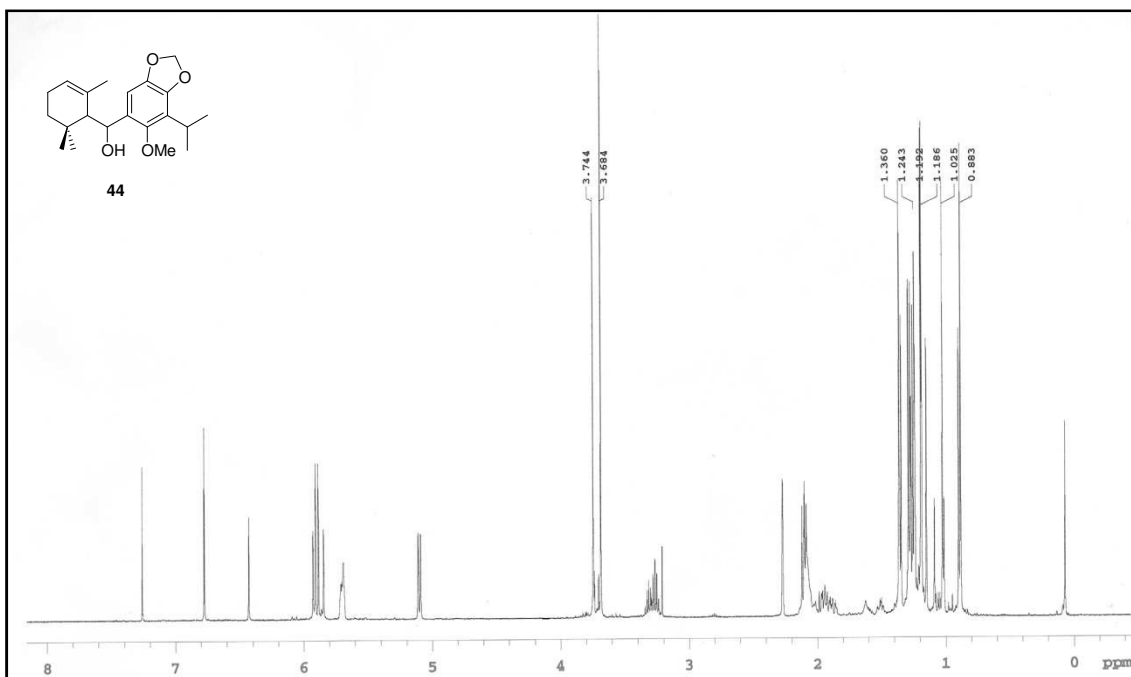
Espectros



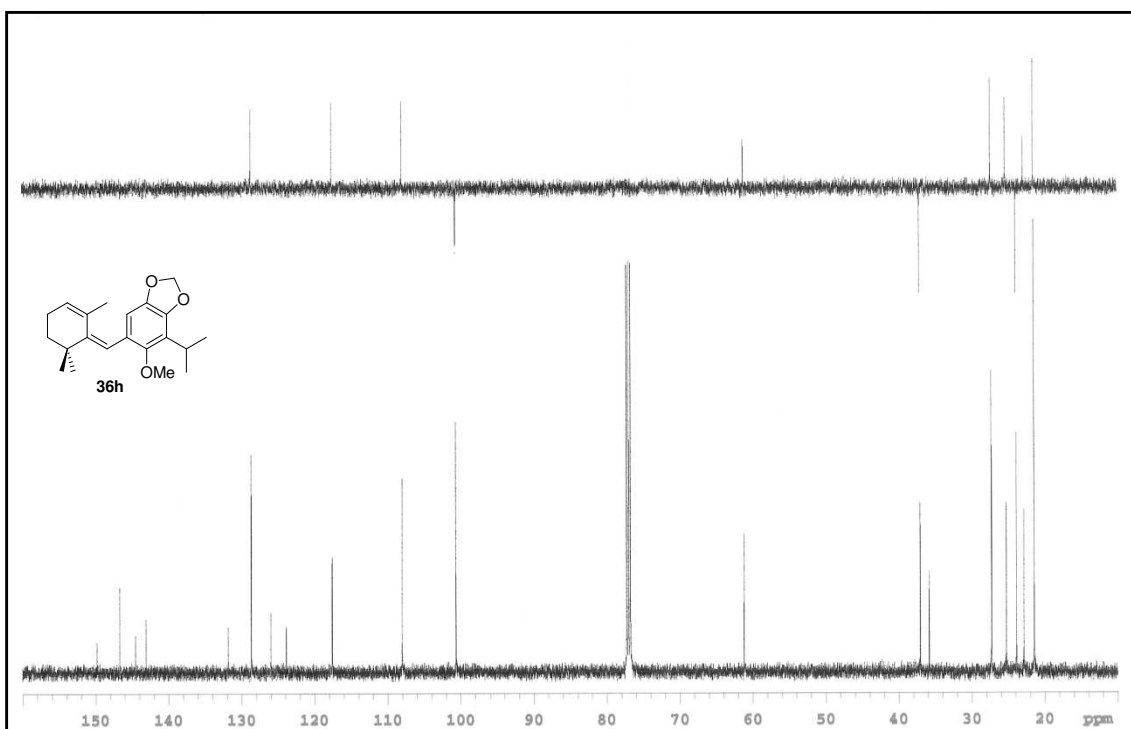
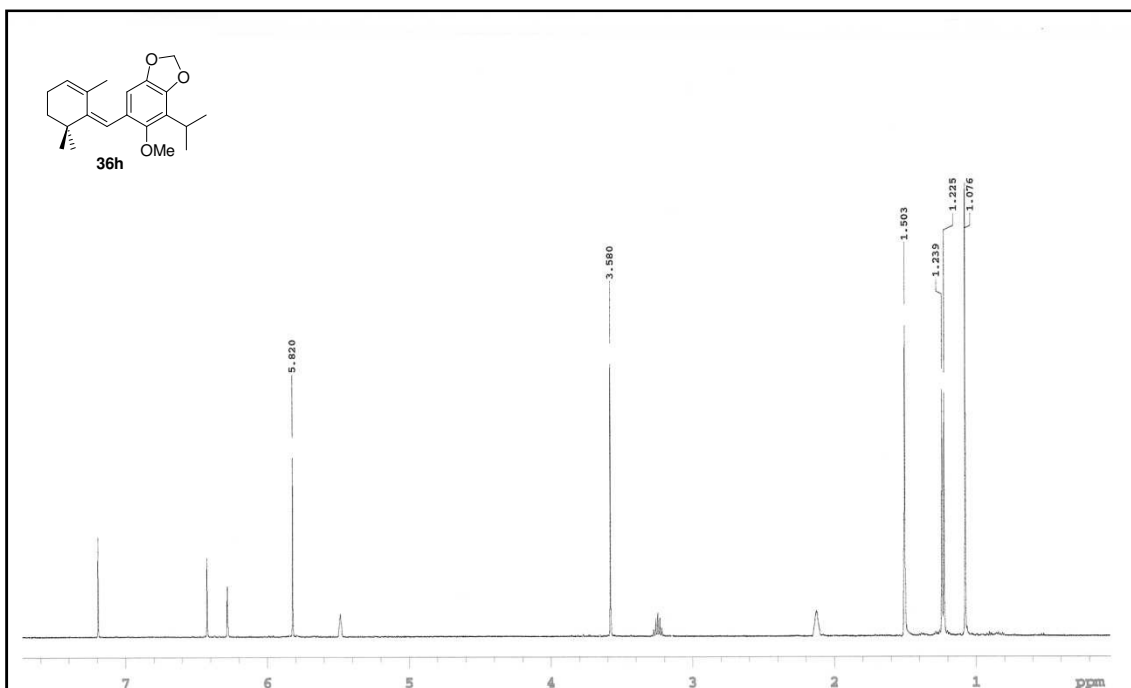


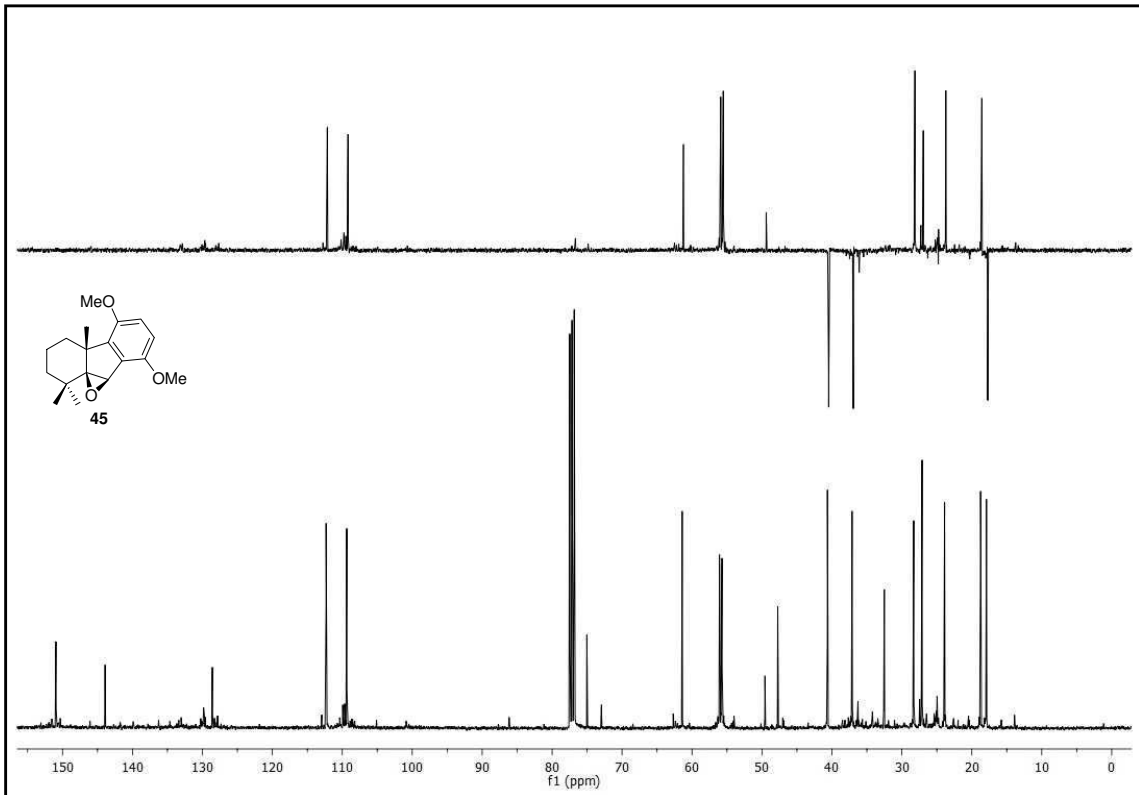
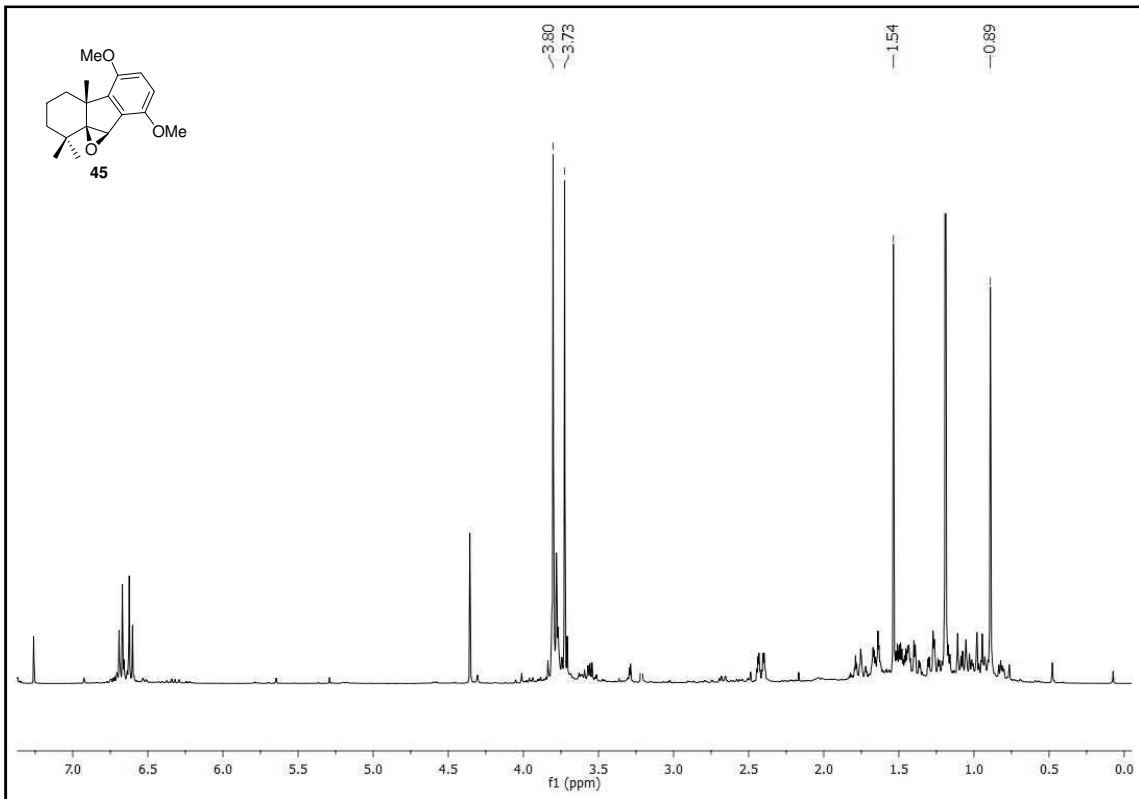
Espectros



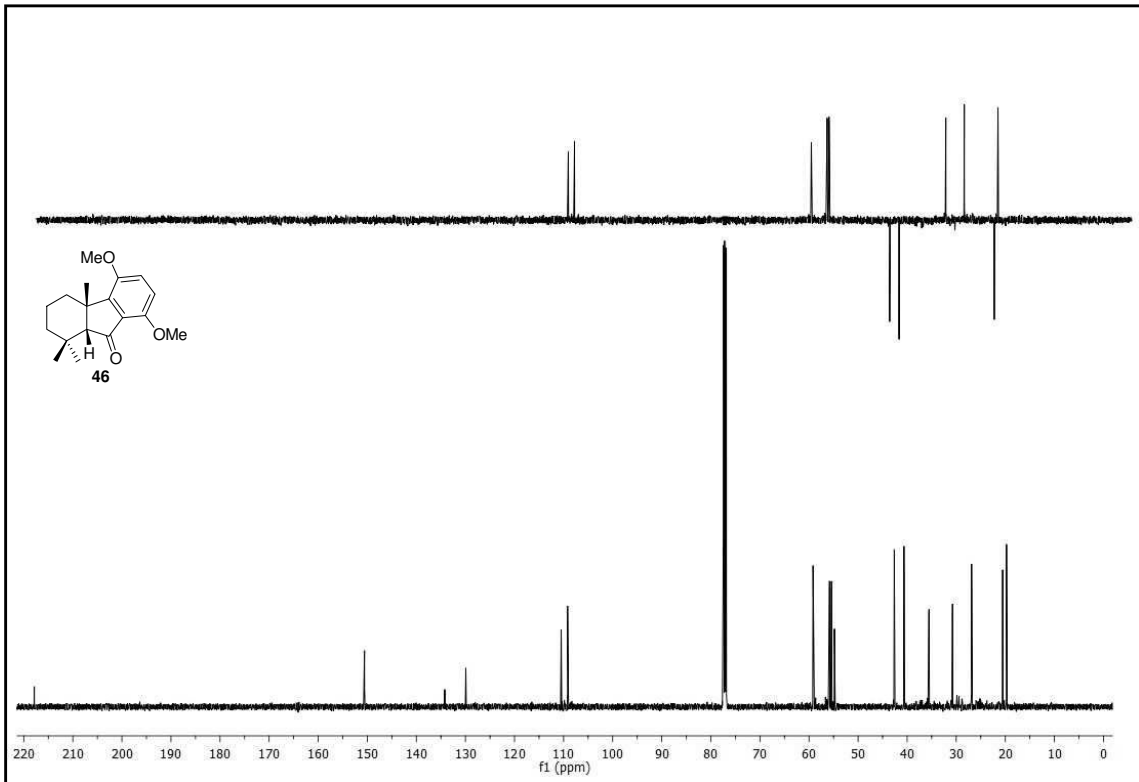
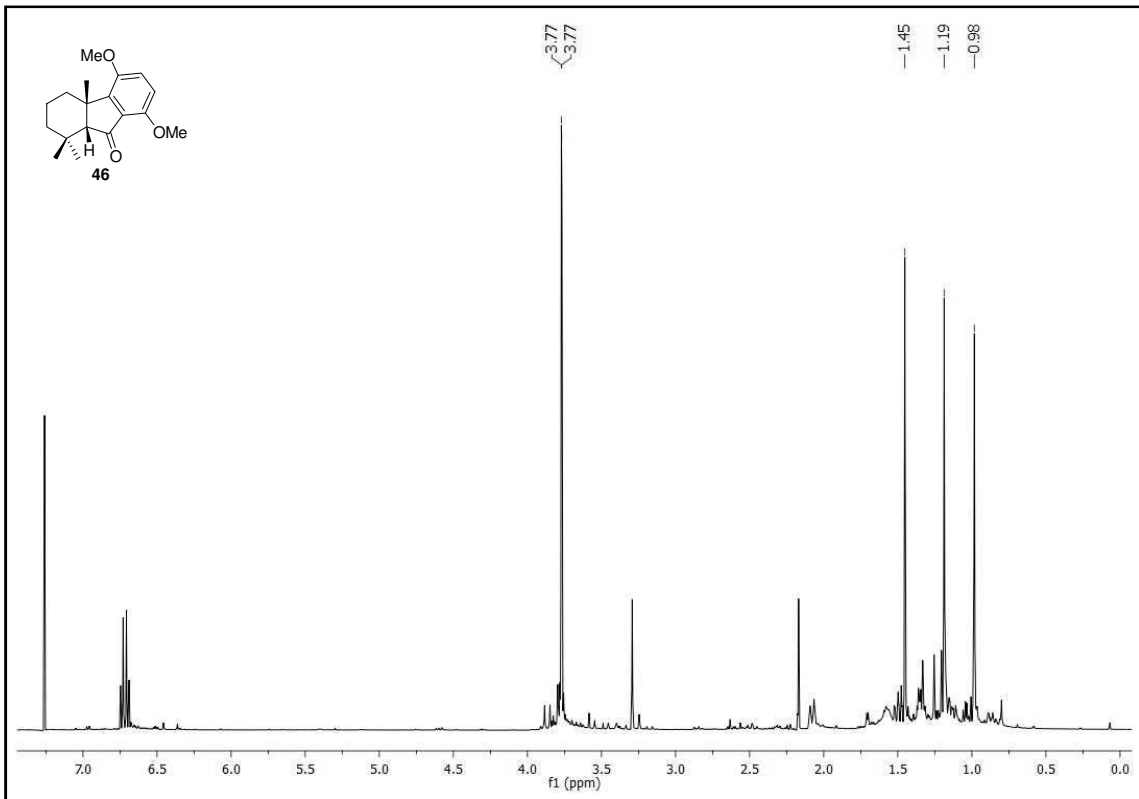


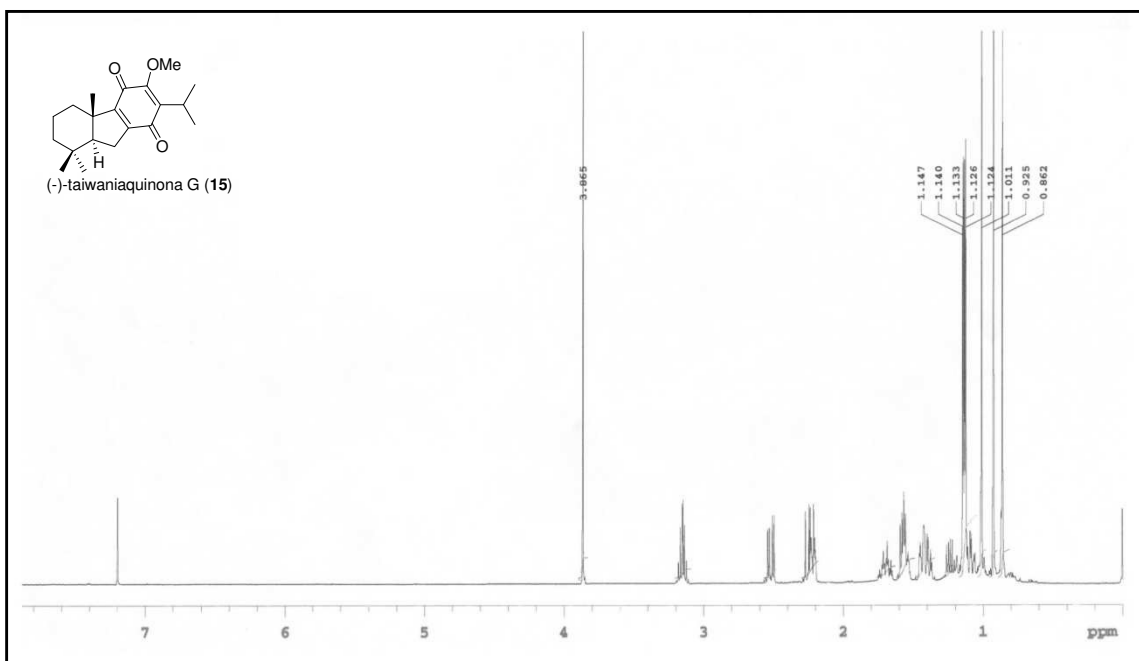
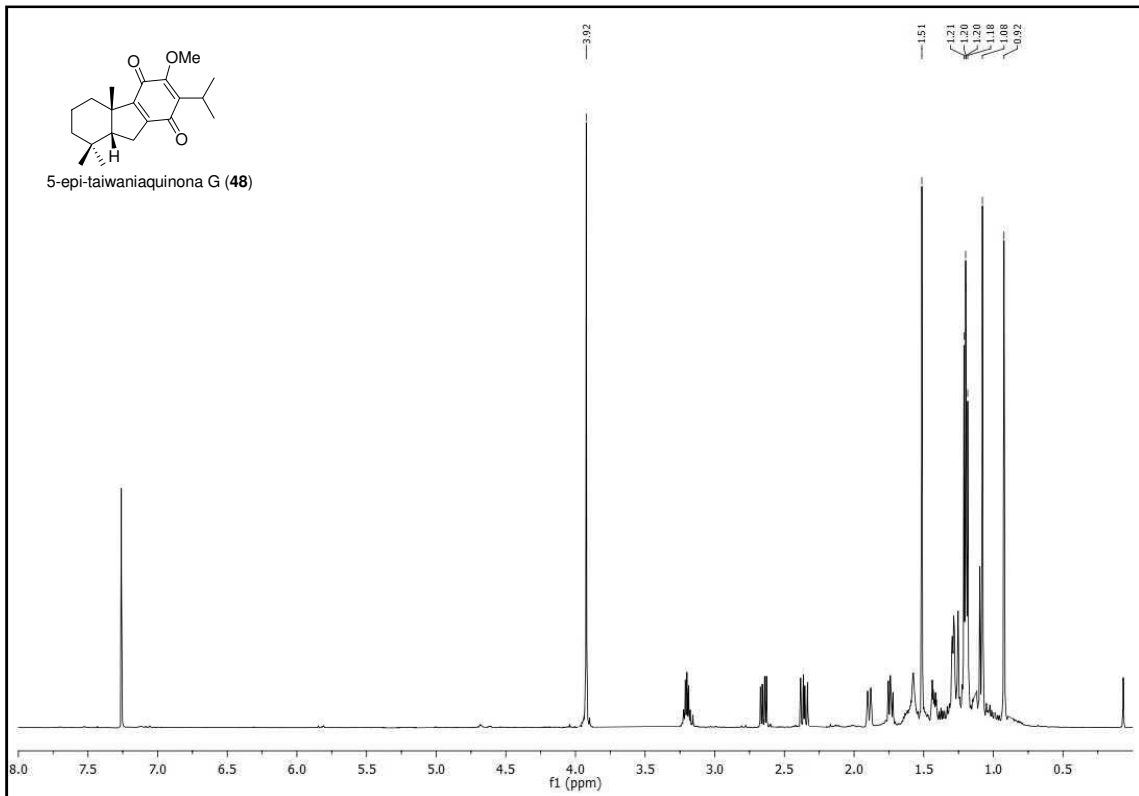
Espetros



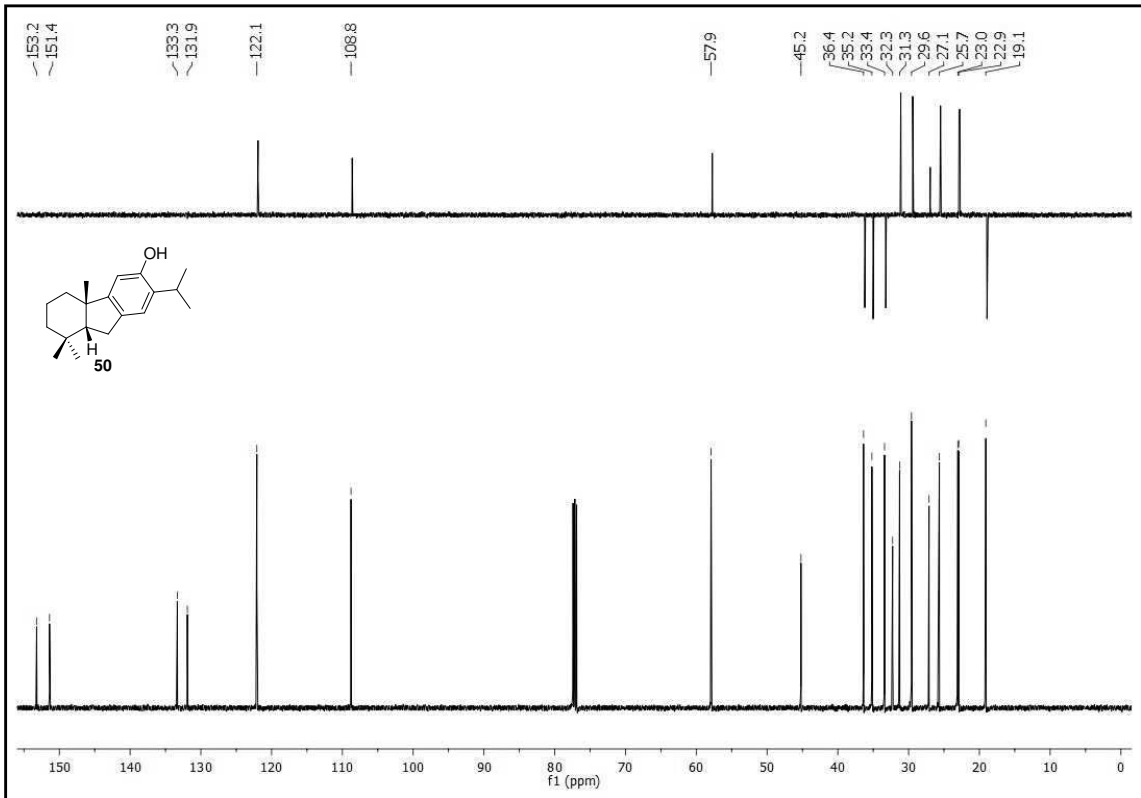
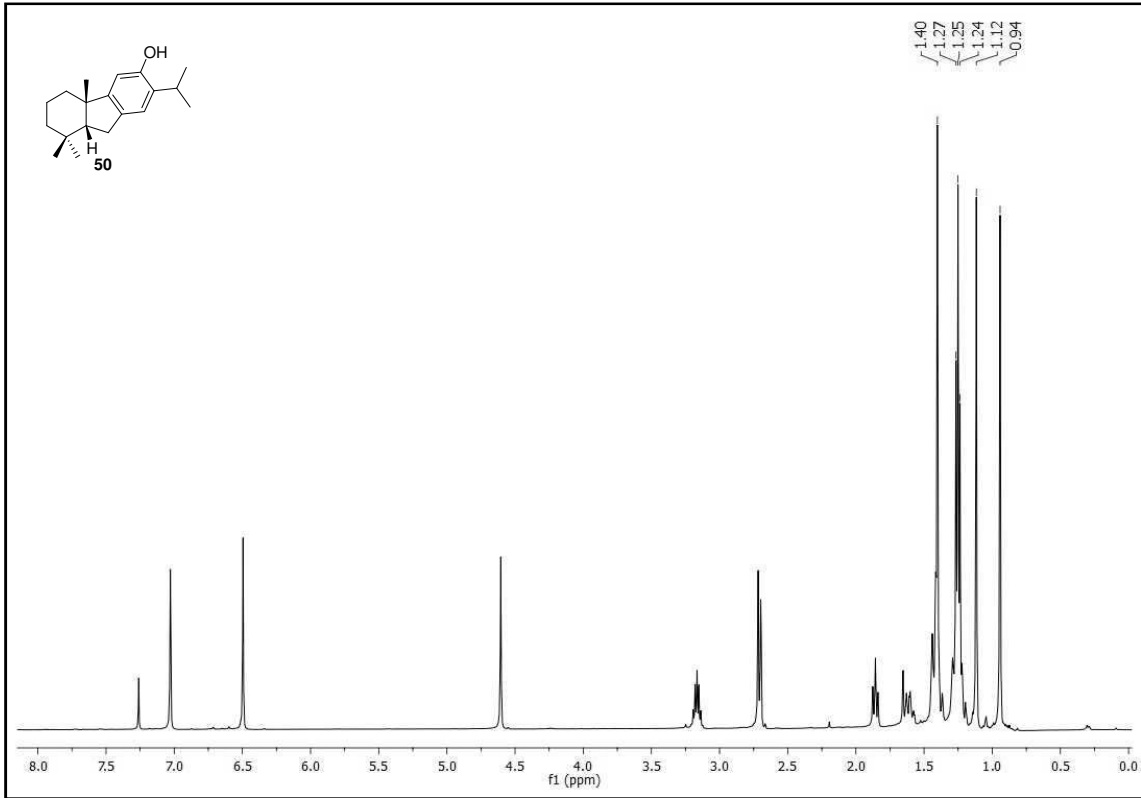


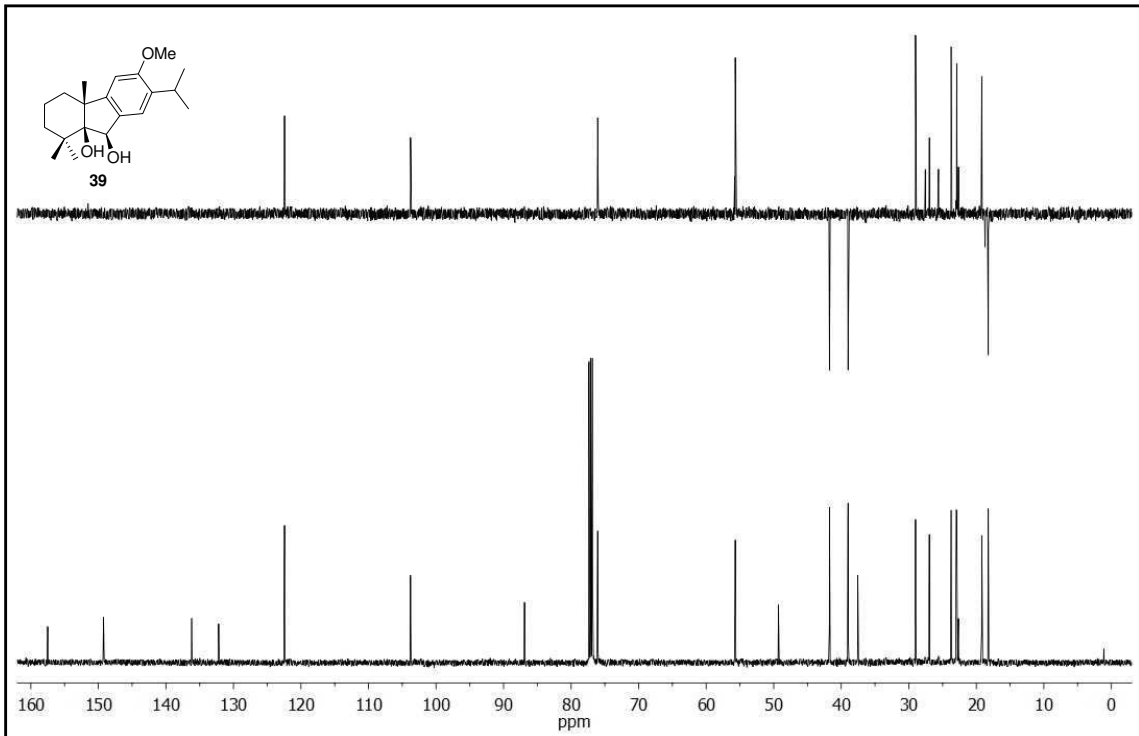
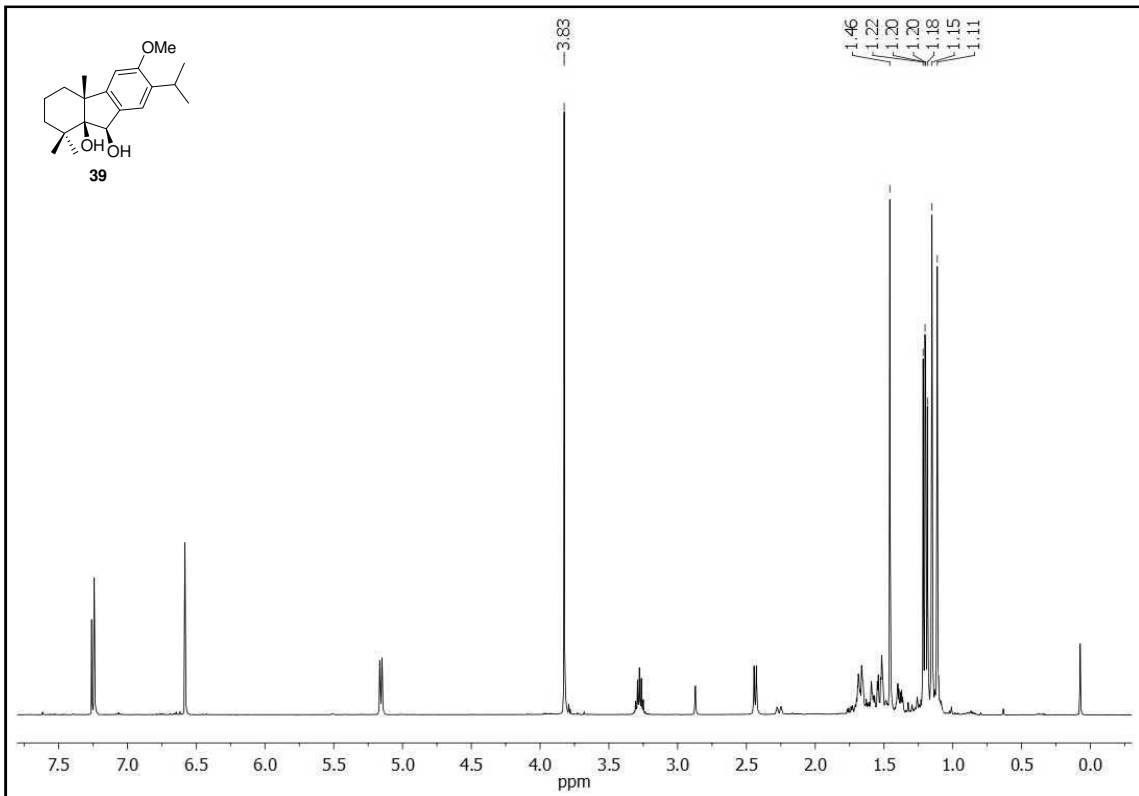
Espectros



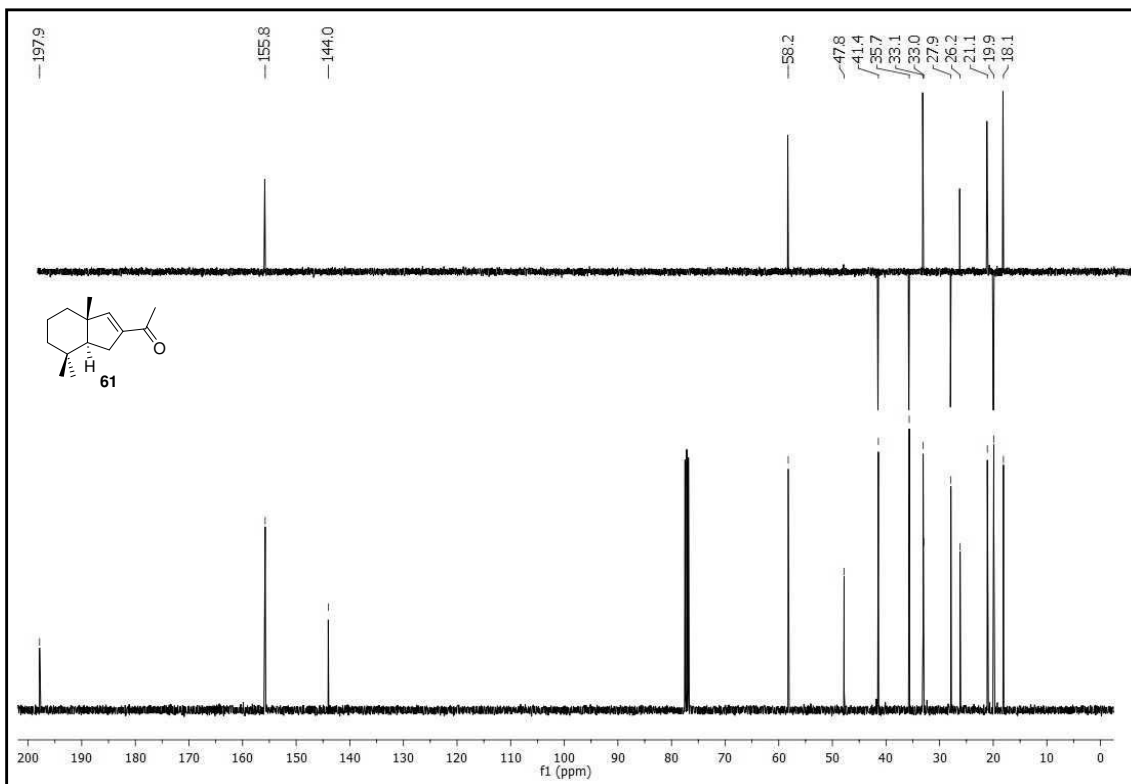
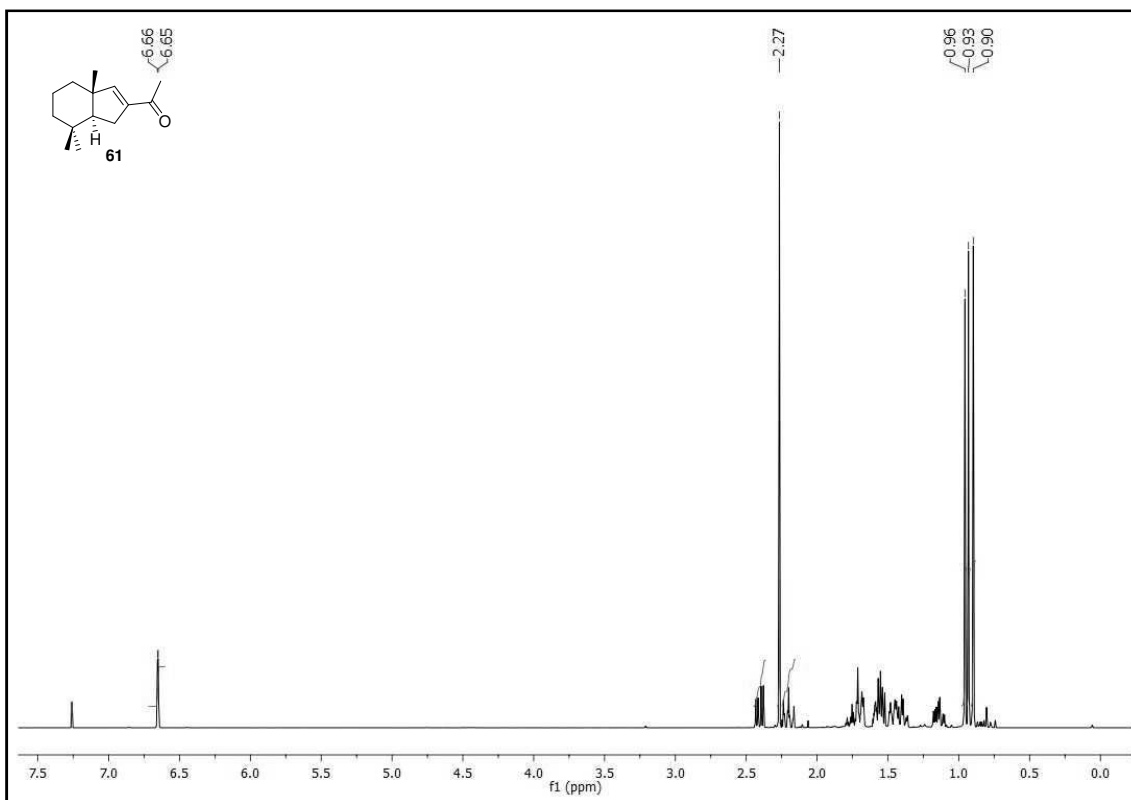


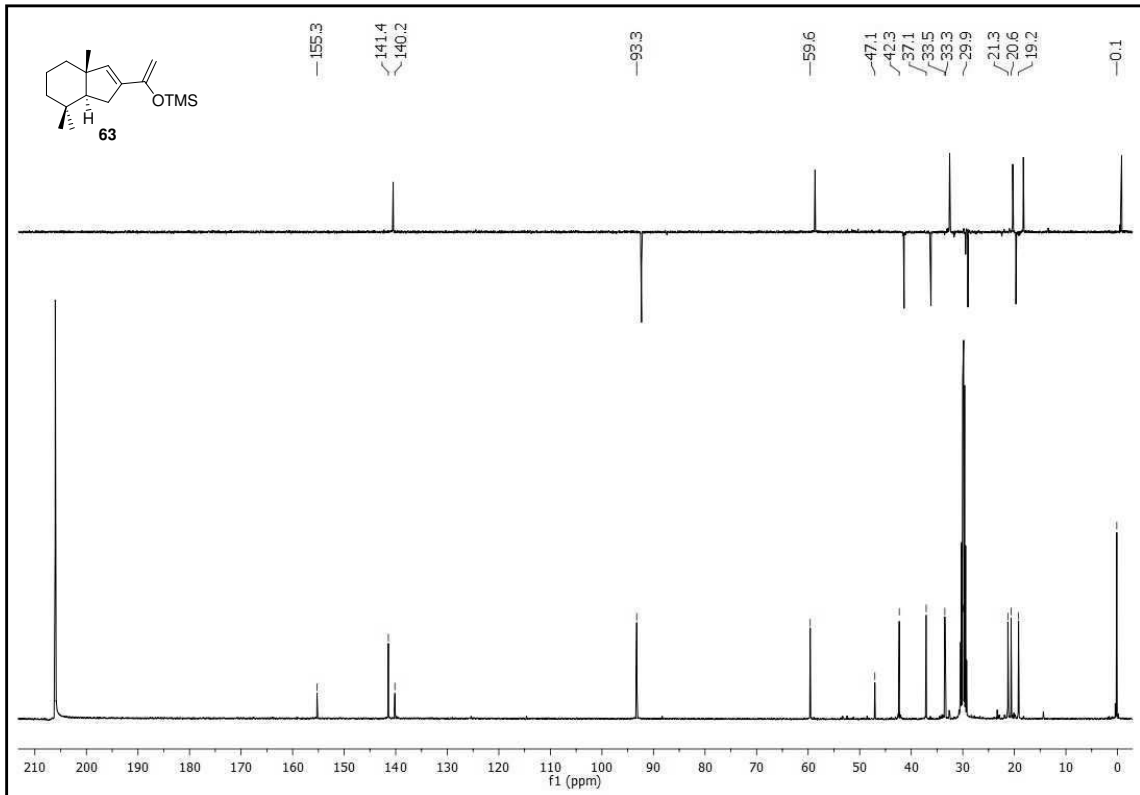
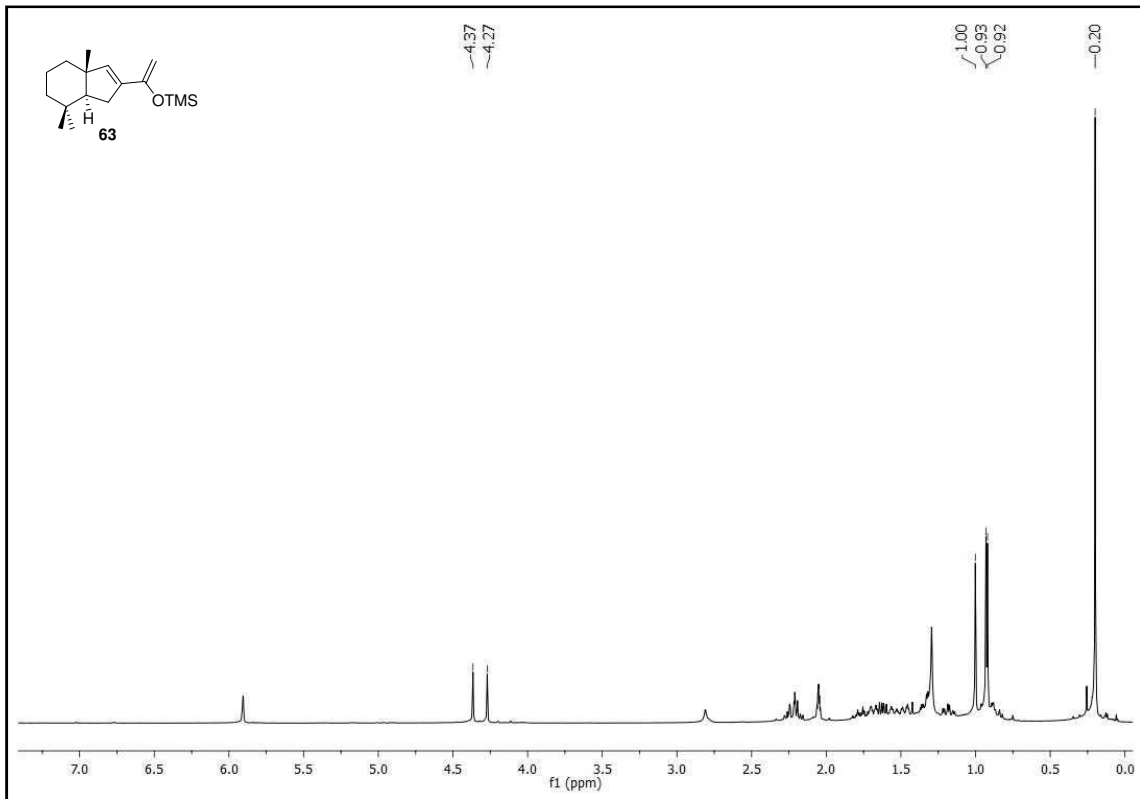
Espectros



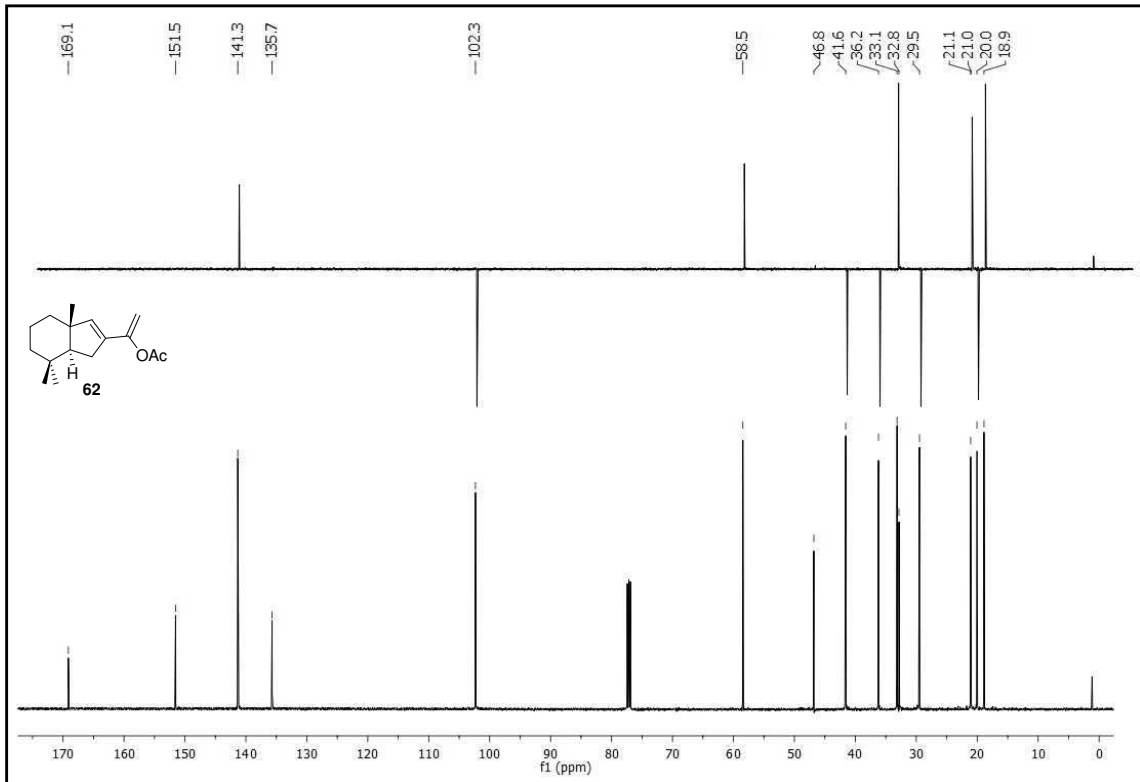
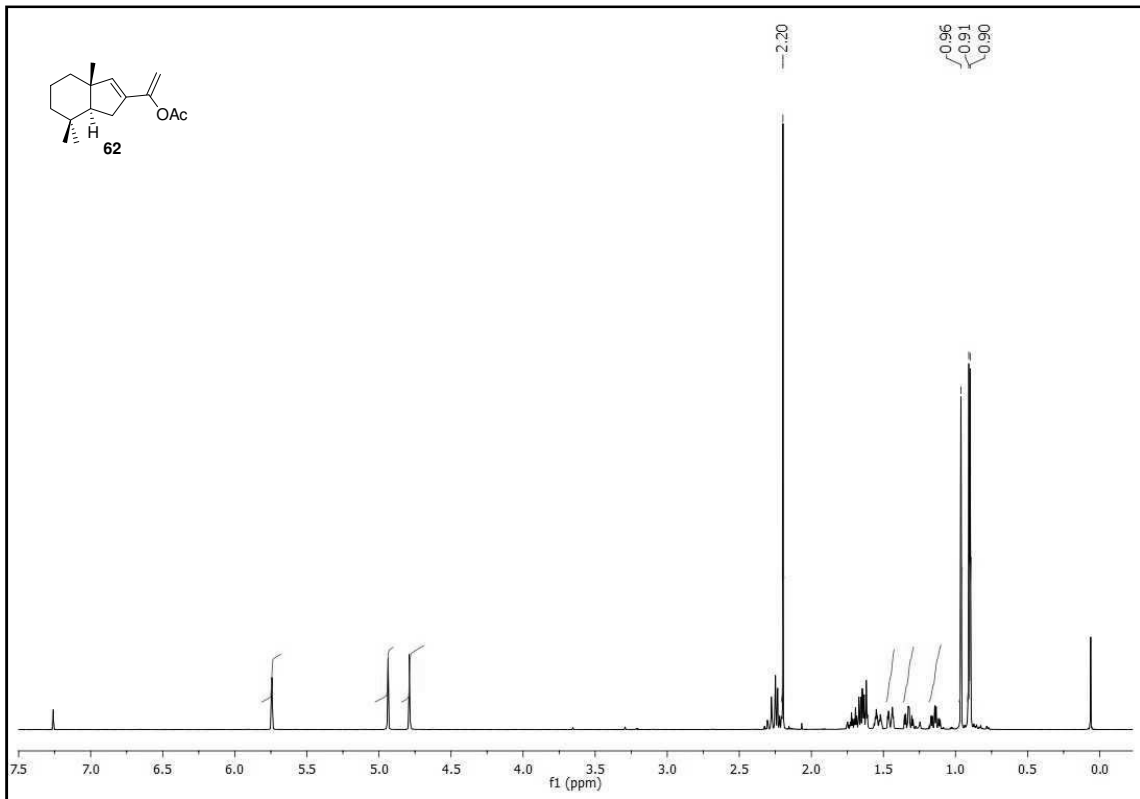


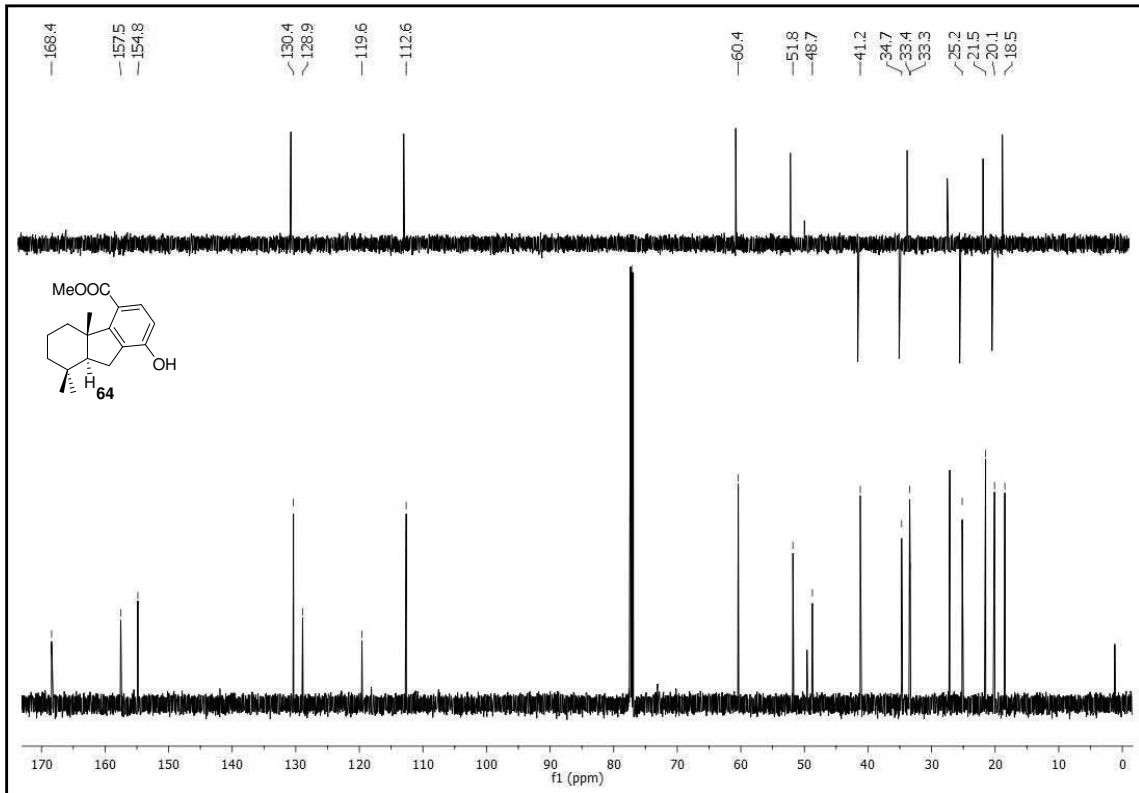
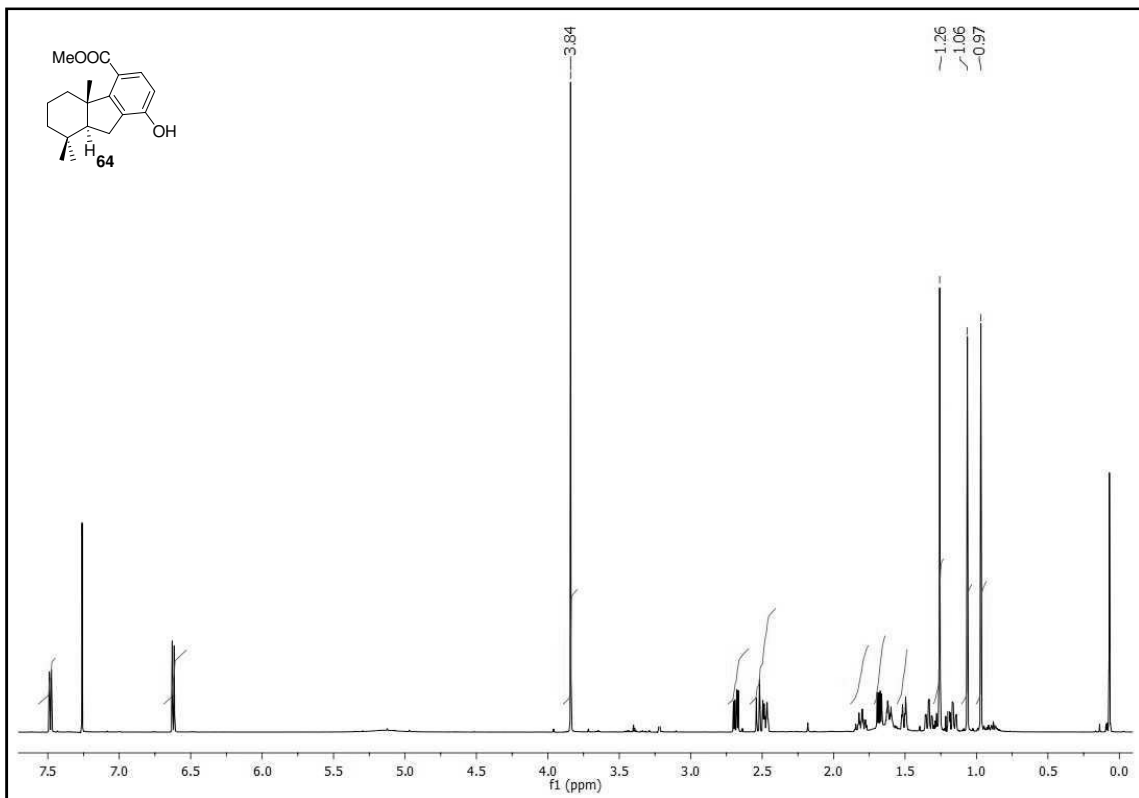
Espectros



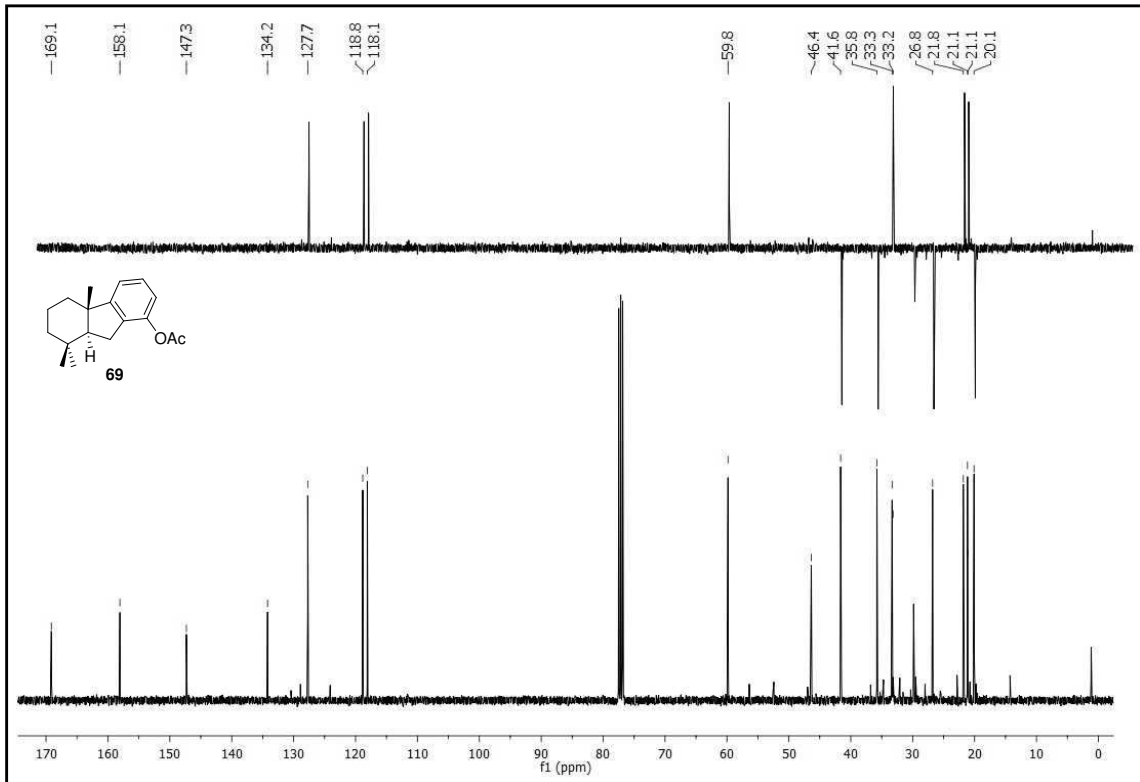
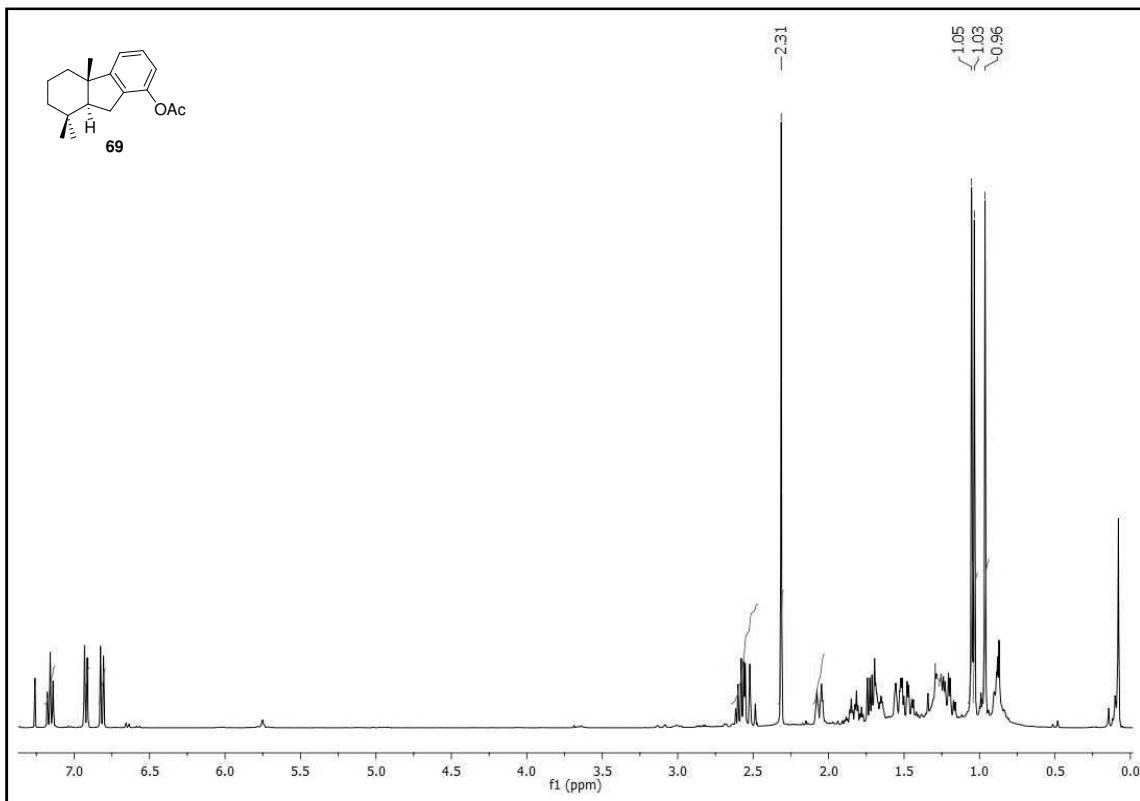


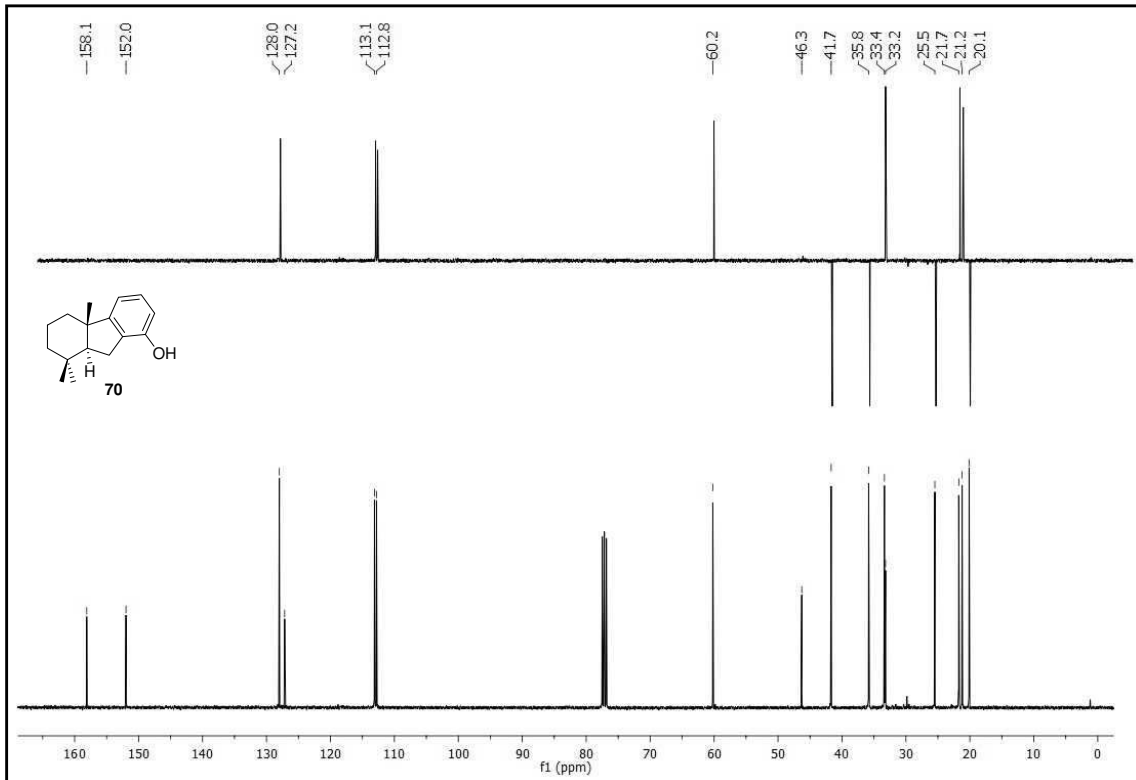
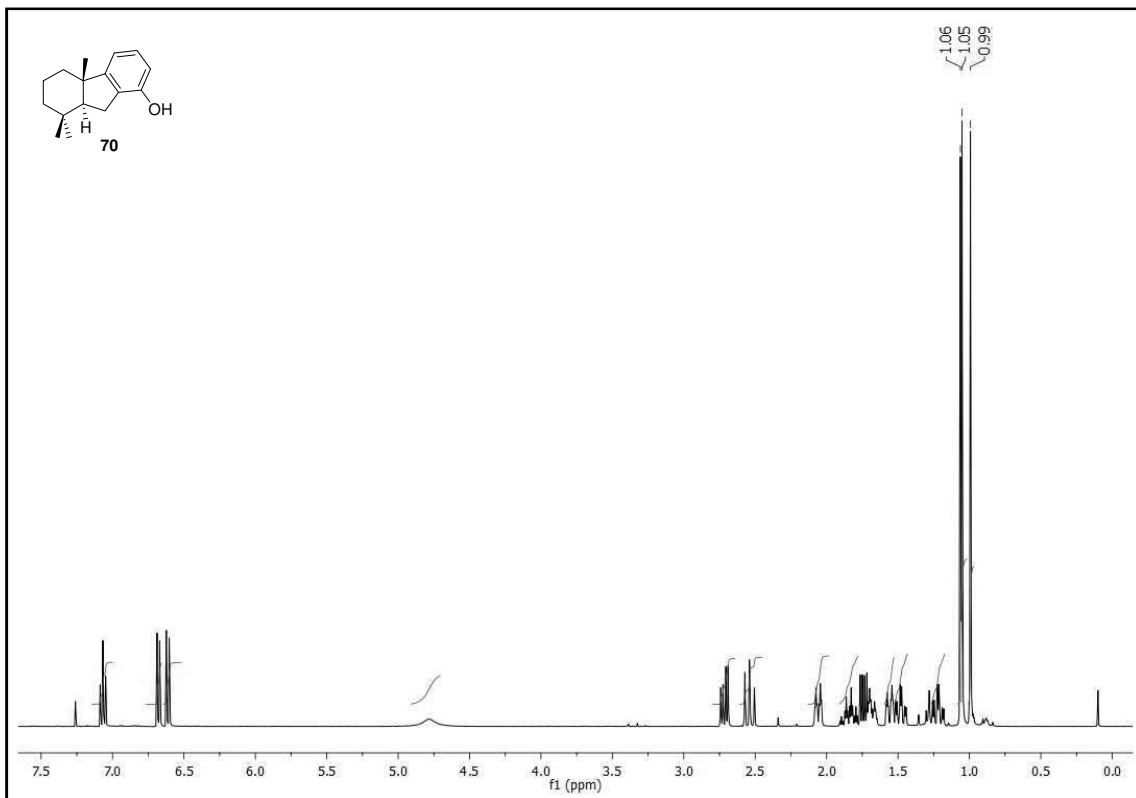
Espectros



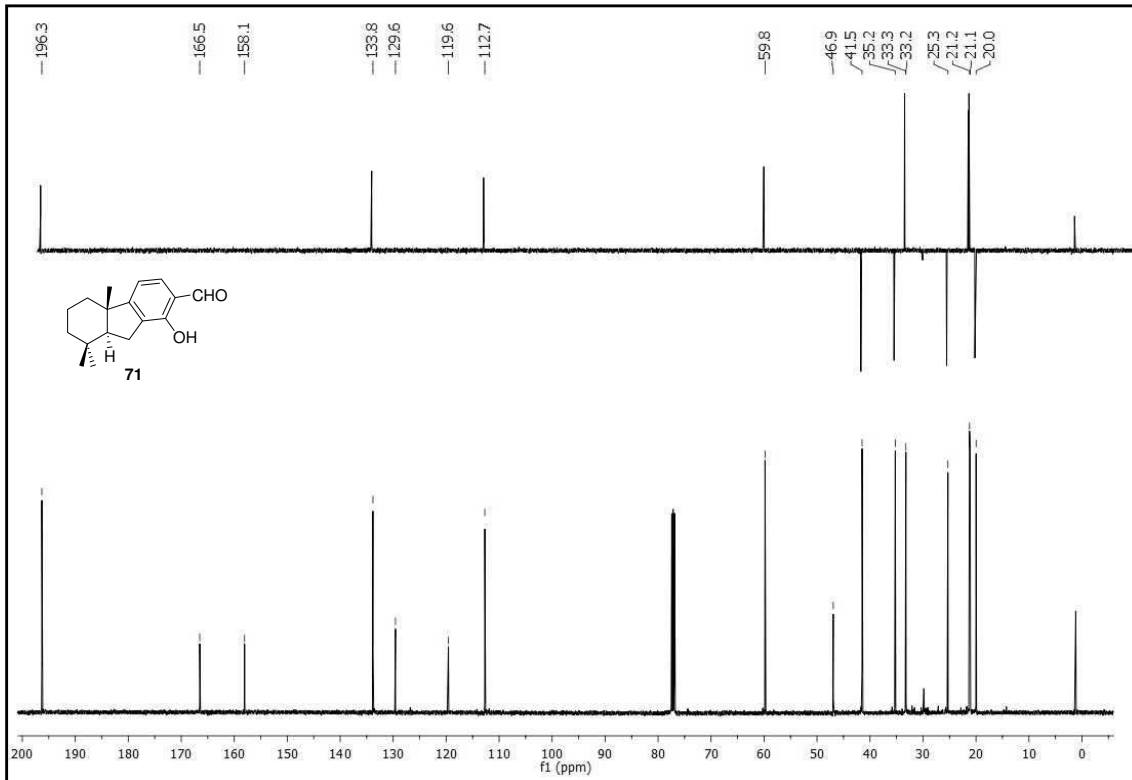
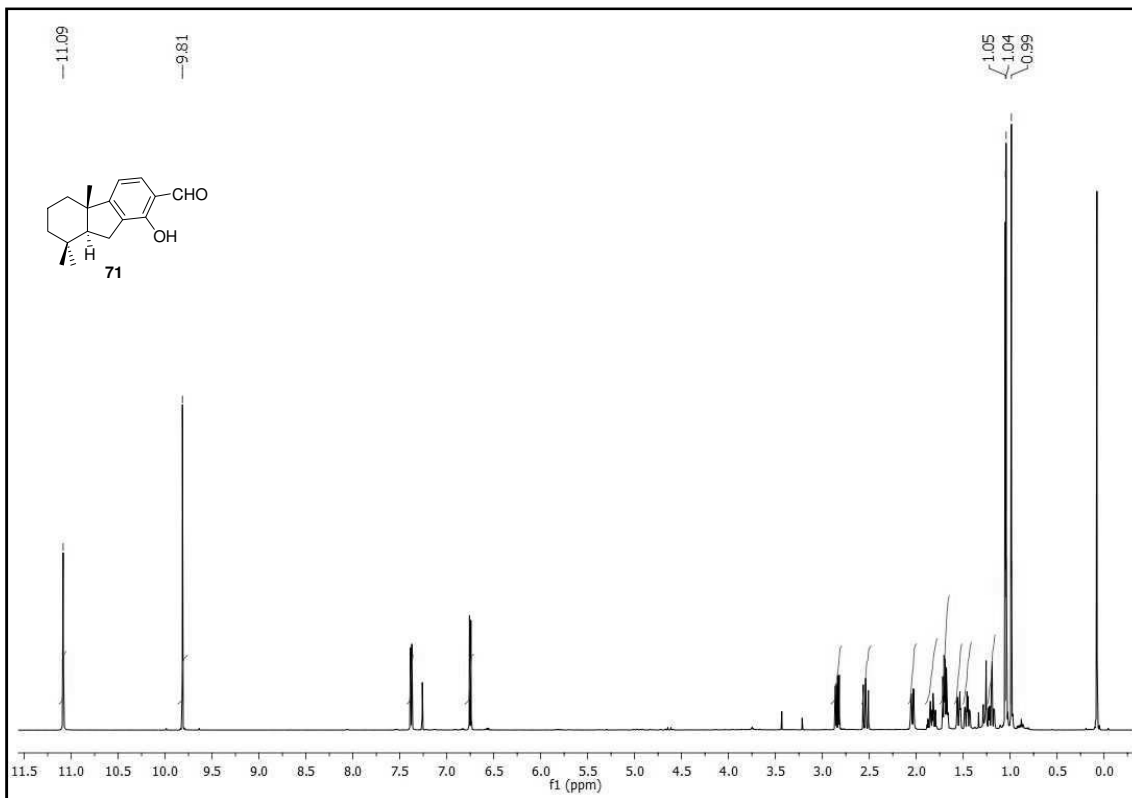


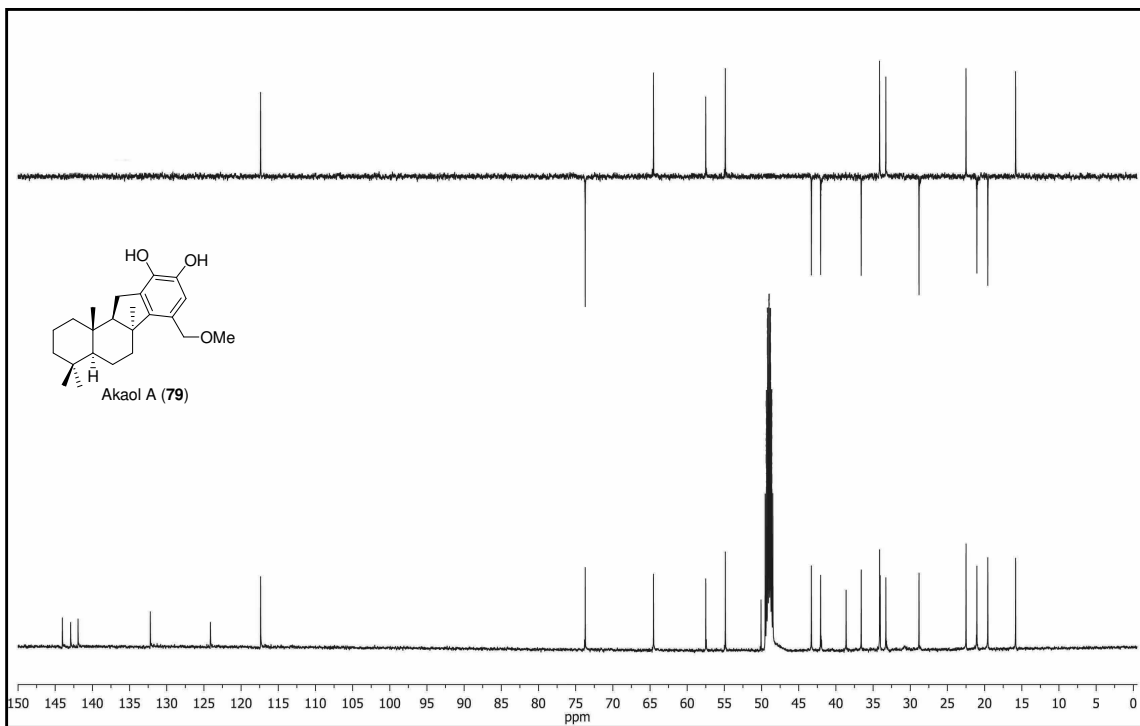
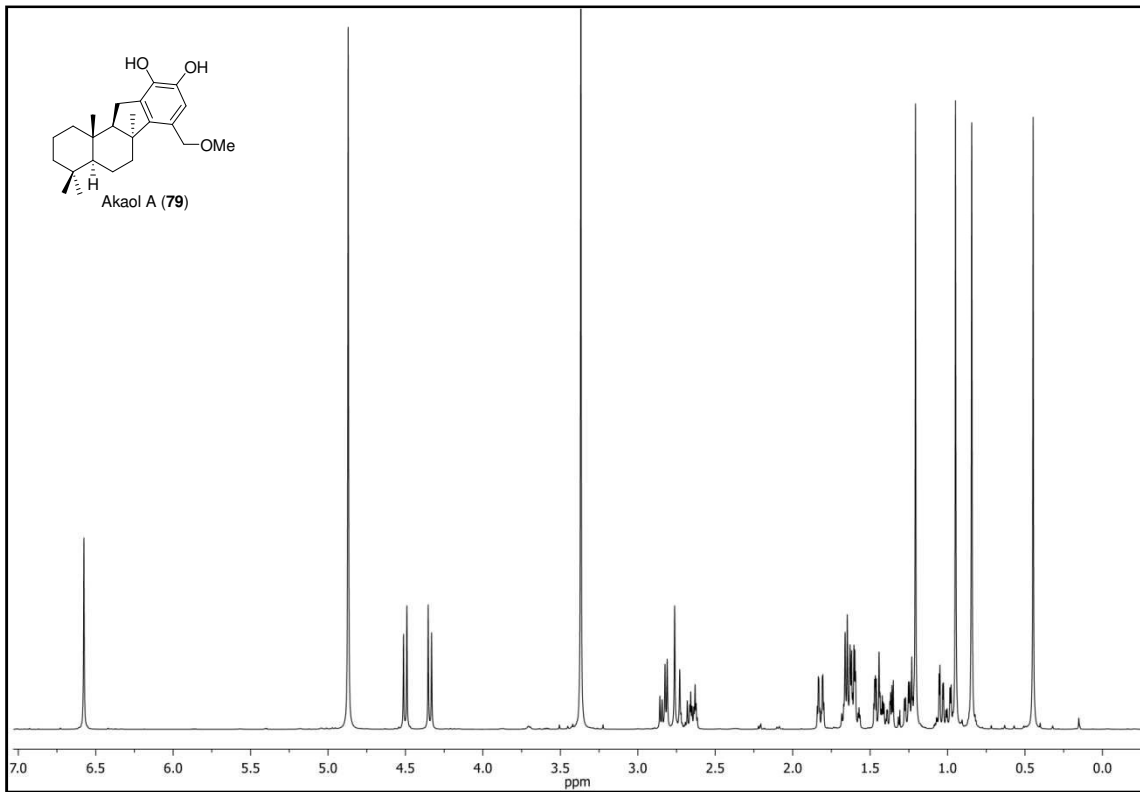
Espectros



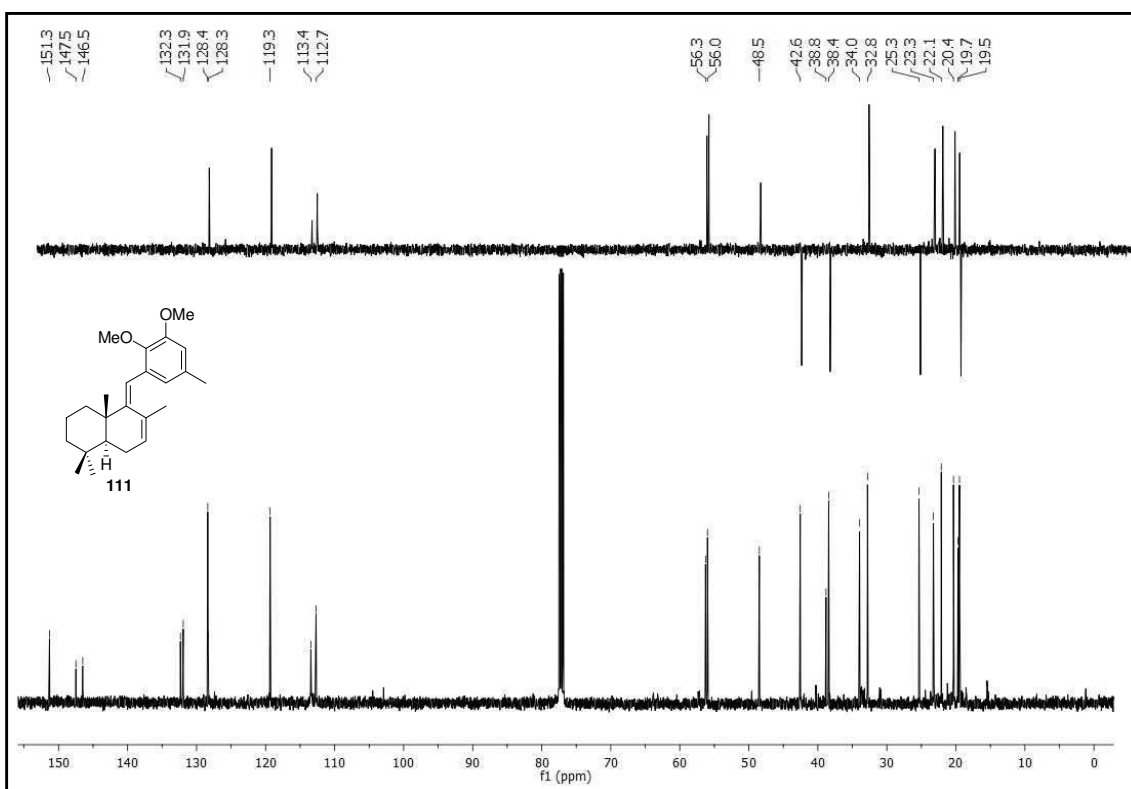
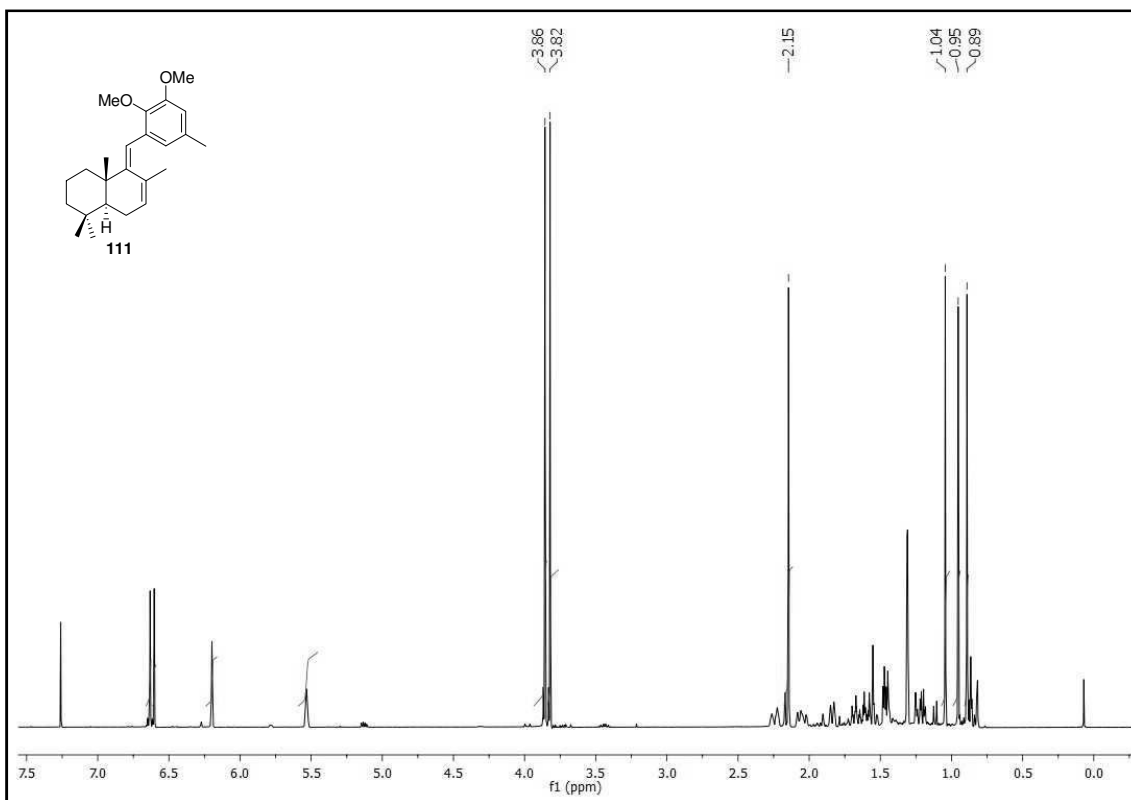


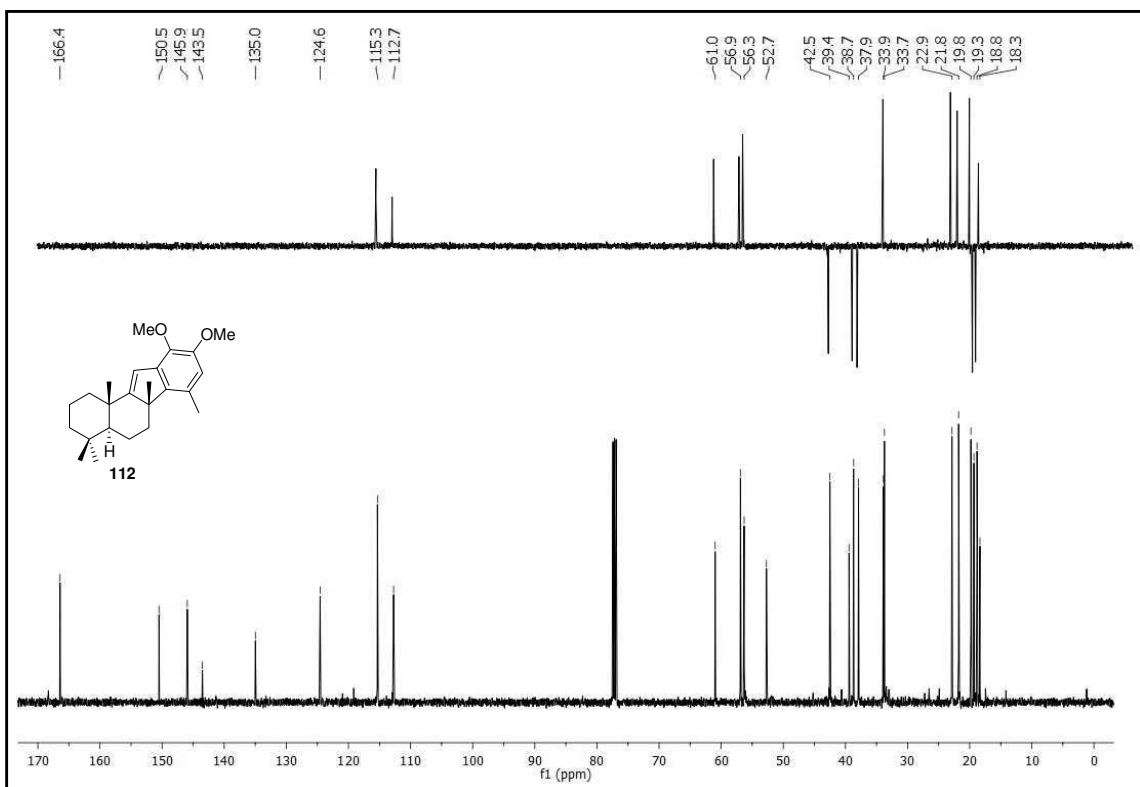
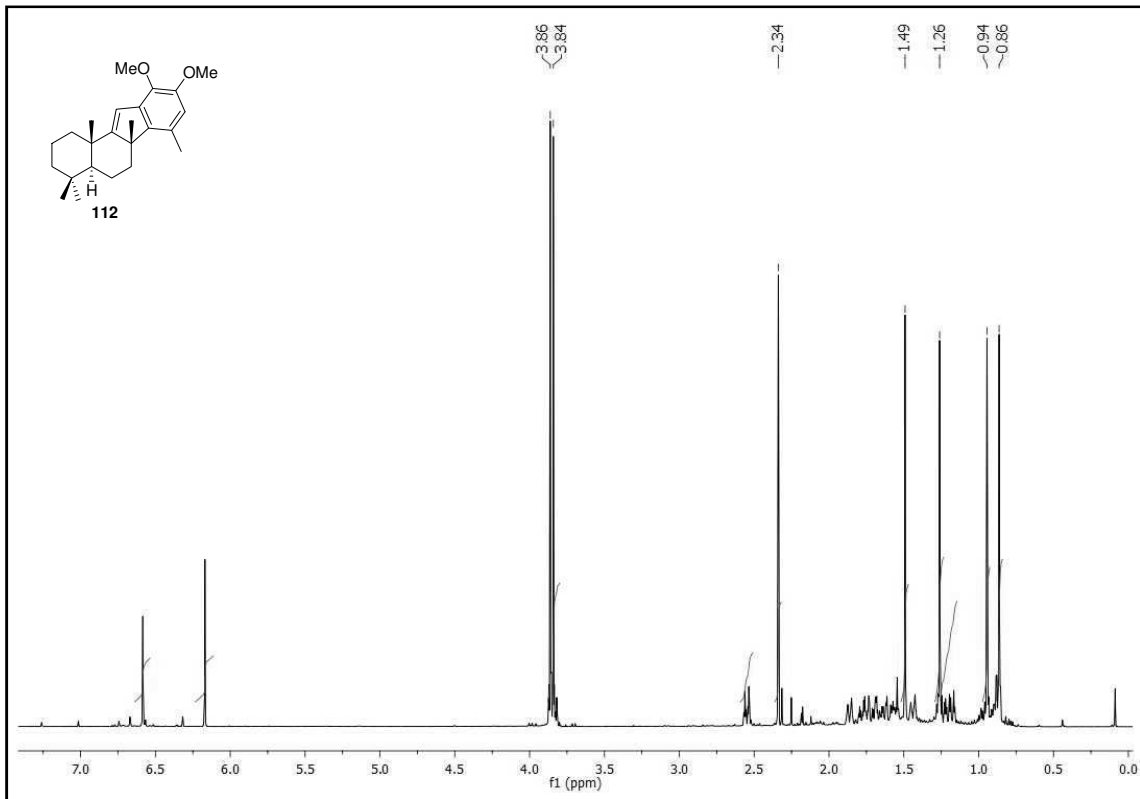
Espectros



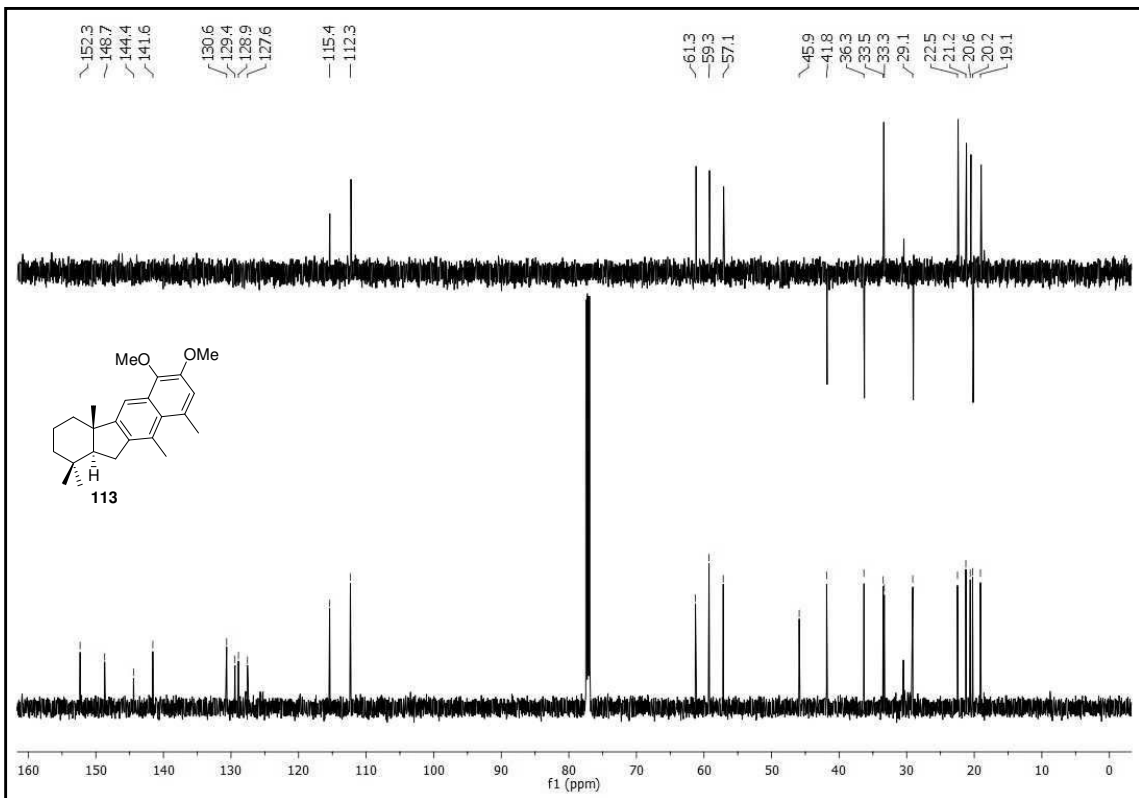
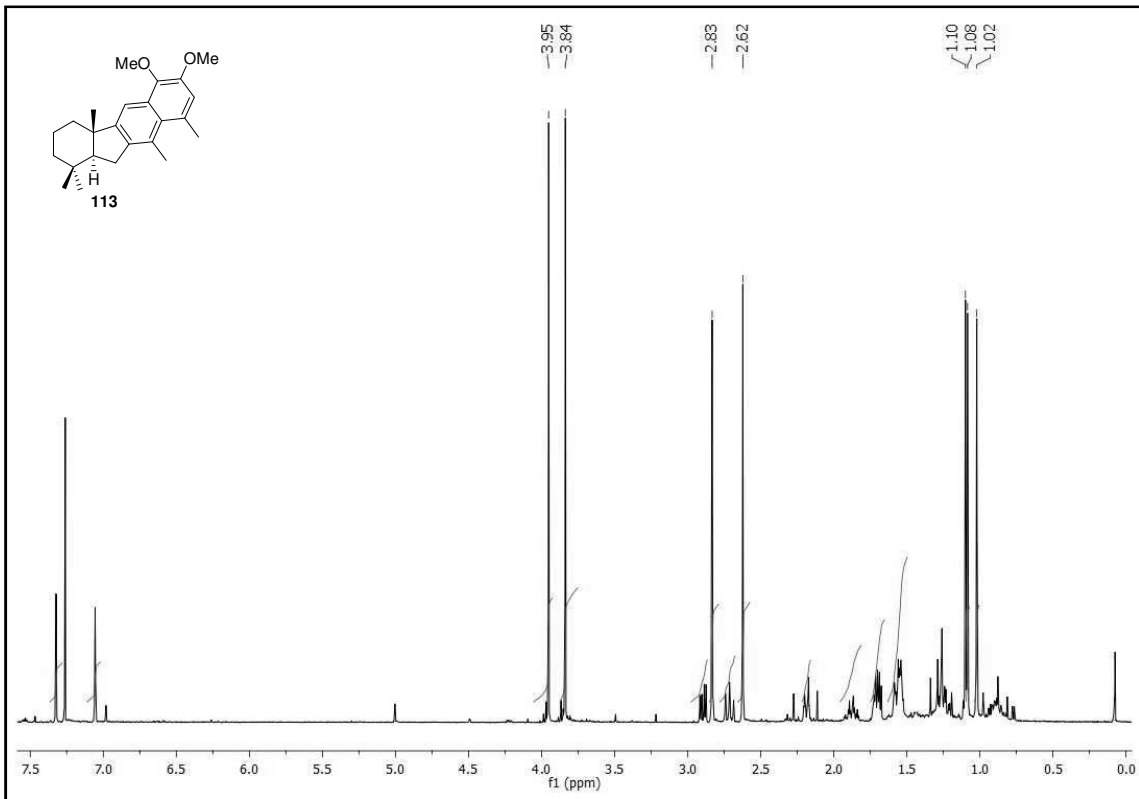


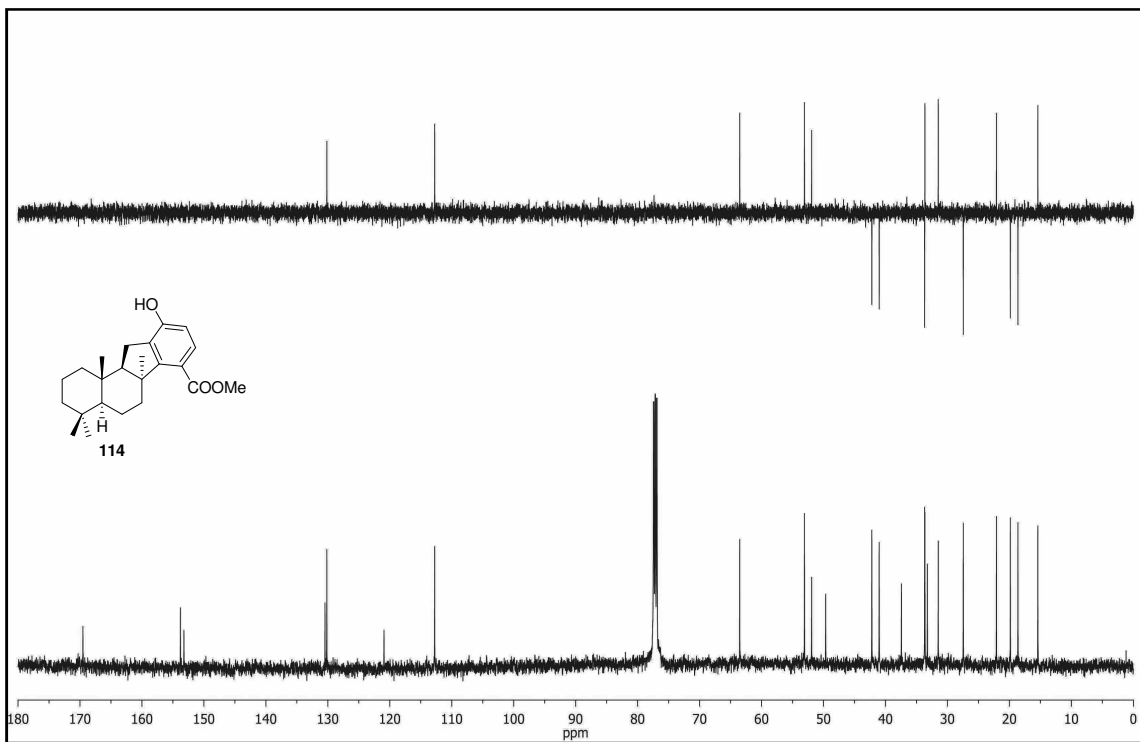
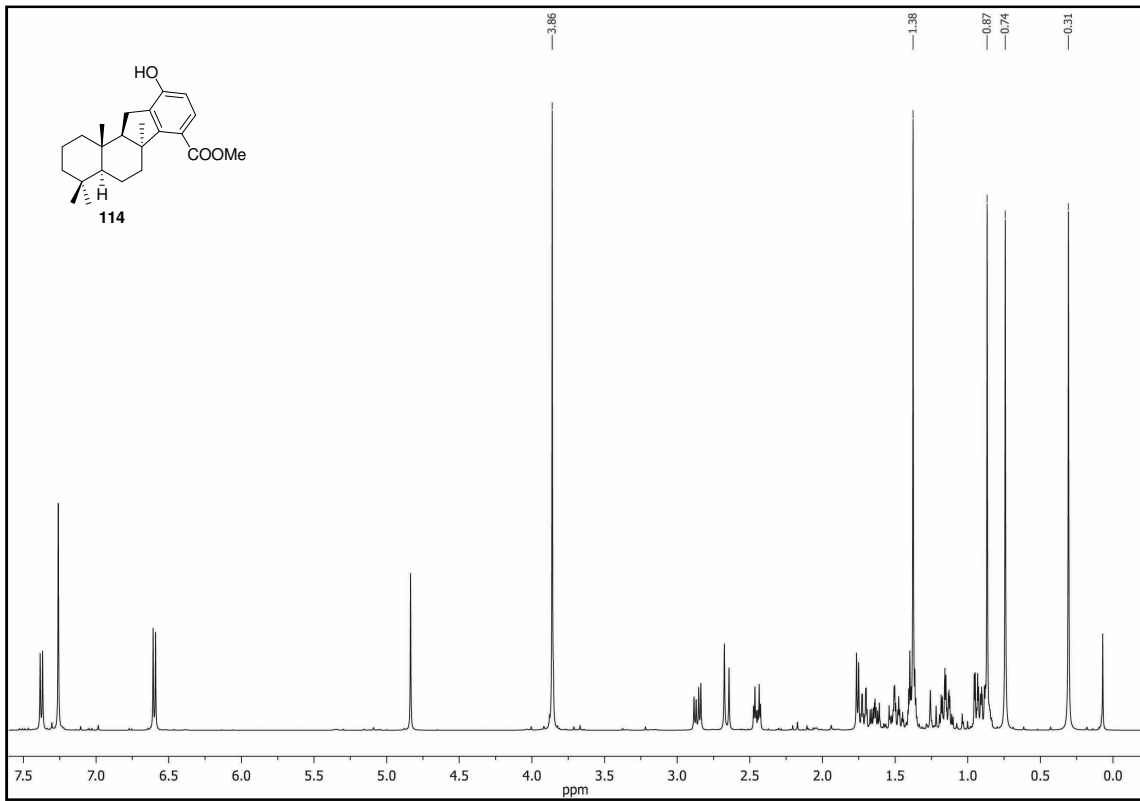
Espetros



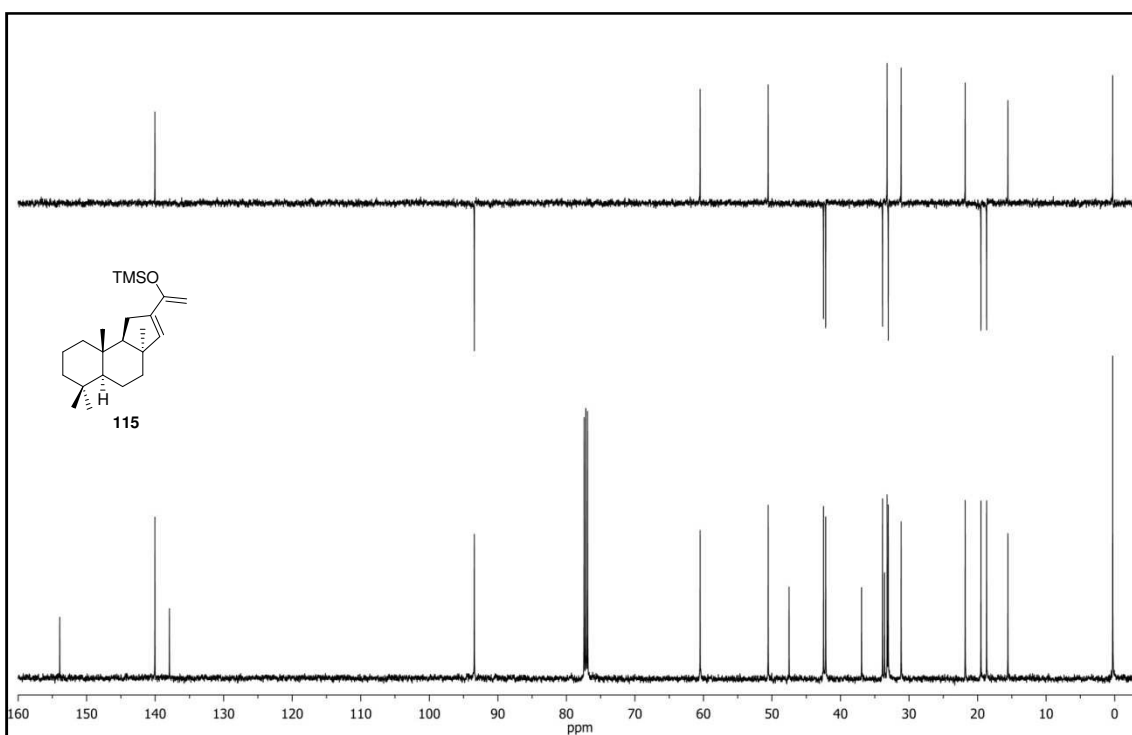
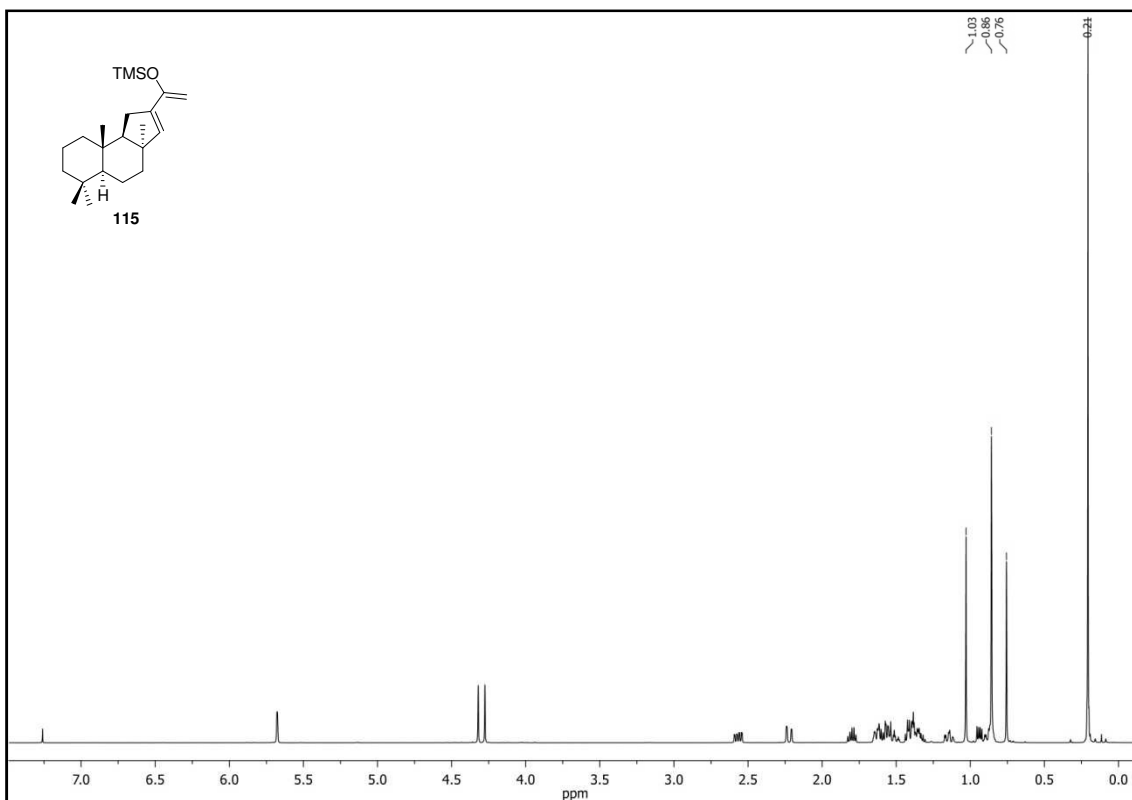


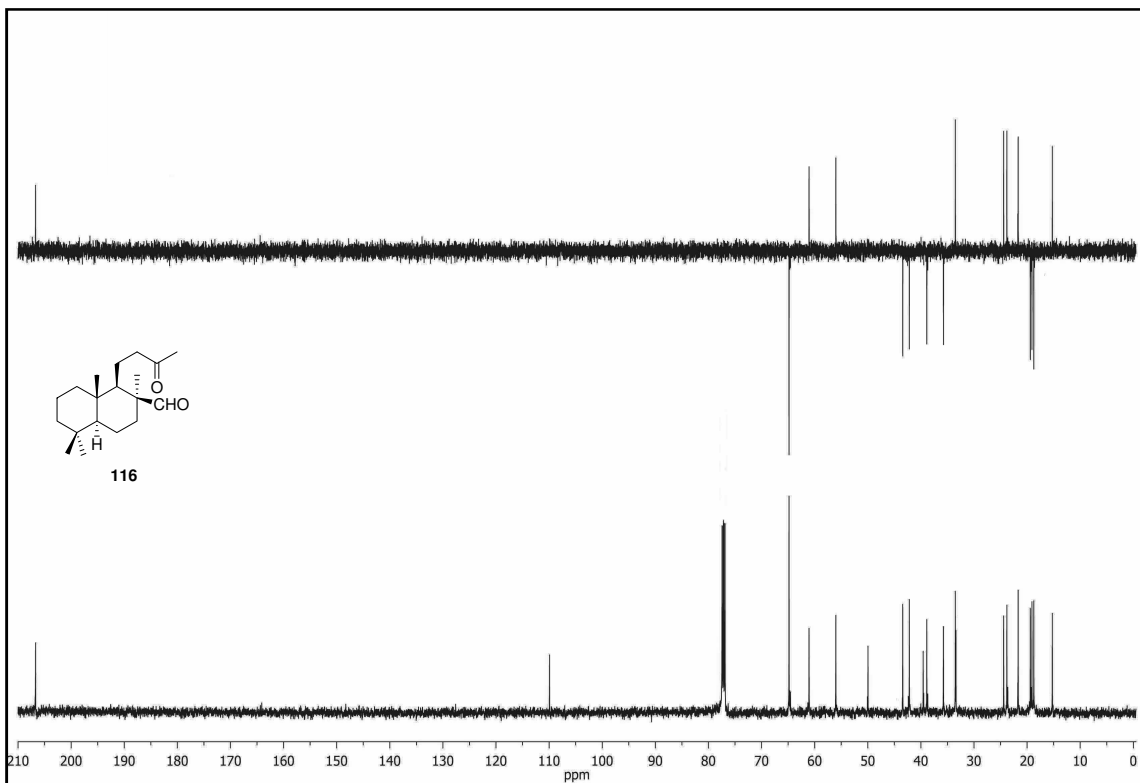
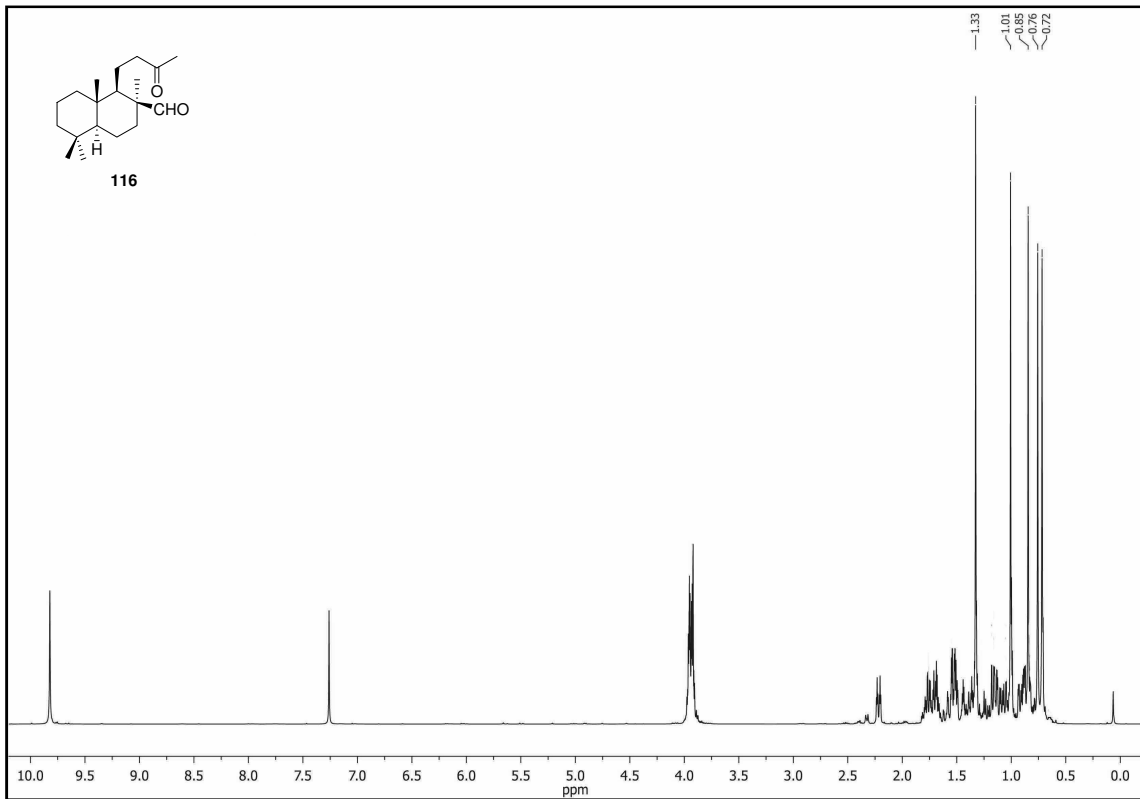
Espetros



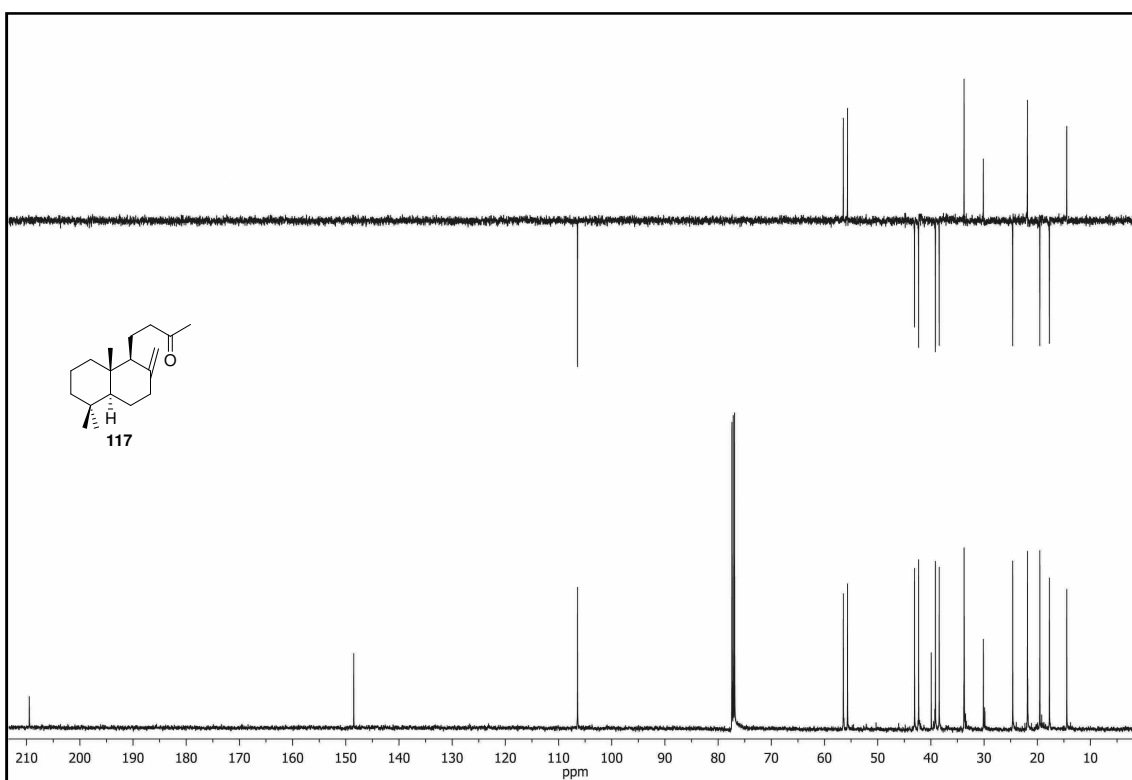
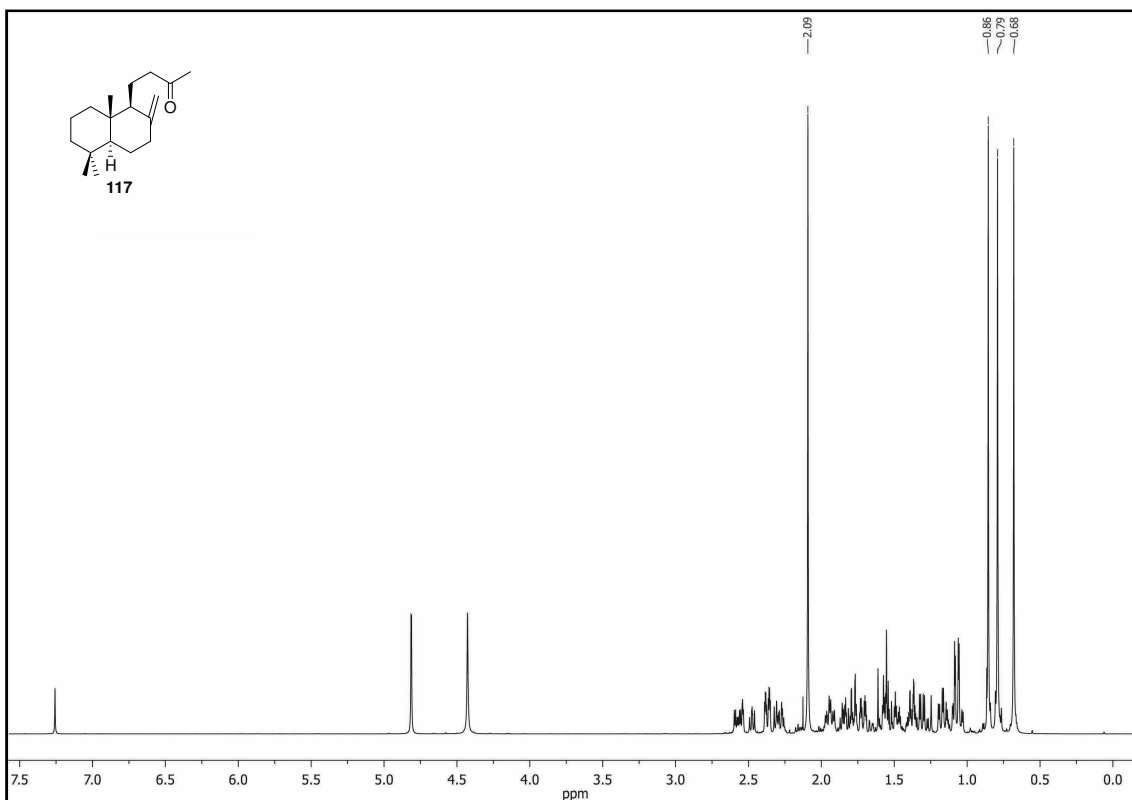


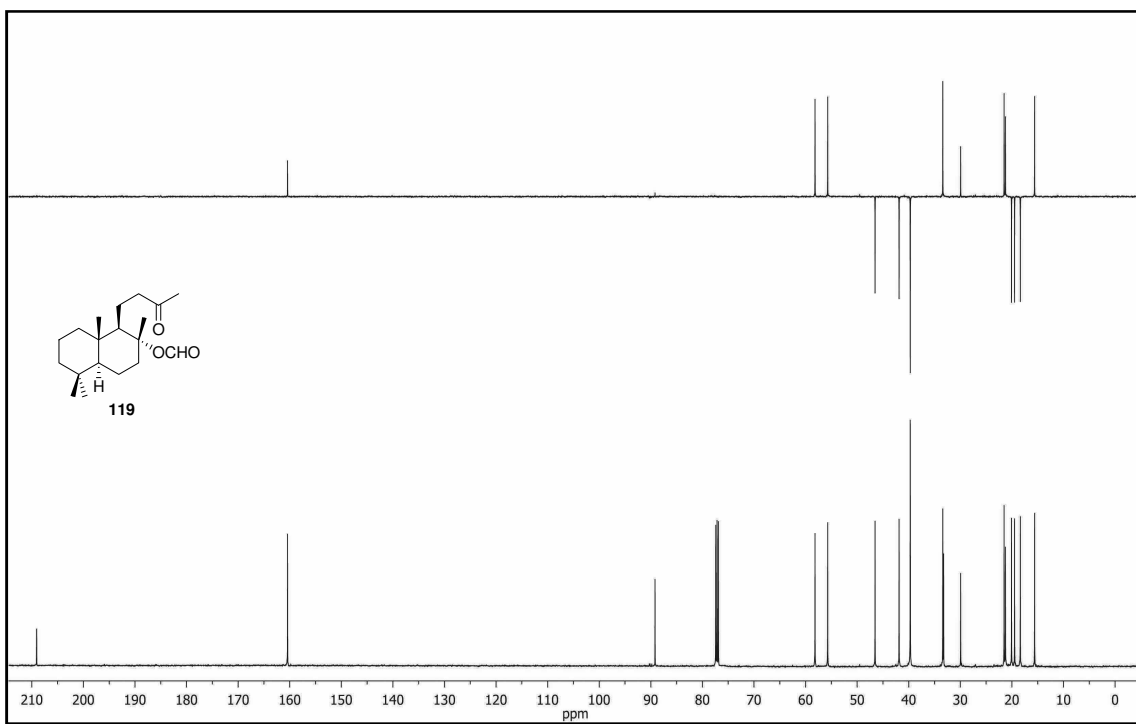
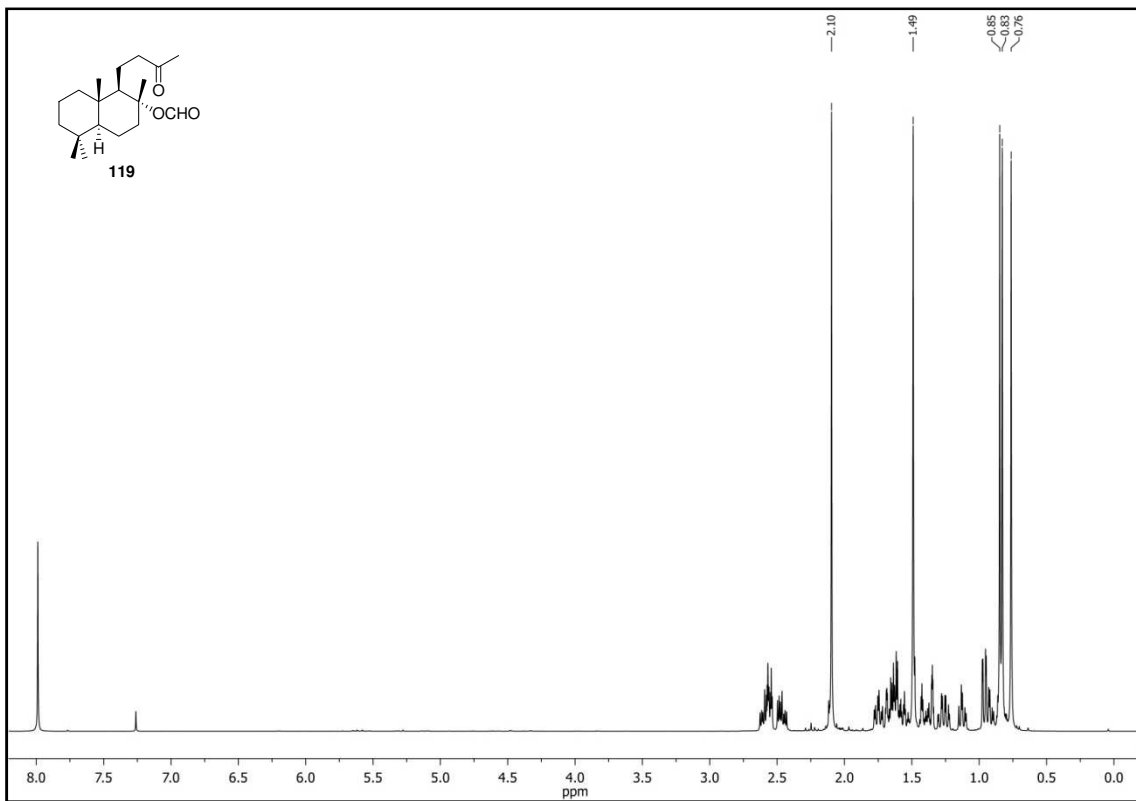
Espectros



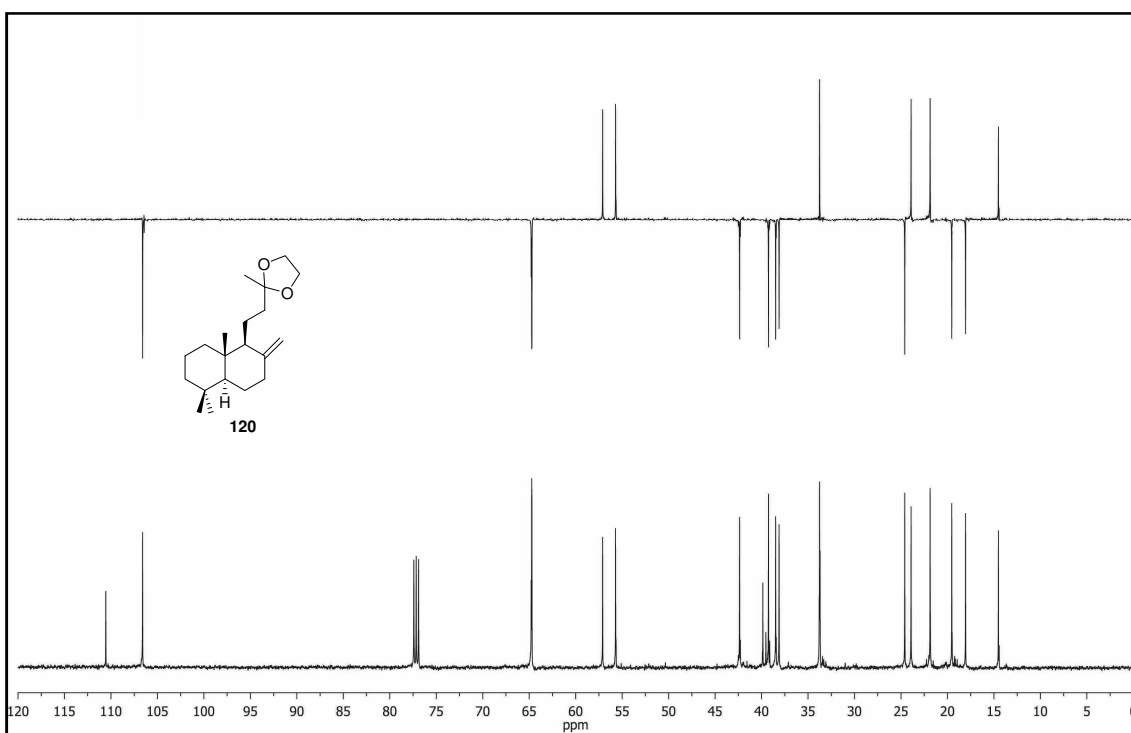
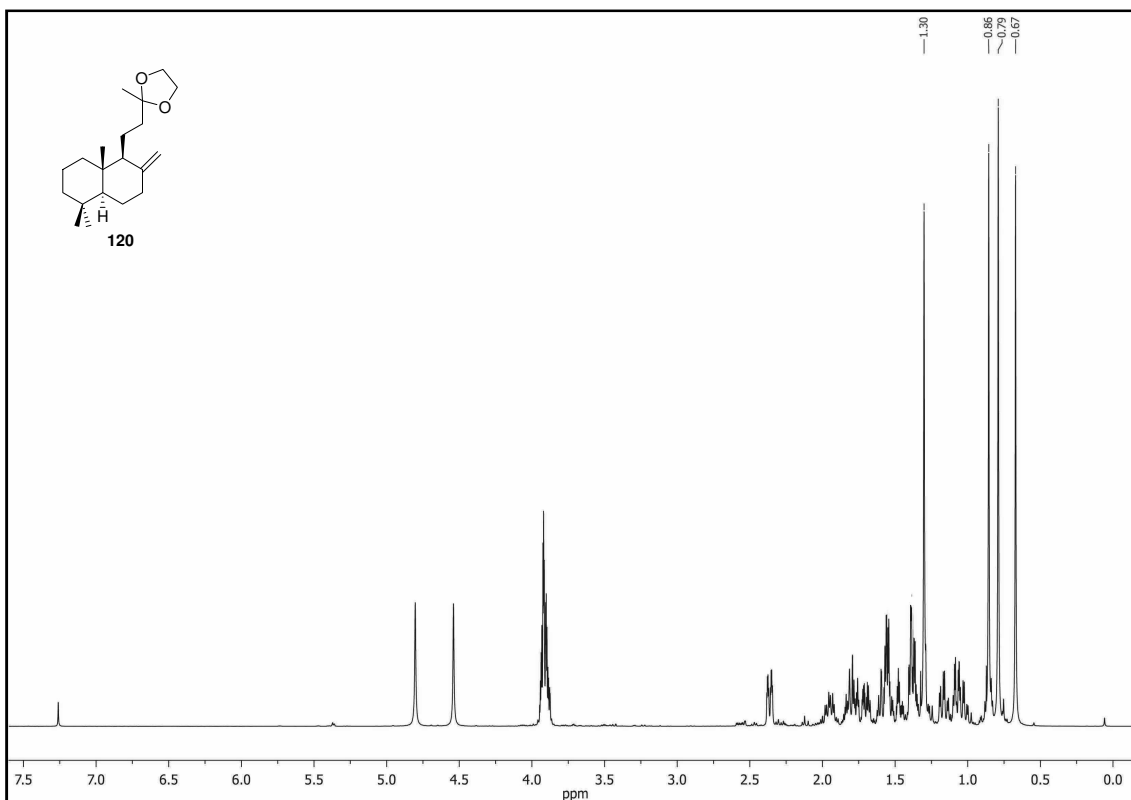


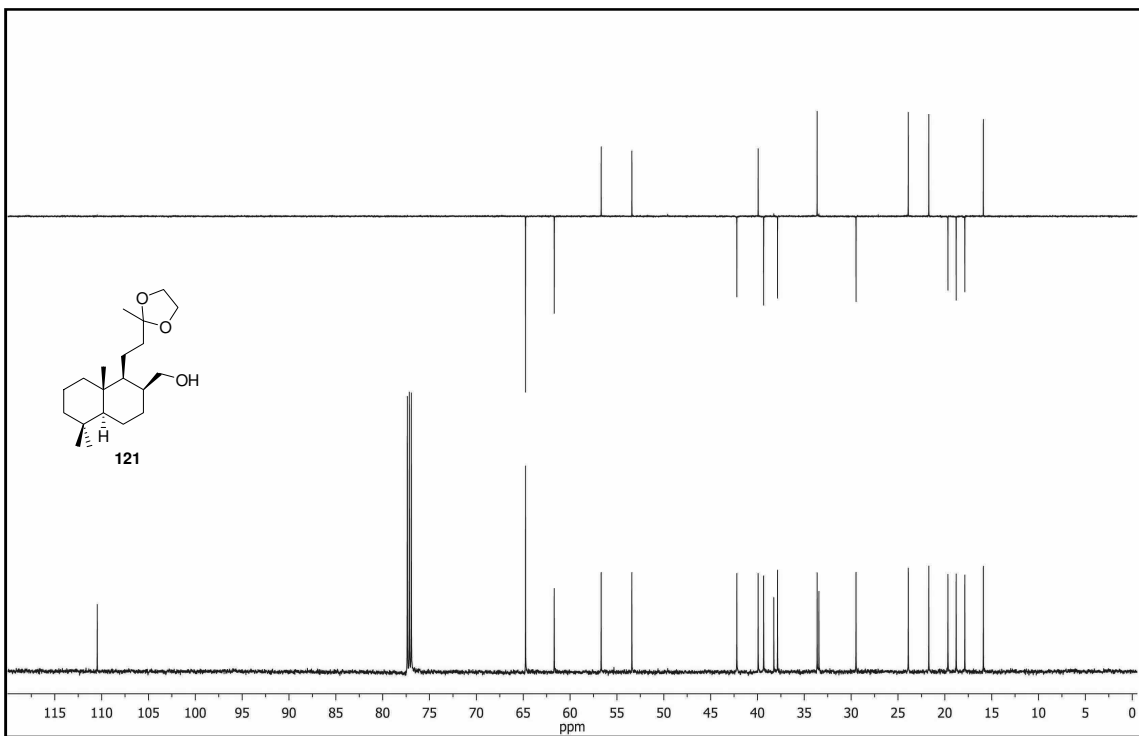
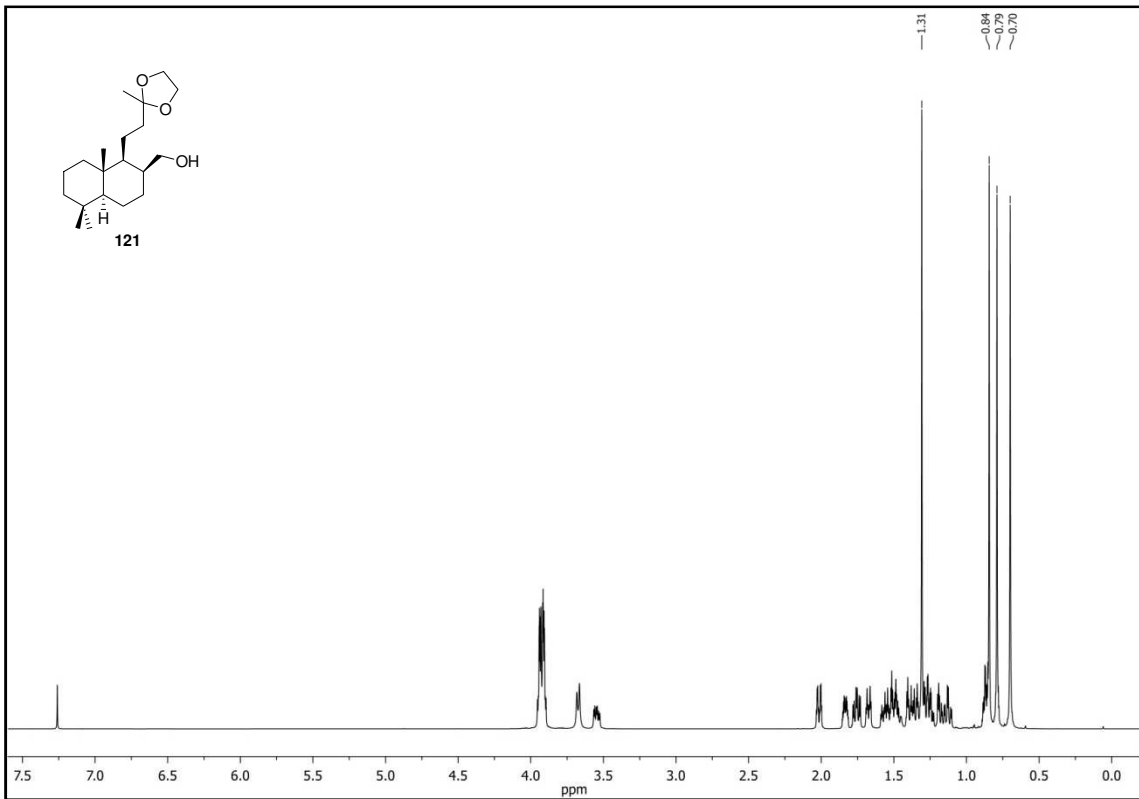
Espectros



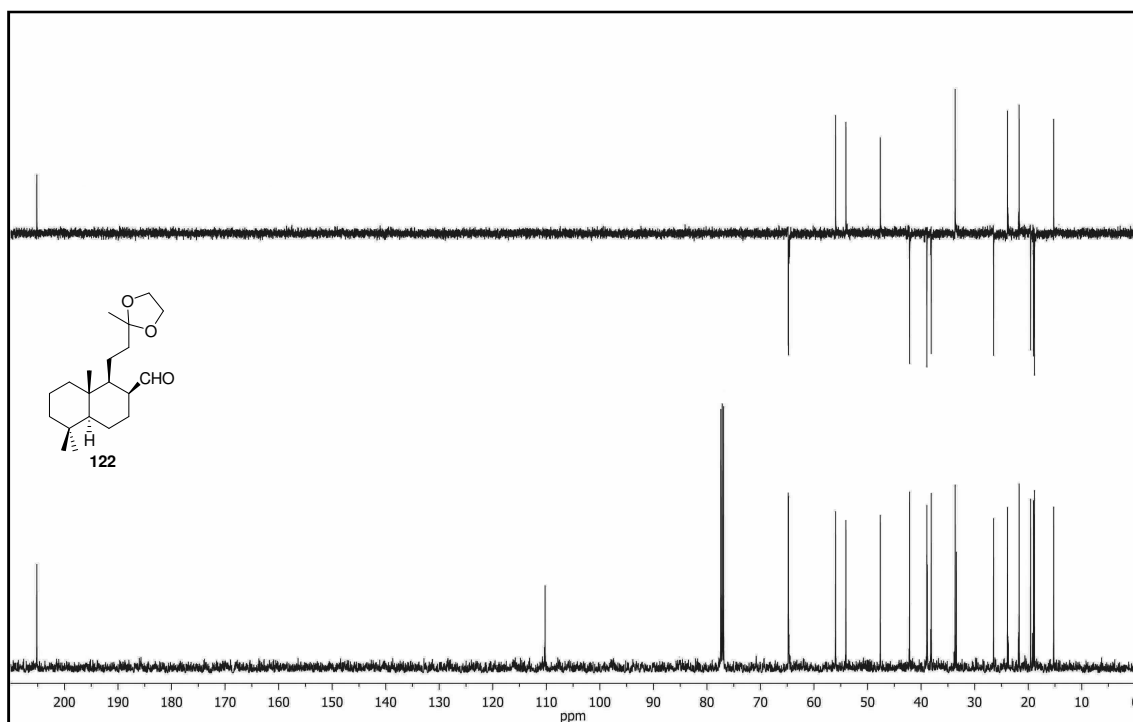
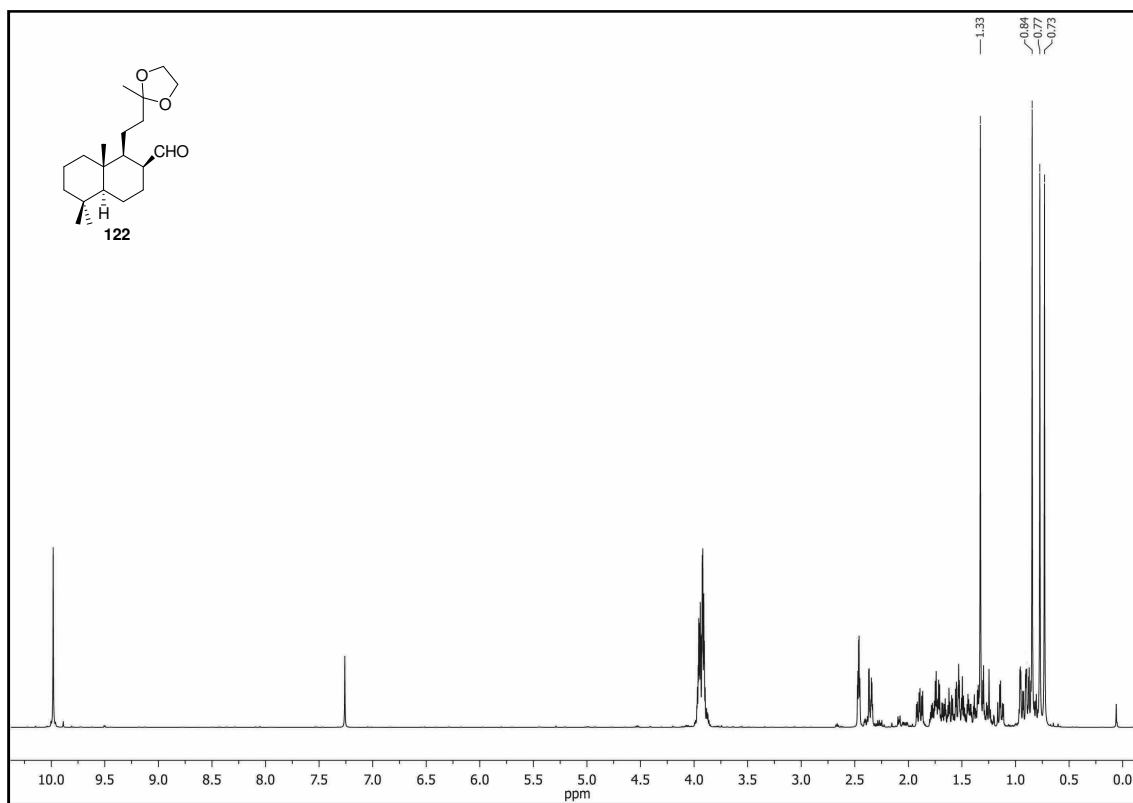


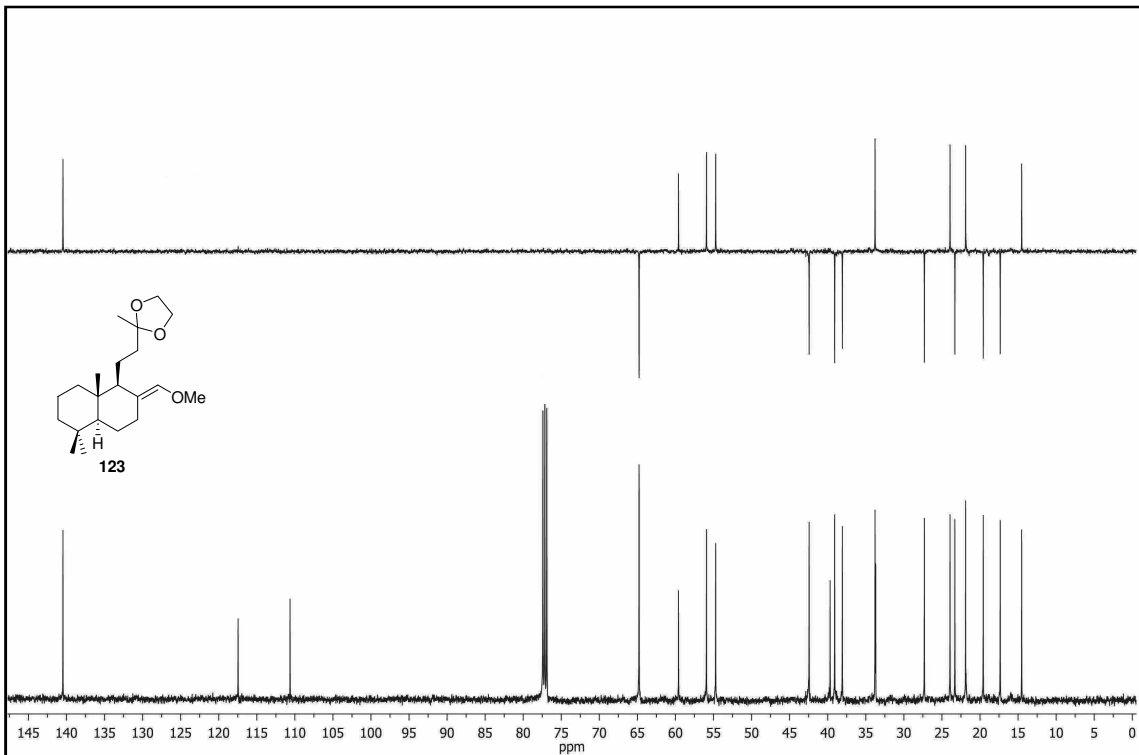
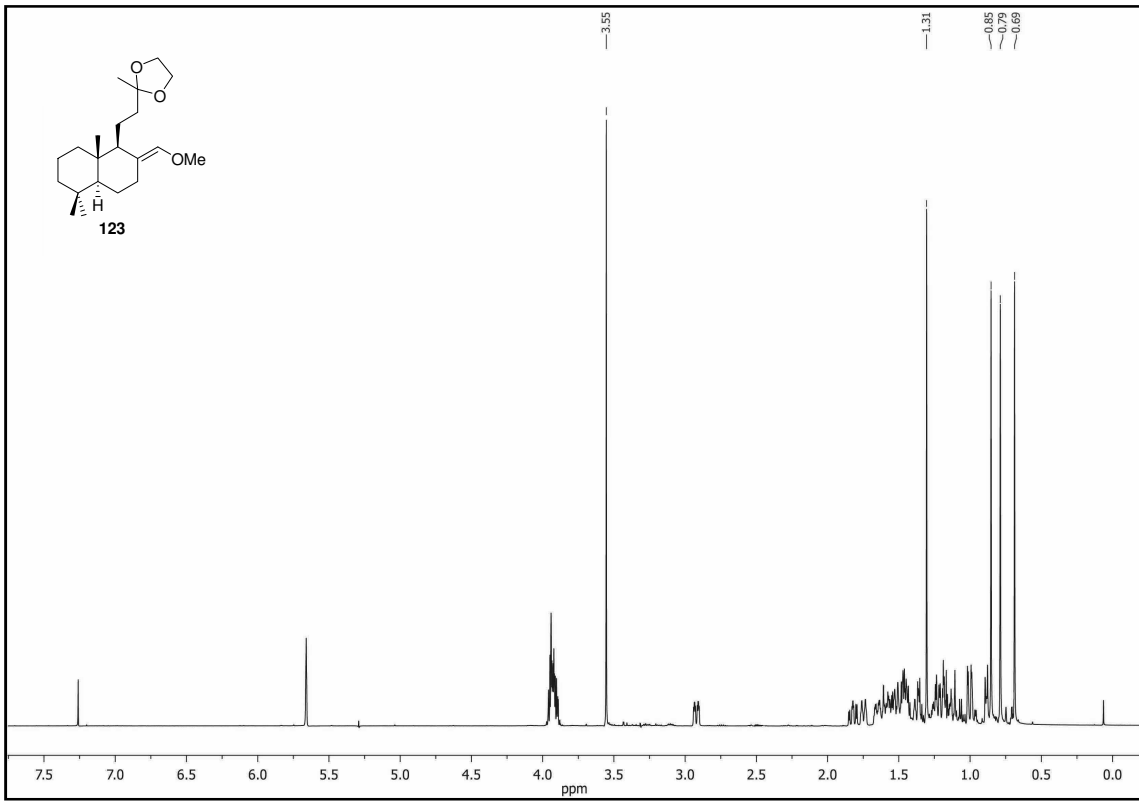
Espectros



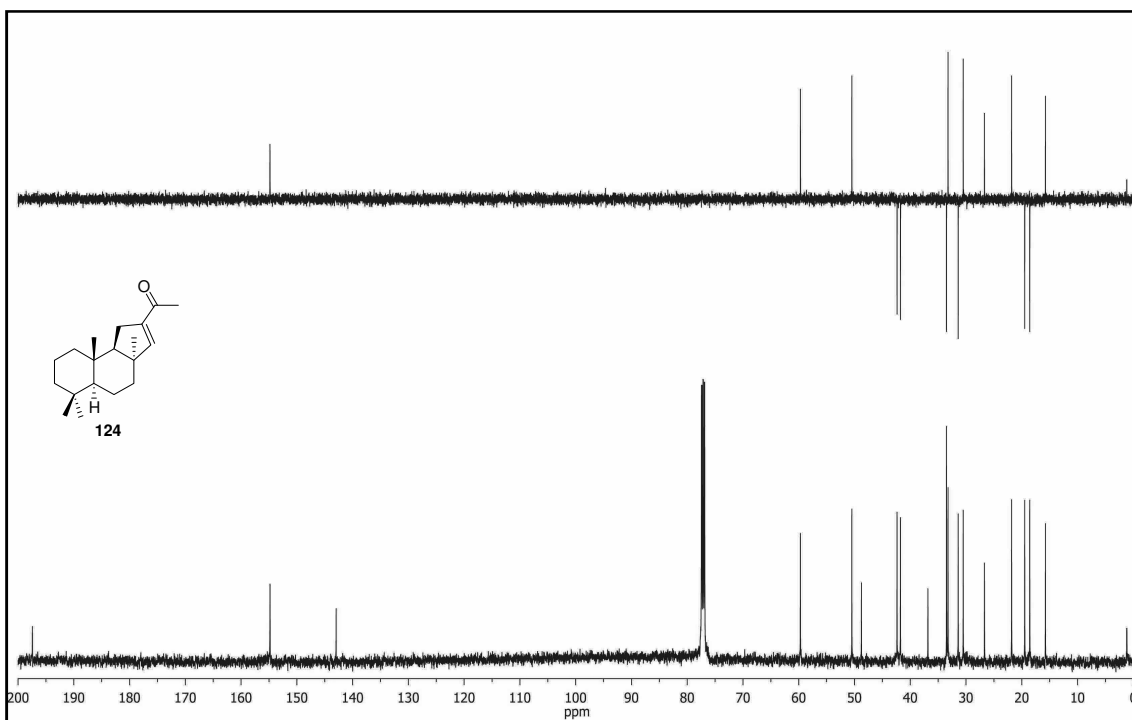
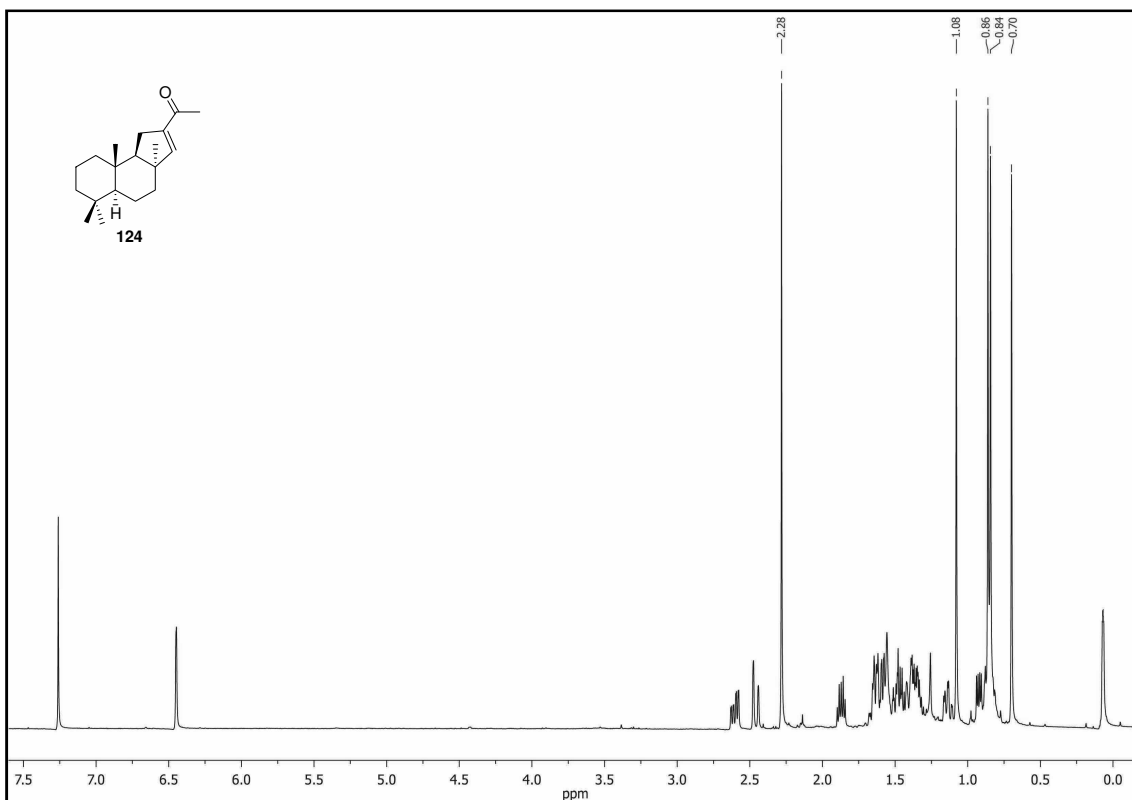


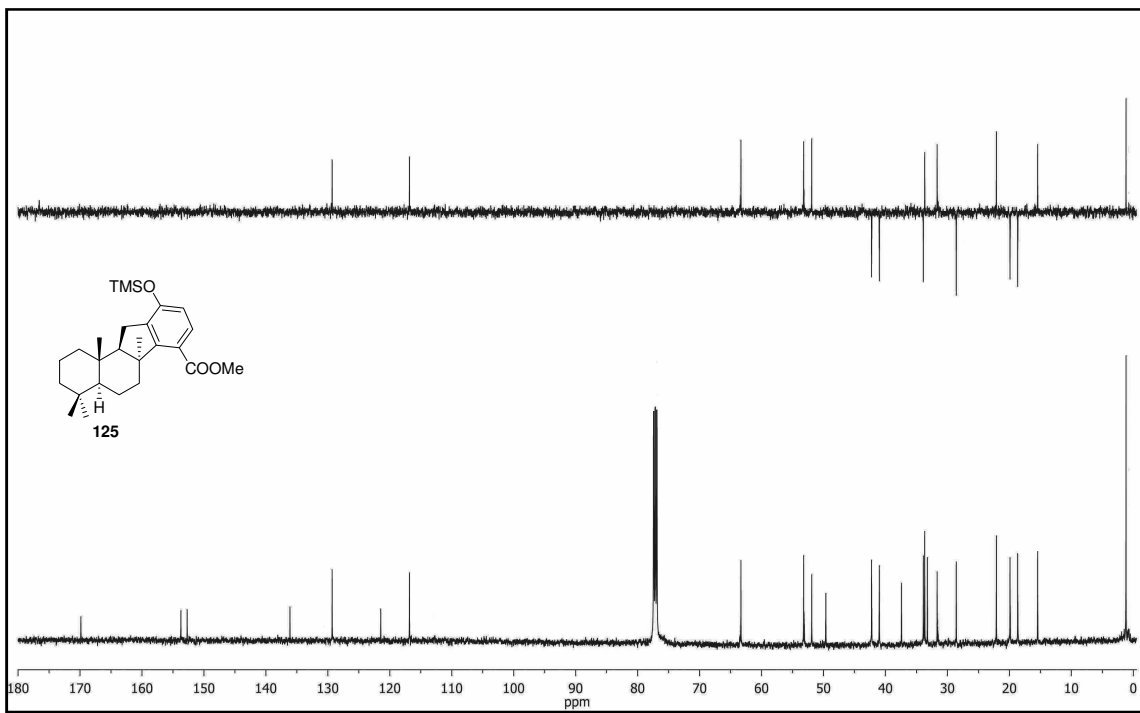
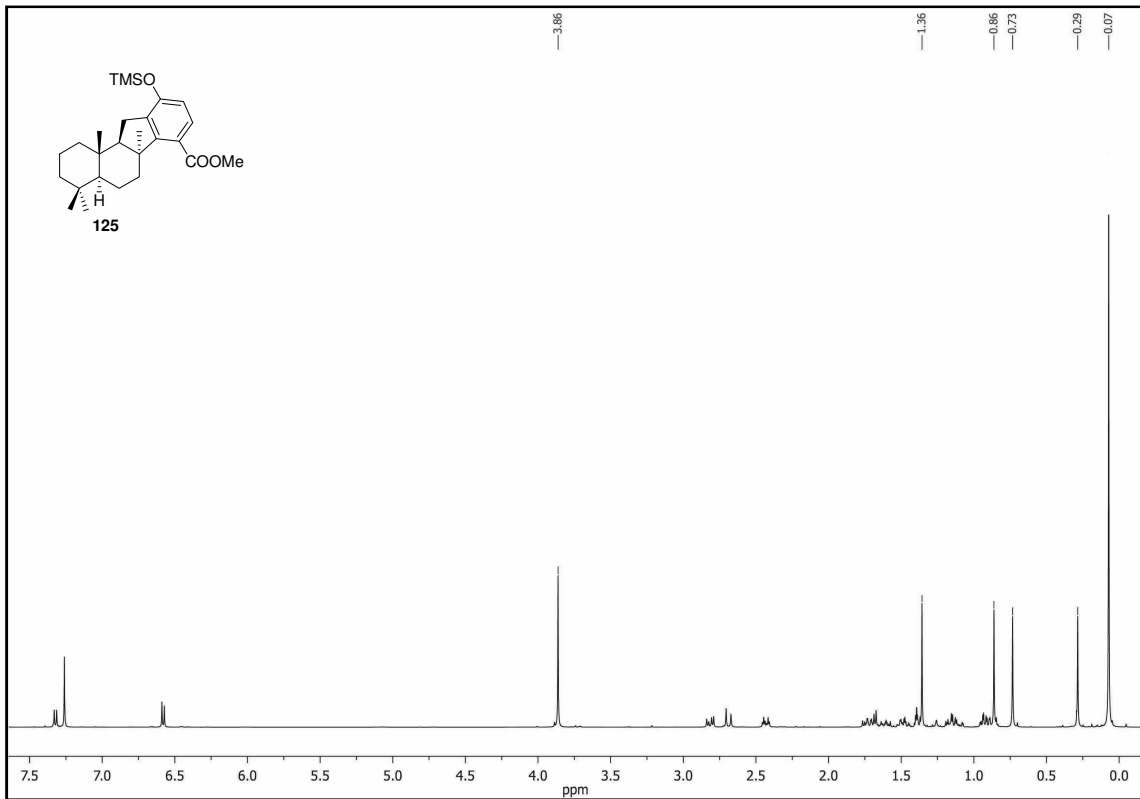
Espectros



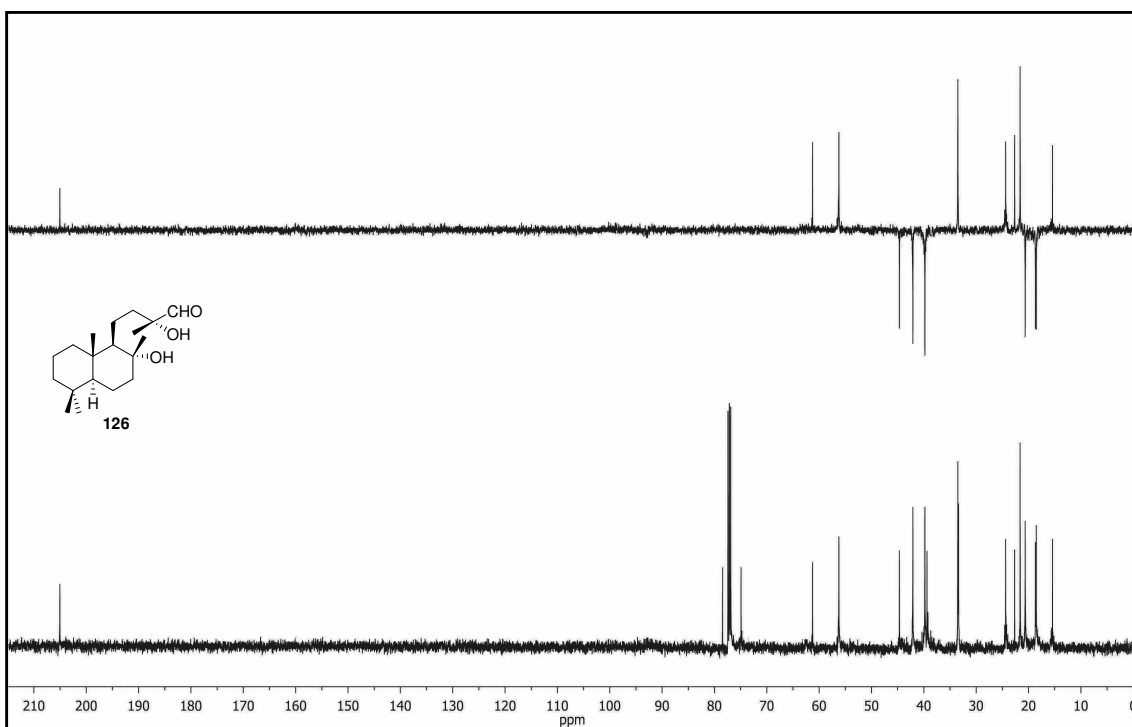
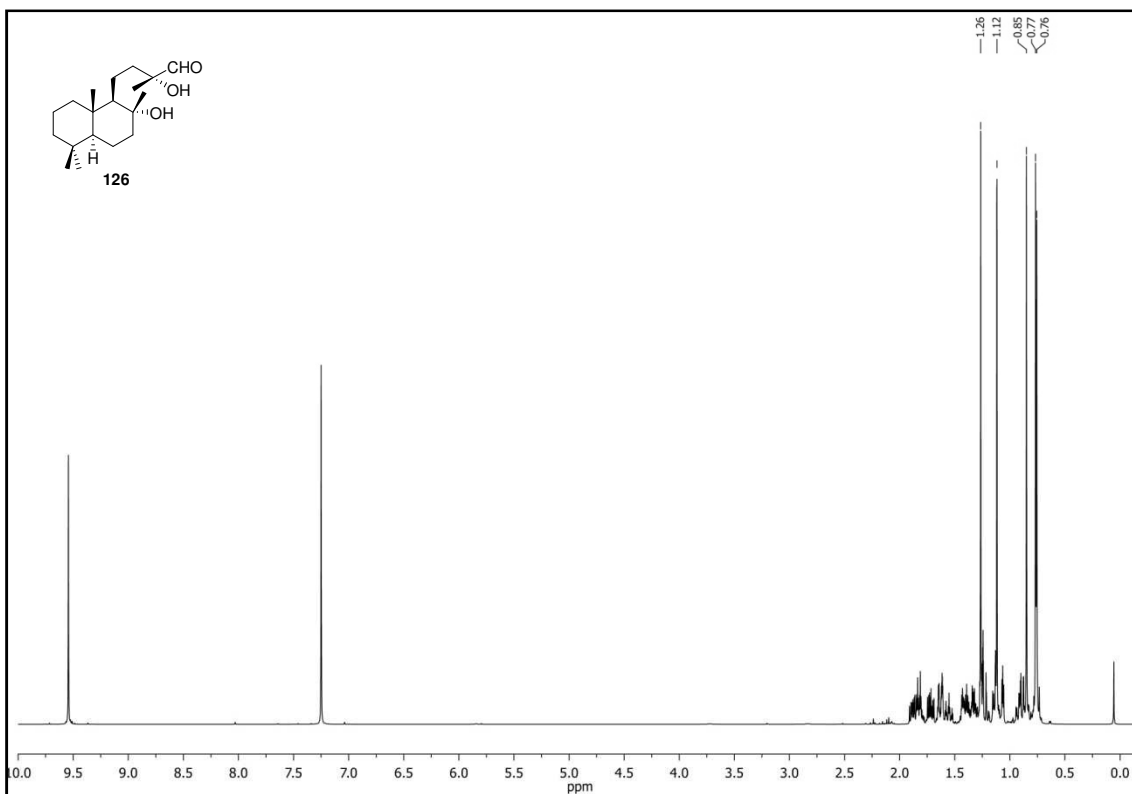


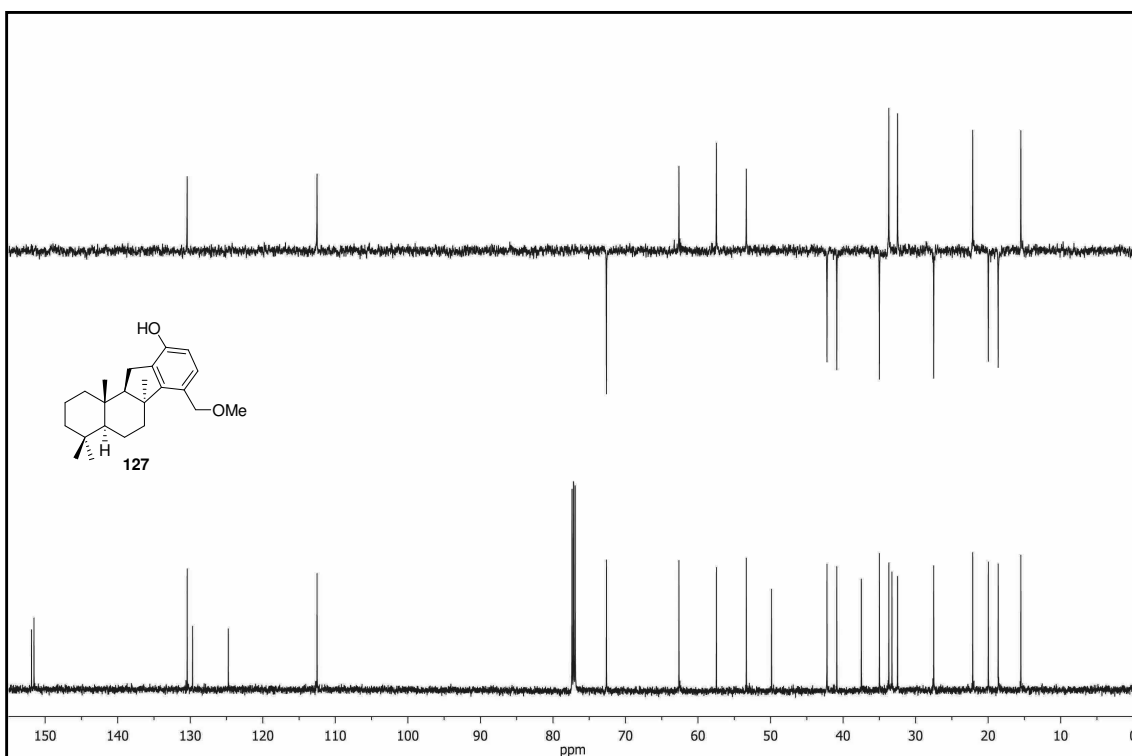
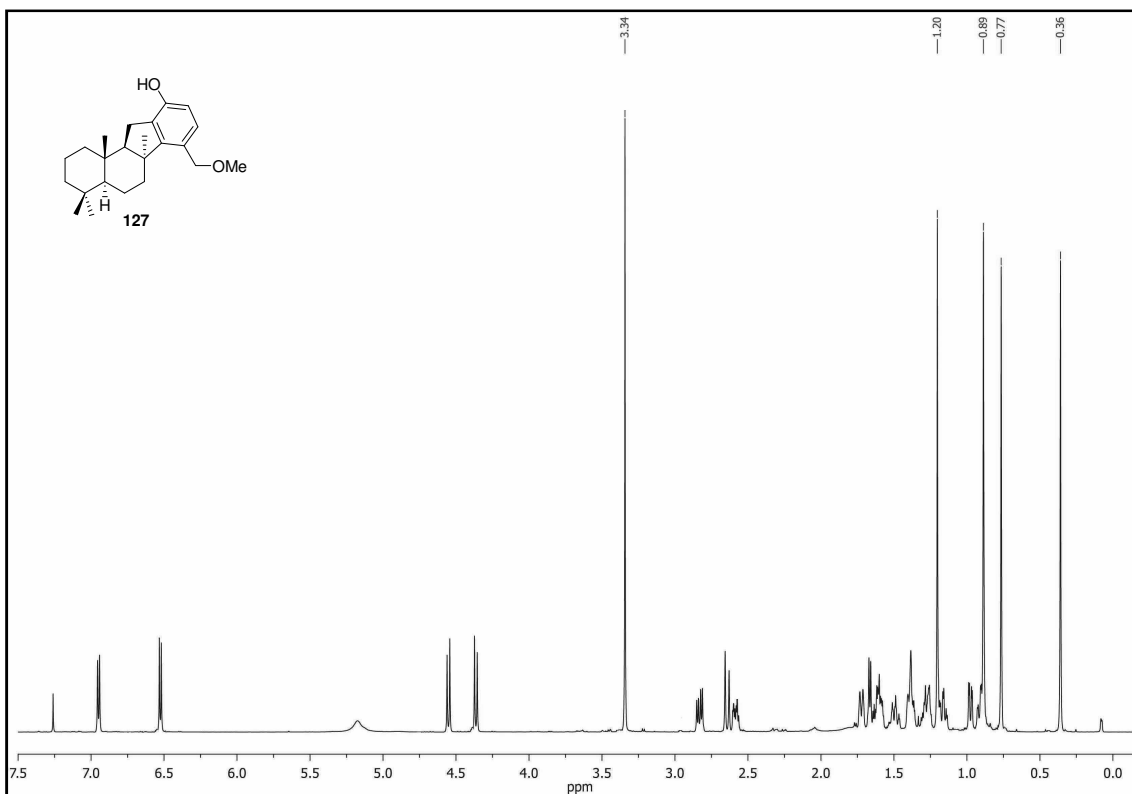
Espectros



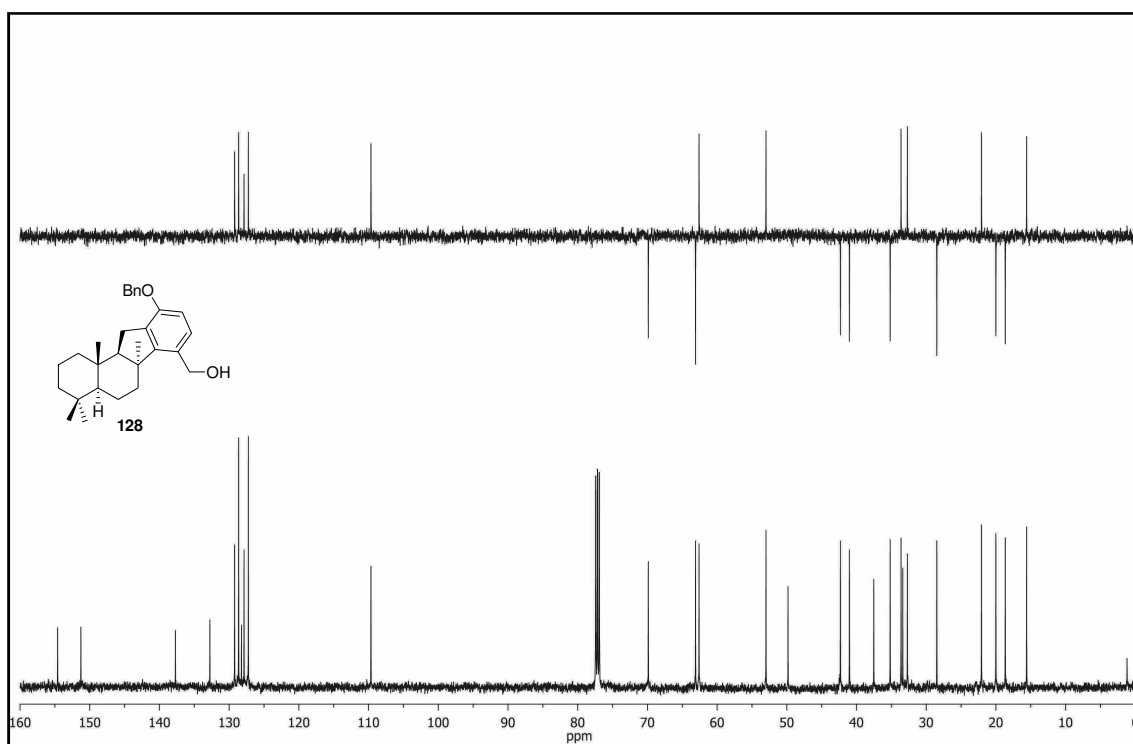
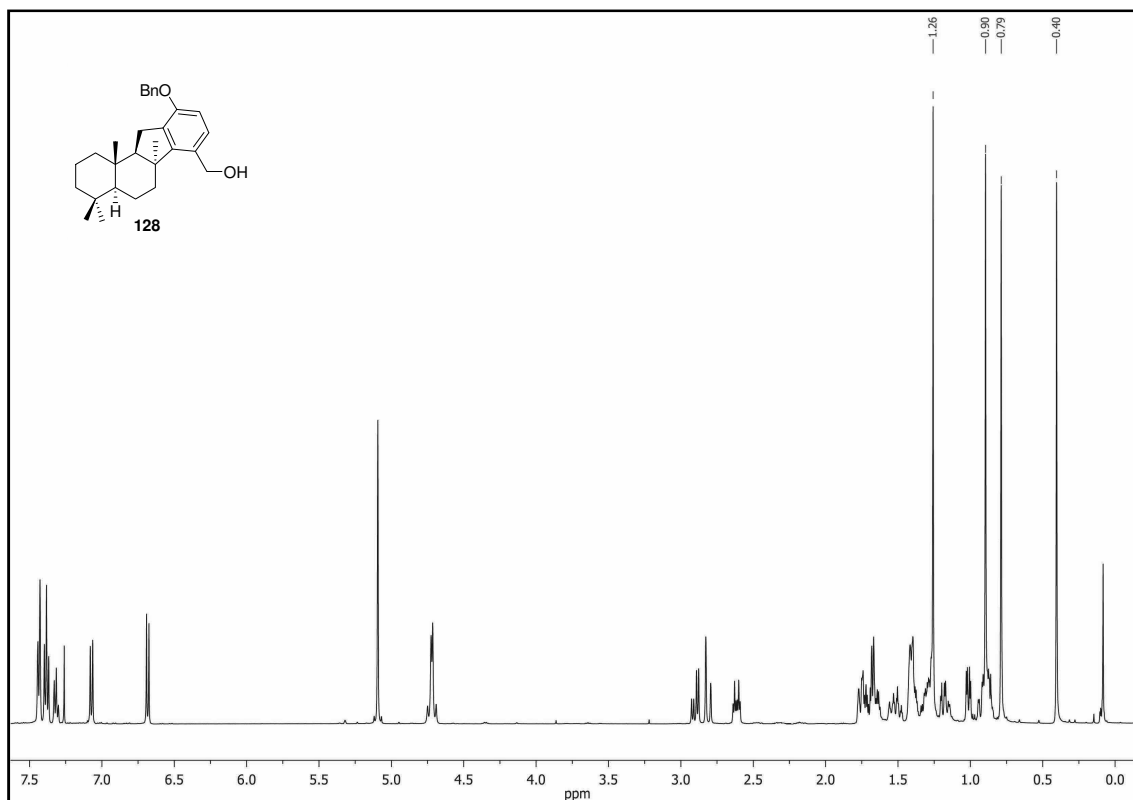


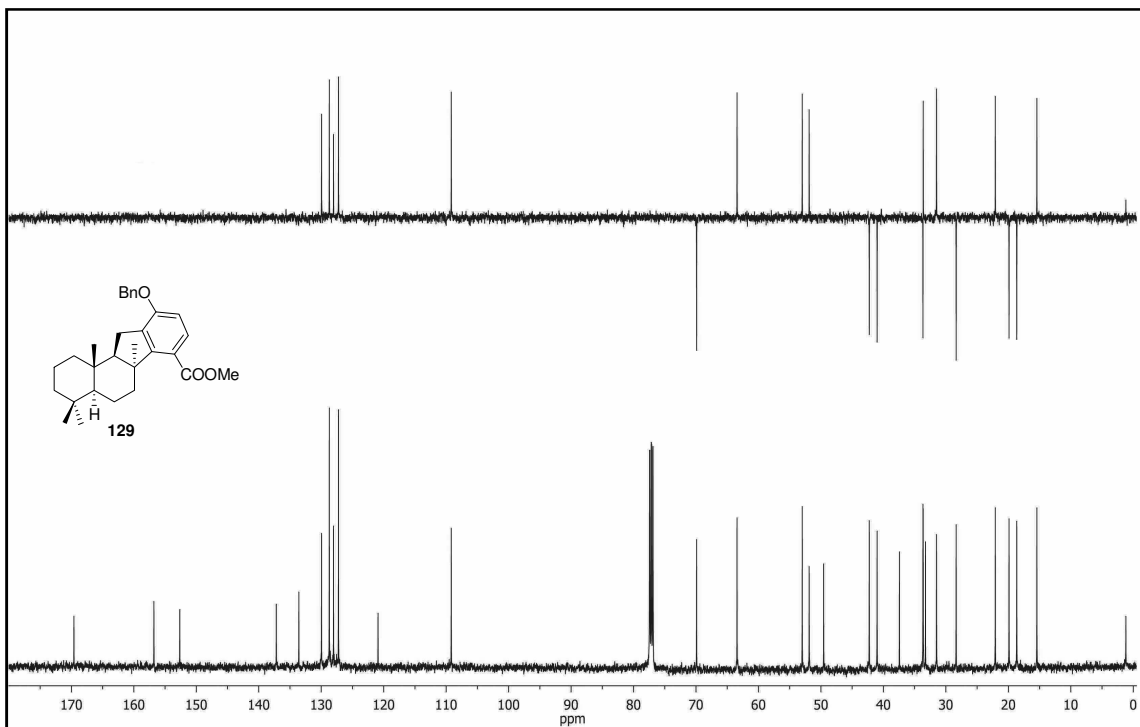
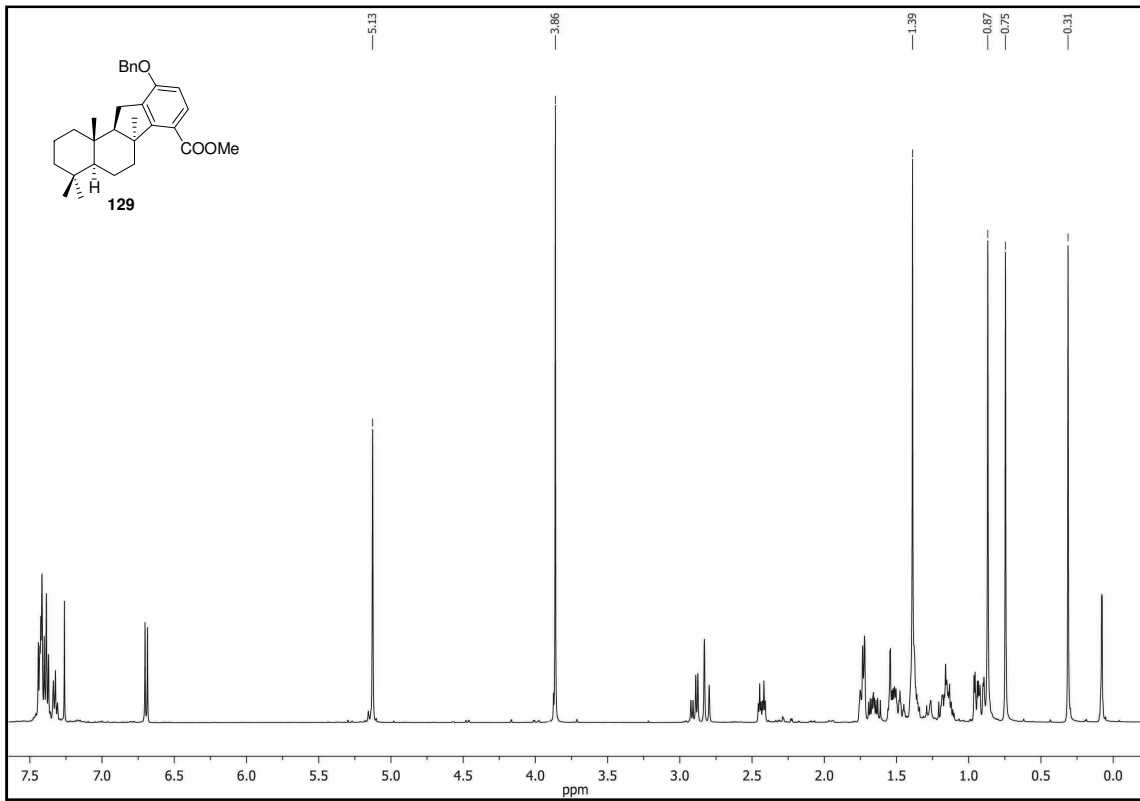
Espectros



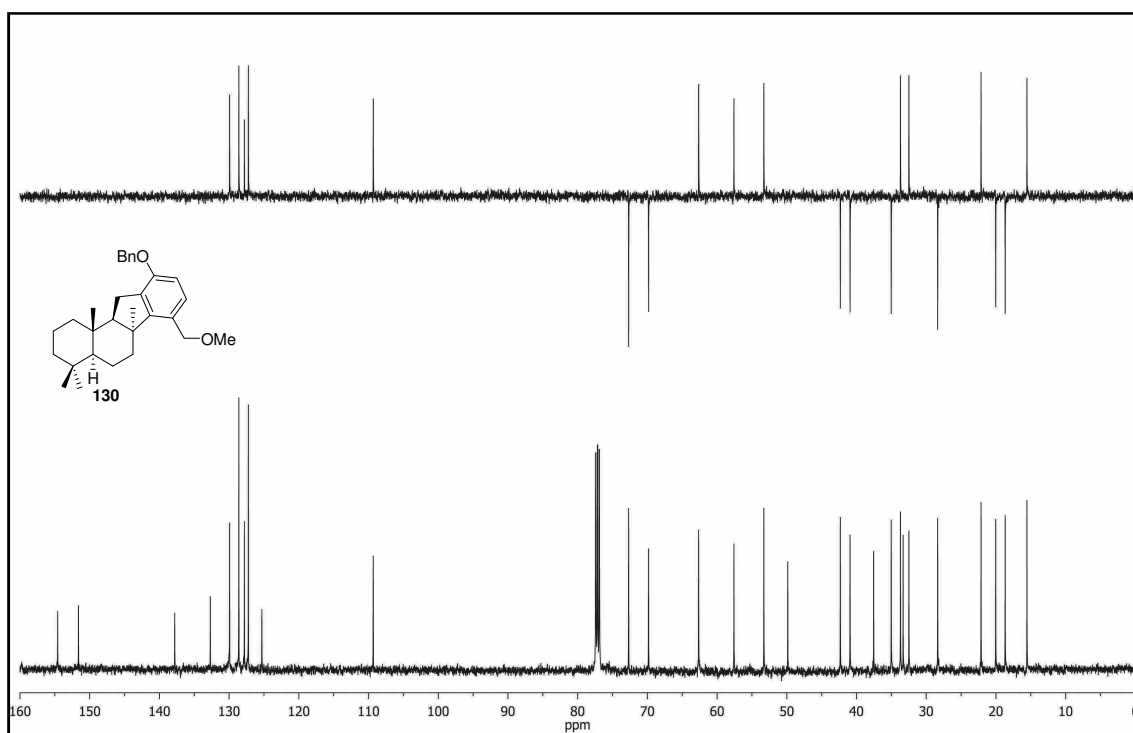
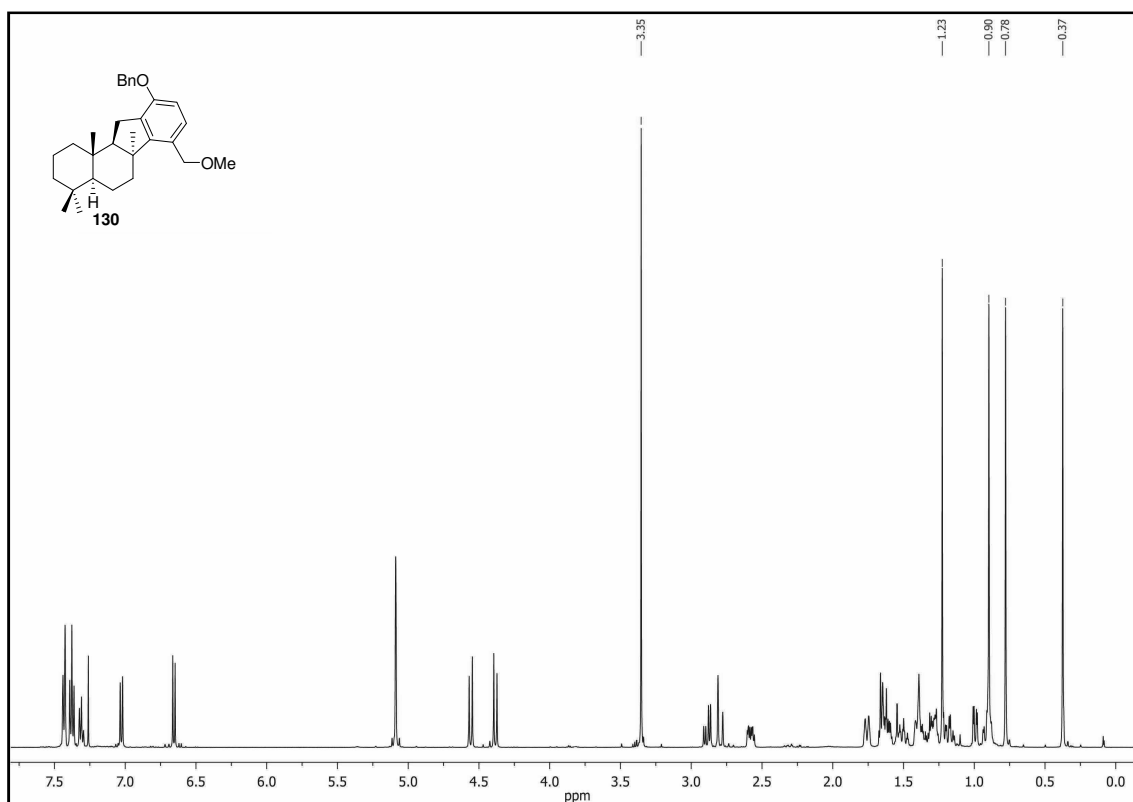


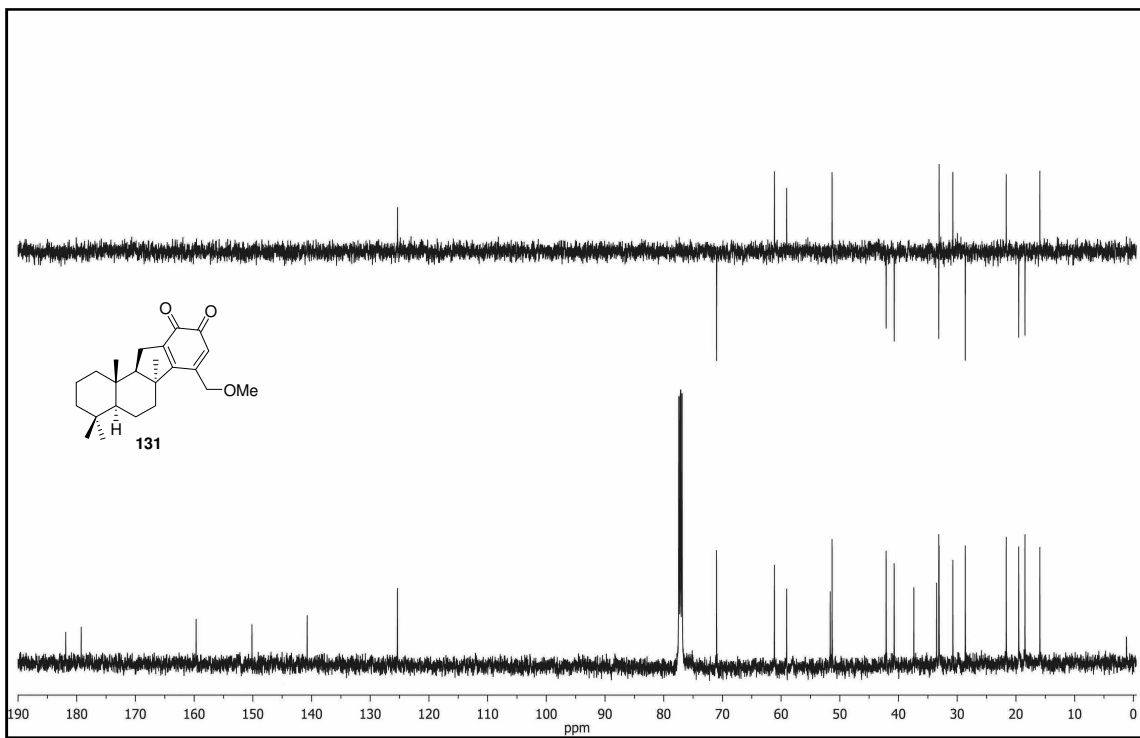
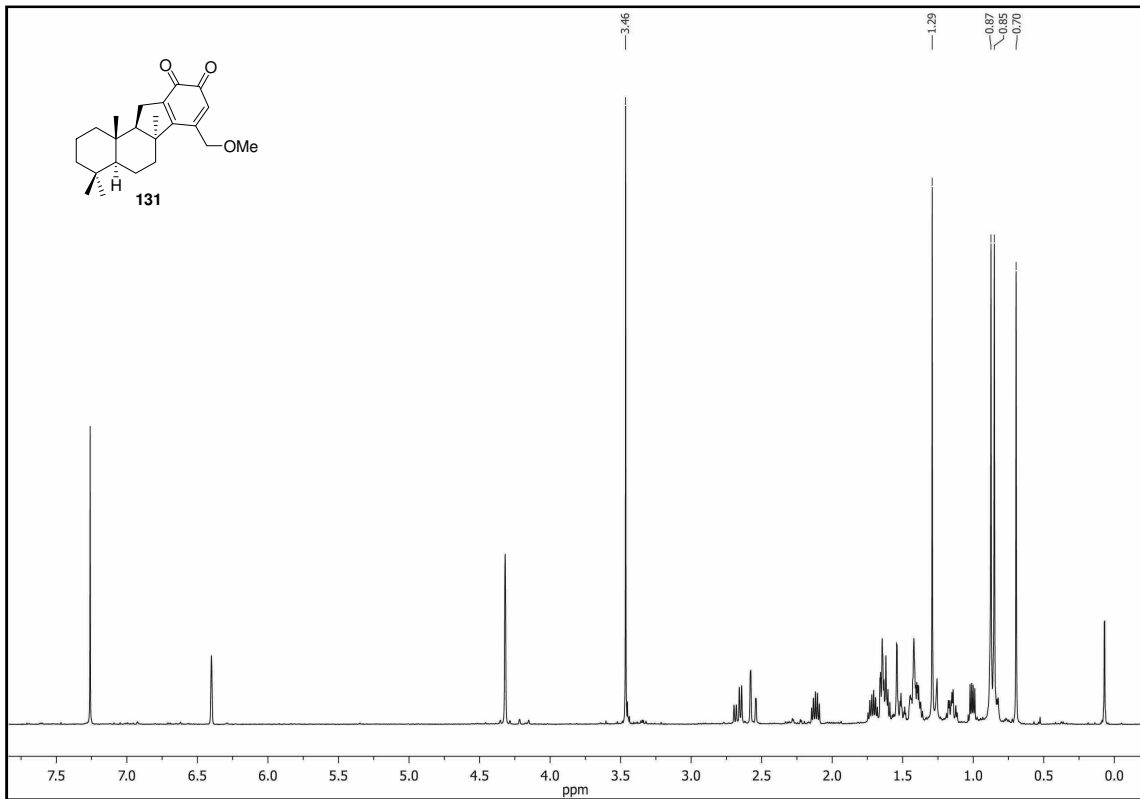
Espectros



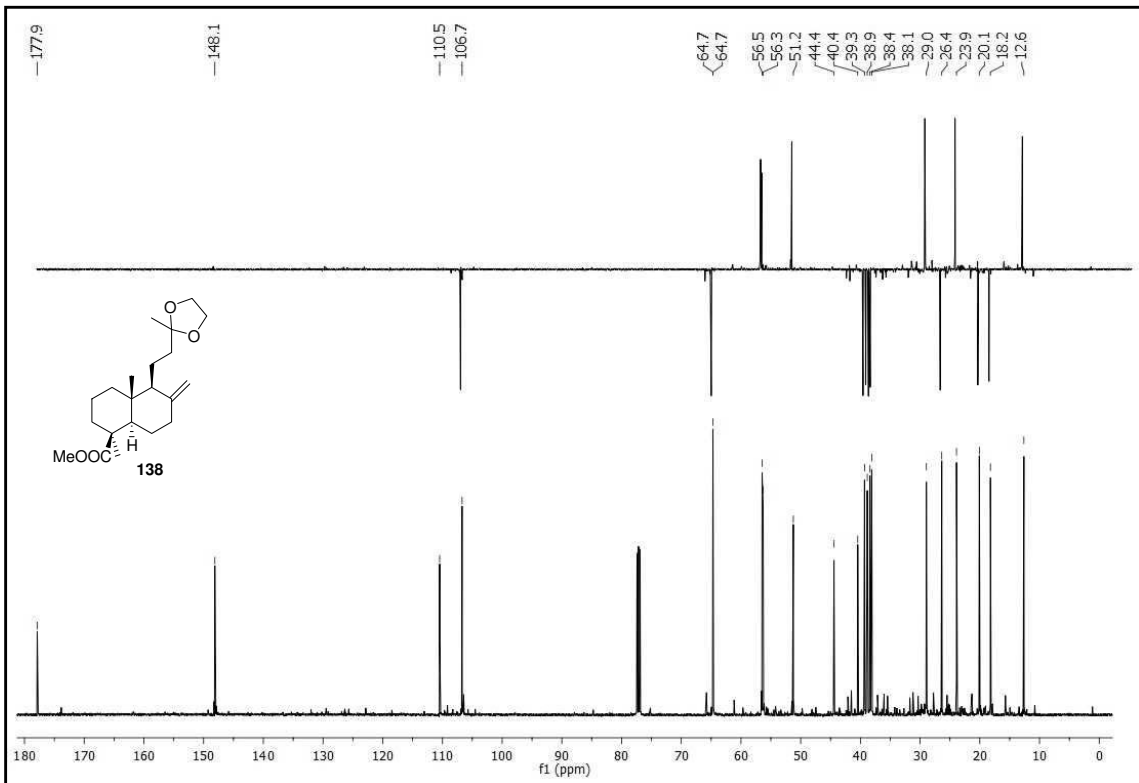
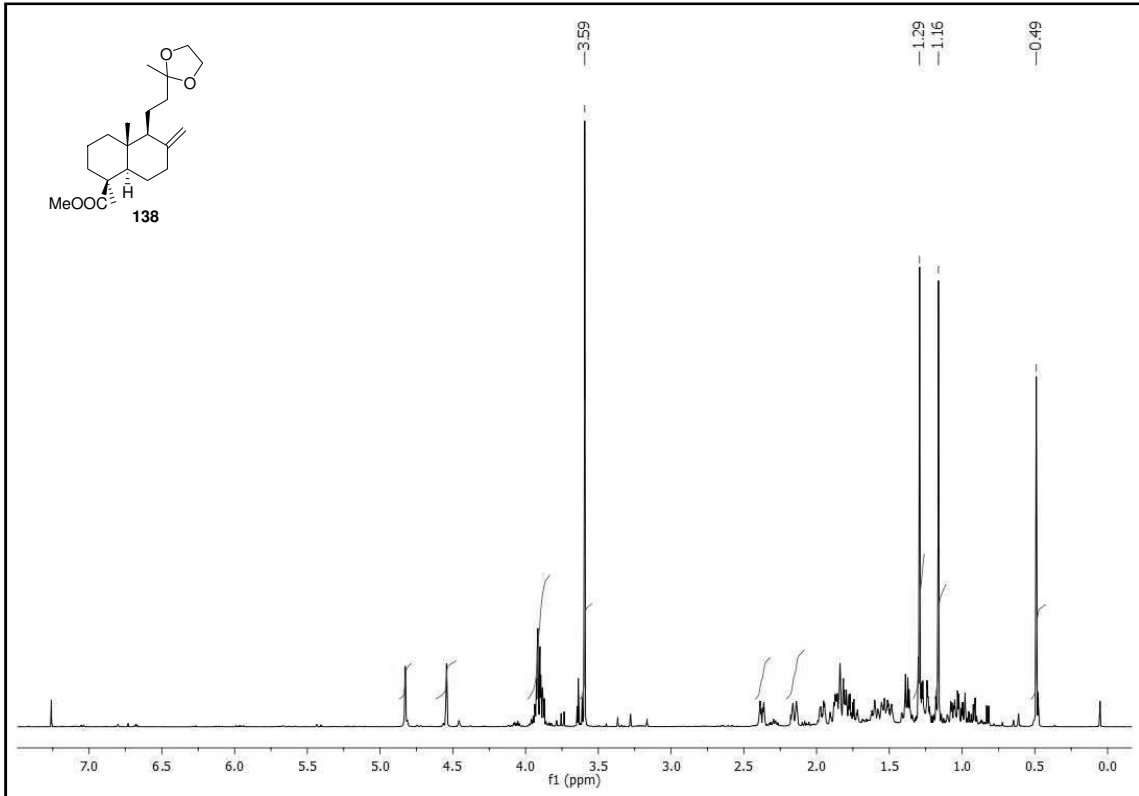


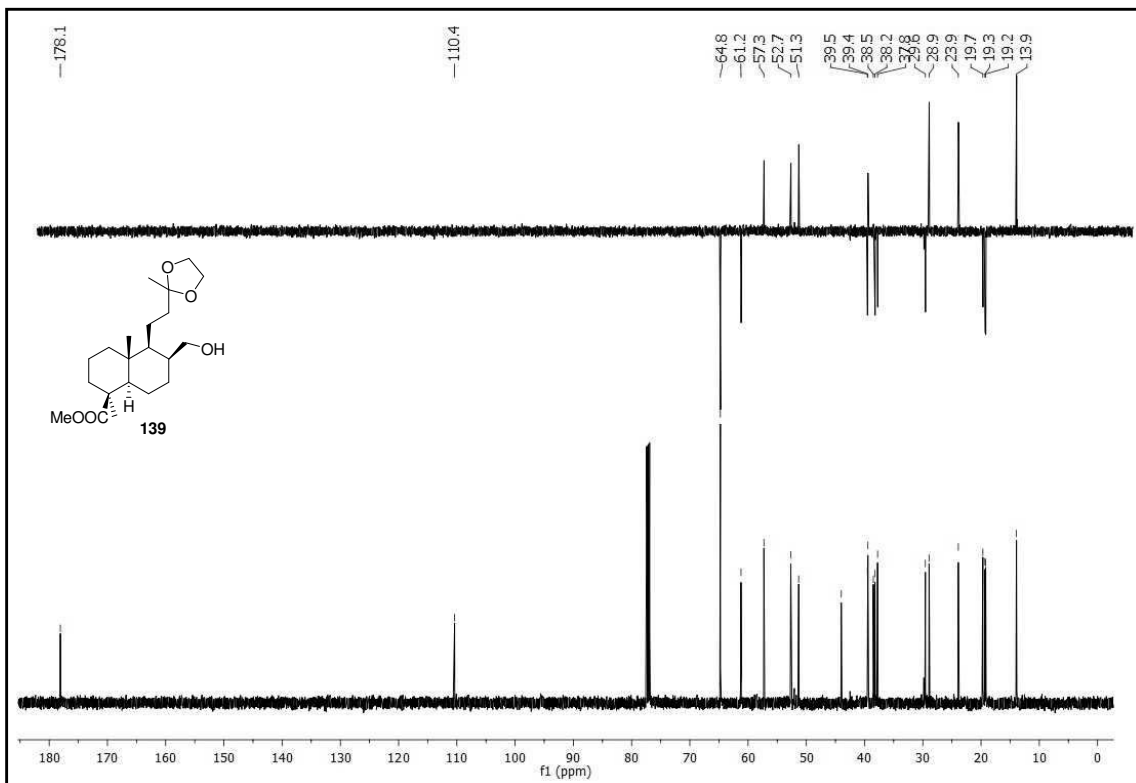
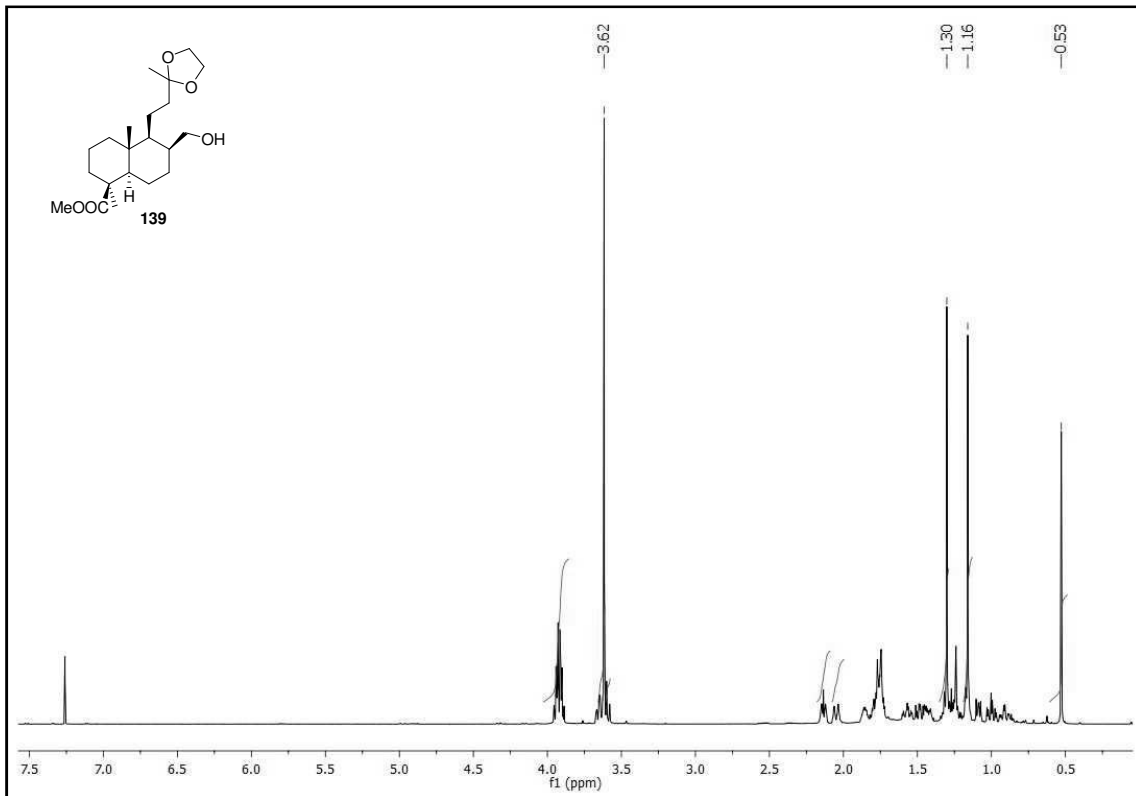
Espectros



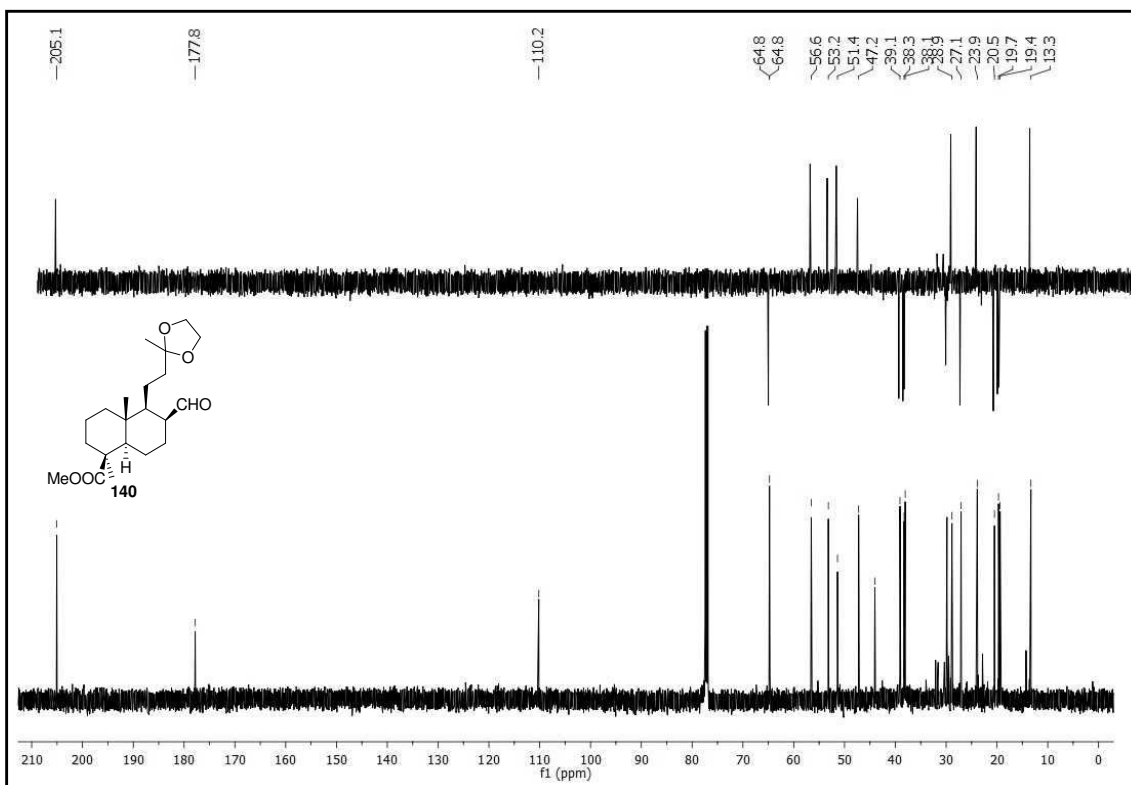
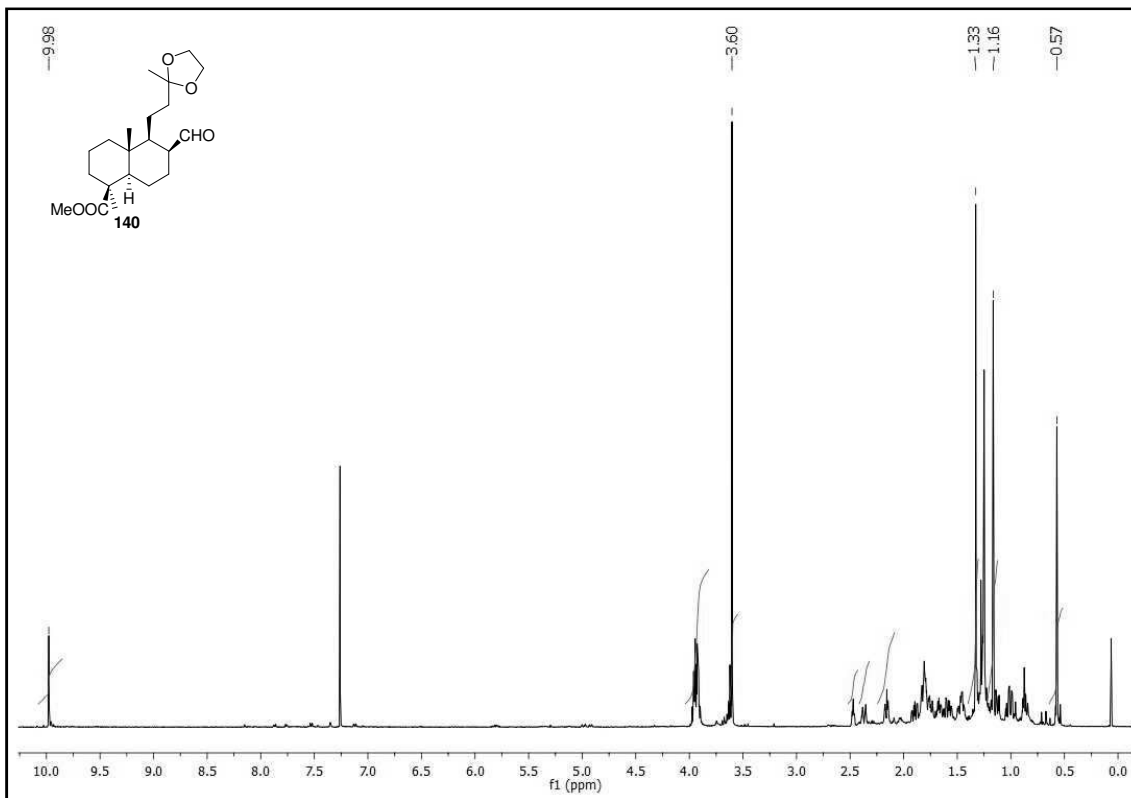


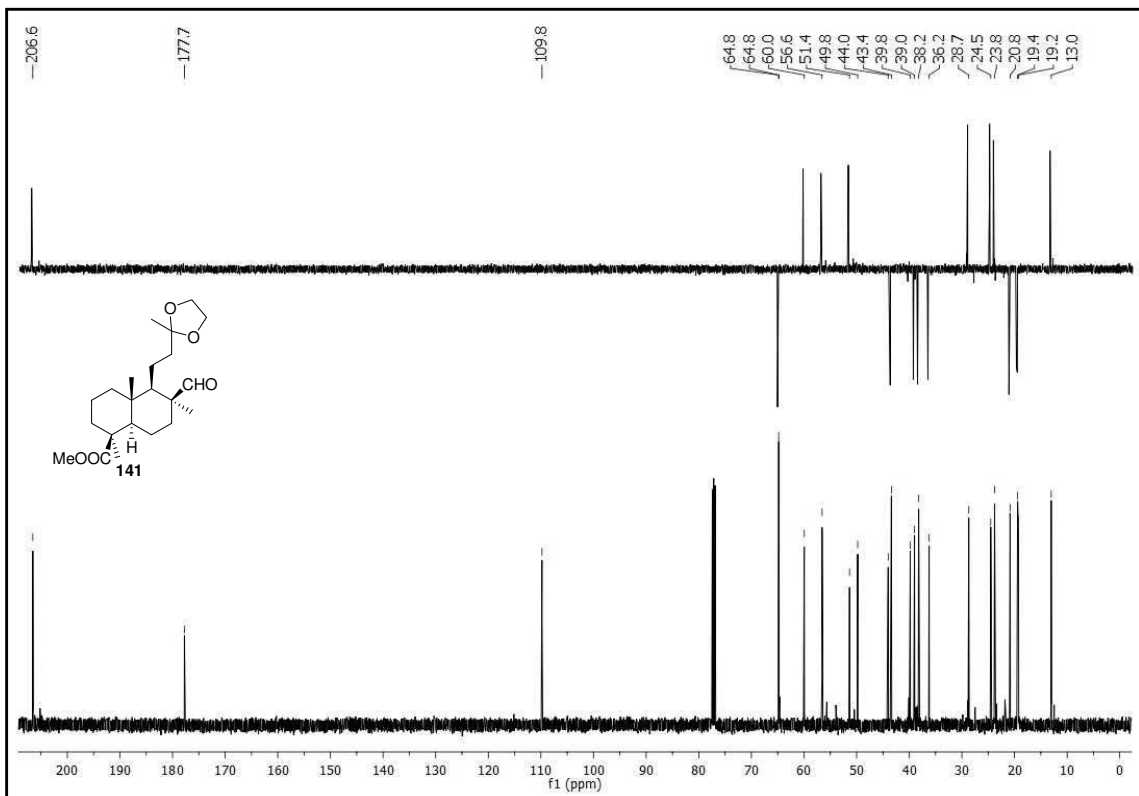
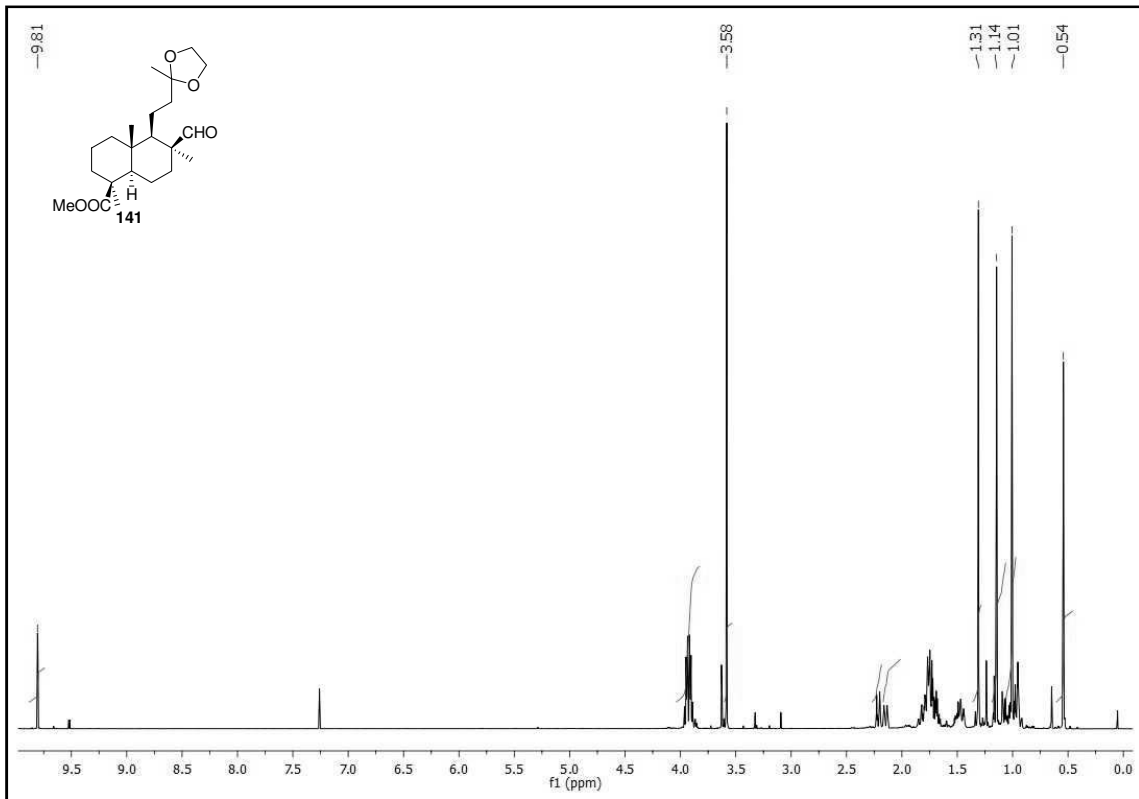
Espectros



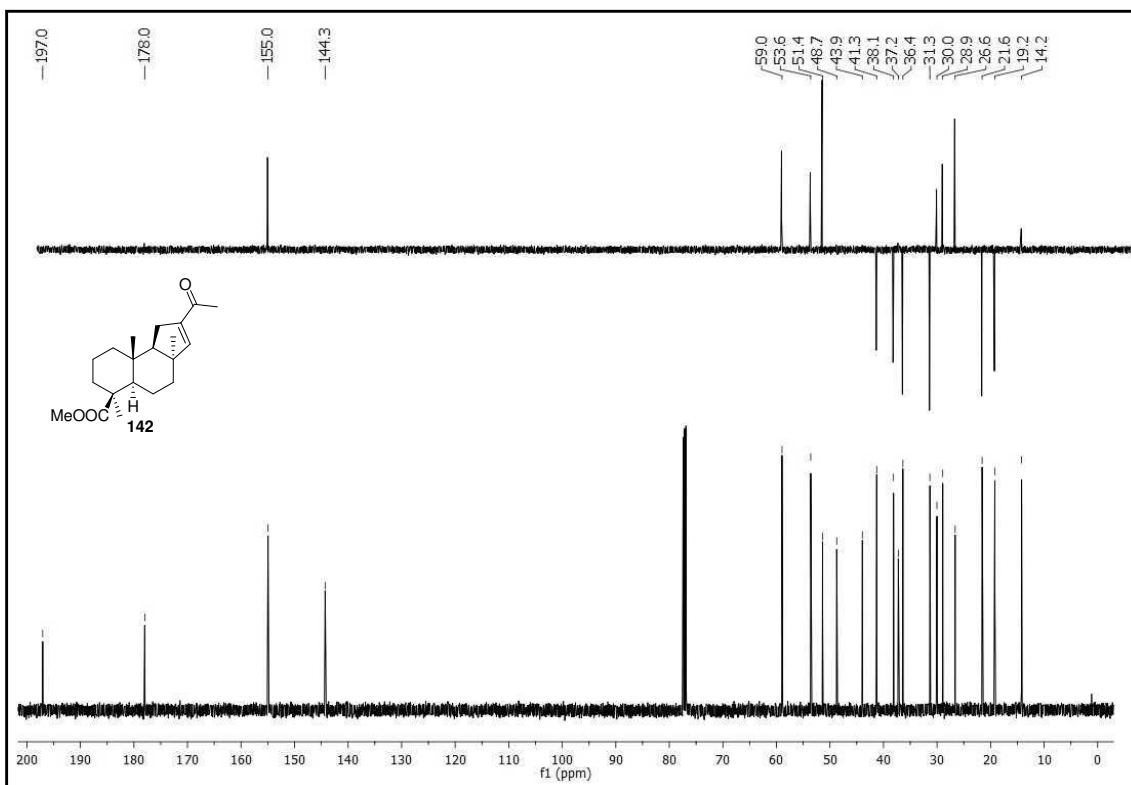
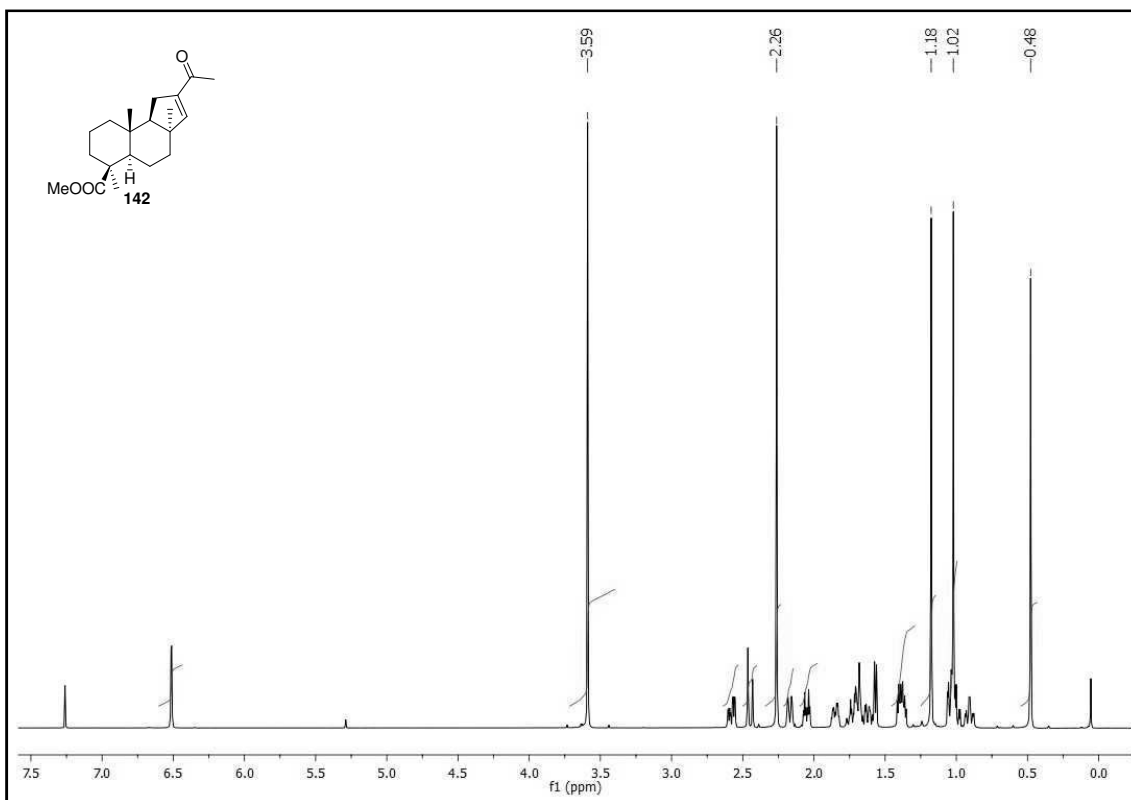


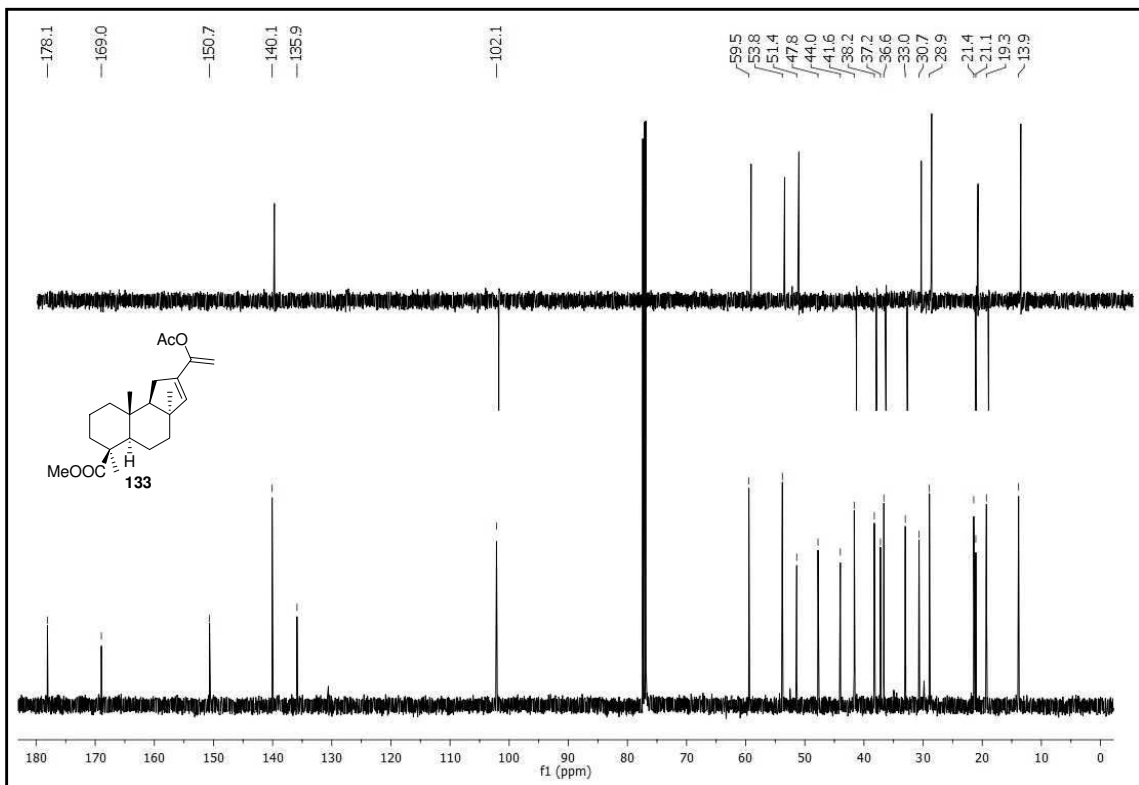
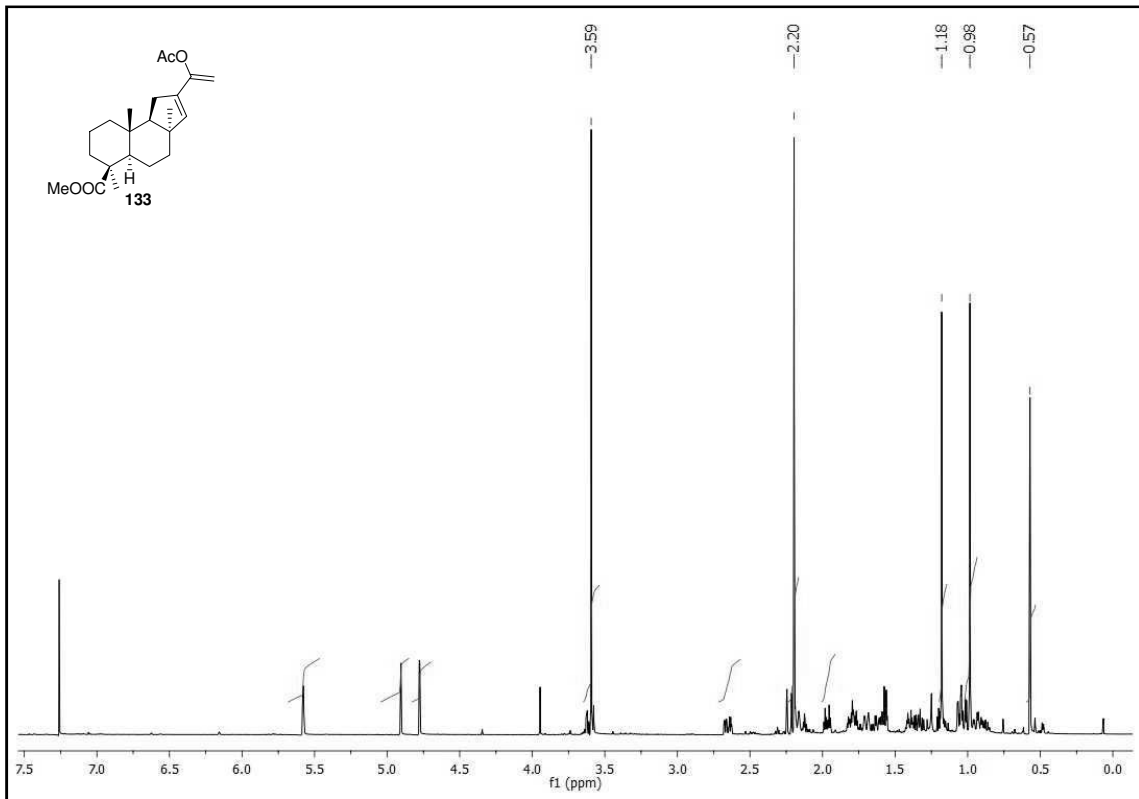
Espectros



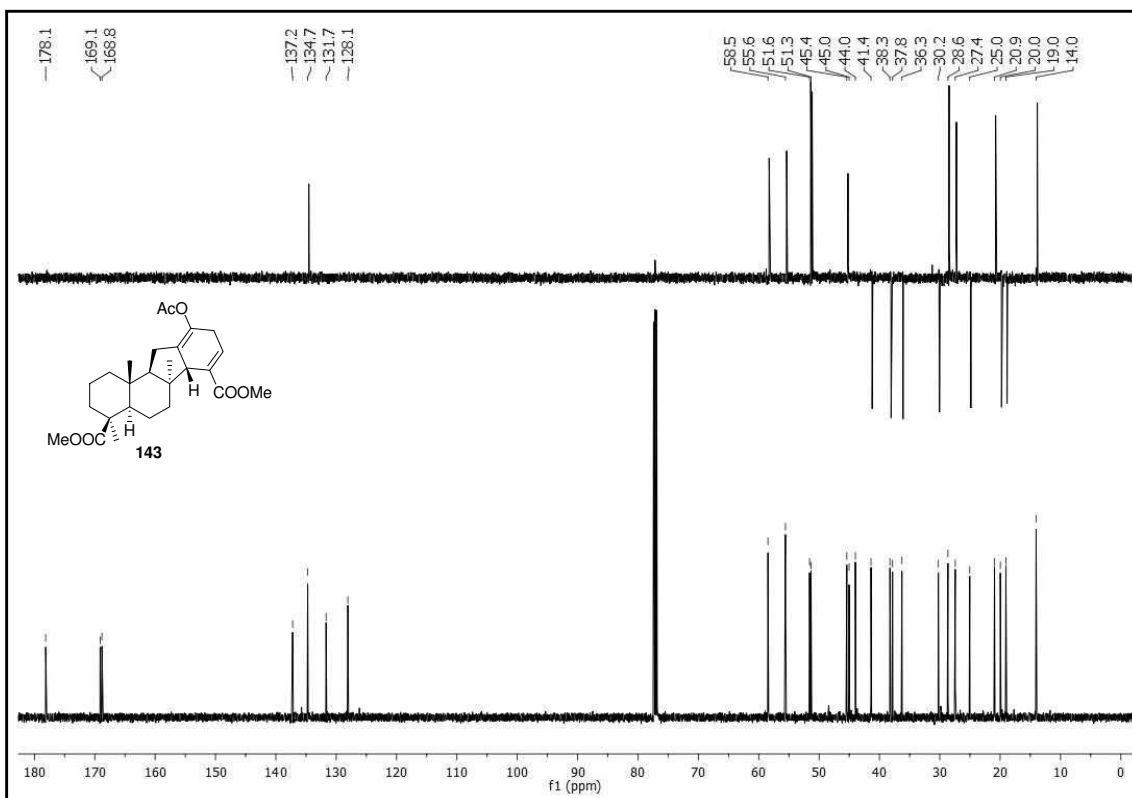
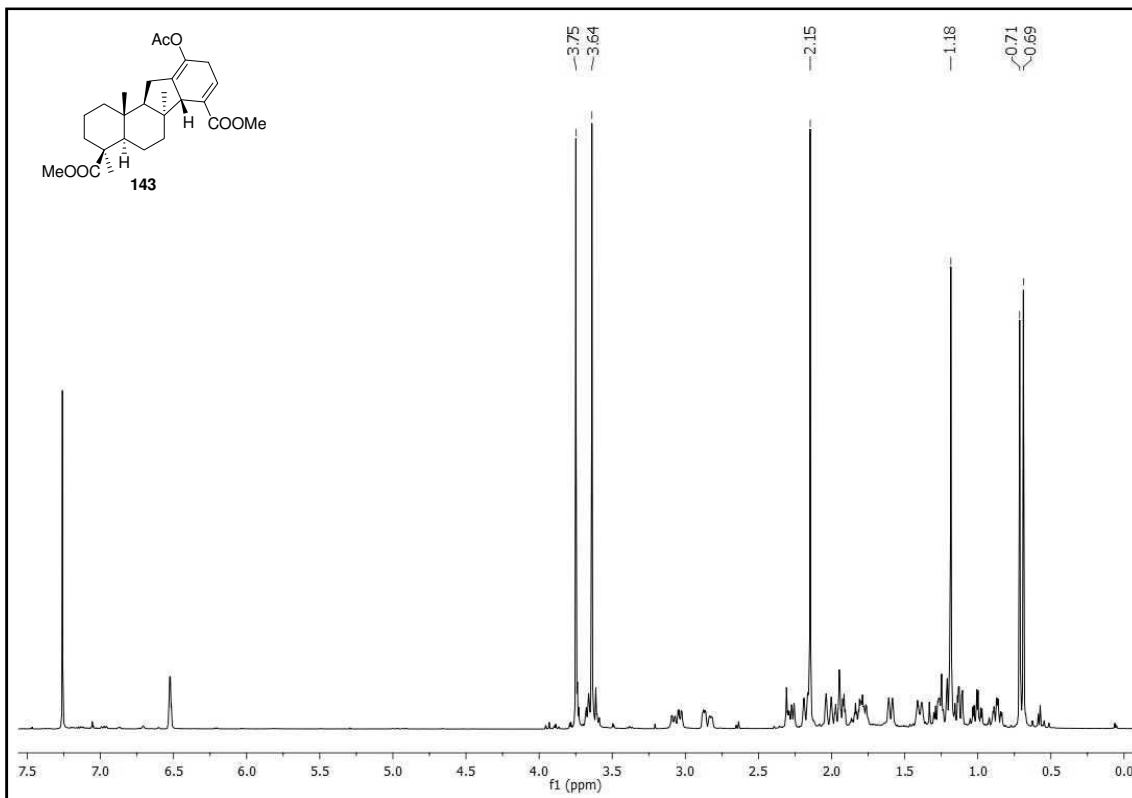


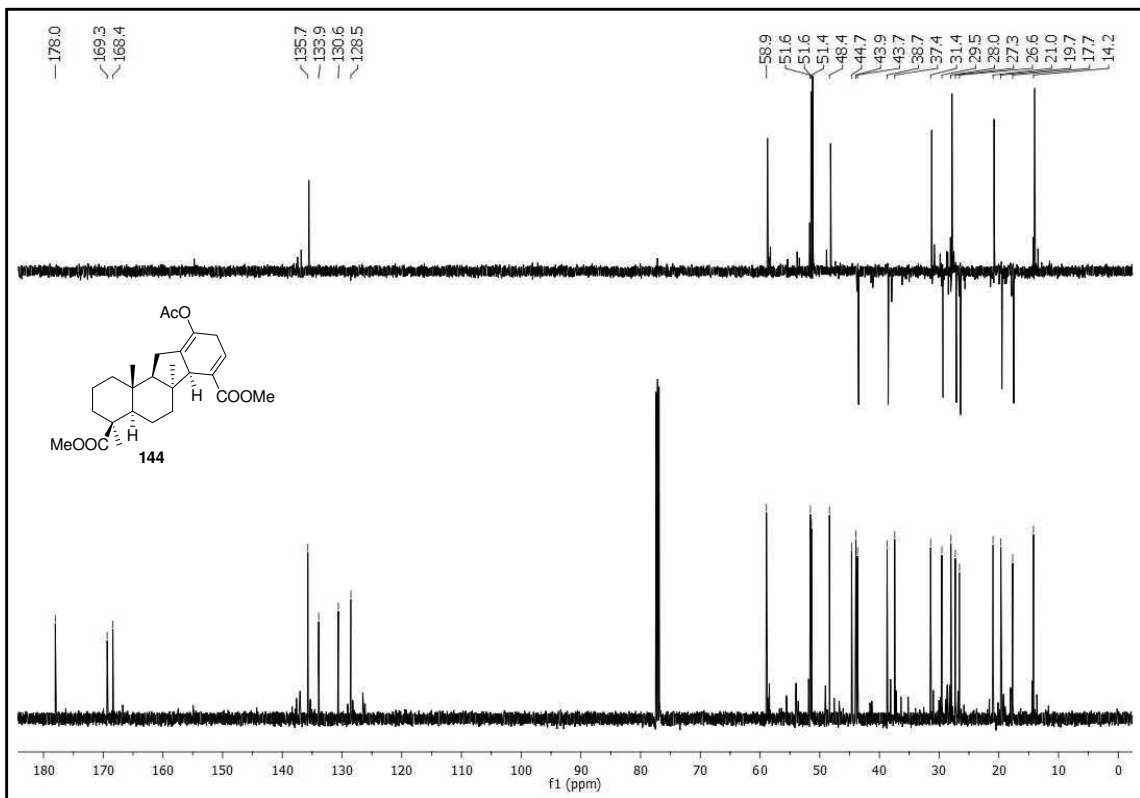
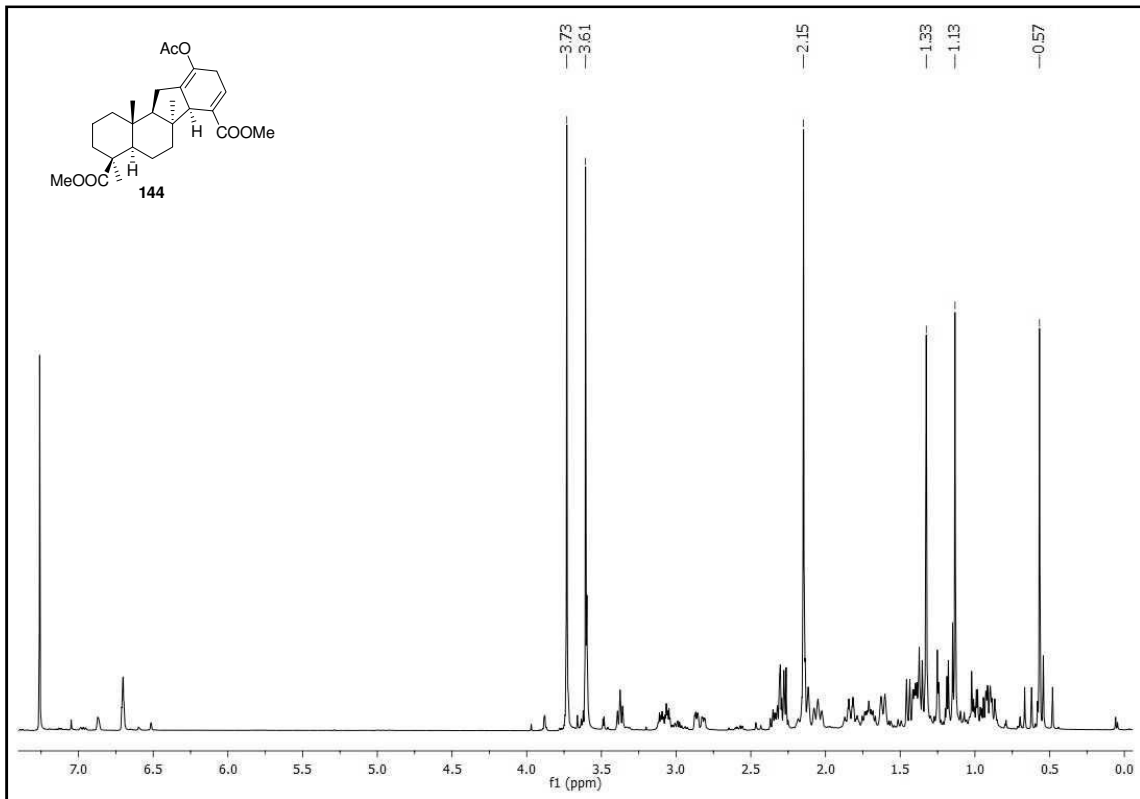
Espectros



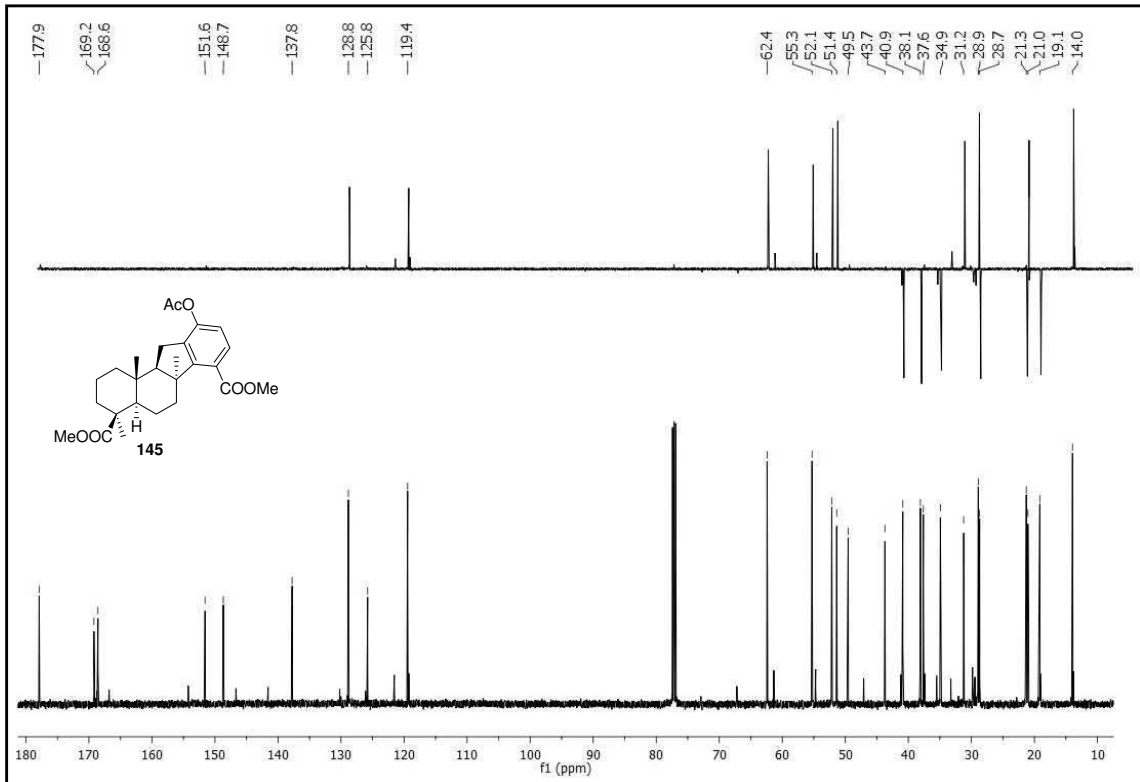
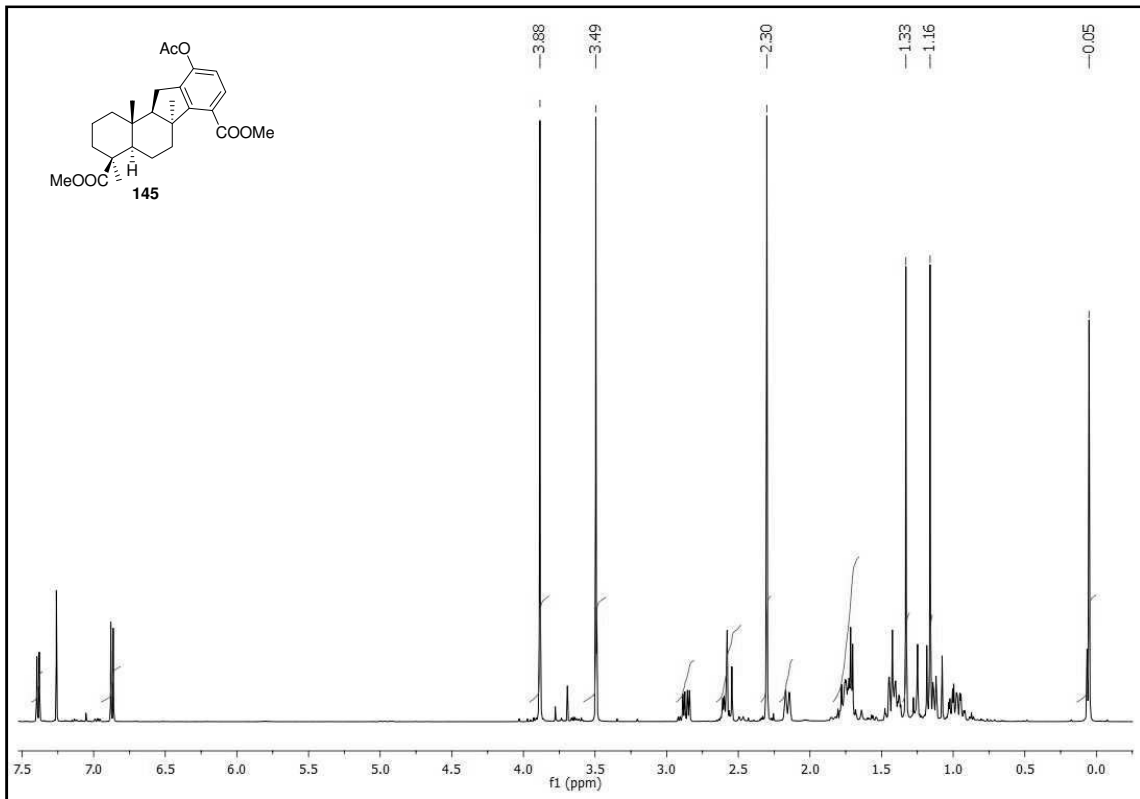


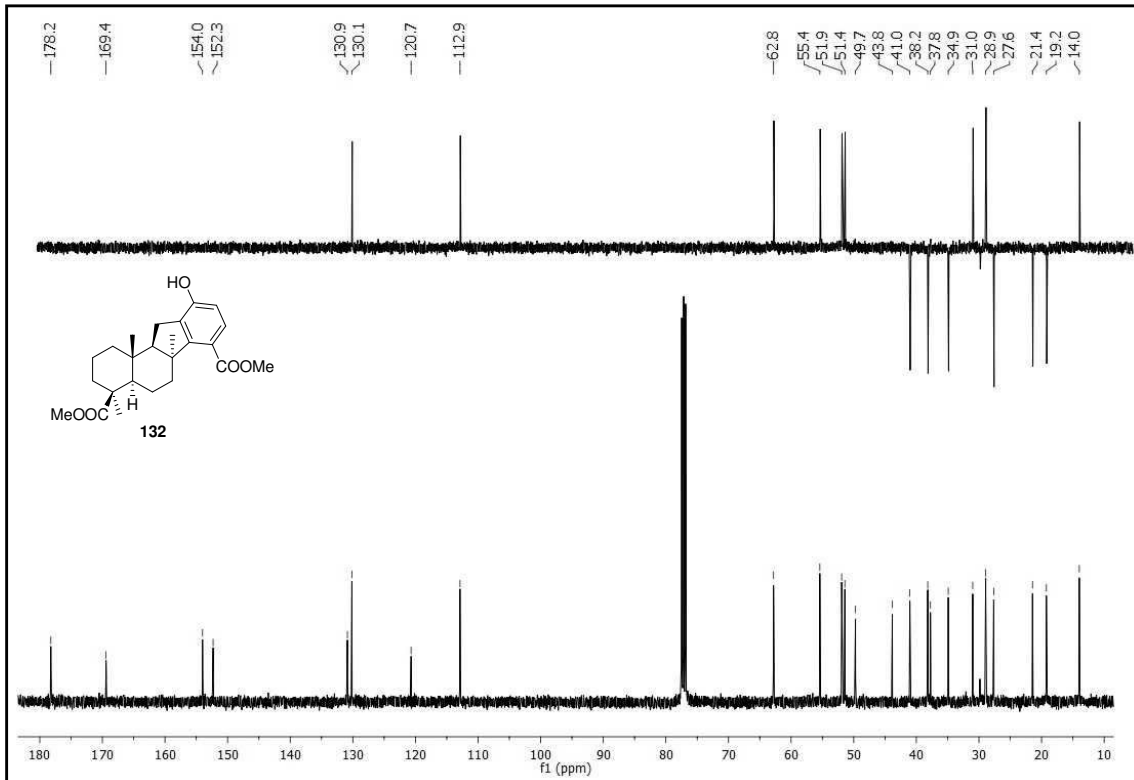
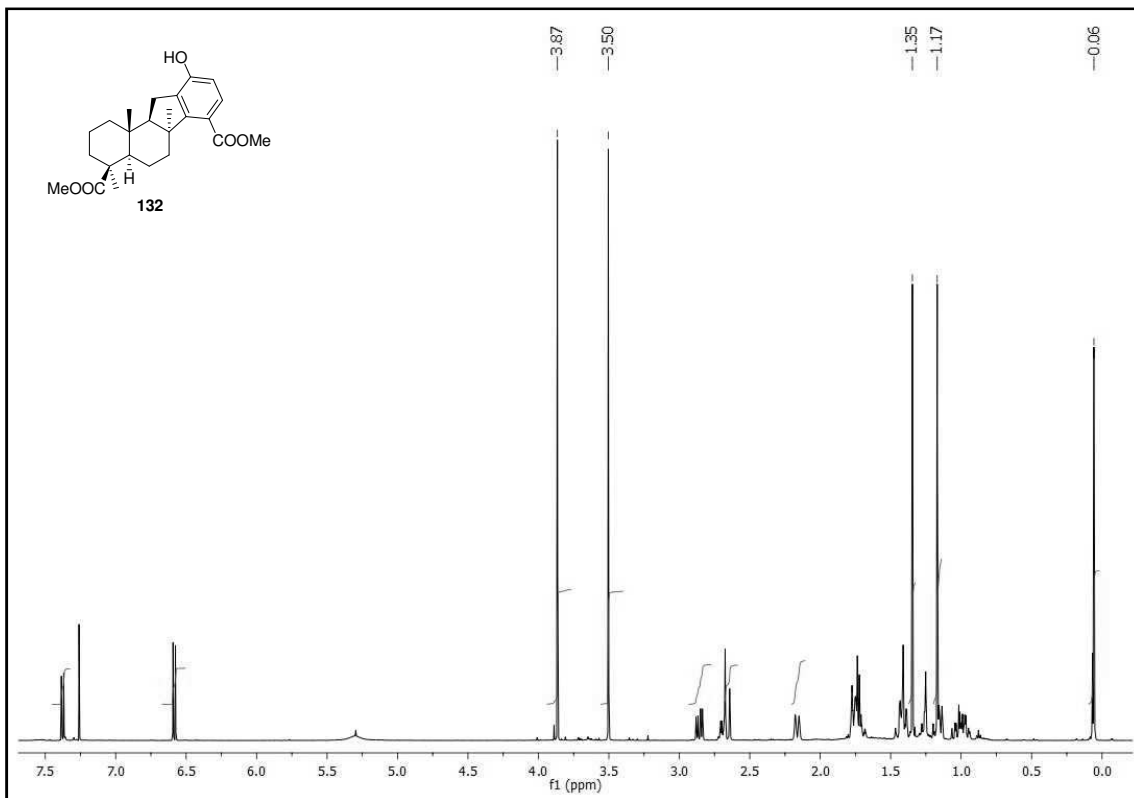
Espetros



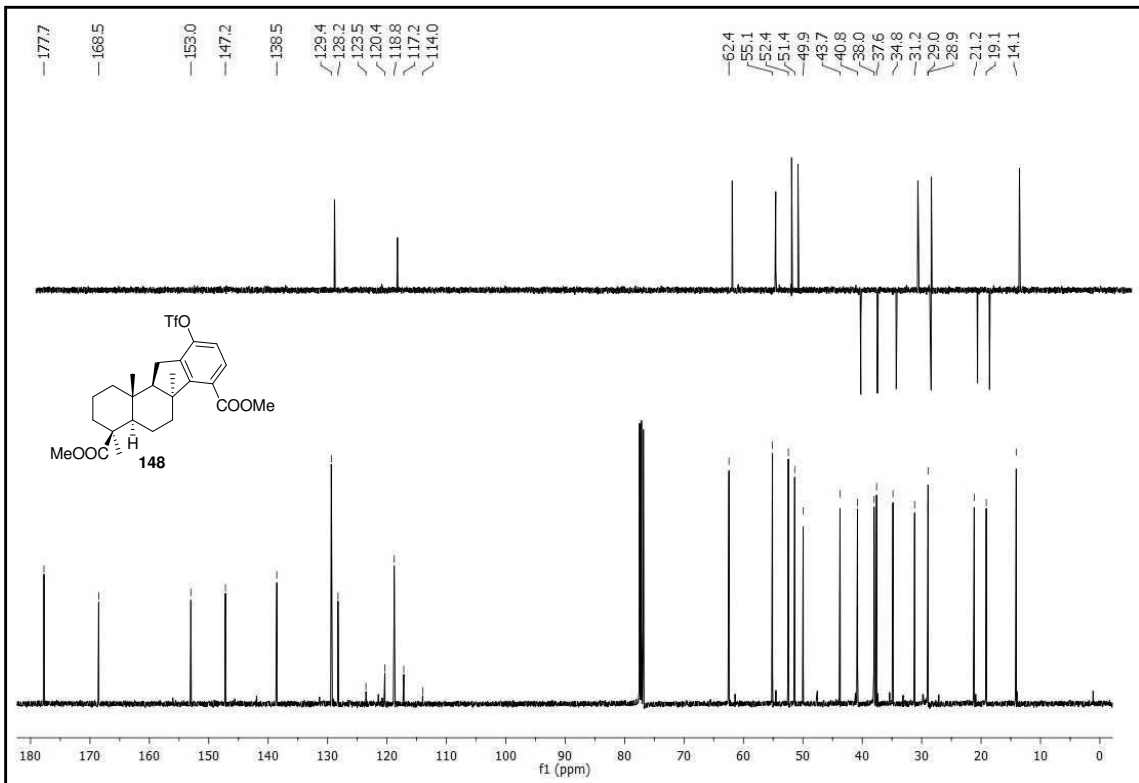
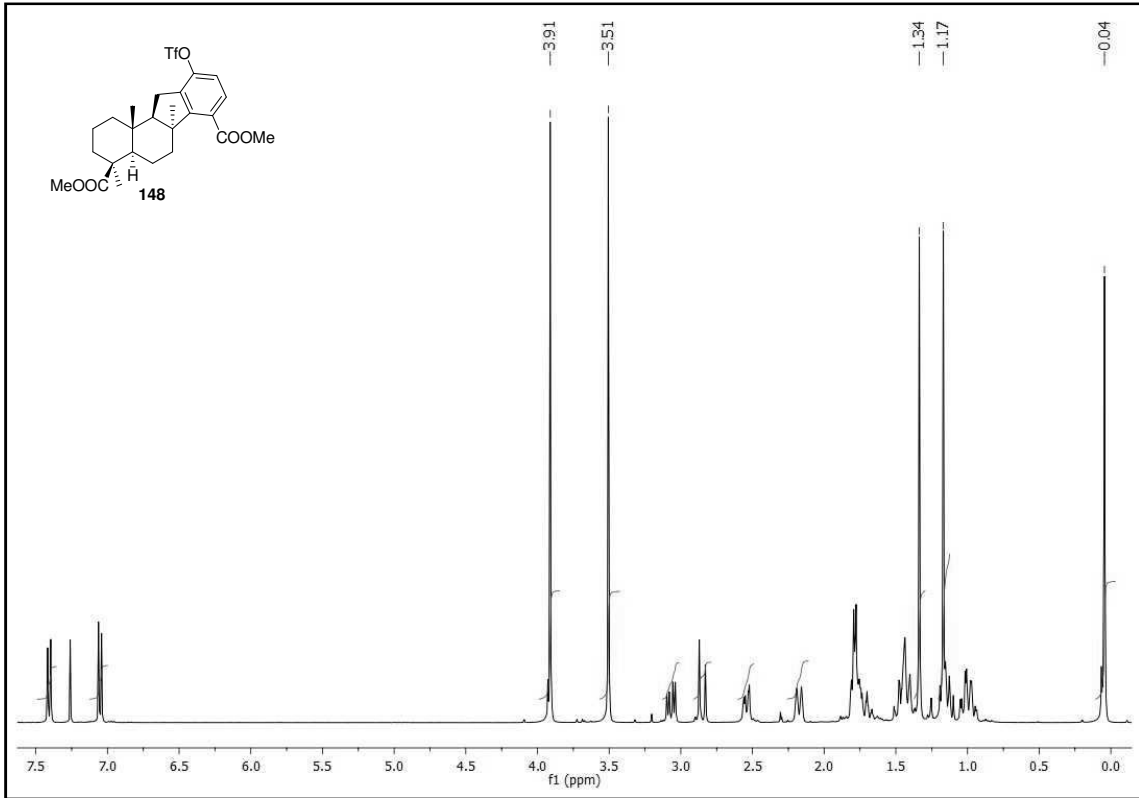


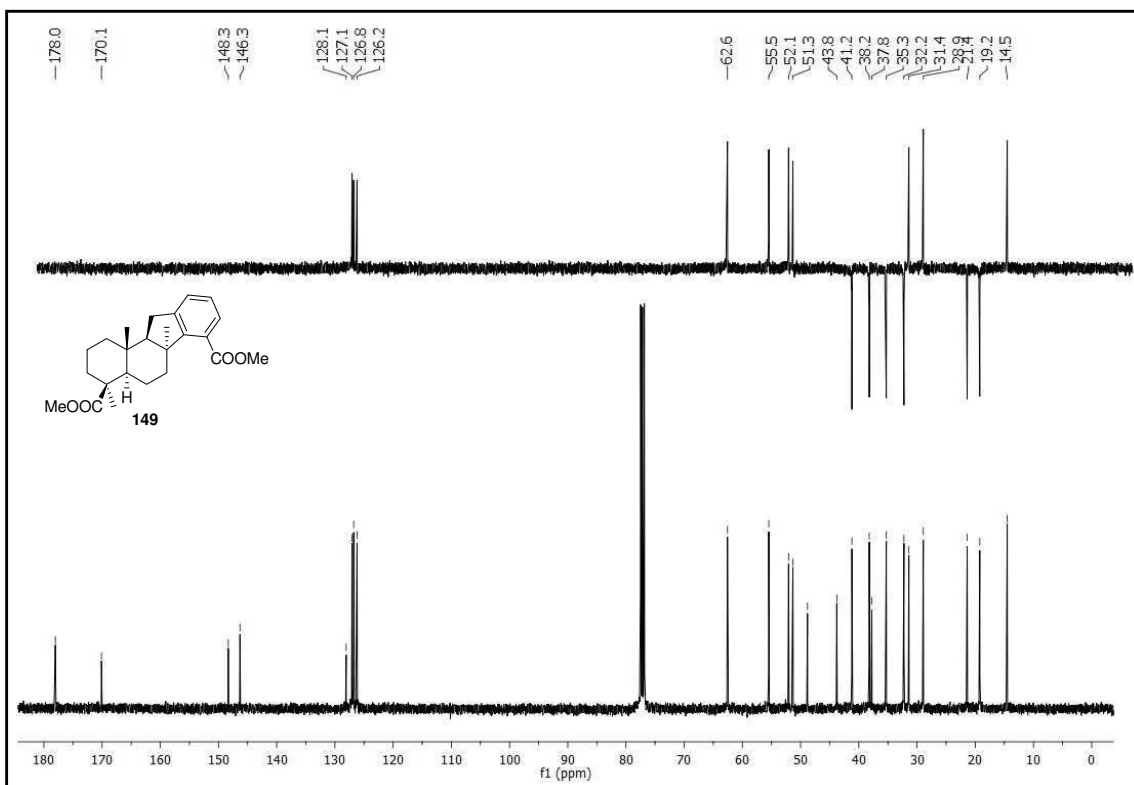
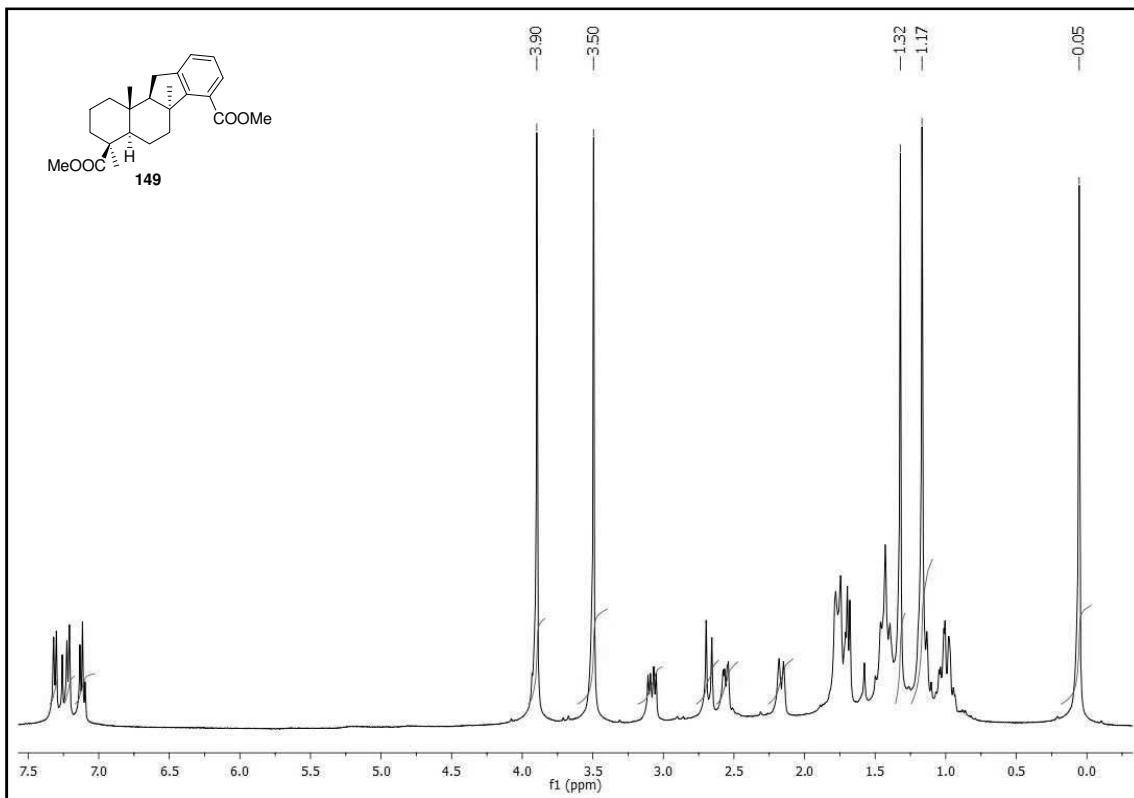
Espectros



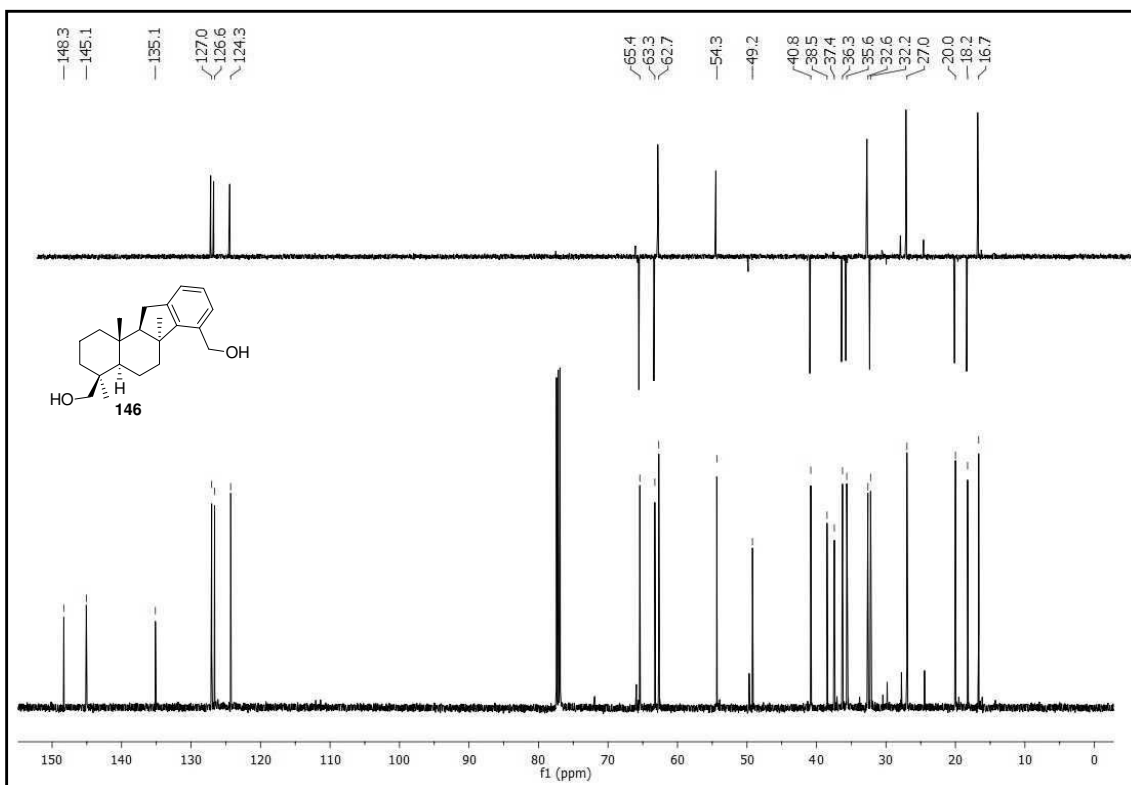
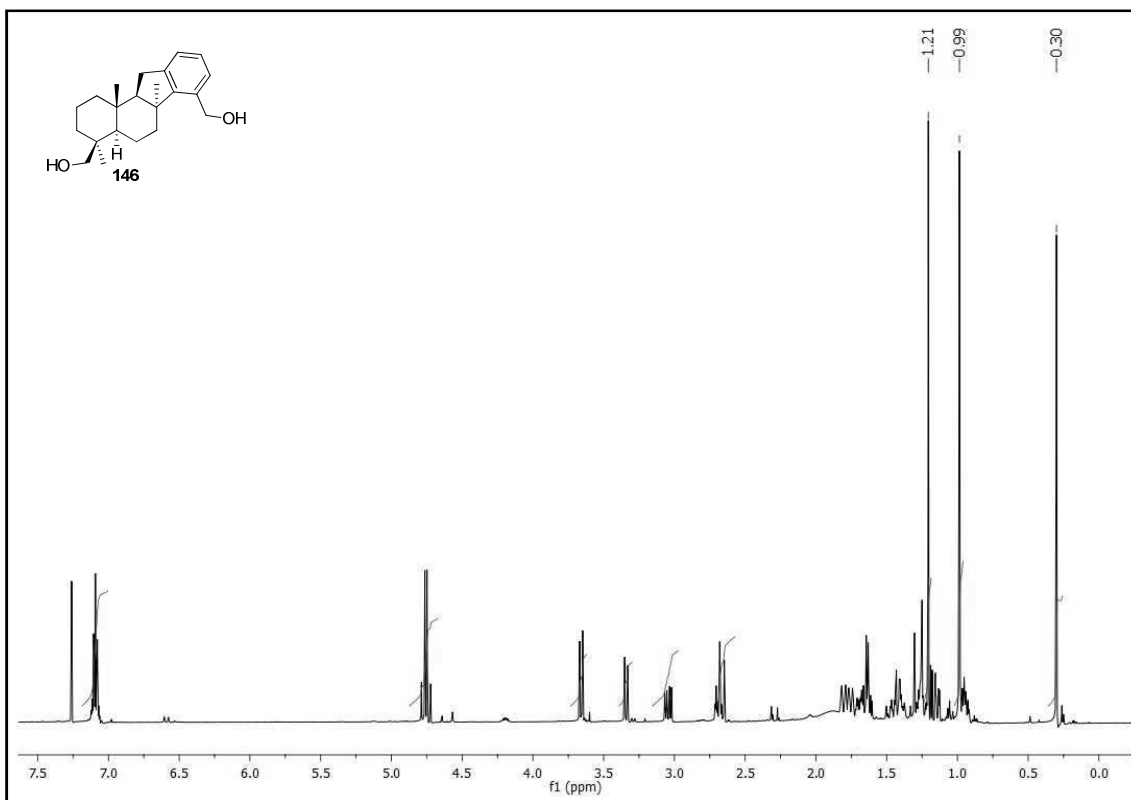


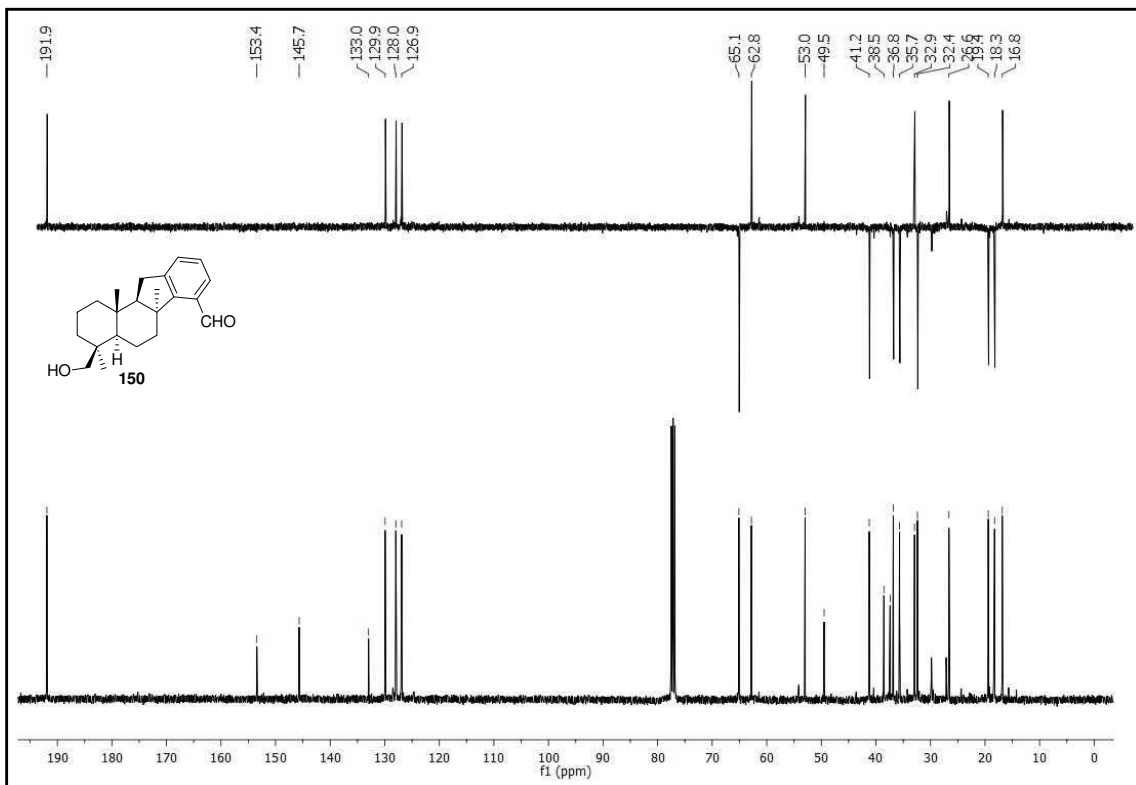
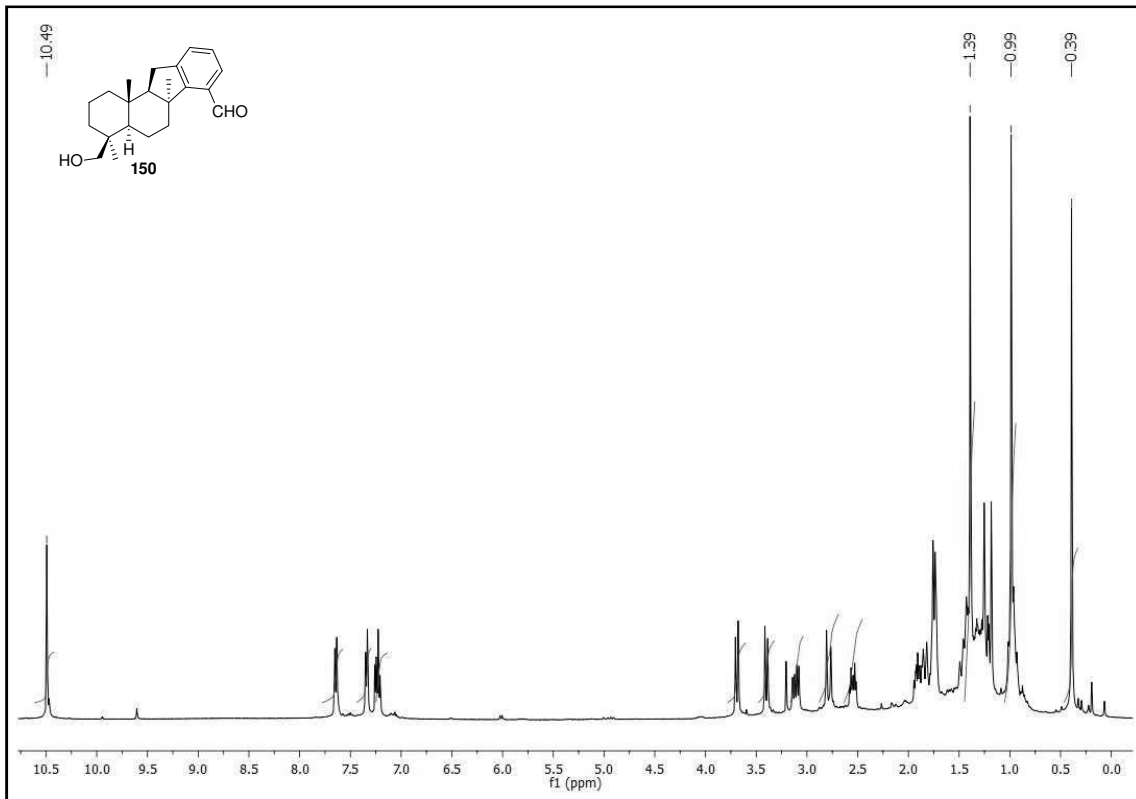
Espectros



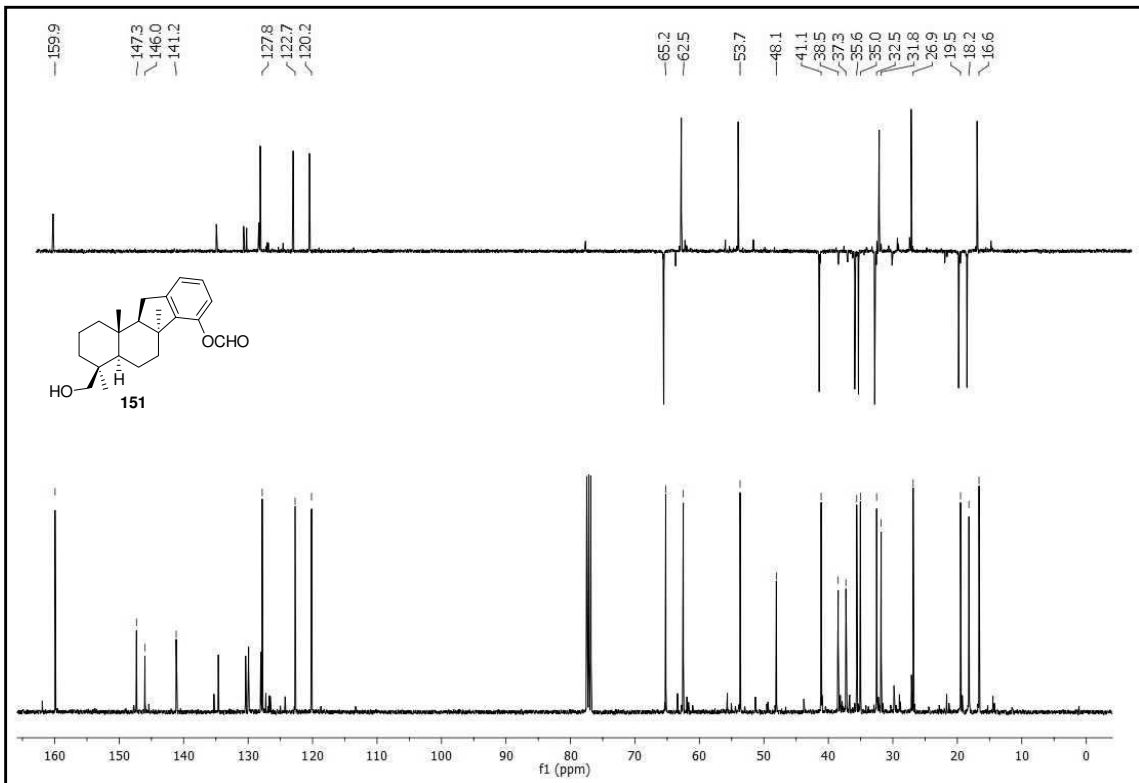
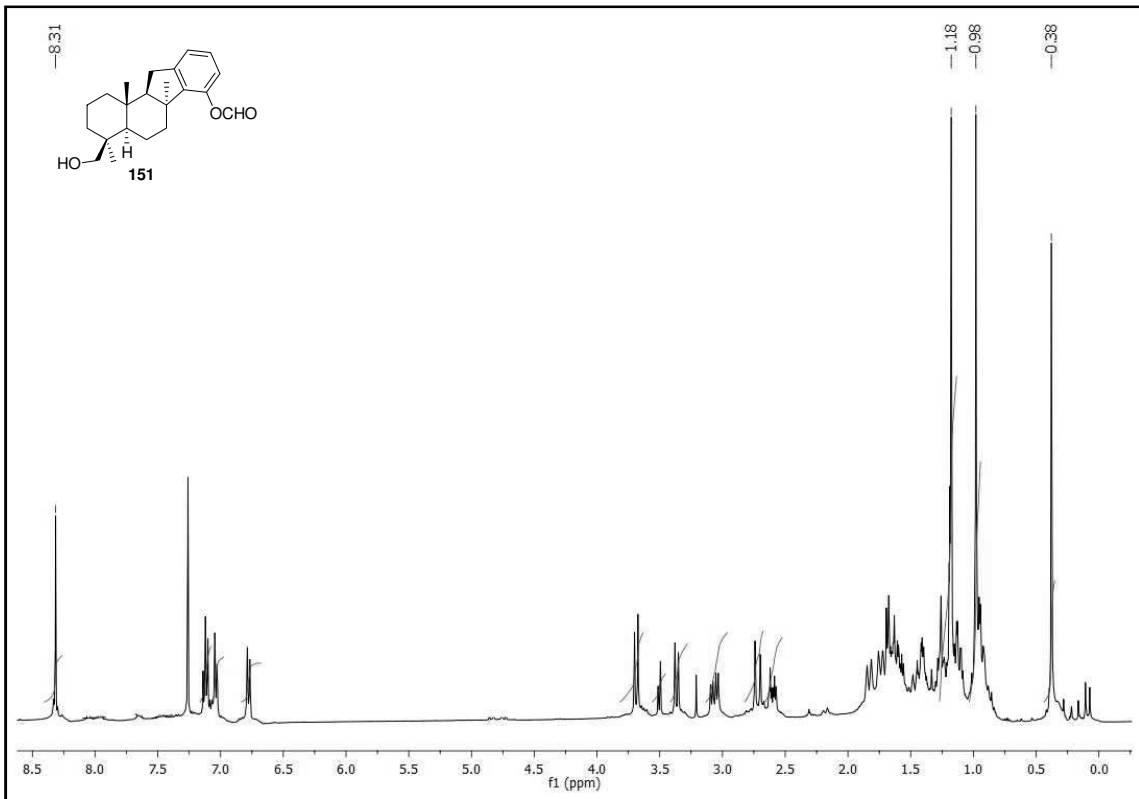


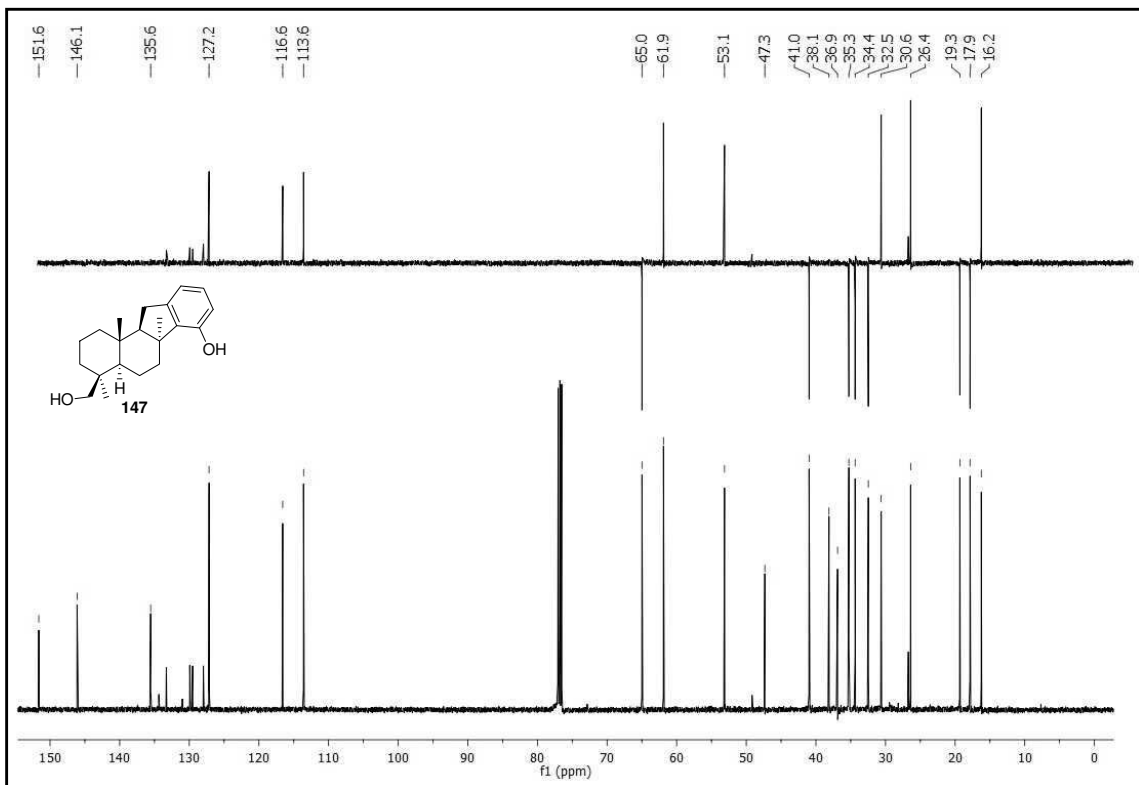
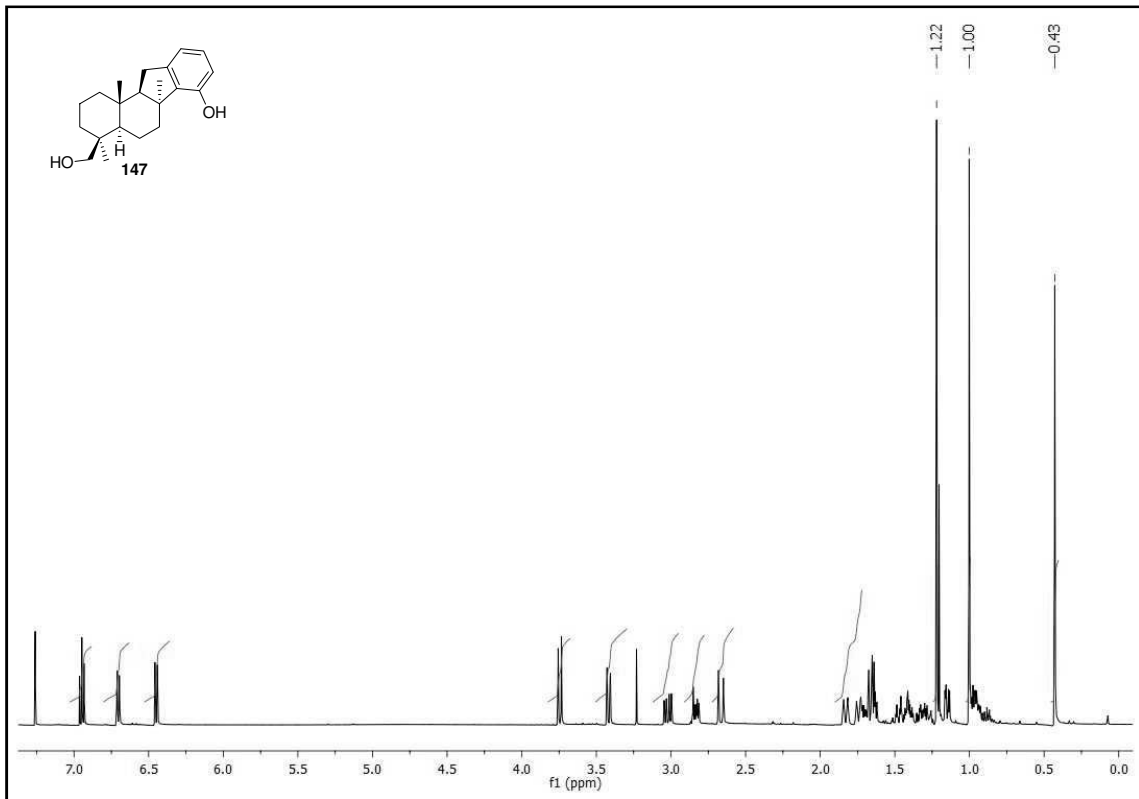
Espectros



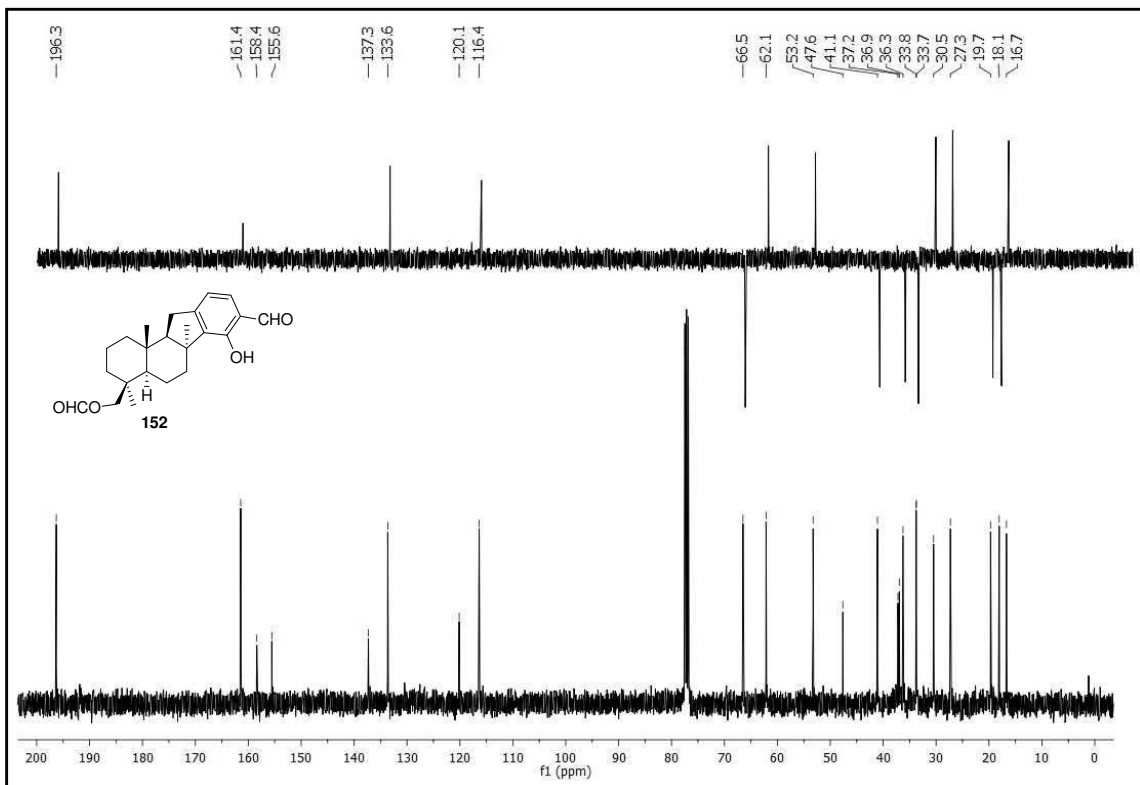
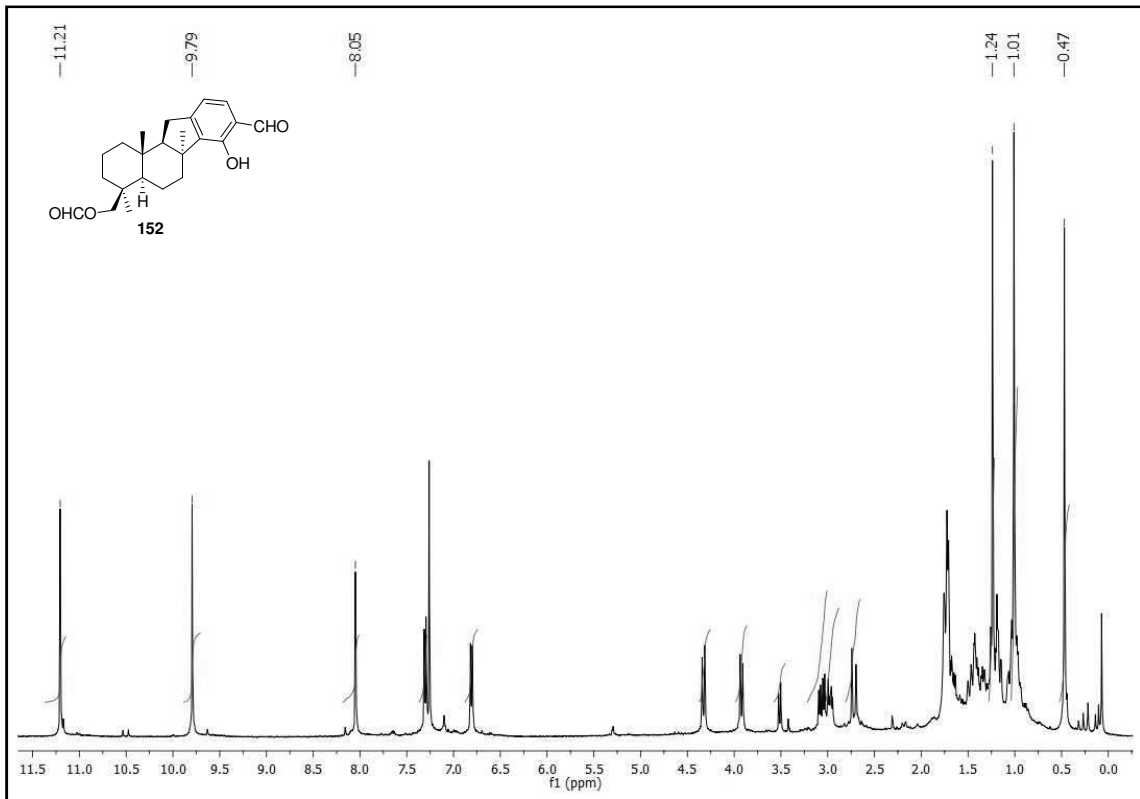


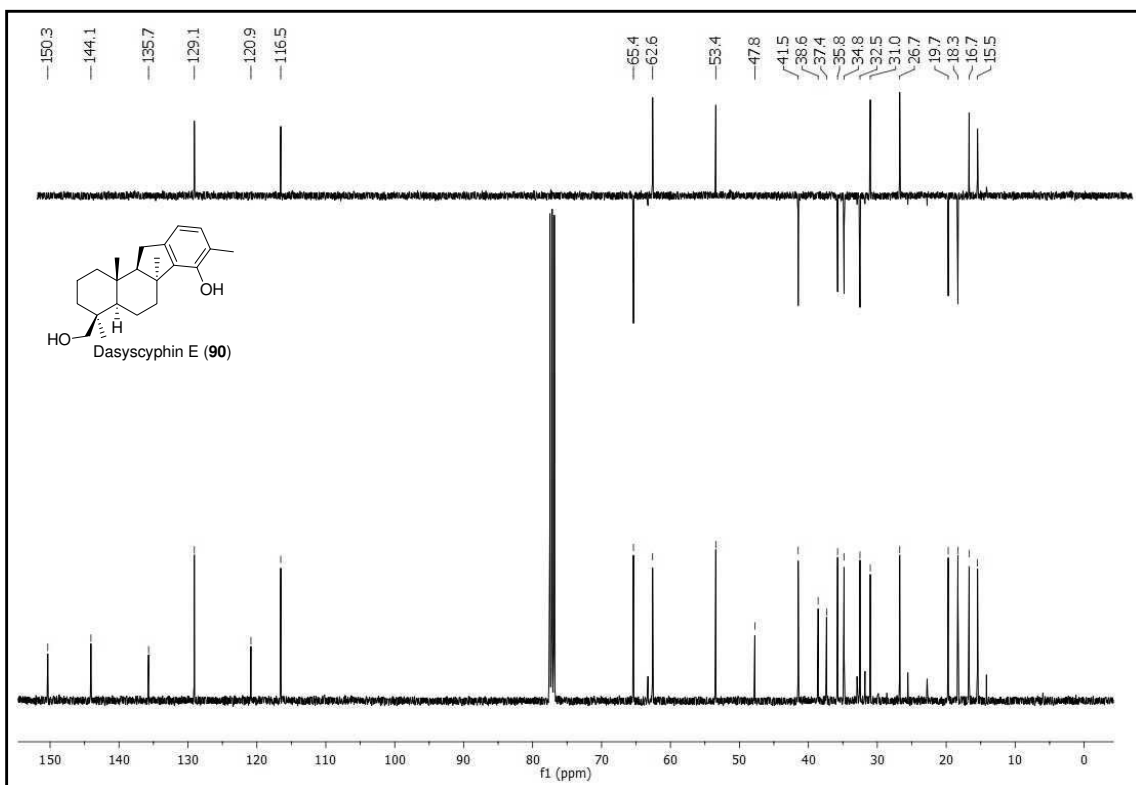
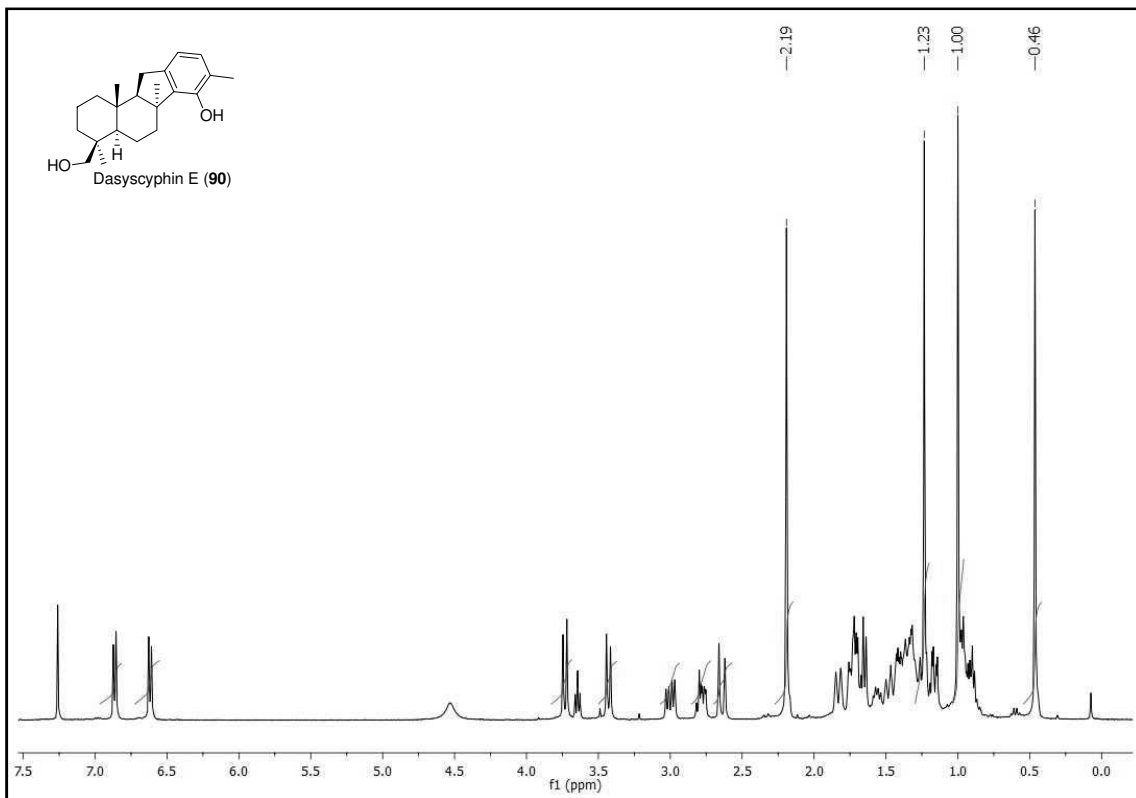
Espectros



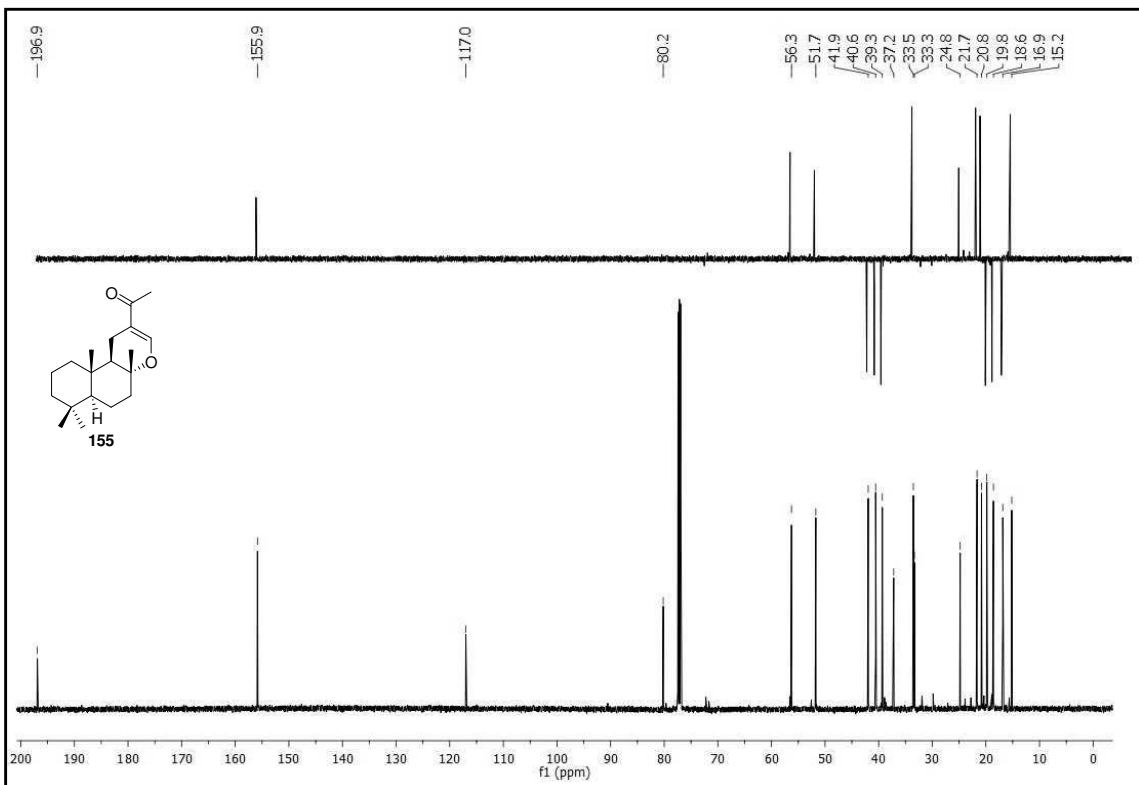
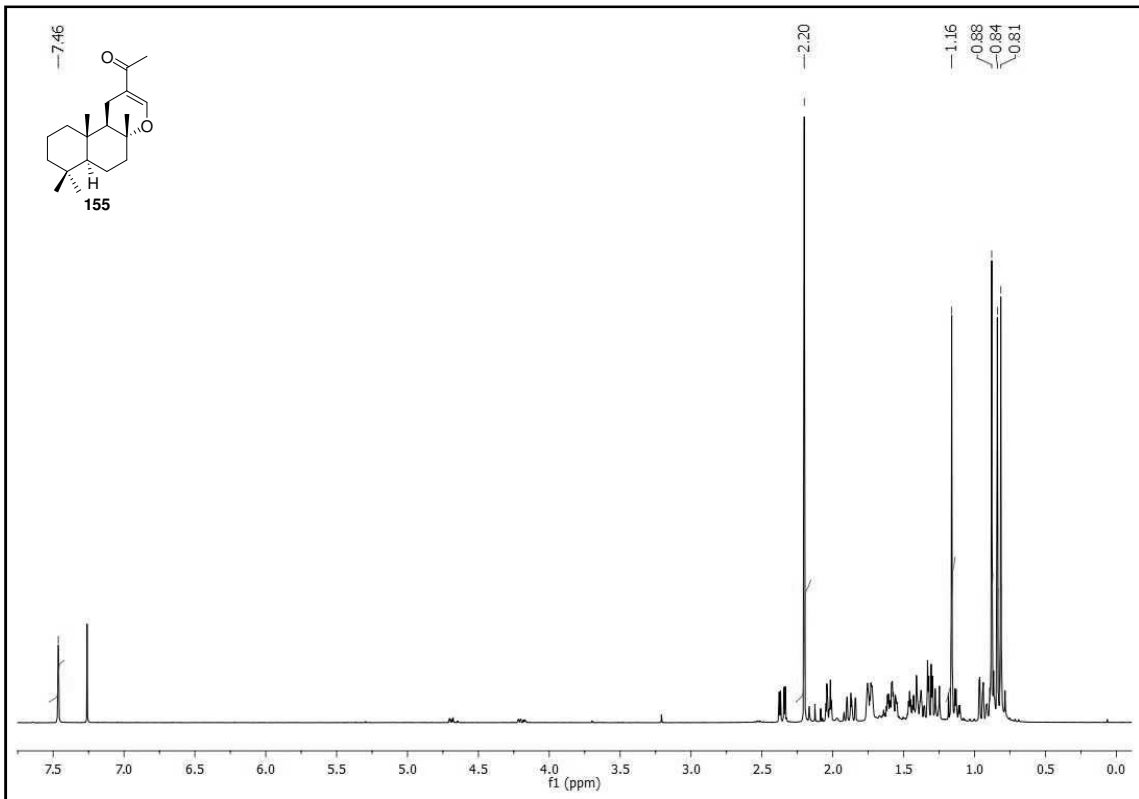


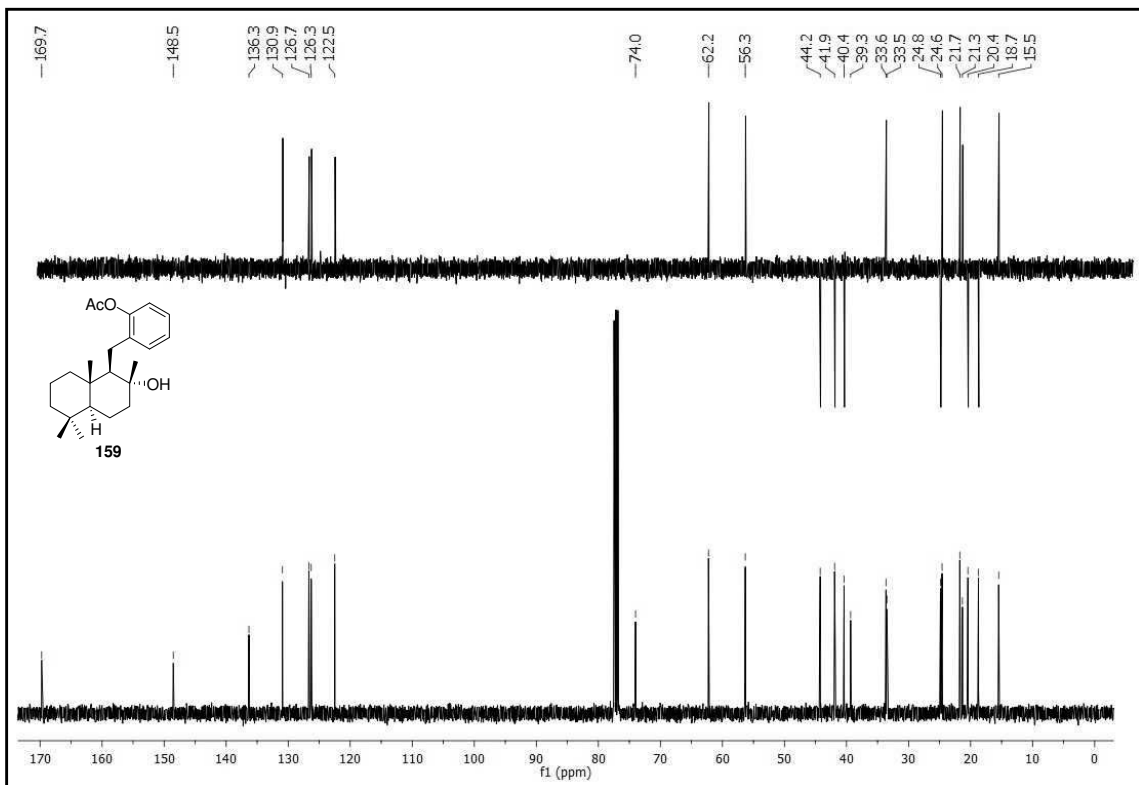
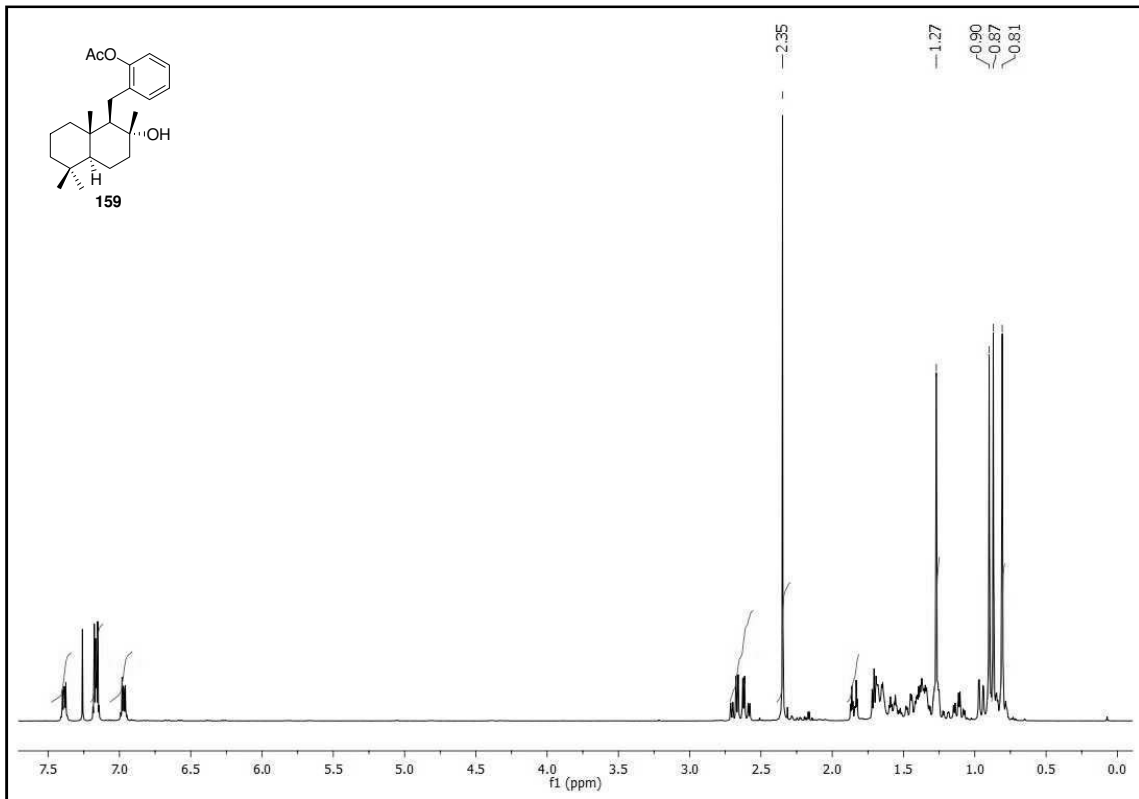
Espetros



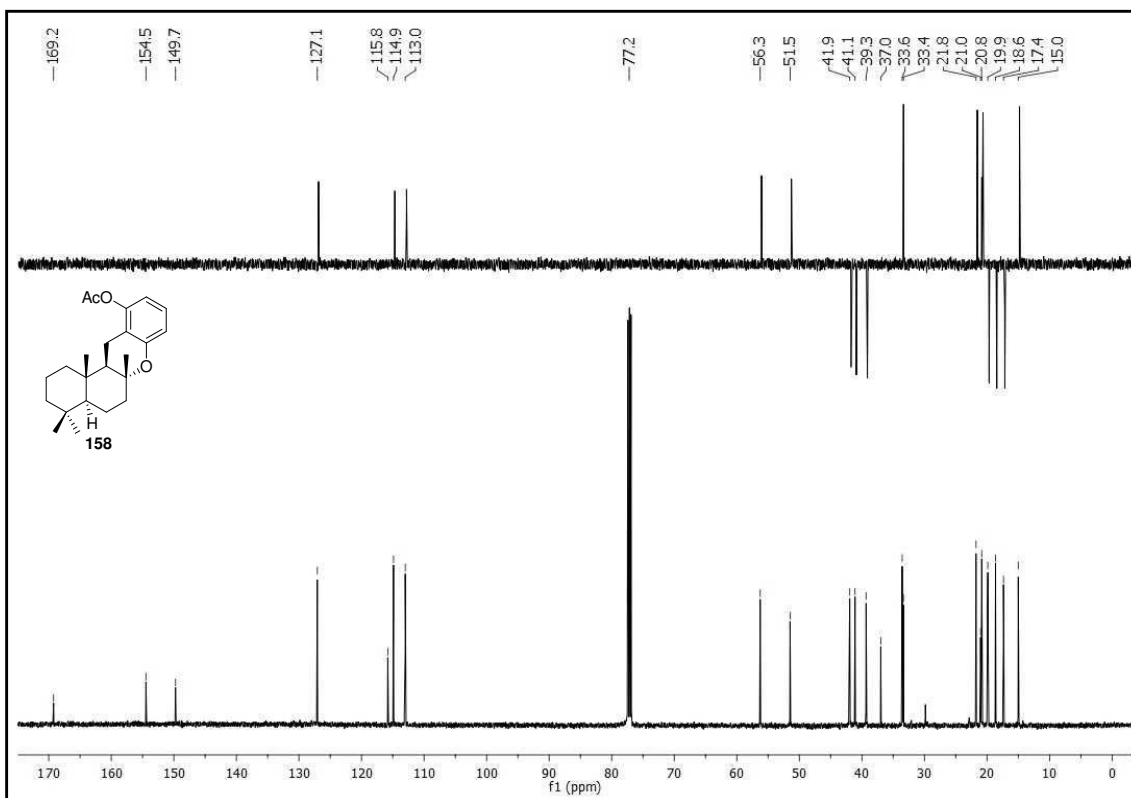
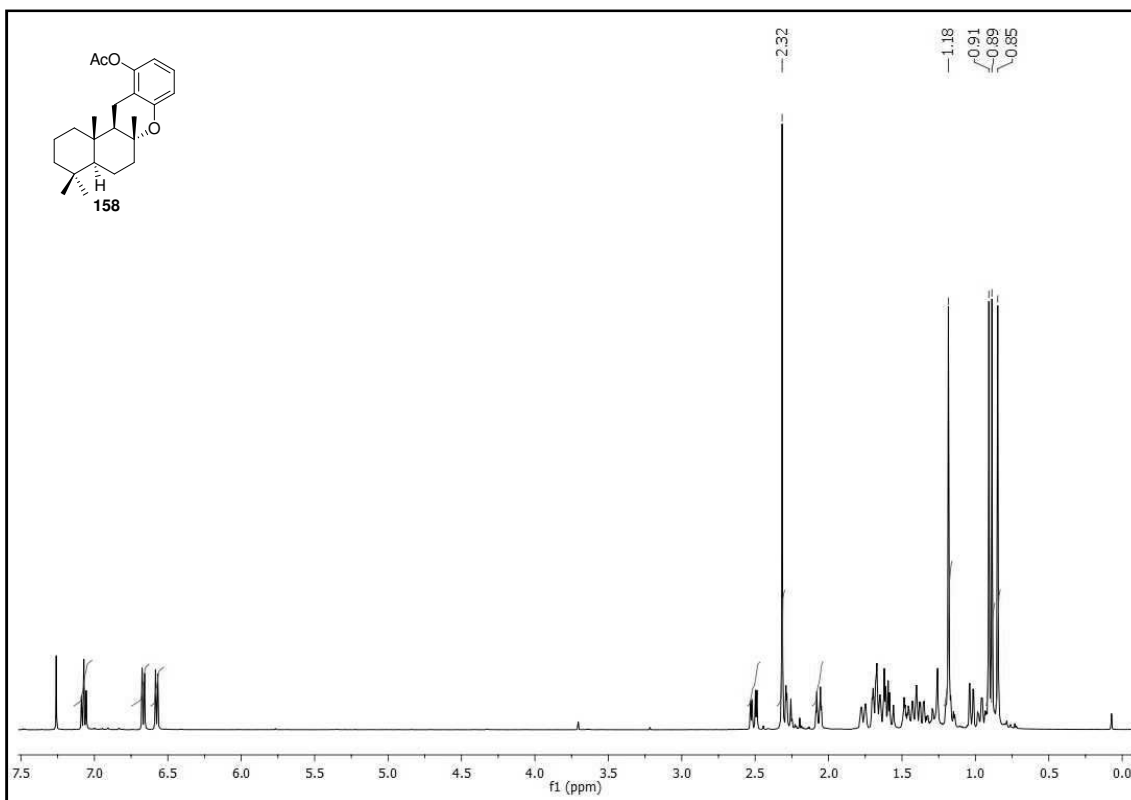


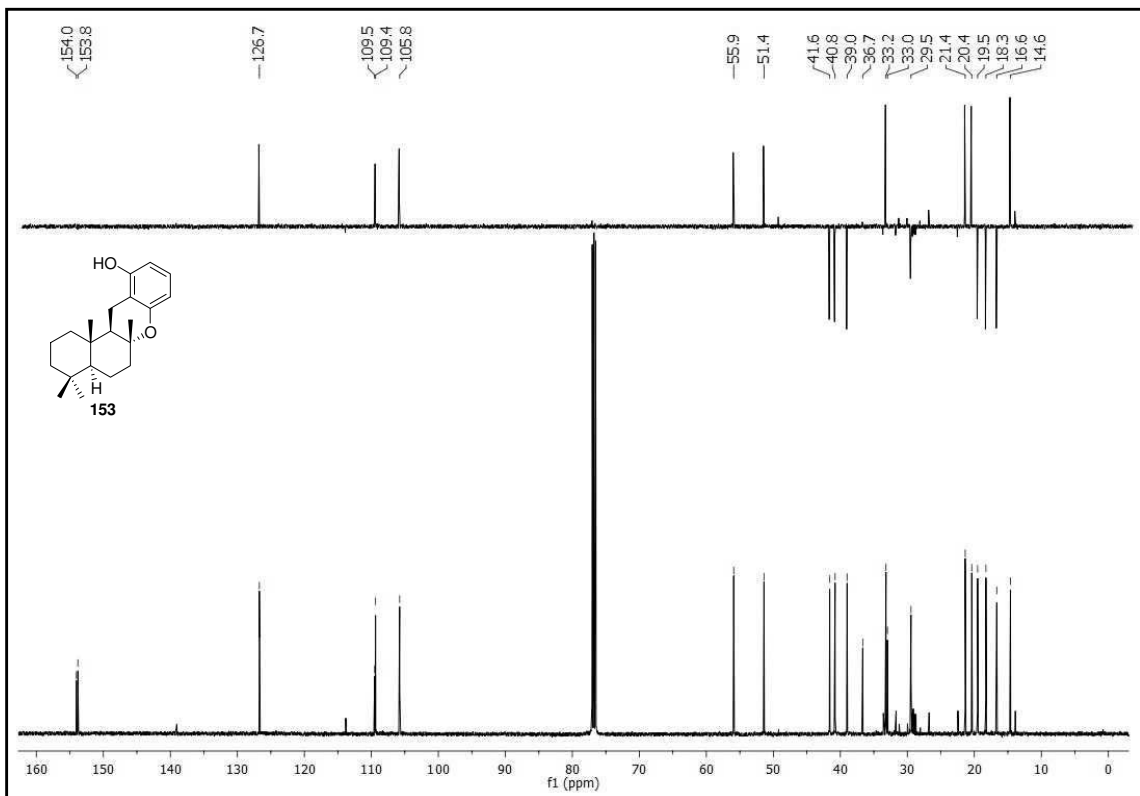
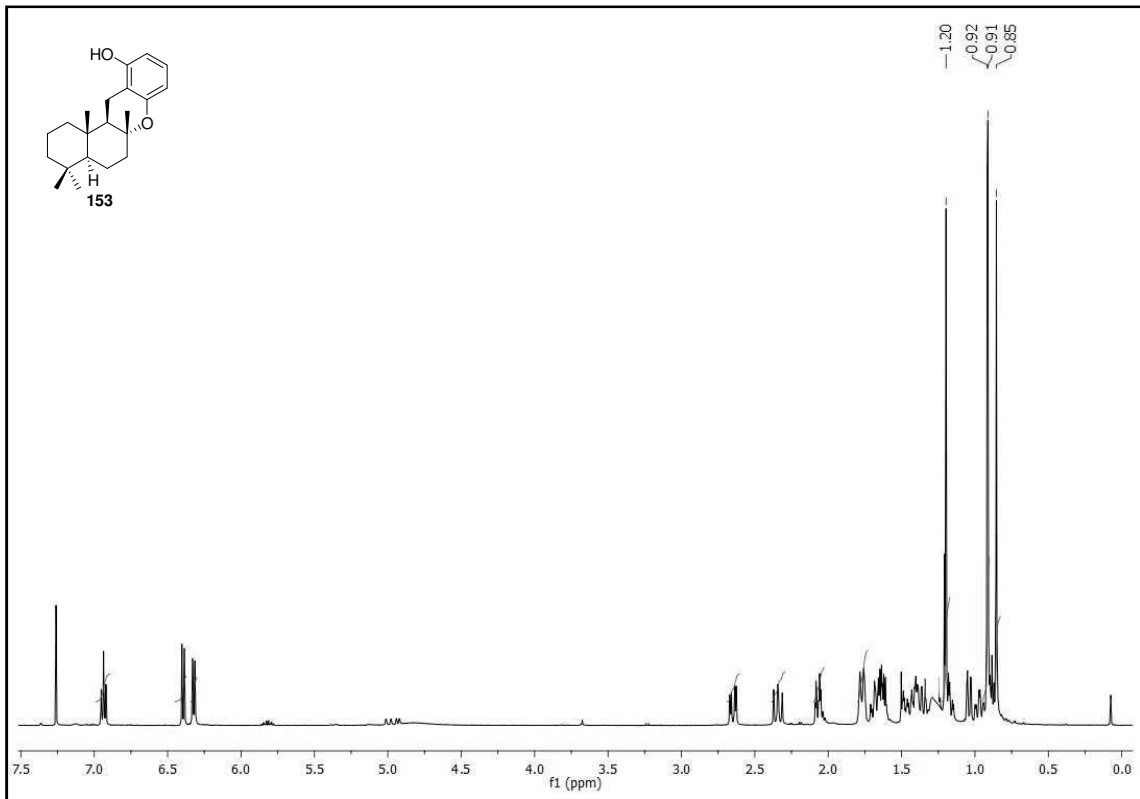
Espectros



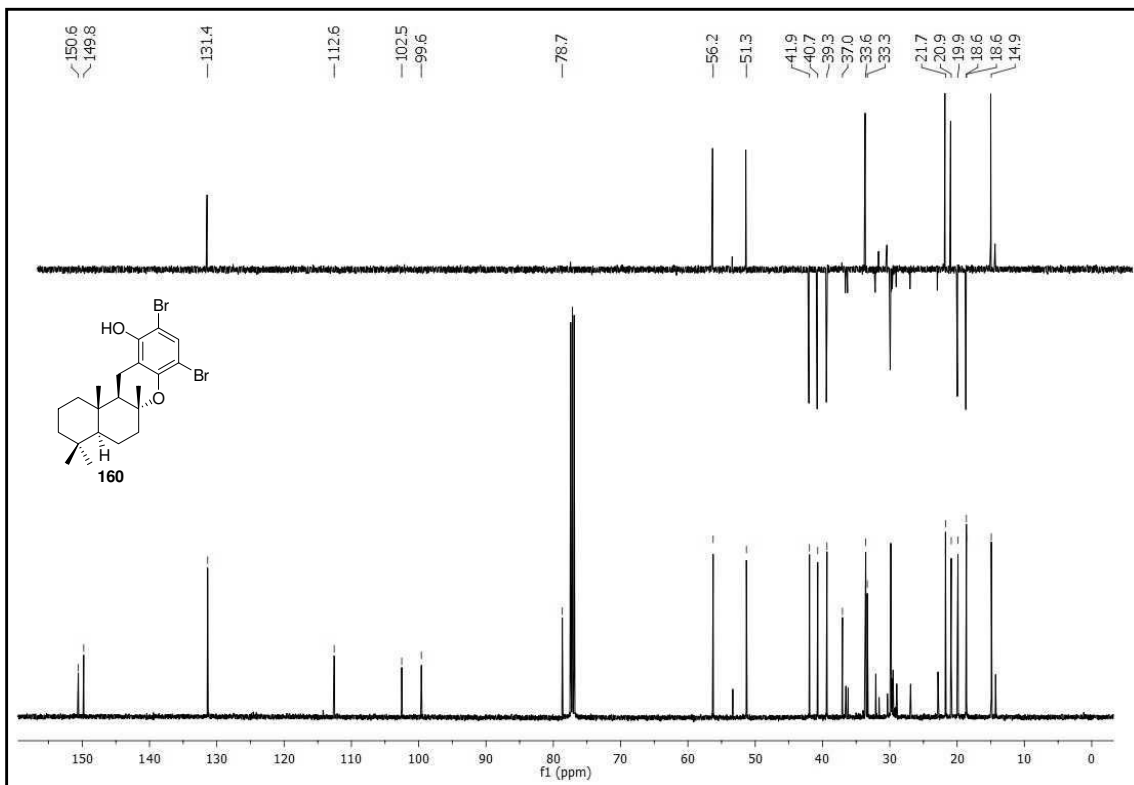
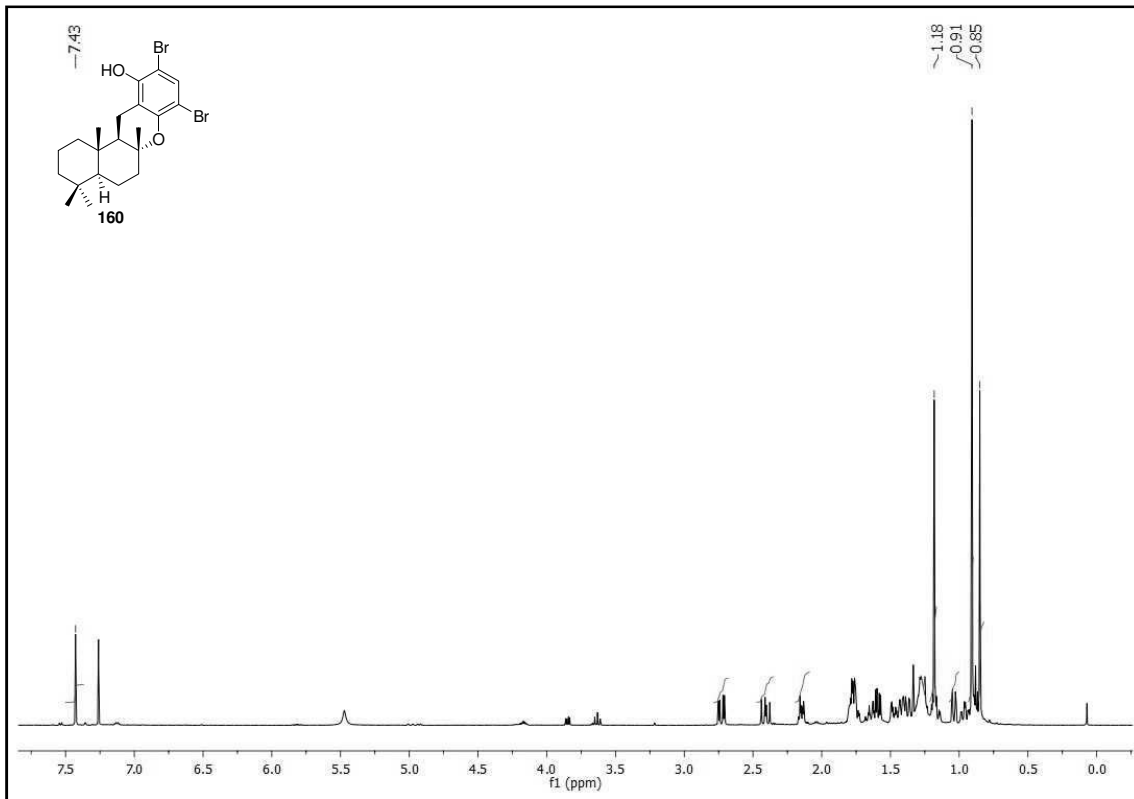


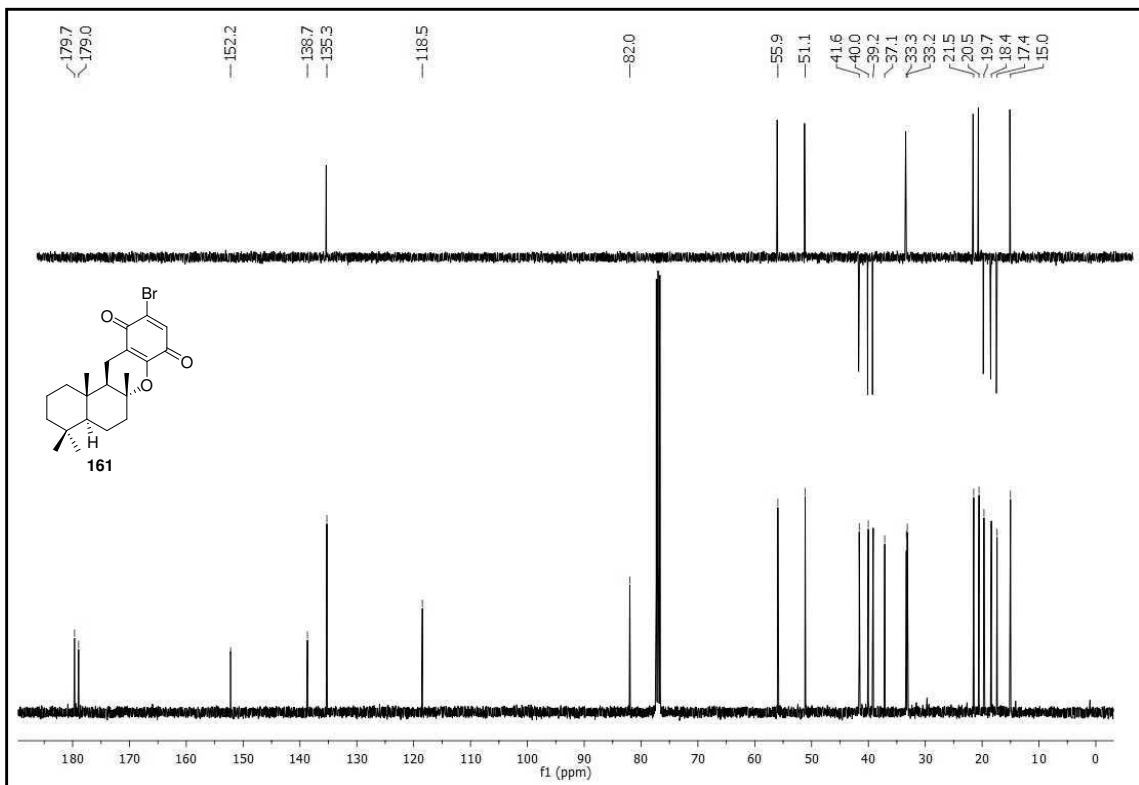
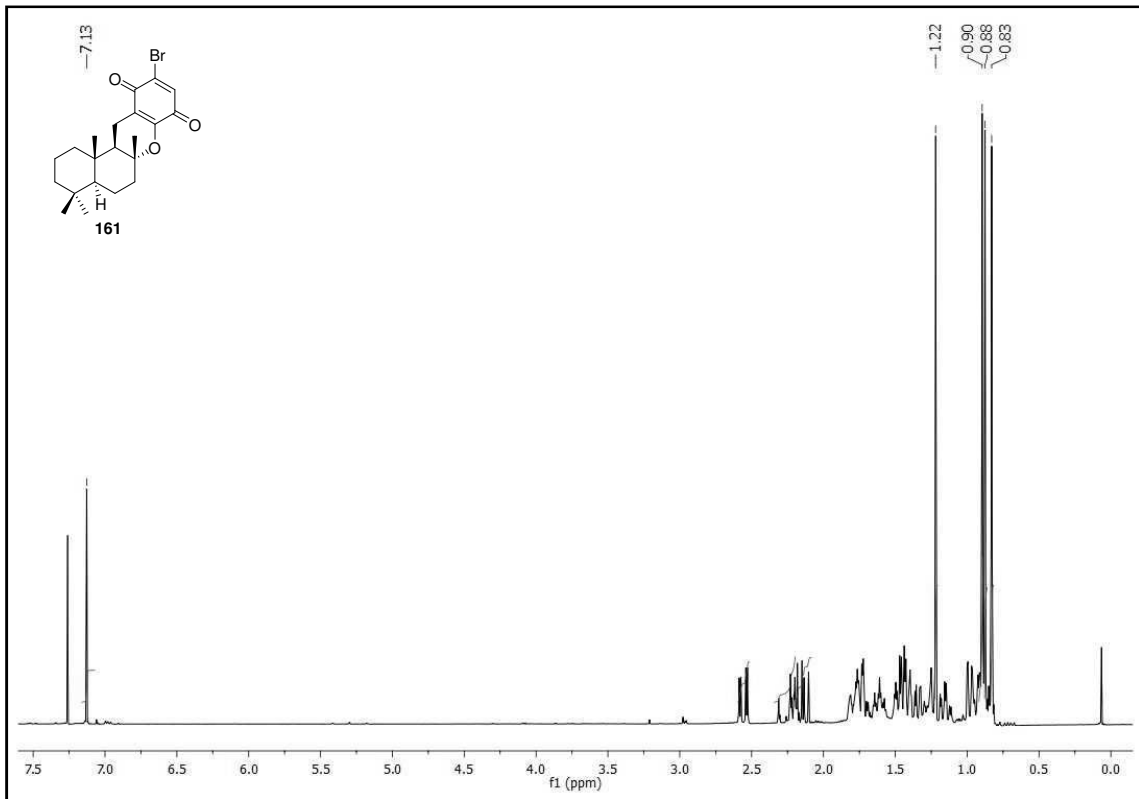
Espectros



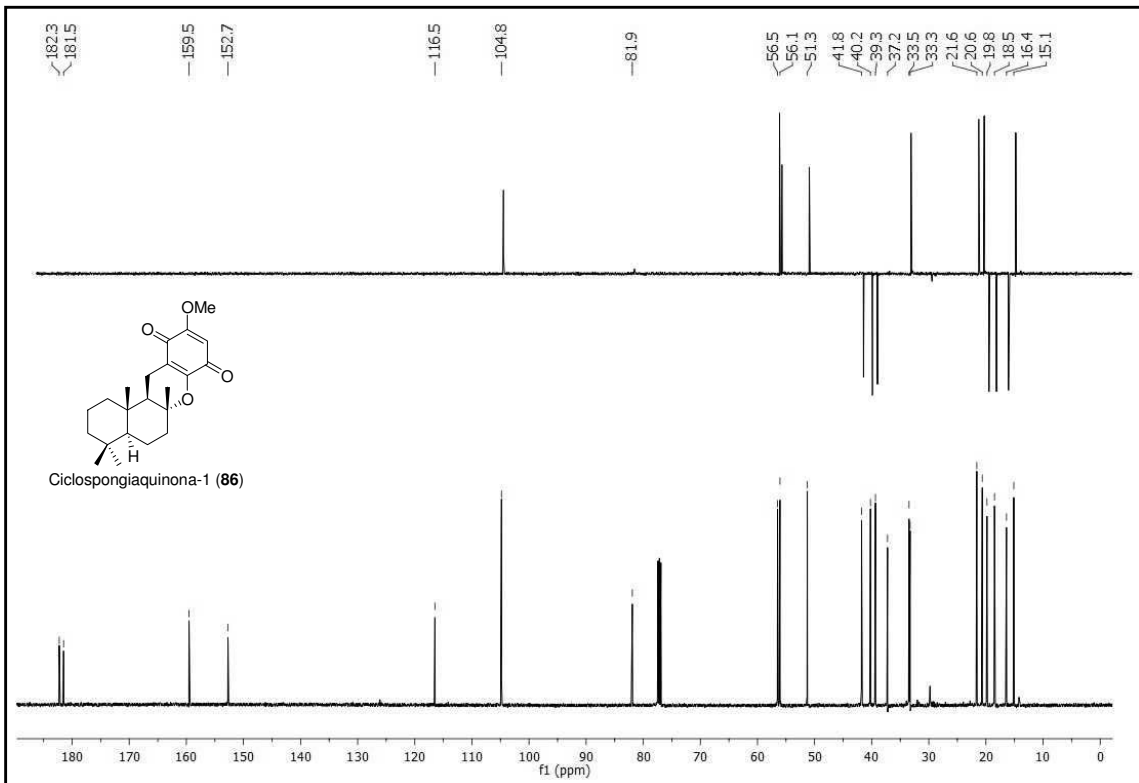
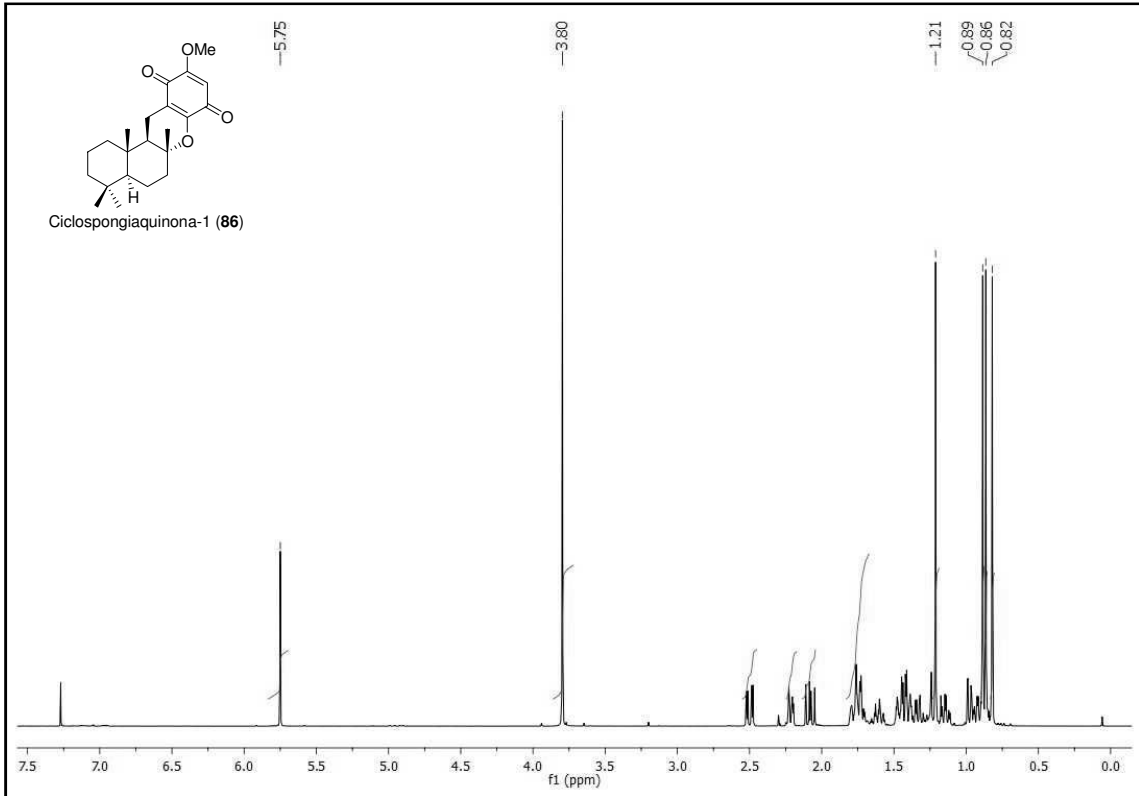


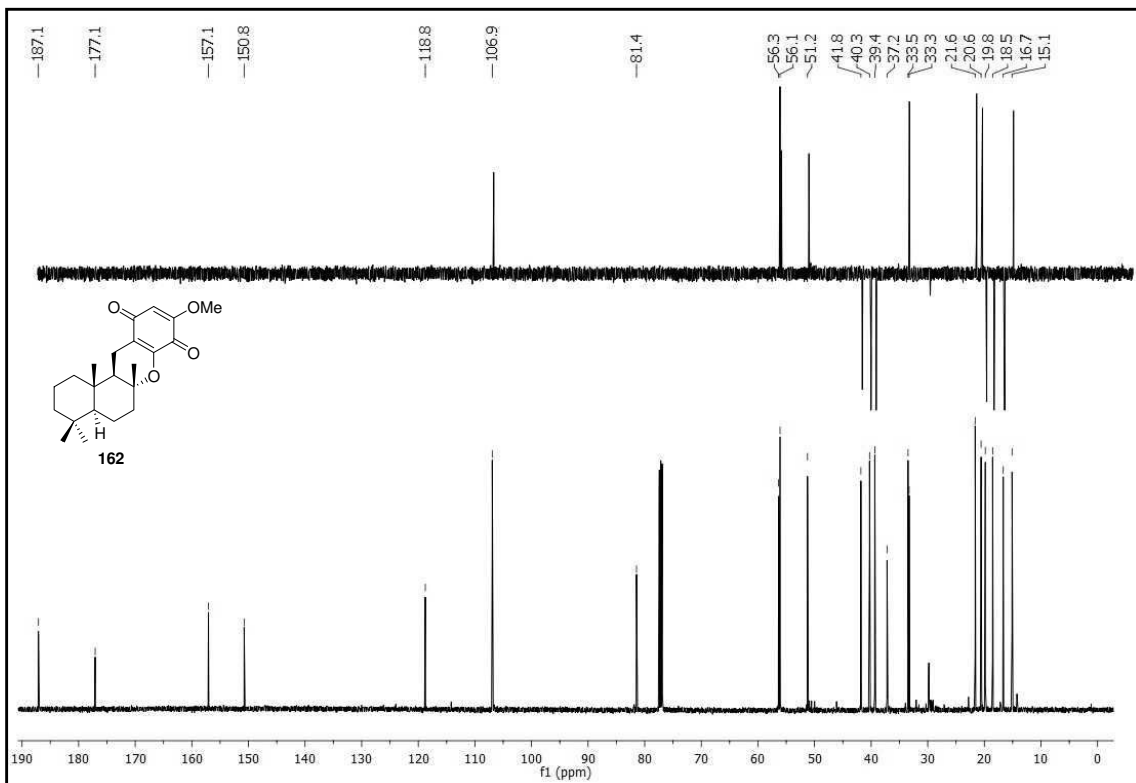
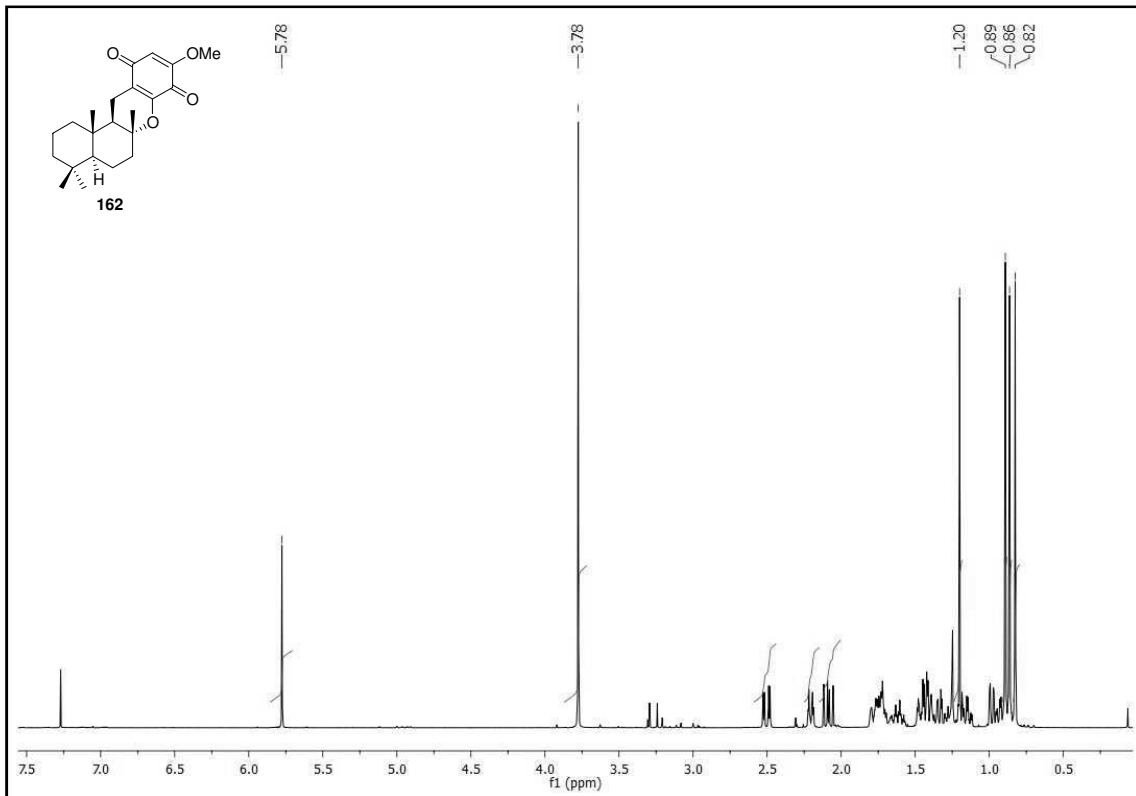
Espectros



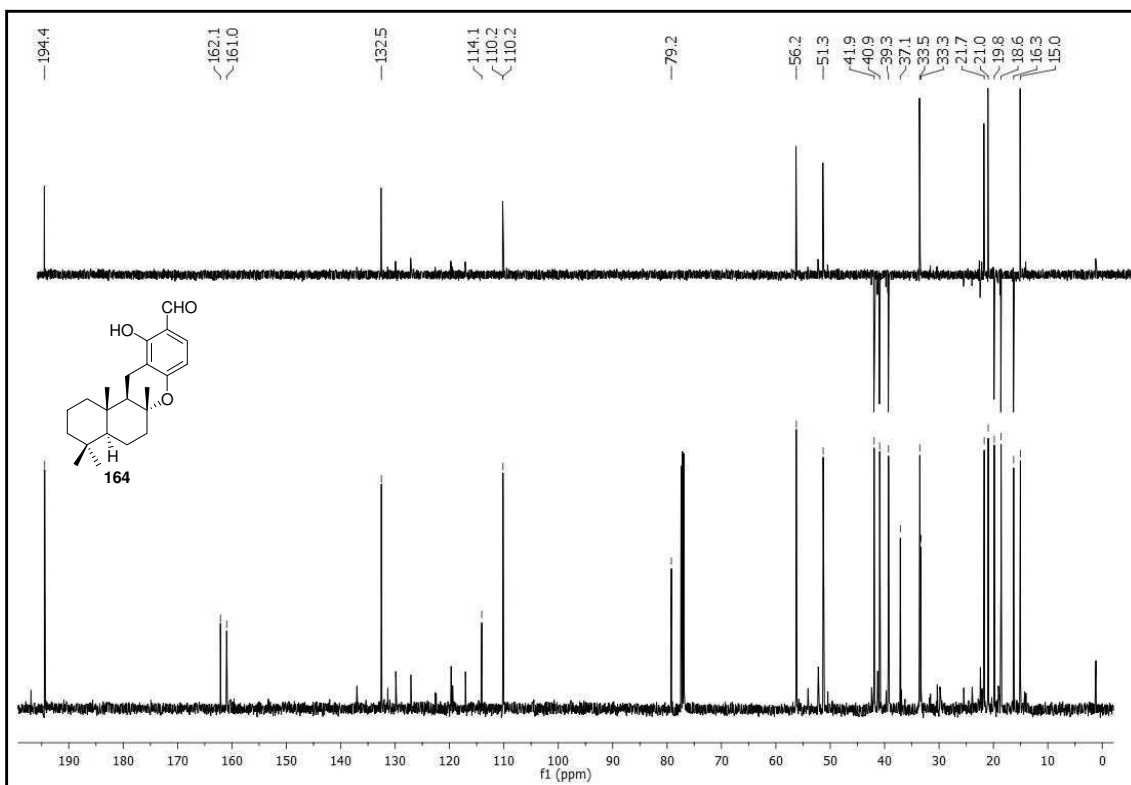
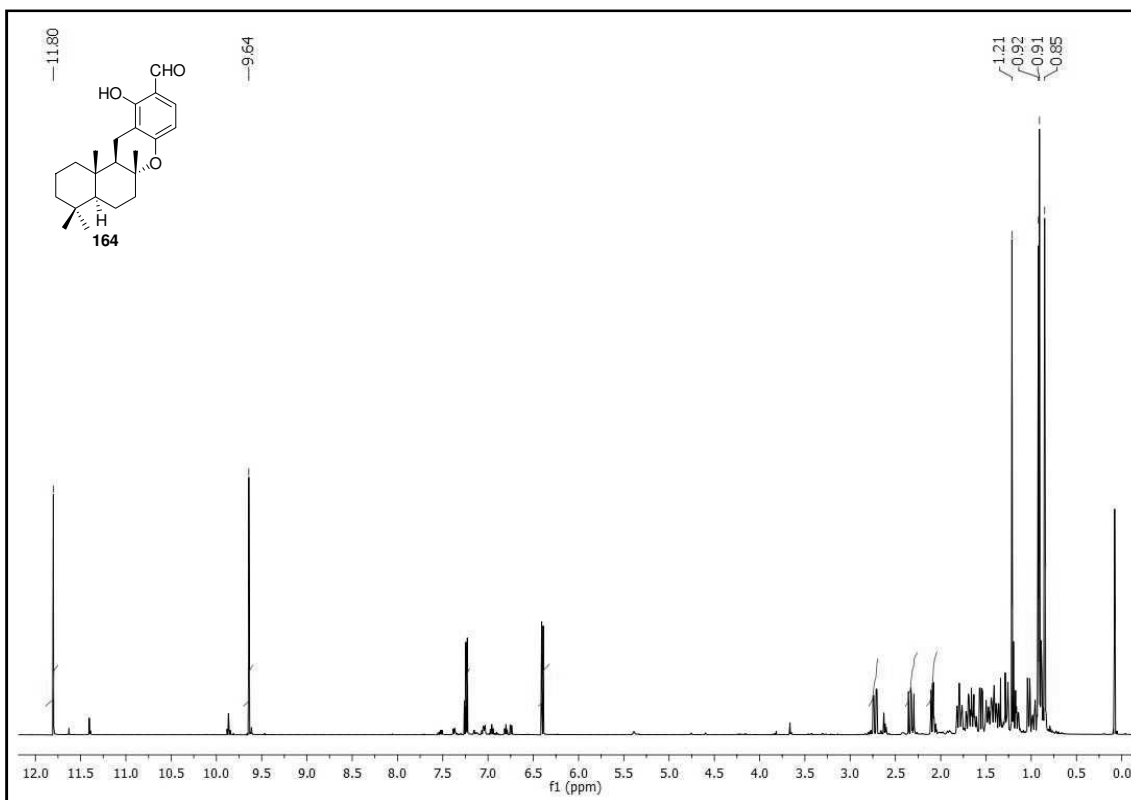


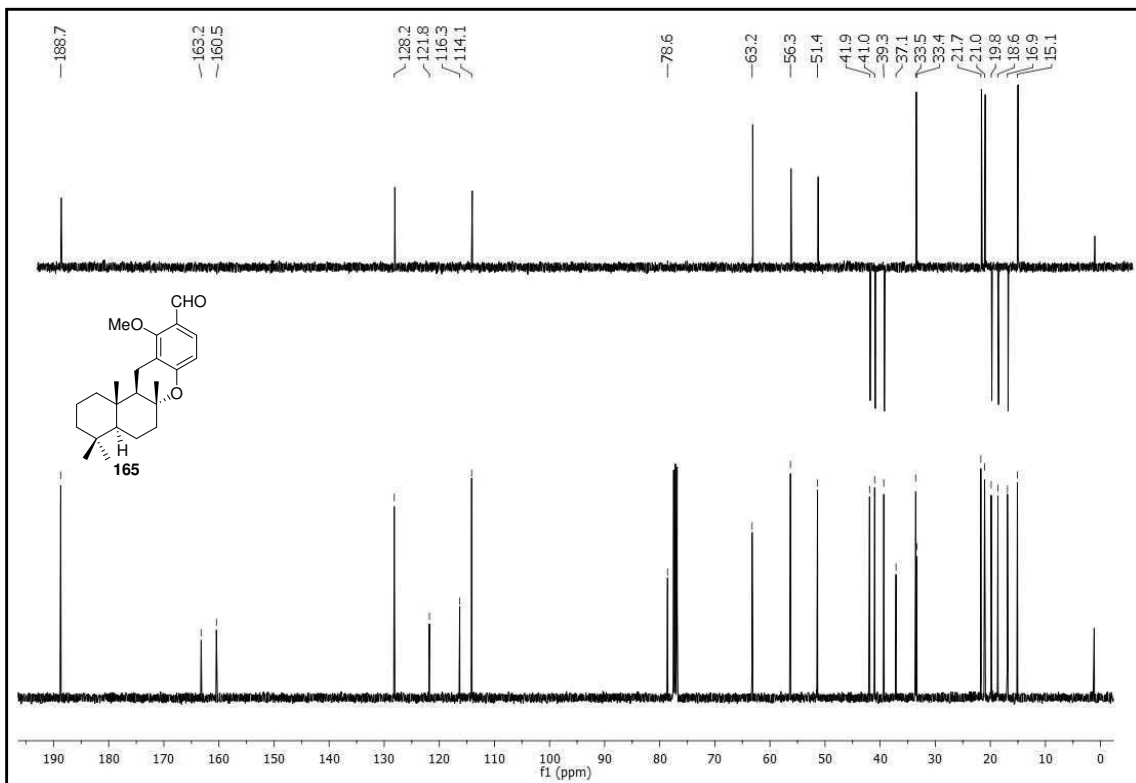
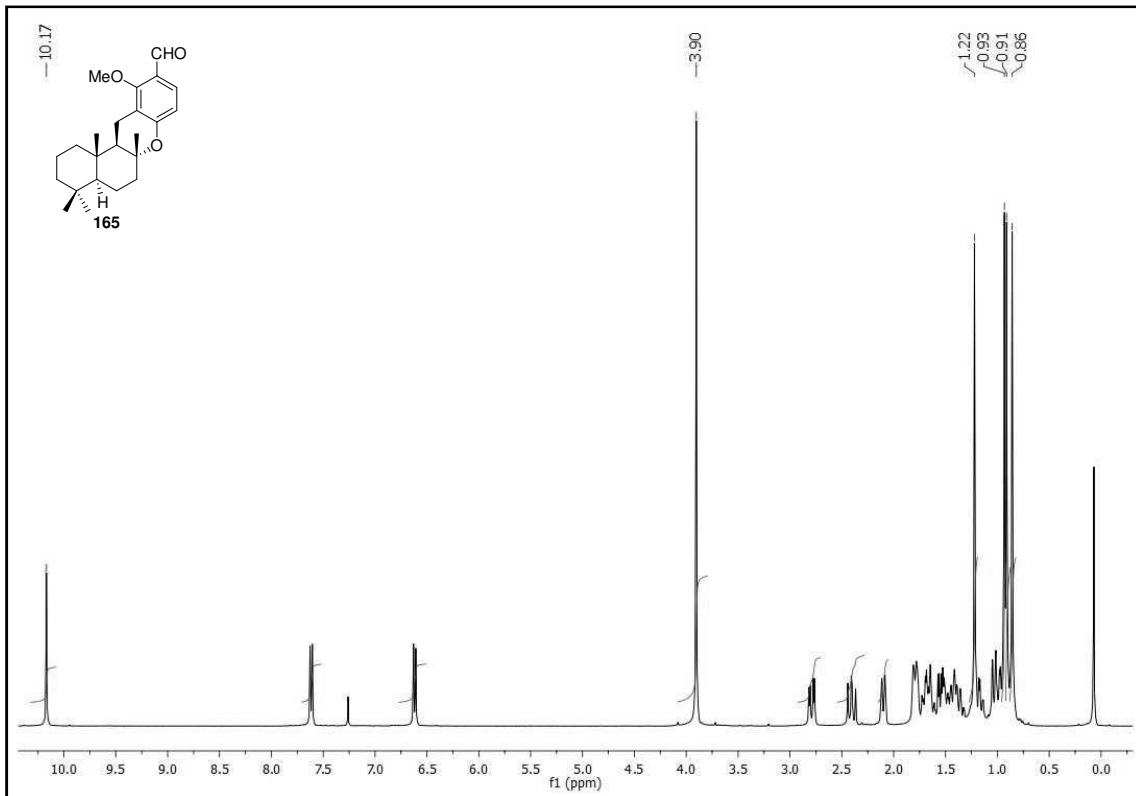
Espectros



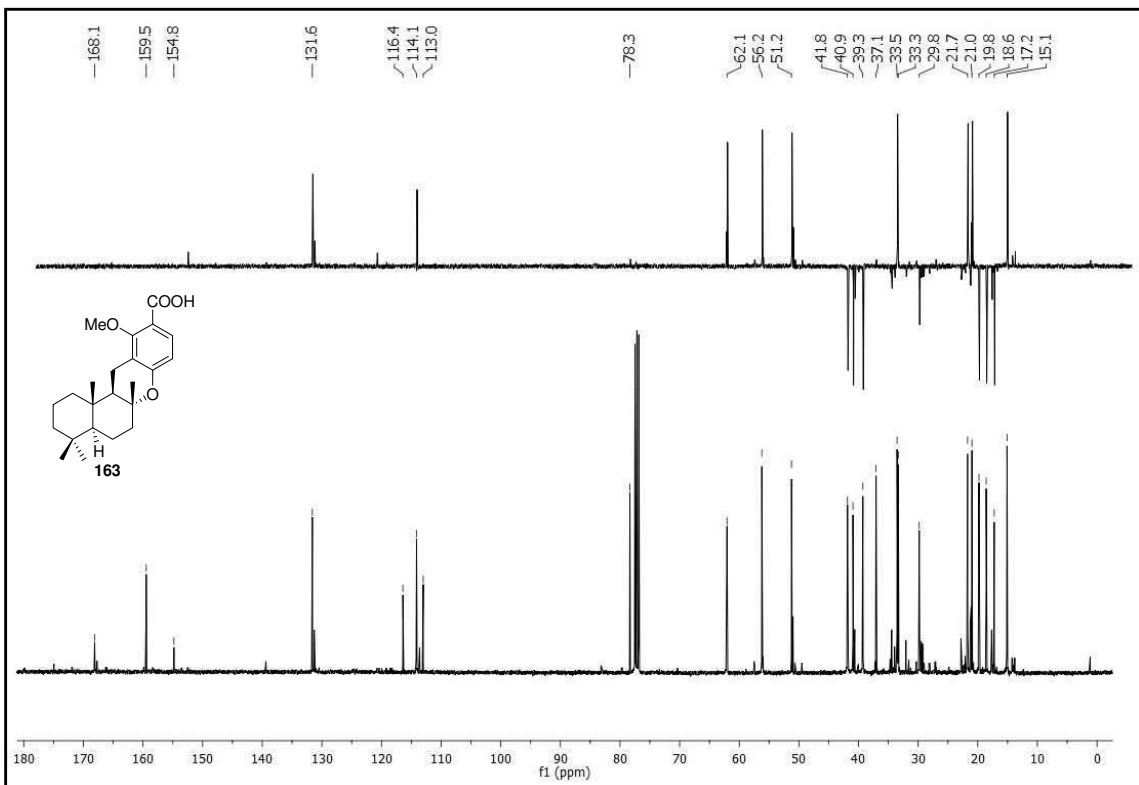
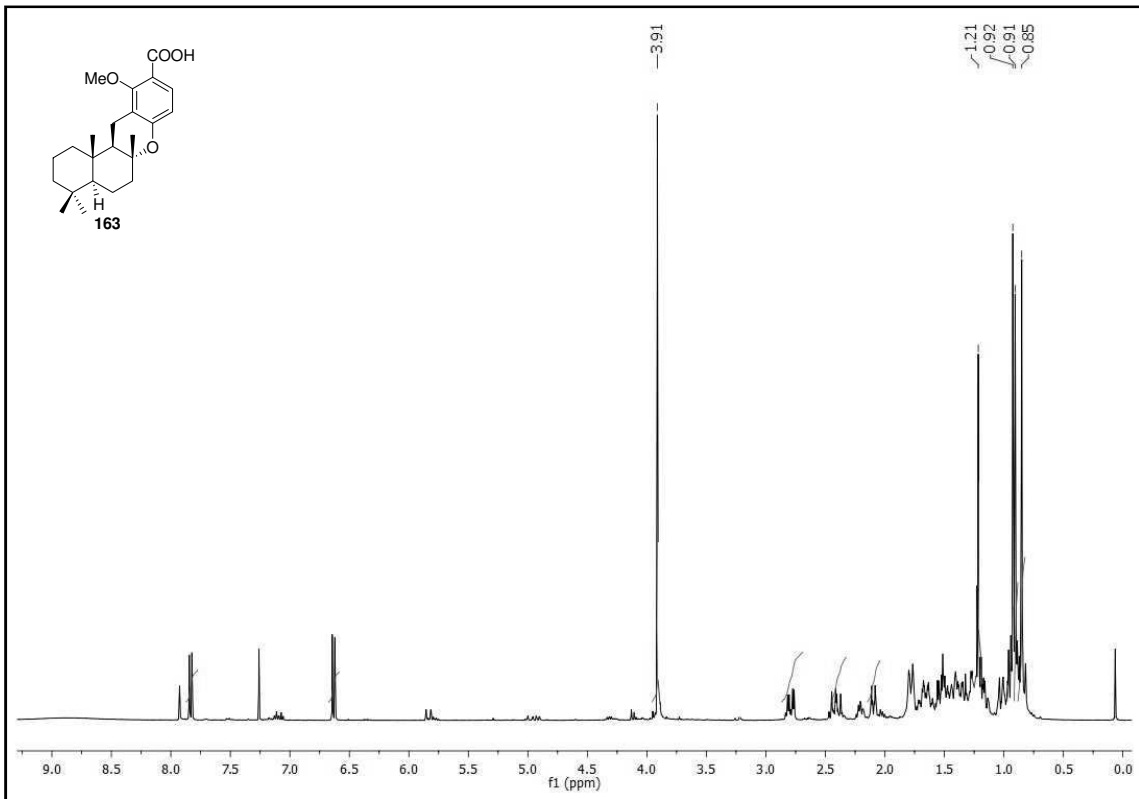


Espectros

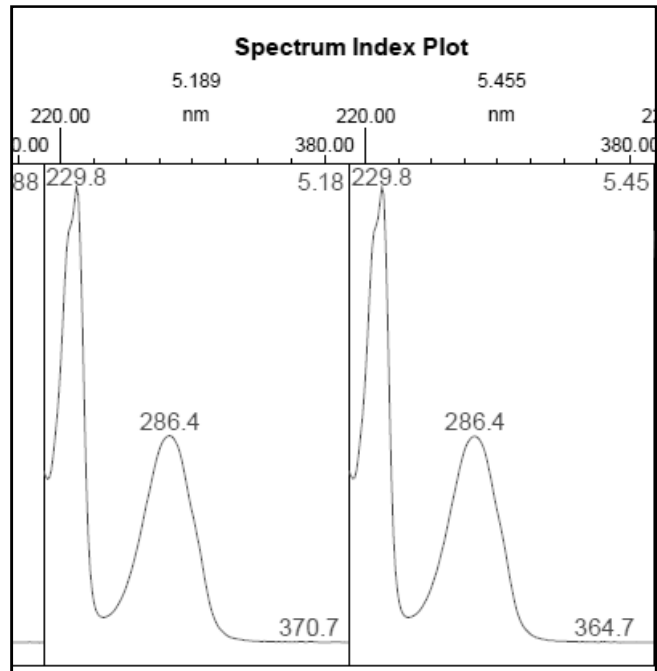
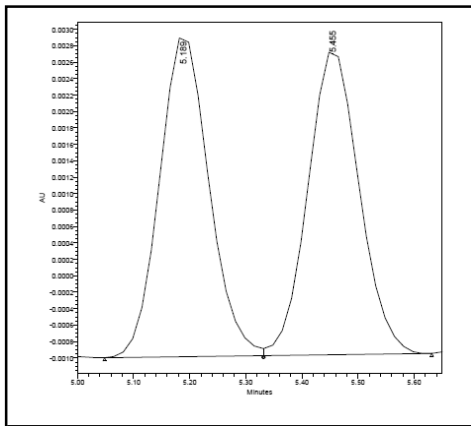




Espectros



HPLC **37c** racémico



HPLC **37c** enantiómero

