



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO BENZOFLORENO Y NUEVA METODOLOGÍA DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS α -ACETOXICARBONÍLICOS

FERMÍN JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

Tesis Doctoral

Departamento de Química Orgánica

Programa Oficial de Doctorado en Química

Granada, 22 de septiembre de 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Fermín Jiménez Rodríguez
ISBN: 978-84-9163-391-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/47835>

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



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

**ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON
ESQUELETO BENZOFLUORENO Y NUEVA METODOLOGÍA DE
PREPARACIÓN DE DERIVADOS α -ACETOXICARBONÍLICOS**

Tesis doctoral para aspirar al grado de Doctor en Química con

Mención Internacional presentada por:

FERMÍN JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

Bajo la dirección de los doctores:

Enrique J. Álvarez-Manzaneda Roldán

Rachid Chahboun Karimi

GRANADA, 22 DE SEPTIEMBRE DE 2017

**ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO
BENZOFLUORENO Y NUEVA METODOLOGÍA DE PREPARACIÓN DE
DERIVADOS α -ACETOXICARBONÍLICOS**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

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

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO BENZOFLUORENO Y NUEVA METODOLOGÍA DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS α -ACETOXICARBONÍLICOS” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por el Licenciado **Fermín Jiménez Rodríguez** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, 4 de Septiembre de 2017

Fdo: Fermín Jiménez Rodríguez

Los directores de la Tesis:

Dr. D. Enrique Álvarez-Manzaneda Roldán

Dr. D. Rachid Chahboun Karimi

Catedrático de Química Orgánica de la
Universidad de Granada

Profesor Contratado Doctor de Química
Orgánica de la Universidad de Granada

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Fermín Jiménez Rodríguez**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Enrique J. 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.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 4 de Septiembre de 2017

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*; Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed

Esta Tesis doctoral ha sido realizada gracias a una beca predoctoral (FPU 12/01726) 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

He de mostrar mi agradecimiento en primer lugar a los directores de esta Tesis. Gracias a vuestro esfuerzo y sacrificios todo esto ha sido posible. A ti, Enrique, por la formación que he recibido por tu parte en los primeros cursos de carrera y por abrirme las puertas del grupo de investigación desde tan temprano. Gracias también por tu completa dedicación a este grupo, por tu guía y tus consejos. También tengo palabras de agradecimiento para ti, Rachid, por tu orientación en el día a día en el laboratorio, tus incombustibles ganas de lidiar con la ciencia y por no dudar en ponerte la bata (no literalmente) para echar una mano con las reacciones, sobre todo en el empujón final de esta Tesis. No conozco a nadie con tanta pasión por la Química como tú.

Agradezco de manera especial a las personas con las que más tiempo he pasado en estos últimos años, mis compañeros de laboratorio: Pepo, Rubén, Hanane, Ettahir, Alí, M^a José, Juany, Ko Ko, Fidel, Vicente, Jessica, Houda, Soumicha, Atún, Wasima y Mustapha. De todos he aprendido algo y con muchos de ellos he entablado una amistad que perdurará con los años. Gracias a Antonio y Pili. Hemos pasado mucho tiempo espalda contra espalda y eso hace que se compartan muchos momentos más allá de los de la química propiamente dichos. Sin olvidar a los técnicos de laboratorio que han realizado sus prácticas con nosotros echándonos una mano. En especial a Marina y Sergio, por su gran trabajo, sus ganas de aprender y su buen rollo en el laboratorio.

A todas las personas que han ayudado en la determinación estructural: Alí y Laura de Resonancia Magnética Nuclear por la realización de tantos espectros y su disponibilidad siempre que hemos necesitado su ayuda. Gracias a José Miguel por la realización de los espectros de masas y, en especial, a Antonio por realizar la interpretación de los Rayos X con tanta celeridad.

A mis compañeros de fatigas en la carrera. Han sido muchos madrugones, clases, trabajos, exámenes, prácticas interminables y alguna que otra fiesta para ser lo que queríamos ser: Químicos. Siempre os recordaré: Vivo, Lucía, Leo, Esther, Sabri, Cristina, Sese, Sonia, Vero y Tamara, que además actuó como catalizador para que conociera a Beatriz. Siempre te estaré eternamente agradecido.

Agradecimientos

Gracias a los que siempre estáis ahí, aunque os dedique tan poco tiempo: Amigos. He de daros las gracias y pedir os perdón a partes iguales. Este mundo no entiende de horarios y sin querer os he descuidado bastante, aunque pienso recuperar ese tiempo perdido. Gracias Bea, Sergio, Ana, Juanjo, Manzano, Palmira, Gema, Oru, Uti, Jaime, amigos del “pirzo” ...

Gracias también, Sergio, por la realización de la portada de esta Tesis.

Para finalizar quiero expresar mi agradecimiento más sincero a mi familia:

A mis padres, Carmen y Fermín, que tanto os habéis esforzado en sacar nuestra familia adelante. Gracias por vuestra educación, por vuestro apoyo, por tantos sacrificios y por cuidar siempre de nosotros. Gracias a vosotros soy lo que soy.

A la más joven de mi familia: Mi abuela Carmen. Eres un ejemplo a seguir para todos los que venimos detrás.

A mi hermana Carmen. Desde pequeño siempre has cuidado de mí y sigues haciéndolo. Gracias por compartir todo lo que tienes conmigo. Estás siempre ahí cuando te necesito y eso es digno de admirar. Gracias a ti también, Rubén. En poco tiempo me has brindado mucho y haces felices a mi hermana y a mis sobrinos.

Gracias Magdalena por cuidar también de mí. Siempre has sido muy cariñosa conmigo y es de agradecer. Gracias por hacer que en mi estancia en Italia no me sintiera tan solo por los constantes mensajes y fotos que Antonio y tú me mandabais. Gracias Antonio por querer y cuidar a mi hermana.

Pero si en algo he de dar las gracias a mis hermanas es por brindarme los mejores sobrinos que uno podría tener. Gracias a Rafa, Jesús y Antonio Pablo. Os quiero muchísimo. Siempre pienso en vosotros, aunque os vea poco tiempo y me habéis ayudado a seguir adelante en este duro camino. Rafa, siempre recordaré un día que fuiste con tu clase de visita a mi facultad y yo estaba de capa caída porque los experimentos no salían. Entonces nos cruzamos por el pasillo, yo con mi bata puesta, y le dijiste a tus compañeros presumiendo “ese es mi tito”. Eso me llenó de energía y ganas para seguir.

No me olvido de ti, Beatriz. Sin ti esta Tesis no hubiera salido adelante. Gracias por levantarme cuando lo daba todo por perdido. Sabes más que nadie lo difícil que es este mundo

Agradecimientos

y gracias a eso has sabido comprenderme y apoyarme en cada momento. Gracias por quererme tanto, por ser tan cariñosa conmigo y por sacarme siempre una sonrisa. Ha sido una época muy dura para los dos, pero ha llegado un punto de inflexión en nuestras vidas. A partir de ahora la vida nos va a sonreír más que nunca. Vamos a formar un hogar y vamos a afrontar todos los retos que nos depare la vida juntos. ¡GRACIAS MARMOTA!

ÍNDICE

ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	17
CAPÍTULO I: NUEVA METODOLOGÍA DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS ACETOXICARBONÍLICOS	α - 25
ANTECEDENTES	27
1. Presencia del grupo α -hidroxicarbonilo en la naturaleza: Productos naturales biológicamente activos con dicha agrupación.	29
2. El grupo α -hidroxicarbonilo en intermedios de síntesis asimétrica.....	30
3. Introducción del grupo hidroxilo en posición alfa de carbonilo.	33
4. Síntesis de compuestos α -hidroxicarbonílicos por transformaciones multietapa.....	34
5. Preparación de compuestos α -hidroxicarbonílicos quirales.....	35
6. Tetraacetato de plomo: $Pb(OAc)_4$	38
OBJETIVOS.....	41
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	45
1. Reacción de 2,3-epoxialcoholes primarios con tetraacetato de plomo.	47
2. Mecanismo de reacción propuesto.....	49
3. Síntesis enantioselectiva de compuestos α -acetoxicarbonílicos quirales.	51
4. Alcance y limitaciones de la reacción: Ensayos con otros tipos de β -hidroxiéteres.....	53
EXPERIMENTAL SECTION.....	59
1. General.....	61
2. Chemical transformations.....	61
2.1. General procedure for epoxidation.....	61
2.2. General procedure for Sharpless epoxidation.	66
2.3. General procedure for the cleavage of β -hydroxy ethers.....	71
CAPÍTULO II: ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO BENZOFUORENO	83
ANTECEDENTES	85
1. Merosesquiterpenos drimánicos.	87
2. Merosesquiterpenos drimánicos con esqueleto de benzofluoreno.	88
2.1. Tipos de compuestos con esqueleto de benzofluoreno.	89

3. Aislamiento y actividad biológica de los compuestos con esqueleto de benzofluoreno.	90
4. Síntesis de compuestos con esqueleto de benzofluoreno.....	92
OBJETIVOS.....	103
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	107
Introducción.....	109
PARTE A: ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE SINTONES TERPÉNICOS COMO ELECTRÓFILOS	110
1. Estudios preliminares hacia la obtención del esqueleto de benzofluoreno.....	110
2. Síntesis de dasyscyphin E (32).....	115
3. Estudio sintético de obtención del sintón drimánico 84 a partir de <i>trans</i> -comunato de metilo (83).....	115
PARTE B: ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE SINTONES TERPÉNICOS COMO NUCLEÓFILOS	130
1. Síntesis de derivados con esqueleto de fluoreno o benzofluoreno, mediante α -alquilación de aldehídos insaturados α -sustituídos.....	130
1.1. Reacciones de α -alquilación de aldehído insaturados α -sustituídos.	131
EXPERIMENTAL SECTION.....	143
CONCLUSIONS.....	193

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AMCPB: Ácido metacloroperbenzoico

CCF: Cromatografía en capa fina

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

DCM: Diclorometano

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

e.e.: Exceso enantiomérico

FTIR: Espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

Hz: Hercio

IR: Espectroscopía infrarroja

L-(+)-DET: (+)-L-tartrato de dietilo

LTA: Tetraacetato de plomo

NBS: *N*-Bromosuccinimida

NPSP: *N*-fenilselenoftalimida

ppm: Partes por millón

RMN: Resonancia magnética nuclear

Sat: Saturado

TBME: Terc-butilmetiléter

THF: Tetrahidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

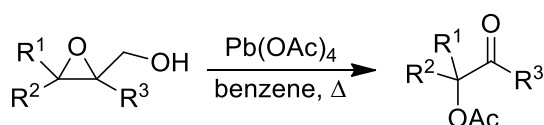
ABSTRACT

Abstract

The Chemistry of Natural Products has played a fundamental role in the development of Organic Chemistry. The need to establish the structure of molecules, often complex, has considerably favoured the evolution of the different analytical techniques available to us today. It has also played a key role in the development of new synthetic methodologies, which have emerged during the investigation of synthetic processes towards scarce and interesting natural products, and which have again found application in the design of new synthetic processes. In this way, new synthetic methodologies often highlight their efficiency when applied to the synthesis of natural products.

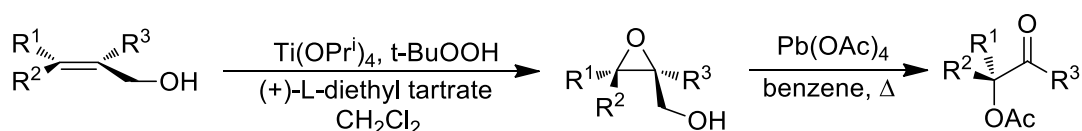
For many years, our group "Natural products and applied organic synthesis" focuses its research on the synthesis of natural products and related compounds biologically active, with potential application in the pharmaceutical, perfumery and agro-food industry. In a parallel way it studies the development of new methodologies that find their application in organic synthesis. The content of this Doctoral Thesis is framed within these lines of research.

In the first chapter the development of a new synthetic methodology of α -acetoxycarbonyl compounds, based on the reaction of primary 2,3-epoxyalcohols with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in hot benzene is studied.



Scheme 1. Synthesis of α -acetoxycarbonyl compounds from primary 2,3-epoxyalcohols.

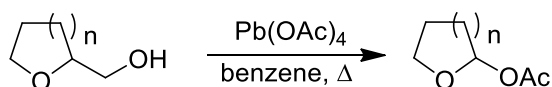
When chiral 2,3-epoxyalcohols are used as starting materials, the reaction takes place with complete regio- and stereoselectivity. Based on this, this methodology has been applied to the enantioselective synthesis of α -acetoxycarbonyl compounds from primary enantiopure 2,3-epoxyalcohols obtained by Sharpless epoxidation of primary allylic alcohols.



Scheme 2. Enantioselective version of reaction.

Abstract

The behavior of other β -hydroxyethers against $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ has also been investigated. Thus, the cyclic ethers of five, six and seven members lead to the corresponding cyclic α -acetoxyethers under the reaction conditions.

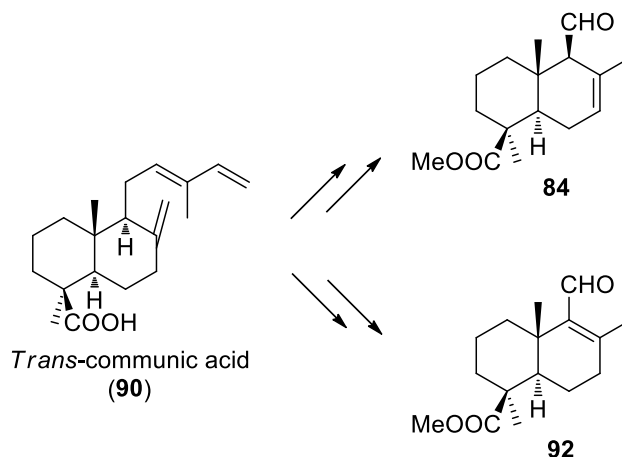


Scheme 3. Transformation of cyclic β -hydroxyethers into α -acetoxyethers.

In the second chapter of this Thesis we have studied the synthesis of derivatives with fluorene skeleton and benzofluorene, by cyclization of the appropriate arylterpenes, using Heck type reactions.

In the first part, the synthesis of benzofluorene derivatives from aryltrimenes, prepared by the usual method of condensation of an aryllithium with a drimane aldehyde, was developed. The target molecule, dasyscyphin E (**32**), a benzofluorene derivative functionalized on the A ring, not synthesized so far, was selected as the target molecule.

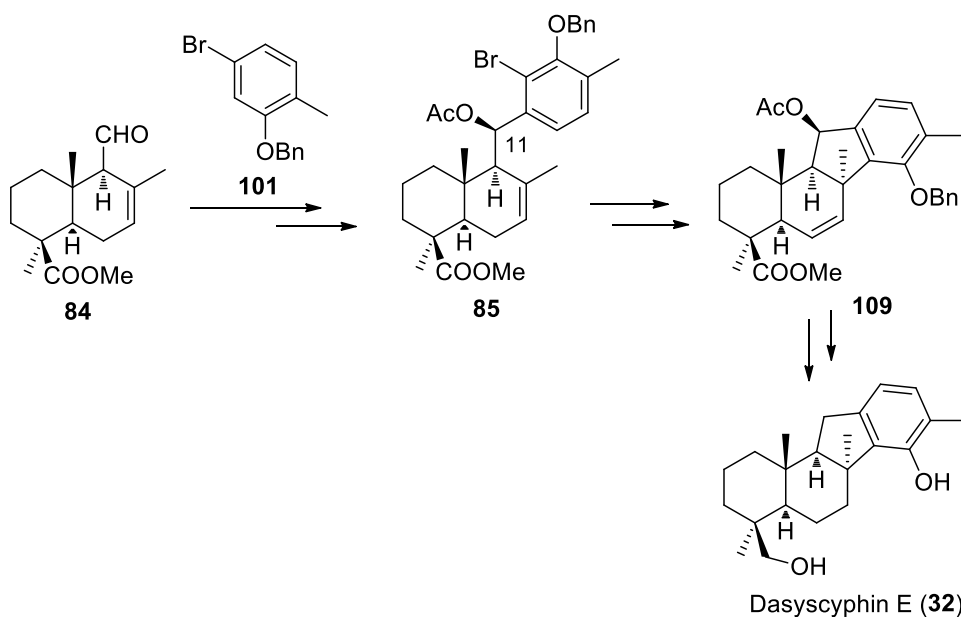
First, the development of synthetic sequences for the preparation of drimane aldehydes functionalized on the A ring has been studied. An efficient synthesis of aldehydes **84** and **92** in a gram-scale has been developed starting from *trans*-communic acid (**90**).



Scheme 4. Synthesis of A ring functionalized drimane aldehydes from *trans*-communic acid (**90**).

Various aryltrimenes were then prepared by condensation of different aryllithium derivatives with the drimane aldehyde **84**, and their cyclization was essayed under the Heck reaction conditions. The results obtained show that the desired cyclization only occurs when

the aryltrimene has an acetoxy group at C-11. Thus, the bromoarylacetoxytrimene **85** led to the tetracyclic derivative **109**, with complete diastereoselectivity, when subjected to a Heck type reaction. Finally, compound **109** was transformed into dasyscaphin E (**32**).



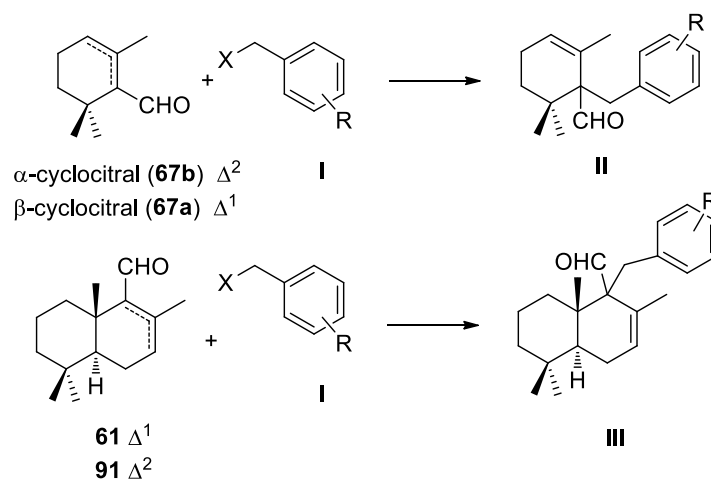
Scheme 5. Synthesis of dasyscaphin E (**32**) via Heck cyclization of a bromoarylacetoxytrimene.

The above sequence constitutes the first synthesis of dasyscaphin E (**32**), and the first example of diastereoselective synthesis of benzofluorene derivatives with an interannular B/C *cis* junction by aryltrimene cyclization.

In the second part of this chapter the synthesis of arylterpenes, precursors of derivatives with fluorene skeleton and benzofluorene, by reacting an electrophilic aromatic derivative with a nucleophilic terpenic derivative is studied.

The corresponding arylterpenylaldehydes were obtained by α -alkylation of various monoterpene and sesquiterpene unsaturated and α -substituted aldehydes with different benzyl halides.

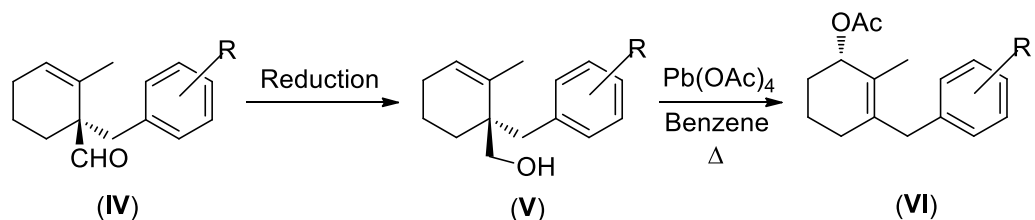
Abstract



Scheme 6. Preparation of arylterpenylaldehydes after α -alkylation of unsaturated α -substituted terpene aldehydes.

These arylterpenylaldehydes were then transformed into the corresponding derivatives functionalized on the A ring.

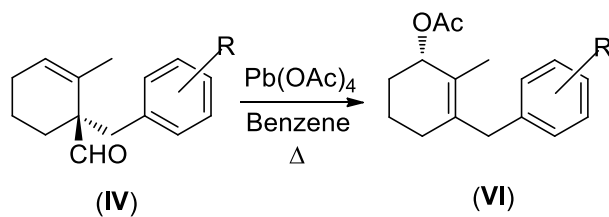
The corresponding acetoxy derivatives (**VI**) were obtained by treatment of the homoallylic alcohols (**V**) with $Pb(OAc)_4$ in hot benzene.



Scheme 7. Transformation of arylterpenylaldehydes into the corresponding acetoxyderivatives, *via* homoallylic alcohol.

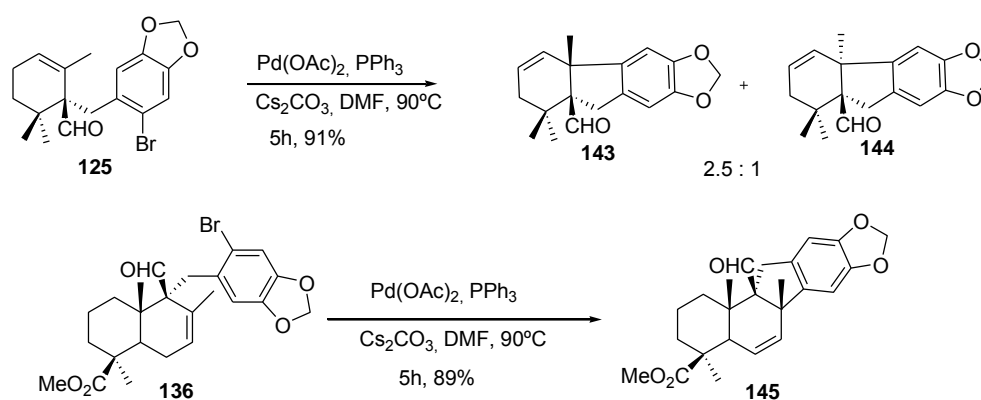
Abstract

On the other hand, it has been found that the treatment of arylterpenylaldehydes (**IV**) with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ leads directly to the corresponding acetoxy derivative (**VI**).



Scheme 8. Direct transformation of arylterpenylaldehydes into the corresponding acetoxyderivatives.

Finally, it is described the Heck reaction of the arylterpenilaldehydes **125** and **136**.



Scheme 9. Heck reaction of the arylterpenilaldehydes **125** and **136**.

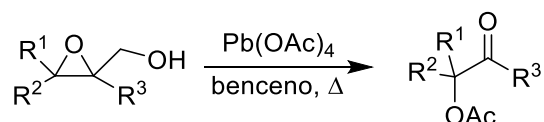
INTRODUCCIÓN

Introducción

La Química de Productos Naturales ha desempeñado un papel fundamental en el desarrollo de la Química Orgánica. La necesidad de establecer la estructura de moléculas, frecuentemente complejas, ha impulsado considerablemente la evolución de las distintas técnicas analíticas de las que disponemos hoy. Asimismo, ha desempeñado un papel fundamental en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, que han surgido durante la investigación de procesos sintéticos hacia productos naturales escasos y de interés, y que de nuevo han encontrado aplicación en el diseño de nuevos procesos de síntesis. De este modo, frecuentemente las nuevas metodologías sintéticas ponen de relieve su eficiencia cuando se aplican a la síntesis de productos naturales.

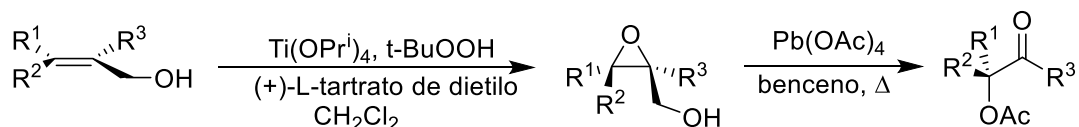
Nuestro grupo “Productos naturales y síntesis orgánica aplicada” centra su investigación, desde hace bastantes años, en la síntesis de productos naturales y compuestos relacionados con actividad biológica, y potencial aplicación en la industria farmacéutica, de perfumería y agro-alimentaria. De un modo paralelo estudia el desarrollo de nuevas metodologías que encuentren su aplicación en síntesis orgánica. El contenido de la presente Tesis Doctoral se enmarca dentro de estas líneas de investigación.

En el primer capítulo se estudia el desarrollo de una nueva metodología de síntesis de compuestos α -acetoxycarbonílicos, basada en la reacción de 2,3-epoxialcoholes primarios con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en benceno en caliente.



Esquema 1. Síntesis de compuestos α -acetoxycarbonílicos a partir de 2,3-epoxialcoholes primarios.

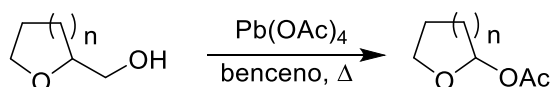
Cuando se utilizan 2,3-epoxialcoholes quirales como productos de partida, la reacción tiene lugar con completa regio- y estereoselectividad. En base a ello, se ha aplicado esta metodología a la síntesis enantioselectiva de compuestos α -acetoxycarbonílicos a partir de 2,3-epoxialcoholes primarios enantiopuros obtenidos mediante epoxidación de Sharpless de alcoholes alílicos primarios.



Esquema 2. Versión enantioselectiva de la reacción.

Introducción

También se ha investigado el comportamiento de otros β -hidroxiéteres frente al $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Así, los éteres cíclicos de cinco, seis y siete miembros conducen bajo las condiciones de reacción a los correspondientes α -acetoxiéteres cíclicos.

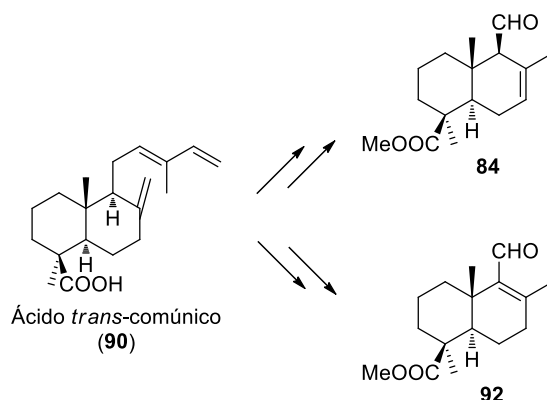


Esquema 3. Transformación de β -hidroxiéteres cíclicos en α -acetoxiéteres .

En el segundo capítulo de esta Tesis se ha estudiado la síntesis de derivados con esqueleto de fluoreno y benzofluoreno, mediante la ciclación de los adecuados ariliterpenos, utilizando reacciones tipo Heck.

En una primera parte se abordó la síntesis de derivados con esqueleto benzofluoreno a partir de arildrimenos, preparados mediante el método usual de condensación de un arillitio con un aldehído drimánico. Se seleccionó como molécula objetivo dasyscyphin E (**32**), derivado de benzofluoreno funcionalizado en el anillo A, no sintetizado hasta el momento.

En primer lugar se estudió el desarrollo de secuencias sintéticas para la preparación de aldehídos drimánicos funcionalizados en el anillo A. Se ha puesto a punto una eficiente síntesis de los aldehídos **84** y **92**, que permite preparar éstos a escala de gramos, a partir de ácido *trans*-comúnico (**90**).

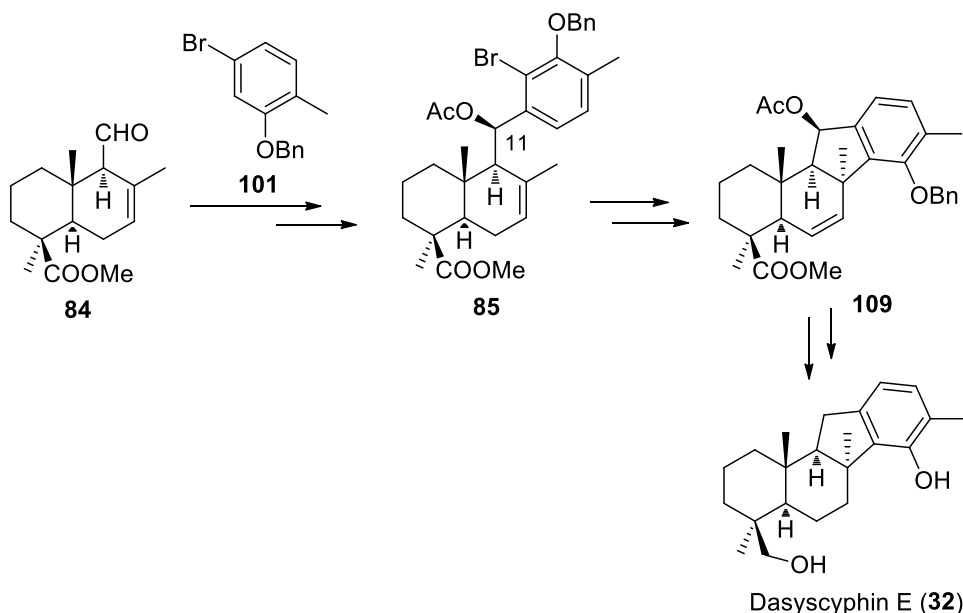


Esquema 4. Síntesis de aldehídos drimánicos funcionalizados en el anillo A a partir de ácido *trans*-comúnico (**90**).

A continuación se prepararon diversos arildrimenos mediante condensación de diferentes derivados de arillitio con el aldehído drimánico **84**, y se ensayó su ciclación mediante

Introducción

reacciones tipo Heck. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la deseada ciclación solo tiene lugar cuando el arildrimeno posee un grupo acetoxilo en C-11. Así, el bromoarilacetoxidrimeno **85** condujo al derivado tetracíclico **109**, con completa diastereoselectividad, cuando se sometió a una reacción tipo Heck. Finalmente, el compuesto **109** se transformó en dasyscyphin E (**32**).



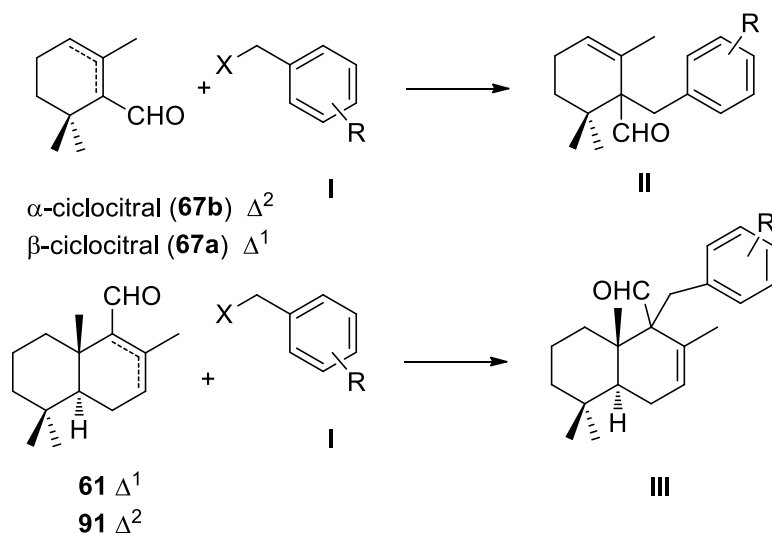
Esquema 5. Síntesis de dasyscyphin E (**32**) via ciclación de un bromoarilacetoxidrimeno mediante un proceso tipo Heck.

La anterior secuencia constituye la primera síntesis de dasyscyphin E (**32**), y el primer ejemplo de síntesis diastereoselectiva de derivados de benzofluoreno con union interanular B/C *cis*.

En una segunda parte de este capítulo se ha estudiado la síntesis de arilterpenos, precursores de derivados con esqueleto fluoreno y benzofluoreno, mediante reacción de un derivado aromático electrofílico con un derivado terpénico nucleofílico.

Mediante α -alquilación de distintos aldehidos monoterpénicos y sesquiterpénicos, insaturados y α -sustituídos, con diferentes haluros de bencilo, se obtuvieron los correspondientes arilterpenilaldehidos.

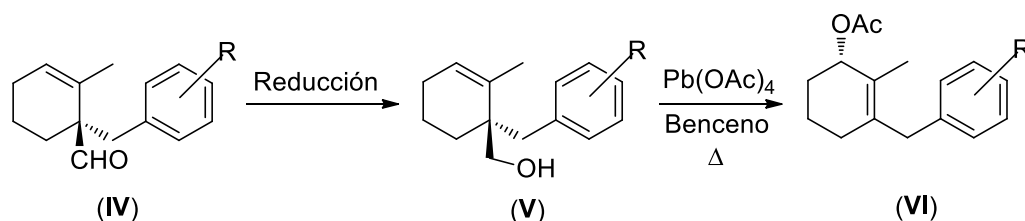
Introducción



Esquema 6. Preparación de arilterpenaldehydos mediante α -alquilación de los correspondientes aldehídos terpénicos insaturados α -sustituídos.

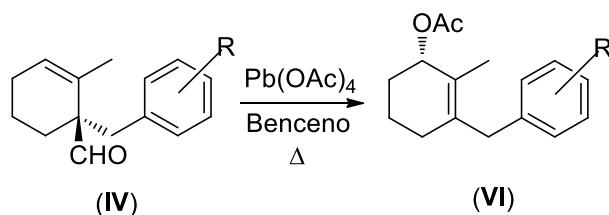
A continuación, estos arilterpenaldehydos se transformaron en los correspondientes derivados funcionalizados en el anillo A.

Mediante tratamiento del alcohol homoalílico **V** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en benceno caliente se obtuvieron los correspondientes acetoxiderivados **VI**.



Esquema 7. Transformación de arilterpenaldehydos en los correspondientes acetoxiderivados, via alcohol homoalílico.

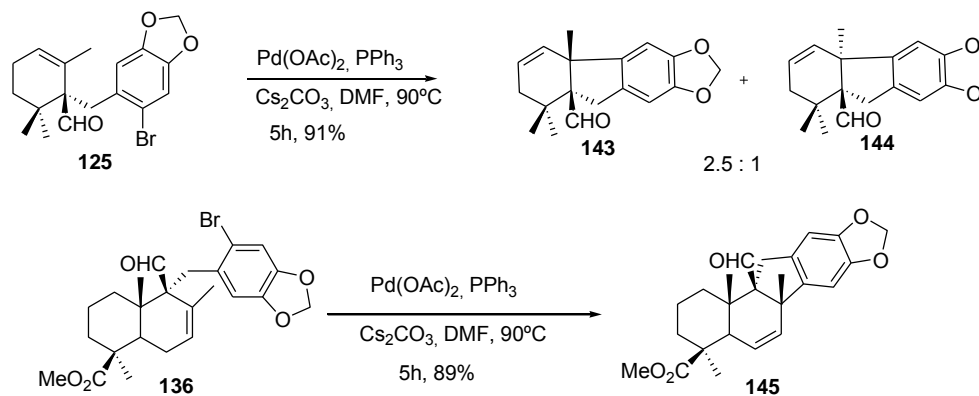
Se ha comprobado que el tratamiento del arilterpenaldehído **IV** con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ conduce directamente al correspondiente acetoxiderivado **VI**.



Esquema 8. Transformación directa de arilterpenaldehydos en los correspondientes acetoxiderivados.

Introducción

Una vez preparados los arilterpenilaldehidos se estudió la ciclación de éstos hasta los correspondientes derivados con esqueleto de fluoreno y de benzofluoreno mediante reacciones tipo Heck. Así, se describe la reacción de Heck de los compuestos **125** y **136**.



Esquema 9. Reacción de Heck de los compuestos **125** y **136**.

**CAPÍTULO I: NUEVA METODOLOGÍA DE
PREPARACIÓN DE DERIVADOS
 α -ACETOXICARBONÍLICOS**

ANTECEDENTES

1. Presencia del grupo α -hidroxicarbonilo en la naturaleza: Productos naturales biológicamente activos con dicha agrupación.

El grupo α -hidroxicarbonilo se encuentra en un gran número de productos naturales biológicamente activos. En numerosas ocasiones, la obtención directa de éstos a partir de sus fuentes naturales es bastante complicada y se obtienen cantidades muy pequeñas. Por tanto, la síntesis de dichos compuestos en el laboratorio tiene un gran interés y la nueva metodología sintética introducida en el presente trabajo se presenta como una herramienta bastante útil para dicho fin.

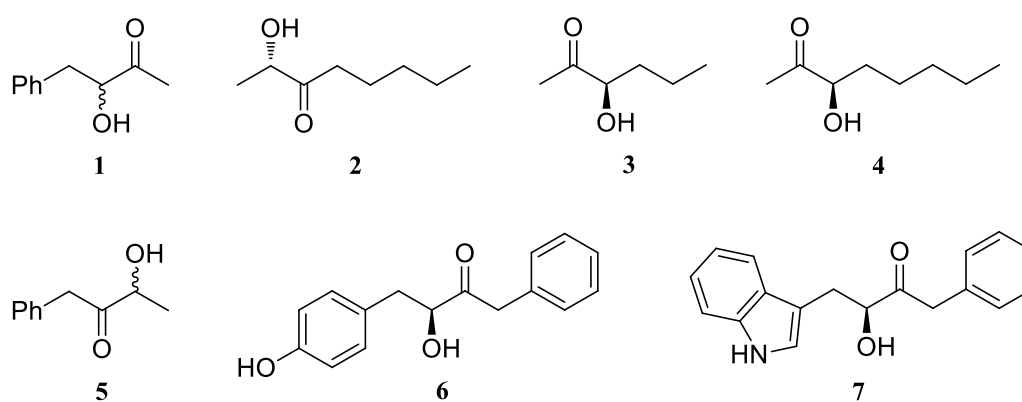


Figura 1.1. Presencia de la agrupación α -hidroxicarbonilo en la naturaleza.

Ambos isómeros de 3-hidroxi-4-fenil-2-butanona (**1**)¹ están presentes en las flores de “*Wisteria floribunda DC*” en proporción 5:1 (*R* con respecto a *S*) y en el aroma de algunos vinos. La (*S*)-2-hidroxi-3-octanona (**2**)² es la hormona sexual masculina del insecto “*Xylotrechus pyrrhoderus*”, causante de una importante plaga en viñedos japoneses. Tanto (*R*)-3-hidroxi-2-hexanona (**3**) como (*R*)-3-hidroxi-2-octanona (**4**)³ son feromonas sexuales de los machos del escarabajo barrenero de la madera “*Anaglyptus subfasciatus*”. Además, los dos enantiómeros de la 3-hidroxi-1-fenil-2-butanona (**5**)⁴ forman parte de los componentes aromáticos de la levadura “*Zygosaccharomyces bisporus*” y Kurasoin A (**6**) y Kurasoin B (**7**)⁵ son potentes inhibidores de la farnesil transferasa.

¹ Brock, M. L.; Kepner, R.E.; Webb, A. D. *Am. J. Enol. Vitic.* **1980**, 35, 151-155.

² Bel-Rhliid, R.; Fauve, A.; Veschambre, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3221-3223.

³ Shi, X.; Leal, W. S.; Meinwald, J. *Bioorg Med Chem* **1996**, 4, 297-303.

⁴ Neuser, F.; Richter, U.; Berger, R. G. *Lebensmittelchemie* **1999**, 53, 4.

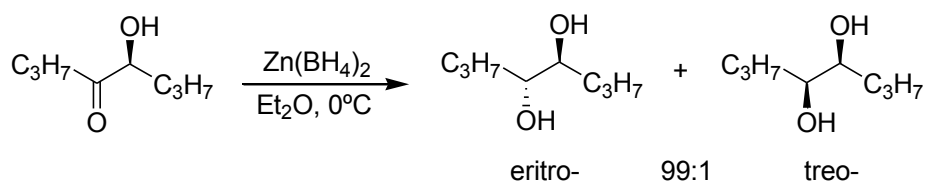
⁵ Andrus, M. B.; Hicken, E. J.; Stephens, J. C.; Bedke, D. K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8651-8654.

2. El grupo α -hidroxicarbonilo en intermedios de síntesis asimétrica.

El grupo α -hidroxicarbonilo forma parte de un gran número de intermedios sintéticos clave para la obtención de una amplia gama de compuestos. Se han usado más frecuentemente las α -hidroxicetonas quirales (aciloínas quirales) que los α -hidroxialdehídos quirales, debido a la dificultad de obtención e inestabilidad de éstos últimos. Son numerosas las reacciones que se han empleado para transformar esta agrupación singular. Entre ellas destacan la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo para obtener treo- o eritro-1,2-dioles,⁶ la olefinación de Wittig, que proporciona alcoholes alílicos quirales implicados en la síntesis de feromonas⁷ y las condensaciones aldólicas mediadas por boro⁸ o por enolatos de titanio,⁹ utilizadas en la obtención de aldoles sin- o anti-. Otros ejemplos del alcance sintético de las aciloínas quirales es la síntesis de β -lactamas¹⁰ y γ -butirolactonas quirales.¹¹

2.1 Reducción estereoselectiva del grupo carbonilo.

Se ha utilizado la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo con borohidruro de cinc o Vitride para la obtención de 1,2-dioles treo- o eritro-. (Esquema 1.1)



Esquema 1.1. Reducción estereoselectiva del grupo carbonilo con $\text{Zn(BH}_4)_2$

También se ha llevado a cabo la reducción de esta misma hidroxicetona protegida en forma de t-butildifenilsilil-derivado. (Esquema 1.2)

⁶ Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2653-2656.

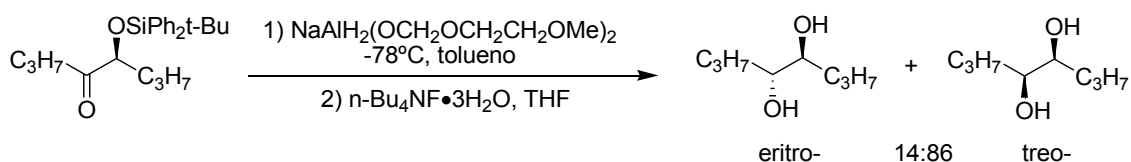
⁷ Larcheveque, M.; Petit, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 130-139.

⁸ Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velazquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083-9086.

⁹ a) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5379-5382. b) Lorente, A.; Pellicena, M.; Romea, P.; Urpi, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 942-945.

¹⁰ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Garcia, J. M.; Galarza, R.; Legido, M.; Urchegui, R.; Roman, P.; Luque, A.; Server-Carrio, J.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2070-2079.

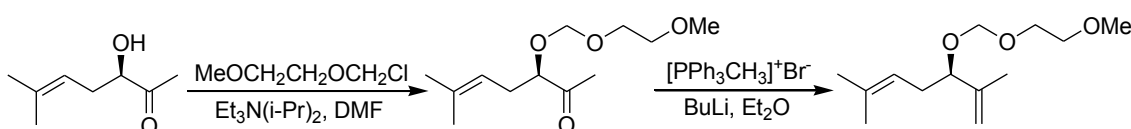
¹¹ Afonso, C. A. M.; Barros, M. T.; Godinho, L. S.; Maycock, C. D. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4283-4292.



Esquema 1.2. Reducción del grupo carbonilo en forma de silil-derivado.

2.2. Olefinación de Wittig.

La olefinación de Wittig permite la síntesis de alcoholes alílicos quirales, que han sido utilizados en la síntesis de feromonas. (Esquema 1.3)

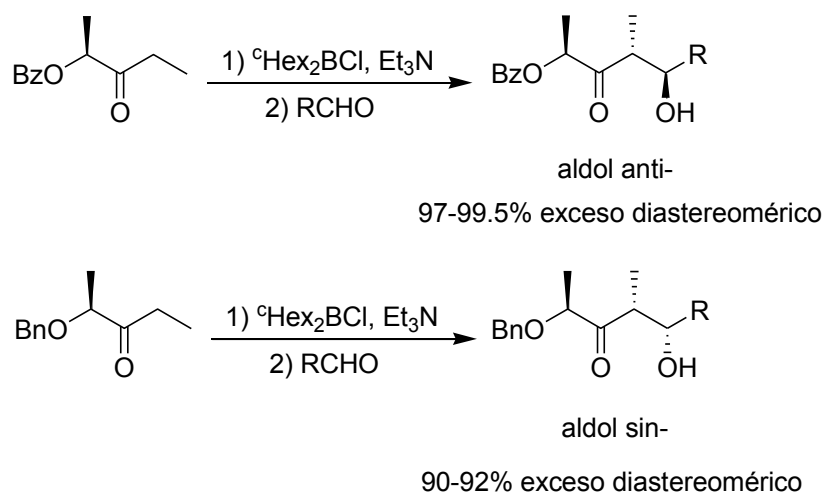


Esquema 1.3. Síntesis de alcoholes alílicos quirales mediante olefinación de Wittig.

2.3. Condensación aldólica mediada por boro o enolatos de titanio.

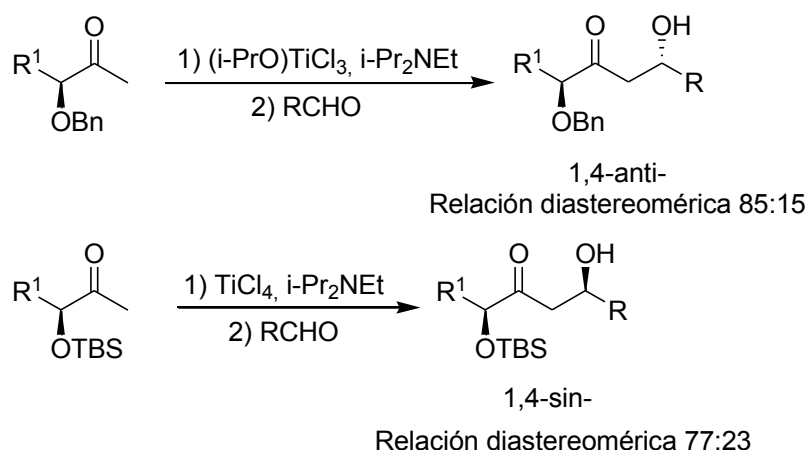
Las aciloínas quirales han sido usadas para la síntesis de sin- o anti- aldoles con alta diastereoselectividad, utilizando condensaciones aldólicas mediadas por boro o por enolatos de titanio. (Esquemas 1.4 y 1.5)

a) Mediada por boro:



Esquema 1.4. Síntesis diastereoselectiva de aldoles a partir de aciloínas quirales, mediada por boro.

b) Mediada por enolatos de titanio:

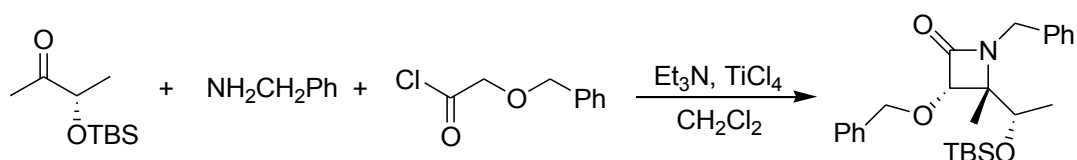


Esquema 1.5. Condensación aldólica mediada por enolatos de titanio.

2.4. Síntesis de β -lactamas y γ -butirolactonas quirales.

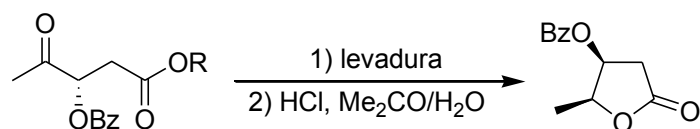
Otro ejemplo de la utilidad de las aciloínas quirales como intermedio sintético es la preparación de β -lactamas y γ -butirolactonas. (Esquemas 1.6 y 1.7))

a) β -lactamas:



Esquema 1.6. Síntesis de β -lactamas.

b) γ -butirolactonas:



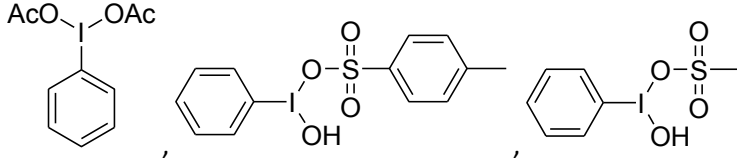
Esquema 1.7. Síntesis de γ -butirolactonas.

3. Introducción del grupo hidroxilo en posición alfa de carbonilo.

Se han descrito numerosos métodos para la introducción de un grupo hidroxilo en la posición alfa de carbonilo. Éstos incluyen la oxidación directa de la cetona/enol con sales de metales de transición,¹² reactivos de yodo de alta valencia,¹³ oxígeno molecular¹⁴ o el procedimiento más ampliamente usado que implica enolatos. Entre estos últimos se encuentra el uso de peroxicomplejos de molibdeno¹⁵ o de 2-sulfoniloxaziridinas, quizás el agente de hidroxilación de enolatos más usado.¹⁶

La mayoría de los métodos citados anteriormente están restringidos a cetonas. La correspondiente α -hidroxilación de aldehídos es a menudo complicada por las autocondensaciones no deseadas de los enolatos y la inestabilidad de los productos hidroxilados.^{15c}

A continuación, se muestra una tabla donde se indican los principales reactivos que se han venido utilizando para la α -hidroxilación de un grupo carbonilo: (Tabla 1)

<u>TIPOS DE REACTIVOS</u>	<u>FÓRMULAS Y ESTRUCTURAS</u>
Sales de metales de transición	$Mn_2P_2O_7$, CrO_3 , $Pb(OAc)_4$, $Hg(OAc)_2$, $Tl(OAc)_3$
Reactivos de yodo de alta valencia	

¹² a) Drummond, A. Y.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1955**, 497-504. b) Littler, J. S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 822-827. c) Rawlison, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis* **1973**, 567-603

¹³ a) Mizukami, F.; Ando, M.; Tanaka, T.; Imamura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 335-336. b) Koser, G. F.; Relenyi, A. G.; Kalos, A. N.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487-2489. c) Lodaya, J. S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 210-212.

¹⁴ Irie, H.; Katakawa, J.; Tomita, M.; Mizuno, Y. *Chem. Lett.* **1981**, 637-640 y las referencias allí citadas.

¹⁵ a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944-5946. b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196. c) Chen, B. C.; Zhou, P.; Davids, F. A.; Ciganek, E. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: New York, **2003**; *62*; 1-356.

¹⁶ a) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. G.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243. b) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203-210.

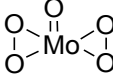
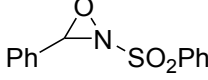
Oxígeno molecular	O ₂ /KF en DMSO
Peroxicomplejos de molibdeno	
Sulfoniloxaziridinas	

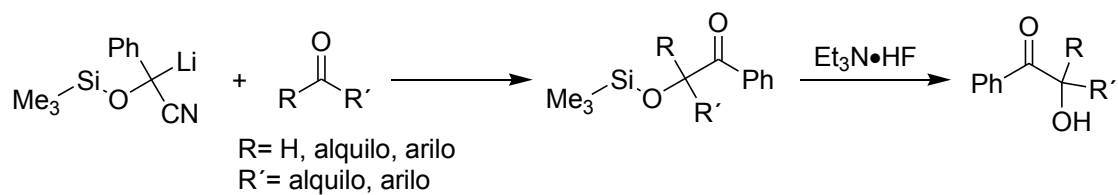
Tabla 1.

4. Síntesis de compuestos α -hidroxicarbonílicos por transformaciones multietapa.

Frecuentemente, los compuestos α -hidroxicarbonílicos han sido sintetizados usando transformaciones multietapa. Estas rutas incluyen acilaciones nucleofílicas con aniones acilo enmascarados¹⁷ o la monooxidación de dioles vecinales,¹⁸ entre otras.

4.1. Acilaciones nucleofílicas con aniones acilo enmascarados.

Se han utilizado reactivos que simulan a un grupo acilo actuando como nucleófilo. (Esquema 1.8)



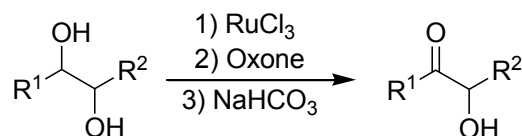
Esquema 1.8. Síntesis de compuestos α -hidroxicarbonílicos mediante aniones acilo enmascarados.

¹⁷ Hunig, S.; Wehner, G. *Synthesis* **1975**, 391-392 y las referencias citadas allí.

¹⁸ Plietker, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3453-3459.

4.2. Monooxidación de dioles vecinales.

Se ha conseguido también la síntesis multietapa de compuestos α -hidroxicarbonílicos mediante oxidación regioselectiva de uno de los dos grupos hidroxilo. (Esquema 1.9)



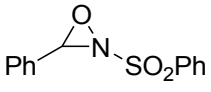
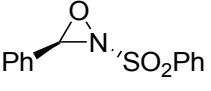
Esquema 1.9. Monooxidación de dioles vecinales.

5. Preparación de compuestos α -hidroxicarbonílicos quirales.

Han sido descritos en la literatura algunos métodos químicos para la preparación de compuestos α -hidroxicarbonílicos quirales.¹⁹ Entre ellos se encuentran las versiones estereoselectivas de algunos de los métodos citados anteriormente en el apartado 3,²⁰ y métodos más recientes que serán citados a continuación.

5.1. Versiones estereoselectivas de algunos de los métodos anteriores.

Éstas incluyen la oxidación enantioselectiva de enolatos quirales con 2-sulfoniloxaziridinas,²¹ la oxidación de enolatos no quirales con 2-sulfoniloxaziridinas quirales²² o el uso de DITOX, un óxido de ditiano quiral.²³ (Tabla 2)

Enolato quiral +  \longrightarrow (Ref. 21)	Compuesto α -hidroxicarbonílico quiral
Enolato no quiral +  \longrightarrow	

¹⁹ Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, pp 91-94

²⁰ a) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919-934. b) Davis, F. A. In *Asymmetric Synthesis-The Essentials*; Christmann, M.; Bräse, S., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; pp 16-20

²¹ Adam, W.; Pechtl, F. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 667-671.

²² a) Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B. C.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6679-6690. b) Engqvist, M.; Casas, J.; Sunden, H.; Ibrahim, I.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2053-2057.

²³ Page, P. C. B.; Purdie, M.; Lathbury, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8929-8932.

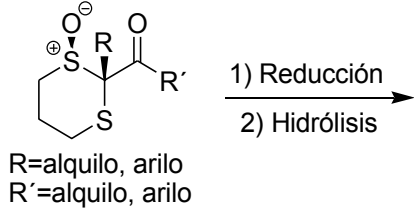
(Ref. 22)	
 <p>R=alquilo, arilo R'=alquilo, arilo</p>	
(Ref. 23)	

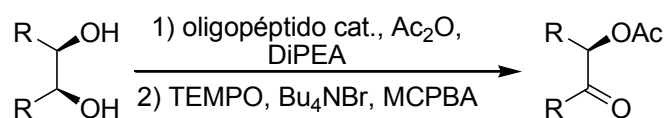
Tabla 2.

5.2. Otros métodos de síntesis.

Más recientemente, la desimetrización de meso-dioles a través de acilación y oxidación,²⁴ el acoplamiento reductivo asimétrico de alquinos y aldehídos,²⁵ la dihidroxilación asimétrica de alenos sustituidos,²⁶ o el reordenamiento asimétrico de α -aminoaldehídos- α,α -disustituidos²⁷ y α -siloxialdehídos²⁸ han sido usados para tal fin. Un procedimiento alternativo para obtener aciloínas enantioméricamente puras involucra la resolución quimioenzimática cinético-dinámica (DKR) de éstas²⁹ o de sus alcoholes alílicos precursores.³⁰

5.2.1. Desimetrización de meso-dioles.

La desimetrización de meso-dioles ha sido utilizada para la síntesis de aciloínas quirales. Dicha desimetrización consiste en una acilación de uno de los grupos hidroxilo seguida de una oxidación del hidroxilo que queda libre. (Esquema 1.10)



Esquema 1.10. Desimetrización de meso-dioles.

²⁴ Müller, C. E.; Zell, D.; Shreiner, P. R. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 9647-9650.

²⁵ Miller, K. M.; Huang, W.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3442-3443.

²⁶ Fleming, S. A.; Liu, R.; Redd, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8095-8098.

²⁷ Ooi, T.; Saito, A.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3220-3221.

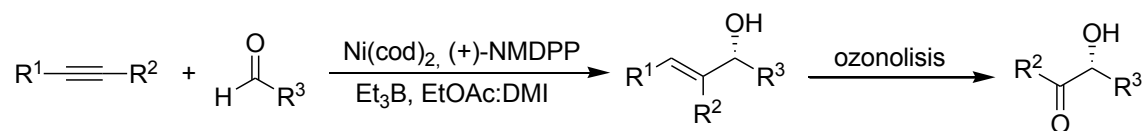
²⁸ Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2410-2411.

²⁹ Odman, P.; Wessjohann, L. A.; Bornscheuer, U. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9551-9555.

³⁰ Bogar, K.; Vidal, P. H.; Leon, A. R. A.; Baeckvall, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3401-3404.

5.2.2. Acoplamiento reductivo asimétrico de alquinos y aldehídos.

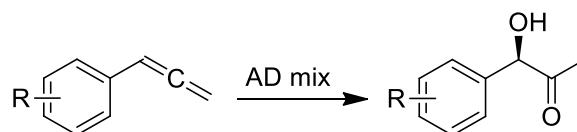
Dicho método consiste en la formación de un alcohol alílico quiral por acoplamiento reductivo asimétrico entre un alquino y un aldehído, seguido de la ozonólisis de éste. (Esquema 1.11)



Esquema 1.11. Síntesis de compuestos α -hidroxicarbonílicos mediante acoplamiento reductivo.

5.2.3. Dihidroxilación asimétrica de alenos sustituidos.

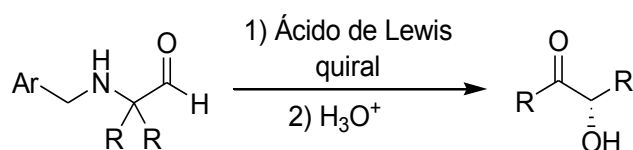
Los alenos se han usado como productos de partida para llevar a cabo dihidroxilaciones asimétricas (AD) obteniéndose aciloínas quirales. (Esquema 1.12)



Esquema 1.12. Dihidroxilación asimétrica de alenos sustituidos.

5.2.4. Reordenamiento asimétrico de α -aminoácidos α,α' -disustituidos.

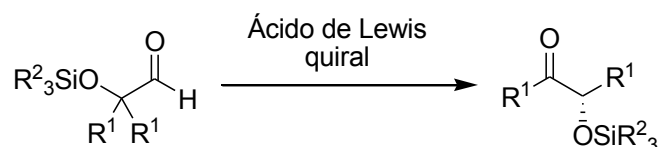
El tratamiento de este tipo de compuestos con un ácido de Lewis quiral (normalmente de aluminio) origina un reordenamiento que da lugar a la aciloína quiral. (Esquema 1.13)



Esquema 1.13. Reordenamiento asimétrico de α -aminoácidos

5.2.5. Reordenamiento asimétrico de α -siloxialdehídos.

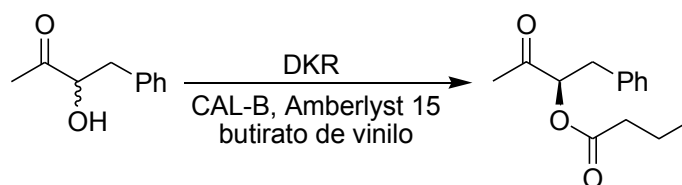
Al igual que en el caso anterior, el uso de ácidos de Lewis de aluminio quirales proporcionan el producto deseado. (Esquema 1.14)



Esquema 1.14. Reordenamiento de α -siloxialdehídos.

5.2.6. Resolución quimioenzimática cinético-dinámica (DKR) de las aciloínas quirales o de sus alcoholes alílicos precursores.

Con este tipo de resolución, se pueden separar ambos enantiómeros de aciloína mediante conversión enantioselectiva del grupo hidroxilo en éster. (Esquema 1.15)



Esquema 1.15. Resolución quimioenzimática cinético-dinámica (DKR).

6. Tetraacetato de plomo: $Pb(OAc)_4$

El tetraacetato de plomo (LTA) ha sido considerado uno de los reactivos más útiles en química orgánica por su capacidad de producir una diversidad de reacciones bajo condiciones suaves y por su bajo coste.³¹

³¹ a) Rubottom, G. M. In *Oxidation in Organic Chemistry, Part D*; Trahanovsky, W. H., Ed.; Academic: London, **1982**, Chapter 1. b) Mihailovic, M. L.; Cekovic, Z. In *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S. D.; Danheiser, R. L., Ed.; John: Chichester, UK, **1999**; p 190. c) Moloney, M. G. *Main Group Met. Chem.* **2001**, *24*, 653-660.

El tetraacetato de plomo es usado comúnmente en procesos de ruptura oxidativa (ruptura del enlace C-C),³² descarboxilaciones,³³ acetoxilaciones³⁴ y formación de éteres cíclicos (formación del enlace C-O).³⁵ Es menos comúnmente usado para la formación de enlaces C-C³⁶ y la formación de enlaces C-N.³⁷ Se han descrito, más recientemente, algunas nuevas aplicaciones, como la preparación de ariltriacetato de plomo, utilizado en la arilación directa de nucleófilos³⁸ y una transformación hetero dominó multietapa muy interesante;³⁹ ambos ejemplos permiten la formación de patrones de construcción de un único carbono. En el año 2004 se ha descrito un interesante proceso de fragmentación oxidativa de alcoholes homoalílicos⁴⁰ mediada por LTA. Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente la ruptura oxidativa de alcoholes alílicos inducida por el sistema O₃/LTA.⁴¹

³² Criegee, R. *Chem. Ber.* **1931**, 64, 260-266.

³³ a) Starnes, W. H., Jr *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5603-5611. b) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Org. React.* **1972**, 19, 279-421.

³⁴ a) Criegee, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 173-179. b) Floresca, R.; Kurihara, M.; Watt, D. S.; Demir, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2196-2200.

³⁵ Mihailovic, M. L.; Cekovic, Z. *Synthesis* **1970**, 209-224.

³⁶ Moloney, M. G.; Nettleton, E.; Smithies, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 907-909.

³⁷ a) Kapron, J. T.; Santarsiero, B. D.; Vederas, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1074-1076. b) Yang, K. S.; Chen, K. *Org. Lett.* **2002**, 7, 1107-1109.

³⁸ Ridley, D. *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 997 y las referencias allí citadas.

³⁹ Finet, L.; Lena, J. I. C.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Chem. --Eur. J.* **2003**, 9, 3813-3820. y las referencias allí citadas.

⁴⁰ Preite, M. D.; Cuellar, M. A. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2004**, 1970-1971.

⁴¹ Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cano, M. J.; Cabrera Torres, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Ramos Lopez, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6619-6622.

OBJETIVOS

En este primer capítulo se abordarán los siguientes objetivos:

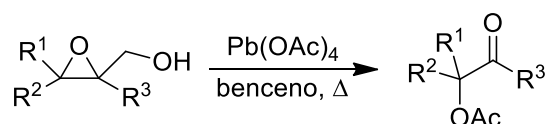
- Desarrollo de una nueva metodología sintética para la formación de compuestos α -acetoxicarbonílicos vía 2,3-epoxialcoholes.
- Aplicación a su versión enantioselectiva vía epoxidación de Sharpless.
- Aplicación de la nueva reacción a otros β -hidroxiéteres.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Reacción de 2,3-epoxialcoholes primarios con tetraacetato de plomo.

En el curso de nuestras investigaciones sobre la síntesis de compuestos bioactivos, encontramos que los 2,3-epoxialcoholes se transforman en α -acetoxialdehidos o α -acetoxicetonas, cuando se tratan con tetraacetato de plomo en benceno en caliente. Con objeto de ver la potencialidad sintética de este nuevo proceso se planteó la realización de un estudio amplio utilizando diferentes derivados de epoxialcoholes.

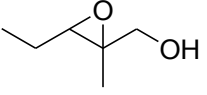
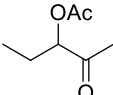
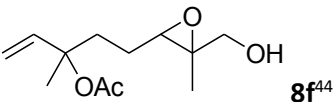
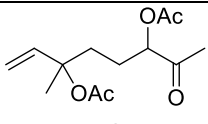
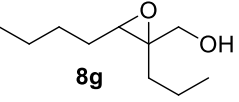
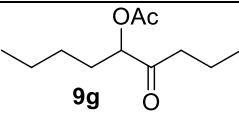
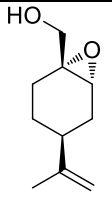
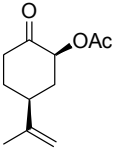
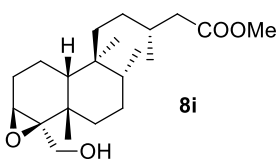
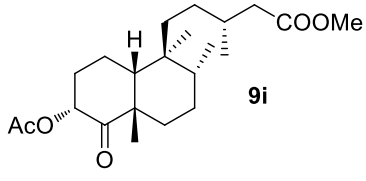
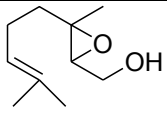
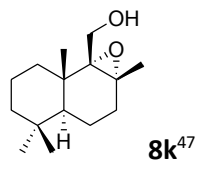
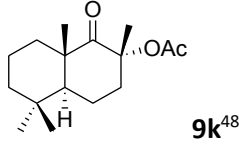
En primer lugar, se realizaron ensayos con diversos tipos de epoxialcoholes, con objeto de analizar su comportamiento. Estos se trataron con tetraacetato de plomo en benceno calentando a 50 °C, cuando se prevé que se va a obtener un α -acetoxialdehído (si $R^3 = H$) o calentando a reflujo (unos 80 °C), cuando han de proporcionar una α -acetoxicetona (si $R^3 =$ alquilo) (Esquema 1.16.). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.



Esquema 1.16. Reacción de epoxialcoholes con $Pb(OAc)_4$

Ensayo	Epoxialcohol (8)	Tiempo de reacción	Producto (9)	Rendimiento (%)
a		20 min		73
b		2 h		87
c		2 h		91
d		2 h		87

⁴² Malkov, A. V.; Czemerly, L.; Malyshev, D. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3350-3355.

e	 8e ⁴³	20 min	 9e	77
f	 8f ⁴⁴	1 h	 9f	96
g	 8g	1 h	 9g	82
h	 8h ⁴⁵	1.5 h	 9h ^a	94
i	 8i	2 h	 9i	97
j	 8j ⁴⁶	2 h	Mezcla compleja	-
k	 8k ⁴⁷	2 h	 9k ⁴⁸ + Mezcla compleja	26

^a Relación diastereomérica 6:1.

Tabla 3.

⁴³ Sarma, K.; Goswami, A.; Goswami, B. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1295-1300.

⁴⁴ Liu, Z.; Lan, J.; Li, Y.; Xing, Y.; Cen, W. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 324-325.

⁴⁵ Mori, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2133-2142.

⁴⁶ Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

⁴⁷ George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2394-2397.

⁴⁸ Ohloff, G.; Giersch, W.; Schulte-Elte, K. H.; Vial, C. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1140-1157.

Cuando el 2,3-epoxihexanol **8a** fue tratado con LTA en benceno a 50 °C durante 20 minutos se obtuvo el 2-acetoxipentanal (**9a**) con un 73% de rendimiento. De una manera similar, Brocksom *et al.* habían transformado el epoxialcohol **8b** en el acetoxialdehído **9b**.⁴⁹ Los 2,3-epoxialcoholes que poseen un grupo alquilo en C-2 (compuestos **8c-i**) proporcionan las correspondientes α -acetoxicetonas (**9c-i**); los epóxidos cíclicos de este tipo (compuestos **8h-i**) condujeron a derivados de ciclohexanona (cetonas **9h-i**). Los 3,3-dialquil-2,3-epoxialcoholes (**8j-k**) mostraron un comportamiento diferente al de los epoxialcoholes mencionados anteriormente, proporcionando una mezcla de productos. Los compuestos acíclicos, como el alcohol **8j**, siempre dan lugar a una mezcla compleja, mientras que los epoxialcoholes cíclicos más rígidos, como el alcohol bicíclico **8k**, conducen a una mezcla de productos, incluyendo la α -acetoxicetona **9k** como constituyente minoritario.

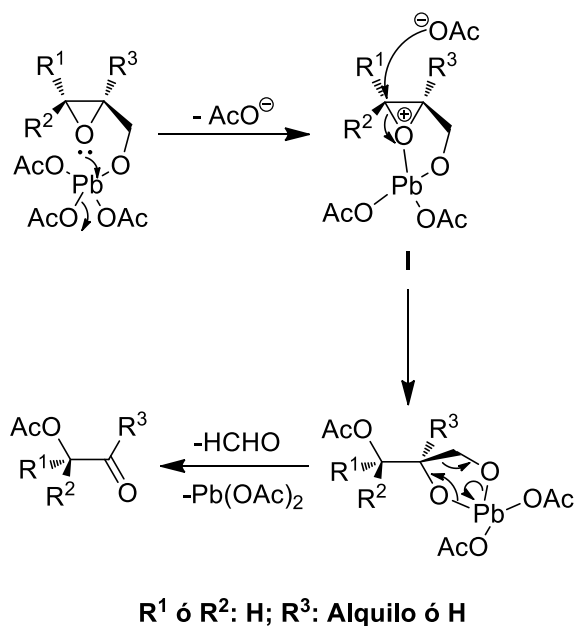
Los resultados obtenidos cuando se utilizaron epoxialcoholes quirales (ensayos h-i) como sustrato de reacción merecen especial mención. El compuesto enantiopuro **8i** fue transformado en la α -acetoxicetona **9i** como único isómero. El epoxialcohol **8h**, una mezcla 6:1 de diastereoisómeros, dio una mezcla de α -acetoxicetonas diastereoméricas (**9h**) en proporciones idénticas. Sin embargo, el 3,3-dialquil-2,3-epoxialcohol **8k** rindió la α -acetoxicetona minoritaria **9k**, con retención de configuración en el carbono alfa.

2. Mecanismo de reacción propuesto.

La regio- y estereoselectividad observadas en los ensayos h-i nos ha llevado a proponer el mecanismo mostrado en el Esquema 1.17.⁵⁰

⁴⁹ a) Ferreira, J. T. B.; Brocksom, T. J.; Braga, A. L. *Quim. Nova* **1982**, *5*, 4-6. b) Brocksom, T. J.; Ferreira, J. T. B.; Braga, A. L. *J. Chem. Res., Synop.* **1981**, 334-335.

⁵⁰ Brocksom *et al.* propusieron un mecanismo similar, sin embargo, ni el patrón de sustitución de ruptura del epóxido, que determina el curso de la reacción, ni la estereoquímica del proceso fueron tomadas en consideración por estos autores. Para un mecanismo similar véase: Morgans, D. J., Jr.; Sharpless, K. B.; Traynor, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 462-464.



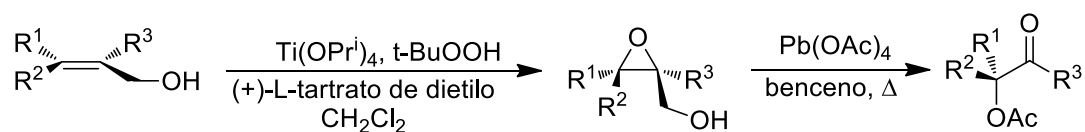
Esquema 1.17. Mecanismo de la reacción de 2,3-epoxialcoholes primarios con Pb(OAc)₄

La completa estereoselectividad exhibida por los epóxidos quirales, como en los compuestos **8h-i**, puede ser explicada por el ataque nucleofílico del anión acetato al intermedio oxonio (**I**). Los resultados no satisfactorios proporcionados por los 3,3-dialquil-2,3-epoxialcoholes, como en los compuestos **8j-k**, pueden ser atribuidos a la formación de un carbocatión terciario resultante de la apertura del anillo de oxonio, el cuál conduce a reacciones por las diferentes caras. La retención de configuración observada en el carbono alfa para el compuesto **9k**, el cual resulta después del ataque del ion acetato al carbocatión terciario por la cara alfa menos impedida, parece corroborar dicha suposición (ensayo k).⁵¹

⁵¹ La participación oxonios-carboxonios como reactivos intermedios en la reacción de epóxidos con LTA ha sido extensamente descrita. Para un ejemplo reciente véase: Aquino, M.; Safir, I.; Elkhayat, Z.; Gandara, Z.; Perez, M.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3610-3613.

3. Síntesis enantioselectiva de compuestos α -acetoxicarbonílicos quirales.

En vista de la completa estereoselectividad observada para los compuestos quirales **8h-i**, fue investigada la síntesis enantioselectiva de compuestos α -acetoxicarbonílicos a partir de alcoholes alílicos primarios, vía epoxidación de Sharpless (Esquema 1.18.).

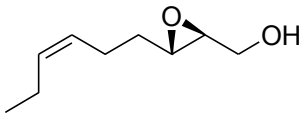
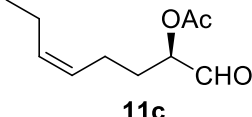
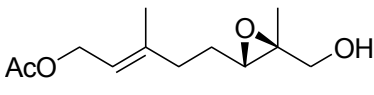
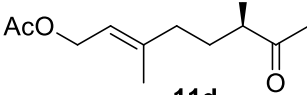
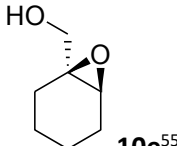
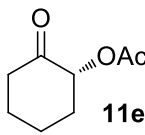
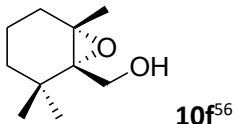
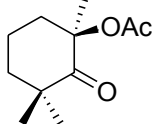
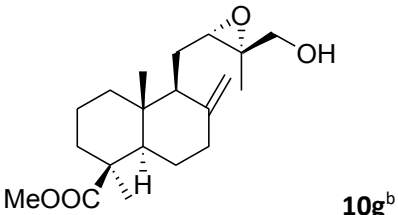
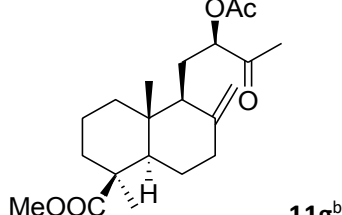


Esquema 1.18. Síntesis enantioselectiva de compuestos α -acetoxicarbonílicos quirales.

Los epoxialcoholes **10a-f** fueron preparados, con un exceso enantiomérico >95%, con el reactivo de Sharpless L-(+)-DET a partir de sus alcoholes alílicos correspondientes. El compuesto **10g**, una mezcla 6:1 de diastereoisómeros, fue obtenido tras una epoxidación de Sharpless del correspondiente alcohol alílico enantiopuro con el mismo reactivo (Tabla 4).

Ensayo	Epoxialcohol (10)	Tiempo de reacción	Producto (11)	Rendimiento (%)
a	 $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ 10a ⁵²	20 min	 $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ 11a	93
b	 10b	1 h	 11b	87

⁵² Fu, R.; Ye, J.; Dai, X.; Ruan, Y.; Huang, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4230-4243.

c	 10c ⁵³	1 h	 11c	83
d	 10d ⁵⁴	1 h	 11d	95
e	 10e ⁵⁵	1 h	 11e	59
f	 10f ⁵⁶	4 h	 11f ^a	81
g	 10g ^b	45 min	 11g ^b	92

^a 70% e.e.^b Relación diastereomérica 6:1

Tabla 4.

El tratamiento de los epoxialcoholes **10a-f** en benceno bajo calentamiento proporcionó con altos rendimientos los correspondientes derivados α -acetoxicarboxílicos **11a-f**. Los compuestos **11a-e** fueron obtenidos con un exceso enantiomérico >95%, como cabría esperar. Sin embargo, el derivado de acetoxiciclohexanona **11f** resultó solo con un exceso enantiomérico >70%. La baja enantioselectividad observada en este caso puede ser atribuida a la sustitución 3,3-dialquilo del epoxialcohol **10f**, que puede reaccionar vía intermedio carbocatiónico.

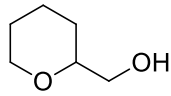
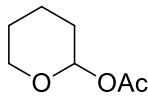
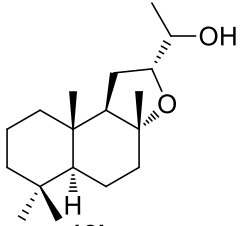
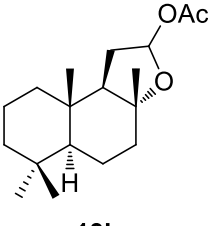
⁵³ Bonini, C.; Righi, G.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6206-6209.⁵⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.⁵⁵ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.⁵⁶ Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Cunat, A. C.; Zaragoza, R. J. *Synlett* **1993**, 895-896.

El epoxialcohol **10g**, una mezcla 6:1 de diastereoisómeros obtenidos tras una epoxidación de Sharpless del correspondiente alcohol alílico enantiopuro, condujo a una mezcla de α -acetoxicetonas **11g** en aproximadamente la misma proporción 6:1.

La configuración absoluta de los compuestos **9e-h** y **11a-g** fue propuesta en base al mecanismo de reacción; los compuestos **9h** y **11e** mostraron un valor de $[\alpha]_D$ similar a los descritos en literatura.^{57,58}

4. Alcance y limitaciones de la reacción: Ensayos con otros tipos de β -hidroxiéteres.

Para explorar el alcance y las limitaciones de esta reacción se investigó en nuestro grupo de manera simultánea el comportamiento de otro tipo de β -hidroxiéteres **12**.⁵⁹ Se estudiaron compuestos con un anillo oxigenado mayor (de cinco, seis o siete miembros) con un grupo hidroxilo en posición beta (**12a-f**) y el caso de un β -hidroxiéter acíclico (**12g**) (Tabla 5).

Ensayo	β -hidroxiéter (12)	Tiempo de reacción	Producto (13)	Rendimiento (%)
a	 12a	12 h	 13a	48
b	 12b	12 h	 13b	75

⁵⁷ Ohloff, G.; Giersch, W.; Schulte-Elte, K. H.; Christian, V. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1140-1157.

⁵⁸ Sugimura, T.; Iguchi, H.; Tsuchida, R.; Tai, A.; Nishiyama, N.; Hakushi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1007-1013.

⁵⁹ a) Bouanou, H.; Nuevas metodologías sintéticas hacia sustancias con actividad farmacológica; *Tesis Doctoral UGR*; **2015**. b) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Muñoz, P. E.; Jimenez, F.; Bouanou, H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8910-8917.

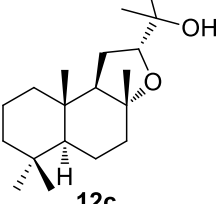
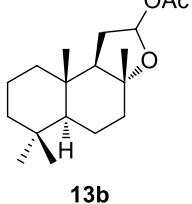
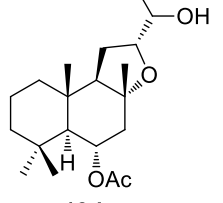
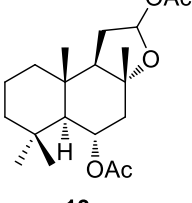
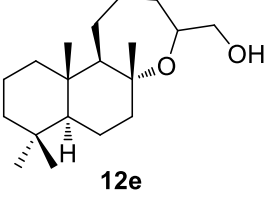
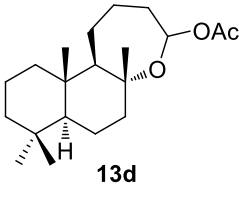
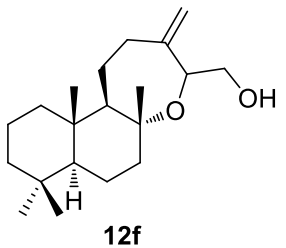
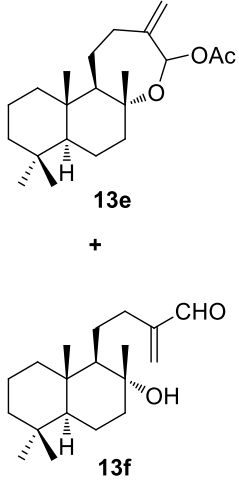
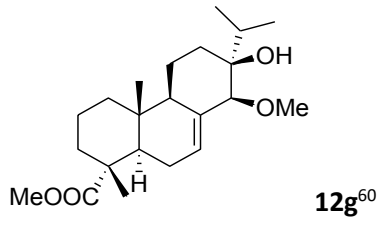
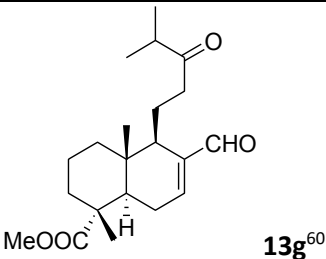
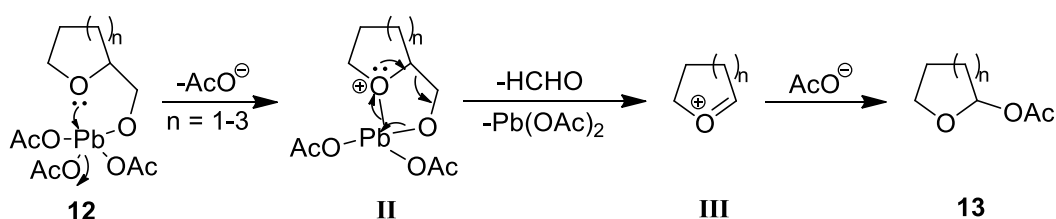
c	 <p>12c</p>	12 h	 <p>13b</p>	78
d	 <p>12d</p>	12 h	 <p>13c</p>	66
e	 <p>12e</p>	8 h	 <p>13d</p>	63
f	 <p>12f</p>	30 min	 <p>13e + 13f</p>	55
g	 <p>12g⁶⁰</p>	4 h	 <p>13g⁶⁰</p>	83

Tabla 5.

⁶⁰ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Bentaleb, F.; Alvarez, E.; Escobar, M. A.; Sad-Diki, S.; Cano, M. J.; Messouri, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11204-11212.

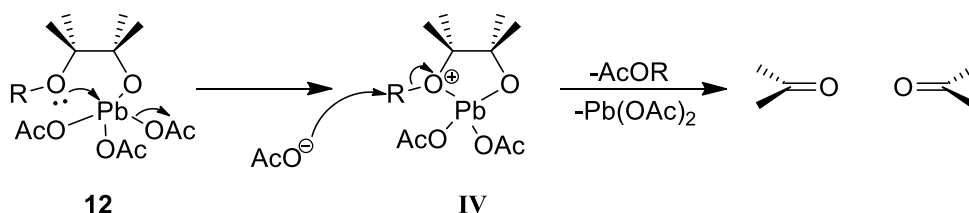
Cuando los compuestos **12a-e**, con un anillo oxigenado de cinco, seis o siete miembros, fueron tratados con LTA bajo las condiciones mencionadas anteriormente se obtuvieron los α -acetoxiéteres **13a-d**. El hidroxiiéter insaturado **12f** proporcionó una mezcla del correspondiente α -acetoxiéter insaturado **13e** y del hidroxialdehído insaturado **13f**, resultante de la apertura del anillo de hemiacetal. Un mecanismo, que puede explicar la formación de los acetatos de hemiacetal **13a-e**, se describe en el Esquema 1.19.



Esquema 1.19. Mecanismo de la reacción de β -hidroxiiéteres cíclicos con $Pb(OAc)_4$

La ruptura del intermedio oxonio **II** conduce al ion más estable **III**, el cual es atacado entonces por el ion acetato para dar el correspondiente acetato de hemiacetal (**13**).

Por otra parte, el compuesto **12g** (un β -hidroxiiéter acíclico) se transformó en el cetoaldehído **13g** bajo las mismas condiciones. El ataque nucleofílico del ion acetato al grupo alquilo del intermedio **IV** causa la ruptura del enlace carbono-oxígeno y la subsecuente ruptura usual del enlace carbono-carbono (Esquema 1.20.).



Esquema 1.20. Mecanismo de la reacción de β -hidroxiiéteres acíclicos.

Finalmente, se debe mencionar que también fue investigado el uso del reactivo hipervalente de yodo (III), (diacetoxiyodo)benceno (DIB), en lugar del LTA. Los 2,3-epoxialcoholes primarios permanecieron inalterados mientras que los otros β -hidroxiéteres fueron también transformados en α -acetoxiéteres tras tiempos de reacción prolongados (de 1 a 4 días) en benceno a reflujo.

EXPERIMENTAL SECTION

1. General.

All reactions were carried out under argon atmosphere. Dichloromethane (DCM) was dried over calcium hydride and benzene over sodium-benzophenone. Chromatography separations were carried out by flash column on silica gel 60 (230-400 Mesh) using Hexanes-Et₂O (H-E) mixtures.

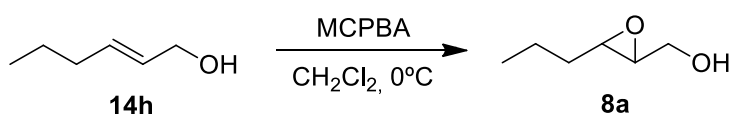
Instrumentation: Infrared (IR) spectra were obtained using Perkin Elmer Spectrum Models 782 and 983G spectrophotometers, with samples between sodium chloride plates. Data are presented as the frequency of absorption (cm⁻¹). Only selected absorbances (ν max) are reported. Proton and Carbon-13 nuclear magnetic resonance (¹H NMR or ¹³C NMR) spectra were recorded on a Varian 400 or 500 spectrometer. 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), coupling constant (J) in Hertz (Hz). The signals of the ¹³C NMR were assigned utilizing DEPT experiments and on the basis of heteronuclear correlations.

2. Chemical transformations.

2.1. General procedure for epoxidation.

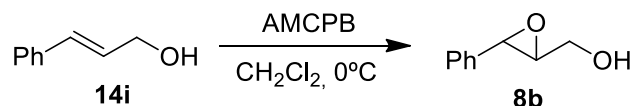
To a solution of allylic alcohol (**14**) (1 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), cooled at 0 °C, was added 75% m-chloroperbenzoic acid (MCPBA) (0.26 g, 1.5 mmol) and the mixture was stirred at room temperature during 2 h, until TLC showed no starting material. Then, 10 % Na₂SO₃ (5 mL) was added and stirred for 30 minutes more. Solvent was evaporated under vacuum and the crude was diluted with ether (20 mL), washed with sat. NaHCO₃ (6 x 10 mL) and brine (10 mL). The solvent was dried over anhydrous Na₂SO₄, evaporated and purified over silica gel to yield the corresponding epoxide (**8**).

(3-propyloxiran-2-yl)methanol (**8a**).



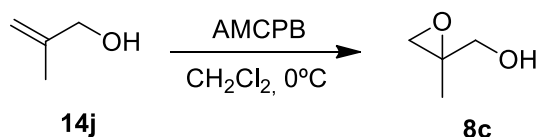
The general procedure described in section 2.1. is followed using (E)-hex-2-en-1-ol (**14h**) (600 mg, 6.0 mmol) and MCPBA (1.04 g, 9.0 mmol). After the reaction was worked up **8a** (683 mg, 98%) was obtained.

2,3-Epoxy-3-phenylpropan-1-ol (8b).



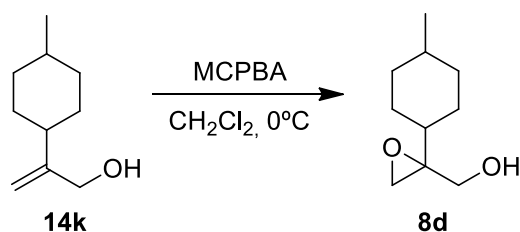
The general procedure described in section 2.1. is followed using ((E)-3-phenylprop-2-en-1-ol (**14i**) (600 mg, 4.5 mmol) and MCPBA (0.78 g, 6.8 mmol). After the reaction was worked up **8b** (669 mg, 99%) was obtained.

2,3-Epoxy-2-methylpropan-1-ol (8c).



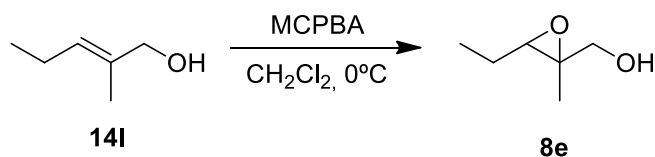
The general procedure described in section 2.1. is followed using 2-methylprop-2-en-1-ol (**14j**) (500 mg, 6.9 mmol) and MCPBA (1.20 g, 10.3 mmol). After the reaction was worked up **8c** (590 mg, 97%) was obtained.

2,3-Epoxy-2-(4-methylcyclohexyl)-propan-1-ol (8d).



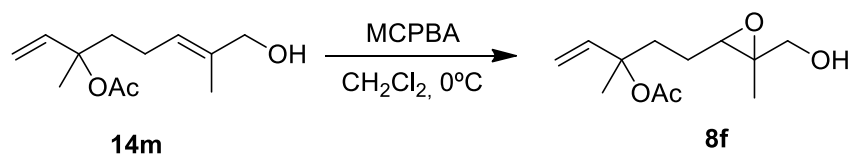
The general procedure described in section 2.1. is followed using 2-(4-methylcyclohexyl)prop-2-en-1-ol (**14k**) (500 mg, 3.2 mmol) and MCPBA (0.55 g, 4.8 mmol). After the reaction was worked up **8d** (539 mg, 99%) was obtained.

2,3-Epoxy-2-methylpentan-1-ol (8e).



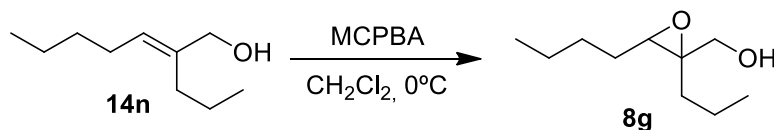
The general procedure described in section 2.1. is followed using (*E*)-2-methylpent-2-en-1-ol (**14l**) (400 mg, 4.0 mmol) and MCPBA (0.69 g, 6.0 mmol). After the reaction was worked up **8e** (455 mg, 98%) was obtained.

6-Acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-7-en-1-ol (8f).



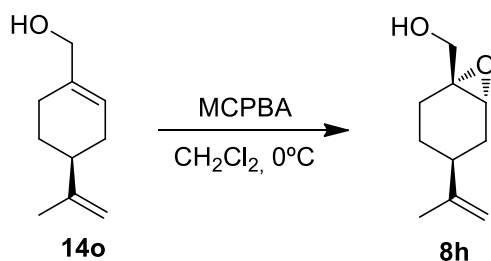
The general procedure described in section 2.1. is followed using dimethylocta-1,6-dien-3-yl acetate (**14m**) (400 mg, 1.9 mmol) and MCPBA (0.33 g, 2.8 mmol). After the reaction was worked up **8f** (408 mg, 94%) was obtained.

6-Acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-7-en-1-ol (8f): Colorless oil (35% ether/hexanes). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.25 (s, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.90 – 2.10 (m, 4H), 3.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 5.14 (dd, $J = 17.5, 3.9$ Hz, 2H), 5.97 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.06 (CH_3), 14.07 (CH_3), 22.08 (CH_3), 22.09 (CH_3), 22.8 (2 CH_2), 23.6 (CH_3), 23.7 (CH_3), 36.23 (CH_2), 36.25 (CH_2), 59.7 (2 CH), 61.0 (2 C), 65.3 (2 CH_2), 82.3 (C), 82.4 (C), 113.5 (CH_2), 113.6 (CH_2), 141.2 (CH), 141.4 (CH), 140.9 (C), 169.9 (2 C); IR (film): 3430, 1645, 1240, 1149, 1030, 930, 875 cm^{-1} . HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 228,1362, found: 228,1378

2,3-Epoxy-2-propylheptan-1-ol (8g).

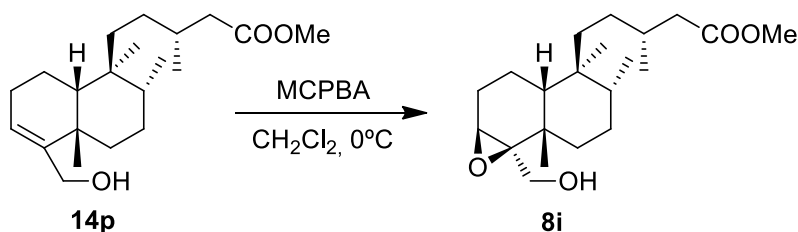
The general procedure described in section **2.1.** is followed using (*E*)-2-propylhept-2-en-1-ol (**14n**) (400 mg, 2.6 mmol) and MCPBA (0.45 g, 3.9 mmol). After the reaction was worked up **8g** (439 mg, 98%) was obtained.

2,3-Epoxy-2-propylheptan-1-ol (8g): Colorless oil (25% ether/hexanes). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.82 – 1.02 (m, 6H), 1.19 - 1.78 (m, 10H), 3.02 (dd, $J = 66.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.0 (CH_3), 14.5 (CH_3), 18.5 (CH_2), 22.6 (CH_2), 27.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 31.0 (CH_2), 60.5 (CH), 63.3 (C), 63.4 (CH_2). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 172,1463, found: 172,1449.

((1*R*,4*S*,6*R*)-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)methanol (8h).

The general procedure described in section **2.1.** is followed using (*S*)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enylmethanol (**14o**) (400 mg, 2.6 mmol) and MCPBA (0.45 g, 3.9 mmol). After the reaction was worked up **8h** (415 mg, 95%) was obtained.

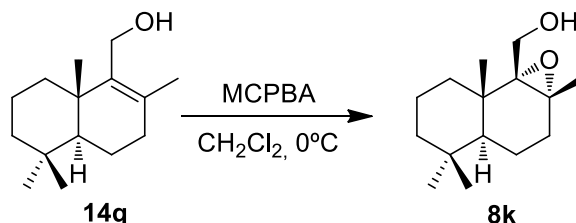
Methyl (3R)-5-((1'S,2'R,4'aS,5'S,6'S,8'aR)-5',6'-epoxy-5'-(hydroxymethyl)-1',2',4'a-trimethyldecahydronaphthalen-1'-yl)-3-methylpentanoate (8i).



The general procedure described in section 2.1. is followed using (*R*)-methyl 5-((1*S*,2*R*,4*aS*,8*aR*)-5-(hydroxymethyl)-1,2,4*a*-trimethyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)-3-methylpentanoate (**14p**) (300 mg, 0.9 mmol) and MCPBA (0.16 g, 1.3 mmol). After the reaction was worked up **8i** (305 mg, 96%) was obtained.

Methyl (3R)-5-((1'S,2'R,4'aS,5'S,6'S,8'aR)-5',6'-epoxy-5'-(hydroxymethyl)-1',2',4'a-trimethyldecahydronaphthalen-1'-yl)-3-methylpentanoate (8i): Colorless oil (30% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +4.8$ (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (dd, *J* = 3.9, 3.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.22 – 1.34 (m, 3H), 1.34 – 1.42 (m, 2H), 1.46 – 1.60 (m, 2H), 1.80 – 1.89 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 14.8, 8.1 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.63. (dd, *J* = 12.3, 8.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.99 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 15.7 (CH₃), 16.7 (CH₂), 19.6 (CH₃), 19.9 (CH₃), 22.7 (CH₃), 29.08 (CH₂), 29.14 (CH₂), 29.26 (CH₃), 31.1 (CH), 34.5 (CH₂), 34.6 (C), 35.6 (CH₂), 37.5 (CH), 39.0 (C), 41.6 (CH₂), 44.3 (CH), 51.4 (CH₃), 57.5 (CH), 61.2 (CH₂), 63.9 (C), 173.6 (C); IR (film): 3450, 1739, 1716, 1699, 1684, 1558, 1507, 1457, 1306, 1233, 1038, 897, 788, 747 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ *m/z*: calcd for C₂₁H₃₆O₄ 352.2614, found: 352.2608.

(1R,2R,4aS,8aS)-1,2-Epoxy-1-(hydroxymethyl)-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalene (8k).



The general procedure described in section 2.1. is followed using ((4*aS*,8*aS*)-2,5,5,8*a*-tetramethyl-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)methanol (**14q**) (300 mg, 1.3 mmol) and MCPBA (0.22 g, 1.9 mmol). After the reaction was worked up **8k** (301 mg, 97%) was obtained.

(1R,2R,4*aS*,8*aS*)-1,2-Epoxy-1-(hydroxymethyl)-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalene (8k): Colorless syrup (25% ether/hexanes). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.80 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.49 (ddd, *J* = 13.1, 13.1, 4.6 Hz, 1H), 1.21 – 1.45 (m, 4H), 1.47 – 1.62 (m, 2H), 1.75 – 1.87 (m, 2H), 1.90 – 2.00 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.2 (CH₃), 17.2 (CH₂), 18.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 21.6 (CH₃), 29.4 (CH₂), 33.0 (C), 33.5 (CH₃), 34.0 (CH₂), 37.2 (C), 41.4 (CH₂), 43.2 (CH), 57.0 (CH₂), 64.5 (C), 71.3 (C). HRMS (EI) M⁺ *m/z*: calcd for C₁₅H₂₆O₂ 238,1933, found: 238,1941.

2.2. General procedure for Sharpless epoxidation.

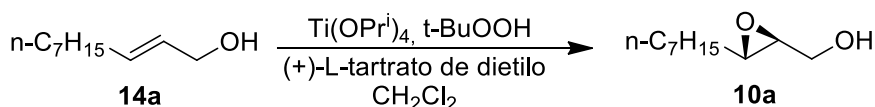
To a mixture of activated 4 Å molecular sieves (0.3 g) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) were added successively at -25°C (+)-diethyl L-tartrate (0.22 mL, 1.3 mmol) and Ti(O⁻ⁱPr)₄ (0.42 mL, 1.4 mmol) under argon atmosphere. After stirring for 10 min *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) 5.0 - 6.0 M solution in decane (0.5 mL, 2.6 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -25°C for 45 min. Then a solution of allyl alcohol (**14**) (1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 12 – 15 h. Et₂O (20 mL) was then added at -25°C and a 30% aqueous solution of NaOH (0.5 mL) and brine (0.5 mL) were added. The resulting mixture was warmed up to room temperature, Na₂SO₄ and celite were added. The mixture was filtered in vacuum and extracted with ether, the combined organic phases

were dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed. The resulting crude product was purified by flash column chromatography (hexanes – ether mixtures) as eluent to afford the corresponding chiral 2,3-epoxy alcohol (**10**).

The enantiomeric excesses were determined by $^1\text{H-NMR}$, utilizing europium (III) tris [3-(heptafluoropropylhydroxymethylene)-*d*-camphorate] [$\text{Eu}(\text{hfc})_3$] as chiral shift reagent.

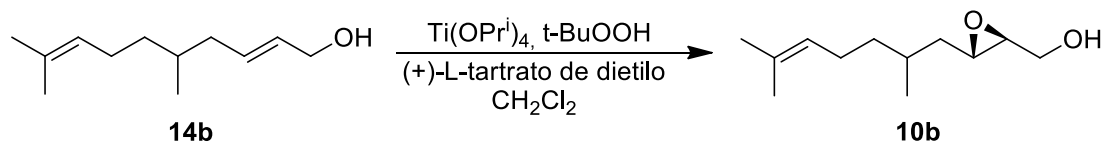
Typical experimental procedure: 10 mg of Europium(III) tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethelene)-*d*-camphorate] ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$) was added to a solution of benzoates obtained from alcohols **10a-f** (15 mg) in CDCl_3 (0.5 mL) containing 1% of TMS, and the resulting yellow solution was stand for 15 min. Then, the solution was added to an NMR tube and the $^1\text{H-NMR}$ spectrum recorded. The relative intensities (peak heights or peak areas) of the resonance signal of oxygenated methylene protons were measured and the percentage of each enantiomer in the sample calculated.

(2S,3S)-2,3-Epoxy-1-decanol (10a).



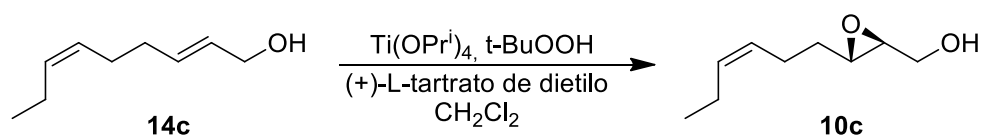
The general procedure described in section **2.2.** is followed using (*E*)-dec-2-en-1-ol (**14a**) (600 mg, 3.8 mmol), (+)-DET (0.84 mL, 4.9 mmol), $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (1.60 mL, 5.3 mmol) and t-BuOOH (1.90 mL, 9.9 mmol). After the reaction was worked up **10a** (571 mg, 95%) was obtained.

(2S,3S)-2,3-Epoxy-1-decanol (10a). Colorless oil (20% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = -29.3$ (c 1.2, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 – 1.26 (m, 8H), 1.26 – 1.39 (m, 2H), 1.40 – 1.49 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.78 – 2.86 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 25.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.7 (CH_2), 56.1 (CH), 58.7 (CH), 61.8 (CH_2). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 172,1463, found: 172,1452.

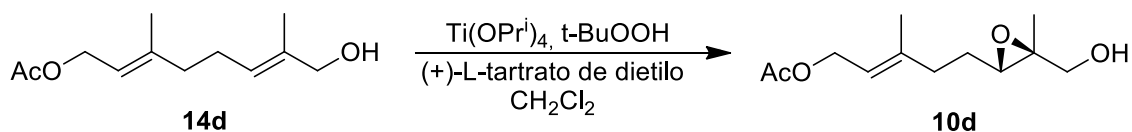
(2S,3S)-2,3-Epoxy-5,9-dimethyldec-8-en-1-ol (10b).

The general procedure described in section 2.2. is followed using (*E*)-5,9-dimethyldeca-2,8-dien-1-ol (**14b**) (600 mg, 3.3 mmol), (+)-DET (0.73 mL, 4.3 mmol), Ti(OPrⁱ)₄ (1.39 mL, 4.6 mmol) and t-BuOOH (1.60 mL, 8.6 mmol). After the reaction was worked up **10b** (615 mg, 94%) was obtained.

(2S,3S)-2,3-Epoxy-5,9-dimethyldec-8-en-1-ol (10b): Colorless oil (20% ether/hexanes). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.16 – 1.82 (m, 10H), 1.90 – 2.07 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.95 – 3.01 (m, 2H), 3.58 – 3.70 (m, 2H), 3.87 – 3.45 (m, 2H), 5.05 – 5.12 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 17.7 (2 CH₃), 19.6 (CH₃), 20.0 (CH₃), 25.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.8 (2 CH₃), 30.6 (CH), 31.1 (CH), 36.9 (CH₂), 37.4 (CH₂), 38.9 (2 CH₂), 54.8 (CH), 54.9 (CH), 58.4 (CH), 58.9 (CH), 61.71 (CH₂), 61.73 (CH₂), 124.5 (2 CH), 131.5 (2 C). HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₁₂H₂₂O₂ 198,1620, found: 198,1611.

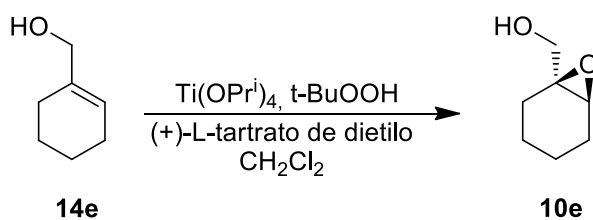
(Z)-6-(2S,3S)-2,3-Epoxy-non-6-en-1-ol (10c).

The general procedure described in section 2.2. is followed using (*2E,6Z*)-nona-2,6-dien-1-ol (**14c**) (500 mg, 3.6 mmol), (+)-DET (0.79 mL, 4.7 mmol), Ti(OPrⁱ)₄ (1.51 mL, 5.0 mmol) and t-BuOOH (1.80 mL, 9.4 mmol). After the reaction was worked up **10c** (523 mg, 93%) was obtained.

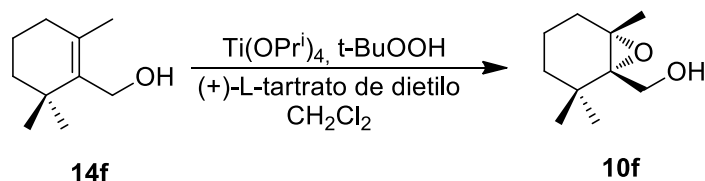
(E)-5-((2S,3S)-8-Acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-6-en-1-ol (10d).

The general procedure described in section 2.2. is followed using (2*E*,6*E*)-8-hydroxy-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl acetate (**14d**) (500 mg, 2.3 mmol), (+)-DET (0.51 mL, 3.0 mmol), Ti(OPr^{*i*})₄ (0.97 mL, 3.2 mmol) and t-BuOOH (1.20 mL, 6.0 mmol). After the reaction was worked up **10d** (498 mg, 95%) was obtained.

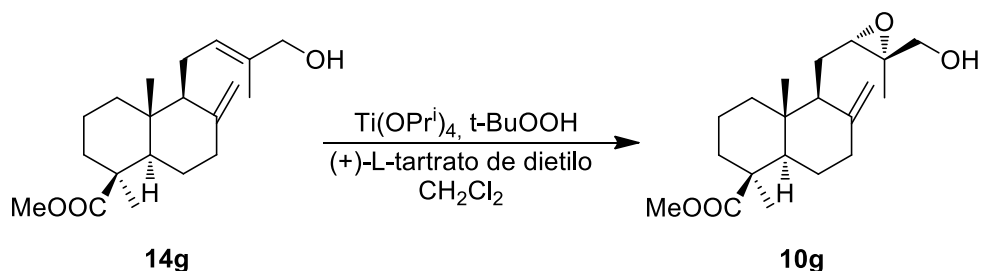
(E)-5-((2S,3S)-8-Acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-6-en-1-ol (10d): Colorless oil (30% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = -5.5$ (c 1.4, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.21 (s, 3H), 1.59 – 1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.99 - 2.23 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 12.1, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.2 (CH₃), 16.4 (CH₃), 21.0 (CH₃), 26.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 59.7 (CH), 61.2 (CH₂), 65.4 (CH₂), 72.1 (C), 119.0 (CH), 140.9 (C), 171.1 (C); IR (film): 3320, 1738, 1450, 1383, 1028, 953 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₁₂H₂₀O₄ 228,1362, found: 228,1373.

(1S,6S)-7-Oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-ylmethanol (10e).

The general procedure described in section 2.2. is followed using cyclohexenylmethanol (**14e**) (300 mg, 2.7 mmol), (+)-DET (0.59 mL, 3.5 mmol), Ti(OPr^{*i*})₄ (1.13 mL, 3.8 mmol) and t-BuOOH (1.35 mL, 7.0 mmol). After the reaction was worked up **10e** (329 mg, 95%) was obtained.

((1*S*,6*S*)-2,2,6-Trimethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)methanol (10f).

The general procedure described in section 2.2. is followed using (2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)methanol (**14f**) (400 mg, 2.6 mmol), (+)-DET (0.57 mL, 3.4 mmol), $\text{Ti(OPr}^i)_4$ (1.09 mL, 3.6 mmol) and t-BuOOH (1.30 mL, 6.8 mmol). After the reaction was worked up **10f** (420 mg, 95%) was obtained.

Methyl (1*S*,4*aR*,5*S*)-1,4*a*-dimethyl-6-methylene-5-((2*S*,3*S*)-2',3'-epoxy-4'-hydroxy-3'-methylbutyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (10g).

The general procedure described in section 2.2. is followed using methyl (1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*,*E*)-5-(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)1,4*a*-dimethyl-6-methylen-decahydronaphthalen-1-carboxylate (**14g**) (300 mg, 0.9 mmol), (+)-DET (0.20 mL, 1.1 mmol), $\text{Ti(OPr}^i)_4$ (0.38 mL, 1.3 mmol) and t-BuOOH (0.45 mL, 2.3 mmol). After the reaction was worked up **10g** (291 mg, 96%) was obtained.

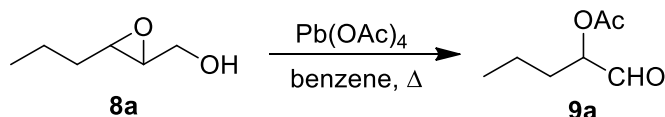
Methyl (1*S*,4*aR*,5*S*)-1,4*a*-dimethyl-6-methylene-5-((2*S*,3*S*)-2',3'-epoxy-4'-hydroxy-3'-methylbutyl)-decahydronaphthalene-1-carboxylate (10g): Colorless syrup (20% ether/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.54 (s, 3H), 0.93 - 1.04 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55 - 1.96 (m, 9H), 2.10 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.86 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12.4 (CH_3), 14.4 (CH_3), 20.0 (CH_2), 23.3 (CH_2), 26.1 (CH_2),

28.8 (CH₃), 38.2 (CH₃), 38.6 (CH₂), 39.4 (CH₂), 40.2 (C), 44.3 (C), 51.2 (CH₃), 54.3 (CH), 56.2 (CH), 62.2 (CH), 59.9 (C), 60.1 (CH), 65.6 (CH₂), 107.5 (CH₂), 180.9 (C); IR (film): 3446, 1724, 1645, 1449, 1384, 1154, 1033, 891 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₂₀H₃₂O₄ 336.2301, found: 336.2308.

2.3. General procedure for the cleavage of β-hydroxy ethers.

To a solution of β-hydroxy ether (**8a-k**, **10a-g**) (1 mmol) in dry benzene (10 mL) was added lead (IV) acetate (1.3 mmol) and the reaction mixture was heated at 50 °C (when aldehydes are obtained) or at reflux (when ketones or acetoxy ethers are formed) for the specified time (monitored by TLC). Then, the reaction was quenched with 5% Na₂SO₃, extracted with Et₂O, washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (Hexanes/Ether) to give the corresponding α-acetoxy carbonyl or α-acetoxy ether compound (**9a-k**, **11a-g**).

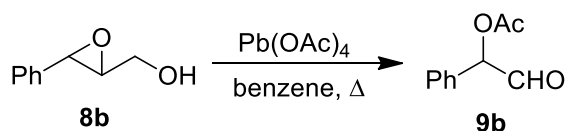
2-Acetoxy-pentanal (**9a**).



The general procedure described in section **2.3.** is followed using 2,3-epoxyhexan-1-ol (**8a**) (500 mg, 4.3 mmol) and Pb(OAc)₄ (1.91 g, 5.6 mmol). After the reaction was worked up **9a** (452 mg, 73%) was obtained.

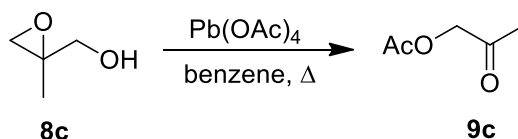
2-Acetoxy-pentanal (9a): Colorless oil (10% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = -7.2$ (c 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.34 - 1.52 (m, 2H), 1.61 - 1.86 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 4.98 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 13.8 (CH₃), 18.3 (CH₂), 20.6 (CH₃), 30.7 (CH₂), 78.2 (CH), 170.7 (C), 198.3 (C); IR (film): 1737, 1729, 1468, 1372, 1247, 1105, 1017, 799, 750 cm⁻¹.

2-Acetoxy-2-phenylethanal (**9b**).



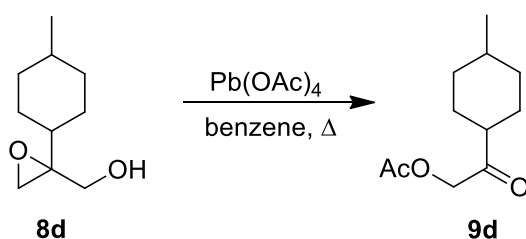
The general procedure described in section 2.3. is followed using 2,3-epoxy-3-phenylpropan-1-ol (**8b**) (500 mg, 3.3 mmol) and Pb(OAc)_4 (1.46 g, 4.3 mmol). After the reaction was worked up **9b** (512 mg, 87%) was obtained.

1-Acetoxy-2-propanone (**9c**).

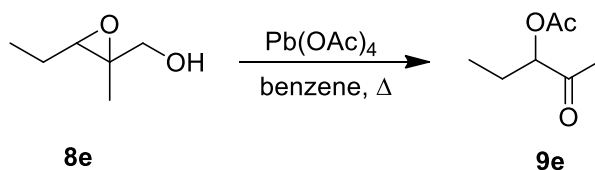


The general procedure described in section 2.3. is followed using 2,3-epoxy-2-methylpropan-1-ol (**8c**) (300 mg, 3.4 mmol) and Pb(OAc)_4 (1.51 g, 4.4 mmol). After the reaction was worked up **9c** (359 mg, 91%) was obtained.

2-Acetoxy-1-(4-methylcyclohexyl)-1-ethanone (**9d**).



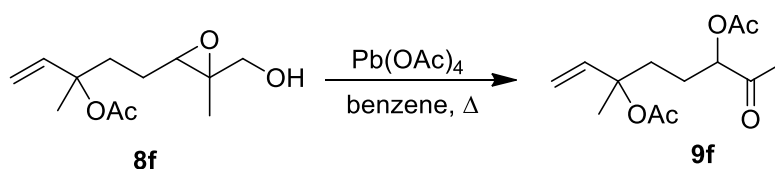
The general procedure described in section 2.3. is followed using 2,3-epoxy-2-(4-methylcyclohexyl)propan-1-ol (**8d**) (300 mg, 1.8 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.80 g, 2.3 mmol). After the reaction was worked up **9d** (310 mg, 87%) was obtained.

3-Acetoxy-2-pentanone (9e).

The general procedure described in section 2.3. is followed using 2,3-epoxy-2-methylpentan-1-ol (**8e**) (200 mg, 1.7 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.75 g, 2.2 mmol). After the reaction was worked up **9e** (189 mg, 77%) was obtained.

3-Acetoxy-2-pentanone (9e):

Colorless oil (15% ether/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.94 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 9.4 (CH_3), 20.5 (CH_3), 23.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 79.6 (CH), 170.7 (C), 205.3 (C); IR (film): 1775, 1724, 1549, 1378, 1235, 1181, 1111, 1061 cm^{-1} .

3,6-Diacetoxy-6-methyloct-7-en-2-one (9f).

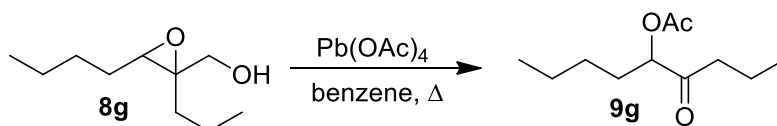
The general procedure described in section 2.3. is followed using 6-acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-7-en-1-ol (**8f**) (300 mg, 1.3 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.58 g, 1.7 mmol). After the reaction was worked up **9f** (320 mg, 96%) was obtained.

3,6-Diacetoxy-6-methyloct-7-en-2-one (9f):

Colorless oil (20% ether/hexanes). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.46 (s, 3H), 1.60 – 1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 4.96 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.14 (br d, $J =$

17.5 Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.6 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.6 (CH_3), 24.5 (CH_2), 26.1 (CH_3), 35.0 (CH_2), 78.3 (CH), 82.1 (C), 113.8 (CH_2), 140.9 (CH), 169.8 (C), 170.5 (C), 205.0 (C). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 256,1311, found: 256,1302.

5-Acetoxynonan-4-one (9g).

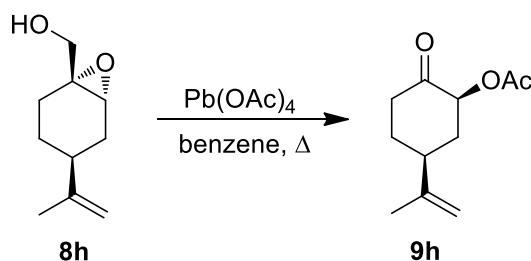


The general procedure described in section 2.3. is followed using 2,3-epoxy-2-propylheptan-1-ol (**8g**) (300 mg, 1.7 mmol) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.75 g, 2.2 mmol). After the reaction was worked up **9g** (279 mg, 82%) was obtained.

5-Acetoxy-4-nonen-2-one (9g):

Colorless oil (15% ether/hexanes). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.49 – 1.15 (m, 4H), 1.95 – 1.51 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.36 (dt, $J = 17.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J = 17.4, 7.2$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 13.7 (CH_3), 13.9 (CH_3), 16.7 (CH_2), 20.7 (CH_3), 22.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 40.5 (CH_2), 78.5 (CH), 170.7 (C), 207.5 (C); IR (film): 1746, 1730, 1462, 1370, 1230 cm^{-1} .

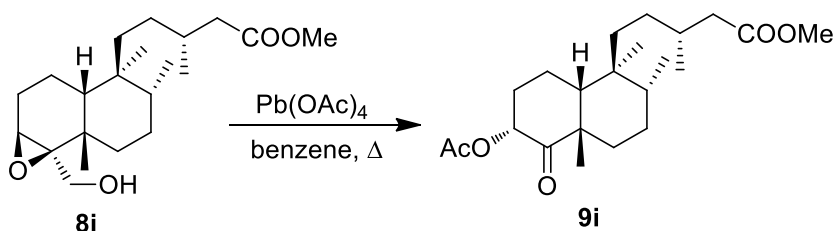
(2S,4S)-2-Acetoxy-4-(1-propen-2-yl)-cyclohexanone (9h).



The general procedure described in section 2.3. is followed using ((1R,4S,6R)-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)methanol (**8h**) (200 mg, 1.2 mmol) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.53 g, 1.6 mmol). After the reaction was worked up **9h** (221 mg, 94%) was obtained.

(2S,4S)-2-Acetoxy-4-(1-propen-2-yl)-cyclohexanone (9h):

Colorless oil (15% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = -14.7$ (c 0.6, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) signals assignable to the major isomer δ : 1.62 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.64 – 2.40 (m, 3H), 4.78 (br s, 1H), 4.80 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.26 (ddd, $J = 12.9, 6.3, 0.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.7 (CH_3), 31.8 (CH_2), 37.4 (CH_2), 39.5 (CH_2), 42.7 (CH), 75.6 (CH), 110.4 (CH_2), 146.4 (C), 169.9 (C), 204.1 (C); IR (film): 1751, 1731, 1441, 1375, 1231, 1149, 1073, 979, 894, 772 cm^{-1} . HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 196,1099, found: 196,1102.

Methyl (3R)-5-((1'S,2'R,4'aS,6'R,8'aR)-6'-acetoxy-1',2',4'a-trimethyl-5'-oxo-decahydronaphthalen-1'-yl)-3-methylpentanoate (9i).

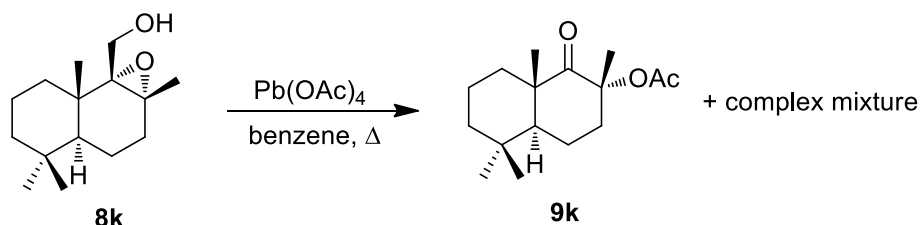
The general procedure described in section 2.3. is followed using methyl (3R)-5-((1'S,2'R,4'aS,5'S,6'S,8'aR)-5'6'epoxy-5'-(hidroxymethyl)-1',2',4'a-trimethyldecahydronaphthalen-1'yl) 3-methylpentanoate (**8i**) (200 mg, 0.6 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.27 g, 0.8 mmol). After the reaction was worked up **9i** (221 mg, 97%) was obtained.

Methyl (3R)-5-((1'S,2'R,4'aS,6'R,8'aR)-6'-acetoxy-1',2',4'a-trimethyl-5'-oxo-decahydronaphthalen-1'-yl)-3-methylpentanoate (9i):

Colorless oil (30% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +16.4$ (c 0.5, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.66 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.42 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 3.5$ Hz, 1H), 1.45 (ddd, $J = 13.2, 13.3, 3.6$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.29 (dt, $J = 13.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.65 (dd, $J = 11.3, 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 15.6 (CH_3), 18.9 (CH_2), 19.1 (CH_3), 19.8 (CH_3), 20.7 (CH_3), 27.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 30.1 (CH_3), 30.9 (CH), 30.95 (CH_2), 35.05 (CH_2), 35.12 (CH_2), 37.2 (CH), 40.1 (C), 41.4 (CH_2), 48.2 (C), 49.8 (CH), 51.4 (CH_3), 72.4 (CH), 170.2 (C), 173.5 (C),

209.6 (C); IR (film): 1746, 1722, 1462, 1437, 1373, 1238, 1173, 1089, 1013, 984, 789, 753 cm^{-1} .
HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$ 380.2563, found: 380.2572.

(2R,4aS,8aS)-2-Acetoxy-2,5,5,8a-tetramethyl-(2H)-octahydronaphthalen-1-one (9k).

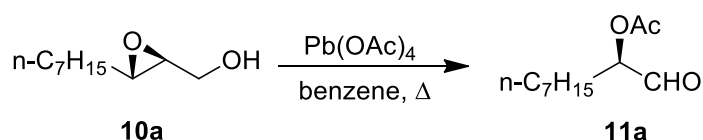


The general procedure described in section 2.3. is followed using (1R,2R,4aS,8aS)-1,2-epoxy-1-(hydroxymethyl)-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen (**8k**) (250 mg, 1.0 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.44 g, 1.3 mmol). After the reaction was worked up **9k** (69 mg, 26%) and a complex mixture was obtained.

(2R,4aS,8aS)-2-Acetoxy-2,5,5,8a-tetramethyl-(2H)-octahydronaphthalen-1-one (9k):

Colorless syrup (10% ether/hexanes). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.14 – 1.67 (m, 7H), 3.49 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.96 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.31 (ddd, $J = 13.2, 13.2, 5.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 18.2 (CH_2), 19.3 (CH_2), 19.7 (CH_3), 21.5 (CH_3), 22.1 (CH_3), 26.7 (CH_2), 33.0 (CH_3), 33.9 (C), 34.2 (CH_2), 37.2 (CH_2), 41.1 (CH_2), 49.5 (CH), 81.6 (C), 170.0 (C), 214.3 (C). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 266.1882, found: 266.1894.

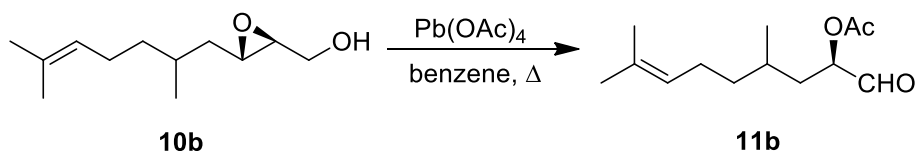
(R)-2-Acetoxyonanal (11a).



The general procedure described in section 2.3. is followed using (2S,3S)-2,3-epoxy-1-decanol (**10a**) (300 mg, 1.7 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.75 g, 2.2 mmol). After the reaction was worked up **11a** (317 mg, 93%) was obtained.

(R)-2-Acetoxy-nonanal (11a):

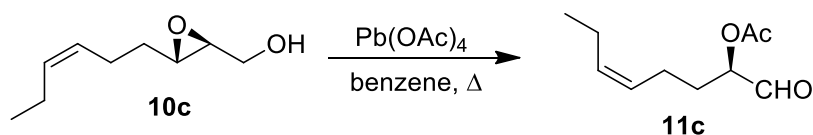
Colorless oil (10% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +15.2$ (c 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 – 1.35 (m, 8H), 1.36 – 1.45 (m, 2H), 1.67 – 1.76 (m, 1H), 1.77 – 1.86 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 4.98 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.1 (CH_3), 20.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 25.0 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 78.4 (CH), 170.3 (C), 198.4 (C); IR (film): 1742, 1371, 1233, 1045 cm^{-1} . HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 200.1412, found: 200.1406.

(R)-2-Acetoxy-4,8-dimethylnon-7-enal (11b).

The general procedure described in section 2.3. is followed using (2*S*,3*S*)-2,3-epoxy-5,9-dimethyldec-8-en-1-ol (**10b**) (300 mg, 1.5 mmol) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.66 g, 2.0 mmol). After the reaction was worked up **11b** (295 mg, 87%) was obtained.

(R)-2-Acetoxy-4,8-dimethylnon-7-enal (11b):

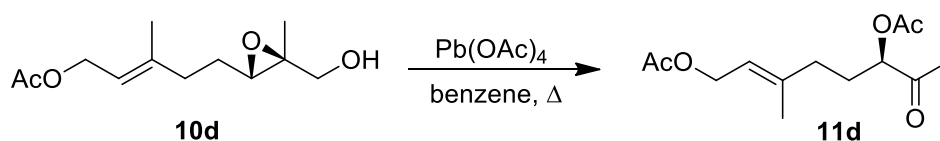
Colorless oil (10% ether/hexanes). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.67 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.10 - 2.12 (m, 14H), 5.12 - 5.01 (m, 2H), 9.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 17.7 (CH_3), 18.9 (CH_3), 20.1 (CH_3), 20.7 (CH_3), 25.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.8 (CH_3), 27.05 (CH_3), 28.8 (CH), 29.0 (CH), 35.3 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 76.9 (2C), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 131.67 (C), 131.74 (C), 170.6 (C), 170.7 (C), 198.3 (CH), 198.4 (CH); IR (film): 1742, 1454, 1230 cm^{-1} . HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 226,1569, found: 226,1580.

(R,Z)-2-Acetoxyoct-5-enal (11c).

The general procedure described in section 2.3. is followed using (*Z*)-6-(2*S*,3*S*)-2,3-epoxynon-6-en-1-ol (**10c**) (300 mg, 1.9 mmol) and Pb(OAc)₄ (0.84 g, 2.5 mmol). After the reaction was worked up **11c** (290 mg, 83%) was obtained.

(*R,Z*)-2-Acetoxyoct-5-enal (11c**):** Colorless oil (10% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +13.4$ (c 1.3, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.01 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 4.98 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 45.28 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 9.51 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 14.0 (CH₃), 20.56 (CH₂), 20.64 (CH₃), 22.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 77.8 (CH), 126.5 (CH), 134.0 (CH), 170.6 (C), 198.3 (C); IR (film): 1744, 1720, 1462, 1453, 1370, 1302, 1227, 1135, 1089, 1032, 971 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₁₀H₁₆O₃ 184,1099, found: 184,1105.

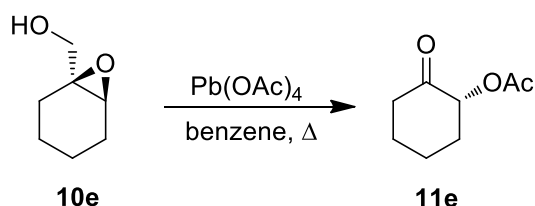
(*R,E*)-3-Acetoxy-6-methyloct-6-en-2-one (11d**).**



The general procedure described in section 2.3. is followed using (*E*)-5-(2*S*,3*S*)-8-acetoxy-2,3-epoxy-2,6-dimethyloct-6-en-1-ol (**10d**) (200 mg, 0.9 mmol) and Pb(OAc)₄ (0.40 g, 1.2 mmol). After the reaction was worked up **11d** (219 mg, 95%) was obtained.

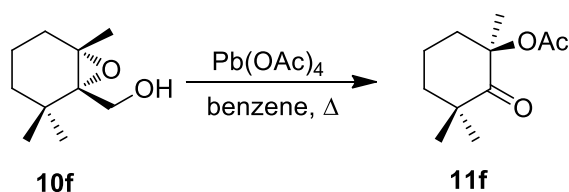
(*R,E*)-3-Acetoxy-6-methyloct-6-en-2-one (11d**):**

Colorless oil (15% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +1.1$ (c 0.9, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.62 (s, 3H), 1.69 - 1.87 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.98 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 16.3 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.1 (CH₂), 61.0 (CH₂), 78.0 (C), 119.6 (CH), 140.2 (C), 170.4 (C), 171.0 (C), 205.2 (C); IR (film): 1739, 1729, 1711, 1583, 1449, 1369, 1235, 1025, 955, 790 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₁₃H₂₀O₅ 256,1311, found: 256,1302.

(R)-2-Acetoxycyclohexanone (11e).

The general procedure described in section 2.3. is followed using *(1S,6S)*-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-ylmethanol (**10e**) (250 mg, 1.9 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.84 g, 2.5 mmol). After the reaction was worked up **11e** (175 mg, 59%) was obtained.

(R)-2-Acetoxycyclohexanone (11e): Colorless oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +76$ (c 1.2, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.57 (ddd, 13.3, 13.3, 4.1 Hz, 1H), 1.64 – 1.76 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.39 (ddt, $J = 13.7, 6.1, 1.0$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 5.10 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 20.7 (CH_3), 23.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 33.1 (CH_2), 40.7 (CH_2), 76.5 (CH), 170.0 (C), 204.5 (C). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ 156.0786, found: 156.0795.

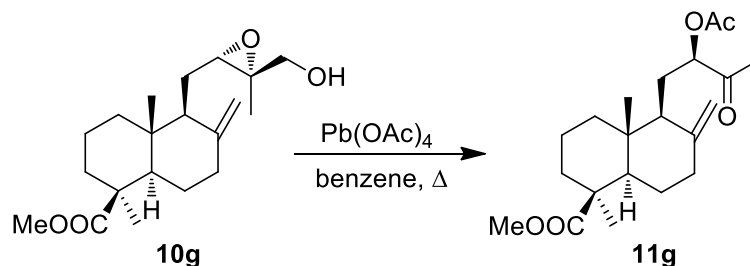
(R)-2-Acetoxy-2,6,6-trimethylcyclohexanone (11f).

The general procedure described in section 2.3. is followed using *(1S,6S)*-2,2,6-trimethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-1-yl)methanol (**10f**) (300 mg, 1.8 mmol) and Pb(OAc)_4 (0.80 g, 2.3 mmol). After the reaction was worked up **11f** (289 mg, 81%) was obtained.

(R)-2-Acetoxy-2,6,6-trimethylcyclohexanone (11f):

Colorless oil, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.5$ (c 0.9, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.12 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.50 – 2.0 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.35 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 19.0 (CH_3), 21.4 (CH_3), 25.3 (CH_3), 26.3 (CH_3), 27.2 (CH_3), 37.6 (CH_2), 39.0 (CH_2), 45.0 (C), 81.5 (C), 170.2 (C), 212.7 (C). HRMS (EI) M^+ m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 198,1256, found: 198,1268.

Methyl (1*S*,4*aR*,5*S*)-5'-((*R*)-2'-acetoxy-3'-oxobutyl)-1,4*a*-dimethyl-6-methylenedecahydronaphthalene-1-carboxylate (11g**).**



The general procedure described in section 2.3. is followed using methyl (1*S*,4*aR*,5*S*)-1,4*a*-dimethyl-6-methylen-5-((2*S*,3*S*)-2',3'-epoxy-4'-hydroxy-3'-menthylbutyl)-decahydronaphthalen-1-carboxylate (**10g**) (150 mg, 0.4 mmol) and Pb(OAc)₄ (0.18 g, 0.5 mmol). After the reaction was worked up **11g** (134 mg, 92%) was obtained.

Methyl (1*S*,4*aR*,5*S*)-5'-((*R*)-2'-acetoxy-3'-oxobutyl)-1,4*a*-dimethyl-6-methylenedecahydronaphthalene-1-carboxylate (11g**):**

Colorless syrup (20% ether/hexanes), $[\alpha]_D^{25} = +14.1$ (c 1.6, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.50 (s, 3H), 1.06 (ddd, $J = 13.3, 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.07 (ddd, $J = 13.8, 13.8, 3.0$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.33 (dd, $J = 12.5, 3.1$ Hz, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 8H), 2.00 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (dt, $J = 11.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.97 (d, 10.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 12.7 (CH₃), 19.9 (CH₂), 20.8 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.17 (CH₃), 26.20 (CH₂), 28.8 (CH₃), 38.2 (CH₂), 38.6 (CH₂), 39.1 (CH₂), 40.1 (C), 44.4 (C), 51.3 (CH₃), 51.6 (CH), 56.3 (CH), 77.8 (CH), 107.0 (CH₂), 147.3 (C), 170.8 (C), 177.6 (C), 205.9 (C); IR (film): 1750, 1725, 1644, 1445, 1374, 1248, 1227, 1155, 1046, 983, 893, 756 cm⁻¹. HRMS (EI) M⁺ m/z: calcd for C₂₁H₃₂O₅ 364.2250, found: 364.2242.

CAPÍTULO II: ESTRATEGIAS HACIA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS CON ESQUELETO BENZOFLUORENO

ANTECEDENTES

1. Merosesquiterpenos drimánicos.

Los merosesquiterpenos naturales son metabolitos secundarios que poseen un origen biosintético mixto. Su estructura la compone una parte de origen terpénica unida a un resto de tipo fenólico o quinónico derivado de un policétido aromático. Entre ellos hay numerosas familias con estructuras diversas y aún a día de hoy se siguen encontrando esqueletos novedosos. De especial interés para nuestro grupo de investigación son los merosesquiterpenos cuya parte terpénica es de origen drimánico debido a las potentes actividades biológicas que suelen poseer este tipo de estructuras.

Ejemplos representativos de este tipo de compuestos son neopetrosiquinona A (**15**),⁶¹ un inhibidor de la proliferación *in vitro* de las líneas celulares del carcinoma pancreático humano AsPC-1 y PANC-1 y del adenocarcinoma colorrectal humano DLD-1, neopetrosiquinona B (**16**),⁶² que, además de inhibir la proliferación *in vitro* de las líneas celulares DLD-1 y PANC-1, también tiene actividad antiproliferativa de células tumorales humanas de mama, colon y lengua; y 12-hidroxitauranina (**17**).⁶³ Cabe destacar también merosesquiterpenos sustituidos en el carbono C-4 del fragmento drimánico con más unidades de isopreno, como las hidroquinonas hexaprenoides adociaquinol (**18**) y adociasulfato 11 (**19**),⁶⁴ inhibidoras de la proteína motora quinesina;⁶⁵ ilhabreno (**20**),⁶⁶ y ácido jáspico (**21**),⁶⁷ que inhibe la 15-lipooxigenasa humana. (Figura 2.1)

⁶¹ Winder, P. L.; Baker, H. L.; Linley, P.; Guzmán, E. A.; Pomponi, S. A.; Cristina Diaz, M.; Reed, J. K.; Wright, A. E. *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 6599-6603.

⁶² a) Chayboun, I.; Boulifa, E.; Mansour, A. I.; Rodriguez-Serrano, F.; Carrasco, E.; Alvarez, P. J.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1026. b) Winder, P. L.; Baker, H. L.; Linley, P.; Guzmán, E. A.; Pomponi, S. A.; Cristina Diaz, M.; Reed, J. K.; Wright, A. E. *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**, *19*, 6599-6603.

⁶³ Wijeratne, E. M. K.; Paranagama, P. A.; Marron, M. T.; Gunatilaka, M. K.; Arnold, A. E.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 218-222.

⁶⁴ West, L. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1001-1004.

⁶⁵ a) Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Ray, K.; Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Faulkner, D. J.; Goldstein, L. S. B. *Science* **1998**, *280*, 292-295. b) Blackburn, C. L.; Hopmann, C.; Sakowicz, R.; Berdelis, M. S.; Goldstein, L. S. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5565-5570.

⁶⁶ Gray, C. A.; de Lira, S. P.; Silva, M.; Pimenta, E. F.; Thiemann, O.H.; Oliva, G.; Hajdu, E.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8685-8690.

⁶⁷ a) Murray, L. M.; Johnson, A.; Diaz, M. C.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5638-5641. b) Carroll, J.; Jonsson, E. N.; Ebel, R.; Hartman, M. S.; Holman, T. R.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6847-6851.

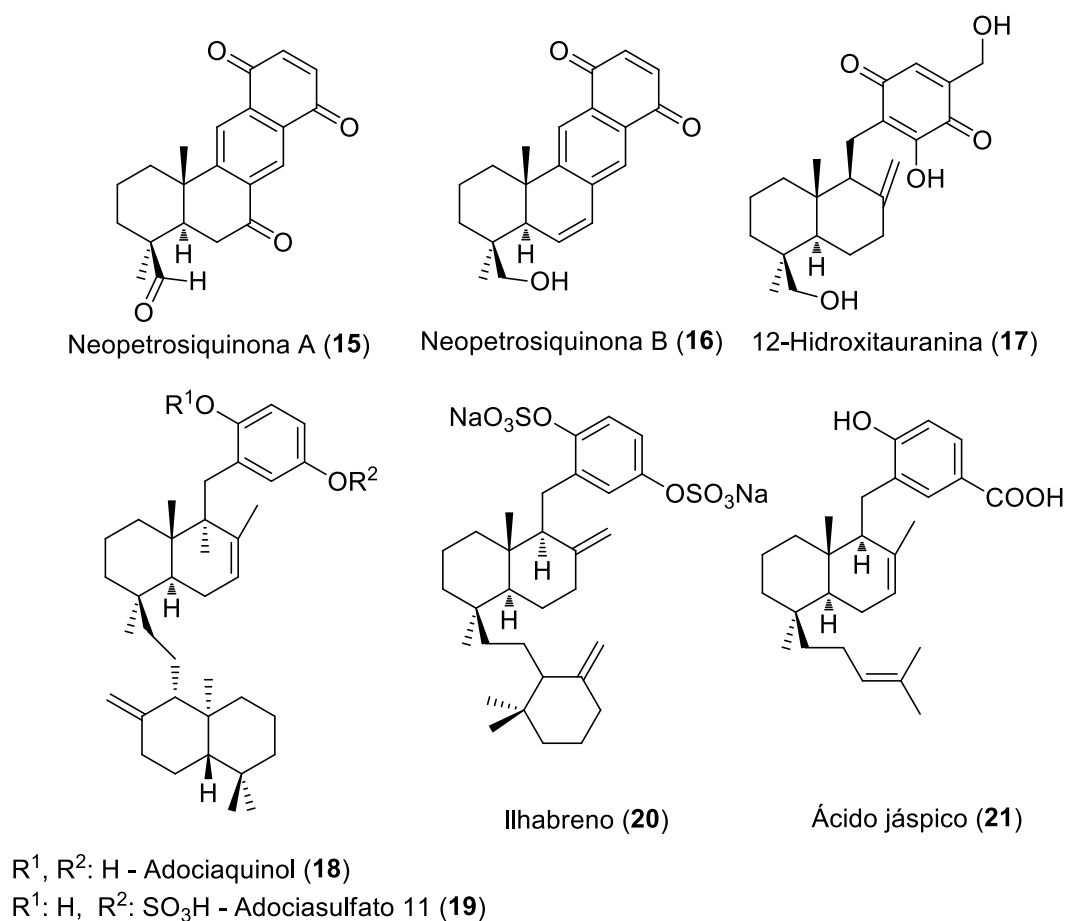


Figura 2.1. Merosesquiterpenos representativos.

Especial mención reciben aquellos merosesquiterpenos tetracíclicos que poseen un esqueleto de tipo benzofluoreno.

2. Merosesquiterpenos drimánicos con esqueleto de benzofluoreno.

Los merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno, son una serie de compuestos tetracíclicos formados por la C-ciclación intramolecular del anillo fenólico o quinónico con el resto terpénico para formar un anillo ciclopentánico. El novedoso esqueleto del tipo 6/6/5/6 y las prometedoras actividades biológicas encontradas en este grupo de compuestos hacen que sean objeto de estudio para la síntesis en nuestro laboratorio. (Figura 2.2)

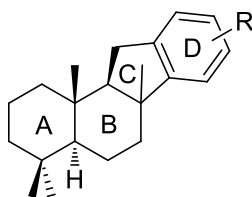


Figura 2.2. Esqueleto de benzofluoreno.

2.1. Tipos de compuestos con esqueleto de benzofluoreno.

Podemos clasificar los compuestos con esqueleto de benzofluoreno en dos grupos, atendiendo al tipo de unión que presentan sus anillos B y C:

a) **Unión interanular B/C *trans***: O lo que es lo mismo, aquellos que poseen el metilo C8 β . Entre ellos se encuentran pelorol (**22**), walsucochins A (**23**) y B (**24**), los walsucochinoides A (**25**) y B (**26**) y los recientemente descubiertos walsucochinoides C-R.⁶⁸ (Figura 2.3)

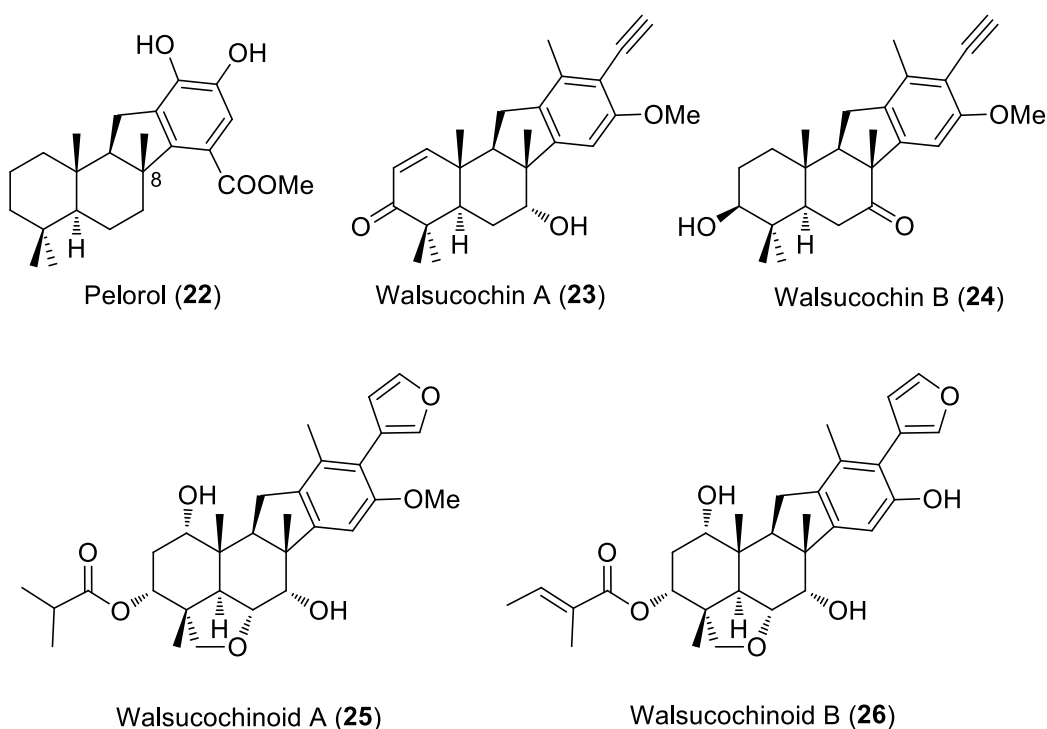


Figura 2.3. Benzofluorenos con unión interanular B/C *trans*.

⁶⁸ Han, M.-L.; Shen, Y.; Leng, Y.; Zhang, H.; Yue, J.-M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19150-19158.

b) **Unión interanular B/C cis:** Aquellos que poseen el metilo C8 α . A este grupo pertenecen akaol A (**27**) y la familia de dasyscyphins: Dasyscyphin A (**28**), B (**29**), C (**30**), D (**31**) y E (**32**). (Figura 2.4)

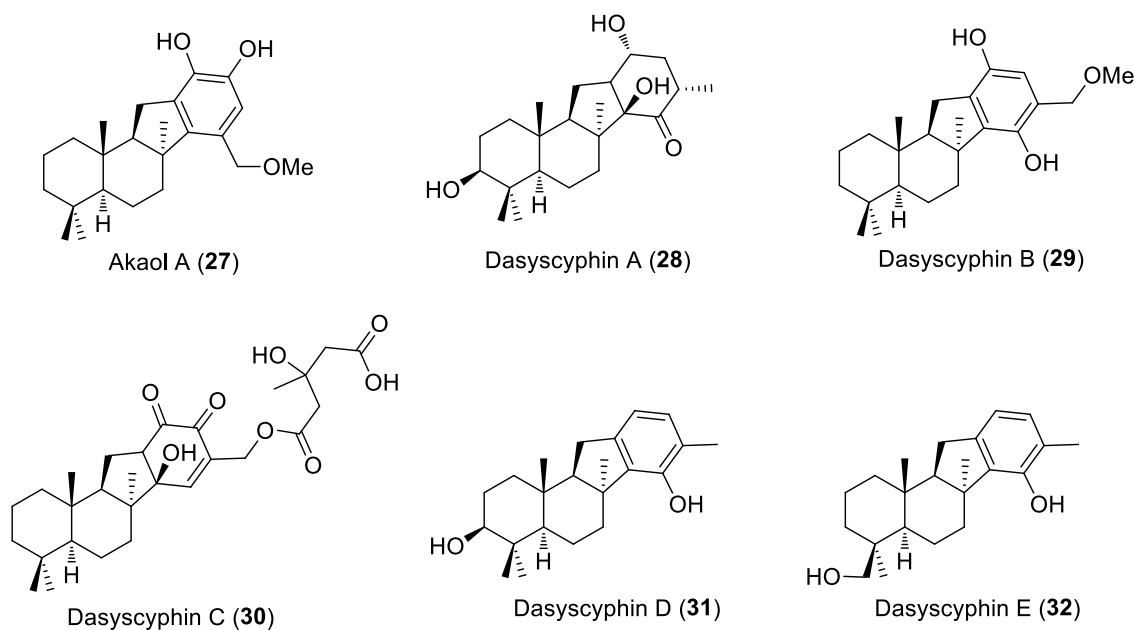


Figura 2.4. Benzofluorenos con unión interanular B/C *cis*.

3. Aislamiento y actividad biológica de los compuestos con esqueleto de benzofluoreno.

El primer representante de esta familia de compuestos en ser aislado fue pelorol (**22**), en el año 2000 de manera paralela por el grupo de Schmitz, de la esponja marina *Petrosaspongia metachromia*;⁶⁹ y el grupo de König, de la esponja *Dactylospongia elegans*.⁷⁰

Posee actividad activante de la inositol 5-fosfatasa (SHIP),⁷¹ por lo que se prevé que sea un potencial agente anticancerígeno y contra numerosas afecciones inmunes e inflamatorias.⁷²

⁶⁹ Kwak, J. H.; Schmitz, F. J.; Kelly, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1153-1156.

⁷⁰ Goclik, E.; König, G. M.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1150.

⁷¹ 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.; Ma, K.; Chung, S. W.; Duronio, V.; Andersen, R. J.; Krystal, G.; Mui, A. L. *Blood* **2007**, *110*, 1942-1949.

⁷² 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.

También se ha encontrado que posee un moderado efecto antitrypanosoma y antiplasmodium.⁷³

Siguiendo con la búsqueda de compuestos con potente bioactividad, el grupo de Schmitz descubrió tres años más tarde akaol A (**27**), primer representante de la familia con unión interanular B/C *cis*, en la esponja *Aka sp.*⁷⁴

Sterner *et al.* encontraron en 2006 tres nuevos metabolitos con este nuevo e interesante esqueleto carbonado en los fermentos del hongo ascomiceto *Dasyscyphus niveus*, a los que bautizaron con los nombres de *dasyscyphins* A (**28**), B (**29**) y C (**30**). Aunque no se ha encontrado de momento ninguna actividad significativa en el compuesto A de la familia, *dasyscyphins* B (**29**) y C (**30**) poseen una importante actividad citotóxica frente a gran número de líneas celulares humanas (Hep G2, Hela S3, U937, Colo-320 y Jurkat).⁷⁵

Dos años más tarde, la familia de las *dasyscyphinas* aumentó en número. Opatz *et al.* aislaron del mismo hongo dos nuevos miembros, a los que llamaron *dasyscyphin* D (**31**) y *dasyscyphin* E (**32**). Ambos poseen una importante actividad antifúngica.⁷⁶

El grupo de Yue hizo una gran contribución al hallazgo de nuevas moléculas con esta estructura a partir de extractos de la planta *Walsura cochinchinensis*, originaria de China y Vietnam. En primer lugar, en 2008, descubrieron dos novedosas estructuras a las que denominaron *wasulcochin* A (**23**) y B (**24**). Se ha detectado en ellas una significativa actividad protectora contra el daño celular inducido por H₂O₂ en células PC12. Pueden ser de utilidad frente a múltiples desórdenes relacionados con el estrés oxidativo, como enfermedades neurodegenerativas, malaria e inflamación.⁷⁷

En 2012, aislaron de la misma planta dos moléculas con marcada actividad neuroprotectora denominadas *walsucochinoids* A (**25**) y B (**26**).⁷⁸

Más recientemente, en 2014 encontraron en dicha planta nuevas moléculas con el esqueleto 6/6/5/6 característico de benzofluoreno. En concreto describieron dieciséis nuevas estructuras a las que denominaron *walsucochinoids* C-R. Estas moléculas son derivados limonoides reordenados. Aunque sólo se han hecho estudios preliminares, dos de ellas han

⁷³ Goclik, E.; König, G. M.; Wright, A. D.; Kaminsky, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1150.

⁷⁴ 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.

⁷⁵ Rojas de la Parra, V.; Mierau, V.; Anke, T.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1828-1832.

⁷⁶ Liermann, J. C.; Kolshorn, H.; Anke, H.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1654-1656.

⁷⁷ Zhou, Z.; Yin, S.; Zhang, H.; Fu, Y.; Yang, S.; Wang, X.; Wu, Y.; Tang, X.; Yue, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 465.

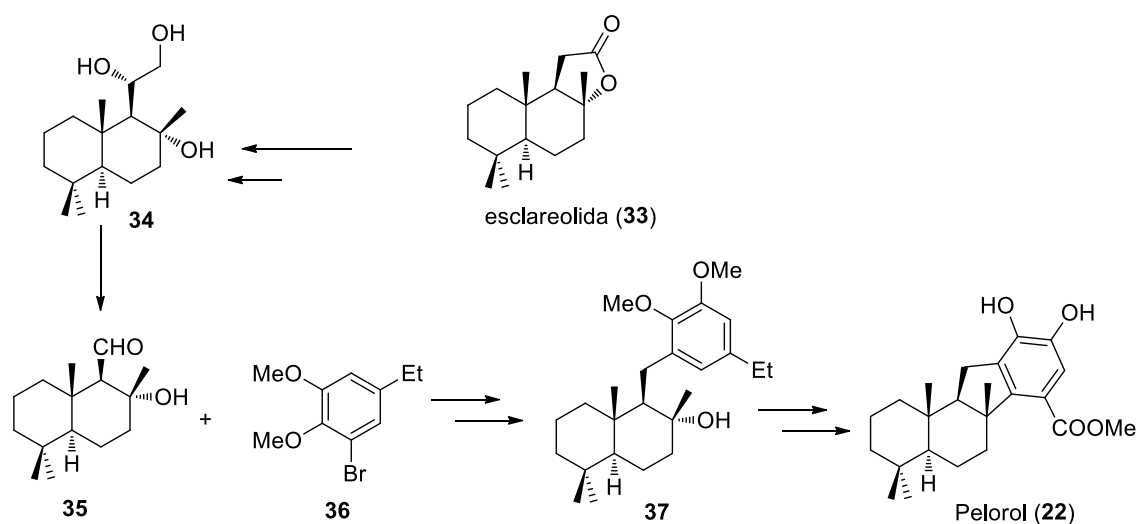
⁷⁸ Han, M.; Zhang, H.; Yang, S.; Yue, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 486.

resultado ser inhibitoras de la 11 β -HSD1 de humanos y de ratón, lo que las hace especialmente interesantes para tratar la diabetes tipo 2.⁷⁹

4. Síntesis de compuestos con esqueleto de benzofluoreno.

Aunque han transcurrido casi dos décadas desde el aislamiento de la primera molécula con esqueleto de benzofluoreno (año 2000) y se conoce que las actividades de estos productos son muy prometedoras, no se encuentran demasiadas síntesis de este tipo de productos en bibliografía. Esto remarca la complejidad de su obtención, en especial la etapa de formación del anillo ciclopentánico y sobre todo la consecución de una unión interanular B/C *cis*, como en los compuestos **27-32**.

Hubo que esperar hasta el año 2005 para ver publicada la primera síntesis de uno de estos productos. En dicho año, el grupo de Andersen propuso la primera síntesis de pelorol (**22**) a partir de (+)-esclareolida (**33**).⁸⁰ Para su obtención se condensó un arillitio derivado de **36** con un hidroxialdehído drimánico **35**, generando el intermedio **37**. La posterior alquilación de Friedel-Crafts intramolecular para obtener el anillo ciclopentánico C, pone de relieve la dificultad de esta etapa, al tener que emplear anillos aromáticos altamente activados, para evitar subproductos de trasposición o eliminación del alcohol terciario. Es destacable que el diastereoisómero de ciclación más favorable posee el metilo C8 β , debido a la mayor accesibilidad de la cara α . (Esquema 2.1)

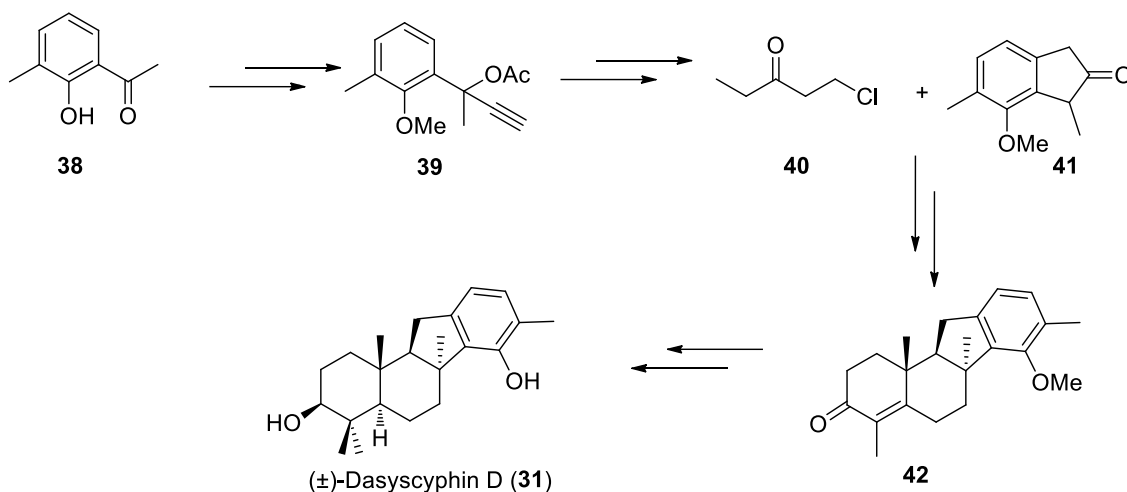


Esquema 2.1. Síntesis de pelorol (**22**).

⁷⁹ Han, M.-L.; Shen, Y.; Leng, Y.; Zhang, H.; Yue, J.-M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19150-19158.

⁸⁰ Yang, L.; Williams, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R.J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

La primera estrategia hacia un compuesto con esqueleto de benzofluoreno con unión interanular B/C *cis* la comunicaron en 2011 She *et al.* Obtuvieron (±)-dasyscyphin D (**31**)⁸¹ con un 22.6 % de rendimiento mediante una pentaanulación catalizada por PdCl₂ seguida de una doble anelación de Robinson con catálisis ácida. (Esquema 2.2)



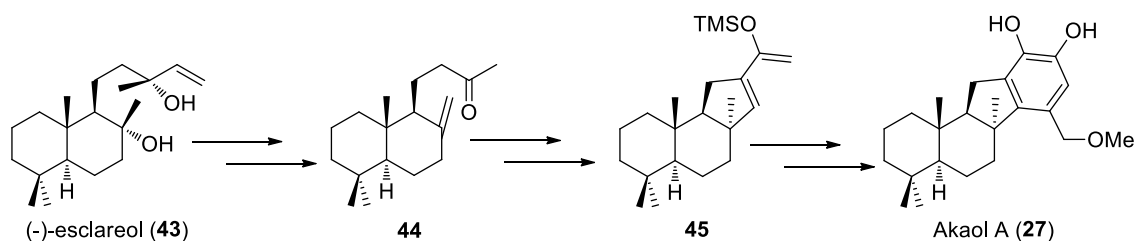
Esquema 2.2. Síntesis de (±)-dasyscyphin D (**31**).

En 2012 se realizó en nuestro grupo la primera síntesis enantioespecífica de akaol A (**27**) a partir de (-)-esclareol (**43**).⁸² Ésta se llevó a cabo a través de una novedosa degradación oxidativa del (-)-esclareol (**43**), mediada por el sistema ozono (O₃) – acetato de plomo (IV), seguida de una α-metilación de un intermedio cetoaldehído.

Los resultados obtenidos por el grupo de Andersen en la síntesis de pelorol (**22**), corroborados por nuestros estudios preliminares, revelaron que la estrategia de dos sintones seguida de una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular no era la adecuada, ya que conducían a un intermedio tetracíclico con metilo C8β no deseado, como diastereoisómero mayoritario. Considerando estos argumentos se planteó una estrategia sintética donde se obtuvo el anillo ciclopentánico con el metilo con configuración adecuada C8α a través de una condensación aldólica intramolecular; el anillo aromático se elaboró posteriormente mediante cicloadición de Diels-Alder de un dienol éter. (Esquema 2.3)

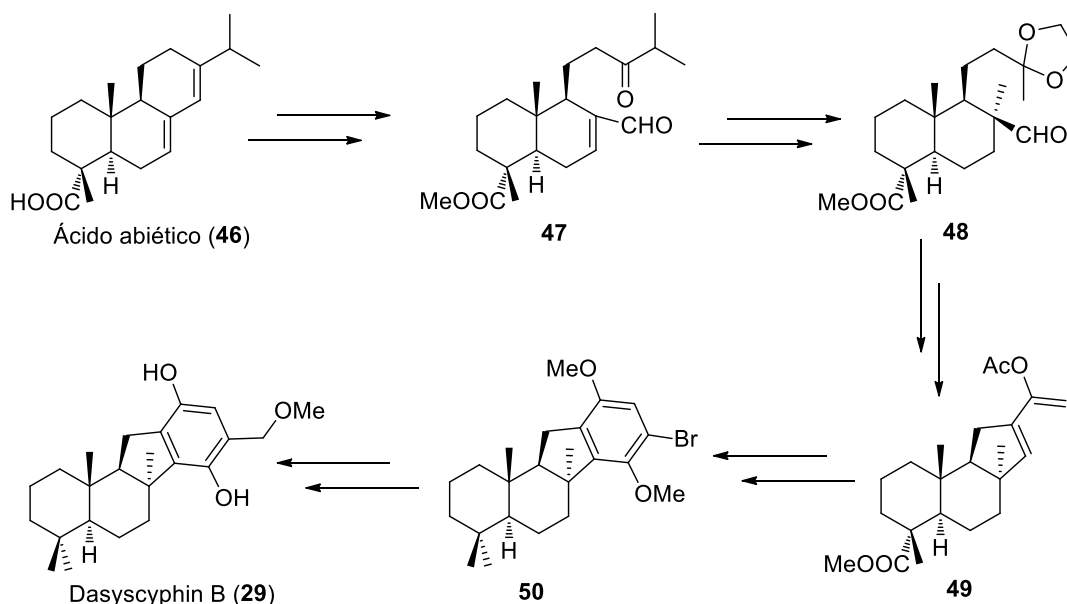
⁸¹ Zhang, L.; Xie, X.; Liu, J.; Qi, J.; Ma, D.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2956-2958.

⁸² Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Fernández, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Haidour, A.; Miguel Ramos, J.; Akhaouzan, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 606-608.



Esquema 2.3. Síntesis de akaol A (27).

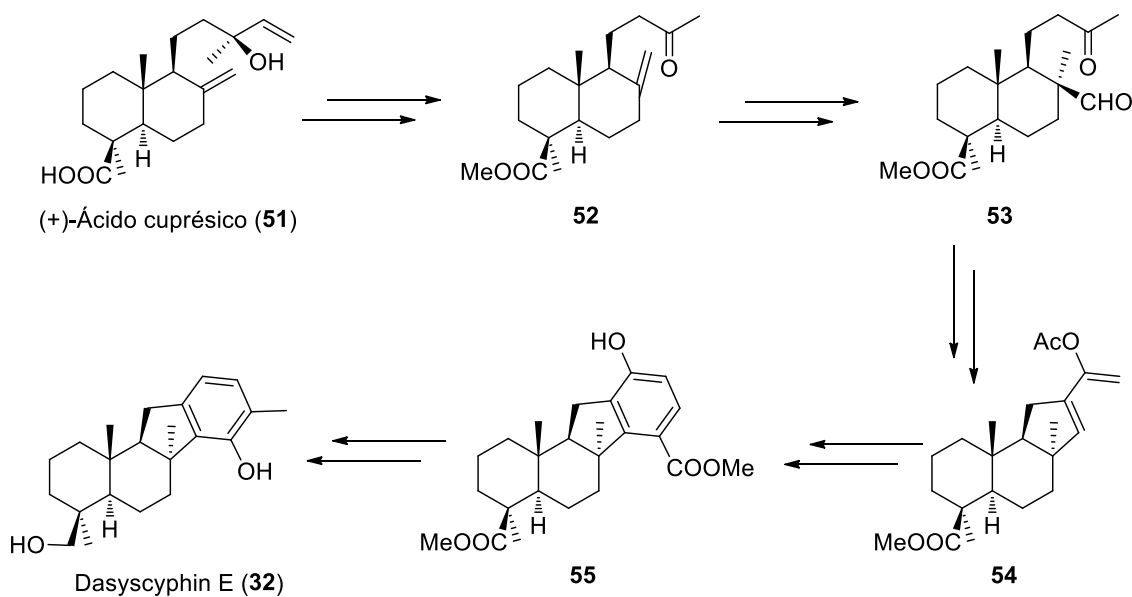
La misma estrategia fue usada en 2013 también en nuestros laboratorios para realizar la primera síntesis del antitumoral dasyscyphin B (29), pero esta vez a partir de ácido abiético (46).⁸³ Cabe destacar aquí la oxidación regioselectiva del enlace C₁₃-C₁₄ del ácido abiético (46) para dar el intermedio 47. Al igual que en la síntesis de akaol A (27), la C-metilación diastereoselectiva seguida de la simultánea desprotección y condensación aldólica intramolecular del aldehído acetal 48 generan el anillo de ciclopentano, con la configuración adecuada en C-8. La transformación del grupo éster en C4 en grupo metilo se llevó a cabo mediante reducción hasta el correspondiente alcohol primario, que fue yodado y posteriormente reducido de nuevo con Raney-Ni, proporcionando la agrupación gem-dimetilo presente en la molécula objetivo. (Esquema 2.4)



Esquema 2.4. Síntesis de dasyscyphin B (29).

⁸³ Akhaouzan, A.; Fernández, A.; Mansour, A. I.; Alvarez, E.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6176.

Gracias a lo eficaz de nuestra metodología, se volvió a aplicar por nuestro grupo en 2013, en la primera síntesis de dasyscyphin E (**32**) a partir de (+)-ácido cuprésico (**51**).⁸⁴ En este caso se aprovechó la funcionalización en el anillo A del (+)-ácido cuprésico (**51**), también presente en el compuesto objetivo. De especial interés es la degradación oxidativa de la cadena lateral para dar directamente la metilcetona **52**, que se usará posteriormente en la condensación aldólica intramolecular en la formación del anillo de cinco miembros. (Esquema 2.5)

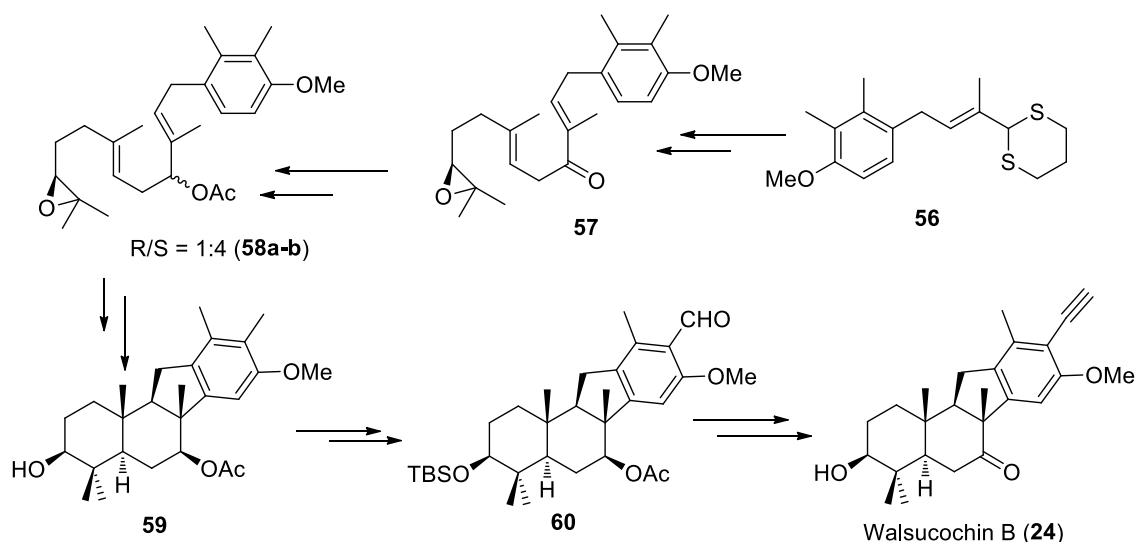


Esquema 2.5. Propuesta sintética hacia dasyscyphin E (**32**).

De nuevo el grupo de She realizó en 2014 la primera síntesis total enantioselectiva de (-)-walsucochin B (**24**), donde la etapa clave es una ciclación catiónica poliolefínica de una mezcla diastereomérica inseparable de epóxidos quirales **58a-b**.⁸⁵ De la mezcla de diastereoisómeros solo el mayoritario produce la ciclación dando como único isómero el compuesto **59**. (Esquema 2.6)

⁸⁴ Fernández, A.; Síntesis de meroterpenos y evaluación de su actividad antitumoral y antiparasitaria; *Tesis Doctoral UGR*; **2013**.

⁸⁵ Xu, S.; Gu, J.; Li, H.; Ma, D.; Xie, X.; She, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1996-1999.

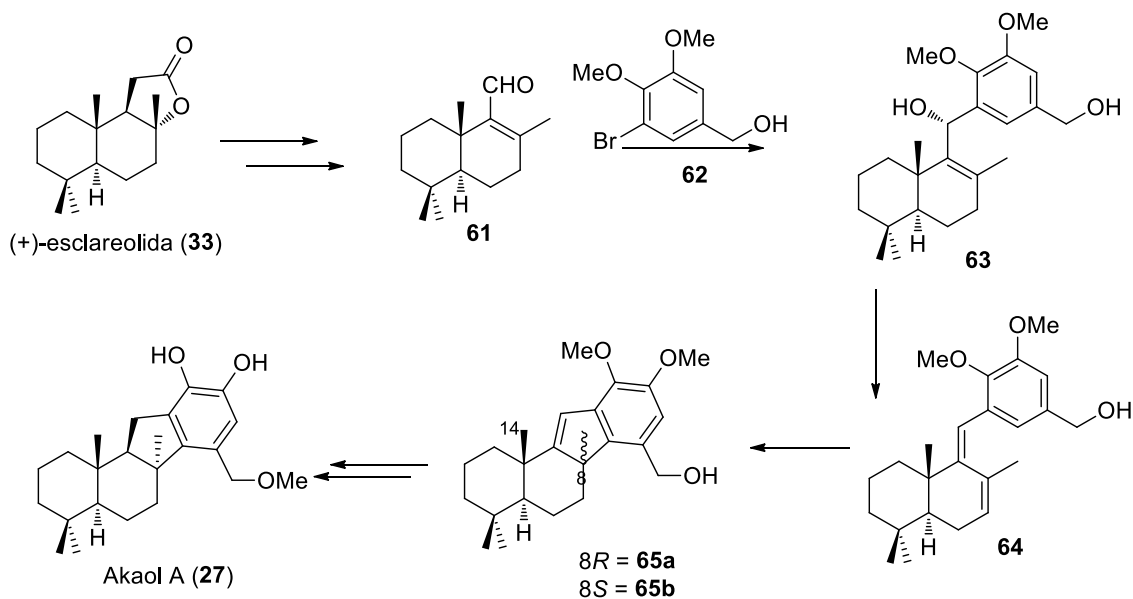


Esquema 2.6. Síntesis de walsucochin B (24).

Más recientemente, en 2016, el grupo de Bisai sintetizó akaol A (27) mediante alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de un arilvinilcarbinol 63 obtenido a partir de (+)-esclareolida (33).⁸⁶ Estos autores utilizan la misma estrategia descrita por nosotros para la síntesis de taiwaniaquinoides.⁸⁷ Tal y como describió el grupo de Andersen y corroboró nuestro grupo, la obtención del esqueleto de benzofluoreno mediante una ciclación electrofílica entraña muchas dificultades. El anillo aromático debe estar altamente activado y además la obtención de compuestos con la configuración adecuada 8S presente en el akaol A (27) y dasyscyphins (28-32) es sumamente complicada ya que el impedimento estérico que genera el metilo C-14 de la unión *trans*-decalínica hace que se den mezclas de epímeros, siendo el mayoritario el 8R, que posee unión interanular B/C *trans*. En efecto en esta síntesis se obtienen, en el mejor de los casos, mezclas 1:1 de epímeros en C-8 que deben ser separados mediante cromatografía para poder sintetizar akaol A (27) a partir de uno de ellos. (Esquema 2.7)

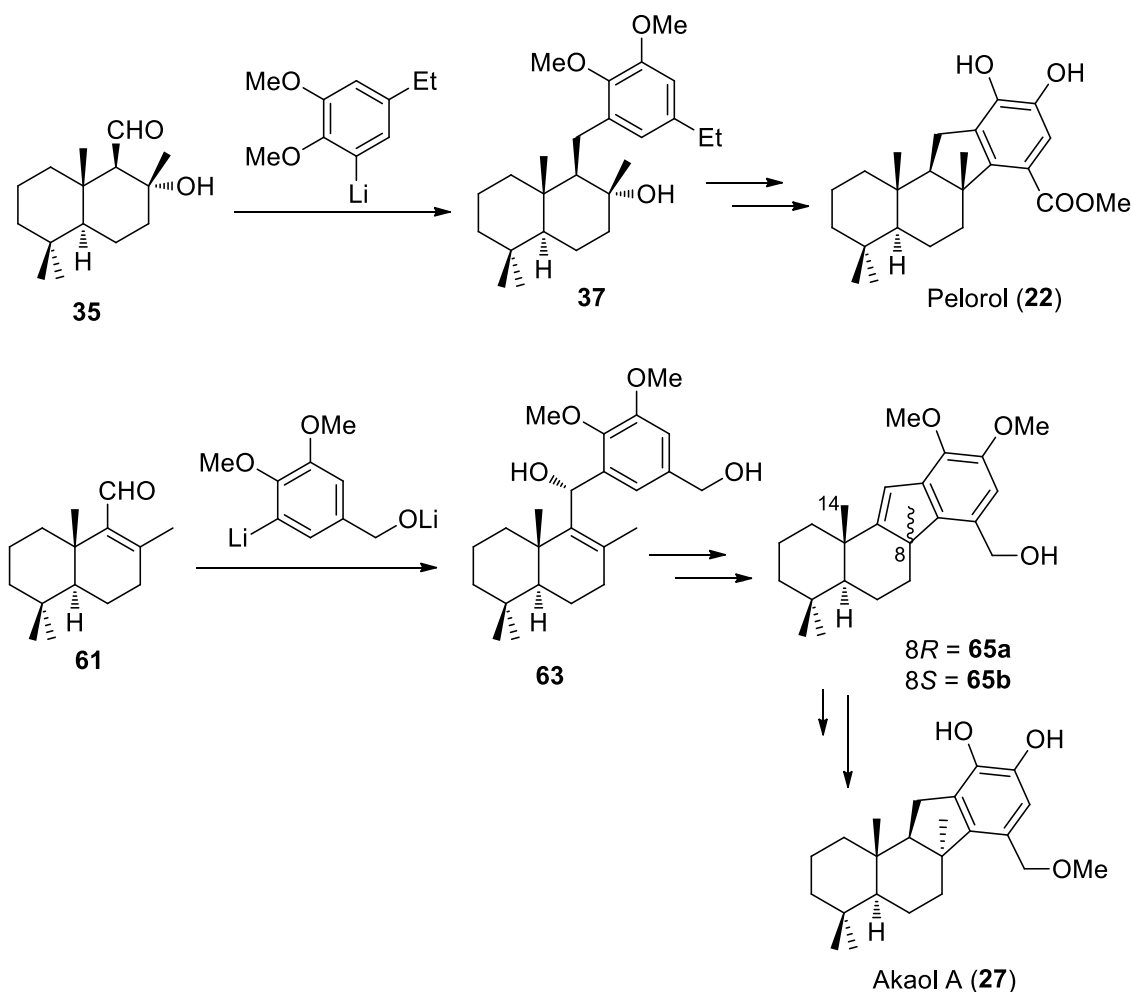
⁸⁶ Kakde, B. N.; Kumar, N.; Mondal, P. K.; Bisai, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1752-1755.

⁸⁷ Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 3384-3388.



Esquema 2.7. Síntesis de akaol A (27).

Como puede apreciarse en los antecedentes mencionados, la mayoría de los procedimientos de síntesis enantioespecífica de derivados con esqueleto benzofluoreno, como la síntesis de pelorol (22)⁸⁰ o de akaol A (27)⁸⁶ a partir de (+)-esclareolida (33), implican la ciclación de un arilsesquiterpeno (arildrimano). La preparación de éste se realiza usualmente mediante condensación de un derivado sesquiterpénico (drimánico) nucleofílico, como los aldehidos 35 y 61 en las mencionadas síntesis, con un derivado aromático electrofílico, generalmente un arillitio. (Esquema 2.8)

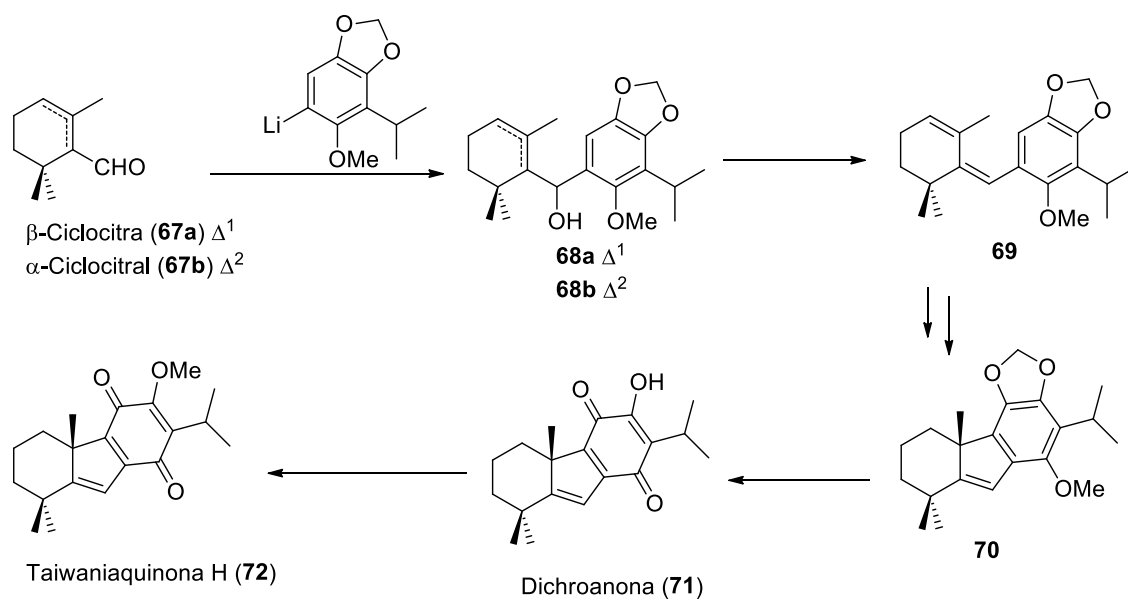


Esquema 2.8. Síntesis de los derivados de benzofluoreno pelorol (**22**) y akaol A (**27**) mediante ciclación de arilsesquiterpenos.

Una situación similar se da en algunos procesos de síntesis de derivados con esqueleto de fluoreno, como es el caso de los taiwaniaquinoides. Un ejemplo lo constituye la síntesis de dichroanona (**71**) y taiwaniaquinona H (**72**) a partir de ciclocitral (**67a-b**) desarrollada en nuestro laboratorio. El esqueleto tricíclico 6/5/6 de las moléculas objetivo se elaboró mediante un proceso de alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de un dieno con esqueleto de arilmonoterpeno. La preparación de éste se lleva a cabo mediante condensación de un derivado monoterpénico nucleofílico, como α - y β -ciclocitral (**67a-b**) con un nucleófilo aromático, de tipo arillitio.⁸⁷ Esta metodología ha sido utilizada más recientemente por otros grupos con el mismo propósito.^{88,89} (Esquema 2.9)

⁸⁸ Kakde, B.N.; Kumari, P.; Bisai, A. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*(20), 9889-9899.

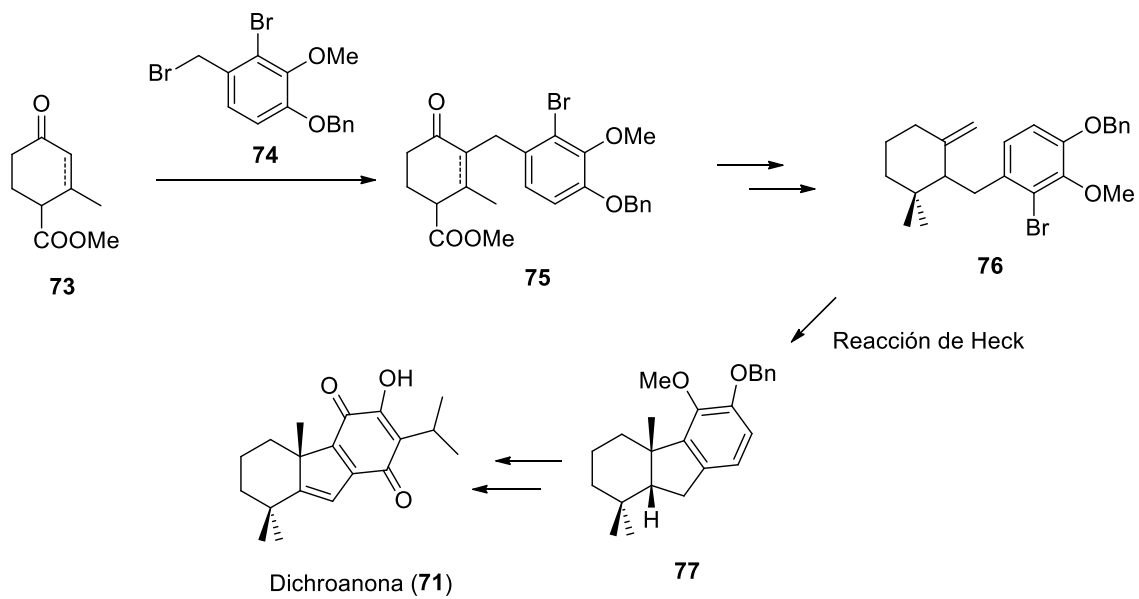
⁸⁹ Kakde, B.N.; Parida, A.; Kumari, P.; Bisai, A. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*(29), 3179-3184.



Esquema 2.9. Síntesis de los derivados de fluoreno dichroanona (**71**) y taiwaniaquinona H (**72**) mediante ciclación de un arilmonoterpeno

Como se ha indicado con anterioridad, usualmente el arilterpeno precursor del derivado con esqueleto de fluoreno se prepara mediante condensación de un arilderivado nucleofílico con un terpenilderivado electrofílico. Hasta nuestro conocimiento, solamente se ha descrito un proceso en que se invierte esta polaridad, utilizándose un sintón aromático electrofílico y un precursor del fragmento terpénico nucleofílico. Tal es el caso de la síntesis de dichroanona (**71**) descrita por Banerjee.⁹⁰ El precursor arilmonoterpénico **76** se preparó mediante α -alquilación de la enona **73** con el bromuro bencílico **74**. En esta secuencia el anillo ciclopentánico del sistema de fluoreno se elaboró mediante una reacción de tipo Heck. (Esquema 2.10)

⁹⁰ Banerjee, M.; Mukhopadhyay, R.; Achari, B.; Banerjee, A.K. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 2787-2796.



Esquema 2.10. Síntesis de dichroanona (**71**) mediante ciclación de Heck

OBJETIVOS

Prosiguiendo la investigación sobre la preparación de compuestos bioactivos con esqueleto fluoreno o benzofluoreno, se ha propuesto en este capítulo abordar los siguientes objetivos:

- Se desarrollarán procesos sintéticos eficientes que permitan obtener sintones drimánicos funcionalizados en el anillo A a partir de ácido *trans*-comúnico, soslayando el problema que supone el doble enlace exocíclico, durante el proceso de degradación de la cadena lateral de labdano.
- Se abordará la síntesis de compuestos con esqueleto benzofluoreno y unión interanular B/C *cis*, mediante el uso de una ciclación tipo Heck de un adecuado arildrimeno, preparado mediante reacción de un arilderivado nucleofílico con un derivado drimánico electrofílico funcionalizado en el anillo A.
- Se aplicará dicho proceso a la síntesis de dasyscyphin E, derivado de benzofluoreno aún no sintetizado.
- Se investigará el desarrollo de una estrategia alternativa para la síntesis de arilterpenos, basada en la reacción de un arilderivado electrofílico con un derivado drimánico nucleofílico. Se estudiará para tal fin la reacción de α -alquilación de aldehidos insaturados α -sustituídos con haluros de bencilo.
- Se investigarán procesos de ciclación de estos arilterpenos que permitan obtener terpenoides policíclicos, incluidos derivados con esqueleto fluoreno y benzofluoreno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Introducción.

Los merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno despiertan interés no sólo por sus estructuras novedosas y variadas sino también por sus potentes actividades biológicas que los sitúan como prometedores candidatos para la terapia de algunas patologías. Desde el aislamiento de estas valiosas sustancias, apenas se recogen en bibliografías algunos estudios de síntesis de estos metabolitos, lo que pone de relieve lo complicado de su obtención. La preparación de aquellas sustancias con unión interanular B/C *trans* no parece dificultosa, sin embargo, estudios previos llevados a cabo en la síntesis del pelorol (**22**) ya evidenciaron la dificultad que entraña la construcción del anillo C de estas sustancias. Por otra parte, los compuestos con unión interanular B/C *cis* (metilo C8 α), como akaol A (**27**) y las dasyscyphinas A-E (**28-32**) entrañan aún mayor dificultad, ya que para su obtención se descartan estrategias que se basan en ciclaciones promovidas con ácidos sean biomiméticas o no.

En el presente capítulo se realizará el estudio de dos nuevas estrategias sintéticas hacia la obtención de estos últimos a través de una ciclación originada por una reacción intramolecular de Heck que transcurre con total diastereoselectividad. Los resultados obtenidos se aplicarán a la síntesis del antifúngico dasyscyphin E (**32**) y derivados.

Este 2º capítulo se ha estructurado en dos partes: En la primera, se realizará el estudio de la una nueva estrategia sintética convergente hacia compuestos con esqueleto benzofluoreno basada en la condensación de un bromobenceno derivado con un aldehído terpénico que actúa como electrófilo y cuyos resultados serán aplicados a la síntesis de dasyscyphin E (**32**). En la segunda parte, se estudiará otra nueva estrategia de carácter más general hacia la síntesis de diversos compuestos entre ellos aquellos que poseen esqueleto fluoreno o benzofluoreno.

PARTE A: ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE SINTONES TERPÉNICOS COMO ELECTRÓFILOS

1. Estudios preliminares hacia la obtención del esqueleto de benzofluoreno.

Como ya se ha puesto de manifiesto, existen dos retos principales a superar en la síntesis de esta familia de compuestos:

En primer lugar, la construcción del anillo C de cinco miembros a través de procesos de Friedel-Crafts intramoleculares de arildrimenos es una ardua tarea, como Andersen *et al.* observaron en su síntesis de pelorol (**22**), la cual requería el uso de precursores aromáticos activados.⁸⁰ En segundo lugar debemos conseguir que la unión interanular sea B/C *cis* con el metilo C8 α .

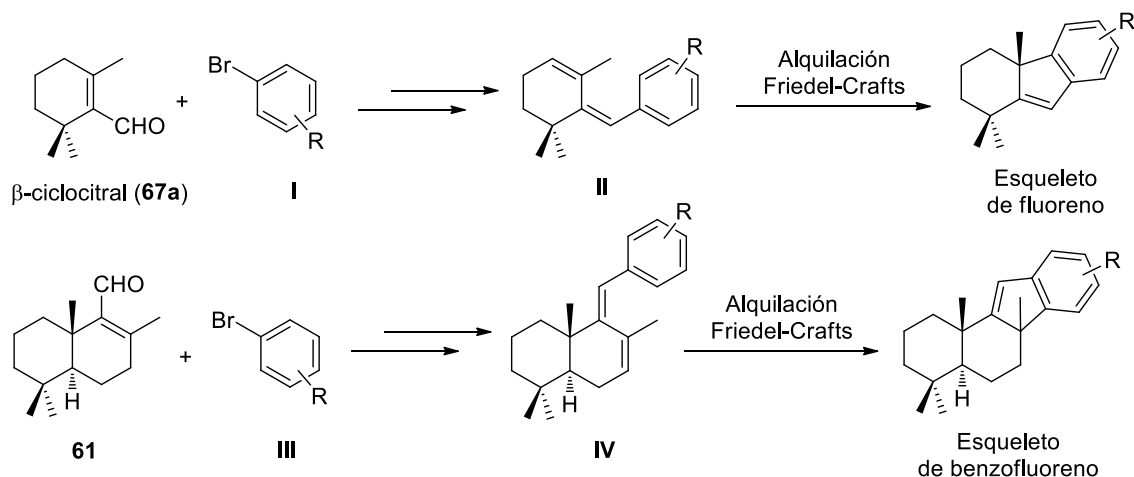
Estudios preliminares han mostrado que las ciclaciones electrofílicas de arildrimenos dan lugar al diastereoisómero 8*R* como producto mayoritario, como en el caso de pelorol (**22**). Hace algunos años, estos resultados preliminares nos impulsaron a desarrollar otra secuencia sintética para la obtención de este tipo de compuestos, como alternativa a la estrategia de dos sintones (drimano-aromático).^{82,83}

El problema de construcción del anillo ciclopentánico fue superado por medio del uso de un catión alilarilo altamente reactivo, que experimenta ciclación rápida, aunque no se usen anillos aromáticos activados. Esta estrategia fue empleada primero por nuestro grupo en la construcción del esqueleto de fluoreno 6/5/6 de los taiwaniaquinoides^{87,91} y, muy recientemente, por otros grupos con el mismo propósito.^{88,89}

En vista del éxito logrado en la preparación del esqueleto de fluoreno,⁸⁷ fue explorada en nuestro laboratorio la posibilidad de aplicar un procedimiento similar en la construcción del esqueleto 6/6/5/6 del benzofluoreno. Para ello, y de forma similar, se pensó en emplear como material de partida el aldehído drimánico **61**, en lugar de β -ciclocitral (**67a**). La obtención del arildieno clave **IV** se lograría a través de la condensación del aldehído **61** con el arillitio

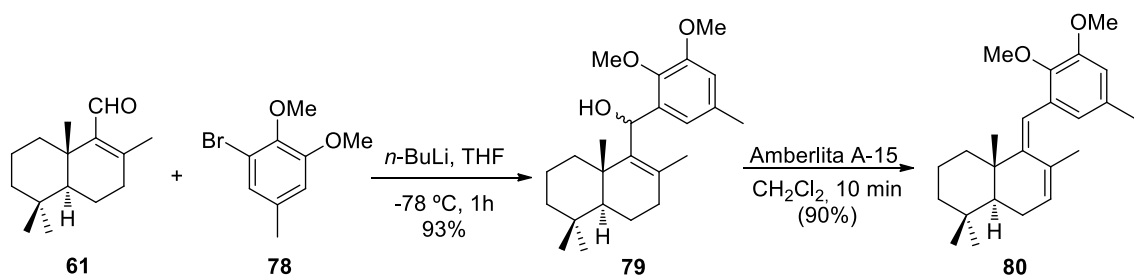
⁹¹ Lomberget, T.; Bentz, E.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2055-2058.

procedente del bromuro **III**, tras la deshidratación del alcohol bencílico intermedio. Como se observa en el esquema 2.11, existe un paralelismo entre ambas propuestas, de modo que el arildieno **IV** se muestra susceptible de sufrir una alquilación de Friedel-Crafts intramolecular, para generar el esqueleto de benzofluoreno, al igual que en la primera propuesta se forma esqueleto de fluoreno. (Esquema 2.11)



Esquema 2.11. Diseño sintético basado en la síntesis de taiwaniaquinoides.

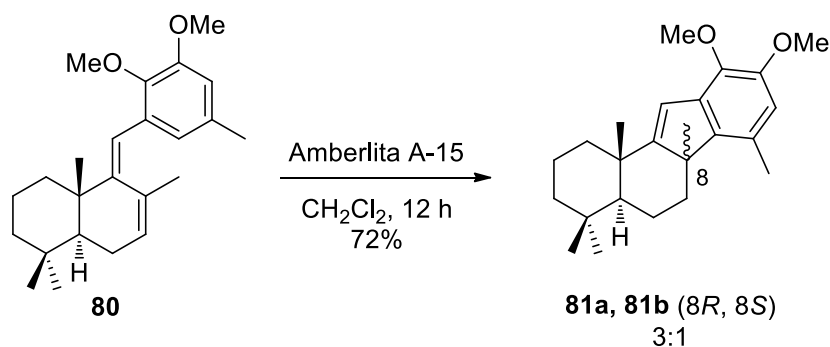
Con este fin, se preparó el arildieno **80** a partir del aldehído drimánico **61**, que se había sintetizado previamente en nuestro laboratorio de manera eficiente a partir de (-)-esclareol (**43**).⁹² La condensación de dicho aldehído **61** con el arillitio derivado del bromuro **78** proporcionó el alcohol alílico **79** como una mezcla 1:1 de epímeros,⁸⁴ que se transformó en el dieno **80** tras tratamiento con resina catiónica Amberlita A-15. (Esquema 2.12)



Esquema 2.12. Construcción del arildieno clave **80**.

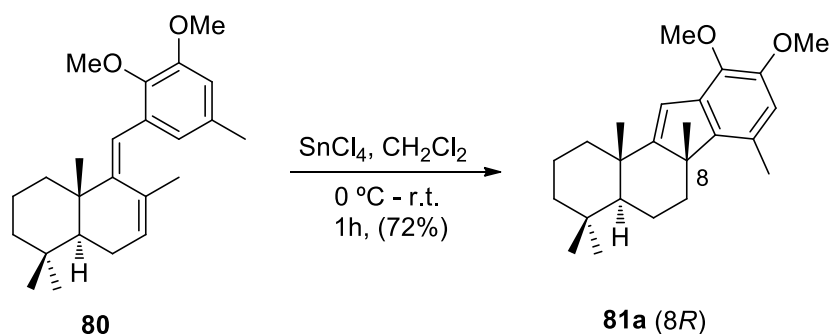
⁹² Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.

En una primera aproximación, se trató el arildieno **80** con resina catiónica Amberlita A-15 a temperatura ambiente rindiendo el correspondiente compuesto tetracíclico **81a-b**, con el característico esqueleto de benzofluoreno de las moléculas objetivo. Desafortunadamente, se obtuvo una mezcla 3:1 (*8R*:*8S*), siendo el isómero *8R* el producto mayoritario. (Esquema 2.13)



Esquema 2.13. Ciclación con resina catiónica.

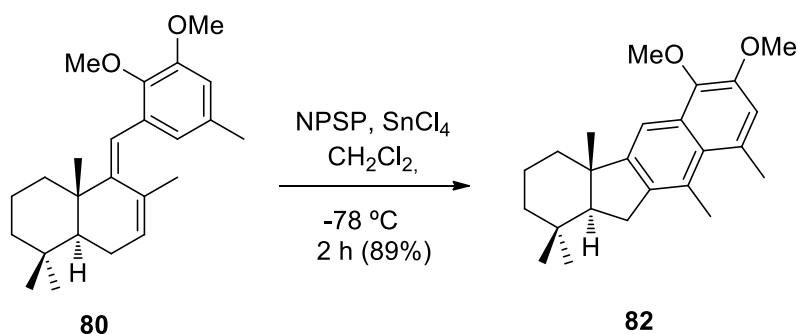
A continuación, se ensayó otra ciclación del arildieno **80** con SnCl_4 a baja temperatura. En esta ocasión se obtuvo el compuesto tetracíclico **81a** con buen rendimiento, pero dio como único isómero el compuesto con configuración *8R* no deseado **81a**.⁸⁴ Recientemente, Bisai *et al.* han descrito resultados similares en la síntesis de akaol A (**27**).⁸⁶ El análisis de los resultados obtenidos hace pensar que esta estrategia solamente podría ser aplicable a la familia de compuestos con esqueleto benzofluoreno con unión interanular B/C *trans*. (Esquema 2.14)



Esquema 2.14. Ciclación con SnCl_4 .

Debido a que nuestro interés es preparar el grupo de merosesquiterpenos con esqueleto de benzofluoreno que poseen configuración *8S*, exploramos la posibilidad de obtener dicha configuración a través de una ciclación inducida por Se.

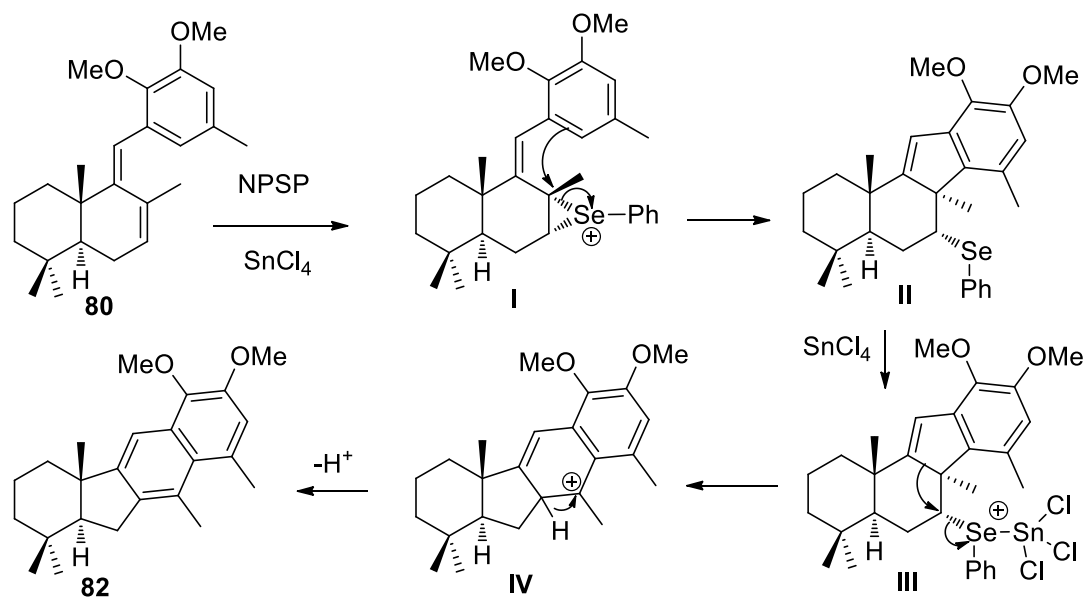
Para ello, el arildieno **80** fue sometido a ciclación con SnCl₄ en presencia de *N*-fenilselenoftalimida (NPSP).⁹³ Sin embargo, bajo estas condiciones se obtuvo sorprendentemente el derivado de naftaleno tetracíclico **82**. (Esquema 2.15)



Esquema 2.15. Ciclación inducida por selenio.

Un posible mecanismo para la transformación del arildieno **80** en el compuesto tetracíclico **82** se describe en el siguiente esquema. En él se propone una adición diastereoselectiva de fenilselenio por la cara α de **80**, que induce el ataque del anillo aromático, proporcionando el derivado de fenil selenio **II** con la configuración *8S* deseada. A continuación, este intermedio **II** sufre una contracción de anillo, mediante la coordinación del SnCl₄ al selenio, generando el carbocatión bencílico **IV**, cuya desprotonación da lugar al compuesto **82**. (Esquema 2.16)

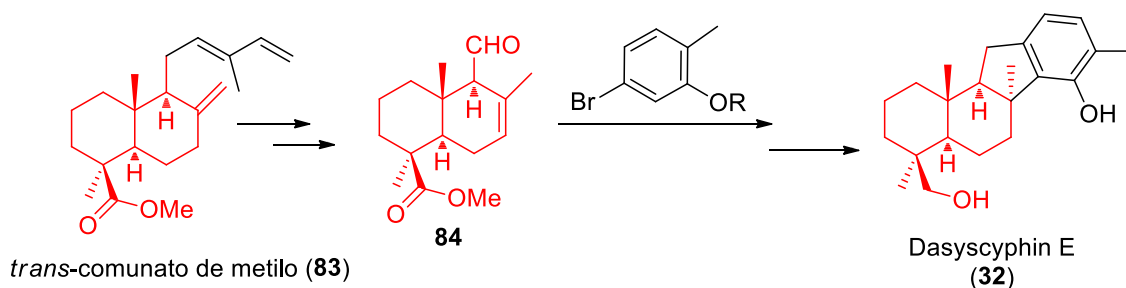
⁹³ Nuestro grupo había descrito previamente la síntesis de merosesquiterpenos tetracíclicos con anillo C piránico con la configuración del metilo *8S*, a través de ciclaciones electrofílicas mediadas por Pd o Se. Ver referencias: a) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Barranco Pérez, I.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1477-1480. b) Boulifa, E.; Fernández, A.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Mansour, A. I.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10689-10695.



Esquema 2.16. Mecanismo postulado para la ciclación inducida con selenio.

Los resultados insatisfactorios de las reacciones de ciclación catiónica de arildrimanos anteriores obtenidos nos impulsaron a investigar nuevas estrategias sintéticas para obtener los compuestos con configuración 8*S*, como dasyscaphin E (**32**).

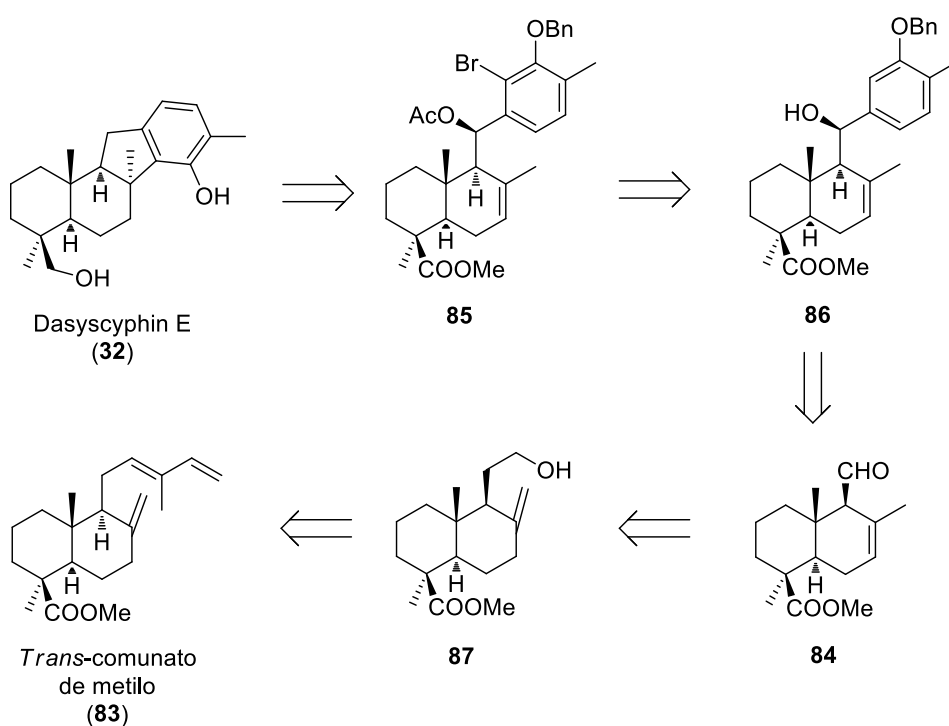
A continuación, nos planteamos la elaboración del esqueleto benzofluoreno con unión interanular B/C *cis* mediante aplicación de una reacción tipo Heck sobre el adecuado arildrimeno. Además nos propusimos utilizar el método para llevar a cabo la preparación de un compuesto funcionalizado en el anillo A, como dasyscaphin E (**32**), no sintetizado hasta ahora. La preparación de este compuesto requerirá la utilización de un sintón drimánico, como el aldehído **84**. Este precursor sesquiterpénico podría prepararse a partir de *trans*-comunato de metilo (**83**), fácilmente accesible. (Esquema 2.17)



Esquema 2.17. Preparación de dasyscaphin E (**32**) a partir de *trans*-comunato de metilo (**83**)

2. Síntesis de dasyscyphin E (32).

En el esquema 2.18 se muestra la propuesta retrosintética planteada hacia dasyscyphin E (32). En él podemos ver que el anillo ciclopentánico C de la molécula objetivo, con la configuración 8S requerida, se podría generar a través de una reacción intramolecular tipo Heck a partir del bromoarildrimeno **85**, que se puede preparar a partir del alcohol bencílico **86**, fácilmente obtenido mediante condensación del aldehído drimánico **84** con un arillitio adecuado. La preparación de dicho sintón drimánico **84** sería el primer objetivo en abordar en el estudio de esta nueva estrategia.

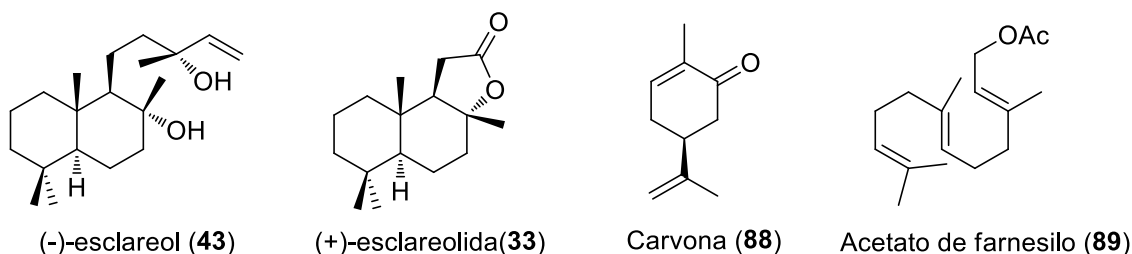


Esquema 2.18. Propuesta retrosintética hacia dasyscyphin E (32).

3. Estudio sintético de obtención del sintón drimánico 84 a partir de *trans*-comunato de metilo (83).

Los sintones drimánicos que se han utilizado habitualmente para la síntesis de meroterpenoides bioactivos, han sido preparados generalmente a partir de (-)-esclareol (**43**), (+)-esclareolida (**33**) o carvona (**88**), como materias primas abundantes, comercialmente disponibles y económicas, o también mediante procesos biomiméticos, utilizando el acetato de

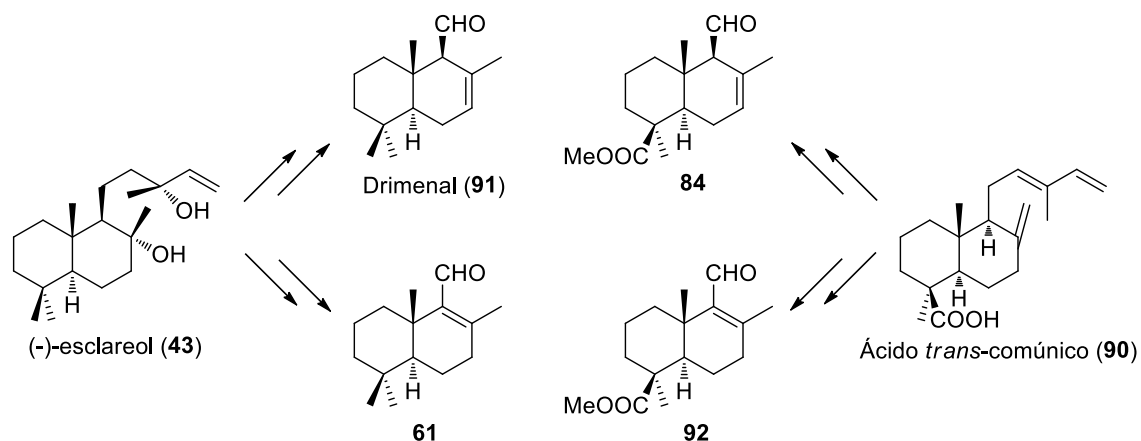
farnesilo (**89**) como materia prima. Estos últimos se han utilizado fundamentalmente en procedimientos de síntesis total o en aquellos casos en que el sintón drimánico requería un grupo hidroxilo en el C-3 del anillo A. (Esquema 2.19)



Esquema 2.19. Algunas materias primas habituales.

Por otra parte, en bibliografía no se recoge ningún trabajo respecto a la obtención de sintones drimánicos funcionalizados en el metilo- β sobre el C-4. Apenas existen algunos estudios de reactividad sobre la degradación de la cadena lateral del ácido *trans*-comúnico (**90**), cuyos resultados ponen en evidencia la dificultad del proceso de degradación. Es evidente que este ácido es hoy por hoy la materia prima más interesante para obtener estos sintones drimánicos funcionalizados en el metilo- β sobre el C-4, debido fundamentalmente a su abundancia en sus fuentes naturales y sobre todo a su fácil aislamiento. El inconveniente de esta materia prima es la dificultad que supone la degradación de su cadena lateral. Por ello, supone un reto conseguir dicha degradación hacia el esqueleto drimano de manera eficiente y a escala gramos. Se pretende en este trabajo realizar un estudio sintético con objetivos similares a lo que se han conseguido con (-)-esclareol (**43**). Sin embargo, mientras la transformación de (-)-esclareol (**43**) en drimenal (**91**) es relativamente sencilla, la preparación del correspondiente aldehído **84** a partir de ácido *trans*-comúnico (**90**) es una tarea más compleja y se antoja complicada su consecución. Esto es debido a la alta reactividad del sistema diénico de la cadena lateral del ácido. La presencia del doble enlace exocíclico dificulta enormemente la degradación selectiva de la cadena lateral, lo que justifica el poco uso de esta materia prima a pesar de su abundancia y accesibilidad.⁹⁴ (Esquema 2.20)

⁹⁴ Para algunos ejemplos recientes de síntesis de productos naturales a partir de ácido *trans*-comúnico ver: a) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Lachkar, M.; Messouri, I. *Synlett* **2007**, 2425-2429. b) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1543-1547. c) Chayboun, I.; Boulifa, E.; Mansour, A. I.; Rodriguez-Serrano, F.; Carrasco, E.; Alvarez, P. J.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. J. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1026-1036. d) Mahdjour, S.; Harche-Kaid, M.; Haidour, A.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5964-5967.



Esquema 2.20. Preparación de precursores drimánicos a partir de diterpenos labdánicos.

El ácido *trans*-comúnico (90) es un diterpeno natural con esqueleto de labdano, muy abundante en la familia de las cupresáceas (*Cupresaceae*). Se encuentra especialmente en los géneros *Juniperus* (enebros) y *Cupressus* (cipreses).⁹⁵ El esqueleto labdánico, así como la funcionalización en el anillo A del ácido *trans*-comúnico (90) hace que sea un precursor ideal para acceder a partir de él a gran número de metabolitos naturales de alto valor añadido. Este hecho hizo que en nuestro grupo se ideara un método de obtención de este compuesto en grandes cantidades.

Se observó que el ácido *trans*-comúnico (90) se encuentra en altas proporciones en los frutos del ciprés común o ciprés mediterráneo (*Cupressus sempervirens*), especie muy abundante en la región en la que nos encontramos y fácilmente accesible. La proporción de ácido en la planta varía con multitud de factores como la variedad de árbol, la zona de recolección, la época del año, la climatología del año anterior entre otros.

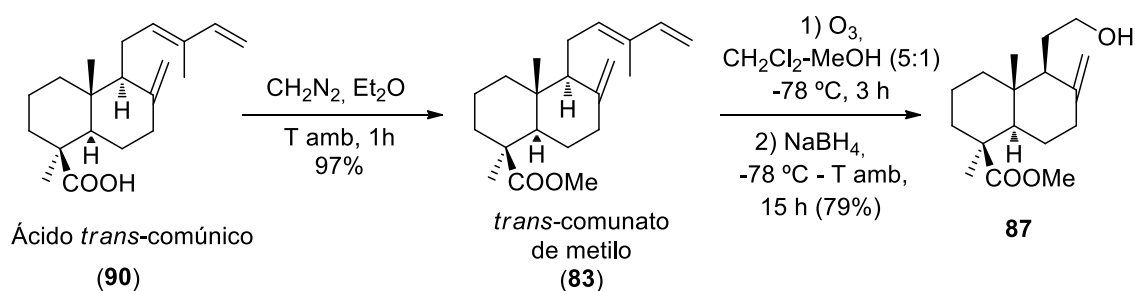
Los mejores resultados los obtuvimos recolectando los frutos de la variedad horizontal de cipreses de la comarca de la Vega de Granada al comienzo de la primavera. Se llegó a obtener un 2.5 % en peso de la planta de ácido *trans*-comúnico (90), acompañado de un 1.0 % en peso de ácido cuprésico (51), que también resulta ser un precursor ideal para la obtención de metabolitos. Hay que remarcar que la recolección de los frutos del ciprés es muy sencilla y no genera ningún tipo de impacto negativo en la planta ni en el entorno.

⁹⁵ Para el aislamiento de este metabolito ver: a) Ahond, A.; Carnero, P.; Gastambide, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 348–349. b) Pascual Teresa, J. de; San Feliciano, A.; Miguel del Corral, J. M.; Barrero, A. F. *Phytochemistry* **1983**, 22, 300–301. c) Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. ES Patent **2007**, ES 2284341 A1 20071101.

Para una revisión ver: Barrero, A. F.; Herrador, M. Mar; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Arteaga, A. F. *Molecules* **2012**, 17, 1448-1467.

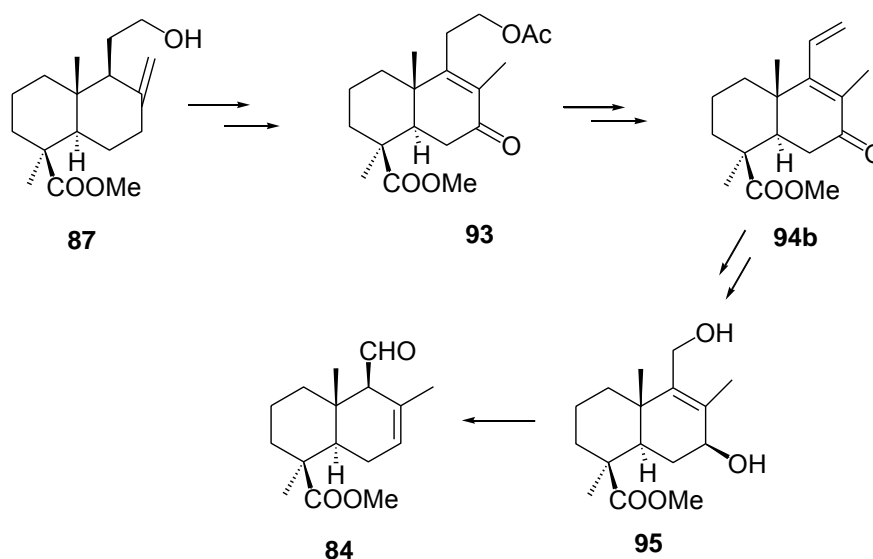
La obtención del ácido *trans*-comúnico (**90**) comienza con la recolección de los frutos o piñas del ciprés, y el secado de las mismas al aire, preferentemente al sol. Posteriormente se trituran hasta un tamaño adecuado, y se prosigue con el secado para eliminar la mayor parte posible de la humedad de la planta. Una vez hecho esto, el triturado se somete a extracción con hexano en sistema Soxhlet, obteniéndose un extracto rico en el ácido que es separado de sus ceras por cristalización en frío, en metanol. La esterificación del crudo y posterior separación cromatográfica a gran escala proporciona los ésteres metílicos del ácido *trans*-comúnico y del ácido cuprésico puros.

A continuación se abordó la degradación de la cadena lateral del esqueleto de labdano, sin afectar al doble enlace exocíclico, que proporcionó el hidroxiéster **87**. Este se obtuvo mediante ozonólisis reductiva con el sistema $O_3/NaBH_4$ del éster metílico **83**, resultante del tratamiento con diazometano del ácido *trans*-comúnico (**90**). (Esquema 2.21)



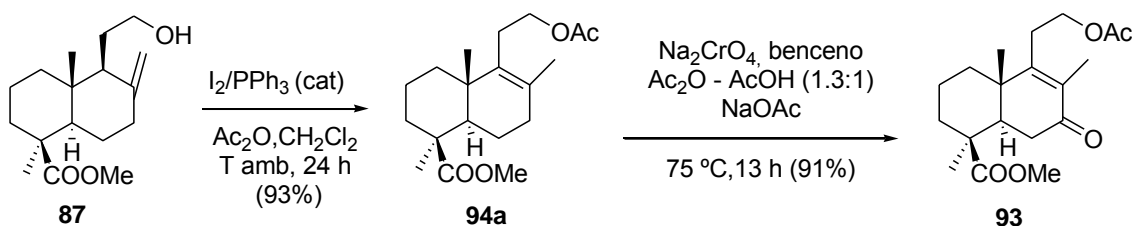
Esquema 2.21. Elaboración del hidroxiéster **87**.

Una vez preparado el derivado homodrimánico **87** se planteó su transformación en el aldehído drimánico **84**, de acuerdo con la secuencia que se recoge en el esquema 2.22. Mediante oxidación alílica y eliminación se obtendrá la dienona **94b**, que mediante una nueva degradación oxidativa y reducción conducirá al dihidroxiéster **95**, que en condiciones ácidas se transformará en el aldehído **84**.



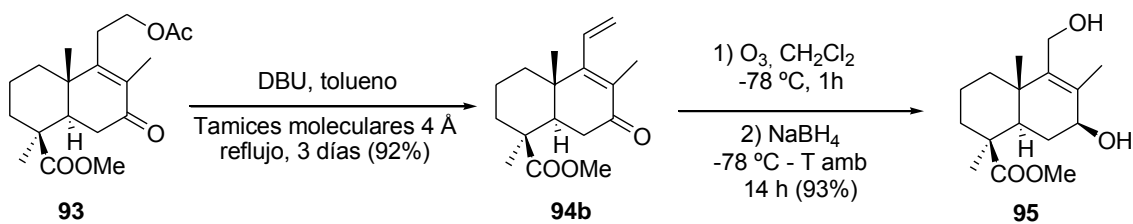
Esquema 2.22 Transformación del hidroxiéster **87** en el aldehído drimánico **84**.

El tratamiento del hidroxiéster **87** con anhídrido acético y el sistema catalítico yodo-trifenilfosfina en diclorometano permitió la simultánea acetilación del grupo hidroxilo e isomerización del doble enlace exocíclico, proporcionando el acetil derivado **94a**, con excelente rendimiento. Esta nueva reacción es objeto de estudio en la actualidad. El compuesto **94a** se transformó en la α,β -enona **93**, mediante tratamiento con cromato sódico en medio ácido. (Esquema 2.23)



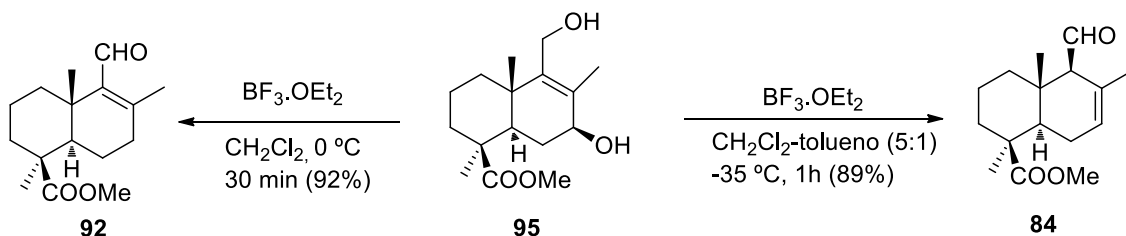
Esquema 2.23. Síntesis de la α,β -enona **93**.

A continuación se transformó la α,β -enona **93** en el dihidroxiéster **95**. El calentamiento de la cetona con DBU en tolueno a reflujo, en presencia de tamices moleculares, rindió la dienona **94b**. La posterior ozonólisis de ésta, seguida de tratamiento con borohidruro sódico, proporcionó el compuesto **95**, con muy buen rendimiento. (Esquema 2.24)



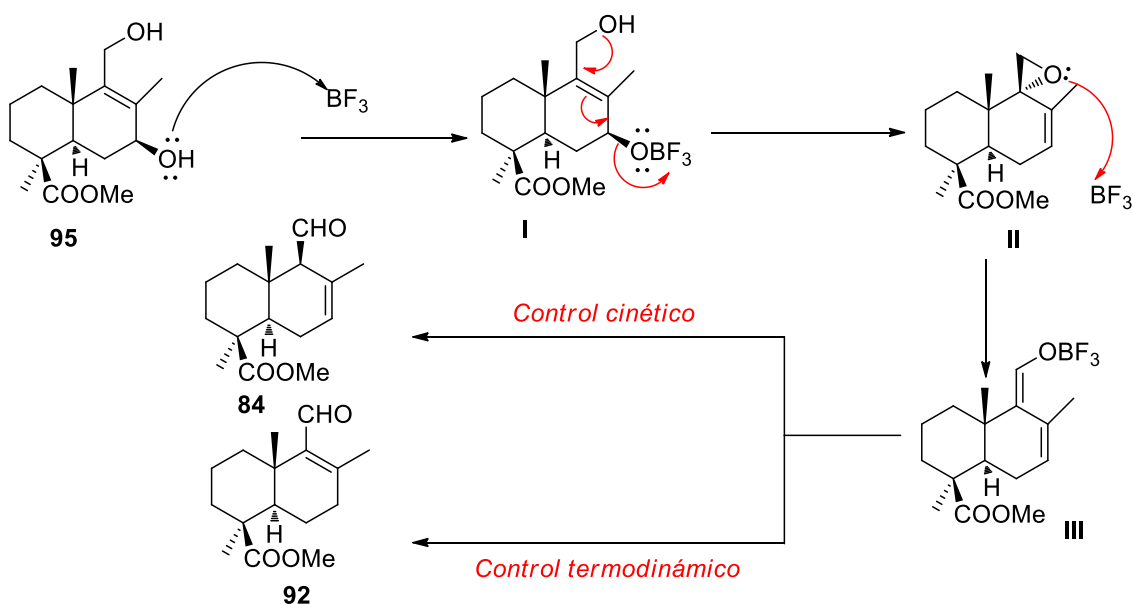
Esquema 2.24. Preparación del dihidroxiéster **95**.

Los aldehídos drimánicos clave **84** y **92** se prepararon de manera eficaz a partir del dihidroxiéster **95**, mediante tratamiento con trifluoruro de boro eterato. Cuando la reacción se realizó a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtuvo el aldehído **84**; el tratamiento a más alta temperatura proporcionó el derivado α,β -insaturado **92**. Ambos aldehídos drimánicos son sintones de gran utilidad para la preparación de meroesquiterpenos funcionalizados en el anillo A. (Esquema 2.25)



Esquema 2.25. Obtención de los intermedios drimánicos **84** y **92**.

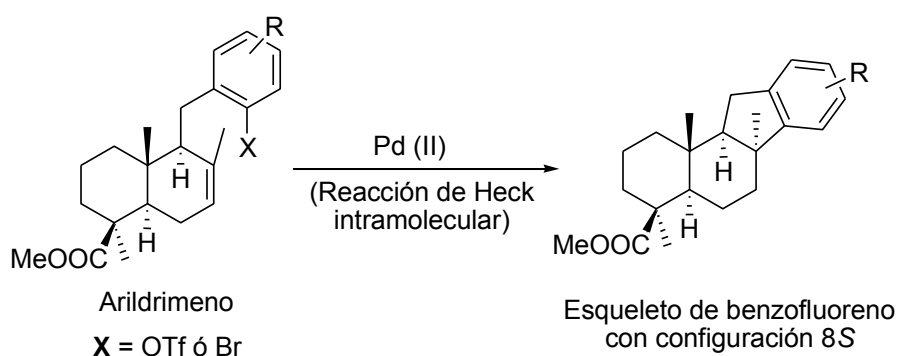
En el esquema 2.26 se recoge el posible mecanismo de formación de los aldehídos **84** y **92**.



Esquema 2.26. Mecanismo de formación de **84** y **92**.

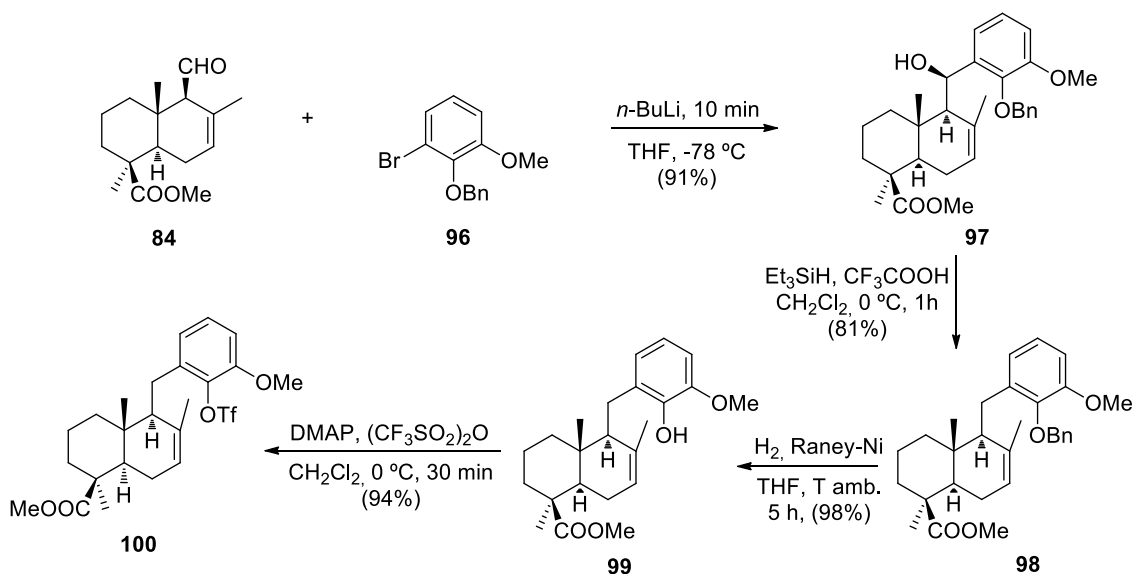
4. Síntesis de los arildrimenos **100** y **105**.

Una vez obtenidos los sintones drimánicos **84** y **92** con alto rendimiento y a escala de gramos, se planteó la obtención de los arildrimenos **100** y **105**, adecuados para la elaboración del esqueleto tetracíclico de las moléculas objetivo con la configuración adecuada, mediante reacción de Heck intramolecular. (Esquema 2.27)

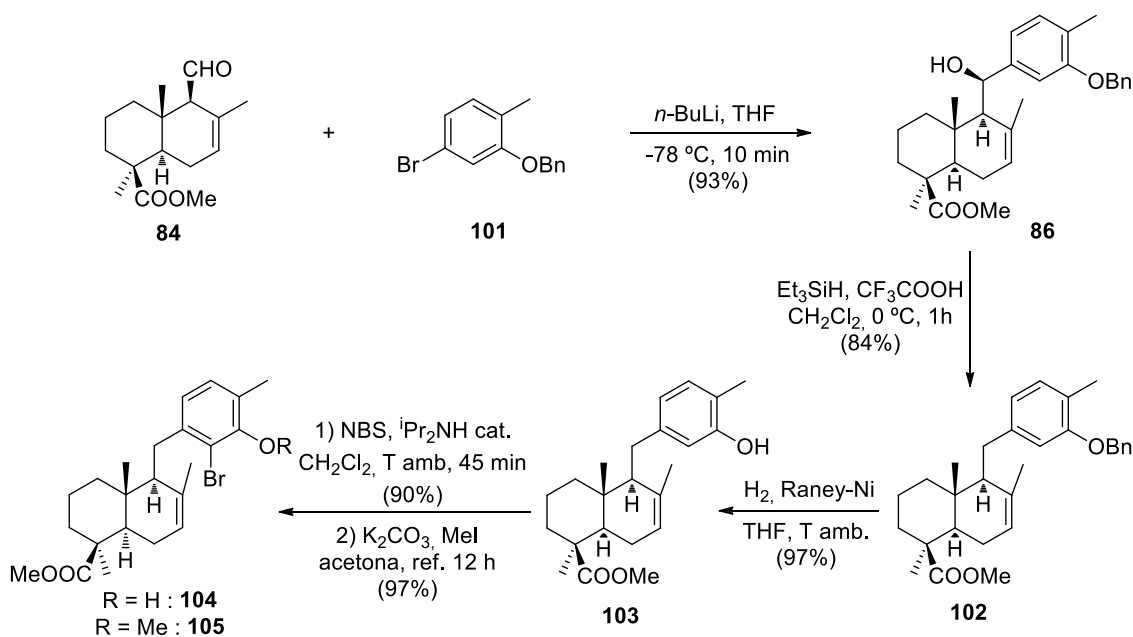


Esquema 2.27. Ciclación de Heck.

En primer lugar, se planteó la obtención del arildrimeno **100** mediante una secuencia de 4 etapas a partir de **84** (esquema 2.28). Para ello se condensó el sintón drimánico **84** con la sal de litio del bromuro aromático **96**, obteniéndose el arildrimenol **97**, cuya reducción catiónica mediante el sistema Et₃SiH/CF₃COOH proporcionó el compuesto **98**, que tras hidrogenación catalítica en presencia de H₂/Raney-Ni condujo al fenol **99**. La transformación de este fenol en el triflato derivado **100** se llevó a cabo mediante tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico en DMAP. (Esquema 2.28)

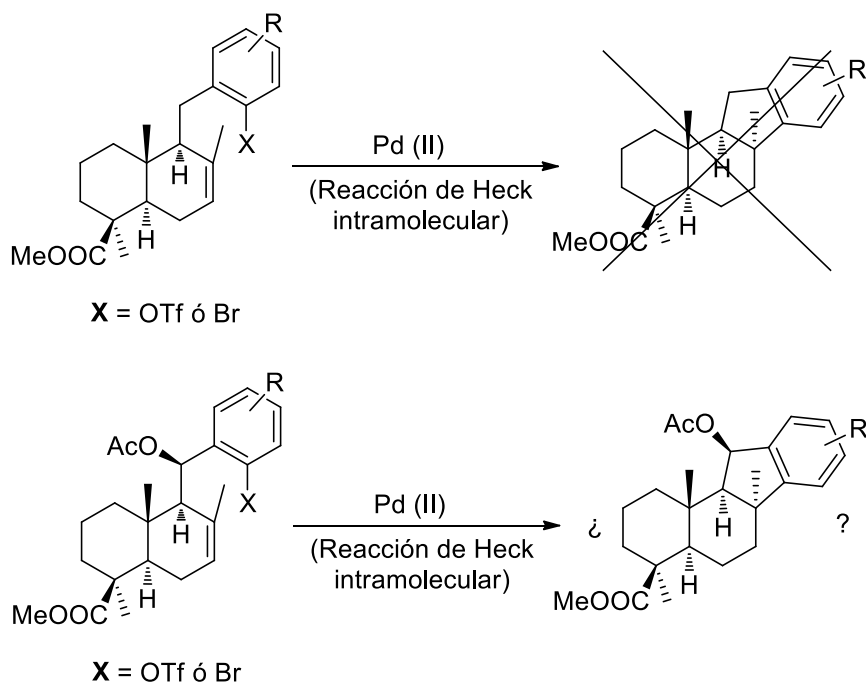
Esquema 2.28. Síntesis del arildrimeno **100**.

Una vez obtenido el triflato **100** se ensayaron diferentes condiciones de reacción de Heck sobre él, incluyendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de PPh_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2)_2$, usando bases como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o Ag_2CO_3 en DMF, acetonitrilo o tolueno como disolventes. En ningún caso se obtuvo resultado positivo alguno, recuperándose el triflato **100** de partida inalterado. Los resultados negativos obtenidos podrían deberse a la existencia de efectos estéricos que impiden el acercamiento del complejo de Pd al grupo triflato. Para resolver este inconveniente, se pensó en sustituir el grupo triflato por el átomo de bromo menos voluminoso. Para ello se planteó la preparación del bromoarildrimeno **105**, modificando sustancialmente la ruta sintética utilizada para la obtención del triflato **100**. El esquema 2.29 recoge la secuencia sintética hasta **105**. En él se observa que en este caso se utiliza el bromobenceno **101**, que permite la introducción regioselectiva del bromo vía el fenol derivado **103** mediante tratamiento con NBS en presencia de diisopropilamina en cantidad catalítica. El fenol **103** se obtuvo utilizando una secuencia de reacciones similares a las utilizadas para la obtención de **99**.

Esquema 2.29. Obtención del bromuro **105**.

A continuación, el bromoarildrimeno **105** se sometió a los mismos ensayos de la reacción de Heck, mostrando un comportamiento similar al del triflato **100**, ya que se recuperó en la mayoría de los casos el producto de partida inalterado.

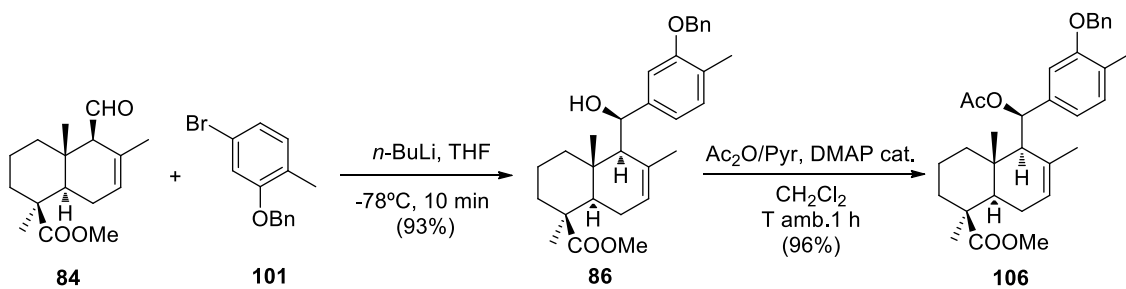
Los anteriores resultados parecen indicar que en los arildrimenos utilizados, **100** y **105**, los centros reactivos del anillo aromático (C-Br o C-OTf) no se disponen suficientemente próximos al doble enlace carbono-carbono del sistema decalínico, para que tenga lugar la reacción de acoplamiento. Este inconveniente podría subsanarse mediante la introducción en el arildrimeno de un grupo, adecuadamente situado, que mediante coordinación con el átomo de paladio del organopaladio intermedio facilitase tal aproximación. El grupo acetato del correspondiente 11-*O*-acetildrimenilarilo **106**, fácilmente obtenible a partir del 11-hidroxdrimenilarilo resultante de la condensación arillitio-aldehído drimánico, podría cumplir esta función. Con objeto de verificar esta hipótesis se abordó la preparación del acetato de bromoarildrimeno **85**. (Esquema 2.30)



Esquema 2.30. Propuesta de reacción de Heck asistida por un grupo acetato.

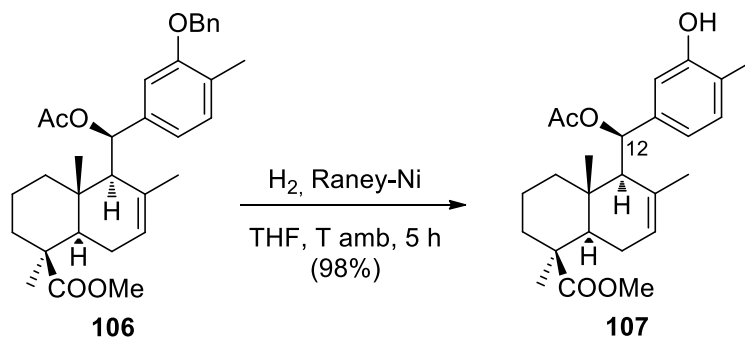
4.1. Preparación del acetato de bromoarildrimeno **85**

La obtención de un acetato de arildrimeno con un triflato como grupo reactivo para la coordinación del organo de paladio se antoja difícil por no decir imposible, ya que el grupo acetato bencílico se elimina con mucha facilidad cuando el grupo fenólico está situado en posición *orto*. Como opción segura, se ha preparado el acetato de bromoarildrimeno **85** a partir del arildrimeno **86** mediante una secuencia de 4 etapas. El alcohol bencílico **86** se acetiló con anhídrido acético en presencia de DMAP y piridina dando lugar al acetato derivado **106**. (Esquema 2.31)



Esquema 2.31. Obtención del compuesto **106**.

La hidrogenación del éter bencílico **106**, usando Raney-Ni como catalizador, dio lugar al fenol **107** como un compuesto cristalino. (Esquema 2.32)



Esquema 2.32. Obtención del compuesto **107**.

La estructura inequívoca del fenol **107** se confirmó mediante difracción de rayos X. (Figura 2.5)

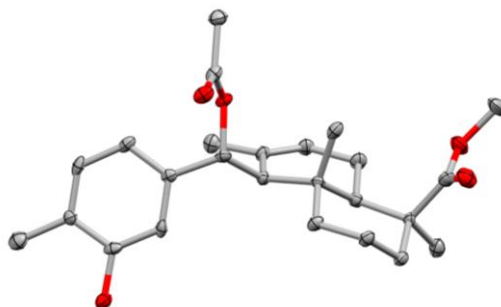
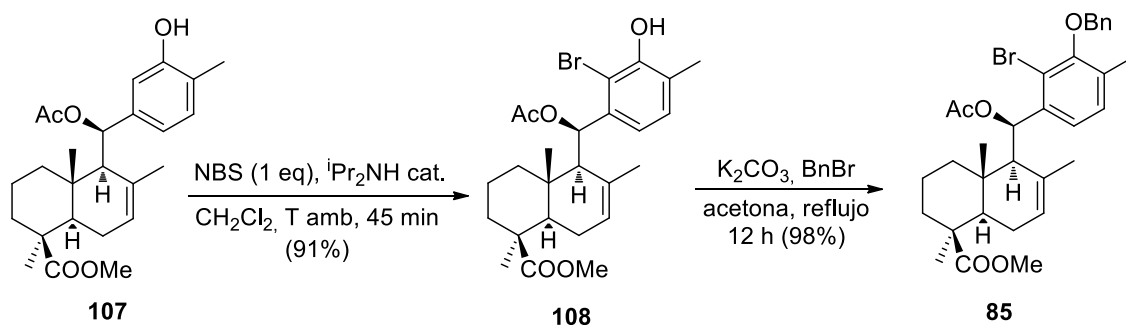


Figura 2.5. Estructura cristalina de rayos X del compuesto **107**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para mayor claridad.

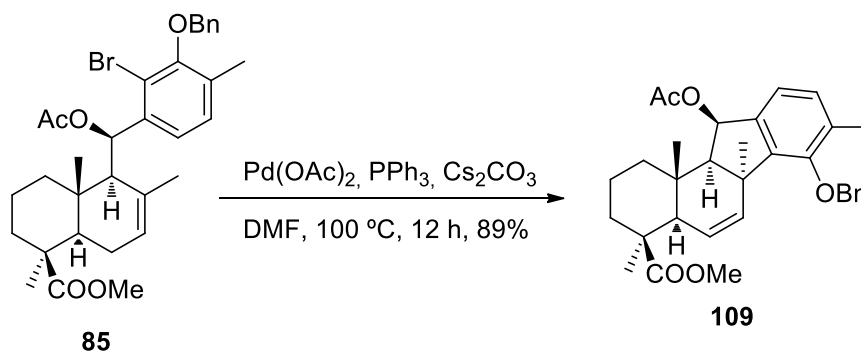
A continuación se trató el compuesto **107** con NBS en diclorometano a temperatura ambiente, en presencia de diisopropilamina en cantidad catalítica, para obtener el compuesto bromado **108** que se transformó en el acetoxiarildrimeno deseado **85** tras protección del fenol con bromuro de bencilo en medio básico. (Esquema 2.33)



Esquema 2.33. Obtención del arildrime deseado **85**.

A continuación se ensayó la reacción de Heck sobre el compuesto **85**. Para nuestra gran satisfacción, experimentó la ciclación deseada con total diastereoselectividad, dando lugar al compuesto tetracíclico **109**. Los mejores resultados de esta reacción se lograron mediante calentamiento del acetoxiarildrime **85** a 100 °C en DMF durante 12 horas, utilizando acetato de paladio (II) como catalizador en presencia de PPh_3 y Cs_2CO_3 , obteniéndose así **109** con un 89 % de rendimiento. (Esquema 2.34)

La estructura del compuesto **109** se estableció en base de experimentos de RMN 1D y 2D (HSQC, gCOSY, gHMBC y NOESY).



Esquema 2.34. Reacción de Heck intramolecular diastereoselectiva de **85**, asistida por un grupo acetato.

Una posible explicación al comportamiento observado podría ser la coordinación del grupo acetato ubicado sobre el doble enlace carbono-carbono de la decalina con el átomo de paladio, favoreciendo el acoplamiento por la cara superior. (Figura 2.6)

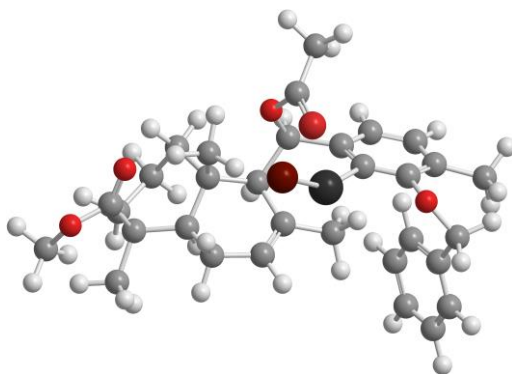
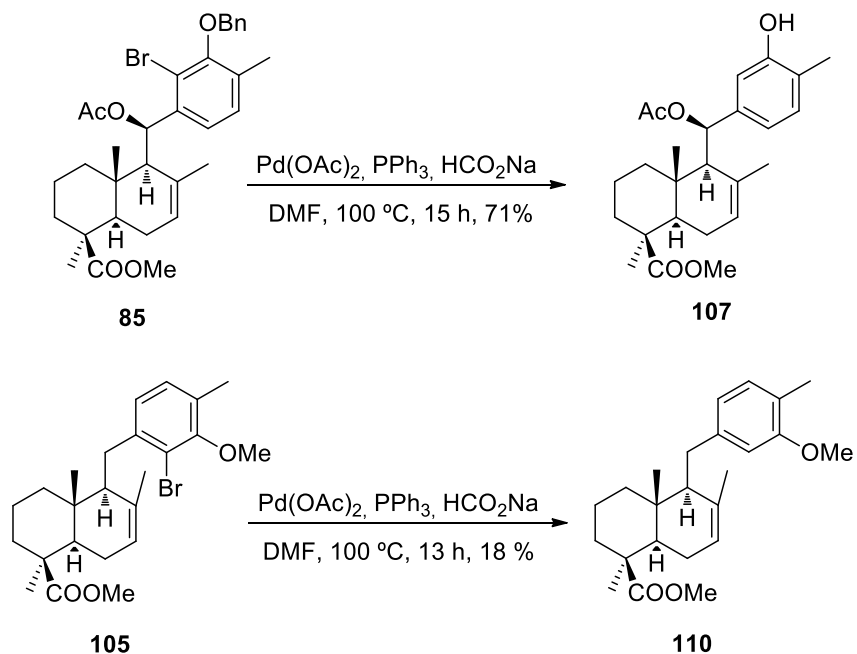


Figura 2.6. Posible participación del grupo acetato durante la reacción de Heck.

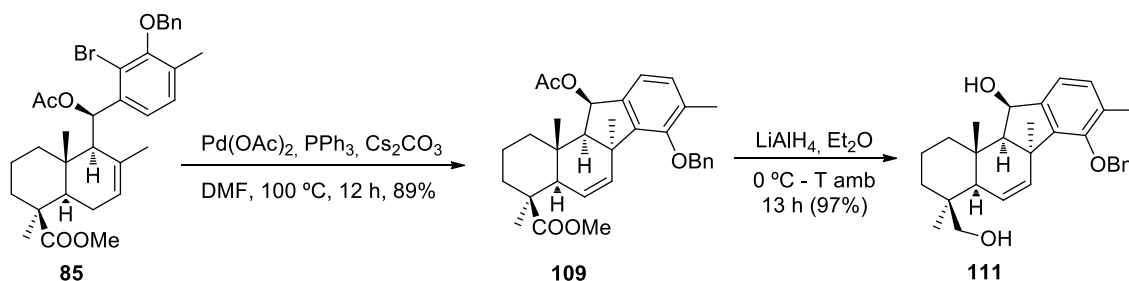
Es significativo que cuando la reacción de **85** se llevó a cabo en presencia de formiato de sodio, para promover la reducción simultánea del doble enlace carbono-carbono esperado del compuesto final, no ocurrió la ciclación. En vez de ésta, tuvo lugar la reducción del bromuro y del éter bencílico y se obtuvo el fenol **107**. Bajo las mismas condiciones, en el compuesto **105** se dio la reducción parcial del enlace carbono-bromo para dar el compuesto **110**. (Esquema 2.35)



Esquema 2.35. Intentos de reacción de Heck en presencia de HCOONa.

4.2. Síntesis de dasyscyphin E (**32**) a partir del arildrimeno acetilado **85**.

Una vez solventados todos los problemas a los que nos enfrentábamos en la síntesis de este tipo de compuestos, sólo nos resta la correcta funcionalización del compuesto **109** para llegar a dasyscyphin E (**32**). Para ello se trató el compuesto **109** con LiAlH_4 en éter dietílico para saponificar el acetato presente y reducir el grupo éster del anillo A, dejando el alcohol primario característico del compuesto objetivo. (Esquema 2.36)

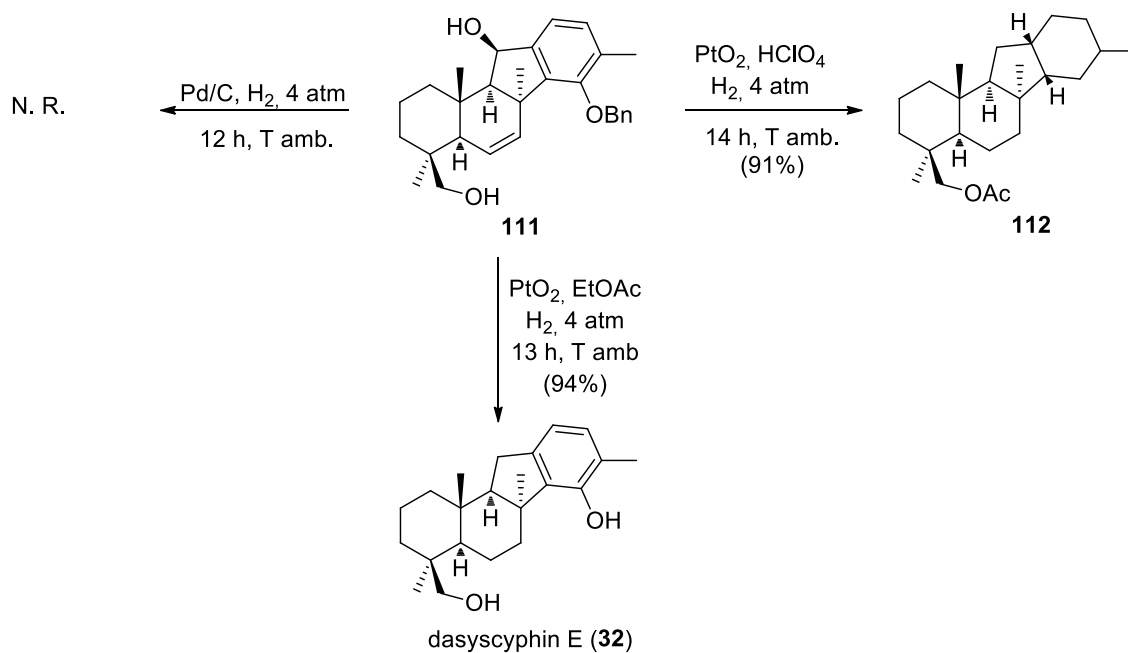


Esquema 2.36. Obtención del diol **111**.

Como última etapa se planteó una hidrogenación catalítica que permitiese desproteger el éter bencílico del anillo aromático hacia su fenol y simultáneamente reducir el alcohol bencílico presente, para dar directamente dasyscyphin E (**32**).

Cuando el diol **111** se trató con hidrógeno en presencia de Pd-C no tuvo lugar ninguna reacción, así que se optó por utilizar condiciones más enérgicas. Al intentar la hidrogenación, utilizando el catalizador de Adams en presencia de HClO_4 , se obtuvo el compuesto totalmente reducido **112**. Finalmente, se logró obtener dasyscyphin E (**32**) tratando el diol **111** con hidrógeno a 4 atmósferas de presión en presencia del catalizador de Adams, pero esta vez en ausencia de HClO_4 . Las propiedades físicas de dasyscyphin E (**32**) sintético coinciden con las descritas en la literatura.⁹⁶ (Esquema 2.37)

⁹⁶ Liermann, J. C.; Kolshorn, H.; Anke, H.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1654-1656.



Esquema 2.37. Síntesis de dasyscyphin E (32).

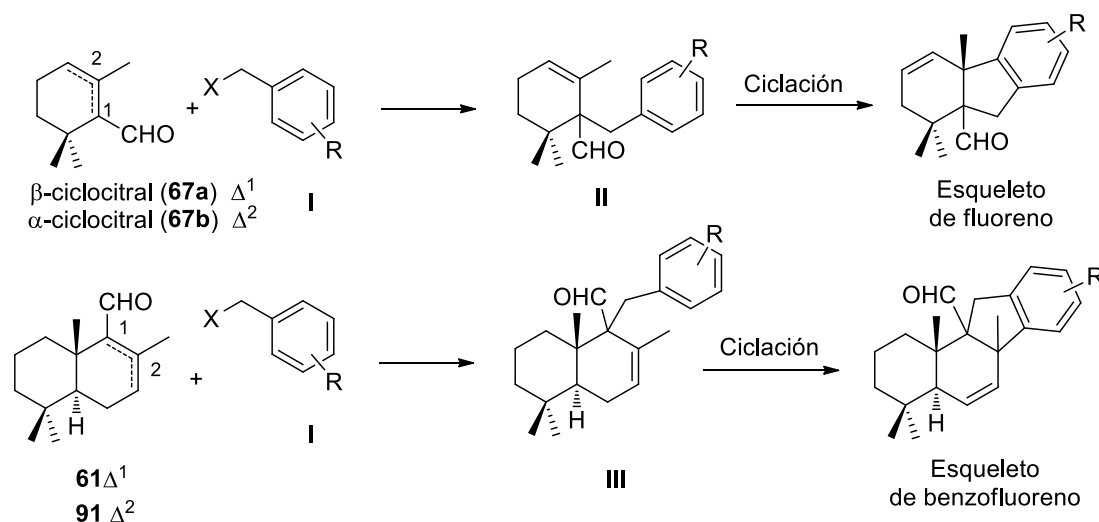
En resumen, se puede concluir que se ha conseguido la síntesis de dasyscyphin E (32) en 15 etapas a partir de ácido *trans*-comúnico (90), vía el versátil sintón drimánico 84, con un rendimiento global del 31%. La etapa clave de la secuencia sintética es la ciclación diastereoselectiva del acetato de bromoarildrimeno 85 bajo las condiciones de reacción de Heck. El curso de esta reacción depende fuertemente de las características estructurales del drimeno. El grupo acetato parece jugar un papel fundamental, tanto en la viabilidad del proceso de ciclación como en la diastereoselectividad de éste.

PARTE B: ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE SINTONES TERPÉNICOS COMO NUCLEÓFILOS

1. Síntesis de derivados con esqueleto de fluoreno o benzofluoreno, mediante α -alquilación de aldehídos insaturados α -sustituídos.

Como se ha indicado con anterioridad, la utilización de arilderivados nucleofílicos para preparar arilterpenoides precursores de meroterpenos y compuestos relacionados estructuralmente, como los derivados con esqueleto fluoreno, caso de los taiwaniaquinoides, se ha mostrado muy eficaz para acceder a este tipo de compuestos. Sin embargo, este tipo de estrategias presenta algunas limitaciones, como la imposibilidad de ser utilizada para preparar compuestos que posean tanto en el anillo aromático como en el precursor terpénico sustituyentes sensibles al ataque nucleofílico, entre otras.

Por ello, presenta gran interés el desarrollo de procesos alternativos que permitan acceder a los arilterpenoides, utilizando sintones aromáticos electrofílicos y terpénicos nucleofílicos. Una posible estrategia implicaría la α -alquilación de un aldehído terpénico insaturado, que posea un sustituyente en α , como α - o β -ciclocitral (**67b** y **67a**) o los aldehídos drimánicos **61** y **91** (drimenal), con un haluro bencílico (**I**), que propocionaría el correspondiente arilterpenil aldehído (**II** o **III**). La posterior ciclación de éste conduciría al derivado con esqueleto de fluoreno o benzofluoreno. El grupo formilo podría retirarse a lo largo de la secuencia sintética o podría utilizarse para introducir funcionalidad en las moléculas finales (Esquema 2.38).



Esquema 2.38. Síntesis de derivados de fluoreno o benzofluoreno, mediante α -alquilación de aldehidos terpénicos insaturados α -sustituídos.

1.1. Reacciones de α -alquilación de aldehído insaturados α -sustituídos.

En primer lugar se estudió el proceso de α -alquilación de diferentes aldehidos insaturados α -sustituídos.

1.1.1. Reacciones de α -alquilación del β -ciclocitral (**67a**) con diferentes haluros de alquilo y alilo.

Se estudió en primer lugar la reacción del β -ciclocitral (**67a**) con diferentes haluros de alquilo y alilo. La reacción se llevó a cabo tratando una disolución del aldehído en benceno anhidro con 1.1 eq de *tert*-butóxido potásico y éter 18-corona-6 a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.

Ensayo	Haluro	Tiempo de reacción	Producto	Rendimiento (%)
1	Mel	6 h	 (113)	93
2	Etl	6 h	 (114)	81

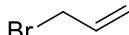
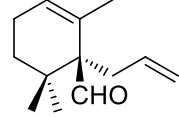
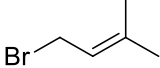
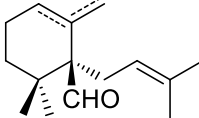
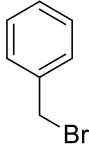
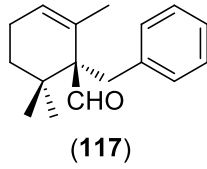
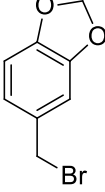
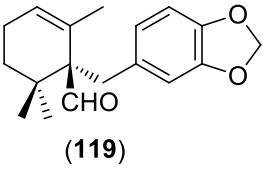
3	 bromuro de alilo	6 h	 (115)	69
4	 1-bromo-3-metilbut-2-eno	6 h	 116a-b	64

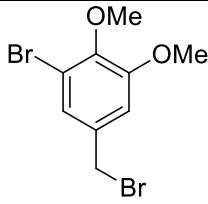
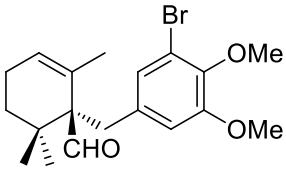
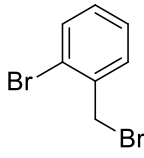
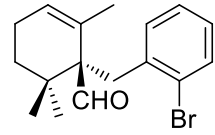
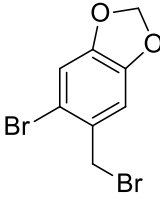
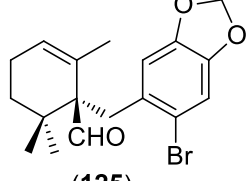
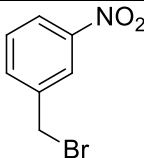
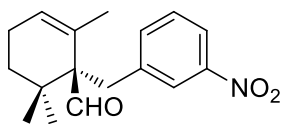
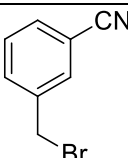
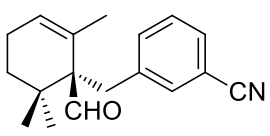
Tabla 1. Reacción del β -ciclocitral (**67a**) con distintos haluros de alquilo y alilo.

Como puede apreciarse, se obtiene el producto de α -alquilación con buen rendimiento, tras unas pocas horas. El tratamiento con 1-bromo-3-metilbut-2-eno condujo a una mezcla de regioisómeros (**116a-b**).

1.1.2. Reacciones de α -alquilación del β -ciclocitral (**67a**) con diferentes haluros de bencilo.

Una vez puestas a punto las condiciones de reacción, se estudió la reacción del β -ciclocitral (**67a**) con diferentes haluros de bencilo, en condiciones similares. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

Ensayo	Haluro	Tiempo	Producto	(%)
1	 Bromuro de bencilo	30 min	 (117)	93
2	 (118)	1h	 (119)	89

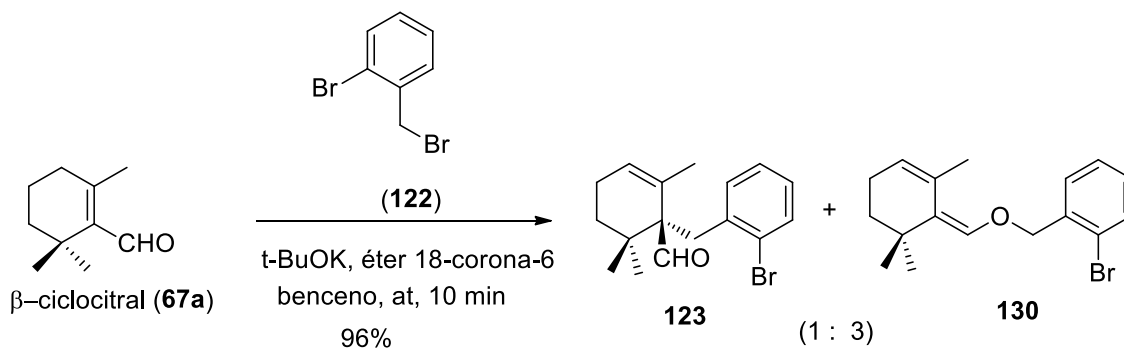
3	 (120)	1 h	 (121)	88
4	 (122)	8 h	 (123)	92(a)
5	 (124)	8 h	 (125)	85(a)
6	 (126)	10 min	 (127)	80
7	 (128)	15 min	 (129)	77

(a) La reacción se ha llevado a cabo en ausencia de éter 18-corona-6

Tabla 2. Reacción del β -ciclocitral (**67a**) con distintos haluros de bencilo

Como puede apreciarse, se obtienen los correspondientes arilterpenilaldehidos con buenos rendimientos, tras cromatografía del crudo de reacción. Los compuestos **121**, **123**, **125**, **127** y **129**, con grupos bromo nitro y ciano sensibles al ataque nucleofílico en el anillo aromático, ilustran la potencialidad sintética de esta estrategia frente a la usualmente utilizada hasta el momento, consistente en la condensación de un arilderivado nucleofílico con un

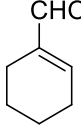
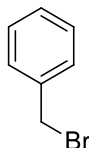
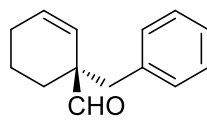
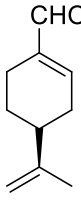
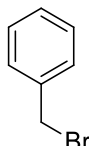
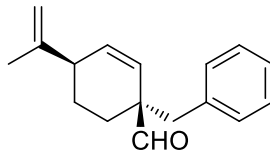
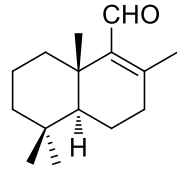
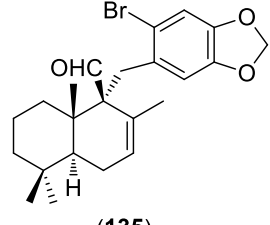
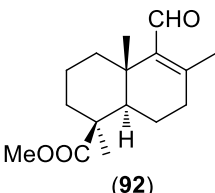
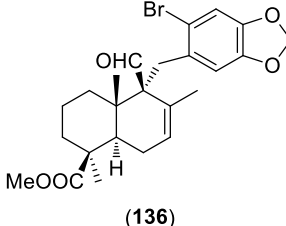
terpenilderivado electrofílico. Cabe señalar que cuando el sintón aromático está sustituido en su posición *orto* respecto al grupo bromometilo, tal como es el caso de la entrada 4, se obtiene una mezcla en proporción 1:3, siendo el producto de *O*-alquilación el producto mayoritario de la reacción cuando se realiza en presencia de éter 18-corona-6. (Esquema 2.39)



Esquema 2.39. Reacción del β -ciclocitral (**67a**) con el bromuro de bencilo **122** en presencia de éter 18-corona-6

1.1.3. Reacción de α -alquilación de otros aldehídos insaturados α -sustituídos con haluros de bencilo.

Se ha estudiado asimismo la reacción de otros aldehídos insaturados con haluro de bencilo y el haluro **124** anteriores. Así, se ha ensayado el 1-ciclohexilcarboxialdehído (**131**), el aldehído monoterpénico perillaldehído (**133**) y los aldehídos drimánicos **61** y **92**. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.

Ensayo	Aldehído	Haluro	Tiempo	Producto	(%)
1	 (131)		20 min	 (132)	95
2	 (133)		20 min	 (134)	93
3	 (61)	124	6 h	 (135)	86(a)
4	 (92)	124	6 h	 (136)	90(a)

(a) La reacción se ha llevado a cabo en ausencia de éter 18-corona-6

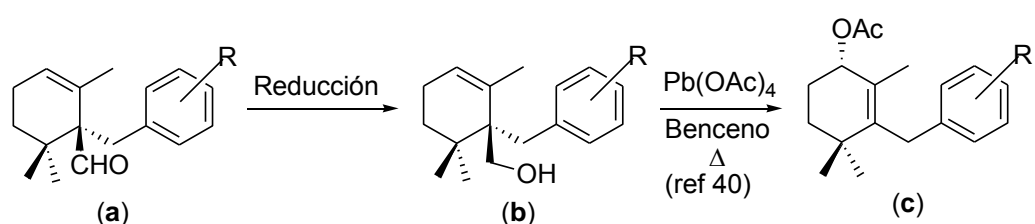
Tabla 3. Reacción de distintos aldehídos insaturados con diferentes haluros de bencilo.

Como puede apreciarse, en todos los casos se obtuvieron los productos de alquilación esperados con buenos rendimientos. Cuando la alquilación se realiza en presencia de éter 18-corona-6 se reduce considerablemente el tiempo de reacción, pero se aprecia de modo significativo un incremento en el producto de *O*-alquilación, especialmente al aumentar el tamaño del agente alquilante o el impedimento estérico del aldehído.

1.2. Reacciones de desformilación de los arilterpenilaldehidos.

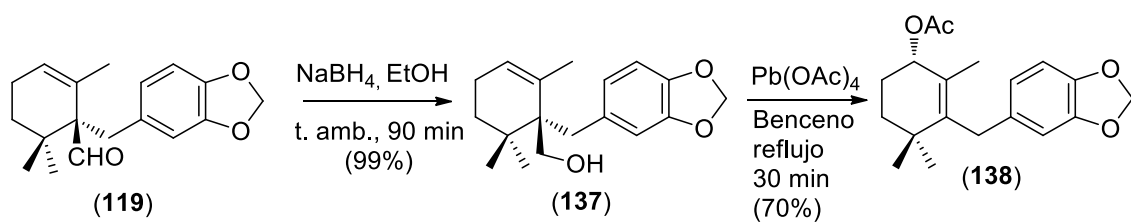
Como ya se ha comentado, la presencia del grupo aldehído en los productos de alquilación obtenidos incrementa la potencialidad sintética de esta nueva estrategia. El grupo formilo puede eliminarse y también permite introducir funcionalidad en los productos finales.

Un importante ejemplo podría ser la transformación de cualquier aldehído homoalílico, obtenido durante la reacción de alquilación, en acetato alílico derivado de acuerdo con el proceso descrito por Preite et al⁴⁰. (esquema 2.40).



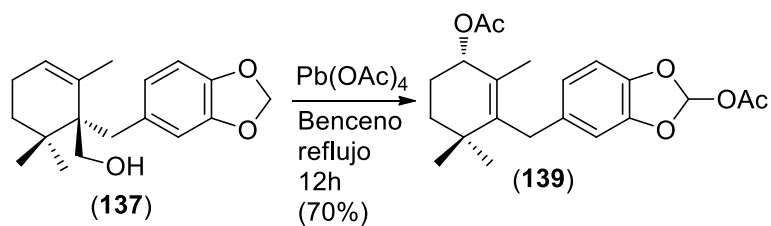
Esquema 2.40. Funcionalización del anillo A.

Se ha estudiado la aplicación de esta secuencia al compuesto **119**. En efecto, se preparó el arilterpenilalderivado **138** funcionalizado en el anillo A, a partir del arilterpenilaldehído **119** vía el alcohol **137**. El alcohol homoalílico **137** experimenta una fragmentación oxidativa mediante tratamiento con tetraacetato de plomo en benceno a reflujo durante 30 min. (Esquema 2.41)



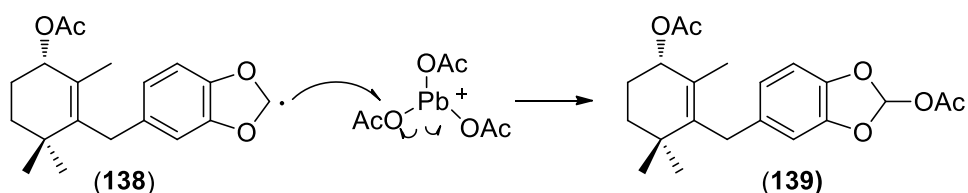
Esquema 2.41. Funcionalización del anillo A.

Cuando se prolongó el tiempo de reacción se observó la formación del diacetato **139**. Así, durante 12h de reacción en las mismas condiciones, se obtiene únicamente el compuesto **139**, con un rendimiento del 70%. (Esquema 2.42)



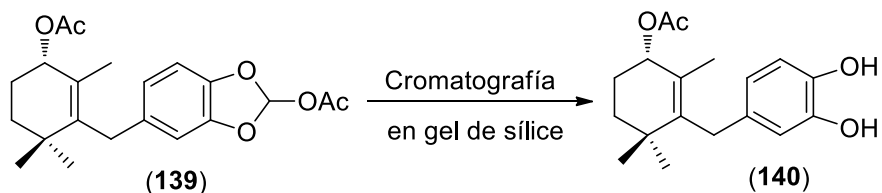
Esquema 2.42. Transformación del alcohol **137** en el acetoxiderivado **139**.

El compuesto **139** debe formarse a través de un proceso radicalario, tal y como se ilustra en el esquema 2.43.



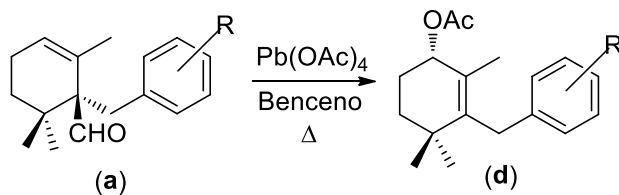
Esquema 2.43. Mecanismo de formación del acetoxiderivado **139**.

El compuesto **139** se transformó por completo en el catecol **140** cuando se sometió a cromatografía en gel de sílice (esquema 2.44).



Esquema 2.44. Transformación del acetoxiderivado **139** en el catecol **140**.

Un estudio más detallado del anterior proceso permitió comprobar que se puede transformar directamente el arilterpenilaldehido (**a**) en el correspondiente derivado (**d**), funcionalizado en el anillo A (esquema 2.45).



Esquema 2.45. Transformación directa del arilterpenilaldehido (**a**) en el acetoxiderivado (**d**).

Así, se ha llevado a cabo la transformación directa de los aldehídos **119**, **127** y **123** en los correspondientes acetoxiderivados **138**, **141** y **142** (Tabla 4). Como se observa en los casos ensayados, la reacción transcurre en tiempos cortos y con rendimientos relativamente altos. Cabe recordar que esta reacción no está descrita en bibliografía.

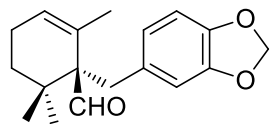
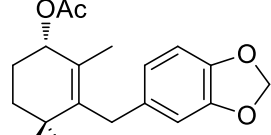
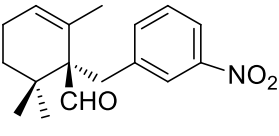
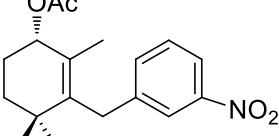
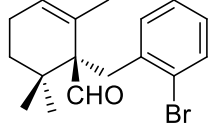
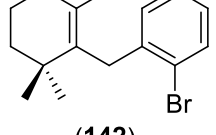
Ensayo	Sustrato	Tiempo	Producto	(%)
1	 (119)	2 h	 (138)	81
2	 (127)	90 min	 (141)	85
3	 (123)	1 h	 (142)	83

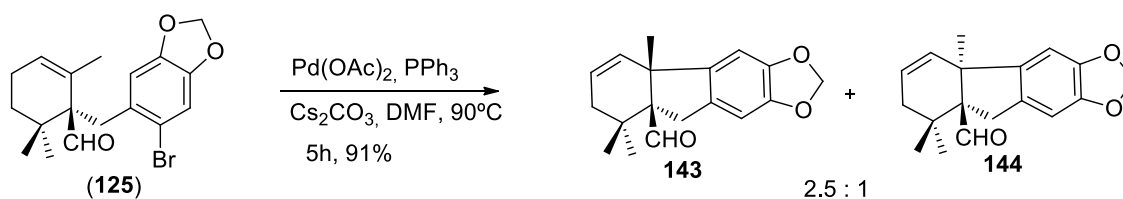
Tabla 4. Transformación directa de arilterpenilaldehídos en acetoxiderivados.

1.3. Reacciones de ciclación de arilterpenil aldehídos. Construcción de derivados con esqueleto de fluoreno y benzofluoreno.

Antes de abordar las reacciones que permitirían la preparación del esqueleto fluoreno o benzofluoreno, a partir de algunos intermedios obtenidos en el desarrollo de esta nueva estrategia, es importante recordar que la reacción de ciclación para formar el anillo

ciclopentánico en dichos esqueletos no es una tarea fácil, tal como se recoge en los trabajos de investigación descritos hasta la fecha. Dicho anillo ciclopentánico se forma de modo fácil cuando se aplica una reacción de ciclación tipo Friedel-Crafts sobre un sistema diénico, o mediante la reacción de Nazarov o utilizando un organopaladio como agente, que provoca la formación de dicho ciclo mediante interacción tanto con un grupo halógeno que debe contener el anillo aromático, como con el doble enlace existente en el fragmento terpénico. Sin embargo, como se pone de manifiesto en la parte A de este capítulo, dicha interacción no siempre se produce y en casos concretos puede que no exista y por tanto la reacción de Heck no tendrá lugar.

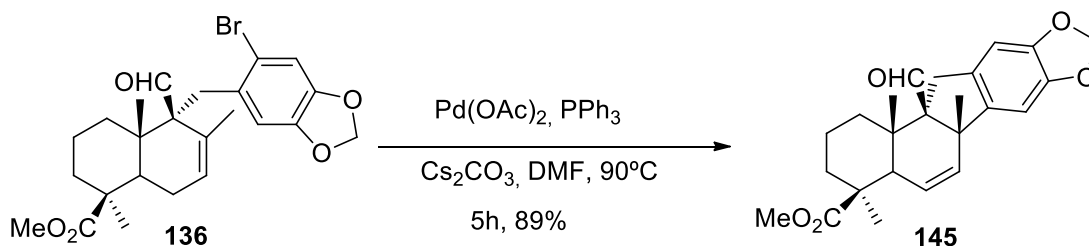
El tratamiento de **125** con acetato de paladio, en presencia de PPh_3 y carbonato de cesio en DMF a 90°C , condujo a la una mezcla de los compuestos **143** y **144**, con esqueleto fluoreno, en proporción de 2.5: 1, con un rendimiento del 91 %. (Esquema 2.46)



Esquema 2.46. Reacción de Heck sobre el compuesto **125**.

La reacción transcurre en tan sólo 5 h, de modo similar a la ciclación de Heck descrita en la parte A de este capítulo II, donde la coordinación con el grupo acetato del organopaladio intermedio fue clave para lograr el objetivo perseguido. Se postula también en este caso, que la coordinación del organopaladio intermedio de la reacción con el grupo carbaldehído, facilita la reacción de ciclación de Heck.

Cuando se aplica esta reacción sobre el derivado **136** se obtiene, como único producto de reacción, el compuesto **145** con esqueleto benzofluoreno funcionalizado en todos sus ciclos. La configuración del C-9 se confirmó mediante el espectro 1D-NOESY (Esquema 2.47)



Esquema 2.47. Reacción de Heck sobre el compuesto **136**

1.4. Otras aplicaciones.

Como se deduce de los resultados anteriores, esta nueva estrategia, basada en la α -alquilación de aldehídos insaturados α -sustituídos, presenta una gran potencialidad sintética.

Como ya se señaló, es aplicable a derivados aromáticos que posean grupos sensibles al ataque nucleofílico.

Además, resulta un procedimiento muy general para la preparación de moléculas con esqueleto fluoreno, benzofluoreno o naftofluoreno, ya que es aplicable a cualquier aldehído insaturado, terpénico o no, permitiendo su utilización en la síntesis de compuestos muy diversos.

Por otra parte, implica una reducción en el número de etapas con respecto a procedimientos precedentes, y el uso de precursores muy accesibles, como es el caso del ciclocitral. Asimismo, el grupo formilo del producto de alquilación puede utilizarse para introducir determinadas funciones en el esqueleto carbonado.

Aunque en los apartados precedentes se muestra el uso de esta estrategia para la preparación de derivados con esqueleto de fluoreno o benzofluoreno, se puede emplear en general para sintetizar cualquier tipo de meroterpeno y otros terpenoides.

EXPERIMENTAL SECTION

1. Materials and methods.

1.1. Instrumentation.

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 600, 500 or 400 MHz, and at 150, 125 or 100 MHz respectively, on a Varian instrument. CDCl_3 was treated with K_2CO_3 to remove traces of acid. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) referenced to the appropriate residual solvent peak and tetramethylsilane. Data for ^1H NMR spectra are reported as follows: chemical shift (δ ppm) (multiplicity, coupling constant (J) in Hz, integration), with the abbreviations s, br s, d, br d, t, q, sext and m denoting singlet, broad singlet, doublet, broad doublet, triplet, quartet, sextet and multiplet, respectively. Data for ^{13}C NMR spectra are reported in terms of chemical shift relative to Me_4Si (δ 0.0) and the signals were assigned utilizing DEPT experiments and on the basis of heteronuclear correlations. 2D-NMR spectra were recorded using HSQC, gCOSY, gHMBC and NOESY experiments.

Infrared spectra (IR) were recorded as thin films or as solids on a FTIR spectrophotometer with samples between sodium chloride plates or as potassium bromide pellets and are reported in frequency of absorption (cm^{-1}). Only selected absorbances (ν_{max}) are reported.

$[\alpha]_{\text{D}}$ measurements were carried out in a Perkin-Elmer 341 polarimeter, using a 1 dm length cell and CHCl_3 as solvent. Concentration is expressed in mg/mL.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a spectrometer, utilizing a Q-TOF analyzer, and ESI^+ ionization.

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. Solvents.

Unless stated otherwise, reactions were performed in oven-dried glassware under an argon atmosphere using dry solvents. Solvents were dried as follows: Tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), toluene and benzene over Na-benzophenone. Dichloromethane (DCM) and methanol (MeOH) over CaH_2 . Dimethylformamide (DMF) and ethyl acetate (AcOEt) were dried over 4\AA molecular sieves.

1.3. Chromatography.

Thin-layer chromatography (TLC) was performed using E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates (0.25 mm) and visualized by UV fluorescence quenching and phosphomolybdic acid solution in ethanol staining.

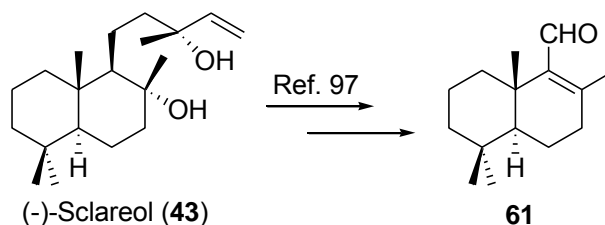
Flash chromatography was performed on silica gel (Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh). Chromatography separations were carried out by conventional column on silica gel 60 (230-400 Mesh), using hexanes-AcOEt (AcOEt-hexane) mixtures of increasing polarity.

1.4. General procedures:

2. Experimental procedures.

2.1. Preliminary studies to obtain the benzofluorene skeleton.

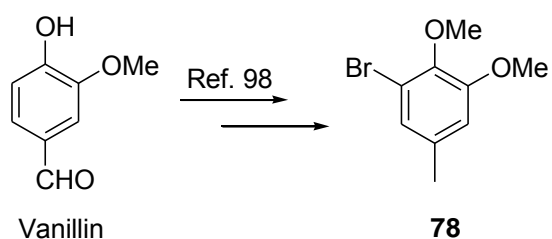
2.1.1. Preparation of aldehyde 61.



Aldehyde **61** was synthesized according to literature procedure starting from (-)-sclareol (**43**).⁹⁷

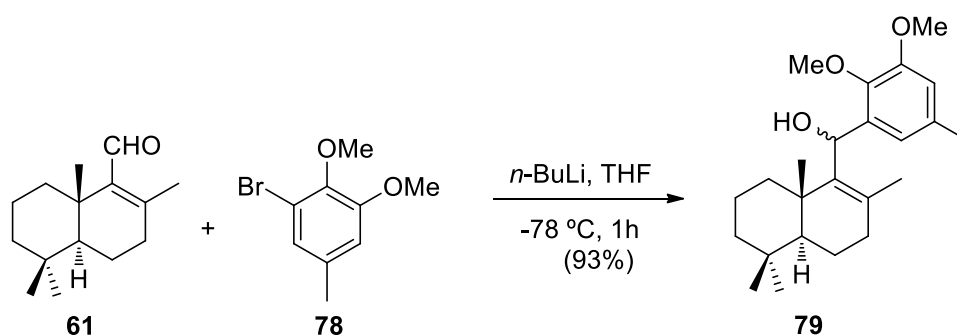
⁹⁷ Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Chahboun, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.

2.1.2. Preparation of bromobenzene **78**.



Bromobenzene **78** was synthesized according to literature procedure starting from vanillin.⁹⁸

2.1.3. Condensation of aryllithium derived from bromide **78** with aldehyde **61**.

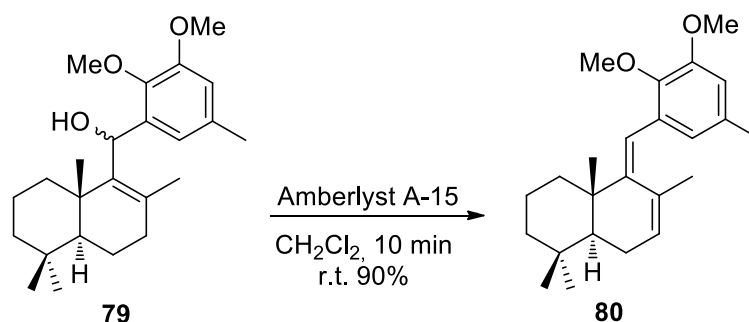


To a solution of bromobenzene **78** (2.1 g, 9.54 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully added *n*-butyllithium (9.60 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then a precooled solution of aldehyde **61** (2.0 g, 9.00 mmol) in dry 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

⁹⁸ Yang, L.; Williams, D. E.; Mui, A.; Ong, C.; Krystal, G.; van Soest, R.; Andersen, R. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1073-1076.

(20% ether/hexane), affording 3.35 g of **79** (93%) (a 1:1 mixture of diastereomers) as white solid.

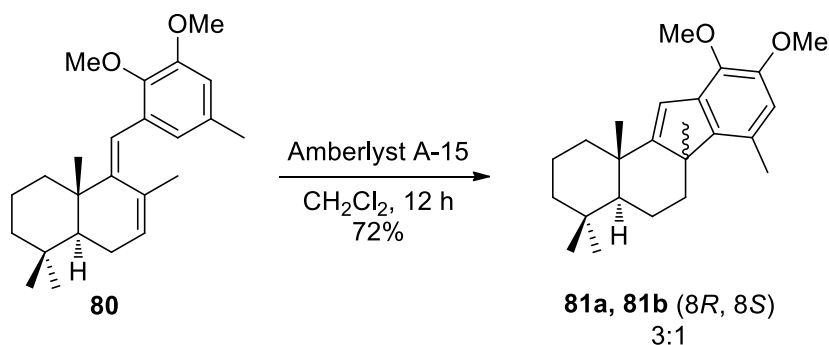
2.1.4. Dehydration of hydroxyderivative **79** with Amberlyst A-15.



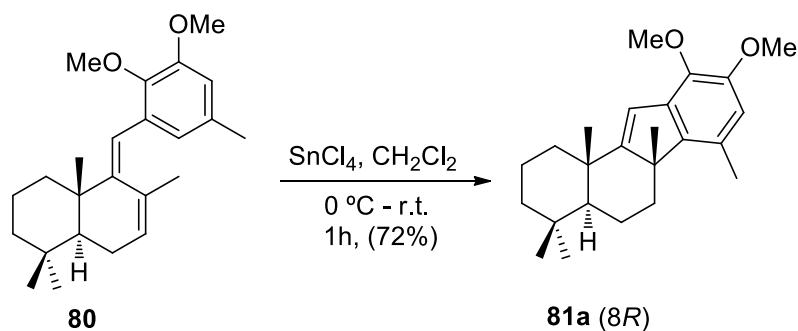
To a solution of **79** (225 mg, 0.60 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added Amberlyst A-15 ion-exchange resin (200 mg) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Filtration and concentration gave 191 mg of **80** (90%) as a colorless syrup.

(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 (80): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -105.2$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.84 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.17 – 1.26 (m, 2H), 1.43 – 1.50 (m, 2H), 1.54 – 1.72 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 19.5 (CH_2), 19.7 (CH_3), 20.3 (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.3 (CH_3), 25.3 (CH_2), 32.8 (CH_3), 34.0 (C), 38.4 (CH_2), 38.8 (C), 42.5 (CH_2), 48.5 (CH), 56.0 (CH_3), 56.3 (CH_3), 112.7 (CH), 113.4 (CH), 119.3 (CH), 128.3 (C), 128.4 (CH), 131.9 (C), 132.3 (C), 146.5 (C), 147.5 (C), 151.3 (C). IR (film): 1718, 1685, 1617, 1560, 1454, 1261, 1219, 1109 cm^{-1} . HRMS (APCl) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 377.2457, found: 377.2451.

2.1.5. Cyclization of 80 with Amberlyst A-15.

To a solution of **80** (135 mg, 0.38 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added Amberlyst A-15 ion-exchange resin (150 mg) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. Filtration and concentration gave 112 mg of a mixture of **81a** and **81b** as a colorless syrup.

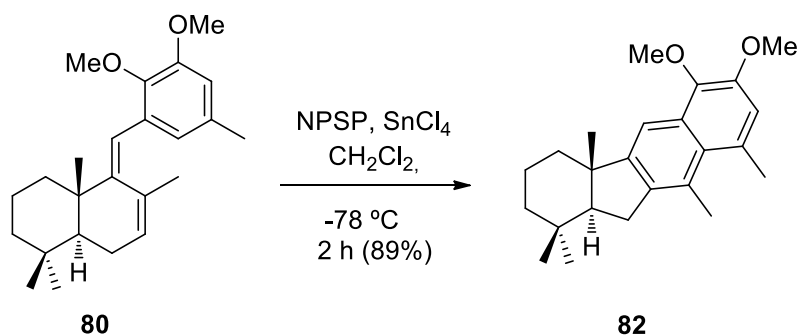
2.1.6. Cyclization of 80 with tin (IV) chloride.

Tin (IV) chloride (0.04 mL, 0.32 mmol) was added to a stirred solution of **80** (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 81 mg of **81a** (72%), as white solid.

(4aS,6aR,11bS)-9,10-dimethoxy-4,4,6a,7,11b-pentamethyl-2,3,4,4a,5,6,6a,11b-octahydro-1H-benzo[a]fluorene (81a): [α]_D²⁵ = - 56.3 (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.86 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.19 (ddd, *J* = 20.3, 8.7, 5.0 Hz, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.53 -1.90 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.58 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 18.3 (CH₃), 18.8 (CH₂), 19.3 (CH₂), 19.8 (CH₃), 21.8 (CH₃), 22.8 (CH₃), 33.7 (CH₃), 33.9 (C), 37.9 (CH₂), 38.7 (CH₂), 39.4 (C), 42.5 (CH₂), 52.7 (C), 56.3 (CH₃), 56.9 (CH₃), 61.0 (CH), 112.7 (CH), 115.3 (CH), 124.6 (C), 135.0 (C), 143.5 (C), 145.9 (C), 150.5 (C), 166.4 (C). IR (KBr): 1719, 1654, 1560, 1542, 1489, 1253, 1114, 1056 cm⁻¹. HRMS (APCl) *m/z*: calcd for C₂₄H₃₄O₂Na (M+Na⁺) 377.2457, found: 377.24552.

2.1.7. Cyclization of **80** 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 **80** (128 mg, 0.36 mmol) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The mixture was quenched by addition of sat. aq. NaHCO₃ and extracted by dichloromethane twice. The organic layer combined 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 113 mg of **82** (89%), as a colorless syrup.

(4aS,11aS)-6,7-dimethoxy-1,1,4a,9,10-pentamethyl-2,3,4,4a,11,11a-hexahydro-1H-benzo[b]fluorene (82): [α]_D²⁵ = - 7.7 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 1.02 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.18 - 1.36 (m, 2H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.70 (m, 1H),

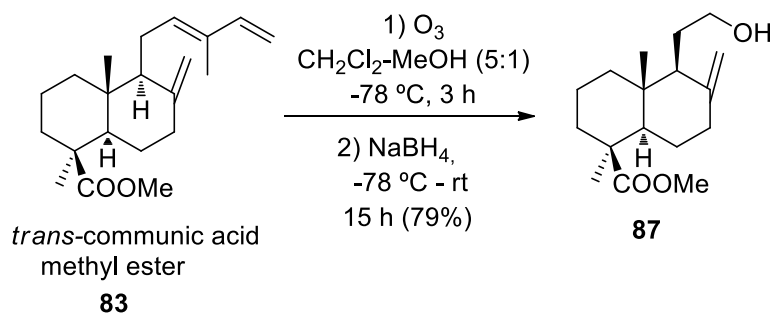
1.87 (ddt, $J = 13.6, 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (s, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 19.1 (CH₃), 20.2 (CH₂), 20.6 (CH₃), 21.2 (CH₃), 22.5 (CH₃), 29.1 (CH₂), 33.3 (C), 33.5 (CH₃), 36.3 (CH₂), 41.8 (CH₂), 45.9 (C), 57.1 (CH₃), 59.2 (CH₃), 61.3 (CH), 112.3 (CH), 115.4 (CH), 127.6 (C), 128.9 (C), 129.4 (C), 130.6 (C), 141.6 (C), 144.4 (C), 148.7 (C), 152.3 (C). IR (film): 1735, 1605, 1578, 1558, 1419, 1361, 1152, 1039, 989 cm⁻¹. HRMS (APCl) m/z : calcd for C₂₄H₃₂O₂Na (M+Na⁺) 375.2300, found: 375.2307.

2.2. Synthesis of dasyscyphin E (32).

2.2.1. Obtention of *trans*-communic acid (90) 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 12 h. 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 of diazomethane was purged with argon, and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (15% ether/hexane), affording approximately 2.5% by weight of plant of methylester of *trans*-communic acid (**83**) as white solid.

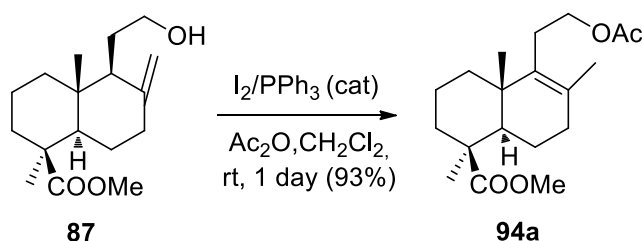
2.2.2. Reductive ozonolysis of methyl *trans*-communate (**83**) to achieve **87**.



An ozone stream was bubbled into a solution of **83** (15 g, 47.40 mmol) into a 5:1 mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (500:10 mL) cooled at -78 °C and the course of the reaction was monitored by TLC. When the starting material was consumed (3 h), the solution was flushed out with an argon stream for eliminating the ozone excess. Then, NaBH₄ (5.49 g, 142.19 mmol) was added to the cooled solution and stirred for 15 h letting the temperature increase to room temperature, at which time TLC showed no ozonide remaining. The reaction was quenched with water (60 mL) at 0 °C, the phases were shaken and separated and the organic phase was washed with water (2 x 60 mL), brine (2 x 60 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15% AcOEt/Hexane) to yield alcohol **87** (10.50 g, 79%) as a white solid.

(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-1,4a-dimethyl-6-methylenedecahydronaphthalene-1-carboxylate (87): [α]_D²⁵ = + 45.1 (c 0.9, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.52 (s, 3H), 1.01 – 1.17 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.34 (dd, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.50 – 1.57 (m, 1H), 1.61 – 2.06 (m, 8H), 2.18 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.41 (dt, *J* = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.49 – 3.56 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.69 – 3.77 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.86 (s, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 12.6 (CH₃), 19.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 28.8 (CH₃), 38.2 (CH₂), 38.6 (CH₂), 39.1 (CH₂), 40.0 (C), 44.3 (C), 51.1 (CH), 52.1 (CH₃), 56.3 (CH), 62.4 (CH₂), 106.5 (CH₂), 148.3 (C), 177.7 (C). IR (KBr): 3368, 2932, 2848, 1724, 1644, 1448, 1384, 1229, 1153, 1046, 889, 774 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₇H₂₉O₃ (M+H⁺) 281.2117, found: 281.2120.

2.2.3. Preparation of tetrasubstituted acetoxyalkene **94a** from hidroxyester **87**.

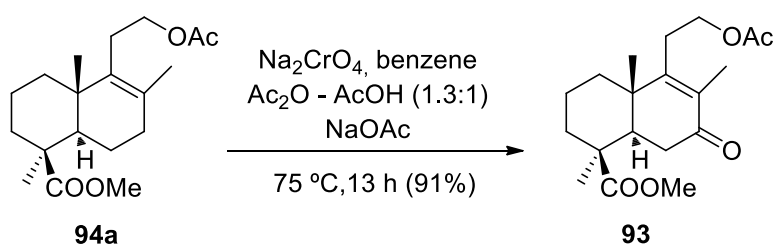


To a solution of PPh₃ (1.2 g, 4.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) was added I₂ (1.17 g, 4.6 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. After that time, the mixture was

added via cannula over a solution of **87** (2.80 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) which it was previously added acetic anhydride (2 mL, 20 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h, the solvent was removed under vacuum and the crude product was directly purified by flash chromatography on silica gel (95% AcOEt/Hexane) to give the compound **94a** (3 g, 93%) as a white solid.

(1S,4aS,8aR)-methyl-5-(2-acetoxyethyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (94a): $[\alpha]_D^{25} = +103.5$ (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.76 (s, 3H), 1.00 (ddd, *J* = 13.7, 13.6, 4.7 Hz, 1H), 1.09 (ddd, *J* = 13.4, 13.2, 4.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.47 – 1.58 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.66 – 1.77 (m, 2H), 1.83 (dt, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.92 – 2.02 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.18 – 2.29 (m, 2H), 2.38 (td, *J* = 12.3, 11.8, 5.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.00 (ddd, *J* = 16.5, 10.8, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (ddd, *J* = 16.6, 10.7, 5.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 17.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 19.9 (CH₃), 20.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 27.3 (CH₂), 28.4 (CH₃), 34.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 37.6 (CH₂), 39.2 (C), 43.9 (C), 51.1 (CH₃), 53.4 (CH), 64.0 (CH₂), 129.9 (C), 134.3 (C), 171.0 (C), 177.9 (C). IR (KBr): 2949, 1726, 1467, 1381, 1234, 1161, 1139, 1030 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₁₉H₃₁O₄ (M+H⁺) 323.2222, found: 323.2216.

2.2.4. Oxidation of compound **94a** to α,β -enone **93**.

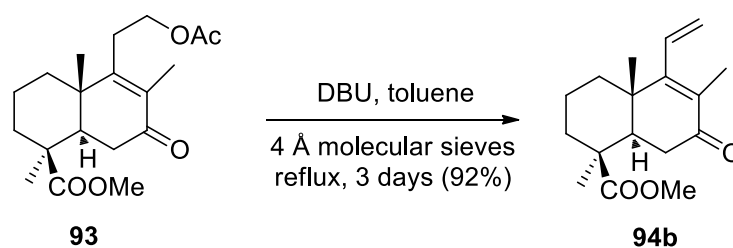


To a solution of acetate **94a** (4.0 g, 12.35 mmol) in benzene (60 mL) were added Na₂CrO₄ (3 g, 18.52 mmol), Ac₂O (13 mL), AcOH (10 mL) and AcONa (4 g). The mixture was heated to 75 °C for 13 h until TLC showed no starting material. After cooling at 0 °C, the reaction was quenched with water (25 mL) and the solvent was removed under vacuum. The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂ (70 mL) washed with water (5 x 30 mL), saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 x 20 mL), brine and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent in vacuum afforded a

crude product which was purified by flash chromatography in silica gel (15% AcOEt/Hexane) to obtain the enone **93** (3.80 g, 91%) as a white solid.

(1S,4aS,8aR)-methyl-5-(2-acetoxyethyl)-1,4a,6-trimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (93): $[\alpha]_D^{25} = +236.3$ (c 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.08 (ddd, $J = 13.5, 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.31 (ddd, $J = 13.1, 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.64 (dt, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 13.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.99 – 2.04 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 12.8, 10.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 12.8, 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 17.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.5, 14.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.08 (ddd, $J = 10.6, 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 10.6, 10.5, 5.9$ Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 11.8 (CH₃), 15.7 (CH₃), 19.1 (CH₂), 20.9 (CH₃), 27.7 (CH₃), 28.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.3 (CH₂), 41.1 (C), 43.6 (C), 50.7 (CH), 51.5 (CH₃), 62.3 (CH₂), 132.6 (C), 160.4 (C), 170.8 (C), 177.0 (C), 199.4 (C). IR (KBr): 2942, 1739, 1726, 1667, 1465, 1380, 1334, 1231, 1192, 1161, 1035, 981, 773 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : calcd for C₁₉H₂₉O₅ (M+H⁺) 337.2015, found: 337.2016.

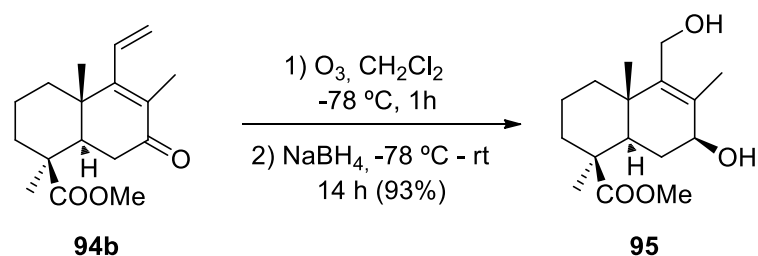
2.2.5. Elimination of acetic acid to achieve dienone **94b** starting from **93**.



To a solution of **93** (2.00 g, 5.95 mmol) in dry toluene (40 mL) were added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (1.8 mL, 11.89 mmol) and 4 Å molecular sieves (2 g). The mixture was heated under reflux for 3 days, at which time TLC showed no starting material. After the mixture was cooled, and toluene was removed under vacuum resulting in a crude that was directly purified into silica gel (10% AcOEt/Hexane) affording the unsaturated ketone **94b** (1.51 g, 92%) as a yellow syrup.

(1S,4aS,8aR)-methyl-1,4a,6-trimethyl-7-oxo-5-vinyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (94b): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +96.9$ (c 0.9, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.03 (ddd, $J = 13.6, 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.25 (ddd, $J = 13.4, 13.2, 4.2$ Hz, 2H), 1.54 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.86 (td, $J = 13.7, 13.0, 3.6$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.7, 14.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.07 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 17.8, 11.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 13.2 (CH_3), 16.0 (CH_3), 19.1 (CH_2), 27.7 (CH_3), 36.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 37.3 (CH_2), 40.0 (C), 43.6 (C), 50.5 (CH), 51.4 (CH_3), 120.8 (CH_2), 129.3 (C), 133.2 (CH), 163.6 (C), 177.0 (C), 200.3 (C). IR (film): 2938, 1724, 1664, 1441, 1379, 1323, 1233, 1191, 1162, 1136, 1088, 984, 931, 773 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 277.1804, found: 277.1798.

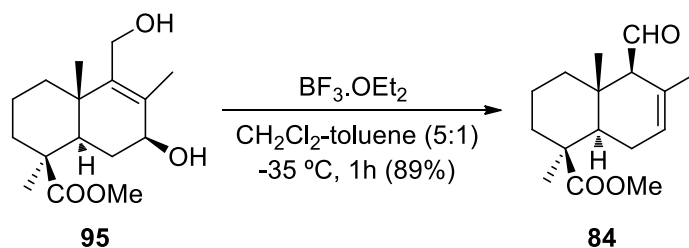
2.2.6. Reductive ozonolysis of 94b to obtain diol 95.



An ozone stream was bubbled into a solution of **94b** (2 g, 7.24 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) cooled at -78°C for 1 h. The solution was flushed out with an argon stream for eliminating the ozone excess. Then, NaBH_4 (1.71 g, 43.44 mmol) was added to the cooled solution and stirred for 14 h letting the temperature increase to room temperature. The reaction was quenched with water (5 mL) at 0°C and the product was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water (3 x 5 mL), brine (2 x 5 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent under vacuum afforded a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (15% AcOEt /Hexane) to yield diol **95** (1.90 g, 93%) as a white solid.

(1S,4aS,7S,8aR)-methyl-7-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (95): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.1$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.82 (s, 3H), 1.01 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.10 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.75 (dd, $J = 13.2, 10.3$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 11.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.04 – 4.11 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.6, 5.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.6 (CH_3), 17.9 (CH_3), 19.1 (CH_2), 28.1 (CH_3), 31.2 (CH_2), 36.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 39.4 (C), 43.3 (C), 50.3 (CH), 51.2 (CH_3), 58.3 (CH_2), 72.9 (CH), 135.3 (C), 142.4 (C), 177.5 (C). IR (KBr): 3351, 2933, 1724, 1448, 1380, 1232, 1194, 1157, 1090, 1035, 992, 899, 755, 666 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 283.1909, found: 283.1915.

2.2.7. Treatment of diol **95** with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ at very low temperature.

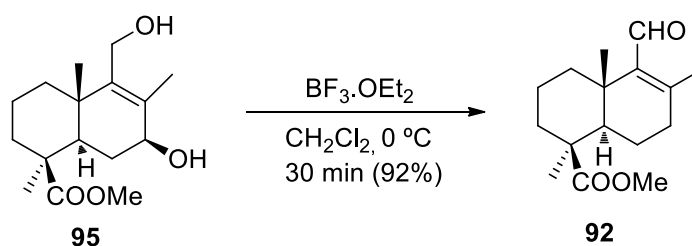


To a stirred solution of diol **95** (1.2 g, 4.25 mmol) in a 5:1 mixture of dry CH_2Cl_2 and toluene (100:20 mL) cooled at $-35\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 mL, 8.50 mmol) and stirred for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) was added to the cooled mixture and was stirred for 10 minutes. Solvents were evaporated under vacuum and then ethyl acetate (80 mL) was added. The phases were shaken and separated. The organic layer was washed with water (3 x 20 mL), brine (2 x 20 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered. Removal of the solvent under vacuum afford a crude product that was purified by flash chromatography on silica gel (30% AcOEt /Hexane) to yield aldehyde **84** (1.00 g, 89%) as a white solid.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-formyl-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (84): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.9$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz,

Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.90 (s, 3H), 1.09 (ddd, $J = 14.2, 12.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.32 (ddd, $J = 13.6, 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.38 (dd, $J = 12.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.46 – 1.53 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.72 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.86 (qt, $J = 13.8, 3.3$ Hz, 1H), 2.19 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.25 – 2.34 (m, 1H), 2.50 – 2.58 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.72 (br s, 1H), 9.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.6 (CH₃), 19.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 24.5 (CH₂), 28.7 (CH₃), 36.8 (C), 38.0 (CH₂), 40.5 (CH₂), 43.7 (C), 50.2 (CH), 51.4 (CH₃), 66.8 (CH), 125.6 (CH), 126.7 (C), 177.4 (C), 206.1 (CH). IR (KBr) : 3351, 2933, 1724, 1448, 1380, 1232, 1194, 1157, 1090, 1035, 992, 899, 755, 666 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : calcd for C₁₆H₂₅O₃ (M+H⁺) 265.1804, found: 265.1799.

2.2.8. Treatment of diol **95** with BF₃·OEt₂ at moderately low temperature.

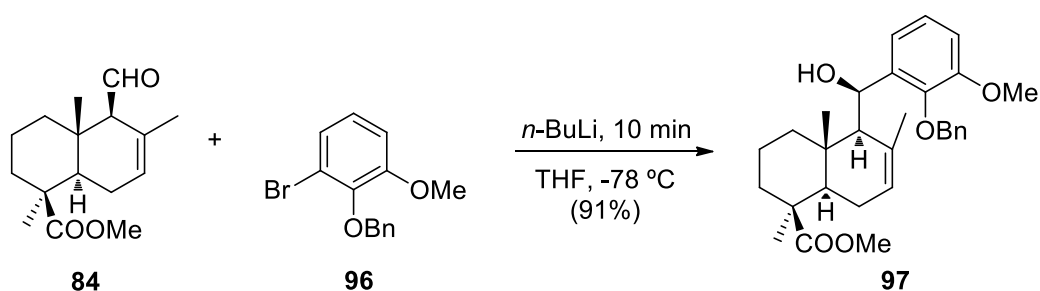


To a stirred solution of diol **95** (1.2 g, 4.25 mmol) in dry CH₂Cl₂ cooled at 0 °C was added dropwise BF₃·OEt₂ (1.1 mL, 8.50 mmol) and stirred for 30 min, at which time TLC showed no starting material. Then, saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added to the cooled mixture and was stirred for 10 minutes. Solvent was evaporated under vacuum and then ethyl acetate (80 mL) was added. The phases were shaken and separated. The organic layer was washed with water (3 x 20 mL), brine (2 x 20 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent under vacuum afford a crude product that was purified by flash chromatography on silica gel (30% AcOEt/Hexane) to yield aldehyde **92** (1.03 g, 92%) as a white solid.

(1S,4aS,8aR)-methyl-5-formyl-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (92): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +100.6$ (c 1.1, CHCl₃). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.96 – 1.00 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.02 – 1.07 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.28 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.50 (dt, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.75 – 1.90 (m, 2H), 1.98 – 2.05 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.19 – 2.37 (m,

3H), 2.57 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 10.05 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 17.4 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.4 (CH₂), 20.0 (CH₂), 28.6 (CH₃), 36.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 37.7 (CH₂), 38.1 (C), 43.6 (C), 51.2 (CH₃), 53.4 (CH), 142.2 (C), 155.0 (C), 177.6 (C), 192.3 (CH). IR (KBr): 2950, 2870, 1724, 1670, 1610, 1465, 1376, 1229, 1191, 1161, 1140, 1037, 978, 829, 773, 701 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for C₁₆H₂₅O₃ (M+H⁺) 265.1804, found: 265.1809.

2.2.9. Condensation of aryllithium derived from bromide **96** with aldehyde **84**.

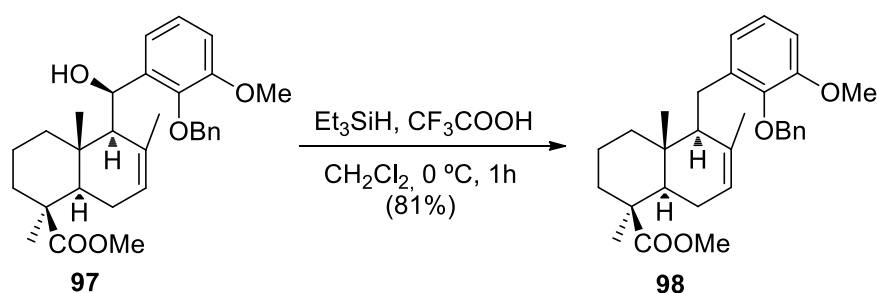


To a solution of bromobenzene **96** (1.8 g, 6.01 mmol) in dry THF (15 mL) was carefully added *n*-butyllithium (6.05 mmol) at -78 °C under an argon atmosphere, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 10 min. Then a precooled solution of aldehyde **84** (1.5 g, 5.67 mmol) in dry THF (10 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 (3 mL), the solvent was removed under vacuum, and the mixture was extracted with ether (2 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL) and brine (10 mL), 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/hexane), affording 2.48 g of **97** (91%) as white solid.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((2-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (97): ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 0.87 (s, 3H), 1.04 – 1.11 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.18 – 1.29 (m, 3H), 1.34 (dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 2.02 – 2.19 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.39 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 14.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.7 (CH₃), 29.0 (CH₃), 37.7 (C), 38.1 (CH₂), 40.4 (CH₂), 44.0 (C), 51.3 (CH₃), 51.6 (CH), 55.9 (CH₃), 58.5 (CH), 68.0 (CH), 74.9 (CH₂), 110.9 (CH), 120.1 (CH), 123.2 (CH), 126.9 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 132.1 (C), 137.6 (C), 139.8 (C), 145.0 (C), 152.3 (C), 178.0 (C).

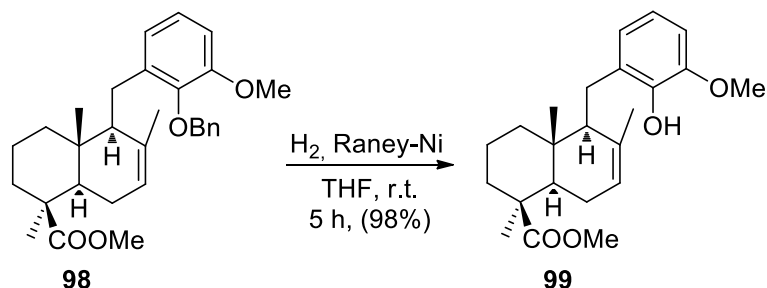
2.2.10. Cationic reduction of **97** with Et₃SiH/CF₃COOH system.



To a solution of **97** (1.1 g, 2.30 mmol) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) at 0 °C triethylsilane (1.1 mL, 6.68 mmol) and trifluoroacetic acid (0.27 mL, 3.48 mmol) were added and the mixture was stirred at this temperature for 1 h, at which time TLC showed no starting material. Then, sat. NaHCO₃ solution (10 mL) was slowly added to quench the reaction, it was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed under vacuum. Ether (200 mL) was added to the crude product and the organic phase was washed with sat. NaHCO₃ solution (3 x 70 mL), water (1 x 70 mL) and brine (1 x 70 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 (5% ether/hexanes) to yield 861 mg of **98** (81%).

(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(2-(benzyloxy)-3-methoxybenzyl)-1,4a,6-trimethyl-

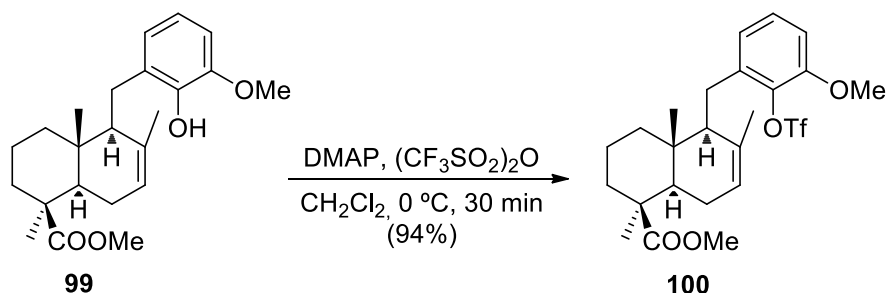
1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (98): ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 0.73 (s, 3H), 0.94 – 0.99 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 1.10 – 1.27 (m, 3H), 1.49 – 1.55 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.72 – 1.87 (m, 2H), 2.12 – 2.27 (m, 3H), 2.31 – 2.43 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.07 (bs, 1H), 5.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 – 7.43 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H).

2.2.11. Benzyl ether cleavage: Achievement of phenol **99**.

70 % Raney - Nickel dispersion in water (1 mL) was added to a stirred solution of **98** (450 mg, 0.97 mmol) in THF (25 mL) with an H₂ atmosphere provided by a balloon. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel (6.0 g) – anhydrous Na₂SO₄ (10.0 g) pad and washed with AcOEt (50 mL). The solvent was evaporated to yield phenol **99** (355 mg, 98 %) as a white solid.

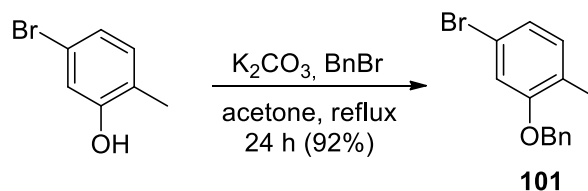
(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1,4a,6-trimethyl-

1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (99): ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.73 (s, 3H), 0.98 (td, *J* = 13.5, 4.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.14 – 1.23 (m, 2H), 1.40 – 1.48 (m, 2H), 1.50 – 1.62 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.80 – 1.91 (m, 2H), 2.09 – 2.21 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 10.9, 6.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.10 (s, 1H), 6.68 – 6.85 (m, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 19.5 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 27.7 (CH₂), 27.9 (CH₃), 34.0 (CH₂), 35.9 (C), 38.2 (CH₂), 40.2 (CH₂), 41.9 (CH₃), 43.6 (C), 51.0 (CH₃), 52.0 (CH), 55.9 (CH), 108.2 (CH), 118.9 (CH), 123.2 (CH), 127.2 (C), 133.8 (C), 136.4 (CH), 143.7 (C), 146.2 (C), 177.9 (C).

2.2.12. Synthesis of triflate **100** derived from phenol **99**.

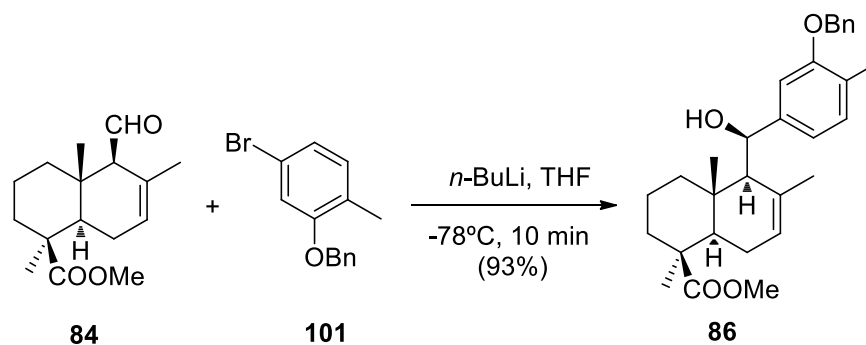
Trifluoromethanesulfonic anhydride (0.18 mL, 1.07 mmol) was added at 0 °C dropwise to a solution of **99** (200 mg, 0.54 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (158 mg, 1.29 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 min, at which time TLC showed no **99**. Then, sat. aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added to quench the reaction, and the mixture was extracted with ether (2 x 15 mL), and the combined organic layer was washed with 0.5 M solution HCl (3 x 5 mL), water (3 x 5 mL), brine (3 x 5 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, to give **100** (255 mg, 94%) as a colorless syrup.

(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(3-methoxy-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (100): $[\alpha]_D^{25} = +95.3$ (c 0.9, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.70 (s, 3H), 0.94 (ddd, $J = 13.5, 13.4, 4.2$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.1, 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.21 – 1.29 (m, 2H), 1.37 – 1.53 (m, 3H), 1.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.80 (qt, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.11 – 2.19 (m, 1H), 2.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (br s, 1H), 6.88 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 19.3 (CH₃), 19.4 (CH₂), 21.0 (CH₃), 27.3 (CH₂), 27.7 (CH₃), 34.4 (CH₂), 35.9 (C), 38.1 (CH₂), 40.0 (CH₂), 42.0 (CH₃), 43.5 (C), 50.9 (CH), 51.7 (CH₃), 55.9 (CH), 110.5 (CH), 122.9 (CH), 122.9 (CF₃, q, $J = 320.5$ Hz), 128.0 (CH), 132.4 (C), 135.3 (C), 137.2 (CH), 137.9 (C), 151.1 (C), 177.7 (C). IR (film): 2941, 1724, 1613, 1581, 1480, 1413, 1307, 1283, 1204, 1165, 1132, 1078, 965, 883, 760, 636, 607, 571, 498 cm⁻¹. HRMS (ESI) m/z : calcd for C₂₄H₃₂F₃O₆S (M+H⁺) 505.1872, found: 505.1889.

2.2.13. Preparation of bromobenzene 101.

Benzyl bromide (0.7 mL, 5.88 mmol) was added to a stirred suspension of 5-bromo-2-methylphenol (1.0 g, 5.35 mmol) and K_2CO_3 (0.96 g, 6.95 mmol) in acetone (50 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated under reflux overnight. Then, the solvent was evaporated in vacuo, Et_2O (100 mL) was added and the mixture was washed with water (2 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to give a crude product which was purified by flash chromatography (30% AcOEt/hexane) to give **101** (1.4 g, 92%) as a colorless syrup.

2-(benzyloxy)-4-bromo-1-methylbenzene (101): 1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.24 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.03 – 7.04 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 1H), 7.40 – 7.50 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ 16.0 (CH_3), 70.1 (CH_2), 114.8 (CH), 119.5 (C), 123.5 (CH), 126.1 (C), 127.2 (CH x 2), 128.0 (CH), 128.6 (CH x 2), 131.7 (CH), 136.7 (C), 157.5 (C). IR (film): 3065, 3031, 2922, 1593, 1487, 1454, 1399, 1380, 1304, 1240, 1190, 1126, 1083, 1025, 879, 836, 801, 772, 736, 696, 631, 580 cm^{-1}

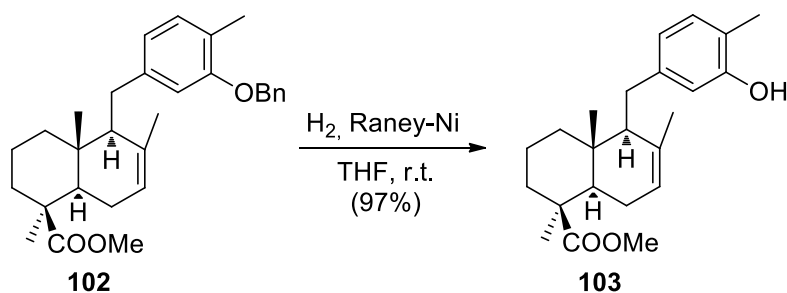
2.2.14. Condensation of aryllithium derived from bromide **68** with aldehyde **61**.

To a solution of bromobenzene **101** (1.3 g, 4.54 mmol) in dry THF (15 mL) was carefully added *n*-butyllithium (4.54 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an argon atmosphere and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, observing the formation of a white precipitate of the aryllithium salt. Then a solution of aldehyde **84** (0.8 g, 3.03 mmol) in dry THF (10 mL) was syringed to the first solution and the reaction mixture was stirred for a further 10 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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 15 mL). The combined organic extracts were washed with water (10 mL) and brine (10 mL), 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 (30% AcOEt/hexane), affording 1.30 g of alcohol **86** (93%) as a colorless syrup.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((R)-(3-(benzyloxy)-4-methylphenyl)(hydroxy)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (86): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.5$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J = 14.2, 3.6$ Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 2.00 (qt, $J = 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.18 – 2.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.40 – 2.48 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 5.03 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.59 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.5 (CH_3), 16.0 (CH_3), 19.7 (CH_2), 23.9 (CH_3), 24.3 (CH_2), 28.9 (CH_3), 37.0 (C), 38.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 43.9 (C), 51.3 (CH_3), 51.5 (CH), 61.8 (CH), 69.5 (CH), 69.9 (CH_2), 109.0 (CH), 117.0 (CH), 124.5 (C), 126.8 (CH), 127.1

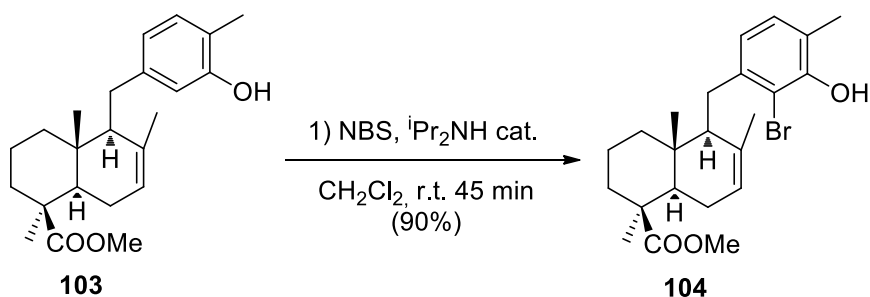
(CH₂), 27.9 (CH₃), 35.9 (C), 38.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 40.2 (CH₂), 43.5 (CH), 43.6 (C), 51.0 (CH₃), 52.0 (CH), 69.9 (CH₂), 112.6 (CH), 121.4 (CH), 124.2 (C), 127.1 (CH x 2), 127.7 (CH), 128.5 (CH x 2), 130.3 (CH), 133.2 (C), 136.9 (CH), 137.7 (C), 139.9 (C), 156.7 (C), 177.8 (C).

2.2.16. Benzyl ether cleavage: Achievement of phenol **103**.



70 % Raney - Nickel dispersion in water (2 mL) was added to a stirred solution of **102** (800 mg, 1.79 mmol) in THF (50 mL) with an H₂ atmosphere provided by a balloon. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel (8.0 g) – anhydrous Na₂SO₄ (12.0 g) pad and washed with AcOEt (70 mL). The solvent was evaporated to yield phenol **103** (619 mg, 97 %) as a white solid.

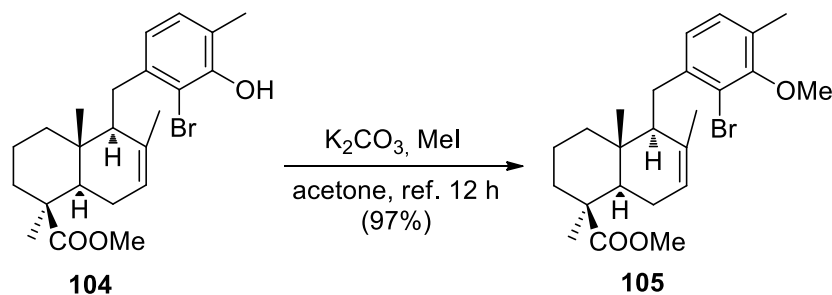
2.2.17. Bromination of phenol **103** with NBS.



A solution of NBS (126 mg, 0.70 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was prepared and added via cannula to a solution of phenol **103** (250 mg, 0.70 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and 3 drops of diisopropylamine. The reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature, at which

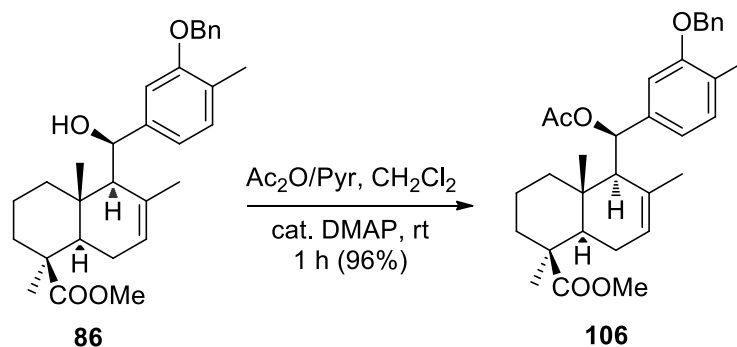
time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed, and the crude product was purified by flash chromatography (50% AcOEt/Hexane) to afford bromine derivative **104** (275 mg, 90%) as a colorless syrup.

2.2.18. Methylation of phenol **104**.



To a solution of phenol **104** (170 mg, 0.39 mmol) in acetone (15 mL) were added K_2CO_3 (108 mg, 0.78 mmol) and CH_3I (0.12 mL, 1.95 mmol). The mixture was heated under reflux for 12 h, at which time TLC showed no starting material. The solvent was removed under vacuum, affording a crude that was solved in ether (15 mL) and whased with water (3 x 5 mL) and brine (3 x 5 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 , evaporated and purified by flash chromatography (5% AcOEt/Hexane) to yield 170 mg (97%) of compound **105** as a colorless syrup.

(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(2-bromo-3-methoxy-4-methylbenzyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (105): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +71.4$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.79 (s, 3H), 0.94 – 1.02 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.16 – 1.33 (m, 3H), 1.40 – 1.55 (m, 3H), 1.71 – 1.77 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.37 – 2.58 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 16.4 (CH_3), 19.5 (CH_2), 19.6 (CH_3), 21.2 (CH_3), 27.4 (CH_2), 27.9 (CH_3), 35.9 (C), 38.1 (CH_2), 40.2 (CH_2), 40.6 (CH_2), 41.8 (CH_3), 43.6 (C), 51.1 (CH), 51.9 (CH_3), 60.0 (CH), 120.1 (C), 126.6 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (C), 133.3 (C), 136.8 (CH), 139.7 (C), 155.4 (C), 177.8 (C). IR (film): 2955, 2933, 1725, 1447, 1377, 1263, 1236, 1158, 1137, 1030, 801, 756 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 449.1691, found: 449.1687.

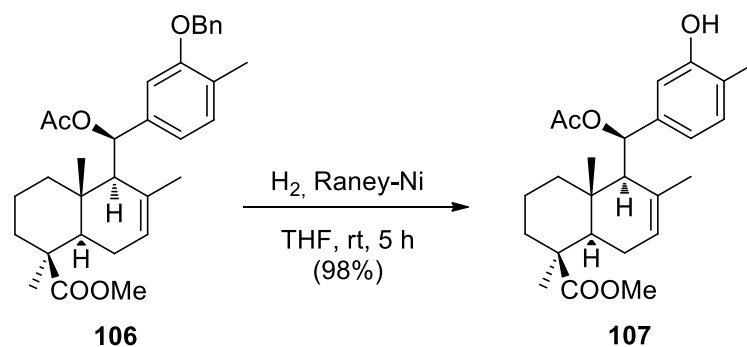
2.2.19. Acetylation of alcohol **86**.

To a solution of alcohol **86** (0.9 g, 1.94 mmol) in pyridine (15 mL) at room temperature were added DMAP (24 mg, 0.19 mmol) and Ac₂O (2 mL, 10.88 mmol) and stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with water (10 mL) at 0 °C and the solution obtained was diluted with Et₂O (50 mL), washed with water (1 x 15 mL), HCl 2M (4 x 15 mL), again with water (1 x 15 mL), with saturated aqueous NaHCO₃ (4 x 15 mL) and brine (1 x 15 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude obtained was purified by flash chromatography (10% AcOEt/Hexane) affording acetate **106** (942 mg, 96%) as a colorless syrup.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((R)-acetoxy(3-(benzyloxy)-4-methylphenyl)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (106): [α]_D²⁵ = - 9.3 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.70 (s, 3H), 1.12 (ddd, *J* = 13.5, 13.4, 3.8 Hz, 1H), 1.16 – 1.21 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.44 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* = 14.1, 3.8 Hz, 1H), 1.96 (qt, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.15 – 2.24 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.34 – 2.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.45 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 13.2 (CH₃), 16.0 (CH₃), 19.7 (CH₂), 21.2 (CH₃), 23.7 (CH₃), 24.1 (CH₂), 28.9 (CH₃), 37.0 (C), 38.1 (CH₂), 40.7 (CH₂), 43.9 (C), 51.3 (CH), 51.5 (CH₃), 60.3 (CH), 70.1 (CH₂), 71.5 (CH), 109.0 (CH), 117.0 (CH), 124.2 (CH), 125.2 (C), 126.9 (CH x 2), 127.7 (CH), 128.5 (CH x 2), 130.2 (CH), 131.9 (C), 137.5 (C), 141.4 (C), 156.5 (C), 170.3 (C), 177.6 (C). IR (film): 2926, 1721, 1583, 1508, 1453, 1414, 1372, 1233, 1150, 1128, 1077, 1024,

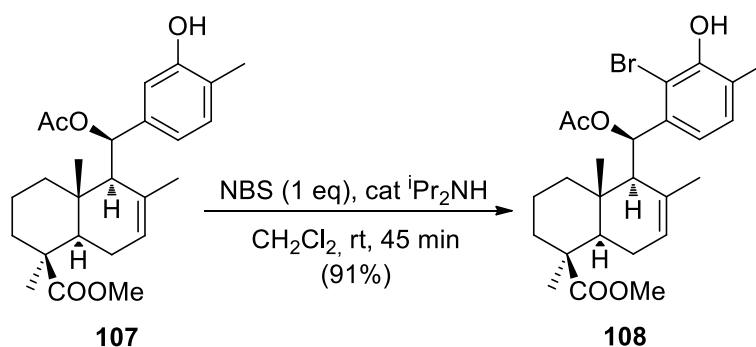
814, 753, 696, 666, 626 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 505.2954, found: 505.2955.

2.2.20. Benzyl ether cleavage: Achievement of phenol **107**.



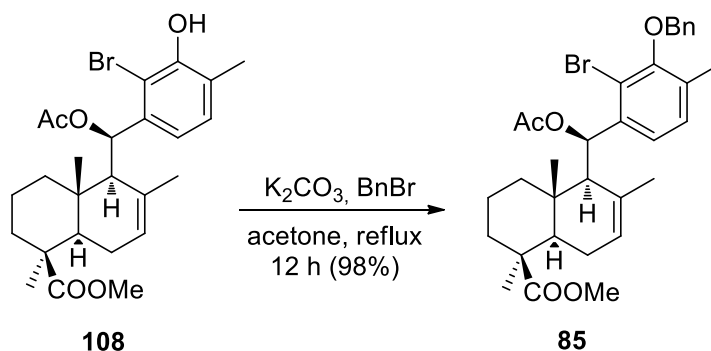
70 % Raney - Nickel dispersion in water (1 mL) was added to a stirred solution of **106** (400 mg, 0.79 mmol) in THF (25 mL) with an H_2 atmosphere provided by a balloon. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, at which time TLC showed no remaining starting material. Then, the resulting mixture was filtered through a silica gel (7.0 g) – anhydrous Na_2SO_4 (10.0 g) pad and washed with AcOEt (50 mL). The solvent was evaporated to yield phenol **107** (322 mg, 98 %) as a white solid.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((R)-acetoxy-(3-hydroxy-4-methylphenyl)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (107): Mp = 177 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.9$ (c 1.1, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 0.70 (s, 3H), 1.10 (ddd, $J = 13.7, 13.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.25 – 1.32 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.58 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 1.94 (qt, $J = 13.9, 3.3$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.19 – 2.29 (m, 2H), 2.32 – 2.45 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.45 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 13.3 (CH_3), 15.4 (CH_3), 19.6 (CH_2), 21.3 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.1 (CH_2), 28.9 (CH_3), 37.0 (C), 38.1 (CH_2), 40.6 (CH_2), 43.9 (C), 51.4 (CH_3), 51.5 (CH), 60.1 (CH), 71.6 (CH), 111.7 (CH), 116.7 (CH), 122.0 (C), 124.2 (CH), 130.5 (CH), 131.9 (C), 141.7 (C), 153.9 (C), 170.8 (C), 177.9 (C). IR (KBr): 3429, 2953, 2926, 2855, 1720, 1591, 1436, 1376, 1234, 1151, 1118, 1040, 1001, 943, 754, 667 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 415.2484, found: 415.2478.

2.2.21. Bromination of **107** with *N*-bromosuccinimide.

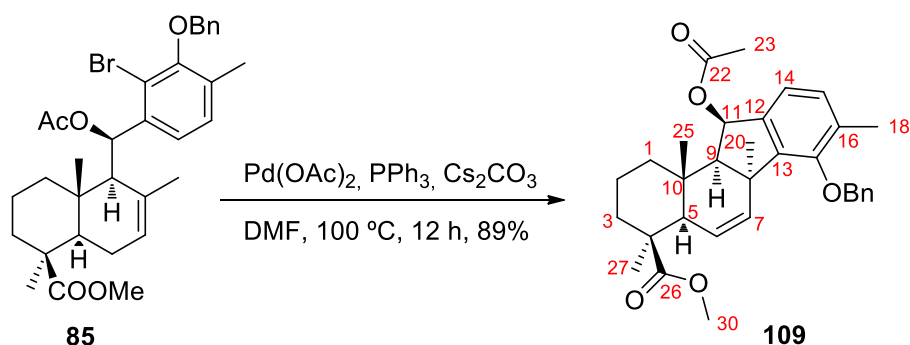
A solution of NBS (129 mg, 0.72 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was prepared and added via cannula to a solution of phenol **107** (300 mg, 0.72 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) and 2 drops of diisopropylamine. The reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature, at which time TLC showed no starting material. Then, the solvent was removed, and the crude product was purified by flash chromatography (30% AcOEt/Hexane) to afford bromine derivative **108** (325 mg, 91%) as a colorless syrup.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((R)-acetoxy(2-bromo-3-hydroxy-4-methylphenyl)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (108**):** $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.3$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.77 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 13.5, 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.53 (dd, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.60 – 1.74 (m, 2H), 1.93 (qt, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (br d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (br d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.50 (br s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.2 (CH_3), 16.5 (CH_3), 19.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 24.4 (CH_2), 25.3 (CH_3), 29.1 (CH_3), 37.9 (CH_2), 39.1 (C), 40.8 (CH_2), 44.1 (C), 51.3 (CH_3), 51.8 (CH), 54.8 (CH), 72.5 (CH), 109.0 (C), 120.5 (CH), 124.3 (C), 125.8 (CH), 129.0 (CH), 131.8 (C), 138.5 (C), 150.2 (C), 170.0 (C), 177.8 (C). IR (film): 3448, 2952, 2930, 2856, 1720, 1448, 1406, 1370, 1228, 1171, 1149, 1123, 1040, 1010, 945, 818, 753, 667 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{BrO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 493.1590, found: 493.1587.

2.2.22. Protection of phenol **108** as a benzyloether **85**.

Benzyl bromide (0.05 mL, 0.45 mmol) was added to a stirred suspension of **108** (270 mg, 0.55 mmol) and K_2CO_3 (146 mg, 1.06 mmol) in dry acetone (10 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated under reflux during 12 h. Then, the solvent was evaporated in vacuo, Et_2O (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% AcOEt /hexane) to give **85** (313 mg, 98%) as a colorless syrup.

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl-5-((R)-acetoxy(3-(benzyloxy)-2-bromo-4-methylphenyl)methyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (85): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -39.9$ (c 0.9, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.76 (s, 3H), 1.09 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.47 – 1.63 (m, 2H), 1.73 (td, $J = 13.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.88 (td, $J = 13.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.18 – 2.24 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.87 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 – 7.57 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.3 (CH_3), 16.6 (CH_3), 19.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 24.4 (CH_2), 25.4 (CH_3), 29.1 (CH_3), 37.9 (CH_2), 39.1 (C), 40.6 (CH_2), 44.1 (C), 51.3 (CH_3), 51.8 (CH), 54.6 (CH), 72.8 (CH), 74.2 (CH_2), 116.7 (C), 124.6 (CH), 125.7 (CH), 128.0 (CH x 2), 128.1 (CH), 128.4 (CH x 2), 129.0 (CH), 131.7 (C), 131.9 (C), 137.0 (C), 140.0 (C), 154.0 (C), 170.0 (C), 177.8 (C). IR (film): 2930, 1721, 1454, 1366, 1229, 1174, 1149, 1014, 941, 821, 752, 697, 667, 631 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 583.2059, found: 583.2064.

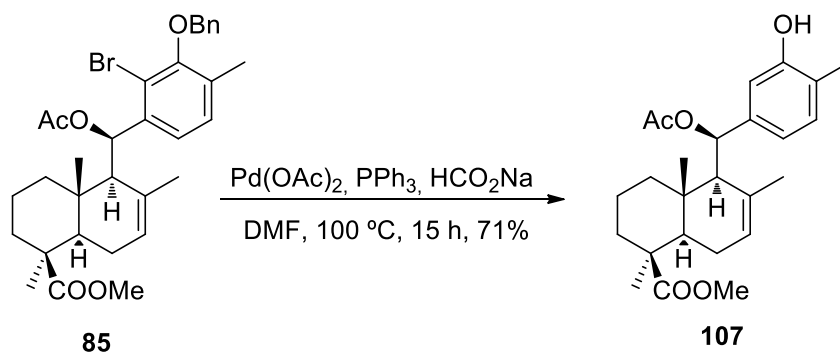
2.2.23. Cyclization of aryldrimene **85** via intramolecular Heck reaction.

To a solution of **85** (200 mg, 0.34 mmol) in DMF (10 mL) were added Pd(OAc)₂ (30 mg, 0.13 mmol), PPh₃ (120 mg, 0.46 mmol) and Cs₂CO₃ (90 mg, 0.28 mmol) and the mixture was heated at 100 °C for 12 h, at which time TLC showed no **85**. Then, the mixture was diluted with AcOEt (25 mL) and washed with HCl 2 M (2 x 10 mL), water (3 x 10 mL), brine (1 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent afforded a crude product (300 mg) which was purified by flash chromatography (10% AcOEt/Hexane) to obtain **109** (146 mg, 89%) as a colorless syrup.

(4S,4aR,6aS,11R,11aR,11bS)-methyl-11-acetoxy-7-(benzyloxy)-4,6a,8,11b-tetramethyl-2,3,4,4a,6a,11,11a,11b-octahydro-1H-benzo[a]fluorene-4-carboxylate (109): $[\alpha]_D^{25} = +32.1$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.46 (s, H-25), 1.05 (ddd, $J = 13.5, 13.3, 4.1$ Hz, H-3''), 1.14 (ddd, $J = 13.4, 13.3, 4.2$ Hz, H-1'), 1.26 (s, H-27), 1.34 (s, H-20), 1.43 (dt, $J = 13.6, 3.5$ Hz, H-2''), 1.79 (qt, $J = 14.2, 4.0$ Hz, H-2'), 2.00 (s, H-5), 2.12 – 2.17 (m, H-1''), 2.17 – 2.21 (m, H-3'), 2.21 (s, H-23), 2.35 (s, H-18), 2.37 (d, $J = 7.4$ Hz, H-9), 3.53 (s, H-30), 4.87 (d, $J = 11.0$ Hz, H-31''), 4.91 (d, $J = 11.1$ Hz, H-31'), 6.12 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, H-7), 6.42 (dd, $J = 10.5, 3.0$ Hz, H-6), 6.65 (d, $J = 7.4$ Hz, H-11), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, H-14), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, H-15), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, H-35), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, H-34,36), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, H-33,37). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 14.5 (C-25), 16.5 (C-18), 19.2 (C-2), 21.8 (C-23), 28.4 (C-27), 30.2 (C-20), 37.5 (C-3), 38.1 (C-1), 38.2 (C-10), 43.3 (C-4), 47.6 (C-8), 51.3 (C-30), 52.5 (C-9), 63.9 (C-5), 74.7 (C-31), 77.4 (C-11), 118.0 (C-14), 125.5 (C-7), 127.7 (C-33,37), 128.1 (C-35), 128.8 (C-34,36), 130.6 (C-15), 130.7 (C-6), 131.3 (C-16), 137.7 (C-32), 139.2 (C-13), 140.3 (C-12), 152.8

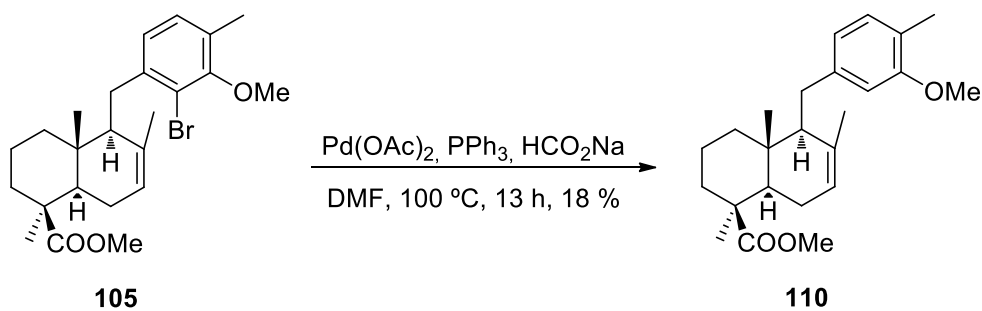
(C-17), 171.3 (C-22), 177.5 (C-26). IR (film): 2931, 1726, 1454, 1372, 1226, 1157, 1042, 1022, 823, 753 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 503.2797, found: 503.2800.

2.2.24. Treatment of **85** with $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ and HCO_2Na .



To a solution of **85** (95 mg, 0.16 mmol) in DMF (6 mL) were added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29 mg, 0.13 mmol), PPh_3 (125 mg, 0.48 mmol) and HCO_2Na (110 mg, 1.62 mmol) and the mixture was heated at 100 °C for 15 h. Then, the mixture was diluted with AcOEt (30 mL) and washed with HCl 2 M (1 x 10 mL), water (5 x 10 mL), brine (1 x 10 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. Removal of the solvent afforded a crude product (155 mg) which was purified by flash chromatography (15% AcOEt/Hexane) to obtain **107** (48 mg, 71 %) as a colorless syrup.

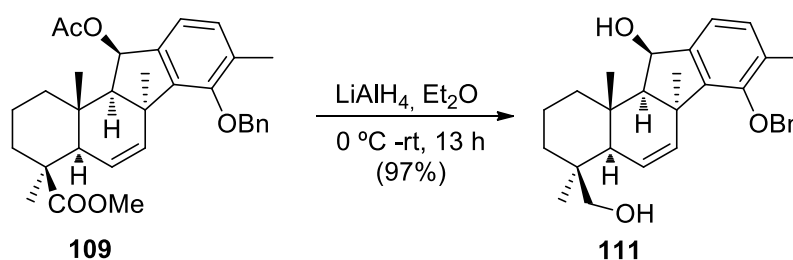
2.2.25. Treatment of **105** with $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ and HCO_2Na .



To a solution of **105** (87 mg, 0.19 mmol) in DMF (5 mL) were added Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.09 mmol), PPh₃ (120 mg, 0.42 mmol) and HCO₂Na (97 mg, 1.42 mmol) and the mixture was heated at 100 °C for 13 h. Then, the mixture was diluted with AcOEt (25 mL) and washed with HCl 2 M (2 x 10 mL), water (3 x 10 mL), brine (1 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent afforded a crude product (135 mg) which was purified by flash chromatography (5% AcOEt/Hexane) to obtain **110** (13 mg, 18%) as a colorless syrup and **105** (53 mg, 61%).

(1S,4aR,5S,8aR)-methyl-5-(3-methoxy-4-methylbenzyl)-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (110): $[\alpha]_D^{25} = +31.6$ (c 0.6, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.70 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 15.8 (CH₃), 19.5 (CH₂), 19.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 27.6 (CH₂), 27.9 (CH₃), 35.9 (C), 38.2 (CH₂), 40.2 (CH₂ x 2), 43.5 (CH), 43.6 (C), 51.0 (CH₃), 52.0 (CH), 55.3 (CH₃), 111.0 (CH), 120.9 (CH), 123.6 (C), 130.2 (CH), 133.2 (C), 136.9 (CH), 139.9 (C), 157.4 (C), 177.8 (C). IR (film): 2934, 1727, 1510, 1465, 1220, 1133, 1043, 772 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₂₄H₃₅O₃ (M+H⁺) 371.2586, found: 371.2591.

2.2.26. Reduction of tetracyclic compound **109** with LiAlH₄.

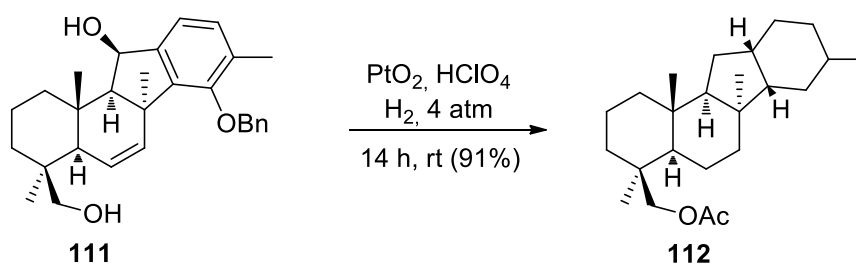


To a stirred solution of **109** (113 mg, 0.225 mmol) in dry Et₂O (15 mL) cooled at 0 °C was added LiAlH₄ (40 mg, 1.05 mmol) and the resulting suspension was stirred for 13 h at room temperature. Then, the mixture was quenched with acetone (1 mL) and the mixture was diluted with Et₂O (15 mL) and water (10 mL) was added. The phases were shaken and separated and the organic phase was washed with water (2 x 5 mL), brine (2 x 5 mL), dried

over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography (35% AcOEt/Hexane) to afford diol **111** (94 mg, 97%) as a colorless syrup.

(4S,4aR,6aS,11R,11aR,11bS)-7-(benzyloxy)-4-(hydroxymethyl)-4,6a,8,11b-tetramethyl-2,3,4,4a,6a,11,11a,11b-octahydro-1H-benzo[a]fluoren-11-ol (111): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.9$ (c 1.2, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.62 (s, 3H), 0.84 – 0.95 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.17 – 1.26 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.42 – 1.48 (m, 1H), 1.50 – 1.70 (m, 2H), 1.79 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 2.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 10.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 16.5 (CH_3), 16.6 (CH_3), 18.1 (CH_2), 26.4 (CH_3), 30.1 (CH_3), 35.3 (CH_2), 38.1 (C), 38.3 (C), 39.3 (CH_2), 47.8 (C), 52.6 (CH), 65.4 (CH_2), 66.6 (CH), 74.6 (CH_2), 77.2 (CH), 117.8 (CH), 124.4 (CH), 127.5 (CH x 2), 127.9 (CH), 128.6 (CH x 2), 130.6 (CH), 130.8 (C), 133.8 (CH), 137.5 (C), 138.8 (C), 144.1 (C), 152.8 (C). IR (film): 3416, 2922, 2853, 1710, 1454, 1373, 1223, 1158, 1024, 909, 822, 754, 696, 666 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 433.2743, found: 433.2739.

2.2.27. Catalytic hydrogenation of compound **111** with Adam's catalyst in presence of HClO_4 .

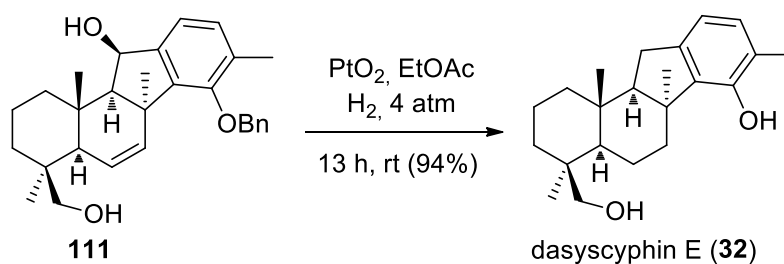


To a solution of compound **111** (123 mg, 0.28 mmol) in AcOH (1 mL) were added PtO_2 (25 mg, 0.11 mmol) and HClO_4 (0.2 mL) and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere (4 atm) during 14 h at room temperature. After this time, the resulting mixture was filtered in

silica gel, was washed with AcOEt (30 mL) and the filtrate was washed with water (8 x 10 mL) and brine (3 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum. The resulting crude was purified through silica gel (5% AcOEt/Hexane) for yield acetate **112** (93 mg, 91%) as a colorless syrup.

((4S,4aR,6aR,11aS,11bR)-4,6a,8,11b-tetramethylhexadecahydro-1H-benzo[a]fluoren-4-yl)methyl acetate (112): $[\alpha]_D^{25} = +12.3$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.85 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.91 – 1.00 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 1.05 – 1.80 (m, 16H), 2.04 (s, 3H), 2.11 – 2.18 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 17.4 (CH₃), 17.9 (CH₂), 18.4 (CH₂), 21.0 (CH₃), 23.1 (CH₃), 26.3 (CH₃), 26.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.5 (CH₃), 33.8 (CH₂), 33.9 (CH), 35.2 (CH), 36.0 (C), 36.5 (CH₂), 37.0 (C), 42.7 (C), 43.2 (CH₂), 49.4 (CH), 50.6 (CH), 62.8 (CH), 66.4 (CH₂), 171.4 (C). IR (film): 2932, 1725, 1667, 1601, 1535, 1464, 1412, 1372, 1248, 1219, 1194, 1136, 771 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C₂₄H₄₁O₂ (M+H⁺) 361.3107, found: 361.3103.

2.2.28. Catalytic hydrogenation of compound **111** with Adam's catalyst in absence of HClO₄ to obtain dasyscyphin E (**32**).



To a solution of compound **111** (85 mg, 0.20 mmol) in AcOEt (1 mL) was added PtO₂ (40 mg, 0.19 mmol) and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere (4 atm) during 13 h at room temperature. After this time, the resulting mixture was filtered in silica gel and washed with AcOEt (20 mL) and the solvent was removed under vacuum. The resulting crude was purified by flash chromatography on silica gel (25% AcOEt/Hexane) for yield dasyscyphin E (**32**) (60 mg, 94%) as a colorless syrup.

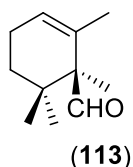
Dasyscyphin E (32): $[\alpha]_D^{25} = +2.1$ (c 0.8, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.46 (s, 3H), 0.83 - 0.99 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.16 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.25 - 1.45 (m, 2H), 1.48 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.55 - 1.77 (m, 4H), 1.83 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 16.5, 7.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 15.5 (CH_3), 16.7 (CH_3), 18.3 (CH_2), 19.7 (CH_2), 26.7 (CH_3), 31.0 (CH_3), 32.5 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 37.3 (C), 38.6 (C), 41.4 (CH_2), 47.8 (C), 53.4 (CH), 62.6 (CH), 65.3 (CH_2), 116.5 (CH), 120.8 (C), 129.1 (CH), 135.7 (C), 144.1 (C), 150.3 (C). IR (film): 3390, 2923, 2852, 1714, 1585, 1471, 1366, 1262, 1215, 1012, 907, 797 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 329.2481, found: 329.2476.

2.3. α -Alkylation of β -cyclocitral (**67a**) with different alkyl and allyl halides.

t-BuOK (1.1 mmol) is added to solution of β -cyclocitral (**67a**) (1.0 mmol) in anhydrous benzene (20 mL), under argon atmosphere, keeping the mixture under stirring at room temperature. During the process it is observed that the solution acquires a slight yellow tonality. After stirring for 10 minutes, the alkyl halide (1.1 mmol) is added in three portions and the mixture is kept under stirring at room temperature for the time specified in the table. The solvent is removed under reduced pressure and the crude fractionated into ethyl acetate (30 mL) - water (30 mL). The organic phase is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated to give a crude product, which after column chromatography on silicagel, eluting with ethyl acetate / hexanes, afforded the condensation product.

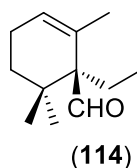
In those specified cases. ether 18-crown-6 (1.1 mmol) was added before adding the alkylating reagent.

Treatment of β -cyclocitral (**67a**) with *t*-BuOK, methyl iodide and ether-18-crown-6.



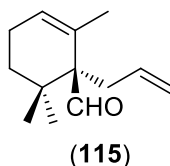
Following the general procedure (reaction time: 6 hours, eluent 5% ethyl acetate / hexane) the aldehyde **113** (200 mg, 93%) is obtained as a colorless oil.

(S)-1,2,6,6-tetramethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (113): ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.63 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.51 (br s, 3H), 1.38 (dt, *J* = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 203.8 (CH), 131.3 (C), 127.1 (CH), 56.7 (C), 34.6 (C), 33.3 (C), 25.1 (CH₂), 24.4 (CH₃), 22.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 20.1 (CH₃), 12.8 (CH₃). IR (film): 2963, 2874, 1703, 1634, 1366, 1309, 1233, 1180, 1122, 1079, 1032, cm⁻¹.

Treatment of β - cyclocitral (67a) with t-BuOK, ethyl iodide and ether-18-crown-6.

Following the general procedure (reaction time 6h, eluent 2% ethyl acetate / hexane), the aldehyde **114** (81%) is obtained.

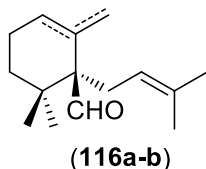
(S)-1-ethyl-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (114): ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.68 (s, 1H), 5.84 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.80 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.60 (br s, 3H), 1.4 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H) 0.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 204.2 (CH), 131.3 (C), 127.1 (CH), 56.7 (C), 34.6 (C), 33.3 (C), 25.1 (CH₂), 24.4 (CH₃), 24.0 (CH₂), 22.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 20.1 (CH₃), 12.8 (CH₃). IR (film): 2962, 2930, 1718, 1457, 1365, 1259, 1230, 1024, 800, 755, cm^{-1} .

Treatment of β - cyclocitral (67a) with t-BuOK, allyl bromide and ether-18-crown-6.

Following the general procedure (reaction time: 6 hours, eluent 7% ethyl acetate / hexane) gives **115** (170 mg, 69%) as a colorless oil.

(S)-1-allyl-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (115): ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.62 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.35 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (dq, $J = 10.3, 1.41$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 204.6 (CH), 136.9 (CH), 127.9 (CH), 118.7 (C), 115.8 (CH₂), 64.9 (CH₂), 59.2 (C), 38.4 (C), 33.8 (CH₂), 25.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 20.7 (CH₃).

Treatment of β -cyclocitral (67a) with t-BuOK, 1-bromo-3-methyl-2-butene and ether-18-crown-6.



Following the general procedure (reaction time: 6 hours, eluent 3% ethyl acetate / hexane) gives **116a-b** (210 mg, 64%) as a mixture of regioisomers and as a colorless oil.

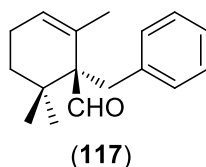
Signals assignable to the trisubstituted isomer 116a: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.67 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 1.62 (br s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Signals assignable to the exocyclic isomer 116b: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.65 (s, 1H).

IR (film): 2923, 1715, 1676, 1453, 1381, 1365, 1138, 1035, 754 cm^{-1} .

2.4. Reactions of α -alkylation of β -cyclocitral (67a) with different benzyl halides.

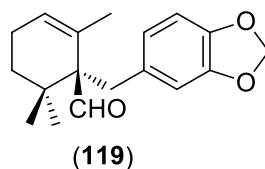
Treatment of β -cyclocitral (67a) with t-BuOK, benzyl bromide and ether-18-crown-6



Following the general procedure (reaction time: 30 min, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives **117** (250mg, 93%) as a colorless oil.

(S)-1-benzyl-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (117): ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.7 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 5H), 7.73 (br s, 1H), 3.38 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (ddd, $J = 12.9, 12.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 206.4 (CH), 139.6 (C), 131.4 (C), 130.8 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 61.2 (C), 36.9 (C), 36.4 (CH₂), 32.9 (CH₂), 25.4 (CH₃), 24.1 (CH₃), 23.0 (CH₂), 22.0 (CH₃). IR (film): 2930, 2860, 1727, 1529, 1470, 1369, 1347, 1241, 1017, 997, 962, 802, 755, 725, 672, cm^{-1} .

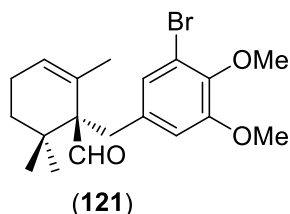
Treatment of β -cyclocitral (67a) with t-BuOK, 118 and ether-18-crown-6.



Following the general procedure (reaction time: 1 hour, eluent 10% ethyl acetate / hexane) gives **119** (300 mg, 89%) as a colorless solid.

(S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (119): ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.71 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 3.33 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 206.3 (CH), 147.2 (C), 145.7 (C), 133.0 (C), 131.2 (C), 126.5 (CH), 123.5 (CH), 110.9 (CH), 107.8 (CH), 100.6 (CH₂), 60.9 (C), 36.9 (C), 36.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.2 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.0 (CH₃). IR (film): 2947, 1718, 1530, 1350, 1261, 1082, 1028, 806, 723, 687 cm^{-1} .

Treatment of β - cyclocitral (67a) with t-BuOK, 120 and ether-18-crown-6.

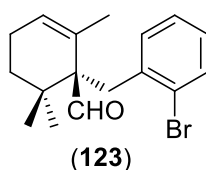


Following the general procedure (reaction time: 1 hour, eluent 7% ethyl acetate / hexane) yields **121** (440 mg, 88%) as a colorless oil.

(S)-1-(3-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (121):

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.68 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.30 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1 H), 1.50 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.10 - 1.19 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 205.9 (CH), 153.0 (C), 144.8 (C), 136.7 (C), 131.0 (C), 126.6 (CH), 116.8 (C), 114.4 (CH), 61.0 (CH₃), 60.6 (CH₃) 56.0 (C), 36.7 (C), 36.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.2 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.9 (CH₂), 22.1 (CH₃).

Treatment of β - cyclocitral (67a) with t-BuOK and 122.



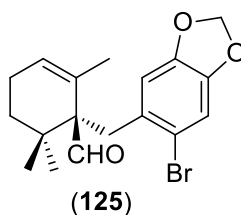
Following the general procedure (reaction time: 8 hours, eluent 7% ethyl acetate / hexane) there is obtained **123** (294 mg, 92%) as a colorless oil.

(S)-1-(2-bromobenzyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (123):

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.17 – 1.25 (m, 1H), 1.99 – 2.10 (m, 1H), 2.11 – 2.21 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.97 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44

(dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 9.70 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 21.9 (CH₃), 23.1 (CH₂), 23.3 (CH₃), 25.3 (CH₃), 32.6 (CH₂), 35.7 (CH₂), 37.4 (C), 60.9 (C), 126.0 (C), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 129.9 (C), 132.8 (CH), 132.9 (CH), 139.3 (C), 206.5 (CH). IR (film): 2950, 2875, 2834, 1716, 1470, 1438, 1387, 1367, 1025, 873, 765, 747, 659, 569 cm^{-1} .

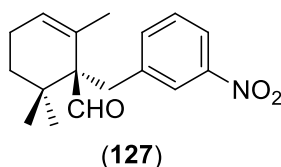
Treatment of β -cyclocitral (67a) with *t*-BuOK and 124.



Following the general procedure (reaction time: 8 hours, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives compound **125** (350 mg, 85%) as a colorless oil.

(S)-1-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enecarbaldehyde (125). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.68 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.67 (br s, 1H), 3.47 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 5.9, 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 206.7 (CH), 147.0 (C), 146.7 (C), 132.1 (C), 129.9 (C), 127.6 (CH), 116.0 (C), 112.6 (CH), 112.0 (CH), 101.5 (CH₂), 60.8 (C), 37.3 (C), 35.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 23.1 (CH₂), 22.1 (CH₃). IR (film): 2921, 1715, 1502, 1474, 1407, 1388, 1367, 1267, 1227, 1167, 1113, 1037, 936, 873, 831, 756, 570 cm^{-1} .

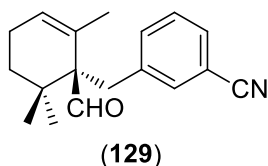
Treatment of β -cyclocitral (67a) with *t*-BuOK, 126 and ether-18-crown-6.



Following the general procedure (reaction time: 10 min, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives compound **127** (300 mg, 80%) as a brown oil.

(S)-2,6,6-trimethyl-1-(3-nitrobenzyl)cyclohex-2-enecarbaldehyde (127). ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.70 (s, 1H), 8.19 – 7.80 (m, 2H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.50 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.29 – 1.99 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (s, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 205.6 (CH), 141.7 (C), 137.0 (CH), 130.0 (C), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 125.4 (CH), 121.2 (CH), 61.1 (C), 36.8 (C), 35.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 29.7 (C), 25.3 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.0 (CH₃). IR (film): 2926, 1716, 1527, 1348, 1261, 1222, 1061, 1029, 804, 756, 723, 687, 672, cm^{-1} .

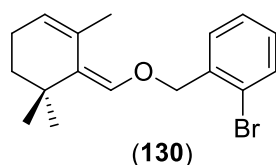
Treatment of β -cycloclal (67a) with t-BuOK, 128 and ether-18-crown-6.



Following the general procedure (reaction time: 15 min, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives compound **129** (280 mg, 77%) as a colorless oil.

(S)-3-((1-formyl-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)methyl)benzonitrile (129). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.68 (s, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.14 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.30 – 2.01 (m, 2H), 1.78 – 1.48 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 205.5 (CH), 145.6 (C), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 131.5 (CH), 131.5 (CH), 130.3 (C), 127.3 (CH), 119.1 (C), 109.9 (C), 61.3 (C), 36.8 (C), 36.4 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.3 (CH₃), 23.8 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.0 (CH₃). IR (film): 2962, 2228, 1719, 1606, 1365, 1174, 1018, 816, 754, 816, 754, cm^{-1} .

Treatment of β -cyclocitral (67a) with t-BuOK and 122 and ether 18-corona-6



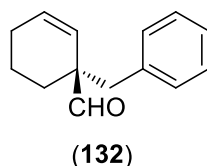
Following the general procedure (reaction time: 10 min, eluent 1% ethyl acetate / hexane) there is obtained compound **130** (280 mg, 72%) as a colorless oil and **123** (77 mg, 24%) as colorless oil.

(Z)-1-bromo-2-(((2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)methoxy)methyl)benzene (130):

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 1.27 (s, 6H), 1.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 2.03 – 2.12 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.47 (br s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.16 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.57 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 20.6 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.5 (CH₃ x 2), 33.3 (C), 39.2 (CH₂), 74.0 (CH₂), 122.0 (C), 124.0 (CH), 124.6 (C), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 130.4 (C), 132.5 (CH), 137.1 (C), 142.7 (CH). IR (film): 2921, 1676, 1615, 1441, 1360, 1294, 1189, 1142, 1078, 1025, 832, 748, 670 cm⁻¹.

2.5. Reaction of α -alkylation of other α -substituted unsaturated aldehydes with benzyl halides.

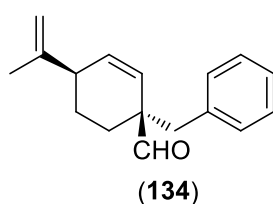
Treatment of 131 with t-BuOK, benzyl bromide and ether 18-crown-6.



Following the general procedure (reaction time: 620 min, eluent 1% ethyl acetate / hexane) gives compound **132** (190 mg, 95%) as a colorless oil

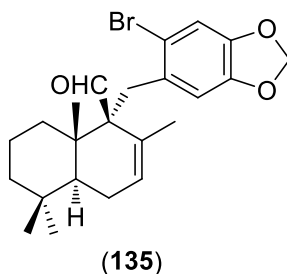
(S)-1-benzylcyclohex-2-enecarbaldehyde (132): ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 1.52 – 1.64 (m, 3H), 1.88 – 2.05 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 5.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.01 (dt, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 7.10 – 7.30 (m, 5H), 9.55 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 18.8 (CH₂), 24.8 (CH₂), 27.9 (CH₂), 42.6 (CH₂), 52.0 (C), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 128.1 (CH x 2), 130.3 (CH x 2), 132.0 (CH), 136.5 (C), 203.3 (CH). IR (film): 3027, 2934, 2867, 2835, 1722, 1495, 1453, 1069, 762, 729, 701, 679 cm^{-1} .

Treatment of 133 with t-BuOK, benzyl bromide and ether-18-crown-6.



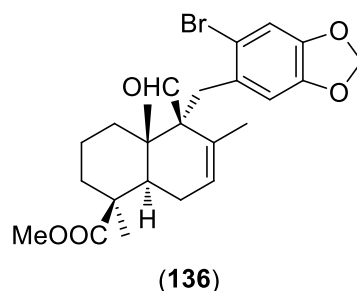
Following the general procedure (reaction time: 620 min, eluent 2% ethyl acetate / hexane) gives compound **134** (223 mg, 93%) as a colorless oil.

(1S,4S)-1-benzyl-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enecarbaldehyde (134): Signals assignable to major isomer: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.56 (s, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 5H), 2.95 (d, $J = 13.2$ Hz), 2.68 (d, $J = 13.3$ Hz), 1.69 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) **Major isomer:** 20.6 (CH₃), 24.7 (CH₂), 27.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 42.9 (CH), 52.1 (C), 110.9 (CH₂), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH x 2), 130.3 (CH x 2), 135.1 (CH), 136.3 (C), 147.8 (C), 202.7 (CH). **Minor isomer:** ^{13}C NMR (125 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 21.4 (CH₃), 23.3 (CH₂), 24.7 (CH₂), 41.8 (CH), 42.1 (CH₂), 52.3 (C), 111.6 (CH₂), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 128.1 (CH x 2), 130.4 (CH x 2), 134.3 (CH), 136.3 (C), 147.1 (C), 203.0 (CH). IR (film): 2936, 1720, 1644, 1496, 1453, 1374, 892, 831, 762, 735, 700 cm^{-1} .

Treatment of 61 with *t*-BuOK and 124.

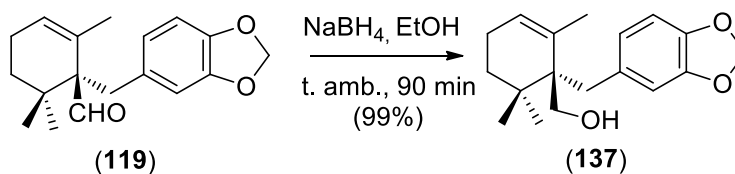
Following the general procedure (reaction time: 6 h, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives compound **135** (371 mg, 86%) as a colorless oil

(1S,4aS,8aS)-1-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-2,5,5,8a-tetramethyl-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carbaldehyde (135): ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.20 – 1.29 (m, 3H), 1.38 – 1.63 (m, 6H), 3.01 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 9.77 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 17.5 (CH₃), 18.2 (CH₂), 22.0 (CH₃), 22.3 (CH₃), 24.7 (CH₂), 33.3 (C), 33.4 (CH₂), 33.9 (CH₃), 36.0 (CH₂), 41.8 (CH), 42.0 (CH₂), 42.3 (C), 63.0 (C), 101.5 (CH₂), 112.1 (CH), 112.6 (CH), 116.1 (C), 128.4 (CH), 129.5 (C), 132.2 (C), 146.7 (C), 147.0 (C), 207.9 (CH). IR (film): 2949, 1716, 1672, 1503, 1478, 1367, 1228, 1114, 1039, 936, 882, 841, 655, 567 cm⁻¹.

Treatment of **92** with *t*-BuOK and **124**.

Following the general procedure (reaction time: 6 h, eluent 5% ethyl acetate / hexane) gives compound **136** (429 mg, 90%) as a colorless oil

(1S,4aS,5S,8aR)-methyl 5-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-5-formyl-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (136): ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.78 – 0.87 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.41 – 1.90 (m, 4H), 2.06 – 2.22 (m, 2H), 2.29 – 2.41 (m, 1H), 2.56 – 2.71 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 9.73 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 16.4 (CH₃), 19.0 (CH₂), 21.8 (CH₃), 25.3 (CH₂), 29.1 (CH₃), 33.0 (CH₂), 35.9 (CH₂), 38.0 (CH₂), 41.8 (C), 44.1 (C), 44.3 (CH), 51.4 (CH₃), 62.3 (C), 101.5 (CH₂), 112.1 (CH), 112.6 (CH), 116.1 (C), 128.3 (CH), 128.3 (C), 131.8 (C), 146.8 (C), 147.0 (C), 177.7 (C), 207.2 (CH). IR (film): 2949, 1715, 1503, 1477, 1407, 1380, 1226, 1166, 1143, 1113, 1038, 984, 934, 910, 874, 841, 771, 730, 652, 566 cm⁻¹.

Reduction of 119 with NaBH₄

To a solution of **119** (230 mg, 0.804 mmol) in EtOH (8 mL) was added NaBH₄ (300 mg, 7.9 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min, at which time TLC showed no starting material. The solvent was removed under vacuum and the resulting residue was diluted with water-AcOEt (5 : 20 mL). The phases were shaken and separated. The organic phase was washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvent gave a crude product which was purified over silica gel (10% AcOEt/ hexanes), to give **137** (229 mg, 99%) as a colorless syrup.

2.6. General reaction procedure for deformylation of arylterpenylaldehydes.

To a solution of arylterpenil (**119**, **123**, **127** and **137**) (1 mmol) in dry benzene (10 mL) was added lead (IV) acetate (1.1 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for the specified time (monitored by TLC). Then, the reaction was quenched with 5% Na₂SO₃, extracted with Et₂O, washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (Hexanes/AcOEt) to give the corresponding acetoxy derivatives (**138**, **141**, **142** and **139**). (Table 4).

3-((benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)-2,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-yl acetate (138).

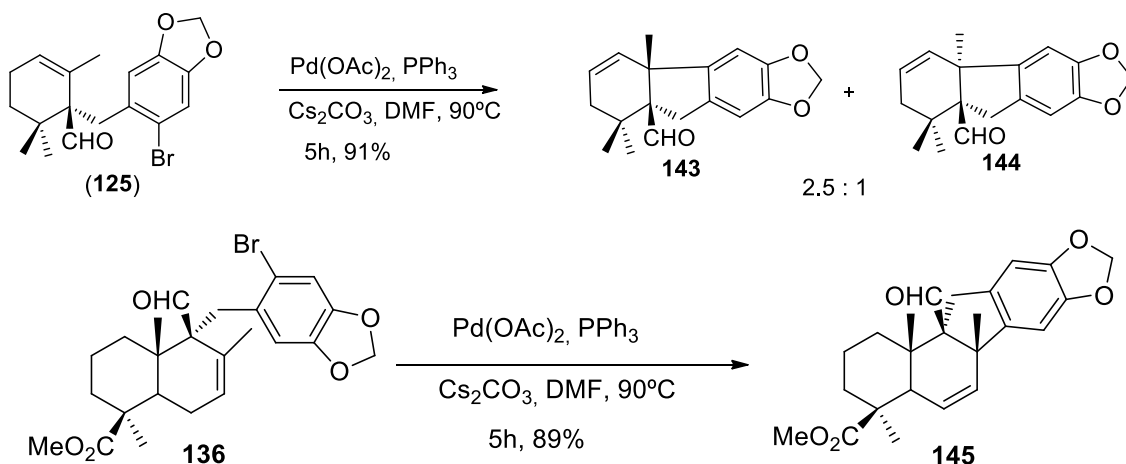
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6,62 (sa, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,24 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 12,4Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (ddd, *J* = 12.4, 12.4, 3.1 Hz, 1H), 1,40 (ddd, *J* = 13.2, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 0,94(s,3H), 0,92 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C), 147.7 (C), 145.5 (C), 142.2 (C), 134.2 (C), 128.2 (C), 120.8 (CH), 108.5 (CH), 108.2 (CH), 100.9 (CH₂), 72.7 (CH), 35.5 (C), 35.1 (CH₂), 33.8 (CH₂), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₃), 25.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 17.5 (CH₃).

3-(3-nitrobenzyl)-2,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-yl acetate (141). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 5.27 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.22 (q, $J = 14.5, 12.2$ Hz, 4H), 0.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.08 (C), 142.41 (C), 140.59 (C), 133.95 (CH), 129.33 (C), 129.12 (CH), 122.74 (CH), 120.89 (CH), 72.11 (CH), 35.34 (C), 34.90 (C), 34.65 (CH_2), 33.63 (CH_2), 28.40 (CH_3), 27.12 (CH_3), 25.31 (CH_2), 21.36 (CH_3), 17.43 (CH_3).

3-(2-bromobenzyl)-2,4,4-trimethylcyclohex-2-en-1-yl acetate (142).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 0.97 (s, 3H), 1.41 – 1.56 (m, 3H), 1.65 – 2.07 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 3.39 – 3.59 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.27 – 5.36 (m, 1H), 7.01 – 7.35 (m, 4H), 7.56 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 17.2 (CH_3), 21.4 (CH_3), 25.5 (CH_2), 27.1 (CH_3), 28.2 (CH), 34.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.4 (C), 72.4, 125.1 (C), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (C), 132.5 (CH), 138.8 (C), 141.1 (C), 171.1 (C).

2.7. Heck cyclization reaction on 125 and 136.



The procedure described in section 2.2.23 (part A, chapter II) was followed.

To a solution of **125** or **136** (1 mmol) in DMF (10 mL) were added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 mg, 0.13 mmol), PPh_3 (120 mg, 0.46 mmol) and Cs_2CO_3 (350 mg, 0.99 mmol) and the mixture was heated at 90°C for 5 h, at which time TLC showed no starting material. Following the same work-up described for **109** and flash chromatography (5% AcOEt/Hexane) was obtained the mixture **143** and **144** ratio 2.5: 1 from **125** (258 mg, 91%) as a colorless syrup and **145** from **136** (352 mg, 89%).

Compound 143 (Major isomer)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 9.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.69 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 205.6 (CH), 146.7 (C), 141.6 (C), 133.3 (CH), 133.0 (C), 132.9 (C), 122.7 (CH), 104.8 (CH), 102.3 (CH), 100.9 (CH_2), 49.2 (C), 38.0 (CH_2), 36.7 (C), 33.5 (C), 32.3 (CH_2), 26.8 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.1 (CH_3).

Compound 145

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 1.05 (td, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.32 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.80 – 2.47 (m, 6H), 2.98 – 3.24 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.49 (dd, $J = 10.4, 3.0$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 9.7, 1.4$ Hz, 2H), 5.98 – 6.13 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 10.00 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 15.0 (CH_3), 18.5 (CH_2), 22.7 (CH_3), 28.4 (CH_3), 33.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 39.1 (C), 43.2 (C), 49.1 (CH), 50.3 (C), 51.5 (CH), 65.2 (C), 101.0 (CH_2), 103.2 (CH), 105.2 (CH), 123.7 (CH), 131.9 (C), 134.6 (CH), 141.4 (C), 147.1 (C), 177.3 (C), 205.8 (CH).

CONCLUSIONS

Conclusions:

1. The development of a new methodology for synthesizing α -acetoxycarbonyl compounds, based on the reaction of primary 2,3-epoxyalcohols with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in hot benzene, is described.
2. When chiral 2,3-epoxyalcohols are used as starting materials, the reaction takes place with complete regio- and stereoselectivity. Considering this, the methodology has been applied to the enantioselective synthesis of α -acetoxycarbonyl compounds from primary enantiopure 2,3-epoxyalcohols obtained by Sharpless epoxidation of primary allylic alcohols.
3. The behavior of other β -hydroxy ethers against $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ has also been investigated. Thus, cyclic ethers of five, six and seven members under the reaction conditions lead to the corresponding cyclic α -acetoxyethers.
4. A synthetic sequence for synthesizing the drimane aldehydes **84** and **92** on a gram scale from *trans*-communic acid has been developed. These aldehydes are very useful synthons for preparing meroterpenes functionalized on C-4.
5. During the study of the mentioned sequence, a new protocol of acetylation of alcohols, involving the catalytic use of the I_2/PPh_3 system and acetic anhydride in stoichiometry quantities is described. It is a mild, economical and environmentally friendly method.
6. The synthesis of compounds with benzofluorene skeleton and *cis* B/C interannular union has been developed. The key step involves a Heck-type cyclization of aryldrimenes, prepared by reacting a nucleophilic aryl derivative with an electrophilic drimane functionalized on the A ring.
7. The reaction only occurs when aryldrimene has an acetoxy group at C-11, and takes place with complete diastereoselectivity.
8. In this way, the first enantiospecific synthesis of dasyscyphin E has been carried out.
9. An alternative strategy for the synthesis of arylterpenes, based on the reaction of an electrophilic aryl derivative with a nucleophilic terpene derivative, has been developed. This process involves the reaction of α -alkylation of α -substituted unsaturated aldehydes with benzyl halides, which leads to the corresponding arylterpenylaldehydes.

10. A new method for the deformylation of β,γ -unsaturated aldehydes leading to acetoxyderivatives is described.
11. Cyclization processes involving Heck reactions of these arylterpenylaldehydes are described. This process allows the obtention of polycyclic terpenoids, including derivatives with fluorene skeleton and benzofluorene. The participation of aldehyde groups in the course of these cyclization reactions is postulated.

Publicaciones

Hasta el momento se han publicado los siguientes artículos, con el contenido de la presente Tesis Doctoral:

“Lead(IV) acetate oxidative ring-opening of 2,3-epoxy primary alcohols: a new entry to optically active α -hydroxy carbonyl compounds”

E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, P. E. Muñoz, F. Jiménez, H. Bouanou

Tetrahedron Letters **2011**, 52, 4017-4020

“Lead(IV) acetate mediated cleavage of β -hydroxy ethers: enantioselective synthesis of α -acetoxy carbonyl compounds”

E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, P. E. Muñoz, F. Jiménez, H. Bouanou

Tetrahedron **2011**, 67, 8910-8917

“Diastereoselective Intramolecular Heck Reaction Assisted by an Acetate Group: Synthesis of the Decahydrobenzofluorene Derivative Dasyscyphin E”

F. Jiménez, A. Fernández, E. Boulifa, A. I. Mansour, R. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Alvarez-Manzaneda

Journal of Organic Chemistry **2017** (Article ASAP, DOI: 10.1021/acs.joc.7b01551)



UNIVERSIDAD
DE GRANADA