



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

TAIWANIAQUINOIDES, CLASIFICACIÓN Y SÍNTESIS

Alumno: Jesús León Barberena

Octubre, 2021



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

TAIWANIAQUINOIDES, CLASIFICACIÓN Y SÍNTESIS

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and strokes.

Jesús León Barberena
Octubre, 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	3
4. MATERIALES Y MÉTODOS	5
5. AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE TAIWANIAQUINOIDES	6
6. CLASIFICACIÓN Y PROPUESTAS BIOSINTÉTICAS DE TAIWANIQUINOIDES	7
7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA	8
8. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS DE TAIWANIAQUINOIDES	18
8.1. Síntesis totales de ($\pm$) taiwaniquinoides	19
8.2. Síntesis totales estereoselectivas de taiwaniaquinoides	32
9. CONCLUSIONES	40
10. BIBLIOGRAFÍA	42

1. RESUMEN/ ABSTRACT

En el presente TFG (Trabajo Fin de Grado) se ha realizado un estudio bibliográfico partiendo del momento de su descubrimiento, de las diferentes fuentes naturales a partir de las cuales se pueden extraer los taiwaniaquinoides, exponiendo a su vez la clasificación de éstos.

En los últimos quince años, debido a la potencial actividad biológica que presentan estos compuestos, se han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para su obtención. La variedad es amplia; desde síntesis totales, algunas sin atender a estereoselectividad y otras estereoselectivas, hasta semisíntesis partiendo de compuestos de origen natural y accesibles. Esta gran variedad de propuestas sintéticas ha dado mucho juego y ha proporcionado brillantes soluciones tanto al campo de la síntesis orgánica como al específico de obtener diferentes compuestos que forman la familia de diterpénicos abeo-abietánicos.

The present TFG (Final Degree Project) is a bibliographic review study that has been carried out starting from the moment of its discovery, from the different natural sources the taiwaniaquinoids would be extracted, exposing besides their classification.

In the last fifteen years, due to the potential biological activity that these compounds form the family of abeo-abiethanic diterpene compounds show, different synthetic strategies have been developed to obtain them: from total syntheses, some without attending to stereoselectivity and others attending to it, to semisynthesis starting from compounds of natural and accessible origin. This big variety of synthetic proposals has shown brilliant solutions in the field of organic synthesis as the specific to get different compound that form the family of abeo-abiethanic diterpene.

2. INTRODUCCIÓN

El metabolismo en los seres vivos es el conjunto de reacciones químicas que ocurren en el interior de las células. En el caso de las células vegetales, el metabolismo se divide en primario y secundario. El metabolismo primario es el conjunto de procesos metabólicos que desempeñan una función esencial en el vegetal, tal como la fotosíntesis, la respiración y el transporte de solutos. Los compuestos involucrados en el metabolismo primario están presentes de la misma manera en todas las plantas. Es el caso de los aminoácidos, de los nucleótidos, de los lípidos, carbohidratos y algunos más. [Stryer, 2014] Por otro lado, el metabolismo secundario origina compuestos, en bastante menor proporción que los primarios, que no poseen una distribución universal en el reino vegetal, pues no son necesarios para todas las plantas [Claramunt Vallespí, 2013]. De hecho, para muchos de estos compuestos aún no está claro su papel fisiológico o su función en el metabolismo de la planta. Se ha propuesto que, en algunos casos, son el resultado de un proceso evolutivo vegetal que confiere mayor aptitud de supervivencia a las especies vegetales que los presentan [Taiz y Zeiger, 2006]. Actualmente se trabaja con la hipótesis de un importante papel ecológico, el de la interacción que la planta tiene con las especies animales y vegetales de su entorno. Se han descrito funciones de defensa contra predadores y patógenos, o para atraer a los polinizadores, o como agentes alelopáticos (relación entre plantas). Esto confiere un alto valor añadido a estos compuestos. No en vano han sido usadas desde la antigüedad en la medicina popular. Del total de medicamentos aprobados en las décadas de los 80 y 90 en EE.UU., el 7% eran obtenidos directamente de especies vegetales y ese número continuó creciendo hasta hoy. Como estimación, cerca de 125.000 compuestos han sido identificados hasta el presente, siendo que de este total los terpenoides constituyen el mayor grupo (35.000 compuestos), seguidos por los alcaloides (18.000 compuestos) [Muñoz López de Bustamante, 2002].

Por todo esto, desde hace casi un siglo, los químicos orgánicos han estudiado estas sustancias por su amplia variedad de actividades biológicas; drogas medicinales, antibióticos, insecticidas, herbicidas, venenos, aromatizantes, saborizantes, pegamentos, aceites, ceras, y otros muchos materiales utilizados

en la industria. Los terpenoides son uno de los tres principales grupos de metabolitos secundarios de las plantas según sus orígenes biosintéticos (ruta del ácido mevalónico) [Claramunt Vallespí, 2013]. Estos metabolitos secundarios llaman mucho la atención en la industria farmacéutica, ya que presentan una gran variedad de actividades biológicas, tales como, actividad contra la malaria, antifúngica, antitumoral, bactericida, antiinflamatoria, entre otras. No obstante, representa una gran dificultad para dicha industria, el que las cantidades obtenidas de estos compuestos de interés, mediante el proceso de extracción y aislamiento, suelen ser mínimas. Por ello, el desarrollo de procesos de síntesis de estas moléculas ha despertado gran interés en la investigación y en la industria farmacéutica. Sin embargo, algunos de estos procesos sintéticos conllevan una gran cantidad de pasos, alta complejidad y altos costes económicos, por lo que son inviables comercialmente. Es por ello que la síntesis parcial o semisíntesis representa una alternativa dirigida a la obtención de sustancias con actividad biológica de manera más eficiente, partiendo de precursores naturales abundantes y disponibles, con una estereoquímica definida y adecuada a la molécula objetivo. Esto permite acceder a una gran variedad de compuestos sintéticos estructuralmente relacionados, y que potencialmente pueden presentar una mayor actividad que los aislados de la naturaleza o quizá una modulación de la actividad [Nicolaou y Sorensen, 1996].

Durante la década que va desde 1995 hasta 2005, varios diterpenoides con esqueleto novedoso de 4a-metiltetra- (o hexa-) hidrofluoreno, como **taiwaniaquinol A (1)** y **B (2)**, **dichroanal A (18)** y **B (15)**, **standishinal (17)**, y **taiwaniaquinol C (11)**, **D (12)**, **E (13)** y **F (14)**, se aislaron de *Salvia dichroantha*, *Thuja standishii*, *Taiwania cryptomerioides* y otras plantas relacionadas.

En este Trabajo Fin de Grado se desarrolla una revisión bibliográfica centrada en este tipo de compuestos, a los que la bibliografía enseguida denominó taiwaniaquinoides.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

Revisar y actualizar lo publicado en la bibliografía sobre la familia de diterpenoides abietánicos quinonas.

Objetivos específicos:

1. Comprobar si se ha publicado la aparición de algún/os nuevo/s taiwaniaquinoide/s.
2. Comprobar y discutir las nuevas aportaciones sobre rutas biosintéticas que expliquen estos peculiares nuevos esqueletos 6,5,6 carbocíclicos.
3. Comprobar y valorar la publicación de nuevos datos sobre actividad biológica de algunos compuestos naturales o derivados de taiwaniaquinoide.
4. Comprobar y poner en valor las nuevas aportaciones en cuanto a síntesis total o parcial, de racémicos o enantioselectiva de algún taiwaniaquinoide.

4. MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva con el fin de recopilar la mayor cantidad de información contrastada científicamente (revisada por pares) sobre el tema objeto de estudio. Para ello se ha requerido el uso de diferentes artículos digitales, libros y revisiones bibliográficas.

Las bases de datos digitales principalmente utilizadas han sido SciFinder-n, Scopus, ScienceDirect, y Pubmed (en algunos casos). Se ha llevado a cabo un filtrado de la búsqueda con la finalidad de que esta fuera mucho más precisa. En cuanto a los idiomas seleccionados han sido únicamente el inglés, y se han utilizado palabras clave, tales como:

taiwaniaquinoids,
Taiwania cryptomeriodes,
abeo-abietane diterpene,
taiwaniaquinone,
taiwaniaquinol,
dichroanal,
dichroanone,
standishinal,
biological activities,
total synthesis,
semisynthesis.

También se ha limitado la búsqueda mayoritariamente a estudios de los últimos 25 años de tal forma que, finalmente, se han revisado en torno a 75 artículos, de los cuales, unos 50, han sido de alguna manera utilizados para esta revisión.

5. AISLAMIENTO Y ESTRUCTURA DE TAIWANIAQUINOIDES

Taiwania cryptomerioides Hayata (Taxodiaceae) es un árbol de hoja perenne, perteneciente a la familia de las cupresáceas, endémico de las montañas del centro de Taiwán, aunque también se encuentra en el suroeste de China, cerca de Birmania (actual Myanmar) y el norte de Vietnam.



Está en peligro de extinción (la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza lo tiene listado desde 2011 como especie amenazada¹) en muchas áreas, por la tala ilegal de su valiosa madera.

¹ <https://www.iucnredlist.org/es>



Estudios fitoquímicos realizados durante los últimos 50 años de la madera, corteza y hojas realizados en la Universidad Nacional de Taiwan sobre este endemismo, han permitido describir muchos nuevos sesquiterpenos, diterpenos, lignanos y flavonas [Cheng, 1967; Cheng, 1968; Kuo, 1979; Cheng, 1993; Chang, 2000; Kuo, 2001]. En 1995, Cheng [Cheng, 1995] que investigaba los extractos de las hojas de esta planta descubrió una nueva familia de diterpenoides, cuatro diterpenos y un *norditerpeno*². Estos compuestos, nunca descritos antes en la bibliografía³, poseen un esqueleto de [6,5,6]-*abeo*abietano, a estos compuestos se les nombró **taiwaniaquinonas A (1), B (2), C (3)** y **taiwaniaquinoles A (9) y B (10)** (Figura 1), según el modelo de funcionalización del anillo C. En 1996, Cheng incorporó a los ya descritos, 2 más, las **taiwaniaquinonas D (4) y E (5)**.

² El prefijo *nor* en el nombre de una sustancia indica que la estructura en cuestión posee un grupo metileno (o a veces metilo) menos con respecto a la original.

³ Aunque estos esqueletos tricíclicos 6-5-6 son muy infrecuentes y Cheng los reivindicó como primera vez descritos en la naturaleza, eso solo es cierto para el caso de *abeo*-abietanos, productos naturales con esqueleto de fluorenona o giberelinas, ambos con sistemas tri y tetracíclicos fusionados del tipo 6-5-6 habían ya sido descritos varias décadas antes [Mander, 2003]

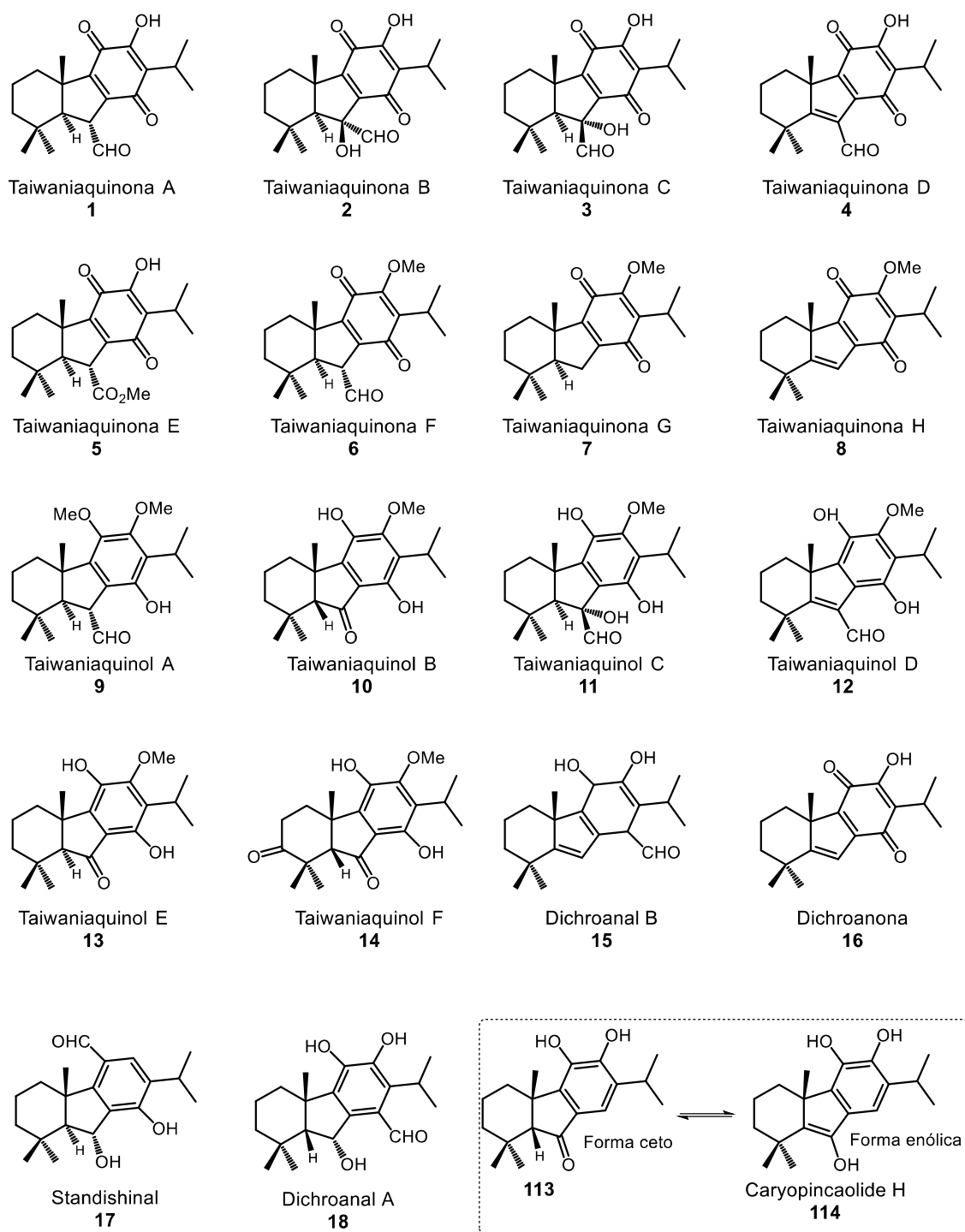


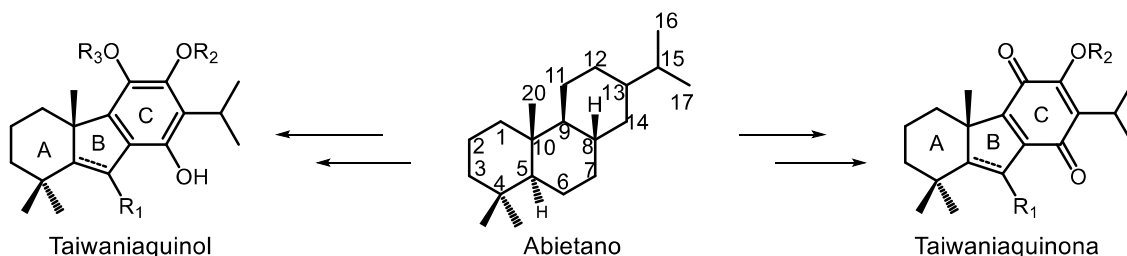
Figura 1. Taiwaniaquinonas y taiwaniaquinoles

A partir de ese momento se empezaron a reportar compuestos con esqueleto similar en otras plantas con extractos ricos en abietanos. En 1999, Kawazoe publicó el aislamiento de tres compuestos de las raíces de *Sania dichroantha* Stapf (Lamiaceae), una salvia de flores coloridas originaria de Turquía, a los que

llamaron **dichroanal A (18)** y **B (15)**, y **dichroanona (16)** [Kawazoe, 1999]. El grupo de investigación de Tanaka aisló el **standishinal (17)** en la corteza de *Thuja standishii* (Cupressaceae), una conífera japonesa, ese mismo año [Tanaka, 1999].

En 2003, Kuo [Chang, 2003] estudió de nuevo los extractos de cortezas de *Taiwania cryptomerioides* y se descubrieron nuevos compuestos con las estructuras de los **taiwaniaquinoles C (11)** y **D (12)**, y **taiwaniaquinona F (6)**. En 2005 [Chang, 2005], se publicaron las estructuras de **taiwaniaquinonas G (7)** y **H (8)**, y **taiwaniaquinoles E (13)** y **F (14)**.

Esta nueva familia de compuestos naturales diterpenoides y *nor*-diterpenoides, se caracteriza por la presencia poco común en la naturaleza de un esqueleto 5(6→7) *abeo*-abietano ó 6-*nor*-5(6→7) *abeo*-abietano, que proviene de un reordenamiento del esqueleto de abietano y fueron nombrados como taiwaniaquinoles y taiwaniaquinonas de acuerdo con su origen botánico y funcionalización del anillo C.



Esquema 1. Esqueleto 5(6→7) *abeo*-abietano o 6-*nor*-5(6→7) *abeo*-abietano de taiwaniaquinoides

6. CLASIFICACIÓN Y PROPUESTAS BIOSINTÉTICAS DE TAIWANIAQUINOIDES

Se pueden clasificar en tres grupos (Figura 5):

- A) Los que poseen esqueleto de 4a-metiltetrahidrofluoreno, como **taiwaniaquinona D (4)** o **H (8)** y **dichroanona (16)** y **dichroanal B (15)**.

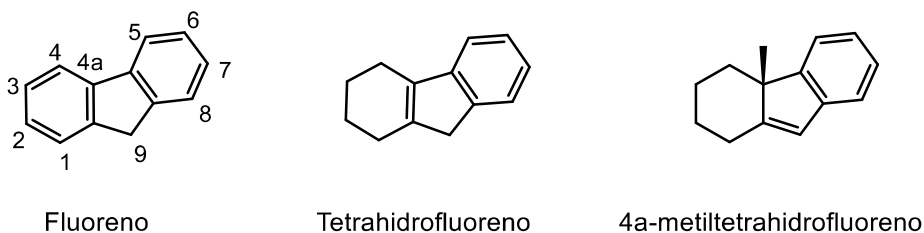


Figura 2.

- B) Los que poseen esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *trans*, como **taiwaniaquinona A (1)**, **F (6)** o **G (7)** y **standishinal (17)**.

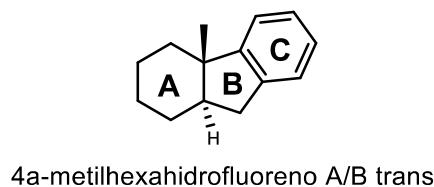


Figura 3.

- C) Los que poseen esqueleto de 4a-metilhexahidrofluoreno con unión interanular A/B *cis*, como **Taiwaniaquinol B (10)** y **dichroanal A (18)**.

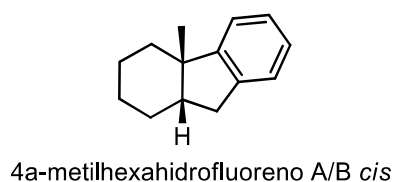


Figura 4.

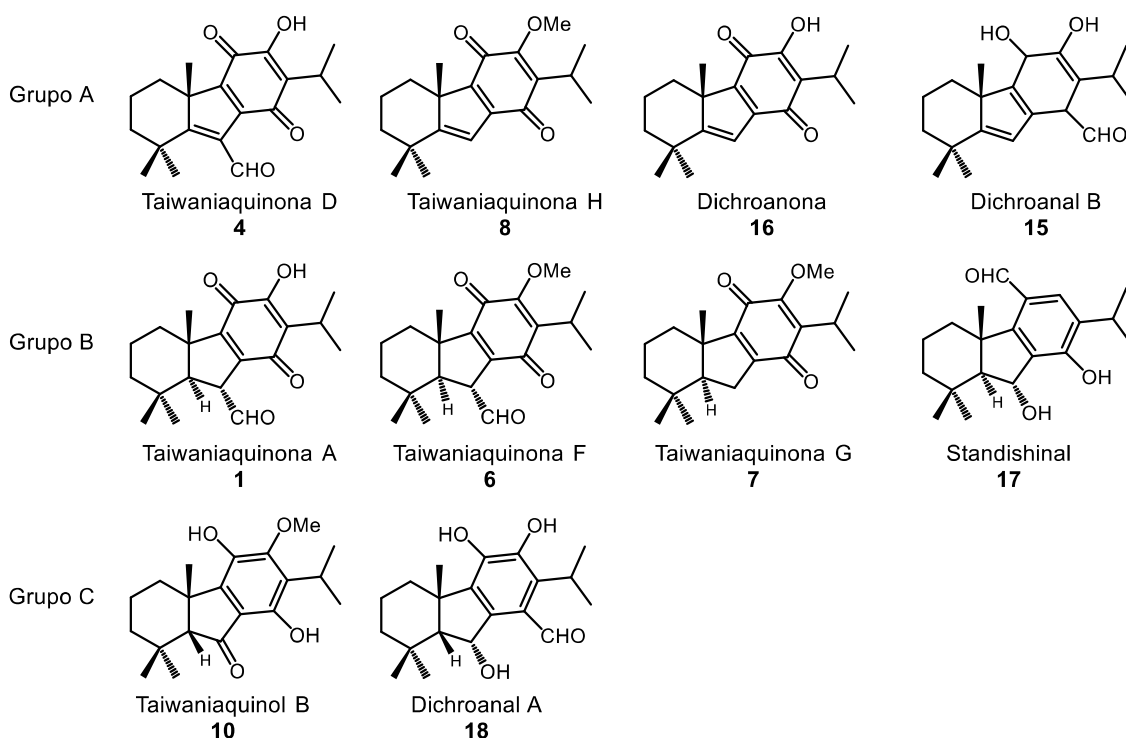


Figura 5. Subgrupos estructurales de taiwaniaquinoides

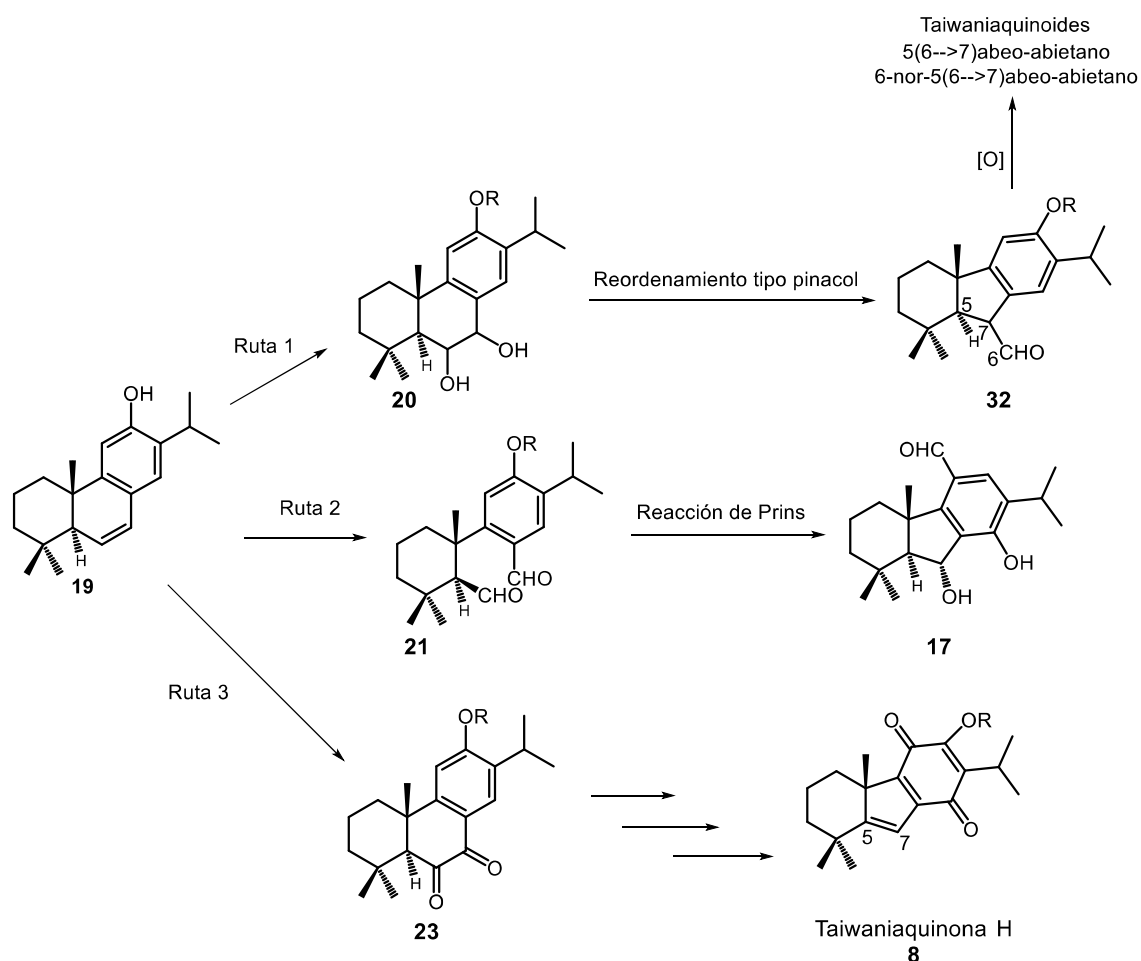
No se ha investigado con profundidad la biosíntesis de los taiwaniaquinoides, pero se han propuesto tres posibles rutas biosintéticas que contemplan las diferentes posibilidades estructurales de los taiwaniaquinoides (Esquema 2), todas ellas con el terpenoide fenólico 6,7-dehidroferruginol (**19**) como precursor común, también aislado de hojas de *T. cryptomerioides* [Cheng, 1995; Cheng, 1996; Majetich, 2010].

En la primera ruta, propuesta por Cheng, y aún no demostrada, ocurre un reordenamiento tipo pinacol (o pinacolínico) del 6,7-dihidroxiabietano (**20**) (6,7-dihidroxi-ferruginol), que proveniente del 6,7-dehidroferruginol **19** daría lugar al aldehído (**32**) y que sería el precursor de taiwaniaquinoides con esqueleto 5(6→7) *abeo*-abietano o 6-nor-5(6→7) *abeo*-abietano si se pierde un carbono durante o después del reordenamiento del abietano [Cheng, 1995] (Esquemas 2 y 3).

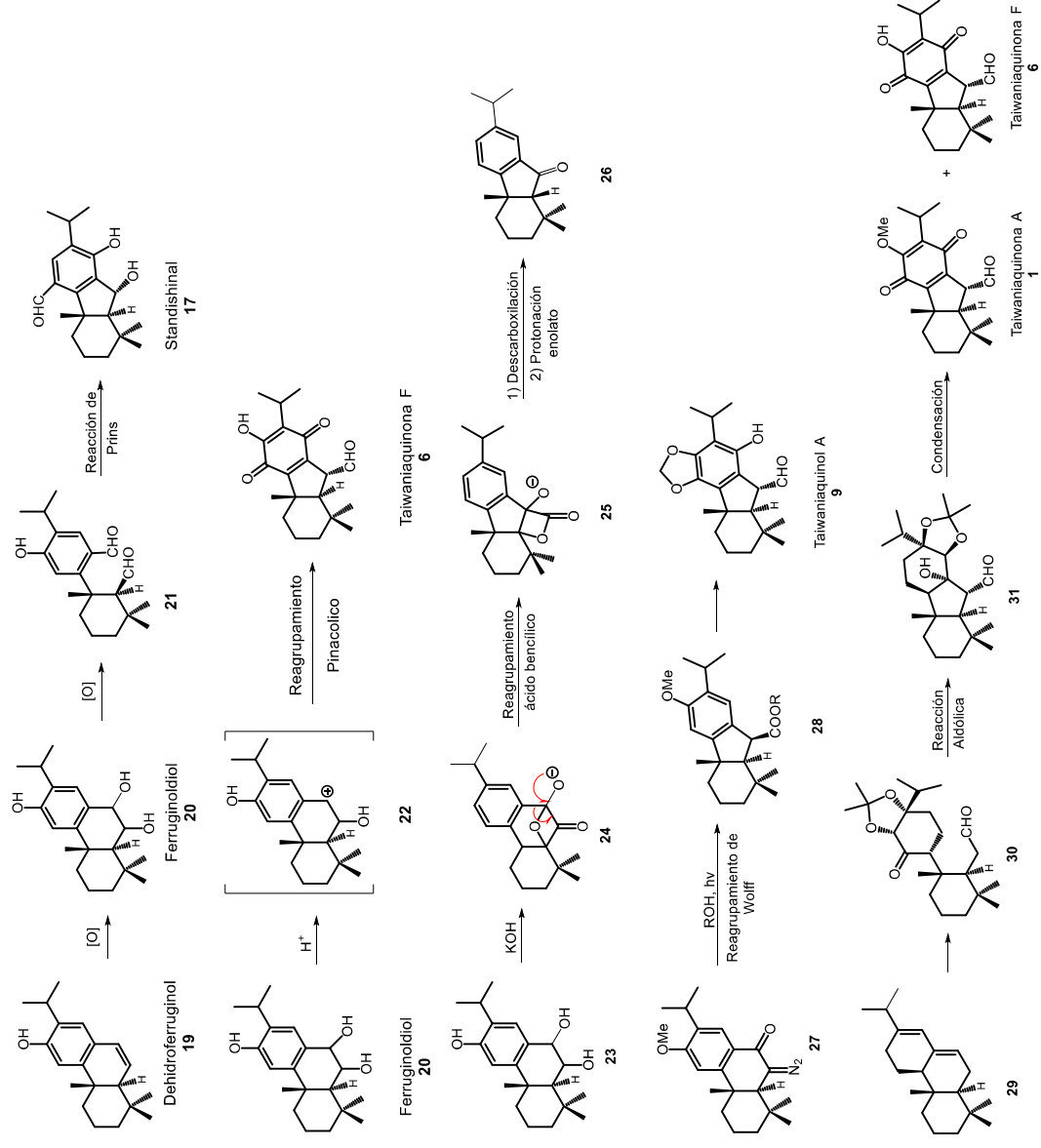
La segunda propuesta incluye una degradación oxidativa del doble enlace del 6,7-dehidroferruginol (**19**) que da lugar al dialdehído (**21**), el cual por reacción de

Prins produce el taiwaniaquinoide **standishinal** (**17**) con estructura 6(7→11) *abeo* abietano (Esquemas 2 y 3) [Node, 2006].

Una tercera propuesta experimentalmente apoyada por Jana y Gademann [Jana, 2010], explicaría la biosíntesis de taiwaniaquinoides C₁₉ con esqueleto 6-*nor*-5 (6→7)*abeo*-abietano, en donde la hidroxidiona (**23**) proveniente del 6,7-dehidroferruginol (**19**), sufre un ataque nucleofílico intramolecular, seguido de un reordenamiento de ácido bencílico y posterior descarboxilación. Estos mismos autores pocos años después, hicieron una propuesta biogenética para **Taiwaniaquinol A** (**9**) de reagrupamiento de Wolff [Kirmse, 2002] de **27** (Esquema 3) a través del éster **28**.



Esquema 2. Propuestas biosintéticas para taiwaniaquinoides



Esquema 3. Propuestas biosintéticas de abeo-abietanos y diterpenoides abietánicos

Hay algunos taiwaniaquinoides, como los **dichroanal A (18)** y **B (15)**, aislados de *Salvia dichroantha*, sobre los que aún no hay propuesta biosintética en la bibliografía. Al parecer, la inserción de un grupo formilo en C-14, requiere reagrupamientos más complejos que los descritos más arriba. O bien contemplar además una migración del formilo en C-6 de **32** o **21** (Esquema 2).

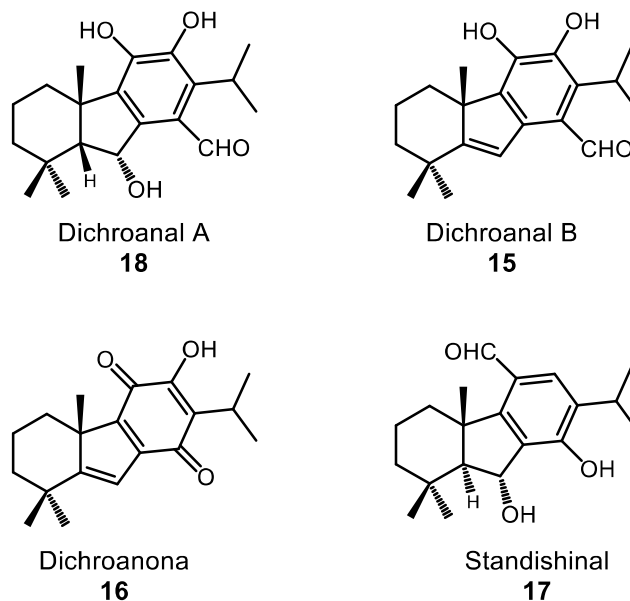


Figura 6. Taiwaniaquinoides de *S. dichroantha* y *T. standishii*.

7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Probablemente sea **Standishinal (17)** el taiwaniaquinoide que ha recibido más atención en este sentido [Tanaka, 2000].

Hacia 2001 se comprobó la eficacia de **Standishinal (17)** y su derivado diacetilado contra el virus de Epstein-Barr, el que causa la mononucleosis infecciosa y se observó que no mejoraban de manera considerable los resultados arrojados en este sentido por algunos labdanos y diterpenoides abietánicos aislado también en extractos de *Taiwania standishii*. En cambio, fueron testados en la inhibición de la aromatasa en la estrategia terapéutica del cáncer de mama y resultó ser el más potente, por encima de labdanos, diterpenoides abietánicos y el estándar esteroidal formestano [Tanaka, 2002].

En 2005, Kuo [Kuo, 2005] reportó estudios in vitro de una batería más amplia de taiwaniaquinonas y taiwaniaquinoles (**1-8** y **9-14**) en células de carcinoma epidérmico oral humano KB, (ver Tabla 1). **Taiwaniaquinol D (12)** y **taiwaniaquinona F (6)** fueron las más activas, lo cual pone de manifiesto, que no solo **Standishinal (17)** puede ser una molécula prometedora.

Tabla 1. Citotoxicidad de algunos taiwaniaquinoides contra células de carcinoma epidérmico KB

Compuesto	EC ₅₀ (μM)
Etopóxido (control)	1.1
Taiwaniaquinona A (1)	6.9
Taiwaniaquinona D (4)	7.2
Taiwaniaquinona E (5)	>10
Taiwaniaquinona F (6)	4.4
Taiwaniaquinona G (7)	>10
Taiwaniaquinona H (8)	>10
Taiwaniaquinol A (9)	8.3
Taiwaniaquinol B (10)	>10
Taiwaniaquinol C (11)	8.1
Taiwaniaquinol D (12)	3.5
Taiwaniaquinol E (13)	>10
Taiwaniaquinol F (14)	>10

En 2017, el grupo del profesor Álvarez-Manzaneda reportó un interesante trabajo [Guardia y Alvarez-Manzaneda, 2017] en el que se sintetizaban diversos taiwaniaquinoides a partir de ácido abiético y se testaban in vitro su actividad antiproliferativa contra cáncer de mama, colon y células tumorales de pulmón. Se presentaban más de 25 moléculas contando precursores y derivados (tabla 2).

Tabla 2. Actividad biológica de taiwaniaquinoides

Compuesto	Actividad
Taiwaniaquinona D (4)	
1	
6	Citotoxicidad antitumoral
9	
11	
12	
17	Inhibición de la enzima aromatasa
33	
Taiwaniaquinoides sustituidos con Br	Actividad antiproliferativa contra células tumorales

Se encontró que modificar la presencia de grupos funcionales en los anillos A, B y C de los taiwaniaquinoides pueden tener mayor actividad antiproliferativa y citostática [Guardia y Álvarez-Manzaneda, 2017; Carrasco, 2014] contra células tumorales de mama, colon y pulmón, en especial al adicionar un grupo electrón atrayente como el bromo (34). Las **taiwaniaquinonas A (1), D (2) y F (6)**, y los **taiwaniaquinoles A (9), C (11) y D (12)** presentan una fuerte actividad citotóxica antitumoral; lo que tienen en común estos taiwaniaquinoides es que su estructura contiene un grupo aldehído en el anillo B, el compuesto **standishinal (17)** y su derivado diacetato (33) tienen una buena actividad inhibitoria de la enzima aromatasa.

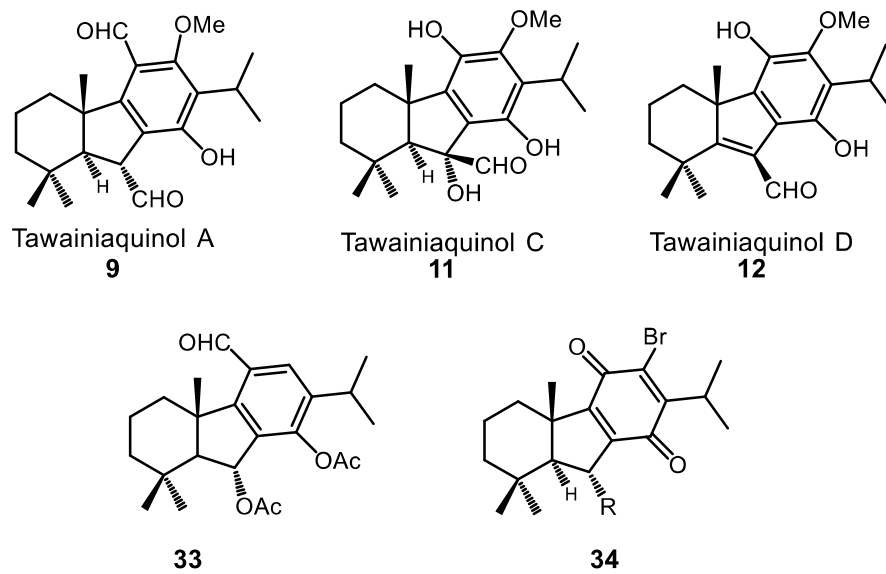


Figura 7. Taiwaniaquinoides con actividad biológica.

8. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS DE TAIWANIAQUINOIDES

Un primer vistazo de la literatura revela el gran interés que en la comunidad científica han suscitado siempre los sistemas carbocíclicos [6,5,6] (esqueletos de fluoreno y benzofluoreno) [Jiménez-Rodríguez, 2017]. Hay gran cantidad de trabajos de síntesis dirigidos a la preparación de C-nor-D-homo-esteroides (**35**) [Giannis, 2010], la Jervina (**37**), un esteroide aislado de diversas plantas tóxicas del género *Veratrum* con potente efecto teratógeno⁴, o giberelinas como **36** y **38**, fitohormonas reguladoras del crecimiento y desarrollo de plantas [Hedden, 2015].

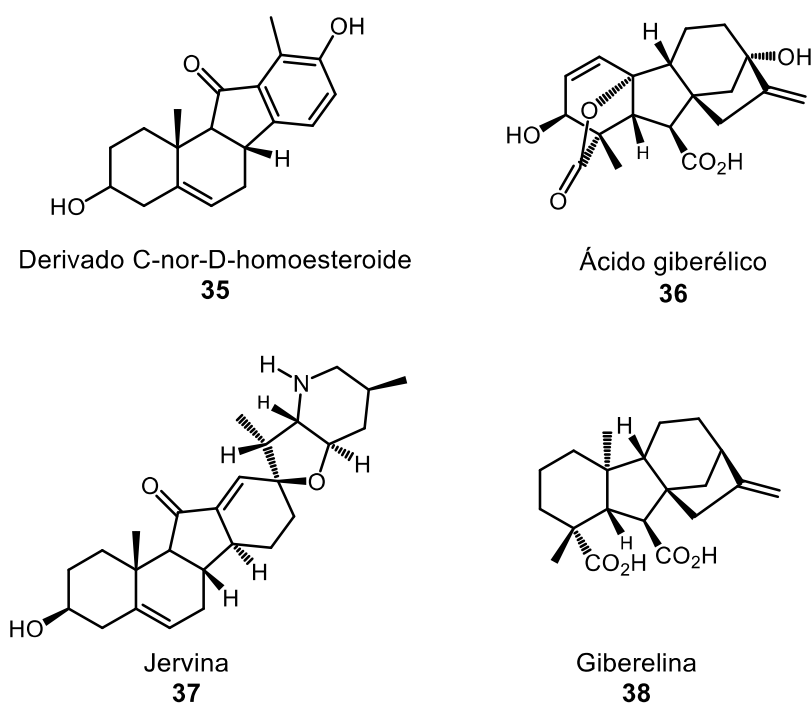


Figura 8. Otros productos naturales que contienen el sistema 6,5,6 carbocíclico

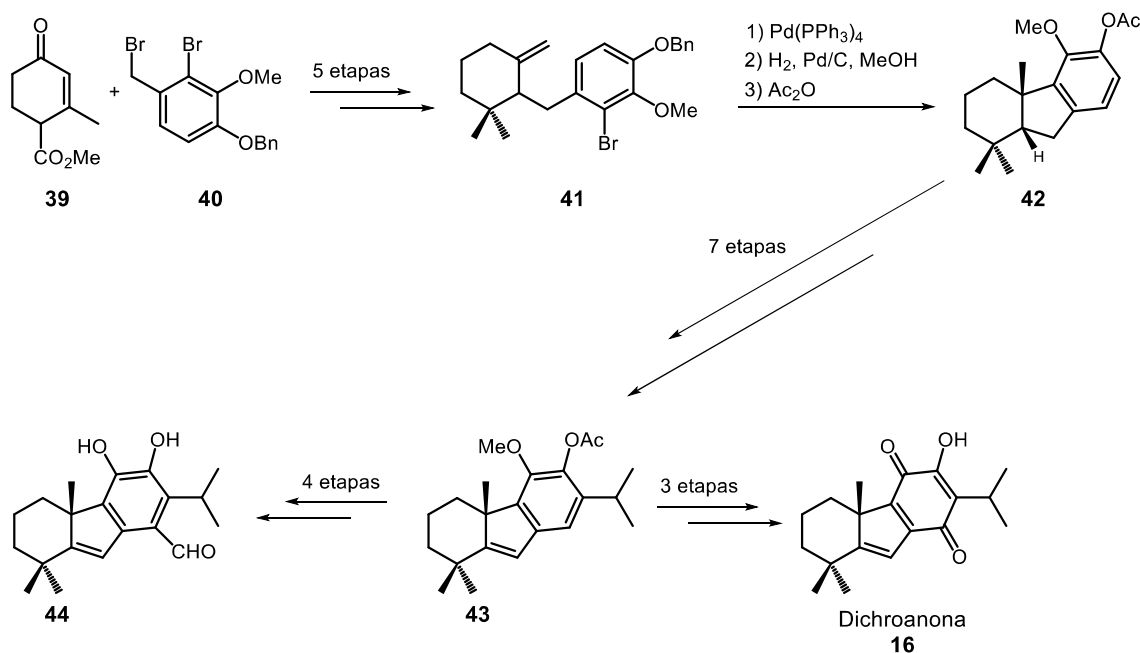
Centrándonos exclusivamente en los taiwaniaquinoides, hemos clasificado los diferentes procedimientos sintéticos descritos en la literatura en síntesis totales

⁴ Teratogénesis: Proviene del griego “terato”, que significa *monstruo*. Un agente teratogénico es una sustancia, agente físico u organismo capaz de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto.

racémicas, síntesis totales estereoselectivas y las semisíntesis partiendo de compuestos generados en la naturaleza, haciendo además un desarrollo cronológico de las aportaciones. Por normativa en cuanto a extensión máxima de la Memoria del presente TFG, finalmente hemos decidido no incluir esta última categoría, la de los procedimientos semisintéticos de obtención de taiwaniaquinoides.

8.1. Síntesis totales de (±)-taiwaniaquinoides

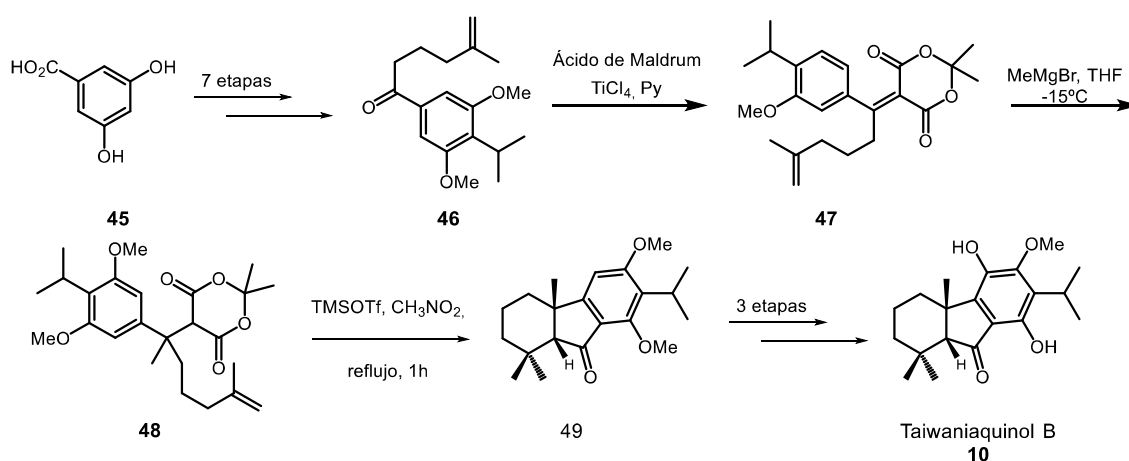
En 2003, Banerjee [Banerjee, 2003] publicó la primera ruta convergente para la síntesis de taiwaniaquinoides, utilizando como intermedio clave la elaboración de un triciclo **42** de hexahidrofluoreno de unión A/B *cis*. Dicho hexahidrofluoreno (figura 7) se preparó por ciclación reductiva con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ de **41** (condensación de Heck [Heck, 1972]) a partir del éster de Hagemann, 2-metil-4-oxo-2-ciclohexenocarboxilato de etilo **39** y bromuro de bencilo (**40**) en 5 pasos (Esquema 4).



Esquema 4. Estrategia de Banerjee de condensación de Heck intramolecular

El intermedio carbocíclico **42** se transformó en **43**, incluyendo ya el isopropilo aromático característico y la insaturación del anillo B (tetrahidrofluoreno) en 7 pasos. Con esta estrategia general se preparó por primera vez ($\pm$)-dicroanona (**16**) y ($\pm$)-dichroanal. **B** (**15**).

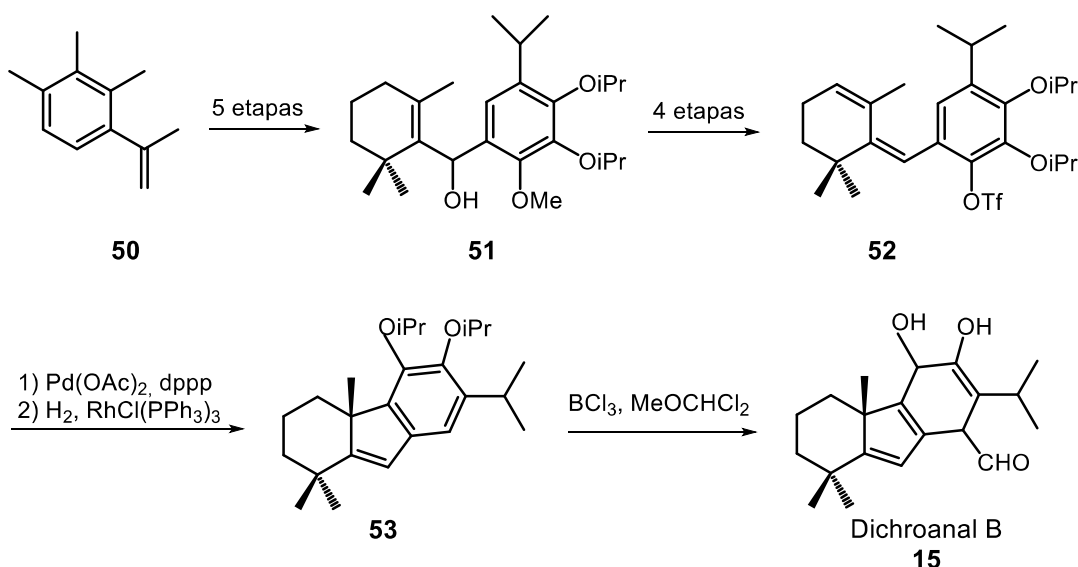
En 2005, Fillon y Fishlock publicaron la primera síntesis total de taiwaniaquinol **B** (**10**), en 15 pasos y con un rendimiento global del 6% [Fillion, 2005].



Esquema 5. Síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinol B (**10**) de Fillon-Fishlock

El paso clave de la aportación de Fillon y Fishlock (Esquema 5) es una reacción dominó de acilación Friedel-Craft intramolecular inducida por TMSOTf (trifluorometanosulfonato de trimetilsililo ó triflato de TMS) seguida de α -*t*-alquilación del alqueno generado hasta rendir **49**. Seguidamente este se transforma en 3 pasos en ($\pm$)-Taiwaniaquinol **B** (**10**). **48** se obtuvo por adición Michael a **47**, el cual a su vez fue el resultado de reacción tipo Knoevenagel de la arilcetona **46** y ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona) [McNab, 1978]. A su vez **46** se obtuvo en 7 pasos a partir del ácido comercial 3,5-dihidroxibenzoico, **45**.

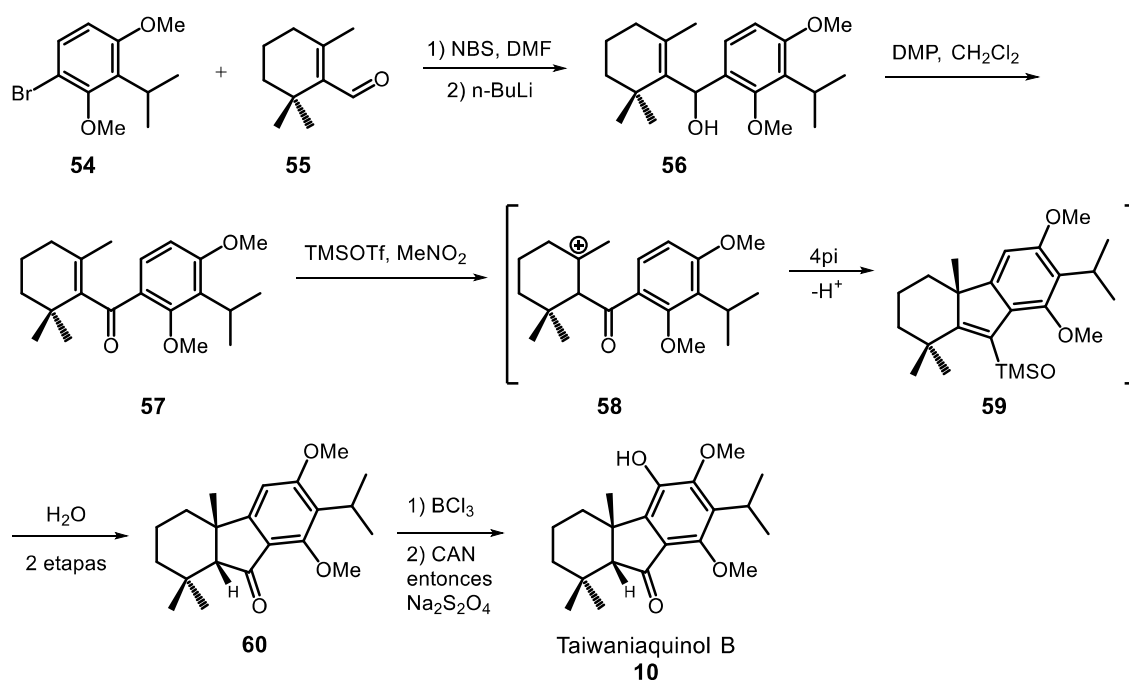
Es reseñable la aportación de Node y colaboradores en 2006 a la preparación de sistemas 4a-metiltetrahidrofluorenos [Node, 2006], que estos autores implementaron para la síntesis de **(±)-dicroanal B** (Esquema 6).



Esquema 6. Estrategia de condensación de Heck de Node 2006.

Partiendo de la acetofenona **50** y β -ciclocitral se llegaba en 5 pasos al arilvinilcarbinol **51**, el cual tras transformarse en el aril triflato **52**, está en condiciones de dar reacción de ciclación intramolecular de Heck. El paso clave en este caso, la reacción de Heck [Heck, 1972] es la reacción química entre un triflato (puede también ser un haluro insaturado) con un alqueno en presencia de una base y un catalizador de paladio para formar un alqueno sustituido. La reacción de Heck es el primer ejemplo de una reacción de formación de enlace carbono-carbono que sigue un ciclo catalítico de $\text{Pd}(0)$ / $\text{Pd}(\text{II})$. El catalizador suele ser un compuesto organometálico de paladio, como tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) ó cloruro de paladio (II) (o acetato). El dppp, 1,3-bis (difenilfosfino)propano es un ligando bidentado que se utiliza en las reacciones de acoplamiento de Heck para controlar la regioselectividad.

Una vez armado el esqueleto carbotricíclico **53**, tras hidrogenar selectivamente con catalizador de Wilkinson [Osborn y Wilkinson, 1966], se desprotegen los hidroxilos fenólicos y se formula la posición aromática libre para rendir **(±)-dicroanal B (15)**.

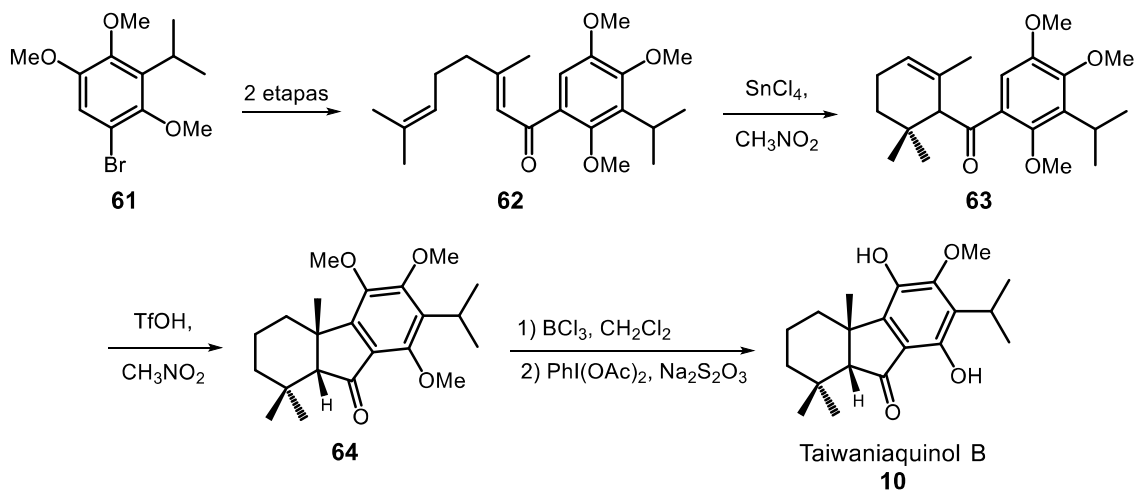


Esquema 7. Síntesis de (±)-taiwaniaquinol B (10) de Trauner

También en 2006, Trauner *et. al.* (Esquema 7) [Trauner, 2006] publicaron la síntesis total de **(±)-taiwaniaquinol B (10)**, **(±)-taiwaniaquinona H (8)**, y **(±)-dicroanona (16)** utilizando una estrategia basada en la ciclación de Nazarov, la clásica reacción de síntesis de ciclopentenonas [Santelli-Rouvier, 1983]. Partiendo de nuevo de β-ciclocitral **55** y del organolitado del areno **54** se obtenía el arilvinil carbinol **55**, el cual puede ser oxidado con el reactivo de Dess-Martin periodinano (DMP) [Dess y Martin] hasta **56**. Ahora éste, en presencia del triflato de trimetilsililo (TMSOTf) genera el silil enol éter sobre cuyo carbocatión se produce la ciclación. El agua del *work-up* hidroliza el enlace O-Si generando la ciclopentenona termodinámicamente más estable *cis*, **60**. Finalmente **(±)-taiwaniaquinol B (10)** es obtenido en 3 pasos tras desprotección de éter metílico con haluro de boro, oxidación con sales de Ce (IV) hasta la *p*-benzoquinona y reducción de ésta hasta el quinol **10** deseado con ditionito de sodio.

En 2008, Li y Chiu [Li y Chiu, 2008] publicaron una ruta sencilla y muy eficiente de obtención del esqueleto de hexahidrofluorenona y por ende, de (±)-

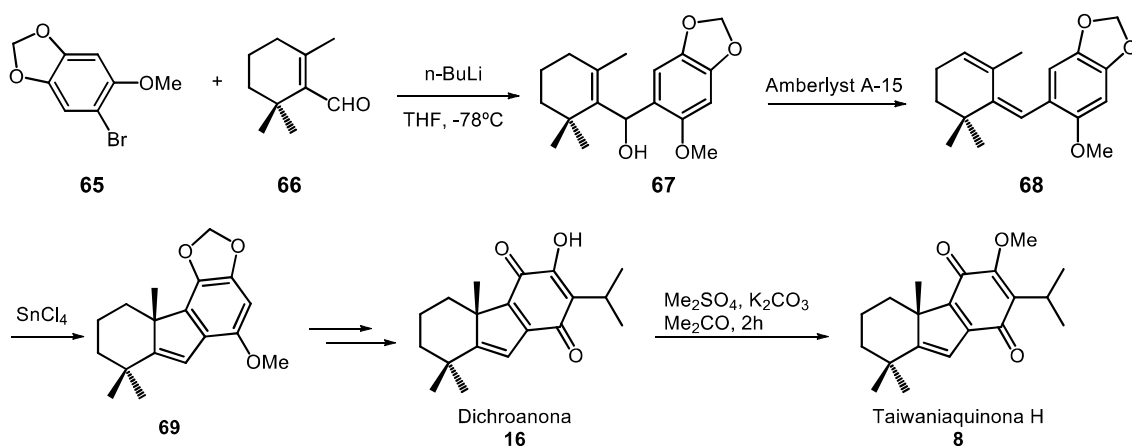
taiwaniaquinol B (10), vía ciclación electrofílica secuencial promovida por ácidos de Lewis (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinol B (10) de Li y Chiu

Tras el acoplamiento del bromoareno **61** y geranial, la enona **62** es ciclada electrofílicamente hasta **63** con cloruro estánnico con muy alto rendimiento (89%). Seguidamente **63** es ahora electrociclado nuevamente con un ácido de Brönsted, ácido trifílico, hasta el compuesto carbocíclico, con unión A/B *cis* **64** con buen rendimiento. Finalmente, y con un procedimiento muy similar al de Trauner se llega a ($\pm$)-taiwaniaquinol B (**10**).

El grupo del profesor Álvarez-Manzaneda (Universidad de Granada) desarrolló en 2009, una síntesis total de la ($\pm$)-taiwaniaquinona **H (8)** en cuatro pasos y de la ($\pm$)-dicroanona (**16**) en tres pasos, de nuevo mediante ciclación electrofílica catalizada por ácido de Lewis, partiendo de los productos comerciales sesamol y ciclocitral, con altos rendimientos [Álvarez-Manzaneda, 2009a] (Esquema 9).

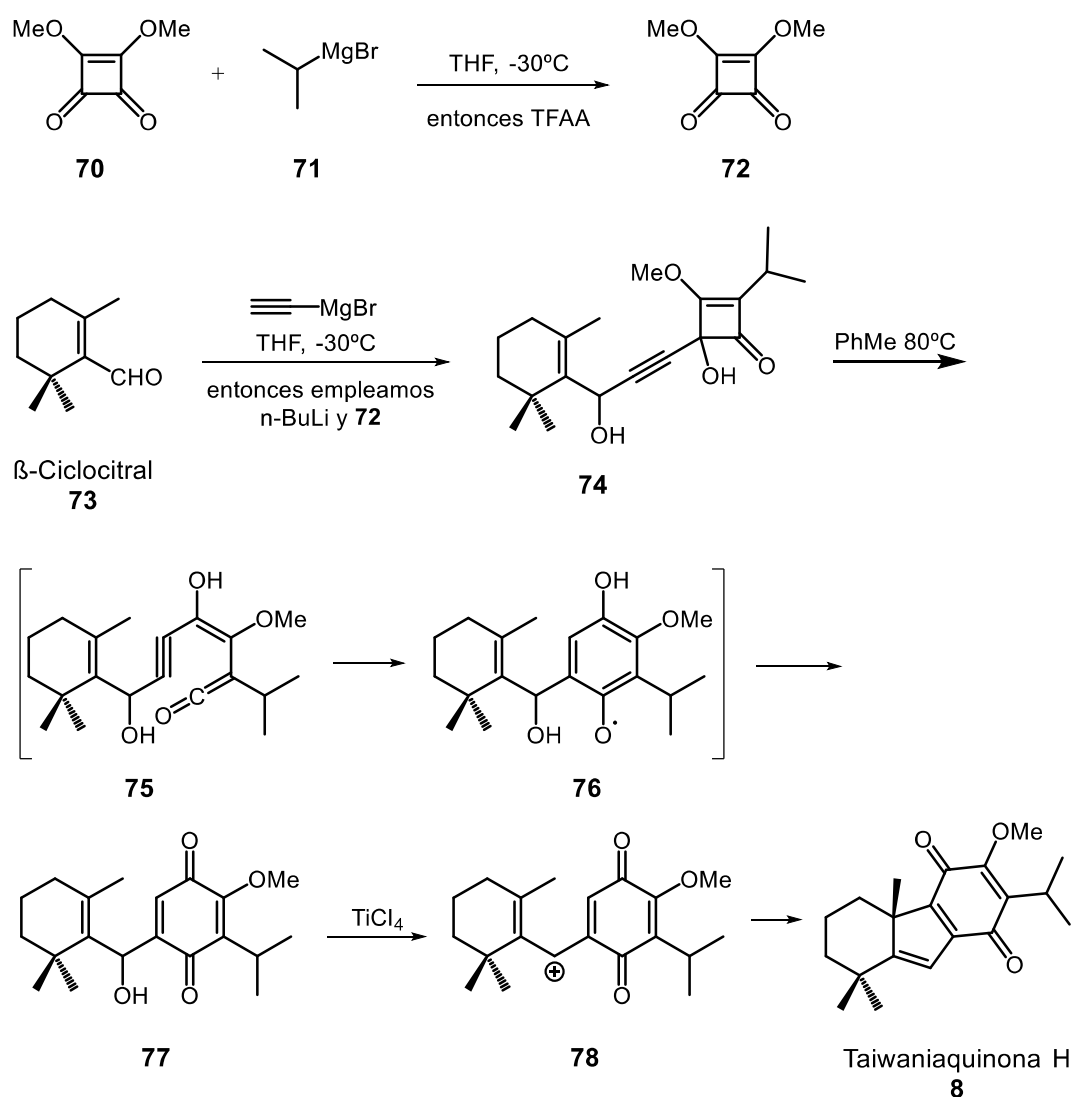


Esquema 9. Propuesta de ciclación catalizada por ácido de Lewis de Alvarez-Manzaneda.

El primer paso (elaboración del anillo C) es la síntesis de un sintón aromático bromado **65** desde sesamol (benzo[d][1,3]dioxol-5-ol). A continuación, se da una condensación de dicho sintón con el β-ciclocitral que produce el alcohol **67**. Luego se puede generar el dieno, por deshidratación, **68** o el compuesto ciclado **69**. Es interesante que el dieno **68** obtenido fue el de estereoisomería Z (comprobado mediante experimento NOE⁵), el único isómero que permitiría la subsiguiente ciclación y formación del esqueleto carbotricíclico deseado. Dicho tricyclo **69** mediante oxidación rinde la correspondiente quinona, consiguiendo inicialmente la (±)-**dicroanona** (**16**), con un rendimiento global del 77%. Por último, con una metilación de la **dicroanona** se puede llegar a la (±)-taiwaniaquinona H (**8**) con un rendimiento global del 70%.

En 2014, Hu y Yan [Hu y Yan, 2014] publicaron una síntesis total de (±)-**taiwaniaquinona H** (**8**) (Esquema 10) cuyo paso clave era una expansión térmica de **74**, un derivado del interesante anillo de escuarato de dimetilo **70**, a través de una enin cetena conjugada y alifática **75**, seguida de una electrociclación 4π. Merece también la pena destacarse que el procedimiento reportado no hace uso en ningún momento de grupos protectores.

⁵ Efecto Nuclear Overhauser, es un fenómeno de transferencia de polarización de espín nuclear, vía relajación nuclear cruzada. Se utiliza en espectroscopía de RMN para asignación de estructuras. Se diferencia de otros fenómenos de acoplamiento de espín-espín, en que el efecto NOE ocurre a través del espacio no a través de enlaces, de modo que átomos próximos en el espacio pueden dar un NOE.

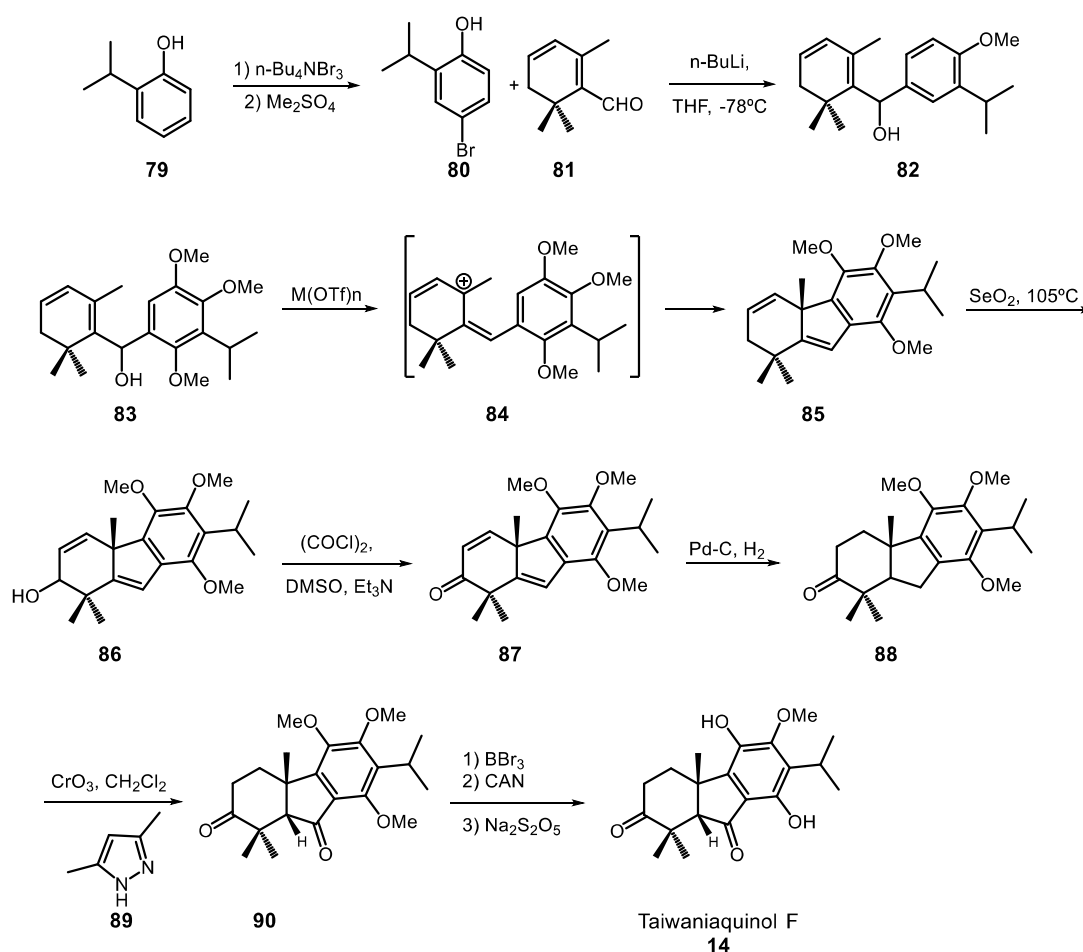


Esquema 10. Síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinona H (8) de Hu y Yan

Las últimas 4 aportaciones a la literatura de síntesis de taiwaniaquinoides racémicos pertenecen al grupo de investigación de Alakesh Bisai: 2013 y 2015, primera síntesis total de ($\pm$)-taiwaniaquinol F [Bisai, 2013; Bisai, 2015], 2016, síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinona D y ($\pm$)-taiwaniaquinol D [Bisai, 2016a], y de nuevo en 2016 síntesis de dichroanal A y dichroanal B [Bisai, 2016b].

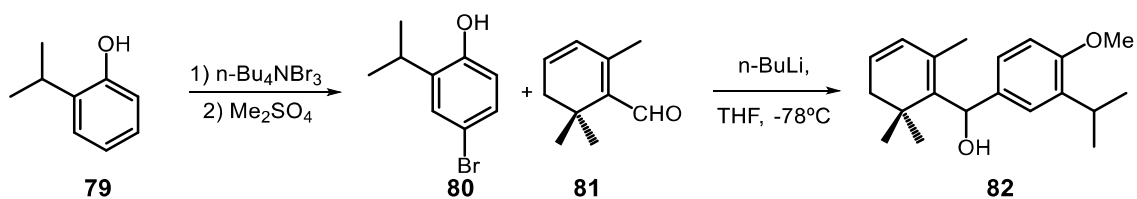
La primera síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinol F (14) (Esquema 11), peculiar por tener una posición oxidada en el anillo A, Δ^3 , comienza con la metalación con BuLi del bromo areno 80, que junto al aldehído comercial 81, safranal, rinde el arildivinilcarbinol 82, el cual es ciclado en condiciones electrofílicas de ácido de

Lewis vía intermedio de dialilcarbocation hasta el carbotriciclo **85**. Éste es oxidado alílicamente con SeO_2 y seguidamente alcanzada la cetona α,β -insaturada en condiciones de Swern, [Mancuso y Swern, 1979]. Seguidamente las insaturaciones de los anillos A y B son hidrogenadas catalíticamente con Pd hasta **88**. Finalmente se introduce el carbonilo en el anillo B mediante el uso del complejo $\text{DMP}\cdot\text{CrO}_3$ (óxido de cromo VI y 3,5-dimetilpirazol) [Canbulat y Özgün, 2012, Hayashi, 2012] (Esquema 11).



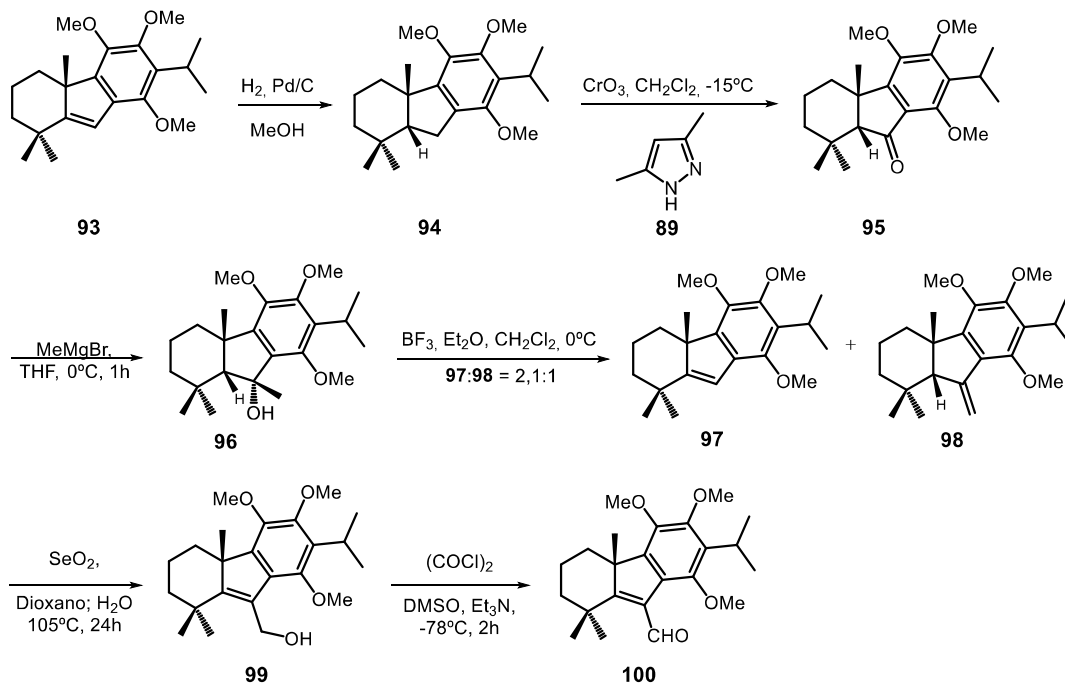
Esquema 11. Síntesis de (±)-taiwaniaquinol F (**14**) de Bisai.

En 2016, Bisai et. al. reportaron también la síntesis de **taiwaniaquinona D (4)** y **taiwaniaquinol D (12)** [Bisai, 2016a]. En una estrategia inicial similar a la anterior, pero cambiando safranal por β -ciclocitral (**81**) se llega al arilvinilcarbinol **82** (Esquema 12).



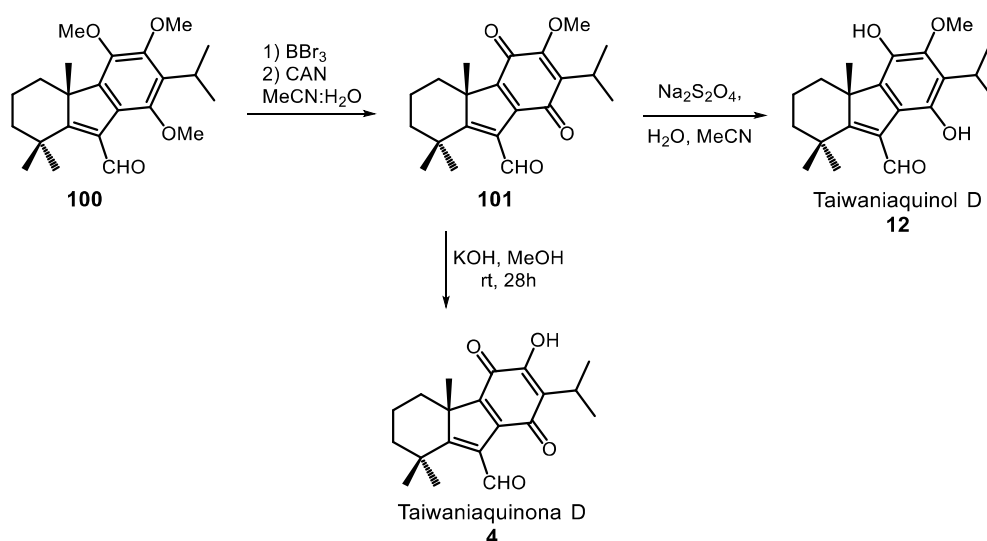
Esquema 12. Previa de Bisai 2016

El cual, en una estrategia de ciclación de Nazarov [Santelli-Rouvier, 1983] llega al intermedio **93**, que es de nuevo hidrogenado catalíticamente y oxidado en el anillo B con el complejo de Cr (VI) y 3,5 dimetilpirazol [*vide supra*] hasta la cetona **95**. El tratamiento de ésta con el bromuro de metil magnesio rinde **96** con un exceso enantiomérico superior al 80% (ee). Seguidamente (Esquema 13) se promueve la eliminación del grupo hidroxilo por tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, rindiendo las olefinas endo y exocíclicas **97** y **98** en proporción 2:1. Una estrategia ahora de dos oxidaciones sucesivas, primero una alílica con SiO_2 para rendir **99** y luego de Swern para alcanzar el aldehído alílico **100**.



Esquema 13. Síntesis del precursor **100**

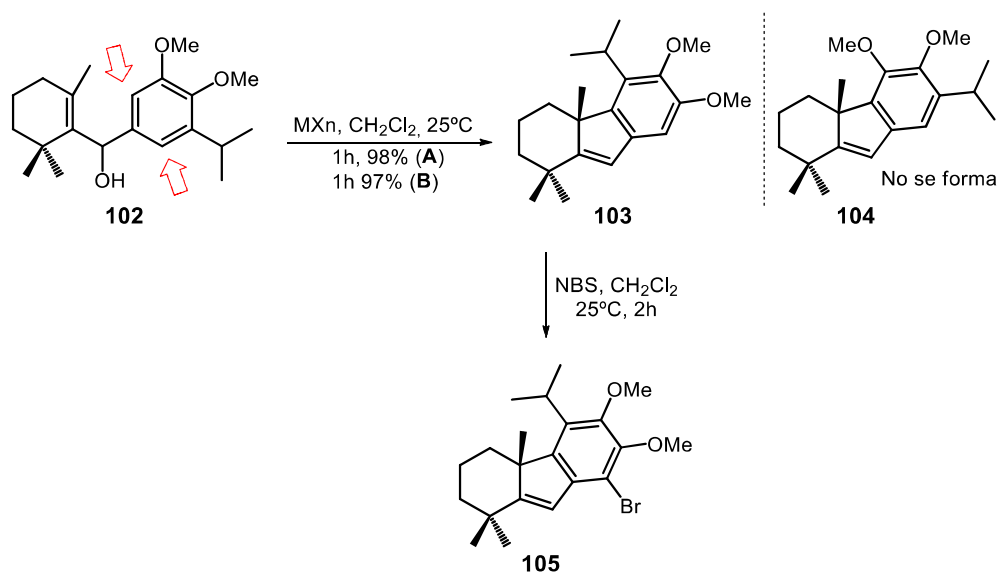
Por último, Bisai [Kakde, Bisai, 2016b] aplica de nuevo la estrategia del BBr_3 para liberar los OH fenólicos y oxidación con nitrato de amonio y Ce (IV) (CAN) [Kakde, Bisai, 2015] para alcanzar la quinona **101**. desde ahí, hidrólisis básica del metoxilo restante hasta ($\pm$)- taiwaniaquinona **D** o reducción de la quinona con ditionito hasta ($\pm$)- taiwaniaquinol **D**. (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de ($\pm$)-taiwaniaquinona D (**4**) y ($\pm$)-taiwaniaquinol D (**12**) de Bisai.

El cuarto reporte de Bisai, también de 2016 [Bisai, 2016b] es la síntesis de ($\pm$)-dichroanal **A** (**18**), ($\pm$)-dichroanal **B** (**15**) y cariopincaolide **H** (**113**).

En este interesante trabajo se pudo probar como el aril vinil carbinol **102**, da la reacción de ciclación de Nazarov y ésta puede ser altamente regioselectiva en función de las condiciones de reacción utilizadas y no por el supuesto impedimento estérico que el voluminoso grupo isopropilo ejerce (Esquema 15)



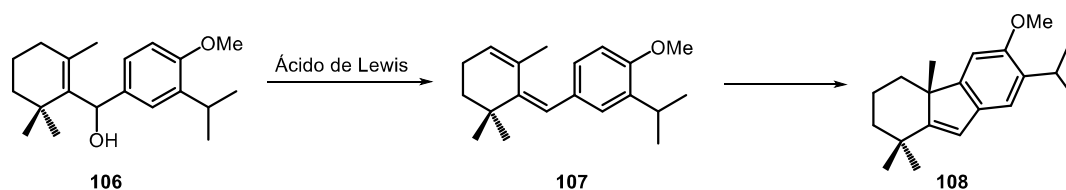
Esquema 15. En rojo las dos posiciones del aromático a priori viables para ciclación de Nazarov. Completa regioselectividad en la ciclación ácida de Lewis.

Tabla 3. Condiciones con las que inducir regioselectividad en la reacción de ciclación

Condiciones de ciclación	103(%)	104 (%)
Condiciones A (FeCl ₃ al 2% mol en DCM)	98	0
Condiciones B (SnCl ₄ al 2% mol en DCM)	97	0
condiciones C (FeCl ₃ al 10% mol en THF)	20	65
condiciones D (NiCl ₂ al 10% mol en DCM)	0	60

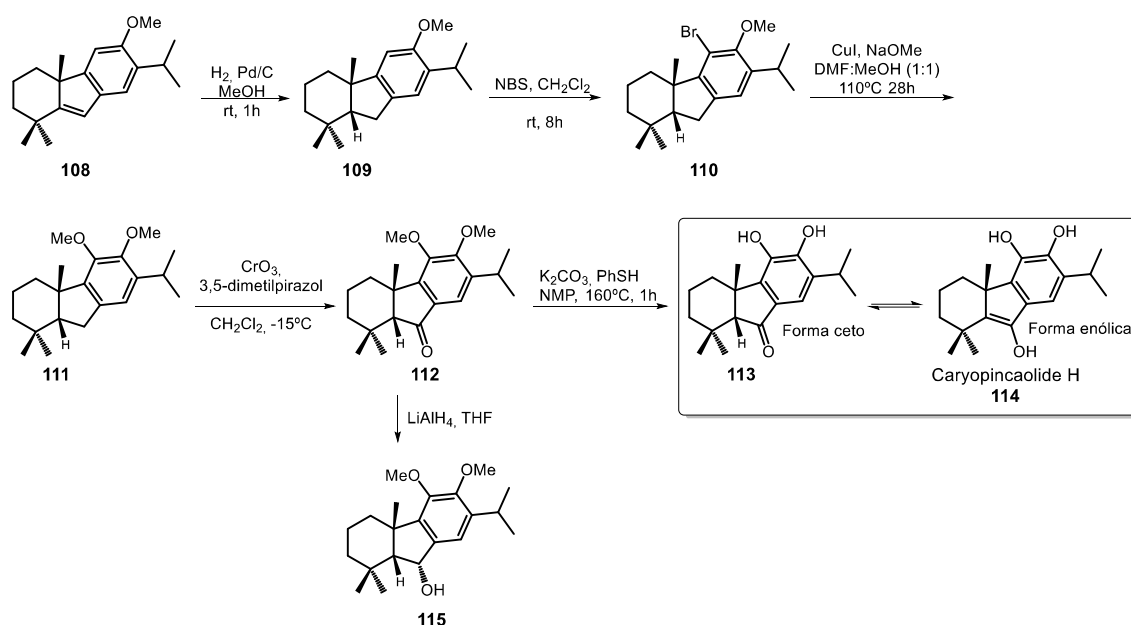
La conversión del compuesto **103** mediante una sencilla bromación permitió cristales que por rayos X confirmaron inequívocamente la estructura de **105** (y de **103**), y por tanto la regioselectividad de la reacción de ciclación.

Sobre la base de este interesante resultado probado por Bisai, se preparó el aril vinil carbinol **106**, se ciclo regioselectivamente hasta **108**.



Esquema 16.

Éste se hidrogenaba diastereoselectivamente hasta **109** y la bromación con NBS produce en alto rendimiento el bromuro de arilo **110**, que puede ser transformado en el catecol dimetil éter derivado **111**, mediante preparación del arilcuprato correspondiente y reacción de éste con metóxido sódico. La oxidación de **111** con el complejo de trióxido de cromo-3,5-dimetilpirazol oxida el anillo B (**112**). La desprotección de los metoxilos fenólicos rinde **113**, que es la forma ceto (equilibrio ceto-enólico) de **caryopincaolide H**.



Esquema 17. Síntesis de Caryopincaolide H (**113**)

Por otro lado, **112** se puede reducir con LiAlH₄ de forma totalmente diastereoselectiva hasta **115**, gracias a la menos impedida cara convexa de sustrato **112**.

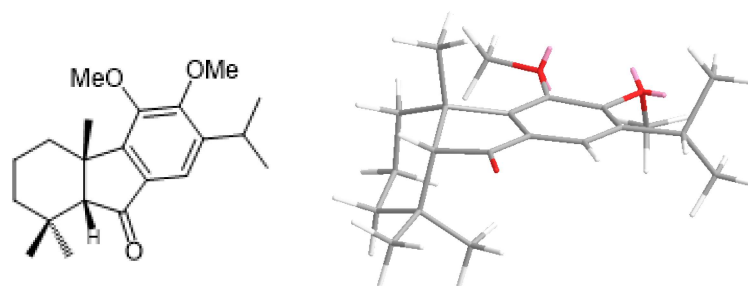
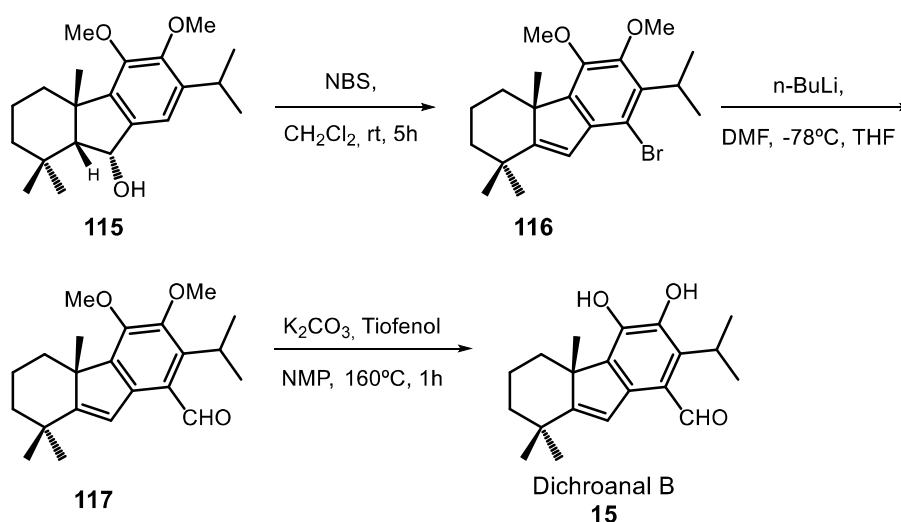


Figura 9. Cetona precursora **112** y su modelización con minimizado de energía (MM2)⁶

El alcohol bencílico **115** se trata con N-Bromosuccinimida produciéndose una bromación/deshidratación para rendir **116**. Finalmente se accede a **(±)-dichroanal B** en 2 pasos: formilación con *n*-BuLi y DMF y desmetilación en medio básico con tiofenol (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de Dicroanal B (**15**)

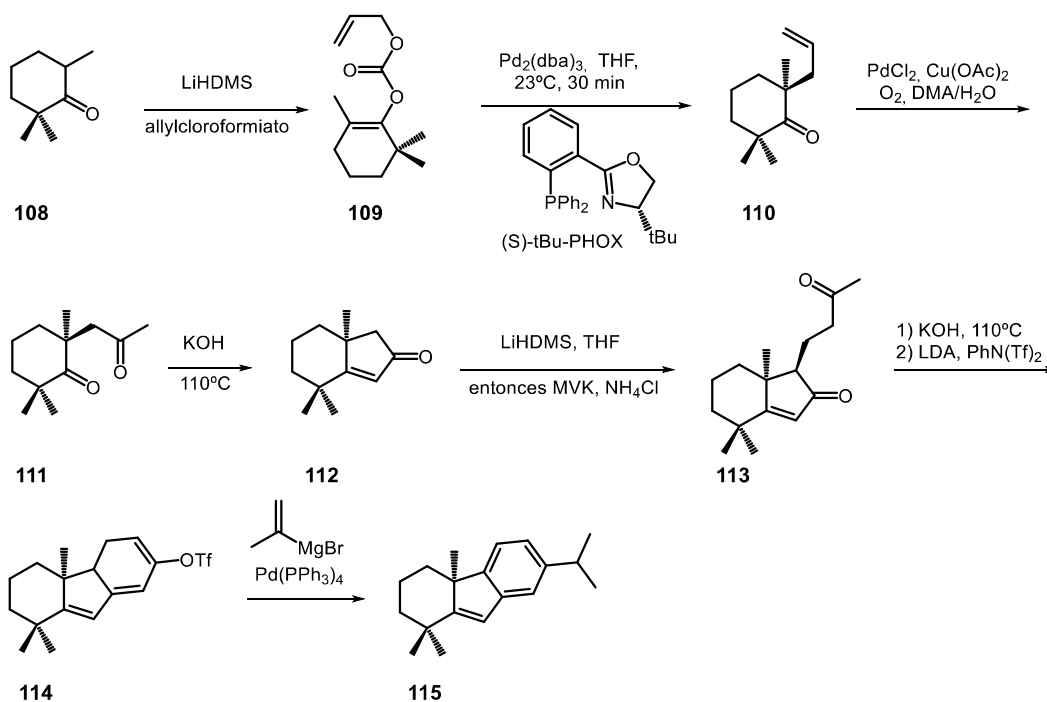
⁶ La minimización de la energía (MM2) de la cetona **112**, se realizó usando ChemBio 3D Ultra, Versión 12.0

8.2. Síntesis totales estereoselectivas de taiwaniaquinoides

La síntesis total de estos sistemas ha sido mayoritariamente abordada en la literatura por procedimientos muy eficientes, pero en raras ocasiones en forma enantioméricamente pura. No obstante, sí que se han reportado algunos casos interesantes. Hasta la fecha, la bibliografía solo recoge 5 aportaciones, a veces en forma de varios papers, en el que hay algún paso clave de la síntesis, en el que se utiliza un asistente, un sustrato o un catalizador quiral con el que se induce la reacción enantioselectiva buscada [Procter, 1998].

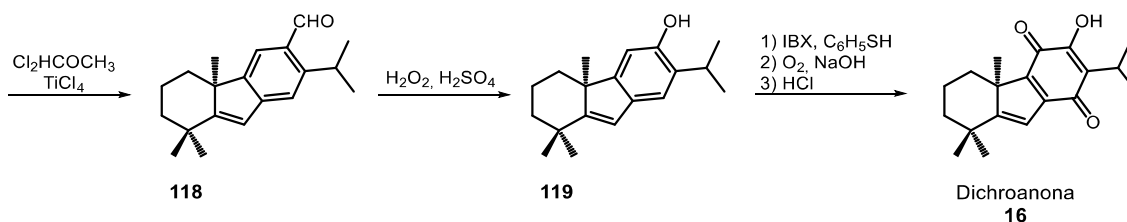
En 2006, Stoltz y McFadden [Stoltz, 2006] publicaron la primera síntesis total enantioselectiva de **(+)-dichroanona**. La síntesis (Esquemas 19a y b) parte de 2,2,6-trimetilciclohexanona **108**, que es enolizado con base, y dicho enol, atrapado con cloroformiato de alilo. Ese carbonato es tratado con un complejo organometálico de Pd(0) que promueve una alilación decarboxilativa enantioselectiva, que genera **110** con un C cuaternario asimétrico con un 99% de ee [Mohr y Stoltz, 2005]. Mediante oxidación de Wacker se transforma la olefina terminal en metil cetona [Smith, 1998]. La dicetona **111**, en medio básico promueve la condensación aldólica hacia **112**. Con base de amiduro y cetona de Michael (MVK)⁷ se forma la ceto-enona **113**, idónea para la anelación de Robinson que con base y un triflato rinde **114**, que por acoplamiento de Kumada [Frisch y Beller, 2005] con el bromuro de isopropenil magnesio y Pd(0) rinde el isopropilarilo **115**.

⁷ MVK: Metil vinil cetona ó 3-buten-2-ona.



Esquema 19a. Síntesis de (+)-Dichroanona (16)

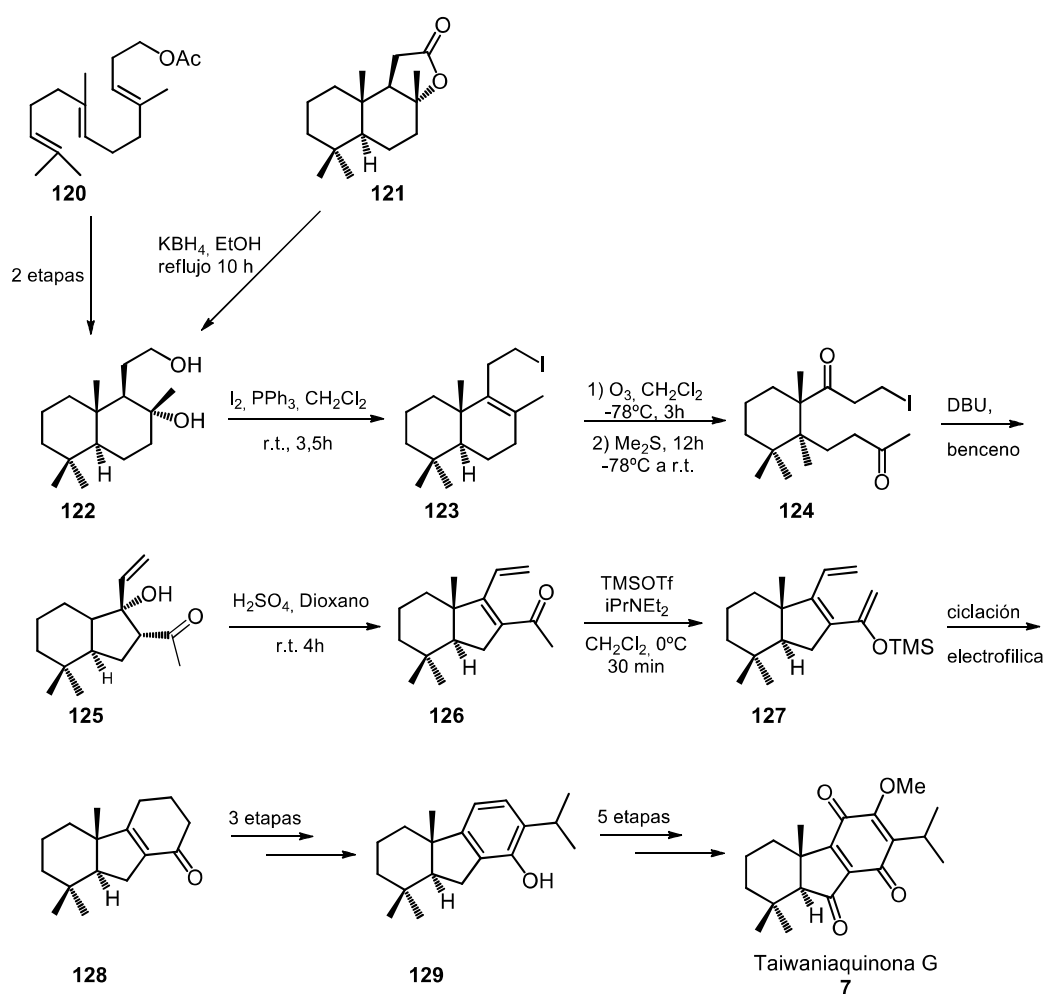
Finalmente, una formilación de aromáticos, seguido de condiciones de Baeyer-Villiger [Krow, 2004] generan el fenol **119**, que en un procedimiento ya visto de oxidación y quinolización, rinde **(+)-dichroanona 16**.



Esquema 19b. Síntesis de (+)-Dichroanona (16)

En 2009, el grupo del profesor Álvarez-Manzaneda de la Universidad de Granada, reportó la primera síntesis enantioespecífica de **(-)-taiwaniaquinona G** [Álvarez-Manzaneda, 2009b y 2009c]. Partiendo de acetato de homofarnesilo **120** o de (+)-esclareolida **121** (si partimos de 121, formalmente habría que considerarlo una semisíntesis) (Esquema 20), se puede llegar al diol **122**, que tratado con yodo y trifetil fosfina [Álvarez-Manzaneda, 2004] rinde el yoduro

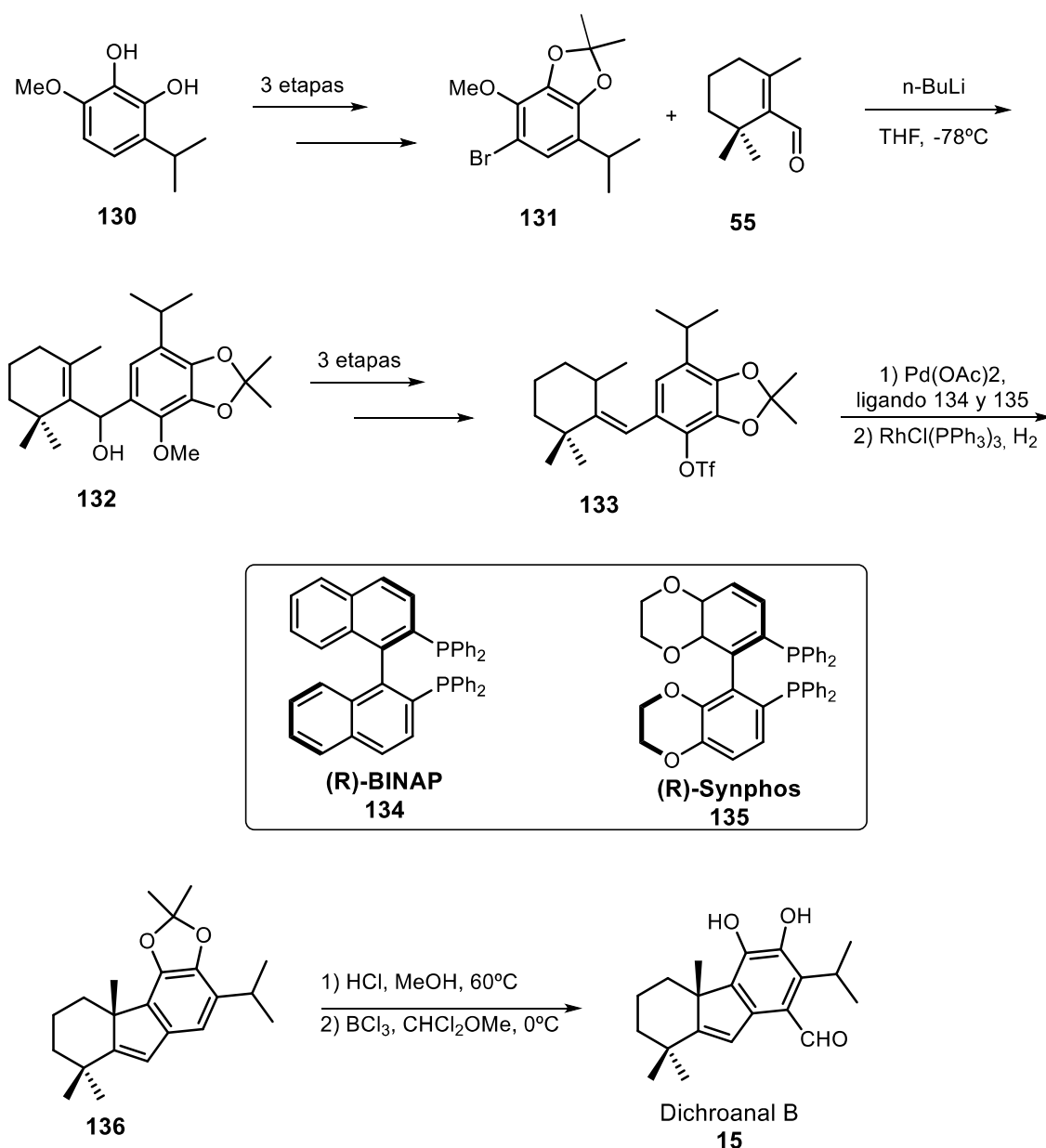
homoalílico **123**, que mediante oxonolisis reductiva produce la 1,6-dicetona **124**. La construcción del anillo B de ciclopentano, paso clave de la síntesis total de taiwaniaquinoides, se llevó a cabo por tratamiento de la dicetona **124** con DBU en benceno, formándose la β -hidroxicetona **125**. El tratamiento ácido de éste produce deshidratación hasta la dienona **126**. El tratamiento con base y triflato de trimetilsililo atrapa el sililenol derivado **127**. Seguidamente se culmina el carbotriciclo mediante electrociclación térmica hasta **128**. Lo siguiente son la alquilación, oxidación y quinolización habituales, hasta (-)-taiwaniaquinona **G** (**7**).



Esquema 20. Ciclación 6π térmica de Álvarez-Manzaneda 2009.

Los tres siguientes procedimientos reportados son de Node en 2010 [Node, 2010], Hartwig en 2011 [Liao y Harwig, 2011] y Stoltz en 2014 [Stoltz, 2014]

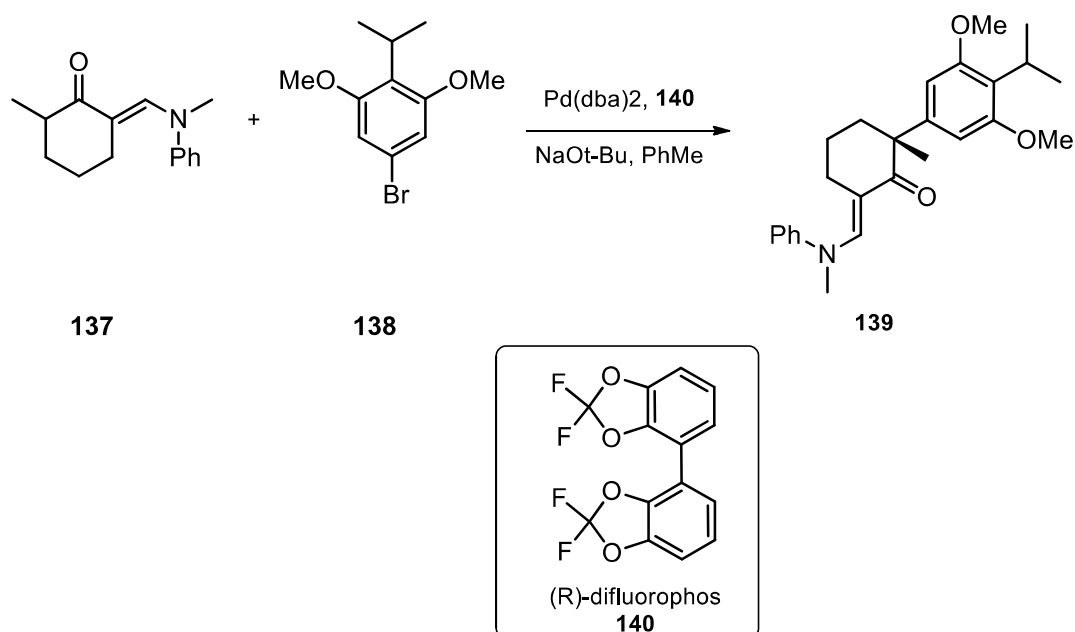
En 2010, el grupo del profesor Node de la Universidad de Kyoto, publica una síntesis asimétrica de **(-)-dichroanal B (15)**, **(-)-dichroanona (16)** y **taiwaniaquinona H (8)** recurriendo a reacción de Heck y en concreto un catalizador con ligandos quirales (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis asimétrica de Node por ciclación de Heck.

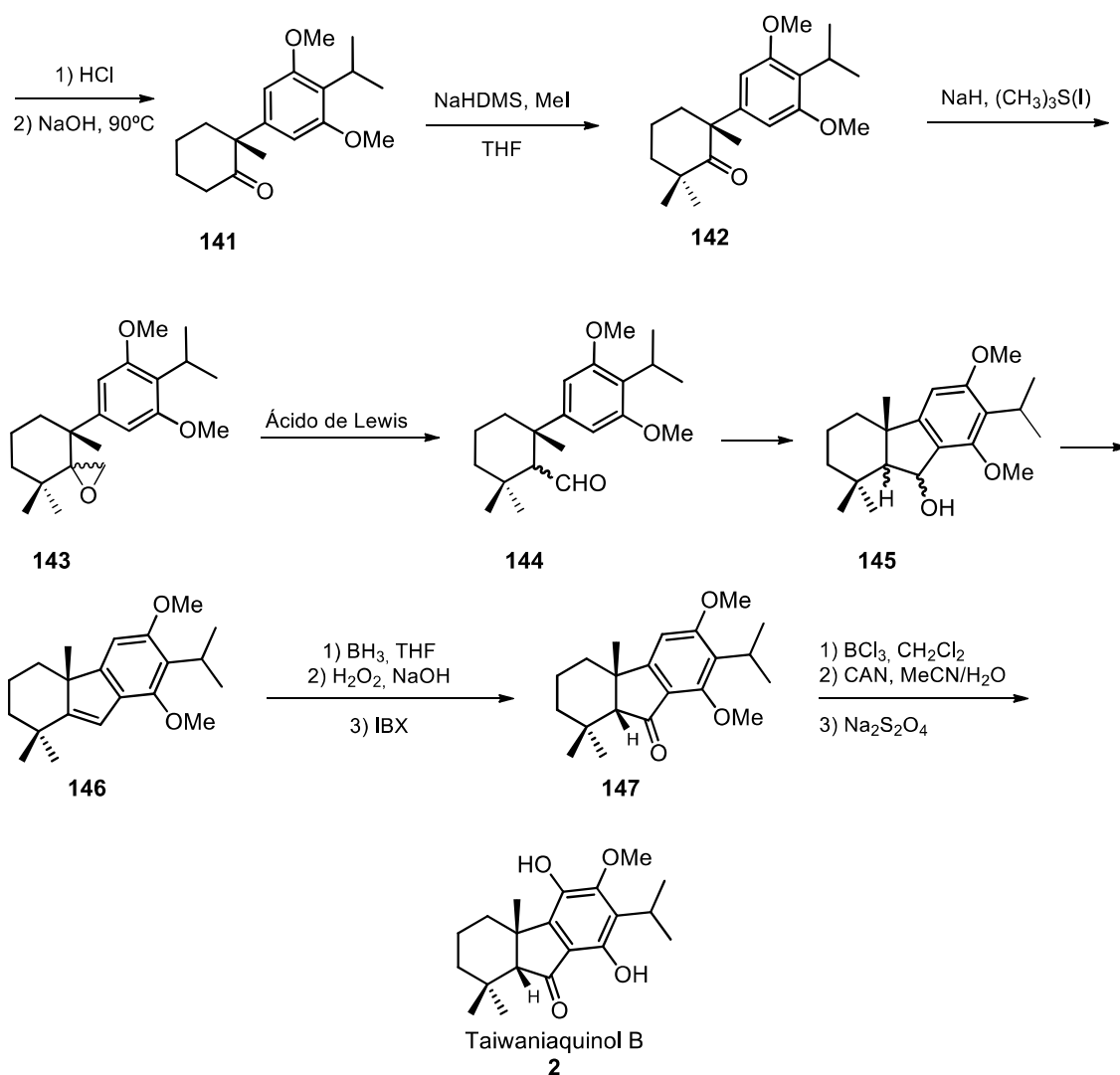
El triflato **133** (mezcla de *Z* y *E* isómeros) en presencia de acetato de Pd (II), (*R*)-BINAP **134** rinde **136** con ee del 77%. Incluso con (*R*)-Synphos **135** el exceso enantiomérico sube a 98%.

En 2011, el grupo del profesor Hartwig de la Universidad de Illinois, reportó una síntesis total de **(-)-taiwaniaquinol B (10)** haciendo uso de un catalizador quiral, el Pd(dba)₂ y (*R*)-Difluorophos al 10% molar, tal y como se muestra en los esquemas 22a y 22b.



Esquema 22a. Síntesis asimétrica de Hartwig .

La cetona **139** es ciclada en medio ácido hasta **141**. Seguidamente se dimetila con base y IMe hasta **142**. Una vez elaborado al completo el anillo A, se procede a preparar el anillo ciclo B de ciclo pentano. Se comienza por epoxidar el carbonilo, siguiendo la estrategia de Corey-Chaykovsky de iluros de azufre [Corey y Chaykovsky, 1964]. El opóxido **143**, se reagrupa al aldehído **144**, el cual da reacción de acilación de Friedel-Crafts con el aromático, quedando así formado el anillo B (**145**). Seguidamente se deshidrata el hidroxilo alcanzándose así el esqueleto de tetrahidrofluoreno, **146**.



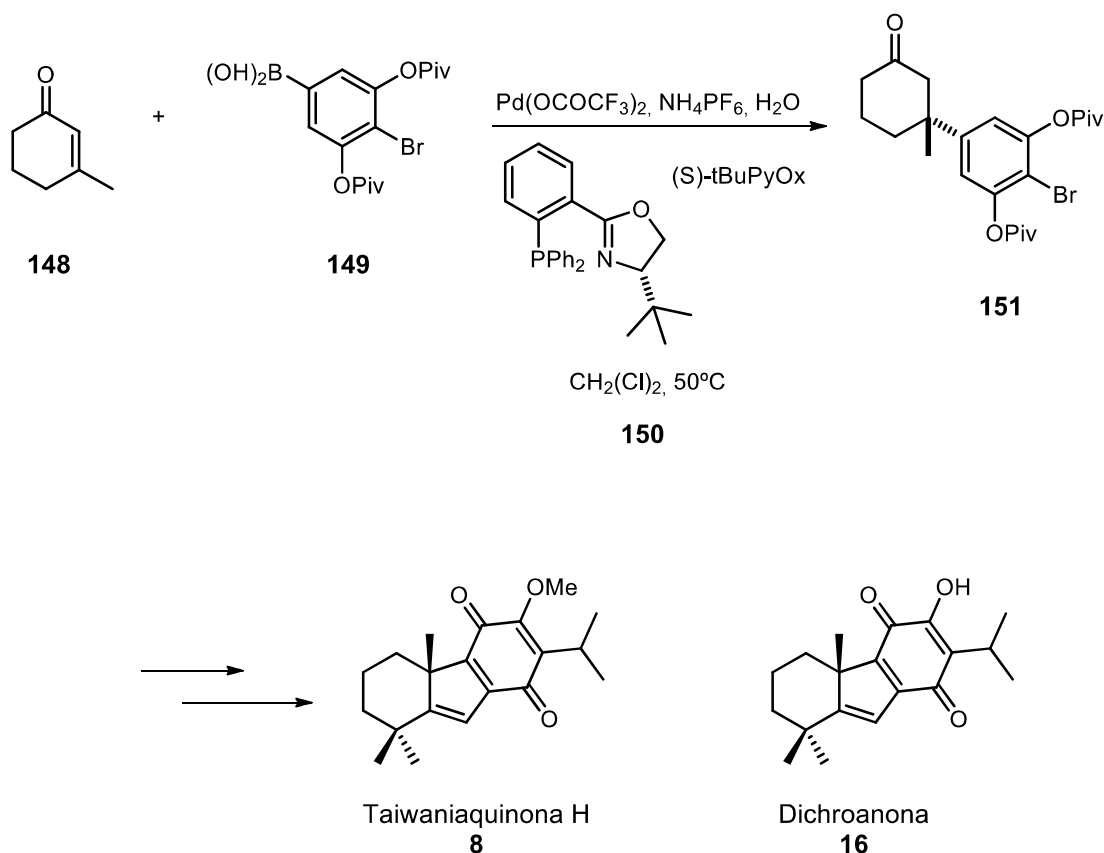
Esquema 22b. Continuación de la síntesis asimétrica de Hartwig.

Después, mediante hidroboración-oxidación seguido de tratamiento de IBX⁸, se obtiene **147**, que es primero demetilado con BBr₃ y oxidado con CAN⁹ hasta taiwaniaquinol B (**2**).

⁸ IBX: ácido 2-yodobenzoico. Se prepara vía reacción de Sandmeyer a partir de ácido antranílico. Se utiliza, como el reactivo de Dess-Martin Peryodinano, como un oxidante suave.

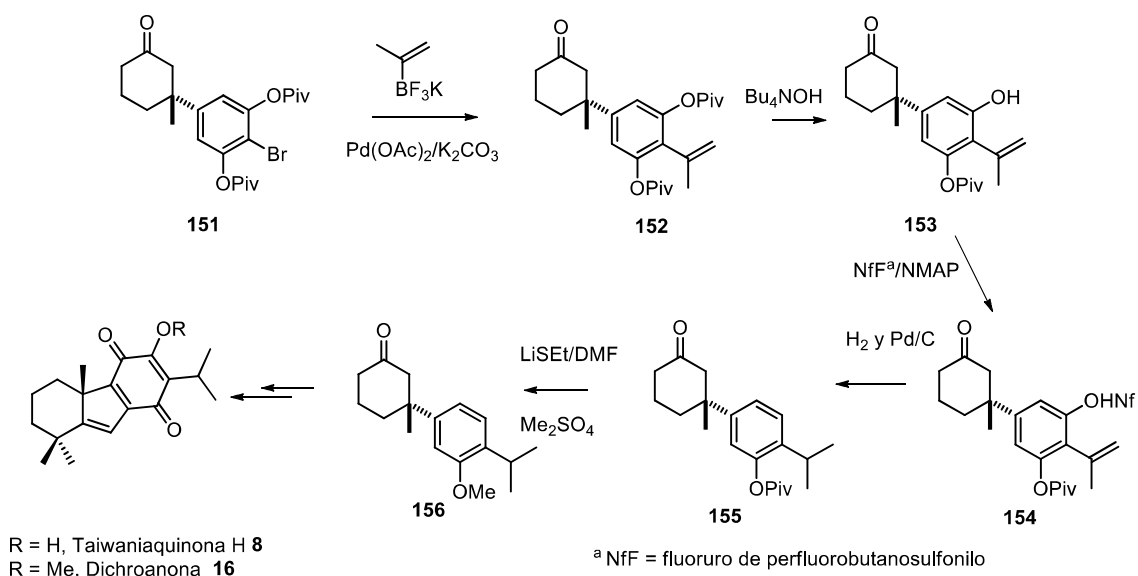
⁹ CAN: Nitrato de Cerio y Amonio, (NH₄)₂ Ce (NO₃)₆. Se prepara a partir de ácido nítrico y óxido de cerio (III). Es un agente oxidante muy útil para obtener quinonas a partir de catecoles e hidroquinonas.

En 2014 Stoltz y colaboradores [Shockley y Stoltz, 2014; Kikushima y Stoltz, 2011] reportaron una síntesis total enantioselectiva de **(+)-dichroanona (16)** y **(+)-taiwaniaquinona H (8)** a partir de 2 bromo resorcinol (Esquema 23a).



Esquema 23a. Síntesis enantioselectiva de . (+)-dichroanona (**16**) y (+)-taiwaniaquinona H (**8**) de Stoltz.

En realidad, la síntesis comienza a partir de un derivado ácido borónico de dicho bromoresorcinol, el compuesto **149**, que se preparó en 3 pasos con buen rendimiento (73%) a partir de 2-bromoresorcinol. El paso clave en esta síntesis es la preparación de **151** (con un 99% de ee), mediante adición Michael (adición conjugada) asimétrica catalizada por el complejo Pd (II)-(*S*)-*t*-butil PyOX (**150**), sobre 3-metilciclohex-2-en-1-ona.



Esquema 23b. Continuación de síntesis enantioselectiva de Stoltz.

En el esquema 23 b se observa como Stoltz preparó el intermedio clave **156**, a través de una isoprenilación con un organometálico siguiendo el protocolo de Suzuki-Miyaura desarrollado por Molander [Molander, 2002]. La sal de amonio ^{4a} libera el fenol **153**, y finalmente retirado por completo hasta **155**, lo cual nos permite ya formar el anillo B, después de intercambiar el grupo pivaloilo por metilo (**156**). Siguiendo los procedimientos ya descritos, llega finalmente a Taiwaniaquinona H **8** y Dichroanona **16**.

9. CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo proporcionar una descripción general sobre los taiwaniaquinoides, diterpenoides de esqueleto, abeo-abietano no trivial.

Se han presentado estos productos naturales, desde hace 26 años que el primer taiwaniaquinoides fue aislado de las raíces de *Salvia dichroantha* Stapf (Lamiaceae), hasta hoy que veinte abeo-abietanos se han reportado. Hemos discutido sobre su peculiar estructura, que ha fascinado a muchos químicos orgánicos en las últimas 2 décadas. Hemos profundizado en su origen vegetal y se ha discutido sobre su biogénesis, recogiendo las pocas aportaciones que hasta la fecha hay sobre rutas biosintéticas probadas. De hecho, el rol biológico que estos metabolitos secundarios cumplen en la planta es, aún a día de hoy, desconocido.

Aunque se informa de las actividades biológicas de sólo unos pocos taiwaniaquinoides, aún hay margen para extender mucho más estos estudios. Sería útil seleccionar muchos de estos productos y algunos más derivados sintéticos de los mismos, para aplicaciones terapéuticas.

La peculiar estructura de 4a-metiltetrahidrofluoreno ha estimulado el interés de numerosos químicos a desarrollar su síntesis, lo que ha arrojado una interesante variedad de enfoques sintéticos creativos y elegantes síntesis totales, donde han sido muy destacables las aportaciones de Majetich, Kawazoe, Chang, Node, Lin, Álvarez-Manzaneda, Benarjee, Bisai y Stoltz. Muchos métodos han sido usados y descritos, para construir el sistema tricíclico, aunque la estrategia de anulación de $A + C \rightarrow ABC$ es la más común. Merecen destacarse, en este sentido el procedimiento de Trauner de 2006, basado en la ciclación de Nazarov, la simplicidad y eficacia del procedimiento de Álvarez-Manzaneda de 2009.

Solo 11 de los 19 taiwaniaquinoides han sido sintetizados, 3 de ellos (**taiwaniaquinona D 4**, **Taiwaniaquinona G 7** y **taiwaniaquinol F 14**) solo han sido reportados 1 vez, recibiendo especial atención **taiwaniaquinona H 8**, **taiwaniaquinol B 10** y **dichroanona 16**. Todos los que presentan doble enlace entre C-5 y C-7 han sido sintetizados. Como es evidente, todos los

procedimientos de síntesis asimétrica reportados se centran en cómo han sido introducidos los sustituyentes en C-5 y C-7.

Dado que la actividad biológica es prometedora en algunos taiwaniaquinoides naturales aún no sintetizados y otros puramente sintéticos como el acetilado **33** y el halogenado **34**, aún hay confianza en que la síntesis química pueda aportar taiwaniaquinoides con potencial biológico significativo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. ÁLVAREZ-MANZANEDA, E.J.; CHAHBOUN, R.; CABRERA TORRES, E.; ÁLVAREZ, E.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R.; HAIDOUR, A.; RAMOS, J. (2004): "Triphenylphosphine–iodine: an efficient reagent for the regioselective dehydration of tertiary alcohols" *Tetrahedron Letters*, 45, pp. 4453-4455.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.04.058>
2. ÁLVAREZ-MANZANEDA, E.; CHAHBOUN, R.; CABRERA, E.; ÁLVAREZ, E.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R.; MENESS, R.; ES-SAMTI, H.; FERNÁNDEZ A. (2009a): "A Very Efficient Route toward the 4a-Methyltetrahydrofluorene Skeleton: Short Synthesis of (±)-Dichroanone and (±)-Taiwaniaquinone H" *J. Org. Chem.*, 74, 9, pp. 3384–3388.
<https://doi.org/10.1021/jo900153y>
3. ÁLVAREZ-MANZANEDA E.; CHAHBOUN R.; CABRERA, E.; ÁLVAREZ, E.; HAIDOUR, A.; RAMOS, J. M.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R.; HMAMOUCI, M.; ES-SAMTI, H. (2009b): "A thermal 6 π electrocyclization strategy towards taiwaniaquinoids. First enantiospecific synthesis of (–)-taiwaniaquinone G" *Chem. Commun.*, 592.
<https://doi.org/10.1039/B816812A>
4. ÁLVAREZ-MANZANEDA E.; CHAHBOUN R.; CABRERA, E.; ÁLVAREZ, E.; HAIDOUR, A.; RAMOS, J. M.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R.; CHARRAH, Y.; ES-SAMTI, H. (2009c): "An enantiospecific route towards taiwaniaquinoids. First synthesis of (–)-taiwaniaquinone H and (–)-dichroanone" *Org. Biomol. Chem.*, 7, 5146.
<https://doi.org/10.1039/B916209G>
5. ÁLVAREZ-MANZANEDA, E.; CHAHBOUN, R.; ÁLVAREZ, E.; TAPIA, R.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R. (2010): "Enantioselective total synthesis of cytotoxic taiwaniaquinones A and F" *Chem. Commun.*, 46 (48), pp. 9244–9246.
<https://doi.org/10.1039/C0CC03763J>
6. ÁLVAREZ-MANZANEDA, E.; TAPIA, R.; GUARDIA, J. J.; ÁLVAREZ, E.; HAIDÖUR, A.; RAMOS, J. M.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, R.;

- CHAHBOUN, R. (2012): "General access to taiwaniaquinoids based on a hypothetical abietane C7–C8 cleavage biogenetic pathway" *J. Org. Chem.*, 77 (1), pp. 573–584.
<https://doi.org/10.1021/jo202163y>
7. BANERJEE M.; MUKHOPADHYAY, R.; ACHARI, B.; BANERJEE, A. (2003): "First Total Synthesis of the 4a-Methyltetrahydrofluorene Diterpenoids (±)-Dichroanal B and (±)-Dichroanone" *Org. Lett.*, 5, 3931.
<https://doi.org/10.1021/ol035506b>
8. CANBULAT, M.; ÖZGUN, B. (2012): "3,5-Dimethylpyrazolium Chlorochromate(VI): An Efficient Reagent for Solvent-Free Oxidation of Organic Substrates" *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 42, 5, pp. 634-637.
<https://doi.org/10.1080/15533174.2011.614990>
9. CARRASCO E, ALVAREZ PJ, PRADOS J, MELGUIZO C, RAMA AR, ARÁNEGA A, RODRÍGUEZ-SERRANO F. (2014): "Cancer stem cells and their implication in breast cancer" *Eur J Clin Invest*, 44, pp. 678-687.
<https://doi.org/10.1111/eci.12276>
10. CHANG, C. I.; CHANG, J. Y.; KUO, C. C.; PAN, W. Y.; KUO, Y. H. (2005): "Four new 6-nor5(6→7)abeo-abietane type diterpenes and antitumoral cytotoxic diterpene constituents from the bark of *Taiwania cryptomerioides*" *Planta Med.*, 71, pp. 72–76.
<https://doi.org/10.1055/s-2005-837754>
11. CHANG, C. I.; CHIEN, S. C.; LEE, S. M.; KUO, Y. H. (2003): "Three Novel 5(6→7)Abeoabietane-Type Diterpenes from the Bark of *Taiwania cryptomerioides*" *Chem. Pharm. Bull.*, 51, pp. 1420-1422.
<https://doi.org/10.1002/chin.200419181>
12. CHENG, Y. S.; KUO, Y. H.; LIN, Y. T. (1967): "C35 Terpenoids from the Bark of *Calocedrus macrolepis* var. *formosana* with Activity against Human Cancer Cell Lines" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pp. 565-566.
<https://doi.org/10.1021/np0600550>
13. CLARAMUNT VALLESPÍ, R. M.; FARRÁN MORALES, M. DE LOS Á.; LÓPEZ GARCÍA, C.; PÉREZ TORRALBA, M.; SANTA MARÍA

- GUTIÉRREZ, M. D. (2013): Química Bioorgánica Y Productos Naturales; Editorial UNED. ISBN: 9788436266245.
14. COREY, E.J.; CHAYKOVSKY, M. (1965): "Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis" *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 6, pp. 1353-1364.
<https://doi.org/10.1021/ja01084a034>
15. DESS, D.B.; MARTIN, J.C. (1983): "Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones" *J. Org. Chem.*, 48, pp. 4155-4156.
<https://doi.org/10.1021/jo00170a070>
16. FILLION E.; FISHLOCK D. (2005): "Total Synthesis of (±)-Taiwaniaquinol B via a Domino Intramolecular Friedel-Crafts Acylation/Carbonyl α-tert-Alkylation Reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 13144.
<https://doi.org/10.1021/ja054447p>
17. FRISH, A.C.; BELLER, M. (2005): "Catalysts for Cross-Coupling Reactions with Non-activated Alkyl Halides" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, pp. 674-688.
<https://doi.org/10.1002/anie.200461432>
18. GEIWIZ, J.; HASLINGER, E. (1995): "Stereoselective Partial Synthesis of (+)-Psiferic Acid" *Helv. Chim. Acta*, 78, 818.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19950780404>
19. GUARDIA J.J., TAPIA R.; MAHDJOUR S.; RODRIGUEZ-SERRANO F.; MUT-SALUD N., CHAHBOUN R.; ÁLVAREZ-MANZANEDA E. (2017): "Antiproliferative Activity of Natural Taiwaniaquinoids and Related Compounds" *J. Nat. Prod.*, 80, 2, pp. 308–318.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00700>
20. HAYASHI, K.; TANIMOTO, H.; ZHANG, H.; MORIMOTO, T.; NISHIYAMA, Y.; KAKIUCHI, K. (2012): "Efficient Synthesis of α,β-Unsaturated Alkylimines Performed with Allyl Cations and Azides: Application to the Synthesis of an Ant Venom Alkaloid" *Org. Lett.*, 14, 22, pp. 5728-5731.
<https://doi.org/10.1021/ol302608q>

21. HECK, R. F.; NOLLEY, JR., J. P. (1972): "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides" *J. Org. Chem.* 37 (14): pp. 2320-2322.
<https://doi.org/10.1021/jo00979a024>
22. HEDDEN P.; SPONSEL V. (2015): "A century of Gibberellin Research" *J. Plant Growth Regul.* 34, pp. 740-760.
<https://doi.org/10.1007/s00344-015-9546-1>
23. HERETSCH, P.; RABE, S.; GIANNIS A. (2010): "A Biomimetic Approach to C-nor-D-homo-Steroids" *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 29, pp. 9968–9969.
<https://doi.org/10.1021/ja103152k>
24. JANA, C. K.; SCOPELLITI, R.; GADEMANN, K. (2010): "A Synthetic Entry into the Taiwaniquinoids Based on a Biogenetic Hypothesis: Total Synthesis of (–)-Taiwaniquinone H." *Chem. Eur. J.*, 16 (26), pp. 7692-7695.
<https://doi.org/10.1002/chem.201001085>
25. JIMENEZ RODRÍGUEZ, F. (2017): *Estrategías hacia la síntesis de compuestos con esqueleto benzofluoreno y nueva metodología de preparación de derivados α -acetoxicarbonílicos*. Tesis doctoral Universidad de Granada. ISBN: 9788491633914
<http://hdl.handle.net/10481/47835>
26. KAKDE, B. N.; DE, S.; DEY, D.; BISAI, A. (2013): "Metal triflate-catalyzed cyclization of arylvinylcarbinols: formal synthesis of (±)-dichroanone and (±)-taiwaniquinone H" *RSC Adv.*, 3, 8176.
<https://doi.org/10.1039/C3RA41497C>
27. KAKDE, B. N.; KUMARI, P.; BISAI, A. (2015): "Total Synthesis of (±)-Taiwaniquinol F and Related Taiwaniquinoids" *J. Org. Chem.*, 80, 9889.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01345>
28. KAKDE, B. N.; PARIDA, A.; KUMAR, N.; MOURYA, A.; BISAI, A. (2016b): "FeCl₃-Catalyzed Highly Efficient Nazarov Type Cyclization of Arylvinylcarbinols: Total Synthesis of (±)-Dichroanal B and Related Taiwaniquinoids†" *ChemistrySelect*, 1, 3357.
<https://doi.org/10.1002/slct.201600890>

29. KAKDE, B. N.; PARIDA, A.; KUMARI, P.; BISAI, A. (2016a): "Total syntheses of (±)-taiwaniaquinol D and (±)-taiwaniaquinone D via a key Lewis acid-catalyzed Nazarov type cyclization" *Tetrahedron Lett.*, 57, 3179.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.030>
30. KIKUSHIMA, K.; HOLDER, J.C.; GATTI, M.; SOLTZ, B.M. (2011): "Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered β -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters" *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 18, pp. 6902-6905.
<https://doi.org/10.1021/ja200664x>
31. KIRMSE, W. (2002): "100 Years of the Wolff Rearrangement". *Eur. J. Org. Chem.*, 14, pp. 2193-2256.
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200207\)2002:14<2193::AID-EJOC2193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200207)2002:14<2193::AID-EJOC2193>3.0.CO;2-D)
32. KROW, G.R. (1993): "Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones and Aldehydes" *Organic Reactions, Inc.*, 43.
<https://doi.org/10.1002/0471264180.or043.03>
33. KUO, Y. H.; CHANG, C. I.; LEE, C. K. (2000): "Six Podocarpane-Type Trinorditerpenes from the Bark of *Taiwania cryptomerioides*" *Chem. Pharm. Bull.*, 48, pp. 597-599.
<https://doi.org/10.1248/cpb.48.597>
34. KUO, Y. H.; CHIEN, S. C. (2001): "Quinone-type Podocarpanes from the Bark of *Taiwania cryptomerioides*" *Chem. Pharm. Bull.*, 49, pp. 1033-1035.
<https://doi.org/10.1248/cpb.49.1033>
35. KUO, Y. H.; SHIH, J. S.; LIN, Y. T.; LIN, Y. T. J. (1979): "6 β -Acetoxy-7 α -Hydroxyroyleanone, A New Compound from *Taiwania Cryptomerioides* Hayata" *Chin. Chem. Soc.*, 26, pp. 71-73.
<https://doi.org/10.1002/jccs.197900014>
36. LI, S.; CHIU, P. (2008): "Acid-promoted sequential cationic cyclizations for the synthesis of (±)-taiwaniaquinol B" *Tetrahedron Lett.*, 49, 1741.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.084>

37. LIANG G.; Y. XU; SEIPLE I. B.; TRAUNER D.; (2006): "Synthesis of Taiwaniquinoids via Nazarov Triflation" *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 11022.
<https://doi.org/10.1021/ja062505g>
38. LIAO, X.; STANLEY, L. M.; HARTWIG, J. F. (2011): "Enantioselective Total Syntheses of (–)-Taiwaniquinone H and (–)-Taiwaniquinol B by Iridium-Catalyzed Borylation and Palladium-Catalyzed Asymmetric α -Arylation" *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 2088.
<https://doi.org/10.1021/ja110215b>
39. LIN, W. H.; FANG, J. M.; CHENG, Y. S. (1995): "Uncommon diterpenes with the skeleton of six-five-six fused-rings from Taiwan cryptomerioides" *Phytochemistry*, 40, pp. 871–873.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00358-E](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00358-E)
40. LIN, W. H.; FANG, J. M.; CHENG, Y. S. (1996): "Diterpenes and related cycloadducts from *Taiwania cryptomerioides*" *Phytochemistry*, 42, pp. 657-1663.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(96\)00198-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(96)00198-7)
41. LIN, Y. T.; CHENG, Y. S.; KUO, Y. H. (1968): "Extractive components from the wood of taiwania cryptomerioides hayata: a new sesquiterpene keto alcohol, cadinane-3-ene-9 α -ol-2-one" *Tetrahedron Lett.*, pp. 3881-3882.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)72355-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)72355-0)
42. LUBERT L. STRYER, L.L., BERG, J.M., TYMOCZKO, J.L. (2014): *Bioquímica; Editorial Reverte*. ISBN:9788429176025
43. MANCUSO, A.J.; BROWNFAIN, D.S.; SWERN, D. (1979): "Structure of the dimethyl sulfoxide-oxalyl chloride reaction product. Oxidation of heteroaromatic and diverse alcohols to carbonyl compounds" *J. Org. Chem.*, 44, 23, pp. 4148-4150.
<https://doi.org/10.1021/jo01337a028>
44. MANDER, L. N. (2003): "Twenty years of gibberellin research" *Nat. Prod. Rep.*, 20, pp. 49–69. KAWAZOE, K.; YAMAMOTO, M.; TAKAISHI, Y.; HONDA, G.; FUJITA, T.; SESIK, E.; YESILADA, E. (1999): "Rearranged abietane-type diterpenes from *Salvia dichroantha*" *Phytochemistry*, 50, pp. 493-497.
<https://doi.org/10.1039/B007744P>

45. MCFADDEN, R. M.; STOLTZ, B. M. J. (2006): "The Catalytic Enantioselective, Protecting Group-Free Total Synthesis of (+)-Dichroanone" *Am. Chem. Soc.*, 128, 7738.
<https://doi.org/10.1021/ja061853f>
46. MCNAB, H. (1978): "Meldrum's acid" *Chem. Soc. Rev.*, 3, 345-358.
<https://doi.org/10.1039/CS9780700345>
47. MINAMI, T.; IWAMOTO, M.; OHTSU, H.; OHISHI, H.; TANAKA, R.; YOSHITAKE, A. (2002): "Aromatase Inhibitory Activities of Standishinal and the Diterpenoids from the Bark of *Thuja standishii*" *Planta Med.* 68(8), 742-745.
<https://doi.org/10.1055/s-2002-33787>
48. MOHR, J.T.; BEHENNA, D.C.; HARNED, A.M.; SOLTZ, B.M. (2005): "Deracemization of Quaternary Stereocenters by Pd-Catalyzed Enantioconvergent Decarboxylative Allylation of Racemic β -Ketoesters†" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, pp. 6924-6927.
<https://doi.org/10.1002/anie.200502018>
49. MOLANDER, G.A.; RIVERO, M.R. (2002): "Suzuki cross-coupling reactions of potassium alkenyltrifluoroborates" *Org. Lett.*, 4, p. 107.
<https://doi.org/10.1021/ol0169729>
50. MUÑOZ LÓPEZ DE BUSTAMANTE, F. (2002): "*Plantas Medicinales y Aromáticas. Estudio, cultivo y procesado*" Editorial Mundi-Prensa. ISBN:9788471146243
51. NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, E. (1996): *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, (1ª edición). Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany. ISBN: 978-3527292844
52. NODE, M.; OZEKI, M.; PLANAS, L.; NAKANO, M.; TAKITA, H.; MORI, D.; TAMATANI, S.; KAJIMATO, T. O. (2010): "Efficient Asymmetric Synthesis of abeo-Abietane-Type Diterpenoids by Using the Intramolecular Heck Reaction" *J. Org. Chem.*, 75, 190.
<https://doi.org/10.1021/jo901972b>
53. OHTSU, H.; IWAMOTO, M.; OHISHI, H.; MATSUNAGA, S.; TANAKA, R. (1999): "Standishinal, a novel carbon skeletal diterpene from the bark of *Thuja standishii* (Gord.) Carr" *Tetrahedron Lett.*, 40, 6419-6422.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01191-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01191-0)

54. OSBORN, J.A.; JARDINE F.H.; YOUNG J.F.; WILKINSON G. (1966): "The preparation and properties of tris(triphenylphosphine) halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives" *J. Chem. Soc.*, 1711-1732.
<https://doi.org/10.1039/J19660001711>
55. PLANAS, L.; MOGI, M.; HIROFUMI, T.; KAJIMATO, T.; NODE, M. O. (2006): "Efficient Route to 4a-Methyltetrahydrofluorenes: A Total Synthesis of (±)-Dichroanal B via Intramolecular Heck Reaction" *J. Org. Chem.*, 71, 2896.
<https://doi.org/10.1021/jo052454q>
56. Procter, G. (1998): "*Stereoselectivity in Organic Synthesis*" Ed. Oxford University Press. ISBN: 9780198559573
57. SANTELLI-ROUVIER, C., SANTELLI, M. (1983): "The Nazarov Cyclization", *Synthesis*, 6, 429-442.
<https://doi.org/10.1055%2Fs-1983-30367>
58. SHIMKUS, J. M.; MAJETICH, G. (2010): "The Taiwaniaquinoids: A Review†‡" *J. Nat. Prod.*, 73 (2), 284-298.
<https://doi.org/10.1021/np9004695>
59. SHOCKLEY, S. E.; HOLDER, J. C.; STOLTZ, B. M. (2014): "A Catalytic, Enantioselective Formal Synthesis of (+)-Dichroanone and (+)-Taiwaniaquinone H" *Org. Lett.*, 16, 6362.
<https://doi.org/10.1021/ol5031537>
60. SMITH III, A.B.; SIN CHO, Y.; FRIESTAD, G.K. (1998): "Convenient wacker oxidations with substoichiometric cupric acetate" *Tetrahedron Letters*, 39, 48, pp. 8765-8768.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01992-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01992-3)
61. SU, W. C.; FANG, J. M.; CHENG, Y. S. (1993): "Hexacarboyclic triterpenes from leaves of *Cryptomeria japonica*" *Phytochemistry*, 34, 779-782.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(93\)85358-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(93)85358-X)
62. TAIZ, L.; ZEIGER, E. (2006): "Secondary Metabolites and Plant Defense" *Plant Physiology*; Sinauer Associates, Inc., pp. 283-308. ISBN: 9781402042805

63. TANAKA, R.; OHTSU, H.; IWAMOTO, M.; MINAMI, T.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; MATSUNAGA, S.; YOSHITAKA, A. (2000): "Anti-tumor Promoting Diterpenes from the Stem Bark of *Thuja standishii* (Cupressaceae)". *Elsevier*, 161, 165-170.
[https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00099-2)
64. THOMMEN, C.; JANA, C. K.; NEUBURGER, M.; GADEMANN, K. (2013): "Syntheses of Taiwaniaquinone F and Taiwaniaquinol A via an Unusual Remote C–H Functionalization" *Org. Lett.*, 15, 1390.
<https://doi.org/10.1021/ol4003652>
65. YAN, X.; HU, X. (2014): "Protecting-Group-Free Synthesis of Taiwaniaquinone H Using a One-Pot Thermal Ring Expansion/4 π -Electrocyclization Strategy" *J. Org. Chem*, 79, 5282.
<https://doi.org/10.1021/jo5008652>