

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS SINTETICOS EN
METABOLITOS NORDITERPENICOS

JAVIER CARLOS ARANDA MAYO

INGENIERO QUIMICO

1979



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AS TESIS 1979.
AÑO M. t. 22
FECHA _____
PAGO _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE	DRA. MARTHA ALBORES VELASCO
VOCAL	DRA. GLORIA PEREZ CENDEJAS
SECRETARIO	DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES
1er. SUPLENTE	DR. VICTOR MANUEL CORONADO BRAVO
2o. SUPLENTE	PROF. SARA OBREGON ROMO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES (DES)
FACULTAD DE QUIMICA (UNAM)

SUSTENTANTE: JAVIER C. ARANDA MAYO

ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES

A mis padres...

con todo el amor, cariño y gratitud

de lo que son infinitamente merecedores.

A mis queridas hermanas...

Ma. de Lourdes

Diana Graciela

Liliana Eugenia

A mis amigos

A mis familiares

A mis profesores

A mi estimado profesor...

Dr. Ignacio H. Sánchez

por su colaboración, enseñanzas y atenciones.

A la Facultad de Química

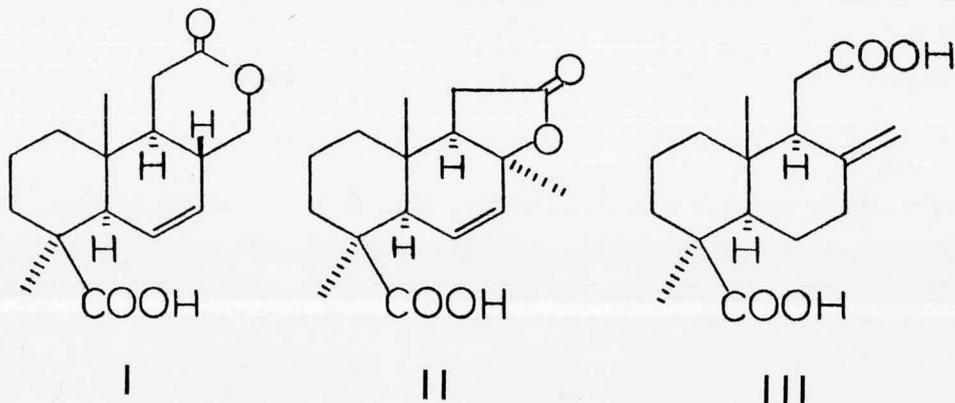
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. DISCUSION
- III. PARTE EXPERIMENTAL
- IV. CONCLUSIONES
- V. BIBLIOGRAFIA

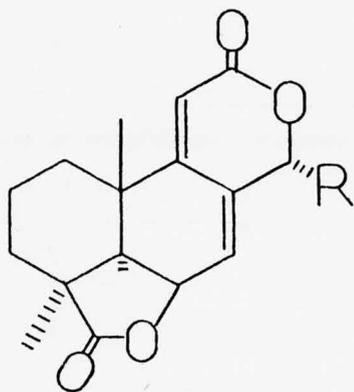
I. INTRODUCCION

En el año de 1974 los investigadores japoneses Sato y Kakisawa¹, aislaron tres nuevos tetranorditerpenos de una mutante del hongo Acrostalagmus, conocida como NRRL-3481. A dichos metabolitos, denominados ácidos acrostalídico (I), isoacrostalídico (II) y acrostálico (III), les fueron asignadas las siguientes estructuras, basándose en sus propiedades espectroscópicas.



Los nuevos metabolitos, así como la lactona (IV), la cual ya era conocida², fueron aislados de un cultivo de Acrostalagmus preparado mediante la inoculación de un medio estéril de melaza, glucosa y bactopectona, con fragmentos de esporas de la mutante NRRL-3481. Cuando la actividad alcanzó un máximo, la masa fue separada, ajustando el pH a un valor de 2. Posterior extracción de la capa acuosa con acetato de etilo produjo un residuo aceitoso, cuya cromatografía en columna permitió el aislamiento de la lactona (IV), el lactol (V) y el hidroxiaácido (VI)³. Me-

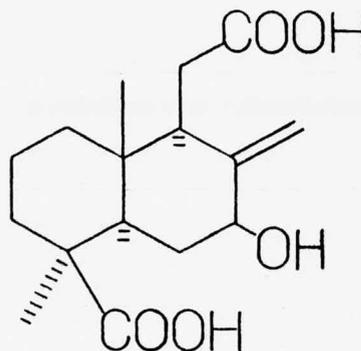
diante una segunda purificación cromatográfica del residuo de la primera columna, se aislaron los tres nuevos metabolitos⁴ que constituyen el tema de esta tesis.



IV, R = OMe

V, R = OH

VII, R = H



VI

El metabolito fungicida LL-Z1271 α (IV), posee una estructura similar a la de ciertas norditerpenbislactonas del género *Podocarpus*, como son las inumakilactonas^{5,11}, las nagilactonas^{6,8,12} y las podolactonas^{7,8-12} que son inhibitorias del crecimiento celular vegetal.

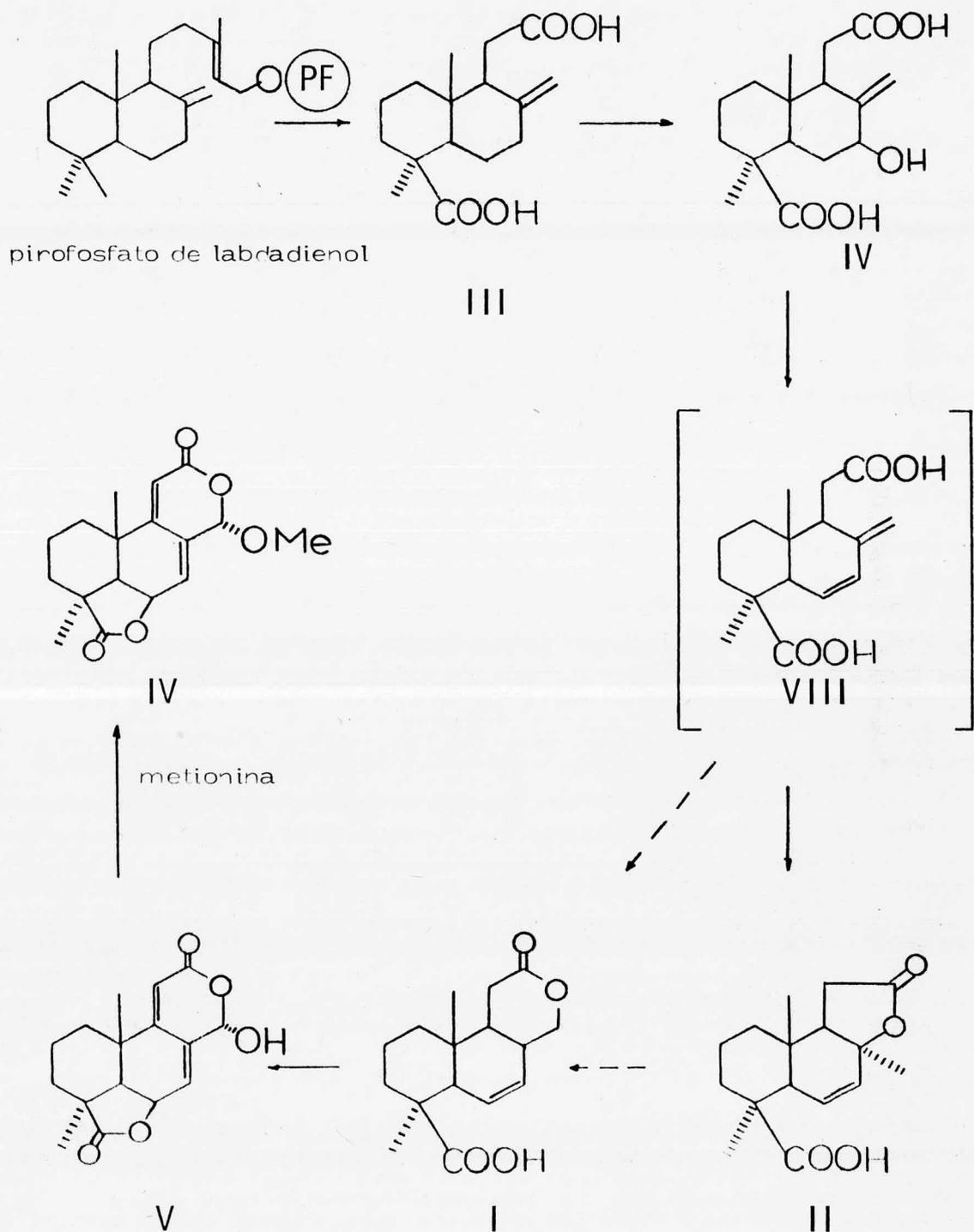
Esta semejanza estructural ocasiona que la lactona (IV) - también presente una alta actividad inhibitoria del crecimiento, principalmente en secciones de coleoplilo de avena^{13,14}. Se ha encontrado que aún otros derivados de la misma poseen también esta propiedad, como en el caso de la lactona (VII), la cual -

causa una marcada inhibición del crecimiento a concentraciones de 1 p.p.m. Esta actividad es comparable a la de la nagilactona F, que es la que presenta la mayor actividad dentro de la serie de las bislactonas del género *Podocarpus*¹⁵.

Aún más, es posible suponer que los metabolitos (I), (II) y (III), se encuentran situados en la ruta biosintética de la lactona (IV), partiendo de un precursor diterpenoide¹³ tal como el labdadienol. Dicha secuencia está indicada en el Esquema I, donde la presencia del compuesto (VIII) se infiere en vista de la coexistencia de las lactonas insaturadas (I) y (II).

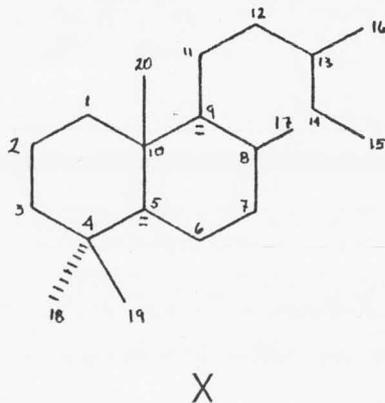
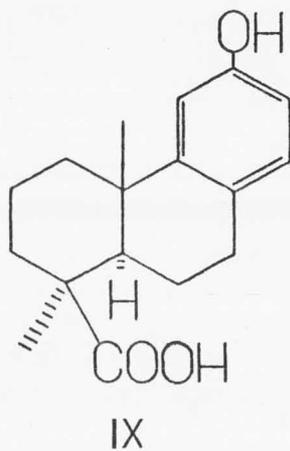
Desde otro punto de vista, estos compuestos pudieran ser utilizados como intermediarios valiosos en la síntesis total de las lactonas (IV), (V) y (VII), mediante una secuencia de reacciones aparentemente sencilla, químicamente hablando. Cabe mencionar el hecho de que la preparación de dichos compuestos no se encuentra descrita aún en la literatura química actual.

El presente estudio consiste en la obtención de los dihidro derivados de tales metabolitos, mediante la utilización de una materia prima adecuada como el ácido podocárpico (IX)^{16,17}, ya que este presenta todas las características requeridas por sus anillos A y B. La numeración empleada en esta tesis está -



ESQUEMA I. Ruta sugerida para la biosíntesis de la lactona (IV).

basada en el sistema propuesto en 1968¹⁸ para el esqueleto del labdano (X).

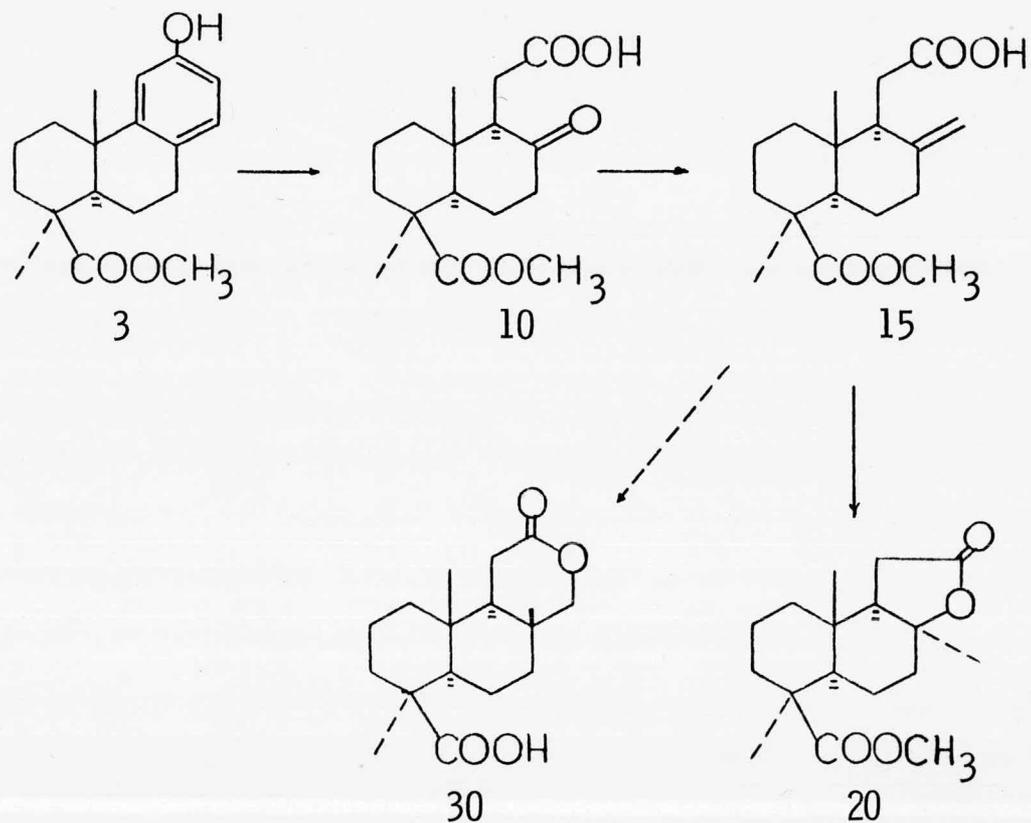


I I. DISCUSION

El esquema general de la síntesis descrita en esta tesis, se basa en una degradación oxidativa del podocarpato de metilo (3) mediante una ozonólisis que, seguida de una hidrogenación, proporciona el valioso ceto ácido (10), el cual es transformado vía una reacción de Reformatsky con descarboxilación subsecuente en el acrostatato de metilo (15). Este último puede ser ciclizado, mediante las manipulaciones necesarias, para formar los anillos de γ - y δ -lactona característicos de los metabolitos estudiados. Tal diagrama sintético se encuentra indicado en el Esquema 2.

Aunque los tres nuevos metabolitos poseen un carboxilo -C-19, al igual que el ácido podocárpico (2), éste no se utilizó directamente, porque la presencia de dicho grupo ácido en todos los compuestos que actúan como intermediarios, dificultaría la purificación en cada paso de la síntesis.

Se ha citado en la literatura que el grupo éster metílico en la posición C-19, en compuestos que poseen los anillos A y B - semejantes a la estructura del ácido podocárpico (2), tiene una baja reactividad, debida en parte al gran impedimento estérico

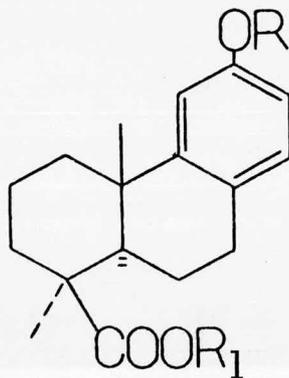


ESQUEMA 2. Diagrama general de la síntesis propuesta.

ocasionado por el metilo en posición 1,3 diaxial¹⁹. Sin embargo, esta situación estérica puede ser aprovechada para llevar a cabo reacciones en las que un éster normal si sería atacado.

En la preparación del podocarpato de metilo (3) se utilizó, al inicio de los estudios, el 0-metil podocarpato de metilo (1), y más adelante se empleó el ácido podocárpico (2), que es un producto más asequible y barato.

El 0-metil podocarpato de metilo (1), disuelto en diclorometano seco, se sometió inicialmente a una hidrólisis con tribromuro de boro²⁰ a 0°, obteniéndose así el podocarpato de metilo - (3) como un sólido cristalino, en un rendimiento del 98%. La recristalización de etanol nos condujo a la muestra analítica en forma de prismas incoloros, con punto de fusión (p.f.) de 208-210°, siendo el reportado²¹ de 208°.



1, R = R₁ = CH₃

2, R = R₁ = H

3, R = H, R₁ = CH₃

El espectro de infrarrojo (I.R.)²² del podocarpato de metilo (3), muestra claramente dos bandas debidas al hidroxilo asociado de tipo fenólico, una en 3395 y la otra en 3200 cm⁻¹.

En su espectro de resonancia magnética de protón (r.m.p.)²³ se observa que el singulete que correspondía al metoxilo aromático, definido en δ 3.67 para el 0-metil podocarpato de metilo ---

(1) usado como materia prima, ha desaparecido. Aún más, hay un singulete que integra para un protón y que corresponde al protón del hidroxilo aromático en 8.50 p.p.m.

Alternativamente, el podocarpato de metilo (3) fue obtenido también por esterificación del ácido podocárpico (2). Con este propósito se ensayaron tres posibilidades, en la primera se usó como agente metilante el sulfato de dimetilo, en una solución hidroalcohólica de sosa, lográndose un rendimiento del 78%. En la segunda prueba, se utilizó diazometano en solución etérea, obteniéndose una mezcla de materia prima y producto esterificado. En la tercera y última, se probó también el sulfato de dimetilo, pero esta vez se usó acetona como solvente y en lugar de sosa, carbonato de potasio anhidro, consiguiéndose de esta manera aumentar el rendimiento a 94%.

Aunque en la segunda posibilidad el uso del diazometano ofrece una buena perspectiva en cuanto al aumento en el rendimiento, se evitó su uso por la necesidad de una manipulación sumamente cuidadosa y su alta peligrosidad, además de que podría dar como subproducto el 0-metil podocarpato de metilo (1), no deseado.

El experimento de ozonólisis del podocarpato de metilo (3) fue conducido en una mezcla de diclorometano y metanol (1:1) a

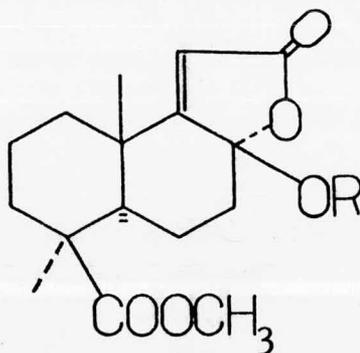
-78°. La separación directa, mediante la evaporación cuidadosa de los materiales volátiles, dió como resultado el aislamiento de un material cristalino, que por recristalización produjo, en 68% de rendimiento, la lactona hidroperóxido que tiene asignada la estructura (4) y cuyo p.f. es de 181-183°.

Así, en el I.R., (4) muestra la absorción típica para un grupo hidroxilo a 3230 y para una lactona insaturada de 5 miembros, tensionada, a 1765 y 1640 cm^{-1} . Hubo también una banda de absorción a 860 cm^{-1} que se considera característica del estiramiento de la unión O-O de un peróxido; aparece además la banda correspondiente a la frecuencia de vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster, alrededor de 1715 cm^{-1} , valor que casi no cambia para todos los compuestos que se presentan en esta tesis, y que presentan dicho grupo.

En el espectro de r.m.p. de (4) aparece un singulete afilado en δ 5.73, asignado al protón vinílico, que muestra la naturaleza trisustituída de la doble ligadura conjugada. La aparición de otro singulete que integra para un protón en 10.8 es consistente con los desplazamientos químicos de otros hidroperóxidos²⁴ mientras que la señal centrada en 6.7 p.p.m., asignada anteriormente a los tres protones aromáticos de (3), ha desaparecido.

El hidropéroxido (4) también pudo ser selectivamente reducido por tratamiento con una solución de sulfito de sodio en metanol acuoso, a temperatura ambiente, para dar con buen rendimiento la lactona-hemicetal insaturada (5), también como un material cristalino con p.f. 199-201°.

Los espectros de I.R. y de r.m.p. de (5), son muy similares a los de la hidroperoxi-lactona (4).



4, R = OH

5, R = H

6, R = CH₃

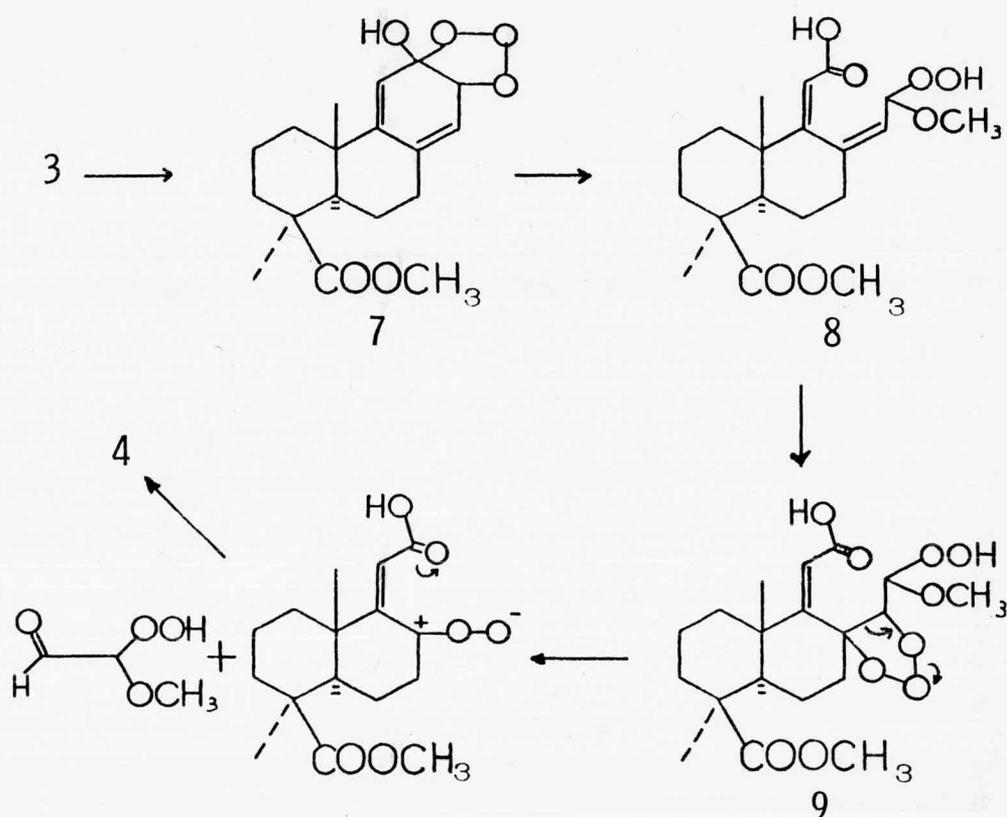
Finalmente, la presencia de la unión hemicetálica fue confirmada mediante el tratamiento de la hidroxilactona (5), con el complejo de trifluro de boro en metanol²⁵ calentando a reflujo, para lograr de esta manera la metoxilactona (6) esperada. Su recristalización, de acetato de etilo-hexano, dió prismas incoloros con p.f. 85-87°.

En el espectro de I.R., la banda correspondiente al grupo hidroxilo de la lactona-hemiacetal (5) ha desaparecido, pero se mantienen todavía las bandas de la γ -lactona en 1765, del grupo éster en 1720 y del doble enlace en 1640 cm^{-1} . La señal para los tres protones del grupo metoxilo se distingue ahora en δ 3.20 como un singulete, y la banda que corresponde al protón vinílico de la alcoxi-lactona se ha desplazado hasta 5.78 p.p.m., siendo esto ocasionado por la sustitución del metoxilo en posición axial.

Un mecanismo para la formación de la hidroxi-lactona (4), propuesto por Bell y Gravestock¹⁸, se indica en el Esquema 3.

Considerando que el ozono atacará inicialmente la posición orto al hidroxilo fenólico en la posición C-12, que es la menos impedida, para formar el molozónido (7); el cual se abre con ruptura del enlace 12, 13, preferentemente en dirección a la posición C-13, debido al efecto inductivo del grupo hidroxilo²⁶, seguido de un ataque nucleofílico del disolvente sobre el "zwitterión de Criegee"²⁷ así generado, para producir el hidroperoxi-ácido (8).

De las dos dobles ligaduras presentes en (8), la doble ligadura 8-14 está relativamente libre desde el punto de vista estérico, y el ataque de otra molécula de ozono formará por lo tanto,



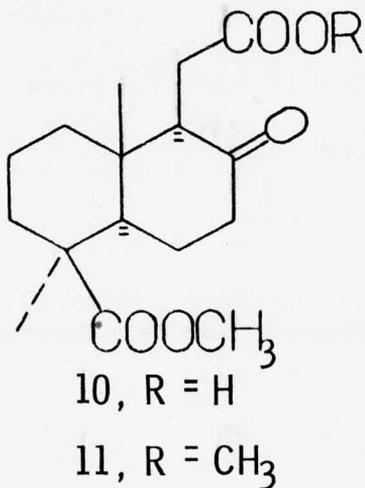
ESQUEMA 3. Mecanismo de ozonólisis del podocarpato de metilo (3)¹⁸.

el molozónido (9). Este puede pasar, por rompimiento secuencial de la ligadura 8-14 vía el "zwitterión de Criegee", y subsecuente ciclización para formar el anillo lactónico, al hidropéroxido (4).

Asímismo, la hidrogenación de (4) ó de (5), en presencia de paladio/carbón al 10% como catalizador, en solución alcohólica, a

presión media y temperatura ambiente, formó el preciado ceto-ácido (10) en más del 98% de rendimiento. Recristalización con acetato de etilo-hexano dió el compuesto puro, p.f. 171-172^o. En su espectro de I.R. se observa claramente la ausencia de las -bandas de la δ -lactona insaturada (1765 y 1640 cm^{-1}), apareciendo ahora una banda ancha en 3600-2500, característica de la asociación a través de puentes de hidrógeno de la función ácido carboxílico. Aunándose a esto, las de vibraciones de tensión de los grupos carboxilo y carbonilo se han unificado en una banda -intensa en 1725 cm^{-1} .

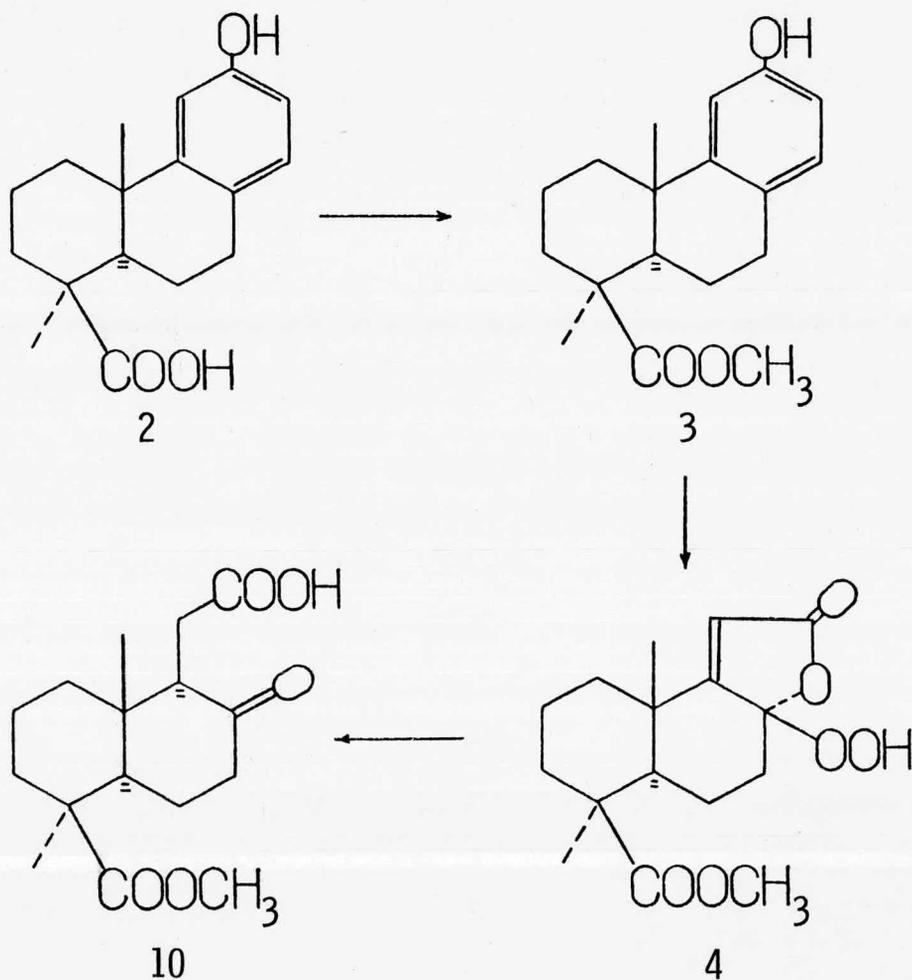
Además, en su r.m.p. se nota el protón del grupo carboxilo alrededor de δ 6.80 p.p.m. como una banda ancha; por otra parte, el espectro no muestra el protón vinílico característico de las -lactonas insaturadas (4) ó (5).



El ceto-ácido (10) fue caracterizado además como su éster dimetílico (11), generado mediante tratamiento con sulfato de dimetilo en una suspensión formada por acetona seca-carbonato de - potasio.

El mencionado ceto-diéster (11) resultante tiene un p.f. de 94-96°. En el espectro de I.R., registrado en película, se distingue que los dos ésteres y el grupo carbonilo saturado se han - unificado en una sola banda ancha que aparece en 1720 cm^{-1} . De manera semejante, en su espectro de r.m.p., la integración de un singulete en δ 3.70 p.p.m. corresponde a los 6 hidrógenos de - los dos ésteres metílicos.

Como la discusión acerca de los intermediarios involucrados - en la formación del ceto-ácido (10) ha sido bastante larga y con el objeto de proporcionar una mejor visión de los avances logrados hasta el presente, un diagrama parcial de la secuencia sintética - principal se encuentra indicado en el Esquema 4.



ESQUEMA 4. Formación del ceto-ácido (10) a partir del ácido podocárpico (2).

La generación de un metileno exocíclico en la posición C-8 - de compuestos relacionados ha sido intentada anteriormente por otros investigadores²⁸, usando la reacción de Wittig bajo una amplia variedad de condiciones experimentales y también usando el ioduro de metileno magnesio²⁹, pero todos sus esfuerzos han sido

inútiles.

A pesar de esto, la revisión de la literatura actual sugirió una técnica³⁰ que podría resolver este problema mediante el empleo del metilén trifenilfosforano en dimetil sulfóxido anhidro. El entusiasmo puesto en esta reacción decayó al ver que la conversión no se llevó a cabo, aunque se probaron diferentes condiciones de temperatura y cantidad de reactivo.

Todo esto parece indicar que nuestros fracasos se deben a que la cetona en C-8 posee una baja reactividad. Sumándose a esto - tenemos también la influencia de los varios impedimentos estéricos presentes en la molécula.

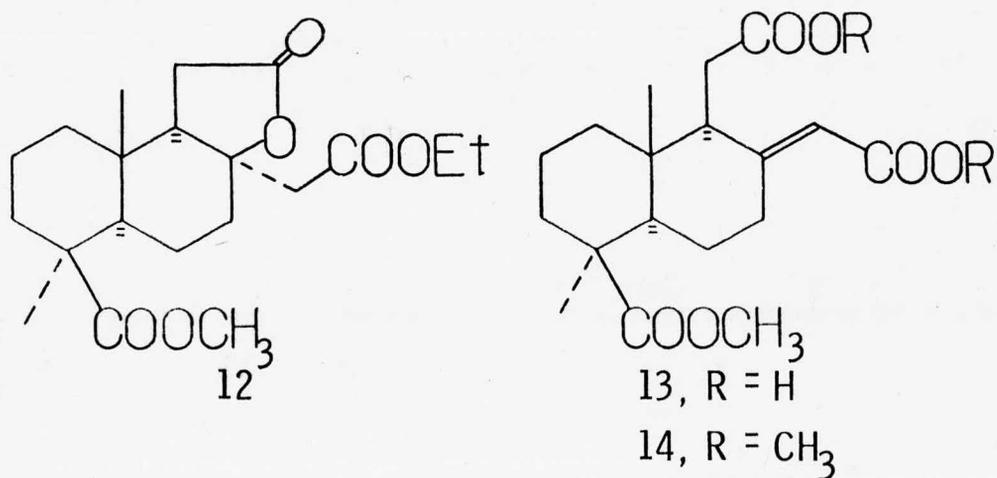
El metileno exocíclico requerido se originó utilizando la secuencia previamente desarrollada por Stork y sus colaboradores³¹. El uso de la reacción de Reformatsky³² sobre el ceto-ácido (10), con bromoacetato de etilo y zinc activado en una mezcla de benceno/dimetoxietano anhidros (4:1) a reflujo, condujo a la formación del diéster lactona(12) en 89% de rendimiento.

La configuración α en C-8 es asignada en base a que el ataque nucleofílico del reactivo organometálico deberá ocurrir preferentemente por la cara menos impedida³³. Una vez efectuada la

adición, la ciclización al anillo lactónico será vía un ataque intramolecular del oxi-anión resultante sobre el grupo carboxilo C-12.

El rendimiento rutinario alcanzado para la lactona (12) sobrepasa al 80%. Mediante una recristalización de acetato de etilo hexano se aisló dicha lactona como un sólido cristalino que funde a 73-75^o. La banda característica de la absorción del enlace C=O para la δ -lactona saturada se localiza en 1780 y los dos ésteres aparecen como una sola banda en 1720 cm⁻¹.

El r.m.p. presenta, como punto comparativo contra el espectro del ceto-ácido (10), un triplete en δ 1.28 (J= 7.0 Hz) - que integra para tres hidrógenos y un cuarteto en 4.18 p.p.m. (J=7.0 Hz) que integra para dos hidrógenos y que corresponden respectivamente, al metilo y al metileno de la función éster etílico de la lactona-diéster (12).



El anillo lactónico presente en (12) fue abierto por tratamiento básico, con hidróxido de sodio en metanol calentado a reflujo, conduciendo directamente al diácido insaturado (13), en 83% de rendimiento y una recristalización con acetato de etilo-hexano produjo la muestra analítica, con un p.f. 198-207^o.

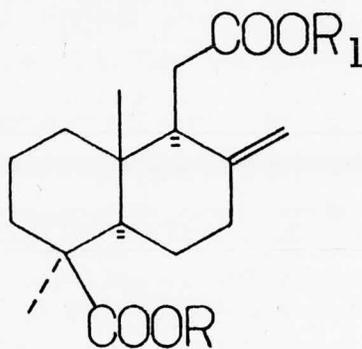
Una porción del diácido (13) fue metilada con sulfato de dimetilo en acetona seca en presencia de carbonato de potasio anhidro. El triéster insaturado (14) resultante, soporta totalmente la estructura propuesta para (13).

Volviendo a la ruta sintética previamente descrita en el Esquema 2. El diácido (13) fue convertido por descarboxilación - térmica al monoácido (15) esperado, mediante calentamiento en quinolina a 230^o, usando cromito de cobre como catalizador, para obtener en 80% de rendimiento un producto crudo en forma de un aceite amarillo.

El cromito de cobre utilizado fue preparado por el método de Lazier y Arnold³⁴ mejorándose, de esta manera, el rendimiento obtenido en reacciones exploratorias, en donde se usó otra técnica en la preparación de catalizador³⁵.

La separación de los productos a partir del crudo, mostró - 70-75% del monoácido (15), 10-15% del diácido (16) y --

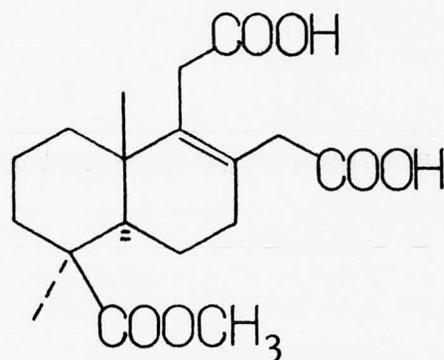
5-7% del diácido β - δ -insaturado (17), que se asume actúa como intermediario.



15, R = CH₃, R₁ = H

16, R = R₁ = H

18, R = R₁ = CH₃



17

La formación del diácido (16), conocido también como ácido acrostálico (III), es el resultado de la hidrólisis del éster metílico en C-19 mediante el calentamiento a reflujo en quinolina. Esto no es de extrañar, ya que el mismo 0-metil podocarpato de metilo (1) ha sido hidrolizado a su ácido correspondiente calentándolo a reflujo con ioduro de litio en colidina¹⁹.

El espectro de I.R. del monoácido (15), p.f. 153-155^o, muestra las bandas correspondientes al grupo carboxilo en 3500-2500 y a la doble ligadura a 1645 cm⁻¹.

Aún más interesante es su espectro de r.m.p. que muestra los dos protones del metileno exocíclico en δ 4.57 y 4.82 en don

de cada pico aparece como un singulete e integra para un protón. Dirigiéndose hacia campo más bajo, se encuentra un singulete en 10.60 p.p.m. que pertenece al protón del grupo carboxilo.

Con el objeto de establecer una comparación, se presentan a continuación los datos espectroscópicos del ácido acrostálico - (p.f. 219-220°) (III). La presencia de los grupos carboxilo se distingue como dos bandas, una ancha en la región de 3500-2500 y la otra fina a 1700, la doble ligadura se coloca igualmente a - 1645 cm^{-1} .

En su r.m.p., los protones olefínicos casi no han variado de lugar, manteniéndose en δ 4.55 y 4.77; no así, los protones correspondientes a los dos grupos carboxilo, que se unifican en una sola señal ancha a 9.22 p.p.m. Este desplazamiento no tiene mucha importancia, ya que en este tipo de protones dicho desplazamiento depende de la concentración, la temperatura, etc.

Por cierto, este primer metabolito, el ácido acrostálico - (III), fue previamente caracterizado por Bell y otros²⁸ al usarlo como intermediario durante la síntesis del ácido lambertiánico.

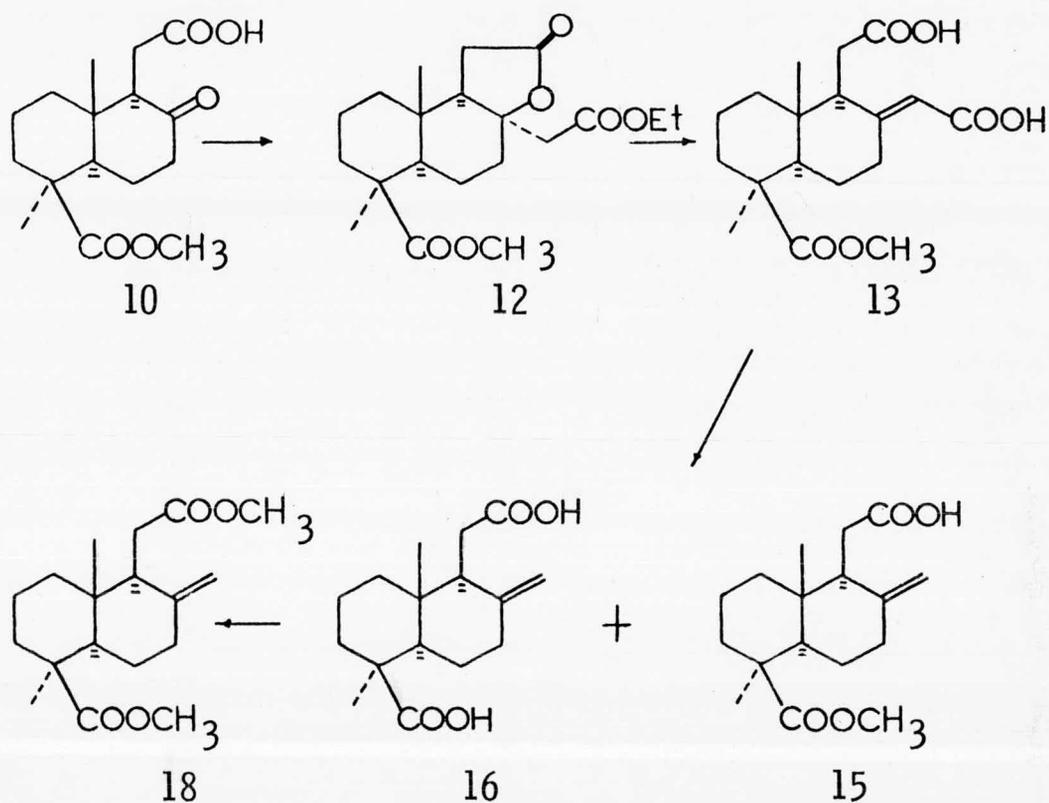
Por lo tanto, ya que la reacción de descarboxilación descrita

anteriormente condujo a una mezcla de los ácidos (15) y (16) se encontró que era más conveniente metilar el crudo de la reacción de descarboxilación directamente, con un exceso de sulfato de dimetilo en una suspensión formada por acetona seca y carbonato de potasio anhidro, aislando así el diéster (18) mediante cromatografía en Florisil.

La recristalización de (18) con acetato de etilo produjo prismas incoloros que funden a $109-110^{\circ}$. Su espectro de I.R., muestra dos bandas en 1730 y 1710 cm^{-1} , que corresponden a los metil ésteres localizados en las posiciones C-12 y C-19, respectivamente.

De manera similar su r.m.p. muestra dos singuletes, uno en δ 3.63 y otro en δ 3.67 p.p.m. que integran cada uno para tres hidrógenos y corresponden a los dos ésteres metílicos.

Una ruta que describe la transformación del ceto-ácido (10) al diéster olefina (18) se indica en el Esquema 5. En esta ruta, el ceto ácido (10) fue transformado rutinariamente en el diéster (18) en rendimientos globales de 46%. Este último producto puede ser ahora usado como materia prima para la formación de los anillos de γ - y δ -lactona representativos de los dihidroderivados de los metabolitos mencionados.



ESQUEMA 5. Formación del diéster insaturado (18), acrostala to de dimetilo, a partir del ceto-ácido (10).

Con el fin de obtener el anillo lactónico de cinco miembros, el monoácido (15) fue tratado con ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano a temperatura ambiente⁴, produciendo un sólido cristalino, con p.f. 196-198^o, el cual fue identificado como la trans- γ -lactona (19) en base a su absorción en el I.R. en 1790 cm⁻¹.

Su r.m.p. muestra un singulete que integra para seis protones y que se asigna a la absorción debida a los tres protones del metilo C-18 y a los tres protones del metilo terciario generado en C-17.

Anteriormente se había ya comprobado que esta trans- γ -lactona (19) se transforma lentamente en la cis- γ -lactona (20) por tratamiento prolongado con ácido clorhídrico concentrado⁴.

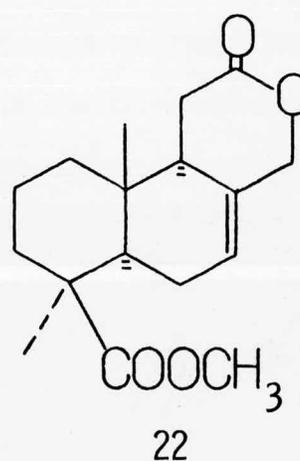
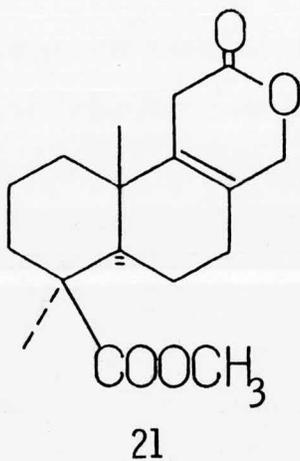
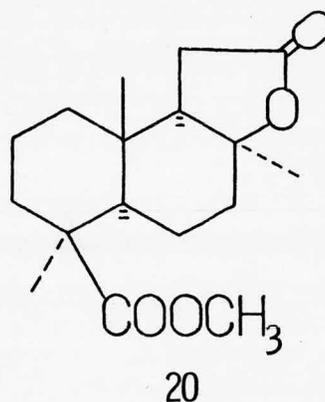
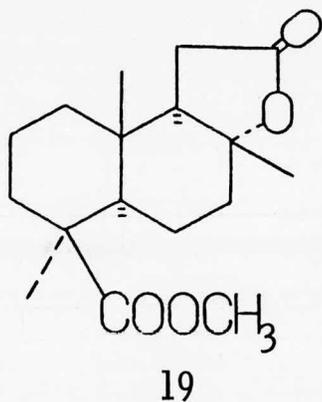
En este estudio, la cis-- γ --lactona (20) se obtuvo directamente a partir del diéster olefina (18), por calentamiento en ácido fórmico del 98%³⁶ a 50-60^o, en un rendimiento cercano al 84%. La recristalización con acetato de etilo-hexano produjo un sólido cristalino en forma de prismas incoloros con p.f. -- 140-141.5^o; en su espectro de I.R. muestra la absorción ocasionada por la fusión cis de una γ -lactona en 1745 cm⁻¹, en -- concordancia con la absorción infrarroja observada para el ácido isoacrostalídico (II).

En el espectro de r.m.p. de (20) se observan notablemente los tres singuletes correspondientes a los grupos metilo C-20, - C-18 y C-17 en δ 0.73, 1.20 y 1.33 p.p.m., respectivamente. Su espectro de masa indica un valor para el ión molecular en -

m/e 294 igual al esperado.

Asímismo, en la búsqueda de la formación del anillo lactónico de seis miembros se intentó primeramente, en el monoácido olefina (15), una reacción de foto-oxigenación³⁷ y luego una de bromación alílica³⁸. En la foto-oxigenación se probaron dos sensibilizadores diferentes; el primero, la eosina y el segundo, el azul de metileno B, pero su uso condujo a la recuperación de la materia prima. En la bromación con N-bromosuccinimida y trazas de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono calentando a reflujo, se encontró una mezcla formada por la lactona $\Delta^{8,9}$ -insaturada (21) y su isómero $\Delta^{7,8}$ -insaturado (22), la cual no pudo ser fácilmente separada por cromatografía en capa fina. El alqueno (21) se obtuvo posteriormente como un subproducto de la reacción de epoxidación del diéster olefina (18).

Por lo tanto, se hicieron nuevas consideraciones sintéticas, encontrándose que la introducción de un hidroxilo en C-17, mediante la reacción de hidroborcación, podría significarnos la formación del anillo lactónico deseado. De esta manera, el diéster olefina (18) fue tratado con diborano⁽³⁰⁾ en tetrahidrofurano -- (THF) seco a temperatura ambiente, para producir una mezcla del diéster alcohol (23) deseado y la δ -lactona (24), en una relación aproximada de 3:1, y en un rendimiento del 52%. Como



se probará más adelante, la producción de la δ -lactona (24) como subproducto, fue el resultado de la ciclización del diéster alcohol (23) en el mismo medio de reacción.

El alcohol (23) se obtuvo como un aceite incoloro y en su espectro de I.R. se destaca la banda correspondiente al hidróxilo (3450 cm^{-1}), mostrando además, la ausencia de la banda -

asignada a la doble ligadura y que antes aparecía en 1635 cm^{-1} .

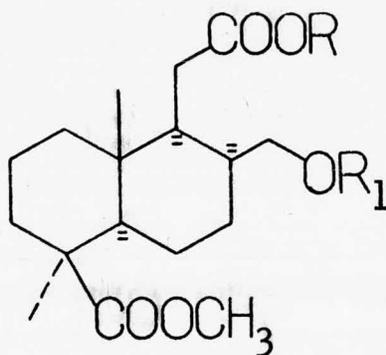
Su espectro de r.m.p. muestra dos singuletes que integran cada uno para tres protones en δ 3.62 y 3.67 p.p.m. y que corresponden a los ésteres metílicos C-19 y C-12, respectivamente.

Aún más, el diéster alcohol (23) fue caracterizado como su acetato (25), obtenido por tratamiento con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente. Su espectro de I.R. muestra la unificación de los dos ésteres metílicos y el grupo acetato en una sola banda ancha que aparece a 1725 cm^{-1} .

En su espectro de r.m.p. se distingue un singulete que corresponde al grupo acetato en δ 2.07 p.p.m. y, que por supuesto, integra para tres protones.

La configuración del grupo hidroximetilo en (23), se asignó en base a que el diborano atacará por la cara menos impedida, que en este caso es la α , y principalmente en evidencias químicas que serán demostradas posteriormente.

En otros experimentos con diborano sobre el diéster insaturado (18), se observó que el éster metílico en C-12 sufre también una reducción al diol (26) correspondiente, que por recris-



23, R = CH₃, R₁ = H

25, R = CH₃, R₁ = OCCH₃

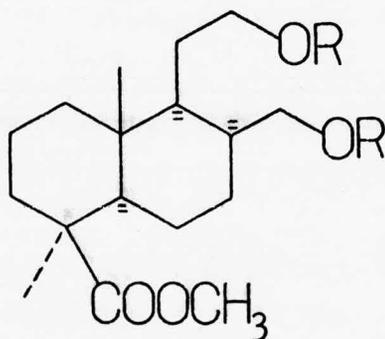
28, R = R₁ = H

talización de acetato de etilo-hexano, produce prismas incoloros - de p.f. 179-180°.

En el espectro de I.R. aparece la banda correspondiente a los dos grupos hidroxilo en 3320 cm⁻¹. El espectro de r.m.p. muestra un singulete ancho que integra para seis protones en δ 3.55 p.p.m. que es asignado a los grupos metileno C-12 y C-17 y a los protones de los dos grupos alcohólicos.

Este diol (26) fue tratado con anhídrido acético en piridina - para producir el diacetato (27) correspondiente, como un aceite incoloro. Su I.R. muestra una sola banda ancha en 1730 cm⁻¹, para los dos grupos acetato y el éster metílico. Así, en su r.m.p. aparece un singulete que integra para seis protones en

δ 2.05 p.p.m. y que se ha asignado a los metilos de los dos - grupos acetato.



26, R = H

27, R = COCH₃

A continuación, el diéster-acetato (25) se sometió a una hidrólisis parcial con hidróxido de sodio en solución hidroalcohólica y calentando a reflujo, la cual condujo al ácido alcohol (28) en un rendimiento del 98%.

El espectro de I.R. muestra una banda ancha de 3500 a 2550 y una aguda en 1690 cm^{-1} , características del grupo carboxilo, - mientras que la banda correspondiente al grupo hidroxilo aparece en 3410 cm^{-1} . En su espectro de r.m.p., el protón del grupo - carboxilo y el protón del grupo hidroxilo aparecen como un singlete ancho, que integra para dos protones, en δ 5.33 p.p.m.

El ácido alcohol (28) así obtenido, fue ciclizado, por calentamiento en anhídrido acético a 50° , a la δ -lactona (24), identi--

ca al subproducto de la reacción de hidroborcación descrita anteriormente, lo cual prueba que la suposición hecha acerca de este subproducto es verdadera. Una recristalización con éter-hexano produjo(24) en forma de prismas incoloros, p.f. 108-110°.

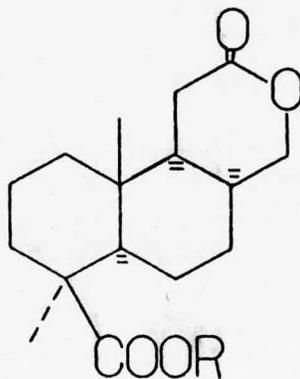
Su espectro de I.R. presenta la absorción de la δ -lactona y el grupo éster como una sola banda en 1720 cm^{-1} . En cambio, - su espectro de r.m.p. muestra un multiplete centrado en δ 4.16 p.p.m., debido a los dos protones de la δ -lactona en C-17. - Aún más, su espectro de masas confirma su estructura, al señalar en m/e 294 el valor para el ión molecular esperado.

Con el fin de poder establecer una comparación definitiva con uno de los productos conocidos, resultantes de la hidrogenación de la lactona (VII), se procedió a hidrolizar el éster metílico de la lactona éster (24) con tribromuro de boro⁴⁰ en diclorometano seco, obteniéndose de esta manera el mismo ácido lactona (29) anteriormente descrito por Sato y Kakisawa⁴. Este compuesto (29) corresponde de hecho al ácido 8-epi-dihidro acrostalídico.

Dicho ácido (29) tiene un p.f. 240-240.5° (d) cuando se recristaliza de etanol. Su espectro de I.R. presenta, centradas en 3000 (-OH) y 1690 (C = O), las bandas características del grupo carboxilo, mientras que la δ -lactona aparece a 1722 cm^{-1} .

Su espectro de r.m.p. muestra, de manera interesante, un doblete de dobletes en δ 2.40 ($J = 18$ y 7 Hz) para el hidrógeno β del metileno en C-11 y un doblete de dobletes en 2.68 -- ($J = 18$ y 2 Hz) para el hidrógeno α del mismo. Además, mientras que el doblete de dobletes en 4.15 ($J = 12$ y 8 Hz) corresponde al hidrógeno α del metileno en C-17, el doblete de dobletes en 4.45 p.p.m. ($J = 12$ y 12 Hz) ha sido asignado al hidrógeno β de C-17.

Su espectro de masas de alta resolución muestra además de la señal en m/e 280.1676 para el ión molecular, en comparación con el de 280.1674 calculado para $C_{16}H_{24}O_4$, un pico base en m/e 221.1544, de acuerdo con lo descrito⁴.

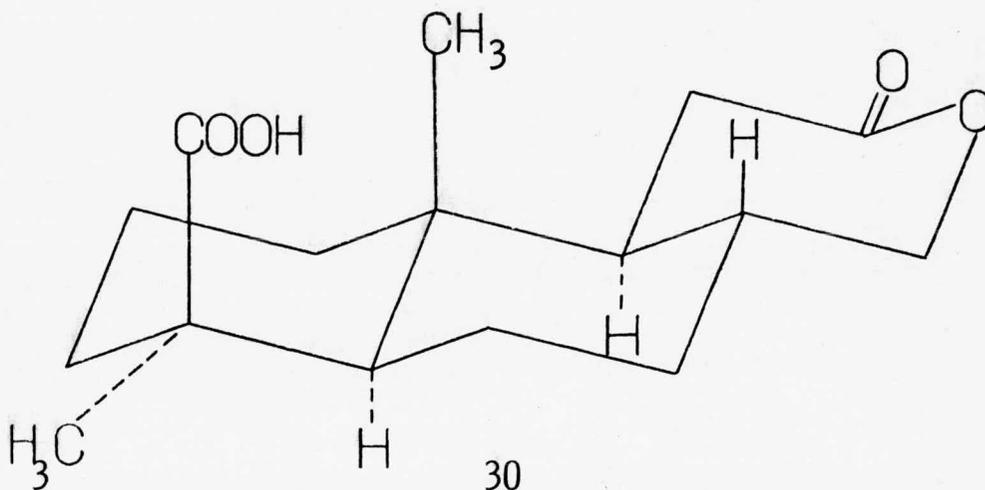


24, R = CH₃

29, R = H

Mediante el examen de los modelos moleculares correspondientes, se observa que si la cis- lactona (29) tuviera una conformación de silla en sus anillos A, B y C, uno de los hidrógenos del metileno C-17 estaría demasiado cerca del metilo C-20. Por lo tanto, para evitar esta fuerte interacción de tipo 1,3 - diaxial, la molécula deberá adoptar una conformación diferente. Aparentemente, la de silla-bote torcido-bote, que permite el alivio general de tales interacciones, es la preferida.

En cambio, el ácido dihidroacrostalídico (30) presenta una fusión de tipo trans-anti-trans, obviamente más estable, compuesta totalmente por sillas, que no presenta ninguna interacción estérica fuerte.

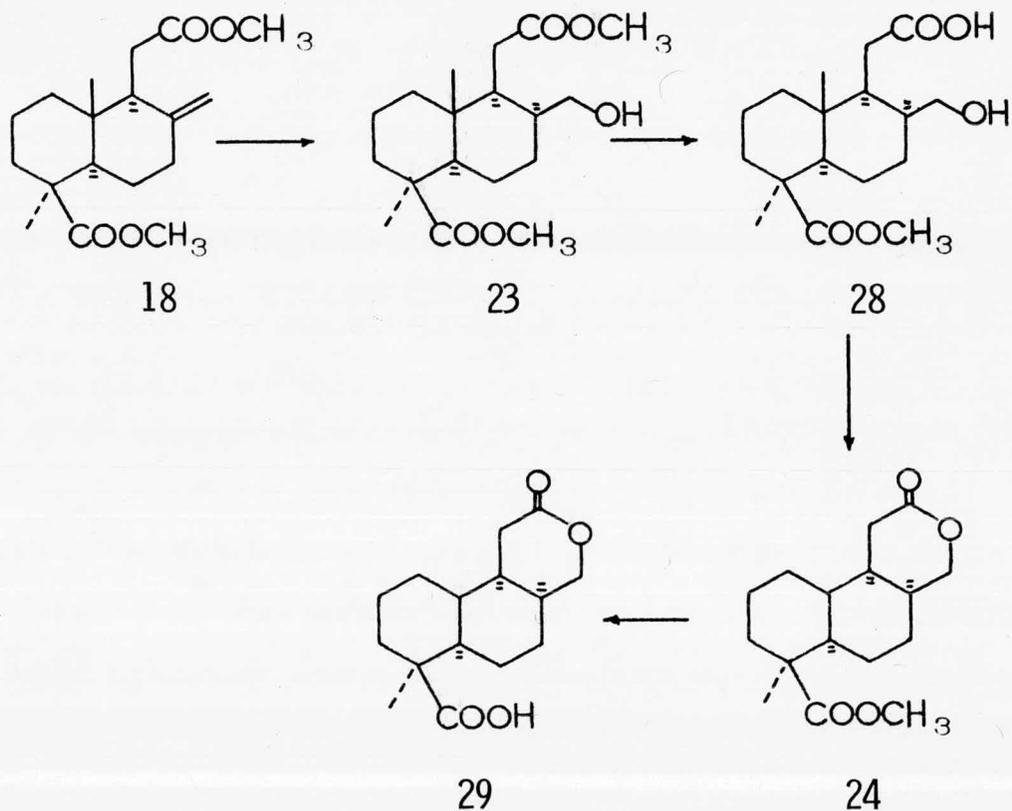


Cabe hacer notar que los dos ángulos dihedrales entre el hidrógeno en C-9 y aquellos en C-11, y entre el hidrógeno en C-8 y los de C-17, que presentan el ácido dihidroacrostalídico

(30) y su epímero (29) son bastante similares. Por esta razón, la comparación de los datos espectroscópicos no permite una fácil diferenciación entre ellos. La mayor diferencia la presenta su espectro de masas, ya que el ácido dihidroacrostalídico (30) tiene el pico base en m/e 121 y una señal de intensidad media en m/e 220, mientras que el 8-epi-ácido (29) presenta como pico base una señal en m/e 221, siendo la de m/e 121 de intensidad relativa media ó baja.

Experimentalmente, se encontró que la manera más conveniente para obtener el éster-lactona (24), es mediante una hidrólisis directa, seguida de ciclización, del crudo de la reacción de hidrobtoración, lográndose así un rendimiento global, a partir de (18), del 40%. Además, la transformación del alcohol (23) a la cis- δ -lactona (24) corrobora la estereoquímica cis propuesta en un principio para éste. Los pasos involucrados en la formación del ácido 8-epi-dihidroacrostalídico (29) a partir del diéster olefina (18) se indican en el Esquema 6.

Resumiendo, y como se ha visto en las discusiones precedentes, la formación de los anillos de γ - y δ -lactona requeridas se logró en forma satisfactoria, obteniéndose así, el dihidroisoacrostalidato de metilo (20) y el ácido 8-epi-dihidroacrostalídico (29), respectivamente.



ESQUEMA 6. Diagrama general para la síntesis del ácido 8-epi-dihidroacrostalídico.

Con el fin de completar el presente estudio, se intentó también el obtener el ácido dihidroacrostalídico (30) ($8-\beta\text{-H}$). Para ello, se pensó en funcionalizar inicialmente la posición C-8 mediante la formación de un grupo aldehídico, que mediante equilibración en medio básico nos permitiera obtener el hidrógeno $8-\beta$ deseado, característico del ácido acrostalídico (1) na-

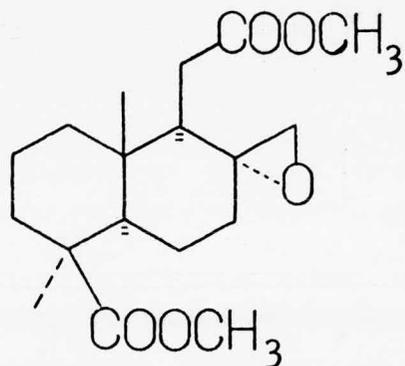
tural.

Por lo tanto, el diéster olefina (18) se hizo reaccionar con ácido metacloroperbenzoico⁴¹ en diclorometano seco y a temperatura ambiente para producir una mezcla de epóxidos, el α (31) y el β (32), en una relación aproximada de 8:1 y con un rendimiento del 95%.

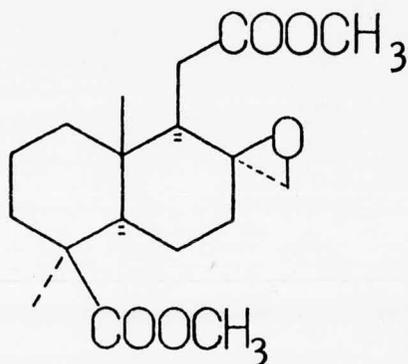
El α -epóxido (31) tiene un p.f. de 104-105.5^o, mientras que el β -epóxido (32) funde a 85-87.5^o. En el espectro de I.R. de (31) se observa la vibración de tensión del grupo metileno del anillo del epóxido en 3020 cm⁻¹ y en su espectro de r.m.p. se nota visiblemente la ausencia de los protones vinílicos. Su espectro de masas muestra un valor de m/e 324 para C₁₈H₂₈O₅, en acuerdo con lo esperado.

En general, los espectros del α -epóxido (31) son muy similares a los que presenta su isómero β (32), y ambos se encuentran descritos en la Parte Experimental de esta Tesis.

Cabe hacer notar que si el diclorometano no está lo suficientemente seco, se obtendrá como subproducto el derivado $\Delta^{8,9}$ -insaturado (21), idéntico al producto principal resultante de la reacción de bromación alílica efectuada con N-bromosuccinimida



31



32

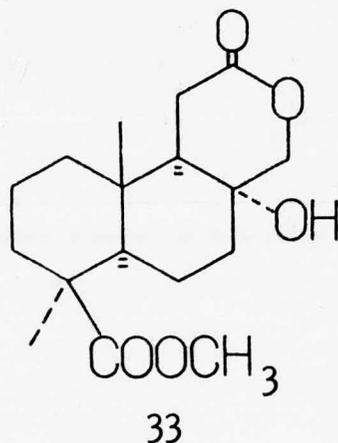
luz y calor.

Con el propósito de transponer el epóxido (31) a su aldehído correspondiente, se trató éste con eterato de trifluoruro de boro en éter seco⁴¹, obteniéndose inesperadamente, el alcohol terciario (33) en un rendimiento del 63%. Su recristalización con acetato de etilo-hexano produjo la muestra analítica como prismas in coloros que funden a 125-126°.

El espectro de I.R. muestra las bandas correspondientes al grupo hidroxilo terciario y la δ -lactona en 3380 y 1735 cm^{-1} , respectivamente. En su espectro de r.m.p. se observa un singulete para dos hidrógenos en δ 3.48 p.p.m. debido al metileno C-17 y su espectro de masas muestra un valor de m/e 310 para el ión molecular, en acuerdo con el calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$.

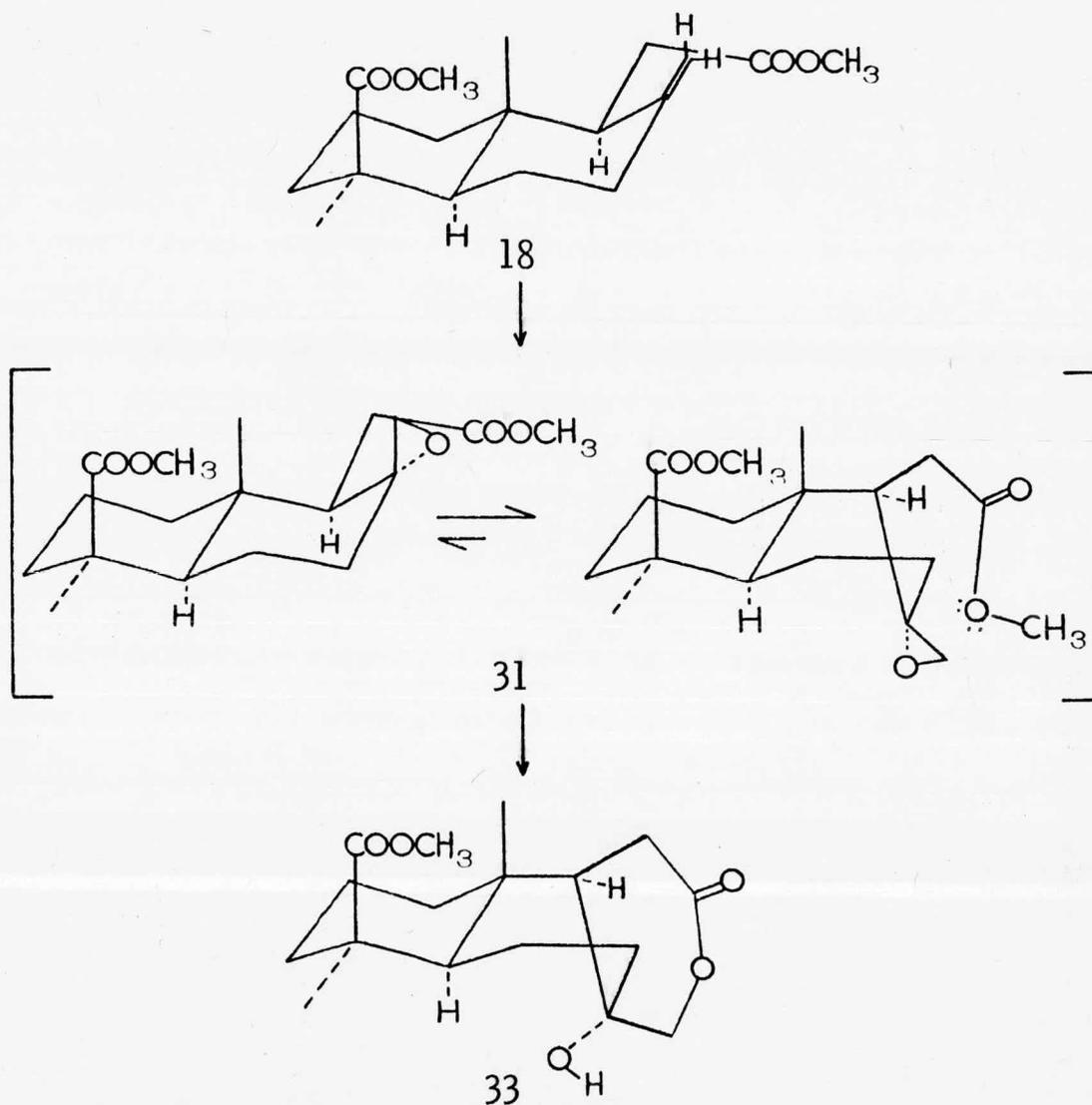
Aún la repetición de este experimento en otros solventes, ta-

les como dimetil sulfóxido y benceno, condujo a la misma hidroxilactona (33), aunque en rendimientos menores.



Este es un punto interesante, ya que el epóxido (31) en una conformación silla-silla, no puede ser atacado nucleofílicamente por el grupo éster, por lo que deberá asumir primero una conformación silla-bote, eliminando a la vez la fuerte interacción 1, 3-diaxial entre el metilo en C-10 y el metileno del epóxido. Por lo tanto, mediante la interacción con el trifluoruro de boro el epóxido aumenta notablemente su electrofilicidad y el ataque por el éster, que se encuentra colocado directamente arriba del metileno epoxídico, es mucho más rápido que la transposición al aldehído. Una explicación gráfica de la suposición anterior se encuentra en el Esquema 7.

Ahora bien, la deshidratación de la hidroxilactona (33), con cloruro de tionilo en piridina^{41a} a 0°, produce el mismo deriva-



ESQUEMA 7. Mecanismo propuesto para la formación de la lactona-alcohol (33).

do $\Delta^{8,9}$ -insaturado (21), que también se aisló como un subproducto de la reacción de epoxidación. Su formación afirma aún más la posición asignada al grupo hidroxilo de (33).

El espectro de I.R. de (21) muestra la banda correspondiente

a la δ -lactona en 1740 y a la doble ligadura tetrasustituída en 1680 cm^{-1} , siendo su p.f. de $140-142^{\circ}$.

En su espectro de r.m.p. aparece, centrado en δ 4.65 p.p.m. un singlete ancho que integra para dos protones y que corresponde al metileno C-17. Su espectro de masas presenta un valor de m/e 292 para el ión molecular, idéntico al calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$, y su pico base aparece en m/e 109.

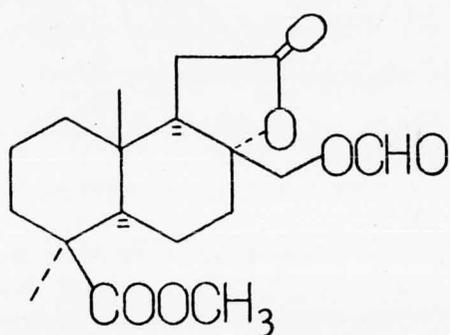
Se pensó también que este producto insaturado (21) podría ser formado directamente mediante el tratamiento ácido del α -epóxido (31), para lo cual éste se disolvió en ácido fórmico del 98% y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente, obteniéndose, sin embargo, el formato (34) que tiene un p.f. de $145.5-147^{\circ}$.

Su espectro de I.R. revela en 1770 la banda característica de una trans- γ -lactona y en 1715 cm^{-1} aparece la absorción esperada para el grupo formato. Su r.m.p. muestra, centrados en δ 4.02 y 8.0 p.p.m., dos singletes de dos protones y de un protón, que corresponden al metileno C-17 y al protón del grupo formato, respectivamente.

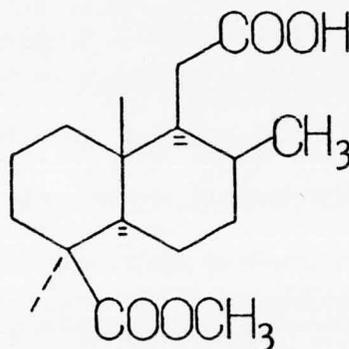
En el espectro de masas se observa un valor de m/e 279 que

corresponde a la diferencia del ión molecular menos el ión acetato (CH_3COO).

A propósito, la hidrogenación de la lactona (21) en presencia de catalizador de Pd/C al 10%, produce un compuesto al que se le ha asignado tentativamente la estructura (35) y que anteriormente ha sido obtenido por hidrogenación de la lactona (VII)⁴.



34



35

Finalmente, se intentó funcionalizar la posición C-8, ahora - utilizando el diéster alcohol (23), el cual fue tratado con el complejo de trióxido de cromo y piridina en diclorometano seco⁴². Desafortunadamente, el producto obtenido no fue el aldehído esperado, ya que sus espectros no muestran las señales características para este grupo, pero en cambio, muestran las señales correspondientes al ceto-diéster (11) ya que tanto su espectro de I.R. como su espectro de r.m.p. son idénticos. Además este producto presenta en su E.M. el valor de 310 para el ión molecular en con

cordancia con el valor calculado para (11).

Con el propósito de confirmar aún más esto, el producto obtenido se hidrolizó con sosa en tetrahidrofurano acuoso y se calentó a reflujo para dar así el ceto-ácido (10) ya conocido.

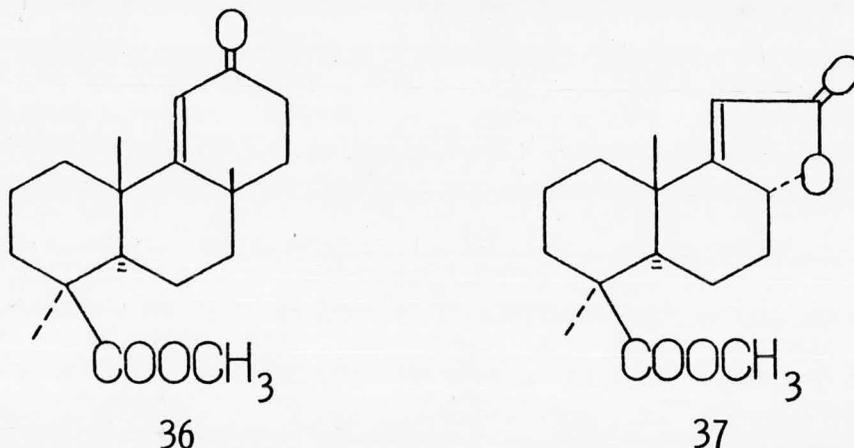
Este es un punto interesante y a la vez desafortunado, ya que en este caso el reactivo, en lugar de oxidar al aldehído, ha provocado una descarbonilación oxidativa, lo que significa la pérdida del carbono C-17, que con tanto esfuerzo se había logrado introducir.

Con el fin de establecer una fácil comparación, una lista con los datos espectroscópicos de los compuestos presentados en esta tesis, se encuentra en la tabla 1. En ella se proporcionan los datos del metilo C-20, del metilo C-18 y del éster metílico C-19.

En ella se observa, primeramente, que el metilo C-20 tiene una variación más amplia, en relación con C-18 y C-19. Como se sabe, el grupo metilo angular de terpenos y esteroides, es una prueba sensitiva de los grupos funcionales y de la geometría de los anillos A, B y C^{23,44}.

Por esto, la absorción del grupo metilo C-20 de (4), (5) ó (6) a δ 1.13, 1.12 y 1.08 respectivamente, muestra la influencia

geométrica y la desprotección ocasionada por un doble enlace - 9, 11 y de una lactona 12→8, y puede ser comparada con los - desplazamientos observados para el grupo metilo C-20 de los - compuestos 9 (11)-insaturados (36) y (37) los cuales ocurren a 0.94 y 0.99 p.p.m.¹⁸ respectivamente.



Estas últimas absorciones están considerablemente desplazadas en comparación con sus análogos saturados en los que estas ocurren a δ 0.68 y 0.77 respectivamente⁴⁵, en semejanza con los -- desplazamientos observados en 0.75 p.p.m. para ambas lactonas (1) y (19).

El pequeño desplazamiento del metilo C-20 de (4) por 0.19 -- p.p.m. en comparación con (36) y (37), es consistente con la estereo química β del hidroperóxido en C-8.

En cambio, el ceto-ácido (10) y los compuestos que pueden

tener rotación alrededor de la ligadura 9, 11 presentan un valor para el metilo central hacia campo mayor, alrededor de δ 0.55 - p.p.m., ya que la cadena lateral puede adoptar la conformación apropiada que minimice las interacciones de los hidrógenos de -C-1 con los de C-11.

T A B L A 1.

Compuesto	C-20 -CH ₃	C-18 -CH ₃	C-19 -COOCH ₃
O-metil podocarpato de metilo (1)	1.03	1.28	3.77
Acido podocárpico (2)	1.12	1.30	-
Podocarpato de metilo (3)	0.98	1.25	3.60
Hidroperoxi-lactona (4)	1.13	1.22	3.70
Hidroxi-lactona (5)	1.12	1.20	3.67
Metoxi-lactona (6)	1.08	1.25	3.73
Ceto-ácido (10)	0.55	1.27	3.58
Ceto-diéster (11)	0.60	1.35	3.70
Diéster-lactona (12)	0.75	1.23	3.65
Diácido-insaturado (13)	0.52	1.18	3.55
Triéster-insaturado (14)	0.52	1.20	3.55
Monocácido-insaturado (15)	0.53	1.20	3.63
Diácido-olefina (16)	0.63	1.22	-
Diéster-olefina (18)	0.53	1.20	3.63

Compuesto	C-20	C-18	C-19
<u>Trans</u> - γ -lactona (19)	0.75	1.20	3.65
<u>Cis</u> - γ -lactona (20)	0.73	1.20	3.63
δ -lactona- Δ -8,9-insaturada (21)	0.87	1.27	3.68
Diéster-alcohol (23)	0.57	1.18	3.62
<u>Cis</u> - δ -lactona (24)	0.78	1.19	3.63
Diéster-acetato (25)	0.63	1.20	3.68
Diol (26)	0.55	1.17	3.63
Diacetato (27)	0.60	1.20	3.67
Acido-alcohol (28)	0.57	1.20	3.65
<u>Cis</u> - δ -lactona (29)	0.89	1.26	-
Diéster- α -epóxido (31)	0.67	1.23	3.65
Diéster- β -epóxido (32)	0.70	1.23	3.63
Hidroxi- δ -lactona (33)	0.73	1.21	3.61
Formato- γ -lactona (34)	0.75	1.22	3.62

Por otra parte, el ácido (29) presenta una absorción hacia campo menor en δ 0.89 que su correspondiente éster metílico -- (24) en 0.78 p.p.m., en similitud con una interacción de tipo - 1, 3 diaxial metilo-carboxilo⁴.

Por último, el metilo C-18 oscila entre los valores de 1.17 y 1.35 siendo su valor medio de 1.23, mientras que el éster metí-

lico C-19 varía de 3.55 a 3.77 en donde su media aritmética es de 3.64 p.p.m.

Nuestro más sincero agradecimiento a los Doctores James P. Kutney y Guenther Eigendorf, del Departamento de Química de la Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá, por el espectro de masas de alta resolución de nuestra lactona (29).

III. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de plataforma caliente Kofler y no están corregidos. Los espectros fueron registrados en los siguientes aparatos y solventes: I. R., se realizaron en un espectrofotómetro Beckman IR 4240 y en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz usando como referencia el aire; r.m.p., se determinaron en un espectrofotómetro Varian EM-350 y en un Varian HA-100, en CDCl_3 y utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los espectros de masas (E. M.) fueron registrados en los espectrómetros Dupont 21-490 de baja resolución y de la Associated Electrical Industries (AEI) MS-902 de alta resolución.

La cromatografía en placa fina (c.c.f.), preparativa y analítica, se desarrolló en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄ y la separación de los productos se realizó en placas de 20 x 20 cm. y de 100 x 20 cm. Alternativamente se usó sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) para la cromatografía en columna.

Las observaciones en las cromatoplasmas de las sustancias que presentan absorción en el ultravioleta (u. v.) se hicieron mediante una lámpara UVSL-25 y cuando éstas no presentan absor

ción u.v. se revelaron usando vapores de yodo, en la mayoría de los casos, y/o usando una solución de ácido sulfúrico del 30% se guida de calentamiento.

Los sustratos orgánicos fueron aislados vía extracción con el disolvente apropiado (3x), seguido de lavado con agua, salmuera y finalmente secado con Na_2SO_4 anhidro. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un Rotavapor - Büchi, seguida de eliminación total del disolvente mediante una - bomba de vacío operando a 3 mm. de Hg.

Los experimentos de ozonólisis fueron conducidos a -78° , en un baño de acetona-hielo seco, en un ozonizador Welsbach serie 260 operando a 4-5 p.s.i. de presión del gas, 90 V de potencial primario, y una razón de flujo de $0.02 \text{ ft}^3/\text{min}$. Mientras que la hidrogenación se hizo en un aparato Parr de presión media y con agitación.

El 0-metil podocarpato de metilo (1) fue una materia prima suministrada por los laboratorios Aldrich Chemical Company Inc. y luego el ácido podocárpico (2), fabricado por Koch-Light Laboratories Ltd. en Inglaterra.

Podocarpato de metilo (3)

i) A partir de 0-metil podocarpato de metilo (1).

El 0-metil podocarpato de metilo (1), 1 g (3.47 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano seco en un matraz de 25 ml, la solución se agitó a 0° y se le agregó 0.37 ml de tribromuro de boro (3.99 mmol). Después de 30 min., la mezcla de reacción se vertió en 50 ml. de agua fría, extraída con acetato de etilo (AcOEt) (3 x 40 ml), lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio, y trabajada por el método usual dió 0.9342 g (98 %) de (3) como un sólido incoloro. La recristalización de etanol dió la muestra analítica como prismas incoloros, p.f. 208-210°; i.r. (KBr) ν_{\max} 3395 (-OH), 1690 (-COOCH₃), 1600 cm⁻¹ (C=C); r.m.p. (CDCl₃) δ 0.98 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.25 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.60 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 8.5 p.p.m. (s, 1H, C-12 -OH).

ii) A partir de ácido podocárpico (2).

El ácido podocárpico (2), 10 g (36.5 mmol) se disolvió en 400 ml de acetona seca (destilada sobre K₂CO₃ anhidro) en un matraz de 1 lt, al cual se le agregó 7.55 g. (54.63 mmol) de K₂CO₃ anhidro; la suspensión se agitó a temperatura ambiente por

10 min., al cabo de ese tiempo se le adicionó 4.5 ml (47.32 - mmol) de sulfato de dimetilo. Después de 1 hr. de agitación a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le adicionó -- HCl 1:1 hasta lograr un pH ácido. Parte del disolvente se evaporó al vacío a 30-40^o, el residuo se diluyó con agua y la mezcla se enfrió en baño de hielo-agua, el sólido se filtró y se lavó con agua, y se secó en vacío por toda la noche para dar 9.9 g (94%) del compuesto (3) con un punto de fusión de 208-210^o, idéntico al obtenido por el método anterior.

Hidroperoxi-lactona (4)

8 α , 12-lactona-19-metil éster del ácido 8 β -hidroperoxi-8 α -hidroxi-(13 \rightarrow 17)-pentanorlabd-9 (11)-en-12, 19-dioico.

El podocarpató de metilo (3), 7 g. (24.3 mmol) se disolvió por calentamiento en 70 ml de diclorometano y 70 ml de metanol secos, en un recipiente de absorción de gas de 250 ml, adaptado con un burbujeador de vidrio poroso, y después de enfriar a -78^o se trató con ozono por 5 hrs. Un ligero exceso de ozono se encuentra presente en este punto y la solución se transfirió a un matraz con la ayuda de metanol y el disolvente se removió en vacío a -30-40^o para dar el hidroperóxido crudo como un sólido blanco

inestable que se disolvió en 200 ml de cloroformo y se lavó con 400 ml de agua y 200 ml de salmuera, se filtró a través de Na_2SO_4 anhidro y se evaporó en vacío a 30-40° para dar (4) como un sólido blanco.

La recristalización de (4) con 35 ml de cloroformo y 70 ml de hexano adicionados a su punto de ebullición produjo 5.1 g (68%) de la hidroperoxi-lactona (4) con p.f. 181-183°; I.R. (KBr) - ν_{max} 3230 (-OH), 1765 (γ -lactona), 1716 (-COOCH₃), 1640 (C=C) y 860 cm⁻¹ (O-O); r.m.p. (CDCl₃) δ 1.13 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.22 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.70 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 5.73 (s, 1H, C-11 -H vinílico) y 10.77 p.p.m. (s, ancho, 1H, $W_{1/2} = 9.0$ Hz -OH).

Hidroxi-lactona (5)

8 α , 12-lactona-19-metil éster del ácido 8,8-dihidroxi-(13→17)-pentanorlabd-9(11)-en-12, 19-dioico.

A una solución del hidroperóxido (4), 2.2. g (7.1 mmol) en 220 ml de etanol al 95% se adicionó una solución de 2.2 g. (17.5 mmol) de sulfito de sodio en 88 ml de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. La dilución con 2 l. de agua y el aislamiento por medio de acetato de etilo dieron 1.8 g. (86%)

de la lactona hemiacetal como un sólido incoloro. Por recristalización de cloroformo-hexano 1:1 se obtuvo la hidroxilactona (5) como placas incoloras con p.f. 199-201^o; I. R. (KBr) ν_{\max} 3270 (-OH), 1750 (γ -lactona), 1730 (-COOCH₃), 1640 cm⁻¹ (C=C); r.m.p. (CDCl₃) δ 1.12 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.20 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.67 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 5.52 p.p.m. (s, 1H, C-11 -H vinílico).

Metoxi-lactona (6)

8 α ,12-lactona-19-metil éster del ácido 8 β -metoxi-8 α -hidroxi-(13 \rightarrow 17)-pentanorlabd-9(11)-en-12,19 dioico.

A la hidroxilactona (5), 100 mg (0.34 mmol) disueltos en metanol (10 ml), se le agregó 20% en volumen del complejo BF₃-metanol y la solución se reflujo por 5 hrs. La mayor parte del disolvente se removió en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y se trabajó de la manera usual para dar 80 mg (76%) de la metoxilactona (6) como un sólido blanco. La recristalización de AcOEt-hexano dió prismas incoloros con p.f. 85-87^o; I. R. (KBr) ν_{\max} 1765 (γ -lactona), 1720 (-COOCH₃), 1640 cm⁻¹ (C=C); r.m.p. (CDCl₃) δ 1.08 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.25 (s, 3H, -

C-18 $-\text{CH}_3$), 3.20 (s, 3H, C-8 $-\text{OCH}_3$), 3.73 (s, 3H, C-19 $-\text{COOCH}_3$), 5.78 p.p.m. (s, 1H, C-11 $-\text{H}$ vinílico).

Ceto-ácido (10)

19-metil éster del ácido 8-oxo-(13 \rightarrow 17)-pentanorlabdan-12, 19-dioico.

i) A partir del hidroperóxido (4).

El hidroperóxido (4), 5.1 g. (16.5 mmol) se disolvió en 80 ml de etanol del 95% y se adicionó a una botella de presión, la cual contiene una suspensión de 1.02 g. de catalizador de paladio-carbón al 10% en 24 ml de etanol y que ha sido prehidrogenada por 15 min. La mezcla se agitó bajo 50 lb/in² de hidrógeno por toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" y el colchón filtrante se lavó repetidas veces con etanol, la evaporación del disolvente dió 4.8 g (97%) del ceto-ácido (10) como cristales incoloros. La recristalización de AcOEt-hexano (1:2) produjo agujas incoloras con p.f. 171-172^o; I. R. (KBr) ν_{max} 3600-2500 ($-\text{COOH}$), 1710 ($-\text{COOCH}_3$ y $-\text{COOH}$), 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.55 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.27 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.58 (s, 3H, C-19 $-\text{COOCH}_3$), 6.83 p.p.m. (s, ancho, 1H, C-12 $-\text{COOH}$).

ii) A partir del hemiacetal (5).

La hidrogenación de la hidroxi-lactona (5) con P/C al 10% - en etanol del 95%, siguiendo la técnica anterior produjo el ceto-ácido (10) en un rendimiento casi cuantitativo.

Ceto-diéster (11).

12, 19-dimetil éster del ácido 8-oxo-(13→17)-pentanorlabdan-12, 19-dioico.

El ceto-ácido (10) se esterificó con ioduro de metilo en una suspensión de carbonato de potasio anhidro en acetona seca, a temperatura ambiente. Para obtenerse así el ceto-diéster (11) correspondiente como un aceite incoloro. La recristalización de AcOEt-hexano produjo agujas incoloras con p.f. 94-96°; I.R. (película) ν_{\max} 1720 cm^{-1} (-COOCH₃ y C=O); r.m.p. (CDCl₃) δ 0.60 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.35 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.70 p.p.m. (s, 6H, C-12 y C-19 -COOCH₃).

Diéster-lactona (12).

8 β , 12-lactona-19-metil éster del ácido 17-carboetoxi-8 β -hidroxi-(13→16)-tetranorlabdan-12, 19-dioico.

El zinc granulado se activó por el procedimiento de Johnson y

Fieser⁴³. Después de que el metal fue calentado en ácido sulfúrico concentrado conteniendo unas gotas de ácido nítrico a 100° alrededor de 10 min., la mayoría del ácido se decantó y se adicionó agua. Después de vigorosa evolución de H₂ por pocos minutos, se eliminó toda traza de ácido por repetidos lavados con agua, seguido de acetona, éter, y luego secado a 110°.

El ceto-ácido (10), 10.7 g. (35.2 mmol) se colocó en un matraz de 2 l. de una boca y se disolvió en 495 ml de benceno seco (destilado sobre sodio) y 122 ml de dimetoxietano seco (destilado sobre hidruro de sodio), y se adicionaron 8.7 ml de bromoacetato de etilo (77.8 mmol), 9.2 g. de Zn y un cristal de yodo. La mezcla se agitó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 12 hrs., momento en el que se le adicionó 6.8 ml de bromoacetato de etilo, 9.2 g. de Zn y un cristal de yodo. Después de 6 hrs. de reflujo la mezcla de reacción se enfrió y el complejo de zinc destruido con ácido sulfúrico 2N. La capa inicial de benceno se separó y la mezcla ácida se extrajo con AcOEt (2 x 250 ml), los extractos orgánicos combinados se trabajaron por el método usual para dar un aceite amarillo oscuro. El aceite fue cromatografiado en 490 g. de Florisil en 50:50 benceno-hexano y el cromatograma se desarrolló con benceno y AcOEt-benceno (5:95). Más tarde, elución con AcOEt-benceno (10:90) dió un total de 11.8 g.

(89%) de la lactona-diéster (12) como un sólido incoloro. La -
 recristalización de una porción con AcOEt-hexano (1:2) produjo
 la muestra analítica como agujas incoloras con p.f. 73-75°; I. R.
 (película) ν_{\max} 1780 (γ -lactona), 1720 cm^{-1} (-COOCH₃); r.m.p.
 (CDCl₃) δ 0.75 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.23 (s, 3H, C-18
 -CH₃), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H, -COOCH₂CH₃), 3.65 (s,
 3H, C-19 -COOCH₃), 4.18 p.p.m. (c, J = 7.0 Hz, 2H, --
 -COOCH₂CH₃).

Diácido-éster insaturado (13)

19-metil éster del ácido 17-carboxi-(13→16)-tetranorlabd-8(17)
 E-en-12, 19-dioico.

La lactona-éster (12), 3.8 g. (10.4 mmol) se disolvió en 286
 ml de metanol y se le adicionaron 96 ml de NaOH 1N. La solución
 se reflujó bajo nitrógeno por 2 hrs., la mayoría de metanol se remo-
 vió en vacío y el residuo se diluyó con agua, se lavó dos veces con
 AcOEt, y los extractos acuosos se acidificaron con ácido sulfúrico
 2N. La solución acidificada se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml), -
 que trabajado por el método usual dió 2.92 g. (83%) de un sólido
 blanco. El espectro de r.m.p. indica un 95% del diácido insatura-
 do (13), más 2-3% del isómero $\beta\gamma$ -insaturado (17). Más tarde

este compuesto estuvo también presente como un intermediario de descarboxilación y el crudo de la mezcla de reacción pudo ser utilizada directamente para la reacción de descarboxilación. Dos recristalizaciones con AcOEt-hexano (1:2) dieron la muestra analítica como prismas incoloros, p.f. 198-207°; I. R. (KBr) ν_{\max} 3600-2500 (-COOH), 1720 (-COOCH₃), 1690 (-COOH), 1640 cm⁻¹ (C=C); u. v. λ_{\max} 230 nm; r.m.p. (CDCl₃) δ 0.52 (s, 3H, C-20, -CH₃), 1.18 (s, 3H, C-18 -CH₃), 2.47 (s ancho, $W_{1/2} = 4.0$ Hz, 2H, C-11 -CH₂-), 3.55 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 3.95 (m, 1H, C-7, -H), 5.38 (s ancho, $W_{1/2} = 3.0$ Hz, 1H, C-17 -H vinílico), 9.92 p.p.m. (s ancho, $W_{1/2} = 15.0$ Hz, 2H, C-12 y C-21 -COOH).

Triéster-insaturado (14)

12, 19-dimetil éster del ácido 17-carbometoxi-(13→17)-tetranorlabd-8(17)E-en-12, 19-dioico.

El diácido-insaturado (13) fue caracterizado por su trimetil-éster (14) con p.f. 149.5-152° (AcOEt-hexano); I.R. (KBr) ν_{\max} 1740 (-COOCH₃ C-12 y C-21), 1720 (-COOCH₃),

1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.52 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.55, 3.60 y 3.62 (s, 3H c/u, C-19, C-21, C-12 $-\text{COOCH}_3$'s), 5.32 p.p.m. (s, 1H, C-17 $-\text{H}$ vinílico).

Preparación del catalizador de cromito de cobre.

Se usó el método de Lazier y Arnold³⁴.

Se calienta una mezcla de 2.6 g. (0.01 mol) de nitrato de bario (RA) y 80 cc. de agua destilada a 70° . Cuando la solución es completa, se adicionan 21.8 g. (0.09 mol) de nitrato de cobre trihidratado (RA) y la mezcla se agita a 70° hasta que resulte una solución clara.

Se prepara una solución de cromato de amonio disolviendo 12.6 g (0.05 mol) de dicromato de amonio en 60 ml de agua destilada y se añade 15 cc. de amoníaco acuoso del 28% (s.gr. 0.9), la solución tibia de nitratos se agita normalmente mientras se le adiciona lentamente la solución de cromato de amonio, la agitación se continúa por unos minutos más y el precipitado café rojizo de cromato de cobre bario amonio se filtra y se seca a 110° . El precipitado seco se pulveriza y se coloca en cápsulas de porcelana tapadas y se calienta en una mufla por 1 hr. a $350-450^\circ$. El residuo de la ignición se pulveriza en un mortero para romper --

cualquier gramo y se transfiere a un vaso de precipitados que contiene 120 ml de ácido acético al 10%. La mezcla se agita manualmente por 10 min. y se permite que se sedimente, después de 10 min., las dos terceras partes de la solución se decantan y se reemplazan con 120 ml de ácido acético al 10% fresco y el proceso de decantación se repite. El residuo se lava por decantación 4 veces usando 120 ml de agua destilada cada vez, la porción insoluble se filtra a vacío y se seca a 110° , y se muele en un mortero para producir un polvo fino negro. Para dar de 13 a 14 g. de rendimiento.

Acido-éster insaturado (15) y diácido insaturado (16).

19-metil éster del ácido (13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-8 (17)-en-12, 19-dioico y ácido (13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-8 (17)-en-12, 19-dioico.

El diácido $\alpha\beta$ -insaturado (13), 500 mg (1.48 mmol), se disolvió en 5 ml de quinolina (destilada y degasificada bajo nitrógeno) junto con 12.5 mg de catalizador de cromito de cobre en un matraz seco de 10 ml que contiene una barra de agitación magnética. El frasco se selló con un condensador a reflujo (aire) y se colocó un adaptador de dos bocas, una para nitrógeno y otra para vacío. El matraz se evacuó con agitación a temperatura ambiente, lavan-

do el contenido dos veces con nitrógeno y luego finalmente evacuado mientras la temperatura subió a 140° . Luego se llenó con nitrógeno y se permitió que la temperatura ascendiera a 230° (baño de aceite). La mezcla se agitó a $230 \pm 2^{\circ}$ por 1.5 hrs. y después de retirar el baño se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con HCl 1:1 (2 x 20 ml), y la capa orgánica se extrajo con NaOH al 10% (4 x 20 ml) y con solución saturada de carbonato de sodio (2 x 20 ml).

Los extractos acuosos se enfriaron y se acidificaron con HCl 1:1 y se extrajeron con AcOEt, que trabajado por el método usual dió 400 mg de un aceite amarillo oscuro, mezcla de varios compuestos: el monoácido (15) en 80% y el diácido (16) en 15%. El diácido (15) se recrystalizó con AcOEt-hexano, p.f. $153-155^{\circ}$; I.R. (KBr) ν_{\max} 3500-2500 ($-\text{COOH}$), 1720 ($-\text{COOCH}_3$), 1645 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.63 (s, 3H, C-19 $-\text{COOCH}_3$), 4.57 y 4.82 (s, 1H c/u, C-17 $-\text{CH}_2-$ vinílico), 10.65 p.p.m. (s, 1H, C-12 $-\text{COOH}$), y el diácido (16) con p.f. $219-220^{\circ}$; I.R. (KBr) ν_{\max} 3500-2500 y 1700 ($-\text{COOH}$), 1645 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.63 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.22 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 2.03 (s ancho, 2H, $W_{h/2} = 4.0 \text{ Hz}$, C-11 $-\text{CH}_2$), 4.55

y 4.77 (s, 1H c/u, C-17 $-\text{CH}_2-$ vinílico), 9.22 p.p.m. (s ancho, 2H, C-19 y C-12 $-\text{COOH}$).

Diéster insaturado (18)

12, 19-dimetil éster del ácido (13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-8 (17)-en-12, 19-dioico.

El ácido insaturado (15) crudo (a partir de la descarboxilación de 500 mg. del diácido (13), 400 mg. se disolvió en 16 ml de acetona seca y se le agregó 335 mg de carbonato de potasio anhidro, la suspensión se agitó a temperatura ambiente y se le adicionó 0.54 ml de sulfato de dimetilo, la mezcla se agitó toda la noche. Después la mayoría de la acetona se evaporó en vacío a 20-30^o, se le adicionó agua y se extrajo con AcOEt, y trabajado por el método usual dió un aceite amarillo oscuro. El aceite fue cromatografiado en 20 g. de Florisil con hexano y el cromatograma se desarrolló con el mismo disolvente. La elución con benceno produjo un total de 280 mg (61% a partir de (13)) del diéster como un sólido cristalino incoloro. La muestra para análisis se recrystalizó - de AcOH 1-hexano (1:9) dando así el diéster insaturado (18) como prismas incoloros con p.f. 109-110^o; I.R. (KBr) ν_{max} 1730 y 1710 ($-\text{COOCH}_3$, C-12 y C-19), 1635 cm^{-1} (C = C); n.m.p. (CDCl_3)

δ 0.53 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), -
2.43 (s, 2H, C-11 $-\text{CH}_2-$), 3.63 y 3.67 (s, 3H, C-19 y
C-12 $-\text{COOCH}_3$), 4.50 y 4.78 p.p.m. (s, 1H, C-17 $-\text{CH}_2-$
vinílico).

Trans-lactona (19)

8 α , 12-lactona-19-metil éster del ácido 8 β -metil-8 α -hidroxi-
(13 \longrightarrow 17)-pentanorlabdan-12, 19-dioico.

El monoácido-olefina (15), 100 mg (0.34 mmol) (80% puro)
se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano, se le adicionó 0.8 ml
de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a temperatura ambien-
te por 1 hr. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter, -
que se lavó con agua y salmuera, y trabajado por el método -
usual produjo un sólido amarillo. La cromatografía en placa fina
dió 44 mg de la lactona (19) como un sólido cristalino. La re-
cristalización con acetato de etilo-hexano dió un sólido incoloro
con p.f. 196-198 $^{\circ}$; I.R. (película) ν_{max} 1790 (trans- γ -lactona),
1720 cm^{-1} ($-\text{COOCH}_3$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.75 (s, 3H, C-20
 $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 6H, C-18 y C-17 $-\text{CH}_3$), 3.65 p.p.m. (s,
3H, C-19 $-\text{COOCH}_3$).

Cis-lactona (20).

8 β , 12-lactona-19-metil éster del ácido 8 α -metil-8 β -hidroxi-
(13 \rightarrow 17)-pentanorlabdan-12, 19-dioico.

Una solución de 150 mg (0.49 mmol) del diéster-olefina (18) en 9 ml de ácido fórmico del 98% se calentó a 50-60 $^{\circ}$ con agitación por 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de agua, y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y trabajada por el método usual dió un sólido blanco. La cromatografía en placa fina en AcOEt-hexano (30:70) produjo 120 mg (84%) de la cis- γ -lactona. La recristalización con AcOEt-hexano dió prismas incoloros con p.f. 140-141.5 $^{\circ}$; I. R. (KBr) ν_{max} 1745 (cis- γ -lactona), 1715 cm^{-1} (-C(=O)CH₃); r.m.p. (CDCl₃) δ 0.73 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.20 (s, 3H, C-18 -CH₃), 1.33 (s, 3H, C-17 -CH₃), 3.63 p.p.m. (s, 3H, C-19 -C(=O)CH₃); E.M. m/e 294 (M⁺), 279, 262, 247, 235, 219, 201, 191, 180, 121 (100%), 109, 93, 81.

Experimento de bromación alílica sobre la exo-olefina (15).

Una mezcla de 160 mg del monoácido-exo-olefina (15) conteniendo un 10% del diácido (16) en 4 ml de tetracloruro de carbono

no seco, 106.7 mg de N-bromosuccinimida y 1.2 mg de peróxido de benzóilo se calentó a reflujo y con agitación. Después de 10 min. se permitió que la solución se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt, que trabajado por el método usual produjo 58 mg de un aceite amarillo oscuro. La cromatografía en placa fina produjo un aceite amarillo claro, que por espectroscopía de I.R. y de r.m.p. principalmente, presenta una mezcla de las lactonas $\Delta^{8,9}$ - (21) y $\Delta^{7,8}$ - (22) insaturadas en donde predomina el compuesto (21), aproximadamente en una relación de 4:1, que no se separan fácilmente.

Diéster-alcohol (23).

12, 19-dimetil éster del ácido 8α -H-17-hidroxi-(13 \rightarrow 16)-tranorlabdan-12, 19-dioico.

En un matraz seco de 25 ml de dos bocas se adaptó una entrada para nitrógeno y un sello de hule y se colocó una suspensión de 12 mg (0.32 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano seco (destilado sobre hidruro doble de litio y aluminio) y 20 μ l de $BF_3 \cdot Et_2O$ (destilado sobre hidruro de calcio), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min., al cabo del cual se inyectó una solución de 100 mg (0.324 mmol) del diéster-olefina (18) en 1.5 ml de te-

trahidrofurano seco; se continuó agitando por 1.5 hrs. a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se enfrió a 0° y se adicionó 0.5 ml de una solución 3 M de acetato de sodio y 0.5 ml de H_2O_2 del 30%, el baño de hielo se retiró y la agitación se continuó por 30 min. más. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl 1:10, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Trabajado por la ruta usual, dió un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía en capa fina condujo a una mezcla de productos, el diéster-alcohol (23) y la cis- δ -lactona (24) en una relación aproximada de 3:1. La separación - dió: i) 40 mg (38%) del diéster-alcohol (23) como un aceite incoloro con I.R. (película) ν_{max} 3450 (ancha, -OH), 1730 cm^{-1} (-COOCH₃); r.m.p. (CDCl₃) δ 0.57 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.18 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.62 y 3.67 p.p.m. (s, 3H c/u, C-19 y C-12 -COOCH₃) y ii) 13 mg (14%) de la cis- δ -lactona (24) con p.f. $105-108^{\circ}$, la cual fue idéntica al producto de ciclización del compuesto (28) (ver más adelante).

Diéster-acetato (25).

12, 19-dimetil éster del ácido 8 α -H-17-acetato- (13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico.

El diéster-alcohol (23) fue caracterizado como su acetato -

(25) por tratamiento con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente por toda la noche. De este modo se obtuvo el acetato (25) como un aceite incoloro con I.R. (película) ν_{\max} 1725 cm^{-1} (ancha, dos $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ y $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.63 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 2.07 (s, 3H, C-17 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$), 3.68 y 3.72 p.p.m. (s, 3H c/u, C-19 y C-12 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$).

Diol (26).

19-metil éster del ácido 8 α -H-12, 17-dihidroxi- (13 \rightarrow 16)-tranorlabd-19-oico.

En otro experimento, en tratamiento prolongado con diborano del diéster-olefina (18), con dos adiciones posteriores de igual cantidad de NaBH_4 y de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ que la primera adición, hechas al cabo de 3 y 4.5 hrs., respectivamente, condujo a una mezcla del diéster-alcohol (23), la cis- δ -lactona (24) y el diol (26) correspondiente, en una relación aproximada de 9:3:5. La recristalización del diol (26) con AcOEt -hexano produjo prismas incoloros con p.f.; I.R. (KBr) ν_{\max} 3320 (OH), 1720 cm^{-1} ($-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.55 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.17 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.55 (s ancho, 6H, C-12 y C-17 $-\text{CH}_2-$ y dos-

-OH), 3.63 p.p.m. (s, 3H, C-19-COOCH₃).

Diacetato (27).

19-metil éster del ácido 8 α -H-12, 17-diacetato-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-19-oico.

El diol (26) fue tratado con anhídrido acético en piridina para producir el diacetato esperado como un aceite, I.R. (película) ν_{\max} 1730 cm⁻¹, (-COOCH₃ y dos-OCOCH₃), r.m.p. (CDCl₃) δ 0.60 (s, 3H, C-20-CH₃), 1.20 (s, 3H, C-18-CH₃), 2.05 (s, 6H, C-12 y C-17-OCOCH₃), 3.67 (s, 3H, C-19-COOCH₃), 4.17 p.p.m. (m, 4H, $W_{h/2} = 11.0\text{Hz}$, C-12 y C-17-CH₂-).

Acido alcohol (28).

19-metil éster del ácido 8 α -H-17-hidroxi-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico.

El compuesto (25), 18 mg (49 μ mol) se disolvió en 2 ml de una solución de NaOH 1N en etanol acuoso al 50% y la mezcla se refluxó con agitación por 2 hrs. La solución se enfrió a 0^o, se acidificó con H₂SO₄ 2N, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt, que trabajado usualmente dió 15 mg (98%) del ácido-alcohol (28) como un sólido blanco, I.R. (KBr) ν_{\max} 3500-2500 --

(-COOH), 3410 (-OH), 1720 (-COOCH₃), 1690 cm⁻¹ (-COOH);
 r.m.p. (CDCl₃) δ 0.57 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.20 (s, 3H, -
 C-18 -CH₃), 3.65 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 5.33 p.p.m. -
 (s ancho, 2H, C-12 y C-17 -COOH y -OH).

8-epi-dihidroacrostalidato de metilo (24).

El ácido-alcohol (28), 20 mg. (crudo) se disolvió en 2 ml.
 de anhídrido acético y se agitó a 50° C. por 2 hrs. La mezcla de
 reacción se vertió en agua-hielo, se dejó reposar por 30 min. y
 se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) que trabajado usual--
 mente condujo a la cis-δ-lactona (24) como un sólido incoloro.

En la ruta sintética desarrollada y en otro experimento, 400 -
 mg. del diéster-olefina (18), fueron tratados con diborano y la -
 mezcla cruda de (23) y (24) fue hidrolizada con NaOH, y el cru-
 do se ciclizó con anhídrido acético, estas manipulaciones fueron -
 descritas anteriormente; la purificación por cromatografía en pla-
 ca condujo a 150 mg. de la cis-δ-lactona (24), cuyo rendimien-
 to global (a partir del diéster-olefina (18)) es de 39%. La recrís-
 talización con éter-hexano formó prismas incoloros, p.f. 108-110°;
 I.R. (KBr) ν_{max} 1720 cm⁻¹ (δ-lactona y -COOCH₃); r.m.p. -
 (CDCl₃) δ 0.78 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.19 (s, 3H, C-18

$-\text{CH}_3$), 3.63 (s, 3H, C-19 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 4.16 p.p.m. (m, 2H, $W_{\text{Hz}} = 22.0$ Hz, C-17 $-\text{CH}_2-$); E.M. m/e 294 (M^+), 262, 235, 234, 194 (100%), 135, 121, 109, 95, 81.

Acido 8-epi-dihidroacrostalídico (29).

En un matraz de 1 boca de 25 ml se colocaron 80 mg (0.272 mmol) del compuesto (24), se agregaron 10 ml de diclorometano seco y la solución se agitó y se enfrió a 0° , el matraz se tapó con un sello de hule y se inyectaron $100 \mu\text{l}$ de BBr_3 ; después de agitación por 10 min, el baño de hielo se retiró y se agitó a temperatura ambiente por 3 hrs. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, que trabajado por el método usual dió un aceite oscuro. Por cromatografía en placa fina se separaron 50 mg (66%) del ácido-lactona (29) cuya recristalización con etanol formó agregados incoloros con p.f. $240-240.5^\circ$ (d); - I.R. (KBr) ν_{max} 3600-2400 y 1690 ($-\text{C}(\text{O})\text{H}$), 1722 cm^{-1} (δ -lactona); r.m.p. (100 MHz) (CDCl_3) δ 0.89 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.26 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 2.40 (dd, 1H, $J=18$ y 7 Hz, C-11 $-\text{H}_\beta$), 2.68 (dd, 1H, $J=18$ y 2 Hz, C-11 $-\text{H}_\alpha$), 4.15 (dd, 1H, $J=12$ y 8 Hz, C-17 $-\text{H}_\alpha$), 4.45 p.p.m. (dd, 1H, $J=12$ y 12 Hz, C-17 $-\text{H}_\beta$), 8.72 (s ancho, 1H, C-19 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$); E.M. alta resolución m/e $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 280.1676 (M^+),

$C_{16}H_{22}O_3$ 262.1585, $C_{15}H_{22}O_2$ 234.1614, $C_{14}H_{21}O_2$ 221.1544,
 $C_{12}H_{18}O_2$ 194.1313, $C_{10}H_{15}$ 135.1185, C_9H_{13} 121.1033. Calculado para $C_{16}H_{24}O_4$: 280.1674.

α -epóxido (31) y β -epóxido (32).

12, 19-dimetil éster del ácido 8 α (17)-epoxi-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico y 12, 19-dimetil éster del ácido 8 β (17)-epoxi-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico.

Una solución de 268 mg (0.869 mmol) del diéster-olefina (18) en 27 ml de diclorometano seco se colocó en un matraz seco de 50 ml; la solución se enfrió a 0°, se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y se le adicionó 268 mg (1.3 mmol) de ácido metacloroperbenzoico del 85%. Después de 15 min. el baño de hielo se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente por 3 hrs. más. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (40 ml), que lavado con NaOH 1N (2 x 20 ml) y trabajado usualmente - dió 270 mg de una mezcla de epóxidos α (31) y β (32) en una relación aproximada de 8:1, respectivamente. La cromatografía en placa fina produjo (i) el epóxido α (31), 233 mg (84%) como un sólido, que por recristalización con AcOH-hexano produjo cristales incoloros con p.f. 104-105.5°; I.R. (KBr) ν_{max} 1740 (-COOCH₃), 1720 cm⁻¹ (-COOCH₃ C-19); r.m.p. (CDCl₃) δ

0.67 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.23 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.65 (s, 6H, C-19 y C-12 $-\text{COOCH}_3$); E.M. m/e 324 (M^+), 309 (100%), 292, 279, 264, 247, 233, 224, 217, 206; y ii) el epóxido β (32), 30 mg (11%), que recristalizado de AcOEt-hexano dió agregados incoloros con p.f. 85-87.5 $^\circ$; I.R. (KBr) ν_{max} 1740 ($-\text{COOCH}_3$), 1720 cm^{-1} ($-\text{COOCH}_3$ C-19); r.m.p. (CDCl_3) δ 0.70 (s, 3H, C-20 $-\text{CH}_3$), 1.23 (s, 3H, C-18 $-\text{CH}_3$), 3.63 (s, 6H, C-19 y C-12 $-\text{COOCH}_3$); E.M. m/e 324 (M^+), 309, 292, 277, 264, 260, 248, 236, 232, 217, 189, 181, 173, 161, 147, 135, 121 (100%), 109.

Hidroxi-lactona (33).

12, 17-lactona-19-metil éster del ácido 8 α , 17-dihidroxi-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico.

En un matraz seco de 10 ml, el epóxido (31) conteniendo un 10% del isómero (32), 100 mg (0.308 mmol) se disolvió en 5 ml de éter seco; se agitó a 0 $^\circ$ bajo atmósfera de nitrógeno y se le agregó 50 μl de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ seco (destilado sobre CaH_2). Después de agitar magnéticamente por 15 min. a 0 $^\circ$, el baño de hielo se removió y la solución se agitó por una hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó usualmente para dar

100 mg de un sólido cristalino. La Cromatografía en placa fina - produjo 60 mg (63%) de la hidroxilactona (33) como un sólido, que por recristalización con AcOEt-hexano dió la muestra analítica como cristales incoloros con p.f. 125-126°; I.R. (KBr) ν_{\max} 3380 (-OH), 1735 (δ -lactona), 1723 cm^{-1} (-COOCH₃); r.m.p. (100 MHz) (CDCl₃) δ 0.73 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.21 (s, 3H, C-18 -CH₃), 3.48 (s, 2H, C-17 -CH₂-), 3.61 p.p.m. (s, 3H, C-19 -COOCH₃); E.M. m/e 310 (M⁺), 293, 279, 261, 251, 247, 233, 229, 219, 201, 191, 173, 159, 121, 111, 95, 81.

Lactona- $\Delta^{8,9}$ -insaturada (21).



12, 17-lactona-19-metil éster del ácido 17-hidroxi-(13→16)-tetranorlabd-8(9)-en-12, 19-dioico.

La deshidratación de la hidroxilactona (33) con SOCl₂ en piridina destilada, a 0° y por 30 min., condujo al derivado $\Delta^{8,9}$ -insaturado (21), el cual es idéntico al subproducto de epoxidación con p.f. 140-142°; I.R. (KBr) ν_{\max} 1740 (δ -lactona), 1720 (-COOCH₃), 1680 cm^{-1} (C=C); r.m.p. (CDCl₃) δ 0.87 (s, 3H, C-20 -CH₃), 1.27 (s, 3H, C-18 -CH₃), 2.07 (t, 2H, C-11, J=2.0 Hz, -CH₂-), 3.68 (s, 3H, C-19 -COOCH₃), 4.65 p.p.m. (t, 2H, J=1.5 Hz, C-17 -CH₂-) E.M. m/e

292 (M^+) 279, 264, 260, 232, 217, 173, 159, 145, 133, 125, 121, 109 (100%), 107, 105, 95, 93, 91, 81.

Formato-lactona (34).

8 β , 12-lactona-17-formato-19-metil éster del ácido 17-hidroxi-8 α -hidroxi-(13 \rightarrow 16)-tetranorlabd-12, 19-dioico.

Una solución de 50 mg del epóxido (31) crudo en 0.5 ml de $HC00H$ del 98% se agitó a temperatura ambiente por 12 hrs. La solución se diluyó con agua, se extrajo con $Ac0Et$ y se trabajó - usualmente para dar un sólido blanco. La cromatografía en capa fina dió 25 mg (48%) del formato (34). Recristalización con $Ac0Et$ -hexano produjo agujas incoloras con p.f. 145.5-147 $^{\circ}$; I.R. (KBr) ν_{max} 1770 (trans- γ -lactona), 1720 ($-C00CH_3$), 1715 ($-OCHO$) cm^{-1} ; r.m.p. ($CDCl_3$) δ 0.75 (s, 3H, C-20 -- $-CH_3$), 1.22 (s, 3H, C-18 $-CH_3$), 3.68 (s, 3H, C-19 -- $-C00CH_3$), 4.02 (s, 2H, C-17 $-CH_2-$), 8.0 p.p.m. (s, 1H, C-21 $-OCHO$); E.M. m/e 279 ($M-59$), 247, 233, 219, 201, 191, 173, 159, 121, 111 (100%), 101, 93, 81.

Preparación de óxido de cromo (VI)-dipiridina.

Se usó el procedimiento de Collins y Hess.⁴²

Un matraz seco de 1 lt. de 3 bocas, adaptado con un agitador mecánico, un termómetro y un tubo de secado, se cargó con 500 ml de piridina anhidra. La piridina se agitó y se enfrió a 15° aproximadamente, con un baño de agua fría. El tubo de secado se removió periódicamente y 68 g. (0.68 mol) de óxido de cromo (VI) anhidro (secado sobre pentóxido de fósforo) se adicionó en porciones a través de la boca del matraz durante un período de 30 min. El trióxido de cromo se debe adicionar de tal manera que la temperatura no exceda de 20° y que se mezcle rápidamente con la piridina sin adherirse a la pared del frasco bajo la boca. A medida que el óxido crómico se adiciona, un precipitado flocculento color amarillo intenso se comienza a separar y la viscosidad de la mezcla se incrementa paulatinamente. Cuando se completó la adición, se permitió que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente, observándose que después de 1 hr. la viscosidad de la mezcla había disminuído notablemente y el producto amarillo inicial se convirtió en cristales rojos macrocristalinos que se asientan en el fondo cuando se detiene la agitación. La piridina se decantó del complejo y los cristales se lavaron varias veces por decantación con varias porciones de 250 ml de éter de petróleo anhidro. El producto se filtró por un embudo de vidrio poroso y se lavó con éter de petróleo anhidro, evitando el contacto con la atmósfera tanto como fuese posible. El complejo se secó

a 10 mm Hg. para dar 150-160 g (85-91%) del complejo trióxido de cromo-dipiridina como cristales rojos. El producto es extremamente higroscópico y al contacto con la humedad se convierte - rápidamente en dicromato de dipiridina de color amarillo. Se almacenó a 0° en una botella ámbar sellada con Parafilm.

Experimento de oxidación con trióxido de cromo-dipiridina.

En un matraz seco se colocó una solución de 445 mg (1.73 -- mmol) de CrO_3 -dipiridina en 20 ml de diclorometano seco y se - agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . En seguida se le agregó, de una sola vez, una solución de 86 mg (0.26 mmol) del diéster-alcohol (23) en 10 ml de diclorometano seco. Después de 30 min., la mezcla de reacción se filtró sobre un colchón formado por celita-alúmina neutra grado III (1:1) y éste se lavó varias - veces con cloroformo. Los disolventes combinados se evaporaron en vacío y el residuo se cromatografió en capa fina (SiO_2) para - obtenerse 45 mg de un aceite, el cual, por I.R. y r.m.p., es idéntico al ceto-diéster (11) (vide supra). Este aceite muestra tam- bién en su E.M. el valor de m/e 310 para el ión molecular en concordancia con el calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$.

Una porción de este aceite (35 mg) se disolvió en 5 ml de te-

trahidrofurano y se le agregaron 2 ml de sosa 1N, la solución se agitó y se calentó a reflujo por 2.5 hrs. Después que la solución se enfrió a temperatura ambiente, se aciduló con HCl 1:10 y se extrajo con AcOEt, que trabajado usualmente dió 25 mg de un sólido incoloro, que por análisis espectroscópico se identificó como el mismo ceto-ácido (10) obtenido previamente por la hidrogenación de la hidroperoxi lactona (4). Esto afirma aún más la estructura propuesta para el producto de oxidación con el reactivo de Collins, $\text{CrO}_3 \cdot (\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2$.

I V. CONCLUSIONES

Se desarrolló el primer método para la síntesis del ácido 8-epi-dihidroacrostalídico (29) a partir del ácido podocárpico (2). El método utilizado se basa en la degradación oxidativa del podocarpato de metilo (3), hasta llegar mediante las manipulaciones necesarias al acrostalato de metilo (15), el cual fue transformado vía hidroborcación-ciclización a dicho ácido (29). La importancia de este método radica en el hecho de que pudiera utilizarse en la construcción del anillo C de la valiosa lactona (VII).

Se ensayaron diversos métodos para funcionalizar la posición C-8, en los que se encontraron resultados interesantes, tal como la epoxidación del diéster olefina (18) seguida de tratamiento con éterato de trifluoruro de boro.

Se prepararon 13 compuestos totalmente nuevos, entre los más interesantes se mencionan: la metoxi-lactona (6), el derivado

$\Delta^{8,9}$ -insaturado (21), el diéster alcohol (23), el epóxido (31) y la hidroxilactona (33).

Por otra parte, se sintetizaron el ácido acrostálico (16), el dihidroisoacrostalidato de metilo (20), el ácido 8-epi-dihidroacrostalídico (29) y 13 compuestos ya conocidos, como también derivados nuevos de compuestos conocidos.

V. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- M. Sato, T. Ruo, T. Hayashi, H. Kakisawa, T. Miyaki, H. Yamamoto y K. Fujisawa, Tetrahedron Lett., 2183 (1974).
- 2.- G.A. Ellestad, R.H. Evans, M.P. Kunstmann, J.E. Lancaster y G.O. Morton, J. Am. Chem. Soc., 92, 5483 (1970).
- 3.- G.A. Ellestad, R.H. Evans y M.P. Kunstmann, Tetrahedron Lett., 497 (1971).
- 4.- M. Sato y H. Kakisawa, J. Chem. Soc., 2407 (1976).
- 5.- S. Ito, M. Kodama, M. Sunagawa, T. Takahashi, H. Imamura y O. Honda, Tetrahedron Lett., 2065 (1968).
- 6.- Y. Hayashi, S. Takahashi, H. Ono y T. Sakan, Tetrahedron Lett., 2071 (1968).
- 7.- M.N. Galbraith, D.H.S. Horn y J.M. Sasse, Chem. - Comm., 1362 (1971).
- 8.- W.F. Sánchez L., K.S. Brown, Jr., T. Nishida, L.J. Durhan y A.M. Duffield, An. Acad. Brasil. Cienc., 42, 77 (1970).

9.- K. S. Brown, Jr., y W.E. Sánchez L., Biochem. System. Ecol., 2, 11 (1974).

10.- S.K. Arora, R.B. Bates, P.C.S. Chou, W.E. Sánchez L. y K.S. Brown, Jr., J. Org. Chem., 41, 2458 (1976).

11.- T. Kato, C. Kabuto, N. Sasaki, M. Tsunagawa, H. Aizawa, K. Fujita, Y. Kato y Y. Kitahara. Tetrahedron Lett., 3861 (1973).

M. Tsunakawa, A. Ohba, C. Kabuto, N. Sasaki, T. Kato, N. Takahashi y Y. Kitahara, Chem. Lett., 1157 (1976).

S. Ito, M. Kodama, M. Suangawa, M. Koreda y K. Nakanishi, Chem. Comm., 855 (1971).

T. Hayashi, H. Kakisawa, S. Ito, Y.P. Chen y H. Hsu, Tetrahedron Lett., 3385 (1972).

T. Kato, M. Tsunakawa, N. Sasaki, H. Aizawa, K. - Fujita, Y. Kitahara y N. Takahashi, Phytochem., 16, 45 (1977).

12.- G. E. Russell, P.G. Fenemore y P. Singh, Aust. J. Biol. Sci., 25, 1025 (1972).

- G.B. Russell, P.G. Fenemore y P.Singh, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 166 (1973).
- 13.- H. Kakisawa, M. Sato, T.I. Ruo y T. Hayashi, J. Chem. Soc. Chem Comm., 802 (1973).
- 14.- Y. Hayashi y T. Sakan.
Proceeding of the 8th. International Conference on Plant Growth Substances.
In press.
- 15.- Y. Hayashi y T. Sakan.
" Plant Growth Substances 1973".
T. Furuya.
Página 525.
Hirokawa.
Tokyo.
1974.
- 16.- M. Tsutshui y E.A. Tutsui, Chem. Rev., 59, 1031 (1959).
- 17.- A. C. Oudemans, Eer., 6, 1122 (1873).
- 18.- R.A. Pell y M.B. Gravestock, Can. J. Chem., 48, 1105 (1970).

- 19.- C.R. Bennett y R.C. Cambie, Tetrahedron, 23, --
927 (1967).
- 20.- J.F. W. Mc Omie y M.L. Watts, Chem. and Ind.,
1658 (1963).
- 21.- The Merck Index.
Ninth Edition.
Merck & Co., Inc.
Nueva Jersey.
1976.
- 22.- K. Nakanishi.
" Infrared Absorption Spectroscopy ".
Holden-Day, Inc.
San Francisco.
1962.
- 23.- N. S. Bhacca y D.H. Williams.
" Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry".
Holden-Day, Inc.
1966.
- 24.- W.P. Keaveney, M.G. Berger y J.P. Pappas, J. Org.
Chem., 32, 1537 (1967).

- 25.- G. Hallas, J. Chem Soc., 5770 (1965).
- 26.- S. Fliszar y M. Granger, J. Amer. Chem. Soc., 91,
3330 (1969).
- 27.- R. Criegee y G. Wenner, Ann., 564, 9 (1949).
R. Criegee, Ann., 583, 1 (1953).
R. Criegee, Rec. Chem. Progr., 18, 111 (1957).
- 28.- R.A. Bell, M.B. Gravestock y V.Y. Taguchi, Can. J.
Chem., 50, 3749 (1972).
- 29.- G. Cainelli, F. Bertino, P. Grasselli y G. Zubiani,
Tetrahedron Lett., 5153 (1967).
- 30.- G.D. Prestwich y J.N. Labovitz, J. Amer. Chem. Soc.
96, 7103 (1974).
- 31.- G. Stork, A. Meisels y J.E. Davies, J. Am. Chem.
Soc., 85, 3419 (1963).
- 32.- R. L. Shriner, Org. React., 1, 1 (1942).
- 33.- D.P. Pigley, N.A. Rogers y J.A. Parltrop, J. Chem.
Soc., 4613 (1960):

- 34.- W.A. Lazier y H.R. Arnold, Org. Syn. Coll., Vol. II, 142 (1943).
- 35.- M.L. Sherrill y E.S. Mellock, J. Am. Chem. Soc., 59, 2134 (1937).
- 36.- M. F. Ansell y M.H. Palmer.
Quart. Rev. (London), 18, 211 (1964).
- 37.- N. Fukazawa, M. Funamizu, Y. Kitahara y T. Kato,
Chem. Letters, 1253 (1976).
R. W. Denny y A. Nickon, Org. React., 20, 133 (1973).
- 38.- W. Nagata, T. Sugawara, M. Narisada, T. Wakabayashi y Y. Hayase, J. Am. Chem. Soc., 89 1483 (1967).
F.L. Greenwood, M.D. Kellert y J. Sedlack, Org. Syn. Coll., Vol. 4, 108 (1963).
- 39.- G.M. L. Cragg.
" Organoboranes in Organic Synthesis ".
Marcel Dekker, Inc.
New. York.
1973.
- 40.- P. S. Manchand, Chem. Commun., 667 (1971).

- 41.- S.C. Welch, C.P. Hagan, J.H. Kim y P. S. Chu,
J. Org. Chem., 42, 2879 (1977).
- 41a.- R. B. Turner, J. Am. Chem. Soc., 74, 5382 (1952).
S. Eardley y A.G. Long, J. Chem. Soc., 130 (1965).
- 42.- J. C. Collins y W.W. Hess, Org. Syn., Vol. 52, 5
(1972).
- 43.- W. S. Johnson y L.F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., 62,
575 (1940).
- 44.- R.F. Zücher, Helv. Chim. Acta, 46, 2054 (1963)
A.I. Cohen y S. Rock, Jr., Steroids, 243 (1964).
J. W. Ap Simon, W.G. Craig, P.V. Demarco, D. W.
Mathieson y W.B. Whalley, Tetrahedron, 23, 2375
(1967).
- 45.- R.A. Bell y M.B. Gravestock, Can. J. Chem., 47,
3661 (1969).