



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIOS EN SINTESIS TOTAL DE METABOLITOS

TETRANORDITERPENBISLACTONAS

TESIS PROFESIONAL

ENRIQUE LUNA URIBE

QUIMICO

M-42463

1980



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.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

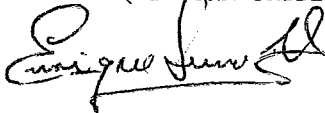
PRESIDENTE: DR HELIO FLORES RAMIREZ.
VOCAL: DR. VICTOR MANUEL CORONADO BRAVO
SECRETARIO: DR, IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.
1er. SUPLENTE: M, en C. EDUARDO MARAMBIO DENNETT.
2o. SUPLENTE: QUIM, JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA DE
LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DE LA FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

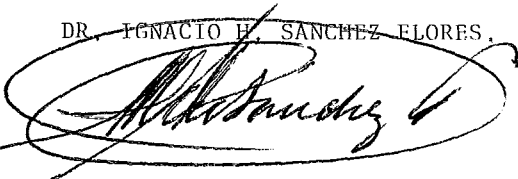
SUSTENTANTE:

ENRIQUE LUNA URIBE.



ASESOR DEL TEMA:

DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES.



DEPTO. DE PASANTES X
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

A mis padres Enrique y Josefina
que me brindaron la oportunidad
de realizarme en la etapa más
trascendental de mi vida.

A mis hermanos

Ma. del Carmen

Ma. Teresa

Sergio

Arístides

Con especial agradecimiento a la Universidad
Nacional Autónoma de México que me permitió
adquirir el conocimiento que hoy poseo

Con gratitud al Doctor Ignacio H. Sánchez Flores
por su valiosa ayuda en la elaboración de esta
Tesis.

A mis Maestros

Amigos

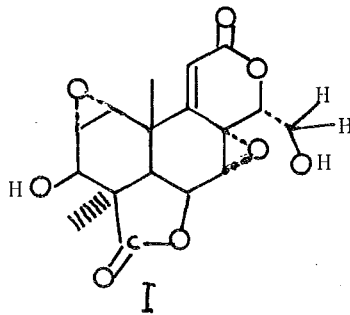
y Compañeros.

I N D I C E

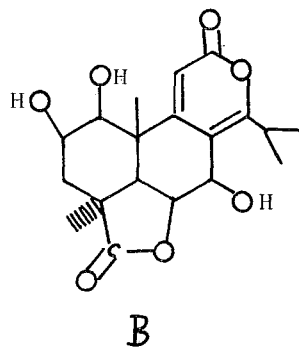
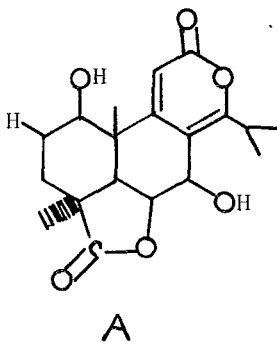
- I. INTRODUCCION.
- II. DISCUSION.
- III. PARTE EXPERIMENTAL.
- IV. CONCLUSIONES.
- V. BIBLIOGRAFIA.

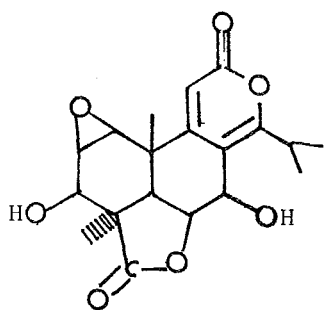
I. INTRODUCCION

En el año de 1967 Shô Itô y colaboradores,¹ aislaron de Podocarpus macrophyllus la primera podolactona perteneciente a la familia Podocarpus. Esta lactona, aislada de las semillas de dicha planta, presenta la estructura 1.

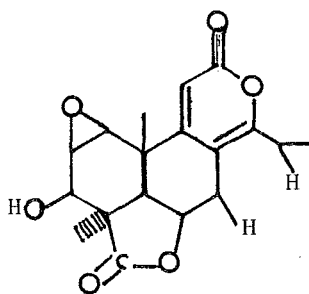


En ese mismo año, Yuji Haya² aisló de las hojas y semillas de Podocarpus nagi, las podolactonas A, B, C y D cuyas estructuras se muestran a continuación.





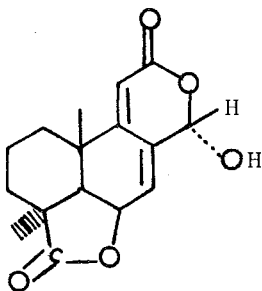
C



D

En 1970, Ellestad,³ en sus nuevos trabajos de investigación en la búsqueda de metabolitos biológicos con actividad fungicida, estudió los productos metabólicos de las fermentaciones de Acrostalagmus, y así se aisló un nuevo terpenoide (C) denominado LL-Z α 1271, el cual, en pruebas farmacológicas llevadas a cabo, tanto in vitro como in vivo mostró actividad en contra de ciertas infecciones producidas por hongos.

Sin embargo, pruebas posteriores indicaron también una considerable toxicidad aunada a su efecto fungicida. A este metabolito se le asignó la estructura II.



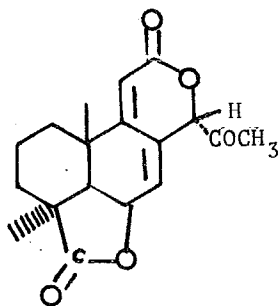
II

En el estudio de este tipo de compuestos Hayashi aisló nuevos compuestos del tipo de los glucósidos de las inumakilactonas, e incluso la inumakilactona A, procedentes del tallo de Podocarpus macrophyllus.

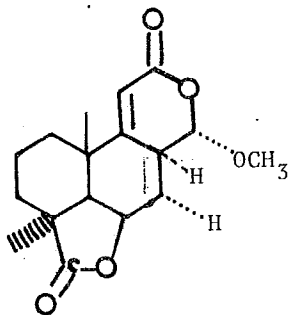
En 1973 Kakisawa y colaboradores,⁴ aislaron las lactonas terpenoides III y IV de una mutante de las especies de Acrostagmus la NRRL/3481, encontrando que ambas eran sustancias fungicidas. Se interesaron por este tipo de compuestos debido a su semejanza estructural con las inumakilactonas,⁵ las nagilactonas y las podolactonas, y porque además algunas de ellas poseen una gran actividad inhibidora de la mitosis en plantas.

Por ejemplo, la lactona III, que ya ha sido preparada en el laboratorio, tiene una gran actividad inhibidora del crecimiento en el coleóptilo de avena⁶ además de su potente poder fungicida.

Las lactonas anteriores tienen un esqueleto nuevo de 16 átomos de carbono. Dos posibilidades pueden ser previstas para su biosíntesis, ya que el esqueleto base pudiera formarse a partir de un diterpeno, por pérdida de cuatro átomos de carbono, o bien a partir de un precursor sesquiterpénico de la familia de las drimerinas que, por adición de una unidad de carbono, puede formar el esqueleto C. Se ha comprobado además que la primer hipótesis es la correcta. Las lactonas aisladas de la mutante antes mencionada presentan las estructuras III, IV.

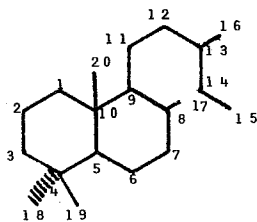


III



IV

El presente trabajo, tiene como motivación química el que algunas norditerpenbislactonas presentan actividad inhibidora del crecimiento^{7, 8} celular vegetal (arroz, lechuga) aún en concentraciones de 1-5 ppm, y describe los estudios sintéticos encaminados a la síntesis total de algunos miembros representativos de dicha serie, utilizando como materia prima el ácido podocárpico. La numeración empleada en esta tesis esta basada en el sistema propuesto en 1968⁹ para el esqueleto del labdano (V).



V

II. DISCUSION

El objeto de este trabajo, es pues el de establecer una ruta por la cual, químicamente hablando, se pueda sintetizar el anillo de la lactona característico de las tetranorditerpenbislactonas teniendo como materia prima al ácido podocárpico¹⁰ (1).

El esquema general de la síntesis descrita en esta tesis se basa en la oxidación^{11,12,13} bencílica de derivados 12-0-alquílicos del ácido podocárpico (2), que seguido de bromolactonización, generaría la lactona¹⁴ (4) deseada y que mediante reacciones subsecuentes produce la lactona de enol (8), que es uno de los intermediarios más valiosos en esta síntesis, ya que por hidrogenación catalítica conduce a la γ -lactona¹⁵ (9), que es el objeto primario de este trabajo. El diagrama sintético se encuentra descrito en el esquema mostrado en la Figura 1.

Aunque la lactona (9) presenta ya un grupo oxhidrilo en C-12, proveniente del ácido podocárpico utilizado como materia prima, éste no se sometió directamente a las reacciones específicas para poder llegar a la obtención del anillo de γ -lactona, requerido en la síntesis de dichas bislactonas, sino que sólo se procedió, en su lugar, a protegerlo, usando agentes protectores tales como el acetilo, el metoximetilo y el bencilo, dependiendo de la reacción específica que se fuera a realizar.

Por lo tanto, el ácido podocárpico, disuelto en acetona seca y en presencia de carbonato de potasio, se esterificó con sulfato de dimetilo. La separación directa, mediante la eva

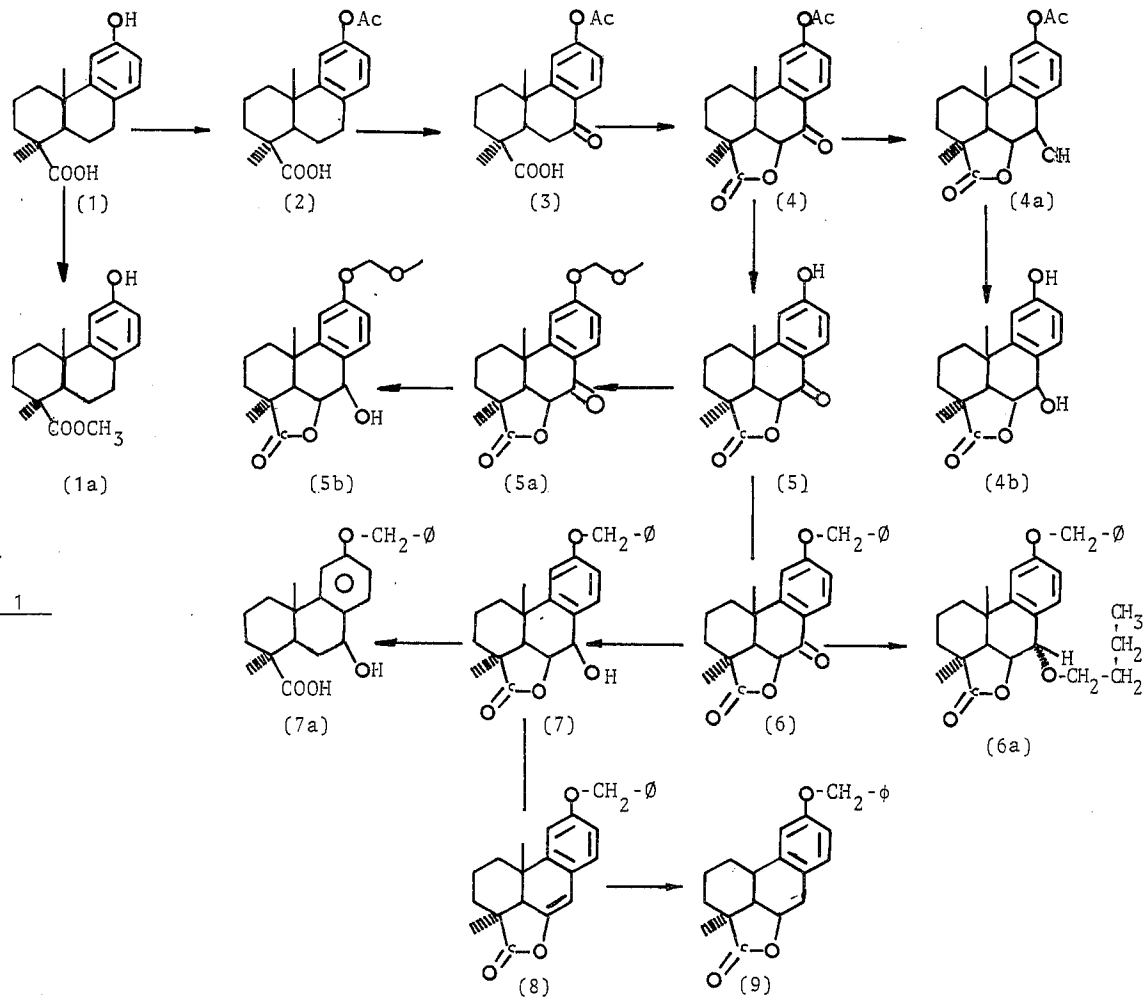


Fig. 1

poración del disolvente y la adición de agua seguida de filtración, dio como resultado un material cristalino que por recristalización produjo 98% de rendimiento del podocarpato de metilo, al cual se le asigna la estructura (1a) y cuyo p.f. es de 208-210°C, (ver Fig. 2).

El espectro de infrarrojo (I.R.) del podocarpato de metilo muestra claramente dos bandas debidas al oxhidrilo asociado de tipo fenólico, una en 3410 y otra en 2900 cm^{-1} , las cuales en el espectro del ácido podocárpico no se definen, ya que las enmascara la banda ancha (3200-2750 cm^{-1}) que corresponde a la funcionalidad carbonilo del mismo. En 1690 aparece la banda debida al carbonilo del éster y en 1600 aparece la banda debida a la unión (-C=C-). En su espectro de resonancia magnética del protón (r.m.p.) se observa la aparición de un singulete en δ 3.76 debido a los protones del metilo del éster en C-19, esta señal no se manifiesta en el espectro original del ácido podocárpico.

Al trazar la ruta sintética, se pensó en efectuar primeramente la protección del grupo ácido en C-19, para que cuando se llevara a cabo la protección del oxhidrilo fenólico no existieran reacciones de interferencia o de falta de selectividad.

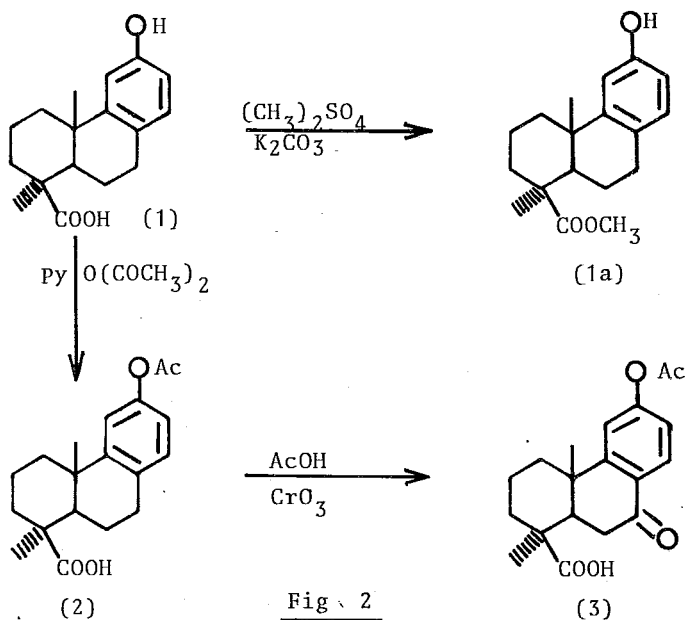
Como también se estudió la protección selectiva del oxhidrilo fenólico en presencia del ácido libre y esta resultó satisfactoria, ya no fué necesario el paso inicial de esterificación.

Así pues, el ácido podocárpico, disuelto en piridina seca (destilada), se hizo reaccionar con anhídrido acético a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 16 hrs.

para dar, en un 99% de rendimiento, el ácido 12-O-acetil podocárpico (2), que recristalizado de acetato de etilo-hexano forma cristales de punto de fusión 175-177°C. (ver Fig. 2).

En el I.R., muestra la banda característica del ácido en la región del espectro comprendida entre $3200-2750\text{ cm}^{-1}$, lo cual nos dá la certeza de que el grupo ácido no sufre ninguna reacción secundaria en este caso. En 1750 cm^{-1} , aparece la banda de absorción correspondiente al carbonilo del acetilo en C-12. Además, la banda de absorción en 1700 cm^{-1} se considera característica de la unión C=O del grupo ácido, y en 1600 cm^{-1} se aprecia la banda característica de la unión (-C=C-).

En el espectro de r.m.p., aparece un singulete en $\delta\ 2.30$ asignado a los protones del metilo en C-12; también se observa una señal ancha (singulete) en 11.1, que corresponde al protón del ácido en C-19, lo cual nos dá confirmación plena que el grupo ácido no ha sido atacado y por lo tanto podemos concluir que no es necesario proteger al ácido para llevar a cabo la protección del oxhidrilo fenólico en C-12.



El ácido 12-O-acetil podocárpico (2), disuelto en ácido acético glacial, se sometió a continuación a una oxidación¹⁴ selectiva en la posición 7 (anillo B) mediante la adición de una mezcla de trióxido de cromo en ácido acético diluido.

Esta reacción da como resultado en rendimiento del 80%, cristales incoloros del ácido 7-ceto-12-O-acetil podocárpico (3), p.f. 188-190°C, de metanol-agua (ver Fig. 2)

Así, en el I.R., este ácido, muestra una banda ancha entre 3650-3150 cm^{-1} que corresponde a la señal dada por la función ácido; en 1750 cm^{-1} , aparece la banda producida por el carbonilo del acetilo en C-12 y en 1700 cm^{-1} se manifiesta la banda característica de la unión C=O del grupo ácido. También se observa una banda en 1680 cm^{-1} , que es la que corresponde al carbonilo en la posición 7 en el anillo B y en 1600 cm^{-1} se observa la banda característica de la unión (-C=C-).

En el espectro de r.p.m. en δ 2.28 aparece un singlete que corresponde al metilo en C-12, en la región del espectro comprendido entre 2.87-3.3 ppm se localiza un múltiple que corresponde a la señal dada por el protón del carbono C-5 al interactuar con H-6 y H-7 y que forma parte de la estructura base de los anillos A y B.

Además, en el espectro se observa un doblete en 7.0 ppm que es debido a la interacción del protón aromático C-13 con el protón C-14; en 7.1 se observa un singlete que es asignado a la señal dada por el protón aromático en C-11. También, en 8.05 se manifiesta un doblete con $J=8$ Hz que es debido al protón C-14 al interactuar con C-13 y en 10.84 ppm se observa la señal ancha debida al ácido.

Siguiendo la ruta sintética establecida (vide infra) el próximo paso a seguir es el de la obtención de la δ -lactona,¹⁴ puesto que ya tenemos en los anillos A y B las funcionalidades necesarias para poder llevar a cabo esta transformación mediante la reacción de bromolactonización.

Por lo tanto, el ácido 7-ceto-12-O-acetil podocárpico (3), disuelto en ácido acético glacial, se trata primero con una cantidad catalítica de ácido bromhídrico al 48% y posteriormente se le adiciona bromo al 5% en ácido acético para producir en un 82% de rendimiento la 12-O-acetil-7-ceto- γ -lactona (4), cristales incoloros de punto de fusión 138-141°C (ver Fig. 3).

Así, en el IR., la 12-O-acetil-7-ceto lactona (4) presenta en 1680 cm^{-1} la banda producida por el carbonilo cetónico de la posición 7 en el anillo B, además, en 1760 cm^{-1} aparece la banda característica de la lactona de cinco miembros y en 1600 cm^{-1} , se puede observar la banda característica de la unión (-C=C-).

En su espectro de r.m.p. aparece un doblete en δ 2,4 con una constante de acoplamiento $J=6\text{Hz}$ y que es la señal que produce el protón en la posición 5 al interaccionar con el protón en la posición 6. Además, en 4,97 se manifiesta otro doblete, $J=6\text{Hz}$, que corresponde al protón de la posición 6 al interaccionar con el protón de la posición 5. En 2.28 ppm se puede apreciar también el singulete debido a los protones que constituyen al metilo del acetilo en la posición 12.

Compilando los datos del I.R. o sea la banda característica de la lactona, y la de la aparición de las señales para H-5

y H-6 en R.M.P., en forma de dobletes, tenemos la certeza de que la reacción de bromolactonización se ha llevado a cabo satisfactoriamente.

El paso inmediato a seguir después de la lactonización, es el de reducir el grupo ceto de la posición 7 hasta metileno. Para esto se decidió formar primeramente el alcohol correspondiente mediante la reducción del grupo ceto, usando un agente reductor suave como el borohidruro de sodio, teniendo en mente formar posteriormente un grupo fácilmente eliminable, como por ejemplo, el tosilato, el mesilato, etc.

Por lo tanto a la 12-O-acetil-7-ceto-lactona (4), disuelta en una solución de tetrahidrofurano-agua, se le adicionó lentamente y a temperatura ambiente borohidruro de sodio, para obtener la alcohol-lactona (4a) esperado en forma de una espuma incolora en un 89% de rendimiento (ver Fig. 3).

Así en el I.R. la 12-O-acetil-7-ol lactona (4a), presenta en la región de los carbonilos la banda correspondiente a la γ -lactona en 1760 cm^{-1} y en 1750 cm^{-1} , la banda debida al aceto, además de aparecer la banda ancha en $3650-3100\text{ cm}^{-1}$ característica de la función alcohólica. También en 1600 cm^{-1} se produce la banda debida a la unión (-C=C-).

En el espectro de la r.m.p. se aprecia un singulete en δ 2.38 que corresponde al metilo C-12 y el doblete en 1.93, con una constante de acoplamiento de 6Hz, correspondiente a la señal del protón en la posición 5, que como en el caso anterior se encuentra interaccionando con el de la posición 6. En la región del espectro que corresponde a 4.98-5.45 se manifiesta la señal asignada al protón de la posición 6, que al in-

teraccionar con el protón del carbono 5 y con el protón del carbono 7 produce un multiplete.

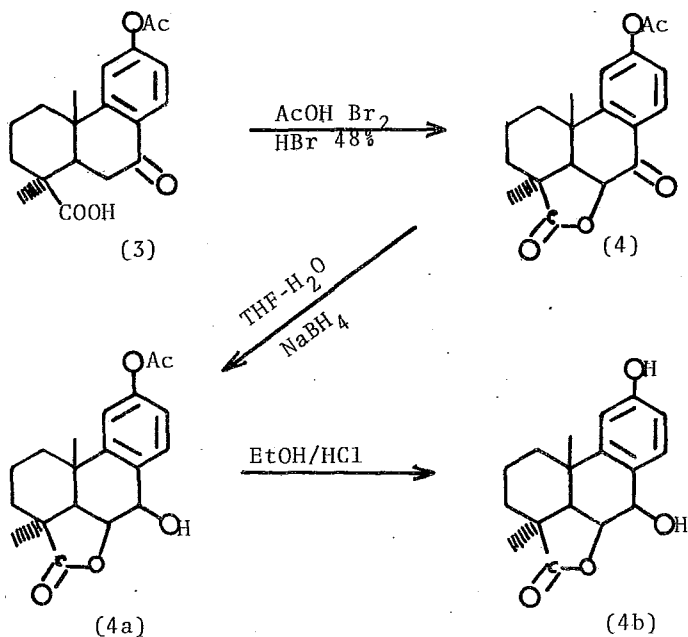


Fig. 3

Posteriormente, la 12-O-acetil-7-ol lactona (4a), disuelta en etanol absoluto se trató con ácido clorhídrico etanólico para lograr la hidrólisis del acetilo, obteniéndose en un 90% de rendimiento la lactona fenólica (4b), con un punto de fusión de 169-171°C. de acetato de etilo-hexano (ver Fig. 3).

Así, en su espectro I.R., muestra claramente bandas anchas de bidas a oxhidrilos asociados de tipo fenólico y alcohólico

en 3410 cm^{-1} , la cual en el espectro del compuesto inmediato anterior (4a) no se manifiesta. Este hecho es el que nos dá la pauta para asegurar que la hidrólisis se ha llevado a cabo satisfactoriamente. Además de que en este espectro se observa la banda en 1760 cm^{-1} , que corresponde al carbonilo asociado al anillo de cinco miembros que constituye la γ -lactona, En 1600 cm^{-1} , se localiza la banda debida a la unión ($\text{C}=\text{C}$),

En el espectro de r.m.p, el doblete en $\delta\ 1,99$, con una constante de acoplamiento $J=6\text{Hz}$ característica del protón H-5, nos dá la certeza de que la γ -lactona ha permanecido intacta. ya que este era uno de los objetivos de este paso. Además, el singulete debido al grupo O-acetilo, que se localiza en el espectro del compuesto inmediato anterior (4a) en 2.38 ya no se manifiesta.

Debido a que cuando se intentó llevar a cabo la formación de un grupo saliente mesilato sobre el alcohol en C-7, el O-acetilo también sufría una hidrólisis, se decidió, cambiar al grupo acetilo por otro grupo protector. Esta es la razón mas importante por la cual se llevó a cabo la hidrólisis de la 12-O-acetil-7-ol-lactona, es decir, para comprobar que la hidrólisis directa se podía realizar aceptablemente.

Por lo tanto, a la 12-O-acetil-7-ceto-lactona (4) disuelta en etanol absoluto se le adicionó ácido clorhídrico etánolico para producir en un 98% de rendimiento la 7-ceto-lactona (5) en forma de una espuma incolora (Ver Fig. 4).

Así, en su espectro de I.R, muestra claramente la banda debida al oxhidrilo asociado del tipo fenólico en 3370 cm^{-1} que

en el espectro del compuesto que usamos como materia prima no se manifiesta. Además, se observa en 1760 cm^{-1} la banda característica asociada a la γ -lactona y también se aprecia en 1680 cm^{-1} la banda debida al carbonilo en la posición 7.

En el espectro de r.m.p. el doblete en δ 2.99, con una constante de acoplamiento $J=6\text{Hz}$, es debido al protón de la base de los anillos (c-5) que por la interacción con el protón de la posición 6 se manifiesta en forma de doblete. Además, en 4.92. también se observa un doblete con una constante de acoplamiento $J=6\text{Hz}$, que es debido al protón en C-6, lo cual nos da la evidencia que la γ -lactona no sufre ninguna modificación. El singulete en 2.31 ppm, que en el espectro de la materia prima aparecía en esta región, y que es debido a los protones del metilo que constituyen al acetilo, en este espectro, como era de esperarse ya no se aprecia,

La 7-ceto-lactona (5), disuelta en cloroformo, se trató primero con pentóxido de fósforo, que actúa como catalizador, y en seguida con dimetoximetano (metilal) seco. con el objeto de llevar a cabo la O-metoximetilación deseada, la cual procede en un 86% de rendimiento para generar la 12-O-metoximetil-7-ceto-lactona (5a), cristales de color ligeramente crema de un punto de fusión $146-148^\circ\text{C}$ de acetato de etilo-hexano (ver Fig. 4).

En su espectro de I.R. ya no aparecen las bandas debidas al oxhidrilo asociado de tipo fenólico y en 1770 cm^{-1} aparece la señal asociada a la lactona; en 1680 cm^{-1} se manifiesta la señal al grupo cetónico en C-7 y en 1600 cm^{-1} aparece la banda debida a la señal dada por la ligadura ($-\text{C}=\text{C}-$).

En el espectro de r.m.p. aparece en δ 2.4 el doblete característico para H-5 con una $J=6\text{Hz}$, debido a la interacción de este con H-6; en 3.54 se observa un singulete (3H) producido por los protones del metilo del grupo metoximetilo, en 4.9 se manifiesta un doblete con una $J=6\text{Hz}$ que es el debido a la interacción del protón H-6 con el protón de la base de los anillos (H-5). y en 5.22 aparece un singulete, que en este caso es el producido por el metileno intermedio del grupo protector. Con estas señales podemos decir que la metoximetilación se ha llevado a cabo satisfactoriamente y que la lactona no sufrió ninguna modificación.

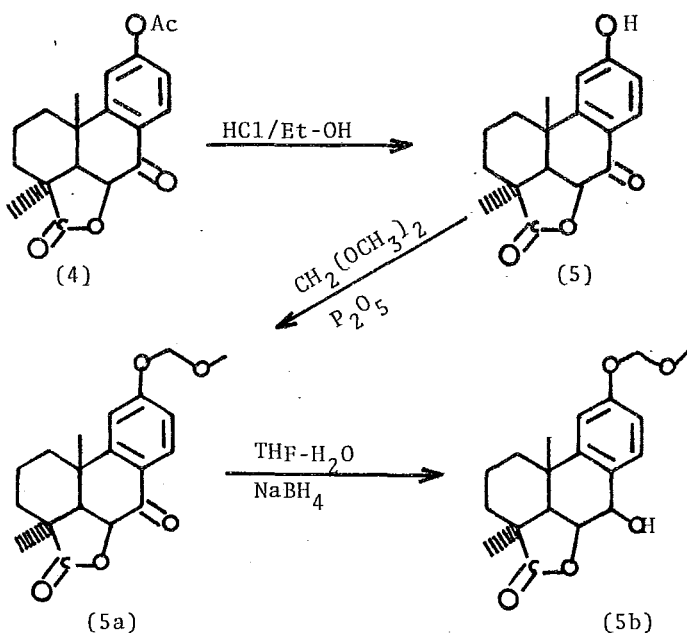


Fig. 4

A la 12-O-metoximetil-7-ceto-lactona (5a), disuelta en una mezcla de tetrahidrofurano-agua, se le adicionaron los equivalentes necesarios de borohidruro de sodio para producir la 12-O-metoximetil-7-ol-lactona (5b) en un 89% de rendimiento, en forma de una espuma de color ligeramente crema (ver Fig. 4).

Así en su espectro de I.R. se observa en 1760 cm^{-1} la señal de la γ -lactona; además, en 3450 cm^{-1} se observa una banda ancha característica del oxhidrilo en la posición 7 y también en 1600 cm^{-1} se aprecia la banda producida por el enlace (-C=C-).

En su espectro de resonancia magnética del protón, en δ 1.94 se observa un doblete con una constante de acoplamiento $J=6\text{Hz}$, el cual está asociado a la señal que produce el protón de la base de los anillos (H-5) al interaccionar con el protón del C-6; en 3.54 (3H) se observa un singulete que corresponde a la señal emitida por los protones del metilo del metoximetilo y en la región del espectro comprendida entre 5-5.33 ppm se aprecia un multiplete que es la señal que se esperaba ya que es el conjunto de señales (multiplete) que se producen al interaccionar el protón H-6 con los protones de los carbonos C-5 y C-7, respectivamente.

Una vez teniendo este intermediario, ya con un grupo protector diferente del compuesto anteriormente usado (4a) como materia prima, se intentó realizar la formación del 7-mesilato, pero no dio resultados satisfactorios ya que las condiciones en que se llevó a cabo la reacción se observó una hidrólisis parcial de la γ -lactona.

Se pensó pues en realizar la transformación del grupo alcohol en la posición 7 hasta llegar al metileno por hidrogenación catalítica directa, pero resulta que en este caso también la γ -lactona se hidrogenoliza con lo que se demuestra una vez mas que el anillo de cinco miembros de la γ -lactona es muy lábil. En este tratamiento se utilizó paladio-carbono al 10% y una presión de 40 psi, ya que antes de utilizar esta presión se hicieron pruebas en diferentes condiciones de presión, comenzando en 10 psi, pero en un tiempo de 4 horas. Como inicialmente no se observó progreso alguno en la reacción, se fue subiendo progresivamente la presión hasta alcanzar los 40 psi, que fue cuando se observaron ciertos cambios en la misma. Teniendo en cuenta los espectros de infrarrojo y r.m.p. pudimos comprobar que la γ -lactona se había hidrogenolizado.

A continuación, y considerando la extrema labilidad de la γ -lactona ante ciertas condiciones experimentales, se investigaron en la literatura otras posibles alternativas. Dentro de ésta se encontró que en un compuesto semejante se había podido obtener el metileno¹⁵ en la posición 7 mediante la reducción con diborano de la 7-ceto-lactona correspondiente.

Por lo tanto, la 12-O-metoximetil-7-ceto-lactona (5) disuelta en tetrahidrofurano seco se trató primeramente con borohidruro de sodio en condiciones estrictamente anhidras y utilizando atmósfera inerte seguido de eterato de trifluoruro de boro para dar así lugar a la formación del diborano in situ. La purificación del producto de reacción en placa de sílica produjo un aceite incoloro mas polar que la materia prima.

En su espectro de I.R. se observa claramente la banda debida al oxhidrilo de tipo fenólico en 3300 cm^{-1} , que en la materia prima no se manifestaba. Además, en 1760 cm^{-1} se ve claramente la señal asociada con la γ -lactona; también se puede observar en 1680 cm^{-1} la banda característica debida al carbonilo en la posición 7, lo cual nos indica que el grupo ceto no fué afectado en ninguna forma y lo único que sucedió durante el tratamiento de la reacción fue la hidrólisis del grupo protector.

A continuación se procedió a buscar un grupo protector que fuera resistente a este tipo de tratamiento, por lo que se decidió utilizar un éter bencílico, que a su vez puede ser fácilmente removible.

Por lo tanto, se procedió a llevar a cabo la hidrólisis del 12-O-metoximetilo en forma similar a la hidrólisis del grupo acetilo, o sea por medio de la adición de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto, para obtener en un rendimiento del 94% la 7-ceto-lactona (5) en forma de una espuma ligeramente amarilla.

Su espectro de I.R. es idéntico al mostrado por el producto de hidrólisis de la 12-O-acetil-7-ceto-lactona (4), lo que nos demuestra que el producto es el que esperamos.

A continuación, a la 7-ceto-lactona (5), disuelta en acetona seca, se le adiconaron carbonato de potasio anhidro y cloruro de bencilo, seguido de calentamiento a reflujo durante 14 horas. De la filtración directa del carbonato y de la posterior evaporación de la materia volátil, se obtiene en un rendimiento de 99% la 12-O-bencil-7-ceto lactona (6) en forma de cristales incoloros con punto de fusión de $149-151^{\circ}\text{C}$, de

acetato de etilo-hexano (ver Fig. 5).

Así, en su espectro de I.R. se observa claramente que las bandas debidas al oxhidrilo asociado de tipo fenólico han desaparecido; en 1760 cm^{-1} , se manifiesta la señal debida al carbonilo que constituye la γ -lactona y además, en 1680 cm^{-1} , se aprecia la banda característica del carbonilo en la posición 7; también, en 1600 cm^{-1} se aprecia la banda característica de la unión (-C=C-).

En su espectro de r.m.p. se observaron dentro de las señales más importantes aquellas características de la interacción de los protones de la base de los anillos en la posición 5, en forma de doblete ($J=6\text{Hz}$) en δ 2.29, interaccionando con el protón del carbono 6, y esta señal confirma a su vez la presencia del anillo lactónico de cinco miembros; en 4.88 se aprecia otro doblete con $J=6\text{Hz}$ que es debido a la interacción del protón H-6 con el protón de la base de los anillos. En 5.11 ppm se manifiesta un singulete el cual es asociado a la señal esperada para los protones del metileno bencílico.

Además, en 6.89 se manifiesta un doblete con una $J=8\text{Hz}$ que es debido al protón en C-13 al interaccionar con el protón C-14; en 6.94 se observa un singulete que es el debido al protón aromático en C-11, también en 7.39 se observa un singulete que corresponde a la señal asociada a los protones aromáticos del bencilo y en 7.79 ppm se manifiesta un doblete con $J=8\text{Hz}$ que corresponde a la señal dada por el protón C-14 al interaccionar con el protón C-13.

La 12-O-bencil-7-ceto-lactona (6) disuelta en tetrahidrofura

no seco se trató con una solución standard de diborano bajo atmósfera de nitrógeno¹⁵ y posteriormente se calentó a refluxo durante dos horas. La purificación del producto de la reacción en placas de sílica de gel dió como resultado cristales blancos con un punto de fusión de 117-119°C de un compuesto que pudo ser espectrométricamente caracterizado como la 12-O-bencil-7- α -n-butoxi-lactona (6a).

Así, en su respectivo espectro de I.R. aparece una banda en 1760 cm^{-1} que es debida al carbonilo de la lactona de cinco miembros; además, se aprecia la ausencia de la señal producida por el grupo ceto en la posición 7. En 1600 cm^{-1} se aprecia la banda debida a la unión (-C=C-).

En su espectro de r.m.p. en δ 0.9 se ve claramente la señal producida en forma de triplete por los protones que constituyen al metilo del n-butoxi al interaccionar éstos con los protones del metileno vecino del mismo; en 1.03 se denota un singulete que pertenece a la señal dada por el metilo en C-20, en 1.26 se observa otro singulete que es el que es producido por los protones del metilo en C-18 y en 1.75 aparece un doblete con una $J=6\text{Hz}$ y que es debido a el protón en C-5 al interaccionar con el C-6. En la región comprendida entre 4.6-4.8 ppm se pudo observar un multiplete que es producido por el protón C-6 al interaccionar con los protones C-5 y C-7. Es interesante hacer notar que en este compuesto el sustituyente 7-n-butoxi se encuentra en la configuración α . De alguna manera hay una inversión de la configuración con respecto al 7-ol obtenido por simple reducción de la 7-cetona, lo cual se deduce fácilmente de los datos espectroscópicos (r.m.p.) al observar el desplazamiento del protón base del mismo (H-7), que aparece como multiplete centrado en la región antes mencionada; ya que en el espectro del compuesto (7) con

el grupo alcóhólico en posición β en el carbono C-7 se observa en la región comprendida entre 4.9-5.28 ppm, y en 5.0 ppm se manifiesta un singulete producido por los protones del metileno que constituyen al grupo protector (éter bencílico).

En 6.92 se observa un doblete con $J=8\text{Hz}$ debido al protón en C-13 al interaccionar con el protón C-14, en 7.41 se manifiesta un singulete que es debido al protón aromático C-11 y también en 7.73 ppm se observa un doblete con $J=8\text{Hz}$ que es debido al protón C-14 al interaccionar con el protón C-13.

Al conocer los resultados concluyentes de la posible reducción del grupo 7-ceto por medio del tratamiento con diborano y al percatarnos de que la reducción por este método, toma otro camino del esperado, se procedió a buscar otra alternativa para poder llegar al intermediario metilénico fijado inicialmente como objetivo de esta tesis.

En la literatura se han reportado trabajos¹⁵ en los cuales se han llevado a cabo la transformación del grupo ceto en la posición 7 en compuestos similares., solo variando en el grupo protector del fenol, es decir, que en lugar de tener un bencilo, como en nuestro caso, los autores de este trabajo utilizaron el éter metílico.

Para lograr esta reacción se requiere de la deshidratación del alcohol en la posición 7 para que por medio de una hidrogenación catalítica, en condiciones suaves, la doble ligadura resultante se transforme en el metileno deseado y así obtener directamente el compuesto objetivo de la tesis, ya que en este proceso se tendría también la hidrogenólisis del grupo O-bencilo.

Evidentemente, mediante este tratamiento se pueden lograr -- simultáneamente dos cosas importantes, la obtención del metileno y la eliminación del éter bencílico.

Al investigar en la literatura las condiciones de reacción e intermediarios a usar, se decidió utilizar la 12-o-bencil-7-ceto-lactona (6) a partir de la cual se puede obtener fácilmente el 7-ol correspondiente (7).

Por lo tanto, se procedió inmediatamente a la reducción del grupo 7-ceto por medio del tratamiento con borohidruro de sodio, usando como disolvente tetrahidrofurano acuoso, en condiciones muy semejantes a las que se utilizaron anteriormente, obteniéndose como una espuma ligeramente amarilla en un rendimiento de 90% (ver Fig. 5).

En su espectro de I.R. se observa la banda debida al oxhidrilo alcohólico en 3450 cm^{-1} ; también se denota la ausencia de la banda característica del grupo ceto en 1680 cm^{-1} mientras que sí se aprecia la banda del carbonilo lactónico en 1760 cm^{-1} . También en 1600 cm^{-1} se manifiesta la banda debida a la señal dada por la unión (-C=C-).

En su espectro de r.m.p. se tiene un singulete en $\delta\ 1.32$ debido al metilo en la posición C-20, en 1.4 manifiesta otro singulete que es el producido por los protones del metilo en C-18, en 1.86 se observa un doblete con una $J=6\text{Hz}$ que se debe al protón en C-5 al interaccionar con el protón C-6. En el intervalo del espectro comprendido entre 4.9-5.28 se manifiesta un multiplete que es el producido por el protón del carbono C-6. Entre este conglomerado de señales, en 5.2,

sobresale un singulete que es debido a los protones del metileno que forma parte del grupo protector y finalmente, en el intervalo comprendido entre 6.78-7.43 ppm se manifiesta un multiplete que es el debido a los protones de carácter aromático.

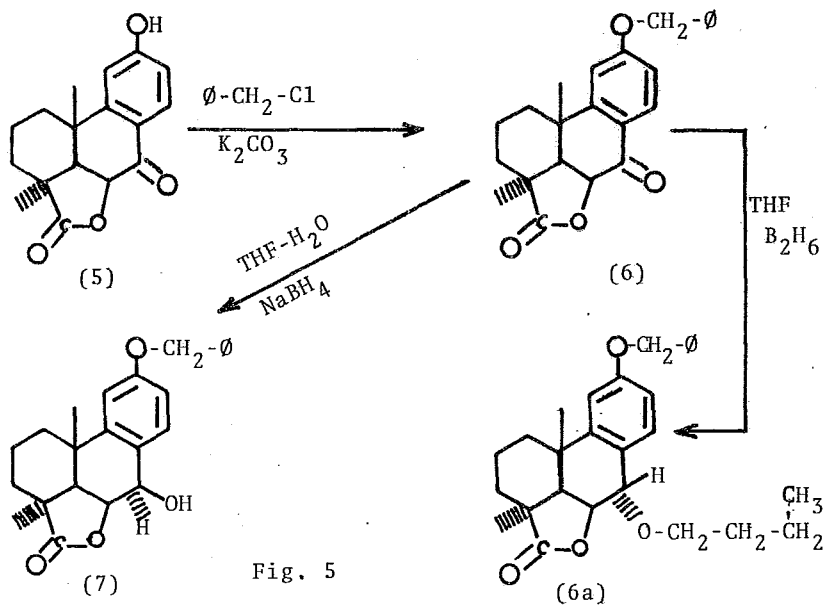


Fig. 5

La 12-O-bencil-7-ol lactona (7), disuelta en anhídrido acético, se trató con ácido p-toluensulfónico, que actúa como catalizador, y posteriormente se calentó a reflujo durante media hora para producir en un rendimiento del 10% la 12-O-bencil enol lactona (8) en forma de un aceite incoloro, (ver Fig. 6).

La especie enólica fue caracterizada por señales que presenta en su respectivo espectro de I.R. y r.m.p. Así, en su espectro de infrarrojo en 1810 cm^{-1} se tiene lugar a una banda que es la señal asociada a el carbonilo que forma la lactona de enol; aquí se observa un desplazamiento de esta señal que en los espectros de compuestos anteriores (intermedios) aparece en 1760 cm^{-1} , en 1670 cm^{-1} se manifiesta la señal debida a la doble ligadura del enol,¹⁵ y esta señal es la que en realidad nos fue marcando la pauta de que la reacción se había llevado a cabo satisfactoriamente.

En su respectivo espectro de r.m.p. se pueden observar las señales siguientes, en δ 0.98 se observa un singulete que es el debido a los protones del metilo en C-20, en 1.3 también aparece un singulete que es el debido al metilo C-18 y en 2.45 ppm se observa un doblete con una $J=3\text{Hz}$. Esta señal es la asociada con el protón H-5 al interaccionar con el protón H-7 y que se encuentra en posición alílica; en 5.0 se aprecia un singulete que es debido al metileno que forma parte del grupo protector. En 5.94 se localiza otra señal en forma de doblete con una $J=3\text{Hz}$ debida al protón H-7 al interaccionar con el protón H-5; además, en la región comprendida entre 6.6.7.35 se aprecia un multiplete producido por los protones aromáticos.

Con estas señales, que son en realidad las más importantes en este espectro, pudimos concluir en forma definitiva que el compuesto obtenido en este tratamiento es el intermedio deseado para poder proseguir con la ruta sintética trazada, o sea con la hidrogenación catalítica a la γ -lactona saturada (9).

Dicha reacción se llevó a cabo a 20 psi de hidrógeno, en acetato de etilo en presencia de paladio-carbono al 10%, obteniéndose un producto cristalino de punto de fusión de 140-142°C de la lactona (9), (ver Fig. 6).

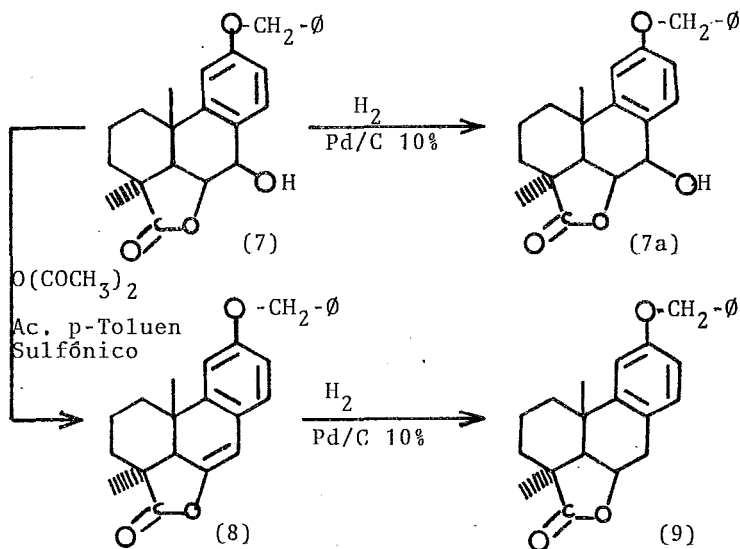


Fig. 6

En su espectro de I,R. se manifiestan las señales siguientes, en 1760 se localiza la señal asociada al carbonilo que constituye a la lactona de cinco miembros y en 1600 cm⁻¹ se aprecia la banda debida a la unión (-C=C-).

En su espectro de r.m.p. en δ 1,28 aparece la señal perteneciente al metilo C-20 en forma de singulete, también en 1.33 se manifiesta otro singulete que pertenece al metilo en C-18; en 2.7 aparece un doblete con una J=6Hz que es debido al

protón C-5 al interactuar con el protón C-6, en 3.2 aparece un doblete con una $J=5\text{Hz}$ que pertenece a la señal dada por el protón C-6 al interactuar con el protón que está en posición axial en C-7, en 3.3 se localiza un doblete con una constante de acoplamiento $J=9\text{Hz}$, y que es debido a la interacción del protón C-6 con el protón C-7 ecuatorial, en 5.1 se manifiesta un multiplete que es debido a la señal producida por el protón C-6 al interactuar con C-5 y también con los protones del metileno en C-7.

En la región comprendida entre 6.7-7.4 ppm se localiza un multiplete que pertenece a la señal dada por los protones aromáticos.

III, PARTE EXPERIMENTAL

En el desarrollo del trabajo experimental, los reveladores empleados fueron vapores de Iodo y/o una solución al 30% de ácido sulfúrico seguido de calentamiento. La observación en las cromatoplasmas de las sustancias que presentan absorción en el U.V. se hizo mediante una lámpara de U.V. S.L-25.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Koffler y no se encuentran corregidos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, usando pastillas KBr para los sólidos y en película para los líquidos. Los espectros de resonancia magnética de protón (rmp) se determinaron en un espectrómetro Varian-360, en CDCl_3 utilizando tetrametil silano como referencia interna.

La cromatografía en capa fina (c.c.f.) preparativa y analítica, se desarrolló en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF 254.

Podocarpató de metilo (1a)

12-hidroxi-podocarpa-8,11,13-trien-19-ato de metilo.

El ácido podocárpico (Ia) (500 mg, 1.82 mmol) se disolvió en 20 ml de acetona seca (destilada sobre K_2CO_3 anhidro) en un matraz de 100 ml al cual se le adiciona 0.72 g (5.28 mmol) de K_2CO_3 anhidro; la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 10 min. al cabo de este tiempo se le adicionaron 0.13 ml

(0.17 g. 1.36 mmol) de sulfato de dimetilo. Después de 1 hr. de agitación a temperatura ambiente a la mezcla de reacción se le agregó HCl 1:10 lentamente hasta lograr un pH ácido. La mayor parte del disolvente se evaporó a 30-40°C, el residuo se diluyó con agua y la mezcla se enfrió en baño de hielo agua, el sólido que se formó se filtró a través de un filtro de vidrio poroso y se lavó con agua hasta que esta presentara un pH neutro, se purificó y así se obtuvo un producto cristalino de un peso de 051 g. (98.1%) del Podocarpato de metilo con un punto de fusión de 208-210; cristalizado en acetato de etilo-hexano. I,R. (KBr) ν max 3410 (-OH), 1690 (-COOCH₃), 1600 cm⁻¹ (-C=C-); rmp (CDCl₃) δ 1,098 (S,3H,C-20, -CH₃), 1,32 (S,3H,C-18,-CH₃) 3,76 (S,-C-19,-COOCH₃) 6.83-7 ppm (M,3H,C_{11,13,14}, protones aromáticos).

Acido o-acetil podocárpico (2)

Acido 12-Acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El ácido podocárpico (1) 100 mg (3.649 mmol) disuelto en 2.93 g. (3 ml) de piridina-seca (destilada) en un matraz de 100 ml se le adicionaron 3.24 g. (3 ml) de anhidro acético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta obtener una solución homogénea, entonces se deja transcurrir la reacción hasta completar 16 hrs. mediante agitación magnética y además sobre baño de agua a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo se obtiene una solución café parda la cual se vierte sobre 400 ml de una mezcla agua-hielo y se deja reposar durante una hora, se extrae el producto orgánico con acetato de etilo en forma exhaustiva, se mezclan los extractos, a la solución resultante se lava con solución sa

turada de sulfato de cobre hasta eliminar totalmente la piridina, como siguiente paso se lava la solución orgánica con agua para eliminar residuos de sulfato de cobre, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó y así se obtuvo un producto cristalino de un peso de 1.3 g (98%) de ácido o-acetil podocárpico (2), cristalizado en acetato de etilo-hexano con un punto de fusión de 175-177; I.R. (KBr) ν max 3200-2750 (-OH ácido), 1750 (-COCH₃), 1700 (-COOH), 1600 cm⁻¹ (-C=C-); rmp (CDCl₃) δ -1.14 (S, 3H, C-20, -CH₃), 1.36 (S, 3H, C-18, -CH₃), 2.3 (S, 3H, C-12, -COCH₃), 6.7-7.12 (M, 3H C_{11,13,14} protones aromáticos). 11.12 ppm (banda ancha, W_{1/2} 6 c/p, COOH).

Acido 7-ceto O-acetil podocárpico (3)

Acido 12-Acetoxi-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El ácido o-acetil podocárpico (2) 90 mg (0.284 mmol) se disolvió en ácido acético 1070 mg (16.66 mmol) a temperatura ambiente manteniendo la solución resultante con agitación constante, además una vez disuelto el ac. (2) se le coloca en baño de hielo-agua, se le adiciona lentamente (por goteo) trióxido de cromo 65 mg (0.65 mmol), (mezcla de 32 mg de agua y 134 mg de ácido acético glacial) la adición se completó al concluir 30 min. se cambia el baño de hielo por baño de agua y se deja reaccionar la mezcla durante 32 hrs. mediante agitación magnética. Después de este tiempo se le adicionó 1.17 mmol de etanol al 95%, se vierte sobre 30 ml de agua tibia y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Se combinan los extractos, y a estos se les lava con

ácido clorhídrico (1:10) hasta que el agua de lavado no presente color violáceo, se lava con agua hasta obtener un pH neutro en el agua. La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se obtiene el cual por medio de cristalización metanol-agua se obtienen cristales ligeramente verdosos con un peso de 75,2 mg (80,1%) de ácido-7-ceto o-acetil podocárpico (3) con un punto de fusión de 188-190° I.R. (película) ν_{\max} 3650-3150 (-OH ácido), 1750 (-COCH₃), 1680 (R₂ CO), 1600 cm⁻¹ (-C=C-); r.m.p. (CDCl₃) δ 1,19 (S, 3H C-20, -CH₃), 1,31 (S, 3H, C-18, -CH₃) 2,87-3,3 (M, 1H, C-5) 7 (D, J_{13,14}=8Hz, H, C-13, 7,1 (S, 1H, C-11), 8,05 (D, J_{14,13}=8Hz, 1H, C-14, 10,84 ppm (banda ancha W_{1/2} 6 c/p, -COOH).

O-acetil 7-ceto lactona (4)

γ -Lactona del Acido 12-acetoxi-6 β -hidroxi-7-oxo-podocarpa-8, 11,13-trien-19-oico

El ácido 7-ceto o-acetil podocárpico (3) 1000 mg (3,16 mmol) se disolvió en 10 ml de ácido acético glacial en un matraz de 200 ml el cual se coloca sobre baño de hielo (sin permitir que el ácido acético se cristalice) se le adicionó 2 gotas de ácido bromhídrico al 48%, se le adicionaron posteriormente 530 mg (3,3 mmol) de bromo, en una solución al 5% de bromo en ácido acético glacial, al concluir la adición se cambia el baño de hielo-agua por únicamente el baño de agua, y temperatura ambiente, se agitó en estas condiciones durante dos horas y media, al terminar este tiempo se obtiene una solución café claro, se le adicionan 20 ml de solución al 5% de tiosulfato de sodio en agua, la solución obtenida se vierte sobre 200 ml de agua y se extrae el producto orgánico exhaustivamente con acetato de sodio hasta eliminar acidez, poste-

riormente se lava con agua a pH neutro; La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y así se obtiene un aceite amarilloso que por cristalización metanol-agua se obtienen cristales de color amarillo cremoso, de un peso de 815 mg (82%) de o-acetil 7-ceto lactona (4) con un punto de fusión de 138-141°. I.R. (KBr) ν_{\max} 1760 (γ -lactona), 1750 ($-\text{COCH}_3$), 1680 (R_2CO), 1600 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{C}-$); rmp. (CDCl_3) δ 1.15 (S, 3H, C-20, $-\text{CH}_3$), 1.37 (S, 3H, C-18, $-\text{CH}_3$), 2.28 (S, 3H, C-12, $-\text{COCH}_3$) 2.4 (D, $J_{5-6} = 6\text{Hz}$, 1H, C-5), 4.97 (D, $J_{6-5} = 6\text{Hz}$, 1H, C-6) 6.96-8 ppm (M, 3H, $\text{C}_{11,13,14}$ protones aromáticos).

O-acetil 7-ol lactona (4a)

γ -Lactona del Acido 12-Acetoxi-6 β ,7 β -dihidroxi-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El o-acetil 7-ceto lactona (4) 100 mg (0.318 mmol) se disolvió en una solución de tetrahidrofurano-agua en una proporción de (9:1) en un matraz de 200 ml, y este estando sobre baño de hielo se le adicionaron 200 mg de (5.289 mmol) de borohidruro de sodio finamente molido, la solución se agitó por dos horas mediante agitación magnética. Al concluir este tiempo se obtiene una solución ligeramente amarillosa, se acidula lentamente con una solución de ácido clorhídrico (1:10), después se le adicionan 300 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se extrae el producto orgánico exhaustivamente con acetato de etilo, se mezclan los extractos, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se purifica por medio de cromatoplacas de sílica gel en un sistema 60-40 de hexano-acetato de etilo como eluyente, así se obtuvo una espuma

amarillenta de un peso de 86,9 mg (89%) de o-acetil 7-ol lactona (4a). I.R. (Película) ν_{\max} 3650-3100 (-OH alcohólico) 1760 (lactona), 1600 cm^{-1} (-C=C-); r.m.p. (CDCl₃) δ 1.45 (S, 3H, C-20, -CH₃) 1.48 (S, 3H, C-18, -CH₃) 1.93 (D, $J_{5,6}=6\text{Hz}$ 1H, C-5), 2.38 (S, 3H, C-12, -COCH₃) 4.98-5.45 (M, 1H, C-6), 6.91-7.5 ppm (M, 3H, C_{11,13,14} protones aromáticos).

7-ol lactona (4b)

γ -Lactona del Acido-6 β ,7 β , 12-trihidroxi-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El O-acetil 7-ol lactona (4a) 100 mg (0.3164 mmol) se disolvió en 10 ml de etanol absoluto, a la solución resultante se le adicionaron 5 ml de una solución al 10% de ác. clorhídrico en etanol, se dejó reaccionar por dos horas mediante agitación magnética y sobre baño de hielo. Al concluir este tiempo a la solución resultante se le adicionan lentamente 25 ml de agua fría (por goteo), la solución toma un color ligeramente amarillo, a ésta se le evaporó el etanol, después se le adicionaron 100 ml de agua y se extrajo el producto orgánico exhaustivamente con acetato de etilo, se mezclan los extractos, se seca la solución sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por medio de cromatoplacas de sílica gel en un sistema 60-40 hexano-acetato etilo como eluyente, el producto cristaliza de acetato de etilo dando cristales incoloros de un peso de 78 mg (90%) de 7-ol lactona (4b) con un punto de fusión de 169-171°. I.R. (KBr) ν_{\max} 3410 (-OH alcohólico y fenólico) 1760 (γ -lactona), 1600 cm^{-1} (-C=C-); r.m.p. (CDCl₃) δ 1.41 (S, 3H, C-20, -CH₃), 1.48 (S, 3H, C-18-CH₃), 1.99 (D, $J_{5-6}=6\text{Hz}$, 1H, C-5) 5.22 (M, 1H, C-6), 5.1-5.27 (M, 1H, C-6), 6.7-7.38 (M, 3H, C_{11,13,14} protones aromáticos).

7-ceto lactona (5)

γ -Lactona del ácido 6 β , 12 dihidroxi-7-oxo-podocarpa-8,11,13, trien-19-oico

El o-acetil 7-ceto lactona (4) 1000 mg (3.04 mmol) se disolvió en 50 ml de etanol absoluto, a la solución resultante se le adicionaron 50 ml de una solución al 10% de ac. clorhídrico en etanol, se dejó reaccionar por dos horas mediante agitación magnética y sobre baño de hielo-agua. Al concluir el tiempo de reacción se le adicionan 50 ml de agua fría lentamente (por goteo), la solución adquiere un color ligeramente amarillo, a ésta se le evaporó el etanol, después se le adicionaron 100 ml de agua y se extrajo el producto orgánico exhaustivamente con acetato de etilo, se mezclan los extractos, se seca la solución sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y al aceite resultante se le purificó por medio de cromatoplacas de sílica gel en un sistema 60-40 de hexano-acetato de etilo como eluyente, se obtiene una espuma de color blanco con un peso de 854 mg (98%) de 7-ceto lactona (5). I.R. (Película) ν_{\max} 3370 (-OH fenólico), 1760 (-lactona) 1680 cm^{-1} (R_210): r.m.p. (CDCl_3) δ 1.2 (s, 3H, C-20, $-\text{CH}_3$), 1.47 (s, 3H, -C-18, $-\text{CH}_3$), 7.99 (d, $J_{5-6}=6\text{Hz}$, 1H C-5), $J(D, J_{6-5}=6\text{Hz}, 1\text{H C-6})$, 6.78-7.78 ppm (m, 3H, C_{11,13,14} protones aromáticos).

O-metoximetil-7-ceto lactona (5a)

γ -Lactona del ácido-6 β -hidroxi-12-metoximetiloxi-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

O-bencil-7-ceto lactona (6)

γ -Lactona del ácido 12-benciloxi-6 β -hidroxi-podocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El 7-ceto lactona (5) 100 mg (0.349 mmol) se disolvió en 30 ml de acetona seca en un matraz de 100 ml, se adicionaron 116 mg (0.8393 mmol) de carbonato de potasio anhidro, (0.5 mmol) de cloruro de bencilo, después se lleva a reflujo por 14 horas.

Al concluir este tiempo se obtiene una solución incolora transparente con el carbonato de potasio sedimentado, se filtra la mezcla a través de un embudo de vidrio poroso, se evapora la acetona y se le adiciona acetato de etilo y agua para llevar a cabo la extracción en forma exhaustiva, se mezclan los extractos y a estos se les lava con agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se obtienen cristales de color blanco los cuales se purifican por medio de cromatoplasmas de sílica gel y usando un sistema 60-40 hexano-acetato de etilo como eluyente, el producto cristaliza al concentrar en acetato de etilo obteniéndose cristales de color blanco con un peso de 130 mg (99%) de O-bencil 7-ceto lactona con un punto de fusión de 149-151°C. I.R. (KBr) ν_{\max} 1760 (γ -lactona), 1680 (R_2CO), 1600 cm^{-1} ($-C=C-$): r.m.p. ($CDCl_3$) 1.1 (S, 3H, C-20, $-CH_3$), 1.32 (S, 3H, C-18, $-CH_3$), 2.29 (D, $J_{5-6} = 6H_z$, 1H, C-5), 4.88 (D, $J_{6-5} = 6H_z$, 1H, C-6), 5.11 (S, 2H, C-12- $CH_2-\emptyset$), 6.89 (D, $J_{13-14} = 8H_z$, 1H, -C-13), 6.94 (S, 1H, C-11), 7.79 (S, 6H, -C-12, $-CH_2-\emptyset$), 7.79 (D, $J_{14-13} = 8H_z$, 1H, C-14).

O-Bencil 7-butoxi lactona (6a)

γ -Lactona del ácido 12-benciloxi-7 α -n-butoxi-6 β -hidroxipodocarpa-8,11,13-trien-19-oico

El O-bencil 7-ceto lactona (6) disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano seco y bajo atmósfera de nitrógeno y en condiciones estrictamente anhidras, se adicionaron 5 ml de diborano en solución lentamente, valiéndose de una jeringa, se le homogenizó mediante agitación magnética durante 5 minutos, al cabo de este tiempo se calienta a reflujo durante dos horas y media.

Al concluir el tiempo de reacción se obtuvo una solución de color grisáceo, a la cual se adiciona agua fría gota a gota (estando la mezcla de reacción sobre baño de hielo-agua) hasta descomponer el diborano que se le adicionó en exceso.

Se adicionaron 100 ml de agua, y se procedió a llevar a cabo la extracción de producto orgánico, mediante el uso de acetato de etilo, se mezclaron los extractos y la solución resultante se secó sobre el sulfato de sodio anhidro, al concentrar el producto se obtuvo un aceite de color gris, el cual se purificó en placas de sílica-gel, obteniéndose un compuesto cristalino con un punto de fusión de 117-119°C y con un peso de 319.5 mg (92.3%) de el O-bencil 7-butoxi lactona (6). I.R. (KBr) ν_{\max} 1760 (γ -lactona), 1600 cm^{-1} (-C=C-); r.m.p. (CDCl_3) 0.9 (T, 3H, C-7, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1.03 (S, 3H, C-20), 1.26 (S, 3H, C-18) 1.75 (D, $J_{5-6}=6\text{Hz}$, 1H, C-5) 4.6, 4.8 (M, 1H, -C-6) 5 (S, 2H, C-12, -CH₂- \emptyset), 6.92 (D, $J_{13,14}=8\text{Hz}$, (-13) 6.96 (S, 1H, C-11), 7.41 (S, 6H, C-12, -CH₂- \emptyset), 7.73 (D, $J_{14-13}=8\text{Hz}$ (-14).

O-bencil 7-ol lactona (7)

γ -Lactona del ácido 12-benciloxi-6 β -7 β -dihidroxi-podocarpa-8, 8,11,13-trien-19-oico

El o-bencil 7-ceto lactona (6) 100 mg (0.265 mmol) se disolvió en 20 ml de un solución (9:1) de tetrahidrofurano-agua en un matraz de 250 ml, se adicionaron 200 mg (5.289 mmol) de borohidruro de sodio finamente molido, la solución se agitó por dos horas mediante agitación magnética. Al concluir el tiempo de reacción se obtiene una solución ligeramente amarilla, se acidula lentamente con una solución de ácido clorhídrico (1:10), después se le adicionan 300 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se extrae el producto orgánico con acetato de etilo se mezclan los extractos, se seca sobre sulfato de sodio anhidro se purificó por medio de cromatoplasmas de sílica gel en un sistema 60-40 de hexano-acetato de etilo como eluyente, así se obtuvo una espuma amarilla de un peso de 88.90 mg (89.9%) de o-bencil 7-ceto lactona. (7) I.R. (Película) ν_{\max} 3450 (-OH alcoholica), 1760 (γ -lactona), 1600 cm^{-1} (-C=C-); rmp (CDCl_3) δ 1.32 (S,3H, C-20), 1.38 (S,3H, C-18), 1.83 (D, J_{5-6} = 6H₇ 1H, C-5), 4.9-5.28 (M,1H, C-6) 5.2 (S,2H, C-12, -CH₂-O₃), 6.78-7.43 (M,8H, protones aromáticos).

O-Bencil enol lactona (8)

γ -Lactona del ácido 12-benciloxi-6 β -hidroxi-podocarpa-6,8,11, 13, tetraen-19-oico

El o-bencil 7 ol lactona (7) 300 mg (0.793 mmol) se disolvió en 3 ml de anhídrido acético en un matraz de 100 ml, a la solución resultantes se le adicionaron 75 mg (0.43 mmol) de

ácido paratoluensulfónico, se calienta a reflujo durante 30 minutos.

Al concluir este tiempo de reacción, la solución adquiere una coloración verdosa oscura, también se le adicionaron 200 ml de agua lentamente y se deja reposar durante 20 minutos inmediatamente después se le adiciona éter etílico con el cual se lleva a cabo la extracción del producto orgánico en forma exhaustiva, se mezclan los extractos y a la solución resultante se le agrega agua hasta eliminar trazas de ácido acético, se seca sobre sulfato de sodio anhidro se concentra y así se obtiene un aceite de color café amarillento al cual se le purifica por medio de una columna de alúmina III, se obtiene un aceite transparente incoloro con un peso de 30 mg (10,5%) de o-bencil enol lactona (8). I.R.' (película) ν_{\max} 1810 (γ -lactona 1670 cm^{-1} (-C=C-enólico), en 1600 cm^{-1} (-C=C-); rmp (CDCl_3) δ 0.98 (S,3H, C-20, - CH_3), 1.3 (S,3H, C-18, - CH_3), 2.45 (D, $J_{5-7}=3\text{Hz}$, 1H, C-5 protón alílico) 4.98 (S,2H, C-12, - CH_2)- \emptyset), 5.94 (D, $J_{7-5}=3\text{Hz}$, C-7 protón alílico), 6,6-7.35 ppm (M,8H, protones aromáticos).

Lactona (9)

γ -Lactona del ácido 12-benciloxi-6 β -hidroxi-podocarpa 8,11, 13 trien-19-oico

El o-bencil enol lactona (8) 30 mg (0.0833 mmol) se disolvió en 3 ml de acetato de etilo en un tubo de ensayo, se adicionaron 5 mg de Pd/C al 10% y este tubo se coloca dentro de un frasco de reacción (especial para el hidrogenador), se somete a una presión de hidrógeno de 20 psi. por dos horas y treinta minutos.

Al transcurrir el tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de alúmina III para eliminar el catalizador, se concentra el producto y se purifica por medio de cromatoplasas de sílica gel en un sistema 70:40 de hexano acetato de tilo usando como eluyente, así se obtuvo un producto en forma de cristales incoloros de un peso de 20 mg (88,4 %) de lactona (9) con un punto de fusión de 140-142°C. I.R. (KBr) ν_{\max} 1760 (γ -lactona), 1600 cm^{-1} (-C=C-); r.m.p, δ 1.28 (S, -CH_3 -C-20) 1.33 (S, -CH_3 , C-18), 2.7 (D, $J_{5-6}=6\text{Hz}$, C-5), 3.2 (D, $J_{6-7ax}=5\text{Hz}$, C-6), 3.3 (D, $J_{6-7ec}=9\text{ Hz}$, C-6), 5.1 (M, 1H, C-6), 6,7-7.4 ppm (protones aromáticos).

IV, CONCLUSIONES

Se llevó a cabo el desarrollo sintético de la obtención de la γ -lactona (9), que se caracteriza por ser un intermediario valioso en la obtención de las tetranorditerpenbislactonas. El método que se utilizó está basado en la oxidación bencílica de los derivados 12-O-alquílicos del ácido podocárpico (2) que seguido de bromolactonización generan el anillo de cinco miembros que forman a la γ -lactona (4), la cual mediante las reacciones y manipulaciones necesarias produce el compuesto objetivo primario de este trabajo, que es la γ -lactona saturada (9).

Se probaron varios grupos protectores del grupo oxhidrilo fenólico en la posición 12 y además se estudio la estabilidad relativa de éstos en los diferentes medios de reacción y condiciones experimentales utilizadas durante la síntesis.

Además se comprobó que el anillo de cinco miembros que forma la γ -lactona es muy lábil y que por lo consiguiente no se -- puede someter a condiciones de reacción drásticas, ya que se hidroliza muy fácilmente.

V. BIBLIOGRAFIA

- 1.- S. Ito y M. Kodama, Tetrahedron Lett., 2065 (1968).
- 2.- Y. Hayashi S. Takahashi, Tetrahedron Lett., 2071 (1968).
- 3.- G. A. Ellestad y R.H. Evans, J. Am. Chem. Soc., 92, 5484 (1970).
- 4.- M. Sato y H. Kakisawa, J. Chem. Soc., Perkin I, 2406 (1976).
- 5.- H. Kakisawa y M. Sato, J. C. S. Chem. Comm., 802 (1973).
- 6.- T. Miyaki y H. Yamamoto, Tetrahedron Lett., 2183 (1974).
- 7.- Y. Hayashi y T. Sakan
Proceeding of the 8th International Conference on Plant Growth Substances.
In Press.
- 8.- Y. Hayashi y T. Sakan
Plant Growth Substances 1973
T. Furuya, Editor
Kirokawa Publishers
Página 525
Tokio, Japón
1974
- 9.- R.A. Bell y M.B. Gravestock, Can. J. Chem., 48, 1105 (1970).
- 10.- J. R. Sherwood y W.F. Short, J. Chem. Soc., 1006 (1938)
- 11.- C.R. Bennett y R.C. Cambie, Tetrahedron,
- 12.- C.R. Bennett, R. C. Cambie y W.A. Denny, Aust. J. Chem., 22, 1069 (1969).

- 13.- J. W. Findlay y A. B. Turner, J. Che. Soc. (C), 547 (1971)
- 14.- R.H. Bible, Jr; y M. Grove, III, U.S; Pat. 2,753,357 (1956); G.D. Searle y Co.
- 15.- R.C. Cambie y W. A. Denny, Aust, J. Chem., 22, 1987 (1969).