

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



SIMULACION QUIMICA DE LA BIOGENESIS TERMINAL DE ALGUNOS TERPENOIDES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Doctor en Ciencias Químicas
(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA EL MAESTRO EN CIENCIAS
EDUARDO GUILLERMO DELGADO LAMAS
MEXICO, D. F. 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

RESUMEN

El presente trabajo informa sobre la simulación química de la biogénesis terminal de algunos terpenoides policíclicos.

La primera parte se refiere a la transformación de la eschkuhriólida (1, una melampólida) a la elemanoeschkuhriólida, (2, una C-14 α ,H-5 β -elemanolida), la cual se logró por medio de una transposición de Cope y hemiacetalización intramolecular. Esta es la primera transformación sigmatrópica de una melampólida con fusión *cis*. Sin embargo, la modificación estructural de 1 inhibe la transposición y por lo tanto, se concluye que es una reacción relativamente anómala.

El segundo capítulo versa sobre la correlación química de la germacrólida budleína B (41) a la elemanolida eschkuhridina B (39), la cual se llevó a cabo por una hidrólisis básica, transposición de Cope y relactonización.

La transformación biomimética del diterpeno tetracíclico estenolobina (63) a la zoapatlina (49) fué realizada y constituye la tercera parte de la tesis.

El cuarto capítulo describe la obtención del esqueleto diterpénico de *ent*-atisano (104) a partir del *ent*-beyereno (102), mediante una transposición de tipo biogénico.

SUMMARY

The chemical simulation of the final biogenesis of some polycyclic terpenoids is reported in the present work.

The first part refers to the transformation of schkuhriolide (1, a melampolide) to elemanschkuhriolide (2, a C-14 α ,H-5 β -elemanolide), via a Cope rearrangement and intramolecular hemiacetalization. This is the first sigmatropic rearrangement of a melampolide *cis* annelated, however, chemical derivatization of 1 inhibits the transformation and therefore, it was concluded that it is a rather abnormal reaction.

The second chapter deals with the chemical correlation of budlein B (41) to schkuhridin B (39) via basic hydrolysis, Cope rearrangement and relactonization.

The biomimetic transformation of the tetracyclic diterpene stenolobin (49) to zoapatlin (49) was performed and constitutes the third part of the thesis.

The fourth chapter describes the obtention of the *ent*-atisane diterpenic skeleton (104) from an *ent*-beyerene (102) via a biogenetic type rearrangement.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
--------------	---

CAPITULO 1

TRANSFORMACION DE LA ESCHKUHRIDINA (MELAMPOLIDA) A ELEMANOESCHKUHRIDINA (C-14 α ,H-5 β -ELEMANOLIDA).

1.1. ANTECEDENTES	4
1.2. DISCUSION DE RESULTADOS	9
1.3. CONCLUSIONES	26
1.4. PARTE EXPERIMENTAL	27

CAPITULO 2

CORRELACION QUIMICA DE LA ESCHKUHRIDINA B A PARTIR DE LA BUDLEINA B

2.1. ANTECEDENTES	49
2.2. DISCUSION	52
2.3. CONCLUSIONES	58
2.4. PARTE EXPERIMENTAL	59

CAPITULO 3

TRANSFORMACION BIOMIMETICA DE ESTENOLOBINA A ZOAPATLINA

3.1. ANTECEDENTES	61
3.2. DISCUSION DE RESULTADOS	67
3.3. CONCLUSIONES.	79
3.4. PARTE EXPERIMENTAL	80

CAPITULO 4.

OBTENCION DE ENT-ATISENO A PARTIR DE ENT-BEYERENO

4.1. ANTECEDENTES	87
4.2. DISCUSION DE RESULTADOS	92
4.3. CONCLUSIONES	97
4.4. PARTE EXPERIMENTAL	98

BIBLIOGRAFIA	105
---------------------	------------

INTRODUCCION

CAPITULO 1.

**TRANSFORMACION DE ESCHKUHLIOLIDA (MELAMPOLIDA) A
ELEMANOESCHKUHLIOLIDA (C-14 α ,H-5 β -ELEMANOLIDA)**

La biogénesis de los productos naturales está basada principalmente en el conocimiento del origen y la estructura de los mismos, en consideraciones mecanísticas, y en los resultados de las investigaciones biosintéticas.¹

La simulación química de los procesos biogénicos es una área de investigación que se ha desarrollado fundamentalmente para argumentar experimentalmente las hipótesis biogénicas, que para el caso de los terpenoides, han sido reseñadas en los trabajos clásicos de Ruzicka,² Barton,³ Hendrickson,⁴ Parker, Ramage y Roberts,⁵ Hanson,⁶ Geissman,⁷ Herz,⁸ y Fischer,⁹ entre otros.¹⁰

Así, una transformación que se lleva a cabo presumiblemente mediante enzimas, puede simularse con los reactivos químicos apropiados, ya que desde un punto de vista mecanístico, las reacciones que se llevan a cabo *in vivo* siguen los principios generales de las transformaciones *in vitro*.

Las investigaciones de Johnson,¹¹ van Tamelen,¹² y Nishizawa,¹³ entre otros¹⁴ sobre las ciclizaciones biomiméticas de poliolefinas, proporcionan ejemplos de *situ-*, *regio-* y *estereo-* selectividad de las reacciones químicas, y representan un claro símil de la biogénesis de los terpenoides policíclicos. Es precisamente en este grupo de productos

naturales donde se han realizado el mayor número de transformaciones modeladas biogenéticamente.^{15,16}

El argumento del presente trabajo es la realización de transposiciones modeladas biogenéticamente de ciertos terpenoides, los cuales fueron aislados de su fuente natural para tal fin, con el objeto de simular químicamente la biogénesis terminal de algunos productos naturales de la serie de los sesqui- y di- terpenos.

La tesis se divide en cuatro capítulos, cada uno se refiere a una transposición modelada biogenéticamente.

El primer capítulo se refiere a la transformación del sesquiterpeno eschkuhriólida (1) a la elemaneschkuhriólida (2), por medio de una reacción de Cope y una hemiacetalización intramolecular.

El siguiente capítulo trata sobre la correlación química de la budleína B (41) con la eschkuhridina B (39), mediante una secuencia de transformaciones que involucra nuevamente a la transformación sigmatrópica de Cope.

En el capítulo tres se describe la corrección estructural del diterpeno estenolobina (63) y su transformación biomimética a la zoapatlina (49), mediante una serie de reacciones que incluye una transposición 1,2 de metilo.

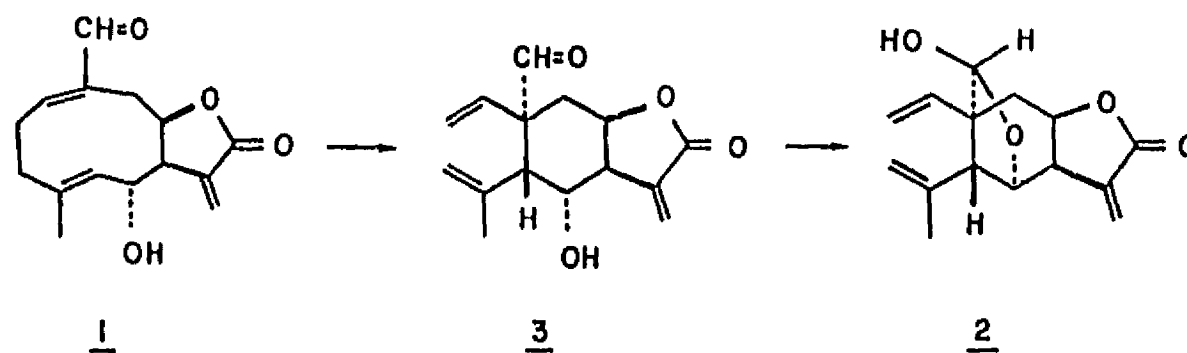
La cuarta parte se refiere a la transformación de un diterpeno con esqueleto de *ent*-beyereno (102) a un *ent*-atiseno (104), mediante una migración nucleofílica 1,2 de un enlace σ .

Cada capítulo incluye (a) una parte de antecedentes que informa sobre el objetivo de la transformación y sobre reacciones similares, (b) una parte de descripción y discusión de los resultados generados por la investigación, (c) una parte que reseña las conclusiones derivadas de la discusión, y (d) la parte experimental.

1.1. ANTECEDENTES

Hace algunos años, se llevó a cabo por un grupo de investigación europeo, el análisis químico de la planta *Schkuhria schkuhrioides*, la cual es endémica de la parte central de la República Mexicana. En este estudio se reportó la estructura de la eschkuhriólida (1), una lactona sesquiterpénica de la serie de las melampólidas.¹⁷ Posteriormente se realizaron nuevos estudios sobre los metabolitos secundarios minoritarios de otras poblaciones de este vegetal,¹⁸ y se encontró que la elemanoeschkuhriólida (2), que es una elemanolida que posee la estereoquímica poco común $C_{14}\alpha, H_5\beta$, también es constituyente de esta especie.¹⁹

La coexistencia de la melampólida 1 y la elemanolida 2 en la misma fuente natural, así como su similitud estructural sugieren una relación biogénica estrecha. En particular, el hemiacetal 2 podría provenir del intermediario 3, el cual a su vez se formaría presumiblemente de una reacción de Cope de 1 (Esquema 1.1). Así, la obtención de 2 a partir de 1, es una reacción que simula la biogénesis terminal de la elemanoeschkuhriólida, y por lo tanto, se fijó como objetivo en nuestro laboratorio, y cuyos resultados se reseñan en la primera parte del presente trabajo.

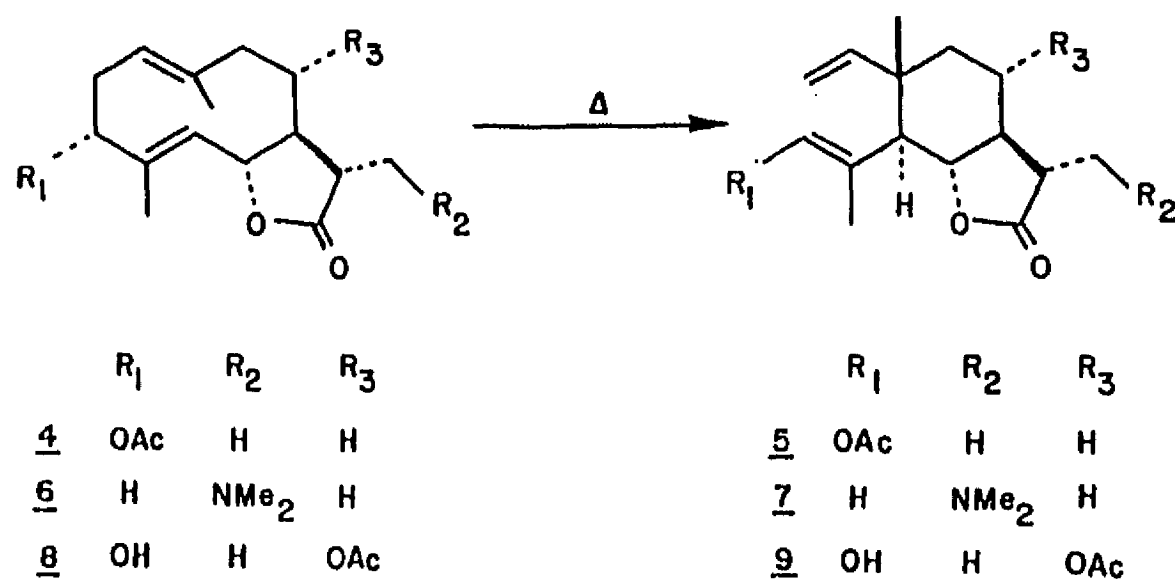


Esquema 1.1.

La reacción de Cope se encuentra bien documentada para germacrólidas y *trans,trans*-1,5-ciclododecadienos, los cuales producen generalmente los $C_{14}\beta, H_{5\alpha}$ -divinil ciclohexanos (elemenos) correspondientes, ya que la conformación ${}^{15}D_{5,1}D^{14}$ de silla²⁰ es el arreglo preferido del macrociclo. Tales son los casos del acetato de dihidrotamaulipina (4),²¹ el aducto con dimetilamina de la costunólida (6),²² y la dihidrochihuahuina (8),²³ entre otros,²⁴ que por pirólisis producen las $C_{14}\beta, H_{5\alpha}$ -elemanolidas 5, 7 y 9, respectivamente. (Esquema 1.2).

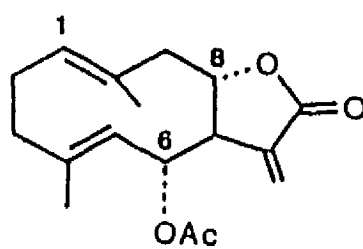
Se ha sugerido que el producto de esta reacción puede interpretarse como argumento para establecer la conformación preferida del ciclododecadieno original,²⁵ y cálculos teóricos indican que el elemeno se forma del germacreno correspondiente a través del conformero más estable en el estado de transición.²⁶ Sin embargo, se ha demostrado que ciertas germacrólidas existen en varias conformaciones a temperatura ambiente,²⁷ y se

interconvierten a temperaturas elevadas, como la laurenobiólida

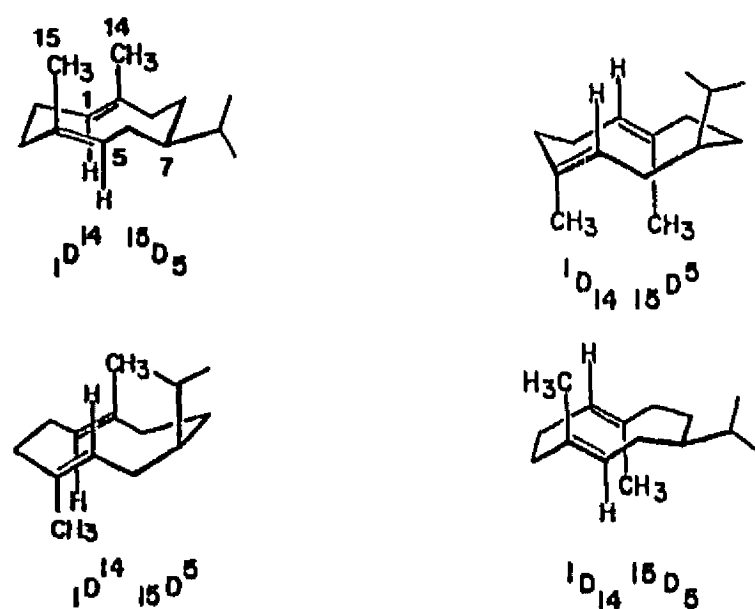


Esquema 1.2

10, que posee cuatro conformaciones (A-D) distinguibles por rnmn^{13}C .²⁰ Tales conformaciones se ilustran en el esquema 1.3, y corresponden a los cuatro arreglos espaciales extremos de los dobles enlaces C(1)-C(10) y C(4)-C(5).



10

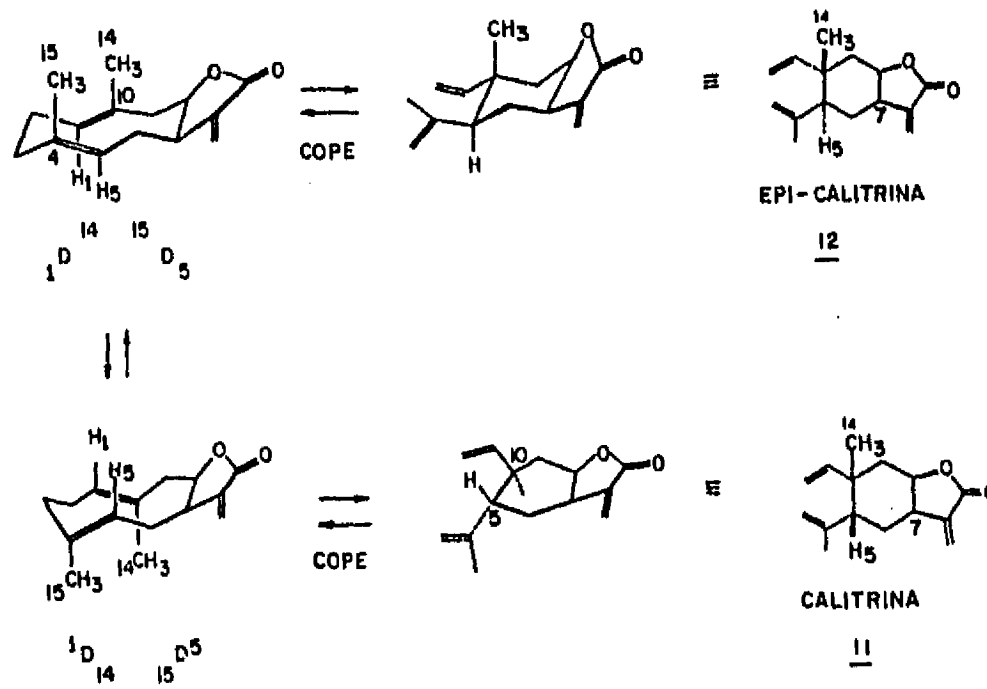


Esquema 1.3.

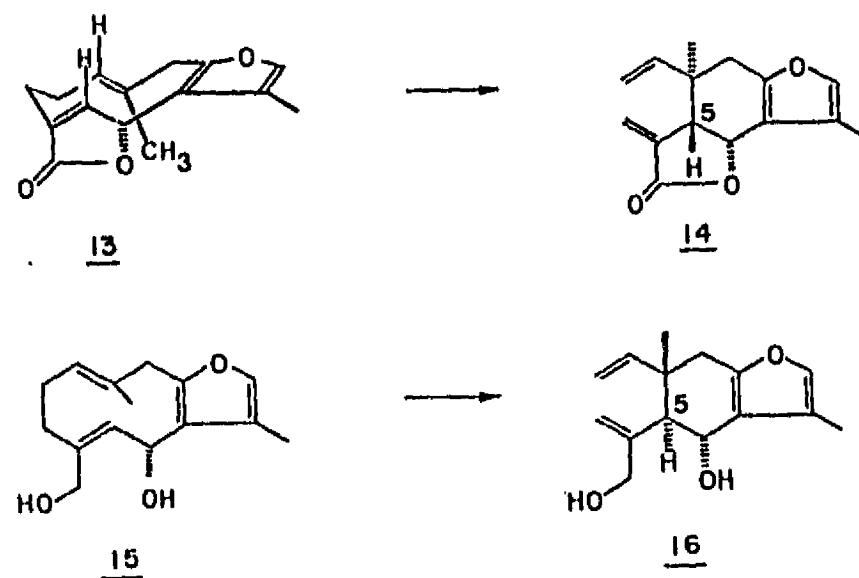
Por lo tanto, a la temperatura de la transposición de Cope, pueden existir varias conformaciones apropiadas que conduzcan a productos. Tal es el caso de la calitrina (11),²⁰ que por calentamiento se equilibra con la epi-calitrina (12).⁸⁰ (Esquema 1.4). Esta transformación se explica al considerar el equilibrio conformacional ${}^1D^{14,15}D^5 \rightleftharpoons {}^1D_{14,15}D^5$ del ciclodecadienólido intermediario a temperatura elevada. Cada conformero produce un estereoisómero.

En algunas ocasiones la transposición de Cope se restringe solo a un producto, ya que la funcionalidad del producto fija una conformación definida. Tal es el caso de la linderalactona 13, que sólo puede adoptar una conformación apropiada para la reacción sigmatrópica 3,3 debido a la presencia de la γ -lactona, la cual le restringe libertad conformacional y produce la $C_{14}\alpha, H_{5}\beta$ -elemánólida 14. Es notable

que al eliminar la restricción conformacional mediante la apertura



reductora con hidruro de litio y aluminio de la γ -lactona y someter el diol 15 a condiciones pirólicas, se obtiene el $C_{14}\beta, H_{5\alpha}$ -divinil ciclohexano 16,⁹¹ como se ilustra en el esquema 1.5.



1.2. DISCUSION DE RESULTADOS

Tomando en consideración los antecedentes mencionados, se procedió a realizar la transformación de la eschkuhriólida 1 a la elemanoeschkuhriólida 2.

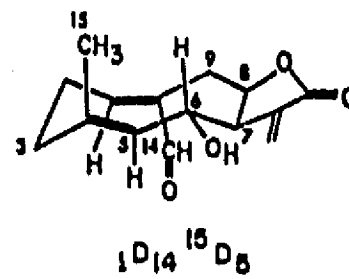
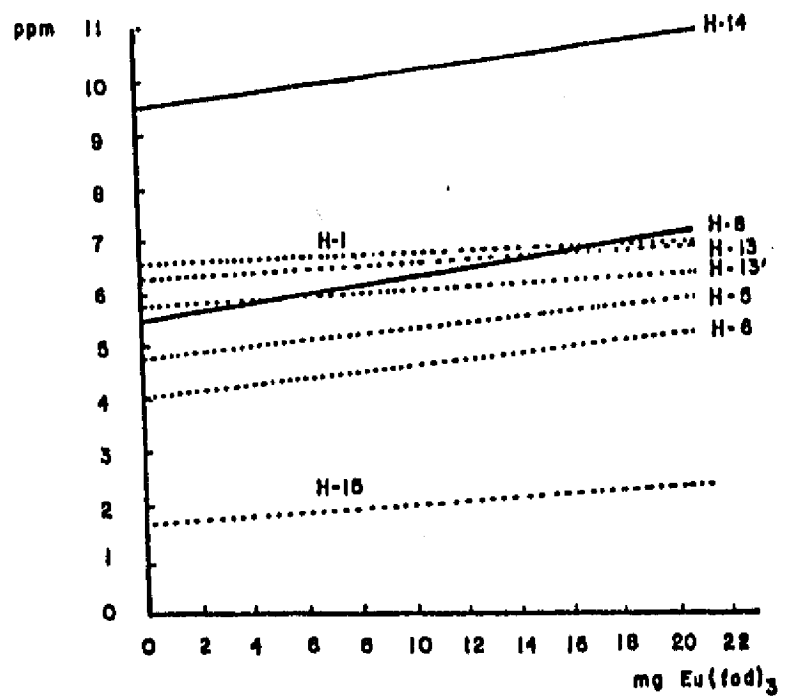
Los ensayos iniciales de tratamiento térmico de 1, fueron totalmente insatisfactorios desde el punto de vista preparativo, ya que se obtenía la materia prima, o bien, la mezcla de productos de reacción no indicaba la presencia de algún producto homogéneo. Afortunadamente al realizar la reacción en tubo cerrado al vacío, y someter a la eschkuhriólida (1) a calentamiento a 200 °C por diez minutos, se obtuvo la elemanoeschkuhriólida 2 en 5.3%, resultado de la transposición de Cope y hemiacetalización intramolecular, y cerca del 50% de la materia prima. El material remanente fué un residuo insoluble en disolventes orgánicos y se consideró como material descompuesto.

Este resultado es la primera transposición de Cope *in vitro* de una *cis*-1(10),*trans*-4(5)-germacradien-8(12)-ólida y produce una elemanólida con estereoquímica enantiomérica (C₁₄α,H₅β) a las que se obtienen por una transposición de Cope de 1(10)-*trans*,4(5)-*trans*-germacradienólidas.

La estereoespecificidad de la reacción de Cope sugiere que 1 debe adoptar una conformación ${}^1D_{14,15D}^5$ 18 en el estado de transición para la obtención del C₁₄α,H₅β-elemano. Tal

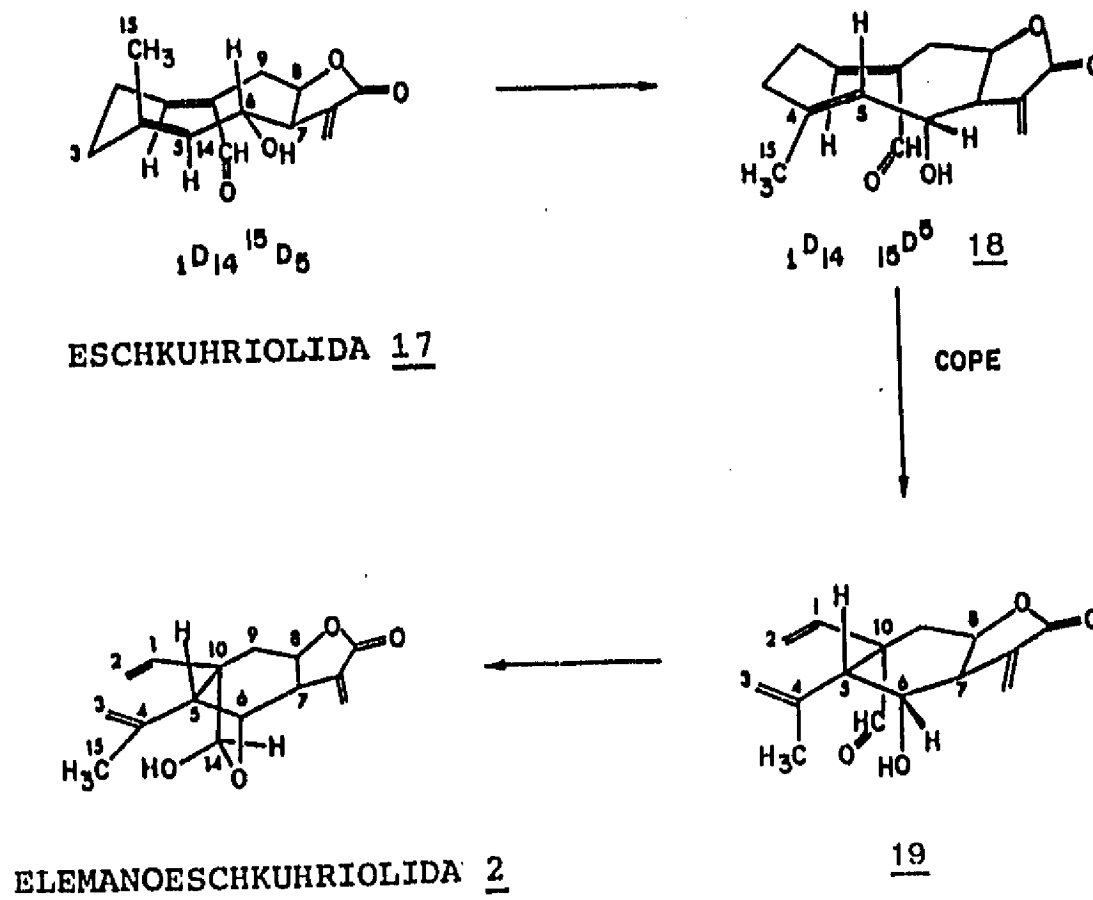
conformación requerida por la eschkhuriólida **1** en el estado de transición, no es la misma que adopta en solución a temperatura ambiente, la cual se establece por el análisis de las constantes de acoplamiento y por los desplazamientos químicos inducidos por sales de europio. Las constantes de acoplamiento entre H-5, H-6 y H-7 de **1** ($J_{5,6} = J_{5,7} = 10$ Hz, Tabla 1.1) indican una disposición antiperiplanar entre ellos, y debido a que H-7 posee orientación α , el metilo C-15 debe tener orientación β . Por otro lado, los cambios notables de los desplazamientos químicos de H-8 (base de la lactona) y H-14 (protón aldehídico) al adicionar reactivo de desplazamiento, que se observan en la figura 1.1 (Tabla 1.3), sugieren una proximidad espacial entre el grupo carbonilo del aldehído y el protón geminal al cierre de la lactona, determinándose así la conformación ${}^1D_{14}, {}^{15}D_5$, **17**, en la que el aldehído C-14 y el metilo C-15 se encuentran en una disposición *anti*-, lo cuales compatible con los desplazamientos químicos menores que se observan para los demás hidrógenos.

Esta conformación en solución (**17**) no difiere significativamente de la que adopta **1** en el estado sólido, ya que el análisis cristalográfico reportado³² indica también una conformación ${}^1D_{14}, {}^{15}D_5$. Por lo tanto, el cambio conformacional **17** \rightarrow **18**, requerido para que la transformación (**18** \rightarrow **19**) proceda, debe presumiblemente llevarse a cabo a la temperatura de la transformación de Cope, como se ilustra en el esquema 1.6.



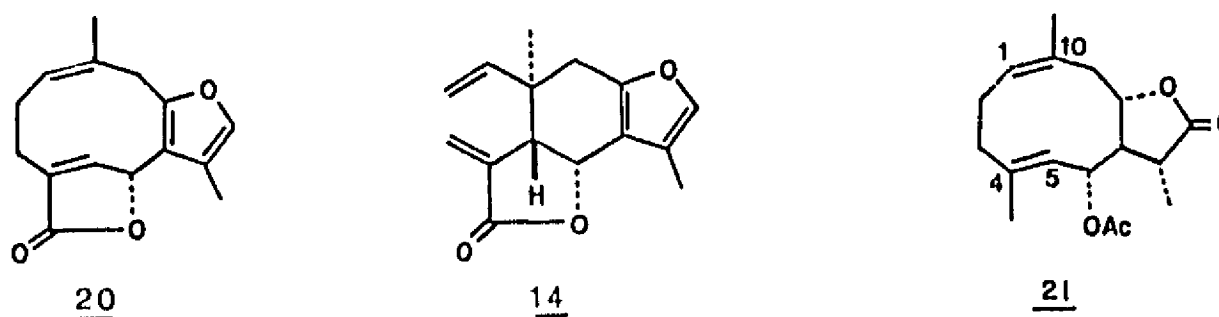
ESCHKUHRiolida 17

Figura 1.1



Esquema 1.6

Como único símil en la literatura de esta transformación, se encuentra la pirólisis de la neolinderalactona **20** a la isolinderalactona **14**, descrita por los autores como una transposición anómala de Cope.⁹³ Evidentemente, **20** debe adoptar una conformación $1D_{14,15D}^5$ en el estado de transición para que la reacción proceda. Por otro lado, la melampólida sintética **21** no se transforma en condiciones térmicas, presumiblemente por la lejanía entre los dobles enlaces C(1)-C(10) y C(4)-C(5), la cual impide su interacción.⁹⁴ Esquema 1.7.



Esquema 1.7

Con el objeto de analizar con mayor detalle la transformación descrita, se procedió a modificar la funcionalidad de la eschkuhríolida, someter algunos productos obtenidos a las condiciones de la reacción de Cope y analizar los resultados de la reacción en función de los cambios estructurales.

Por otro lado, otro objetivo para realizar tales transformaciones, es la exploración del comportamiento químico de las melampólidas, y obtener resultados que permitan conocer la reactividad de este grupo particular de sustancias. Estos

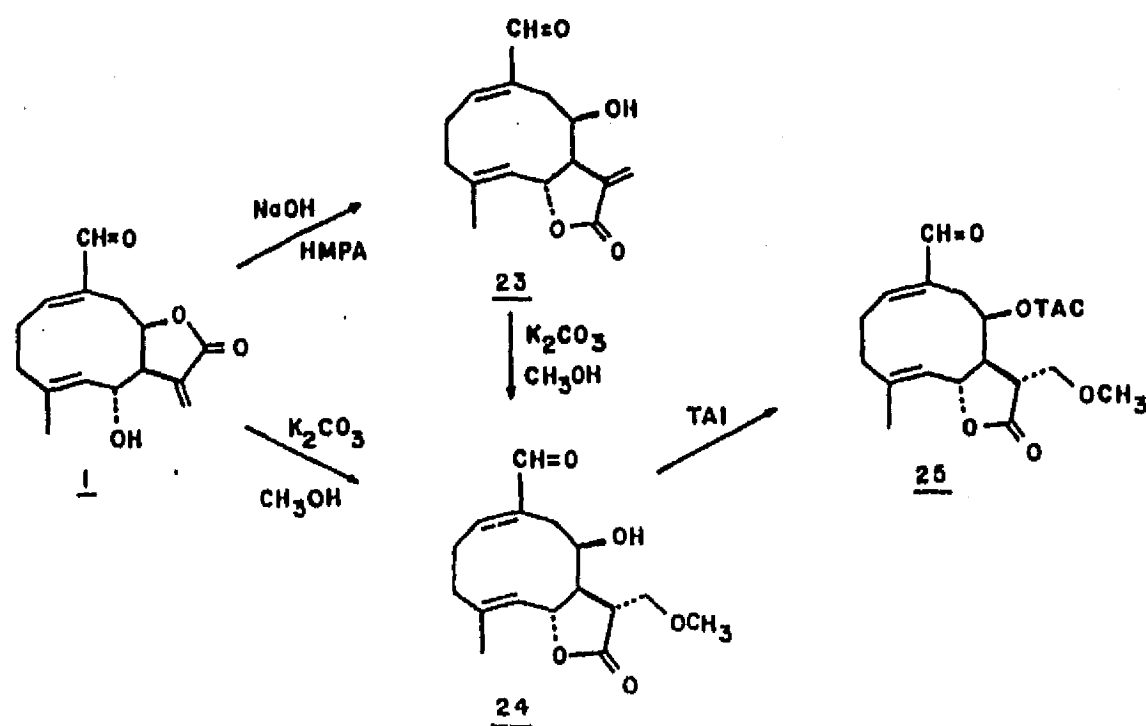
resultados se reseñan a continuación.

Debido a que en las condiciones de Cope la eschkuhriólida 1 se hemiacetaliza intramolecularmente, la protección del hidroxilo en C-6 evitaría esta reacción, y se obtendría sólo el producto de la transformación sigmatrópica.

La acetilación de 1 en condiciones normales, produce 22, cuyos datos espectroscópicos de $\text{rmn } ^1\text{H}$ y ^{13}C se muestran en las tablas 1.1 y 1.2, respectivamente. 22 permanece inalterado al tratamiento térmico, lo que indica que presumiblemente la presencia del hidroxilo libre en C-6 sea necesaria para la transformación, y de esta manera se atrape al producto. Esta afirmación es apoyada por los resultados que se describen a continuación.

La hidrólisis básica de 1 (NaOH , H_2O , HMPA) produce la alloeschkuhriólida 23 en buen rendimiento. 23 se caracterizó por sus constantes espectroscópicas que se describen en la parte experimental y en las tablas 1.1 y 1.2. En particular, la relactonización es evidente por (a) el cambio en la constante de acoplamiento alilica entre H-13, H-13' con H-7 ($J_{(7,13)1} = J_{(7,13)11} = 1 \text{ Hz}$; $J_{(7,13)22} = J_{(7,13)22} = 3.5 \text{ Hz}$, Tabla 1.1), de acuerdo con las generalizaciones derivadas para este grupo de moléculas,⁹⁵ y (b) por el cambio en el desplazamiento químico de los protones geminales a las funciones oxigenadas en C-6 ($\delta_{\text{H-}622} - \delta_{\text{H-}61} = -0.32$, Tabla 1.1).

Por otro lado, la reaccionización también se lleva a cabo en buen rendimiento, al hacer reaccionar 1 con K_2CO_3 en metanol, y se obtiene en este caso el aducto correspondiente 24, el cual también se obtiene al someter en estas condiciones de reacción a la alloeschkuhriólida 23. La estructura 24 es evidente por (a) la aparición en $rmn^{13}C$ de dos bases oxigenadas adicionales (δ 68.64, t, C-13; δ 59.24, c, OCH₃, Tabla 1.2), (b) por el sistema ABX que se manifiesta en el espectro de rmn^1H , correspondiente al oximetileno en C-13, el cual se resuelve en el tricloro acetil carbamato 25 (δ 3.73, dd, $J = 11, 4$ Hz, H-13; δ 3.52, dd, $J = 11, 3.5$ Hz, H-13', Tabla 1.1) y (c) por el singulete del grupo metoxilo (δ 3.95, s, OCH₃). La orientación β de H-11 se determina en función de la equilibración que se produce en ese átomo de carbono en el curso de la reacción.^{3d} Esquema 1.8.



Esquema 1.8

Estos resultados indican una relactonización preferencial a C-6 de melampólidas que contienen grupos hidroxilos C-6 α y C-8 β .³⁷

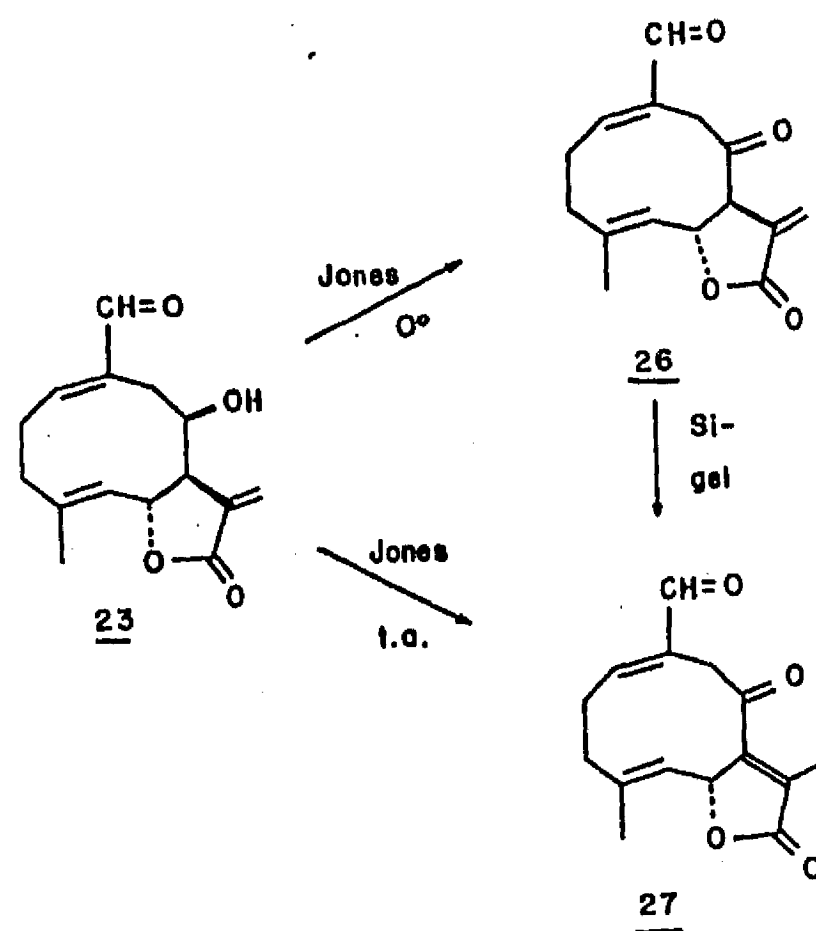
23 se sometió a tratamiento térmico en diversas condiciones, sin producirse transformación alguna.

La oxidación de Jones de 23 a 0 °C produce el dehidroderivado 26, de acuerdo a la aparición de un grupo carbonilo (ir: 1715 cm⁻¹) y a la presencia de un sistema AB en rmn ¹H (δ 3.23, d, 17 Hz y δ 2.77, d, 17 Hz. Tabla 1.1, espectro 1.1), correspondiente a H-9 y H-9'.

La misma oxidación, pero realizada a temperatura ambiente, produce la isodehidroaloeschkuhriólida 27, que también se obtiene por contacto prolongado de 26 con sílice. La estructura 27 es evidente por la presencia de dos metilos vinílicos en rmn ¹H (δ 1.96, d, 3 Hz, ¹³CH₃; δ 1.89, d, 1 Hz, ¹⁵CH₃, tabla 1.1, espectro 1.2), por la desaparición de los protones vinílicos H-13 y H-13', y por la presencia de un carbono vinílico cuaternario adicional (δ 131.08, s, C-7, tabla 1.2, esquema 1.9).

Con la finalidad de oxidar el hidroxilo en C-6 de 1, la eschkuhriólida se sometió a tratamiento con MnO₂ activado, sin embargo, la sustancia permaneció inalterada. Al tratar 1 con reactivo de Jones a temperatura ambiente, se obtiene el epóxido 28, cuya estructura se establece por la desaparición de las

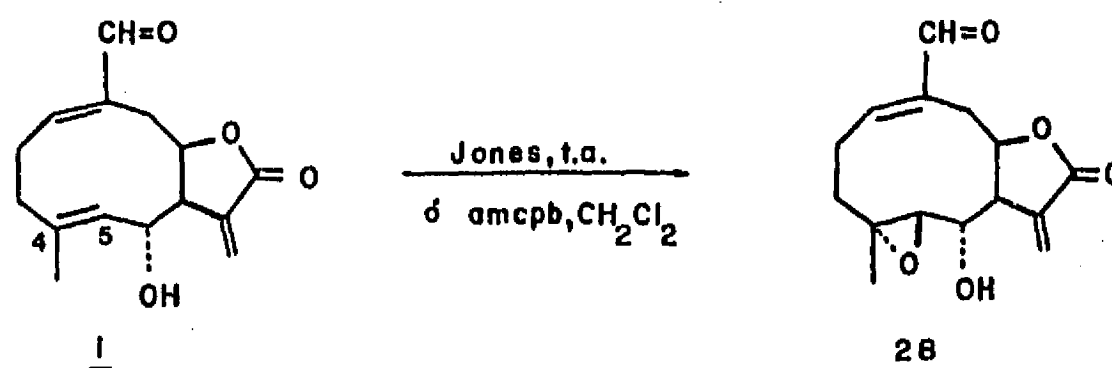
señales de los carbonos vinílicos C(4) y C(5) en $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ y la aparición de dos bases oxigenadas a campo alto (δ 62.62, s, C-4 y δ 63.92, d, C-5, tabla 1.2). Asimismo, se observa en $\text{rmn } ^1\text{H}$ el corrimiento a campo alto de las señales de H-5 y H-6 con respecto a 1 (δ 2.79, d, 8 Hz, H-5 y δ 3.31, dd, 10, 8 Hz, H-6, tabla 1.1).



Esquema 1.9

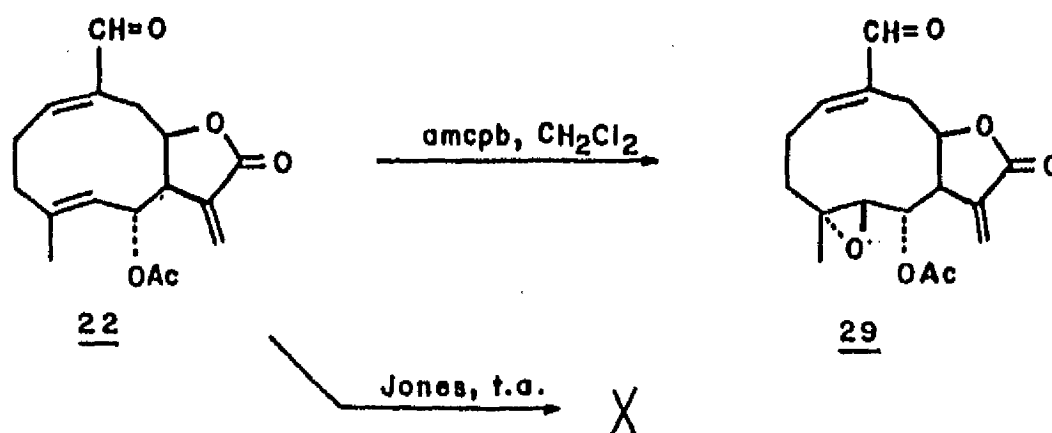
Este producto es idéntico al obtenido en rendimiento casi cuantitativo al tratar 1 con ácido *m*-cloro-perbenzoico, y debido a la adición del reactivo por la diastereocara *re, re* del doble enlace C(4)-C(5) de la materia prima, se establece la estereoquímica 4*R*, 5*R* del producto 28. Por lo tanto, el tratamiento con el reactivo de Jones de 1 produce la

epoxidación del doble enlace C(4)-C(5), como se ilustra en el esquema 1.10.



Esquema 1.10

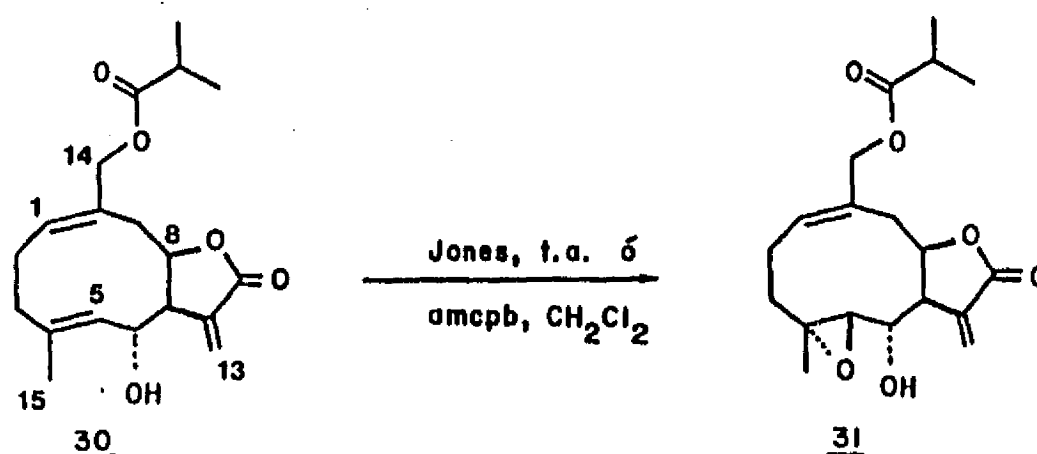
El acetyl derivado de la eschkuhriólida, 22, no sufre transformación con el reactivo de Jones, mientras que el tratamiento con ácido *m*-cloro-perbenzóico de 22, produce 29, que muestra en sus espectros de rnm^1H , tabla 1.1, espectro 1.3 y ^{13}C , tabla 1.2, el corrimiento a campo alto de H-5 y H-15, con respecto a 21, y de los carbonos C-4 y C-5 (tabla 1.2), respectivamente. La transformación 22 \rightarrow 29, que se indica en el esquema 1.11, procede, como es de esperarse, con menor velocidad y rendimiento.



Esquema 1.11

Se obtienen resultados análogos al tratar con reactivo de Jones a la melampólida natural eschkuhrioidina (30),¹⁸ ya que se obtiene el 4*R*,5*R*-epoxi-derivado 31, el cual es idéntico al producto obtenido por tratamiento con ácido *m*-cloro-perbenzóico de 30, como se ilustra en el esquema 1.12. Los datos de $\text{rmn } ^1\text{H}$ (tabla 1.1) y ^{13}C (tabla 1.2) de 31, son análogos al epóxido 28, considerando la diferente funcionalidad en C-14.

Se han reportado en la literatura algunas epoxidaciones análogas de alcoholes alílicos con óxidos de cromo.²⁰ En este caso, se establecen dos factores que dirigen al proceso de epoxidación en lugar de la oxidación normal: (a) el átomo de hidrógeno en C-6 de 1 tiene orientación *pseudo-axial* y *syn-axial* con respecto al metilo C-15, por lo tanto, se encuentra



Esquema 1.12

relativamente inaccesible a ser abstraído por base en el éster crómico intermedio, como es requerido para el proceso de

oxidación de ese átomo de carbono. Figura 1.2.

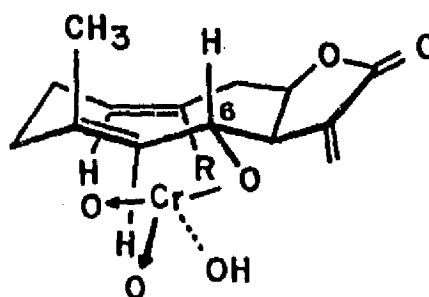


Figura 1.2.

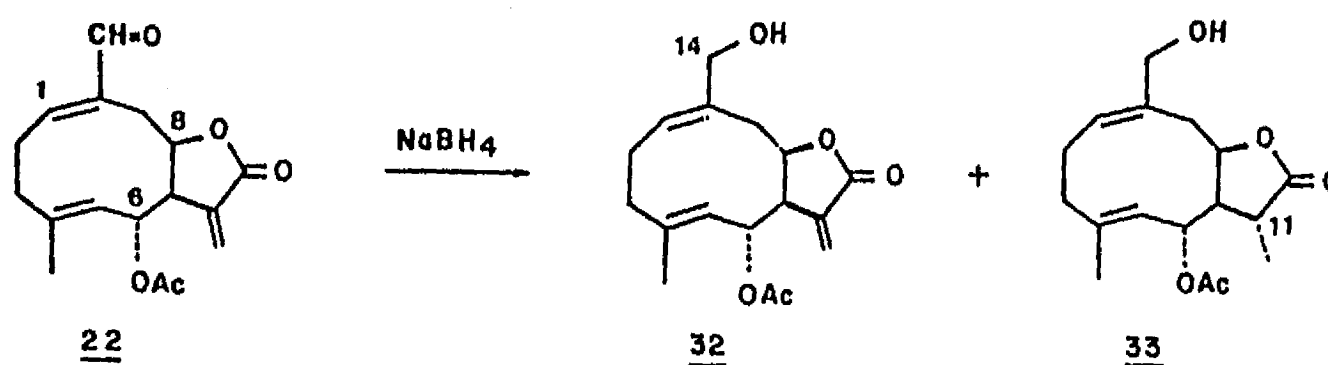
y (b) el análisis de los modelos moleculares Dreiding indican un aumento de tensión de Baeyer en el ciclodecadieno por la introducción de un carbonilo en C-6.

La estabilidad del derivado acetilado 22 frente al reactivo de Jones es congruente con la formación del ester crómico intermediario en la epoxidación del doble enlace C(4)-C(5).

Los resultados descritos permiten proponer la generalización de la epoxidación preferencial con reactivo de Jones del doble enlace C(4)-C(5) de melampólidas con hidroxilo α en C-6 con reactivo de Jones en competencia con la formación de la cetona.

Se procedió a continuación a la reducción del aldehído de la eschkuhriólida (1) o algún derivado. La reducción

con $\text{NaBH}_4\text{-MeOH}$ de acetileschkuhriólida, 22, generó la mezcla 32:33, en proporción 3:2, respectivamente. Con el fin de favorecer la reacción 1,2, se utilizó NaBH_4 en presencia de CeCl_3 ,⁸⁰ obteniéndose nuevamente la mezcla 32:33, pero ahora en proporción 4:1, esquema 1.13. Las estructuras de estos productos son evidentes por el aumento de dos y cuatro unidades de masa, respectivamente, por la desaparición del carbonilo aldehídico, por la presencia de un hidroximetileno alílico en ambas sustancias (ó 4.08, 2H, s, w/2 = 3, H-14 y H-14' para 32, y ó 4.10, 2H, s, w/2 = 3, H-14 y H-14' para 33, tabla 1.1), por el desplazamiento a campo alto de H-8 en ambas sustancias con respecto a 22 ($\Delta\delta(\text{H-8})_1 = 5.51 - 4.86 = 0.65$; $\Delta\delta(\text{H-8})_2 = 5.51 - 4.85 = 0.66$, tabla 1.1), debido al cambio de funcionalidad en C-14, y por la aparición de un doblete en ó 1.22, correspondiente a $^{13}\text{CH}_2$ en 33.

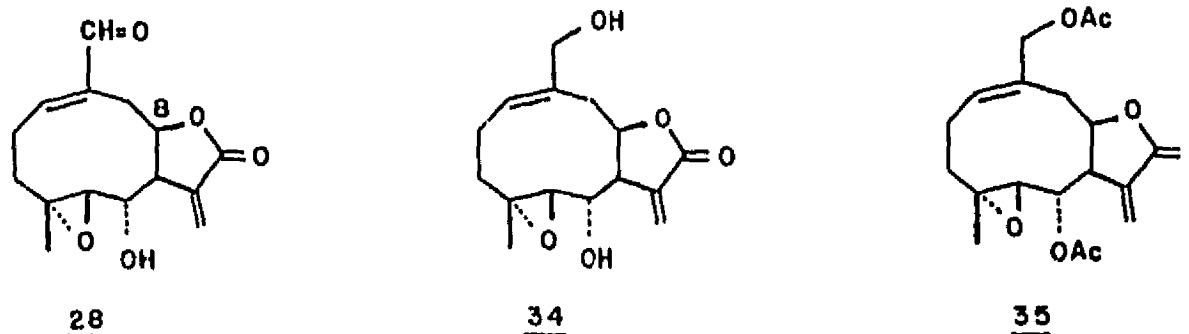


Esquema 1.13

La orientación H-11 β en 33 se establece por la equilibración que sufre ese centro quiral en la reducción, como se ha indicado previamente.⁸⁶

El tratamiento térmico de las muestras analíticas de 32 y 33, no produce modificación alguna en las sustancias.

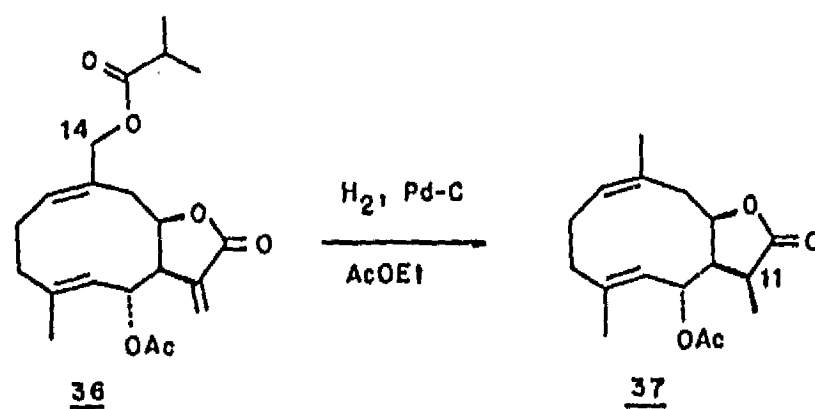
La reducción del epóxido 28 con NaBH_4 y CeCl_3 produce resultados análogos a 22, ya que se obtiene mayoritariamente el dihidroderivado 34 (espectro 1.4), el cual se derivatiza a su diacetil derivado 35 (espectro 1.5), y cuyos parámetros de $\text{rmn } ^1\text{H}$ y ^{13}C se muestran en las tablas 1.1 y 1.2, respectivamente.



El tratamiento en condiciones de reducción catalítica de la acetilischkuhrioidina 36, obtenida a partir de 30, produce un sólido de fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$, establecida por espectrometría de masas y $\text{rmn } ^{13}\text{C}$.

Con respecto a la fórmula molecular de la materia prima 30 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$), existe una diferencia de $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$, lo que sugiere que la molécula pierde el isobutirato ubicado en C-14. En efecto, los datos de resonancia mostrados en la tabla 1.1 (espectro 1.6), indican la presencia de cuatro metilos, dos de ellos

vinílicos que corresponden a C-14 y C-15 (δ_{H-14} : 1.77, s, $w/2 = 4$, δ_{H-15} : 1.85, d, $J = 1.5$; δ_{C-14} : 22.64 y δ_{C-15} : 16.99), un metilo de acetilo (δ_{H-2} : 1.97, s; δ_{C-2} : 21.22) y un metilo secundario, que corresponde a C-13 (δ_{H-13} : 1.23, 3H, d, $J = 7$ Hz; δ_{C-13} : 11.43). En rmn^1H (tabla 1.1, espectro 1.6), se observan las señales de dos protones vinílicos en δ 5.22 y 4.72, que se asignan a H-1 y H-5, respectivamente. Esta sustancia posee solo dos grupos carbonílicos, los cuales resuenan en rmn^13C en δ 169.35 y 177.59, los cuales pertenecen a la γ -lactona y al acetato, respectivamente. El conjunto de las evidencias descritas establece la fórmula 37, donde el residuo del éster en C-14 de 36 se eliminó por hidrogenólisis⁴⁰ y se saturó estereoselectivamente el doble enlace C(12)-C(13), como se muestra en el esquema 1.14.



Esquema 1.14

La orientación α de H-11 de 37 se establece por el curso estereoquímico de la reacción, que hidrogena al doble enlace C(12)-C(13) por la cara menos impedida (si), y las condiciones en

las que se llevó a cabo la transformación, no permiten la epimerización de ese centro. Por otro lado, la semejanza estrecha de los valores de las constantes de acoplamiento entre H-5, H-6, H-7, H-8, H-9a y H-9b, sugieren que la molécula posee una conformación ${}^1D_{14}$, ${}^{15}D_5$ análoga a la deducida para 1, 30 y algunos derivados.

La situ diferenciación en la hidrogenólisis entre los dos ésteres alílicos de 36 en la reducción descrita se explica por la congestión estérica relativa en C-6 en este grupo de moléculas y es consistente con la reactividad observada en la reacción de oxidación de las mismas.

La estructura molecular 37 fué confirmada por un estudio de difracción de rayos X y la figura 1.3 es un dibujo generado por la computadora del modelo final. La conformación ${}^1D_{14}$, ${}^{15}D_5$ establecida en el estado sólido, es similar a la que adopta en solución y muestra cierta lejanía entre los dobles enlaces C(1)-C(10) y C(4)-C(5).

El tratamiento térmico de 37 a 200 °C, por 10 min, no produce cambios en la materia prima.

Los resultados descritos indican que la transformación 1 → 2 (Esquema 1.1) es una reacción que no puede generalizarse, ya que los derivados de 1 (22, 23, 33 y 37), al someterlos a tratamiento térmico, no generan productos de la

transposición sigmatrópica.

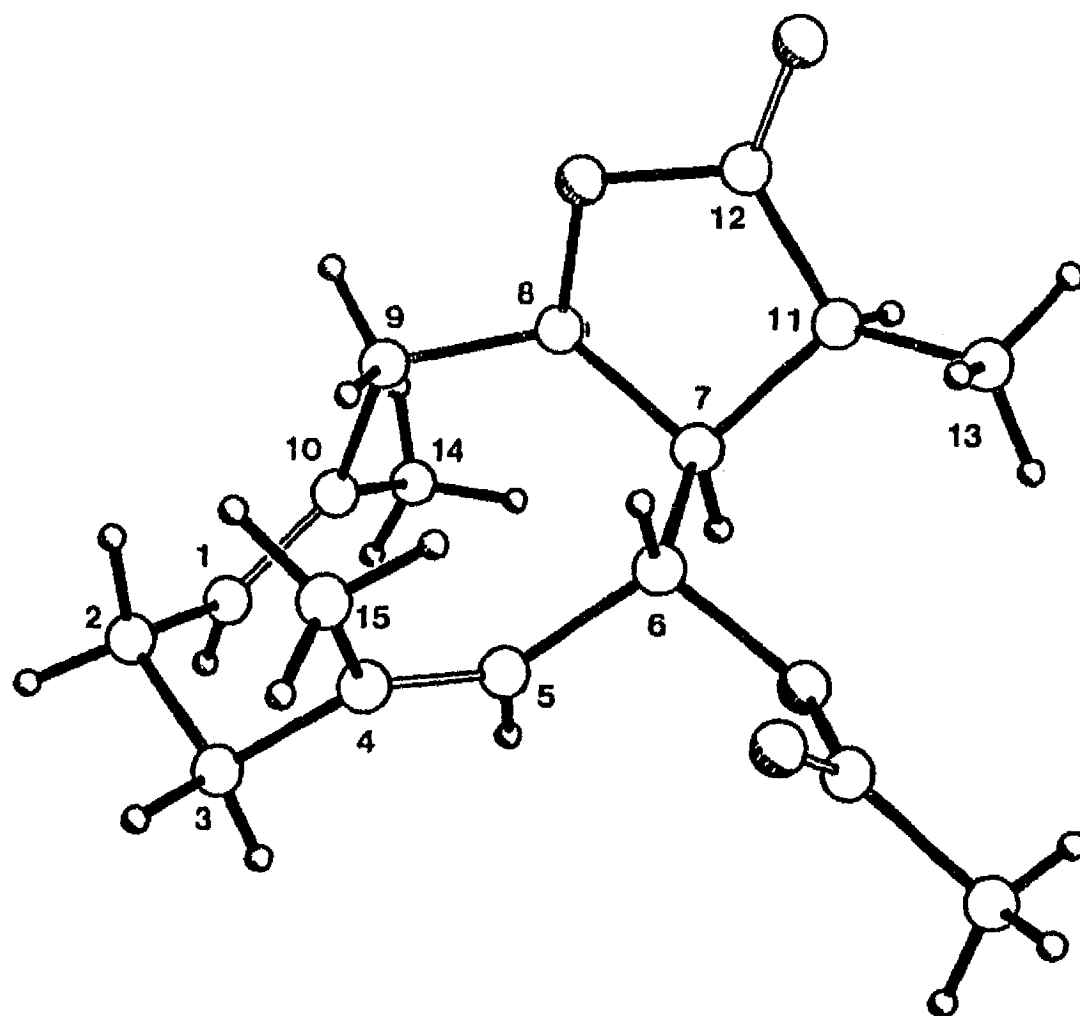
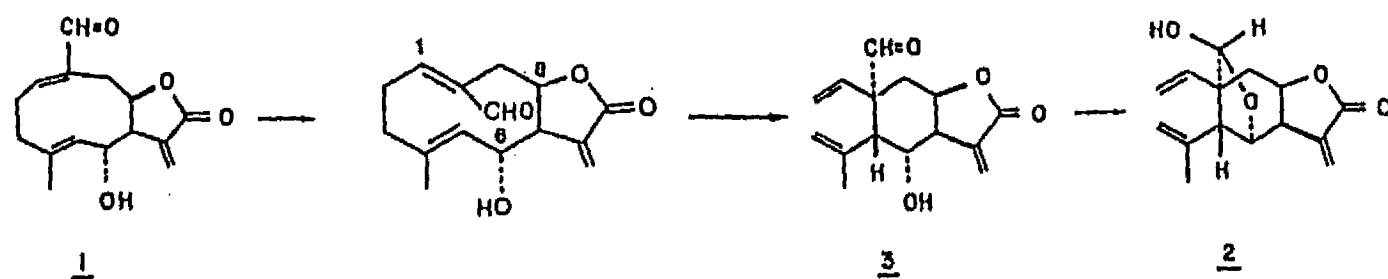


Figura 1.3.

Es probable que la transformación de la eschkuhriólida (1) a la elemanoeschkuhriólida (2) proceda mediante isomerización previa del doble enlace C(1)-C(10), para producir el intermediario 1, el cual puede adoptar una conformación ${}^1D_{14,15}{}^5$ y por medio de la reacción de Cope transformarse en 3, el cual se cicliza a 2. Esquema 1.15.



Esquema 1.15

Con el objeto de evaluar esta posibilidad se hicieron algunos ensayos para isomerizar el doble enlace C(1)-C(10) de 1. Las pruebas preliminares de fotólisis de la eschkuhriólida (1) permitieron la obtención de una mezcla compleja de productos de la cual se identificó a la elemanoeschkuhriólida (2) en aproximadamente 4% de rendimiento, por comparación directa con una muestra auténtica. Este resultado puede interpretarse como apoyo a la secuencia mostrada en el esquema 1.15. Sin embargo, son necesarios resultados adicionales para sustentar la propuesta.⁴⁴

1.3. CONCLUSIONES

De los resultados descritos, se deducen las siguientes conclusiones:

- a) La presencia del aldehído en C-14 y el hidroxilo en C-6 de la melampólida eschkuhríólida (1) son esenciales para que se produzca la transformación $1 \longrightarrow 2$ (Esquema 1), y que ciertamente la obtención del producto 2 es excepcional, y por lo tanto una reacción relativamente anómala, ya que cualquier modificación en la materia prima, inhibe la reacción de Cope.
- b) El curso mecanístico detallado de la transformación $1 \longrightarrow 2$ permanece por establecerse.⁴¹
- c) Las melampólidas de estructuras análogas a 1 tienden a relactonizarse a C-6.
- d) El grupo hidroxilo en C-6 de la eschkuhríólida (1) y análogos estructurales es inerte a agentes oxidantes comunes. Con CrO_3 se produce la epoxidación del doble enlace C(4)-C(5). Esta reactividad se racionaliza en función del congestionamiento estérico en ese átomo de carbono.
- e) La reducción catalítica de la acetyl eschkuhríoldina (36) produce la hidrogenólisis del éster en C-14, para generar 37, confirmándose la labilidad característica de este grupo de sustancias.

1.4. PARTE EXPERIMENTAL

Transposición térmica de la eschkuhriólida (1).

80 mg de 1 repartidos en seis tubos semicapilares sellados al vacío se calentaron a 200 °C durante diez minutos. A temperaturas menores (140 y 170 °C) y tiempos variables (10 a 60 min) la muestra permanece inalterada. El tratamiento térmico por períodos más prolongados (30 y 45 min) a 200 °C conduce a la descomposición casi total del sustrato. La reacción produce un residuo resinoso el cual se disuelve casi totalmente en acetona. El aceite color café que se obtiene por evaporación del disolvente está constituido principalmente por eschkuhriólida (1), elemanoeschkuhriólida (2) y sustancias de mayor polaridad no homogéneas en CCF que se consideran productos de descomposición. La separación de las sustancias se llevó a cabo por cromatografía en columna de sílice (3 g) suspendida en una mezcla de CHCl₃-acetona 20:1, misma que se utilizó como eluyente constante. Este procedimiento permitió la obtención de 4.3 mg de elemanoeschkuhriólida (2), pf 127-128 °C, identificada por sus constantes espectroscópicas y comparación directa con muestra auténtica, y 46 mg de eschkuhriólida (1). Los datos de rmn ¹H (80 MHz, en CDCl₃ y C₆D₅N) de 1 se muestran en la tabla 1.1 y los de rmn ¹³C (20 MHz, CDCl₃) en la tabla 1.2. Los desplazamientos químicos en rmn ¹H (CDCl₃) de 1 al adicionarle reactivo de desplazamiento se muestran en la tabla 1.3. La gráfica

correspondiente se muestra en la figura 1.1.

Obtención de la acetileschkuhriólida (22).

A una solución de 100 mg de 1 en 0.5 ml de piridina seca, se le adiciona 1 ml de anhídrido acético recién destilado. La reacción se mantiene a temperatura ambiente con agitación por doce horas. Después de ese tiempo, se adicionan 2 g de hielo y se continúa la agitación por 15 min. Se extrae 5 veces con porciones de 4 ml de AcOEt, y la fase orgánica reunida se lava sucesivamente con HCl al 5%, con NaHCO₃ saturado, con salmuera y se seca con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente y cristalización de acetona - éter isopropílico proporcionó 96 mg de acetileschkuhriólida (22), pf 147-148 °C, identificada por sus constantes espectroscópicas y comparación con muestra auténtica.² Los datos de rmn ¹H (80 MHz en CDCl₃) se muestran en la tabla 1.1 y los de rmn ¹³C (20 MHz, CDCl₃) se muestran en la tabla 1.2.

Obtención de alloeschkuhriólida (23).

Método A. Se siguió el procedimiento reportado por Herz.⁴² Una mezcla de 100 mg de 1 y 75 mg de KOH en 10 ml de agua se dejan reaccionar por 3 horas a temperatura ambiente con agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido ese tiempo, se neutraliza con H₂SO₄ al 10%, se satura con NaCl y se extrae con AcOEt (5 ocasiones). La fase orgánica se reúne, se lava

con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra al vacío. El análisis por CCF del residuo indica la presencia mayoritaria de un constituyente menos polar (aloeschkuhriólida 23) y el sustrato 1. Los productos obtenidos de tres lotes se reúnen y la mezcla se aplica a una columna cromatográfica empacada con 10 g de sílice suspendida en una mezcla de hexano - acetato de etilo (3:2), utilizando esta misma mezcla como eluyente constante. De las fracciones iniciales se obtuvieron 189 mg de aloeschkuhriólida (23), que cristaliza de acetona - éter isopropílico.¹ Las fracciones subsecuentes de la cromatografía proporcionaron 62 mg de eschkuhriólida (1).

Método B. 150 mg de eschkuhriólida (1) disueltos en 10 ml de HMPA se enfría en baño de hielo y se adicionan 12 ml de NaOH 0.1 N, manteniendo la mezcla de reacción con agitación magnética, en el baño de hielo y en atmósfera inerte durante 60 min. Se neutraliza con HCl al 15%, se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo (5 ocasiones). Se continúa el procedimiento de acuerdo al descrito para el método A. Mediante esta técnica se obtienen rendimientos similares a los informados arriba. Las constantes espectroscópicas y espectrométricas de la aloeschkuhriólida (23) son las siguientes:

ir (CHCl_3): 3600, 2938, 1758, 1679, 1620, 1450, 1399, 1293, 1038, 1020, 980 cm^{-1} .

rmn ^1H (80 MHz, CDCl_3): tabla 1.1.

rmn ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): tabla 1.2.

emle (70 eV); m/e (%): 263 ($M^+ + 1$, 0.3), 262 (M^+ , 2), 244 (4), 226 (3), 216 (4), 179 (20), 178 (10), 161 (31), 133 (22), 107 (18), 105 (38), 97 (17), 84 (100), 69 (33), 45 (24), 43 (5), 41 (28).

Obtención de
11R-11,13-dihidro-13-metoxi-alloeschkuhriólida (24).

Se siguió el procedimiento informado por Herz.⁴⁹ A 123 mg de 23 disueltos en 10 ml de metanol, se les adicionaron 90 mg de K_2CO_3 disueltos en 6 ml de agua. La reacción se mantiene a temperatura ambiente, con agitación y en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, se neutraliza con ácido acético, se diluye con agua, se satura con NaCl y se extrae con $CHCl_3$ cinco veces. La fase orgánica reunida se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Al triturar el residuo obtenido con acetona éter isopropílico (1:3), se obtienen 89 mg del producto 24. Pf 177-179 °C. El mismo producto y en rendimiento similar, se obtiene utilizando 1 como materia prima.

ir ($CHCl_3$): 3622, 2934, 2898, 2833, 2728, 1769, 1681,
1625, 1456, 1310, 1164, 1099, 1074, 981 cm^{-1} .

rmn 1H (80 MHz, $CDCl_3$): tabla 1.1.

rmn ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$): tabla 1.2.

emle (70 eV); m/e (%): 294 (M^+ , 3), 276 (5), 262 (2),
244 (5), 231 (5), 191 (28), 148 (12), 133 (12), 123 (11), 122 (12), 121 (13), 107 (26), 91 (32), 84

(40), 69 (43), 55 (62), 43 (100), 41 (43).

Obtención del tricloroacetil carbamato (25).

Se obtiene mediante la adición *in situ* de isocianato de tricloroacetilo (Aldrich, ca. 3 gotas) a la muestra que se prepara para correr el espectro de $\text{rmn } ^1\text{H}$ (ca. 8 mg de 24 en 0.3 ml de CDCl_3). Se deja equilibrar aproximadamente 10 min antes de obtener el espectro. Esta sustancia se caracteriza por $\text{rmn } ^1\text{H}$, cuyos datos se muestran en la tabla 1.1.

Obtención de dehidroaloeschkuhriólida (26).

A una solución de 90 mg de aloeschkuhriólida (23) en 25 ml de acetona, mantenida a 0°C , se le adicionó reactivo de Jones (20 gotas, aproximadamente), hasta la persistencia del color rojo del reactivo. Después de 15 min a 0°C , el exceso de oxidante se destruyó por adición de metanol. La mezcla se diluyó con agua, se filtró, se concentró al vacío y se extrajo con CHCl_3 (cinco veces). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 , con agua y se secó con Na_2SO_4 . La trituración del residuo obtenido con acetona - éter isopropílico, proporcionó 75 mg de 26. Pf: 105°C .

ir (CHCl_3): 2994, 1770, 1716, 1682, 1634, 1455, 1402, 1367, 1337, 1250, 1118, 1023, 993, 958, 873 cm^{-1} .

$\text{rmn } ^1\text{H}$ (80 MHz, CDCl_3): tabla 1.1; espectro 1.1.

emle (70 eV); m/e (%): 260 (M^+ , 3), 242 (5), 163 (12),

149 (18), 145 (19), 124 (41), 91 (40), 77 (34), 67 (98), 53 (52), 41 (42), 39 (100).

Obtención de Isodehidroaloeschkuhriólida (27).

Se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente para la obtención de 26, pero manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente, obteniéndose 27 en 85% de rendimiento. El mismo producto se obtiene al agitar 26 (50 mg) en una suspensión de sílice (100 mg) y cloroformo por tres horas. La filtración sobre celita, eliminación del disolvente a presión reducida y trituración con éter isopropílico, permite la obtención cuantitativa de 27, que es un aceite incoloro.

ir (CHCl₃): 3018, 2925, 2860, 1755, 1680, 1630, 1449, 1388, 1322, 1297, 1260, 1250, 1212, 1190, 1164, 1130, 985, 881 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): tabla 1.1; espectro 1.2.

rmn ¹³C (20 MHz, CDCl₃): tabla 1.2.

emie (70 eV); m/e (%): 260 (7), 242 (6), 163 (13), 149 (16), 135 (20), 124 (43), 122 (15), 119 (14), 107 (16), 105 (15), 93 (26), 91 (38), 77 (35), 67 (97), 53 (52), 41 (42), 39 (100).

Obtención de (4R,5R)-4,5-epoxi-eschkuhriólida (28).

Método A. 103 mg de 1 disueltos en 30 ml de acetona

se enfriaron a 0°C , y a esta solución se le adicionó por goteo reactivo de Jones, hasta la persistencia del color rojo del reactivo. La reacción se mantuvo durante 20 min en baño de hielo y transcurrido ese tiempo, el exceso del reactivo se destruyó por adición de metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró para eliminar los sólidos inorgánicos formados, se concentró un 10% al vacío, y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , con agua y se secó con Na_2SO_4 . El residuo obtenido (93 mg) fue purificado por cromatografía en columna empacada con sílice utilizando hexano - acetato de etilo (1:1) como eluyente constante. Este procedimiento permitió la obtención de 76 mg de **28**, que es un aceite incoloro.

Método B. a 98 mg de **1** disueltos en 20 ml de CHCl_3 , se le adicionaron 50 mg de ácido *m*-cloroperbenzónico y la reacción se sometió a reflujo durante 45 min. La solución se lavó con NaHCO_3 , salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La eliminación a presión reducida del disolvente, proporcionó 84 mg de residuo, el cual fue purificado por CCF preparativa, eluida con hexano - acetato de etilo (1:1). Se obtuvieron 72 mg de **28**, que es un aceite incoloro. Las constantes espectroscópicas coinciden con las reportadas.² Los datos de $\text{rnm } ^1\text{H}$ (80 MHz, CDCl_3) se indican en la tabla 1.1 y los de $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (20 MHz, CDCl_3) se muestran en la tabla 1.2.

Obtención

de

(4R,5R)-4,5-epoxi-acetileschkuhriólida. (29).

A una solución de 104 mg de 22 en 25 ml de CH_2Cl_2 , se le adicionaron 53 mg de ácido *m*-cloroperbenzóico y se sometió a reflujo por 60 min. La solución se lavó con NaHCO_3 , salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Al eliminarse el disolvente, se obtuvo un residuo el cual fué purificado por una cromatografía en columna empacada con 2 g de sílice suspendida en una mezcla de hexano - acetato de etilo (3:2) y manteniendo esa proporción como eluyente constante. Mediante este procedimiento se obtuvieron 79 mg de 29, cristalizado de acetato de etilo - éter isopropílico. Pf. 111-4 °C.

Ir (CHCl_3): 3000, 2964, 2840, 2720, 1774, 1740, 1689, 1638, 1466, 1410, 1391, 1372, 1270, 1162, 1150, 1070, 1048, 1012, 1000, 950, 927 cm^{-1} .

rmn ^1H (80MHz, CDCl_3): tabla 1.1; espectro 1.3.

rmn ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): tabla 1.2.

emie (70 eV); m/e (%): 320 (M^+ , 0.2), 260 (2), 245 (2), 251 (3), 217 (3), 203 (14), 202 (7), 199 (4), 190 (2), 189 (6), 178 (5), 150 (10), 145 (9), 111 (13), 91 (15), 83 (20), 79 (12), 79 (12), 53 (15), 43 (100), 41 (21).

Intento de Oxidación de Jones de 22.

A una solución de 70 mg de 22 disueltos en 25 ml de acetona, se le adicionó por goteo reactivo de Jones. La persistencia durante 1 hora del color rojo característico del reactivo, dió evidencia de la estabilidad del substrato en esas condiciones de reacción. Se ejecutó el procedimiento usual para recuperar la materia prima.

Obtención de (4R,5R)-4,5-epoxi-eschkuhrioidina (31).

31 se obtuvo a partir de eschkuhrioidina 30 por los dos métodos (método A: oxidación por el reactivo de Jones, método B: oxidación con ácido *m*-cloroperbenzónico) descritos arriba para la obtención de 28. Los procedimientos de purificación del producto, así como los rendimientos, fueron análogos. El producto 31 tiene las propiedades físicas y espectroscópicas informadas previamente.² Los datos de $\text{rmn } ^1\text{H}$ (80 MHz, CDCl_3) se indican en la tabla 1.1 y los de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ se muestran en la tabla 1.2.

Reducción de Acetileschkuhrioidina (22) con NaBH_4 y con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$. Obtención de 32 y 33.

Método A: A una solución de 143 mg de acetileschkuhrioidina (22) en 5 ml de metanol se le adicionaron 30 mg de NaBH_4 , con agitación magnética y a temperatura ambiente.

Transcurridos diez minutos, la mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con ácido acético al 10% y se extrajo con CHCl_3 cinco veces. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y la eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó 90 mg de una mezcla de dos productos, de acuerdo al análisis por GCF, y estos fueron separados por cromatografía en columna usando hexano - acetato de etilo (3:2) como eluyente constante y 3 g de sílice como fase estacionaria. El compuesto que eluye inicialmente es el dihidroderivado 32, obteniéndose 71.4 mg (62%), pf 154-156 °C, y el producto de mayor polaridad es el tetrahidro derivado 33, del cual se obtuvieron 36 mg (30%), pf 148-149 °C.

Método B. 136 mg de acetilischkuhrioidina (22) fueron disueltos en una solución de 186 mg de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en dos ml de metanol y 20 mg de NaBH_4 . Después de 8 min de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se continuó de acuerdo al procedimiento descrito en el método A. Se obtuvieron 84.2 mg del alcohol 32 (Pf 154-156 °C) y 16.2 mg del tetrahidroderivado 33 (pf: 148-149 °C).

32: ir (CHCl_3): 3610, 3000, 2940, 2880', 1770, 1735, 1670, 1460, 1435, 1405, 1390, 1370, 1270, 1220, 1185, 1165, 1120, 1060, 1010, 965, 945 cm^{-1} .

rmn ^1H (80 MHz, CDCl_3): tabla 1.1.

rmn ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): tabla 1.2.

eims (70 eV); m/e (%): 306 (M^+ , 0.3), 228 (10), 215 (18), 171 (12), 169 (14), 157 (12), 143 (18), 131

(20), 117 (19), 105 (28), 91 (57), 79 (28), 77 (27), 67 (27), 43 (100).

33: Ir (CHCl₃): 3605, 3005, 2920, 1772, 1732, 1445, 1383, 1372, 1215, 1173, 1150, 1005, 962, 940 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): tabla 1.1.

emls (70 eV); m/e (%): 308 (M⁺, 0.3), 291 (1), 230 (5), 217 (10), 202 (4), 157 (20), 145 (22), 143 (20), 105 (20), 91 (41), 43 (100), 41 (35).

Reducción con NaBH₄-CeCl₃ de 28. Obtención de 34.

65 mg de 4(5)-epoxi-eschkuhriólida (28) se hicieron reaccionar con 100 mg de CeCl₃·7H₂O y 15 mg de NaBH₄ disueltos en 5 ml de metanol a temperatura ambiente durante 10 min. Al término de este tiempo, se diluyó con agua, se neutralizó con ácido acético y se extrajo con cloroformo cinco veces. La fase orgánica reunida se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente y trituración con éter isopropílico permitió la cristalización del dihidroderivado 34 (45 mg), pf. 118 °C.

Ir (CHCl₃): 3632, 3569, 1758, 1655, 1638, 1272, 1166, 1048, 1026, 1001, 825 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): tabla 1.1; espectro 1.4.

rmn ¹³C (20 MHz, CDCl₃): tabla 1.2.

emls (70 eV); m/e (%): 264 (M⁺, 0.3), 246 (5), 234 (6), 228 (8), 212 (10), 168 (15), 142 (32), 43 (100), 41 (12).

Acetilación de 34. Obtención de 35.

41 mg de 33 fueron acetilados de la manera usual (ver por ejemplo la obtención de 21), obteniéndose 38 mg de 34, cristalizado de acetona - éter isopropílico. Pf 140-141 °C.

ir (CHCl₃): 3037, 2972, 2946, 1774, 1735, 1463, 1372, 1271, 1239, 1161, 1115, 1020, 953, 899 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): tabla 1, espectro 1.5.

rmn ¹³C (20 MHz, CDCl₃): tabla 2.

emie (70 eV): m/e (%): 364 (M⁺, 0.3), 304 (1), 244 (5), 251 (2), 203 (16), 202 (4), 201 (7), 187 (8), 186 (5), 157 (7), 84 (16), 43 (100), 41 (12).

Acetilación de eschkuhrioidina (30).

120 mg de 30 se acetilaron de la manera usual, obteniéndose por cristalización de acetona - éter isopropílico, 105 mg de 36. Pf 99 - 103 °C. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados previamente.² Los parámetros de rmn ¹H y rmn ¹³C se muestran en las tablas 1.1 y 1.2, respectivamente.

Hidrogenación de 36. Obtención de 37.

60 mg de 36 disueltos en 10 ml de acetato de etilo se sometieron a hidrogenación con 6 mg de Pd/C al 10% previamente hidrogenado. Después de tres horas se suspendió la reacción, la

mezcla se filtró sobre celita, se secó con Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente, y por cristalización de acetato de etilo - éter isopropílico, se obtuvieron 38 mg de 37. Pf: 144-145 °C.

ir (CHCl_3): 2860, 1770, 1450, 1380, 1370, 1343, 1280, 1148, 1112, 1002, 957, 933 cm^{-1} .

rmn ^1H (80 MHz, CDCl_3): tabla 1.1; espectro 1.6.

rmn ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): tabla 1.2.

emie (70 eV); m/e (%): 292 (M^+ , 0.3), 233 (6), 232 (20), 217 (8), 187 (6), 177 (9), 176 (32), 171 (8), 161 (20), 160 (20), 159 (100), 134 (32), 119 (34), 93 (35), 91 (29), 43 (73), 41 (30).

Intento de Pirólisis de 22, 23, 33, y 37.

15 mg de las muestras analíticas de cada uno de los sustratos indicados, fueron sometidos a calentamiento a 170, 200 y 230 °C en tubos semicapilares sellados al vacío, durante 10 y 30 minutos. A temperaturas de 170 y 200 °C durante los tiempos indicados, las muestras permanecen estables y sólo hay descomposición parcial. A 230 °C (durante 10 y 30 min) las muestras descomponen casi totalmente. En todos los casos hay ausencia de productos homogéneos de reacción, de acuerdo al análisis por CCF. Los productos de descomposición aparecen difusos en las cromatoplacas analíticas y/o se observan en los puntos de aplicación. Su aspecto físico es de una resina café oscuro sólo parcialmente soluble en disolventes de polaridad alta.

Tabla 1.1 Datos de nm^1H de metampíldas (20 MHz, CDCl_3)

Protón	1	1°	22	22°	23	23a	24	25
H-1	6.64m	6.47m	6.66ddd (0.8,2)	6.45m	6.67ddd (0.8,2)	6.50m	6.54m	6.60m
H-5	4.86dc (10.1,5)	5.04dd (10.5,1.5)	4.78dc (10.1,5)	4.78dc (10.5,1.5)	4.99dc (10.1)	4.98dc (9.1)	4.90dc (10.5,1)	4.94dc (10.5,1)
H-6	4.07dd (10.10)	4.28dd (10.5,10.5)	5.22dd (10.10)	6.50dd (10.5,10.5)	6.12dd (10.10)	6.00dd (9.9)	5.06dd (10.5,10.5)	6.18dd (10.5,10.5)
H-7	2.61ddd (10.5,1.1)	--	--	--	--	--	--	--
H-8	5.52ddd (12.5,5)	5.78ddd (12.5,5)	5.51ddd (12.5,5)	5.76ddd (12.5,5)	6.20m (obsc.)	6.37ddd (9.8,2)	4.95m	6.12ddd (9.7,2)
H-13	6.29dd (1.1)	6.30dd (1.1)	5.16s ($w_{1/2}=3$)	5.23dd (1.1)	6.35d (3.5)	6.23d (4)		3.75dd (11.4)
							3.60d (2H,3.0)	
H-13'	5.77dd (1.1)	5.92dd (1.1)	5.66s ($w_{1/2}=3$)	5.63dd (1.1)	5.66d (3.5)	5.66d (3.5)		3.62dd (11.3,5)
H-14	9.47d (1.7)	9.45d (1.5)	9.39d (1.5)	9.45d (1.5)	9.37d (1.5)	9.40d (1.5)	9.38d (1.5)	9.40d (1)
H-15	1.82d (1.5)	1.59d (1.5)	1.94d (1.5)	1.80d (1.5)	1.94d (1)	1.95d (1)	1.90d (1)	1.93d (1)
Otros				1.97s ($\text{CH}_3\text{CO}-$)		2.05s ($\text{CH}_3\text{CO}-$)	3.35s ($\text{CH}_3\text{O}-$)	3.35s ($\text{CH}_3\text{O}-$)
							8.66s (-CONC(OH)R)	

Tabla 1.1 (continuación)

Protón	26	27	28	29	30	30°	31	32	33
H-1	6.78m	6.15ddd (8.8,2)	6.79ddd (8.8,2)	6.82ddd (8.8,2)	6.61m	6.56m	6.76m	6.52m	6.50m
H-5	5.23dc (10.5,1.5)	4.65dc (10.1)	2.79d (8)	2.80d (9)	4.91dc (10.5,1.5)	5.18dc (10.1,5)	2.95d (8)	4.81dc (11.1,5)	4.70dc (10.5,1.5)
H-6	4.65dd (10.5,10.5)	5.54dc (10.2)	3.31dd (10.8)	4.82dd (11.9)	4.05dd (10.5,10.5)	4.30dd (10.10)	3.34dd (10.8)	5.25dd (11.1)	5.32dd (10.5,10.5)
H-7	3.43ddd (10.5,3.5,3)	--	obsc..	3.00dd (9.5)	2.80ddd (10.5,5,1.1)	3.12ddd (10.5,1.1)	--	3.09ddd (11.5,0.8,0.8)	--
H-8	--	--	5.56ddd (12.5,5)	5.61ddd (12.5,5)	4.70ddd (12.5,5)	4.89ddd (12.5,5)	4.70ddd (10.5,5)	4.86m	4.85m
H-13	6.42d (3.5)		6.31s ($w_{1/2}=3$)	6.24s ($w_{1/2}=3$)	6.30dd (1.1)	6.40dd (1.1)	6.31s ($w_{1/2}=3.5$)	6.24dd (0.8,0.8)	
		1.96d ($^{13}\text{CH}_3, 2$)							1.22d ($^{13}\text{CH}_3, 2$)
H-13'	5.83d (3)		5.82 ($w_{1/2}=3$)	5.64s ($w_{1/2}=3$)	5.81dd (1.1)	6.00dd (1.1)	5.86s ($w_{1/2}=3.5$)	5.70dd (0.8,0.8)	
H-14	9.50s ($w_{1/2}=2$)	9.37s	9.43d (1.5)	9.43d (1.5)	4.61d (12)	4.82d (12)	4.5s ($w_{1/2}=5$)	4.00s ($w_{1/2}=3$)	4.10s ($w_{1/2}=4$)
H-14'					4.40d (12)	4.60d (12)			
H-15	1.86d (1.5)	1.89d (1)	1.55s	1.85s	1.79d (1.5)	1.88d (1.5)	1.49s	1.86d (1.5)	1.88d (1.5)
Otros	3.23d (H-9,17)	3.36dd (H-9,16,2)	1.86ss (-OH)	2.04s ($\text{CH}_3\text{CO}-$)	1.16d (H-9,17)	1.13d (H-9,17)	1.17d (H-9,17)	1.95s ($\text{CH}_3\text{CO}-$)	1.90s ($\text{CH}_3\text{CO}-$)
	2.77d (H-9',17)	2.95d (H-9',16)			2.10s (-OH)				

Tabla 1.1 (continuación)

Protón	<u>34</u>	<u>35</u>	<u>36</u>	<u>36</u> *	<u>37</u>
H-1	5.64m	5.80m	5.61m	5.55m	5.22m
H-5	2.62d (10)	2.96d (9)	4.80dc (10,1.5)	4.82dc (10.5,1.5)	4.72dc (11,1.5)
H-6	3.20dd (10,10)	4.83dd (10,9)	5.25dd (10,10)	5.57dd (10.5,10.5)	5.31dd (11,11)
H-7	--	3.27dd (10,5)	3.01dddd (10,5,1,1)	3.28dd (10.5,5)	--
H-8	5.00ddd (12,5,5)	4.76m	4.75m	4.95m	4.70ddd (12,6,6)
H-13	6.26s (w _{1/2} =3)	6.25s (w _{1/2} =3)	6.24dd (1,1)	6.28s (w _{1/2} =3)	
					1.23d (¹³ CH ₃ ,7)
H-13'	5.84s (w _{1/2} =3)	5.68s (w _{1/2} =3)	5.69dd (1,1)	5.75s (w _{1/2} =3)	
H-14	4.04s (w _{1/2} =5)	4.61d (12)	4.63d (12)	4.83d (12)	1.77s (w _{1/2} =4)
H-14'		4.13d (12)	4.40d (12)	4.63d (12)	
H-15	1.74s	1.59s	1.90d (1)	1.80d (1.5)	1.85d (1.5)
Otros	2.60s (-OH)	2.10s (CH ₃ CO-)	1.16d (iPr-,7)	1.14d (iPr-,7)	1.97s (CH ₃ CO-)
		2.05s (CH ₃ CO-)	2.00s (CH ₃ CO-)	1.96s (CH ₃ CO-)	

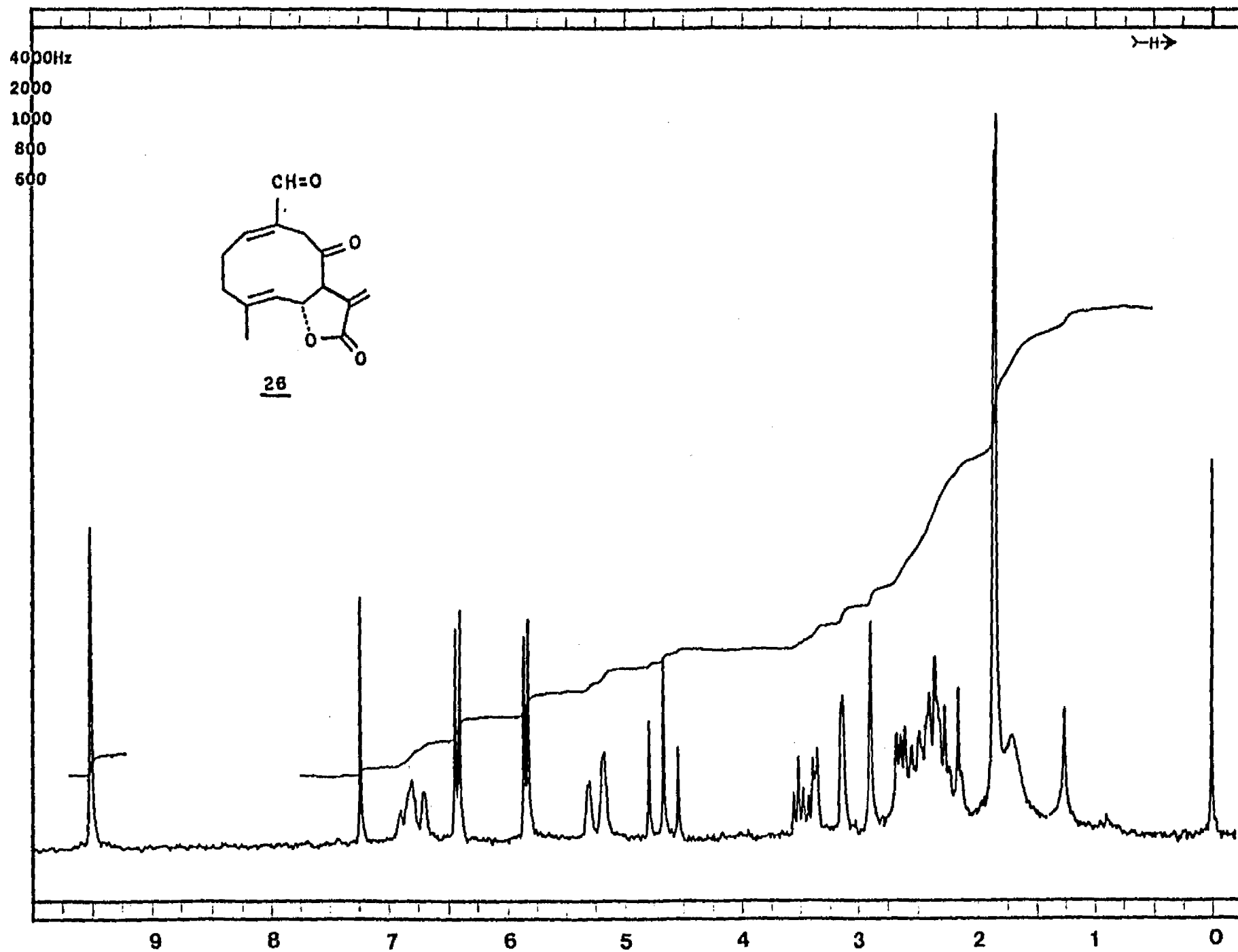
* Piridina-d₅ como disolvente

Las constantes de acoplamiento se encuentran en paréntesis

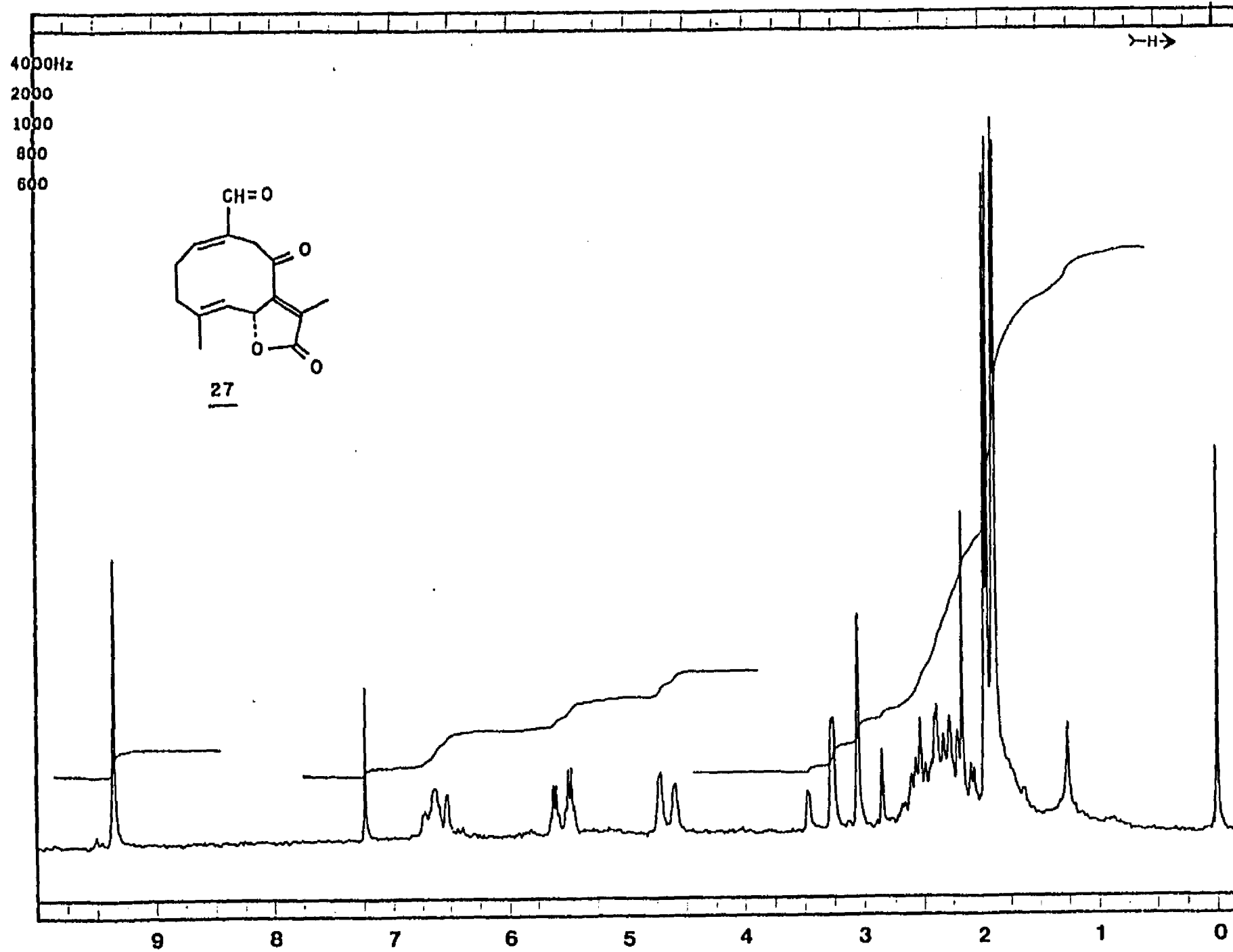
Tabla 1.2 Datos de rnm^{13}C de melampólidas (20 MHz, CDCl_3)^a

Carbono	1	22	23	24	27	28	29	31	32	34	35	36	37
C-1	155.21d	154.90d	151.76d	153.37d	154.43d	153.13d	159.09d	132.79d	128.25d	127.93d	133.55d	131.22d	125.53d
C-2	26.00t	26.38t	26.30t	26.29t	27.64t	24.47t	21.62t	23.25t	24.35t	22.69t	23.16t	24.55t	24.41t
C-3	37.09t	37.25t	37.23t	37.33t	37.03t	35.88t	36.74t	36.74t	38.42t	37.20t	36.57t	38.20t	38.57t
C-4	138.35s	138.21s	137.96s	136.45s	137.06s	62.62s	62.65s	63.29s	138.41s	61.83s	62.46s	131.89s	136.03s
C-5	126.94d	123.20d	126.92d	127.23d	122.97d	63.92d	61.50d	63.93d	122.31d	63.64d	61.22d	124.47d	122.99d
C-6	65.52d	68.75d	75.07d	63.84d	77.39d	65.04d	66.64d	65.27d	69.35d	64.80d	66.92d	69.02d	69.07d
C-7	49.76d	46.97d	60.92d	49.04d	131.08s	48.80d	47.60d	49.54d	47.19d	49.61d	48.02d	47.26d	45.76d
C-8	77.32d	76.37d	63.48d	74.83d	197.82s	75.65d	75.50d	77.09d	79.02d	77.79d	77.13d	78.29d	80.06d
C-9	27.62t	27.59t	32.23t	32.63t	41.53t	27.77t	30.16t	30.37t	30.14t	30.04t	30.22t	30.03t	32.95t
C-10	140.98s	140.91s	143.96s	143.98s	139.89s	139.97s	144.53s	131.06s	138.41s	138.06s	130.33s	138.41s	132.63s
C-11	134.73s	137.87s	136.85s	43.43d	137.00s	137.29s	136.84s	137.01s	136.65s	135.88s	137.33s	138.07s	42.02d
C-12	169.76s	169.29s	170.19s	176.52s	156.59s	169.40s	169.17s	169.12s	169.30s	169.45s	169.16s	169.26s	169.35s
C-13	124.65t	124.15t	119.91s	68.66d	9.43c	125.75t	125.51t	126.18t	124.36t	124.73t	124.97t	122.37t	11.43c
C-14	195.73d	195.48d	195.92d	195.67d	194.02d	194.96d	209.18d	67.62t	67.52t	65.70t	67.72t	68.17t	22.64c
C-15	16.77c	16.99c	17.15c	17.87c	17.17c	17.47c	17.13c	17.73c	17.13c	17.53c	17.29c	17.10c	16.99c
C-1'		168.76s		59.23c			168.02s		169.57s		170.25s	168.71s	177.59s
C-2'		20.69c					20.45c		20.84c		20.47c	20.77c	21.22c
C-3'								176.50s			168.18s	176.41s	
C-4'								34.15d			20.80c	34.10d	
C-5'								19.01c				18.99c	
C-6'								17.73c				18.98c	

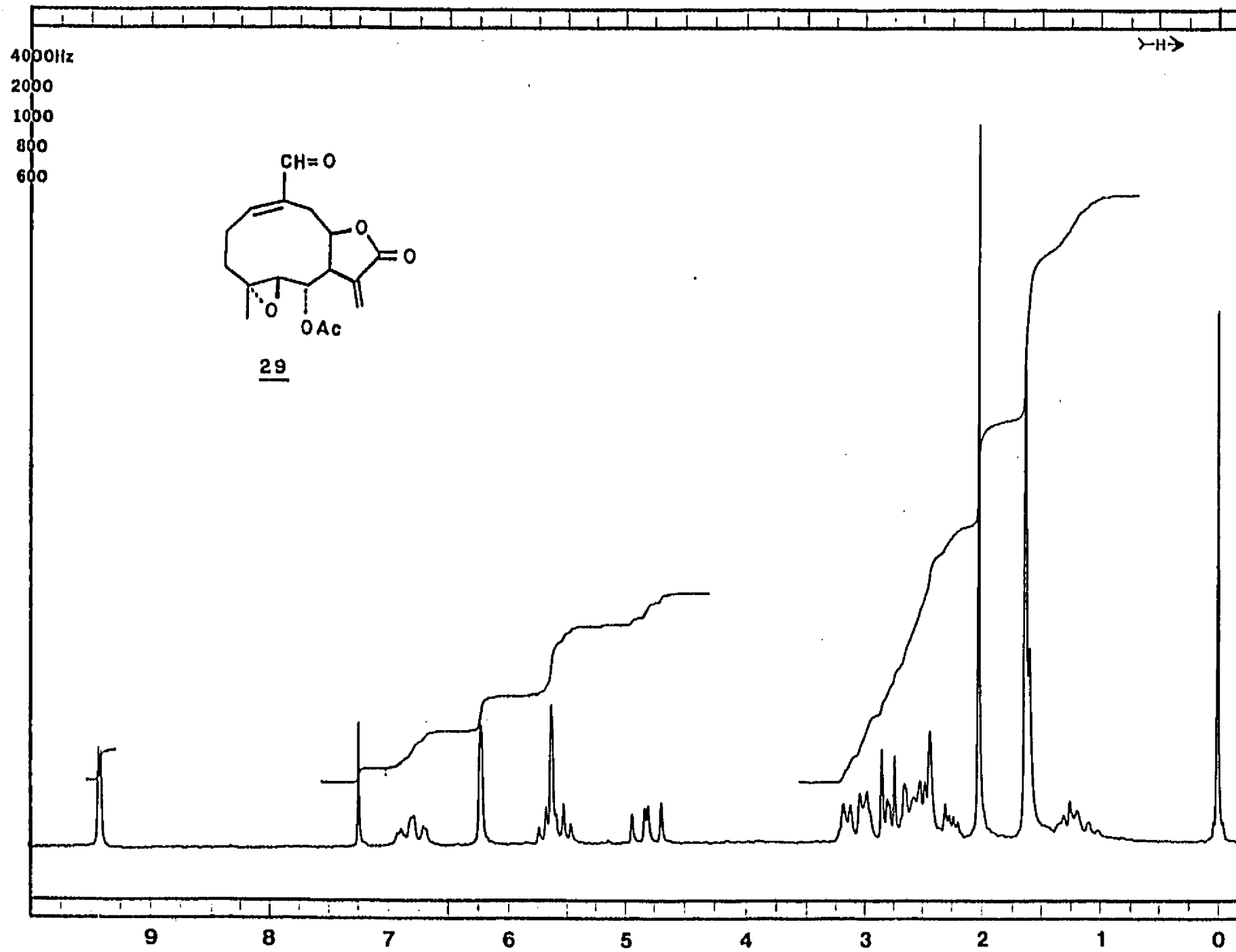
^aValores similares con la misma multiplicidad pueden intercambiarse.



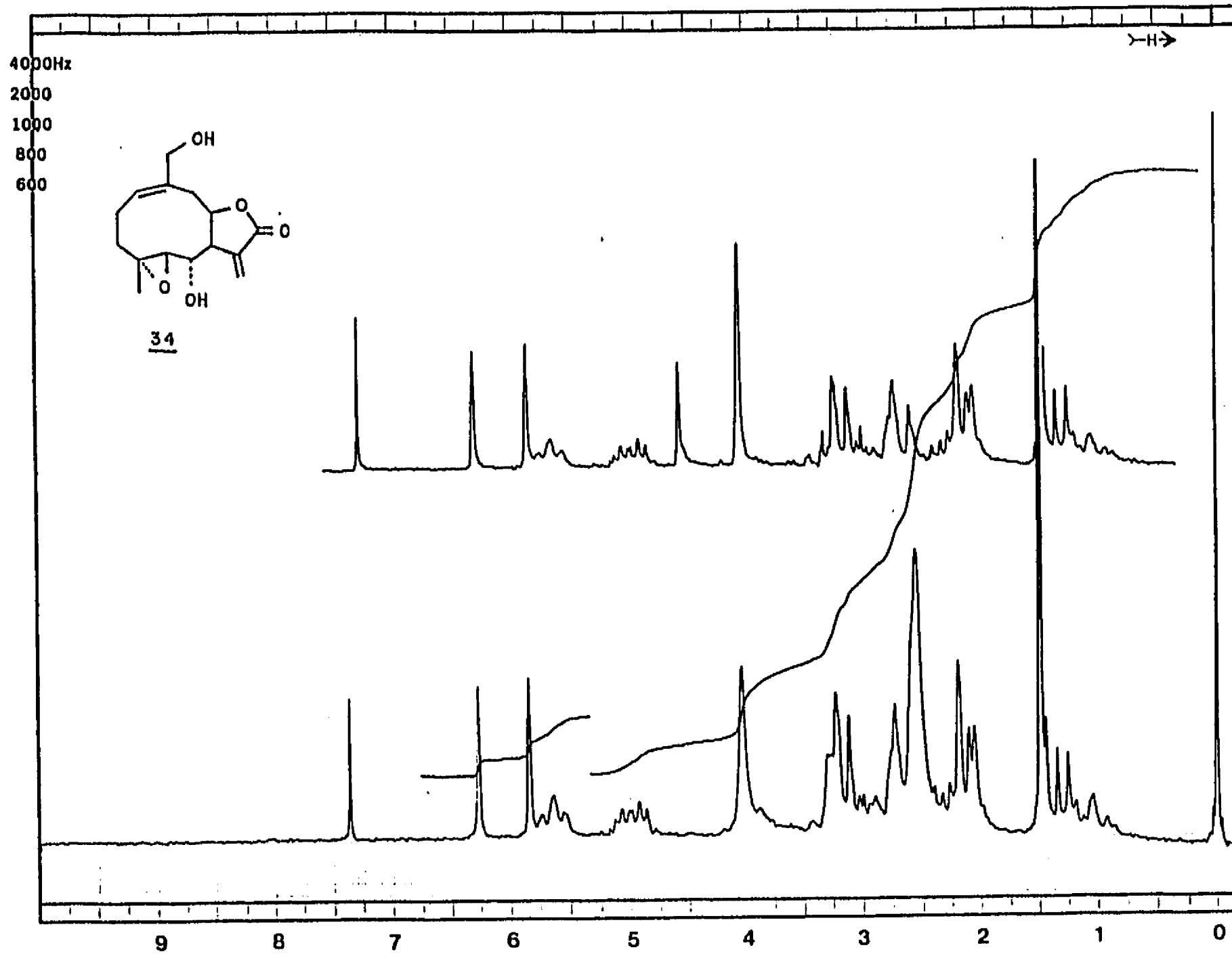
Espectro 1.1. nm^1H (80 MHz, CDCl_3) de Dehidro-alloeschkuhriólida 26



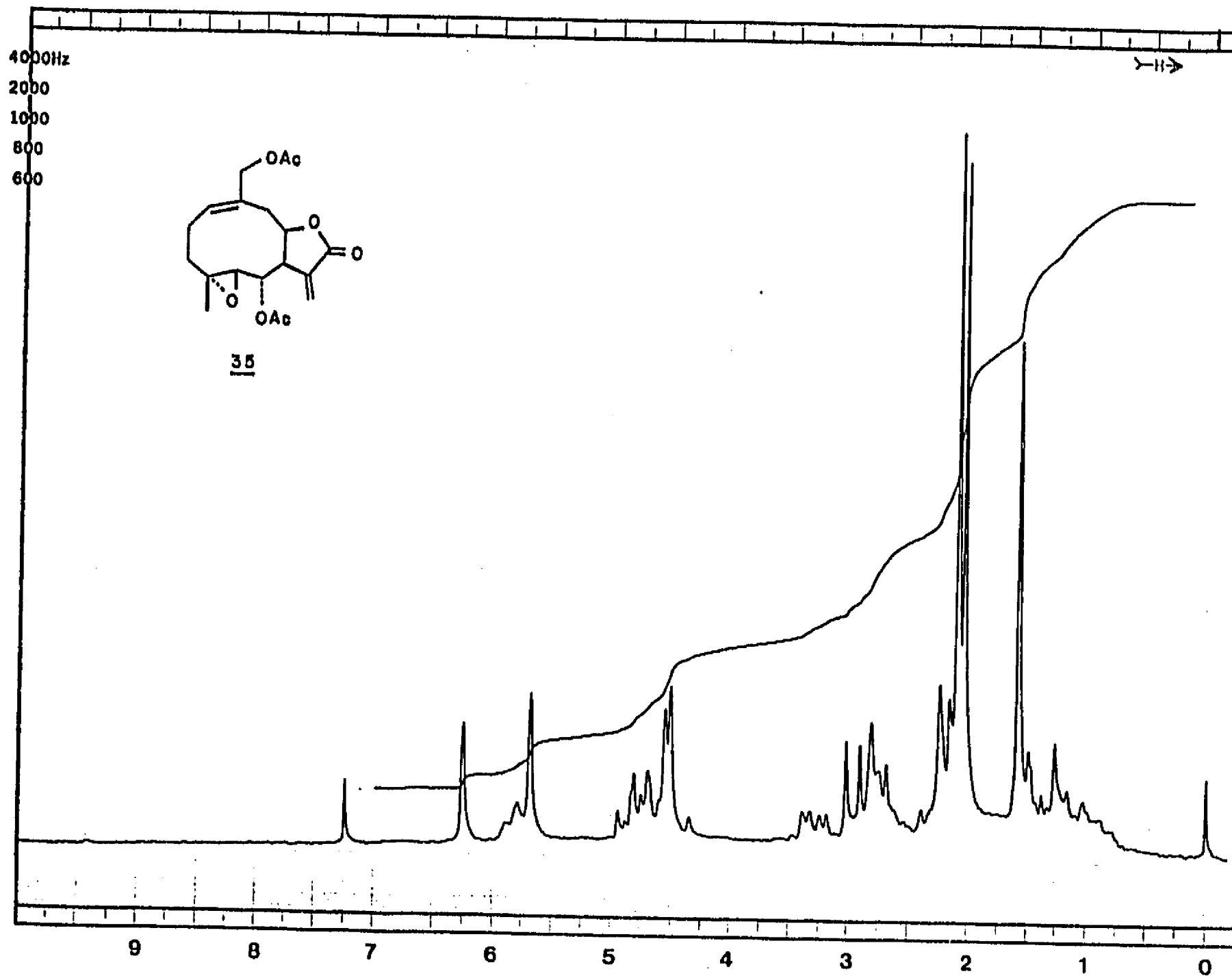
Espectro 1.2. nm^1H (80 MHz, CDCl_3) de Isodehidro-alloeschkuhriólida 27



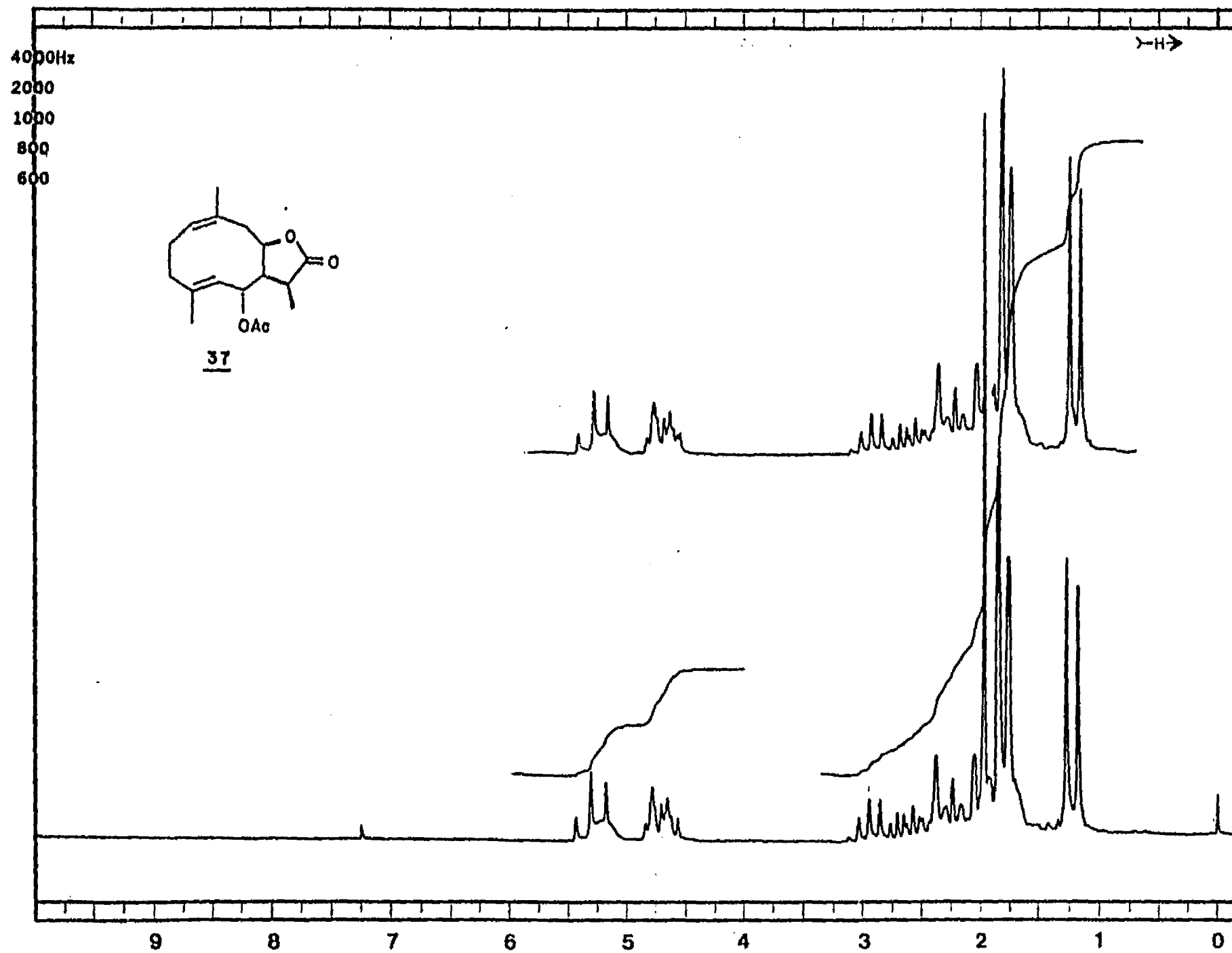
Espectro 1.3. nm^1H (80 MHz, CDCl_3) de Acetil-4,5-epoxi-eschkuhriólida 29



Espectro 1.4. rmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de (4R,5R)-4,5-epoxi-eschkuhrioidiol **34**



Espectro 1.5. rmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de Diacetil-(4R,5R)-4,5-epoxi-eschkuhrioidiol 35



Espectro 1.6. nmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de 14-Desoxi-6-acetil-(11S)-11,13-dihidroeschkuhrioidiol 37

CAPITULO 2

CORRELACION QUIMICA DE LA ESCHKUHRIDINA B A
PARTIR DE LA BUDLEINA B

2.1 ANTECEDENTES.

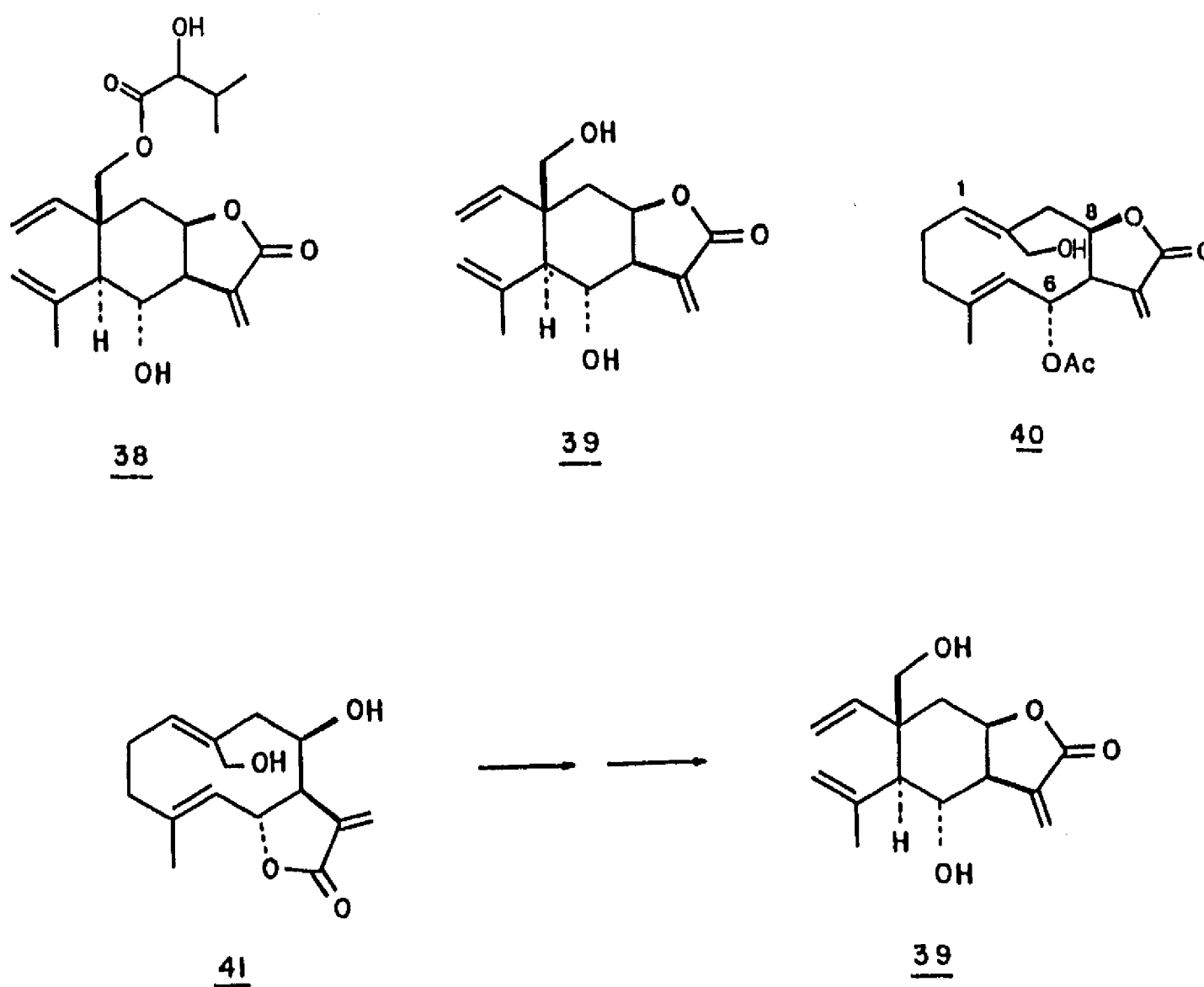
En los análisis químicos de *Schkuhria schkuhrioides* realizados en nuestro laboratorio,^{18,19} se observó que algunos constituyentes se descomponen rápidamente, por lo que recientemente se reinvestigaron los extractos orgánicos de la misma especie y mediante una cuidadosa manipulación experimental se logró el aislamiento y determinación estructural de tales sustancias lábiles, que se denominaron eschkuhridina A (38) y eschkuhridina B (39).⁴⁴

La relación estructural entre ambas sustancias se confirmó mediante la hidrólisis alcalina de la eschkuhridina A (38), la cual produce 39.⁴⁴ Sin embargo, la correlación química con alguna sustancia conocida, que se considera como prueba estructural final, y tomando en cuenta el símil biogénico, se racionalizó como se describe a continuación:

El análisis estructural de 39 sugiere que esta sustancia podría obtenerse por una transposición de Cope normal de su precursor biogénico 40, el cual es un compuesto no reportado en la literatura y que corresponde al derivado *allo-* de la budleina B 41,⁴⁵ una germacrólida distribuida en varias especies de *Vigüera*.⁴⁶⁻⁴⁸

Por lo tanto, la eschkuhridina B 39 podría

obtenerse a partir de la budleína B (41), por medio de (a) una reacción de Cope y (b) relactonización a C(8) o viceversa. La conversión 41 \rightarrow 39, que se muestra en el esquema 2.1, constituye una transformación modelada biogénicamente, por lo que se procedió a su realización.



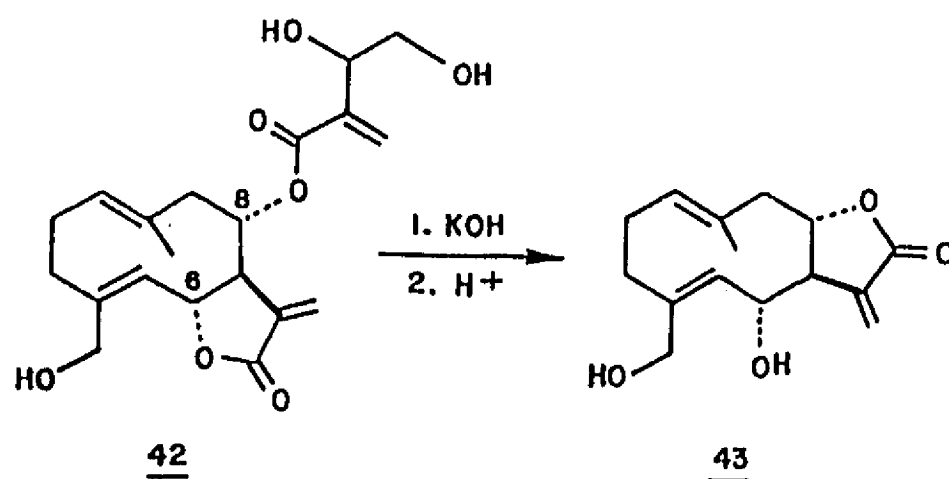
Esquema 2.1

La reacción de Cope de esta propuesta está

ampliamente sustentada por los antecedentes reseñados en la parte 1.1 de este trabajo, que indican que la transformación sigmatrópica [3.3] de las germacrólidas produce generalmente $C_{14}\beta, H_{5\alpha}$ -elemánolidas.²⁴⁻²⁶ Por otro lado, la preferencia de relactonización de C-6 α a C-8 β de este grupo de sustancias, no es evidente *a priori*. El único antecedente en la literatura indica una preferencia de lactonización hacia C-8 cuando se tienen hidroxilos en C-6 α y C-8 α ;⁸⁷ sin embargo, no se han analizado las preferencias de lactonización para las tres posibilidades restantes de orientación de los grupos hidroxilos en C-6 y C-8 (C-6 α , C-8 β ; C-6 β , C-8 α ; y C-6 β , C-8 β), por lo que se consideró pertinente realizar ensayos experimentales tendientes a conocer la regioselección del caso en que existen hidroxilos en C-6 α y C-8 β , que es el caso particular de interés para la transformación modelada biogenéticamente 41 \longrightarrow 39. A continuación se discuten los resultados.

2.2 DISCUSION DE RESULTADOS.

Con el objeto de conocer la preferencia de reaccionización a C-6(α) o C-8(β) de la budleína B (41), esta se sometió a tratamiento básico drástico (KOH, MeOH) seguido de acidulación, que son las condiciones en las que la cinicina (42) produce la artemisifolina (43)⁴⁹ (esquema 2.2). Sin embargo, la budleína B permanece inalterada, aún después de varias horas de reacción.

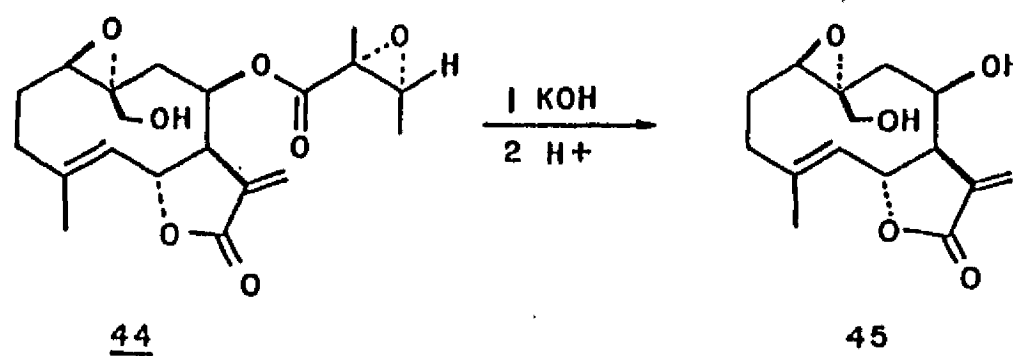


Esquema 2.2.

El aumento de la concentración de la base en la reacción de la budleína B (41) conduce a la formación de un elevado número de productos, haciendo inconveniente la reacción desde el punto de vista preparativo.

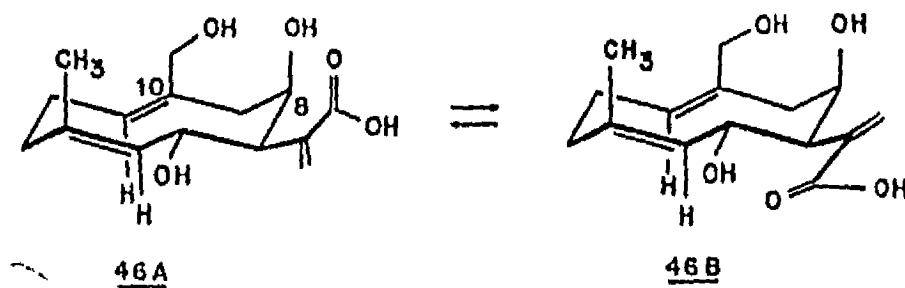
Esta misma reacción se intentó con

β -(angelilloxi)-14-hidroxi-tithifolina (44),^{47,48,50} una germacrólida natural disponible en nuestro laboratorio. Sin embargo, el tratamiento alcalino de 44, seguido de acidulación, resultó en la formación exclusiva de 1R,10S-(1,10)-epoxi-budleína B (45), la cual se mantiene estable en condiciones de relactonización. Tal transformación se muestra en el esquema 2.3.



Esquema 2.3

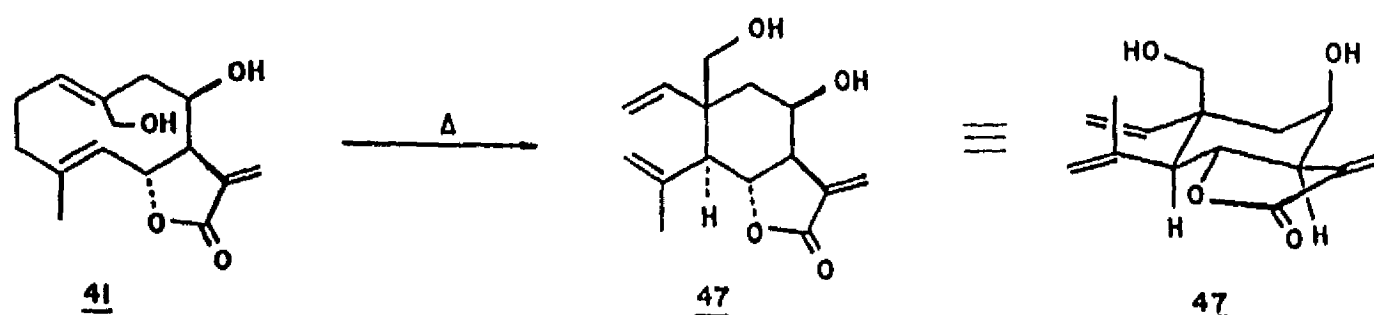
La lactonización preferente a C-6 de la germacrólida budleína B (41) y de 1,10 epoxi budleína B 45, puede racionalizarse mediante la comparación de los conformeros 46-A (enlace C(12)-C(13) *pseudo-axial*) y 46-B (enlace C(12)-C(13) *pseudo-ecuatorial*) del hidroxilácido intermediario que se muestra en el esquema 2.4.



Esquema 2.4.

Esta comparación sugiere la ciclización preferente del conformero B, (hidroxilo en C-6 *pseudo-ecuatorial*), de acuerdo al mecanismo de lactonización AACz,⁵¹ ya que la lactonización del conformero A (hidroxilo en C-8 *pseudo-axial*) aumentaría las interacciones desfavorables 1,3 diaxiales que existen entre el hidroximetileno en C-10 y el sustituyente en C-8.

Estos resultados condujeron a ensayar la ruta alterna, es decir; primero la reacción de Cope y después la relactonización hacia C-8. Sin embargo, la transformación sigmatrópica de 41 para producir el C-14 β ,H-5 α elemento 47, la cual se lleva a cabo a 200 °C (10 min, en tubo sellado al vacío), procede obteniéndose solo 7% de producto,^{44,52} como se muestra en el esquema 2.5.



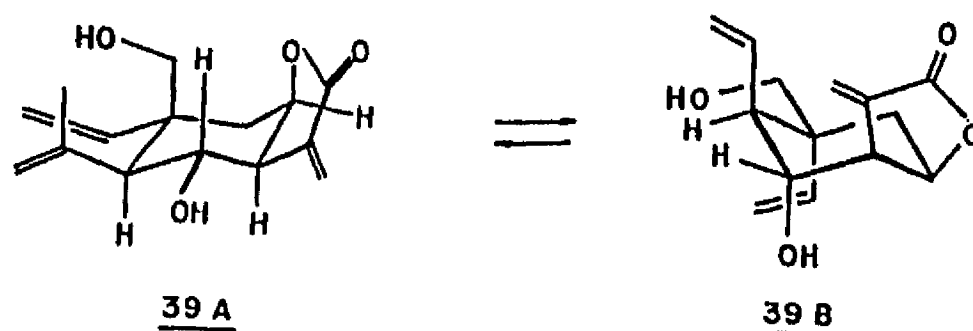
Esquema 2.5.

El bajo rendimiento obtenido en esta transformación impidió llevar a cabo experimentos de relactonización de 47.

El análisis conformacional comparativo mediante modelos Dreiding de la budleína B (41) y el hidroxilácido 46 (A,B), indicó que este último tiene una mayor libertad conformacional, que le permite eventualmente adoptar una orientación espacial apropiada para que proceda la transformación sigmatrópica y producir el 1,2-divinil ciclohexano correspondiente. Además, el análisis por modelos Dreiding de los regioisómeros 47 y 39 indican una menor tensión de este último, ya que se tiene una *cis*- γ -lactona fusionada en anillo de seis miembros, mientras que 47 presenta una mayor rigidez relativa, como es de esperarse para una *trans*- γ -lactona fusionada al ciclohexano. Lo anterior sugiere una preferencia termodinámica de relactonización a C-8 y *cis* (en

competencia con el cierre a C-6 y *trans*) para el hidroxilácido del divinil ciclohexano intermediario. El factor tensional mencionado debe ser el determinante en la regioselección de la ciclización, ya que existe una relativa igualdad de interacciones estéricas en los productos. Esquema 2.6.

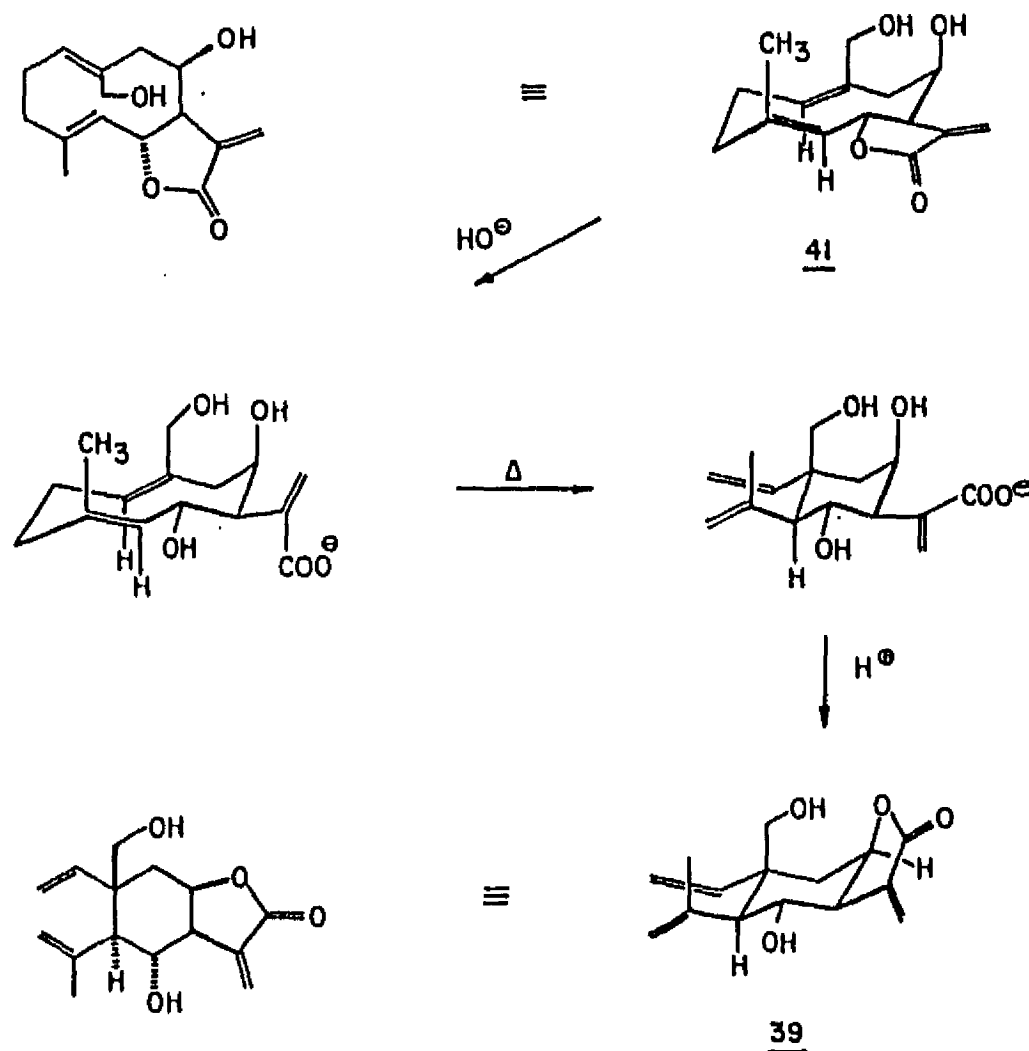
Una evidencia indirecta de la preferencia de lactonización al hidroxilo en C-8 β (en competencia con la lactonización al hidroxilo en C-6 de C-14 β ,H-5 α elemanos) podría considerarse la obtención de 39 como único producto del tratamiento básico de 38.⁴⁴



Esquema 2.6

Por lo tanto, y de acuerdo con estas observaciones, se consideró conveniente ensayar la transposición de Cope en las condiciones de hidrólisis, es decir, con la sal del hidroxilácido correspondiente.

En efecto, el tratamiento de la budleína B (41) con KOH metanólico, calentamiento a reflujo por una hora, eliminación del disolvente, calentamiento y acidulación del residuo, produce una mezcla de reacción de la que se aísla, por métodos cromatográficos, la eschkuhridina B (39), identificada por comparación con una muestra auténtica, llevándose a cabo la transformación modelada biogénicamente propuesta $41 \longrightarrow 39$, la cual se representa en el esquema 2.7.



Esquema 2.7.

2.3. CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de este capítulo son las siguientes:

(a) Existe una preferencia direccional de lactonización hacia C-6 de hidroxilácidos derivados de germacrólidas con hidroxilos en C-6 α y C-8 β . Esta observación es complementaria a la deducida anteriormente para germacrólidas con hidroxilos en C-6 α y C-8 α , ya que estas tienden a lactonizarse a C-8. Quedan por establecerse las preferencias direccionales de lactonización de germacrólidas con hidroxilos en C-6 β , C-8 β y C-6 β , C-8 α .

(b) Existe una regioselección de lactonización hacia C-8 de hidroxilácidos derivados de C-14 β ,H-5 α -elemánólidas con hidroxilos en C-6 α y C-8 β . Esta preferencia es consistente con la deducida por el análisis conformacional con modelos moleculares.

(c) En ciertos casos resulta conveniente realizar la reacción de Cope en sustratos con cierta libertad conformacional, con el objeto de que logren adoptar la disposición espacial apropiada en el estado de transición de la transposición, o bien, esta transformación se lleve a cabo a temperaturas menores.

(d) La transformación realizada 41 \longrightarrow 39 confirma la estructura del producto natural 39 y es un símil de la biogénesis terminal de este producto.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

Intento de Relactonización de la Budleína B (41).

A 10 mg de la budleína B (41) disueltos en 10 ml de HMPA se le adicionaron 10 ml de solución acuosa de NaOH al 0.5% y se dejó reaccionar durante 45 minutos con agitación magnética, en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se le agregó HCl a neutralidad, agitando durante 20 minutos adicionales. El procedimiento usual permitió la recuperación (>90%) de la materia prima.

Se realizó otro intento de acuerdo al siguiente procedimiento: una mezcla de 100 mg de 41 y 40 mg de KOH en 10 ml de agua, se dejan reaccionar durante tres horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido ese tiempo, se neutraliza con H₂SO₄ al 10%, se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo. La manipulación usual de la mezcla de reacción permitió la recuperación de aproximadamente el 85% del reactante.

Obtención de Eschkuhrídina B (Elemán-allo-budleína B, 39) a partir de la Budleína B (41).

A una solución de 300 mg de budleína B (41) en 25 ml de MeOH, se le adicionaron 750 mg de KOH disueltos en 25 ml de MeOH. La mezcla de reacción se sometió a reflujo por una hora y

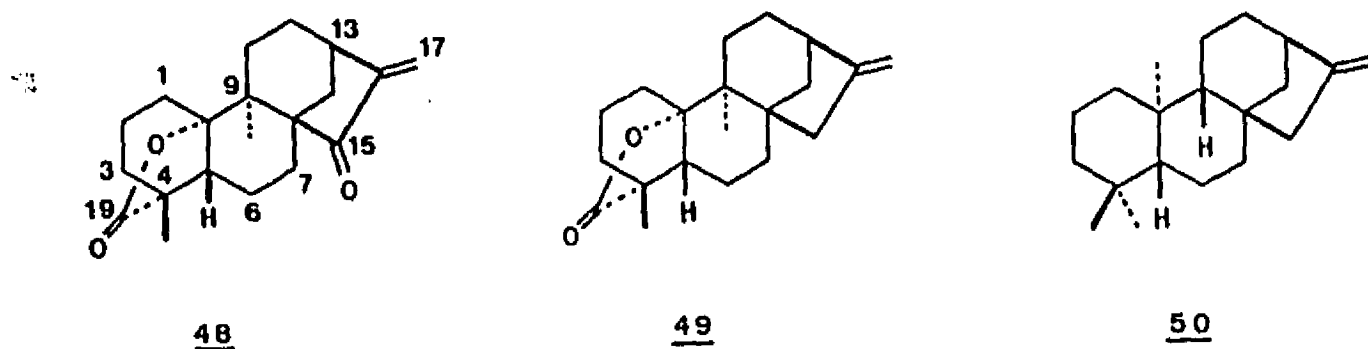
posteriormente se llevó a sequedad por eliminación del MeOH, manteniendo el calentamiento con vapor por 20 min. El residuo se suspendió en 30 ml de agua y se aciduló con HCl al 10%. El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml) y la fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, obteniéndose 240 mg de residuo, el cual estaba constituido por dos componentes mayoritarios (>75%). La separación de los componentes de esta mezcla se llevó a cabo mediante CCF preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano - acetato de etilo (3:2) y corriendo las cromatoplacas tres ocasiones. Este procedimiento permitió la obtención de 39 (85 mg) y 41 (119 mg). Se observó que algunos componentes minoritarios se transformaron en el proceso de purificación y no pudieron ser aislados mediante esta técnica. Las sustancias 39 y 41 fueron identificadas por sus constantes espectroscópicas^{44,46} y por comparación directa con muestras auténticas.

CAPITULO 3.

**TRANSFORMACION BIOMIMETICA DE LA ESTENOLOBINA A
ZOAPATLINA**

3.1. ANTECEDENTES

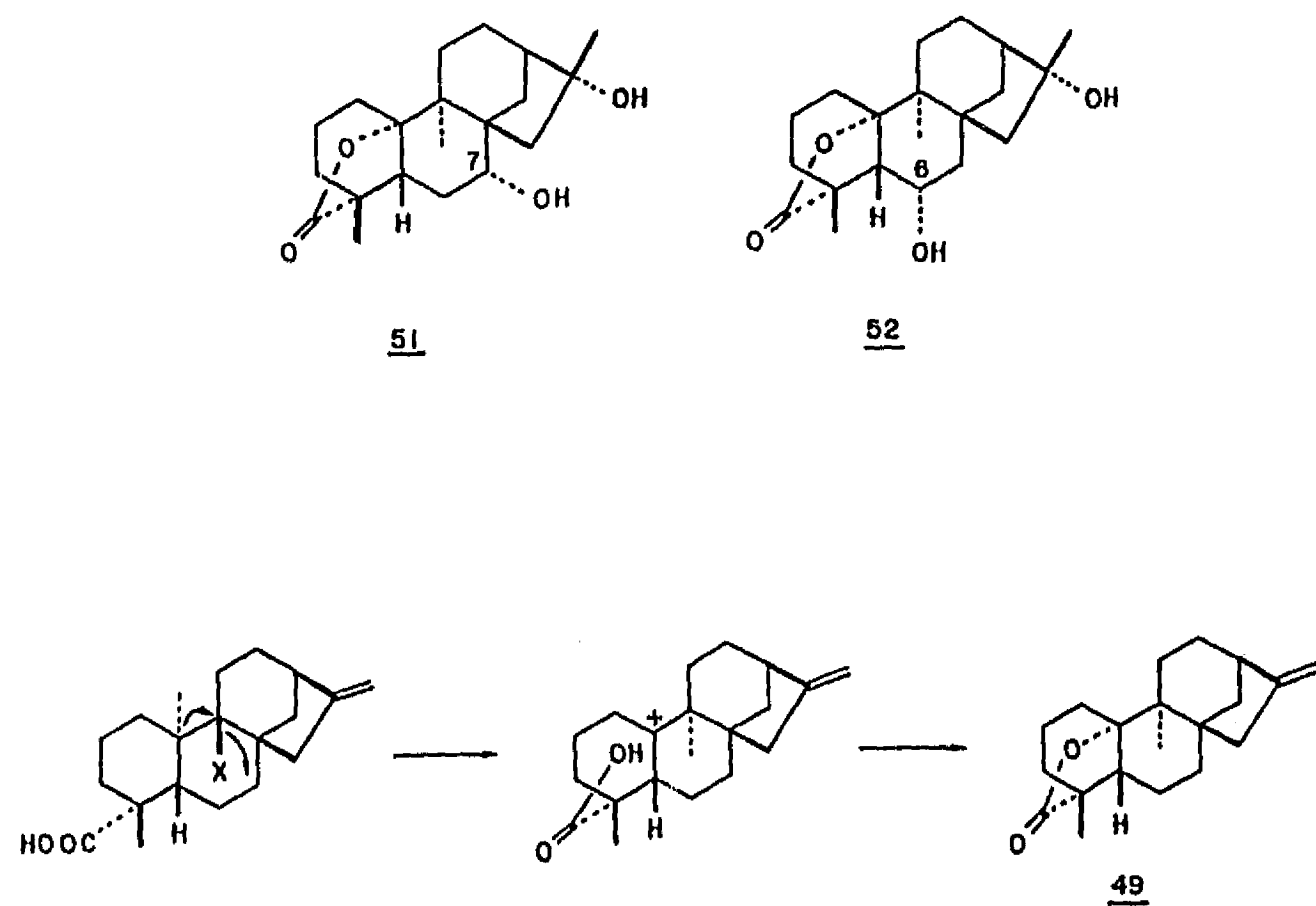
La estructura molecular de la 15-oxo-zoapatlina (48), una γ -lactona diterpénica aislada de *Viguiera maculata*,⁵³ fué establecida por métodos espectroscópicos y por correlación química con la zoapatlina 49.⁵⁴ Tales sustancias poseen el esqueleto de un ent-kaurano modificado, en el cual el grupo metilo en C-10 migró a C-9, con inversión de ese centro quiral con respecto al esqueleto de ent-kaureno (50),^{55,56} y el grupo carboxilo en C-19 forma una γ -lactona entre las posiciones C-4 y C-10



La eupatalbina (51) y la eupatoralbina (52) son sustancias análogas a 48 y 49, con grupos hidroxilo en C-7 α y C-6 α , respectivamente, aisladas de *Eupatorium album*.⁵⁷

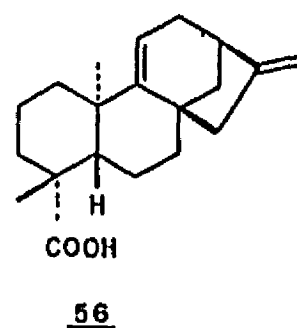
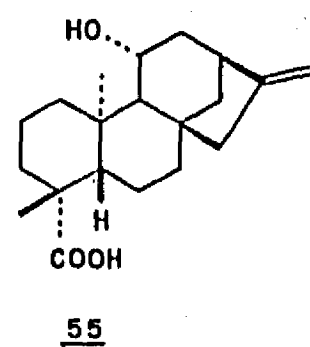
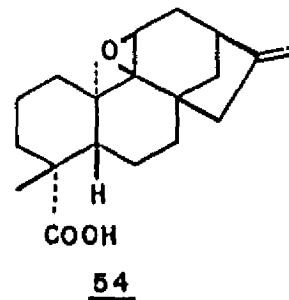
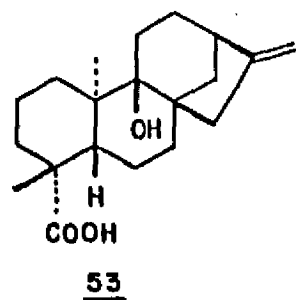
El esqueleto de estas sustancias sugiere que su biosíntesis involucra a un intermediario kaurenoide que induzca la migración C(10) \longrightarrow C(9) del metilo^{55,58,59} y subsecuente

lactonización, como se muestra en el esquema 3.1, donde X representa a un grupo nucleófilo.

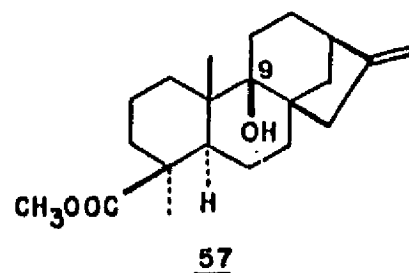


Esquema 3.1

Tal intermediario puede ser un cierto grupo de sustancias que incluye al ácido *ent*-9 α -hidroxi-kaur-16-en-19-oico (53), el ácido 9 β ,10 β -epoxi-*ent*-kaur-16-19-oico (54), el ácido *ent*-11 β -hidroxi-kaur-16-en-19-oico (55), el ácido *ent*-kaur-9(11),16-dien-19-oico (56, ácido grandiflorénico)⁶⁰ o un equivalente biosintético que favorezca la migración nucleofílica 1,2 del metilo en C-10.



La revisión en la literatura indicó que existen reportados diversos *ent*-kaurenos con hidroxilo en C-9, como constituyentes de diversos géneros de compuestas.⁶¹⁻⁶³ Asimismo se encontró que la estenolobina, un éster metílico natural aislado de *Viguiera stenoloba*, posee un hidroxilo en C-9, pero el esqueleto propuesto pertenece a un filocladeno 57⁶⁴ (secuencia *trans,syn,cis* de los anillos A, B y C), no de un kaureno (secuencia *trans,anti,cis* de los anillos A, B y C),⁶⁵ correspondiente a los diterpenos aislados recientemente de las especies de *Viguiera*.⁴⁶

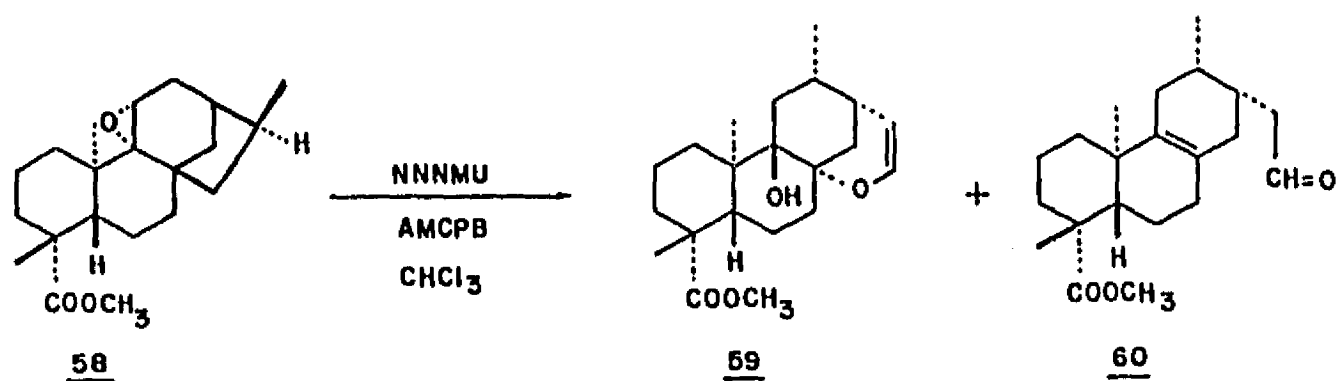


El análisis de la argumentación estructural publicada de 57 indica que no hay una eliminación satisfactoria de la posibilidad de que la estenolobina sea un *ent*-kaureno análogo a 53, y de serlo, sería el precursor idóneo, previa desmetilación para intentar la transformación modelada biogénicamente para la obtención de la zoapatlina (49).

Así, se procedió al aislamiento de la estenolobina, a partir de la fuente natural (*G. stenoloba*), con el objeto de revisar su estructura, y en el caso de poseer el esqueleto de *ent*-kaureno, utilizarla como sustrato para la simulación química de la biogénesis terminal de la zoapatlina. La discusión de los resultados obtenidos se describe en el siguiente capítulo.

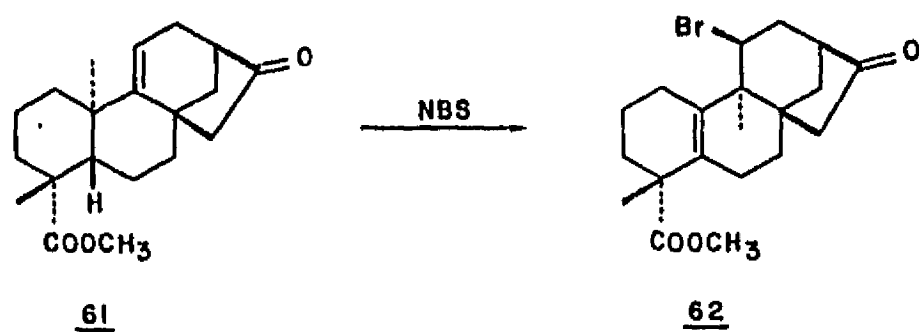
Cabe mencionar que se han realizado intentos para obtener la zoapatlina (49) a partir de derivados del ácido grandiflorénico (56). En particular, Nakano obtuvo dos productos, 59 y 60⁶⁶ generados por una transposición del 9 α ,11 α -epoxi-dihidrograndifloreonato de metilo (58), al tratar este

sustrato con N-nitroso,N-metil urea y ácido *m*-cloro perbenzónico. Los productos están relacionados entre sí, y de 60 deriva 59, por medio del epóxido correspondiente.⁶⁷ Tal transformación se muestra en el esquema 3.2.



Esquema 3.2.

En otro intento hacia el objetivo mencionado, el mismo autor logra la migración $10\alpha \rightarrow 9\alpha$ del metilo pero no la lactonización, al tratar la 17-nor-cetona del éster metílico del ácido grandiflorénico con NBS, para obtener el bromo derivado 62 con el esqueleto transpuesto,⁶⁸ como se muestra en el esquema 3.3.



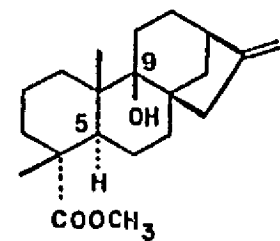
Esquema 3.3

Los resultados obtenidos por Nakano se contrastarán con los obtenidos en el presente trabajo al final de la discusión de resultados.

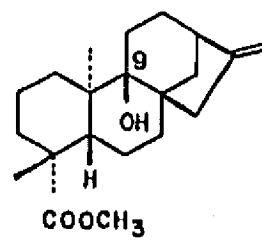
3.2. DISCUSION DE RESULTADOS

En el análisis estructural original de la estenolobina,⁶⁴ se estableció correctamente la orientación axial del carbometoxilo en C-4 y *syn*- con respecto a C-20, por su dificultad relativa para hidrolizarse. Asimismo se determinó la disposición *cis*- del hidroxilo en C-9 y el metileno en C-15 en el anillo D, por los resultados obtenidos en los experimentos de rnm^1H con reactivo de desplazamiento, y por la interpretación de la curva de dispersión óptica rotatoria de la 17-nor-cetona. Sin embargo, la discusión no estableció inambiguamente la orientación *cis* o *trans* entre el metilo en C(10) y el hidroxilo en C(9). Así, se propuso un esqueleto de filocladeno (57), pero no se discriminó satisfactoriamente secuencia *trans,anti,cis* de un kaureno,⁶⁵ por lo que las posibilidades estructurales de la estenolobina se muestran en las fórmulas 57 y 63 (64 y 65 en proyecciones conformacionales, respectivamente).

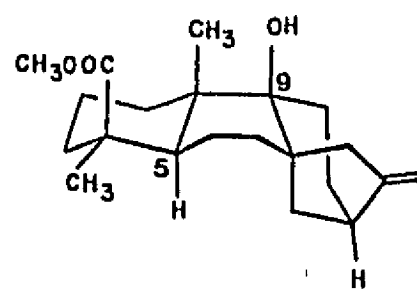
La estenolobina se aisló nuevamente de su fuente natural, y la deshidratación (SOCl_2 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, -20°C , 90% de rendimiento) produjo *ent*-kaur 9(11),16-dien-19-oato de metilo 66 (grandiflorenato de metilo), idéntico por comparación directa con el éster metílico del ácido natural 56, obtenido de *Viguiera insignis*.⁴⁸ Este resultado indica claramente que la estenolobina pertenece a la serie del *ent*-kaureno, y por lo tanto, posee la estructura de *ent*-9 α -hidroxi-kaur-16-en-19-oato de metilo 63.



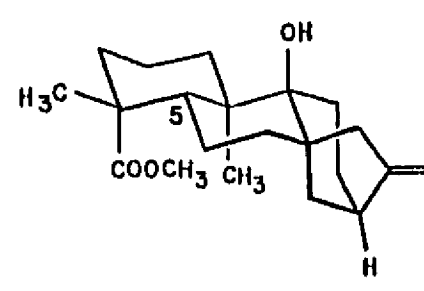
57



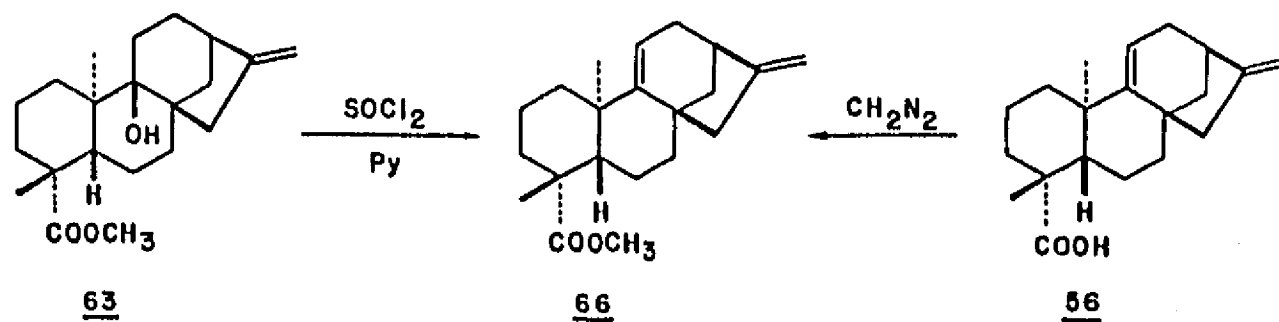
63



64



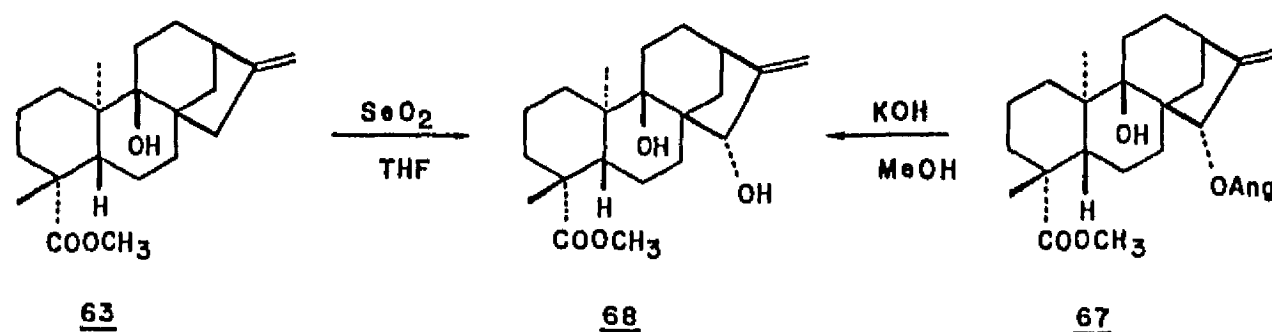
65



Esquema 3.4

Un constituyente minoritario adicional de esta especie, obtenido en el proceso de aislamiento de la estenolobina 63, se identificó como 15 α -angeloloxi-estenolobina 67, de acuerdo

al análisis de sus parámetros espectroscópicos y por la correlación química con la estenolobina **63**, la cual se llevó a cabo mediante el 15 α -hidroxi-derivado **68**, que se obtiene por hidrólisis de **67** (KOH, MeOH, reflujo, 95% de rendimiento) y por la oxidación alílica de la estenolobina **63** (SeO₂, THF, t.a., 80% de rendimiento). Esta correlación química se muestra en el esquema 3.5.

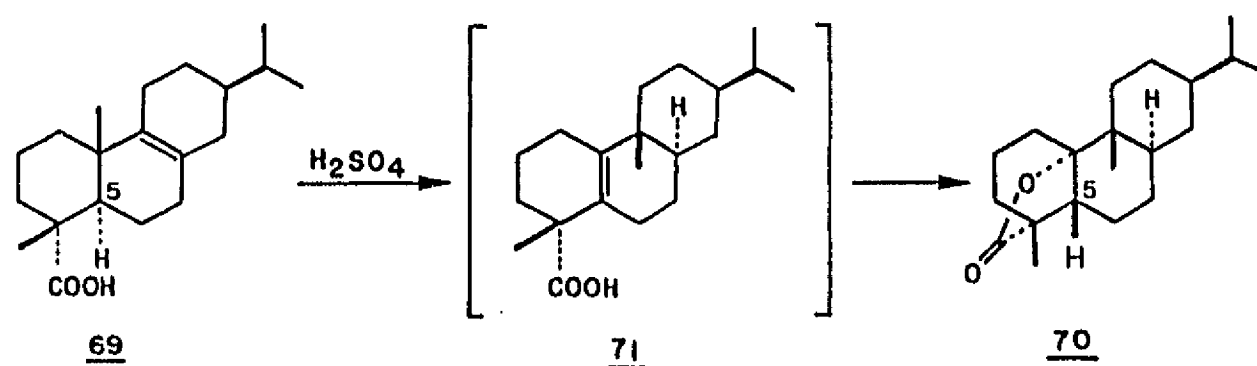


Esquema 3.5.

La estenolobina **63**, un *ent*-9 α -hidroxi kaurenoide (o su equivalente biosintético) puede ser precursor biogénico de la zoapatlina **49**, 15 - oxo-zoapatlina **48** y lactonas diterpénicas similares (**51** y **52**), como se indicó anteriormente.

Se han reportado en la literatura condiciones para la migración C(10) \rightarrow C(9) del grupo metilo,⁶⁹ algunas de las cuales producen directamente el anillo de γ -lactona entre C(4) y C(10) si existe la funcionalización con la orientación apropiada

en C(4). Por ejemplo, el tratamiento con H_2SO_4 concentrado a $0^\circ C$ del ácido abietánico 69, produce exclusivamente la γ -lactona 70.⁷⁰ La diferencia en la orientación de H-5 (H-5 α) entre la materia prima y el producto (H-5 β) proporciona evidencia de un intermediario (71) con doble enlace C(5)-C(10) en la transformación, la cual se representa en el esquema 3.6.

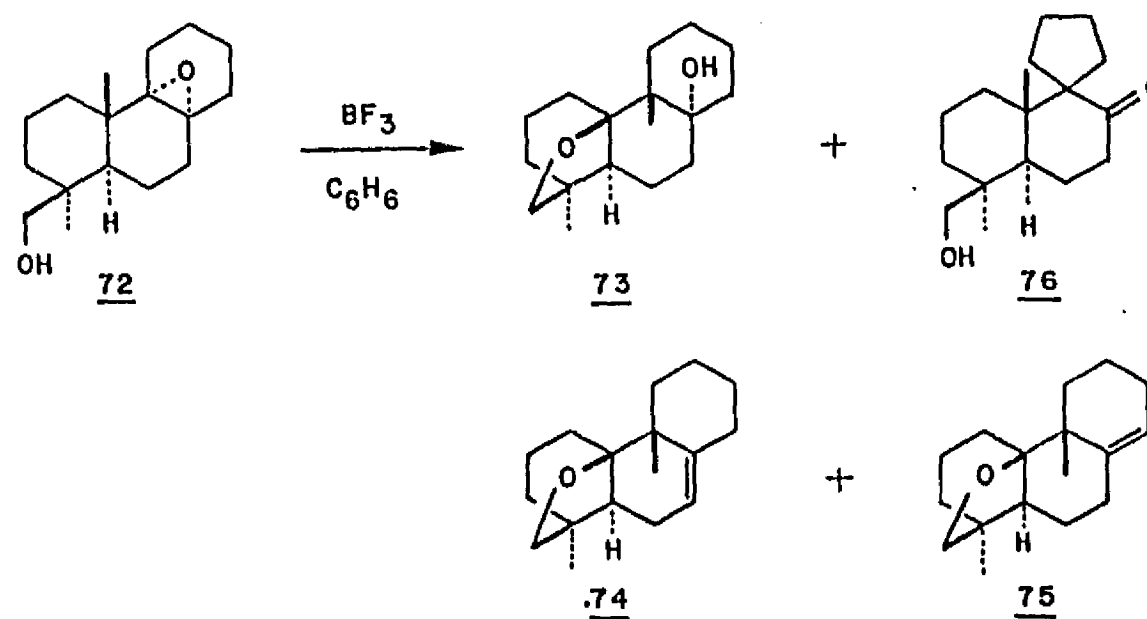


Esquema 3.6.

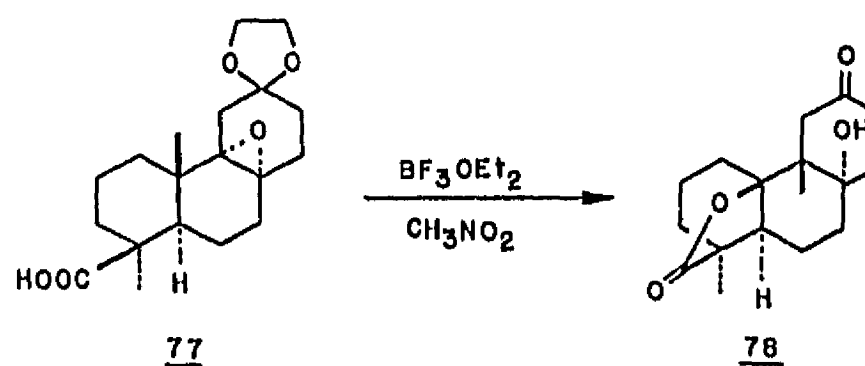
Por otro lado, se ha descrito que el epoxi-alcohol 72, al tratarlo con BF_3OEt_2 en benceno produce los éteres 73, 74, y 75, y la cetona 76, ésta última como producto mayoritario.⁷¹ Tal transformación se ilustra en el esquema 3.7.

Otra migración C(10) \rightarrow C(9) de metilo con ciclización fué la efectuada por Mander,⁷² al tratar con BF_3OEt_2 en nitrometano al ácido 12,12-etilendioxi-8 α ,9 α -epoxi-podocarpan-16-oico (77), para obtener la lactona 78, con un rendimiento del 55%. Esta

transformación se muestra en el esquema 3.8.

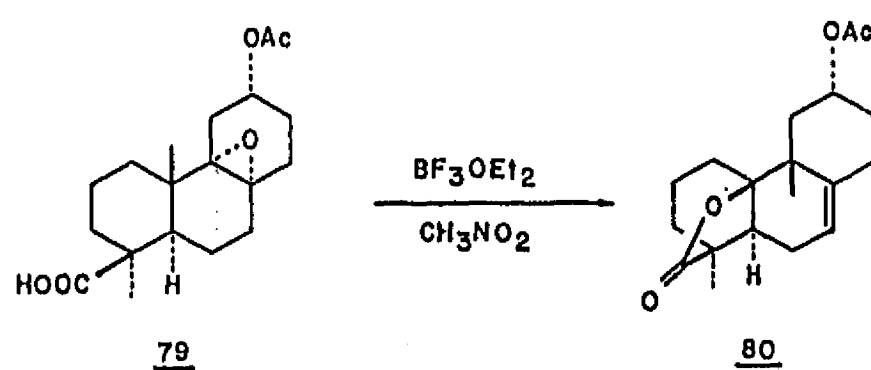


Esquema 3.7



Esquema 3.8

El mismo autor⁷⁹ informa que el tratamiento del epoxi-ácido **79** produce la γ -lactona **80**, la cual eliminó el grupo hidroxilo intermediario. Esquema 3.9.

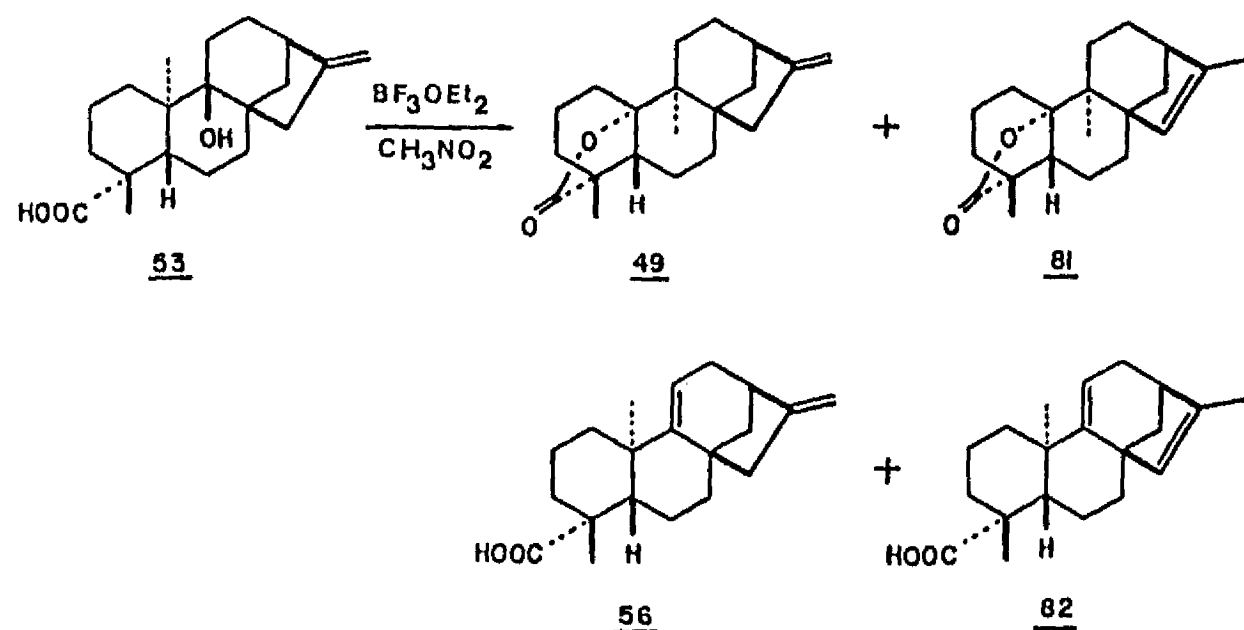


Esquema 3.9.

El análisis estructural de la estenolobina muestra que tiene el hidroxilo en C(9) *anti* al metilo en C(10), pero el éster metílico en C(4) debe transformarse al ácido correspondiente, para que el grupo carboxilo atrape al carbocatión que debe formarse en C(10) y se genere la γ -lactona deseada.

De esta manera, la estenolobina 63 se desmetiló por ruptura O-alquilo ($n\text{-PrSH}$, HMPA, Li)⁷⁴ para producir el ácido correspondiente 53. Esta sustancia se hizo reaccionar con BF_3OEt_2 (CH_3NO_2 , -5°C , 30 min) obteniéndose una mezcla de reacción de la cual se aislaron y caracterizaron cuatro productos mayoritarios: la zoapatlina 49, la iso-zoapatlina 81, el ácido *ent*-kaur-9(11),16-dien-19-oico 56, y el ácido *ent*-kaur-9(11),15-dien-19-oico 82, en 24, 15, 12 y 11% de rendimiento, respectivamente. La transformación se muestra en el

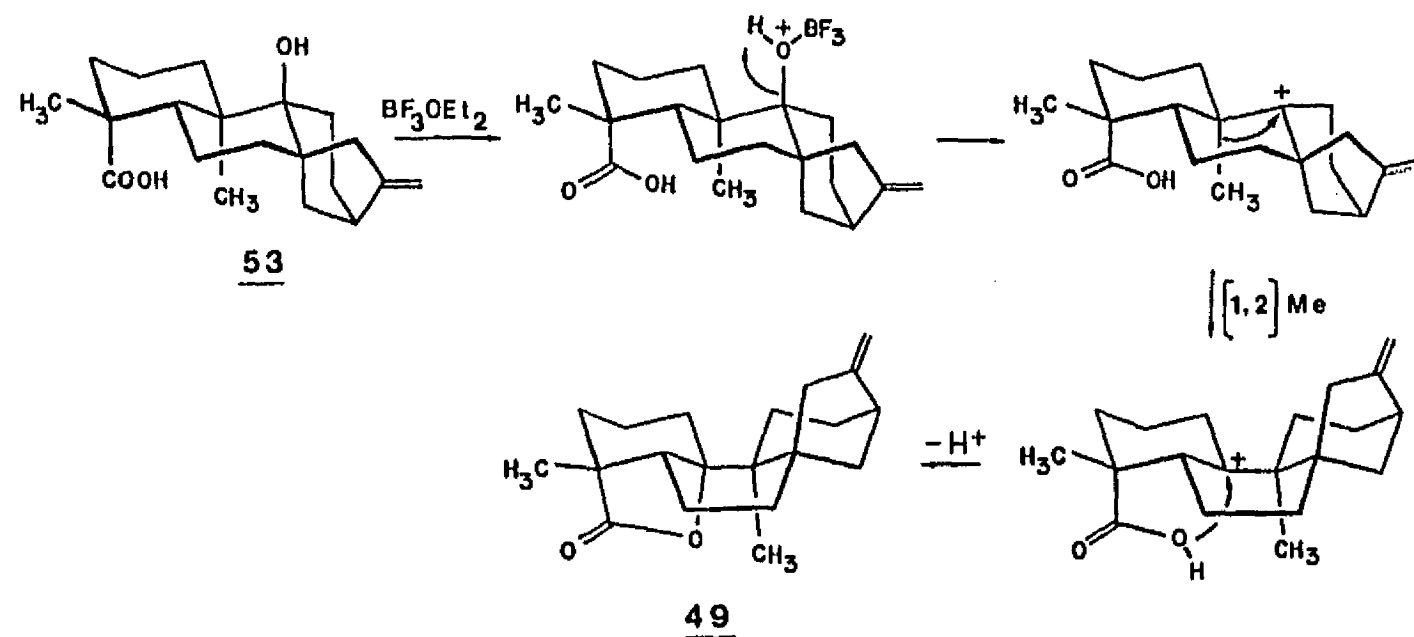
esquema 3.10.



Esquema 3.10.

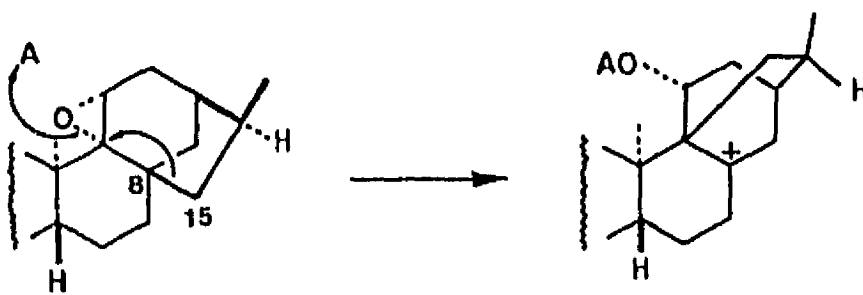
La relación *cis*- del grupo metilo en C(10) y el -COOH en la desmetil estenolobina (53), indica que el proceso de migración 1,2- y la lactonización para formar la zoapatlina (49) y la iso-zoapatlina (81) se lleva a cabo de una manera no concertada. El mecanismo de la transposición y la lactonización se muestra en el esquema 3.11.

Los resultados negativos de la obtención de la zoapatlina informados por Nakano,⁶⁶⁻⁶⁸ requieren un comentario adicional comparativo con los resultados positivos obtenidos de la transposición de la estenolobina.



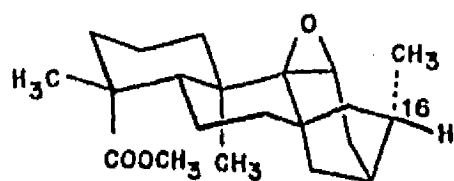
Esquema 3.11

En la transformación realizada por Nakano, al hacer reaccionar el sustrato 58,⁶⁶ La orientación 9 α ,11 α - del epóxido (*syn*- con respecto al metilo en C-10), desfavorece la migración C(10) \longrightarrow C(9) del metilo, y favorece precisamente la migración del enlace C(8)-C(15) al C(9), debido a que este tiene la orientación *anti*- con respecto al epóxido. Esquema 3.12.

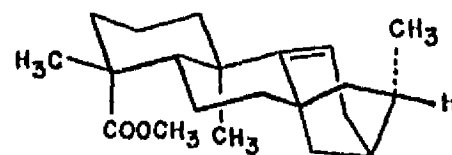


Esquema 3.12

Presumiblemente el epóxido 9 β ,11 β - 83 debiera favorecer la migración deseada del metilo en C(10), pero precisamente ese epóxido, por poseer mayor impedimento (por la presencia del metilo β en C-16), es más difícil de obtener a partir de la olefina 84.

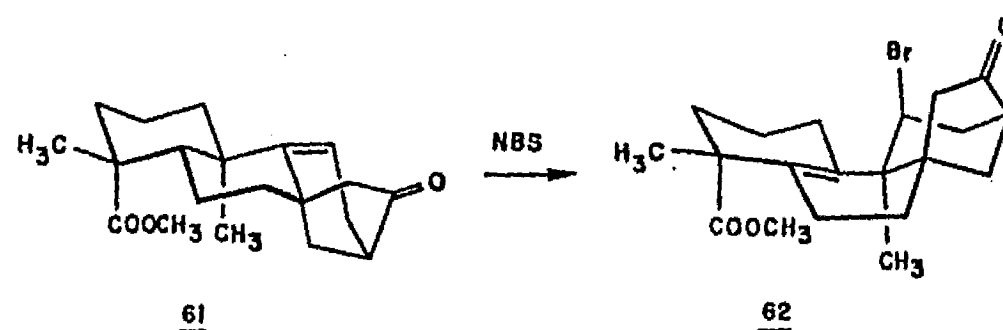


83



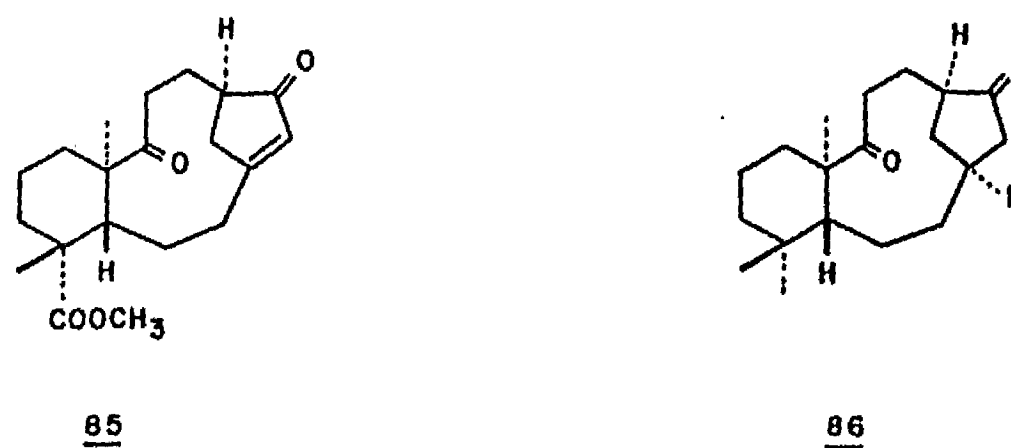
84

En el caso de la reacción intentada por Nakano con la 17-nor-cetona 61,⁶⁰ en la cual ahora el electrófilo (en este caso el Br₂ o el Br⁺) se aproxima por la cara β (por la ausencia de grupos en C-16), efectivamente procede la migración C(10) \rightarrow C(9) deseada, generándose 62, sin embargo, no ocurre la lactonización. Esto último debe a que el grupo funcional en C(19) es el éster metílico (y no el ácido carboxílico), el cual no puede competir favorablemente para atrapar el carbocatión intermediario en C(10) y formar la γ -lactona, por lo que la reacción procede con la eliminación del H-5 y formación de un doble enlace C(5)-C(10). Esquema 3.13.



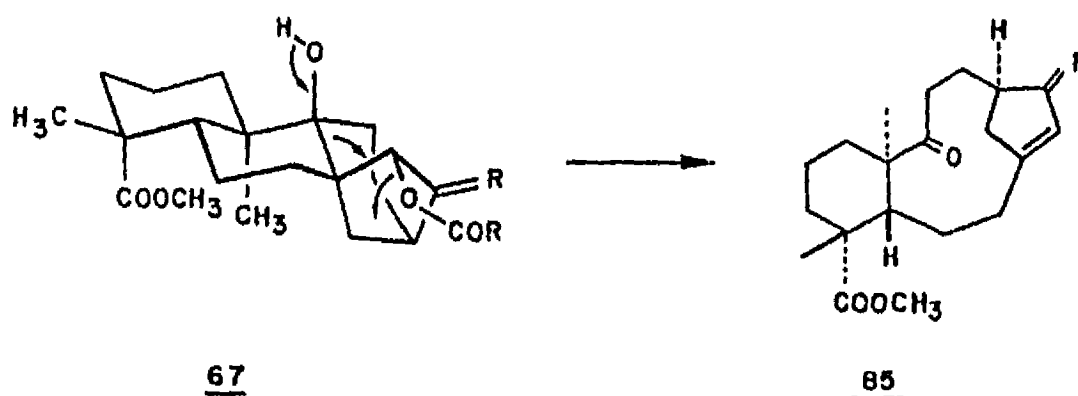
Esquema 3.13

Por otro lado, es interesante señalar que se han aislado de algunas plantas 8,9-seco-ent-kaurenos, entre los cuales, la foetidina (85)⁷⁵ (8,9-seco-17-nor-ent-kaura-8,15-dien-9,16-dioxo-19-oato de metilo) y la velloziona (86) son representantes de este grupo de moléculas.



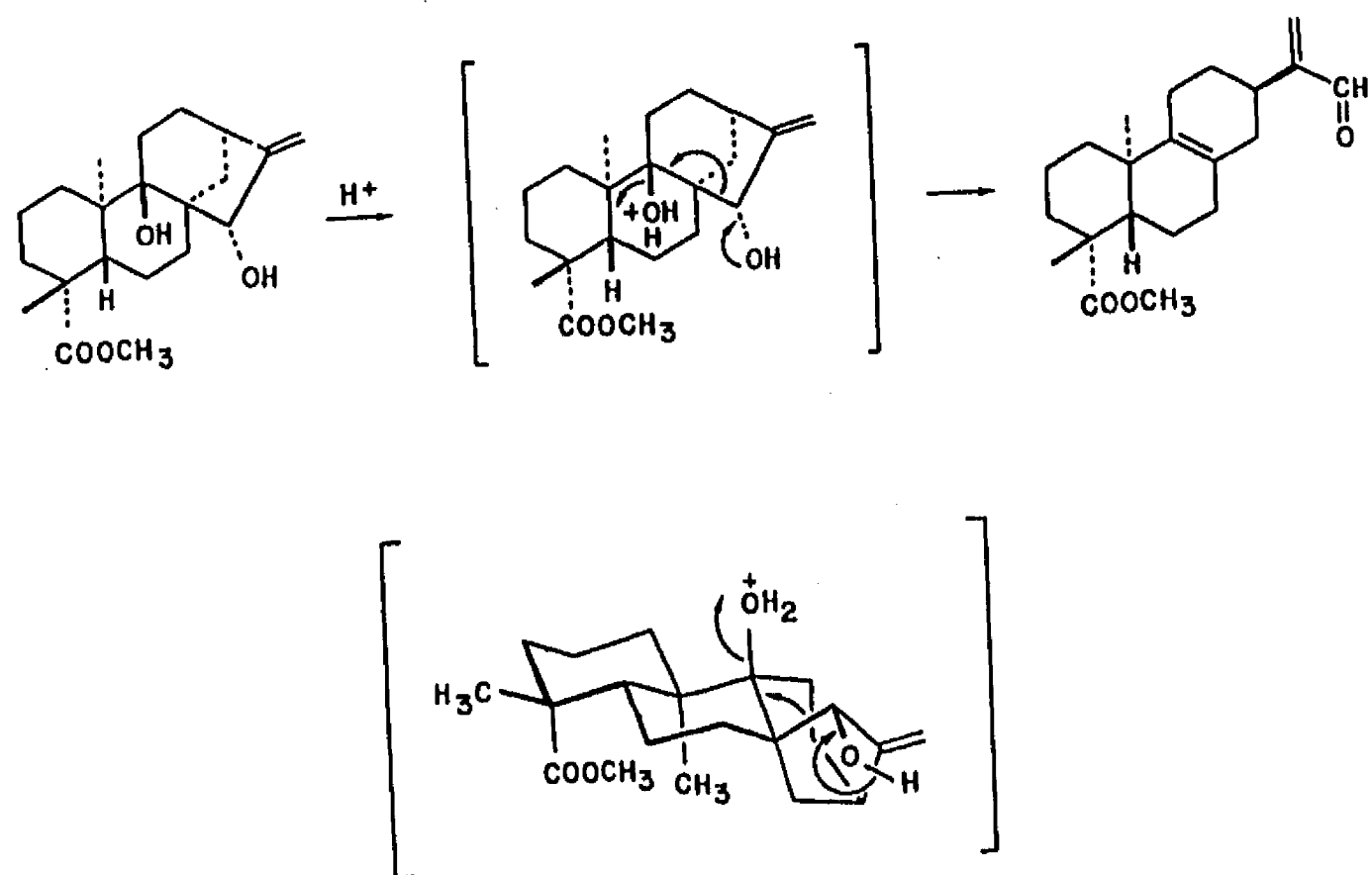
Tales sustancias pueden derivar de una reacción de fragmentación de un 9 β -hidroxi-ent-kaureno, que posea un grupo

saliente en C(15) con una orientación α , análogo a 67. Así, la formación de estas sustancias podría proceder mediante la pérdida del protón hidroxílico, que produciría la sal del alcohol, que eventualmente generaría un carbonilo en C(9), con ruptura del doble enlace C(8)-C(9), y formación del doble enlace C(8)-C(15), mediante la eliminación del grupo en C(15), como se ilustra en el esquema 3.14. Tal tipo de transformaciones aún no se han ensayado.



Esquema 3.14

Resulta ilustrativo comparar la biogénesis que se propone con el curso de la reacción realizada en nuestro laboratorio con $9\beta,15\alpha$ -dihidroxi-*ent*-kaur-16-en-19-oato de metilo 68,⁴⁸ que en medio ácido produce el $8,15$ -seco-*ent*-kaureno, obteniéndose el aldehído α,β -insaturado 87, por medio de la fragmentación mostrada en el esquema 3.15.



Esquema 3.15

3.3 CONCLUSIONES

La discusión descrita permite establecer las siguientes conclusiones:

(a) La estenolobina posee la secuencia estereoquímica *trans,anti,cis* de un kaureno, y su estructura se corrige a 63, en base a la correlación química con el ácido *ent-kaur-9(11),16-dien-19-oico* (56).

(b) Se estableció la estructura de la *15 α -angeloloxi-estenolobina* (67), por correlación química con 63.

(c) Se llevó a cabo la transformación biogenética de la *desmetil estenolobina* (53) a la *zoapatlina* (49), por medio de una migración 1,2- de metilo en C(10) y lactonización del grupo -COOH en C(4). Los requerimientos estereoelectrónicos de la transformación indican que ésta procede de una manera no concertada.

(d) La ausencia de la funcionalidad apropiada (para la lactonización) y de la orientación antiperiplanar del grupo saliente con el grupo que migra (como en 58, 61 y 84), provoca que la transformación tome un curso diferente. Por lo tanto, son esenciales los requerimientos estereoelectrónicos para que proceda la transformación 53 \longrightarrow 49.

(e) Es probable que los *9 β ,15 α -dihidroxi-ent-kaurenos* como 67, sean precursores biogenéticos de *8,9-seco-ent-kaurenos*, como 85 y 86.

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

Deshidratación de la Estenolobina 63.

A 70 mg de estenolobina 63 disueltos en 4 ml de piridina anhidra se le adicionaron 0.7 ml de SOCl_2 con agitación y manteniendo la temperatura a -20°C por 20 min, y a temperatura ambiente por 5 min. La reacción se suspendió al adicionar hielo (5 g) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl al 10%, con solución saturada de NaHCO_3 y con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró con vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (15 g de SiO_2 , elución con hexano - acetato de etilo 98:2 como fase móvil constante) proporcionó 63 mg de ent-kaur-9(11)-16-dien-19-oato de metilo (66).⁶⁰

Hidrólisis de 15 α -Angeloloxi-estenolobina (67).

Obtención de 15 α -Hidroxi-estenolobina (68).

125 mg de 67 disueltos en 25 ml de una solución de KOH al 5% en metanol - agua (1:1), se sometieron a reflujo por 3 horas. Al término de este tiempo, se neutraliza con HCl al 5% y se concentra la solución a presión reducida. Esta se extrae con acetato de etilo y el procedimiento usual permitió la obtención de 85 mg (95%) de 15 α -hidroxi-estenolobina 68, como cristales incoloros. Pf $177-180^\circ\text{C}$.

Este procedimiento permitió la obtención de 63 mg (80%) de la 15 α -hidroxi-estenolobina 68, cuyas constantes espectroscópicas se describen en el párrafo anterior.

Desmetilación de la Estenolobina 63.

Obtención de 53.

114 mg de estenolobina 63 se disolvieron en 10 ml de HMPA, y la solución se desoxigena mediante burbujeo con argón. Se le adiciona en seguida 0.5 ml de etantíol y 35 mg de LiH en trozos. La reacción se mantiene con flujo de argón, ya que la presencia de O₂ oxida al anión del etantíol,⁵⁰ a temperatura ambiente y con agitación durante 18 horas. Al término de este tiempo, se adicionaron 2 g de hielo y 1 ml de ácido acético. Se extrajo el producto con éter etílico. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (500 mg de sílice, eluyendo con hexano - acetato de etilo, 95:5), obteniéndose 105 mg de 53. Pf 109-110 °C.

ir (CHCl₃): 3620, 3510, 3300, 2500, 1735, 1700, 1660, 1470, 1450, 1380, 1365, 1265, 1120, 1030, 970 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃, espectro 3.1): δ 4.77 (2H, sa, H-17, H-17'), 2.85 (1H, m, H-13), 2.65 (2H, sa, H-15, H-15'), 1.26 (3H, s, ¹⁸CH₃).

emle (70 eV), M/e (%): 318 (M⁺, 11), 301 (19), 300 (74), 285 (45), 257 (30), 240 (28), 211 (25), 159 (20).

147 (39), 121 (50), 118 (70), 109 (61), 105 (63),
93 (55), 91 (100), 79 (55), 43 (41), 41 (44).

Tratamiento de la Desmetil Estenolobina 53 con
BF₃OEt₂.

167 mg de desmetil estenolobina (53) fueron disueltos en 25 ml de nitrometano y se enfrió la solución a -5°C. A esta solución se le adicionó lentamente 0.20 ml de BF₃OEt₂ recién destilado y frío. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación y a -5 °C durante 30 min. La reacción se suspende por la adición de 15 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose 135 mg de residuo aceitoso, el cual por CCF, eluida con hexano - acetato de etilo 95:5, ya no mostró la presencia de materia prima e indicaba que la mezcla de reacción estaba constituida por cuatro productos, todos ellos de menor polaridad que el sustrato.

La mezcla se resolvió en sus componentes por cromatografía en columna, en 3 g de sílica gel, eluyendo con hexano - acetato de etilo 96:4 como fase móvil constante. Las fracciones iniciales del cromatograma proporcionaron 14 mg del ácido *ent*-kaur-9(11),15-dien-19-oico 82 (ácido isograndiflorénico,^{7º} Las fracciones posteriores de esta cromatografía permitieron la obtención de 11 mg del ácido

ent-kaur-9(11)-16-dien-19-oico 56 (ácido grandifloreñico)⁶⁰. Pf: 157-158 °C.

ir (CHCl₃): 3580, 1695, 1655, 876, 810 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 5.25 (1H, t, W_{1/2} 8 Hz, H-11), (1H, sa, H-17), 4.79 (1H, sa, H-17'), 1.25 (3H, s, H-18), 1.04 (3H, s, H-20).

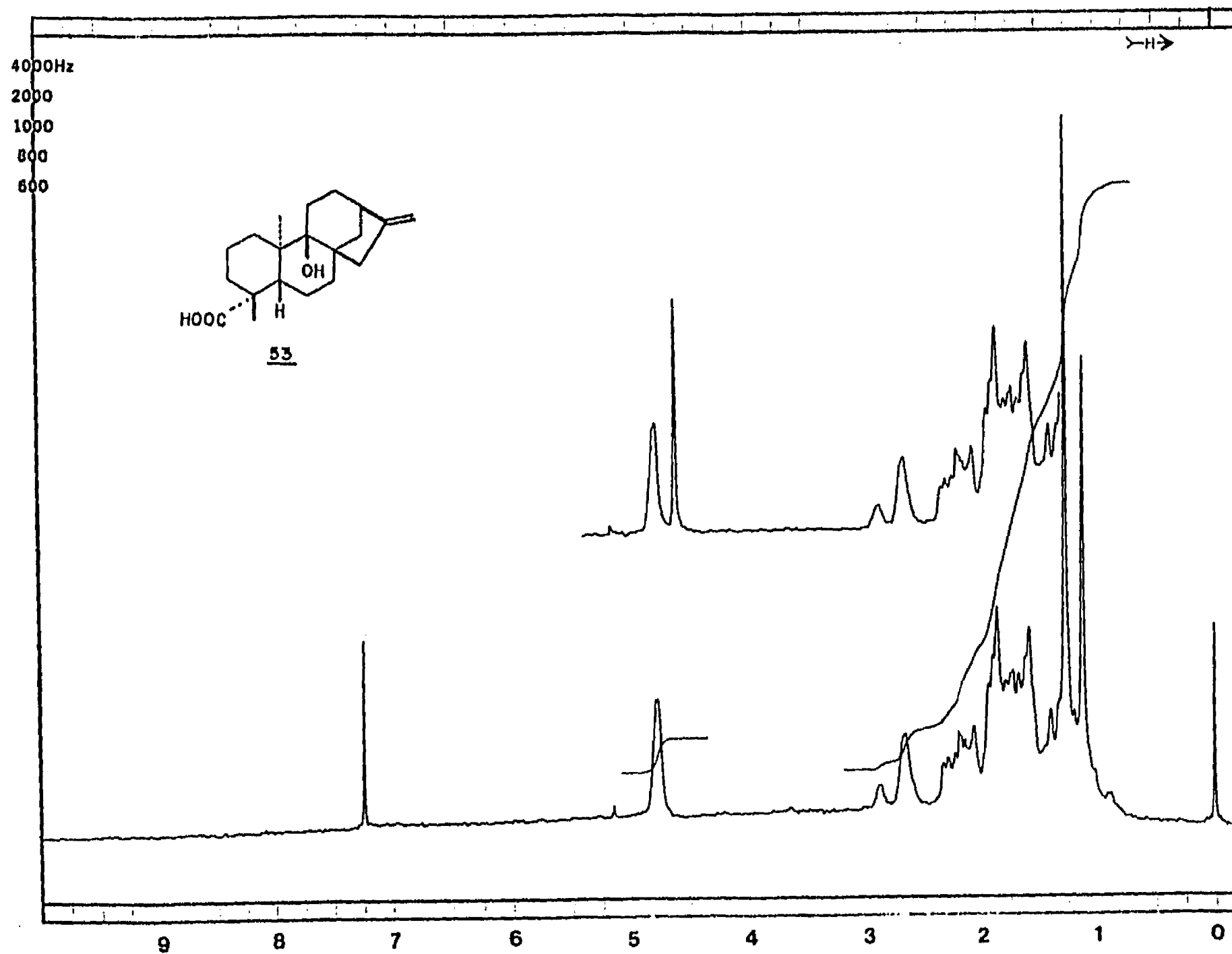
La iso-zoapatlina 81, fué la siguiente substancia que eluyó en la columna. Se obtuvieron 20 mg. Pf 182-183 °C.

ir (CHCl₃): 3040, 2990, 2935, 2860, 1755, 1444, 1380, 1350, 1276, 1185, 1152, 1141, 933 cm⁻¹.

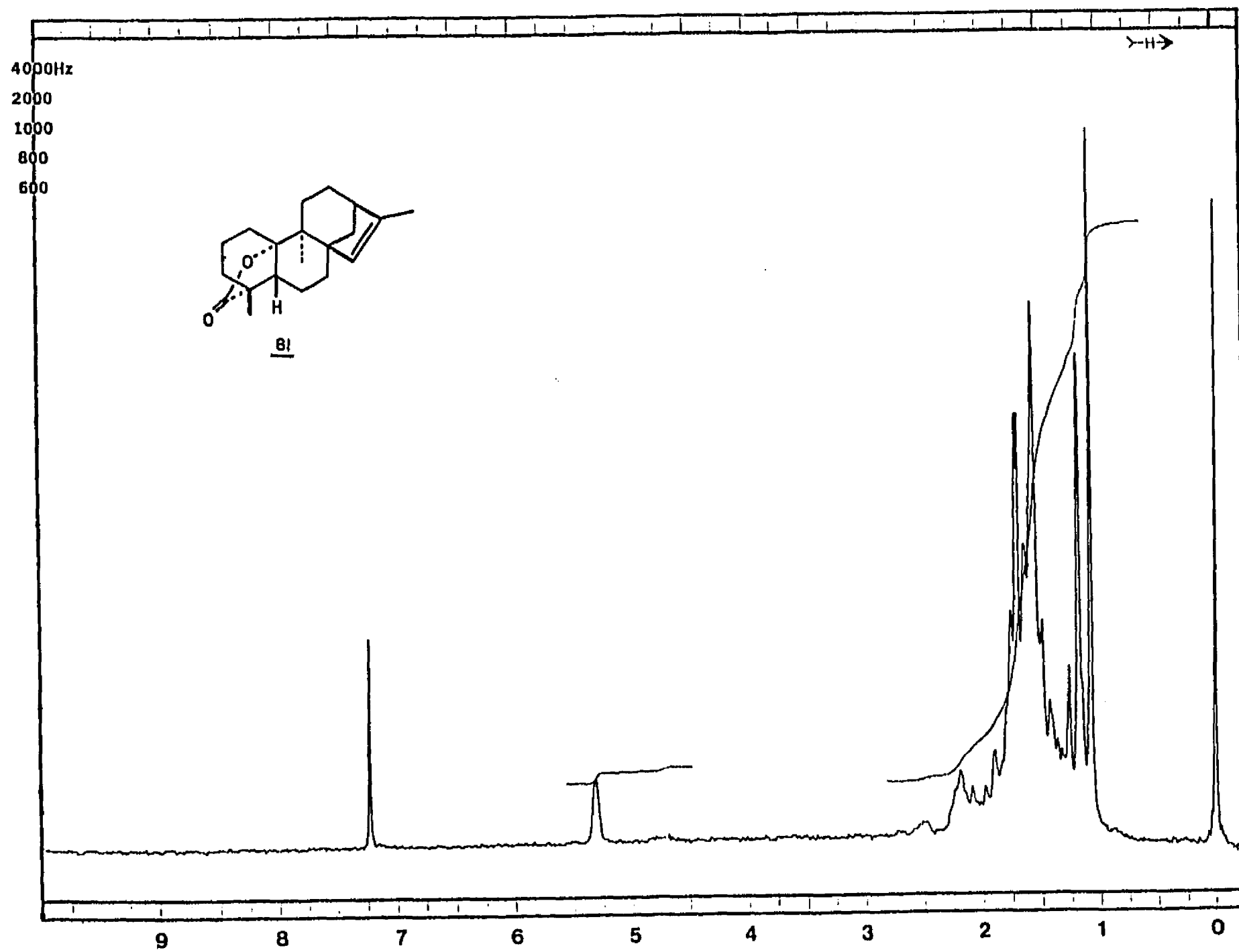
rmn¹H (80 MHz, CDCl₃, espectro 3.2): δ 5.30 (1H, sa, H-15), 2.50 (1H, m, H-13), 1.55 (3H, sa, H-17), 1.18 (3H, s, H-18), 1.07 (3H, s, H-20).

emie (70 eV), m/e (%): 300 (M⁺, 99), 285 (22), 257 (41), 244 (28), 185 (17), 199 (19), 147 (25), 133 (36), 132 (32), 120 (58), 119 (93), 106 (86), 105 (63), 93 (55), 91 (100), 79 (48).

Las fracciones subsecuentes del cromatograma proporcionaron 32 mg de zoapatlina 49. Pf 166 - 167 °C.⁵⁴



Espectro 3.1. rmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de la desmetil estenolobina 53



Espectro 3.2. rmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de la iso-zoapatlina **81**.

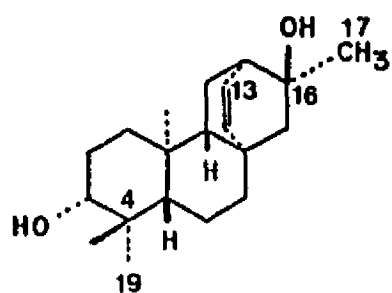
CAPITULO 4

**OBTENCION DE ENT-ATISENO A PARTIR DE
ENT-BEYERENO**

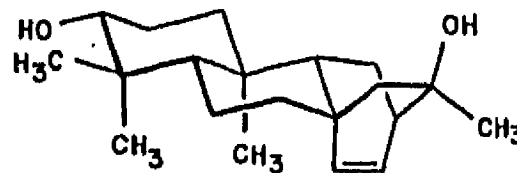
4.1. ANTECEDENTES

Los diterpenos naturales con esqueleto de atisano son relativamente frecuentes cuando incorporan en su estructura a un nitrógeno.⁸⁰ Sin embargo, recientemente se han aislado de plantas de las familias *Compositae*^{81,82} y *Labiatae*,⁸⁹ entre otras, algunos atisanos no alcaloidales

Así, como constituyente minoritario de *Viguiera insignis*,⁸⁴ una compuesta endémica de nuestro país, se aisló y caracterizó estructuralmente al *ent*-atis-13-en-3 β ,16 α -diol (88),⁸⁵ cuya representación conformacional se muestra en la fórmula 89.



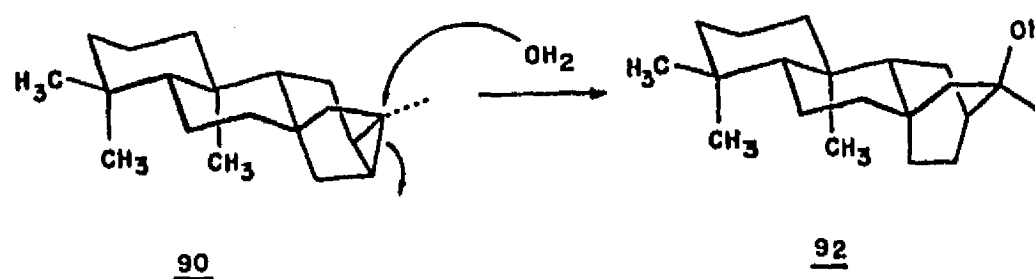
88



89

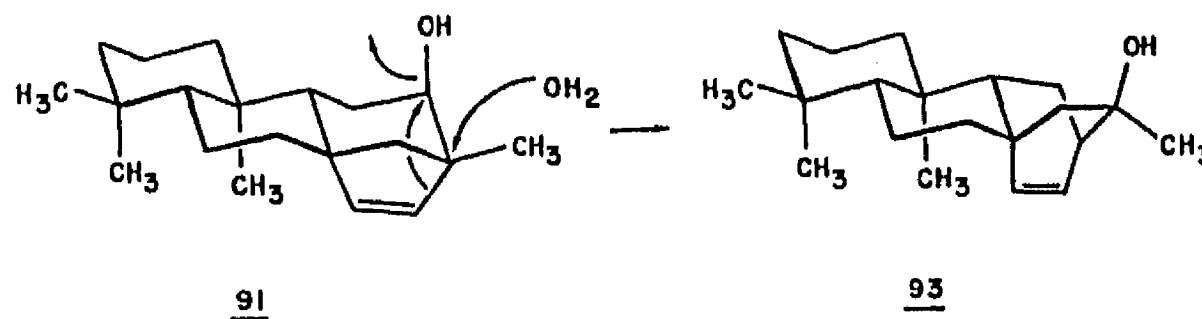
Es generalmente aceptado que los *ent*-atisanos pueden derivar de *ent*-traquilobanos (por ejemplo, 90), o bien, de *ent*-beyerenos (por ejemplo, 91).^{86,87} Para el primer caso, la apertura regioselectiva del ciclopropano, mediante la adición de

agua, generaría el alcohol terciario **92**, con el esqueleto de biciclo 2.2.2, como se muestra en el esquema 4.1.



Esquema 4.1.

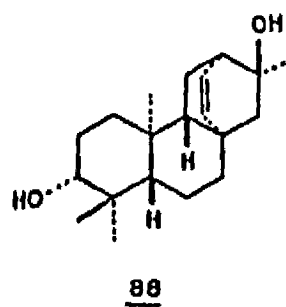
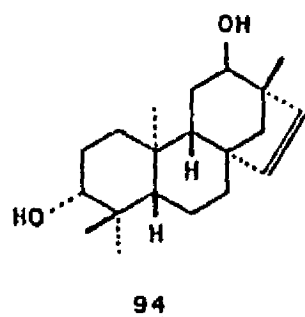
Por otro lado, la presencia de un nucleóforo en C(12) con orientación β , en el esqueleto de *ent*-beyereno **91**, proporciona el requerimiento estructural y estereoelectrónico apropiado para la migración nucleofílica 1,2 del radical vinílico para generar el esqueleto de *ent*-atisano **93**. Esquema 4.2.



Esquema 4.2

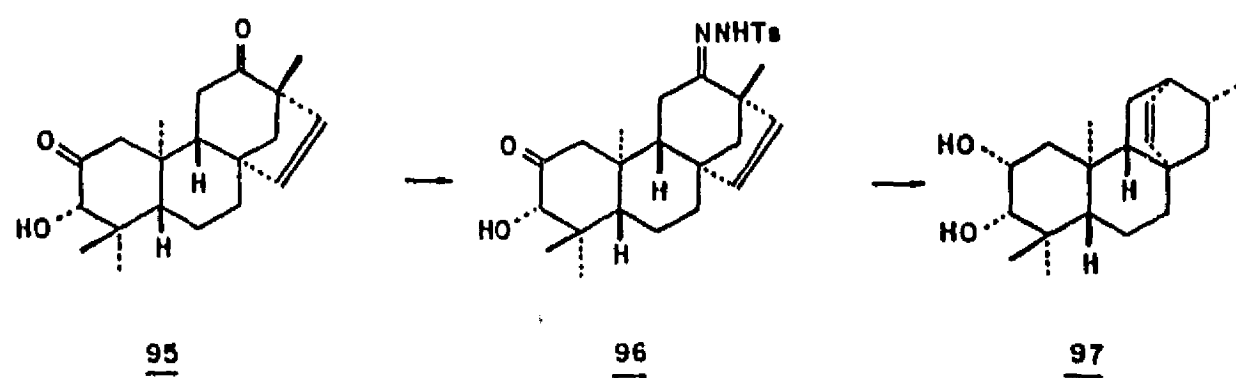
Precisamente de *Viguiera insignis*^{84,85} se aislaron el

ent-beyereno funcionalizado en C(12), *ent*-beyer-15-en-3 β ,12 α -diol (94) y el *ent*-atis-13-en-3 β ,16 α -diol (88).



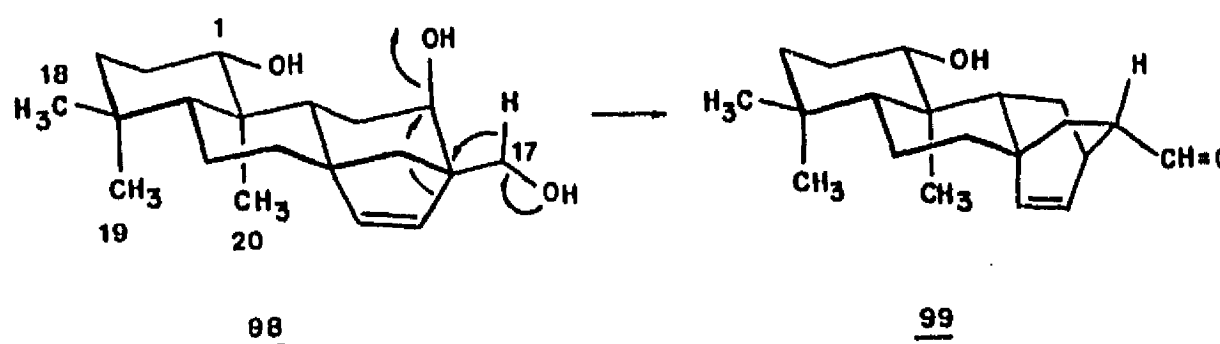
La propuesta biogénica se sustenta principalmente por la co-existencia de *ent*-beyerenos y *ent*-atisanos en las mismas fuentes naturales,^{6,86} por lo que se procedió a realizar la transformación de 94 (o de un derivado) al biciclo 2.2.2, de los anillos C/D del atisano,^{88,89} simulando químicamente, de esta manera, la biogénesis terminal propuesta de los *ent*-atisanos.

La transformación de un *ent*-beyer-15-eno a un *ent*-atis-13-eno, tiene pocos precedentes. Pegel⁸⁸ reporta que el tratamiento del α -cetol 95 con tosil hidrazina, genera la hidrazona 96, la cual por tratamiento con NaBH₄ en etanol - dioxano, produce el *ent*-16S-2 β ,3 β -dihidroxi-atis-13-eno 97, en 73% de rendimiento. Esquema 4.3. La transformación procede mediante la migración nucleofílica 1,2 del vinilo, con subsecuente eliminación del grupo en C(12). 97 no es un producto natural conocido.



Esquema 4.3.

Por otro lado, Rodríguez, Valverde y Ayer⁸⁹ informan de un procedimiento diferente para realizar la transformación, el cual consiste en tratar en medio ácido al jativatriol (98) para producir el aldehído atisanoide 99, formado por la migración intramolecular de un hidruro y eliminación de la función oxigenada en C(12), como se muestra en el esquema 4.4.

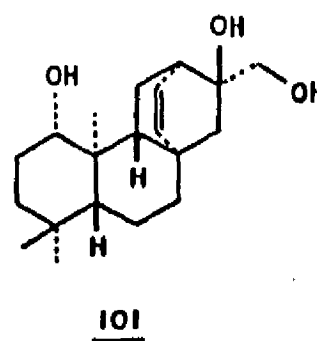
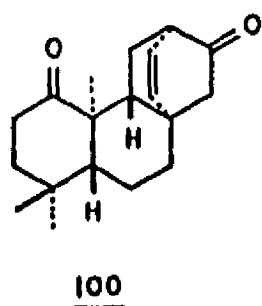


Esquema 4.4

99 no es un producto natural, sin embargo, mediante descarboxilación oxidante del aldehído y oxidación de Jones, se

obtiene la nor dicetona **100**, que a la vez se obtiene por oxidación de Jones del *ent*-atisano sideritol **101**, lográndose de esta manera, la correlación química entre ambos productos naturales.

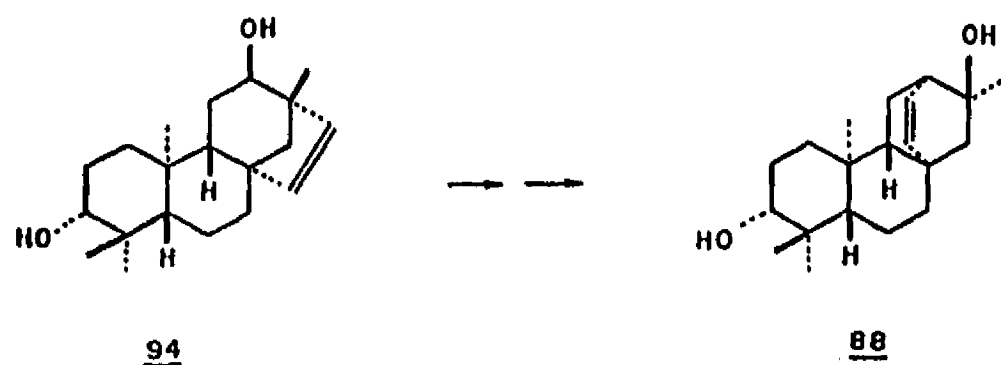
Tomando en consideración los antecedentes mencionados, y teniendo a disposición los sustratos adecuados, se procedió a la transformación modelada biogénicamente de un *ent*-beyereno a un *ent*-atisano, la cual se describe a continuación.



4.2. DISCUSION DE RESULTADOS

Las condiciones experimentales conocidas para realizar la transformación de un *ent*-beyereno a un *ent*-atisano son dos: las promovidas por un hidruro (condiciones reductivas)⁷⁴ y las condiciones ácidas.⁷⁵ Estas últimas son las que se acercan a la simulación química de la biogénesis de los *ent*-atisanos.

El hallazgo de la caracterización estructural del *ent*-atis-13-en-3 β ,16 α -diol **88** como constituyente minoritario de *Viguiera insignis*,⁸⁵ y la presencia en la misma fuente natural del *ent*-beyer-15-en-3 β ,12 α -diol **94**, motivó a establecer como objetivo la realización de la correlación química entre ambos sustratos, que se ilustra en el esquema 4.5.

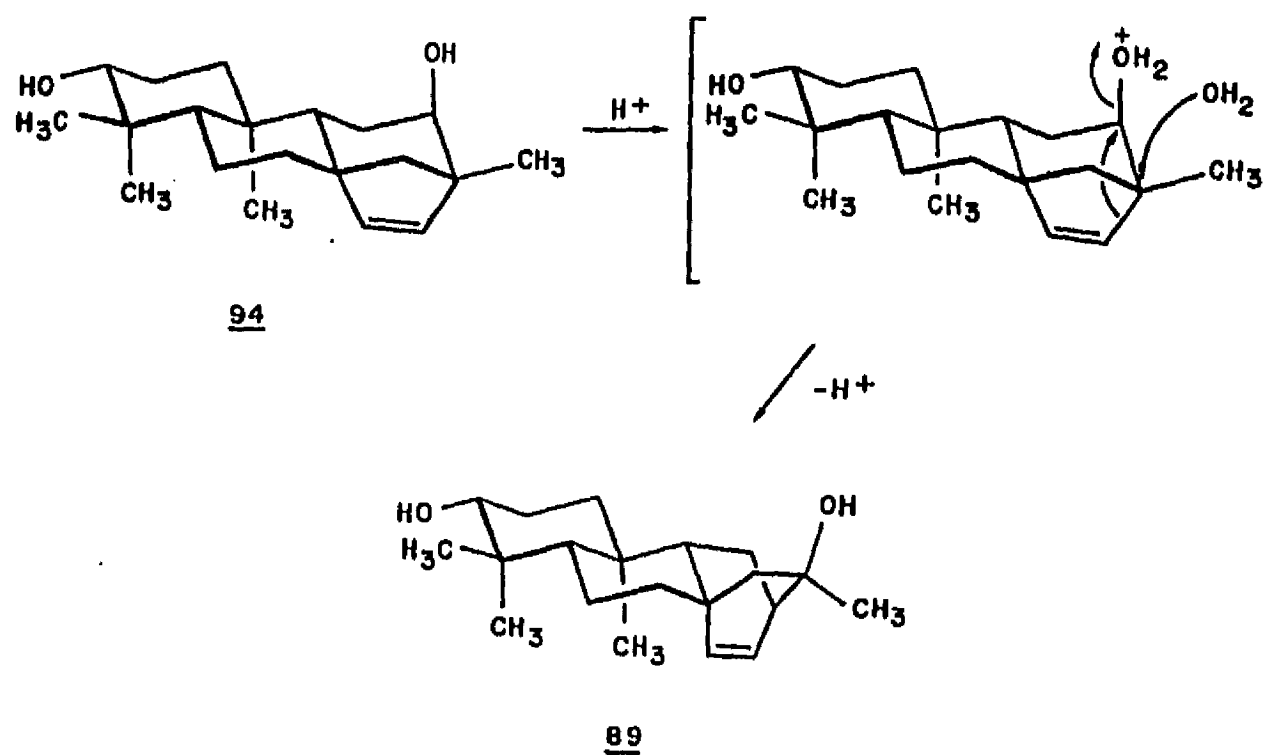


Esquema 4.5

El tratamiento de **94** en las condiciones en que el *ent*-atis-13-en-3 β ,16 α -diol **98** se transforma a un *ent*-atisano (HCl en MeOH ac.)⁸⁹ produce una mezcla compleja de productos, de donde se aísla e

identifica al *ent*-atis-13-en-3 β ,16 α -diol 88, en un 12% de rendimiento.

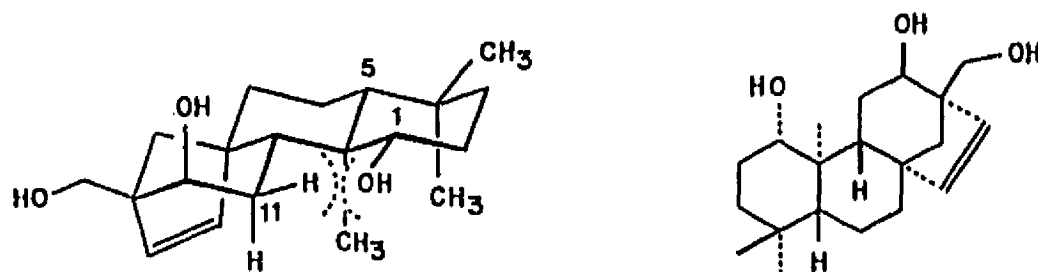
A pesar del bajo rendimiento, se logró la transformación directa entre ambas moléculas, precisamente mediante la ruta biogénica propuesta para este grupo de diterpenos, que se muestra en el esquema 4.6.



Esquema 4.6.

La diferencia en el rendimiento de esta transformación comparada a la realizada con el jativatriol 98, descrita anteriormente, y que procede con un 70% de rendimiento, puede explicarse por dos factores: la reacción en 98 es intramolecular, por lo que se favorece la reacción. Por otro lado, el hidroxilo en

C(1) de 98 es relativamente inerte, ya que la interacción *peri-* con el metileno en C(11), lo hacen menos reactivo; no así el hidroxilo en C(3) de 94, el cual se encuentra relativamente accesible y favorece la generación de otros productos. La interacción *peri-* del hidroxilo en C(1) y el metileno en C(11) se representa en la figura 4.1.



98

Figura 4.1.

Con la finalidad de obtener mejores rendimientos, o una mezcla de productos menos compleja en la reacción de 94, se visualizó que la reacción sobre el monoacetil derivado de 94 (102) con un agente oxidante, que transformara el hidroxilo en C(12) al ceto derivado, podría inhibir algunas reacciones secundarias. La disminución de la labilidad del hidroxilo en C(3), por la formación del éster, permite que sólo compitan dos reacciones: la transposición nucleofílica y la oxidación. Si se acepta que la formación del éster crómico axial es el paso inicial en ambas transformaciones, podría concebirse que el agua de complejación en

el metal atacara nucleofilicamente al C(13) y produjera la migración 1,2, como se ilustra en la figura 4.2, y se formara el bíciclo 2.2.2.

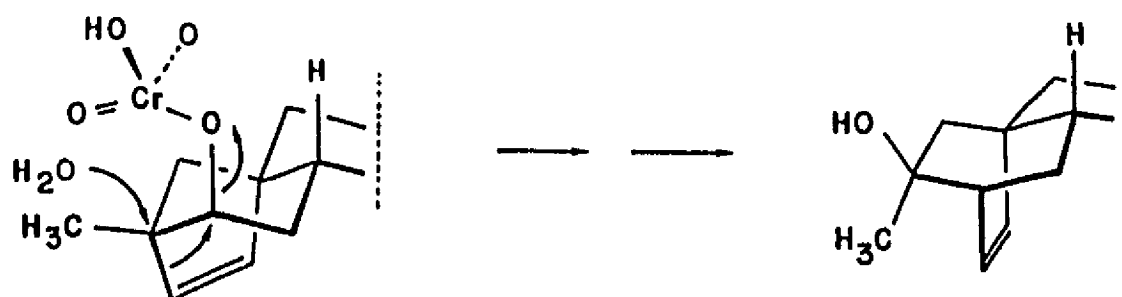


Figura 4.2.

Por otro lado, la sustracción, por el oxígeno del cromo del protón base del éster, produce la oxidación de C(12), como se muestra en la figura 4.3.

En efecto, ambas rutas proceden, ya que el tratamiento del monoéster 102 con reactivo de Jones produjo una mezcla menos compleja de productos de la cual se aisló el *ent*-beyer-3 β -acetoxi-12-oxo-15-eno 103 y el *ent*-atiseno 104, en 21 y 35% de rendimiento, respectivamente. 104 es idéntico en todos los aspectos al producto de acetilación del producto natural 88, por lo que se confirma la estructura del producto y se lleva a cabo la transformación propuesta.²⁰

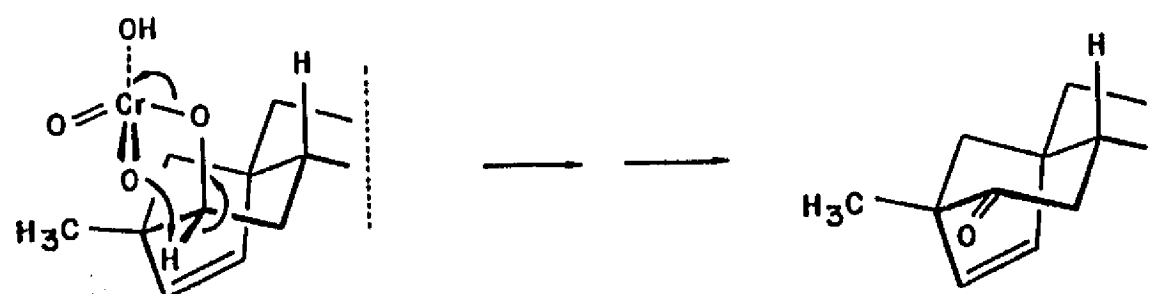
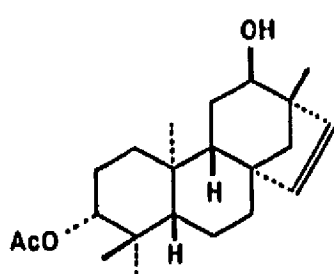
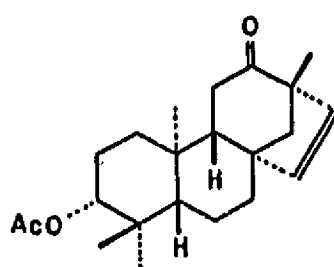


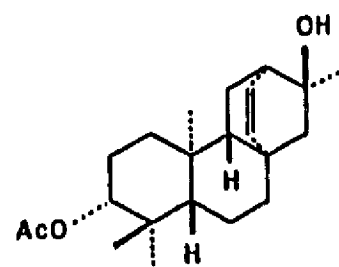
Figura 4.3.



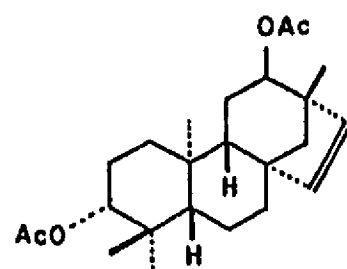
102



103



104



105

4.3. CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de la discusión anterior son las siguientes:

La existencia en la misma fuente natural del ent-atiseno 88, y el ent-beyereno 94 sugiere que ambas sustancias tienen una relación biogenética estrecha. Así, 94 posee los requerimientos estereoelectrónicos para su transformación a 88 mediante catálisis ácida.

La transformación se llevó a cabo directamente, aunque con rendimiento bajo.

Se obtuvieron mejores resultados desde el punto de vista preparativo al proteger, por un lado, el hidroxilo en C(3) de 94 y, por otro lado, al favorecer en la reacción la competencia entre la oxidación y la transposición.

4.4 PARTE EXPERIMENTAL

El *ent-beyer-15-en-3 β ,12 α -diol* (94) y el *ent-atis-13-en-3 β ,16 α -diol* (88), son productos naturales de *Viguiera insignis*.^{84,85} El primero es un producto mayoritario (aproximadamente 500 mg de producto por cada Kg de planta seca), y se aísla de las fracciones más polares del cromatograma. Pf 204-205 °C.

ir (nujol): 3360, 1460, 1412 cm^{-1} .

rmn^1H (CDCl_3 , 80 MHz): d 5.71 (1H, d, 5.7, H-15), 5.53 (1H, d, 5.7, H-16), 3.65 (1H, m, $w_{1/2} = 7$, H-12), 3.18 (1H, dd, 10, 5.4, H-3), 1.05 (3H, s, H-17), 0.99 (3H, s, H-18), 0.79 (3H, s, H-19), 0.69 (3H, s, H-20).

emle (70 eV), m/e (%): 304 (M^+ , 4), 286 (2), 110 (25), (19 (35), 107 (100), 105 (65), 93 (69), 91 (75), 81 (55), 43 (62).

El *ent-atis-13-en-3 β ,16 α -diol* (88), es un producto minoritario (se obtienen aproximadamente 75 mg de producto por cada Kg de planta seca). Pf 192-193 °C.

ir (CHCl_3): 3600, 3015, 2925, 2860, 2840, 1460, 1440, 1365, 1090, 1021, 1010, 860.

rmn^1H (80 MHz, CDCl_3): δ 6.06 (1H, dd, 7,8, H-13), 5.77, (1H, d, 8, H-14), 3.20 (1H, dd, 10, 5.4, H-3), 2.25 (1H, m, $w_{1/2} = 12$, H-12), 1.33 (3H, s,

H-17), 1.00 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, s, H-19), 0.60 (3H, s, H-20).

emle (70 eV), m/e (%): 304 (M⁺, 2), 245 (20), 246 (100), 228 (21), 213 (20), 137 (27), 136 (26), 135 (98), 124 (16), 123 (20), 91 (58), 81 (15), 79 (13), 77 (11).

Transformación de 94 a 80.

A una solución de ent-beyer-15-eno-3 β 12 α -diol (94, 80 mg) en metanol absoluto (5 ml) enfriada a 0°C, se le adicionaron 0.11 ml de HCl conc. La solución se mantuvo con agitación a 0 -5°C durante tres horas y se neutralizó con solución saturada de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua, y se secó con Na₂SO₄. La cromatoplaaca analítica del residuo orgánico obtenido (69 mg) mostró la presencia de una mezcla compleja de productos de R_f similar a 94, que se tomó como referencia. La cromatografía en columna de este residuo, empacada con 5 g de sílica gel y eluida con una mezcla de CHCl₃ - acetona (20:1), permitió la obtención de 9.6 mg de 96, idéntico en todos los aspectos al producto natural.⁸⁵

Acetilación de 94.

213 mg de ent-beyer-15-en-3 α ,12 β -diol (94) se disuelven en 2 ml de piridina y a esta solución se le adicionan 2 ml de

anhídrido acético, manteniendo la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La ejecución del procedimiento habitual permite la obtención de 197 mg de una mezcla binaria la cual se resuelve en sus componentes mediante una cromatoplaaca preparativa eluida con hexano - acetato de etilo 4:1. El diacetil derivado 105 se obtiene como producto mayoritario, 89.1 mg, pf 125 - 127°C.

ir (CHCl₃): 1731, 1370, 1250 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃): δ 5.79 (1H, d, 5.7, H-15), 5.55 (1H, d, 5.7, H-16), 4.83 (1H, m, W_{1/2} = 7, H-12), 4.48 (1H, dd, 10, 5.4, H-3), 0.95 (3H, s, H-17), 0.86 (6H, s, H-18 y H-19), 0.71 (3H, s, H-20).

El monoacetil derivado 102 se obtiene como producto minoritario, 57.5 mg, pf 137-139 °C.

ir (CHCl₃): 3600, 1730, 1350, 1250 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃, espectro 4.1) δ 5.72 (1H, d, 5.7, (H-15), 5.54 (1H, d, 5.7, H-16), 4.48 (1H, dd, 10, 5.4, H-3), 3.65 (1H, m, W_{1/2} = 7, H-12), 1.05 (3H, s, H-17), 0.86 (6H, s, H-18 y H-19), 0.71 (3H, s, H-20).

emie (70 eV) m/e (%): 346 (M⁺, 1), 330 (5), 316 (<1), 270 (20), 255 (12), 107 (25), 105 (26), 93 (35), 81 (25), 43 (100).

Transformación de 102 a 103 y 104.

A una solución de 135 mg de 102 en 50 ml de acetona, mantenida a 0°C, se le adicionaron 0.3 ml de reactivo de Jones. Después de 15 min, la mezcla de reacción se filtra, se le adiciona solución saturada de Na₂CO₃ a neutralidad y se concentra a presión reducida. La materia orgánica se extrae exhaustivamente con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, obteniéndose 96.4 mg de una mezcla binaria. Esta mezcla se separó en sus componentes mediante una cromatografía en columna empacada con 5 g de sílica gel utilizando hexano - acetato de etilo 20:1 como eluyente constante. El componente de mayor movilidad en la cromatografía es el *ent*-beyer-3β-acetoxi,12-oxo-15-eno (103), obteniéndose 19.1 mg (21% de rendimiento). Pf 188-109 °C.

Ir (CHCl₃): 3000, 2980, 2940, 2860, 1729, 1705, 1450, 1390, 1380, 1255, 1090, 1030, 980 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃, espectro 4.2): δ 6.02 (1H, d, 5.7, H-16), 5.55 (1H, d, 5.7, H-15), 4.45 (1H, dd, 10, 5.4), 2.04 (3H, s, CH₃CO), 1.09 (3H, s, H-17), 0.87 (6H, s, H-18 y H-19), 0.77 (3H, s, H-20).

emle (70 eV), m/e (%): 344 (M⁺, 63), 316 (24), 241 (20), 159 (5), 81 (20), 79 (28), 76 (39), 43 (100), 41 (14).

El componente de menor movilidad es el

ent-atis-3 β -acetoxi-16 α -hidroxi-13-eno (104), del cual se obtienen 32.8 mg (35 % de rendimiento). Las constantes físicas y espectroscópicas de este producto son idénticas a las del producto de acetilación de 88, las cuales se enlistan abajo.

Acetilación del ent-atis-13-en-3 β ,16 α -diol (88).

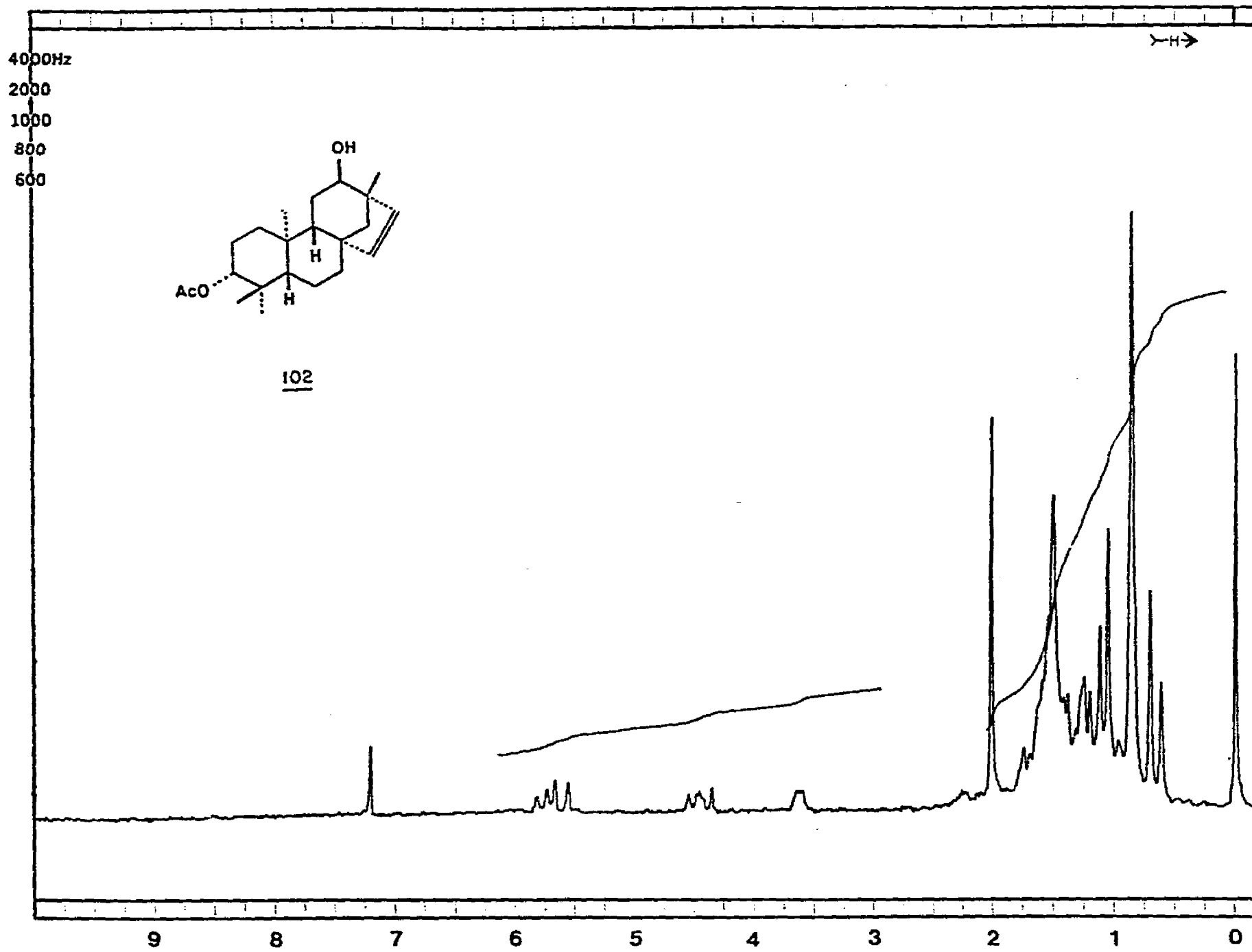
40 mg de 88 fueron disueltos en 0.5 ml de piridina y a esta solución se le adicionaron 0.5 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente por 72 horas. Al cabo de este tiempo y mediante la ejecución del procedimiento habitual, se obtuvieron 34 mg del ent-atis-3 β -acetoxi,16 α -hidroxi-13-eno (104). Pf: 123 - 124 °C.

ir (CHCl₃): 3600, 3000, 2942, 2922, 2860, 1725, 1450, 1395, 1372, 1250, 1120, 1100, 1030, 975 cm⁻¹.

rmn ¹H (80 MHz, CDCl₃, espectro 4.2): δ 6.06 (1H, dd, 7, 8, H-13), 5.77 (1H, d, 8, H-14), 4.45 (1H, dd, 10, 5.4, H-3), 2.25 (1H, m, W_{1/2} = 12, H-12), 2.03 (3H, s, CH₃CO), 1.12 (3H, s, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.84 (3H, s, H-19), 0.62 (3H, s, H-20).

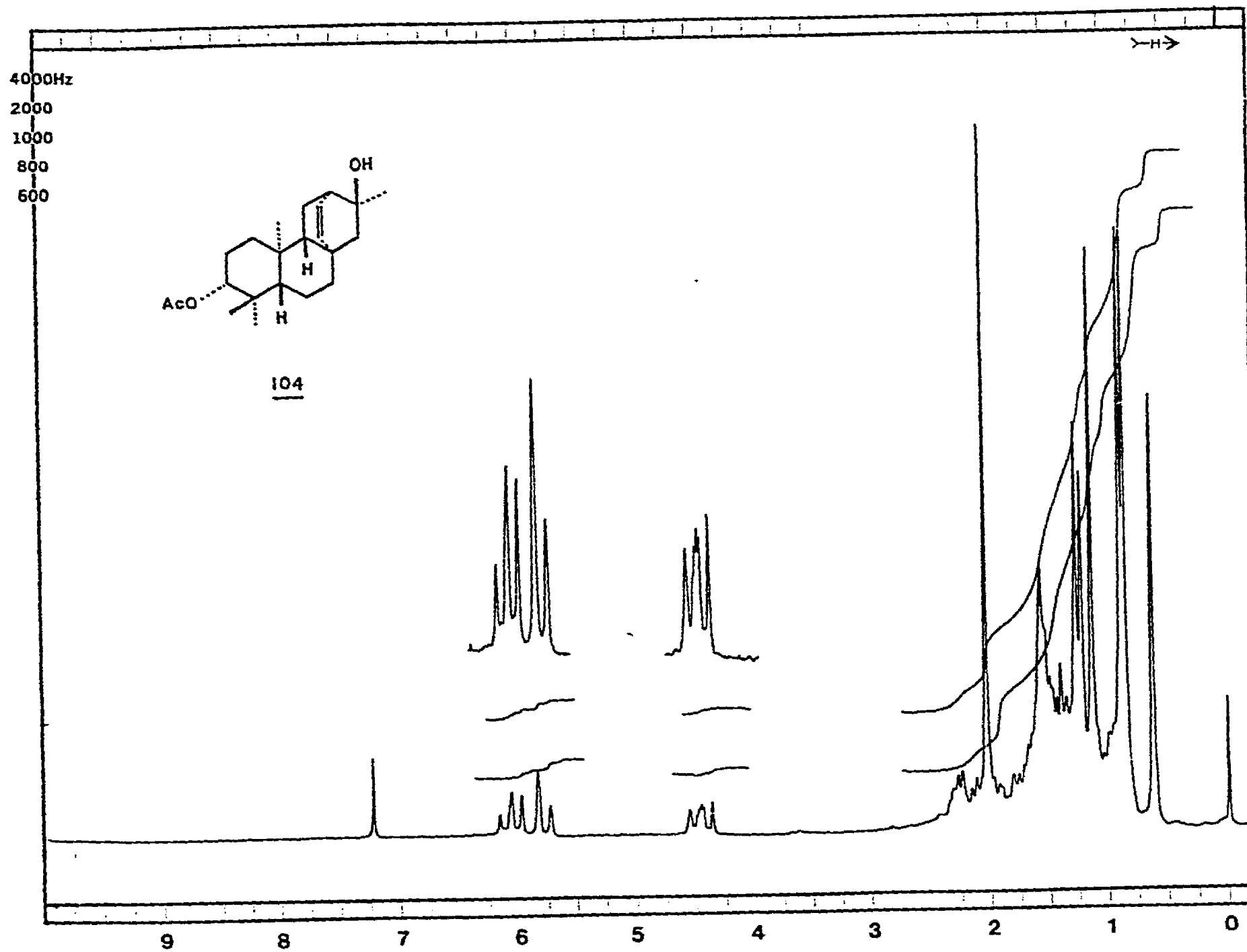
emle (70 eV), m/e (%): 346 (M⁺, <1), 328 (1), 288 (100), 228 (24), 137 (50), 135 (99), 124 (33), 123 (35), 92 (31), 91 (75), 81 (22), 79 (19), 43 (66), 41 (12).

103



Espectro 4.1. rmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de *ent*-3 β -acetoxi,12 α -hidroxi-beyer-15-eno. 102

104



Espectro 4.2. nmn^1H (80 MHz, CDCl_3) de *ent*-atis-3 β -acetoxi-16 α -hidroxi-13-eno 104

BIBLIOGRAFIA

1. Los términos biosíntesis y biogénesis se refieren a la formación de las sustancias naturales, pero no son sinónimos. El término biosíntesis se refiere a los procesos enzimáticos y a la adquisición de datos experimentales que establecen una ruta. El término biogénesis se refiere a los aspectos especulativos o hipotéticos que se basan en ciertos hechos comprobados. La biogénesis entonces, se encuentra subordinada a los resultados de las investigaciones biosintéticas. Véanse p. ej. las referencias 15 y 71.

2. (a) Ruzicka, L.: The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds. *Experientia* 9, 357 (1953).
(b) Ruzicka, L.: Perspektiven der Biogenese und der Chemie der Terpene. *Pure and Appl. Chem.* 6, 493 (1963).

3. Barton, D. H. R., Bockmann, O. C., and de Mayo, P.: Sesquiterpenoids. Part XII. Further Investigations on the Chemistry of Pyrethrosin. *J. Chem. Soc.* 2263 (1960).

4. Hendrickson, J. B.: Stereochemical Implications in the Sesquiterpene Biogenesis. *Tetrahedron* 7, 82 (1959).

5. Parker, W., Roberts, J. S., and Ramage, R.: Sesquiterpene Biogenesis. *Quart. Rev.* 21, 331 (1967).

6. Hanson, J. R.: Terpenoid Biosynthesis. In: Comprehensive Organic Chemistry. Ch. 29. Academic Press. D. H. R. Barton, Editor.
7. Geissman, T. A.: The Biogenesis of Sesquiterpene Lactones in *Compositae*. In: *Rec. Adv. Phytochem.* 6, 65 (1973).
8. (a) Herz, W.: Sesquiterpene Lactones Biogenesis. In: *Pharmacognosy and Phytochemistry*. H. Wagner and L. Horhammer Eds., Springer-Verlag, West Berlin and Heidelberg. p. 64 (1971).
(b) Herz, W.: *Isr. J. Chem.* 16, 32 (1977).
9. Fischer, N. H., Olivier, E. J., and Fischer, H. D.: The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 38, 77 (1979).
10. (a) Goodwin, T. W. (Editor): Natural Substances Formed Biologically from Mevalonic Acid. *Biochemical Symposia*. No. 29. Academic Press (1970).
(b) McMillan, J.: Recent Aspects on The Chemistry and Biosynthesis of the Gibberellins. In: *Rec. Adv. Phytochem.* 7, 1 (1974).
11. Johnson, W. S.: Non-Enzymic Biogenetic-Like Olefinic

Cyclizations. *Acc. Chem. Res.* **1**, 1 (1968).

12. (a) van Tamelen, E. E.: *Bioorganic Chemistry: Sterols and Acyclic Terpene terminal Epoxides*. *Acc. Chem. Res.* **1**, 111 (1968).
- (b) van Tamelen, E. E.: *Bioorganic Chemistry: Total Synthesis of Tetra- and Penta-Cyclic Triterpenoids*. *Acc. Chem. Res.* **8**, 152 (1975).
- (c) van Tamelen, E. E.: *The Role of Organic Synthesis in Bioorganic Chemistry*. *Pure and Appl. Chem.* **53**, 1259 (1981).

13. Nishizawa, M., Takenada, H., and Hayashi, Y.: *Chemical Simulation of Polycyclic Diterpenoid Biosynthesis Using Mercury (II) Triflate / N,N-Dimethyl Aniline Complex: Mechanistic Aspects of a Biomimetic Olefin Cyclization*. *J. Org. Chem.* **51**, 806 (1986).

14. Nishizawa, M., Tamada, H., and Hayashi, Y.: *Cyclization Control of an Ambliofuran Analogue: Effective Total Synthesis of Baiyunol*. *J. Org. Chem.* **52**, 4878 (1987).

15. Entre algunas revisiones sobre transformaciones modeladas biogénicamente, se encuentran las siguientes:
 - (a) Coates, R. M.: *Biogenetic Type Rearrangements of Terpenes*. In: *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **36**, 73 (1977).
 - (b) Goldsmith, D.: *Biogenetic-Type Synthesis of Terpenoid*

Systems. In: *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 29, 363 (1971).

(c) Money, T.: Biogenetic-Type Synthesis of Terpenoid Systems. In: *Prog. Org. Chem.* 8, 29 (1973).

16. Recientemente se han realizado simulaciones químicas de la bigénesis utilizando soportes sólidos, tales como alúmina, sílice y tonsil, entre otros, que proporcionan funcionalidades complementarias al sustrato, induciendo interacciones favorables, y por otro lado, orientan a las moléculas en la dirección adecuada para la transformación, reduciendo así la energía de activación del proceso.

Véase por ej: Ortega, A. and Maldonado, E., *Heterocycles* en prensa, (1989). También se han observado efectos notables en la velocidad de ciertas reacciones. Véase por ej: Veselovsky, V. V., Gybin, A. S., Lozanova, A. V., Moiseenkov, A. M, Smit, W. A., and Caple, R.: Dramatic Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Adsorption on Chromatography Adsorbents. *Tetrahedron Lett.* 175 (1988).

17. Samek, Z., Holub, M., Bloszyk, E., und Drozd, B.: Über die Struktur von Schkuhriolide, Einem Neuen Lacton aus *Schkuhria schkuhrioides*. *Z. Chem.* 19, 449 (1979).

18. Romo de Vivar, A., Pérez, A., León, G., and Delgado, G.: 11,13-Dehydroeriolin, Schkuhrioldin and Schkuhriolid, Germacranolides from *Schkuhria* Species. *Phytochemistry* 21,

2905 (1982).

19. Delgado, G., Hernández, H., and Romo de Vivar, A.: Structure of Elemanschkuhriolide. Melampolides as Possible Biogenetic Precursors of $C_{14}\alpha, H_5\beta$ -Elemanolides. *J. Org. Chem.* **49**, 2994 (1984).
20. La nomenclatura conformacional de germacranólidas que usa los sub- y supra- índices en la letra D, ha sido propuesta hace algunos años por el Prof. Samek: Samek, Z. and Harmatha, J.: Use of Structural Changes for Stereochemical Assignments of Natural Lactones on the Basis of Allylic and Vicinal Couplings of Bridgehead Protons. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **43**, 2779 (1978). Esta notación describe la orientación espacial de los sustituyentes en los dobles enlaces C(1)-C(10) y C(4)-C(5), los cuales se numeran de acuerdo a las convenciones aceptadas. Los sustituyentes con orientación β se describen con supra índices, y los que poseen orientación α , se indican con sub- índices de la letra D. Se toma como referencia al plano definido por el macrociclo. Es claro que esta nomenclatura también define la configuración del doble enlace. Con la inclusión de una segunda letra D, se describen las configuraciones extremas del ciclodecadieno. En la figura 1 se ilustra esta notación para el caso de *trans,trans*-germacra-1(10),4(5)-dienos.

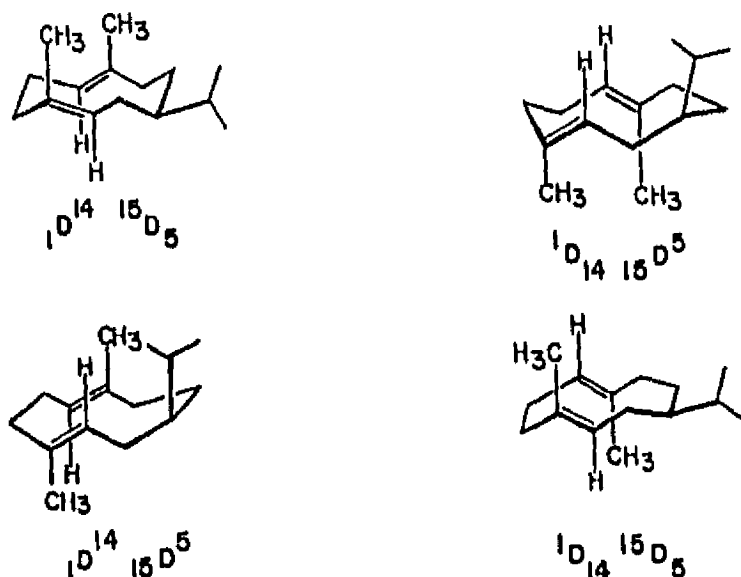


Figura 1.

21. (a) Fischer, N. H. and Mabry, T. J.: Structure of Tamallipin B, A New Germacranolide, And the Thermal Conversion of a *trans*-1,2-Divinyl cyclohexane Derivative into a Cyclodeca-1,5-diene System. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1235 (1967).
22. Jain, T. C., Banks, C. M., and McCloskey, J. E.: Dehydrosaussurea Lactone from Costunolide and Reversibility in the Germacranolide - Cope Reaction. *Tetrahedron Lett.* 841 (1970).
23. Renold, W., Yoshioka, H., and Mabry, T. J.: Chihuahuin, A New Germacranolide from *Ambrosia confertiflora*. *J. Org. Chem.* 35, 4264 (1970).

24. Existen varios informes en la literatura sobre transposiciones de Cope en lactonas sesquiterpénicas.
- (a) González, A. G., Bermejo, J., Toledo, F., and Daza, L. R.: Sesquiterpene Lactones from *Centaurea arbutiflora*. *Phytochemistry* **20**, 1895 (1981).
- (b) Tada, H., Fujloka, R., and Takayama, Y.: 15-Acetoxy-Costunolide from *Magnolia sieboldi*. *Phytochemistry* **21**, 458 (1982).
25. Takeda, K.: Stereospecific Cope Rearrangement of Germacrane-Type Sesquiterpenes. *Tetrahedron* **30**, 1525 (1974).
26. Terada, Y. and Yamamura, S.: An Application of Molecular Mechanics Calculations on Thermal Reactions of Ten Membered Ring Sesquiterpenes. *Bull. Chem. Soc.* **55**, 2495 (1982).
27. Tori, K., Horibe, I., Kuriyama, K., Tada, and Takeda, K.: Conformational Isomers of Laurenbiolide, A New Ten Membered Ring Sesquiterpene Lactone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1393 (1971).
28. Tori, K., Horibe, I., Tamura, Y., Kuriyama, K., Tada, H., and Takeda, K.: Reinvestigation of the Conformation of Laurenbiolide, A Ten Membered Ring Sesquiterpene Lactone, by Variable Temperature Carbon-13 NMR Spectroscopy. Evidence for

the Presence of Four Conformational Isomers in Solution. *Tetrahedron Lett.* 387 (1976).

29. (a) Brecknell, D. J. and Carman, R. M.: Callitrin, Callitrisin, Dihydrocallitrisin, Columellarin and Dihydrocolumellarin, New sesquiterpene lactones from the Heartwood of *Callitris columellaris*. *Tetrahedron Lett.* 73 (1978).
- (b) Brecknell, D. J. and Carman, R. M.: The Interconversion of Two Elemadienolides Through Two Consecutive Cope Rearrangements. *Aust. J. Chem.* 32, 2097 (1979).
30. El nombre de epicalitrina (12) para el estereoisómero de la calitrina (11), no es apropiado, ya que el prefijo *epi-* sugiere una relación epimérica entre ambas sustancias, y 11 y 12 difieren en dos centros quirales, C(10) y C(5). Sin embargo, tomando en consideración el carácter trivial de los nombres de estas sustancias, su uso es aceptable.
31. Takeda, K., Horibe, I., and Minato, H.: Cope Rearrangement of Some Germacrane-Type Furan sesquiterpenes. *J. Chem. Soc. (C)*, 1142 (1970).
32. Rychlewska, U.: Crystal and Molecular Structure of Schkuhriolid Monohydrate, A *cis*, *trans*-Germacra-1(10)-Dien-*cis*-8,12-olide. *J. Chem. Soc., Perkin*

Trans. II, 1641 (1982).

33. Takeda, K., Horibe, I., and Minato, Cope Rearrangement of Some Germacrane-Type Furan sesquiterpenes. Part III. Rearrangement of *cis*, *trans*-Cyclodeca-1,5-diene Derivatives. *J. Chem. Soc. (C)*, 2704 (1970).
34. Takeda, K. and Horibe, I.: Cope Rearrangement of Some Germacrane - Type Furan Sesquiterpenes. Part V. Preparation and Thermal Rearrangement of Some *cis*,*trans* Germacranolides. *J. Chem. Soc., Perkin I*, 870 (1975).
35. (a) Samek, Z., The Determination of the Stereochemistry of Five-Membered α,β -Unsaturated Lactones with an Exomethylene Double Bond Based on the Allylic Long Range Couplings of the Exomethylene Protons. *Tetrahedron Lett.* 671 (1970).
- (b) Yoshioka, H., Mabry, T. J., Irwin, M. A., Geissman, T. A., and Samek, Z.: The geminal Coupling and Paramagnetic Shift of Exomethylene protons in the α,β -Unsaturated- γ -Lactone Group of Sesquiterpene Lactones Containing C-8 α Hydroxyl Groups. *Tetrahedron* 27, 3317 (1971).
- (c) Samek, Z.: On The Validity of the *cis/trans* Lactone Rule for Allylic Coupling Constants of the α -Exomethylene Protons in Natural Sesquiterpenic α -Exomethylene- γ -Lactones. *Coll. Czech. Chem. Commun.* 43, 3210 (1978).

36. La formación de 11,13-dihidroderivados de melampólidas en condiciones de equilibración, produce sustancias H-11 β . Complementariamente, la reducción catalítica en condiciones cinéticas, produce H-11 α derivados. Véase por ejemplo: Herz, W. and Bhat, S. V.: Maculatin, An Isomer of Uvedalin Epoxide, from *Polymnia maculata*. *Phytochemistry* 12, 1737 (1973),
37. Se han deducido generalizaciones similares para otros grupos de lactonas sesquiterpénicas: Yoshioka, H., Renold, W., Mabry, T. J.: The Structure of Salonitenolide and Preferential C-8 Relactonization of Germacranolides Containing C-6 and C-8 Lactonizable α -Oxygen Groups. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 148 (1970).
38. (a) Kupchan, S. M., Maruyama, M., Hemingway, R. J., Hemingway, J. C., Shibuya, S. and Fujita, T.: Structural Elucidation of Novel Tumor-Inhibitory Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium cuneifolium*. *J. Org. Chem.* 38, 2189 (1973).
(b) Fischer, N. H., Wiley, R. A., Lin, H. N., Karimian, K., and Pollitz, S. M.: New Melampolide Sesquiterpene Lactones from *Melampodium leucanthum*. *Phytochemistry* 14, 2241 (1975).
- Otras transposiciones alílicas se han reportado:
- (a) Iriarte, J., Schoolery, J. N., and Djerassi, C.: Steroids. CXCI. Some Reactions of a 6-Methyl- Δ^5 -3 β -Hydroxy-Steroid System. *J. Org. Chem.* 27, 1139 (1962).
(b) Glotter, E., Greenfield, S. and Lavie, D.: Studies on

Epoxides. Part III. Epoxidation of Allylic Alcohols with Chromium Trioxide. *J. Chem. Soc. (C)*, 1646 (1968).

39. Las reducciones con NaBH_4 de γ -lactonas sesquiterpénicas α,β -insaturadas, generalmente saturan al metileno exocíclico. Por lo tanto, en la reducción del aldehído 21, puede considerarse en competencia al aldehído (reducción 1,2) y a la enona de la lactona (reducción 1,4). Se favorece la reducción 1,2 en presencia de lantánidos, tales como CeCl_3 .

(a) Bottin, J., Eisenstein, O., Minot, C., and Anh, N. T.: Reduction 1,2 Ou 1,4 de Carbonyles Conjugues par Les Hidrures.

Une Tentative D'Explication. *Tetrahedron Lett.* 3015 (1972).

(b) Greene, A. E.: Synthesis of (+)-Pachydictol A. *Tetrahedron Lett.* 851 (1978).

(c) Luche, J. L., Rodríguez-Hahn, L., and Crabbé, P.: Reduction of Natural Enones in the Presence of Cerium Trichloride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 601 (1978).

40. Se han reportado algunas hidrogenólisis de funciones oxigenadas alílicas de lactonas sesquiterpénicas. Véase *inter alia*: Delgado, G., Romo de Vivar, A., and Herz, W.: Sesquiterpene Lactones from *Viguiera* species. *Phytochemistry* 21, 1305 (1982).

41. Con el objeto de evaluar esta posibilidad, se realizaron algunos ensayos experimentales para isomerizar el doble

enlace C(1)-C(10) de 1. Ensayos preliminares de fotólisis de 1, permitieron la obtención de una mezcla compleja de productos de la cual se identificó 2, por comparación directa con una muestra auténtica, en aproximadamente 4% de rendimiento, los otros componentes de la mezcla están actualmente en proceso de caracterización y requieren argumentación adicional para su discusión. Por otro lado, al intentar isomerizar el doble enlace C(1)-C(10) de 1 por catálisis ácida (HClO₄, acetona), no se obtiene la transformación deseada, sino que se obtienen productos de isomerización posicional del doble enlace C(4)-C(5) a C(5)-C(6) y transposiciones subsecuentes. Esta transformación ha sido estudiada en detalle y argumentada minuciosamente:

Guzmán, S., Transformaciones de la Eschkuhriólida Catalizadas por Acido. Tesis de Maestría. Facultad de Química de la UNAM. 1989.

44. Delgado, G., Guzmán, S., and Romo de Vivar, A.: Schkuhridin A and Schkuhridin B, C-14 β ,H-5 α -Elemnanolides from *Schkuhria schkuhrioides*. *Phytochemistry* 26, 755 (1987).
45. Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E., Bratoeff, E. and Jiménez, L.: The Germacranolides of *Vigüera buddleiaeformis*. Structures of Budlein A and B. *Phytochemistry* 15, 525 (1976).
46. Delgado, G., Alvarez, L., and Romo de Vivar, A.:

- 15-Hydroxy-Acetyl-Erioflorin and Other Constituents from *Viguiera linearis*. *Phytochemistry* 24, 2736 (1985).
47. Alvarez, L., Mata, R., Delgado, G., and Romo de Vivar, A.: Sesquiterpene Lactones from *Viguiera hypargyrea*. *Phytochemistry* 24, 2973 (1985).
48. Romo de Vivar, A. y Delgado, G.: Los Metabolitos Secundarios de *Viguiera* (Compositae, Heliantheae). Quimica e Implicaciones Quimiotaxonómicas. *Bol. Soc. Chil. Quím.* 30, 79 (1985).
49. Herz, W. and Kalyaranaman, P. S.: Acanthospermal A and Acanthospermal B. Two Melampolides from *Acanthospermum* Species. *J. Org. Chem.* 40, 3486 (1975).
50. Delgado, G., Alvarez, L., Soriano-García, M., Toscano, R. A., Mata, R., and Pereda-Miranda, R.: Stereochemistry of the Ester Side Chain of the Germacranolides of *Viguiera hypargyrea*. *J. Nat. Prod.* 50, 273 (1987).
51. El acrónimo AAC₂ significa ruptura o formación bimolecular de acilo, catalizada por ácido. Esta descripción corresponde a uno de los ocho mecanismos postulados de hidrólisis y formación de ésteres: Ingold, C. K.: *Structure and Mechanisms in Organic Chemistry*. 2nd. Ed., p. 1129, Cornell University

Press, N. Y., 1969. Véase también: March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd. Ed., pp 335, Wiley Interscience, 1985.

52. Guerrero, G., Roche, P., Rosas, N., Taboada, J., González, M., and Téllez, J.: Algunos Derivados de la Budleína B y su Actividad Citotóxica en dos Líneas celulares de la Substancia A. *Rev. Latinoam. Quim.* 10, 145 (1979),
53. Delgado, G., Alvarez, L., and Romo de Vivar, A.: 15-Oxo-Zoapatlina, A Diterpene Lactone from *Viguiera maculata*. *Phytochemistry* 23, 2674 (1984).
54. Caballero, Y. and Walls, F.: Productos Naturales del Zoapatle. *Bol. Inst. Quim. Univ. Nac. Auton. Mex.* 22, 79 (1970).
55. Hanson, J. R.: New Metabolites of *Gibberella fujikuroi*. VI. Studies with (-)-Kaurene. *J. Chem. Soc.* 5061 (1963).
56. Hanson, J. R.: The Chemistry of Tetracyclic Diterpenoids. VI. The Stereochemistry of Some Reactions of (-)-Kaurene. *Tetrahedron* 23, 801 (1967).
57. Herz, W., Govindan, S. V., and Blount, J. F.: Tetracyclic Analogues of the Rosane Lactones from *Eupatorium album*. *J. Org. Chem.* 44, 2999 (1979).

58. Hanson, J. R.: The Biosynthesis of The Diterpenes. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 29, 395 (1971).
59. Dockerill, B. and Hanson, J. R.: Studies in Terpenoid Biosynthesis. Part 19. Formation of Pimara-8(9),15-diene by *Tricothecium roseum*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 324 (1977).
60. Plozzi, F., Passannanti, S., Marino, M. L., and Sprio, V.: Structure of Grandiflorenic Acid. *Can. J. Chem.* 50, 109 (1972).
61. Bohlmann, F. und Le Van, N.: Neuen Kaurensäure Derivative aus *Wedelia* arten. *Phytochemistry* 16, 579 (1977).
62. Bohlmann, F., Knoll, K. H., Robinson, H. und King, R. M.: Neue Eudesmanolide aus *Steiractinia mollis*. *Phytochemistry* 19, 971 (1980).
63. Bohlmann, F., Adler, A., Schuster, A., Gupta, R. K., King, R. M., and Robinson, H.: Diterpenes from *Mikania* species. *Phytochemistry* 20, 1899 (1981).
64. Cuevas, L. A., García Jiménez, F., y Romo de Vivar, A.: Estructura de la Estenolobina. *Rev. latinoam. Quim.* 3, 22

(1972).

65. El establecimiento de la secuencia estereoquímica del filocladeno y del kaureno, se llevó a cabo de manera casi paralela: Briggs, L. H., Cambie, R. C., and Rutledge, P. S.: Diterpenes. Part VIII. Reactions of Epoxides in the (-)-Kaurene and Phyllocladene Series, and a Direct Correlation of the Diterpenes. *J. Chem. Soc.* 5374 (1963), y referencias ahí citadas.
66. Nakano, T., Spinelli, A. C., Martin, A., Usubillaga, A., McPhail, A. T., and Onan, K. D.: Backbone Rearrangement of Methyl (-)-Kaur-9(11)-en-19-oate and Its Epoxide: Structures of Two Diterpenes of a New Skeletal Type. *Tetrahedron Lett.* 3627 (1982).
67. Nakano, T., Spinelli, A. C., Martin, A., Usubillaga, A., McPhail, A. T., and Onan, K. D.: Studies on Rearrangements in Derivatives of Grandiflorenic Acid. Part I. Reaction of the Epoxides of Methyl(-)-Kaur-9(11)-en-19-oate and (-)-Kaur-9(11)-en-19-oic Acid with Boron Trifluoride Diethyl Ether Either in the Absence or in the Presence of *N*-Nitroso Methyl Urea. Formation of Two Diterpenes of a New Skeletal Type. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1693 (1985).
68. Nakano, T., Martin, A., and Usubillaga, A.: Studies on

Rearrangements in Derivatives of Grandiflorenic Acid. Part 2.
Synthesis of
Methyl-(-)-20-Norkaur-9 α -Methyl-5(10),16-Dien-19-Oate, A New
Tetracyclic Rosane Type Diterpene. *J. Nat. Prod.* **49**, 62
(1986).

69. Lewis, N. J. and McMillan, J.: Terpenoids. Part 9. 10 α 9 α
Methyl Migration in Derivatives of Grandiflorenic Acid. *J.*
Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1279 (1980).

70. Herz, W. and Wahlborg, J.: Resin Acids III. 9-Hydroxy-Abietic
Acid and Its Transformation Products. *J. Org. Chem.* **30**, 1881
(1965).

71. Cambie, R. and Denny, W. A.: Chemistry of the Podocarpaceae.
Rearrangement of a Tetrasubstituted Epoxide. *Aust. J. Chem.*
28, 1153 (1974).

72. Hancock, W. S., Mander, L. N., and Massy-Westropp, R. A.: A
Synthesis of Rosenonolactone from Podocarpic Acid. *J. Org.*
Chem. **37**, 4090 (1972).

73. Hancock, W. S., Mander, L. N. and Massy-Westropp, R. A.: The
Rearrangement of Some Epoxy Podocarpanoic Acids. *Aust. J.*
Chem. **30**, 1093 (1977).

74. Bartlett, P. A. and Johnson, W. S.: An Improved Reagent for the O-Alkyl Cleavage of Methyl Esters by Nucleophilic Displacement. *Tetrahedron Lett.* 4459 (1970).

75. Pinar, M., Rico, M., Pascual, G., and Fernández, B.: Foetidol, An 8,9-Seco-17-Norkaurane Diterpenoid from *Elaeoselinum foetidum*. *Phytochemistry* 22, 2775 (1983).

76. Pinto, A. C., Do Prado, S. K., Braz Filho, R., Hull, W. E., Neszmelyi, A., and Lukacs, G.: Natural Abundance ^{13}C - ^{13}C Coupling Constants Observed Via Double Quantum Coherence. Structural Elucidation by the One- and Two- Dimensional NMR Experiments of Velloziolone, A New Seco-Diterpene. *Tetrahedron Lett.* 5267 (1982).

Se han reportado otros 8,9-Seco-ent-Kaurenos:

(a) Fujita, T., Takeda, Y., Shingu, T., Kido, M. and Taira, Z.: Structures of Shikodomedin (X-Ray Analysis) and Shikokiamedin: New Cytotoxic 8,9-Seco-ent-Kaurenoids from *Rabdosia shikokiana* var. *intermedia*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 162 (1982).

(b) Taga, T., Osaki, K., Ito, N., and Fujita, E.: Structure of ent-9,15-Dioxo-8,9-seco-14,16-Kauradiene-3 α ,7 β -Diol Diacetate (Shikoccin Monoacetate). *Acta Crystallogr. Sect. B.* 38, 2941 (1982).

(c) Node, M., Ito, N., Fuji, K., and Fujita, E.: Three New Seco-ent-Kaurane Diterpenoids from *Rabdosia shikokiana*

(*Labiatae*). *Chem. Pharm. Bull.* 30, 2639 (1982).

77. Bohlmann, F., Jakupovic, J., Schuster, A., King, R. M., and Robinson, H.: New melampolides, Kaurene Derivatives and Other Constituents from *Ichthyothere* Species. *Phytochemistry* 21, 2317 (1982).
78. Herz, W. and Kulanthalvel, P.: Ent-kauranes and 10 α -Methyl-Eudesman-8 α ,12-olides from *Wedelia calycina* and *Wedelia hispida*. *Phytochemistry* 23, 2271 (1984).
79. Hanson, J. R.: New Metabolites of *Gibberella fujikuroi*. Part VI. Studies with (-)-Kaurene. *J. Chem. Soc.* 5061 (1963).
80. Pelletier, S. W. and Keith, L. H., *The Chemistry of Alkaloids*. Van Nostrand - Reinhold. New York. 1970.
81. Bohlmann, F., Jakupovic, J., King, R. M., und Robinson, H., Neue Ent-Atisiren- und Ent-Kaurensäure Derivative aus *Helianthus* Arten. *Phytochemistry* 19, 863 (1980).
82. Bohlmann, F., Abraham, W. R., und Sheldrick, W. S.: Weitere Diterpene mit Helifulvan-Gerüst und Andere Inhaltsstoffe aus *Helichrysum chionosphaerum*. *Phytochemistry* 19, 869 (1980).
83. Ayer, W. A., Ball, J. H., Rodriguez, B., and Valverde, S.:

The Structures of Sideritol, a Diterpene of the ent-Atisane Class. *Can. J. Chem.* 52, 2792 (1974).

84. Delgado, G., Romo de Vivar, A., Ortega, A., Cárdenas, J., and Schlemper, E. O.: Diterpenoids from *Viguiera insignis*. *Phytochemistry* 22, 1227 (1983).
85. Delgado, G., Romo de Vivar, A., Cárdenas, J., Pereda-Miranda, R., and Huerta, E.: Ent-Beyerene and Ent-Atisene Diterpenes from *Viguiera insignis*. *Phytochemistry* 23, 2285 (1984).
85. Manitto, P., Biosynthesis of Natural Products. Ellis Horwood Ltd. John Wiley & Sons. 1981.
87. Wenkert ha sugerido que los diterpenos tetracíclicos derivan de los pimarenos (I), involucrando un carbocatión no clásico (II) que a su vez colapsaría en productos con el esqueleto de atisano (VI), ent-beyereno (IV), ent-kaureno (III) o ent-traquilobano (V). Figura a. Wenkert, E., *Chem. & Ind.* 282 (1955).
88. Pegel, K. H., Piacenza, L. P. L., Phillips, L., and Waight, E. S.: Hydride Induced Conversion of An Ent-Beyer-15-ene-12-p-Tosyl-Hydrazone into the Novel Ent-16S-Atisane System. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 552 (1973).

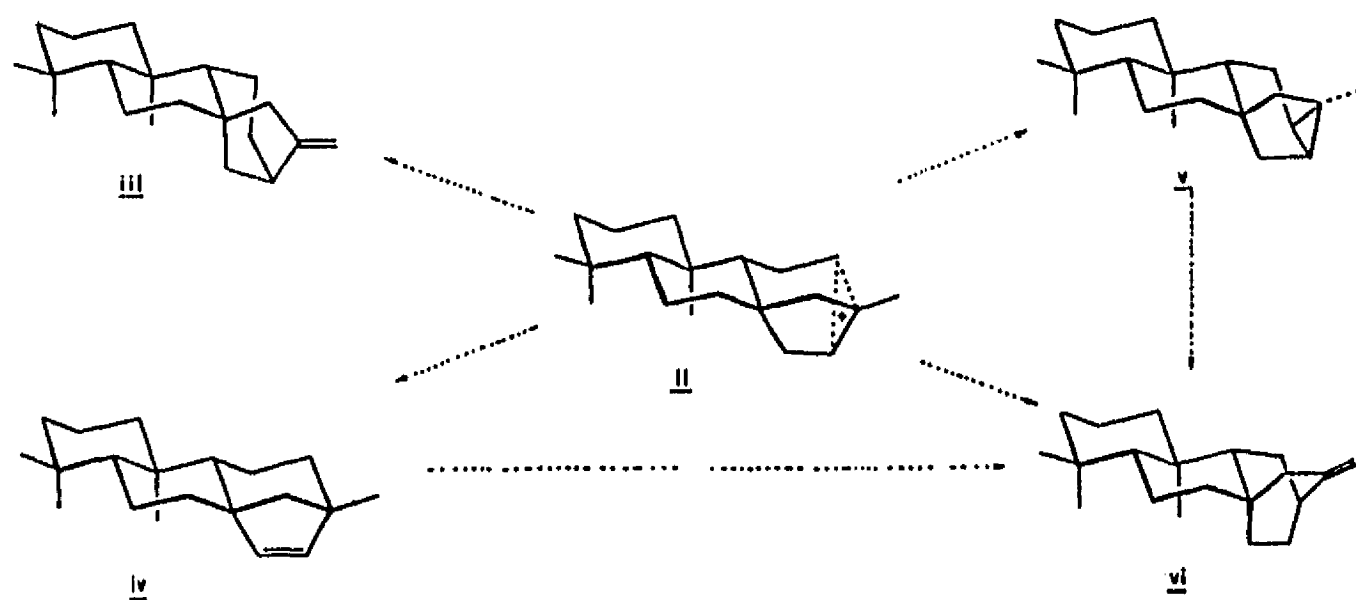
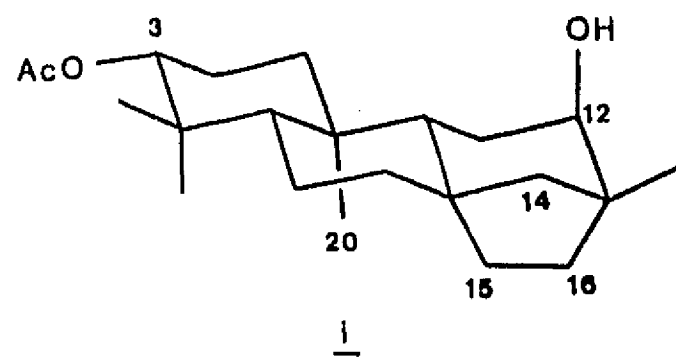


Figura a.⁸⁷

89. von Carstenn-Lichterfelde, G., Panizo, F. M., de Quesada, T. G., Rodriguez, B., Valverde, S., Ayer, W. A., and Ball, J. H.: Correlations of the Diterpenoids Sideritol and Jativatriol. *Can J. Chem.* 53, 1172 (1975).

90. Es importante notar que cuando el dihidroderivado i se somete a las condiciones ácidas, no hay cantidades apreciables del producto de transposición.

Lo anterior puede deberse a la presencia de interacciones de no unión entre los protones H-15 y H-16 *endo*- y el metilo C(20), que evita que proceda la migración 1,2- de alquilo, ya que esta interacción aumenta y por lo tanto, se inhibe el estado de transición.



Dihidroderivado 1.⁹⁰