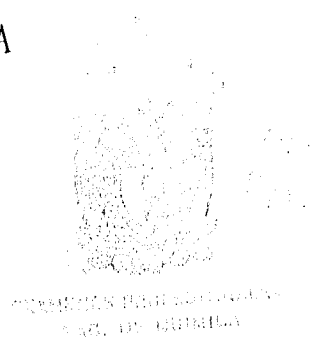


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

19
2ej

FACULTAD DE QUÍMICA



Irradiación con luz ultravioleta del acetato de isoperezona. Elucidación estructural de los productos por RMN bidimensional.

T e s i s

que para obtener el título de

Q u í m i c a

presenta

Lorena González Gutiérrez

México, D. F.

1996

**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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Jurado asignado

Presidente: Prof. Rocío Pozas Horcasitas
Vocal: Prof. Eduardo Díaz Torres
Secretario: Prof. Francisco Yuste López
1er Suplente: Prof. Rubén Trinidad Sánchez Obregón
2do Suplente: Prof. José Manuel Méndez Stivalet

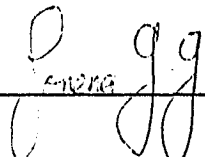
Asesor del Tema:

Dr. Francisco Yuste López



Sustentante:

Lorena González Gutiérrez



Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química de la UNAM, Laboratorio 2-1

Esta tesis se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Francisco Yuste López, con el apoyo económico de una beca otorgada por el Sistema Nacional de Investigadores.

A mis padres Héctor e Irene

a mis abuelos

a mis hermanas Irina y Virginia

a mis sobrinos

a mis cuñados

a mis asesores

a mis maestros

a mis amigos

ABREVIATURAS

^1H -RMN	Resonancia Magnética Nuclear protónica
^{13}C -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
UV	Ultravioleta
IR	Infrarrojo
EIMS	Electron Impact Mass Spectrum
ca.	Del latín circa, que significa aproximadamente
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
COSY	Correlation Spectroscopy
HMQC	^1H -Detected Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity
NOE	Nuclear Overhauser Effect/Enhancement
DNOE	Differential Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

RESUMEN

La reacción de perezona (1) con 3,4,5,6-tetrahidropirimidín-2-tiol en metanol absoluto a ebullición durante 12 horas produjo el compuesto isomérico 3, conocido con el nombre de isoperezona el cual se ha aislado solamente de fuentes naturales en forma de su derivado acetilado 4, (acetato de isoperezona). Cuando el acetato de isoperezona(4) se irradió con luz ultravioleta se obtuvieron tres nuevos productos cuya estructura y estereoquímica se determinaron mediante métodos espectroscópicos, principalmente 2D RMN. Dos de ellos, 5 y 6, son productos de cicloadición [2+2] y 7 es un producto de reacción tipo eno.

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
RESULTADOS Y DISCUSION	14
PARTE EXPERIMENTAL	20
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

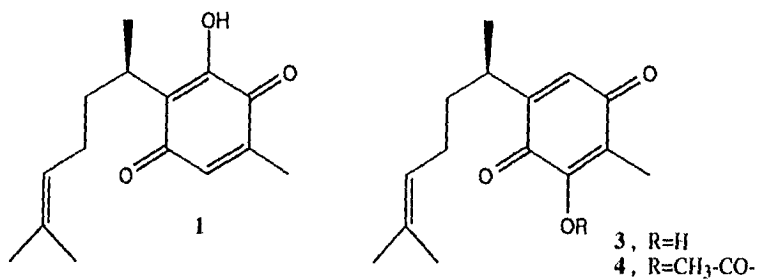
La síntesis de compuestos orgánicos, contempla un vasto panorama de procedimientos factibles de ser utilizados en la obtención de nuevos productos; dentro de estos procedimientos se encuentra que las transposiciones, reacomodos o rearrreglos estructurales en las moléculas, ocupan un lugar preponderante en la obtención de nuevos productos. El uso de la fotoquímica, como medio para realizar estas transformaciones, resulta actualmente un método común y fue precisamente este método el utilizado en la obtención de los productos que constituyen el objetivo de este trabajo.

La materia prima utilizada, conocida como perezona (1), es un sesquiterpeno natural quinónico cuyas características y propiedades le han hecho objeto de un gran número de trabajos científicos.¹ Los diversos grupos funcionales presentes en ella permiten diferentes posibilidades de reacción, de tal manera que los productos obtenidos por irradiación fotoquímica de sus derivados, presentan características particulares bastante interesantes ya que resultan ser compuestos policíclicos con diferente tipos de tamaño anillo y con variados grupos funcionales.²

La cicloadición fotoquímica de enonas a alquenos se ha utilizado ampliamente en la síntesis de productos naturales.³ Sin embargo, muy poca atención se ha puesto en la utilización de p-quinonas en vez de enonas.⁴ Hace algunos años, se describió la fotólisis del derivado pirazolínico de la O-metilperezona el cual produce varios compuestos policíclicos.² Estos compuestos fueron el resultado de tres fotoprocesos aparentemente independientes: 1) la eliminación fotoquímica del nitrógeno de la pirazolina, 2) la ciclización del grupo metoxi hacia cualquiera de los dos grupos carbonilo presentes, y 3) la cicloadición [2+2] intramolecular del doble enlace de la enediona sobre el doble enlace de la cadena lateral. Recientemente se describió la isomerización de la perezona (1) en isoperezona⁵ (3) y la irradiación con luz ultravioleta de la pirazolina derivada de la O-metilisoperezona.⁶

En este último caso, los productos resultantes derivaron solamente de los dos primeros fotoprocesos anteriormente mencionados, sin efectuarse ninguna cicloadición fotoquímica.

En este trabajo se describe la isomerización de perezona (1) en isoperezona (3), y la preparación del acetato de isoperezona (4). También se describe la fotoirradiación del acetato de isoperezona (4), la cual conduce a los productos de cicloadición 5 y 6 y al producto tipo eno 7. La estructura y estereoquímica de los productos 5-7 se establecieron por métodos espectroscópicos, principalmente por 2D ^1H - y ^{13}C -RMN.

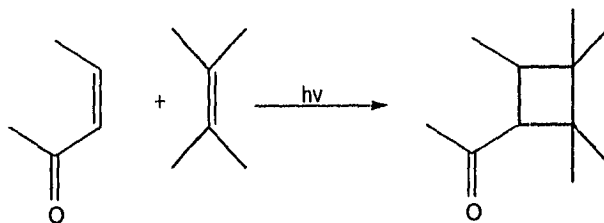


GENERALIDADES

CICLOADICIONES [2+2] DE COMPUESTOS CARBONILICOS α,β -INSATURADOS.

Por más de 30 años los químicos orgánicos han creado anillos de cuatro miembros por reacciones de fotocicloadición [2+2]. Este método ha sido aplicado satisfactoriamente en muchas síntesis de productos naturales y también para moléculas con estructuras tensionadas.

La reacción de cicloadición [2+2] entre un compuesto carbonílico α,β -insaturado y un alqueno para formar un acil-ciclobutano, comprende relativamente una pequeña porción de la extensa área de la fotoquímica del carbonilo (Esquema 1).



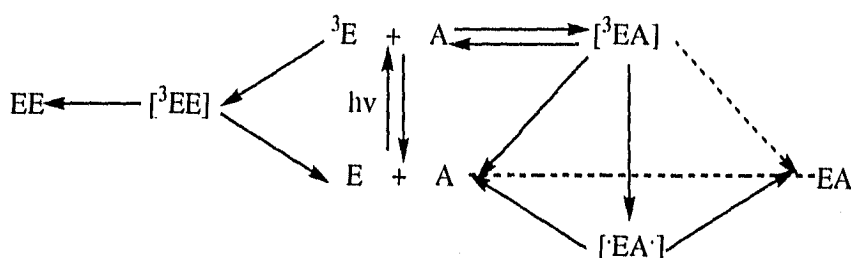
Esquema 1

MECANISMO. ESTADO EXCITADO.

De los procesos más estudiados en este tipo de reacción, se encuentra la cicloadición [2+2] entre un compuesto carbonílico α,β -insaturado y un alqueno para formar derivados ciclobutánicos.⁷ Con pocas excepciones, la doble ligadura de una enona presenta reacciones eficientes de cicloadición si se encuentra formando parte de un anillo de seis o menor número de miembros, ya que en sistemas mayores

la excitación produce isomerización *cis-trans*. Se ha establecido en forma clara que la fotocicloaddición de una enona involucra estados excitados de triplete ya sea por vía $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ o ambos, dependiendo de la enona estudiada. Un factor que complica la interpretación de los resultados es la falta de una técnica aplicable, general e inequívoca, para determinar la configuración del estado excitado más bajo en energía.

Una descripción detallada del curso de la reacción de fotocicloaddición entre la enona y el alqueno es difícil de anticipar. No obstante ha surgido un modelo el cual se adecúa a las observaciones experimentales y sirve como sistema de discusión. Este modelo es el "modelo de Corey"⁸ el cual explica la formación de productos, aunque se ha encontrado que posee ciertas deficiencias,⁹ lo que ha dado por resultado ligeras modificaciones al modelo¹⁰ (Esquema 2).



E=enona; A=alqueno; 3E =estado excitado de triplete; $[^3EA]$ =complejo excitado; $[^{\cdot}EA^{\cdot}]$ =intermediario birradical 1,4; EA=producto ciclobutánico; $[^3EE]$ =complejo excitado enona-enona; EE=dímero de la enona.

Esquema 2

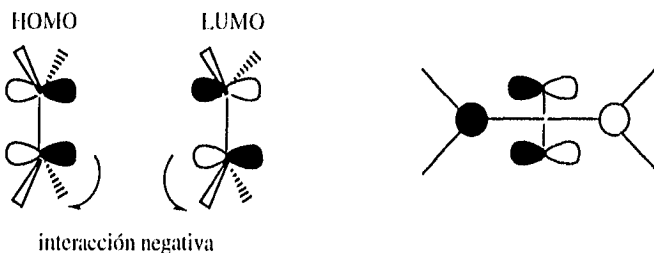
Después de la excitación de la enona y subsecuente cruzamiento intersistema al estado de triplete, la enona 3E puede seguir diferentes caminos; por una parte puede interaccionar con una molécula de alqueno para dar el complejo activado $[^3EA]$ en una reacción potencialmente reversible. Este complejo se ha caracterizado como la especie principalmente responsable de la regioquímica resultante en este

tipo de reacciones. Además de la reacción inversa a ${}^3E+A$, el complejo excitado puede descomponerse al estado basal en un proceso no productivo o proceder al intermediario birradical 1,4 [$\cdot EA\cdot$] y de aquí al producto ciclobutánico EA. Alternativamente, la desproporción de [$\cdot EA\cdot$] podría dejar la enona y el alqueno en su estado basal original. Por otra parte la dimerización de la enona se puede ver simplemente como una reacción en competencia en la formación del producto con una molécula de enona, en el estado basal, actuando como alqueno.¹¹ Posteriormente, se ha sugerido que la formación del producto ciclobutánico pudiera ocurrir directamente del complejo excitado sin la intervención del birradical 1,4.¹² Más aún, se ha propuesto que la formación del producto pudiera ser el resultado de un proceso directo totalmente concertado a partir de la enona y el alqueno.¹¹

Para explicar la regioquímica resultante de una cicloadición entre un alqueno asimétrico y 2-cicloalquenonas, Corey⁸ propuso la formación inicial de un "complejo π orientado" entre el alqueno y la enona excitada, procediendo entonces al birradical 1,4. Diversos trabajos han probado el hecho de que en el estado excitado, una enona presenta una distribución de carga en tal forma que el carbono β resulta más negativo en relación al carbono α , en una situación contrastante con la que se presenta en el estado basal.¹³

BASES TEORICAS DE LAS CICLOADICIONES [2+2].

Las cicloadiciones [2+2] pericíclicas son procesos desfavorables.¹⁴ La interacción entre el HOMO de un componente y el LUMO del otro no puede ocurrir suprafacialmente, y el acercamiento antarafacial involucra severas interacciones estéricas (Esquema 3).

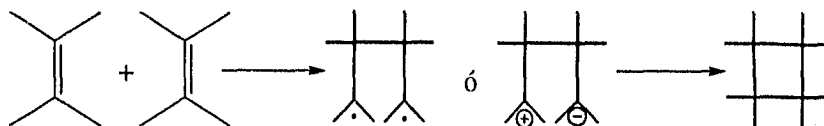


Interacciones HOMO/LUMO en cicloadiciones [2+2]

Esquema 3

Por lo tanto, pueden existir dos posibilidades:

1. La reacción no es pericíclica, pero procede a través de un diradical ó intermediario dipolar (Esquema 4).



Esquema 4

2. La reacción ocurre a través de las interacciones HOMO/HOMO ó LUMO/LUMO (Esquema 5). Esto se puede realizar sólo si ambos orbitales no están vacíos o doblemente ocupados, ó si la simetría del orbital π etilénico de un reactivo es invertido por coordinación con un metal.

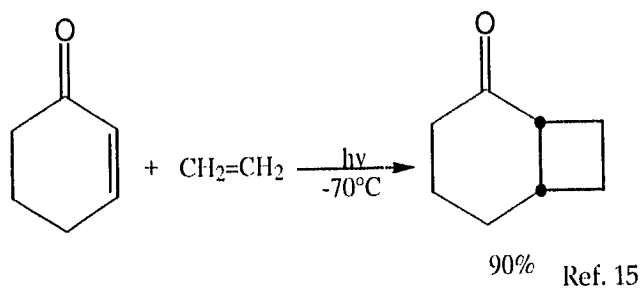


Interacciones HOMO/HOMO (A) y LUMO/LUMO (B) en cicloadiciones [2+2]
Esquema 5

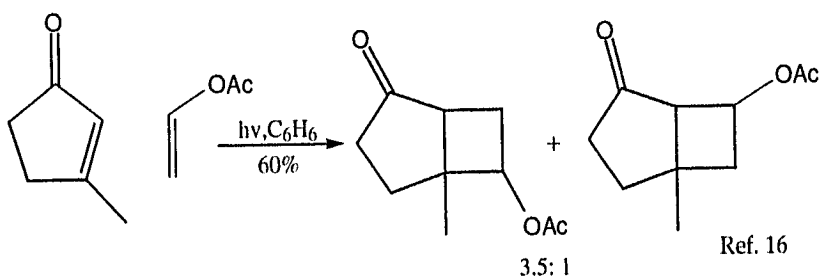
CICLOADICIONES [2+2] FOTOQUIMICAS.

Aunque las cicloadiciones [2+2] son difíciles de efectuar bajo condiciones térmicas, éstas ocurren fácilmente en condiciones fotoquímicas, de aquí que ocurran cuando se encuentran en estados excitados.

Desde principios de siglo se conocen las reacciones de fotocicloadición de enonas cíclicas conjugadas. En muchos casos, para formar un ciclobutano, un etileno se adiciona a una enona cíclica. Por ejemplo, la cicloadición [2+2] fotoquímica del etileno a la ciclohexanona produce con buen rendimiento una cis-biciclo[4.2.0]octanona (Esquema 6), mientras que la ciclización fotoquímica de la 3-metilciclopentenona con acetato de vinilo produce una mezcla de aductos (Esquema 7).

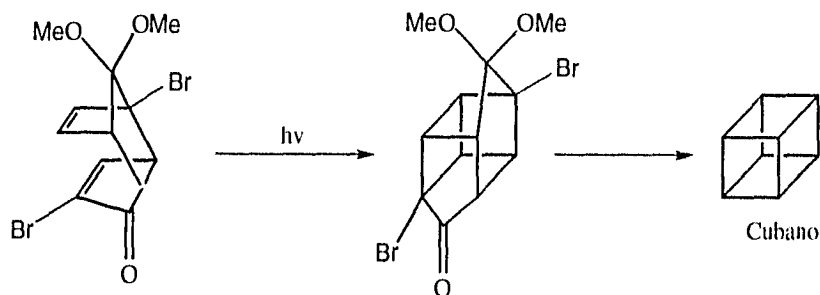


Esquema 6



Esquema 7

Si no hay limitaciones estructurales, la fotocicloadición intramolecular de enonas a etilenos es una ruta sintética atractiva hacia moléculas policíclicas. Dicha reacción nos conduce, por ejemplo, a una molécula tipo jaula, como el intermediario clave en la síntesis del cubano.¹⁷ (Esquema 8)



Esquema 8

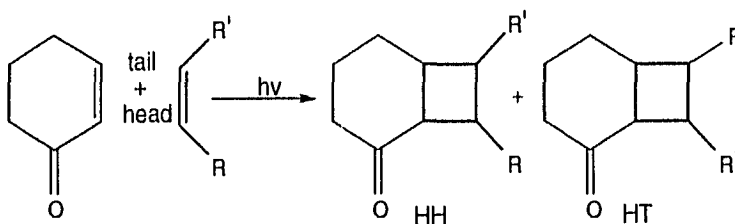
REGIOQUIMICA.

La regioselectividad es un punto crucial en la química de fotocicloaddiciones [2+2] puesto que la fotorreacción entre dos olefinas asimétricas como por ejemplo la ciclohexanona y el 2-penteno, puede en principio dar 16 productos. Realmente, en algunos sistemas, la fotólisis produce una mezcla compleja de productos. Sin embargo, se descubrió que los sustituyentes pueden controlar la regioselectividad en cierto grado. El número de isómeros que se puedan formar en reacciones intramoleculares se disminuye considerablemente a consecuencia de las restricciones estéricas. El proceso intramolecular se ha convertido en el mejor método para sintetizar sistemas policíclicos altamente tensionados, especialmente cuando se utiliza el material adecuado y la irradiación se realiza en condiciones adecuadas. Aunque se han preparado e irradiado miles de moléculas, todavía no se han podido determinar las estructuras de los productos finales de moléculas muy complejas. Se ha observado a través de la experimentación que ciertos factores como el disolvente, la temperatura y la longitud de la cadena pueden influenciar la regioquímica de la reacción de cicloaddición.

Como consecuencia de las consideraciones de la regioquímica y la estereoquímica, la relación entre la enona y el alqueno puede resultar en una variedad de productos relacionados estructuralmente. Afortunadamente por las

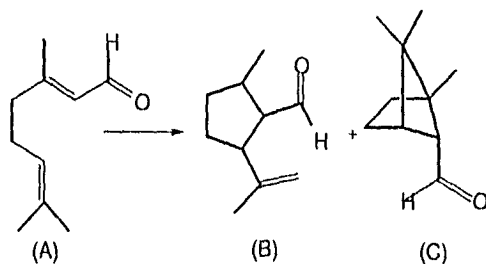
limitaciones estructurales y por las preferencias en los caminos de las reacciones, estas no siempre son tan complicadas.

Las dos posibles orientaciones para la adición de una enona a un alqueno no simétrico se refieren comunmente a los siguientes regioisómeros, respectivamente: como head-head (HH) y head-tail (HT), con la "head" de la enona dirigiéndose al grupo carbonilo y la "head" del alqueno siendo el más sustituido de los carbonos del alqueno (Esquema 9). Los factores estructurales en la enona y el alqueno, así como los parámetros experimentales, pueden afectar considerablemente la cantidad relativa de los productos regioisoméricos. No es posible tener una visión completa de la reacción pero si podemos hacer predicciones que resulten adecuadas.

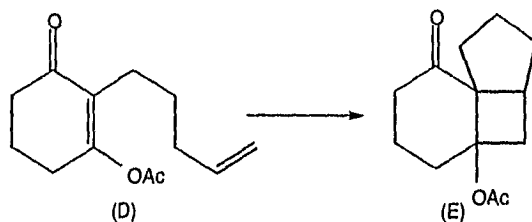


Esquema 9

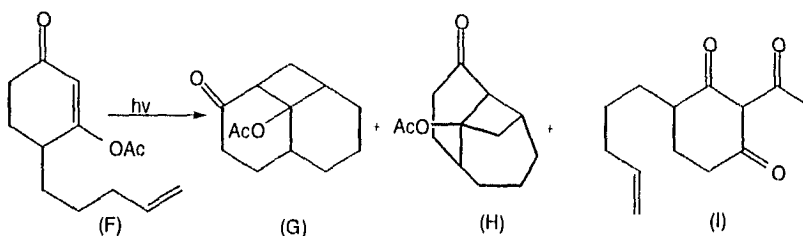
Uno de los ejemplos más antiguos de la fotocicloaddición intramolecular fué descrito por Cookson¹⁸ en 1963 cuando estaba tratando con la fotoquímica del citral (A). Cuando la mezcla de citrales Z y E fue irradiada, se produjeron dos fotoproductos en una relación de 2:1. El producto en mayor proporción se identificó como la estructura (B) y el de menor proporción como la (C). Los autores sugirieron que ambos productos se formaron vía un intermediario común. Es importante señalar que sólo se forma el α -epímero aún cuando se fotolizó la mezcla de citrales Z y E.



Otro ejemplo que demuestra como la más mínima variación en la estructura del sustrato da como resultado fotoreacciones completamente diferentes, es la fotólisis del compuesto (D) que dió un aducto simple (E) el cual se formó con una alta regioselectividad y en rendimiento cuantitativo.¹⁹



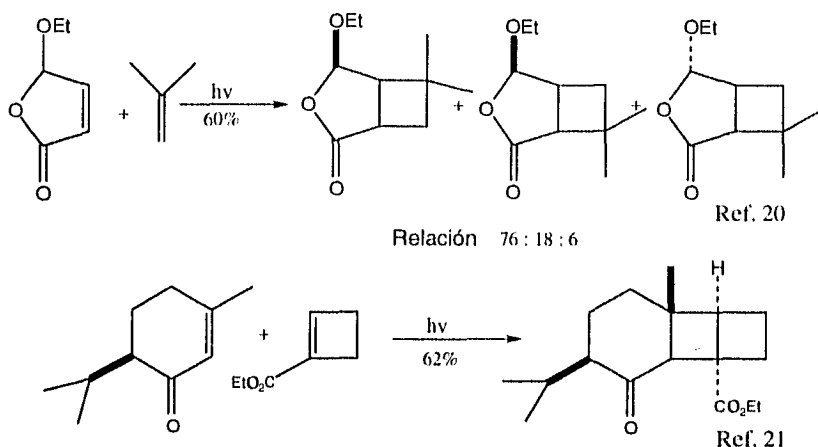
Cuando el isómero (F) fué irradiado, se perdió la regioselectividad ya que se formaron 3 fotoaductos. Los productos se identificaron como las estructuras (G) y (H) en una relación 2:3, con un rendimiento de 47%, junto con el producto (I), derivado de una transposición foto-Fries.¹⁹



ESTEREOQUIMICA.

La estereoquímica es tan importante como la regioquímica en las reacciones de fotocicloaddición pero es un poco más complicada. En realidad las transformaciones posteriores de los fotoaductos iniciales (fragmentación del anillo, equilibración, etc.) a menudo simplifican los resultados de la estereoquímica y se deben tomar en cuenta estos factores para planear una síntesis. Por otra parte, el tener una visión completa de la estereoquímica puede darnos una información adecuada acerca del curso de la reacción fotoquímica.

El control de la estereoselectividad en las reacciones de fotocicloaddición [2+2] ha atraído la atención de los investigadores en los últimos años. Se sabe que cualquier pequeña variación en la estructura de la materia prima puede influenciar la regio y estereoselectividad del proceso. En años recientes la estereoselectividad de las reacciones de fotocicloaddición se ha utilizado para la síntesis total de productos naturales. Si cualquiera de los dos reactantes, ya sea una enona ó un alqueno, poseé centros estereoquímicos remotos a los dobles enlaces reaccionantes, el mayor fotoproducto obtenido será, por lo general, el resultado de la aproximación menos impedida y la estereoselectividad es comunmente alta como lo ilustran los siguientes ejemplos:

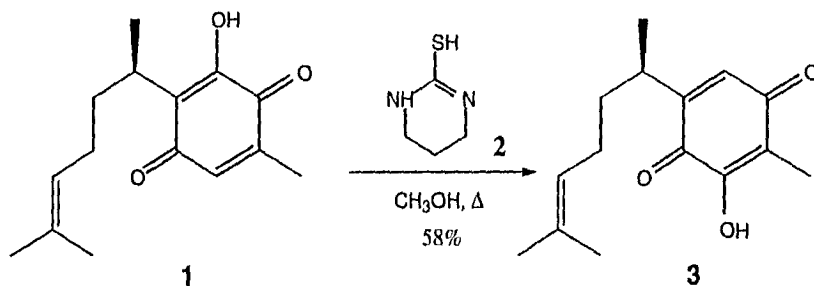


TEMPERATURA Y DISOLVENTE.

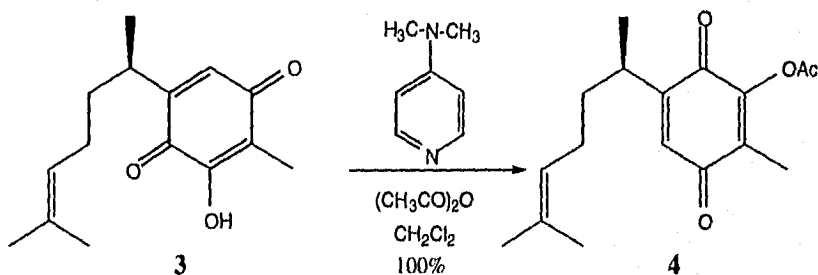
El efecto de los cambios en el disolvente y la temperatura en el curso de las fotocicloaddiciones enona-alqueno es complejo. Parece no haber una visión certera acerca de las predicciones sobre la dirección ó magnitud de los efectos, los cuales pueden llegar a ser significativos ó sutiles. Sin embargo, se sabe, a través de la experimentación, que el realizar un cambio en el disolvente y/ó la temperatura puede mejorar la selectividad de una reacción de fotocicloaddición. Así, con el conocimiento de estos datos se puede hacer que la fotocicloaddición se lleve, a través de la experimentación, a mejores rendimientos de los productos deseados y con una mejor selectividad. Al realizar una comparación entre varios experimentos de fotocicloaddición, cuando se realizan cambios en los disolventes y temperaturas de reacción, podemos observar que la relación de los productos obtenidos varía en algunas ocasiones en forma muy significativa y en otras no. Al disminuir la temperatura de reacción, en la mayoría de los casos, nos lleva a un aumento en la proporción del regioisómero favorecido, por la consideración de las interacciones del complejo excitado dipolar, aunque esta disminución de temperatura afecte a su vez el tiempo de duración de la reacción, haciéndolo más largo.

RESULTADOS Y DISCUSION

La reacción de perezona (1) con 1.1 eq. de 3,4,5,6-tetrahidropirimidín-2-tiol (2) en metanol absoluto a ebullición durante 12 h produjo la quinona isomérica 3, denominada isoperezona, en 58% de rendimiento como un sólido cristalino amarillo, el cual fue caracterizado e identificado por métodos espectroscópicos⁵.

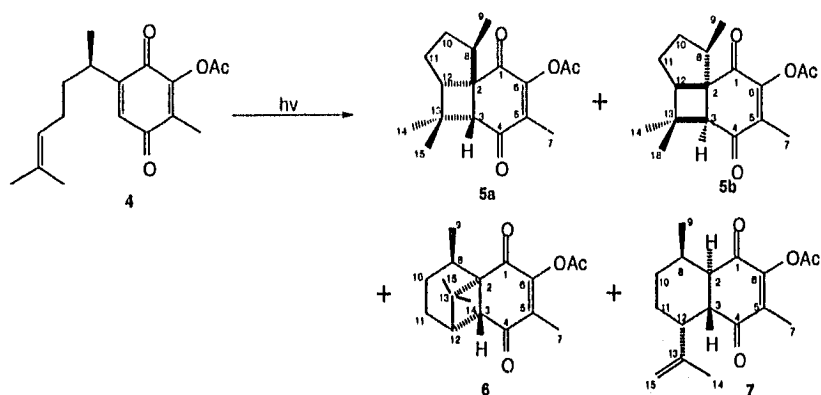


El acetato de isoperezona (4)⁵ se obtuvo, en rendimiento cuantitativo, por acetilación de isoperezona (3) con anhídrido acético, en una solución de diclorometano y utilizando 4-dimetilaminopiridina como catalizador.



Cuando se irradió una solución de acetato de isoperezona (4) en diclorometano a 10°C con una lámpara de cuarzo de banda amplia, se obtuvo una

mezcla de compuestos 5, 6 y 7, los cuales se separaron por cromatografía flash y se purificaron por HPLC. El producto 5, que se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 60:40 de 5a y 5b, muestra un ion molecular a m/z 290 y el pico base a m/z 167 en su EIMS. El espectro en el UV (MeOH) muestra una absorción a 246 nm (ϵ 7300) mientras que el espectro en el IR (CHCl_3) presenta bandas de absorción en 1774 (acetato de enol), 1672 (endiona) y 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). Los compuestos isoméricos 6 y 7 solamente se pudieron separar por HPLC de fase inversa. Ambos compuestos muestran sus iones moleculares a m/z 290 y su pico base en m/z 248 en su EIMS y bandas en el IR para grupos carbonilos de acetato de enol y endiona.



Los datos de ^1H y ^{13}C -NMR para los compuestos 5-7 se presentan en las Tablas 1 y 2, respectivamente. El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de 5a y 5b, presenta dos dobletes para 5a, en δ 0.88, $J=7.0$ Hz y para 5b en δ 0.85, $J=7.0$ Hz, atribuidos al Me-9 (β) para ambos isómeros, y cuatro singuletes en δ 1.10 y δ 1.00 para 5a, y δ 1.13 y δ 0.93 para 5b, asignados a los Me-14 y Me-15, respectivamente. Las señales para los protones H-12 y H-3 de 5a fueron encontradas en δ 2.48 (bd) y δ 2.91 (d), $^4J=1.3$ Hz y en δ 2.52 (bd) y δ 2.83 (d), $^4J=1.3$ Hz para 5b, respectivamente. El acoplamiento a larga distancia entre H-3/H-12 sobre 4 enlaces σ se observó a

través de una relación planar de zig-zag favorable.^{22,23} Dicho arreglo se observó en los modelos moleculares Dreiding de **5a** y **5b** cuando H-12/H-3 muestran una relación anti. Los espectros de ¹³C-RMN, HMQC y HMBC de **5** y **6** permitieron asignar completamente las señales de los espectros ¹H- y ¹³C-RMN. Los espectros de ¹H-¹H COSY y NOESY de los compuestos **5** y **6** muestran información adicional que confirma el esqueleto hidrocarbonado y el modelo de sustitución.

La información acerca de la configuración del anillo de ciclobutano de los compuestos **5** y **6** se obtuvo de las correlaciones NOESY entre los protones de H-3 y Me-9 así como de los protones H-12 y Me-14 y/o Me-15. Del análisis de los modelos, se debe esperar observar correlaciones de NOESY para los isómeros **5a** y

Tabla 1. Datos de RMN-¹H para los compuestos **5-7** en CDCl₃.^a

Compuesto	5a		5b		6		7	
	δ ^b	NOESY ^c	δ ^b	NOESY ^c	δ ^b	NOESY ^c	δ ^b	NOE ^d
H-2							3.40 dd	H-15, H-11, H-8
H-3	2.91 d 4J=1.3	H-9, H-14 H-10β	2.83 d 4J=1.3	H-8, H-14 H-11	2.66 s	H-11, H-9	3.00 dd	H-9 H-11
H-7	1.94 s	OAc	1.91 s		1.99 s		1.93 s	
H-8	2.43 m	H-10α, H-9	2.25 m	H-3, H-9	2.69 m J=7, 7.2	H-10, H-15 H-9	2.67 m	H-2, H-9 H-10e, H-10a
H-9	0.88 d J=7	H-3, H-8	0.85 d	H-8, H-10 H-11	0.87 d J=7		0.97 d	H-3, H-8 H-10e
H-10	1.54 m 1.98 m	H-3, H-14 H-9	1.82 m 1.85 m		1.26 m 1.97 m		1.35 m 1.51 m	
H-11	1.80 m 1.92 m		2.16 m 1.71 m	H-3	1.30 m 1.84 m		1.52 1.55	
H-12	2.48 bd	H-11, H-15	2.52 bd	H-11	2.48 dd J=2.1, 4.5	H-11, H-14	3.16 b	
H-14	1.10 s		1.11		1.00 s		1.78 bs	H-15, H-8
H-15	1.00 s	H-3, H-11 H-14	0.93	H-12, H-14	0.95 s	H-8	4.33 bs 5.00 bs	
OAc	2.35 s		2.34 s		2.32 s		2.34 s	

^a Determinados a 500, 300 y 200 MHz para **5**, **6** y **7**, respectivamente.

^b Asignaciones basadas en los resultados de los experimentos de HMQC y COSY.

^c Correlaciones de los protones en el espacio.

^d En la irradiación protónica selectiva se observó un efecto DNOE.

5b entre los protones H-3 y Me-14 ó Me-15 (Fig. 3). Por otra parte no se esperan correlaciones entre los protones H-3 con Me-14 ó Me-15 en el isómero 6. Para los compuestos 5a y 6 se observa una fuerte correlación entre los protones H-3 y Me-9 ya que están *syn*. En la Tabla 1 y Figs. 3 y 6 se presentan correlaciones adicionales para los compuestos 5 y 6. Estas observaciones son completamente compatibles con las estructuras señaladas, justificando los resultados de las asignaciones de los desplazamientos químicos. Las asignaciones de ^1H y ^{13}C se realizaron por los experimentos DEPT,²⁴ HMQC²⁵ y HMBC²⁵ (ver Tabla 1). Debido a la presencia de varios carbonos cuaternarios solo se pudo hacer la interpretación en los espectros de ^1H - ^1H COSY de ciertas partes de la molécula. Se realizó un experimento de HMBC para asignar los carbonos olefínicos de C-5 y C-6, los carbonos carbonílicos de C-1 y C-4 y correlacionar estos carbonos con los protones de H-3 y Me-9, Me-14 y Me-15, lo cual permitió conocer que el compuesto 6 posee un modelo estructural diferente al de los isómeros 5a y 5b. El compuesto 6 presenta un singulete en δ 2.66 para H-3 sobrepuesto con la señal de H-8 en δ 2.69 y los grupos metilo en C-9, C-14 y C-15 en δ 0.87 (d), $J=7$ Hz, δ 1.00 (s) y en δ 0.95 (s), respectivamente. Con objeto de efectuar un experimento no ambiguo de NOESY, se agregaron 5 mg de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ a la solución clorofórmica del compuesto 6. Los desplazamientos químicos inducidos y el experimento NOESY se presentan en la Fig. 6. Aquí se puede observar el cruce de los picos NOESY de los protones H-3 con los protones de H-11 y Me-9. Este experimento no presentó correlación espacial entre H-3 y los protones de Me-14 y Me-15. Sin embargo el protón H-12 presenta una fuerte correlación con los protones del Me-14 *syn*, así como también las correlaciones espaciales correspondientes de H-8 con los protones de Me-9 y Me-15.

La estructura del compuesto 7 se dedujo de los espectros 1D ^1H -y ^{13}C -RMN y se complementó con los espectros 2D ^1H - ^1H COSY, HETCOR, COLOC y los experimentos diferenciales NOE (DNOE). El espectro de ^1H -RMN del compuesto 7 muestra claramente la parte del isopropilideno en δ 5.00 (H-15), δ 4.33 (H-15') y δ 1.78 (Me-14) la cual fué también caracterizada por el cruce de los

Tabla 2. Datos de RMN-¹³C para los compuestos 5-7 en CDCl₃.^a

Compuesto	5a			5b			6			7			
	Posición	δ	mult ^b	HMBC ^c	δ	mult ^b	HMBC ^c	δ	mult ^b	HMBC ^c	δ	mult ^b	COLOC ^c
C-1	195.6	C		191.3	C		192.5	C		191.3	C		
C-2	56.2	C		56.1	C		57.5	C		46.9	CH	H-2 con C-1	
C-3	51.4	CH	H-3 con C-2, C-8 C-13, C-1 C-4, C-5	57.9	CH	H-3 con C-1, C-4, C-2, C-5, C-8, C-13 C-14, C-15	45.8	CH	H-3 con C-1	48.0	CH	H-3 con C-1	
C-4	197.8	C		197.5	C		200.6	C		197.3	C		
C-5	140.2	C		139.6	C		140.7	C		137.6	C		
C-6	155.6	C		156.0	C		154.9	C		153.6	C		
C-7	9.7	CH ₃		9.5	CH ₃		10.1	CH ₃		9.9	CH ₃	H-7 con C-7, C-4 C-5, C-6	
C-8	43.8	CH		43.7	CH	H-8 con C-3, C-12 C-11	31.9	CH		27.4	CH		
C-9	12.1	CH ₃	H-9 con C-2, C-10 C-8	16.3	CH ₃	H-9 con C-8, C-2	18.6	CH ₃		12.8	CH ₃	H-9 con C-8, C-2	
C-10	35.1	CH ₂	H-10 con C-9	35.8	CH ₂	H-10 con C-9	24.9	CH ₂		27.1	CH ₂	H-10 con C-2	
C-11	27.3	CH ₂		25.2	CH ₂		24.6	CH ₂		22.6	CH ₂	H-11 con C-10, C-12	
C-12	55.8	CH	H-12 con C-10, C-3 C-14, C-15	54.3	CH	H-12 con C-3, C-10 C-11	45.2	CH		39.7	CH		
C-13	39.4	C		39.3	C		46.6	C		112.9	C		
C-14	23.8	CH ₃	H-14 con C-12, C-3 C-13, C-15	23.1	CH ₃	H-14 con C-15, C-13 C-12, C-3	20.0	CH ₃		23.7	CH ₃	H-14 con C-15, C-13 C-12, C-14	
C-15	25.8	CH ₃	H-15 con C-12, C-3 C-13, C-14	25.6	CH ₃	H-15 con C-3, C-12 C-13	24.4	CH ₃		113.3	CH ₂	H-15 con C-15, C-12	
OMe	20.2 167.6	CH ₃ C		20.3 167.6	CH ₃ C		20.3 167.4	CH ₃ C		20.3 167.5	CH ₃ C		

^a Determinado a 125, 75 y 50 MHz para 5, 6 y 7, respectivamente.^b Determinado por experimentos de DEPT/HMQC.^c Número de carbono con los cuales se correlaciona el protón.

picos en el espectro COSY. También se observan dos diferentes dobles de dobles en δ 3.40, $J_{2,3} = 11.1$ Hz, $J_{2,8} = 3.6$ Hz (H-2) y en δ 3.00, $J_{2,3} = 11.1$ Hz, $J_{3,12} = 3.9$ Hz (H-3). El valor de la constante de acoplamiento entre H-2/H-3 nos muestra una relación axial anti. La información adicional que permitió establecer estas

conclusiones son las constantes de acoplamiento pequeñas $J_{2,8}=3.6$ y $J_{3,12}=3.9$ Hz que sugieren ángulos diedros de aproximadamente 60° entre H-2/H-8 y H-3/H-12, respectivamente. El protón H-12 en δ 3.16 se observó como un singulete ancho y el protón H-8 como un multiplete en δ 2.67 acoplado con el doblete del Me-9 en δ 0.97, $J=7.0$ Hz. Los elementos clave para establecer las configuraciones de C-2, C-3 y C-12 se obtuvieron de los experimentos DNOE. Puesto que se conoce que el grupo Me-9 posee una configuración β , la irradiación de dicho grupo nos debe aportar evidencias acerca de la configuración relativa de los otros centros quirales protonados. Así, la irradiación del doblete Me-9 en δ 0.97 presentó un acrecentamiento de las señales en δ 3.00 (H-3), en δ 2.67 (H-8) y en δ 1.35 (H-10 eq). Estas observaciones sugieren que H-2 es α , mientras que Me-9 y H-3 están *syn* y ambos poseen una configuración β . Estas suposiciones se refuerzan cuando se irradió la señal en δ 3.40 (H-2) y se observó un efecto DNOE en H-8, H-11 y H-15. Además, la irradiación de H-8 induce acrecentamientos de DNOE a las señales del Me-9 y de H-10 ax. En consecuencia, la ausencia de efectos DNOE sobre H-12 deja a este protón con una configuración β . En las Tablas 1 y 2 se presentan rasgos espectroscópicos adicionales para el compuesto 7.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti. Los espectros de UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin- Elmer 552; los espectros en el Infrarrojo en un equipo Nicolet FT-IR 55X. Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se obtuvieron en los espectrometros Varian Gemini-200, Unity-300 o Unity-500 y fueron determinados a temperatura ambiente con ca. 30 mg de muestra en 0.5 ml de deuterocloroformo usando tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol AX-505 a 70 eV y 190°C.

Para seguir la evolución de las reacciones o la pureza de los compuestos, se emplearon cromatoplasas Merck 60 de sílica gel F₂₅₄ (5x2.5x0.025 cm). La observación de las sustancias en las placas, se hizo mediante el uso de una lámpara de ultravioleta de longitud de onda corta Mineralight UVS-11 de Ultraviolet Products Inc.; los reveladores empleados fueron vapores de yodo, soluciones de 2,4-dinitrofenilhidrazina ó de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N seguido de calentamiento. Para realizar la separación de los productos por cromatografía en columna flash , se utilizó gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0.040-0.063 mm, 230-400 mesh ASTM).

Perezona (1). Se colectaron raíces de *Perezia cuernavacana* en las cercanías de Cuernavaca Morelos, las cuales se secaron y molieron obteniendo 600 g de ellas. Del extracto con hexano (5 l) se obtuvo directamente la perezona 1, la cual fue purificada lavando los cristales obtenidos del extracto con pentano frío (200 ml) recuperando 19 g (3.1%) de cristales anaranjados p.f.= 102-103°C.¹

Isoperezona (3). Una solución de 1 g (4.03 mmol) de perezona (1) y 0.515 g (4.43 mmol, 1.1 eq.) de 3,4,5,6-tetrahidropirimidín-2-tiol (2) en 60 ml de metanol absoluto se calentó a ebullición durante 12 h. Después de evaporar el disolvente,

el residuo se trituró con 150 ml de hexano y se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró y el producto se cristalizó de hexano. Por recrystalización de pentano frío se obtuvieron 0.576 g (58%) de isoperezona (3) en forma de cristales amarillos, p.f.= 108-109°C.⁵ [α]_D= +39.4° (c=1, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} 267, 396, 412 nm (ϵ 12580, 1002, 994); IR (CHCl₃): 3422 (OH) y 1639 cm⁻¹(C=O). ¹H-RMN (500 MHz): δ 1.13 (d, Me-9, J=7Hz, 3H), 1.47 (m, H-10, 1H), 1.54 (s, Me-15, 3H), 1.59 (m, H-11, 1H), 1.66 (s, Me-14, 3H), 1.94 (s, Me-7, 3H), 1.96 (m, H-10 y H-11, 2H), 2.89 (m, H-8, 1H), 5.04 (m, H-12, 1H), 6.45 (d, H-3, J=1Hz, 1H), 6.98 (s, OH, 1H, intercambiable con D₂O). ¹³C-RMN (125 MHz): δ 7.8, 17.7, 19.4, 25.6, 25.7, 31.5, 35.6, 116.6, 123.7, 132.2, 133.0, 149.5, 151.3, 183.0, 188.0; EIMS: 248 (M⁺, 20), 167 (100), 166 (52), 138 (72), 41 (42).

Acetato de isoperezona (4). En un matraz equipado con agitador magnético se colocaron 1 g (4.03 mmol) de isoperezona 3, 0.050 g (0.40 mmol, 0.1 eq.) de 4-dimetilaminopiridina, 1.08 g (10.5 mmol, 2.6 eq.) de anhídrido acético en 50 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó a sequedad y se cromatografió en columna de sílice empleando como eluyente diclorometano y colectando una sola fracción. El producto se concentró a sequedad obteniéndose de esta manera, 1.17 g (100%) de acetato de isoperezona 3 como un aceite amarillo.²⁶

Irradiación del acetato de isoperezona. 0.700 g de acetato de isoperezona (4) disueltos en 100 ml de hexano se colocaron en un fotorreactor Pyrex de 100 ml. La solución fué irradiada con una lámpara de cuarzo M.B.H. Hanau de 1.4-A 220-V bajo argón, manteniendo la temperatura a 10°C. La reacción fué seguida por cromatografía en placa fina hasta la desaparición de la materia prima (ca. 5 h). Al evaporar el disolvente se obtuvo un aceite naranja-amarillo el cual fue purificado por cromatografía flash utilizando hexano-acetato de etilo (90:10) como eluyente. **(1S, 2R, 5S 7R)-10-Acetoxi-2,6,6,9-tetrametiltriciclo[5.4.0.0^{1,5}]undec-10-en-8,11-diona, (5a) y (1R, 2R, 5R, 7S)-10-Acetoxi-2,6,6,9-tetrametiltriciclo[5.4.0.0^{1,5}]undec-10-en-8,11-diona, (5b).** De las primeras fracciones obtenidas de la cromatografía

se obtuvieron 0.162g (23%) de una mezcla inseparable 60/40 de 5a y 5b. Aceite; UV (MeOH): λ_{\max} 246 nm (ϵ 7300); IR (CHCl₃): 1774,1672 y 1630 cm⁻¹; RMN (ver Tablas, texto y Figs. 1 y 2); EIMS: 290 (M⁺,2), 248 (27), 209 (36), 167 (100), 166 (71), 138 (15), 83 (16), 43 (15), 41 (77). (1R, 6R, 7S, 10 R)-3-Acetoxi-4,10,11,11-tetrametiltricyclo[5.3.1.01,6]undec-3-en-2,5-diona, (6) y (1R, 6R, 7R, 10R)-3-Acetoxi-4,10-dimetil-7-isopropenilbicyclo[4.4.0]dec-3-en-2,5-diona, (7). De las siguientes fracciones obtenidas en la cromatografía se obtuvieron 0.428 g de una mezcla de 6 y 7. Estos productos se separaron por HPLC utilizando una columna de fase inversa C₁₈ y eluyendo isocráticamente con H₂O:MeOH 26:74, flujo de 2.5 ml/min y detección a 280 nm. Se obtuvieron 0.078 g (11%) de 6 como aceite: UV (MeOH): λ_{\max} 247 nm (ϵ 2500); IR (película): 1777, 1680 y 1624 cm⁻¹; RMN (ver Tablas, texto y Figs. 4 y 5); EIMS: 290 (M⁺, 31), 248 (100), 209 (44), 167 (82), 166 (85), 138 (10), 83 (15), 43 (39), 41 (16); y 0.253 g (36%) de 7. P.f. 119-120°C (hexano); UV (MeOH): λ_{\max} 244 nm (ϵ 11300); IR (CHCl₃): 1770, 1684 y 1640 cm⁻¹; RMN (ver Tablas, texto y Figs. 7 y 8); EIMS: 290 (M⁺,21), 248 (100), 220 (11), 167 (71), 166 (21), 83 (12), 43 (24), 41 (7).

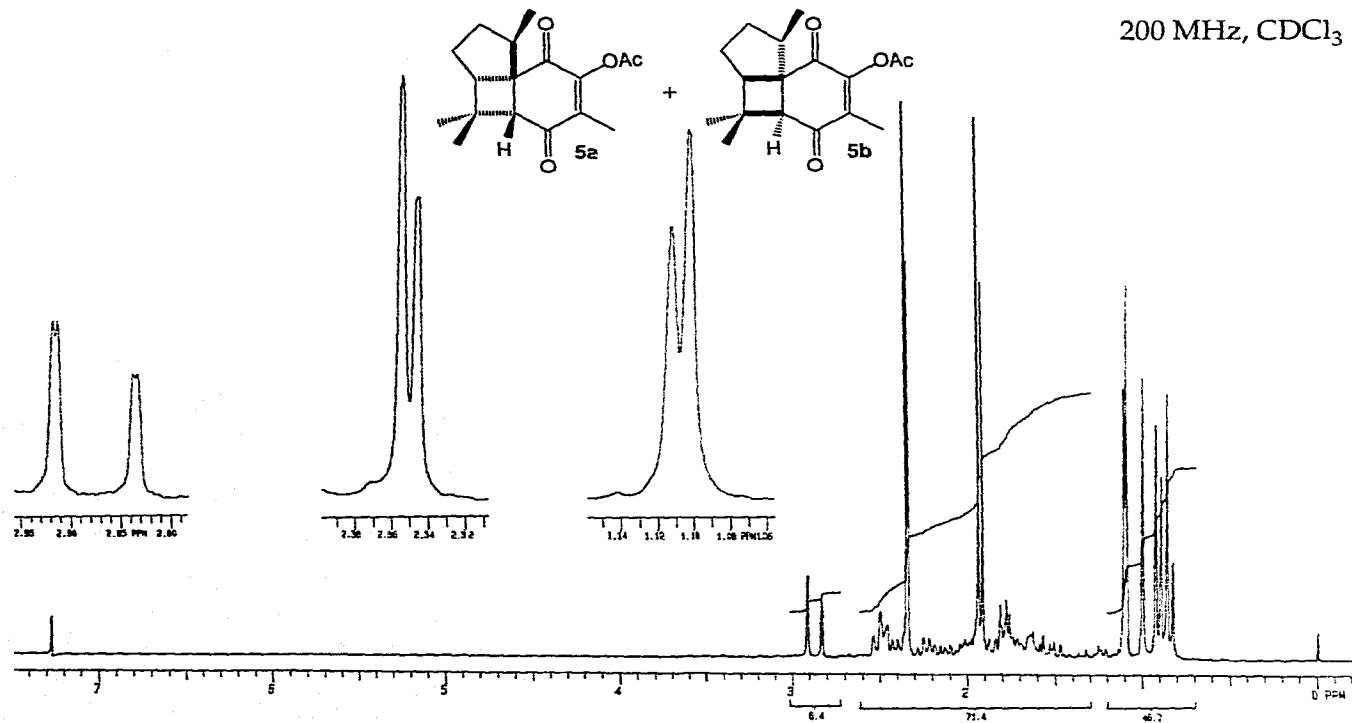


Figura 1

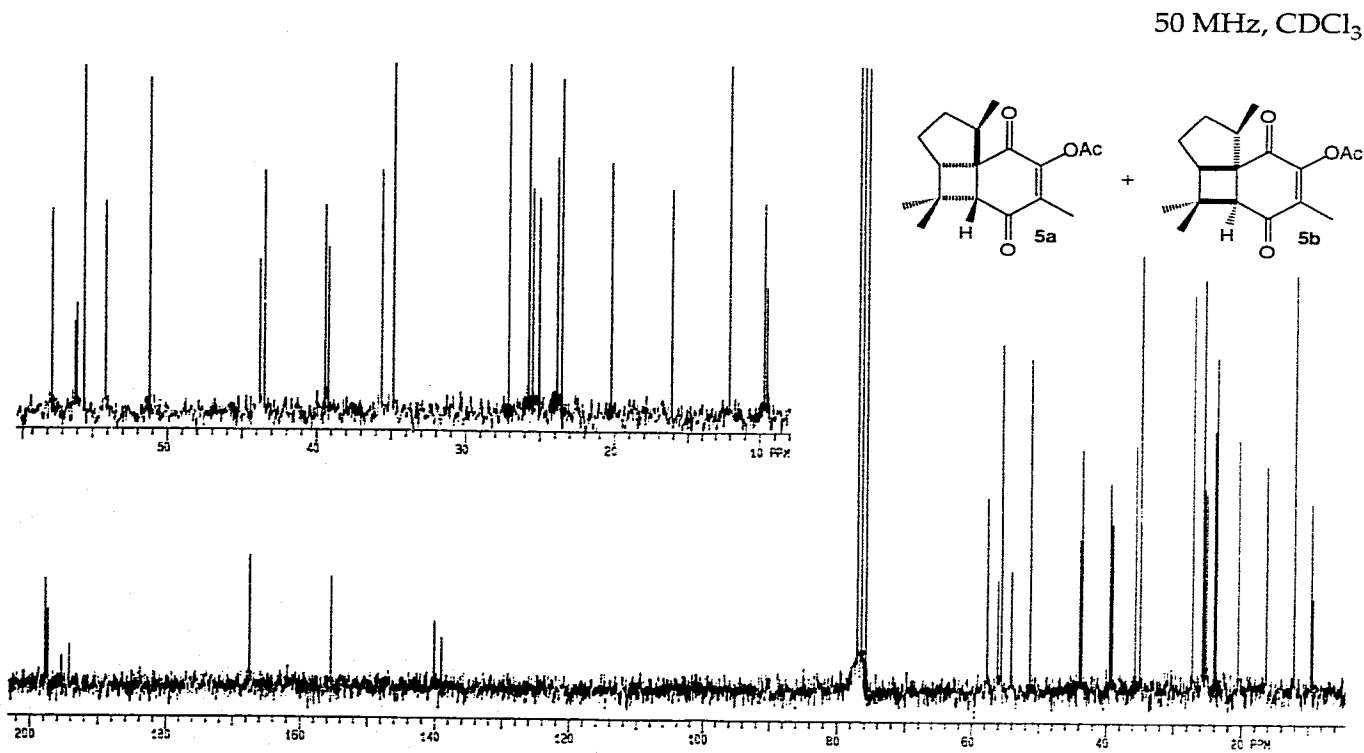


Figura 2

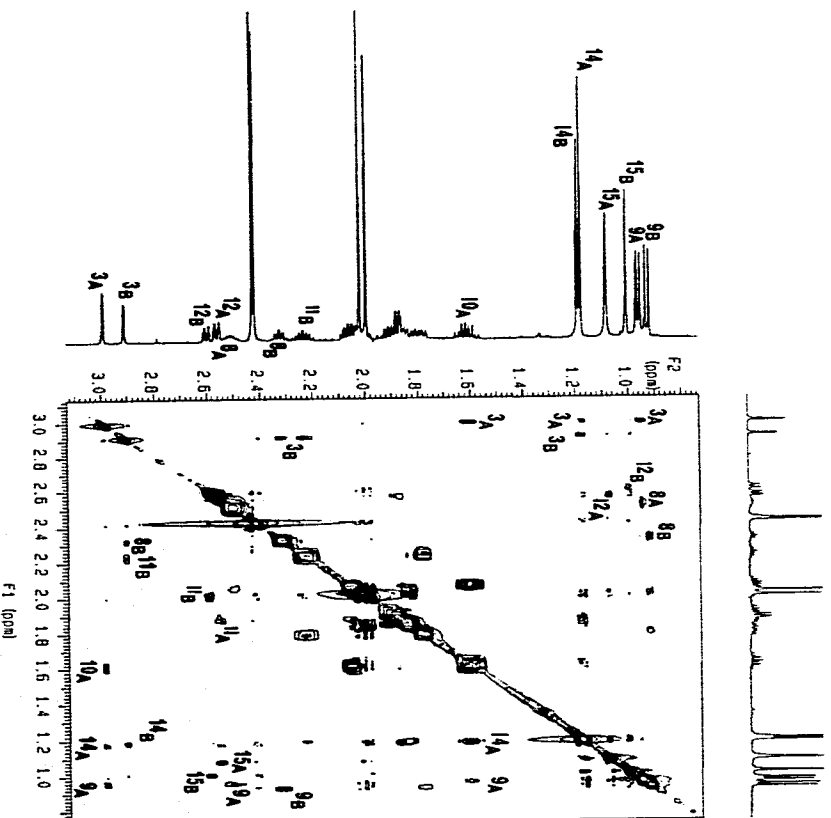


Fig. 3. Experimento NOESY de los compuestos 5a y 5b.
Determinado a 500 MHz, CDCl₃.

300 MHz, CDCl₃

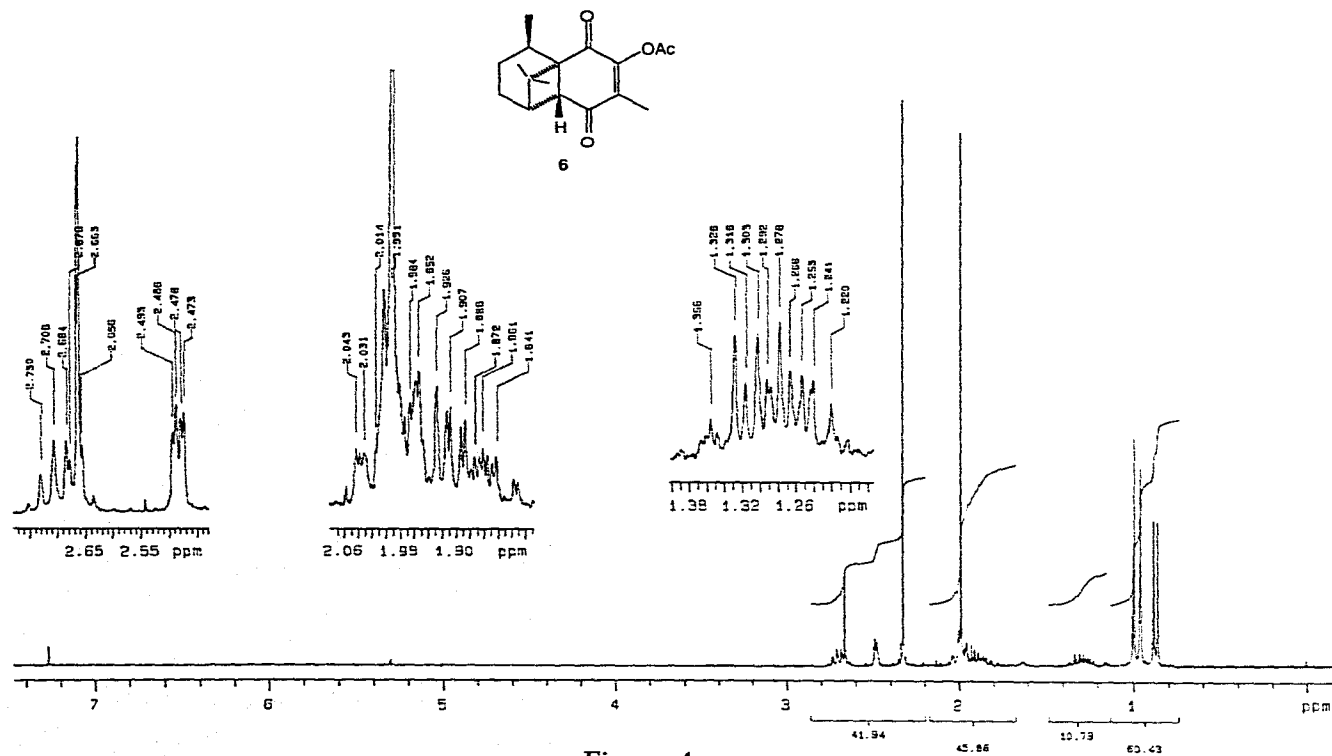


Figura 4

75 MHz, CDCl₃

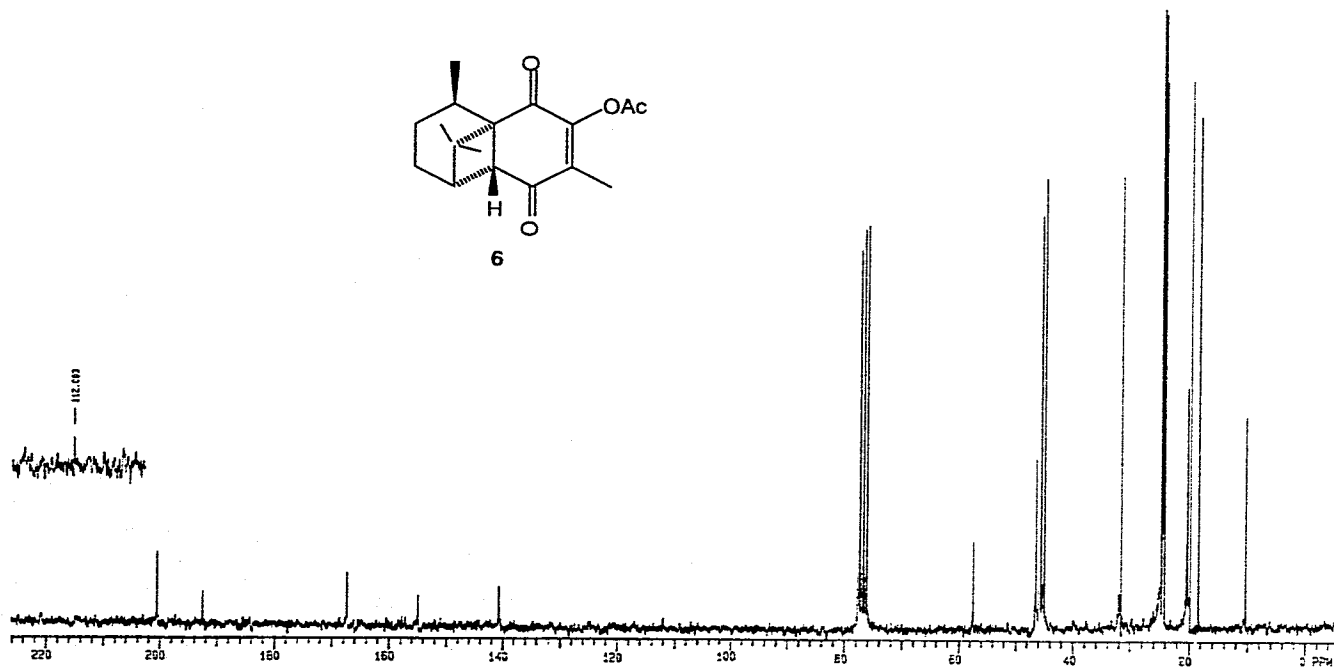
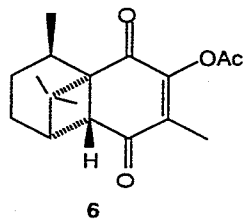


Figura 5

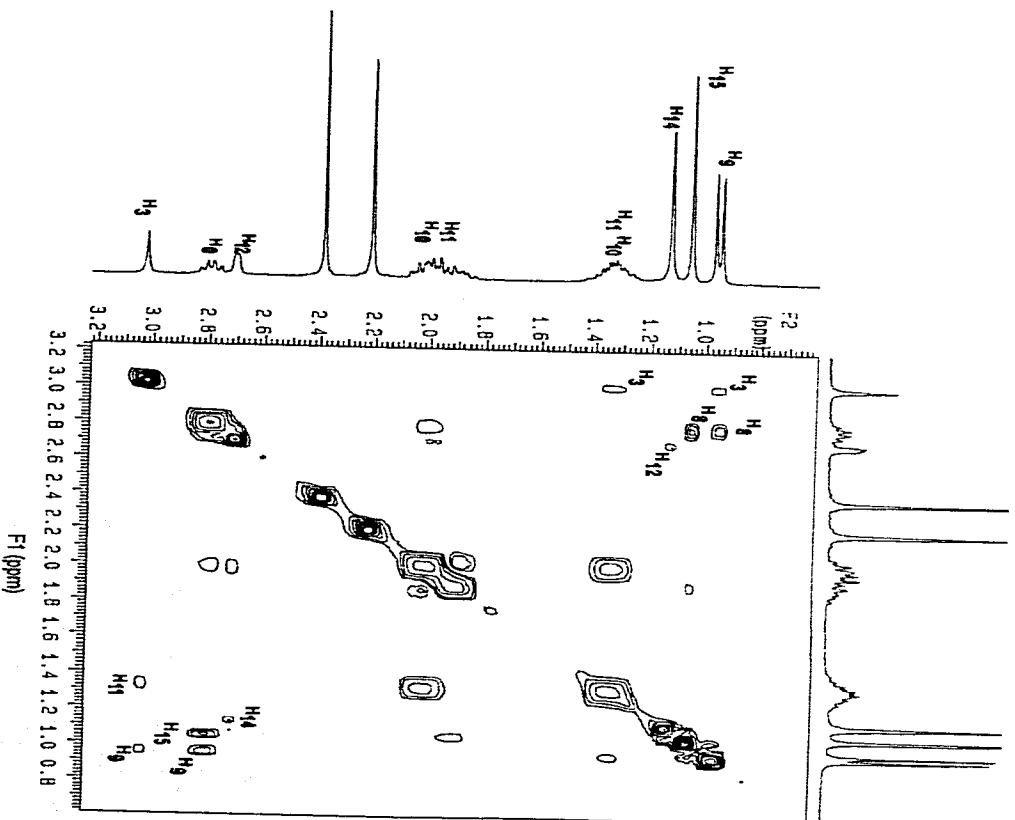


Fig. 6. Experimento NOESY del compuesto **6** con 5 mg de $\text{Eu}(\text{fod})_3$.
Determinado a 300 MHz, CDCl_3 .

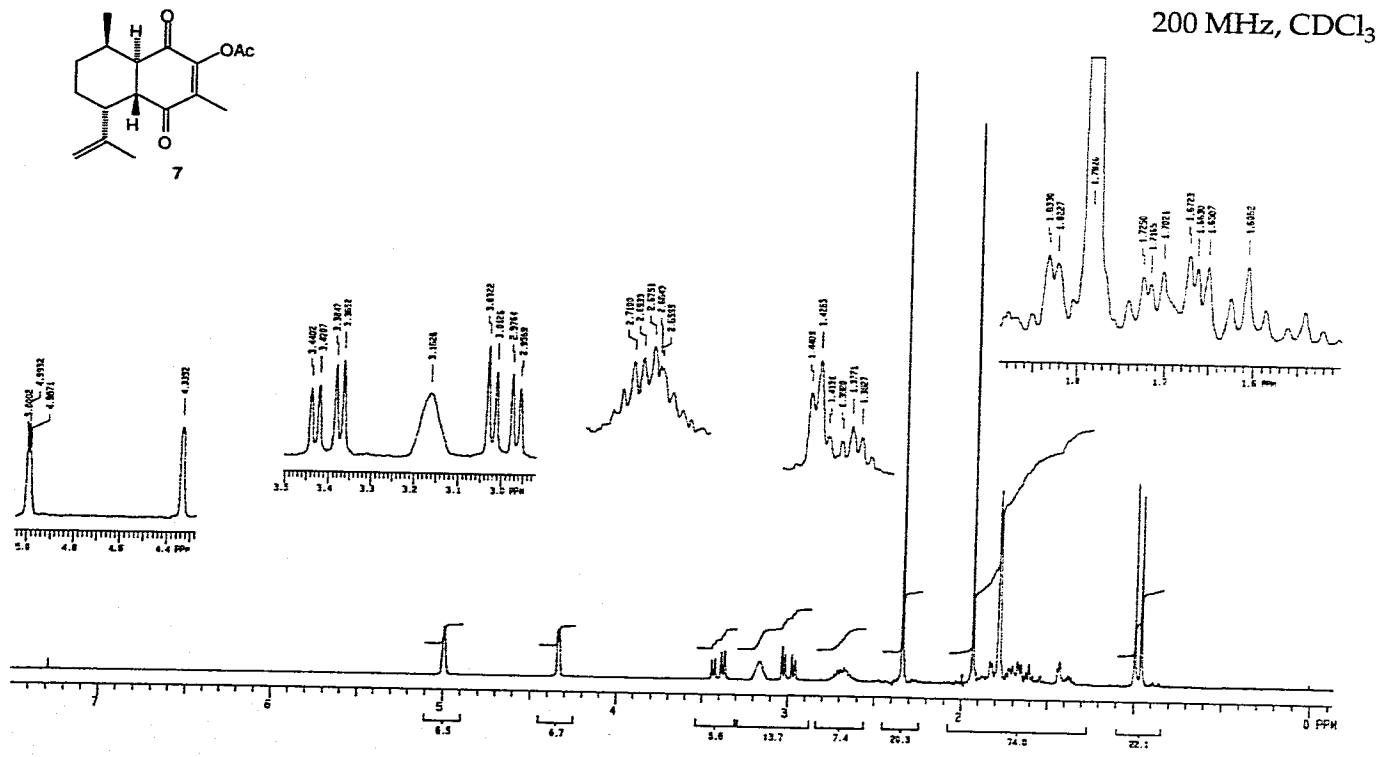


Figura 7

INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 SÃO CARLOS, SP

50 MHz, CDCl₃

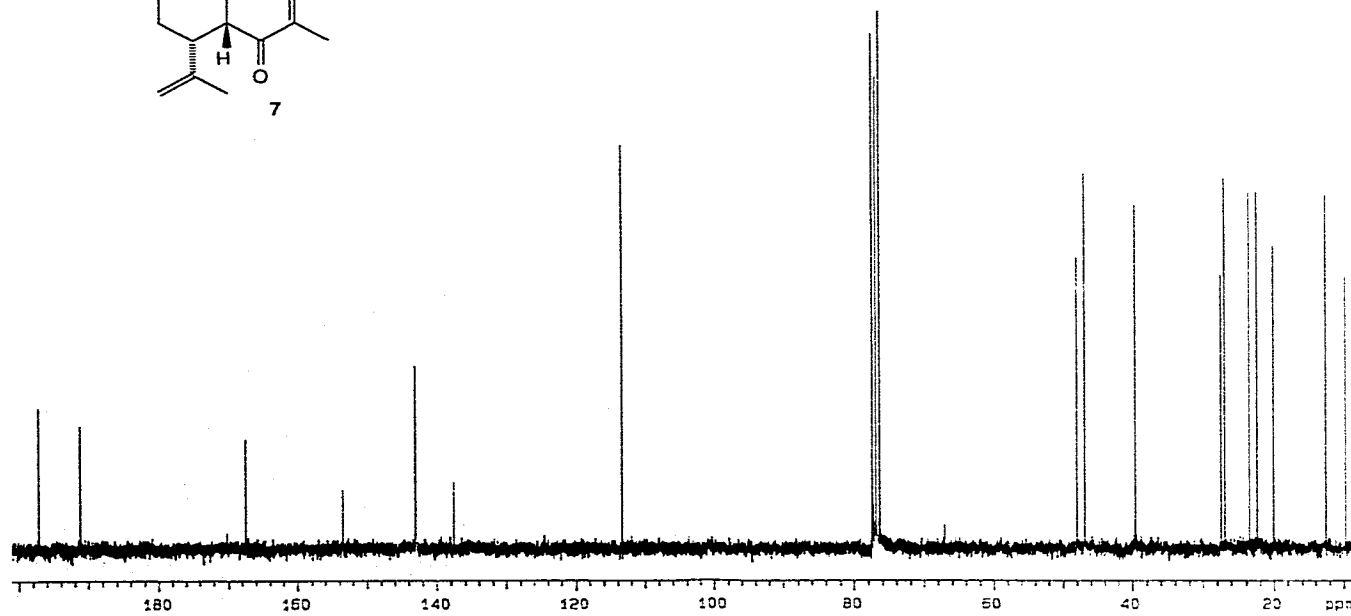
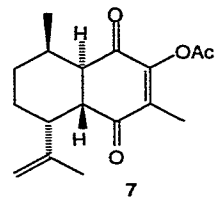


Figura 8

CONCLUSIONES

La irradiación con luz ultravioleta del acetato de isoperezona (4) dio como resultado la formación de tres nuevos productos 5-7. Los productos 5 y 6 derivan de la fotocicloaddición intramolecular [2+2] del doble enlace quinónico sobre el doble enlace de la cadena lateral de 4, mientras que el producto 7 se derivó de una reacción tipo eno fotoquímica. La estructura y estereoquímica de los productos se establecieron por métodos espectroscópicos, principalmente por RMN bidimensional.

BIBLIOGRAFIA

1. Para una revisión amplia de la perezona ver: P. Joseph-Nathan y R.L. Santillan (1989) The chemistry of perezona and its consequences. En *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 5 Structural Elucidation (Part B), ed Atta-ur-Rahman, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, p.p. 763-813.
2. (a) I. Salazar, R. Enríquez, E. Díaz y F. Walls, *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 163; (b) H. Barrios, I. Salazar, R. Enríquez, E. Díaz y F. Walls, *Rev. Latinoam. Quím.*, **1979**, *10*, 69.
3. (a) G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco y G. P. Pollini (1983) *Natural Product Synthesis Through Pericyclic Reactions*, (ACS Monograph, 180), American Chemical Society, Washington D. C., p.p. 42-74; (b) S. W. Baldwin (1981) Synthetic aspects of 2+2 cycloadditions of α,β -unsaturated carbonyl compounds. En *Organic Photochemistry*, vol. 5, ed. A. Padwa, Marcel Dekker Inc., New York, p.p. 123-225; (c) D. Becker y N. Haddad (1989) Applications of intramolecular 2+2- photocycloadditions in organic synthesis. En *Organic Photochemistry*, vol. 10, ed. A. Padwa, Marcel Dekker Inc., New York, p.p. 1-162.
4. K. Maruyama y A. Osuka (1988) Recent advances in the photochemistry of quinones. En *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, vol. 2 (Part 1), eds. S. Patai y Z. Rapoport, Wiley, New York, p.p. 759-878.
5. A. Rodríguez-Hernández, H. Barrios, O. Collera, R. G. Enríquez, B. Ortíz, R. Sánchez-Obregón, F. Walls, F. Yuste, W. F. Reynolds y M. Yu, *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4*, 133.
6. F. Yuste, H. Barrios, E. Díaz, B. Ortíz, R. Sánchez-Obregón y F. Walls, *Nat. Prod. Lett.*, **1995**, *7*, 147.
7. (a) P. G. Bauslaugh, *Synthesis*, **1970**, 287; (b) P. G. Sammes, *Ibid.*, **1970**, 636; (c) O. L. Chapman y D. S. Weiss (1973) Photochemistry of cycliketones. En *Organic Photochemistry*, vol. 3, ed. A. Padwa, Marcel Dekker Inc., New York, p.p. 197-288.
8. E. J. Corey, J. D. Bass, R. La Mahieu y R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5570.
9. P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *41*, 4.
10. R. O. Louffy y P. de Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3559.
11. D. J. Trecker (1969) Photodimerizations. En *Organic Photochemistry*, vol. 2, ed. A. Padwa, Marcel Dekker Inc., New York, p.p. 63-116.
12. (a) S. Shaik y N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 18; (b) S. Shaik, *Ibid.*, **1979**, *101*,

- 3184.
13. (a) H. E. Zimmerman, R. W. Binkley, J. J. McCullough y G. A. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6589; (b) K. Y. Burstein y E. P. Serebryakov, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 3233. (c) P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 1866; (d) K. Wiesner, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1655.
 14. R. B. Woodward y R. Hoffman, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781.
 15. Y. Yamada, H. Uda y K. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 423.
 16. K. Mori y M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1329.
 17. P. E. Eaton y T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 962.
 18. R. C. Cookson, J. Hudec, S. A. Knight y B. R. D. Whiter, *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1995.
 19. M. J. Begley, M. Mellor y G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1*, **1983**, 1905.
 20. H. D. Scharf, J. Janus y E. Müller, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 25.
 21. (a) P. A. Wender y J. C. Lechleiter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4321; (b) S. R. Wilson, L. R. Phillips, Y. Pelister y J. C. Huffman, *Ibid.*, **1979**, *101*, 7373.
 22. R. K. Harris (1986) *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Longman Scientific & Technical, Essex, p.p. 228-229.
 23. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon (1983) *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag: Berlin, p.p. H185-H190.
 24. A. E. Derome (1987) *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, (Tetrahedron Organic Chemistry Series, vol. 6), Pergamon Press: Oxford, p.p. 97-127.
 25. (a) A. Bax y R. Freeman, *J. Mag. Reson.*, **1981**, *44*, 542; (b) A. Bax y D.G. Davis, *Ibid.*, **1985**, *63*, 207; (c) A. Bax y M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2093.
 26. F. Bohlman, M. Ahmed, M. Grenz, R. M. King y H. Robinson, *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 2858.