

00587
6 20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**"SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE OPLOPANOS
(3-ETIL-5-ISOPROPIL-8-METIL-BICICLO[4.3.0]NONANOS)
A PARTIR DE REACCIONES TRANSANULARES DE
GERMACRADIENOS"**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)**

PRESENTA:

M. en C. SALVADOR GUZMAN NAPOLES

MEXICO D.F.

1999

**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.

PAGINACION

DISCONTINUA

**Dedico esta tesis a mi esposa Alejandra Estela, a nuestros hijos
Salvador Alejandro y Pedro Ignacio.**

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en parte en el Instituto de Química de la UNAM bajo la dirección del Dr. Guillermo E. Delgado Lamas a quien le agradezco por toda la atención dedicada y por su amistad brindada por ya muchos años, y a todos los compañeros, ex-compañeros y amigos del Instituto de Química que de alguna manera participaron en el desarrollo del presente trabajo.

Al personal técnico del Instituto de Química por la determinación de los datos físicos para la integración de la presente disertación.

También parte del trabajo se desarrolló en el Laboratorio del Departamento de Optimización de Procesos de "Roche-Syntex S.A. División Química", departamento a cargo del Dr. Sergio Ferriño a quien le estoy muy agradecido por todas las facilidades otorgadas.

A los miembros del jurado, por su contribución en la revisión del presente manuscrito.

A Mónica García por su amistad y colaboración.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff
Primer Vocal	Dra. Martha Albores Velasco
Segundo Vocal	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel
Tercer Vocal	Dr. Eusebio Juaristí Cossío
Secretario	Dr. Alfredo Ortega Hernández
Pimer Suplente	Dra. Rocío Pozas Horcasitas
Segundo Suplente	Dr. Leovigildo Quijano

Sitio donde se desarrolló el tema:

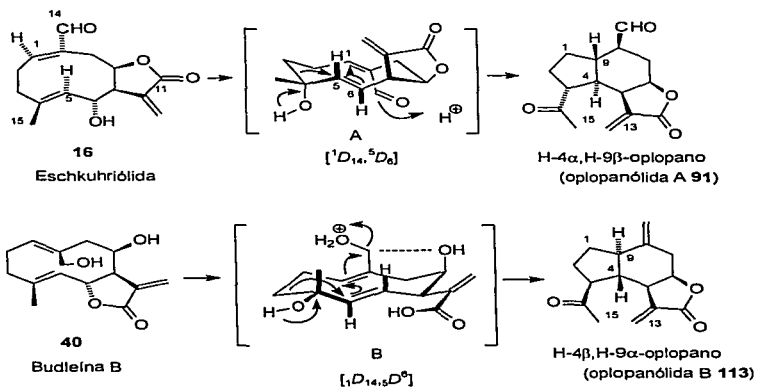
Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y

**Grupo Roche-Syntex de México S.A. División Química. Laboratorio del
Departamento de Optimización de Procesos.**

Asesor: Dr. E. Guillermo. Delgado Lamas

Sustentante: M. en C. Salvador Guzmán Nápoles

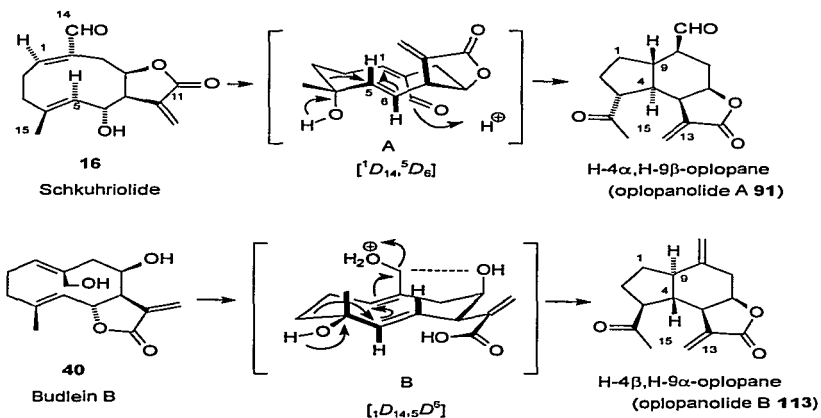
En la presente disertación se presentan los resultados referentes al estudio de la transformación de 1(10),4(5)-germacradienólidas naturales al bicyclo [4.3.0] de los oplopanos. La melampólida eschkuhriólida (**16**) genera un bicyclo H-4 α ,H-9 β - (oplopanólida A, **91**), y la germacrólida budleína B (**40**) produce un bicyclo H-4 β ,H-9 α (oplopanólida B, **113**). Se establecieron los requerimientos estereoelectrónicos y los procedimientos experimentales adecuados para la formación de los productos diastereoisoméricos a partir de las sustancias naturales mencionadas. La transformación procede mediante una secuencia de reacciones que involucra: (a) isomerización alílica, (b) cambios conformacionales y/o configuracionales del 1(10),5(6)-ciclododecadieno, (c) reacción transanular y (d) transposición del tipo pinacólica. La relación *pseudo*-enantiomérica de los intermediarios se manifiesta en la estereoquímica de los productos.



Estas transformaciones constituyen una alternativa sintética eficiente y novedosa para la obtención estereodiferenciada de compuestos con el esqueleto de oplopano. Por otro lado, proporcionan evidencias experimentales referentes a la biogénesis del bicyclo [4.3.0].

Resumen

The results on the chemical transformations of natural 1(10),4(5)-germacranolides to produce the bicycle [4.3.0] of oplopanes are presented in this dissertation. The melampolide schkuhriolide (**16**) affords a H-4 α ,H-9 β -bicycle (oplopanolide A, **91**), while the germacrolide budlein B (**40**) affords a H-4 β ,H-9 α -bicycle (oplopanolide B, **113**). The stereoelectronic requirements and efficient experimental procedures were established to generate the diastereisomeric products from the natural products. The transformation proceeds *via* a sequence of reactions which includes: (a) allylic isomerization, (b) conformational and/or configurational changes of the 1(10),5(6)-cyclodecadiene (c) trans-annular reaction, and (d) pinacolic-type rearrangement. The *pseudo*-enantiomeric relationship between the proposed intermediates reflects the stereochemistry of the products.



These transformations provide an efficient and novel synthetic alternative for the stereodifferentiated preparation of oplopanes. In addition, they provide experimental evidences for the biogenesis of the bicycle [4.3.0].

CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Reactividad de las Substancias Orgánicas y Biogénesis	1
1.2 Quimiosíntesis Biomimética y Biosíntesis Quimiomimética	2
1.3 Condiciones de Reacción y Reactividad	3
2. ANTECEDENTES	7
2.1 Itinerario Conformacional de las Germacradienólidas	7
2.2 Influencia de los Substituyentes en las Preferencias Conformacionales	10
2.3 Ciclización Transanular en Germacradienos	13
2.3.1 Reacciones de Ciclización de 1(10)- <i>trans</i> ,4- <i>trans</i> -Germacradienólidas	14
2.2.1.1 Regio y Estereoquímica de la Reacción de Ciclización e Implicaciones Biogénicas.	16
2.3.1.2 Transposición de Cope	22
2.3.2 Reacciones de Ciclización de 1(10)- <i>trans</i> ,4- <i>cis</i> -germacradienólidas (heliangólidas).	22
2.3.3 Reacciones de Ciclización de 1(10)- <i>cis</i> ,4- <i>trans</i> -germacradienólidas (melampólidas)	25
2.3.3.1 Implicación de las Melampólidas en la Biogénesis de Guayanólidas	25
2.4 Antecedentes Inmediatos y Marco de Referencia	31
2.4 Estudio de la Transformación de la Oplopanólida A	33
3. OBJETIVOS	37
4 HIPÓTESIS	38
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
5.1 Estudio de la Reactividad de la Eschkuhriólida	39
5.2 Estudio de la Reactividad de la Iso-eschkuhriólida	45
5.3 Estudio de la Reactividad del Aldehído de la Budleína B	48
5.4 Estudio de la Reactividad Transanular de la Budleína	50
5.4.2 Análisis Mecanístico de la Formación de la Oplopanólida B.	55

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS (Continuación)	Página
5.5 Optimización de la Reactividad para la Obtención de la Oplopanólida B	57
5.6 Estudio de los Subproductos del Tratamiento Ácido de la Budleína B	58
5.6.1 Análisis Mecanístico.	59
5.6.2 Análisis Estereoquímico	61
5.7 Resumen de la reactividad de la Budleína B	62
5.8 Análisis de las Distancias Transanulares	63
5.9 Implicaciones Biogenéticas	65
6. DISCUSIÓN ESPECTROSCÓPICA	67
6.1 Oplopanólida B	67
6.2 Ligustrina	74
6.3 Vestenólida	81
6.4 4- <i>epi</i> -Vestenólida	86
6.5 Cadinano D	86
6.5.1 Establecimiento de la Estereoquímica relativa	91
6.6 Cadinano B y Cadinano C	95
6.7 Cadinano A	95
7. PARTE EXPERIMENTAL	97
7.1 Materiales y Equipos	97
7.2 Reactivos y Disolventes	98
7.3 Substratos	98
7.4 Obtención de la <i>iso</i> -eschkuhriólida (catálisis de ácido Perclórico)	101
7.5 Obtención de la <i>iso</i> -eschkuhriólida y catálisis de ácido trifluoroacético/agua	101
7.6 Obtención de la <i>iso</i> -eschkuhriólida (catálisis de Ácido Trifluoroacético)	102
7.7 Obtención de la Oplopanólida A a Partir de la <i>iso</i> -eschkuhriólida	102
7.8 O-Sililación de la Eschkuhriólida	103
7.9 Tratamiento Ácido de la O- <i>t</i> -bitildimetilsileschkuhriólida	103
7.10 Obtención de los Guayanos 112, 114 y 115 y la Oplopanólida B	104
7.11 Tratamiento Ácido de la Budleína B en Dimetoxietano	106
7.12 Tratamiento Ácido de la Budleína B con Ácido Trifluoroacético. Obtención de los Cadinanos 121, 122, 123 y 124	106

7. PARTE EXPERIMENTAL (continuación)	Página
7.13 Intento de Bromación de la /so-eschkuhriólida	108
7.14 Bromación de la /so-eschkuhriólida	108
7.15 Adición de Pirrolidina a la Eschkuhriólida. Obtención de 13-(1-pirrolidil)-12,13-dihidro-eschkuhriólida	108
7.16 Oxidación de la Budleína B con Dióxido de Manganeso. Obtención de 14-deshidro-budleína B	109
8. CONCLUSIONES	110
9. ESPECTROS	113
10. BIBLIOGRAFÍA	145
11. APÉNDICE	159

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Reactividad de las Substancias Orgánicas y Biogénesis. La racionalización de la reactividad química de las sustancias en función de su estructura molecular y estereoquímica representa uno de los mayores logros de la química, y al mismo tiempo un reto en investigación. Es admirable la capacidad predictiva que actualmente se aplica al diseño de síntesis de sustancias orgánicas complejas, las cuales involucran numerosas variables cuyo manejo eficiente permite la ejecución exitosa de las mismas. Sin embargo, aún existen numerosas transformaciones que pueden considerarse como inesperadas, impredecibles, o simplemente excepcionales. Precisamente a partir del estudio de tales reacciones, es posible racionalizar con mayor detalle y profundidad la reactividad química.

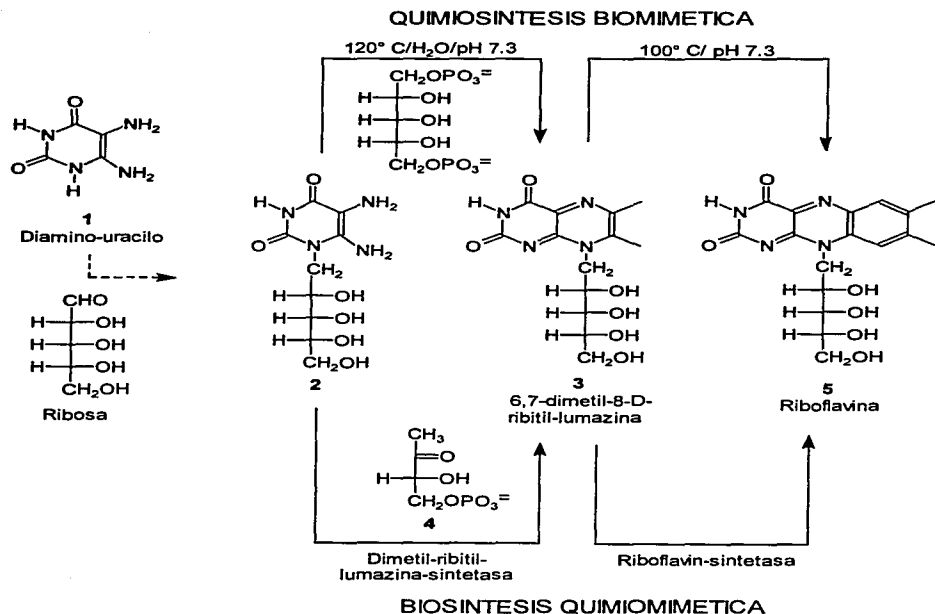
El estudio de la reactividad de las sustancias orgánicas se ha soslayado por dos motivos principales: (a) la imposibilidad práctica de analizar todas y cada una de las reacciones inesperadas en una secuencia sintética predeterminada, ya que al ser transformaciones indeseables, se tratan de evitar, y se ensayan rutas alternas hacia la obtención del producto requerido y (b) los bajos rendimientos en que se aíslan ciertos metabolitos secundarios a partir de su fuente natural; ya que precisamente estas sustancias, por su diversidad estructural y estereoquímica, constituyen sustratos idóneos para el estudio de la reactividad. La disponibilidad limitada de estos sustratos reduce la posibilidad de realizar reacciones con ellos.

El entendimiento del comportamiento reactivo inherente de las sustancias orgánicas y, en particular de los productos naturales, permite explicar las transformaciones involucradas tanto en la biogénesis, como en su mecanismo de acción biológico. Las similitudes de las transformaciones *in vitro* de los productos naturales con respecto a su formación *in vivo*, pueden considerarse como demostraciones de los procesos biosintéticos. Precisamente las síntesis modeladas biogenéticamente son consideradas como evidencias de las rutas biosintéticas.¹ Sin embargo, es conveniente resaltar que ciertas transformaciones

in vitro pueden generar sustancias de notable complejidad estructural, siguiendo una ruta análoga a la biosíntesis.

1.2 Quimiosíntesis Biomimética y Biosíntesis Quimiomimética. La síntesis de la riboflavina (ilustrada como quimiosíntesis biomimética y como biosíntesis quimiomimética) se representa en el esquema 1 y muestra el nivel de complejidad que puede lograrse mediante las transformaciones *in vitro*.^{2,3} El 5-amino-6-D-ribitol-amino-uracilo (2), (proveniente de la condensación de la ribosa y el diamino uracilo 1), se transforma químicamente a 6,7-dimetil-8-D-ribitol-lumazina (3), y esta sustancia, en presencia de un substrato C-4 (4), se transforma a riboflavina (5) en las condiciones indicadas en la parte superior del esquema 1. Considerando que esta transformación sigue la misma ruta de la biosíntesis, puede denominarse (quimio)síntesis biomimética. Es importante resaltar el hecho de que estas transformaciones procedan *in vitro*, es decir, sin la participación de enzimas.⁴ La parte inferior del esquema muestra la biosíntesis de la riboflavina (5), catalizada por las enzimas dimetil-ribitol-lumazina sintetasa y riboflavin sintetasa. Considerando que presumiblemente en condiciones prebióticas la riboflavina (5) se formó *in vitro*, la secuencia catalizada por enzimas, mostrada en el esquema 1, puede denominarse como una biosíntesis quimiomimética de la riboflavina.

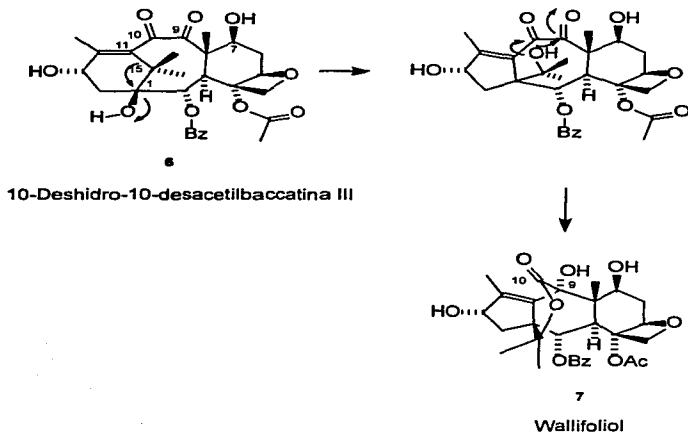
Las transformaciones descritas ilustran el alcance de las reacciones *in vitro* para formar sustancias complejas en un número reducido de pasos y, por otro lado, muestran la importancia del conocimiento de la reactividad química de las sustancias.



Esquema 1. Síntesis de la riboflavina ^{4,5}

1.3 Condiciones de Reacción y reactividad. Es pertinente mencionar el alto grado de complejidad que puede lograr la reorganización de la conectividad molecular en condiciones simples de reacción. Por ejemplo, al intentar imitar la biogénesis del wallifoliol (7) a partir de 10-deshidro-10-desacetilbaccatina III (6) mediante catálisis ácida, se visualizó que la transformación procedería mediante una transposición de Wagner-Meerwein, seguida de una transposición bencil-bencílica, como se ilustra en el esquema 2.

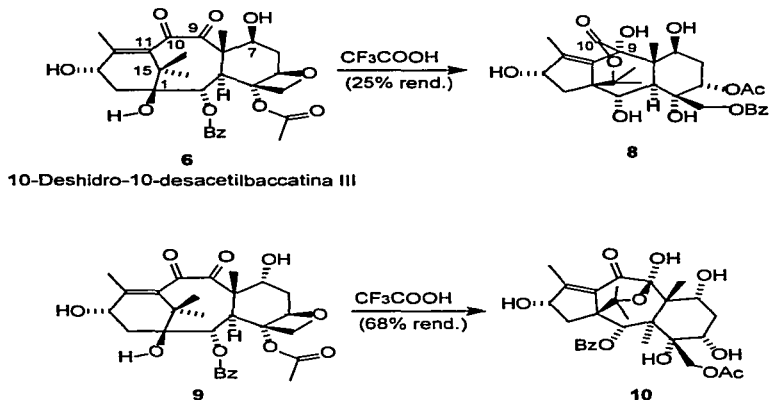
Introducción



Esquema 2. Biogénesis propuesta del wallifoliol (7).

Sin embargo, al llevar a cabo el tratamiento de la 10-deshidro-10-desacetilbaccatina III (6) en cloruro de metileno/ácido trifluoroacético, se obtuvo el producto 8, mientras que su epímero en C(7) (9) genera el producto 10. Estas transformaciones se muestran en el esquema 3.

Introducción

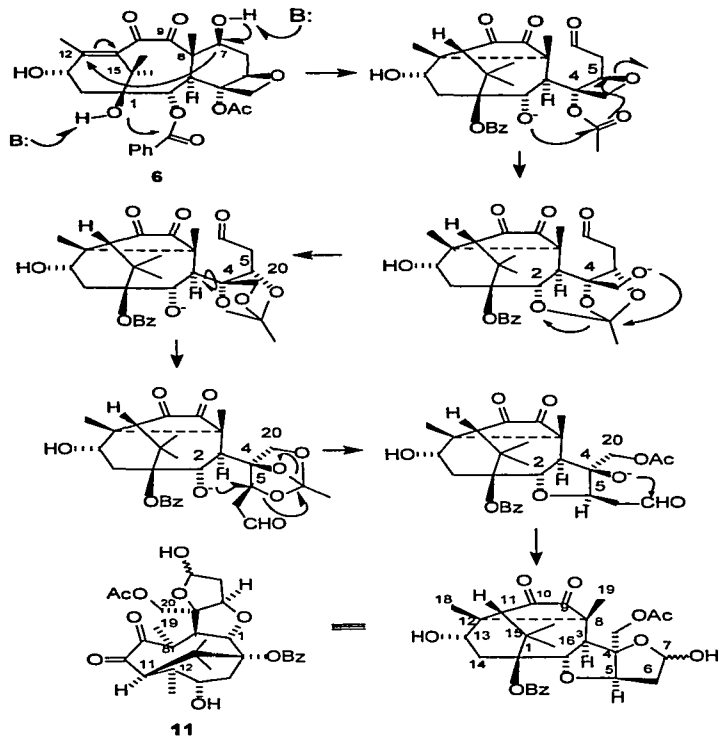


10-Deshidro-10-desacetilbaccatina III

Esquema 3. Producto de reacción de la 10-deshidro-10-desacetilbaccatina III y su epímero en C(7) con ácido trifluoroacético.

La transposición bencil-bencilica ocurre normalmente en medio básico, sin embargo, el tratamiento de **6** con DBU en tolueno, provoca una transformación compleja, iniciada por una equilibración retroaldólica, seguida por una adición de Michael (para formar el enlace C(8)-C(12)), apertura del oxetano asistida por la adición del éster, adición del alcóxido en C(2) al ortoéster intermediario (posiblemente mediante un desplazamiento S_N2) y posterior adición del alcóxido en C(4) al aldehído para formar el γ -lactol **11**, como se muestra en el esquema 4.⁶

Introducción



Esquema 4. Transformación de la 10-deshidro-10-desacetilbaecatina III (6) en medio básico (DBU/tolueno).

El grado de la reorganización de la conectividad carbono-carbono o carbono-heteroátomo, y la difícil predicibilidad de las transformaciones, proporcionan evidencia de la importancia de la racionalización de la reactividad química de las sustancias.

2. ANTECEDENTES

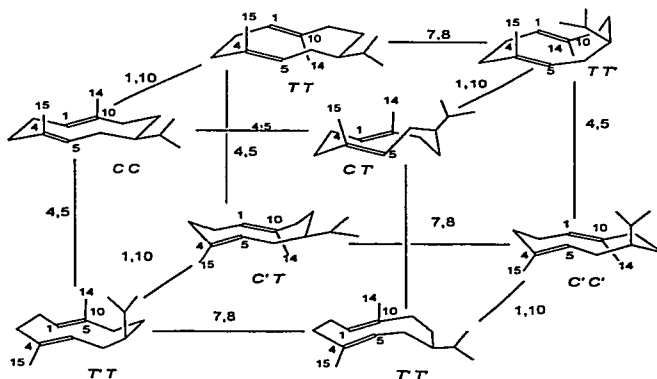
La química de las reacciones transanulares en germacradienos ha sido ampliamente investigada desde hace más de 30 años y ha recibido atención desde el punto de vista de la biogénesis de sesquiterpenos policíclicos⁷ debido, al aislamiento y determinación estructural de un gran número de germacradienos y la preparación de compuestos análogos obtenidos por síntesis.⁸ Aunque es aceptado que la realización de una transformación particular por métodos químicos, no puede ser considerada como una prueba definitiva de que la misma reacción tiene lugar en la biogénesis, la reactividad química de los productos naturales y sus intermediarios son, por supuesto, relevantes en las rutas biosintéticas.

En este tipo de transformaciones, la estereoquímica de los productos refleja las preferencias conformacionales de las materias primas (o más precisamente, de los intermediarios involucrados), por lo que es importante considerar los aspectos conformacionales de estos compuestos.⁹

2.1 Itinerario Conformacional de las Germacradienólidas. El itinerario conformacional de los 1(10)-*trans*,4-*trans*-ciclodecadienos ha sido discutido por Wharton¹⁰ y se representa gráficamente en el esquema 5. Los números sobre las aristas del cubo representan los enlaces que se deben girar para cambiar las conformaciones, las cuales se muestran esquemáticamente en los vértices del cubo. La letra *C* indica una conformación de silla y la letra *T* indica una conformación de bote torcido ó simplemente de bote. *C'* y *T'* indican conformaciones enantioméricas a *C* y *T*. La primera letra (del par de las letras descriptoras) representa la conformación que adopta el macrociclo en los carbonos C(10)-C(1)-C(2)-C(3)-C(4)-C(5), y la segunda letra describe la conformación que adoptan los carbonos C(5)-C(6)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10).

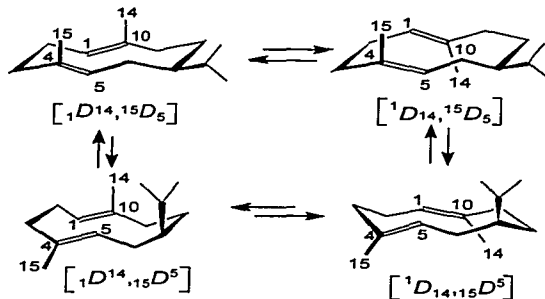
La naturaleza isomérica de los enlaces dobles en el anillo ciclodecadiénico de las lactonas sesquiterpénicas tiene una marcada influencia sobre sus

conformaciones. Son posibles cuatro conformaciones principales para cada uno de los cuatro isómeros geométricos. Asimismo, la presencia de la γ -lactona (fusionada hacia C(6) o hacia C(8) y *cis* o *trans*) restringe drásticamente los cambios conformacionales a lo largo del enlace sigma C(7)-C(8), lo que trae como consecuencia la disminución del número de las conformaciones descritas en el esquema 5, que pueden limitarse a cuatro conformaciones extremas,¹¹ de acuerdo a las orientaciones de las diastereocaras que adoptan los enlaces dobles C(1)-C(10) y C(4)-C(5). Para transformar al germacradieno de la conformación CC (denominada también como conformación corona ó conformación cruzada¹²) a la conformación enantiomérica (C'C'), se requieren tres movimientos conformacionales distintivos, que son las rotaciones de 180° de los enlaces dobles C(1)-C(10) y C(4)-C(5), y un cambio conformacional de los sustituyentes sobre el enlace sigma C(7)-C(8). Las conformaciones de bote se denominan conformaciones paralelas.¹²



Esquema 5. Itinerario conformacional de los 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienos.¹⁰

Samek y Harmatha¹³ han propuesto una nomenclatura estereoquímica que describe de manera precisa tanto la configuración de los enlaces dobles, como la conformación del ciclodecadieno, la cual se describe a continuación. Considerando una perspectiva ortogonal de los enlaces dobles al plano del macrociclo, las orientaciones de los sustituyentes sobre los enlaces dobles C(1)-C(10) y C(4)-C(5) se describen mediante notaciones a la izquierda y derecha de dos letras *D* (una letra por cada enlace doble) usando *supra*- y *sub*- índices, para describir su orientación espacial. Las conformaciones principales de 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienos empleando estos descriptores, se muestran en el esquema 6.



Esquema 6. Conformaciones principales de los 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienos empleando la nomenclatura propuesta por Samek y Harmatha.¹³

En la figura 1 se muestran una de las cuatro conformaciones extremas de las cuatro posibilidades isoméricas de germacranólidas, denominadas germacrólidas, melampólidas, heliangólidas y *cis*,*cis*-germacranólidas y la conformación se indica con los descriptores propuestos por Samek y Harmatha¹³.

Antecedentes

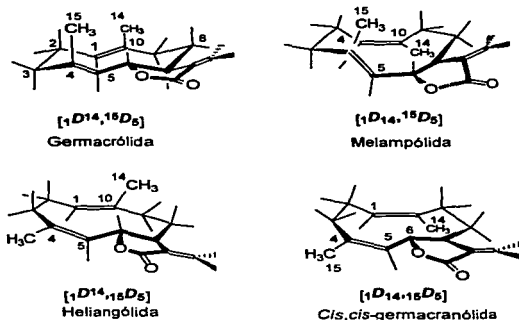
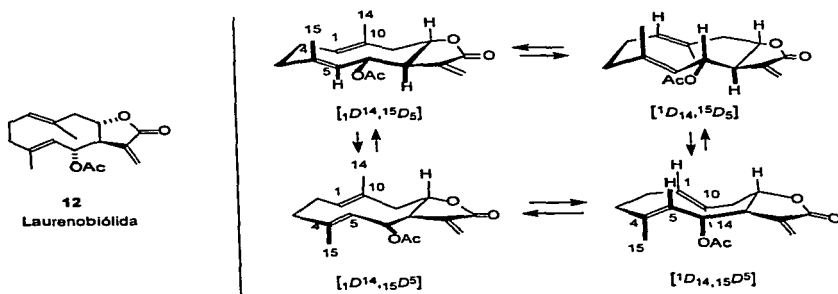


Figura 1. Conformaciones principales de las cuatro germacranólidas isoméricas (los hidrógenos se omiten por claridad).

2.2 influencia de los Sustituyentes en las Preferencias Conformacionales.

Las variaciones en la funcionalidad del ciclodecadieno tienen una profunda influencia en las preferencias conformacionales.¹¹ Lo anterior puede ejemplificarse con el caso de la laurenobiólida (**12**), que se encuentra en solución a temperatura ambiente en las cuatro conformaciones extremas,¹⁴ las cuales se representan en el esquema 7.



Esquema 7. Conformaciones de la laurenobiólida (**12**).¹⁴

Por otro lado, la 6-*epi*-desacetil-laurenobiólida (**13**) se encuentra a temperatura ambiente en la conformación $[{}_1D^{14}, {}_{15}D^5]$, exclusivamente.¹⁵ Figura 2.

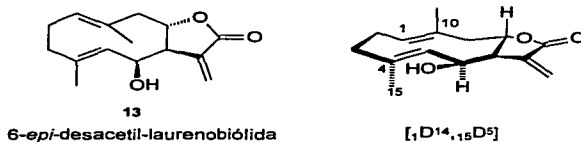


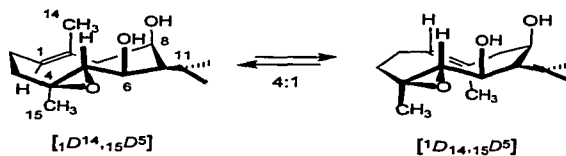
Figura 2. Estructura y conformación de la 6-*epi*-desacetil-laurenobiólida (**13**).¹⁵

Otro caso son los epoxi-germacrenos epiméricos en C(8), shiromodiol (**14**) y equinadiol (**15**).¹⁶ Figura 3.



Figura 3. Estructuras del shiromodiol (**14**) y el equinadiol (**15**).

Estos epoxi-germacrenos se encuentran en solución como una mezcla de conformeros (detectados por RMN¹H a -40 °C) en una relación 5:1 para el shiromodiol (**14**) y del 4:1 para el equinadiol (**15**), correspondientes a las conformaciones $[{}_1D^{14}, {}_{15}D^5]$ para el mayoritario y $[{}^1D_{14,15}D^5]$ para el minoritario. Las conformaciones para el equinadiol se muestran en el esquema 8.



Esquema 8. Equilibrio conformacional del equinadiol (**15**).¹⁶

Antecedentes

Debido a la diferencia en la orientación del oxhidrilo en C(8) de ambos epímeros, estos substratos muestran un comportamiento diferente a la reacción de ciclización transanular (ver más adelante). Es importante notar que este par de epímeros son sesquiterpenos naturales pero no poseen la función lactona, lo que explica la menor restricción conformacional.

Otro ejemplo lo constituyen las melampólidas aisladas de *Schkuhria schkuhrioides*, la eschkuhriólida (**16**) que se encuentra en la conformación [${}_1D_{14}, {}^{15}D_5$] (**16b**),¹⁷ y la frutescina (**17**) que se encuentra en la conformación [${}^1D^{14}, {}^{15}D_5$] (**17b**) en el estado cristalino,¹⁸ ambas difieren estructuralmente en la fusión de la lactona y la funcionalidad en C(6). La estructura y conformación de estos productos naturales se muestran en la figura 4.

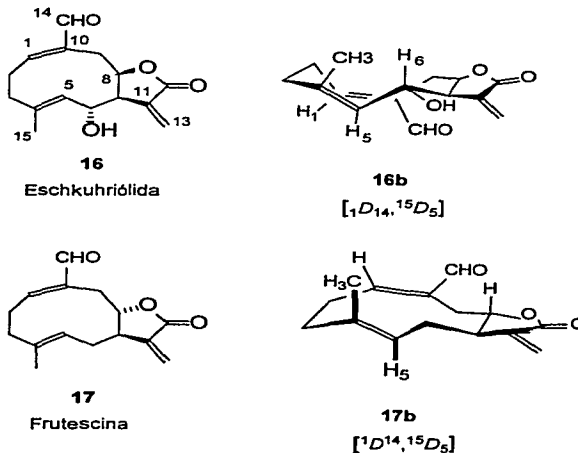


Figura 4. Estructura y conformación en el estado cristalino de la eschkuhriólida (**16**)¹⁷ y frutescina (**17**).¹⁸

2.3 Ciclización Transanular en Germacradienos. Los estudios de ciclización transanular de 1(10),4-germacradienólicas han sido dirigidos principalmente a 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienos, y los resultados acumulados permiten generalizar que las reacciones proceden de las conformaciones cruzadas a través de estados de transición tipo silla (CC y C'C' o [${}^1D^{14}, {}^{15}D_6$], [${}^1D_{14,15}D^5$]), y generan centros quirales *regio*- y *estereo*-específicamente en un solo paso a partir de un carbono trigonal, para dar eudesmanólicas,¹⁹ guayanólicas,²⁰ elemanólicas,²¹ xantanólicas²² y otros tipos de esqueletos.

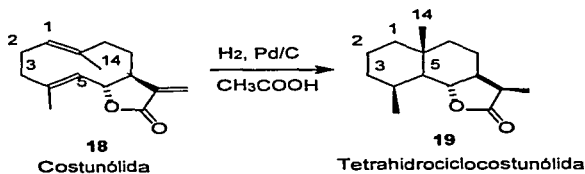
Se ha establecido mediante el análisis de la estereoquímica de los productos de estas reacciones efectuadas *in vitro*, que la transformación sigue un curso *químico*-, *regio*- y *estereo*- específico, y para las ciclizaciones electrofílicas existe una relación *trans*- diecuatorial entre el electrófilo que indujo la ciclización y el nucleófilo que estabiliza al carbocatión.²³ De estas observaciones se ha concluido que el proceso de ciclización y el ataque nucleofílico sean simultáneos a través de una de las cuatro posibles conformaciones para este tipo de compuestos. Estas reacciones han sido empleadas como métodos clásicos para la preparación de sesquiterpenos biogenéticamente más complejos. El conocimiento de la posible reacción transanular de los isómeros geométricos de germacradienólicas llamadas melampólicas (o 1(10)-*cis*,4-*trans*-germacradienólicas); heliangólicas (o 1(10)-*trans*,4-*cis*-germacradienólicas) y 1(10)-*cis*,4-*cis*-germacradienólicas se encuentra limitado a pocos estudios²⁴ y los resultados existentes no permiten proponer generalizaciones. Presumiblemente, el estudio de estas transformaciones está supeditado a la disponibilidad de los sustratos apropiados ya que, en la mayoría de los casos, son metabolitos que se encuentran en baja proporción en su fuente natural. Esta limitación trae como consecuencia que la mayor parte de la investigación fitoquímica se concentre principalmente en el aislamiento, la elucidación estructural y en algunos casos, la evaluación de la actividad biológica, y esto ha provocado que se tenga solo un conocimiento parcial de la reactividad química de un gran número de sustancias naturales.

Estas transformaciones son interesantes desde el punto de vista mecanístico por el hecho de que la conformación de los substratos en el momento de sufrir la reacción de ciclización, puede ser deducida de la configuración de los productos. Por otro lado, un mayor número de funcionalidades sobre el esqueleto carbonado, incluyendo la función lactona, hace más complejas esta reacción, y también la naturaleza de los catalizadores utilizados.^{25, 26}

2.3.1. Reacciones de Ciclización de 1(10)-*trans*,4-*trans*-Germacradienólidas.

De las ciclizaciones de los isómeros geométricos de las germacradienólidas, las 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienólidas son las más documentadas, y por lo general producen eudesmanólidas, guayanólidas y elemanólidas, entre otros.

Una de las primeras ciclizaciones de lactonas sesquiterpénicas fue la informada por Battacharyya en 1958,²⁷ que fue observada al hidrogenar en medio ácido a la costunólida (**18**). Al producto de reacción se le llamó tetrahidrociclocostunólida (**19**). Esta transformación se muestra en el esquema 9.



Esquema 9. La costunólida (**18**) se cicliza en condiciones ácidas de hidrogenación.

Esta transformación fue posteriormente estudiada y racionalizada por Herout, Sorm y Suchy.²⁸

Antecedentes

Las evidencias experimentales indican que los electrófilos actúan *quimio*-selectivamente sobre la insaturación 1(10)- y generan *trans*-C14 β ,H5 α -eudesmanólidas, siendo la conformación reaccionante la [₁D¹⁴,¹⁵D₅], como se ejemplifica con la ciclización electrofílica de la novanina (**20**) aislada de varias especies de *Artemisia*.

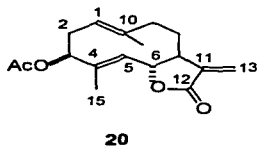
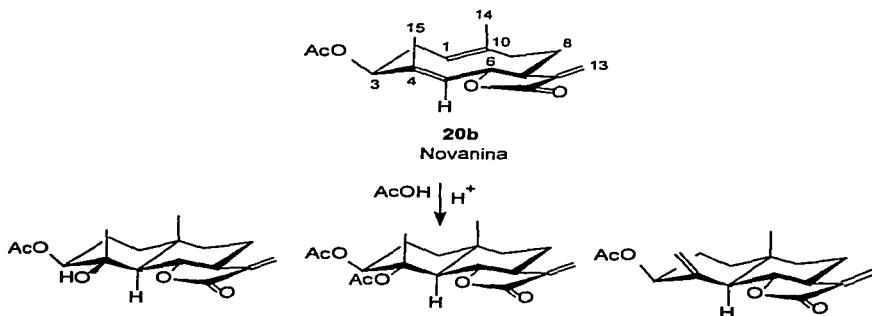


Figura 5. Estructura de la novanina (**20**).

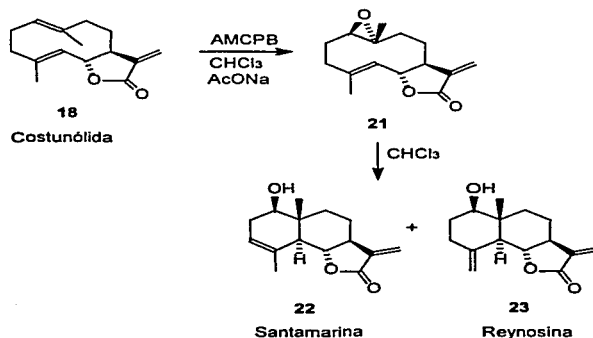
La novanina (**20**) se cicliza a una mezcla de *trans*-eudesmanólidas,²⁹ y la conformación reaccionante [₁D¹⁴,¹⁵D₅] que explica la estereoquímica de la ciclización se muestra en la estructura **20b** del esquema 10.



Esquema 10. Ciclización típica de una germacradienólida a una *trans*-eudesmanólida.

2.3.1.1. Regio y Estereoquímica de la Reacción de Ciclización e Implicaciones Biogénicas. Se ha sugerido que la epoxidación de las ciclodecadienólidas y la ciclización a través de la apertura del epóxido sea la ruta biogénica a la formación de lactonas sesquiterpénicas bicíclicas.³⁰ La epoxidación sobre el enlace doble 1(10) en *trans,trans*-germacradienólidas induce una reactividad mayor hacia la ciclización transanular, para producir de manera estereoselectiva 1 β -hidroxi-C14 β ,H5 α -eudesmanólidas. Un ejemplo lo constituye la epoxidación de la costunólida (**18**) con ácido *m*-cloroperbenzóico en cloroformo y en presencia de acetato de sodio produce el epóxido **21**. Éste en cloroformo y a temperatura ambiente o en contacto con gel de sílice se transforma de manera estereoselectiva a las 1 β -hidroxi-C14 β ,H5 α -eudesmanólidas santamarina (**22**) y reynosina (**23**), esquema 11.³¹

La reacción de epoxidación de la costunólida en ausencia de base produce directamente la santamarina (**22**).³² La reacción de ciclización de 1(10)-epoxi-germacradienólidas es aceptada como la ruta biogénica para la formación de 1 β -hidroxi-C14 β ,H5 α -eudesmanólidas.



Esquema 11. Ciclización de la 1(10)-epoxi-costunólida (**21**) a las 1 β -hidroxi-14 β ,5 α -eudesmanólidas.

De la *Artemisia tripartita* ssp *rupicola*³³ se han aislado la ridentina (**24**) y ridentina B (**25**), las cuales se encuentran relacionadas biogenéticamente.

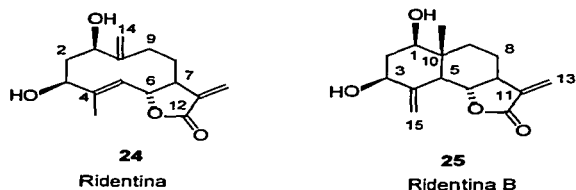
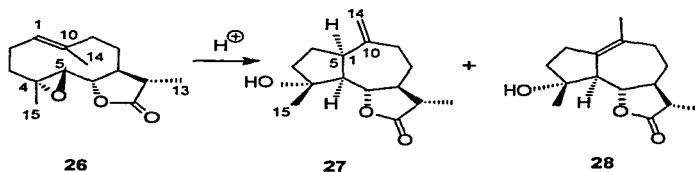


Figura 6. Similitud estructural de la ridentina y la ridentina B.

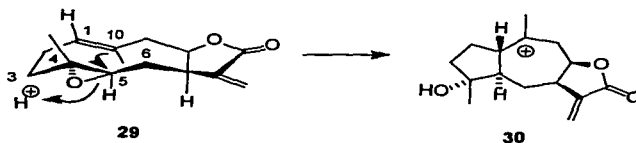
La ciclización del $4\alpha,5\beta$ -epoxi-germacrano **26** genera de manera estereoselectiva los guayanos **27** y **28**, en un proceso que puede considerarse como el resultado de una adición electrofílica tipo *anti*-Markownikow del enlace doble 1(10) sobre el epóxido 4(5).



Esquema 12. Curso de la ciclización de una $4\alpha,5\beta$ -epoxi-germacradienólida a *cis*-guayanólidas.

Fischer y colaboradores³⁴ propusieron que las *trans*-guayanólidas puedan formarse a partir de una $4\alpha,5\beta$ -epoxi-*trans*-germacradienólida como **29** a través de una conformación *quasi*-paralela ($[^1D_{14}, ^{15}D_5]$), como se indica en el esquema 13, y el catión *trans*-guayano **30** eventualmente se transforme al esqueleto de las pseudoguayanólidas.

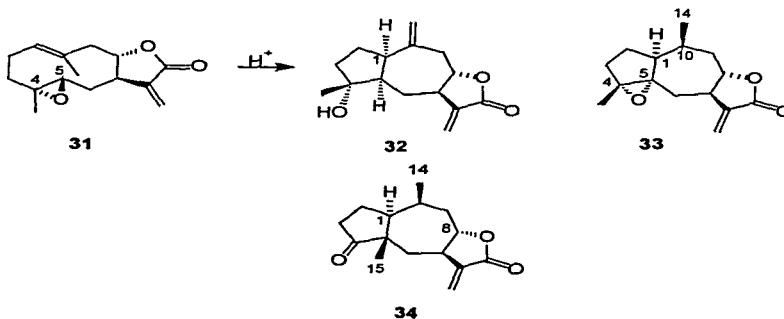
Antecedentes



Esquema 13. Posible biogénesis de las *trans*-guayanólidas.

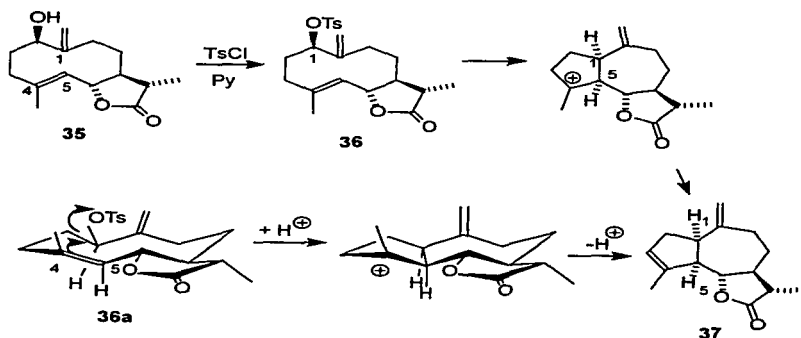
Las evidencias experimentales sobre la ciclización de $4\alpha,5\beta$ -epoxi-*trans*-germacradienólidas indican que producen *cis*-guayanólidas (y no *trans*-guayanólidas), y comúnmente ocurren mediante un intermediario en conformación cruzada.

La primera ciclización de una 4-epoxi-germacradienólida a una pseudoguayanólida fue informada por Ortega en 1986.³⁵ La adsorción sobre tierra bentonítica de la $4\alpha,5\beta$ -epoxi-inunólida (**31**) produjo la *cis*-guayanólida inuviscólida (**32**) y la $4\alpha,5\alpha$ -epoxi-10H α ,14-dihidro-inuviscólida (**33**), así como la pseudoguayanólida 8-*epi*-confertina (**34**). Esta reacción se muestra en el esquema 14.



Esquema 14. Transformación de una germacranólida a una pseudoguayanólida.

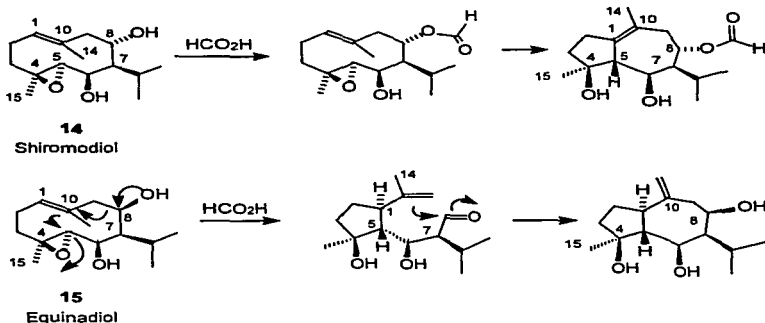
La galicina **35** (germacradienólida aislada de *Artemisia maritima galica*³⁶), fue ciclizada estereoselectivamente a la *cis*-(H1 α ,H5 α)-guayanólida **37**, por medio de la reacción de tosilación o mesilación a baja temperatura, y sin el aislamiento del éster sulfónico intermediario **36**.³⁷ La estereoselectividad de esta reacción se debe a que ocurre vía la conformación **36a**, en la cual el enlace doble 4(5) está orientado adecuadamente para enlazar a C-1 por la parte opuesta a la salida del nucleófilo (OTs) dispuesto ecuatorialmente, como se observa en el esquema 15.



Esquema 15. Ciclización de la galicina (**35**) a la *cis*-guayanólida **37** mediante la reacción de tosilación.

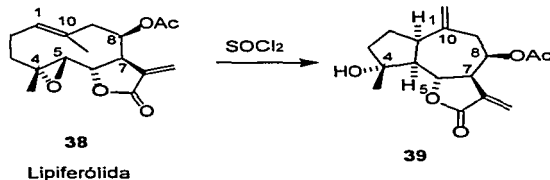
El shiromodiol (**14**) y el equinadiol (**15**), que poseen una estereoquímica no típica en la función epóxido en C(4)-C(5), muestran una alta inestabilidad en CDCl_3 , y en este medio se ciclizan a H1 α ,H5 β -*trans*-guayanos. Esta estereoquímica en la fusión de anillos es inversa a la serie natural de las *trans*-guayanólidas.¹⁶ La transformación mencionada se muestra en el esquema 16.

Antecedentes



Esquema 16. Reacciones del shiromodiol (**14**) y el equinadiol (**15**) bajo condiciones ácidas.

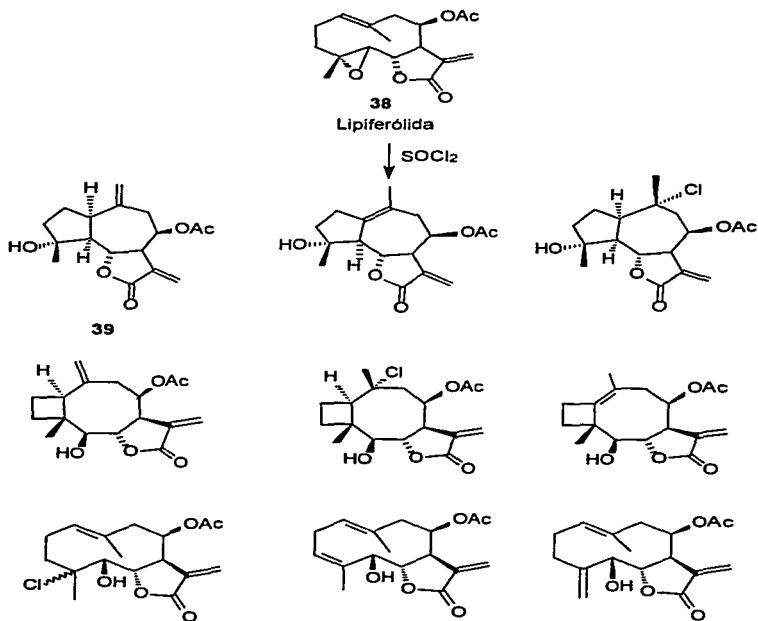
Doskotch y colaboradores³⁸ informaron en 1970 la transformación de la lipiferólida (**38**), una 4 α ,5 β -epoxi-germacradienólida aislada de *Liriodendron tulipifera*, a una *cis*-guayanólida. El tratamiento del epóxido **38** con cloruro de tionilo como electrófilo inductor de la ciclización produjo la *cis*-guayanólida **39**, como se ilustra en el esquema 17.



Esquema 17. Ciclización de la lipiferólida (**38**) a una *cis*-guayanólida.

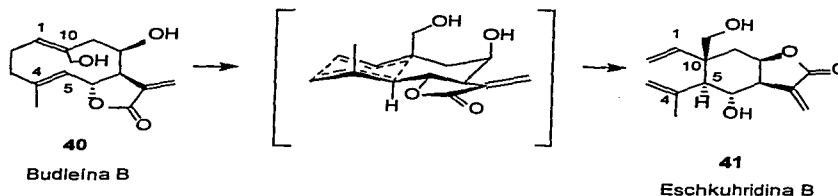
Trece años después Doskotch y colaboradores³⁹ informaron sobre los productos adicionales de la reacción anterior. Como puede apreciarse en el esquema 18, de los productos obtenidos, se observa un mayor número de posibilidades de

reacción. La formación de productos que contienen anillos de ciclobutano es congruente con la estabilidad de un carbocatión como intermediario reactivo, ya que tanto la participación del enlace doble, como la apertura de la función epóxido, proceden por intermediarios carbocatiónicos con la mayor sustitución posible. Por otro lado, es evidente que la variedad de subproductos es también función de la naturaleza del electrófilo, como en el caso de esta ciclización, en la que los subproductos clorados, que corresponden a la tercera parte del total de los productos, provienen del reactivo utilizado: el cloruro de tionilo.



Esquema 18. Productos de reacción de la lipiferólida (38).

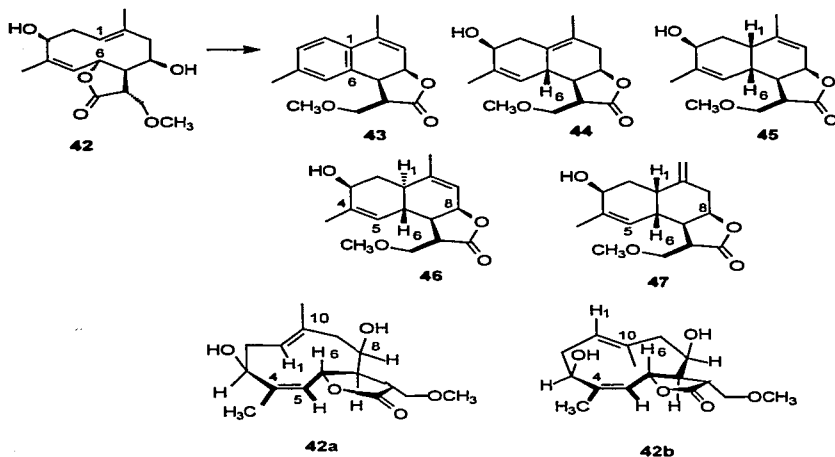
2.3.1.2. Transposición de Cope. La interacción transanular no electrofílica de 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienólidas a elemanólidas con estereoquímica C14 β ,H5 α que se ha llevado a cabo *in vitro*, es a través de la transposición sigmatrópica [3,3] (reacción de Cope), y en la literatura existe informado un número considerable de casos. Un ejemplo de esta interacción corresponde a la correlación química de la budleína B (**40**), aislada de varias especies de *Viguiera*,⁴⁰ con la elemanólida eschkuhridina B (**41**), aislada de *Schkuhria schkuhrioides*.⁴¹ Esta transformación procede mediante el estado de transición indicado en el esquema 19.



Esquema 19. Correlación química de la budleína B (**40**) y la eschkuhridina B (**41**).

2.3.2. Reacciones de ciclización de 1(10)-*trans*,4-*cis*-germacradienólidas (heliangólidas). Con el objeto de proveer evidencias experimentales del comportamiento de las heliangólidas hacia la ciclización transanular, Takahashi y colaboradores⁴² sometieron a condiciones ácidas de Lewis (eterato de trifluoruro de boro en tetrahidrofurano) a la 1(10)-*trans*,4-*cis*-3 β ,8 β -dihidroxi-13-metoxi-1(10),-4-germacradieno-12,6 α -lactona (**42**). Se obtuvieron cinco productos de ciclización transanular con el esqueleto del cadinano, y no se observó la formación de eudesmanólidas o guayanólidas. Esta reacción se muestra en el esquema 20.

Antecedentes

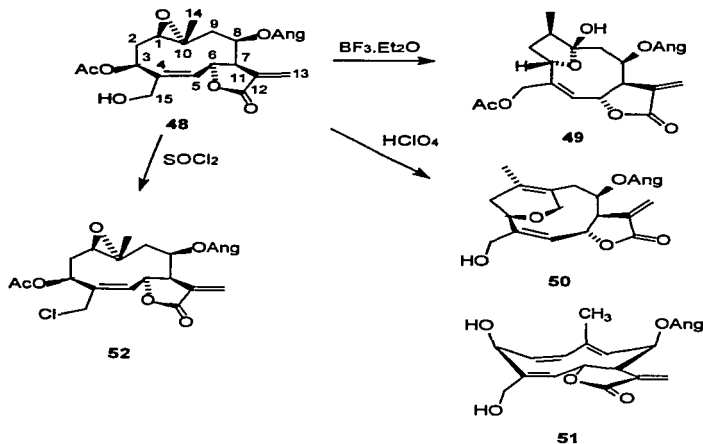


Esquema 20. Cadinanólidas como productos de la reacción de ciclización de la heliangólida **42**.

Del análisis de la estereoquímica de la fusión de anillos de los productos se puede contemplar la participación de dos conforméromos, correspondientes al cambio de la diastereocara del enlace doble 1(10) indicados con las estructuras **42a** y **42b** del esquema 20. La conformación **42a** originaría al cadinano **46**, y la conformación **42b** originaría a los cadinanos **45** y **47**. Los cadinanos **43** y **44** pueden derivar de cualquiera de los dos conforméromos. Esta transformación constituyó el primer ejemplo de la ciclización de una heliangólida a cadinanólidas, por reacción transanular de una 1(10)-*trans*,4-*cis*-germacradienólida.

En otro estudio del comportamiento de heliangólidas en condiciones electrofílicas, se evaluó la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina (**48**) ante agentes electrofílicos: el eterato de trifluoruro de boro, el ácido perclórico y el cloruro de tionilo.⁴³ Los

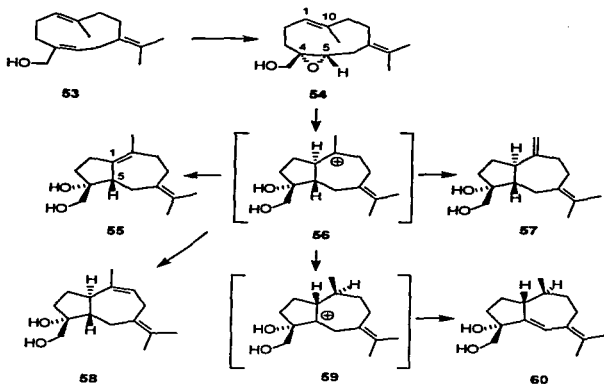
productos de reacción frente a los diferentes electrófilos se muestran en el esquema 21. Ninguno de los productos de reacción corresponden a derivados de reacción transanular entre el enlace doble 5(6) y el epóxido 1(10).



Esquema 21. Reacciones de la 15-hidroxi-acetil-leptocarpina en medio ácido.

Debido al aislamiento de guayanólidas con una relación *syn* entre H-5 y C(15) como productos naturales, se ha sugerido que las heliangólidas están involucradas en la biosíntesis de las *trans*-guayanólidas. Con el objeto de proveer evidencias experimentales a esta hipótesis, Aede de Groot y colaboradores⁴⁴ llevaron a cabo la ciclización en condiciones ácidas del 4(5)-epóxido **54** (esquema 22) proveniente de **53**. Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvieron cuatro productos de ciclización con esqueleto de guayano, en una relación 1:1:1:4. La estereoquímica de la fusión de anillos de los productos obtenidos es *trans*, pero inversa a la fusión de la serie natural.

Antecedentes



Esquema 22. Formación de *trans*-guayanos a partir del epóxido 54.

2.3.3. Reacciones de ciclización de 1(10)-*cis*,4-*trans*-germacradienólidas (melampólicas).

2.3.3.1. Implicación de las Melampólicas en la Biogénesis de Guayanólidas.

La douglanina (61), una eudesmanólida con oxhidrilo alfa en C(1) aislada de *Artemisia douglasiana*,⁴⁵ no puede provenir biogénicamente de las 1 β ,10 α -epoxi-germacradienólidas debido a la orientación alfa del grupo oxhidrilo.

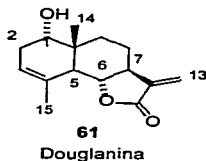
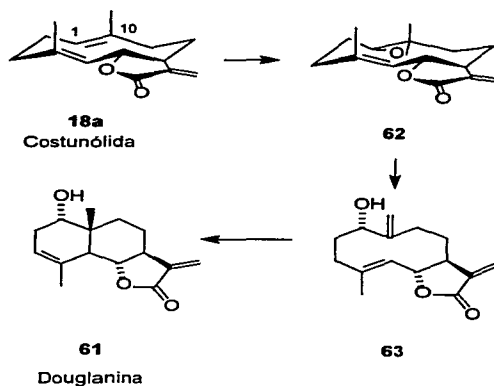


Figura 7. Estructura de la douglanina (61), una 1 α -hidroxi-*trans*-eudesmanólida.

La diferencia biogenética para la formación de la douglanina **61** a partir de la costunólida **18** podría encontrarse en la estereoquímica de la epoxidación del enlace doble 1(10), que debería proceder por la cara *si,si* y generar el epóxido **62**, como se ilustra en el esquema 23.

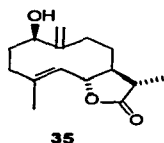


Esquema 23. Posibilidad biogenética de formación de la douglanina (**61**).

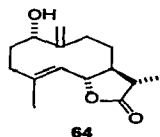
Sin embargo, la formación del epóxido **62** a partir de la costunólida (**18**), es evidentemente improbable debido a la inaccesibilidad topológica del espacio interior del macrociclo.

Dado que el análisis conformacional de la galicina (**35**) y la *epi*-galicina (**64**)³⁶ indica notables similitudes con la conformación [$1D^{14},_{15}D^5$] de las melampólidas, González y colaboradores⁴⁶ han realizado estudios de ciclización sobre **35** y **64**, considerando que sus resultados pueden ser análogos a la ciclización de melampólidas. La ciclización de **35** y **64** se describe a continuación.

Antecedentes

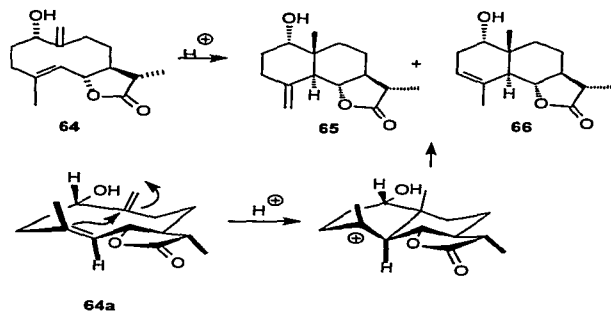


Galicina



1-Epi-galicina

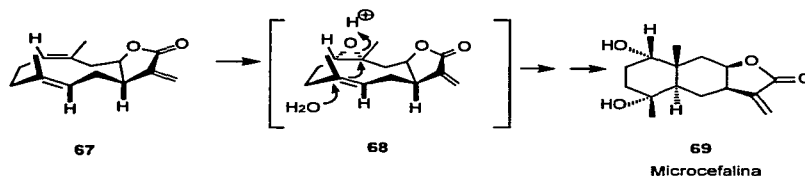
La 1-*epi*-galicina (**64**) se cicliza por la acción de ácido a las *trans*-eudesmanólidas **65** y **66**, demostrando que el proceso es estereoespecífico. Esquema 24.



Esquema 24. Ciclización de la 1-*epi*-galicina a *trans*-eudesmanólidas.

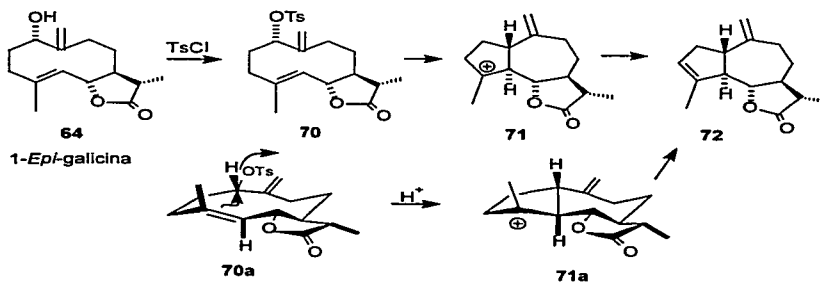
Mediante el análisis conformacional de la 1-*epi*-galicina (**64**) con reactivo de desplazamiento se estableció la conformación indicada con la estructura **64a** (mostrada en el esquema 24), la cual es similar a la que adquieren las 1(10)-*cis*,4-*trans*-germacradienólidas (melampólidas). González sugiere que dada la similitud conformacional mencionada, las 1(10)-epoxi-melampólidas también pueden ser precursores de C14 β ,H5 α -guayanólidas, como fue propuesto originalmente por Herz (ver más adelante). Otra ruta alterna propuesta para la formación de *trans*-eudesmanólidas con oxhidrilo alfa en C(1), indica que pueden provenir de 1(10)-*cis*,4-*trans*-germacradienólidas (melampólidas),⁴⁷ a través de la epoxidación *situ*-selectiva del enlace doble 1(10)- por la cara *si, re* y subsecuente apertura del

epóxido en condiciones ácidas. El esquema 25, ilustra esta hipótesis para el caso de la obtención de la microcefalina (69).⁴⁸ La ciclización de la 1-*epi*-galicina (que adopta la conformación de melampólida) se ha considerado como evidencia experimental de esta alternativa.



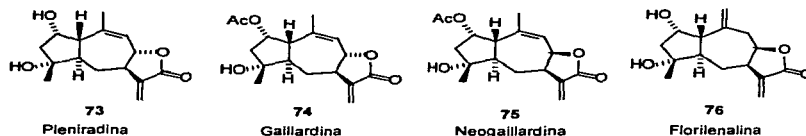
Esquema 25. Hipótesis de la biogénesis de las 1 α -hidroxi-eudesmanólidas.

El tratamiento de la 1-*epi*-galicina (64) con cloruro de tosilo en piridina produjo,⁴⁹ sin el aislamiento del éster sulfónico intermediario 70, la *trans*-guayanólida 72 por un proceso estereoespecífico 5-*exo*-tetrahédrico,⁵⁰ lo cual sugiere que la ciclización debió haber procedido por un proceso concertado con la asistencia del enlace doble 4(5) para producir el catión 71, vía la conformación reaccionante 70a, la cual es similar a la adquirida por algunas melampólidas. Esquema 26.



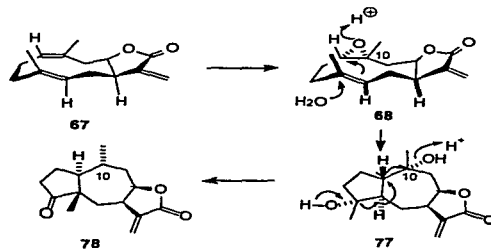
Esquema 26. Ciclización de la 1-*epi*-galicina a una *trans*-guayanólida.

Nótese que si la galicina **35** y la 1-*epi*-galicina **64** se ciclizaran vía el ion carbenio, estaría involucrado un proceso de cierre de anillo 5-*endo*-trigonal, que de acuerdo con Baldwin, no sería favorecido. La estereoquímica del producto de ciclización es la misma a la encontrada en algunas *trans*-guayanólidas naturales: la pleniradina (**73**),⁵¹ la gaillardina (**74**),⁵² la neogaillardina (**75**)⁵³ y la florilenalina (**76**),⁵⁴ entre otras.



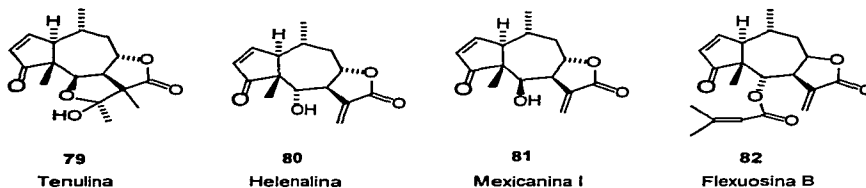
Estos resultados favorecen la hipótesis sobre la biosíntesis de las *trans*-guayanólidas que procede vía melampólicas propuesta por Parker y colaboradores⁵⁵ y desarrollada por Herz.⁵⁶

Esta propuesta sugiere que las melampólicas son los precursores biogénicos de las *trans*-guayanólidas (**77**) a través de la epoxidación del enlace doble 1(10) y ciclización transanular. A su vez, las *trans*-guayanólidas (como **77**) serían las precursoras de las *pseudo*-guayanólidas del grupo de las helenanólidas (como **78**). Esquema 27.

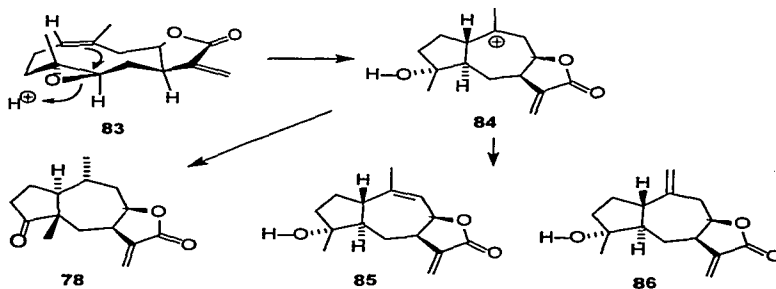


Esquema 27. Hipótesis sobre la biogénesis de las *trans*-guayanólidas.

Algunos ejemplos de pseudoguayanólidas son la tenulina (**79**),⁵⁷ la helenalina (**80**),⁵⁸ la mexicanina I (**81**)⁵⁹ y la flexuosina B (**82**).⁶⁰



Precisamente Parker, Roberts y Ramage⁵⁵ han propuesto que las *trans*-guayanólidas (análogas a **85**) pueden provenir de 4 α ,5 β -epoxi-melampólidas (como **83**), las cuales bajo condiciones ácidas se pueden ciclizar para generar un carbocatión intermediario como **84**, con la esteoquímica *trans* típica de las guayanólidas, y que eventualmente se pueden transformar a las helenanólidas como **78**, según se muestra en el esquema 28.



Esquema 28. Hipótesis sobre la biogénesis de las *trans*-guayanólidas a partir de 4,5-epoxi-melampólidas.

Esta ruta biogenética hipotética ha sido apoyada por el hecho de haber identificado a la melampólida baileyina (**87**) y a la *trans*-guayanólida pleniradina (**73**) en la misma fuente natural (*Baileya pleniradiata*).⁶¹ Figura 8.

Antecedentes

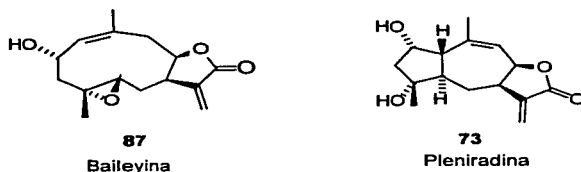


Figura 8. Estructuras de la baileyina (87) y la pleniradina (73).

Sharma y colaboradores⁶² han efectuado la transformación de una guayanólida a una *pseudo*-guayanólida, imitando en parte la ruta biogenética propuesta.

2.4 Antecedentes Inmediatos y Marco de Referencia.

De la *Schkuhria schkuhrioides* se han aislado y caracterizado en nuestro laboratorio, entre otras sustancias, dos lactonas sesquiterpénicas: la eschkuhriólida (16, con esqueleto de melampólida) y la elemaneschkuhriólida (88, que es una C14 α ,H5 β elemanólida).⁶³ El hecho de encontrarse en la misma fuente natural hizo suponer que ambas deberían estar relacionadas biogenéticamente. Figura 9.

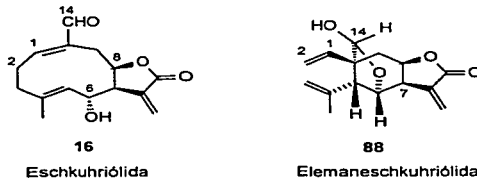


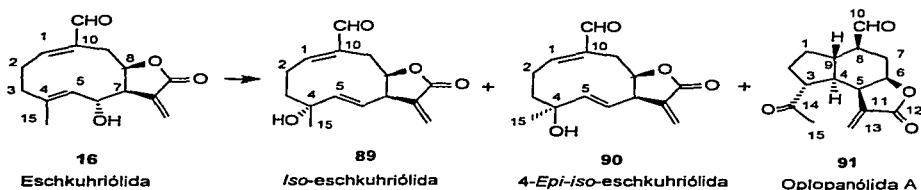
Figura 9. Estructuras de la eschkuhriólida y la elemaneschkuhriólida.

Ambos compuestos se correlacionaron químicamente, ya que el calentamiento de una muestra de eschkuhriólida (16) alrededor de 200 °C por 10 minutos produjo la

elemaneschkuhriólida (**88**). Esta transformación confirma la interrelación biogenética entre **16** y **88**.

Por otro lado, con el objeto de evaluar el comportamiento químico de las melampólidas en condiciones electrofílicas, se llevó a cabo en nuestro laboratorio un estudio exploratorio de la probable reacción transanular de la melampólida eschkuhriólida (**16**), la cual fue sometida a reacción en condiciones ácidas (con un ácido de Brønsted: el ácido perclórico en acetona, y con un ácido de Lewis: el tetracloruro de estaño en diclorometano).⁶⁴

En este estudio se observó que la eschkuhriólida (**16**) da lugar a tres productos de reacción: la *iso*-eschkuhriólida (**89**), la 4-*epi-iso*-eschkuhriólida (**90**) y la oplopanólida A (**91**), esquema 29. Estos productos fueron caracterizados y sus estructuras establecidas por métodos espectroscópicos. Las estructuras de la *iso*-eschkuhriólida (**89**) y la oplopanólida A (**91**) fueron además confirmadas por difracción de rayos X.⁶⁵



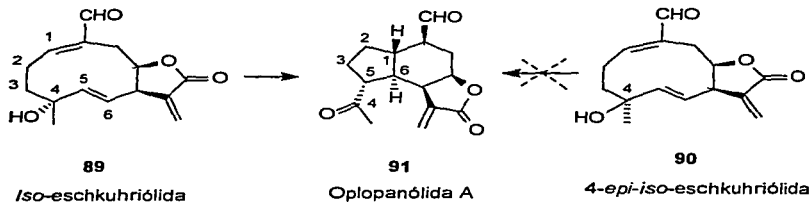
Esquema 29. Productos de reacción de la eschkuhriólida en medio ácido.

El compuesto denominado trivialmente oplopanólida A (**91**) es el producto final derivado de la reacción transanular de la eschkuhriólida (**16**). Su esqueleto carbocíclico corresponde a un biciclo[4.3.0]nonano y pertenece al grupo

estructural denominado genéricamente como oplopano.^{66,67} Esta reacción fue la primera transformación de una germacradienólida a un oplopano.⁶⁸

2.4. Estudio de la Transformación de la Oplopanólida A (91).

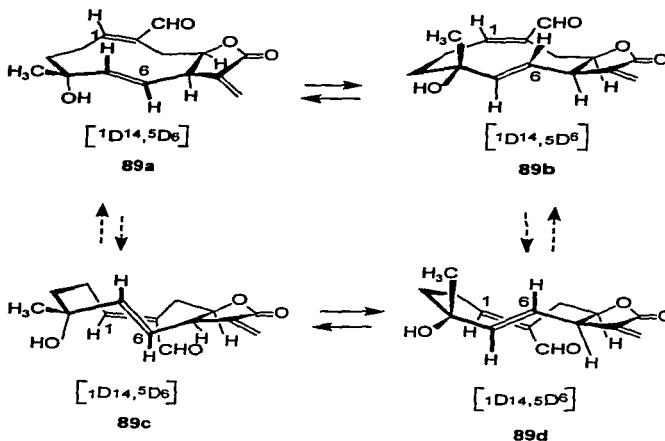
Experimentalmente se corroboró la formación de la oplopanólida A (91) a partir de la *iso*-eschkuhriólida (89), ya que cuando se sometió esta substancia a las mismas condiciones ácidas, se obtuvo como único producto a la oplopanólida A (91). Por otro lado, bajo esas mismas condiciones de reacción, la 4-*epi-iso*-eschkuhriólida (90) no produjo cantidades detectables de la oplopanólida A (91). Con estas observaciones experimentales se concluyó que la *iso*-eschkuhriólida (89) (pero no la 4-*epi-iso*-eschkuhriólida (90)), es un intermediario para la formación de la oplopanólida A (91) como se muestra en el esquema 30.



Esquema 30. Transformación de la iso-eschkuhriólida a la oplopanólida A.

Mediante el estudio en solución de la *iso*-eschkuhriólida (89) en RMN¹H por medio del análisis del desplazamiento químico inducido por lantánidos, así como en el estado cristalino por difracción de rayos X, se estableció que la *iso*-eschkuhriólida (89) adquiere la conformación [₁D₁₄, ₅D⁶] mostrada con la estructura 89d en el esquema 31.

Antecedentes



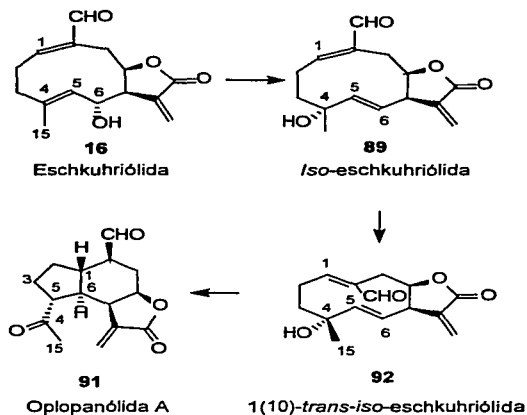
Esquema 31. Conformaciones extremas de la *iso-eschkuhriólida* (**89**) obtenidas del análisis de los modelos Dreiding. La *iso-eschkuhriólida* (**89**) posee la conformación [${}_1D_{14}, {}_5D_6^6$] (**89d**).

La conformación que originaría la estereoquímica del producto de ciclización, la oplopanólida A **91**, corresponde a [${}_1D_{14}, {}_5D_6$] indicada con la estructura **89a** del esquema 31. Las flechas continuas indican cambios conformacionales no impedidos y las flechas segmentadas indican cambios conformacionales relativamente impedidos, de acuerdo al análisis de los modelos Dreiding.

De este estudio conformacional se concluyó que la *iso-eschkuhriólida* (**89**) no debe producir directamente a la oplopanólida A (**91**), debido a que no explica la estereoquímica de la fusión de anillos.

En la transformación de la *iso-eschkuhriólida* (**89**) a la oplopanólida A (**91**) se forma el intermediario **92**, (llamado trivialmente 1(10)*trans-iso-eschkuhriólida*) de acuerdo a la secuencia mostrada en el esquema 32.

Antecedentes



Esquema 32. Transformación secuencial de la eschkuhriólida (**16**) a la oplopanólida A (**91**).

El intermediario **92** ha sido aislado de la mezcla de reacción⁶⁵ y debe adoptar la conformación [$^1D_{14}, ^5D_0$] mostrada en la estructura **92a** de la figura 11, la cual conserva una orientación de H(1) y H(6) similar a los hidrógenos de la fusión de anillos en la oplopanólida A (**91**).

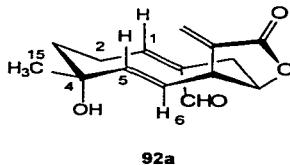
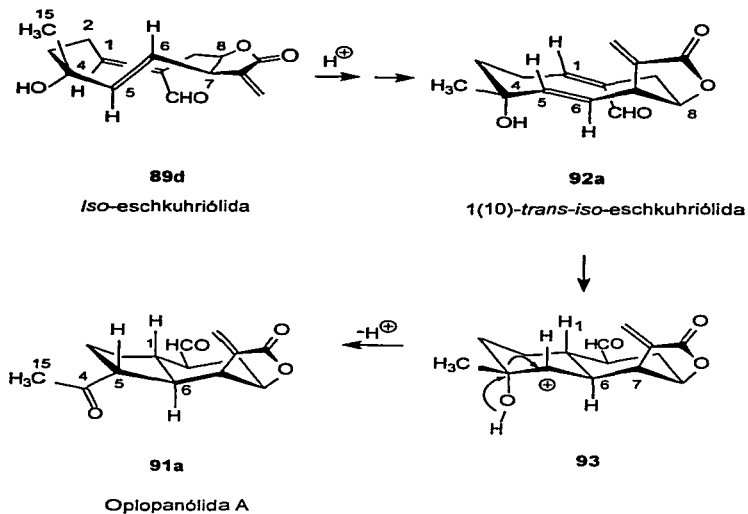


Figura 11. Conformación que requiere adoptar el intermediario **92**.

El curso estereoquímico que debió seguir esta transformación se muestra en el esquema 33.

Antecedentes



Esquema 33. Curso estereoquímico e inclusión del intermediario **92** (en la conformación **92a**) que correlaciona con la estereoquímica de la oplopanólida **91** (en la conformación **91a**).

Nótese que, de acuerdo al esquema 33, el intermediario carbocatiónico **93** posee el esqueleto característico de cadinano, que se contrae al de oplopano **91a**.

La presente disertación versa sobre las ciclizaciones intramoleculares de ciertas ciclodecadienólidas naturales las cuales producen sustancias policíclicas, en particular oplopanos, y representa una contribución al conocimiento de la reactividad química de los productos naturales.

3. OBJETIVOS

Objetivos

Objetivos generales:

- ❖ Explorar el comportamiento químico de las sustancias orgánicas, en particular de los compuestos presentes en la naturaleza, con el fin de conocer su reactividad intrínseca.
- ❖ Proporcionar alternativas sintéticas viables para la obtención de sustancias estructuralmente complejas a partir de productos naturales disponibles.

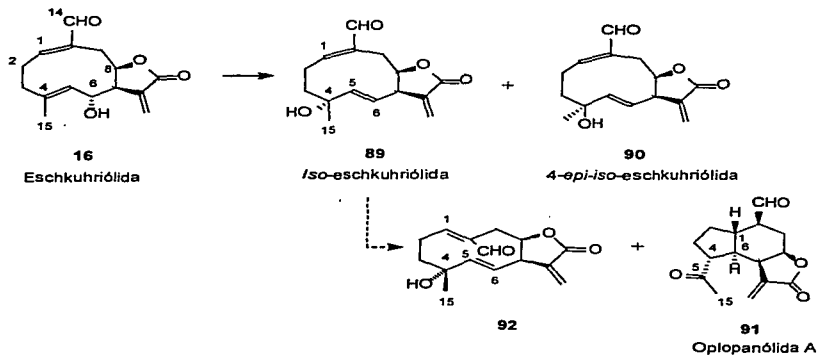
Objetivos específicos:

- ❖ Establecer los requerimientos estereoelectrónicos de los ciclodecadienos para la obtención estereoselectiva de los oplopanos (3-etil-5-isopropil-8-metil-biciclo[4.3.0]nonanos).
- ❖ Generar resultados que permitan evaluar el papel de las 1(10)-*cis*, 4(5)-*trans*-germacradienólicas en la biogénesis de sesquiterpenos policíclicos (oplopanos).

4. HIPÓTESIS

Hipótesis

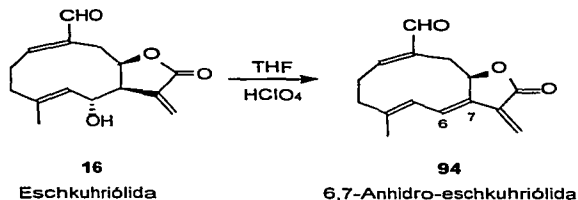
Considerando la transformación de la eschkuhriólida (**16**) a la oplopanólida A (**91**) a través de los intermediarios **89** (*iso*-eschkuhriólida) y **92** (1(10)-*trans*-*iso*-eschkuhriólida), deben existir: a) requerimientos estereoeléctricos definidos en la materia prima y b) condiciones de reacción específicas para que proceda la reacción a la formación del biciclo [4.3.0]nonano. Tales requerimientos pueden puntualizarse en las funcionalidades estructurales presentes en el ciclodecadieno que determinan la conformación preferida del (los) intermediario(s) en la reacción de ciclización, la cual define la estereoquímica del carbociclo [4.3.0].



5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Estudio de la reactividad de la Eschkuhriólida.

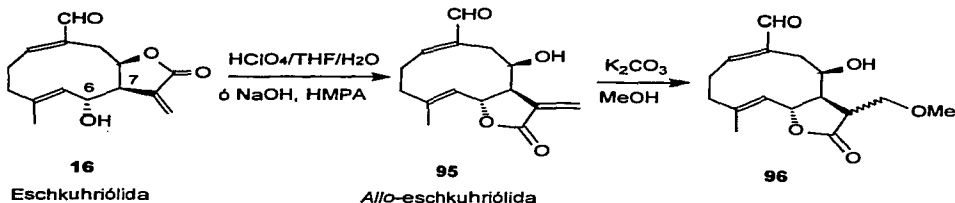
La transformación de la eschkuhriólida (**16**) a la oplopanólida A (**91**) mediante la secuencia mostrada en el esquema 29 (página 32), genera varios productos de reacción,^{64,65} por lo que se procedió al control de la misma mediante la variación de las condiciones experimentales. Los resultados de este estudio se indican a continuación. Al emplear THF anhidro como disolvente y ácido perclórico como catalizador, la reacción procedió más lentamente con respecto a la reacción en acetona, y se generó un solo producto de reacción, el cual fue identificado como el producto de deshidratación (la 6,7-anhidroeschkuhriólida **94**), como se muestra en el esquema 34.



Esquema 34. Deshidratación de la eschkuhriólida **16** en THF anhidro a temperatura ambiente y catálisis de ácido perclórico.

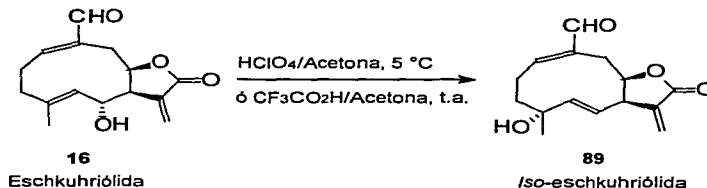
El tratamiento de la eschkuhriólida (**16**) con ácido perclórico en THF y agua generó como único producto a la *allo*-eschkuhriólida (**95**). Este producto de reacción se obtuvo también al hacer reaccionar la eschkuhriólida (**16**) con hidróxido de sodio en hexametilfosforamida,^{64b} como se muestra en el esquema 35. Estos resultados proporcionan evidencia de la relacionización preferente hacia C(6) en comparación con C(8). Con la finalidad de comprobar la eventual equilibración entre la eschkuhriólida (**16**) y la *allo*-eschkuhriólida (**95**), esta última fue tratada con $K_2CO_3/MeOH$, obteniéndose como único producto el éter metílico (**96**), derivado de la adición de metanol al enlace doble C(11)-C(13), lo cual confirma la lactonización preferente hacia C(6) de **16**, esquema 35.

Discusión de Resultados



Esquema 35. Lactonización preferente de la eschkuhriólida (16).

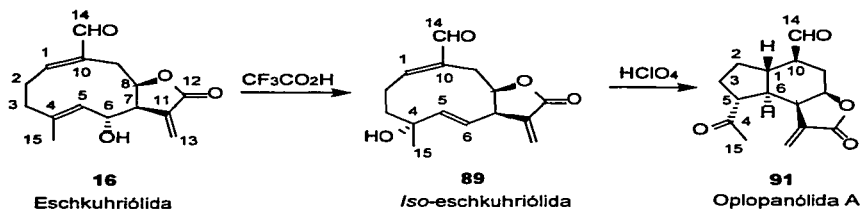
Al realizar el tratamiento ácido de la eschkuhriólida a 0 – 5 °C empleando ácido perclórico en acetona, se observó que la reacción es lenta y en 40 horas se obtiene la *iso*-eschkuhriólida (89) en 71% de rendimiento. Al ensayar la misma reacción con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, se obtuvo en rendimiento prácticamente cuantitativo el producto 89, como se muestra en el esquema 36.



Esquema 36. Formación selectiva de la *iso*-eschkuhriólida (89).

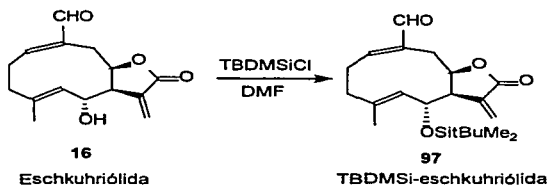
Una vez que se determinó el procedimiento experimental para preparar selectivamente la *iso*-eschkuhriólida (89) a partir de la eschkuhriólida (16), fue posible transformar 89 en la oplopanólida A (91) sin aislamiento previo, para lo cual se adicionó ácido perclórico a la mezcla de reacción, según indica la secuencia mostrada en el esquema 37. De esta manera, se dispone de la metodología de preparación selectiva de la *iso*-eschkuhriólida (89) y de la oplopanólida A (91).

Discusión de Resultados



Esquema 37. Transformación secuencial de la eschkuhriólida (**16**) a la oplopanólida A (**91**).

Con el fin de evaluar la rapidez de isomerización del enlace doble 1(10)- de la eschkuhriólida (**16**) en medio ácido, en relación con la reacción de transposición alílica del oxhidrilo de C(6) a C(4), se procedió a transformar el alcohol secundario de **16** a un nucleófilo poco reactivo (para inhibir la reacción de transposición alílica). Así, se sometió la eschkuhriólida (**16**) a la reacción de siliación con cloruro de terbutildimetilsililo (TBDMSCl) aplicando las condiciones de reacción informadas por Corey⁶⁹, obteniéndose el producto **97**, en rendimiento cuantitativo, como se ilustra en el esquema 38.



Esquema 38. O-sililación de la eschkuhriólida (**16**).

Al someter **97** en medio ácido (con el objeto de inducir la isomerización del enlace doble 1(10)-), empleando ácido sulfúrico adsorbido en sílice⁷⁰ y acetona como disolvente, se obtuvo una mezcla de la materia prima (**97**), la eschkuhriólida (**16**) y la *iso*-eschkuhriólida (**89**), como se muestra en el esquema 39. Este resultado indicó que procede más rápidamente la hidrólisis del éter de silicio y posteriormente la

La reacción de Jones a temperatura ambiente produce la (4R,5S)epoxi-eschkuhriólida (**99**) y el mismo producto se obtiene por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico. El resultado anormal con ácido crómico puede explicarse debido al impedimento estérico que tiene el éster crómico intermediario **100** (figura 12), a la sustracción del hidrógeno H-6, ya que el metilo C(15) y el enlace C(7)-C(11) bloquean la zona espacial de C(6) en la conformación $[{}_1D_{14}, {}^{15}D_5]$ del ciclodecadieno. Así, el éster crómico reacciona alternativamente con el enlace doble C(4)-C(5), para generar el epóxido **99** (esquema 40). Es importante resaltar que en estas condiciones no se observa la isomerización alílica para la formación de la *iso*-eschkuhriólida (**89**), así que la formación del éster crómico (**100**) debe proceder más rápidamente que la isomerización.

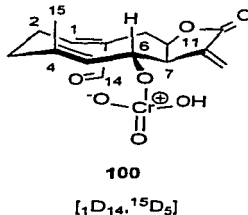
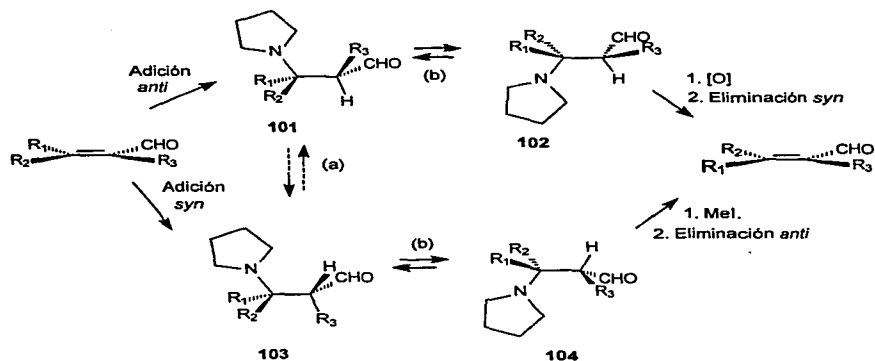


Figura 12. Ester crómico de la eschkuhriólida (**16**).

Como alternativa, para intentar nuevamente la isomerización del enlace doble 1(10)-de la eschkuhriólida (**16**), se planeó una secuencia de adición de un nucleófilo a C(1) (adición conjugada) y posteriormente la eliminación del mismo, (previa funcionalización), para la regeneración del enlace doble. Considerando a la pirrolidina como nucleófilo y las dos posibles rutas estereoisoméricas de adición-eliminación, se puede definir la secuencia de reacciones mostrada en el esquema 41, donde se representa solamente el enlace doble C(1)-C(10) de la eschkuhriólida (**16**) conjugado con el aldehído. También se consideró la posible epimerización del centro quiral alfa al carbonilo en el aducto y la posibilidad de adición de la pirrolidina al enlace doble C(11)-C(13), como está descrito en substratos análogos.⁷¹

Discusión de Resultados

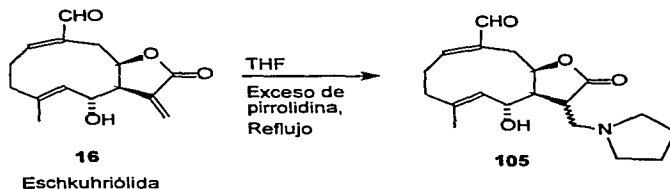


Esquema 41. Secuencia de inversión de configuración de un enlace doble.

(a): Reacción de epimerización, (b): cambios conformacionales.

La eliminación *syn* requeriría la oxidación previa del nitrógeno, mientras que la eliminación *anti* requeriría la cuaternización del mismo.

La adición de la pirrolidina a la eschkuhriólida (**16**) procedió experimentalmente de manera rápida pero sólo en C(13). La adición sobre C(1) no procedió aún a tiempos prolongados de reacción, con exceso de reactivo y empleando temperatura de reflujo de THF (esquema 42).



Esquema 42. Comportamiento de la reacción de adición de la pirrolidina a la eschkuhriólida (**16**).

La adición de la pirrolidina sólo en C(13) sugiere que en la conformación reactiva de la eschkuhriólida (**16**), no debe haber una planaridad en el sistema insaturado C(1)-C(10) y el aldehído. La baja electrofilia de C(1) también se manifiesta en la adición exclusiva de metanol a C(13) en la *allo*-eschkuhriólida (**95**) (esquema 35, página 40).

En la figura 13 se muestran los resultados referentes a la reactividad química de la eschkuhriólida (**16**), la cual permiten observar que no hay evidencia de interacción transanular directa de las insaturaciones C(1)-C(10) y C(4)-C(5).

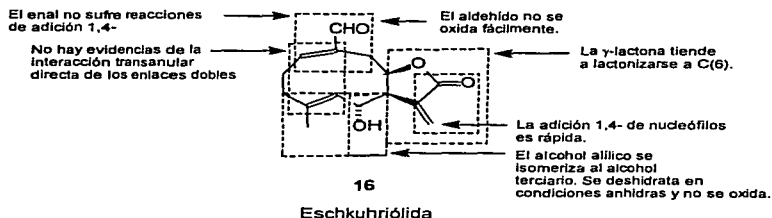
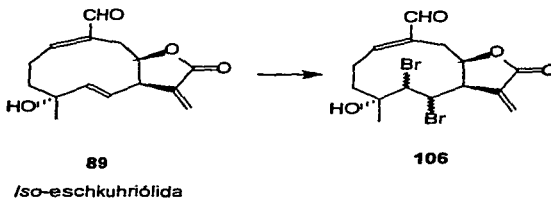


Figura 13. Resumen de la reactividad química de la eschkuhriólida (**16**).

5.2 Estudio de la Reactividad de la *Iso*-eschkuhriólida.

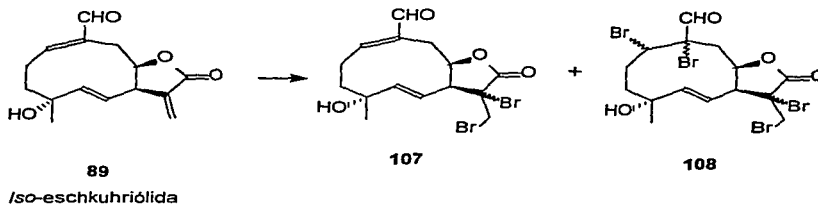
Como se mencionó anteriormente, uno de los requerimientos importantes para que ocurran las reacciones transanulares de los ciclodecadienos es la naturaleza isomérica de los enlaces dobles. Considerando la posibilidad de proteger el enlace doble 5(6)- de la *iso*-eschkuhriólida (**89**), para posteriormente intentar la isomerización del enlace doble 1(10)-, se procedió a la realización de ensayos experimentales de bromación. El enlace doble 5(6)- podría convertirse quimoselectivamente al dibromado en una reacción de adición electrofílica como se muestra en el esquema 43, ya que la nucleofilia de los enlaces dobles 1(10)- y 11(13)- se encuentra disminuida por estar conjugados con un carbonilo. La

metodología de protección de enlaces dobles con carácter nucleofílico está ampliamente informada en la literatura.⁷²



Esquema 43. Protección del enlace doble 5(6) de la isoeschkuhriólida (89).

Sin embargo, la *iso-eschkuhriólida* (89) mostró muy poca reactividad frente al bromo, ya que la reacción procede de manera lenta e incompleta (aún con exceso de reactivo). Se generaron dos productos de reacción, 107 y 108, cuyas estructuras se muestran en el esquema 44.



Esquema 44. Reacción de bromación de la *iso-eschkuhriólida* (89).

De acuerdo a la estructura de los productos de bromación, se concluyó que la insaturación más reactiva a la adición de bromo es el enlace doble del metileno exocíclico, y posteriormente el enlace doble C(1)-C(10). No se observó reacción de bromación en el enlace doble C(5)-C(6), contrariamente a lo esperado.

Discusión de Resultados

Del estudio de los modelos Dreiding de la conformación preferida [${}_{1D_{14,15}D^6}$]⁶⁵ de la *iso*-eschkuhriólida (**89**) se observó la poca accesibilidad por ambas caras del enlace doble C(5)-C(6). El enlace doble C(1)-C(10), que mantiene una planaridad casi paralela a la del ciclodecadieno no muestra impedimento estérico significativo, y hace posible la adición de bromo, aún siendo electrónicamente deficiente. El plano del enlace doble C(5)-C(6) es *cuasi* perpendicular al plano del macrociclo, de tal manera que ésta funcionalidad está impedida por ambas caras: la cara *si,si* está impedida por estar orientada hacia el interior del anillo, y por el exterior (cara *re,re*), por el metileno exocíclico de la lactona, el metilo y el oxhidrilo en C(4). La proyección conformacional de la molécula que muestra esta disposición espacial de los grupos funcionales mencionados se indica en la figura 14.

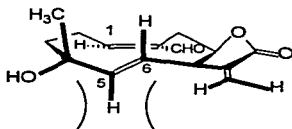


Figura 14. Proyección conformacional de la *iso*-eschkuhriólida (**89**). El enlace doble C(5)-C(6) es perpendicular al plano del macrociclo.

El consumo lento de la materia prima a la adición electrofílica de bromo, es explicable debido a la baja reactividad de las insaturaciones reaccionantes (poco nucleofílicas). Tampoco se encontraron subproductos de reacción que proporcionen evidencias referentes a la interacción transanular directa entre las insaturaciones 1(10)*cis*- y 4(5)*trans*-. La figura 15 muestra esquemáticamente las observaciones acumuladas respecto a la reactividad de la *iso*-eschkuhriólida (**89**).

Discusión de Resultados

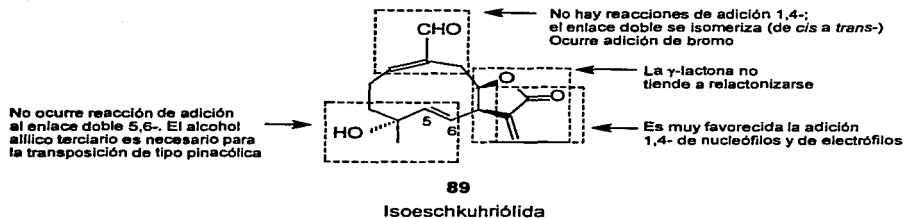
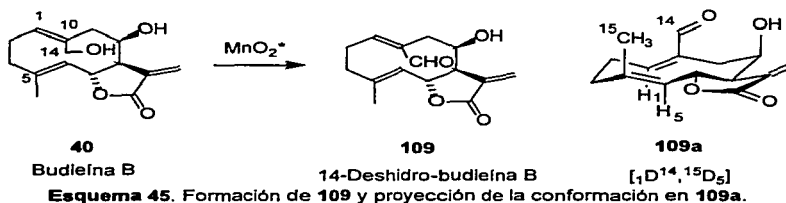


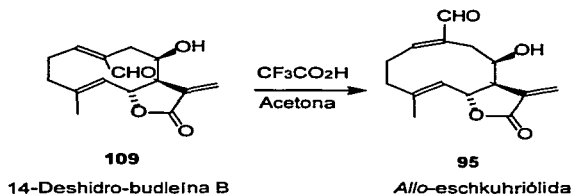
Figura 15. Resumen de la reactividad química de la *iso*-eschkuhríolida (**89**).

5.3 Estudio de la Reactividad del Aldehído de la budleína B

Se visualizó que la budleína B (**40**) podría funcionalizarse con el fin de establecer la influencia del enlace doble *trans*1(10)- en la reacción de formación del carbociclo [4.3.0] de los oplopanos a partir de ciclodecadienos. La oxidación alílica del alcohol generaría el aldehído correspondiente, el cual podría producir, mediante tratamiento ácido, una reacción transanular. El tratamiento con MnO_2^* generó eficientemente como único producto el aldehído **109**, esquema 45, el cual posee una conformación de corona [${}_1D^{14}, {}^{15}D_5$] de acuerdo al análisis espectroscópico de la modalidad NOE del espectro de RMN¹H. El análisis de rayos X de **109** estableció que esta sustancia existe también en la conformación [${}_1D^{14}, {}^{15}D_5$] (**109a**) en el estado cristalino.



Sin embargo, el tratamiento ácido del aldehído de la budleína B (**109**) con ácido trifluoroacético produjo exclusivamente la *allo*-eschkuhriólida (**95**). Es decir, procedió únicamente la isomerización del enlace doble 1(10)-, de *trans*- a *cis*- como se muestra en el esquema 46.



Esquema 46. El tratamiento ácido de **109** produce la isomerización del enlace doble 1(10) de *trans* a *cis*.

Este resultado fue relativamente inesperado, ya que son frecuentes las reacciones transanulares de las germacrólidas; no obstante, en estas condiciones de reacción procedió únicamente la isomerización del enlace doble 1(10)-, la cual proporciona evidencia de la mayor estabilidad relativa del sistema 1(10)*cis*,4(5)*trans*- con respecto al 1(10)*trans*,4(5)*trans*-.⁷³

El tratamiento del aldehído de la budleína B (**109**) con NaOH/HMPA no modificó la materia prima, lo que confirma la lactonización preferencial a C(6 α). En la figura 16 se indica de manera resumida la reactividad mostrada por el aldehído de la budleína B (**109**).

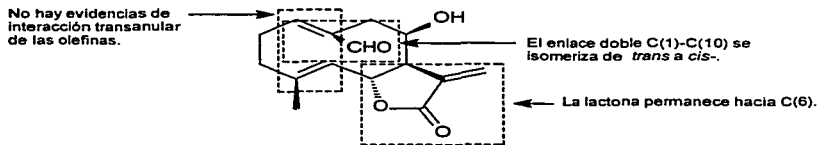
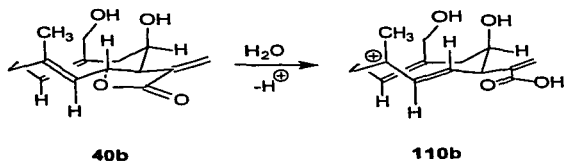


Figura 16. Resumen de la reactividad química de la 14-deshidrobudleína B (**109**).

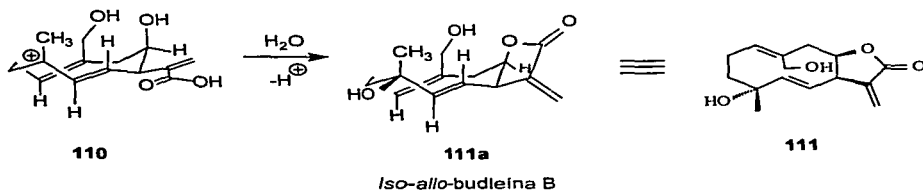
incipiente generado por la ruptura heterolítica del enlace carbono-oxígeno del cierre de la lactona.

Por lo expuesto anteriormente, es posible postular la asistencia del enlace doble C(4)-C(5) hacia la deficiencia electrónica en C(6) de la ruptura heterolítica de la γ -lactona. El intermediario carbocatiónico correspondería al indicado con la estructura **110b** del esquema 47.



Esquema 47. Apertura heterolítica de la γ -lactona de la budleína B (**40**)

Si en el medio de reacción existe agua capaz de atrapar al carbocación **110b**, podría ser posible preparar al intermediario **111** que se llamaría trivialmente *iso-allo*-budleína B y que reuniría presumiblemente los requerimientos estereoelectrónicos para la reacción transanular y la contracción de anillo vía una transposición del tipo pinacólica. Esquema 48.

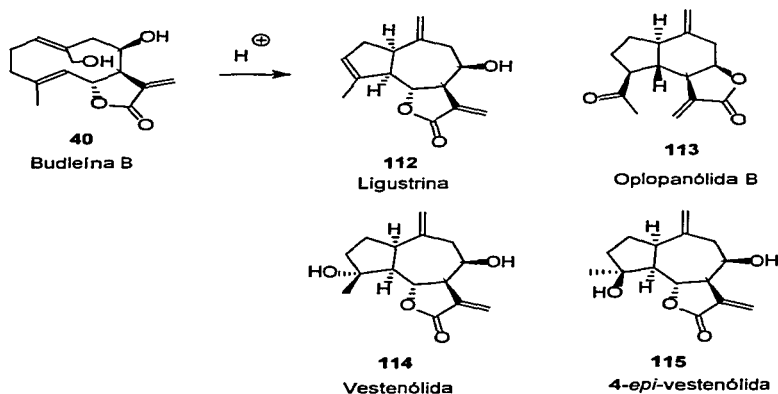


Esquema 48. Hipótesis para la formación de la *iso-allo*-budleína B (**111**).

Para comprobar la viabilidad de las transformaciones propuestas, se sometió una muestra de budleína B (**40**) a tratamiento con ácido perclórico en acetona. A

diferencia de la eschkuriólida (**16**), (cuya reacción de transposición alílica, reacción trananular y contracción de anillo ocurren a temperatura ambiente y en algunos minutos), la budleína B (**40**) prácticamente no experimenta cambio bajo las mismas condiciones de reacción, en por lo menos 48 horas. Es necesario calentar a 50° C para lograr la transformación de la budleína B (**40**) a una mezcla de productos.

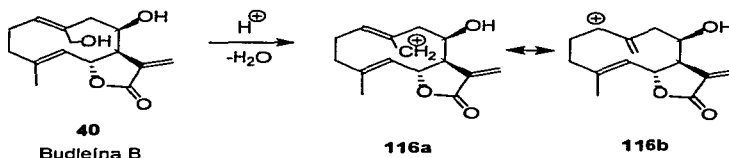
De esta mezcla de reacción se aislaron cuatro productos principales, indicados con las estructuras **112** a **115** como se muestra en el esquema 49, numeradas en el orden de elución de menor a mayor polaridad. Las estructuras se determinaron por métodos espectroscópicos (ver los capítulos referente a la elucidación estructural y experimental). Otros productos minoritarios adicionales de menor polaridad no se aislaron de los crudos de reacción obtenidos en estas condiciones de reacción por su baja proporción. El estudio de estos productos adicionales se aborda más adelante.



Esquema 49. Productos de reacción de la budleína B (**40**) bajo condiciones de ácido perclórico en acetona.

De acuerdo a las estructuras establecida para los cuatro productos del tratamiento ácido de la budleína B (**40**), se obtuvieron los productos naturales la ligustrina (**112**),⁷⁵ la vestenólida (**114**),⁷⁶ y las sustancias indicadas con las estructuras **113** y **115** que no han sido previamente informadas en la literatura, a las cuales se les denominó trivialmente oplopanólida B y 4-*epi*-vestenólida, respectivamente. El producto principal de la reacción corresponde a la oplopanólida B (**113**), y la ligustrina (**112**) es el segundo producto en abundancia. La ligustrina (**112**), la oplopanólida B (**113**) y la vestenólida (**114**) son compuestos cristalinos, incoloros y estables. El guayano **115** llamado trivialmente 4-*epi*-vestenólida, es un material de consistencia aceitosa y mostró ser un producto inestable.⁷⁷

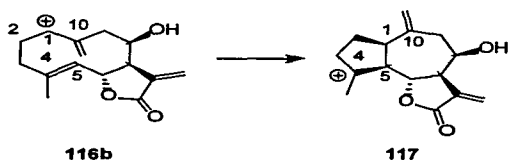
5.4.1. Análisis Mecanístico de la Formación de los Guayanos. Para explicar la formación de los productos de reacción, la budleína B (**40**) debió ser afectada en dos de sus diferentes funcionalidades dando lugar a dos rutas diferentes. La que conduce hacia la formación de los guayanos, debió haber ocurrido a través de la reacción de eliminación del hidroxonio sobre C(14) (formado de la reacción ácido-base) y como consecuencia, la generación de un carbocatión alílico intermediario (**116**) como se indica en el esquema 50.



Esquema 50. Formación del carbocatión alílico (**116**) a partir de la budleína B (**40**).

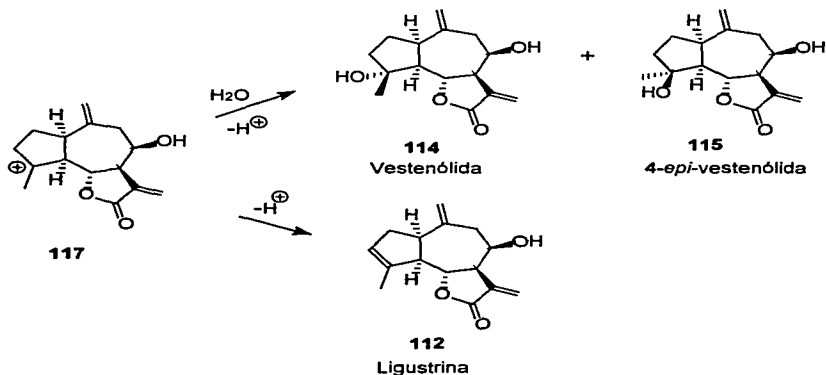
Posteriormente, el intermediario carbocatiónico en la forma resonante **116b**, interaccionó transanularmente con el enlace doble C(4)-C(5) para originar un

segundo intermediario carbocatiónico con esqueleto de guayano (**117**). Esquema 51.



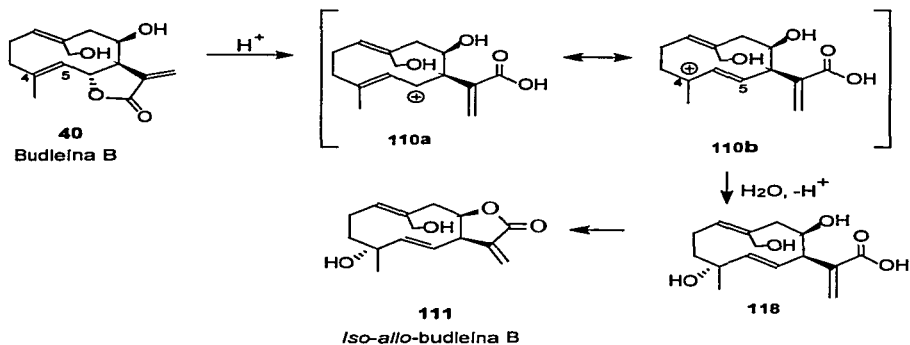
Esquema 51. Formación del catión de guayano (**117**) a partir del carbocación (**116b**) derivado de la budleína **B** (**40**).

El intermediario carbocatiónico **117** se estabilizó mediante dos procesos: uno de ellos es la adición de agua del medio por ambas caras del plano del carbocación **117** para la obtención de los dioles vestenólida **114** y 4-*epi*-vestenólida **115**. La proporción de **114** es mayor que **115** (ver la parte experimental), y se explica por la adición preferencial del nucleófilo por la parte convexa de la molécula. El segundo proceso de estabilización es la pérdida de protón de C(3) para generar la insaturación C(3)-C(4) (ligustrina **112**) como se muestra en el esquema 52



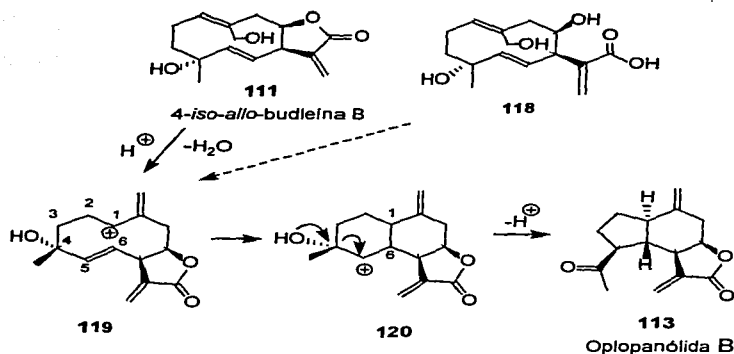
Esquema 52. Estabilización del catión del guayano **117**.

5.4.2. Análisis Mecánico de la Formación de la Oplopanólida B. Por otro lado, la segunda ruta que conduce a la formación del producto principal de la reacción, la oplopanólida B (**113**), tiene que ver con las suposiciones referentes a la apertura heterolítica de la γ -lactona de la budleína B (**40**) mencionadas en las páginas 50-51. Así, la ruptura heterolítica de la γ -lactona de la budleína B (**40**) origina el carbocatión alílico deslocalizado **110**, cuyo atrapamiento es favorecido por la presencia de agua (proveniente del ácido perclórico y de la humedad del disolvente) ocurre preferentemente al carbono de mayor carácter electrofílico C(4) (estructura **110b**) como se muestra en el esquema 53.



Esquema 53. Formación del intermediario *iso-allo-budleína B* (**111**).

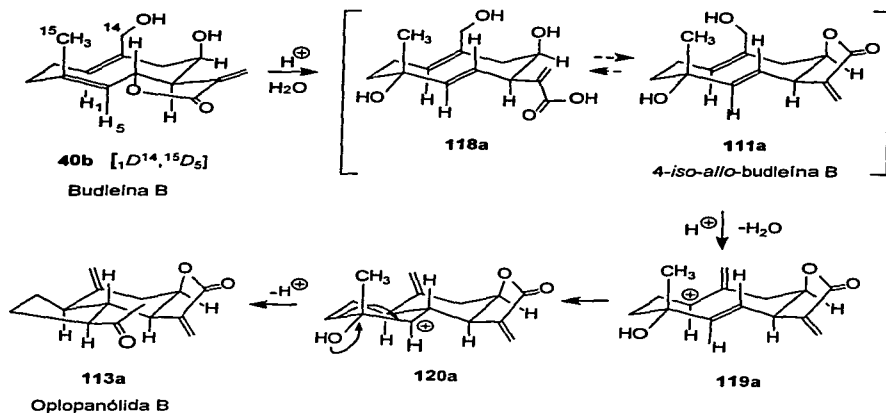
El intermediario **118** así formado puede lactonizarse ahora hacia C(8) para formar **111** como fue predicho, y/o puede proceder la reacción de ciclización transanular, una vez que ocurre la generación del carbocatión alílico en el carbono C(1) indicado con la estructura **119** del esquema 54.



Esquema 54. Formación del oplopano **113** a partir de la 4-*iso-*allo**-budleína B (**111**) o de su equivalente **118**.

Una vez ocurrida la reacción transanular para formar el enlace σ C(1)-C(6), el esqueleto del intermediario carbocatiónico resultante **120** corresponde al biciclo [4.4.0] de cadinano. Finalmente, la deficiencia electrónica localizada en C(5) de **120**, y la participación de la función oxhidrilo, constituyen los requerimientos estereoelectrónicos⁷⁴ para que ocurra la contracción de anillo a través de una transposición del tipo pinacólica⁷⁸ y así generar la oplopanólida B (**113**).

La estereoquímica de la oplopanólida B (**113a**) indica que la budleína B debió haber reaccionado en la conformación [${}_1D^{14}$, ${}_{15}D_5$] mostrada con la estructura **40b** del esquema 55. En este esquema también se muestra el curso estereoquímico de la transformación.



Esquema 55. Curso estereoquímico de la formación de la oplopanólida B (113) a partir de la budleína B (40).

5.5. Optimización de la Reacción para la Obtención de la Oplopanólida B. Con el objeto de hacer selectiva esta transformación y por lo tanto establecer un método eficiente de preparación de la oplopanólida B (113), se ensayaron diferentes condiciones de reacción. De éstas, el tratamiento con ácido perclórico de la budleína B en dimetoxietano a $40^\circ C$ en presencia de agua, resultó la más selectiva de ellas, siendo el H-4 β ,H-9 α -oplopano (113) el producto mayoritario y de manera minoritaria la ligustrina (112). De esta manera, fue posible preparar cantidades suficientes del oplopano para llevar a cabo pruebas de cristalización y obtener material adecuado para estudios cristalográficos de difracción de rayos X, que permitieron establecer de manera inequívoca la estereoquímica de la fusión de anillos (ver el apartado de discusión espectroscópica).

Los cristales obtenidos de acetona resultaron adecuados para efectuar el estudio correspondiente. De esta manera, la estereoquímica de la fusión de anillos quedó establecida sin ambigüedad. El dibujo computarizado se muestra en la figura 18, y estos resultados concuerdan con la estereoquímica establecida mediante el análisis de los datos de RMN¹H y ¹³C.

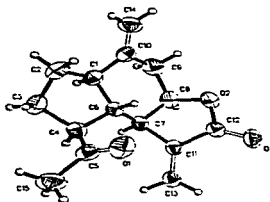


Figura 18. Dibujo computarizado de la estructura de la oplopanólida B (113).

La reacción de la budleína B (40) bajo las condiciones de ácido perclórico en dimetoxietano, es por lo tanto, una metodología adecuada para la obtención de la oplopanólida 113.

5.6. Estudio de los Subproductos del Tratamiento Ácido de Budleína B.

Para favorecer la formación de estos subproductos, se ensayaron diferentes condiciones de reacción, las cuales se describen a continuación (ver la parte experimental).

El tratamiento ácido de la budleína B (40) en acetona y utilizando ácido trifluoroacético a temperatura ambiente (condiciones anhidras), no produjo transformación de la budleína B (40) en por lo menos 48 horas. Sin embargo, si la mezcla se calienta entre 40° y 50° C, ésta torna a un color lila oscuro y en una hora se consume la totalidad de la materia prima. El perfil cuantitativo de los productos de reacción es diferente respecto a los ensayos en condiciones de ácido perclórico antes mencionadas, y favorable a la formación de productos de menor polaridad.

Los productos con esqueleto de guayano y oplopano (productos **112 a 115**, página 52) se formaron como productos minoritarios. Posterior al trabajo de reacción y la separación de los principales componentes por métodos cromatográficos, se obtuvieron cuatro productos adicionales. Las estructuras se establecieron por métodos espectroscópicos, correspondiendo los esqueletos de estos productos al del cadinano, indicadas con las estructuras **121 a 124**. Figura 19.

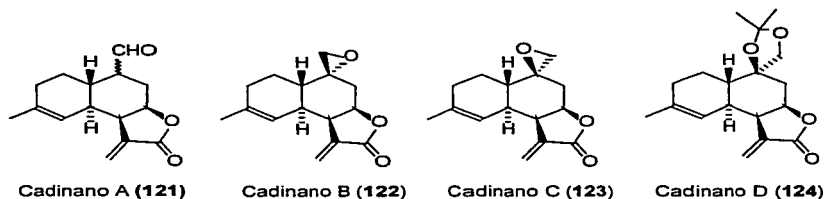
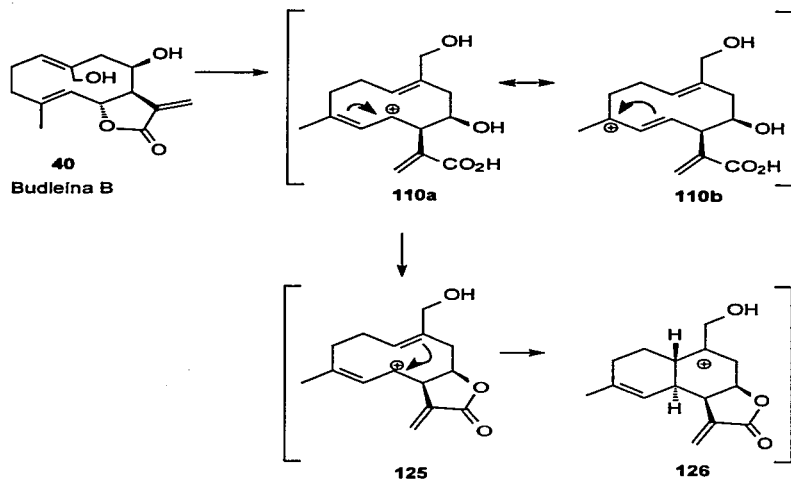


Figura 19. Estructuras de los cadinanos obtenidos de la budleína B (40)

5.6.1. Análisis Mecánico. De la relación estructural de los cuatro productos anteriores se concluyó que en la transformación de la budleína B (40) en condiciones anhidras de ácido trifluoroacético, predominó la apertura heterolítica de la lactona, preferentemente a la formación del carbocatión derivado de la deshidratación en C(14). La racionalización de estos resultados se describe a continuación.

Una vez ocurrida la ruptura heterolítica de la lactona y generado el carbocatión en C(6) **110a** (también formado en la reacción con ácido perclórico, ver esquema 53, página 55), debió haber ocurrido la reacción transanular con la participación del enlace doble C(1)-C(10) para generar un segundo carbocatión intermediario **126** con el esqueleto del cadinano, como se muestra en el esquema 56.

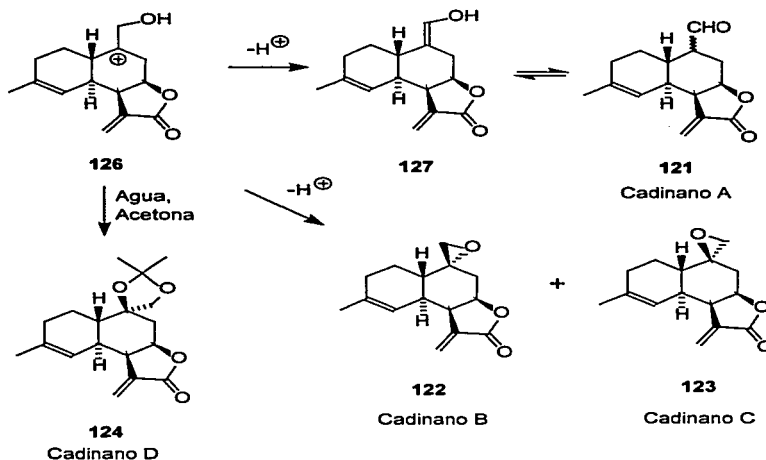
Discusión de Resultados



Esquema 56. Mecanismo de la formación del esqueleto de cadinano.

Este carbocatión intermediario **126** debe estabilizarse mediante dos rutas: (a) la desprotonación en C(14) para generar el enol **127** (que se tautomeriza al aldehído **121**) y (b) el atrapamiento del carbocatión de manera intramolecular por el oxhidrilo de C(14) (para obtener la mezcla epimérica de epóxidos **122** y **123**) e intermolecular por el agua (para generar **124**). La obtención de la mezcla de epóxidos epiméricos **122** y **123**, es una evidencia del giro libre del enlace C(10)-C(14). Esquema 57.

Discusión de Resultados

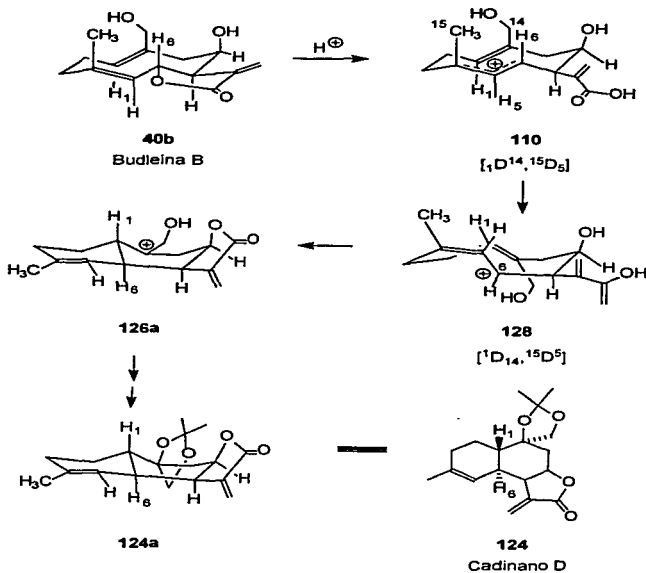


Esquema 57. Formación de los cadinanos **121** - **124**.

Es indudable que las condiciones de reacción anhidras utilizadas en esta segunda fase de experimentos resultaron claves para que ocurriera la ciclización a los cadinanos, ya que la ausencia de agua impidió que operaran las rutas que conducen a los guayanos y al olopano (páginas 53-57).

5.6.2. Análisis Estereoquímico. La budleína B (**40**), originalmente de una conformación y configuración [${}_1D^{14}, {}^{15}D_5$] indicada con la estructura **40b**, se transformó al carbocatión de una 4(5)-*cis*,1(10)-*trans*-germacradienólida (heliangólida), estructura **128** en la conformación [${}^1D_{14}, {}^{15}D_5$] (deducida de la estereoquímica de los cadinanos formados), como se muestra en el esquema 58. La formación de un enlace *sigma* C(6)-C(10) en **128** genera el intermediario **126** (o

126a), el cual se estabiliza de la forma que ya se mencionó para la formación de los cadinanos **121-124**.



Esquema 58. Curso estereoquímico de la formación del esqueleto de cadinano

Las transformaciones anteriores son análogas a la obtención de cadinanos a partir de heliangólidas, de acuerdo a lo informado por Takahashi y colaboradores.⁴²

5.7. Resumen de la Reactividad de la Budleína B.

En estos ensayos experimentales se demuestra de manera indirecta la transformación de la budleína B (**40**) a la *iso-allo*-budleína B (**111**), por el aislamiento

de los productos de reacción **121** – **124** con esqueleto de cadinano, así como de la oplopanólida **B** (**113**). La formación de estos productos indica la alta reactividad del enlace doble C(1)-C(10) (en ausencia de agua que participa como nucleófilo) y que la apertura de la lactona es una transformación favorecida, posiblemente debida a la participación del enlace doble C(4)-C(5). Una transformación análoga fue informada en 1972 por Dostkotch y colaboradores,⁷⁹

La reactividad de la budleína **B** (**40**) puede mostrarse gráficamente de manera detallada en la figura 20, donde se representan las diversas posibilidades de reacción.

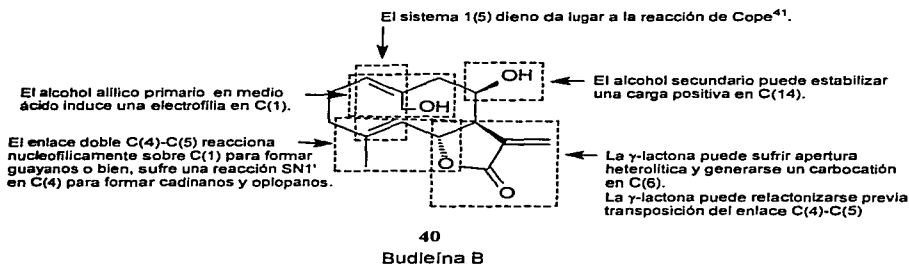


Figura 20. Reactividad de las diferentes funcionalidades de la budleína **B** (**40**).

5.8. Análisis de las Distancias Transanulares.

Finalmente, el análisis de las distancias transanulares obtenidas de los estudios de rayos X de la 14-deshidro-budleína **B** (**109**), correspondiente a una 1(10)-*trans*,4-*trans*-germacradienólida y de la eschkuhriólida (**16**) correspondiente a una 1(10)-*cis*,4-*trans*-germacradienólida (melampólida), indica una mayor distancia transanular entre C(1) y C(5) para el sistema de melampólida, (correspondiente a 3.229 Å) y una menor distancia para el sistema *trans*,*trans* correspondiente a 2.932 Å. Estas distancias se muestran en las figuras 21 y 22. La mayor distancia transanular de la

melampólida 16 puede ser determinante para que ocurra la reacción transanular, de acuerdo a lo informado por Fisher.³⁴

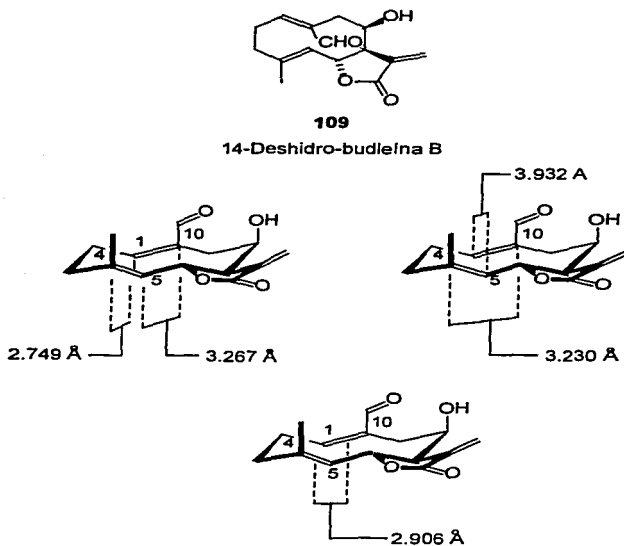


Figura 21. Distancias transanulares de la 14-deshidro-budleína B (109).

La mayor distancia entre los enlaces dobles endocíclicos para la melampólida es indicativa de una menor probabilidad de interacción transanular. Sin embargo, una menor distancia no debe ser el único requisito para que la reacción transanular proceda. La tensión de los enlaces dobles debe ser otro de los factores importantes que puede favorecer inclusive la isomerización de *trans* a *cis* y viceversa.

Discusión de Resultados

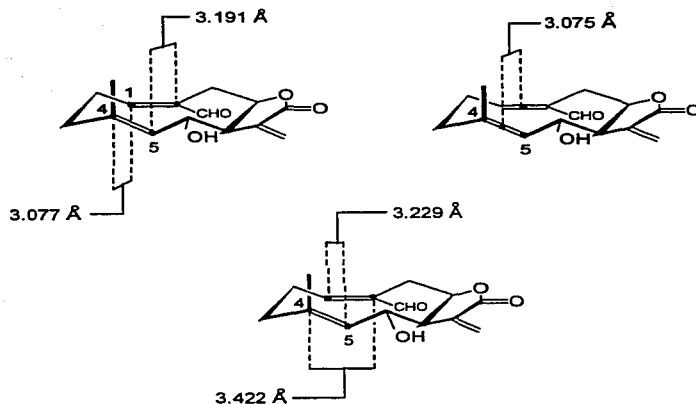
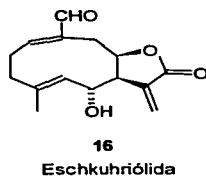


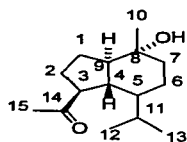
Figura 22. Distancias transanulares de la esckuhriólida (16).

5.9. Implicaciones biogénicas.

El primer producto natural con esqueleto de oplopano fue aislado y caracterizado por Takeda y colaboradores,^{66,67,68} quienes lo denominaron oplopanona (129). El nombre de este compuesto se hizo derivar del nombre de su fuente natural, la especie vegetal *Oplopanax japonicus* (Araliaceae). La estructura de la oplopanona y

Discusión de Resultados

la numeración del esqueleto carbonado asignada a esta familia de compuestos se muestra en la figura 23. La estereoquímica de la fusión de anillos de la oplopanólida B (**113**) es la misma a la de la serie natural (compare con la estereoquímica de la oplopanólida A (**91**)).



129

Oplopanona

Figura 23. Estructura de la oplopanona (**129**).

Se ha sugerido que los oplopanos derivan biogénicamente del esqueleto de cadinano⁸⁰ o de bisaboleno.⁸¹ Los resultados aquí presentados que permitieron la obtención de la oplopanólida B (**113**) a partir de la budleína B (**40**), apoyan experimentalmente pero de manera indirecta la hipótesis de que provengan del esqueleto de cadinano.

6. DISCUSIÓN ESPECTROSCÓPICA

6.1. Oplopanólida B (113).

Es el producto principal del tratamiento ácido de la budleína B (40). Es menos polar que la budleína B (40) y a diferencia de ésta y los subproductos de esta reacción que revelan de color azul con molibdato de amonio, la oplopanólida B (113) revela de color verde esmeralda. Por esta razón, la localización de este producto es directa en el análisis por cromatografía en placa fina de la mezcla de reacción. Es un producto cristalino de punto de fusión de 132 - 134 °C. En el espectro de masas (espectro 1) presenta un ion molecular en m/z 246, que corresponde al peso molecular del compuesto de fórmula $C_{15}H_{18}O_3$. Presenta un máximo de absorción a 204.5 nm en el espectro de UV y un coeficiente de extinción de 12150. En el espectro infrarrojo (espectro 2) es observable un conjunto de bandas en 3086 – 2840 cm^{-1} correspondientes a la vibración C-H alifático. La banda principal del espectro es una señal intensa en 1765 cm^{-1} que corresponde al carbonilo de la γ -lactona y en 1697 cm^{-1} una segunda banda correspondiente a un carbonilo adicional. En 1658 cm^{-1} es observable una banda fina correspondiente a la vibración de carbonos olefinicos. A diferencia de la materia prima, esta molécula no presenta bandas para oxhidrilo.

En el espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 500 MHz, espectro 3) son observables quince señales. En el experimento DEPT (espectro 4) son observables once señales (carbonos protonados), cuyas características se indican en la tabla 1.

De las señales para carbonos no protonados, dos son vinílicos (δ 143.1 y 139.54) y dos son carbonilos (δ 169.70 y 210.12).

En el espectro de RMN¹H (espectro 5, 500 MHz, CDCl₃) es observable una señal singulete en δ 2.07 característica de un metilo de acetilo. En δ 6.09 y 5.45 se observa un par de dobletes (J 1.0 Hz) y cada uno integra para un hidrógeno, los cuales corresponden a los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona. En δ 4.92 y δ 4.83 resuena un par de señales observables como singuletes amplios y cada señal integra para un hidrógeno. Su desplazamiento químico indica que corresponden a

Tabla 1. Datos del experimento DEPT (RMN¹³C) de oplopanólida B (113).

δ ppm (TMS)	Multiplicidad	Funcionalidad	Tipo de Carbono
121.75	<i>t</i>	metileno	vinílico
108.68	<i>t</i>	metileno	vinílico
78.01	<i>d</i>	metino	alifático unido a oxígeno
57.41	<i>d</i>	metino	alifático
48.23	<i>d</i>	metino	alifático
47.72	<i>d</i>	metino	alifático
47.07	<i>d</i>	metino	alifático
36.56	<i>t</i>	metileno	alifático
27.91	<i>t</i>	metileno	alifático
27.27	<i>q</i>	metilo	metilo de acetilo
26.43	<i>t</i>	metileno	alifático

hidrógenos vinílicos de un metileno exocíclico. Este metileno vinílico corresponde al hidroximetileno C(14) original de la materia prima, la budleína B (40).

En δ 4.57, se observa una señal con una triple multiplicidad (*ddd*, $J = 5.0, 5.0$ y 3 Hz). En esta zona del espectro no es observable la señal de H-6 del cierre de la lactona de la materia prima, por lo que la señal que integra para un hidrógeno en δ 4.57 y es base de oxígeno, corresponde al hidrógeno de C(8) del cierre de la lactona. La señal de H-8 muestra varias correlaciones en el experimento COSY⁸² (espectro 6), una de ellas en δ 2.91. Esta señal se observa en forma de dos pares de tripletes (*ddd*), que integra para un hidrógeno. Dos de las tres constantes de acoplamiento son 10.5 y 5.0 Hz. La tercera constante es pequeña (alrededor de 1 Hz), y se manifiesta a cada lado como una deformación a manera de hombro. Esta señal corresponde a H-7, ya que en el experimento COSY (espectro 6) muestra dos correlaciones; una con la señal de H-8 (δ 4.57) que se acopla con 5.0 Hz y la segunda con una señal localizada en δ 1.85, con constantes de acoplamiento de 12.3 y 10.0 Hz. Esta última señal corresponde al hidrógeno H-6. Los hidrógenos H-6 y H-7 comparten el acoplamiento de 10 Hz.

Los hidrógenos del metileno de C(9) son localizables mediante el experimento COSY (espectro 6) por la correlación con la señal de H-8. La primera correlación se observa en δ 2.87 que aparece en forma de un par de dobletes con constantes de 16.0 y 3.0 Hz. La segunda correlación se localiza en δ 2.48 y es una señal compleja con constantes de 16.0, 5.0 y 1.0 Hz. De las constantes de H-8 (5.0, 5.0 y 3.0 Hz), un acoplamiento de 5.0 Hz es observable para H-7 (10.5, 5.0, 1.0 Hz). De tal modo que el segundo acoplamiento de 5.0 Hz de H-8 debe asociarse al de H-9a. Sin embargo, es posible que H-9b presente acoplamientos adicionales (a larga distancia), debido a que la señal es más compleja a lo que correspondería para una señal *ddd* con constantes de 16.0, 5.0 y 1.0 Hz.

La señal de H-6 (δ 1.84) muestra una correlación con una señal localizada en δ 2.75. Esta señal integra para un hidrógeno y manifiesta una triple multiplicidad (*ddd*) con constantes de acoplamiento de 11.0, 10.0 y 6.0 Hz. Esta señal se asigna a H-1, ya que esta última muestra dos correlaciones adicionales, una en δ 1.73 y otra en la región de δ 2.1 - 2.14, señales que corresponden a los hidrógenos del metileno de C(2), indicando la unión entre C(1) y C(6), por lo que este compuesto corresponde a un producto de reacción transanular. Las correlaciones observadas en el experimento COSY (espectro 6) se resumen en la tabla 2.

En resumen, el metilo de C(15) de la materia prima ahora forma parte de una función metilcetona. El metileno de C(14), originalmente alifático y unido a hidroxilo, ahora es observable como un metileno vinílico exocíclico y la lactona está cerrada hacia C(8). De acuerdo a la descripción espectroscópica anterior, el esqueleto del producto en cuestión corresponde a la serie natural de los oplopanos (biciclo [4.3.0]).^{66,67,68} La estructura (sin indicar la estereoquímica de los centros quirales generados) para este producto se muestra en la figura 24.

Discusión Espectroscópica

Tabla 2. Correlaciones de **113** en el experimento COSY (CDCl₃, 500 MHz)

δ , ppm, (TMS) (asignación)	Multi- plicidad	J Herz	Señales con las que correlaciona (asignación)
6.08 (H-13a)	<i>d</i>	1.0	5.45 (H-13b)
5.45 (H-13b)	<i>d</i>	1.0	6.08 (H-13a), 4.92 (H-14a), 4.83 (H-14b)
4.92 (H-14a)	<i>sa</i>	-	5.45 (H-13a), 4.83 (H-14b), 2.48 (H-9a), 2.01 (H-5)
4.83 (H-14b)	<i>sa</i>	-	5.45 (H-13a), 4.92 (H-14), 4.57 (H-8), 2.01 (H-5)
4.57 (H-8)	<i>ddd</i>	5.0, 5.0, 3.0	2.48 (H-9a), 2.87 (H-9b), 2.91 (H-7)
2.91 (H-7)	<i>ddd</i>	10.0, 5.0, 1.0	4.57 (H-8), 1.86 (H-6)
2.87 (H-9a)	<i>dd</i>	15.8, 3.0	4.57 (H-8), 2.48 (H-9b)
2.75 (H-1)	<i>ddd</i>	11.4, 10.0, 6.0	1.85 (H-6), 1.73 (H-2), 2.1 (H-2), 2.01 (H-5),
2.48 (H-9b)	<i>ddd</i>	16.0, 5.0, 1.0	2.87 (H-9b), 4.57 (H-8), 4.92 (H-14a)
2.07 (H-15)	<i>sa</i>	-	-
2.1-2.14 (H-2a)	<i>sc</i>	-	1.72 (H-2b), 2.75 (H-1), 1.77 (H-3a), 1.69 (H-3b)
1.73 (H-2b)	<i>sa</i>	-	2.1-2.14 (H-2a), 2.75 (H-1a), 1.77 (H-3a), 1.69 (H-3b)
1.84 (H-6)	<i>dd</i>	12.0, 10.0, 10.0	2.75 (H-1a), 1.85 (H-6), 2.91(H-7)
2.01-2.07 (H-5)	<i>sc</i>	-	1.85 (H-6), 1.77 (H-3a), 1.69 (H-3b)
1.77 (H-3a)	<i>ddd</i>	9.8, 6.0, 1.5	1.69 (H-3b), 2.1-2.14 (H-2a), 1.73 (H-2b), 2.01-2.05 (H-5)
1.69 (H-3b)	<i>ddd</i>	11.8, 10.0, 2.0	1.77 (H-3a), 2.1-2.14 (H-2a), 1.73 (H-2b), 2.01-2.05 (H-5)

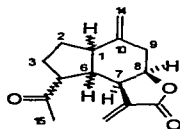


Figura 24. Esqueleto del oplopano **113**.

Las asignaciones de las señales de RMN¹³C de los carbonos protonados se llevaron a cabo mediante el experimento HMQC⁸² (espectro 7). En la tabla 3 se muestran las correlaciones en este experimento.

Tabla 3. Correlaciones de 113 observadas en el experimento HMQC.

Asignación	RMN ¹ H δ ppm (TMS)	Correlación en RMN ¹³ C	Funcionalidad	Tipo de carbono
H-1	2.75	57.41	metino	alifático
H-2a	1.73	27.91	metileno	alifático
H-2b	2.1-2.14	27.91	metileno	alifático
H-3a	1.77	26.43	metileno	alifático
H-3b	1.69	26.43	metileno	alifático
H-5	2.01-2.05	47.72	metino	alifático
H-6	1.85	48.23	metino	alifático
H-7	2.91	47.07	metino	alifático
H-8	4.57	78.01	metino	alifático unido a oxígeno
H-9a	2.87	36.56	metileno	alifático
H-9b	2.48	36.56	metileno	alifático
H-13a	6.08	121.75	metileno	vinílico
H-13b	5.45	121.75	metileno	vinílico
H-14a	4.92	108.68	metileno	vinílico
H-14b	4.83	108.68	metileno	vinílico
H-15	2.07	27.27	metilo	

La asignación de las señales de los carbonos no protonados también se llevó a cabo mediante el experimento HMQC⁵² (espectro 7). Estas señales corresponden a dos funciones carbonilo y se localizan en δ 169.70 y δ 210.27. Las dos restantes corresponden a señales de carbonos vinílicos localizadas en δ 169.70 y 139.53.

Por otro lado, la señal desplazada a campo bajo en δ 210.27 corresponde al carbonilo de acetilo C(4), ya que muestra dos correlaciones en RMN¹H (espectro 5), en δ 2.07 (H-15) y δ 2.03 (H-5). El segundo carbonilo localizado en δ 169.7 muestra correlación con los dos hidrógenos H-13 (δ 6.08 y 5.45), por lo que corresponde al carbonilo de la γ -lactona.

Además, uno de los carbonos cuaternarios vinílicos localizado en δ 143.10 correlaciona con los hidrógenos del metileno C(14). Esto indica que este carbono corresponde a

C(10). El carbono vinílico cuaternario restante, que se observa en δ 139.53 corresponde a C(11), ya que correlaciona con uno de los hidrógenos H-13 en δ 6.08. La asignación completa de las señales de RMN¹³C se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Asignación de las señales de RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) de **113** experimento HMQC

Carbón	Desplazamiento, δ ppm
1	57.41
2	27.91
3	26.43
4	169.70
5	47.72
6	48.23
7	47.07
8	78.01
9	36.56
10	139.53
11	143.10
12	210.12
13	121.75
14	168.68
15	27.27

6.1.1. Asignación de la estereoquímica Relativa. La estereoquímica de la fusión de anillos se estableció considerando como referencia a H-7 con orientación alfa (por el antecedente estructural de la materia prima la budleína B (**40**)). La constante de acoplamiento entre H-7 y H-6 de 10 Hz, sugiere un ángulo diedro de alrededor de 150° - 160°,⁸³ y lo mismo ocurre entre H-6 y H-1 cuya constante de acoplamiento de 12 Hz, también corresponde a un ángulo de alrededor de 150°. En otras palabras, los tres hidrógenos conservan una disposición *anti*. Esto indica que la fusión del biciclo carbonado es *trans*. Sin embargo, la constante de acoplamiento entre H-6 y H-5 (hidrógeno base de la función metilcetona) no es clara debido a la complejidad de la señal de H-5. Sin embargo, de los acoplamientos observados para H-6 (J 12.0, 10.0 y 10.0 Hz), el faltante por asignar de 12 Hz debe corresponder al acoplamiento con H-5.

La magnitud de esta constante indica que ambos hidrógenos (H-5 y H-6) mantienen una disposición *anti*. La estructura que muestra la estereoquímica propuesta de los centros asimétricos generados (disposición *anti* de los hidrógenos H-1, H-5, H-6 y H-7) se indica en la figura 25.

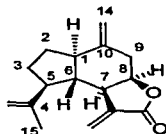


Figura 25. Estereoquímica de los centros asimétricos generados en el oplopano **113**.

Con el objeto de confirmar la estereoquímica de los centros asimétricos de la oplopanólida B (**113**), se llevó a cabo un estudio de difracción de rayos X. La estructura establecida mediante esta técnica corrobora la estereoquímica de los centros asimétricos y se muestra en la figura 18 (página 58). En esta proyección tridimensional es observable la conformación de bote para el anillo de ciclohexano; el anillo de la γ -lactona es semiplano y la orientación de la función metilo de acetilo se aleja del metileno exocíclico de la γ -lactona.

A manera de resumen se muestran las asignaciones de RMN¹H (espectro 5) y RMN¹³C (espectro 3) para este producto en las figuras 26 y 27 respectivamente.

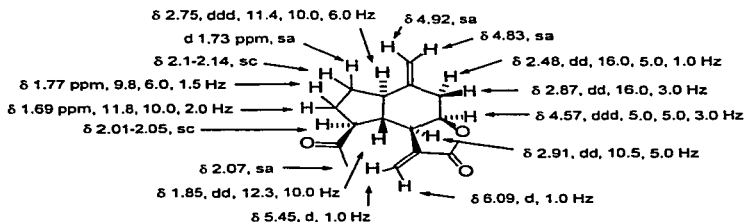


Figura 26. Estructura y asignaciones de las señales de RMN¹H de **113**

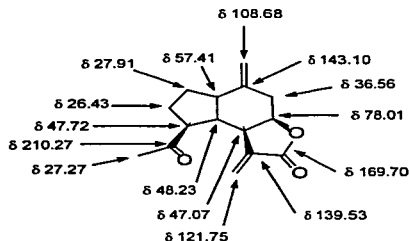


Figura 27. Asignación de las señales de RMN¹³C para **113**.

6.2 Ligustrina (**112**).⁷⁵

Es una sustancia cristalina, de rango de fusión 139 - 141 °C. Mostró un máximo de absorción en el espectro de UV de 204.5 nm y un coeficiente de extinción (ϵ) de 12054. En el espectro de masas (espectro 8) se observa una señal en m/z 246, que corresponde al peso molecular del compuesto, de la cual se establece la fórmula molecular $C_{15}H_{16}O_3$. $[\alpha]_D^{+50}$ en metanol.

En el espectro infrarrojo (espectro 9) presenta una banda amplia en 3600 cm^{-1} asignada a un oxhidrilo; en el rango de 3082 a 2854 cm^{-1} presenta una serie de señales correspondientes a la vibración C-H alifático; en 1759 cm^{-1} se observa una banda intensa correspondiente al carbonilo de la γ -lactona; en 1662 y 1639 cm^{-1} presenta dos bandas correspondientes a la vibración de carbonos olefínicos.

En el espectro de RMN¹H (500 MHz, $CDCl_3$, espectro 10) se observan en δ 5.61 y δ 6.38 un par de dobletes con constantes de acoplamiento de 3 y 4 Hz respectivamente. Estas señales son características de los hidrógenos del metileno exocíclico de la γ -lactona (**13a** y **13b**). Estas dos señales correlacionan entre sí en el experimento COSY (espectro 11). En este experimento, estas dos señales correlacionan con una señal en δ

2.99, la cual presenta tres acoplamientos de 9.0, 5.8 y 3.0 Hz, y se asigna a H-7, ya que correlaciona con dos señales: en δ 4.4 (*dd*, 10.5, 9.0 Hz) y δ 4.36 (*sc*) y ambas pertenecen a hidrógenos base de oxígeno y corresponden a H-6 y H-8 respectivamente. De estas dos señales, la de campo bajo, corresponde al hidrógeno del carbón base de oxígeno del cierre de la lactona (H-6, δ 4.4).

En δ 5.54 se observa una señal delgada correspondiente a un hidrógeno vinílico. La ampliación de esta señal muestra que tiene varios acoplamientos pequeños. Esta señal muestra una interacción en el experimento COSY (espectro 11) con una señal fina en δ 1.86 correspondiente a una función metilo, el desplazamiento químico de esta señal indica que está unido a un carbono vinílico y se asigna a H-15. El hidrógeno vinílico de δ 5.54 debe corresponder a H-3 en vista de la correlación en COSY con hidrógenos de un metileno alifático ubicadas en el intervalo de δ 2.44 - 2.45. La señal que muestra una correlación en el experimento COSY con H-6 (además de H-7 que ya se mencionó) está localizada en δ 2.81 (*dd*, 10.0, 9.5 Hz). El desplazamiento químico de esta señal indica que corresponde a un hidrógeno alifático el cual se asignó a H-5 por las siguientes observaciones: en el experimento COSY (espectro 11) muestra correlación con una señal en δ 3.16 (*sc*) y ésta a su vez con una serie de señales complejas en el rango de δ 2.44 - 2.45, que corresponden a los hidrógenos metilénicos H-2a y H-2b. La interacción múltiple de la señal de δ 3.16 es posible si está ubicada en la fusión de anillos y corresponde a H-1. El hecho de que H-1 y H-5 sean hidrógenos alifáticos en este compuesto, indica que corresponde a un producto de reacción transanular entre los carbonos C(1) y C(5), cuya formación de enlace origina al biciclo [5.3.0] de los guyanos.

También se observa un par de señales simples en δ 4.94 y δ 5.03 correspondientes a los hidrógenos de un metileno exocíclico. Dichos hidrógenos corresponden al metileno de la posición 14 (H-14a, H-14b respectivamente), originalmente vecino a oxígeno en la materia prima. Estas dos señales correlacionan entre sí en el experimento COSY

(espectro 11). Estas modificaciones estructurales indican que el sistema involucrado en el proceso de reacción transanular son las funciones de los carbonos 3, 4, 5, 1, 10 y 14. Por otro lado, el metileno de H-9a y H-9b es localizado en COSY por la interacción con H-8 (H-8, δ 4.36), una de las señales se observa en forma de un par de dobletes juntos y anchos (que asemejan un triplete) ubicados en δ 2.51 (H-9a, *d*, 5.0 Hz) y la segunda en δ 2.52 (H-9b, *dd*, 5.0, 1.0 Hz). La señal de este último hidrógeno muestra una correlación muy pequeña con H-5 (a larga distancia).

A manera de resumen, las correlaciones y asignaciones en RMN¹H mediante el experimento COSY se proporcionan en la tabla 5.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) para **112** y correlaciones en el experimento COSY.

δ en ppm (TMS)	Hidrógeno	Multiplicidad	J Herz	Señales con las que correlaciona en el experimento COSY.
3.16	H-1	<i>sc</i>	-	2.44-2.45 H-2, 2.81 H-5
2.44-2.45	H-2a	<i>sc</i>	-	3.16 H-1
2.44-2.45	H-2b	<i>sc</i>	-	3.16 H-1
5.54	H-3	<i>sc</i>	-	1.86 H-15.
2.81	H-5	<i>dd</i>	10.0, 9.5	4.40 H-6, 3.16 H-1
4.4	H-6	<i>dd</i>	10.5, 9.0	2.81 H-5, 2.99 H-7.
2.99	H-7	<i>ddd</i>	8.9, 5.8, 3.0	4.4 H-6, 5.61 H-13, 6.38 H-13'
4.36	H-8	<i>sc</i>	-	2.52 H-9b.
2.51	H-9a	<i>d</i>	5.0,	2.52 H-9b
2.52	H-9b	<i>ddd</i>	5.0, 5.0, 1.0	2.51 H-9a, 4.36 H-8, 2.81H-5.
5.61	H-13a	<i>d</i>	3.0	2.99 H-7, 6.38 H-13b
6.40	H-13b	<i>d</i>	4.0	2.99 H-7, 5.61 H-13a
4.94	H-14a	<i>t</i>	1.0	5.03 H-14b
5.03	H-14b	<i>t</i>	1.0	4.94 H-14a
1.86	H-15	<i>t</i>	1.0	5.54 H-3

Por otro lado, en el espectro de RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃, espectro 12) se observan quince señales. En el experimento HMQC^{B2} (espectro 13) son observables once señales correspondientes a carbonos protonados con la siguiente distribución: un metilo, dos

metilenos alifáticos, dos metilenos vinílicos, cinco metinos alifáticos, de los cuales dos son base de oxígeno y un metino vinílico. La asignación de cada uno de ellos se llevó a cabo por la correlación con el espectro de RMN¹H, la cual se proporciona en la tabla 6.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN¹H y RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) para **112**.

RMN ¹ H		RMN ¹³ C		
δ en ppm (TMS)	Asignación	Correlaciones en el experimento HMQC		
		δ en ppm (TMS)	Carbono	Funcionalidad
3.16	H-1	47.82	1	metino alifático
2.44-2.45	H-2a y H-2b	37.27	2	metileno alifático
5.54	H-3	126.47	3	metino vinílico
		no observable	4	no protonado
2.81	H-5	56.15	5	metino alifático
4.40	H-6	79.07	6	metino alifático
			(base de oxígeno)	
2.99	H-7	50.42	7	metino alifático
4.36	H-8	56.62	8	metino alifático
			(base de oxígeno)	
2.51-2.52	H-9a y H-9b	42.78	9	metileno alifático
			10	no protonado
			11	no protonado
			12	no protonado
5.61 y 6.40	H-13a, H-13	121.32	13	metileno vinílico
4.94 y 5.03	H-14a, H-14b	116.15	14	metileno vinílico
1.86	H-15	16.71	15	metilo

Los cuatro carbonos restantes de los once enumerados anteriormente corresponden a los carbonos no protonados y no observados en el experimento HMQC (espectro 13). Dichos carbonos son: C(4), C(10), C(11) y C(12). La señal en δ 169.9 corresponde al carbonilo de la γ-lactona C(12) y los restantes por asignar corresponden a carbonos vinílicos no protonados. Esta asignación se llevó a cabo mediante el experimento HMBC (500 MHz, CDCl₃, espectro 14) de la siguiente manera: en el gráfico de RMN¹³C, la señal que resuena en δ 144.02 se asignó a C(10), ya que muestra correlación con H-1 (δ 3.16), H-9 (δ 2.51 - 2.52) y uno de los hidrógenos H-14b (δ 5.03). La señal en δ 140.26

corresponde al carbono vinílico C(4), ya que muestra las siguientes correlaciones: H-15 (δ 1.86); H-5 (δ 2.81); H-6 (δ 4.4); H-2 (δ 2.44-2.45) y H-3 (δ 5.54). La señal en δ 136.14 corresponde al carbono vinílico C(11), ya que muestra las siguientes correlaciones: H-7 (δ 2.99) y H-13b (δ 6.38). Las correlaciones mencionadas y las del resto de las señales se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Correlaciones observadas de las señales en RMN¹³C y RMN¹H 500 MHz, CHCl₃ en el experimento HMBC de **112**.

Carbón	δ en ppm (TMS)	Correlaciones
1	47.82	H-9, H-5
2	37.27	H-15, H-1, H-3, H-14a, H-14b.
3	126.47	H-15, H-2, H-9, H-5.
4	140.26	H-5, H-3.
5	56.15	H-5, H-7, H-1, H-14a y H-14b, H-13a y H-3b.
6	79.07	H-5, H-7, H-1.
7	50.42	H-9, H-14a y H-14b, H-13a y H-13b.
8	56.62	H-9, H-14a y H-14b
9	42.78	H-1, H-14a y H-14b
10	144.02	H-9, H-5, H-1, H-14a
11	136.14	H-7, H-13a
12	169.90	—
13	121.32	H-15, H-7.
14	116.15	H-9a, H-1
15	16.71	H-14b, H-3

Las funciones descritas para la estructura del biclo [5.3.0], se muestran en la figura 28, cuyo esqueleto corresponde al de la serie natural de los guayanos.

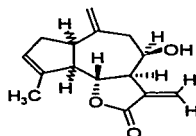


Figura 28. Esqueleto de guayano de **112**.

En dicha estructura se muestra una estereoquímica definida para H-6, H-7 y H-8, ya que estos grupos funcionales debieron haber permanecido inalterados. Sin embargo, son los hidrógenos H-1 y H-5 cuya orientación relativa no ha sido establecida, la cual se discute a continuación.

Los hidrógenos H-6 y H-7 se acoplan con 9.0 Hz y mantienen una disposición *anti*. El hidrógeno H-5 tiene dos constantes de acoplamiento relativamente grandes (10.0 y 9.5 Hz). La constante de acoplamiento entre H-5 y H-6 es de 10 Hz y deben conservar también una disposición *anti*, por lo tanto, la orientación que se asigna a H-5 es alfa.

La segunda constante de acoplamiento de H-5 es de 9.5 Hz. Este acoplamiento debe ser con H-1. Existen dos posibilidades de ángulo diedro para esta magnitud de acoplamiento:⁸³ $\sim 30^\circ$ o $\sim 150^\circ$. Para las dos posibilidades estructurales (de acuerdo al modelo Dreiding), es ambigua la orientación del hidrógeno H-1, ya que para una posibilidad conserva un ángulo diedro de aproximadamente 180° cuando son *trans* y aproximadamente 0° cuando son *cis*. El dibujo aproximado para ambas posibilidades se muestra en la figura 29.

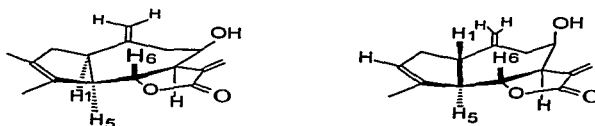


Figura 29. Posibilidades isoméricas para 112.

Debido a esta ambigüedad, se llevó a cabo la cristalización cuidadosa con el objeto de disponer de un material adecuado para llevar a cabo los estudios de difracción de rayos X. La estructura obtenida se muestra en la figura 30.

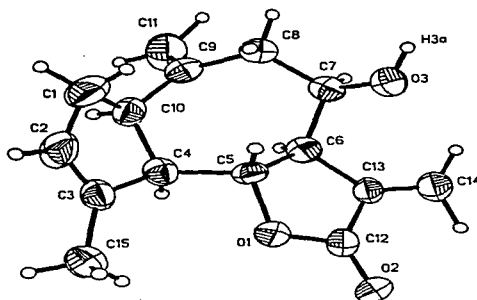


Figura 30. Estructura de **112** obtenida por estudios de difracción de rayos X que muestra la fusión *cis*.

En las figuras 31 y 32 se muestran las asignaciones de RMN¹H y RMN¹³C respectivamente con la estequiometría definida para H-1 y H-5.

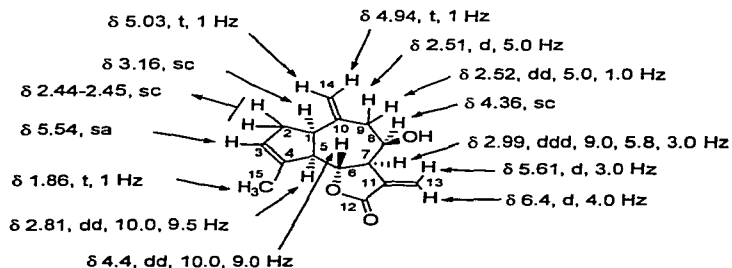


Figura 31. Asignaciones de las señales de RMN¹H para **112**.

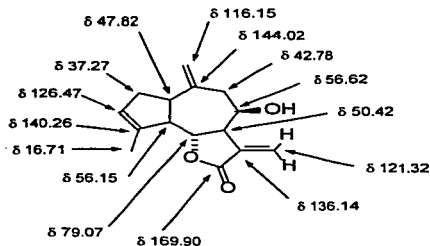


Figura 32. Asignación esquemática de los desplazamientos en RMN ^{13}C para **112**.

6.3 Vestenólida (**114**).⁷⁶

El guayano **114** es un producto cristalino incoloro, de punto de fusión de 194°C , muestra una rotación de -103.23° (C, 0.5% en metanol). Mostró un máximo de absorción a 210 nm y un coeficiente de extinción de 10692. En el espectro de masas se observa una señal en m/z 264, que corresponde al peso molecular del compuesto, de la cual se establece la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$.

En el espectro infrarrojo presenta una banda amplia en 3600 cm^{-1} asignada a un oxhidrilo; en el rango de 3082 a 2854 cm^{-1} presenta una serie de señales correspondientes a la vibración C-H alifático; en 1759 cm^{-1} se observa una banda intensa correspondiente al carbonilo de la γ -lactona; y en 1662 y 1639 cm^{-1} presenta dos bandas finas correspondientes a la vibración de carbonos olefinicos.

El espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , espectro 15) es muy similar al espectro de la ligustrina (**112**). La diferencia principal es que no presenta la señal en δ 5.54 correspondiente al hidrógeno vinílico de C(3) de la insaturación C(3)-C(4) en la ligustrina (**112**), lo que indica que se trata del mismo esqueleto (guayano) y el carbono C(3) es un

metileno. En este espectro se observan en δ 5.65 y δ 6.38 un par de dobletes con constantes de acoplamiento de 3.0 y 3.3 Hz respectivamente. Estas señales son características de los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona. Ambas señales correlacionan entre sí en el experimento COSY (espectro 16, CDCl_3 , 300 MHz, TMS) y a su vez correlacionan con una señal en δ 2.90. La forma de esta última señal es compleja y se asigna a H-7 (la complejidad de la señal de H-7 se debe en parte a que está sobrepuesta con una señal que se asigna a H-1, sobre la cual se comentará más adelante), debido a que correlaciona además con una señal en δ 4.53 (*dd*, 11.0, 9.4 Hz) correspondiente al hidrógeno del carbono del cierre la lactona C(6). La señal de H-7 no muestra correlación con H-8 en el experimento COSY (espectro 16) que resuena en δ 4.33 (hidrógeno de carbono base de oxígeno de oxhidrilo y se observa como una señal compleja). La aparente falta de acoplamiento sugiere que la constante de acoplamiento debe ser muy pequeña. La señal de H-8 manifiesta dos acoplamientos con hidrógenos de un metileno alifático correspondientes a los hidrógenos del metileno de C(9) en δ 2.32 (*dd*, 13.5 y 3.3 Hz) y δ 2.70 (*dd*, 13.5 y 4.7 Hz). Estos hidrógenos se acoplan entre sí con 13.5 Hz.

El hidrógeno H-6 correlaciona en el experimento COSY (espectro 16) con una señal en δ 2.17, esta última se observa como un triplete (*dd*) con constantes de acoplamiento de 11.0 Hz y se asigna a H-5. Esta señal muestra un acoplamiento con una señal en δ 2.86 que corresponde a H-1, esta última es compleja y parcialmente sobrepuesta con la señal de H-7 (ambos hidrógenos son de carácter alílico, ver más adelante). La complejidad de H-1 se debe también a que está acoplada con los hidrógenos del metileno de C(2) que se observan en δ 1.79 (*dddd*, 12.0, 7.0, 7.0 y 1.5 Hz) y δ 2.14 (señal compleja).

Por otro lado, se observa un par de señales simples en δ 5.02 y δ 5.12 correspondientes a los hidrógenos de un metileno vinílico y exocíclico. Dichos hidrógenos corresponden al metileno de la posición 14, originalmente base a oxígeno de oxhidrilo en la materia

prima (budleína B (40)). Estas dos señales correlacionan entre sí en el experimento COSY (espectro 16).

Por último, el metilo C(15) se localiza en δ 1.44, a diferencia de la señal para la ligustrina (112) donde el metilo resuena en δ 1.86 por estar unido a un carbono vinílico. Esta diferencia de desplazamientos químicos indica que el carbono C(4) (al cual está unido el metilo en discusión) es alifático, y corrobora que la diferencia estructural de la ligustrina (112) y este producto estriba en esta parte de la molécula. Las asignaciones de RMN¹H y las correlaciones en el experimento COSY se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Asignaciones de las señales para 114 de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS) y correlaciones en el experimento COSY.

δ en ppm, TMS	Hidrógeno	Multiplididad	J (Herz)	Señales con las que correlaciona (asignación)
2.86	H-1	sc	-	1.79 H-2a, 2.14 H-2b, 2.17 H-5
1.79	H-2a	dddd	11.9, 7.0, 7.0, 1.5	2.86 H-1, 2.14 H-2b, 1.62 H-3a, 1.92 H-3b
2.14	H-2b	sc	-	32.86 H-1, 1.79 H-2a, 1.62 H-3a, 1.92 H-3b
1.62	H-3a	ddd	12.8, 12.8 6.3	1.79 H-2a, 2.14 H-2b, 1.92 H-3b.
1.92	H-3b	ddd	12.6, 6.3 1.5	1.79 H-2a, 2.14 H-2b, 1.62 H-3a.
2.17	H-5	dd	11.0, 11.0	2.86 H-1, 4.53 H-6
4.53	H-6	dd	11.0, 9.4	2.17 H-5, 2.90 H-7.
2.90	H-7	sc	-	4.53 H-6, 5.38 H-13a, 5.65 H-13b
4.33	H-8	sc	-	2.32 H-9a, 2.70 H-9b.
2.32	H-9a	dd	13.5, 3.3	4.33 H-8, 2.70 H-9b.
2.70	H-9b	dd	13.5, 4.7	4.33 H-8, 2.32 H-9a
6.38	H-13a	d	3.3	2.90 H-7.
5.65	H-13b	d	3.0	2.90 H-7.
5.02	H-14a	sa	-	5.12 H-14b
5.12	H-14b	sa	-	5.02 H-14a
1.44	H-15	sa	-	

Por otro lado, en el espectro de RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, espectro 17) se observan quince señales. En el experimento DEPT (espectro 18) son observables once señales

correspondientes a carbonos protonados con la siguiente distribución: un metilo, tres metilenos alifáticos, dos metilenos vinílicos y cinco metinos alifáticos, de los cuales, por el desplazamiento que muestran, dos se encuentran unidos a oxígeno. Por medio del experimento HMQC^{B2} (espectro 19) se hace la asignación de estos carbonos por la correlación con el espectro de RMN¹H, la cual se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Asignación de las señales en RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, TMS) mediante experimento HMQC de **114**.

RMN ¹ H		Correlación con RMN ¹³ C	
δ, en ppm (TMS)	Asignación	δ en ppm (TMS)	Funcionalidad
2.86	H-1	47.53	metino alifático
2.14 y 1.79	H-2a H-2b	28.65	metileno alifático
1.62 y 1.92	H-3 H-3b	41.51	metileno alifático
2.17	H-5	55.38	metino alifático
4.53	H-6	76.66	metino alifático (base del oxígeno de la lactona)
2.90	H-7	52.69	metino alifático
4.33	H-8	64.08	metino alifático (base de oxígeno)
2.32 y 2.70	H-9a y H-9b	44.51	metileno alifático
5.65 y 6.38	H-13 y H-13'	121.63	metileno vinílico
5.02 y 5.12	H-14 y H-14'	116.73	metileno vinílico
1.44	H-15	29.43	metilo

Los cuatro carbonos restantes de los once enumerados anteriormente corresponden a carbonos no protonados y no observados en el experimento anterior. Dichos carbonos son (por el antecedente estructural de la materia prima): C(4), C(10), C(11) y C(12). La señal en δ 169.45 corresponde al carbonilo de la γ-lactona o C(12), ya que es el único carbonilo de la molécula. Los restantes por asignar corresponden a dos carbonos vinílicos no protonados, los cuales se encuentran en δ 142.45 y δ 135.56 que corresponden a C(10) y C(11) respectivamente considerando la analogía con la ligustrina (**112**). El tercero está localizado en δ 81.40 que corresponde a un carbono que

soporta a una función oxigenada y se asigna a C(4). Esta función oxigenada es un oxhidrilo de acuerdo a los datos de IR. La estereoquímica de la fusión de anillos es, por lo tanto, *cis*, en vista que este producto origina a la ligustrina (**112**) (por reacción de deshidratación) en tiempos prolongados de reacción. La estructura del producto **114** sin definir la estereoquímica en C(4) se muestra en la figura 33.

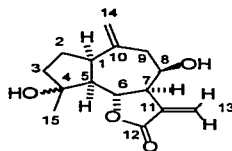


Figura 33. Estructura de guayano **114** sin indicar la estereoquímica en C(4).

El desplazamiento químico de H-6 en δ 4.53, que conserva una orientación beta, es indicativo que no es afectado paramagnéticamente por el oxhidrilo de C(4). Esto quiere decir que la función oxigenada sobre C(4) tiene una orientación opuesta a H-6, es decir, alfa. La estructura del guayano **114** se muestra en la figura 34 y corresponde a la estructura informada para la vestenólida.⁷⁸

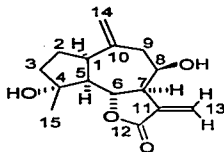


Figura 34. Estructuras de la vestenólida (**114**).

6.4. 4-*epi*-Vestenólida (115).⁷⁷

El espectro de RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) es muy similar al de la vestenólida (114, espectro 15). La diferencia entre los dos guayanos estriba en el desplazamiento de H-6, que en este producto muestra esta señal en δ 5.06, y es indicativo que este producto es diferente sólo en la orientación del oxhidrilo en C(4), correspondiente al epímero de la vestenólida (114) en este centro. La estructura de este producto se muestra en la figura 35.

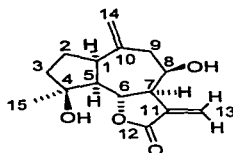


Figura 35. Estructuras del guayano 115 o 4-*epi*-vestenólida.

6.5 Cadinano D.(124)

Es un producto cristalino, incoloro, y uno de los de menor polaridad de la mezcla de reacción. En el espectro de masas (espectro 20) presenta un ion molecular en m/z 304 que corresponde al peso molecular del compuesto, del cual se establece la fórmula molecular C₁₈H₂₄O₄ (tres carbonos más a los de la materia prima budleína B (40)). Muestra una rotación específica de -5.5°. Presenta un máximo de absorción a 205 nm en el espectro de UV y un coeficiente de extinción de 13606. En el espectro infrarrojo (espectro 21) es observable un conjunto de bandas en el intervalo de 3086 a 2384 cm⁻¹ correspondientes a la vibración C-H alifático. La banda principal del espectro es una señal intensa observable en 1767 cm⁻¹ que corresponde al carbonilo de la γ -lactona. En 1659 cm⁻¹ se manifiesta una banda fina correspondiente a la vibración de carbonos olefinicos. A diferencia de la materia prima, esta molécula no presenta oxhidrilo.

En el espectro de RMN¹H (espectro 22, 500 MHz, CDCl₃) se observa un par de señales en δ 6.25 (*d*, 3.5 Hz) y δ 5.77 ppm (*dd*, 3.5, 0.5 Hz), estas señales son características de los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona. Ambas señales se encuentran correlacionadas entre sí en el experimento COSY (espectro 23) y a su vez correlacionan con una señal simétrica en δ 3.22, triplemente acoplada (*ddd*) con constantes de 7.5, 7.5 y 3.0 Hz y, por esta razón, se asigna a H-7, y adicionalmente muestra acoplamientos con las siguientes señales: con una señal en δ 4.60, la cual, por su desplazamiento químico, y por su multiplicidad (*ddd*, 11.5, 7.5, 7.0 Hz) se asignó a H-8, que corresponde al hidrógeno al oxígeno del cierre de la lactona. Otra interacción de H-7 se observa con la señal de δ 2.24; es una señal que se manifiesta en forma de un doblete amplio y se define únicamente la constante de acoplamiento grande ($J = 12$ Hz aproximadamente). Esta señal se asignó a H-6, y debe presentar acoplamientos pequeños adicionales para explicar la amplitud de la señal (ver más adelante).

Mediante la irradiación de la señal en δ 2.24 (H-6), se observa en δ 3.22 (H-7) la pérdida del acoplamiento de 3.0 Hz, y esta última cambia de una señal compleja a un triplete amplio. Se simplifica también una señal en la zona de hidrógenos vinílicos (δ 5.35), que se asignó a H-5, y en vista de que esta señal se torna ligeramente más fina, lo que indica que la constante de acoplamiento entre H-6 y H-5 es pequeña (menor a 1.0 Hz).

La señal de H-6 muestra correlación con una señal localizada en δ 1.77, la cual aunque compleja, se puede definir como una señal triplemente acoplada (*ddd*) con constantes de 12.5, 12.0 y 2.0 Hz. Esta señal se asignó a H-1 en vista que la irradiación de H-6 provoca que la señal en δ 1.77 (H-1) muestra la pérdida de una de sus constantes grandes (12.0 Hz). Este acoplamiento entre H-1 y H-6 indica que este compuesto es un producto de reacción transanular y la fusión de anillos está localizada en los carbonos C(6) y C(1), indicando que en principio el esqueleto del producto es un biciclo [4.4.0] correspondiente al del cadinano. La estereoquímica de la fusión se establece más adelante.

Discusión Espectroscópica

Otro de los argumentos considerados para la asignación de esta señal a H-1 es que manifiesta dos correlaciones adicionales en el experimento COSY (espectro 23). Una de ellas, localizada a campo alto, en δ 1.25 y la otra en δ 2.11. Ambas son señales complejas y corresponden a los hidrógenos del metileno C(2). La confirmación de estas señales para un metileno se manifiesta en el experimento HMQC (500 MHz, CDCl_3 , espectro 24) y se aborda con detalle más adelante.

Por otro lado, se observan tres singuletes correspondientes a metilos. El que se encuentra desplazado a campo más bajo en δ 1.73 se asignó a H-15, ya que debe estar unido a un carbono vinílico, debido a que muestra una correlación con una señal localizada en δ 5.35. Esta última corresponde al hidrógeno vinílico ya asignado a H-5. Estas observaciones sugieren que el enlace doble está conformado por los carbonos C(4) y C(5). Las dos señales de metilo adicionales deben corresponder a los provenientes de la cetalización entre este sustrato y la acetona por la incorporación de tres átomos de carbono en la molécula (ver más adelante). Dicha funcionalidad es posible si el carbono C(10) soporta a un oxígeno para conformar un sistema 1,2 diol, ya que el carbono C(14) de la materia prima está oxigenado.

Las señales en RMN^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , espectro 25), permiten confirmar la presencia del cetal, donde son observables 18 señales, tres más del número que caracteriza a un sesquiterpeno. En el experimento DEPT (espectro 26) son observables trece carbonos protonados, cuyas características se indican en la tabla 10.

De las señales no protonadas, dos son carbonos vinílicos (δ 136.79 y δ 135.16) y dos son base de oxígeno; uno de ellos (en δ 81.84) corresponde a C(10), y el segundo corresponde al carbono cetálico de la acetona por su desplazamiento a δ 108.82. Otra señal no protonada es un carbonilo en δ 170.76, la cual se asigna al de la γ -lactona. De la descripción espectroscópica se establece el esqueleto bicíclico [4.4.0] que pertenece a la serie natural de los cadinanos, de acuerdo a la figura 36.

Tabla 10. Datos del experimento DEPT de RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) del cadinano D (**124**).

δ , en ppm (TMS)	Multiplicidad	Funcionalidad	Tipo de Carbono
123.19	<i>t</i>	metileno	vinílico
121.53	<i>d</i>	metino	vinílico
75.92	<i>d</i>	metino	alifático
			base de oxígeno
66.91	<i>t</i>	metileno	alifático
			base de oxígeno
43.38	<i>d</i>	metino	alifático
42.58	<i>t</i>	metileno	alifático
38.62	<i>d</i>	metino	alifático
37.78	<i>d</i>	metino	alifático
30.31	<i>t</i>	metileno	alifático
27.57	<i>q</i>	metilo	-
26.10	<i>q</i>	metilo	-
23.24	<i>q</i>	metilo	-
21.67	<i>t</i>	metileno	alifático

Las correlaciones hidrógeno-hidrógeno del experimento COSY (espectro 23) se resumen en la tabla 11.

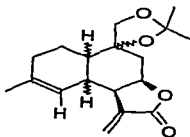


Figura 36. Estructura del producto **124** con esqueleto de cadinano.

Tabla 11. Correlaciones en el experimento COSY de **124** (500 MHz, CDCl₃, TMS como referencia interna).

δ en ppm (TMS)	Asignación	Multiplicidad	J Herz	Correlación (asignación)
1.77	H-1	<i>ddd</i>	12.5, 12.0, 2.0	1.25 (H-2a), 2.11 (H-2b), 2.24 (H-6)
1.25	H-2a	<i>sc</i>	-	2.11 (H-2b), 1.77 (H-1), 2.05 (H-3a y 3b)
2.11	H-2b	<i>sc</i>	-	1.25 (H-2a), 1.77 (H-1), 2.05 (H-3a y 3b)
2.05	H3a y 3b	<i>sc</i>	-	1.25 (H-2a), 2.11 (H-2b)
5.35	H-5	<i>sa</i>	-	1.73 (H-15)
2.24	H-6	<i>sc</i>	12.0, 3.0	1.77 (H-1), 3.22 (H-7)
3.22	H-7	<i>ddd</i>	7.5, 7.5, 3.0	2.24 (H-6), 4.6 (H-8), 5.77 (H-13a), 6.25 (H-13b)
4.60	H-8	<i>ddd</i>	11.5, 7.5, 7.0	1.45 (H-9a), 2.50 (H-9b), 3.22 (H-7)
1.45	H-9a	<i>ddd</i>	-	4.6 (H-8), 2.5 (H-9b)
2.50	H-9b	<i>sc</i>	13.1, 6.0, 1.0	4.6 (H-8), 1.45 (H-9a)
3.71	H-14a	<i>d</i>	8.5	3.84 (H-14b)
3.84	H-14b	<i>dd</i>	8.5, 1.0	3.71 (H-14a) 1.45 (H-9a)
5.77	H-13a	<i>dd</i>	3.5, 0.5	6.25 (H-13b), 3.22 (H-7)
6.25	H-13b	<i>d</i>	3.5	5.77 (H-13a), 3.22 (H-7)
1.73	H-15	<i>sa</i>	-	5.35 (H-5)

Las asignaciones de las señales de RMN¹³C de los carbonos protonados se llevaron a cabo mediante el experimento HMQC (espectro 27). En la tabla 12 se muestran las correlaciones de este experimento.

La asignación de las señales de los carbonos no protonados se llevó a cabo mediante el experimento HMBC⁸² (Espectro 28). La señal en la zona de los carbonilos (δ 170.76) que correlaciona con H-13a y H-13b y con H-8, se trata del carbono carbonílico C(12) de la γ -lactona. La señal en δ 136.79, que correlaciona con H-3, H-2 y H-15, es asignada a C(4). Otra de las señales no protonadas se observa en δ 108.82 que muestra

Tabla 12. Intersecciones observadas en el experimento HMQC de 124 (500 MHz, CDCl₃, TMS como referencia interna).

Asignación en RMN ¹ H	δ en ppm	Correlación RMN ¹³ C δ	Funcionalidad	Tipo de carbono
H-1	1.77	38.62	metino	alifático
H-2a	1.25	21.65	metileno	alifático
H-2b	2.11			
H-3a y 3b	2.05	30.32	metileno	alifático
H-5	5.35	121.55	metino	vinílico
H-6	2.24	37.78	metino	alifático
H-7	3.22	43.39	metino	alifático
H-8	4.60	75.90	metino	alifático base de oxígeno
H-9a	1.45	42.57	metileno	alifático
H-9b	2.50			
H-13a	5.77	123.13	metileno	vinílico
H-13b	6.35			
H-14a	3.71	66.90	metileno	vinílico
H-14b	3.84			
H-15	1.73	23.16	metilo	
H-1b	1.38	26.06	metilo	
H-3b	1.43	27.53	metilo	-

correlación con los dos metilos cetálicos en δ 1.42 y δ 1.37, además de los hidrógenos del metileno de C(14). Esta señal corresponde al carbono cetálico. En δ 81.84 se observa otra señal que correlaciona con H-1 y con los dos hidrógenos de C(9), que corresponde a C(10). De esta manera, la asignación de las señales de RMN¹³C (espectro 25) es completa y se resume en la tabla 13.

6.5.1 Establecimiento de la Estereoquímica Relativa. Los tres centros quirales generados en esta transformación corresponden a C(1), C(6) y C(10) y las posibilidades isoméricas son $2^3 = 8$. Los isómeros derivados de una fusión *cis* en el biciclo se descartan debido a que es sabido que los germacradienos reaccionan en

conformación cruzada y los hidrógenos H-1 y H-6 normalmente conservan una disposición *anti* en las dos posibilidades conformacionales.

Tabla 13. Asignación de las señales de RMN¹³C mediante los experimentos HMQC y HMBC.

# de carbón	Desplazamiento
1	38.62
2	21.65
3	30.32
4	136.79
5	121.55
6	37.78
7	43.39
8	75.90
9	42.57
10	81.84
11	135.16
12	170.76
13	123.13
14	66.90
15	23.16
1'	26.06
2'	108.82
3'	23.57

La constante de acoplamiento de 12 Hz entre los hidrógenos H-1 y H-6 indica que el ángulo diedro debe ser alrededor de 180° o bien de 0°. Un ángulo de 0° C no se considera por las razones antes expuestas. Para la isomería *trans* existen dos posibilidades que son: H₁α, H₆β y H₁β, H₆α. Respecto a la estereoquímica del metileno C(14) también son dos las posibilidades: orientación alfa o beta. En total son cuatro posibilidades estereoisoméricas para dicho compuesto considerando la constancia en la configuración de C(7) y C(8) las cuales se muestran en la figura 37.

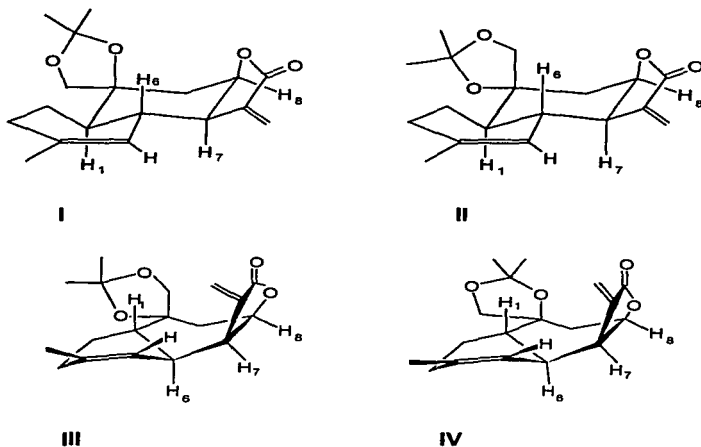


Figura 37. Posibilidades estereoisoméricas para el cadinano D (124).

Para las cuatro estructuras existen ángulos de 180° entre los hidrógenos H-1 y H-6, lo cual es congruente para una constante de 12 Hz.⁸³ La constante de acoplamiento entre H-7 y H-6 de 3 Hz indica que debe haber un ángulo diedro de alrededor de 50° o bien de 130° . Las estructuras I y II muestran para H-6 y H-7 una disposición *anti* o un ángulo de alrededor de 180° . Esta disposición no es congruente para una constante de acoplamiento de 3.0 Hz pero sí para las estructuras III y IV.

Por otro lado, con el objeto de establecer la disposición del metileno C(14) en el anillo de 1,3-dioxolano, además de corroborar la orientación relativa de los hidrógenos H-1, H-6 con respecto H-7 y H-8, se llevó a cabo el experimento NOESY (500 MHz, CDCl_3 , espectro 29). En la tabla 14 se indican algunas de las interacciones espaciales observadas.

Tabla 14. Algunas interacciones observadas en el experimento NOESY de 120.

Hidrógeno #	Interacciones
6	2, 7, 15, 14a, 14b, 8 y 5.
7	6, 8 y 13a
14a	9a, 9b, 6, 14b y 8.
14b	2 y 6
8	6, 9b, 7 y 14a
5	15, 6, 7 y 13a
1	2, 9a y 13a
13a	1, 7 y 5

Las correlaciones observadas en el experimento NOESY (espectro 29) que permiten establecer las orientaciones relativas de los hidrógenos de la molécula que determinan la estereoquímica de los centros asimétricos generados se muestran en la figura 38.

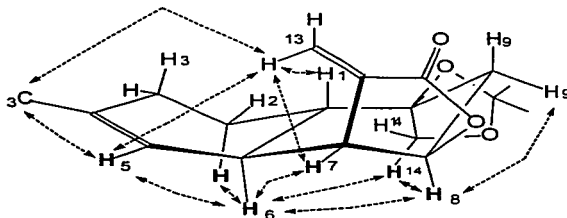


Figura 38. Interacciones en 124 en el experimento NOESY.

Las correlaciones importantes que confirman la estereoquímica de la fusión y la orientación del metileno C(14), así como la conformación de la molécula en solución, son las interacciones observadas para H-7 y H-8 (hidrógenos de referencia). El hidrógeno H-8 interacciona con uno de los hidrógenos del metileno C(14) (hidrógeno *pro-S*), con H-6 y a su vez estos hidrógenos entre sí, lo que indican una interacción 1,3-diaxial (o pseudoaxial) y deben de estar en el mismo plano (alfa) del anillo. Las estructuras I y II de la figura 31 no muestran estas interacciones de H-8 con H-6 y H-14.

Se observaron también interacciones a larga distancia entre el metilo C(15), H-5 y H-7 con uno de los hidrógenos H-13, lo cual sólo es posible si la molécula adopta la conformación indicada en la figura 38.

6.6 Cadinanos B (122) y Cadinano C (123).

Se obtuvieron y analizaron como una mezcla de diastereoisómeros. La elucidación estructural se llevó a cabo por comparación de la espectroscopía disponible (RMN¹H 300 MHz, espectro 30, y RMN¹³C 75 MHz, espectro 31) con la espectroscopía del cadinano D (124). La estereoquímica de la fusión de anillos se considera la misma a la del cadinano D (124) en vista de que deben provenir del mismo intermediario 126 (página 60). La estructura de esta mezcla de epóxidos isoméricos y las asignaciones de RMN¹H se muestran en la figura 39.

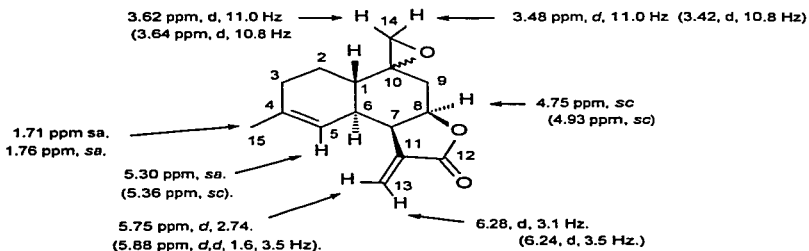


Figura 39. Estructuras de los cadinanos B (123) y C (124). Entre paréntesis se indican los desplazamientos químicos del diastereoisómero.

6.7 Cadinano A (121).

La estructura puede ser deducida por comparación del espectro de RMN¹H (espectro 32) de este producto con los datos del cadinano D (124), cuya estructura ha sido

rigurosamente establecida. La estructura con las asignaciones correspondientes se muestran en la figura 40. Es importante notar la analogía del espectro de RMN¹H de este producto (espectro 32) con las señales de la espectroscopía correspondiente de uno de los cadinanos epóxido (122 o 123, espectro 30). La estereoquímica de la fusión de anillos se asignó como la indicada en la estructura de la figura 40 por el argumento mecanístico de tener el mismo intermediario en común (126, página 60).

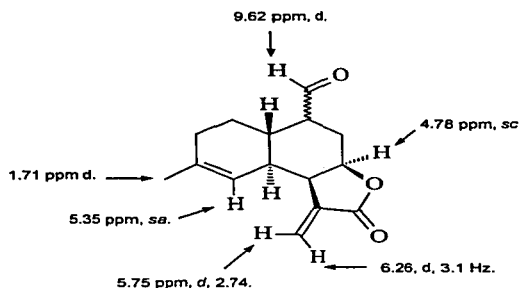


Figura 40. Estructura asignada al cadinano A (122). Se muestran los desplazamientos del análisis de RMN¹H.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiales y equipos. El progreso de las reacciones y la purificación de los productos de reacción se monitorearon por comatografía en capa fina, desarrolladas en cromatoplaaca de gel de sílice 60 GF 254 (Merck). Se observaron al UV con lámpara Spectroline Modelo ENF 260 115 volts, 60 Hz, 20 Amps y posteriormente se revelaron por aspersion de una solución de molibdato de amonio en ácido sulfúrico diluido.

Las reacciones se llevaron a cabo en equipo de vidrio, en atmósfera de nitrógeno y la temperatura se controló con un equipo J-KEM Modelo 9900 acoplado a la canasta eléctrica y con termómetro digital marca Omega HH 82. Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente.

La separación y/o purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice (Merck), malla 70-230 y/o placas preparativas de gel de sílice 60 GF254 (Merck); se utilizó como sistema de elución mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente. Para eliminar el disolvente por destilación a vacío se utilizó un rotavapor Büchi.

Los análisis de espectroscopía infrarroja (IR) se realizaron en espectrómetros Nicolet Magna IR TM 750 y Perkin-Elmer 283B Series FTIR en pastilla de bromuro de potasio para sólidos y en película para líquidos; la frecuencia está dada en cm^{-1} . Los análisis de espectrometría de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL JMS-AX 505 HA. Los espectros de masas por impacto electrónico (EIMS) fueron obtenidos a una energía de ionización de 70 eV. Los espectros de RMN de hidrógeno y carbono 13 (RMN¹H y RMN¹³C) fueron realizados en un espectrómetro Varian VXR-33 y Varian Unity Plus-500 y los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (δ) relativos al TMS. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Los espectros de Ultravioleta (UV) se hicieron en espectrómetro Perkin-Elmer modelo 552 en solución metanólica. La rotación óptica se determinó en un

polarímetro Perkin-Elmer modelo 241. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Para designar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN se utilizaron las siguientes abreviaturas: *s*, singulete; *sa* singulete amplio; *d* doblete; *t*, triplete; *sc*, señal compleja; *dd*, doble de doble, *ddd* señal triplemente acoplada.

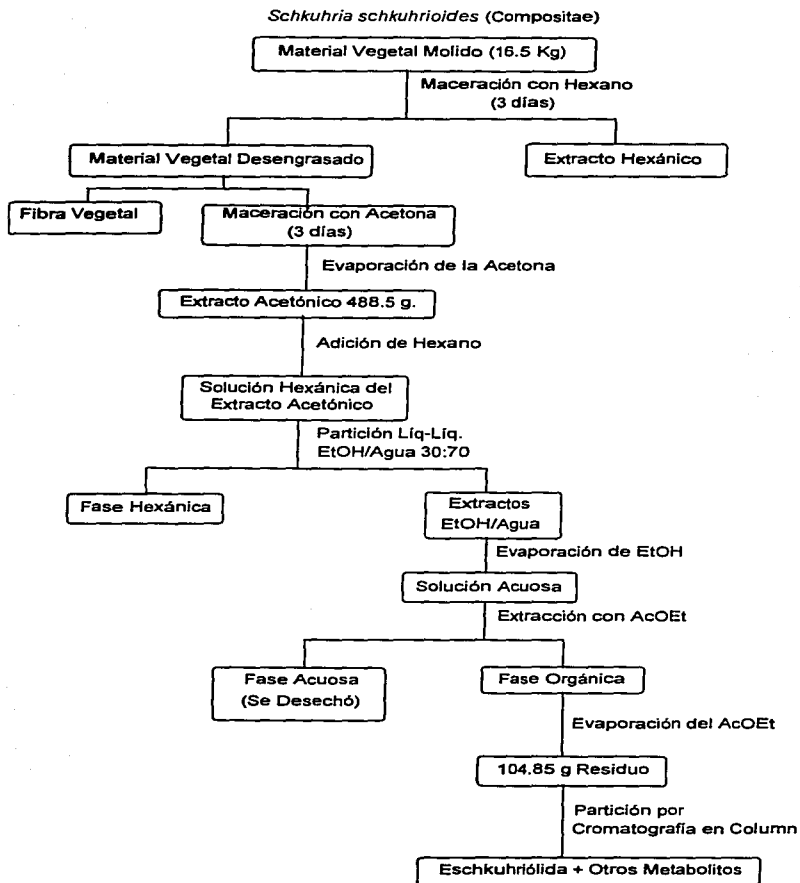
7.2 Reactivos y Disolventes. Ácido clorhídrico grado analítico, hidróxido de sodio industrial, anhídrido acético grado analítico, bicarbonato de sodio anhidro industrial, sulfato de sodio anhidro industrial, celita grado analítico, bromo grado reactivo, cloruro de *t*-butildimetilsililo 97% de pureza (Aldrich, # 19,050.0), imidazol >99.5% de pureza (Fluka # 56750), tetrahidrofurano grado técnico, ácido trifluoroacético (Aldrich) y ácido perclórico al 70% grado analítico. Los siguientes disolventes de grado industrial: heptano normal, acetona, acetato de etilo, hexano, cloruro de metileno y dimetilformamida fueron destilados previo a su uso. Los reactivos y materiales diversos se usaron como se recibieron.

7.3 Substratos. La eschkuhiólida (**16**) fue aislada de las partes aéreas de *Schkuhria schkuhrioides* (Link & Otto) Thellung (*Compositae*) recolectada en varias ocasiones, (Septiembre de 1983, 1993, 1996, 1997 ^{42, 64, 64, 65}) en Lagos de Moreno, Jalisco y Teoloyucan Estado de México. El material fue extraído y purificado por una serie de particiones, como la ejemplificada en el esquema 59 o bien, extraída del material vegetal por maceración con acetona y el extracto concentrado se fraccionó en columna de gel de sílice. Las fracciones que contuvieron a la eschkuhiólida (**16**) se reunieron y se aisló mediante cristalización de acetona. La identidad del material se llevó a cabo por comparación directa (elutrópica, física y espectroscópicamente) con una muestra auténtica.

La budleína B (**40**) se aisló de varias especies de *Viguiera*. En particular, el material usado en este trabajo fue aislado de *Viguiera hypargyrea*. El material se colectó en

varias ocasiones (Septiembre de 1984, Septiembre de 1996 y 1997),⁶⁶ en la carretera # 40, a 6 kilómetros al oeste de la ciudad de Durango. La muestra botánica se depositó en el Herbario Nacional, Instituto de Biología, UNAM. (G. Delgado, colecta No. 1152). Las partes aéreas previamente secas de la planta se extrajeron tres veces con cloruro de metileno/metanol (1:1) a temperatura ambiente. Los extractos se reunieron y concentraron a presión reducida. El residuo (216 g) se fraccionó en sus componentes por cromatografía en columna empacada con 3 Kg de gel de sílice. Se utilizó un sistema de fase móvil de mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente. Las fracciones que contuvieron a la budleína B (**40**) se reunieron y se sometieron a purificación en una segunda columna cromatográfica eluida con una mezcla de cloruro de metileno-acetona. De las fracciones que contuvieron a la budleína B (**40**), se concentraron a vacío y el material se aisló mediante cristalización de acetona. La identidad de la muestra se corroboró por comparación directa con una muestra auténtica (elutrópica, física y espectroscópicamente).

Parte Experimental



Esquema 59. Secuencia de aislamiento y purificación de la eschkuhriólida (16).

7.4 Obtención de la *iso*-eschkuhriólida (89) (eschkuhriólida y catálisis de ácido perclórico). A una solución de 108.7 mg (0.415 mmol) de eschkuhriólida (**16**) en 10 mL de acetona y enfriada a 3 °C se le adicionó 0.5 mL de ácido perclórico al 70% diluido en 10 mL de acetona. La mezcla de reacción se agitó por 16 h (sistema ccf: hexano-acetato de etilo 1:1), se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio al 5% peso/volumen y el disolvente se eliminó a vacío y baño de agua a 30° C. Se adicionaron 60 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x30) y los extractos reunidos se secaron con sulfato de sodio, se concentró parcialmente y se dejó cristalizar por 12 h. El material cristalizado (agujas grandes) se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío. Las aguas madres se llevaron a sequedad. Se obtuvieron 71.18 mg (71.0% de rendimiento) de material cristalizado y 15 mg de residuo de aguas madres compuesta principalmente por la *iso*-eschkuhriólida (**89**).⁶⁶ Rango de fusión: 175-177° C. $\lambda_{\text{máx}}$: 205 nm, ϵ 14725, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +1.92° (Metanol, C 0.2).

IR (CHCl₃): 3598, 3021, 2833, 2724, 1763, 1681, 1639 cm⁻¹.

EMIE (*m/z*, %): 262 (0.9), 244 (3.0), 201 (5.0), 173 (6.0), 109 (20), 94 (22), 91 (21), 79 (23), 65 (25), 53 (25), 43 (100).

RMN¹H (CDCl₃, 80 MHz): δ 6.50, *dd*, 8.0, 8.0 Hz (H-1); δ 5.60, *d*, 16.0 Hz, (H-5); δ 5.15, *dd*, 16.0, 9.0 Hz (H-6); δ 3.43, *m*, (H-7); δ 4.99, *ddd*, 11.0, 7.0, 4.0 Hz (H-8); δ 6.28, *d*, 2.0 Hz (H-13); δ 5.61, *d*, 2.0 Hz, (H-13'); δ 9.39, *d*, 2.0 Hz (H-14); δ 1.4, *s*, (H-15).

7.5 Obtención de la *iso*-eschkuhriólida (89) (eschkuhriólida (16**) y catálisis de ácido trifluoroacético en acetona/agua).** A una solución de 500 mg (1.91 mmol) de eschkuhriólida (**16**) en 150 mL de acetona se adicionaron 0.5 mL (6.53 mmol) de ácido trifluoroacético y 3 mL de agua. Se ajustó la temperatura a 35 °C y se agitó por 24 h. El análisis por placa fina indicó el consumo completo de la materia prima y la formación de la *iso*-eschkuhriólida (**89**) como único producto de reacción. Se ajustó el

pH a 6 con solución de bicarbonato de sodio al 5%. Se eliminó la acetona mediante destilación a vacío y baño de agua a no mayor de 30° C. Se adicionaron 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x50). Los extractos de acetato de etilo reunidos, se lavaron con agua (2x25), se secó con sulfato de sodio y se eliminó parcialmente el disolvente. El material cristalizado se aisló mediante filtración, se lavó con una mezcla de hexano/acetato de etilo y se secó a vacío. Se obtuvieron 403 mg de *iso-eschkuhriólida* (**89**) (80.6% de rendimiento). La identidad de la muestra se llevó a cabo por comparación directa con una muestra auténtica.⁶⁶

7.6 Obtención de la *iso-eschkuhriólida* (89**) (*eschkuhriólida* y catálisis de ácido trifluoroacético).** A una solución de 15 mg (0.057 mmol) de *eschkuhriólida* (**16**) en 15 mL de acetona a 25 °C se le adicionaron 0.1 mL de ácido trifluoroacético (1.31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta reacción completa. El análisis por ccf después de 6 h de agitación indicó la formación de la *iso-eschkuhriólida* (**89**) como único producto. La mezcla se sometió a reflujo por tres horas pero no se observó transformación a la *oplopanólida A* (**91**). Se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó el pH a 6 con una solución de bicarbonato de sodio al 5% peso/volumen y el material se aisló mediante la metodología antes descrita. Se obtuvieron 7.3 mg (48% de rendimiento) de la *iso-eschkuhriólida* (**89**) como único producto. La identidad de la muestra se llevó a cabo por comparación directa con una muestra auténtica.⁶⁶

7.7 Obtención de la *oplopanólida A* (91**) a partir de la *iso-eschkuhriólida* (**89**).** A una solución de 15 mg (0.057 mmol) de *iso-eschkuhriólida* (**89**) en 15 mL de acetona a 25 °C se adicionaron 0.01 mL (0.07 mmol) de ácido perclórico al 70%. El análisis de ccf (sistema hexano-acetato de etilo 1:1) de la mezcla de reacción a las 2 h de agitación indicó la transformación completa a la *oplopanólida A* (**91**) como único producto. Se ajustó el pH a 6 con una solución de bicarbonato de sodio al 5% peso/volumen y el material se aisló mediante la metodología descrita para la *iso-eschkuhriólida* (**89**). Se obtuvieron 9.1 mg de la *oplopanólida A* (**91**) (60.7% de

rendimiento) como único producto. Punto de Fusión: 169° - 170° C, $\lambda_{\text{máx}}$: 208 nm, ϵ 9527, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +4.92° (metanol).

IR (CHCl₃): 2949, 2875, 2819, 2718, 1765, 1726, 1705, 1659, 1446, 1414 cm⁻¹.

EMIE (*m/z*, %): 247 (0.3), 235 (3.0), 236 (8.0), 201 (5.0), 173 (17), 174 (18), 145 (23), 118 (20), 91 (27), 43 (100).

RMN'H (CDCl₃, 80 MHz): δ 3.40, *m*, (H-7); δ 4.84, *ddd*, 7.0, 4.0, 3.0 Hz (H-8); δ 6.37, *d*, 3.0 Hz (H-13a); δ 5.45, *d*, 3.0 Hz, (H-13b); δ 9.58, *d*, 1.0 Hz (H-14); δ 2.20, *s*, (H-15).

7.8 O-Sililación de la eschkuhriólida.⁷⁰ A una solución de 51.3 mg de la eschkuhriólida (0.196 mmol) y 70.3 mg (1.032 mmol) de imidazol en 2 mL de dimetilformamida, se adicionaron 1.5 mL de una solución de cloruro de *t*-butildimetilsililo en dimetilformamida. (equivalentes a 214 mg de cloruro de *t*-butildimetilsililo, 1.42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por cuatro horas, después de las cuales el análisis por ccf de la mezcla de reacción (sistema 8:2 hexano-acetato de etilo eluída dos veces) indicó consumo total de materia prima y la formación de un único producto de menor polaridad. Se adicionaron 10 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 5% peso/volumen y se extrajo con 10 mL de acetato de etilo, se descartó la fase acuosa inferior. La fase orgánica superior se lavó con agua (6x10) se secó con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad. Quedó un residuo aceitoso que con el tiempo endureció a un sólido blanco. Peso del residuo: 63.2 mg (85.82% de rendimiento).

7.9 Tratamiento ácido de la O-*t*-butildimetilsilileschkuhriólida (97). A una solución de 65 mg (0.173 mmol) de la O-*t*-butildimetilsilileschkuhriólida (97) en 16 mL de acetona se adicionaron aproximadamente 200 mg de gel de sílice/H₂SO₄ al 3%.⁷¹ La suspensión resultante se agitó 20 h a temperatura ambiente (seguimiento de la

reacción por ccf usando el sistema 60:40 hexano-acetato de etilo eluida 5 veces). Los productos de reacción se identificaron como la eschkuhriólida (**16**) y la *iso*-eschkuhriólida (**89**). No se observó formación de la oplopanólida A (**91**).

7.10 Obtención de los guayanos 112, 114 y 115 y la oplopanólida B (113). A una solución de 140 mg (0.53 mmol) de budleína B (**40**) en 60 mL de acetona se adicionaron 3 mL (equivalentes a 4.18 mmol) de una dilución de 1 mL de ácido perclórico al 70% y 5 mL de agua. Se calentó a 45° C y la conversión se monitoreó por cromatoplaaca analítica eluyendo en un sistema de hexano-acetato de etilo 1:1 y usando la budleína B (**40**) como referencia. El consumo de la materia prima requirió aproximadamente 9 horas. Se enfrió a 25 °C, se adicionaron alrededor de 15 mL de agua y el producto se aisló mediante la metodología descrita para la *iso*-eschkuhriólida (**89**) obteniéndose 134.1 mg de un residuo aceitoso de color ámbar claro. El residuo se adsorbió en celita y se aplicó en una columna cromatográfica empacada con 40 g de sílice. Se eluyó con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente. El orden de elución fue ligustrina⁷⁵ (**112**, 28 mg), oplopanólida B (**123**, 33 mg), vestenólida⁷⁶ (**114**, 16 mg) y 4-*epi*-vestenólida (**115**, 12 mg).

Ligustrina (**112**): Punto de fusión: 139° - 141° C, $\lambda_{\text{máx}}$: 204.5 nm, ϵ 12054, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +50° (metanol, C 0.1).

IR (CHCl₃): 3601, 2945, 2854, 1759, 1639, 1315, 1149, 1009 cm⁻¹.

EMIE: (m/z, %): 264 (30.0), 229 (68.0), 219 (22.0), 203 (27.0), 188 (33.0), 175 (50.0), 137 (42.0), 124 (42.0), 97 (100.0), 69 (60.0), 55 (60.0), 41 (68.0).

RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.16, sc, (H-1); δ 2.44-2.45, sc, (H-2a y H-2b); δ 5.54, sc, (H-3); δ 2.81, dd, 10.0, 9.5 Hz, (H-5); δ 4.4, dd, 10.5, 9.0, (H-6); δ 2.99, ddd, 8.9, 5.8, 3.0 Hz, (H-7), δ 4.36, sc, (H-8); δ 2.51, d, 5.0 Hz, (H-9a); δ 2.52, ddd, 5.0, 5.0, 1.0 Hz, (H-9b); δ 5.61, d, 3.0 Hz, (H-13a); δ 6.40, d, 4.0 Hz, (H-13b), δ 4.94, t, 1.0, (H-14a); δ 5.03, t, 1.0, (H-14b); δ 1.86, t, 1.0 Hz, (H-15).

Parte Experimental

oplopanólida B (**113**). Punto de fusión: 132° - 134° C, $\lambda_{\text{máx}}$: 204.5 nm, ϵ 12150, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +2.06° (metanol, C 0.102).

IR (CHCl₃): 3086, 2951, 2918, 2841, 1765, 1697, 1659, 1414, 1358, 1265, 1142 cm⁻¹.

EMIE (*m/z*, %): 246 (12.0), 203 (48.0), 175 (12.0), 150 (38.0), 131 (28), 107 (28), 91 (44), 69 (52), 46 (100).

RMN¹H, (500 MHz, CDCl₃): δ 6.08, *d*, 1.0 (H-13); δ 5.45 *d*, 1.0, (H-13'); δ 4.92, *sa* (H-14); δ 4.83, *s* (H-14'); δ 4.57, *ddd*, 5.0, 5.0, 3.0 Hz, (H-8); δ 2.91, *ddd*, 10.0, 5.0, 1.0 Hz, (H-7); δ 2.87, *dd*, 15.8, 3.0 Hz (H-9); δ 2.75, *ddd*, 11.4, 10.0, 6.0 Hz (H-1); δ 2.48 *ddd*, 16.0, 5.0, 1.0 Hz (H-9'); δ 2.07, *sa* (H-15); δ 2.1-2.14, *sc*, (H-2); 1.73, *sa*, (H-2'); δ 1.84, *dd*, 12.0, 10.0, 10.0 Hz, (H-6); δ 2.01-2.07, *sc*, (H-5); δ 1.77, *ddd*, 9.8, 6.0, 1.5 Hz, (H-3); δ 1.69, *ddd*, 11.8, 10.0, 2.0 Hz (H-3').

vestenólida (**114**): Punto de Fusión 194 °C, $\lambda_{\text{máx}}$: 210 nm, ϵ 10,692 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -103.23° (metanol, C, 0.5).

IR (CHCl₃):
3400, 2900, 1725, 1660 cm⁻¹.

EMIE (*m/z*, %): 264 (11.0), 249 (8.0), 248 (18.0), 246 (33.0), 231 (12.0), 228 (30.0), 213 (12.0), 205 (10.0), 203 (27.0), 202 (12.0), 189 (33), 188 (100.0), 176 (16), 175 (45), 167 (21), 157 (35), 143 (76.0), 133 (42.0), 131 (55.0), 105 (91.0).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.86, *sc*, (H-1); δ 1.79, *dddd*, 11.9, 7.0, 7.0, 1.5 Hz, (H-2); δ 2.14, *sc*, (H-2'); δ 1.62, *ddd*, 12.8, 12.8 6.3 Hz, (H-3); δ 1.92, *ddd*, 12.6, 6.3 1.5 Hz, (H-3'); δ 2.17, *dd*, 11.0, 11.0 Hz, (H-5); δ 4.53, *dd*, 11.0, 9.4 Hz (H-6); δ 2.90, *sc*, (H-7); δ 4.33, *sc*, (H-8); δ 2.32, *dd*, 13.5, 3.3 Hz, (H-9); δ 2.70, *dd*,

Parte Experimental

13.5, 4.7 Hz, (H-9'); δ 6.38, *d*, 3.3 Hz, (H-13); δ 5.65, *d*, 3.0 Hz, (H-13'); δ 5.02, *sa*, (H-14); δ 5.12, *sa*, (H-14'); δ 1.44, *sa*, (H-15).

7.11 Tratamiento ácido de la budleína B (40) en dimetoxietano. A una solución de 1.718 g (6.5 mmol) de budleína B (40) en 700 mL de dimetoxietano a 0 °C se adicionaron gota a gota 2.1 mL (14.63 mmol) de ácido perclórico al 70% y posteriormente 5 mL de agua. Se ajustó la temperatura a 50 °C y se agitó por 7 horas, tiempo requerido para convertir la materia prima en la oplopanólida B (113) como producto mayoritario. La mezcla de productos se aisló mediante la metodología descrita para la *iso*-eschkuhriólida (89). La mezcla se resolvió mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano y polaridad creciente de acetato de etilo. Se obtuvieron 38 mg de ligustrina (112), 395 mg de oplopanólida B (113), 32 mg de vestenólida (114) y 13 mg de 4-*epi*-vestenólida (115).⁷⁸.

7.12 Tratamiento ácido de la budleína B (40) con ácido trifluoroacético. Obtención de los cadinanos 121, 122, 123, y 124. A una solución de 0.516 g de budleína B (40) (1.95 mmol) en 125 mL de acetona se adicionaron 2 mL (26 mmol) de ácido trifluoroacético. Se ajustó la temperatura a 50° C y se agitó por 4 h. El análisis por placa fina indicó el consumo en su totalidad de la materia prima y la formación de productos de menor polaridad. En estas condiciones de reacción, la oplopanólida B (113) y la ligustrina (112) son subproductos minoritarios. La mezcla de reacción se trabajó como en los casos anteriores y los productos se separaron por cromatografía en columna de sílice utilizando como fase móvil hexano y polaridades crecientes de acetato de etilo. Se obtuvieron 16 mg del cetal 124 que correspondió al producto principal de la reacción, 9 mg de los epóxidos 122 y 123 en forma de una mezcla irresoluble en estas condiciones de aislamiento y 3 mg del aldehído 121.

Cadinano D (124): Punto de fusión 136 °C, λ_{max} : 205 nm, ϵ 13,606 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -5.5° (metanol, C 0.2)

IR (CHCl₃): 3100-2834, 1767, 1659, 1604, 1448 1373, 1324, 1108, 1058, 997, 955 cm⁻¹.

EMIE (m/z, %): 304 (8.0), 289 (100.0), 229 (97.0), 195 (33.0), 183 (28.0), 143 (36.0), 114 (28.0), 72 (34.0), 43 (32.0).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.77, *ddd*, 12.5, 12.0, 2.0 Hz (H-1); δ 1.25, *sc*, (H-2a); δ 2.11 *sc*, (H-2b); δ 2.05, *sc*, (H-3a y H-3b); δ 5.35, *sa*, (H-5); δ 2.24, *sc*, (H-6); δ 3.22, *ddd*, 7.5, 7.5, 3.0 (H-7); δ 4.6, *ddd*, 11.5, 7.5, 7.0 Hz (H-8); δ 1.45, *ddd*, 13.1, 6.0, 1.0 Hz (H-9); δ 2.5, *sc*, (H-9'); δ 5.77, *dd*, 3.5, 0.5 Hz, (H-13a); δ 6.25, *d*, 3.5 Hz, (H-13b); δ 3.71, *d*, 8.5 (H-14a); δ 3.84, *dd*, 8.5, 1.0 (H-14b); δ 1.73, *sa*, (H-15).

Cadinanos B (122) y C (123).

En paréntesis cuadrados se indican los desplazamientos del cadinano isomérico.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.30, *sa*, (H-5) [δ 5.36, *sa*, (H-5)]; δ 4.75, *sc*, (H-8) [δ 4.93, *sc*, (H-8)]; δ 5.75, *d*, 2.74 Hz (H-13a) [δ 5.88, *d*, 2.74 Hz (H-13a)]; δ 6.28, *d*, 3.1 Hz, (H-13b) [δ 6.24, *d*, 3.1 Hz, (H-13b)]; δ 3.62, *d*11.0 (H-14a) [δ 3.64, *d*11.0 (H-14a)]; δ 3.48, *d*, 11.0 Hz (H-14b) [δ 3.42, *d*, 11.0 Hz (H-14b)]; δ 1.71, *sa*, (H-15) [δ 1.76, *sa*, (H-15)].

Cadinano A (121):

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.35, *sa*, (H-5); δ 3.30, *sc* (H-7); δ 4.78, *sc*, (H-8); δ 5.75, *d*, (H-13a); δ 6.26, *d*, (H-13b); δ 3.62, *sa*, (H-14); δ 1.71, *sa*, (H-15).

7.13 Intento de bromación de la *iso*-eschkuhriólida (89). A una solución de 20 mg (0.0762 mmol) de *iso*-eschkuhriólida (89) en 20 mL de cloruro de metileno a 5 °C se adicionaron 0.05 mL (0.0156 mmol) de una solución de 0.5 g de bromo en 10 mL de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agitó por 8 horas a temperatura ambiente pero durante todo este tiempo la mezcla de reacción conservó el color amarillento. El análisis de la mezcla de reacción por ccf (hexano-acetato de etilo 1:1) no mostró transformación alguna. El material se recuperó después de la adición de una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5% peso/volumen hasta la desaparición del color amarillento y prueba negativa de la presencia de oxidantes determinada con papel de yodo/almidón. La fase orgánica se lavó con agua (3x30), se secó con sulfato de sodio y se llevó a sequedad. Se recuperaron 13.2 mg de la *iso*-eschkuhriólida (89).

7.14 Bromación de la *iso*-eschkuhriólida (89). A una solución de 98 mg (0.374 mmol) de *iso*-eschkuhriólida (89) en 60 mL de THF anhidro se adicionaron 443 mg (2.77 mmol) de bromo y la mezcla resultante se agitó a 25 °C por 24 h. El análisis por placa fina indicó una reacción incompleta a tres productos de reacción de menor polaridad que la *iso*-eschkuhriólida (89). Se adicionaron 15 mL de una solución acuosa de bisulfato de sodio al 5%, se eliminó el THF mediante destilación a vacío, se extrajo con 30 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua (2x15). Se secó con sulfato de sodio, se eliminó parcialmente el disolvente a vacío y los productos se separaron por placa preparativa eluida con hexano/acetato de etilo 1:1. Se obtuvieron 7 mg del producto dibromado 107 y 5 mg del tetrabromado 108. Del tercer producto no se recuperó algún material homogéneo.

7.15 Adición de Pirrolidina a la eschkuhriólida (16). Obtención de 13-(1-pirrolidil)-12,13-dihidro-eschkuhriólida (105): A una solución de 150 mg de eschkuhriólida (0.572 mmol) en 100 mL de THF anhidro se adicionaron gota a gota 0.3 mL de pirrolidina (3.6 mmol) y la mezcla se agitó hasta consumo de la materia prima. El análisis por ccf indicó la formación de un producto de mayor polaridad

(sistema hexano-acetato de etilo 1:1) y visible a la luz ultravioleta. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se re-disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de ácido clorhídrico al 5% v/v hasta obtener pH 6 y posteriormente con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. Se obtuvieron 96 mg de producto como un residuo sólido amorfo.

IR (CHCl₃): 3403 2832, 2729, 1769, 1682, 1459, 1332, 1136, 1019 cm⁻¹.

EMIE (m/z, %): 333 (4.0), 314 (9.0), 304 (4.0), 276 (5.0), 250 (3.0), 161 (8.0), 133 (4.0), 105 (4.0), 84 (100.0), 70 (11.0), 55 (10.0), 43 (10.0).

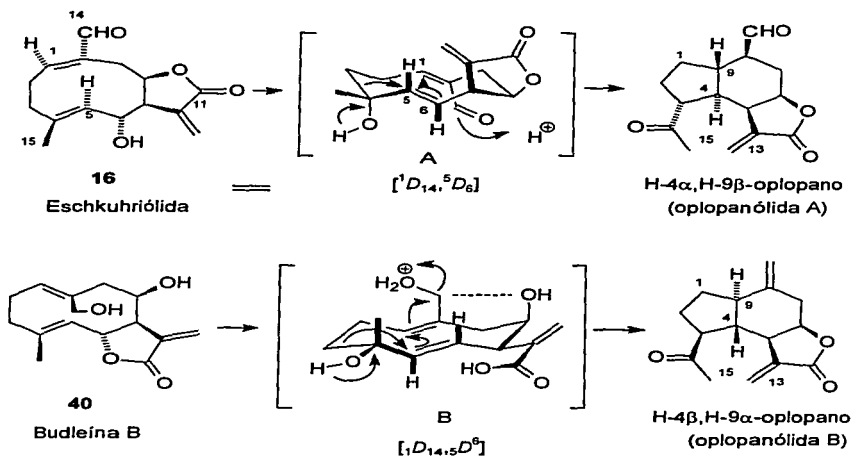
RMN¹H (CDCl₃, Acetona-d₆, 500 MHz): δ 6.66, *dd*, 9.6, 7.3 Hz, (H-1); δ 4.75, *dd*, 0.5, 10.0 Hz, (H-5); δ 4.31, *dd*, 10.0, 10.0 Hz (H-6); δ 5.52, *ddd*, 4.5, 6.0, 11.8 Hz (H-8); δ 9.45, *d*, 2.0 Hz (H-14); δ 1.78, *d*, 1.5 Hz (H-15).

La reacción anterior efectuada con exceso de pirrolidina y calentamiento no origina productos sin el cromóforo que lo hace visible a la luz ultravioleta.

7.16 Oxidación de la budleína B (40) con dióxido de manganeso. Obtención de 14-deshidro-budleína B (109). A una solución de 50 mg de budleína B (40) (0.203 mmol) en 25 mL de acetona se adicionaron 150 mg (1.73 mmol) de dióxido de manganeso. La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, tiempo requerido para el consumo de la materia prima (ccf, sistema hexano-acetato de etilo 1:1). La suspensión se filtró a través de una columna empacada con 0.5 g de gel de sílice⁸⁷ Merck 60 GF 254 y se agotó con acetona. La acetona se eliminó a vacío obteniéndose 47 mg de producto.

8. CONCLUSIONES

Se desarrollaron procedimientos experimentales adecuados para la formación de biciclo [4.3.0] diastereoisoméricos a partir de ciclodecadienos naturales, mediante una cascada de reacciones que involucra isomerización alílica, cambios conformacionales y/o de configuración del dieno, reacción transanular y transposición del tipo pinacólica. Estos resultados constituyen alternativas sintéticas eficientes para la obtención estereodiferenciada del biciclo [4.3.0] (oplopano).



Los resultados demuestran que el alcohol terciario en C(4), los enlaces dobles 1(10)-*trans*,5(6)-*trans*- y el carbón C(1) de carácter electrofílico, son los requerimientos estereoelectrónicos necesarios para la formación del biciclo [4.3.0] (oplopano) a partir del ciclodecadieno y que las funcionalidades en C(8) y C(14) determinan las conformaciones preferidas de los intermedios, para producir productos diastereoisoméricos. Para el caso de esckuhriólida (**16**), se forma un

intermediario en conformación [$^1D_{14}, ^5D_6$] (**A**), el cual produce el H-4 α ,H-9 β -oplopano⁶⁹ (oplopanólida A (**91**)), y para el caso de budleína B (**40**), la conformación [$^1D_{14}, ^5D_6$] del intermediario (B), genera a H-4 β ,H-9 α -oplopano (oplopanólida B (**113**)). La relación *pseudo*-enantiomérica de los ciclodecadienos intermediarios define la relación enantiomérica de la fusión de los oplopanos.

La interacción favorable entre el oxhidrilo C(8 β) y el carbocatión incipiente en C(14) estabiliza la conformación [$^1D_{14}, ^5D_6$] del intermediario B. Por otro lado, el aldehído en C(14) favorece la conformación [$^1D_{14}, ^5D_6$] del intermediario A.

Los resultados obtenidos, integrados con los previamente descritos,^{65,66} proporcionan evidencias que no hay interacción directa entre los enlaces dobles de las melampólidas para la formación de bicíclidos, por lo que las reacciones que se han considerado "directas" como la formación de la elemaneschkuhriólida (**88**) a partir de eschkuhriólida (**16**)⁶⁴ debe proceder mediante la isomerización previa del enlace doble C(1)-C(10).

La isomería 1(10)-*trans*,4(5)-*trans*- no es el único requerimiento para las ciclizaciones transanulares, ya que como fue evidenciado en el presente trabajo, el aldehído de budleína B (**109**) se transforma, en medio ácido, a *allo*-eschkuhriólida (**95**). La tensión de los enlaces dobles y del ciclodecadieno en su conjunto, deben ser factores importantes que definen el curso de la reacción.

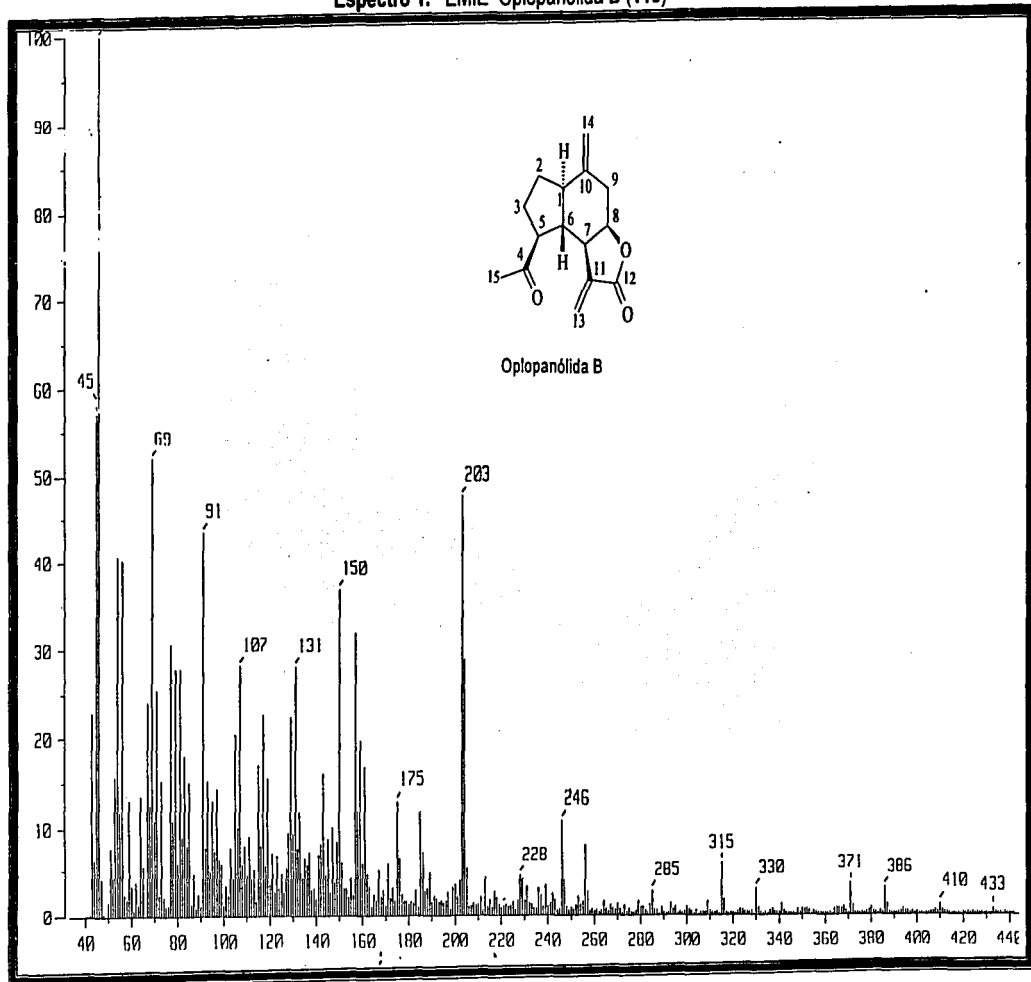
Existe una competencia importante entre diversas reacciones que pueden proceder a partir del ciclodecadieno, por lo que el control de las condiciones de reacción resulta de importancia notable. El empleo de diferentes disolventes y ácidos favorecen diferentes productos. A pesar de la complejidad de las mezclas que se obtienen, es posible el establecimiento de las condiciones adecuadas que permitan considerar a la reacción de conveniencia sintética.

Conclusiones

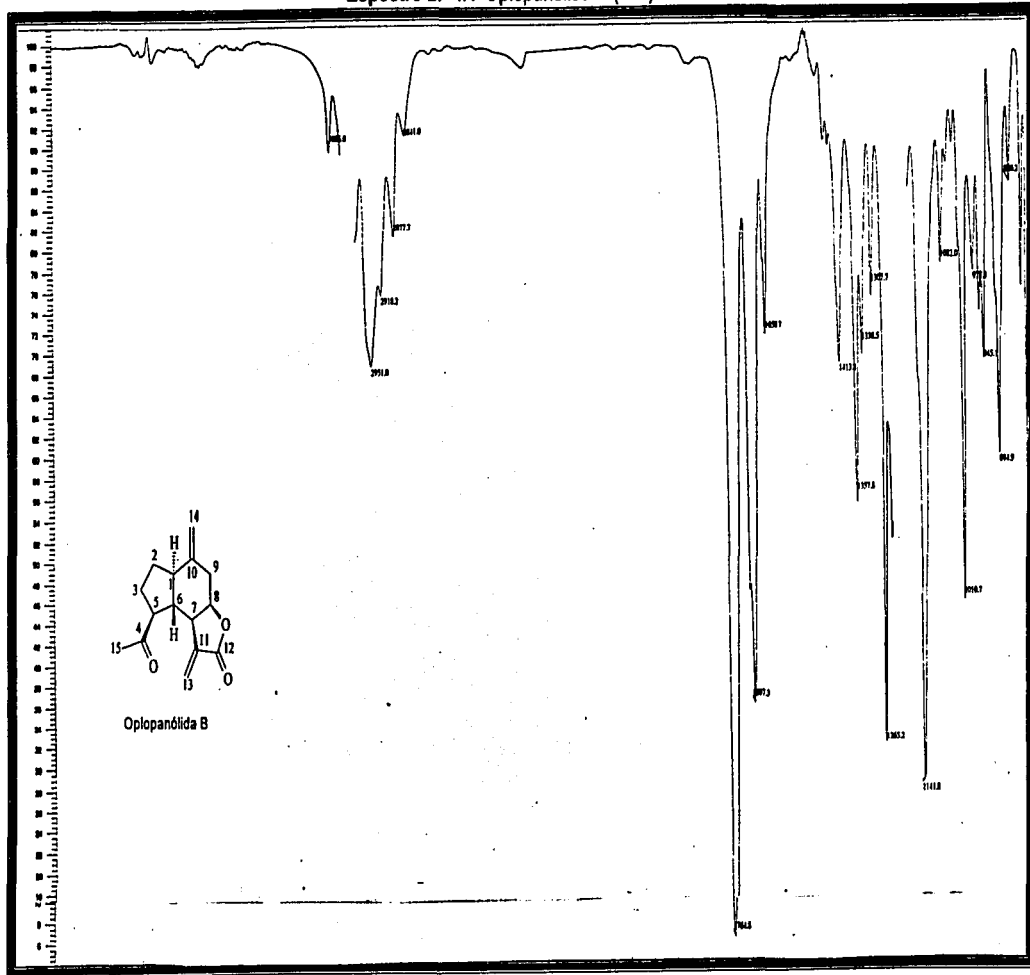
La formación directa del biciclo [4.3.0] a partir de 1(10)-*trans*,5(6)-*trans*-ciclododecadien-4-ol (o su equivalente biosintético) proporciona evidencia importante de que tales substratos pueden considerarse como los precursores biogénicos de los oplopanos, lo cual constituye una contribución significativa para el esquema de biosíntesis de los productos naturales.

9. ESPECTROS

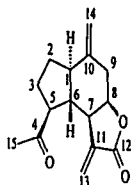
Espectro 1. EMIE Oplopanólida B (113)



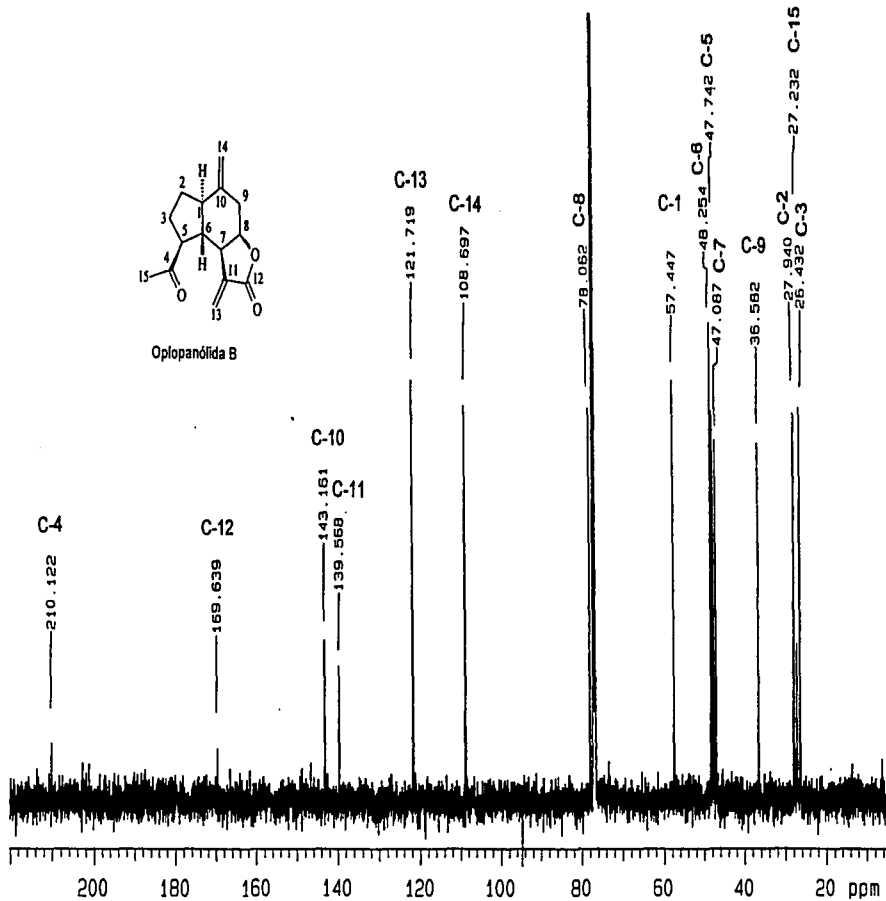
Espectro 2. IR Oplanonólida B (113)



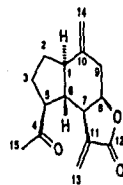
Espectro 3. RMN¹³C Oplopanólida B (113)



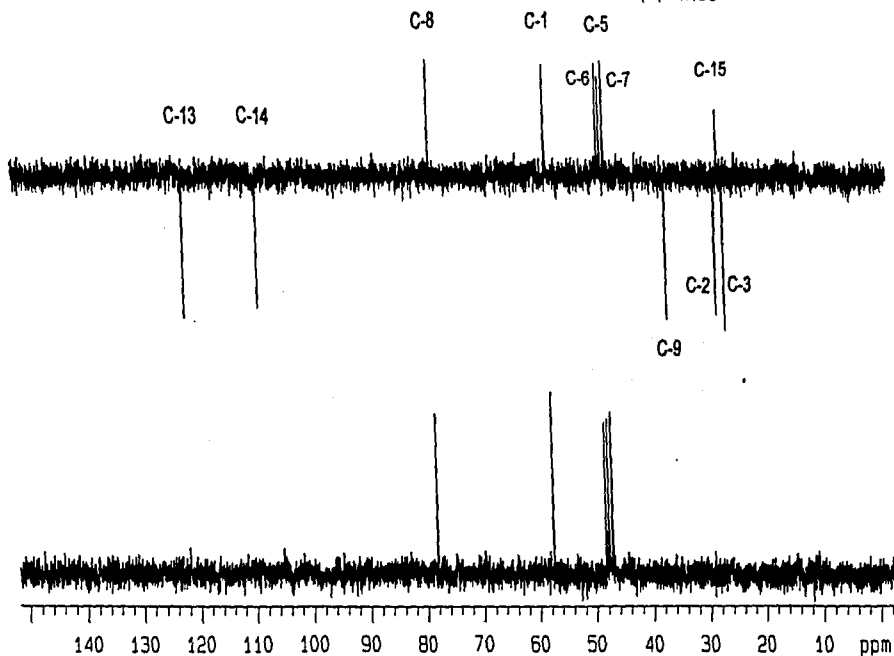
Oplopanólida B



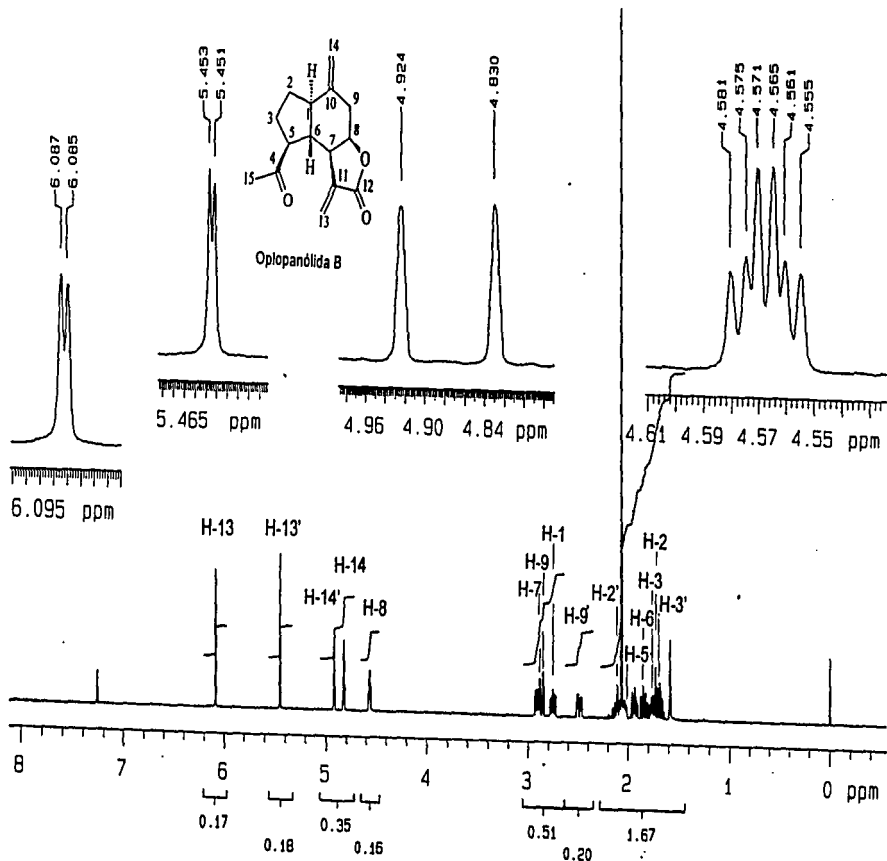
Espectro 4. RMN¹³C Experimento DEPT Oplopánfida B (113)



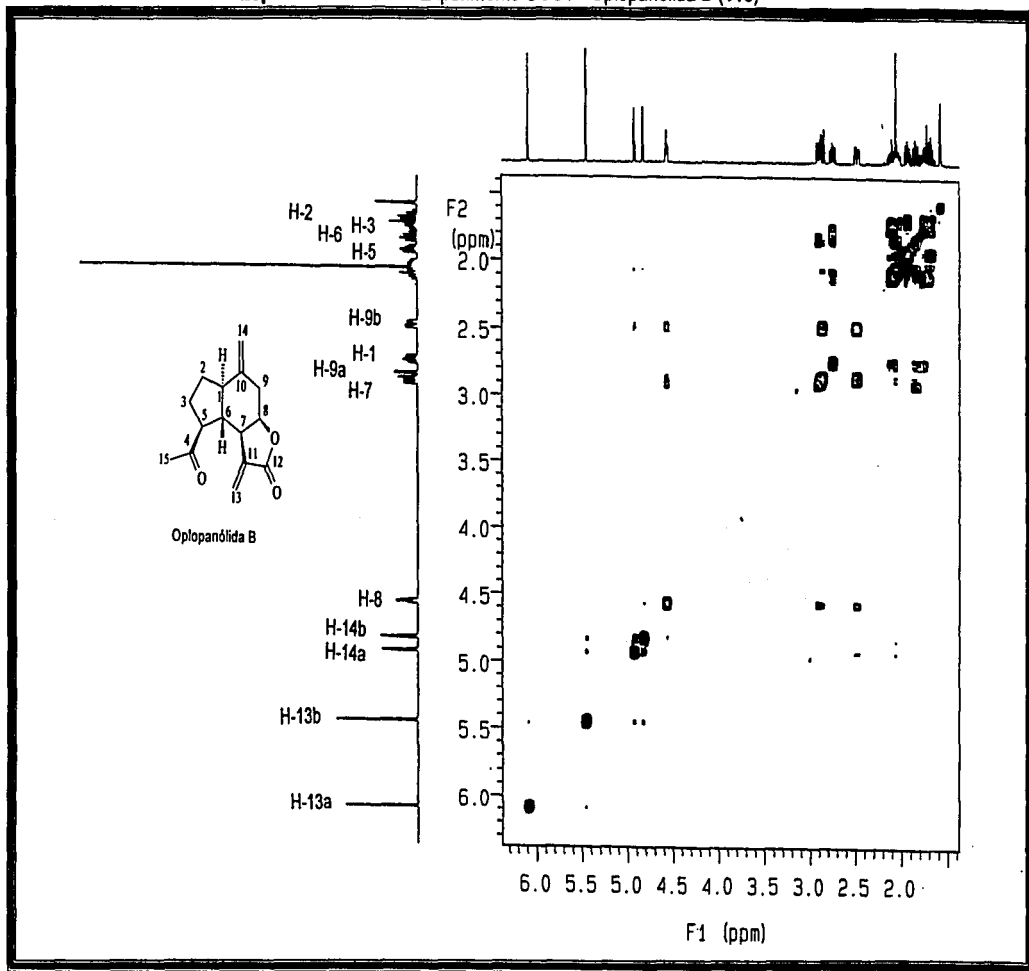
Oplopánfida B



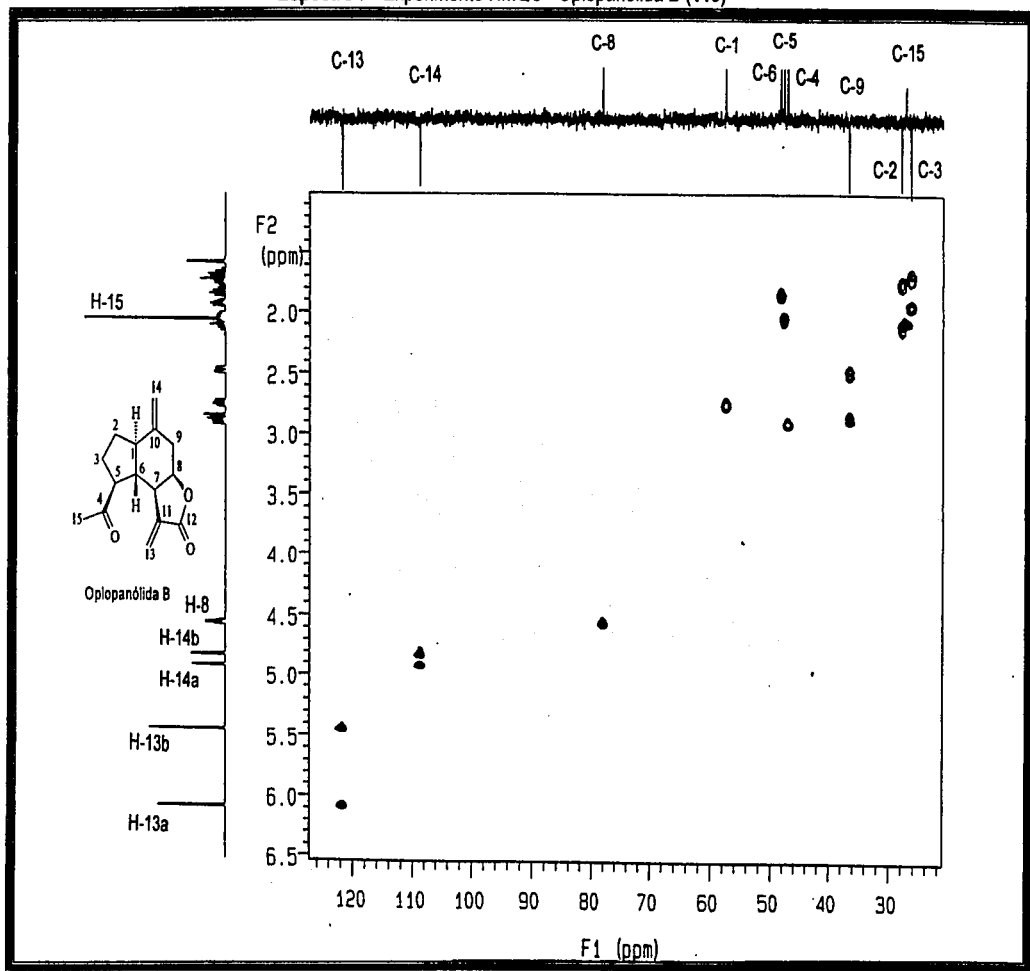
Espectro 5. RMN¹H Oplopanólida B (113)



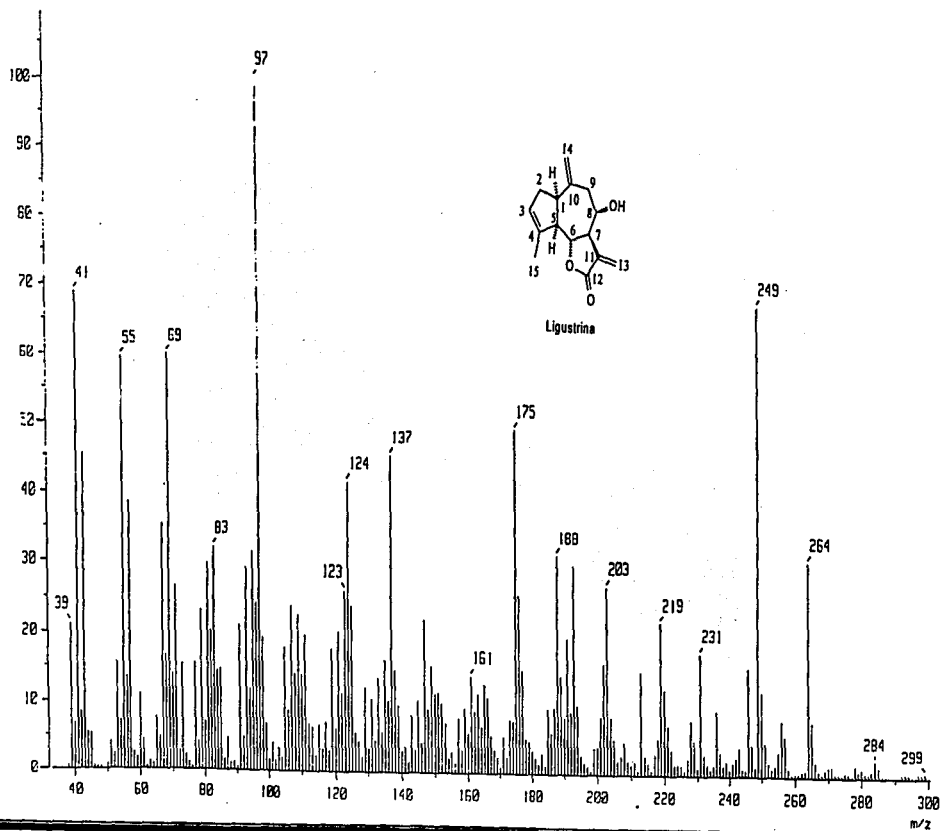
Espectro 6. RMN¹H Experimento COSY Oplopanólida B (113)



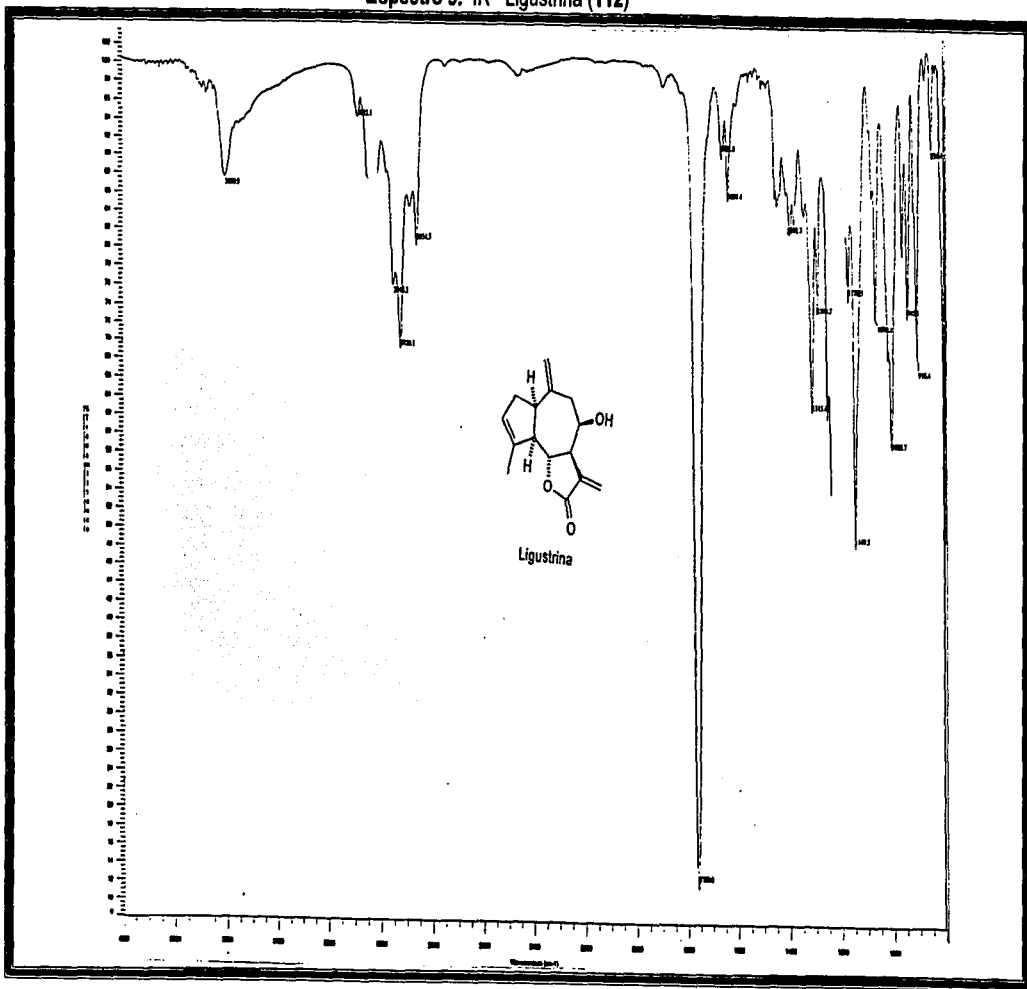
Espectro 7 Experimento HMQC Oplopanólida B (113)



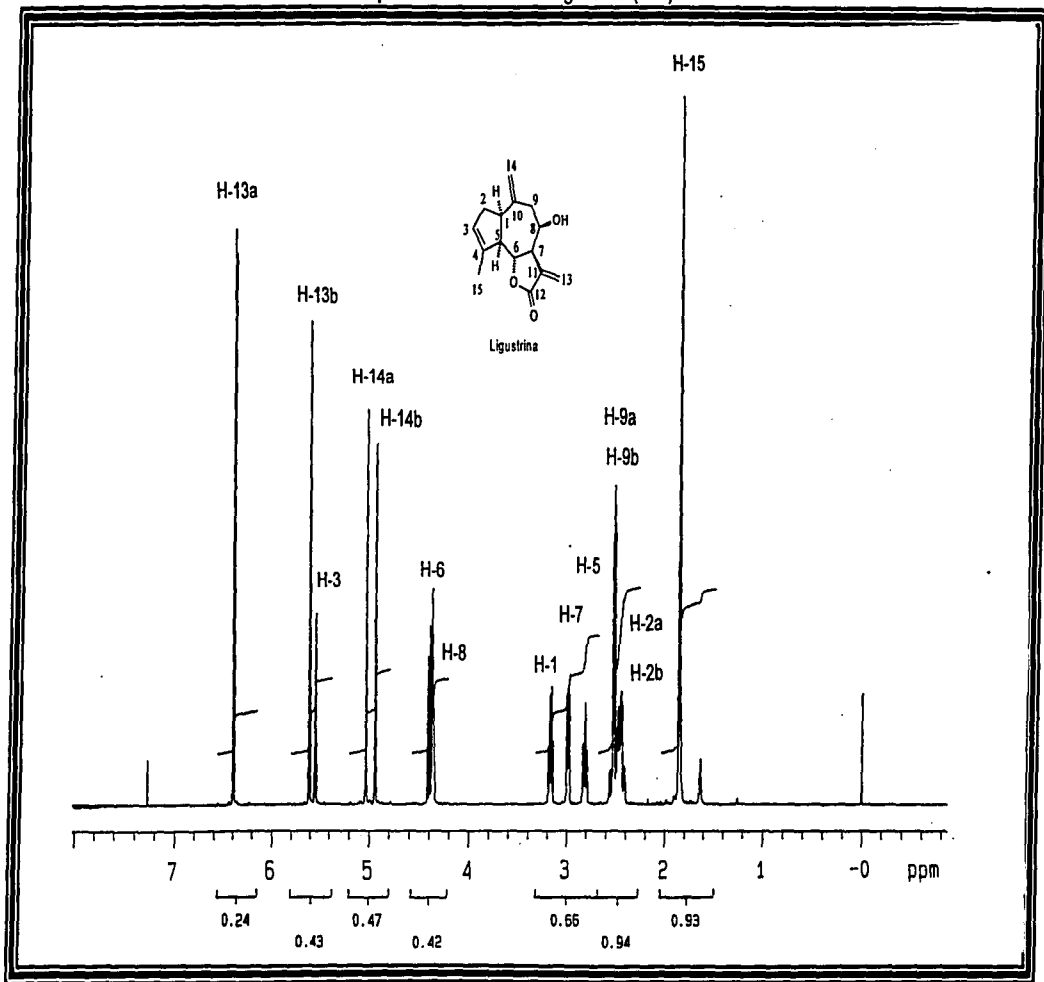
Espectro 8. EMI E Ligustrina (112)



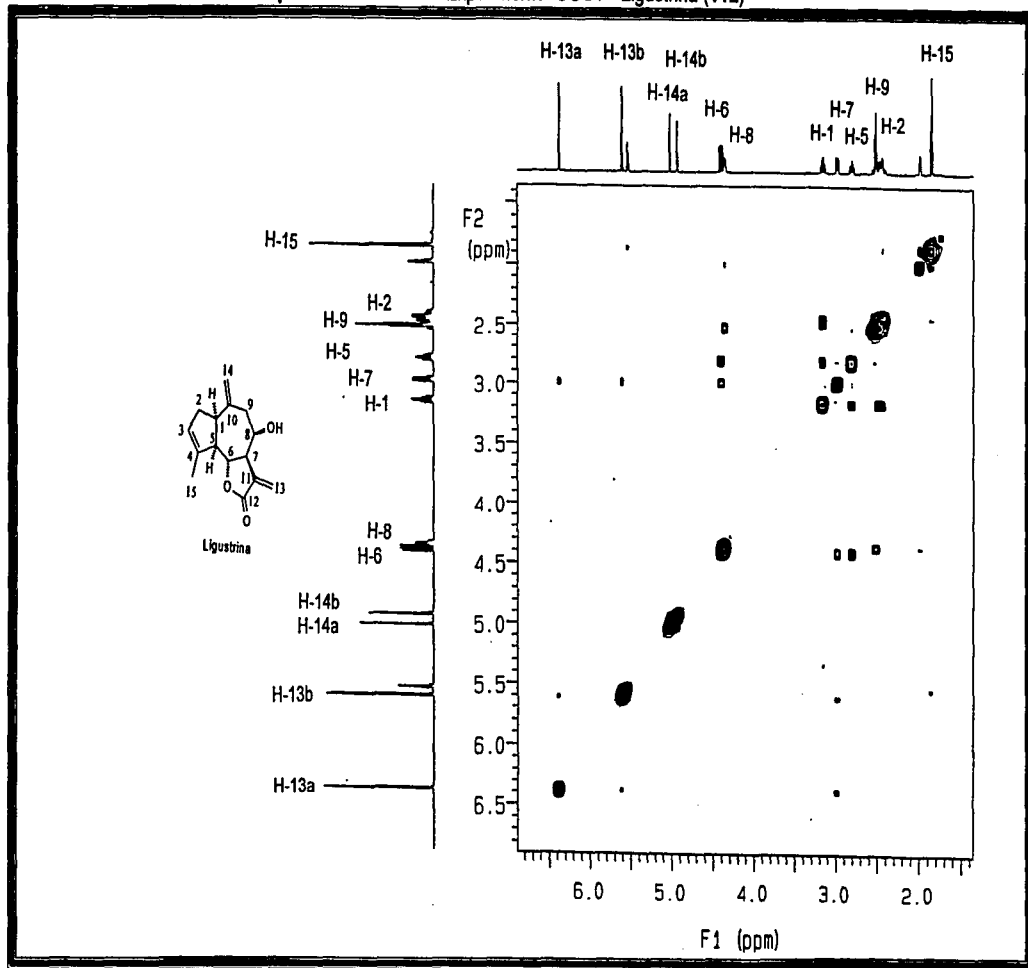
Espectro 9. IR Ligustrina (112)



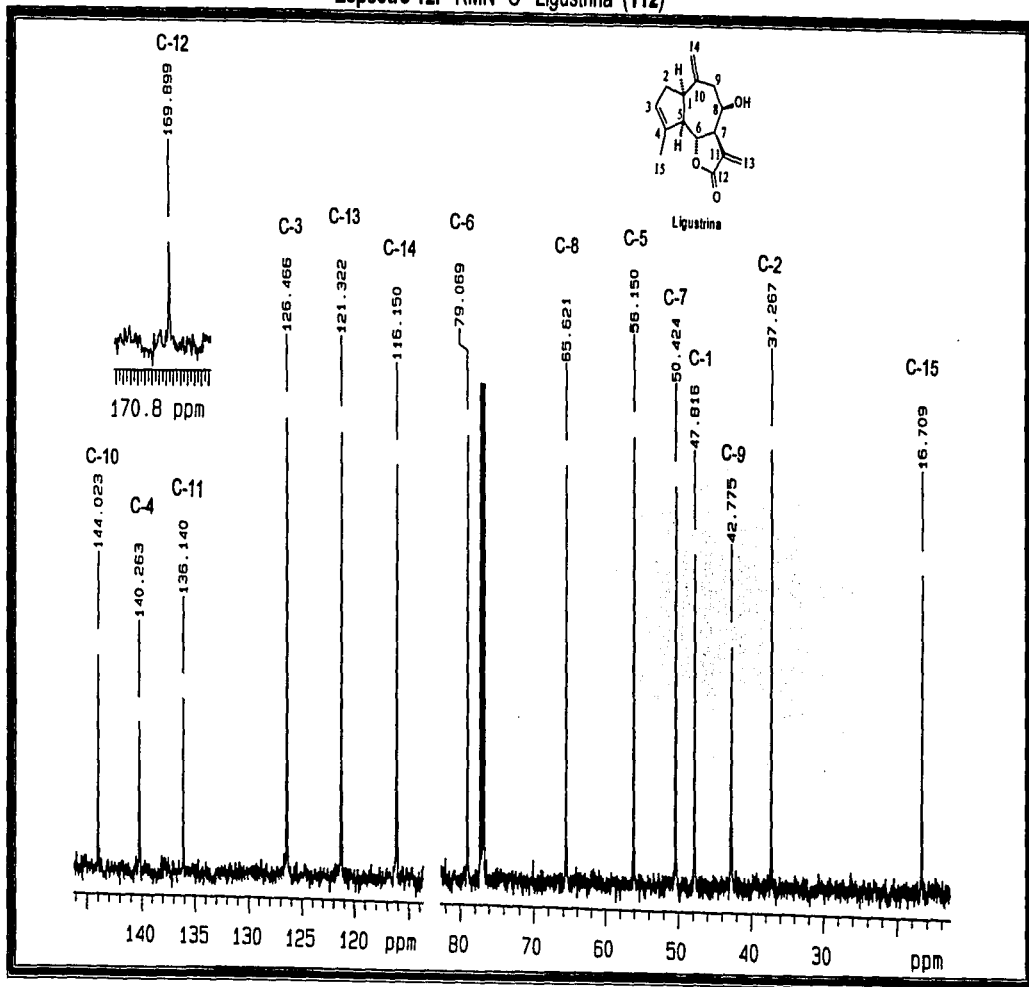
Espectro 10. RMN¹H Ligustrina (112)



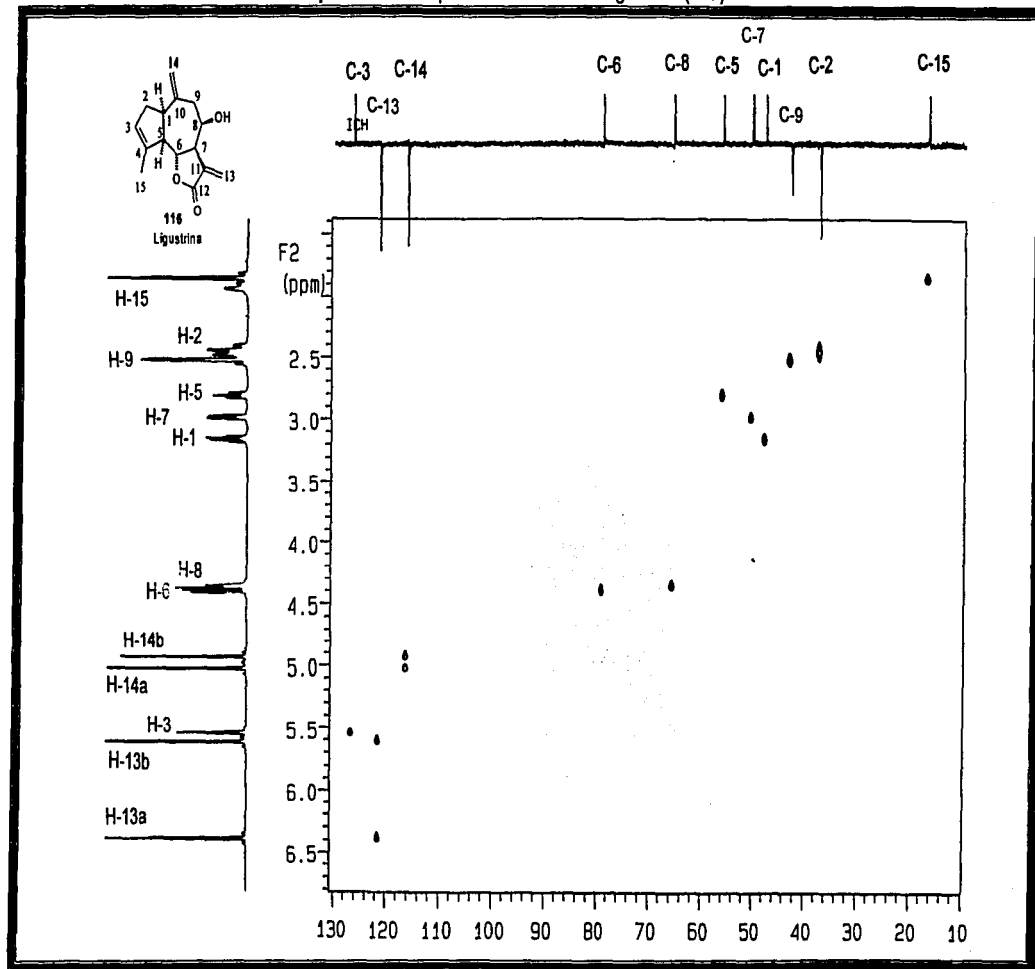
Spectro 11. RMN¹H Experimento COSY Ligustrina (112)



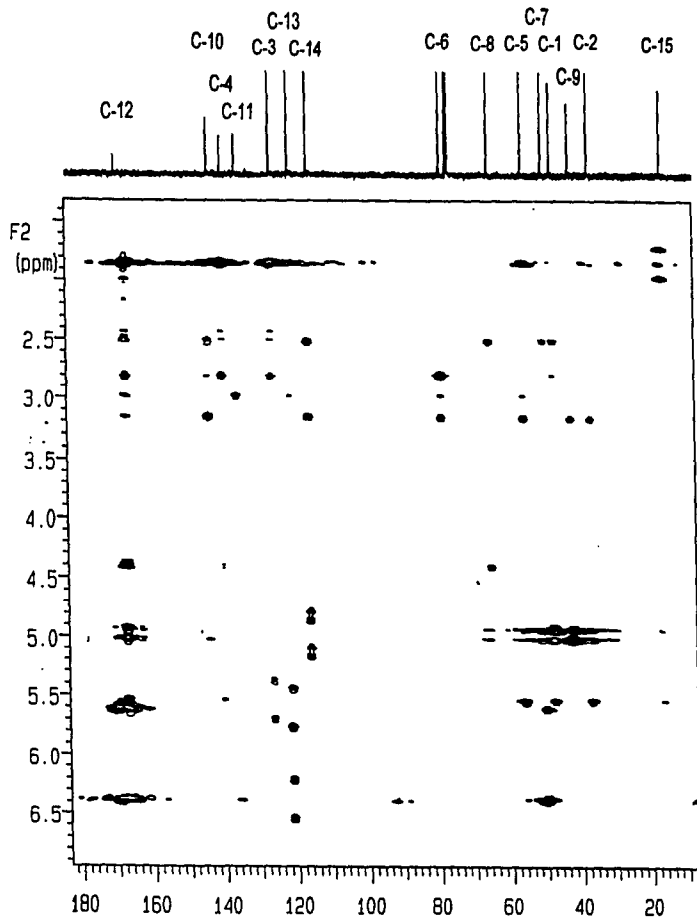
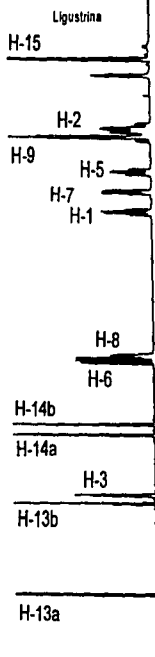
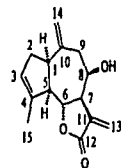
Espectro 12. RMN¹³C Ligustrina (112)



Espectro 13. Experimento HMQC Ligustrina (112)

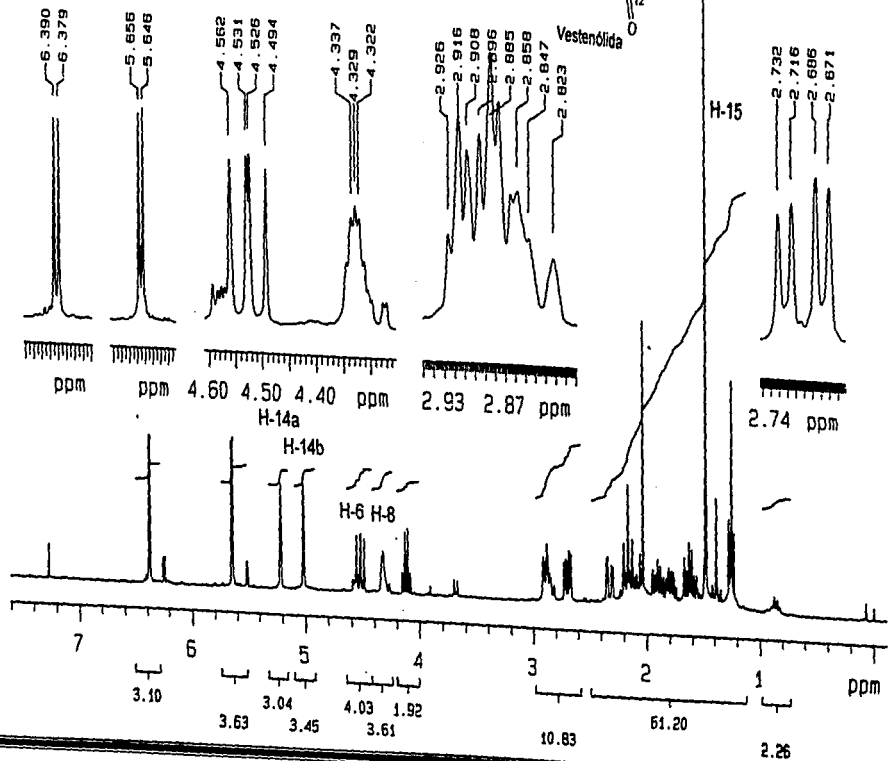
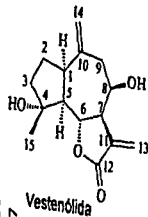


Espectro 14. Experimento HMBC Ligustrina (112)

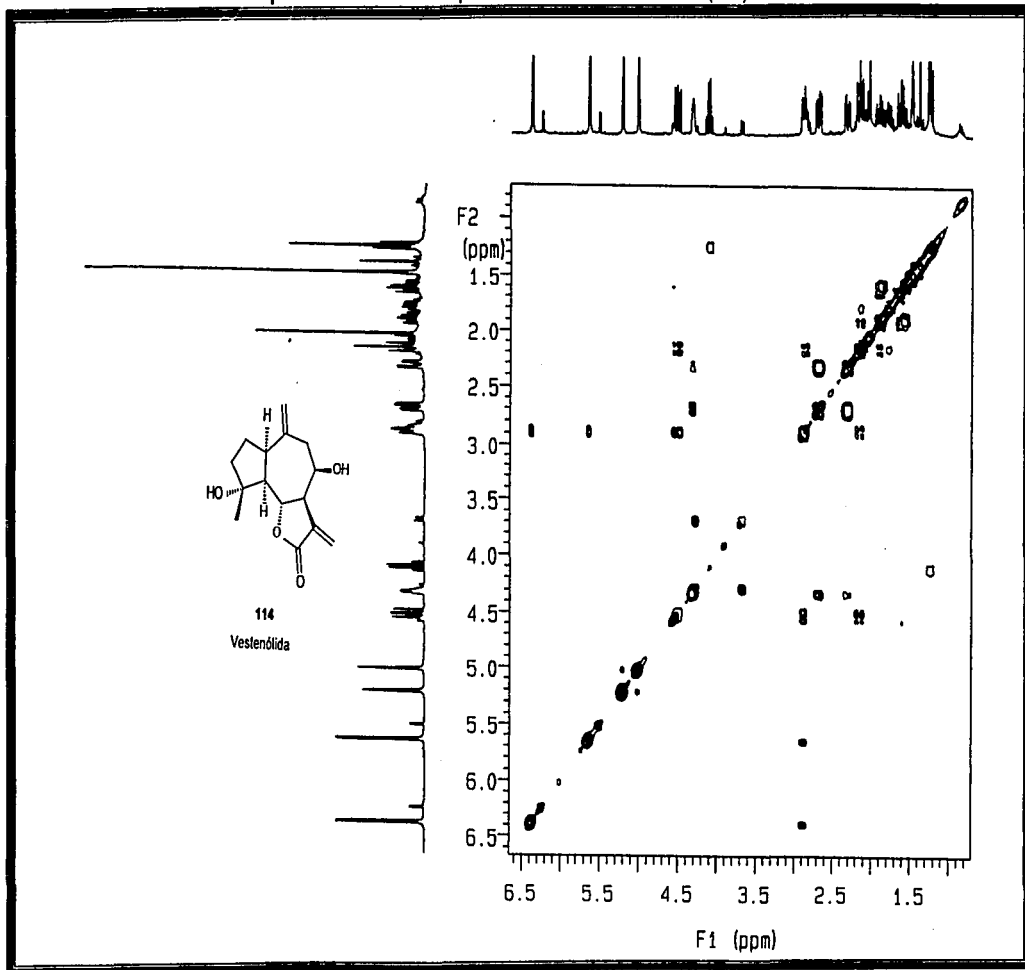


Espectro 15. RMN¹H Vestenólida (114)

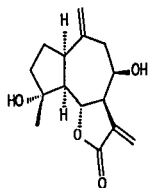
U.N.A.M. Instituto de Química
 Dr. G. Delgado TABB 169-178
 BQG
 300 MHz



Espectro 16. RMN¹H Experimento COSY Vestenólida (114)

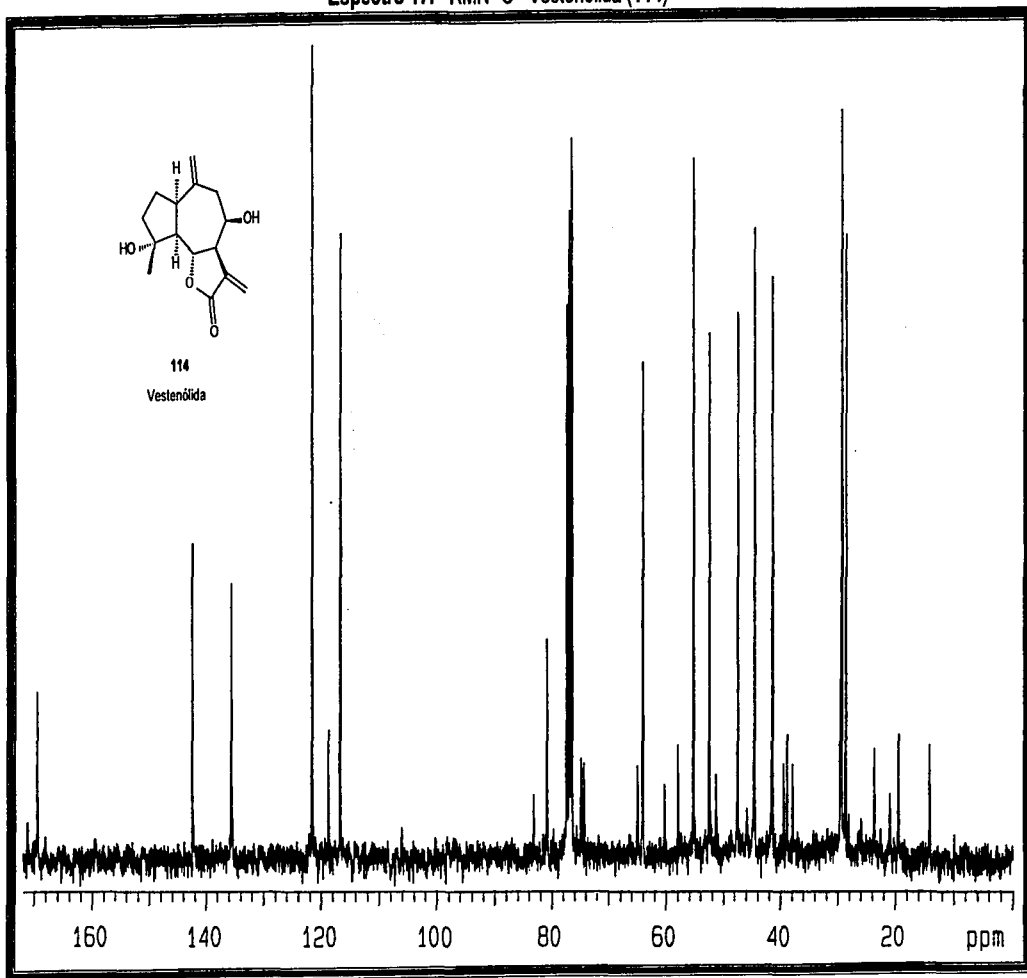


Espectro 17. RMN¹³C Vestenóida (114)

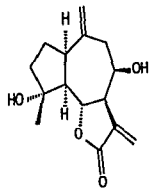


114

Vestenóida

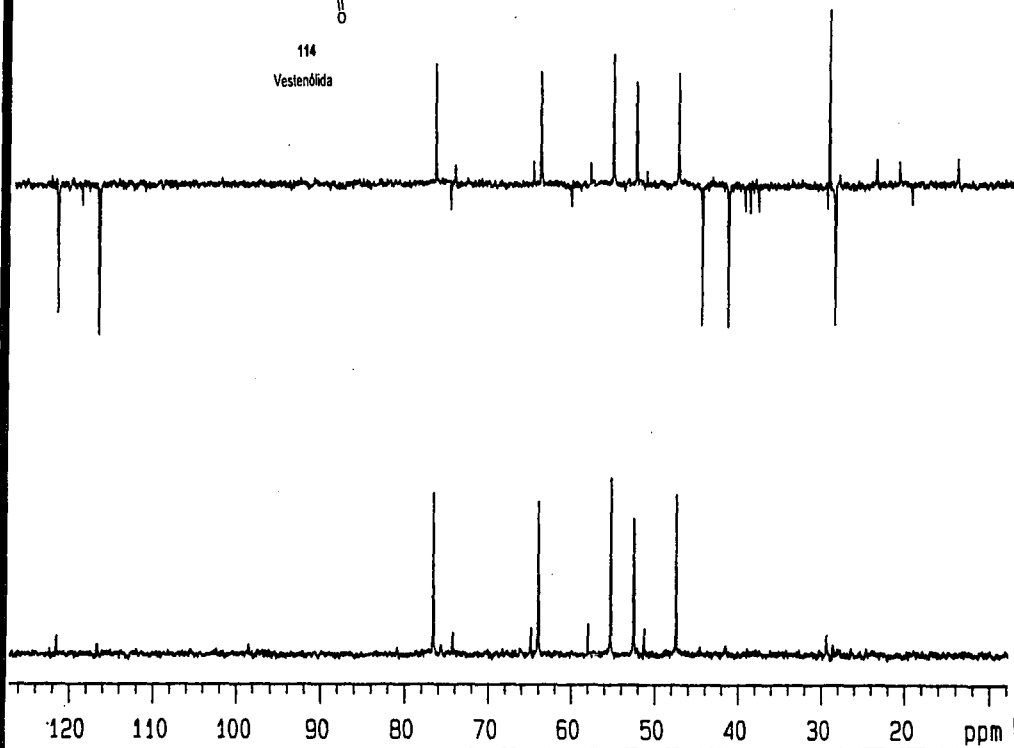


Espectro 18. RMN¹³C Experimento DEPT Vestenólida (114)

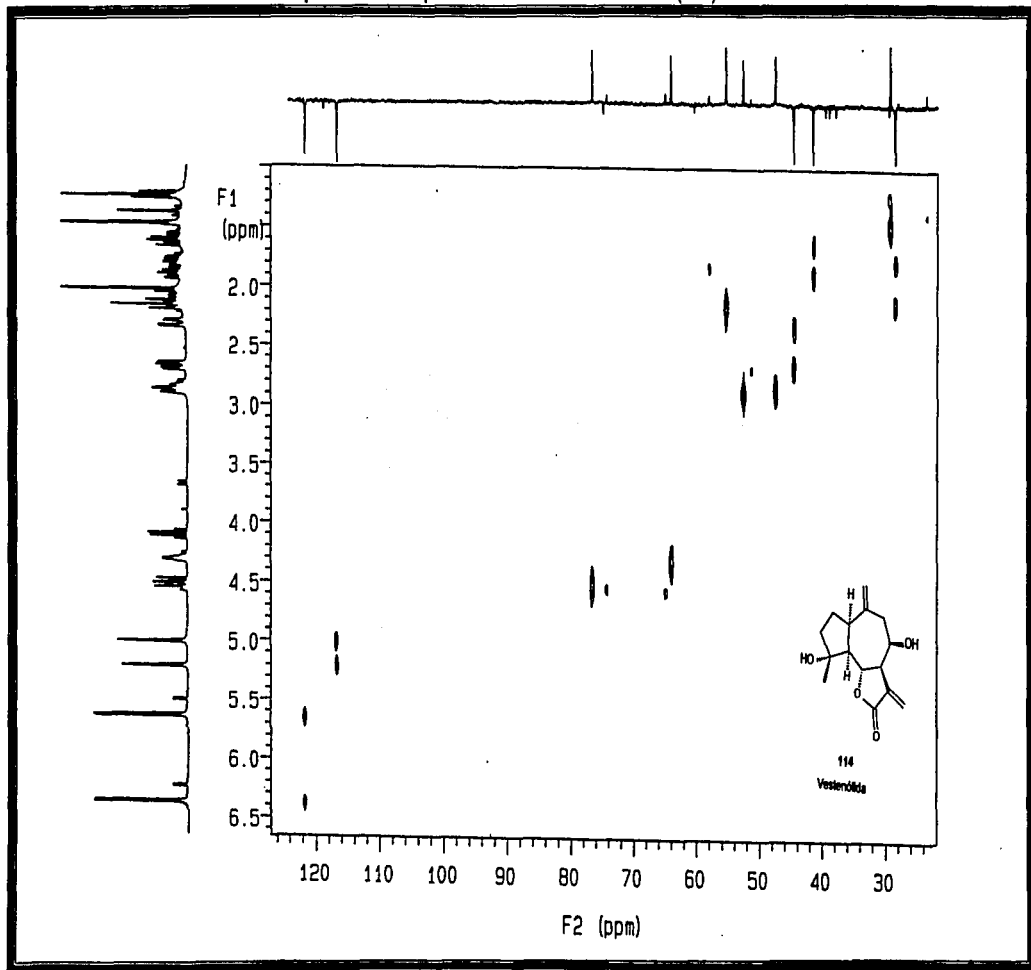


114

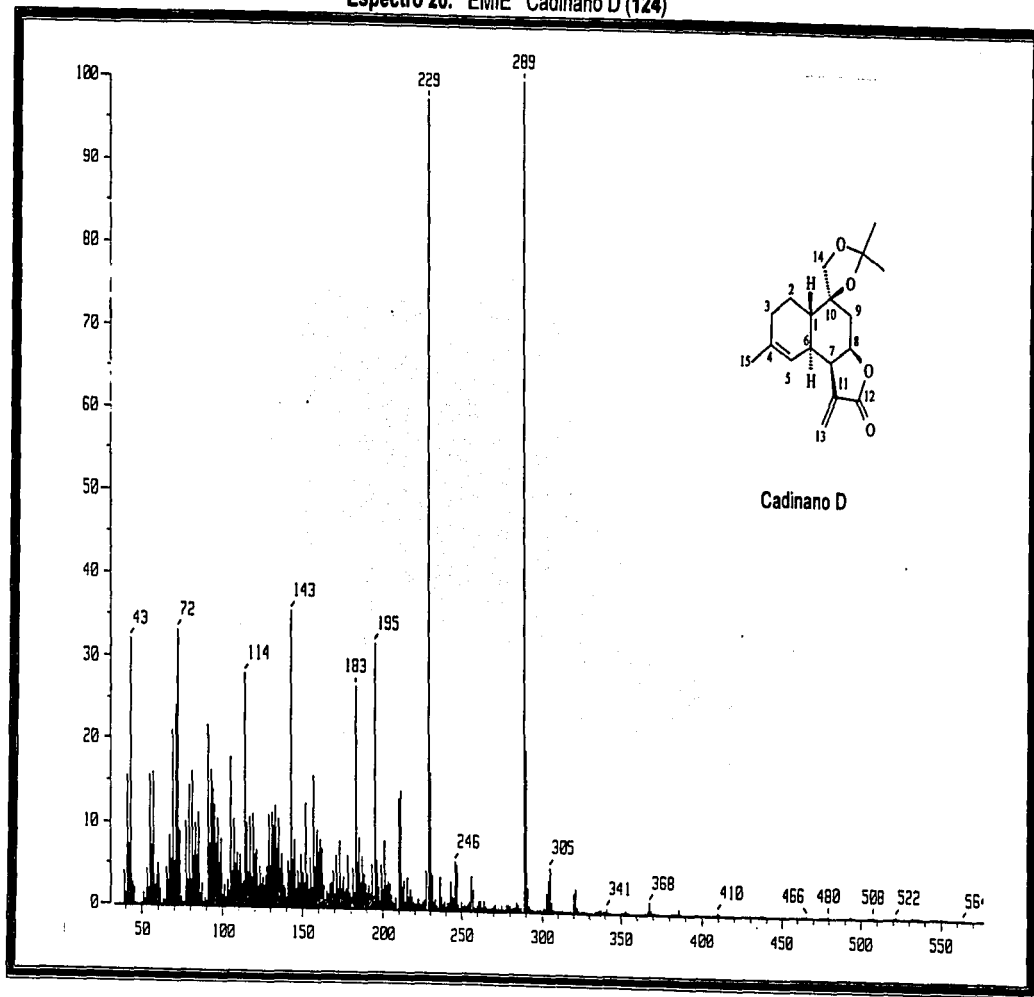
Vestenólida



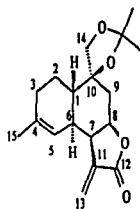
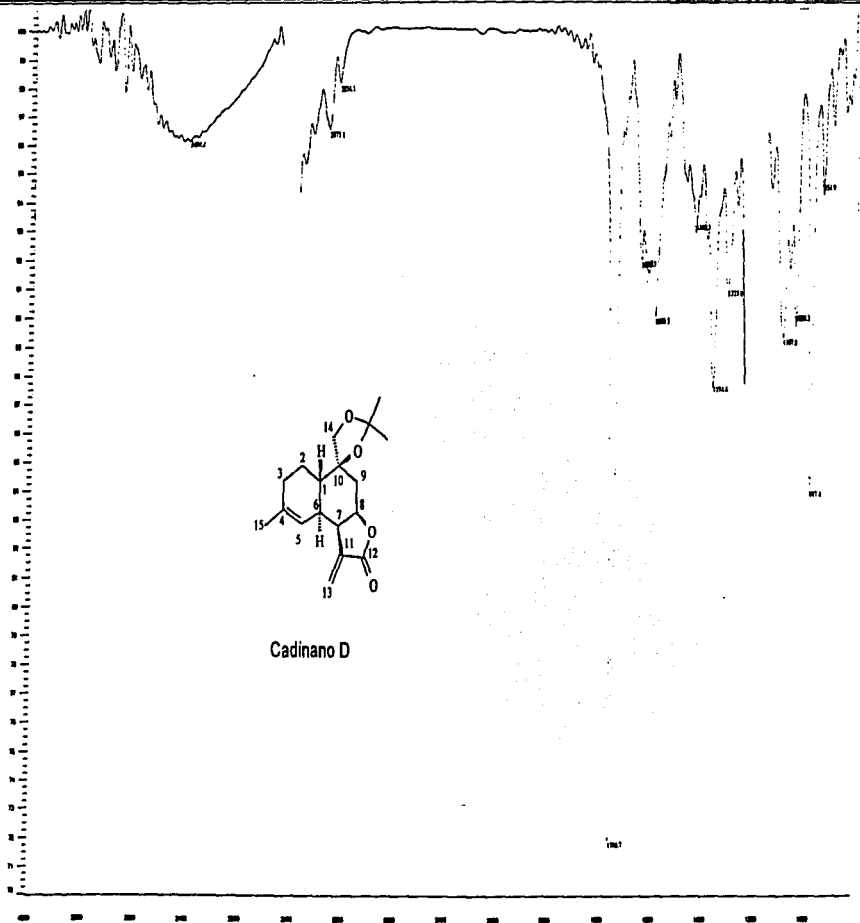
Espectro 19. Experimento HMQC Vesteronólida (114)



Espectro 20. EMIE Cadinano D (124)

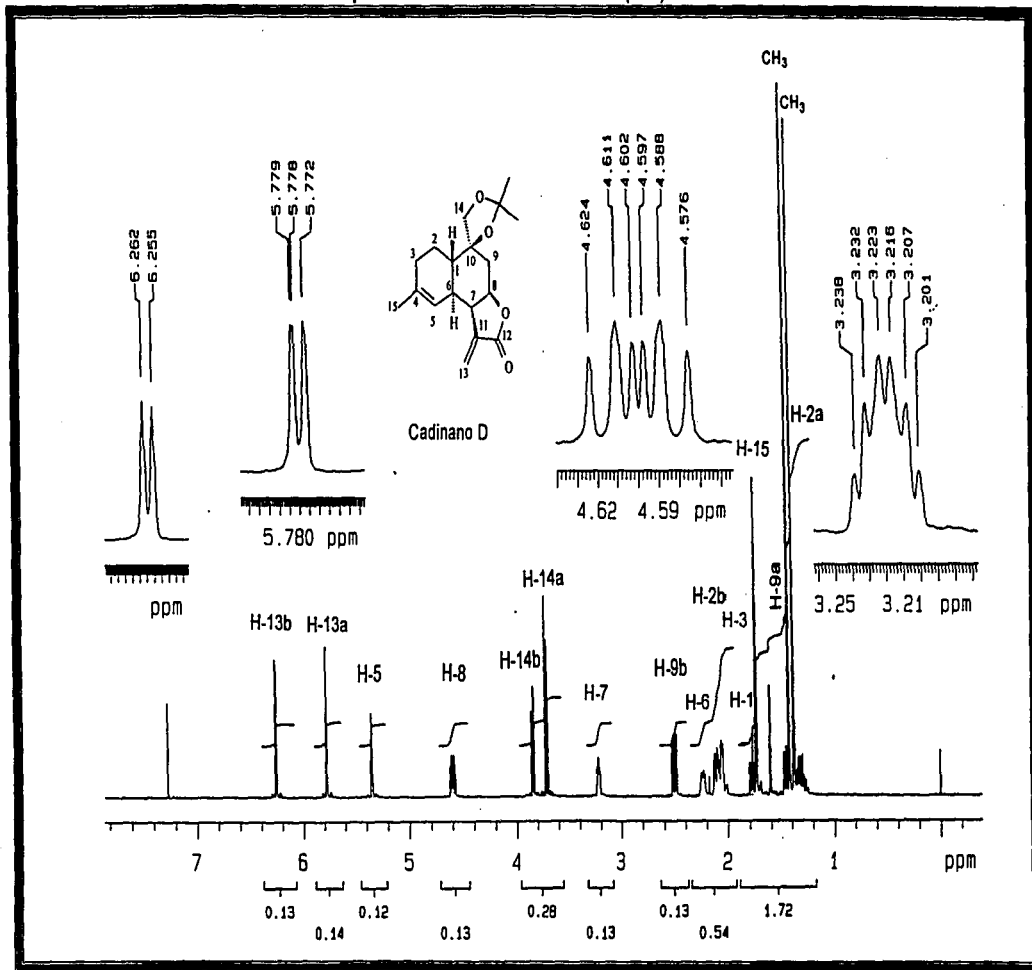


Espectro 21. IR Cadinano D (124)

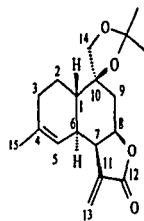


Cadinano D

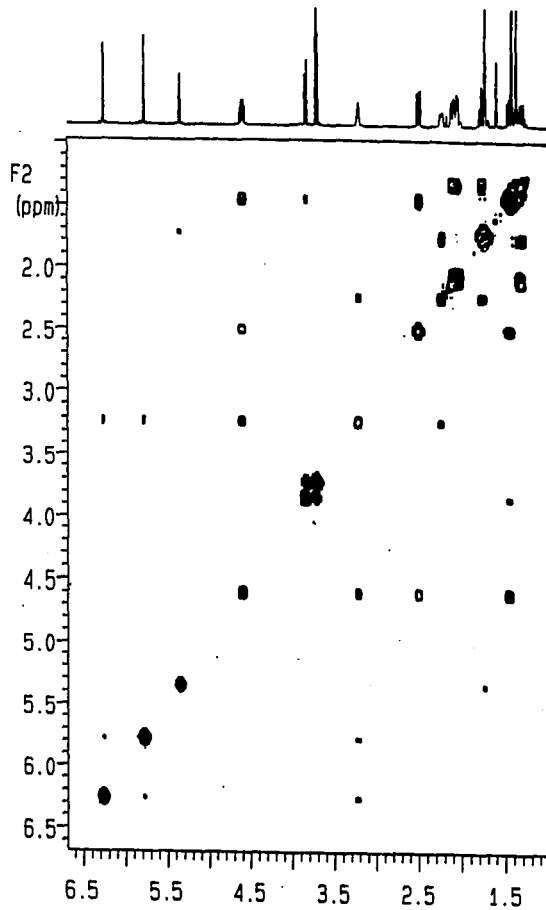
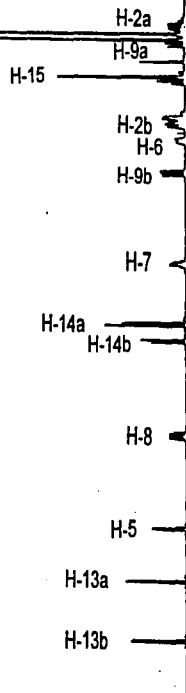
Spectro 22. RMN¹H Cadinano D (124)



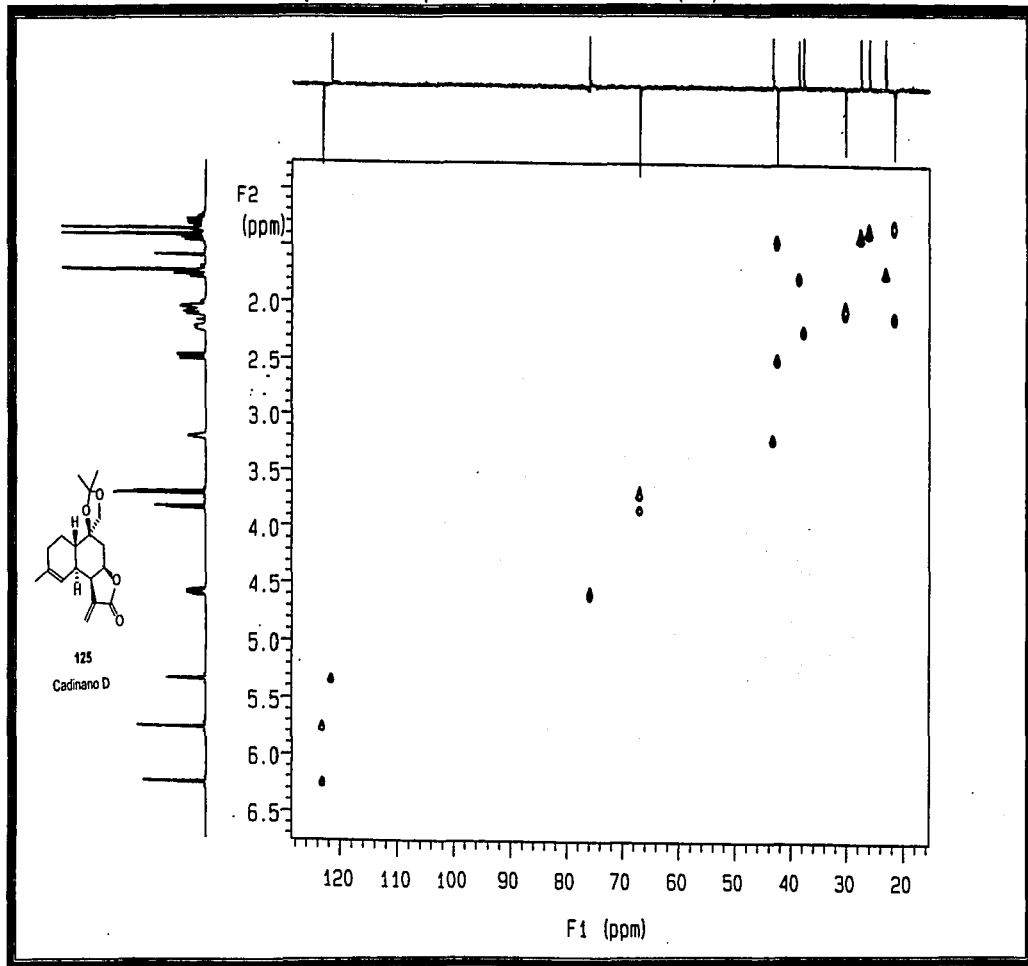
Espectro 23. RMN¹H Experimento COSY Cadinano D (124)



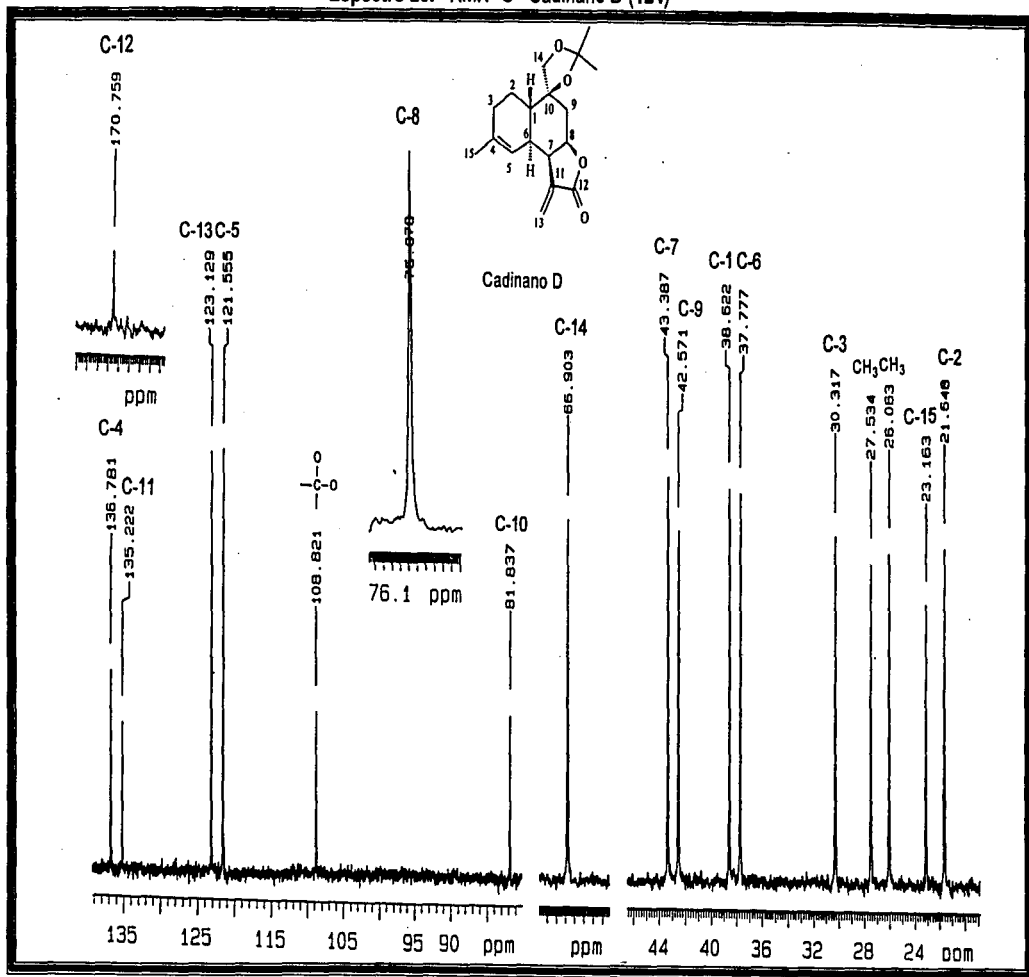
Cadinano D



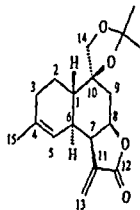
Espectro 24. Experimento HMQC Cadinano D (124)



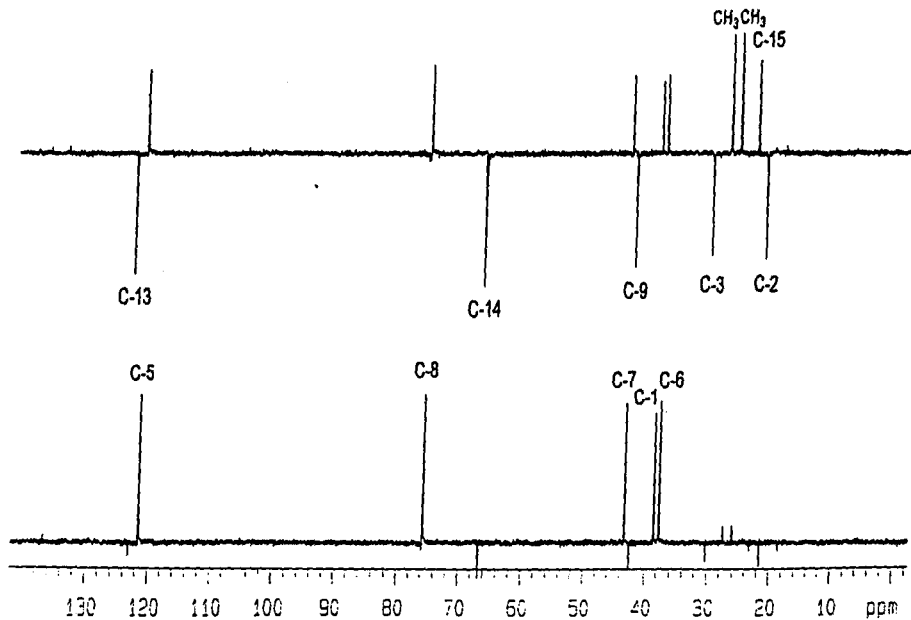
Espectro 25. RMN¹³C Cadinano D (124)



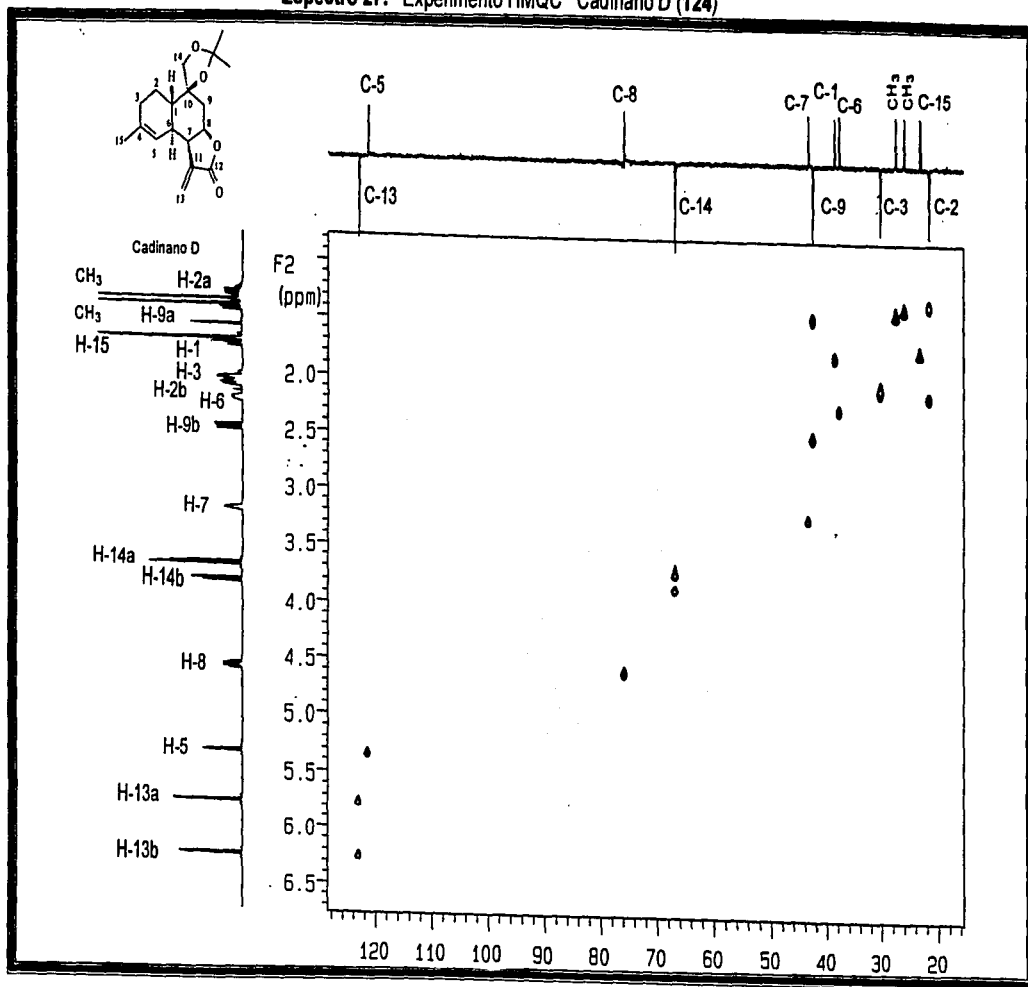
Espectro 26. Experimento DEPT Cadinano D (124)



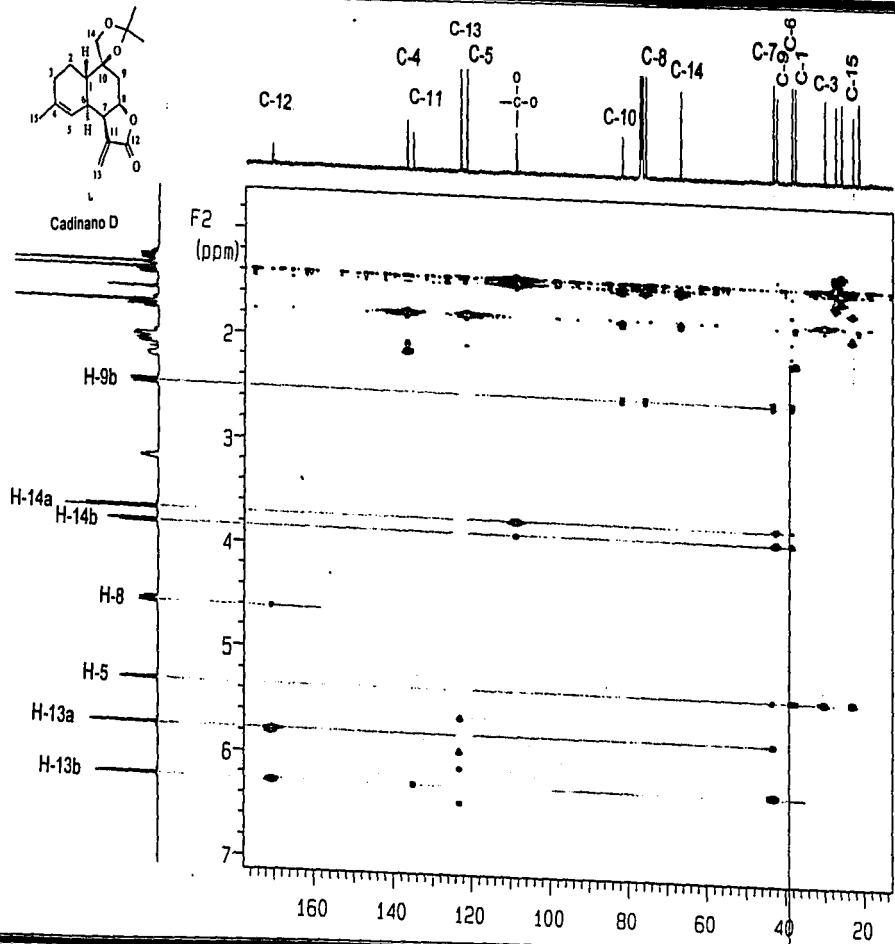
Cadinano D



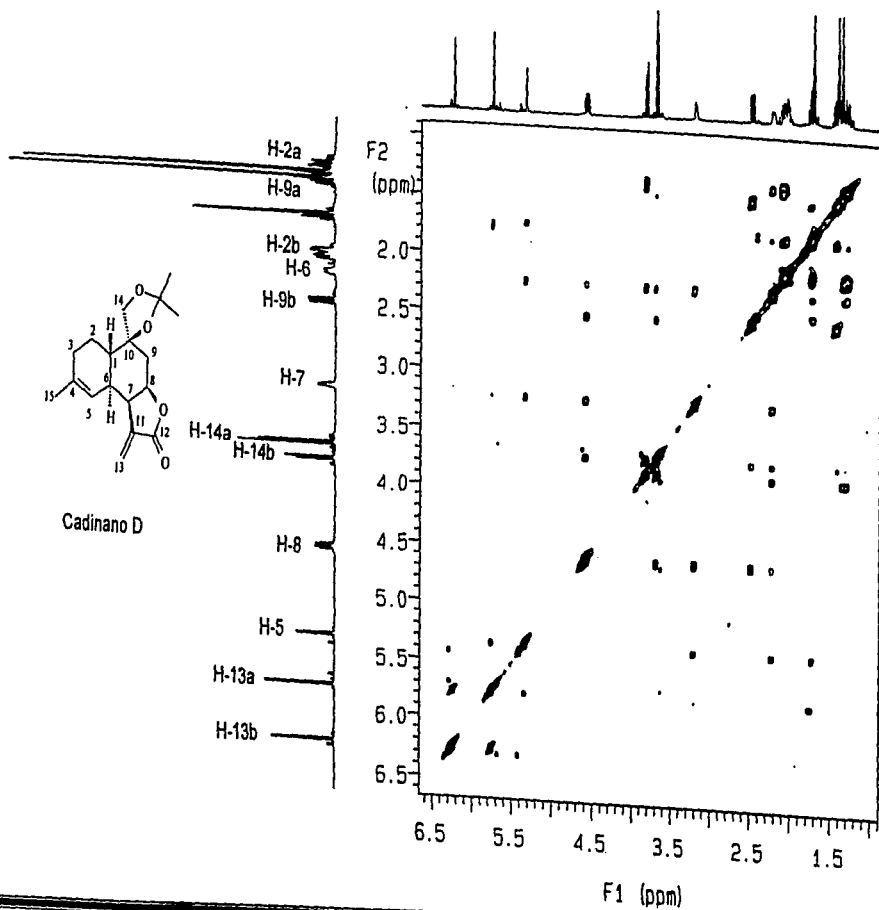
Espectro 27. Experimento HMQC Cadinano D (124)



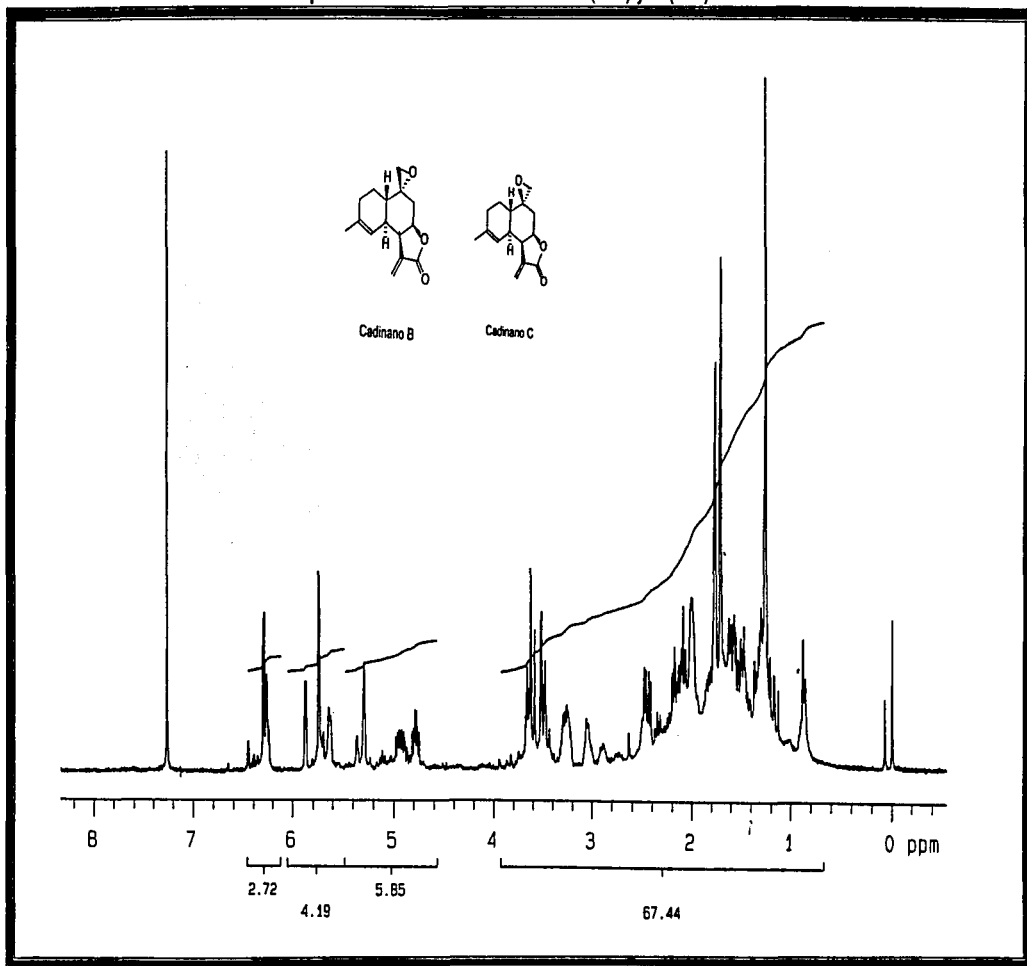
Espectro 28. Experimento HMBC Cadinano D (124)



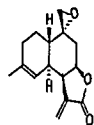
Espectro 29. Experimento NOESY Cadinano D (124)



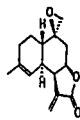
Espectro 30. RMN¹H Cadinanos B (122) y C (123)



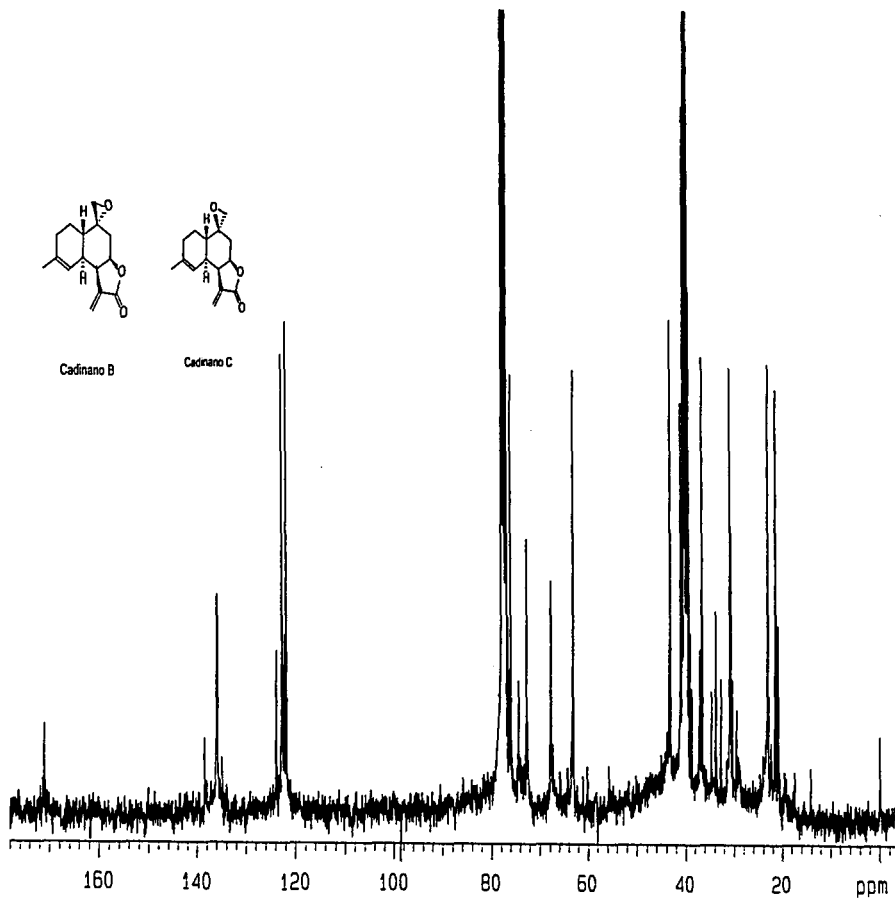
Espectro 31. RMN¹³C Cadinanos B (122) y C (123)



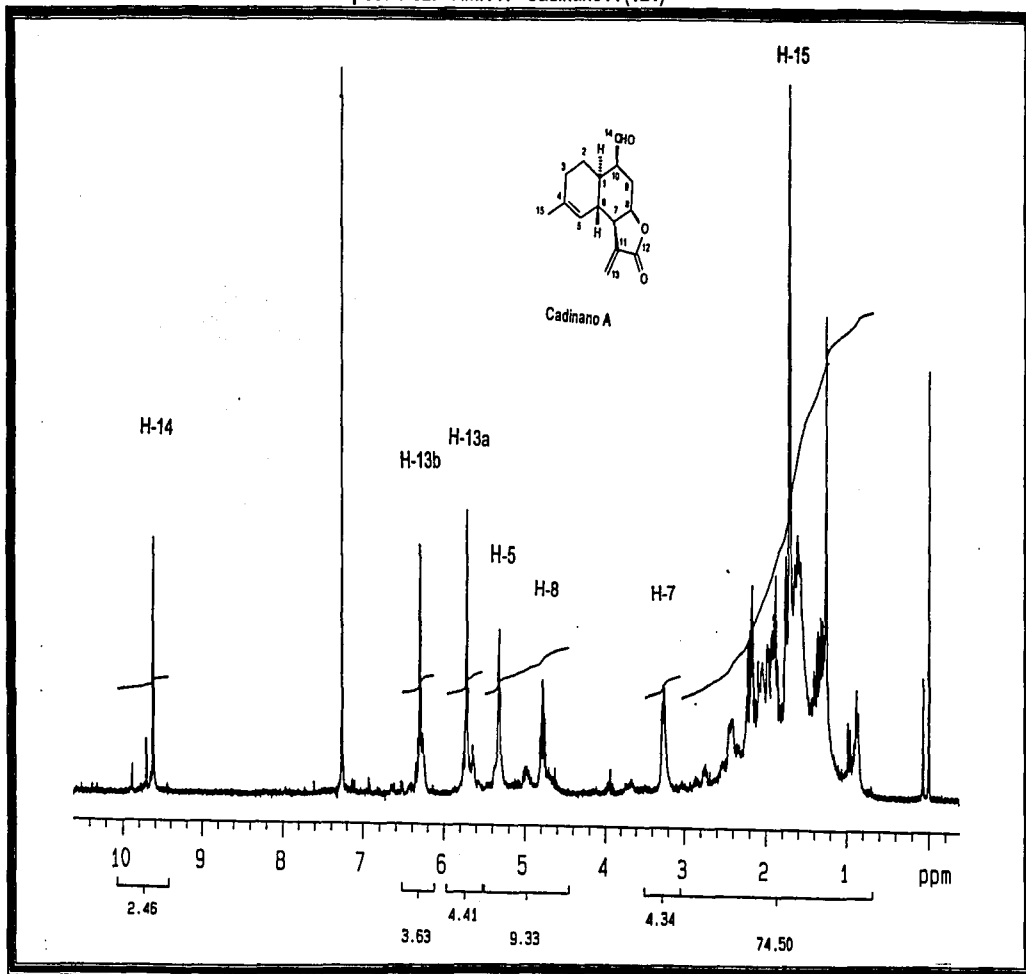
Cadinano B



Cadinano C



Espectro 32. RMN¹H Cadinano A (121)



10. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. El término biosíntesis se refiere a los procesos catalizados por enzimas, mientras que el término biogénesis se refiere a las rutas hipotéticas de formación de los productos naturales. Considerando que la teoría de la biogénesis puede ser modificada para integrar los resultados obtenidos a partir de los estudios biosintéticos, la distinción entre ambos términos tenderá a desaparecer. Coates, R.M.; *Biogenetic-Type Rearrangements of Terpenes. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. **1977**, *36*, 73-230.
2. Young, D.W. The Biosynthesis of the Vitamins Thiamin, Riboflavin, and Folic Acid. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 395.
3. Volk, R.; Bacher, A. Biosynthesis of Riboflavin. Structure of the Four-carbon Precursor *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3651.
4. Paterson, T; Wood, H.C.S. The Biosynthesis of Pteridines. Part VI. Studies of the Mechanism of Riboflavin Biosynthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 1051.
5. Eschenmoser, A.; Loewenthal, E. Chemistry of Potentially Prebiological Natural Products. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 1.
6. a) Appendino, G.; Jakupovic, J.; Varese, M.; Bombardelli, E. Acid and Base Catalysed Rearrangements of 9,10-Dioxotaxanes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 727.
b) Appendino, G.; Danieli, B.; Jakupovic, J.; Belloro, E.; Scambia, G.; Bombardelli, E. Synthesis and Evaluation of C-*seco* Paclitaxel Analogues *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4273;
c) Appendino, G.; Fenoglio, I.; Vander Velde, D.G. Novel Base-Catalyzed Rearrangement of the Taxane Skeleton. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 464.

7. a) Geissman, T. A. The Biogenesis of Sesquiterpene Lactones in Compositae. *Rec. Adv. Phytochem.* **1973**, *6*, 65.
b) Hanson, J. R. Terpenoid Biosynthesis en: *Comprehensive Organic Chemistry*. Ch 29. Academic Press. D. H. R. Barton, Editor.
c) Hendrickson, J. B. en: Stereochemical Implications in the Sesquiterpene Biogenesis. *Tetrahedron.* **1959**, *7*, 82.
8. Minnard, A. J.; Stork, G. A.; Wijnberg, J. B. P. A.; Aede de Groot. Total Synthesis of Neohedycaryol. Its Possible Role in the Biosynthesis of Eudesmane Sesquiterpenes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2344.
9. a) Sutherland, J. K. Regio- and Stereo-Specificity in the Cyclisation of Medium Ring 1.5-Dienes. *Tetrahedron.* **1974**, *30*, 1651.
b) Sam, T. W.; Sutherland, J. K. Radical and Electrophile Induced Cyclisations of Germacrene. *Chem. Comm.* **1971**, 970.
10. Wharton, P. S.; Poon, Y.; Kluender, H. C. Conformational Isomerism in Dihydropregeijerene and Hedycaryol. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 735.
11. Watson, W. H.; Kashyap, R. P. Conformations of germacra-1(10),4-dien-6,12-olides and -8,12-olides. A Comparison of X-Ray Diffraction, NMR, and Molecular Mechanics Derived Conformations. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2521.
12. Se denominan conformaciones "cruzadas" aquellas en que la proyección en dos dimensiones de los enlaces dobles al plano ortogonal del macrociclo se encuentran de manera perpendicular (figura i). Complementariamente, las conformaciones "paralelas" tienen proyecciones que no se cruzan (figura ii).

Bibliografía

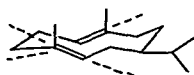


Figura i.

Conformaciones cruzadas

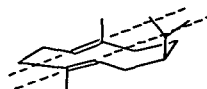


Figura ii.

Conformaciones paralelas

13. Samek, Z.; Harmatha, J. *Coll. Czech. Chem Comm.* **1978**, *43*, 2779.
14. Tori, K.; Horibe, I.; Tamuya, Y.; Kuriyama, K.; Tada, H.; Takeda, K. Re-investigation of the Conformation of Laurenobiolide, 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.* **1976**, 387.
15. Quijano, L.; Calderón, J. S.; Gómez, F.; López, T.; Rios, T.; Fronzek, F. R. The crystal structure of 6-*epi*-desacetyl-laurenobiolide, a germacra-1(10)-4-diene from *Montanoa grangiflora*. *Phytochemistry.* **1984**, *23*, 1971.
16. Appendino, G.; Tettamanzi, P. Remarkable Differences in Reactivity of Echinadiol and Shiromodiol. Biologically Active Epimeric Germacrane Derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1990**, 2139.
17. Rychewska, 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* **1982**, 1641.

Bibliografía

18. a) Herz, W.; Bhat, S. V.; Sudarsanam, V. *Phytochemistry*. **1972**, *11*, 1829.
b) Herz, W.; Silva-Prasad, J.; Blount, J. F. Crystal Structure and Stereochemistry of Frutescin. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2206.
19. a) Suchy, M.; Herout, V.; Sorm, F. Geometry of Double Bonds in ten-Membered Ring of Costunolide. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1966**, *31*, 2899.
b) Jain, T. C.; Banks, C. M.; and McCloskey, J. E. Carbocyclization in Natural Products-II. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 885.
c) Daskotch, R. W. Further Studies on the Sesquiterpene Lactones Tulipinolide and Epitulipinolide from *Liriodendron tulipifera* L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2740.
d) Barton, D. H. R. and De Mayo P. Sesquiterpenoids. Part VIII. The Constitution of Pyrethrosin. *J. Chem. Soc.* **1957**, 150.
e) Herout, V. and Sorm, F. Isolation and Structure of Costunolide from *Artemisia balchanorum*. *Chem. Ind.* **1959**, 1067.
f) Jain, T. J. and Banks, C. M. Carbocyclization in Natural Products. III. Brominative Cyclization of Dehydrosaussurea Lactone and Costunolide. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 447.
g) Rodrigues, A. A. S.; García, M.; and Rabi, J. A. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 953.
20. González, A.; Galindo, A.; Palenzuela J. A.; Mansilla, H. Biomimetic Synthesis of 5 α -Hydroxy-Guaianolides. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2771.
21. a) Rao A. S.; Sadgopal, A. P. and Bhattacharya, S. C. Terpenoids-XXV. *Tetrahedron*. **1967**, *13*, 319.
b) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez M. Palladium II Promoted Rearrangement of Germacranolides. Synthesis of (+)-Stoebenolide and (+)-Dehydromelitensin. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1401.

22. a) Parodi, F. J.; Fisher, N. H. The first Biomimetic Conversion of a Germacrolide-4-epoxide into Xanthanolide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1045.
b) Parodi, F. J.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H. Biomimetic Transformation of 11,13-Dihydroparthenolide and Oxidative Rearrangements of Guai-1(10)-en-6,12-olide. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 554.
23. Niwa, M.; Iguchi, M.; Yamamura S. Regio- and Stereospecific Cyclizations of germacrones *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1976**, *49*, 3148.
24. Kodama, M.; Yokoo S.; Matsuki, Y.; Ito, S. Synthesis of Macrocyclic Terpenoids by Intramolecular Cyclization V. Transanular reactions of Hedycaryol Isomers. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1687.
25. Appendino, G.; Jakupovic, J.; Cravoto, G.; Biavatti-Weber, M. The Reaction of 6,8-Disubstituted E,E-Germacra-1(10),4-diene-4-epoxides with Oxyphilic Reagents. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4681.
26. Piet, D. P.; Willemen, H. M.; De Bruin, T. J. M.; Franssen M. C. R.; Wijnberg, J. B. P. A.; Aede de Groot. Acid and Enzyme-Catalysed Cyclisation Reactions of (Z,E)-1(10),4-Cyclodecadiene Derivatives as Model Systems for Melampolides *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 11425.
27. Somasekar, R. A.; Kelkar G. R.; Bhattacharyya, S. C. Costunolide, A New Sesquiterpene Lactone From Costus Root Oil. *Chem. Ind.* **1958**, 1359.
28. A) Herout, V.; and Sorm, F. Isolation and Structure of Costunolide from *Artemisia balchanorum*. *Chem. Ind.* **1959**, 7.
b) Suchý, M; Herout, V.; and Sorm, F. On terpenes. CLXXIX. Geometry of Double Bonds in the Ten-Membered Ring of Costunolide. *Coll. Czech. Chem Commun.* **1966**, *31*, 2899.

Bibliografía

29. Irwin, M. A.; and Geissman, T. A. Novanin: A germacranolide from *Artemisia Nova*. *Phytochemistry*. **1973**, *12*, 875.
30. Geissman, T. A. The Biogenesis of Sesquiterpene lactones of the Compositae. *Recent Advances in Phytochemistry* (Runeckles, V. V. and Mabry, T. J. eds.). **1973**, *6*, 65.
31. Rodriguez, A. A. S.; García, M.; Rabi, J. A. Facile Biomimetic Synthesis of Costunolide-1,10-epoxide, Santamarin and Reynosin. *Phytochemistry*. **1978**, *17*, 953.
32. Pathak, S. P.; Bapat, B. V. and Kulkarni, G. H. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 471.
33. Irwing, M. A and Geissman. Ridentin-B: An Eudesmanolide From *Artemisia tripartita* ssp. *rupicola*. *Phytochemistry*. **1973**, *12*, 871.
34. Fisher, N. H.; Wiley, R. A.; Perry, D. L. Sesquiterpene Lactones from *Melampodium* (Compositae, Heliantheae) Structural and Biosynthetic Considerations. *Rev. Latinoamer. Quím.* **1976**, *7*, 87.
35. a) Ortega, A. *Primer Congreso Latinoamericano de Fitoquímica*. México D.F. Marzo 3-6, **1986**.
b) Ortega, A.; Maldonado E. A One Step Transformation of 4 α ,5 β -Epoxygermacranolide Into Pseudoguaianolide. *Heterocycles*. **1989**, *29*, 635.
36. a) González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H. and Alemany, A. Conformation of Galicin, A Ten-Membered-Ring Sesquiterpene Lactone. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3769.

Bibliografía

- b) González, A. G.; Bermejo, J.; Mansilla, H.; Galindo, A.; Amaro, J. M.; Massanet, G. M. Chemistry of the Compositae. Part 38. Structure and Absolute Configuration of Gallicin, a New Germacranolide from *Artemisia*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1978**, 1243.
37. a) González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; *Tetrahedron* **1980**, 36, 2015.
b) González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H. An Alternative for the Biogenesis of Xanthanolides. *Heterocycles* **1989**, 28, 529.
38. Dostkotch, R. W.; El-Ferly, F. S. The Structure of Tulipinolide and Epitulipinolide. Cytotoxic Sesquiterpenes from *Liriodendron tulipifera* L. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1928.
39. Wilton, J. H.; Dostkotch, R. W. Acid Cyclization and Other Products of Germacranolide Epoxide Lipiferolide. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4251.
40. Romo de Vivar, A.; Guerrero, C.; Díaz, E.; Bratoeff, E.; Jiménez, L. The germacradienolides of *Viguiera buddleiformis*. Structures of Budlein A and B. *Phytochemistry* **1976**, 15, 525.
41. Delgado, G.; Guzmán, S.; Romo de Vivar, A. Schkuhridin A and Schkuhridin B, C-14 β ,H-5 α -Elemnanolides from *Schkuhria schkuhrioides*. *Phytochemistry* **1987**, 26, 755.
42. Toma, K.; Murae, T.; Takahashi, T. Transannular Cyclization of [1(10)E,4Z]-3 β ,8 β -dihydroxy-13-methoxy-1(10),4-Germacradieno-12,6 α -Lactone. Formation of cadinane-Type Lactones. *Chem. Lett.* **1982**, 551.
43. Alvarez, L.; Delgado, G. Acid-Catalyzed Transformations of the Heliangolide 15-Hydroxyacetylptocarpin. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5527.

44. Minnard, A. J.; Wijnberg J. B. P. A.; Aede de Groot. About the Stability of Germacrene B and the Biomimetic Synthesis of Guaiane Sesquiterpenes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7346.
45. Matsueda, S. and Geissman, T. A. Sesquiterpene Lactones of Artemisia Species. III. Arglanine From *Artemisia douglasiana* Bess. *Tetrahedron Lett*, **1967**, 2013.
46. González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; Gutiérrez A. Evidence for the Biogenesis of 1 α -Hydroxy-*trans*-eudesmanólides. *J. Chem Soc. Chem Comm. Perkin I.* **1982**, 881.
47. González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; and Gutierrez, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* **1982**, 881.
48. Herz, W.; Högenauer, G. and Romo de Vivar A. Constituents of *Iva* Species. III. Structure of Microcephalin, A New Sesquiterpene Lactone. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1700.
49. González, A. G.; Galindo, A.; Afonso, M. M.; Mansilla, H.; Palenzuale, J. A. The Biomimetic Synthesis of *Trans*-(1 β -H,5 α -H)-Guaianolides. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4575.
50. Baldwin, J. E. Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.
51. Yoshitake, A; Geissman, T. A. Sesquiterpene Lactones of *Baileya* Species. Pleniradin and Radiatin. *Phytochemistry* **1969**, *8*, 1753.
52. Dulforce, T. A.; Sim, G. A.; White, D. N. J.; Kelsey, E. J.; Kupchan, S. M. The Stereochemistry of Gaillardin. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 973.

Bibliografía

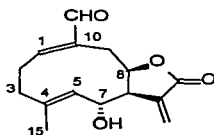
53. Inayama, S.; Kawamata, T.; Yanagita, M. Sesquiterpene lactones of *Gaillardia pulchella*. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1741.
54. Lee, K. H. Ibuka, T.; Kozuka, M; McPhail, A. T.; Onan, K. D. The Structure and Absolute Configuration of Florinelalin. A New Cytotoxic Guaianolide from Florida *Helenium autumnale* L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2287.
55. Parker, W.; Roberts, J. S.; Ramage, R. Sesquiterpene Biogenesis. *Quart. Rev.* **1967**, *21*, 331.
56. a) Herz, W. "Pharmacognosy and Phytochemistry". H. Wagner and L. Horhammer, Eds., Springer-Verlag, West berlin and Heidelberg, **1971**, p 64.
b) Herz, W. *Isr. J. Chem.* **1977**, *16*, 32.
c) Herz, W.; Murari, R. Revised Structures of Pleniradin and Baileyin and Their Bearing on the Biogenesis of Helenanolides. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1873.
57. Herz, W.; Rohde, W. A.; Robindran, K., Jayaraman, P.; Viswanathan, N. Revised Structure of Tenulin. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3857.
58. McPhail, A. Y.; Onan, K. D. X Ray Determination of the Structure and Conformation of an Oxide from helenalin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II.* **1975**, 496.
59. Domínguez, E. Romo, J. Mexicanin I. A New Sesquiterpene Lactone Related to Tenulin. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1415.
60. a) Herz, W.; Jayaraman, P.; Watanabe, H. Constituents of *Helenium* Species. IX. The sesquiterpene Lactones of *H. flexuosum* Raf. And *H. Campestre* Small. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2276.

Bibliografía

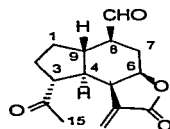
- b) Herz, W.; Kishida, Y.; Lakshmikantham. Constituents of Helenium Species. XVI. Structures of Flexuosin A and Flexuosin B. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 979.
61. Herz, W.; Murari, R.; Blount, J. F. Revised Structures of Pleniradin and Baileyin and their Bearing on the Biogenesis of Helenanolides. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1873.
62. Bordoloi, M. J.; Sharma R. P.; Sharma, J. C. Biomimetic Transformation of a Guaianolide to a Pseudoguaianolide. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4633.
63. Delgado, G.; Hernández, H.; Romo de Vivar A.; Structure of Elemanschkuhriolide. Melampolides as possible Biogenetic Precursors of C14 α ,H5 β Elemanolides. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2994.
64. a) Delgado G.; Guzmán S. Acid-Induced Rearrangements of the Melampolide Schkuhriolide. An Alternative Approach to the Oplopane Skeleton. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 606.
b) Delgado, G., Guzmán S., and Toscano, A. Studies on the Chemical Reactivity of *cis*-1(10)-*trans*-4-germacradienolides (Melampolides). Additional Derivatives of Schkuhriolide *Anales de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas* **1994**, *39*, 109.
65. Guzmán, S. *Transformaciones de la Schkuhriólida Catalizadas por Ácidos*. Tesis de Grado. Facultad de Química U.N.A.M. México. D.F. **1989**.
66. Takeda, K.; Minato, H.; Ishikawa, M. Studies on Sesquiterpenoids-XII. Structure and Absolute Configuration of Oplopanone, a New Sesquiterpene from *Oplopanax japonicus* (Nakai) Nakai. *Tetrahedron Suppl.* **1966**, (7), 219.

67. a) Bohlmann, F.; Gupta, R. K.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson H. Four Oplopanone and Bisabolone Derivatives from *Rugelia nudicaulis*. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1665.
- b) Nathan, P. J.; Villagómez, J. R.; Román L. U.; Herández, J. D. Oplopanes From the Leaves of *Senecio Mexicanus*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 977.
- c) Chen, H.; Jia, Z. J.; Tan, R. X. Two New Oplopanol Esters From *Cremanthodium ellisii*. *Planta Medica* **1997**, *63*, 245.
- d) Marco, J. A.; Sanz-Cervera, J. F.; Sancenon, F.; Jakupovic, J.; Rustaiyan, A.; Mohamadi, F. Oplopanone Derivatives and Monoterpene Glycosides from *Artemisia sieberi*. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1061.
- e) De pascual-T. J.; Vincent, S.; González M. S.; Bellido, I. S. Nerolidol-5,8-Oxides from the Essential Oil of *Santolina obonglifolia*. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2235.

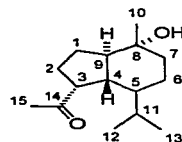
68. La numeración del esqueleto de oplopano se indica en la estructura de la oplopanona (**129**). En este documento se adoptará la numeración establecida para el esqueleto de oplopano en la oplopanólida A (**91**) y la oplopanólida B (**113**).



16
Eschkuhriólida



91
Oplopanólida A



129
Oplopanona

69. Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2108.

70. a) Chávez, F.; Suárez, S.; Díaz, M. A. Sulfuric Acid Adsorbed on Silica Gel. A Multipurpose Acid Catalyst. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2325.
b) Ochoa, G. J. J. *Reactivos Soportados Aplicados en la Reacción de Anillación de Robinson*. Tesis de grado. Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. División de Estudios de Posgrado U.A.E.M. Cuernavaca, Mor. **1998**.
71. Shlessinger, R. H.; Yu-Jang Li; Von Langen D. J. Nonracemic *Syn*-Selective Aldol Reactions with a Second-Generation Vinylous Urethane Lithium Enolate. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3226.
72. Yamakawa, K.; Nishitani K.; Nagakura, E.; Kidokoro, S.; Sakaguchi, R. Studies on Terpenoids and related Alicyclic Compounds. III. Bromination-Dehydrobromination of 2-Oxo-5a-santanolide. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 385.
73. En las melampópidas naturales el C(14) se encuentra frecuentemente oxidado a aldehído o ester. a) Referencia 16; b) Fisher, N. H.; Oliver E. J.; Fisher H. D. *The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones. Progress in Chemistry of Organic Natural Products.* **1979**, *38*, pág 59.
74. Deslongchamps. P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon, Elmsford, NY, **1983**.
75. a) Romo, J.; Ríos, T.; Qujano, L. Ligustrin, A Guaianolide Isolated From *Eupatorium ligustrinum* DC. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6087.
b) Hernández, L. R.; Catalán, C. A. N.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. Guaianolides From *Stevia gilliesii*. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 215.
76. Sachedev, K.; Kulshreshtha, D. K. Structure of New Guaianolide, Vestenolide From *Vicoa vestita*. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 249.

Bibliografía

77. Muestras puras de este material solidifican a un material "plástico" después de eliminar el disolvente, que posteriormente no es soluble en los disolventes usuales de laboratorio para estudios espectroscópicos.
78. Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. Third Edition. John Wiley & Sons, 1985., p. 945.
79. Doskotch, R. W., Hufford, C. D.; El-Ferally, F. S. Further Studies on the Sesquiterpene Lactones Tulipinolide and Epitulipinolide from *Liriodendron tulipifera* L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2740.
80. Bohlmann, F; Mahanta, P. K. Neue Bisabolen- und Andere Sesquiterpen-Derivative aus *Senecio coccineiflorus* und *S. ovirensis*. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 678.
81. Bohlmann, F.; Zdero, C. Neue Furanoeremophilane und Andere Sesquiterpene Aus Vertretern Der Gattung Euryops. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1135.
82. Bax, A. Structure determination and Spectral Assignment by Pulsed Polarization Transfer via Long-Range ^1H - ^{13}C Couplings. *J. Magn. Res.* **1984**, *57*, 314.
83. Pretsch, E; Clerc, T; Seibl, J; Simon, W. *Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos Por Métodos Espectroscópicos*. Editorial Alhambra. Primera Edición Española, 1980.
84. Delgado, G.; Tejeda V.; Salas, A.; Chávez M. I.; Guzmán, S.; Bolaños, A.; Aguilar M. I.; Navarro V., and Villareal M. L. New Melampolides from *Schkuhria schkuhrioides*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1082.

85. a) Hilda Hernández. *Constituyentes de Schkuhria schkuhrioides. (Compositae)*. Tesis Profesional. Facultad de Química. UNAM. México D. F. **1982**.
- b) América S. Salas W. *Schkuhrioidiol. Nuevo constituyente de Schkuhria schkuhrioides*. Tesis Profesional. Facultad de Química. Universidad Veracruzana. Orizaba Ver. **1985**.
- c) Verónica Tejeda. Tesis de Grado. Facultad de Química. UNAM. México D. F. **1987**.
- d) Salvador Guzmán N. *Schkuhridina A y Schkuhridina B. Nuevas Elemanólicas de Schkuhria schkuhrioides*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. México D. F. **1986**.
86. a) Laura Álvarez Berber. *Determinación de la Estructura Molecular de Nuevos Constituyentes de Viguiera, Taxonomía del Género y Transformaciones Carbocatiónicas de 1(10)-Epoxi-Heliangólidas*. Facultad de Química UNAM. México D. F. **1987**.
- b) Raquel Arellano Martínez. Trabajo de Tesis Para la Obtención del Grado, en Progreso. Facultad de Ciencias Químicas e Industriales. UAEM. Cuernavaca Mor. **1999**.
87. El uso de celita o tierra diatomácea no retienen el dióxido de manganeso y el filtrado es normalmente obscuro. Con el uso de gel de sílica Merck 60 GF₂₅₄ (utilizada normalmente para la preparación de cromatoplasmas analíticas) los filtrados son incoloros

11. APÉNDICE

SCHKUHRIDIN A AND SCHKUHRIDIN B, C-14 β ,H-5 α -ELEMNOLIDES FROM *SCHKUHRIA SCHKUHRIODES**

GUILLERMO DELGADO, SALVADOR GUZMÁN and ALFONSO ROMO DE VIVAR

Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D. F.

(Received 7 April 1986)

Key Word Index—*Schkuhria schkuhrioides*; Compositae; Heliantheae; sesquiterpene lactones; C₁₄ β ,H-5 α -elemnolides; schkuhridin A; schkuhridin B.

Abstract—From *Schkuhria schkuhrioides*, two new sesquiterpene lactones, schkuhridin A and schkuhridin B, were isolated. Their structures and relative stereochemistry were assigned by chemical and spectral evidence. A separate proof for the structures of the novel compounds was provided by the transformation of budlein B to schkuhridin B via basic hydrolysis, Cope rearrangement and relactonization.

INTRODUCTION

The genus *Schkuhria*, which comprises ca 15 taxa [1], belongs to the tribe Heliantheae of the Compositae. It is endemic to the American continent and has been introduced into Africa. Organic extracts of some species exhibit antifeedant, antimicrobial and antileukaemic activity [2-4] and phytochemical reports indicate that acetylenic compounds [5], labdanes [6], heliangolides [3, 4, 7], germacrolides [7, 8], melampolides [8, 9] and C-14 α ,H-5 β -elemnolides [10] are constituents of this genus. We recently reported the conversion of schkuhriolide (1) to elemanschkuhriolide (2) via Cope rearrangement and intramolecular hemiacetalization. This and the occurrence of both products in *S. schkuhrioides*, allowed us to propose the melampolides as possible biogenetic precursors of C-14 α ,H-5 β -elemnolides [10].

During the phytochemical analysis of this plant it was observed that several lactic constituents displayed a great tendency to decompose when they were purified from a mixture containing a flavonoid compound, and these constituents could not be characterized. Therefore, it was decided to reinvestigate this species and in the present paper we report the structure of these minor and unstable sesquiterpene lactones, namely, schkuhridin A (3) and B (4). The proposed structures of these compounds were confirmed by chemical correlation with the germacrolide budlein B (5), a natural product isolated from several *Ligularia* species [11-13].

RESULTS AND DISCUSSION

Extraction of the aerial parts of *S. schkuhrioides* with acetone afforded, after careful chromatographic separation, schkuhriolide (1) [5], elemanschkuhriolide (2) [10], and schkuhrioidin (6) [14], whose structures were established by direct comparison with authentic samples. Two novel non-crystalline and unstable sesquiterpene

lactones, schkuhridin A (3) and B (4), were also isolated and their structures established as follows.

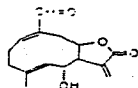
Mass spectrometry of schkuhridin A (3) indicated the molecular formula C₂₀H₃₂O₆ and its IR spectrum was consistent with the presence of an hydroxyl group (3580 cm⁻¹), an ester carbonyl (1730 cm⁻¹) and an α,β -unsaturated- γ -lactone (1765, 1635 cm⁻¹). The ¹³C NMR spectrum of schkuhridin A (3, Table 1) showed signals arising from a quaternary carbon atom, three methyl groups, one methylene carbon, three methines, a methylene carbon bonded to an oxygen atom, three methines bearing oxygen, six olefinic carbons and two carbonyls. In agreement with these assignments, the ¹H NMR spectrum of 3 (Table 2) showed signals for an olefinic methyl and two secondary methyl groups. Olefinic protons between δ 6.30 and 6.75 include an ABX system of a mono-substituted double bond, the characteristic hydrogens β to the lactonic carbonyl and the hydrogens of a gem-disubstituted double bond. All the above data allowed us to propose an elemnolide skeleton for schkuhridin A (3), esterified at C-14 with a five-carbon chain (γ -hydroxyisovalerate), in agreement with the molecular formula requirements.

Mild catalytic hydrogenation of 3 afforded the tetrahydro derivative 8 as an oil, C₂₂H₃₂O₆, in whose ¹³C and ¹H NMR spectra (Tables 1 and 2) the signals of the C(1)-C(2) and C(11)-C(13) double bonds were replaced by new signals at higher field. The presence of two secondary hydroxyl groups in schkuhridin A (3) was confirmed by acetylation to obtain the non-crystalline diacetyl derivative 9, C₂₂H₃₂O₈, as indicated by the downfield shift in the ¹H NMR spectrum (Table 2) of the protons geminal to these oxygenated functions ($\Delta\delta$ 1.45 for H-6 and $\Delta\delta$ 0.65 for H-2), and the appearance of two new methyl signals in the ¹³C and ¹H NMR spectra (Tables 1 and 2).

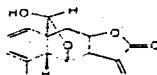
Catalytic hydrogenation of the diacetyl derivative 9 afforded 10 in whose ¹³C and ¹H NMR spectra were observed the above described changes.

Coupling constants and the proton connectivity

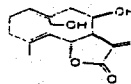
* Contribution No. 786 of Instituto de Química de la UNAM.



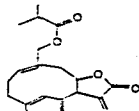
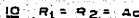
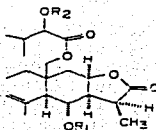
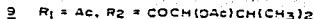
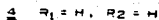
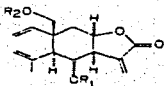
1



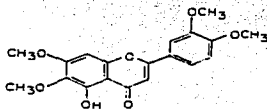
2



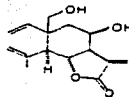
3



5



7



11

sequence of the cyclohexane ring of 3 were determined by proton decoupling experiments. In particular, the anti-periplanar relationship between H-5, H-6 and H-7 is indicated by their *trans*-diaxial coupling constants ($J_{5,6} = 11$ Hz, $J_{6,7} = 9$ Hz), and assuming that H-7 is α [15], H-6 is β and H-5 is α oriented. Vicinal coupling of H-7 and H-8 ($J_{7,8} = 6$ Hz) as well as the allylic coupling between H-7 and H-13, H-13' showed that the lactone ring is *cis* and belongs to the A type ($^1J_{7,13} < 3$ Hz) [16]. The low chemical shift of H-14 of 3 (δ 4.17) suggested an axial orientation of the oxymethylene group [17], in agreement with biogenetic considerations [18]. Therefore this substance possesses the C-14 β ,H-5 α stereochemistry common in natural elemanolides.

The second new sesquiterpene lactone isolated from *S. schkuhrioides*, schkuhridin B (4), was a colourless oil with a molecular formula of $C_{15}H_{20}O_4$. Its IR spectrum showed hydroxyl (3570 cm^{-1}) and α,β -unsaturated- γ -lactone absorptions ($1760, 1635$ cm^{-1}), and its NMR spectral data correlated directly with those of schkuhridin

A (3) expected for the absence of the α -hydroxyisovaleryl moiety at C-14, since the oxymethylene AB system showed an up-field shift ($\Delta\delta$ 0.59, Table 2), and the characteristic signals of this residue were absent. Alkaline hydrolysis of schkuhridin A (3) afforded a substance identical in all respects with schkuhridin B (4), confirming the proposed structure for the natural product.

Budlein B (5) [11, 12], a germacrolide isolated from several *Viguiera* species [13], could be converted to schkuhridin B (4) via relactonization to C-8 and Cope rearrangement. However, initial attempts at thermal rearrangement or relactonization of budlein B gave unsatisfactory results. Examination of the Dreiding models showed that the appropriate crown ($^1D_4, ^1D_2$) conformation [16] for the [3,3]sigmatropic reaction is more easily achieved when the lactonic ring is open. Furthermore, a preferential C-8 and *cis* (rather than C-6 and *trans*) relactonization may be anticipated for C-14 β ,H-5 α -elemanolides and, therefore, we decided to attempt the Cope rearrangement under the hydrolysis

Table 1. ^{13}C NMR spectral data of 3, 8 and 9 (20 MHz, CDCl_3)

	3	8	9
1	142.16 (d)	31.30 (r)	142.03 (d)
2	115.58 (r)	7.86 (c)	116.59 (r)
3	114.31 (r)	117.20 (r)	114.76 (r)
4	142.33 (s)	142.43 (s)	140.21 (s)
5	56.25 (d)	56.95 (d)	54.26 (d)
6	69.72 (d)	67.99 (d)	71.04 (d)
7	46.51 (d)	46.95 (d)	45.27 (d)
8	75.04 (d)	75.13 (d)	74.99 (d)
9	33.02 (r)	32.84 (r)	32.61 (r)
10	42.20 (s)	39.66 (s)	42.44 (s)
11	138.17 (s)	41.64 (d)	137.17 (s)
12	169.82 (s)	178.72 (s)	168.89 (s)
13	123.96 (r)	11.04 (c)	123.57 (r)
14	67.27 (r)	66.23 (r)	66.85 (r)
15	25.86 (c)	23.74 (c)	24.77 (c)
16	174.65 (s)	174.73 (s)	169.72 (s)
17	75.36 (s)	77.11 (d)	76.41 (d)
18	39.11 (d)	39.20 (d)	36.58 (d)
19	15.41 (c)	15.40 (c)	15.34 (c)
20	11.67 (c)	11.67 (c)	11.45 (c)
Me			20.70
Me			20.51
CO			170.51
CO			169.57

conditions. In this manner, treatment of budlein B (5) with methanolic KOH, heating to reflux for 1 hr, taking the solution to dryness, and acidification of the residue, afforded material identical with schkuhridin B (4, Scheme 1), thus confirming the proposed structures for the new natural products.

EXPERIMENTAL

Aerial parts of *S. schkuhrioides* (Link. & Otto.) Thellung were collected along Hwy 45, 10 km N Lagos de Moreno, State of Jalisco, Mexico. Voucher (GD 1156) deposited in the National Herbarium, Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Isolation of compounds 1-4, 6 and 7. Dried and comminuted material (4.5 kg) was extracted with Me_2CO ($\times 2$) at room temp. for 5 days. The concentrate of the extract (47 g) was chromatographed on silica gel, eluted with hexane and hexane-EtOAc mixtures. Initial fractions gave fats and waxes, which were discarded. Subsequent chromatographic development yielded the following compounds in order of increasing polarity: elemanschkuhriolide (2, 2.85 mg) (10), schkuhrioidin (6, 346 mg) [8], a mixture of schkuhridin A (3), schkuhridin B (4), 3-methyl-cirsilineol (7) [14] (600 mg) and schkuhriolide (1, 1.3 g).

The hexane-EtOAc (1:1) eluates of the initial CC afforded on standing at 0-5° yellow crystals which were sepd by filtration. Successive crystallization of this material from EtOH, gave a solid mp 190-192° (lit.: 190-191° [14]) which was identified as 3'-methyl-cirsilineol (7) by direct comparison. The two remaining substances from this residue, displayed great reactivity toward light, temp. or air, and this instability increases on separation from the flavonoid compound, which could be considered a stabilizer of the mixture [19]. Therefore, these two substances were handled at low temp. and protected from light, under an Ar atm. Both substances showed very similar R_f values in several solvent systems, but careful CC on silica gel-AgNO₃ (10%), using hexane-EtOAc, allowed partial resolution of the mixture. Evapn of the eluates of the more mobile compound gave 117 mg of schkuhridin A (3) as a pale yellow oil [η_D^{25}] = 104.58 (CHCl_3 , c 0.10); UV $_{\text{MeOH}}^{\text{max}}$ nm (log ϵ): 204 (3.9); IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm $^{-1}$: 3579, 2969, 1765, 1730, 1640, 1602, 1459, 1392, 1348, 1263, 1238, 1218, 1136, 1048, 982, 913; MS m/z (rel. int.): 304 [M] $^+$ (1), 246 (1), 264 (8), 246 (3), 239 (3), 238 (3), 201 (4), 200 (3), 183 (5), 125 (11), 119 (12), 117 (11), 107 (18), 105 (21), 91 (30), 79 (18), 77 (16), 57 (34), 45 (53), 43 (100), 41 (81). ^{13}C and ^1H NMR: see Tables 1 and 2.

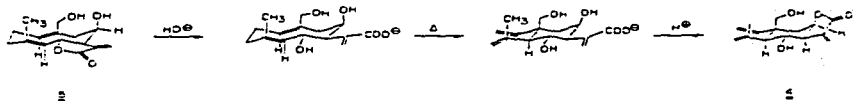
Subsequent fractions of this rechromatography eluted a mixture of 3 and 4, but some final fractions afforded pure schkuhridin B (4) (^1H NMR maintaining) as a pale yellow oil (21 mg) [η_D^{25}] = -60.54 (MeOH, c 0.18); UV $_{\text{MeOH}}^{\text{max}}$ nm (log ϵ): 204 (4.1); IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm $^{-1}$: 3570, 2460, 1761, 1662, 1635, 1372, 1342, 1260, 1144, 1085, 1045, 975, 950, 908; MS m/z (rel. int.): 264 [M] $^+$ (1), 246 (22), 228 (5), 216 (6), 215 (7), 201 (4), 164 (13), 149 (18), 143 (18), 107 (42), 105 (60), 93 (41), 91 (94), 79 (45), 69 (53), 55 (61), 43 (58), 41 (100), 39 (67). ^1H NMR: see Table 2.

Catalytic hydrogenation of schkuhridin A (3). A soln of 4c.9 mg of 3 in 10 ml of EtOAc was hydrogenated using 10% Pd/C (6 mg) as catalyst during 3 hr at room temp. The Pd/C was filtered off and the solvent removed under vacuum. The non-crystalline product (4c.1 mg) showed: IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm $^{-1}$: 3520, 2958, 2920, 1760, 1725, 1632, 1596, 1452, 1375, 1160, 1131, 1040, 1010, 908; MS m/z (rel. int.): 366 [M] $^+$ (1), 348 (3), 330 (5), 248 (18), 118 (40), 117 (45), 43 (100); ^{13}C and ^1H NMR: see Tables 1 and 2.

Acetylation of schkuhridin A (3). The acetate was prepared in the usual manner with pyridine-Ac₂O, affording, after CC using hexane-EtOAc, a 69% yield of 9 as a pale yellow oil [η_D^{25}] = -11.35 (CHCl_3 , c 0.185); IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm $^{-1}$: 3005, 2929, 2936, 2879, 1755, 1744, 1460, 1374, 1239, 1194, 1112, 1042, 1029, 954, 909; EM m/z (rel. int.): 448 [M] $^+$ (3), 388 (5), 328 (5), 345 (5), 160 (16), 120 (15), 43 (100). ^{13}C and ^1H NMR: see Tables 1 and 2.

Catalytic hydrogenation of 9. 9 (102.5 mg) was reduced as described above for 3 affording 96.3 mg of 10 as a pale yellow oil, after CC purification using hexane-EtOAc (4:1). IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm $^{-1}$: 3030, 2929, 2938, 2882, 1774, 1740, 1637, 1460, 1432, 1374, 1245, 1194, 1166, 1151, 1042, 967, 860; MS m/z (rel. int.): 482 [M] $^+$ (3), 425 (7), 393 (2), 372 (2), 232 (3), 176 (2), 157 (2), 144 (8), 129 (22), 115 (11), 109 (10), 93 (10), 91 (9), 69 (32), 43 (100). ^1H NMR: see Table 2.

Hydrolysis of schkuhridin A (3). A 144 mg sample of 3 was



Scheme 1. Conversion of budlein B (5) to schkuhridin B (4).

Table 2. ¹H NMR data of 3, 4 and 8-10*

	3	4	8	9	10
H-1	5.78 <i>dd</i> (11.5, 1.5)	5.78 <i>dd</i> (11.5, 1.5)	†	5.75 <i>dd</i> (11, 1.6)	
H-2a	5.16 <i>dd</i> (11.5, 1.5)	5.16 <i>dd</i> (11.5, 1.5)	†	5.24 <i>d</i> (11)	
H-2b	5.07 <i>dd</i> (15, 1.5)	5.07 <i>dd</i> (15, 1.5)	†	5.10 <i>d</i> (16)	
H-3a	5.24 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 2	5.24 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 2	4.89 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	5.01 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	
H-3b	4.85 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	4.85 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	5.21 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	4.75 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 2	
H-5	2.18 <i>d</i> (11)	2.18 <i>d</i> (11)	2.25 <i>d</i> (11)	2.40 <i>d</i> (11)	2.31 <i>d</i> (11)
H-6	3.81 <i>dd</i> (11, 9)	3.88 <i>dd</i> (11, 9)	3.83 <i>dd</i> (11, 9)	5.26 <i>dd</i> (11, 9)	5.10 <i>dd</i> (11, 9)
H-7	2.9 <i>dddd</i> (9, 6, 2.5, 2)	2.87 <i>dddd</i> (9, 6, 2.5, 2)	†	3.06 <i>dddd</i> (9, 6, 2, 2)	
H-8	4.7 <i>ddd</i> (6, 6, 6)	4.76 <i>ddd</i> (6, 6, 6)	4.55 <i>ddd</i> (5, 4, 3)	4.67 <i>ddd</i> (6, 6, 6)	4.56 <i>ddd</i> (5, 4, 3)
H-9, H-9'	2.30-1.35	2.35-1.80	†	†	†
H-13a	6.29 <i>dd</i> (2.5, 1)	6.27 <i>dd</i> (2.5, 1)	1.38 <i>d</i> CH ₃ (8)	6.20 <i>d</i> (2)	1.19 <i>d</i> CH ₃ (8)
H-13b	5.94 <i>dd</i> (2.0, 1)	5.96 <i>dd</i> (2, 1)		5.58 <i>d</i> (2)	
H-14a	4.33 <i>d</i> (12)	3.61 <i>br s</i> <i>w</i> /2 = 4	4.05 <i>d</i> (10)	4.35 <i>d</i> (12)	4.32 <i>d</i> (12)
H-14b	4.01 <i>d</i> (12)	3.61 <i>br s</i> <i>w</i> /2 = 4	4.22 <i>d</i> (10)	3.98 <i>d</i> (12)	4.00 <i>d</i> (12)
H-15	1.83 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	1.60 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	1.85 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	1.75 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3	1.75 <i>br s</i> <i>W</i> _{1/2} = 3
H-2'	4.00 <i>d</i> (4.0)		4.04 <i>d</i> (4)	4.83 <i>d</i> (4)	4.88 <i>d</i> (4)
CH ₂	0.99 <i>d</i>		0.95 <i>d</i>	0.96 <i>d</i>	0.93 <i>d</i>
>CH	(7)		(7)	(7)	(7)
CH ₃	0.94 <i>d</i>		1.05 <i>d</i>	0.96 <i>d</i>	1.01 <i>d</i>
	(7)		(7)	(7)	(7)
CH ₃ C O				2.00 <i>s</i>	1.94 <i>s</i>
				2.11 <i>s</i>	2.12 <i>s</i>

* Recorded at 80 MHz using CDCl₃ as solvent and TMS as internal standard; coupling constants in Hz are in parentheses.

† Obscured complex signals.

refused in 10 ml of 2 N NaOH-MeOH for 45 min. The soln was acidified with HCl (10%), the MeOH removed at red. press. and the residue diluted with H₂O. The mixture was extracted with EtOAc. The washed and dried extract was filtered and concd. The residue was sep'd by prep. TLC eluting with hexane-EtOAc (3:2). The less polar band yielded 50 mg of an oily compound, which was found to be identical to an authentic sample of 4 by TLC, IR, ¹H NMR and [α]_D²⁵.

Cope rearrangement of budlein B (5). 5 (35 mg) was heated at 200° during 5 min under an Ar atm. The Cope rearrangement product 11 [13, 20] was obtained after CC using hexane-EtOAc (7:3). Mp 159-160° (lit. [20]: 158-160°).

Transformation of budlein B (5) to schkuhridin B (4). A soln of 250 mg of 5 in 7 ml MeOH was refluxed for 1 hr with MeOH-KOH (260 mg in 8 ml). The reaction mixture was taken to dryness and the residue dissolved in H₂O (30 ml). This soln was acidified with HCl (10%) and extracted with EtOAc (× 3, 10 ml). The organic layer was washed, dried and concd, affording

155 mg of a mixture which afforded, after prep. TLC (eluted × 3 with hexane-EtOAc), 32 mg of 4 as a pale yellow oil, identified by direct comparison with an authentic sample.

REFERENCES

- Heiser, C. B. (1945) *Ann. Mo. Bot. Gard.* 32, 265.
- Stuessy, T. F. (1977) in *Chemistry and Biology of the Compositae* (Heywood, V., Turner, B. L. and Harborne, J. B. eds.), Academic Press, London.
- Pettei, M. J., Miura, I., Kubo, I. and Nakanishi, K. (1978) *Heterocycles* 11, 471.
- Herz, W. and Govindan, S. V. (1980) *Phytochemistry* 19, 1234.
- Bohlmann, F. and Zdero, Ch. (1977) *Phytochemistry* 16, 780.
- Bohlmann, F., Jakupovic, J., Robinson, H. and King, R. M. (1980) *Phytochemistry* 19, 881.

7. Pérez, A. L., Mendoza, J. S. and Romo de Vivar, A. (1984) *Phytochemistry* **23**, 2911.
8. Romo de Vivar, A., Pérez, A. L., León, C. and Delgado, G. (1982) *Phytochemistry* **21**, 2905.
9. Samek, Z., Holub, M., Bloszyk, E. and Drozd, B. (1979) *Z. Chem.* **19**, 449.
10. Delgado, G., Hernández, H., and Romo de Vivar, A. (1984) *J. Org. Chem.* **49**, 2994.
11. Delgado, G., Alvarez, L. and Romo de Vivar, A. (1985) *Phytochemistry* **24**, 2736.
12. Alvarez, L., Mata, R., Delgado, G., Romo de Vivar, A. (1985) *Phytochemistry* **24**, 2973.
13. Romo de Vivar, A. and Delgado, G. (1985) *Bol. Soc. Chil. Quím.* **30**, 79.
14. Fraser, A. W. and Lewis, J. R. (1974) *Phytochemistry* **13**, 1561.
15. Roberts, D., Moss, G. P. and Neidle, S. (1972) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 142.
16. Samek, Z. (1978) *Collect. Czech. Chem. Commun.* **43**, 3210.
17. Gaudemer, M. A., Polonsky, J. and Wenkert, E. (1964) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 407.
18. Fischer, N. H., Olivier, E. J. and Fischer, H. D. (1979) *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **34**, 218.
19. Dziedzic, S. Z. and Hudson, J. F. B. (1983) *Food. Chem.* **11**, 161.
20. Guerrero, C., Roche, P., Rosas, N., Taboada, J., González, M. and Tellez, J. (1979) *Rev. Latinoam. Quím.* **10**, 145.

Acid-induced Rearrangements of the Melampolide Schkuhriolide. An Alternative Approach to the Olopane Skeleton

Guillermo Delgado* and Salvador Guzmán

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F.

The acid catalysed transformation of the melampolide schkuhriolide **1** provided a mixture of epimers and the olopanolide **5** via sequential rearrangements.

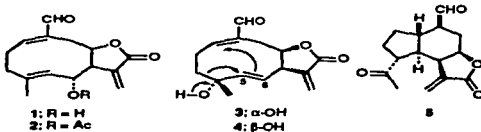
The transannular cyclization of germacrolides or their synthetic equivalents, which create σ -bonds regio- and stereospecifically,^{1,2} may be considered as a classical methodology for the preparation of eudesmanolides, guaianolides^{3,4} and xanthanolides,^{5,6} among others. However, knowledge of the possible transannular cyclizations of the geometric isomers of germacrolides, namely, melampolides, heliangolides, and *cis*,*cis*-1(10),4-germacradienolides appears to be limited to a few studies,^{7,8} and accumulated results do not permit any generalization. Described herein are the products of the acid-catalysed reaction of the natural melampolide schkuhriolide **1**,⁹ which involves sequential rearrangements and represents a novel alternative approach to the bicyclo-[4.3.0]nonane ring system.

Treatment of an acetone solution of **1** or its acetyl derivative **2** with perchloric acid at room temperature for 15 min gave a mixture of three isolated products which included the epimers **3** and **4** and the olopanolide **5**.

The *trans* nature of the C-5-C-6 double bonds and the antiperiplanar orientation of 6-H and 7-H of the tertiary alcohols **3** (84%) and **4** (7%) were evident by the observed couplings ($J_{5,6}$ 16 and $J_{6,7}$ 9 Hz) in the ¹H NMR spectra. The sequence from C-3 through C-7 clockwise was identified by ¹H and ¹³C NMR and found to correspond to the starting material **1**.⁹ Compounds **3** and **4** showed essentially the same ¹H and

¹³C NMR features but showing the chemical shifts of 5-H and 6-H in reverse order (δ_{5-H} in **3**: 5.63; 5.18 in **4** and δ_{6-H} in **3**: 5.15; 5.60 in **4**). This difference established the epimeric relationship of **3** and **4** at C-4, since the magnetic anisotropy effect of the polar substituent β -oriented in **4** causes a downfield shift to 6-H, which is *syn* to the hetero-atom.

Compound **5** (5%) is also isomeric with **1**. IR and ¹³C NMR data† of **5** supported the presence of three carbonyls: an aldehyde, γ -lactone carbonyl and a ketone. The lack of double bonds additional to the α -methylene group indicates the presence of the bicyclic system **5** whose structure was



† Selected spectral data for **5**: IR ν_{cm}^{-1} (CHCl₃) 1765, 1726 and 1705; ¹³C NMR (CDCl₃) 202.2 (d, CHO), 209.3 (s, MeCO) and 170.0 (s, lactonic CO).

confirmed by X-ray analysis. ‡ The oplopanolide **5** may be derived by a transannular Michael reaction followed by a pinacol rearrangement as indicated in structure **3**.

The epimers **3** and **4** displayed marked differences in their behaviour toward HClO_4 . At room temperature (for 15 min) **3** gave the mixture **3-5** in a similar ratio with respect to the reaction of **1** and **2**, whereas **4** remained practically unaffected. In addition, the ratio **3**:**5** of the acid induced reaction of **1**, **2** or **3** decreased significantly with time (from 20:1 in 15 min to 2:1 in 2 h). These experiments indicate that **3** is an intermediate in the formation of **5**.

‡ Crystal data for oplopanolide **5**: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$, monoclinic, space group $P1_2$, $a = 8.5445(4)$, $b = 7.6576(4)$, $c = 10.7214(5)$ Å, $\alpha = 90(0)$, $\beta = 109.23(3)$, $\gamma = 90(0)^\circ$, and $D_c = 1.3132 \text{ g cm}^{-3}$ for $Z = 2$, $\mu = 0.88 \text{ cm}^{-1}$. The intensity data were measured on a Nicolet R3m diffractometer, $\lambda = \text{Mo-K}\alpha$, ω scans; a crystal measuring approximately $0.38 \times 0.70 \times 0.80 \text{ mm}$. $U = 662.36 \text{ Å}^3(0.48)$ was used for data collections; 50 kV, 20 mA, 2 θ/θ scan mode, $3 < 2\theta < 105^\circ$. A total of 1271 reflections were measured, of which 1228 were considered to be observed, $F_o > 3\sigma(F_o)$, $R = 0.364$, $R_w = 0.430$, $(\Delta f/\sigma)_m = 0.07$, $s = 1.384$, $U = 0.05 \text{ Å}^2$, $k = 0.14254$, final $G = 0.001$. The application of direct methods techniques yielded the positions for all non-hydrogen atoms. Block-matrix least squares refinement with H-atom parameters fixed converged to indicated indexes. SHELXTL (G. M. Sheldrick, SHELXTL, University of Göttingen, Germany, 1983) was used for all calculations. Atomic coordinates, bond lengths and angles, and thermal parameters have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre. See Notice to Authors, Issue No. 1.

The conversion of **1** into **5** represents an alternative entry to the oplopanoid-type natural products.¹⁰

We thank Professor Rubén A. Toscano for the X-ray analysis.

Received, 10th January 1992; Com. 2/00123C

References

- 1 N. H. Fischer, E. J. Olivier and H. D. Fischer, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 1979, **38**, 105.
- 2 R. W. Doskotch, Ch. D. Hufford and F. S. El-Ferly, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 2740.
- 3 F. S. El-Ferly, D. A. Benigni and A. T. McPhail, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 355.
- 4 T. C. Jain and C. M. Banks, *Can. J. Chem.*, 1980, **58**, 447.
- 5 J. H. Wilton and R. W. Doskotch, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4251.
- 6 F. J. Parodi and N. H. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1405.
- 7 A. G. González, A. Galindo, M. Mar Afonso, H. Mansilla and M. López, *Tetrahedron* 1988, **44**, 4584.
- 8 L. Alvarez and G. Delgado, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5527.
- 9 Z. Samek, M. Holub, E. Bloszyk and B. Drozd, *Z. Chem.*, 1979, **19**, 449; G. Delgado, H. Hernández and A. Romo de Vivar, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 2994; G. Delgado, S. Guzmán and A. Romo de Vivar, *Phytochemistry*, 1987, **25**, 755.
- 10 F. Bohlmann, R. K. Gupta, J. Jakupovic, R. M. King and H. Robinson, *Phytochemistry*, 1982, **21**, 1665; F. Bohlmann and P. K. Mahanta, *Phytochemistry*, 1979, **18**, 676.

Studies on the chemical reactivity of *cis*-1(10)-*trans*-4-germacradienolides (Melampolides). Additional derivatives of schkuhriolide.¹

GUILLERMO DELGADO*, SALVADOR GUZMAN and
RUBEN A. TOSCANO

Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Exterior, Ciudad Universitaria
Coyoacán, 04510 México, D.F.

DELGADO, G.; S. GUZMÁN and R. A. TOSCANO, 1994. Studies on the chemical reactivity of *cis*-1(10)-*trans*-4-germacradienolides (Melampolides). Additional derivatives of schkuhriolide. *An. Esc. nac. Cienc. biol.*, Méx. 39: 109-118.

SUMMARY: As a contribution in the knowledge of the reactivity of 1(10)-*cis*-4-*trans*-germacradienolide, some derivatives of schkuhriolide (**1a**), natural melampolide isolated from *Schkuhria schkuhrioides*, were prepared. When the aldehyde in C-14 or the hydroxy group in C-6 of **1a** were modified, the [3,3] sigmatropic rearrangement was inhibited, since some obtained derivatives remained unchanged, under the same conditions to those **1a** is converted to elemanoeschkuhriolide (**4**). These suggests that some conformational and/or configurational intermediates are involved in this process. A ratchetization of **1a** toward C-6 was also observed. Both, the preferential epoxidation with CrO₃ of the C(4)-C(5) double bond of **1a**, with respect to the alcohol in C-6, and the hydrogenolysis of the isobutyric ester on C-14 of acetyl schkuhriolide (**1b**), may be rationalized considering a relative steric hindrance at C-6.

INTRODUCTION

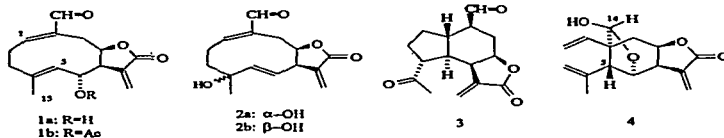
Schkuhriolide (**1a**) is a *cis*-1(10)-*trans*-4-germacradienolide (melampolide) found as the major constituent of *Schkuhria schkuhrioides* (*Asteraceae*, *Heliantheae*)¹ whose structure has been confirmed by crystallographic analysis.² Further chemical studies on the chemical constituents of this plant have established the presence of additional sesquiterpenes closely related to **1a**.^{3,4,5}

Accumulated results from the studies on the chemistry of melampolides indicate that these compounds possess particular reactivity.⁶ Recently it has been described the acid

¹ Contribution No. 1137 of Instituto de Química, UNAM.

* Author to whom correspondence should be addressed.

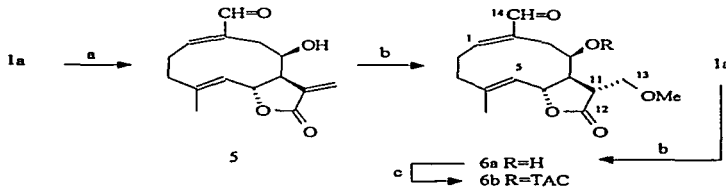
catalyzed transformation of schkuhriolide (**1a**) and its derivative **1b**, which affords the epimers **2a**, **2b** and the oplopanolide **3**, *via* sequential rearrangements.⁷ On the other hand, the chemical correlation of schkuhriolide (**1a**) to elemanschkuhriolide (**4**), also present in *S. schkuhrioides*, has been reported.⁴ It was considered that the transformation **1a** to **4** proceeds *via* direct [3,3] sigmatropic reaction, followed by intramolecular hemiacetalization to give the elemanolide **4**, which has a stereochemistry enantiomeric ($C_{14}\alpha, H_5\beta$) to the stereochemistry of those obtained by the rearrangement of *trans*-1(10)-*trans*-4-germacradienolides (germacrolides).^{8,9,10}



Here are described some modifications of schkuhriolide **1a** obtained to analyse the presumed direct Cope rearrangement of melampolides (**1a** to **4**). This resulted in some unusual transformations which are also reported.

DISCUSSION

Alkaline treatment (NaOH, H₂O, HMPA) of schkuhriolide (**1a**) gave alloschkuhriolide (**5**), obtained previously.¹ Relactonization to C-6 also occurred when **1a** was treated with aqueous methanolic K₂CO₃, yielding the adduct **6a**. This compound was also obtained from **5** (Scheme I). **6a** exhibited a methoxy peak ($\delta_H 3.35; \delta_C 59.2$) tables I and II and the AB part of an ABX system was observed in the ¹H NMR for the H-13 hydrogens, which is better resolved in the trichloroacetyl carbamate **6b** ($\delta_H 3.75$, dd, $J = 11, 4$ Hz, H-13a; 3.52, dd, $J = 11, 3.5$ Hz, H-13b, Table I). The orientation of H-11 was established as β , due to the equilibration at C-11, according to previous reports.¹¹ These results suggest a preferential C-6 relactonization of melampolides containing C α - and C β -lactonizable oxygen groups. **5** remained unchanged upon thermal treatment at 200°.



SCHEME I. (a): NaOH, HMPA; (b): K₂CO₃, MeOH; (c): TAC, CDCl₃.

Jones oxidation at 0°C of **5** yielded dehydro-alloschkuhriolide **7**. The same reaction performed at room temperature afforded isodehydroalloschkuhriolide **8**, which was also obtained when **7** was treated with Si-gel in CHCl_3 (Scheme II). ^1H NMR of **8** showed signals for two vinylic methyl groups (δ 1.96 and 1.89) and also exhibited the expected paramagnetic shift of H-6 (δ 5.54, table I). ^{13}C NMR data of **7**, **8** and **9** (table II) were in agreement with the proposed structures.

TABLE I. ^1H NMR Data of Some Melampolides (80MHz, CDCl_3).

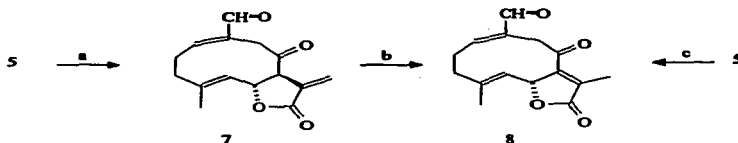
H	1a	1a*	6a	6b	7	8	14a	14b	15
1	6.64 m	6.47 m	6.54 m	6.60 m	6.78 m	6.15 m	5.64 m	5.80 m	5.22 m
5	4.86 <i>dq</i> 10.1,5	5.04 <i>dd</i> 10.5, 1.5	4.90 <i>dq</i> 10.5,1	4.94 <i>dq</i> 10.5,1	5.23 <i>dq</i> 10.5,1	4.65 <i>dq</i> 10,1	2.62 <i>d</i> 10	2.96 <i>d</i> 9	4.72 <i>dq</i> 11,1.5
6	4.07 <i>dd</i> 10,10	4.28 <i>dd</i> 10.5, 10.5	5.06 <i>dd</i> 10.5, 10.5	5.15 <i>dd</i> 10.5, 10.5	4.65 <i>dd</i> 10.5, 10.5	5.54 <i>dq</i> 10,2	3.20 <i>dd</i> 10,10	4.83 <i>dd</i> 10,9	5.31 <i>dd</i> 11,11
7	2.61 m				3.43 <i>ddd</i> 10, 3.5,3			3.27 <i>dd</i> 10,5	
8	5.52 <i>td</i> 12.5,5	5.78 <i>td</i> 12.5,5	4.95 m	6.12 <i>ddd</i> 9,2,7			5.00 <i>td</i> 12.5,5	4.76 m	4.70 <i>td</i> 12,6,6
13a	6.29 <i>dd</i> 1,1	6.38 <i>dd</i> 1,1	3.60 <i>d</i> 3.5	3.75 <i>dd</i> 11,4	6.42 <i>d</i> 3.5	1.96 <i>d</i> 2.0	6.26 <i>s</i> $W_{1/2}=3$	6.25 <i>s</i> $W_{1/2}=3$	
13b	5.77 <i>dd</i> 1,1	5.92 <i>dd</i> 1,1	3.60 <i>d</i> 3.5	3.52 <i>dd</i> 11,3,5	5.83 <i>d</i> 3		5.84 <i>s</i> $W_{1/2}=3$	5.68 <i>s</i> $W_{1/2}=3$	1.23 <i>d</i>
14	9.47 <i>d</i> 1,7	9.45 <i>d</i> 1,5	9.38 <i>d</i> 1,5	9.40 <i>d</i> 1	9.50 <i>s</i> $W_{1/2}=2$	9.37 <i>s</i>	4.04 <i>s</i> $W_{1/2}=5$	4.61 <i>d</i> 12	1.77 <i>s</i> $W_{1/2}=4$
14*								4.13 <i>d</i> 12	
15	1.82 <i>d</i> 1,5	1.59 <i>d</i> 1,5	1.90 <i>d</i> 1	1.93 <i>d</i> 1	1.86 <i>d</i> 1,5	1.89 <i>d</i> 1	1.74 <i>s</i>	1.59 <i>s</i>	1.85 <i>d</i> 1,5

* Taken in Py-d_6 . Coupling constants (in italics) in Hz.

TABLE II. ^{13}C NMR Data of Some Melampolides (20 MHz, CDCl_3).

Carbon	1a	1b	5	6a	8	9
1	155.2d	155.0d	153.8d	153.4d	154.4d	153.1d
2	26.1t	26.4t	26.3t	26.3t	27.5t	24.5t
3	37.1t	37.3t	37.2t	37.3t	37.0t	35.9t
4	138.4s	138.2s	138.0s	136.5s	137.1s	62.6s
5	126.9d	123.2d	126.9d	127.2d	123.0d	64.0d
6	65.5d	68.8d	75.1d	63.8d	77.4d	65.0d
7	49.8d	47.0d	50.9d	49.0d	131.1s	48.8d
8	77.3d	76.4d	63.5d	74.8d	197.8s	75.7d
9	27.5t	27.6t	32.2t	32.6t	41.5t	27.8t
10	141.0s	140.9s	144.0s	144.0s	140.0s	140.0s
11	134.7s	137.9s	137.9s	43.4d	137.1s	137.3s
12	169.8s	169.3s	170.2s	176.5s	156.6s	169.4s
13	124.7t	124.2t	119.9s	68.7d	9.4c	125.8t
14	195.7d	195.5d	195.9d	195.7d	194.0d	195.0d
15	16.8q	17.0q	17.2q	17.1q	17.2q	17.5q
1'		168.8s		59.2q		
2'		20.7q				

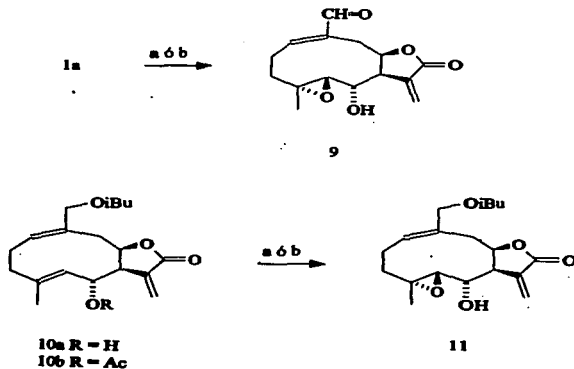
Carbon	11	12	14a	14b	15
1	132.8d	128.3d	127.9d	133.6d	125.5d
2	23.3t	24.4t	22.7t	23.2t	24.4t
3	36.8t	38.4t	37.2t	36.6t	38.6t
4	63.3s	138.4s	61.8s	62.5s	136.0s
5	63.9d	122.3d	63.6d	61.2d	123.0d
6	65.3d	69.4d	64.8d	66.9d	69.1d
7	49.5d	47.2d	49.6d	48.0d	45.8d
8	77.1d	79.0d	77.8d	77.1d	80.1d
9	30.4t	30.1t	30.0t	30.2t	33.0t
10	131.1s	138.4s	138.1s	130.3s	132.6s
11	137.0s	136.7s	135.9s	137.3s	42.0d
12	169.1s	169.3s	169.5s	169.2s	169.4s
13	126.2t	124.4t	124.7t	125.0t	11.4q
14	67.6t	67.5t	65.7t	67.7t	22.6q
15	17.7q	17.1q	17.5q	17.3q	17.0q
1'	176.5s	169.6s		170.2s	177.6s
2'	34.2d	20.8q		20.5q	21.2q
3'	19.0q			168.2s	
4'	17.7q			20.9q	



SCHEME II. (a): $\text{CrO}_3, \text{AcOH}, 0^\circ\text{C}$; (b): Silica gel, CHCl_3 ; (c): $\text{CrO}_3, \text{AcOH}, 25^\circ\text{C}$.

The natural product **1a** did not react with MnO_2 , however, it reacted with Jones reagent at room temperature affording the epoxide **9** as the only product. This compound was identical to that obtained by treatment of **1a** with mcpba.³ The *4R,5R* configurations of **9** were established according to the peripheric approach of the oxidative reagent to the *re, re* face of the C(4)-C(5) double bond of **1a**.

Analogous results were obtained with natural melampolide schkuhrioidine **10a**, which afforded the epoxyderivative **11** (Scheme III). Similar oxidations of allylic alcohols with chromium trioxide have been reported in the literature.^{12,13} In this case, the preferential epoxidation of the C(4)-C(5) double bond with CrO_3 was rationalized by the fact that H-6 in **1a** and **10a** possesses a *syn pseudo axial* orientation with respect to the methyl group at C-4, and therefore, it is not accessible to be abstracted from the intermediate chromic ester in the rate determining step of the oxidation process at C-6. See figure 1 (R: $\text{CH}=\text{O}$ or CH_2OiBu).



10a R = H
10b R = Ac

SCHEME III. (a): Jones, 0°C ; (b): mcpba, CH_2Cl_2

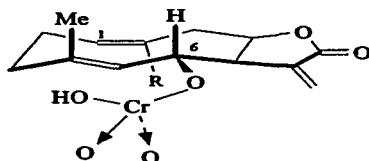
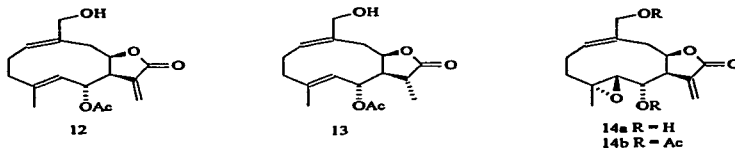


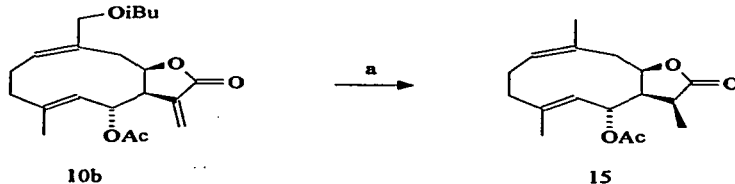
FIGURE 1.

Acetyl schkuhriolide (**1b**) was treated with $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ to give the mixture **12+13**.¹⁴ These compounds did not undergo [3,3] sigmatropic rearrangement when heated at 200°C .

Reduction of **9** with $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ afforded **14a** which was acetylated to **14b**. ^1H and ^{13}C NMR data of these compounds are listed in tables I and II, respectively.



Catalytic reduction conditions of acetyl schkuhriolide (**10b**) afforded a less polar substance, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$, which was an hydrogenolysis product. ^1H and ^{13}C NMR data (tables I and II) indicated the presence of four methyl groups: two vinylic (δ_{H} 1.77 and 1.85; δ_{C} 22.6 and 17.0), an acetic (δ_{H} 1.97; δ_{C} 21.2), and a secondary methyl (δ_{H} 1.23, δ_{C} 11.4), suggesting the structure **15** for this product. The 11*S*-configuration of **15** was based on the hydrogen approaching from the less encumbered α -side of **10b** (Scheme IV). On the other hand, the similarities in the H-H coupling constants values of H-5, H-6, H-7, H-8, H-9a and H-9b with those of **1a** suggested that **15** adopts a [D_{1d} , $^{15}D_5$] conformation similar to those found for **1a**, **10a** and other derivatives.

SCHEME IV. (a): H_2 , Pd/C, AcOEt.

Molecular structure of **15** was confirmed by X-ray analysis and figure 2 shows a drawing of the final model. The [$1D_{1c}$, $^{13}D_2$] conformation found in the crystals is similar to that found in solution.

15 was submitted to thermal treatment, but the starting material was recovered.

These results led to conclude that the presence of the aldehyde at C-14 and the hydroxyl at C-6 in melampolides has an important effect on the Cope rearrangement, since the derivatives **5**, **12**, **13** and **15** did not undergo the [3,3] sigmatropic reaction in the favourable conditions for the reaction **1a** to **4**. It may be considered that the transformation of schkuhriolide (**1a**) to elemanschkuhriolide (**4**) could involve additional intermediates, since at Cope rearrangement temperatures some conformers and configuromers may be available providing the appropriate transition state.

On the other hand, the results reported here suggest the preferential relactonization to C-6 of melampolides having both C-6 and C-8 α -oxygen functions. In addition, the reactivities of some melampolides toward chromium trioxide oxidation and catalytic hydrogenation, may be rationalized considering a relative steric hindrance at C-6.

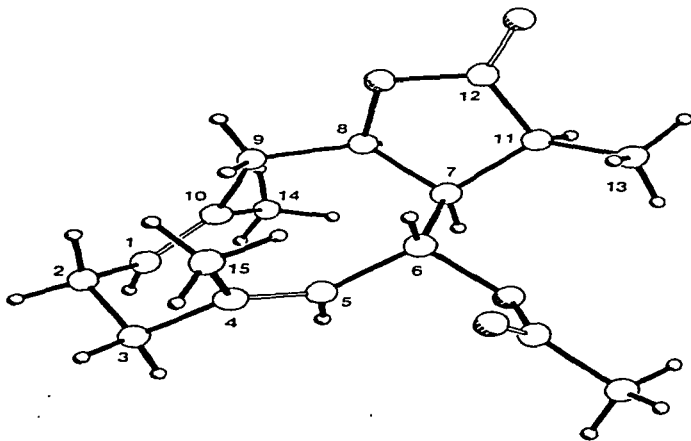


FIGURE 2. Final Model of the X-Ray Analysis of **15**.

EXPERIMENTAL SECTION

GENERAL

Melting points were measured in a Fischer-Johns apparatus and are uncorrected. A Varian FT-80 NMR spectrometer operating at 80 MHz for ^1H and 20 MHz for ^{13}C was used for determining the spectra with TMS as the internal standard. Mass spectra were recorded on a Hewlett-Packard 5985-B spectrometer at 70 eV. Compounds 1a and 10a were obtained from the natural source as described previously.³ The preparation of 1b,² 5,¹ 12⁴ and 13⁴ have been previously reported.

(11R)-11,13-Dihydro-13-methoxy-*alloschkuhriolide* (6a). To a solution of 1a (123 mg) in MeOH (10 ml) was added K_2CO_3 (90 mg) in H_2O (6 ml) under an atmosphere of dry nitrogen. The reaction was kept for 1 h. Usual procedure and chromatography on silica gel gave 89 mg of 6a. Mp 177-179°C (from $\text{Me}_2\text{CO}-i\text{Pr}_2\text{O}$). The same product (6a) in similar yield was obtained using 5 as starting material. IR (CHCl_3): 3622, 2934, 2898, 2833, 2728, 1769, 1681, 1625, 1456, 1310, 1164, 1099 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR: see Tables I and II; EIMS m/e (rel. int.): 294 ($\text{M}^+ \cdot 3$), 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).

Trichloroacetylcarbamate of 6a (6b). To a solution of 6a (7 mg) in 0.3 ml CDCl_3 in a NMR tube, was added 3 drops of trichloroacetyl isocyanate (TAI, aldrich) and allowed to stand for 10 min. This compound was characterized by its ^1H NMR spectrum (see Table D).

Dehydroalloschkuhriolide (7). To a solution of 5 (90 mg) in Me_2CO (25 ml) at 0° was added Jones reagent (ca. 0.6 ml). The resultant mixture was stirred for 15 min at 0°, and then MeOH (2 ml) was added. The slurry was poured into saturated NaHCO_3 , and extracted with CHCl_3 . Usual procedure provided 75 mg of 7. Mp 104-105°C (from $\text{Me}_2\text{CO}-i\text{Pr}_2\text{O}$); IR (CHCl_3): 2994, 1770, 1716, 1682, 1634, 1455, 1402, 1367, 1337, 1250, 1118, 1023, 993 cm^{-1} ; ^1H NMR: see table I; EIMS m/e (rel. int.): 260 ($\text{M}^+ \cdot 3$), 242(5), 163(12), 149(18), 145(19), 124(41), 91(40), 77(34), 67(98), 53(52), 41(42), 39(100).

Isodehydroalloschkuhriolide (8). The same procedure described for the preparation of 7 was performed at room temperature to give 8 in 85% yield. 8 was also obtained when a solution of 7 (25 mg) in CHCl_3 (2 ml) was stirred with silica gel (ca. 100 mg) at room temperature for 3 h. After filtration and concentration at reduced pressure, 22 mg of 8 were obtained as a colorless oil. IR (CHCl_3): 3018, 2925, 2860, 1755, 1680, 1630, 1449, 1388, 1322, 1297, 1260, 1250, 1212, 1190, 1164, 1130, 985 cm^{-1} ; ^1H and ^{13}C NMR: see tables I and II; EIMS m/e (rel. int.): 260 ($\text{M}^+ \cdot 7$), 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).

(4R,5R)-4,5-Epoxy-schkuhriolide (9). To a solution of 1a (130 mg) in Me_2CO (30 ml) at 0°C was added Jones reagent, until the red colour remained. The mixture was stirred for 10 min at 0°C and then MeOH was added. The slurry was poured into saturated NaHCO_3 , and extracted with CHCl_3 . Usual procedure allowed to obtain 76 mg of 9 as

a colorless oil. Physical and spectral data have been reported previously.³ ¹³C NMR data (not previously reported): see Table II.

(4*R*,5*R*)-4,5-Epoxy α -schkuhrioidine (11). 11 was obtained from 10a by the same procedure described above for the preparation of 9 in 82% yield, and characterized by direct comparison.³ ¹³C NMR data (not previously reported): see table II.

(4*R*,5*R*,11*R*)-4,5-Epoxy-11,13-dihydro α -schkuhriolide (14a). (4*R*,5*R*)-4,5-epoxy α -schkuhriolide 11 (65 mg) was dissolved in a solution of CeCl₃·7H₂O (Aldrich, 100 mg) and NaBH₄ (15 mg) in MeOH (5 ml) at room temperature. After 10 min, the mixture was diluted with water, neutralized with CH₃COOH and extracted with CHCl₃. Concentration at reduced pressure and chromatography on silica gel gave 45 mg of 14a. Mp. 118-119°C (from Me₂CO-*i*-Pr₂O). IR (CHCl₃): 3632, 3569, 1758, 1655, 1638, 1272, 1166, 1048, 1026, 1001, 825 cm⁻¹; ¹H and ¹³C NMR: see tables I and II; EIMS *m/e* (rel. int.): 264 (M⁺, <1), 246(5), 234(6), 228(8), 212(10), 168(15), 142(32), 43(100), 41(12).

Diacetyl-(4*R*,5*R*,11*R*)-4,5-Epoxy-11,13-dihydro α -schkuhriolide (14b). Acetylation of 14a (41 mg) as usual provided 14b (38 mg). Mp 140-141°C (from Me₂CO-*i*-Pr₂O); IR (CHCl₃): 3037, 2972, 2946, 1774, 1735, 1463, 1372, 1271, 1239, 1161, 1115, 1020, 953 cm⁻¹; ¹H and ¹³C NMR: see tables I and II; EIMS *m/e* (rel. int.): 364 (M⁺, <1), 304(1), 244(5), 251(2), 203(16), 202(4), 201(7), 187(8), 186(5), 157(7), 84(16), 43(100), 41(12).

6a-Acetoxy-(1*S*)-11,13-dihydro-*cis*-1(10)-*trans*-4-germacradien-*cis*-8,12-olide (15). A sample of 10b (60 mg) dissolved in EtOAc (10 ml) was reduced over 10% Pd-C (6 mg) presaturated with hydrogen at ambient temperature. The residue, after removal of catalyst and solvent, was chromatographed on silica-gel, to give 38 mg of 15 as colorless crystals. Mp 144-145°C (from EtOAc-*i*-Pr₂O). IR (CHCl₃): 2860, 1770, 1450, 1380, 1370, 1343, 1280, 1148, 1112, 1002, 957 cm⁻¹. ¹H and ¹³C NMR: see tables I and II; EIMS *m/e* (rel. int.): 292 (M⁺, <1), 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).

Thermal treatment of 5, 12, 13 and 15. 15 mg of each compound in sealed semicapillary tubes were heated for 10 and 30 min at 170, 200 and 230°C (24 experiments). At 170 and 200°C for 10 and 30 min, the samples remained unchanged. At 230°C (for 10 and 30 min) the compounds partially decomposed to an insoluble tar.

X-ray crystallography. A crystal of acetyl-11,13-dihydro α -schkuhriolide was mounted on a R3M Nicolet automated diffractometer. Crystal size: 0.28 × 0.4 × 0.4 mm. Unit cell dimensions *a* = 5.717 (1), *b* = 8.049 (2), *c* = 17.708 (5) Å, β = 94.14 (2)° (monoclinic P₂) were determined by least-squares refinement of the best angular setting for 25 independent reflections in the range 5.56 < 2 θ < 15.53° using Moka α radiation (λ = 0.71073 Å). Data (1286 reflections) were collected at room temperature using ω scan mode to a maximum 2 θ value of 45°. The intensities of two standard reflections were measured every 50 reflections and as the intensities of these reflections showed less than 3% variation, corrections for decay were deemed unnecessary. Intensities were corrected for Lorentz and polarization effects, but no absorption correction was made. A total of 1040 unique reflections were considered observed ($F > 3\sigma(F)$). The structure was solved by direct methods included in SHELXTL package¹⁵ to located all the non-hydrogen atoms having the structure. Refinement of scale factor, positional and anisotropic thermal parameters

for all non-hydrogen atoms was carried out to convergence, minimizing the function $w(F_o - F_c)^2$. All H-atoms were located at idealized geometric positions with constant $U=0.06\text{\AA}^2$. The final cycle of refinement led to a final agreement factor $R=0.042$ ($R_w=0.047$) with maximum residual density in the final difference map of $0.17e\text{\AA}^{-3}$. Atomic scattering factors were taken from Vol. IV of International Tables for X-ray Crystallography.

RESUMEN

Con el objeto de contribuir al conocimiento de la reactividad del 1(10)-*cis*-4-*trans*-germacradienólido se obtuvieron algunos derivados de la melampólida natural eschkuhriólida (**1a**), aislada de *Schkuhria schkuhrioides*. La modificación del aldehído en C-14 o del hidróxilo en C-6 de este compuesto inhibe la reacción sigmatrópica [3,3], ya que algunos derivados obtenidos no se transforman en las condiciones en las que **1a** se convierte a elemanoeschkuhriólida (**4**), por lo que se concluye que esta transformación podría incluir varios intermediarios (conformacionales y/o configuracionales). Se observa también que **1a** tiende a relacionizarse a C-6. Por otro lado, la epoxidación preferencial del doble enlace C(4)-C(5) en competencia con la oxidación del alcohol en C-6 con CrO_3 de la eschkuhriólida (**1a**), así como la hidrogenólisis del éster isobutírico en C-14 de la acetileschkuhriólida (**1b**), pueden racionalizarse por el congestionamiento estérico relativo en C-6.

REFERENCES

1. SAMEK, Z.; HOLUB, M.; BLOSZYK, E.; DRODZDZ, B. Z., *Chem.*, 1979, 19, 449.
2. RYCHLEWSKA, U., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1982, 1641.
3. ROMO DE VIVAR, A.; PÉREZ, A. L.; LEÓN, C.; DELGADO, G., *Phytochemistry*, 1982, 21, 2905.
4. DELGADO, G.; HERNÁNDEZ, H.; ROMO DE VIVAR, A., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2994.
5. DELGADO, G.; GUZMÁN, S.; ROMO DE VIVAR, A., *Phytochemistry*, 1987, 26, 755.
6. GONZÁLEZ, A. G.; GALINDO, A.; MAR ALFONSO M.; MANSILLA, H.; LÓPEZ, M., *Tetrahedron*, 1988, 44, 4584.
7. DELGADO, G.; GUZMÁN, S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 606.
8. FISCHER, N. H.; OLIVER, E. J.; FISCHER, H. D., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 1979, 38, 47.
9. FISCHER, N. H., *Biochemistry of the Mevalonic Acid Pathway to Terpenoids*; Towers G. H. N.; Stafford, H. A., Eds.; Plenum Press: New York, 1990; p. 1611.
10. TAKEDA, K., *Tetrahedron*, 1974, 30, 1525.
11. HERZ, W.; BHAT S. V., *Phytochemistry*, 1973, 12, 1737.
12. GLOTTER, E.; GREENFIELD, S.; LAVIE, D., *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 1646.
13. FISCHER, N. H.; WILEY, R. A.; LIN, H. N.; KARIMIAN, K.; POLITZ, S. M., *Phytochemistry*, 1975, 14, 2241.
14. LUCHE, J. L.; RODRIGUEZ-HAHN, L.; CRABBÉ, P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, 601.
15. SHELDRIK, G. M., *An Integred System for Solving Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data, SHELXTL. Revision 4*, 1983, University of Gottingen, Germany.

Received in January 1992. Accepted to be issued in July 1993.

**New Melampolides from
*Schkuhria schkuhrioides***

**Guillermo Delgado, Verónica Tejeda, América Salas,
María Isabel Chávez, Salvador Guzmán, Alberto Bolaños,
María Isabel Aguilar, Víctor Navarro, and María Luisa Villarreal**
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, Mexico,
D. F., Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad
Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito
Exterior, Coyoacán 04510, Mexico, D. F., and Unidad de
Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro
Social, Argentina 1, Xochitepec, Morelos, Mexico

**JOURNAL OF
NATURAL
PRODUCTS®**

Reprinted from
Volume 61, Number 9, Pages 1082-1085

New Melampolides from *Schkuhria schkuhrioides*

Guillermo Delgado,*¹ Verónica Tejeda,[†] América Salas,[†] María Isabel Chávez,[†] Salvador Guzmán,[†] Alberto Bolaños,[‡] María Isabel Aguilar,[‡] Víctor Navarro,[‡] and María Luisa Villarreal[§]

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, México, D. F., Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, México, D. F., and Unidad de Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social, Argentina 1, Xochitepec, Morelos, México

Received December 3, 1997

The novel melampolides (11R)-11,13-dihydro-schkuhriolide (7), (11S)-11,13-dihydro-schkuhriolide (8), and schkuhrioidiol (11), along with the known constituents, frutescin (1), schkuhriolide (2), frutescinic acid (4), *allo*-schkuhriolide (5), and epoxy-schkuhriolide (6) were isolated from the aerial parts of *Schkuhria schkuhrioides*. The structures of the new compounds were determined by spectroscopic methods. Compounds 1, 2, 4, 5, and 6 displayed no significant cytotoxic or antimicrobial activities.

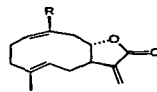
Species belonging to the genus *Schkuhria*¹ are known sources of sesquiterpene lactones,²⁻⁶ diterpenes,⁷ polyacetylenes, and other constituents.^{8,9} Some species and their varieties are used in traditional medicine,^{1,2} and different biological activities have been reported for some constituents.^{10,11} Previous papers have reported a series of melampolides,^{12,13} elemanolides,^{14,15} and flavonoids from the aerial parts of *S. schkuhrioides* (Link & Otto) Thellung (Compositae). We have now characterized additional sesquiterpene lactones from this source, and the antimicrobial and cytotoxic activities of some melampolides were evaluated.

Aerial parts of *S. schkuhrioides* were extracted with *n*-hexane and then with acetone. This extract was chromatographed using vacuum liquid chromatography (VLC)^{16,17} to yield frutescin (1),^{18,19} schkuhriolide (2),^{12,13} frutescinic acid (4),²⁰ *allo*-schkuhriolide (5),^{12,21,22} epoxy-schkuhriolide (6),^{13,23} and the novel natural sesquiterpenes 7, 8, and 11. Spectroscopic data of 1, 2, 4, 5, and 6 were identical to those reported previously.

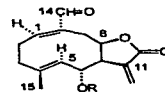
Some fractions containing a complex mixture of minor constituents were acetylated and separated by repeated column chromatography and preparative TLC, to afford epimers 9 and 10. The structures were deduced from their ¹H NMR data (Table 1), which were very closely related to those of acetyl schkuhriolide (3), previously characterized.¹³ The structures 9 and 10 were established as the 11,13-dihydroderivatives of acetyl schkuhriolide, in agreement with the molecular formula and expected changes in the NMR data. The configurations at C-11 in 9 and 10 were determined by observing the changes in the chemical shifts of H-11 and H-13 (in CHCl₃ and C₆D₆).^{24,25} The major difference in the chemical shifts of H-13 ($\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$), due to the shielding effect of the solvent, observed for 9 ($\Delta\delta_{\text{H}(13)} = 0.3$) with respect to that of 10 ($\Delta\delta_{\text{H}(13)} = 0.17$) indicated that the secondary methyl group in 9 is oriented to the α -(convex) face of the macrocycle. The same trend is

observed for H-11 in 10 ($\Delta\delta_{\text{H}(11)} = 0.84$) when compared to 9 ($\Delta\delta_{\text{H}(11)} = 0.17$), corroborating the α -orientation of H-11 in 10. Therefore, 7 [(11R)-11,13-dihydro-schkuhriolide] and 8 [(11S)-11,13-dihydro-schkuhriolide] are natural constituents of *S. schkuhrioides*.

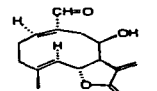
The most polar compound, schkuhrioidiol (11), was also a sesquiterpene lactone as suggested by the EIMS and ¹³C NMR data. The ¹H NMR data, which also closely resembled those of 2, indicated the presence of an hydroxymethylene at C(14). ¹H COSY, HMBC, and HMQC experiments²⁶ of 11 and 12 (obtained by acetylation of 11) allowed the assignment of all ¹H and ¹³C signals (See Table 2), confirming the structures. The



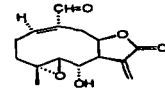
1 R = CHO Frutescin
4 R = COOH



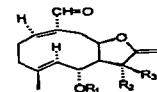
2 R = H Schkuhriolide
3 R = Ac



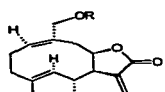
5 *Allo*-schkuhriolide



6 Epoxy-schkuhriolide



7 H R₁ R₂ R₃
8 H CH₃ H
9 H H CH₃
10 Ac CH₃ H
11 Ac H CH₃



11 R = H Schkuhrioidiol
12 R = Ac

* To whom correspondence should be addressed. Tel.: (525) 622-4446. Fax: (525) 616-2217. E-mail: delgado@servidor.unam.mx.

[†] Instituto de Química, UNAM.

[‡] Facultad de Química, UNAM.

[§] Unidad de Investigación Biomédica del Sur, IMSS.

Table 1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , Coupling Constants in Parentheses) Spectral Data for Melampolides 9 and 10

hydrogen	9	9 ^a	10	10 ^a
H-1	6.62 ddd (9.4,7.2)	5.57 ddd (8.1,7.2)	6.63 ddd (9.6,7.2)	5.57 ddd (9.4,7.3)
H-2	b	b	b	b
H-3				
H-5	4.69 br d (10.5)	4.50 br d (10.2)	4.65 br d (9.6)	4.30 br d (9.1)
H-9a				
H-5b	5.14 t (10.6)	5.29 t (10.6)	5.29 t (10.6)	5.39 dd (10,10.6)
H-7	b	b	b	b
H-8	5.77 dt (12.5,1)	5.86 dt (11.4,5)	5.83 dt (12,5,8)	5.43 dt (12,5,8)
H-9a	b	b	b	
H-9b				
H-11	2.62 q (7.8)	2.63 q (7.7)	2.96 m	2.12 m
H-12a				
H-13b	1.36 d (7.8)	1.06 d (8.1)	1.20 d (6.8)	1.07 d (7.3)
H-14	9.44 d (1.8)	9.02 d (1.8)	9.46 d (1.8)	9.06 d (1.9)
H-15	1.94 br s	1.59 br s	1.92 br s	1.53 s
H-16				
H-17a				
H-17b				
OAc	2.01 s	1.52 s	1.96 s	1.50 s

^a Taken in C_6D_6 . ^b Superimposed signals.

Table 2. ^1H (500 MHz) and ^{13}C NMR (125 MHz) Spectral Data for Melampolides 6, 11, and 12 (δ Values in ppm from TMS)^a

position	6			11			12		
	δ_{H} , mult	J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , mult	J (Hz)	δ_{C}	δ_{H} , mult	J (Hz)	δ_{C}
1	6.82 ddd	8.5, 8.0, 2.5	165.86	5.53 br t	8.1	128.30	5.64 br t	7.5	131.58
2a	2.50 br t	4.1	24.43	2.13 m		24.22	2.20 m		24.37
2b	2.52-2.55 m			1.87 dd	2.9, 12.3		1.92 m		
3a	2.35 br t	4.5	35.82	2.20 m		38.09	2.22 m		38.04
3b	2.32-2.34 m			1.75 m			1.75 dd	12, 10.5	
4			62.86			135.89			131.44
5	2.80 d	9	63.87	4.95 d	10.2	126.37	4.83 d	10.5	122.12
6	3.31 dd	10, 9	65.02	4.03 t		66.74	5.25 t	10.5	68.97
7	2.89 m		48.67	2.88 dd	10.2, 5.1	49.90	3.72 br dd	10.5, 5.0	47.08
8	5.59 ddd	10, 9, 2.5	75.35	4.91 ddd	12.3, 5.1, 4.5	79.36	4.74 ddd	13, 5, 5	78.22
9a	3.05 br dd	14.5, 2.5		2.59 dd	12.3, 4.5	29.77	2.60 m		29.79
9b	2.59 br dd	14.5, 10		2.29 m			2.32 br t	13	
10			140.17			136.48			131.77
11			136.89			135.48			137.70
12			169.24			169.91			169.37
13a	6.33 d	2.0	126.05	5.82 t	1	124.76	6.27 t	0.5	124.70
13b	5.84 d	2.0		6.30 t	1		5.73 t	0.5	
14a	9.46	2.0	196.60	4.13 d	12	67.58	4.61 d	12.5	68.31
14b				4.07 d	12.0		4.47 d	12.5	
15	153 s		17.55	1.77 s		16.90	1.91 d	1.6	17.04
C(6)OAc							2.00		170.42, 20.86
C(14)OAc							2.08		168.82, 20.75

^a Assignments were made on the basis of HMBC, HMQC, and NOESY correlation methods.

relative stereochemical assignments of 12 were accomplished by NOESY experiments. The observation of a strong NOE between H-14 methylene protons and H-1, and between H-7 and H-8 confirmed the *cis*-configuration of the C(1)-C(10) double bond and the γ -lactone, respectively. The NOE observed between H-14 and H-7 and H-8, as well as the NOE between H-1 and H-5, allowed us to establish the $[\text{D}]_{\text{D}}^{25}$; $[\text{M}]_{\text{D}}^{25}$ conformation for 12, which is similar to that found for 2. NaBH_4 reduction of 2 afforded 11, confirming the structure of the new melampolide.

The acetone extract of *S. schkuhrioides* investigated was found not to be active against several microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella tifi*, *Candida albicans*, *Tricophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*; MIC > 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$),^{28,29} tumor cancer cell lines (KB, nasopharyngeal carcinoma, UISO, cervix carcinoma, COLON, colon carcinoma; DE₅₀ > 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$),³⁰ or *Artemia salina* (LC₅₀ > 800 ppm).³¹ Compounds 1, 2, 4, 5, and 6 displayed no significant activities in the

above-mentioned bioassays. Compound 5 showed the best cytotoxicities with ED₅₀ values of 5.7 $\times 10^{-4}$, 1.82, and 0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ against KB, UISO, and COLON, respectively.

Experimental Section

General Experimental Procedures. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on Varian VXR-300 and Varian Unity Plus-500 instruments, and the chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to TMS. Samples for NOE experiments were degassed (freeze, pump, thaw, 3 \times) and sealed under argon. IR spectra were recorded with a Nicolet Magna IR TM 750 and Perkin-Elmer 283B instruments. MS data were recorded with a JEOL JMS-AX 505 HA mass spectrometer. EIMS were obtained at 70 eV ionization energy. Vacuum chromatography was performed on Merck Kieselgel 60 (0.040-0.863 mm).^{16,17} All separations were carried out using distilled solvents. TLC analyses were performed on Alugram Sil G/UV₂₅₄ Si gel plates.

Plant Material. Aerial parts of *S. schkuhrioides* were collected near Teoloyucan (State of Mexico), in September 1993. A voucher specimen (MEXU 638061) has been deposited at the National Herbarium, Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Extraction and Isolation. The air-dried plant material (5 kg) was powdered and extracted with *n*-hexane (twice, 48 h) and then with Me₂CO (twice, 48 h) at room temperature, to give 177 g of residue. This extract (170 g) was chromatographed using VLC over Si gel (670 g) with a *n*-hexane-EtOAc gradient to obtain 14 fractions. The residue obtained from the fraction 7 eluted with *n*-hexane-EtOAc (9:1) (15 g) was subjected to column rechromatography over Si gel to afford 85 mg of 1.^{18,19} Repeated rechromatography over Si gel of fraction 8 (12.5 g, eluted with *n*-hexane-EtOAc 7:3) with *n*-hexane-EtOAc gradient gave a residue that was further purified by column chromatography over Si gel using CH₂Cl₂-MeOH (4:1), to afford 240 mg of frutescic acid (4).²⁰ Fraction 9 (8.1 g, eluted with *n*-hexane-EtOAc 3:2) was rechromatographed using VLC over Si gel (*n*-hexane-EtOAc gradient), and some fractions were further purified by column chromatography using CH₂Cl₂-MeOH (81:19) as eluent to obtain 35 mg of *allo*-schkuhriolide (5).^{12,21,22} Subsequent fractions of this rechromatography, which contained the mixture 7 + 8 (960 mg), were acetylated following the standard procedure to afford a residue that was chromatographed over Si gel using *n*-hexane-EtOAc mixtures of increasing polarity to obtain 9 (12 mg) and 10 (16 mg). Compound 2^{12,19} (2g) crystallized from the eluates of the chromatography of fraction 10 (eluted with *n*-hexane-EtOAc, 1:1). Some polar fractions of the rechromatography of fraction 10 (7 g) were rechromatographed over Si gel using VLC with *n*-hexane-EtOAc gradient, and some fractions were further subjected to repeated column chromatography on Si gel (*n*-hexane-EtOAc and CH₂Cl₂-MeOH gradients) to obtain epoxyschkuhriolide (6)^{13,23} (52 mg). Schkuhriolide (11) (53 mg) was isolated from fraction 11 (eluted with *n*-hexane-EtOAc 2:3) after repeated column chromatography over Si gel followed by preparative TLC (CH₂Cl₂-MeOH (4:1). Standard acetylation of 11 afforded 12.

(11R)-11,13-Dihydro-acetyl-schkuhriolide (9): colorless oil, [α]_D²⁵ + 9.1 (c 0.11, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 204 (3.89), 226 (3.80) nm; IR (CHCl₃) ν_{max} 2953, 2928, 2856, 1773, 1732, 1685, 1630, 1460, 1373, 1179, 1009, 945 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ and in C₆D₆), see Table 1; ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 195.6 s (C-14), 178.1 (s, C-12), 154.8 (d, C-1), 141.3 (s, C-10), 137.3 (s, C-4), 123.7 (s, C-5), 70.4 (d, C-8), 68.9 (d, C-6), 41.2 (d, C-7), 38.9 (d, C-11), 37.3 (t, C-3), 29.7 (t, C-9), 27.6 (t, C-2), 17.1 (q, C-15), 14.8 (q, C-13); EIMS *m/z* 306 [M]⁺ (2), 277 (4), 262 (4), 246 (25), 240 (17), 217 (40), 203 (10), 173 (25), 143 (45), 131 (15), 105 (22), 83 (32), 69 (30), 43 (100).

(11S)-11,13-Dihydro-acetyl-schkuhriolide (10): colorless oil, [α]_D²⁵ + 2.63 (c 0.19, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 204 (3.77), 227 (3.77) nm; IR (CHCl₃) ν_{max} 3686, 2937, 2857, 1769, 1730, 1687, 1522, 1429, 1011, 932 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ and in C₆D₆), see Table 1; EIMS *m/z* 306 [M]⁺ (1), 217 (33), 143 (47), 43 (100), 41 (35).

(4R,5R)-4(5)-Epoxyschkuhriolide (6): colorless needles (Me₂CO) mp 132–134 °C [lit.¹⁵ 134–136 °C]; IR (CHCl₃) ν_{max} 3597, 2932, 2865, 1766, 1713, 1685, 1635, 1522, 1425, 1367, 1337, 997 cm⁻¹; ¹H and ¹³C NMR (500 and 125 MHz, CDCl₃), see Table 2; EIMS *m/z* 278 [M]⁺ (2), 263 (6), 250 (6), 240 (15), 217 (32), 198 (24), 171 (25), 138 (31), 135 (22), 105 (33), 95 (38), 83 (58), 55 (46), 43 (100), 41 (54).

Schkuhriolide (11): pale yellow oil, [α]_D²⁵ + 124.1 (c 0.2, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 204 (4.13) nm; IR (CHCl₃) ν_{max} 3600, 3027, 2938, 2875, 1765, 1672, 1456, 1384, 1296, 1046 cm⁻¹; ¹H and ¹³C NMR (500 and 125 MHz, CDCl₃), see Table 2; EIMS *m/z* 264 [M]⁺ (1), 246 (3), 231 (2), 180 (20), 145 (29), 143 (28), 135 (34), 117 (48), 105 (67), 84 (89), 83 (100), 79 (65), 67 (52), 55 (50), 41 (76), 39 (58); *anal.* C 68.29%, H 7.88%, calcd for C₁₅H₂₀O₄ C 68.16%, H 7.63%.

Compound 11 obtained via reduction of 2. To a stirred solution of NaBH₄ (6 mg, 0.15 mmol) in MeOH (5 mL) was added dropwise a solution of 2 (80 mg, 0.30 mmol) and CeCl₃·8H₂O (149 mg, 0.38 mmol) in MeOH (5 mL). The resultant mixture was stirred for 5 min at room temperature, decomposed with diluted 10% HCl (to pH 6), and extracted with EtOAc (> 3, 25 mL). The combined organic layer was washed with H₂O and dried over Na₂SO₄. Solvent was removed under reduced pressure, and the resultant material was purified by column chromatography (*n*-hexane-EtOAc gradient) to give 11 (74 mg).

Diacetylschkuhriolide (12): obtained by standard acetylation of 11; pale yellow oil, IR (CHCl₃) ν_{max} 2960, 1770, 1737, 1672, 1460, 1372, 1164, 1116, 1010, 957, 947 cm⁻¹; ¹H and ¹³C NMR (500 and 125 MHz, CDCl₃), see Table 2; EIMS *m/z* 318 [M]⁺ (1), 290 (4), 303 (2), 258 (6), 162 (12), 143 (15), 105 (33), 84 (70), 83 (100), 55 (45).

Bioassays. The antimicrobial studies,^{28,29} the cytotoxicity assays,³⁰ and the brine shrimp (*Artemia salina* Leach) lethality tests³¹ for the Me₂CO extract, fractions, and isolated compounds (1, 2, 4, 5, and 6) from the title plant were performed using standard protocols.

Acknowledgment. Financial support for this work from Universidad Nacional Autónoma de México (grant DGAPA-IN212195) and from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México (grant 940040), is acknowledged. We thank Rocío Patiño, Beatriz Quiroz, Aníbal Julián, Luis Velasco, and Javier Pérez-Flores for technical assistance.

References and Notes

- Heiser, C. B. *Ann. Mo. Bot. Gard.* **1945**, *32*, 265–278.
- Paciorrini, A. del V.; Sosa, V. E.; Ariza-Espinosa, L.; Oberti, J. C. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 127–131.
- Bohlmann, F.; Zidero, C. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2431–2432.
- Pérez, A. L.; Mendoza, J. S.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2911–2913.
- Ganser, L.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 535–539.
- Siewart, E.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2731–2733.
- Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 881–884.
- Bohlmann, F.; Kleine, K.-M. *Chem. Ber.* **1985**, *98*, 3081–3083.
- Bohlmann, F.; Zidero, C. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 760–761.
- Pettei, M. J.; Miura, I.; Kubo, I.; Nakanishi, K. *Heterocycles* **1978**, *11*, 471–480.
- Herr, W.; Govindan, S. V. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1234–1236.
- Samel, Z.; Holub, M.; Bloesky, E.; Drozd, B. *Z. Chem.* **1979**, *19*, 449.

- (13) Romo de Vivar, A.; Pérez, A. L.; León, C.; Delgado, G. *Phytochemistry* 1983, 21, 2905.
- (14) Delgado, G.; Hernández, H.; Romo de Vivar, A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2994-2996.
- (15) Delgado, G.; Guzmán, S.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry* 1987, 86, 785-789.
- (16) Pallister, S. W.; Chokshi, H. P.; Deasi, H. *J. Nat. Prod.* 1988, 49, 892-900.
- (17) Coll, J. C.; Bowden, B. F. *J. Nat. Prod.* 1988, 49, 934-936.
- (18) Hara, W.; Ehat, S. V.; Sudarsanam, V. *Phytochemistry* 1978, 11, 1629-1631.
- (19) Hara, W.; Prasad, J. S.; Blount, J. F. *J. Org. Chem.* 1983, 47, 2205-2208.
- (20) Trichristis, F.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* 1990, 29, 195-203.
- (21) Stewart, E.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* 1985, 24, 2733-2734.
- (22) Macías, F. A.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Castellano, D. *Phytochemistry* 1996, 45, 1205-1215.
- (23) Delgado, G.; Guzmán, S.; Toescano, R. A. *An. Esc. Nac. Cienc. Biol. (Méx)* 1983, 39, 109-118.
- (24) Lodaal, T. *Tetrahedron Lett.* 1968, 1683-1688.
- (25) Lodaal, T. *Tetrahedron Lett.* 1968, 1683-1688.
- (26) Bax, A. J. *Magn. Res.* 1984, 57, 314-318.
- (27) Samek, Z.; Harmatha, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* 1978, 43, 2779-2798.
- (28) Mitscher, L. A.; Drake, S.; Gollapudi, S. R.; Okwute, K. J. *J. Nat. Prod.* 1987, 50, 1025-1040.
- (29) Van den Berghe, D. A.; Vlietinck, A. J., in: *Methods in Plant Biochemistry*, Hostettmann, K., Ed.; Academic Press: London, 1991; Vol. 6, 47-70.
- (30) Geran, R. I.; Greenberg, N. H.; McDonald, M. M.; Schumacher, A. M.; Abbot, B. J. *Cancer Chemother. Rep., Part 3*, 1973, 1-17.
- (31) Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L. *Planta Med.* 1962, 45, 31-36.

NP970548S

Stereoselective Entry to the Bicycle [4.3.0] Skeleton of Olopanes Using a Transannular Cyclization Strategy

Guillermo Delgado,* Salvador Guzmán

Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Coyoacán 04510. México, D. F.

Fax +52(5)6162217; E-mail: delgado@servidor.unam.mx

Received 21 March 1999

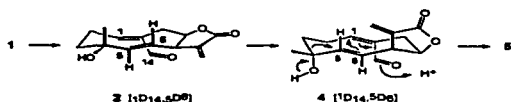
Dedicated to Prof. Albert Eschenmoser

Abstract: Treatment of budlein B with acid gave a H-4 β ,H-9 α -oplopane via lactone cleavage, allylic rearrangement, transannular cyclization and pinacol-type rearrangement. This transformation is stereochemically complementary to that of schkuhriolide, which produces a H-4 α ,H-9 β -oplopane.

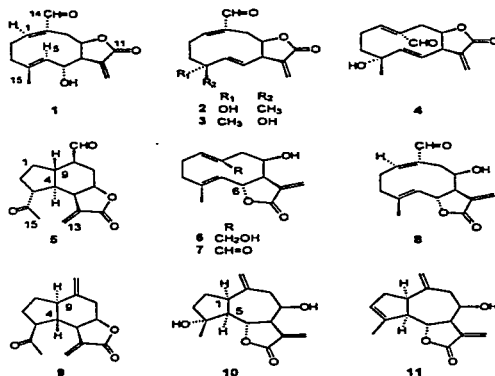
Key words: oplopanes, sesquiterpenes, cyclization, rearrangement, stereoselectivity

The generation of carbocyclic compounds from *trans,trans*-1(10),4-germacradienolides (germacrolides) via acid catalyzed reactions has been topic of several studies.¹ Such cyclizations can be utilized for the preparation of clemanolides,² eudesmanolides,³ guaianolides,⁴ xanthanolides⁵ and cyclobutane⁶ derivatives as the main products, and these transformations are significantly giving support to the proposed biogenetic schemes.⁷ However, the acid catalyzed transformations of melampolides,⁸ heliangolides⁹ and *cis,cis*-1(10),4-germacradienolides were less studied compared with those of *trans,trans*-1(10),4-germacradienolides,¹⁰ and their roles in the biogenesis of polycyclic terpenoids remain uncertain.

We previously reported¹¹ that acid treatment of the natural melampolide schkuhriolide (**1**)¹² gave mainly the epimers **2** and **3**,^{4,10} and the tricyclic compound **5**. The formation of the H-4 α ,H-9 β -oplopanolide **5** can be rationalized via an initial allylic rearrangement of **1** (to afford **2** and **3**), isomerization of the C(1)-C(10) double bond (to produce **4**), transannular Michael type reaction and pinacol rearrangement, to afford the bicycle [4.3.0] nonane (Scheme 1). The yield of **5** was optimized to 85% from **1**, and represents an alternative entry to H-4 α ,H-9 β -oplopanolides.¹³

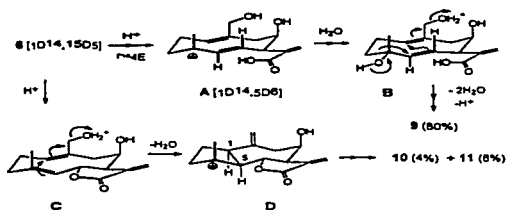


Scheme 1



Since the configuration of the bicycle [4.3.0] nonane depends on the conformation adopted by the cyclodecadiene precursor during the transition state of the cyclization (Scheme 1), it was decided to explore the scope of this reaction with the isomers of the cyclodecadiene, and here we report the results. Manganese dioxide oxidation of the natural *trans,trans*-1(10),4-germacradienolide budlein B (**6**)¹⁴ afforded the aldehyde **7**,¹⁵ which adopts a [$1D_{14},13D_5$] conformation¹⁶ both in the crystal and in solution. Acid treatment of **7** (TFA in acetone) afforded *allo*-schkuhriolide (**8**),¹⁷ previously obtained as natural product. **8** remained unaffected in trifluoroacetic acid. Attempts to ractonize budlein B (**6**) or the aldehyde **7** could not be achieved, presumably by the preferential lactonization to C-6 of the *trans,trans*-1(10),4-germacradienolides with oxygens at C-6 α and C-8 β .¹⁸ When budlein B (**6**) was treated with perchloric acid in acetone, a mixture of products was obtained, but using DME as solvent, the same mixture was obtained with a major product (80%) which was characterized as the H-4 β ,H-9 α -oplopanolide **9**.¹⁹ Additional products of the transformation were the H-1 α ,H-5 α -guaianolides vestenolide (**10**,²⁰ 4%), and ligustin (**11**,²¹ 8%). The formation of compound **9** can be ra-

tionized as arising from cleavage of the γ -lactone and allylic rearrangement, to afford the cationic intermediate at C(4) (intermediate A, Scheme 2), which is stabilized by the addition of water to give the allylic tertiary alcohol (intermediate B, Scheme 2); protonation of the primary alcohol triggered the transannular cyclization and pinacol rearrangement to produce the olopane 9. At the same time, protonation of the primary alcohol of 6 (intermediate C), followed by dehydration, allows the transannular cyclization, which produces the C(1)-C(5) σ bond, and the cationic center at C(4) (intermediate D) is stabilized by the addition of water (to form 10) or by loss of a proton (to produce 11). The pseudoenantiomeric relationship of the endocyclic double bonds in the key intermediates (4 in Scheme 1 and B in Scheme 2) is reflected in the enantiomeric fusion in the bicycle [4.3.0] nonane of the products (5 and 9).



Scheme 2

The results show that the tertiary alcohol at C-4 and the 1(10)-*trans*,5(6)-*trans*- double bonds in the intermediate cyclodecadiene are the structural requirements for the olopane formation, and that the functionalities at C-8 and C-14 determine the preferred conformations of the intermediates, to produce diastereomeric products. In summary, transannular cyclizations of germacradienes provide alternative, efficient synthetic entries to diastereomeric (H-4 α ,H-9 β and H-4 β ,H-9 α) olopanes.

Acknowledgement

We thank the technical staff from the Instituto de Química de la UNAM: Rocío Patiño, Marfa Isabel Chávez, Beatriz Quiroz, Luis Velasco and Javier Pérez-Flores for spectroscopic measurements, and Dr. Rubén A. Toscano for X-Ray analysis of 9.

References and Notes

- (1) (a) Fischer, N. H. *Rec. Adv. Phytochem.* **1990**, *24*, 161-201. (b) Fischer, N. H.; Olivier, E. J.; Fischer, H. D. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1979**, *38*, 47-390. (c) Coates, R. M. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1977**, *36*, 76-230. (d) Sutherland, J. K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1651-1660.
- (2) Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1401-1404.
- (3) Marco, J. A.; Sanz-Cervera, J. F.; García-Lliso, V.; Domingo, L. R.; Carda, M.; Rodríguez, S.; López-Ortiz, F.; Lex, J. *Liebigs Ann.* **1995**, 1837-1841.
- (4) (a) García-Granados, A.; Molina, A.; Cabrera, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 81-87. (b) Rodríguez, A. A. S.; García, M.; Rabi, J. A. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 953-954.
- (5) González, A. G.; Galindo, A.; Afonso, M., M.; Mansilla, H. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1439-1441.
- (6) Wilton, J. H.; Doskotch, R. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4251.
- (7) For recent cyclizations of sesquiterpenes, see: (a) Appendino, G.; Jakupovic, J.; Cravotto, G.; Biavatti-Weber, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4681-4692. (b) Appendino, G.; Tetamanz, P.; Gariboldi, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. J.* **1990**, 2139-2144. (c) Piet, D. P.; Schrijvers, E.; Franssen, M. C. R.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6303-6314. Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7346-7350.
- (8) (a) González, A. G.; Galindo, A.; Afonso, M. M.; Mansilla, H.; López, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4585-4589. (b) Delgado, G.; Guzmán, S.; Toscano, R. A. *An. Esc. Nac. Cienc. Biol. (Méx.)* **1994**, *39*, 109-118. For cyclization of (Z,E)-1(10),4-cyclodecadiene derivatives as model systems for melampolides, see: Piet, D. P.; Willemens, H. M.; de Bruin, T. J. M.; Franssen, M. C. R.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11425-11436.
- (9) (a) Toma, K.; Murae, T.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **1982**, 551-554. (b) de Pascual Teresa, J.; González, M. S.; Caballero, M. C.; Parra, T.; Bellido, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 821-824. (c) Alvarez, L.; Delgado, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5527-5530.
- (10) Delgado, G.; Alvarez, L.; Guzmán, S. *Trends Org. Chem. (India)* **1995**, *5*, 1-10.
- (11) Delgado, G.; Guzmán, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 606-607.
- (12) (a) Samek, Z.; Holub, M.; Bloszyk, E.; Drozd, B. *Z. Chem.* **1979**, *19*, 449-450. (b) Rychlewska, U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1982**, 1641-1646. (c) Delgado, G.; Hernandez, H.; Romo de Vivar, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2994-2997.
- (13) Structure of olopanone, see: Takeda, K.; Minato, H.; Ishikawa, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 79-81. Synthesis of olopanone, see: (a) Köster, F.-H.; Wolf, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3937-3940. (b) Ho, T.-L. *Carbocycle Construction in Terpene Synthesis*. VCH, Weinheim, Germany, **1988**; p 224, 226.
- (14) Romo de Vivar, A.; Bratoeff, E. A.; Ontiveros, E.; Lankin, D. C.; Bhacca, N. S. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1795-1797.
- (15) 7: White solid mp > 275 °C, UV λ_{max} 205 (e 28419); IR (CHCl₃) ν_{max} 3453, 2980, 1759, 1658, 1412, 1355, 1286, 1142, 1090, 979 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 9.89 (1H, br s, H-14), 6.40 (1H, br dd, J = 12 and 4 Hz, H-1), 6.33 (1H, d, J = 3 Hz, H-13 *cis*), 5.60 (1H, d, J = 3 Hz, H-13 *trans*), 5.03 (1H, t, J = 10 Hz, H-6), 5.05 (1H, br d, J = 10 Hz, H-5), 4.56 (1H, br d, J = 6 Hz, H-8), 1.50 (3H, br s, H-15). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, APT): 192.9 (C-14), 169.9 (C-12), 156.6 (C-1), 141.5 (C-10), 138.3 (C-4 (C-11)), 138.2 (C-11 (C-4)), 127.7 (C-5), 120.3 (C-13), 74.5 (C-6), 69.8 (C-8), 53.1 (C-7), 39.2 (C-2 (C-3)), 38.5 (C-3 (C-2)), 25.0 (C-9), 16.9 (C-15); EIMS m/z (%) 262 (M⁺, 25), 244 (41), 215 (61), 137 (100), 105 (92), 81 (80), 41 (80); HRMS Calculated for C₁₅H₁₈O₄: 262.1205; Found: 262.1208.
- (16) Samek, Z.; Harnathová, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 2779-2799.
- (17) (a) Stewart, E.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2733-2734. (b) Macías, F. A.; Torres, A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Castellano, D. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1205-1215. (c) Delgado, G.; Tejada, V.; Salas, A.; Chávez, M. I.;

- Guzmán, S.; Bolaños, A.; Aguilar, M. I.; Navarro, V.; Villarreal, M. L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1082-1085.
- (18) In contrast, the preferential C-8 relaxation of *trans,trans*-1(10),4-germacradienolides containing C-6 and C-8 lactonizable α -oxygen groups has been described: Yoshioka, H.; Renold, W.; Mabry, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 148-149.
- (19) To a stirred solution containing 25 mg (0.09 mmol) of budlein B (**6**) in DME (20 mL) under N_2 was slowly added $HClO_4$ (Aldrich, 0.3 mL). The solution was stirred for 20 min at 55 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with EtOAc and washed exhaustively with satd. aq. Na_2CO_3 and then with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude oil obtained from six runs was subjected to column chromatography and then to prep. TLC (mixtures of *n*-hexane-EtOAc as elution system) to give, in order of increasing polarity: ligustrin (**11**,²¹ 8%), H- β ,H-9 α -oplopanolide (**9**, 80%), vestenolide (**10**,²⁰ 4%). Minor additional products were not characterized. **9**: white solid; mp 132-134 °C; $[\alpha]_D^{+205}$ (MeOH, *c* 0.102); UV λ_{max} 208 (ϵ 12150); IR (CHCl₃) ν_{max} 2951, 1764, 1697, 1658, 1413, 1357, 1265, 1142, 1011, 895 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, COSY): δ 6.09 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-13 *cis*), 5.45 (1H, d, *J* = 1 Hz, H-13 *trans*), 4.92 (1H, br s, H-10a), 4.83 (1H, br s, H-10b), 4.57 (1H, ddd, *J* = 5,5,3 Hz, H-6), 2.91 (1H, dddd, *J* = 10, 5, 1, 1, H-5), 2.87 (1H, dd, *J* = 16, 3, H-7a), 2.75 (1H, ddd, *J* = 11, 10, 6, H-9), 2.48 (1H, dd, *J* = 16, 5, H-7b), 2.10-2.14 (1H, m, H-1a), 2.07 (3H, s, H-15), 2.01-2.05 (1H, m, H-3), 1.85 (1H, ddd, *J* = 12, 10, 10, H-4), 1.77-1.66 (3H, m, H-1b, H-2a,b); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, HMQC, HMBC): 210.3 (C-14), 169.7 (C-12), 143.1 (C-8), 139.5 (C-11), 121.8 (C-13), 108.7 (C-10), 78.0 (C-6), 57.4 (C-9), 48.2 (C-4), 47.7 (C-3), 47.1 (C-5), 36.6 (C-7), 21.9 (C-1), 27.7 (C-15), 26.4 (C-2); EIMS *m/z* (%) 246 (M⁺, 9), 203 (48), 150 (35), 91 (44), 69 (55), 46 (100), 45 (60); HRMS Calculated for: C₁₅H₁₆O₂, 246.1256. Found: 246.1252; Anal. Calcd for C₁₅H₁₆O₂: C 73.14, H 7.36. Found: C 73.04, H 7.51; X-Ray analysis of **9** (to be published) confirmed the structure.
- (20) Sachdev, K.; Kulshreshtha, D. K. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 249-253.
- (21) (a) Romo, J.; Ríos, T.; Quijano, L. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6087-6090. (b) Hernández, L. R.; Catalán, C. A. N.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 215-221.

Article Identifier:

1437-2096,E:1999,0,S1,1006,1008,ftx,en:W10299ST.pdf