



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Síntesis de δ -hidroxiamidas a partir de cumarinas
con actividad anticonvulsiva potencial.**

**Aproximaciones sintéticas a diterpenos con
esqueleto de clerodano.**

I N F O R M E
MAESTRIA EN CIENCIAS
(QUIMICA ORGANICA)

Q.F.B. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Dra. Lydia Rodríguez Hahn.

1^{er} vocal : Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel.

Secretario: Dra. Rocío Pozas Horcacitas.

Suplente : M.C. José Manuel Méndez Stivalet.

Suplente : M.C. Guillermo Delgado Lamas.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma
de México.

Sustentante:



Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

Asesor:



Dr. Federico Alfredo García Jiménez.

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO BAJO LA
DIRECCION DE LOS DOCTORES:
FEDERICO A. GARCIA JIMENEZ
RAYMUNDO CRUZ ALMANZA
DISFRUTANDO UNA BECA-CREDITO OTORGADA
POR EL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y
TECNOLOGIA (CONACYT).

INDICE.

1. Síntesis de δ -hidroxiamidas a partir de cumarinas con actividad anti-convulsiva potencial.

1.1 Resumen	5
1.2 Capítulo 1. Introducción	6
1.3 Capítulo 2. Objetivo	11
1.4 Capítulo 3. Síntesis de δ -hidroxiamidas	12
1.5 Capítulo 4. Conclusiones	19
1.6 Capítulo 5. Parte experimental	20
1.7 Anexo. Información espectroscópica	26
1.8 Capítulo 6. Referencias bibliográficas	37

2. Aproximaciones sintéticas a diterpenos con esqueleto de clerodano

2.1 Resumen	40
2.2 Capítulo 1. Introducción	41
2.3 Capítulo 2. Objetivo	51
2.4 Capítulo 3. Análisis retrosintético	52
2.5 Capítulo 4. Esquema sintético	54
2.6 Capítulo 5. Parte experimental	60
2.7 Anexo. Información espectroscópica	65
2.8 Capítulo 6. Referencias bibliográficas	73

Síntesis de δ -hidroxiamidas a partir de cumarinas
con actividad anticonvulsiva potencial.

RESUMEN

Se presenta una ruta para la preparación de δ -acetoxiamidas teniendo cumarinas como materia prima. Se obtuvo evidencia experimental y se lograron atrapar aductos de la apertura en amoniaco líquido tanto de la 7-hidroxi-4-metil-cumarina (que se había publicado como no reactiva en estas condiciones) como de dihidrocumarinas, observándose la influencia cualitativa de los sustituyentes en las posiciones 2 y 3; así mismo se ha propuesto un mecanismo de acción para algunas cumarinas naturales como la escopoletina en base a la proposición de un grupo zwitterionico señalado como la unidad farmacofórica para la actividad anticonvulsiva.

ABSTRACT

A new pathway for the preparation of δ -acetoxiamides starting from coumarins is described. We have experimental evidence through the trapping of the adducts from the solvolysis in liquid ammonia of the 7-hydroxy-4-methyl-coumarin (that was reported as unreactive in this conditions) and other dihydrocoumarins. It was observed in the cycloreversion process an influence of the substitution in 2 and 3 position. A mechanism is proposed to explain the actionpad of some natural coumarins like scopoletin through its transformation in a zwitterionic molecule which is considered the pharmacophoric unit.

Capítulo 1.

Introducción.

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central, quizás una de las dolencias humanas más incomprendidas. A lo largo de la historia, sus víctimas han sido según las épocas, evitadas, temidas, despreciadas, ridiculizadas o azotadas; creídas posesas del demonio o reverenciadas y adoradas en otros tiempos al creerles en relación directa con Dios ¹.

Los epilépticos se hallan sujetos a ataques que acarrearán pérdida o alteración pasajera del conocimiento, con o sin movimientos convulsivos.

Hasta ahora, la única alternativa en el control de esta enfermedad es la administración de fármacos que disminuyen la frecuencia de las crisis convulsivas y su intensidad. El sujeto requiere de la administración del medicamento durante prácticamente toda su vida.

El principal problema que genera la administración de fármacos a los individuos que experimentan epilepsia son los efectos secundarios entre los que destacan el letargo, el adormecimiento y la inhibición de reflejos, que imposibilitan al paciente a llevar una vida normal. Se calcula que un poco más de un millón de norteamericanos sufren de este mal. En México, lamentablemente las estadísticas no son confiables y en muchas instituciones de salud ni siquiera se registran.

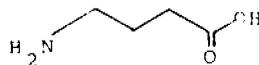
El primer fármaco suministrado para combatir este mal, fué el bromuro de potasio. Desde entonces hasta ahora se han generado una gran cantidad de fármacos, entre los que destacan las hidantoínas, el ácido valproico, el ácido γ -amino butírico y el grupo de las γ -hidroxiamidas. Se estima que más de cuarenta mil compuestos han sido investigados como compuestos anti convulsivos en los pasados diez años, la mayoría de los cuales han resultado lamentablemente, inactivos o tienen poca actividad (tabla I).

Año de introducción	Fármaco
1850	Bromuro de Potasio
1912	Fenobarbital
1935	Mefobarbital
1938	Difenil hidantoina
1946	Trimetadiona
1947	Mefenitoina
1949	Parametadiona
1952	Metarbital
1953	Fenosuccimida
1954	Primidona
1960	Aminoglutetimida
1960	Etosuccimida
1969	Diazepam
1974	Carbamazepina
1975	Clorazepam
1978	Acido valproico
1981	Cloracepato de potasio
1981	Acido γ -amino butírico

Tabla 1. Año de introducción al mercado de los principales compuestos anticonvulsivos ².

El ácido γ -amino butírico (GABA 1), fué aislado e identificado por primera vez en los tejidos cerebrales en 1950. En los últimos años de la década de los cincuenta Hayahi³, demostró que el GABA aplicado directamente a la corteza motora en perros, podía inhibir descargas epilépticas localizadas.

Una falla en la biosíntesis del GABA ocasiona estados convulsivos³.



1

Las investigaciones recientes sugieren que el GABA es un inhibidor de los impulsos neurotransmisores de los tejidos cerebrales. Se tienen evidencias de que el sitio de actividad inhibitoria del GABA es la corteza cerebral o el cerebelo ⁴. En particular, las células inhibitorias del cerebro emplean GABA como transmisor (Células de Purkinje, Basket, Stellate, Golgi) ^{5,6}.

Existen varias formas para modificar los niveles de GABA.

1. Disminución de niveles de GABA o disminución aparente de GABA.

1.1 Inhibición de la enzima GABA sintetasa.

1.2 Inhibición de la enzima GAD.

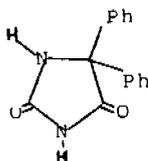
1.3 Bloqueo del acceso de GABA al receptor.

2. Incremento de los niveles de GABA.

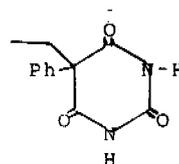
2.1 Bloqueo del paso de GABA en la neurona.

2.2 Inhibición de la enzima GABA transaminasa.

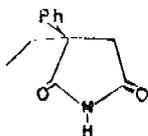
Durante mucho tiempo se ha intentado determinar el grupo farmacóforo en las moléculas que muestran la actividad que nos interesa. Si se consideran las estructuras de los fármacos anticonvulsivos primarios (moléculas polares de bajo peso molecular, fórmulas 2 a 5), se puede observar que todas ellas presentan la posibilidad de formar puentes de hidrógeno.



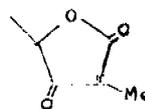
Difenilhidantoína 2



Fenobarbital 3

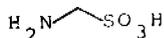


Etosuccimida 4



Trimetadiona 5

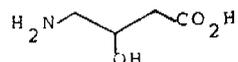
Andrews ha empleado cálculos de densidad electrónica para estudiar el papel del puente de hidrógeno en varias drogas anticonvulsivas⁷. Curtis y Watkins⁸ revisaron la farmacología de aminoácidos relacionados con el GABA. Demostraron que varios aminoácidos estructuralmente relacionados con el GABA disminuyen la actividad cortical en gatos y ratones. Los aminoácidos que tienen actividad similar al GABA son:



Taurina



Homotaurina

 β -hidroxi-GABA

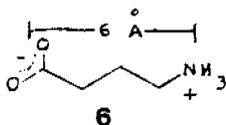
con el siguiente orden de actividad:

homotaurina > β -hidroxi-GABA > GABA > taurina

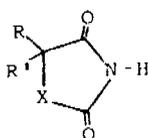
Los análogos del GABA de cadena larga exhiben efectos depresivos o anticonvulsivos en gran variedad de sistemas de prueba. Se han realizado estudios de Rayos X y cálculos teóricos sobre el GABA, agentes miméticos de GABA y antagonistas competitivos de GABA.

Estos estudios permitieron generar un patrón farmacóforo que parece consistir de un sistema zwitteriónico totalmente extendido en el que la dis-

tancia entre el grupo onio y el oxígeno del carboxilato es idealmente de 5 a 6 Å⁹ (6).



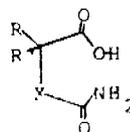
Las cuatro formas más importantes de los compuestos antiepilépticos cíclicos: hidantoínas, oxazolidinadionas, succinimidas y barbituratos, son metabolizados para generar compuestos que recuerdan el GABA. Se sabe que a pH neutro los barbituratos se abren exclusivamente por la ruptura del enlace 1-6 para generar ácido malurónico¹⁰.



x = NH: Hidantoína **7**

x = O: Oxazolidinadiona **8**

x = CH₂: Succinimida **9**



x = NH **7'**

x = O **8'**

x = CH₂ **9'**

El ácido hidantoico (7') se ha descrito como un producto del metabolismo de la difenilhidantoína (R=R'=Fenilo). La oxazolidinadiona se transforma en el ácido 8' en el hígado. La succinimida 9 como el derivado 5-fenil-5-etílico es metabolizado a la amida 9' (R=fenilo, R'= etilo)¹¹.

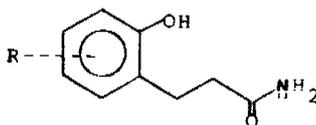
Cuando estos ácidos de cadena abierta se someten a cálculos por orbitales moleculares¹² se encuentra que la conformación extendida satisface los requisitos formulados para el fragmento farmacóforo.

En nuestro laboratorio se han preparado varias γ -hidroxiamidas sustituidas en posición 4 que han mostrado tener actividad anticonvulsiva¹³.

Capítulo 2.

Objetivo.

La modificación de la localización del grupo hidroxilo en la posición δ lleva a un segundo grupo de moléculas de interés representado por (10), para su evaluación farmacológica.



10

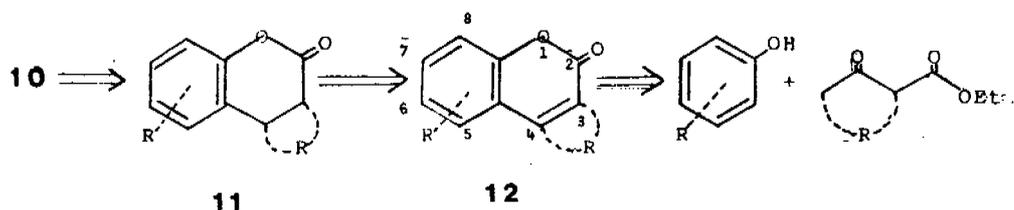
Su síntesis considerando los aspectos característicos del grupo farmacóforo (6) descrito con anterioridad, es el objeto de este trabajo⁶.

Capítulo 3.

Síntesis de δ -hidroxiamidas.

3.1 Análisis retrosintético.

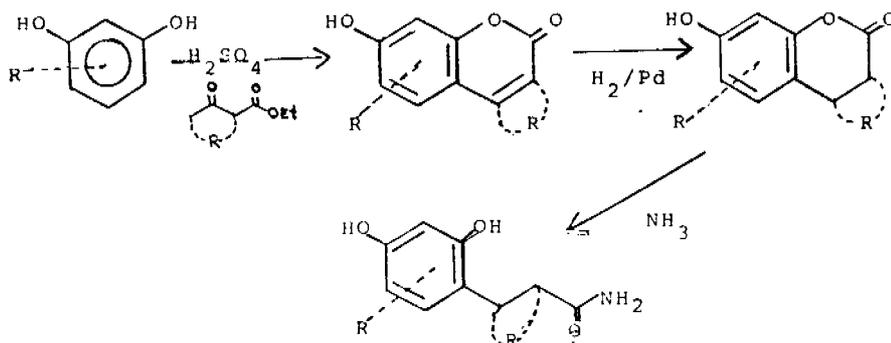
La hidroxiamida (10) se puede preparar por amonólisis de la lactona correspondiente de acuerdo con el siguiente análisis retrosintético:



La lactona (11) se puede preparar mediante la reducción de la cumarina apropiada (12). Los sustituyentes en la posición 3 pueden introducirse a partir de la cumarina formada o como sustituyente del β -ceto éster, y las posiciones 5 a 8 deben ser funcionalizadas desde el fenol mismo.

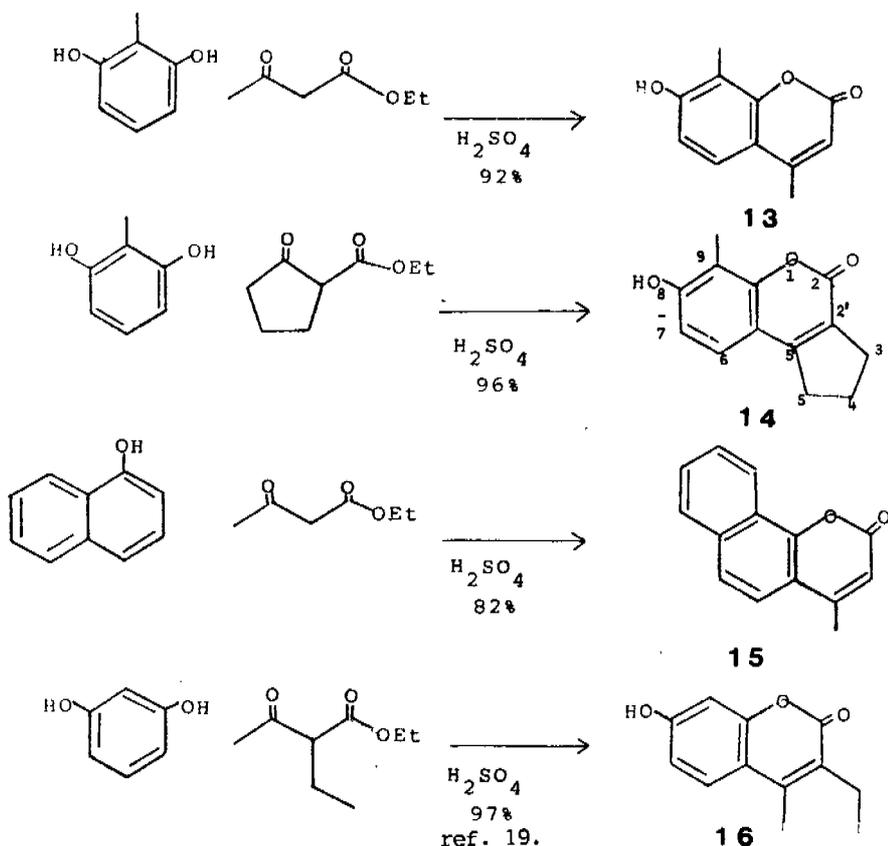
3.2 Desarrollo sintético.

El plan de síntesis seguido en base al esquema retrosintético ya mostrado es el siguiente:



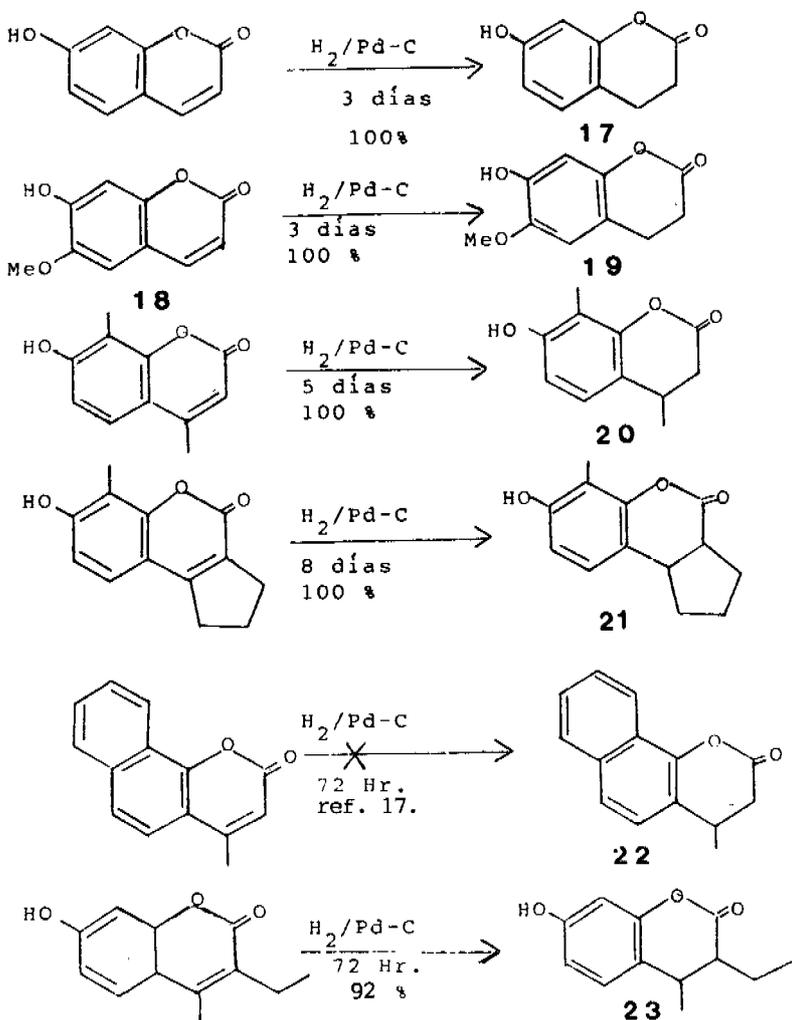
Hay dos métodos importantes por sus buenos rendimientos para la síntesis de cumarinas. La síntesis de Perkin¹⁵ con la que se genera el enlace C₂-C₃ y el enlace O₁-C₂; y el método de Pechmann¹⁶ con el que se construye además del enlace lactónico el enlace C₃-C₄. El método más apropiado por el tipo de sustitución en el fenol es el segundo de estos métodos.

Las cumarinas preparadas en la primera etapa fueron:

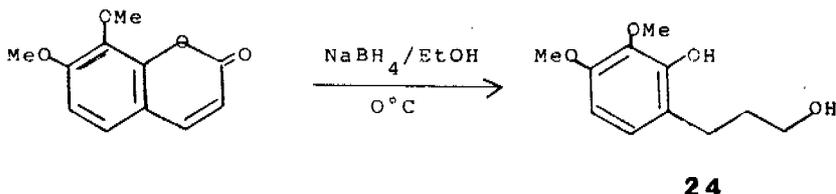


Una vez preparados estos productos se sometieron a reducción encontrándose que la hidrogenación catalítica es un método apropiado para la reducción del doble enlace C₃-C₄. En estas condiciones, aun cuando la saturación del doble enlace procede con lentitud, se lograron rendimientos muy

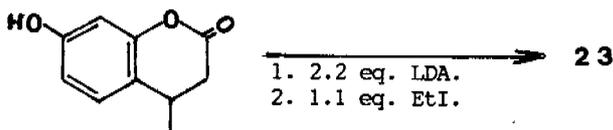
buenos en todos los casos (92 a 100 %), con excepción de la benzo-cumarina indicada (15), en la que se observó la sobrerreducción del material y solo se lograron detectar trazas del producto deseado. Estos productos de sobrerreduc^{ción} se detectaron por espectrometría de másas, pues se observaron señales en $M^+ + 4$ y $M^+ + 6$, siendo M^+ el ion molecular de la cumarina a reducir. $M^+ + 2$ no es su^{ficientemente} abundante aun cuando la reducción se suspendió cuando la mezcla de reacción consumió aproximadamente un equivalente de hidrógeno.



La reducción química de esta insaturación no procedió con propiedad al emplear borohidruro de sodio, ya que se formaron mezclas en las que el producto deseado es minoritario (18 a 25 %), siendo el producto principal el 1,5-diol (24), generado por la adición 1,4 seguida de la 1,2; con rendimiento que va del 32 al 58 % ; acompañado de materia prima.



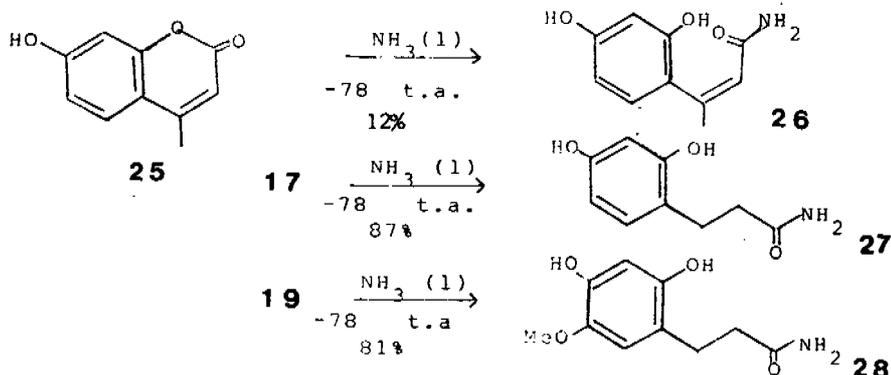
La dihidro cumarina (23) se preparó también a partir de la 4-metil-7-hidroxi-3,4-dihidro cumarina la cual al tratarse con 2,2 equivalentes de LDA y 1.1 equivalentes de yoduro de etilo generó el derivado deseado, aunque con un rendimiento global a partir de resorcinol del 35 %.



3.3 Amonólisis.

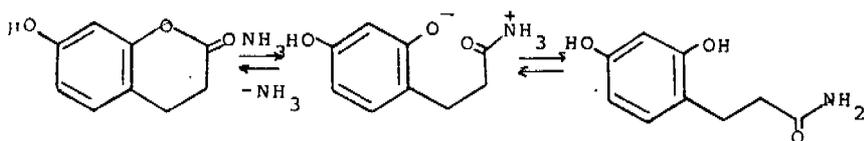
Por la experiencia previa en nuestro laboratorio ¹⁴, las condiciones iniciales para efectuar la apertura del sistema lactónico con amoníaco fueron muy drásticas. El método consiste en introducir la lactona disuelta en amoníaco líquido en un reactor de acero inoxidable para alta presión y después de un cierto tiempo (2 a 3 horas) se iniciaba el calentamiento. La temperatura inicial fué de 60°C incrementándose drásticamente la presión y produciéndose una mezcla anaranjada de compuestos que no pudieron ser purificados. Por lo tanto se modificaron las condiciones hasta encontrar las óptimas que consistieron en adicionar lentamente la cumarina al amoníaco líquido mantenido en una trampa enfriada con una mezcla de acetona-hielo seco. Posteriormente se elimina la mezcla criogénica y se deja evaporar el amoníaco en la campana. De esta

manera se lograron preparar la siguientes hidroxiamidas:



Cuando en las posiciones α o β a la amida existe un sustituyente, la estabilidad de los productos se modifica notablemente y aun cuando algunas de ellas se pueden aislar y caracterizar, despues de un cierto tiempo se regenera la dihidrocurarina. El recipiente que contiene el producto huele continuamente a amoniaco y por cromatografía en capa fina se constata la rápida regeneración de la lactona de partida.

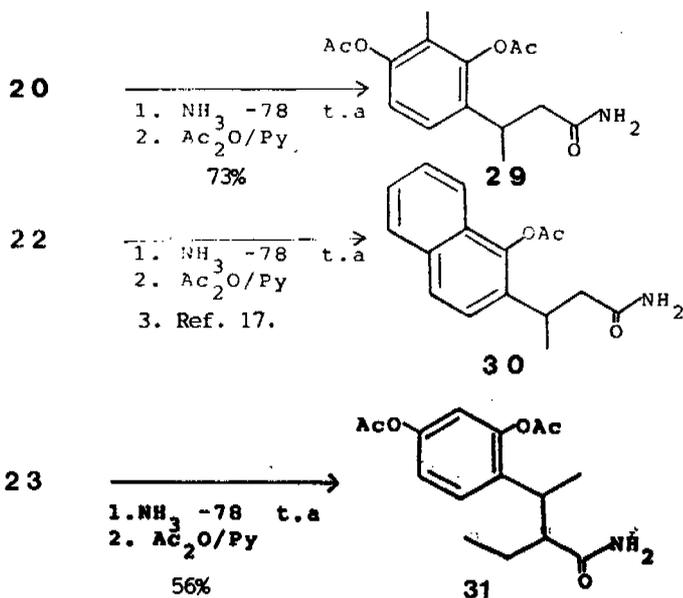
El hecho antes descrito puede explicarse con base al mecanismo propuesto, en el que se sugiere la existencia del zwitterion indicado. Los factores entrópicos que favorecen la formación de anillos ocasionan el desplazamiento hacia la forma lactónica liberándose amoniaco.



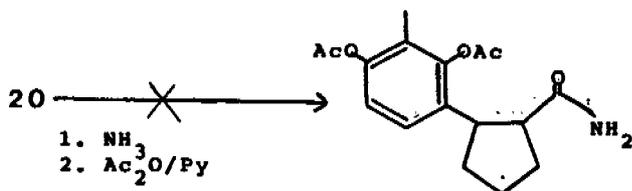
Este hecho es tal vez el factor que llevó a la publicación errónea de que estas lactonas no sufren reacción alguna cuando se les solvolyza en amoniaco ¹⁸. Además el zwitterion intermediario cumple con los requisitos del grupo farmacóforo (6), lo que podría explicar el hecho de que algunas

cumarinas naturales (como la escopoletina 18) presentan actividad anticonvulsiva.

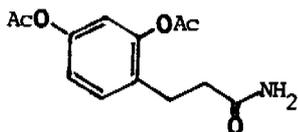
En los casos en que el equilibrio era desfavorable para evitar la reversión de la reacción se procedió a bloquear los grupos fenólicos por acetilación directa del producto de amonólisis, generando las acetoxiamidas y evitando el cierre no deseado.



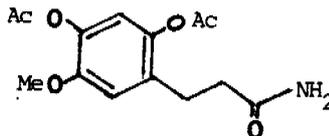
El efecto de los sustituyentes en las posiciones α y β a la lactona llega a ser tan importante que cuando el sustituyente forma un anillo de cinco miembros la apertura no se produce.



Las hidroxiamidas 25 y 26 se acetilaron con anhídrido acético-piridina generando las acetoxiamidas 32 y 33.



32



33

Las cinco δ -acetoxiamidas así preparadas se enviaron a evaluación farmacológica, en el National Institute of Health (Estados Unidos de América).

Capítulo 4.

Conclusiones.

1. Se prepararon cinco nuevas δ -acetoxiamidas que se enviaron a evaluación farmacológica, como agentes anticonvulsivos potenciales.
2. Se obtuvo evidencia experimental y se lograron atrapar aductos de la apertura en amoníaco líquido, tanto de la 7-hidroxi-4-metil-cumarina (que se había publicado como no reactiva en estas condiciones^{18,24,25}) como de dihidrocumarinas, observándose la influencia cualitativa de los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 para su apertura.
3. Se ha propuesto un mecanismo de acción para algunas cumarinas naturales como la escopoletina (18) en base a la proposición del grupo de tipo zwitterionico arriba descrito.
4. Debido a que el grupo bloqueador del hidroxilo (acetato en estos casos) puede sufrir hidrólisis en condiciones biológicas, se pretende preparar una serie de metoxiamidas para estabilizar aún más los productos y así evitar su cicloreversión.

Capítulo 5.

Parte experimental.

Los espectros de IR, UV, visible fueron obtenidos por el Q. Misael Torres y por la Q. Josefina Espiñeira, empleando un espectrofotómetro Perkin Elmer 208, y otro aparato Perkin Elmer 681. Para el IR, se utilizaron además celdas de cloruro de sodio, obteniéndose la disolución previa de las muestras en cloroformo. Cuando los productos ameritaron el empleo de otra técnica se indica oportunamente.

Los espectros de RMN ^1H fueron obtenidos por el Q. R. Jorge Cárdenas y el Q. Rubén Gavilón empleando un aparato Varian FT-80A de 80 MHz; se empleó tetrametilsilano como referencia interna y deuterocloroformo como disolvente. Las excepciones están indicadas.

Los espectros de masas fueron obtenidos por el Q. Luis Velasco empleando un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5985-B por impacto electrónico con introducción directa de la muestra.

Las cromatografías preparativas se efectuaron con placas de sílice F-254 de Merck de 20 por 20 cm y 2 mm de espesor.

Las cromatografías en columna se efectuaron utilizando silicagel 60 Merck con gránulos de 0.2 a 0.5 mm de diámetro aproximadamente (25-70 mesh ASTM).

La pureza de los productos y el seguimiento de las reacciones se realizó empleando placas de 10 por 5 cm de gel de sílice 60 Merck F-254. Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato Fischer-Johns y no están corregidos.

5.1 Obtención de cumarinas. Método general.

En un matraz apropiado se enfriaron 10 ml de ácido sulfúrico concentrado en un baño de hielo. En un embudo de adición se prepara una mezcla equimolecular del β -ceto éster y el fenol apropiadamente sustituido, y se agrega esta mezcla, gota a gota al ácido sulfúrico.

Despues de 90 minutos de agitación se agregan 200 ml de agua fría y el precipitado obtenido se filtra y recristaliza de metanol.

4,8-dimetil-7-hidroxi-cumarina (13). Se siguió el método general indicado, empleando 5 g de 2-metil-resorcinol y 4.8 g de aceto acetato de etilo. Rend 92 %. P.f. 100 °C^{15,16}. Ir. KBr. (cm⁻¹). 3219, 1680, 1605, 1574, 1385, 1365, 1317, 1090. RMN ¹H (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 2.18 (3H, s, Me), 2.34 (3H, d, J= 1 Hz, Me-CH), 3.45 (1H, ancha, OH), 6.8 (1H, d, J= 9 Hz, H₆), 6.97 (1H, d, J= 1 Hz, H₃), 7.28 (1H, d, J= 9 Hz, H₅). Ms. m/z 190 (M⁺100%), 175, 162, 147, 133.

3-etil-4-metil-7-hidroxi-cumarina (16). Se obtuvo por el método general, adicionando 5 g de resorcinol a una cantidad equimolecular de 2-etil-aceto acetato de etilo. Rend. 97%. P.f. 149-151 °C . IR. KBr (cm⁻¹) 3231, 1676, 1614 1565, 1466, 1389, 1320, 1146, 1066. RMN ¹H (CDCl₃).δ 1.12 (3H, t, J= 8Hz, Me), 2.35 (3H, s, Me), 2.62 (3H, q, J= 8Hz, CH₂-Me), 5.6 (1H, ancha, OH), 6.80 (2H, m, H₆,H₈), 7.40 (1H, d, J= 9 Hz, H₅). Ms. m/z. 204, 189 (100%),161.

7-hidroxi-4-metil-cumarina (25).Se siguió el método general indicado empleando 5 g de resorcinol y 5 g de aceto acetato de etilo. Rend 90%. P.f. 185-187 °C. Se identificó por comparación con una muestra auténtica²⁰.

4-metil-F-benzo-cumarina (15). Se obtuvo por el método general, empleando 5 g de α-naftol y 4.7 g de aceto acetato de etilo. Rend. 82% . IR. KBr. (cm⁻¹) 3015, 1718, 1613, 1561, 1471, 1378, 1176, 1146, 1084, 944, 856. RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.45 (3H, d, Me), 6.3 (1H, m, H₃), 7.6 (5H, m, Ar-H), 8.45 (1H, m, H₅). Ms. m/z. 210 (M⁺100%),182, 181, 154, 153, 152.

8-hidroxi-9-metil-ciclopenta (C)-(1)-benzo-piran-2-ona (14). Se siguió el método general empleando 5 g de 2-metil-resorcinol y 5.5 g de 2-carbetoxi-ciclopentanona ²². Rend. 96%. P.f. 145-146 °C. IR. KBr. (cm⁻¹) 3369, 3161, 2986 2922, 1687, 1605, 1586, 1380, 1298, 1084. RMN ¹H. (DMSO-d₆) δ 2.15 (2H, m, H₄), 2.16 (3H, s, Me), 2.20 (2H, t, H₃), 2.96 (2H, t, H₅), 5.0 (1H, ancha, OH), 6.80 (1H, d, J=8 Hz, H₇), 7.18 (1H, d, J= 8 Hz, H₅). Ms. m/z 216(M⁺100%) 201 188, 187.

5.2 Obtención de 3,4-Dihidrocumarinas. Método general.

En un matraz para hidrogenación de 50 ml se prehidrogenan 0.2 g de catalizador de paladio/carbon 10% (Sargent Welch). Cuando este se ha saturado con hidrógeno se introducen 2 g de la cumarina. Se deja en agitación constante en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta la culminación de la reacción (siguiéndola por cromatografía en placa fina). Se elimina el catalizador por filtración y el etanol se evapora a presión reducida.

7-hidroxi-3,4-dihidro cumarina (17). Se siguió el método experimental general empleando 7-hidroxi-cumarina (Aldrich), obteniéndose la reducción total en 36 horas. Rend 100%. P.f. 134 °C. IR.KBr. (cm^{-1}). 3281, 1747, 1628, 1513, 1461, 1285, 1249, 1146, 1108, 841. RMN^1H (DMSO- d_6) δ 2.5-3.1 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6.5 (1H, m, H_8), 6.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_6), 6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_5). Ms. m/z . M^+ , 164 (100 %), 136, 122, 107.

7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidro cumarina (19). Se efectuó la reducción de 2 g de escopoletina adquirida de Aldrich en las condiciones del método general con 48 horas de reacción. Rend. 98 %. P.f. 137 °C. IR. KBr (cm^{-1}). 3410, 1735 1510, 1505, 1430, 1250, 1140, 1110, RMN^1H (CDCl_3) δ 2.81 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.85 (3H, s, OMe), 5.20 (1H, ancha, OH), 6.6 (2H, s, Ar-H). Ms. m/z . 194 (M^+ , 100 %), 179, 166, 151, 137.

4,8-dimetil-7-hidroxi-3,4-dihidro cumarina (20). Se obtuvo siguiendo el método general permitiendo la reducción durante 48 horas empleando 2 g de la 4,8-dimetil-7-hidroxi-cumarina. Rend. 100 %. P.f. 153 °C. IR. KBr. (cm^{-1}) 3368, 2970, 1728, 1621, 1508, 1446, 1339, 1291, 1159, 1076, 808. RMN^1H . (CDCl_3) δ 1.55 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, Me), 2.15 (3H, s, Ar-Me), 2.6 (2H, m, CH_2), 3.00 (1H, m, CH-Me), 6.6 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_6), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_5). Ms. m/z . 192 (M^+ , 100%), 177, 163, 135, 121.

2',5'-dihidro-8-hidroxi-9-metil-ciclopenta (C)(1) benzo-piran-2-ona (21). Se obtuvo siguiendo el método general por reducción de la cumarina correspondiente durante 8 días, obteniéndose con 97% de rendimiento. P.f. 140°C Ir. CHCl_3 (cm^{-1}),

3599, 2960, 1752, 1622, 1498, 1452, 1283, 1153, 1127, 1071. RMN^1H (CDCl_3). δ 1.7 (4H, m, H_3, H_5), 2.16 (3H, s, Ar-Me), 2.18 (2H, m, H_4), 3.08 (2H, m, H_2, H_5), 5.42 (1H, ancha, OH), 6.6 (1H, d, $J=8$ Hz, H_7), 6.86 (1H, d, $J=8$ Hz, H_6). Ms m/z 218 (100 %), 203, 201, 190, 189. P.M. 218.

7-hidroxi-3-etil-4-metil-3,4-dihidro-cumarina (23). Se obtiene siguiendo el método general indicado haciendo reaccionar la 7-hidroxi-3-etil-4-metil-cumarina durante 8 días. El producto es un líquido p.e. 105°C (6 mmHg) y se obtuvo con un rendimiento del 92%. IR. (cm^{-1}) 3383, 2968, 1742, 1628, 1511, 1459, 1368, 1294, 1234, 1150, 1106. RMN^1H (CDCl_3). δ 1.08 (3H, d, $J=6$ Hz. Me-CH), 1.08 (3H, t, $J=6$ Hz, Me- CH_2), 1.6 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.6 (1H, q, H_3), 3.05 (1H, q, H_4), 6.6 (2H, m, H_6, H_8), 7.05 (1H, d, $J=9$ Hz, H_5).

5.3. Amonólisis. Técnica general.

Se condensa el amoniaco en una trampa inmersa en un baño de acetona-hielo seco. Lentamente se adiciona la dihidro cumarina y una vez disuelta, se retira el baño dejando evaporar el amoniaco en una trampa. El producto se pasa por una columna cromatográfica, eluyendo con una mezcla de hexano-acetato de etilo 1:1, y luego con acetato de etilo puro. Las fracciones más polares se concentraron al vacío.

β -(2',4'-dihidroxifenil)-propionamida (27). Se sigue la técnica general empleando 10 ml de amoniaco y 2 g de 7-hidroxi-3,4-dihidro-cumarina. El producto es un sólido amarillento. P.f. $128-130^\circ\text{C}$. Rend. 87 %. IR (cm^{-1}), 3348, 3287, 3207, 2963, 1656, 1605, 1516, 1458, 1229, 1106, 974. RMN^1H (CDCl_3). δ 2.45 (4H, m, CH_2-CH_2), 6.14 (1H, d, $J=3$ Hz, H_3), 6.28 (1H, dd, $J=8, 3$ Hz, H_5), 6.8 (1H, d, $J=8$ Hz, H_6), 7.20 (4H, ancha, NH_2, OH). Ms. m/z . 181, 164 (100 %), 136, 123, 107.

β -(2',4'-dihidroxi-5'-metoxi)-propionamida (28). Se siguió la técnica general empleando 15g de dihidroescopoletina (19) y 10 ml de amoniaco. El producto es un sólido incoloro, P.f. $39-42^\circ\text{C}$. Rend. 81%. IR CHCl_3 (cm^{-1}) 3420, 3340, 3160, 1650, 1570, 1455, 1450, 1435, 1275, 1198, 1010. RMN^1H ($\text{DMSO}-d$) δ 2.3

(2H, m, H₃), 2.6 (2H, m, H₄), 3.68 (3H, s, MeO), 6.30 (1H, s, H₆), 6.30 (1H, s, H₃), 6.8 (1H, ancha, OH), 7.25 (1H, ancha, OH), 8.75 (2H, ancha, NH₂). Ms m/z 211, 194 (100%), 179, 151, 137, 69.

5.4 Acetilación de las propionamidas 27 y 28. Técnica general.

Las propionamidas obtenidas se disuelven en 5 ml de anhídrido acético, con una gota de piridina y se deja en agitación durante dos horas. Entonces se adicionan 10 ml de agua helada y se extrae con cloruro de metileno (3x15 ml). Los extractos se lavan con una solución al 10% de carbonato de sodio, agua y se secan con sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad a presión reducida.

β -(2',4'-diacetoxifenil)-propionamida (32). 1g de β -(2',4'-dihidroxifenil)-propionamida (27) se sometió a las condiciones descritas en la técnica general.

Se obtiene un sólido. P.f. 58-60. Rend 96%. $\lambda_{\max} = 200 \text{ nm}$ (3600) (MeOH). IR. CHCl₃ (cm⁻¹) 3520, 3400, 2980, 1760, 1680, 1590, 1490, 1370, 1100, 1010. RMN¹H (CDCl₃) δ 2.20 (3H, s, OAc), 2.23 (3H, s, OAc), 2.40 (2H, m, H₄), 2.75 (2H, m, H₃), 6.03 (2H, ancha, NH₂), 6.75 (1H, d, J= 2 Hz, H₃), 6.85 (1H, dd, J=8,2 Hz, H₄), 7.15 (1H, d, J= 8 Hz, H₆). Ms. m/z. 265, 223, 206, 164 (100%), 136, 107.

β -(2',4'-diacetoxi-5'-metoxi-fenil)-propionamida (33). 1 g del sustrato apropiado se empleó siguiendo la técnica general descrita. Se obtuvo un sólido amarillento. Rend 98%. P.f. 40-42 °C. IR (cm⁻¹) 3689, 3528, 3411, 3041, 2938, 1760, 1680, 1595, 1510, 1460, 1370, 1192, 1025. RMN¹H (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 2.20 (3H, s, OAc), 2.28 (3H, s, OAc), 2.40 (2H, m, H₄), 2.75 (2H, m, H₃), 3.75 (3H, s, MeO), 6.45 (2H, ancha, NH₂), 6.75 (1H, s, H₂), 6.91 (1H, s, H₆). Ms. m/z 295, 253, 246, 211, 194, 179, 151, 123.

5.4. Amonólisis y acetilación directa.

Se siguió la técnica descrita para la amonólisis, solo que una vez eliminado el amoniaco se adicionó el anhídrido acético y una gota de piridina (el exceso se elimina a presión reducida). Se deja en agitación durante cuatro horas, tiempo al cual se adicionan 10 ml de agua helada se extrae con cloruro

de metileno. Los extractos se lavan, se secan y se concentran a presión reducida.

β -(2',4'-diacetoxi-3-metil)-butiramida (29). 2g de 4,8-dimetil-7-hidroxi-3,4-dihidro cumarina se sometieron a reacción en las condiciones descritas. Se obtiene un sólido de P.f. 73°C Rend. 67%. IR CHCl_3 (cm^{-1}) 3461, 3363, 3196, 3018, 2973, 1762, 1671, 1611, 1485, 1372, 1202, 1006. RMN^1H (CDCl_3) δ 1.22 (3H, d, $J=7$ Hz, Me-CH), 1.94 (3H, s, Ar-Me), 3.30 (3H, s, OAc), 2.32 (2H, m, H_2), 2.35 (3H, s, OAc), 3.25 (1H, m, Me-CH), 5.7 (2H, ancha, NH_2), 6.86 (1H, d, $J=8$ Hz, H_5), 7.1 (1H, d, H_6). Ms. m/z. 293, 251, 209, 192, 177, 149, 121, 43 (100%).

α -etil- β -(2',4'-diacetoxifenil)-butiramida (31). 2 g de 3-etil-4-metil-7-hidroxi-3,4-dihidrocumarina se someten a solvólisis de acuerdo a lo descrito. Rend. 56%. Sólido amarillento. P.f. 46°C. Ir. CHCl_3 (cm^{-1}) 3446, 3365, 3311, 3197, 2968, 2936, 1767, 1668, 1613, 1499, 1373, 1245, 1200, 1141. RMN^1H δ 0.8 (3H, t, $J=9$ Hz, Me-CH₂), 1.2 (3H, d, $J=7$ Hz, Me-CH), 1.3 (3H, m, H_3), 2.5 (3H, s, OAc), 2.55 (3H, s, OAc), 3.12 (1H, m, CH₃-CH), 5.95 (2H, ancha, NH_2), 6.95 (2H, m, H_3 , H_5), 7.23 (1H, d, $J=8$ Hz, H_6). Ms. m/z 307, 265, 248, 223, 206 (100%), 191, 178, 137.

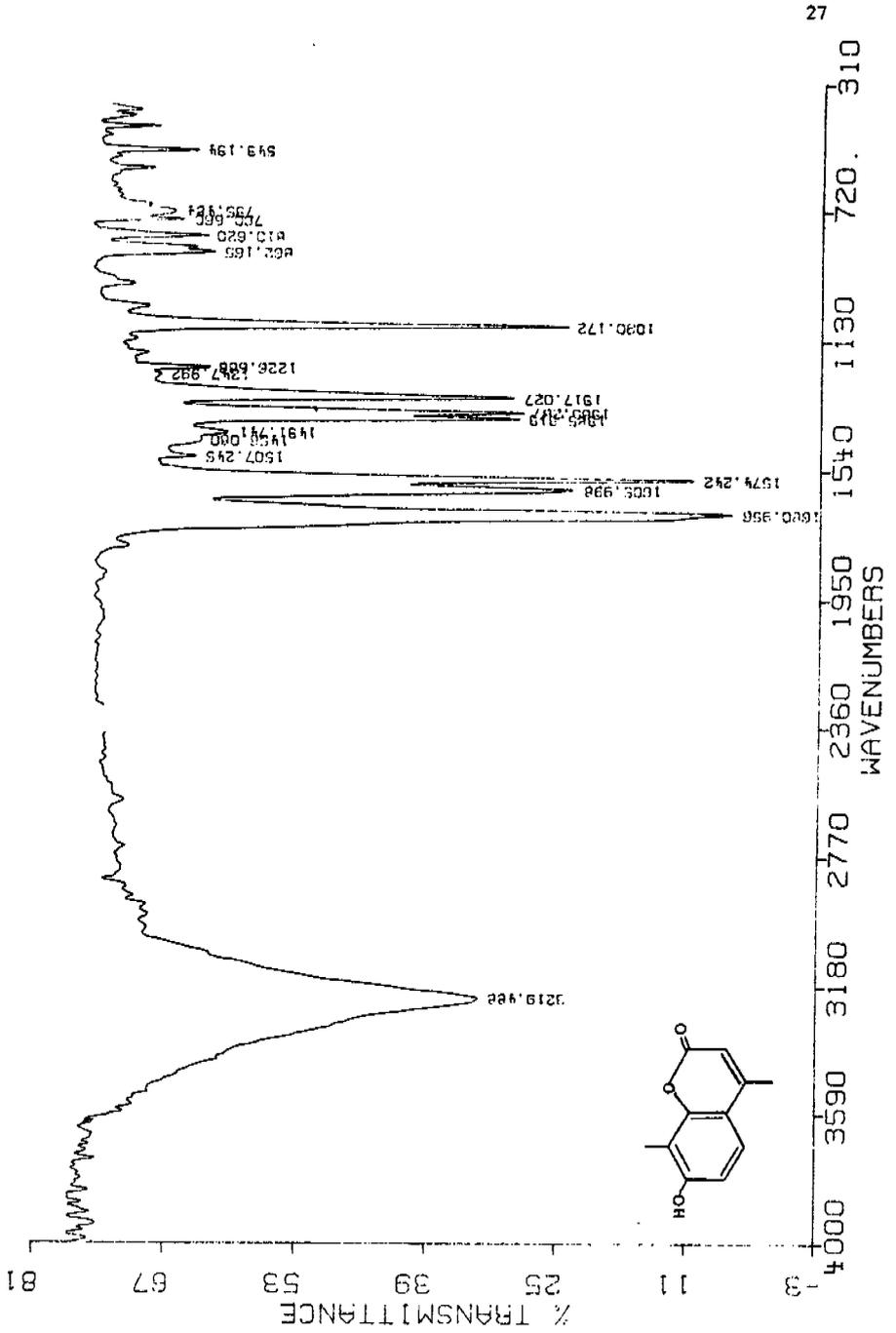
5.5 Reducción de cumarinas con borohidruro de sodio.

3-(2'-hidroxi-3',4'-dimetoxifenil)-1-propanol (24). 1 g de 7,8-dimetoxi cumarina (Aldrich) se somete a las condiciones descritas en la literatura²³. El diol (24) se obtuvo de 32 a 50% de rendimiento aislado. P.f. 115-117 °C. IR CHCl_3 (cm^{-1}) 3400, 2940, 2820, 1610, 1500, 1460, 1430, 1280, 1100, 1025, 960, 950, 780. Ms. m/z 212, 196, 179, 167 (100%). El producto de menor polaridad se identificó como el β -(2'-hidroxi-3',4'-dimetoxifenil)-propionato de etilo. Sólido. Rend- 20%, P.f. 62°C. IR CHCl_3 (cm^{-1}) 3520, 3010, 2940, 1720, 1620, 1500, 1460, 1370, 1340, 1300, 1100, 1040. RMN^1H δ 1.25 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 2.73 (4H, m, CH₂-CH₂), 3.8 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe) 4.08 (2H, q, $J=7$ Hz, Me-CH₂), 5.95 (1H, ancha, OH), 6.6 (1H, d, $J=9$ Hz, H_5), 6.78 (1H, d, $J=9$ Hz, H_6) Ms m/z 254, 238, 208 (100%), 180, 167.

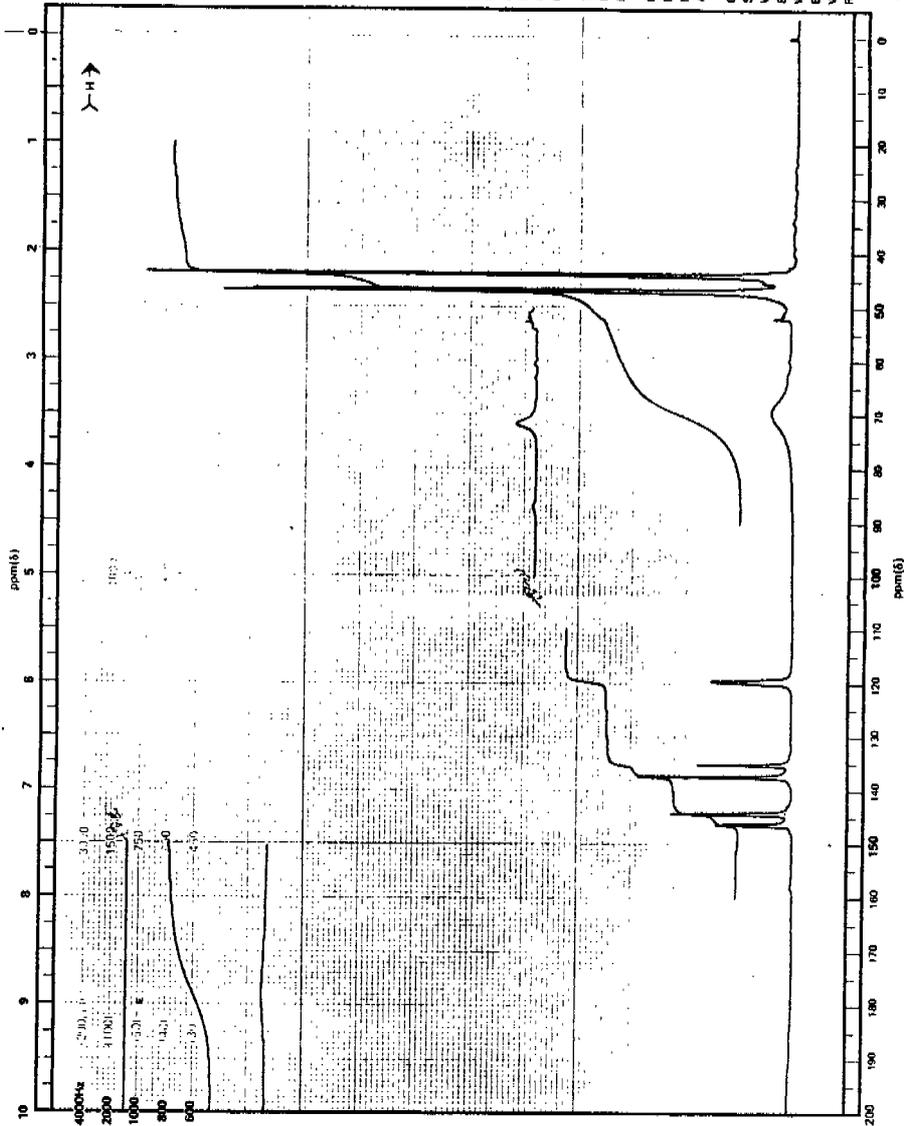
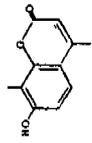
Anexo.

Información espectroscópica.

DR. F. GARCIA CUMARINA L. PAST. / KBR 24 / JUNIO / 86 RVI

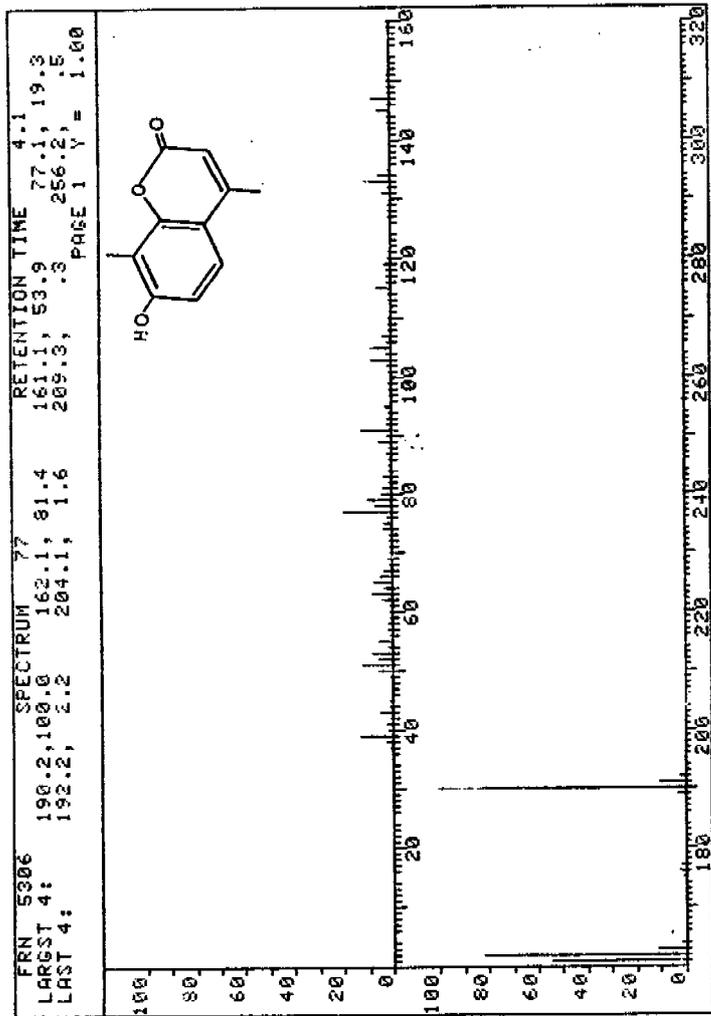


SPECTRUM NO. _____
 OPERATOR _____ I.C. DATE _____
 SAMPLE _____ F. Grade _____
 TUBE OD: 5mm (1 3/8in) 10mm (3/4in)

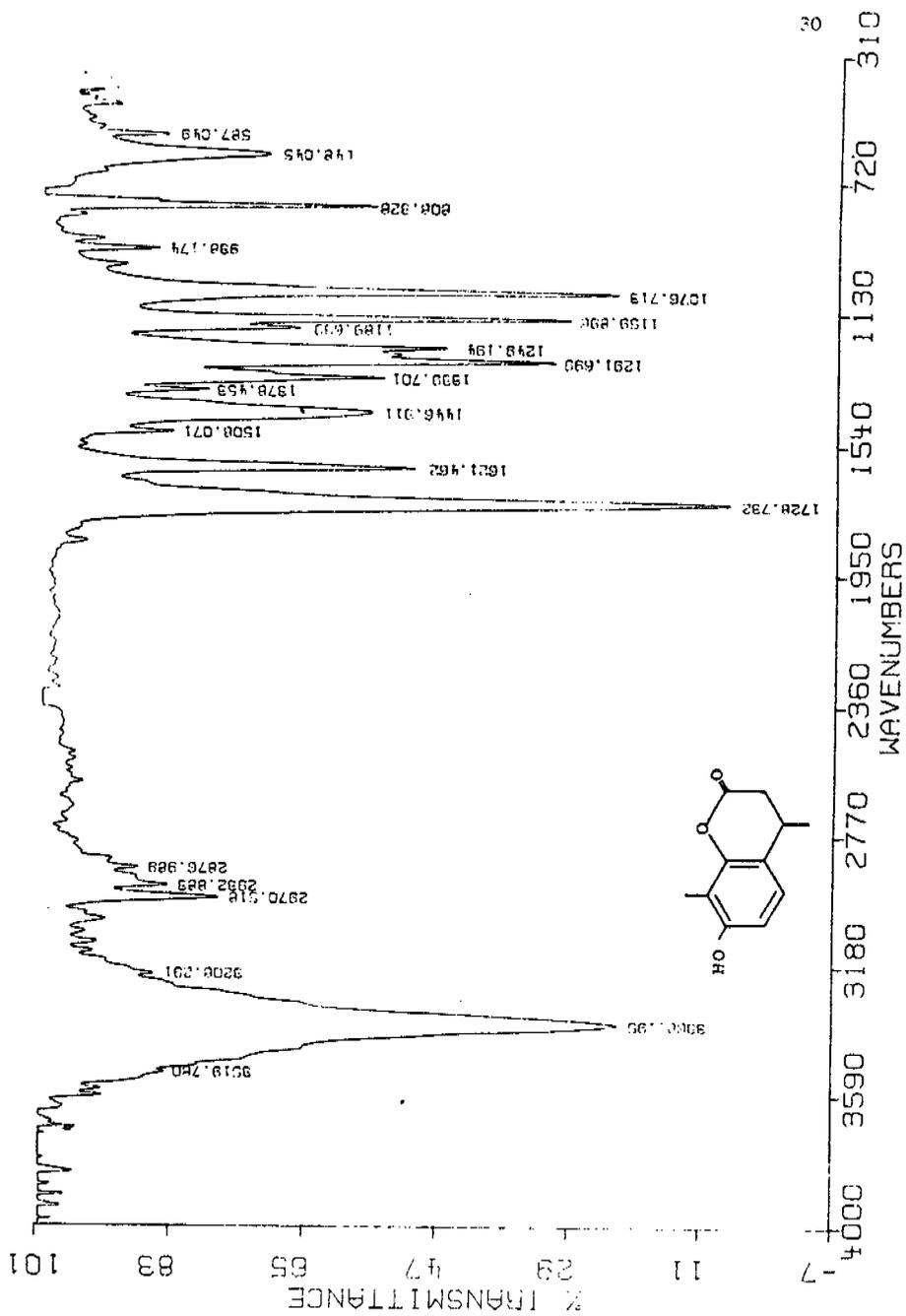


NUCLEI: ^1H ^{13}C ^{19}F ^{31}P ^3H
 LOCK INTERNAL DEUTER. _____
 LOCK SIGNAL CDCl_3 $\text{DMSO}-d_6$ _____
 SPIN RATE _____ 194 TEMP _____ $^{\circ}\text{C}$
 ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) 1300 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ SEC.
 PULSE WIDTH (PW) _____ μSEC
 PULSE DELAY (PD) _____ μSEC
 DATA POINTS (DP) _____
 TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ HZ
 ACQUISITION MODE (AM) _____
 DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ SEC.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) 800 Hz
 END OF CHART (EC) 0/80 Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____ Hz
 REFERENCE LINE (RL) _____ PPM

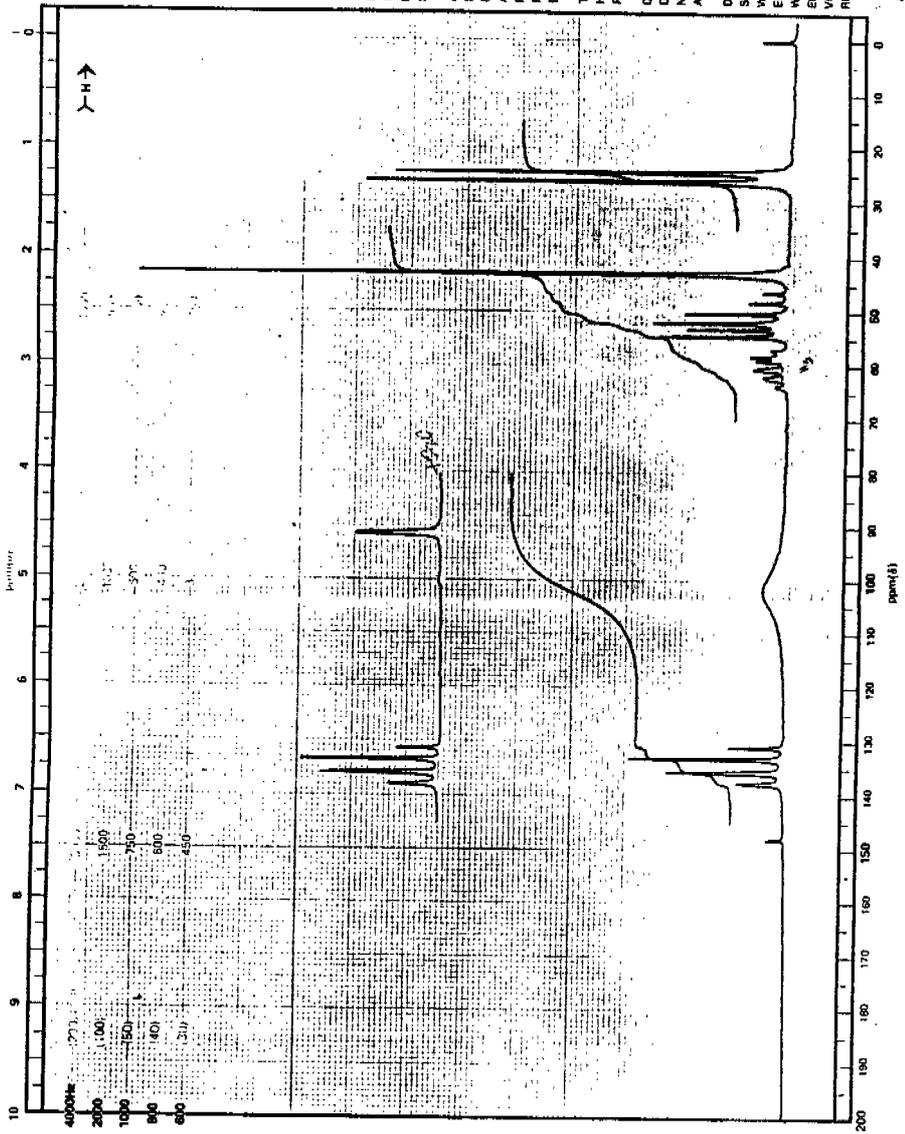
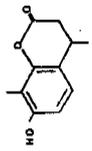
WALSH CLASS CO., INC.
 U.S. Patent Office
 3600 Rockledge Drive, S.W.
 Atlanta, Georgia, U.S.A. CHART NO. WCY 20



DR. F. GARCIA CUMARINA LH PAST. /KBR 27/JUNIO/86 RVI.



SPECTRUM NO. _____ J.C. DATE _____
 OPERATOR _____ F. Garcia
 SAMPLE _____
 TUBE OD: 5mm () 10mm ()



NUCLEUS: ^1H ^{13}C ^{19}F ^{31}P _____
 LOCK INTERNAL (P) EXTERNAL () _____
 LOCK SIGNAL: C01, C2, DISO, J, _____
 SPIN RATE: _____ cps TEMP: _____ $^{\circ}\text{C}$

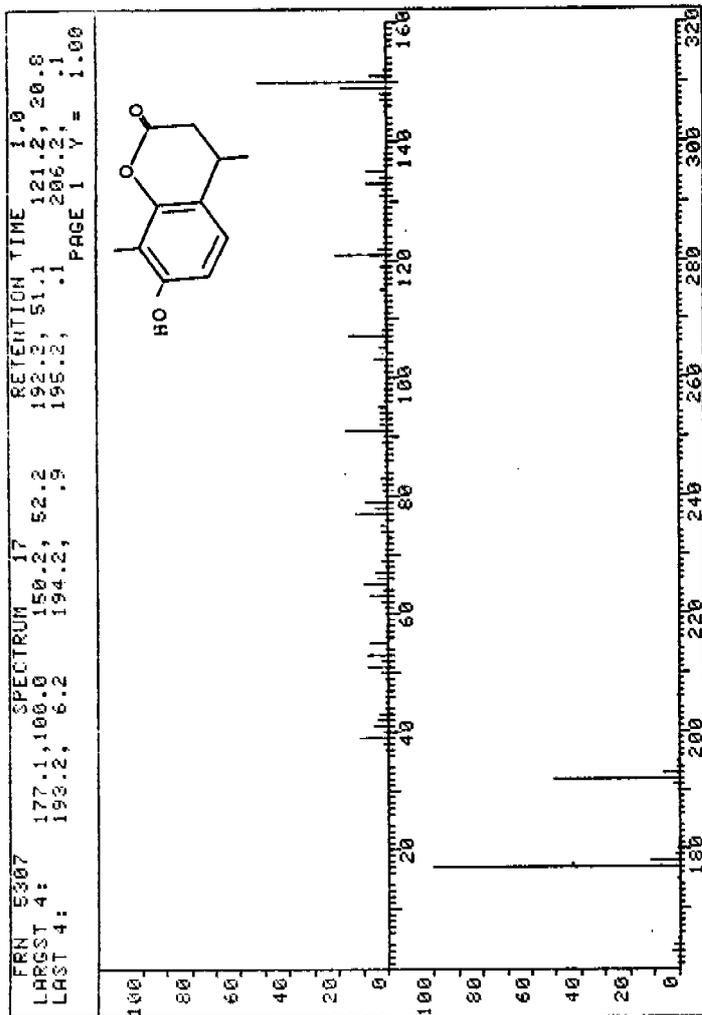
ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW): _____ Hz
 NO. OF TRANSIENS (NT): _____
 ACQUISITION TIME (AT): _____ sec
 PULSE WIDTH (PW): _____ μsec
 PULSE DELAY (PD): _____ μsec
 DATA POINTS (DP): _____

TRANSMITTER OFFSET (TO): _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG): _____

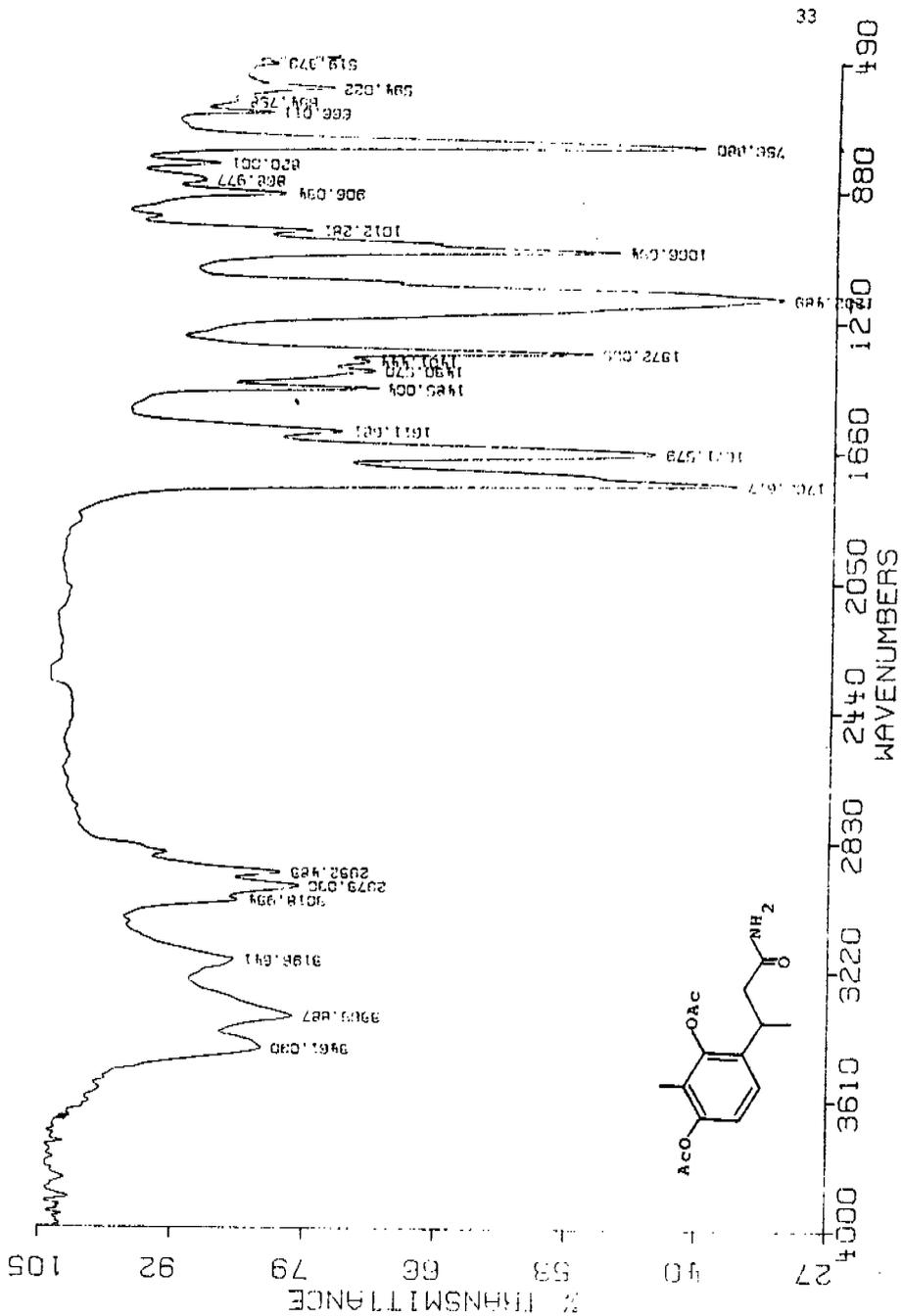
DECOUPLER MODE (DM): _____
 DECOUPLER OFFSET (DO): _____
 NOISE BANDWIDTH (NB): _____ MHz
 ACQUISITION MODE (AM): _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE): _____ sec
 WIDTH OF PLOT (WP): _____ Hz
 END OF PLOT (EP): _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC): _____ Hz
 END OF CHART (EC): _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS): _____ Hz
 REFERENCE LINE (RL): _____ Hz

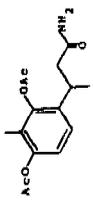
WILMAD GLASS CO. INC.
 230 S. 10TH ST.
 MADISON, WIS. 53706 U.S.A.
 Model 100-150-100-10-1
 CHART NO. WCV 20



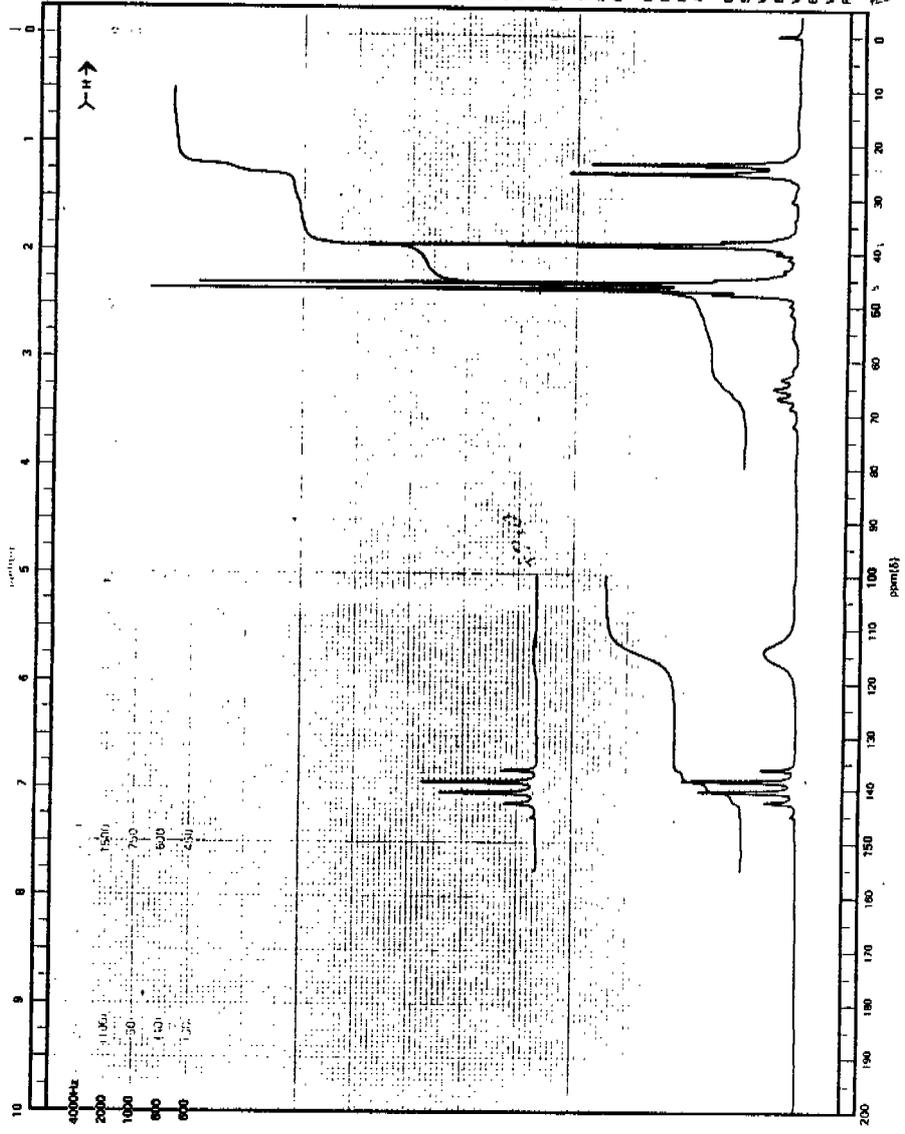
DR. F. GARCIA PELICULA CUMHAR 27/JUNIO/86 RVI



SPECTRUM NO. _____
 OPERATOR R.G. DATE _____
 SAMPLE F. Co. Co. S. _____
 TUBE OD: Same as Spec 11 Use C. _____

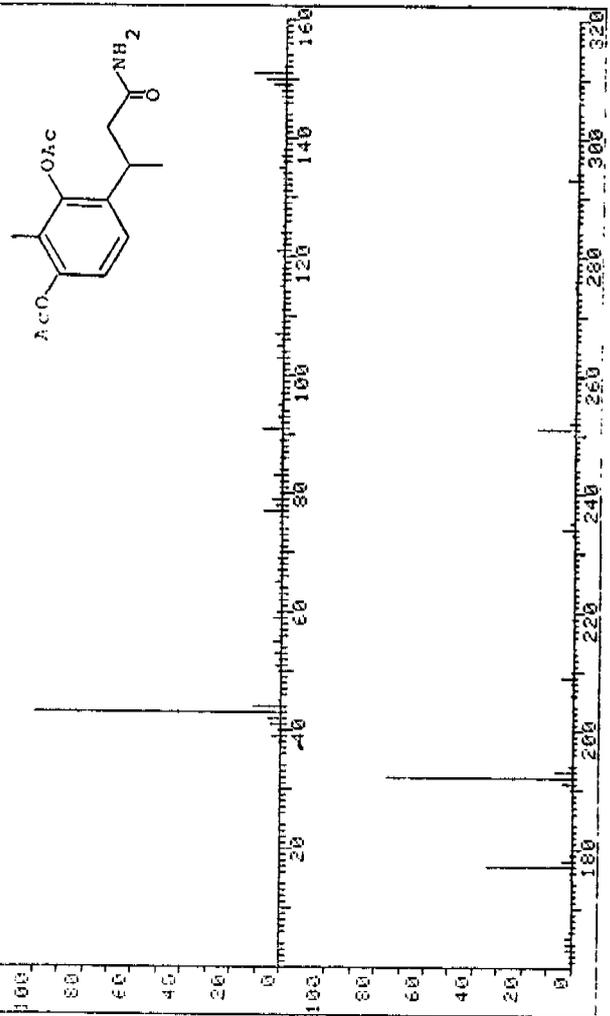
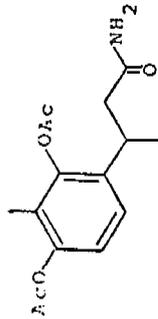


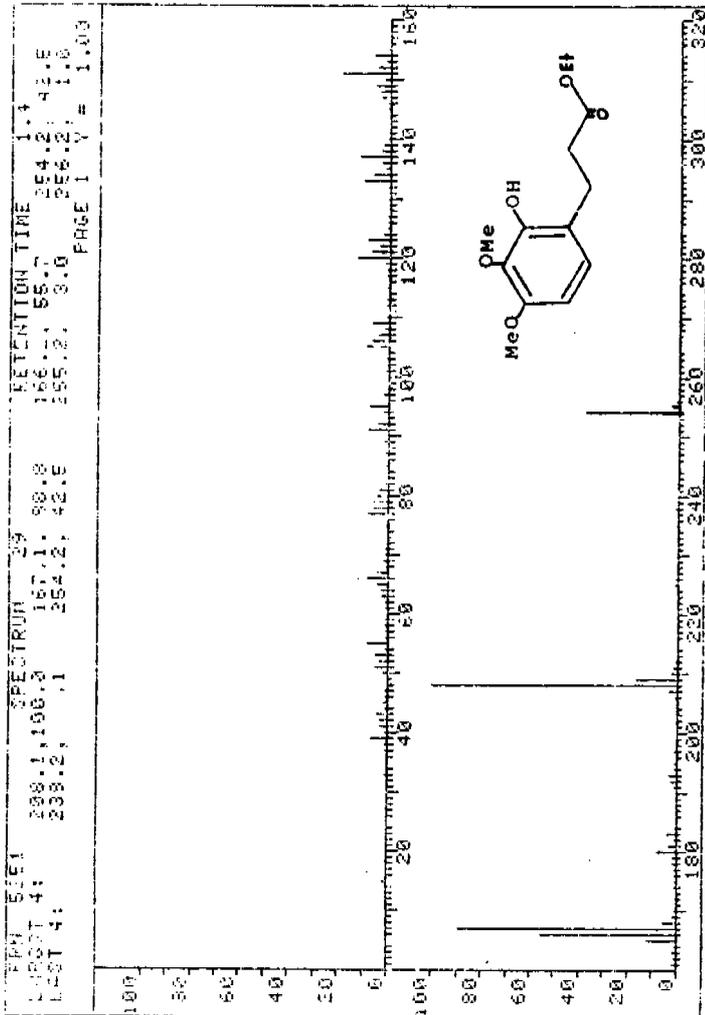
NUCLEI: ^{13}C NDC ^{13}C NDC ^{13}C NDC ^{13}C
 LOCK SIGNAL EXTERNAL CENTERLINE
 LOCK SIGNAL (CLOCK) _____
 SPIN RATE _____ rpm μ P _____ $^{\circ}C$
 ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec
 PULSE WIDTH (PW) _____ μ sec
 PULSE DELAY (PD) _____ sec
 DATA POINTS (DP) _____
 TRANSMITTER OFFSET (TO):
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____
 DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 REFERENCE LINE (RL) _____ Hz



Printed in U.S.A. Model No. WCV 20

PRN 5363 SPECTRUM 88 RETENTION TIME 4.7
 LABELT 4: 40.1, 100.0 192.2, 75.5 177.1, 94.2 251.2, 14.2
 LACT 4: 276.2, .3 276.2, .6 293.2, 4.1 294.2, .6
 PAGE 1 7 = 1.00





Capítulo 6.

Referencias Bibliográficas.

1. En la literatura universal existen algunos relatos en los que se trata esta situación, por ejemplo: Dostoievski F.M. El príncipe idiota. Porrúa. Isaacs J. María. Porrúa. Taylor D. Richard Wagner. Bruquera. Algunos personajes que padecieron epilepsia: Vincent van Gogh, Hector Berlioz.
2. Porter J.; Cleveland Clinic Quarterly., 51, 293 (1984).
3. Carbajal G., Russek M., Tapia R.; Massieu G.; Biochem Pharmacol., 13, 1094 (1964).
4. Roberts E., Hammerschlag R.; Basic Neurochemistry, 131 (1972).
5. Kurayama K., Halor B., Siskin B., Roberts E.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 55, 846 (1966).
6. Mc Laughlin B.J., Wood J.G., Sato K., Barber R., Vaugh J.E., Roberts E., Wu J.; Brain Res., 76, 377 (1974).
7. Lien E.J.; J. Med. Chem., 13, 1189 (1970).
8. Curtis D.R., Watkins J.C.; Pharmacol Rev., 17, 347 (1965).
9. Kier L.B., Triuitt E.B.; Experientia, 26, 988 (1970).
10. Maulding H.V., Nazareno J., Polesuk J., Michaelis A.J.; J. Pharm. Sci., 61, 1389 (1972).
11. Glazko A.J., Dill W.A., Wolf L.M., Miller C.A.; J. Pharmacol. Exp. Ther., 111, 413 (1954).
12. Aldrich H.S., Kier L.B.; Molecular and Quantum Pharmacology Proceedings of the 7th Jerusalem symposium (Pullmann P., Bergman E.D. eds). p. 229. Reidel. Publ. Dordrecht., Netherlands (1975).
13. Gracia J.G.; Tesis profesional Universidad Iberoamericana. 1983.
14. Cruz-Almanza R., García J.F., Ramírez B., Ordoñez M. Organic Preparation

and Proc. Int., 20, 245 (1988) y referencias ahí citadas.

15. Hohnson J.R.; Org. React., 1, 210 (1942).

16. Sethna S., Phadre R.; Org. React., 7,1 (1953).

17. Debido al mal rendimiento obtenido de la reacción de hidrogenación previa, la mezcla de reacción se trató de la manera indicada de solvólisis y acetilación. Lamentablemente no fué posible aislar el producto, pero se le detectó por espectrometría de masas.

18. Glattfeld J., Duncan M., MacMillan D.; J. Am. Chem. Soc., 58, 898 (1936).

Fernelius.W., Bowman G.; Chem. Rev., 26, 3 (1940).

19. Canter F.W.,Curd F.H., Robertson A.; J. Chem. Soc., 1255 (1931)

20. Russell A., Frye J.R.; Org. Synthesis, 21, 22 (1941)

21. Chakravati D.; J. Ind. Chem. Soc., 8, 407 (1931).

22. Sisido K., Utimoto K., Isida T.; J. Org. Chem., 29, 2781 (1964).

23. Chaikin S.W., Brown W.G.; J. Am. Chem. Soc., 71, 122 (1949).

24. Senthna S.; Chem. Rev., 36, 30 (1945).

25. Rangauwarni S., Seshadri T.R.; Proc. Indian. Acad. Sci. 6A., 112 (1937).

C.A. 32, 559 (1938).

Aproximaciones sintéticas a diterpenos
con esqueleto de clerodano.

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos durante la exploración de nuevas rutas sintéticas que permitan la construcción de un sintón versátil para la síntesis de compuestos diterpenoides con esqueleto de clerodano con cierre lactónico C₁₈-C₁₉.

ABSTRACT

The results obtained during the exploration of a new synthetic paths for the synthesis of a versatile intermediate to clerodane diterpene skeleton with a lactone function in C₁₈-C₁₉, are described.

Capítulo 1.

Introducción.

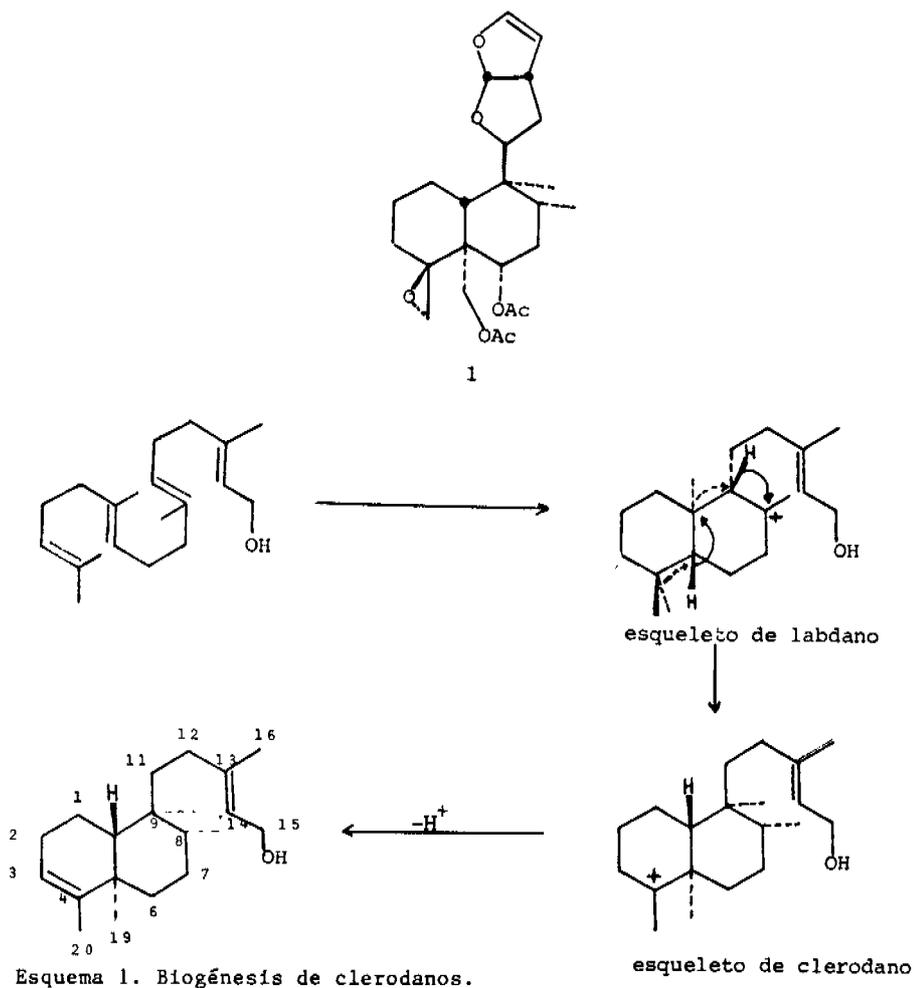
Desde tiempos precolombinos algunas plantas de la familia Labiatae se han empleado con fines medicinales (Plantas de los géneros *Salvia*, *Satureja*, *Agastache*). Otras plantas, ricas en aceites esenciales tienen importancia económica¹.

Algunas labiadas tienen propiedades alucinógenas² (*Salvia divinorum*) y otras más se emplean como condimento vg, orégano (*Origanum* sp.), tomillo (*Thymus* sp.), por lo que la importancia de esta familia es indiscutible, siendo además muy abundante en México, pues se calcula que existen 40 géneros y más de 500 especies³.

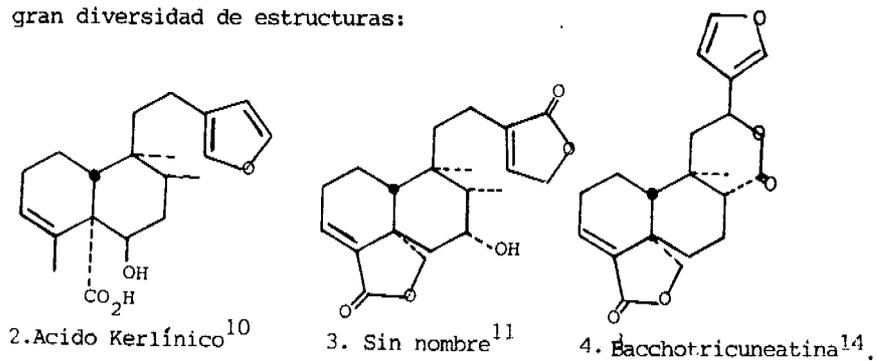
El estudio fitoquímico de la familia Labiatae ha conducido al aislamiento de varios terpenos bicíclicos y tricíclicos⁴. Un grupo importante lo constituyen los terpenoides con esqueleto de clerodano. El interés específico en el conocimiento de este grupo de compuestos se ha estimulado por su actividad biológica como compuestos antialimentarios, antitumorales, antibacterianos, etc^{5,6}.

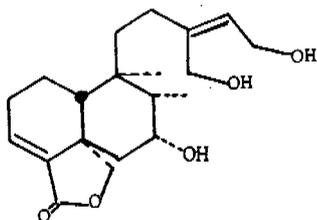
El primer miembro de la serie al que se le asignó estructura es la clerodina (1), un principio amargo aislado de *Clerodendron infortunatum* en 1960^{7,8}. En 1979 se revisó y modificó la configuración absoluta, que en años anteriores se había determinado, por lo que los terpenoides con la configuración absoluta indicada pertenecen al grupo de los neo-clerodanos^{9,10}.

Los neoclerodanos están relacionados biogenéticamente con el geraniol-geraniol, que probablemente por ciclización electrofílica genera un catión intermedio con esqueleto de labdano, este sufre una transposición de Wagner-Meerwein para generar el esqueleto de neoclerodano (esquema 1).

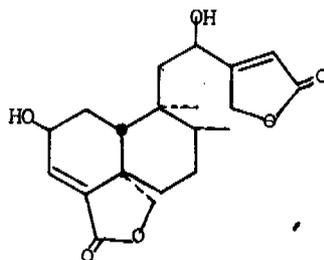


Las modificaciones secundarias que sufren este tipo de compuestos son las oxidaciones tanto de la cadena lateral como del esqueleto, generando una gran diversidad de estructuras:





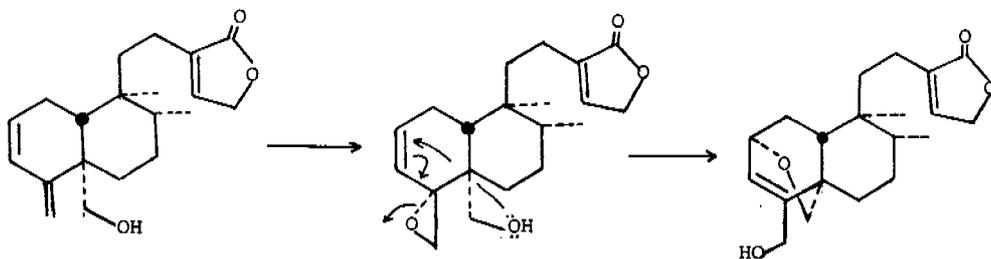
5. Sin nombre 13



6. Semiatrina 12

La berviflorina 7, presenta un sistema de [2.2.2] oxabicyclo octano en el anillo A, además de presentar una γ -lactona que se une al carbono 12 en la posición α 15.

Biogenéticamente se podría plantear su origen de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones.



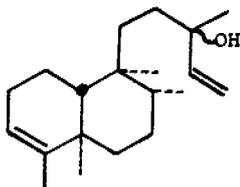
Desde el punto de vista sintético los problemas estereoquímicos que presentan estos productos naturales son muy interesantes. La fusión de los anillos A/B puede ser *trans* o *cis*, siendo el primer caso el más frecuente. Los centros asimétricos en C₈ y C₉ deben también ser controlados además de los centros asimétricos ocasionados por la oxidación de otras posiciones del producto natural a sintetizar.

Recientemente se han publicado aproximaciones sintéticas así como algunos intermediarios potencialmente funcionalizables hacia estos compuestos¹⁶. Sin embargo el número de síntesis totales es aun escaso¹⁷.

Las estrategias sintéticas empleadas en los esquemas que han tenido éxito pueden resumirse en secuencias de cuatro etapas:

1. Construcción del sistema [4.4.0]-biciclo decano con el control de la fusión anular.
2. Introducción de los metilos en C₈ y C₉ con la estereoquímica apropiada.
3. Funcionalización de los anillos A y B del sistema [4.4.0]-biciclo decano.
4. Introducción del sistema sustituyente en C₁₂.

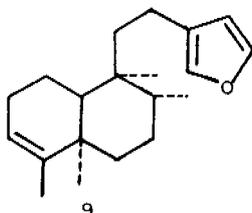
El primer diterpene que al parecer se intentó sintetizar fué Kalavelool (8) por ApSimon en 1977¹⁸, sin lograr el objetivo.



8

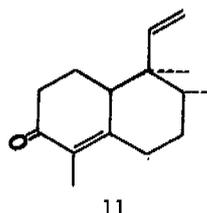
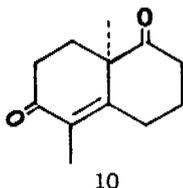
Pero la que parece ser la primera síntesis total de un *trans*-clerodano se publicó en 1979 por Takahashi y colaboradores¹⁹ consistente en la

síntesis del annoneno (9) aislado de Annona Coriacea²⁰.



Parece ser que existen tan solo seis síntesis totales de diterpenos con esqueleto de clerodano, que se deben a dos tipos de aproximación importantes y que pueden diferenciarse en base a la introducción del sistema de [4.4.0.] -biciclo decano.

Cinco de éstas síntesis parten de este sistema formado: ya sea empleando la cetona de Wieland-Miescher (10) como materia prima^{21,22} o la 4,8,9-trimetil-9-vinil- Δ^4 -3-octalona (11)^{23,24}. Esta octalona ha mostrado ser muy versátil ya que permite la construcción de cis y trans clerodanos en base a la elección de las condiciones de adición conjugada, mientras que la primera alternativa genera solo trans-clerodanos.



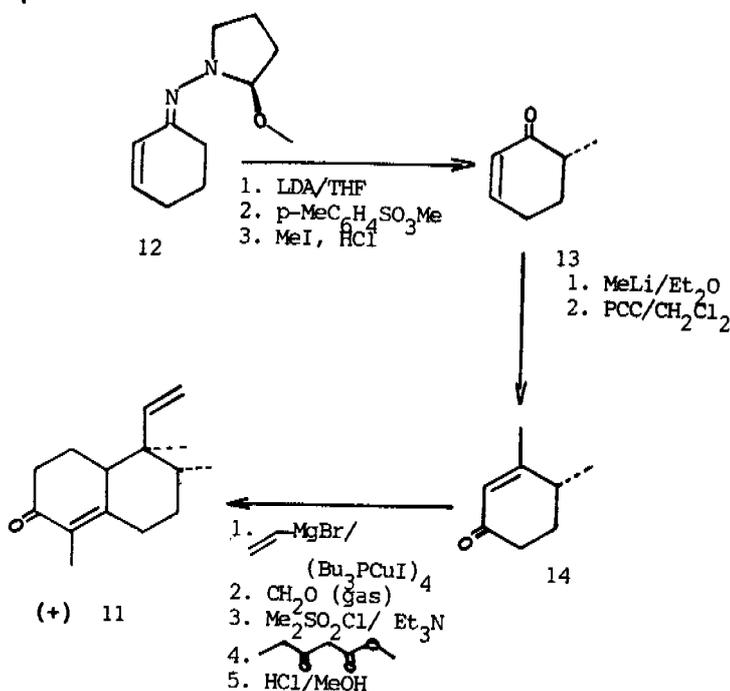
En todos estos casos el principio de introducción de la cadena lateral es similar, ésta se basa en la introducción inicial de dos carbonos (que corresponde a los carbonos 11 y 12, de acuerdo a la numeración de clerodanos).

Los métodos que se han empleado para su introducción son la transposición de Claisen, la alquilación de C₉ con haluro de alilo, seguida de

ozonólisis, o la hidrobioración oxidación del grupo vinilo de 11.

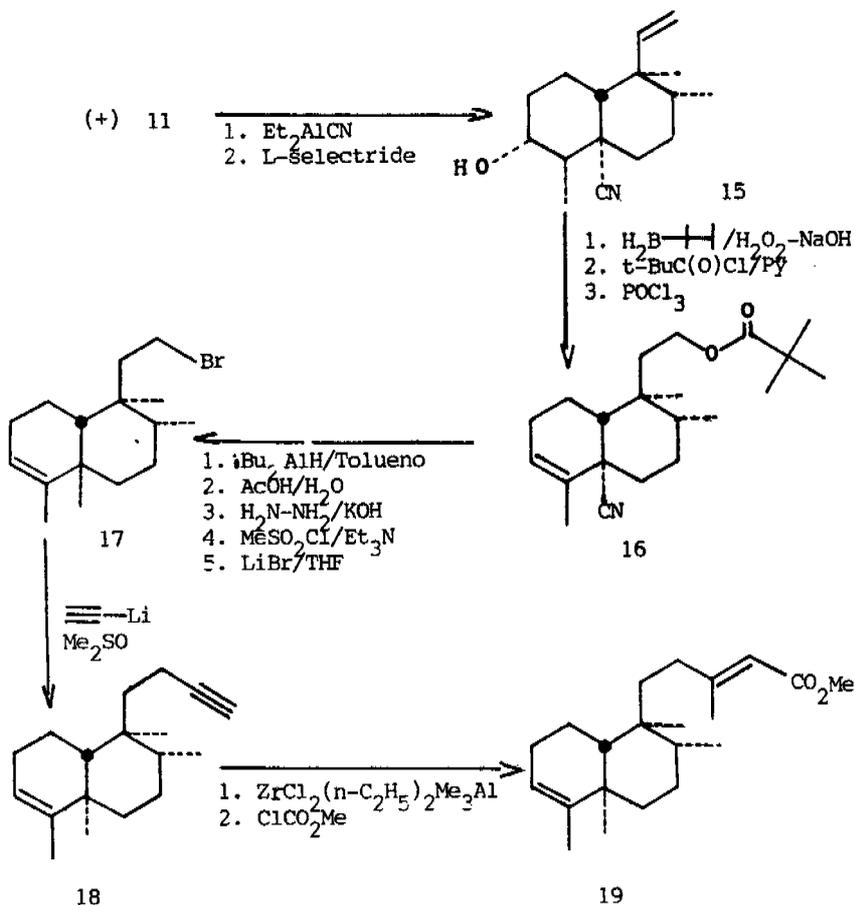
Una vez funcionalizado C_{12} se introduce el resto de la cadena lateral (mediante compuestos organometálicos como el 3-furil litio o por funcionalización de un acetiluro terminal).

Un ejemplo representativo de esta aproximación es la síntesis del (-)-Kalovenato de metilo al funcionalizar el sintón (8R, 9S, 10R)-4,8,9-trimetil-9-vinil- Δ^4 -3-octalona (+) 11, que además resuelve el problema de la configuración absoluta de diterpenos del grupo de los neo-clerodanos por medios químicos²⁴.



Esquema 2. Secuencia sintética para la preparación de (+) 11.

La introducción del metilo en C_8 (numeración de clerodanos) en forma asimétrica se logra empleando el método de las hidrazonas quirales de Enders. La secuencia indicada produce (+) 11.



Esquema 3. Síntesis del (-)-Calovenato de metilo²⁴.

La adición estereoespecífica del nitrilo y su posterior manipulación permite la introducción del metilo (correspondiente a C_{19}), y la cadena lateral se prepara empleando el método de carboaluminación catalizada con zirconio de Negishi²⁵.

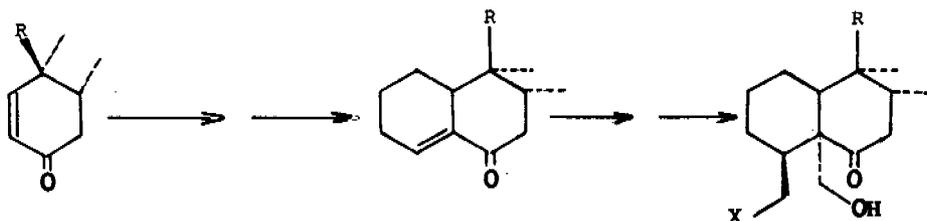
La metilación de (18) seguida de la adición de cloroformiato de metilo produce estereoespecíficamente (-)-Calovenato de metilo (19), producto

con el que se han correlacionado otros diterpenos con esqueleto de neoclerodano²⁶.

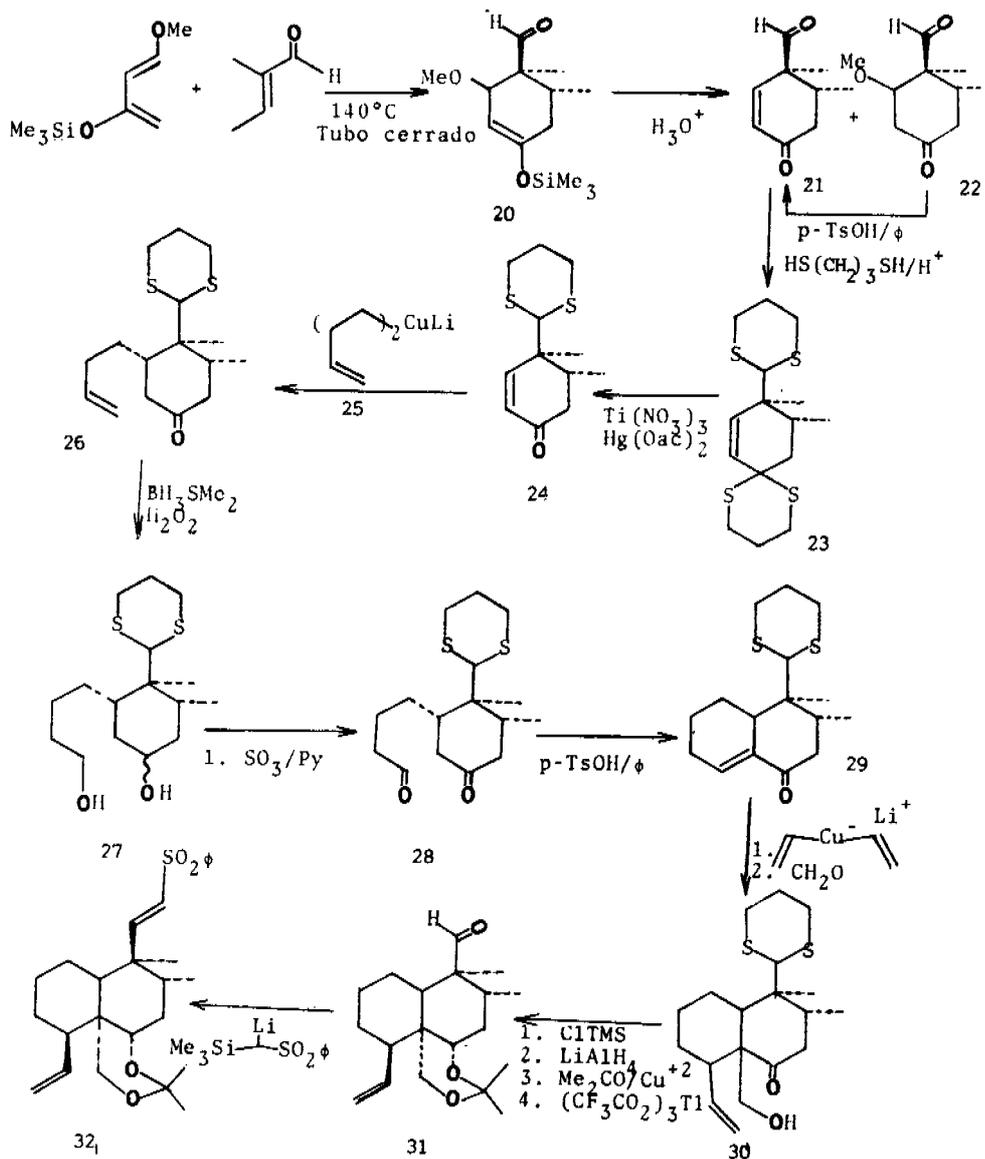
La otra aproximación sintética se debe a Ley y colaboradores para la síntesis de la ajugarina I (39)^{27,28} en la que se construye el sistema [4.4.0.] -biciclo decano en pasos avanzados de la síntesis, conservándose la estrategia de construcción de la cadena lateral en base a la secuencia de introducción de los carbonos 11 y 12, y posteriormente las unidades que integraran la lactona empleando la reacción de Peterson²⁹.

El producto principal de esta síntesis es lamentablemente la epi-ajugarina I (40), ya que el método alternativo de epoxidación no es eficiente (la oxidación de Sharpless³¹ no fué útil para oxidar la olefina exocíclica previamente preparada vía la eliminación de un selenóxido³⁰).

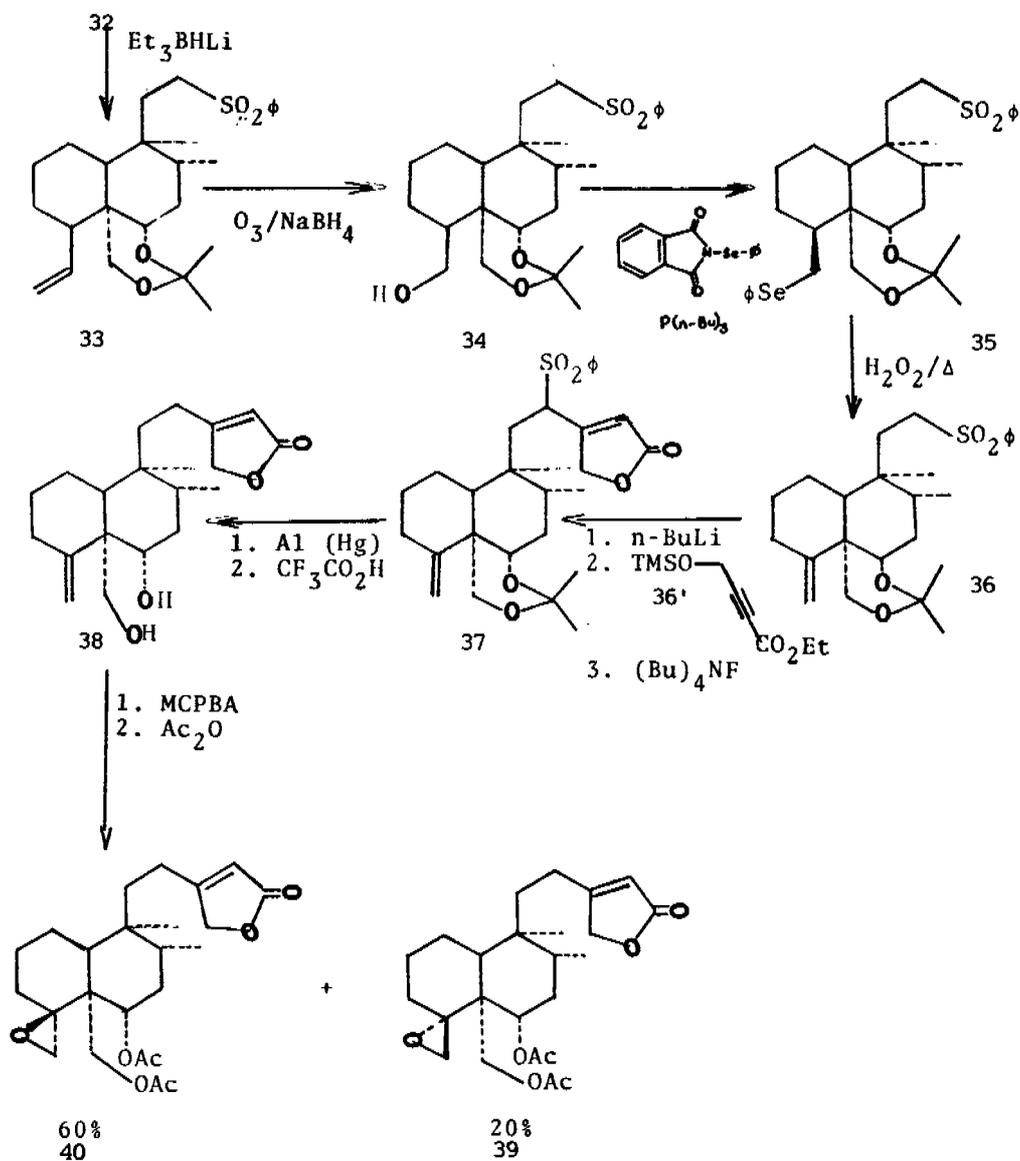
Los pasos claves de la síntesis requieren de la anillación estereoselectiva para obtener una ciclohexanona apropiadamente sustituida, que posteriormente se transformará en una decalona α,β -insaturada, que después de una adición conjugada y la captura del carbanión generado con formaldehído, se transforma regio y estereoselectivamente en la decalona deseada. Esquema 4.



Esquema 4. Intermediarios clave en la síntesis de la ajugarina I por Ley y colaboradores^{27,28}.



Esquema 5. Secuencia sintética que lleva a la ajugarina 1.



Esquema 5. Continuación.

Capitulo 2.

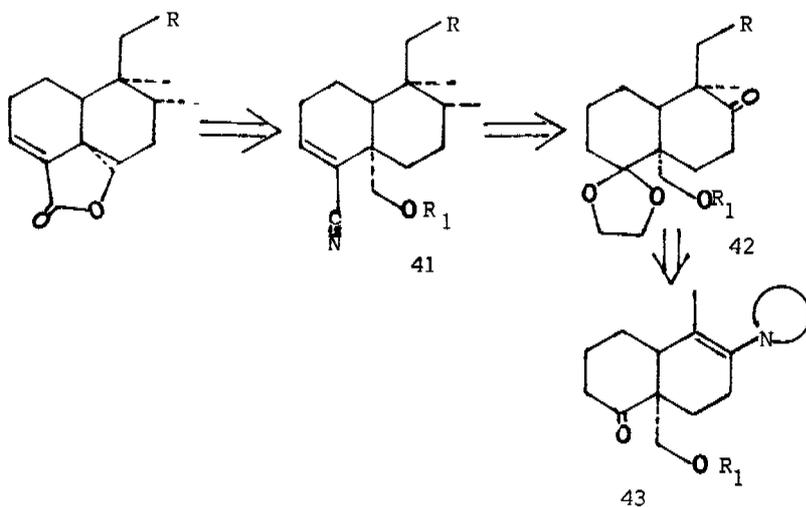
Objetivo.

El presente trabajo tiene como finalidad desarrollar un método de preparación del sistema lactónico 18-19 presente en algunos diterpenos con esqueleto de clerodano.

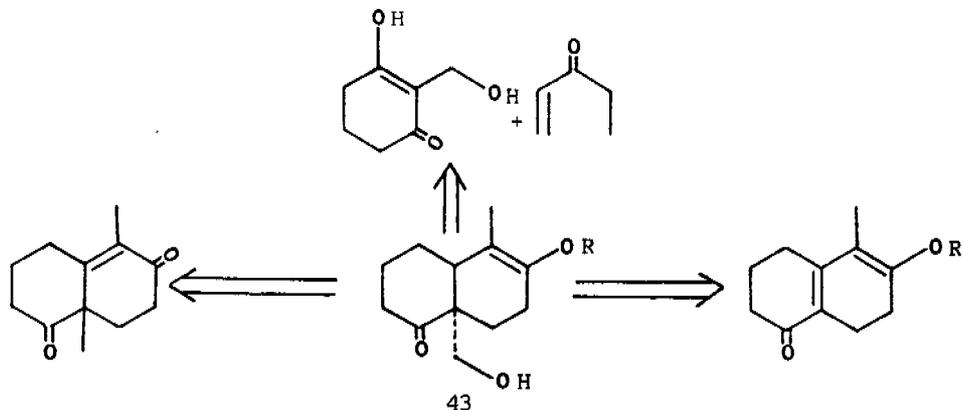
Capítulo 3.

Análisis retrosintético

El análisis de compuestos diterpenoides con esqueleto de clerodano que presentan un grupo lactónico con cierre 18-19 (aún no se publica la síntesis de ningún producto con este sistema) podría efectuarse de acuerdo con el siguiente esquema:

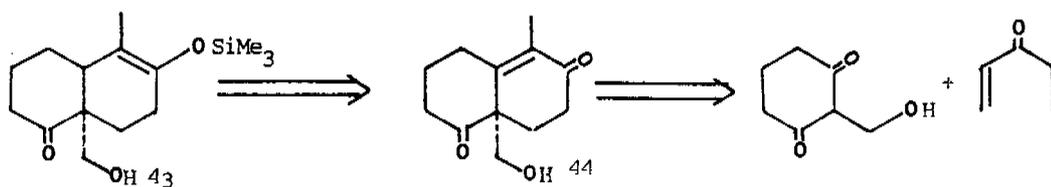


En donde R es la cadena lateral y R₁ un grupo protector de la función hidroxílica. Se pueden proponer algunas aproximaciones sintéticas que permitan la preparación de este intermediario:



La estructura (43) recuerda la cetona de Wieland-Miescher con algunas modificaciones estructurales importantes tales como la reducción del doble enlace $\Delta^{4,5}$, la oxidación sobre el metilo angular, y el metilo en C_4 .

Si se considera la anillación de Robinson como el recurso para preparar (43), se puede pensar en la siguiente secuencia retrosintética:

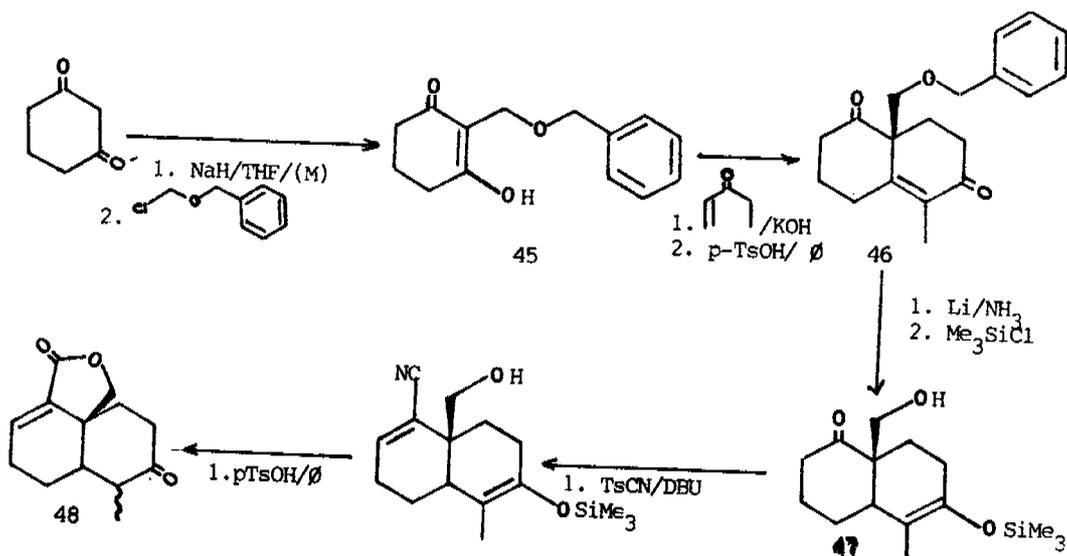


Durante la reducción del doble enlace se puede atrapar el éter de enol que podrá ser liberado y alquilado en pasos posteriores de la síntesis; restando resolver el problema de la introducción de la funcionalidad hidroximetilo a la 1,3-ciclohexanodiona.

Capítulo 4.

Esquema sintético.

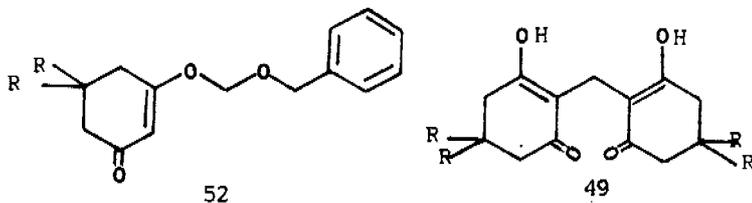
De acuerdo con la secuencia discutida en el esquema retrosintético se define la siguiente secuencia de reacciones:



Este esquema involucra la formación de cuatro enlaces C-C y tres pasos en los que se produce la interconversión de grupos funcionales.

SINTESIS DE LA 2-(BENCILOXIMETIL),1,3-CICLOHEXANODIONA (45)

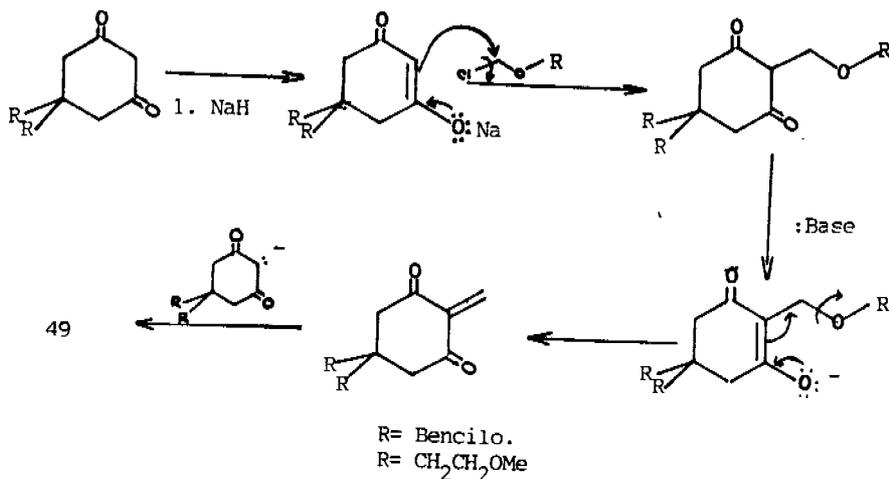
El tratamiento de 1,3-ciclohexanodiona con un equivalente de hidruro de sodio³² a 0°C durante dos horas seguido de la adición de 1.1 equivalente de éter clorometilbencílico y dejando subir la temperatura hasta la ambiente permitiendo la reacción durante 12 horas, genera dos productos de reacción fácilmente separables cromatográficamente y a los que se les asignaron las siguientes estructuras:

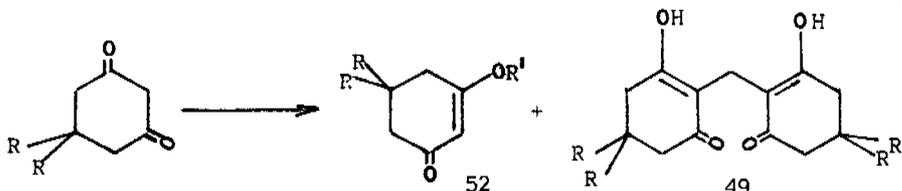


Es bien conocida la dificultad para la obtención de productos de C-alkilación en 1,3-ciclohexanodiona, con electrófilos no activados, pero la obtención del compuesto (49, R=H; Me), es un hecho interesante. De facto la dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona) se emplea en un método semicuantitativo para la determinación de aldehidos y que permite caracterizarlo mediante su punto de fusión³³.

Se decidió preparar el compuesto (45) variando las condiciones de reacción de acuerdo a lo mostrado en la tabla 1. Una de estas variaciones consistió en el empleo de sales cuprosas (Cu_2Cl_2) adicionada al anión previamente formado, seguido de la adición del electrófilo. En todos los casos el producto de C-alkilación no se aisló y el compuesto (49, R=H; Me) se hizo más abundante.

El mecanismo que permite racionalizar la presencia del compuesto (49, R=H; Me) es el siguiente:





DIONA	ELECTROFILO	CONDICIONES	RENDIMIENTO *	
			52	49
R= Me	MEMCl	THF/NaH	60	20
R= H	MEMCl	THF/NaH	40	10
R= Me	CH ₂ O (gas)	THF/NaH	--	98
R= H	CH ₂ O (gas)	THF/DMF	--	72
R= Me	MEMCl	THF/DMF (1:1)/NaH	46	35
R= Me	MEMCl	THF/DMF (1:3)/NaH	40	30
R= H	MBCl **	THF/DMF (1:1)/NaH	40	15
R= H	MBCl	THF/DMF (1:1)/NaH-Cu ₂ Cl ₂ (1:1)	15	50
R= H	MBCl	THF/DMF (1:1)/NaH-Cu ₂ Cl ₂ (1:2)	15	50
R= H	MBCl	THF/DMF (1:1)/NaH-Cu ₂ Cl ₂ (1:3)	15	50

* Porcentaje de producto aislado.

** Eter clorometil bencílico

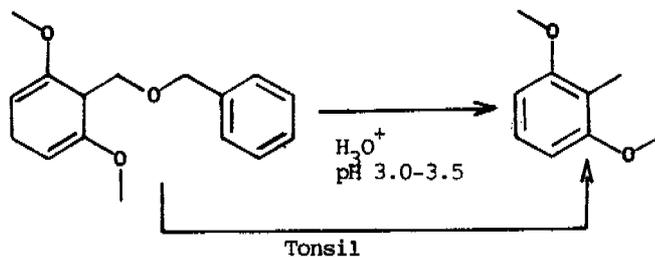
Tabla 1. Condiciones de reacción y rendimiento del bis-dimedonil metileno y los éteres de enol correspondientes.

En condiciones de catálisis ácida el único producto detectado es el compuesto (49), por lo que la reacción de Mannich (empleando clorhidrato de dimetil amina, formaldehído y ácido clorhídrico) genera solo (49).

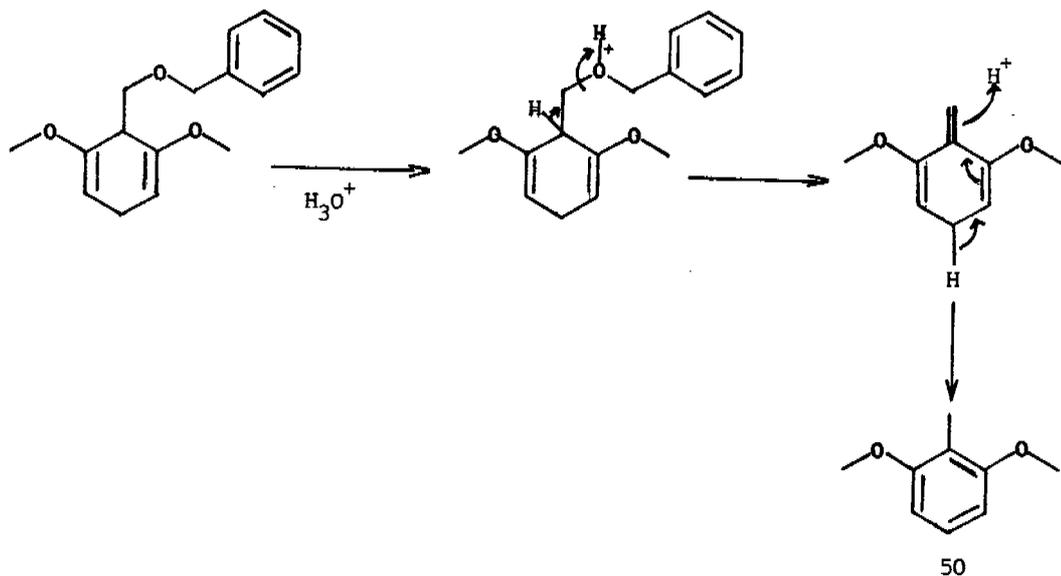
Se decidió entonces intentar la preparación de esta diona empleando un método alternativo. La reducción de Birch del 1,3-dimetil-resorcinol, genera el 1,5-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno³⁴. La metalación de este producto con n-Bu-Li, THF, -78°C genera el anión que debe ser alquilado con facilidad en posición 6. La hidrólisis del bis-éter de enol puede llevar a la 1,3-ciclohexano-

diona -2-sustituída.

La alquilación con eter clorometil bencílico lleva al intermediario deseado pero su hidrólisis no genera el producto esperado, sino el éter dime-
tílico del 2-metil-resorcinol (50) ³⁵.



a través probablemente del siguiente mecanismo:

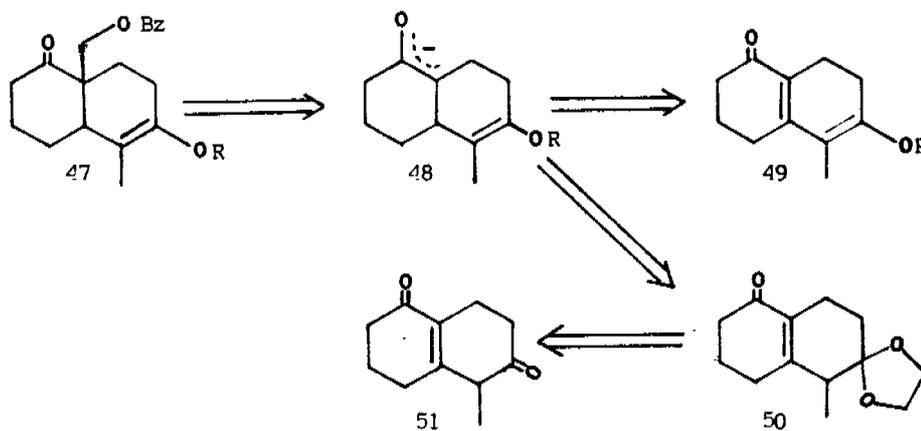


Se ensayaron varias condiciones de reacción y en ningún caso se lo-
gró obtener el producto deseado. Ante estos problemas se decidió intentar otra
aproximación hacia el intermediario deseado.

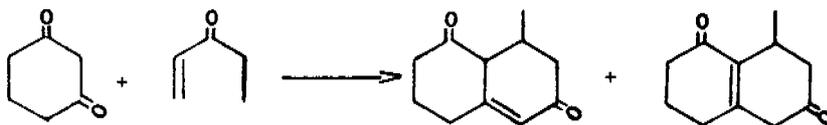
Aproximación hacia (47).

Análisis retrosintético.

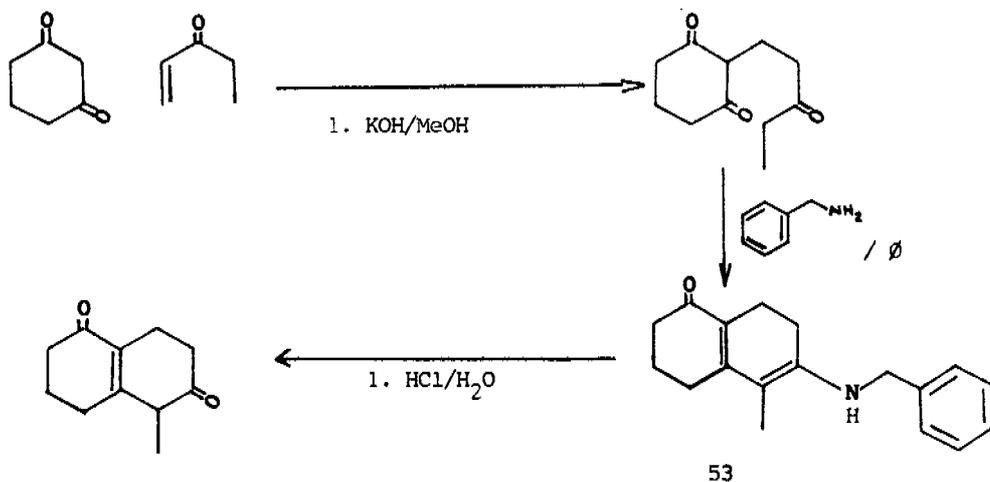
El sintón 47 es potencialmente asequible de acuerdo a la siguiente secuencia retrosintética:



La reducción con metales en amoníaco de la enona (49) puede proporcionar el anión (48), que puede ser alquilado por un agente hidroximetilante (formaldehído, MEMCl, MOMCl, BzOC1). Existen dos métodos publicados para la síntesis de (49). La anillación de Robinson genera una mezcla de olefinas de difícil manipulación³⁶.



El segundo método reportado para la síntesis de la enona que nos ocupa es el siguiente³⁷:



Para nuestros fines; es apropiado el uso de (53) si se considera el cambio de la amina utilizada, pues en el paso siguiente puede sufrir la reducción de la benzilamina. De hecho durante el trabajo experimental se encontró que (53) no es tan estable como se indica en la referencia consultada, por lo que se prefirió el empleo de una enamina sin protón, intermediarios bastante más estables. Así se decidió preparar este compuesto empleando piperidina.

El desarrollo de este proyecto se encuentra en este punto.

Capítulo 5.

Parte experimental.

Los espectros de IR, UV, visible fueron obtenidos por el Q. Misael Torres y por la Q. Josefina Espiñeira, empleando un espectrofotómetro Perkin Elmer 208, y otro aparato Perkin elmer 681. Para el IR, se utilizaron además celdas de cloruro de sodio, obteniéndose la disolución previa de las muestras en cloroformo. Cuando los productos ameritaron el empleo de otra técnica se indica oportunamente.

Los espectros de RMN^1H fueron obtenidos por el Q. R. Jorge Cárdenas y el Q. Rubén Gavilño empleando un aparato Varian FT-80A de 80 MHz; se empleó tetrametilsilano como referencia interna y deuterocloroformo como disolvente. Las excepciones están indicadas.

Los espectros de masas fueron obtenidos por el Q. Luis Velasco empleando un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5985-B por impacto electrónico con introducción directa de la muestra.

Las cromatografías preparativas se efectuaron con placas de sílice F-254 de Merck de 20 por 20 cm y 2 mm de espesor.

Las cromatografías en columna se efectuaron utilizando silicagel 60 Merck con gránulos de 0.2 a 0.5 mm de diámetro aproximadamente (25-70 mesh ASTM).

La pureza de los productos y el seguimiento de las reacciones se realizaron empleando placas de 10 por 5 cm de gel de sílice 60 Merck F-254. Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato fischer-Johns y no están corregidos.

5.1 Preparación de bis-dimedonil-metileno (49) y los éteres de enol (49').

En un matrás apropiado perfectamente seco y con atmósfera de nitrógeno se adicionan 20 ml de THF anhidro y 1.1 eq. de hidruro de sodio. Por otra parte en un embudo de adición en similares condiciones

se adicionan 300 mg de la 1,3-ciclohexanodiona (o dimedona), manteniendo la temperatura a 0°C y permitiendo la evolución de hidrógeno. En este punto se adicionan otros elementos de la reacción (DMF o sales cuprosas ; de acuerdo a la tabla 2) y se deja aumentar la temperatura hasta la ambiente.

Después de dos horas el matraz se introduce en un baño de hielo y se adiciona el electrófilo (1.1 eq. en 10 ml de THF) gota a gota durante 20 minutos. Se deja a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se adicionan 20 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se extrae con eter.

El producto crudo se cromatografía en columna eluyendo con hexano, el bis-dimedonil metileno (o bis 1,3-ciclohexanodionil-metileno) rápidamente emerge de ésta y se circula hexano hasta que éste producto deja de salir. Entonces se cambia la polaridad de la columna eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1, obteniendo rápidamente el éter de enol correspondiente.

Bis-dimedonil metileno (49, R=Me). P.f. 170-172 °C. IR KBr (cm^{-1}) 3010, 2962, 2931, 2871, 1610, 1591, 1379, 1247, 1085. RMN^1H δ 1.05 (12H, s, 4 Me), 2.28 (8H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.14 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 11.0 (2H, ancha, OH). Ms. m/z 392 M^+ (35%), 277, 224 (100%), 165.

Bis-ciclohexanodionil-metileno (49, R=H). P.f. 207-209°C. IR CHCl_3 (cm^{-1}). 3640, 3030, 2954, 2891, 1598, 1590, 1450, 1424, 1385, 1356, 1265, 1091, 861. RMN^1H δ 2.1-2.75 (12H, m, CH_2), 3.15 (1H, s, $-\text{CH}_2-$), 11.5 (2H, ancha, OH). Ms. 212 (20%).

5,5-dimetil-3-(2-metoxietoximetoxi)-2-ciclohexenona (49', R=Me, R'=OCH₂O-CH₂CH₂OMe). Líquido amarillo. P.e. 75°C/1 mmHg. IR. 2959, 2931, 2821, 1657, 1611, 1372, 1206, 1155, 1103, 977. RMN^1H CDCl_3 δ 1.05 (6H, s, 2 Me),

2.15 (2H, s, CH₂), 2.20 (2H, s, CH₂), 3.30 (3H, s, OMe), 3.60 (4H, m, OCH₂-CH₂-O), 5.1 (2H, s, OCH₂O), 5.45 (1H, s, H vinílico). Ms m/z 172 (10%).

3-(2-metoxietoximetoxi)-2-ciclohexenona (49', R=H, R'= OCH₂OCH₂CH₂OMe).

Líquido incoloro. P.e. 80°C/1 mmHg. IR. película. (cm⁻¹) 3030, 2974, 2930, 1650, 1600, 1467, 1370, 1206, 1100, 860. RMN¹H δ 1.75-2.25 (6H, m, CH₂), 3.30 (3H, s, OMe), 3.75 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5.20 (2H, s, OCH₂O), 5.25 (1H, s, H vinílico). Ms. m/z 200 (35%).

5,5-Dimetil-3-(benciloximetoxi)-2-ciclohexenona (49', R=Me, R'=OCH₂OBz).

Líquido. P.e. 82°C/1 mm Hg. IR. película (cm⁻¹) 3010, 3000, 2990, 2700, 2600, 1700, 1630, 1530, 1350, 1320, 1240, 950, 850, 710. RMN¹H (DMSO-d₆-CDCl₃) δ 1.1 (6H, s, 2Me), 2.5 (4H, s, CH₂), 4.42 (2H, s, Ar-CH₂-), 5.5 (2H, s, OCH₂O), 7.25 (5H, m, ArH). Ms. m/z 260 (30%).

3-(2-benciloximetoxi)-2-ciclohexenona (49', R= H, R'= OCH₂OBz). Líquido.

P.e. 78-81°C. IR. película (cm⁻¹) 3041, 2970, 2890, 2870, 2800, 1650, 1600, 1464, 1370, 1216, 1208. RMN¹H δ 1.75-2.5 (6H, m, CH₂), 4.40 (2H, s, Ar-CH₂), 5.30 (2H, s, OCH₂O), 7.25 (5H, m, ArH). Ms. m/z 232 (10%)

1,5-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno En un aparato para efectuar reducciones de Birch se introducen 70 ml de amoníaco destilado de sodio metálico. 3 g (0.13 mol) de sodio se adicionan lentamente mientras que el amoníaco se agita vigorosamente. La disolución se torna azul. Se mantienen estas condiciones hasta que todo el sodio se ha disuelto. Se prepara una solución de 1,3-dimetoxi-benceno (3.2 g, 0.023 mol) en 10 ml de éter y se adiciona durante un período de 1.5 h. Concluído este período se adiciona una solución de terbutanol-éter 1:1 (140 ml) hasta que el color desaparece.

Entonces se elimina el hielo seco y se deja evaporar el amoníaco. La mezcla resultante se diluye con una solución de cloruro de amonio saturada y se extrae con éter de petróleo. Los extractos se secan con sul-

fato de sodio anhidro, se elimina el disolvente y el aceite residual se destila, generando 3.15 g (95%) del producto deseado como un líquido incoloro ,P.e. 50°C, 1 mm Hg. IR. película (cm^{-1}) 3090, 3010, 2960, 2925, 2850, 1690, 1665, 1590, 1440, 1390, 1360, 1230, 1200, 1005, 920, 885, $\text{RMN}^1\text{H} \delta(\text{CDCl}_3)$. 2.6-2.9 (4H, m, H alílico), 3.47 (6H, s, Ome), 4.58 (2H, m, H vinílico).

6-Benciloximetil-1,5-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno. 1g de 1,5-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno en 20 ml de THF-DMF (1:1) en un sistema perfectamente seco y con atmósfera de nitrógeno se trató con un equivalente de n-BuLi (3.2 M. Aldrich) a -78°C , Se dejó toda la noche en agitación, dejando aumentar la temperatura hasta la ambiente, obteniéndose un precipitado amarillo. Cuando se adiciona el electrófilo (eter clorometil-bencílico; 1.1 eq), se introduce nuevamente en el baño de hielo seco-acetona. Cuatro horas despues se adicionan lentamente 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La materia orgánica se extrae con eter y el producto se destila. Rend. 60%. P.e. 89°C (1 mm Hg).IR película. (cm^{-1}) 3320, 3240, 3090, 3020, 2950, 1690, 1660, 1640, 1450, 1320, 1300. RMN^1H (CDCl_3) δ 2.66-3.0 (3H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 3.8 (2H, m, CH_2O), 4.35 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.86 (6H, s, MeO), 4.68 (2H, m, H vinílico), 7.25 (5H, m, Ar-H).

Hidrólisis del 6-benciloximetil-1,5-dimetoxi-1,4-ciclohexadieno.

Técnica 1: 100 mg del producto anterior se disuelven en 10 ml de cloruro de metileno y se tratan con 10 ml de una solución al 5% de ácido clorhídrico. Despues de dos horas el producto orgánico se extrae, se neutraliza con carbonato de potasio (solución acuosa al 5%) y se seca con sulfato de sodio anhidro. Sólo se aisla el éter dimetilico del 2-metil-resorcinol³⁵.

Técnica 2: 100 mg del producto anterior se tratan con una solución amortiguadora de acetatos de pH 3.5 (Merck)empleando 10 ml de esta solución y

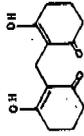
disolviendo el sustrato orgánico en 10 ml de cloruro de metileno durante 2 horas. Se obtiene el éter dimetílico del 2-metil-resorcinol³⁵.

Técnica 3: 100 mg del producto anterior se disuelven en 10 ml de acetona y se adicionan 20 mg de tonsil (Optimum extra). Se trabajó como en la técnica 1, aislándose el mismo producto³⁵.

Anexo.

Información espectroscópica.

SPECTRUM NO. _____
 OPERATOR J.C. DATE _____
 SAMPLE F. Garcia
 TUBE OD: 5mm; 1.8mm; 10mm

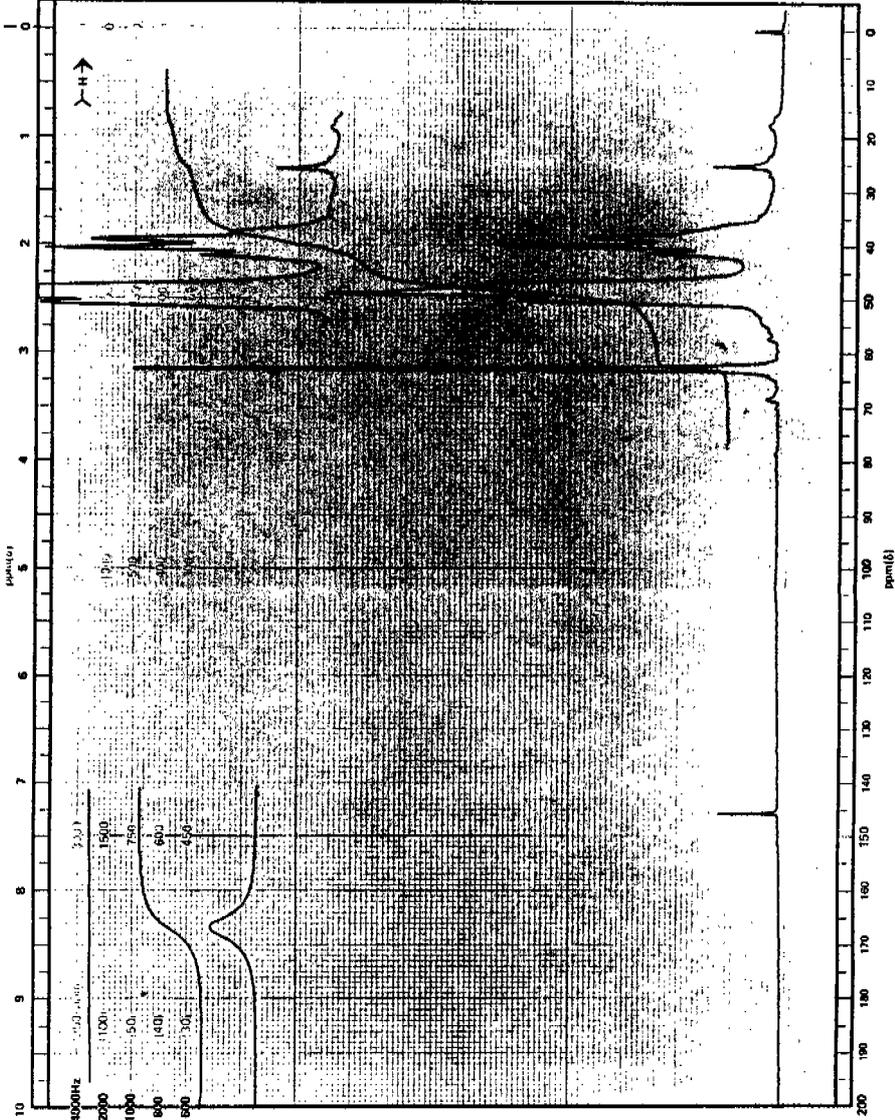


NUCLEI: ^1H ^{13}C ^{19}F ^{31}P
 LOCK INTERNAL FEEDBACK
 LOCK SIGNAL CDCl_3
 SPIN RATE _____ rpm TEMP _____ $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SWH) 1202 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (N) 15
 ACQUISITION TIME (AT) 5 sec
 PULSE WIDTH (PW) 5 μsec
 PULSE DELAY (PD) 1.0 sec
 DATA POINTS (DP) 500

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ MHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

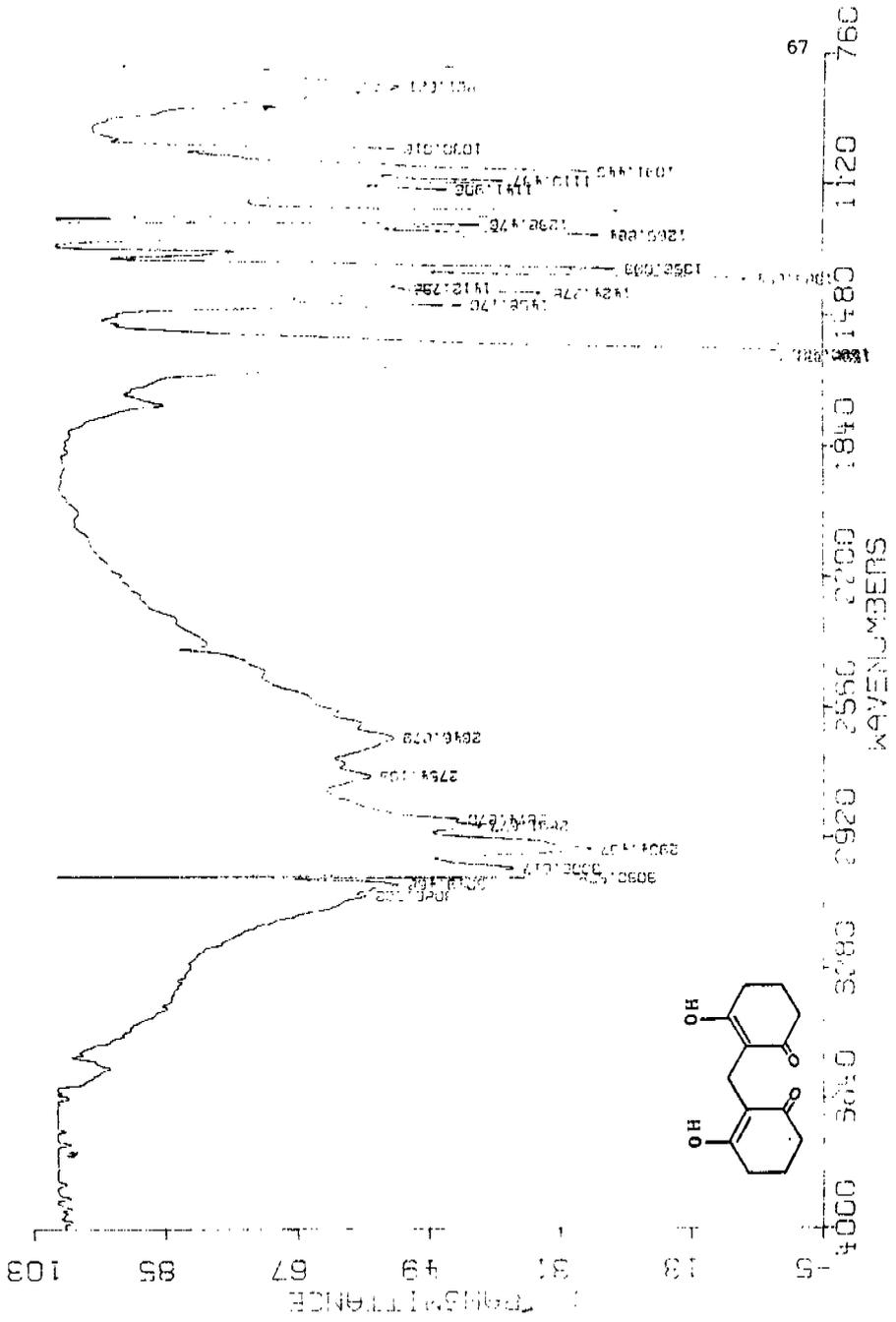
DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____
 WIDTH OF PLOT (WP) 500 Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) 400 Hz
 END OF CHART (EC) 0/240 Hz
 VERTICAL SCALE (VS) 420 Hz
 REFERENCE LINE (RL) 2RS



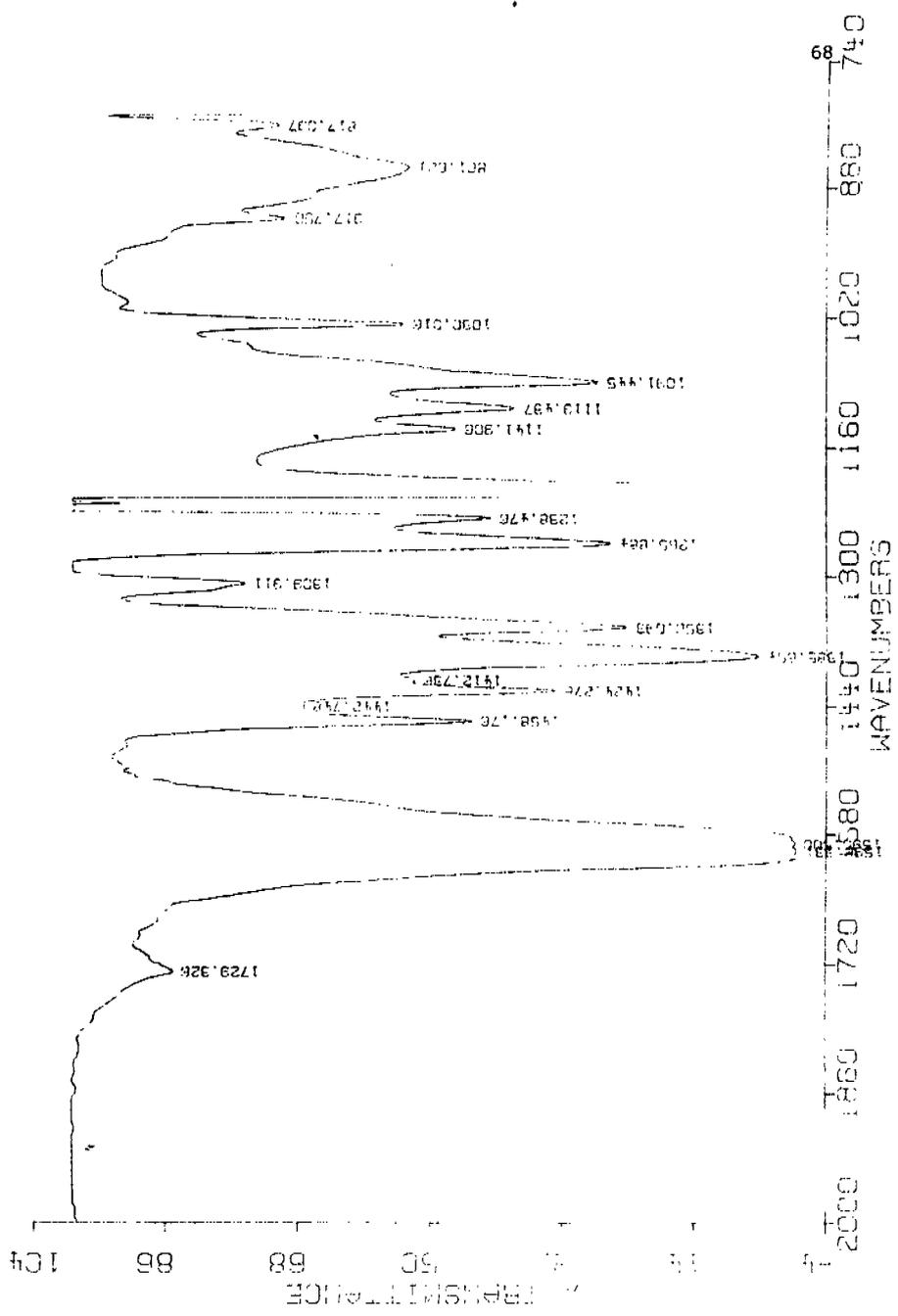
WILMAD GLASS CO. INC.
 U.S. Patent and Trademark Office
 10000 Wilmette, Ill. 60091
 Printed in U.S.A. #249-12

CHART NO. WCY 20

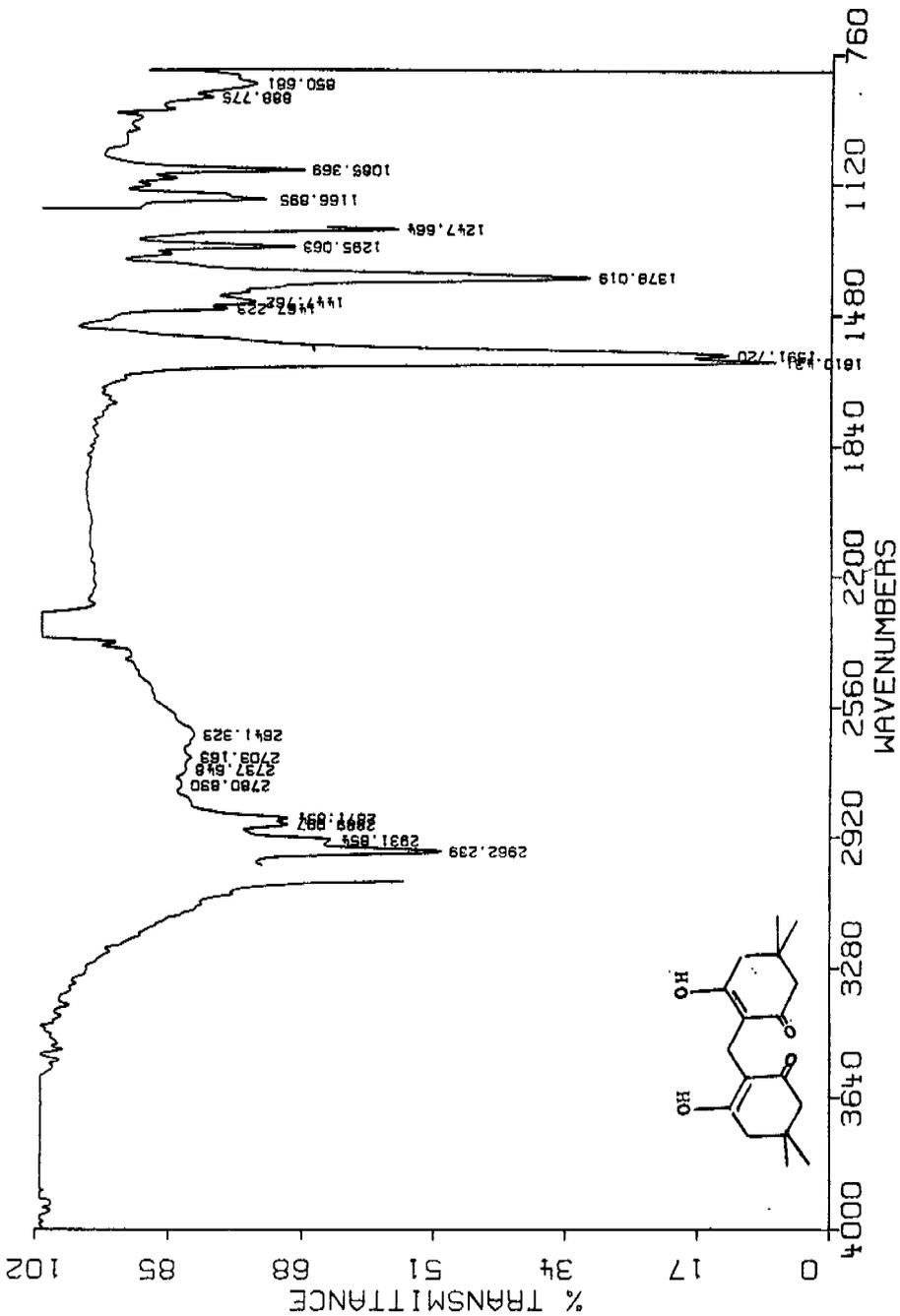
DR. F. GARCIA FORDION SOL/CHCL3 21-2-89 JEC



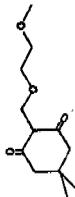
DR. F. GARCIA PURDION SOL/CHCL3 21-2-89 JEC



DR. F. GARCIA DIM-FOR SOL./CHCL3 3/05/88 TORRES



V.F. 40
 SPECTRUM NO. _____ DATE _____
 OPERATOR J.C.
 SAMPLE F-Garcis
 TUBE OD: 5mm 8mm 10mm

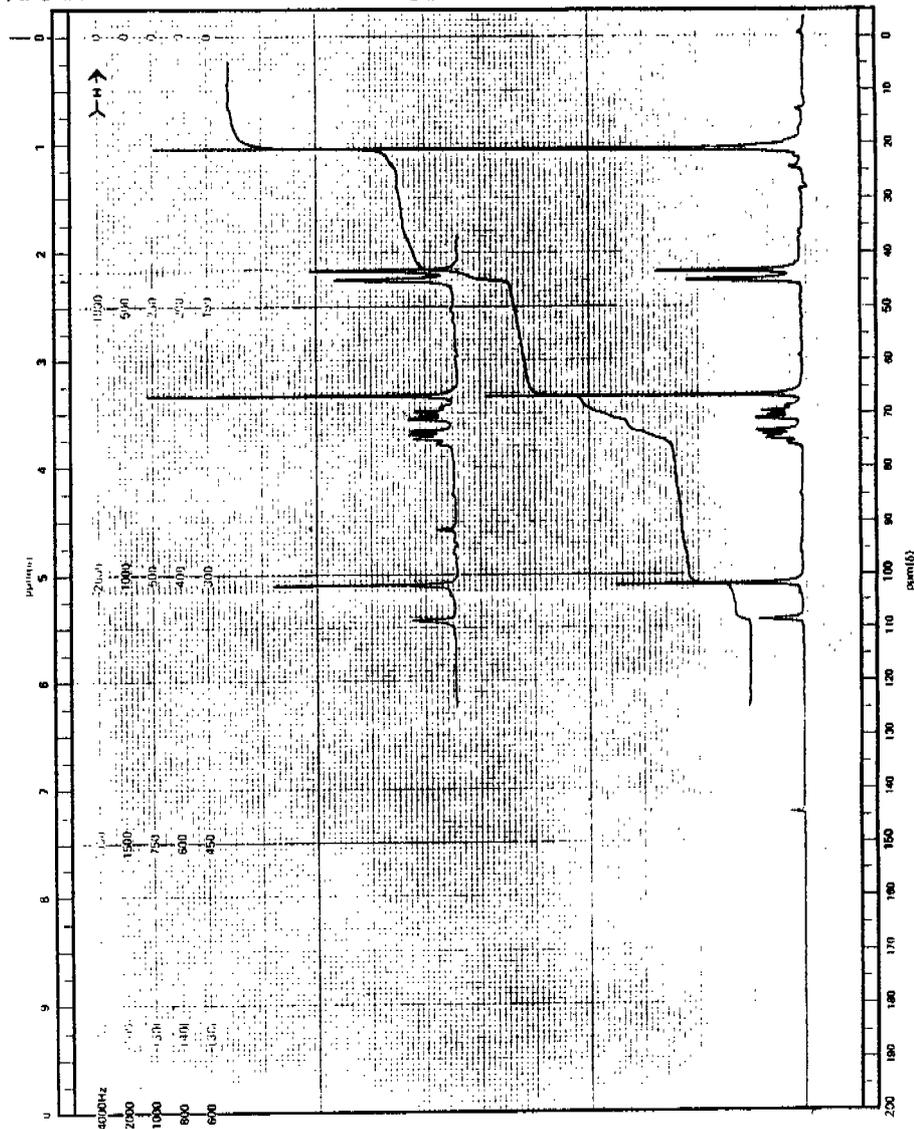


NUCLEI: ^1H ^{13}C ^{15}N ^{19}F _____
 LOCK CRITERIAL DEX (FRNAL) _____
 LOCK SIGNAL DEC.3 _____
 SPIN RATE _____ rpm TEMP _____ $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec
 PULSE WIDTH (PW) _____ μsec
 PULSE DELAY (PD) _____ sec
 DATA POINTS (DP) _____

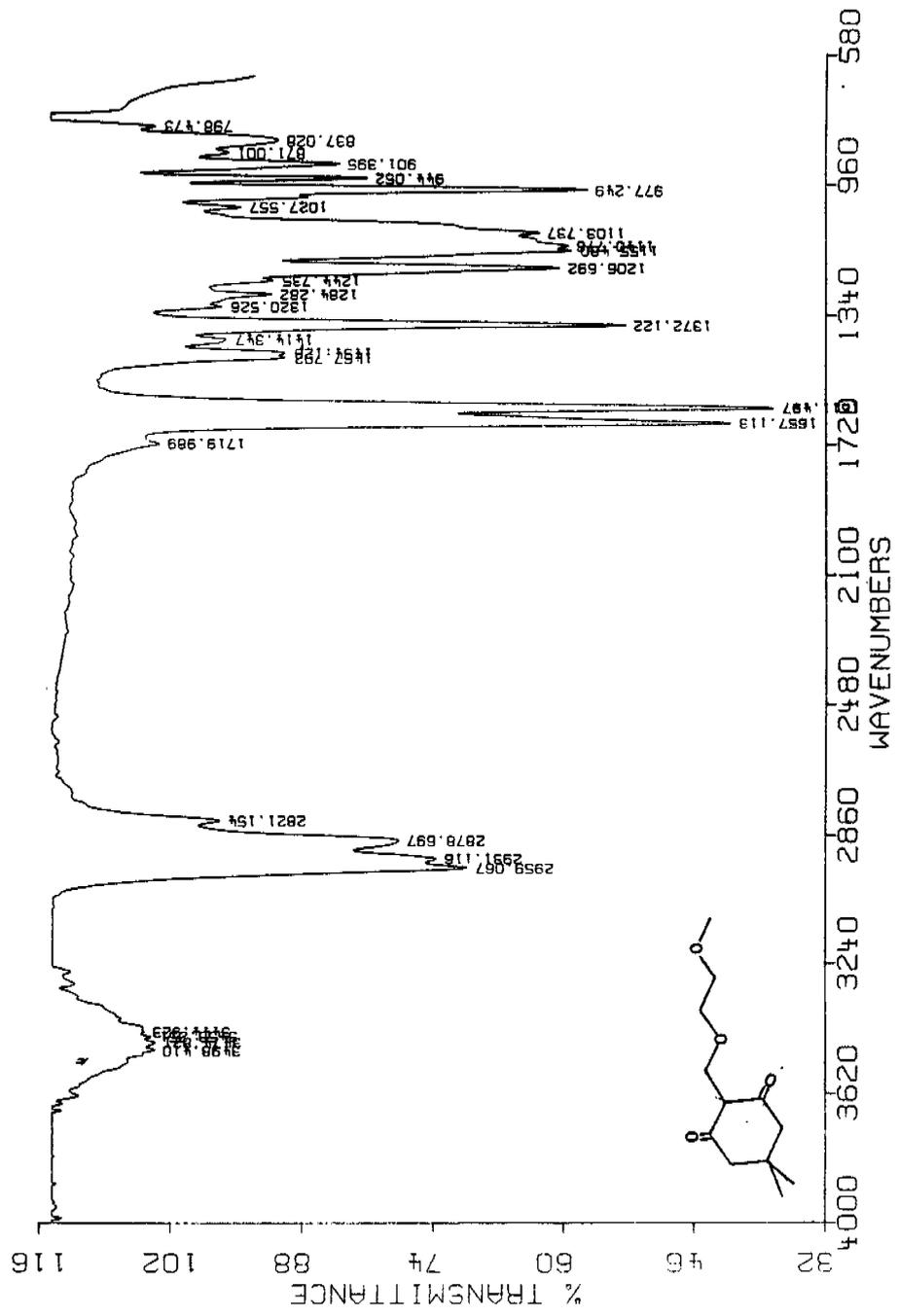
TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____
 DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____ TMS



PERKINELMER INSTRUMENTS DIV. INC.
 800 CENTRE EXPLORATION BLVD.
 ELMSFORD, N.Y. 11735 U.S.A.
 MADE IN U.S.A.

DR. F. GARCIA DIAMEN-2 PELICULA 4/05/88 TORRES



Capítulo 6.

Referencias Bibliográficas.

1. Hanson T.W., Hocking G.M.; Economic Botany., 11, 64 (1952).
2. Ortega A. Blount J.F., Marchand P.S.; J. Chem. Soc. P.I., 2505 (1982).
3. Ramamoorthy T.P.; Pl. Syst. Evol., 146, 141 (1984).
4. Rodriguez-Hahn L., Esquivel B., Sanchez A., Sanchez C., Cardenas J., Ramamoorthy T.P.; Rev. Latinoamer. Quim., 18, 104 (1987).
5. Newman A. (Ed). Chemistry of Terpenes and Terpenoids. Academic Press. N.Y. (1972).
6. Hanson J.R.; Terpenoids and steroids. The Chemical Society. London.(1970).
7. Brieskorn C., Pfeuffer T.; Chem. Ber., 100, 1998 (1967).
8. Kawazu K., Mitsui T. Symposium paper. The 18th Symposium on the Chemistry of Nat. Prod. (1979). Tokyo.
9. Paul I.C. Sing A., Hamor T.A., Monteath J.; J. Chem. Soc. 4133 (1962). Rogers D., Unal G., Williams J., Ley S.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 97 (1979). Marquez C., Rabanal R.M., Valverde S., Eguren L. Perales A.; Tet. Lett., 2823 (1981).
10. Rodríguez-Hahn L., Romo J.; Rev. Latinoamer. Quim., 4, 93 (1973).
11. Vallejo A.; Tesis Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. (1985).
12. Esquivel B., Hernández M., Ramamoorthy T.P., Cárdenas J., Rodríguez-Hahn L.; Phytochemistry 25, 1484 (1986).
13. Gavilño Ramírez R. Tesis Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. (1985).
14. Herz W., Pilloti A., Söderholm A., Shuhama I., Vichnewski W.; J. Org. Chem., 42 3913 (1977).
15. Cuevas G., Collera O., García F., Cárdenas J., Maldonado E., Ortega A.; Phytochemistry, 26, 2019 (1987).
16. Sharma A.S., Gayen A.K.; Tetrahedron, 41, 4585 (1985). Luteijn H., Groot A.; Tet. Lett.; 3421 (1982).

17. Ley S.V., Simpkin N.S., Wittle A.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 503 (1983).
18. ApSimon J.W., Yamasaki K.; Chem. Lett., 1453 (1977).
19. Takahashi S., Kusumi T., Kakisawa M.; Chem. Lett., 515 (1979).
20. Ferrari M., Pelizzoni F., Ferrari G.; Phytochemistry, 10, 3267 (1971).
21. France D.J., Hand J., Los M.; Tetrahedron, 25, 4011 (1969).
22. Posner G.H.; Org. React. 19, 1 (1972). Ver referencia 19.
23. Tokoroyama T., Fujimon K., Shimizu T., Yamigawa Y.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1516 (1983).
24. Lio H., Monden M., Okada K.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 358 (1987).
25. Okukado N., Negischi E.; Tet. Lett., 2357 (1978).
26. Kusumoto S., Okasaki T., Ohsuka A., Kotake M.; Bull. Chem. Soc. Jpn., 42, 812 (1969).
27. Antecedentes: Ley S.V., Simpkins N.S., Whittle A.J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 503 (1989).
28. Jones P.S., Ley S.V., Simpkin N.S., Whittle A.J.; Tetrahedron, 42, 6519 (1986).
29. Revisar: Craig D., Ley S., Simpkin N., Witham G., Prior M.; J. Chem. Soc. P.I. 1949 (1985).
30. Grieco P.A., Jaw J.Y., Cleremon D.A., Nicolau K.C.; J. Org. Chem. 46, 1215 (1981).
31. Tanaka S., Yamamoto H., Nazaki H., Sharpless K.B., Michaelson R.C., Cuttig J.D.; J. Am. Chem. Soc., 96, 5254 (1974).
32. Mekler A.B., Ramachandran S., Swaminathan S., Newman M.S.; Org. Synt., 41, 56 (1961). Stetter H., Dierichs W.; Chem. Ber., 85, 1061 (1952). Rosenmund K.W., Bach H.; Chem. Ber., 94, 2394 (1961). Johnson W.S., Lunn W.H., Fitzl K.; J. Am. Chem. Soc., 86, 1972 (1964). Fukuyama T., Dunkerton L.V., Aratani M., Kishi Y.; J. Org. Chem., 40, 2011 (1975).
33. Horning E.C., Horning M.G.; J. Org. Chem., 11, 95 (1946).
34. Piers E., Grierson J.R.; J. Org. Chem., 42, 3755 (1977).

35. Para identificación de este compuesto: Sadtler Research Laboratories. Standard spectra: Prism 19187. Grating 33532. UV 6278, RMN^1H 5015.
36. Nazarov I.N., Zavyalov S.; Izv. Akad. Nauk.; SSSR Ser. Khim., 207 (1957).
C.A., 51, 11302 (1957).
37. Rao C.S.S., Rajagupalan K., Swaminathan S.; Indian J. Chem. Sec. B., 21, 753 (1982).