

00573
2es.
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



TRANSFORMACIONES DE LA SCHKUHRIOLIDA CATALIZADAS POR ACIDOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
Maestro en Ciencias (Química Orgánica)
P R E S E N T A
Q. F. B. SALVADOR GUZMAN NAPOLES
MEXICO, D. F. 1989



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.

CONTENIDO

	PAG.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	15
DISCUSION	17
RESUMEN	68
CONCLUSIONES	71
PARTE EXPERIMENTAL	72
ESPECTROS	92
BIBLIOGRAFIA	107

INTRODUCCION

Las transformaciones químicas de los productos naturales han tenido un interés continuo, ya que mediante estas es posible llevar a cabo correlaciones químicas entre sustancias naturales, estudiar mecanismos de reacción o bien, encontrar sustratos adecuados para realizar síntesis por relevo.¹

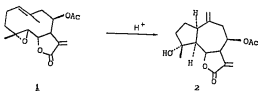
Sin embargo, el estudio de estas transformaciones está supeditado a la disponibilidad práctica de los sustratos apropiados, ya que en la mayoría de los casos son catabolitos que se encuentran en baja proporción en su fuente natural.

Esta limitación, trae como consecuencia que la mayor parte de la investigación fitoquímica se concentre principalmente en el aislamiento y elucidación estructural de los metabolitos secundarios, esto ha provocado que se tenga solo un conocimiento parcial de la reactividad química de un gran número de sustancias naturales.

Es importante mencionar que algunas reacciones de ciclización que se han realizado en lactonas sesquiterpénicas han sido repetidas persistentemente en otros sustratos, obteniéndose resultados similares y por lo tanto, se han generalizado para un tipo de sustrato determinado.

Lo anterior ha tenido como consecuencia una sobresimplificación en la interpretación mecanística de las transformaciones de este grupo de sustancias.

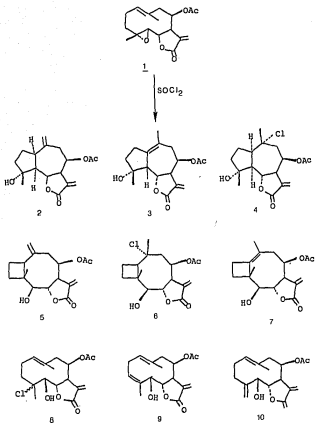
Tal es el caso de la ciclización catalizada por ácido de 4,8-epoxi-germacrólidas **1**, que se transforman a derivados del guayano **2**, esquema I.²



Esquema I

Un estudio detallado reciente de los productos de reacción obtenidos por catálisis ácida de la lipiferólida **1**, muestra la complejidad de la transformación, que genera al menos nueve productos, de los cuales, los guayanos esperados **2** y **3** no son los productos mayoritarios.² Tal transformación se muestra en el esquema II.

De los resultados descritos resalta la necesidad de llevar a cabo estudios minuciosos de las transformaciones de este grupo de sustancias.

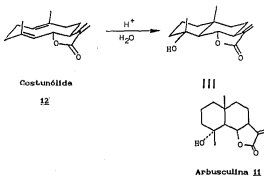


Esquema II

ANTECEDENTES

Los germacradienos son un grupo de sesquiterpenos bastante numeroso y de amplia distribución en el reino vegetal. Estos son precursores directos de sesquiterpenos biogénicamente más complejos, como los eleananos, guayanos, eudesmanos, etc.⁴ Estas transformaciones han sido llevadas a cabo *in vitro* a través de reacciones modeladas biogénicamente.

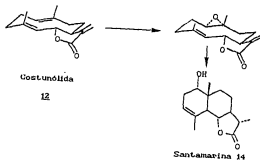
Los 1(10)-*trans*,4(5)-*trans* germacradienos en condiciones ácidas sufren reacción transanular regio y estereoespecífica generando productos bicyclicos del tipo eudesmano.⁵ Por ejemplo, la arbusculina A **11**, un constituyente de *Antennaria arbusculata* Nutt., es también un producto de ciclización de la costunólida **12**, la cual es un producto natural aislado de *Naucorea lappina*.⁷ Esquema III.



Esquema III

El análisis de la estereoquímica de los productos de ciclización de estas reacciones efectuadas *in vitro*, ha establecido que la transformación sigue un curso *regio* y *estereo-específico*,⁸ ya que no se han observado mezclas epiméricas y existe una relación *trans* diecuatorial entre el protón que indujo la ciclización y el nucleófilo que estabiliza al carbocatión, sugiriendo 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.

Se ha sugerido que los eudesmanos con hidroxilo β en C(1) como la santamarina 14, aislada de *Ellysanthemum parthenium*,⁹ provengan de 1(10)-*trans*,4(5)-*trans* germacradienos 12, previa epoxidación por la cara *re*, *re* del doble enlace 1(10), esquema IV.



Esquema IV

La douglanina 15, que es un eudesmano con hidroxilo α en C(1), aislado de *Artemisia douglasiana*,¹⁰ no puede provenir biogénicamente por esta ruta, debido a la orientación α del grupo hidroxilo.

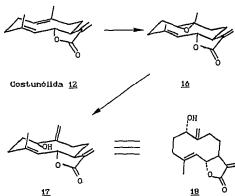


Douglanina

15

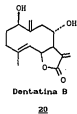
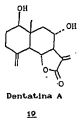
La diferencia biogénica para la formación de douglanina 15 y santamarina 14 podría encontrarse en la estereoquímica de la epoxidación del doble enlace C(1)-C(10), que para la douglanina 15 debe proceder por la cara α , α para generar el epóxido 16, como se ilustra en el esquema V.

El epóxido 16, (esquema V), no mantiene una disposición apropiada que permita efectuar la reacción de ciclización. Si embargo, esta puede proceder primero por la apertura del epóxido, generando el alcohol alílico intermedio 17, el cual puede sufrir la reacción transanular.



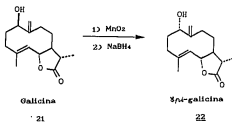
Esquema V

Se han aislado un par de compuestos de *Artemisia tridentata* o *op tridentata*,¹⁴ las dentatinas A **19** y B **20**, las cuales se encuentran biogénicamente relacionadas entre sí.



Sin embargo, el hallazgo anterior no es un apoyo contundente a la proposición biogenética para las C(10)H₁₆ eudesmanólicas ya que la orientación del hidroxilo en las dentatinas A (19) y B (20) es β . Por otro lado, la formación del epóxido 16 se tendría que llevar a cabo por la cara α,α del doble enlace C(1)-C(10) que presumiblemente es la más impedida.

Con el objeto de proveer pruebas a esta hipótesis, González y col. determinaron la conformación y configuración absoluta de la galicina 21, una germacrólida aislada de *Artemisia maritima galica*.¹² La oxidación con dióxido de manganeso, seguida de reducción con borohidruro de sodio, produce la *epi*-galicina 22.



La *epi*-galicina 22 cicliza regio y estereoespecíficamente a una mezcla de eudesmanólicas 23 y 24 cuando se trata con ácidos próticos.



epi-galicina

22



23



24

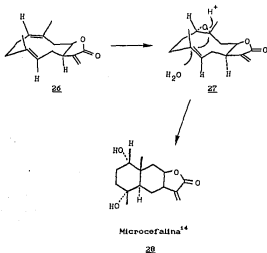
El estudio de la conformación preferida que adquiere en solución la *epi*-galicina 22 con reactivo de desplazamiento estableció la conformación 23, la cual es similar a la que adquieren las 1(10)-*cis*,4(5)-*trans* germacradienólicas (melampólicas).¹⁸



25

Otra ruta alterna propuesta para la formación de *trans*-eudesmanólicas con el hidroxilo en C(1) α , indica que pueden provenir de 1(10)-*cis*,4(5)-*trans* germacradienólicas (melampólicas)⁸ (como 26), a través de

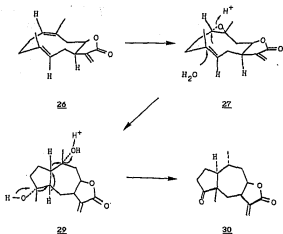
una reacción de epoxidación del doble enlace C(1)-C(10) por la cara C(1)σ,C(10)πe (27) y subsecuente apertura del epóxido en condiciones ácidas, de acuerdo al esquema VI.



Esquema VI

Se ha postulado también que las melampólidas sean precursores biogénicos de *trans*-guayanólidas⁹ de acuerdo al esquema VII.

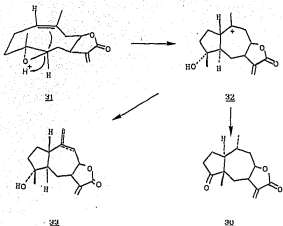
Herz¹⁵ ha sugerido que las *trans*-guayanólidas (análogas a 31) pueden provenir de 4α,5β-epoxid-melampólidas



Esquema VII

(como **31**), las cuales bajo condiciones ácidas se pueden ciclar para generar un carbocatión intermediario **32**, con la estereoquímica *trans* típica de las guayanólidas, que eventualmente se pueden transformar a las helenanólidas, como **30**, esquema VIII

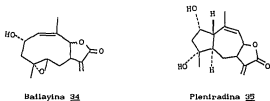
Esta ruta biogenética propuesta ha sido apoyada por el hecho de haber identificado a la melampólida baileyina **34**, y la *trans*-guayanólida pleniredina **35** (las cuales se encuentran biogenéticamente relacionadas) en la misma



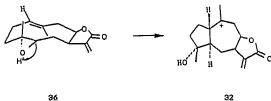
Esquema VIII

fuente natural (*Sauleya pleniradiata*).¹⁶

Sharma y col.¹⁷ efectuaron la transformación de una guayanólida a una *nocuig*-guayanólida, imitando en parte la ruta biogénica propuesta.



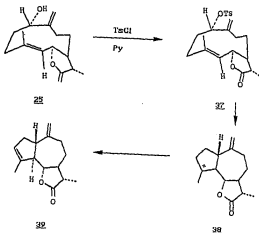
En una revisión sobre la biogénesis de lactonas sesquiterpénicas, Fischer¹⁸ menciona que la distancia de centro a centro de los dobles enlaces de las melampólidas es considerablemente mayor respecto a la distancia entre los dobles enlaces de las cuatro posibles conformaciones de 1(10)-*trans*,4(5)-*trans*-germacradienos, de tal manera que las reacciones transanulares de melampólidas deben ser poco probables y propuso que el catión *trans*-guayano 32, puede formarse vía la 4 α ,5 β -epoxi-*trans*-germacranólida 36 a través de una conformación *quasi*-paralela, como se indica en el esquema IX.



Esquema IX

González y col,¹⁹ efectuaron la ciclización de la 1-*epi*-galicina 22 a la *trans*-guayanólida 39 al tratarla con cloruro de tosilo en piridina. Del estudio de la conformación de la 1-*epi*-galicina 22 mediante reactivo de desplazamiento, se dedujo que adquiere la conformación

mostrada en 25, que es similar a la que adquieren las melampólidas,¹⁹ esquema X.



Esquema X

Sin embargo, hasta la fecha no se tiene conocimiento de una reacción transanular de una 1(10)-cío, 4(5)-*trans*-germacradienólida (melampólida), ya que la 1-*epi*-galicina 22, sobre la cual se han efectuado este tipo de ciclizaciones, no corresponde al esqueleto de una melampólida.²⁰

OBJETIVOS

Por lo discutido en los capítulos I y II, los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

a) La exploración experimental del comportamiento químico frente a Ácidos (de Brönsted y Lewis) de una 1(10)-*cis*,4(5)-*trans* germacradienólida (melampólida) para evaluar la posibilidad de reacción transanular²⁰

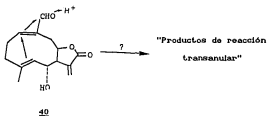
b) Investigar el curso mecanístico de las transformaciones que generen los productos.

Para dicho estudio, se utilizó la melampólida schkuhrólida 40, aislada de *Ycahuaria ochlaunoides*, cuya estructura ha sido establecida por métodos químicos, espectroscópicos,²¹ cristalográficos,²² y su conformación en solución se ha determinado mediante experimentos de RMN¹H con reactivo de desplazamiento.²³



40

En la estructura de la schkuhriólida 40, se visualizó la posibilidad de reacción transanular, aprovechando la electrofilla del átomo de carbono C(1), mediante la catálisis ácida, favoreciendo presumiblemente la interacción del doble enlace C(4)-C(5) para la eventual formación de derivados bicíclicos. Esquema XI.



Esquema XI

DISCUSION

El tratamiento de la schkuriólida 40 con ácido perclórico en acetona a temperatura ambiente o tetracloruro de estaño en diclorometano en baño de hielo generó una mezcla de cuatro productos, la cual se resolvió mediante cromatografías sucesivas en placa preparativa como se describe en la parte experimental. Los productos de reacción se numeran, para fines descriptivos, del 41 al 44 en orden de menor a mayor polaridad respectivamente. La discusión espectroscópica y la elucidación estructural de cada uno de ellos no se hará en orden de polaridad, sino al grado de transformación que la estructura de la materia prima haya sufrido.

El primer producto por describir, el compuesto 43, es el primer producto formado y el mayoritario en el inicio de la reacción (92.73% a los primeros diez minutos de reacción cuantificado por cromatografía de líquidos de alta presión). Al prolongar el tiempo de reacción, la proporción de este producto disminuye.

Se trata de una sustancia cristalina incolora de punto de fusión $175-7^{\circ}\text{C}$, ligeramente más polar que la materia prima.

En su espectro infrarrojo (espectro 1, tabla 1), se observan bandas para el grupo hidroxilo (3598 cm^{-1}); carbonilo de γ -lactona (1763 cm^{-1}); carbonilo de aldehído

conjugado ($1601, \text{cm}^{-1}$) y dobles enlaces en 1639cm^{-1} . En su espectro de masas se observa el ión molecular m/z 262 del cual se calcula su fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$, que indica que se trata de un isómero de la materia prima schkuhríolida 40.

En su espectro de RMN^{13}C (tabla 2, espectro 2) aparecen quince señales en el gráfico de desacoplamiento total. Del análisis de su espectro de desacoplamiento parcial y del desplazamiento químico de las señales, se observa que corresponden, a campo bajo, dos carbonos en la región de los carbonilos; uno de aldehído (doblete) y el otro corresponde al carbono carbonílico de la γ -lactona (singlete); seis señales en la región de los carbonos vinílicos (tres dobles enlaces) de las cuales dos son singletes (carbonos cuaternarios), tres dobletes (metinos) y un triplete asignado al metileno del doble enlace exocíclico de la γ -lactona; dos carbonos unidos a oxígeno, uno singlete, correspondiente a un carbono unido a hidroxilo (alcohol terciario) y el otro doblete correspondiente al carbono que soporta oxígeno de la γ -lactona. A campo alto se observan cinco señales de carbonos saturados de los cuales uno es un doblete (metino), tres tripletes (metilenos) y un cuarteto (metilo).

En su espectro de RMN^1H (espectro 3, tabla 3)

se siguieron observando la mayoría de las señales características de la materia prima de las cuales destacan las siguientes: a campo bajo se observa el doblete en 9.38 ppm característico de la función aldehído, su desplazamiento químico es muy semejante al observado en el espectro de RMN^1H de la materia prima, (espectro 4 tabla 3) y sugiere que se mantiene la isomeria *cis* del doble enlace C(1)-C(10), con el cual se encuentra conjugado. Para sistemas en donde la isomeria del doble enlace C(1)-C(10) es *trans*, la señal del hidrógeno aldehídico, resuena alrededor de 10 ppm.²⁴ En 6.50 ppm se observa un doble de doble correspondiente al hidrógeno vinílico H-1. Su desplazamiento químico a campo bajo manifiesta la presencia del carbonilo aldehídico con el cual se encuentra conjugado. En sistemas en donde no existe tal conjugación, este hidrógeno vinílico se observa en aproximadamente 6.00 ppm.²⁵ El desplazamiento químico de este hidrógeno vinílico asignado a H-1 no sufre modificación considerable con respecto al de la materia prima, 40, de lo que se deduce que esta parte estructural permanece constante. A campo alto se observa el par de dobletes en 6.28 y 5.61 ppm, con constantes de acoplamiento de 2 Hz que es característico de los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona, el cual tampoco sufre modificación bajo las condiciones de reacción.

En el espectro de ultravioleta se observan dos

máximos de absorción, a 204 nm (ϵ 14725) y 230 nm (ϵ 9925) para los dos cromóforos descritos anteriormente: el carbonilo de la γ -lactona α,β -insaturada y el carbonilo del aldehído α,β -insaturado, respectivamente.

Las diferencias más notables en el espectro de RMN¹H (espectro 3, tabla 3) del producto de reacción 43 con respecto al de la materia prima 40 (espectro 4, tabla 3) son las siguientes: en 4.99 ppm se observa una señal múltiple (ddd) con acoplamientos de 11, 7 y 4 Hz asignada al hidrógeno geminal al oxígeno de la γ -lactona. Se observa un cambio diamagnético en el desplazamiento químico de esta señal con respecto al del sustrato 40, así como en las constantes de acoplamiento.

Hasta este momento, la parte estructural descrita del producto de reacción 43, se representa en la figura 1.



Figura 1

En el espectro de RMN¹H de la materia prima

zchkuhriólida 40, (espectro 4, tabla 3) se observan en 4.05 ppm, como un triplete, al hidrógeno geminal al hidroxilo correspondiente a H-6 y en 4.85 ppm al hidrógeno vinílico H-5, que aparece como un doble de doble. Estas señales no se observan en el espectro del producto de reacción 43, en su lugar se observa la presencia de dos hidrógenos vinílicos como parte de un sistema ABX y no se observa ninguna otra señal de hidrógeno geminal a oxígeno.

En el espectro infrarrojo (espectro 1, tabla 1) se deduce la presencia de este heteroátomo en forma de hidroxilo (3598 cm^{-1}) y en el espectro de RMN¹³C (espectro 2, tabla 2) se observan las señales de dos carbonos unidos a oxígeno, de las cuales una es un doblete que corresponde al carbono que soporta al oxígeno de la γ -lactona y la otra un singlete.

Experimentalmente se observó que el hidroxilo presente en la molécula no es acetilable en condiciones normales, con anhídrido acético y piridina (ver parte experimental). De lo anterior se deduce que el átomo de carbono que soporta al hidroxilo, es terciario.

Por otro lado, en el espectro de RMN¹H de la materia prima 40, el metilo resuena en 1.8 ppm (espectro 4, tabla 3) como un doblete con constante de acoplamiento de 1 Hz debido al acoplamiento alílico con H-5 y desplazado a

campo bajo, ya que se encuentra sobre el carbón vinílico C-4 (figura 2,a). En el espectro del producto de reacción 43, este radical metilo resuena a campo más alto, en 1.40 ppm como un singulete, es decir, pierde el acoplamiento con H-5. Esto indica que el carbón C-4 sobre el cual se encuentra el metilo sufrió un cambio de hibridación a sp^3 y que debe corresponder al carbono terciario que soporta al hidroxilo por tratarse del único carbón terciario posible, figura 2.

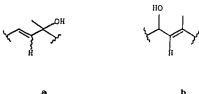


Figura 2

Por otro lado, se observa en 3.43 ppm una señal múltiple que en el espectro de la materia prima, schkuhriólida, (espectro 4, tabla 3) no es observable por encontrarse oscurecido por las señales de los metilenos, la cual se asigna a H-7. La diferencia de desplazamiento químico es explicable si este hidrógeno es vecino a otro doble enlace, es decir, que H-7 sea ahora doblemente alílico. De lo anterior se deduce que H-7 es el hidrógeno X del sistema ABX mencionado anteriormente, figura 3.

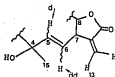


Figura 3

Para corroborar las asignaciones realizadas, se efectuaron irradiaciones sobre algunas de las señales en el espectro de RMN¹H de 43, las cuales se describen a continuación.

En el experimento de doble resonancia (espectro 5), al irradiar en 3.43 ppm que corresponde a la señal múltiple asignada a H-7, se observa simplificación en el par de señales dobles en 5.61 y 6.28 ppm pertenecientes al metileno exocíclico de la γ -lactona, a un par de singuletes; la señal en 5.15 ppm asignada al hidrógeno vinílico H-6, que resuena originalmente como un doble de doble, ahora se manifiesta como un doblete con constante de acoplamiento de 16 Hz y la señal múltiple en 4.99 ppm, asignada al hidrógeno del carbono geminal al oxígeno de la lactona, ahora se observa como un doblete ancho. Por otro lado, la irradiación en 4.99 ppm correspondiente al desplazamiento químico de la señal múltiple (ddd) asignada al hidrógeno que soporta al oxígeno de la lactona H-8, provoca una simplificación de la señal compleja de H-7, a

una señal amplia con $W_{1/2} = 6$ Hz. Además se observa simplificación de las señales en 2.85 y 2.49 ppm, a un par de dobletes amplios con constante de acoplamiento de 14 Hz, el cual corresponde al acoplamiento geminal de estos hidrógenos que pertenecen al metileno C-9. Asimismo se observa que al irradiar en 9.38 ppm, la señal correspondiente al hidrógeno del aldehído, se simplifica una de las ramas pertenecientes a uno de los hidrógenos de C-9. Tal acoplamiento se encuentra descrito en la literatura.^{2d}

La interpretación de la señal compleja de H-8 se dificultó debido a que se encuentra parcialmente sobrepuesta con la señal del hidrógeno vinílico H-6, y no es posible observar claramente la multiplicidad para este hidrógeno. Este problema se resolvió al epoxidar situselectivamente este doble enlace con AMCPB (ver la parte experimental). El producto de epoxidación 45, figura 5, es más polar que la materia prima 44 y para la obtención de su espectro de RMN¹H (espectro 6, tabla 3) fué necesario agregar DMSO-*d*₆ para lograr su disolución. En este espectro se observa totalmente resuelta la señal del hidrógeno geminal al oxígeno de la γ -lactona H-8 como un ddd, con constantes de acoplamiento de 6, 6 y 11 Hz, y se observa a su vez mayor aglomeración de señales a campo alto.

Hasta este momento, se puede proponer, sin

especificar la quiralidad de C-4 y la isomería del doble enlace C(5)-C(6), la estructura del producto 43, la cual se representa en la figura 4.



Esqueleto de

43

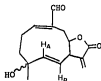


45

Figura 4

La configuración del doble enlace C(5)-C(6) del producto 43, se puede determinar mediante el análisis de las constantes de acoplamiento en el espectro de RMN¹H (espectro 3, Tabla 3). En 5.60 ppm se observa un doblete con constante de acoplamiento de 16 Hz correspondiente al hidrógeno vinílico sobre C-5. El hidrógeno olefínico restante resuena en 5.50 ppm, como un doble de doblete con constantes de acoplamiento de 16 y 9 Hz. El segundo acoplamiento de 9 Hz es con H-7, como se observó en el experimento de doble resonancia. Los dos hidrógenos vinílicos conforman el fragmento AB del sistema ABX mencionado anteriormente. La constante de acoplamiento de 16 Hz entre los dos hidrógenos vinílicos indica que la

geometría del doble enlace es *trans*, figura 5



$J_{AB} = 16 \text{ Hz}$

Figura 5

Falta por asignar la orientación del hidroxilo sobre C-4. La determinación de la quiralidad relativa de este centro se hará posteriormente, debido a que los argumentos de su asignación se discutirán en conjunto con la descripción espectroscópica del producto de reacción 42, ya que este y el producto 43, como se verá más adelante, se encuentran muy relacionados.

El producto 42, es un producto ligeramente menos polar que la materia prima schkuhriólida (40). Se trata de una sustancia cristalina incolora con punto de fusión 152-3 °C.

Su espectro infrarrojo (espectro 7, tabla 1)

muestra bandas para hidroxilo (3600 cm^{-1}), carbonilo de γ -lactona (1763 cm^{-1}), carbonilo de aldehído (1638) y dobles enlaces (1638 cm^{-1}).

En su espectro de masas, obtenido mediante ionización química, se observa una señal en m/z 244 (10%), que corresponde al fragmento proveniente del ión molecular ($M^+ + 1$), por pérdida de 18 unidades de masa, por lo tanto, el peso molecular del compuesto corresponde a 262, que es el mismo al del compuesto 43 y al de la materia prima, ochkuhriólida (40).

El espectro de RMN^{13}C de 42 (espectro B, tabla 3) presenta gran similitud con el perteneciente al producto 43. Se observan quince señales simples en el gráfico de desacoplamiento total y de acuerdo con su desplazamiento químico y grado de saturación observado mediante el experimento APT, se distinguen dos señales en la región de los carbonilos. La primera de ellas desplazada a campo más bajo (195.54 ppm) es una señal en fase (carbono unido a un hidrógeno) que corresponde al carbón del aldehído C-14. La otra señal, la cual se encuentra fuera de fase, pertenece a un carbón sin hidrógenos y se asigna al carbonilo de la γ -lactona. En seguida, en la región de los carbonos vinílicos se observan seis señales (correspondientes a tres dobles enlaces), de las cuales tres se encuentran en fase (soportan un hidrógeno). Una de ellas, la más desplazada a

campo bajo, 161 ppm, corresponde a C-1, debido a la desprotección que ejerce la función aldehído, con el cual se encuentra conjugado; dos de las restantes, corresponden a señales fuera de fase (sin hidrógenos) y una última, también fuera de fase y de mucho mayor tamaño, se asigna al metileno exocíclico de la γ -lactona.

En la región de los carbonos unidos a oxígeno, se observan dos señales, una de las cuales se encuentra en fase (carbono unido a un hidrógeno), que corresponde al carbono unido al oxígeno de la γ -lactona. El otro carbono fuera de fase debe corresponder al carbón terciario base de hidroxilo el cual debe mantener una relación estructural semejante al producto 42, descrito anteriormente. A campo alto se observan cinco señales, tres de las cuales son metilénos, por encontrarse fuera de fase, un metino (en fase) y un metilo (fuera de fase).

De todos los grupos funcionales enumerados anteriormente, se deduce que la fórmula molecular del compuesto $C_{10}H_{12}O_4$ sigue siendo la misma a la de la materia prima 40 y a la del producto 43, es decir, siguen manteniendo una relación isomérica.

La similitud estructural entre los productos 42 y 43 es manifiesta al comparar los espectros de $RMN^{13}C$ de estos productos, los cuales se muestran en la figura 6.

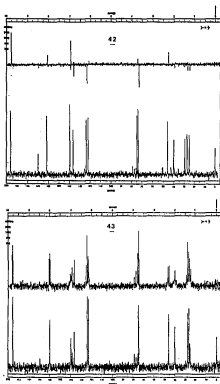


Figura 6

En el espectro de RMN¹H (espectro 9, tabla 3)

del producto 42, se observa a campo bajo (9.34 ppm) una señal doble con constante de acoplamiento de 2 Hz que integra para un hidrógeno. Esta señal corresponde al hidrógeno aldehídico en C-14, señal que presenta el mismo desplazamiento químico respecto al hidrógeno aldehídico del producto ya descrito 43. En 6.47 ppm se observa un doble de doble con constantes de acoplamiento de 12 y 5, Hz que por su multiplicidad y desplazamiento químico corresponde al hidrógeno vinílico H-1. De las características descritas de las señales de los hidrógenos H-14 y H-1, se puede concluir que esta parte de la molécula permanece inalterada, es decir, la isomería cis del doble enlace C(1)-C(10) se conserva.

En 6.25 y 5.60 ppm, se observa un par de dobles con constantes de acoplamiento de 2 Hz, el cual corresponde a los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona y en 4.98 ppm se encuentra una señal múltiple correspondiente al hidrógeno geminal al oxígeno de la γ -lactona, y aparece en el mismo desplazamiento químico de la señal correspondiente al producto 43 (tabla 3).

La señal del hidrógeno H-7 se observa de la misma forma y desplazado a campo bajo (3.43 ppm), similarmente al observado en el espectro de RMN¹H del producto 43, por lo

tanto, también debe ser doblemente alílico y corresponde al fragmento X del sistema ABX formado conjuntamente con los hidrógenos vinílicos que se observan en 5.18 ppm como un doblete con constante de acoplamiento de 16 Hz y en 6.5 ppm como un doble de doblete con constantes de acoplamiento de 16 y 9 Hz. La constante de acoplamiento de 16 Hz de estos hidrógenos vinílicos, es decir, el fragmento AB, indica que se trata de un doble enlace de isomería *trans*, en donde el hidrógeno que presenta la doble multiplicidad corresponde al hidrógeno vinílico H-6, ya que este último muestra el acoplamiento de 9 Hz.

Por lo descrito, se puede concluir que la estructura del producto 42 es muy similar a la del producto 43 y la diferencia debe encontrarse en la estereoquímica del carbón C-4. Esto es, existe una relación epimérica entre ambos productos.

El establecimiento de la orientación relativa de los diferentes sustituyentes que se encuentran sobre el carbón asimétrico C-4, se hace mediante el análisis del desplazamiento químico de los hidrógenos vinílicos H-5 y H-6 de ambos epimeros (42 y 43). Se observa que para el producto 42, el desplazamiento químico del hidrógeno vinílico que sufre el doble acoplamiento, es decir H-6, se encuentra desplazado a campo más bajo que el hidrógeno vinílico H-5. Esto es contrario a lo que ocurre en el

producto 43, en donde el hidrógeno vinílico que tiene el doble acoplamiento, H-6, se encuentra a campo más alto con respecto a la señal doble del hidrógeno vinílico H-5, con el cual se encuentra acoplado. Esta diferencia puede explicarse si el hidrógeno H-6 de 42, que presenta multiplicidad doble y mayor desplazamiento químico, interactúa con el hidroxilo de C-4, y provoque la desprotección de este hidrógeno vinílico. Esto puede ocurrir si tanto el hidroxilo como el hidrógeno H-6 de 42 se encuentran sobre un mismo plano del anillo,²⁷ es decir, el hidroxilo deberá tener una orientación β -*pseudo*-axial (de acuerdo al modelo Dreiding) y contrariamente al producto 43, donde el hidroxilo deberá mantener una orientación α -*pseudo*-ecuatorial, para que no pueda ocurrir, en este segundo caso, la interacción con el hidroxilo en C-4. Lo descrito anteriormente se representa en la figura 7.

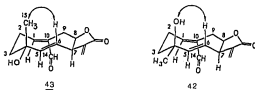


Figura 7

La representación de las estructuras

propuestas de los productos 42 y 43 con todos los centros asimétricos asignados se muestran en la figura 8.

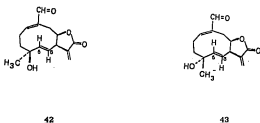


Figura 8

El producto más polar de todos, el producto 44, es un sólido amorfo muy escaso. En el proceso de purificación mediante placa preparativa, este producto se localiza cercano al punto de aplicación en forma de una banda dispersa. No fué posible cuantificarlo mediante cromatografía de líquidos de alta presión, debido a que posiblemente quede retenido en la columna debido a su polaridad relativamente alta. Los espectros de esta sustancia se lograron obtener al reunir las fracciones correspondientes a varios lotes de reacción.

En el espectro infrarrojo (espectro 10, tabla 1), se observan bandas para el hidroxilo (3420 cm^{-1}), para

el carbonilo de la γ -lactona (1700 cm^{-1}) y el carbonilo de aldehído (1700 cm^{-1}).

Del análisis del espectro de RMN¹H (espectro 11, tabla 3) corrido en una mezcla de CDCl₃-acetona-d₆, se puede visualizar la estructura de este producto tomando en consideración la descripción espectroscópica de los productos 42 y 43, pues la similitud notable de todos los espectros de resonancia es indicativa de la analogía estructural.

En el espectro de RMN¹H (espectro 11, tabla 3) de este último producto, se observa que el hidrógeno aldehídico resuena arriba de 10 ppm. Esta señal fuera de campo no fué graficada, pero la presencia del aldehído (IR 1700 cm^{-1}) se deduce de la observación del desplazamiento químico de H-1 que resuena como un triplete en 6.82 ppm. Anteriormente se mencionó que en los sistemas donde no existe la funcionalidad aldehído y en su lugar se encuentre por ejemplo un oximetileno, la desprotección de H-1 no se manifiesta y el desplazamiento químico de esta señal se observa en aproximadamente 3.80 ppm.²⁴ De la observación del desplazamiento químico del hidrógeno aldehídico mayor de 10 ppm en el espectro de este producto, se deduce que la configuración del doble enlace C(1)-C(10), originalmente cis en la materia prima cambió a *trans*, figura 9.



Figura 9

El resto del espectro es muy similar al del producto 42, descrito anteriormente. Se observa en 6.22 y 5.62 ppm el par de dobletes de los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona. En 5.48 ppm resuena un doblete con constante de acoplamiento de 16 Hz asignado al hidrógeno vinílico H-5. En 5.15 ppm se observa un doblete correspondiente al segundo hidrógeno vinílico H-6, que muestra la constante de acoplamiento de 16 Hz y otra de 9 Hz. Este sistema de hidrógenos vinílicos con constante de acoplamiento de 16 Hz está de acuerdo para un doble enlace de isomería *trans*. En 3.60 ppm, se observa una señal múltiple la cual se asigna a H-7. El desplazamiento químico de esta señal sugiere que también sea doblemente alílico. Estas señales conforman el sistema ABX también presente en los productos descritos 42 y 43, figura 3.

En 5.00 ppm se observa la señal múltiple (ddd) asignada al hidrógeno geminal al oxígeno de la γ -lactona, H-8. A campo alto, en 1.40 ppm se observa un singulete correspondiente al metilo de C-15. El desplazamiento

químico de esta señal sugiere que no se encuentra sobre carbón de hibridación sp^2 (como ocurre en la materia prima 40), además de que no hay átomos de hidrógenos vecinos. El átomo de carbono que soporta este radical metilo debe corresponder a C-4 el cual a su vez debe estar unido al radical hidroxilo presente en la molécula (IR 3420 cm^{-1}), pues no se observa ninguna señal de hidrógeno geminal a oxígeno, figura 2.b.

La estereoquímica relativa del átomo de carbono C-4 debe ser similar a la del producto 43, pues el orden en el desplazamiento químico de las señales de los hidrógenos vinílicos H-5 y H-6 es el mismo, es decir, a menor campo H-5 (d) y a mayor campo H-6 (dd), contrariamente a 42, de acuerdo a lo indicado en la figura 7. De los argumentos mencionados, se puede concluir que la estructura de este producto corresponde a un ciclodecadieno análogo a 43 con la diferencia del doble enlace C(1)-C(10) *trans*, la cual se representa con la estructura 44.



El producto restante y último por describir, 41, es el menos polar de todos los productos de reacción. Es una sustancia cristalina incolora de punto de fusión 159-70 °C. Presenta en su espectro de masas una señal en m/z 252 correspondiente al ión molecular del cual se calcula la fórmula $C_{15}H_{16}O_4$, e indica que también que se trata de un isómero de la materia prima 40.

En el espectro infrarrojo (espectro 12, tabla 1), ya no es observable la banda correspondiente al grupo hidroxilo, sin embargo, en la región de los carbonilos se observan tres bandas de las cuales, una de ellas corresponde al carbonilo de la γ -lactona α,β -insaturada (1765 cm^{-1}); otra al carbonilo de aldehído (1705 cm^{-1}) y una tercera correspondiente a un carbonilo cetónico, de acuerdo a su frecuencia de vibración en 1726 cm^{-1} .

En el espectro de RMN¹³C (espectro 13, tabla 2) se observan las señales de quince átomos de carbono en la gráfica de desacoplamiento total. En la gráfica de desacoplamiento parcial se observan tres señales en la región de los carbonilos, de los cuales dos se encuentran fuera de campo; una de ella resuena en 209.20 ppm como una señal doble correspondiente al carbonilo del aldehído y en 202.15 ppm se observa un singulete, corroborando al carbonilo de la cetona observado en el IR; en 171.00 ppm resuena el carbonilo de la γ -lactona. En la región de los

carbonos vinílicos se observan únicamente dos señales (correspondientes a un doble enlace), uno de ellos es un singlete que resuena en 138.68 ppm y el otro es un triplete observado en 124.86 ppm. De su multiplicidad se deduce que corresponden a un doble enlace disustituido geminalmente y se asignan al doble enlace exocíclico de la γ -lactona. Se observa en la región de los carbonos unidos a oxígeno, únicamente una señal doble que resuena en 76.85 ppm asignable tentativamente al carbono base de la γ -lactona.

A campo alto se observa un mayor número de señales, nueve en total, de las cuales cinco son dobletes (metinos); tres tripletes (metilenos) y un cuarteto (metilo). Todos los grupos funcionales deducidos de este análisis, se enlistan en la figura 10.

En el espectro de RMN¹H (espectro 14, tabla 3) muestra una gran simplificación de señales. Es observable la señal doblete en 9.58 ppm con constante de acoplamiento de 1 Hz correspondiente al hidrógeno aldehídico. Se observa que este carbonilo pierde la conjugación con el doble enlace C(1)-C(10), pues no es observable la señal triple de H-1. En la zona de los hidrógenos vinílicos, únicamente se observa el par de dobletes en 6.37 y 5.45 ppm con constante de acoplamiento de 3 Hz, los cuales corresponden al metileno del doble enlace exocíclico de la γ -lactona.

Figura 10. Grupos funcionales observados en el espectro de RMN¹³C del producto 41

DESCRIPCION	DESPLAZAMIENTO (ppm)	MULTIPLICIDAD
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$		
Carbonilo de ester	170.00	s
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$		
Carbonilo de aldehído	209.25	d
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$		
Carbonilo de cetona	209.68	s
$\text{H}_2\text{C}=\text{C} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array}$		
Vinílicos	a) 124.86	t
	b) 135.68	s
$\begin{array}{c} \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}- \\ \end{array}$		
Base de oxígeno (ester)	76.85	d
$\begin{array}{c} \\ \text{H}-\text{C}- \\ \end{array}$		
Metinos	a) 30.64	d
	b) 35.98	d
	c) 42.58	d
	d) 50.42	d
	e) 51.18	d
$-\text{CH}_2-$		
Metilenos	a) 25.53	t
	b) 27.15	t
	c) 30.33	t
$\text{H}_3\text{C}-$		
Metilo	28.88	q

En el espectro ultravioleta de este producto se observa únicamente un máximo de absorción en 208 nm (ϵ 9527) correspondiente al cromóforo del carbonilo α , β -insaturado de la γ -lactona.

En 4.84 ppm se observa una señal múltiple que caracteriza al hidrógeno geminal al oxígeno de la γ -lactona. En 3.40 ppm se observa la señal múltiple característica del hidrógeno de C-7. En 2.20 ppm se observa un singulete correspondiente a un grupo metilo de un radical acetilo. El carbonilo cetónico observado en el IR, corresponde a este radical.

La irradiación en 3.40 ppm correspondiente al desplazamiento químico de la señal múltiple asignada a H-7, provoca la simplificación del par de señales originalmente dobletes en 6.37 y 5.45 ppm (signadas a los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona), a singuletes; la señal múltiple en 4.84 ppm asignada al hidrógeno H-8 geminal al oxígeno de la γ -lactona se simplifica a un triplete. Dichos cambios observados corroboran las asignaciones propuestas hasta este momento.

De acuerdo a la fórmula molecular $C_{15}H_{18}O_4$, se calculan siete grados de insaturación, mismos que se observan tanto en la estructura de la materia prima y todos los productos descritos anteriormente. Para este último

producto, se deducen hasta este momento cinco grados de insaturación: tres para los tres carbonilos, uno del doble enlace exocíclico de la γ -lactona y la γ -lactona misma. Falta por lo tanto, explicar dos grados de insaturación.

Como ya no son observables los dos dobles enlaces del ciclodecadieno (de la materia prima o de cualquiera de los tres productos ya descritos anteriormente), se deduce que, la sustancia que se está describiendo, es un producto de reacción transanular entre estos dos dobles enlaces faltantes. De ser esto cierto, los dos grados de insaturación por asignar estarán explicados por el hecho de que el producto de reacción transanular es de naturaleza tricíclica.

Con el fin de recabar mayor información que permita esclarecer la estructura de este producto de reacción transanular, se describe a continuación las observaciones experimentales de la transformación, ya que los argumentos espectroscópicos disponibles no son concluyentes.

Se repitió la reacción de la schkuhriólida 40 con ácido perclórico en acetona prolongando el tiempo de la misma (aproximadamente dos hora). Después de este tiempo, se neutralizó el medio de reacción y se efectuó la extracción de los productos de reacción como se indica en

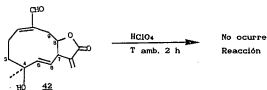
la parte experimental.

El análisis cualitativo y cuantitativo de esta mezcla de reacción (mediante cromatografía de líquidos de alta presión), utilizando como patrones de referencia muestras auténticas, indicó que el producto 43, que originalmente había sido mayoritario en tiempos cortos de reacción (92 % a los primeros diez minutos de reacción), ahora se cuantificó en 45 % y el producto 41 en un 24 %, además de la formación de los productos 42 y 44.

De estos resultados se deduce que el producto 43, debe ser un intermediario a la formación de 41, es decir, que 41 se forme a partir de 43, además que algunos de los pasos involucrados en la transformación son irreversibles bajo las condiciones de reacción, hecho deducido de la observación del consumo total de la materia prima.

Para comprobar la hipótesis anterior y además averiguar la posibilidad de que el epímero de 43, es decir 42, pudiera también estar involucrado en la formación de 41, cada uno de los dos productos se sometieron independientemente al tratamiento ácido en las mismas condiciones bajo las cuales se sometió la materia prima schkuhriólida (40, ver parte experimental).

El tratamiento ácido de 42 con ácido perclórico en acetona a temperatura ambiente y agitación constante, durante dos horas aproximadamente, no produjo ningún cambio, es decir, se recupera toda la materia prima inalterada, hecho deducido de la comparación de la espectroscopia del producto recuperado con la correspondiente a la materia prima 42, la cual es idéntica en todos sus aspectos. Lo anterior se indica en el esquema XII.

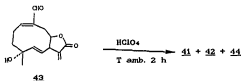


Esquema XII

Del resultado anterior se deduce también que la formación de 42 debe ser irreversible en estas condiciones de reacción.

Por otro lado, el tratamiento de 43 con ácido perclórico en acetona a temperatura ambiente y agitación constante, produce, similarmente como lo hace la materia prima schkuhríolida 40 la mezcla de todos los productos de reacción, hecho observado inmediatamente mediante

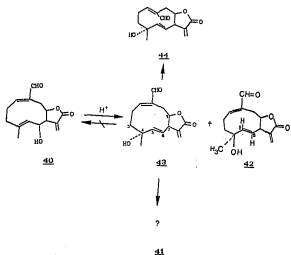
cromatoplaça analítica. Después de dejar la reacción continuar por dos horas y de corroborar la presencia de todos los productos mediante HPLC, se observó una proporción relativa de ellos aproximadamente igual al cromatograma de la mezcla de reacción obtenida de la ochkuhriólida 40, es decir, 45.16 % para 43 y 23.27 % para 41. Además, la mezcla se resolvió mediante cromatoplaças preparativas sucesivas y cada uno de los productos de reacción purificados se identificaron independientemente. Estos resultados se indican en el esquema XIII.



Esquema XII

De las observaciones anteriores se concluye que el producto 43 está involucrado no sólo en la formación de 41, sino también en la formación de los dos productos restantes 42 y 44. De este resultado se deduce, que el producto 42 es un intermediario común. Adicionalmente el no observar formación de la materia prima ochkuhriólida 40 en este ensayo, se deduce también que el paso a la formación de 43 a partir de esta es irreversible. Todos los

resultados descritos se resumen en el esquema XIX.

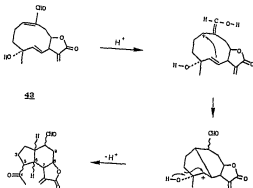


Esquema XIX

Tomando en consideración las observaciones experimentales descritas, se retomará el tema de la elucidación estructural del producto **41**.

Sabiendo que bajo condiciones ácidas; a) **43** dá origen a **41**; b) en la estructura de **41** existe un radical acétilo y c) **41** es un producto de reacción transanular, se

deduce que la reacción involucrada pudo haber ocurrido mediante una adición conjugada del tipo Michael al doble enlace C(1)-(10) (que es el doble enlace electrofílico), inducida por la protonación, en condiciones ácidas, del oxígeno aldehídico, por medio del ataque nucleofílico del doble enlace C(5)-C(6) y que el carbonilo del radical metilcetona (o acetilo) se genere mediante una transposición del tipo pinacólica en donde proceda una migración nucleofílica del carbón C-3 al centro electrodeficiente C-5.²⁶ El esqueleto resultante se muestra en el esquema XX (la numeración del ciclodecadieno de la materia prima se mantiene momentáneamente en el triciclo para fines descriptivos)



Esquema XX

El esqueleto deducido de esta manera para el producto 41 está de acuerdo con su espectroscopia (RMN¹H, RMN¹³C, UV, IR). En la estructura tricíclica se observan seis carbonos asimétricos de los cuales, dos deben permanecer sin cambio: los dos carbonos de la fusión de la γ -lactona y los cuatro restantes se generaron durante la reacción.

Con cuatro carbonos quirales sin determinar, son posibles dieciséis diastereoisómeros. Del análisis de las constantes de acoplamiento de H-7: 7, 7 y 3 Hz, se conoce que la de 3 Hz corresponde al acoplamiento con los hidrógenos vinílicos del metileno exocíclico de la γ -lactona. Un acoplamiento de 7 Hz es debido a la interacción de H-7 con H-8. El acoplamiento restante de 7 Hz debe ser con el hidrógeno del carbono de la fusión de anillos vecino a H-7, es decir, H-6.

Con ayuda de los modelos Dreiding se puede sugerir que el hidrógeno del carbono C-6 de la fusión de anillos, deba tener una orientación α .

Para el resto de los carbonos asimétricos, se realizó el análisis de los modelos Dreiding de los diferentes estereoisómeros posibles y se compararon los ángulos diedros de H-6, H-7, H-8; H-9 y H-9'. Sin embargo, no fué posible medir directamente en el espectro las constantes de acoplamiento entre H-1 y H-6; H-9, H-9' y

H-10; H-5 y H-6. Tal imposibilidad no permitió discriminar decisivamente algunas de las posibilidades estructurales. Este hecho obligo a ensayar cristalizaciones en diferentes condiciones de este producto para analizar dichos cristales por el método de difracción de rayos X.

Después de una experimentación exhaustiva, se obtuvieron dos formas cristalinas, una de las cuales fué la adecuada que permitió llevar a cabo dicho análisis. El dibujo computarizado de la estructura determinada por este método, se ilustra en la figura 11 y la representación de la estructura se indica con la fórmula 41.

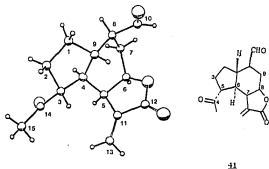
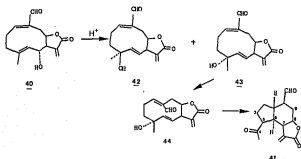


Figura 11

La descripción completa de la transformación

de la schkuhriólida 40 catalizada por ácido se ilustra en el esquema XXI.

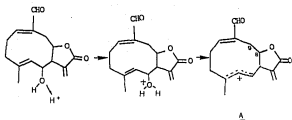


Esquema XXI

Establecidas las estructuras de todos los productos de reacción y saber que 43 es un intermediario para la formación de 41, es posible argumentar una proposición mecanística de la transformación, la cual se describe a continuación.

En condiciones ácidas, la reacción que desencadena la transformación, es la reacción ácido-base del hidroxilo sobre C-6 de la schkuhriólida 40.

La salida de la especie neutra, agua, debe ser favorecida, debido a la participación del doble enlace C(4)-C(5),^{2P} para generar al carbocatión intermediario A, indicado en el esquema XXII.



Esquema XXII

La carga positiva del intermediario A es de naturaleza alílica, por lo que se encuentra estabilizada por resonancia.

El producto 13, siempre presente en mayor proporción que 12, sugiere que el intermediario reactivo A debe corresponder en realidad a un par iónico íntimo, donde el nucleófilo (agua) que ataca por la cara π del carbocatión C-4 corresponda a la misma molécula que proviene del radical oxonio (nucleófilo), generado del hidroxilo α de C-6. El producto 12 corresponde por lo tanto, al de transposición alílica o inversión de configuración mediante la participación del agua del disolvente como nucleófilo externo.

Por otro lado, la marcada diferencia en la

reactividad de estos epimeros 42 y 43, puede explicarse considerando una orientación espacial favorable para la sobreposición de los orbitales involucrados; específicamente los orbitales π del doble enlace y el orbital σ del enlace C-OH.³⁰

Si el orbital π del doble enlace es paralelo con el sistema σ (como en 43), se favorece la transformación al carbocatión alílico (figura 12) y la reacción procede.

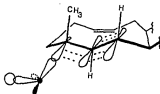


Figura 12

Por otro lado, si el orbital π es ortogonal al enlace σ (como en 42), la sobreposición de orbitales no es favorecida, inhibiéndose la formación del carbocatión alílico, teniendo como consecuencia la nula reactividad de 42, como se indica en la figura 13.

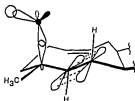
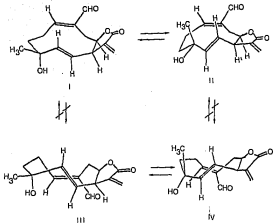


Figura 13

Para poder explicar la formación del producto 41, es necesario investigar la conformación que adquiere el producto 43 en dicho proceso, pues la estereoquímica del producto 40 se encuentra definida y el no observar estereoisómeros de este producto, sugiere que el curso de la reacción debió haber seguido un proceso simultáneo de ciclización y transposición, no permitiendo de esta manera, generar intermediarios carbocatiónicos que pudieran sufrir cambios conformacionales, de acuerdo a las observaciones experimentales en reacciones de esta naturaleza.⁶

Analizando el modelo Dreiding construido para la molécula de 43 se observa que puede adquirir cuatro conformaciones extremas indicadas con las estructuras I a IV, en el esquema XXIII.



Esquema XXIII.

Los conformeros I y II son fácilmente interconvertibles entre sí, es decir, el modelo molecular permite efectuar ambos cambios conformacionales, cuya diferencia principalmente se encuentra en el cambio de la diastereocara del doble enlace C(5)-C(6) y no es posible intercambiar, sin desprender enlaces, de cualquiera de los conformeros I y II a los conformeros III o IV, que son el resultado del cambio de la diastereocara del doble enlace C(1)-C(10).

Una vez cambiada la diastereocara del doble enlace C(1)-C(10) se observa que III y IV son interconvertibles entre si, cambiando en estos conformeros, la diastereocara del doble enlace C(5)-C(6) y no es posible, sin desprender enlaces en el modelo, el cambio a los conformeros I y II.

El análisis permite concluir que, si la molécula se encuentra en un momento dado en la conformación I, por ejemplo, esta podría adquirir la conformación II o viceversa, o bien, de encontrarse en la conformación III, podría interconvertirse a la IV o viceversa y difícilmente se podría efectuar el cambio conformacional de I a III o de II a IV o en sentido inverso, de acuerdo a lo indicado en el esquema XXIII.

Del análisis de la estereoquímica del producto de transposición 41, se observa que el hidrógeno H-1 mantiene una orientación β , mientras que el hidrógeno H-6 posee una orientación α en la fusión *trans* del bicyclo y el hidrógeno H-5 tiene una orientación β .

Si el proceso de ciclización transcurre a través de un conformero específico, de acuerdo a resultados descritos para reacciones de ciclización transanular,⁹ el conformero que explica la estereoquímica del producto 41 es I, esquema XXIII, pues en este se observa la orientación β -*noeudo*-axial del hidrógeno H-5 y α -*noeudo*-axial del

hidrógeno H-6, disposiciones que los conformeros II, III, y IV no presentan.

El análisis conformacional del producto 43 en solución mediante el estudio DIL, sugiere que, de acuerdo al desplazamiento químico notable de las señales de H-8, H-9 y H-14, figura 14, tabla 4, que el europio se acompleja sobre el oxígeno carbonílico de C-14 y que los hidrógenos H-8 y H-9 deben, en tal conformación, encontrarse próximos.

De acuerdo con este estudio, los conformeros I y II no reúnen los requisitos señalados, ya que el hidrógeno H-8 mantiene en ambos conformeros, una disposición *anti* al carbonilo aldehídico y en dicha conformación no se observaría gran modificación en el desplazamiento químico de este hidrógeno.

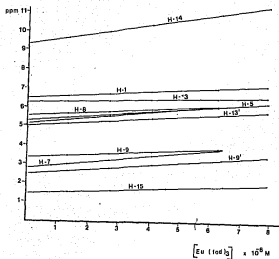
Por otro lado, los conformeros III y IV están de acuerdo con la observación experimental del estudio DIL, pues los hidrógenos H-8 y H-9 mantienen una proximidad con la función aldehído. Sin embargo, estos dos conformeros, el IV no presenta la disposición adecuada de los hidrógenos H-5 y H-6, de acuerdo a la estereoquímica de los centros asimétricos generados en el producto transpuesto 41, mientras que el conformero III sí los presenta: el hidrógeno H-5 con una orientación β -*proexo*-axial y el hidrógeno H-6 con una orientación α -*proexo*-axial, tal como

se localizan en el producto 41.

El estudio DIL de 43 no discrimina sobre cuál de los confórmers (III o IV) proceda la ciclización, ya que ambos cumplen con el requisito observado respecto al desplazamiento notable de los hidrógenos H-8, H-9, y H-14 (figura 14, tabla 4). Sin embargo, se mencionó en párrafos anteriores que ambos confórmers son fácilmente interconvertibles, de acuerdo al estudio de los modelos Dreiding.

Tomando en consideración que en dichos procesos de reacción transanular, la estereoquímica del producto (o productos) de ciclización refleja (n) la conformación que adquiere la materia prima,⁶ se sugiere tentativamente al conformero III como el mejor candidato, ya que muestra la orientación β de H-6 y α para H-5, disposición que guardan en el producto 41. Sin embargo, la orientación de H-1 en este conformero no es la adecuada, mientras que el conformero IV, los hidrógenos involucrados H-1, H-5 y H-6 no mantienen ninguna relación espacial con los hidrógenos del producto de ciclización y transposición 41.

Debido a que no es posible concluir con respecto a la conformación reaccionante de 43, se ensayaron cristalizaciones de este producto, con el objeto de conocer



Estudio DIL para el producto 43

Figura 14

la conformación en el estado cristalino mediante el estudio de difracción de rayos X. Los cristales obtenidos de forma ortorrómbica, resultaron adecuados para dicho estudio. La estructura determinada por este método se indica en la figura 15, en donde se observa una conformación equivalente a IV.

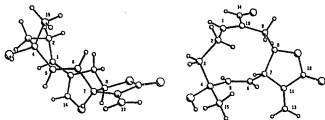
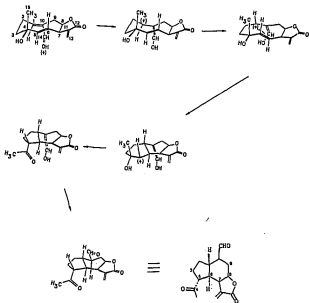


Figura 15

La conformación IV no mantiene la orientación adecuada de los hidrógenos H-1, H-5 y H-6 para sufrir un proceso de ciclización en una sola etapa.

Dicha observación sugiere dos posibilidades mecanísticas: a) que en el curso de la ciclización, se adquirieran conformaciones diferentes en cada etapa de esta, ya que por un proceso simultáneo de ciclización y transposición, el producto no mostraría la esteoquímica observada en 4j, tal posibilidad mecanística se muestra en el esquema XXIV; y b), de que antes de que ocurra el proceso de ciclización y transposición, ocurra primero una isomerización del doble enlace 1(10)cis a 1(10)trans. Este producto de isomerización del doble enlace, corresponde a una 1(10)-trans,5(6)-trans germacradienólida, y esta



Esquema XXIV

adquiere la conformación adecuada para que la reacción de ciclización y transposición transcurra de manera simultánea.

El producto de isomerización del doble enlace

C(1)-C(10) fué aislado y caracterizado, y corresponde a 44 del tratamiento ácido de la schkuhriólida 40. Este producto se obtiene en pequenísimas proporción (alrededor del 2 %).

El análisis de los modelos Dreiding del producto 44, permite observar cuatro conformaciones extremas indicadas en las estructuras V a VIII, mostradas en la figura 16.

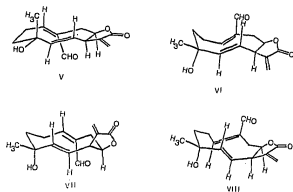
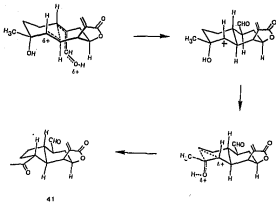


Figura 16

De las cuatro conformaciones extremas de 41, solo la representada por VII es la que muestra la disposición adecuada de los hidrógenos H-1, H-5 y H-6, como se observa en el producto 41, es decir, H-1 y H-5 se encuentran con una orientación β -pseud-axial y H-6 con una orientación α -pseud-axial, de tal manera, que es la disposición espacial adecuada para que el proceso de ciclización proceda directamente de una manera simultánea a la transposición del tipo pinacólica sin adquirir cambios previos en la conformación. De esta manera se genera el enlace σ entre C-6 y C-1 y ocurre la migración nucleofílica del metileno C-3 al átomo de carbono electrodeficiente C-5.

El enlace C(3)-C(4) es *quasi*-perpendicular al doble enlace C(5)-C(6), la cual es la disposición estereoelectrónica adecuada para que ocurra la migración, observando también, que los dos dobles enlaces se encuentran paralelos entre sí. Además mantiene la disposición adecuada para lograr un estado de transición en la formación del enlace C(6)-C(1) del tipo silla. Este proceso se representa en el esquema XXV.²¹

El esqueleto del producto transpuesto 41, se ha encontrado en productos aisladas de vegetales como fuente natural. El primer producto natural con este esqueleto fué aislado y caracterizado por Takeda y col.,²² quienes la denominaron oplopanona 46. El nombre de este



Esquema XXV

compuesto se hizo derivar del nombre de la especie *Oplepanax japonicus*, su fuente natural.



46

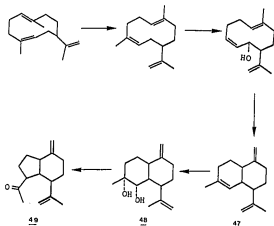
Se han caracterizado nuevas sustancias que muestran dicho esqueleto denominándolo con el nombre genérico de oplopano. El número de compuestos conocidos que presentan este esqueleto es pequeño, alrededor de una docena.³⁸⁻³⁶

IMPLICACIONES BIOGENÉTICAS

Existen descritas en la literatura dos proposiciones biogenéticas para la formación de los oplopanos. Una de ellas,³⁸ sugiere que estos compuestos bicíclicos deriven del esqueleto de los cadinanos como 47, esquema XXVI, por medio de una oxidación del doble enlace C(4)-C(5) al diol 48, y este sufra contracción del anillo A por medio de una transposición pinacólica para generar la función metilcetona y al esqueleto bicíclico (3.2.0) 49.

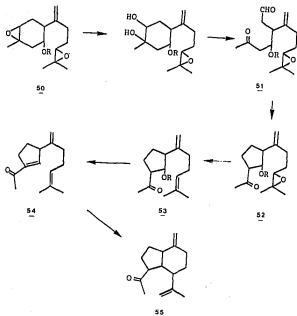
La segunda de ellas,³⁴ sugiere que los oplopanos provengan de derivados del bisaboleno, como 50, esquema XXVII, proponiendo una ruptura oxidativa del doble enlace C(3)-C(4) para generar un derivado dicarbonílico del tipo 51, el cual se ciclice a un anillo de cinco miembros por medio de una reacción del tipo aldólica para generar al intermediario 52. De acuerdo con este esquema, la generación del siguiente intermediario 53 es a través de una reacción de reducción del epóxido para generar el doble

enlace C(10)-C(11).³⁷ Posteriormente el intermediario 54 cicliza por medio de una adición conjugada del doble enlace C(10)-C(11) a la enona 54 para generar el oplopano 55.



Esquema XXVI

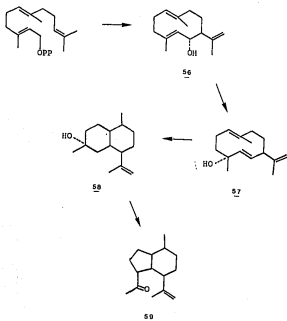
El argumento sobre el cual se basa dicha proposición, es el hecho de haber identificado derivados del bisabolenos y oplopanos en la misma fuente natural.³⁸



Esquema XXVII

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, se puede proponer una ruta biogenética alterna, donde el esqueleto del opioano provenga de un germacrano como 56, esquema XXVIII, el cual sufra isomerización del doble enlace 4(5)-*trans* al doble enlace

5(6)-*trans* para generar el intermediario 57 correspondiente a un 1(10)-*trans*,5(6)-*trans* germacradieno.



Esquema XXVIII

El intermediario 57 (Esquema XXVIII), puede ciclizarse transanularmente para generar el enlace

C(6)-C(1) y por lo tanto, un intermediario bicíclico (4.4.0) electrodeficiente 58, el cual sufra contracción de anillo por medio de una transposición del tipo pinacólica para generar el esqueleto característico de los oplopanos 59, siendo un esquema biogénético apegado a las transformaciones observadas experimentalmente en el presente trabajo. Además de que los 1(10)-*trans* 5(6)-*trans* germacradienos se han aislado de fuentes naturales donde se han identificado oplopanos.²⁸

RESUMEN

En el presente trabajo se investigó el comportamiento químico de una melampólida: schkuhriólida 40, bajo diferentes condiciones ácidas, utilizando para ello tetracloruro de estaño en diclorometano como ácido de Lewis y ácido perclórico en acetona como ácido de Brønsted.

El tratamiento de la schkuhriólida bajo estas condiciones dió una mezcla de cuatro productos con ambos agentes ciclizantes, indicados con las estructuras 41 a 44 del menos al más polar respectivamente. La mezcla de reacción se resolvió por métodos cromatográficos. De estos resultados se concluye que no existe diferencia en el comportamiento de la schkuhriólida respecto a la naturaleza del agente ciclizante.

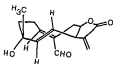


Las estructuras de los cuatro productos de reacción se establecieron mediante el análisis de sus propiedades espectroscópicas, químicas y análisis cristalográfico para 41 y 43.

Los productos 42 y 43 se encuentran mecanística y estructuralmente relacionados; en las condiciones ácidas de reacción, la materia prima schkuhriólida 40 sufre una transposición alílica del doble enlace 4(5)-*trans* a 5(6)-*trans*, para generar la mezcla epimérica 42 y 43.

Se observó experimentalmente que el producto 43 es un intermediario a la formación de 41. Este último es un producto de reacción transanular y transposición pinacólica.

El estudio de la conformación mediante el experimento DIL y por análisis cristalográfico revelaron que la conformación preferida para el producto 43 corresponde a la representada por IV.



IV

La disposición espacial de los hidrógenos H-1, H-5 y H-6 en el conformero IV es opuesta con respecto a los hidrógenos correspondientes del producto de ciclización y transposición 41. De tal manera que es poco probable que 43 mediante la conformación IV origine directamente a 41, pues dicha reacción tendría que proceder a través de intermediarios catiónicos que sufran cambios conformacionales.

La otra posibilidad es aquella donde el doble enlace C(1)-C(10) se isomericice de *cis* a *trans* en las condiciones de la reacción. Dicho producto de isomerización corresponde a 44, el cual fué aislado en muy pequeña cantidad. El estudio de los modelos Dreiding indicó que 44 debe adquirir la conformación VII, que es la conformación que mantiene la disposición espacial adecuada de los hidrógenos H-1, H-5 y H-6 para que el proceso de reacción transanular y transposición del tipo pinacólica suceda de una manera simultánea, figura a.

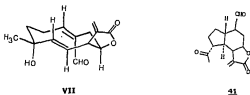


Figura a

CONCLUSIONES

La reacción de ciclización transanular de la schkuhriólida ocurre a través de una 1(10)-*trans* 5(6)-*trans* germacradienólida y no directamente de una melampólida.

El esqueleto del producto 4j, se encuentra presente en productos naturales aislados de plantas, el cual se denomina con el nombre genérico de oplopano.

La observación experimental de la formación de 4j a partir de la schkuhriólida 4i y del estudio mecanístico de esta transformación, permiten proponer como ruta alternativa, que los oplopanos puedan ser formados biogénicamente a partir de 1(10)-*trans*, 5(6)-*trans* germacradienos, los cuales son relativamente comunes en las fuentes naturales donde se han identificado oplopanos.³⁹

PARTE EXPERIMENTAL

OBTENCION DE LA MATERIA PRIMA SCHKUHRIOLIDA 40 DE SU
FUENTE NATURAL.

16.6 Kg del vegetal *Schkuhria schkuhrioides* molido y seco (recolectado el 24 de octubre de 1986 en las cercanías de Teoloyucan, Estado de México) se sometieron a maceración en hexano por tres días a temperatura ambiente. Después de este tiempo se filtró y el filtrado se destiló a presión reducida.

Esta operación se repitió dos veces más y los residuos de las tres extracciones se reunieron dando un total de aproximadamente 500 g de extracto hexánico. Se eliminó el hexano residual del material vegetal desengrasado por medio de un flujo de aire y posteriormente se sometió a maceración en acetona por tres días a temperatura ambiente, después de este tiempo se filtró, el filtrado se destiló a presión reducida. Esta operación se repitió dos veces más para agotar la planta. Los residuos de las tres extracciones dieron un total de 480.5 g de extracto acetónico.

El extracto acetónico anterior se dividió en tres lotes, cada uno de ellos se sometió a un proceso de partición líquido-líquido. Se disolvieron independientemente cada una de las partes del extracto en un litro de hexano, la solución resultante se extrajo tres

veces con volúmenes de un litro de una mezcla de agua-etanol 70:30.

Las tres fracciones hidroalcohólicas obtenidas de la partición anterior se reunieron y se eliminó el etanol por destilación a presión reducida. La solución acuosa resultante se extrajo tres veces con 700 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo resultante de esta partición fué de 104.05 g.

La cromatoplaqa analítica comparativa de los residuos hexánico e hidroalcohólico, utilizando como referencias muestras auténticas de la elemanschkuhriólida 60 y la schkuhriólida 40, correspondientes a las lactonas sesquiterpénicas de menor y mayor polaridad respectivamente, identificadas en el extracto total en estudios previos,^{8p} indicó que el residuo hexánico lo constituyen sustancias de menor polaridad que la elemanschkuhriólida 60 y el residuo hidroalcohólico contiene a la elemanschkuhriólida 60, a sustancias de polaridad intermedia y a otras de mayor polaridad que la schkuhriólida 40. Este fraccionamiento se resume en el diagrama I.

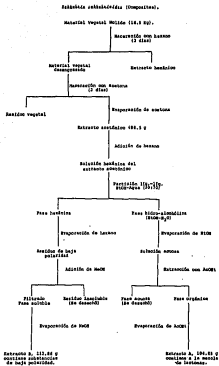


Diagrama I



60



61



62



63



64

El residuo hidroalcohólico que contiene a la sustancia de interés, schkuhríolida 40, se sometió a un proceso de fraccionamiento mediante cromatografía en columna. Este proceso se describe ampliamente en el trabajo de Salas W. A.⁴² El resumen de este fraccionamiento se da a continuación:

FRACCIONES	DESCRIPCION
4-11	-Mezcla homogénea de sustancias de baja polaridad, constituyentes principales del residuo hexánico utilizado como referencia.
12-35	-Constituida principalmente por β -sitosterol ⁴⁰ el cual se obtiene puro mediante cristalización.
37-67	-Eluyó la elemanschkuhriólida <u>60</u> mezclada con otra sustancia ligeramente menos polar. Esta fracción se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno y en refrigeración para su estudio posterior.
68-107	-Constituida principalmente por la frutescina <u>62</u> y una flavona la cual no se identificó en el presente trabajo.
108-126	-Mezcla ternaria constituida por la flavona 4'-metil-cirsilineol <u>61</u> ⁴² , y las dos schkuhridinas <u>A 63</u> y <u>B 64</u> .
127-143	-Mezcla de las dos schkuhridinas <u>A 63</u> y <u>B 64</u> como constituyentes principales.

FRACCION	DESCRIPCION
161-386	-La constituye principalmente la schkuhriólida <u>40</u> , la cual se encuentra mezclada con trazas de schkuhridina <u>B 64</u> y otras lactonas de mayor polaridad.
386-486	-La constituyen principalmente una mezcla de lactonas sesquiterpénicas no identificadas y la schkuhriólida <u>40</u> , en pequeña proporción.

En las fracciones 161-386 se encontró la mayor parte de la schkuhriólida 40, . En esta fracción cristaliza una parte de ésta, la que se separó por filtración. De estos cristales se obtuvo la espectroscopia respectiva, la cual es idéntica en todos sus aspectos con la espectroscopia de la muestra auténtica, tabla 3.

Al filtrado se le eliminó el disolvente por destilación a presión reducida quedando un residuo de 15.04 g, el cual se aplicó a una columna empacada con 200.03 g de gel de sílice y eluida inicialmente con una mezcla de diclorometano-acetona 90:10, utilizando esta misma mezcla para su aplicación.

Las primeras dieciocho fracciones eluyeron compuestos de baja polaridad, los cuales se desecharon por carecer de interés, en las fracciones siguientes hasta la 24 eluye una sustancia amarillenta ligeramente menos polar que la schkuhriólida 40 utilizada como referencia. Esta sustancia cristalizó en parte en estas fracciones, por lo que se separó por filtración. El espectro de RMN^H de esta sustancia indica que corresponde a una flavona y es diferente a la mencionada anteriormente. La identificación de esta flavona se hizo de manera independiente.⁴¹

A partir de la fracción 25 empezó a eluir la schkuhridina A 63, identificada en cromatoplaqa analítica utilizando como referencia una muestra auténtica. En las fracciones 43 a 59 eluye mezclada con la schkuhridina B 64. Estas fracciones reunieron con las fracciones 127-143 de la columna anterior que también las contiene. La schkuhriólida 40 empezó a eluir a partir de la fracción 60, donde cristalizó en forma de agujas y en la fracción 75 eluyó mezclada con el conjunto de lactonas polares obtenidas de las fracciones 387-486 de la primera columna. La schkuhriólida pura obtenida de esta recromatografía, junto con la obtenida por filtración de la primera columna dieron un total de 3 g aproximadamente.

TRATAMIENTO DE LA SCHKUHRIOLIDA 40 CON ACIDO PERCLORICO

A una solución de 143.2 mg de schkuhriólida 40 disueltos en 40 ml de acetona se adicionaron 0.2 ml de ácido perclórico a temperatura ambiente y agitación constante. La reacción fué seguida mediante cromatoplaaca analítica, utilizando como sistema eluyente una mezcla de hexano-acetona 60:40 y como referencia, la materia prima schkuhriólida 40. La aparición de productos es casi espontánea y el consumo total de la materia prima tardó aproximadamente 15 minutos. Una vez consumida toda la materia prima, se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralidad. En seguida se adicionó agua destilada al doble de su volumen inicial y se eliminó la acetona por circulación de aire.⁴³

Una vez eliminada la acetona se formó un sólido amorfo ligeramente amarillento el cual se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente mediante destilación a presión reducida dejó 135 mg de un residuo cristalino ligeramente amarillento.

En la cromatoplaaca analítica de esta mezcla de reacción eluida tres veces con hexano-acetato de etilo 70:30 se aprecia con cierta dificultad, la presencia de por lo menos cuatro productos. Esta mezcla se analizó mediante

cromatografía de líquidos de alta presión detectando tres productos, que numerados del 41 al 43 de menor a mayor polaridad presentan una proporción relativa de 2.15 %, 5.12 % y 92.73 % respectivamente.

El análisis minucioso de la cromatoplaça de esta mezcla de reacción, sugiere la presencia de un cuarto producto 44, que queda muy próximo al punto de aplicación. Este producto no se detectó en la cromatografía de líquidos de alta presión debido a que posiblemente quede retenido en la columna, además de que es bastante escaso.

La mezcla de los productos de reacción se aplicó a una cromatoplaça preparativa de 20X20 cm, utilizando como sistema eluyente una mezcla de acetona-hexano 90:70. La cromatoplaça se desarrolló tres veces, logrando mediante este procedimiento la resolución de dos bandas principales denominadas A y B de menor a mayor polaridad respectivamente. Cada una de dichas bandas se extrajeron independientemente utilizando acetato de etilo. La cromatoplaça analítica de la banda A indica que se trata de una mezcla de dos productos correspondientes a 41 y 42, comparándola con una muestra de la mezcla de reacción. La banda B, que es de mayor abundancia, es un residuo cristalino incoloro. La cromatoplaça de este indica la presencia de una sola sustancia. La espectroscopia de esta se describe como el producto de reacción 43. Una

tercera banda, C, localizada cerca del punto de aplicación, corresponde a la sustancia más polar, la cual corresponde al producto 44 la que es un sólido amorfo de apariencia amarillenta.

La mezcla de sustancias obtenida de la primera banda, A, se aplicó en una segunda cromatoplaqa preparativa de 20X10 cm. Se eluyó tres veces con una mezcla de acetona-hexano 30:70 . En dicha cromatoplaqa se logra visualizar con cierta dificultad una banda ancha constituida a su vez por dos bandas que apenas se resuelven. De la separación y extracción de cada una de ellas, como se hizo anteriormente, se obtiene puro 41 por un lado y de la segunda banda, la parte de menor movilidad, se aisló el producto 42. La espectroscopia de cada uno de estos productos de reacción se resume en las tablas 1, 2 y 3.

Durante el desarrollo de este trabajo, se efectuaron varios lotes de reacción de aproximadamente 200 mg cada uno, siguiendo la técnica mencionada anteriormente, conforme se fué requiriendo de los productos como materias primas para reacciones posteriores y para los estudios espectroscópicos correspondientes.

TRATAMIENTO DE SCHKUHRIOLIDA 40 CON TETRACLORURO DE ESTAÑO

A 300 mg de schkuhriólida 40 disueltos en 50 ml de diclorometano anhidro en baño de hielo, se adicionaron 3 ml de una solución de tetracloruro de estaño 1 M en diclorometano (Aldrich). Se observó inmediatamente una fluorescencia verde amarillenta que termina en la formación de un precipitado amorfo café claro al cabo de cinco minutos aproximadamente. Posteriormente la solución se neutralizó en la forma habitual lavando la fase diclorometánica con agua destilada. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La cromatoplaaca analítica indicó la presencia de los cuatro productos correspondientes a 41, 42, 43 y 44, utilizando las muestras puras correspondientes a los productos de la reacción anterior como patrones de referencia.

La mezcla de reacción se resolvió mediante una serie de cromatoplaacas preparativas, como se describió anteriormente. La espectroscopia de cada uno de estos productos está de acuerdo con la obtenida de los productos de la primera reacción.

TRATAMIENTO DE 43 CON ACIDO PERCLORICO

100 mg del producto 43 se disolvieron en 30 ml de acetona, se adicionaron 0.3 ml de ácido perclórico a

temperatura ambiente y agitación constante. La reacción se detuvo después de quince minutos adicionando una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta neutralidad. La extracción y purificación de los productos se hizo de la forma usual. La cromatoplaaca analítica de esta mezcla de reacción indicó la misma mezcla de productos obtenida del tratamiento directo de la schkuhriólida 40 (41, 42, 43 y 44). Cada uno de ellos se identificó mediante la comparación con muestras auténticas.

TRATAMIENTO DE 42 CON ACIDO PERCLORICO

Una muestra de 146 mg del producto 42 se disolvieron en 30 ml de acetona y se adicionaron 0.4 ml de ácido perclórico a temperatura ambiente y agitación constante. La cromatoplaaca eluida con una mezcla de hexano-acetona 40:60 indicó que la materia prima 42 no sufrió cambio alguno después de dos horas de reacción. La materia prima 42 se recupera inalterada mediante el procedimiento usual descrito anteriormente. La identidad de esta sustancia 42 se corroboró por medio de su espectroscopia respectiva.

ACETILACION DE SCHKUHRIOLIDA 40

A una solución de 1g de schkuhriólida 40 en 6 ml de piridina se adicionaron 6 ml de anhídrido acético dejandola reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante. El curso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina utilizando como referencia a la materia prima schkuhriólida 40. Al cabo de quince minutos el sustrato se consume por completo formando un producto de menor polaridad. Posteriormente se adicionó hielo picado y se continuó la agitación hasta fusión de este. La mezcla se llevó a pH 4 aproximadamente con una solución de ácido clorhídrico al 10% efectuando posteriormente tres extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica de las tres extracciones se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente con agua destilada; se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida quedando un residuo cristalino incoloro de acetilschkuhriólida, cuyas constantes espectroscópicas concuerdan con las reportadas.⁸⁰

INTENTO DE ACETILACION DE 43

A una solución de 80 mg del producto 43 en 2 ml de piridina se adicionaron 2 ml de anhídrido acético a

temperatura ambiente y agitación constante. Después de cuatro horas de agitación, la cromatoplaaca analítica eluida con una mezcla de hexano-acetona 60:40 y utilizando² como referencia a la materia prima 43, indicó que no ocurrió cambio alguno durante este tiempo. La reacción se prolongó por doce horas más, observando que tampoco ocurre modificación del sustrato. Se recuperó la materia prima intacta, mediante el procedimiento de extracción descrito para la acetilación de la schkuhriólida 40. La espectroscopia de este producto recuperado indica que no procedió la reacción de acetilación.

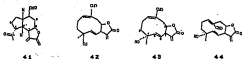
TRATAMIENTO DE ACETILSCHKUHRÍOLIDA CON ACIDO PERCLORICO

A 500 mg de acetilschkuhriólida disueltos en 30 ml de acetona, se adicionaron 0.6 ml de ácido perclórico a temperatura ambiente. Se tomaron placas cada cinco minutos aproximadamente. Dichas placas se eluyeron con una mezcla de hexano-acetona 70:30 observando que la materia prima se consume en aproximadamente quince minutos.

La mezcla de reacción fue extraída como se indicó anteriormente obteniendo después de este proceso, 490 mg de mezcla cruda de reacción. La cromatoplaaca analítica, utilizando como referencias los productos obtenidos del tratamiento ácido de la schkuhriólida 40,

indica que son los mismos y aproximadamente las mismas proporciones relativas a la reacción realizada con la schkuhríólida 40. La purificación y separación de los productos de reacción se efectuó mediante cromatoplasas preparativas sucesivas de la forma descrita anteriormente. La espectroscopia respectiva de cada uno de ellos (tablas 1, 2 y 3) corrobora su identidad.

TABLA 1



ASPECTO	crisiales incoloros	crisiales incoloros	crisiales incoloros	solido amorfo
P. f. °C	100-70	152-8	175-7	----
UV λ _{max} nm (MeOH)	208 (ε 9527)	204 (ε 13000)	205 (ε 14725)	----
α_D^{20} (acetona)	+ 4.92°	+ 8.19°	+ 1.92°	----
IR cm ⁻¹	CHCl ₃ 2949 2875 2819 2718 1708 1726 1708 1699 1446 1414	CHCl ₃ 3000 3098 2928 2854 1708 1680 1608	CHCl ₃ 3508 3021 2888 2724 1703 1681 1639	KBr 3420 2920 2830 1780 1700 1640
EM	IR 247 (0.3) 235 (3.0) 236 (8.0) 206 (5.0) 178 (17) 174 (18) 145 (23) 118 (20) 91 (27) 94 (100)	IG 244 (10) 201 (10) 179 (14) 154 (13) 145 (13) 105 (20) 91 (23) 55 (23) 43 (100)	IE 262 (0.9) 244 (8.0) 201 (5.0) 178 (6.0) 100 (20) 94 (22) 91 (21) 79 (23) 65 (25) 53 (25) 48 (100)	

TABLE 2 RMN¹³C



No. Carbon

41

42

43

δ ppm

No.	Carbon	41	42	43
1	25.88 t *	101.30 d	159.81 d	
2	27.15 t *	40.12 t *	40.10 t *	
3	50.42 d *	24.87 t	27.48 t *	
4	80.04 d *	79.49 s	74.35 s	
5	42.58 d *	139.19 d *	139.04 d	
6	76.85 d	121.78 d *	123.12 d	
7	30.38 t *	45.76 d	45.00 d *	
8	51.18 d *	74.08 d	74.88 d	
9	85.98 d *	27.11 t	26.29 t *	
10	202.15 d	136.28 s *	136.47 s *	
11	195.08 s	139.54 s *	138.57 s *	
12	170.00 s	109.07 s	109.38 s	
13	124.86 t	123.71 t	124.11 t	
14	209.25 s	195.54 d	195.19 d	
15	28.88 q	29.40 q	25.05 q	

* Genales intercambiables

TABLE 3 RMN¹H




No.			
Hidrogeno	40	41	42
δ PPM			
1	4.05 m (1H)		4.47 dd (1H 12.5 Hz)
5	4.85 d (1H 10 Hz)	--	5.18 d (1H 10 Hz)
6	3.99 t (1H 10 Hz)	--	6.50 dd (1H 10.9 Hz)
7	2.54 m (1H)	3.40 m (1H)	3.48 m (1H)
8	5.46 dt (1H 6.12 6.8 Hz)	4.84 ddd (1H 7.4 5.8 Hz)	4.98 ddd (1H 12.7 7.8 Hz)
13	6.22 d (1H 1.5 Hz)	6.87 d (1H 8 Hz)	6.28 d (1H 2 Hz)
13'	5.78 d (1H 1.5 Hz)	6.45 d (1H 9 Hz)	5.90 d (1H 2 Hz)
14	9.40 d (1H 2 Hz)	9.58 d (1H 1 Hz)	9.34 d (1H 2 Hz)
15	1.81 d (1H 1 Hz)	2.20 s (1H)	1.68 s (1H)
OH-	3.84 m (1H)	--	1.80 m (1H)

TABLE 3 RMN¹H (Continuacion)



No. Hidrogeno

43

44

δ PPM

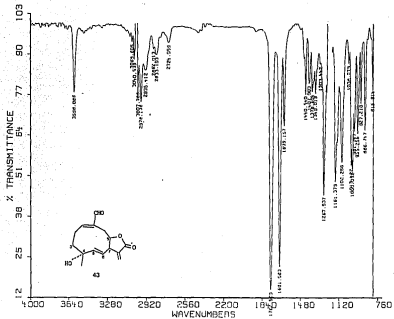
1	δ. 5.0 dd (1H 8.8 Hz)	δ. 6.2 dd (1H 9.9 Hz)
5	δ. 6.0 d (1H 16 Hz)	δ. 4.5 d (1H 16 Hz)
6	δ. 1.5 dd (1H 16.9 Hz)	δ. 1.5 dd (1H 16.9 Hz)
7	δ. 4.8 m (1H)	δ. 6.1 m (1H)
8	δ. 9.9 ddd (1H 11.7 4 Hz)	δ. 9.0 m (1H)
10	δ. 2.8 d (1H 2 Hz)	δ. 2.2 d (1H 2 Hz)
13'	δ. 6.1 d (1H 2 Hz)	δ. 6.2 d (1H 2 Hz)
14	δ. 9.2 d (1H 2Hz)	δ. 10 d
15	δ. 4.0 s (3H)	δ. 4.0 s (3H)
OH-	δ. 8.0 s (1H)	δ. 4.5 s (1H)

Tabla 4.
Desplazamiento Químico Inducido por Lantanidos
(Estudio DIL del producto 43)

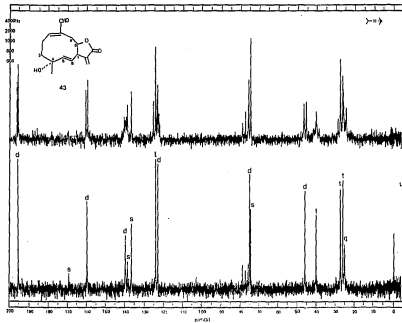
No. de H Hidrógeno.	0.00	1.25	2.19	3.95	6.07	7.51
	Eu(Fod) ₃ X 10 ³ mM					
	δ PPM					
1	6.50	6.63	6.72	6.86	7.14	7.26
5	5.40	5.56	5.72	5.95	6.37	6.56
6	5.18	5.35	5.56	5.58	6.11	
7	3.46	3.55	3.64	3.75	4.10	
8	5.00	5.25	5.31	5.80	6.44	
9	2.75	3.10	3.35	3.64	4.10	
9'	2.63	2.77	2.92	3.12	3.48	
13	6.32	6.36	6.42	6.50	6.65	6.76
13'	5.65	5.67	5.70	5.75	5.85	5.90
14	9.37	9.62	9.66	10.20	10.80	11.05
15	1.45	1.55	1.60	1.71	2.1	2.22

ESPECTROS

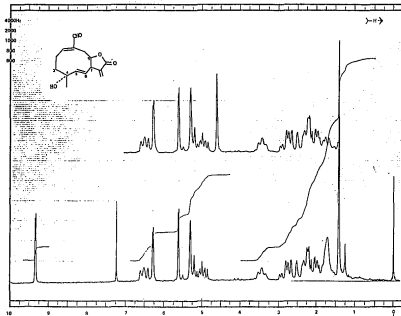
ESPECTRO 1



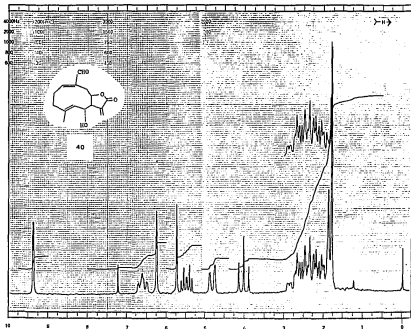
ESPECTRO 2



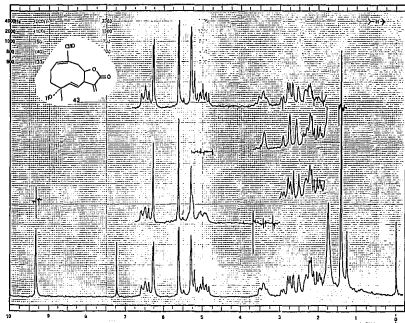
ESPECTRO 3



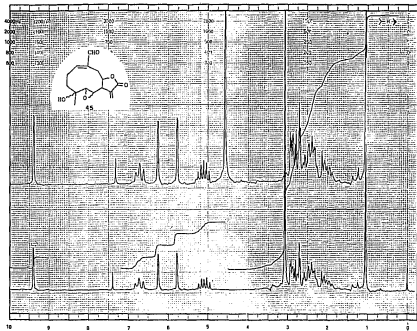
ESPECTRO 4



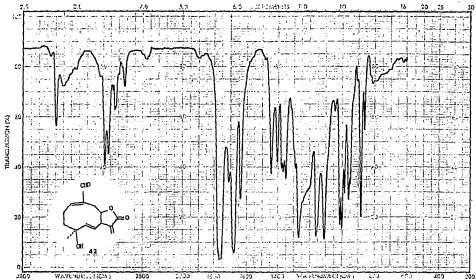
ESPECTRO 5



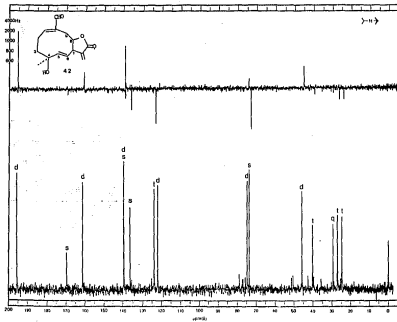
ESPECTRO 6



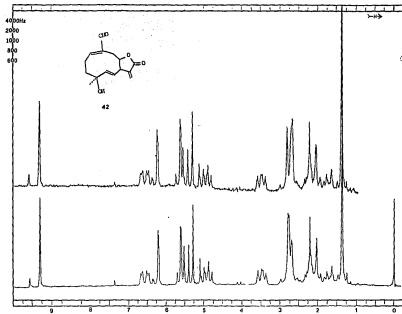
ESPECTRO 7



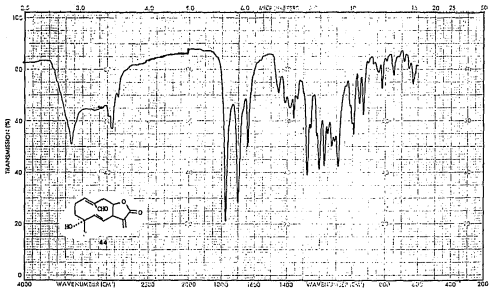
ESPECTRO 8



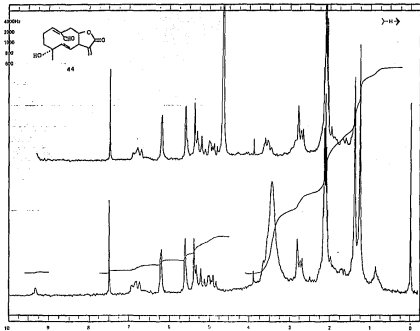
ESPECTRO 9



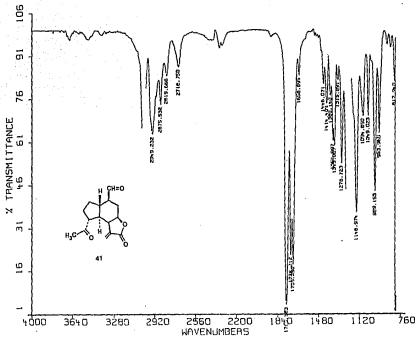
ESPECTRO 10



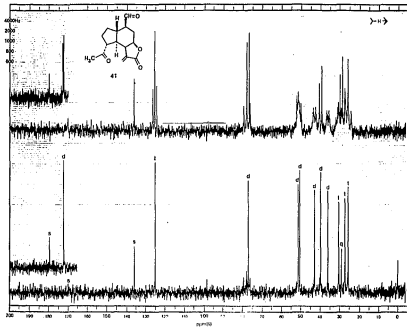
ESPECTRO 11



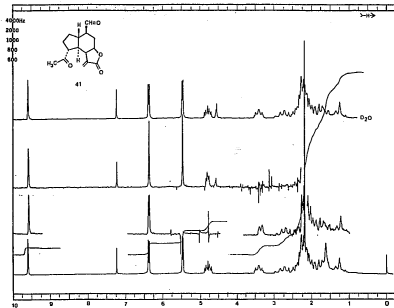
ESPECTRO 12



ESPECTRO 13



ESPECTRO 14



BIBLIOGRAFIA

1. Hanessian, Stephen. Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach. Vol. 3. Pergamon Press.
2. Doskotch, R. W.; El-Feraly, F. S. J. Org. Chem. 35, 1928 (1970).
3. Doskotch, R. W.; Wilton, J. H. J. Org. Chem. 48, 4251 (1983).
4. Fisher, N. H.; Oliver, E. J. and Fisher, H. D. The Biogenesis and Chemistry of sesquiterpene Lactones. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Vol 38. W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Editors.
5. Sutherland, J. K. Tetrahedron, 30, 1651 (1974).
6. Irwin, M. A.; Geissman, T. A. Phitochemistry, 8, 2411 (1969).
7. Rao, A. S.; Kelkar, G. R.; Bhattacharyya, S. G. Tetrahedron 9, 275 (1960).
8. Parker, W.; Roberts, J. S.; Ramage, R. Quart. Rev. 21, 313 (1976).

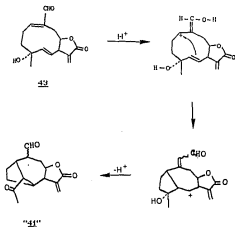
9. Romo de Vivar, A.; Jimenez, H. *Tetrahedron* **21**, 1741 (1965).
10. Matsueda, S.; Geissman, T. A. *Tetrahedron Lett.* 2013 (1967).
11. Irwing, M. A. Sesquiterpene Lactones of *Artemisia*. *Chem. Abstr.* **75**, 13749z (1971).).
12. González, A. G.; Galindo, G.; Mansilla, H.; Elomany, A. *Tetrahedron Lett.* 3769 (1979).
13. González, A. G.; Galindo G.; Mansilla, H.; Gutierrez, A. *J. C. S. Perkin I*, 881 (1982).).
14. Herz, W.; Högenauer, G.; Romo de Vivar, A. *J. Org. Chem. (U.S.A.)*, **29**, 1700 (1964).
15. Herz, W. *Isr. J. Chem.* **16**, 32 (1977).
16. Herz, W.; Murari, R.; Blount, J. F. *J. Org. Chem.* **44**, 1873 (1979).
17. Bordoloi, M. J.; Sharma, R. R.; Sarna, J. G. *Tetrahedron Lett.* **27**, 4633 (1986).

18. Fisher, N. H. *Rev. Latinoam. Quim.* **9**, 41 (1978).
19. González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron Lett.* **24**, 969 (1983).
20. Muy recientemente se ha publicado un trabajo sobre las reacciones catalizadas por ácidos de una melampólida.
Gonzalez, A. G.; Galindo, A.; Mansilla H.; López, M. *Tetrahedron* **44**, 4585 (1988).
Esta investigación y el presente trabajo fueron realizados casi simultáneamente y de manera independiente.
21. Samek, Z.; Holub, M.; Bloszyk, E.; Drozdo, B. *Z. Chem* **19**, 449 (1970).
22. Romo de Vivar, A; Pérez A. L.; León, C.; Delgado, G. *Phytochemistry* **21**, 2905 (1982).
23. Delgado, G.; Hernández, H.; Romo de Vivar, A. *J. Org. Chem.* **49**, 1994 (1984).
24. Herz, W.; Sharma, R. P. *J. Org. Chem. (U.S.A.)* **40**, 392 (1975).
25. Czerson, H.; Bohlmann, F.; Stuessy T. F.; Fisher, N. H. *Phytochemistry* **18**, 257 (1969).

26. Herz, W.; Kalyanaraman. *J. Org. Chem. (U.S.A.)* **40**, 3486 (1975).

27. Tomoeda, M.; Inuzuka, M.; Furuta, T. *Tetrahedron Lett.* **20**, 1233 (1964).

28. Se podría considerar que la transformación transanular para la formación del producto tricíclico 41 procediera mediante la generación de un enlace C(1)-C(5), generando una electrodeficiencia en C(6), la cual provocara la migración nucleofílica de C(3) a ese centro, tal posibilidad se ilustra en el esquema 4



Esquema 4

A pesar de que el bíciclo (4. 2. 1.), ("41") es aparentemente consistente con los datos de RMN¹³C presentados en la tabla 2 (figura 10). Esta posibilidad estructural se descarta, debido a que involucra una migración nucleofílica (1.9) de alquilo.

29. No procede la oxidación del hidroxilo en C(6) de la schkuhriólida 40, de tal manera que la salida del agua se encuentre favorecida posiblemente al efecto de compresión estérica.

Comunicación personal. Delgado, G.

30. Deslongchamps, Pierre. Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. Pergamon Press.

31. Es importante notar que VII tiene una conformación ¹D_{3d},

^oDe en la que se observa una doble silla.

32. Takeda, K.; Minato, H.; Ishikawa, M. Tetrahedron suppl.7, 219 (1966).

33. Bohlmann, F.; Mahanta, P. K. Phytochemistry, 18, 678 (1979).

34. Boholman, F.; Gupta, R. K.; Jakupovic, J.; King, R. M.; Robinson, H. Phytochemistry 21, 1665 (1982).

35. de Pascual, T. J.; Vicente, S. González, M. S.; Bellido, I. S. *Phytochemistry* 22, 2235 (1983).
36. Bohlmann, F. Zdero, Ch.; King, R. M.; Robinson H. *Rev. Latinoam. de Quim.* 15, 11 (1984).
37. La reducción del epóxido como está indicada en el esquema XXIX no es totalmente consistente con las rutas biogenéticas generalmente aceptadas, en las cuales, a mayor complejidad biogenética, mayor grado de oxidación.
38. Bohlmann, F.; Zdero, C. *Phytochemistry* 17, 1135 (1978).
39. Guzmán, S. Nuevas Elemánólidas de *JcÁuÁria ocÁÁuÁrioides* (Compositae). Tesis Profesional. Facultad de química UNAM (1986).
40. Jain, T. C.; Banks, C. M. *Canadian J. Chem.* 46, 2325 (1968).
41. Salas W. A. S. Aislamiento y Caracterización de los Componentes minoritarios de *JcÁuÁria ocÁÁuÁrioides*. Tesis Profesional. Facultad de Ciencias Químicas. U. V. (1989).

42. Delgado, G.; Guzmán, S.; Romo de Vivar, A. *Phytochemistry* 26, 785 (1987).
43. La eliminación de la acetona de la mezcla de reacción mediante calentamiento, provoca la descomposición de los productos.