



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRANSFORMACIONES QUÍMICAS Y ELECTROQUÍMICAS DE
LA HISPANOLONA; HACIA LA SÍNTESIS DE DITERPENOS
CON ESQUELETO DE MARGINATANO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

José Joaquín Guerrero Gutiérrez



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Profesor: Fernando León Cedeño

SECRETARIO: Profesor: Bernardo Antonio Frontana Uribe

1er. SUPLENTE: Profesor: Juan Manuel Martínez Núñez

2° SUPLENTE: Profesor: Cristina del Carmen Jiménez Curiel

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CENTRO CONJUNTO DE INVESTIGACIÓN
EN QUÍMICA SUSTENTABLE UAEM-UNAM

ASESOR DEL TEMA: DR. BERNARDO A. FRONTANA URIBE

SUSTENTANTE (S): JOSÉ JOAQUÍN GUERRERO GUTIÉRREZ

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

*Joaquín Guerrero Hernández y
Bertha Gutiérrez Acosta*

*Por apoyarme en todo momento, por enseñarme a no claudicar y por ser
un ejemplo de perseverancia.*

A Almita por su apoyo incondicional y su infinita paciencia

A mis hermanas Ana, Vero y Angélica por sus consejos y recomendaciones.

*Agradezco especialmente al **Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe** y al **Profesor R. Daniel Little** por haberme permitido trabajar en sus laboratorios, por brindarme todo el apoyo necesario, por ser excelentes personas y por todo lo que pude aprender de ellos.*

*A **Nieves Zavala, Elizabeth Huerta y Rocio Patiño** por el apoyo técnico espectroscópico.*

*Se agradece el financiamiento de **UCMEXUS CONACYT** a través del proyecto **CN 08-165**.*

*A mis compañeros de laboratorio y amigos **Javier, Patricio, Jerry, Carmen, Pablo, Ángela, Jaime**, por su amistad, por su ayuda y por hacerme los días de laboratorio más agradables.*

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis del Centro de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM Toluca estado de México, en el periodo de mayo de 2009 a febrero de 2010.

Este trabajo fue presentado en el Simposio Interno 2009 del Instituto de Química de la UNAM

En la sexta reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica 2010 UAEM, Toluca Estado de México

ABREVIATURAS

Simbología	Significado
TMSCI	Clorotrimetilsilano
TMSI	Yodotrimetilsilano
IPP	Pirofosfato de Isopentenilo
GPP	Pirofosfato de Geranilo
DMPP	Pirofosfato de Dimetil alilo
GGPP	Pirofosfato de Geranil-geranilo
PAF	Factor Activador de Plaquetas
CD	Corriente Directa
CE	Ciclización Electrooxidativa
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
LiHMDS	Litio Hexametildisilazano
CCF	Cromatografía en Capa Fina
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RF	Frente de Referencia
IR	Infrarrojo
AcOEt	Acetato de etilo
mA	miliamperios

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	4
3. ANTECEDENTES	6
3.1 Productos naturales como fuente de fármacos	7
3.1.1 Terpenos	9
3.1.2 Diterpenos	13
3.2 La Hispanolona (fuentes y propiedades)	15
3.2.1 Transformaciones de la Hispanolona	16
3.3 Marginatanos: fuentes, síntesis y propiedades	19
3.4 Electroquímica (fundamentos)	21
3.4.1 Principios básicos de la Electrosíntesis Orgánica	21
3.4.2 Técnica de electrólisis	23
3.5 Uso de la electroquímica en síntesis orgánica	25
3.6 Reacciones Electrooxidativas (fundamentos y ejemplos)	26
4. PARTE EXPERIMENTAL	28
Generalidades	29
4.1. Tratamiento de la hispanolona con diisopropilamina/n-BuLi y TMSCI	31
4.2. Tratamiento de la hispanolona con LiHMDS y TMSCI	31
4.2.1. Tratamiento ácido del compuesto sililado 24.	32

4.3. Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSI	33
4.4 Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSCI	34
4.5. Tratamiento de la hispanolona con yodo en benceno ³²	34
4.6. Tratamiento de la hispanolona con yodo en tolueno	35
4.7. Electrólisis	36
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
5.1. Tratamiento de la hispanolona con diisopropilamina, n-BuLi y TMSCI	40
5.2. Tratamiento de la hispanolona con LiHMDS y TMSCI	42
5.2.1. Tratamiento ácido del compuesto sililado 24.	44
5.3. Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSI	45
5.4 Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSCI	47
5.5. Tratamiento de la hispanolona con yodo en benceno	48
5.6 Tratamiento de la hispanolona con Yodo en tolueno	50
5.7. Electrólisis	51
6. CONCLUSIONES	53
7. PERSPECTIVAS	55
8. BIBLIOGRAFÍA	57
9. ESPECTROS DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	61

1. INTRODUCCIÓN

Dada la abundancia de la planta *Labiada Ballota hispanica*.^{1, 2} y su riqueza en el diterpeno hispanolona **1**, además de la gran similitud entre la estructura de la hispanolona **1** y la de los diterpenos con esqueleto de marginatano **2**, pareció interesante investigar su reactividad con miras a utilizarla como material de partida en la hemisíntesis de diterpenos con esqueleto de epi marginatano y marginatano, ya que estas estructuras presentan importantes propiedades biológicas.^{3, 4, 5, 6}

Se propone una ruta de síntesis que comprende la generación de un enolato en el carbono siete (C-7) y en el alcohol del carbono nueve (C-9) de la hispanolona **1** y su posterior captura con TMSCl. Lo cual generara un éter de silil enol con una estructura apta para someterlo a una reacción de ciclización electrooxidativa (Figura 1).

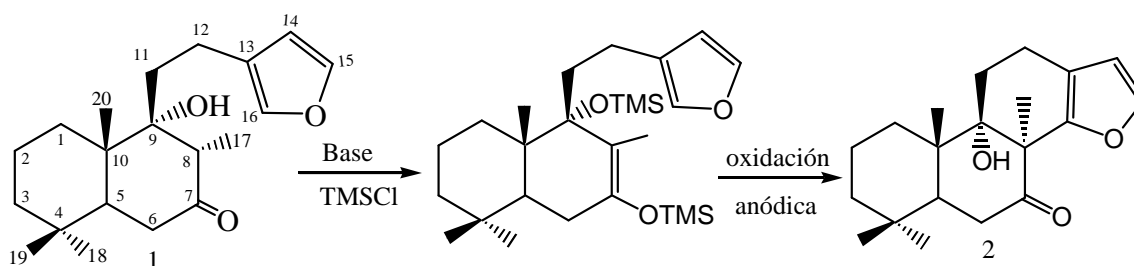


Figura 1. Ruta de síntesis propuesta para la obtención del esqueleto de marginatano a partir de la hispanolona

Se ha reportado⁷ la posibilidad de llevar a cabo el acoplamiento anódico entre furanos y éteres de silil-enol para generar un anillo que contiene el furano fusionado en él. Esta reacción es conocida como una ciclización electrooxidativa (Figura 2).

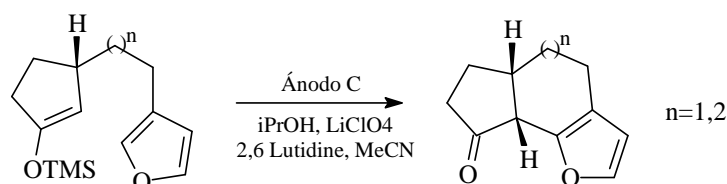


Figura 2. Ciclización electrooxidativa entre furano y éter de silil-enol.

Se describen algunos de los resultados obtenidos al someter a la hispanolona **1** a diversas condiciones de reacción que implican una fragmentación retroaldólica para dar una δ -dicetona diterpénica **23**, así como la subsiguiente condensación aldólica experimentada por este compuesto.

En principio y a la vista de la estructura de la hispanolona se pensó que la obtención del esqueleto de epi marginatano sería factible por medio de una simple generación del enolato con el empleo de una base y su posterior captura, pero el hecho de que la hispanolona **1** sea extraordinariamente propensa a experimentar una reacción retroaldólica para generar una δ -dicetona **23** (Figura 3) ha hecho inviable este método directo de obtención de los epi marginatanos.

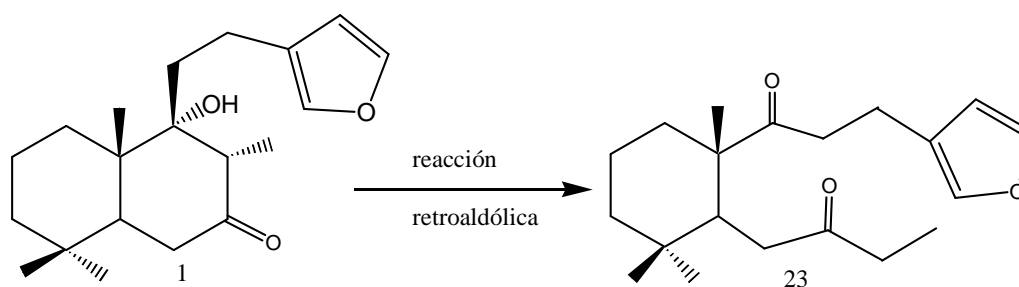


Figura 3. Reacción retroaldólica de la hispanolona

Se propone el uso de la electroquímica para la reacción de oxidación del furano con el éter de silil enol debido a que es un procedimiento más limpio que la oxidación por la química tradicional además se requiere que se unan entre sí dos centros nucleofílicos lo cual es viable mediante el procedimiento electroquímico al sufrir uno de ellos una inversión en la reactividad para comportarse como electrófilo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Utilizando la hispanolona como materia prima es posible obtener compuestos con un esqueleto de epi marginatano mediante una reacción de ciclización electrooxidativa.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO GENERAL

Obtener los epi marginatanos mediante una reacción de ciclización electrooxidativa sobre el éter de silil enol de la hispanolona.

2.2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Obtener los éteres de silil enol de la cetona en C-7 y/o del alcohol en C-9 de la hispanolona.
- b) A partir del éter de silil enol de la hispanolona generar los esqueletos de epi marginatanos mediante una reacción electroquímica conocida como **ciclización electrooxidativa**.
- c) Estudiar la transformación electroquímica de los derivados de la hispanolona obtenidos mediante el tratamiento básico.

3. ANTECEDENTES

3.1 PRODUCTOS NATURALES COMO FUENTE DE FÁRMACOS

Desde la antigüedad las plantas han sido una fuente común de remedios, tanto tradicionales como de principios activos puros y en forma de preparaciones. Aunque no es posible ignorar los beneficios aportados por los medicamentos sintéticos, cada vez se subraya más el interés por los fármacos naturales.⁸

Los compuestos de origen natural tienen un importante valor en el área de la síntesis de compuestos con actividad terapéutica, muchos de los cuales sirven de materia prima para la síntesis de los denominados fármacos semisintéticos de gran importancia en la medicina moderna por ejemplo la progesterona (**3**) se obtiene de la diosgenina (**4**), una sapogenina esteroidal derivada de la dioscina que se biosintetiza en varias especies de plantas del género *Dioscorea* (Figura 4).

Los fármacos naturales también han servido de inspiración para muchos químicos y farmacéuticos en la síntesis de farmoquímicos análogos, los cuales presentan una mayor actividad biológica. Un grupo importante de anestésicos locales que incluye, entre otros, a la benzocaína (**5**), la lidocaína (**6**) y la procaína (**7**), se sintetizaron considerando a la cocaína (**8**) como modelo estructural. Otros compuestos obtenidos de plantas y microorganismos han servido como instrumentos de investigación en estudios genéticos, tal es el caso de la colchicina (**9**). Este alcaloide produce poliploidía o multiplicación de los cromosomas en el núcleo celular.⁸

En términos generales los productos naturales o también llamados metabolitos secundarios son considerados más benignos con el medio ambiente y son biodegradables.^{8,9}

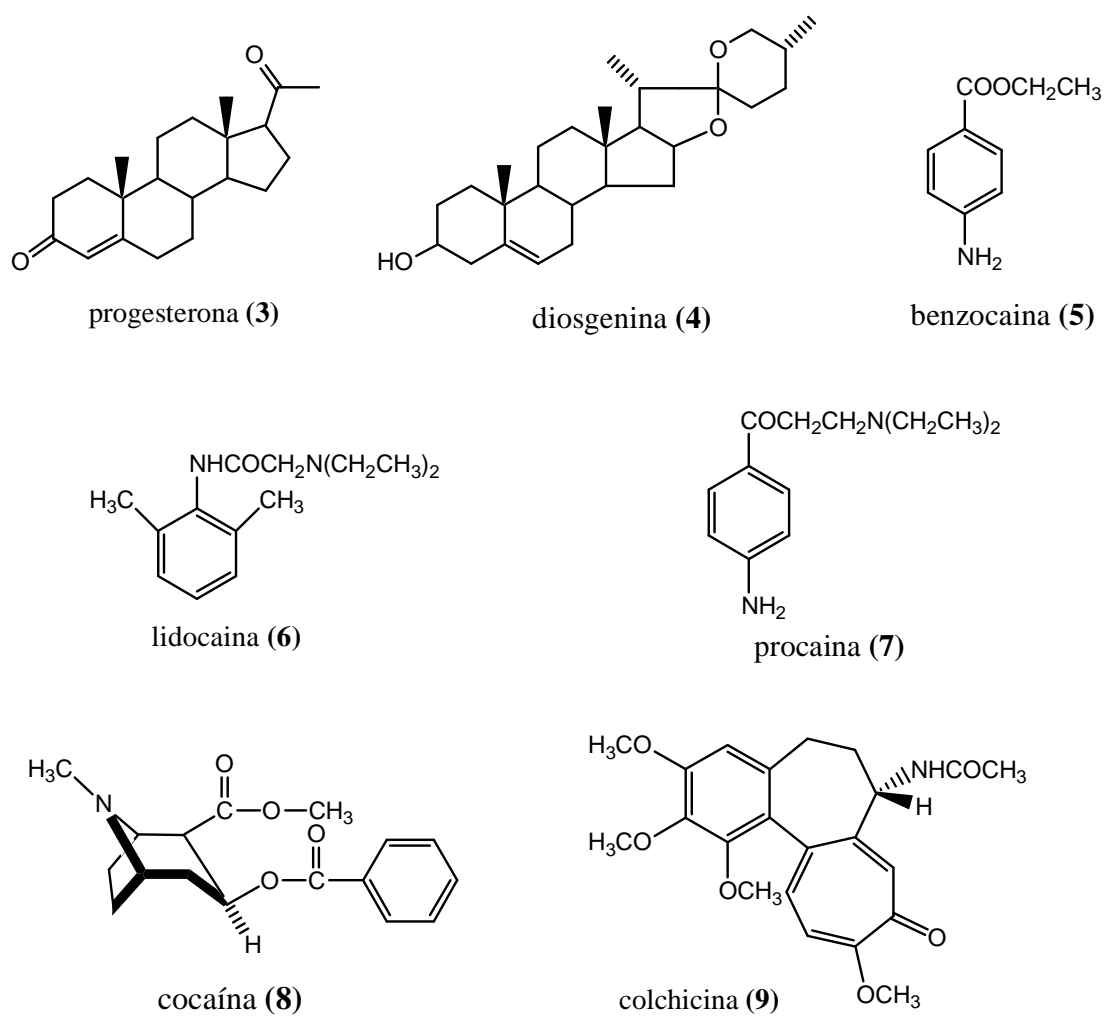


Figura 4. Ejemplos de productos naturales y fármacos semisintéticos.

3.1.1 Terpenos

Son el grupo más grande de productos naturales con más de 22,000 compuestos y su número sigue en aumento. La gran mayoría de los terpenos son metabolitos secundarios de plantas (Tabla 1), un número mucho más pequeño de ellos es producido por algunas especies de hongos, bacterias e insectos.¹⁰

Metabolito primario	Metabolito secundario
1. Producto del metabolismo general	1. Producto del metabolismo especial
2. Ampliamente distribuido en plantas y microorganismos	2. Biosintetizado a partir de metabolitos primarios
Ejemplos: aminoácidos de proteínas comunes, monosacáridos comunes, nucleótidos, ácidos carboxílicos del ciclo cítrico, lípidos, glicéridos, etc.	Ejemplos: alcaloides, terpenoides, flavonoides, oligosacáridos, etc. ³

Tabla 1. Comparación de los metabolitos primarios y secundarios.

Desde el comienzo de las investigaciones químicas de estos compuestos se observó que la unidad a partir de la cual parecían estar constituidos tenía cinco átomos de carbono (Figura 5) y se denominó unidad de isopreno **10** o isopentano **11**. Así Ruzicka propuso alrededor de 1960 la regla del isopreno, la cual dice que un terpeno debe estar formalmente constituido por unidades isoprénicas unidas en un arreglo cabeza cola.¹¹

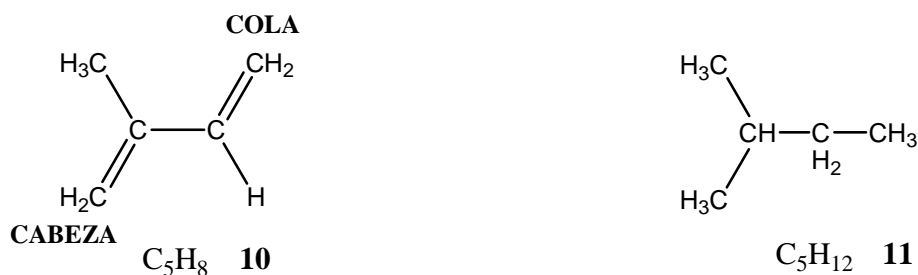
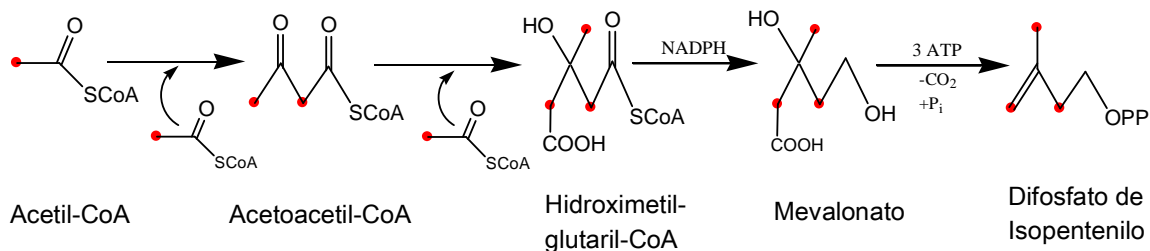


Figura 5. Estructuras del isopreno (**10**) y del isopentano (**11**).

Esta relación del isopreno con los terpenoides es absolutamente formal, ya que, por lo que se sabe de la ruta biogénico de estos compuestos, los vegetales no los sintetizan a partir del isopreno, el cual nunca ha sido aislado como producto natural. Sin embargo se ha verificado experimentalmente su presencia en productos naturales con la biosíntesis de lanosterol y colesterol empleando marcadores isotópicos de ¹⁴C.¹² Además el conocimiento de la unión de dos o más unidades de isopreno como componente de la estructura de los terpenoides ha sido de gran ayuda en la elucidación de sus estructuras.^{9,11}

La ruta biogénica se inicia por condensación de dos moléculas de acetil-CoA, dando acetoacetil-CoA el cual se condensa a su vez con otra molécula de acetil-CoA originando 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA. Este compuesto se reduce para convertirse en ácido mevalónico (ácido 3,5-dihidroxi-3-metilvaleriánico) y posteriormente por fosforilación y descarboxilación, en pirofosfato de isopentenilo (IPP), (Esquema 1), el cual, por isomerización da lugar a pirofosfato de dimetilalilo (DMPP), compuesto altamente reactivo.



Esquema 1. Ruta biosintética del pirofosfato de isopentenilo.¹³

La condensación, mediante unión “cabeza-cola” de estos dos últimos compuestos origina el pirofosfato de geranilo (GPP) que posee 10 átomos de carbono y es precursor de un gran número de principios activos vegetales (monoterpenos, iridíodes, algunos alcaloides, etc). (Figura 6).¹⁴

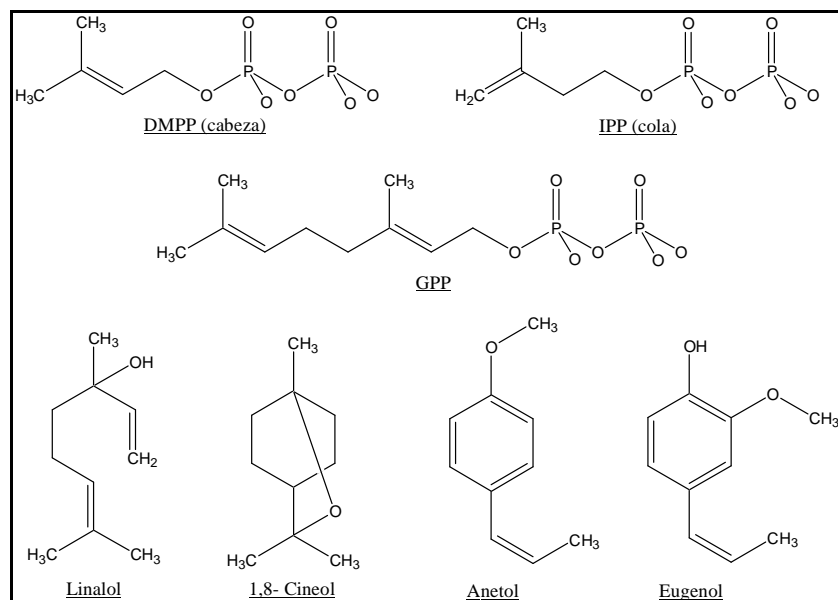


Figura 6. DMPP y su isómero IPP condensan para generar GPP.

El acoplamiento a este GPP de nuevas unidades de IPP origina moléculas de mayor peso molecular, incrementándose el número de carbonos de cinco en cinco: sesquiterpenos (C-15), diterpenos (C-20), triterpenos (C-30), etc.

De este modo los terpenos se clasifican en cíclicos, acíclicos y por el número de átomos de carbono, es decir dependiendo del número de unidades de isopreno que contenga un compuesto será el tipo de terpeno.¹⁰ (Tabla 2).

Nombre	No. de carbonos en el esqueleto	No. de unidades de isopreno
Hemiterpeno	5	1
Monoterpeno	10	2
Sesquiterpeno	15	3
Diterpeno	20	4
Sesterterpeno	25	5
Triterpeno	30	6
Carotenos	40	7
n-poliisoprenoides	>40	>7

Tabla 2. Clasificación de terpenos según las unidades de isopreno

Desde el punto de vista farmacéutico, los grupos de principios activos de naturaleza terpénica más interesantes son: monoterpenos y sesquiterpenos constituyentes de los aceites esenciales, derivados de monoterpenos correspondientes a los iridoides, lactonas sesquiterpénicas que forman parte de los principios amargos, algunos diterpenos que poseen actividades farmacológicas de aplicación a la terapéutica y por último, triterpenos y esteroides entre los que se encuentran las saponinas y los heterósidos cardiotónicos.

3.1.2 Diterpenos

Este grupo está constituido de compuestos formados por la unión de cuatro unidades isoprenoides (20 átomos de carbono) los cuales por lo general cumplen con la regla del isopreno. Se clasifican tomando en cuenta el número de ciclos que presenta el esqueleto carbonado en: alicíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, pentacíclicos, macrocíclicos, misceláneos. Estas clases se han subdividido atendiendo al tipo de esqueleto carbonado.

Así, por ejemplo entre los bicíclicos hay diterpenos con esqueleto del tipo de labdano, clerodano; entre los tricíclicos se encuentran el pimareno, abietano, el cassano. En los tetracíclicos: kaurano, beyerano y atiserano etc.⁹ (Figura 7).

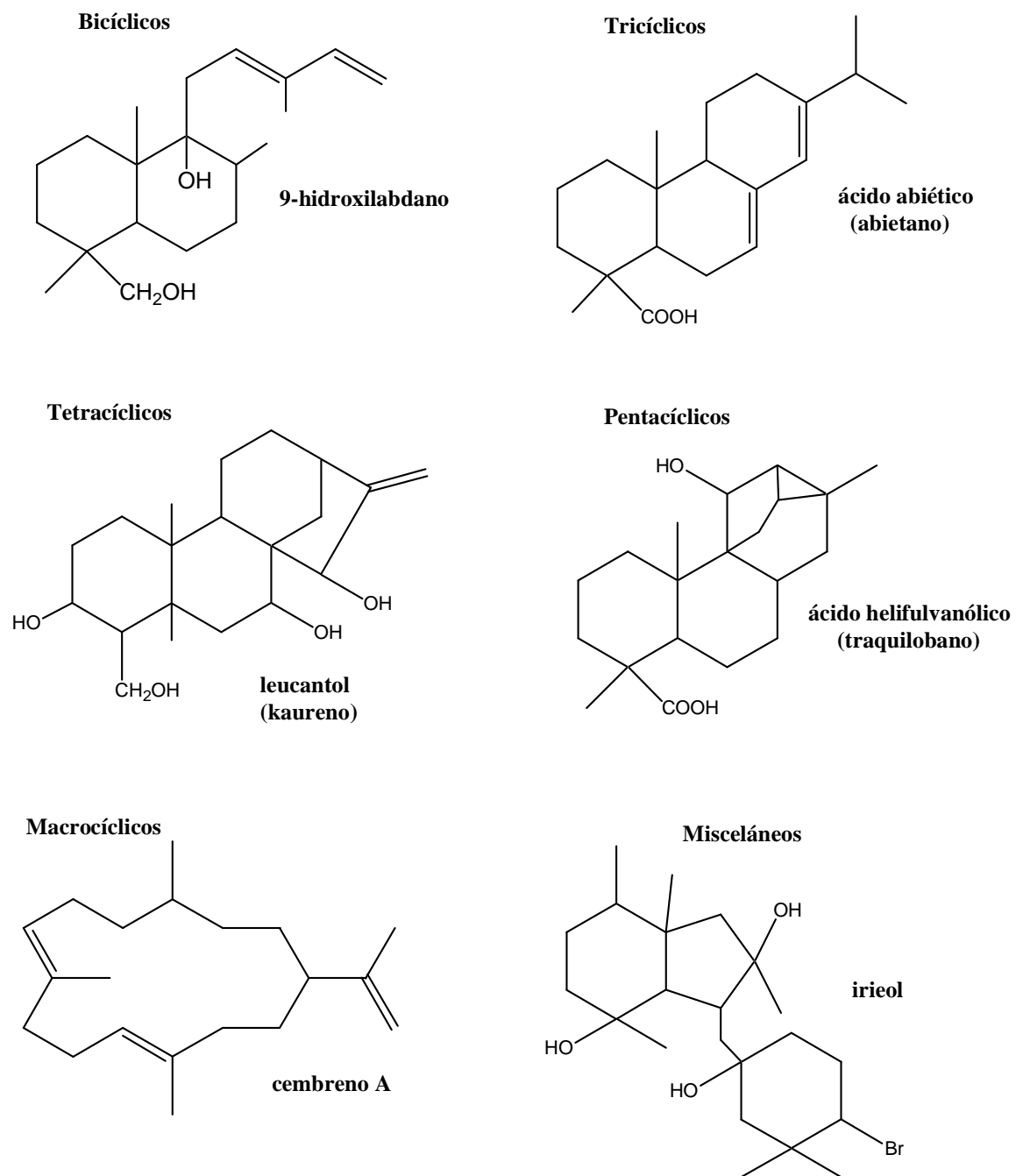


Figura 7. Ejemplos de diterpenos

3.2 LA HISPANOLONA (FUENTES Y PROPIEDADES)

La hispanolona **1** es un diterpeno aislado por primera vez de la planta *Ballota hispanica* de la familia de las *Lamiaceae* (Figura 8), distribuida en el sur de la península Ibérica.^{1,2} La hispanolona es un metabolito secundario de tipo diterpenos bicíclico que posee un esqueleto de Labdano (Figura 8), cuyo origen biogenético es el pirofosfato de geranil gerani (GGPP), diterpeno lineal poliinsaturado pirofosforilado derivado del isopreno.¹⁵

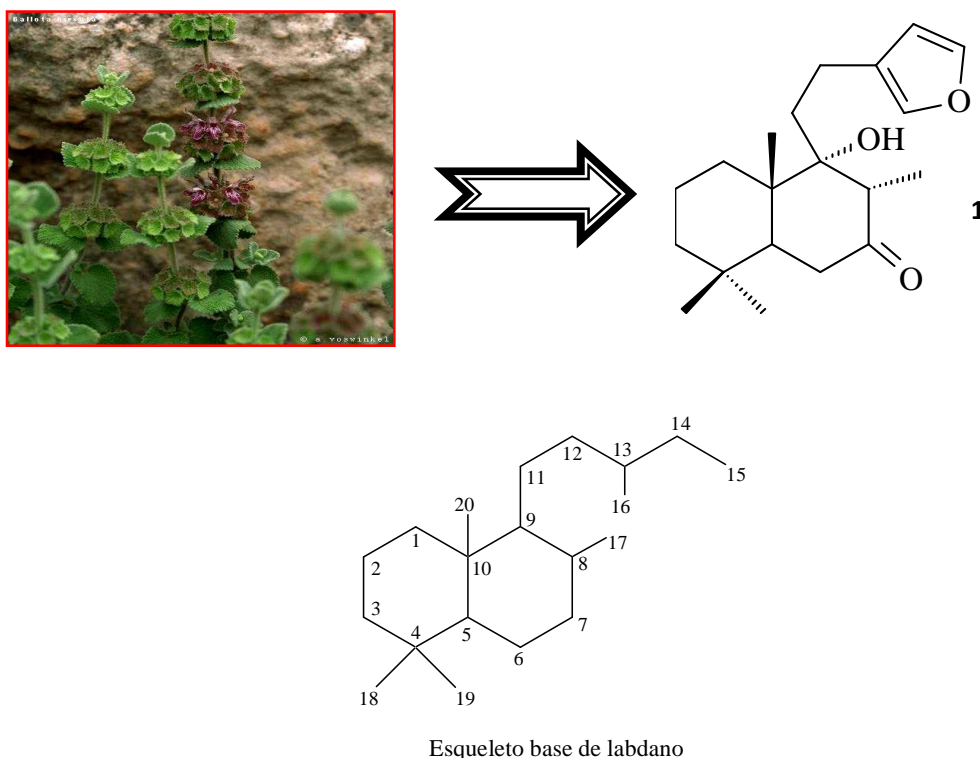


Figura 8. Planta *Ballota hispanica*, estructura de la hispanolona **1**¹⁶ y esqueleto de labdano.

La hispanolona se ha obtenido también de manera abundante de otras plantas de la misma familia *Lamiaceae*,^{17,18,19} *Ballota Africana*, *Galeopsis Angustifolia*, entre otras. Se reporta que a partir de 2.3 kg de planta seca de *Ballota hispánica* se obtienen 5.5 g de hispanolona.²

Este producto natural puede aprovecharse en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros donde se utiliza la disposición espacial del esqueleto de labdano y pueden generar, por degradación²⁰ o transformación,^{3, 21} compuestos nuevos de interés biológico y farmacéutico. Es importante hacer notar que la hispanolona no posee ninguna actividad biológica de importancia salvo una ligera actividad antiinflamatoria.²¹

3.2.1 TRANSFORMACIONES DE LA HISPANOLONA

Varios grupos de investigadores han examinado algunas transformaciones químicas de la hispanolona **1** obteniendo algunos compuestos importantes como Galeopsina **12**, prehispanolona **13**, y 14,15-dihidroprehispanolona **14**. (Figura 9).²¹ Los últimos dos compuestos presentan una interesante actividad biológica en la regulación del PAF (factor activador de plaquetas por sus siglas en inglés) receptor que ha sido implicado con problemas de tipo ginecológico.⁴

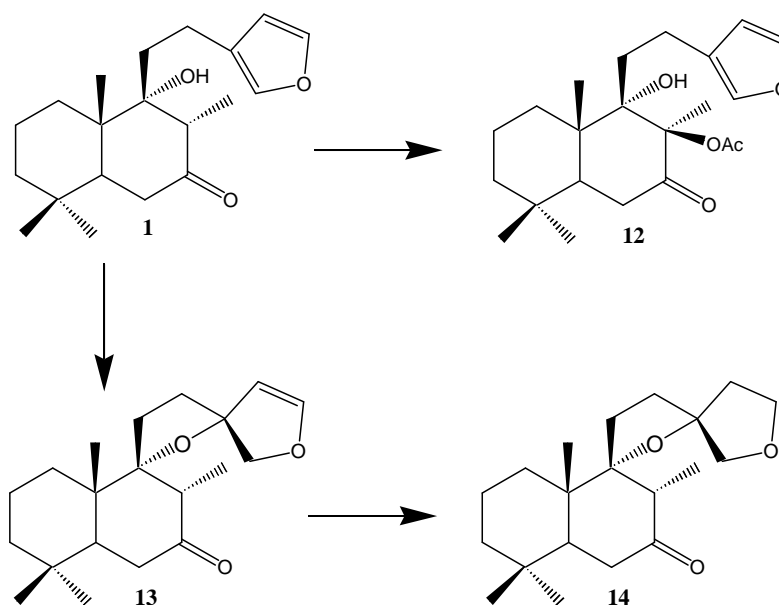
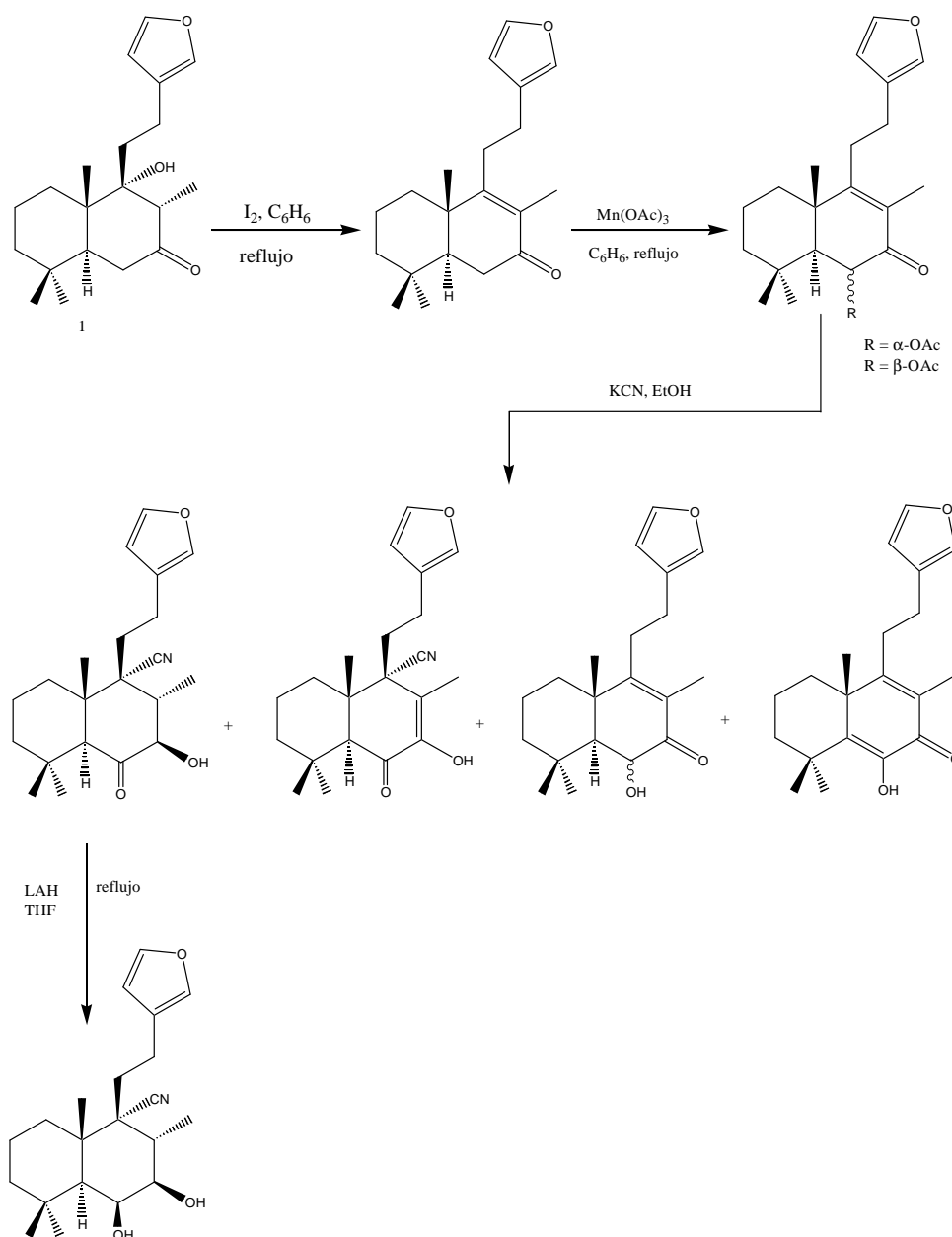


Figura 9. Hispanolona y algunos derivados

Se ha logrado transformar a la hispanolona de diversas maneras y ha servido además como precursor para la síntesis de diferentes compuestos, algunos de los cuales presentan actividad biológica, por ejemplo para combatir plagas en los cultivos de arroz (Esquema 2).³



Esquema 2. Síntesis de diversos compuestos a partir de hispanolona³

La oxidación electroquímica ((+)Pt-Ni(-)/NH₄Br/MeOH) de la hispanolona **1** produce en alto rendimiento (>95%) compuestos espiro-tetracíclicos **15a-15d**, como resultado de la adición intramolecular del grupo hidroxilo del C-9 sobre el C-16, con la adición simultánea de un grupo CH₃O en la posición de C-15. (Figura 10).²¹

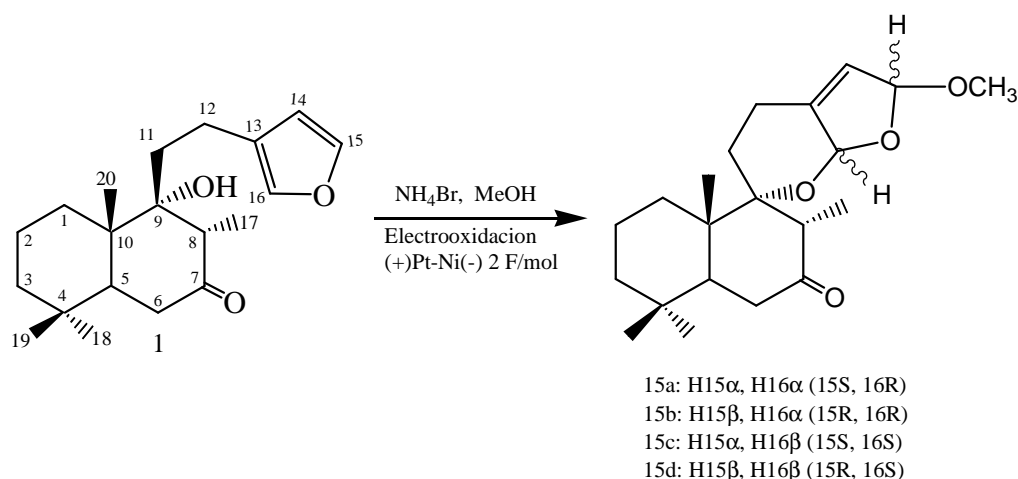


Figura 10. Oxidación electroquímica de la hispanolona **1**.

Por otra parte se ha reportado que los compuestos **16** y **17** (Figura 11), demostraron tener actividad antiinflamatoria y redujeron la producción de monóxido de nitrógeno (NO) en macrófagos, y son además potenciales antitumorales.²²

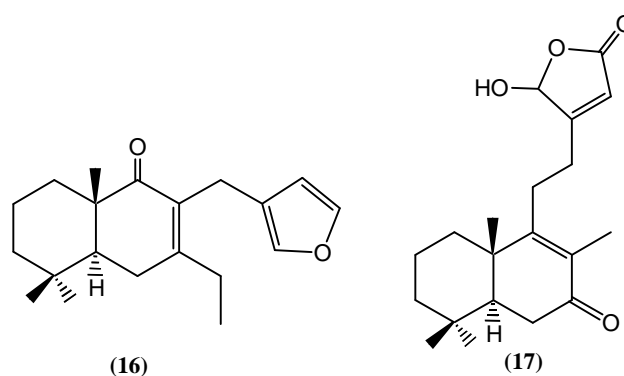


Figura 11. Algunos labdano-diterpenos biológicamente activos.

3.3 MARGINATANOS: FUENTES, SÍNTESIS Y PROPIEDADES

Los marginatanos **18** (Figura 12) son productos naturales que se han aislado en muy pequeñas cantidades (algunos miligramos) de esponjas y nudibranquios marinos.^{23,24,25} Probablemente debido a éste factor no se han hecho estudios de actividad biológica de ellos. No obstante, los spongianos **18.1** (Figura 12) (isómeros estructurales de **18** y son de los más abundantes furanoditerpenos) han demostrado actividad contra cepas de Herpes y células cancerígenas de leucemia,⁵ así como toxicidad frente algunos microorganismos, vertebrados e invertebrados.⁶

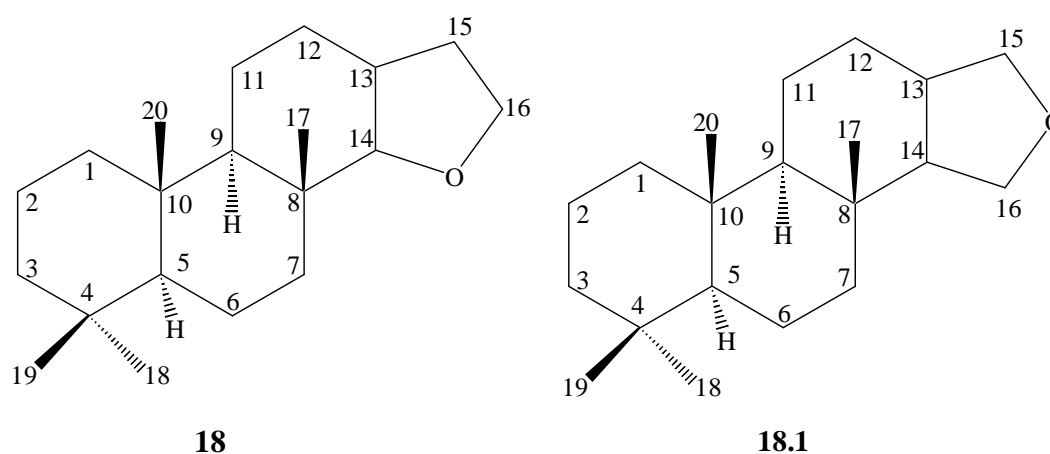


Figura 12. Esqueleto de marginatano **18** y de spongiano **18.1**

Se encuentran reportadas pocas síntesis del esqueleto del marginatano **18**. Por ejemplo, partiendo de un furanoditerpeno acíclico denominado ambliofurano **19** y con empleo de triflato de mercurio (II)²⁶ o bien cloruro de estaño (IV)²⁷ se logran generar carbocationes, que mediante reacción de ciclización en cascada genera el marginatano **18.2** (Figura 13).

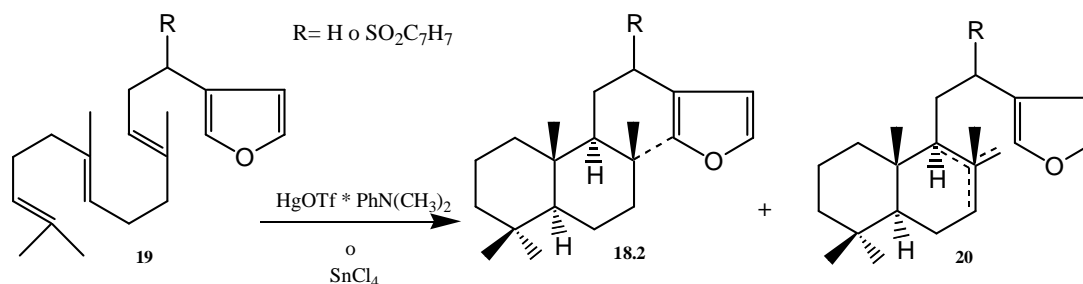


Figura 13. Síntesis biomimética del marginatano **18.2** y labdano **20** vía generación de carbocatión

Estas síntesis parecen ser relativamente sencillas, pero generan subproductos de ciclización incompleta y **18.2** se obtiene de forma racémica; además, la materia prima es poco disponible como producto natural y su síntesis requiere de (*E,E*)-bromuro de farnesilo cuyo alto costo hace poco atractivo este método. Entre los productos de ciclización incompleta de esta reacción se aíslan los isómeros con esqueleto de labdano **20**, por lo que se ha propuesto a este como precursor de los marginatanos. Esta posibilidad se confirmó mediante la síntesis enantioselectiva del compuesto (-)-marginatona **22** a partir del labdano (+)-dihidrocoronarina **21** (Figura 14). Sin embargo, esta síntesis está limitada a una escala de algunas decenas de miligramos.²⁸ Es aquí donde la hispanolona, labdano abundante, puede jugar un papel muy importante como materia prima para la síntesis de compuestos con esqueleto de marginatano potencialmente útiles.

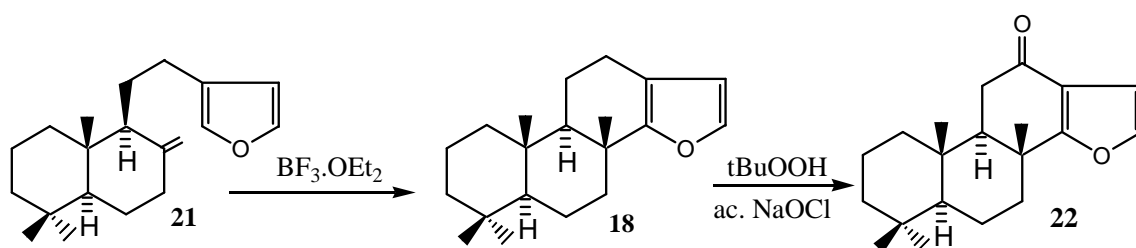


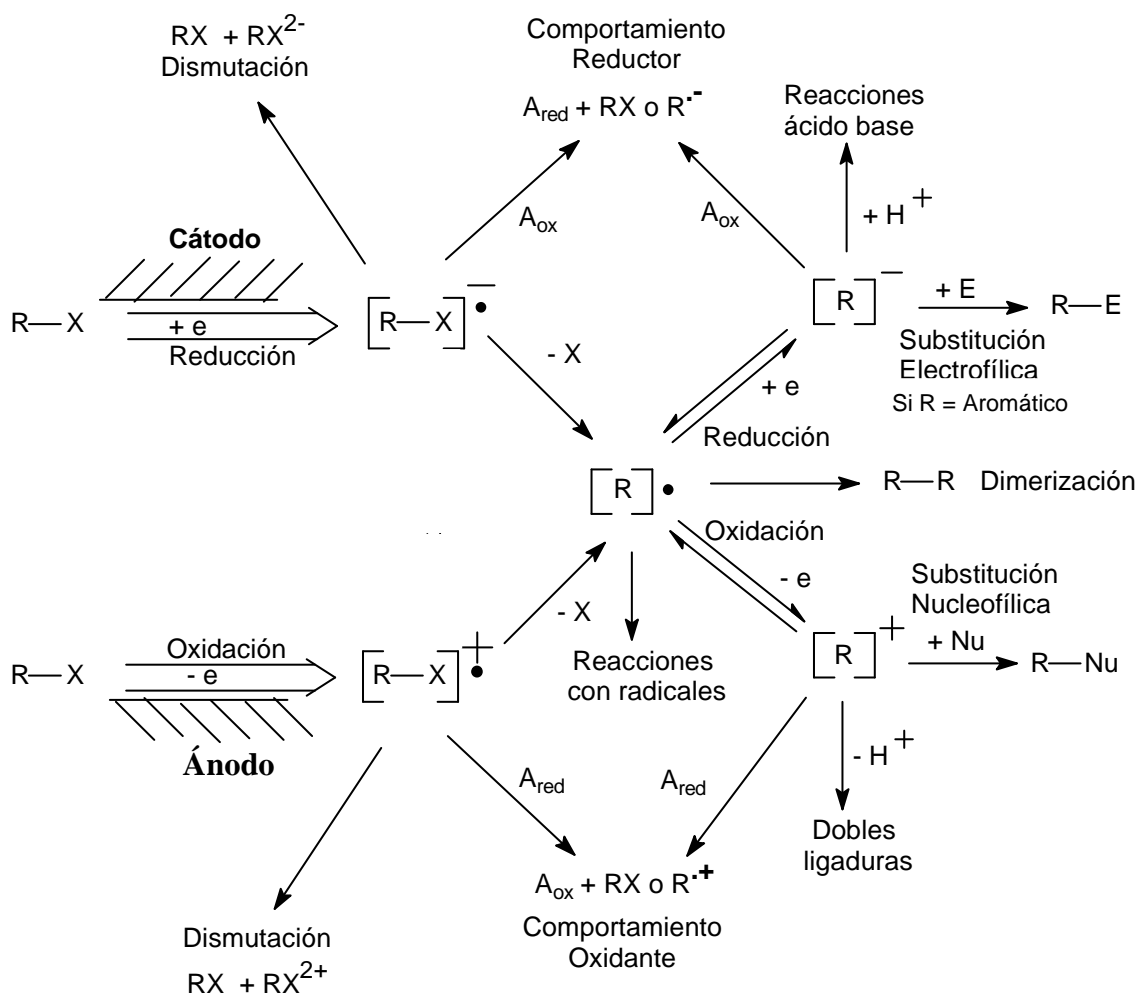
Figura 14. Síntesis (-)-marginatona **22** a partir del labdano (+)-dihidrocoronarina **21**

3.4 ELECTROQUÍMICA (FUNDAMENTOS)

3.4.1 Principios básicos de la Electrosíntesis Orgánica

La electroquímica estudia los fenómenos de transferencia de electrones que ocurren en las interfases electrodo-electrolito de una reacción electroquímica. Estas reacciones ocurren en celdas donde los electrodos son superficies conductoras generalmente metálicas, llamadas electrodos que están sumergidos en una fase líquida conductora iónica llamada electrolito.¹² La energía de los electrones del electrodo se modifica a voluntad mediante una fuente de poder.

Las reacciones electroquímicas de compuestos orgánicos son una combinación de dos procesos generales: un proceso de transferencia de electrones sobre el electrodo (E) donde las moléculas son activadas electroquímicamente por la adición o sustracción de electrones en la superficie del electrodo mediante un proceso heterogéneo, y un proceso químico (Q) en la disolución. Estos procesos pueden ser repetidos y/o combinarse para dar lugar a las diferentes secuencias cinéticas de transformación como EE, EQ, QE, EQE, etc. El proceso electroquímico E genera intermediarios reactivos cuya transformación química Q da lugar al producto final (Esquema 3)²⁹.



Esquema 3. Intermediarios reactivos formados electroquímicamente y reacciones químicas subsiguientes.

3.4.2 Técnica de electrólisis

Un equipo para electrosíntesis está constituido por al menos una fuente de poder, coulombímetro, una celda, electrodos y un sistema de agitación (Figura 15). Esta configuración puede ser modificada con diferentes dispositivos según se requiera.

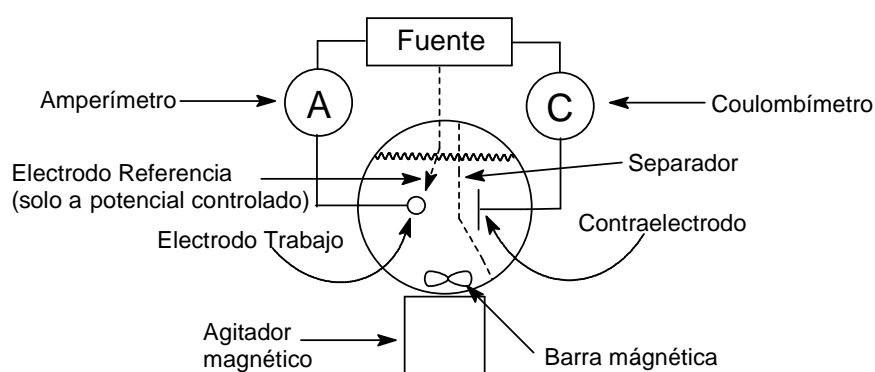


Figura 15. Configuración mínima de un sistema de electrosíntesis

La electrólisis requiere de al menos dos electrodos (celda galvanostática), un ánodo y un cátodo, los cuales están en contacto con una disolución que contiene iones solvatados que permiten la conducción eléctrica en disolución y la materia prima a transformar. El cátodo, está unido al polo negativo de una fuente de poder de corriente directa (CD) y el ánodo, al polo positivo (Figura 16 A). Mediante una reacción electroquímica, el ánodo toma los electrones del componente de la disolución que se oxide más fácilmente. Los electrones se transportan por un conductor externo a través de la fuente de poder y finalmente mediante otra reacción electroquímica se transfieren del cátodo al componente en disolución que más fácilmente se reduzca. El electrodo, ánodo o cátodo, donde se efectúa la reacción deseada se denomina electrodo de trabajo. Para prevenir que los

productos formados en un electrodo interfieran con la reacción del otro electrodo, algunas veces es necesario separarlos y crear compartimentos independientes en la celda, uno para el ánodo y otro para el cátodo, constituyendo así una celda dividida. Esta separación se realiza con una membrana o diafragma conductor iónico que debe permitir el paso fácil de iones para mantener una alta conductividad, con un mínimo intercambio de disolvente y moléculas neutras, es decir debe tener baja permeabilidad; además debe ser estable bajo las condiciones de electrólisis.²⁹

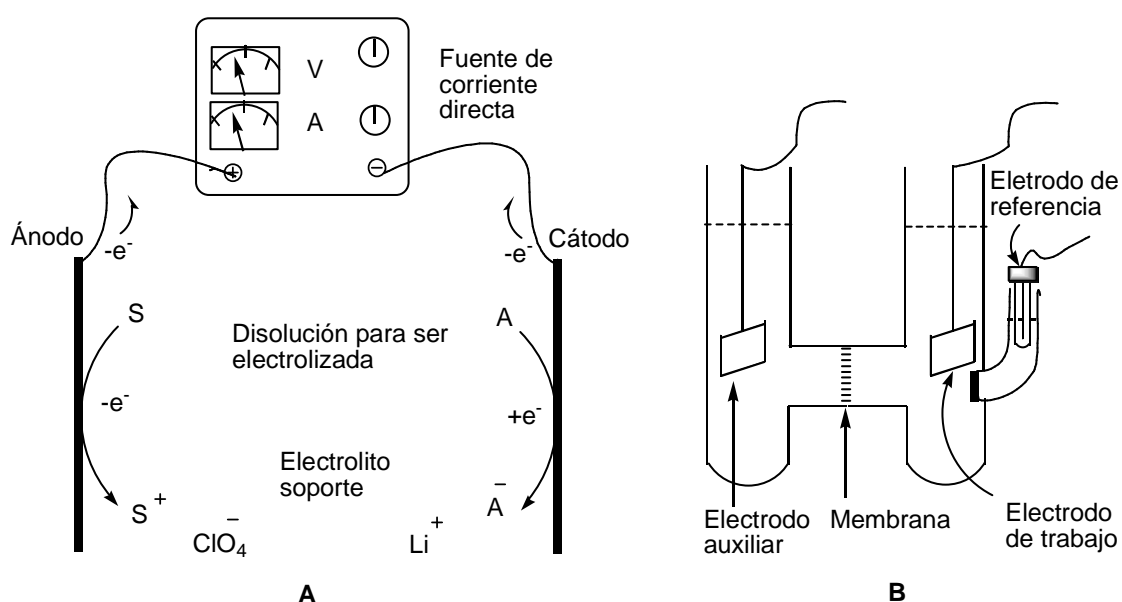


Figura 16. A) Esquema de una celda no dividida para electrólisis de dos electrodos. B) Celda dividida de tres electrodos.

Hay situaciones en las que es necesario controlar el potencial del electrodo de trabajo respecto a un electrodo de referencia (electrodo con un potencial constante y conocido, por ejemplo, el de calomel saturado). Esto se logra con el uso de un instrumento llamado potencióstato y empleando una celda de tres electrodos (celda potencióstática) (Figura 16 B). En esta celda la corriente sólo fluye entre el electrodo de trabajo, que se encuentra

a un potencial controlado, y el contra-electrodo o electrodo auxiliar, en la mayoría de los casos este último solo sirve para cerrar el circuito eléctrico. Este tipo de celda requiere de un potencióstato que es indispensable a nivel laboratorio pero es poco práctico para procesos a escala industrial por su alto costo y por los valores de corriente a los que es necesario trabajar.²⁹

3.5 USO DE LA ELECTROQUÍMICA EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Las reacciones electroorgánicas (electrólisis) se clasifican en reacciones de oxidación y reducción. Las oxidaciones tienen lugar en el ánodo (electrodo con carga positiva) de una celda de electrólisis y las reducciones ocurren en el cátodo (electrodo con carga negativa). Estas reacciones producen intermediarios altamente reactivos como los radicales catión (vía oxidación) y radicales anión (vía reducción) los cuales se difunden en la disolución electrolítica y es debido a la presencia de estos iones radicales que se pueden presentar reacciones secundarias de interés (Esquema 3).³⁰

En los procesos electroquímicos la transferencia de electrones puede originar inversión de la reactividad clásica de un grupo funcional en una molécula orgánica, es decir compuestos ricos en electrones se oxidan a especies deficientes en electrones, los nucleófilos se convierten en electrófilos y viceversa, es un fenómeno conocido como *umpolung*³¹ (del alemán, inversión). Esta característica de la electroquímica orgánica no es común en las reacciones tradicionales de la química orgánica y es una de las características más importantes de la electrosíntesis y que la hace única. Así, es posible proponer rutas de síntesis novedosas y completamente distintas a las que se pueden proponer por química orgánica tradicional.

3.6 REACCIONES ELECTROOXIDATIVAS (FUNDAMENTOS Y EJEMPLOS)

Las oxidaciones anódicas de compuestos orgánicos se han desarrollado rápidamente en las últimas décadas. La mayoría de estas oxidaciones anódicas son reacciones de ciclización y se llevan a cabo generalmente en celdas no divididas y a corriente constante.³⁰ Esto hace que sea muy sencilla su manipulación y resultan atractivas para el químico orgánico sintético.

La *ciclización electrooxidativa* (CE) se basa en el principio general de las oxidaciones anódicas: a) la formación de un radical catión, b) la captura intramolecular de un nucleófilo (Figura 17).

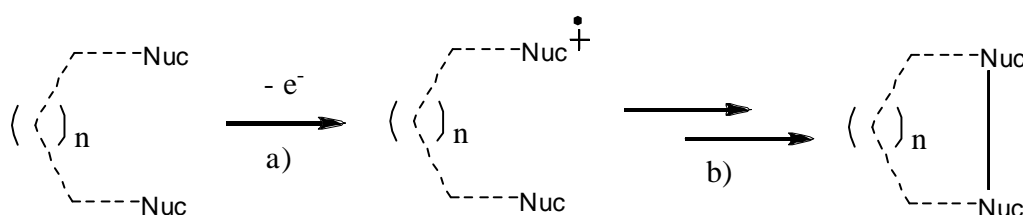
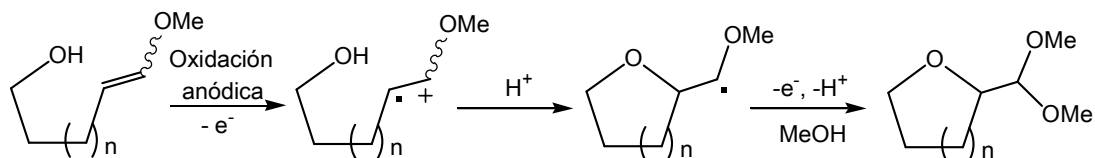
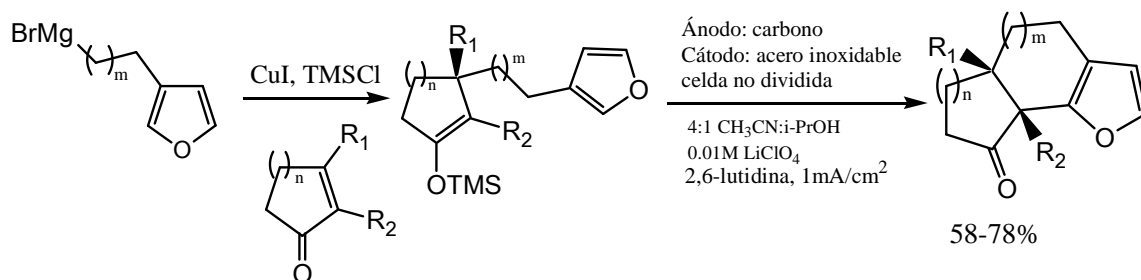


Figura 17. Principio general de una ciclización electrooxidativa

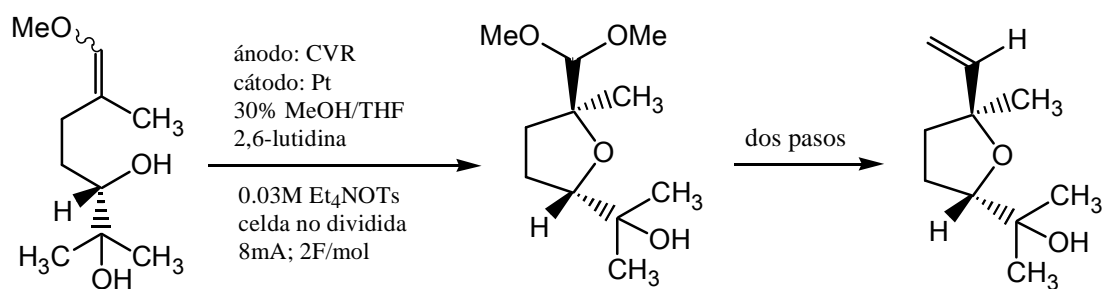
Lo que hace a estas reacciones únicas, o diferentes al resto, es que ellas ocurren en disolventes altamente nucleofílicos como el isopropanol o el metanol. Los grupos funcionales más usados que participan en la CE son los alquil enol éteres, silil enol éteres, fenoles entre otros, los cuales son ricos en electrones.³⁰ (Esquemas 4, 5 y 6)



Esquema 4. Oxidación anódica de un alquil enol éter rico en electrones y captura intramolecular de un hidroxilo.



Esquema 5. Construcción de anillos con 6 miembros en 2 pasos que incluyen furano fusionado.



Esquema 6. Uso de la oxidación anódica en la síntesis total del óxido de (+)-linalool.

4. PARTE

EXPERIMENTAL

Generalidades

Aparatos.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno ^1H y de carbono ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Varian NMRSystem de 500 MHz utilizando como disolvente acetona (D_6) ó CDCl_3 ó CDCl_3 con TMS).

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro "Nicolet Magna 750"

Los espectros de masas fueron obtenidos a 70 eV por inyección directa con un equipo "Jeol GCmate"

Sustancias y disolventes.

Todos los experimentos fueron llevados a cabo con un material seco y bajo atmósfera de nitrógeno. El tetrahidrofurano (THF), hexano, benceno y tolueno fueron secados y destilados de sodio/benzofenona.

El diclorometano (DCM) y la diisopropilamina se secaron y destilaron de hidruro de calcio (CaH_2).

El clorotrimetilsilano (TMSCl) fue destilado y recibido en polivinilpiridina.

El yodotrimetilsilano (TMSI) y LiHMDS se usaron sin previa purificación

Para la preparación de la solución 0.1 M de yodo se pesaron 0.2538 g de I_2 y se aforaron a 10 mL con benceno o tolueno seco.

La 2,6 lutidina se purificó agitando con sosa por 4 hrs y se destiló a presión reducida.

La sílica gel y/o la alúmina basificada se obtuvo al eluir la columna por triplicado con 100 mL de hexano y trietilamina al 1% antes de empacar la mezcla de productos por separar.

Electrólisis

Para los experimentos de electrólisis se utilizó un ánodo de carbón grafito de 2.5 x 3 x 0.5 cm y como cátodo una lamina de acero inoxidable 2.8 cm x 3 cm x 0.1 cm en una celda de vidrio de 50 mL de capacidad (Figura 18).

La electrólisis a corriente constante se llevó a cabo utilizando un potencióstato-galvanostato EG&G PAR 173 con coulombímetro conectado en serie al contraelectrodo (electrodo de acero).

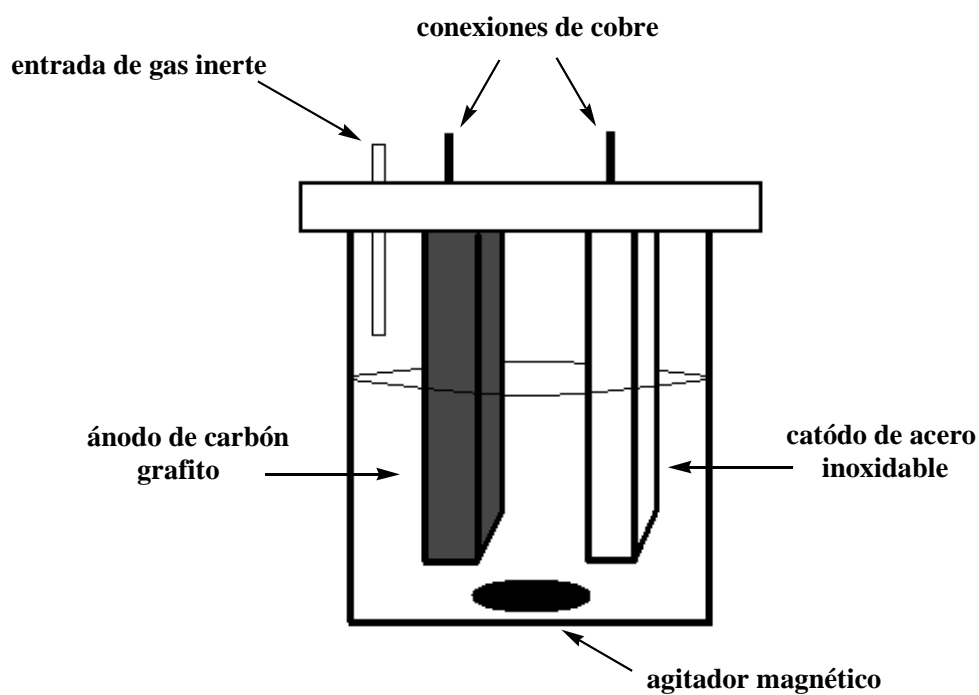


Figura 18. Celda para electrólisis a corriente controlada

4.1. Tratamiento de la hispanolona con diisopropilamina/n-BuLi y TMSCI

En un matraz de fondo redondo de 10 mL seco y purgado con N₂, se colocaron (0.05 mL; 0.350 mmol) de diisopropilamina y 1.5 mL de THF, se enfrió la mezcla a -78°C, se inyectaron (~0.132 mL; 0.330 mmol) de n-butillitio, se dejó en agitación por 30 min y luego se inyectaron gota a gota (50 mg; 0.157 mmol) de hispanolona disuelta en ~1.5 mL de THF. Se dejó en agitación por 30 min y después se inyectó lentamente TMSCI (~0.04 mL; 0.340 mmol). Se quitó el baño frío y se dejó en agitación 12 hrs. Posteriormente se adicionaron 4 mL de agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 8mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. La separación fue en columna de sílica gel basificada (ver generalidades) usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt (50:1) y (50:5) y cromatoplasmas de sílica gel con una mezcla de elución de hexano/AcOEt (90:10).

Se obtiene como compuesto mayoritario un aceite espeso correspondiente a la seco-dicetona **23**, (30 mg, 62%), IR (CHCl₃, solución) cm⁻¹: 1460, 873 (furano), 1694, 1201 (C=O), otras absorciones a 3027, 2941, 1569, 1460, 1411, 1369, 1275, 1133, 1066, 1023, 986,873. MS (70 eV,) m/z (intensidad relativa): 318 (M⁺, 30), 223 (14), 195 (34), 177 (15), 166 (4), 152 (10), 139 (6), 127 (5), 123 (100), 109 (76), 95 (21), 81 (43), 69 (23), 57 (56), 41 (12), 29 (13). RMN ¹H (500 MHz, acetona d6): δ 7.41 (1H, s, H-15); 7.31 (1H, s, H-16), 6.34 (1H, s, H-14); 2.41 (2H, q, J=7.5 Hz parcialmente traslapada con otras señales, H-8); 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz, H-17); 3 singuletes C-Me en 0.78 (3H); 0.88 (3H); 1.09 (3H). RMN ¹³C: (ver tabla 3).

4.2. Tratamiento de la hispanolona con LiHMDS y TMSCI

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de tres bocas provisto con agitador magnético, se colocaron (300 mg; 0.9434 mmol) de hispanolona y se purgó el sistema con N₂. Se inyectaron 50 mL de THF anhidro, se enfrió a -78°C en un baño de CO₂ sólido/acetona y se inyectaron (1.9 mL; 2.1 eq.) de LiHMDS gota a gota durante 30 minutos. En seguida (0.24 mL; 2 eq.) de TMSCI recién destilado fueron inyectados gota a

gota durante 20 min y 15 min después se retiró el baño frío dejando en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente, la reacción se monitoreó por CCF cada 15 min. Posteriormente se evaporó el THF en rotavapor y se agregaron 30 mL de n-hexano anhidro, el LiCl precipitado se filtró y el disolvente se evaporó, luego se agregó éter etílico 30 mL y se midió el pH (básico) se lavó con agua (2 x 10 mL) hasta pH neutro. Se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, se evaporó el éter quedando un líquido viscoso ligeramente amarillo.

La separación se llevo a cabo en sílica gel basificada (ver generalidades). Se utilizó solamente hexano para la separación del primer producto y hexano/AcOEt (100:1) para el resto.

Se obtienen dos productos, un aceite que corresponde al compuesto **23** (78 mg, 52%), (para detalles espectroscópicos ver punto 4.1) y otro aceite espeso opaco que corresponde al producto sililado **24** (75.3 mg, 41%). IR (película) cm⁻¹: 3139, 1459, 845 (furano), 1699 (C=O), 1765, 1460, 1368, 1253, 1199, 1162, 1064, 1022, 844, 781, 600. EM (70 eV,) m/z (intensidad relativa): 390 ([M]⁺, 25), 361 (5), 318 (4), 308 (8), 300 (6), 271 (9), 263 (16), 243 (10), 239 (11), 223 (14), 219 (6), 195 (15), 177 (9), 171 (5), 157 (100), 149 (6), 144 (34), 135 (4), 129 (3), 123 (28), 117 (9), 109 (18), 95 (14), 91 (4), 81 (34), 73(46), 69 (9), 57 (7), 41 (6). RMN ¹H (500 MHz, acetona d₆): δ 7.43 (1H, *m*, H-15); 7.31 (1H, *m*, H-16); 6.34 (1H, *s*, H-14); 4.54 (1H, *q*, J=6.5 Hz, H-8); 1.4 (3H, *d*, J=6.5 Hz, H-17); 3 singuletes C-Me en 0.91 (3H); 0.99 (3H); 1.21 (3H); 0.186 (9H, *s*, CH₃-Si). RMN ¹³C (ver tabla 3).

4.2.1. Tratamiento ácido del compuesto sililado **24**.

Se colocaron 10 mg del compuesto sililado **24** en 2 mL de CH₂Cl₂ y se adicionaron 10 gotas de HCl 1M en agitación magnética a temperatura ambiente, se monitoreó por CCF hasta la desaparición de la materia prima.

4.3. Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSI

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de tres bocas seco provisto con agitador magnético y purgado con N₂. Se colocaron (22.66 mg; 0.944 mmol; 2eq.) de NaH y 6 mL de THF seco, se adicionó vía cánula la hispanolona (150 mg 0.472 mmol) disuelta en 6 mL de THF seco, se dejó en agitación por 1 hr. A continuación se inyectaron lentamente (0.154 mL; 1.04 mmol; 2.2 eq.) de TMSI y se dejó en calentamiento a 55 °C por 18 hrs. Con agitación magnética y monitoreando por CCF cada 3 hrs hasta desaparición de la materia prima. La reacción se filtró y se evaporó el disolvente en rotavapor con vacío y el producto crudo se separó en columna de alúmina basificada (ver generalidades) utilizando únicamente hexano como eluyente.

El producto mayoritario es un aceite espeso **16** (120 mg, 85.3 %). IR (película) cm⁻¹ (asignación): 1499, 873 (furano), 1666 (C=O), 1634, otras absorciones a 2925, 2854, 1461, 1370, 1155, 1023, 773. EM (75 eV), m/z (intensidad relativa): 300 (100, M⁺), 285 (14), 271 (10), 267 (4), 257 (10), 229 (11), 217 (7), 205 (6), 189 (7), 176 (7), 167 (4), 163 (6), 153 (5), 149 (18), 137 (9), 133 (9), 123 (12), 111 (19), 105 (5), 97 (24), 91 (6), 83 (20), 69 (18), 57 (17), 43 (10). RMN ¹H (500 MHz, acetona d₆): δ 7.37 (1H, m, H-15 ó 16); 7.21 (1H, m, H-16 ó 15); 6.21 (1H, m, H-14); 3.54 y 3.28 (sistema AB, J=14.5 Hz, 2H-12); 2.35 (2H, q, J=7.5, 2H-8); 1.07 (3H, t, J=7.5, 3H-17); singuletes de C-Me a 0.94 (3H); 0.99 (3H) y 1.02 (3H). RMN ¹³C (ver tabla 3).

El producto minoritario fue la hispanolona deshidratada **25**, la cual es un sólido cristalino blanco (12 mg, 8.5 %), p.f. 58-60 °C, (p ara mayores detalles espectroscópicos ver los puntos 4.5 y 5.5).

4.4 Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSCl

Para esta reacción se siguió el mismo procedimiento que en el paso 4.3 pero adicionando un exceso de base (1 eq.) y TMSCl en lugar de TMSI también en exceso (1 eq). La separación se realizó en columna flash de sílica gel basificada (ver generalidades) utilizando mezclas con diferentes polaridades ascendentes de hexano/AcOEt 100% hexano hasta (100:3) como máximo.

El producto mayoritario es el compuesto **16** el cual tiene apariencia de aceite espeso (97 mg, 69 %), (para mayores detalles espectroscópicos ver el punto 4.3).

El producto minoritario fue la hispanolona deshidratada **25**, sólido cristalino blanco (26 mg, 18.5 %), pf= 58-60 °C, (para mayores detalles e espectroscópicos ver el punto 4.5 y 5.5).

4.5. Tratamiento de la hispanolona con yodo en benceno³²

Se disolvió la hispanolona (100 mg; 0.314 mmol) en benceno seco (10 mL), en seguida se inyectaron lentamente 0.16 mL de disolución de I₂ 0.1 M y se calentó a reflujo por 6 hrs, se monitoreo por CCF cada 30 min hasta no percibir cambios ya que no reaccionó toda la materia prima. El benceno se evaporó en vacío y el residuo se disolvió en 6 mL de éter etílico, la disolución se lavó con Na₂S₂O₃ al 5 % (3 x 15 mL) y se secó sobre MgSO₄, se concentró finalmente en vacío dando un aceite café cuya CCF revela la presencia de 2 productos y un poco de materia prima. El crudo (183.1 mg) se purificó en columna flash de sílica gel con una mezcla de elución hexano/AcOEt (19:1), y/o en placas preparativas de sílica gel con mezcla de elución hexano/MeOH (98:2).

El primer producto correspondió a la hispanolona deshidratada (hispanona) **25** (39.4 mg, 41.8 %) sólido blanco cristalino en forma de agujas p.f. 58-60 °C. IR (sol/CHCl₃) cm⁻¹: 1501, 873 (furano), 1651 (C=O), 1604, otras absorciones a 2960, 2934, 2868, 1466, 1376, 1329, 1202, 1154, 1067, 1025, 976, 915, 873. MS (75 eV), m/z (intensidad relativa): 300

(M⁺, 24), 285 (16), 267 (6), 205 (14), 189 (4), 176 (66), 163 (8), 149 (8), 135 (43), 123 (14), 109 (10), 95 (10), 81 (100), 69 (10), 53 (11), 41 (12). RMN ¹H (500 MHz, acetona d₆): δ 7.48 (1H, m, H-15 ó H-16); 7.46 (1H, m, H-16 ó H-15); 6.45 (1H, m, H-14); 1.75 (3H, s, 3H-17); singuletes C-Me en 1.14 (3H); 0.95 (3H); 0.91 (3H). RMN ¹³C (ver tabla 3).

El segundo producto corresponde a la seco-dicetona **23**, (32.7 mg, 32.7 %), (para mas detalles espectroscópicos ver punto 4.1).

4.6. Tratamiento de la hispanolona con yodo en tolueno

En esta reacción se siguió el mismo procedimiento que en el punto 5.5 pero se utilizó como disolvente tolueno en lugar de benceno y el calentamiento a reflujo fue a la temperatura de ebullición del tolueno (~ 95°C). La separación se llevo a cabo en placas preparativas de sílica gel, (eluyendo con mezcla de hexano/MeOH, (98:2) 3 veces).

El producto mayoritario **25** correspondió a la hispanolona deshidratada (hispanona) (50 mg, 53%) sólido blanco cristalino en forma de agujas p.f. 58-60 °C (para más detalles espectroscópicos ver punto 4.5)

El producto minoritario corresponde a la seco-dicetona **23**, (30 mg, 30.5 %) (Para más detalles espectroscópicos ver punto 4.1).

4.7. Electrólisis

En una celda electroquímica seca (no dividida) de 50 mL y provista con agitador magnético, se adicionó el producto sililado **24** (150 mg, 0.385 mmol), una mezcla 4:1 de acetonitrilo/isopropanol (29 mL) y 2,6-lutidina (~ 0.27 mL; 2.32 mmol) para tenerla en una concentración de 0.08 M^{33, 34}, una vez disuelto todo, se adicionaron 0.307 g de LiClO₄ para dar una concentración de 0.1 M^{33, 34}.

El sistema de electrodos consiste en un ánodo de carbón de 3 cm x 4.5 cm x 0.5 cm y un cátodo de acero inoxidable de área similar. Estos se colocaron paralelamente a una distancia de 0.5 cm aproximadamente y sin tocar la barra magnética, se sumergen en la solución a electrolizar y se conectan a un potenciostato (figura 13 A).

Para determinar la superficie de contacto del electrodo de trabajo (ánodo) con la solución, se mide la profundidad a la cual está sumergido y el ancho del mismo.

$$\text{Área del ánodo sumergido: } 2.2 \text{ cm} \times 3 \text{ cm} = \mathbf{6.6 \text{ cm}^2}$$

Esta reportado para otros productos^{33, 33} que los mejores resultados se obtienen al utilizar una densidad de corriente de 1mA/cm².

$$\text{Corriente necesaria: } \left(\begin{array}{c} \text{área del} \\ \text{electrodo} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} \text{densidad de} \\ \text{corriente} \end{array} \right)$$

$$\text{Corriente necesaria: } 6.6 \text{ cm}^2 \left(\frac{1 \text{ mA}}{\text{cm}^2} \right) = \mathbf{6.6 \text{ mA}}$$

El avance de la reacción se monitorea por CCF hasta completar la carga necesaria o hasta que la materia prima desaparezca.

La carga se calcula utilizando la ley de Faraday de la siguiente manera:

$$Q = nFm$$

n= número de electrones intercambiados en la reacción

F= constante de Faraday = **96485 coulomb/mol**

m= número de moles de materia prima en la reacción

Se calculó un ligero exceso de (n) para garantizar que la reacción ha terminado al completarse la carga.

$$Q = 2.2 \left(\frac{96485 \text{ C}}{\text{mol}} \right) (0.385 \text{ mmol}) \left(\frac{1 \text{ mol}}{1000 \text{ mmol}} \right) = \mathbf{81.72 \text{ Coulomb}}$$

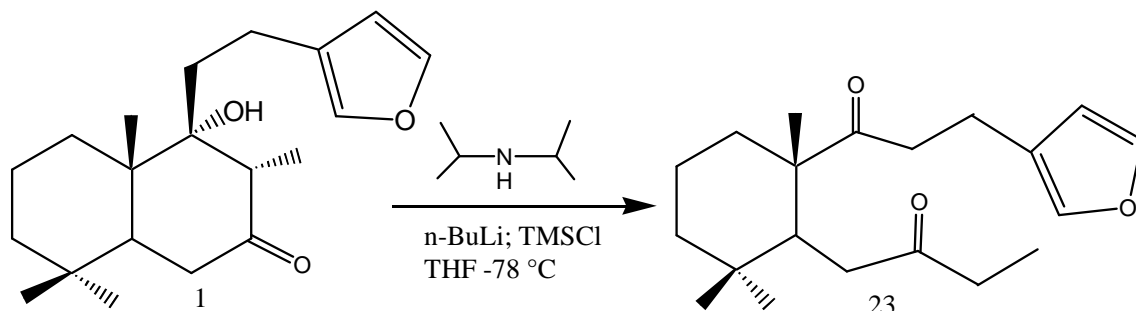
Al completar la electrólisis (cuando la carga total ha pasado) se observa en la CCF que el producto sililado ha reaccionado completamente, sin embargo no se observa la aparición de algún producto nuevo.

A la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente en rotavapor al alto vacío, el residuo se disolvió en ~ 15 mL de éter, se lavó con 10 mL de HCl 1M y se mide el pH hasta neutralizar la lutidina, la fase acuosa se extrae con éter (2 x 15 mL), las fracciones orgánicas se lavan con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera (2 x 15 mL en cada caso), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío obteniendo 140 mg de crudo de reacción. La separación se llevó a cabo en columna flash de sílica degasificada^{33, 34} (Nota 1). Se utilizaron mezclas de hexano/acetato de etilo en proporciones de polaridad ascendentes desde 100% hexano hasta (5:1).

Nota 1. La separación en columna cromatográfica de los compuestos de ciclización con furano, debe ser llevada a cabo en sílica gel degasificada, esto se puede hacer poniendo la sílica en un matraz Erlenmeyer con la mezcla de elución deseada, se introduce una pipeta o jeringa conectada a la línea de argón o nitrógeno y se burbujea por 30 minutos agitando constantemente. Una columna se llena con la mezcla deseada de disolvente y se burbujea con N₂ o argón por 15 min la sílica degasificada se vierte en la columna y se lava el matraz con el mismo disolvente de la columna. Una vez que toda la sílica gel está en la columna, el volumen total de disolvente es pasado a través de ella tres veces. La mezcla por separar se carga y se procede a la separación. Para minimizar la oxidación de los compuestos colectados, todas las fracciones que contienen producto se colectan y concentran rápidamente y se almacenan bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

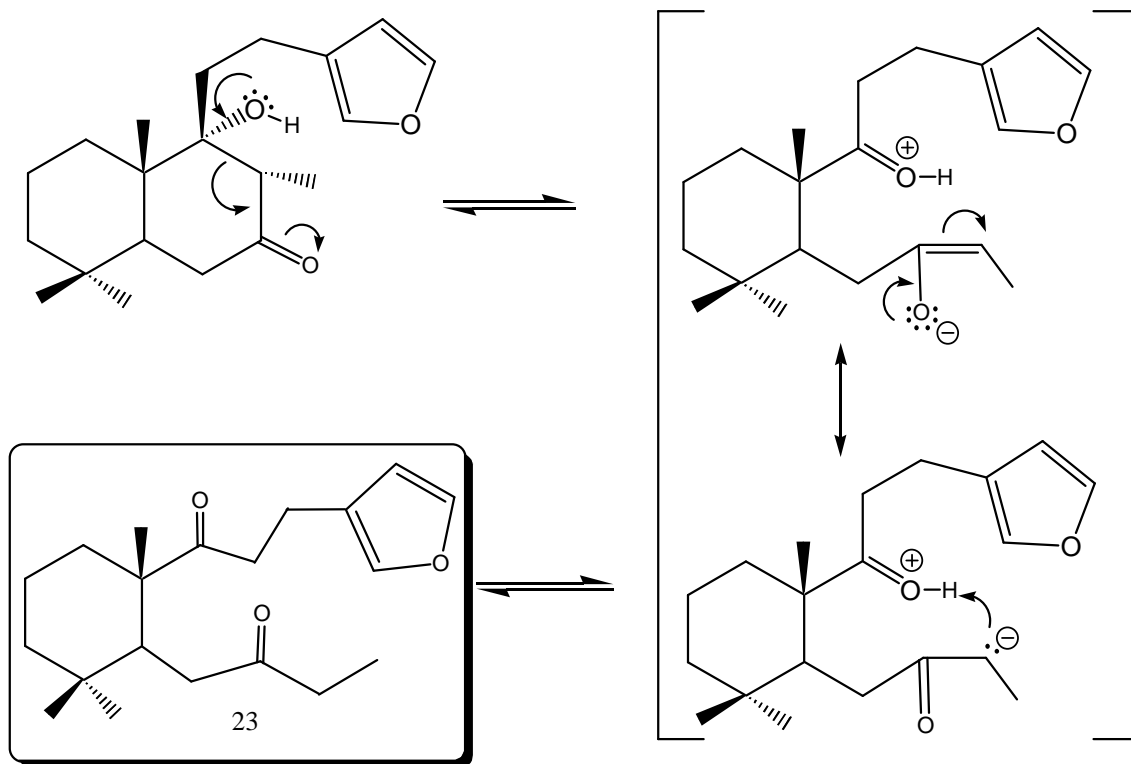
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Tratamiento de la hispanolona con diisopropilamina, n-BuLi y TMSCl



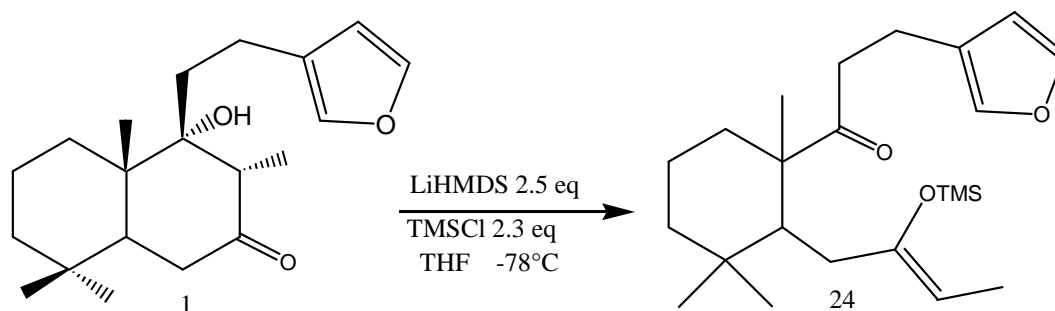
Se escogieron estas condiciones de reacción para favorecer la formación del producto cinético, es decir, baja temperatura (típicamente -78°C a -20°C) y base impedida. Con el control cinético reaccionan los protones más disponibles para el ataque de la base.

Se hicieron reaccionar 50 mg de hispanolona **1**. Durante el monitoreo de la reacción se observaron 2 productos, el primero con un RF de 0.73 y el segundo con RF de 0.56 y un poco de materia prima RF 0.27. No obstante, después de la separación de los productos, el primero se descompuso casi por completo en la columna y del segundo se obtuvieron 30 mg (producto mayoritario) y se recuperaron 18 mg de materia prima. Se piensa que el producto que se descompuso probablemente era un compuesto sililado y debido a la acidez de la silica gel fue que se descompuso. Después de analizar la espectroscopia del producto mayoritario se determinó que se había obtenido una dicetona **23** con un rendimiento del 62%, la cual se origina mediante una reacción retroaldólica en la hispanolona (esquema 7). El espectro de RMN ^1H muestra señales típicas de un grupo $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, (2H, cuarteto en δ 2.38, $J=7.5$ Hz y 3H triplete, $J=7.5$ Hz en 0.94) y el espectro de RMN C^{13} (tabla 3) muestra dos carbonos carbonílicos de cetona alifática en 214.9 y 210.2 ppm que corresponden con la dicetona. El ion molecular $[\text{M}]^+$ en el espectro de masas es 318 m/z, lo cual concuerda con el peso molecular del compuesto **23**. En el espectro de IR se confirma la presencia del anillo furánico por las vibraciones de estiramiento $\text{C}=\text{C}$ en 1460 cm^{-1} y $\text{C}-\text{O}$ en 873 cm^{-1} , así como del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de cetona en 1694 y 1201 cm^{-1} . Se recuperó el 30% de materia prima.



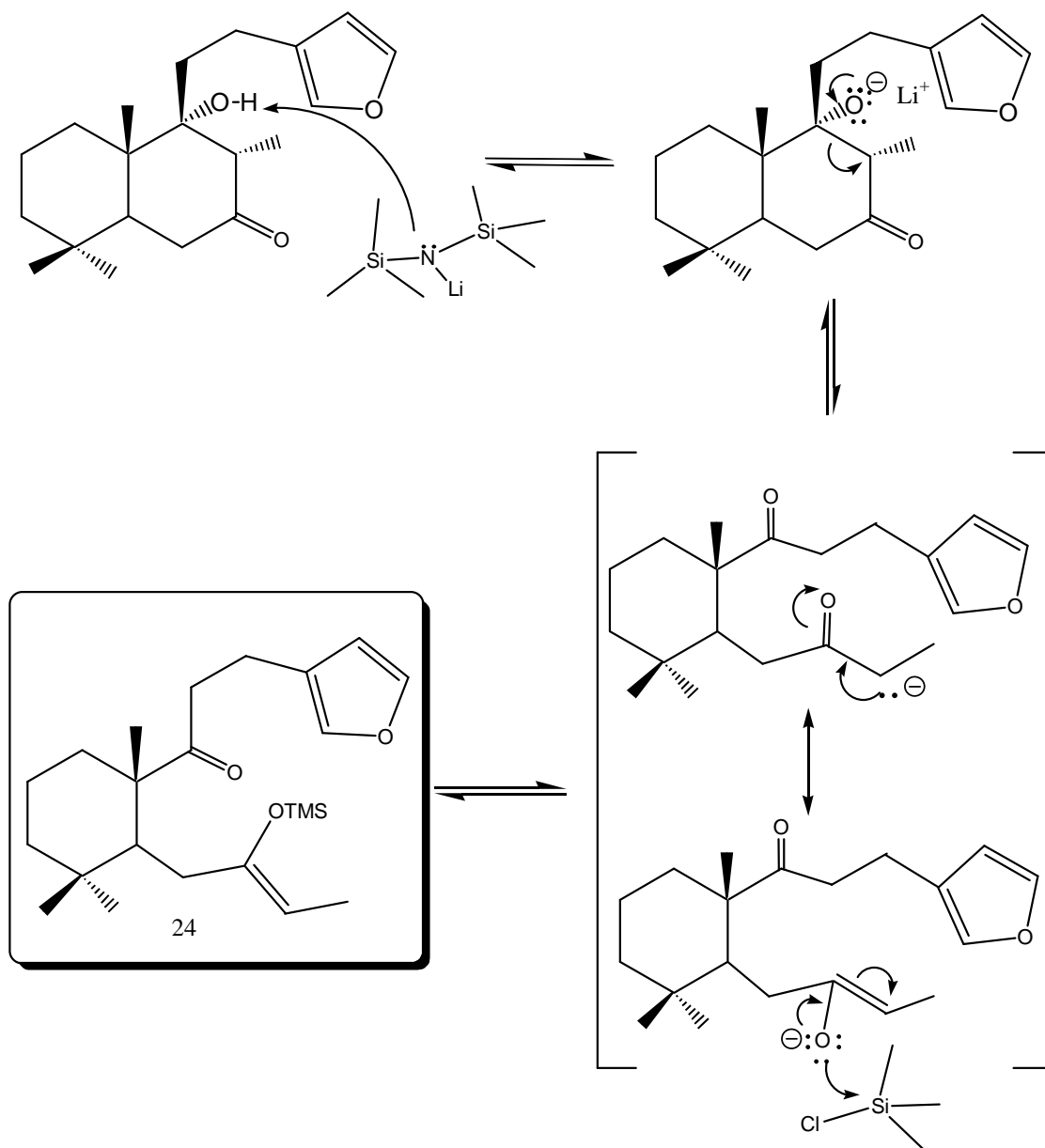
Esquema 7. Mecanismo de obtención de la seco-dicetona mediante una reacción retroaldólica

5.2. Tratamiento de la hispanolona con LiHMDS y TMSCl

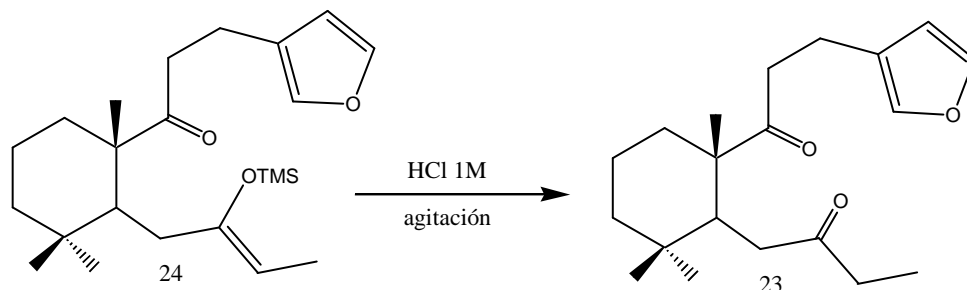


Inicialmente tras la adición de LiHMDS a la hispanolona se detectaron en la CCF cinco productos los cuales disminuyeron a cuatro al adicionar TMSCl y luego del tratamiento de la reacción se observan solo tres. En el espectro de RMN ^1H y ^{13}C del producto crudo se puede observar que hay un producto sililado por la señal en 0.18 ppm que integra para 9 protones típica de un trimetilsilano y tras la separación en silica basificada (ver generalidades) se pudo obtener el producto sililado (esquema 8) 41%, RF 0.72; el ion molecular $[\text{M}]^+$ en el espectro de masas es de 390 m/z el cual corresponde con la masa molecular del compuesto **24**, en el espectro de RMN ^1H se observan las señales de los protones furánicos (7.43, 7.31, 6.34 ppm) en 4.54 ppm un cuarteto y en 1.4 ppm un doblete que corresponden al sistema (C=CH-CH₃) J= 6.5 Hz. En IR se confirma la presencia del (C=O) de cetona 1699 cm^{-1} y las vibraciones del enlace Si-CH₃ en 1253 cm^{-1} y Si-O en 1022 cm^{-1} .

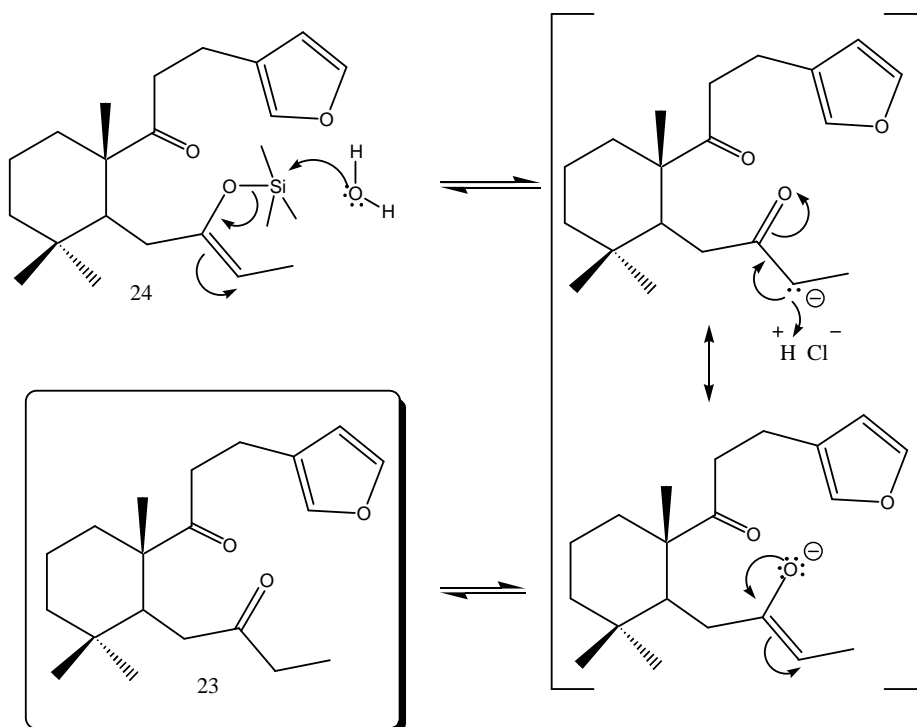
También se obtuvo el compuesto **23** (dicetona) 52 %, RF 0.54 en una mezcla de elución hexano/AcOEt (85:15).



Esquema 8. Mecanismo de obtención del producto sililado **24**.

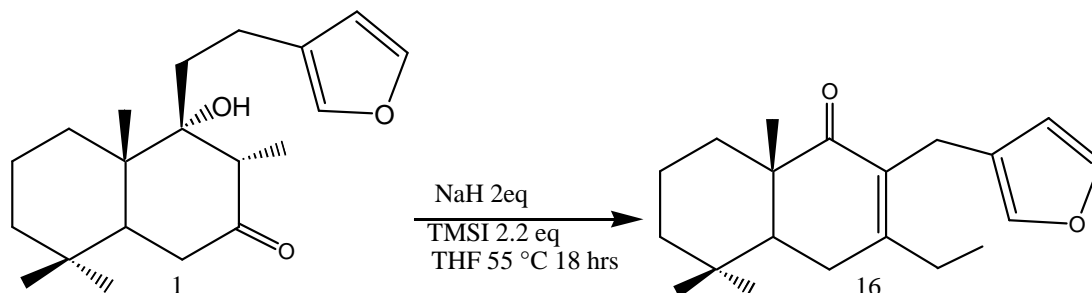
5.2.1. Tratamiento ácido del compuesto sililado **24**.

Para corroborar la identidad del producto sililado **24**, éste se trató en medio ácido para convertirlo en el producto **23** lo cual se logró con éxito. Lo anterior ocurre mediante la hidrólisis del grupo trimetilsilano y la posterior protonación del C-8 (Esquema 9). Se observó claramente en las cromatoplas que el compuesto sililado $R_F = 0.72$ desaparecía paulatinamente y se formaba la dicetona **23** $R_F = 0.54$.



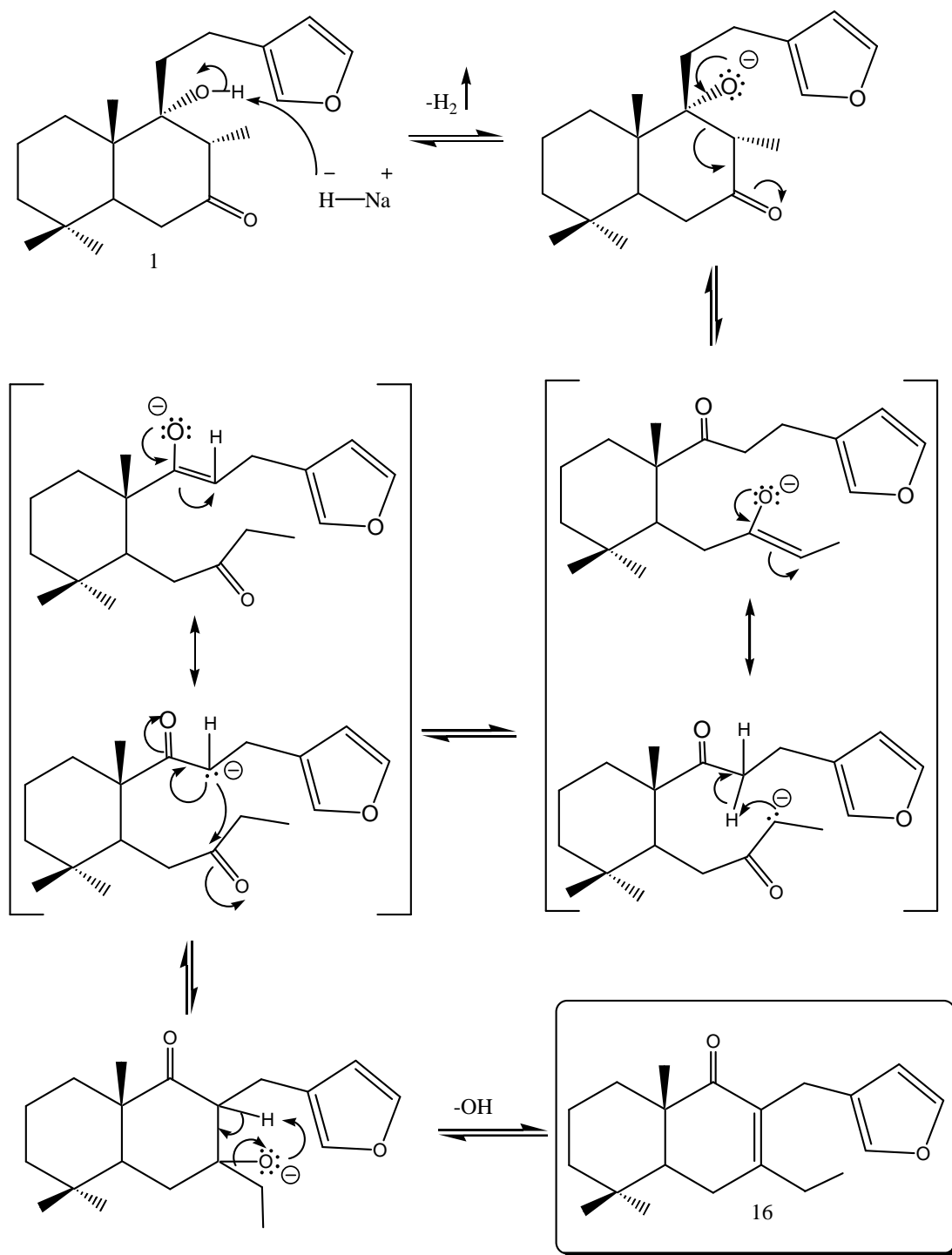
Esquema 9. Mecanismo de hidrólisis del sililado **24** para la obtención de la dicetona **23**.

5.3. Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSI



Esta reacción fue llevada a cabo utilizando 150 mg de hispanolona y 2 eq de NaH así como 2.2 eq de TMSI en 6 mL de THF seco a 55 °C en agitación magnética por 18 hrs. Se utilizó hidruro de sodio puesto que es una base pequeña y con la alta temperatura se esperaba que se formara un enolato favorecido termodinámicamente, es decir el que tenga la doble ligadura más estable. En esta reacción se obtuvo un derivado mayoritario al cual después del análisis espectroscópico se asignó la estructura **16**. En el espectro de masas se obtiene un $[M]^+$ de 300 m/z el cual coincide con la masa molecular del producto **16**, en el espectro de RMN ^1H se observan señales de protones furánicos (7.37, 7.21, 6.21 ppm), un sistema AB (3.54, 3.28 ppm) que se atribuye a los protones doblemente alílicos no equivalentes del metileno C-12. RMN ^{13}C muestra 6 carbonos con hibridación sp^2 , en 203 ppm (C=O) de cetona. En el espectro de IR se confirma la presencia del carbonilo de cetona en 1666 cm^{-1} y el doble enlace conjugado al carbonilo en 1634 cm^{-1} .

Su formación se explicó vía la seco-dicetona **23** por adición del anión enolato de la cetona C-9 al carbonilo de C-7 y posterior deshidratación, en un mecanismo de condensación aldólica intramolecular (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo de condensación aldólica intramolecular para la obtención del derivado 16.

Después de la separación en columna, se obtuvo además una pequeña cantidad (12 mg, 8.5 %) de un producto sólido cristalino con p.f. 58-60 °C.³⁵ al cual se le asignó la estructura **25** (Figura 19) que corresponde al producto de deshidratación de la hispanolona según los datos espectroscópicos.³⁵ (ver punto 4.5)

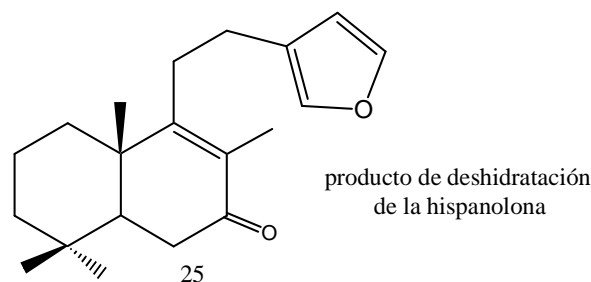
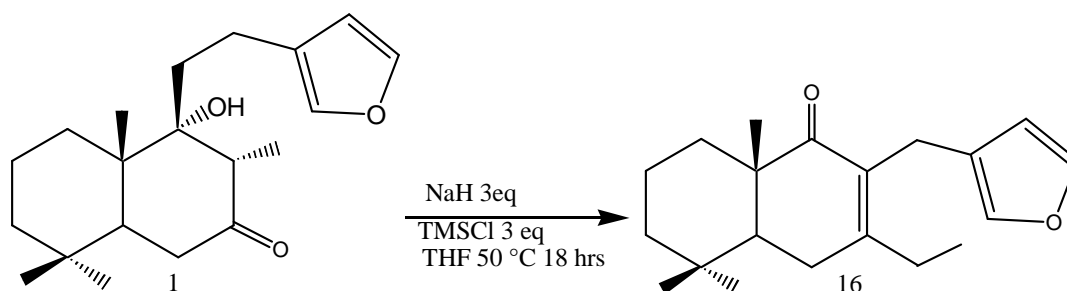


Figura 19. Hispanona (hispanolona deshidratada)

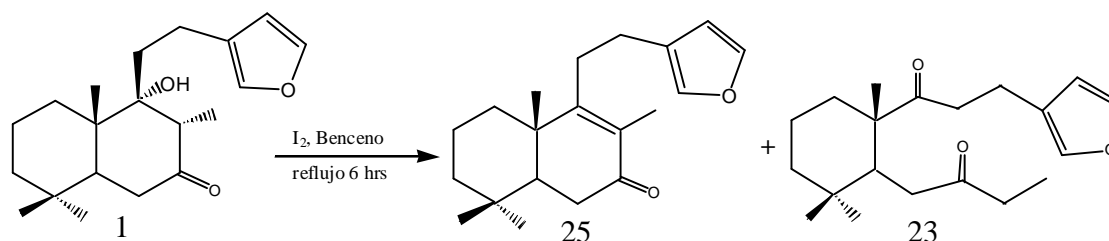
5.4 Tratamiento de la hispanolona con NaH y TMSCI



En esta reacción se colocó inicialmente la hispanolona (150 mg, 0.472 mmol) y 2.2 equivalentes de NaH así como 2.1 eq de TMSCI y se dejó agitando por 15 hrs a una temperatura de entre 45 y 50 °C. Al monitorear el crudo de reacción mediante CCF se observó materia prima y la presencia de dos productos, cuyo RF concuerda con el derivado deshidratado **25** y la *seco*-dicetona **23**, lo anterior muestra la gran susceptibilidad de la hispanolona a experimentar una reacción retroaldólica. Con el objetivo de consumir toda la materia prima se adicionó más base y más TMSCI hasta completar 3 eq de cada reactivo, al monitorear se observó que el producto de deshidratación persistía, pero la dicetona se había consumido al igual que toda la materia prima, y en su lugar se generó

un producto con RF igual al producto **16** obtenido en el punto 5.3. y al comparar la espectroscopia se pudo confirmar lo anterior. Se piensa que debido al tipo y exceso de base, el proceso que se favoreció no fue la formación de un éter de silil enol, sino la formación de la seco-dicetona y su consecuente condensación aldólica intramolecular.

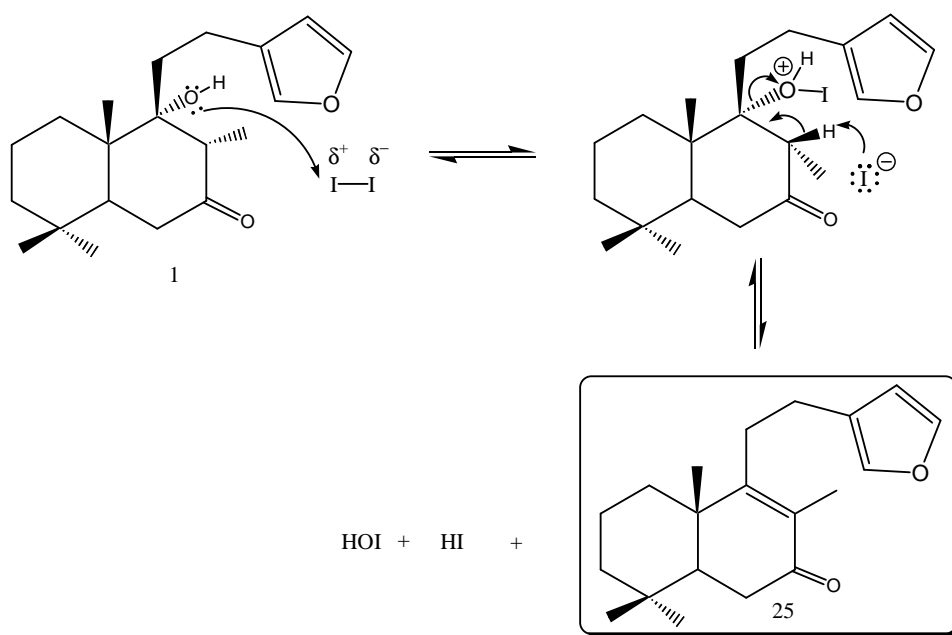
5.5. Tratamiento de la hispanolona con yodo en benceno



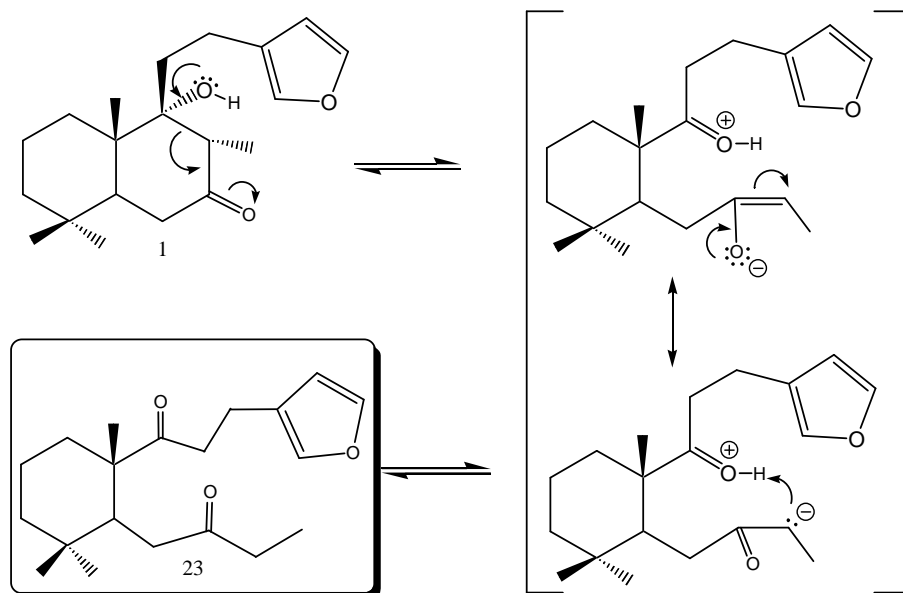
Con el fin de obtener el compuesto **25** como mayoritario se siguió un procedimiento previamente reportado³² en el cual se utiliza yodo y benceno bajo calentamiento a reflujo durante 6 hrs.

Al monitorear la reacción se observa la presencia de 2 compuestos muy similares en RF, así como un poco de materia prima. De las reacciones anteriormente descritas se observa que los compuestos obtenidos coinciden con el derivado deshidratado **25** (esquema 12) y la seco-dicetona **23** (esquema 13). La separación de los compuestos tuvo poco éxito debido a las polaridades muy parecidas de ambos, pese a intentar con distintas mezclas de elución. Sin embargo, se obtuvo suficiente compuesto para confirmar las estructuras por RMN 1H . La reacción se repitió siguiendo rigurosamente el procedimiento reportado³² pero se volvió a obtener la mezcla de compuestos, la cual fue difícil de separar. Debido a ello fue que se realizó la separación en placas preparativas de sílica gel obteniendo mejores resultados. El espectro de masas muestra un $[M]^+$ de 300 m/z el cual corresponde con la masa molecular del compuesto **25**. RMN 1H muestra señales para protones furánicos (7.48, 7.46, 6.45 ppm) un singlete 3H de C-17. RMN 13

C muestra seis carbonos sp^2 , hay un carbonilo de cetona en 199 ppm. Y el carbono sp^3 C-9 base de alcohol de la hispanolona que aparecía en 81.7 ppm ahora es C sp^2 y aparece en 167 ppm. El espectro de IR confirma la presencia de anillo furánico en 1501 y 873 cm^{-1} , carbonilo de cetona en 1651 cm^{-1} y doble enlace conjugado al carbonilo en 1604 ppm.

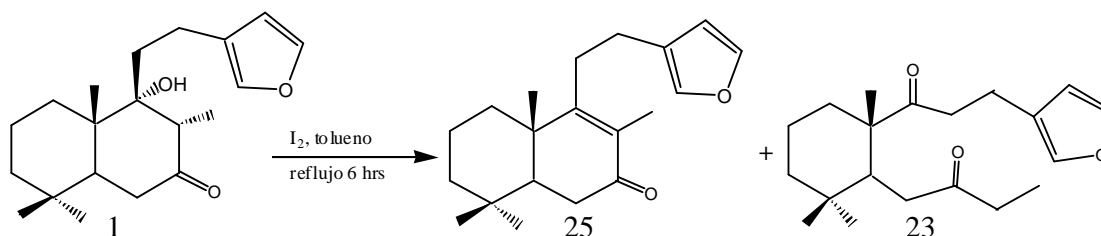


Esquema 12. Posible mecanismo de deshidratación de hispanolona



Esquema 13. Mecanismo de obtención de la dicetona **23** por reacción retroaldólica de la hispanolona

5.6 Tratamiento de la hispanolona con Yodo en tolueno



Se propuso el uso de tolueno como disolvente alternativo en lugar del benceno, debido a la alta toxicidad de éste y también con la finalidad de hacer un poco más limpia la reacción.

Se obtuvieron los mismos 2 productos que en la reacción con benceno (ver punto 5.5) pero con una mayor proporción de hispanona **25** (50 mg, 53%), que de dicetona **23** (30.5 mg, 30.5%) y un poco de materia prima (15 mg, 15%). En vista de que la separación de los compuestos en columna de sílica y/o alúmina se dificulta bastante, ésta se llevó a cabo en placas preparativas de sílica gel.

5.7. Electrólisis

La electrólisis a corriente constante empleando la celda no dividida y equipada con ánodo de grafito y cátodo de acero inoxidable, se realizó con 150 mg del producto sililado **23** en un medio de electrólisis compuesto por 2,6-lutidina, LiClO_4 y mezcla 4:1 de $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$. Después del trabajo de la reacción se obtuvieron 140 mg de crudo, el cual es una mezcla compleja de compuestos inestables, ya que se descomponen casi de inmediato (las cromatoplasmas cambian sustancialmente en 3 horas), por lo que se dificultó su caracterización. Esta reacción se repitió cambiando las condiciones de reacción como la temperatura, la densidad de corriente, la adición lenta del compuesto sililado; pero sin resultados favorables, ya que en todas se obtienen mezclas complejas y el producto mayoritario es muy propenso a descomponerse rápidamente.



Figura 20. Celda de electrólisis (izquierda) y electrodos después de la reacción (derecha)

No. carbono	Hispanolona (1)	Dicetona (23)	Sililado (24)	Derivado (16)	Hispanona (25)
1	33.6 <i>t</i>	35.8 <i>t</i>	35.8 <i>t</i>	33.3 <i>t</i>	35.8 <i>t</i>
2	19.4 <i>t</i>	19 <i>t</i>	18.9 <i>t</i>	18 <i>t</i>	18.5
3	42.4 <i>t</i>	41.5 <i>t</i>	42.6 <i>t</i>	41.5 <i>t</i>	42.2 <i>t</i>
4	34.1 <i>s</i>	35.9 <i>s</i>	34.5 <i>s</i>	33.7 <i>s</i>	33.8 <i>s</i>
5	50.9 <i>d</i>	43.3 <i>d</i>	45.1 <i>d</i>	48.3 <i>d</i>	51.3 <i>d</i>
6	39.7 <i>t</i>	41.1 <i>t</i>	42.3 <i>t</i>	27.2 <i>t</i>	36.6 <i>t</i>
7	210.9 <i>s</i>	210.2 <i>s</i>	150.6 <i>s</i>	158.4 <i>s</i>	199 <i>s</i>
8	46.7 <i>d</i>	38 <i>t</i>	38.7 <i>d</i>	27.7 <i>t</i>	130.8 <i>s</i>
9	82.2 <i>s</i>	214.9 <i>s</i>	213.9 <i>s</i>	203.3 <i>s</i>	167 <i>s</i>
10	44.2 <i>s</i>	52.8 <i>s</i>	52.7 <i>s</i>	43.8 <i>s</i>	41.8 <i>s</i>
11	32.8 <i>t</i>	34.6 <i>t</i>	105.7 <i>t</i>	130.2 <i>s</i>	30.3 <i>t</i>
12	22.5 <i>t</i>	19.9 <i>t</i>	20.1 <i>t</i>	20.2 <i>t</i>	24.9 <i>t</i>
13	126.5 <i>s</i>	125.5 <i>s</i>	125.7 <i>s</i>	124.1 <i>s</i>	125.7 <i>s</i>
14	111.8 <i>d</i>	111.9 <i>d</i>	111.9 <i>d</i>	111.1 <i>d</i>	111.7 <i>d</i>
15	143.9 <i>d</i>	143.5 <i>d</i>	143.5 <i>d</i>	142.5 <i>d</i>	144 <i>d</i>
16	139.6 <i>d</i>	139.9 <i>d</i>	139.7 <i>d</i>	139 <i>d</i>	139.9 <i>d</i>
17	8.8 <i>q</i>	8.1 <i>q</i>	8.6 <i>q</i>	11.6 <i>q</i>	11.6 <i>q</i>
18	33.1 <i>q</i>	33.1 <i>q</i>	34.3 <i>q</i>	31.6 <i>q</i>	32.9 <i>q</i>
19	21.8 <i>q</i>	23.1 <i>q</i>	22.7 <i>q</i>	21.5 <i>q</i>	21.7 <i>q</i>
20	16.9 <i>q</i>	17.9 <i>q</i>	17.3 <i>q</i>	16.6 <i>q</i>	19.4 <i>q</i>

Tabla 3. Desplazamientos químicos en RMN de C¹³ de los compuestos obtenidos

6. CONCLUSIONES

Se ha logrado esclarecer el comportamiento de la hispanolona **1** en la reacción retroaldólica que experimenta y la subsiguiente condensación de la δ -dicetona originada.

Se ha conseguido obtener y aislar diferentes compuestos provenientes del tratamiento básico de la hispanolona y su intento por atrapar un enolato con el uso de TMSCl, como lo son el silil enol éter **24** en el C-7 proveniente de la seco-dicetona **23** así como el derivado **16** generado por una condensación aldólica intramolecular de la dicetona **23**, todos ellos en rendimientos aceptables.

No ha sido posible obtener el/los compuesto(s) sililados en C-7 y C-9 de la hispanolona debido a que ésta es muy susceptible a experimentar una reacción retroaldólica en medios de reacción básicos. Sin embargo se logró generar un silil enol éter en el C-7 de la seco-dicetona **23**.

La velocidad de la reacción retroaldólica es mayor que la del equilibrio ceto enol, es por eso que no se logra atrapar al enolato, por lo tanto, no se lleva a cabo la reacción de sililación.

La reacción de electrólisis del compuesto **24** ha generado mezclas complejas de productos inestables los cuales no se han podido caracterizar.

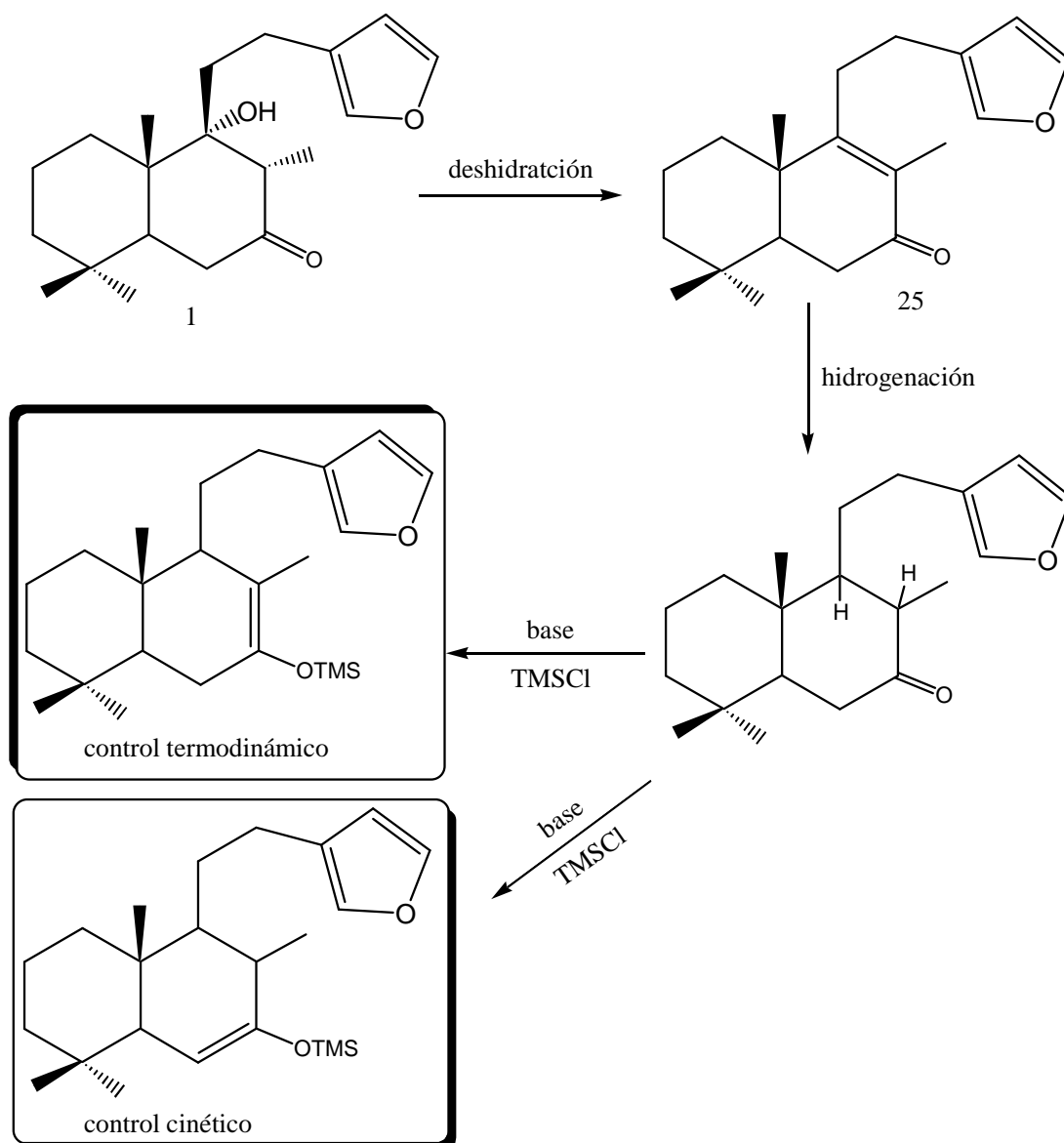
Utilizando la ruta de síntesis propuesta no ha sido posible obtener los esqueletos de epi marginatano.

Siguiendo un procedimiento reportado³² ha sido posible obtener la hispanona **25** la cual es el producto de deshidratación de la hispanolona **1** y que servirá para seguir una nueva ruta de síntesis propuesta (esquema 11).

El grupo furano de la hispanolona es muy estable y no se degrada fácilmente en presencia de ácidos, por lo tanto, la acidez del cloroformo no lo degrada de modo que no es necesario correr los espectros de RMN en acetona D₆ sino en CDCl₃.

7. PERSPECTIVAS

La reacción requiere un cambio de estrategia que comprende la hidrogenación del producto deshidratado **25** (hispanona) para evitar la fragmentación retroaldólica y así poder generar el éter de silil enol deseado (esquema 11).



Esquema 11. Hidrogenación de la hispanona y obtención de su correspondiente éter de silil enol.

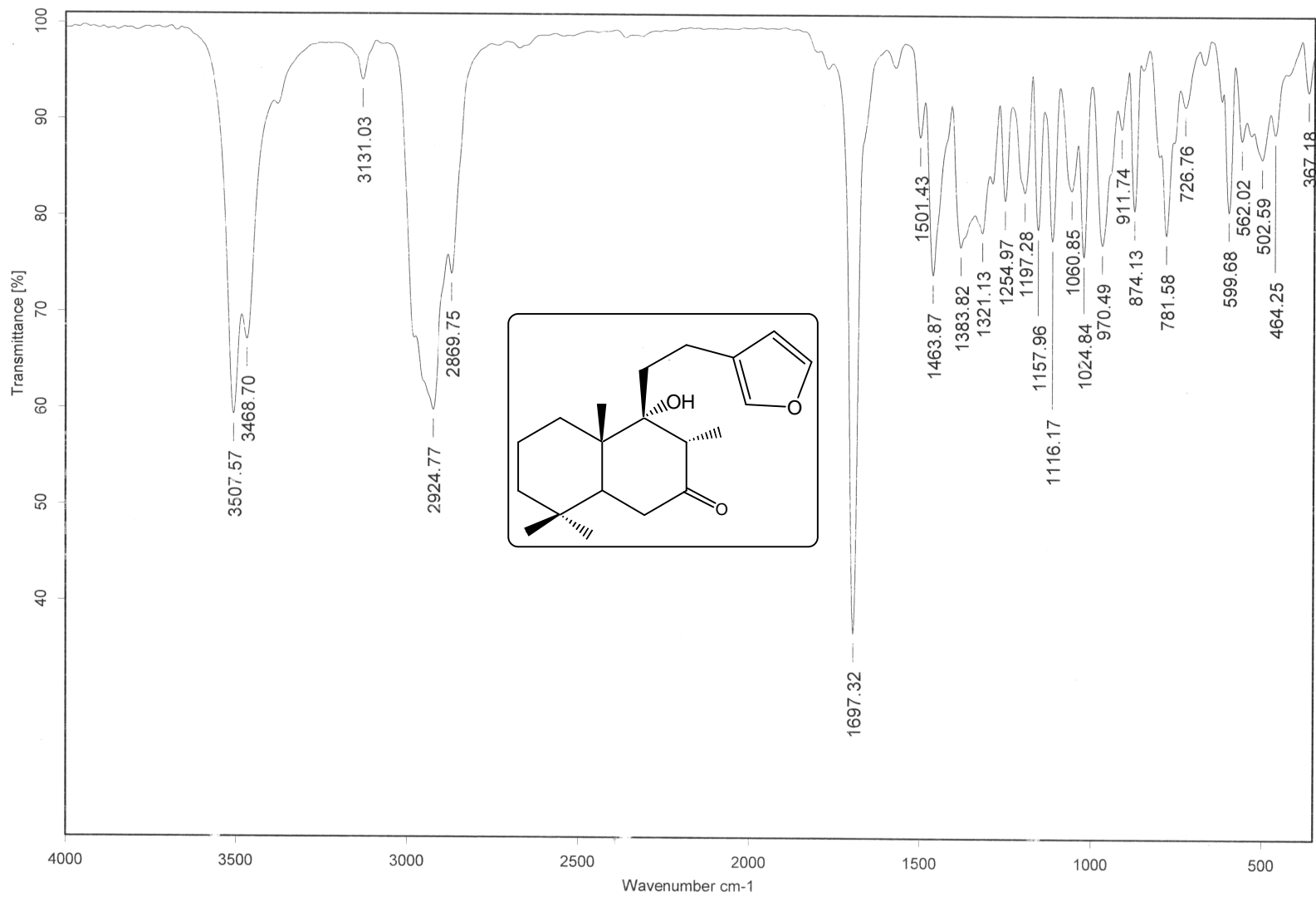
8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Savona G., Piozzi F. *Heterocycles*, **9**, (1978), 257-260.
- 2.- Rodríguez B., Savona G., Piozzi F., *J. Org. Chem.* **44** (1979) 2219-2221
- 3.- Van Wyk A.W.W., Gray C.A., Keyzers R.A., Rivett D.E.A. Caira M.R., Nader B.S., Davis G.E., Werk T.L., Davies-Coleman M.T. *Tetrahedron* **61** (2005) 8493–8498.
- 4.- Lee, C. M.; Jiang, L. M.; *J. Pharmacol.* **1991**, *108*, 1719-1724
- 5.- Zoretic P.A., Shen Z., Wang M., Ribeiro A.A., *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 2925-2928.
- 6.- Baba Y., Sakamoto T., Kanenatsu K. *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 5677-5680.
- 7.- Whitehead C.R., Sessions E.H., Ghiviriga I., Wright D. L. *Org. Lett.* **4** (2002) 3763-3765.
- 8.- Rachel Mata Essayag, *Curso Teórico de Farmacognosia*, UNAM, Facultad de Química, 2002, p. 5-6.
- 9.- Eduardo G. Gros, Alicia B. Pomillo, *Introducción al estudio de los productos naturales*. SGOEA, 1985, p. 76.
- 10.- Alfonso Romo de Vivar, *Química de la Flora Mexicana*, investigaciones en el instituto de química de la UNAM, 2006, p. 1, 39.
- 11.- Newman A. ***Chemistry of terpenes and terpenoids***, 1a ed. Ed. Academic Press USA (1972).
- 12.- Bernardo A. Frontana, Estudio quimiotaxonómico de raíces de salvia coulteri; Tesis de licenciatura, Fac. Quim., UNAM, 1993. p. 11-12.
- 13.- <http://mail.fg.edu.uy/~planta/Cursos/teorico%20terpenos%202007,%20tema%2012.pdf>
- 14.- [www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/\\$File/web_terpenos.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/$File/web_terpenos.htm)
- 15.- McCrindle R., Overton K.H. *The chemistry of cyclic diterpenoids: Advances in Organic Chemistry*, Vol. 5, Interscience, New York, 1965, p. 47.
- 16.- <http://utopia.knoware.nl/users/aart/flora/Labiatae/Ballota/B.hirsuta/2.detail.jpeg>

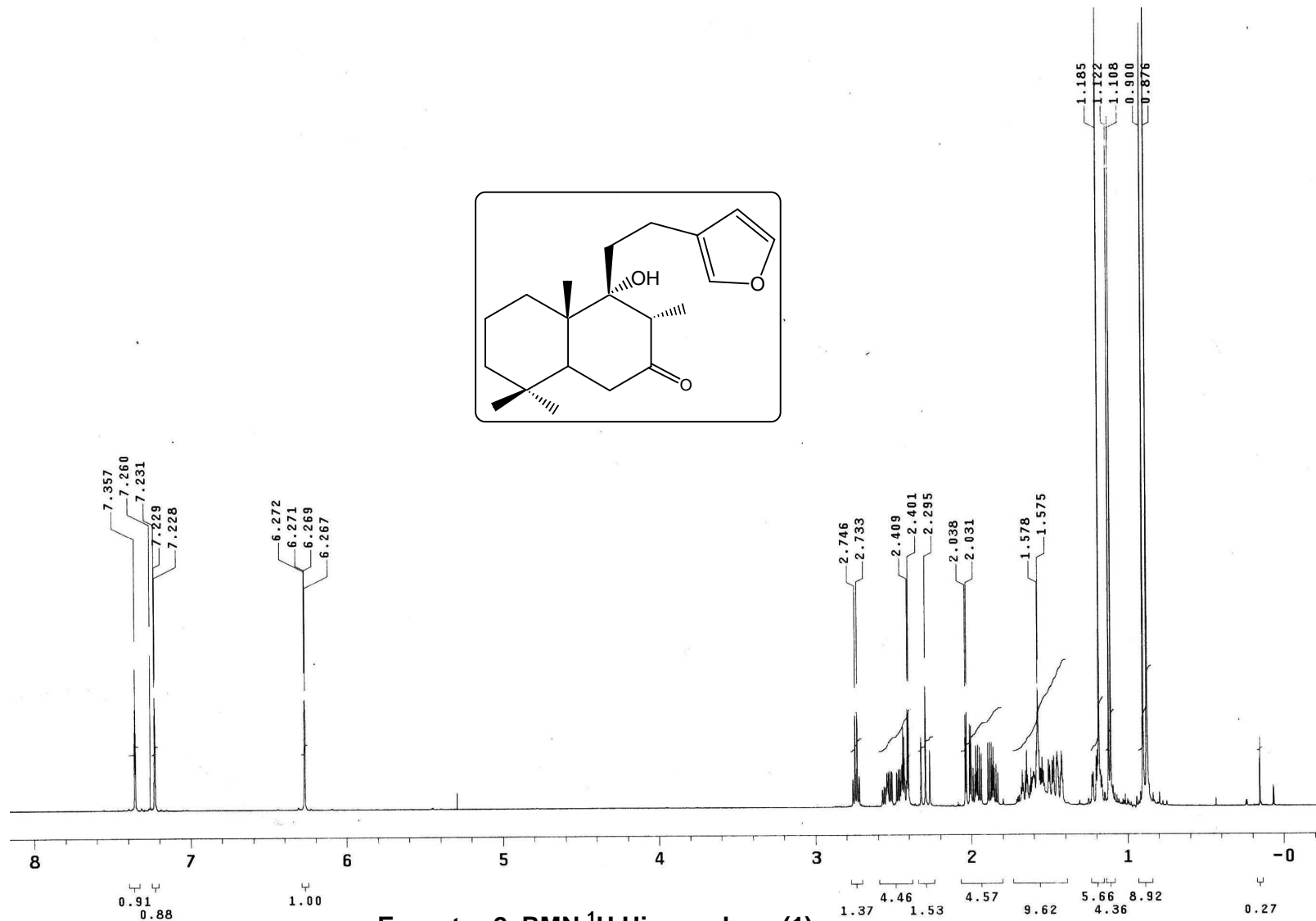
-
- 17.- Citoglu G., Tanker M., Sever B., Englert J., Anton R., Altanlar N. *Planta Med.* **64** (1998) 484–485.
- 18.- Rodríguez B., Savona G. *Phytochemistry* **19** (1980) 1805–1807.
- 19.- Davies-Coleman M. T., Rivett D. E. A. *S. Afr. J. Chem.* **43** (1990) 117–119.
- 20.- Marco J.L. Rodríguez B. *An. Quím.* **79** (1983) 56-61
- 21.- Nieto-Mendoza E., Guevara-Salazar J.A., Ramírez-Apan M.T., Frontana-Uribe B.A., Cogordan J.A., Cárdenas J. *J. Org. Chem.* **70** (2005) 4538-4541.
- 22.- Natalia Girón, Paqui G. Través, Benjamín Rodríguez, Suppression of inflammatory responses by labdane-type diterpenoids, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228 (2008) 179-189.
- 23.- Tischler, M.; Andersen, R. J.; Choudhary, M. I.; Clardy *J. Org. Chem.* **56** (1991) 42–47
- 24.- Gustafson, K.; Andersen, R. J.; Cun-heng, H.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 2521–2524
- 25.- Dumdei, E. J.; Kunabek, J.; Coleman, J. E.; Pika, J.; Andersen, R. J.; Steiner, J. R.; Clardy, *J. Can. J. Chem.* **75** (1997) 773–789.
- 26.- Nishizawa M., Yamada H., Hayashi Y., *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4878-4884.
- 27.- Pandey U.C., Sarmah P., Sharma R.P. *Tetrahedron* **40** (1984) 3739-3748.
- 28.- Kolypadi M., Liapis M., Ragoussis V. *Tetrahedron* **61** (2005) 2003-2010.
- 29.- Agustín Palma de la Cruz, Bernardo A. Frontana Uribe, En Química Verde, Editor Rene Miranda Ruvalcaba, (en prensa).
- 30.- Jeffrey B. Sperry and Dennis L. Wright, *The application of cathodic reductions and anodic oxidations in the synthesis of complex molecules*, Chemical Society Reviews, 2006, 35, 605-621.
- 31.- R. D. Little, K. D. Moeller. *Interface*, Electrochemical Society, 2002, 36-42.

- 32.- Christopher A.Gray, Douglas E.A. Rivett, Michael T. Davies Colemam, *The absolute stereochemistry of a diterpene from *Ballota aucheri**, *Phytochemistry*, 63, (2003) 409-413.
- 33.- J. B. Sperry, C. R. Whitehead, I. Ghiviriga, R. M. Walczak, D. L. Wright. *Journal of Organic Chemistry*, **69** (2004), 3726-3734.
- 34.- J. B. Sperry, D. L. Wright. *Tetrahedron* **62**, (2006), 6551-6557.
- 35.- Maria C. Garcia Alvarez, Laura Perez-Sirvent y Benjamin Rodriguez. *Anales de Química*, **77C**, (1981), 316-319.

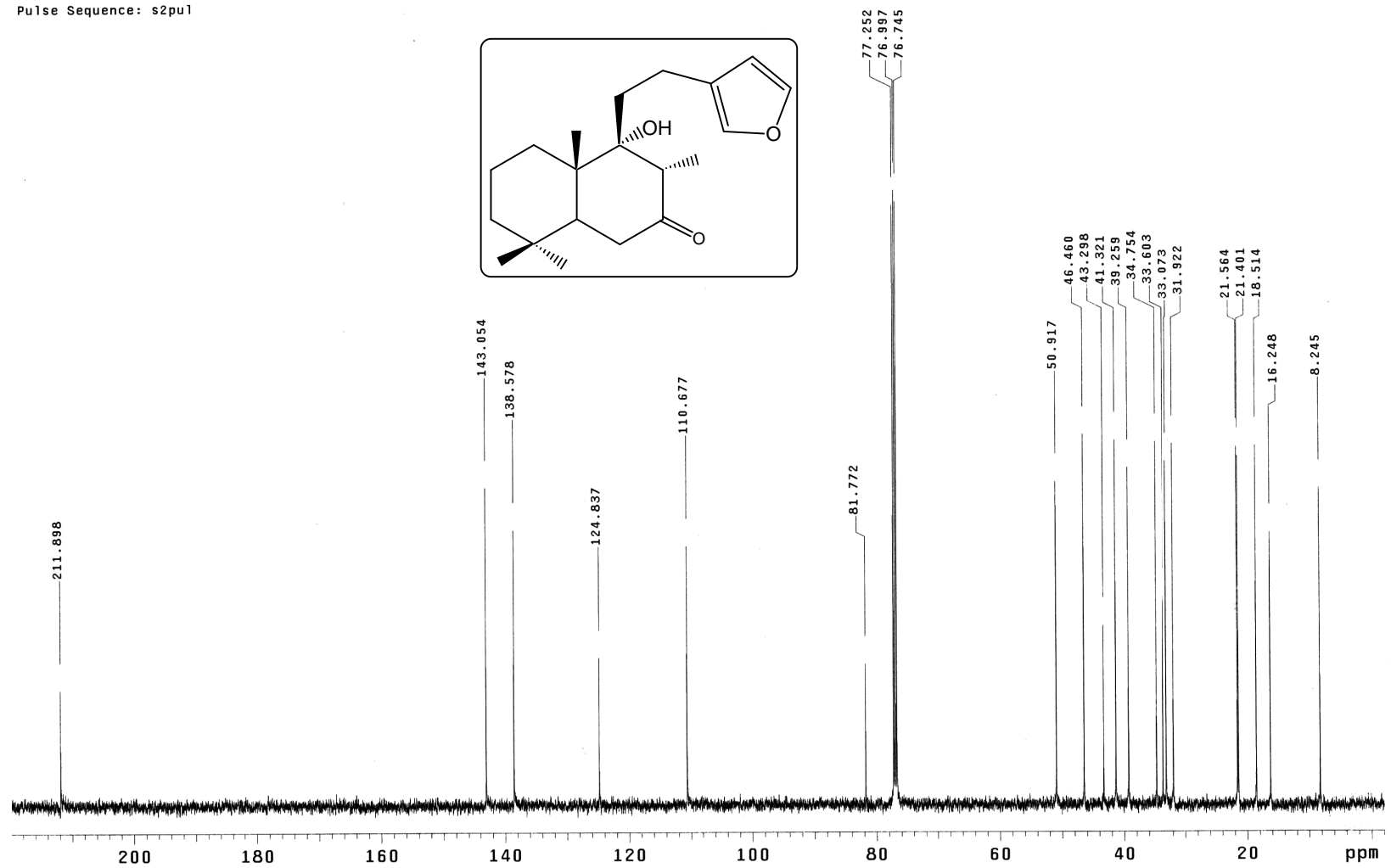
9. ESPECTROS DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



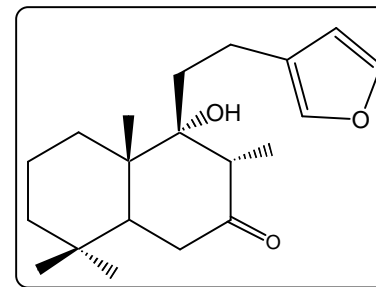
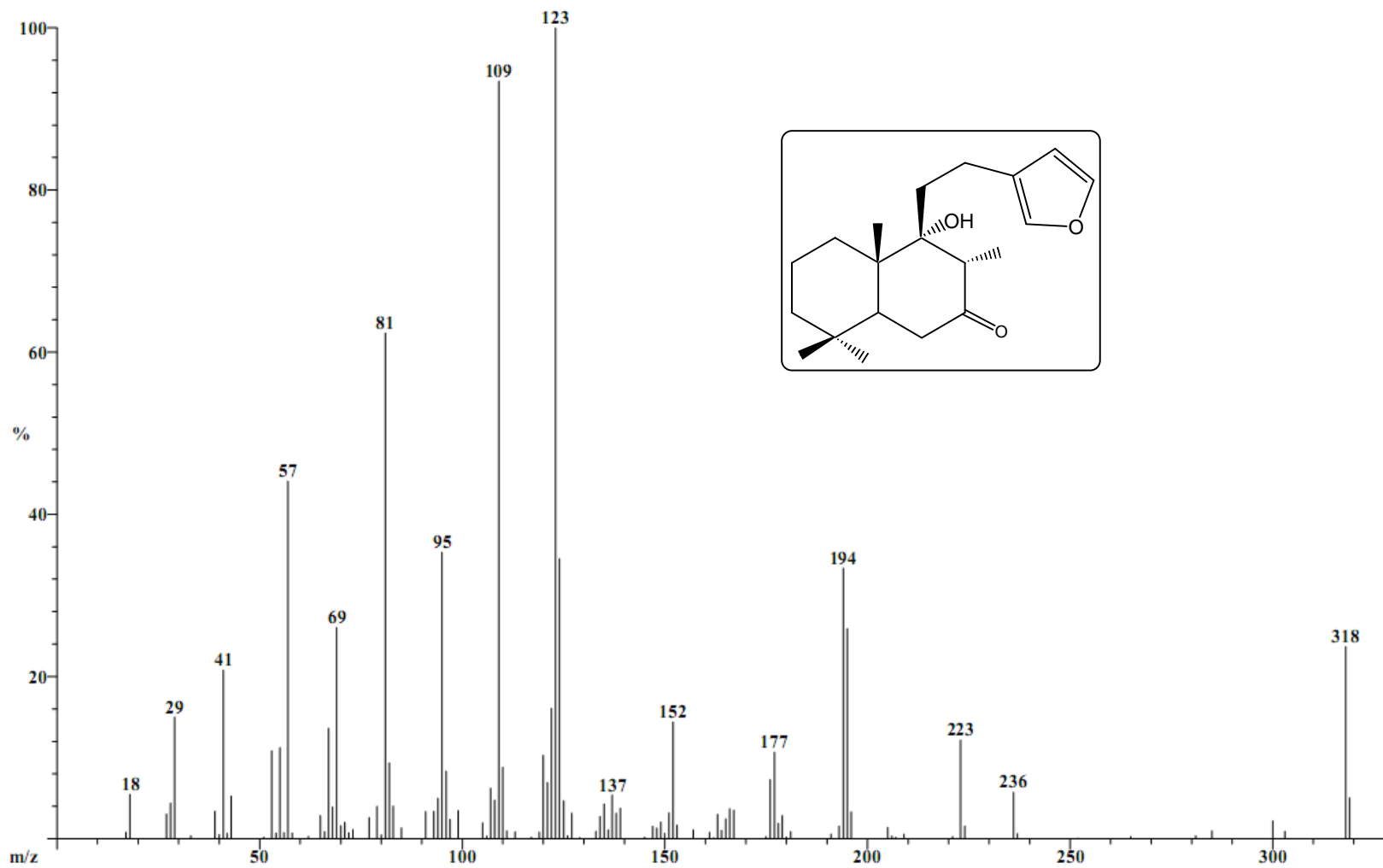
Espectro 1. IR Hispanolona (1)



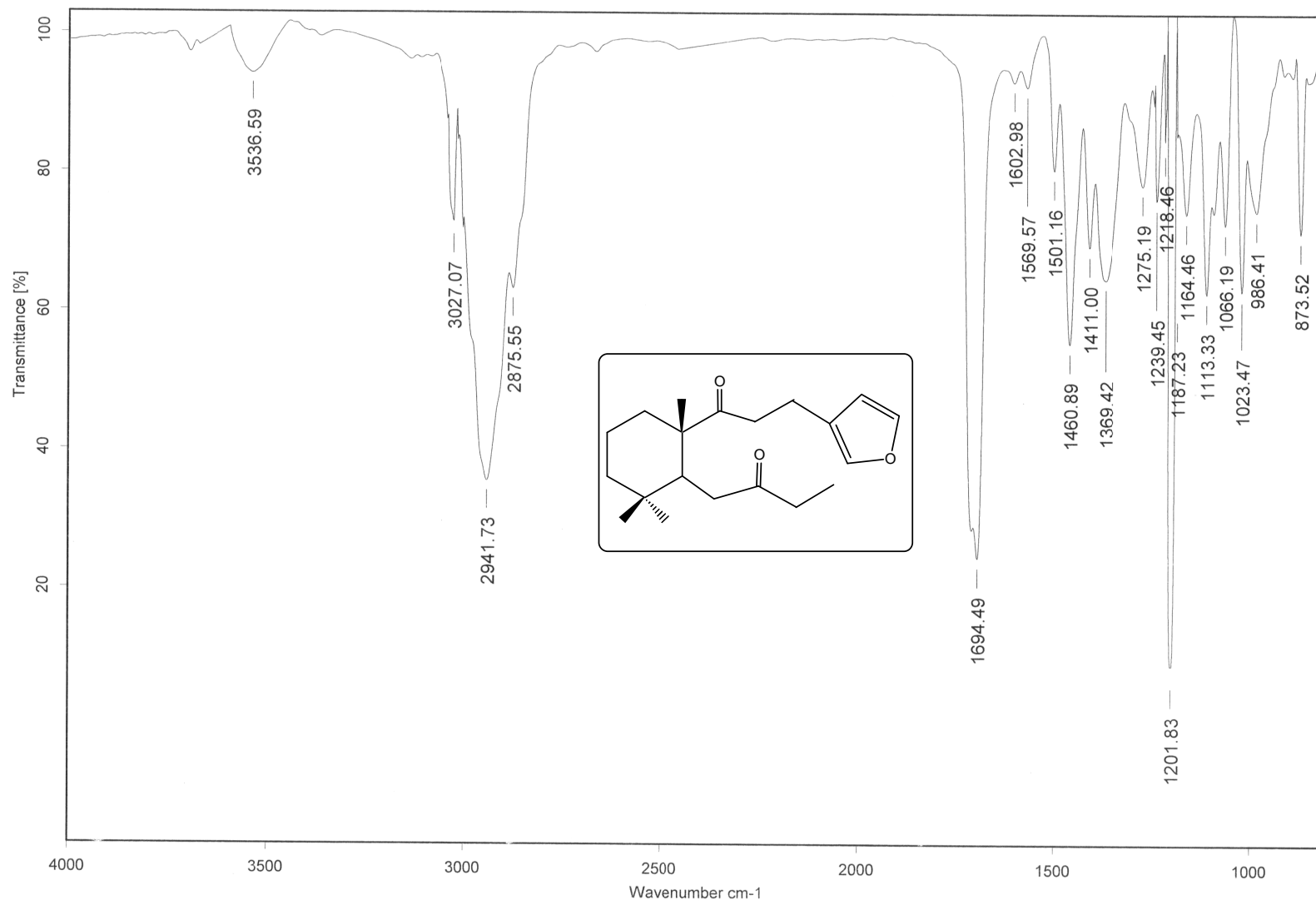
Pulse Sequence: s2pu1



Espectro 3. RMN ¹³C Hispanolona (1)

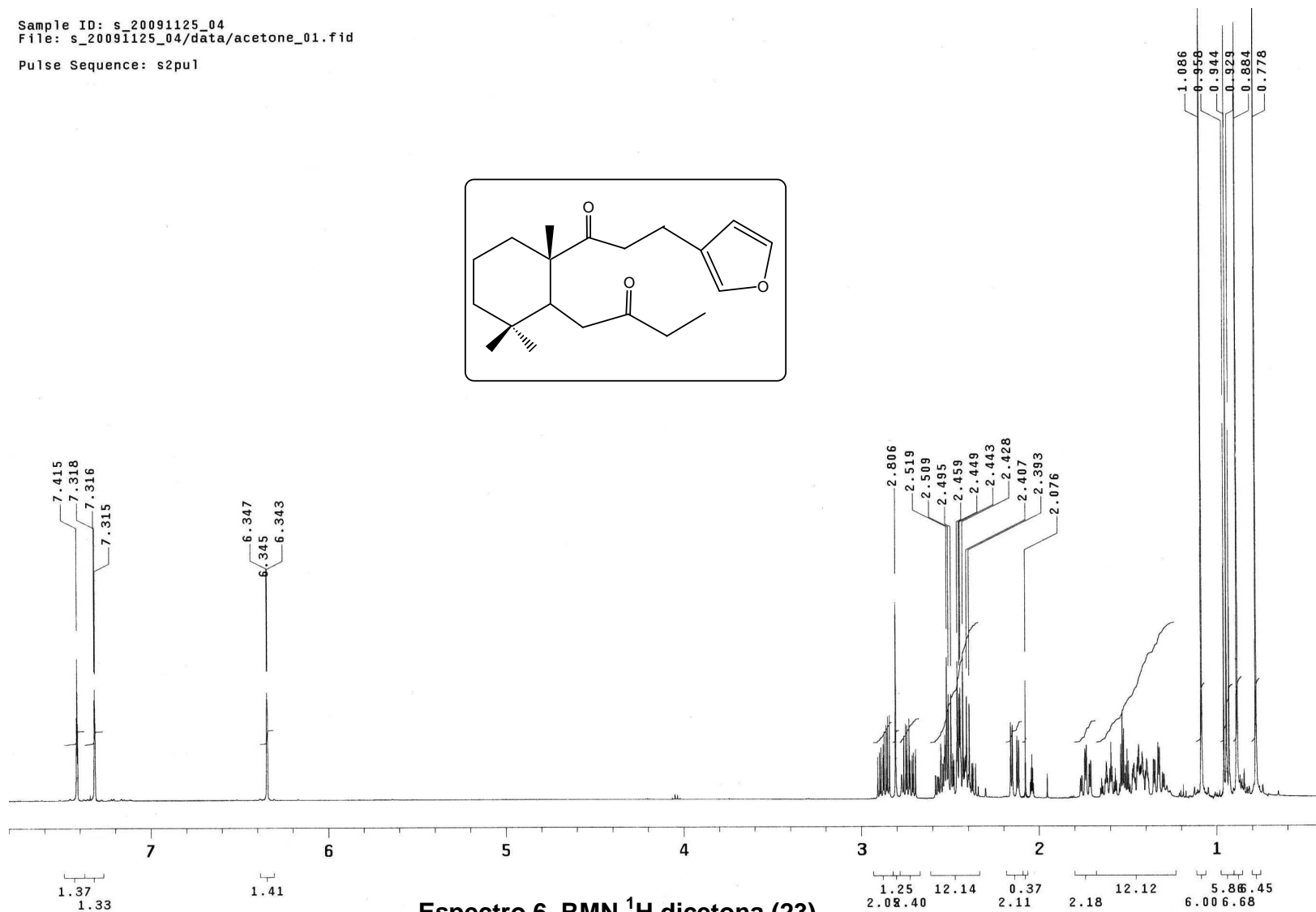
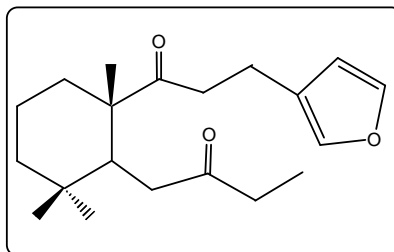


Espectro 4. Masas Hispanolona (1)

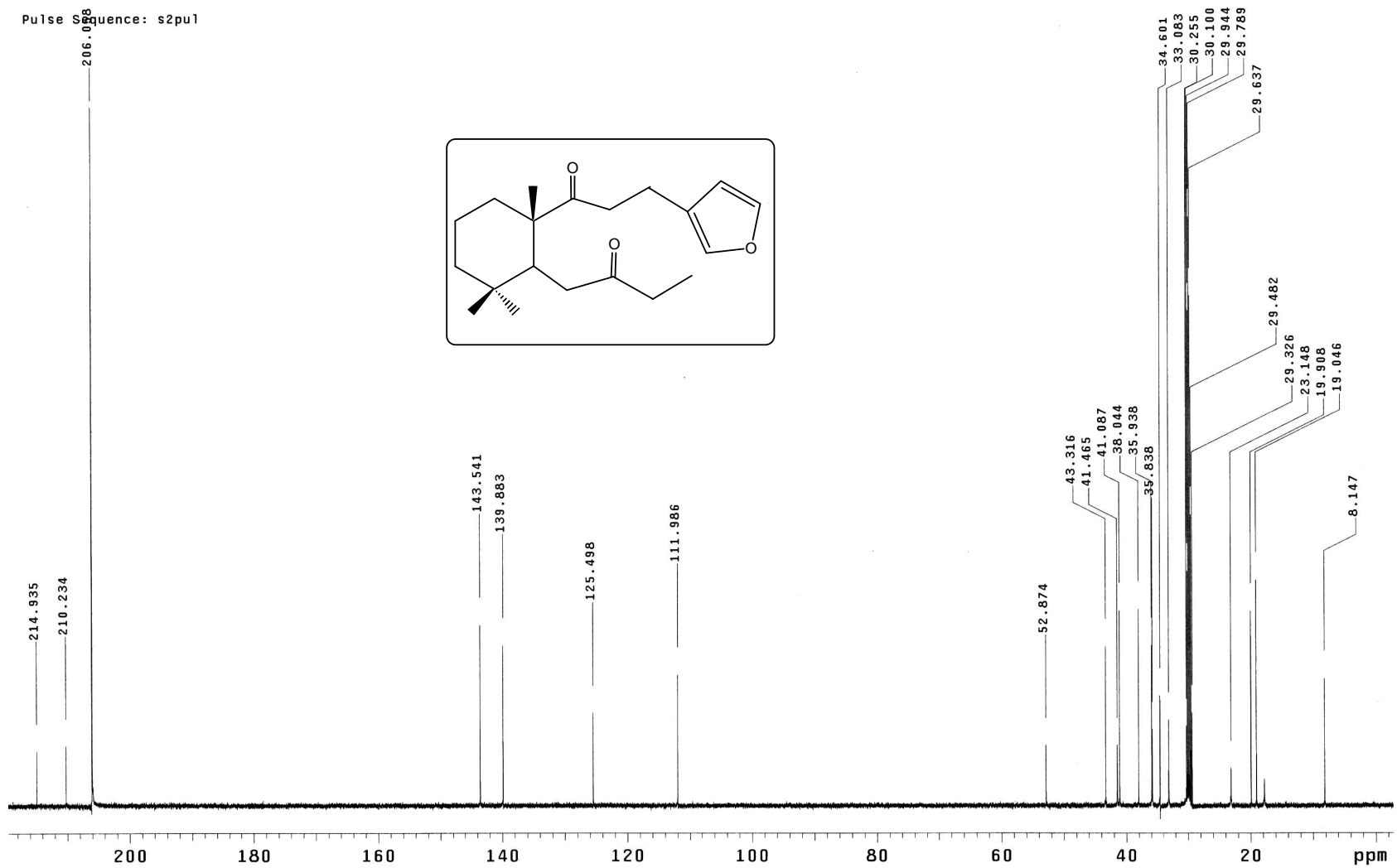


Espectro 5. IR dicetona (23)

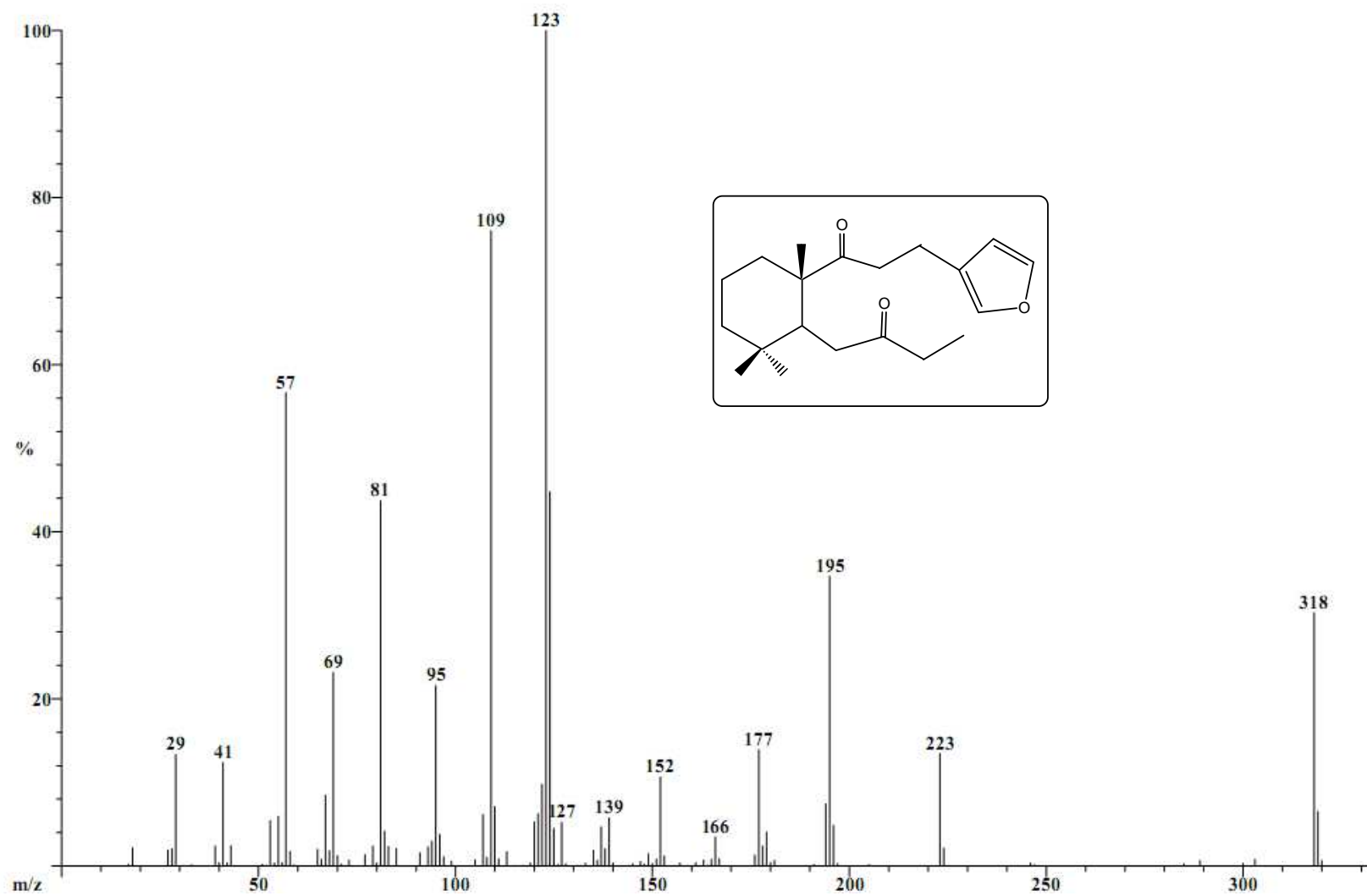
Sample ID: s_20091125_04
File: s_20091125_04/data/acetone_01.fid
Pulse Sequence: s2pu1



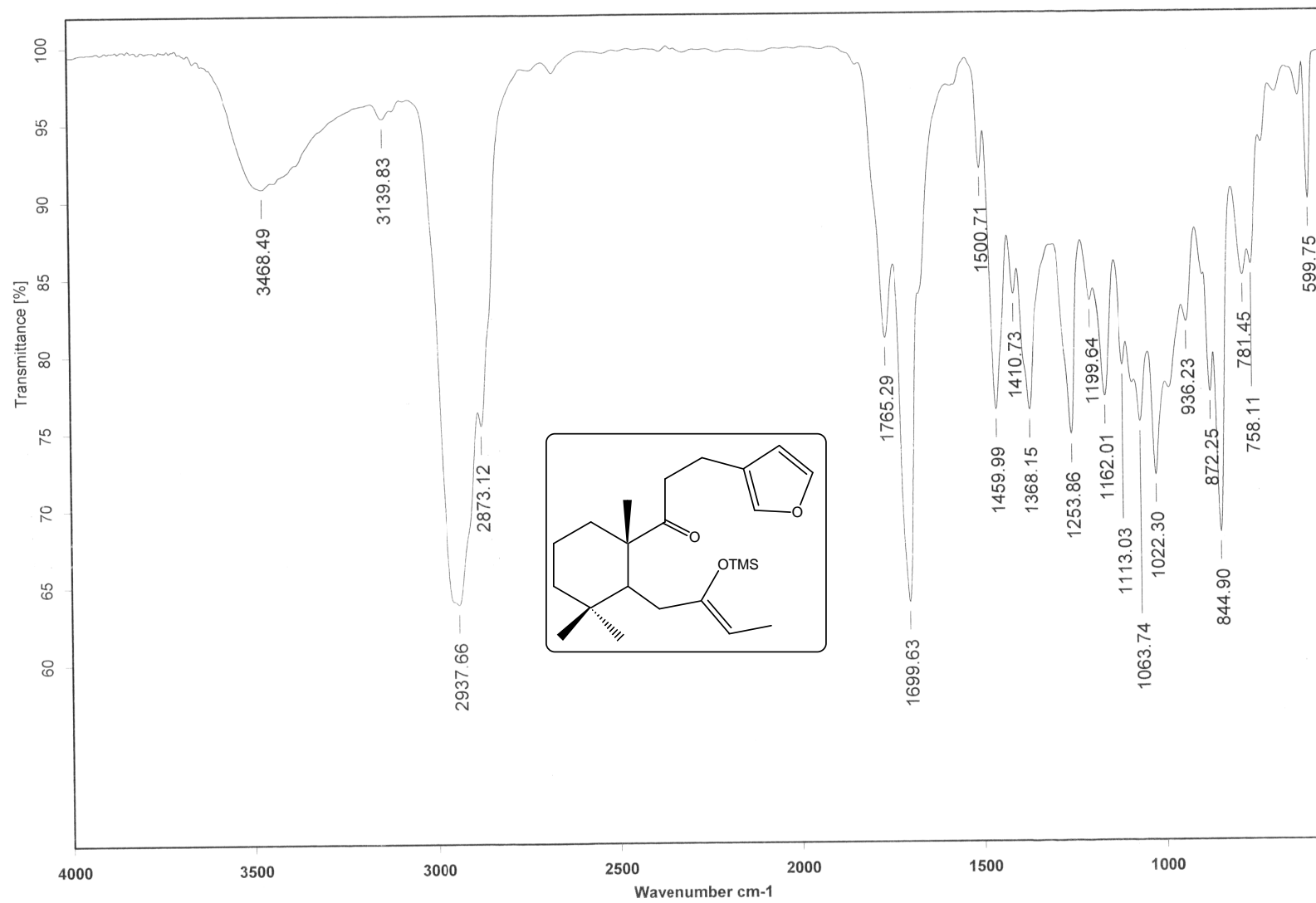
Espectro 6. RMN ¹H dicetona (23)



Espectro 7. RMN ¹³C dicetona (23)

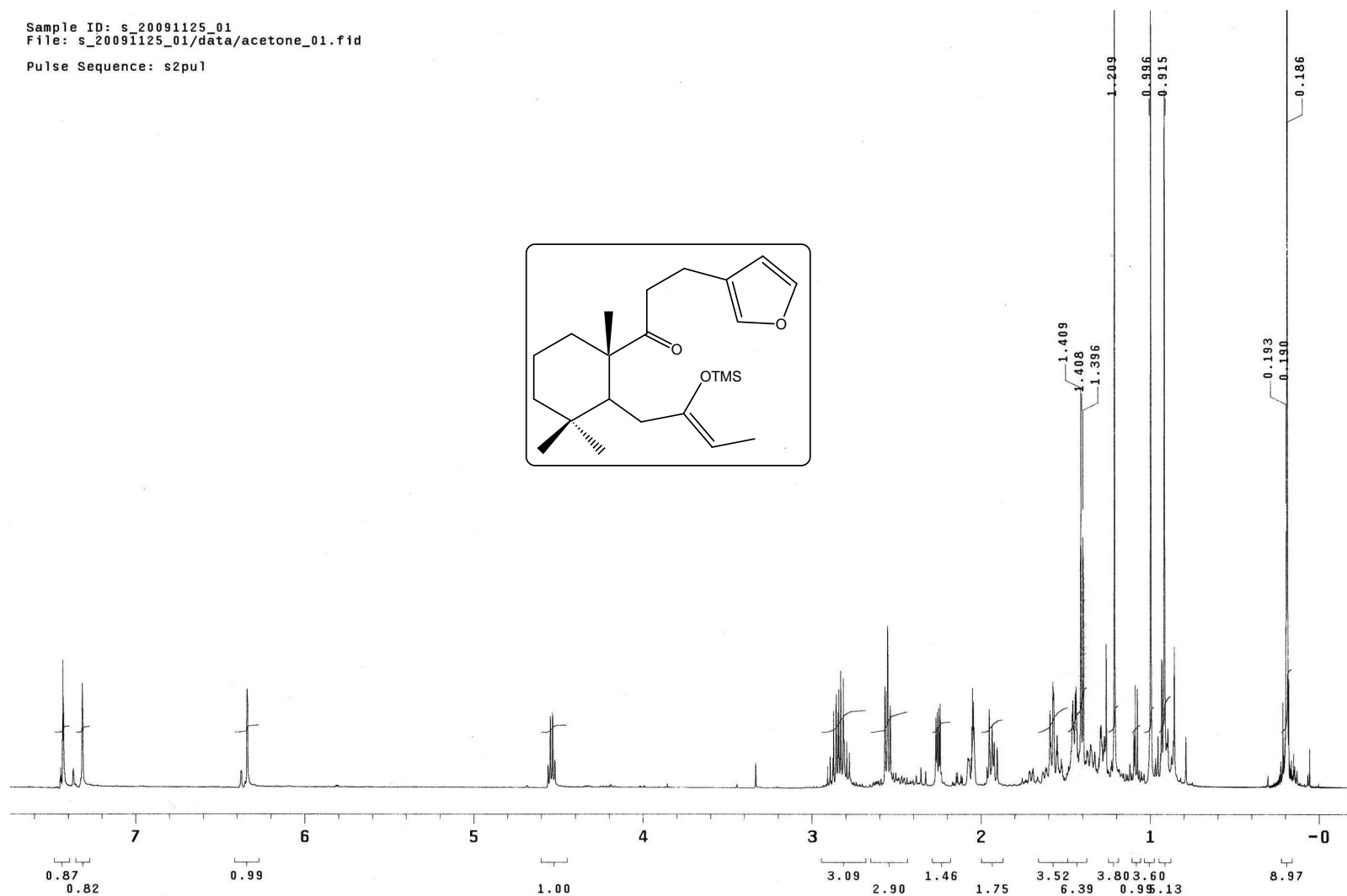
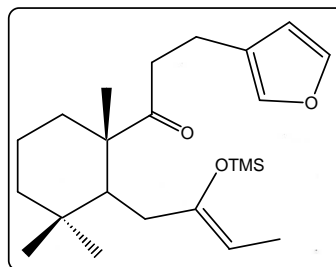


Espectro 8. Masas dicetona (23)



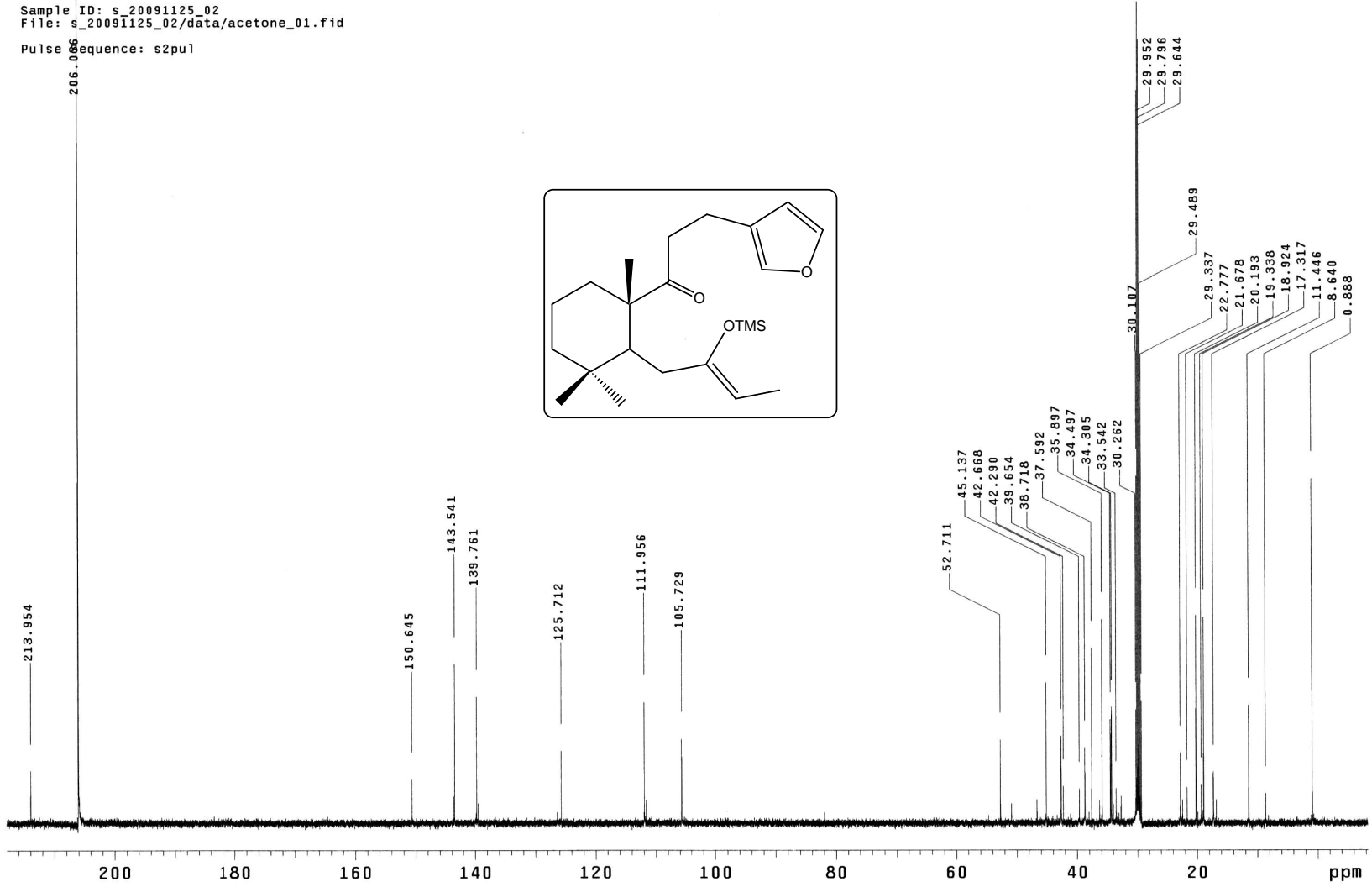
Espectro 9. IR siliado (24)

Sample ID: s_20091125_01
File: s_20091125_01/data/acetone_01.fid
Pulse Sequence: s2pu1

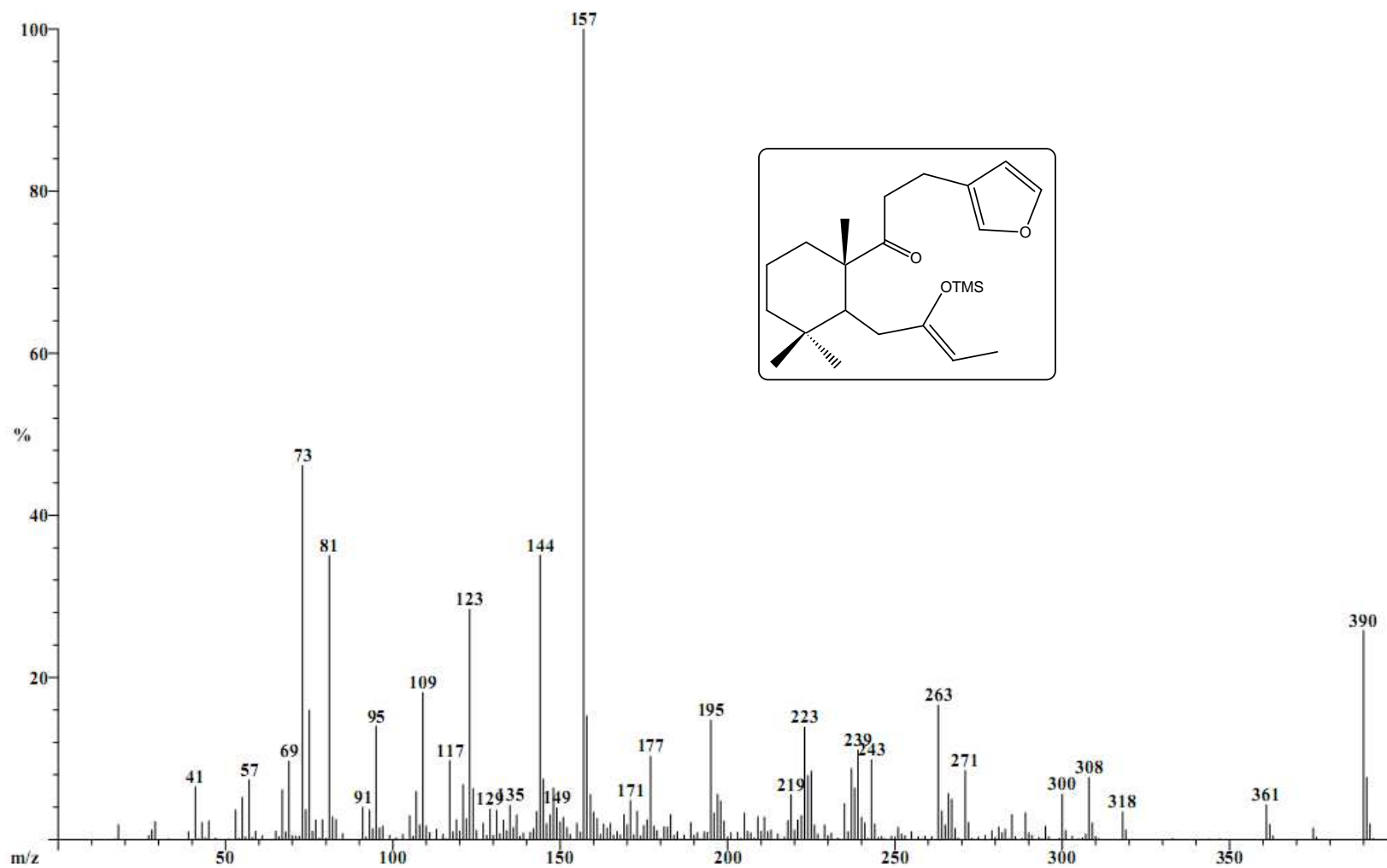


Espectro 10. RMN ¹H sililado (24)

Sample ID: s_20091125_02
File: s_20091125_02/data/acetone_01.fid
Pulse sequence: s2pu1

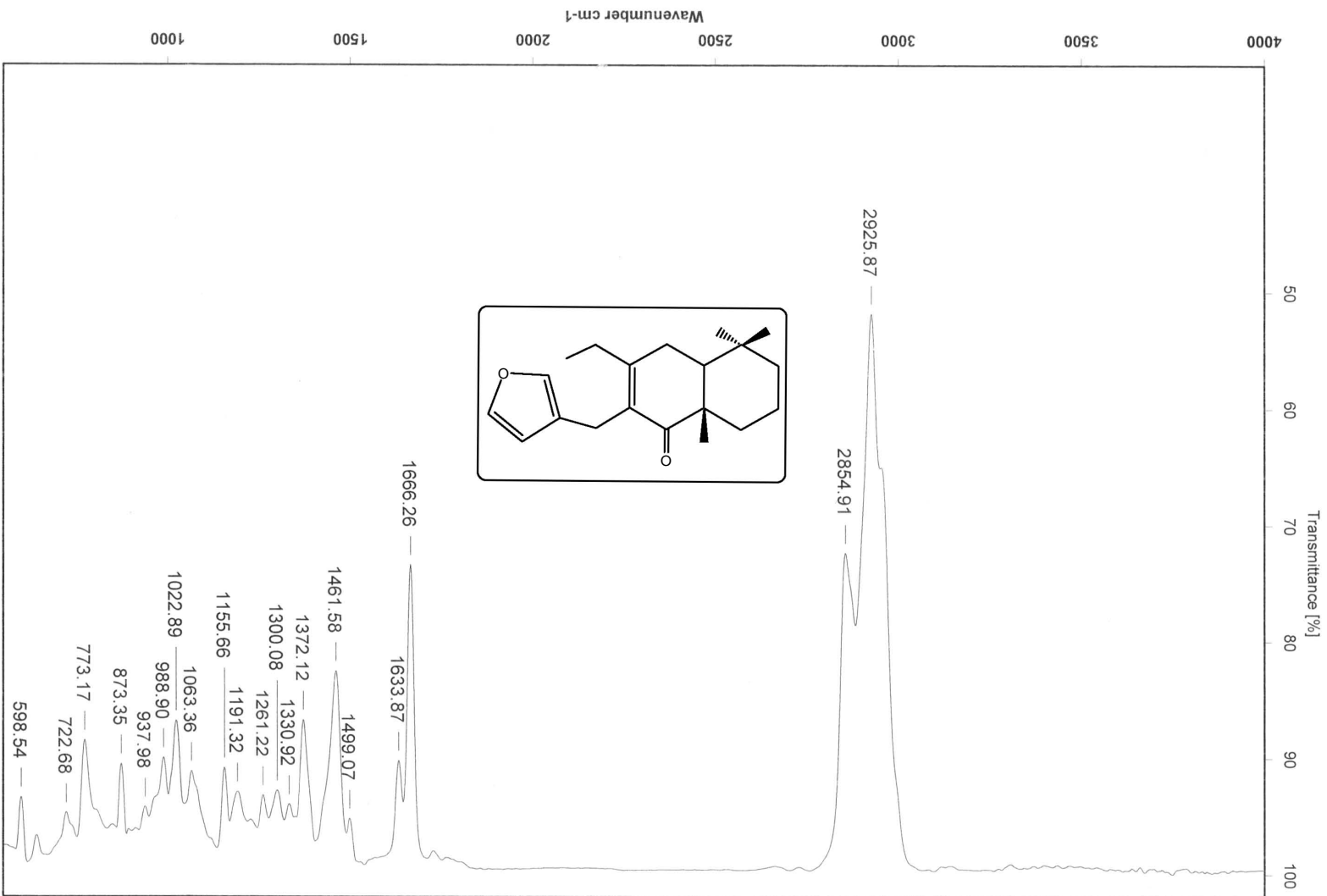


Espectro 11. RM ¹³C siliado (24)

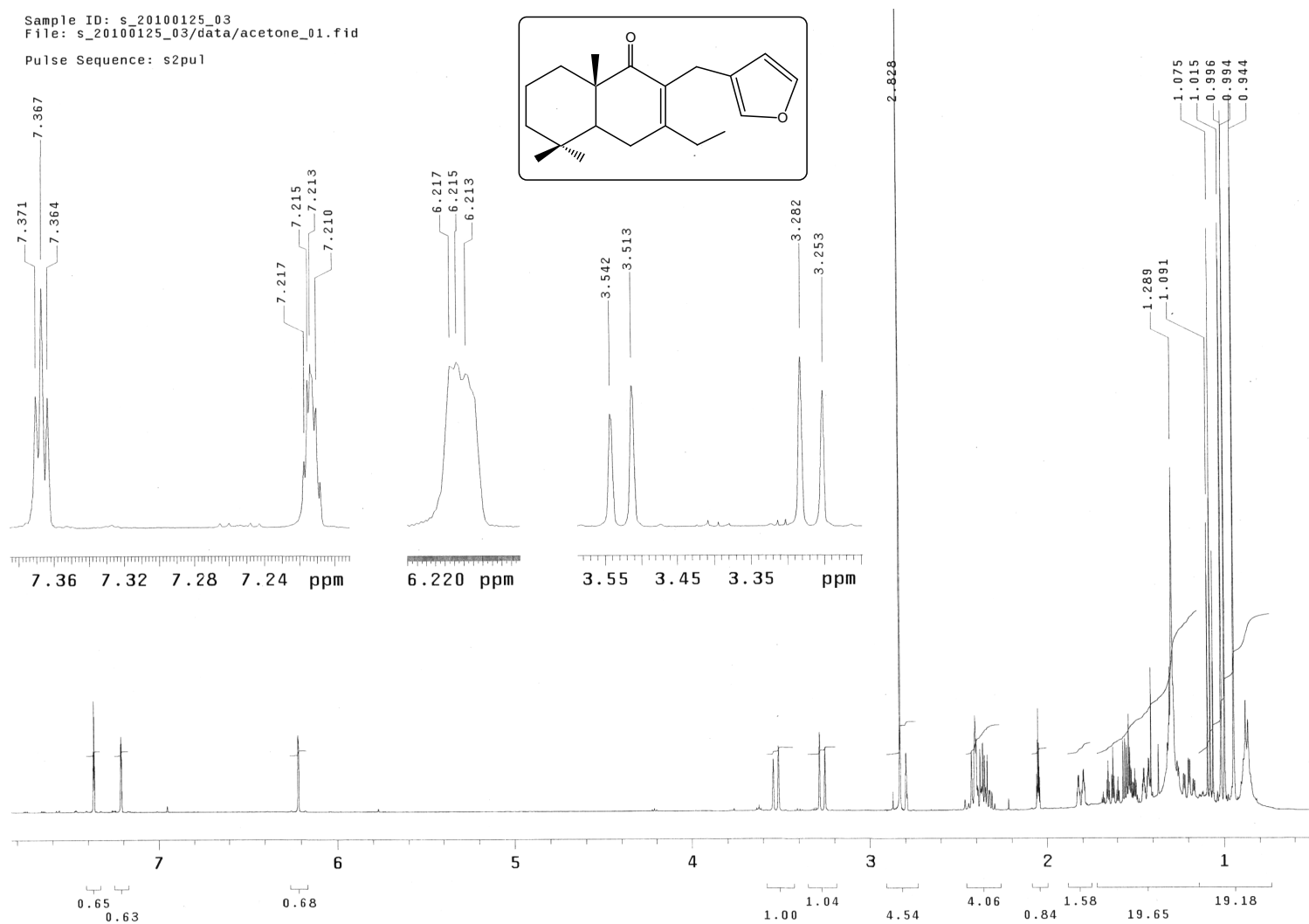
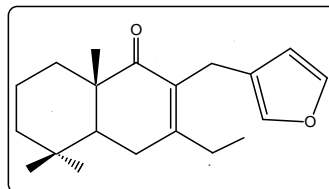


Espectro 12. Masas sililado (24)

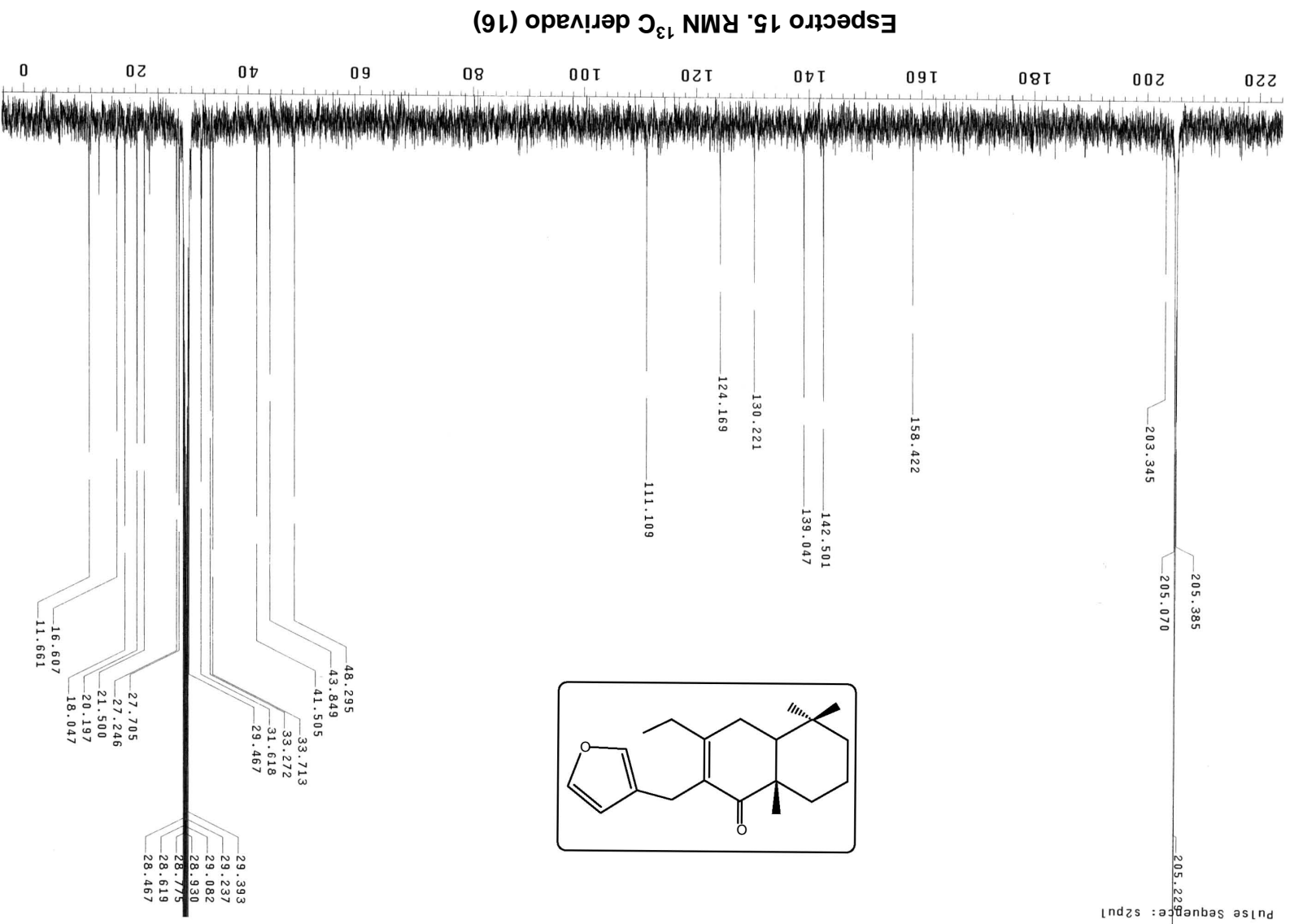
Espectro 13. IR derivado (16)

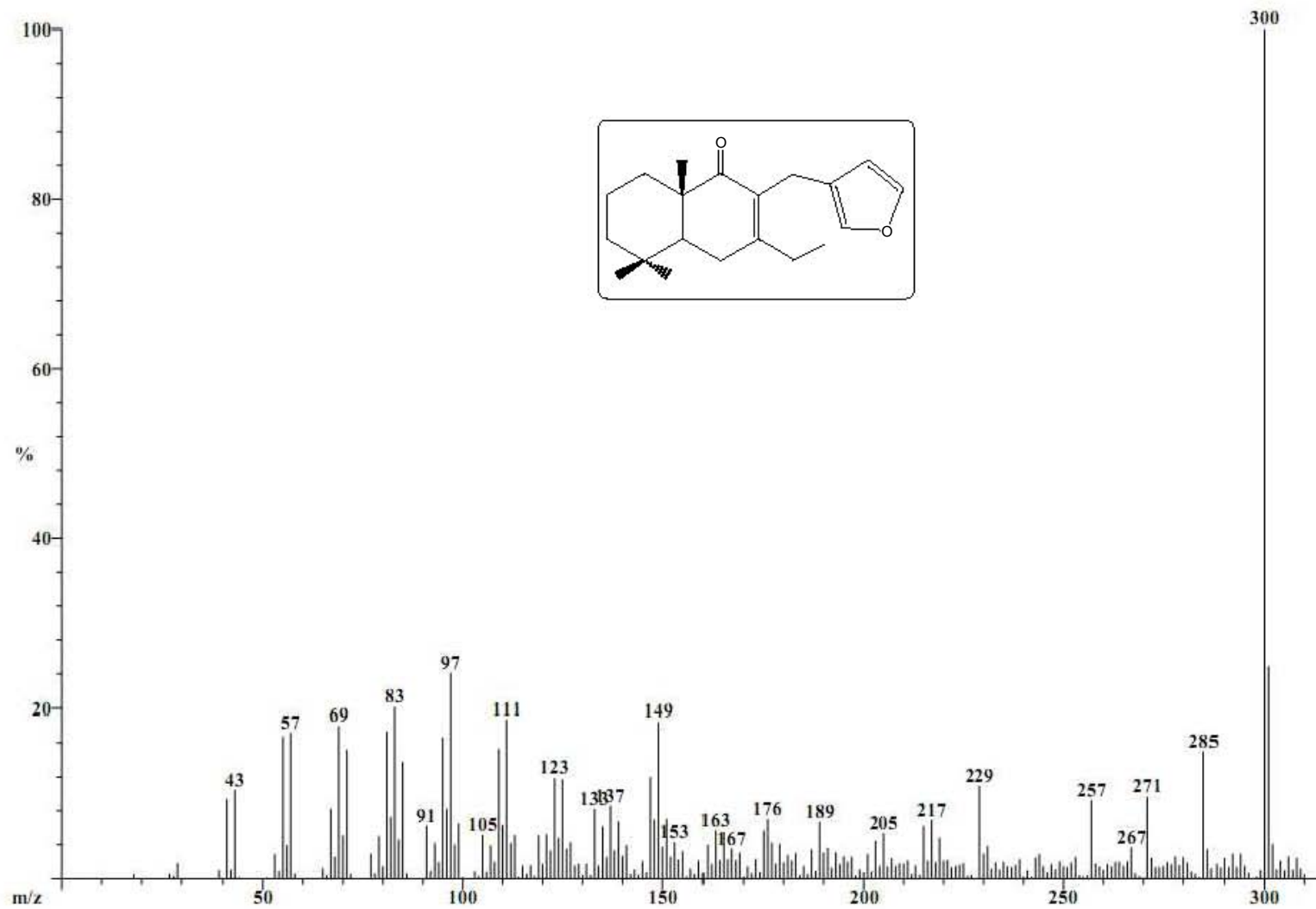


Sample ID: s_20100125_03
File: s_20100125_03/data/acetone_01.fid
Pulse Sequence: s2pu1

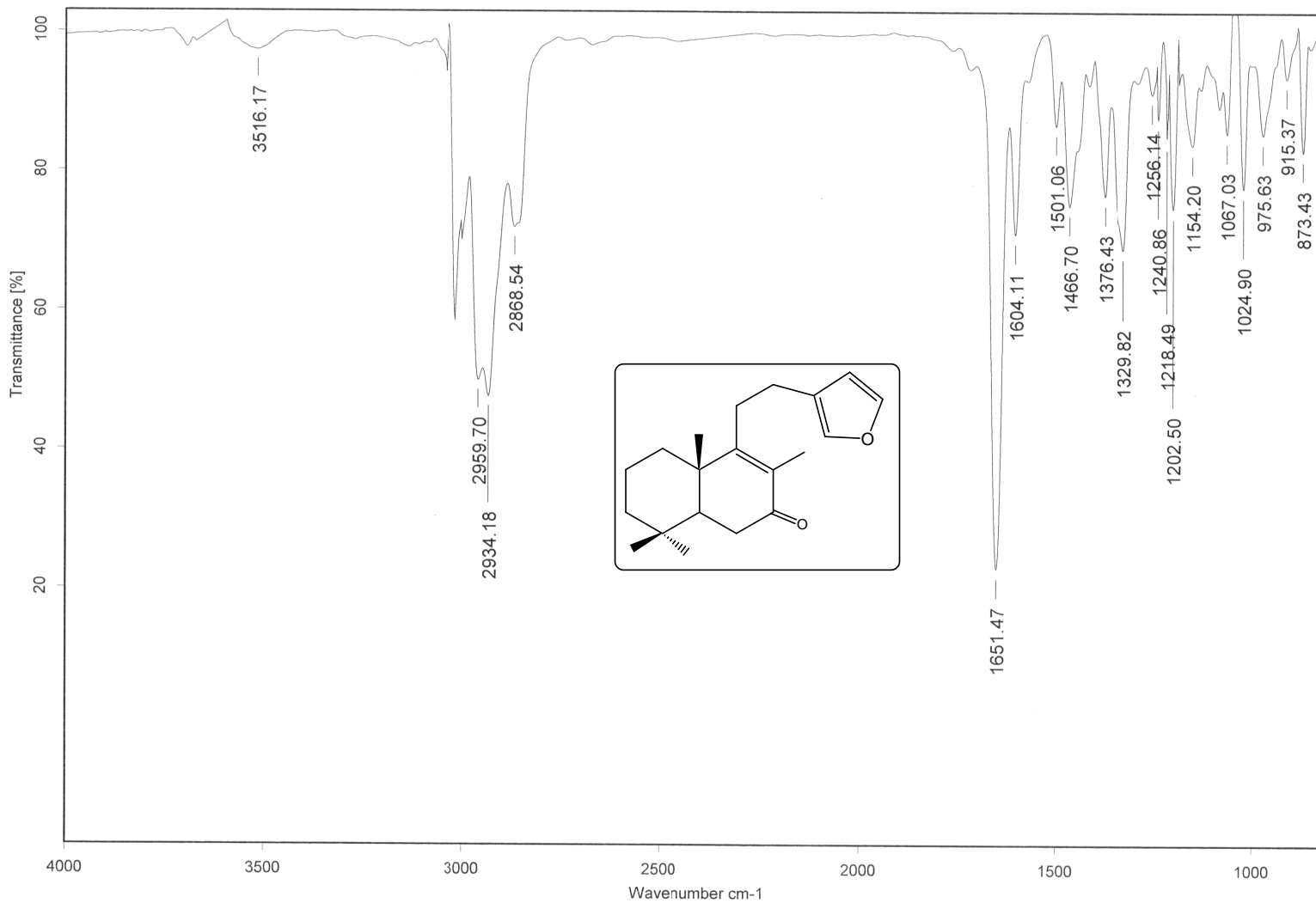


Espectro 14. RMN ^1H derivado (16)



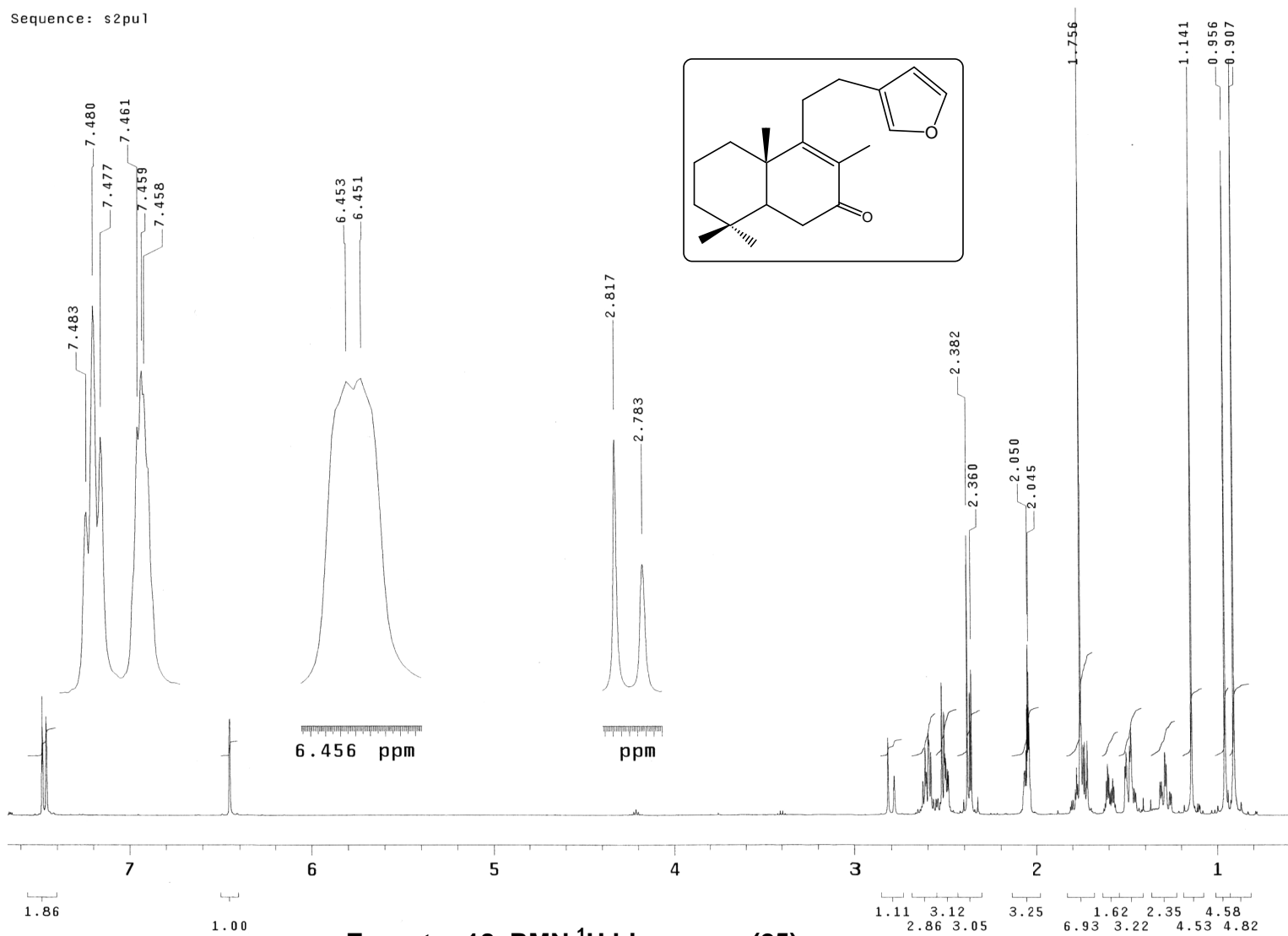


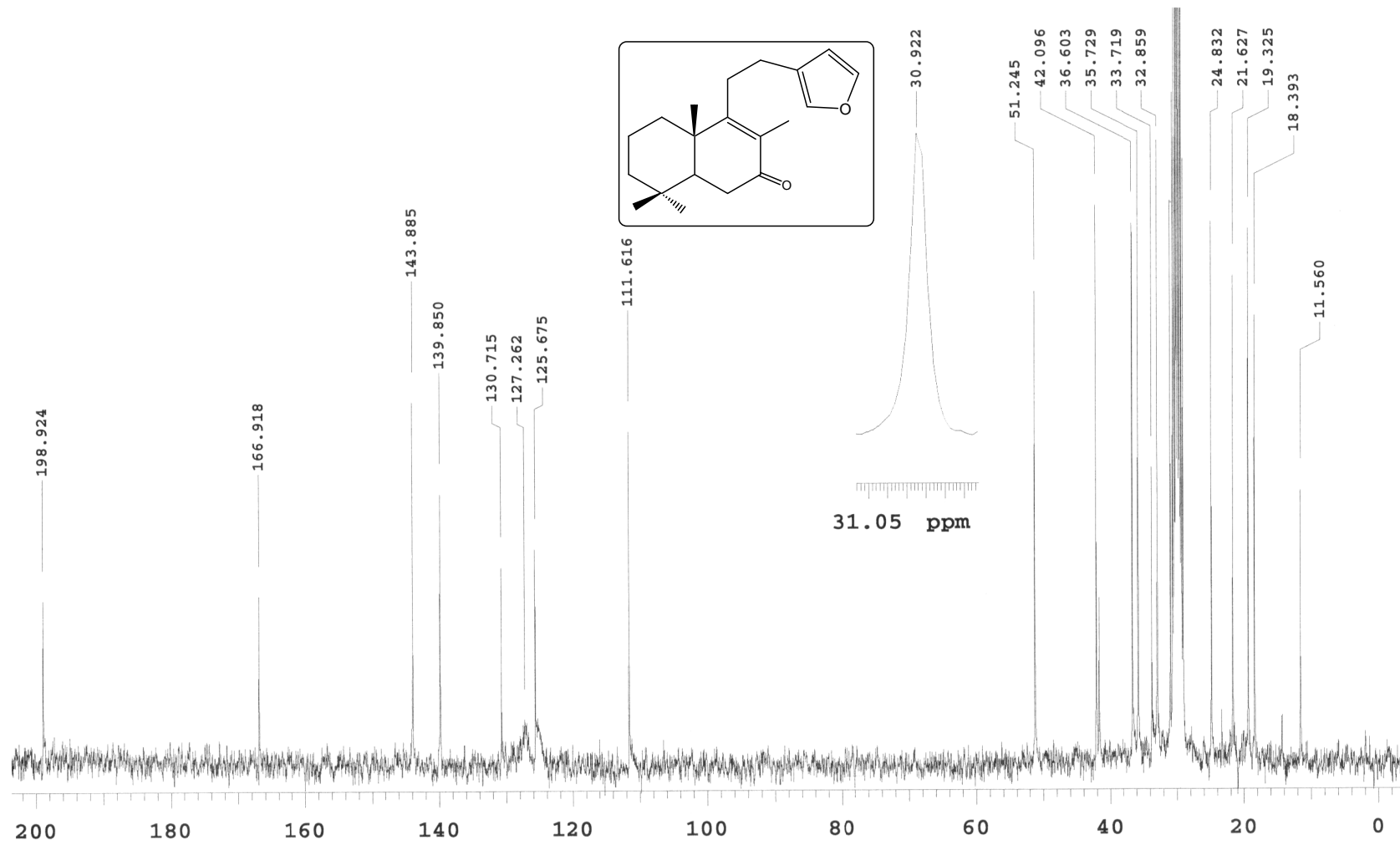
Espectro 16. Masas derivado (16)



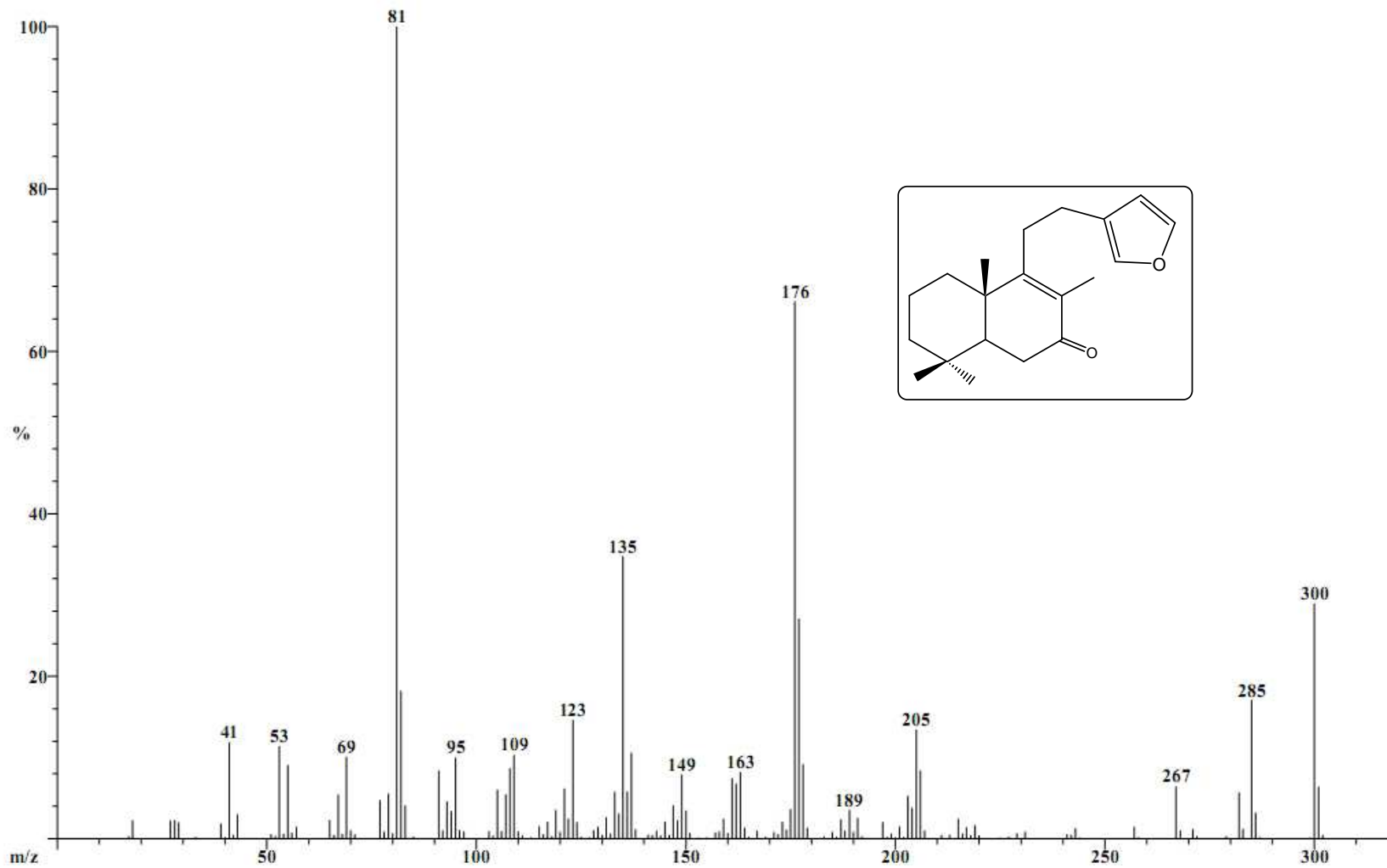
Espectro 17. IR hispanona (25)

Sequence: s2pu1





Espectro 19. RMN ¹³C hispanona (25)



Espectro 20. Masas hispanona (25)