

Ri. 18639206.

261

R. 3386

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

OBTENCION DE ALCALOIDES CARDIOTONICOS A PARTIR
DEL ACIDO ABIETICO Y DESHIDROABIETICO



Tesis Doctoral
presentada por:
RAMON JOSE ZARAGOZA CARDELLS
Valencia, Octubre 1986

UMI Number: U603121

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U603121

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



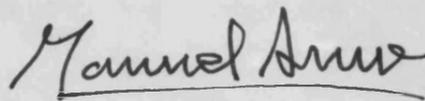
ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

Memoria presentada para optar al
grado de Doctor en Ciencias Químicas

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. J. Zaragoza', with a large, stylized flourish underneath.

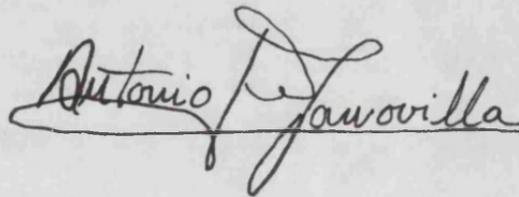
Ramón José Zaragoza Cardells

DIRECTORES

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Arnó', with a horizontal line underneath.

Dr. D. Manuel Arnó Giribet

Dr. D. Antonio Abad Somovilla

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Antonio Abad Somovilla', with a horizontal line underneath.

Valencia, Octubre 1986

Al finalizar este trabajo quiero expresar mi agradecimiento:

A los Directores de esta Tesis, Dr.D.Manuel Arnó Giribet y al Dr.D.Antonio Abad Somovilla, Profesores Titulares de este Departamento, por la contínua ayuda prestada durante la realización de esta Tesis.

A Dña.M^a Eugenia Urquidi Martin por la colaboración prestada en alguna parte del presente trabajo.

A Vicen por su labor mecanográfica.

Y a todos los compañeros del Departamento por su desinteresada ayuda durante el trabajo de investigación.

INDICE

INDICE

	Página (*)
-ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA UTILIZADA	
I -INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
II -ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	4
III-CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS ESQUEMAS SIN- TETICOS PROPUESTOS.....	12
IV -PARTE TEORICA Y ESPECTROS.	
IV-A-DEGRADACION DE LA CADENA LATERAL DEL ACIDO DES- HIDROABIETICO	17
IV-A-1.Esquema 1	19
IV-A-2.Obtención del 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11, 13-trien-18-oato de metilo <u>3</u>	21(106)
A-Oxidación del deshidroabietato de metilo.Obtención del 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>3</u> y del 15-acetoxi-7-oxo-abieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>4</u>	(106)
B-Pirólisis de la mezcla de oxidación. Obtención del 7-oxo-abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo <u>5</u>	(107)
C-Oxidación de la mezcla de pirólisis.	
C ₁ -Con KMnO ₄ /NaIO ₄	(108)
C ₂ -Con KMnO ₄ en fase heterogénea	(108)
D-Intentos de obtención del 13-acetoxi-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>6</u> por reacción de Baeyer-Villiger.	
IV-A-3.Obtención del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>9</u>	23(109)
A-Obtención del abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo <u>7</u> .	

* El número entre paréntesis indica la página en la parte experimental.

A ₁ -Por reacción del deshidroabietato de metilo con DDQ.....	(109)
A ₂ -A partir de la cetona <u>5</u> por reacción de Wolff-Kishner.....	(109)
B-Oxidación con KMnO ₄ en fase heterogénea. Obtención del 13-acetil-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>8</u>	(110)
C-Reacción de Baeyer-Villiger. Obtención del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>9</u>	(110)
IV-A-4.Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol <u>12</u>	28(111)
A-Oxidación bencílica del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>9</u>	(111)
B-Metanólisis del acetato <u>6</u>	(111)
C-Metilación del fenol <u>10</u> para dar el metoxi-derivado <u>11</u>	(111)
D-Reducción con LiAlH ₄ del compuesto <u>11</u> . Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol <u>12</u>	(111)
E-Intento de reducción de Birch del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol.	
IV-A-5.Obtención del 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona <u>18</u>	29(112)
A-Metanólisis del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>9</u>	(112)
B-Metilación del fenol <u>14</u> . Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo <u>15</u>	(112)
C-Reducción con LiAlH ₄ . Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-ol <u>16</u>	(112)
D-Reducción de Birch.....	(113)
E-Hidrólisis e isomerización ácida. Obtención del 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona <u>18</u>	(113)

-Espectros de los compuestos 2,3,4,5,7,8,9,12,15,16 y 18.....	31-41
IV-B-DEGRADACION DE LA CADENA LATERAL DEL ACIDO ABIETICO.....	42
IV-B-1.Esquema 2.....	43
IV-B-2.Obtención del abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo <u>23</u>	45(114)
A-Hidrobromación del abietato de metilo. Obtención del 8,15-dibromo-abietan-18-oato de metilo <u>21</u>	(114)
B-Deshidrobromación. Obtención del dieno <u>23</u>	(114)
IV-B-3.Obtención del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo <u>25</u>	46(115)
A-Ozonólisis del dieno <u>23</u> . Obtención del 13-oxo-podocarp-8-en-18-oato de metilo <u>24</u>	(115)
B-Isomerización ácida. Obtención del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo <u>25</u>	(115)
IV-B-4.Obtención del podocarp-8(14)-en-13-ona <u>30</u>	47(115)
A-Obtención del abieta-8,13(15)-dieno <u>28</u>	(115)
A ₁ -Reducción del ester al alcohol <u>26</u>	(115)
A ₂ -Obtención del tosilato <u>27</u>	(116)
A ₃ -Reducción del tosilato a metilo.	(116)
B-Ozonólisis. Obtención del podocarp-8-en-13-ona <u>29</u>	(116)
C-Isomerización ácida. Obtención de la enona <u>30</u>	(116)
-Espectros de los compuestos 21,23,24,25,28,29 y 30.	50-56
IV-C-METILACION EN C ₁₄ A TRAVES DE REACCION DE SIMONS-SMITH. FUNCIONALIZACION DEL C ₇ Y ALQUILACION INTRAMOLECULAR DE C ₁₄	57
IV-C-1.Esquema 3.	58
IV-C-2.Reacción de Simons-Smith. Intentos de obtención de la hidroxiketona metilada <u>33</u>	61(117)

A-Obtención del dienolsilileter <u>31</u>	(117)
B-Intentos de reacción de Simons-Smith	
IV-C-3.Oxidación en C ₇ .Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo <u>35</u>	62(117)
A-Obtención del dienolacetato <u>34</u>	(117)
B-Reacción con m-cloroperbenzoico. Obtención de la hidroxienona <u>35</u>	(117)
IV-C-4.Hidrogenación con Rh/Al ₂ O ₃ . Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>40</u> y del 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>39</u>	63(118)
IV-C-5.Intentos de inversión del OH alílico en la hidroxienona <u>35</u>	64
IV-C-6.Alquilación en C ₁₄ a través de una acilación intramolecular.....	65
IV-C-6-1.Obtención del 8 α H-14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>44</u>	66(118)
A-Obtención del tosilato <u>42</u> a partir de la hidroxicetona <u>39</u>	(119)
B-Obtención del 8 α H-7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>43</u>	(119)
C-Obtención del formilderivado <u>44</u>	(119)
IV-C-6-2.Intentos de obtención del 14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>49</u>	67(120)
A-Obtención del tosilato <u>45</u> a partir de la hidroxicetona <u>40</u>	(120)
B-Intentos de inversión del tosilato <u>45</u> .	
C-Obtención del hidroxicetal <u>47</u>	(120)
D-Oxidación del hidroxicetal <u>47</u>	(120)
E-Reducción con borhidruro sódico. Obtención del hidroxicetal <u>48</u>	(120)

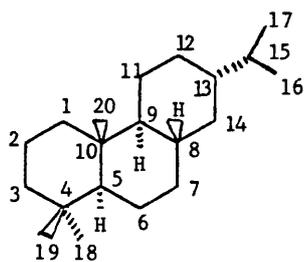


F-Obtención del 7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>46</u>	(121)
G-Intentos de obtención del formilderivado <u>49</u> .	
-Espectros de los compuestos 34,35,39,40,43,47,48 y 46.	70-77
IV-D-METILACION EN C ₁₄ E INTRODUCCION DE LA CADENA LATERAL EN C ₁₃ . OBTENCION DEL 4-EPI-CASAMATO DE METILO.	78
IV-D-1.Esquema 4.	78
IV-D-2.Metilación en C ₁₄ .Obtención del 8 α H-7 α -hidroxi-14 α -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>52</u>	81(121)
A-Protección del alcohol.Obtención del tetrahidropiranileter <u>39'</u>	(106)
B-Bloqueo de C ₁₂ . Obtención del 8 α H-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo <u>50'</u>	(121)
C-Metilación en C ₁₄ . Obtención del 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo <u>51'</u>	(122)
D-Hidrogenación. Obtención del 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo <u>52'</u>	(122)
IV-D-3.Introducción de la cadena lateral en C ₁₃ . Obtención del 4-epi-casamato de metilo <u>55</u>	83(123)
A-Reacción de Peterson. Obtención de los esteres α,β -insaturados <u>53'</u>	(123)
B-Hidrólisis del tetrahidropiranileter, oxidación con CCP y epimerización. Obtención del E y Z,7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo <u>55</u> y <u>54</u>	(123)
IV-D-4.Metilación en C ₁₄ . Obtención del 7 α -hidroxi-14 β -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo <u>58</u>	88(124)

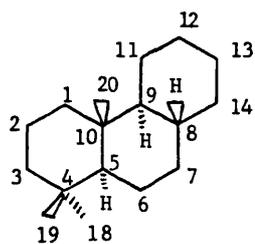
A-Protección del alcohol de C ₇ y bloqueo de C ₁₂ . Obtención del 13-oxo-7α-tetrahidropiran-2'- iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo <u>56'</u>	(124)
B-Metilación en C ₁₄ . Obtención del 14β-metil- 13-oxo-7α-tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp- 11-en-18-oato de metilo <u>57'</u>	(124)
C-Hidrogenación. Obtención del 14β-metil-13-oxo- 7α-tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18- oato de metilo <u>58'</u>	(125)
IV-D-5.Introducción de la cadena lateral en C ₁₃	89(125)
A-Reacción de Peterson. Obtención de los este- res α,β-insaturados <u>59'</u> . Hidrólisis de los tetrahidropiranileteres.	(125)
B-Oxidación con CCP. Obtención de los esteres α,β-insaturados <u>54</u> , <u>55</u> y <u>60</u>	(125)
-Espectros de los compuestos 50,51,52,54,55,56, 57 y 58.	91-98
IV-E-OBTENCION DE LA 4-EPI-CASAMINA	99(126)
-Espectro del compuesto 63.	101
V -RESUMEN Y CONCLUSIONES	102
VI-PARTE EXPERIMENTAL(el índice se encuentra situado en la parte teórica IV)	104
VII-BIBLIOGRAFIA	127

ABREVIATURAS Y NOMENCLATURA UTILIZADA

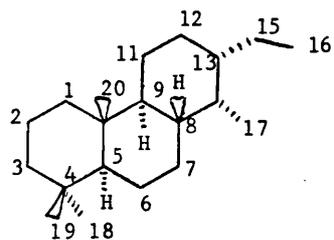
- DDQ..... 2,3-dicloro-5,6-dician-p-benzoquinona
- HMPA..... hexametilfósfortriamida
- DMF..... N,N-dimetilformamida
- N.B.S..... N-bromosuccinimida
- HMDS..... 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
- CCP..... clorocromato de piridinio
- LDA..... diisopropilamiduro de litio
- DHP..... 3,4-dihidropirano
- PPTS..... paratoluensulfonato de piridinio
- THF..... tetrahidrofurano
- c.g.l..... cromatografía gas-líquido



ABIETANO



PODOCARPANO



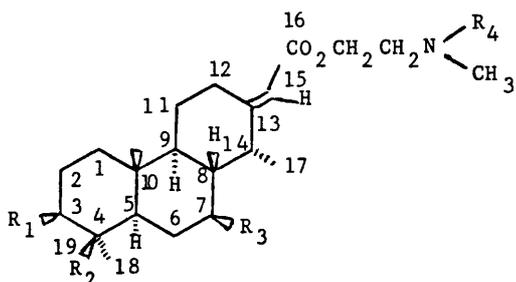
CASANO

PARTE TEORICA

I-INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Desde hace muchos años, se vienen aislando de distintas especies de árboles pertenecientes al género "Erythrophleum", ampliamente distribuidos en algunos bosques de Africa Occidental, una serie de alcaloides estrechamente relacionados (1)(2). (Ver tabla 1).

Estos alcaloides, llamados genéricamente del "Erythrophleum", son N-alquilaminoetilesteres de ácidos diterpénicos con esqueleto de perhidrofenantreno que presentan una actividad cardiotónica similar a la proporcionada por el digital (3)(4) y, cuando R₂=CHO, también propiedades citotóxicas sobre células de carcinomas humanos (5)(6).



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Casaina	-OH	-CH ₃	=O	-CH ₃
Casaidina	-OH	-CH ₃	-OH	-CH ₃
Coumingina	-OOCCH ₂ COH(CH ₃) ₂	-CH ₃	=O	-CH ₃
Coumingidina	-OOCCH ₂ COH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-OH	-CH ₃
Casamina	-H	-CO ₂ CH ₃	=O	-CH ₃
Casamidina	-H	-CO ₂ CH ₃	-OH	-CH ₃
Eritrofleguina ^(*)	-H	-CO ₂ CH ₃	=O	-CH ₃
Eritroflamina	-OH	-CO ₂ CH ₃	=O	-CH ₃
19-oxonorcasaidina	-OH	-CHO	-OH	-H
3-acetoxi-19-oxo-norcasaidina	-OOC-CH ₃	-CHO	-OH	-H

(*) Este compuesto tiene un grupo hidroxilo en C₆

Tabla 1

La determinación de la estructura de dichos alcaloides, ha sido objeto de numerosos estudios (7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21), llegándose a la conclusión de que todos ellos poseen unas características estructurales idénticas. La fusión de anillos A/B y B/C es trans; el metilo en C₁₄ está orientado hacia la cara inferior (α) adoptando una configuración axial menos estable termodinámicamente; el doble enlace situado en C₁₃-C₁₅ posee la geometría E y por último contienen una función oxigenada (-OH, C=O) en C₇.

Los alcaloides del "Erythrophleum" también presentan cierto grado de toxicidad que, en algunos casos, limitan su potencialidad terapéutica. Esta toxicidad ha impulsado los esfuerzos sintéticos para conseguir derivados de los alcaloides naturales (22)(23)(24), que posean una máxima actividad cardiotónica y una toxicidad mínima.

En 1967 L. Clarke (25) y en 1976 A. Cronlund y F. Sandberg (26) (27) realizaron un estudio comparativo de la actividad cardiotónica y toxicidad de estos alcaloides y derivados conocidos, con el propósito de determinar la influencia de los distintos grupos funcionales sobre la intensidad de dichos efectos. Las conclusiones a que llegaron fueron:

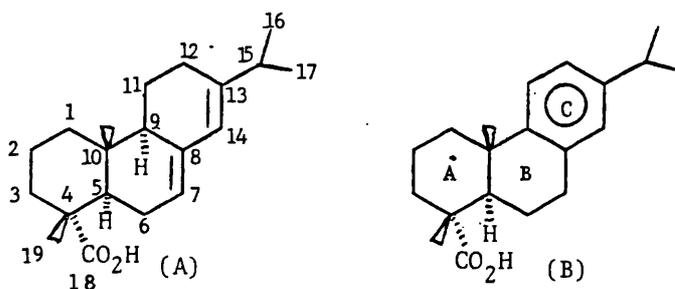
- La hidrólisis del ester α, β -insaturado a ácido produce una pérdida total de actividad.
- La hidrogenación del doble enlace situado entre C₁₃-C₁₅ causa una notable disminución de la actividad cardiotónica.
- La sustitución de la unión ester por amida en la cadena lateral, o su alargamiento, produce pérdida de actividad.
- La introducción de un grupo hidroxilo en C₃ produce un gran incremento en la actividad biológica, consiguiéndose un aumento mayor mediante la adecuada esterificación de dicho hidroxilo. La introducción de una función oxigenada en C₇, sobre todo si se trata de un grupo hidroxilo, produce un aumento notable de la actividad cardiotónica, pero la hidroxilación de C₆ apenas afecta a dicha actividad.
- La sustitución del grupo metilo C₁₉ por un grupo metoxicarbonilo, puede producir aumento de la actividad cardiotónica, mientras que la hidroxilación de C₁₉ conduce a pérdida de potencia.

Por último, hay que hacer notar, que la toxicidad sufre unos cambios de manera paralela a como lo hace la actividad cardiotónica; pero en algunos casos concretos como la esterificación del hidroxilo en C₃ con ácido 3-hidroxiisobutírico, el aumento de actividad no esta acompañado de un aumento tan acusado de la toxicidad.

También se han realizado numerosas síntesis de sustancias análogas (25)(26)(28)(29)(30)(31) que, conservando los grupos funcionales responsables de la actividad cardiotónica, no presenten toxicidad. Sin embargo, los resultados no han sido del todo satisfactorios ya que estos compuestos suelen presentar una actividad mucho menor.

En cuanto a la obtención de estos alcaloides por síntesis total los éxitos han sido escasos, sólo se ha conseguido para la casaina y casaidina (14) con fines exclusivamente estructurales.

El objetivo del presente trabajo es la transformación del ácido abiético (A) y el ácido deshidroabiético (B), en alcaloides del tipo del "Erythrophleum". Ambos ácidos resínicos son sustancias comerciales y poseen un esqueleto practicamente idéntico al de los citados alcaloides.



Además, dado que los numerosos intentos sintéticos realizados (ver antecedentes bibliográficos) convergen en intermedios estrechamente relacionados; el diseño de una ruta sintética que transcurra a través de uno de estos intermedios permitiría aplicarla a todas éstas síntesis, para así obtener alcaloides del "Erythrophleum".

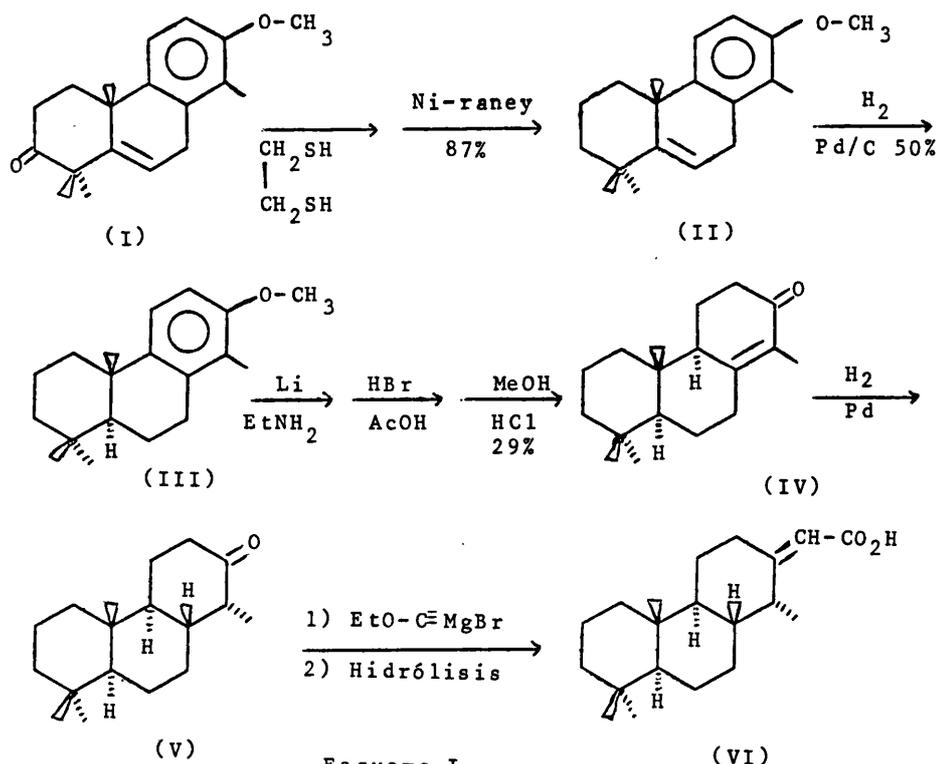
II- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Se han realizado diversas síntesis de compuestos análogos a los alcaloides aislados del *Erythrophleum guinense*. Así, por ejemplo, se ha descrito una síntesis del ácido D,L-desoxi-casaico (VI) (32) en la cual se parte de la cetona (I), obtenida a partir de la 7-metoxi-8-metil-4-tetralona (33).

En primer lugar se reduce el carbonilo de la cetona (I) a metileno, por formación del tiocetal con etanoditiol seguido de desulfuración con Ni-raney para dar la olefina (II) (Ver esquema I).

Hidrogenación de esta última (II), usando paladio sobre carbono como catalizador, conduce al metoxi derivado (III). Por reducción de Birch, seguida de hidrólisis e isomerización se obtiene la cetona conjugada (IV), cuya hidrogenación da según los autores el isómero de fusión trans y con el grupo metilo dispuesto axialmente (V).

La transformación de la cetona (V) en el ácido desoxicasaico se realiza por reacción con bromuro de etoxietinilmagnesio y posterior hidrólisis básica del éster obtenido.

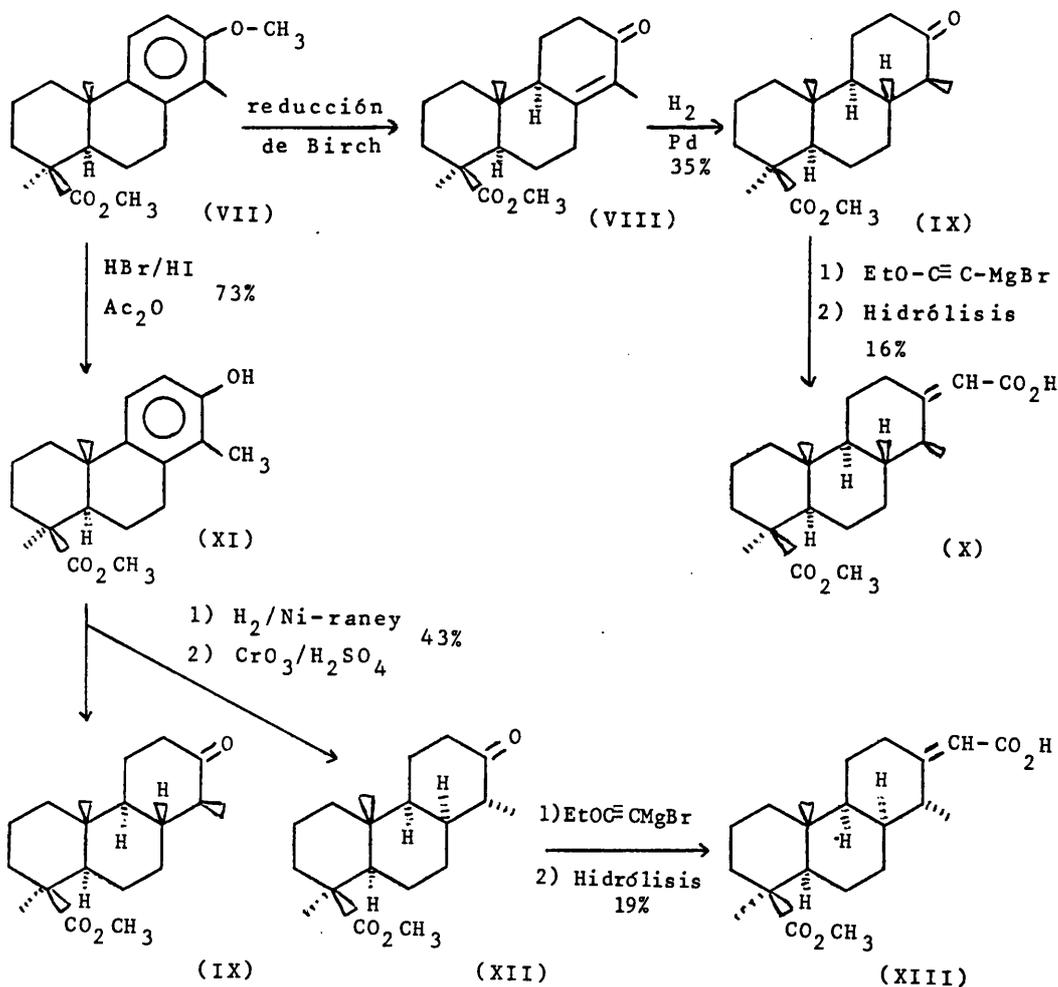


Esquema I

Posteriormente, se ha publicado otro trabajo (34) que describe la síntesis de los ácidos 14-epi-7-desoxicasámico (X) y 8-epi-7-desoxicasámico (XIII). En este trabajo se parte del metoxiderivado (VII) para realizar la síntesis, producto que ya había sido obtenido previamente a partir del ácido 2-metil-3-nitro-benzoico con un rendimiento global del 8,5% (35).

La reducción de Birch del metoxiderivado (VII) da la cetona conjugada (VIII) (Ver esquema II), la cual es sometida a hidrogenación usando paladio como catalizador para obtener la cetona (IX).

La otra secuencia de síntesis conduce al fenol (XI), con un 73% de rendimiento, por tratamiento del compuesto de partida (VII) con ácido bromhídrico-ácido iodhídrico en ácido acético glacial.



Esquema II

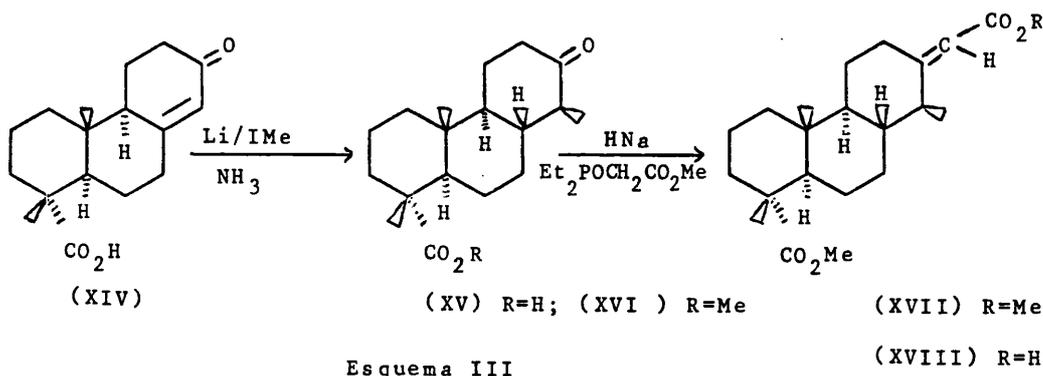
El intermedio fenólico (XI) es sometido a hidrogenación en presencia de Ni-raney y posterior oxidación con el reactivo de Jones, obteniéndose en una relación 1:1 las cetonas isómeras (IX) y (XII).

La reacción de las cetonas (IX) y (XII) con el bromuro de etoxietilmagnesio conduce a los correspondientes ésteres etílicos que, por hidrólisis básica, dan los epímeros del ácido 7-desoxicásamico (X) y (XIII).

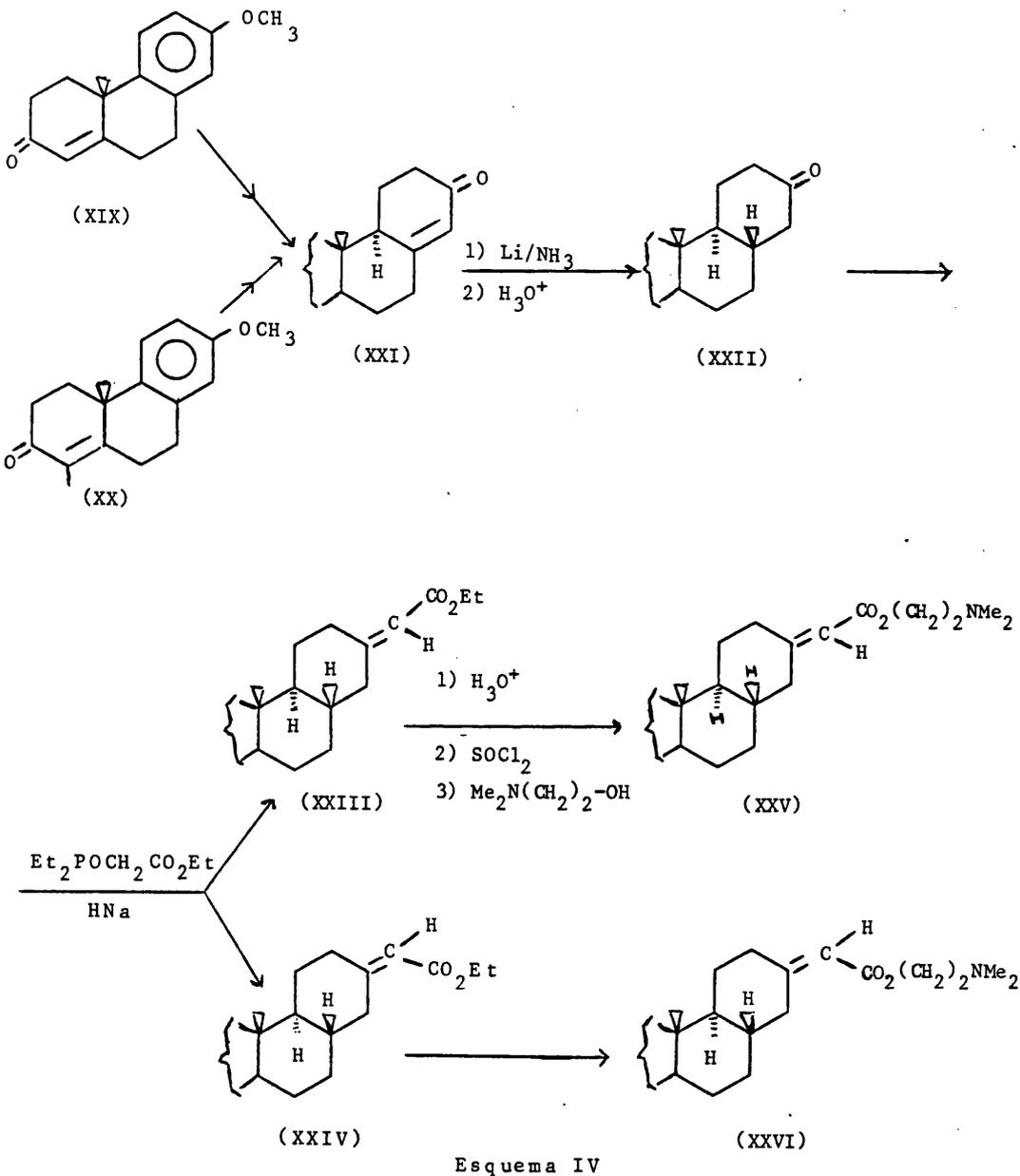
Los resultados obtenidos en la hidrogenación de la enona (VIII) no son concordantes con los que se recogen en el trabajo anterior sobre la hidrogenación de la enona (IV). Posiblemente de dicha hidrogenación se obtendría (V) en un principio, como proponen los autores, sin embargo éste es termodinámicamente inestable y se epimeriza para dar el compuesto con el metilo dispuesto ecuatorialmente; por lo que la secuencia constituye en realidad una síntesis del ácido 14-epi-7-desoxicásamico.

Otra síntesis del ácido 14-epi-7-desoxicásamico fue la realizada por Mori y Matsui en 1966 (20). En dicha síntesis los autores parten del ácido 7-oxo-podocarp-8-en-19-oico (XIV), obtenido por síntesis total (36), y lo someten a un tratamiento de metilación reductiva con yoduro de metilo y litio en amoníaco líquido, dando la cetona (XV), que posee el grupo metilo en C₁₄ en posición ecuatorial. (Ver esquema III).

Tras esterificar, el ester metílico (XVI) resultante, se trata con carbometoximetilfosfonato de dietilo e hidruro sódico en tetrahidrofurano dando el 14-epi-7-desoxicásamato de metilo (XVII). Este último por hidrólisis alcalina con sosa en metanol-agua da el correspondiente ácido (XVIII).



En los años 1971 y 1972, Hauth y Stauffacher (37)(38) realizaron varias síntesis de compuestos análogos a los alcaloides del "Erythrophleum". Dichos alcaloides poseían la función oxigenada en el C₃, previamente introducida, y no la función oxigenada en C₇ ni el metilo en C₁₄.



Esquema IV

En dichas síntesis se parte de las fenantrenonas (XIX) y (XX) (Ver esquema IV) obtenidas por síntesis total. Tras algunas transformaciones llevadas a cabo en el anillo A, se concluye mediante la reducción de Birch del sistema aromático obteniéndose la enona (XXI).

Reducción de esta última con litio en amoniaco líquido en presencia de cloruro amónico conduce a la cetona (XXII) con la fusión de anillos B/C trans.

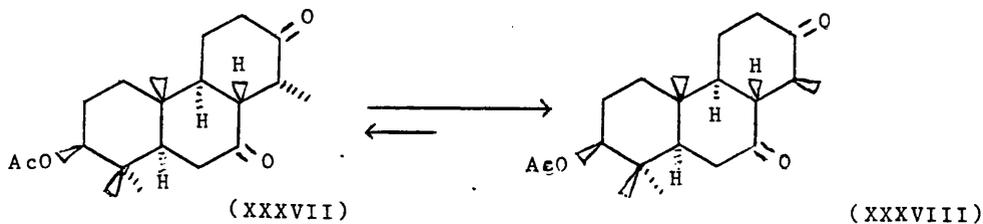
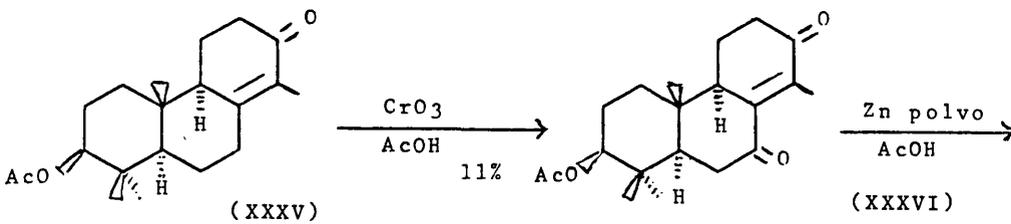
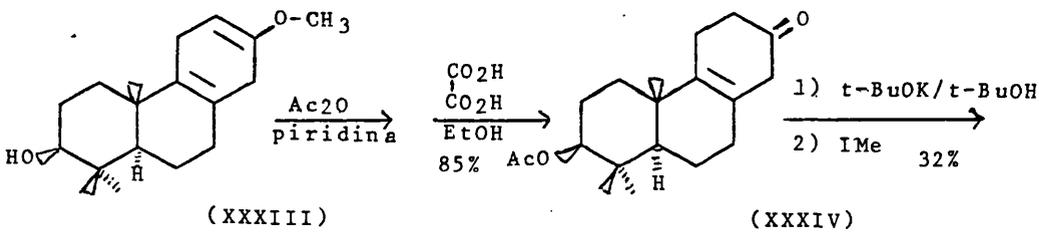
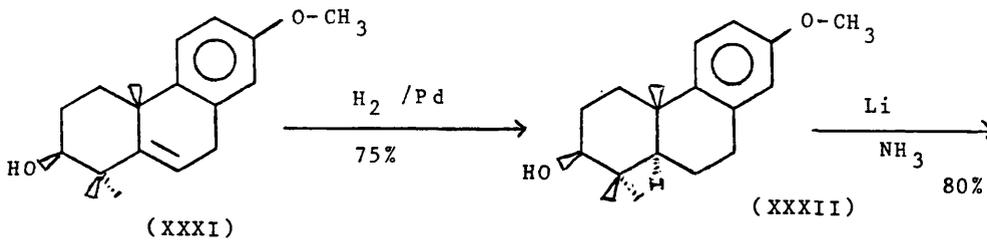
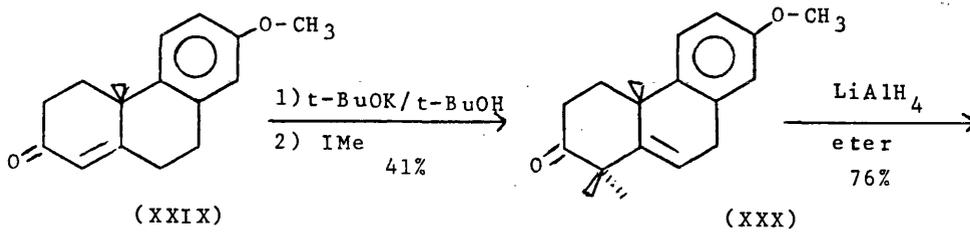
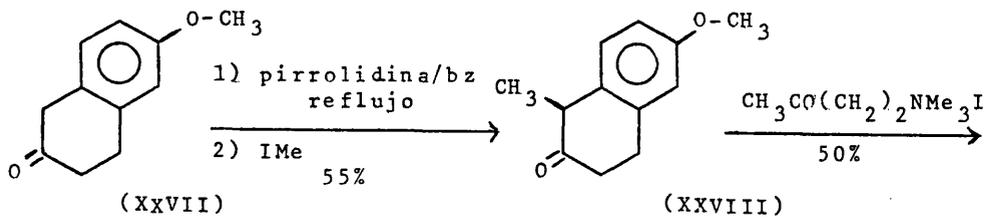
La introducción de la cadena lateral se realiza con carbometoxietilfosfonato de dietilo e hidruro sódico en DMF, dando una mezcla de isómeros E y Z en torno al doble enlace (XXIII) y (XXIV) en proporciones similares.

La transformación de estos esteres α,β -insaturados en alcaloides, se realiza por hidrólisis de cada uno de ellos para dar los ácidos, seguida de tratamiento con cloruro de tionilo y N,N-dimetiletanolamina obteniéndose los alcaloides respectivos (XXV) y (XXVI).

La única síntesis total que se ha realizado de estos alcaloides, es la realizada por Turner y colaboradores (14). Esta síntesis fue realizada con el fin de comprobar la estructura de la casaina, más que con fines preparativos, ya que se recurre a intermedios de degradación del producto natural para continuar la síntesis.

En este trabajo, se parte de la 6-metoxi-2-tetralona (XXVII) (Ver esquema V), la cual es metilada a través de la enamina para obtener la 6-metoxi-1-metil-2-tetralona (XXVIII). La anelación de Robinson con la metil vinilcetona generada "in situ" conduce a la cetona α,β -insaturada (XXIX).

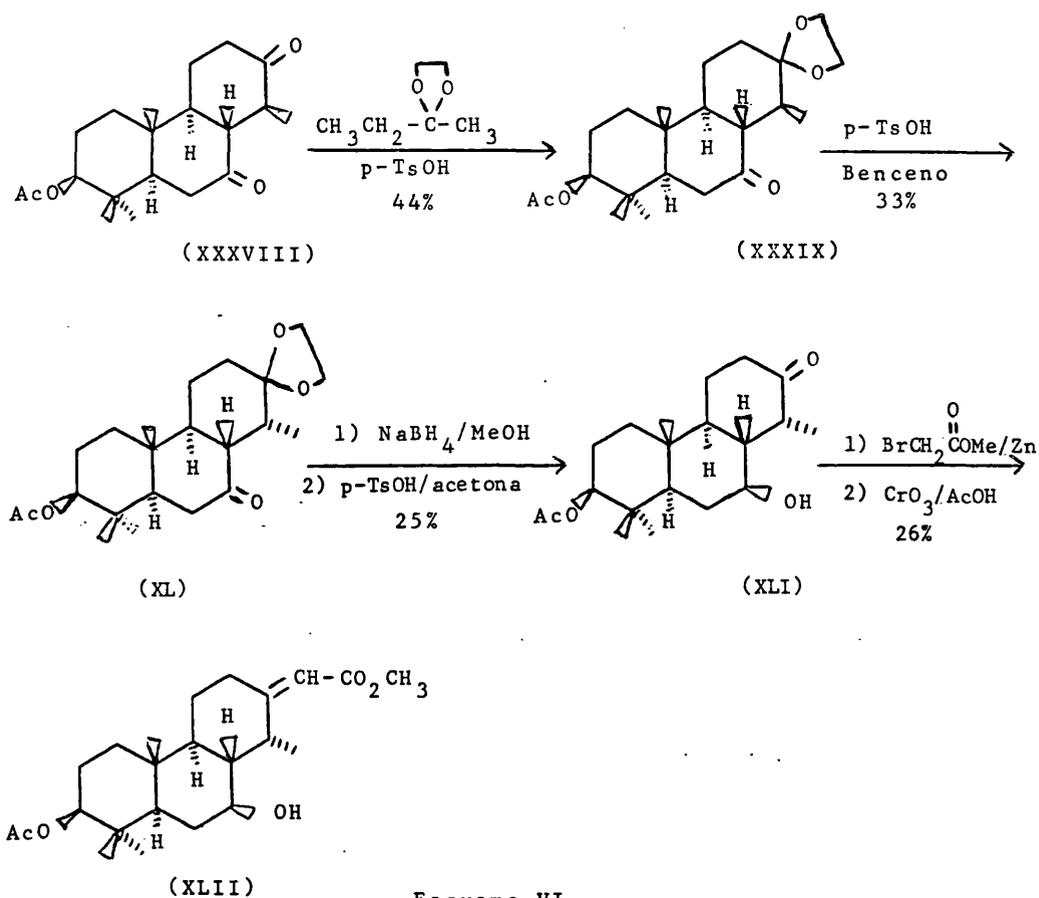
La metilación de C_4 se realiza por tratamiento de la cetona (XXIX) con tert-butóxido potásico y posterior adición de yoduro de metilo para dar (XXX). La reducción del grupo carbonilo con hidruro de aluminio y litio seguida de hidrogenación del doble enlace, usando paladio sobre carbono como catalizador, da el metoxiderivado (XXXII). El anillo aromático de (XXXII) experimenta con litio en amoniaco una reducción de Birch dando el correspondiente dienol-eter, cuya protección del grupo hidroxilo e hidrólisis del enol-eter conduce a la cetona β,γ -insaturada (XXXIV). La introducción del grupo metilo en C_{14} fue realizada por tratamiento de la cetona (XXXIV) con tert-butóxido potásico y metilación del enolato obtenido con yoduro de metilo; de este modo se obtiene la cetona α,β -insaturada (XXXV).



Esquema V

Por oxidación alílica de la enona (XXXV) con trióxido de cromo en ácido acético y reducción del doble enlace con zinc en polvo se obtiene la dicetona (XXXVII), la cual es termodinámicamente inestable y se epimeriza fácilmente para dar (XXXVIII).

La síntesis se completa mediante la transformación de la cetona (XXXVIII) en (XLII) (Ver esquema VI), la cual fue realizada mediante la siguiente secuencia de reacciones:



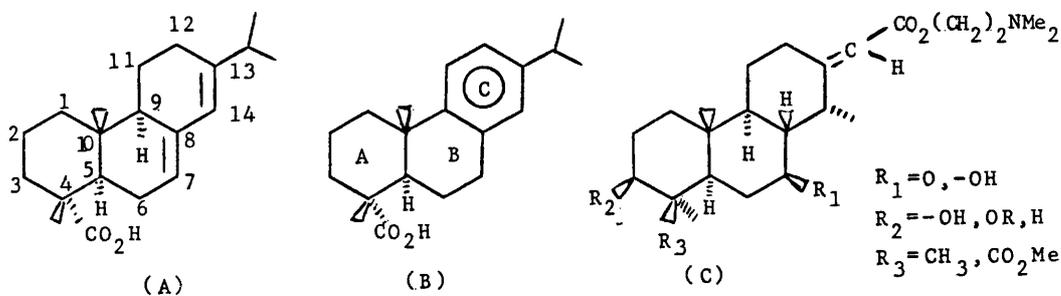
Se obtiene selectivamente el monocetal (XXXIX) por reacción de la dicetona (XXXVIII) con 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano; el tratamiento prolongado de (XXXIX) con ácido paratoluensulfónico da una mezcla en equilibrio de los cetales (XL) y (XXXIX) a partes iguales, que según los autores es debida a una apertura catalizada por ácidos del anillo cetálico y formación del intermedio enol-eter. La reducción del grupo carbonilo de (XL) con borhidruro sódico y eliminación del

grupo cetal da como resultado la hidroxicetona (XLI). Conviene resaltar que este compuesto no se isomeriza al ser sometido a la acción de las bases, ya que la presencia del hidroxilo en C₇ dificulta la disposición ecuatorial del metilo. Esta cetona (XLI) también puede obtenerse por degradación del acetato del éster metílico del ácido casaico natural.

Por reacción de (XLI) con bromoacetato de metilo en presencia de zinc y posterior oxidación con trióxido de cromo en ácido acético se obtiene el éster α,β -insaturado (XLII), el cual se puede transformar en el ácido casaico por una hidrólisis alcalina suave. Puesto que ya han sido reportadas las transformaciones del ácido casaico en casaina (8) y de la casaina en casaidina (12), este trabajo constituye una síntesis total de los alcaloides casaina y casaidina.

III-CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS ESQUEMAS SINTETICOS PROPUESTOS

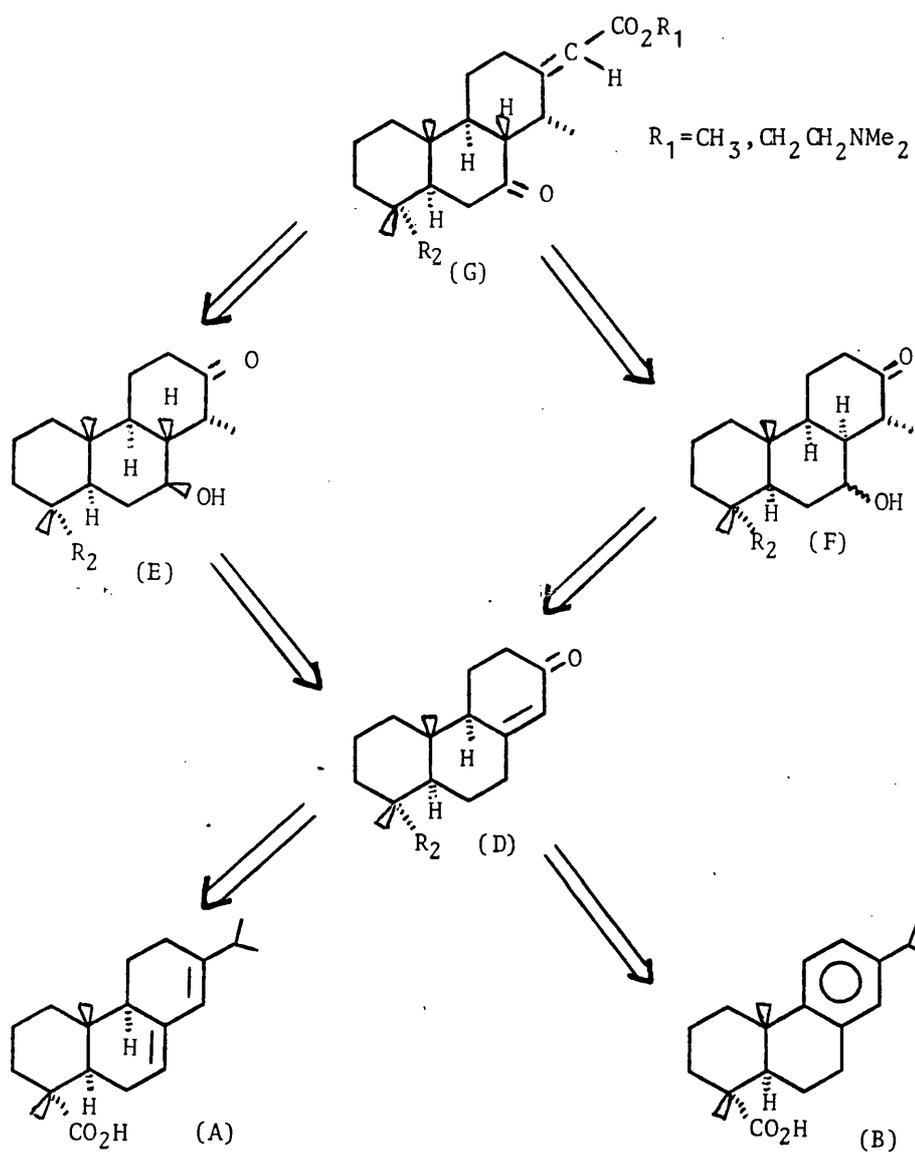
Como ya se ha indicado con anterioridad, tanto el ácido abiético como el ácido deshidroabiético serían dos excelentes productos de partida para la síntesis de alcaloides de la familia del "Erythro-phleum" (C), dado su carácter comercial y la similitud de sus esqueletos con el de los alcaloides citados.



Su transformación sólo exige conseguir la funcionalización adecuada de los anillos B y C para introducir el metilo en C₁₄, el grupo carboxilo α, β -insaturado en C₁₃ y el grupo oxigenado en C₇.

En el presente trabajo, solo se va a abordar la funcionalización correcta de los anillos B y C, ya que la mayor dificultad de todas las síntesis llevadas a cabo hasta la fecha, de los mencionados alcaloides o compuestos similares, radica en la correcta funcionalización de dichos anillos, en especial la introducción de la agrupación oxigenada en C₇ y sobre todo la funcionalización de C₁₄, cuyo metilo se dirige hacia la cara α , situándose en una disposición axial menos estable termodinámicamente; al mismo tiempo, las modificaciones en el anillo A, se suelen realizar con anterioridad a las de los anillos B y C.

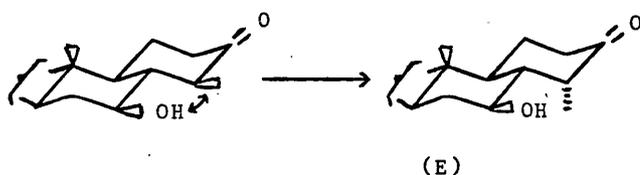
Aunque el grupo isopropilo de los ácidos abiético y deshidroabiético podría formar parte del esqueleto de estos alcaloides, los antecedentes bibliográficos aconsejan su escisión inicial, dejando la introducción de la agrupación alcoxicarbonilmetilénica para las últimas etapas. Todo ello de acuerdo con el siguiente análisis retrosintético:



Los alcaloides finales (G) ($R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$) se podrían obtener a partir de los correspondientes ésteres α, β -insaturados (G) ($R_1 = \text{CH}_3$) por hidrólisis para liberar el ácido seguido de tratamiento con cloruro de tionilo y N,N-dimetiletanolamina (37) (38) o cloruro de oxalilo y N,N-dimetiletanolamina (25).

La desconexión por el doble enlace del éster α, β -insaturado (G) ($R_1 = \text{CH}_3$) puede conducir a las cetonas (E) y (F).

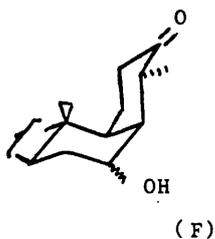
En la cetona (E) la disposición axial menos estable del metilo situado en C₁₄ (Ver compuestos X, IX, XXXVII), se consigue con la presencia de un grupo hidroxilo ecuatorial situado en C₇. Este grupo hidroxilo provoca una repulsión 1,3 con el metilo C₁₄ ecuatorial facilitando, por epimerización, la adopción de la disposición axial deseada (Ver compuesto XLI).



La conversión de la cetona (E) en el ester α,β -insaturado (G) ($R_1=CH_3$) puede realizarse de diversas formas:

Por reacción de Reformatsky con bromoacetato de etilo (14), reacción de Wittig con iluros de fósforo (36)(37)(38)(39), adición de haluros de etoxietilmagnesio (34) o con los carbaniones resultantes al tratar los trimetilsililacetatos de alquilo con butil litio (40); seguido de la oxidación del grupo hidroxilo de C₇ a carbonilo.

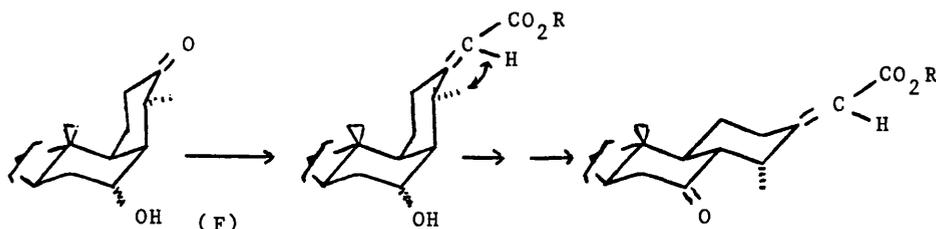
En la cetona (F) con la fusión de los anillos B/C cis también se consigue la disposición α del grupo metilo de C₁₄ (Ver compuesto XII), puesto que en este caso es la mas estable. La presencia del grupo hidroxilo en C₇ facilitará, previa oxidación, la conversión de la fusión cis de los anillos B/C a trans, mas estable.



Así pues, la transformación de la cetona (F) en el ester α,β -insaturado (G) ($R_1=CH_3$) se realizaría, como antes, introduciendo la agrupación metoxicarbonilmetilénica, oxidando el grupo hidroxilo de

C₇ a carbonilo y, por epimerización, convirtiendo la fusión de los anillos B/C cis en trans.

El uso de la cetona (F) podría presentar ciertas ventajas frente a (E), debido al efecto orientador del grupo metilo en C₁₄ en la formación del doble enlace en C₁₃-C₁₅, ya que la interacción estérica con el grupo ester introducido favorecería la geometría E presente en los alcaloides naturales.



Las cetonas (E) y (F) podrían provenir de la cetona α,β -insaturada (D), cuyo doble enlace facilitaría la alquilación de C₁₄ y la oxidación de C₇. Además, como en la mayoría de los intentos sintéticos realizados de estos alcaloides y derivados, convergen en intermedios con la misma funcionalización del anillo C, el diseño de una ruta sintética que pasará por la enona (D) sería aplicable a todas estas síntesis.

En líneas generales, la transformación de la enona (D) en las hidroxicetonas (E) y (F) se podría realizar de dos formas; o bien mediante la introducción previa del grupo metilo en C₁₄ con desconjugación del doble enlace a C₇-C₈ y posterior hidroxilación de C₇, o por oxidación previa de C₇ seguida de hidrogenación del doble enlace y alquilación en C₁₄.

La funcionalización previa en C₇ permite, a parte de ejercer un efecto orientador por interacción estérica en la introducción del metilo en C₁₄, la posibilidad de intentar la funcionalización en C₁₄ a través de una acilación intramolecular de los correspondientes 7-formiloxiderivados.

La obtención de la enona (D) a partir del ácido abiético (A) y deshidroabiético (B) exige la degradación de la cadena lateral de los citados ácidos para obtener un grupo carbonilo en C₁₃.

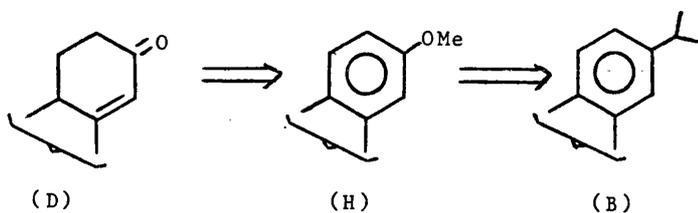
La descripción del trabajo realizado, se ha dividido en cuatro grandes bloques o esquemas:

- En el esquema 1 se describen las transformaciones llevadas a cabo con objeto de obtener la enona (D) a partir del ácido deshidroabiético (B).
- Con el esquema 2 se llega al mismo intermedio (D) pero a partir del ácido abiético (A).
- El esquema 3 recoge los ensayos realizados para la alquilación de la enona (D) y posterior oxidación en C₇. También se describen las alquilaciones en C₁₄ a través de una acilación intramolecular de los correspondientes 7-formiloxidados.
- En el esquema 4 se describe la alquilación en C₁₄ previa oxidación en C₇ y las transformaciones llevadas a cabo para llegar al ester α, β -insaturado (G) (R₁=CH₃).

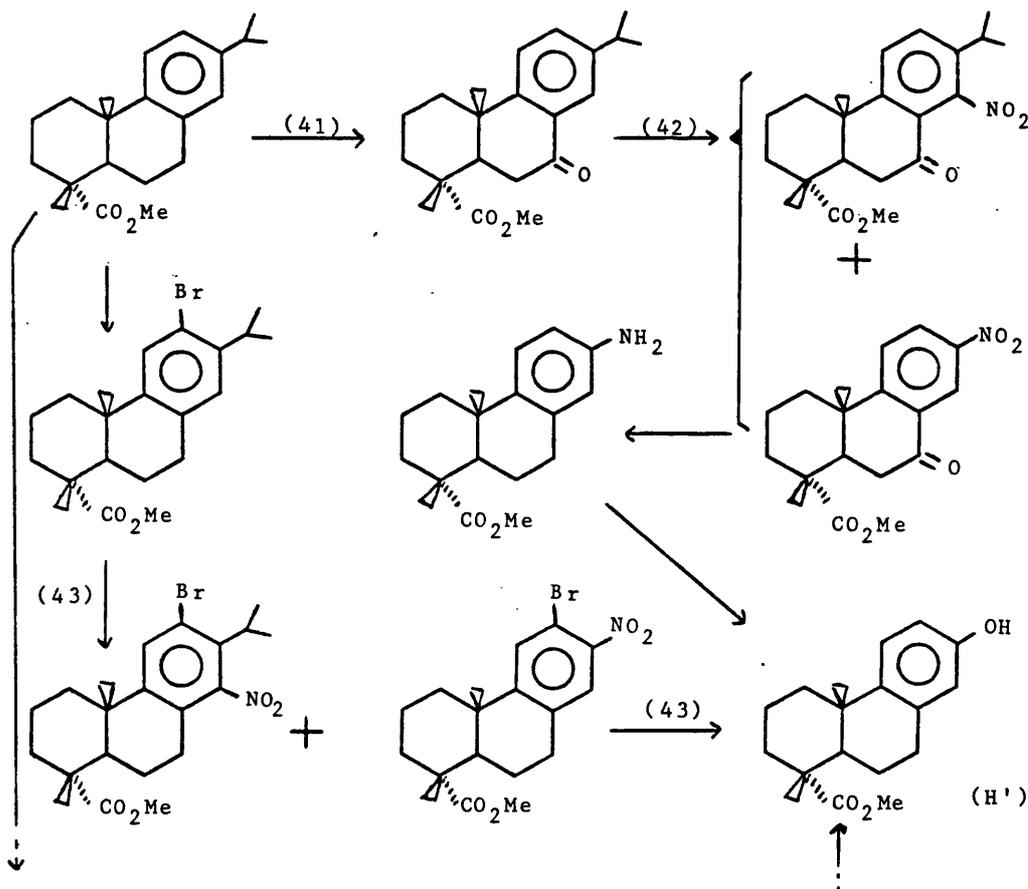
Por último se explica la obtención del alcaloide (G) (R₁=CH₂CH₂NMe₂) epímero en C₄ (R₂=CO₂Me) del casamato de metilo.

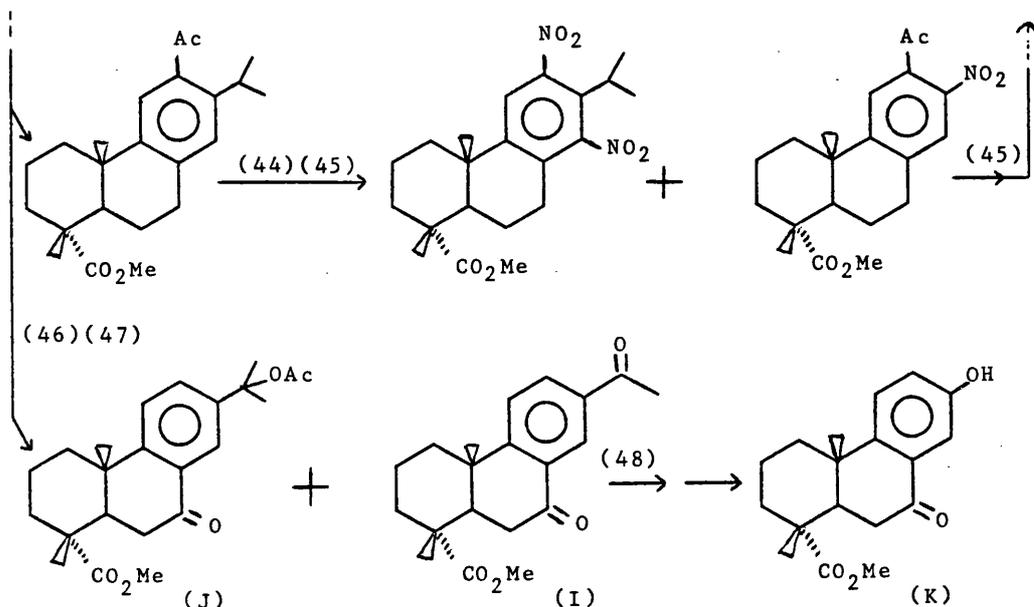
IV-A-DEGRADACION DE LA CADENA LATERAL DEL ACIDO DESHIDROABIETICO

Cuando se parte del ácido deshidroabiético deberá escindir en primer lugar su grupo isopropilo (Ver apartado anterior), para poder obtener la cetona α, β -insaturada (D). El estudio de la literatura existente sobre este tipo de compuestos aconseja pasar por el correspondiente 13-metoxiderivado (H):



La conversión de este metoxiderivado (H) en la enona (D) se puede realizar mediante la reducción de Birch seguida de hidrólisis (32) (34) (14) (37) (38). Por otra parte, la obtención del metoxiderivado (H) a partir del ácido deshidroabiético (B) también ha sido ampliamente abordada:





Básicamente existen dos caminos diferentes. El primero de ellos produce una nitración desalquilante de algún oxo, nitro o acetilderivado, seguido de reducción del grupo nitro a amino y diazotación para llegar al correspondiente 13-hidroxiderivado (H').

El segundo de ellos realiza una oxidación bencílica para dar entre otros un dioxoderivado (I) que según ciertos autores (48), experimenta una reacción de Baeyer-Villiger selectiva de la cetona en C_{15} para dar un acetoxiderivado que por saponificación se transforma en el fenol (K).

El primer método indicado posee unos rendimientos de bajos a moderados dependiendo del camino elegido, en algunos casos utilizan elevadas presiones para la hidrogenación del grupo nitro a amino y en general el número de pasos es grande.

Frente a este, el segundo método presenta algunas ventajas, ya que a pesar de ser los rendimientos moderados, el acetoxiderivado (J) es susceptible de ser transformado mediante una pirólisis y posterior oxidación en la dicetona (I), elevando el rendimiento global de la secuencia. Así mismo el número de pasos implicados es menor, no existiendo además ninguna etapa crítica y realizando simultáneamente la funcionalización del C_7 .

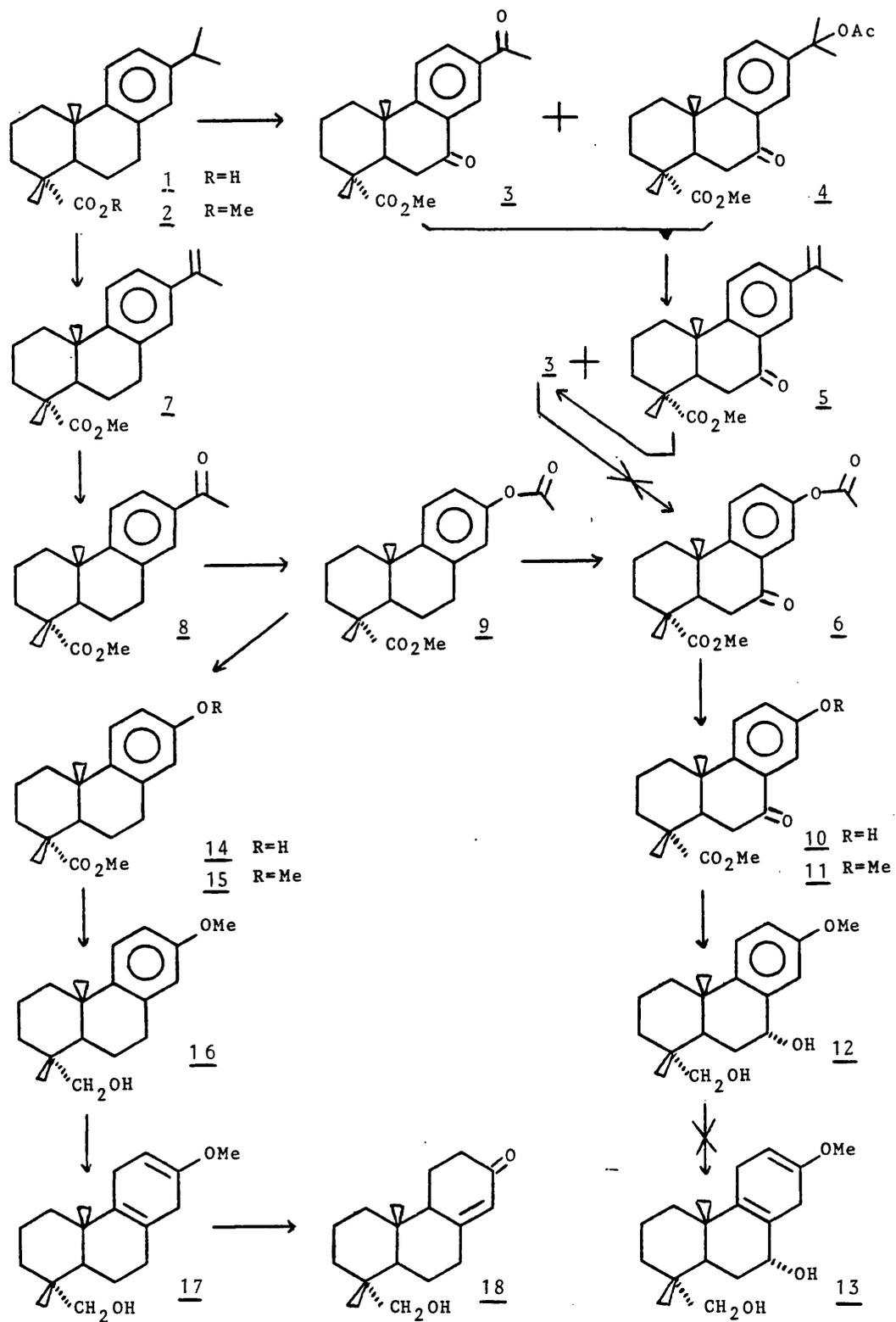
Todo esto, junto a la posibilidad de realizar una oxidación de Baeyer-Villiger selectiva sobre la dicetona (I) para dar el correspondiente 13-acetoxiderivado, (funcionalizado en C_7), nos indujeron a ex-

plorar esta vía sintética.

IV-A-1: Esquema 1

En el siguiente esquema se recogen las transformaciones que se han realizado sobre el ácido deshidroabiético para obtener el 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18

1. La oxidación del deshidroabietato de metilo 2 con CrO_3 en AcOH y Ac_2O condujo a una mezcla de la dicetona 3 y del acetato 4.
2. Pirólisis de la mezcla anterior produjo la eliminación de la agrupación acetoxi del compuesto 4 para dar la enona 5. Posterior oxidación con $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ ó KMnO_4 en fase heterogenea dió la dicetona 3.
3. Los intentos de oxidación selectiva de Baeyer-Villiger con diversos perácidos para dar 6 fueron infructuosos.
4. Reacción del deshidroabietato de metilo con DDQ condujo a la olefina 7.
5. Por oxidación de la olefina 7 con KMnO_4 en fase heterogénea se obtuvo la cetona 8. Reacción de Baeyer-Villiger de esta última con ácido m-cloroperbenzoico condujo al acetato fenólico 9.
6. La oxidación con CrO_3 del acetato 9 dió la cetona 6, que fue sometida a la metanolisis y posterior metilación con $\text{LiOH}/\text{Me}_2\text{SO}_4$ para dar la metoxicetona 11. Reducción de esta última con LiAlH_4 condujo al diol 12.
7. Los intentos de reducción de Birch del diol 12 para dar el dieno 13 no condujeron a resultados aceptables.
8. Tras metanolisis y metilación del acetato 9 con $\text{LiOH}/\text{Me}_2\text{SO}_4$ se obtuvo el metoxiester 15. Reducción de este último con LiAlH_4 dió el alcohol 16.
9. Reducción de Birch del metoxialcohol 16 con $\text{Li}/\text{NH}_3/\text{t-BuOH}$ y posterior isomerización con HCl en EtOH a reflujo condujo a la cetona α,β -insaturada 18.



Esquema 1

IV-A-2. Obtención del 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3.

Según Defaye (48) la dicetona 3 podría sufrir, mediante el uso del perácido adecuado, una reacción de Baeyer-Villiger selectiva del carbonilo de la metilcetona, para dar exclusivamente el 13-acetoxi-derivado 6 sin afectar el carbonilo de C₇.

Defaye comprobó que el ácido paranitroperbenzoico era capaz de reaccionar exclusivamente con el carbonilo de C₁₅, mientras que otros perácidos, como el trifluoroperacético, no mostraban dicha selectividad.

Se decidió pues utilizar dicha reacción, con objeto de degradar la cadena lateral del ácido deshidroabiético (B) y funcionalizar simultáneamente la posición C₇.

En primer lugar, se procedió a la esterificación del ácido deshidroabiético. Debido a que es un ácido relativamente impedido, los procedimientos normales de esterificación, no conducían a resultados satisfactorios.

Tanto la esterificación de Fischer con MeOH y H₂SO₄ como la esterificación en medio básico con KOH y Me₂SO₄ en MeOH dan rendimientos de moderados a bajos.

Debido a que la esterificación en medio básico conducía a mejores rendimientos, así como el hecho de que ácidos similares eran esterificados mediante el uso de NaOH y IMe en H₂O y HMPA (55)(56), se pensó en utilizar unas condiciones similares.

Así pues, nosotros encontramos, que mediante el empleo de LiOH en DMF para dar la correspondiente sal de litio y su posterior tratamiento con Me₂SO₄ ó IMe se obtenía el deshidroabietato de metilo con rendimiento cuantitativo. (espectro n°0).

Se sometió el deshidroabietato de metilo 2 a la acción del CrO₃ en AcOH y Ac₂O (46)(47) obteniéndose una mezcla que fue utilizada sin purificar. No obstante una pequeña porción se purificó por cromatografía de columna sobre sílica-gel, con objeto de aislar e identificar los dos componentes mayoritarios, y que correspondían a la dicetona 3, fácilmente identificada por la aparición en el espectro de RMN (espectro n°2) de la señal del metilo de la metilcetona a 2,59 ppm y a la acetoxicetona 4 que presentaba la señal del metilo del grupo acetoxilo a 1,96 ppm (espectro n°1). Los datos físicos y espectroscópicos estaban de acuerdo con los de la literatura (46)(47) (152).

Con el objeto de aumentar la cantidad de la dicetona 3 a expensas de la acetoxiacetona 4, se procedió a realizar una pirólisis de la mezcla. Así, se convertiría la acetoxiacetona 4, en la correspondiente olefina 5, cuya oxidación posterior daría la dicetona 3.

La reacción de pirólisis del acetato ya estaba descrita por algunos autores (46) pero al ensayar la reacción en las condiciones utilizadas por ellos, se producía una pérdida notable de producto debido a las altas temperaturas usadas. Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, variando la temperatura, encontrándose que 200°C era la temperatura ideal para llevar a cabo la reacción; por encima de 210°C se producía una gran pérdida de producto y por debajo de 180°C la reacción transcurría excesivamente lenta.

Una porción se purificó por cromatografía de columna aislándose la cetona 5, que presentaba como señal más característica en el espectro de RMN (espectro n°3) el multiplete a 5,1-5,4 ppm correspondiente a los protones olefínicos del doble enlace obtenido, acorde con los datos de la literatura (46) (152).

El resto de la mezcla de pirólisis se sometió a una oxidación del doble enlace a carbonilo utilizando dos métodos:

1. $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$. Es uno de los métodos más empleados para la oxidación de olefinas a cetonas (57) (58). Se suele utilizar como disolvente una mezcla de H_2O y dioxano con objeto de facilitar la disolución del KMnO_4 y NaIO_4 en la fase orgánica y acelerarla velocidad de la reacción.

Por este método se obtuvo una mezcla enriquecida en la dicetona 3, que por simple cristalización de MeOH, condujo a la citada dicetona con un rendimiento del 45% a partir del deshidroabietato de metilo.

2. KMnO_4 en fase heterogénea con transferencia de fase. Aunque en estas condiciones las olefinas generalmente se oxidan a glicoles, si el doble enlace es terminal la oxidación prosigue hasta la ruptura del enlace carbono-carbono (59). Como disolvente se suele emplear benceno- H_2O y se utiliza una sal de amonio cuaternaria que actúa como transferidor de fase facilitando la disolución del KMnO_4 en benceno.

Nosotros utilizamos el cloruro de trioctilmetilamonio como transferidor de fase y una mezcla de benceno- H_2O como disolventes, obteniéndose una mezcla que tras cristalizar de MeOH dio la dicetona 3,

con un rendimiento del 49% a partir del deshidroabietato de metilo.

Durante todo el proceso sintético para llegar a la dicetona 3, a partir del ácido deshidroabiético 1, no se realizan purificaciones intermedias, obteniéndose la citada dicetona por simple cristalización en MeOH de la mezcla bruta de reacción final.

Se intentó la reacción de Baeyer-Villiger utilizando ácido p-nitroperbenzoico, y que según Defaye (48) daría de manera exclusiva la acetoxicetona 6. No obstante a pesar de cambiar las condiciones de reacción y a utilizar una amplia gama de perácidos (m-cloroperbenzoico, trifluoroperacético, monoperftálico) no se obtuvo el resultado deseado, ya que se obtenía siempre una mezcla compleja de productos, en donde el producto deseado era minoritario.

Como los intentos de protección selectiva de alguno de los dos carbonilos de la dicetona 3 también fallaron, y la vía de la nitración desalquilante del ácido deshidroabiético no parecía adecuada, nuestros esfuerzos se dirigieron a la búsqueda de otra ruta alternativa.

IV-A-3. Obtención del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9

A pesar de que la secuencia sintética anterior no condujo a los resultados deseados, esta forma de degradar el grupo isopropilo, podría ser perfectamente aplicable a sustratos que no poseyeran el grupo carbonilo en C₇. Para ello sería necesario conseguir una oxidación bencílica selectiva que afectara exclusivamente al C₁₅ y que permitiera obtener un doble enlace entre C₁₅-C₁₆ realizando la funcionalización del C₇ en etapas posteriores.

Existen numerosos reactivos químicos, que son capaces de producir oxidaciones bencílicas. Entre estos destacan el CrO₃, KMnO₄ y el SeO₂.

Mediante el empleo del CrO₃ se puede conseguir la oxidación bencílica de las posiciones C₇ y C₁₅ (46)(47)(41) o bien la oxidación selectiva del C₇ (41)(63), controlando las condiciones de reacción, pero nunca la oxidación selectiva del C₁₅.

El uso del KMnO₄ conduce, en este tipo de sustratos, a la oxidación selectiva del C₇ (60)(61)(62), pero no se puede lograr la oxidación de C₁₅.

El otro reactivo indicado, SeO_2 , es capaz de producir oxidaciones bencílicas, pero no cabe esperar una oxidación selectiva de C_{15} , ya que produce la oxidación de C_7 con relativa facilidad (64).

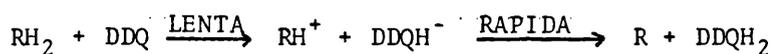
Existe otro tipo de reacciones aplicadas a estos sustratos, que no producen una oxidación bencílica directa, como son el tratamiento con N-Bromosuccinimida seguido de eliminación para dar un doble enlace; pero no muestran ninguna selectividad respecto al C_{15} (65).

También se puede recurrir a el empleo de microorganismos, capaces de producir reacciones con gran selectividad y que nose pueden obtener mediante el empleo de reactivos químicos usuales.

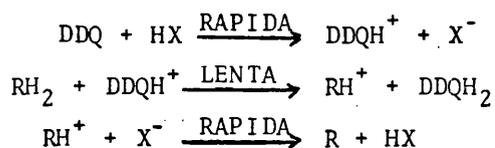
En efecto, el empleo del microorganismo denominado "Fomes Annosus" sobre el deshidroabietato de metilo (66), produce una hidroxilación selectiva de los carbonos C_{15} y C_{16} sin afectar en absoluto el C_7 . Sin embargo alguno de los derivados obtenidos poseen también un grupo hidroxilo en C_1 . Otras dificultades adicionales son el bajo rendimiento obtenido, siendo el proceso de extracción y purificación bastante complicados.

Se tenía conocimiento de que algunas quinonas, entre la que destaca la DDQ, eran capaces de producir deshidrogenaciones de posiciones bencílicas (67)(68), en especial si dichas posiciones eran terciarias, debido a la mayor estabilidad del catión intermedio que se forma.

El mecanismo propuesto para estas deshidrogenaciones transcurre a través de un proceso heterolítico en dos etapas (68):



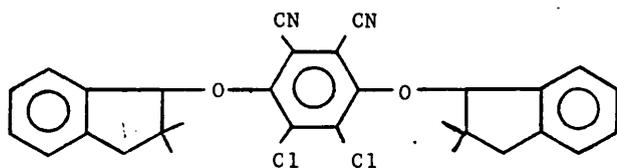
Si la reacción se lleva a cabo en presencia de dadores de protones, estos actúan como catalizadores y la reacción transcurre a través del ácido conjugado de la quinona, especie con mayor poder de abstracción de hidruro que la quinona neutra:



En ambos casos el proceso transcurre a través del catión intermedio RH^+ , el cual puede sufrir varios tipos de reacción. El proceso

más común, es la eliminación de un protón, para dar la correspondiente olefina, pero en algunos casos (69)(70), también se producen transposiciones del tipo Wagner-Meerwein con anterioridad a la pérdida del protón.

La formación de éteres resultantes de la unión de la dihidro-DDQ al catión intermedio RH^+ formado es otra de las reacciones secundarias, que puede ser la principal cuando no es posible la reacción de eliminación. Por ejemplo al tratar el 2,2-dimetilindano con DDQ (69) conduce al siguiente éter:



También se ha observado en algunos casos (69) que la DDQ experimentalmente condensa Diels-Alder con algunos dienos, para dar el correspondiente ciclohexeno.

Dado que la DDQ era el reactivo que ofrecía más posibilidad para lograr una deshidrogenación selectiva en el C_{15} terciario, frente a la otra posición bencílica de C_7 , del ácido deshidroabiético, decidimos explorar el alcance y limitaciones de esta reacción.

La reacción se suele llevar a cabo con un leve exceso de DDQ en disolventes apróticos secos, como el benceno y dioxano, y calentando a reflujo; en algunos casos a temperaturas inferiores e incluso a temperatura ambiente.

El benceno y dioxano presentan la ventaja de una notable solubilidad de la DDQ frente a una gran insolubilidad de la dihidro DDQ generada, lo que permite separarla por simple filtración. La DDQ se puede volver a regenerar por oxidación con HNO_3 , de la dihidroquinona recuperada de la reacción (71).

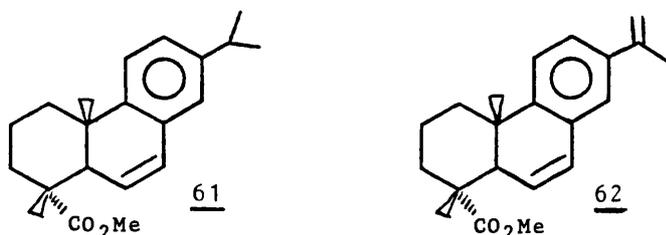
La reacción se probó inicialmente a temperatura ambiente, tanto en dioxano como en benceno, recuperándose el producto de partida inalterado tras varios días de reacción.

Tras numerosos ensayos se comprobó que las condiciones idóneas para la reacción, eran el uso de un leve exceso de DDQ (1,1 equivalente) en benceno a reflujo. La cantidad de benceno utilizada como

disolvente afectaba de manera extraordinaria a los resultados obtenidos, siendo aconsejable el uso de grandes cantidades de benceno con objeto de controlar de manera más precisa (debido a la menor velocidad de reacción), el tiempo de reacción.

El transcurso de la reacción se controló por c.g.l. (E.G.A. 250/210/250) ya que en cromatografía de capa fina no eran separables, de manera clara, los productos que se formaban y el deshidroabietato de metilo de partida.

En el cromatograma de gases existían siempre cuatro picos, el primero de ellos correspondía con el deshidroabietato de metilo de partida, el segundo se identificó como el podocarpa-6,8,11,13-tetraen-18-oato de metilo 61, el tercero correspondía al podocarpa-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7 (que era el producto deseado) y el cuarto y último pico parecía factible que se tratara del podocarpa-6,8,11,13,15-pentaen-18-oato de metilo 62.



La asignación de cada uno de los picos (exceptuando el cuarto pico) se hizo por comparación con patrones auténticos. Para esto se sintetizó las olefinas 7 y 62 por otro camino distinto.

La olefina 7 se obtuvo por reacción de Wolff-Kishner (7) de la cetona 5 (ya obtenida en la secuencia anterior), seguida de esterificación. Como señales más representativas para su identificación está en el espectro de RMN (espectro n°4) el multiplete a 5,0-5,3 ppm correspondiente a los protones olefínicos del C₁₆ acorde con la bibliografía (73).

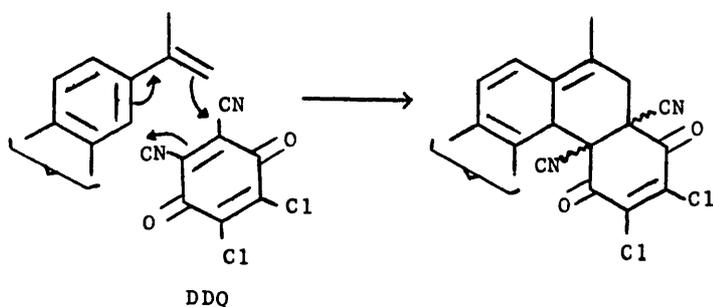
Se sintetizó la olefina 61, por tratamiento del abietato de metilo 20 con OHg en AcOH y Ac₂O a reflujo, según un procedimiento ya descrito (72).

Utilizando las condiciones idóneas de reacción se obtenía en c.g.l. un 45% de la olefina deseada 7, un 52% de deshidroabietato de metilo sin reaccionar y un 3% de la suma de los picos correspon-

dientes a la olefina 61 y al posible dieno 62. Tras extraer se obtenía un 79% en peso de mezcla de productos.

Todos los ensayos encaminados a mejorar el porcentaje de conversión y por tanto el rendimiento de la reacción, resultaron infructuosos, ya que al aumentar la cantidad de DDQ o el tiempo de reacción se producía un aumento mayor de 61 y 62 frente al aumento de 7, y además se producía una mayor pérdida de peso en la reacción, resultando el rendimiento global más bajo. Cambiando las condiciones de reacción (adición de HCl, Na₂CO₃...) o cambiando de disolvente (dioxano) los resultados no mejoraron.

La pérdida de peso en la reacción, se pensó que podía ser debida a un ataque de la dihidroquinona que se genera en la reacción, al catión intermedio de reacción para dar un eter, o bien a una reacción de Diels-Alder de la olefina formada 7 (dieno) con la DDQ (dienófilo) (69).



Hasta el momento no se ha podido comprobar con certeza si es alguno de estos factores el que produce la pérdida de peso.

Así pues, la reacción del deshidroabietato de metilo con la DDQ, a pesar de su rendimiento moderado, es de interés sintético, ya que permite en un sólo paso, obtener una funcionalización selectiva de la cadena lateral.

Debido a la dificultad en separar la olefina 7 formada, del deshidroabietato de metilo 2, con las técnicas habitualmente empleadas, se utilizó la mezcla de reacción sin purificar.

Al igual que se hizo en la secuencia anterior, se sometió dicha mezcla a un tratamiento oxidativo con KMnO₄ en benceno -H₂O utilizando el cloruro de trioctilmetilamonio como transferidor de fase (59), obteniéndose una mezcla de la que se recuperó el deshidroabietato de metilo no reaccionado y la metilcetona 8 con

un rendimiento del 28% (43% contando el deshidroabietato de metilo recuperado) y que mostraba como señal más representativa en el espectro de RMN (espectro n°5) el singlete a 2,50 ppm correspondiente al metilo de la metilcetona, de acuerdo con la literatura (73).

Como sólo disponía la molécula de un carbonilo, cabía esperar que una reacción de Baeyer-Villiger, transcurriera con un rendimiento elevado para dar el acetato fenólico 9 de manera casi exclusiva, debido a la mayor facilidad de migración de un anillo aromático frente a un metilo, en el intermedio peroxidado de reacción.

En efecto, la reacción se llevó a cabo con ácido m-cloroperbenzoico en CHCl_3 seco en ausencia de la luz (73) obteniéndose, tras purificar, el 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9 con un rendimiento del 92%. La señal del RMN (espectro n°6) a 2,22 ppm como un singlete correspondiente al metilo del acetoxilo aromático, confirmaba la estructura de dicho compuesto.

IV-A-4. Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol

12

Aunque una vez realizada la degradación del grupo isopropilo del ácido deshidroabiético, podría efectuarse una reducción de Birch, seguida de hidrólisis, para obtener la cetona α,β -insaturada (D) indicada al principio; consideramos que debía aprovecharse la presencia del anillo aromático funcionalizando el C_7 .

La oxidación bencílica del acetato 9 debería conducir a la acetoxicetona 6 que, una vez desacilada, metilada y reducidos sus grupos carbonilo para evitar reacciones secundarias o la obtención de mezclas de productos, sería sometida a la reducción de Birch.

Entre los métodos más usados para producir la oxidación bencílica del C_7 destacan los que usan KMnO_4 ó CrO_3 (41) (46) (47) (60) (61) (62) (63). Nosotros realizamos la reacción con CrO_3 en AcOH y Ac_2O obteniéndose la acetoxicetona 6 que se usó sin purificar.

Se trató la acetoxicetona 6 con una solución de MeONa en MeOH para dar el fenol 10 que fue metilado con $\text{LiOH/Me}_2\text{SO}_4$ en DMF para dar la metoxicetona 11.

Aunque se podía haber utilizado este último compuesto 11 en las condiciones de la reducción de Birch, produciéndose la reducción de la cetona en C_7 y del ester metílico a alcoholes, es aconsejable

la reducción previa de dichos grupos funcionales, debido a que en la reacción, la reducción de la función éster a alcohol no suele ser completa (35)(74)(75) produciéndose mezclas no deseables.

Se realizó la reducción con LiAlH_4 en éter a reflujo, obteniéndose el diol 12 con un rendimiento del 76% a partir del acetato fenólico 9. Este compuesto presentaba en el espectro de IR (espectro n°7) la banda de alcohol centrada a 3280 cm^{-1} y en el espectro de RMN la ausencia de la señal del éster metílico indicaba la desaparición de este, también presentaba a 6,00 ppm un triplete ($J=7,5 \text{ Hz}$) correspondiente a H_7 , la multiplicidad de esta señal, resultante de un doble acoplamiento e-a y e-e con los protones de C_6 , indica una disposición ecuatorial para H_7 .

En las condiciones de la reducción de Birch existen algunos grupos funcionales que pueden ser afectados. Uno de dichos grupos son los hidroxilos bencílicos, los cuales pueden ser eliminados por hidrogenólisis (76)(77).

En algunos casos concretos como son la presencia de grupos electrón donantes, en especial el metoxilo, en situación para respecto al alcohol bencílico (78)(79)(80) dicha pérdida no se produce; mientras que si los grupos están en meta o en orto podría producirse la hidrogenólisis del hidroxilo. Sin embargo, dada la ventaja que suponía mantener el C_7 funcionalizado se decidió realizar algunos ensayos.

La reducción de 12 en las condiciones usuales con Li en NH_3 y t-BuOH condujo a una mezcla de productos de reacción en los que se apreciaba la pérdida del citado alcohol en alguno de ellos.

En vista de los resultados, se decidió seguir una ruta similar a la seguida, pero sin la introducción de la función oxigenada en C_7 , que se dejaría para etapas posteriores.

IV-A-5. Obtención del 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18

Una vez descartada la posibilidad de introducir la función oxigenada en C_7 con anterioridad a la reducción de Birch del sistema aromático, la síntesis se reducía a la obtención de la agrupación metoxi en C_{13} , reducir el éster metílico a alcohol y reducción de Birch seguida de hidrólisis ácida.

Se partió de nuevo del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9, el cual se sometió a una metanolisis con MeONa en MeOH, seguido de una metilación del OH fenólico así obtenido con

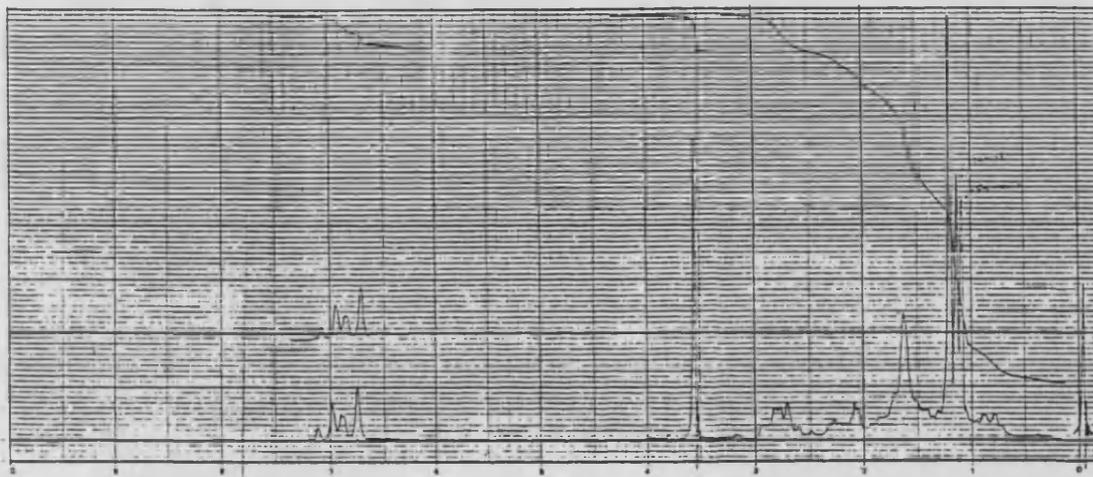
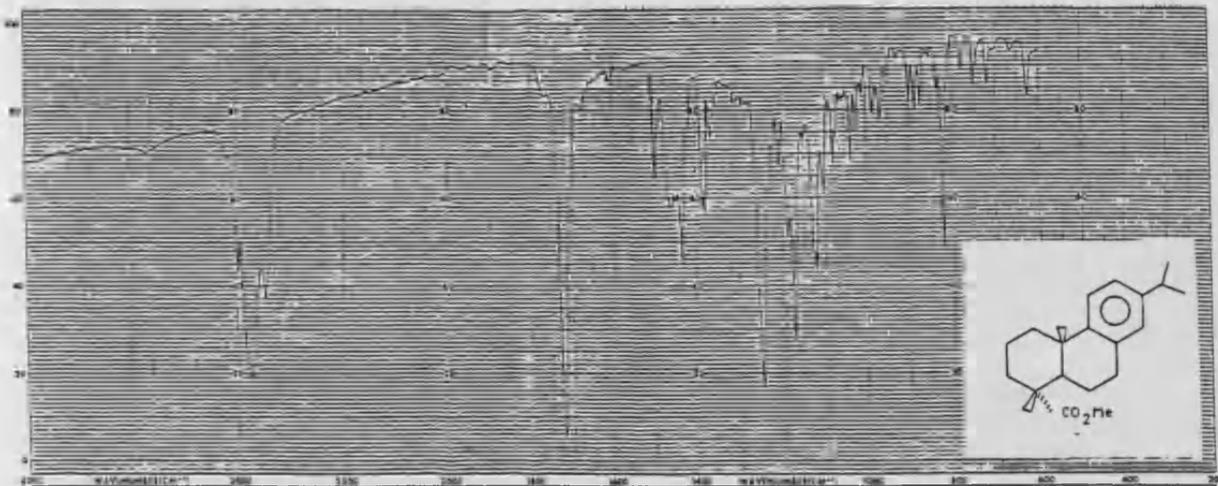
LiOH/Me₂SO₄. Se obtuvo el metoxiester 15 que mostraba en el RMN (espectro n°8) un singlete a 3,70 ppm correspondiente al metilo del metoxilo aromático. Sus datos físicos estaban de acuerdo con la literatura (73).

Se procedió entonces a la reducción del ester metílico a alcohol mediante LiAlH₄ en eter a reflujo, obteniéndose el metoxialcohol 16, con un rendimiento del 92% a partir del acetato fenólico 9. Como señales más características, mostraba en el espectro de IR (espectro n°9) una banda centrada a 3350 cm⁻¹ correspondiente a la tensión O-H del alcohol, y en el espectro de RMN se apreciaba la ausencia de la señal del ester metílico apareciendo a 2,9-3,5 ppm la señal de los protones que soportan la función hidroxílica.

Este último producto se sometió a una reducción de Birch con Li en NH₃ líquido y t-BuOH (36), obteniéndose el dieno 17, que se sometió sin purificar a un tratamiento ácido con HCl en EtOH-H₂O a reflujo (14), produciéndose la apertura del metoxienol y la posterior isomerización del doble enlace, para quedar conjugado al carbonilo generado.

Se obtuvo de esta forma la 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18 con un rendimiento del 86% a partir del metoxialcohol 16. Como señales más características en el espectro de RMN (espectro n°10) estaban la desaparición del sistema aromático y el singlete ancho a 5,90 ppm correspondiente al protón olefínico H₁₄.

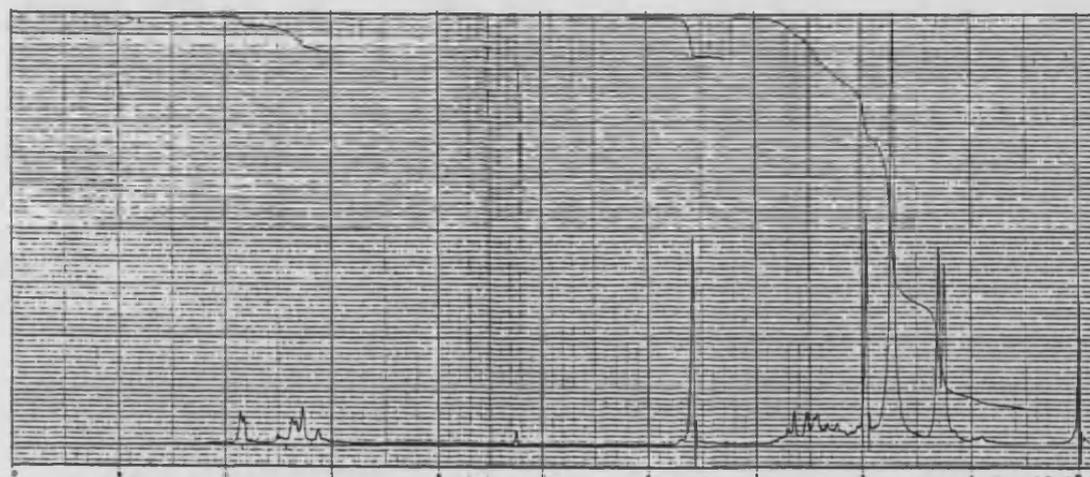
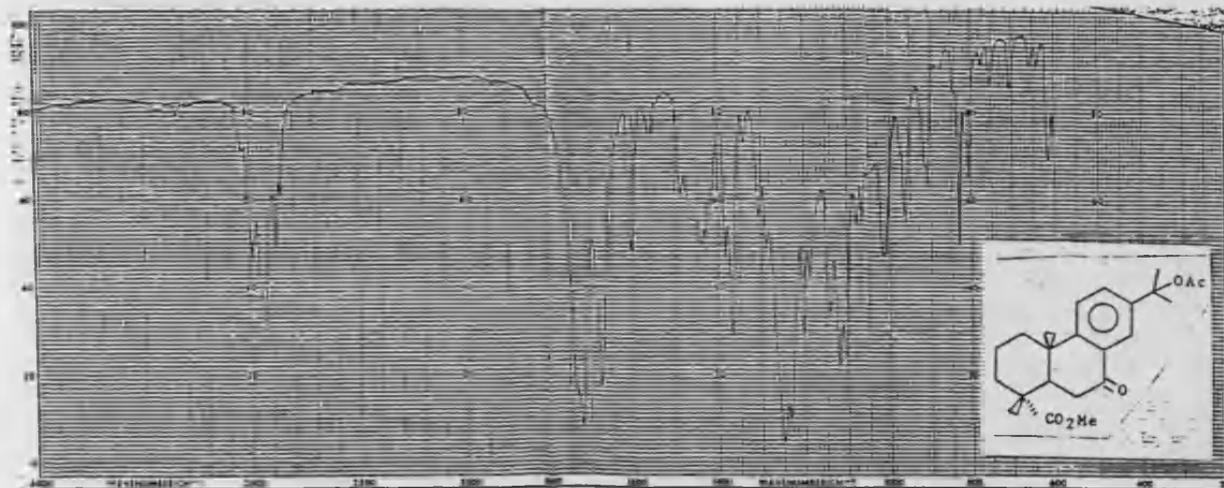
Espectro n° 0



Deshidroabietato de metilo 2.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
3040-	Tensión C-H aromá-	1.18	s.	C ₁₀ -CH ₃
3010	tico	1.19	d. (J=6.7)	C ₁₅ -(CH ₃) ₂
1720	Tensión C O de	1.24	s.	C ₄ -CH ₃
	ester	3.59	s.	CH ₃ -OCO-
1495	Tensión de esqueleto	6.90	m.	aromaticos
	aromatico			

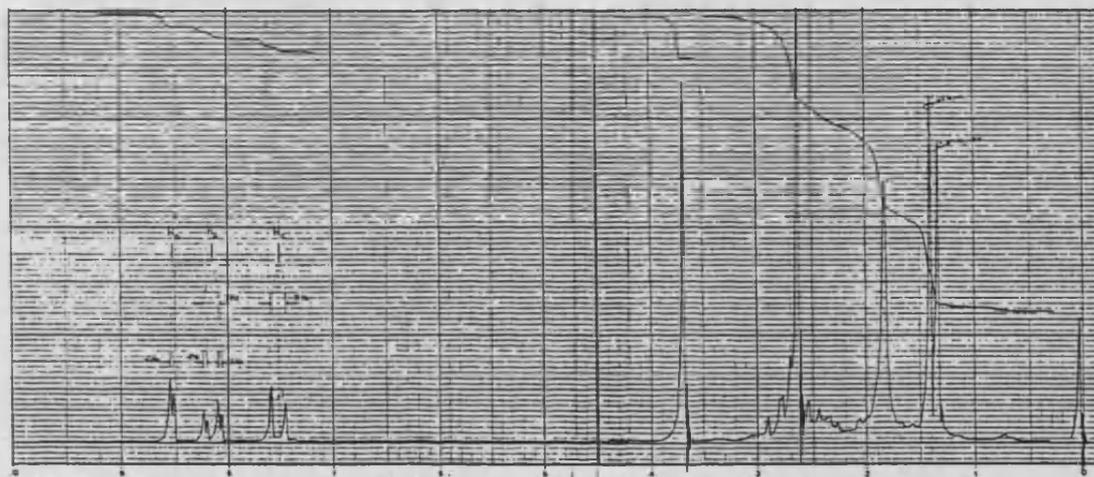
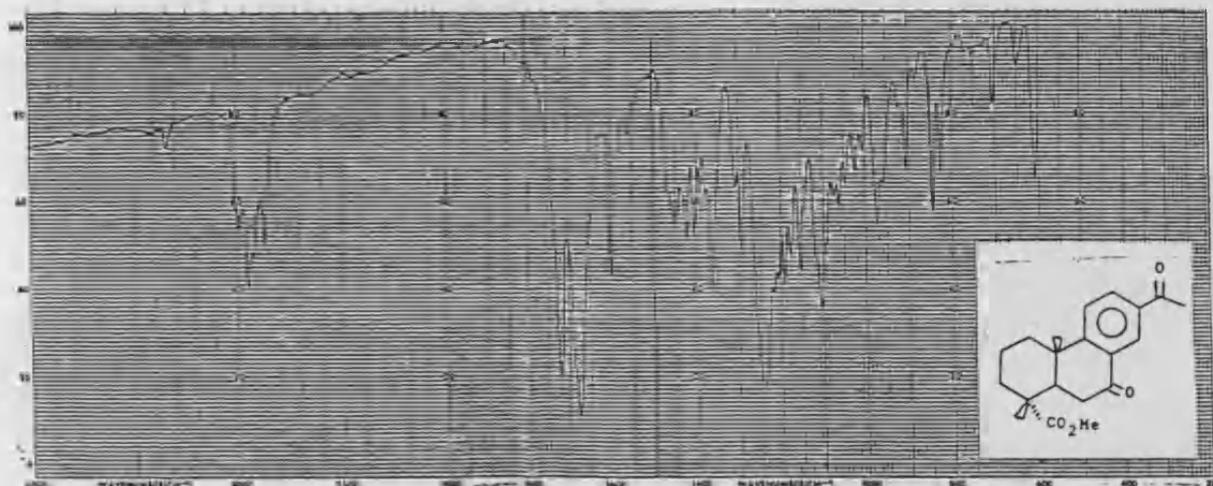
Espectro n° 1



15-acetoxi-7-oxo-deshidroabietato de metilo 4.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1730	Tensión C=O acetato	1.24	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1720	Tensión C=O ester	1.30	s.	
-1680	Tensión C=O cetona	1.80	s.	$\text{C}_{15}-(\text{CH}_3)_2$
	conjugada	1.96	s.	$\text{CH}_3-\text{COO}-$
-1605,	Tensión de esqueleto	3.58	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
1560	aromatico	7.20	d. (J=8.7)	H_{11}
		7.43	dd. (J=8.7, 2.0)	H_{12}
		7.85	d. (J=2.0)	H_{14}

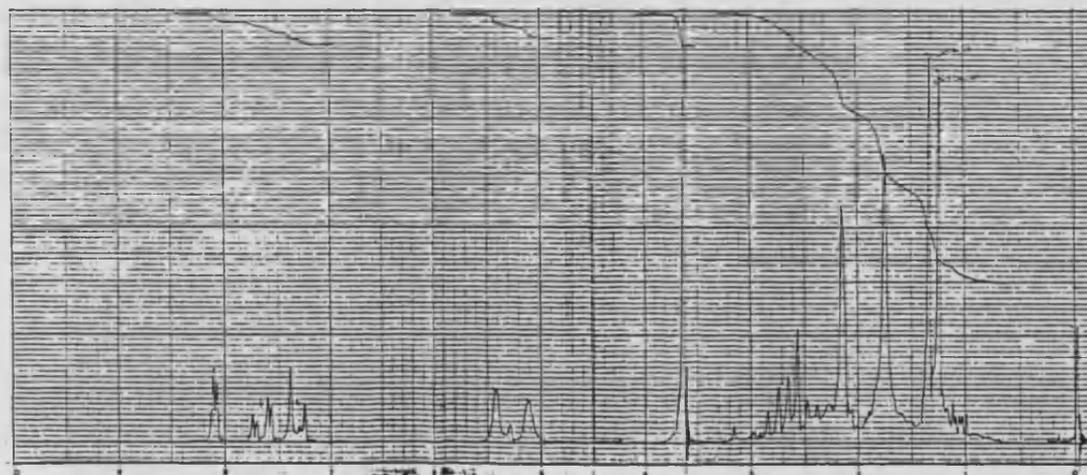
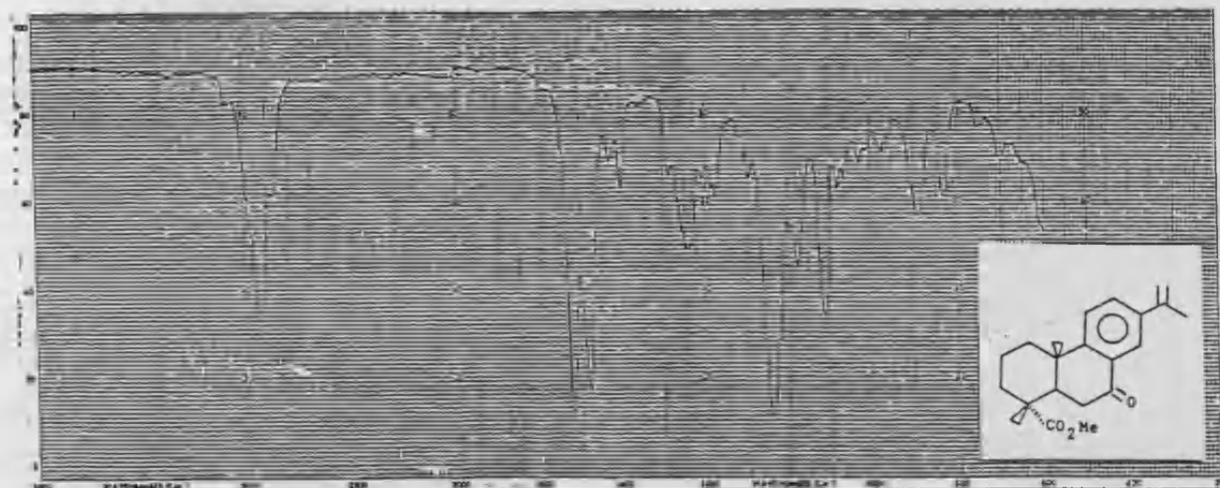
Espectro n°2



13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1720	Tensión C=O ester	1.30	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1675	Tensión C=O cetona conjugada	1.36	s.	
		2.59	s.	CH ₃ -CO-ph
-1600,	Tensión de esqueleto	3.63	s.	CH ₃ -OCO-
1560	aromatico	7.48	d. (J=8.7)	H ₁₁
		8.10	dd. (J=8.7,2.0)	H ₁₂
		8.50	d. (J=2.0)	H ₁₄

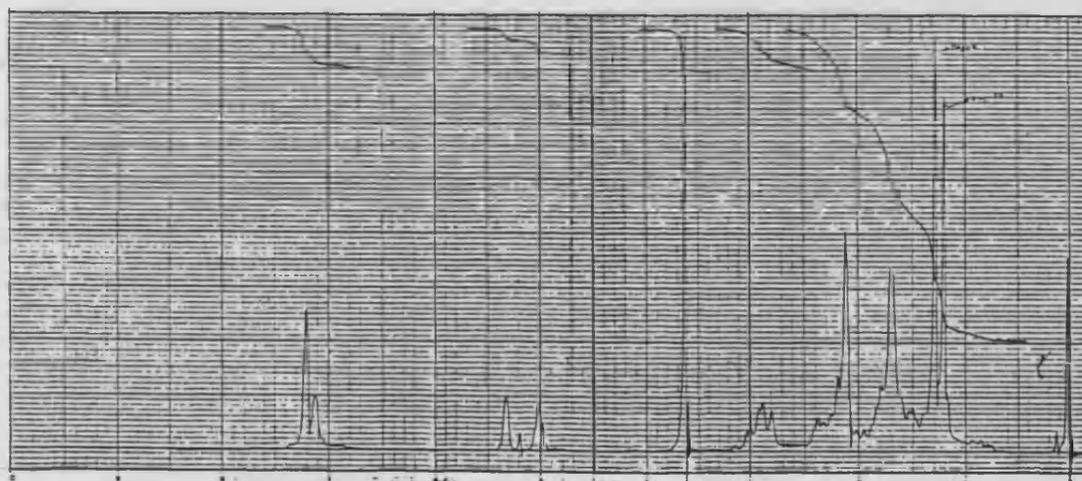
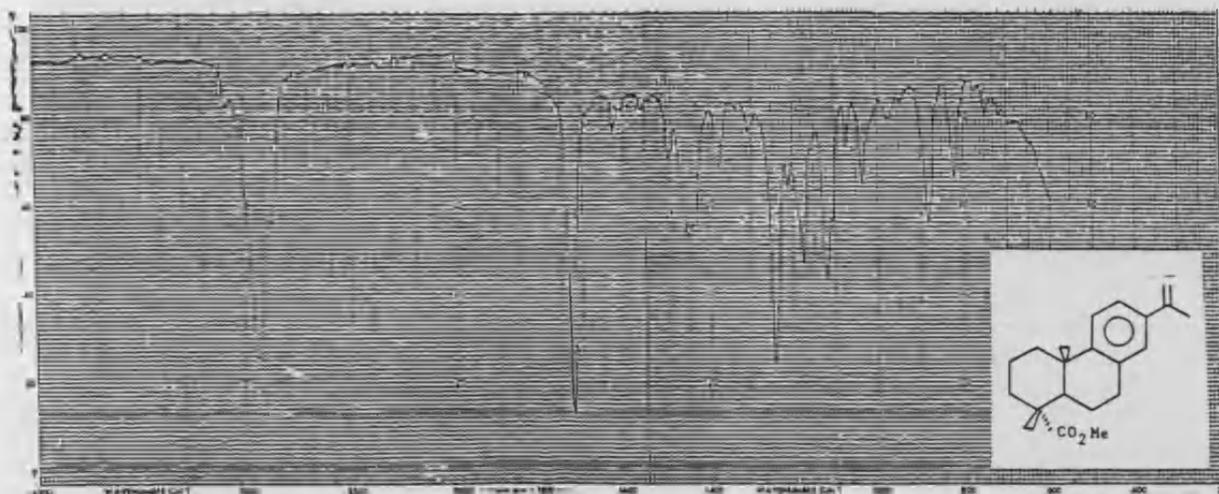
Espectro nº 3



7-oxo-abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 5.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1720	Tensión C=O ester	1.24	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1680	Tensión C=O cetona conjugada	1.33	s.	
		2.17	s. ancho	$\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$
-1630	Tensión C=C	3.62	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
-1600	Tensión de esqueleto aromático	5.1-5.4	m.	$\text{CH}_2=\text{C}-$
		7.33	d. (J=8.7)	H_{11}
		7.68	dd. (J=8.7, 2.0)	H_{12}
		8.10	d. (J=2.0)	H_{14}

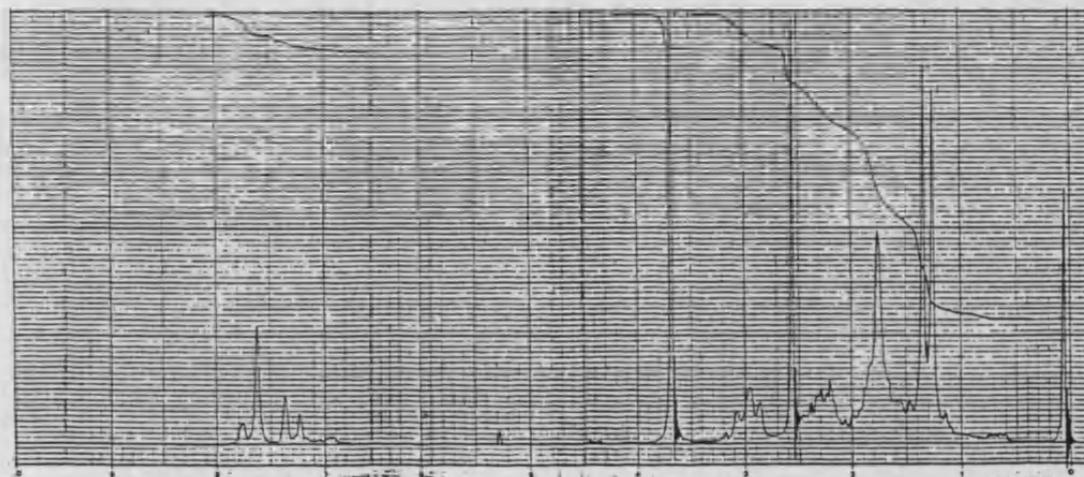
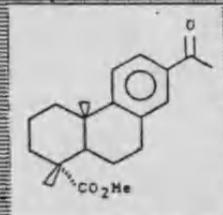
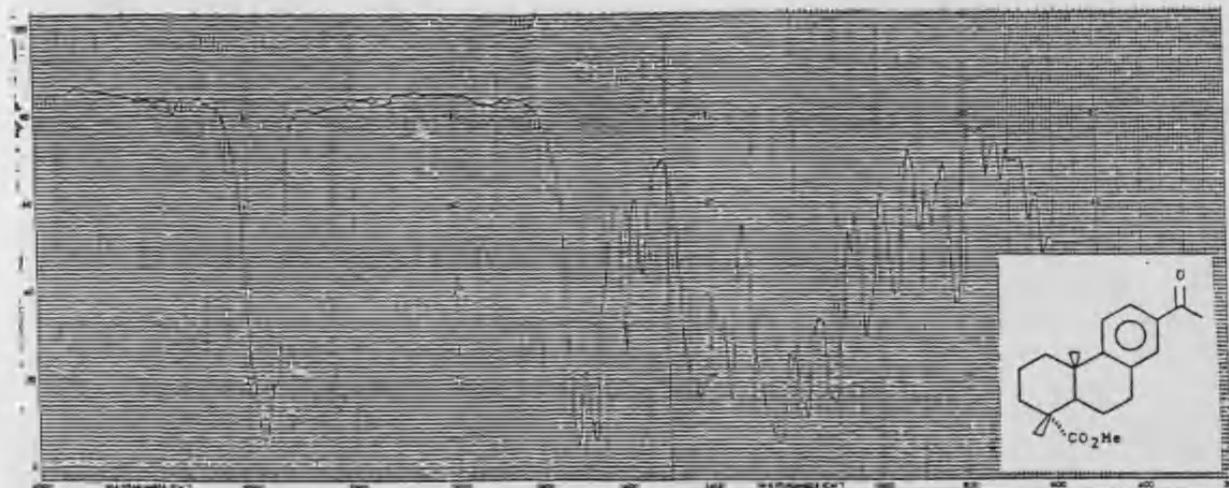
Espectro n°4



abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1720	Tensión C=O ester	1.17	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1625	Tensión C=C	1.25	s.	
-1560,	Tensión de esqueleto aromático	2.10	s. ancho	$\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-$
1500		3.60	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
		5.0-5.3	m.	$\text{CH}_2=\text{C}-$
		7.0-7.3	m.	aromaticos

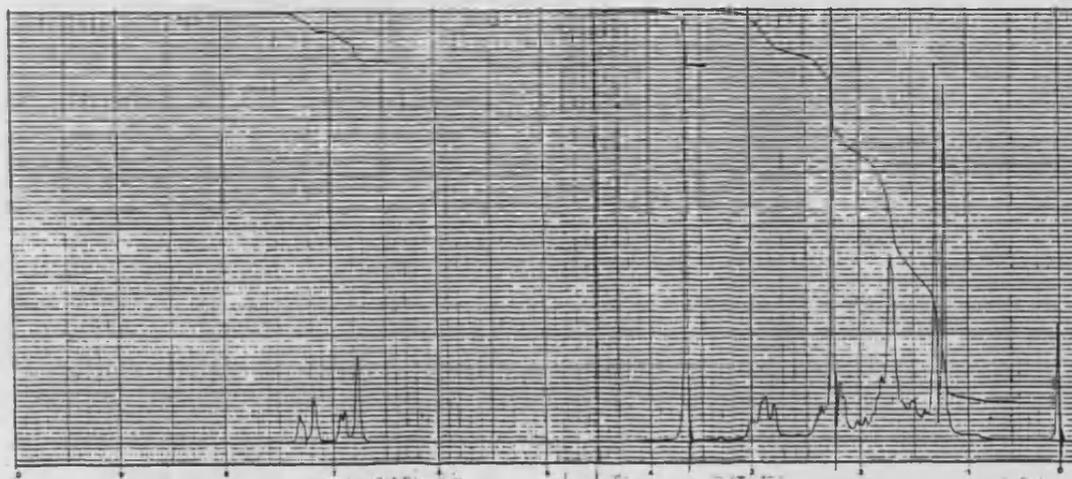
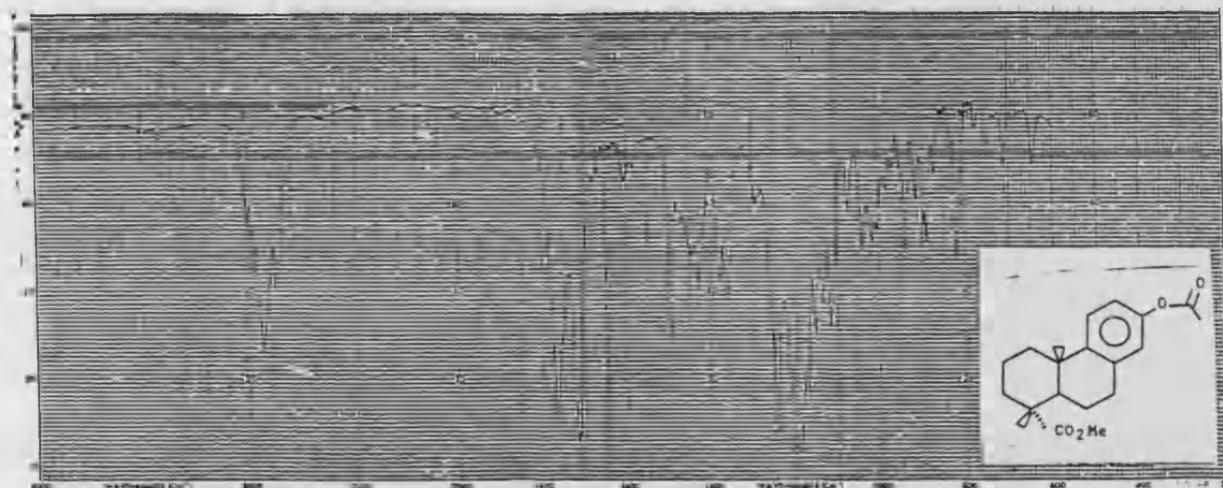
Espectro n°5



13-acetil-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 8.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1715	Tensión C=O ester	1.19	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1675	Tensión C=O cetona conjugada	2.50	s.	
-1600,	Tensión de esqueleto	3.62	s.	CH ₃ -CO-ph
1560	aromatico	7.2-7.8	m.	CH ₃ -OCO- aromaticos

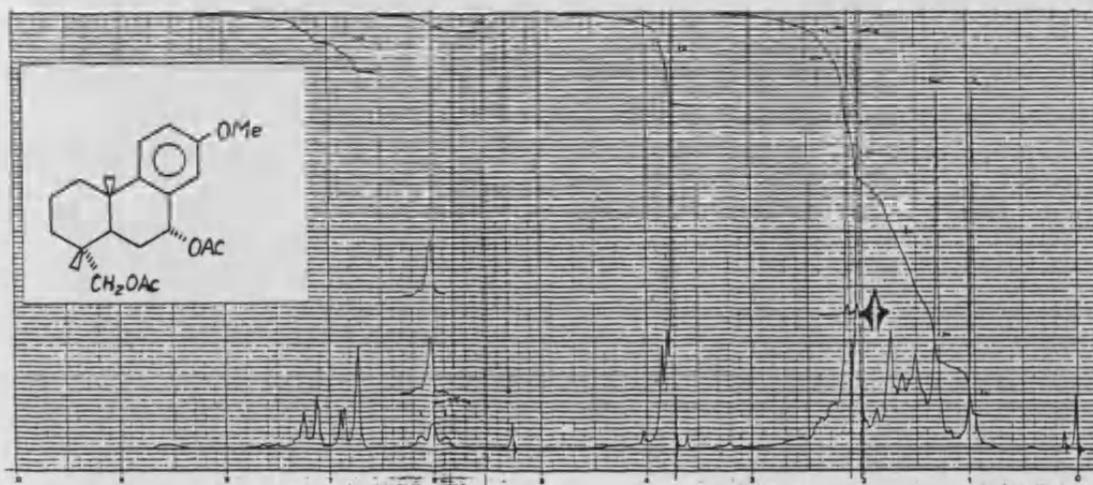
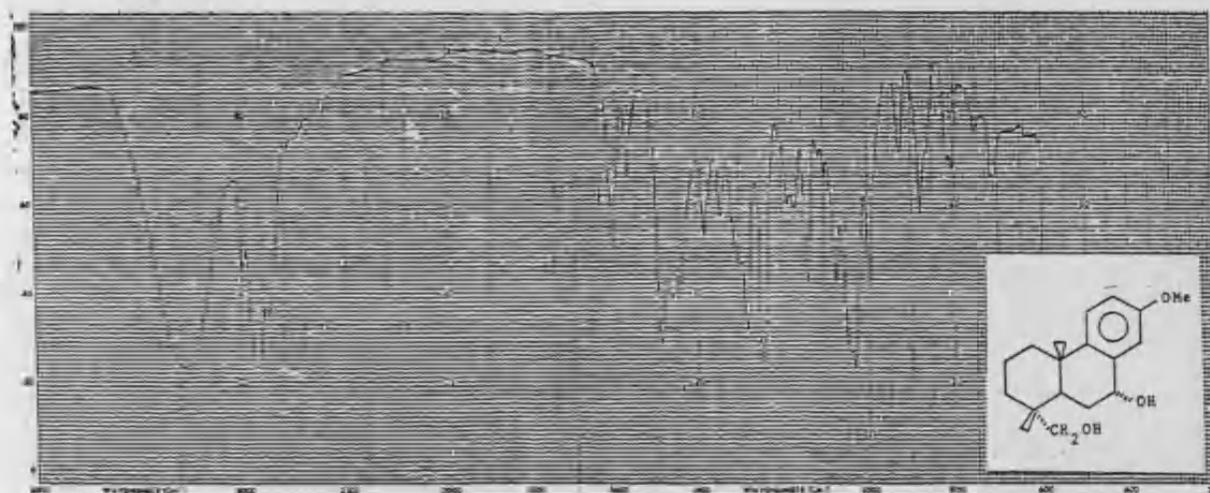
Espectro n°6



13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1765	Tensión C=O acetato	1.19	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1715	Tensión C=O ester	1.28	s.	
-1600,	Tensión de esqueleto	2.22	s.	$\text{CH}_3-\text{COO}-\text{ph}$
1490	aromatico	3.62	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
		6.7-7.4	m.	aromaticos

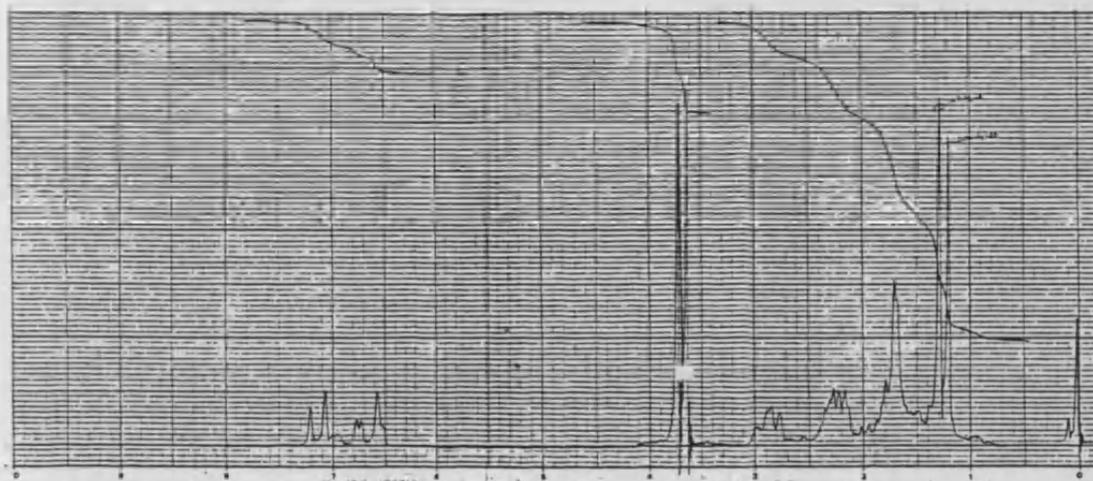
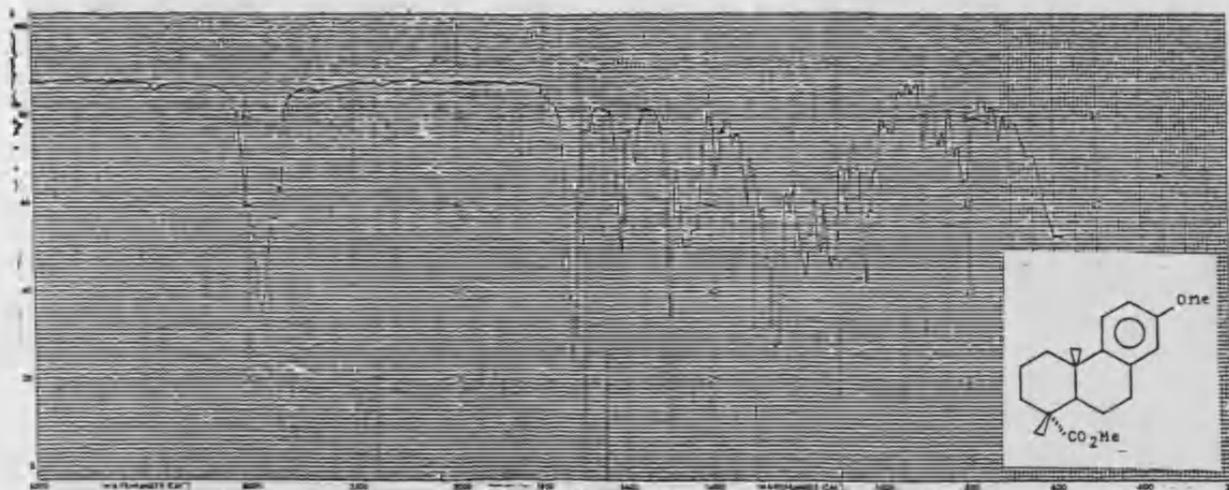
Espectro n°7



13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol 12.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3280	Tensión O-H alcohol	0.94	s.	C ₄ -CH ₃
-1610,	Tensión de esqueleto	1.28	s.	C ₁₀ -CH ₃
1570	aromático	2.01	s.	CH ₃ -COO-
-1030	Tensión C-O alcohol	2.11	s.	CH ₃ -COO-
	1° y 2°	3.71	s.	CH ₃ -O-ph
		3.81	m.	-CH ₂ -OAc
		6.00	t. (J=7.5)	H _{7β}
		6.6-7.3	m.	aromáticos

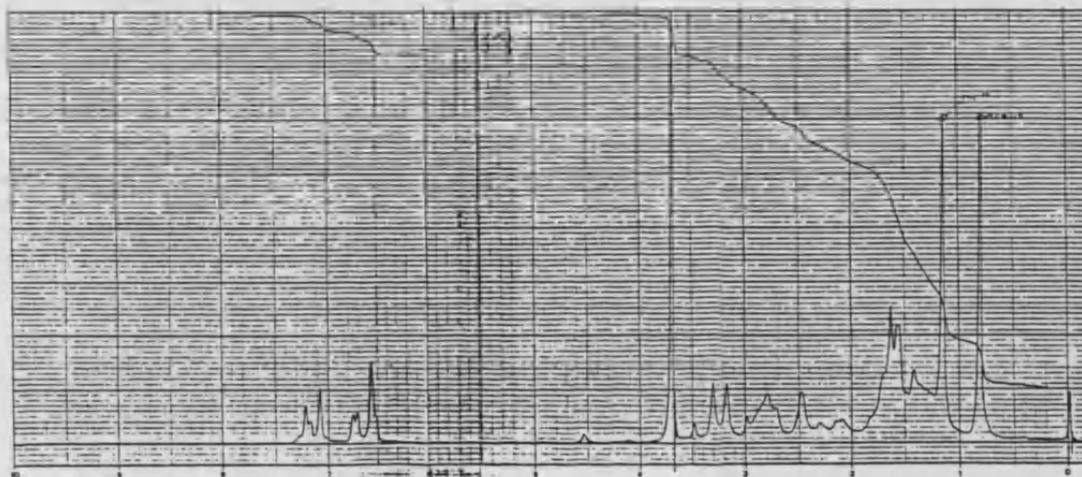
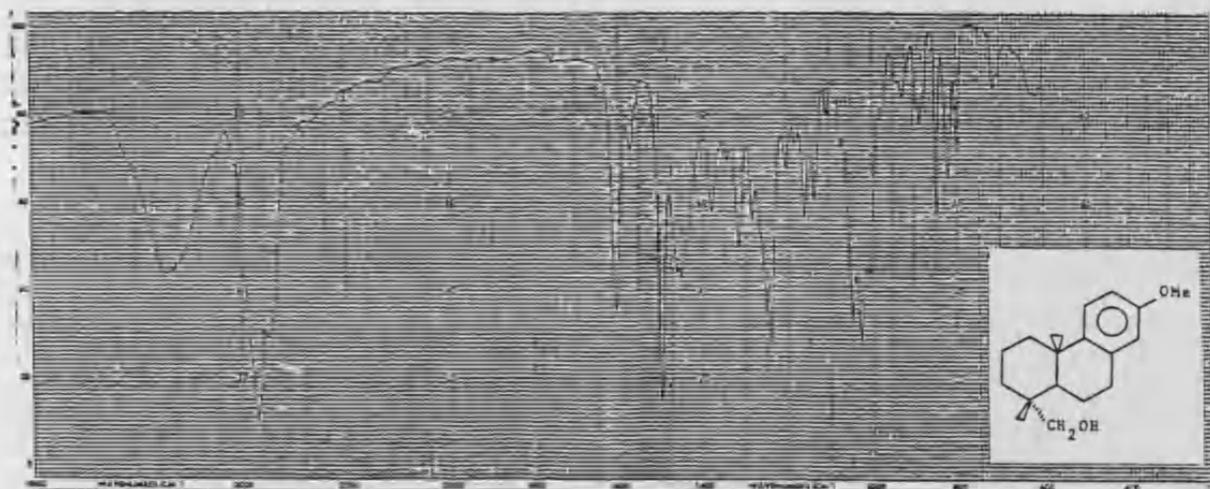
Espectro n° 8



13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 15.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1725	Tensión C=O ester	1.18	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1610,	Tensión de esqueleto	1.26	s.	
1575,	aromatico	3.61	s.	CH ₃ -OCO-
1500		3.70	s.	CH ₃ -O-ph
		6.5-7.3	m.	aromaticos

Espectro n°9

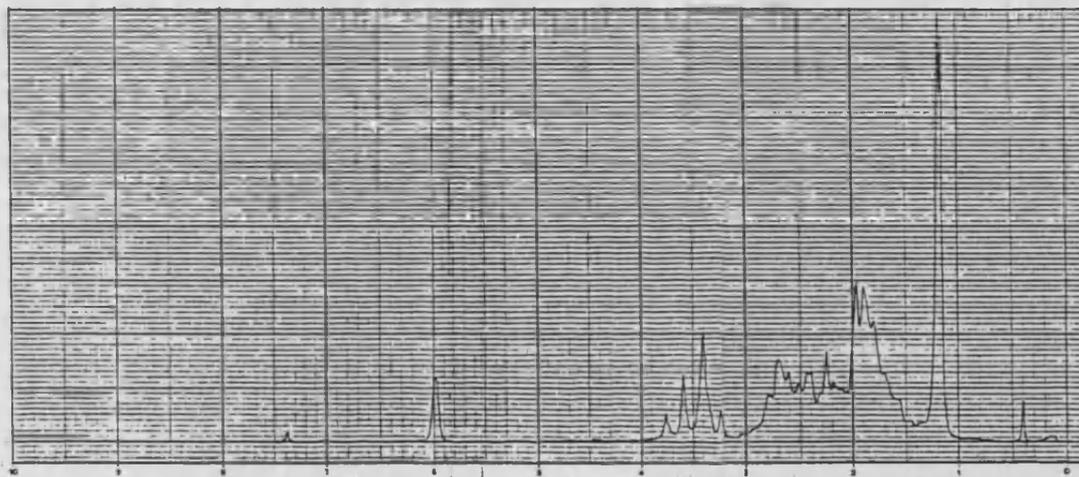
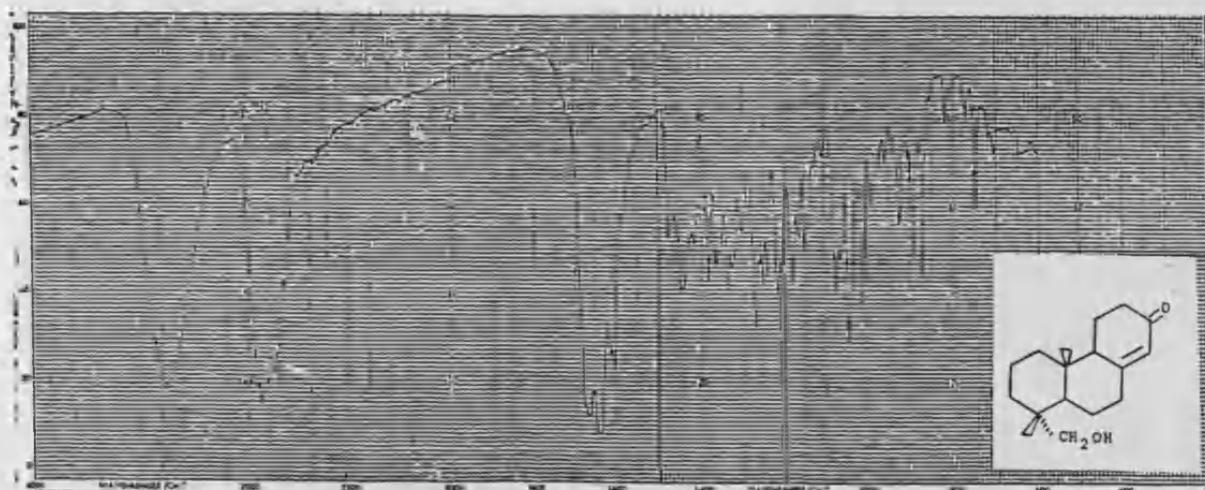


13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-ol 16.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3350	Tensión O-H alcohol	0.80	s.	$\text{C}_4\text{-CH}_3$
-1605,	Tensión de esqueleto	1.15	s.	$\text{C}_{10}\text{-CH}_3$
1570,	aromatico	2.9-3.5	m.	$\text{-CH}_2\text{-O-}$
1495		3.69	s.	$\text{CH}_3\text{-O-ph}$
-1030	Tensión C-O alcohol	6.5-7.3	m.	aromaticos

1°

Espectro n°10

18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18.

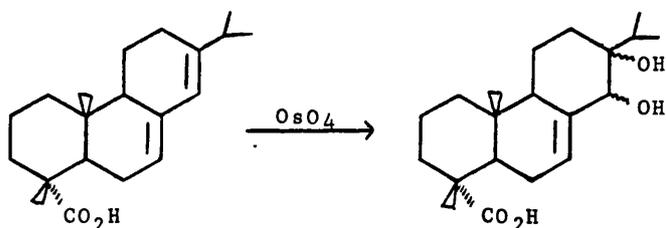
$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3380	Tensión O-H alcohol	0.73	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-3030	Tensión C-H olefínico	0.78	s.	
-1670	Tensión C=O cetona conjugada	3.0-3.6 5.90	m. s. ancho	-CH ₂ -O- H ₁₄
-1640	Tensión C=C conjugado			

IV-B-DEGRADACION DE LA CADENA LATERAL DEL ACIDO ABIETICO

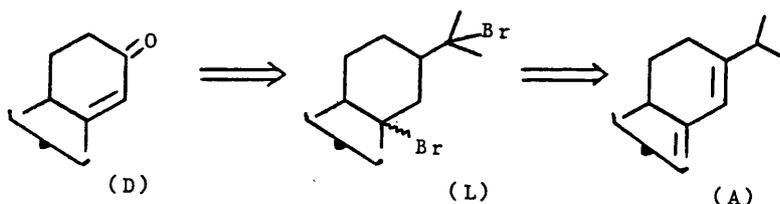
De manera paralela a los ensayos de degradación de la cadena lateral del ácido deshidroabiético, se abordó la degradación del grupo isopropilo del ácido abiético, para transformarlo en una cetona α,β -insaturada análoga a 18.

En este caso, la funcionalización del grupo isopropilo podría realizarse mediante una oxidación alílica, aprovechando la presencia del doble enlace situado entre C_{13} - C_{14} . Sin embargo, las oxidaciones alílicas del ácido abiético mediante el empleo de reactivos como el SeO_2 (52) o N.B.S. (65), conducen a una mezcla compleja de productos en las que predominana los productos de aromatización del anillo C.

Por otro lado, aunque existe la posibilidad de realizar una hidroxilación selectiva del doble enlace C_{13} - C_{14} del ácido abiético con OsO_4 (49) (50) (51), el diol resultante no permite degradar el grupo isopropilo sin afectar al anillo C:



Otra forma de funcionalizar el C_{15} del ácido abiético, descrita en la literatura (53), consiste en su hidrobromación con HBr en ácido acético. Así se obtiene el 8,15-dibromoderivado (L), cuyos ensayos de deshidrobromación indican que sería un buen intermedio para la síntesis de la enona (D):



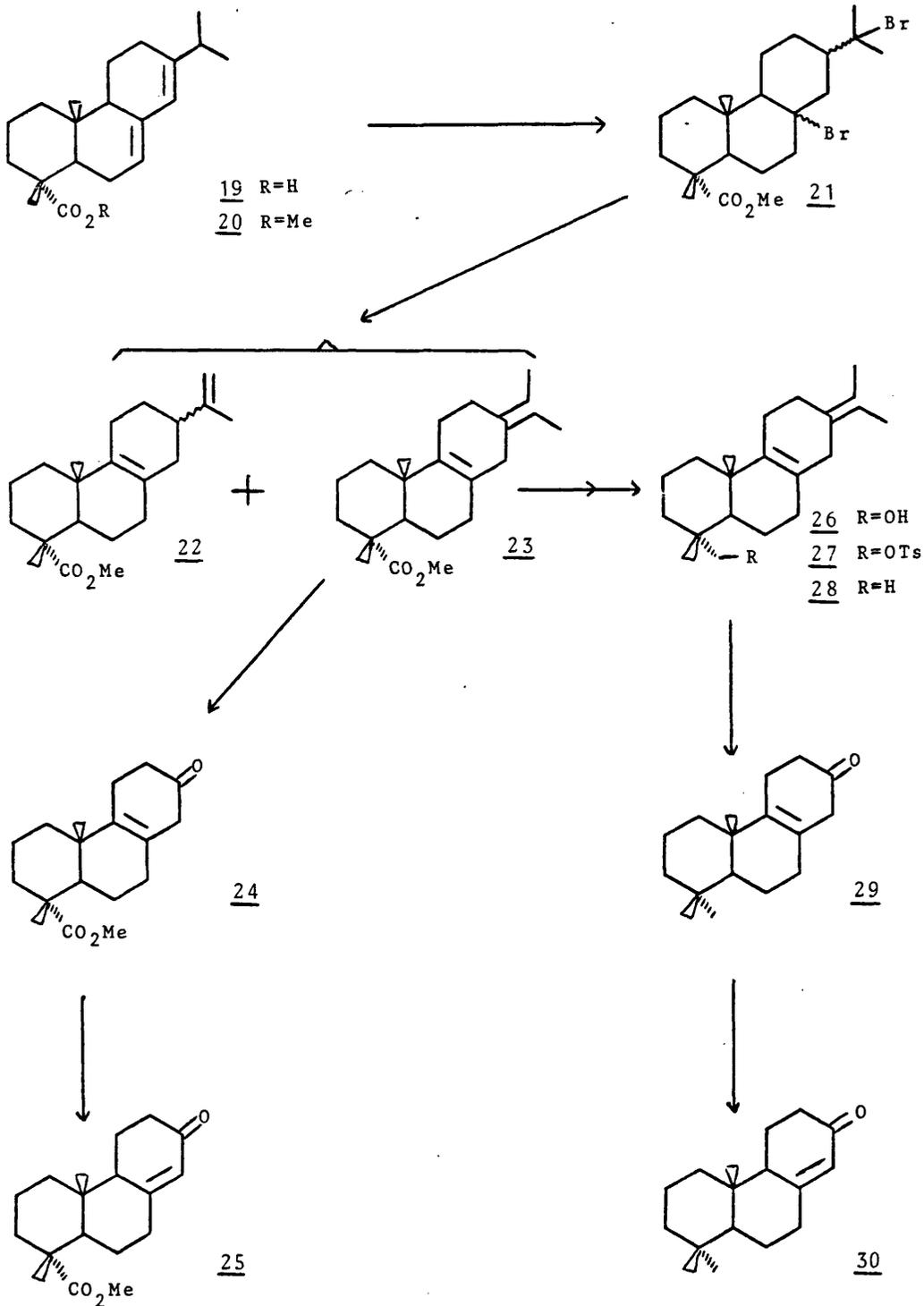
La deshidrobromación de (L) conduce a una mezcla de dos dienos, con uno de los dobles enlaces situado en C_8-C_9 y el otro en $C_{13}-C_{15}$ ó $C_{15}-C_{16}$. El dieno con el doble enlace en $C_{13}-C_{15}$ podría experimen-

tar una escisión oxidativa selectiva sin afectar al otro doble enlace, dada su menor accesibilidad, constatada por nosotros, para dar una cetona que fácilmente se isomerizaría a la enona (D).

IV-B-1 Esquema 2

Dentro de la vía expuesta en el apartado anterior, se han realizado las siguientes transformaciones para obtener el 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25, a partir del ácido abiético 19. También se recogen en este esquema la obtención del podocarp-8(14)-en-13-ona 30, producto de gran utilidad para la síntesis de diterpenos.

1. Hidrobromación del abietato de metilo 20 (obtenido a partir del ácido abiético comercial 19 por esterificación con LiOH/Me₂SO₄), con HBr en AcOH dió el dibromo derivado 21.
2. Tratamiento del dibromoderivado 21 con LiOH en DMF a 80°C condujo a una mezcla de los dienos 22 y 23, en donde el compuesto 23 era mayoritario.
3. Ozonólisis selectiva de este último 23 y posterior isomerización ácida condujo a la cetona α,β -insaturada 25.
4. Reducción del dieno 23 con bis(2-etoximetoxi)hidruro de sodio y aluminio en tolueno, seguido de tosilación con cloruro de tosilo y piridina, y reducción final con NaI y Zn en HMPA a 110°C, dió el dieno 28.
5. Por último, ozonólisis selectiva del dieno 28, seguida de isomerización con HCl a reflujo de EtOH condujo a la enona 30.



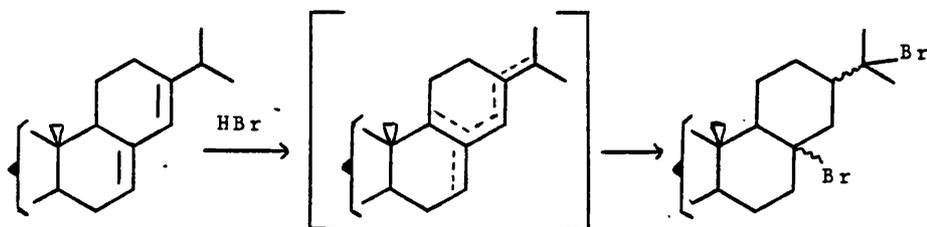
Esquema 2

IV-B-2. Obtención del abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23

Tal como se ha indicado con anterioridad, se tenía conocimiento de que el tratamiento del ácido abiético o su ester metílico, con una disolución de HBr en ACOH conducía a un dibromoderivado (53). Al principio se pensó que los dos átomos de bromo introducidos se situaban sobre los átomos de carbono C₈ y C₁₃ (54)(82), sin embargo Galt y Saksena (83) observaron más tarde, que tanto su espectro de RMN como su reactividad correspondían al 8,15-dibromoderivado 21.

En efecto, el tratamiento del abietato de metilo 20 con una disolución de HBr al 33% en ACOH, condujo a un sólido blanco que fue separado por filtración con un rendimiento del 47%. En su espectro de RMN (espectro n°11) aparecía, un singlete a 1,73 ppm correspondiente a los metilos del grupo isopropilo, y que confirmaban que el bromo se introduce en el átomo de carbono C₁₅.

La presencia del átomo de bromo en C₁₅ parece indicar que antes de la bromación, se produce una isomerización de los dobles enlaces:



Esto parece confirmarse por el hecho de que el uso de la mezcla de los esteres metílicos de los ácidos resínicos, presentes en la resina del pino, sometidas al mismo tratamiento conducen a una mezcla de 8,15-dibromoderivados isómeros con un rendimiento del 37%.

Aunque partiendo de la mezcla de los ácidos resínicos el dibromocompuesto 21 se obtiene con un rendimiento menor, será el procedimiento mas ventajoso cuando haya que obtener el ácido abiético de la mezcla de dichos ácidos.

Los ensayos de deshidrobromación realizados sobre el dibromoderivado 21 con diferentes bases (EtONa(83), tritón B, t-BuOK) conducían a una mezcla de dos dienos en proporciones variables, y que correspondían al abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23 y al abieta-8,15-dien-18-oato de metilo 22. No obstante, el empleo de LiOH en DMF a 80°C conducía fundamentalmente al dieno deseado 23, que por cristalización de metanol se obtenía puro y con un rendimiento del 71%. Lo más característico de su RMN (espectro n°12) es la ausencia

total de protones olefínicos, coincidiendo sus datos con los de la literatura (83).

IV-B-3. Obtención del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25

Algunos ensayos previos realizados sobre compuestos similares al dieno 23, indicaban que el doble enlace en C₁₃-C₁₅ presentaba una mayor reactividad frente a ciertas reacciones de adición electrofílica (N-clorosuccinimida, perácidos, O₃...), debido probablemente a la menor accesibilidad del otro doble enlace en C₈-C₉.

Posteriormente comprobamos esta posibilidad consiguiendo una ozonólisis regioselectiva del doble enlace C₁₃-C₁₅ en el dieno 23, obteniéndose una cetona con el grupo carbonilo en C₁₃.

La ozonólisis se realizó por burbujeo de una corriente de O₃ perfectamente valorada, sobre una disolución del dieno 23 en Cl₂CH₂-ACOEt a -78°C, durante el tiempo necesario para pasar 1 equivalente justo de O₃, y posterior reducción del ozónido con Me₂S (84).

Se obtuvo así la cetona 24 con un rendimiento del 85%. Como señal más característica en el espectro de IR (espectro n°13) estaba la banda a 1715 cm⁻¹ del carbonilo del ester metílico y del carbonilo de cetona y en el espectro de RMN aparecía un multiplete a 2,40 ppm de los hidrógenos H₁₁ y H₁₂ y otro multiplete a 2,71 ppm de los hidrógenos H₁₄.

Se procedió entonces a la isomerización ácida, con HCl en EtOH-H₂O a reflujo (14), del doble enlace situado en C₈-C₉ a la posición C₈-C₁₄ conjugada con el carbonilo, obteniéndose el 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25.

El rendimiento obtenido para la enona 25, fue del 85% y mostraba en el espectro de IR (espectro n°14) la banda a 1670 cm⁻¹ del carbonilo de cetona conjugada y en el espectro de RMN aparecía la señal del protón olefínico H₁₄ a 5,90 ppm como un singlete ancho. Los datos físicos y espectroscópicos coincidían con los de la literatura (84) (85).

Mediante el empleo del ácido deshidroabiético como producto de partida se llega a la enona 18 con un rendimiento global del 31,3% y en 9 pasos. Con el uso del ácido abiético, se llega a la enona equivalente 25 con un rendimiento del 24,1% en 5 etapas.

Ambas enonas son útiles para la síntesis propuesta, pero se decidió continuar con la enona 25, obtenida a partir del ácido abiético,

ya que su menor rendimiento global es compensado por una mayor simplicidad y un menor número de pasos.

IV-B-4. Obtención del podocarp-8(14)-en-13-ona 30.

Como un anexo a la obtención de la enona 25, se abordó la obtención del podocarp-8(14)-en-13-ona 30, ya que tanto estas dos últimas enonas 25 y 30 como la ya obtenida con anterioridad 18 a partir del ácido deshidroabiético, son, no sólo intermedios valiosos para la obtención de alcaloides de la familia del "Erythrophleum", sino que son ampliamente utilizados como productos de partida o intermedios para la obtención de diterpenos (81)(86)(87)(88)(89).

La enona 30 se había preparado ya por degradación de algunos diterpenos naturales como el isophyllocladeno (90) y el manool (86) (91) o por reducción de la enona 25 (89), que había sido a su vez obtenida a partir de algunos ácidos resínicos como el neoabiético (84), el levopimárico (85) y el deshidroabiético (47) y más recientemente por síntesis total (92).

Sin embargo, todos estos métodos poseen numerosas etapas, bajos rendimientos o laboriosos métodos para aislar los productos de partida.

Nosotros nos planteamos la reducción del ester metílico del dieno 23 a metilo para dar el dieno 28, que por posterior ozonólisis e isomerización ácida conduciría a la enona deseada 30.

Para llevar a cabo la reducción del ester metílico a metilo, existen numerosos métodos descritos. Todos ellos comienzan con una reducción del ester metílico a alcohol mediante el empleo de LiAlH_4 . A partir de aquí, existen varios caminos, que se dividen en dos grandes grupos:

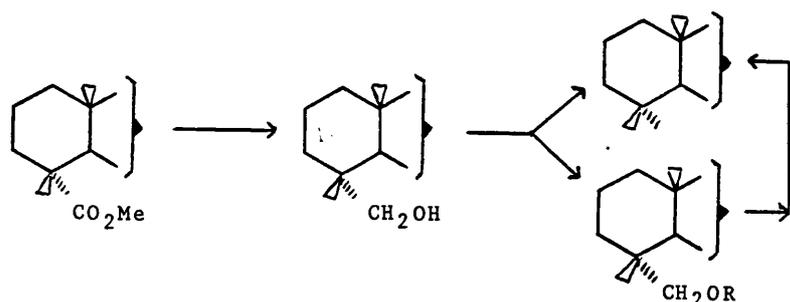
- Los que oxidan el grupo hidroxilo a aldehído; para producir su posterior reducción mediante una reacción de Wolff-Kishner (89) (51)(93)(94), o bien mediante reducción con Ni-raney del correspondiente tiocetal (95).
- Los que mantienen el alcohol y producen su reducción directa mediante el uso de $\text{ClSiMe}_3/\text{INa}$ y posterior adición de Zn (96)(97); o bien reducen el alcohol a través del tosilato o mesilato con LiAlH_4 (98) o NaI y Zn (99), o a través del acetato con una reducción fotoquímica (100).

Entre todos estos métodos no parece aconsejable el uso de la se-

cuencia a través del aldehído, ya que las altas temperaturas necesarias para la reacción de Wolff-Kishner pueden producir isomerizaciones de los dobles enlaces; tampoco la reducción a través del tioacetato parece adecuada, debido a los bajos rendimientos que posee.

Entre las secuencias que no pasan por el aldehído, se puede descartar, por su bajo rendimiento, la reducción fotoquímica del acetato y la reducción del tosilato o mesilato con LiAlH_4 ya que en algunos casos (101), se recupera el alcohol de partida sin reducir.

Nos decidimos, por tanto, por la reducción a alcohol y posterior transformación a metilo; o bien de manera directa, o por tratamiento con NaI y Zn del correspondiente tosilato o mesilato:



Se realizó en primer lugar la reducción del ester 23 al alcohol 26, mediante LiAlH_4 en éter y THF, pero se producía una leve isomerización de los dobles enlaces. El uso del bis(2-etoximetoxi)hidruro de sodio y aluminio en tolueno a 0°C evitaba este inconveniente, obteniéndose el citado alcohol 26 usado sin purificar.

Se intentó en primer lugar la reducción directa del alcohol a metilo por tratamiento con $\text{ClSiMe}_3/\text{INa}$ en acetonitrilo y adición posterior "in situ" de Zn (96) (97), pero los resultados no fueron nada alentadores.

Se procedió entonces a la obtención del tosilato 27, con cloruro de tosilo en piridina a 0°C . Tratamiento de este último con NaI y Zn en HMPA a 110°C (99), condujo al dieno 28 con un rendimiento del 55% a partir del ester metílico 23. Lo más significativo de su espectro de RMN (espectro n°15) es la ausencia de la señal del ester metílico y de protones olefínicos. En el espectro de masas aparece el ión molecular a 272 .

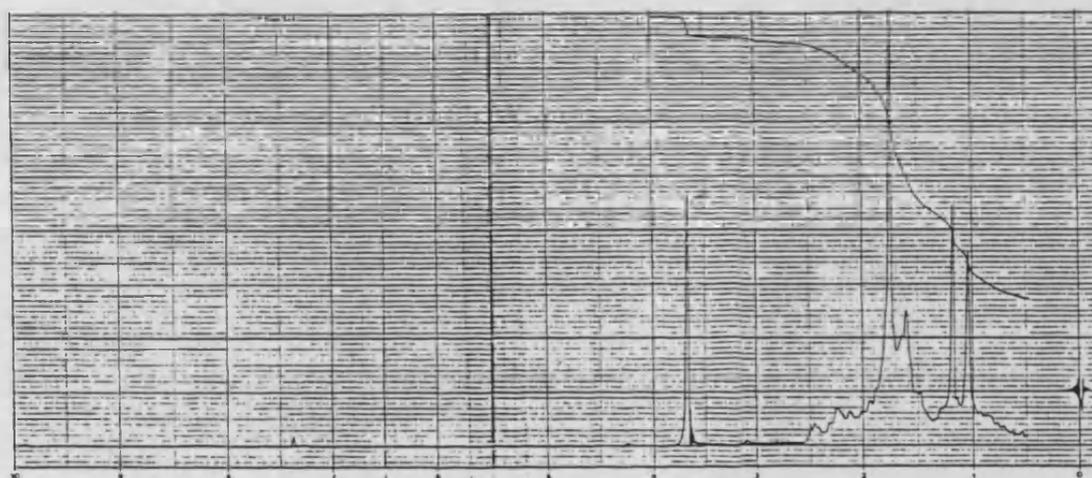
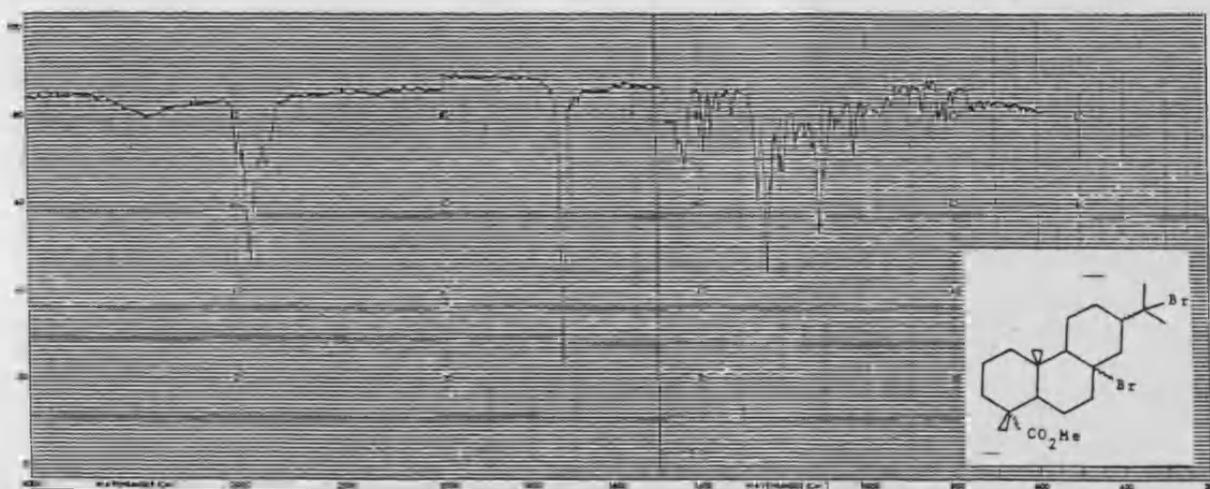
La transformación del dieno 28 en la enona 30, se realizó de manera similar a como se hizo con el dieno 23 para dar la enona 25.

Se obtuvo en primer lugar, tras ozonizar, la cetona 29 con un

rendimiento del 79%. Su espectro de IR y RMN (espectro n°16) estaban de acuerdo con la estructura del producto.

Tras isomerizar, se obtuvo el podocarp-8(14)-en-13-ona 30 con un 80% de rendimiento, siendo sus espectros de RMN e IR (espectro n°17) concordantes con la estructura obtenida. Sus propiedades físicas coincidían con las descritas en la literatura (92).

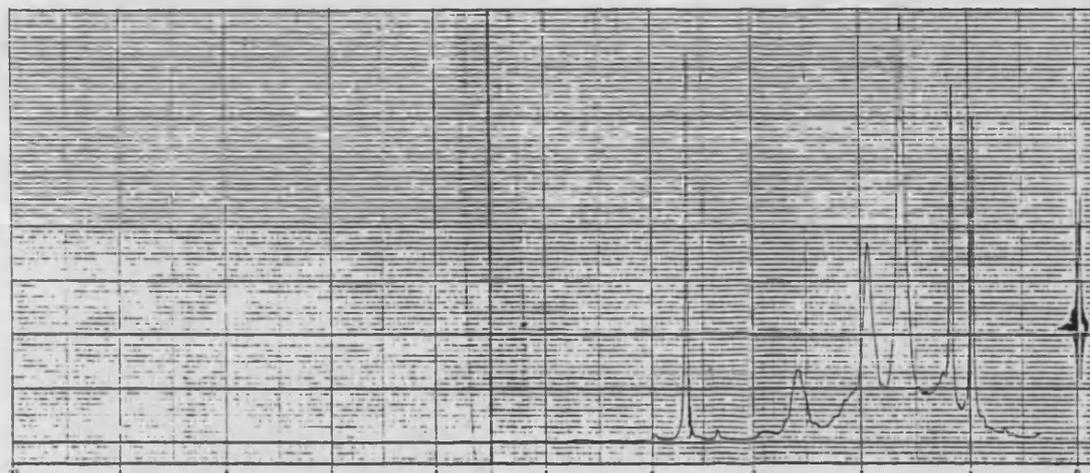
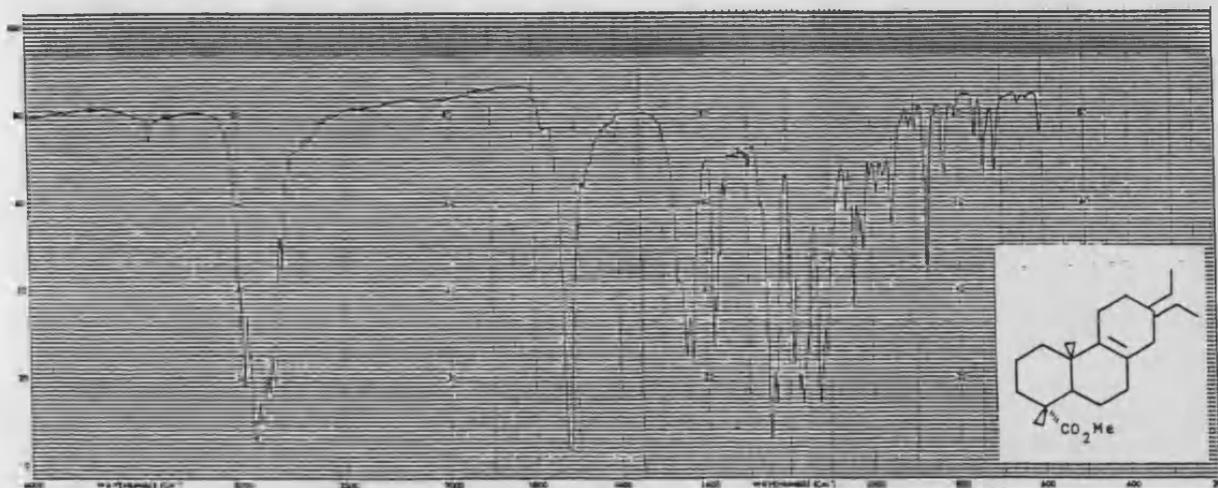
Espectro nº 11



8,15-dibromo-abietan-18-oato de metilo 21.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1720	Tensión C=O ester	1.03	s.	C ₁₀ -CH ₃
		1.17	s.	C ₄ -CH ₃
		1.73	s.	C ₁₅ -(CH ₃) ₂
		3.60	s.	CH ₃ -OCO-

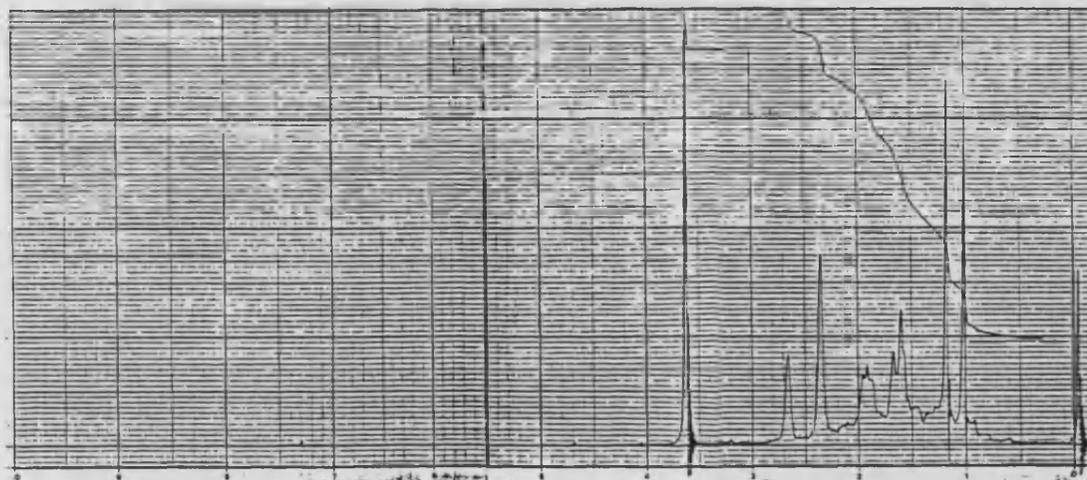
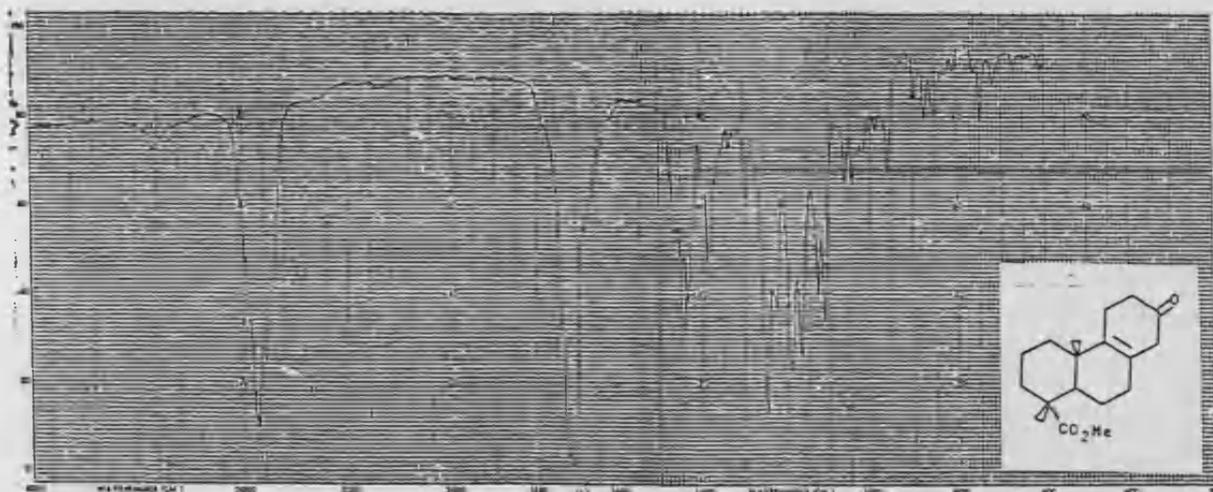
Espectro n° 12



abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1720	Tension C=O ester	0.98	s.	$\text{C}_{10}-\text{CH}_3$
		1.18	s.	C_4-CH_3
		1.62	s. ancho	$\text{C}_{15}-(\text{CH}_3)_2$
		3.65	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$

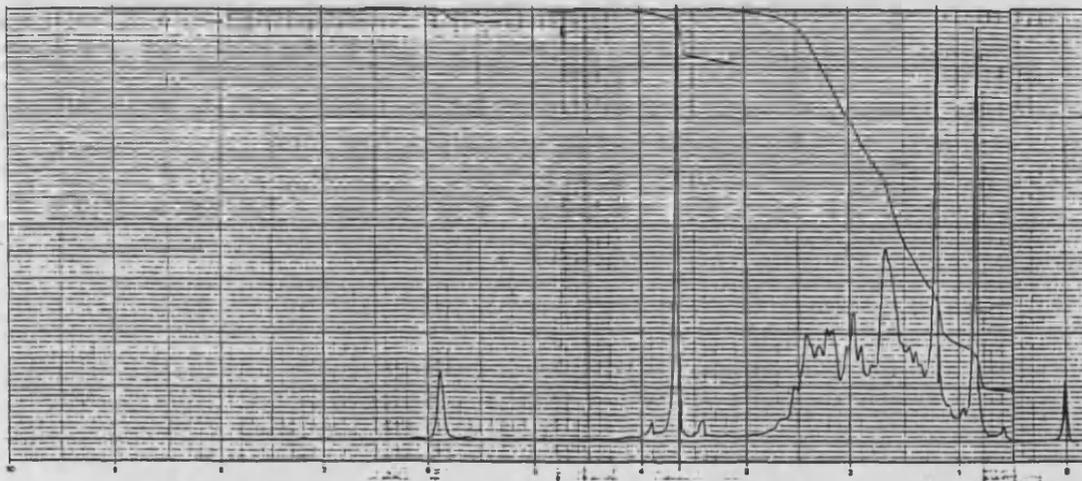
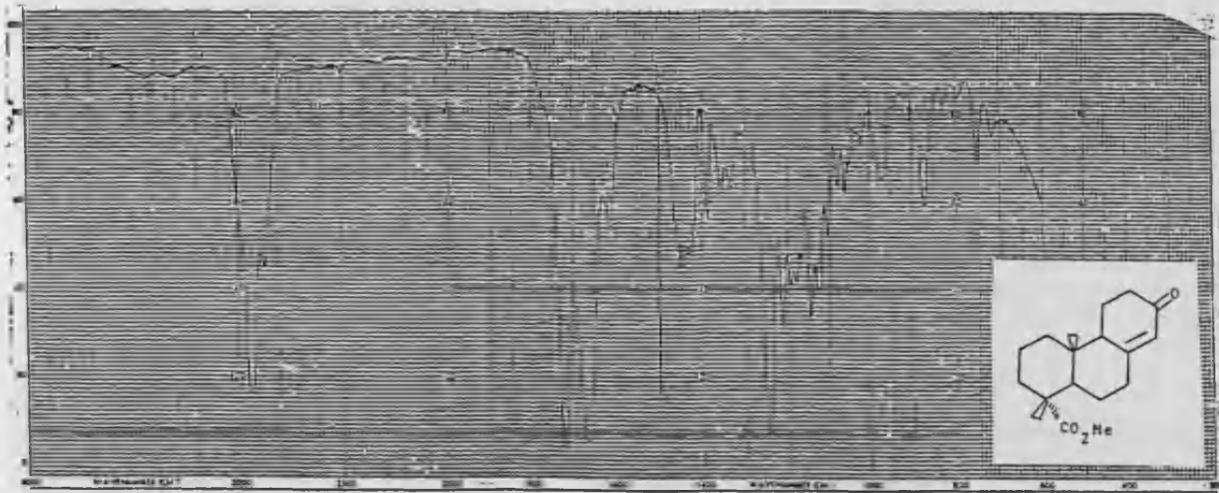
Espectro n°13



13-oxo-podocarp-8-en-18-oato de metilo 24.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1715	Tensión C=O ester y cetona	1.06	s.	C ₁₀ -CH ₃
		1.21	s.	C ₄ -CH ₃
		2.40	m.no resuelto	2H ₁₁ +2H ₁₂
		2.71	m.no resuelto	2H ₁₄
		3.66	s.	CH ₃ -OCO-

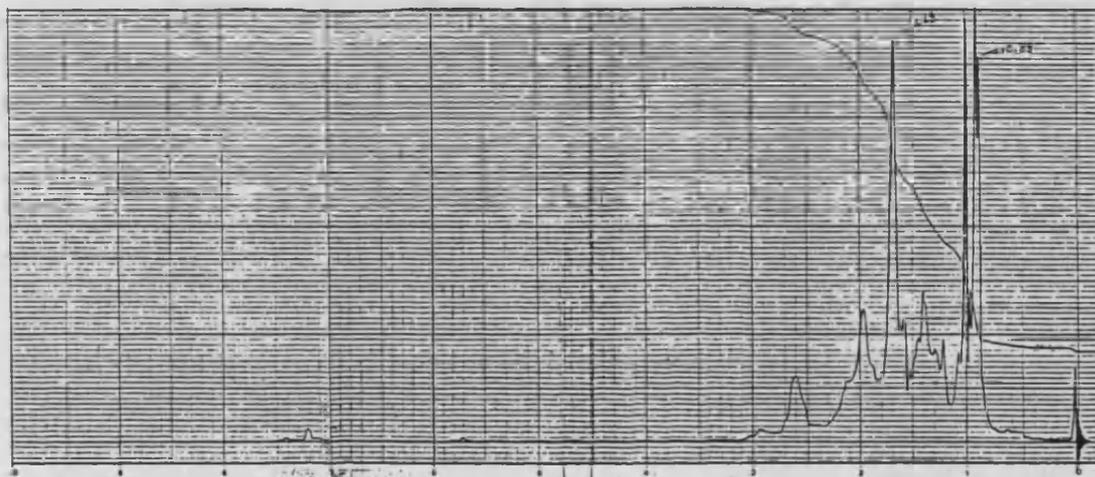
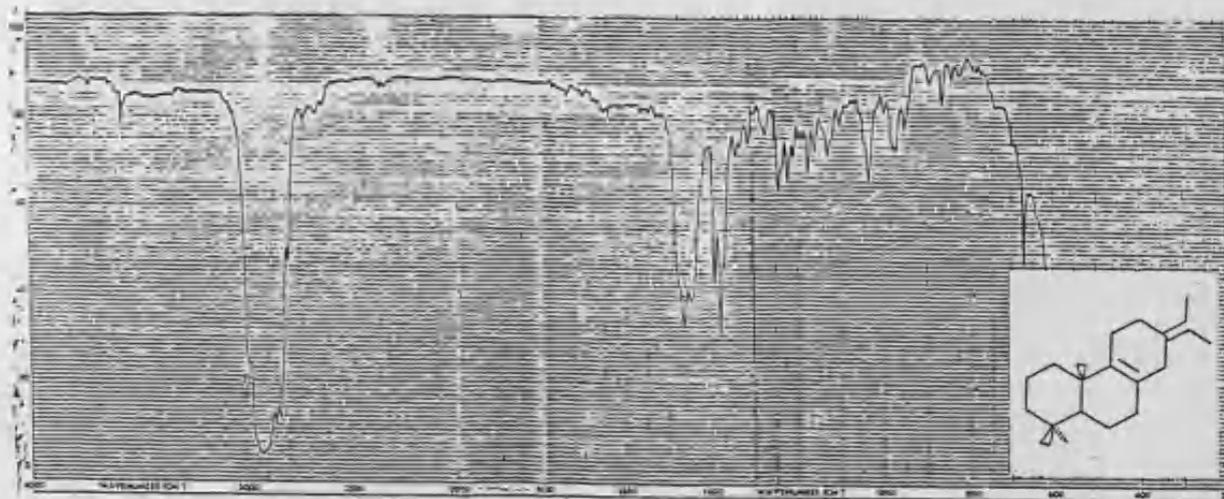
Espectro n°14



13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3060-	Tensión C-H olefini-	0.83	s.	$\text{C}_{10}-\text{CH}_3$
3020	co	1.21	s.	C_4-CH_3
-1720	Tensión C=O ester	3.66	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
-1670	Tensión C=O cetona	5.90	s. ancho	H_{14}
	conjugada			
-1615	Tensión C=C conjuga-			
	do			

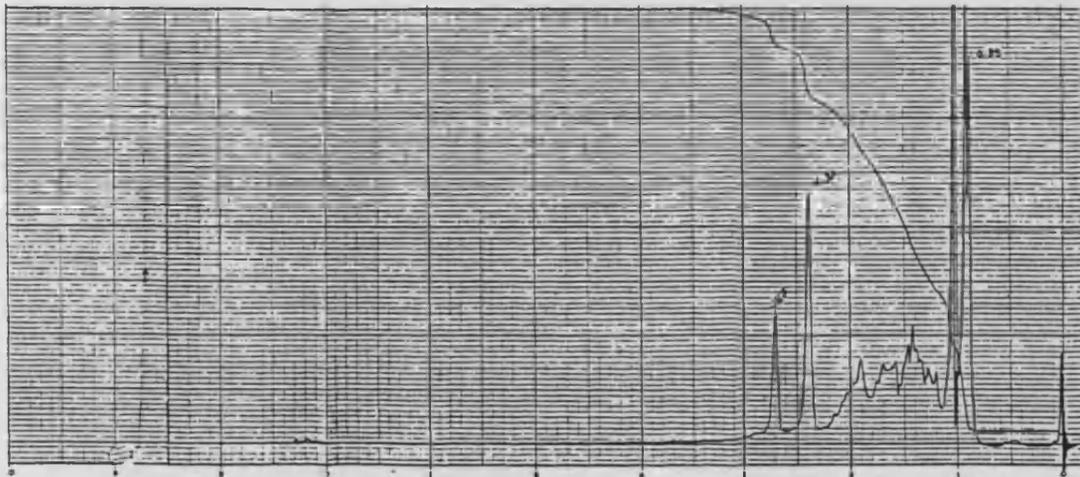
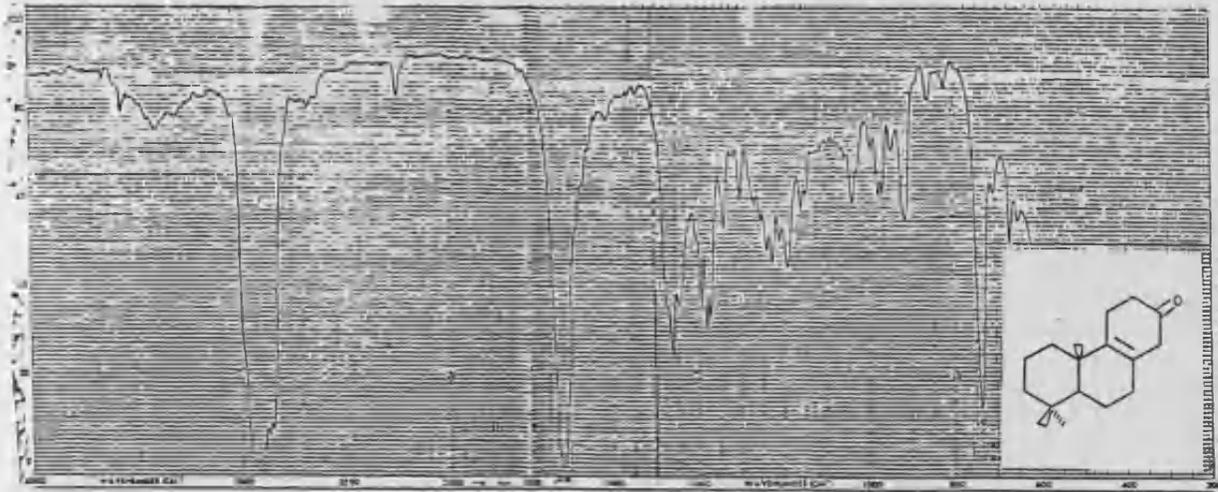
Espectro nº15



abiet-8,13(15)-diene 28.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-2800-	Tension C-H alifa-	0.84	s.	C ₄ -CH ₃
3000	tico	0.87	s.	
-1450,	Tensión de -CH ₃ y	0.95	s.	C ₁₀ -CH ₃
1380	-CH ₂ -	1.63	s. ancho	C ₁₅ -(CH ₃) ₂

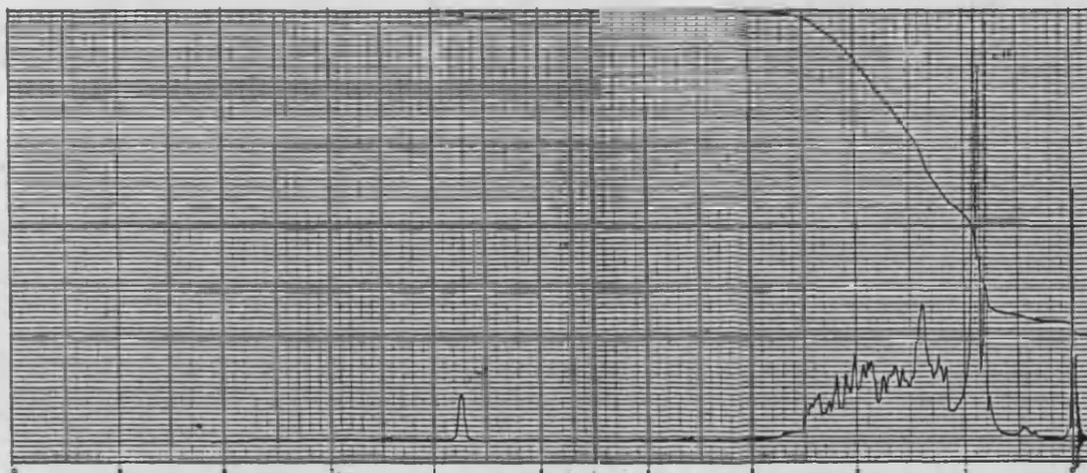
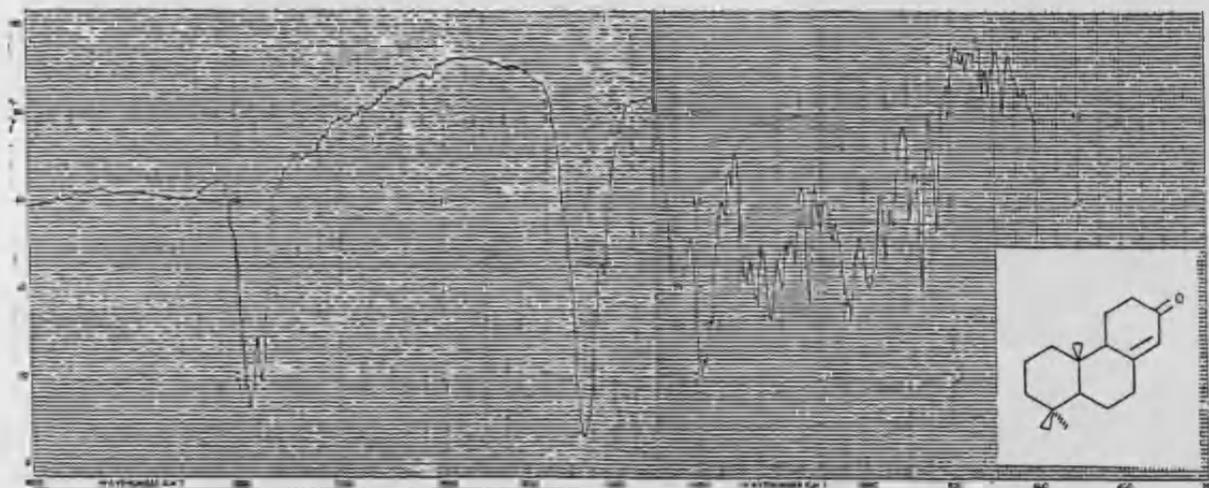
Espectro n° 16



podocarp-8-en-13-ona 29.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1715	Tensión C=O cetona	0.85	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_4-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \\ \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
		0.87	s.	
		1.01	s.	
		2.37	m.no resuelto	$2\text{H}_{11} + 2\text{H}_{12}$
		2.67	m.no resuelto	2H_{14}

Espectro n°17



podocarp-8(14)-en-13-ona 30.

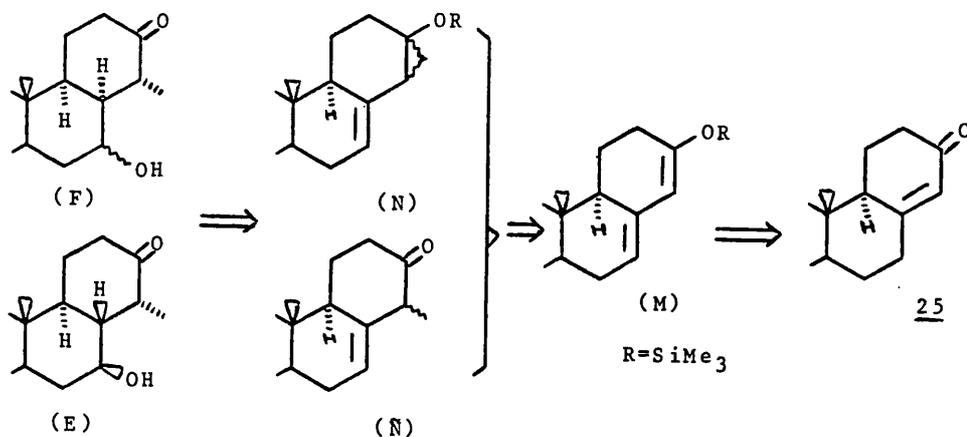
$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1670	Tensión C=O cetona conjugada	0.81	s.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_4-\text{CH}_3 \\ \text{C}_4-\text{CH}_3 \\ \text{C}_{10}-\text{CH}_3 \end{array} \right.$
-1620	Tensión C=C conjugado	0.88	s.	
		5.75	s.	

IV-C-METILACION EN C₁₄ A TRAVES DE REACCION DE SIMONS-SMITH. FUNCIONALIZACION DEL C₇ y ALQUILACION INTRAMOLECULAR DE C₁₄.

Una vez obtenida la cetona α,β -insaturada 25, y dentro del esquema retrosintético propuesto en el apartado III, las siguientes transformaciones pretendían la metilación de C₁₄ y oxidación de C₇ para obtener las cetonas intermedias (E) y (F).

Como ya se indicó existen básicamente dos caminos; alquilación en C₁₄ con desplazamiento del doble enlace a C₇-C₈ e hidroxilación en C₇; y la oxidación alílica en C₇, seguida de hidrogenación del doble enlace en C₈-C₁₄ y alquilación en C₁₄.

La metilación de C₁₄ con formación de un doble enlace en C₇-C₈ podría conseguirse a través del dienolsilileter de la enona 25, de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético:



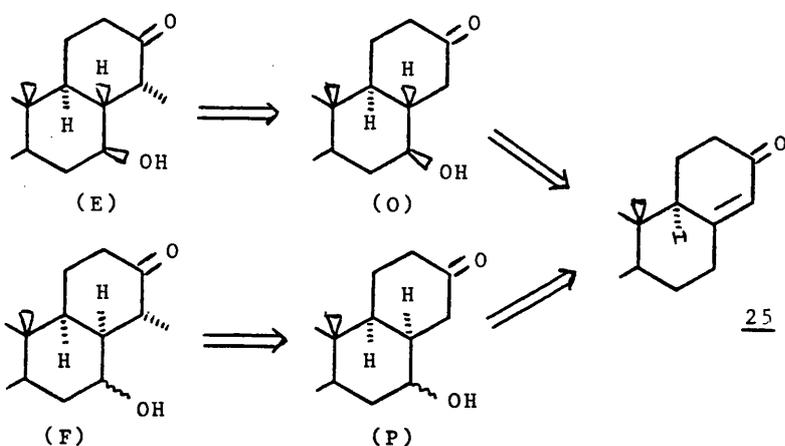
Por hidrobromación-oxidación de las olefinas (N) y (N̄), seguida de apertura del ciclopropanol en el caso de (N), se obtendrían las hidroxicetonas (E) o (F).

La hidrobromación por la cara inferior daría la fusión cis de anillos B/C, lo que conduciría a la cetona (F) con el metilo en C₁₄ orientado hacia la cara α , por ser esta su forma más estable; mientras que la hidrobromación por la cara superior conduciría a la cetona (E) con el metilo en posición adecuada, debido a la interacción estérica con el hidroxilo introducido.

El ciclopropanolsilileter (N) y la metilcetona (N̄) pueden sintetizarse a partir del dienolsilileter (M), mediante una reacción de Simons-Smith selectiva en el primer compuesto, o una metilación directa en el segundo. Finalmente, la síntesis del dienolsilileter (M) a

partir de la enona 25 no debe ser problemática, ya que se halla descrita para sistemas análogos.

La segunda vía sintética, exige la funcionalización previa del C₇. Esto se podría realizar, aprovechando el doble enlace en C₈-C₁₄, mediante una oxidación alílica del mencionado carbono, seguida de hidrogenación.



Si las cetonas (O) y (P) experimentan enolización regioselectiva, las metilcetonas (E) y (F) podrían obtenerse por metilación de C₁₄, directa o previa protección de C₁₂, también se podría tratar de bloquear la posición C₁₂, mediante su formilación, para forzar la selectividad en la alquilación.

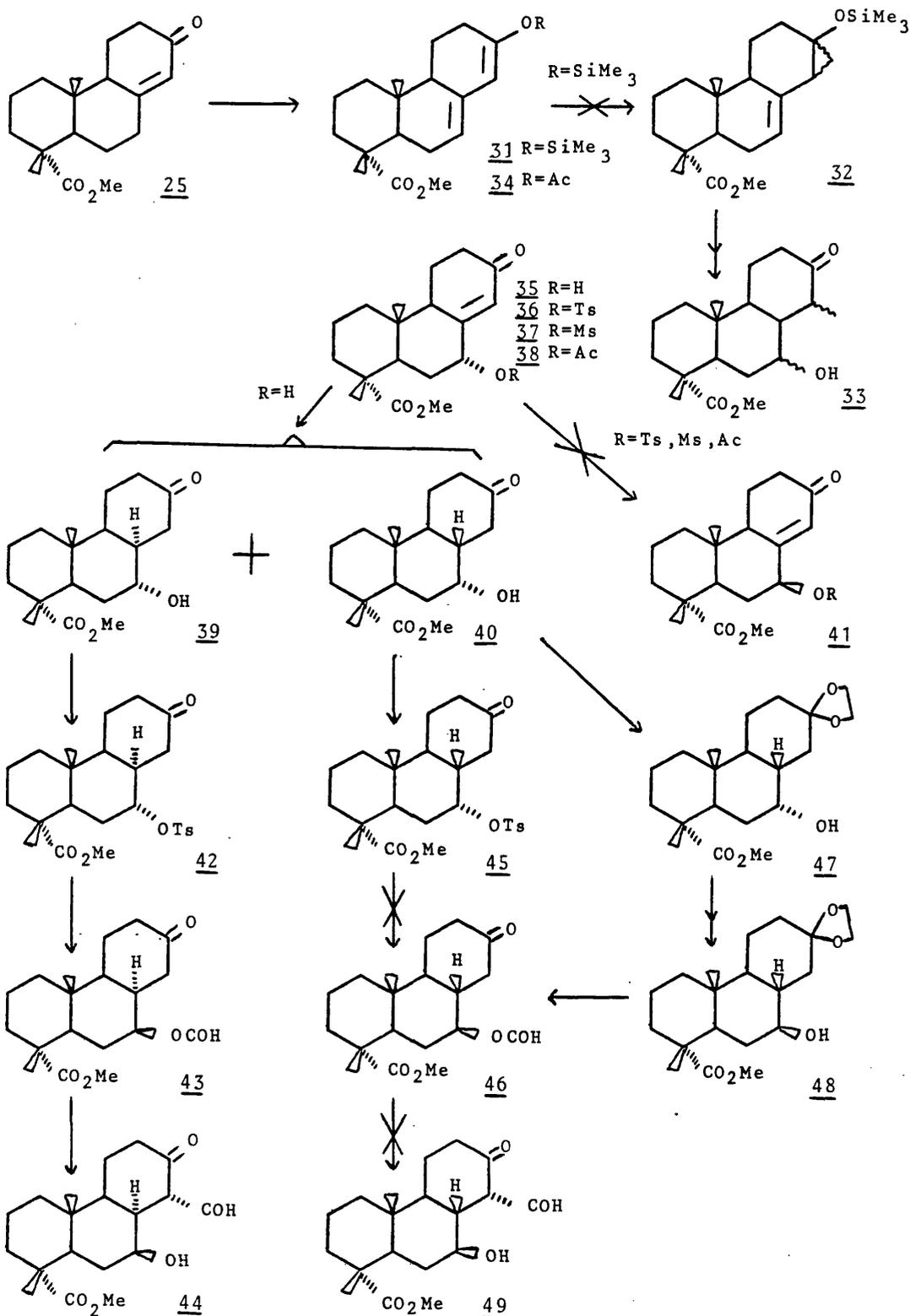
Aprovechando la presencia del hidroxilo en C₇, se podría tratar de metilar el C₁₄ a través de una acilación intramolecular de los correspondientes 7-formiloxiderivados.

Mediante esta ruta sintética, la estereoquímica de los productos finales, dependería fundamentalmente de la etapa de hidrogenación; siendo preferible una hidrogenación por la cara inferior, lo que conduciría a la hidroxicetona (F) con geometría cis de fusión de anillos B/C, y que como se indicó, posee ciertas ventajas frente a (E).

IV-C-1 Esquema 3

En el siguiente esquema, se recogen los ensayos realizados de alquilación en C₁₄ por reacción de Simons-Smith. También se describen los resultados obtenidos en la oxidación alílica de C₇, hidrogenación del doble enlace C₈-C₁₄ y las acilaciones en C₁₄ a través de reacciones intramoleculares de los 7-formiloxiderivados.

1. Se obtuvo el dienolsililderivado 31, por tratamiento de la enona 25 con Me_3SiI y HMDS en Cl_2CH_2 y pentano. Todos los intentos de reacción de este último con I_2CH_2 catalizados por el par Zn-Ag para dar el derivado ciclopropanado 32, resultaron infructuosos.
2. Por reacción de la enona 25 con $\text{ClAc}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{Piridina}$ a reflujo se obtuvo el dienolacetato 34. Tratamiento de este con ácido m-cloroperbenzoico dio la hidroxienona 35.
3. La hidrogenación catalítica de la hidroxienona 35 con $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como catalizador, condujo a una mezcla casi equimolecular de las hidroxicetonas 39 y 40.
4. Los intentos de inversión del OH alílico en C_7 de la hidroxienona 35 a través de su tosilato 36, mesilato 37 ó acetato 38, fueron inútiles.
5. Tratamiento de la cis-hidroxicetona 39 con cloruro de tosilo y piridina dio el tosilato 42. Este último sometido a un tratamiento con formiato de tetrabutilamonio en acetona condujo al formilderivado 43. Por reacción de este con t-butóxido potásico en benceno, se obtuvo la hidroxicetona formilada 44.
6. Al tratar la trans-hidroxicetona 40 con cloruro de tosilo en piridina, se obtuvo el tosilato 45. Todos los ensayos de inversión de C_7 para dar el formiato 46, resultaron nulos.
7. La reacción de la hidroxicetona 40 con dietilenglicol y ácido p-toluensulfónico en benceno a reflujo, dio el cetal 47. Oxidación de este último con CrO_3 en piridina, seguido de reducción con borhidruro sódico, condujo al hidroxicetal 48.
8. Tratamiento del hidroxicetal 48 con ácido fórmico acuoso, dió el formilderivado 46. Todos los intentos de formilación intramolecular de este último para dar 49, fueron infructuosos.



Esquema 3

IV-C-2. Reacción de Simons-Smith. Intentos de obtención de la hidroxicetona metilada 33.

Tal como se ha indicado anteriormente, una de las dos vías que conducían a las hidroxicetonas (E) y (F), implicaba la metilación directa o una reacción de Simons-Smith selectiva sobre el dienolsilil-eter de la enona 25. Dado que los antecedentes bibliográficos consultados ofrecían mas garantías, en cuanto a la selectividad de la alquilación y permanencia del doble enlace en C₇-C₈, para la reacción de Simons-Smith, decidimos ensayar esta posibilidad.

Existen numerosos métodos para la ciclopropanación de olefinas mediante reacción de Simons-Smith (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108), en donde se usa normalmente el I₂CH₂ como agente ciclopropanante y los pares metálicos Zn-Cu ó Zn-Ag como catalizadores.

Según Conia (104) (105), el uso de un dienolsilil-derivado y el empleo del par Zn-Ag como catalizador, permiten obtener la ciclopropanación selectiva del doble enlace que soporta la función trimetilsililoxi.

En vista de esto, se procedió a la obtención del trimetilsilil-dienol eter 31 para someterlo a una posterior ciclopropanación en las condiciones utilizadas por Conia.

El tratamiento de la enona 25, por el procedimiento usual de obtención de enolsilil-derivados, con ClSiMe₃ y Et₃N en DMF a reflujo (109) (110), no condujo a resultados aceptables, ya que si bien durante la reacción se obtenía el trimetilsilil-derivado 31, durante el proceso de extracción, se producía la parcial ó total destrucción del mismo.

Esto se solucionó, mediante el empleo del ISiMe₃ y HMDS en Cl₂CH₂ a temperatura ambiente (111), que permitían unas condiciones de reacción y sobre todo de extracción mucho más suaves. Se obtuvo de esta forma el silil-derivado 31 con un rendimiento cuantitativo.

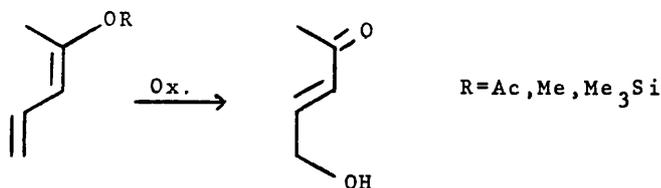
Todos los ensayos que se hicieron para obtener el derivado ciclopropanado 33 con I₂CH₂ y el par Zn-Ag, resultaron infructuosos; ya que o no reaccionaba el producto de partida 31, o bien se obtenía una mezcla compleja de productos. A pesar de obtener el par Zn-Ag (la obtención correcta de dicho par es fundamental para la evolución de la reacción), en distintas condiciones y con distinto tipo de Zn y al uso de otros derivados, dienólicos (R=Ac, Et(112)) los resultados no mejoraron.

IV-C-3. Oxidación en C₇. Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 35.

La imposibilidad de metilar selectivamente el C₁₄ de la enona 25 a través de una reacción de Simons-Smith, nos indujo a considerar la segunda vía que proponía la funcionalización previa de C₇, seguida de hidrogenación y alquilación de C₁₄.

Cabía la posibilidad de introducir el alcohol en C₇, mediante una oxidación alílica con CrO₃ de la enona 25, pero esta reacción no suele dar buenos rendimientos en este tipo de sustratos, obteniéndose además dos carbonilos prácticamente idénticos, lo que dificultaría su tratamiento posterior (17).

Se tenía conocimiento de que ciertas agrupaciones dienólicas, eran capaces de reaccionar con perácidos o compuestos similares (113) (114) (115) (116) (117), para dar γ -hidroxienonas.



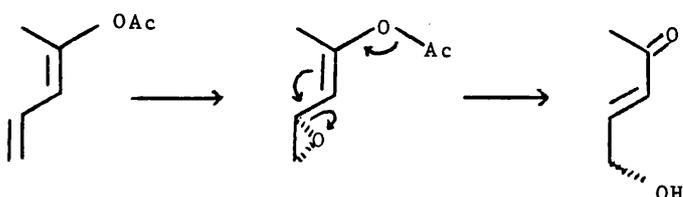
Se decidió utilizar dicha reacción para producir la oxidación en C₇, obteniendo previamente el dienolacetato 34.

Existen numerosos métodos para la obtención de dienolacetatos a partir de cetonas conjugadas (114) (117) (118) (119), utilizando diversos reactivos. En nuestro caso utilizamos ClAc/Ac₂O/Piridina a reflujo (118), obteniéndose el dienolacetato 34 con un rendimiento del 100%. El RMN, (espectro n°18) muestra como señales más características, un singlete a 2,02 ppm del metilo del acetato, y dos multipletes a 5,35 y 5,65 ppm correspondientes a los hidrógenos olefínicos H₁₄ y H₇ respectivamente.

Se procedió al tratamiento del dienolacetato 34 con ácido m-clo-roperbenzoico en EtOH (113), obteniéndose la hidroxicenona 35 con un rendimiento del 76%. En el espectro de IR (espectro n°19) mostraba las bandas de tensión O-H a 3450 cm⁻¹ y la de carbonilo conjugado a 1670 cm⁻¹. El espectro de RMN presentaba como más característico un doblete (J=2,5 Hz) a 5,95 ppm del hidrógeno olefínico H₁₄. La asignación de la configuración del C₇, se hizo en base a la señal a 4,35 ppm (triplete J=3 Hz) correspondiente a un acoplamiento e-a

y e-e. Su datos físicos coincidían con los de la literatura(84).

La reacción parece ser que transcurre con formación del epóxido en las posiciones C₇-C₈, por la cara inferior de la molécula, e hidrólisis del acetato con apertura simultánea del epóxido:



La presencia de agua es necesaria para que la reacción transcurre con rendimiento adecuado (115) (120) (121). Esto puede ser debido a que el agua facilita la hidrólisis del enolacetato.

El uso de otros compuestos dienólicos, como dienoléteres o dienolsilileteres, y otros reactivos hidroxilantes, como el "oxona" comercial ($2\text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$), también son posibles (116).

IV-C-4. Hidrogenación con Rh/Al₂O₃. Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 40 y del 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 39.

Tras introducir la función oxigenada en C₇, el siguiente paso era la hidrogenación del doble enlace situado en C₈-C₁₄, y la posterior alquilación en C₁₄, por una metilación directa o a través de una acilación intramolecular.

La hidrogenación se realizó a presión atmosférica con Rh/Al₂O₃ al 5% como catalizador y AcOEt como disolvente (122). Se obtuvo una mezcla de dos productos mayoritarios en la proporción 4:6 con un rendimiento del 98%. Dichos productos fueron separados y oxidados con clorocromato de piridinio en Cl₂CH₂ y sometidos a la acción de una base. El compuesto que sufre epimerización es el correspondiente al 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 39 con la fusión cis de los anillos B/C; el otro que no sufre epimerización es el correspondiente a la hidroxicetona epímera 40 con la fusión de anillos B/C trans.

Como datos más característicos están la desaparición de la banda de carbonilo conjugado en el IR (espectro n°20 y 21) y la desaparición del protón olefínico en el espectro de RMN. Se aprecian ciertas diferencias en el espectro de RMN de ambos compuestos, so-

bre todo en la posición del metilo angular C₁₀. Esta diferencia es debida a que en el producto con fusión cis 39, existe interacción entre el metilo angular y el grupo carbonilo de C₁₃ produciendo un desplazamiento de la señal a campos más bajos.

Se obtiene un mayor porcentaje del isómero trans frente al cis (6:4) debido al impedimento estérico que produce el OH alílico axial. Si este impedimento se aumenta mediante la presencia de un grupo más voluminoso como el acetato, la hidrogenación transcurre exclusivamente por la cara β, para dar el isómero trans únicamente.

Se empleó rodio como catalizador, ya que este minimiza la pérdida del OH alílico por hidrogenólisis (123) (124) (125) (126).

IV-C-5. Intentos de inversión del OH alílico en la hidroxienona 35

Debido a que la hidrogenación de la hidroxienona 35 conducía a una mezcla de dos hidroxicetonas isómeras, con la fusión de anillos B/C trans 40 y cis 39, en la proporción 6:4 a favor del isómero trans, y a que solo el isómero cis permitiría mantener el grupo metilo de C₁₄ en la disposición deseada, se intentó la inversión del grupo hidroxilo en C₇, con objeto de favorecer la hidrogenación por la cara inferior.

En caso de producirse la inversión del grupo hidroxilo alílico, la hidrogenación de la hidroxienona obtenida, conduciría a un mayor porcentaje del isómero de fusión de anillos cis al disminuir el impedimento estérico por la cara inferior; e incluso el isómero trans que se obtuviera, al poseer su hidroxilo en disposición β, sería utilizable, ya que su alquilación conduciría a la introducción del metilo en α por repulsión estérica con dicho hidroxilo.

La inversión se intentó llevar a cabo a través del mesilato, tosilato o acetato correspondientes.

Se obtuvo el mesilato 37 de manera cuantitativa, por tratamiento a 0°C de la hidroxienona 35 con ClMs y Et₃N en Cl₂CH₂ (127). Se debía usar rápidamente ya que se descomponía con suma facilidad, incluso en desecador a vacío.

Por tratamiento de la hidroxienona 35 con ClTs en piridina a 0°C (128) se obtenía una mezcla del tosilato 36 y producto de partida 35. Forzando las condiciones de reacción se producía descomposición del producto.

Tanto el mesilato 37 como el tosilato 36 fueron tratados con ace

tato de tetrabutylamonio (129) en acetona a temperatura ambiente y a reflujo (127), dando una mezcla compleja de productos. El uso del formiato de tetrabutylamonio (129) para producir la inversión del OH alílico, tampoco dio resultados aceptables.

También se intentó la inversión mediante la solvolisis del acetato 38 obtenido a partir de la hidroxienona 35 con Ac_2O y piridina (84). Por tratamiento del acetato 38 con acetato sódico en $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ a temperatura ambiente, se recuperaba el producto de partida inalterado. Al elevar la temperatura se producía descomposición del producto, dando una mezcla compleja.

IV-C-6. Alquilación en C_{14} a través de una acilación intramolecular.

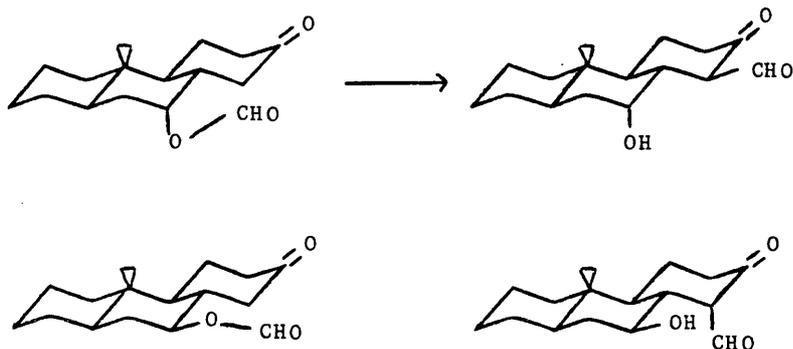
Los ensayos realizados con objeto de estudiar la enolización de la hidroxicetona 39, indicaban que esta no se realizaba de manera selectiva por el C_{14} ; esto nos hizo estudiar en primer lugar la alquilación en C_{14} a través de una acilación intramolecular del 7-formiloxiderivado correspondiente.

Para esto se podía utilizar cualquiera de las hidroxicetonas 39 y 40, resultantes de la hidrogenación de la enona 35.

En la hidroxicetona 39, la disposición axial del grupo hidroxilo impide la posibilidad de que su formiloxiderivado experimente acilación intramolecular. Para ello es necesario que pueda establecerse un estado de transición de cinco o seis eslabones, sólo alcanzable cuando la agrupación formiloxi se disponga ecuatorialmente:



El formiloxiderivado de la hidroxicetona 40 con fusión de los anillos B/C trans, podría alcanzar dicho estado de transición, sin embargo, la disposición axial del grupo hidroxilo no permitiría obtener por acilación intramolecular, los correspondientes 14α -formiloxiderivados.



Así pues, para que 39 pueda experimentar acilación intramolecular y en 40 el grupo formilo se disponga axialmente, por efecto del grupo hidroxilo de C₇ ecuatorial, es necesario proceder en ambos isómeros a la inversión de la configuración de C₇.

Lo más inmediato consiste en la inversión a través de una reacción de sustitución nucleofílica.

IV-C-6-1. Obtención del 8 α H-14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 44.

La reacción de sustitución nucleofílica, se realizó a través del tosilato correspondiente.

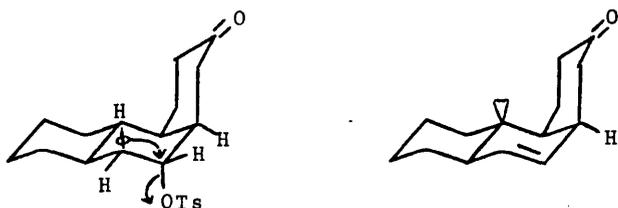
Así, por reacción de la hidroxicetona 39 con cloruro de tosilo en piridina (128) se obtuvo el tosilato 42 con un rendimiento del 67%.

El tratamiento del tosilato 42 con formiato de tetrabutilamonio (129) condujo al formiato 43 con un rendimiento del 45%. En esta reacción se produce la sustitución nucleofílica bimolecular del grupo tosiloxi por el grupo formiloxi, con inversión de configuración de C₇ (130).

El espectro de RMN (espectro n°22) presenta como señales más características, un singlete a 7,95 ppm debido al protón del grupo formiloxi y a 4,9-5,3 ppm un multiplete asignable a H-7 α .

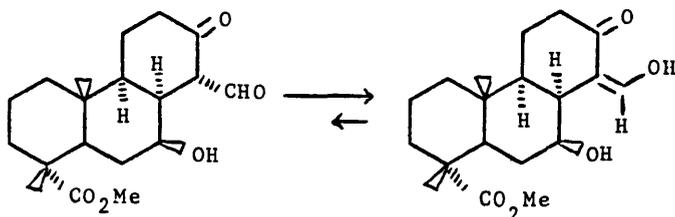
También se obtiene como producto de la reacción una proporción importante de 8 α H-13-oxo-podocarp-6-en-18-oato de metilo. Este producto es resultado de la eliminación del grupo tosiloxi y el protón axial del C₆; esta eliminación trans-diaxial está favorecida frente

a la del protón de C₈ cuya disposición es cis respecto al grupo tosilato:



Por último, tratamiento del formilderivado 43 con t-butóxido potásico en benceno (131) condujo, a través del correspondiente enolato, al 8 α H-14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 44 con un rendimiento del 64%.

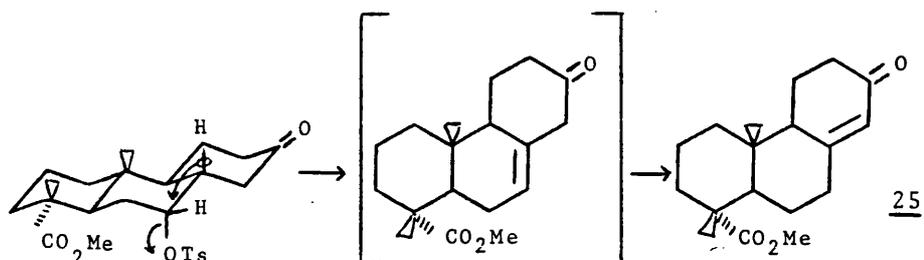
El espectro de IR correspondiente, muestra que el citado compuesto se encuentra como enol del formilderivado:



IV-C-6-2. Intentos de obtención del 14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 49.

Al igual que se hizo con el isómero de fusión B/C cis correspondiente, se intentó la inversión de la configuración del C₇ a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular del tosilato.

Para esto se trató la hidroxicetona 40 con cloruro de tosilo en piridina (128) obteniéndose el tosilato 45 con un rendimiento del 53%. En dicha reacción, se apreció una notable cantidad de la enona 25. Este producto es el resultado de la eliminación del grupo tosilo y del protón C₈, que en este caso están en disposición trans-diaxial; posteriormente se produce una migración del doble enlace para dar la cetona conjugada mucho más estable:



La reacción del tosilato 45 con formiato de tetrabutilamonio (129) no condujo al formilderivado 46 (130), sino que da una mezcla compleja de productos en donde predomina la enona 25. También fracasó el intento realizado con formiato de litio.

Otro método general para invertir la configuración de un átomo de carbono con un grupo hidroxilo, consiste en la oxidación de dicho grupo hidroxilo y posterior reducción de la cetona obtenida con un agente reductor adecuado.

Puesto que se iba a proceder a la oxidación del grupo hidroxilo obteniéndose dos grupos carbonilo de análoga reactividad, hubo que proteger previamente el grupo carbonilo existente en la hidroxicetona 40 considerando que tanto la oxidación como la reducción se iban a realizar en condiciones básicas, lo más adecuado es transformar el carbonilo en cetal.

La reacción de la hidroxicetona 40 con dietilenglicol en benceno a reflujo con separación de agua y ácido paratoluensulfónico como catalizador (132) dio el cetal 47 con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Se observa en su espectro de RMN (espectro n°23) la señal debida a los protones del cetal a 3,80 ppm.

El hidroxicetal 47 se hizo reaccionar con CrO_3 en piridina (133) obteniéndose la correspondiente cetona con un rendimiento del 91%.

Tratamiento de este último con borhidruro sódico en metanol condujo a un 75% del β -hidroxicetal 48. Se obtuvo también un 20% del epímero de 48 con el hidroxilo en α y que corresponde al hidroxicetal 47.

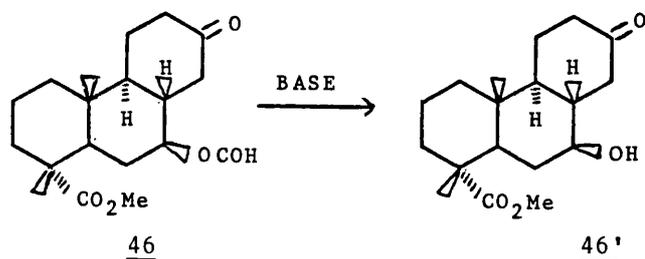
Se trató de utilizar un reactivo reductor más sensible a los impedimentos estéricos, con objeto de aprovechar el aparentemente mayor impedimento por la cara superior, debido al metilo angular en C_{10} , y que favoreciera el ataque del agente reductor por la cara α , que conduciría a mayor proporción del hidroxilo en β .

Se utilizó para ello la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, disolviendo la cetona y el isopropóxido de aluminio en isopropanol. Los resultados obtenidos fueron inferiores a los obtenidos con borhidruro sódico ya que dió una proporción 62:38 de OH β 48 y OH α 47 respectivamente.

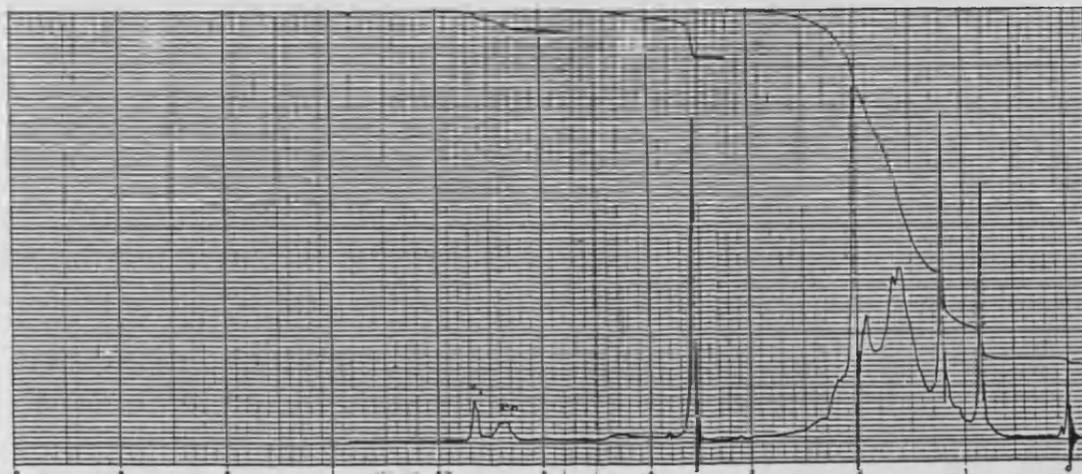
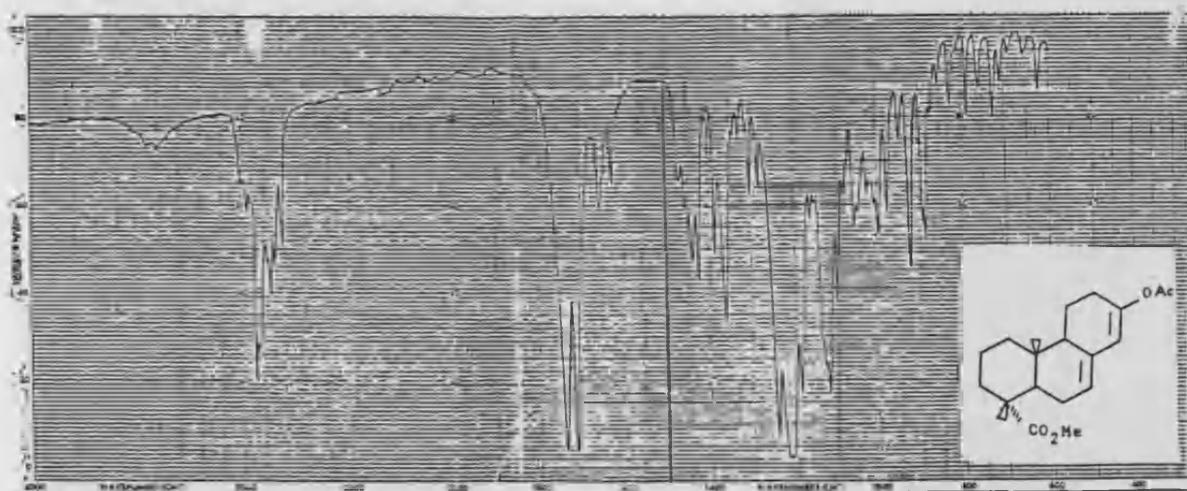
Por tratamiento del alcohol 48, cuyo grupo hidroxilo esta dispuesto ecuatorialmente, con ácido fórmico acuoso a reflujo, se produjo la esterificación del grupo hidroxilo y la hidrólisis del cetal, obteniéndose con un rendimiento del 94% el 7 β -formiloxi-13-oxopodocarpan-18-oato de metilo 46.

La ausencia de bandas en el espectro de IR (espectro n°25) por encima de 3000 cm^{-1} confirma la esterificación del grupo hidroxilo, al igual que la señal a 7,95 ppm en el espectro de RMN debida al próton del grupo formiloxi. También se observa la desaparición de las señales del cetal en el espectro de RMN.

Todos los intentos que se llevaron a cabo con objeto de producir la acilación intramolecular del formilderivado 46 para dar 49 resultaron inútiles, ya que el tratamiento de 46 con t-butóxido potásico en benceno o con hidruro sódico en THF producían la saponificación del ester, recuperándose el correspondiente producto con el alcohol libre 46':



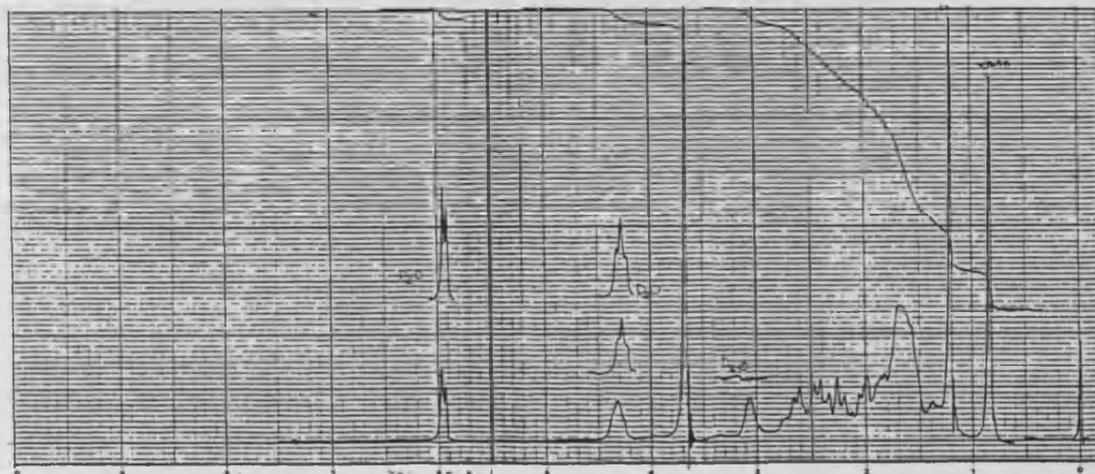
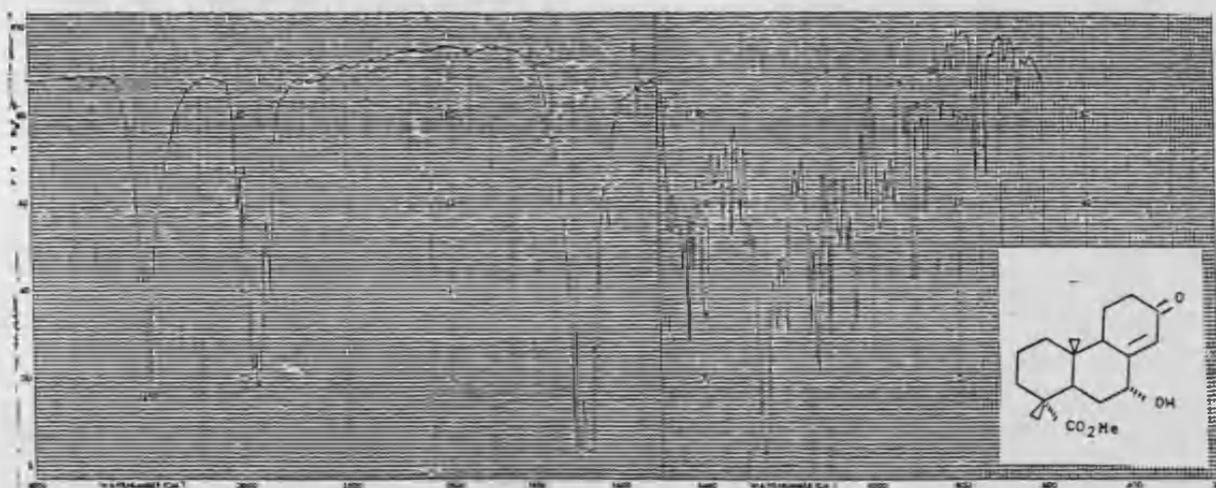
Espectro n°18



13-acetoxi-podocarpa-7,13-dien-18-oato de metilo 34.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3040-	Tensión C-H olefi-	0.82	s.	C ₁₀ -CH ₃
3010	nico	1.20	s.	C ₄ -CH ₃
-1740	Tensión C=O acetato	2.02	s.	CH ₃ -COO-
-1710	Tensión C=O ester	3.56	s.	CH ₃ -OCO-
-1655,	Tensión C=C conjuga-	5.35	m.no resuelto	H ₁₄
1625	do	5.65	m.no resuelto	H ₇

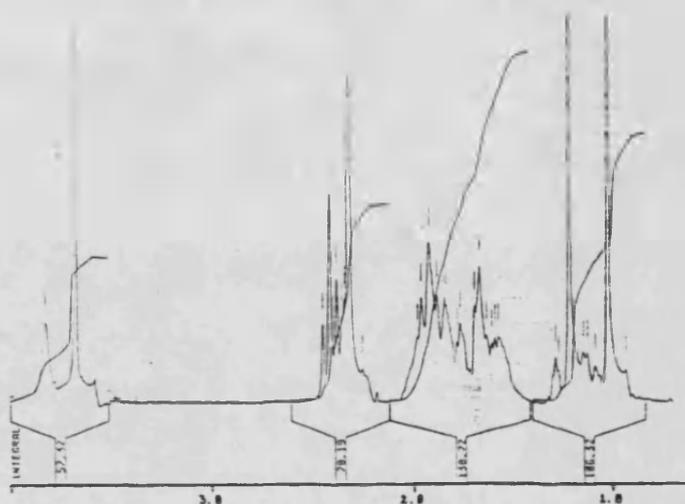
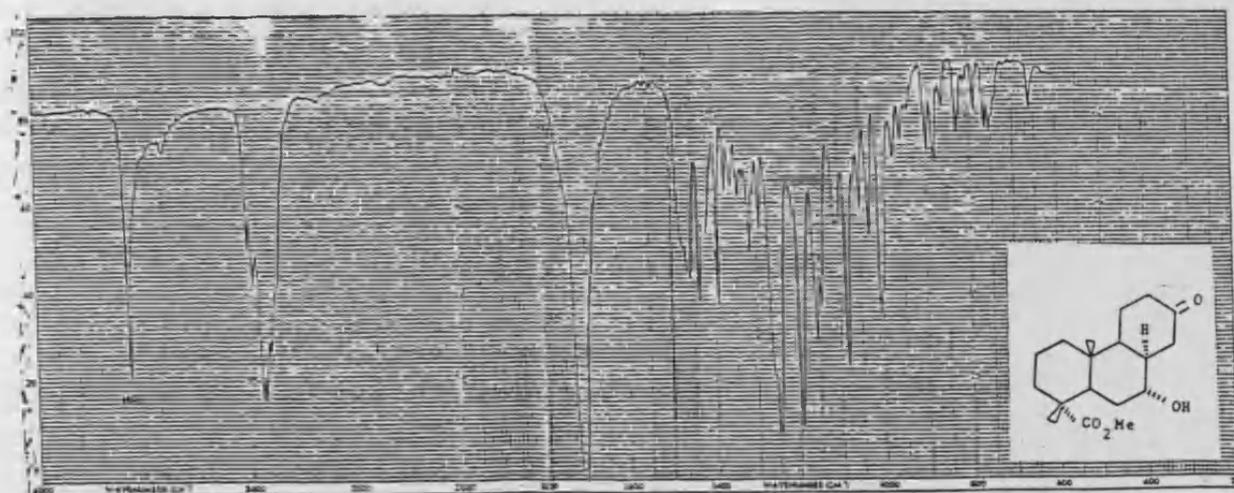
Espectro n° 19



7 -hidroxi-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 35.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3450	Tensión O-H alcohol	0.83	s.	$\text{C}_{10}-\text{CH}_3$
-3020	Tensión C-H olefínico	1.20	s.	C_4-CH_3
		3.65	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
-1700	Tensión C=O ester	4.34	t. (J=3.0)	$\text{H}_{7\text{B}}$
-1670	Tensión C=O cetona conjugada	5.95	d. (J=2.5)	H_{14}
-1620	Tensión C=C conjugado			

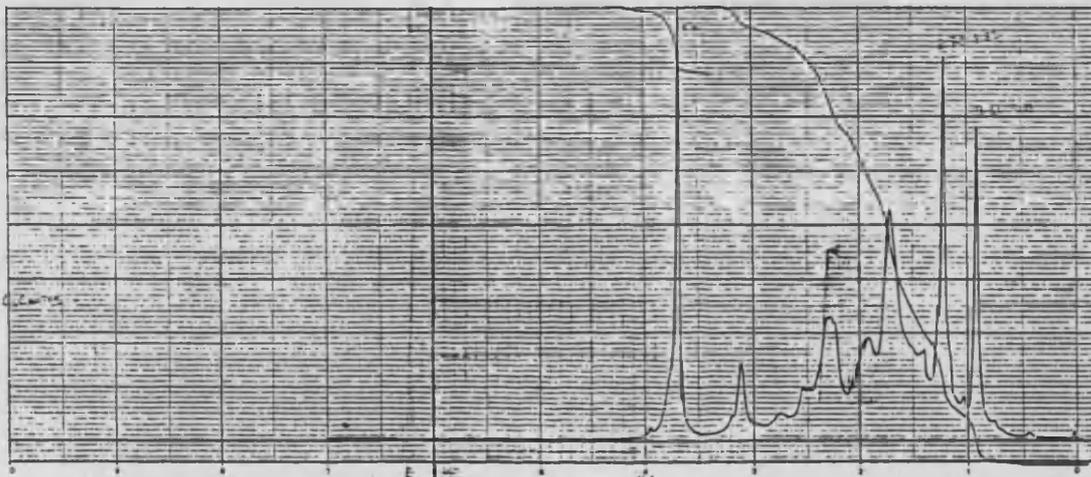
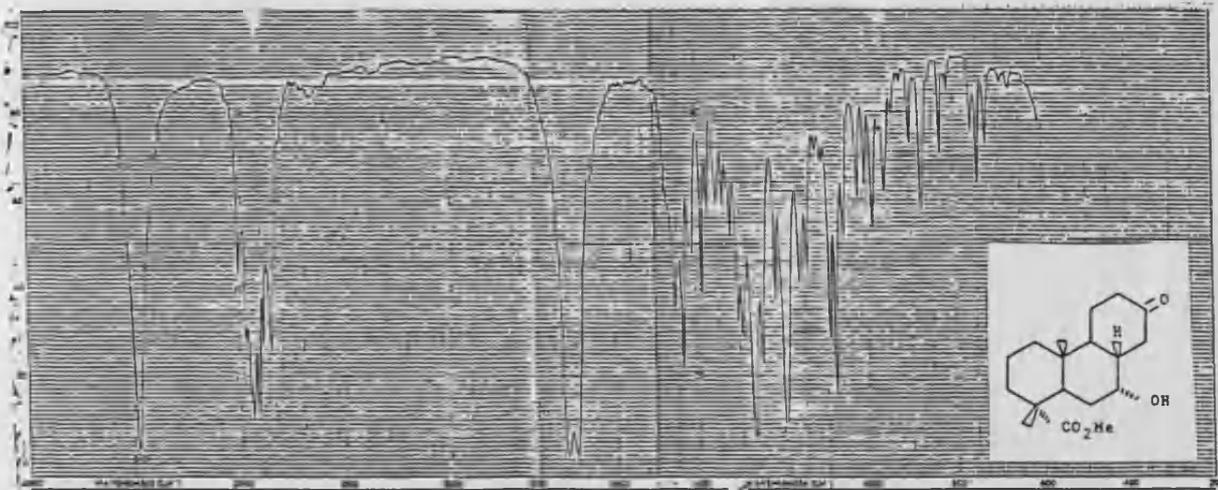
Espectro n°20



8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 39.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3560	Tensión O-H alcohol	1.02	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1710	Tensión C=O ester y cetona	1.21	s.	C ₄ -CH ₃
		3.69	s.	CH ₃ -OCO-
		3.84	m.no resuelto	H _{7β}

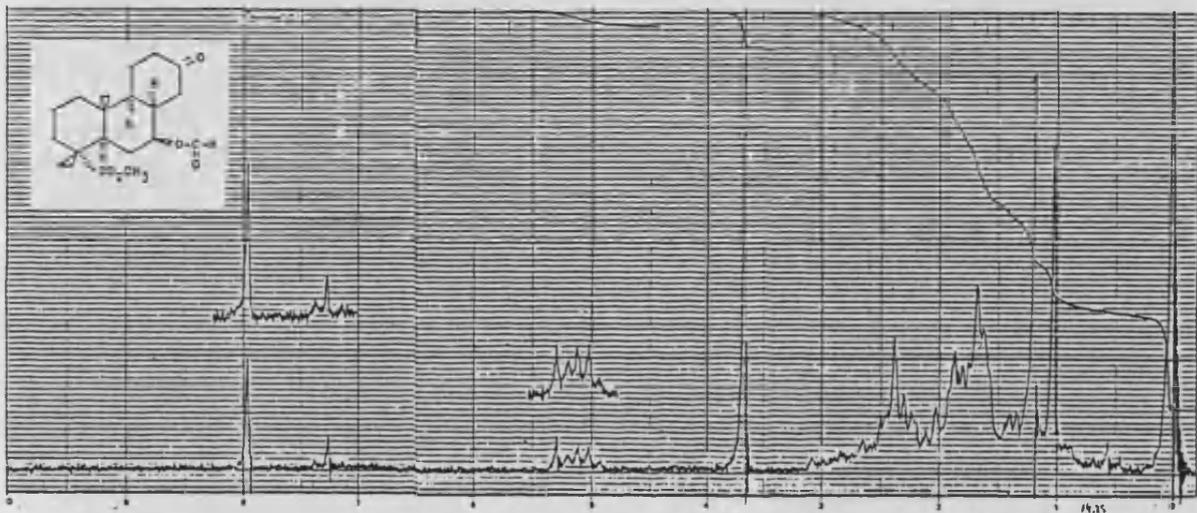
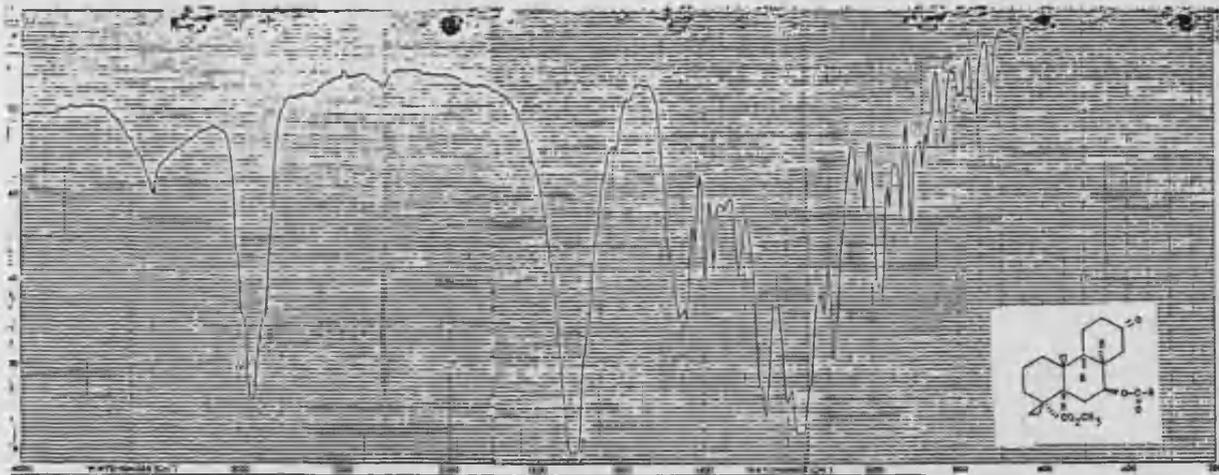
Espectro n°21



7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 40.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3480	Tensión O-H alcohol	0.88	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1720	Tensión C=O cetona	1.18	s.	C ₄ -CH ₃
-1700	Tensión C=O ester	3.63	s.	CH ₃ -OCO-
		3.72	m. superpuesto con señal 3.63	H _{7β}

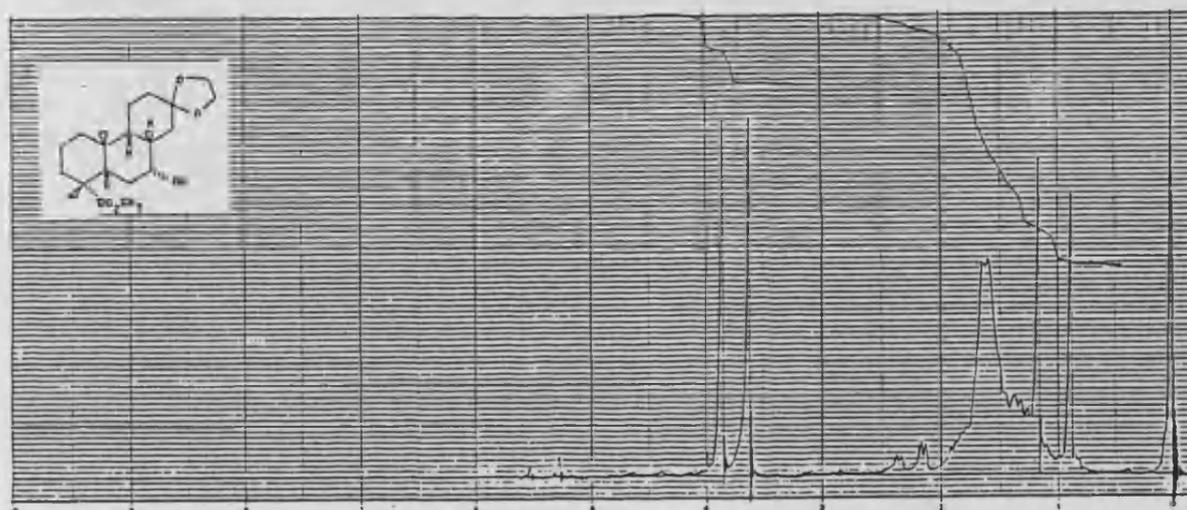
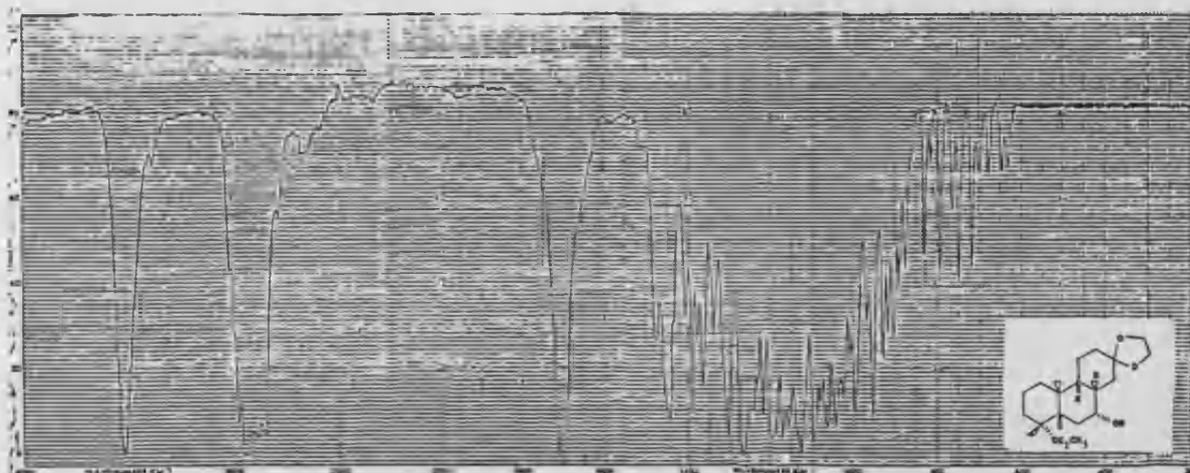
Espectro n°22



8 α H-7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpin-18-oato de metilo 43.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1710-	Tensión C=O cetona,	1.00	s.	C ₁₀ -CH ₃
1730	ester y formiato	1.20	s.	C ₄ -CH ₃
		3.65	s.	CH ₃ -OCO-
		4.9-5.3	m.	H α
		7.97	s.	-OCO-H

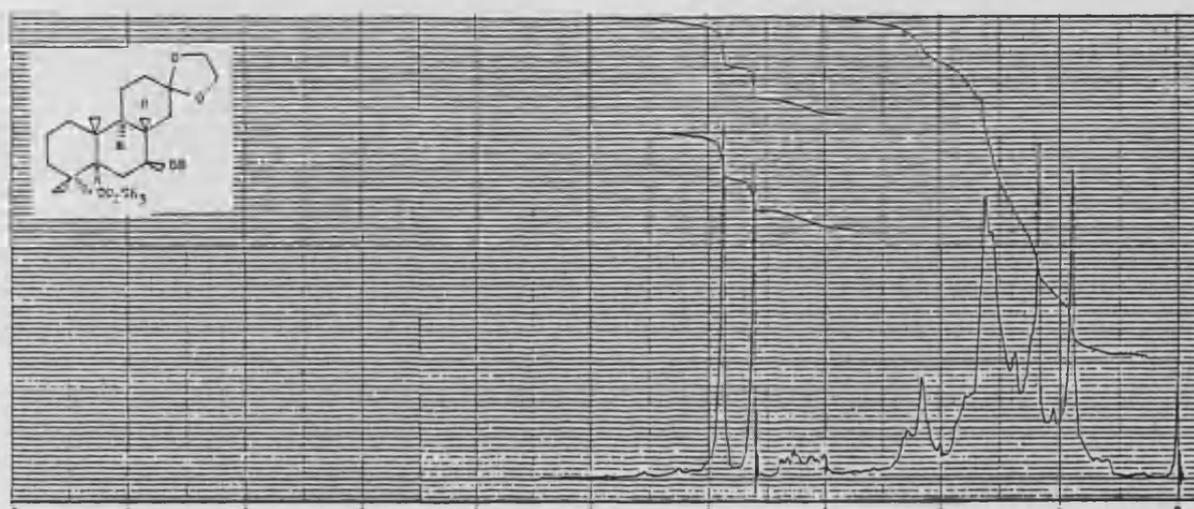
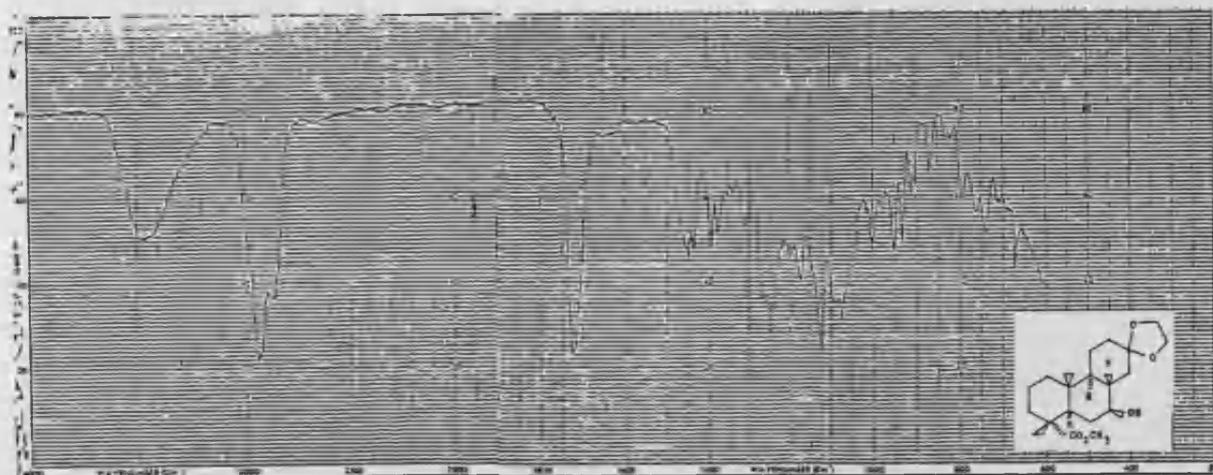
Espectro n°23



13,13-etilendioxi-7 α -hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 47.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3515	Tensión O-H alcohol	0.90	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1710	Tensión C=O ester	1.15	s.	C ₄ -CH ₃
		3.60	s.	CH ₃ -OCO-
		3.60	m. superpuesto	H _{7β}
		3.80	s.	-OCH ₂ CH ₂ O-

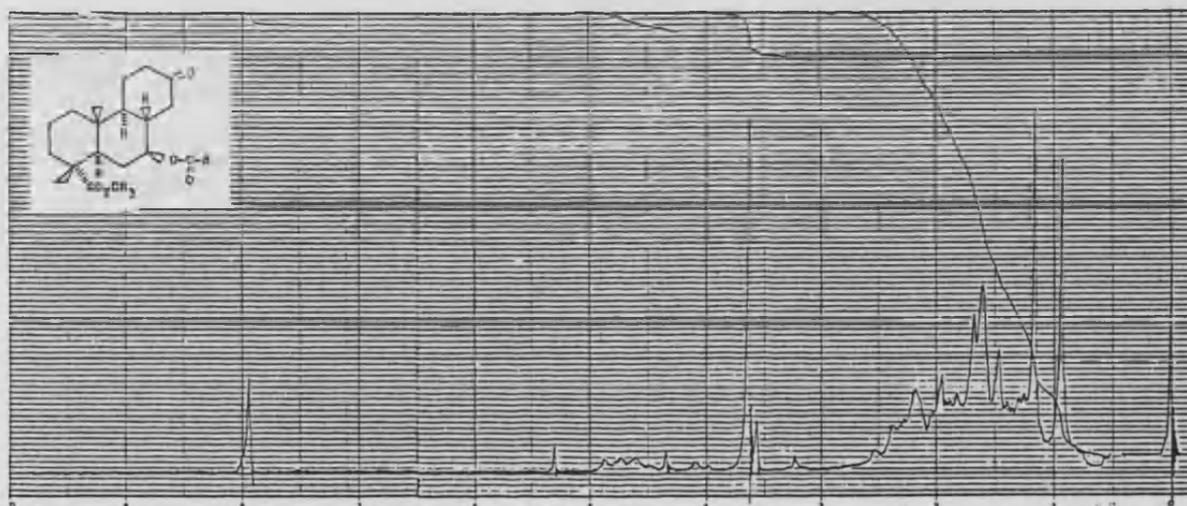
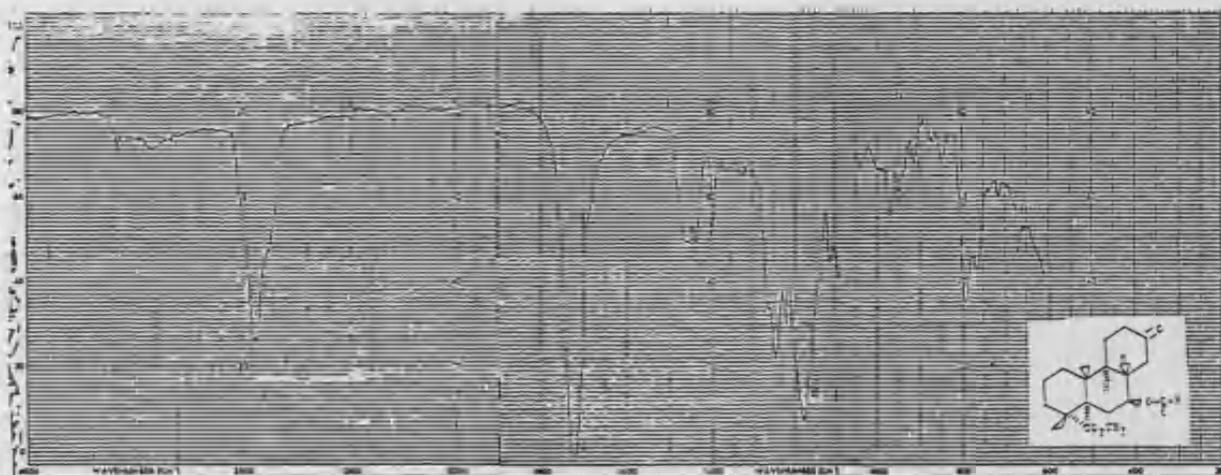
Espectro n°24



13,13-etilendioxi-7β-hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 47.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3200-	Tensión O-H alcohol	0.88	s.	$\text{C}_{10}-\text{CH}_3$
3700		1.17	s.	C_4-CH_3
-1730	Tensión C=O ester	3.0-3.4	m.	H_{α}
		3.60	s.	$\text{CH}_3-\text{OCO}-$
		3.85	s.	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

Espectro n°25



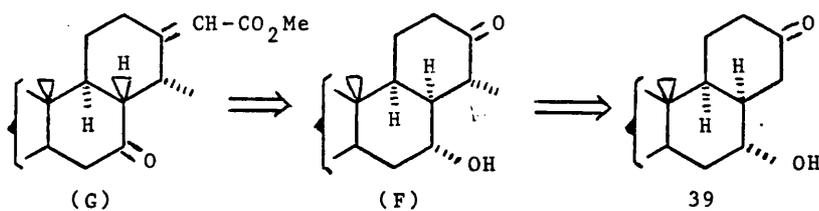
7β-formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 46.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1725	Tensión C=O cetona	0.91	s.	C ₁₀ -CH ₃
	ester y formiato	1.15	s.	C ₄ -CH ₃
		3.63	s.	CH ₃ -OCO-
		4.4-4.9	m.	H _{7α}
		7.95	s.	-OCO-H

IV-D-METILACION EN C₁₄ E INTRODUCCION DE LA CADENA LATERAL EN C₁₃.
OBTENCION DEL 4-EPI-CASAMATO DE METILO.

En vista de que la alquilación en C₁₄, a través de una acilación intramolecular, fallaba con el empleo de la hidroxiketona 40 y daba unos pobres resultados a partir de la hidroxiketona 39; se decidió realizar nuevos ensayos de enolización y bloqueo de C₁₂, en las hidroxiketonas citadas, con objeto de producir la metilación directa de C₁₄.

Si esto se lograba, se podría llegar fácilmente a los esteres α,β -insaturados (G) (R=CH₃), del esquema retrosintético del apartado III, mediante la siguiente secuencia:



Los esteres α,β -insaturados (G) podrían obtenerse mediante introducción en (F) de la agrupación metoxicarbonilmetilénica, ampliamente estudiada en la literatura; seguida de oxidación del hidroxilo en C₇ a carbonilo y epimerización de la fusión de anillos a la forma trans más estable.

El intermedio (F) se podría sintetizar a partir de la hidroxiketona 39 por metilación de C₁₄, previo bloqueo de C₁₂ en caso necesario.

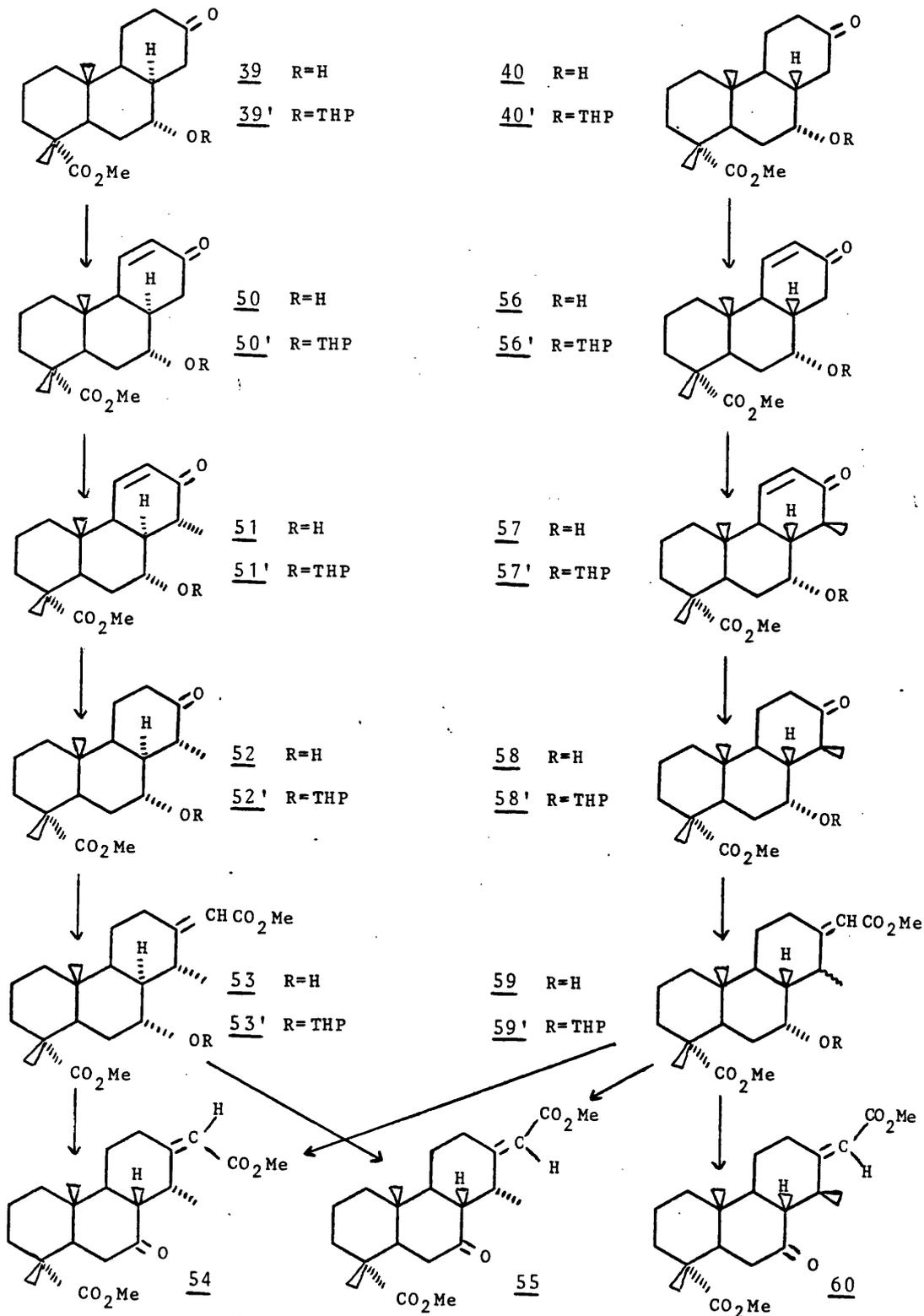
La aplicación del mismo esquema sintético a la hidroxiketona 40, permitiría estudiar la viabilidad de dicha ruta sintética para los sustratos con la fusión de anillos B/C trans. Aunque en este caso el producto final (G) dispondría el grupo metilo de C₁₄ dirigido hacia la cara β .

IV-D-1 Esquema 4

Teniendo en cuenta el esquema retrosintético indicado, se han realizado las siguientes transformaciones para llegar a los esteres α,β -insaturados (G), a partir de las hidroxiketonas 39 y 40.

1. Protección de la hidroxiketona 39 con DHP y PPTS en Cl₂CH₂ condujo al tetrahidropiranióxido derivado 39'.

2. Reacción de este último 39' con Ph_3CLi y BrSeph en THF a -78°C , seguida de oxidación con H_2O_2 y piridina dio la enona 50'.
3. La enona 50' se metiló en C_{14} con LDA y IMe en THF para dar la enona metilada 51'. Esta última se hidrogenó con Pd/C 5% obteniéndose la cetona 52'.
4. Tratamiento de la cetona 52' con $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{-CO}_2\text{Me/LDA}$ en THF seco condujo al ester α,β -insaturado 53'. Este último es una mezcla de isómeros E y Z.
5. Desprotección del OH en el ester 53' con PPTS en EtOH seguido de oxidación con CCP en Cl_2CH_2 y epimerización con MeONa en MeOH dio las cetonas isómeras 54 y 55.
6. Un tratamiento similar de la hidroxicetona 40 con DHP y PPTS seguido de reacción con Ph_3CLi y BrSeph en THF y oxidación con H_2O_2 y piridina dió la enona 56', la cual fue metilada con LDA y IMe e hidrogenada con Pd/C 5% para dar la cetona 58'.
7. Por reacción de la cetona 58' con $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Me/LDA}$ en THF se llegó a los esteres α,β -insaturados 59'. En estos existía una mezcla de isómeros E y Z entorno al doble enlace y epímeros en C_{14} .
8. Tratamiento de 59' con PPTS en EtOH y oxidación del alcohol resultante con CCP en Cl_2CH_2 condujo a una mezcla de isómeros correspondientes a las cetonas 54, 55 y 60.



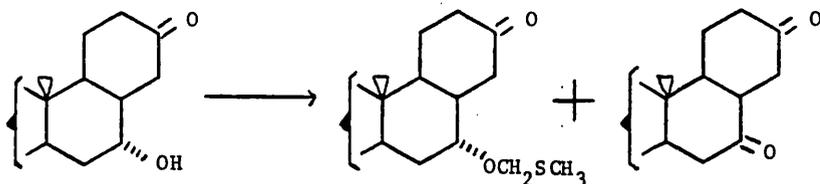
Esquema 4

IV-D-2. Metilación en C₁₄. Obtención del 8 α H-7 α -hidroxi-14 α -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 52.

Partiendo de la hidroxiketona 39, ya obtenida con anterioridad, el siguiente paso, según el esquema propuesto, era la introducción del metilo en C₁₄ de manera directa o en el caso de que se produjera alquilación en C₁₂, a través del bloqueo de dicha posición.

Antes de realizar cualquier ensayo de enolización, se debía proteger el grupo hidroxilo con un grupo protector capaz de soportar las condiciones básicas a las que sería sometido.

Se probó en primer lugar la formación del metiltiometileter, obtenido por tratamiento del alcohol correspondiente con DMSO en Ac₂O y AcOH (134) a temperatura ambiente. Sin embargo el rendimiento era solo del 41%, debido a que se obtenía un elevado porcentaje del producto de oxidación del alcohol:



El bajo rendimiento unido a la dificultad de desprotección del citado grupo, nos indujo a descartar este grupo protector.

Otro grupo protector capaz de soportar las condiciones básicas de reacción es el tetrahidropiraniéter. Posee el inconveniente de introducir un nuevo centro asimétrico, dando por tanto una mezcla de isómeros R y S, sin embargo, tanto su obtención como su hidrólisis son fáciles de realizar y suelen dar rendimiento cuantitativos.

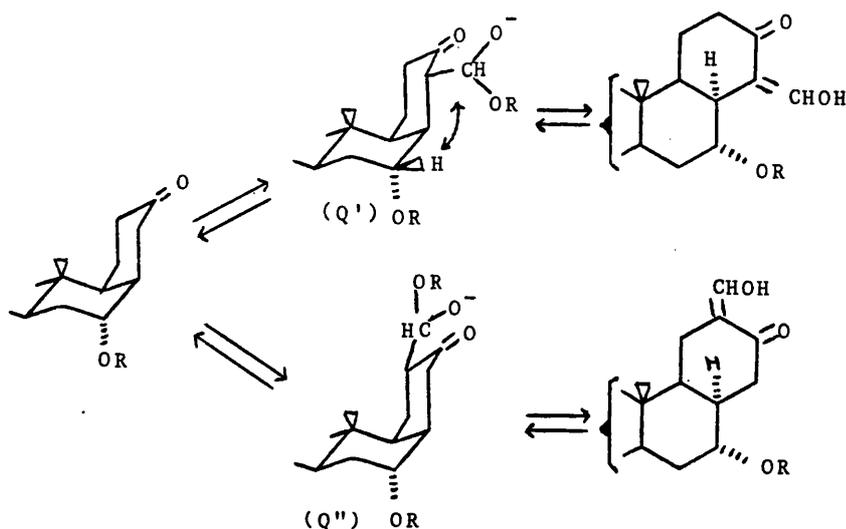
Así pues, por tratamiento de la hidroxiketona 39 con DHP y PPTS en Cl₂CH₂ se obtuvo el correspondiente tetrahidropiraniéter 39' con un rendimiento cuantitativo.

Los ensayos de enolización con LDA a -78°C, seguidos de adición de ClSiMe₃ y Et₃N (109) para atrapar el enolato en forma de sililenoéter, o metilación por adición de IMe (135), indicaron que no existía selectividad en la enolización de C₁₄ frente a C₁₂, ya que se obtenía una mezcla de sililderivados o productos de alquilación por ambos lados del carbonilo. En cambio, la formilación para este tipo de sustratos puede transcurrir regioselectivamente dando los 12-for-

milderivados (136).

La transformación de estos formilderivados en los correspondientes butiltioenoletéres (136) permitiría bloquear el C₁₂ y realizar la metilación en C₁₄.

Dado que la formilación es una reacción reversible, los productos finales no dependerán de la distinta proporción de los enolatos formados inicialmente, sino de la interacción estérica en el intermedio (Q) formado (136):



Cabe pues esperar una formilación selectiva de C₁₂, ya que el intermedio (Q') que conduciría a la formilación de C₁₄ posee una interacción 1-3 diecuatorial que lo inestabiliza.

Se ensayó este grupo protector, obteniéndose el 12-formilderivado por tratamiento con MeONa y formiato de etilo en piridina (136). Reacción posterior con cloruro de paratoluensulfonilo y n-BuSH en piridina dio el butiltioenoletéer con un rendimiento del 45%.

Este bajo rendimiento, unido al también pobre rendimiento en la desprotección con KOH-H₂O en dietilenglicol, nos hizo descartar este grupo bloqueante.

El C₁₂ también puede bloquearse introduciendo un doble enlace en C₁₁-C₁₂. Esto permite alquilar selectivamente el C₁₄ y por simple hidrogenación eliminar el grupo bloqueante.

Se puede realizar mediante la oxidación del 12-fenilselenoderivado correspondiente; sin embargo es necesario lograr una enolización

selectiva que dé el 12,13-enolato y permita obtener dicho compuesto.

Como ya se ha indicado anteriormente, el empleo de LDA a -78°C , o Ph_3CLi a temperatura ambiente conducían a una mezcla de productos de enolización por C_{12} y C_{14} , no obstante posteriores ensayos demostraron que el empleo del Ph_3CLi a -78°C daba exclusivamente el producto de enolización por C_{12} .

En efecto, por tratamiento de la cetona 39' con Ph_3CLi a -78°C en THF seguida de adición de BrSeph y oxidación con H_2O_2 en piridina (137) se obtuvo la enona 50' con un rendimiento del 77%. El espectro de IR con el OH libre (espectro n°26) mostraba a 1660 cm^{-1} la tensión de carbonilo conjugado y en el RMN correspondiente aparecían a 6,15 ppm (doblete $J=10,4\text{ Hz}$) y a 6,97 ppm (doble doblete $J=10,4$ y $5,3\text{ Hz}$) las señales de H_{12} y H_{11} respectivamente.

Una vez bloqueada la posición C_{12} , la metilación en C_{14} se realizó por reacción de la enona 50' con LDA a THF a -30°C seguido de adición de IMe (135), obteniéndose la enona metilada 51' con un rendimiento del 75%. En el espectro de RMN con el OH libre (espectro n°27) aparece como más significativo un doblete a 1,19 ppm ($J=6,7\text{ Hz}$) correspondiente al metilo introducido en C_{14} , y un multiplete a 2,35 ppm del hidrógeno $\text{H}_{14\beta}$. Por irradiación a 1,19 ppm, la señal a 2,35 ppm se colapsaba a un doblete ($J=14\text{ Hz}$) lo que correspondía a una constante de acoplamiento a-a confirmando que el metilo de C_{14} estaba situado hacia la cara α .

Por último se procedió a hidrogenación del doble enlace en C_{11} - C_{12} , de la enona 51' disuelta en AcOEt, con H_2 a presión atmosférica y utilizando Pd sobre C al 5%. Se obtuvo el 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo 52' con un rendimiento del 94%. En el espectro de IR con el OH libre (espectro n°28), la banda de carbonilo aparecía a 1710 cm^{-1} y en el espectro de RMN se apreciaba la desaparición de los protones olefínicos, apareciendo el resto de las señales de acuerdo con la estructura.

Con el empleo del catalizador de Wilkinson ($(\text{ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$) y otros disolventes, como el dioxano, se recuperaba el producto de partida sin reaccionar.

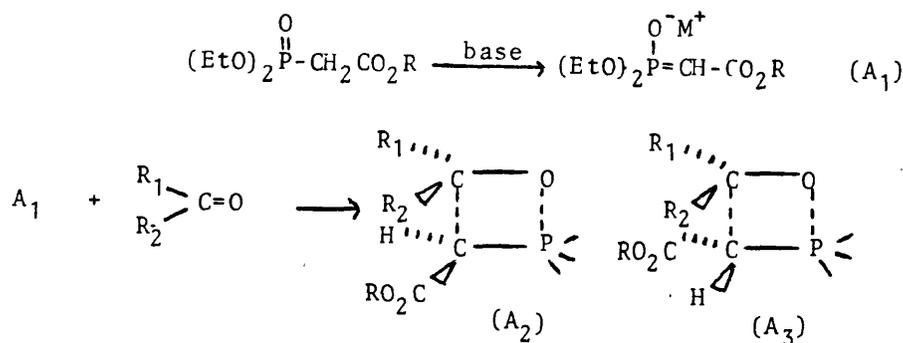
IV-D-3. Introducción de la cadena lateral en C_{13} . Obtención del 4-epicasamato de metilo 55.

Para la introducción de la cadena lateral en C_{13} , existen numerosos métodos descritos en la literatura. Se puede emplear, una reac-

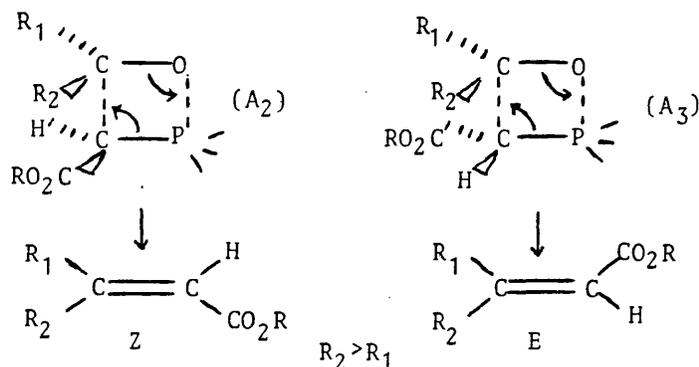
ción de Reformastky con bromoacetato de etilo (14), reacción de Wittig con iluros de fósforo (36)(37)(38), adición de haluros de etoxietinilmagnesio (34) o con los carbaniones resultantes al tratar los trimetilsililacetatos de alquilo con una base como el butil litio (40).

Aunque la reacción de Wittig, con iluros de fósforo procedentes de un fosfonato, ha sido ampliamente utilizada en estos sustratos, actualmente se está extendiendo el empleo de la reacción de Peterson con trimetilsililacetatos de alquilo y una base, ya que las condiciones de reacción son más suaves evitándose, en algunos casos, reacciones secundarias.

En la reacción de Wittig, el iluro de fósforo (A₁) generado por reacción del correspondiente fosfonato con una base, produce un ataque nucleofílico al carbonilo de la cetona para dar dos posibles betainas (A₂)(A₃).

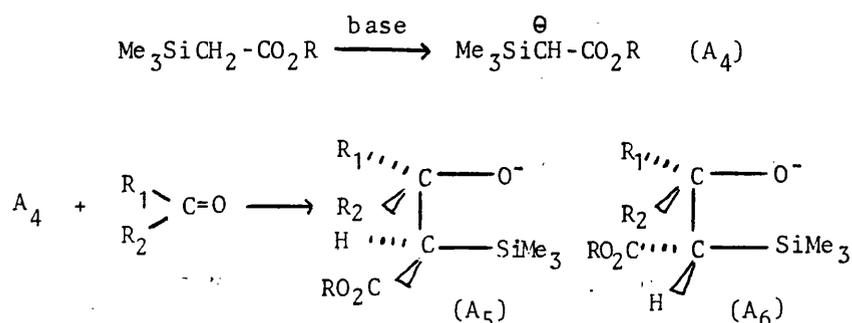


La formación de la betaina es reversible, lo que permite una interconversión de la betaina (A₂) en (A₃) y viceversa, predominando en el equilibrio final, aquella que disponga de menor interacción estérica. Finalmente (suponiendo que el tamaño de R₂ > R₁), la ruptura de la betaina conduce estereoselectivamente al isómero Z (betaina A₂) o al E (betaina A₃):



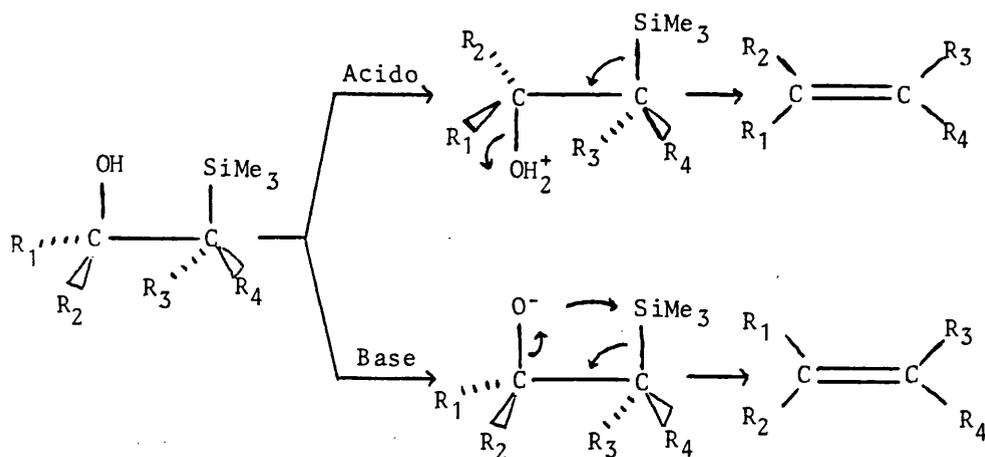
Esto permite que en cetonas asimétricas, se pueda ejercer un control estérico, obteniéndose finalmente la olefina E menos impedida.

En la reacción de Peterson, con trimetilsililacetatos, se produce en primer lugar un ataque nucleofílico del carbanión generado (A₄) al carbonilo de la cetona, para dar dos posibles β-alcoxisilanos (A₅) y (A₆):



La formación de los β-alcoxisilanos es irreversible y controlada cinéticamente (138)(139).

La protonación de estos β-alcoxisilanos conduce a β-hidroxisilanos aislables y separables entre sí, que en medio ácido ó básico experimentan eliminación de los grupos hidroxilo y trimetilsililo dando olefinas. Debido a que en medio básico se produce una syn-eliminación y en medio ácido una anti-eliminación, se puede obtener el isómero E ó Z a partir de cada uno de los β-hidroxisilanos isómeros (138)(140)(141):



Dado que en la reacción de Peterson se produce la syn-eliminación de los β -alcoxisilanos intermedios para dar directamente las olefinas, la estereoquímica de estas dependerá del curso de la primera etapa.

Según esto, la proporción de los isómeros E y Z depende únicamente de la velocidad relativa de obtención de cada uno de los β -alcoxisilanos, dependiente a su vez, de la energía del estado de transición. Debido a que dicha energía está regida por un delicado control, mezcla de factores estéricos y electrónicos (139), es difícil predecir la estereoquímica de los productos finales.

En algunos casos se obtiene mayor proporción del isómero Z (142) (143), sobre todo si se aumenta el volumen del grupo ester en el trimetilsililacetato de partida (144) o de los sustituyentes del silicio (139), en otros la proporción del isómero E es superior (139). Mediante el empleo de carbaniones de magnesio en lugar de los de litio (141) se ha logrado la obtención casi exclusiva del isómero Z.

A pesar de la mayor dificultad en el control estérico de los productos finales, la reacción de Peterson puede presentar ciertas ventajas frente a la de Wittig (143)(145)(146), ya que el carbanión es más reactivo que el correspondiente iluro de fósforo, presentándose casos en los que cetonas fácilmente enolizables o muy impedidas son inertes a los carbaniones de los fosfonatos, mientras que reaccionan con facilidad con los carbaniones procedentes de los trimetilsililacetatos.

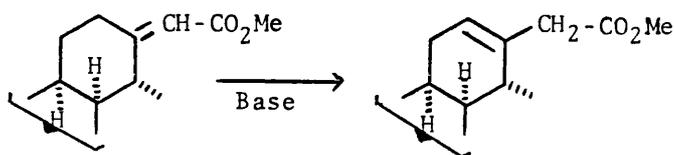
Según todo lo dicho, parecía aconsejable en un principio, el uso de la reacción de Wittig, ya que al poseer un control por efecto estérico, permitiría obtener, debido a la interacción estérica con el metilo en C_{14} del compuesto 52', los esteres α, β -insaturados (G) con la geometría E presente en los alcaloides naturales.

Se ensayó la reacción con dietilfosfonoacetato de metilo en DMF y en THF con NaH como base a temperatura ambiente (20) (147). También se ensayó en 1,2-dimetoxietano y MeONa a 80°C (148) con la cetona 52'.

En los dos primeros casos, la reacción no evolucionó más de un 15-20%, en el tercer caso tras varios días de reacción se obtuvo solo un 50% de mezcla de productos de reacción, recuperándose otro 50% de producto de partida.

En la mezcla de reacción, se detectaron por c.g.l. tres sustancias, que correspondían a los isómeros E y Z del ester α, β -insa-

turado deseado y al producto de desconjugación del doble enlace de las posiciones C₁₃-C₁₅ a C₁₂-C₁₃ producida por el medio básico de reacción:



Si la mezcla de estos tres productos se sometía a un tratamiento básico prolongado, se obtenía únicamente el citado producto de desconjugación.

El bajo porcentaje de conversión ya había sido observado por otros autores (22) cuando existe un grupo metilo ecuatorial contiguo al carbonilo, y que según dichos autores es debido a la formación de un enol-fosfato que durante la extracción revierte al producto de partida.

Se ensayó entonces la reacción de Peterson, mediante el empleo del trimetilsililacetato de metilo en THF a -78°C y LDA como base (146)(149) y la cetona 52'.

Se obtuvo de esta forma los esteres α,β -insaturados 53' con un rendimiento del 93%. En c.g.l. aparecían dos picos en la proporción 8:2 y que correspondían respectivamente a los isómeros E y Z del ester α,β -insaturado 53'.

A pesar de que en los trabajos citados con anterioridad, se obtiene por regla general mayor proporción del isómero Z, nosotros obtuvimos un elevado porcentaje a favor del isómero E.

La mezcla de los isómeros E y Z de los esteres α,β -insaturados 53', (no separables por las técnicas usuales), se hidrolizaron con PPTS en EtOH a 55% para dar los alcoholes 53, los cuales se oxidaron con CCP en Cl₂CH₂ y se sometieron a un tratamiento con MeONa en MeOH con objeto de epimerizar la fusión de anillos B/C cis a la forma trans más estable.

De la mezcla resultante se separaron por cromatografía de columna el E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 (74%) y el Z-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 54 (16%).

Los espectros de RMN y de IR de los citados compuestos 55 (es-

pectro n° 29) y 54 (espectro n° 30) estaban de acuerdo con las estructuras propuestas. En el espectro de RMN el ester α, β -insaturado 55 mostraba un doble cuadruplete superpuesto a 3,03 ppm correspondiente al protón $H_{14\beta}$ y que por irradiación a 1,06 ppm (señal del metilo en C_{14}) se colapsaba a un doblete ($J=4$ Hz) resultante de un acoplamiento a-e con H_8 . Este acoplamiento confirma la posición α del metilo de C_{14} y la fusión trans de los anillos B/C. A 3,78 ppm aparecía un doble triplete ($J=15,4$ Hz) asignable al $H_{12\beta}$. La aparición de dicha señal a campos tan bajos, indicaba que en dicha molécula el doble enlace posee la geometría E, ya que la interacción del carbonilo del ester introducido con dicho hidrógeno, produce el citado desplazamiento (17)(37)(38)(150). Esto se confirmó totalmente al realizar un N.O.E. diferencial irradiando a 5,71 ppm (señal del hidrógeno olefínico), observándose un cambio del 20% en la integración del protón $H_{14\beta}$.

El otro compuesto 54, aparte de las señales comunes con 55, mostraba la señal del protón $H_{14\beta}$ a 4,56 ppm lo que indicaba la interacción del carbonilo de ester introducido con dicho protón, confirmando la geometría Z del doble enlace.

IV-D-4. Metilación en C_{14} . Obtención del 7 α -hidroxi-14 β -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 58.

En vista del notable rendimiento obtenido en la metilación de C_{14} , con bloqueo previo de C_{12} , y en la introducción de la cadena lateral en C_{13} con la hidroxiketona cis 39, se decidió ensayar la misma secuencia sintética con la hidroxiketona trans 40.

Esto permitiría, por un lado, estudiar la utilidad de la citada secuencia en sustratos con fusión trans de los anillos B/C y al mismo tiempo, obtener los esteres α, β -insaturados (G) con el metilo en C_{14} orientado hacia la cara β , lo que permitiría estudiar la actividad biológica de los alcaloides derivados de ellos y comparar con sus correspondientes 14-epímeros.

En primer lugar, se protegió el alcohol de la hidroxiketona 40 en forma de tetrahidropiraniéter obteniéndose el correspondiente derivado 40'.

Se bloqueó el C_{12} por tratamiento de este último con ph_3ClLi a $-30^\circ C$, adición de BrSeph y posterior oxidación con H_2O_2 en piridina obteniéndose la enona 56' con un rendimiento del 34%. El espectro de IR con el OH libre (espectro n°31) mostraba a 1665 cm^{-1} la tensión

del carbonilo conjugado. En el espectro de RMN aparecía a 6,89 ppm un doblete ($J=10,4$ Hz) y a 5,94 ppm un doblete ($J=10,4; 2,7$ Hz) asignables a los hidrógenos olefínicos H_{11} y H_{12} respectivamente.

Tratamiento de la enona 56' con LDA a -30°C seguido de adición de IMe, condujo a la enona metilada 57' con un rendimiento del 80%. Como señales más características, mostraba en el espectro de RMN con el OH libre (espectro n° 32) un doblete ($J=7,3$ Hz) a 1,32 ppm correspondiente al metilo C_{14} y un multiplete a 2,47 ppm asignable al $H_{14\alpha}$. Al irradiar a 1,32 ppm esta última señal se colapsaba a un doblete ($J=12,4$ Hz) resultante de un acoplamiento a-e con H_8 , confirmando la introducción del metilo en C_{14} por la cara β .

Posterior hidrogenación con Pd/C al 5% de la enona 57', dió el 14 β -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo 58' con un rendimiento del 92%. En el espectro de IR con el OH libre (espectro n° 33) se apreciaba la desaparición de la banda de carbonilo conjugado y en el espectro de RMN, la desaparición de las señales olefínicas.

IV-D-5. Introducción de la cadena lateral en C_{13}

Se procedió entonces a la introducción de la cadena lateral en C_{13} mediante la reacción de Peterson de la cetona 58' con $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{-CO}_2\text{Me/LDA}$ obteniéndose una mezcla de productos que fueron hidrolizados con PPTS y EtOH para liberar los alcoholes, dando los esteres α, β -insaturados 59 con un rendimiento del 77%.

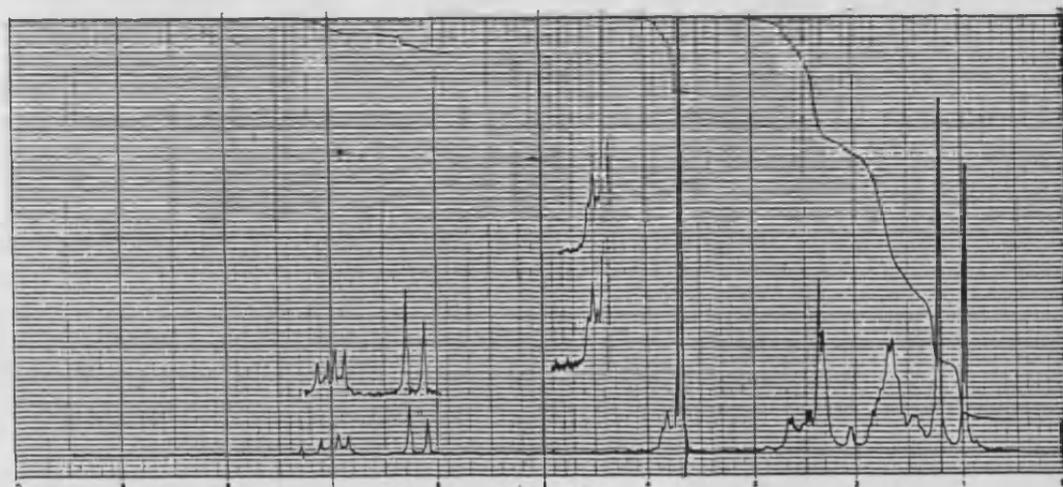
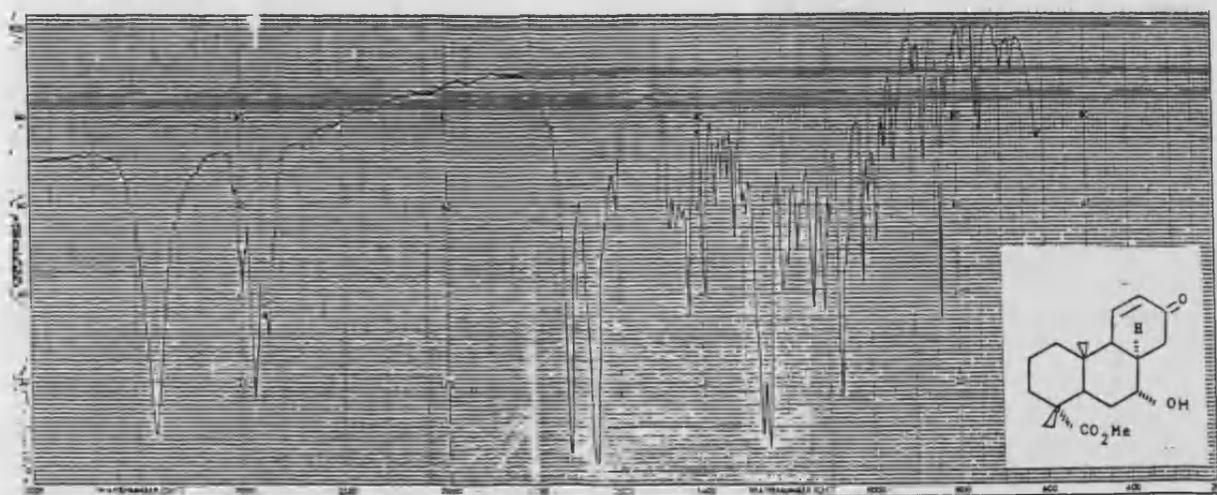
Al tratar estos últimos con CCP en Cl_2CH_2 para producir la oxidación del alcohol a cetona, se obtuvo dos manchas en cromatografía de capa fina. Dichas manchas fueron separadas identificándose, por RMN e IR, la minoritaria (7%) como el 2-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 54 y la mayoritaria (63%) como una mezcla en proporciones similares del E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 y del E-14-epi-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 60.

La presencia de los compuesto 54 y 55 con el metilo en C_{14} orientado hacia la cara α , parece indicar que durante la reacción de Peterson se ha producido la enolización de la cetona por la posición C_{14} , dando una mezcla al revertir a la cetona, de 14 α y 14 β -metil-cetonas.

Este fenómeno ya había sido observado por otros autores (17) en las condiciones básicas de la reacción de Wittig.

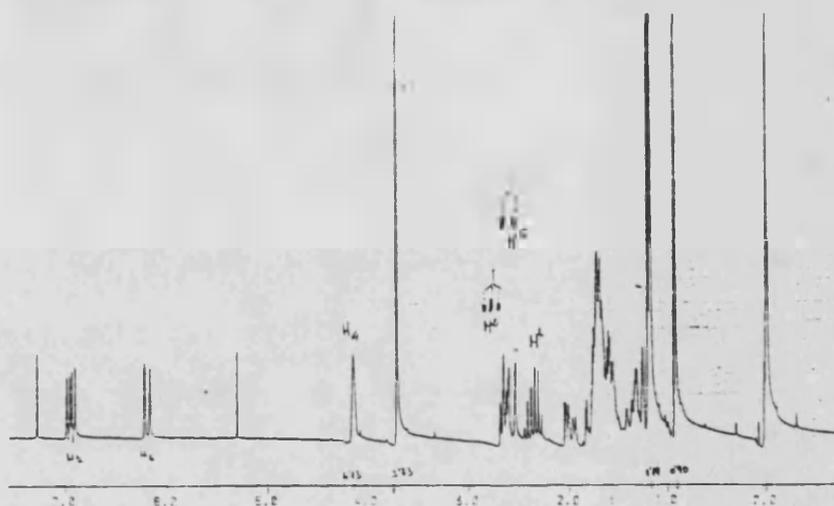
En vista de los resultados, si bien el método de bloqueo de C_{12} , alquilación de C_{14} e introducción de la cadena lateral en C_{13} transcurre con buen rendimiento en el isómero de fusión de anillos B/C cis, no se puede decir lo mismo con el isómero trans, en donde aparte de bajo rendimiento, se producen epimerizaciones no deseadas.

Espectro nº26



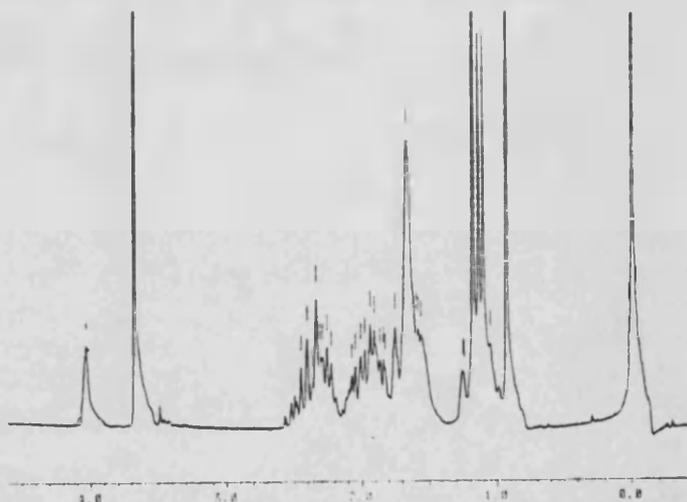
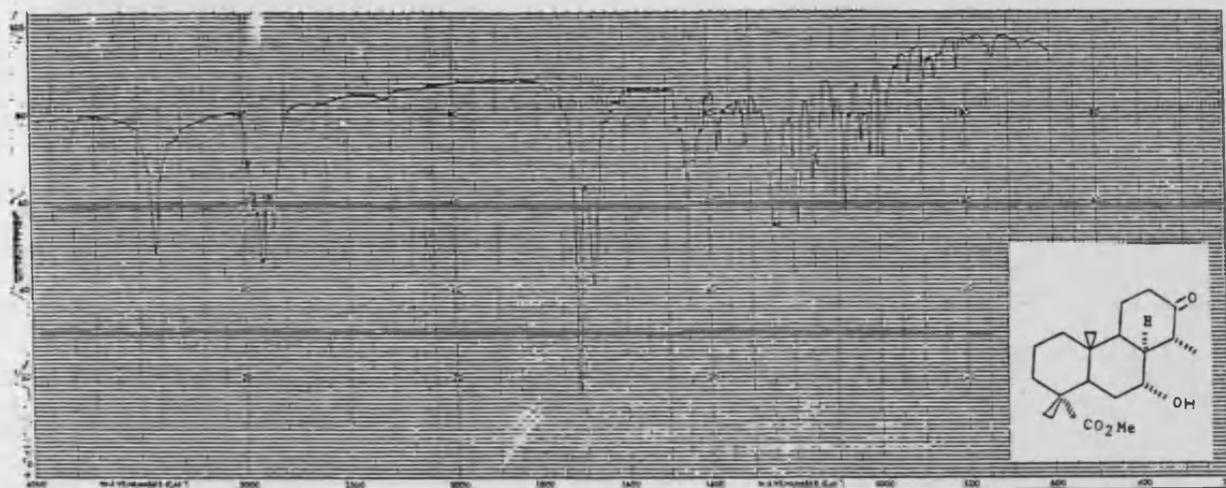
8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-11-en-18-oato de metilo 50.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3410	Tensión O-H alcohol	0.93	s.	C ₁₀ -CH ₃
-3040-	Tensión C-H olefí-	1.17	s.	C ₄ -CH ₃
3010	nico	3.63	s.	CH ₃ -COO-
-1720	Tensión C=O ester	3.78	m.	H _{7β}
-1660	Tensión C=O cetona	6.15	d. (J=10.4)	H ₁₂
	conjugada	6.97	dd. (J=10.4, 5.3)	H ₁₁
-1605	Tensión C=C conju-			
	gado			

8 α H-7 α -hidroxi-14 α -metil-13-oxo-podocarp-11-en-18-oato de metilo 51

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3480	Tensión O-H alcohol	0.90	s.	C ₁₀ -CH ₃
-3040-	Tensión C-H olefí-	1.19	s.	C ₄ -CH ₃
3010	nico	1.19	d. (J=6.7)	C ₁₄ -CH ₃
-1720	Tensión C=O ester	2.35	m.	H _{14β}
-1670	Tensión C=O conju-	2.64	t. (J=5.7)	H _{9α}
	gado	3.73	s.	CH ₃ -OCO-
		4.13	m. no resuelto	H _{7β}
		6.18	d. (J=10.4)	H ₁₂
		6.94	dd. (J=10.4, 6.1)	H ₁₁

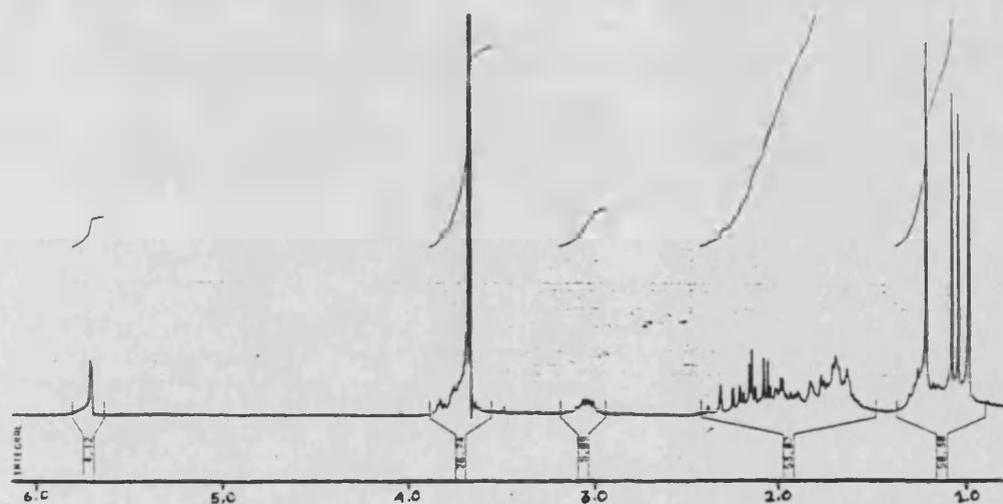
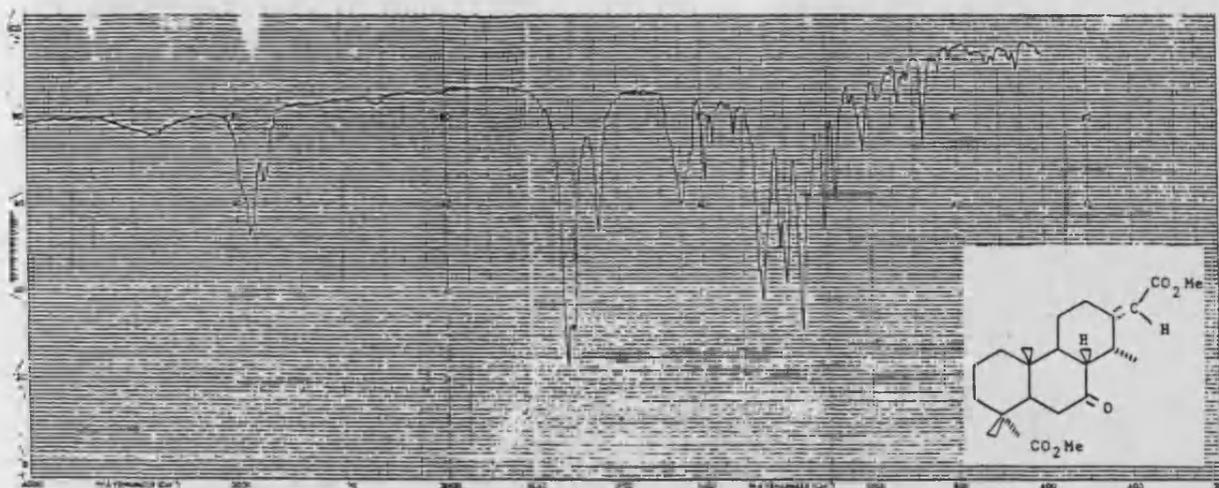
Espectro n°28



8 α H-7 α -hidroxi-14 α -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 52.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3420	Tensión O-H alcohol	0.93	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1720	Tensión C=O cetona	1.12	d. (J=6.7)	C ₁₄ -CH ₃
-1675	Tensión C=O ester	1.18	s.	C ₄ -CH ₃
		3.68	s.	CH ₃ -OCO-
		4.04	m.no resuelto	H _{7β}

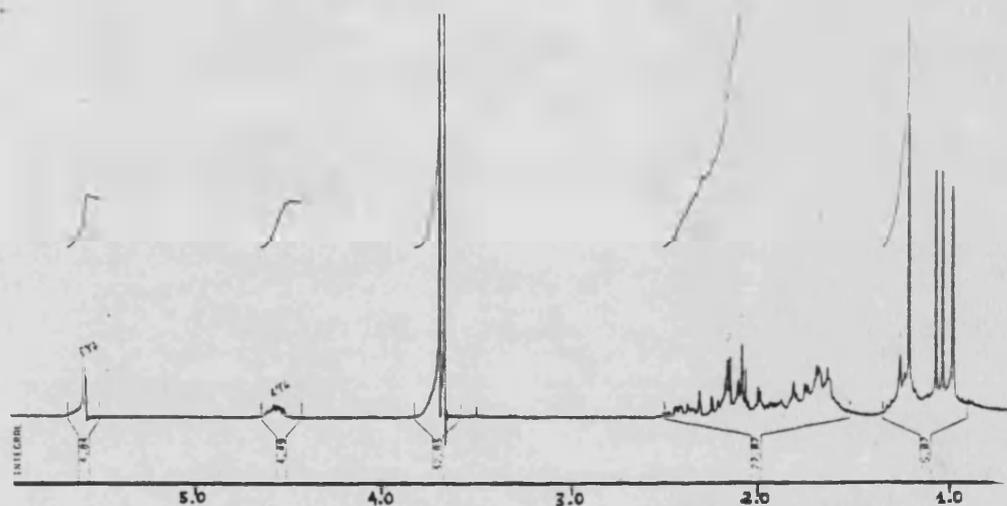
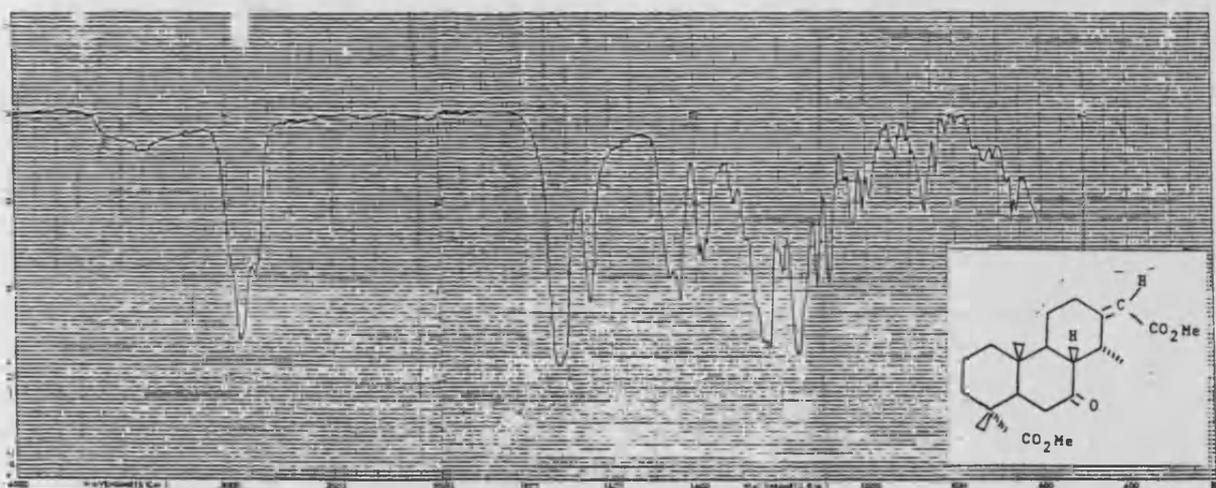
Espectro n°29



E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-1720	Tensión C=O cetona y ester	0.99	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1700	Tensión C=O ester conjugado	1.06	d. (J=6.9)	C ₁₄ -CH ₃
-1645	Tensión C=C conjugado	1.21	s.	C ₄ -CH ₃
		3.04	m.	H _{14β}
		3.66	s.	CH ₃ -OCO-
		3.68	s.	CH ₃ -OCO-
		3.80	m.	H _{12β}
		5.72	d. (J=1.0)	H-C=C

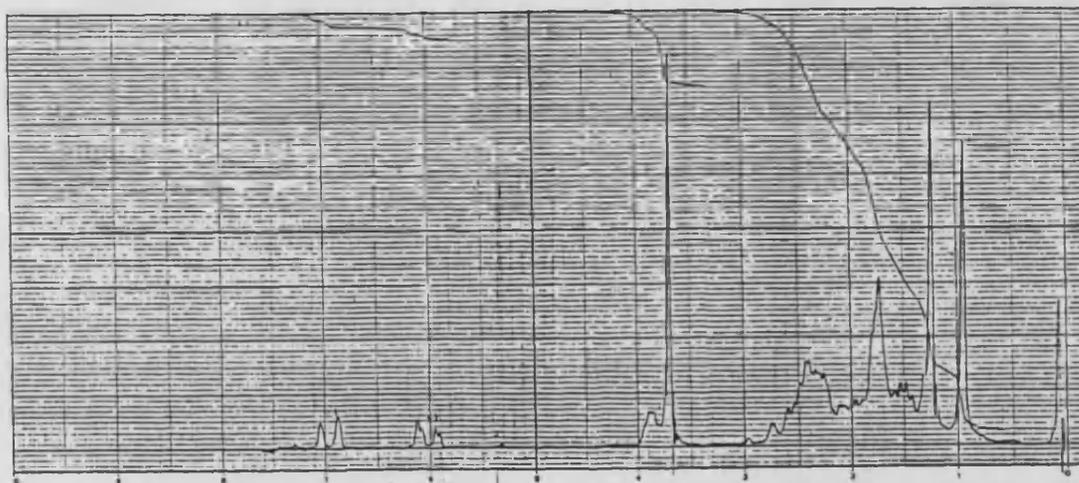
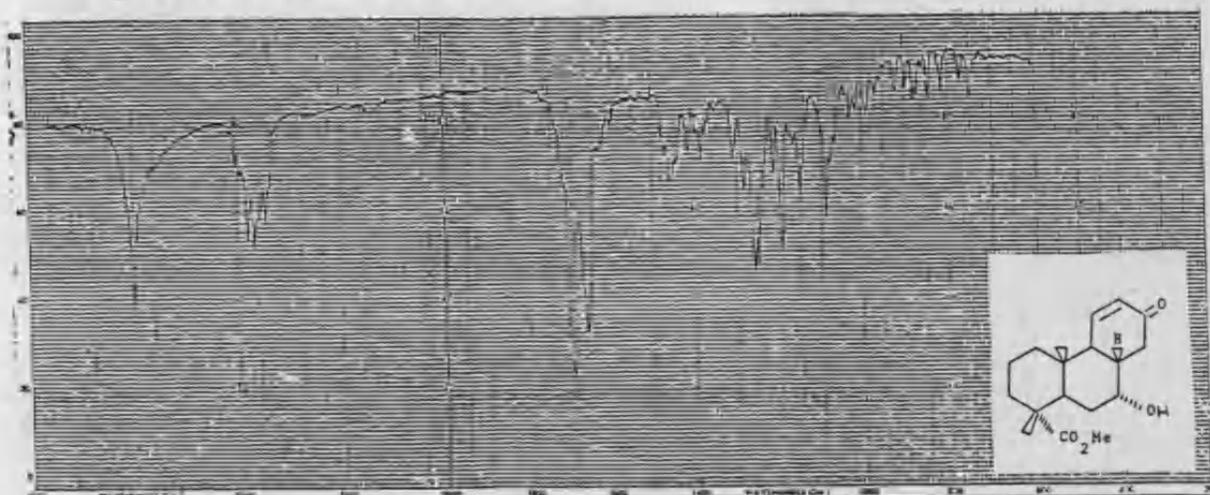
Espectro n° 30



Z-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 54.

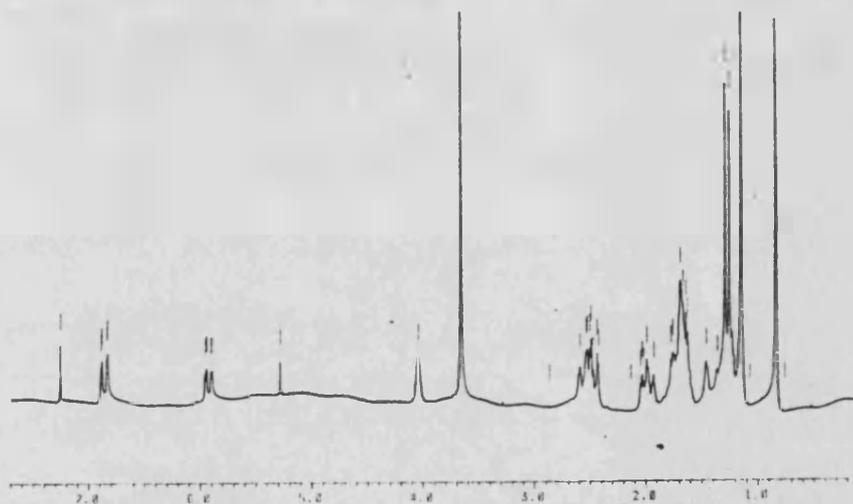
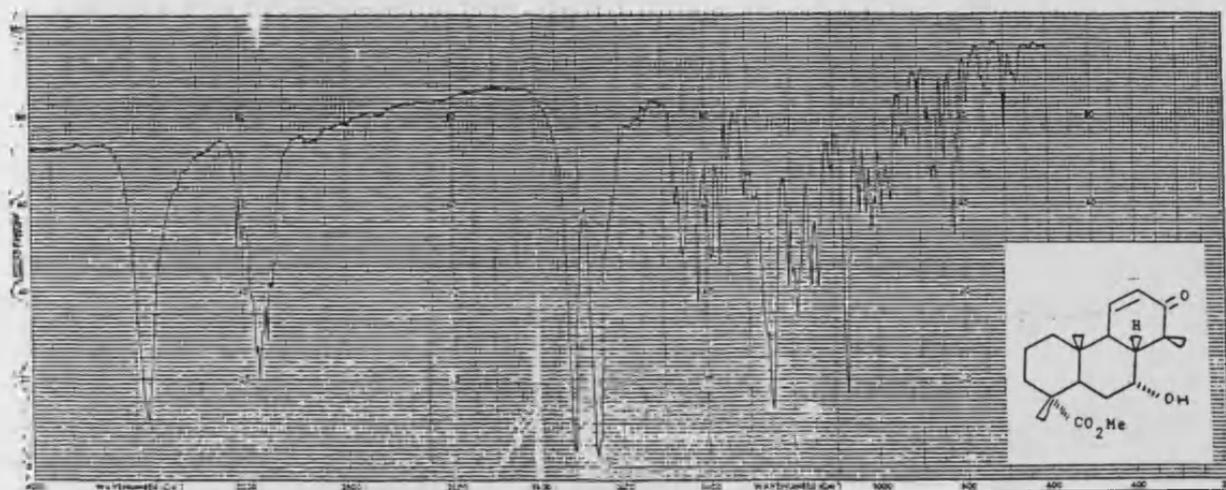
$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult.(J,Hz)	Asignación
-1730-	Tensión C=O cetona,	0.98	s.	C ₁₀ -CH ₃
1700	ester y ester	1.05	d. (J=6.9)	C ₁₄ -CH ₃
	conjugado	1.21	s.	C ₄ -CH ₃
-1645	Tensión C=C conju-	3.66	s.	CH ₃ -OCO-
	gado	3.69	s.	CH ₃ -OCO-
		4.56	m.	H _{14B}
		5.57	d. (J=1.0)	H-C=C

Espectro n° 31

7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-11-en-18-oato de metilo 56.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3500	Tensión O-H alcohol	0.85	s.	C ₁₀ -CH ₃
-3040-	Tensión C-H oleffí-	1.14	s.	C ₄ -CH ₃
3010	nico	3.59	s.	CH ₃ -OCO-
-1700	Tensión C=O ester	3.80	m.no resuelto	H _{7B}
-1665	Tensión C=O cetona	5.94	dd. (J=10.4, 2.7)	H ₁₂
	conjugada	6.89	d. (J=10.4)	H ₁₁

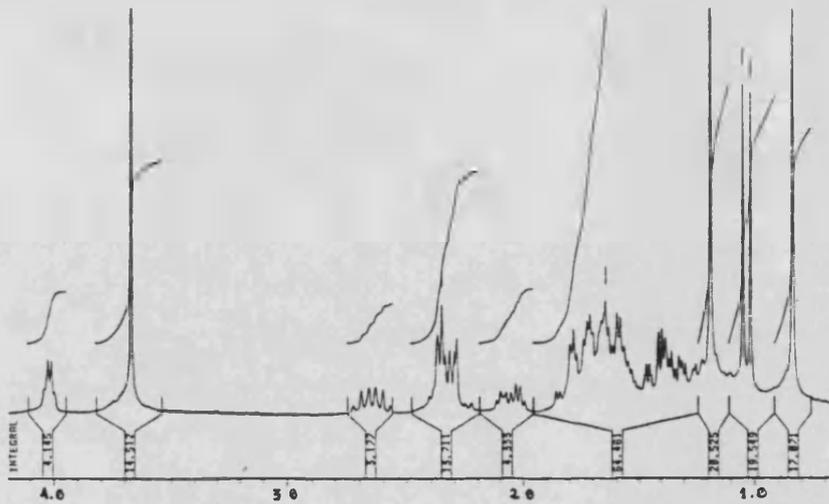
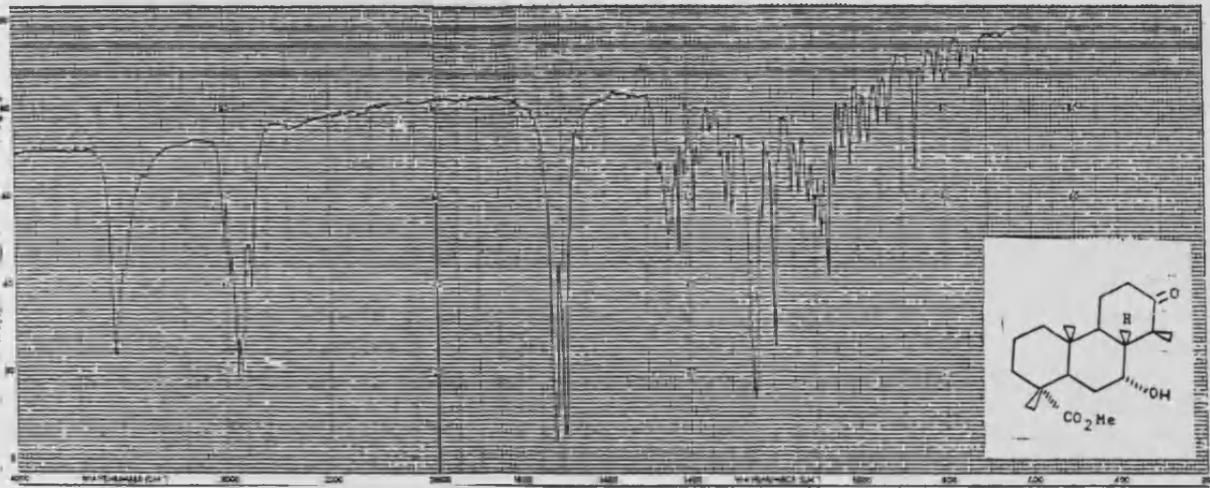
Espectro n°32



7 α -hidroxi-14 β -metil-13-oxo-podocarp-11-en-18-oato de metilo 57.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-3440	Tensión O-H alcohol	0.83	s.	C ₁₀ -CH ₃
-3020	Tensión C-H olefínico	1.14	s.	C ₄ -CH ₃
		1.32	d. (J=7.3)	C ₁₄ -CH ₃
-1715	Tensión C=O ester	2.47	m.	H _{14α}
-1660	Tensión C=O cetona conjugada	2.55	m.	H _{9α}
		3.65	s.	CH ₃ -OCO-
		4.04	m. no resuelto	H _{7β}
		5.92	dd. (J=10.6, 1.9)	H ₁₂
		6.85	dd. (J=10.6, 1.6)	H ₁₁

Espectro n°33

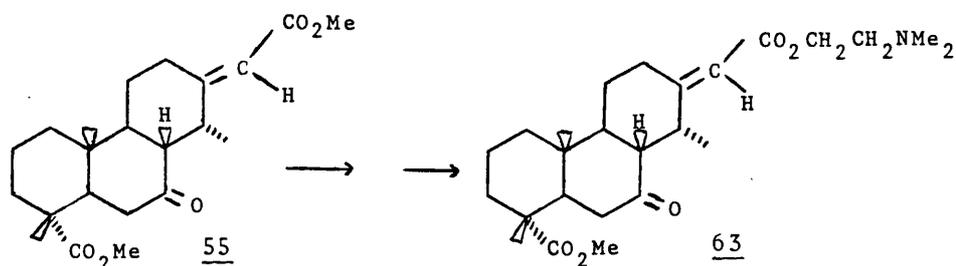


7 α -hidroxi-14 β -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 58.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Mult. (J,Hz)	Asignación
-3530	Tensión O-H alcohol	0.84	s.	C ₁₀ -CH ₃
-1720	Tensión C=O cetona	1.03	d. (J=6.4)	C ₁₄ -CH ₃
-1695	Tensión C=O ester	1.18	s.	C ₄ -CH ₃
		2.64	m.	H _{14α}
		3.67	s.	CH ₃ -OCO-
		4.02	c. (J=2.9)	H _{7β}

IV-E-OBTENCION DE LA 4-EPI-CASAMINA

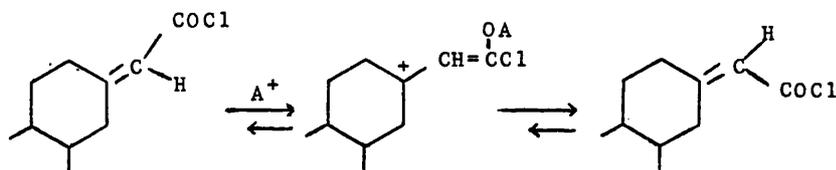
La transformación del 4-epi-casamato de metilo 55 en 4-epi-casamina 63 ya ha sido ampliamente descrita en este tipo de alcaloides. (8) (12) (37) (38) (25).



En primer lugar, se realiza una hidrólisis o saponificación suave para liberar el ácido, seguida de un tratamiento con cloruro de oxalilo o de tionilo para obtener el cloruro de ácido; posterior tratamiento con N,N-dimetiletanolamina conduce al alcaloide correspondiente.

El rendimiento global de todos los pasos suele ser de moderado a bajo, presentándose en algunos casos isomerizaciones entorno al doble enlace durante el tratamiento con el cloruro de ácido.

Dichas isomerizaciones se deberían según Clarke (25) a la formación de un ion carbonio, por ataque del ácido al cloruro de ácido generado, que revertiría a una mezcla de isómeros E y Z.



Los pobres resultados obtenidos mediante el procedimiento usual, nos hizo considerar otros posibles caminos alternativos.

El elevado impedimento estérico y menor reactividad del ester metílico en C₄ frente al ester α,β -insaturado, unido a una serie de ensayos que se realizaron con sustratos equivalentes al nuestro, demostraron que se podía lograr una transesterificación selectiva del ester α,β -insaturado, sin afectar apenas al ester

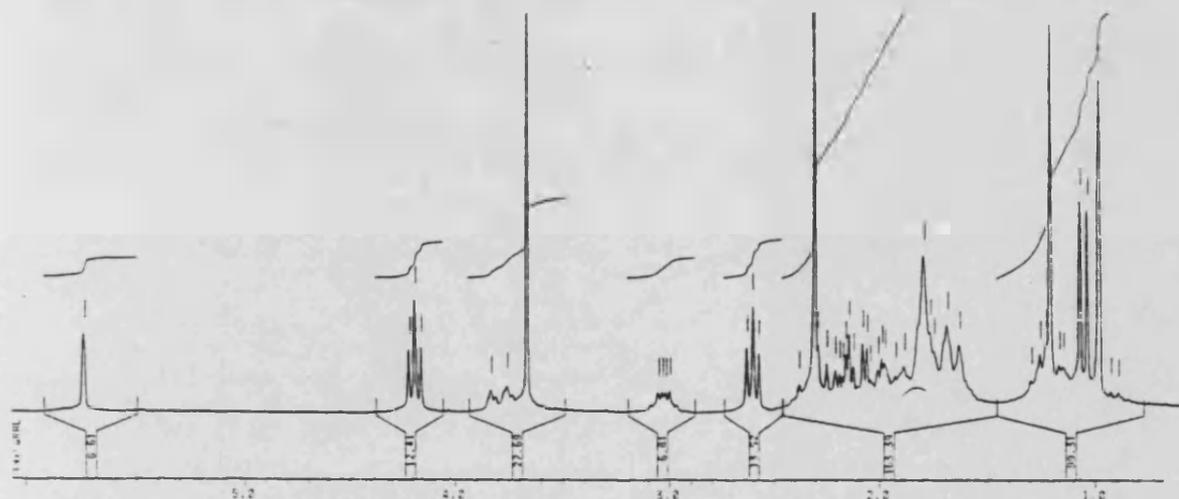
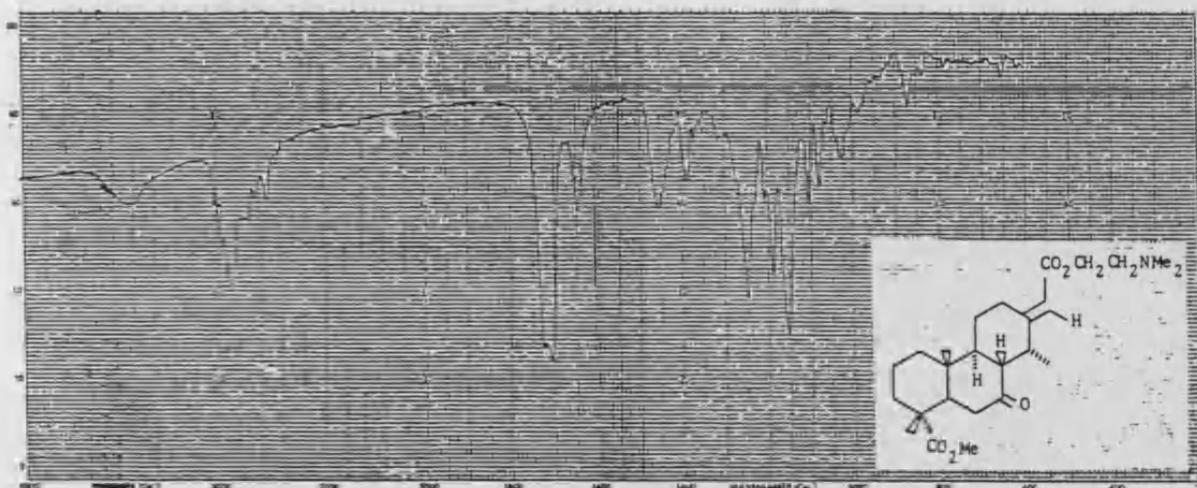
en C₄, obteniéndose de esta forma el alcaloide deseado en una sola etapa.

Tras algunos ensayos, se realizó dicha transesterificación mediante el tratamiento del 4-epi-casamato de metilo 55, disuelto en benceno, con N,N-dimetiletóxido en N,N-dimetiletanolamina y tamiz molecular de 3Å para atrapar el metanol liberado (151).

Se obtuvo de esta forma un 84% de una mezcla en la que el producto mayoritario era la 4-epi-casamina 63 y el minoritario (10-15%) el producto de desconjugación del doble enlace a las posiciones C₁₂-C₁₃. Se recuperó así mismo un 10% del producto de partida.

El producto se purificó a través del clorhidrato correspondiente obteniéndose la 4-epi-casamina 63 pura. En el espectro de RMN (espectro n°34) se observaba como más significativo el singlete a 2,30 ppm asignable a los hidrógenos de los metilos unidos al nitrógeno y los tripletes a 2,60 ppm (J=5,8 Hz) y 4,18 ppm (J=5,8 Hz) correspondientes a los protones metilénicos contiguos a la agrupación -NMe₂ y -OCO-R respectivamente. Todos los datos estaban de acuerdo con los de productos similares descritos en la literatura (37)(38)(148).

Espectro n° 34



4-epi-casamina 63.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Asignación	δ (ppm)	Mult. (J, Hz)	Asignación
-1725	Tensión C=O ester y cetona	0.98	s.	C ₁₀ -CH ₃
		1.05	d. (J=6.9)	C ₁₄ -CH ₃
-1705	Tensión C=O ester conjugado	1.21	s.	C ₄ -CH ₃
		2.30	s.	N-(CH ₃) ₂
-1645	Tensión C=C conjugado	2.60	t. (J=5.8)	-CH ₂ -NMe ₂
		3.02	m.	H _{14β}
		3.66	s.	CH ₃ -OCO-
		3.80	m.	H _{12β}
		4.18	t. (J=5.8)	-CH ₂ -OCO-
		5.75	s. ancho	H-C=C-

RESUMEN Y CONCLUSIONES

V-RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se ha realizado la degradación de la cadena lateral del ácido deshidroabiético obteniéndose, después de una reducción de Birch e hidrólisis, la 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18. (Ver esquema 1).
2. Se ha comprobado que no existe la selectividad descrita en la literatura para la reacción de Baeyer-Villiger con el 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3.
3. Se ha estudiado la deshidrogenación del ácido deshidroabiético con DDQ, observándose que transcurre selectivamente dando el abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7.
4. Ha sido realizada la degradación de la cadena lateral del ácido abiético, obteniéndose el 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25. Esto se ha hecho por hidrobromación-deshidrobromación del abietato de metilo 20 para dar el abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23, seguido de ozonólisis selectiva del doble enlace en C₁₃-C₁₅ e isomerización ácida. (Ver esquema 2).
5. El 8,15-dibromo-abietan-18-oato de metilo 21 también puede sintetizarse, en las mismas condiciones, a partir de la mezcla de ácidos resínicos obtenibles de la colofonia.
6. La reducción del grupo ester del abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23 a metilo, seguido de ozonólisis e isomerización ácida, permite obtener la podocarp-8(14)-en-13-ona 30, ampliamente utilizada en la síntesis de diterpenos, al igual que las cetonas 18 y 25.
7. Tanto la enona 18, obtenida a partir del ácido deshidroabiético, como la enona 25, obtenida a partir del ácido abiético, son útiles para continuar con la síntesis de alcaloides del "Erythroplheum"; sin embargo es preferible el uso de la enona 25 por la facilidad y menor número de pasos en su síntesis.
8. La metilación de C₁₄ en el 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25, a través de una reacción del doble enlace C₁₃-C₁₄ del 13-trimetilsililoxi-podocarpa-7,13-dien-18-oato de metilo 31, no transcurre selectivamente para este tipo de sustratos. (Ver esquema 3).

9. Se ha oxidado el C₇ en el 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25 mediante la reacción de su dienolacetato 34 con ácido metacloroperbenzoico. La hidrogenación posterior conduce a una mezcla casi equimolecular del 8αH-7α-hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 39 y del 7α-hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 40.
10. La acilación intramolecular del 8αH-7β-formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 43, obtenido por inversión del grupo hidroxilo en la hidroxienona 39, conduce al 8αH-14α-formil-7β-hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 44, con bajo rendimiento.
11. La acilación intramolecular del 7β-formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 46, obtenido por oxidación-reducción de la hidroxienona 40, no conduce al C₁₄ formilderivado 49 esperado.
12. La desprotonación regioselectiva con Ph₃CLi de la hidroxienona 39 permite proteger, mediante la introducción de un doble enlace, el C₁₂. La posterior metilación del C₁₄, seguida de hidrogenación, conduce al 8αH-14α-metil-13-oxo-7α-tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo 52'. (Ver esquema 4).
13. Se ha obtenido el E y Z 7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 y 54 por reacción de Peterson con Me₃SiCH₂CO₂Me y LDA seguida de desprotección del alcohol en C₇, oxidación con CCP y tratamiento con MeONa para epimerizar la fusión de anillos B/C a la forma trans más estable.
14. Se ha aplicado una secuencia análoga, para introducir el metilo en C₁₄ y la cadena lateral en C₁₃, con el isómero de fusión de anillos B/C trans 40. Se ha observado que los rendimientos son inferiores dando además una mezcla del E-14-epi-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 60 y de E y Z-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 y 54.
15. Finalmente se ha obtenido la 4-epi-casamina 63 por transesterificación con N,N-dimetiletóxido sódico del E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55.

PARTE EXPERIMENTAL

TECNICAS GENERALES

Espectroscopía de IR

Los espectros de IR se han realizado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 281 que abarca la región de $4000-600\text{ cm}^{-1}$.

Los espectros se han realizado en pastillas de KBr para los compuestos sólidos y en películas entre cristales de NaCl para compuestos líquidos.

Espectroscopía de RMN

Los espectros de RMN se han realizado en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R.12B, trabajando a 60 MHz., y en un espectrómetro Bruker AC 200, trabajando a 200 MHz.

Se emplearon como disolventes tetracloruro de carbono o deutero cloroformo y como referencia interna tetrametilsilano.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas se han realizado en un aparato Varian-166 del Organisch Chemischen Institut der Universiten Wien, trabajando con una energía de ionización de 70 eV.

Cromatografía gas-líquido

Los cromatogramas de gases se han realizado en un cromatógrafo de la casa Perkin-Elmer modelo 3929B, con detector de llama de ionización y utilizando helio como gas portador.

Los porcentajes de las áreas se han calculado a partir de las áreas medidas por un integrador Hewlett-Packar modelo 3390A que proporciona los t_r en minutos.

Determinación de los puntos de fusión

Los puntos de fusión han sido determinados en un microscopio de platina calefactora tipo Kofler de la casa Reicher y en un aparato de determinación de puntos de fusión según el Dr. Tottoli de la casa Buchi.

Los puntos de fusión que se dan no están corregidos.

Determinación del poder rotatorio

Los valores de rotación específica han sido determinados en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141 utilizando luz de longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro de emisión del sodio.

En cada caso se especifica la concentración empleada, así como el disolvente utilizado.

Cromatografía de columna

Las cromatografías de columna se han realizado empleando como adsorbente sílica-gel 60 para cromatografía de columna de 0,063-0,200 mm (ref. 7734, Merck) y en cada caso se especifica el eluyente empleado.

Cromatografía de capa fina

Para cromatografía de capa fina analítica se han utilizado cromatoplasmas ALUCHROM SIF₂₅₄ de Scharlau.

Para cromatografía de capa fina preparativa se han utilizado placas de sílica-gel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ (ref. 7748 de Merck) de 20x20 cm y de 1 mm de espesor.

Esterificación con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{SO}_4\text{Me}_2/\text{DMF}$

A una disolución del ácido correspondiente (10 mmol) en 24 ml de DMF se le adicionó hidróxido de litio monohidrato finamente pulverizado (20 mmol). La disolución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, (en algunos casos apareció un abundante precipitado de la sal de litio), se enfrió a 0°C en un baño de agua-hielo y se le adicionó sulfato de dimetilo (30 mmol) continuándose la agitación durante 15 minutos más. Se vertió sobre agua y se extrajo con hexano. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de HCl al 5%, solución de NaHCO_3 al 10% y salmuera. Después de secarse sobre sulfato sódico anhidro se concentraron a vacío. Los rendimientos fueron siempre superiores al 98%.

Obtención de los tetrahidropiranyl éteres

A una disolución del alcohol correspondiente (10 mmol) en 70 ml de Cl_2CH_2 seco se le adicionó PPTS (2 mmol) y DHP (20 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Los rendimientos fueron siempre superiores al 98%.

Hidrólisis de los tetrahidropiranyl éteres

Una disolución del compuesto correspondiente (10 mmol) y PPTS (3 mmol) en 40 ml de EtOH del 95% se agitaron durante 24 horas a 55°C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron 3 veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Los rendimientos fueron siempre superiores al 95%.

IV-A-2. Obtención del 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3.

A-Oxidación del deshidroabietato de metilo. Obtención del 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3 y del 15-acetoxi-7-oxo-abieta-8,11,13-trien-18-oato de metilo 4.

En un matraz esférico de 1000 ml dotado de agitación magnética, se disolvió 50 gr (159 mmol) de deshidroabietato de metilo en 340 ml de AcOH y 250 ml de Ac_2O . Se colocó el matraz de reacción en un baño de agua a temperatura ambiente y se le adicionó en un periodo de 7 horas 69 gr de CrO_3 . Se dejó 24 horas con agitación a temperatura am-

biente y se adicionó 7 gr de AcONa disueltos en 200 ml de agua y 120 ml de MeOH. Se vertió sobre H₂O y se extrajo con benceno. Las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de Na₂CO₃ hasta pH básico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y concentró obteniéndose 55,8 gr de un semi-sólido. Este semi-sólido fue utilizado sin purificar para la siguiente reacción, pero una pequeña porción fue purificada por cromatografía de columna sobre sílica-gel, con hexano-eter 1:1, para identificar los dos componentes mayoritarios.

En primer lugar se eluyó el 15-acetoxi-7-oxo-deshidroabietato de metilo 4 (37%) en forma de sólido blanco. P.f. 128-130°C (hexano-eter); P.f. Lit(152) 133-134°C.

En segundo lugar se eluyó el 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3 (24%) en forma de sólido blanco. P.f. 143-146°C (hexano-eter); P.f. Lit(152) 144-145.

B-Pirólisis de la mezcla de oxidación. Obtención del 7-oxo-abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 5.

En un matraz esférico de 250 ml se introdujeron 50 gr. de la mezcla de oxidación anterior y 28 gr. de vidrio recién triturado, se acopló a un rotavapor, unido a su vez a una bomba de vacío de teflón y a una toma de N₂. Se reguló el vacío de la bomba a 20 cm de Hg y se pasó corriente de N₂ con objeto de arrastrar el ACOH que se fuera liberando.

Se introdujo la mezcla de reacción en un baño de silicona a 195-205°C durante 2 horas; se dejó enfriar y se filtró la mezcla de reacción disuelta en Cl₂CH₂ a través de sílica-gel con objeto de eliminar el vidrio y partículas sólidas producidas en la pirólisis.

Eliminación del disolvente a vacío condujo a un semi-sólido pardo (40,5 gr.) que en c.g.l. mostraba un 50% de 7-oxo-abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 5 y un 39% de 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3.

Una pequeña porción se purificó por cromatografía de columna sobre sílica-gel, eluyendo con hexano-AcOEt 1:1, para obtener el 7-oxo-abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 5. (32% a partir del deshidroabietato de metilo). P.f. 83-85°C (hexano-AcOEt); P.f. Lit(152) 83-84°C.

C-Oxidación de la mezcla de pirólisis

C₁-Con KMnO₄/NaIO₄

En un matraz esférico de 500 ml se disolvió 0,2 gr de KMnO₄, 5,3 gr de NaIO₄ y 3,8 gr de K₂CO₃ en 130 ml de H₂O. Se adicionó 5 gr de la mezcla de pirólisis disuelta en 100 ml de dioxano y se agitó manualmente la mezcla de reacción enfriando ocasionalmente en un baño de H₂O-hielo. Una vez cesado el proceso exotérmico se adicionó unos gramos de arena limpia para facilitar la homogeneización y se colocó en un aparato vibrador durante 18 horas.

Se filtró para eliminar la arena y se lavó esta y el matraz de reacción con eter. Se vertieron las fases etéreas sobre H₂O y se extrajo sucesivas veces con eter. Los extractos etéreos se lavaron varias veces con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro.

Filtración y eliminación del disolvente condujo a 4,3 gr de un sólido amarillo que fue cristalizado de metanol para dar 2,6 gr (45% a partir del deshidroabietato de metilo) de un sólido cristalino ligeramente amarillo correspondiente al 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3. P.f. 141-145°C (MeOH).

C₂-Con KMnO₄ en fase heterogénea

Se disolvió en un matraz esférico de 500 ml 20 gr de la mezcla de pirólisis anterior y 632 mgr de cloruro de triocilmetilamonio en 130 ml de benceno y 45 ml de H₂O. Se introdujo el matraz de reacción en un baño de H₂O-hielo y se adicionó con agitación magnética vigorosa 18,4 gr de KMnO₄ en polvo en el intervalo de 45 minutos. Terminada la adición se dejó a temperatura ambiente y con agitación vigorosa durante 1 hora.

Se vertió sobre H₂O, se acidificó con HCl y se adicionó Na₂SO₃ hasta desaparición del color púrpura del KMnO₄. Se extrajo con benceno-Cl₂CH₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ hasta pH básico y con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a vacío obteniéndose 19 gr de un sólido amarillo que se cristalizó de 110 ml de metanol para dar 11,3 gr (49% a partir del deshidroabietato de metilo) de un sólido cristalino ligeramente amarillo correspondiente al 13-acetil-7-oxo-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 3. P.f. 142-146°C (MeOH).

IV-A-3. Obtención del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

A-Obtención del abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7.

A₁-Por reacción del deshidroabietato de metilo con DDQ.

En un matraz esférico de 1000 ml dotado de condensador de reflujo y tubo desecante de sílica-gel se disolvió 10 gr (31,8 mmol) de deshidroabietato de metilo y 8 gr (35,2 mmol) de DDQ en 700 ml de benceno seco. Se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió y concentró la mezcla de reacción en rotavapor hasta casi sequedad.

El aceite marrón resultante se filtró a través de una pequeña columna de sílica-gel con hexano-eter 8:2, obteniéndose tras concentrar 7,9 gr (79% en peso) de un aceite incoloro. En c.g.l. en columna E.G.A. (250/210/250 F=35 cc/min) mostró dos picos mayoritarios correspondientes al deshidroabietato de metilo sin reaccionar (52%) y al producto deseado abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7 (45%), y dos picos minoritarios que correspondían al podocarpa-6,8,11,13-tetraen-18-oato de metilo 61 (2%) y al podocarpa-6,8,11,13,15-pentaen-18-oato de metilo 62 (1%).

A₂-A partir de la cetona 5 por reacción de Wolff-Kishner.

En un matraz esférico dotado de agitación magnética, condensador de reflujo y tubo desecante de sílica-gel se introdujo 212 mgr (0,65 mmol) de la cetona 5, 4,9 ml de dietilenglicol, 0,44 gr de KOH y 0,36 ml de hidrato de hidracina del 80%. Se calentó 2 horas a 110-120°C y 2 horas más a 210°C sustituyendo el condensador de reflujo por un montaje de destilación para eliminar el exceso de hidracina y H₂O. Se adicionó lentamente 0,3 gr de KOH y se continuó el calentamiento a 210°C durante 1 hora más.

Se dejó enfriar y se virtió sobre HCl 5%, extrayéndose con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaCl saturada hasta pH neutro, se secaron, filtraron y concentraron. Se obtuvo un aceite amarillo que fue esterificado por el procedimiento general con LiOH/SO₄Me₂ y purificado por cromatografía de columna con hexano-eter 9:1 para dar 185 mgr (91%) de un sólido blanco correspondiente al abieta-8,11,13,15-tetraen-18-oato de metilo 7. P.f. 159-161°C (MeOH); P.f. Lit (73) 158-161°C.

B-Oxidación con KMnO_4 en fase heterogénea. Obtención del 13-acetil-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 8.

Se disolvió 275 mgr de cloruro de trioctilmetilamonio y 7,9 gr de la mezcla de reacción del deshidroabietato de metilo con la DDQ, en 55 ml de benceno y 39 ml de H_2O . Se introdujo el matraz de reacción en un baño de agua a temperatura ambiente y se le adicionó en el intervalo de 20 minutos manteniendo una agitación vigorosa; 7,23 gr de KMnO_4 en polvo.

Se dejó la reacción con agitación vigorosa durante 1 hora, se acidificó con HCl diluido y se le adicionó Na_2SO_3 hasta desaparición de color púrpura del KMnO_4 . Se vertió sobre H_2O y se extrajo con eter. Los extractos etéreos se lavaron con disolución saturada de NaHCO_3 y con disolución saturada de NaCl hasta pH neutro. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y eliminó el disolvente obteniéndose 7,95 gr de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía de columna sobre sílica-gel.

Con hexano-eter 9:1 se eluyó 3,5 gr de deshidroabietato de metilo, en segundo lugar se eluyó con hexano-eter 7:3 2,8 gr de 13-acetil-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo (43% a partir del deshidroabietato de metilo consumido). P.f. $87-88^\circ\text{C}$ (MeOH); P.f. Lit (73) $86-88^\circ\text{C}$.

C-Reacción de Baeyer-Villiger. Obtención del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

En un matraz esférico de 200 ml dotado de agitación magnética y bajo atmósfera de argon, se disolvió 5 gr (15,9 mmol) de la metilcetona anterior 8 y 8,1 gr (40 mmol) de ácido metacloroperbenzoico del 85% en 75 ml de Cl_3CH seco. La reacción se dejó en la oscuridad con agitación magnética durante 65 horas, se filtró para eliminar el ácido precipitado y se lavó el precipitado con Cl_3CH ; se adicionó a las fases orgánicas 200 ml de eter y se lavaron tres veces con disolución de Na_2SO_3 acuoso, con disolución de NaHCO_3 dos veces y disolución saturada de NaCl hasta pH neutro.

Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y eliminó el disolvente obteniéndose un aceite ligeramente amarillento que se purificó por cromatografía de columna sobre sílica-gel eluyendo con hexano-eter 9:1; dio un semisólido incoloro 4,94 gr (92%) correspondiente al 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

IV-A-4. Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol 12.

A-Oxidación bencílica del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

Se disolvió 4,8 gr (14,55 mmol) del acetato fenólico 9 en 32 ml de AcOH glacial y 23 ml de Ac₂O. Se introdujo el matraz de reacción en un baño de H₂O-hielo y se adicionó 3,2 gr (32 mmol) de CrO₃ en escamas. Se dejó 2 horas en el baño de H₂O-hielo y 2 horas más a temperatura ambiente.

Se vertió sobre H₂O se extrajo con benceno y se lavó el extracto orgánico con disolución de NaHCO₃ hasta pH básico y con disolución saturada de NaCl. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y eliminó el disolvente para dar 4,8 gr de un aceite amarillo que fue usado sin purificar.

B-Metanolisis del acetato 6.

Los 4,8 gr de la reacción anterior fueron tratados con 50 ml de una disolución de MeONa en MeOH al 4% durante 1 hora. Se acidificó con HCl diluido y se vertió sobre H₂O, extrayéndose con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron dos veces con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente obteniéndose 4,04 gr de un semi-sólido amarillento utilizado sin purificar.

C-Metilación del fenol 10 para dar el metoxiderivado 11.

A una disolución de los 4,04 gr (\approx 13,4 mmol) del compuesto fenólico anterior 10 en 32 ml de DMF, se le adicionó 1,12 gr (26,8 mmol) de LiOH.H₂O en polvo. Tras 2 horas de agitación se le adicionó 5,1 ml (53,6 mmol) de SO₄Me₂ y se dejó 15 minutos más con agitación.

Se vertió sobre H₂O y se extrajo con eter. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con disoluciones de HCl diluido, NaOH 10% y NaCl saturado, se secaron sobre sulfato sódico y tras filtrar y concentrar se obtuvo un aceite naranja, que fue filtrado a través de sílica-gel para dar 3,9 gr de un semi-sólido blanco utilizado sin purificar.

D-Reducción con LiAlH₄ del compuesto 11. Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol 12.

En un matraz esférico dotado de condensador de reflujo y atmósfera de argón, se introdujo una suspensión de 5,9 gr de LiAlH_4 en 200 ml de eter seco y se le adicionó los 3,9 gr del producto anterior 11 disueltos en 40 ml de eter seco. Se mantuvo un reflujo de 10 horas, se vertió sobre H_2O -hielo y se acidificó con H_2SO_4 diluido extrayéndose con Cl_2CH_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaHCO_3 10% y NaCl saturado hasta pH neutro.

Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y concentró obteniéndose un sólido blanco que fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica-gel eluyendo con acetona, obteniéndose 3,2 gr (76% a partir del acetato fenólico 9) de un sólido blanco correspondiente al 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-7 α ,18-diol 12. P.f. 134-138°C(acetona).

Una porción se acetiló con Ac_2O -piridina 1:4 para realizar su espectro de RMN debido a la poca solubilidad del producto con los hidroxilos libres en el Cl_3CD utilizado.

IV-A-5. Obtención del 18-hidroxi-podocarpa-8(14)-en-13-ona 18.

A-Metanólisis del 13-acetoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 9.

3 gr (9,1 mmol) del acetato fenólico 9 fueron tratados durante 1 hora con una disolución al 4% de MeONa en MeOH . La reacción se acidificó con HCl diluido, se vertió sobre H_2O y se extrajo con Cl_2CH_2 . Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con disolución saturada de NaCl , se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron obteniéndose 2,52 gr de un sólido amarillento utilizado sin purificar.

B-Metilación del fenol 14. Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-oato de metilo 15.

Se realizó la metilación con los 2,52 gr anteriores de manera idéntica al procedimiento descrito en pág.111, obteniéndose tras eliminar el disolvente 2,75 gr de un sólido amarillo. P.f. 78-79°C (MeOH); P.f. Lit(73) 79-80°C.

C-Reducción con LiAlH_4 . Obtención del 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-ol 16.

En un matraz esférico dotado de condensador de reflujo y atmósfera de argón, se introdujo una suspensión de 2,1 gr de LiAlH_4 en

140 ml de eter seco y se le adicionó los 2,75 gr anteriores sin purificar, disueltos en 25 ml de eter seco. Se mantuvo un reflujo de 6 horas, se vertió sobre H₂O-hielo y se acidificó con H₂SO₄ diluido extrayéndose con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaHCO₃ 10% y NaCl saturada hasta pH neutro.

Se secó, filtró y eliminó el disolvente para dar un sólido ligeramente amarillo que fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica-gel eluyendo con hexano-eter 6:4, dando 2,29 gr (92% a partir del acetato fenólico 9) de un sólido blanco identificado como 13-metoxi-podocarpa-8,11,13-trien-18-ol 16. P.f. 98,5-99°C (hexano-eter).

D-Reducción de Birch.

En un matraz esférico dotado de agitación magnética, entrada lateral de NH₃ gaseoso, condensador de reflujo, tubo desecante de sílica-gel, y enfriado a -78°C con CO₂-acetona, se disolvieron 2,2 gr (8 mmol) del producto anterior 16 en 25 ml de THF seco y 25 ml de t-BuOH destilado de CaO. Se dejó pasar una corriente lenta de NH₃ g. hasta que condensó alrededor de 70 ml de NH₃ líquido y se adicionó, manteniendo una continua agitación, 1,4 gr (200 mmol) de Li en trozos en el intervalo de 30 minutos.

Al cabo de 6 horas de finalizada la adición de Li, se adicionó EtOH anhidro hasta desaparición del color azul de la reacción, se dejó evaporar el NH₃ y se vertió sobre H₂O extrayéndose con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos se lavaron cinco veces con disolución saturada de NaCl hasta pH neutro, se secó, filtró y eliminó el disolvente. Se adicionó benceno y se destiló en rotavapor para eliminar el t-BuOH residual obteniéndose 2,22 gr de un sólido blanco utilizado sin purificar.

E-Hidrólisis e isomerización ácida. Obtención del 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18.

Se trató a reflujo durante 30 minutos los 2,22 gr anteriores con 66 ml de MeOH, 26 ml de H₂O y 26 ml de HCl concentrado. Se dejó enfriar, se eliminó la mayor parte del MeOH en rotavapor y se vertió sobre H₂O, extrayéndose con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaHCO₃ 10% y NaCl saturada hasta pH neutro. Se secó, filtró y concentró obteniéndose un aceite amarillento que fue purificado por cromatografía de columna sobre síli-

ca-gel eluyendo con hexano-eter 3:7 para dar 1,81 gr (86% a partir del fenol metilado 15) de un sólido blanco correspondiente al 18-hidroxi-podocarp-8(14)-en-13-ona 18.

IV-B-2. Obtención del abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23.

A-Hidrobromación del abietato de metilo. Obtención del 8,15-dibromo-abietan-18-oato de metilo 21.

A una disolución de 164 gr (0,52 mol) de abietato de metilo en 490 ml de ácido acético, se añadió 490 ml de una disolución de HBr del 33% en ácido acético, y se agitó 6 horas a temperatura ambiente. El precipitado sólido fue recogido por filtración a vacío y lavado con ácido acético y agua. Después de secar a vacío sobre P_2O_5 se obtuvo 116,6 gr (42%) de 8,15-dibromo-abietan-18-oato de metilo 21. Del filtrado se obtuvo una segunda porción de 12,4 gr (5%) del mismo compuesto, tras dejar estar toda la noche. P.f. 146-148°C; P.f.Lit(53) 148°C.

B-Deshidrobromación. Obtención del dieno 23.

Una mezcla de 110 gr (0,23 mol) del derivado dibromado 21 y 24,3 gr (0,58 mol) de $LiOH \cdot H_2O$ en 960 ml de DMF se agitó mientras se elevaba la temperatura hasta 80°C, durante aproximadamente 30 minutos. La disolución resultante se agitó durante 3 horas y 30 minutos a la misma temperatura, se vertió sobre H_2O y se extrajo con hexano.

El extracto hexánico se lavó con disoluciones de HCl 5%, $NaHCO_3$ 10% y NaCl saturada. Eliminación del disolvente tras secar y filtrar condujo a 71,3 gr de un sólido blanco que mostraba en c.g.l. (5% EGA sobre chromosorb W AW, 210°C) dos picos mayoritarios (86% y 13%).

Cristalización de metanol (625 ml) condujo a 48,7 gr del compuesto deseado abieta-8,13(15)-dien-18-oato de metilo 23 y en una segunda cristalización de las aguas madres a 2,9 gr del mismo compuesto, siendo 51,6 gr (71%) la cantidad total recogida. P.f. 104-105°C; P.f.Lit(82) 104,5-106°C; $[\alpha]_D^{24} +173^\circ$ (c 1,45; $CHCl_3$); MS: m/z 316(M^+ , 46,6%), 301(18,1%), 257(8,0%), 241(28,2%), 135(100%).

En el residuo aceitoso que quedó tras concentrar las aguas madres se identificó el segundo compuesto como el abieta-8,15-dien-18-oato de metilo 22.

IV-B-3. Obtención del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25

A-Ozonolisis del dieno 23. Obtención del 13-oxo-podocarp-8-en-18-oato de metilo 24.

Una corriente de O_3 (50,63 mmol) fue pasada a través de una disolución de 16 gr (50,63 mmol) del dieno 23 en 400 ml de Cl_2CH_2 -AcOEt 1:1 a $-78^\circ C$ (7 mmol O_3 /hora). Se burbujó nitrógeno a través de la reacción y se trató con 70 ml de Me_2S eliminando el baño de CO_2 -acetona. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se eliminó el disolvente y el Me_2S a vacío. Se disolvió el residuo en éter, se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó, filtró y concentró obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía de columna con hexano-éter 6:4 dando 12,5 gr (85%) del 13-oxo-podocarp-8-en-18-oato de metilo 24. P.f. $108-110^\circ C$ (éter de petróleo); $[\alpha]_D^{25} +154^\circ$ (c 1,81; $CHCl_3$); MS: m/z 290(M^+ , 4,9%), 275(2,1%), 231(4,7%), 215(28,2%), 41(100%).

B-Isomerización acida. Obtención del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25.

Una disolución de 37 gr (0,127 mol) de la cetona 24 en 1000 ml de metanol y 400 ml de HCl concentrado, se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 40 minutos. Se eliminó a vacío 500 ml de metanol, se vertió sobre H_2O y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron con $NaHCO_3$ 10% y NaCl saturado. Después de secar y filtrar se concentró el éter hasta unos 300 ml y se adicionó 650 ml de hexano. Se fue eliminando el éter por destilación hasta la aparición de la primera turbidez en la disolución.

Se dejó enfriar y se recogieron por filtración 25,8 gr (70%) del 13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 25. La aguas madres se concentraron y cromatografiaron con hexano-éter 6:4 obteniéndose otros 5,4 gr (14,6%) de la enona 25. P.f. $125-127^\circ C$ (hexano-éter); P.f. Lit (85) $126-127^\circ C$; Lit(84) $126-128^\circ C$; $[\alpha]_D^{24} +57^\circ$ (c 1,10; $CHCl_3$); MS: m/z 290(M^+ , 3,4%), 275(1,6%), 231(2,2%), 41(100%).

IV-B-4. Obtención del podocarp-8(14)-en-13-ona 30.

A-Obtención del abieta-8,13(15)-diene 28.

A₁-Reducción del éster al alcohol 26.

A una disolución de 1,50 gr (4,75 mmol) del dieno 23 en 8 ml de

tolueno bajo atmósfera de argon y a 0°C, se añadió 2 ml de una disolución de bis(2-metoxietoxi)hidruro de sodio y aluminio en tolueno. La mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos a la misma temperatura, se vertió sobre disolución acuosa de tartrato sódico potásico y se extrajo con eter. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose 1,36 gr del alcohol 26 utilizado sin purificar.

A₂-Obtención del tosilato 27

Los 1,36 gr del alcohol anterior 26 se disolvieron en 8 ml de piridina seca y se agitaron con 1,46 gr (7,70 mmol) de cloruro de tosilato durante 24 horas a 0°C. Se adicionó 0,3 ml de ácido láctico del 85%, se agitó durante 30 minutos, se vertió sobre H₂O y se extrajo con eter. Los extractos etéreos se lavaron con disoluciones de HCl 5%, NaHCO₃ 10% y NaCl saturada. Tras secar, filtrar y eliminar el disolvente se obtuvo 2,0 gr del tosilato 27 en forma de aceite.

A₃-Reducción del tosilato a metilo

Una mezcla de 2,0 gr (4,52 mmol) del tosilato 27, 3,4 gr (22,6 mmol) de NaI y 2,4 gr (45,2 mmol) de Zn en 23 ml de HMPA, se agitó bajo argon durante 20 horas a 105-110°C. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el exceso de NaI y Zn, y el filtrado se vertió sobre H₂O y se extrajo con n-pentano. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron, filtraron y concentraron dando un aceite que fue cromatografiado en columna con hexano dando 0,71% (55% a partir del ester metílico 23) de un aceite incoloro identificado como abieta-8,13(15)-dieno 28. MS: m/z 272(M⁺, 5,0%), 187(2,4%), 148(7,4%), 135(33,4%), 41(100%).

B-Ozonolisis. Obtención del podocarp-8-en-13-ona 29.

Fue realizado de manera análoga al procedimiento descrito en pág. 115, utilizando 0,7 gr (2,57 mmol) del dieno 28 en 40 ml de Cl₂CH₂-AcOEt 1:1 y 3,4 ml de Me₂S. Se purificó por cromatografía de columna con hexano-eter 8:2 dando 0,50 gr (79%) de un aceite incoloro correspondiente al podocarp-8-en-13-ona 29. $[\alpha]_D^{30} +176^\circ$ (c 2,28; CHCl₃); MS: m/z 246(M⁺, 3,6%), 231(3,0%), 161 (3,9%), 41(100%).

C-Isomerización acida. Obtención de la enona 30.

Se realizó de manera análoga al procedimiento descrito en pág. 115, con 0,45 gr (1,83 mmol) de la cetona 29 en 15 ml de metanol y

5,9 ml de HCl concentrado. La purificación se realizó por cromatografía de columna con hexano-eter 7:3 dando 0,36 gr (80%) del podocarp-8(14)-en-13-ona 30. P.f. 56-61°C (eter de petróleo); P.f.Lit (92) 61,5-62,5°C; $[\alpha]_D^{26} +39^\circ$ (c 1,10; CHCl_3); MS: m/z 246(M^+ , 2,4%), 231(1,23%), 137(19,0%), 41(100%).

IV-C-2.Reacción de Simons-Smith. Intentos de obtención de la hidroxicetona metilada 33.

A-Obtención del dienolsilileter 31

En un matraz dotado de agitación magnética y atmósfera de argon se disolvió 1 gr (3,45 mmol) de la enona 25 y 0,96 ml (4,55 mmol) de HMDS en 5 ml de Cl_2CH_2 seco y 30 ml de n-pentano. Se inyectó a -20°C 0,57 ml (4,17 mmol) de Me_3SiI y la mezcla resultante se agitó 15 minutos a la misma temperatura y 4 horas a temperatura ambiente.

Se centrifugó para eliminar el sólido precipitado, se lavó el sólido con más pentano y las fases pentánicas se lavaron con disolución de NaHCO_3 10% fría y NaCl saturado frío. Se secó, filtró y concentró obteniéndose 1,25 gr (100%) de un aceite amarillo correspondiente al 13-trimetilsililoxi-podocarpa-7,13-dien-18-oato de metilo 31, que se utilizó sin posterior purificación.

IV-C-3.Oxidación en C₇.Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 35.

A-Obtención del dienolacetato 34

8,336 gr (28,7 mmol) de la enona 25 fueron tratados a reflujo y bajo atmósfera de argon con 153 ml de Ac_2O , 61 ml de AcCl y 6,9 ml de piridina. Al cabo de 3 horas se dejó enfriar y se concentró a sequedad en rotavapor. El aceite marrón resultante se purificó a través de una columna rápida de sílica-gel con hexano-eter 8:2 para dar un aceite incoloro que solidificó tras estar en desecador dando 9,54 gr (100%) del 13-acetoxi-podocarpa-7,13-dien-18-oato de metilo 34. P.f. 94-96°C(MeOH); MS alta resolución: 332,1995 (M^+), $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ calculado 332,1988.

B-Reacción con m-cloroperbenzoico.Obtención de la hidroxienona 35.

A una disolución de 9,54 gr (28,7 mmol) del dienolacetato 34

en 50 ml de EtOH del 96% se le adicionó con agitación y en el intervalo de 30 minutos una disolución de 9,04 gr (44,5 mmol) de ácido metacloroperbenzoico del 85% en 160 ml de EtOH del 96%. Al cabo de 2 horas de reacción a temperatura ambiente, se le añadió una disolución de 7,9 gr de tiosulfato sódico y 4,7 gr de NaHCO_3 en agua, y se dejó con agitación vigorosa durante 1 hora.

Se vertió sobre agua y se extrajo con Cl_2CH_2 y eter. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con disolución saturada de NaCl, se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose un sólido amarillo que fue purificado por cristalización de hexano-eter obteniéndose 5,36 gr (61%) de un sólido blanco correspondiente al 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oato de metilo 35.

Las aguas madres se concentraron y purificaron por cromatografía de columna con hexano-acetato de etilo 5:5 obteniéndose otros 1,24 gr (15%) del mismo. P.f. 154-155°C (hexano-eter); P.f.Lit(84) 154°C; $[\alpha]_D^{31}$ -95 (c 2,0; CHCl_3).

IV-C-4. Hidrogenación con Rh/ Al_2O_3 . Obtención del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-18-oato de metilo 40 y del 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-18-oato de metilo 39.

6 gr (19,6 mmol) de la hidroxienona 35 disueltos en 210 ml de AcOEt seco, fueron hidrogenados a presión atmosférica utilizando 2 gr de Rh sobre alúmina al 5% como catalizador. El tiempo de reacción se controló por volumen de H_2 consumido y por cromatografía de capa fina hasta desaparición del producto de partida (el tiempo varió desde 30 minutos hasta algunas horas). Se filtró para eliminar el catalizador y se concentró a sequedad obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía de columna, utilizando como eluyente una variación progresiva de hexano-AcOEt 6:2 hasta 4:6.

Se eluyó en primer lugar 3,32 gr (55%) del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-18-oato de metilo 40 en forma de sólido blanco. P.f. 130-132°C (hexano-eter); $[\alpha]_D^{31}$ -19 (c 2,0 CHCl_3); MS alta resolución: 290,1874 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ calculado 290,1882 y en segundo lugar 2,60 gr (43%) de 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarp-18-oato de metilo 39 en forma de sólido blanco. P.f. 95-97°C (hexano-eter); $[\alpha]_D^{31}$ -95 (c 2,0; CHCl_3); MS alta resolución: 308,1988 (M^+), $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$ calculado 308,1988.

IV-C-6-1. Obtención del 8 α H-14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarp-18-oato de metilo 44.

A-Obtención del tosilato 42 a partir de la hidroxiketona 39

Se trataron 100 mgr (0,324 mmol) del 8 α H-7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 39 en 1 ml de piridina, con 170 mgr (0,892 mmol) de cloruro de tosilo, 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió 0,1 ml de ácido láctico y se agitó durante 20 minutos adicionales.

Se vertió sobre HCl 5% extrayéndose con Cl₂CH₂ y eter. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaHCO₃ y NaCl saturado. Se secó, filtró y concentró obteniéndose 160 mgr de un aceite incoloro que se purificó por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 7:3 para dar 100 mgr (67%) de 8 α H-13-oxo-7 α -tosiloxi-podocarpan-18-oato de metilo 42. P.f. 135-137°C (hexano-AcOEt).

B-Obtención del 8 α H-7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 43

Se trató 100 mgr (0,297 mmol) de tosilato anterior 42 disueltos en 2,6 ml de acetona seca con 0,44 gr (1,54 mmol) de formiato de tetrabutilamonio (*) a temperatura ambiente durante 72 horas. Se vertió sobre agua y se extrajo con Cl₂CH₂ y eter.

Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaCl saturada, se secaron, filtraron y concentraron para dar un aceite marrón que se purificó por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 7:3 para dar 33 mgr (45%) de 8 α H-7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 43 en forma de un aceite incoloro. Se recuperó así mismo 20 mgr de producto de partida.

*El formiato de tetrabutilamonio se preparó mezclando cantidades equimoleculares de ácido fórmico e hidróxido de tetrabutilamonio, eliminándose el agua por destilación azeotrópica con benceno hasta la obtención de un sólido color crema.

C-Obtención del formilderivado 44

Se trataron 28 mgr (0,023 mmol) del 8 α H-7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 43 disueltos en 2 ml de benceno seco con 18 mgr (0,128 mmol) de t-butóxido potásico durante 1 hora a temperatura ambiente.

Se vertió sobre agua extrayéndose dos veces con Cl₂CH₂. Los extractos orgánicos se extrajeron con agua y se unió esta última fase acuosa con las aguas madres originales. Se acidificó las fases acuosas reunidas con HCl diluido y se extrajo con Cl₂CH₂ y eter. Los

extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado, se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose 18 mgr (64%) de 8 α H-14 α -formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 44 en forma de aceite amarillo.

IV-C-6-2. Intentos de obtención del 14-formil-7 β -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 49.

A-Obtención del tosilato 45 a partir de la hidroxiketona 40

Se realizó de manera idéntica al isómero cis (pág.119) con 200 mgr (0,649 mmol) del 7 α -hidroxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 40, 2 ml de piridina y 1 gr (5,249 mmol) de cloruro de tosilo.

Tras purificar por columna se obtuvo 160 mgr (53%) del 13-oxo-7 α -tosiloxi-podocarpan-18-oato de metilo 45. P.f. 154-156°C(MeOH).

C-Obtención del hidroxicetal 47

Se disolvieron en un matraz esférico 750 mgr (2,44 mmol) de la hidroxiketona 40, 36 mgr de ácido paratoluensulfónico y 3 ml de dietilenglicol en 50 ml de benceno.

Se calentó a reflujo con sistema separador de agua durante 24 horas. Se añadió eter y se lavó con disoluciones de NaHCO₃ 10% y NaCl saturada. Se secó, filtró y concentró obteniéndose 853 mgr (99%) de 13,13-etilendioxi-7 α -hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 47. P.f. 158-160°C (MeOH).

D-Oxidación del hidroxicetal 47

Se trataron 304 mgr (0,863 mmol) del hidroxicetal anterior 47 disueltos en 45 ml de piridina con 268 mg (2,68 mmol) de trióxido de cromo en polvo durante 24 horas a temperatura ambiente. Se adicionó eter y se filtró a través de silicagel para eliminar las sales de cromo precipitadas.

El filtrado se lavó con disoluciones de HCl 5%, NaHCO₃ 10% y NaCl saturado. Se secó, filtró y concentró para dar 276 mgr (91%) del 13,13-etilen-dioxi-7-oxo-podocarpan-18-oato de metilo.

E-Reducción con borhidruro sódico. Obtención del hidroxicetal

48

Se disolvieron 520 mgr (1,48 mmol) de la cetona anterior en 20 ml de metanol seco y se les adicionó a 0°C 240 mgr (6,35 mmol) de borhidruro sódico, dejando 39 minutos con agitación a la misma tem-

peratura. Se vertió sobre H_2O y se extrajo con Cl_2CH_2 y eter. Los extractos orgánicos se lavaron con disolución de NaCl saturado, se secaron, filtraron y concentraron.

El residuo se purificó por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 7:3 obteniéndose 392 mgr (75%) del 13,13-etilendioxi-7 β -hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 48. P.f. 135-137°C (MeOH) y 105 mgr (20%) del 13,13-etilendioxi-7 α -hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 47.

F-Obtención del 7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 46.

Se trataron 50 mgr (0,142 mmol) del 13,13-etilendioxi-7 β -hidroxi-podocarpan-18-oato de metilo 48 con 17 ml de ácido fórmico y 0,17 ml de H_2O a 65-75°C durante 4 horas.

Se vertió sobre agua y se extrajo con Cl_2CH_2 y eter. Los extractos orgánicos se lavaron con disoluciones de $NaHCO_3$ 10% y NaCl saturado. Tras secar, filtrar y concentrar se obtuvo con aceite que fue purificado por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2 para dar 40 mgr (94%) del 7 β -formiloxi-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 46 en forma de sólido blanco.

IV-D-2. Metilación en C_{14} . Obtención del 8 α H-7 α -hidroxi-14 α -metil-13-oxo-podocarpan-18-oato de metilo 52 .

B-Bloqueo de C_{12} . Obtención del 8 α H-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 50'.

A una disolución de 3,0 gr (7,65 mmol) de la hidroxiketona protegida 39' en 30 ml de THF seco, se adicionó a -78°C y bajo atmósfera de argón, una disolución de Ph_3CLi en THF seco hasta persistencia del color rojo (aproximadamente 1 equivalente de Ph_3CLi). Se adicionó a -78°C y de una vez una disolución de 2,17 gr (9,20 mmol) de BrSeph en 4,7 ml de THF seco. Se vertió sobre HCl al 5% frío y se extrajo con eter. Los extractos etéreos se lavaron con disoluciones de $NaHCO_3$ 10% y NaCl saturado, se secaron, filtraron y concentraron obteniéndose un aceite amarillo.

Dicho aceite se disolvió en 25 ml de Cl_2CH_2 y se le adicionó a 0°C 1,25 ml de piridina, 2,0 ml de H_2O y 2,1 ml de H_2O_2 del 30% dejándose con agitación vigorosa a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se vertió sobre eter y se lavó con disoluciones de NaHCO_3 10%, HCl 5% y NaCl saturado. Tras secar, filtrar y concentrar, el aceite resultante se purificó por cromatografía de columna con hexano- AcOEt 8:2 para dar 2,3 gr (77%) de un sólido blanco correspondiente al 8 α H-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 50'.

Datos con el OH libre 50: P.f. 165-167°C (hexano-eter); $[\alpha]_D^{+26} +69$ (c 0,54; CHCl_3); MS alta resolución: 306,1838(M^+), $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ calculado 306,1831.

C-Metilación en C_{14} . Obtención del 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 51'.

En un matraz esférico de 100 ml dotado de septum, agitación magnética y atmósfera de argón se disolvió 2,2 gr (5,64 mmol) de la enona 50' y unos cristales de fenantrolina (como indicador), en 45 ml de THF seco. Se enfrió en un baño a -30,-40°C y se le adicionó gota a gota vía jeringa, una disolución de LDA (0,8M en THF) hasta persistencia del color rojo del complejo LDA-fenantrolina. Se dejó 15 minutos a la misma temperatura y se le adicionó 3 ml (16,9 mmol) de HMPA seguido de 7 ml (113 mmol) de Ime , dejando la reacción 30 minutos a temperatura ambiente.

Se vertió sobre agua y se extrajo con eter. Los extractos etéreos se lavaron con disoluciones de HCl 5%, NaHCO_3 10% y NaCl saturado. Tras secar, filtrar y concentrar se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía de columna con hexano- AcOEt 8:2 para dar 1,71 (75%) de un sólido blanco correspondiente al 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 51'. Datos con OH libre 51: P.f. 115-116°C(hexano-eter); $[\alpha]_D^{+27} +73$ (c 0,63; CHCl_3); MS alta resolución: 320,1978(M^+), $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ calculado 320,1987.

D-Hidrogenación. Obtención del 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo 52'.

1,6 gr (3,96 mmol) de la enona 51' disuelta en 50 ml de AcOEt seco fueron hidrogenados a presión atmosférica utilizando 0,65 gr de Pd sobre C al 5% como catalizador. Se controló el tiempo de reacción por el volumen de H_2 consumido y por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del producto de partida (≈ 1 equivalente de H_2). Se filtró para eliminar el catalizador y se concentró a sequedad para dar un semisólido que se purificó por cromatografía de columna

con hexano-AcOEt 8:2 dando 1,51 gr (94%) del 8 α H-14 α -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarpan-18-oato de metilo 52' en forma de sólido blanco. Datos con OH libre 52: P.f. 154-155°C (hexano-AcOEt); $[\alpha]_D^{27}$ -91 (c 0,16;CHCl₃), MS alta resolución: 322,2134 (M⁺), C₁₉H₃₀O₄ calculado 322,2144.

IV-D-3. Introducción de la cadena lateral en C₁₃. Obtención del 4-epi-casamato de metilo 55.

A-Reacción de Peterson. Obtención de los esteres α,β -insaturados 53'.

A 17,8 ml (14,3 mmol) de una disolución de LDA (0,8M en THF), bajo atmósfera de argon y a -78°C se le inyectó gota a gota 2,56 ml (15,7 mmol) de Me₃SiCH₂CO₂Me, dejándose con agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Se le inyectó 1,45 gr (3,57 mmol) de la cetona metilada 52' disuelta en 18 ml de THF seco, se dejó 2 horas a -78°C; se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se dejó otras 2 horas a dicha temperatura.

Se adicionó 2,8 gr de bisulfato sódico monohidrato dejando con agitación durante 15 minutos; se virió sobre eter y se lavó con disoluciones de HCl 5%, NaHCO₃ 10% y NaCl saturado hasta Ph neutro. Se secó, filtró, y concentró obteniéndose un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2 para dar 1,58 gr (93%) de un semisólido blanco correspondiente a la mezcla de isómeros E y Z de 8 α H-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 53'.

En c.g.l. (OV-1 350/320/350) mostró dos picos mayoritarios en la proporción 8:2.

B-Hidrólisis del tetrahidropiranileter; oxidación con CCP y epimerización. Obtención del E y Z, 7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 y 54.

La mezcla de esteres α,β -insaturados 53' (1,58 gr), se trató con PPTS/EtOH de la forma usual, para liberar los alcoholes correspondientes dando 1,26 gr (98%).

Se trataron a temperatura ambiente los 1,26 gr (3,35 mmol) de la mezcla de alcoholes anterior con 4,0 gr (18,56 mmol) de CCP disueltos en 30 ml de Cl₂CH₂ seco durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de sílica-gel y se concentró dando un semisólido blanco que mostraba dos manchas en cromatografía de capa fina

correspondientes a los isómeros E y Z.

El producto anterior se trató a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon con 28 ml de una disolución de MeONa al 1,5% en MeOH durante 1 hora. Se vertió sobre eter y se lavó sucesivas veces con disolución saturada de NaCl hasta Ph neutro. Se secó, filtró y concentró obteniéndose un residuo sólido que presentaba dos manchas en cromatografía de capa fina.

Se separaron las dos manchas por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2 eluyéndose en primer lugar 0,90 gr (74%) de un sólido blanco correspondiente al E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55. P.f. 127-128°C (hexano-eter); $[\alpha]_D^{27} -118^\circ$ (c 4,5; CHCl₃); MS alta resolución: 376,2239(M⁺), C₂₂H₃₂O₅ calculado 376,2249. En segundo lugar se eluyó 0,19 gr (16%) de un semisólido correspondiente al Z-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 54. $[\alpha]_D^{27} -74^\circ$ (c 1,9; CHCl₃), MS alta resolución: 376,2239(M⁺), C₂₂H₃₂O₅ calculado 376,2249.

IV-D-4. Metilación en C₁₄. Obtención del 7 α -hidroxi-14 β -metil-13-oxo-podocarpán-18-oato de metilo 58.

A-Protección del alcohol de C₇ y bloqueo de C₁₂. Obtención del 13-oxo-7 α -tetrahidropirán-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 56'.

De manera análoga al procedimiento descrito en pág.121 se trató 2,3 gr (5,87 mmol) de la hidroxiketona protegida 40' en 23 ml de THF con Ph₃CLi en THF. En este caso la desaparición del color rojo del Ph₃CLi fue muy lenta y se necesitó un largo periodo de tiempo para adicionar todo el Ph₃CLi. Se siguió el mismo procedimiento con adición de 1,66 gr (7,05 mmol) de BrSeph en 3,6 ml de THF y posterior tratamiento con 0,96 ml de piridina, 1,6 ml de H₂O y 1,8 ml de H₂O₂ 30% en 20 ml de Cl₂CH₂.

El aceite resultante se purificó por cromatografía de columna y posteriormente por cromatografía de capa fina preparativa con hexano-AcOEt 8:2, dando 778 mgr(34%) de un sólido blanco correspondiente al 13-oxo-7 α -tetrahidropirán-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 56'. Datos con el OH libre 56: P.f. 167-170°C (hexano-eter); MS alta resolución: 288,1700(M⁺-H₂O), C₁₈H₂₄O₃ calculado 288,1725.

B-Metilación en C₁₄. Obtención del 14 β -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropirán-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 57'.

De manera similar al procedimiento descrito en pág.122 se realizó la reacción con 713 mgr (1,83 mmol) de la enona 56' disuelta en 14,6 ml de THF y con 1 ml (5,5 mmol) de HMPA y 2,3 ml (37 mmol) de IMe.

Se obtuvo tras purificar por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 7:3, 591 mgr (80%) de un sólido blanco correspondiente al 14 β -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-11-en-18-oato de metilo 57'. Datos con OH libre 57': P.f. 187-189°C (hexano-AcOEt); MS alta resolución: 320,1962(M⁺), C₁₉H₂₈O₄ calculado 320,1988.

C-Hidrogenación.Obtención del 14 β -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-18-oato de metilo 58'.

De manera idéntica al procedimiento de pág. 122 se realizó la hidrogenación de la enona 57' 558 mgr (1,38 mmol) en 18 ml de AcOEt seco con 0,3 gr de Pd/C 5%. Tras purificar por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2, se obtuvo 515 mgr (92%) de un sólido blanco correspondiente al 14 β -metil-13-oxo-7 α -tetrahidropiran-2'-iloxi-podocarp-18-oato de metilo 58'. Datos con OH libre 58': P.f.109-110°C(hexano-AcOEt); MS alta resolución: 304,2031(M⁺-H₂O), C₁₉H₂₈O₃ calculado 304,2038.

IV-D-5.Introducción de la cadena lateral en C₁₃.

A-Reacción de Peterson.Obtención de los esteres α,β -insaturados 59'. Hidrólisis de los tetrahidropiranileteres.

Se realizó de manera similar al procedimiento descrito en pág. 123 con 6,9 ml (5,0mmol) de LDA (0,73M en THF), 0,9 ml (5,5 mmol) de Me₃SiCH₂CO₂Me y 510 mgr (1,25 mmol) de la cetona metilada 58'. Finalizado el periodo de reacción se adicionó 0,98 gr de bisulfato sódico monohidrato y se extrajo de manera similar.

La mezcla bruta sin purificar se sometió a un tratamiento con PPTS/EtOH a 55°C para liberar el alcohol y se purificó por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2. Se recogieron las dos bandas superiores 365 mgr (77%) que se utilizaron en la reacción siguiente y otra banda 58 mgr (12%) que correspondió con el producto de partida de la reacción de Peterson desprotegido 58.

B-Oxidación con CCP.Obtención de los esteres α,β -insaturados 54, 55 y 60.

De manera similar al procedimiento de pág. 123 se oxidó los 365 mgr procedentes de la reacción de Peterson e hidrólisis del

tetrahidropiranieter con 1,16 gr de CCP en 9 ml de Cl_2CH_2 seco. Tras filtrar y concentrar se obtuvo un aceite que presentaba dos manchas en cromatografía de capa fina que fueron separadas por cromatografía de columna con hexano-AcOEt 8:2.

En primer lugar se eluyó 230 mgr (63%) de un aceite que correspondía a una mezcla de E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 y de su 14-epímero 60 E-14-epi-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo, en proporciones similares. No se pudieron separar por las técnicas habituales. En segundo lugar se eluyó 25 mgr (7%) de un semisólido correspondiente al Z-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 54.

IV-E-OBTENCION DE LA 4-EPI-CASAMINA

En un matraz conteniendo 2,9 gr de tamiz molecular de 3Å, se introdujo una disolución de 247 mgr (0,66 mmol) del E-7-oxo-cas-13(15)-en-16,18-dioato de metilo 55 en 5,5 ml de benceno seco; se adicionó bajo atmósfera de argón una disolución de N,N-dimetiletóxido sódico (generada por adición de 23 mgr de HNa del 55% (0,53 mmol) a 1,32 ml (13 mmol) de N,N-dimetiletanolamina).

Se dejó con agitación magnética a 3-5°C durante 22 horas. Se vertió sobre acetato de etilo y se lavó tres veces con disolución de K_2CO_3 10%. Se extrajo con disolución de HCl 2M tres veces y se basificaron los extractos ácidos apareciendo un precipitado blanco. Se extrajo la fase acuosa básica con AcOEt y se lavó el extracto orgánico con disolución de NaCl saturada. Tras secar, filtrar y concentrar, se obtuvo un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía de columna sobre sílicagel con AcOEt-MeOH 7:3 obteniéndose 238 mgr (84%) de un aceite que mostraba por RMN la presencia del alcaloide deseado 4-epi-casamato 63 (85-90%) y del isómero con el doble enlace en C_{12} - C_{13} (10-15%).

De la fase orgánica inicial, se recuperó un 10% de producto de partida.

El alcaloide se obtuvo puro por cristalización a través del clorhidrato. P.f. clorhidrato 200-204°C con descomposición. MS alta resolución (clorhidrato): 433,2833(M^+ -HCl), $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}$ calculado 433,2828.

BIBLIOGRAFIA

VII-BIBLIOGRAFIA

- (1) R.B. MORIN; "Alkaloids", 10, 287 (1968).
- (2) F. SANDBERG; Journal of Ethnopharmacology, 2, 105 (1980).
- (3) A. CRONLUND y F. SANDBERG; Acta Pharm.Suec., 13, 35 (1976).
- (4) E.L. Mc.CAWLEY; "Alkaloids", 5, 101 (1955).
- (5) J.W. LODER y R.H. NEARN; Aust.J.Chem., 28, 651 (1975).
- (6) M.J. FALKINER y col.; Aust.J.Chem., 28, 645 (1975).
- (7) G. DALMA; Helv.Chim.Acta; 22, 1497 (1939).
- (8) F. FALTIS y L. HOLRINGER; Ber., 72, 1443 (1939).
- (9) L. RUZICKA y G. DALMA; Helv.Chim.Acta, 22, 1516 (1939).
- (10) L. RUZICKA y col.; Helv.Chim.Acta, 24/E, 179 (1941).
- (11) L.G. HUMBER y W.I. TAYLOR; J.Chem.Soc., 1044 (1955).
- (12) B.G. ENGEL; Helv.Chim.Acta, 42, 131 (1959).
- (13) R.B. TURNER y col.; Tetrahedron Letters, 7 (1959).
- (14) R.B. TURNER y col; J.Am.Chem.Soc., 83, 1766 (1966).
- (15) R.P. LINSTED y col.; J.Am.Chem.Soc., 64, 1985 (1942).
- (16) H. HAUTH y col., Helv.Chim.Acta, 48, 1087 (1965).
- (17) R.L. CLARKE y col., J.Am.Chem.Soc., 88, 5865 (1966).
- (18) D.W. MATHIESON y col., Experientia, 16, 404 (1960).
- (19) V.P. ARYA y B.G. ENGEL; Helv.Chim.Acta, 44, 1650 (1961).
- (20) K. MORI y M. MATSUI; Tetrahedron, 22, 2883 (1966).
- (21) O. LINDWALL y col.; Tetrahedron Letters., 4203 (1965).
- (22) R.K. CLARKE y col., J.Med.Chem., 10, 528 (1967).
- (23) H. HAUTH y D. STAUFFACHER; Fr. 1.475.540
- (24) A. CRONLUND; Acta.Pharm.Suec., 13, 27 (1976).
- (25) R.L. CLARK y col.; J.Med.Chem., 10, 582 (1967).
- (26) A. CRONLUND; Acta Pharm.Suec., 13, 175 (1976).
- (27) A. CRONLUND y F. SANDBERG; Acta Pharm.Suec., 13, 35 (1976).
- (28) R.L. CLARKE y col., J.Med.Chem., 10, 593 (1967).

- (29) R.L. CLARKE y S.J. DAUM; J.Med.Chem., 11, 1069 (1968).
- (30) R.L. CLARKE y S.J. DAUM; J.Med.Chem., 13, 320 (1970).
- (31) S.J. DAUM y col., J. Org.Chem., 32, 1427 (1967).
- (32) G. TRAVERSO y col.; Farmaco Ed.Sci., 21, 728 (1966).
- (33) A. BOTHNER-BY y col.; Gazz.Chim.Ital., 46, 1186 (1966).
- (34) A. TATICCHI y col.; Tetrahedron, 25, 5341 (1969).
- (35) F. FRINGUELLI y col.; Tetrahedron, 25, 4249 (1969).
- (36) K. MORI y M. MATSUI; Tetrahedron, 22, 879 (1966).
- (37) H. HAUTH y D. STAUFFACHER; Helv.Chem.Acta, 54, 1278 (1971).
- (38) H. HAUTH y D. STAUFFACHER; Helv.Chem.Acta, 55, 1532 (1972).
- (39) P.E. SHAW y col., U.S. 3.830.843
- (40) H. TAGUCHI y col., Bull.Chem.Soc. of Japan, 47, 2510 (1974).
- (41) H. ERDTMAN y L. MALMBORG; Acta Chem.Scand., 24, 2252 (1970).
- (42) Y. OHTSUKA y col.; Chem.Pharm.Bull., 20, 2740 (1972).
- (43) A. TAHARA y col.; Japan. Kokai 74.108.063
- (44) R.C. CAMBIE y R.A. FRANICH; Aust.J.Chem., 24, 117 (1971).
- (45) R.C. CAMBIE y R.A. FRANICH; J.Chem.Soc., D, 845 (1970).
- (46) A. TAHARA y col.; Chem.Pharm.Bull., 23, 3189 (1975).
- (47) A.W. BURGSTAHLER y L.R. WORDEN; J.Am.Chem.Soc., 86, 96 (1964).
- (48) DEFAYE y GENEVIEVE; Publ.Sci.Tech.Min.Air, Notes Tech., 165 (1969).
- (49) B.A. ARBUZOV y A.G. KHISMATULLINA; Izvest.Akad.Nauk. SSSR, Otdel.Khim.Nauk, 1280 (1961).
- (50) Y.A. SILKO y col.; Izd.Sib.Otd.Akad.Nauk. SSSR, Ser.Khim.Nauk, 124 (1983).
- (51) H. OKAWARA y col.; Tetrahedron Letters, 1087 (1982).
- (52) J. ESCUDERO y col., 39, 3167 (1983).
- (53) P. LEVY; Ber., 64, 2441 (1931).
- (54) Sir J. SIMONSEN; "The Terpenes", Cambridge University Press, Vol.III, 384 (1951).
- (55) N.J. HALBROOK y R.V. LAWRENCE; J.Org.Chem., 31, 4246 (1966).

- (56) J.E. SHAW y D.C. KINERTH; J.Org.Chem., 39, 1968 (1974).
- (57) T. GIBSON y W.F. ERMAN; J.Org.Chem., 31, 3028 (1966).
- (58) C.D. HURD y G.L. OLIVER; J.Am.Chem.Soc., 81, 2795 (1959).
- (59) A.P. KRAPCHO y col.; J.Org.Chem., 42, 3749 (1977).
- (60) G.A. TOLSTIKOV y col.; Tr.Inst.Khim.Nauk, Akad.Nauk Kaz. SSSR, 19, 72 (1967). C.A. 68, 78446y (1968).
- (61) M.I. GORYAEV y col.; Sin Prod.Kanifoli Skipidara, 233 (1970). C.A. 76, 153963k (1972).
- (62) R.F. STOCKEL; J.Org.Chem., 28, 506 (1963).
- (63) M. SHARMA; Tetrahedron Letters, 23, 1, (1960).
- (64) E. WENKERT y col., Can.J.Chem., 41, 1924 (1963).
- (65) J.C. SIRCAR y G.S. FISHER; J.Org.Chem., 35, 3090 (1970).
- (66) R. EKMAN y R. SJOHOLM; Acta Chem.Scand., Ser. B, 33, 76 (1979).
- (67) J.W.A. FINDLAY y A.B. TURNER; J.Chem.Soc., C, 547 (1971).
- (68) D. WALKER y J.D. HIEBERT; Chem.Rev., 67, 153 (1967).
- (69) E.A. BRANDE y col.; J.Chem.Soc., 3123 (1960).
- (70) R.P. LINSTEAD y col.; Chem.Ind., 1174 (1954).
- (71) D. WALKER y T.D. WAUGH; J.Org.Chem., 30, 3240 (1965).
- (72) G. DU PONT y col.; Bull.Soc.Chim.Fran., 708 (1955).
- (73) D.K. BANERJEE y col.; Indian J.Chem., 409 (1968).
- (74) T.A. SPENCER y col.; J.Am.Chem.Soc., 93, 4856 (1971).
- (75) J.A. BARLTROP y A.C. DAY; Tetrahedron, 22, 3181 (1966).
- (76) A.J. BIRCH; J.Chem.Soc., 809 (1945).
- (77) A.J. BIRCH y col.; J.Chem.Soc., 2531 (1949).
- (78) A.J. BIRCH, J.Proc.R.Soc. N.S.W., 33, 245 (1950).
- (79) A.J. BIRCH y G.S.R. SUBBA RAO; Aust.J.Chem., 22, 2037 (1969).
- (80) L.H. ZALKOW y col.; Tetrahedron Letters, 16, 1965 (1968).
- (81) G. OHLOFF y col.; Helv.Chim.Acta, 63, 1932 (1980).
- (82) A.W. BURGSTHALER y col.; J.Org.Chem., 34, 1550 (1969).
- (83) R.H.B. GALT y A.K. SAKSENA; J.Chem.Soc., C, 1033 (1969).

- (84) S.W. PELLETIER y col.; J.Org.Chem., 35, 3535 (1970).
- (85) W. HERZ y V. BABURAO; J.Org.Chem., 36, 3271 (1971).
- (86) D.D.K. MAUH y col.; Tetrahedron, 31, 1897 (1975).
- (87) D.K.M. DUC y col.; J.Chem.Soc., Chem.Comm., 281 (1975).
- (88) R.C. CAMBIE y col.; Aust.J.Chem., 24, 2365 (1971).
- (89) E. WENKERT y col.; Can.J.Chem., 44, 2575 (1966).
- (90) P.K. GRANT y R. HODGES; Tetrahedron, 8, 261 (1960).
- (91) J.A. BARLTROP y col.; J.Chem.Soc., 2534 (1962).
- (92) T. MATSUMOTO y S. USUI; Bull.Chem.Soc.of Japan, 52, 212 (1979).
- (93) A. TAHARA y col.; Tetrahedron Letters, 1701 (1973).
- (94) T. MATSUMOTO y col.; Bull.Chem.Soc. of Japan, 50, 266(1977).
- (95) H. AKITA; Japan. Kokai 78.34.764
- (96) T. MORITA y col.; Synthesis, 82 (1981).
- (97) G.A. OLAH y col.; J.Org.Chem., 44, 1247 (1979).
- (98) K. HIDEO; C.A. 60, 12061h (1964).
- (99) Y. FUJIMOTO y T. TATSUNO; Tetrahedron Letters, 37, 3325 (1976).
- (100) R.H. BURNELL y M. RINGUET; Can.J.Chem., 56, 517 (1978).
- (101) F. FRINGUELLI y col.; Gazz.Chim.Ital., 99, 411 (1969).
- (102) J.M. DENIS y J.M. CONIA; Tetrahedron Letters, 4593 (1972).
- (103) J.M. CONIA y C. GIRARD; Tetrahedron Letters, 2767 (1973).
- (104) C. GIRARD y J.M. CONIA; Tetrahedron Letters, 3327 (1974).
- (105) J.M. DENIS y col.; Synthesis, 549 (1972).
- (106) G.M. RUBOTTOM y M.I. LOPEZ; J.Org.Chem., 38, 2097 (1973).
- (107) R.D. CLARK y C.H. HEATHCOCK; J.Org.Chem., 38, 3658 (1973).
- (108) R. LE GOALLER y J.L. PIERRE; Bull.Soc.Chim.France, 1531 (1973).
- (109) H.O. HOUSE y col.; J.Org.Chem., 34, 2324 (1969).
- (110) R.D. CLARK y C.H. HEATHCOCK; J.Org.Chem., 41, 1396 (1976).
- (111) R.D. MILLER y D.R. MCKEAN; Synthesis, 730 (1979).
- (112) CH. MEYSTRE y K. MIESCHER; Helv.Chim.Acta., 32, 1758 (1949).

- (113) P.M. WEGE y col.; J.Org.Chem., 41, 3144 (1976).
- (114) L.F. FIESER y col.; J.Am.Chem.Soc., 75, 116 (1953).
- (115) D.N. KIRK y J.M. WILES; J.Chem.Soc., D, 1015 (1970).
- (116) S.N. SURYAWANSHI y P.L. FUCHS; Tetrahedron Letters., 22, 4201 (1981).
- (117) D. CAINE y H. DEUTSCH; J.Am.Chem.Soc., 100, 8030 (1978).
- (118) K. MORI y col.; Tetrahedron, 32, 1497 (1976).
- (119) T.J. COUSINEAU y col.; III, Syn.Comm., 9, 157 (1979).
- (120) R.E. IRELAND y col.; J.Org.Chem., 42, 1267 (1977).
- (121) J.P. DUSZA y col.; J.Org.Chem., 27, 4046 (1962).
- (122) J.N. GARDNER y col.; J.Org.Chem., 33, 3695 (1968).
- (123) A.W. BURGSTHALER y Z.J. BITHOS, Org.Syn., 42, 62 (1962).
- (124) J.H. STOKER, J.Org.Chem., 27, 2288 (1962).
- (125) G.E. HAM y W.P. COKER, J.Org.Chem., 29, 194 (1964).
- (126) I.A. KAYE y R.S. MATTHEWS; J.Org.Chem., 28, 325 (1963).
- (127) T. TOKOROYAMA y col.; Tetrahedron, 38, 2559 (1982).
- (128) H. YOSHIOKA y col.; J.Org.Chem., 35, 2888 (1970).
- (129) R. BAKER y col.; J.Chem.Soc., C, 1605 (1969).
- (130) E.J. COREY y S. TERASHIMA; Tetrahedron Letters, 2, 111 (1972).
- (131) L. Velluz y col.; Ann. 669, 1959 (1963).
- (132) J.J. BROWN y col.; J.Am.Chem.Soc., 86, 2183 (1964).
- (133) G.I. POOS y col.; J.Am.Chem.Soc., 75, 422 (1953).
- (134) P.M. POJER y S.J. ANGYAL; Tetrahedron Letters, 3067 (1976).
- (135) E. VEDEJS y col.; J.Org.Chem., 43, 188 (1978).
- (136) R.O. CLINTON y col.; J.Org.Chem., 27, 2800 (1962).
- (137) H.J. REICH y col.; J.Am.Chem.Soc., 97, 5434 (1975).
- (138) D.J. AGER; Synthesis, 384 (1984).
- (139) A.R. BASSINDALE y col.; Tetrahedron Letters, 25, 2705 (1984).
- (140) K. YAMAMOTO y col.; Tetrahedron Letters., 21, 2861 (1980).
- (141) M. LARCHEVEQUE y A. DEBAL, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 877 (1981).

- (142) M. VISNICK y col.; *Synthesis*, 284 (1983).
- (143) L. STREKOWSKI y col.; *Tetrahedron Letters.*, 25, 5603 (1984).
- (144) M. LARCHEVEQUE y col.; *Tetrahedron Letters.*, 22, 1595 (1981).
- (145) K. SHIMOJI y col.; *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1620 (1974).
- (146) H. TAGUCHI y col.; *Bull. Chem. Soc. of Japan*, 47, 2529 (1974).
- (147) H.H. MASSOUDI y col.; *Synthesis*, 1010 (1983).
- (148) A. THORELL y col.; *Acta Chem. Scand.*, 22, 2835 (1968).
- (149) P.A. GRIECO y col.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 537 (1975).
- (150) H. HAUTH y col.; *Helv. Chem. Acta.*, 54, 1289 (1971).
- (151) D.P. ROELOFSEN y col.; *Chemistry and Industry*, 1622 (1966).
- (152) P.F. RITCHIE y col.; *J. Chem. Am. Soc.*, 76, 723 (1954).

Reunido el Tribunal que suscribe, en el día de la fecha,
acordó otorgar, por unanimidad, a esta Tesis doctoral de

D. Ramón José Zaragozá Cardelló

la calificación de Apto cum laude

Valencia, a 15 de Octubre de 1986

El Secretario,

B. Abreu

El Presidente

R. Noshes

